

「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

平成23年3月

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

平成23年3月

独立行政法人新エネルギー・産業技術総合開発機構
理事長 村田 成二 殿

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 委員長 西村 吉雄

NEDO技術委員・技術委員会等規程第32条の規定に基づき、別添のとおり
評価結果について報告します。

目 次

はじめに	1
分科会委員名簿	2
審議経過	3
評価概要	4
研究評価委員会におけるコメント	8
研究評価委員会委員名簿	9
第1章 評価	
1. プロジェクト全体に関する評価結果	1-1
1. 1 総論	
1. 2 各論	
2. 個別テーマに関する評価結果	1-22
2. 1 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)	
2. 2 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)	
2. 3 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)	
3. 評点結果	1-45
第2章 評価対象プロジェクト	
1. 事業原簿	2-1
2. 分科会における説明資料	2-2
参考資料1 評価の実施方法	参考資料 1-1
参考資料2 評価に係る被評価者意見	参考資料 2-1

はじめに

独立行政法人新エネルギー・産業技術総合開発機構においては、被評価プロジェクトごとに当該技術の外部専門家、有識者等によって構成される研究評価分科会を研究評価委員会によって設置し、同分科会にて被評価対象プロジェクトの研究評価を行い、評価報告書案を策定の上、研究評価委員会において確定している。

本書は、「高精度眼底イメージング機器研究開発プロジェクト」の事後評価報告書であり、第25回研究評価委員会において設置された「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)研究評価分科会において評価報告書案を策定し、第28回研究評価委員会(平成23年3月30日)に諮り、確定されたものである。

平成23年3月
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

審議経過

- 第1回 分科会（平成22年8月11日）
 - 公開セッション
 - 1. 開会、分科会の設置、資料の確認
 - 2. 分科会の公開について
 - 3. 評価の実施方法について
 - 4. 評価報告書の構成について
 - 5. プロジェクトの概要説明
 - 6. 現地調査
 - 非公開セッション
 - 7. プロジェクトの詳細説明
 - 8. 全体を通しての質疑
 - 公開セッション
 - 9. まとめ・講評
 - 10. 今後の予定、その他、閉会

- 現地調査（平成22年8月11日）
 - 京大病院（京都市左京区）

- 第28回研究評価委員会（平成23年3月30日）

評価概要

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、実験機の出ない。即、実用化に向けて実際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っとも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。

研究評価委員会におけるコメント

第28回研究評価委員会（平成23年3月30日開催）に諮り、了承された。
研究評価委員会からのコメントは特になし。

研究評価委員会

委員名簿（敬称略、五十音順）

職 位	氏 名	所 属、役 職
委員長	西村 吉雄	学校法人早稲田大学大学院 政治学研究科 (科学技術ジャーナリスト養成プログラム) 客員教授
委員長 代理	吉原 一紘	オミクロンテクノロジージャパン株式会社 最高顧問
委員	安宅 龍明	オリンパスビジネスクリエイツ株式会社 事業企画本部 戦略探索部 探索2グループ シニアマネージャー
	伊東 弘一	学校法人早稲田大学 理工学術院総合研究所 客員教授（専任）
	稲葉 陽二	日本大学 法学部 教授
	大西 優	株式会社カネカ 顧問
	尾形 仁士	三菱電機エンジニアリング株式会社 相談役
	小林 直人	学校法人早稲田大学 研究戦略センター 教授
	小柳 光正	東北大学未来科学技術共同研究センター 教授
	佐久間一郎	国立大学法人東京大学大学院 工学系研究科 精密機械工学専攻 教授
	菅野 純夫	国立大学法人東京大学大学院 新領域創成科学研究科 メディカルゲノム専攻 教授
	架谷 昌信	愛知工業大学 工学部機械学科 教授・総合技術研究所所長
宮島 篤	国立大学法人東京大学 分子細胞生物学研究所 教授	

第1章 評価

この章では、分科会の総意である評価結果を枠内に掲載している。なお、枠の下の「○」「●」「・」が付された箇条書きは、評価委員のコメントを原文のまま、参考として掲載したものである。

1. プロジェクト全体に関する評価結果

1. 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。

〈肯定的意見〉

- SLO および FF-OCT の、2つの眼底イメージング医診断機器システムを構築し、実際にそのシステムを用いて臨床診断結果を取得している点では、プロジェクト全体を通して他に類を見ない事業であったと考える。また、その診断機器システムの機器スペックにおいても、世界最高レベルの機器構築であることは納得でき、本プロジェクトの産物として意義があると考ええる。
- (1) FF-OCT については、深さ方向 $2\ \mu\text{m}$ の分解能を持つ en-face OCT イメージを取得し、網膜の神経節細胞の可視化に成功した。これは世界初の成果で大いに評価できる。しかし、現状の FF-OCT はそのままでは臨床診断に適しておらず、装置の改良が急務である。(2) 液晶セル補償光学系 (LCOS-AO) を用いた SLO は世界トップレベルの性能をもち、即、実用化に向けてのシナリオを用意する必要がある。(3) 網膜の酸素飽和度測定のために開発された分光 SLO は、測定手法自体に新規性は乏しいが、試作装置は世界初であり、網膜の一部に循環障害を生じる疾患の診断に有効と考えられ、さらに実用化に向けての詳細な検討が必要である。
- トップレベルの眼底イメージング機器を国内企業が独自開発・製造・販売できるよう目指した本プロジェクトは、計画、取り組み、成果を含めて、

総論として成功であったと評価する。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点も評価できる。

- 世界トップレベルの眼底イメージング技術開発を目指して、二つの眼科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3台の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おり、かなり効果的に研究が実施されたと考える。
- バイオイメージングの手法を用いて、代謝異常とその合併症の状況をリアルタイムで画像化することは、わが国のお家芸ともいえる光学研究を地盤とした新テクノロジーの開発のみならず、周辺領域の研究進展につながりうるとともに、バイオ関連産業の推進を国是とする国家的プロジェクトともいえる。
- 本プロジェクトは、「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、紛れもなく NEDO が関与すべき研究プロジェクトである。
- プロジェクトリーダーを中心としたチームワークの良さと、各人の努力が良く理解出来た。
- 高齢化社会の進行した我が国において、生活習慣病の早期発見は、国民の健康の維持・増進のみならず、医療費抑制、国家財政健全化にとっても喫緊の課題であり、循環器系の「窓」である眼底を検査する高機能な最新機器の開発により、高血圧・糖尿病等の早期発見を促進する本プロジェクトは重要で意義深い。中間評価以降の見直しにより、目標設定の変更と臨床的な医学評価と装置開発をより密接に関係づけた開発方針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られる可能性の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される。
- 本プロジェクトでは、高分解能眼底イメージングを実現するために、(1) FF-OCT と (2) LCOS (液晶セル) 補償光学付レーザー走査検眼鏡 (SLO) を試作、さらに (3) 分光 SLO を試作して循環障害に関わる網膜疾患の診断に挑戦した。三つの技術課題に関して、装置を試作し、人眼で各々の性能評価を行った点は大いに評価できる。
- 本プロジェクトは典型的な医工融合研究であり、全体としての目標達成率は8割程度と評価される。

〈問題点・改善すべき点〉

- FF-OCT については、本プロジェクト発足後、高速 SS-OCT や高分解能 OCT のためのスーパーコンティニューム光源 (SC 光源) の開発など、目覚ましい技術的進歩がなされた。この点を考慮して、FF-OCT の技術目標を

一部修正すべきであったと考える。

- NEDO が設定した最終目標の4項目間に、成果と達成度に差がある。FF-OCTとAO-SLOは、神経節細胞と微小血管変化等の評価に限定され、費用対効果の観点から、今後の研究戦略、資金投資戦略の改善が望まれる。
- グローバルに見て、極めて競争性の高い領域の機器開発であるためより高性能化とともに、開発スピードが要求される。国の関与によって、プロジェクト全体の統合力や情報の非公開性は強化されたともいえるが、その一方国際情勢の即時性のある反映や施設間の情報共有などの面で、即応性にもとる弱点が垣間見られた感もある。
- 初期目的であった生活習慣病の超早期検出に具体的に寄与できそうだとわかっていても、それが僅かであっては予算投入の効果がない。機器の販売予想は示されているが、医学的な寄与の度合いが大きいのか小さいのか、という点に関する定量的なプロジェクト評価が足りないと感じた。もっと、企業間の横の連携、相乗効果がほしかった。それこそがNEDOで実施するメリットであるはずだから。
- 分光SLOについては、酸素飽和度の測定手法にとくに新規性はないとしても、SLOを用いる点、連続波長を用いる点、多変量解析を行って毛細血管の酸素飽和度を推定する点など、いくつかの技術的新しさが見出される。これらのポイントを要領よくまとめて特許申請をすべきであったと思います。また、この分光SLOについては、技術的にも、具体的な臨床診断においても、検討不足であった感がある。分光SLOは世界初の試みで、網膜の一部に循環障害が生じる疾患の診断に有効と考えられるだけに、この検討不足は残念である。
- 中間評価による見直しが有効に働いた点は、運営管理におけるNEDOプロジェクトの長所を示している。が、その反面、プロジェクト開始時の見通しに甘さが含まれていた現れとも考えられる。本プロジェクト実施効果として事業原簿に掲載されている開発機器の販売見通しの記述にも説得力がやや不足している。
- 本プロジェクトは典型的な医工融合研究であるが、ただ一点不満があります。産総研は分光SLOの開発に留まらず、本プロジェクト全体の工学技術を明確に統括し、技術開発のマイルストーンを明示すべきであった。それであれば、目標達成率は100%を超えたのではないかと。
- 臨床研究に主眼をおいた診断機器構築のプロジェクト・マネジメントに方針展開したためか、デバイス導入および統合によるハイスペック診断システムの構築の意味合いが強くなったように見える。ある意味、診断技術の革新的発明という学術的観点からプロジェクトを見た場合、知の創出のマネジメントにも力を注ぐべきであったと考える。例えば、SLOおよびFF-OCTの2つの眼底イメージング医診断機器システムが、それぞれハイ

スペックを有し、空間解像度などのスペックの違いによって相補的な診断デバイスであるという主張は理解できるが、臨床研究に主眼をおいたプロジェクトであるならば、その差別化を臨床において明確に証明する所にまで至る必要があったと考える。また、臨床研究に主眼をおいた診断機器構築にターゲットを絞ったのであれば、臨床診断システム全体を考えた診断システムの新規開発も大きなマネジメント・ターゲットにするべきであったと考える。これは、構築診断機器からの取得情報の革新的解析技術の開発、いわゆるデバイス開発に対するソフト的开发に直結しており、臨床診断に必要な多機能的な情報提供システムの開発を意味している。当プロジェクトでは分光 SLO の開発が該当すると考えるが、開発解析技術の新規性・革新性が見劣りしているだけでなく、この部分のマネジメントには着目が甘く、一貫した見解が無いように感じる。特に、FF-OCT に対する多機能的な臨床情報システム開発の着眼・創出は、当プロジェクトでは見あたらないため、臨床診断システム全体を考慮したプロジェクト・マネジメントが必要であったことが分かる。

〈その他の意見〉

- **FF-OCT** および分光 **SLO** については、今一度、実用化に向けて詳細な検討を行うことが急務だと考える。
- **FF-OCT** と分光 **SLO** の市場へのリリースは、現時点ではその段階に到達していない。

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、実用化に向けて実際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、臨床上的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。

〈今後に対する提言〉

- ・ 将来的に、**OCT**・**SLO**・分光画像の融合をぜひ試みることを希望する。**FF-OCT** が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。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。研究用で終わっては **NEDO** で実施した意味がない。次段階では、そこを意識した研究を進めるべきである。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し易さ、承認までの期間短縮の課題も検討してほしい。
- ・ 特許権が確保された後は、企業ベースに下ろして速やかな実現化、商品化をまず急ぐべきと考える。絵に描いた餅に終わらぬように。

- **FF-OCT** の将来性には疑問が残る。**AO-SLO** の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。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、臨床上的実用性がない。
- **FF-OCT** については、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** イメージを構築してはいかがでしょうか。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、工学応用も含めて検討してもよいのではないか。
- **LCOS-AO-SLO** については、即、実用化に向けて実際的なシナリオを用意すべきである。
- **LCOS** (液晶セル) 補償光学系の **OCT** への応用は大変興味があり、実用上も重要な課題だと思います。慎重に検討すべきである。
- 分光 **SLO** については、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、人眼で早急に実証できないか。この事実が実証できれば、分光 **SLO** 実用化の道が開けるのではないかと考える。
- 本プロジェクトは、中間評価以降とくに終了近くに、大きな進展がみられた。最近の成果をとりまとめた論文発表が、事後評価以後にも期待されている。評価の高い国際誌 (事業原簿の添付成果資料では、**Opt. Express**、**Ophthalmology** 等が該当) に **NEDO** の成果を原著論文として掲載することは重要であるから、プロジェクト終了後も1〜2年は、投稿料・別刷代・英文校閲代金の経費補助等により支援できる仕組みがあるとよい。
- 臨床研究に主眼をおいた診断機器構築にターゲットを絞っているのだから、臨床診断システムの全体を考慮した、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。これは、新規デバイスから検出される組織形態情報と臨床病理を対応させ、国際標準化の構築にも繋がっている。また、多機能的な情報提供は、現行システムの組織形態情報から逸脱し、生体内分子からの情報を捉えるイメージング技術として臨床寄与するため、**X線CT** に対する **PET** に例えられるような付加価値として大きく医療に貢献できると考える。また、その付加価値によってマーケットが拡大し、国際競争に打ち勝つ学際的技術を保持することができるようになると思う。本来の臨床診断機器の開発は、医療デバイスのタイプを決定した上でのスペック向上にだけに終始するべきではなく、臨床現場から要求される情報を検出・抽出する技術手段や解析法を編み出していくプロセスが重要であると考えている。

1. 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。

〈肯定的意見〉

- NEDO プロジェクトとしては、当然ながら、世界トップレベルの技術開発が要求されます。本プロジェクトにおける具体的な技術課題の中で、世界トップレベルの新規性・先進性が認められるものは、 $2\mu\text{m}$ の厚さ分解能をもつ FF-OCT と、LCOS 空間光変調器（液晶セル）を用いた補償光学系です。前者はまだ直接臨床診断に結びつくレベルではないが、後者は実時間での波面補償が可能で、既存の DM（変形ミラー）を凌ぐ性能をもち、世界のトップレベルの技術である。
- 健康安心イノベーションプログラムの目的に準拠した、臨床診断機器の構築へ展開することに関して、日本の医療機器を開発している民間企業の海外に比したアクティビティの低さを考慮すると、NEDO が事業展開の関与は必要不可欠であると考えます。ナノテク・部材イノベーションプログラム目的を考慮すると、各部材技術と各要素技術の向上に加え、多方面の各部材技術と各要素技術の結集が必要である。特に、医療診断システムの構築に関しては、デバイスからソフトまでに至る技術統合が必要不可欠であることから、多方面に渡る統合マネジメントを強化するべく NEDO が

事業展開の関与は必要であったと考える。また、生活習慣病の早期発見の観点から、眼底イメージングの臨床デバイス構築を事業目的とした点では、眼科部位の光学特性と臨床診断の観点を考慮すると妥当であると考えられる。このため、国内外でも眼底にターゲットを絞った医療診断プロジェクトがあるように活発な技術開発の動向があり、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必要不可欠であったと考える。

- AO-SLO のプロジェクトは、NEDO の事業として妥当であった。
- 事業としては成果をあげ、機器開発が加速された訳であり、意味があったと評価する。やればできそうだとわかっているにもかかわらず、予算的裏づけがないと一企業や一研究グループでチャレンジすることは難しい。NEDO として実施したことで為し得た成果と評価する。妥当である。
- 事業原簿には『眼底イメージング機器の関連技術は日本が欧米に遅れをとっており、世界トップレベルの実用的技術開発のためには、大学研究者や臨床医と国際的にも非常に優れたレベルにある光学系機器メーカーが連携する産官学連携プログラムが不可欠であり、NEDO が関与する意義は大きい。』と述べられている。本プロジェクトはこの主旨に沿った医療技術開発研究であると考えられる。
- 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る。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があり、その点で核となるNEDOの関与が必要な事業である。
- 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。この点ではNEDOの介在が重要な役割を果たしたといえる。

〈問題点・改善すべき点〉

- 実用化・事業化の見通しとして、眼科関連施設・集団関連施設・内科病院の施設数を基にして販売開始後5年間売上累計額を対助成額62倍と試算しているけれども、数字の根拠が明確とはいえず、説得力に欠けるきらいがある。既存の装置にない有用性・被験者への負担・機器の操作性・さらなる改善の可能性などが、開発した3つの装置ごとに大きく異なるのだが、これらの要素が反映されているようには見えず大ざっぱな印象を受ける。参考データとして、普及した商用OCTや新しい原理のFD-OCTなど、いくつかの既存診断機器の普及実績が示されていれば、判断の助けになると思われる。
- FF-OCT、眼底分光イメージング装置の事業の目的は明確ではなく、

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良かったように感じる。これが国際競争力をつけることにつながるからである。
- 秘密性の保持のため、一大学の眼科と内科に開発協力と治験を依頼したことは、致し方なかった一面はある。しかしなが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といえる。より高性能化を追求する一方で、商品化レベルでの落としどころを早期に見抜くためには、あるレベルでの妥協が必要であり、その見極めは、最終ユーザーである、医療者と患者のいる実臨床現場で行われるからである。
- 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。これに対して、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。
- 臨床診断システムのデバイス開発だけでなく、臨床診断システム全体を考えて多機能的な情報提供システムの開発、すなわちシステム工学に関するプロジェクト・マネジメントが当初から軽視されていたように見受けられる。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、事業の位置づけを更に吟味するべきであったと考える。その意味では、投じた予算に見合った事業目的とはなっておらず、デバイス開発以外にも波及しなければならなかったはずである。また、内外技術開発動向、国際競争力の観点からも、機器デバイス開発に終始するのではなく、臨床診断システム全体を捉えた事業目的の設定が必要であったはずである。また、投じた予算を考慮すると、国際貢献を現実のものにするためには、分野を超えた複眼的な事業目的を掲げることも必要である。

〈その他の意見〉

- ・ 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。
- ・ NEDO 事業の命名を変更するべきと考える。ナノテクのトレンド化によって、ナノスケールの現象を事業目的に直接掲げている記述が多いが、実際には、ナノスケール、マイクロスケール、メソスケール、マクロスケールと、それぞれのスケールにおける様々な現象が相互干渉していることが実現象である。特に、臨床診断においては、ナノスケール・分子スケールのイメージングは實際上役に立たない、というか無理である。マイクロスケールでの診断から、如何に分子スケールのイメージングを可能にするかを現場では求められるわけであるから、事業プログラムの骨子を修正する

ことが必要と考える。

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。

〈肯定的意見〉

- [研究開発実施の事業体制について] 本プロジェクトの要素技術は、**FF-OCT**、**LCOS**（液晶セル）補償光学系付 **SLO** および **SLO** 分光イメージングの三つである。これらの要素技術の臨床応用について、京大眼科で丁寧に臨床診断データを蓄積し、各要素技術を詳細に検討している。これは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。
- 「生活習慣病の早期発見」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。また、医療機器開発の動向は目まぐるしく変化する時勢において、設定目標を明文化して、臨床研究に主眼をおいた診断デバイス開発のマネジメントを実施している。その際に、時勢を考慮して研究開発チームの構成を変化させていることから、試行錯誤を繰り返しながら、臨床医療デバイスの事業化に向けたマネジメントに苦心したと見受けられる。その点で、真に技術力と事業化能力を有する企業を実施者として選定し、組織替えしながらマネジメントを遂行したと考えられ、プロジェクト施行のトータルにて評価できる部分が多い。
- いずれのプロジェクトも期間途中での中間検討・打ち合わせ・摺り合わせのための会合が頻回に実施されており、予想外に互いの進捗状況を勘案しながら、また時代の要請と乖離することなく遂行されたといえよう。
- 限られた期間と予算の中で、目標達成のため、常に現実的な判断をしながら、最終成果をそろえることが出来た点はマネジメントの成功であったと判断する。

- 新しい眼底イメージング機器を開発するために必要な技術力のある企業群と開発された機器の医学評価を行う大学病院、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、とくに、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。プロジェクトで開発する機器それぞれに対して臨床的な医学評価がなされ、これまでにない診断機能の確認と可能性が示されていることは高く評価される。

〈問題点・改善すべき点〉

- 事業原簿には、計画当初での現行技術レベル・最新研究レベル、それに対するプロジェクトの目標が示されているが、プロジェクトの運用中にも定期的に現行技術レベルを調査更新し、それを明示し、それに対してプロジェクトの目標が当初のままでよいのか、修正すべきか、を議論しその結果を分かるようにすべきと考える。今回得られた成果が現時点で世界トップレベルであっても、どれだけリードしているか、何年ぐらい優位性を維持できるか、いつごろ追いつかれるのかが資料からは不明である。
- NEDO が設定した最終目標、4 項目間に温度差がある。
- [研究開発目標および研究計画の妥当性について] 本プロジェクトの戦略的な目標は、『眼底や網膜の高分解能観察により、生活習慣病の超早期診断を可能にする』ことであった。この目標は極めて斬新でかつ臨床上重要であるにも関わらず、この目標を達成するための具体的な研究のマイルストーンや要素技術、そして具体的な対象とする疾患が一切明示されなかった。この点は大いに不満である。
- [研究計画の妥当性について] 本プロジェクトで取り上げた要素技術は、それぞれの研究開発チームが得意とする技術に固執するあまり、概して、新規性・先進性に乏しいものとなったのではないか。新規性・先進性が認められる要素技術は、FF-OCT と LCOS (液晶セル) 補償光学系である。
- [研究開発実施の事業体制について] 本プロジェクトは医工連携および産官学連携の典型的な研究である。要素技術は各研究チーム(企業と産総研)で開発を行い、これらの医療診断応用は京大眼科で行う。すなわち、「医学」の要は京大眼科である。これに対して、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、産総研がリーダーシップをとって行うべきであったと思います。しかし、実際には、分光 SLO 以外では、産総研の貢献はほとんど表にでてこないのは残念である。
- [情勢変化への対応] 本プロジェクト発足後、高速 OCT として SS-OCT が普及し、眼科領域で波長 $1\mu\text{m}$ の SS-OCT が開発され、網膜の下部に

ある脈絡膜のイメージングも可能になっている（トプコン）。さらに、FDMLファイバレーザを用いた超高速OCTも実用化されようとしている。また、高分解能OCTでは発光スペクトル幅の広い光源が必要であるが、このために人工的な白色光源（スーパーコンティニューム光（SC光））が開発・市販されている。本プロジェクトでは、このようなOCT技術の急激な進展に対応して、具体的な要素技術を検討すべきであった。具体的には、SS-OCTやSC光の進展に応じて、FF-OCTの新たな展開を模索すべきであったと考える。

- 結果的に3つの光学機器系を開発するプロジェクトを並行して走らせることになったが、投入された資金・技術力・治験処理能力から見て、加重が大きかった印象がある。中間検討の時期に、プロジェクトの集約と企業間のエネルギー投入方向の調整を行っても良かったのかもしれない。
- 「生活習慣病の早期発見」の戦略的目標が設定され、臨床医療デバイス開発の定量的目標数値が設定されてはいるものの、それが、医療現場において、どの程度有効であるかに対する理由付けが明確ではない。例えば、開発機器の分解能の目標設定に対する臨床的意義が不明確であると共に、開発デバイスの空間分解能の向上以外にも臨床的意義を追求する広い視野を考慮し、目標達成に必要な要素技術の取り込みを実施するマネジメントに改善するべきであったと感じられる。すなわち、臨床研究に主眼をおいたマネジメント形式にはなっていないが、臨床的意義が不明確（臨床効果を証明する結果も不十分）であったことは否めない。特に、OCT関連の開発マネジメントは、部材技術動向などの情勢変化に振り回されている感が否めない。目標達成のために妥当なスケジュールと予算、目標達成に必要な要素技術の抽出を含めた、研究開発フローの確定に苦しんでいるように見受けられる。すなわち、実施者の過去の技術蓄積を、「生活習慣病の早期発見」の戦略目標の元で臨床実用化の観点から絞り込み、活用から計画へのマネジメントが十分に図られていないように感じる。その意味で、実用化・事業化のマネジメント、実用化・事業化につなげる知財マネジメントが、徹底されていない問題点が上げられる。つまり、実用化シナリオに基づき、デバイス開発側と成果の受け取り手側（ユーザー、活用・実用化の想定者等）間では、関与を求める体制は実在していたが、それが十分であったかどうかは考える余地がある。一方、臨床研究に主眼をおいたデバイス開発のため、デバイス開発者と臨床担当医師との連携が計られた構図になっておるが、相補的なデバイスのSLOとOCTの各デバイス開発部門に部局化され、実施者間の連携及び競争が十分に行われる体制では無かったように写る。
- 異なる複数の企業が協力するところにNEDOがかかわる価値があると考えられるが、企業間の横の相乗効果が少なかったと判断する。それぞれが独自

に走っていた印象を覚える。マネジメントする側の責任も含めて今後に向けて検討してほしい。

- 申請時に設定した事業目標と計画内容のいくつかは、かなり根幹の部分での見直しと変更が行われる結果となった。たとえば、OCTによる眼底血流計測、高度化OCTと高解像度眼底分析イメージング装置の統合、3次元空間分解能に関わる部分がそれである。プロジェクト全体の進め方と個々の機器開発のプロセスにおいて、情勢に応じた見直しが適切に行われた点は評価できるけれど、そのような事態に導いた事業目標・計画内容の初期設定には、やや詰め甘さが感じられる。プロジェクトの準備段階において、研究開発チームによるより詳細な検討と、それに基づく目標設定がなされるべきであった。

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 응용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。

〈肯定的意見〉

- 開発成果は現状でいずれも世界の第一線レベルであり、優位なものと評価できる。補償光学を産業活用できた点も評価したい。
- [成果の意義] (1) FF-OCT は、当面、現有の共焦点光学系の欠点を補完する技術として使用できると考えられるが、具体的な診断応用までには、まだ解決すべき技術課題がある。(2) LCOS (液晶セル) 補償光学系は世界トップレベルの技術で、即、実用化につながる重要な成果である。(3) 分光 SLO では、循環障害を伴う網膜疾患の診断に対する有効性が実証されれば、実用化の道が開けると考える。
- AO-SLO は試作機から実用化へ向けた取組みが期待される。
- 投入された時間と資金、人的エネルギー量からして、概ね達成度はいずれのプロジェクトも 80~90%程度と思われる。
- [目標の達成度] 顕著な成果は 2 点で、(1) 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。(2) 開発した LCOS (液晶セル) 補償光学系は既存の DM (変形ミラー) 補償光学系を凌ぐ性能をもち、世界トップレベルの技術である。本プロジェクトでは、LCOS 補償光学付 SLO を開発し、糖尿病の超早期診断への可能性を示唆

した。(3) さらに、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ことを示唆した。全体の目標の達成度はおよそ 8 割と判断する。

- 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と考える。その開発デバイス構築の成果は、臨床からの観点では無く、世界初あるいは世界最高水準にあることは明らかにされている。また、臨床診断の目標達成までの課題を把握し、課題解決の方針も明確になっている。一方で、新開発デバイスのスペックは他の競合技術と比較して優位性を有し、新たな技術領域を開拓するシーズになることは明らかであり、市場の拡大あるいは市場の創造に繋がると考える。
- 開発された機器のいくつかについては、臨床的な医学評価の結果、既存の眼科診断装置では発見できない病変等が捉えられる可能性が示されており、この点は大いに評価できる。

〈問題点・改善すべき点〉

- **FF-OCT**、眼底分光イメージング装置プロジェクトからは十分な成果が得られていない。
- **FF-OCT** がラストスパートで追いついた感じであり、やや残念であった。もう少し先までの技術進歩を成し遂げてほしかった。**FF-OCT**、**SLO**、分光画像の融合を図ることができれば、将来的に国際的にも新規で大きな優位性が得られる。
- **FF-OCT** については、 $2\mu\text{m}$ 厚の **en-face OCT** が取得できても、これだけでは臨床診断には使えない。 $2\mu\text{m}$ 厚の **en-face OCT** を上下にスタックして、神経節細胞の 3 次元イメージを構築するなど、具体的な臨床診断に向けて、**FF-OCT** の性能および機能を改善していく必要があると考える。
- いずれの機器も、「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か」の最終的詰めに至っていない。これは実臨床現場でのフィードバックが遅れたことによるものといえ、商品化にもさらにかかりの時間を費やす可能性が残されている。
- デバイス開発の観点では、成果目標値はクリアされているが、本プロジェクトの骨子であった、「生活習慣病の早期発見」を戦略的目標とした臨床研究に主眼をおく診断機器構築にターゲットを絞ったことを考慮すると、臨床的意義が不明確な目標値があることや、実際に臨床効果を証明する結果も不十分であることから、プロジェクト施行成果を十分であるとは言い難い。例えば、非侵襲リアルタイム診断システムの意味における **FF-OCT** 開発システムでは、成果目標値の奥行き分解能 $2\mu\text{m}$ の臨床的・病理的意義は不明確であると考えられ、現状では臨床的な証明も不十分である。

また、この目標値設定に付随して眼球微動に伴う画像凍結が甘くなり、十分は診断機器としての市場獲得は難しいと考えられる。このように、優位なスペックを有する開発デバイスは、新たな技術領域を開拓し、市場の拡大或いは市場の創造に繋がるとは考えるが、「生活習慣病の早期発見」を戦略的目標とした臨床の意味において、十分に考慮検討された開発デバイスであるかどうかの判断は難しい。また、臨床研究に主眼をおいた診断機器構築のプロジェクト・マネジメントに方針展開し、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、生活習慣病の早期発見への貢献度を証明する結果にはほど遠い。この意味でも、投入された予算に見合った成果とは判断しづらく、成果結果から特に臨床結果から言うと、臨床研究に主眼をおいた診断機器開発プロジェクトになっていない部分も多々あるように写る。更に、大型予算にもかかわらず、学術論文誌や知的財産権の獲得が滞っていることから、費用対効果が低いと考える。この部分は、今後、多くの臨床結果を取得しながらデバイスの改善を進め、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改善するべきである。

- 分光 SLO については、分光画像から網膜の酸素飽和度を推定する手法は既に報告があり、とくに新規性は認められない。しかし、これまでの報告と異なり。本プロジェクトでは、毛細血管の酸素飽和度測定を試みている点に注目すべきである。また、毛細血管で得られる酸素飽和度は相対値であり、一般的な診断に適用するのは難しい一面がある。しかし、網膜の一部に循環障害が生じる場合には（糖尿病性網膜症、高血圧網膜症など）、同一網膜上で正常部と異常部の比較を行うことができ、相対値であっても、診断が可能である。発表論文が 1 件と極めて少なく、特許に関する記載もない。酸素飽和度の測定法自体が新規性に乏しいとしても、分光 SLO は世界初の試作であり、また、連続波長を用いる点、多変量解析を行って毛細血管の酸素飽和度を推定する点など、いくつかの技術的新しさが見出される。これらのポイントを要領よくまとめて特許申請をすべきである。論文についても、分光 SLO の装置サイドから、毛細血管の酸素飽和度の推定法の観点からなど、現状でも数編の論文が発表可能だと考える
- 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（とくに査読のある国際誌への原著論文の発表）が少ない。さらに、[35]Ophthalmology 誌、[56]Opt. Express 誌をはじめ、本プロジェクトの主な実施事項ではない SD-OCT（フーリエドメイン OCT）関連の成果と推定される論文も少なからず含まれている。今後引き続き、開発機器の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。

〈その他の意見〉

- ・ LCOS 補償光学系は、これ単独で十分に実用化できる技術であり、また、この LCOS 補償光学系と SLO の組み合わせで、いかに新しい眼科診断が行えるかがキーとなる。

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っとも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。

〈肯定的意見〉

- 開発された機器に対して臨床的な医学評価を行い、どのような形で生活習慣病の早期発見に役立つかの検討が加えられ、開発機器の有用性と可能性が部分的には示されている。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みられる。生活習慣病の早期発見というニーズを考慮すると、市場規模と成長性は十分であると認められる。また、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、普及・事業化の可能性が示されている。
- 実用性、事業性の視点から、**FF-OCT**、**AO-SLO**、分光の3種のイメージング装置を独立に開発した点は、妥当であると判断できる。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よう。
- 当面、実用化の対象となる成果は、**LCOS** (液晶セル) 補償光学系付 **SLO** である。変形ミラー (**DM**) を用いた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いと考える。
- **AO-SLO** は試作機から実用機への転換の時期である。
- 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っとも早期に代謝の偏移を把握できる場であり、この点では確実に臨床面での応用は大きな期待をもたれている。純粹医学的見地のみならず、医療保険・医療社会学的な見地からもその成果は計り知れなく大きい。

- 臨床結果の詳細な検討が遅れているものの、開発デバイスの空間分解能向上から、眼底組織の詳細な検出が出来ていることから、適用可能性の観点で産業技術の地位を確立し始めている。それに伴い、臨床診断の目標達成までの課題を把握し、課題解決の方針も明確になってきている。特に、SLO に関しては臨床適用に汎用性を有しており、その波及効果は十分にあると想定される。このため、NEDO 後継プロジェクトに既に採択され、事業化に向けての見通しが立ちシナリオは順調である。

〈問題点・改善すべき点〉

- FF-OCT、眼底分光イメージング装置の事業化までのシナリオは出来ていない。
- 眼球運動センサーが活用されるとよい。実用化する場合、既存機器との整合性、対応関係なども事業的に重要と考える。FF-OCT は、輸入品におさわれていては意味がない。やはり、性能、機能、操作性、価格が重要である。競合グループにまさるスペックの維持、あるいは革新技術を今後意識してほしい。
- 産業技術としての見極め（適用可能性の明確化）を確固たるモノにするためには、更なる成果の蓄積が必要と考える。特に、臨床研究に主眼をおいた診断機器構築のプロジェクトとして、臨床成果の構築は急務である。更に、世界的なスペックを有する開発デバイスの観点から、関連分野への波及効果（技術的・経済的・社会的）を実現することが必要であるが、その見通しが明確に表現されていない。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。
- 疾患モデルや治療介入前後での画像の変化が抑えられておらず、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。その点が明確にされなければ、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に期待が持てないことにもなる。
- 実用化に向けた課題のなかには、たとえば FF-OCT の光源や、参照面の傾きのように、課題解決の方針が具体的に示されておらず、解決の見通しが明確でないものも含まれている。導入普及・事業化までの期間や事業化とそれに伴う経済効果等の見通しは、大ざっぱであり、3つの開発機器の個別の状況を十分反映していないように見える。

〈その他の意見〉

- ・ LCOS 補償光学系は、これ単独で十分に実用化できる技術・装置である。また、LCOS 補償光学系と SLO を組み合わせて、糖尿病の超早期診断が可能となれば、LCOS-SLO の実用化は急速に進展する。
- ・ 経済的波及効果は期待できる。しかし、（技術的）波及効果として事業原

簿に掲げられている内視鏡等への搭載についての記述は、やや唐突な感があり、本プロジェクトの成果がどのように応用されるのか具体的説明が不足している。

2. 個別テーマに関する評価結果

2. 1 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) 成果に関する評価

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。

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、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。

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。

〈肯定的意見〉

- FF-OCT に基づく眼底組織診断デバイスの開発の観点では、空間分解能の意味での成果目標値はいちおうクリアされており、全体としての目標達成も成されていると考える。臨床からの観点から考慮しない場合、開発デバイスのスペックは世界最高水準にあることは認められ、デバイスとしての開発成果の意義はある。また、臨床診断の目標達成までの課題を把握し、課題解決の方針も明確になっている。このため、開発デバイスのスペックは他の競合技術と比較して優位性を有することから、新たな技術領域を開拓するシーズになる可能性はある。
- FF-OCT の臨床診断応用が示唆されていれば、目標はクリアと考える。しかし、現状では、臨床診断の目処がつかず、目標達成度は8割が妥当である。
- スーパーコンティニューム光源の採用より検出感度を向上させ、深さ分解能 $2\mu\text{m}$ 、撮影速度 30Hz の最終目標を達成し、ヒト生体眼の FF-OCT 画像の撮影に成功した。
- 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。日本発の技術である。
- 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た。これは世界初の成果であり、大いに評価できる。

- 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ものといえ、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。また、血管内血球（おそらく、白血球）の観察が可能になることは、代謝疾患による血管内皮と血球の相互関係が明らかとなり、これらの疾患の画像的な評価を可能にするものといえる。
- 成果は、人眼で FF-OCT 像の撮影を可能とし、深さ分解能、フレームレートの目標値をクリアしている。これは世界の動きに参照し第一線レベルと言える。最終段階での医学評価も医学的有用性を示唆している。実用化につながる成果をもたらしたと判断する。
- 動物の生体眼で非侵襲的に網膜神経節細胞を可視化することができた。網膜神経節細胞死が本態の緑内障の早期発見・治療効果の確認に将来的に役立つ知見が得られる可能性を示した。

〈問題点・改善すべき点〉

- **FF-OCT** のデバイス開発の観点では、成果目標値はクリアされているが、本プロジェクトの骨子であった、「生活習慣病の早期発見」を戦略的目標とした臨床研究に主眼をおく診断機器構築にターゲットを絞ったことを考慮すると、臨床的意義が不明確な目標値があることや、実際に臨床効果を証明する結果も不十分であることから、プロジェクト施行成果を十分であるとは言い難い。非侵襲リアルタイム診断システムの意味において、FF-OCT 開発システムでは、成果目標値である奥行き分解能 $2\mu\text{m}$ の臨床的・病理的意義は不明確であると考えられ、現状では臨床的な証明も不十分である。また、この目標値設定に付随して眼球微動に伴う画像凍結が甘くなり、時間分解能の点において更なる開発が必要であり、十分は診断機器としての市場獲得は難しいと考えられる。このように、優位なスペックを有する開発デバイスは、新たな技術領域を開拓し、市場の拡大或いは市場の創造に繋がるとは考えるが、「生活習慣病の早期発見」を戦略的目標とした臨床の意味において、十分に考慮検討された開発デバイスであるかどうかの判断は難しい。これらの問題点は、空間分解能に固執したことから、生まれてくる時間分解能への弊害の問題であり、臨床デバイスの開発の点では当初から考慮されるべき事項である。この問題は、奥行き空間分解能の目標値を $2\mu\text{m}$ に設定した臨床的意義も含め、当初の目標設定に立ち返って考える必要があったと考えられる。本プロジェクトにおける OCT 開発部門では、ドップラーOCT の開発が頓挫しているなど、方針が二転三転しているように感じられ、開発デバイスのタイプ設定を含め成果目標値に改善すべき点があったと考えられる。開発デバイスを用いて眼底

における何を検出できるかという、空間分解能の向上という意味だけでの臨床診断システム開発に固執する発想ではなく、本来の主目的である「生活習慣病の早期発見」の観点から眼底イメージング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考えを強化すべきであったと考える。また、臨床研究に主眼をおいた診断機器構築のプロジェクト・マネジメントに方針展開し、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、生活習慣病の早期発見への貢献度を証明する結果にはほど遠い。この意味でも、投入された予算に見合った成果とは判断しづらく、成果結果から特に臨床結果から言うと、臨床研究に主眼をおいた診断機器開発プロジェクトになっていない部分も多々あるように写る。更に、大型予算にもかかわらず、学術論文誌や知的財産権の獲得が滞っていることから、費用対効果が低いと考える。この部分は、今後、多くの臨床結果を取得しながらデバイスの改善を進め、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改善すべきである。

- **Registration**、すなわち観察フィールドの位置決めは極めて重要な課題である。これが正確に行われなければ、疾患の時間軸での経過観察や治療介入の効果判定が行えないという難問に突き当たってしまう。
- 眼球の深さ方向の動きによってフレーム毎に異なった深さの **FF-OCT** 像が得られてしまうという眼底特有の問題点を明らかにした点は、ある意味で成果といえないこともないが、参照面の傾きによって斜めに切り出した断層像が得られてしまうことは始めから予想できそうなことであり、光源輝度の問題と合わせて事前の検討不足とも考えられる。
- 現状のままでは、具体的な臨床診断に利用できない。さらなる技術展開が急務である。
- 限られた被験者でのみ撮影可能である。血管中を流れる血球を可視化しても、血流絶対速度の計測はこの方法では不可能である。網膜神経節細胞が可視化されても、安価な装置が出来ない限り、市場の創造にはつながらない。
- 医学診断への応用例がまだまだ少ないように思える。症例を積み重ねてほしい。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。プロジェクト開始当初の計画、目標を参照すると、血流計測、血球計測は最終成果に結びついていない。血流は前半のドップラーOCT 開発でなされているが、結局事業化計画に載っていない。血球は **SLO** に移行した。これらの対応は社会情勢への対応とは思えない。むしろ、初期計画、目標設定における精度が不十分だったことが原因ではないか。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、5年と投入された予算からすると不十分と思える部分がある。

〈その他の意見〉

- ・ OCT 自体が応用段階にあるためと思われるが、本プロジェクトで基本的な技術革新がなかったように感じる。予算と時間をかけてスペックは向上したが、同じことは、競合研究グループでもできてしまう。個々の技術改良は多々あったと評価できるが、独自の革新技術が投入されていると、競争力がついたのではないか。

2) 実用化、事業化の見通しに関する評価

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。

ただし、緑内障の早期診断や治療効果の判定には、安価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。

〈肯定的意見〉

- **FF-OCT** の臨床診断応用については、 $2\mu\text{m}$ 厚の **en-face OCT** をスタックして、神経節細胞の3次元イメージの構築が考えられる。
- **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。
- SC 光源を用いた **FF-OCT** では、深さ分解能 $2\mu\text{m}$ の **en-face** イメージが取得できる。これは従来の共焦点光学系などには見られない特徴であり、この利点を活かした **FF-OCT** の応用を積極的に検討してはどうか。
- 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る。実用上の優位性がある。
- 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。
- 網膜神経節細胞が可視化出来た点は評価できる。
- 臨床結果の詳細な検討がかなり遅れているものの、開発デバイスの空間分解能向上から、眼底組織の詳細な検出が出来ていることから、適用可能性の観点で産業技術の地位を確立し始めている。それに伴い、臨床診断の目標達成までの課題を把握し、課題解決の方針も明確になってきている。

〈問題点・改善すべき点〉

- 画像の解像力を向上して、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が急がれる。

- **FF-OCT**の応用、実用化に際しての問題点は、深さ分解能 $2\mu\text{m}$ に対して、横方向（表面）分解能が集光レンズのNAで決まり、およそ $10\mu\text{m}$ 強となることである。
- **SC**光源で事業化するのか、他の手段を検討するのか、低価格化が重要と考える。また、今回成果のスペックは優れているが、競合他社の動きも予想すれば、より早期に事業化しないと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。そこへ力を注ぐべきと考える。
- 光源のパワー密度向上の見通しについては、「光源の発展方向と一致するから解決可能」「光源メーカーの協力も必須」と述べるにとどまっており、患者眼と参照面のアライメントの問題については、課題解決の方針も示されていない。アイカップ装着など被験者の負担も大きく、ヒト生体眼の網膜神経節細胞を可視化できる見通しも定かでない現状では、導入普及に関する試算（販売開始後5年間累計2,770式）に説得力が感じられない。
- 産業技術としての見極め（適用可能性の明確化）を確固たるモノにするためには、更なる成果の蓄積が必要と考える。特に、臨床研究に主眼をおいた診断機器構築のプロジェクトとして、臨床成果の構築は急務である。基本的にOCT信号（光散乱）に対する臨床・病理との対応は、そこまで進んでいないので、OCT診断機器の波及には、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。更に、世界的なスペックを有する開発デバイスの観点から、関連分野への波及効果（技術的・経済的・社会的）を実現することが必要であるが、その見通しが明確に表現されていない。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。
- 網膜神経節細胞が可視化出来た事が直接事業化には結びつかない。緑内障の早期診断や治療効果の判定には、安価な装置が不可欠である。

〈その他の意見〉

- ・ 現地調査での印象から、被験者が負担なく計測できる装置へ早く仕上げるべきと感じた。
- ・ **FF-OCT**は、眼科診断以外に、広く光計測分野で利用できる技術であると考えられる。

3) 今後に対する提言

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。

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。

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。

〈今後に対する提言〉

- ・ ヒト角膜観察への応用例が他の研究で示されており、実用化されている共焦点レーザー顕微鏡とは異なる断層像を観察できる可能性があるため、ヒト角膜観察応用を検討したいとのことで、その方向に展開するのが望ましい。
- ・ 開発デバイスに関しては、目標設定である、 $2\mu\text{m}$ の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、その設定妥当性について更に、臨床的な検討を断行する必要があると考える。一方、本プロジェクトが臨床研究に主眼をおいた診断機器構築にターゲットを絞ったのであれば、臨床診断システム全体を考えた診断システムの新規開発も大きなマネジメント・ターゲットにするべきであったと考える。これは、構築診断機器からの取得情報の革新的解析技術の開発、いわゆるデバイス開発に対するソフト的开发に直結しており、臨床診断に必要な多機能的な情報提供システムの開発を意味している。当プロジェクトでは分光 SLO の開発が該当すると思うが、開発解析技術の新規性・革新性が見劣りしているだけでなく、この部分のマネジメントには着目が甘く、一貫した見解が無いように感じる。特に、FF-OCT に対する多機能的な臨床情報システム開発の着眼・創出は、当プロジェクトでは見あたらないため、臨床診断システム全体を考慮したプロジェクト・マネジメントが必要であったことが分かる。OCT に代表される組織形態の検出情報は、臨床診断に有効であることは自明であるが、分子イメージングのスケールからの情報とは、ある意味かけ離れ

ており、上手に二次的な生態情報の抽出方法の開発を推進して頂きたい。また、OCT 信号（光散乱）に対する臨床・病理との対応は、そこまで進んでいないため、今後の普及のためにも、検出信号と病理との対応にも力を入れて頂きたい。

- 既存の共焦点光学系の深さ分解能は $10\mu\text{m}$ 強であるが、FF-OCT を用いることによって深さ分解能を一桁改善できる。この方向で、FF-OCT の新たな展開が見出せるかもしれない。
- 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。これに対して、例えば、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検討してはどうか。
- 今後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と思われる。
- FF-OCT が、安価で既に市場に出ている FD-OCT と、どう住み分けるかを NEDO としても考えるべきである。
- 付加価値、機能付加は先の目標と位置付け、現状のスペックで被験者に対して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。

2. 2 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) 成果に関する評価

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。

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べきである。

〈肯定的意見〉

- AO-SLO のデバイス開発の観点では、成果の目標値を十分にクリアされており、世界初あるいは世界最高水準にあることから、全体としての目標達成も成されていると考える。開発デバイスは臨床診断機器としての汎用性を十分に有しており、臨床診断における更なる目標達成への課題を把握し、課題解決の方針も明確になっている。一方で、開発デバイスのスペックは他の競合技術と比較して優位性を有し、新たな技術領域を開拓するシーズになることは明らかであり、市場の拡大あるいは市場の創造に繋がると考える。
- LCOS-AO-SLO を用いて、毛細血管瘤が描出できることを実証、これが糖尿病の超早期診断につながる可能性があることを示唆した点は高く評価できる。
- LCOS-AO および LCOS-AO-SLO の臨床診断応用に関する論文発表・成果普及は適切に行われている。
- LCOS (液晶セル) 補償光学系の性能は、既存の変形ミラー (DM) を用いた補償光学系の性能を凌駕するものであり、開発した AO-SLO は当初の目的を十分に達成している。
- 目標達成率は 100% と考える。

- LCOS 補償光学系の収差補正能は世界最高レベルであり、この LCOS-AO システム自体で十分に実用化の域に達している。
- 人眼での補償光学に関し、世界初の液晶 SLM を用いて成功した。デバイス・ソフトの全てが日本製であり、さらに、微小血管変化や視細胞の可視化には成功した。
- 成果は目標をほぼ達成したと考えられる。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、これを用いて多数の病理眼画像の取得に成功したことは高く評価される。その結果、眼底写真や OCT では分からなかった糖尿病網膜症患者の毛細血管瘤を非侵襲的に描画できたこと、白血球の血管壁への付着や乱流などの毛細血管瘤形成以前の異常と考えられる現象を捉えることに成功しており、糖尿病合併症の超早期発見に役立つ可能性が高い。このほか、網膜色素変性症による視細胞脱落や、Macular microhole と呼ばれる視細胞脱落や中心性漿液性脈絡膜網膜症の視細胞構造異常なども捉えることに成功しており新しい眼科診断機器としての期待が大きい。臨床医学的な評価結果の一部は、Ophthalmology など評価の高い国際誌にも掲載される。
- 全て国産の技術力で、収差と眼球運動の補償を達成したことは評価に値する。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（白血球・血小板）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、その医学的意義は極めて大きい。
- 目標をほぼ達成できており、世界のトップレベルに到達していると判断する。症例も重ねており、プロジェクトの成果を評価できる。画期的である。眼底全体のどの部分が映し出されているかを確認できるようになったことも、優位性が高まったと判断する。LCOS-SLM の性能も素晴らしい。

〈問題点・改善すべき点〉

- AO-SLO のデバイス開発の観点では、成果目標値は十分にクリアされているが、本プロジェクトの骨子であった、「生活習慣病の早期発見」を戦略的目標とした臨床研究に主眼をおく診断機器構築にターゲットとしたことを考慮すると、臨床効果を証明する成果が若干少ないように感じる。この点では、プロジェクト施行成果を最高グレードに評価することに対して悩める所である。すなわち、デバイス開発に投じた予算に対する費用対効果として、臨床効果の実績を今後更に増強するべきであり、プロジェクト目標である「生活習慣病の早期発見」への貢献度証明が急務である。この

ためには、AO-SLO から得られた眼底画像から、更なる生体情報の抽出を目指すことを進めるべきである。一つの方針が分光 SLO でもあるが、眼底画像から得られる形態情報は、マイクロ・バイオメカニクスの情報そのものであるため、眼底画像からダイレクトに循環代謝などの二次的な情報の抽出方法の開発が、他の競合技術に比べた優位性を更に大きくし普及するであろう。しかし、大型予算にもかかわらず、学術論文誌や知的財産権の獲得が滞っているようにも見受けられる。この部分は、今後、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、成果に基づき国際標準化に向けた提案を実施していくように改善するべきである。

- プロジェクト開始時にめざしていたものとは、いろいろな意味合いで違ったものになっている。申請までの準備段階において、いま少し慎重な検討がなされるとよかった。
- 一般の被験者に対して、多くの医師がルーチン的に使えるような安定性を評価してもらいたい。
- 一流誌への掲載が、広告・展示に終始してきたのも、実臨床現場での成果を伴っていなかったからであり、今後はその面での裏づけを、広く治験実施施設も増やして展開していかなければ、実用化も結局遅れてしまうおそれがある。
- 微小構造は可視化出来たが、それらの意味する所（機能変化等）は不明であり、課題として残っている。

〈その他の意見〉

- ・ LCOS を用いた AO-SLO で、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、既存の AO-SLO に対する明確な優位性を示すべきである。
- ・ 「強度輸送方程式」に基づく波面センサーや光共振器を用いた波面センサーの開発を行い、本開発機器で使用しているシャックハルトマン型波面センサーより精度と処理速度の面で有利としている。また、圧電型 MEMS 形状可変鏡を試作して波面制御素子としての検討も行っている。これらの研究開発の本プロジェクトにおける位置づけが不明である。また、それらの成果が本プロジェクトでどのように活かされているかについても不明である。
- ・ 加速財源の投入は有意義であったと考えている。

2) 実用化、事業化の見通しに関する評価

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ると想定される。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。

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り、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。

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。

〈肯定的意見〉

- LCOS を用いた AO-SLO の実用化については、NEDO 継続プロジェクトとして助成すべきである。
- 眼科領域の有用な機器が開発されたといえる。あとは価格や操作性などを工夫してもらえば、大いに実用化の可能性があり、事業性もあると考える。補償光学を産業的に応用できた点も評価したい。
- 実用化へ向けた課題を明確に認識している。
- 数台の試作機を作製し、他施設での臨床評価の重要性を認識している。
- 毛細血管での血行動態を血球レベルで観察しえた成績は乏しく、非侵襲的に繰り返し観察可能な機器が開発されたことで、今後は急激な血行動態の変動（低血糖による血管のスパズムなど）が網膜局所に与える、虚血をはじめとした影響の分析も行えることが期待される。
- 臨床結果の詳細な検討が遅れているものの、開発デバイスの空間分解能向上から、眼底組織の詳細な検出が可能となり、臨床デバイスとしての汎用性も確保しているため、適用可能性の観点で産業技術の地位を十分に確立している。それに伴い、臨床診断の目標達成までの更なる課題を把握し、課題解決の方針も明確になってきている。既に、臨床利用がアクティブ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り、その波及効果は十分にあると想定される。このため、NEDO 後継プロジェクトに既に採択され、事業化に向けての見通しが立ちシナリオは順調である。

- 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、機器の事業化が期待される。生活習慣病の早期発見というニーズを考慮すると、市場規模と成長性は十分であると認められる。また、既存の眼科診断機器では分からなかった形態異常を捉えられた可能性が臨床データによって示されており、普及・事業化の可能性が認められる。

〈問題点・改善すべき点〉

- 欧米の研究動向を注視しつつ、常にリードする革新をつづけてほしい。
- 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。すなわち、時間経過を必要とする知見の蓄積には、複数の機器を開発し、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。
- 既存の装置にない有用性が示され、被験者への負担軽減・機器の操作性向上も図られており、導入普及・事業化の見通しは比較的明るいと思われるが、実用化・事業化の見通しの試算は、雑駁な印象を受ける。参考データとして、普及した商用 OCT や新しい原理のフーリエドメイン OCT など、いくつかの既存診断機器の普及実績が示されていれば、説得力が増すと思われる。
- 世界最高水準の臨床デバイスとして十分な成果を有していることから、今後、産業技術としての見極め（適用可能性の明確化）を確固たるモノにするために、更なる臨床成果の蓄積が不可欠である。波及効果を更に高める方法としては、AO-SLO から得られた眼底画像から、循環代謝などの生体情報を抽出する技術を構築すべきと考える。このように、世界的なスペックを有する開発デバイスの観点から、関連分野への波及効果（技術的・経済的・社会的）を実現することが必要であるが、その見通しを明確にするべきであり、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べきと考える。更に、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。

〈その他の意見〉

- ・ LCOS を用いた補償光学系（LCOS-AO）単独で十分に実用化できる。これについては浜松ホトニクスで独自に開発、実用化していくのではないかと。

3) 今後に対する提言

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いての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、更なる波及効果が得られよう。

競合技術に対する優位性を明確に示すために、通常形状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。

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。

〈今後に対する提言〉

- ・ AO-SLO の国際特許は存在しないので、NEDO の助成を受けているプロジェクトであれば、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すべきである。
- ・ LCOS 型空間光変調器を補償光学用波面制御素子として最適改良し、非常に良い性能を達成したと認められる。しかし、競合技術に対する優位性を明確に示すという点では、通常形状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のではないかと思われる。
- ・ NEDO 継続プロジェクトとして、LCOS-AO-SLO に加えて、LCOS-AO による FF-OCT の高分解能化も期待できる。現状では、FF-OCT の横分解能は $10\mu\text{m}$ 強であるので、LCOS-AO の効果が発揮できるかは疑問であるが・・・。
- ・ 将来的に、眼球運動補正技術が付加されると楽しみである。LCOS など補償光学システムやそれを構成する各ユニットでの事業展開に期待する。
- ・ 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いての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ぐべきである。
- ・ 臨床効果の実績を今後更に増強するべきであり、プロジェクト目標である「生活習慣病の早期発見」への貢献度証明が急務である。これに伴い、AO-SLO から得られた眼底画像から、更なる生体情報の抽出を目指すことを是非実施して貰いたい。その一つの方向性が分光 SLO であることは認

めるが、AO-SLO の眼底画像から得られる形態情報は、マイクロ・バイオメカニクスの情報そのものであることから、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アピールすることによって、更なる波及効果を得ることができると考える。

2. 3 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) 成果に関する評価

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。

〈肯定的意見〉

- SLO から得られる眼底画像から、分光情報を抽出する手法の意味は、開発 SLO の付加価値を高めることから、その重要性は理解できる。実際に、開発デバイスから眼底における分光情報を臨床取得したことに関しては、世界初あるいは世界最高水準として一定の評価が可能である。また、取得分光情報を定性値から定量値へと向上させていく必要性を議論するなど、臨床診断の目標達成までの課題を把握し、課題解決の方針も明確としている。
- これまでの報告では眼底の中大血管を対象として酸素飽和度を測定していた。これに対して、本プロジェクトでは、網膜毛細血管部で、相対値であるが、酸素飽和度を実測した点は評価できる。
- 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。特に機器として使える装置の開発と言う点で意義があった。成果は目標を達成している。OCTとAO-SLOが形態的情報を取得するのに比較し、分光画像は生理学的情報を取得できる点が重要で、それを目指し、成果を上げた点が評価できる。

- 分光 SLO システムを試作、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した点は評価できる。
- 分光技術を基礎とした生活習慣病の診断技術として、血管の白濁・反射亢進の測定と血管中ヘモグロビンの酸素飽和度（相対値）測定が行え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、糖尿病網膜症・網膜静脈閉塞症・黄斑疾患・高血圧性網膜症・緑内障などの臨床研究に応用した。その結果、糖尿病網膜症・網膜静脈閉塞症症例の蛍光眼底造影での無灌流領域に一致した酸素飽和度の低下が確認でき、虚血情報をモニタリングする非侵襲的手段として有用であることを示した。また、悪性高血圧の症例では、血管閉塞を起こす前の酸素飽和度の低下が認められたことは、眼底写真・蛍光眼底造影では分からない情報が取得できることを示しており、高く評価される。
- 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た。
- 網膜の虚血が最終的な病勢の進行に大きな影響をもつ、糖尿病網膜症と緑内障の眼底所見を局所酸素飽和度の高解像度分析で可能にした点では、評価に値する進歩といえる。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すと思われる。

〈問題点・改善すべき点〉

- プロジェクト全体を通して、分光 SLO の目標設定が明確にされていない感があり、その成果目標値の達成度について議論することが難しい。これは本プロジェクトが、臨床研究に主眼をおいた診断デバイス機器開発のプロジェクト・マネジメントに方針展開したことによるものかもしれない。しかし、臨床研究に主眼をおいた診断機器構築にターゲットを絞ったのであれば、臨床診断システム全体を考慮した診断システムの新規開発も大きなマネジメント・ターゲットであったはずである。これは、構築診断機器からの取得情報の革新的解析技術の開発、いわゆるデバイス開発に対するソフト的开发に直結しており、臨床診断に必要な多機能的な情報提供システムの開発を意味している。この意味において、分光 SLO の開発が該当すると考えるが、既存分光技術の SLO 適用としての位置づけに留まり、開発解析技術の新規性・革新性が見劣りしている。また、臨床結果の議論はあまりに定性的過ぎる嫌いがあり、汎用性にも疑問が残り、世界最高水準の成果として納得できる結果とは言い難い。すなわち、新規デバイス開

