

(12) 特許協力条約に基づいて公開された国際出願

(19) 世界知的所有権機関
国際事務局

(43) 国際公開日
2012 年 5 月 31 日(31.05.2012)



(10) 国際公開番号

WO 2012/070569 A1

- (51) 国際特許分類:
A61B 5/05 (2006.01) A61B 10/00 (2006.01)
- (21) 国際出願番号: PCT/JP2011/076900
- (22) 国際出願日: 2011 年 11 月 22 日(22.11.2011)
- (25) 国際出願の言語: 日本語
- (26) 国際公開の言語: 日本語
- (30) 優先権データ:
特願 2010-260006 2010 年 11 月 22 日(22.11.2010) JP
- (71) 出願人 (米国を除く全ての指定国について): 国立
大学法人大阪大学 (OSAKA UNIVERSITY) [JP/JP];
〒5650871 大阪府吹田市山田丘 1 番 1 号 Osaka
(JP).
- (72) 発明者; および
- (75) 発明者/出願人 (米国についてのみ): 中村 仁美
(NAKAMURA, Hitomi) [JP/JP]; 〒5650871 大阪府吹
田市山田丘 1 番 1 号 国立大学法人大阪大学内
Osaka (JP). 木村 正 (KIMURA, Tadashi) [JP/JP]; 〒
5650871 大阪府吹田市山田丘 1 番 1 号 国立大
学法人大阪大学内 Osaka (JP). 細野 剛良 (HO-

SONO, Takayoshi) [JP/JP]; 〒5728530 大阪府寝屋川
市初町 1 8 番 8 号 学校法人大阪電気通信大学
内 Osaka (JP).

(74) 代理人: 特許業務法人三枝国際特許事務所 (Sae-
gusa & Partners); 〒5410045 大阪府大阪市中央区
道修町 1-7-1 北浜 T N K ビル Osaka (JP).

(81) 指定国 (表示のない限り、全ての種類の国内保
護が可能): AE, AG, AL, AM, AO, AT, AU, AZ, BA,
BB, BG, BH, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CL, CN, CO,
CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DO, DZ, EC, EE, EG, ES, FI,
GB, GD, GE, GH, GM, GT, HN, HR, HU, ID, IL, IN, IS,
JP, KE, KG, KM, KN, KP, KR, KZ, LA, LC, LK, LR, LS,
LT, LU, LY, MA, MD, ME, MG, MK, MN, MW, MX,
MY, MZ, NA, NG, NI, NO, NZ, OM, PE, PG, PH, PL, PT,
QA, RO, RS, RU, RW, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SM, ST,
SV, SY, TH, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ,
VC, VN, ZA, ZM, ZW.

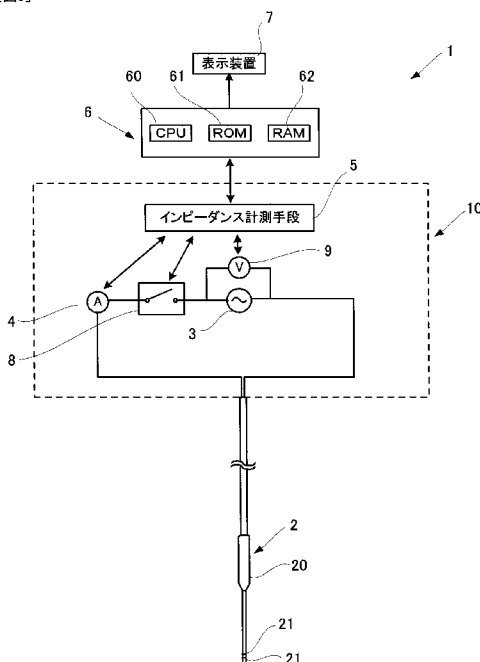
(84) 指定国 (表示のない限り、全ての種類の広域保
護が可能): ARIPO (BW, GH, GM, KE, LR, LS, MW,
MZ, NA, RW, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), ユーラシ
ア (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), ヨー

[続葉有]

(54) Title: ENDOMETRIAL RECEPTIVITY MEASUREMENT METHOD AND MEASUREMENT DEVICE, AND METHOD FOR OPERATION OF THE MEASUREMENT DEVICE

(54) 発明の名称: 子宮着床能の測定方法、測定装置及び測定装置の作動方法

[図5]



7 DISPLAY DEVICE
5 IMPEDANCE MEASUREMENT MEANS

(57) Abstract: Provided are: a method for measuring the mother body's receptivity of implanting an embryo in the uterus (i.e., endometrial receptivity); and a measurement device for use in the method (i.e., an endometrial receptivity measurement device). This method is characterized by employing at least one item selected from the group consisting of an endometrial potential difference, an endometrial impedance and a vaginal mucosal impedance in a living body, which are obtained in a subject, as a measure.

(57) 要約: 胚が子宮に着床する母体の受容能力 (子宮内膜の着床能) を測定する方法、及び当該方法に使用する測定装置 (子宮着床能測定装置) を提供する。本発明の方法は、被験者から得られる生体内子宮内膜の電位差、子宮内膜インピーダンス、及び膣粘膜インピーダンスからなる群から選択される少なくとも一つを指標とすることを特徴とする。

WO 2012/070569 A1



ロツパ (AL, AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE,
ES, FI, FR, GB, GR, HR, HU, IE, IS, IT, LT, LU, LV,
MC, MK, MT, NL, NO, PL, PT, RO, RS, SE, SI, SK,
SM, TR), OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ,
GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

添付公開書類:

— 国際調査報告 (条約第 21 条(3))

明 細 書

発明の名称：

子宮着床能の測定方法、測定装置及び測定装置の作動方法

技術分野

[0001] 本発明は、受精卵が子宮に着床する母体の受容能力（子宮着床能）を測定する方法（本発明ではこれを「子宮着床能測定方法」ともいう。）、当該方法に使用する測定装置（本発明ではこれを「子宮着床能測定装置」ともいう。）、及び当該測定装置の作動方法に関する。本発明の測定方法、測定装置及び測定装置の作動方法によれば、母体の子宮が受精卵の着床に適した状態にあるか否かを測定することができるため、その月経周期ごとの前方視的な子宮の着床能の診断およびそれに起因した治療を提供する事が可能となり、結果として、治療周期あたりの妊娠成立の確率を高めることができる。

背景技術

[0002] 人の場合、不妊症とは１年間避妊せずに性交をして受胎しないこととして定義される。現在、生殖年齢のカップル全体の１０～１５％が不妊症に悩んでいると言われている。近年、女性の社会進出にともない、晩婚化、晩産化や性感染症の蔓延などにより今後増加傾向にあると考えられている。

[0003] 女性側の不妊症の原因として、卵巣（排卵）に原因があるもの、卵管（卵子の輸送）に問題があるもの、原因不明のものがある。このうち原因不明の不妊症の多くが着床不全によるものと考えられている。「着床」とは、受精卵（胚）が子宮内膜に接着、浸潤していく過程の事をいい、医学的にはこの時点で妊娠が成立したと定義される。この着床の過程において受け入れ側の子宮内膜に何らかの問題があり、結果的に着床しない事を「着床不全」という。つまり、「着床不全」とは、受精が成立して正常に発育した胚が子宮内腔まで移動するものの、正常に着床が起こらない状態をいう。

[0004] ヒトの着床現象はホルモン環境と子宮内膜の機能および形態の３つの因子により制御されているという概念のもとに、（１）血中プロゲステロンレベル

の検索、(2)超音波診断装置を用いた子宮内膜の厚さの測定、(3)子宮内膜の組織を採取して組織学的検討を行う方法がされてきた経緯がある。(3)の方法は侵襲性が高く、また、月経周期ごとに子宮内膜の着床能が変化するのにもかかわらず前方視的な検索ではないことから、現在臨床において日常的には行われていない。一方、(1)及び(2)は、現在でも臨床の場において日常的に行われている。しかし、(1)および(2)の方法において、前方視的に子宮の着床能を評価するのに不十分であるという報告があり、また日常的にこれらパラメーターにおいて問題がないにも拘らず妊娠に至らない症例があまりに多い。

[0005] 体外受精（体外授精胚移植術）は、現在の不妊治療において一般的な選択肢の一つになって久しいが、未だ妊娠率は世界的にも30%に満たない。妊娠までの過程として大まかには(i)排卵、(ii)受精、(iii)着床がある。しかしながら現在の不妊治療において、(i)、(ii)について何かしら問題がある場合、診断方法および治療方法があるものの、(iii)着床に関しては診断方法すらないのが現状である。また体外授精-胚移植術において、83%－89%の胚は体外で発育する事ができるのにもかかわらず、妊娠に至らない。その原因の1/3は胚自身に原因があると考えられているが、残りの2/3は受け入れ側の子宮に問題がある、いわゆる着床不全が原因であると考えられている。このことから、現在の不妊治療において、着床不全の診断および治療をする事が求められている。体外受精の低い成功率は、しばしば不妊症に悩む夫婦に過度の経済的及び精神的・肉体的負担をもたらすことになる。周産期予後まで考慮すると、挙児を希望する夫婦にできるだけ早く妊娠して頂く事が必要であり、そのためにも効率的な不妊治療を提供する必要がある。月経周期ごとに前方視的に子宮の着床能を評価する事ができればその月経周期にあった治療を提供する事ができ、効率的な治療を提供する事ができ、患者の肉体的・身体的および経済的な負担を軽減する事ができる。

