

「高精度眼底イメージング機器研究開発プロジェクト」

事後評価報告書（案）概要

目 次

分科会委員名簿	1
プロジェクト概要	2
評価概要（案）	10
評点結果	20

独立行政法人新エネルギー・産業技術総合開発機構 研究評価委員会
「高精度眼底イメージング機器研究開発プロジェクト」(事後評価)

分科会委員名簿

(平成22年8月現在)

	氏名	所属、役職
分科会長	よしだ あきとし 吉田 晃敏	旭川医科大学 学長
分科会長 代理	はるな まさみつ 春名 正光	大阪大学 大学院医学系研究科保健学専攻 特任教授
委員	あいづ よしひさ 相津 佳永	室蘭工業大学 大学院工学研究科もの創造系領域 教授, 機械航空創造系学科長
	こまつ しんいち 小松 進一	早稲田大学 理工学術院 先進理工学部 応用物理学科 教授
	さえき そういち 佐伯 壮一	山口大学大学院 医学系研究科 応用医工学系専攻 准教授
	なんば みつよし 難波 光義	兵庫医科大学 内科学 糖尿病科 主任教授

敬称略、五十音順

プロジェクト概要

		作成日	平成 22 年 7 月 1 日
制度・施策(プログラム)名	健康安心イノベーションプログラム/ナノテク・部材イノベーションプログラム		
事業(プロジェクト)名	分子イメージング機器研究開発プロジェクト/高精度眼底イメージング機器研究開発プロジェクト	プロジェクト番号	P05002
担当推進部/担当者	バイオテクノロジー・医療技術部 江川邦彦		
0. 事業の概要	全身の循環器系の“窓”である眼底血管とその周辺組織の形態と代謝機能を非侵襲かつ簡易にリアルタイムで計測することで、生活習慣病による血管病変等合併症の超早期発見・予防を可能とする高精度眼底イメージング機器を開発する。		
I. 事業の位置付け・必要性について	<p>近年、我が国は高齢化の進行と生活習慣の変化に伴い、生活習慣病と言われる心臓病、糖尿病、脳卒中が増加しており、癌と合わせると国民の総死亡原因の 60%以上までも占めており、また死に至らないまでも長期にわたって患者の QOL を低下させる原因となっている。これらの生活習慣病による最大の問題は合併症であり、共通して初期の段階から細胞レベルでの代謝異常を引き起こすことから、初期段階で人体内部の微細な変化を発見することで、生活習慣病の超早期発見・予防が可能となる。このため、器官の機能異常に先立つ細胞レベルの異常を非侵襲かつ簡易にリアルタイムで測定し、健康状態をモニターできる医療機器開発が必要である。本プロジェクトは、全身の循環器系の“窓”である眼底血管とその周辺組織の形態と代謝機能より、網膜、血管壁、血流、血球の形態情報、動態情報および機能情報を非侵襲に取得することにより、生活習慣病による合併症の超早期発見・予防を可能とする高精度眼底イメージング機器を課題設定型助成事業として開発する。本プロジェクトは、経済産業省の「フォーカス 21」へ位置付けられており、「健康安心プログラム」の一環として実施する。</p>		
II. 研究開発マネジメントについて			
事業の目標	<p>◆ 最終目標（平成 21 年度末） 生活習慣病による血管病変等合併症を超早期に診断できる高精度眼底イメージング機器の開発を行う。各要素の目標仕様は以下のとおりである。</p> <p>① 光コヒーレンス断層画像化装置技術 生体眼の眼底撮影において、血管病変等の細胞レベルでの観察、血球動態の計測を可能とする機器を開発する。その実現のため、高分解能（深さ方向分解能 2μm）、高速撮像能（30 フレーム/秒）を達成する。</p> <p>② 高解像度眼底分析イメージング装置技術 生体眼の眼底撮影において、血管病変等の細胞レベルでの観察、血球動態の解析を可能とする機器を開発する。その実現のため、高分解能（面内分解能 2μm\times2μm）、高速走査能（30Hz）を達成する。</p> <p>③ 眼底分光イメージング技術 生体眼の眼底観察において、網膜血管の酸素飽和度（相対）分布を 2 次元マッピングする技術を開発する。その実現のため、高分解色調変化検出能（波長分解 10nm）を達成する。</p> <p>④ 医学的情報の解析技術 生体眼の眼底観察により、血管病変等合併症の超早期診断に有効と考えられる形態・動態情報、及び機能情報に関する医学データの抽出と定量化を行う。</p> <p>◆ 中間目標（平成 19 年度末） 最終目標を睨んだ眼底イメージング機器の精密化・定量化を行う。各要素の目標仕様は以下のとおりである。</p> <p>① 3 次元形態イメージング技術 生きている動物の眼底撮影において空間分解能：3μm\times3μm\times4μm（深さ方向）、血流速度を画像計測できる流体計測性能を達成する。</p> <p>② 顕微分光技術 生きている動物の眼底観察において細血管壁の変性による白濁、反射亢進等を定量測定し得るレベルの色調変化検出能と空間分解能を達成する。</p>		

主な実施事項		H17fy	H18fy	H19fy	H20fy	H21fy		
事業の計画内容	光コヒーレンス断層画像化技術	血流計測技術の開発		血球計測技術の開発				
		高分解能・高速の3次元OCT技術の開発						
	高解像度眼底分析イメージング技術	高分解能・高速の走査型眼底イメージング技術の開発						
					▲第2試作機 京大納入		▲第3試作機 京大納入	
	補償光学技術	補償光学技術の開発				最適化		
		眼球運動補償技術の開発				最適化		
眼底分光技術	原理調査	眼底分光装置の試作		装置改良				
	血管の白濁・反射亢進、酸素飽和度の評価法の検討		解析精度の向上	装置への組み込み	▲試作機 京大納入	装置とソフトウェアの融合		
医学評価/医学解析技術	網膜血流計測の評価とデータ収集		可視化される血球動態のデータ収集と流速解析					
	高分解能OCT画像のデータ収集と評価		FF-OCTの臨床評価					
	高解像度眼底分析イメージング装置の臨床評価							
	酸素飽和度のデータ収集と評価							
開発予算 (会計・勘定別に事業費の実績額を記載) 契約種類：助成	会計・勘定	H17fy	H18fy	H19fy	H20fy	H21fy	計	
	一般会計	128	241	200	143	128	839	
	総予算額	128	241	200	143	128	839	
開発体制	経産省担当原課	商務情報政策局サービス産業課 医療・福祉機器産業室						
	プロジェクトリーダー	京都大学大学院 医学研究科眼科学教授 吉村長久						
	サブプロジェクトリーダー	産業技術総合研究所 光技術研究部門長 渡辺正信						