発に対するソフト開発のマネジメントについては、プロジェクト当初から着眼が甘く、一貫した見解が無いように感じる。これは、分光 SLO の臨床的な意義についての絞り込みが不十分であったと考えられる。本来の主目的である「生活習慣病の早期発見」の観点から眼底イメージング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るべきなのかという原点に戻り、分光情報にのみ固執することなく、広い視点で臨床効果の高い生態情報抽出のアイデア創出に勤しむべきであったと考える。ある意味、診断技術の革新的発明という学術的観点からプロジェクトを見た場合、知の創出のマネジメントに問題があったと考える。また、臨床研究に主眼をおいた診断機器構築のプロジェクト・マネジメントに方針展開し予算展開した割には、臨床効果の実績が少なく、生活習慣病の早期発見への貢献度を証明する結果にはほど遠い。この意味でも、投入された予算に見合った成果とは判断しづらく、成果結果から特に臨床結果から言うと、臨床研究に主眼をおいた診断機器開発プロジェクトになっていない部分も多々あるように写る。更に、大型予算にもかかわらず、学術論文誌や知的財産権の獲得が滞っていることから、費用対効果が低いと考える。この部分は、今後、多くの臨床結果を取得しながらデバイスの改善を進め、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改善するべきである。

- 既報に比べて、網膜の毛細血管を対象としている点、および任意の波長（連続波長）における分光画像取得が可能な点など、いくつか優位な点はあるが、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と考える。
- 原理的な新規性に問題はありますが、分光 SLO は網膜疾患の診断において、有用な機器に成長する可能性があるように感じます。しかし、残念ながら、本プロジェクトでは、この分光 SLO の検討が不十分であったように感じられる。
- 産総研と京大の共同によるプロジェクトの1つの柱であり、基礎研究から臨床応用まで長期間の研究開発が行われたことを考えると、事業原簿に添付された成果資料に論文発表（とくに査読のある国際誌への原著論文の発表）が少ないことは理解しがたい。医学評価で裏づけられた開発機器の特長を原著論文として発表する努力が、引き続き望まれる。
- 成果の公表が遅れているのが、治験データの不足であるとすれば、その進捗を急ぐことにつけると考えられる。2次元マッピングから将来的には表層・深層へと3次元マッピングも可能な解析能力への進歩も期待される。
- 成果は目標を達成しているが、技術的に革新性がないのが心配である。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か

らである。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。

- 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。
- 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だと考えられる。相対値でもって診断をするのは、一般的にかなり無理があるかもしれない。
- 分光 SLO に関する論文発表が極端に少ない。これは本手法が原理的に独自性・新規性に乏しいことを意味している。しかしながら、眼底カメラではなく SLO を使用している点、連続波長を用いている点など、既報に比べていくつかの技術的な相違点はあるので、これが臨床診断にどのように優位であるかを示すことができれば、数編の論文発表は可能と考える。
- 論文などで技術の中身をみると、条件が異なると考えられる網膜の認識可能な太さの血管と毛細血管網レベルに対して、同じ酸素飽和度推定のモデリングを適用している点が疑問として残る。酸素飽和度が相対値である点は、現状やむを得ない難しい課題であり理解できる。一方、そのマッピングが高精度にできたとする成果はやや疑問である。つまり、高精度というのが酸素飽和度の変化をどの程度高分解に捉えられるかであり、その点の定量性を今後詰めていくべきである。発展を期待したい。

〈その他の意見〉

- ・ 酸素飽和度の相対値測定であっても、網膜の一部に循環障害が生ずる疾患（糖尿病網膜症、高血圧網膜症などの初期の状態）の診断には有効であるとの記述あり。これが臨床診断で実証されれば、この分光 SLO 実用化の活路は開けると考えられる。
- ・ 緑内障における視野欠損と網膜酸素飽和度分布の相関はあるのか、この点についてはさらに慎重に検討する必要があると考えられる。

2) 実用化、事業化の見通しに関する評価

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らう。

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 画像のどういう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。

〈肯定的意見〉

- 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のではないか。
- ほかの2つの機器と比較すれば、実用化に向けての技術的困難は少ないように思われる。
- 酸素飽和度を計測できる機器が臨床の場に提供される点で効果は大きいと判断する。
- 糖尿病網膜症の最終段階である、網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らう。
- 臨床結果の詳細な検討がかなり遅れているものの、SLO から得られる眼底画像から、分光情報を抽出する手法の意味は、開発 SLO の付加価値を高めることから、産業技術としての見極めは、ある程度できていると考える。また、取得分光情報を定性値から定量値へと向上させていく必要性を議論するなど、臨床診断の実用化に向けて課題を把握し、課題解決の方針も明確としている。

〈問題点・改善すべき点〉

- リアルタイム性を向上したほうが事業化にとって有利である。定量性も必

要である。本装置で得られるある何らかの測定した相対値が、従来の FA 画像のどういう状態に対応しているか、と言う点がまだ不足に感じる。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。

- 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。
- 原理的な新規性に乏しいかもしれないが、SLO を用いた点、多変量解析を行う点、毛細血管を対象とする点など、従来の手法に比べて、技術的な相違点を明らかにし、臨床診断上の優位性を示せば、さらなる特許取得は十分に可能である。また、論文発表も積極的に行うことが大切である。
- 産業技術としての見極め（適用可能性の明確化）を確固たるモノにするためには、更なる成果の蓄積が必要と考える。特に、臨床研究に主眼をおいた診断機器構築のプロジェクトとして、臨床成果の構築は急務である。眼底における分光情報に対する臨床・病理との対応は、分光 SLO の波及にとっては、国際規格化等、標準整備に向けた臨床データ蓄積が不可欠と考える。事業化までのシナリオは不透明であるが、SLO の付加機能としての位置づけは重要と考えられ、酸化還元ヘモグロビンにおける酸素情報も重要と考えるが、眼底における分光情報に対する臨床・病理との対応を検討し、「生活習慣病の早期発見」の観点から眼底分光情報において必要な検出情報の洗い出しをするべきと考える。でなければ、プロジェクト終了後の事業化までの道筋は開けないと思われる。なお、現状の臨床成果では、関連分野への波及効果（技術的・経済的・社会的）を期待できる所まで到達しているとは考えにくい。世界的なスペックを有する開発デバイス AO-SLO の観点から、関連分野への波及効果（技術的・経済的・社会的）を実現することが必要であるが、その見通しが明確に表現されていない。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。
- 実用化までの検討事項として、コスト（光源選択）とさらなる医学評価の必要性が挙げられているが、事業原簿には詳しい説明がなく、判断しづらい
- 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。

〈その他の意見〉

- ・ 「実用化・事業化については、プロジェクト目的としない」としている点は、「比較的短期間で新たな市場が想定され、大きな成長と経済波及効果が期待できること。」というプロジェクトの前提条件に整合していないように見える。

3) 今後に対する提言

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。

分光情報に固執するのであれば、「生活習慣病の早期発見」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る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、この診断に的を絞って、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、分光情報の活用を検討することも方向性の一つと考えられる。

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。

〈今後に対する提言〉

- 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。それが、事業性を左右すると思う。
- 今後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と思われる。
- 酸素飽和度の測定手法に原理的な新しさは乏しいかもしれないが、分光 SLO は世界初の試みであり、網膜の一部に循環障害が生じる疾患の診断に的を絞って、分光 SLO の実用化を模索する必要がある。
- 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。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。そのためにも研究成果を原著論文として発表することが望まれる。
- 網膜大血管であっても、絶対値測定に向かうべきである。
- 世界的なスペックを有する開発デバイス AO-SLO の利用価値を高めることに主眼を置くのであれば、AO-SLO 眼底画像から、分光情報だけでなく生体情報の抽出を目指すことを是非実施して貰いたい。分光 SLO も一つの方向性であることは認めるが、AO-SLO の眼底画像から得られる形態情報は、マイクロ・バイオメカニクスの情報そのものであることから、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

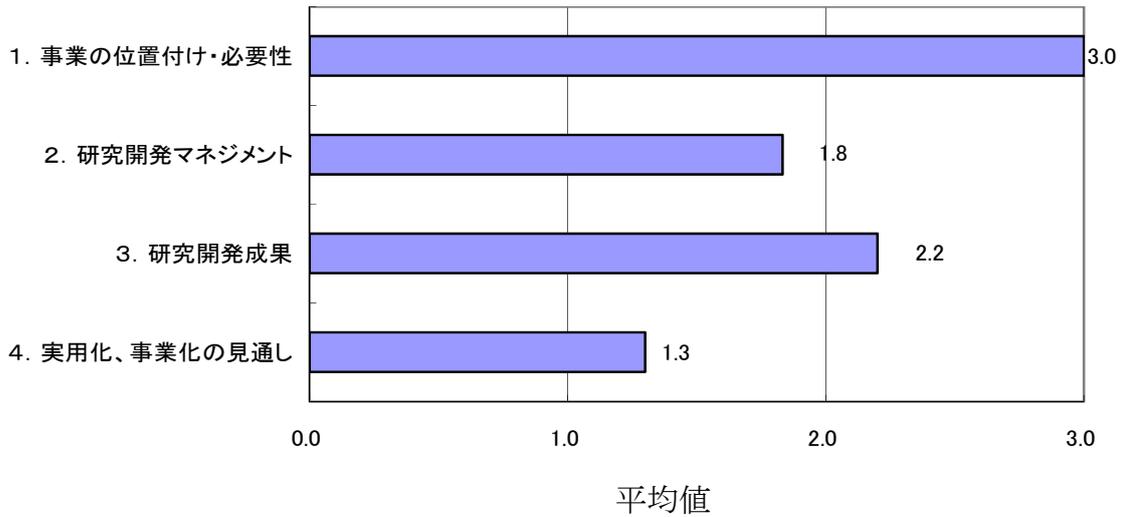
などが望まれる。このような生体情報の取得によって、他の競合技術に対する優位性をアピールすることによって、更なる波及効果を得ることができると考える。更に、分光情報に固執するのであれば、「生活習慣病の早期発見」の臨床医療目的に準じて、眼底における何の臨床情報を検出すべき分光情報は何なのかという原点に戻って欲しい。また、非侵襲が崩れるかもしれないが、光線力学的治療法などに使われるドラッグなど、DDS的な見解から、分光情報の活用を検討することも方向性の一つと考えられる。

〈その他の意見〉

- ・ 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。

3. 評点結果

3. 1 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

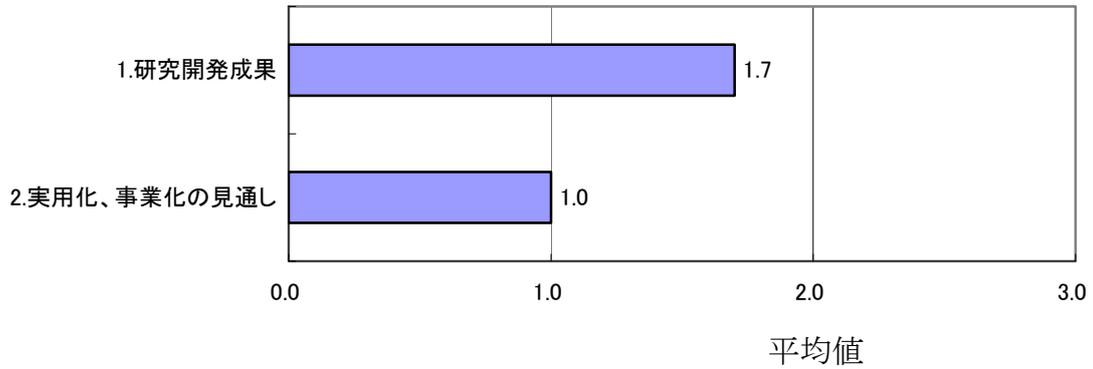
(注) A=3, B=2, C=1, D=0 として事務局が数値に換算し、平均値を算出。

〈判定基準〉

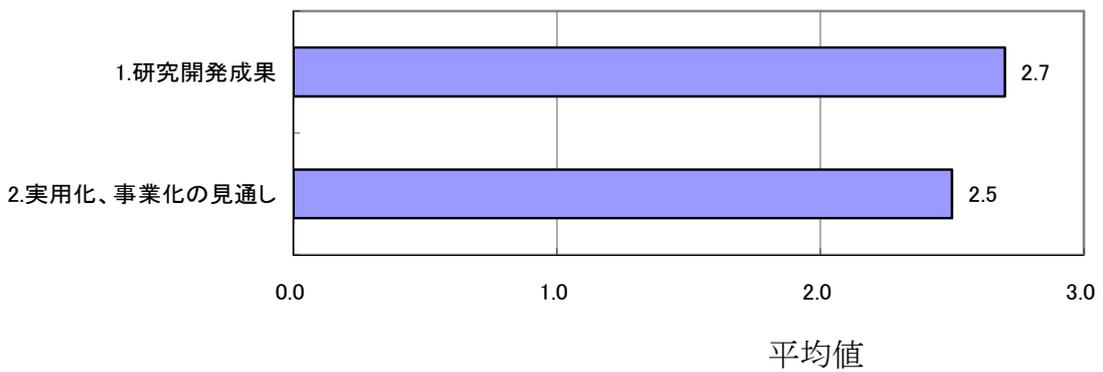
1. 事業の位置付け・必要性について	3. 研究開発成果について
・非常に重要 →A	・非常によい →A
・重要 →B	・よい →B
・概ね妥当 →C	・概ね妥当 →C
・妥当性がない、又は失われた →D	・妥当とはいえない →D
2. 研究開発マネジメントについて	4. 実用化、事業化の見通しについて
・非常によい →A	・明確 →A
・よい →B	・妥当 →B
・概ね適切 →C	・概ね妥当であるが、課題あり →C
・適切とはいえない →D	・見通しが不明 →D

3. 2 個別テーマ

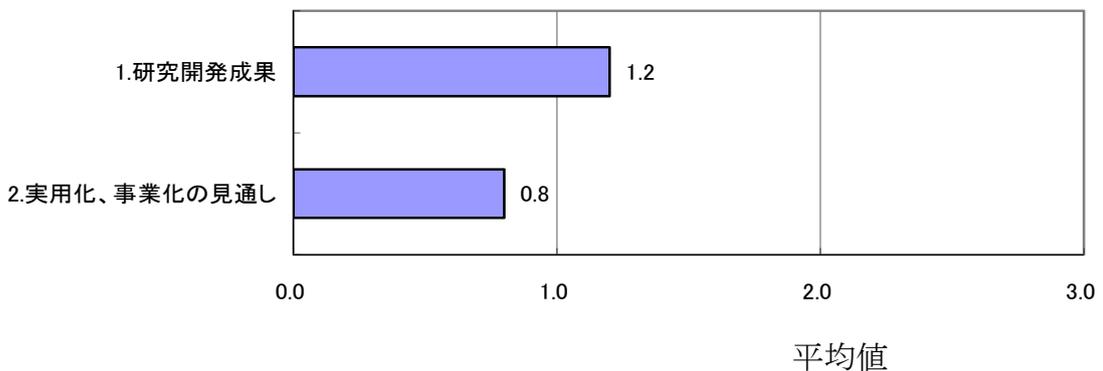
3. 2. 1 光コヒーレンス断層画像化装置の開発と医学評価 (フルフィールド光コヒーレンス断層画像化装置/FF-OCT)



3. 2. 2 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)



3. 2. 3 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)					
3. 2. 1 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
3. 2. 2 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
3. 2. 3 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

第2章 評価対象プロジェクト

1. 事業原簿

次ページより、当該事業の事業原簿を示す。

「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」

事業原簿【公開】

担当部	独立行政法人新エネルギー・産業技術総合開発機構 バイオテクノロジー・医療技術部
-----	--

改訂履歴

日付	変更概要
平成 19 年 8 月	中間評価のため新規作成。
平成 20 年 3 月	中間評価結果反映のため変更。ただし、Ⅲ．研究開発成果について、Ⅳ．成果資料は、平成 19 年 8 月のまま。
平成 21 年 1 月	自主中間評価のため最新情報に更新。
平成 22 年 7 月	事後評価のため最新情報に更新。

目次

概要	i
プロジェクト用語集	vi
I. 事業の位置付け・必要性について	I-1
1. NEDOの関与の必要性・制度への適合性	I-1
1.1 NEDOが関与することの意義	I-1
1.2 実施の効果	I-1
2. 事業の背景・目的・位置づけ	I-2
II. 研究開発マネジメントについて	II-1
1. 事業の目標	II-1
1.1 最終目標	II-1
1.2 中間目標	II-1
1.3 最終目標の設定理由	II-1
2. 事業の計画内容	II-2
2.1 研究開発の内容	II-2
2.2 研究開発の実施体制	II-6
2.3 研究の運営管理	II-14
2.4 研究開発の実用化、事業化に向けたマネジメントの妥当性	II-18
3. 情勢変化への対応	II-18
4. 中間評価結果への対応	II-18
5. 評価に関する事項	II-19
III. 研究開発成果について	III-1
1. 事業全体の成果	III-1
2. 研究開発項目毎の成果	III-7
2.1 光コヒーレンス断層画像化装置(OCT)の高度化	III-12
2.2 高解像度眼底分析イメージング装置の基盤技術の研究開発	III-26
2.3 眼球の微動と歪みを除去する補償光学技術の研究開発	III-37
2.4 機能イメージングのための眼底分光技術の研究開発	III-47
2.5 眼底イメージング機器の医学評価	III-58
IV. 実用化、事業化の見通しについて	IV-1
1. 実用化、事業化の見通し	IV-1
2. 波及効果	IV-1
(添付資料)	
イノベーションプログラム基本計画	V-1
プロジェクト基本計画	V-30
技術戦略マップ	V-36
事前評価書	V-37
成果資料	V-41

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	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。		
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)</p> <p>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)</p> <p>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			
					▲ 試作機 京大納入	→	装置とソフトウェアの融合	
		血管の白濁・反射充進、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			
					▲ 改良版試作機 京大納入			
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>
情勢変化への対応		<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>
Ⅲ. 研究開発成果について		<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、血流速度と同様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ュー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 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】 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】 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】 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】 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、薬事申請、平成 25 年度の発売を目指す。</p> <p>【株式会社ニデック】 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ー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】 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)

プロジェクト用語集

スーパー・ルミネセント・ダイオード(SLD)	Super Luminescent Diode。数十 nm 程度のスペクトル幅をもつ高輝度半導体光源。半導体レーザーと同様な構造をもち、800nm～1300nm の近赤外域で発光する。OCT のほか、主に光通信デバイスとして用いられている。
タイムドメイン OCT	フーリエドメイン OCT との比較用語で、OCT 装置を構成する干渉計において参照鏡を光軸方向に走査させながら、時間領域での干渉を利用してサンプルからの反射プロファイルを計測する OCT 方法を指す。1990 年の OCT の提案当時から用いられている。
フーリエドメイン OCT	サンプルからの反射光を分光し、そのスペクトル強度分布に対してフーリエ演算を行うことにより反射プロファイルを算出する OCT 方法を指す。従来のタイムドメイン OCT のように参照鏡を走査する必要がないため、計測の時間を飛躍的に短縮できる。
FF-OCT	フルフィールド(Full-field) OCT の略語。光学顕微鏡に基づいた OCT 装置においてサンプルの観察部位を照らし、サンプル表面および内部の鉛直断面像を CCD カメラなどの 2 次元撮像デバイスで検出する。光ビーム走査なしで高精度な 2 次元断層画像を計測できることが特徴である。
光ヘテロダイン	異なる周波数をもつ 2 つの光波の干渉現象で、干渉信号の周波数は光波間の周波数差に等しい。
共焦点系	共焦点(光学)系は、レーザー光等を観察したい面に照射し、反射光を開口を通して検出器に集光させる。このとき焦点の合っている面からの反射光の大部分は開口を通過するが、焦点のあっていない場所からの反射光は、開口の部分で広がってしまうため、開口を通過する光量が激減する。このため、焦点が合った部分だけの画像を得ることができる。
収差	結像が理想的でないことによって生じる誤差。収差が大きいと像にボケが発生し空間分解能が低下する。光学系によって生成される波面の理想形状からのズレを波面収差と呼ぶ。
面内分解能	結像光学系の光軸に対して垂直な面内の分解能。横分解能とも呼ばれる。
深さ分解能	結像光学系の光軸方向の分解能。縦分解能、奥行き分解能とも呼ばれる。
補償光学	補償光学(AO: Adaptive Optics)は適応光学とも呼ばれ、光の波面の歪み(波面収差)を波面センサーによって計測し、その結果に基づき波面制御素子を実時間で制御して、除去する技術である。高次収差も除去でき、光計測や加工などの空間分解能を向上させることができる。

LCOS	Liquid Crystal On Silicon の略で、液晶空間光変調器の一種。画素電極と、画素電極への印加電圧を制御する回路とを形成したシリコン基板と、透明電極を付加した透明基板との間に液晶層が形成された構造をもつ。各画素に異なる電圧を与え、画素単位で液晶の光学的性質を変化させる。シリコン基板の上面はミラーになっており、入射した光がミラーで反射し液晶層を透過することによって、光の波面を制御する。
酸素飽和度	血中のヘモグロビンに結合可能な酸素の最大量に対し、実際に結合している酸素の量を百分率で表したもの。健常人の動脈における酸素飽和度は 95%以上。
白濁・反射亢進	眼底カメラによって眼底血管を観察すると、血管が白濁して見えたり、主として血管中央部からの照明光の光反射(血柱反射)が観察される現象。動脈硬化が進むと白濁・反射が亢進するため、指標の1つに挙げられる。
多変量解析	複数の因子によって引き起こされる事象に関し、各因子の重要性を整理したり、未知の結果を予測するモデルを作成する数学的手法。主な分析方法として、主成分分析、重回帰分析、PLS 回帰分析などがある。
PLS 分析	多変量解析法の一つ。Partial Least Squares の略語。複数の説明変量の線形結合により独立した新たな変量を作ることで、説明変量間に相関がある場合にも多重共線性の問題を回避し、重回帰分析では解析が困難なデータの扱いを可能とする。赤外スペクトル分析に多用される。
Lambert-Beer 則	物質に光を入射させた際に、入射光強度と吸収によって減衰した射出光強度との関係を記述する法則。入射光強度と射出光強度の比の対数で定義される吸光度(吸収の大きさの尺度)は、試料の濃度・光路長・吸光係数に比例する。
網膜神経線維層	網膜表層を走行する神経節細胞の軸索の束を指す。緑内障では網膜神経線維層が菲薄化するため、その厚みが緑内障の診断の指標として用いられる。
基底膜	動物の組織において、上皮細胞層または内皮細胞層が間質細胞層の間に有する薄い膜状組織のこと。細胞外マトリックスが膜状に血管を包む構造をとり、上皮細胞および内皮細胞の形態の保持、固着に関与する。基底膜の構成要素としては IV 型コラーゲン、ラミニンと特殊なヘパラン硫酸プロテオグリカンなど。
網膜毛細血管瘤	網膜毛細血管に発生する血管瘤。糖尿病網膜症では高血糖による糖代謝異常から網膜毛細血管の壁細胞・内皮細胞が変性・脱落し、毛細血管瘤が形成される。
網膜神経節細胞	網膜を構成する神経細胞のひとつ。緑内障では網膜神経節細胞がアポトーシス(細胞死)を起こし、神経線維層・神経節細胞層の菲薄化を来す。

1. 事業の位置付け・必要性について

1. NEDO の関与の必要性・制度への適合性

1.1 NEDO が関与することの意義

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%以上までをも占めており、また死に至らないまでも長期にわたって患者の QOL (Quality Of Life: 生活の質) 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、超早期発見・治療開始が可能となる。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測定し、健康状態をモニターできる医療機器のニーズは非常に高い。本プロジェクトでは、高い国際競争力を有する我が国の光学技術を利用し、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細胞レベルで観察・計測する眼底イメージング機器を研究開発する。生活習慣病による血管病変等合併症の超早期発見を目的とする高精度眼底イメージング機器の開発は、

- (1) 光コヒーレンス断層画像化法、走査レーザー検眼鏡、補償光学、顕微画像分光計測などの最近の光学技術を集約する必要がある。
- (2) 公共性の高い医療機器の開発には医学工学の連携が必要であり、中長期ハイリスクな技術開発には産学官の協力が必要である。
- (3) 比較的短期間で新たな市場が想定され、大きな成長と経済波及効果が期待できる。

などの背景がある。眼底イメージング機器の関連技術は日本が欧米に遅れをとっており、世界トップレベルの実用的技術開発のためには、大学研究者や臨床医と国際的にも非常に優れたレベルにある光学系機器メーカーが連携する産官学連携プログラムが不可欠であり、NEDO が関与する意義は大きい。本プロジェクトは、健康で安心して暮らせる社会を実現するため、高度医療機器や高齢者等の健康で積極的な社会参加を支援する機器等の開発、疾患関連遺伝子やタンパク質等の生体分子の機能・構造の解明に基づくテーラーメイド医療・予防医療・再生医療の実現に寄与する「健康安心プログラム」の一環として実施する。

1.2 実施の効果

本プロジェクトは、平成 17 年度～平成 21 年度に実施され、平成 17 年度～平成 21 年度にかけて、合計 839 百万円の助成金が提供された。

本プロジェクトの成果によって、医療面では生活習慣病による血管病変等合併症の早期診断による QOL の向上、および医療コストの削減に大きく貢献する。また、産業面では眼底イメージング機器の市場を大きく拡大する。

本プロジェクトの目標は循環器系生活習慣病による合併症の早期診断であり、最終顧客は眼科関連施設、集団検診施設、内科病院が想定される。施設数は、眼科関連施設が 13,500 (国内：2,700、国外：10,800)、集団検診施設が 12,500 (国内：2,500、国外：10,000)、内科病院が 35,000 (国内：7,000、国外：28,000) と推定され、販売される光コヒーレンス断層画像化装置 (OCT) 関連、高解像度眼底分析イメージング装置関連、補償光学関連の販売価格、シェア率を想定した結果、次のような販売見通しが立つ。

集団検診施設、内科病院への販売は販売開始4年目以降に本格化する。

	販売開始後3年間累計		販売開始後5年間累計	
	台数 (式)	金額 (百万円)	台数 (式)	金額 (百万円)
光コヒーレンス断層画像化装置(OCT)関連	470	4,700	2,770	27,700
高解像度眼底分析イメージング装置関連	440	5,200	1,440	20,100
補償光学関連	400	700	3,950	4,250
計	1,310	10,600	8,160	52,050

また、本プロジェクトの成果によって応用が期待される分野として、細胞機能イメージング技術のプローブ化により「内視鏡」、「気管支鏡」、「血管内カテーテル」、「脳室内視鏡」、「膀胱鏡」等への搭載が可能である。さらに、この技術は眼底画像コンピュータ診断への発展が期待される。この診断技術が確立すれば、非侵襲的な計測法であることから、健康診断を行う機器として普及することも期待される。

2. 事業の背景・目的・位置づけ

○社会的背景

社会的背景としては、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%以上までをも占めており、まだ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、超早期発見・治療開始が可能となる。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測定し、健康状態をモニターできる医療機器のニーズは非常に高い。平成17年4月25日に開催されたNEDOワークショップでの「超早期診断のための画像診断技術に係る動向調査：眼底の血管イメージング報告」(株式会社旭リサーチセンター)によれば、眼底イメージングから生活習慣病による合併症の超早期診断の臨床ニーズについて以下のようにまとめられており、臨床ニーズが高いことがわかる。

生活習慣疾病と眼底形態情報、早期診断の可能性

疾病または用途	眼底の診断情報	早期診断
脳梗塞(ラクナ梗塞)	網膜血管全体のイメージ	◎
糖尿病細小血管障害	細小血管全体のイメージ	◎
糖尿病、高血圧の全体的変化	血管全体のイメージ	◎
動脈硬化、糖尿病の前兆	血流、血管壁の変化	○
高血圧、動脈硬化	細動静流の血管狭細化、血管の蛇行	◎

高血圧の持続	眼底動脈の肥厚	○
血管壁の柔軟性	血管壁の厚みと中の構造の変化	○
サブクリニカル（臨床前）	血球の動態	○
新しい健康診断	血管径の経時的変化	○
診断の自動化	血管のイメージ	△
視覚科学研究	視細胞の分布構成	△

◎：形態情報から診断が可能

○：診断には事例の蓄積が必要

△：実現への布石となる可能性あり

一方、経済的背景としては、医療機器産業の世界市場規模は約 16 兆円で、日本は 15%程度のシェアを占めている。国内の医療機器市場は 2 兆 286 億円程度であるが、貿易収支は 5000 億円程度の赤字になっており、赤字幅は年々拡大し続けている。よって、我が国の医療機器産業の活性化が必要である。

○技術的背景

眼底カメラ以外の眼底イメージング機器(OCT、走査レーザー検眼鏡)の出現は眼科診断に革新的な進歩を及ぼし、需要も増加傾向にある。生活習慣病による合併症の超早期診断を目的とした高精度眼底イメージング機器には、高分解能、高速の基本性能が求められる。眼底イメージング機器の現行機種と最新研究レベルの分解能、速度を以下に示す。

	装置	分解能	速度
現行機種	眼底カメラ	10 μ m	静止画像のみ
	走査レーザー検眼鏡	5 μ m	4.4フレーム/秒
	OCT	鉛直断面：10 μ m XY断面：20 μ m	Bスキャン：2フレーム/秒 Cスキャン：2フレーム/秒
最新研究レベル	補償光学適用走査レーザー検眼装置	XY断面：2 μ m 鉛直断面：100 μ m	30フレーム/秒
	補償光学適用OCT	鉛直断面：2 μ m XY断面：5～10 μ m	Bスキャン：30フレーム/秒

現行機種では細胞レベルでの観察が行えるだけの高分解能、眼球微動に影響されない高速性までは至っていない。最新研究では超早期診断が行える可能性がある高分解能、高速性の報告があるが、その実用化にあたっては以下の技術課題を解決する必要がある。

(1) 高分解能と高速性の両立

高分解能と高速性は相反する要素であり、それを高い次元で両立することは難しい。

(2) 再現性

臨床現場での患者の条件は様々であり、すべての患者を対象とする必要がある。また、常に同じ

状態を再現する必要がある。

○目的と位置づけ

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、動態、機能情報を非侵襲で取得するための高精度眼底イメージング機器を開発することにより、生活習慣病による合併症の超早期発見・治療開始を可能にすることを目的とする。

本プロジェクトは、経済産業省において技術開発の成果が迅速に事業化に結びつき、産業競争力強化に直結する「経済活性化のための研究開発プロジェクト(フォーカス 21)」と位置付けられており、次の条件のもとで「健康安心プログラム」の一環として実施する。

- ・ 技術的革新性により競争力を強化できること。
- ・ 研究開発成果を新たな製品・サービスに結びつける目途があること。
- ・ 比較的短期間で新たな市場が想定され、大きな成長と経済波及効果が期待できること。
- ・ 産業界も資金等の負担を行うことにより、市場化に向けた産業界の具体的な取組みが示されていること。

II. 研究開発マネジメントについて

1. 事業の目標

本プロジェクトでは、生活習慣病による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において、下記のように、眼底イメージング技術の精密化・定量化を中間目標に、そして、より高度な眼底イメージング技術を最終目標に置き、それぞれに目標仕様を設定している。

1.1 最終目標

平成 21 年度末までに、人体内部の微細な異常を非侵襲かつ簡易に可視化し分析する技術を開発することにより、内科診断上汎用性が高く、生活習慣病による合併症の超早期診断を実現する新医療診断機器を開発する。

具体的な目標指標としては以下の 4 点がある。

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 $2\mu\text{m}$ ）、高速撮像能（30 フレーム/秒）を達成する。

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 $2\mu\text{m}\times 2\mu\text{m}$ ）、高速走査能（30Hz）を達成する。

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。

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。

1.2 中間目標

中間評価年度末（平成 19 年度末）までに眼底イメージング機器の精密化・定量化を行う。目標となる指標は以下の 2 点である。

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： $3\mu\text{m}\times 3\mu\text{m}\times 4\mu\text{m}$ （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。

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。

1.3 最終目標の設定理由

近年、眼底診断機器の性能向上が著しく眼底疾患の微細な病変を描出することができるようになり、

臨床に不可欠な診断機器に成長した。しかし、既成の眼底診断機器は、分解能が本プロジェクトの最終目標値に比べてかなり不足しているため眼底診断に止まり、事業目標に据える生活習慣病による合併症の情報を取得することができない。最終目標値の実現により生活習慣病による合併症の情報を取得可能となれば、対象は眼科疾患に止まらず内科領域に拡大する。研究レベルでは、面内分解能： $2\mu\text{m}\times 2\mu\text{m}$ 、深さ方向分解能： $2\mu\text{m}$ により眼底の細胞レベルの形態情報が描出可能であることを裏付ける実験データが報告されており、事業目標に合致する。

また、生活習慣病や眼底疾患は、単に形態変化が生じるのみならず低酸素などの代謝変化が生じ、その計測が重要な診断情報をもたらすが、既存の眼底診断機器で眼底の代謝情報を取得可能なものが存在しない。

本プロジェクトで開発した技術による計測データから医学的に有用と考えられる定量的データを抽出・定量化する技術を開発し、超早期診断に有用な客観的診断技術を開発する。

2. 事業の計画内容

2.1 研究開発の内容

本プロジェクトでは、脳卒中と心臓病の原因としての高血圧・動脈硬化や糖尿病といった主要な生活習慣病や、最近我が国で急増している加齢黄斑変性のような網膜症を超早期に診断するため、網膜、血管壁、血流、血球の異常を、細胞レベルで非侵襲かつ簡易に検出する高精度眼底イメージング機器を実現するために以下の内容の開発を行う。

1) 高速・高分解能形態・動態イメージング技術の開発

ラクナ梗塞の原因となる細動脈の血管壁の肥厚や糖尿病による基底膜の肥厚等の微細な形状の異常や、微小血栓の形成などを非侵襲で定量的に検出できるレベルの画像解像度と、大血管でのプラークや血栓に係るイベントに由来する大型異物の流入、糖尿病による血流の低下や白血球のローリング異常等の血流、血球動態を非侵襲で観察・計測可能なレベルの流体計測性能や撮影速度を得る。

2) 細胞機能イメージングのための眼底分光技術の開発

細動脈硬化の原因である血管壁の肥厚に伴う血管壁の白濁、反射亢進等を非侵襲で短時間に検出する顕微分光技術や、加齢黄斑変性等の初期網膜病変を非侵襲で検出する眼底分光イメージング技術を得る。

3) 医学的評価

眼底イメージング機器を使った眼底観察により、生活習慣病による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を行い、その定量化を行う。

眼底イメージング機器の開発（上記 1）、2)) は、合併症の有無を短時間計測で発見することが可能な面内分解能に優れる高解像度眼底分析イメージング装置と、病変を詳細に診断することが可能な深さ分解能に優れる光コヒーレンス断層画像

化装置の2種類の機器開発を行い、生活習慣病による血管病変等合併症を超早期に診断するため、両者が互いに補完できるようにする。なお、高解像度眼底分析イメージング装置には、面内分解能の向上に必要な収差を除去する技術（補償光学）を搭載する。

また、医学的評価（上記3）では、非侵襲である特長を生かしたヒト眼底を中心とした評価を実施し、さらに内科医による生活習慣病診断の内科所見との擦り合わせを行い、医学的価値を考察する。

上記の研究開発の内容は、担当する主な研究開発機関毎に、以下に示す5つの技術分野に細分化される。

- ・ 光コヒーレンス断層画像化装置(OCT)技術《財団法人山形県産業技術振興機構，株式会社トプコン【助成先】》
- ・ 高解像度眼底分析イメージング装置技術《株式会社ニデック【助成先】》
- ・ 補償光学技術《浜松ホトニクス株式会社【助成先】》
- ・ 眼底分光技術《独立行政法人産業技術総合研究所【共同研究機関】》
- ・ 医学評価技術《京都大学大学院【共同研究機関】》

詳細計画を立案するにあたり、各機関は本プロジェクトの中間目標と最終目標を達成するために必要な技術別詳細目標を定めた。それらの詳細目標を下表に示す。ただし、最終目標は平成21年1月に実施された本プロジェクトの自主中間評価結果、およびその前後に検討された研究開発体制の見直し結果を踏まえ、修正を行っている。それらの修正部分は、【平成21年4月修正】と明示している（「3. 情勢変化への対応（4）自主中間評価結果の反映」参照）。

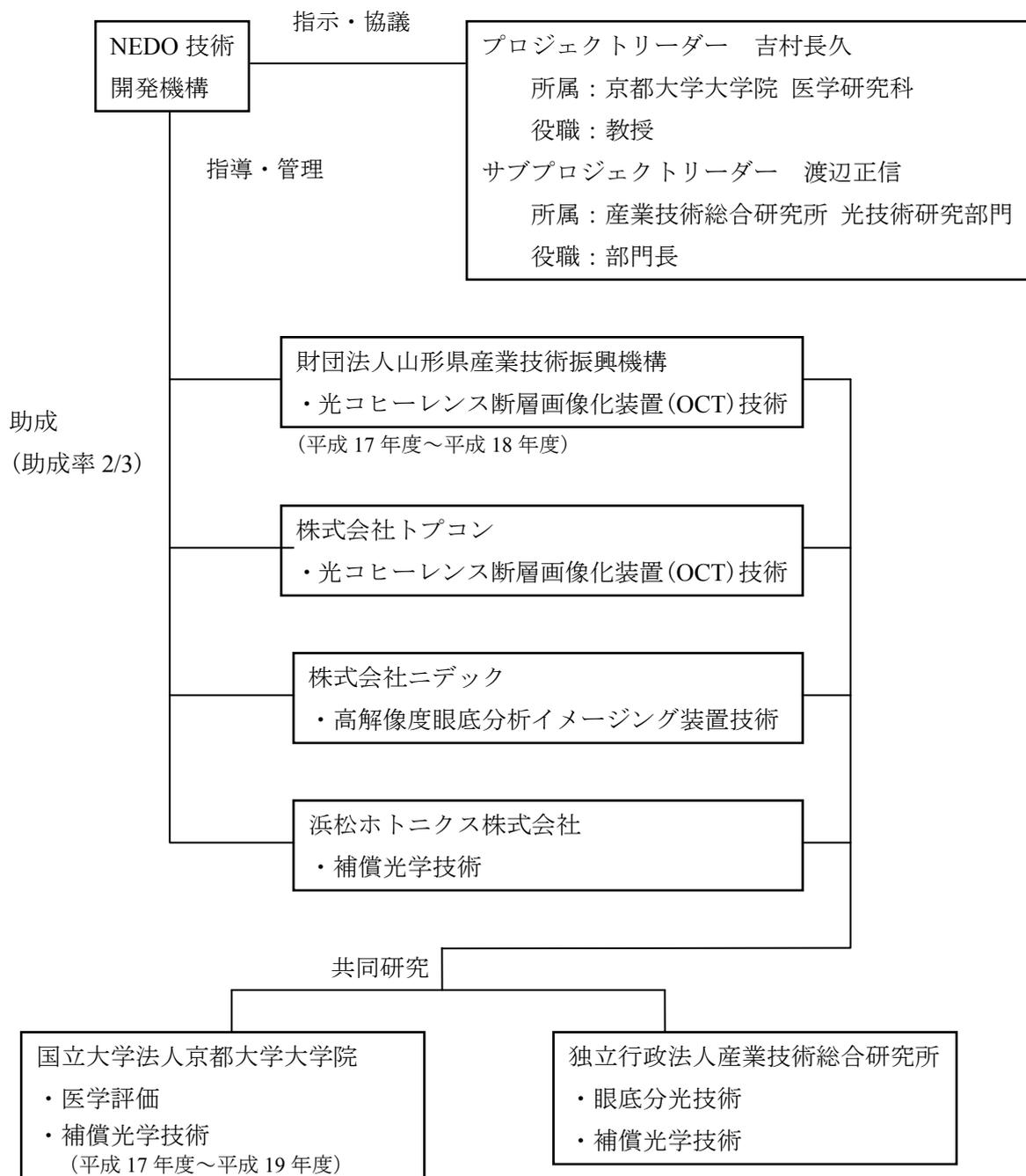
	達成目標	
	中間目標 (H17年度～H19年度)	最終目標 (~H21年度)
財団法人山形県産業技術振興機構	<p>【OCTの高度化：原理開発】</p> <ul style="list-style-type: none"> ▶ OCTの高度化により、奥行き分解能4μmを実現し、さらにデータの取得速度を向上させる ▶ ドップラーOCTを開発し、網膜の血流速度計測装置を実現 	
株式会社トプコン	<p>【OCTの高度化：実用化・製品化】</p> <ul style="list-style-type: none"> ▶ 深さ方向のみ4μmに高分解能化したOCT試作機を開発 ▶ 高度化されたOCTと高解像度眼底分析イメージング装置によって得られる各々の画像データの位置関係を参照する手段を検討し、空間分解能3μm×3μm×4μmを満たす眼底計測を可能とする(株式会社ニデックと共同) 	<p>【平成21年4月修正】</p> <p>【フルフィールド光コヒーレンス断層画像化装置(FI-OCT)の開発】</p> <p>プロトタイプ機を用いて、動物眼を使用した生体・経瞳孔眼底観察実験により臨床的課題の洗い出しと装置の改良を実施し、健常眼において、臨床で評価し得る水準の1枚の人眼眼底en-face画像の撮影を実現する。</p>

<p>株式会社ニデック</p>	<p>【高解像度眼底分析イメージング装置の開発】</p> <ul style="list-style-type: none"> ➢ 高解像度眼底分析イメージング装置の開発により、面内空間分解能 $3\mu\text{m}\times 3\mu\text{m}$、走査速度 10Hz で画像化できる低ノイズの高速・高分解能眼底イメージング装置を実現 ➢ 高度化された OCT と高解像度眼底分析イメージング装置によって得られる各々の画像データの位置関係を参照する手段を検討し、空間分解能 $3\mu\text{m}\times 3\mu\text{m}\times 4\mu\text{m}$ を満たす眼底計測を可能とする(株式会社トプコンと共同) 	<p>【光学系高分解能化技術】</p> <p>① 光学系高分解能化技術を生体眼の眼底細胞が観察できるレベルに改良する。(面内分解能 $2\mu\text{m}\times 2\mu\text{m}$)</p> <p>【走査系高速化技術】</p> <p>② 走査系高速化技術を生体眼の血流、または血球が観察できる速度に改良する。(走査速度 30Hz)</p> <p>【装置の製品化技術】</p> <p>③ 装置のサブシステムをまとめて数系統に統合する手法を検討する。</p>
<p>浜松ホトニクス株式会社</p>	<p>【補償光学技術・装置】</p> <ul style="list-style-type: none"> ➢ ビジョンカメラを用いた波面センサーとそのソフトウェアを開発し、同時に補償光学制御を行うソフトウェアを開発 <p>【波面制御素子】</p> <ul style="list-style-type: none"> ➢ 波面制御素子部品の LCOS チップを、表面歪みが 1 波長以下になるように改良 ➢ 波面制御素子で 1/10 波長以下の位相変動を実現するように、液晶素子化工程を改良(加速資金の獲得により、目標数値を 1/20 波長に変更した) <p>【眼球運動補償技術】</p> <ul style="list-style-type: none"> ➢ 角分解能 4 分以下、計測レート 100Hz 以上の性能を持つ眼球運動センサーの実験機を試作 	<p>【補償光学技術】</p> <p>① 補償光学技術を、(1) 10 波長以上の補償範囲、(2) 20 分の 1 波長以下の単一波長に対する残留収差が、(3) 人眼に対して十分な制御速度を有するように改良する。</p> <p>【波面センサー】</p> <p>② 人眼で波面計測が可能で、補償光学制御に十分な計測速度を持つ波面センサーを開発する。</p> <p>【波面制御素子】</p> <p>③ (1) 出力波面の歪み 4 分の 1 波長以下、(2) 位相の時間変動 30 分の 1 波長以下、(3) 信号伝達遅延 30ms 以下の性能を安定して実現し、かつ高解像度眼底分析イメージング装置に適合する液晶波面制御素子を開発する。</p> <p>【眼球運動補償技術】</p> <p>④ (1) 最大の眼球運動計測レートが 250Hz 以上で、(2) フリックに対応した計測範囲を有し、高解像度眼底分析イメージング装置に適合する眼球運動センサーを開発する。</p>
<p>独立行政法人産業技術総合研究所</p>	<p>【眼底分光技術】</p> <ul style="list-style-type: none"> ➢ 高速・高波長分解の眼底分光装置の基本光学系を作成し、可視・近赤外域において空間分解能 $10\mu\text{m}\times 10\mu\text{m}$、波長分解 20nm を実現 ➢ 細血管壁の変性による血管の白濁・反射亢進を定量化する撮像データ解析法の開発 	<p>【眼底分光技術】</p> <p>① 臨床評価用の走査型眼底分光装置のプロトタイプを試作し、ヒト眼底を対象とした網膜の血中酸素飽和度計測を行い、その結果を医学的に評価する。装置の性能は、波長分解 10 nm、計測スピード 10fps 以上を目標とする。また、装置の容易な操作を可能とするためのインターフェイスを開発・実装する。一方、開発した装置の校正用に最適化した眼底分光モデルを設計・試作する。</p> <p>② 臨床評価の結果を踏まえて装置および解析アルゴリズムの改良を行う。病態や被検者に合わせた最適な装置構成・解析パラメーターの検討を行う。</p>

		<p>③臨床研究において病理眼の測定を行い、各種病変との相関を考察する。本装置のような新しい情報を提供する画像は、医師の経験が蓄積されていないため、各種病変がどのような画像として表現されるのかが不明であることが多い。従来の画像診断とのマッチングや相関によって検出技術についての臨床研究を行い、解析アルゴリズムへのフィードバックを行う。</p>
<p>京都大学大学院</p>		<p>【平成 21 年 4 月修正】 【血球動態の観測】 ①補償光学を適用した高解像度眼底分析イメージング装置により可視化された血球の動画像より、血球の動態解析法を確立しソフトウェアを開発。病変と相関している血球動態情報の抽出、各種病変との関連を抽出する測定パラメーターの研究。</p> <p>【平成 21 年 4 月修正】 【酸素飽和度計測】 ②走査型眼底分光装置による眼底酸素飽和度計測法・血柱反射測定法の確立とソフトウェア開発。病変と相関している血中の酸素飽和度分布・各種化学物質分布情報の抽出、各種病変との関連を抽出する測定パラメーターの研究。</p>

2.2 研究開発の実施体制

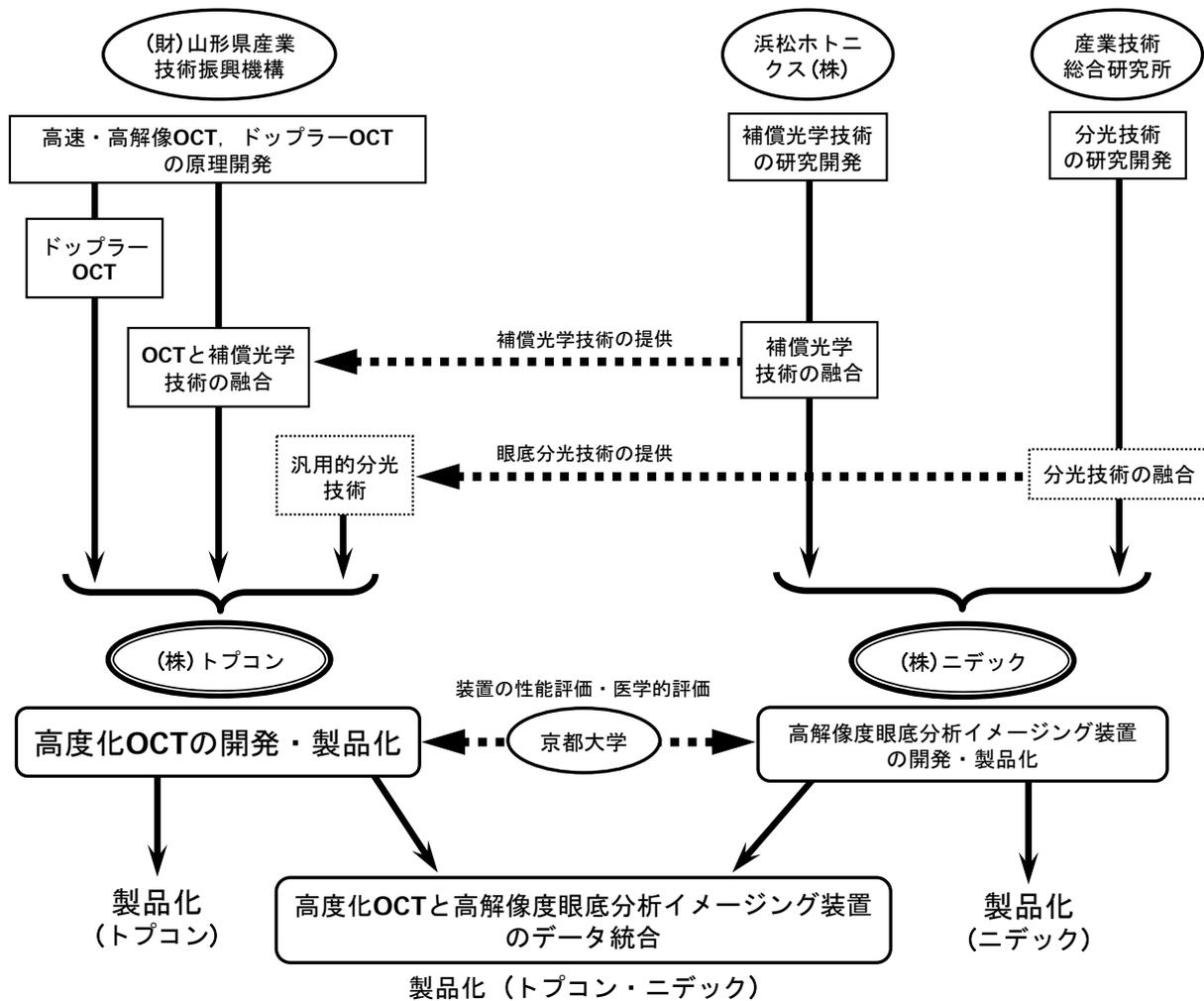
(1) 実施体制



(2) 役割分担

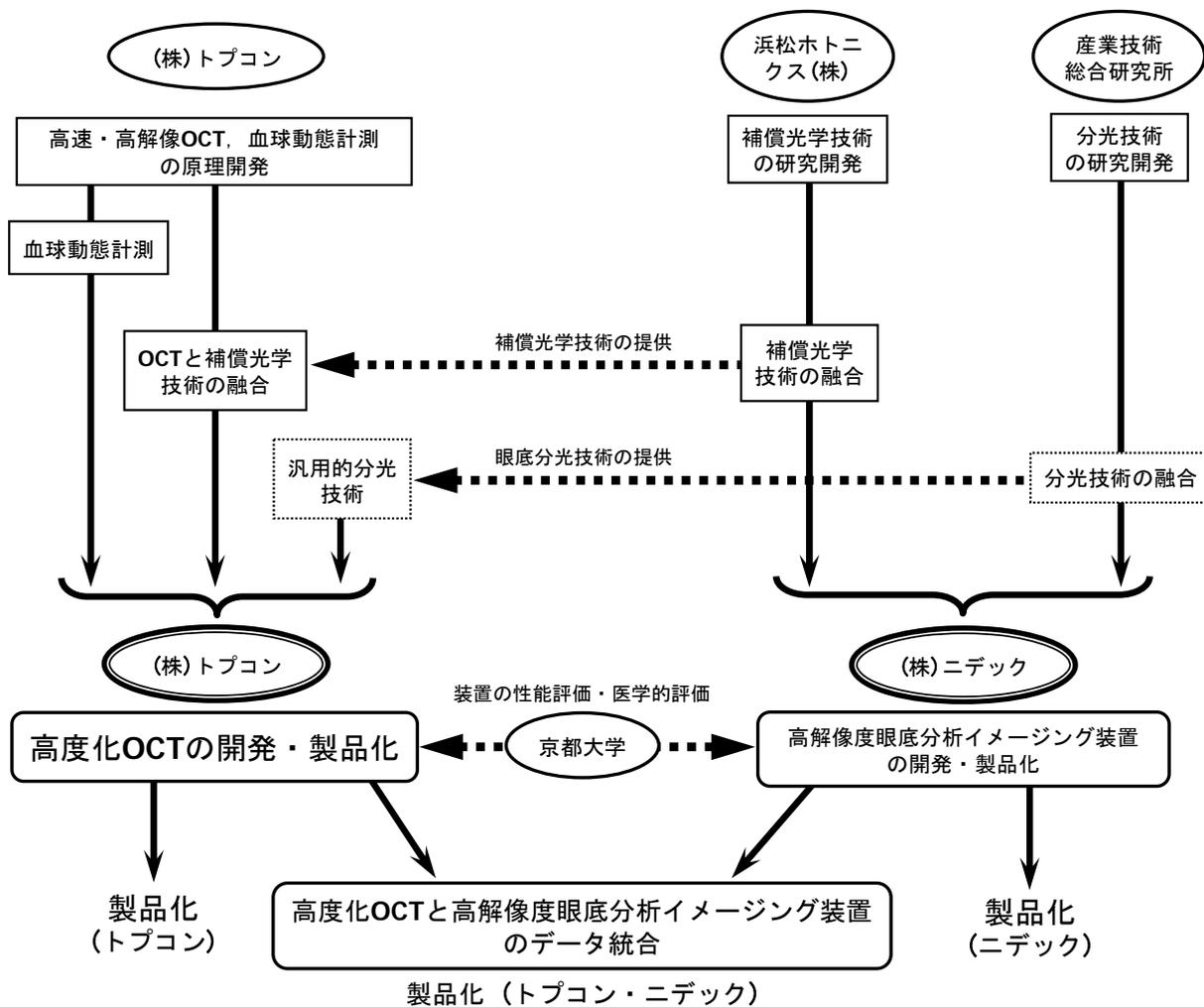
●平成17年度～平成18年度

事業全体のフロー図



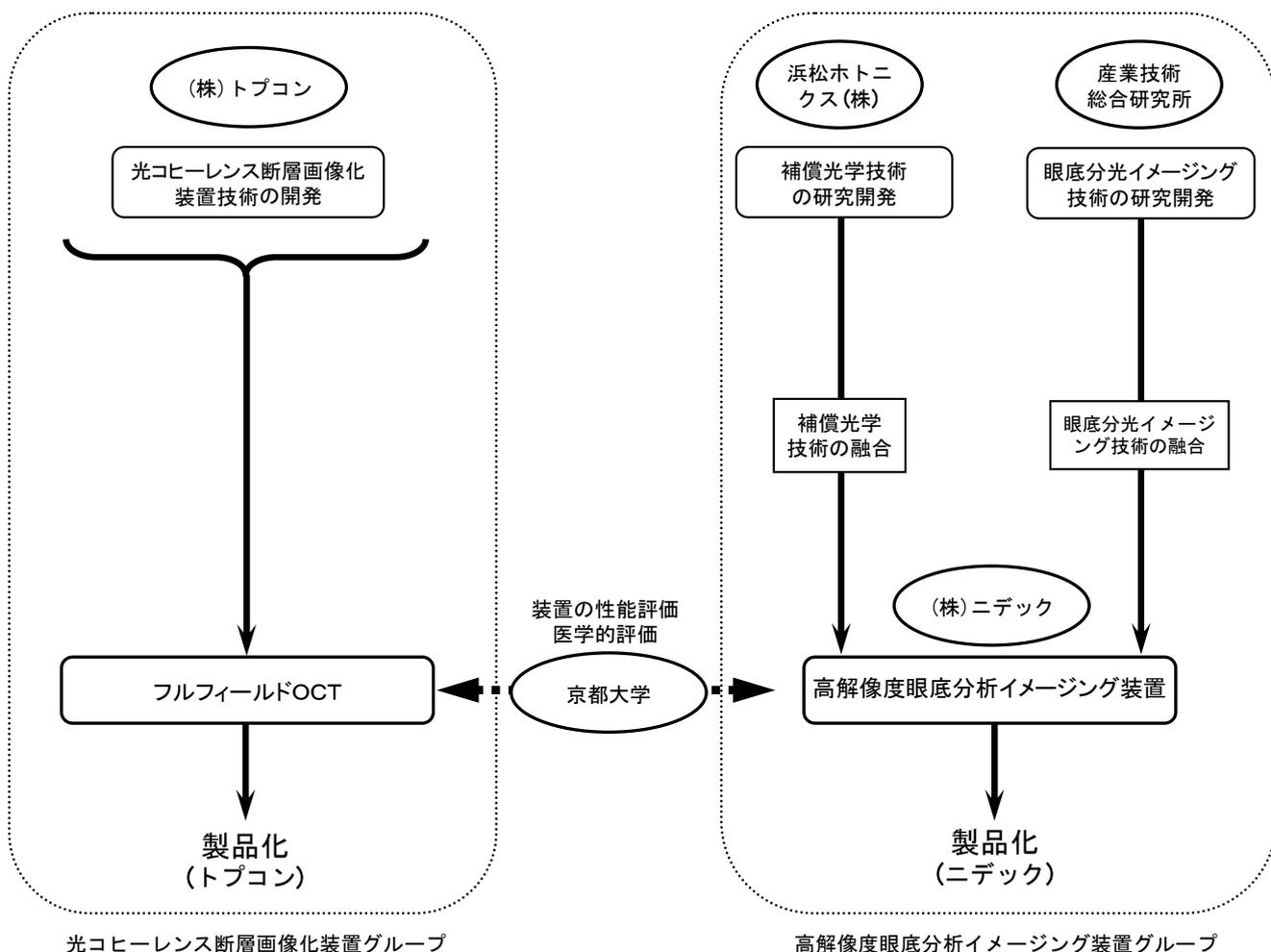
●平成 19 年度

事業全体のフロー図



●平成 20 年度～平成 21 年度

事業全体のフロー図



(3) 事業スケジュール

●平成 17 年度～平成 19 年度(中間評価まで)