[0006] このように、現在の不妊治療において、着床不全の診断及び治療が求められているにもかかわらず、実際には前方視的に子宮の着床能を評価できるよう

な方法がなく、着床不全に対する診断方法がないのが現状である。

- [0007] なお、従来、ラットの膣粘膜インピーダンスが非妊娠時の発情前期に高値を示すことから、当該膣粘膜インピーダンスが繁殖時期を示すパラメーターとして実用化されている（非特許文献1）。またマウス発情期においてこれが高値を示す事も報告されている。しかしながら、このパラメーターを用いて子宮の着床能を評価するような試みはない。

先行技術文献

非特許文献

- [0008] 非特許文献1：Aplin JD et al., Ann N Y Acad Sci. 2008 Apr;1127:116-20.
非特許文献2：FEBS Lett. 2006, Vol.580, pp.2717-2722
非特許文献3：古藤正男ら、「膣インピーダンス法によるF344系ラットの交配適期判定」、実験動物技術、22(2)、82-85、1987

発明の概要

発明が解決しようとする課題

- [0009] 本発明は、母体の子宮着床能を測定する方法を提供することを目的とする。さらに、本発明は、母体の子宮着床能を簡便に測定するために有用な子宮着床能測定装置及び当該測定装置の作動方法を提供することを目的とする。

課題を解決するための手段

- [0010] 本発明者らは、上記課題を解決すべく、本発明者である中村らが作製したヒト着床不全モデルマウスを用いて、子宮着床能の指標となるパラメーターを鋭意検討していたところ、子宮内膜の電位差、子宮内膜インピーダンス及び膣粘膜インピーダンスを用いることで、子宮着床能が良好か否か、言い換えると子宮が着床可能な状態にあるか否かを前方視的に測定することができると見出した。また測定装置として、膣粘膜上皮に接触可能、又は、子宮腔内に挿入できて子宮内膜に接触可能な電極を備え、子宮内膜又は膣粘膜上皮から発せられる電位を計測可能としたものを使用することで、上記電位差及びインピーダンスをリアルタイムに測定することができ、その結果、効

率的な胚移植を施行する事ができると考える。これにより現在の不妊治療の治療効率が著しく向上すると確信した。

[0011] 本発明は、上記の知見に基づいて完成したものであって、下記の態様を含むものである。

[0012] (1) 子宮着床能の測定方法

(1-1) 被験者から得られる子宮内膜の電位差、子宮内膜インピーダンス、及び腔粘膜インピーダンスからなる群から選択される少なくとも一つを指標として、当該被験者の子宮内膜の着床能を測定する方法。

(1-2) 下記工程を有する(1-1)に記載する方法：

(a) 被験者から得られる子宮内膜の電位差、子宮内膜インピーダンス、及び腔粘膜インピーダンスからなる群から選択される少なくとも一つの値（被験値）を、妊孕性のある女性について上記被験値に対応する子宮内膜の電位差、子宮内膜インピーダンス、及び腔粘膜インピーダンスからなる群から選択される少なくとも一つの値（対照値）と対比する工程、及び

(b) 被験値がそれに対応する対照値よりも高い場合にその月経周期における被験者の着床能を不良と決定し、また被験値がそれに対応する対照値と同一又は低い場合にその月経周期における被験者の着床能を良好と決定する工程。

(1-3) 下記工程を有する(1-1)に記載する方法：

(a') 被験者から得られる子宮内膜の電位差、子宮内膜インピーダンス、及び腔粘膜インピーダンスからなる群から選択される少なくとも一つの値（被験値）を、それぞれに対応する閾値と対比する工程、及び

(b') 被験値がそれに対応する閾値よりも高い場合にその月経周期における被験者の着床能を不良と決定し、また被験値が閾値と同一又は低い場合にその月経周期における被験者の着床能を良好と決定する工程。

(1-4) さらに下記の工程を有する(1-2)又は(1-3)に記載する方法：

(c) 着床能が良好と評価された月経周期にある被験者に胚移植を施行すると決定する工程。

[0013] (2) 子宮着床能の測定装置

(2-1) 被験者の子宮内膜の着床能を測定するための装置であって、被験者の子宮内膜又は膣粘膜上皮に接触可能な電極と、前記電極と子宮内膜との境界面に発生する子宮内膜の電位差、もしくは、前記電極と子宮内膜又は膣粘膜上皮との間に発生する子宮内膜インピーダンス又は膣粘膜インピーダンスを計測する計測手段と、被験者から得られる子宮内膜の電位差、子宮内膜インピーダンス、及び膣粘膜インピーダンスからなる群から選択される少なくとも一つを指標として、当該被験者の子宮内膜の着床能を測定する測定手段とを備える装置。

(2-2) 被験者から得られる子宮内膜の電位差、子宮内膜インピーダンス、及び膣粘膜インピーダンスからなる群から選択される少なくとも一つの値（被験値）を、それに対応する所定の閾値、もしくは、予め測定された妊孕性のある女性について上記被験値に対応する子宮内膜の電位差、子宮内膜インピーダンス、及び膣粘膜インピーダンスからなる群から選択される少なくとも一つの値（対照値）と比較する比較手段。

(b) 前記比較手段による比較の結果、被験値がそれに対応する閾値又は対照値よりも高い場合にその月経周期における被験者の着床能を不良と決定し、また被験値がそれに対応する閾値又は対照値と同一又は低い場合にその月経周期における被験者の着床能を良好と決定する判定手段。

(2-3) 下記手段をさらに備える (2-1) 又は (2-2) に記載する装置：

(c) 前記測定手段により得られる被験者の子宮内膜の着床能を出力する出力手段。

[0014] (3) 子宮着床能の測定装置の作動方法

(3-1) 被験者の子宮内膜又は膣粘膜上皮に配置される電極を備えた、被験者の子宮内膜の着床能を測定する装置の作動方法であって、前記電極との接触により計測される被験者の子宮内膜又は膣粘膜上皮に発生する電位に基づき、子宮内膜の電位差、子宮内膜インピーダンス、又は膣粘膜インピーダンスを計測する工程と、計測された被験者の子宮内膜の電位差、子宮内膜インピ

ーダンス、及び腔粘膜インピーダンスからなる群から選択される少なくとも一つを指標として被験者の子宮内膜の着床能を測定する工程とを有する前記装置の作動方法。

(3-2) 下記工程をさらに有する (3-1) に記載する方法：

(a) 計測された被験者の子宮内膜の電位差、子宮内膜インピーダンス、及び腔粘膜インピーダンスからなる群から選択される少なくとも1つの値（被験値）と、それに対応する所定の閾値、もしくは、予め測定された妊孕性のある女性について上記被験値に対応する子宮内膜の電位差、子宮内膜インピーダンス、及び腔粘膜インピーダンスからなる群から選択される少なくとも1つの値（対照値）とを比較する工程、及び、

(b) 前記比較結果により、被験値がそれに対応する閾値又は対照値よりも高い場合にその月経周期における被験者の着床能を不良と決定し、また被験値がそれに対応する閾値又は対照値と同一又は低い場合にその月経周期における被験者の着床能を良好と決定する工程。

(3-3) 下記工程をさらに有する (3-2) に記載する方法：

(c) 測定された被験者の子宮内膜の着床能を出力する工程。

発明の効果

[0015] 生殖年齢のカップル全体の10～15%が不妊症に悩んでいると言われていいる。近年、女性の社会進出にともない、晩婚化、晩産化や性感染症の蔓延などにより今後増加傾向にあると考えられている。日本における体外授精胚移植術を受けた患者の年間総数は増加傾向にあり、2006年には年間患者総数が9万人を超え、社会からこの治療に対する需要は増加している。体外授精胚移植術は、現在の不妊治療において一般的な選択肢の一つになって久しいが、未だ妊娠率は30%にも満たない。子宮の着床能を前方視的に評価することができれば、効率のよい不妊治療を提供する事ができる。その結果、現状に比べて早く挙児を得る事ができると考える。妊娠に要する不妊治療費が低減するため、これまで経済的理由から不妊治療を受けることができなかったカップルが治療を受けることができるようになる。これは結果として

、出生率を向上させることになり、現在少子化問題で揺れる日本の経済・社会基盤を保障することに繋がるものと期待される。

[0016] また高い確率で不妊治療を成功させることができれば、医療費が高く、また母体の負担の大きい卵巣刺激や採卵の回数を減少させることができる。さらに、胚移植あたりの妊娠率が向上すれば、移植胚数を1個に制限し、現在の周産期医療で問題視されている不妊治療由来の医原性多胎妊娠をなくすることができるものと期待される。