	<p>助成先（*委託先が管理法 人の場合は参加企業数も記 載）</p>	<p>株式会社トプコン（助成先） 株式会社ニデック（助成先） 浜松ホトニクス株式会社（助成先） 京都大学大学院（共同研究先） 産業技術総合研究所（共同研究先）</p>
<p>情勢変化への対応</p>	<p>・加速財源による補償光学の更なる高性能化（平成 18 年度） 眼底イメージング機器の最終目標をより確実に達成できる方法として補償光学の更なる高性能化を検討してきた。平成 18 年度後半、NEDO 加速財源(20,000 千円)により浜松ホトニクス(株)では補償光学の高性能化を加速した。</p> <p>・光コヒーレンス断層画像化装置の開発体制の変更（平成 19 年度以降） 光コヒーレンス断層画像化装置(OCT)の基盤技術に目処が立ったことから、平成 19 年度から実用化を重視した研究開発体制を構築すべく、開発メンバーを(株)トプコンへ集結して開発体制を再編成した。</p> <p>・中間評価（平成 19 年 8 月実施）結果の反映（平成 20 年度以降） ①医療目的を「生活習慣病による血管病変等合併症の超早期診断」へ変更、②光コヒーレンス断層画像化装置と高解像度眼底分析イメージング装置の独立化、③医学的評価を中心とした連携体制の強化、④ヒト眼底を中心とした医学的評価、⑤プロジェクト名称を「高精度眼底イメージング機器研究開発プロジェクト」へ変更等を反映した。</p> <p>・自主中間評価（平成 21 年 1 月実施）結果の反映（平成 21 年 2 月以降） ①血球動態の定量解析技術については FF-OCT による開発を中止し高解像度眼底分析イメージング装置にて実施する方針に変更した。②眼球運動補償技術については高解像度眼底分析イメージング装置への組み込みを中止した。</p>	
<p>Ⅲ. 研究開発成果について</p>	<p>(中間評価実施時点)</p> <p>① 3次元形態イメージング技術 中間目標を達成するための試作機を開発して基本評価まで終了した。光コヒーレンス断層画像化装置(OCT)は、中間目標の生体眼底において4μmに相当する奥行き分解能を達成し、さらに30 フレーム/秒の撮像速度を得た。高解像度眼底分析イメージング装置は、独自に開発した補償光学装置との融合により、中間目標の生体眼底において3μm\times3μmに相当する面内分解能を達成予定であり(現状では、14μm\times14μmにとどまるが、期限までに目標値を達成する目処がついている)、さらに10Hzの走査速度を得た。また、血流速度を画像計測できる流体計測性能に関しては、ドップラーOCTの開発により流速の定量分析が可能であることを示すと共に、フルフィールドOCTの開発とその高度化により、血流速度と同等な情報を提供する血球動態の定量評価が可能であることを実証した。</p> <p>② 顕微分光技術 中間目標を達成するための試作機を開発して基本評価まで終了した。眼底分光装置は、眼底カメラ型と走査型の2種類の眼底分光装置を試作し、波長分解能7~10nm、空間分解能10μm\times10μmを実現した。血管の反射亢進・白濁を定量化する指標として動脈の太さに対する血柱反射の幅の比を採用し、実際に試作した装置を利用して、独自に考案した画像データの処理方法を適用することにより、その比を適切に評価できることを確認したことで、中間目標の血管の白濁・反射亢進を定量化できる性能を実証した。</p> <p>(プロジェクト終了時)</p> <p>① 光コヒーレンス断層画像化装置技術 高輝度かつ広帯域のスーパーコンティニウム光源の採用やその光源のパルス駆動に基づく新しい信号処理方法の考案により、生体眼で約2μmの奥行き分解能と血球の動きを観察できる撮影速度30Hzの性能をもつFF-OCTの開発、および人眼によるその性能評価に成功した。</p> <p>② 高解像度眼底分析イメージング装置技術 ベースとなる走査レーザー検眼装置と、眼球の歪みを補正する補償光学システムとの融合を図り、生体眼において視細胞を鮮明に観察できる面内分解能の約3μm\times3μmを実現し、かつ血球・血流の動態を観察可能な30Hzの走査能を持つ高解像度眼底分析イメージング装置(補償光学システムを導入した走査レーザー検眼装置)の開発に成功した。</p> <p>③ 眼底分光イメージング技術 5nmの波長分解および26fps(画像サイズがVGAの場合)~15fps(同SXGAの場合)の計測スピードを持つ走査型の眼底分光イメージングシステムを構築した。分光スペクトルデータ</p>	

	<p>の取得および処理法の最適化などにより、網膜の分光画像を約 1 秒で取得し、眼底の酸素飽和度の相対値分布を高精度にマッピングすることに成功した。</p> <p>④ 医学情報の解析技術</p> <p>高解像度眼底分析イメージング装置については、1 年半以上の長期にわたる医学評価の結果、生活習慣病の合併症の超早期診断に有効と考えられる数々の臨床データを取得することに成功した。特に、糖尿病と診断されているが眼底写真や OCT 像では糖尿病網膜症が認められない症例においても、高解像度眼底分析イメージング装置を使うと毛細血管瘤が描出され、生活習慣病の合併症のひとつである糖尿病網膜症の超早期診断に有効であることが明らかとなった。また、眼底分光イメージング装置に基づく酸素飽和度マッピングについては、眼底写真や蛍光眼底造影に代わり、高血圧性網膜症の超早期診断に利用できる可能性が明らかとなった。</p>	
	特許数： 9 件	投稿論文数： 62 件
IV. 実用化、事業化の見通しについて	<p>(中間評価実施時点)</p> <p>【株式会社トプコン】</p> <p>深さ分解能 2μm、面内分解能 5μm\times5μm、30 フレーム/秒の撮像速度を有する FF-OCT を平成 24 年度から販売予定である。深さ分解能と面内分解能が高次元で両立され、細胞レベルまで観察できる性能を有するため、一般内科、循環器内科、集団検診市場への波及効果が期待できる。製品設計では、試作機を評価することで課題を抽出し、その課題に対する対策方針まで得た。</p> <p>【株式会社ニデック】</p> <p>面内分解能 3μm\times3μm を有する走査レーザー検眼装置を下位機種として、面内分解能 2μm\times2μm を有する高解像度眼底分析イメージング装置を上位機種として平成 25 年度から販売予定である。FF-OCT と同様、優れた性能により、一般内科、循環器内科、集団検診市場への波及効果が期待できる。製品設計では、試作機を評価することで課題を抽出し、その課題に対する対策方針まで得た。</p> <p>【浜松ホトニクス株式会社】</p> <p>波面制御素子、波面センサー等からなる補償光学システムを平成 24 年度から販売予定である。販売対象は、眼底イメージング機器を製造するメーカーである。耐振動性に優れた低い電圧で駆動でき、波面制御性能も卓越しているため、眼底イメージング市場以外への波及効果も期待できる。製品設計では、試作機を評価することで課題を抽出し、その課題に対する対策方針まで得た。</p> <p>(プロジェクト終了時)</p> <p>【株式会社トプコン】</p> <p>平成 22 年度は、プロジェクト活動において明らかになった 1) 実用的な画質に必要な輝度を満たす光源の開発が必要、2) 干渉面と焦点面の合致を含む患者眼と参照面のアライメントが困難、等の課題解決に向けた活動と、前眼部への適用可能性検討を行う。前眼部製品の可能性が認められれば平成 23 年度にも製品設計を実施する。課題解決活動は、光源メーカーとの協力も必須であり、平成 23 年度まで続く見込み。その後眼底用製品の製品設計を行い、平成 24 年度の臨床評価、業事申請、平成 25 年度の発売を目指す。</p> <p>【株式会社ニデック】</p> <p>平成 22 年度は、京都大学での第 3 試作機による臨床研究を継続し平成 23 年頃までに他の施設でも評価を行い、実用化に必要な仕様を見極める。同時にトラッキング機能と操作性の向上について検討する。平成 24 年からは深さ分解能の向上や機能情報取得を検討する。製品仕様は出来るだけ既存カテゴリに準拠させ準備期間を短縮する。細胞レベルの観察について眼科だけでなく再生医療分野からも期待が寄せられている。</p> <p>【浜松ホトニクス株式会社】</p> <p>波面制御素子、波面センサー等からなる補償光学システムを平成 22 年度から試作販売し、その結果を製品設計に反映させて、製品として完成させ平成 24 年度から販売する予定である。販売対象は、眼底イメージング機器を製造するメーカーである。耐振動性に優れた低い電圧で駆動でき、波面制御性能も卓越しているため、眼底イメージング市場以外への波及効果も期待できる。</p>	
V. 評価に関する事項について	事前評価	平成 16 年度 NEDOPOST3 を実施 平成 17 年 4 月 NEDO ワークショップを実施
	中間評価	平成 19 年度 中間評価実施 平成 20 年度 自主中間評価実施

