胚培養のタイムラプス画像および使用済み胚培養液の NGS 解析による廃棄胚を用いた非侵襲的着床前胚染色体異数性検査法(niPGT-A)の確立に向けた研究についてご協力のお願い

私たちは高度生殖補助医療の治療成績改善に向けて、非侵襲的着床前胚染色体異数性検査法(niPGT-A)を確立するための研究を実施しています。これは胚移植を繰り返しても妊娠、生児獲得に至らない場合に行われている胚の染色体異数性検査(PGT-A)をより安全で侵襲のない方法にするためのものです。従来の PGT-A 検査では移植する胚の一部を生検し、次世代シークエンサー(NGS)という装置で染色体異数性の有無を検査します。胚培養時に自動的に撮影している胚培養タイムラプス画像の機械学習解析と本来廃棄する使用済み胚培養液を NGS で検査する方法を組み合わせることで、胚への侵襲がない検査法の確立を目指します。

2018 年 4 月 1 日から 2028 年 2 月 29 日に当院および試料・情報の提供機関で体外受精、顕微受精の治療を行われた方に研究へのご協力をお願いいたします。

当院では採卵、受精で得られた胚を培養する際に、胚への負担が少ないタイムラプスインキュベータを使用しています。培養中の胚をモニタリングした胚培養画像(タイムラプス画像)を記録しており、この度、この保存しているタイムラプス画像の研究目的の利用のご協力をお願いいたします。この文書をお読みいただき、この研究への参加を希望されない場合は相談窓口までご連絡ください。

また使用済み胚培養液や廃棄胚を用いた染色体異数性解析研究につきましては別途文書にて説明させていただきます。

この研究は京都大学大学院医学研究科・医学部及び医学部附属病院 医の倫理委員会の審査を受け、研究機関の長の許可を受けて実施しています。研究へのご協力をお願いいたします。

1. 研究科題名

タイムラプス画像の機械学習解析と使用済み培養液の NGS 解析による非侵襲的着床前胚染色体異数性検査法(niPGT-A)の確立

2. 研究機関

この研究は下の試料・情報の提供機関に協力いただき、当院で実施いたします。

名称:京都大学大学院医学研究科器官外科学　婦人科学産科学教室
研究責任者:奥宮　明日香

試料・情報の収集・提供を行う機関(施設名順)
桂川レディースクリニック　施設責任者:桂川　浩
英ウィメンズクリニック　施設責任者:塩谷　雅英

3. 研究の目的および意義

不妊治療における高度生殖補助医療(体外受精や顕微受精)は広く普及しており、本邦でも年間 5-6 万人が高度生殖補助医療により出生しています。高度生殖補助医療では卵胞を発育させ、採卵し、受精ののち体外で受精卵(胚)を培養します。胚培養の経過が良好であれば、培養 5-6 日目に胚盤胞の状態となります。培養により育った胚を子宮内に移植することで着床、妊娠、出産を目指します。すぐに使用しない胚は凍結して保管します。

高度生殖補助医療は年々進歩していいますが、妊娠率や生児獲得率はほぼ横ばいとなっています。この要因の一つとして、治療開始年齢の高年化による胚の染色体異常率の上昇があります。着床前の検査により染色体異常がない胚(正数性胚)を選択し、移植できれば移植 1 回あたりの着床率が増え、流産が減少することが報告されています。また移植成功率が増えることで、妊娠、生児獲得までの期間が短縮すると報告されています。この検査を着床前胚異数性検査(PGT-A)と言います。しかし、現状の PGT-A では胚盤胞のうち、将来胎盤をつくることになる栄養外胚葉の一部の細胞を採取し、その DNA を次世代シークエンサー(NGS)で解析しているため、胚への侵襲があります。

侵襲のないnon-invasive PGT-A(niPGT-A)が望まれるため、いくつかの方法が考案されています。胚を培養した際の使用済み培養液中の微量の DNA を解析する手法や胚培養のタイムラプス画像を機械学習・AI 解析する手法が報告されていますが、胚の細胞を直接調べる PGT-A に比べ精度が低いのが現状です。この研究では胚培養のタイムラプス画像の機械学習解析と、使用済み胚培養液中に含まれる微量 DNA の検査を併用することで胚への侵襲がなく、精度の良い niPGT-A 手法を開発することを目標としています。これにより高度生殖補助医療の成績を向上させることが期待され、臨床的意義の高いものと考えています。

4. 研究方法と期間

侵襲のない niPGT-A 法の確立に向け、胚培養のタイムラプス画像と使用済み培養液解析の 2 つの手法を構築し、組み合わせることを考えています。

当院および試料・情報の提供機関では高度生殖補助医療を受けられた方の胚培養画像(タイムラプス画像)が保存されています。胚培養タイムラプス画像とは専用の胚培養器のなかで培養中の胚の状態を自動的に 5～15 分おきに撮影した画像のことで、従来は 1 日に 1 回程度培養器から胚を取り出し、顕微鏡で胚を観察し、適宜写真を記録していたものを、外気に晒す機会を減らし、連続的に観察できるようにしたものです。この胚培養画像を機械学習(AI)で解析し、胚異数性の有無を予測できるようにします。採卵年齢や胚の形態評価、合併症、治療経過、染色体異数性の有無などの臨床情報をカルテから収集させていただきますが、情報は仮名化して保管します。