図面の簡単な説明

[0017] [図1]ICRマウスを交配した後、雌マウスの子宮内膜のpH変化を経時的に測定した結果を示す（実験例1）。

[図2]ICRマウスを交配した後、雌マウスの子宮内膜の電位差の変化を経時的に測定した結果を示す（実験例2）。

[図3]交配後2.5日目（着床期直前）の、ヒト着床不全モデルマウスの子宮内膜の電位差と、コントロールマウスの子宮内膜の電位差とを対比した結果を示す（実験例3）。

[図4]（A）無処置のICRマウスの初期妊娠において、連日の生体内腔インピーダンスの変化を連日測定した結果を示す。（B）交配後2.5日目（着床期直前）におけるヒト着床不全モデルマウスとコントロールマウスにおける腔インピーダンスを比較検討した結果を示す。

[図5]本発明の一実施形態の子宮着床能測定装置の概略構成を示すブロック図である。

[図6]本発明の他の実施形態の子宮着床能測定装置の概略構成を示すブロック図である。

発明を実施するための形態

[0018] （1）子宮着床能の測定方法

本発明による子宮着床能の測定方法は、被験者から得られる子宮内膜の電位差、又は子宮内膜若しくは腔粘膜のインピーダンスを指標とすることを特徴とする。

[0019] 子宮内膜の電位差は、例えばガラス電極又はガラスコートされたアンチモン電極などからなる電極を子宮内膜に接触させて、電極と子宮内膜との間に発生する接触電位を公知の電位差計により計測することにより計測できる。なお、電極は、子宮腔内に挿入可能なようにプローブ型の電極である。

[0020] 膣及び子宮内膜のインピーダンス（交流電気抵抗値）は、いずれも、白金電極又はタングステン電極などからなる少なくとも2つの電極を、膣粘膜上皮又は子宮内膜に接触させるとともに、各電極間に所定周波数の交流電圧を印加して、交流電流を流す。そして、これによって各電極と膣粘膜上皮又は子宮内膜との間に流れる電流の電流値および膣粘膜上皮又は子宮内膜に発生する電位（各電極間の電位差（電圧値））を計測することにより、電流値および電圧値に基づき膣及び子宮内膜のインピーダンスを検出することができる。これも上記した電位差を測定する場合と同様に、電極は、膣内又は子宮腔内に挿入可能な形状（プローブ型）を有していることが好ましい。このインピーダンスの測定に際しては、膣粘膜上皮又は子宮内膜に、2つの電極を配置する2端子法または4つの電極を配置する4端子法のいずれの方法を用いてもよく、2端子法を用いる場合には、既に、交配適期を判定することを目的とした「膣インピーダンス・チェッカー」（IMPEDANCE CHECKER FOR RATS MK-11）が販売されていることから、これを使用して膣粘膜上皮又は子宮内膜のインピーダンス（交流電気抵抗値）を測定するようにしてもよい。

[0021] 本発明の測定方法は、具体的には、斯くして得られる被験者の子宮内膜の電位差、子宮内膜インピーダンス、又は膣粘膜のインピーダンスの値（これらの値を総称して「被験値」という）を、妊孕性のある女性（以下、「対照者」という）から得られる子宮内膜の電位差、子宮内膜インピーダンス、又は膣粘膜のインピーダンスの値（これらの値を総称して「対照値」という）と対比することによって実施することができる。ここで「妊孕性のある女性」とは、文字通り妊娠する事ができる女性をさす。好ましくは妊娠した実績のある女性をさす。

[0022] 測定は、上記する子宮内膜の電位差、子宮内膜インピーダンス、及び膣粘

膜のインピーダンスの値のうち、いずれか少なくとも1つを選択して行うことができる。特に制限はされないが、2以上を任意に選択して測定することもできる。簡便性からは1つであるが、高い精度を得るためには2以上、好ましくは3つの全てを測定することが好ましい。

[0023] 月経周期のなかで、排卵に合わせて性交が行われたとすると、月経周期あたりの生児獲得率は、約10～25%の間と考えられている。つまり、妊孕性のある女性（妊娠をした実績のある女性）であっても、毎周期妊娠ができるわけではない。着床不全とは、現在の不妊治療において、体外授精胚移植術が一般的な治療方法の一つとなったために、(i) 排卵、(ii) 受精の妊娠、までの過程の問題の有無が明らかにできるようになった状況において、(i)、(ii) において問題がないにもかかわらず結果的に妊娠に至らないという状況をさした、病態の概念でしかない。なぜならば、着床不全の診断方法は現在のところないからである。現在のところ子宮の着床能が正常であると判断できる基準はない。これまでは、(1) 血中プロゲステロンレベル、(2) 超音波下による子宮内膜厚さの測定、(3) 日付内膜診と結果的な妊娠の有無、によって結果論として予測されてきた。不妊治療患者において、不可逆的に着床不全を呈する状況よりも、むしろその周期で状況は変わると考える。つまり多くの着床不全による不妊症と思われる患者は治療が可能である。もしくは着床に適した子宮内膜の状態を呈する事が可能だと考える。なぜならば、治療休止期に自然に妊娠される患者はめずらしくない。そのため月経周期ごとに前方視的に子宮の着床能を評価し、それに合った治療をする事が必要である。

[0024] なお、本発明の測定方法が対象とする被験者は、挙児を希望する女性を対象となる。特に体外授精胚移植術の治療をうける女性を対象者として効果的であると考ええる。

[0025] 上記対比の結果、被験値がそれに対応する対照値よりも高い場合には、その月経周期における被験者の子宮内での着床能は、胚着床に十分ではない、つまり「着床能不良」と判断・決定することができ、一方、被験値がそれに

対応する対照値と同一又は低い場合には、その月経周期における被験者の子宮内での着床能は、胚着床に十分ではある、つまり「着床能良好」と判断・決定することができる。

[0026] 例えば、体外授精胚移植術を受けようとしている女性が前者の判断・決定を受けた場合は、胚移植を中止し、胚を凍結保存し、「着床能良好」となる月経周期になるまで胚移植術を延期することにより、無駄な胚移植を回避することができる。一方、後者の判断・決定を受けた場合は、その月経周期における子宮の着床能が適当であると判断されるため、新鮮胚を用いた胚移植もしくは凍結保存してあった胚を融解し移植術を行う。斯くして、本発明の方法によれば、効率のよい不妊治療を提供する事が可能となり、患者の経済的および心身の負担を軽減することができる。

[0027] また本発明の測定方法は、各被験値（被験者の子宮内膜の電位差、子宮内膜インピーダンス、又は腔粘膜のインピーダンスの値）を、予め設定しておいたそれぞれの閾値と対比することによっても実施することができる。

[0028] 上記対比の結果、被験値がそれに対応する閾値よりも高い場合には、その月経周期における被験者の子宮内での着床能は、胚の着床に十分ではない、つまり「着床能不良」と判断・決定することができ、一方、被験値がそれに対応する閾値と同一又は低い場合には、その月経周期における被験者の子宮内での着床能は、胚着床に十分ではある、つまり「着床能良好」と判断・決定することができる。

[0029] （２）子宮着床能の測定装置及び当該測定装置の作動方法

図５は、本発明の一実施形態に係る測定装置（子宮着床能測定装置）１の構成を示すブロック図である。この子宮着床能測定装置１は、被験者の子宮腔内に挿入される測定用電極２と、インピーダンス測定器１０と、制御装置６と、出力装置７とにより構成されている。

[0030] 測定用電極２は、被験者の子宮腔内に挿入可能なように、全体として針状（プローブ型）に形成されており、本実施形態では、針状（プローブ型）のボディ部２０の先端部に、白金電極又はタングステン電極などからなる電極

21が所定の間隔をあけて2つ配置されている。ボディ部20の先端部は、丸みを帯びるようにR加工されており、被験者の子宮腔内を傷つけることが防止されている。各電極21を子宮内膜に接触させると、各電極21と子宮内膜との間に電流経路が形成される。各電極21間に電圧が印加されると、各電極21と子宮内膜との間に発生するインピーダンス（子宮内膜インピーダンス）に応じた電流が前記電流経路を流れるようになる。

[0031] インピーダンス測定器10は、電源3と、前記電流経路を流れる電流を計測する電流計4と、各電極21間の電位差（電圧値）を計測する電圧計9と、インピーダンス計測手段5とを備えている。電源3、電流計4および電圧計5と測定用電極2の各電極21とはリード線を介して電氣的に接続されている。

[0032] 電源3は、各電極21間に所定周波数の交流電圧を印加するための電源であり、スイッチング素子8により、各電極21に対する電圧印加のON-OFF制御が行われる。なお、スイッチング素子8は、インピーダンス計測手段5によりそのON-OFF動作が制御される。

[0033] インピーダンス計測手段5は、各電極21への通電制御や電流計4及び電圧計9の制御などを行う。インピーダンス計測手段5は、被験者側からの操作信号を受けて、スイッチング素子8をON-OFF制御して各電極21への通電制御を行い、電圧計5により計測された電圧値と電流計4により計測された電流値とから、子宮内膜インピーダンスを求めるものである。なお、上記したインピーダンスの計測方法は、従来からある公知の方法によるものである。また、上記したような2端子法によりインピーダンスの測定を行うインピーダンス測定器10としては、室町機械株式会社製の「腔インピーダンス・チェッカー」（IMPEDANCE CHECKER FOR RATS MK-11）を好適に使用することができる。