	NEDO 助成事業					製品化			
	H17 年 度	H18 年 度	H19 年 度	H20 年 度	H21 年 度	H22 年 度	H23 年 度	H24 年 度	H25 年 度
光コヒーレンス断層画像化技術	血流計測技術の開発		血球動態計測技術の開発			治験・薬事申請		生産・販売	
	高分解能・高速の3次元OCT技術の開発					製品設計			
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					治験・薬事申請		生産・販売	
	補償光学融合		眼球運動補償融合			製品設計			
補償光学技術	補償光学技術の開発		最適化			生産・販売			
	眼球運動補償技術の開発			最適化		製品設計			
眼底分光技術	原理調査	眼底分光装置の試作		装置改良	装置とソフトウェアの融合		製品化に向けた検討		
	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					
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			網膜血管・形態解析法の確立					

●平成 20 年度～平成 21 年度（中間評価以降）

	NEDO 助成事業					製品化			
	H17 年 度	H18 年 度	H19 年 度	H20 年 度	H21 年 度	H22 年 度	H23 年 度	H24 年 度	H25 年 度
光コヒーレンス断層画像化技術	血流計測技術の開発		血球動態計測技術の開発			治験・薬事申請		生産・販売	
	高分解能・高速の3次元OCT技術の開発					製品設計			
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					治験・薬事申請		生産・販売	
	補償光学融合		眼球運動補償融合			製品設計			
補償光学技術	補償光学技術の開発					最適化		生産・販売	
	眼球運動補償技術の開発					最適化		製品設計	
眼底分光技術	原理調査	眼底分光装置の試作		装置改良		製品化に向けた検討			
	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		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								

●平成 20 年度～平成 21 年度（中間評価以降）

【平成 21 年 2 月以降の改訂スケジュール（自主中間評価の結果を反映）】

	NEDO 助成事業					製品化			
	H17 年 度	H18 年 度	H19 年 度	H20 年 度	H21 年 度	H22 年 度	H23 年 度	H24 年 度	H25 年 度
光コヒーレンス断層画像化技術	血流計測技術の開発		血球動態計測技術の開発			残課題解決のための開発		製品設計	治験・薬事申請 生産・販売
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					課題解決のための開発		製品設計	薬事申請 生産販売
補償光学技術	補償光学技術の開発		最適化			分光技術の実用性、製品形態検討		生産・販売	
補償光学技術	眼球運動補償技術の開発					製品設計			
眼底分光技術	原理調査	眼底分光装置の試作		装置改良	装置とソフトウェアの融合	製品化に向けた検討			
眼底分光技術	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	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						
医学評価/医学解析技術	高分解能 OCT 画像のデータ収集と評価		FF-OCT の臨床評価						
医学評価/医学解析技術			高解像度眼底分析イメージング装置の臨床評価						
医学評価/医学解析技術			酸素飽和度のデータ収集と評価						

(4) 助成先プロフィール

	株式会社トプコン	株式会社ニデック	浜松ホトニクス株式会社
設 立	昭和7年	昭和46年	昭和28年
資 本 金 (百万円)	10,297	461	26,487
従 業 員 数 (人)	1,107	1,240	2,401
売上実績 (百万円)	46,821	34,050	73,899
主要事業内容	医科器械・眼鏡器械等の医用機器事業、測量機・測量システム製品・マシンコントロールシステム等の測量機器事業、オプトメカトロ装置・電気計測器・電子ビーム関係機器等と光学部品等の産業機器/光デバイス事業の計3事業	眼科検査診断機器、眼科手術機器・器具、眼内レンズ、眼鏡機器、医療用レーザー機器の開発・製造・販売。眼科医療用医薬品の開発・販売。コーティング事業。	光電子増倍管、光源、マイクロフォーカスX線源等の電子管事業本部(光電変換管)、Siフォトダイオード、フォトICと関連製品、光通信用デバイス等の固体事業部(光半導体素子)、バイオ、半導体/FPD、光通信/光部品等のシステム事業部(画像処理・計測装置)の計3事業。

本プロジェクトの助成先、共同研究先は、眼底イメージング技術、およびその関連技術において優れた技術力を有している。

財団法人山形県産業技術振興機構、株式会社トプコンは、独自に共同開発した FF-OCT 技術を用いて世界的に見ても例がない *in vivo* (生きたまま) 生体組織の超微細イメージングに成功しており、OCT 分野で世界のトップグループに位置付けられる。

株式会社ニデックは、眼科用手術装置の分野で数社しかないエキシマレーザー手術装置の開発製造元であり、技術難易度が高い人工眼の分野でも世界最先端の開発を行っている。また、検査分野では先進的な検査装置をいち早く製品化し、さらに従来の検査装置までも幅広く製造できる世界で屈指の技術力をもつ眼科眼鏡機器専門企業である。

浜松ホトニクス株式会社は、高感度・高精度光センサーに関して世界トップシェアを誇り、様々な光デバイスに関する高い技術力を有する。補償光学用の CMOS センサーについても 10 年以上の開発実績があり、世界トップレベルの技術力である。また、同社が開発し販売している液晶波面制御素子は世界的に高い評価を受けており、特に光学特性においては他の追随を許さないものがある。

独立行政法人産業技術総合研究所(光技術研究部門)は、工業計測を目的とする近赤外域の顕微分光分析技術において、1nm の波長分解を実現するなど、世界的にトップレベルの技術力を有している。この技術を眼底の分光分析に応用する試みは世界的に見ても例がなく、同機関独自のノウハウによってのみ実現できるという点で、眼底分光の分野では世界のトップグループに位置付けられる。また、同研究所は、眼底イメージングへの適用を目指す補償光学技術に関する研究成果を日本で初めて発信した研究機関でもあり、眼底イメージングのための補償光学の分野でも高いポテンシャルを有してい

る。

京都大学大学院(医学研究科)は、生活習慣病から黄斑疾患・緑内障など眼科疾患に至る領域において、世界トップレベルの臨床研究の力を有し、診断機器を臨床的観点から評価する力は世界レベルである。また、実験動物を用いた基礎的研究に秀でた伝統があり、プロトタイプの動物実験による評価においても最適任の大学である。

2.3 研究の運営管理

(1) 研究開発実施場所

- ① 財団法人山形県産業技術振興機構 研究開発部 (平成 17 年度～平成 18 年度)
〒990-2473 山形県山形市松栄二丁目 2 番 1 号
- ② 株式会社トプコン アイケアビジネスユニット アイケア技術部
〒174-8580 東京都板橋区蓮沼町 75-1
- ③ 株式会社ニデック 医療事業部 医療機器開発部
〒443-0038 愛知県蒲郡市拾石町前浜 34 番地 14
- ④ 浜松ホトニクス株式会社
(中央研究所) 〒434-8601 静岡県浜松市浜北区平口 5000
(豊岡製作所) 〒438-0193 静岡県磐田市下神増 314-5
- ⑤ 独立行政法人産業技術総合研究所 光技術研究部門
(つくば東事業所) 〒305-8564 茨城県つくば市並木 1-2-1
(つくば中央第五事業所) 〒305-8565 茨城県つくば市東 1-1-1
- ⑥ 国立大学法人京都大学大学院
(医学研究科) 〒606-8507 京都府京都市左京区聖護院川原町 54
(工学研究科) 〒606-8501 京都府京都市左京区吉田本町
(平成 17 年度～平成 19 年度)

(2) NEDO による運営管理

研究内容や進捗が計画どおり行われているかを確認するため、中間評価やヒアリングを実施している。

会議	日時	場所	NEDO 側の主な出席者
第 1 回ヒアリング	平成 18 (2006) 年 8 月 21 日	NEDO 本部	NEDO バイオ・医療部主催 高安理事、仁田プログラムマネージャ、竹下統括研究員、中村主任研究員
第 2 回ヒアリング	平成 19 (2007) 年 2 月 21 日	NEDO 本部	NEDO バイオ・医療部主催 仁田プログラムマネージャ、竹下統括研究員、中村主任研究員

第3回ヒアリング	平成19(2007)年 7月17日	NEDO本部	NEDO バイオ・医療部主催 高安理事、多喜田部長、仁田プログラムマネージャ
中間評価	平成19(2007)年 8月2日	NEDO 日比谷	NEDO 研究評価部主催
自主中間評価	平成21(2009)年 1月27日	京都大学	NEDO バイオ・医療部主催

(3) プロジェクト内運営管理

効率的な研究開発の推進を図るため、指示、指導、調整、研究開発計画案の策定等の役割を担う責任者である京都大学医学研究科・吉村長久教授(プロジェクトリーダー)および産業技術総合研究所光技術研究部門・渡辺正信部門長(サブプロジェクトリーダー)のもと、定期的なプロジェクト内での運営会議を実施している。

運営会議

会議	日時	場所
第1回運営会議 (定例会議)	平成17(2005)年 7月8日	産業技術総合研究所・臨海副都心センター
第2回運営会議 (知財関連会議)	平成17(2005)年 9月2日	産業技術総合研究所・臨海副都心センター
第3回運営会議 (臨時会議)	平成17年(2005)年 12月26日	ミュージア川崎・音楽工房内会議室
第4回運営会議 (定例会議)	平成18(2006)年 4月20日	産業技術総合研究所・臨海副都心センター
第5回運営会議 (PLヒアリング)	平成18(2006)年 7月28日	産業技術総合研究所・臨海副都心センター
第6回運営会議 (臨時会議)	平成18(2006)年 10月10日	ミュージア川崎・音楽工房内会議室
第7回運営会議 (定例会議)	平成18(2006)年 12月8日	産業技術総合研究所・臨海副都心センター
第8回運営会議 (PLヒアリング)	平成19(2007)年 1月30日	産業技術総合研究所・臨海副都心センター
第9回運営会議 (臨時会議)	平成19(2007)年 4月3日	産業技術総合研究所・丸の内サイト
第10回運営会議 (定例会議)	平成19(2007)年 4月13日	産業技術総合研究所・臨海副都心センター

第 11 回運営会議 (臨時会議)	平成 19 (2007) 年 5 月 18 日	浜松ホトニクス株式会社・東京支店
第 12 回運営会議 (臨時会議)	平成 19 (2007) 年 6 月 22 日	浜松ホトニクス株式会社・東京支店
第 13 回運営会議 (臨時会議)	平成 19 (2007) 年 7 月 2 日	産業技術総合研究所・臨海副都心センター
第 14 回運営会議 (定例会議)	平成 19 (2007) 年 7 月 27 日	産業技術総合研究所・臨海副都心センター
第 15 回運営会議 (定例会議)	平成 19 (2007) 年 12 月 14 日	京都大学附属病院・第 2 臨床研究棟
第 16 回運営会議 (定例会議)	平成 20 (2008) 年 3 月 12 日	産業技術総合研究所・臨海副都心センター
第 17 回運営会議 (定例会議)	平成 20 (2008) 年 8 月 29 日	スター貸会議室・神田
第 18 回運営会議 (PL ヒアリング)	平成 20 (2008) 年 12 月 9 日	産業技術総合研究所・東京本部
第 19 回運営会議 (定例会議)	平成 20 (2008) 年 12 月 19 日	京大会館
第 20 回運営会議 (臨時会議)	平成 21 (2009) 年 1 月 20 日	京都大学附属病院・第 2 臨床研究棟
第 21 回運営会議 (定例会議)	平成 21 (2009) 年 4 月 24 日	産業技術総合研究所・秋葉原事業所
第 22 回運営会議 (定例会議)	平成 21 (2009) 年 7 月 31 日	産業技術総合研究所・秋葉原事業所
第 23 回運営会議 (定例会議)	平成 21 (2009) 年 11 月 27 日	NEDO 日比谷オフィス
第 24 回運営会議 (定例会議)	平成 21 (2009) 年 2 月 19 日	京大会館
第 25 回運営会議 (臨時会議)	平成 21 (2009) 年 3 月 9 日	NEDO 本部

平成 19(2007)年 8 月に開催された中間評価の結果を受けて、各機関の連携を深めるべく、主に技術的な討論を行う場として「フルフィールド光コヒーレンス断層画像化装置技術会議(略称:OCT 会議)」および「高解像度眼底分析イメージング装置技術会議(略称:SLO 会議)」を開催している。

フルフィールド光コヒーレンス断層画像化装置技術会議

会 議	日 時	場 所/ 主な出席者
第 1 回 OCT 会議	平成 20 (2008) 年 11 月 8 日	場所：米国トプコン (TABIL) トプコン社, 吉村 PL, 板谷
第 2 回 OCT 会議	平成 20 (2008) 年 11 月 26 日	場所：株式会社トプコン・本社 トプコン社, 吉村 PL, 白井
第 3 回 OCT 会議	平成 20 (2008) 年 12 月 9 日	場所：株式会社トプコン・本社 トプコン社, 吉村 PL
第 4 回 OCT 会議	平成 21 (2009) 年 6 月 4 日	場所：トプコン本社 トプコン社, NEDO 高橋主査, 渡辺 SPL, 白井
第 5 回 OCT 会議	平成 22 (2010) 年 2 月 10 日	場所：トプコン本社 トプコン社, NEDO 高橋主査, 吉村 PL, 白井

高解像度眼底分析イメージング装置技術会議

会 議	日 時	場 所/ 主な出席者
第 1 回 SLO 会議	平成 19 (2007) 年 9 月 12 日	場所：京都大学附属病院・南病棟 吉村 PL, 渡辺 SPL, ニデック社, 浜松ホトニクス社, 産総研
第 2 回 SLO 会議	平成 19 (2007) 年 9 月 13 日	場所：株式会社ニデック・本社 ニデック社, 浜松ホトニクス社, 産総研
第 3 回 SLO 会議	平成 19 (2007) 年 10 月 19 日	場所：株式会社ニデック・本社 ニデック社, 浜松ホトニクス社, 産総研
第 4 回 SLO 会議	平成 19 (2007) 年 11 月 20 日	場所：株式会社ニデック・本社 ニデック社, 浜松ホトニクス社, 産総研
第 5 回 SLO 会議	平成 20 (2008) 年 3 月 6 日	場所：株式会社ニデック・本社 ニデック社, 浜松ホトニクス社, 産総研
第 6 回 SLO 会議	平成 20 (2008) 年 5 月 29 日	場所：株式会社ニデック・本社 ニデック社, 浜松ホトニクス社, 産総研
第 7 回 SLO 会議	平成 20 (2008) 年 7 月 29 日	場所：株式会社ニデック・本社 ニデック社, 浜松ホトニクス社, 産総研
第 8 回 SLO 会議	平成 20 (2008) 年 10 月 29 日	場所：株式会社ニデック・本社 ニデック社, 浜松ホトニクス社, 産総研

2.4 研究開発の実用化、事業化に向けたマネジメントの妥当性【平成22年6月追記】

(1) 実用化、事業化につなげる戦略

○共通基盤技術の形成に資する成果の普及

NEDO、実施者とも得られた研究開発成果については、普及に努めるようプロジェクトを遂行する。

○成果の産業化

a) 本研究開発から得られる研究開発成果の産業面での着実な活用を図るため、本研究開発の終了後に実施すべき取り組みのあり方や研究開発成果の産業面での活用のビジネスモデルを立案するよう実施者に指導する。立案した取り組みのあり方とビジネスモデルについて、研究開発の進捗等を考慮して、本研究開発期間中に必要な見直しを行うよう実施者に指導する。

b) 立案した取り組みとビジネスモデルを本研究開発終了後、実行に移し、成果の産業面での活用に努めるよう実施者に指導する。

(2) 実用化、事業化につなげる知財マネジメント

○知的基盤整備事業又は標準化等との連携

得られた研究開発の成果については、知的基盤整備又は標準化等との連携を図るため、データベースへのデータの提供、標準情報（TR若しくはTS）制度への提案等を積極的に行うよう実施者に指導する。

3. 情勢変化への対応

(1) 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である高分解能、高速化をより確実に達成できる方法が必要と判断して、光コヒーレンス断層画像化装置、高解像度眼底分析イメージング装置のどちらにも共通する基盤技術である補償光学の更なる高性能化の検討を進めてきた。

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式会社では補償光学の高性能化を加速した。

(2) 光コヒーレンス断層画像化装置(OCT)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)は、基盤技術開発を財団法人山形県産業技術振興機構が、実用化開発を株式会社トプコンが担当してきた。基盤技術開発に目処が立ったため、実用化を重視した研究開発体制を構築すべき、平成19年度から開発メンバーを株式会社トプコンへ集結して実施体制を再編成した。

4. 中間評価結果への対応

(1) 中間評価結果の反映（平成20年度以降）

平成19年8月に開催された本プロジェクトの中間評価結果を踏まえ、平成20年度から下記の施策を実施する。

- ・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」とする。
- ・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は独立した機器として開発し、

生活習慣病による合併症の超早期診断機器として互いに補完できるようにする。

- ・医学的評価を中心とした連携体制を強化し、医学的評価を機器開発へフィードバックできるよう運営会議を定期的に開催する。
- ・医学的評価ではヒト眼底を中心とした評価を実施し、内科医による生活習慣病の内科所見との擦り合わせを行うことで医学的価値を考察する。
- ・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」へ変更する。

(2) 自主中間評価結果の反映（平成 21 年 2 月以降）【平成 22 年 6 月追記】

平成 21 年 1 月に実施された本プロジェクトの自主中間評価結果、およびその前後に検討された研究開発体制の見直し結果を踏まえ、平成 21 年 2 月以降は下記の施策を実施する。

- ・当初は血球動態解析をFF-OCTにて実施する計画であった。FF-OCTでは、血球自体を観察できることは確認したものの、その高い深さ分解能に起因して、3次的に走行する血管を流れる血球の持続的追跡が困難であることが判明した。そのため、FF-OCTによる血球動態の定量解析技術の開発は中止し、これを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。
- ・高解像度眼底分析イメージング装置への組み込みを予定していた眼球運動補償技術について、当初は眼球運動センサーにより眼球運動を記録し、記録データに基づき眼底像の画像補正を行う方法を検討していた。しかし、この方法では補正が難しい事例があることが判明したため、研究開発の効率化を図るべく、この方法の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。

5. 評価に関する事項【平成 22 年 6 月追記】

(1) 事前評価

平成 16 年度に NEDOPOST3、平成 17 年 4 月に NEDO ワークショップとして、バイオテクノロジー・医療技術開発部が実施。

(2) 中間評価

	中間評価	自主中間評価
評価の実施時期	平成 19 年度	平成 20 年度
評価手法	外部評価	外部評価
評価事務局	研究評価部	バイオテクノロジー・医療技術開発部
評価項目・基準	標準的評価項目・基準	標準的評価項目・基準
評価委員	別添1のとおり	別添2のとおり

(3) 事後評価

平成 22 年度に事後評価を研究評価部が実施予定。

III. 研究開発成果について

1. 事業全体の成果

1.1 中間目標に対しての成果

本プロジェクトの最終目標は、人体内部の微細な異常を非侵襲かつ簡易に可視化し分析する技術を開発することにより、内科診断上汎用性が高く、生活習慣病による合併症の超早期診断を実現する医療診断機器を開発することである(第II章 1.1 節参照)。この最終目標を達成するための重要なステップとして、NEDOにより中間目標(第II章 1.2 節参照)が設定された。

その中間目標には、開発すべき3次元形態イメージング技術の性能のひとつとして、生きている動物の眼底撮影において面内分解能 $3\mu\text{m}\times 3\mu\text{m}$ と深さ分解能 $4\mu\text{m}$ を達成できるレベルのイメージング技術の実現が設定されている。本プロジェクトでは、眼底イメージングの基本原則として光コヒーレンス断層画像化装置(OCT)と走査レーザー検眼装置を採用し、目標を達成すべく両装置の高度化を行った。その結果、OCT 関係では、超広帯域光源として実用性の高いハロゲン光源を使用することにより、生体組織において $2\mu\text{m}$ 程度の奥行き分解能をもつフルフィールド OCT (FF-OCT)の開発に成功した。一方、走査レーザー検眼装置(高解像度眼底分析イメージング装置の基盤部)関係では、試作機のビーム走査機構の制限により、現状の面内分解能は $14\mu\text{m}\times 14\mu\text{m}$ にとどまっている。しかし、最適な光学設計と本プロジェクトで独自に開発した補償光学装置との融合により、受光光学系のスポットサイズは $3\mu\text{m}$ を十分に下回ることから、観察倍率の変更とビーム走査制御プログラムの変更により、平成19年度末までには生体眼底において $3\mu\text{m}\times 3\mu\text{m}$ の面内分解能を実現することができる。空間分解能を向上させる手段である補償光学技術については、表面歪み1波長以下・位相変動1/20波長以下の波面制御素子および眼底からの微弱光を検出可能な波面センサーの開発と、これらを制御して補償光学を実行するソフトウェアの開発に成功した。さらに、角分解能4分以下、最大計測レート1,000Hzの性能を有する眼球運動センサーの開発に成功した。

本プロジェクトでは、奥行き分解能に優れたFF-OCTと面内分解能に優れた走査レーザー検眼装置を平行して研究開発し、これら2つの機器で取得された画像をソフトウェア上で融合することにより、擬似的に1台の眼底イメージング機器で取得された画像と等価な画像を取得する方法を提案している。この画像データの融合については、画像の特徴を利用したマッチング処理の方法を開発し、その有効性を確認した。この原理を利用して、FF-OCTと走査レーザー検眼装置によって取得される画像を融合することにより、平成19年度末までに空間分解能 $3\mu\text{m}\times 3\mu\text{m}\times 4\mu\text{m}$ を満たす結果が得られる。

3次元形態イメージング技術におけるもうひとつの中間目標は、血流速度を画像計測できる流体計測性能を達成することである。本プロジェクトでは、タイムドメイン OCT に基づくドップラーOCTを開発することにより、血流速度の定量分析が可能であることを実証した。しかし、実験および分析結果より、ドップラーOCTによる血流計測手段を用いて目標とする30フレーム/秒を達成することは難しいと判断された。一方、同時に進めてきたFF-OCTにおいて、血流の本態である血球動態の観察が可能であることを見出した。血球動態の可視化は、循環をより広い視点から評価することにつながり、また、FF-OCTの開発を推し進めることは、製品化の観点からも望ましい。今後は、ドップラーOCTに基づく血流速度計測に代わり、FF-OCTに基づく血球動態の定量評価の実用化に向けた検討を実施する。

顕微分光技術における中間目標は、生きている動物の眼底観察において、毛細血管壁の変性による

血管の白濁と反射亢進を定量評価し得る色調変化検出能と空間分解能を達成することである。本プロジェクトでは、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10 μ m \times 10 μ m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。一般に、測定対象となる網膜血管の直径は50~100 μ m程度であり、かつ網膜の反射スペクトルの最も細かい構造を波長分解7nmにて識別できることを確認していることから、試作した装置は、血管の白濁・反射亢進を定量化するのに十分な性能を有すると言える。

以上の成果を、NEDOが設定した中間目標とあわせて表1にまとめる。表より、現時点において既にNEDOが設定した中間目標の大部分を達成し、さらに現時点では未達成の目標についても平成19年度末の時点で達成する目処が付いていることがわかる。

表1 NEDOが設定した中間目標とその達成度

NEDOが設定した中間目標	成果・達成度
<p>【3次元形態イメージング技術】</p> <p>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>1) 空間分解能3μm\times3μm\times4μm 《平成19年度末までに達成予定》</p> <ul style="list-style-type: none"> ・FF-OCTにて、生体組織中で深さ分解能2μmを達成。 ・現状では、走査レーザー検眼装置の試作機のビーム走査機構の制限により、面内分解能は14μm\times14μmにとどまる。しかし、独自の補償光学技術との融合により受光スポットサイズは3μm以下を実現。そのため、この問題は観察倍率の変更とビーム走査制御プログラムの改良により解決でき、平成19年度末までには面内分解能3μm\times3μmを達成可能。 ・OCTと走査レーザー検眼装置によって取得された画像を融合する技術の開発に成功。 ・空間分解能3μm\times3μm\times4μmは、奥行き分解能に優れたOCTと面内分解能に優れた走査レーザー検眼装置による取得画像を融合することにより達成。 <p>2) 血流速度を画像計測できる流体計測性能《達成》</p> <ul style="list-style-type: none"> ・タイムドメインOCTに基づくドップラーOCTの開発により、血流速度の定量分析が可能であることを確認。 ・しかし、ドップラーOCTによる血流計測手段を用いて目標とする30フレーム/秒を達成することは難しいと判断。 ・FF-OCTの高速化により、血球の移動速度の測定から血流を定量化する可能性をin vivoにて示し、断層画像30フレーム/秒を達成した。 ・今後は、ドップラーOCTに基づく血流速度計測に代わり、FF-OCTに基づく血球動態(血球の移動速度)の定量解析を行う。
<p>【顕微分光技術】</p> <p>生きている動物の眼底観察において毛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>	<p>1) 白濁・反射亢進を定量測定し得る色調変化検出能《達成》</p> <ul style="list-style-type: none"> ・波長分解能7nm~10nmを実現。 ・眼底の反射スペクトルのうち、最も細かい構造を波長分解能7nmにて識別できることを確認。 <p>2) 白濁・反射亢進を定量測定し得る空間分解能《達成》</p> <ul style="list-style-type: none"> ・空間分解能10μm\times10μmを実現。 ・測定対象となる網膜血管の直径は50~100μm程度であるため、空間分解能10μm\times10μmの実現により解析に有効なデータ収集が可能。

1.2 中間評価結果の反映事項の実施状況【平成 21 年 1 月追記】

本プロジェクトでは、中間評価以降、生活習慣病による血管病変等の合併症を超早期で診断できる機器を提供するために、以下のように開発する機器の最終形態と医学評価を含む研究開発体制の見直しを行った。

(1) 開発する機器の最終形態の見直し

当初の計画では最終目標を達成すべく、深さ分解能に優れた光コヒーレンス断層画像化装置と面内分解能に優れた高解像度眼底分析イメージング装置のそれぞれを開発し、ハードウェアおよびソフトウェア的な統合により 1 つの眼底イメージング機器を実現することを目指していた。しかし、両機器の特性上、ハードウェア的にもソフトウェア的にも統合することが容易ではなく、さらにハードウェア的に統合した場合、機器のサイズが大きくなるため価格も上昇し、この統合された装置を普及させる上で大きな障害となることが予想された。そのため、これら 2 種類の機器を統合せずに、それぞれ独立した機器として実現する方針に変更した。これらの 2 機種は、表 2 にまとめるように眼底上での測定対象部位および対象領域サイズなどが異なり、ターゲットとする生活習慣病の合併症の種類に応じて選択して使用することが可能である。

表 2 取得画像の特徴と相違

	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
横分解能	○ (5 μ m)	◎ (2 μ m)
奥行き分解能	◎ (2 μ m)	× (数十 μ m 以上)
蛍光造影	×	○
機能イメージング(分光)	×	○
臨床上的特徴	狭い範囲の断層像を提供。特定の部位を対象に、その内部構造を捉えるために不可欠。	広い範囲の平面像を提供。網膜疾患の全体像を捉えるために不可欠。

しかし、生活習慣病の合併症を極めて初期の段階で診断するためには、通常では見分けにくい微細な異常を検知し、その検知された異常部位を画像化する必要がある。このとき、本プロジェクトで開発される 2 種類の機器は互いに相補的な役割を担い、どちらか一方の機器のみでなく、2 つの機器が揃って利用された場合に、はじめて確実な診断に足る情報が提供される。

(2) 研究開発体制(研究開発体制, 医学評価体制)の見直し

技術開発体制としては、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を独立した機器として開発を進めることにしたため、それぞれの機器開発を効果的に進めるべく、それぞれの機器に対応する技術会議を新たに創設し定期的に開催している。前者の装置は株式会社トプコン単独での開発となるため、公式の技術会議の開催回数は少ないが、社内では開発メンバーが非公式な打合せを含めて密接に係わり合っており、効果的な技術開発が進められている。一方、後者の装置は、株式会社ニデック、浜松ホトニクス株式会社、産業技術総合研究所の 3 機関が共同で開発を進めているが、1~2 ヶ月毎に開催する技術会議の活用により、問題点の抽出とその解決策の創出に係る時間が

大幅に短縮され、技術開発の効率が飛躍的に向上している。これらの技術会議の開催状況については、本事業原簿「II. 研究開発マネジメントについて」の「2.3 研究の運営管理」欄を参照されたい。

開発する2種類の機器の役割を理解し、これらの機器を利用した生活習慣病の合併症の超早期診断技術を確立するために、全機関が参加する運営会議を半年に1回以上の頻度で開催し、医学評価結果の機器開発へのフィードバックを行っている。中間評価以降は、機器開発段階の調整作業を含め医学評価全般をヒトの眼底を対象として実施しているため、これらの作業を通して医学的に意味のある多数の知見が得られつつある。さらに、中間評価直後より、京都大学の糖尿病・栄養内科学のスタッフが本プロジェクトに新たに参加しており、生活習慣病の内科所見との擦り合わせと医学的価値の考察を内科医と眼科医が共同で行う体制が整っている。現状では、まだ医学評価における症例数に制限があるため十分な考察を行える段階ではないが、幾つかの症例については既に運営会議にて報告され、眼科医と内科医による医学的な考察が進められた。

以上のように、「II. 研究開発マネジメント」の「3. 情勢変化への対応」欄に記載されている中間評価結果の反映事項は、全て適切に実施されている。

1.3 最終的な成果【平成22年6月追記】

本プロジェクトの最終目標は、「人体内部の微細な異常を非侵襲かつ簡易に可視化し分析する技術を開発することにより、内科診断上汎用性が高く、生活習慣病による合併症の超早期診断を実現する医療診断機器を開発する」ことであった(第II章1.1節参照)。平成19年8月開催の中間評価および平成21年1月開催の自主中間評価を経て、研究開発の体制と方向性を柔軟に見直し、実用化すべき医療診断機器として、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を対象とした研究開発を進めてきた。また、やや挑戦的な技術開発課題として、眼底分光イメージング技術および装置の研究開発も進めてきた。これら3種類の開発機器をベースとして医学評価を実施し、目標とする仕様を満たす医療診断機器の実現を目指してきた。

具体的な研究開発は、NEDOにより設定された4点の具体的な目標指標に基づき進められた。その目標指標と、それぞれに対応する成果と達成度をまとめた一覧表を表3に示す。

表3 NEDOが設定した最終目標とその達成度

NEDOが設定した最終目標	成果・達成度
<p>【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/秒以上）を達成する。</p>	<p>1) 細胞レベルでの観察/ 高分解能(深さ) 《達成》 ・照明光として、広帯域のスーパーコンティニューム光源を利用。 ・深さ分解能：約2μm (生体眼において)</p> <p>2) 血球動態の解析/ 高速撮像能 《達成》 ・照明光をパルス駆動。 ・血球の動きを観察。 ・断層像の撮影速度：30Hz (生体眼において) (なお、深さ分解能が高いことに起因して、FF-OCTでは血球の持続的追跡が困難であることが判明したため、血球動態のさらなる解析は高解像度眼底分析イメージング装置にて実施することとした)</p> <p>以上の性能を持つFF-OCTを実現。</p>

<p>【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$2\mu\text{m}\times 2\mu\text{m}$）、高速走査能（30Hz）を達成する。</p>	<p>1) 細胞レベルでの観察/ 高分解能(面内) 《達成》</p> <ul style="list-style-type: none"> ・生体眼において、視細胞を鮮明に観察。 ・実用機器としての安定動作を確認。 ・面内分解能：$3\mu\text{m}\times 3\mu\text{m}$ 程度 <p>（なお、臨床の現場にて画像品質や安定性などの性能を総合的に評価し、現時点では$2\mu\text{m}\times 2\mu\text{m}$の面内分解能は不要であると判断した）</p> <p>2) 血球動態の解析/ 高速走査能 《達成》</p> <ul style="list-style-type: none"> ・生体眼において、血球・血流動態を観察。 ・画像化のための走査速度：30Hz <p>以上の性能を持つ高解像度眼底分析イメージング装置を、走査レーザー検眼装置と補償光学システムの融合により実現。</p>
<p>【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>1) 高分解色調変化検出能 《達成》</p> <ul style="list-style-type: none"> ・波長分解：5nm 程度 ・計測スピード：VGA, 26 フレーム/秒～SXGA, 15 フレーム/秒 <p>の基本性能をもつ走査型眼底分光イメージングシステムを実現。</p> <p>2) 網膜血管の酸素飽和度分布の2次元マッピング技術 《達成》</p> <ul style="list-style-type: none"> ・分光スペクトルの成分推定法として、5波長に基づくPLS回帰分析法（多変量解析）を採用。 ・網膜の分光画像を1秒程度で計測し、眼底の酸素飽和度相対値を高精度にマッピングすることに成功。
<p>【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>1) 生体眼の眼底観察 《達成》</p> <ul style="list-style-type: none"> ・光コヒーレンス断層画像化装置、高解像度眼底分析イメージング装置、眼底分光イメージング装置の3機種全てにおいて、生体眼の眼底観察に成功。 ・各機器の医学評価を京都大学附属病院にて実施。それぞれの実施時期は以下の通り。 ・[光コヒーレンス断層画像化装置] 平成22年2～3月。 ・[高解像度眼底分析イメージング装置] 平成20年8月～平成22年3月。 ・[眼底分光イメージング装置] 平成20年6月、平成21年2～3月、平成21年11月～平成22年2月。 <p>2) 医学データの抽出と定量化 《達成》</p> <ul style="list-style-type: none"> ・各機器により生活習慣病眼合併症の超早期診断に有効と考えられる形態・動態・機能情報に関するデータを取得。具体的には以下の通り。 ・[光コヒーレンス断層画像化装置] 生体眼で神経節細胞・視細胞・血球動態の可視化を実現。 ・[高解像度眼底分析イメージング装置] 糖尿病眼合併症の超早期診断に有用と考えられる毛細血管瘤像・白血球の血管壁附着像・血流の乱流像を検出。 ・[眼底分光イメージング装置] 糖尿病網膜症・網膜静脈閉塞症の虚血領域を描出可能。高血圧症例で構造異常に先行する機能異常を可視化。

光コヒーレンス断層画像化装置技術についての目標は、網膜の断層を細胞レベルで観察できる深さ分解能($2\mu\text{m}$)と、血球の動態を観察できる撮影速度(30 フレーム/秒)を持つ網膜の断層画像化装置(OCT)を実現することであった。人眼を対象とする臨床用プロトタイプ機の構築に際しては、人眼計

測に不可避な眼球の動きによる干渉信号の劣化など、原理に係わる致命的な問題も発生した。しかし、高輝度かつ広帯域のスーパーコンティニュー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 $2\mu\text{m}$ 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。

開発した FF-OCT では、その深さ分解能が極めて高いことに起因して、3 次元的に走行する網膜血管を流れる血球の持続的追跡が困難であることも明らかとなった。そのため、血球動態のさらなる解析は、奥行きよりも面内分解能に優れた高解像度眼底分析イメージング装置を使って実施する方針に転換することを、自主中間評価の結果に基づき決定した。

高解像度眼底分析イメージング装置技術については、網膜を細胞レベルで観察できる面内分解能 ($2\mu\text{m}\times 2\mu\text{m}$) と、血球の動態を観察できる入射ビームの走査速度 (30Hz) を持つ走査型の眼底イメージング装置を実現することを目標としていた。この目標の達成に向けて、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 $3\mu\text{m}\times 3\mu\text{m}$ 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。面内分解能については、装置の改良により、提示された目標値の $2\mu\text{m}\times 2\mu\text{m}$ を実現することは原理的に可能である。しかし、臨床の現場にて画像品質や装置の安定性、および被検者への負担などを総合的に評価した結果、現時点では $2\mu\text{m}\times 2\mu\text{m}$ の面内分解能を実現する必要性は高くないと判断し、面内分解能は $3\mu\text{m}\times 3\mu\text{m}$ 程度に留め、操作性の向上を図るインターフェースの開発など、製品化に向けたシステムの改良に注力した。

一方、眼底分光イメージング技術については、高い色調変化検出能(波長分解 10nm)を持つ眼底分光イメージング技術を構築し、生体眼の網膜血管の相対的な酸素飽和度分布を 2 次元的にマッピングする技術を実現することを目標としていた。測定における面内分解能の向上と被検者への負担軽減を考慮して、前述の高解像度眼底分析イメージング装置と同様の走査型の光学系を採用し、 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。さらに、分光スペクトルデータ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。

本プロジェクトで研究開発された以上 3 種類の眼底イメージング/眼底分析機器は、全て京都大学附属病院に搬入され、同大の眼科スタッフにより臨床データの取得と機器の評価が実施された。なお、取得された臨床データの解釈や生活習慣病の内科所見とのすり合わせ、およびその医学的価値に関する考察は、同眼科スタッフを中心に、同糖尿病・栄養内科学のスタッフの協力を得て実施された。

光コヒーレンス断層画像化装置については京大病院への搬入が遅れたものの、正常眼において神経節細胞と考えられる像が取得でき、神経節細胞死が本態である緑内障に有用である可能性を示すことができた。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ることが明らかとなった。また、同様の症例であるが異なる患者に対して高解像度眼底分析イメージング装置を使った計測を行うと、毛細血管瘤形成以前の極めて初期の異常であると考えられる白血球が血管壁に付着している様

子や血液の乱流現象も確認されている。これらの結果は、本プロジェクトで開発した高解像度眼底分析イメージング装置が、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を示す重要な根拠となっている。

眼底分光イメージング装置については、京大病院における1～数ヶ月程度の医学評価を3回実施することにより、例えば、この装置を高血圧性網膜症に適用すると蛍光眼底造影で確認される血管閉塞領域よりも広い範囲で酸素飽和度の低下が認められることが明らかになっている。これは、高血圧性の変化が強くなると血管閉塞を起こす前に網膜虚血を起こすことを示唆する新しい知見である。そのためこれは、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法として重要な役割を果たすと考えられる。一般に蛍光眼底造影は侵襲的でリスクを伴うが、眼底分光イメージング装置は非侵襲かつ安全な装置である。このような安全な装置により、形態異常に先行する機能異常を可視化することができ、生活習慣病の合併症を超早期の段階で診断できる可能性が明らかになったことは、本プロジェクトの大きな成果である。

以上の成果を総合すると、本プロジェクトでは、人体内部の微細な異常を非侵襲かつ簡易に可視化し分析する技術に基づき、光コヒーレンス断層画像化装置、高解像度眼底分析イメージング装置、および眼底分光イメージング装置の3機器を開発し、医学評価を通して、これらの開発機器が生活習慣病による合併症の超早期診断に有効に機能する医療診断機器となる得ることを示すことができた。すなわち、本節冒頭に記載した本プロジェクトの最終目標は、全体として十分に達成したと言える。

2. 研究開発項目毎の成果

本プロジェクトでは、NEDOが設定した最終目標および中間目標を確実に達成するために、研究開発内容を細分化し、それぞれを担当する研究機関毎に、より具体的な中間目標(機関別の中間目標。第II章2.1節参照)を設定した。機関別の中間目標とそれぞれの達成度を表4まとめる。表からわかるように、各研究機関が設定した中間目標はほぼ全て達成されている。さらに本プロジェクトでは、早い段階から最終目標を見据えた研究開発を進めているため、機関別の中間目標として設定された目標以上の成果も既に得られている。それらの成果を含む各研究機関の具体的な研究成果は、次節で詳述する。

表4 研究機関別の中間目標とその達成度

担当機関	中間目標	成果・達成度
財団法人山形県産業技術振興機構	<p>【OCTの高度化：原理開発】</p> <p>① OCTの高度化により、奥行き分解能4μmを実現し、さらにデータの取得速度を向上させる</p> <p>② ドップラーOCTを開発し、網膜の血流速度計測装置を実現</p>	<p>【OCTの高度化：原理開発】</p> <p>① 《達成》超広帯域光源として実用性の高いハロゲン光源を採用することにより、生体組織中での深さ分解能2μmを達成。また、データ取り込みソフトウェアの最適化により、FF-OCTの断層計測速度として30フレーム/秒を実現。</p> <p>② 《ほぼ達成》タイムドメインOCTに基づくドップラーOCTの実験装置を試作した。In vitroではあるが、ドップラーシフト量と流速の対応を測定し、流速定量化の可能性を実証した。加えて、FF-OCTの高速化により、血球移動速度の測定から血流を定量化する可能性をin vivoにて示した。</p>

株式会社トプコン	<p>【OCTの高度化：実用化・製品化】</p> <p>① 深さ方向のみ 4μm に高分解能化した OCT 試作機を開発</p> <p>② 高度化された OCT と高解像度眼底分析イメージング装置によって得られる各々の画像データの位置関係を参照する手段を検討し、空間分解能 3μm\times3μm\times4μm を満たす眼底計測を可能とする(ニデックと共同)</p>	<p>【OCTの高度化：実用化・製品化】</p> <p>① 《達成》既存のタイムドメイン OCT 装置に複数の SLD から構成された複合光源を用いて分解能の評価試験を実施し、深さ分解能 4μm を得た。</p> <p>② 《達成》異なる眼底イメージング機器で得られた画像を融合する方法として、画像の特徴(エッジ)を利用したマッチング処理の方法を開発し、その有効性を実証した。</p>
株式会社ニデック	<p>【高解像度眼底分析イメージング装置の開発】</p> <p>① 高解像度眼底分析イメージング装置の開発により、面内空間分解能 3μm\times3μm、走査速度 10Hz で画像化できる低ノイズの高速・高分解能眼底イメージング装置を実現</p> <p>② 高度化された OCT と高解像度眼底分析イメージング装置によって得られる各々の画像データの位置関係を参照する手段を検討し、空間分解能 3μm\times3μm\times4μm を満たす眼底計測を可能とする(トプコンと共同)</p>	<p>【高解像度眼底分析イメージング装置の開発】</p> <p>① 《平成 19 年度末までに達成予定》補償光学技術との融合により生体眼底において面内分解能が 14μm\times14μm、走査速度が 10Hz で低ノイズの眼底画像を取得する走査レーザー検眼装置を試作した。</p> <p>② 《達成》異なる眼底イメージング機器で得られた画像を融合する方法として、画像の特徴(エッジ)を利用したマッチング処理の方法を開発し、その有効性を実証した。</p>
浜松ホトニクス株式会社	<p>【補償光学技術・装置】</p> <p>① ビジョンカメラを用いた波面センサーとそのソフトウェアを開発し、同時に補償光学制御を行うソフトウェアを開発</p> <p>【波面制御素子】</p> <p>② 波面制御素子部品の LCOS チップを、表面歪みが 1 波長以下になるように改良</p> <p>③ 波面制御素子で 1/10 波長以下の位相変動を実現するように、液晶素子化工程を改良(加速資金の獲得により、目標数値を 1/20 波長に変更した)</p> <p>【眼球運動補償技術】</p> <p>④ 角分解能 4 分以下、計測レート 100Hz 以上の性能を持つ眼球運動センサーの実験機を試作</p>	<p>【補償光学技術・装置】</p> <p>① 《達成》波面センサーとそのソフトウェア、補償光学制御ソフトウェアを開発した。これらを利用して、光学定盤上の実験で補償光学システムの動作を確認し、ほぼ理論通りの分解能の改善に成功した。</p> <p>【波面制御素子】</p> <p>② 《達成》LCOS チップを改良し、表面歪みが使用領域内で 1 波長以下であることを確認。</p> <p>③ 《達成》液晶素子化工程を改良し、位相変動約 1/20 波長を実現した。</p> <p>✓ 電氣的歪み補正方法を開発し、位相制御線形度 1/270 波長、出力波面平面度 1/50 波長を実現した。</p> <p>【眼球運動補償技術】</p> <p>④ 《達成》眼球運動センサーの実験機を試作し、角分解能 4 分以下、最大計測レート 1,000Hz を達成した。</p>

<p>独立行政法人産業技術総合研究所</p>	<p>【眼底分光技術】 ① 高速・高波長分解の眼底分光装置の基本光学系を作成し、可視・近赤外域において空間分解能 10μm×10μm、波長分解 20nm を実現 ② 細血管壁の変性による血管の白濁・反射亢進を定量化する撮像データ解析法の開発</p>	<p>【眼底分光技術】 ① 《達成》可視・近赤外域において面内空間分解能 10μm×10μm、波長分解 7～10nm の性能をもつ眼底分光装置を試作した。 ② 《達成》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、この比を精度良く評価できる画像データの処理法を開発した。</p>
------------------------	---	--

【平成 22 年 6 月追記】

中間目標と同様に、NEDO が設定した最終目標を確実に達成すべく研究開発内容を細分化し、それぞれを担当する研究機関毎に、より具体的な最終目標(機関別の最終目標。第 II 章 2.1 節参照)を設定した。機関別の最終目標とそれぞれの達成度を表 5 にまとめる。表からわかるように、各研究機関が設定した最終目標はほぼ全て達成されている。この表にまとめた具体的な研究成果については、各研究機関毎に次節で詳述する。

表 5 研究機関別の最終目標とその達成度

担当機関	最終目標	成果・達成度
<p>株式会社トプコン</p>	<p>【フルフィールド光コヒーレンス断層画像化装置 (FF-OCT) の開発】 プロトタイプ機を用いて、動物眼を使用した生体・経瞳孔眼底観察実験により臨床的課題の洗い出しと装置の改良を実施し、健常眼において、臨床で評価し得る水準の 1 枚の人眼眼底 en-face 画像の撮影を実現する。</p>	<p>【フルフィールド光コヒーレンス断層画像化装置 (FF-OCT) の開発】 《達成》 ・ FF-OCT のプロトタイプ機を作製し、京都大学附属病院にて医学評価を実施。 ・ 眼球の動きによる干渉信号の低下や検出感度に関する実験的検討を行い、人眼の網膜測定が可能な性能を獲得。 ・ 健常なボランティア眼において、細胞レベルの分解能をもつ網膜の en-face 画像の取得に成功。</p>
<p>株式会社ニデック</p>	<p>【光学系高分解能化技術】 ① 光学系高分解能化技術を生体眼の眼底細胞が観察できるレベルに改良する。(面内分解能 2μm×2μm)</p> <p>【走査系高速化技術】 ② 走査系高速化技術を生体眼の血流、または血球が観察できる速度に改良する。(走査速度 30Hz)</p> <p>【装置の製品化技術】 ③ 装置のサブシステムをまとめて数系統に統合する手法を検討する。</p>	<p>【光学系高分解能化技術】 ① 《達成》 ・ 第 2 次試作機を用いて、生体眼の視細胞の観察に成功。 ・ 面内分解能は 3μm×3μm 程度であったが、医学的に意義のある画像データの取得に成功。</p> <p>【走査系高速化技術】 ② 《達成》 ・ 走査速度 10Hz の第 2 次試作機において、既に血球観察が可能であった。 ・ 血球動態の解析を可能にすべく改良を行い、第 3 次試作機において約 30Hz の走査能を達成。</p> <p>【装置の製品化技術】 ③ 《達成》 ・ 複数のサブシステムを統合。</p>

		<ul style="list-style-type: none"> ・画像化システムをハードウェア化して、画像化速度の向上と、装置全体のコンパクト化を検討。 ・院内にある既存の検査機器と重複・類似する機能の見直しとサブシステム仕様の簡素化を実施。
<p>浜松ホトニクス株式会社</p>	<p>【補償光学技術】 ①補償光学技術を、(1)10 波長以上の補償範囲、(2)20 分の 1 波長以下の単一波長に対する残留収差が、(3)人眼に対して十分な制御速度を有するように改良する。</p> <p>【波面センサー】 ②人眼で波面計測が可能で、補償光学制御に十分な計測速度を持つ波面センサーを開発する。</p> <p>【波面制御素子】 ③(1)出力波面の歪み 4 分の 1 波長以下、(2)位相の時間変動 30 分の 1 波長以下、(3)信号伝達遅延 30ms 以下の性能を安定して実現し、かつ高解像度眼底分析イメージング装置に適合する液晶波面制御素子を開発する。</p> <p>【眼球運動補償技術】 ④(1)最大の眼球運動計測レートが 250Hz 以上で、(2)フリックに対応した計測範囲を有し、高解像度眼底分析イメージング装置に適合する眼球運動センサーを開発する。</p>	<p>【補償光学技術・装置】 ①《達成》</p> <ul style="list-style-type: none"> ・15 波長以上の収差補正性能。 ・最高で 50 分の 1 波長の残留収差。 ・人眼に必要な制御周波数 10Hz を超える 30Hz での動作を確認。 <p>【波面センサー】 ②《達成》</p> <ul style="list-style-type: none"> ・人眼での波面計測が可能 ・最大 30Hz の計測速度(人眼に必要な計測速度は 10Hz)。 <p>【波面制御素子】 ③《達成》</p> <ul style="list-style-type: none"> ・出力波面歪みを最高で 0.025 波長にまで除去。 ・液晶素子化工程の改良により、位相変動 1/50 波長未満を実現。 ・信号伝達遅延 30ms 以下の駆動回路を開発。 <p>【眼球運動補償技術】 ④《達成》</p> <ul style="list-style-type: none"> ・眼球運動センサーの実験機を試作。 ・角分解能 4 分以下。 ・最大計測レート 1,000Hz を達成。 ・基礎実験でフリックを計測可能であることを確認。
<p>独立行政法人産業技術総合研究所</p>	<p>【眼底分光技術】 ①臨床評価用の走査型眼底分光装置のプロトタイプを試作し、ヒト眼底を対象とした網膜の血中酸素飽和度計測を行い、その結果を医学的に評価する。装置の性能は、波長分解 10 nm、計測スピード 10fps 以上を目標とする。また、装置の容易な操作を可能とするためのインターフェイスを開発・実装する。一方、開発した装置の校正用に最適化した眼底分光モデルを設計・試作する。</p> <p>②臨床評価の結果を踏まえて装置および解析アルゴリズムの改良を行う。病態や被検者に合わせた最適な装置構成・解析パラメーターの検討を行う。</p>	<p>【眼底分光技術】 ①《達成》</p> <ul style="list-style-type: none"> ・臨床現場での使用に適した走査型眼底分光イメージングシステムを実現。 ・波長分解 5nm 程度、計測スピード 26fps (VGA)～15fps (SXGA)を達成。 ・臨床現場において機器評価を繰り返すを行い、操作性を向上させるためのインターフェイスを実装。 ・血液の吸収スペクトルを模擬する調合インクを利用した眼底分光モデルを開発。 <p>②《達成》</p> <ul style="list-style-type: none"> ・臨床評価の結果を踏まえ、装置本体と解析アルゴリズムの改良を繰り返した。 ・病変部の酸素飽和度を高いコントラストで描画できるよう、脈絡膜の影響を除去し、解析パラメーターの最適化を実施。

	<p>③臨床研究において病理眼の測定を行い、各種病変との相関を考察する。本装置のような新しい情報を提供する画像は、医師の経験が蓄積されていないため、各種病変がどのような画像として表現されるのかが不明であることが多い。従来の画像診断とのマッチングや相関によって検出技術についての臨床研究を行い、解析アルゴリズムへのフィードバックを行う。</p>	<p>③《達成》</p> <ul style="list-style-type: none"> ・2～4週間程度の臨床評価を3回実施し、病理眼の測定データを蓄積。 ・京都大学と共同で、取得した症例データの医学評価・解釈に関する検討を実施。 ・症例データを参考に、酸素飽和度の計測精度を上げるためのアルゴリズムを改良。 ・ヒト網膜血管の酸素飽和度相対値を高精度にマッピングすることに成功。
<p>京都大学大学院</p>	<p>【血球動態の観測】 ①補償光学を適用した高解像度眼底分析イメージング装置により可視化された血球の動画像より、血球の動態解析法を確立しソフトウェアを開発。病変と関連している血球動態情報の抽出、各種病変との関連を抽出する測定パラメーターの研究。</p> <p>【酸素飽和度計測】 ②走査型眼底分光装置による眼底酸素飽和度計測法・血柱反射測定法の確立とソフトウェア開発。病変と関連している血中の酸素飽和度分布・各種化学物質分布情報の抽出、各種病変との関連を抽出する測定パラメーターの研究。</p>	<p>【血球動態の観測】 ①《達成》</p> <ul style="list-style-type: none"> ・高解像度眼底分析イメージング装置により糖尿病眼合併症の超早期診断に有用と考えられる「毛細血管瘤像」、「白血球の血管壁付着像」、「血流の乱流像」を検出。 ・株式会社ニデックと共同で、視細胞密度計測ソフトウェア、神経線維密度計測ソフトウェア、血流速度計測ソフトウェアを開発。 <p>【酸素飽和度計測】 ②《達成》</p> <ul style="list-style-type: none"> ・走査型眼底分光装置により、糖尿病網膜症、網膜静脈閉塞症の虚血領域を描出。 ・高血圧症例で形態異常に先行する機能異常を可視化。 ・産業技術総合研究所と共同で、網膜酸素飽和度を2次元マッピングするソフトウェアを開発。

本プロジェクトの助成期間内に出願した特許、学術誌に掲載された論文、およびその他の外部発表の件数を年度毎にまとめた一覧を表6に示す。なお、これらの成果の詳細情報は、第V章においてリストとして掲載する。

表6 特許、論文、外部発表等の件数

区分 年度	特許出願			論文		その他外部発表 (プレス発表等)
	国内	海外	PCT※出願	査読付き	その他	
2005年	0件	0件	1件	1件	2件	12件
2006年	3件	0件	0件	7件	13件	33件
2007年	1件	0件	1件	4件	14件	22件
2008年	0件	0件	0件	1件	12件	27件
2009年	3件	0件	0件	5(2)件	1件	33件
合計	7件	0件	2件	18(2)件	42件	127件

(※Patent Cooperation Treaty：特許協力条約) 注) 論文における括弧内の数字は、印刷中の件数

2.1 光コヒーレンス断層画像化装置(OCT)の高度化【主担当機関: 株式会社トプコン, 財団法人山形県産業技術振興機構】

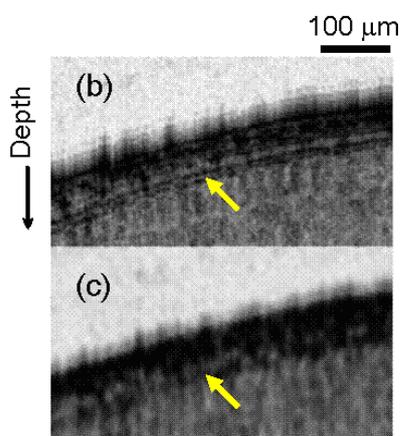
眼底断層像撮影技術を高度化し、診断領域での実用性を向上させるため、以下の3項目について研究・開発を行なった。

- ・ FF-OCT 技術を生体断層撮影に応用するために必要な基盤技術の開発、および in vivo 観察可能な装置の試作(高奥行き分解能化、高速化)
- ・ OCT を応用した眼底血流計測の可能性検討
- ・ 眼底分析イメージング機器における検査部位のレジストレーション技術の開発

これらの各項目についての成果を以下に詳述する。

2.1.1 高分解能 OCT の高速化技術の開発

OCT 深さ方向分解能の高度化の鍵は光源の広帯域化であり、本プロジェクトの最終目標としている $2\mu\text{m}$ を達成するためには、 100 nm の帯域幅(中心波長 近赤外)が不可欠である。従来の OCT 装置は帯域幅 40 nm の単体のスーパー・ルミネセント・ダイオード(SLD)を使用するため、深さ方向分解能は $6\mu\text{m}$ に止まっている。株式会社トプコンは OCT 装置化技術として、試作したタイムドメイン OCT 装置に複数の SLD から構成された複合光源を用いて分解能の評価試験を実施した。複合光源による OCT 画像(図 2.1.1(b)参照。中心波長 近赤外、帯域幅 100 nm)は単体 SLD を用いた結果(図 2.1.1(c)参照。帯域幅 20 nm)に比べて高い分解能が実現され、矢印で示されるようにサンプルの層構造がより明瞭に画像化されていることがわかる。本評価試験から、OCT 装置に複合光源を導入することにより、中間目標の深さ分解能 $4\mu\text{m}$ が達成できることを確認した(図 2.1.1(d)参照)。しかし、複合光源のスペクトルはガウス分布でないため、OCT 信号にサイドローブが観察され、さらなる高分解能化に難点があることも明白となった。他方、超広帯域フェムト秒レーザーを用いた超高分解能 OCT の研究例が他の研究機関から報告されており、我々の実験でも深さ分解能 $3\mu\text{m}$ に達した結果が得られているが、超広帯域フェムト秒レーザーは高価であるため、実用化に難点があると思われる。



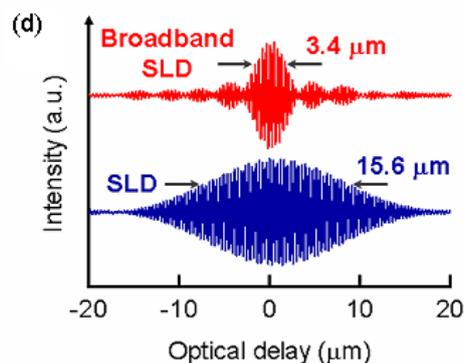


図 2.1.1 タイムドメイン OCT 装置による深さ方向分解能の検証実験。(b)複合 SLD 光源、(c)単体 SLD 光源による植物の種の表皮部位の断層画像、(d) OCT 装置の深さ分解能を決める光源の可干渉距離の測定結果

本プロジェクトで開発を進めている FF-OCT は、深さ方向のみならず面内方向にも優れた分解能をもつイメージング法である。財団法人山形県産業技術振興機構は装置化の観点から超広帯域光源として実用性の高いハロゲンランプを採用した。ハロゲンランプは点光源でないため、従来の走査型 OCT 装置では光ビームを絞りにくいという実用上の難点があるが、面一括で画像取得する FF-OCT では面照射光源として有効である。図 2.1.2 に開発した FF-OCT 装置の基本構成を示す。ハロゲンランプからの出力を光学フィルターによりスペクトル選択し、ガウス分布に近い超広帯域光源(中心波長 近赤外, 半値幅 100nm)を実現した。分散補正などの光学系の最適化を図ることで OCT 計測の深さ分解能を空气中 $3\mu\text{m}$ (生体組織内 $2\mu\text{m}$)までに向上した。これは高価な超広帯域フェムト秒レーザーを用いた OCT 装置と同程度の深さ分解能である。

この FF-OCT 実験装置は顕微鏡光学系を用いており、鉛直断面上の FF-OCT 像を高解像度 CCD カメラで撮像している。縦と横方向分解能はともに対物レンズと CCD カメラの解像度で与えられ、生体サンプルを用いた評価試験では表皮組織において $2\mu\text{m}$ の面内分解能も確認した。ただし、眼底イメージングでは生体眼の収差の影響で面内分解能が低下することが予想される。