これ以降の研究は文書での説明をさせていただき、同意をいただいた方にご協力をいただきます。本来廃棄される使用済み胚培養液を収集、保管させていただきます。胚生検による PGT-A などにより胚の染色体異数性の有無が判明した場合に、培養液に含まれる微量の DNA を次世代シークエンサー(NGS)という装置で解析し、検査手法を確立します。また、臨床上の理由により廃棄される受精胚を用いて、胚全体の染色体異数性検査を行い、標準的検査である PGT-A、今回開発する培養液の解析による非侵襲検査の正確性について検証を行います。最終的にはタイムラプス画像解析と使用済み胚培養液解析の結果を統合し、機械学習解析で染色体異数性を判定する手法を確立します。

使用済み胚培養液と廃棄胚の遺伝子解析では染色体異数性の有無を解析します。

研究期間:研究機関の長の許可日から 5 年間

5. 対象となる試料・情報の取得期間

2018 年 4 月 1 日から 2028 年 2 月 29 日の期間に当院および試料・情報の提供機関で高度生殖補助医療を受け、胚培養を行った方を対象とさせていただきます。

6. 利用または提供する試料・情報の項目

胚培養画像(タイムラプス画像)およびカルテ情報(採卵年齢、胚の形態評価、不妊治療の経過)を利用させていただきます。廃棄胚を用いた研究に同意いただいた場合には加えて、廃棄胚の染色体異数性検査、遺伝子発現解析、免疫組織学的評価をおこないます。こちらは直接「説明文書・同意書」を用いて説明をさせていただきます。

当院から他の研究機関へ試料の提供は行いません。

7. 研究に同意しない、または同意撤回において不利益はありません

研究へ参加するかどうか、もしくは継続するかどうかはよくお考えのうえ、自由に決めてください。同意しない、もしくは同意を撤回された場合も、不利益な扱いを受けることは一切なく、そのときの最善の治療を行います。

8. 研究に関する情報公開について

この研究の成果は、学術雑誌への投稿および学会での発表などの形で公表します。この研究の解析の結果はあくまでも研究として行います。臨床的な意義は保障されておらず、あなたに個別の検査や解析の結果は通知しません。

9. 個人情報の取扱いについて

この研究で用いられる情報(採卵年齢・胚の形態評価・不妊治療の経過)は、あなたを特定できる情報(氏名、患者番号等)を記載せず研究用 ID で管理し、取りまとめられます。このように、あなたのデータからお名前や住所などの情報を削除し、個人を特定できないようにすることを仮名化といい、この研究では情報を仮名化して管理します。この研究の成績をまとめて学会発表や学術論文として公表されることもありますが、いずれの場合もあなたの名前等の個人的な情報は一切公表されません。

この研究ではあなたのデータを京都大学から他の施設に提供することはありません。これらの情報管理に関しては、以下のように管理する場所・責任者を設けます。研究用 ID と患者番号、提供施設の対応表は京都大学医学部附属病院の電子カルテネットワーク内にパスワードをかけて保存します。個人情報の取扱いについては組織的安全管理措置、人的安全管理措置、物理的安全管理措置、技術的安全管理措置を講じ、情報管理の責任者が責任をもって管理します。

情報を管理する場所:京都大学産科婦人科生殖医学研究室
提供された個人情報等の管理の責任を有する者の氏名:
京都大学大学院医学研究科器官外科学　婦人科学産科学　助教　奥宮　明日香

10. 試料・情報の保管および廃棄の方法

①情報等の保存について

研究によりカルテ等から得られた診療情報は、研究用のパソコンに保存し、利用します。研究に関するデータ等は、研究発表後少なくとも10年間は保存します。破棄

に際して、電子記録の本研究に関する個人情報および個人データはファイルを削除します。

新たな研究でデータを使用する必要が生じた場合は、「 13. 試料・情報の将来の研究における使用および他機関への提供」のとおり、再度説明をします。

11. 研究資金および利益相反について

臨床研究における、利益相反（COI：Conflict of Interest）とは「主に利害関係によって公正かつ適正な判断が歪められてしまうこと、または歪められているのではないかと疑われかねない事態」のことを指します。具体的には、製薬企業や医療機器メーカーから研究者へ提供される謝金や研究費、株式、サービス、知的所有権等がこれに当たります。このような経済的活動が、臨床研究の結果を特定の企業や個人にとって有利な方向に歪曲させる可能性を判断する必要があり、そのために利害関係を管理することがさだめられています。

なお、この研究は運営費交付金により実施します。また、この研究は、特定の企業からの資金提供を受けておりません。利益相反については、「京都大学利益相反ポリシー」「京都大学利益相反マネジメント規程」に従い、「京都大学臨床研究利益相反審査委員会」において適切に審査を受けています。

12. 研究より得られた結果の取り扱い

この調査研究で、特許権などの知的財産権が発生した場合の権利はあなたではなく、京都大学（京都大学が放棄した場合は研究者）に帰属することになりますことをご了承ください。

13. 試料・情報の二次利用および他研究機関への提供の可能性

この研究で収集した情報は大変貴重なものです。同意を受ける時点では特定されない将来の研究のために用いる可能性があります。他の研究への二次利用をする際は、新たな研究計画について倫理審査委員会で承認された後に行います。他の研究機関への提供は行いません。また、ホームページ上で、研究の目的を含む研究実施の情報を公開し、研究対象者が拒否できる機会を保障します。研究内容によっては再度、説明させていただいた上で参加いただく場合に同意書の記載をお願いすることがあります。

14. 相談の窓口

この研究について知りたいことやご心配なこと、相談したいことがありましたら、遠慮なく以下までご連絡下さい。

①京都大学医学研究科婦人科学産科学講座
研究責任者:奥宮　明日香
(Tel)　075-751-3269　(E-mail) okunoask@kuhp.kyoto-u.ac.jp

②京都大学医学部附属病院　臨床研究相談窓口
(Tel) 075-751-4748　(E-mail) ctsodan@kuhp.kyoto-u.ac.jp