	事後評価	平成 22 年度 事後評価実施予定
VI. 基本計画に関する事項	作成時期	平成 17 年 3 月 作成
	変更履歴	平成 18 年 3 月 変更 (プロジェクト基本計画等の体系の整理に伴う様式の変更) 平成 20 年 3 月 変更 (平成 19 年 8 月開催の中間評価結果の反映) 平成 20 年 7 月 変更 (イノベーションプログラム基本計画の制定に伴う記載項目の追加) 平成 21 年 3 月 変更 (平成 21 年 1 月開催の自主中間評価結果の反映)

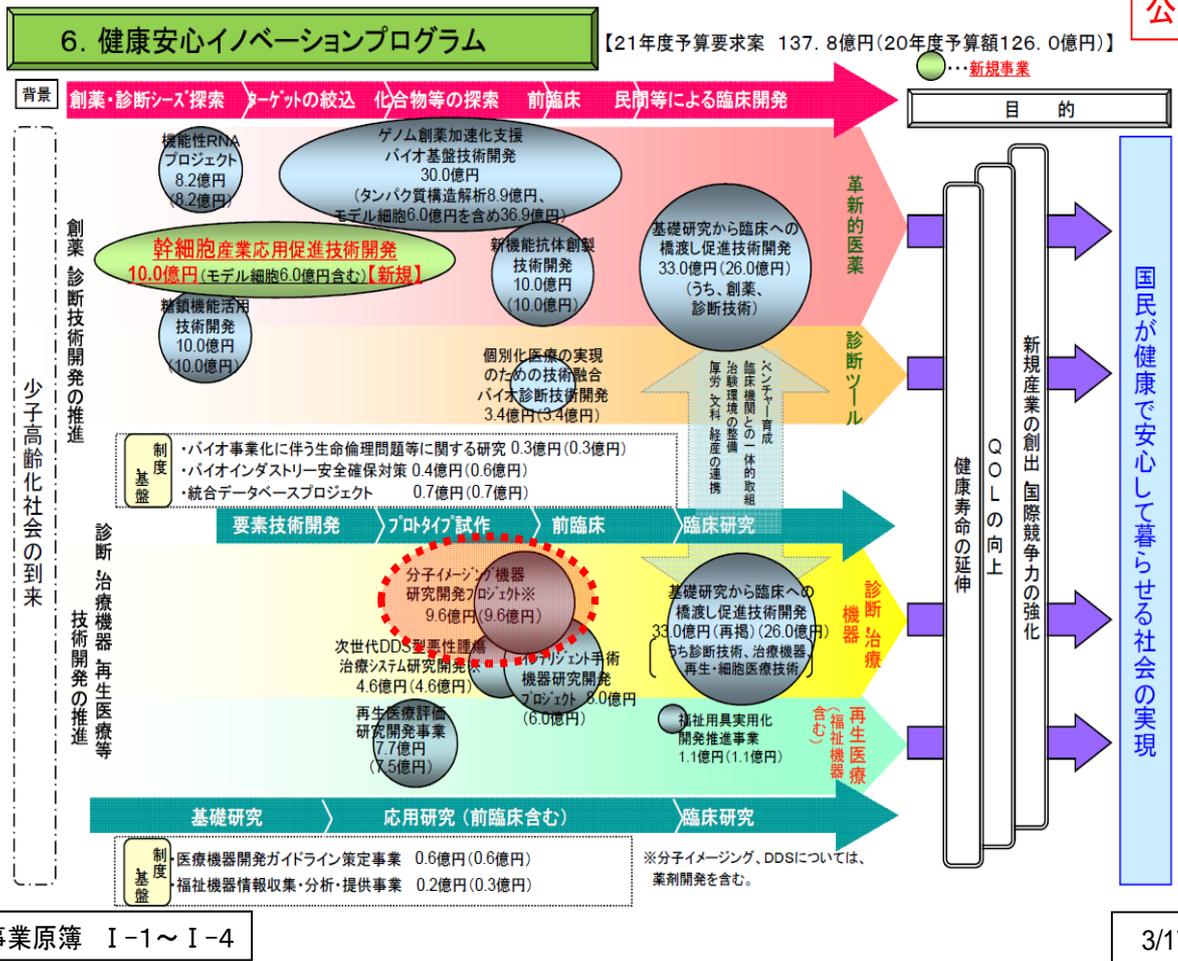
技術分野全体での位置づけ

(分科会資料6-1より抜粋)

1. 事業の位置付け・必要性について (1) NEDOの事業としての妥当性 **位置付け**

資料6-1

公開



1. 事業の位置付け・必要性について (1) NEDOの事業としての妥当性 **位置付け**

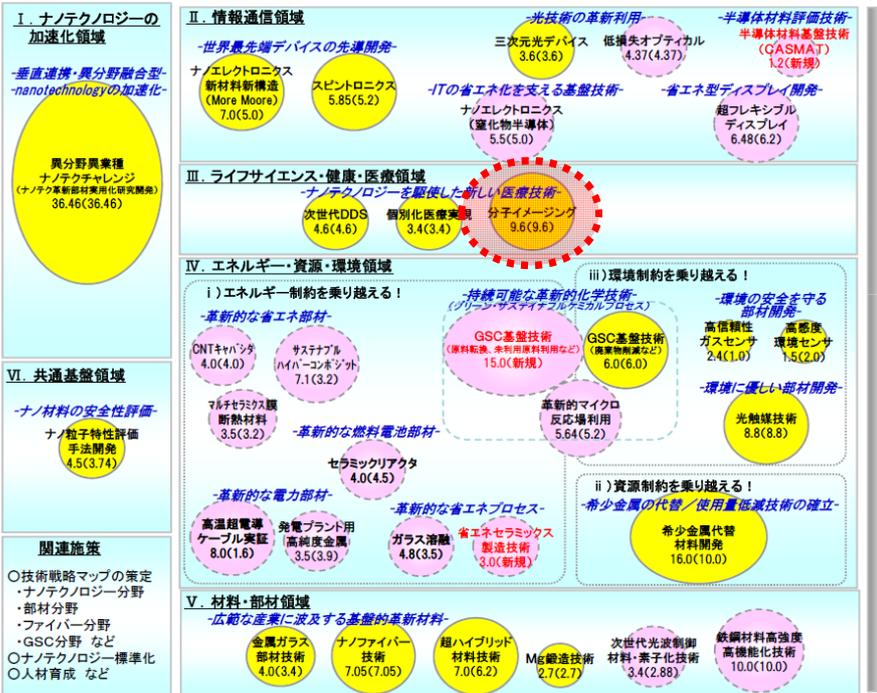
公開

2. ナノテク・部材イノベーションプログラム

【平成21年度概算要求額：220.0億円】
 (平成20年度予算額：183.2億円)