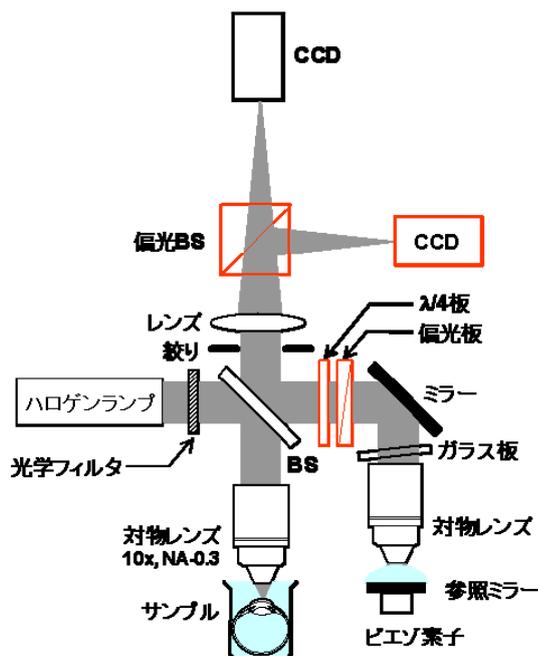


図 2.1.2 FF-OCT 装置の基本構成 (BS: ビームスプリッター)

FF-OCT の高速化研究開発において、財団法人山形県産業技術振興機構は偏光特性を利用した 2 チャンネル撮像方式を開発した。実験装置の制御とデータ取り組みソフトウェアの最適化により、FF-OCT の断層計測速度は CCD カメラのフレームレート (30 フレーム/秒) まで向上した。これより、in vivo FF-OCT 計測に成功した。図 2.1.3 に in vivo FF-OCT 例として、生物学研究で一般的に用いられている *xenopus laevis* (アフリカ蛙) tadpole stage 40-45 の表皮下組織の鉛直断層画像を示す。顕微鏡相当の光学系を持つ FF-OCT 装置により小動物などの皮下組織の細胞レベルの断層観察が可能であることを実証した。現在、眼底イメージングに向けた経瞳孔光学系の光学設計と試作を進めている。

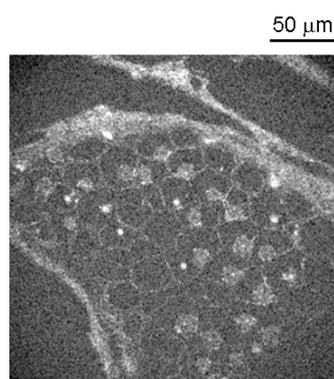


図 2.1.3 in vivo FF-OCT 装置による計測例

今後、装置化技術の研究開発を一段と加速させ、FF-OCT の実用化を早期に達成したい。超高分解能 FF-OCT は新たな顕微イメージング装置として細胞レベルの画像診断に貢献するものと期待される (図 2.1.4 参照)。

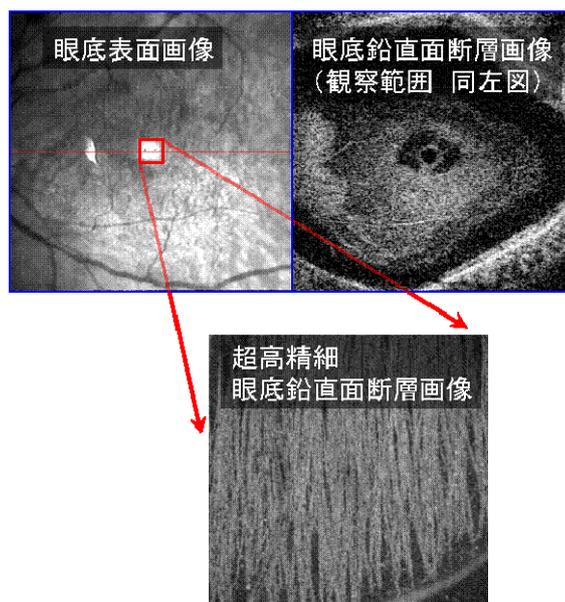


図 2.1.4 FF-OCT 装置(下)と市販装置(左上: 眼底カメラ、右上: 走査型 OCT)の比較

【平成 22 年 6 月追記】

ビデオレートでの描出が可能な従来のFF-OCTシステムは、いわば深さ分解可能な“顕微鏡”を模擬したシステムである。眼底を観察するためには10倍以上の作動距離(30mm以上)を持つ超長作動距離の対物レンズが必要であるが、このレンズは市販されておらず、初期設計から開始する必要があった。そこで、眼底の細胞の分離検出が可能なレベルの対物レンズを新たに設計・製作した。

その後、図 2.1.13 (a)に示すような角膜、虹彩、水晶体を模擬した模擬眼を作製し、その網膜面に解像力チャートを用いて結像系の分解能を確認した。その結果、近赤外の均一照明下において $6\ \mu\text{m}$ の面内分解能が確認された。さらに経瞳孔実験システムにおいて、模擬眼の結像面(網膜面)に摘出した豚眼網膜組織を配置して光学系の基本性能を確認した。図 2.1.13 (b)および(c)に測定したFF-OCT画像を示す。網膜神経線維部と血管部の水平断面 OCT 画像が描出されていることがわかる。計測視野は $600\ \mu\text{m} \times 600\ \mu\text{m}$ であり、深さ分解能 $3\ \mu\text{m}$ 、面内分解能 $6\ \mu\text{m}$ を併せ持つことが確認された。これより、本システムを用いて網膜神経線維バンドル、眼底血管部の微細構造を描出しうるシステムであることが確認できたので、人眼の測定実験を進めることにした。

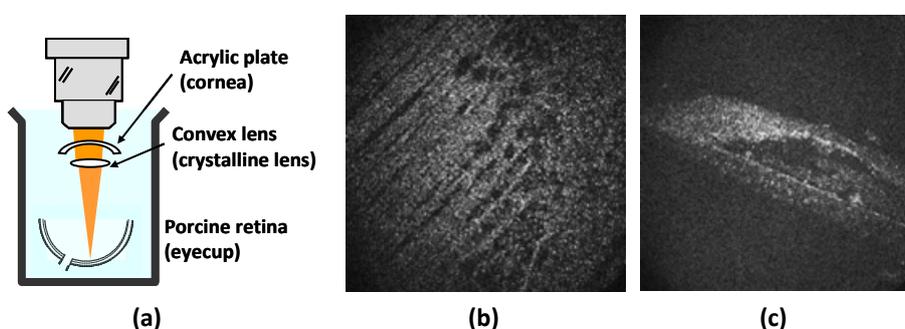


図 2.1.13 試作した対物レンズの評価結果。(a) 評価実験用の模擬眼セットアップ。(b), (c) 豚眼組織のFF-OCTによる描出結果。神経線維バンドル構造(b)と血管部(c)が描出されている

これまでの実験システムは小組織や模擬眼下の豚眼組織を観察する FF-OCT システムであり、人眼を測定する機能がなかった。よって、サンプルアームを人眼眼底の観察が可能なシステムへと改造した。その外観写真を図 2.1.14 に示す。光学実験台上に簡易的なあご台と新たに設計した対物レンズおよびアイカップが配置されていることがわかる。本 FF-OCT 実験システムを用いて、計測条件を変えながらボランティア眼の眼底撮像実験を繰り返し行った。図 2.1.15 に測定したデータの一例を示す。30 フレーム/秒のビデオレートで眼底からの信号をとらえることができたものの、明瞭な FF-OCT 眼底画像を捕らえるに至らなかった。これは、人眼眼球の深さ方向の運動により、CCD カメラの蓄積時間中(例えば 30 ms)に干渉信号が平均化されてしまい、検出感度の劇的な低下が起きていたためであると考えられる。

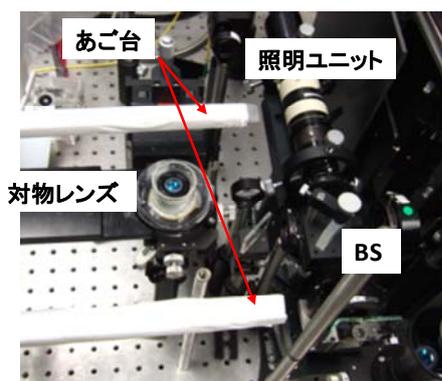


図 2.1.14 光学実験台上での人眼眼底撮影用 FF-OCT 実験システム。対物レンズが上向きにセットされており、被検者は顔を下に向ける

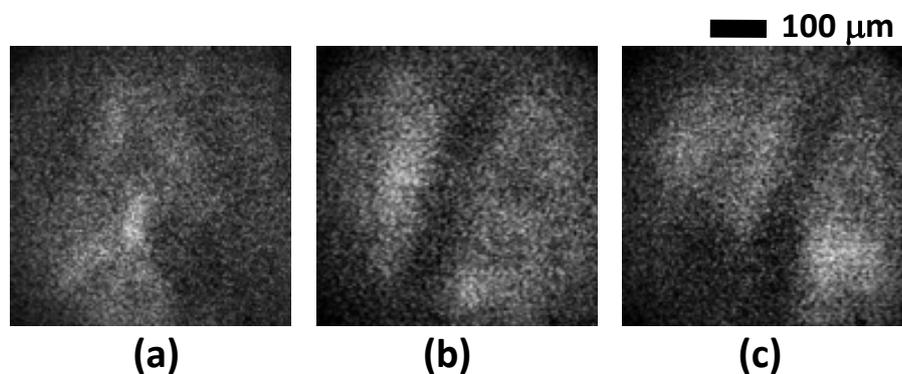


図 2.1.15 ハロゲンランプを用いた FF-OCT 人眼眼底画像化結果例。蓄積時間中の干渉信号の平均化により不明瞭な断層画像化結果であった

2.1.2 網膜血流計測のための OCT 技術の開発

財団法人山形県産業技術振興機構は従来のタイムドメイン OCT の原理を用いたファイバー型ドップラー-OCT 実験装置を試作した。図 2.1.5 にその基本構成を示す。実験では、参照鏡を光軸方向に機械走査(z-スキャン)しながらサンプル内部からの反射光をヘテロダイン検出した。ヘテロダイン信号の周波数は参照鏡の z-スキャンに伴うドップラー周波数シフト量とサンプル内部の流れに伴うドップラー周波数シフトの和であり、周波数分析で流れの速度分布を測定できる。本研究では、ドップラー周波数分析のために、干渉信号を高速に取り込むハードウェアを試作するとともにフーリエ演算を含む信号処理アルゴリズムを開発した。

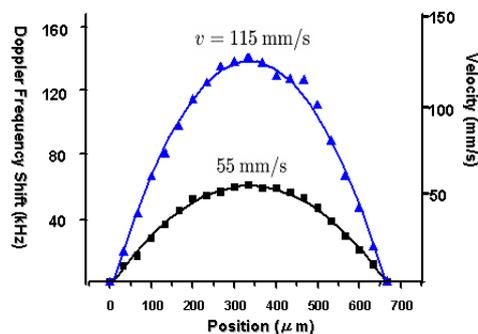
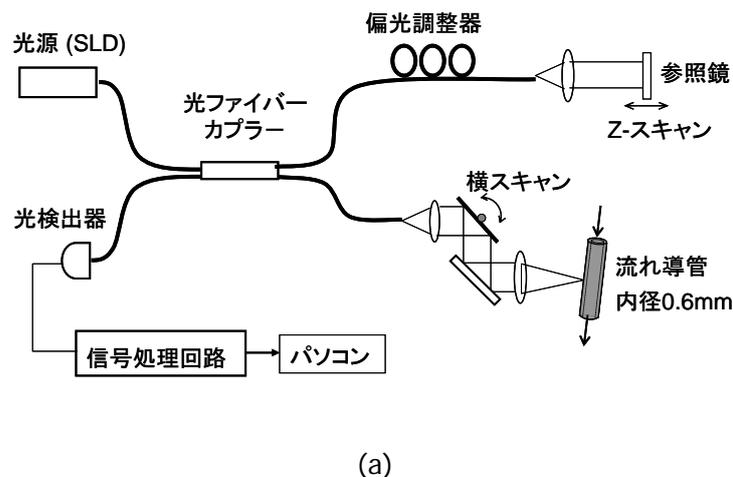


図 2.1.5 (a)ドップラーOCT 実験装置の基本構成と(b)流速とドップラーシフト量の関係

評価試験として、細いガラス管内に散乱特性がコントロールされたイントラリピッド水溶液を一定速度で流して管内の流速プロファイルを計測し、ドップラーOCT が流速の定量分析に有効であることを実証した(図 2.1.5(b)参照)。ドップラーOCT の技術的な制限により、計測速度は 1 フレーム/秒以下であると算出された。

他方、FF-OCT を用いた *in vivo* 小動物の皮下組織の計測では、血管内血球の動態観察に成功した。図 2.1.6 に FF-OCT 装置による血管断層観察結果を示す。サンプルとして図 2.1.3 と同様に *xenopus laevis* (アフリカ蛙)tadpole stage 40-45 を用いた。図 2.1.6 から、数ミクロンの薄さの血管壁を観察できた。また、拍動により変化する血流の低速状態においては、血管内を流れている血球を個別に観察することも可能であった。

当初の計画では「血球の流れである血流の定量化」を血球の流れによって発生するドップラーシフト量を測定するドップラーOCT により求めよう考えていた。しかしながら、実験および分析結果より、ドップラーOCT による血流計測手段を用いて目標とする 30 フレーム/秒を達成することは難しいと判断された。一方、血球の流れを FF-OCT 断層画像で捉え、血球の移動速度を連続撮影された断層画像から測ることにより血流の定量化を図れば、医療的により価値のある血球動態計測ができ、かつ製品化を前提とした場合、原価(コスト)を低減できる可能性がある。今後は、ドップラーOCT の開発に代わり、FF-OCT の高速化による血球の動態計測を実施する。

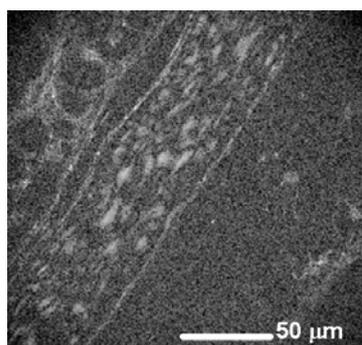


図 2.1.6 in vivo FF-OCT 装置による血管断層観察結果

2.1.3 OCT 画像データと他の眼底イメージング機器による画像データの融合技術の開発

FF-OCT 画像と従来の眼底カメラ画像などとのデータ融合における主な問題点は、それぞれの画像の光学倍率および歪みの違いである。また、正確な位置合わせのためには、眼球の動きによる画像のズレを補正する必要がある。本研究では、株式会社ニデックと共同で、OCT と他の眼底イメージング機器で取得された 2 つの画像データから、擬似的に 1 台の機器で取得された画像と等価な画像を実現することを目的として、次のようなデータ融合のためのアプローチを考案した。

最初に対象画像の特徴(エッジ)を抽出し、次にエッジ画像にてマッチング処理を行う。その後ニアフィン係数を算出してデータの再配置を行う。このように処理したデータ融合例として図 2.1.7 に従来の OCT 装置による画像と眼底カメラ画像とのレジストレーションを示す。血管が繋がっているのがわかる。この手法を利用することで、融合画像を取得することが可能となった。

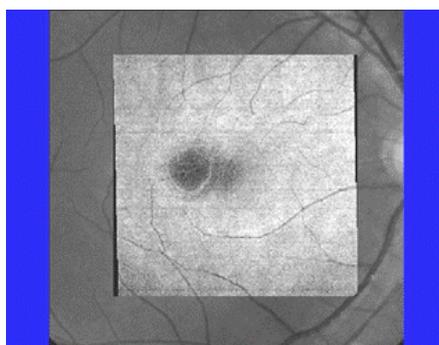


図 2.1.7 OCT 画像と眼底カメラ画像との融合例

【平成 22 年 6 月追記】

FF-OCT 画像の計測視野は眼底で 2.2 度 (ϕ 650 μ m) であり、眼底の一部の領域を高解像度で計測する。今後、同部位を繰り返し測定することを考えた場合、測定部位を特定するために眼底カメラとの画像データをレジストレーションし、2 つの異なる装置で撮像したデータを融合する必要がある。眼底カメラは 45 度のエリアを計測する一方、FF-OCT は 2.2 度であるため、その解像度および撮像範囲の違いは歴然であり、眼底全体のうちどの部分を計測したのかを示すことが重要となる。

FF-OCT システムにおいて、眼底からの反射光のみを CCD カメラで捉え、検出した画像列に対して

画像演算を行うことで、眼底からの高精細な反射画像を取得することができる。図 2.1.16 (a)に FF-OCT システムで撮影した眼底の反射画像の一例を示す。本画像から、直径 50~70 μm 程度の血管の分岐部分が明瞭に映し出されていることが分かる。この画像の血管部分を特徴点として用い、カラー眼底画像に対してレジストレーションを行った。その結果を図 2.1.16 (b)に示す。血管部分が明瞭に重なり合っていることがわかり、2つの画像を融合することが可能であることを示した。

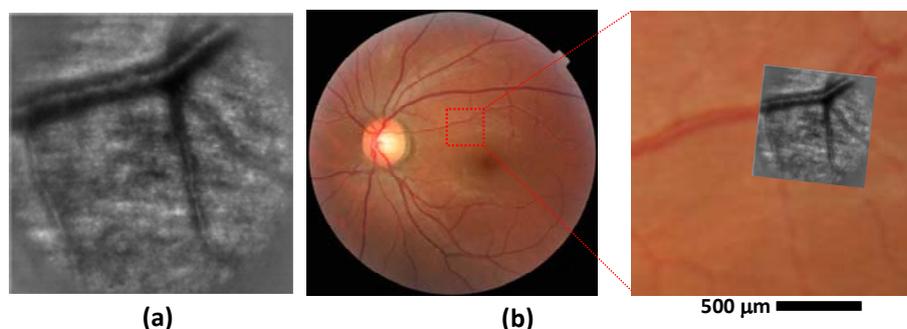


図 2.1.16 FF-OCT 装置により撮影した眼底反射画像(a)およびカラー眼底写真上にマップした FF-OCT の計測部位を示す眼底反射画像(b)。データの融合が可能であることを実証した結果

2.1.4 高分解能 OCT の実用化技術の開発（プロトタイプ機の製作）【平成 21 年 1 月追記】

中間評価後、医学評価はヒト眼底で行うとの方針に則り、これに使用する臨床現場に設置可能なプロトタイプ機的设计・製作に入ると共に、ヒト眼底観察時の課題を洗い出すため、光学定盤上に基本光学系を組み上げた実験機による実験にも着手した。まずヒト眼底観察に不可欠な瞳孔を通じての観察を実証するため、角膜・瞳孔および水晶体を持つ模擬眼の眼底部に動物の眼底組織を置き経瞳孔撮影を行なった。結果を図 2.1.8 に示す。

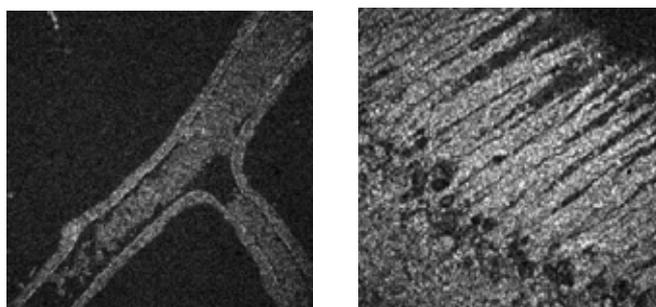


図 2.1.8 実験機を用いた経瞳孔による豚眼眼底組織の観察画像

次に人眼観察の検討に入ったが、その過程で干渉距離にヒト眼底をアライメントするために、深さ方向の距離を特定する補助機構の導入の必要性を認識した。そこで、この補助機構にふさわしい手段の検討を行ない市販のフーリエドメイン OCT を組み込むことを決定した。このフーリエドメイン OCT 装置の測定レンジ内に FF-OCT の干渉距離を調整しておくことで、フーリエドメイン OCT 画像を観察して干渉距離に網膜をアライメントする。その後、この補助機構を組み込んだ実験機により人眼観察を行なった。その結果、眼底の動きによる干渉信号の低下が認められ、さらに眼球の収差の影響のため分解能、明るさとも不十分ではあるが図 2.1.9 に示す画像を取得した。

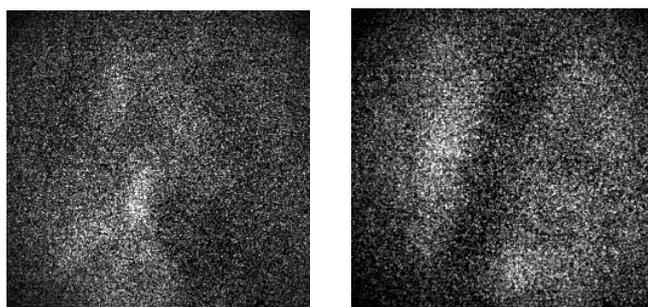


図 2.1.9 実験機による人眼観察画像

この撮影結果より、予想以上に眼底が安定しないことが明らかとなったため、動きによる干渉信号の低下対策を強化することにした。具体的には、光源のストロボ発光化により画像を短時間の内に取り込むもので、カメラのフレームレートに同期させて発光することで、断層像を順次撮影する。ハロゲンランプのストロボ化は難しいため、キセノンランプおよび LED のストロボ化の検討と実験を進め、LED を光源として採用することを決定し、プロトタイプ機の改良にフィードバックした。

プロトタイプ機は殆どオリジナル設計のレンズからなる。その光学的仕様を表 2.1 に、プロトタイプ機本体部の光学系の写真を図 2.1.10 に示す。

表 2.1 プロトタイプ機の光学的仕様

被検眼眼軸長	17～27mm
被検眼屈折度	+5～-10D
補正可能乱視度	0～6D
視野	0.9×0.9mm（対物ピント位置、水浸）



図 2.1.10 プロトタイプ機本体部の光学系

プロトタイプ機で経瞳孔型の模擬眼を用いて豚眼組織を観察した画像を図 2.1.11 に示す。実験機に近い画像が得られるようになったが、まだヒト眼底組織観察の成功には至っておらず、平成 20(2008)

年 7 月に予定していたプロトタイプ機の京都大学への搬入と医学評価の実施は実現していない。図 2.1.12 にプロトタイプ機による人眼撮影実験の様態を示す。

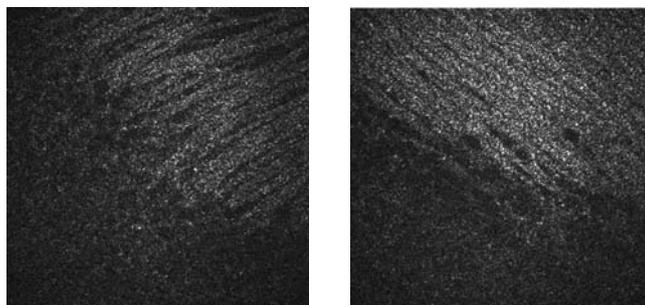


図 2.1.11 プロトタイプ機による豚眼組織観察画像（経瞳孔模擬眼）



図 2.1.12 プロトタイプ機による人眼実験風景

【平成 22 年 6 月追記】

原理確認等の基礎実験および初期の人眼実験においては、光学実験台の上に FF-OCT システムを組み上げ、計測等を行ってきた。第 2.1.1 節の図 2.1.14 に示したように、顎置き台も簡易型のバータイプとし、被検眼に対して負担のかかるものであった。プロジェクト後半、バラック型の光学システムを一体型のシステムになるように再設計し、病院等の臨床の場所に持ち込み可能なプロトタイプ機を製作した。

プロトタイプ機では、計測時間内に起きる干渉信号の平均化を低減するために、従来まで使用していた連続発光のハロゲンランプから短パルス発光型のキセノンランプに変更した。またモーションアーチファクトを低減するために、同時に撮影した 2 枚の位相の異なる干渉信号のみから FF-OCT 画像を抽出するシステムに変更した。一方、実験では繰り返し発光レートが 15 Hz のキセノンランプを使用し、人眼画像化実験を試みたが、十分な光出力を得ることができなかった。さらに、世界最高水準の光出力を持つショートアークキセノンランプを採用し実験を繰り返した。本キセノンランプの発光時間は 4ms であり、短パルス性と高出力性を持ち合わせていると期待されていた。しかしながら、2 秒ごとの発光 (0.5 Hz) のキセノン光源では発光のタイミングが人眼の動きに比べて格段に遅いため、リアルタイムでの繰り返し測定ができず、常に動いている人眼を捕らえるまでには至らなかった。さらに、発光のたびにフラッシュされた光強度が変動し、画像の重ね合わせなどの既存の画像処理技術

を有効に使うことができないことが判明した。

十分な強度と連続的なパルス駆動を実現するために、次に LED のパルス発光特性に着目した。中心波長 850nm で発光する LED を 1 ms の短パルス駆動とし人眼実験を行った。CCD カメラの蓄積時間に対する平均出力光量は十分ではなかったものの、計測条件を変えながら繰り返し眼底撮像実験を行ったところ、**図 2.1.17 (a)**に示すように、網膜の表面部において横方向に細長い信号成分を捕らえることができた。網膜の深さ位置と構造から想定すると、検出した信号は神経線維のバンドル構造を検出したものであると思われる。本結果は、生きたままの眼底の構造を世界で初めて FF-OCT により描出した結果例となった。より明瞭な断層画像として、測定した複数枚の画像を加算し、画質向上を試みた結果を**図 2.1.17 (b)**に示す。残念ながら、十分な画質を有しておらず、医学評価に値する画像には至らなかった。最大の理由は入射光量不足に起因する計測感度不足であった。

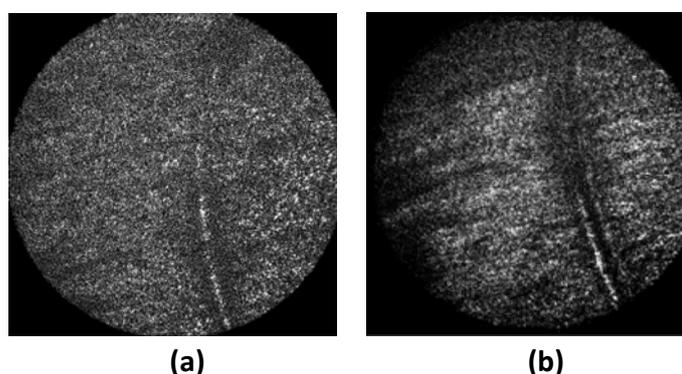


図 2.1.17 LED を用いた人眼網膜の画像化結果。(a) FF-OCT 画像、(b) 位置補正後に複数枚の FF-OCT 画像を重ね合わせた結果。神経線維部が描出されている

図 2.1.18 は FF-OCT の検出感度を表したものである。この図に示すように、検出感度は入射光量に比例する。現在臨床で使われている市販の OCT システムは、95 dB 程度の検出感度を持つ。一方、OCT システムにおいて 80~85 dB の検出感度を有していれば医学評価可能であると考えられている。現行の LED を用いた FF-OCT システムの検出感度は 71 dB に過ぎず、十分な画質の画像を得ることができない。また、人眼は常に動いているため、この動きにより干渉信号の平均化が起き、約 7 dB 検出感度が低下する。その後、FF-OCT システムで使用する光量を向上させるために、LED 光源メーカーと共同でチップの冷却機構の改善や眼底照明系に適切な LED チップを特注するなどの対策を行ない、繰り返して人眼実験を行ってきた。しかしながら、従来品の約 20%増の光量アップに留まった。

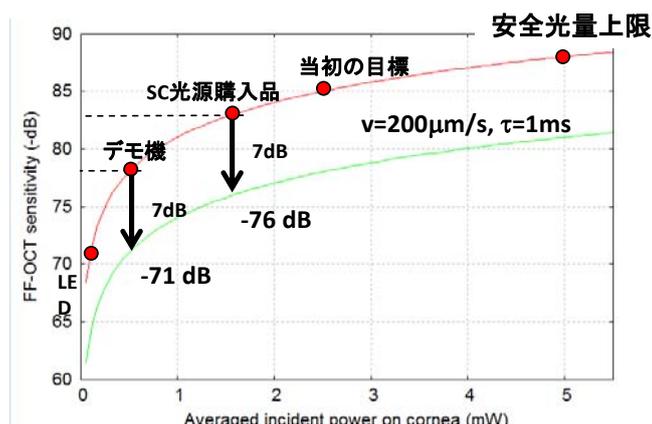


図 2.1.18 入射光量と FF-OCT の検出感度の関係。赤ラインは理論値を、緑ラインは眼球の動きによる干渉信号低下を考慮した FF-OCT 検出感度を表す

LED 以外の高出力パルス光源の検討を新たに開始した。3 個の SLD チップを合成した超広帯域 SLD、フェムト秒レーザー、キセノンフラッシュ光源、スーパーコンティニューム (Super Continuum: SC) 光源を検討し、それぞれ机上および実験的に評価を行った。その結果、1 ms のパルス駆動と広帯域性を両立する光源はスーパーコンティニューム光源であることを掴み、最終的に LED 光源に比べ 2~3 倍の光出力を確保できる可能性があることが判明した。デモ機を借用し人眼実験を行うことで可能性試験を進めた。

図 2.1.19 に使用した実験のシステム図を示す。実験において、LED を用いた時の約 3 倍の入射パワー (0.6mW) を確保することができた。Fianium 社の SC 光源 (デモ機) により測定した人眼実験結果を図 2.1.20 に示す。(a) に示すように LED を用いた時の結果に比べ、神経線維部がより明瞭に映し出され、(b) では網膜後面の視細胞 (錐体) が明瞭に分離検出されていることがわかる。また、これらの画像の測定時間は 1 ms と高速であるため、測定画像は眼底の動きによるゆがみを受けにくく、画像処理による補正等の必要がない。平均入射パワーの向上により FF-OCT の画質が向上し、医学評価に値するレベルの画像を撮影できる見込みが得られ、SC 光源の購入を決めた。

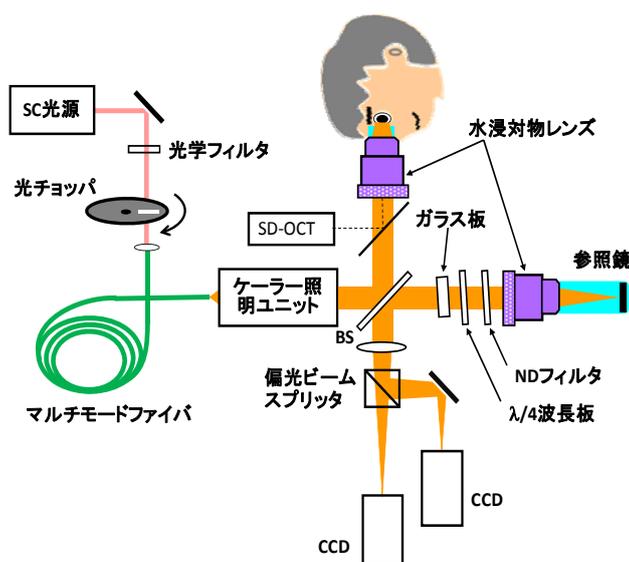


図 2.1.19 FF-OCT 人眼断層画像化実験システム構成図

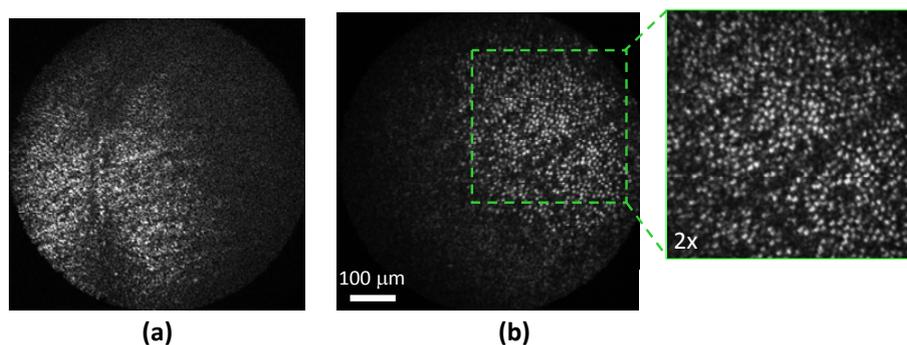


図 2.1.20 SC 光源を用いて測定した FF-OCT 画像。(a) 神経線維部、(b) 視細胞の錐体を描出

特注した SC 光源は、100 nm の波長帯域を検討した場合、既存の SC 光源の約 3 倍、2009 年 1 月に使用した LED の約 10 倍の光密度を保有していることがわかり、人眼眼底撮像に最適の光源であるといえる。計測システムは 30 Hz のビデオレートで画像化が可能な FF-OCT システムをそのまま継承し、新たに購入した SC 光源をプロトタイプ機に組み込む作業を進めた。また、SC 光源からの出力のうち、100 nm の帯域を使用した場合 2 μm 以下の卓越した深さ分解能を有することがわかり、高出力特性のみならず高い深さ分解能も実現可能であることがわかった。これは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を可能とする機器であり、最終目標値である深さ分解能 2 μm および 30 Hz の高速撮像能を有するシステムである。

2010 年 2 月および 3 月に京都大学医学部附属病院内に本 FF-OCT 装置をセットアップし、人眼眼底撮像実験を試みた。京都大学病院内に設置された実験システムを図 2.1.21 に示す。装置は横 1.5m × 奥行 0.9m のサイズの床面積内に装置をまとめた。小型の光学テーブルの上に FF-OCT の本体が設置され、テーブルの下に光源の電源、マルチモードファイバ等が設置されている。

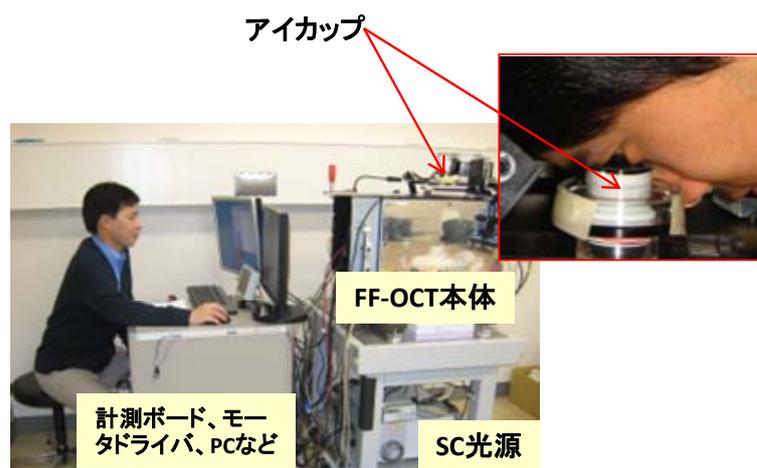


図 2.1.21 FF-OCT システム全体図とアイカップ部の拡大写真

本装置を用いて、トプコン社員のボランティア眼の網膜断層画像撮影を試みた。計測位置は約 7 度上方であり、このときの入射光量は 600 μW であった。本装置で撮像した FF-OCT 画像を図 2.1.22 に示す。網膜神経線維層にある神経線維バンドルが左右に広がっている様子が映しだされている。各画

像の計測時間は 1 ms であり、このような鉛直断面を非走査型で 1ms の短時間で測定した実例がない世界最初の結果である。今回の実験はパルス幅を短縮したため、より高コントラストでかつ明瞭に描出されていることが分かり、医学評価に値する FF-OCT 画像であると考えられる。

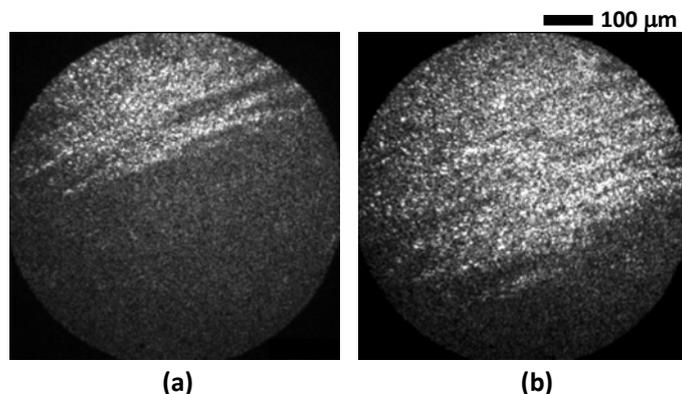


図 2.1.22 SC 光源を用いて FF-OCT プロトタイプ機により測定した人眼網膜断層画像。(a)および(b)ともに神経線維バンドルが映し出されている。それぞれの画像の計測時間 1ms

2.1.5 血球移動速度計測技術の開発【平成 21 年 1 月追記】

平成 18 年度までの開発で、ドップラー-OCT による血流計測の限界が判明し、高速で血球を撮影し血球の移動速度を計測することに切替えたのを受け、平成 19 年度に 100 フレーム/秒以上の高速で撮影可能なカメラシステムをカメラメーカーの協力を得て開発した。実験機での動作試験を完了し、これを用いた小動物皮下血管内の血球撮影実験を準備中である。流速のキャリブレーション、性能評価などのため、生体外に模擬血管・血流模型を構築し、血球(模擬血球)の動きを撮影する実験も準備中である。これらに基づき画像計測ソフトウェア開発を進める。

【平成 22 年 6 月追記】

FF-OCT の高い深さ (2~3 μm) および面内分解能 (6 μm) により、10 μm 以下の視細胞の観察が可能であることを実証し、別の実験においても同様のサイズの血球の観察も確認された。しかしながら、実験を繰り返していくうち、眼球の深さ方向の動きにより異なった FF-OCT フレームでは異なった深さの FF-OCT 像が計測されてしまうことがわかった。さらには、FF-OCT 画像中に網膜血管が平行に切り出されることは稀で、多くの場合、血管を斜めに切りだした断層像が映し出され、画像中での血球の特定は困難を極めた。最終的には、異なるフレーム間において特定の血球を持続的に追跡し続けることが困難であることが判明し、移動速度の算出ができないことが分かった。これは FF-OCT の卓越した深さ分解能を持つが故のデメリットと考えられる。以上の理由により、FF-OCT による血球移動速度計測技術の開発は中止した。

なお、血球の移動速度の計測技術については、第 2.2.5 節で述べるように、高解像度眼底分析イメージング装置を利用した研究開発を中心に進めている。

2.1.6 まとめ【平成 22 年 6 月追記】

プロジェクトの初期段階では、人眼眼底の高精細画像化を目標とした FF-OCT の要素技術高度化の

開発を進めた。中間評価の時点では、光学テーブル上に FF-OCT の実験機を組み上げ、小動物の表皮下の細胞の断層画像化を実証し、深さ分解能 $4\ \mu\text{m}$ 、面内分解能 $2\ \mu\text{m}$ 、30 フレーム/秒の描出能力を示した。その後、本計測技術を人眼眼底画像化へと応用し、眼底の細胞画像化を目的とした計測技術の開発を進めたが、眼底特有の問題点に直面した。

その最も大きな問題点として、眼球の動きによる干渉信号の平均化の低減およびモーションアーチファクトの抑制を両立しなければならなかったことが挙げられる。さらには、FF-OCT の計測時において焦点位置と干渉位置をリアルタイムでかつ、独立して合わせ込む必要があった。そこで前者に対してはパルス化した光源と 2 台のカメラを用いたシステム構成を新たに採用し、後者に対しては既存の眼科用検査装置で事前に被検眼のパラメーターを測定し、眼球をモデル化することで眼球のおおよその構造を予測できるようにした。

複数の光源を実験的に検討したが、最終的には特注した高出力かつ広帯域の SC 光源を用いることにより、眼底中で $2\ \mu\text{m}$ の深さ分解能（理論値）を実現した。また、人眼前眼部を模擬した模擬眼下で面内分解能を測定したところ、 $6\ \mu\text{m}$ の解像力を持つことが分かった。本検出原理を採用した FF-OCT のプロトタイプ機を作製し、CCD カメラのフレームレート（今回は 30 フレーム/秒）で連続的な画像取得ができ、かつ一枚の画像の撮像時間が $1\ \text{ms}$ となることが確認された。この $1\ \text{ms}$ の照明下では眼底の動きをあたかも“止めた”かのような検出が可能である。実際の測定の多くは、簡便性と実用性を重視し、波長帯域を $80\ \text{nm}$ と縮小して実験を行った。このときの深さ分解能は約 $3\ \mu\text{m}$ であった。

この FF-OCT のプロトタイプ機を用いて断層画像計測を行ったところ、FF-OCT の参照面を網膜前面にセットした際には神経線維バンドル構造が高反射に映し出され、かつ、血管部分においては黒く抜けた血管の微細な構造を映し出すことができた。一方、参照面を網膜後面にセットしたところ、網膜視細胞の錐体が高反射にモザイク状に敷き詰められている様子が明瞭に映し出されていた。これらの結果より、本 FF-OCT 装置は高い空間分解能を維持した鉛直断層画像に合わせ、30 フレーム/秒のビデオレート描出能力を持っている。今後、健常眼での眼底測定データを蓄積していくとともに、病理眼の測定を試み、循環器系疾患・生活習慣病に関係する新たな知見が生まれることを期待したい。しかしながら、FF-OCT の実用化には、短いパルス（ $1\ \text{ms}$ 以下）駆動でも十分なパワー密度が得られる広帯域光源の実現が待たれる。

2.2 高解像度眼底分析イメージング装置の基盤技術の研究開発【主担当機関：株式会社ニデック】

高解像度眼底分析イメージング装置は、走査型の眼底イメージング技術に補償光学技術を融合することにより高分解能の形態および動態イメージングを実現し、さらに分光分析技術を導入することにより眼底の機能マッピングを実現する装置である。その基盤となる技術が、鋭く絞ったレーザービームを眼底上で走査して画像を取得する走査レーザー検眼装置である。

この走査レーザー検眼装置を高度化し、横分解能を向上させて高解像度眼底分析イメージング装置の基盤技術を確立するために、以下の項目について研究・開発を行った。

- ・ 走査レーザー検眼装置本体の高速化と低ノイズ化
- ・ 走査レーザー検眼装置への補償光学系の導入
- ・ 走査光学系の狭画角化による分解能の向上

これらの各項目についての成果を以下に詳述する。

2.2.1 走査レーザー検眼装置本体の高速化と低ノイズ化

走査レーザー検眼装置の第1次試作機として、波長の異なる複数のレーザーを搭載し、レーザービームを鋭く絞って眼底を走査して得られる反射光を受光素子 (APD: アバランシェ・フォトダイオード) にて検出し、その強度信号から 2 次元画像を構築する実験装置を試作した。この試作装置の概要を、模式的に図 2.2.1 に示す。レーザーから眼底までが投光側光路であり、眼底から受光素子 APD までが受光側光路である。両光路の大部分は共通となっている。

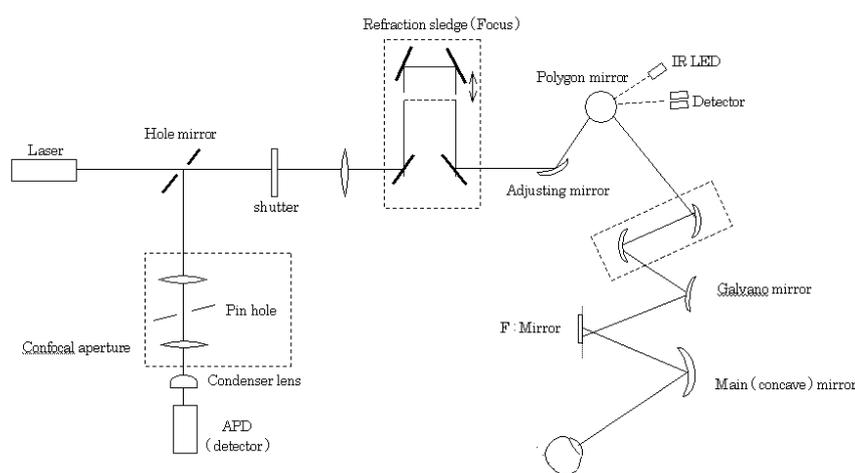


図 2.2.1 走査型眼底イメージング装置の光学系

本プロジェクトの目的は、生活習慣病診断に資する装置開発であり、その確認のために生きている動物眼での目標達成が重要である。実際に白色家兎で実験し、本装置が生きている動物の眼底像を撮影できることを確認した。結果の一例を図 2.2.2 に示す。

白色家兎は先天的に網膜色素がなく反射率が人眼よりも高いため、得られる画像の品質は一般に良好である。そこで、白内障等の眼内中間透光体が混濁している人眼を想定した条件で模型眼を撮影し、性能評価した。その結果、受光側に到達する光量が極端に少なく画質(コントラスト)の低下を引き起こすことが判明したため、ポリゴンミラーの反射面の面積拡大や受光素子の高感度タイプへの変更等の改良を施し、中間透光体に混濁を持つ人眼でも高品質な撮影が可能となる受光光量を確保した。また、小型化を想定したことによる装置自体の発熱によりノイズが発生することを確認したので、熱源となる部品の配置や放熱の方法等を工夫することで、画像の低ノイズ化を図り、低反射光量でも良好に撮影できるように改良した。改良後の装置を用いて、ボランティアによる健常眼を撮影した結果を図 2.2.3 に示す。

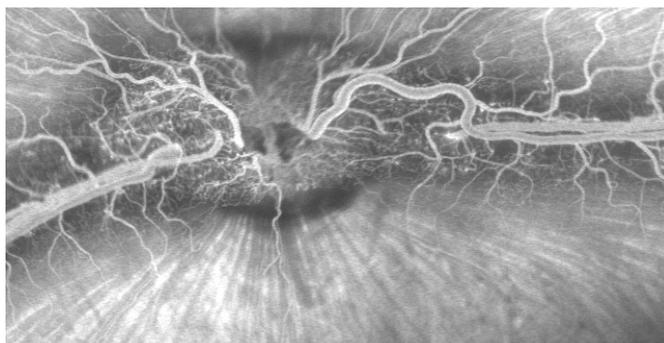


図 2.2.2 白色家兎の蛍光眼底造影画像

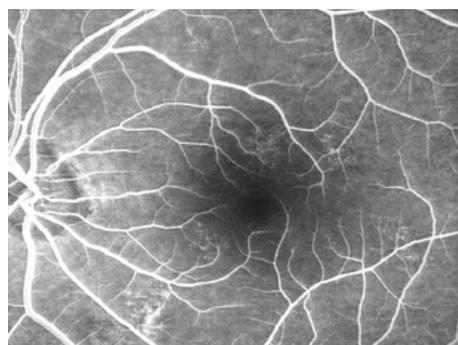


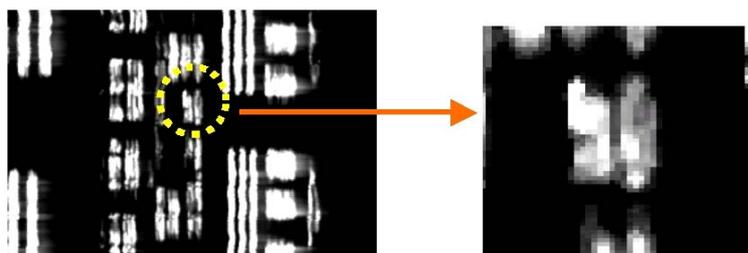
図 2.2.3 健常(人)眼の蛍光眼底造影画像

2.2.2 走査レーザー検眼装置への補償光学系の導入

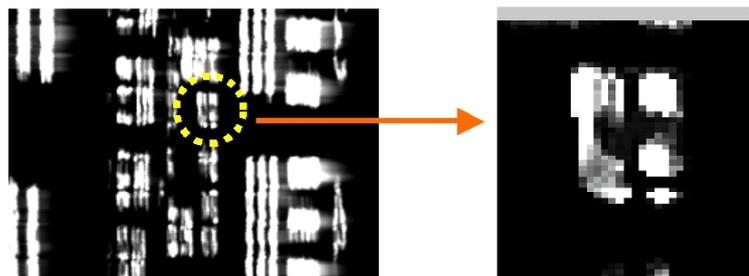
—高解像度眼底分析イメージング装置の第1次試作機の開発—

製作した第1次試作機に補償光学システムを組み合わせて、補償光学付第1次試作機を製作しその性能を評価した。本項の開発および実験は、浜松ホトニクス株式会社と共同で行った。

この装置を用いてテストチャートを撮影し、空間分解能を評価した。また、受光素子の位置に CCD カメラを配置し、集光スポットの形状を観察することによっても空間分解能を評価した。それらの結果、補償光学を動作させると、動作前は $20\mu\text{m}$ 以上であった空間分解能が、第1次試作機の現在の装置限界である $14\mu\text{m}$ にまで改善することが確認できた。結果の一例として図 2.2.4 に、本装置で撮影したテストチャート像を示す。



(a) 補償光学を動作させないとき



(b) 補償光学を動作させたとき

図 2.2.4 走査レーザー検眼装置で撮影されたテストチャートの像。

さらに、模型眼等を撮影し、補償光学系の動作の有無による画像の差異について分析した。その結果、補償光学によって受光素子に到達する光量が 1.5~2.5 倍に向上し、撮影像のコントラスト (SN 比) が向上することも確認できた。このように補償光学によって受光効率が高くなるため将来フレームレートを更に速くできる可能性も示唆された。

2.2.3 走査光学系の狭画角化による分解能の向上

以上のように、開発した補償光学技術が、分解能を装置限界にまで向上させる性能を有することを確認した。また、第 1 次試作機的设计にあたっては、中間目標の分解能 $3\mu\text{m}$ を達成するために、受光側結像光学系の開口数 NA を 0.22 に設定した。この開口数での分解能の理論限界は $2.1\mu\text{m}$ であり、目標である $3\mu\text{m}$ よりも十分に小さい。しかし、現在の補償光学付第 1 次試作機では、走査機構と受光信号を画像化するプログラムの関係から走査画素間隔が制限されており、そのため分解能の装置限界が約 $14\mu\text{m}$ になっている。実際、前項の実験ではこの装置限界近傍の分解能が得られている。今後、走査光学系制御ソフトを改良して走査間隔を変更した上で光学系の設定を最適化し、 $3\mu\text{m}$ 分解能を確認する予定である。

2.2.4 走査レーザー検眼装置の光学系改良と生体眼測定【平成 21 年 1 月追記】

－高解像度眼底分析イメージング装置の第 2 次試作機の開発－

第 2.2.2 節で議論した補償光学付第 1 次試作機では、第 1 次試作機の光学系を大幅に変更することなく補償光学システムを組み込み、補償光学動作の検証実験を行ったため、光学系全体としては必ずしも最適な配置にはなっていない。そこで、当該装置の製品化に向けた次のステップとして第 1 次試作機による実験結果を再評価し、生体眼の視細胞が撮影可能な光学性能(面内分解能約 $3\mu\text{m}$)を実現すべく、補償光学システムを効果的に組み込んだ第 2 次試作機の設計と製作を行った。その光学系の概念図を図 2.2.5 に示す。なお、補償光学システムの組み込みに関する設計仕様の策定と同試作機の製作については、補償光学関連技術の研究開発を担当する浜松ホトニクス株式会社と共同で実施した。

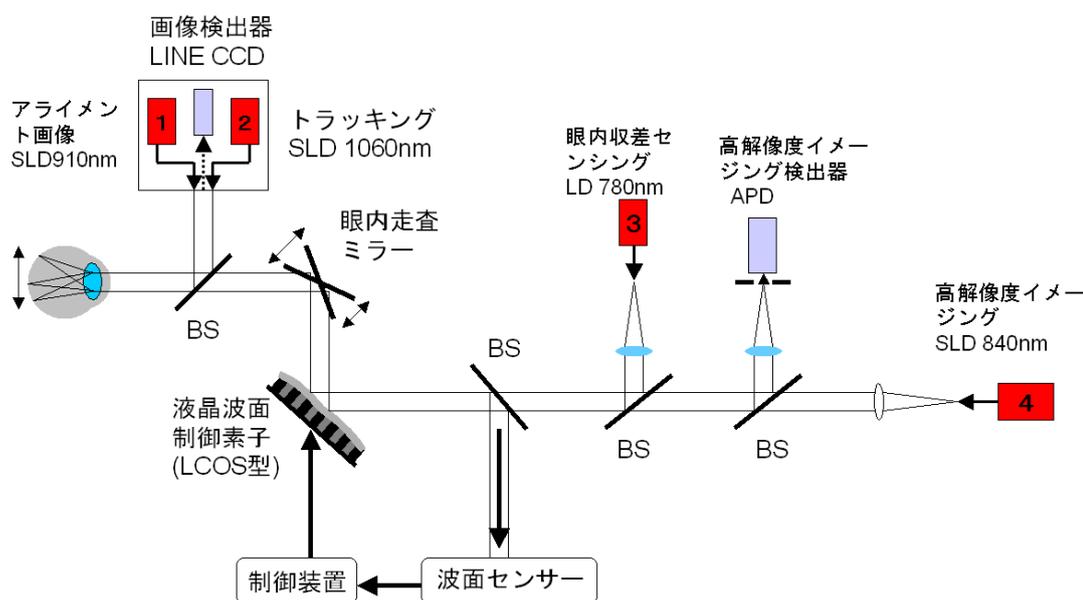


図 2.2.5 第 2 次試作機の光学系の概念図

第 2 次試作機では、補償光学システムの動作に不可欠な眼球光学系の収差を測定するためのセンシング光源として、波長 780nm のダイオードレーザー(LD)を採用した。このセンシング光源を利用して、眼球光学系の収差を Shack-Hartmann 型波面センサー(浜松ホトニクス株式会社による開発)にて測定し、この測定結果に基づき LCOS 型の液晶波面制御素子(同上)を制御して眼球光学系の収差補正を行う。一方、高解像度画像を取得するためのイメージング光源として、波長 840nm のスーパー・ルミネセント・ダイオード(SLD)を採用した。一般に、補償光学技術を利用した高解像度イメージングにおいては、イメージング光を波面制御素子に 1 回だけ反射させるシングルパス方式と 2 回反射させるダブルパス方式がある。本研究開発では、より精密な光学調整が必要な点で高度な技術力が要求されるが、得られる性能が高い(つまり、眼球光学系の収差を十分の補正できる)後者の光学系を採用することとした。画像化のための光束走査機構については、垂直方向はガルバノミラー方式を継続して採用したが、水平方向はこれまでの回転多面体鏡(ポリゴンミラー)を共振単鏡(レゾナントミラー)に変更したことにより、双方向ともブレのない安定した信号を取得することに成功した。以上の

改良の結果、高解像度画像の撮影画角は約 1.5 度×1.5 度となり、眼底における撮影範囲は約 500 μ m×500 μ m となった。走査速度は 10Hz であり観察画像は動画ファイルとして保存される。

この第 2 試作機を利用して動作の検証実験を行い、テストチャートを撮影した場合に約 3 μ m の分解能を有することを確認した。また、健常眼を撮影した場合には、最適な条件のもとで視細胞が観察できることを確認した。これらの検証実験についても浜松ホトニクス株式会社と共同で実施し、同社により補償光学系制御ソフトウェアの改良と撮影画質の改良が並行して行われた。ここで取得された結果については、平成 20(2008)年 9 月に開催された第 56 回日本臨床視覚電気生理学会および第 44 回日本眼光学学会の合同学会にて報告した。なお、これらの結果から、中間評価の際に未達成であった研究機関別の中間目標である面内空間分解能 3 μ m×3 μ m は達成できたことになる。また、NEDO が設定した 3 次元形態イメージング技術としての分解能の中間目標値 3 μ m×3 μ m×4 μ m についても、既に奥行き方向の分解能は株式会社トプコンが開発する FF-OCT にて 2 μ m を実現していたことから、達成することができたといえる。

当初の計画から 1 ヶ月ほど遅れたものの、平成 20(2008)年 8 月にはこの第 2 次試作機を京都大学に搬入し臨床評価を開始した。現状の第 2 次試作機は、眼底を画像化するシステムと眼球光学系の収差を補正する補償光学システムが独立に制御されているため、被験者の眼底撮影にはやや複雑な光学調整が必要になる。そのため、現時点では臨床評価のための眼底撮影は京都大学のサポートのもとで株式会社ニデックが実施している。

現在この試作機を用いて、網膜に病変を有する可能性のある生体眼の撮影を継続して行っている。臨床評価開始当初は視細胞を確認できる割合が低かったが、被検者への固視誘導方法の検討や補償光学素子制御ソフトウェアの改良、さらに検者の習熟などにより視細胞を安定して撮影できる環境が整いつつある。被検眼の中間透光体に混濁が少ない場合は、焦点位置を変更することにより視細胞、血管、神経線維層等の網膜組織の画像が取得できることを確認した。また、撮影は被検者に対して非侵襲的に行われ、かつ撮影に用いる全ての光源は赤外波長領域にあるので、被検者への負担は殆どないことを撮影時の面談によって確認した。一例として、**図 2.2.6** に当該試作機で取得された生体眼の画像を示す。焦点位置を網膜の表層にあわせた場合には血管と神経線維層が、さらにそれを深部にあわせた場合には血管の影と視細胞が鮮明に映し出されている。本医学評価の詳細は、別途、**第 2.5.4 節** にまとめる。

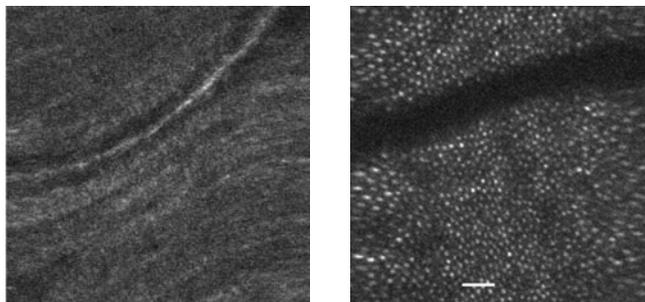


図 2.2.6 第 2 次試作機による生体眼画像。(左) 血管と神経線維, (右) 血管の影と視細胞.

右図中の白線は約 50 μ m を示す.