[0034] 制御装置6は、インピーダンス測定器10により測定された子宮内膜インピーダンスを用いて、被験者の子宮着床能の測定処理などを行う。制御装置6は、マイクロコンピュータより成り、制御、演算の主体であるCPU6

0の他に、ROM 61やRAM 62の記憶部を含む。ROM 61には、妊孕性のある女性の子宮内膜インピーダンスの測定値（対照値）が格納されている。RAM 62には、インピーダンス測定器10により測定された被験者の子宮内膜インピーダンスが一時的に格納される。

[0035] CPU 60は、RAM 62に格納された被験者の被験値を読み出して、ROM 61内に記憶されている妊孕性のある女性の対照値と比較する。そして被験値がこの対応する対照値よりも高い場合には、その月経周期における被験者の着床能を不良と決定する。一方、被験値が対応する対照値と同一又は低い場合には、その月経周期における被験者の着床能を良好と決定する処理を行う。

[0036] 出力装置7は、例えば液晶ディスプレイ等の表示装置からなり、インピーダンス測定器10により測定された子宮内膜インピーダンスの測定値（被験値）や、制御装置6において求められた被験者の子宮着床能の測定結果等を表示する。なお、出力装置7は、必ずしも表示装置に限られるものではなく、インピーダンス測定器10により測定された子宮内膜インピーダンスの測定値（被験値）や、制御装置6において求められた被験者の子宮着床能の測定結果等を外部に対して出力可能なものであれば、種々の態様のものを利用できる。

[0037] 以上説明した本実施形態に係る子宮着床能測定装置1によれば、電極21を被験者の子宮内膜に接触させることにより、被験者の子宮内膜に発生する電位を検出し、この検出された電位に基づいて、被験者の子宮内膜インピーダンスを測定することで、リアルタイムに子宮の着床能を評価する事ができる。この評価により、その月経周期ごとの前方視的な子宮の着床能の評価とそれに起因した治療が可能となる。

[0038] 以上、本発明の子宮着床能測定装置及び当該測定装置の作動方法の一実施形態について説明したが、本発明の子宮着床能測定装置及び当該測定装置の作動方法はこれに限定されるものではない。例えば、上記実施形態では、被験値（子宮内膜インピーダンスの測定値）を、妊孕性のある女性の子宮内膜

インピーダンスの測定値（対照値）と比較することにより、ある月経周期における被験者の子宮着床能を測定しているが、被験値を予め設定しておいたそれぞれの閾値と比較することによっても実施することができる。また、上記実施形態では、被験値として子宮内膜インピーダンスの測定値を用いているが、測定用電極 2 の各電極 2 1 を被験者の膣粘膜上皮に接触させることで、膣粘膜のインピーダンスの値（膣粘膜のインピーダンス）を測定し、この膣粘膜インピーダンスの測定値を妊孕性のある女性の膣粘膜インピーダンスの測定値（対照値）又は所定の閾値と比較することによっても、ある月経周期における被験者の子宮着床能を測定することが可能である。

[0039] また、上記実施形態では、インピーダンスの測定に際して、測定用電極 2 として電極 2 1 が 2 つ配置されたものを使用した 2 端子法によりインピーダンスを測定しているが、4 端子法によりインピーダンスを測定しても構わない。図 6 は、他の実施形態のインピーダンス測定器 1 0 ' を示している。図 6 に示す測定用電極 2 ' も、図 5 に示す測定用電極 2 と同様に、被験者の子宮腔内に挿入可能なように、全体として針状（プローブ型）に形成されており、針状（プローブ型）のボディ部 2 0 の先端部に、白金電極又はタングステン電極などからなる電極 2 1 A ~ 2 1 D が所定の間隔をあけて 4 つ配置されている。ボディ部 2 0 の先端部は、丸みを帯びるように R 加工されており、被験者の子宮腔内を傷つけることが防止されている。

[0040] 電極 2 1 A ~ 2 1 D は、それぞれリード線によりインピーダンス測定器 1 0 ' に電気接続されている。この実施形態では、電流を流す 2 つの電極と、電圧を測定する 2 つの電極とに分けられており、両端の電極 2 1 A, 2 1 D が電流計 4 に電氣的に接続されているのに対して、残りの電極 2 1 B, 2 1 C が電圧計 9 に電氣的に接続されている。インピーダンス計測手段 5 は、各電極 2 1 A ~ 2 1 D への通電制御や電流計 4 及び電圧計 9 の制御などを行う。インピーダンス計測手段 5 は、被験者側からの操作信号を受けて、スイッチング素子 8 を ON - OFF 制御して各電極 2 1 A, 2 1 D への通電制御を行い、上記実施形態と同様に、各電極 2 1 A, 2 1 D と子宮内膜との間に形成

される電流経路に電流を流す。そして、電流計4により計測された電流値と、電圧計5により計測された電圧値とから、従来からある公知の方法に基づいて、子宮内膜インピーダンスを求めることができる。なお、上記したような4端子法によりインピーダンスの測定を行うインピーダンス測定器10としては、セキスイメディカル電子株式会社製の「身体組成分析装置MLT-50」を好適に使用することができる。

[0041] さらに、被験値として子宮内膜の電位差を用いることによっても、被験者の子宮着床能を測定することができる。この実施形態においては、例えば、電極として、例えばガラス電極又はガラスコートされたアンチモン電極などからなる電極を、被験者の子宮内膜に接触させて、電極と子宮内膜との間に発生する接触電位を公知の電位差計により計測することにより、被験者の子宮内膜の電位差を測定する。そして、この子宮内膜の電位差を、妊孕性のある女性の子宮内膜の電位差の測定値（対照値）又は所定の閾値と比較することにより、ある月経周期における被験者の子宮着床能を測定することが可能となる。

実施例

[0042] 以下、実験例を用いて本発明の構成並びに効果を具体的に説明する。しかし、本発明はかかる実験例に制限されるものではない。なお、以下の実験例において、すべての動物実験は大阪大学大学院医学系研究科の動物実験に関わる倫理委員会の承認のもとに実施した。

[0043] 実験例1 子宮内膜のpHの測定

着床現象の第一段階でおこる受精卵（胚）と子宮内膜の接着には、子宮腔内の様々なムチンや糖鎖の発現がこれを制御していると考えられている（非特許文献1：Aplin JD et al., Ann N Y Acad Sci. 2008 Apr;1127:116-20.）。着床期の子宮内膜では様々な段階のムチンや糖鎖が存在しており、一般的に物質が硫酸化やシアル酸化されることによりpHが変化することが知られている。従って、子宮内膜においてムチンや糖鎖が硫酸化又はシアル酸化されることにより表面電荷が陰性に変化すると考えられる。このことから、

子宮内膜の着床前後の状態を pH の変化として把握できる可能性がある。

[0044] そこで、ICRマウス（日本クレア）を用いて、妊娠初期における生体内子宮内膜の pH を連日測定した。生体内子宮内膜の pH は、マウスを麻酔下で開腹し、膣部より子宮内腔にプローブを挿入し、研究室用精密デジタル pH・mV 計（MODEL:CL-9D01, CHEMICAL INS Co., LTD.）を用いて生体内子宮内膜の pH を測定した。

[0045] 結果を図 1 に示す。図 1 に示すように、交配から着床期（交配後 5 日目）まで子宮内膜の pH は 6.97 と、初期妊娠日齢において測定値に全く変化が認められなかった。このことから、子宮内膜の着床前後の状態を、pH の変化として把握することはできないと判断された。

[0046] 実験例 2 子宮内膜の電位差の測定

ICRマウス（日本クレア）を用いて、妊娠初期における生体内子宮内膜の電位差（mV）を連日測定した。麻酔下でマウスを開腹し、膣部よりアンチモン電極を子宮腔内へ挿入し、研究室用精密デジタル pH・mV 計（MODEL:CL-9D01, CHEMICAL INS Co., LTD.）を用いて生体内子宮内膜の電位差を測定した。

[0047] 結果を図 2 に示す。図 2 に示すように、排卵後（交配後 1.5 日目）から着床期（交配後 3.5 – 5.5 日目）において子宮内膜の電位差に変化が認められた。このことから、子宮内膜の着床前後の状態を、電位差の変化として把握できる可能性があると判断された。

[0048] 実験例 3 ヒト着床不全モデルマウスを用いた子宮内膜の電位差の測定

（1）実験動物の作製

（a）ヒト着床不全モデルマウス

FEBS Lett. 2006, Vol.580, pp.2717-2722（非特許文献 2）の記載に従って、ヒト着床不全モデルマウスを作製した。当該マウスは、多機能転写因子の一つである signal transducer and activator of transcription-3 (STAT-3) 遺伝子を抑制するための設計した二本鎖 DNA からなる STAT-3 decoy を子宮局所に着床期一過性に遺伝子導入したマウスである。当該マウスは、着床期子

宮において約50%のSTAT-3活性が抑制されており、その結果、血中プロゲステロンレベルは正常であるにもかかわらず、着床不全を呈する。当該マウスは、ヒトの原因不明不妊症でよくみられる病態をよく再現しているヒト着床不全モデル動物である。