(再掲含む)

- あらゆる分野に対して高度化・非連続な革新をもたらすナノテクノロジー・革新的部材技術を確立！
- 我が国産業の国際競争力の維持・強化や解決困難な社会的課題の克服！

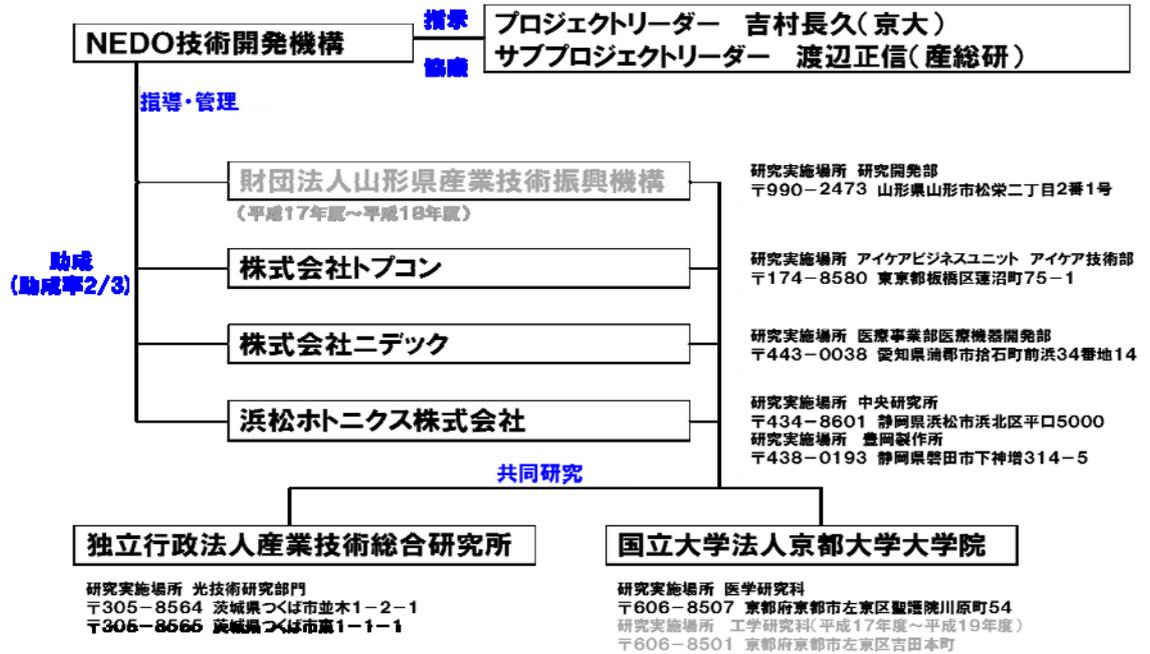


IPGの目標

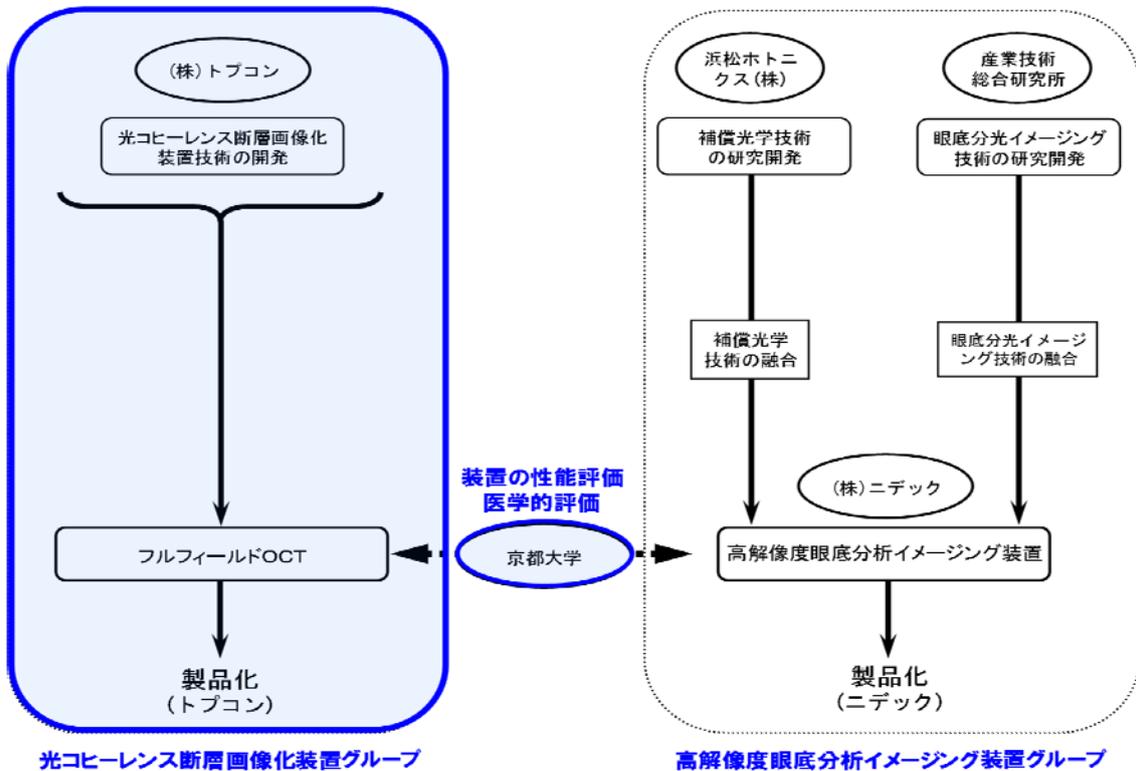
- ナノテクによる非連続技術革新-
- 世界に先駆けてナノテクノロジーを活用した非連続な技術革新を実現する！
- 世界最強部材産業による価値創出-
- 我が国部材産業の強みを更に強化することで、他国の追随を許さない競争優位を確保するとともに、部材産業の付加価値の増大を図る！
- 広範な産業分野での付加価値増大-
- ナノテクノロジーや高機能部材の革新を先導することで、これら部材を活用した情報通信、ライフサイエンス、環境、エネルギーなどの幅広い産業の付加価値の増大を図る！
- エネルギー制約・資源制約などの課題解決-
- 希少金属などの資源制約の打破、圧倒的な省エネルギー社会の実現など、解決困難な社会的課題の克服を目指す！

「高精度眼底イメージング機器研究開発プロジェクト」

全体の研究開発実施体制



事業全体のフロー図 (H20年度～H21年度)