最終目標である眼底血流または血球の観察を実現するために、走査機構内の部品の改良と撮影範囲

の見直しを行い、今後の試作機において走査速度を約 30Hz に向上させる。あわせて撮影をより容易にするために、独立したパーソナルコンピュータで制御されているイメージング、トラッキング、アライメント用の各サブシステムの統合化を検討する。

2.2.5 高解像度眼底分析イメージング装置の実用性能の向上【平成 22 年 6 月追記】

－高解像度眼底分析イメージング装置の第 3 次試作機の開発－

第 2.2.2 節で述べた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)の第 1 次試作機では、株式会社ニデックが開発した走査レーザー検眼装置に浜松ホトニクス株式会社が開発した補償光学システムを組み込む形で試作機を構成した。第 2.2.4 節で述べた第 2 次試作機では、「高解像度眼底分析イメージング装置」としての性能および実用性を目指すべく、設計段階から両機関の固有技術を融合して開発を行った。平成 20 年度に作製したその第 2 次試作機では容易に視細胞層の観察ができるようになり、平成 21 年 1 月に開催された自主中間評価会議でのデモンストレーションにおいても高い評価を得ることができた。

第 2 次試作機の走査速度は約 10Hz (フレームレート約 10fps) であり、この撮影速度は毛細血管や視神経線維層の観察には特に影響しないものの、血流や血球の観察にはさらなる高速化が求められた。また、第 2 次試作機による臨床評価(200 症例以上の撮影施行)の結果、操作性や臨床上の必要性から改良すべき点がいくつか指摘されてきた。例えば、撮影開始時の瞳の位置合わせが手探りで時間がかかり被検者の負担となること、黄斑部だけではなく眼底周辺部の撮影が必要な症例があることなどである。こうした要望や改良点を踏まえて、第 3 次試作機を製作し、平成 22 年 1 月末に京都大学附属病院眼科外来へ設置した。

第 3 次試作機の光学系の概念図を図 2.2.7 に示す。この試作機では、第 2 次試作機と同様に補償光学用光源として波長 780nm の LD を用い、眼底からの反射光(点像位置)を波面センサーにて検出し収差量を測定の上、LCOS 型の液晶波面制御素子を制御することにより波面補正を行う。高解像度画像用の光源は波長 840nm の SLD を用い、ダブルパス方式とレゾナントミラーによる走査により約 1.5 度×1.5 度の画角で高解像度画像を得ている。眼底周辺部までの観察を可能とするために、広画角観察光学系と眼底での高解像度走査範囲を移動させる光学系も具備している。

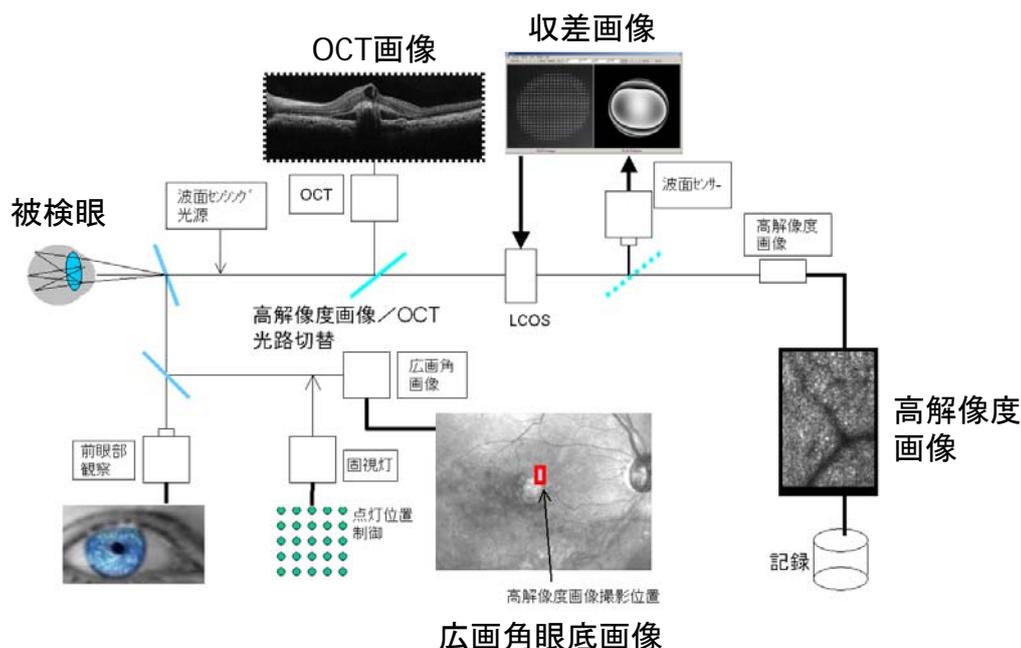


図 2.2.7 第 3 次試作機の光学系の概念図

現在、第 3 次試作機では、高解像度画像用の光束(波長 840nm の SLD)の直径は、眼球の瞳位置で約 5.5mm の状態で運用している。この光束径と人眼の平均的な寸法等を考慮すると、理論上の面内分解能は約 $3\mu\text{m}$ であり、実際にこの分解能に相当する画像が得られている。瞳位置の光束径を拡大し、受光素子前のピンホール径を小さくすることによって約 $2\mu\text{m}$ の面内分解能を実現することは可能である。しかし実際の医学評価では、被検者の固視状態や開瞼状態、中間透光体の状況等は必ずしも良好ではないので、鮮明な視細胞画像が得られる確率は低下する。太い径の光束を利用すると、補償光学が固視ずれや開瞼不良の影響を受けて補償光学システムが正常に動作しなくなり、眼底像の品質が劣化する。この影響を防ぐためには入念な光学系の調整が不可欠となるが、これには被検者の協力も必要となるため、特に、初めての被検者や高齢者には負担の大きな作業となってしまう。そのため、一般に視細胞を確認できる時間が短くなり、かつ全体的な撮影の成功率も低下する。

自主中間評価の結果報告でも指摘されているように、医学評価においては、できるだけ多くの良好な眼底画像を記録し、広く医学的見地からの分析に供することが重要である。また、1 年半余にわたる第 2 次試作機での医学評価においても、約 $3\mu\text{m}$ の面内分解能にて十分な成果が得られている。そのため、第 3 次試作機では、撮影成功率が低く被験者の負担が増大する $2\mu\text{m}$ の面内分解能での運用は行わずに、画質と撮影容易性などのバランスが良く、被検者の撮影に有利な約 $3\mu\text{m}$ の面内分解能での臨床研究を継続している。

この試作機による撮影状況を図 2.2.8 に示す。撮影手順は、まず始めにモニターに表示される前眼部画像を利用して瞳孔位置を調節する(図 2.2.9 参照)。被検者には黄緑色の内部固視灯を注視させることで固視の安定化を図っている。固視灯の点灯位置は 8×8 の方眼内から選択できるので、眼底の周辺部を含めた任意の部位の観察が可能である。

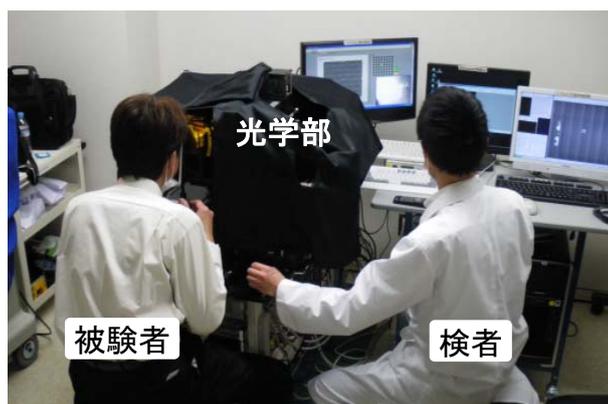


図 2.2.8 第 3 次試作機による撮影状況

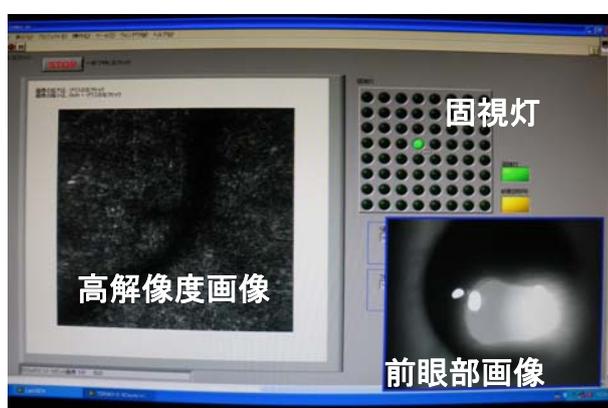


図 2.2.9 前眼部画像、固視灯及び高解像度画像

次に、顎台を調整して被検者の瞳孔中心を測定光軸に一致させる。その後、補償光学システムにより被検眼を含めた光学系の収差が測定され、波面センサーの画像と共に光学系の収差パターンが表示される(図 2.2.10 参照)。この収差パターンを利用して波面制御素子を駆動し収差を補正すると、視細胞や毛細血管などの高解像度画像が表示される(図 2.2.9 の左側)。

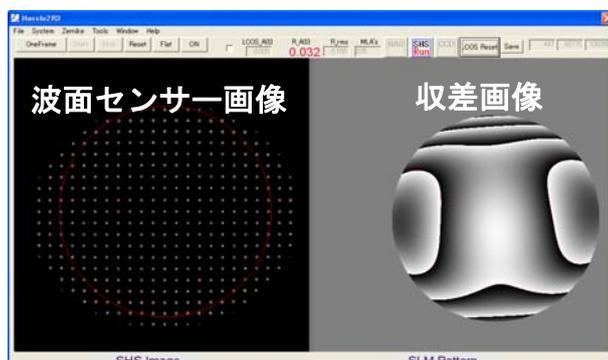


図 2.2.10 被験眼の収差画像

この高解像度画像の眼底における位置は、ラインスキャニング方式の広画角観察系による画像内に表示された白枠のカーソル(高解像度画像領域)として示される(図 2.2.11 参照)。この白枠カーソルは、

検者が任意に動かすことが可能であり、固視灯の点灯位置調節と併用することで周辺部まで観察することができる。



図 2.2.11 高画角眼底画像と白枠カーソル

第3次試作機の光学系(図 2.2.7 参照)の上側に示されているように、この試作機には OCT サブシステムも組み込まれている。現在、眼科画像診断では不可欠とされる OCT サブシステムの付与により臨床評価における有用性がさらに向上することが期待される。高解像度画像と OCT の画像を参照することにより、面内分解能は約 $3\mu\text{m}$ 、深さ分解能は約 $5\mu\text{m}$ の情報が得られる。このように各方向に高い解像度をもつ画像により、既存の診断機器では測定ができない超早期からの診断が可能となることが期待される。

一例として、第3次試作機で取得した OCT 画像を図 2.2.12 に示す。この画像は加算や平均化などの後処理を行っていない単独の生画像である。既存 OCT 機器のような画像処理を行えば、さらに画質が向上することが期待される。

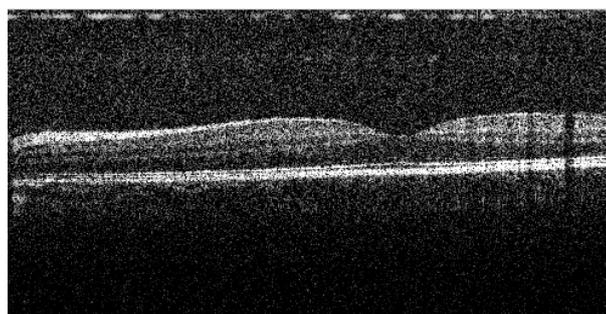


図 2.2.12 第3次試作機に組み込まれた OCT による網膜の断層画像

第3次試作機では走査速度(高解像度画像のフレームレート)の高速化も図っており、走査機構、画像構築ソフトウェアの改良、走査範囲の見直し等により約 30Hz (フレームレート 約 30fps) の撮影速度を実現している。この高速化により、生体眼の血流の可視化にも成功した。一例として、約 30Hz の速度で撮影された眼底の視細胞像を図 2.2.13 に示す。30Hz の速度での観察は限定的に試行しているため、撮影ノウハウの蓄積や画像解析手法を充実させていくことにより血球観察に基づく臨床研究の進捗が期待される。これまでに示すとおり第3次試作機は、多くのサブシステムで構成されているため、撮影やデータ保存などの操作が複雑であった。このため、サブシステムの統合を検討し、現在

では6系統のサブシステムを3台のパソコンで稼働させることが可能となった。これにより装置構成や操作等の簡素化が実現できた。またOCTサブシステムでは、将来の製品化を考慮して画像処理部をハードウェア化して高速化する検討も行った。第3次試作機を用いた医学評価に関する詳細は、別途、第2.5.4節にまとめる。

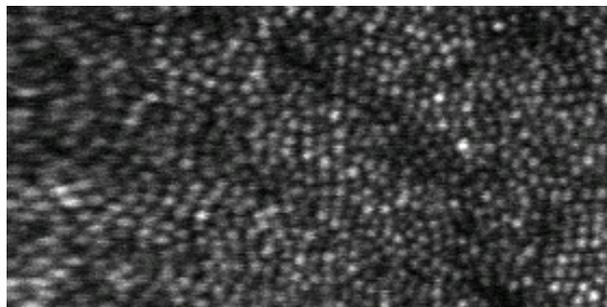


図 2.2.13 約 30Hz の高速撮影による眼底の視細胞像

2.2.6 まとめ【平成22年6月追記】

本研究開発では、走査型の眼底イメージング技術に補償光学技術を融合することにより高分解能の形態・動態イメージングを実現する装置(高解像度眼底分析イメージング装置)を開発した。これまでに3段階の試作を行ったので、試作機毎にその概要をまとめる。

第1次試作機では、自社内で開発中のレーザー光源を用いた走査型眼底イメージング装置をベースに、これに浜松ホトニクス株式会社製の補償光学システムを組み合わせることで高分解能化を試みた。その結果、補償光学系がない場合には約 $20\mu\text{m}$ 以上であった面内分解能を、 $14\mu\text{m}$ 程度まで向上させることができた。しかし、最終目的であり視細胞を観察できるレベルである約 $3\mu\text{m}$ の達成にはほど遠かった。これらの成果と状況を、平成19年8月開催の中間評価会議で報告した。

次期試作機の仕様を検討しつつ実験を継続する中で、フレームレートの高速化には有利と思われた回転多面体鏡(ポリゴンミラー)が面内分解能の向上のボトルネックとなることが判明したので、第1次試作機とは別方式の走査システムを含めた光学系を設計試作し、第2次試作機として完成させた。これを平成20年8月に京都大学附属病院に設置し、一年半余の臨床評価に供した。この第2次試作機では、模型眼(テストチャート)を用いて約 $3\mu\text{m}\times 3\mu\text{m}$ の面内分解能を達成すると共に、生体眼における視細胞や視神経線維層等を撮影することに成功した。得られた画像データを元に、平成20年9月開催の第56回日本臨床視覚電気生理学会と第44回日本眼光学学会の合同学会にて、当該開発機器の技術面からの報告を行った。平成21年1月に開催された自主中間評価会議の際の開発機器のデモンストレーションにおいては、各評価委員から高い評価を得ることができ、この時点で主要な目標はほぼ達成された。

長期にわたる臨床評価からのフィードバックや海外からの類似研究の論文などから、製品化を進めるためにはさらなる改良が必要であることが明らかになり、仕様面でこれらのニーズを反映した第3次試作機の製作を進めた。この第3次試作機を平成22年1月に同病院眼科外来に設置し、第2次試作機による測定と併せて400例を超える眼底観察の実績を残した。視細胞を撮影する研究は海外でもいくつかの施設が行っているが、この撮影数に比類する臨床データをもつ施設は他にない。

この第3次試作機では患者眼撮影時間が第2次試作機と比較して約半分以下(片眼約5分程度)とな

り、眼科外来にて他の診断機器と共に現在も稼動中である。第2次試作機では撮影範囲が黄斑部近傍に限定され、糖尿病網膜症等では特に必要とされる周辺部の撮影が困難であった。この反省から、第3次試作機では点灯位置が変更できる内部固視灯や、広画角眼底画像上での高分解能観察部分の表示（白枠カーソル）および位置調節を可能としたので、これらを併用することにより任意位置の高分解能画像を取得することが可能となっている。また、30Hzの高速走査能になり、OCTサブシステムも付加され、これらの機能の付加と性能向上により、さらに対象症例が広がり撮影眼数が増加するものと期待している。

高解像度眼底分析イメージング装置の第3次試作機では、現状の装置構成でも安定して視細胞を観察し血流を可視化することが可能となっており、さらに医学評価を行うべく臨床の現場において長期にわたり安定して稼動している。このように臨床的に高い性能と実用性を併せ持った眼底イメージング機器の実現は、試作段階とは言え世界的に見ても例はなく、当該開発機器の実用化が大いに期待される。海外の競合施設、競合メーカーの状況を鑑み製品化を進めるには、さらなる操作性の向上と新たな機能の追加、現状仕様の取捨選択、既存検査機器との組み合わせなどの検討を行う必要がある。このような研究開発を進めていくことで、眼科疾患だけでなく眼底を窓口として生活習慣病等の循環系異常の早期で発見することが可能となり、当該開発機器を世界最高峰の性能を持つ臨床検査機器の一つとして実用化することができる。

2.3 眼球の微動と歪みを除去する補償光学技術の研究開発【主担当機関：浜松ホトニクス株式会社】

OCTと走査レーザー検眼装置の横分解能の向上を目標に、補償光学技術と眼球運動補正技術の開発に取り組んだ。具体的な研究開発内容は、以下の4項目である。

- ・ 補償光学技術と高精度・高速波面センサーの研究開発
- ・ 波面制御素子の研究開発
- ・ 眼球運動補償技術の研究開発
- ・ 高解像度眼底分析イメージング装置の補償光学画像化技術の開発

これらの各項目についての成果を以下に詳述する。

2.3.1 補償光学技術と高精度・高速波面センサーの研究開発

本項目では、眼底イメージング装置に導入される補償光学用の波面センサーとその制御ソフトウェアの開発と検証、および補償光学制御技術の開発と検証を行った。基幹技術の開発は完了し、現在は、眼底イメージング装置に適合させるための改良を行っているところである。

波面センサーの方式には、医療現場で使用されることを考慮して、小型化・耐振動性に優れたシャックハルトマン型を採用した。この波面センサーは、レンズアレイとイメージセンサーを結合した簡単な構成を持つ。イメージセンサーには、浜松ホトニクス株式会社が開発したビジョンカメラを採用し、これを補償光学眼底イメージングに適するように高感度化した。同カメラは、撮像だけでなく画像処理も同カメラ上で高速に実行することができる。ビジョンカメラに関しては、他に、データ処理アルゴリズムの最適化、データ処理回路の小型化にも取り組んだ。これらの技術は平成19～20年度にかけてカメラ本体に搭載する予定である。

開発した波面センサーの感度を検証した。眼底からの反射光量を想定して減光した光を入射し、当

該光量でも波面センシングが可能であることを確認した。図 2.3.1 に、波面センサーで計測された多重点像を示す。また、株式会社ニデックが開発した走査レーザー検眼装置に波面センサーを取り付け、生体の眼底からの反射光を入射し、撮像が可能であることも確認した。

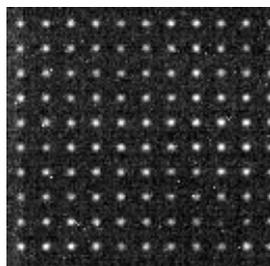


図 2.3.1 低光量時の波面センサー出力

補償光学の制御ソフトウェアも開発した。この制御ソフトウェアは、波面センサーからの出力を受け取り、波面収差とその除去に必要な情報を計算し、その結果を元に波面制御素子を負帰還制御する。これを繰り返すことにより、波面収差が除去される。処理の最適化を行い、補償光学制御ループを約 50Hz で実行できる性能を達成した。また、本プロジェクトで開発した波面センサーと波面制御素子を用いて、光学定盤上に検証光学系を構築し、補償光学が正常に動作することを確認した。図 2.3.2 に、補償光学適用前後の集光スポットの様子を示す。収差で広がったスポットが、補償光学によって理想に近い集光になっていることが分かる。この実験での収差量は約 20 波長であった。したがって、開発した補償光学システムは、人眼収差補正に必要な 10 波長以上の収差補正能力を有している。

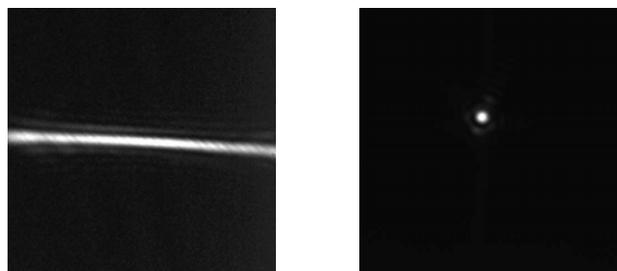


図 2.3.2 補償光学適用前(左)と適用後(右)の集光スポット像

【平成 21 年 1 月追記】

平成 20(2008)年 3 月には、技術改良を施したビジョンカメラが完成した。主要な改良点は、CMOS センサーの高感度化と低ノイズ化、処理回路の高機能化と小型化である。平成 20(2008)年 5 月には、完成したビジョンカメラを元に作製した波面センサーを、高解像度眼底分析イメージング装置の第 2 次試作機に搭載して動作検証を行った。人眼を計測したときの波面センサー出力例を図 2.3.5 に示す。

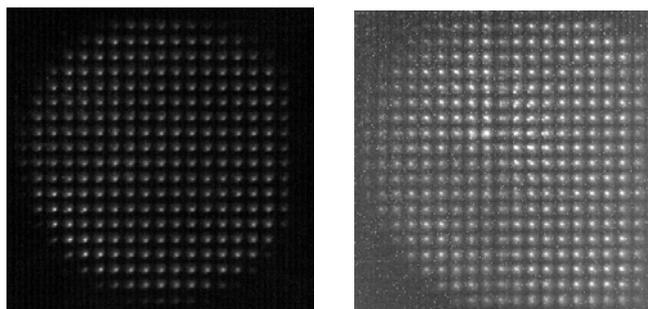


図 2.3.5 改良後(左)と改良前(右)の波面センサー出力

補償光学ソフトウェアについては、操作性を大幅に改良した。改良前は初期設定等が煩雑で時間を要していたが、基礎実験を通して光学調整やパラメーター調整の手順を定めた上で、いくつかの手順については自動化を図ることにより、大幅に操作者の負担が軽減した。また、補償光学の実行についても、基礎実験を通じて必要な機能を洗い出し、それらを一つの画面にまとめることで操作性の向上を図った。

【平成 22 年 6 月追記】

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)の第3次試作機用の波面センサーを製作した。構造や性能は第2次試作機用の波面センサーと同一であるが、今までの知見から最も安定性が高くなる製造方法を採用し、第3次試作機で実行される可能性のあるフレームレート(10、20、30Hz)に最適になるように調整を行った。第2次試作機を用いた検証によって、人眼において周波数30Hzで波面計測が可能であることを確認した。また、補償光学を実行し、補償光学の制御周波数が10Hz以上であれば十分に人眼の補償光学が実施でき、収差も良好に除去できることを確認した。現在、高解像度眼底分析イメージング装置の試作機での補償光学制御は、10Hzもしくは20Hzで行っている。

補償光学制御ソフトの改良も行った。医学評価の結果を元に、使い勝手の向上を図った。計測対象眼の状態に応じて補償光学のパラメーターを変更できるようにし、さらに光学調整時に用いる補償光学データを視認しやすいように工夫するなどの改良を行った。

第2次試作機を用いて補償光学が可能な収差範囲を調べる実験を行い、10波長以上の収差量を有する収差を除去できることを確認した。模擬眼の前方にトライアルレンズを挿入して近視状態を光学的に生成し、近視を収差として取り扱って補償光学で補正する実験を行った。 -7 ディオプター(D)から $+7$ Dまでのトライアルレンズを用いた。補償光学が正常に収束することと、走査レーザー検眼装置(SLO)画像が明瞭であることを基準にして、補償光学が効いているかどうかを判断した。その結果、 ± 3 Dの範囲の近視ならば補償光学で補正でき、模擬眼底のSLO画像が明瞭に描出されることが分かった。 ± 4 Dの範囲を超えると分解能とコントラストの低下が顕著となった。さらに ± 5 Dを超えると波面センサーの計測範囲を超えるため、正常に補償光学が行えなくなった。 3 Dのトライアルレンズを補正したときにLCOS型の液晶波面制御素子(LCOS-SLM)に印加された補償パターンを図2.3.6に示す。収差量としてはPV値で約15波長であり、最終目標である10波長以上の収差範囲を超えている。

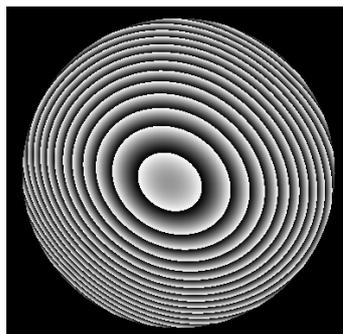


図 2.3.6 +3D 近視を補正する位相パターン

補償光学の残留収差を評価する実験を第2次試作機と第3次試作機のそれぞれで行い、両方の試作機とも残留収差 20 分の 1 波長以下が実現できることを確認した。模擬眼を用いて補償光学を行った場合、残留収差は 0.02 波長を下回った。また、人眼での補償光学においては、場合によって異なるが、像が取得できた場合にはおおむね 0.02~0.07 波長であった。残留収差が大きくなるのは、中間透光体の散乱や吸収が大きいことや瞳孔の開きが不十分など、波面計測の条件が十分に整っていないことが原因である。波面計測の条件が整っている場合には、ほとんどの場合で最終目標である 20 分の 1 波長を下回ることを確認している。論文を見る限り多くは残留収差が 10 分の 1 波長を下回る程度であるので、20 分の 1 波長の性能は世界最高レベルといえる。

平成 17 年度から 19 年度にわたって、産業技術総合研究所と共同で、マイケルソン干渉計を用いた位相分布計測によって、波面制御素子の波面制御精度の検証を行った。その結果、波面制御精度は 20 分の 1 未満を達成していることを確認した。また同じ期間に、強度輸送方程式に基づく波面センシング技術の研究開発を行った。これは、シャックハルトマン型波面センサーが装置構成や処理の負荷・速度の面で人眼に適するかどうか不安が残されていたために、代替の技術を用意するために開発したものである。具体的には、強度輸送方程式に基づく波面センシング技術の原理確立・高速計算手法の開発・計測誤差軽減法の開発や、光共振器を用いた波面センシング技術の開発などを行い、実験で検証した。その結果、シャックハルトマン型波面センサーより、精度と処理速度の面で有利であることを確認した。

平成 17 年度から 21 年度にわたって、同様に産業技術総合研究所と共同で、眼底カメラ型の眼底イメージング光学系を用いて、補償光学技術の研究を行った。補償光学では、閉ループと開ループの両方の制御の技術開発と検証を行った。補償光学用のデバイスは、高解像度眼底分析イメージング装置に用いたのと同じものを用い、模擬眼と人眼の両方で検証した。閉ループ制御に比べると、開ループ制御は原理的には静的な収差補正しかできないが、収差計測波長 (λ_{me}) と眼底イメージング波長 (λ_{im}) とが異なる場合に対応しやすいなどの利点を有する。実際に眼底イメージング光学系を構築し実験を行い、開ループ制御でも十分に収差が補正でき視細胞レベルの解像度が得られることを確認した。閉ループ制御では、 λ_{me} と λ_{im} が大きく異なる場合に収差補正の性能が低下するが、開ループ制御ではその影響が無いいため、両波長が大きく異なる場合には開ループ制御が有利である。

2.3.2 波面制御素子の研究開発

波面制御素子とその駆動回路を開発し、素子の制御手法を開発した。ハードウェアの開発と制御ソフトウェアの基本部分の開発はほぼ完了し、中間目標以上の性能を有することを確認した。

波面制御素子には、耐振動性と取り扱い容易性に優れた位相変調 LCOS 型の液晶空間光変調器を採用した。LCOS 型液晶波面制御素子は、LSI 回路等を搭載したシリコン基板、液晶層、透明電極等を形成したガラス基板から構成される。この素子は外部の駆動回路に接続されて制御される。補償光学眼底イメージングに必要な性能を実現するため、これら全ての要素を、浜松ホトニクス株式会社が現有する技術を発展させて独自に開発した。波面制御素子本体に関しては、LSI 回路と素子製造工程を改良することにより、平面度と位相制御精度を格段に向上させた。駆動回路は、本プロジェクト開始前のものに比べて、約 1/2 の面積に小型化した。小型化によって、眼底イメージング機器への搭載が容易になった。また、平面度と位相制御の線形性を高精度に補正する技術も開発した。

光学定盤上に位相変調と出力波面を計測する光学系を構築し、LCOS 型波面制御素子の性能を検証した。図 2.3.3 に、平面度と線形性の補正を適用した場合の位相変調特性と出力波面の計測結果例を示す。左のグラフには、位相変調特性を個々の画素で計測し、その結果から計算した平均と $+2\sigma$ 、 -2σ の 3 つのカーブを示した。全ての線が線形である。また $+2\sigma$ と -2σ がほぼ重なっており、変調特性が全画素でほぼ同一であることが分かる。出力波面の計測結果は、計測した波面の位相を 0 が黒、 2π が白となるように強度画像に変換したものである。ほぼ一様な位相分布 (= 平面波) となっていることが分かる。開発した波面制御素子の性能は、中間目標を十分に満たしている。また、我々の知る限り、現在入手可能な他の液晶波面制御素子の平面度は $0.1 \sim 0.05\lambda$ であり、線形性は我々に比べると非常に悪い。したがって、開発した素子は、現時点で世界最高の波面制御精度を有していると考えている。

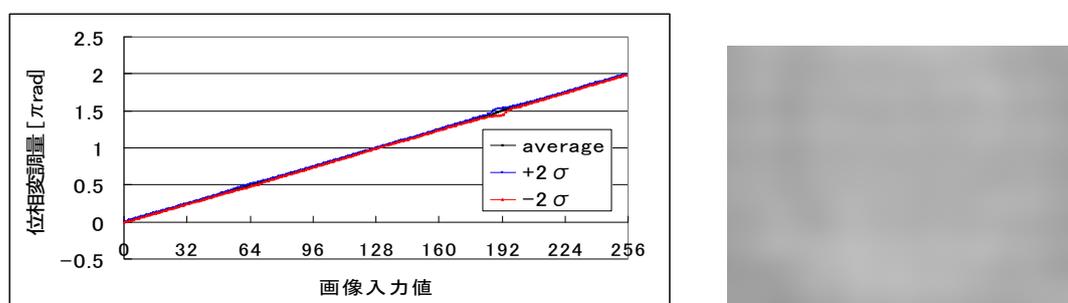


図 2.3.3 位相変調特性(左)と出力波面の計測結果(右)

【平成 21 年 1 月追記】

平成 19 (2007) 年秋から平成 21 (2009) 年初頭にかけて、第 2 次試作機用の波面制御素子を作製した。光源の波長域が第 1 試作機と異なるため、誘電体多層膜ミラーを設計し、試作して分光反射率を計測し、使用する光源の波長域において反射率が 100% に近いことを確認した。

この誘電体多層膜ミラーを蒸着した半導体チップを元にデバイスを作製した。完成したデバイスの特性を検証したところ、上記誘電体多層膜ミラーの効果によって、約 90% と高い光利用効率が得られることが分かった。高い光利用効率は、眼底からの反射光が微弱であるため重要である。また、応答時間は 45ms 未満であり、これも人眼収差の補正に十分であることを確認した。

【平成 22 年 6 月追記】

第 3 次試作機用の LCOS 型の液晶波面制御素子 (LCOS-SLM) を作製した。その際、社内の独自プロジェクトで開発された最新の LCOS-SLM 製造技術を適用した。これによって、鏡面部の表面歪みの長期安定性が向上している。当該 SLM の出力波面の歪みは補正をしないときには RMS 値は約 0.5 波長であったが、補正を適用すると 1/50 波長であり、最終目標を大きく下回ることを確認した。出力位相の時間変動を計測したところ、PV 値で約 1/60 波長であり、これも最終目標を達成した。

平成 17 年度と 18 年度には、京都大学大学院工学研究科と共同で圧電型 MEMS 形状可変鏡の研究開発を行った。圧電薄膜を形成する技術を開発し、実際に 19 エレメントのアクチュエータを要する可変鏡を試作した。レーザードップラー計を用いた動作検証の結果、波面制御素子として使用可能であることを確認した。

2.3.3 眼球運動補償技術の研究開発

眼球運動を計測する方式に角膜反射法を採用し、ビジョンカメラ、計測光学系、データ処理法を開発した。開発した技術を元に眼球運動センサーの実験機を試作した。また、性能を検証し、実験室環境では、中間目標通りの 4 分以下の角分解能と、中間目標を 10 倍上回る 1,000Hz の計測レートを実現できることを確認した。今後は実機に合わせた改良を行う予定である。試作した眼球運動センサーによる眼球運動の計測例を図 2.3.4 に示す。

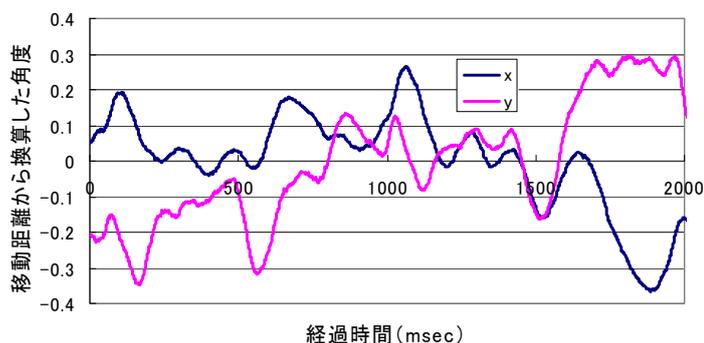


図 2.3.4 眼球運動の計測例

【平成 21 年 1 月追記】

眼球運動の特性を把握するために、眼球運動センサーを用いた実験機で基礎実験を行った。その結果、ほとんどのフリックは 1 度未満であり大きくても数度程度であることがわかった。開発した眼球運動センサーは 10 度以上の計測範囲を有しているので、フリックを計測するのに十分な性能を有することを確認できた。

また、基礎実験の結果から、体動の影響が大きいことが判明した。そこで、眼球運動と体動を同時に計測できる実験系を構築し、評価実験を行った。その結果、体動は、フリックと同程度の大きさを有し、影響が無視できないことが分かった。また、本実験系は体動の抑制方法の評価に用いることができることがわかった。

2.3.4 高解像度眼底分析イメージング装置の補償光学画像化技術の開発

株式会社ニデックが開発した眼底分析イメージング装置(走査レーザー検眼装置)の第1次試作機に、浜松ホトニクス株式会社が開発した補償光学システムを実装した。試作機の設計前に、信号の伝送方法など補償光学の組込に必要な項目を実験で検証した。現時点では装置としての限界分解能が走査系の制御ソフトによって $14\mu\text{m}$ に制限されているので、光学系の分解能も約 $14\mu\text{m}$ になるように設定している。

試作機で実際に補償光学を実行し、補償光学システムが、収差を良好に除去して、空間分解能を装置限界である約 $14\mu\text{m}$ にまで向上させる性能を有することを確認した。また、補償光学がない場合に比べて、検出信号量が 1.5~2.5 倍に向上することも確認した。ただし、現状では光学系と走査系の両方が最適化されていないため、これ以上の性能向上効果は得られない。今後、走査光学系制御ソフトを改良して走査間隔を変更した上で光学系の設定を最適化し、 $3\mu\text{m}$ 分解能を確認する予定である。

【平成 21 年 1 月追記】

平成 20(2008)年 2 月、株式会社ニデックが設計・作製した走査レーザー検眼装置に、浜松ホトニクス株式会社が開発した補償光学サブシステムを搭載して、高解像度眼底分析イメージング装置の第 2 次試作機を構築した。その後、所定の性能が出るように、基礎検証を繰り返しながら各部の調整を進め、平成 20(2008)年 6 月に人眼の眼底の計測に成功した。計測した画像を評価したところ、眼底の視細胞や視神経が描出されており、細胞レベルの分解能が十分にあることが分かった。

平成 20(2008)年 8 月に京都大学に装置を搬入した。京都大学および株式会社ニデックと共同で、医学評価を進めながら各種評価を行い、補償光学の機能の向上とソフトウェアの操作性の向上を行った。本医学評価の詳細は、別途、第 2.5.4 節にまとめる。

【平成 22 年 6 月追記】

平成 20 年 9 月から平成 22 年 1 月までの期間、京都大学附属病院に搬入した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)の第 2 次試作機を用いた医学評価の遂行に協力した。医学評価実施時に頻繁に立ち会い、補償光学の観点からデータを収集し、それらを分析して問題点の洗い出しを行った。また、第 3 次試作機を想定した基礎実験も行った。特に、第 3 次試作機ではフレームレートが最大で 30Hz と第 2 次試作機の 3 倍にまで高めることを予定しているので、その検証を行った。その結果、補償光学は健常眼であれば 30Hz で動作させることが可能であることが分かった。ただし、露光時間が短くなるため眼底からの反射光量が小さくなることが多い患眼の撮影には不十分である。そのため、補償光学レートの変更を容易にする仕組みを導入することとした。

また、医学評価の結果、波面制御素子に図 2.3.3 で結果を示した高精度歪み補正技術を適用せずとも十分に高い補償光学性能が得られることが分かった。これに加えて、当該高精度歪み補正技術を適用すると、第 3 次試作機に必要な補償光学制御周波数 30Hz の実現が困難であることが判明したことから、当該高精度歪み補正技術は適用せず、通常の歪み補正技術を用いて補償光学制御を実行することとした。

また、第 2 次試作機を用いて、波面制御素子を用いたフォーカス調整と収差除去性能を検証した。補償光学では、直交関数系である Zernike 多項式の形に収差を展開して、波面センサーでの計測と波

面制御素子での制御を行う。Zernike 多項式には収差ではない、チルト項(焦点の面内移動を示す項)とデフォーカス項(焦点の光軸方向の移動を示す項)が含まれており、これら以外の項が光学的な意味での収差項である。通常の補償光学制御では、波面センサーで計測される収差項が零になるように波面制御素子を制御し、チルト項やデフォーカス項は制御に含めない。これに対して、デフォーカス項を収差として取り扱い、補償光学の対象として制御に含めることも可能である。この制御では、焦点の網膜内での深さを安定させることが可能であり、また意図的に焦点の深さを変えることが可能である。このことを確かめる実験を行った。その結果を図 2.3.8 に示す。縦軸は波面センサーで計測されたデフォーカス項の大きさである。焦点の深さを時間に対して線形的に変化させている。フォーカス調整を行うと安定してデフォーカス量(赤色の実線)が変化しているのに対して、行わないときは被検眼のフォーカス調整の変化によって不安定な変化となっていることがわかる。また、このとき残留収差はおおむね 0.02 波長から 0.05 波長の間であった。

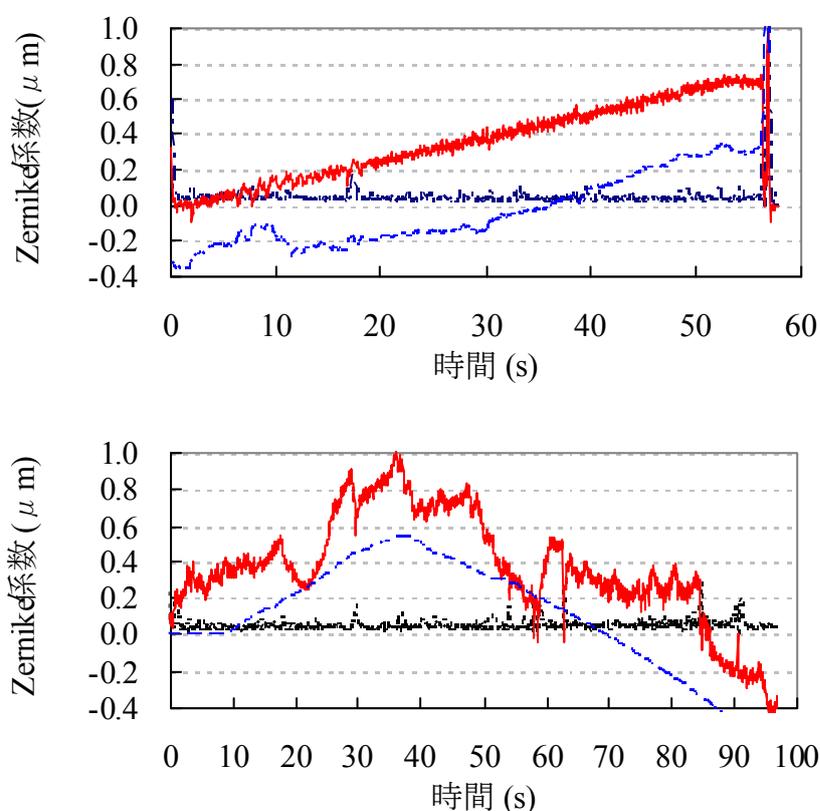


図 2.3.8 フォーカス調整を行ったとき(上)と行わないとき(下)のデフォーカス項係数の様子

第 2 次試作機の医学評価において、白内障や眼瞼下垂の被験者で補償光学制御が安定しない事例があった。これは、波面センサー出力像の一部の点像が欠損することが原因であった。そこで、データを解析して画像処理のパラメーターを変更した。これにより、補償光学制御の安定性が向上した。

平成 21 年 7 月より株式会社ニデックと共同で高解像度眼底分析イメージング装置の第 3 次試作機的设计・構築を開始し、平成 22 年 1 月に完成させた。完成したものを京都大学附属病院に設置し、2 月から医学評価を開始した。第 3 次試作機では、広視野眼底観察光学系と前眼部観察光学系、固視灯を付与している。また、観察部位を変更するための、ビーム入射角度調整機構も導入されている。さらに、光学系全体を見直し、系の透過率を向上させている。これらにより、実用性が大幅に向上した。

上、性能も向上している。

第3次試作機による医学評価では、毎週1~2回、1回当たり10眼を超える撮影を行っている。浜松ホトニクス株式会社は、医学評価の継続に協力すると共に、撮影に立ち会って補償光学の観点からデータを収集した。それらのデータを分析した結果、

- ・ 第2次試作機と同等の補償光学性能が得られている
- ・ 第2次試作機よりコントラストが高い
- ・ 観察開始までの準備時間が格段に短くなった(従来数分だったものが1分程度)
- ・ 観察部位への移動が容易になった(従来は被験者の視線移動で行っていたため、被験者のコツの飲み込み具合によって大きく左右されていた)
- ・ 固視灯によって固視が安定し、観察位置の時間変化が小さくなり、眼球運動補正の必要性が小さいことが確認できた
- ・ 全体の計測時間が大きく縮まった

ということがわかった。図 2.3.9、図 2.3.10 に第3次試作機を用いて健常眼で得られた画像の例を示す。それぞれは、眼底の縦方向約450 μm 、横方向約400 μm のエリアの画像である。第2次試作機による撮像例(図 2.2.6 参照)と比べると画質が向上していることが分かる。なお、視細胞の大きさが異なるのは観察部位が異なることが原因であり、空間分解能自体は第2次試作機と同じである。図 2.3.9 は、第3次試作機を用いて視細胞層を観察した、補償光学前後の像である。補償光学によって、空間分解能とコントラストが向上し、視細胞が明瞭に描出されている。図 2.3.10 は、波面制御素子でフォーカスを調整し、網膜の異なる深さの3層(視細胞、血管、神経繊維)を撮影した結果である。すべての層で、細胞レベルの分解能が得られていることがわかる。

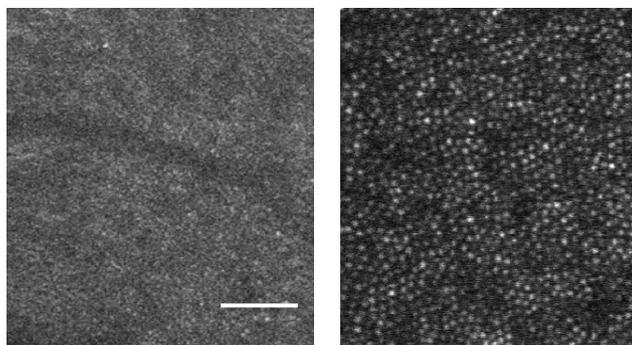


図 2.3.9 第3次試作機での補償光学実行前(左)と実行後(右)の視細胞層の像(横棒は100 μm を示す)

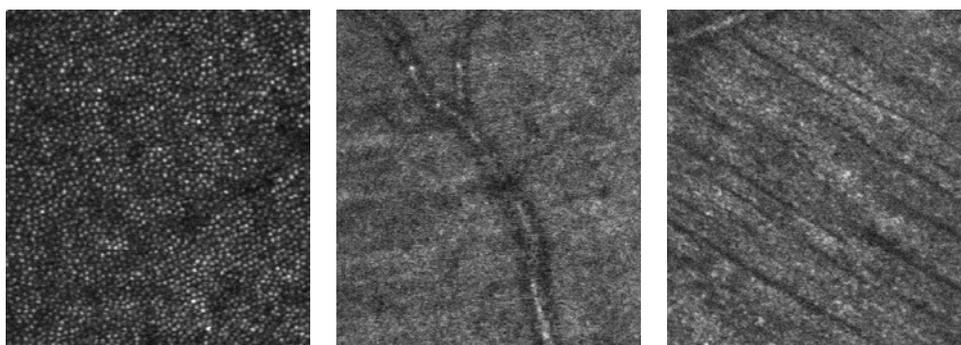


図 2.3.10 第3次試作機による視細胞層(左)、血管層(中)、神経繊維層(右)の撮像例

2.3.5 まとめ【平成 22 年 6 月追記】

液晶空間光変調器(液晶 SLM)を用いた、人眼に適用可能な補償光学技術とシステムを開発した。また、補償光学に用いるための液晶空間光変調器(波面制御素子)、シャックハルトマン型波面センサー、補償光学ソフトウェアも開発した。液晶空間光変調器には LCOS 型を採用し、シャックハルトマン型波面センサーは撮像と画像処理が同時に行えるインテリジェントビジョンカメラを用いて構築した。さらに、眼球の運動を計測する眼球運動センサーを開発した。その他に、強度輸送方程式型波面センサーを産業技術総合研究所との共同研究で、圧電型 MEMS 可変鏡を京都大学大学院工学研究科との共同研究で開発した。

開発した補償光学システムを用いて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)を構築し、人眼の眼底像の取得に成功した。網膜の異なる深さ位置を観察する実験を行い、視細胞、細血管、神経繊維のすべてが描出でき、細胞レベルの分解能を実現できていることを確認した。また、主観的な評価ではあるが、画質も世界最高レベルにあると考えている。

個々のデバイスと技術を評価し、すべての目標を達成したことを確認した。具体的には、補償光学技術に関しては、

- ・ 15 波長以上の収差を補正可能であること
- ・ 50 分の 1 波長を下回る残留収差を達成する性能があること
- ・ 人眼に必要な 10Hz を超える 30Hz での補償光学制御が可能であること

を確認した。また、波面センサーに関しては、

- ・ 人眼での計測が可能であること
- ・ 可能な最大計測レートが 30Hz を超えること

を確認した。波面制御素子については、

- ・ 出力波面歪みが 0.025 波長未満であること
- ・ 位相の時間変動が 50 分の 1 波長未満であること
- ・ 信号伝達遅延時間約 30ms を達成可能な性能を有すること

を確認した。眼球運動センサーについては

- ・ 角分解能 4 分以下、最大計測レート 1,000Hz であり、フリックを計測可能であること
- ・ 900nm 以上の波長の LED 光源で使用可能であり、高解像度眼底分析イメージング装置の試作機への適合性を有すること

を確認した。また、数分間にわたる長時間動作検証を行い、世界トップレベルの性能が長時間維持できることも確認した。

補償光学システムは、波面制御素子、波面センサー、補償光学制御システムの 3 つの主要な要素から構成されるが、本プロジェクトではそのすべてを開発した。すなわち、浜松ホトニクス株式会社の自己技術として保有していることになる。この補償光学システムは、今後、眼底カメラや OCT などの走査型の眼底イメージング装置以外の装置への適用が期待されるが、自己技術であるため、その開発を他グループに比べて優位に進めることが可能である。

通常液晶 SLM は光利用効率が高くなく、計測光が非常に微弱である眼底イメージングには適さない。光利用効率の高いものとして、光アドレス型 SLM と電気アドレス型 SLM を併用する特殊な構造の液晶 SLM があり、実際に人眼での補償光学に用いられたこともあったが、応答時間が非常に遅く実用には適さなかった。実用的な応答速度を持つ液晶 SLM を用いた人眼用補償光学システムとし

ては、今回開発したものが世界初と思われる。

人眼用補償光学を研究しているグループは 2008 年初頭で世界に十数グループ存在していたが、そのすべてが可変鏡を用いていた。可変鏡は様々な利点を有しているが、空間分解能が低い・調整や制御が難しい・耐振動性に不安があるなどの実用上の課題があるため、液晶 SLM は可変鏡よりも実用面で優れていると言える。したがって、製品化には液晶 SLM が有利である。また、液晶 SLM を人眼での補償光学に用いるには、光利用効率と波面制御精度の両方が高い必要があるが、我々の知る限りこの条件を満たす液晶 SLM は他になく、本プロジェクトで開発したものが唯一である。

開発した高解像度眼底分析イメージング装置の試作機は京都大学附属病院に設置して医学評価を行っている。約 1 年半に渡って大きなトラブル無く稼働しており、多数の事例を観察している。これほどの期間の継続した安定稼働と多数事例の収集は他に例がなく、これは液晶デバイスの実用性の高さを表すものであると判断している。

長期にわたる医学評価によって、医学上有益な結果を得るには、分解能の向上やフレームレートのさらなる向上よりも、操作性や SN 比の向上が必要であることが判明した。そのため、医学評価開始以降は、LCOS-SLM やインテリジェントビジョンカメラを用いた波面センサーの実用面におけるポテンシャルを可能な限り引き出せるようにソフトウェアを改良することに重点を置いた。特に、非熟練ユーザーでも操作可能にすることを目指した。医学評価において、現在は高解像度眼底分析イメージング装置の試作機の操作は熟練者が行っているが、プロジェクト終了後、医者や医療スタッフなどの非熟練者による操作も試みる予定である。

このように本プロジェクトで開発した補償光学技術とデバイスは様々な利点を有すると判断しているが、さらなる性能向上が必要である。先に述べたように、実際の医学の現場での使用では、補償光学性能が高いだけでは不十分であり、操作容易性も高い必要がある。本プロジェクトの後半で、操作容易性を高める工夫を重ねたものの、現状ではまだ不十分と判断している。ハードウェアとソフトウェアの両方で操作性を高めるための改良が必要である。個々のデバイスでいえば、液晶 SLM は実用性が非常に高いが、一方で偏光依存性があり、また狭帯域光しか適用できないという難点を有する。これは、現状の装置では問題とならないが、この装置を多波長化するときや、開発した補償光学技術を他の眼底イメージング装置に適用するとき課題となる。また、現状の波面センサーは人眼での計測に十分な感度を有するが、感度がより高くなれば、撮像レートの向上や波面計測光の光量低減などが可能になる。さらに、高解像度眼底分析イメージング装置の第 3 次試作機はかなりの小型化を達成したが、小型化は常に求められる要件であり、特に製品化に当たって重要となる。さらなる小型化を達成するためには、液晶 SLM や波面センサーの画素ピッチを小さくすることが必要である。本プロジェクト終了後も、このような課題の解決に取り組む予定である。

2.4 機能イメージングのための眼底分光技術の研究開発【主担当機関：産業技術総合研究所】

眼底の機能情報、特に血中ヘモグロビン酸素飽和度分布の 2 次元マップおよび網膜血管の白濁・反射亢進を定量的に計測することを目標に、基本技術の確立を目指して研究開発を行った。具体的な研究開発内容は、以下の 3 項目である。

- ・ 眼底機能情報計測のための装置開発
- ・ 機能情報抽出のためのデータ解析アルゴリズム開発
- ・ 評価用眼底モデルの作成

これらの各項目についての成果を以下に詳述する。

2.4.1 眼底機能情報計測のための装置開発

眼底を撮像するための光学系には、主に、古くから広く眼底カメラに採用されている光学系と、細く絞ったビームで眼底を2次元的に走査し画像を再構成する走査型光学系がある。眼底カメラ型は光学系が比較的シンプルであり、CCDカメラなどの撮像素子によって一度に像を取得できるというメリットがある。一方、走査型光学系は高い空間分解能が期待できること、および共焦点系との併用で奥行き方向への分解性能を実現できるなど、両者には特有の利点がある。以上を背景として、それぞれの利点を生かしつつ機能情報計測を行えるよう、眼底カメラ型と走査型光学系を平行して開発を進めた。

眼底カメラ型の分光画像計測システムは、一般的な眼底カメラよりも強力な白色光源を必要とし、さらに分光のための波長可変フィルターを適切な位置に配置する必要がある。そのため、光学系設計の自由度を確保する目的で、60cm四方の光学定盤上に素子を配置しシステムを構成した。幾何光学的な基本構成は一般的な眼底カメラと同様に、角膜表面からの鏡面反射を抑制するための構造を有する照明系と、眼底からの反射光を撮像カメラに導くための結像系からなる。図2.4.1の左写真は照明系の波長を連続的に切り替えた様子である。眼底の分光画像を計測するためには、光源の放射強度が同じであれば眼底を照明する前に分光しても照明した後に分光しても、原理的には撮像カメラに届く光の強度は同じとなる。しかしながら、眼底の光反射率は数パーセントと非常に低いため、十分な反射光強度を得るためには、比較的高い強度の光を眼底に入射する必要がある。したがって、波長可変フィルターは光源の直後に挿入し、スペクトル半値幅が7nmである光で眼底が照明される。眼底からの反射光は、波長可変フィルターと同期的に制御された高感度CCDカメラ(EM-CCD)で受光する。データの取得に要する時間は、波長可変フィルターの波長切り替えおよびCCDカメラからのデータ転送までを含めて、1フレームあたり約150msである。図2.4.2に、試作した分光画像システムで撮像した視神経乳頭付近の写真の例を示す。実測により確認した空間分解能は、図2.4.3に示すように、人眼で10 μ m、人眼を模擬した収差のない光学系で10 μ mである。

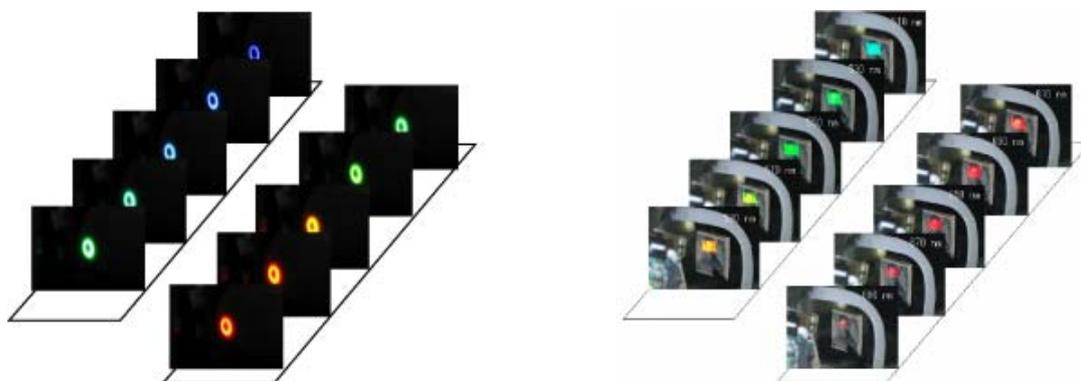


図 2.4.1 (左)眼底カメラ型分光画像システムの照明光と(右)走査型分光画像システムの照明光。

実際には、さらに多くの波長を任意に選択が可能

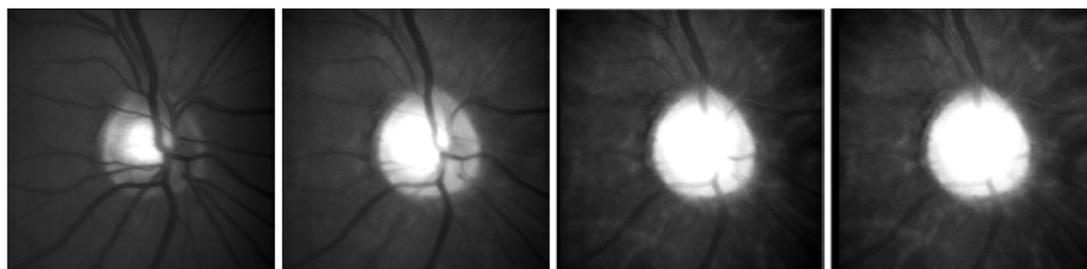


図 2.4.2 試作した分光画像システムで撮像した視神経乳頭付近の写真。
左から波長 580、600、620、640 nm である。実際には 76 波長を計測する

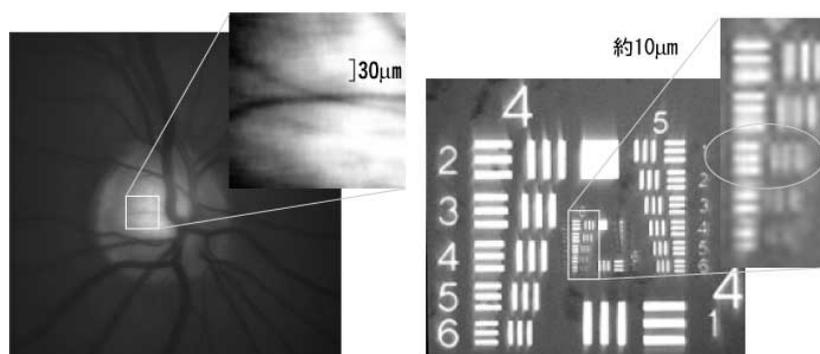


図 2.4.3 (左)人眼および(右)無収差の光学系で計測した空間分解能。
ともに空間分解能の目標値である 10 μm を達成した

走査型の眼底分光イメージングシステムについては、特に共焦点系の導入により、奥行き方向にも分解能を有するシステムの実現可能性について検討しつつ開発を行った。試作機のベースは共同研究を行っている株式会社ニデックより提供を受けたものである。試作したシステムの波長分解能は 10nm であり、500~700 nm の波長範囲(帯域)から任意の中心波長を選択し眼底分光データを取得することが可能となっている。図 2.4.1 の右写真は、走査照明光の波長を連続的に切り替えた様子である。照明にはキセノンランプの白色光源を用い、波長可変フィルターによって 500~700 nm の範囲で波長選択を行う。この波長選択帯域は、ポルフィリンの Q 帯を測定可能な性能としており、ヘモグロビンに特徴的な 500 nm から 650 nm 近傍の波長領域のスペクトルを得ることを目的としている。ビーム走査を行うための光学系は、ポリゴンミラーおよびガルバノミラーで構成されており、最大 26 フレーム/秒(VGA 画像)での眼底像検出を行う。本来はレーザー光源を基本とした光学系であるため、白色光を用いた場合の集光性の制御が課題であるものの、基本原理の妥当性が確認できている。

【平成 21 年 1 月追記】

走査型眼底分光イメージングシステムについて、臨床評価での使用を考慮し、光源の集光特性などの課題を解決するために以下のような改良を行った。分光分析用の白色光源として、キセノン光源に代わり、超短光パルスと非線形光学ファイバーを利用した高輝度白色光源を搭載した。超短光パルスがファイバー導波路中を伝播しながら白色光が発生するので光の利用効率が高く、さらに広い帯域に渡って強いパワーが得られるのが特徴である。この高輝度白色光は音響光学素子を用いた波長可変フィルターを通過して半値幅 3~8nm 程度の単色光となった後に眼底を走査する。波長可変フィルター

は波長ごとに透過率を制御できるため、眼底を照明する光のスペクトルは使用する帯域内ではほぼ均一である。画像の走査スピードは従来と変わらず最大 26 フレーム/秒 (VGA 画像) であるが、波長の切り替えと画像の走査を同期させるため分光画像を取得する際の速度は約 7 フレーム/秒となる。酸素飽和度の解析には新たに考案した 7 波長による手法を用いるため、一連の分光画像の計測には約 1 秒を要する。