(b) コントロールマウス

FEBS Lett. 2006, Vol. 580, 2717-2722 (非特許文献2) の記載に従って、ヒト着床不全モデルマウスに対するコントロールマウスを作製した。当該マウスは、遺伝子導入のコントロールとして、上記STAT-3 decoyと同じ長さの2本鎖DNAで特定の遺伝子配列に結合しないものをscramble decoyとして遺伝子導入を行ったマウスである。遺伝子導入後に、正常に着床、妊娠の維持、分娩がおこる事、産仔数、出生仔体重等において、この遺伝子導入が妊娠に影響を与えない事を確認されている(Nakamura, H. et al., Mol. Hum. Reprod. 2003, 9: 603-609.)。

[0049] (2) 子宮内膜の電位差の測定

上記で作製したヒト着床不全モデルマウス及びコントロールマウスを用いて、着床期の直前の子宮内膜の電位差を測定し、生体内子宮内膜の電位差というパラメーターが前方視的に子宮の着床能を評価できるのかどうか検討を行った。具体的には、交配後1.5日目に遺伝子導入を行い、その翌日(交配後2.5日目)、つまり着床期直前における生体内子宮内膜の電位差を実験例2に記載する方法に従って、ヒト着床不全モデルマウスとコントロールマウスとで測定し比較した。

[0050] 結果を図3に示す。図3に示すように、ヒト着床不全モデルマウスの子宮内膜の電位差は、コントロールマウスのそれに比べて有意に高いことが確認された。このことから、子宮の着床能が適当ではない場合に生体内子宮内膜の電位差は有意に上昇する事が示された。この結果より、生体内子宮の電位差が前方視的に子宮の着床能を評価する事ができるパラメーターとなり得る事が示唆された。

[0051] 実験例4 ヒト着床不全モデルマウスを用いた膣インピーダンスの測定

ラットにおいて膣粘膜のインピーダンス（交流電気抵抗値）を測定することにより、発情前期（Proestrus）、すなわち交配適期を判定することができることが知られており（非特許文献3：古藤正男ら、「膣インピーダンス法によるF344系ラットの交配適期判定」、実験動物技術、22(2)、82-85、1987）、室町機械株式会社から、ラット用の「膣インピーダンス・チェッカー」（IMPEDANCE CHECKER FOR RATS MK-11）が販売されている。膣インピーダンス法とは、発情前期にインピーダンスが上昇する現象から交配に適した時期を判断するものである。しかし、当該膣インピーダンス法によって、子宮内膜の着床能が評価できるかという事は知られていない。

[0052] 実験例3で作製したヒト着床不全モデルマウス及びコントロールマウスを用いて、交配後の膣粘膜上皮の交流電気抵抗値（膣インピーダンス）を妊娠初期において連日測定し、比較検討した。

[0053] 図4（A）に、無処置のマウスについて、妊娠初期における膣インピーダンスの変化を経時的に追跡した結果を示す。また、図4（B）に、着床期直前である交配後2.5日目における膣粘膜インピーダンスを、ヒト着床不全モデルマウスとコントロールマウスとで検討した結果を示す。

[0054] 図4（A）に示すように、無処置のマウスにおいて妊娠初期から着床期（交配後3.5－5.5日目）において、妊娠日数が進むにつれて、インピーダンスは低下していく傾向が認められた。また図4（B）に示すように、着床期直前の交配後2.5日目において、ヒト着床不全モデルマウスの膣インピーダンスは、コントロールマウスのそれに比べて、有意に高いことが確認された。

[0055] 子宮の着床能が適当ではない場合に膣インピーダンスは有意に高値を示す事が確認された。このことから、膣インピーダンスが前方視的に子宮の着床能を評価する事ができるパラメーターとなり得る事が示唆された。

[0056] これらの結果より、生体内子宮内膜の電位差、又は子宮内膜若しくは膣粘膜のインピーダンスを測定し、その値を指標とすることで、前方視的に子宮内膜の着床能を評価することができ、その月経周期ごとの治療方針に反映で

きることが示唆された。

産業上の利用可能性

[0057] 不妊症の多くは、遺伝子欠損マウスのような不可逆的な病態ではなく、一時的にバランスが崩れた状態であるため、治療可能な病態であるといえる。このため、その月経周期毎の前方視的な診断、及びそれに適応した治療が有効である。リアルタイムに前方視的に子宮の着床能を測定することができれば、不妊治療に反映することができる。具体的には、測定の結果、子宮の着床能が良好（子宮の着床準備が充分）であると判断されたら、新鮮胚もしくは凍結保存されていた胚を用いた胚移植を施行、また子宮の着床能が不良である（子宮の着床準備ができていない）と判断されたら、その周期は胚移植を行わずに胚の凍結保存を行い、その周期には胚移植を行わない。子宮の着床能が適していると判断された周期に胚移植を行う事で、効率の高い不妊治療を提供する事ができる。つまり、無駄な胚移植が減少するために、これまで繰り返し行われてきた卵巣の過剰刺激および採卵の回数も減少させる事ができる。

符号の説明

- [0058]
- 1 子宮着床能測定装置
 - 2 電極
 - 6 制御装置
 - 7 出力装置
 - 10 インピーダンス測定器

請求の範囲

- [請求項1] 被験者から得られる子宮内膜の電位差、子宮内膜インピーダンス、及び膣粘膜インピーダンスからなる群から選択される少なくとも一つを指標として、当該被験者の子宮内膜の着床能を測定する方法。
- [請求項2] 下記工程を有する、請求項1に記載する方法：
- (a) 被験者から得られる子宮内膜の電位差、子宮内膜インピーダンス、及び膣粘膜インピーダンスからなる群から選択される少なくとも一つの値（被験値）を、妊孕性のある女性について上記被験値に対応する子宮内膜の電位差、子宮内膜インピーダンス、及び膣粘膜インピーダンスからなる群から選択される少なくとも一つの値（対照値）と対比する工程、及び
- (b) 被験値がそれに対応する対照値よりも高い場合にその月経周期における被験者の着床能を不良と決定し、また被験値がそれに対応する対照値と同一又は低い場合にその月経周期における被験者の着床能を良好と決定する工程。
- [請求項3] 下記工程を有する、請求項1に記載する方法：
- (a') 被験者から得られる子宮内膜の電位差、子宮内膜インピーダンス、及び膣粘膜インピーダンス（被験値）からなる群から選択される少なくとも一つの値を、それに対応する閾値と対比する工程、及び
- (b') 被験値がそれに対応する閾値よりも高い場合に被験者の着床能を不良と決定し、また被験値が閾値と同一又は低い場合に被験者の着床能を良好と決定する工程。
- [請求項4] さらに下記の工程を有する請求項2又は3に記載する方法：
- (c) 着床能が良好と決定された月経周期にある被験者に胚移植を施行すると決定する工程。
- [請求項5] 被験者の子宮内膜の着床能を測定するための装置であって、被験者の子宮内膜又は膣粘膜上皮に接触可能な電極と、前記電極と子宮内膜との境界面に発生する子宮内膜の電位差、もし

くは、前記電極と子宮内膜又は腔粘膜上皮との間に発生する子宮内膜インピーダンス、又は腔粘膜インピーダンスを計測する計測手段と、
被験者から得られる子宮内膜の電位差、子宮内膜インピーダンス、及び腔粘膜インピーダンスからなる群から選択される少なくとも一つを指標として、当該被験者の子宮内膜の着床能を測定する測定手段とを備える装置。

[請求項6] 前記測定手段は、被験者から得られる子宮内膜の電位差、子宮内膜インピーダンス、及び腔粘膜インピーダンスからなる群から選択される少なくとも1つの値（被験値）を、それに対応する所定の閾値、もしくは、予め測定された妊孕性のある女性について上記被験値に対応する子宮内膜の電位差、子宮内膜インピーダンス、及び腔粘膜インピーダンスからなる群から選択される少なくとも1つの値（対照値）と比較する比較手段と、

前記比較手段による比較の結果、被験値がそれに対応する閾値又は対照値よりも高い場合にその月経周期における被験者の着床能を不良と決定し、また被験値がそれに対応する閾値又は対照値と同一又は低い場合にその月経周期における被験者の着床能を良好と決定する判定手段とを備える請求項5に記載の装置。

[請求項7] 前記測定手段により得られる被験者の子宮内膜の着床能を出力する出力手段をさらに備える請求項5又は6に記載の装置。

[請求項8] 被験者の子宮内膜又は腔粘膜上皮に配置される電極を備えた、被験者の子宮内膜の着床能を測定する装置の作動方法であって、

前記電極との接触により計測される被験者の子宮内膜又は腔粘膜上皮に発生する電位に基づき、子宮内膜の電位差、子宮内膜インピーダンス、又は腔粘膜インピーダンスを計測する工程と、

計測された被験者の子宮内膜の電位差、子宮内膜インピーダンス、及び腔粘膜インピーダンスからなる群から選択される少なくとも一つを指標として被験者の子宮内膜の着床能を測定する工程とを有する前

記装置の作動方法。

[請求項9]