「高精度眼底イメージング機器研究開発プロジェクト」(事後評価)

評価概要(案)

1. 総論

1) 総合評価

本プロジェクトは、「生活習慣病の早期発見と予防をめざして、欧米に遅れをとっている眼底イメージング機器開発において、世界トップレベルの実用技術開発を行う」ことを目的とするものであり、NEDO が関与すべき研究プロジェクトである。医療機器メーカーと産総研が各々技術課題に取り組み、試作した装置を京大病院眼科に持ち込み、詳細に臨床診断評価を行っている。典型的な医工融合研究であり、各企業・研究所・大学が相互にうまく機能し合って、複数の企業と医工連携の中で難しいマネジメントを行い成果に結びつけた。

中間評価以降の見直しにより、より臨床的な観点から医学評価と装置開発を密接に関係づけた方向への切り替えを行った結果、既存の眼科診断機器では分からない病変等の徴候を捉える可能性がある新しい眼底イメージング機器を開発できた点は評価できる。

ただし、疾患モデルや治療介入前後での画像の変化が押さえられておらず、これらの機器が見せてくれているものの意義の解析が不十分である。その点が明確になれば、医療現場のみならず、健康増進産業界や創薬業界での今後の大きな展開が期待できる。

2) 今後に対する提言

臨床診断の実用化に向けたシステムを考慮した開発プロジェクトのマネジメントを今後展開して欲しい。もちろん、現行システムが提供する組織形態情報に対する臨床例を構築していくことは不可欠であるが、臨床診断に必要な多機能的な情報提供システムの開発や革新的信号解析技術などにも着手して欲しい。

FF-OCT(フルフィールド光コヒーレンス断層画像化装置)については、将来性には疑問が残る。諸外国で進んでいる同種の機器と差別化できる付加価値を求めていくべきである。例えば、深さ方向 $2\mu\text{m}$ の分解能で、層深さの異なる複数のen-faceイメージを同時に取得、これをもとに3次元OCTイメージを構築するのも一法である。さらに、現状のFF-OCTは共焦点光学系に替わる技術としても利用でき、工学応用も含めた検討も一法である。

AO-SLO(補償光学を利用した走査型眼底イメージング装置)については、臨床機器としての将来の方向性を検討すべきである。このままでは、実験機の域

を出ない。即、実用化に向けて実地的なシナリオを用意すべきである。

分光 SLO（ヘモグロビンの酸化・還元スペクトルの差異から、酸素飽和度を推定する装置）については、眼底分光イメージングによる網膜毛細血管レベルの酸素飽和度は相対値であり、臨床上の実用性が限定される。ただし、網膜の一部に循環障害が生じる疾患の診断に有効であるという事実を、症例を重ねて実証できれば、分光 SLO 実用化の道が開ける可能性もある。

新しい医用機器による測定データの蓄積、診断の実績を通して新しい診断基準を確立してほしい。基準機器とならない限り販売が促進されない。これは医療機器開発全般についての改題であるが、基準作りに有利な法関係の整備が必要であれば進めてほしい。また、医療機器認可にかかる複雑性、未経験企業の参画の容易さ、承認までの期間短縮の課題も検討してほしい。

2. 各論

1) 事業の位置付け・必要性について

生活習慣病の早期発見と予防をめざしており、健康安心イノベーションプログラムに相応しいプロジェクトであり、我が国の優れた光学技術を結集して世界をリードする先進的なバイオイメージング機器を開発することは非常に有意義である。代謝異常とそれに基づく合併症の評価を画像で行うといった、新規性の高い着想を具体化するには、眼科と代謝疾患を扱う内科系とのタイアップ、さらに光学機器メーカーとのトランスレーショナルでシームレスな協働が必須であった。新しい医療診断法・装置の開発と医学評価を、複数の関連機関の密接な協力関係のもとで進める必要性と、日本の医療機器開発における国際競争力を向上させるためにも、NEDO が事業展開の関与は必要不可欠であった。

しかしながら、NEDO プロジェクトとしては、目標とする技術課題に関して、世界に通用する新規性、先進性が求められるので、本プロジェクトで取り上げた OCT、SLO、補償光学、分光画像計測等の眼科診断技術課題にどれほどの新規性、先進性があるのかを冷静に分析すべきである。FF-OCT、分光 SLO は、NEDO の事業として投じた予算の割には成果が少ない。多額の予算を投入しているのであるから、他国が容易に真似できない基礎技術の革新も事業の中に明確に位置づけられていると、より良かった。

また、臨床研究に主眼をおいた診断機器構築に事業転換を試みたのであるから、もう少し協力施設を広げて、正常者・糖尿病患者・生活習慣病患者などの知見を可及的速やかに集約すべきであった。

2) 研究開発マネジメントについて

「生活習慣病合併症の早期発見」という戦略的な目標を設定し、臨床医療デ

バイス開発を実施している。新しい眼底イメージング機器を開発するための必要な技術力のある企業群と各要素技術の臨床応用について、臨床診断データを蓄積し詳細に検討する大学病院、およびそれらを結びつけ調整する研究機関が有機的に協力し合う適切な研究開発チームが構成されており、正に医工連携の模範的な研究体制であり、大いに評価できる。また、中間評価後の事業目標・内容の見直しと軌道修正にあたって、プロジェクトリーダー等の果たした役割は高く評価される。

しかしながら、戦略的な目標は極めて斬新でかつ臨床上重要ではあるが、本プロジェクトで開発した **FF-OCT**、分光 **SLO**、**LCOS-AO-SLO** 機器で具体的な疾患に対する超早期診断の可能性は、明確には示されていない。プロジェクトで取り上げた要素技術は、新規性・先進性が認められるものが一部あるものの、概して、新規性・先進性に乏しいものとなった傾向にある。要素技術の取りまとめおよび具体的な技術課題やマイルストーンの設定など、「工学」の要は、もっと産総研がリーダーシップをとって行うべきであったと考える。

3) 研究開発成果について

デバイス開発の観点では、成果の目標値はクリアされており、全体としての目標達成も成されている。開発デバイス構築の成果は、臨床からの観点ではこれからであるが、世界初あるいは世界最高水準にあることは明らかである。深さ分解能 $2\mu\text{m}$ の **FF-OCT** を実現し、人眼の神経節細胞のイメージングに成功したこと、世界トップレベルの技術である **LCOS** 補償光学付 **SLO** (**AO-SLO** の補償光学系には、**LCOS** 型空間光変調器を利用) を開発し、糖尿病の超早期診断への可能性を示唆したことは顕著な成果であり、今後は、試作機から実用化へ向けた取組みが期待される。また、分光 **SLO** では、測定法自体は新規性に乏しいが、毛細血管を対象として網膜の酸素飽和度の測定を試み、循環障害を伴う網膜疾患の診断に有効である可能性が示唆された。

「生活習慣病合併症の早期発見」を目標とした臨床研究においては、開発した各機器について、その有効性を示す症例の観察には成功しているが、「何が見えているのか」、「何に応用可能か」、「治療介入の結果、画像がいかに変化するのか」についての最終的な詰めがまだ十分ではない。ただし、これは中間評価までは臨床研究が認められておらず、それ以降に臨床研究を開始せざるを得なかった事情によるものであると思われる。