図 2.4.6 に試作した走査型眼底分光イメージングシステムの全体写真を示す。また、同図に本装置の分光性能を確認するために計測した健常眼の分光画像を示す。

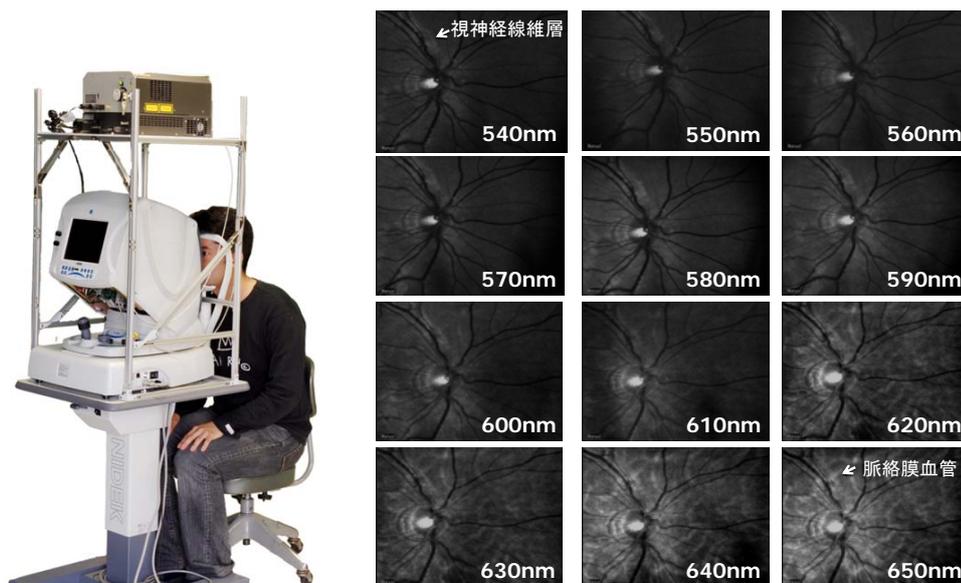


図 2.4.6 試作した走査型眼底分光イメージングシステムの全体写真(左)と
取得された分光画像の一例(右)

図 2.4.6 に示す試作システムを、予定通り平成 20 (2008) 年 6 月に京都大学に搬入し、京都大学と共同で第 1 次の医学評価を実施した。本医学評価の詳細は、別途、第 2.5.3 節にまとめる。

【平成 22 年 6 月追記】

平成 20 (2008) 年 6 月に実施した第 1 次の医学評価の結果を検討したところ、当該分光イメージングシステムは、特に、糖尿病に伴う網膜毛細血管部の異常を検出するために有効に機能することが明らかとなった。糖尿病網膜症の測定において特に重要となる装置スペックは、網膜中央部 (黄斑) の測定だけではなく、早期に異常が現れる周辺部を広く測定することである。そこで、被験者の視線を誘導し安定化するための固視灯を導入した。これによって目的の疾患部分を安定して測定できるようになり、図 2.4.9 に示すように糖尿病網膜症で求められる広い領域の計測が可能となった。

臨床研究用の装置として、設計段階から出来る限りの低い侵襲性と高い操作性を意識した改良を行っており、オペレーターおよび被験者の双方が共に負担を軽減できるシステムを開発した。最終的なシステムとして、散瞳剤などの薬剤が不要な走査光学系の採用や、被験者への光照射前に分光システムを配置すること等を通じて、角膜への照射光量を $10\sim 30\mu\text{W}$ 以下まで低減することができている。

インターフェイス面でも、測定自体の自動化・高速化を進めるだけでなく、事前準備の必要がないことや測定部位の決定も短時間でできるようにソフトとハードの実装を行い、実質的な測定の短時間化に配慮した。

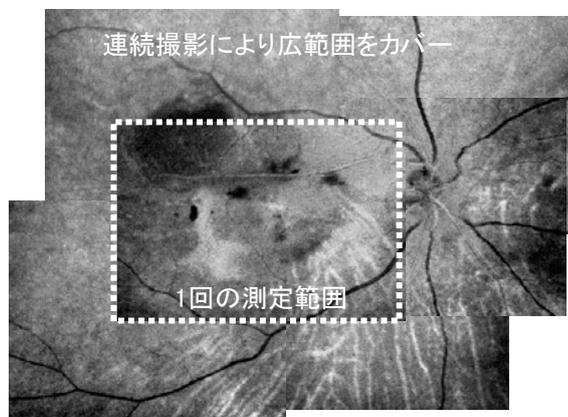


図 2.4.9 広領域に対応した試作機の計測例

医学評価の過程で、疾患部分をより詳細に検出すべく計測画像の画質を高めることが重要課題として挙げられた。第1次の医学評価では、当該システムはアナログ出力(解像度 640×480 画素、およびダイナミックレンジ 8 ビットに相当)であったが、デジタル出力への回路設計変更を行い、解像度 1280×960 画素、およびダイナミックレンジ 12 ビットへとその性能を大幅に向上させた。この改造の弊害としてフレームレートの低下(VGA: 26 fps → SXGA: 15 fps)が生じるが、第1次の医学評価では十分に高速であると判断されたため、今回の改良では高速化よりも詳細な検出を行うための高画質化を優先させる方針とした。

これらの改良を施した走査型の眼底分光イメージングシステムを京都大学に搬入し、京都大学と共同で平成 21(2009)年 2 月には第2次の医学評価を、平成 21(2009)年 11 月には第3次の医学評価を実施した。医学評価の詳細は、別途、第 2.5.3 節にまとめる。

2.4.2 機能情報抽出のためのデータ解析アルゴリズム開発

取得したデータに対して数理形態学的なデジタル画像処理手法を用いて、眼底血管の白濁・反射亢進の定量化を行った。すなわち、眼底血管の白濁・反射亢進の定量化は、上述の眼底分光画像計測のためのハードウェアと、独自の画像解析手法の組み合わせにより実現される。反射亢進の判定は、従来は「銅線」あるいは「銀線」といった定性的な主観的評価が用いられてきたが、定量評価を行うには動脈の太さに対する血柱反射の幅で定義される比が有用である。血柱反射の幅を高いコントラストで得るために、適切な波長を中心とした狭帯域光で撮像したデータを使用した。原理的な概要は、局所的なコントラスト強調による数理形態学手法を用いており、計測対象である動脈の太さ、およびその中心部分の血柱反射の幅を二値化し、比を決定する。健全な血管においては、580～600nm 前後の動脈血管画像スペクトルを用いたときに血柱反射の分離が良くなり、自動抽出による精度が高くなることがわかった。本アルゴリズムによる自動抽出の基本動作が確認できているため、今後は各種病変モデルにおいても、同様の自動抽出の適用可能性を調べる必要がある。図 2.4.4 は視神経乳頭付近の動脈を本手法で解析し、比を求めた結果である。試作した装置は血管の白濁・反射亢進を定量化する

のに十分な性能を有することが確認できた。

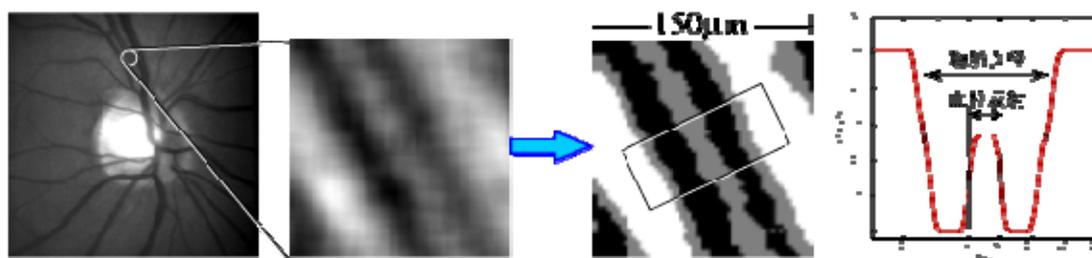


図 2.4.4 視神経乳頭付近の動脈径に対する血柱反射の幅の比を数理形態学手法で計算した結果。
使用した計測データは、波長 580nm のものであり、分光によって解析精度が向上する

さらに、最終目標である血中ヘモグロビンの酸素飽和度分布を得るためのアルゴリズムの開発も、予定に先立ち進めている。指先で酸素飽和度を計測するパルスオキシメーターは一般的に可視赤色から近赤外の領域の波長を使用するが、眼底の計測の場合、長波長は透過性が高く、網膜血管の吸収スペクトル計測には適さない。したがって、波長 500~650 nm の領域を使用して計測した分光画像データからヘモグロビンの酸素飽和度分布を決定するアルゴリズム開発を進めた。基本的な方針は、ヘモグロビンの酸素飽和度の差異を特徴的に反映すると考えられる、動脈および静脈のスペクトルを多数点抽出し、それらを用いて多変量解析のための回帰モデルを作成、最後に計測した眼底上の全ての点における酸素飽和度を推定するという流れである。

計測した 5nm 間隔で 30 点の波長における画像セットを用いて、上述の流れで解析を行った。抽出した動脈・静脈スペクトルから PLS 分析により回帰モデルを決定する。解析における大きな問題点は、光が入射した部位の光学特性によって、組織内部を伝播する光路長は一定ではなくさまざまな値を取りうることである。つまり、光路長を何らかの手法で補正することなしに、測定したスペクトルから Lambert-Beer 則に基づいて酸素飽和度を決定することは不可能である。したがって、眼底組織内部で光が拡散反射ために生じるスペクトルの変動を統計的な手法により補正する手法を導入した。計測した全画素に対応するスペクトルにこの補正を施し、PLS 法により決定した回帰係数を波長ごとに乗ずることで、眼底血管中を流れる血液の酸素飽和度分布を求めることができる。酸素飽和度を特徴的に反映する動脈と静脈は、この解析によって明確に異なる分布を示し、本手法の方針の妥当性は確認された。本手法により得られた結果を図 2.4.5 に示す。

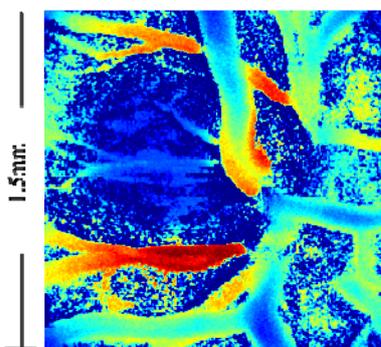


図 2.4.5 視神経乳頭付近の血管を流れる血流の酸素飽和度分布を推定した結果。
青が低い値、赤が高い値を示す。赤～橙の血管は動脈である

【平成 21 年 1 月追記】

計測および解析の高速化を図るために少数の波長で酸素飽和度分布を計算する手法を導入した。酸素化ヘモグロビンと脱酸素化ヘモグロビンの差分スペクトルは比較的滑らかに連続的な変化を示し、さらに波長 500nm から 600nm の間にはいくつかの極大・極小点を有するため、これを特徴化するために代表的な極大・極小値を与える波長を使用することにした。これに酸素化ヘモグロビンと脱酸素化ヘモグロビンの吸収が等しくなる等吸光点を加え、合計 7 つの波長を解析に用いる。また、PLS 回帰分析を行うには酸素飽和度が既知であるサンプル点を使って回帰モデルを構築する必要があるが、網膜血流においてサンプル点の酸素飽和度をあらかじめ特定することは困難であるため、スペクトル解析方法として主成分分析(PCA)を用いた手法を導入した。この少数の波長から酸素飽和度を計算するための解析手法の概要を以下に示す。まず、計測した網膜の分光画像から、比較的太い動脈や静脈など酸素飽和度の差異が特徴的に表れると考えられる点をいくつかサンプリングする。次に、散乱特性のばらつきによって各点の光路長は一定ではないため、等吸光点を一致させる補正を行う。そして 7 点の波長を変数としてスペクトルを PCA で分析し、最も大きな分散を与える重み係数を決定する。得られた重み係数と対応する波長の画像から線形結合を計算したものが酸素飽和度の分布となる。この手法で計算を行った健常眼の酸素飽和度分布を図 2.4.7 に示す。少ない波長点数による計算でも良好な結果が得られている。

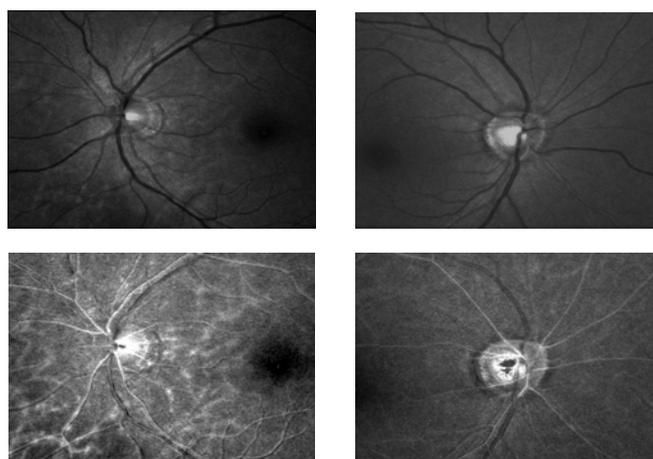


図 2.4.7 波長 530nm で計測した網膜像(上)と 7 波長を用いて計算した網膜の酸素飽和度分布(下)。白い部分が高い酸素飽和度をあらわす。左右はそれぞれ異なる被検者であり、左下の結果は脈絡膜からの反射光が強く重畳している

被検者によっては網膜の透過率が高く、奥の脈絡膜血流が強く重畳する場合がある。これは網膜血流の酸素飽和度を評価する上で障害となるために、可能な限り除去する必要がある。一般的に波長の長い光は短い光と比較して散乱を受けにくいこと、さらにヘモグロビンの吸収は波長 600nm を超えるあたりから急激に弱まることから、脈絡膜からの反射光は 600nm 以上で特に強く観測される傾向にある。この特徴を利用して不要な脈絡膜反射光をソフトウェア的に低減する機能を解析アルゴリズムに加え、必要に応じて動作させることを可能にした。比較的脈絡膜反射の強い被検者で動作確認を行った結果を図 2.4.8 に示す。酸素飽和度分布に重畳された脈絡膜の血管パターンが除去アルゴリズムを動作させることで低減されていることがわかる。

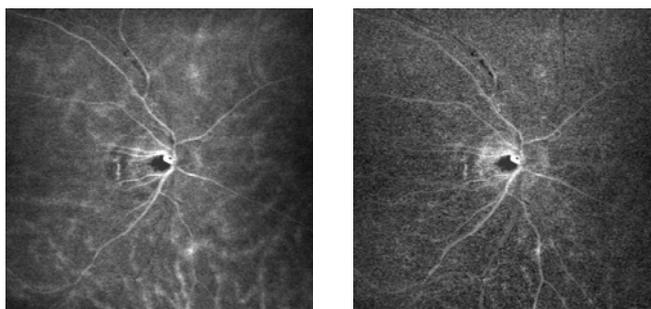


図 2.4.8 脈絡膜からの反射光を除去する前(左)および除去した後(右)の酸素飽和度分布画像

【平成 22 年 6 月追記】

医学評価に際して被検眼の測定を繰り返し行ったところ、酸素飽和度が低下した部位のコントラストを向上させる必要性が判明した。このため、酸素飽和度を求める手法に関して以下の 2 点を改良した。まず、多変量解析の種類を PCA (Principal Component Analysis: 主成分分析) から PLS (Partial-Least Squares) へ変更した。これは、各手法の性質を鑑み、分光スペクトルから定量的な成分推定を行うためには PLS がより適格であると判断したためである。第 2 点目として、PCA から PLS への切り替えに伴い、波長を 5 点 (510, 540, 584, 594, 600 nm) に変更した。これまでの 7 波長の計測に比較して計測時間は短縮され、当初の改良目的どおりに酸素飽和度の低い部位におけるコントラストの向上を達成した。

さらに、試作した眼底分光イメージングシステムでは酸素飽和度以外にも網膜の機能情報に関する画像を抽出できることを検証した。

眼底は網膜・脈絡膜・強膜の層構造となっているが、通常眼底カメラでは全ての層からの反射光が重畳して 1 枚の画像が形成されるため、眼底の状態を判別しにくい欠点があった。そこで、生体への光深達性が波長に依存することを利用して、分光学的に網膜と脈絡膜とを分離することを試みた。結果の一例を、図 2.4.10 に示す。眼底カメラでは網膜と脈絡膜の情報が重なって表示されるが、分光分離することで層間の影響を低減し、走査型眼底分光イメージングシステムでは網膜と脈絡膜をうまく分離することに成功した。

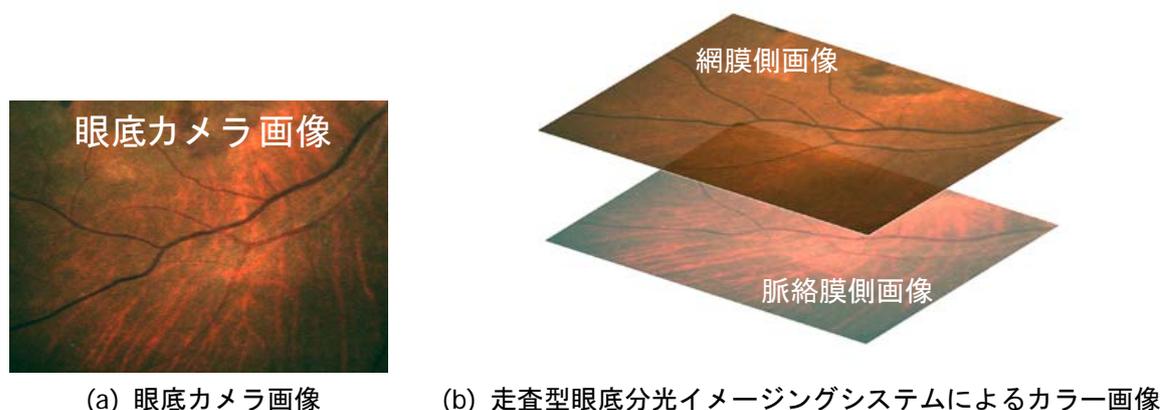


図 2.4.10 分光特性を利用した多層組織の分離手法の開発

また、医学評価のためにカラー画像を見る場合、病変を見逃しやすいことがある。分光学的には明らかな変化がある病変に対してでも、人の視覚感覚ではこれを判別し難いことが一因と考えられる。一般に、人間の視覚感覚は輝度変化には鋭敏であるが色相変化は捉え難いとされており、この性質は画像圧縮技術に積極的に利用されている。例えば、JPEG 画像では輝度を保ち、色相情報を切り捨てることで、人の見た目に変化を意識させることなくデータ量を圧縮できる。医学評価においては、分光学的な変化があった場合に、それを画像で人間に知覚させることが重要となる。そこで、色相に鈍感な人間にも知覚できるように、色相の拡大を試みた。CIE(国際照明委員会)の定める色度図において、通常のカラークメラ等の色相はあまり広くなく色相を鋭敏に検出することはできないが、レーザーのような単色光を用いると色度図の最外辺にある最も広い色相を表すことができ、色相を拡大することができる。

一例として、単色に近い狭帯域光(半値幅 5nm 程度)を用いて色相の拡大を試みた。その結果を、図 2.4.11 に示す。眼底カメラ画像では判別しにくい橙色から赤色の画像において、当該眼底分光イメージングシステムによる狭帯域光では緑色から深赤色にかけて表示されており、人の視覚感覚にも判別しやすい画像となることがわかる。

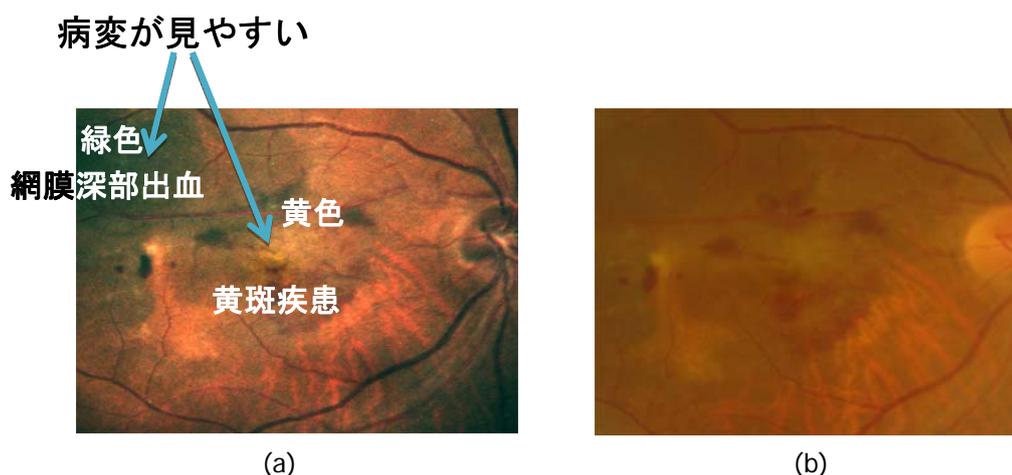


図 2.4.11 眼底像の色相の拡大。(a) 走査型眼底分光イメージングシステム、(b) 眼底カメラ

このように、試作した走査型眼底分光イメージングシステムでは、酸素飽和度をはじめ、様々な機能情報の抽出に利用できる可能性があることがわかった。

2.4.3 評価用眼底モデルの作成

試作した眼底分光装置の性能を定量的に評価することを目的として、網膜の構造や眼底のスペクトル吸収特性および散乱特性を忠実に反映した眼底モデルの作成を進めている。

まず、色素等を配合し、波長 500~800nm において酸素化・脱酸素化ヘモグロビンの吸収スペクトルとほぼ一致する吸収材料の作成に成功した。より長波長側では 800~850nm の領域で実際のヘモグロビンスペクトルと異なるものの、それ以外は 1000nm までほぼ一致している。現在は、吸収以外の光学特性として屈折率および散乱係数を再現するための材料調製を試行している段階である。今後、補償光学技術の効果を評価するための面内微小構造の作成や、3次元計測のための多層構造の作成を進める予定である。

【平成 22 年 6 月追記】

眼底分光装置の性能の確認と校正を行うことを目的として、ヒトの眼底を模擬する眼底モデルを実際に作製した。具体的には、ヒトの血液スペクトルを再現するように調合されたインクを用いて、適度な光散乱性を有する高分子フィルム上に眼底の血管パターンを描画した。結果の一例として、調合したインクの可視光領域でのスペクトルを図 2.4.12 に示す。この図では、実線は調合されたインクの吸収スペクトルを、点線は実際の血液の吸収スペクトルを表しているが、酸素化ヘモグロビン(図 2.4.12(a))および脱酸素化ヘモグロビン(図 2.4.12(b))の双方について、図示した波長帯域で2つの吸収スペクトルが良い一致を示している様子が確認される。この調合インクを用いて眼底モデルを作製する際には、実際の眼底の血管パターンデータを使って高分子フィルム上へのパターン描画を行った。実際に描画した眼底血管パターンの観察像を図 2.4.13 に示す。

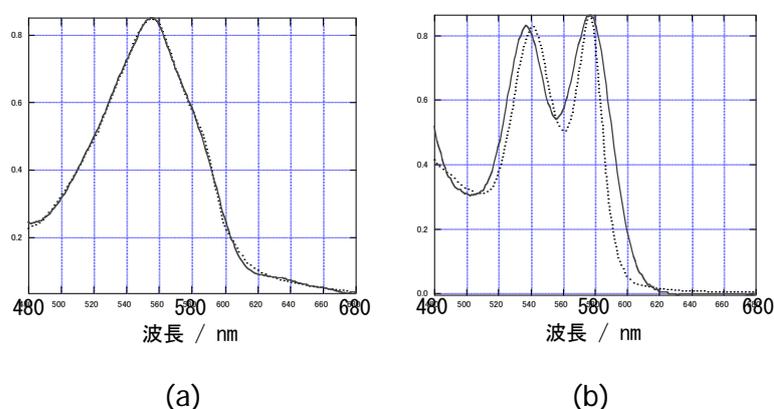


図 2.4.12 ヒト血液を模擬したインクの吸収スペクトル。(a) 酸素化ヘモグロビン、(b) 脱酸素化ヘモグロビン。実線は調合されたインク、点線は実際の血液



図 2.4.13 描画した眼底血管パターン。画像の横幅は約 10mm

眼底イメージングに補償光学を導入する際には、眼底上に鋭く絞った光を入射し、そこからの散乱光を眼球光学系の収差を測定するためのセンシング光として利用する必要がある。そのため、補償光学技術の効果を評価するためには、ヒトの眼底の光散乱特性を模擬する眼底モデルも必要となる。ヒトの眼底は強い光散乱特性を持つため、それを模擬する構造として、高分子フィルム上にポリスチレン微小球をランダムに分散させる方法を考案し、実際に試作した。その構造の概念図を図 2.4.14 (a) に、また実際に試作したモデルの顕微鏡写真を図 2.4.14 (b) に示す。この試作モデルを利用して、眼底イメージングにおける補償光学の効果を評価できることを確認した。

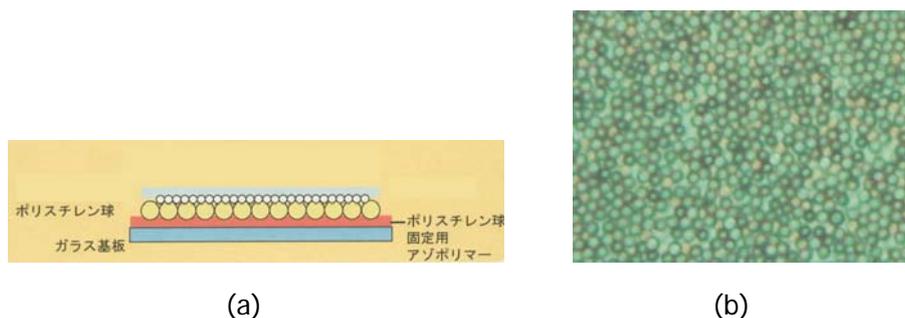


図 2.4.14 補償光学評価用の眼底モデルの構造(a)と試作モデルの顕微鏡写真(b)。ポリスチレン微小球の直径は約 $3\mu\text{m}$

網膜の3次元計測のための多層構造をもつ眼底モデルについては、実際に試作した眼底分光装置の仕様を考慮して、その基本設計のみを実施した。

2.4.4 まとめ

【中間評価時点：平成19年8月現在】

眼底カメラ型、走査型光学系ともに、面内空間分解能と波長分解能はそれぞれ $10\mu\text{m} \times 10\mu\text{m}$ 、および $7 \sim 10 \text{ nm}$ である。この性能は血管の反射亢進・白濁を定量化する目的には十分であり、現時点における開発目標を達成している。さらに、最終目標である血中ヘモグロビンの酸素飽和度解析に関しても、すでに予定よりも早いスケジュールで開発計画を進めている。酸素飽和度計測を目的とした場合にもこれらの装置は十分に機能する性能を有しているが、最終目標である酸素飽和度の推定をより高い確度で可能とするには、さらに空間・波長分解能ともに向上を試みる価値はあると思われる。また、予定を早めて進行中の酸素飽和度の推定のためのアルゴリズム開発については、酸素飽和度の相対分布を正確に求めることに成功しており、今後は絶対値推定法への拡張とさらなる精度の向上を予定している。眼底モデル作成に関しては、眼底の光学特性を正確に再現する材料の調整が順調に進行しており、今後は単層モデルおよび多層モデルを評価目的に合わせて試作する予定である。

【平成22年6月追記】

測定の空間分解能の向上を主眼として、当該研究開発プロジェクトの中盤以降では、走査型光学系を用いた眼底分光イメージングシステムに絞った研究開発を行った。最終的に波長分解能は 5 nm 程度、計測スピード 26 fps (VGA) $\sim 15 \text{ fps}$ (SXGA) となり、目標を達成することができた。ただし、上記のように医学評価上、計測スピードは十分であり、画質を高めることがより重要と判断したため、臨床研究においては解像度 SXGA、ダイナミックレンジ 12 ビット、計測スピード 7 fps 程度を主に使用した。

本試作システムは、設計段階から出来る限りの低い侵襲性を意識してきた。散瞳剤などの薬剤が不要な走査光学系の採用や、被験者への光照射前に分光システムを配置することによって、角膜への照射光量も $10 \sim 30 \mu\text{W}$ 以下となり、JIS C6802「レーザー製品の放射安全基準」を鑑みても、被験者への負担の少ない十分な低光量を実現している。また、測定時の自動化を進めるだけでなく、事前準備の必要がないことや測定部位の決定にも短時間となるように装置の開発・改良を行い、被検者だけで

はなく、オペレーターとなる医療従事者の負担も低減することに留意している。これらによって、装置の容易な操作を可能とするインターフェイスを開発し実装することができた。

また、眼底分光イメージングシステムの校正に用いるために、酸素化・脱酸素化ヘモグロビンを模した色素を利用した眼底モデルと、補償光学の動作を評価するためのポリスチレン微小球を利用した眼底モデルを設計し製作した。

酸素飽和度の推定アルゴリズムの開発は、絶対値の推定を可能とすべく、解析方法として PLS 回帰分析を採用した。病変部位の計測に最適な波長の選定を行い、高精細な酸素飽和度計測が可能となった。試作した眼底分光イメージングシステムを京都大学に搬入して病理眼の酸素飽和度計測を繰り返し、多くの症例を収集した。これにより、取得された結果を当該システムの改良へとフィードバックすると共に、医学評価において各種病変と酸素飽和度の相関を検討するためのデータの蓄積を行った。

機能情報抽出に関しては、さらなる検討を行い、生体光散乱特性を利用した分光学的層構造分離手法の開発や、狭帯域光による色相拡大を利用した眼底病変の可視化技術を開発した。

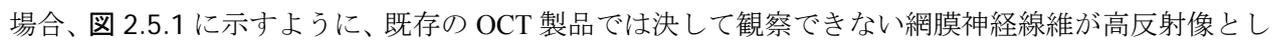
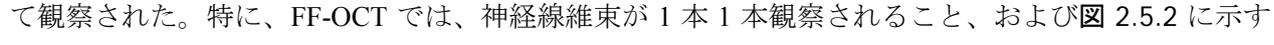
2.5 眼底イメージング機器の医学評価【主担当機関：京都大学大学院医学研究科】

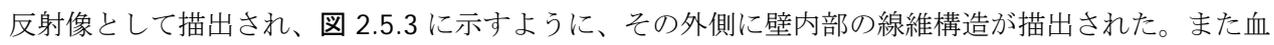
眼底イメージング技術の空間分解能を向上させることにより、どの程度眼底の形態情報を描出できるかを検証した。また、機能イメージングのための眼底分光技術の評価を健常者ボランティア眼を対象に行った。具体的な研究項目は、以下の通りである。

- ・ FF-OCT による網膜組織描出力の検証
- ・ 既存の商用眼底診断機器を用いた網膜の評価
- ・ 機能イメージングのための眼底分光技術の評価

これらの各項目についての成果を以下に詳述する。

2.5.1 FF-OCT による網膜組織描出力の検証

FF-OCT により、どのような網膜像が描出されるかを確認するために、山形県産業技術振興機構および株式会社トプコンと共同で、摘出豚眼を用いた実験的評価を行った。焦点を網膜内層に合わせた場合、 2.5.1 に示すように、既存の OCT 製品では決して観察できない網膜神経線維が高反射像として観察された。特に、FF-OCT では、神経線維束が 1 本 1 本観察されること、および  2.5.2 に示すように網膜神経節細胞の細胞体が低反射な円形像として観察されることが、既存の製品とは明確に区別される重要な特徴となっている。これは、FF-OCT により人眼の眼底の神経細胞を可視化できることを支持するデータとして意義づけられる。

また、同実験にて、脳の細動脈に相当する太さをもつ網膜動脈の血管壁の微細構造が描出された。既存の眼底診断機器では、血管壁を描出すること自体が困難であった。FF-OCT では、血管内皮が高反射像として描出され、 2.5.3 に示すように、その外側に壁内部の線維構造が描出された。また血管壁周囲の微細な小胞構造が描出された。この *in vitro* における FF-OCT の描出力は、網膜血管の血管壁の肥厚や糖尿病による基底膜の肥厚等の微細な形状の異常や、微小血栓の形成などを非侵襲で定量的に検出できる可能性を示唆する。

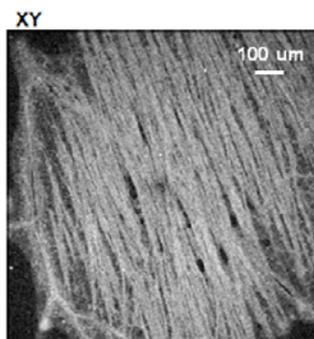


図 2.5.1 網膜神経線維層

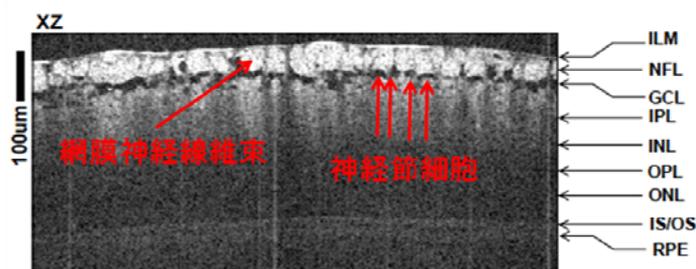


図 2.5.2 豚眼における網膜神経線維層と網膜神経節細胞の描出

ILM:内境界膜, NFL:神経線維層, GCL:神経節細胞層, IPL:内網状層, INL:内顆粒層, OPL:外網状層, ONL:外顆粒層, IS/OS:視細胞内節外節境界部, RPE:網膜色素上皮層

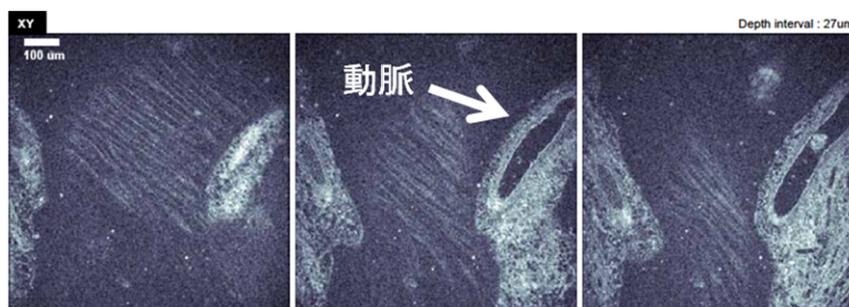


図 2.5.3 豚眼における網膜動脈の描出

【平成 22 年 6 月追記】

平成 22 年 2 月に FF-OCT 試作機を京都大学医学部附属病院眼科病棟に設置し、京都大学大学院医学研究科の倫理委員会の承認のもと、病院を基盤とした臨床研究を開始した。生体眼において網膜神経線維や個々の視細胞像が観察され、世界初の FF-OCT による眼底イメージング画像の取得に成功した。また血球動態も描出され、FF-OCT により非侵襲的に生体眼の血流を観察できることが示された。糖尿病・高血圧症例等に適用することにより、生活習慣病眼合併症の血球レベルでの異常を発見できると考えられる。さらに図 2.5.12 に示すように網膜神経節細胞と考えられる低反射像を認め、網膜神経節細胞死が病態の本質である緑内障への応用にも有用である可能性が示された。

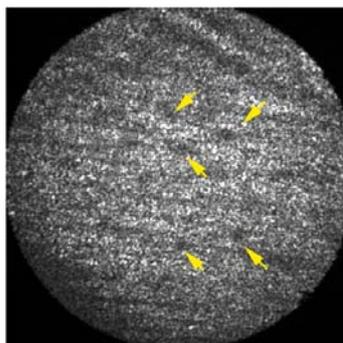


図 2.5.12 生体眼における神経線維・神経節細胞(矢印)の描出

2.5.2 既存の商用眼底診断機器を用いた網膜の評価

普及した商用 OCT により色々な眼底を撮影条件を変えて観察し、網膜組織と血管の描出の限界を調べた。商用 OCT は、網膜断層像の描出には優れるが、分解能が不十分で(深さ分解能 $10\mu\text{m}$ 、横分解能 $20\mu\text{m}$)網膜層構造の描出が限界であった。また、血管腔は描出されるが、血管壁は不明瞭であり血管壁の変化を捉えることは困難であった。2006 年に、深さ分解能が $6\mu\text{m}$ へ向上した新しい検出原理の OCT 製品(フーリエドメイン OCT)が登場したため、それを用いて同様の検討を行ったが、網膜層構造の描出の向上は認めたものの(図 2.5.4 参照)、細胞の描出は困難であった。また、血管壁の描出は向上を認めたものの、血管壁の変化を捉えるには不十分と考えられた。しかし、分解能がさらに向上すれば、血管壁の変化を捉えられる可能性が考えられ、血管壁の観察には OCT が適していると考えられた。以上の評価から、細胞レベルの微細な病変を描出するためには、空間分解能の一層の改善が必要であることがわかった。

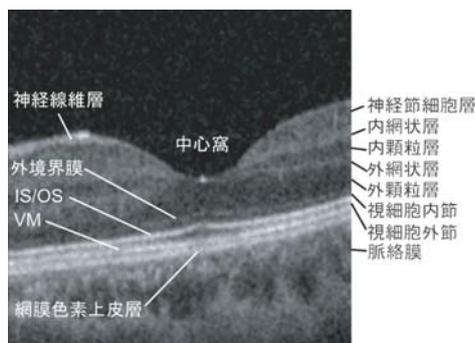


図 2.5.4 商用フーリエドメイン光干渉断層計による健常眼の網膜断層像

さらに、普及した走査レーザー検眼装置を用いて、眼底血流の描出力を評価した。結果は、商用機の最高倍率で観察しても、分解能の不足により眼底の血球の流れを観察することは難しかった。しかし、眼科臨床現場で使用する蛍光剤を使用し高倍率で観察した場合には、血球の流れを観察することができた。よって、商用機以上の撮影速度をもち、さらに高い分解能を有する機器を開発すれば非侵襲的に(すなわち、蛍光剤を使用せずに)血流観察を実現できると考えられた。

2.5.3 機能イメージングのための眼底分光技術の評価

産業技術総合研究所と共同で、分光技術を基礎とした新しい診断技術の研究と生活習慣病の観点から見た評価研究を行った。生活習慣病の進行指標として、中間目標として血管の白濁・反射亢進を測定できる技術、および最終目標として血管中ヘモグロビンの酸素飽和度測定に設定し、評価を行った。

(1) 血管の白濁・反射亢進

ボランティアによる健常眼を測定し、開発機器の医学評価を行った。分光データから白濁・反射亢進を抽出するという産業技術総合研究所の技術提案に基づき、健常者ボランティア眼の血柱反射を用いて評価した。2.4.2 節で報告されたように、580nm から 600 nm 付近の分光データを用いると、血管径と血柱反射とが自動的に抽出できており、定量評価が行える指標となり得ることが示された。将来的な臨床研究において白濁・反射亢進に適用する技術として期待できる手法であると考えられる。

(2) ヘモグロビン酸素飽和度

産業技術総合研究所による試作 1 号機(測定範囲 500 nm～650 nm, 波長分解 20 nm)を用いて、医学評価を行った。健常なボランティアの眼底における比較的太い動脈および静脈を対象に測定を行った。その結果、酸素飽和度を画像として表示することに成功した。現状では精度に不足が認められるが、酸素化ヘモグロビンの吸収スペクトルを再現するには波長分解能が不足していること、および測定画像のダイナミックレンジが低いことが原因と推定される。このため、次期評価装置では、波長分解能を向上させることと、撮影手法の改善が必須であり、波長分解能を 7nm に向上した装置による医学評価測定を行う予定である。

細胞レベルの機能イメージングを行うためには、より高解像度化を目指す必要があると考えられていたが、臨床的には比較的広い視野で観察することがより重要である。今後は、現状の眼底カメラ程度の視野を確保しつつ、酸素飽和度の測定精度を向上させる方向で検討する。

【平成 21 年 1 月追記】

平成 20(2008)年 6 月に、産業技術総合研究所が試作した走査型眼底分光イメージングシステムを京都大学医学部附属病院眼科外来内に設置し、病院を基盤とした第 1 次の臨床研究を実施した。なお本研究はヒトに関する臨床研究の倫理指針であるヘルシンキ宣言に基づき、京都大学大学院医学研究科倫理委員会の承認を得て施行され、全例書面によるインフォームドコンセントを取得している。また得られたデータは連結不可能匿名化を行い、ネットワークから切り離された外部記憶装置で保管している。

当該臨床評価では、正常眼および病理眼を約 40 眼測定した。まずボランティア(病院スタッフ、開発スタッフ)による健常眼を撮影し、機器固有の性能・操作性・安全性を確認した。撮影は非散瞳下で施行可能であり、撮影所用時間は 1 回あたり 1 秒以下であった。測定は比較的容易であり、操作性に優れた機器であることが証明された。正常眼では図 2.5.5 に示すように動脈では酸素飽和度が高く、静脈では酸素飽和度が低いという合理的なデータが得られた。

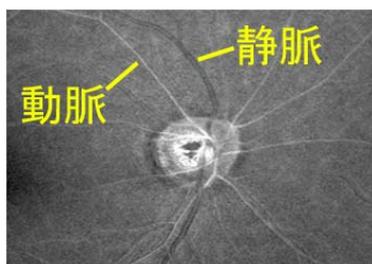


図 2.5.5 健常眼の酸素飽和度測定

次に病理眼に適用し、30例以上の病理眼を撮影した。対象は20歳以上の眼科疾患を有する症例で、特に糖尿病網膜症、網膜静脈閉塞症、黄斑疾患(加齢黄斑変性など)、緑内障を中心に測定を行った。網膜の虚血情報を知る手段として蛍光眼底造影検査が従来から広く行われ、読影・解析は現在までに確立されているため、蛍光眼底造影と本装置で得られる所見との対比を中心に臨床評価を行った。

図 2.5.6(左)は単純型糖尿病網膜症症例の蛍光眼底造影写真であり、黄斑浮腫は認めるものの、網膜虚血は認めない。蛍光眼底造影検査施行直前に本装置を用いて酸素飽和度を測定したところ、同図(右)に示すように酸素飽和度に異常は見られなかった。

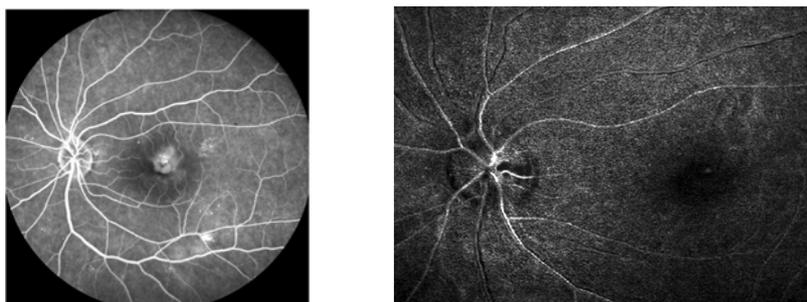


図 2.5.6 単純型糖尿病網膜症の蛍光眼底造影(左)と酸素飽和度測定(右)

これに対して図 2.5.7(左)は前増殖型糖尿病網膜症症例の蛍光眼底造影写真であり、既に汎網膜光凝固術が施行されているが、依然と虚血領域を認める。蛍光眼底造影検査施行直前に本装置で測定したところ、同図(右)に示すように虚血領域に一致して酸素飽和度の低下を認めた。

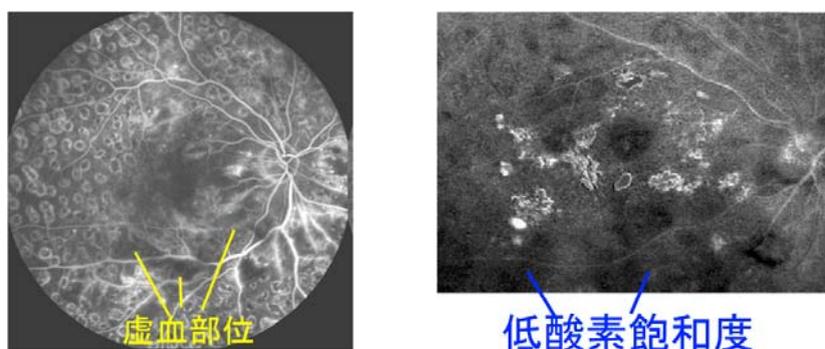


図 2.5.7 前増殖型糖尿病網膜症の蛍光眼底造影(左)と酸素飽和度測定(右)

この所見は本装置が虚血情報をモニタリングする手段として有用であることを示す。蛍光眼底造影検査は散瞳・血管ライン確保を要し検査に 30 分程度要する。また造影剤を静脈注射するため、腎機能・肝機能低下症例等全身状態不良な症例には施行できない。嘔吐・蕁麻疹の副作用が出ることもあり、さらにはアナフィラキシーショックを引き起こし死に至る可能性もある。このように蛍光眼底造影検査は侵襲・リスクのある検査であるが、虚血情報は糖尿病網膜症・網膜静脈閉塞症をはじめ多くの眼疾患で必須の情報であるため、現在まで広く行われてきた。しかし本装置により造影剤を使用せずに非散瞳下で非侵襲的に、短時間で虚血情報が取得可能となれば、蛍光眼底造影検査に代替される可能性が高いと考えられる。また頻回のモニタリングも可能なため、各疾患の病態解明・治療効果判定等にも有用と考えられる。

試作 1 号機では脈絡膜信号が混入し、判定困難となる症例を認めたため、試作 2 号機では脈絡膜信号を除去する予定である。今後は、第 2 次臨床研究として、糖尿病内科と連携し、試作 2 号機を用いて定期的に糖尿病症例の網膜酸素飽和度計測を行い、糖尿病網膜症の各段階における酸素飽和度データを蓄積していく予定である。さらに得られた画像の最適な解析手法・定量化についても検討し、解析ソフトウェアの開発を行う。また病変と相関していると考えられる血中の酸素飽和度分布・各種化学物質分布情報の抽出を試み、各種病変との関連を抽出しやすい測定パラメーターの研究も進める。

【平成 22 年 6 月追記】

平成 21(2009)年 2 月から 3 月にかけて、試作 2 号機を京都大学医学部附属病院眼科外来に設置し、病院を基盤とした第 2 次臨床研究を行った。正常眼および糖尿病網膜症・網膜静脈閉塞症・高血圧性網膜症・緑内障症例を中心に約 40 症例の測定を行った。試作 2 号機には症例によってコントラスト不足により判定困難となる場合があったため、コントラストを改善させた試作 3 号機を京都大学医学部附属病院眼科外来に設置し、平成 21(2009)年 11 月から平成 22(2010)年 2 月までの間、約 40 症例を対象に第 3 次臨床研究を行った。

網膜静脈閉塞症は高齢者に多く見られる疾患で、網膜出血を特徴とする。高血圧、糖尿病、高脂血症などの全身疾患を合併することも多く、動脈硬化が主要原因と考えられている。図 2.5.13 に示す眼底写真は網脈静脈分枝閉塞症症例で、網膜内の静脈分枝に閉塞が起こり、その閉塞部位を中心として扇形に網膜出血が広がっている。



図 2.5.13 網膜静脈閉塞症症例の眼底写真。矢印の箇所静脈の閉塞が見られる

虚血性変化の強い症例では新生血管が出現し、硝子体出血を起こす場合があるため、虚血状態の評価目的にて蛍光眼底造影が行われる。図 2.5.14 は同症例の蛍光眼底造影像であるが、広範囲な無灌流

領域を認め、虚血性変化が著明である。この症例の走査型眼底分光イメージング像が図 2.5.15 となり、蛍光眼底造影の無灌流領域に一致した網膜酸素飽和度の低下を示していることがわかる。試作 1 号機でも蛍光眼底造影の虚血領域に一致した酸素飽和度の低下像は得られていたが、コントラスト・画質向上により判定が容易になったといえる。

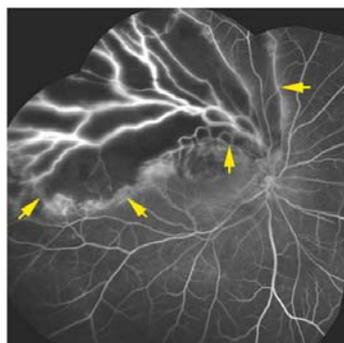


図 2.5.14 同症例の蛍光眼底造影写真。矢印の範囲内で毛細血管床の閉塞を認める

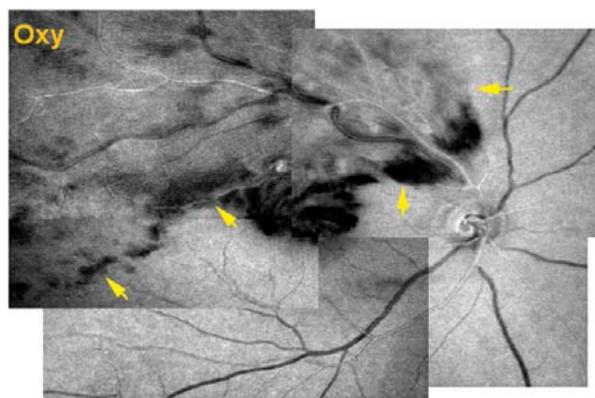


図 2.5.15 同症例の走査型眼底分光イメージング像。矢印の範囲内で網膜酸素飽和度の低下を認め、低酸素飽和度領域は蛍光眼底造影の虚血領域と一致している

図 2.5.16 は悪性高血圧と診断された症例の眼底写真で、高血圧性網膜症を認める。網膜血管の血柱反射の亢進・高度の交叉現象が見られる。図 2.5.17 は同症例の蛍光眼底造影像であり、網膜毛細血管床の閉塞が認められる。この症例に走査型眼底分光イメージング機器を用いて網膜酸素飽和度測定を行ったところ、図 2.5.18 のように、蛍光眼底造影での血管閉塞領域をこえてより広範囲に酸素飽和度の低下が認められることがわかった。この所見は、高血圧性変化が強くなると血管閉塞を起こす前に網膜虚血を起こすことを示唆しており、既存の検査機器ではわかり得なかったことである。このように高血圧(網膜症)の評価として本装置は眼底写真・蛍光眼底造影より有用な可能性がある。

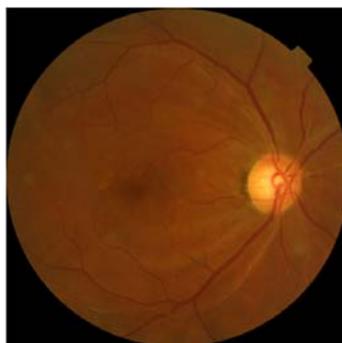


図 2.5.16 悪性高血圧症例の眼底写真

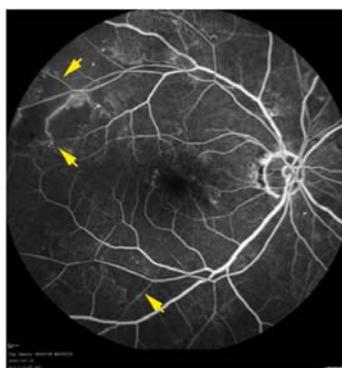


図 2.5.17 同症例の蛍光眼底造影。矢印の領域に毛細血管床の閉塞を認める

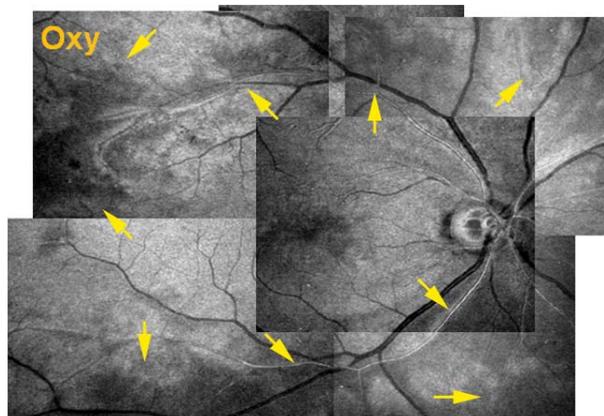


図 2.5.18 同症例の走査型眼底分光イメージング像。矢印に示される領域において網膜酸素飽和度の低下を認め、蛍光眼底造影の虚血領域より広い

なお、機能解析ソフトウェアとして産業技術総合研究所と共同で網膜酸素飽和度分布を二次元マッピングするソフトウェアを開発した。

2.5.4 高解像度眼底分析イメージング装置の臨床評価【平成 21 年 1 月追記】

平成 20(2008)年 8 月に、株式会社ニデックおよび浜松ホトニクス株式会社が共同で開発した高解像度眼底分析イメージング装置の第 2 次試作機を京都大学医学部附属病院眼科病棟内に設置し、病院を基盤とした臨床研究を施行中である。なお本研究はヒトに関する臨床研究の倫理指針であるヘルシンキ宣言に基づき、京都大学大学院医学研究科倫理委員会の承認を得て施行され、全例書面によるインフォームドコンセントを取得している。また得られたデータは連結不可能匿名化を行い、ネットワークから切り離された外部記憶装置で保管している。

まずボランティア(病院スタッフ、開発スタッフ)による健常眼を撮影し、機器固有の性能・操作性・安全性を確認した。健常眼では図 2.5.8(左)に示すように、視細胞がモザイク状に観察され、ピント調節により同図(右)のような神経線維・網膜血管の形態・血球動態が動画で観察可能である。網膜血管は通常的眼底写真では描出困難な毛細血管まで観察することができた。

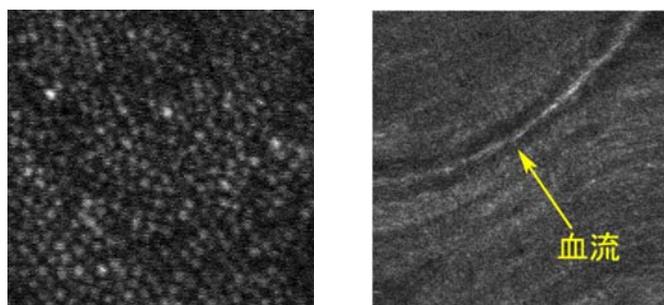


図 2.5.8 健常眼の網膜視細胞(左)と血管壁、血球動態、神経線維(右)

次に本装置を病理眼に適用し、平成 20(2008)年 12 月末までに 100 例以上の病理眼を撮影した。対象は 20 歳以上の眼科疾患を有する症例で、特に糖尿病網膜症、網膜静脈閉塞症、高血圧性網膜症、黄斑疾患(加齢黄斑変性や黄斑円孔など)、網膜色素変性症例を中心に画像計測している。また京都大学糖尿病内科と連携し、教育入院中の糖尿病症例を定期的に計測している。この中には検眼鏡的に糖尿病網膜症が未発症の糖尿病症例や初期単純型糖尿病網膜症症例が多数含まれており、網膜症未発症段階から、あるいは網膜症のごく初期から現れる網膜血管形態・血球動態異常に関するデータを現在蓄積中である。

既に本装置により多数の病理眼で興味深い知見が得られ始めている。現在本邦で失明原因の第 3 位の疾患で、特定疾患にも認定されている網膜色素変性症では、図 2.5.9 に示すように眼底の変性部位に一致した視細胞脱落所見を認め、本装置を用いて経時的に観察することにより網膜色素変性症の長期予後を診断するプログラムを確立することが可能になると考えられる。

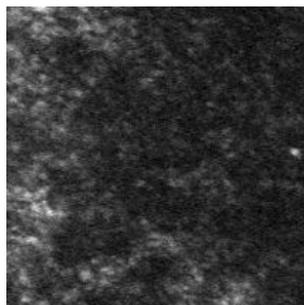


図 2.5.9 網膜色素変性症の視細胞

Macular microhole とよばれる疾患は現在まだ原因や病態が解明されていないが、本装置で撮影を行うと、図 2.5.10 で示すように小円孔を成す視細胞脱落が認められる。図 2.5.11 (左) は黄斑円孔の術後症例を既存の商用 OCT で撮影したものであるが、所見に明らかな異常はみられない。しかし本装置で撮影を行うと同図 (右) に示すように視細胞の部分的な脱落所見を認める。これらの所見は本装置によりこれまで未解明であった眼疾患の病態解明や、新たな疾患概念の確立が可能となることを示すものである。

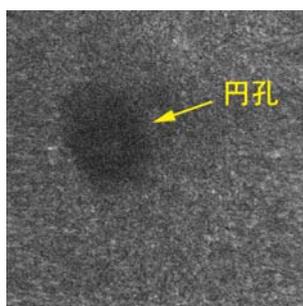


図 2.5.10 Macular microhole の視細胞

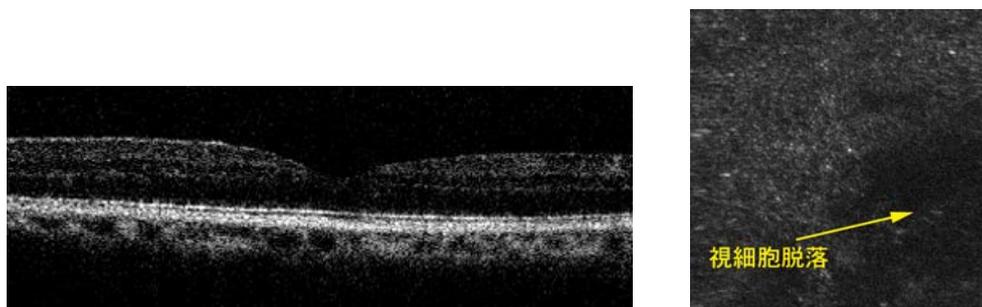


図 2.5.11 黄斑円孔術後の商用 OCT 画像 (左) と本装置による取得画像 (右)

今後トラッキング機能追加により、画像重ね合わせによる高画質化による血管壁病変の観察や、撮影高速化により、血球動態の定量化が可能となる予定である。これにより初期糖尿病網膜症での血球動態を定量的に解析することができ、初期網膜症の自動検出が可能となる。高血圧・動脈硬化症例で血流・血球動態の異常を定量化可能と

なり、高血圧性眼底や動脈硬化度の新たな程度基準が確立される可能性がある。また視細胞密度を自動計測するソフトウェアを開発する予定であり、各種眼疾患の病態解析・予後診断・治療効果判定等に非常に有用になると考えられる。

【平成 22 年 6 月追記】

京都大学医学部附属病院眼科病棟に設置された第 2 次試作機による臨床研究を平成 20 年 8 月から平成 22 年 2 月まで実施した。糖尿病・黄斑疾患・緑内障症例を中心に毎週 10 例程度の撮影を継続的に行い、400 例以上のデータを取得した。平成 22(2010)年 1 月には第 3 次試作機が京都大学医学部附属病院眼科外来に設置された。第 3 次試作機は操作性が大幅に向上し、眼底の任意の部位を撮影できるようになったため、対象疾患の拡大とともにより多数の症例を撮影することが可能となった。