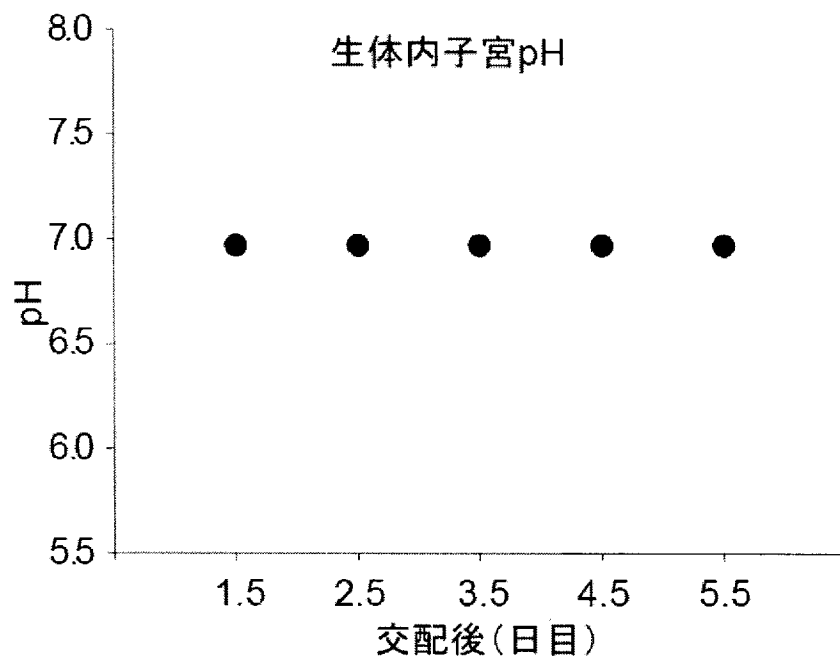
計測された被験者の子宮内膜の電位差、子宮内膜インピーダンス、及び腔粘膜インピーダンスからなる群から選択される少なくとも1つの値（被験値）と、それに対応する所定の閾値、もしくは、予め測定された妊孕性のある女性について上記被験値に対応する子宮内膜の電位差、子宮内膜インピーダンス、及び腔粘膜インピーダンスからなる群から選択される少なくとも1つの値（対照値）とを比較する工程と、

前記比較結果により、被験値がそれに対応する閾値又は対照値よりも高い場合にその月経周期における被験者の着床能を不良と決定し、また被験値がそれに対応する閾値又は対照値と同一又は低い場合にその月経周期における被験者の着床能を良好と決定する工程とをさらに有する請求項8に記載の前記装置の作動方法。

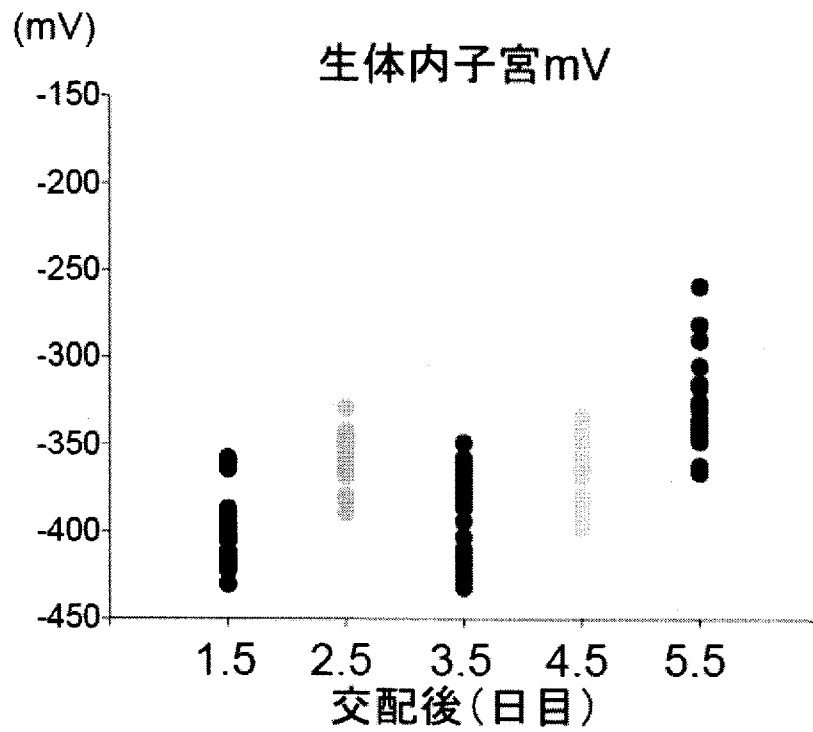
[請求項10]

測定された被験者の子宮内膜の着床能を出力する工程をさらに有する請求項9に記載の前記装置の作動方法。

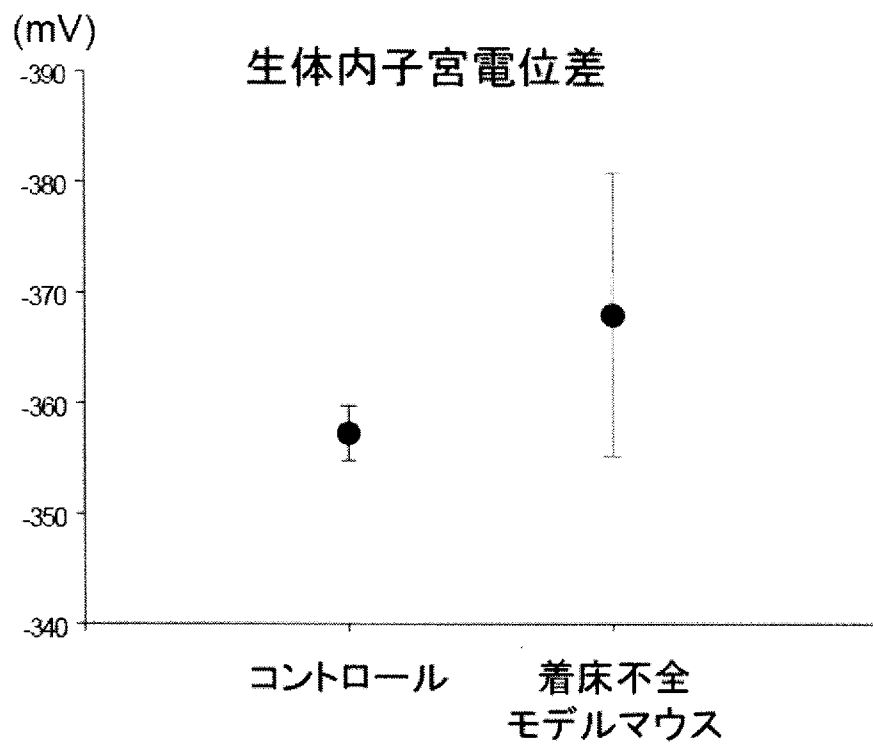
[図1]



[図2]

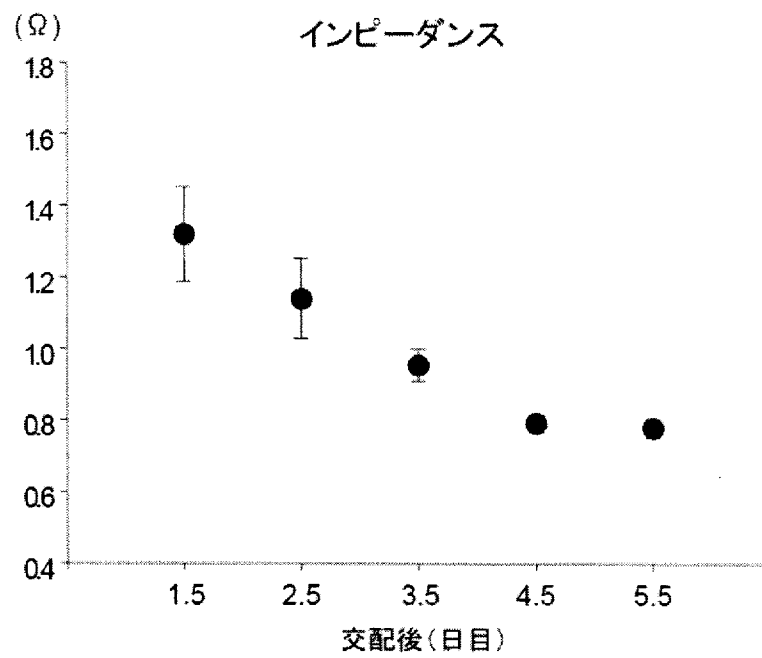


[図3]