また、優秀な研究者・技術者が結集した大型・長期プロジェクトの割には、論文発表が少ない。今後引き続き、開発機器の特長を医学評価で裏づけた原著論文を積極的に発表することが望まれる。

4) 実用化、事業化の見通しについて

開発された機器に対して臨床的な医学評価を行い、眼底組織の詳細な検出を可能にするなどの既存の眼科診断機器にはない開発機器の特長が臨床データからうかがえ、実用化に向けての課題も、プロジェクト開始時に比べると明確になった点が多く見受けられる。糖尿病をはじめとした、生活習慣病における眼底所見はもともと早期に代謝の偏移を把握できる場であり、この点では臨床面での応用は大きな期待をもたれており、市場規模と成長性は十分であると認められる。

当面、実用化の対象となる成果は、**AO-SLO** である。既存の補償光学系に比べて、残留収差が少ないなど、性能は優れており、**LCOS** 補償光学系の実用化には何ら問題はなく、試作機から実用機への転換の時期である。

ただし、**FF-OCT**、分光 **SLO** の事業化までのシナリオは出来ていない。性能、機能、操作性、価格が重要であり、競合品に勝るスペックの維持、あるいは革新技术を今後意識してほしい。将来に向けて **FF-OCT**, **AO-SLO**, 分光画像の融合および多種分光情報への拡大が図られれば、その効果はかなり大きいと言える。

個別テーマに関する評価

	成果に関する評価	実用化、事業化の見通しに関する評価	今後に対する提言
光コヒーレンス断層画像化装置の開発と医学評価	<p>プロトタイプ of FF-OCT 装置を試作し、SC 光源を用いて、人眼で深さ分解能 $2\mu\text{m}$ の en-face OCT イメージの取得に成功し、視細胞レベルでの観察が可能な域まで、進化したその解像力は特筆すべきである。最終段階での医学評価も医学的有用性を示唆しておりトプコン社と京都大学眼科との間で行われた共同研究に対する努力は称賛に値する。今後、角膜疾患、緑内障や視神経萎縮疾患への適応に大きな期待が寄せられる。</p> <p>しかしながら、医学診断への応用例がまだまだ少なく、現状のままでは、具体的な臨床診断に利用できない。症例の積み重ね、観察フィールドの位置決めなどのさらなる技術展開が急務である。また、網膜神経節細胞が可視化されても、</p>	<p>網膜視細胞、神経節細胞の可視化によって、後天的な失明原因疾患のトップである、緑内障の予後改善に与えるインパクトは極めて大きい。フレームレートによる FF-OCT でヒト利用が可能になることは大きなメリットであり、実用上の優位性がある。また、FF-OCT 実用化に向けた課題として、画質のための光源輝度の向上と、患者眼と参照面のアライメントの問題があることを明確にした点は評価できる。</p> <p>ただし、緑内障の早期診断や治療効果の判定には、安価</p>	<p>まず、FF-OCT が、安価で既に市場に出ている FD-OCT (分光技術とフーリエ逆変換を用いることによる OCT 方法) と、どう住み分けるかを NEDO としても考え、付加価値、機能付加は先の目標と位置付け、現状のスペックで実利用可能な装置を極力早期に製品化して、社会還元すべきである。そのためには、治験施設を拡大し、より多くの健常眼と病眼の観察を通して、商品化に向けての最終調整を急ぐべきである。</p> <p>開発デバイスに関しては、深さ分解能の臨床的意義が不明確なまま終わった感があり、そ</p>

	<p>安価な装置が出来ない限り、市場の創造にはつながらず、SC光源により実用化するのが最良か、他に低価格な方策はないのかなどが課題と考える。</p> <p>最終的に到達できたFF-OCT自体のスペックは成果であるが、デバイス開発に投じた予算の割には、臨床効果の実績が少なく、また、学術論文誌や知的財産権の獲得は滞っており、5年と投入された予算からすると、必ずしも費用対効果は、十分とは言えない。</p>	<p>な装置が不可欠である。SC光源で事業化するのか、他の手段を検討するのか、低価格化を踏まえて、より早期に事業化しないと、競合他社の動きも予想すれば、本成果のスペックの優位性を活かすことができず、本プロジェクトの成果が社会還元されないことになる。また、一日も早い商品化のためには、被験眼網膜に傷害を与えないことが担保されたより強力な光源の開発や、患者眼と参照面のアライメントの課題解決が急がれる。OCT診断機器の普及には、OCT信号の国際規格化等、標準整備に向けた臨床データ蓄積が必要である。</p>	<p>の目標設定の妥当性についての臨床的な検討が必要である。また、二次的な生体情報の抽出方法の開発、OCT信号に対する臨床・病理との対応にも力を入れて頂きたい。</p> <p>その他の応用として、既存の共焦点光学系に比較して深さ分解能を一桁改善できるFF-OCTの利点を活かし、ヒト角膜観察応用への新たな展開を検討するのも望ましい。現状の光チョッパーを用いたFF-OCTでは特定の1層のen-faceイメージしか得られないので、多重露光方式で、数層のen-faceイメージを同時取得する手法などについての検討も将来への可能性として残る。</p>
--	---	---	--

<p>高解像度眼底分析イメージング装置の開発と医学評価</p>	<p>LCOS 型空間光変調器を用いた収差補正能は世界最高レベルであり、収差の補償を達成したことは評価に値する。レーザー走査式検眼装置と補償光学システムとの融合により、面内分解能 $3\mu\text{m} \times 3\mu\text{m}$ で走査速度 30Hz の高解像度眼底分析イメージング装置を実現し、臨床的な医学データを蓄積できるように、操作性が良好で被験者の負担も軽減した安定したシステムを構築し、症例も重ねて微小血管変化や視細胞の可視化などの血球動態の観察が可能となり、十分に実用化の域に達している。目標もほぼ達成しており、世界のトップレベルに到達していると判断する。血球動態の観察が可能となることで、高血糖によって傷害された血管内皮、粘着能の亢進した血球側の因子、血糖・脂質などの因子の相互作用とその異常が、治療介入前後で観察可能となり、その医学的意義は大きい。</p> <p>今後、視細胞、血球の流れなど、さらに詳細な観察データを蓄積し、実臨床現場での実績を積み上げていくために、広</p>	<p>臨床的な医学評価によって生活習慣病の早期診断に役立つ可能性が示されており、一方では、実用化へ向けた課題も認識している。既に、臨床利用が積極的に実施されていることから、臨床への汎用性を有することは明らかである。その波及効果も十分にありと想定される。価格や操作性などを工夫していけば、実用化の可能性もあり、事業性がある。補償光学を産業的に応用できた点も評価したい。</p> <p>ただし、実用化・事業化の見通しの試算は、雑駁な印象を受ける。臨床デバイスの普及に向けて、市場の規模や成長性、コストダウン、競合技術との比較、導入普及、事業化までの期間、事業化とそれに伴う経済効果等の見通しを更に洗い直す必要がある。欧</p>	<p>AO-SLO の国際特許は存在しないので、海外との競争に遅れをとらないように、NEDO の助成を受けているプロジェクトであるので、研究段階から脱し、現在の開発した技術を用いて製品化を速やかに進めるべきである。そのためには、糖尿病などの生活習慣病を数多く診療している内科とその領域の画像評価における識見と治療レベルを有する眼科が並存する施設への協力要請を急ぎ、臨床効果の実績を更に増強すべきである。このように、実臨床現場での実績を積み上げていく中で、眼底画像からダイレクトに循環代謝などの二次的な生体情報の抽出法の開発などが望まれる。このような生体情報の取得によって、他の競合技術に対する優位性を示すことができ、更なる波及効果</p>
---------------------------------	--	---	---