本装置を用いて、糖尿病症例において毛細血管瘤が検出可能かを調べる研究を行った。糖尿病と診断されていても、網膜の出血斑だけで糖尿病網膜症とは言い切れないが、毛細血管瘤を同定できると臨床的診断が確定する。また毛細血管瘤の個数・広がりには糖尿病網膜症の重症度を定める項目の一つとなり、糖尿病症例において毛細血管瘤の描出は大変重要である。

図 2.5.19 に示す眼底写真は 60 歳男性でインスリン非依存型糖尿病の症例である。15 年前に糖尿病を指摘されるも放置し、現在空腹時血糖 250, HbA1c 8.5 と血糖コントロール不良である。眼底写真では小出血斑を認め、糖尿病網膜症が疑われ、毛細血管瘤と考えられる所見を認める。このように眼底写真だけでは小出血斑と毛細血管瘤の鑑別は困難な場合が多いが、図 2.5.20 に示すように蛍光眼底造影を行うと毛細血管瘤が明瞭となり、診断・ステージが確定する(本症例は早期単純型糖尿病網膜症)。しかし蛍光眼底造影は侵襲的な検査のため眼科的に治療を考慮する段階までは施行しにくく、進行例でも全身状態の悪い症例には施行不能である。



図 2.5.19 単純型糖尿病網膜症。毛細血管瘤と考えられる所見(矢印)

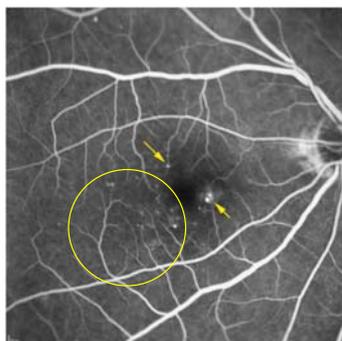


図 2.5.20 同症例の蛍光眼底造影。毛細血管瘤(矢印・丸)が明瞭となる

近年光干渉断層計(OCT)の進歩により、OCTでも毛細血管瘤の描出が可能となったが、面内分解能が $20\mu\text{m}$ 程度であるため、描出できるのは大きい毛細血管瘤に限られ、また読影は熟練を要する(図 2.5.21)。同症例に高解像度眼底分析イメージング装置を用いて撮影を行ったところ、図 2.5.22 に示されるような毛細血管瘤が描出された。すなわち高解像度眼底分析イメージング装置により非侵襲的に毛細血管瘤の同定が可能で、本装置は早期糖尿病網膜症の診断に有用であることを示す。



図 2.5.21 同症例の OCT 画像。毛細血管瘤(矢印)が描出されているが、読影に熟練を要する

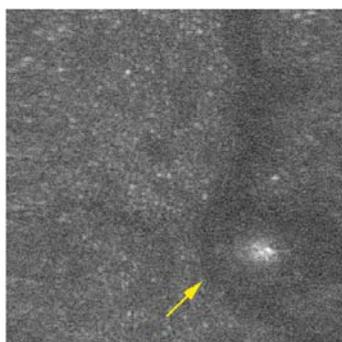


図 2.5.22 同症例の高解像度イメージング画像。毛細血管瘤(矢印)が明瞭に描出される

図 2.5.23 に示す眼底写真は 71 歳男性でインスリン非依存型の症例である。HbA1c は 8.1 で血糖コントロール不良であるが、現在まで糖尿病網膜症は指摘されていない。図 2.5.23 に示す通り眼底写真には異常を認めず、OCT でも異常を認めない (図 2.5.24)。

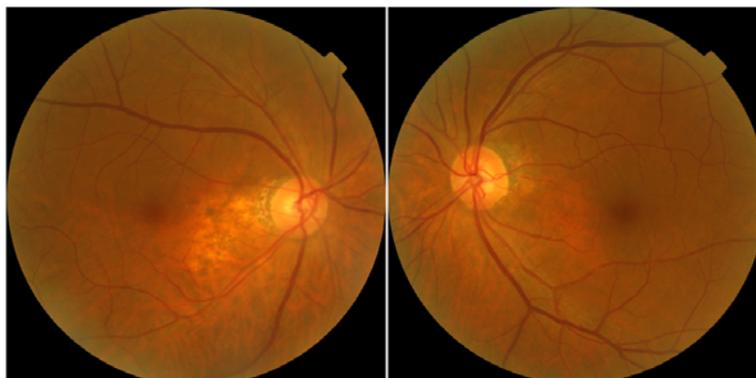


図 2.5.23 糖尿病症例。両眼とも眼底写真に異常を認めない

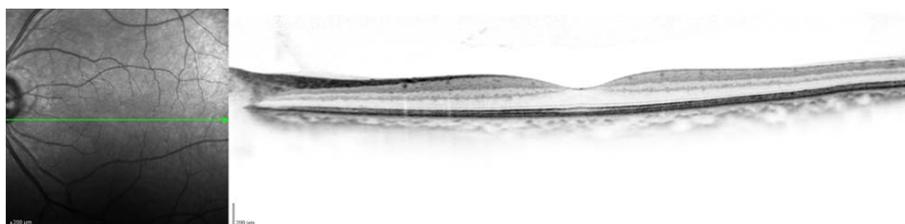


図 2.5.24 同症例の OCT 画像。OCT 像に異常を認めない

しかしこの症例に高解像度眼底分析イメージング装置を用いて測定を行ったところ、図 2.5.25 に示すような毛細血管瘤を認め、早期糖尿病網膜症と診断された。本症例では今後網膜症の進展予防のためより厳格な血糖コントロールが必要と考えられる。このように既存の検査では糖尿病網膜症なしと診断されていた症例の異常を検出することも可能であった。

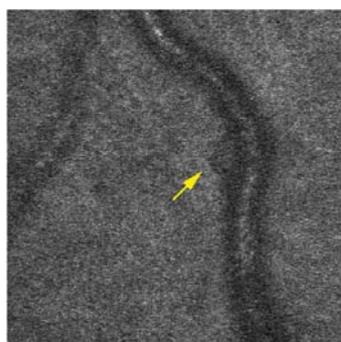


図 2.5.25 同症例の高解像度イメージング画像。毛細血管瘤(矢印)を認める

また多数の眼疾患において、既存の機器では描出しえない視細胞構造異常所見を得ることができた。図 2.5.29 は中心性漿液性網脈絡膜症の症例である。この疾患では OCT 画像 (C) で示されるように急性期では漿液性網膜剥離を生じるが、多くは自然軽快する (D,G)。本症例では漿液性網膜剥離の寛解後 OCT 画像では正常に近い網膜構造をしているが、高解像度眼底分析イメージング装置で計測を行うと、H,I で示されるように多数の視細胞欠損像を認め、視細胞密度が減少しているのがわかる。なお視細胞密度は株式会社ニデックと共同開発した視細胞密度計測ソフトウェアにより自動的に計測することが可能で (図 2.5.30)、中心性漿液性網脈絡膜症において視細胞密度の減少と視機能に相関があることを世界で初めて証明した (Ooto, *et al.*, *Ophthalmology* (2010), *in press*)。本疾患では漿液性網膜剥離寛解後視力は正常に回復することが多いが、一方で比較暗点・色覚異常・変視症を自覚症状として残す場合が多い。高解像度イメージング装置で描出される視細胞密度の低下がこれら後遺症の原因となっている可能性がある。このように本装置は各種眼疾患の病態理解に大変有用であり、今後本装置から得られた知見によって新たな疾患概念が確立される可能性があると考えている。

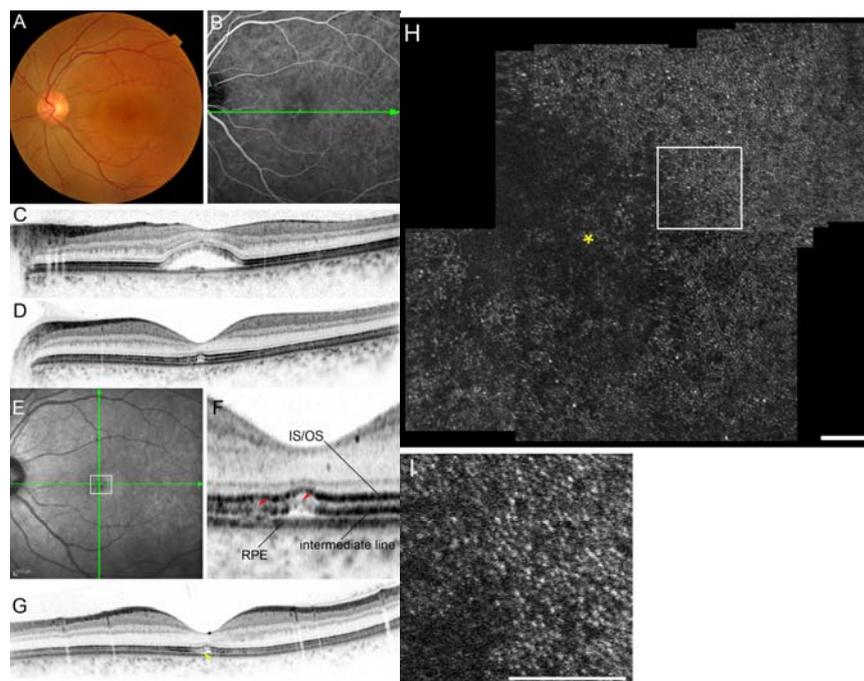


図 2.5.29 中心性漿液性網脈絡膜像の視細胞像 (Ooto, *et al.*, *Ophthalmology* (2010), *in press* より転載)。A-C:急性期の眼底写真 (A),SLO 画像 (B),OCT 画像 (C)。漿液性網膜剥離を認める。C-I:漿液性網膜剥離寛解後の OCT 画像 (D,F,G),SLO 画像 (E),高解像度イメージング画像による視細胞像 (H,I)。多数の視細胞欠損像を斑状に認める

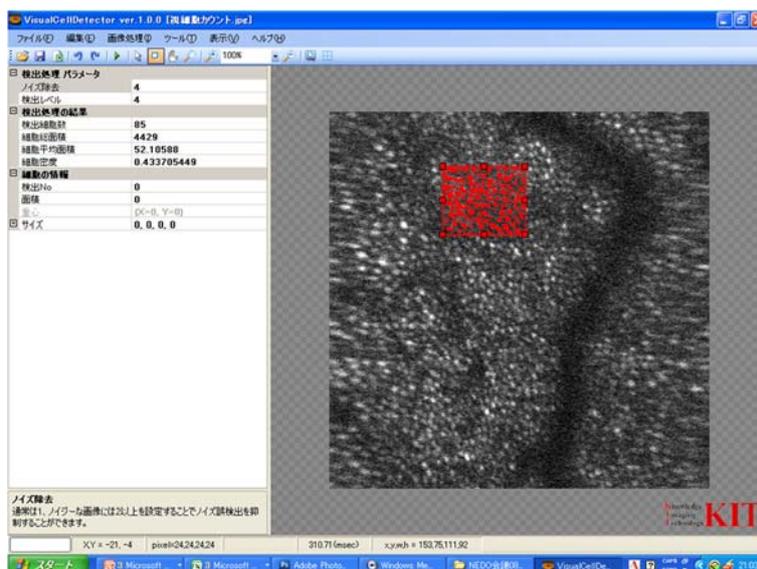


図 2.5.30 視細胞密度自動計測ソフトウェア

本ソフトにより任意の場所における視細胞密度を自動計測することが可能である

また形態解析ソフトウェアとして、株式会社ニデックと共同で神経線維密度計測ソフトウェア・血流速度計測ソフトウェアの開発を行い、それぞれ緑内障・糖尿病症例に適用して臨床研究を行っている。

2.5.5 まとめ【平成 22 年 6 月追記】

FF-OCT により生体眼で視細胞・血球動態の可視化を実現した。網膜神経節細胞と考えられる画像も取得された。

分光イメージング装置により糖尿病網膜症・網膜静脈閉塞症の虚血領域を描出することが可能であった。また高血圧による眼合併症としての酸素飽和度低下を検出し、形態異常に先行する機能異常を可視化することができた。網膜酸素飽和度を二次元で自動マッピングするソフトウェアを開発した。

高解像度イメージング装置により糖尿病眼血管合併症の超早期診断に有効と考えられる毛細血管瘤像・白血球の血管壁附着像・血流の乱流像を検出できた。また各種眼疾患において、既存の機器では描出不可能であった様々な視細胞構造異常所見が得られ、疾患の病態理解に非常に有用であった。視細胞密度計測ソフトウェア、神経線維密度計測ソフトウェア、血流速度計測ソフトウェアについての開発を行った。

以上のように開発された各機器により生活習慣病眼血管病変合併症の超早期診断に有効と考えられる形態・動態・機能情報に関する医学データの取得が可能であった。

IV. 実用化、事業化の見通しについて【平成 22 年 6 月追記】

1. 実用化、事業化の見通し

本プロジェクトでは、眼科医療機器・眼鏡機器を事業展開している企業のメンバーが、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の実用化、事業化を視野に入れた研究開発および課題解決に向けた取り組みを行っている。本プロジェクトによって得られた成果の一部は、すでに京都大学病院において臨床研究に供されており、平成 24 年度以降に実用化されることが期待されている。

実用化時の最終顧客として眼科関連施設、集団検診施設、内科病院が想定される。それらの施設数は、眼科関連施設が 13,500（国内：2,700、国外：10,800）、集団検診施設が 12,500（国内：2,500、国外：10,000）、内科病院が 35,000（国内：7,000、国外：28,000）と推定され、本プロジェクトで開発された光コヒーレンス断層画像化装置（OCT）関連、高解像度眼底分析イメージング装置関連、補償光学関連について、下表に示す販売台数が期待される。販売当初は眼科関連施設より普及し始めるが、販売開始 4 年目以降に集団検診施設、内科病院への普及が本格化する見通しであり、実用化に伴う効果は大きい。

	販売開始後 3 年間累計		販売開始後 5 年間累計	
	台数 (式)	金額 (百万円)	台数 (式)	金額 (百万円)
光コヒーレンス断層画像化装置(OCT)関連 (株式会社トプコン)	470	4,700	2,770	27,700
高解像度眼底分析イメージング装置関連 (株式会社ニデック)	440	5,200	1,440	20,100
補償光学関連 (浜松ホトニクス株式会社)	400	700	3,950	4,250
合 計	1,310	10,600	8,160	52,050

2. 波及効果

本プロジェクトの成果によって応用が期待される分野として、細胞機能イメージング技術のプローブ化により「内視鏡」、「気管支鏡」、「血管内カテーテル」、「脳室内視鏡」、「膀胱鏡」等への搭載が可能である。さらに、この技術は眼底画像コンピュータ診断への発展が期待される。この診断技術が確立すれば、非侵襲的な計測法であることから、健康診断を行う機器として普及することも期待される。

(添付資料)

イノベーションプログラム基本計画

平成 21・03・26 産局第 3 号

平成 21 年 4 月 1 日

健康安心イノベーションプログラム基本計画

1. 目的

今後、世界に類を見ない少子高齢化が進展する我が国において、国民が健康で安心して暮らせる社会を実現することは喫緊の課題である。具体的には、個の医療を通じて健康寿命の延伸、QOL (Quality of Life : 生活の質) の向上を図ることが求められている。

この目的を達成するため、創薬に資する基盤技術の開発、再生医療の確立、医療機器・福祉機器の開発等の手段を適切に組み合わせることによって、健康維持増進、疾患の早期診断、及び適切な治療法の提供を実現するほか、関連産業の競争力強化・ベンチャー企業の創出を図る。

2. 政策的位置付け

○革新的医薬品・医療機器創出のための5か年戦略(2009年2月12日改訂)

内閣府、文部科学省、厚生労働省及び経済産業省の間において革新的な医薬品・医療機器の創出に向け、研究資金の集中投入、ベンチャー企業の育成、臨床研究・治験環境の整備、アジアとの連携、薬事法における審査の迅速化・質の向上、イノベーションの適切な評価、官民対話等、研究から上市に至る過程の一貫かつ集中的な支援を実施することとしている。

○「ドリームBTジャパン」(2008年12月11日BT戦略推進官民会議)

2002年に策定した「バイオテクノロジー戦略大綱」以降、バイオテクノロジーをめぐる状況が変化してきたことを背景に、新産業の育成・創出、食糧問題解決、バイオマス活用等の課題に対処すべく、イノベーション強化11項目や官民が協働で取り組むべき最重点課題を策定した。

○新経済成長戦略のフォローアップと改訂(2008年9月19日閣議決定)

2006年6月に経済産業省がとりまとめた「新経済成長戦略」を、資源価格の高騰等の構造変化を踏まえフォローアップと改訂を行った。「資源生産性競争」時代における経済産業構造の構築、世界市場獲得と持続的発展のためのグローバル戦略の再構築、地域・中小企業・農林水産業・サービスの未来志向の活性化を3つの柱として、「新経済成長戦略」を強化した。

○「iPS細胞研究の推進について(第一次とりまとめ)」(2008年7月3日総合科学技術会議iPS細胞研究WG)

iPS細胞研究の成果がもたらす医療への波及効果や新しいバイオインダストリーの進展等について検討を行い、iPS細胞研究を推進するための研究推進体制、国の支援の在り方、知的財産戦略、国際化協力の在り方等を取りまとめた。

○「イノベーション25」(2007年6月閣議決定)

生涯健康な社会形成に向けて中長期的に取り組むべき課題として、治療重点の医療から予防・健

康増進を重視する保健医療体系の転換、生命倫理・安全性と医療技術促進政策の調和などをとりあげ、再生医療及び在宅医療・介護に係る社会還元加速プロジェクトを実施するとともに、臨床研究・臨床への橋渡し研究をはじめとする研究開発ロードマップの提示により所要の措置を講じていくこととしている。

○がん対策推進基本計画（2007年6月閣議決定）

がん対策基本法に基づき、国、地方公共団体及び関係者等が、がん対策を総合的かつ計画的に推進するために策定された基本方針であり、取り組むべき施策の一つとして「がん研究」が取り上げられている。具体的には、現状、診断薬・診断機器の開発、治療薬・治療機器の開発等が推進されているが、さらに、有用な早期診断技術についての研究開発の推進等に取り組むことが提示されている。

○新健康フロンティア戦略（2007年4月新健康フロンティア戦略賢人会議）、同アクションプラン（2007年12月）

健康寿命の延伸や生活の質の向上を図ることを目的として策定された新健康フロンティア戦略及び新健康フロンティア戦略アクションプランの中で、「人間の活動領域の拡張に向けた取組」及び「医療・福祉技術のイノベーション」において、「先進的予防・診断・治療技術の開発」や「医薬等ベンチャー・基盤産業支援対策」等の施策が提示されている。

○科学技術の振興及び成果の社会への還元に向けた制度改革について（2006年12月総合科学技術会議）

科学技術の振興や成果還元上障害となる制度的な阻害要因として研究現場等で顕在化している諸問題を解決するための制度改革の実現に向け、制度所管省庁等が取り組むべき工程表とともに意見具申を行っている。

この中で、「治験を含む臨床研究の総合的推進」として、①支援体制等の整備増強、②臨床研究者・臨床研究支援人材の確保と育成、③研究推進や承認審査のための環境整備、④国民の参画の4つの観点から改革の方向を示している。

○経済成長戦略大綱（2006年7月財政・経済一体改革会議）

がん等の生活習慣病や感染症等各種疾病対策の推進等国民の保健医療水準の向上に資する医薬品・医療機器産業について、関係府省・機関、企業等の双方向の連携の下、特に、基礎・基盤研究、臨床研究及び基礎研究から臨床研究への橋渡し研究を推進するとともに、臨床研究基盤の整備、治験環境の充実等の国民に医薬品・医療機器を迅速に届けるための環境整備を行うことが提示されている。

○第3期科学技術基本計画（2006年3月閣議決定）

第2期計画において、優先的に資源を配分することとされたライフサイエンス分野を、引き続き、特に重点的に研究開発を推進すべき分野（重点推進4分野）として位置づけ。また、研究分野の重点化にとどまらず、分野内の重点化も進め、選択と集中による戦略性の強化を図り、基本理念の下

で新たに設定する6つの政策目標（イノベーター日本ー革新を続ける強靱な経済・産業を実現、生涯はつらつ生活ー子供から高齢者まで健康な日本を実現等）との関係を明確化することとしている。

3. 達成目標

- ①医薬品開発の成功確率の向上に資する技術開発や、基礎研究から臨床への橋渡し研究等を通じた、医薬品の上市期間の短縮や開発コストの低減を図る。
- ②医療機器¹など先進的な技術開発等の推進による国内外生産シェアの増大、厚生労働省との連携事業（マッチングファンド、医療機器開発ガイドラインの策定など）による開発から製品に至るまでの期間の短縮等を達成する。
- ③再生医療の早期実現を目標とした研究体制整備と産業化支援を行う。
- ④高齢者・障害者の自立促進や介護者の負担軽減等のため、優れた技術や創意工夫のある福祉用具の実用化支援を行う。

4. 研究開発内容

I. 創薬・診断

I-1. 革新的医薬品の創出

(1) 糖鎖機能活用技術開発（運営費交付金）

①概要

我が国が強みを持つ糖鎖工学分野において、これまでに取得・開発した「糖鎖遺伝子ライブラリー」「糖鎖構造解析技術」「糖鎖合成技術」を活用し、癌や感染症など様々な疾病に関与する糖鎖の機能を解析する基盤技術を確立し、我が国の優位性を維持するとともに、創薬・診断等の分野における糖鎖機能の産業利用の促進を図る。

②技術目標及び達成時期

2010年度までに、糖鎖や糖タンパク質などの機能を分子レベルで効率的に解明するための基盤技術、糖鎖の機能解析・検証技術、及び、有用性が認められた糖鎖機能を産業利用するための基盤技術を開発する。

③研究開発期間

2006年度～2010年度

(2) 機能性RNAプロジェクト（運営費交付金）

①概要

近年の研究成果により、タンパク質の合成に関与する既知のRNAとは異なり、がんや発生分化等の重要な生命現象に関与するタンパク質をコードしていないRNA（機能性RNA）の存在が明らかになってきており、世界中の注目を集めている。機能性RNAは再生医療やRNA医薬等への応用化にもつながることが期待されていることから、機能性RNA解析のための新規ツールを開発し、機能解析を行うことにより、本分野における我が国の優位性を確立する。

¹ 医療機器は、画像診断システムなどの「診断機器」、生体機能補助・代行機器などの「治療機器」、その他家庭用医療機器、歯科材料、眼科用品を含む。

②技術目標及び達成時期

2009年度までに、機能性RNAの候補となるRNAをゲノム配列上から探索するバイオインフォマティクス技術の開発や、機能性RNAを解析するための支援機器やツールの開発を行い、機能性RNAの機能解析を行う。

③研究開発期間

2005年度～2009年度

(3) ゲノム創薬加速化支援バイオ基盤技術開発（化合物等を活用した生物システム制御基盤技術開発）（運営費交付金）

①概要

我が国が強みとする完全長cDNAライブラリーやタンパク質相互作用解析技術等を最大限に活用し、重要なタンパク質ネットワーク解析等により創薬の対象となるタンパク質の効率的な絞り込みを行うとともに、疾患等の生物現象を制御する化合物の探索まで、一貫した技術開発を行う。

②技術目標及び達成時期

2010年度までに、超高速・高感度にタンパク質の相互作用を解析する技術や疾患を制御する化合物の探索・評価技術を開発する。

③研究開発期間

2006年度～2010年度

(4) ゲノム創薬加速化支援バイオ基盤技術開発（創薬加速に向けたタンパク質構造解析基盤技術開発）

①概要

創薬上重要な膜タンパク質は複合体を形成していることも多く、その構造解析及び相互作用の情報を取得することは創薬研究において重要であるが、その解析は非常に困難である。そこで、膜タンパク質やその複合体の構造情報を取得する新たな技術等の開発に向けて、タンパク質の立体構造及びその構造変化や膜タンパク質複合体の構造情報等の解析及び構造情報を基にした高精度なシミュレーション技術を開発する。

②技術目標及び達成時期

2011年度までに生体内に近い状態での膜タンパク質及びその複合体の構造解析手法、リガンド分子との相互作用解析手法を確立するとともに、当該技術から得られた情報に基づく *in silico* スクリーニング手法を確立する。

③研究開発期間

2007年度～2011年度

(5) ゲノム創薬加速化支援バイオ基盤技術開発（細胞アレイ等による遺伝子機能の解析技術開発）（運営費交付金）

①概要

世界的にゲノム創薬が競争激化しているが、創薬のターゲットとなる遺伝子を絞り込みい

早く特許を押さえてしまうことが産業競争力強化のためには重要である。このためには、生体内で非常に複雑に制御されている遺伝子ネットワークシステムを高速・高感度に解析するシステムを開発し、創薬のターゲットの効率的な絞り込みを行うことが必要である。具体的には、多数の細胞に同時に異なる遺伝子を高効率で導入することにより、複数の遺伝子発現等の時系列計測を行い、得られる種々の細胞応答データから遺伝子ネットワークを解析する細胞アレイ技術を確立し、疾患関連遺伝子等、特定の創薬ターゲットの同定に有用な汎用性の高い解析ツールの開発を行う。

②技術目標及び達成時期

2009年度までに、細胞イベント（遺伝子発現、たんぱく質の細胞内局在性等）を測定するための網羅的なレポーターシステム並びに測定装置を新規に開発し、得られるデータから遺伝子ネットワークの解析システムを確立する。

③研究開発期間

2005年度～2009年度

（6）新機能抗体創製技術開発（運営費交付金）

①概要

ポストゲノム研究や診断・創薬等において重要となっている機能を有する抗体を創製するため、創薬標的として産業利用上重要だが、解析が困難な膜タンパク質やタンパク質複合体を特異的に認識できる抗体を系統的に作成する技術や抗体の分離・精製を高効率に行うための技術の開発を行う。

②技術目標及び達成時期

2010年度までに、産業上有用と考えられるタンパク質やその複合体を特異的に認識する抗体を創製するための基盤技術、及び、製造コスト低減に向けた抗体の分離・精製等を高効率に行う技術を開発する。

③研究開発期間

2006年度～2010年度

（7）基礎研究から臨床研究への橋渡し促進技術開発（運営費交付金）

①概要

がん対策等の国民医療高度化を目指し、急速に発展している多様なバイオ技術の融合と医療現場への円滑な橋渡しによるイノベーションの創出・加速のため、総合科学技術会議のもと文部科学省及び厚生労働省と連携し、橋渡し研究の強化に一体的に取り組む。具体的には、民間企業と臨床研究機関（文部科学省や厚生労働省が整備する橋渡し研究拠点等）が一体となって行う、医薬品、医療機器、診断ツール等の開発を推進する。

②技術目標及び達成時期

2011年度までに医療現場及び臨床研究からのフィードバックに基づく研究開発により、医薬品、医療機器、診断ツール等の研究開発成果を円滑に実用化につなげる仕組みを確立する。

③研究開発期間

2007年度～2011年度

(8) 幹細胞産業応用促進基盤技術開発（運営費交付金）

i) iPS 細胞等幹細胞産業応用促進基盤技術開発

①概要

創薬プロセス効率化や再生医療への応用が期待される iPS 細胞等幹細胞について、産業応用に不可欠な基盤技術の開発や、iPS 細胞に関連した産業応用事例創出の促進を行う。

②技術目標及び達成時期

2013 年度までに、安全で効率的な iPS 細胞の作製技術を開発するとともに、産業応用に繋げるために必要となる iPS 等幹細胞の選別・評価・製造技術を開発し、産業上利用可能な創薬スクリーニングシステムを確立する。

③研究開発期間

2009 年度～2013 年度

ii) 研究用モデル細胞の創製技術開発

①概要

医薬品開発における安全性や薬理評価の確実性の向上等、創薬に向けた研究開発を加速するためには、ヒト生体内における様々な反応や遺伝子の機能をより高い精度で解析するツールの開発が重要である。そのため、人体の組織や疾病等の様々なヒトモデル細胞株を創製するための基盤となる技術開発を行う。

②技術目標及び達成時期

2009 年度までに、創薬等の研究開発に資する研究用細胞の創製技術を確立し、複数種の研究用のヒトモデル細胞を創製する。

③研究開発期間

2005 年度～2009 年度

I-2. 診断ツールの開発

(1) 個別化医療実現のための技術融合バイオ診断技術開発（運営費交付金）

①概要

我が国が有する微細加工技術・表面処理技術といったナノテク等の強みを活かし、染色体異常を高感度、高精度かつ迅速、安価で非コード領域までを検出するゲノムアレイや解析基盤技術開発を行うとともに、診断への応用を可能とする全自動解析システムの開発を行う。

②技術目標及び達成時期

2010 年度までに、BAC を用いた非コード領域を含むゲノム全領域を検出できる高精度ゲノムアレイを開発する。さらに、臨床現場において、微量サンプル（数ナノグラム）から、12 時間以内に染色体異常（増幅、欠失、コピー数多型等）を、低コストかつ定量性・再現性を確保して検出ができる自動染色体異常解析システムのプロトタイプを開発する。

③研究開発期間

2006 年度～2010 年度

(2) 糖鎖機能活用技術開発（運営費交付金）【再掲】

(3) 基礎研究から臨床研究への橋渡し促進技術開発（運営費交付金）【再掲】

I-3. 創薬・診断に係る基盤整備

(1) 統合データベースプロジェクト

①概要

ライフサイエンス分野では、自身の研究成果と既存の研究成果と対比することにより、自身の研究成果の仮説を考案する手がかりが得られたり、新しい実用化の発想が得られたりする可能性があるため、国家プロジェクト等により産生された研究データを一括して活用できるデータベースが、産業界や社会から要望されている。

このため、政府全体の“生命科学データベース統合化の取組”の一環として、経済産業省関連の公的資金研究から産出される研究データを、産業上の有用性を評価のうえ、統合化し、産業界等に提供する。

②技術目標及び達成時期

2010年までに経済産業省関連機関により実施されたライフサイエンス分野の研究開発プロジェクトの成果に関する情報提供サイトを構築・運用する。また、ヒト遺伝子に関連した各種研究成果に関しては、平成17～19年度に実施したゲノム情報統合プロジェクトにおいて構築した「ヒト全遺伝子のアノテーション統合データベース（H-Invitational）」を基礎として、経済産業省関連の研究成果を連携して利用できるシステムを構築する。

③研究開発期間

2008年度～2010年度

II. 医療機器、再生医療、福祉機器

II-1. 医療機器の開発

(1) 分子イメージング機器研究開発プロジェクト（運営費交付金）

i) 生活習慣病超早期診断眼底イメージング機器研究開発プロジェクト

①概要

細小血管の分子レベルでの代謝機能を非侵襲で可視化する細胞代謝イメージングを実現し、代謝異常を細胞レベルで観察することにより、生活習慣病に起因する血管病変等合併症の早期の診断・治療を図る。

②技術目標及び達成時期

2009年度までに、ナノテクノロジーを活用した光学基盤技術等を確立することにより、細胞やタンパク質レベルの組織診断を可能とする機器を開発する。

③研究開発期間

2005年度～2009年度

ii) 悪性腫瘍等治療支援分子イメージング機器研究開発プロジェクト

①概要

良性・悪性の区別も含めた腫瘍の超早期診断を実現するため、悪性腫瘍に特異的に反応する標的物質を利用することにより生体細胞の分子レベルの機能変化を抽出・検出できる機器の開発を行う。

②技術目標及び達成時期

2009年度までに、全身で3mm、局所で1mmの分解能を有する分子イメージング機器を開発する。

③研究開発期間

2005年度～2009年度

iii) 新規悪性腫瘍分子プローブの基盤技術開発

① 概要

分子イメージングにおいて、病変を可視化する分子プローブの開発を一層強化・促進するため、分子プローブの基盤要素技術と評価システムの開発を行う。

②技術目標及び達成時期

2009年度までに、新規の近赤外蛍光分子プローブ及び小動物用近赤外蛍光イメージングシステムを試作し、同システムを用いて分子プローブのがん特異性を定量的に評価するための条件等を明らかにする。

③研究開発期間

2008年度～2009年度

(2) 次世代 DDS 型悪性腫瘍治療システムの研究開発事業（運営費交付金）

①概要

DDSのさらなる裾野の拡大、及び早期実用化を目指し、様々な外部エネルギー（機器技術）と薬剤技術を組み合わせることにより、比較的人体の深部にある臓器（肺、消化器）等のがんを対象とし他 DDS 型治療システムの開発を行う。

②技術目標及び達成時期

光線力学治療システムの前臨床試験の開始及び治療効果・安全性の検証と、超音波診断・治療システムの前臨床試験を可能とする薬剤及び装置の完成に関する開発を難治性がんの治療に向けて行う。

③研究開発期間

2006年度～2009年度

(3) インテリジェント手術機器研究開発プロジェクト（運営費交付金）

①概要

手術中ががん細胞等の病巣部の位置や動きを正確に診断しながら、必要最小限の切除で確実かつ安全に治療できる診断と治療が一体となった内視鏡手術支援システムの開発を行う。

②技術目標及び達成時期

・主要部位対象機器研究開発

脳神経外科領域、胸部外科領域、及び消化器外科領域を対象に、基盤技術を確立し、そ

これらの技術を融合化して、製品化・実用化の目処をつける。非臨床試験を実施し、その有効性と安全性を確認する試験結果を得ることを目標とする。

・研究連携型機器開発

子宮内で行われる出生前治療を行うための新しい手術システム・機器を開発する。非臨床試験を実施し、その有効性と安全性を確認する試験結果を得ることを目標とする。

③研究開発期間

2007年度～2011年度（研究連携型機器開発は、2007年度～2009年度）

（４）基礎研究から臨床研究への橋渡し促進技術開発（運営費交付金）【再掲】

Ⅱ－２．再生医療の実用化

（１）再生医療評価研究開発事業（運営費交付金）

i) 評価技術の開発

①概要

ヒトから細胞を採取し、これを体外で培養、必要に応じて組織に分化させ、これを患者に移植・治療する再生医療の国内での早期実用化、産業化を目指し、患者自身の細胞の採取・培養から組織形成・治療までの評価プロセス及び基準を開発、体系化する。

②技術目標及び達成時期

2009年度までに、再生医療の早期実用化、産業化のための、細胞培養評価法の開発、組織形成評価法の開発、実用化レベルでの評価基準の確立を行う。

③研究開発期間

2005年度～2009年度

ii) 心筋再生治療研究開発プロジェクト

①概要

心筋再生治療の早期実用化を目指すために、厚い心筋組織で構築された内部に酸素や栄養を供給できるような血管網を有するバイオ心筋の作成技術を開発する。

②技術目標及び達成時期

2009年度までに厚さが5mm以上、酸素、栄養を供給できる血管網を有した心筋組織を開発する。

③研究開発期間

2006年度～2009年度

iii) 三次元複合臓器構造体研究開発プロジェクト

①概要

生体適合性等を備えた三次元複合臓器構造体を開発し、従来のティッシュエンジニアリング技術では適用できない臓器の再生を可能にするため、大型化、三次元構造化、自己組織化及び計測評価法の確立のための技術基盤の開発を行う。

②技術目標及び達成時期

2009年度までに従来のティッシュエンジニアリング技術による単層構造に比べて再生組織の厚さが10倍以上及び構造体積は100倍以上、含有組織は従来の単一組織から3種類以上の複合組織化技術を開発する。

③研究開発期間

2006年度～2009年度

(2) 基礎研究から臨床研究への橋渡し促進技術開発（運営費交付金）【再掲】

II-3. 福祉機器の開発

(1) 福祉用具実用化開発推進事業（運営費交付金）

①概要

「福祉用具の研究開発及び普及の促進に関する法律」（福祉用具法）に基づき、高齢者・障害者及び介護者の生活の質の向上を目的として、生活支援分野、社会活動支援分野を中心とした福祉用具の実用化開発を行う民間企業等に対し、研究開発費用の2/3以内を補助することで、多様な福祉ニーズに対応するとともに、当該分野における新産業の創出、成長の促進に資する。

②技術目標及び達成時期

高齢者、障害者の生活支援、社会参加支援に資する福祉用具の実用化開発を促進することにより、高齢者等の生活における負担の軽減を図り、安全で安心のできる生活を実現する。より具体的な目標として、各々の補助対象事業終了後3年経過した時点で50パーセント以上を製品化する。

③研究開発期間

1993年度～

II-4. 医療機器、再生医療等に係る基盤整備

(1) 医療機器開発ガイドライン策定事業

①概要

医療機器産業への投資、新規企業参入、医療機器研究開発の促進及び薬事法審査の円滑化・迅速化にも資する「医療機器開発ガイドライン」を厚生労働省との連携の下、産学の協力を得て、個別の医療機器ごとに策定し、国内での機器開発促進の環境整備を図るとともに、医療機器産業に製品として、または部品・部材の供給として参入しやすい環境を整備するための方策を検討し、医療機器分野の活性化・国際競争力の強化を図る。

②技術目標及び達成時期

2010年度までに、今後実用化が期待される先進的な医療機器（7機種程度）について、工学的安定性や生物学的安定性等に関する詳細な評価基準を策定し、開発ガイドラインとして取りまとめる。また、平成20年度事業において抽出された医療機器分野への新規参入促進および部材・部品供給活性化における課題について、モデル契約の策定やリスクマネジメント手法の開発等、具体的な方策を検討し、医療機器産業の活性化に資するものとする。

③研究開発期間

2008年度～2010年度

(2) 福祉機器情報収集・分析・提供事業

①概要

福祉用具法に基づき、民間による福祉機器の実用化のための研究開発を促進するため、福祉機器に関する産業技術に係る情報の収集・分析・提供事業を実施することで、当該分野における福祉機器の普及や新規産業の創出・成長の促進を図る。

②技術目標及び達成時期

各年において福祉機器に係るニーズ等の調査の実施及び福祉用具実用化推進事業で開発された福祉機器の各種展示会等への出展による情報収集・分析・情報の提供を実施する。

③研究開発期間

1993年度～

5. 政策目標の実現に向けた環境整備（成果の実用化、導入普及に向けた取組）

[調査研究]

(1) バイオインダストリー安全対策調査（2000～2009年度）

バイオテクノロジーの安全性を確保するため、これまで得られている知見を基に、安全性関連データベースの整備、安全性評価手法の高度化に必要な事項の検討及びガイドラインの作成を行う。

(2) バイオ事業化に伴う生命倫理問題等に関する研究（2002～2011年度）

バイオテクノロジーの実用化に際して、新たな技術に対する国民の理解と合意を得るため、新たな技術の産業化に伴って発生する、我が国の社会における様々な問題を、文献の収集、国内外の調査等を行うことにより研究する。さらに、バイオテクノロジーに対する理解を深めるための情報発信等、社会的受容（public acceptance）を高めるための活動を支援する。

[標準化]

- ・各プロジェクトで得られた成果のうち、標準化すべきものについては、適切な標準化活動（国際規格（ISO/IEC）、日本工業規格（JIS）、その他国際的に認知された標準の提案等）を実施する。具体的には、統合データベースの情報やインターネットに公開されている情報資源等を相互運用するために、必要なデータ形式、フォーマット等の標準化を推進する。
- ・高齢者等支援機器については、関係省庁との緊密な連携の下、標準化等の手法による実用化及び普及の方策を検討する。

[導入普及促進]

- ・ゲノム研究の進展は、個人遺伝情報を用い、情報技術を駆使した幅広い医療・健康サービスによる人々の健康や福祉の向上、さらには新しい医療・健康サービス産業の育成に重要な役割を果たそうとしているが、その際、人権を尊重し、社会の理解と協力を得て、個人遺伝情報の厳格な管理の下で適正に事業を実施することが不可欠である。そのため、個人遺伝情報を安全に保護するために作成した事業者が遵守すべきルール「経済産業分野のうち個人遺伝情報を用いた事業分野における個人情報保護ガイドライン（2004年12月17日告示）」（個人遺伝情報保護ガイドラインという）を

適切に運用する。

[産業間連携]

・バイオベンチャーは商品を市場に送り出すまでに長期間を要する、研究開発のために多額の資金調達を必要とする、事業を行うために様々な規制・審査を経る必要がある等、他業種のベンチャー企業と比較して困難な問題を抱えていることが多い。そのため、バイオベンチャーの様々な問題に対して施策への反映を検討し、補助金等の施策の紹介を通じてバイオベンチャー振興を図る。

・「産業クラスター計画」に基づき、全国のバイオクラスターにおいて、企業間のネットワーク形成の支援、産学連携による研究開発プロジェクトの支援、地域系ベンチャーファンドによる資金調達支援等を実施していく。

・医療の進歩・国民の健康に貢献する医療機器・用具の産業技術力向上及び国際競争力強化を目指し、研究開発から市場化までのすべてのプロセスにおけるマクロな戦略の検討と、医療機器の重要性について社会的認知の向上を実現するための仕組み及び個別プロジェクトの形成をはかることを使命とした「医療技術産業戦略コンソーシアム (METIS)」が平成13年に設立され、現在第3期に入っているところである。

[プロジェクト等間の連携について]

・ゲノム創薬加速化支援バイオ基盤技術開発（化合物等を活用した生物システム制御基盤技術開発）については、タンパク質機能解析・活用プロジェクトの成果を活用することで、超高速・高感度にタンパク質の相互作用を解析する技術を開発する。

・ゲノム創薬加速化支援バイオ基盤技術開発（創薬加速に向けたタンパク質構造解析基盤技術開発）については、「生体高分子立体構造情報解析」の成果を活用することで、膜タンパク質やその複合体の構造情報を取得する新たな技術等の開発に向けて、タンパク質の立体構造及びその構造変化や膜タンパク質複合体の構造情報等の解析及び構造情報を基にした高精度なシミュレーション技術を開発する。

・糖鎖機能活用技術開発については、糖鎖合成関連遺伝子ライブラリー構築、糖鎖エンジニアリングプロジェクトの成果を活用することで、糖鎖の機能を効率的に解析するための基盤技術を開発する。

・ゲノム創薬加速化支援バイオ基盤技術開発の「化合物等を活用した生物システム制御基盤技術開発」、「創薬加速に向けたタンパク質構造解析基盤技術開発」については、必要に応じ、各々の成果を活用し、効率的、効果的な研究開発を図る。

[関係機関との連携]

・総合科学技術会議が推進する基本政策推進専門調査会 分野別推進総合PT ライフサイエンスPT及び科学技術連携施策（「生命科学の基礎・基盤」、「臨床研究・臨床への橋渡し研究」）の下、各プロジェクトについて、関係府省との適切な連携を図る。

・「革新的創薬等のための官民対話」の場を通じ、医薬品分野のイノベーションの創出と産業の国際競争力強化に係る諸施策の方向性に対する製薬業界、教育・研究機関、行政（内閣府、文部科学省、厚生労働省、経済産業省）の認識の共有化を図る。

[その他]

- ・一段と激化する特許戦争の中、成果実用化・効率的な研究開発を推進するため、プロジェクト企画段階から、研究テーマ周辺の論文及び特許状況のサーベイ実施やプロジェクト実施段階における特許出願後の事業化構想等、特許に関する戦略的取組（プロパテントアプローチの導入）を実施する。
- ・医療機器の審査体制の強化による薬事法審査の迅速化の観点から、2004年より独立行政法人産業技術総合研究所の工学系研究者を独立行政法人医薬品医療機器総合機構へ派遣しているところである。

6. 研究開発の実施に当たっての留意事項

事業の全部又は一部について独立行政法人の運営費交付金により実施されるもの（事業名に（運営費交付金）と記載したものは、中期目標、中期計画等に基づき、運営費交付金の総額の範囲内で、当該独立行政法人の裁量によって実施されるものである。

なお、適切な時期に、実用化・市場化状況等について検証する。

7. 改訂履歴

- (1) 平成12年12月28日付けがん・心疾患等対応高度医療機器プログラム制定。
- (2) 平成14年2月26日付け健康維持・増進のためのバイオテクノロジー基盤研究プログラム基本計画制定。
- (3) 平成14年2月28日付け健康寿命延伸のための医療福祉機器高度化プログラム基本計画制定。がん・心疾患等対応高度医療機器プログラム（平成12・12・27工総第13号）は、廃止。
- (4) 平成15年1月27日付け健康維持・増進のためのバイオテクノロジー基盤研究プログラム基本計画制定。健康維持・増進のためのバイオテクノロジー基盤研究プログラム基本計画（平成14・02・25産局第4号）は、廃止。
- (5) 平成15年3月10日付け健康寿命延伸のための医療福祉機器高度化プログラム基本計画制定。健康寿命延伸のための医療福祉機器高度化プログラム基本計画（平成14・02・05産局第2号）は、廃止。
- (6) 平成16年2月3日付け制定。健康維持・増進のためのバイオテクノロジー基盤研究プログラム基本計画（平成15・01・23産局第4号）及び健康寿命延伸のための医療福祉機器高度化プログラム基本計画（平成15・03・07産局第17号）は、本プログラム基本計画に統合することとし、廃止。
- (7) 平成17年3月31日付け制定。健康安心プログラム基本計画（平成16・02・03産局第12号）は、廃止。
- (8) 平成18年3月31日付け制定。健康安心プログラム基本計画（平成17・03・25産局第1号）は、廃止。
- (9) 平成19年4月2日付け制定。健康安心プログラム基本計画（平成18・03・31産局第2号）は、廃止。
- (10) 平成20年4月1日付け制定。健康安心プログラム基本計画（平成19・03・20産局第V号）は、廃止。
- (11) 平成21年4月1日付け制定。健康安心プログラム基本計画（平成20・03・25産局第6号）は廃止。

ナノテク・部材イノベーションプログラム基本計画

1. 目的

このプログラムは、情報通信、ライフサイエンス、環境、エネルギーなど、あらゆる分野に対して高度化あるいは不連続な革新（ジャンプアップ）をもたらすナノテクノロジー及び革新的部材技術を確立するとともに、その実用化や市場化を促進することで、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等を可能とすることを目的とする。

2. 政策的位置付け

○第3期科学技術基本計画（2006年3月閣議決定）

- ・「ナノテクノロジー・材料分野」は、特に重点的に研究開発を推進すべき分野（重点推進4分野）の一つに指定、優先的に資源配分することとされている。
- ・我が国の材料技術は、基礎研究から応用研究、素材、部材の実用化に至るまでの全ての段階において世界のトップレベルを堅持しており、我が国製造業の国際競争力の源泉となっている。

○「イノベーション25」（2007年6月閣議決定）

- ・「ナノテクノロジー・材料分野」は、中長期的に取り組むべき課題として、「1. 生涯健康な社会形成」、「2. 安全・安心な社会形成」、「4. 世界的課題解決に貢献する社会形成」、及び「5. 世界に開かれた社会形成」の分野に位置付けられている。
- ・所要の措置を講じていくことが必要である事項として以下の点が指摘されている。
 - ・学際領域・融合領域における教育等人材育成、拠点形成
 - ・社会受容を促すための積極的な取り組み
 - ・知的財産確保のための戦略的な取り組み

○「経済成長戦略大綱」（2006年7月財政・経済一体改革会議）

- ・「我が国の国際競争力の強化」の取り組みとして、高度な部品・材料産業やモノ作り中小企業の強化が掲げられている。
- ・「技術戦略マップ」の活用等により、ユーザー企業との垂直連携による研究開発を推進することを通して、我が国経済発展の基盤である高品質、高性能な部品・材料産業の強化を図ることが今後の取組として記載されている。

○「新産業創造戦略2005」（2005年6月経済産業省）

- ・部材分野は、新産業群の創出を支える共通基盤技術として位置づけられている。
- ・「高度部材・基盤産業」の集積を形成していることが、「ものづくり」に不可欠な基盤技術のネットワーク化を通じた現場レベルでの迅速かつ高度な摺り合わせを可能としており、我が国「ものづくり」の強みの源泉となっていると記載されている。

3. 達成目標

- ・世界に先駆けて、ナノテクノロジーを活用した不連続な技術革新を実現する。

- ・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。
- ・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。
- ・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。

4. 研究開発内容

[プロジェクト]

I. ナノテクノロジーの加速化領域

ナノテクノロジーを活用した不連続な技術革新を加速・促進する。

(1) 異分野異業種融合ナノテクチャレンジ（運営費交付金）

①概要

革新的なナノテクノロジーの研究開発を促進し、キーデバイスの早期実現を目指すため、大学や研究機関などの川上と企業などの川下の連携、異業種異分野の連携による提案公募によって、ナノテク実用化に向けたチャレンジを支援する。

②技術目標及び達成時期

マテリアル・プロセス研究、加工・計測技術研究、昨今の環境意識向上に対応した研究、社会課題を解決するための基盤技術研究に加え、異分野等の融合研究を推進することにより、2011年度までにナノテクノロジーの産業化のための基盤的技術を確立し、実用化を図る。

③研究開発期間

2005年度～2011年度

II. 情報通信領域

ナノテクノロジーや革新的部材開発技術を駆使して既存技術の微細化の壁を突破し、電子デバイス・光デバイスで世界をリードするとともに、高度化された製造技術の開発を行う。

(1) ナノエレクトロニクス半導体新材料・新構造技術開発—うち新材料・新構造ナノ電子デバイス（運営費交付金）

①概要

従来の半導体は、性能の向上（高速化、低消費電力化、高集積化）を確保するために微細化が進められてきたが、絶縁性、誘電率等の物理的限界、微細化に伴う製造コストの増大など、集積度向上によるメリットが十分達成されなくなっている。

本研究開発では、シリコンで培った微細化技術やデバイス原理を活用しながら、シリコン材料の物理的限界を突破するための“新材料”および“新（デバイス）構造”の開発を行い、次世代の電子デバイス技術を確立する。

②技術目標及び達成時期

2011年度までに、産業界が10年後を見据えた将来の電子デバイスを開発する際に、産業技術として活用できるかどうかの実現可能性を見極め、また技術シーズを確立する。

③研究開発期間

2007年度～2011年度

(2) スピントロニクス不揮発性機能技術プロジェクト（運営費交付金）

①概要

将来のエレクトロニクスにおいて中核的な基盤技術となり得るスピントロニクス技術（電子の電荷ではなく、電子の自転＝「スピン」を利用する全く新しいエレクトロニクス技術）を確立するため、強磁性体ナノ構造体におけるスピンの制御・利用基盤技術を開発し、我が国が世界に誇るシーズ技術を核として、産学官の共同研究体制を構築し、将来の中核的エレクトロニクス技術における我が国の優位性の確保を図る。

②技術目標及び達成時期

2010年度までに、超高集積で高速な不揮発性メモリとして期待されるスピンメモリのための基盤技術を確立する。また、新ストレージ・メモリデバイス、不揮発性スピン光機能素子、スピン能動素子等の新しい動作原理によるスピン新機能素子の実現のための基盤技術を確立する。

③研究開発期間

2006年度～2010年度

(3) ナノエレクトロニクス半導体新材料・新構造技術開発—うち窒化物系化合物半導体基板・エピタキシャル成長技術の開発（運営費交付金）（再掲）

①概要

窒化物系化合物半導体は、パワーデバイス、高周波デバイス、発光デバイス等、重要なデバイスの飛躍的な性能向上と消費電力削減への貢献を期待されている。このため、従来の半導体材料では実現出来ない領域で動作可能なハイパワー・超高効率の電子素子、超高速電子素子等の作成に必要な窒化物系化合物半導体先進技術の国際競争力を強化すべく、高品質かつ大口径単結晶基板、高品質かつ大口径エピタキシャル成長技術等の開発を行う。

なお、本事業は、エネルギー需給構造の高度化を図る観点から行うものである。

②技術目標及び達成時期

2011年度までに、次世代窒化物系半導体デバイスを実現する以下結晶作製技術を開発する。

1) 基板技術（GaN、AlNバルク結晶作製技術）

- ・口径2～4インチで高品質エピ成膜を可能とする低コストの単結晶基板作製技術の確立。

2) エピ技術（エピタキシャル成膜及び計測評価技術）

- ・低欠陥高品質エピ層を実現する成膜技術及び膜成長過程を計測評価する技術の確立。
- ・高出力かつ高安定動作可能なエピ層の実現
- ・高耐圧超高速な新しいデバイス構造の開発

③研究開発期間

2007年度～2011年度

(4) 三次元光デバイス高効率製造技術（運営費交付金）

①概要

波面制御素子による空間光変調技術を確立し、ガラス中に三次元造形を高精度に一括形成でき

るプロセス技術を開発する。この技術を用いて、具体的な光デバイスを作製し、当該技術の有効性の確認と市場への早期参入のための基盤技術を確立する。

②技術目標及び達成時期

2010年度までに波面制御素子による空間光変調技術を用いたフェムト秒レーザー照射技術等を確立し、高精度の光デバイスを高速に作製できるプロセス技術を開発する。

③研究開発期間

2006年度～2010年度

(5) 低損失オプティカル新機能部材技術開発* (運営費交付金) (再掲)

①概要

近接場光の原理・効果を応用した低損失オプティカル新機能部材技術を開発し、実用化の目処を得ることを目的とする。動作原理に近接場光を用いるオプティカル新機能部材は、従来の材料特性のみに依存した光学部品では不可能な機能・性能を発揮し、液晶プロジェクター・液晶ディスプレイなど情報家電の省エネルギー、高性能・高信頼化を図る上でのキーデバイスとなることが期待できる。

なお、本事業は、エネルギー需給構造の高度化を図る観点から行うものである。

②技術目標及び達成時期

2010年度までに、共通基盤技術として、ナノ構造部材の設計・作製・評価技術を開発するとともに、ナノ構造部材に発現する近接場光の機能を動作原理とする低損失オプティカル新機能部材を検討し機能を確認する。

③研究開発期間

2006年度～2010年度

(6) 超フレキシブルディスプレイ部材技術開発* (運営費交付金) (再掲)

①概要

製造工程等の省エネルギー化を実現するために行う。従来、表示デバイスの製造には、真空蒸着と高温下での焼成と、それに伴う排ガス排水処理が必須であった。これを、ロールtoロール方式に代替することで常圧、常温下での製造を実現し、フレキシブルな薄型ディスプレイを製造する。そのために、有機TFT材料およびコンタクトプリント技術等を開発する。

なお、本事業は、エネルギー需給構造の高度化を図る観点から行うものである。

②技術的目標及び達成時期

2009年度までに、実用化に向けた実証のための巻き取り方式ディスプレイのプロトタイプを試作する。またフレキシブルデバイス材料開発に貢献する部材ならびに薄膜複合化技術を開発し、これらをパネル化するための実用化技術を確立する。

③研究開発期間

2006年度～2009年度

(7) 半導体機能性材料の高度評価基盤開発 (運営費交付金) (再掲)

①概要

情報通信機器の高機能化や低消費電力化等の要求を満たす半導体集積回路を実現するため、新たな機能性材料開発に貢献する評価基盤技術を開発し、さらに開発した機能性材料を半導体及び半導体集積回路に適用できる統合的なソリューション技術を開発する。

なお、本事業は、エネルギー需給構造の高度化を図る観点から行うものである。

②技術的目標及び達成時期

2011年度までに、半導体デバイス性能に直結する接合素子の性能性及び信頼性等、半導体製造プロセス全体を俯瞰しつつ、機能性材料開発が可能となる評価基盤技術を開発し、開発した機能性材料を用いた統合的なソリューションが提案できる材料評価基盤を構築する。

③研究開発期間

2009年度～2011年度

III. ライフサイエンス・健康・医療領域

ナノテクノロジーを駆使して初めて可能となる診断・治療により革新的な医療を実現する。

(1) 次世代DDS型悪性腫瘍治療システムの研究開発事業（運営費交付金）

①概要

DDSのさらなる裾野の拡大、及び早期実用化を目指し、様々な外部エネルギー（機器技術）と薬剤技術を組み合わせることにより、比較的人体の深部にある臓器（肺、消化器）等のがんを対象としたDDS型治療システムの開発を行う。

②技術目標及び達成時期

光線力学治療システムの前臨床試験の開始及び治療効果・安全性の検証と、超音波診断・治療システムの前臨床試験を可能とする薬剤及び装置の完成に関する開発を難治性がんの治療に向けて行う。

③研究開発期間

2006年度～2009年度

(2) 個別化医療実現のための技術融合バイオ診断技術開発（運営費交付金）（再掲）

①概要

我が国が有する微細加工技術・表面処理技術といったナノテク等の強みを活かし、染色体異常を高感度、高精度かつ迅速、安価で非コード領域までを検出するゲノムアレイや解析基盤技術開発を行うとともに、全自動解析システムの開発を行う。

②技術目標及び達成時期

2010年度までに、BAC（染色体の断片）を用いた非コード領域を含むゲノム全領域を検出できる高精度ゲノムアレイを開発する。さらに、臨床現場において、微量サンプル（数ナノグラム）から、12時間以内に染色体異常（増幅、欠失、コピー数多型等）を、低コストかつ定量性・再現性を確保して検出ができる自動染色体異常解析システムのプロトタイプを開発する。

③研究開発期間

2006年度～2010年度

(3) 分子イメージング機器研究開発プロジェクト（運営費交付金）

i) 生活習慣病超早期診断眼底イメージング機器研究開発プロジェクト

①概要

細小血管の分子レベルでの代謝機能を非侵襲で可視化する細胞代謝イメージングを実現し、代謝異常を細胞レベルで観察することにより、生活習慣病に起因する血管病変等合併症の早期の診断・治療を図る。

②技術目標及び達成時期

2009年度までに、ナノテクノロジーを活用した光学基盤技術等を確立することにより、細胞やタンパク質レベルの組織診断を可能とする機器を開発する。

③研究開発期間

2005年度～2009年度

ii) 悪性腫瘍等治療支援分子イメージング機器研究開発プロジェクト

①概要

良性・悪性の区別も含めた腫瘍の超早期診断を実現するため、悪性腫瘍に特異的に反応する標的物質を利用することにより生体細胞の分子レベルの機能変化を抽出・検出できる機器の開発を行う。

②技術目標及び達成時期

2009年度までに、全身で3mm、局所で1mmの分解能を有する分子イメージング機器を開発する。

③研究開発期間

2005年度～2009年度

iii) 新規悪性腫瘍分子プローブの基盤技術開発

①概要

分子イメージングにおいて、病変を可視化する分子プローブの開発を一層強化・促進するため、分子プローブの基盤要素技術と評価システムの開発を行う。

②技術目標及び達成時期

2009年度までに、新規の近赤外蛍光分子プローブ及び小動物用近赤外蛍光イメージングシステムを試作し、同システムを用いて分子プローブのがん特異性を定量的に評価するための条件等を明らかにする。

③研究開発期間

2008年度～2009年度

IV. エネルギー・資源・環境領域

ナノテクノロジーや革新的部材開発技術を駆使して、エネルギー・資源・環境等の社会的制約を克服すると同時に我が国の強みであるナノテック関連産業・部材産業の競争力を強化する。