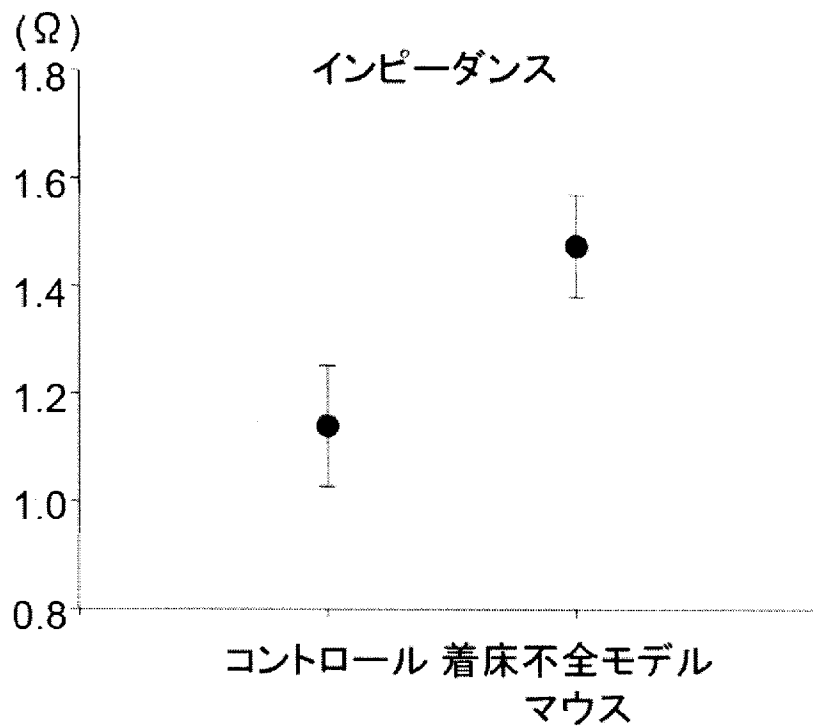


[図4]

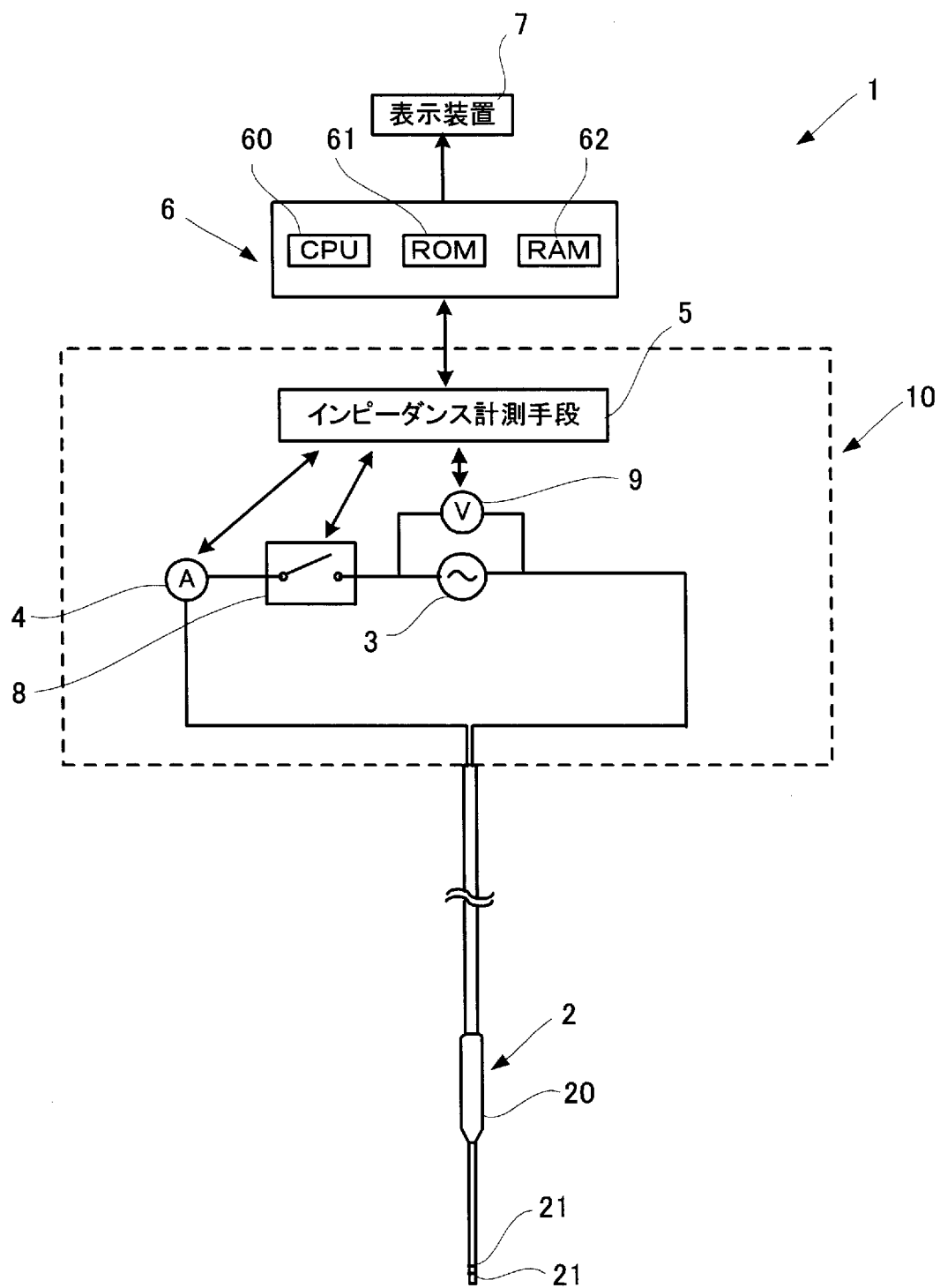
(A)



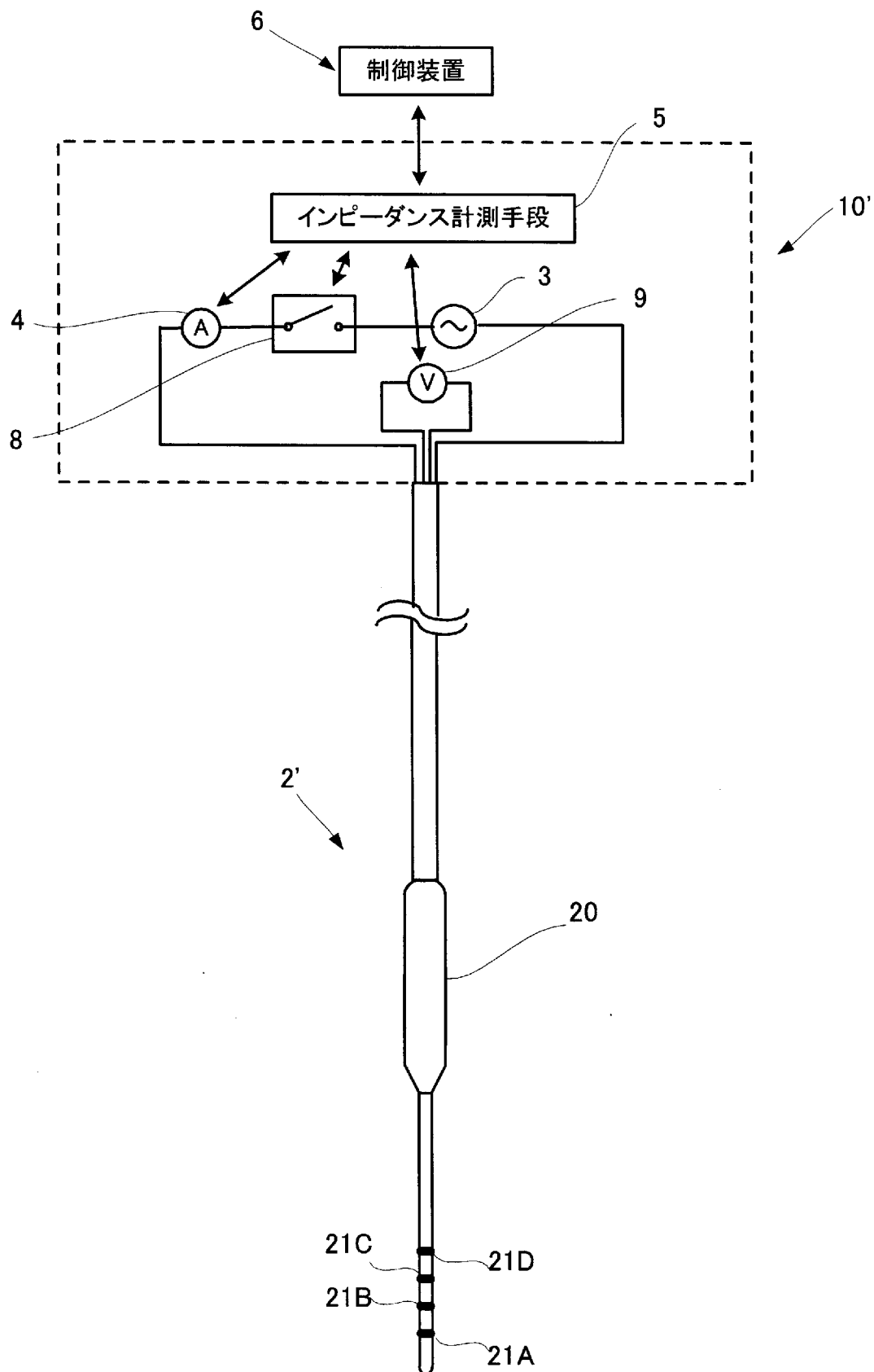
(B)



[図5]



[図6]



INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP2011/076900

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

A61B5/05(2006.01) i, A61B10/00(2006.01) i

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

A61B5/05, A61B10/00

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Jitsuyo Shinan Koho	1922-1996	Jitsuyo Shinan Toroku Koho	1996-2012
Kokai Jitsuyo Shinan Koho	1971-2012	Toroku Jitsuyo Shinan Koho	1994-2012

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used)

JSTPlus/JMEDPlus/JST7580(JDREAMII), [SHIKYU * CHAKUSHO * INPIDANSU]
(in Japanese)

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	JP 2006-525099 A (The Johns Hopkins University), 09 November 2006 (09.11.2006), abstract & US 2009/0171234 A1 & EP 1620006 A2 & WO 2004/098389 A2	2-7
A	JP 2000-237197 A (Ltec Co., Ltd.), 05 September 2000 (05.09.2000), abstract & US 6174290 B1	2-7

☐ Further documents are listed in the continuation of Box C.