	<p>く治験実施施設も増やして展開していくべきである。また、多くの臨床結果を取得しながらデバイスの改善を促進し、その成果を内外に向けて普及し、成果に基づく国際標準化に向けた提案を実施していくようにするべきである。</p>	<p>米の研究動向を注視しつつ、常にリードする革新を続けるとともに各症例の横断的のみならず、縦断的に経過を追った観察データの蓄積を行う必要がある、導入施設を増やしてデータ集積を急がなければ、海外との競争に遅れをとることになってしまう。</p> <p>世界的なスペックを有する開発デバイスの観点から、医療はもちろんのこと、産業技術としての波及も視野に入れて方向性を検討するべきと考える。</p>	<p>が得られよう。</p> <p>競合技術に対する優位性を明確に示すために、通常の状態可変鏡を組み込んだ眼底イメージング装置との実機による比較も有効であり、その結果は販売促進にも利用できる。</p> <p>LCOS 型空間光変調器など補償光学システムやそれを構成する各ユニット単独で十分に実用化は可能であり、今後の事業展開が期待される。</p>
<p>眼底分光イメージング技術の開発と医学評価</p>	<p>中間評価のコメントを受けて、基礎研究から臨床研究へと方向転換し、分光技術を基礎とした生活習慣病の診断技術として、SLO システムを試作し、人眼で分光画像を取得し、多変量解析により、網膜の酸素飽和度を推定できるイメージング装置を開発するという目標をほぼ達成した。網膜毛細血管部で、相対</p>	<p>この分光 SLO は、網膜の一部に循環障害が生じる疾患の診断には有効だと考える。この点に着目して、臨床診断における優位性を認めることができれば、実用化の道が開けると考えられる。また、糖尿病網膜症の最終段階である網</p>	<p>治験施設を拡大し、より多くの健常眼と病眼の観察による医学評価で酸素飽和度イメージングと臨床例が定量的な視点で有意に関連付けられることをぜひ期待したい。</p> <p>分光情報に固執するのであれば、「生活習慣病の早期発見」</p>

値であるが、酸素飽和度を実測し、ほぼリアルタイムな眼底酸素飽和度分布の画像化を実現した成果は評価できる。現在、蛍光眼底撮影に依存せざるをえない検査領域で、一人の検者で、負荷薬剤を用いることなく、複数回にわたって観察できることは、臨床現場に新たなエポックをもたらさう。

しかしながら、本テーマは、既存分光技術の SLO 適用としての位置づけに留まり、開発解析技術の網膜の酸素飽和度測定の原理にとくに新規性を認めるのは難しい。波長数の選択、最適化、多変量解析などは、どの研究チームでも実験機があればできてしまうからである。技術的に新規性がないと、他の似たような方法でも眼底の酸素飽和度をマッピングできる機器が出てくると事業性が成立せず、予算投入の効果がなかったという結果になることが懸念される。

分光 SLO イメージから得られる酸素飽和度は特定の被験者に対する相対値であり、相対値でもって診断をするの

膜虚血の成立機構と新生血管形成へのプロセスが解明されることとなり、このプロセスへの内科的・眼科的・集学的アプローチが可能となれば、失明リスクの低減を目指した大きな成果に繋がりうる。

ただし、相対値のみの酸素飽和度の装置の市場性は、ごく限られている。

また、本装置で測定した相対値が、従来の FA 画像のどのような状態に対応しているかと言う点がまだ不足であり、眼底における分光情報に対する臨床・病理との対応を更に明確にするためには、臨床データの蓄積が不可欠と考える。一施設での治験集積の限界点に到達しているといえ、全国的な班研究的展開を図る時期と考えられる。

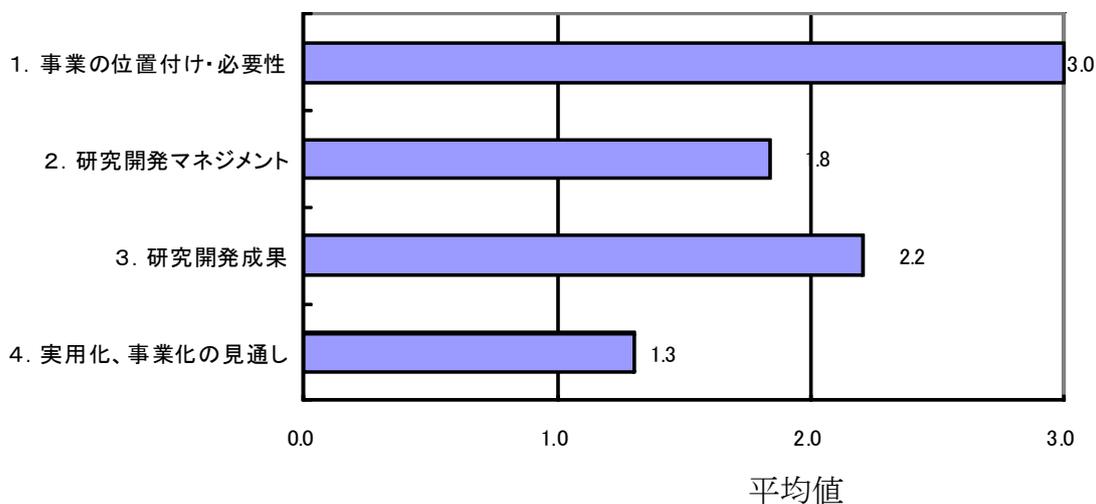
リアルタイムに、定量性を

の臨床医療目的に準じて、眼底における何の臨床情報を検出すべきなのかという原点に戻って欲しい。その中で、分光スペクトルを基に物質の種類や状態の違いを調べるのは分光技術の基本であり、それを眼底イメージングに応用することの技術的独自性を示すことが重要である。例えば、この分光 SLO は、網膜の一部に循環障害が生じる疾患の診断には有効だと考えられ、この診断的を絞って、分光 SLO の実用化を模索しては、いかがであろうか。実用化に際しては、分光 SLO に関わるいくつかの技術的な改良点を特許化することが大切だと考える。

また、非侵襲が崩れるかもしれないが、光線力学的治療法などに使われるドラッグなど、DDS 的な見解から、分光情報

	<p>は、一般的にかなり無理がある。相対値のみの酸素飽和度の装置の市場性はごく限られており、生活習慣病合併症を観る上で、研究を毛細血管部の相対酸素飽和度のみに限定した事は、マイナスであった。また、機器開発プロジェクトとしては、相当数の臨床研究を行っており、悪性高血圧の症例において大変興味深い結果が得られているものの、医学的に生活習慣病合併症の早期発見への貢献度を証明するにはさらに研究を重ねる必要がある。</p>	<p>持つ眼底酸素飽和度分布の画像化が実現できれば、事業化に有利である。革新技術を投入して他グループをリードできるか否かが事業性の鍵を握っている。</p>	<p>の活用を検討することも方向性の一つと考えられる。</p> <p>以上の観点も踏まえて、実用化に向けて、ニデックと産総研による協議を加速することが望まれる。</p>
--	---	---	--

評点結果〔プロジェクト全体〕



評価項目	平均値	素点 (注)					
		A	A	A	A	A	A
1. 事業の位置付け・必要性について	3.0	A	A	A	A	A	A
2. 研究開発マネジメントについて	1.8	B	B	B	B	B	C
3. 研究開発成果について	2.2	A	A	B	B	B	C
4. 実用化、事業化の見通しについて	1.3	B	B	C	C	C	C

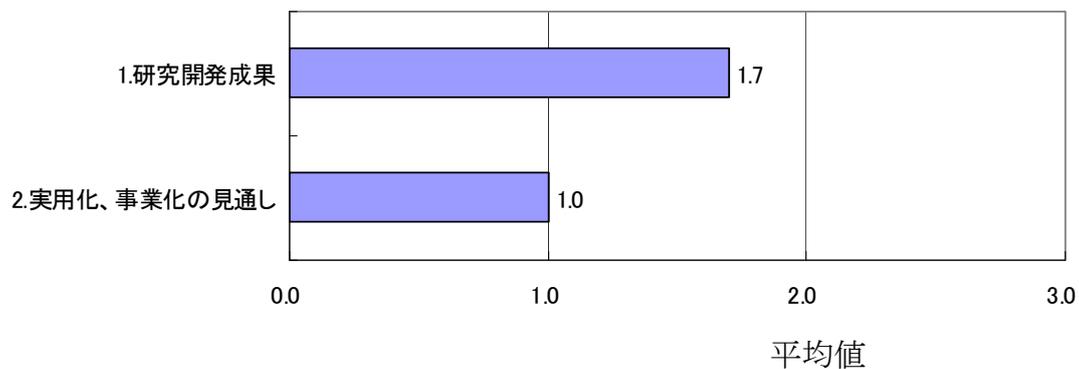
(注) A=3, B=2, C=1, D=0 として事務局が数値に換算し、平均値を算出。

〈判定基準〉

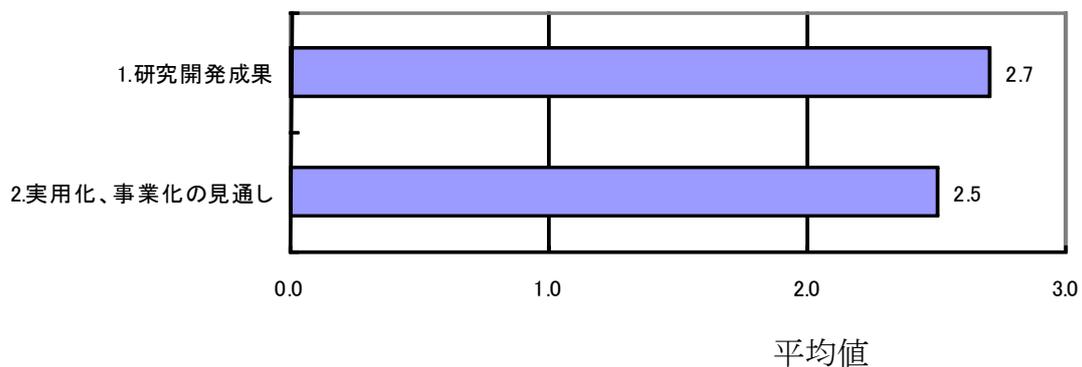
1. 事業の位置付け・必要性について	3. 研究開発成果について
・非常に重要 →A	・非常によい →A
・重要 →B	・よい →B
・概ね妥当 →C	・概ね妥当 →C
・妥当性がない、又は失われた →D	・妥当とはいえない →D
2. 研究開発マネジメントについて	4. 実用化、事業化の見通しについて
・非常によい →A	・明確 →A
・よい →B	・妥当 →B
・概ね適切 →C	・概ね妥当であるが、課題あり →C
・適切とはいえない →D	・見通しが不明 →D

評点結果〔個別テーマ〕

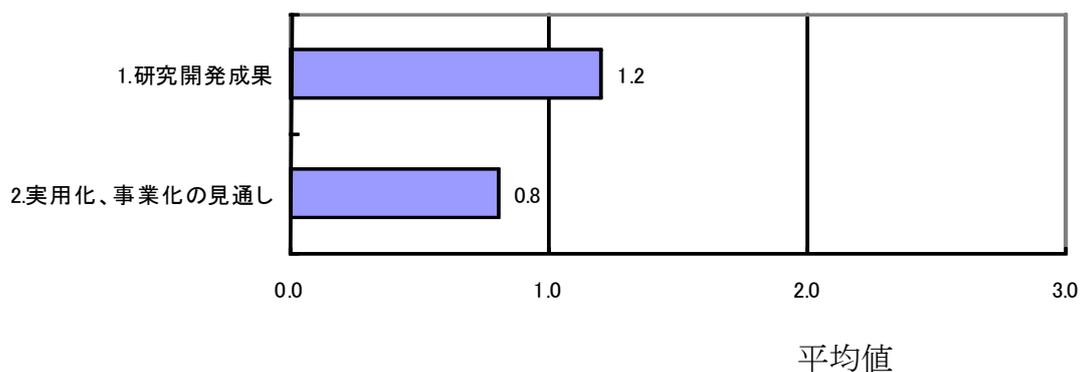
光コヒーレンス断層画像化装置の開発と医学評価 (フルフィールド光コヒーレンス断層画像化装置/FF-OCT)



高解像度眼底分析イメージング装置の開発と医学評価 (補償光学を利用した走査型眼底イメージング装置/AO-SLO)



眼底分光イメージング技術の開発と医学評価 (分光 SLO システム)



個別テーマ名と評価項目	平均値	素点 (注)					
光コヒーレンス断層画像化装置の開発と医学評価 (フルフィールド光コヒーレンス断層画像化装置/FF-OCT)							
1. 研究開発成果について	1.7	A	B	B	C	C	C
2. 実用化、事業化の見通しについて	1.0	C	B	C	B	D	D
高解像度眼底分析イメージング装置の開発と医学評価 (補償光学を利用した走査型眼底イメージング装置/AO-SLO)							
1. 研究開発成果について	2.7	A	A	A	A	B	B
2. 実用化、事業化の見通しについて	2.5	A	A	B	B	A	B
眼底分光イメージング技術の開発と医学評価 (分光 SLO システム)							
1. 研究開発成果について	1.2	B	B	C	C	C	D
2. 実用化、事業化の見通しについて	0.8	B	C	C	C	D	D

(注) A=3, B=2, C=1, D=0 として事務局が数値に換算し、平均値を算出。

〈判定基準〉

1. 研究開発成果について	2. 実用化、事業化の見通しについて
・非常によい	→A ・明確
・よい	→B ・妥当
・概ね適切	→C ・概ね妥当であるが、課題あり
・適切とはいえない	→D ・見通しが不明