☐ See patent family annex.

* Special categories of cited documents:

“A” document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance

“E” earlier application or patent but published on or after the international filing date

“L” document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)

“O” document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means

“P” document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

“T” later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention

“X” document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone

“Y” document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art

“&” document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search
01 February, 2012 (01.02.12)

Date of mailing of the international search report
14 February, 2012 (14.02.12)

Name and mailing address of the ISA/
Japanese Patent Office

Authorized officer

Facsimile No.

Telephone No.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP2011/076900

Box No. II Observations where certain claims were found unsearchable (Continuation of item 2 of first sheet)

This international search report has not been established in respect of certain claims under Article 17(2)(a) for the following reasons:

1. ☒ Claims Nos.: 1, 8-10
because they relate to subject matter not required to be searched by this Authority, namely:
See extra sheet.
2. ☐ Claims Nos.:
because they relate to parts of the international application that do not comply with the prescribed requirements to such an extent that no meaningful international search can be carried out, specifically:
3. ☐ Claims Nos.:
because they are dependent claims and are not drafted in accordance with the second and third sentences of Rule 6.4(a).

Box No. III Observations where unity of invention is lacking (Continuation of item 3 of first sheet)

This International Searching Authority found multiple inventions in this international application, as follows:

1. ☐ As all required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers all searchable claims.
2. ☐ As all searchable claims could be searched without effort justifying additional fees, this Authority did not invite payment of additional fees.
3. ☐ As only some of the required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers only those claims for which fees were paid, specifically claims Nos.:
4. ☐ No required additional search fees were timely paid by the applicant. Consequently, this international search report is restricted to the invention first mentioned in the claims; it is covered by claims Nos.:

Remark on Protest

- ☐ The additional search fees were accompanied by the applicant's protest and, where applicable, the payment of a protest fee.
- ☐ The additional search fees were accompanied by the applicant's protest but the applicable protest fee was not paid within the time limit specified in the invitation.
- ☐ No protest accompanied the payment of additional search fees.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP2011/076900

Continuation of Box No.II-1 of continuation of first sheet(2)

The invention described in claim 1 relates to "a method for determining implantation ability", and substantially pertains to "a method for diagnosis of the human body".

The "step (c) of deciding that a subject who is in a menstrual cycle that has been determined to have good implantation ability is subjected to embryo transfer" described in claim 4 relates to the decision of a treatment regimen, and therefore pertains to "a method of diagnosis of the human body".

The inventions described in claims 8-10 are described as "a method for operating a device". However, the statements of claims 8-10 do not express the function of a medical device itself as a method, and the inventions of these claims cannot be considered as a method for operating a device. Further, the measurement of the difference in potential or the like in the endometrium is carried out while inserting a probe into the uterus or the like, and therefore the inventions described in claims 8-10 pertain to "a method for surgery of the human body".

A. 発明の属する分野の分類 (国際特許分類 (I P C))

Int.Cl. A61B5/05(2006.01)i, A61B10/00(2006.01)i

B. 調査を行った分野

調査を行った最小限資料 (国際特許分類 (I P C))

Int.Cl. A61B5/05, A61B10/00

最小限資料以外の資料で調査を行った分野に含まれるもの

日本国実用新案公報	1 9 2 2 - 1 9 9 6 年
日本国公開実用新案公報	1 9 7 1 - 2 0 1 2 年
日本国実用新案登録公報	1 9 9 6 - 2 0 1 2 年
日本国登録実用新案公報	1 9 9 4 - 2 0 1 2 年

国際調査で使用した電子データベース (データベースの名称、調査に使用した用語)

JSTPlus/JMEDPlus/JST7580(JDreamII) 「子宮*着床*インピーダンス」

C. 関連すると認められる文献

引用文献の カテゴリー*	引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	関連する 請求項の番号
A	JP 2006-525099 A (ザ ジョンズ ホプキンス ユニバーシティ) 2006.11.09, 【要約】 & US 2009/0171234 A1 & EP 1620006 A2 & WO 2004/098389 A2	2-7
A	JP 2000-237197 A (エルテック株式会社) 2000.09.05, 【要約】 & US 6174290 B1	2-7

C 欄の続きにも文献が列挙されている。

パテントファミリーに関する別紙を参照。

* 引用文献のカテゴリー

「A」特に関連のある文献ではなく、一般的技術水準を示すもの
「E」国際出願日前の出願または特許であるが、国際出願日以後に公表されたもの
「L」優先権主張に疑義を提起する文献又は他の文献の発行日若しくは他の特別な理由を確立するために引用する文献 (理由を付す)
「O」口頭による開示、使用、展示等に言及する文献
「P」国際出願日前で、かつ優先権の主張の基礎となる出願

の日の後に公表された文献

「T」国際出願日又は優先日後に公表された文献であって出願と矛盾するものではなく、発明の原理又は理論の理解のために引用するもの
「X」特に関連のある文献であって、当該文献のみで発明の新規性又は進歩性がないと考えられるもの
「Y」特に関連のある文献であって、当該文献と他の1以上の文献との、当業者にとって自明である組合せによって進歩性がないと考えられるもの
「&」同一パテントファミリー文献

国際調査を完了した日

0 1 . 0 2 . 2 0 1 2

国際調査報告の発送日

1 4 . 0 2 . 2 0 1 2

国際調査機関の名称及びあて先

日本国特許庁 (I S A / J P)
郵便番号 1 0 0 - 8 9 1 5
東京都千代田区霞が関三丁目4番3号

特許庁審査官 (権限のある職員)

門 田 宏

2 Q

9 2 2 4

電話番号 0 3 - 3 5 8 1 - 1 1 0 1 内線 3 2 9 2

第Ⅱ欄 請求の範囲の一部の調査ができないときの意見（第1ページの2の続き）

法第8条第3項（P C T 17条(2)(a)）の規定により、この国際調査報告は次の理由により請求の範囲の一部について作成しなかった。

1. ☒ 請求項 1, 8 - 1 0 は、この国際調査機関が調査をすることを要しない対象に係るものである。
つまり、
(特別ページ参照)
2. ☐ 請求項 _____ は、有意義な国際調査をすることができる程度まで所定の要件を満たしていない国際出願の部分に係るものである。つまり、
3. ☐ 請求項 _____ は、従属請求の範囲であってP C T規則6.4(a)の第2文及び第3文の規定に従って記載されていない。

第Ⅲ欄 発明の単一性が欠如しているときの意見（第1ページの3の続き）

次に述べるようにこの国際出願に二以上の発明があるところの国際調査機関は認めた。

1. ☐ 出願人が必要な追加調査手数料をすべて期間内に納付したので、この国際調査報告は、すべての調査可能な請求項について作成した。
2. ☐ 追加調査手数料を要求するまでもなく、すべての調査可能な請求項について調査することができたので、追加調査手数料の納付を求めなかった。
3. ☐ 出願人が必要な追加調査手数料を一部のみしか期間内に納付しなかったので、この国際調査報告は、手数料の納付のあった次の請求項のみについて作成した。
4. ☐ 出願人が必要な追加調査手数料を期間内に納付しなかったので、この国際調査報告は、請求の範囲の最初に記載されている発明に係る次の請求項について作成した。

追加調査手数料の異議の申立てに関する注意

- ☐ 追加調査手数料及び、該当する場合には、異議申立手数料の納付と共に、出願人から異議申立てがあった。
- ☐ 追加調査手数料の納付と共に出願人から異議申立てがあったが、異議申立手数料が納付命令書に示した期間内に支払われなかった。
- ☐ 追加調査手数料の納付はあったが、異議申立てはなかった。

請求項 1 に係る発明は、「着床能を測定する方法」であるが、実質的に「人間を診断する方法」に該当する。

請求項 4 に記載された「(c)着床能が良好と決定された月経周期にある被験者に胚移植を施行すると決定する工程」は、治療計画の判断なので、「人間を診断する方法」に該当する。

請求項 8 - 1 0 に係る発明は「装置の作動方法」とされているが、請求項 8 - 1 0 の記載は医療機器自体に備わる機能を方法として表現したものではなく、装置の作動方法として把握することができない。そして、子宮内膜の電位差等の計測は子宮内等にプローブを挿入した状態で行われるものであることから、請求項 8 - 1 0 に係る発明は「人間を手術する方法」に該当する。