(i) エネルギー制約の克服

(1) サステナブルハイパーコンポジット技術の開発（運営費交付金）（再掲）

①概要

炭素繊維複合材料は、軽量、高強度等の優れた特性を有している。従来の熱硬化性樹脂を用いた炭素繊維複合材料では成形性・加工性に乏しくリサイクルが困難であったため、熱可塑性樹脂

を用いた炭素繊維複合材料（CFRTP）の開発を行う。

なお、本事業は、エネルギー需給構造の高度化を図る観点から行うものである。

②技術目標及び達成時期

2012年度までに、炭素繊維と熱可塑性樹脂との中間基材を開発し、高速成形技術、接合技術及びリサイクル技術を開発する。

③研究開発期間

2008年度～2012年度

(2) マルチセラミックス膜新断熱材料の開発（運営費交付金）（再掲）

①概要

住宅やビルなどの冷暖房における大幅な省エネを実現する画期的な断熱性能を持つ壁および窓材料を、セラミックスのナノ多孔体構造やポリマー複合化構造などからなるマルチセラミックス膜アセンブリ技術によって開発する。

なお、本事業は、エネルギー需給構造の高度化を図る観点から行うものである。

②技術目標及び達成時期

2011年度までに、熱貫流率（熱の伝わりやすさ）が $0.3\text{W}/\text{m}^2\text{K}$ 以下、壁厚さ 10mm 程度の超断熱壁材料および熱貫流率が $0.4\text{W}/\text{m}^2\text{K}$ 以下、光（可視光）透過率が 65% 以上（Low-Eガラス使用）、ヘイズ率が 1% 以下の超断熱窓材料を実現する。

③研究開発期間

2007年度～2011年度

(3) カーボンナノチューブキャパシタ開発プロジェクト（運営費交付金）（再掲）

①概要

高純度、高密度に配向した長尺の単層カーボンナノチューブの大量合成技術を開発するとともに、これを用いた従来よりも格段にパワー（電力）と蓄電量が大きなキャパシタを開発する。

なお、本事業は、エネルギー需給構造の高度化を図る観点から行うものである。

②技術目標及び達成時期

2010年度までに、単層カーボンナノチューブの高度配向技術及び大量生産技術を確立するとともに、キャパシタ製造技術を確立することで、 $20\text{Wh}/\text{Kg}$ の高エネルギー密度と耐久性を有する電気二重層キャパシタを開発する。

③研究開発期間

2006年度～2010年度

(4) 革新的省エネセラミックス製造技術開発（運営費交付金）（再掲）

①概要

小型炉設備で生産可能な小型セラミック中空ユニットを複数組みあわせることで、これまでその製造が難しかった複雑形状かつ大型セラミック部材を省エネで製作することができる革新的なセラミック部材製造技術を開発する。

なお、本事業は、エネルギー需給構造の高度化を図る観点から行うものである。

②技術目標及び達成時期

2013年度までに、高機能化された小さな精密ブロックを立体的に組み上げ、高効率で接合、一体化をし、複雑形状や大型の部材を製造可能とする革新的なプロセス技術の基盤を確立し、高耐性部材、高温断熱部材及び高比剛性部材の試作を行う。

③研究開発期間

2009年度～2013年度

(5) 革新的ガラス溶融プロセス技術開発（運営費交付金）（再掲）

①概要

プラズマ等による高温を利用し瞬時にガラス原料をガラス化することにより、極めて効率的にガラスを気中で溶融（インフライトメルティング法）し省エネに資する革新的ガラス溶融プロセス技術を開発する。

なお、本事業は、エネルギー需給構造の高度化を図る観点から行うものである。

②技術目標及び達成時期

2012年度までに、インフライトメルティング法により原料を溶解する技術、カレットをガラス原料として利用するため高効率で加熱する技術、カレット融液とインフライトメルティング法による原料融液とを高速で混合する技術を開発する。

③研究開発期間

2008年度～2012年度

(6) 高温超電導電力ケーブル実証プロジェクト（運営費交付金）（再掲）

①概要

革新的な高効率送電技術を確立して高温超電導ケーブルの実用化を促進するため、工業生産プロセスで実用化レベルに達している高温超電導線材（D I - B S C C O等）を活用し、首都圏の系統に接続する実証試験及び評価を行う。なお、本事業は、発電用施設による電気の供給の円滑化を図る観点から行うものである。

②技術目標及び達成時期

2011年度までに、200MVA級の中間接続部を有した三心一括型高温超電導ケーブルを、冷却装置や保護装置などの付帯設備とともに66KV実系統に接続して、12ヶ月以上の長期連系試験を行うことによって総合的な安全性や信頼性を実証する。

③研究開発期間

2007年度～2012年度

(7) 発電プラント用超高純度金属材料の開発（運営費交付金）（再掲）

①概要

超高純度金属材料を発電設備の蒸気配管等に実用化することを目指し、高純度金属材料の高度化に向けた低コスト・量産化製造技術を開発し、実使用環境における超高純度金属材料の耐久性試験等を行う。

なお、本事業は、発電用施設における電気の供給の円滑化を図る観点から行うものである。

②技術目標及び達成時期

2009年までに、不純物総量100ppm未満、溶解量数100kg以上の低コスト・量産化技術製造技術を開発するとともに、製造された超高純度材料が発電プラントの各種機器に適用でき、本材料の持つ優れた特性を長期に亘って発揮できることを確認する。

③研究開発期間

2005年度～2009年度

(8) セラミックリアクター開発（運営費交付金）（再掲）

①概要

低温域かつ高効率なエネルギー変換を可能とする次世代型セラミックリアクターの実現のため、世界最高効率の燃料電池マイクロセルの集積構造技術等の開発を行う。

なお、本事業は、エネルギー需給構造の高度化を図る観点から行うものである。

②技術目標及び達成時期

2009年度までに、新電解質材料の適用や電極反応の高効率化等による、低温作動時(650℃以下)での出力性能を向上させる材料技術と共に、マイクロセルの集積構造化や精緻なインターフェース構築のための製造プロセス技術を開発。そして、これらの技術を統合することにより、次世代型セラミックリアクターとしてのプロトタイプモジュール実証（出力性能2kW/L等）を行う。

③研究開発期間

2005年度～2009年度

(ii) 資源制約の克服

(1) 希少金属代替材料開発プロジェクト（運営費交付金）

①概要

ハイク製品製造に不可欠であり世界的な需給逼迫が懸念されるレアメタル（タングステン、インジウム、ディスプロシウム）について、ナノテクノロジー等の最先端技術を活用して、代替材料開発・使用量削減を行う。なお、平成21年度からは、これまでの対象3鉱種に加えて、白金、セリウム、テルビウム等も研究開発の対象とする。

②技術目標及び達成時期

タングステン、インジウム、ディスプロシウムについては2011年度までに、白金、セリウム、テルビウム等については2013年度までに、使用原単位について現状と比較して削減ができる製造技術を開発し、ユーザー企業、大学等の外部機関に対して機能評価のためにラボレベルで提供（試料提供）できる水準に至るまでの技術を確立することを目標とする。また、製品の機能や製造コストは現状と同等であることを少なくとも維持することを前提とする。

〔対象元素〕

- ・超硬工具向けタングステン（W）
- ・透明電極向けインジウム（In）
- ・希土類磁石向けディスプロシウム（Dy）
- ・排ガス浄化向け白金族（Pt）

- ・精密研磨向けセリウム (Ce)
- ・蛍光体向けテルビウム、ユーロピウム (Tb、Eu)

③研究開発期間

2007年度～2013年度

(iii) 環境制約の克服

(1) グリーン・サステイナブルケミカルプロセス基盤技術開発

①概要

化学品等の製造プロセスにおけるシンプル化、クリーン化、原材料・資源の多様化・有効利用、更に、廃棄物の減容化、容易なりサイクル等を実現し、産業競争力強化、国際規制の先取りを図って、将来にわたっても持続的に化学品等を製造するための必要なGSC（グリーン・サステイナブルケミストリー）プロセスを開発する。

②技術的目標及び達成時期

2015年度までに、有害な化学物質を削減できる又は使わない革新的な製造プロセス及び化学品の開発、廃棄物、副生成物を削減できる革新的な製造プロセス及び化学品の開発、資源生産性を向上できる革新的な製造プロセス及び化学品の開発を行う。

③研究開発期間

2008年度～2015年度

(2) 革新的マイクロ反応場利用部材技術開発*（運営費交付金）（再掲）

①概要

マイクロリアクター、ナノ空孔などの精密反応場を利用し、反応分子の自由な運動を活性種レベルで制御した革新的な化学反応プロセスと新機能材料創成技術の確立を目指す。さらに、マイクロリアクターとナノ空孔反応場の組み合わせ、各反応場とマイクロ波等のエネルギー供給手段との組み合わせにより協奏的反応場を構成し、さらなる高効率生産等を可能にする基盤技術を開発する。これらの技術の確立により、反応システムの小型化、多段プロセスの簡略化等を通じた化学産業の製造工程等の省エネルギー化を図る。

なお、本事業は、エネルギー需給構造の高度化を図る観点から行うものである。

②技術的目標及び達成時期

2010年度までに、マイクロリアクター技術、ナノ空孔技術を軸とし、これらに更にマイクロ波、超臨界流体等のエネルギー供給手段を組み合わせた協奏的反応場を構成することにより、これまでにない革新的な化学反応プロセスを確立し、新機能材料創成技術を実現する。さらに、これらの技術を用いて高性能・高機能電子材料、医薬中間体などの部材を開発する。

③研究開発期間

2006年度～2010年度

(3) 循環社会構築型光触媒産業創成プロジェクト（運営費交付金）

①概要

我が国で発見された光触媒技術の新産業分野開拓を目指し、サイエンスにさかのぼることによ

り、紫外光のみならず、可視光レベルでの性能・機能の飛躍的な向上のための技術基盤を構築する。これにより、従来では困難とされてきた医療関連分野や住宅建材分野、環境関連分野等に光触媒技術を導入し、光触媒の最大のメリットである自然エネルギーを利用した安心・安全な環境を提供できる技術を開発する。

②技術目標及び達成時期

2011年度までに、材料レベルで紫外光応答型2倍、可視光応答型10倍の感度向上を達成し、その高感度光触媒を適用した薄膜プロセス技術の基盤技術を確立する。

③研究開発期間

2007年度～2011年度

(4) 高感度環境センサ部材開発*

①概要

ダイオキシンをはじめとする極微量有害有機物質を超高感度で安価かつ簡易に計測するために、高感度セラミックセンシング材料を用いた環境センサーを開発する。

②技術目標及び達成時期

2010年度までに、ダイオキシソ類、エストラジオール及びビスフェノールAについて、0.001ng・mlの濃度において有意な電気信号として検出し得る小型・携帯型計測器に挿入可能な寸法のセンサ部材の開発を目標とする。

③研究開発期間

2006年度～2010年度

(5) 次世代高信頼性ガスセンサ技術開発（運営費交付金）（再掲）

①概要

一酸化炭素中毒やガス漏れなどのガス事故を限りなくゼロに近づけるため、センサ素子のナノレベルでのメカニズム解析及び開発設計を行い、コードレスで高信頼性を有する次世代高信頼性ガスセンサ（COセンサ・メタンセンサ）を開発する。

なお、本事業は、エネルギー需給構造の高度化を図る観点から行うものである。

②技術目標及び達成時期

2011年度までに、最先端のナノテクノロジー及びMEMS技術を導入し、電池駆動で5年以上の長寿命、高信頼性（数百ppm以下の故障率）、低コストなCOとメタンのセンサを開発する。

③研究開発期間

2008年度～2011年度

V. 材料・部材領域

極めて広範囲な産業領域に波及する材料・部材領域について、ユーザー製造業等との連携（川上・川下連携）を促進し、高度な部材産業群の「すり合わせ力」を一層強化する。

(1) 鉄鋼材料の革新的高強度・高機能化基盤研究開発（運営費交付金）（再掲）

①概要

プラント、構造物や自動車等の革新的な高効率化、省エネルギー化、長寿命化、安全・安心化を図るため、最新の科学的知見を導入し、鉄鋼材料及び鋼構造物を超高機能化する基盤的研究開発を行う。具体的には、高強度鋼、高機能鋼の実用化拡大の基盤となる(1)高級鋼厚板(高強度鋼、極低温用鋼、耐熱鋼)溶接部の信頼性・寿命を大幅に向上する溶接施工技術(高密度・清浄熱源溶接技術)、及び金属組織制御技術を基本とする材料技術(クリープ破壊及び水素破壊の機構解明等を踏まえた)の開発、(2)部材の軽量化を図るために強度、加工性等の最適機能傾斜を付与する機械部品鍛造技術(駆動部材の信頼性確保のための耐疲労破壊特性の向上を踏まえた)の開発を行う。

なお、本事業は、エネルギー需給構造の高度化を図る観点から行うものである。

②技術目標及び達成時期

2011年度までに、高級鋼厚板(高強度鋼・極低温用鋼・耐熱鋼)の溶接を予熱・後熱なしに可能とする溶接技術と材料技術を開発するとともに、傾斜機能部材の鍛造技術を開発する。

③研究開発期間

2007年度～2011年度

(2) 超ハイブリッド材料技術開発(運営費交付金)

①概要

従来実現が不可能と考えられていた相反する複数機能(トレードオフ機能)を両立できる材料を、異種素材の組合せ(ハイブリッド化)により実現するための技術を開発する。要素技術として、異種材料間の界面挙動をシミュレーション技術等により解明し、ナノレベルよりもさらに微小な原子・分子レベルでのハイブリッド化構造・配列制御のための合成技術を開発する。従来の単一材料では実現困難であったトレードオフの性能を引き出すことで、自動車用構造材料、パワーデバイス用材料、光学材料等を出口イメージとした、高機能革新部材製造に必要な技術基盤を開発する。

②技術目標及び達成時期

2011年度までに、電気・電子材料、光学材料、その他工業材料について従来材料では実現できなかった相反機能を解消するとともに、市場評価が可能な成果物を供試し、市場(ユーザー)から、客観的な実用化研究開発課題を抽出する。また、単なる相反機能の解消ではなく、相反機能を制御・実現する技術を開発する。

③研究開発期間

2007年度～2011年度

(3) 先端機能発現型新構造繊維部材基盤技術の開発*(運営費交付金)

①概要

電界紡糸や熔融紡糸等により創製される極微細な繊維状材料に対してナノオーダーの成形加工や微細な界面加工ならびに複合化することで材料を高機能化した革新的部材を創出する。高機能新材料を求めるユーザーの要望を満たす繊維の極微細加工と高次複合化を解決する基盤技術開発を行う。

②技術的目標及び達成時期

2010年度までに、電界紡糸法による繊維高機能化、大型装置化技術およびナノ溶融分散紡糸法による超極細炭素繊維製造技術を開発し、これら基盤技術を活用して、高性能・高機能電池用部材、高性能・高機能フィルター用部材、高性能・高機能医療衛生用・産業用部材を開発する。

③研究開発期間

2006年度～2010年度

(4) 次世代光波制御材料・素子化技術* (運営費交付金) (再掲)

①概要

ガラス材料に関する精密モールド技術を確立し、機能性の高い光波制御素子を低コストで生産できるプロセス技術を開発することで部材の小型化・高機能化を図りつつ、省エネを実現する。

なお、本事業は、エネルギー需給構造の高度化を図る観点から行うものである。

②技術目標及び達成時期

2010年度までにサブ波長レベルの微細構造をガラス表面にモールド成形する技術を実現し、実装可能な具体的なデバイスを作製する。

③研究開発期間

2006年度～2010年度

(5) 高機能複合化金属ガラスを用いた革新的部材技術開発 (運営費交付金)

①概要

複合化金属ガラス(金属ガラスマトリックス中に第二相として微結晶や微粒子または微小空隙等を分散させたもの)を創製して、次世代高密度記録媒体、超微小モータ用部材および高強度・高導電性電気接点部材を開発する。

②技術目標及び達成時期

2011年度までに、複合化金属ガラス合金を創製し、従来の金属ガラス単層合金の持つ優れた特徴に加えて、塑性加工性、硬磁気特性、高電気伝導性等を付与する。この複合化金属ガラスの新規特性を用いて、従来の金属ガラス単層合金では為しえなかった革新的部材の開発を行い、さらに多様な工業製品に応用することで、我が国産業の優位性を確保する。

③研究開発期間

2007年度～2011年度

(6) マグネシウム鍛造部材技術開発プロジェクト* (運営費交付金)

①概要

マグネシウム合金部材について、製品歩留まりが高く、高耐疲労性を付与する鍛造技術の開発を行う。また、循環型素材としてのマグネシウム合金部材の特性を活かし、リサイクル材の鍛造用ビレット化に係る課題抽出を行う。当該技術開発により、マグネシウム鍛造部材製造技術の基盤を構築し、我が国の家電、自動車等の川下産業の競争力の強化に不可欠な高度部材を供給する。

②技術目標及び達成時期

2010年度までに高強度・高耐疲労・加工性に優れたマグネシウム鍛造技術を確立する。

③研究開発期間

2006年度～2010年度

VI. 共通基盤領域

ナノテクノロジー、部材分野の研究開発に必要な加工・計測・解析技術等の共通基盤の確立とともに、リスク不安に対処したリスク管理手法を開発し、社会に貢献する産業化の支援を相互的に推進する。

(1) ナノ粒子の特性評価手法開発（運営費交付金）

①概要

ナノ粒子のキャラクタリゼーション、計測技術の確立とともに、生体影響等評価手法、暴露評価手法及びナノテクノロジーによるリスク不安に対処したリスク管理手法を開発する。

②技術目標及び達成時期

2010年度までに、生体影響等評価手法、暴露評価手法及びリスク評価手法を開発し、ナノ粒子のリスク評価及び管理の考え方の提言を行う。

③研究開発期間

2006年度～2010年度

注：*印のある研究開発プロジェクトは、2006年度より開始された新産業創造高度部材基盤技術開発の一環として実施しているもの。

5. 政策目標の実現に向けた環境整備（関連施策）

ナノテクノロジーは、情報通信、ライフサイエンス、環境、エネルギーなどの分野における科学技術の進歩や課題解決に貢献する重要な技術シーズである。そのため、ナノテクノロジーの研究開発と一体となった関連施策を実施することで、その成果を市場に出していくことが重要である。主な関連施策を、以下に示す。

[技術戦略マップ]

- ・NEDO及び経済産業省では、技術戦略マップを策定、毎年改訂し、ナノテクノロジー・部材分野の将来の方向性を見定めながら、合理的かつ効果的な研究開発プロジェクトを推進している。また、技術戦略マップを活用して、多様な連携（川上川下の垂直連携、異業種間の水平連携など）による研究開発を促進、支援し、当該分野の技術革新を促進している。

[サンプル提供・実用化促進]

- ・NEDOでは、実施するナノテクノロジー関連の研究開発プロジェクト成果のサンプルを対象として、それらを活用した用途の開発、実用化ないし製品化提案を有する企業とのマッチングを図ることで、プロジェクトの事業化を促進する取組みを実施している。

[標準化]

- ・経済産業省では、ナノテクノロジー関連の研究開発成果を社会及び市場等に普及するための環境整備として、ナノテクノロジーの標準化活動（ISO/IEC、JIS）を推進している。

[広報]

- ・ナノテクノロジーに関する先端技術及び製品等の世界最大の展示会である「nano tech」が毎年日本で開催されている。

〔社会受容〕

- ・ナノテクノロジーの産業化の推進とともに、ナノ粒子のキャラクタリゼーション技術や人の健康や環境に及ぼす影響等の潜在的な課題に関する知見を蓄積する等のナノテクノロジーの社会受容に対する取組みを推進している。
- ・経済産業省では、2006年度から「ナノ粒子の特性評価手法開発」を開始し、工業ナノ粒子の有害性評価手法、また、そのリスク評価手法の確立を目標としたプロジェクトを開始しているところ。
- ・OECDでは、2006年9月、化学品委員会に工業ナノ材料作業部会(WPMN)が設置され、代表的な14種の工業ナノ材料について、試験計画の合意と試験実施を目的とする「スポンサーシッププログラム」が実施されている。スポンサーシッププログラム対象物質のうち、カーボンナノチューブ(単層、多層)、フラーレンの3物質については日本が中心となって担当し、「ナノ粒子の特性評価手法開発」等の成果で貢献している。

〔人材育成〕

- ・経済産業省では、「製造中核人材育成事業」を実施しており、産学連携による波及効果の高い人材育成プログラムを開発、実践している。ナノテクノロジー関連の人材育成プログラムも複数実施している。

(例) ナノテク製造中核人材の養成プログラム

概要：情報家電、燃料電池、ロボット、医療機器、バイオ等の応用分野において、その産業の基盤と創出を支える中堅企業を対象として、「基礎加工技能・技術、特殊な要素技能・技術に習熟し、製造技術の高度化を図る人材」及び「豊富なナノ加工プロセスの知識や先端機器を使いこなすノウハウ等を習熟し、製造現場の技能・技術を統括できず人材」を育成するもの。

- ・NEDOでは、我が国の産業技術の発展のため、先端分野や融合分野の技術を支える人材の育成と、人的交流の面から産学連携を促進するための「場」の形成を促進する取組みを実施している(NEDO特別講座)。具体的には、優れた成果を生み出しつつあり、大学が技術の中核となっている研究開発プロジェクトをコアプロジェクトとし、そのプロジェクトリーダーの所属大学に拠点を設置し、関連技術の人材育成、人的交流の拡大、周辺研究の実施を行うもの。ナノテクノロジー関連の研究開発プロジェクトも複数実施している。

〔関係機関との連携〕

- ・ナノエレクトロニクス半導体新材料・新構造技術開発—うち新材料・新構造ナノ電子デバイスプロジェクト、希少金属代替材料開発プロジェクトにおいては、文部科学省との合同会議を設置するなど、連携しつつプロジェクトを推進している。

〔他省庁との連携〕

- ・総合科学技術会議／連携施策群において、「ナノバイオテクノロジー」「ナノテク研究推進と社会受容」等が設置され、関係省庁と連携して実施している。

6. 研究開発の実施に当たっての留意事項

事業の全部又は一部について独立行政法人の運営費交付金により実施されるもの(事業に(運営費交付金)と記載したものは、中期目標、中期計画等に基づき、運営費交付金の総額の範囲内で、当該独立行政法人の裁量によって実施されるものである。

7. 改訂履歴

- (1) 平成12年12月28日付け制定。
- (2) 平成14年2月28日付け制定。材料ナノテクノロジープログラム基本計画（平成12・12・27工総第16号）は、廃止。
- (3) 平成15年3月10日付け制定。ナノテクノロジープログラム基本計画（平成14・02・25産局第8号）は、廃止。
- (4) 平成16年2月3日付け制定。ナノテクノロジープログラム基本計画（平成15・03・07産局第1号）は、廃止。
- (5) 平成17年3月31日付け制定。ナノテクノロジープログラム基本計画（平成16・02・03産局第7号）は、廃止。
- (6) 平成18年3月31日付け制定。ナノテクノロジープログラム基本計画（平成17・03・25産局第4号）は、廃止。
- (7) 平成19年4月2日付け制定。ナノテクノロジープログラム基本計画（平成18・03・31産局第13号）は、廃止。
- (8) 平成14年2月28日付け制定。
- (9) 平成15年3月10日付け制定。革新的部材産業創出プログラム基本計画（平成14・02・25産局第9号）は、廃止。
- (10) 平成16年3月7日付け制定。革新的部材産業創出プログラム基本計画（平成15・03・07産局第5号）は、廃止。
- (11) 平成17年3月31日付け制定。革新的部材産業創出プログラム基本計画（平成16・03・07産局第5号）は、廃止。
- (12) 平成18年3月31日付け制定。革新的部材産業創出プログラム基本計画（平成17・03・25産局第3号）は、廃止。
- (13) 平成19年4月2日付け制定。革新的部材産業創出プログラム基本計画（平成18・03・31産局第14号）は、廃止。
- (14) 平成20年4月1日付け、ナノテク・部材イノベーションプログラム基本計画制定。ナノテクノロジープログラム基本計画（平成19・03・20産局第1号）および革新的部材プログラム基本計画（平成19・03・19産局第4号）は、本イノベーションプログラム基本計画に統合することとし、廃止。
- (15) 平成21年4月1日付け制定。ナノテク・部材イノベーションプログラム基本計画（平成20・03・24産局第1号）は、廃止。

プロジェクト基本計画

P05002

(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)

「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」

バイオテクノロジー・医療技術開発部

1. 研究開発の目的・目標・内容

(1) 研究開発の目的

本プロジェクトは、国民が健康で安心して暮らせる社会を実現するため、創薬に資する基盤技術の開発、再生医療の確立、医療機器・福祉機器の開発等の手段を適切に組み合わせることによって、健康維持増進、疾患の早期診断、及び適切な治療法の提供を実現することを目指す「健康安心イノベーションプログラム」の一環として実施する。

近年、我が国における生活習慣病（心臓病、糖尿病、脳卒中）患者は著しく増加しており、がん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、まだ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。生活習慣病による最大の問題は合併症であり、まだQOLにほとんど影響のない超早期段階で発見して予防するニーズは非常に高い。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・動態情報、及び機能情報を非侵襲で取得するための超早期診断眼底イメージング機器を開発することにより、生活習慣病による血管病変等合併症の超早期発見と予防を可能にすることを目的とする。

本プロジェクトは、経済産業省において技術開発の成果が迅速に事業化に結びつき、産業競争力強化に直結する「経済活性化のための研究開発プロジェクト（フォーカス21）」と位置付けられており、次の条件のもとで実施する。

- ・技術的革新性により競争力を強化できること。
- ・研究開発成果を新たな製品・サービスに結びつける目途があること。
- ・比較的短期間で新たな市場が想定され、大きな成長と経済波及効果が期待できること。
- ・産業界も資金等の負担を行うことにより、市場化に向けた産業界の具体的な取組みが示されていること。

本プロジェクトにおいては、具体的には、眼底を通じ、血管及び細胞の代謝機能を分子レベルで診断する機器の開発に取り組む事業者に対し、その事業費の3分の2を助成することにより実用化支援を行う。

(2) 研究開発の目標

本プロジェクトでは、人体内部の微細な異常を非侵襲かつ簡易に可視化し分析する技術を開発することにより、内科診断上汎用性が高く、生活習慣病による血管病変等合併症の超早期診断を実現する新医療診断機器を開発する。具体的には、脳卒中・心臓病の原因としての高血圧・動脈硬化や糖尿病といった主要な生活習慣病による合併症、あるいは最近我が国で急増している加齢黄斑変性のような網膜症において、そのごく初期から現れる眼底の網膜・血管壁・血流・血球の細胞レベルでの形態・機能の異常を角膜・水晶体等眼の光学系を通して体外から非侵襲かつ簡易に検出することができる高精度な眼底イメージング機器を開発する。

(3) 研究開発の内容

上記の目標を達成するために、以下の研究開発項目について、別紙の研究開発計画に基づき研究開発を実施する。

研究開発項目「高精度眼底イメージング機器」

2. 研究開発の実施方式

(1) 研究開発の実施体制

本研究開発は、独立行政法人新エネルギー・産業技術総合開発機構（以下、「NEDO 技術開発機構」という。）が、単独ないし複数の原則、本邦の企業、研究組合、公益法人等の研究機関（原則、国内に研究開発拠点を有していること。ただし、国外企業の特別な研究開発能力、研究施設等の活用あるいは国際標準獲得の観点からの国外企業との連携が必要な場合はこの限りではない。）から公募によって研究開発実施者を選定後、共同研究契約等を締結する研究体を構築し、助成（助成率2/3 以内）により実施する。なお、実用化を目的とすることから、技術力を有する極力少数の企業による、役割分担の明確な開発体制が望ましい。

(2) 研究開発の運営管理

共同研究開発に参加する各研究開発グループの有する研究開発ポテンシャルの最大限の活用により効率的な研究開発の推進を図る観点から、研究体には NEDO 技術開発機構が助成先決定後に指名する研究開発責任者（プロジェクトリーダー）を置き、その下に研究者を可能な限り結集して効果的な研究開発を実施する。

3. 研究開発の実施期間

本研究開発の期間は、平成 17 年度（2005 年度）から平成 21 年度（2009 年度）までの 5 年間とする。

4. 評価に関する事項

NEDO 技術開発機構は、技術的及び政策的観点から、研究開発の意義、目標達成度、成果の技術的意義ならびに将来の産業への波及効果等について、外部有識者による研究開発の中間評価を平成 19 年度、事後評価を平成 22 年度に実施する。また、中間評価結果を踏まえ必要に応じプロジェクトの加速、縮小、中止等見直しを迅速に行う。なお、評価の時期については、当該研究開発に係る

技術動向、政策動向や当該研究開発の進捗状況等に応じて、前倒しする等、適宜見直すものとする。

5. その他の重要事項

(1) 研究開発成果の取扱い

a)助成事業者は、本研究開発から得られる研究開発成果の産業面での着実な活用を図るため、本研究開発の終了後に実施すべき取り組みのあり方や研究開発成果の産業面での活用のビジネスモデルを立案するとともに、立案した取り組みのあり方とビジネスモデルについて、研究開発の進捗等を考慮して、本研究開発期間中に必要な見直しを行う。

b)助成事業者は、上記 a)で立案した取り組みとビジネスモデルを本研究開発終了後、実行に移し、成果の産業面での活用に努めるものとする。

(2) 基本計画の変更

NEDO技術開発機構は、研究開発内容の妥当性を確保するため、社会・経済的状況、内外の研究開発動向、政策動向等を総合的に勘案し、達成目標、実施期間、開発体制等基本計画の見直しを弾力的に行う。

(3) 根拠法

本プロジェクトは、独立行政法人新エネルギー・産業技術総合開発機構法第 15 条第 1 項第 3 号に基づき実施する。

6. 基本計画の改訂履歴

- (1) 平成 17 年 3 月 制定。
- (2) 平成 18 年 3 月 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。
- (3) 平成 20 年 3 月 平成 19 年 8 月開催の中間評価結果の反映による改訂。プロジェクト名称、目的、最終目標を修正。
- (4) 平成 20 年 7 月 イノベーションプログラム基本計画の制定により、「(1) 研究開発の目的」の記載を改訂。
- (5) 平成 21 年 3 月 平成 21 年 1 月開催の自主中間評価の結果を受け、(別紙)「研究開発項目①3. の 2 の①、②」の一部仕様変更等 による改訂。

(別紙) 研究開発計画

研究開発項目①「高精度眼底イメージング機器」

1. 研究開発の必要性

今後ますます高度化する医療への要求に応え、国民の保険医療水準の向上に貢献していくため、最先端分野の医療機器の研究開発が重要視されている中、平成15年3月に策定された「医療機器産業ビジョン」(厚生労働省)の中で、医療上の必要性や患者の医療ニーズが高い分野、新しい技術により飛躍的に市場シェアを延ばすことが出来る分野への重点的支援の必要性が示されている。この重点分野の中に、バイオイメージング機器があげられている。バイオイメージング分野では米国が先行しているが、狙い撃ちした医療技術であれば、我が国もまだ遅くはない。このような背景のもと、経済産業省は、テーラーメイド医療・予防医療・再生医療の実現や画期的な新薬の開発、医療機器、福祉機器等の開発・実用化を促進することによって健康寿命を延伸し、今後世界に類を見ない少子化高齢化社会を迎える我が国において、国民が健康で安心して暮らせる社会の実現を目指すことを目的とする「健康安心イノベーションプログラム」を実施しており、このプログラムのもと、医療ニーズに基づいた市場創出性のある革新的な医療機器の開発が望まれている。

一方、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、がん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、まだ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、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測定し、健康状態をモニターできる医療機器のニーズは非常に高い。

そこで、本プロジェクトでは、高い国際競争力を有する我が国の光学技術を利用し、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細胞レベルで観察・計測する眼底イメージング機器を開発することにより、眼底イメージングによる血管病変等合併症の超早期発見・予防を可能にすると同時に、食事や投薬による血管・血液変化を高精度かつ簡易にモニターでき、生活習慣病の管理も可能とする社会的医療ニーズへ多大なる貢献を図る。

さらに、本プロジェクトで確立される技術は、内視鏡、腹腔鏡、脳室内視鏡等にも応用され、さらに大きな波及効果を生むことが期待される。

2. 研究開発の具体的内容

本プロジェクトでは、脳卒中と心臓病の原因としての高血圧・動脈硬化や糖尿病といった主要な生活習慣病による合併症や、最近我が国で急増している加齢黄斑変性のような網膜症を超早期に診断するため、網膜、血管壁、血流、血球の異常を、細胞レベルで非侵襲かつ簡易に検出する高精度眼底イメージング機器を実現するために以下の内容の開発を行う。

1) 高速・高分解能形態・動態イメージング技術の開発：

ラクナ梗塞の原因となる細動脈の血管壁の肥厚や糖尿病による基底膜の肥厚等の微細な形

状の異常や、微小血栓の形成などを非侵襲で定量的に検出できるレベルの画像解像度と、大血管でのプラークや血栓に係るイベントに由来する大型異物の流入、糖尿病による血流の低下や白血球のローリング異常等の血流、血球動態を非侵襲で観察・計測可能なレベルの流体計測性能や撮影速度を得る。

2) 細胞機能イメージングのための眼底分光技術の開発：

細動脈硬化の原因である血管壁の肥厚に伴う血管壁の白濁、反射亢進等を非侵襲で短時間に検出する顕微分光技術や、加齢黄斑変性等の初期網膜病変を非侵襲で検出する眼底分光イメージング技術を得る。

3) 医学的評価：

上記 1)、2) で開発する眼底イメージング機器を使った眼底観察により、生活習慣病による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を行い、その定量化を行う。

眼底イメージング機器の開発（上記 1)、2)) は、合併症の有無を短時間計測で発見することが可能な面内分解能に優れる高解像度眼底分析イメージング装置と、病変を詳細に診断することが可能な深さ分解能に優れる光コヒーレンス断層画像化装置の 2 種類の機器開発を行い、生活習慣病による血管病変等合併症を超早期に診断するため、両者が互いに補完できるようにする。なお、高解像度眼底分析イメージング装置には、面内分解能の向上に必要な収差を除去する技術（補償光学）を搭載する。

また、医学的評価（上記 3)) では、非侵襲である特長を生かしたヒト眼底を中心とした評価を実施し、さらに内科医による生活習慣病診断の内科所見との擦り合わせを行い、医学的価値を考察する。

3. 達成目標

本プロジェクトでは、上記内容に沿った生活習慣病による血管病変等合併症の超早期診断眼底イメージング機器の開発において、下記のように、眼底イメージング機器の精密化・定量化を中間目標、より高度な眼底イメージング機器を最終目標に置き、それぞれに目標仕様を設定する：

1) 中間目標（中間評価まで）：眼底イメージング機器の精密化・定量化

目標仕様：

①3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： $3\mu\text{m} \times 3\mu\text{m} \times 4\mu\text{m}$ (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。

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。

2) 最終目標（平成 21 年度末）：高度な眼底イメージング機器の開発

目標仕様：

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 $2\mu\text{m}$ ）、高速撮像能（30 フレーム/秒 以上）を達成する。

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 $2\mu\text{m}\times 2\mu\text{m}$ ）、高速走査能（30Hz）を達成する。

③眼底分光イメージング技術

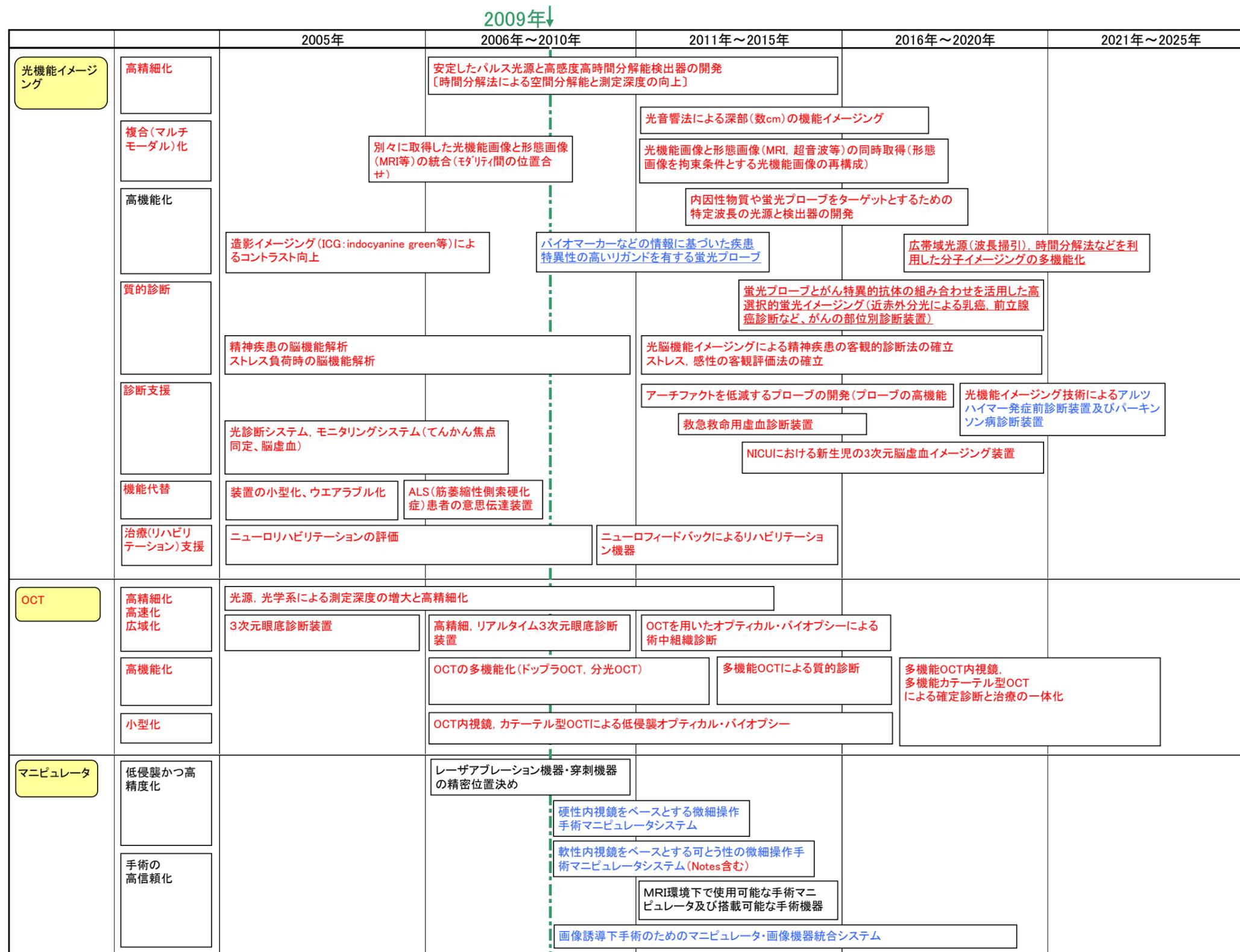
生体眼の眼底観察において、網膜血管の酸素飽和度（相対）分布を 2 次元マッピングする技術を開発する。その実現のため、高分解色調変化検出能（波長分解 10nm）を達成する。

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。

技術戦略マップ

医療機器分野の技術ロードマップ



○下線で表記しているものは、ナノバイオ分野と関係の深い研究開発・技術要素を意味する。

(添付資料)

事前評価書

事前評価書

		作成日	平成17年2月10日
1. 事業名称	分子イメージング機器研究開発プロジェクト/ 生活習慣病超早期診断眼底イメージング機器研究開発プロジェクト		
2. 推進部署名	バイオテクノロジー・医療技術開発部		
3. 事業概要	<p>(1) 概要：近年、我が国における生活習慣病（心臓病、糖尿病、脳卒中）患者は著しく増加しており、癌と合わせると国民の総死亡原因の60%以上までをも占めており、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。このため、生活習慣病を初期段階で発見し予防するニーズは非常に高い。</p> <p>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、血球の形態情報と機能情報を非侵襲に取得することにより、生活習慣病の超早期発見・予防を可能とする新医療診断機器を開発する。</p> <p>(2) 事業規模：総事業費 10億円（予定） (3) 事業期間：平成17年度～21年度（5年間）</p>		
4. 評価の検討状況			

(1) 事業の位置付け・必要性

1) 本事業の位置付け

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%以上までを占めており、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は、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のニーズは非常に高い。一方で、高い国際競争力を有する我が国の光学技術を利用し、医療ニーズに基づいた市場創出性のある革新的な医療機器を開発することが期待されている。

本プロジェクトは、人体内部の微細な異常を非侵襲に可視化し分析する技術を開発することにより、生活習慣病の超早期診断を実現する新医療診断機器を開発する。具体的には、現在組織レベルの観察にとどまる眼底イメージング機器を、細胞レベルでの実時間観察へと高度化し、内科診断上汎用性が高い、世界初の眼底による生活習慣病超早期眼底イメージング機器を開発する。これにより、眼底から網膜、血管壁、血流、血球の形態情報と機能情報が非侵襲に取得でき、脳卒中と心臓病の原因としての高血圧・動脈硬化や糖尿病といった主要な生活習慣病や、最近我が国で急増している加齢黄斑変性症のような網膜症の超早期発見・予防が可能となる。

2) 国のプログラムとの関係における必要性

今後ますます高度化する医療への要求に応え、国民の保険医療水準の向上に貢献していくため、最先端分野の医療機器の研究開発が重要視されている中、平成15年3月に策定された「医療機器産業ビジョン」(厚生労働省)の中で、医療上の必要性や患者の医療ニーズが高い分野、新しい技術により飛躍的に市場シェアを延ばすことが出来る分野への重点的支援の必要性が示されている。この重点分野の中に、バイオイメージング機器があげられている。バイオイメージング分野では米国が先行しているが、狙い撃ちした医療技術であれば、我が国もまだ遅くはない。このような背景のもと、経済産業省は、テーラーメイド医療・予防医療・再生医療の実現や画期的な新薬の開発、医療機器、福祉機器等の開発・実用化を促進することによって健康寿命を延伸し、今後世界に類を見ない少子化高齢化社会を迎える我が国において、国民が健康で安心して暮らせる社会の実現を目指すことを目的とする「健康安心プログラム」を実施。本プロジェクトはその一環として実施し、医療ニーズに基づいた市場創出性のある革新的な医療機器の開発を目指す。

(2) 研究開発目標の妥当性

本プロジェクトでは、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、血球の形態情報と機能情報を取得することにより、脳卒中と心臓病の原因としての高血圧・動脈硬化や糖尿病といった主要な生活習慣病や、最近我が国で急増している加齢黄斑変性症のような網膜症において、網膜、血管壁、血流、血球の異常を、細胞レベルで、非侵襲、リアルタイムに検出する生活習慣病超早期眼底イメージング機器を実現するために以下のような目標を置いて技術開発を行う。

- 1) 高速・高分解能3次元形態イメージング技術の開発：ラクナ梗塞の原因となる細動脈の血管壁の肥厚や糖尿病による基底膜の肥厚等の微細な形状の異常や、微小血栓の形成などを定量的に検出できるレベルの3次元画像解像度と、大血管でのプラークや血栓に係るイベントに由来する大型異物の流入、糖尿病による血流の低下や白血球のローリング異常等の血流、血球動態を観察・計測可能なレベルの流体計測性能や撮影速度を得る。
- 2) 細胞機能イメージングのための眼底分光技術の開発：細動脈硬化の原因である血管壁の肥厚に伴う血管壁の白濁、反射亢進等を短時間で検出する顕微分光技術や、加齢黄斑変性症等の初期網膜病変検出する眼底分光イメージング技術を得る。

(3) 研究開発マネジメント

生活習慣病超早期診断眼底イメージング機器の実現には、機器開発と共に、眼底イメージングによる生活習慣病の超早期診断の医学的意味を明らかにし、診断技術を確立することも必須であり、そのため研究体制には技術面と臨床面との連携や技術的目標と医学的目標の整合性の確保が不可欠である。

本プロジェクトのマネジメントに当たっては、産業界が実施する技術開発との間で共同研究を行う等、密接な連携を図ることにより、円滑で迅速な実用化を促進すると共に、治験や薬事法承認申請の計画や見通しを常に視野に入れる必要がある。

これらの必要性に鑑み、プロジェクトの技術面と臨床面の連携性・統一性を確保しながら、事業の円滑な推進と弾力的な見直しを行うために、NEDO技術開発機構が助成先決定後に指名する研究開発責任者（プロジェクトリーダー）を置き、助成先が設置する開発委員会において、外部有識者の意見を運営管理に反映させる他、四半期に一回程度プロジェクトリーダー等を通じてプロジェクトの進捗について報告を受けること等を行う。

(4) 研究開発成果

本プロジェクトで開発される生活習慣病超早期診断眼底イメージング機器は、生活習慣病の超早期発見・予防を可能にすると同時に、食事や投薬による血管・血液変化を高精度かつ簡易にモニターでき、生活習慣病の管理も可能とする社会的医療ニーズへ多大なる貢献をもたらす。

(5) 実用化・事業化の見通し

本プロジェクトで確立される技術は、眼科市場のみならず、より大きい内科市場を切り開き、内科診療や健診を対象に予防医療を国内に提供する。また、プローブ化により、内視鏡、腹腔鏡、脳室内視鏡等に搭載することにより、さらに大きなマーケットに波及することが期待される。

(6) その他特記事項

特になし。

5. 総合評価

本プロジェクトのアウトプットである眼底による生活習慣病超早期診断眼底イメージング機器は、我が国の強みである光学技術を生かした世界初の医療機器として世界に先んじることが可能である。

(添付資料)

成果資料

外部発表として、口頭発表については助成期間内に開催された講演会における発表を、誌上発表については助成期間内に投稿された論文を掲載する。その他、助成期間内に出願された特許情報、および展示会と取材の記録を併せて掲載する。

1. 外部発表 (口頭発表)

- [1] K. P. Chan, “Three-dimensional optical coherence tomography for biomedical diagnosis,” Conference on Lasers and Electro-Optics (CLEO)/ Pacific Rim (2005 年 7 月).
- [2] 白井智宏, “強度輸送方程式に基づく位相回復の原理とその実現法,” 第 66 回応用物理学会学術講演会 (2005 年 9 月).
- [3] 福田隆史, “光誘起表面レリーフに基づく新しい光情報記録,” 平成 17 年度第 2 回多元技術融合光プロセス研究会 (2005 年 9 月).
- [4] 陳建培, 秋葉正博, “3 次元光コヒーレンストモグラフィによる眼底イメージング,” Optics Japan シンポジウム「眼科における光学と医療の最前線」(2005 年 11 月).
- [5] 秋葉正博, 陳建培, “光コヒーレンス顕微鏡の高分解能化,” Optics Japan 2005 (2005 年 11 月).
- [6] 白井智宏, “医療・工業分野への応用のための補償光学—イントロダクトリートーク—,” 「補償光学技術の新しい潮流—医療・工業分野への応用を目指して—」 Optics Japan 2005 (2005 年 11 月).
- [7] 有本英伸, 古川祐光, 板谷正紀, 吉村長久, “PLS 回帰分析による網膜分光画像の解析,” Optics Japan 2005 (2005 年 11 月).
- [8] 陳建培, “OCT の近未来,” 第 6 回群馬眼科フォーラム学術講演会 (2005 年 11 月).
- [9] 秋葉正博, 野内健善, 齋藤歩, 陳建培, “光コヒーレントトモグラフィによる 3 次元微細イメージング,” 電気学会 センサ・マイクロマシン準部門研究会 (2005 年 12 月).
- [10] H. Arimoto, H. Furukawa, and M. Hangai, “PLS regression approach for oxygen saturation in spectroscopic fundus images,” SPIE's International Symposium, Biomedical Optics (BiOS 2006) (2006 年 1 月).
- [11] 板谷正紀, “New Generation OCT in Glaucoma,” 緑内障研究会第二回「京大眼科 Focus on glaucoma」(2006 年 2 月).
- [12] M. Akiba, K. P. Chan, and Y. Fukuma, “High resolution imaging of corneal tissues by full-field optical coherence tomography,” Optical Society of America, Biomedical Topical Meeting (2006 年 3 月).
- [13] 板谷正紀, “3D-OCT の臨床的意義 —OCT は 3 次元化で何が変わるか?—,” 第 110 回日本眼科学会 ランチョンセミナー「New generation OCT : Fourier Domain OCT (時代は 3D-OCT へ)」(2006 年 4 月).
- [14] 板谷正紀, 秋葉正博, 陳建培, 吉村長久, “Full field OCT による豚眼網膜神経節細胞の可視化,” 第 110 回日本眼科学会・黄斑疾患研究会 (2006 年 4 月).
- [15] M. Hangai, M. Akiba, K. P. Chan, Y. Fukuma, and N. Yoshimura, “Retinal ganglion cell imaging by ultrahigh resolution, full-field optical coherence tomography in pig eyes,” ARVO 2006 Annual Meeting (2006 年 5 月).
- [16] 板谷正紀, 井上亮, 小寺由里子, 中西秀雄, 尾島知成, 田辺晶子, 吉村長久, “フーリエドメイン光

- 干渉断層計による視神経乳頭の3次元解析,” Summer Eye Summit (2006年7月).
- [17] 板谷正紀, “新世代OCT: 3D-OCTによる黄斑円孔の診断と視力予後予測,” 京都府眼科医会夏季集談会 (2006年8月).
- [18] T. Inoue, N. Matsumoto, N. Fukuchi, Y. Kobayashi, and T. Hara, “Highly stable wavefront control using a hybrid liquid-crystal spatial light modulator,” SPIE's International Symposium, Optics & Photonics (2006年8月).
- [19] 白井智宏, “バイオ・医療のための補償光学技術—生活習慣病に挑む超高解像眼底イメージングを中心として—,” 第40回サマーセミナー「命と光—光学とバイオ・医療との関係—」 (2006年8月).
- [20] H. Arimoto, “Measurement of 2-D SpO₂ distribution in skin tissue by multispectral imaging with depth selectivity control,” IEEE EMBC 2006 (28th Annual International Conference IEEE Engineering in Medicine and Biology Society) (2006年8月).
- [21] 秋葉正博, 陳建培, “超高分解能フルフィールドOCTによる in vitro 豚眼水晶体の断層画像測定,” 第42回日本眼光学学会/第21回眼科ME学会・合同学会総会 (2006年9月).
- [22] 陳建培, “フルフィールドOCTによる高分解能断層撮像,” 第42回日本眼光学学会/第21回眼科ME学会・合同学会総会 (2006年9月).
- [23] 板谷正紀, “フーリエドメインOCTにより眼底診断の何が良くなるか?,” 第42回日本眼光学学会・第21回眼科ME学会 合同学会総会シンポジウム「OCT診断と新しいOCT技術」 (2006年9月).
- [24] 板谷正紀, “フーリエドメイン光干渉断層計によって見えてくる黄斑疾患の微細病変,” 宮崎県眼科医会講習会 (2006年10月).
- [25] 秋葉正博, 陳建培, “2台のカメラを用いた超高分解能フルフィールドOCT,” Optics and Photonics Japan 2006 (2006年11月).
- [26] 竹野耕平, 白井智宏, 三尾典克, “光共振器を用いた波面収差の抽出,” Optics and Photonics Japan 2006 (2006年11月).
- [27] 秋葉正博, “フルフィールドOCTによる超高分解能断層画像測定,” 平成18年度 山形県産業技術振興機構 研究開発部成果報告会 (2006年11月).
- [28] N. Yamaike, M. Hangai, A. Tsujikawa, K. Miyamoto, M. Kita, M. Ota, and N. Yoshimura, “Three-dimensional imaging of cystoid macular edema in retinal vein occlusion with high-speed optical coherence tomography,” 2007 Annual Meeting of AAO (2006年11月).
- [29] M. Akiba, “Sub-cellular imaging of biological tissues using full-field optical coherence microscope,” International Workshop on Nano-Photonics 2006 (2006年12月).
- [30] 板谷正紀, 尾島優美子, 後藤謙元, 辻川明孝, 喜多美穂里, 吉村長久, “フーリエドメイン光干渉断層計による黄斑円孔視細胞層所見と術後視力予後,” 第45回日本網膜硝子体学会総会 (2006年12月).
- [31] 有本英伸, 古川 祐光, “可視域分光画像計測による血中酸素飽和度測定,” 第38回光波センシング技術研究会 (2006年12月).
- [32] 板谷正紀, 尾島優美子, 坂本篤, 辻川明孝, 喜多美穂里, 吉村長久, “フーリエドメイン光干渉断層計による黄斑円孔術後の中心窩所見,” 第30回日本眼科手術学会 (2007年1月).

- [33] M. Akiba and K. P. Chan, "Real-time ultrahigh-resolution imaging by dual-channel full-field optical coherence tomography," SPIE's International Symposium, Biomedical Optics (BiOS 2007) (2007年1月).
- [34] T. Inoue, H. Tanaka, N. Fukuchi, M. Takumi, N. Matsumoto, T. Hara, N. Yoshida, Y. Igasaki, and Y. Kobayashi, "LCOS spatial light modulator controlled by 12-bit signals for optical phase-only modulation," SPIE's International Symposium, Optoelectronics 2007 (2007年2月).
- [35] 陳建培, "臨床応用に向けた超高分解能光コヒーレンストモグラフィ," 日本学術振興会 産業計測第36委員会講演会 (2007年3月).
- [36] 秋葉正博, "世界最強のOCT その研究開発とあゆみ," 山形県産業技術振興機構 設立3周年記念産学官連携講演会 (2007年3月).
- [37] 白井智宏, "眼底イメージングと補償光学," 第10回光技術シンポジウムーバイオ・メディカルイメージング技術の最近の進展ー (2007年3月).
- [38] 古川祐光, 有本英伸, "眼底観察のための分光イメージング技術," 第10回光技術シンポジウムーバイオ・メディカルイメージング技術の最近の進展ー (2007年3月).
- [39] 竹野耕平, 大前宣昭, 三尾典克, 白井智宏, "光共振器を用いた波面収差測定法の検証実験," 第54回応用物理学関係連合講演会 (2007年3月).
- [40] 松本直也, 井上卓, 福智昇央, 原勉, "高精度波面制御を目的としたLCOS型空間光変調器ー歪み補正ー," 第54回応用物理関係連合講演会 (2007年3月).
- [41] 黄洪欣, 井上卓, 原勉, "新型LCOS型空間光変調器を用いた補償光学検証実験," 第54回応用物理関係連合講演会 (2007年3月).
- [42] 板谷正紀, "新型OCTの開発," 第111回日本眼科学会総会 シンポジウム「ここまで進化した網膜硝子体の画像診断」 (2007年4月).
- [43] M. Akiba and K. P. Chan, "In vivo imaging of mouse cornea by dual-channel detection based full-field OCT," European Conferences on Biomedical Optics (2007年6月).
- [44] H. Arimoto and H. Furukawa, "Multispectral retinal imaging for blood oxygen saturation mapping," APBP2007 (3rd Asian and Pacific Rim Symposium on Biophotonics & Biophotonics Downunder II) (2007年7月).
- [45] M. Hangai, A. Tsujikawa, A. Otani, M. Kita, and N. Yoshimura, "Preoperative en face imaging of the outer photoreceptor layer in macular holes by using Fourier domain optical coherence tomography is associated with visual outcome after successful macular hole surgery," ARVO 2007 Annual Meeting (2007年5月).
- [46] A. Sakamoto, M. Hangai, and N. Yoshimura, "Enhanced Fourier-domain optical coherence tomography imaging by multiple scan averaging," ARVO 2007 Annual Meeting (2007年5月).
- [47] H. Nakanishi, M. Hangai, Y. Ojima, N. Unoki, A. Tsujikawa, M. Kita, and N. Yoshimura, "Three-dimensional imaging of macula-off retinal detachment using Fourier-domain optical coherence tomography and its relationship with visual acuity," ARVO 2007 Annual Meeting (2007年5月).
- [48] H. Arimoto and H. Furukawa, "Retinal blood oxygen saturation mapping by multispectral imaging and morphological angiography," 29th Annual International Conference IEEE Engineering in Medicine and Biology Society (IEEE EMBC 2007) (2007年8月).
- [49] 井上卓, "補償光学," 第43回日本眼光学学会総会 (2007年9月).
- [50] 板谷正紀, "スペクトラルドメイン光干渉断層計の緑内障診断ポテンシャル," 第18回日本緑内障

- 学会 (2007年9月).
- [51] 白井智宏, “強度輸送方程式を利用した波面のモードセンシング,” 第68回応用物理学会学術講演会 (2007年9月).
- [52] 竹野耕平, 白井智宏, “補償光学を用いた高性能眼底カメラの開発,” 第68回応用物理学会学術講演会 (2007年9月).
- [53] 有本英伸, 古川祐光, 白井智宏, “可視分光法による網膜血流の2次元酸素飽和度分布計測,” 第68回応用物理学会学術講演会 (2007年9月).
- [54] 古川祐光, 有本英伸, 白井智宏, “眼底における静脈血の酸素飽和度推定法,” 第68回応用物理学会学術講演会 (2007年9月).
- [55] 秋葉正博, “フルフィールド OCT,” 第43回日本眼光学学会総会 (2007年9月).
- [56] 秋葉正博, “フルフィールド (Full-field) OCT,” 第18回日本緑内障学会 (2007年9月).
- [57] 板谷正紀, “3次元光干渉断層計の中心窩所見と視力,” 第61回日本臨床眼科学会, シンポジウム「眼からうるこの画像診断」(2007年10月).
- [58] 坂本篤, 西嶋一晃, 王英泰, 鶴木則之, 亀田隆範, 林寿子, 喜多美穂里, 吉村長久, “硝子体手術による糖尿病黄斑浮腫治療後視力と光干渉断層計上の網膜外層の状態との関係,” 第61回日本臨床眼科学会 (2007年10月).
- [59] 竹野耕平, 白井智宏, “補償光学を用いた眼底カメラによる高精度眼底イメージング,” Optics & Photonics Japan 2007 (2007年11月).
- [60] 井上卓, “産業・医療応用を目的とした LCOS 型空間光変調器,” International Topical Meeting on Information Photonics 2008 (IP2008) プレミーティング 2007 (2007年12月).
- [61] M. Akiba, Y. Fukuma, and K. P. Chan, “Dual channel full-field OCT system for real-time subcellular level imaging,” SPIE's International Symposium: Biomedical Optics (BiOS 2008) (2008年1月).
- [62] 白井智宏, “生活習慣病に挑む! 眼底分析イメージング技術の新しい展開,” 多元技術融合光プロセス研究会 (2008年3月).
- [63] M. Akiba, Z. Wang, C. Reisman, Y. Fukuma, M. Hangai, N. Yoshimura, and K. Chan, “Feasibility study of full-field optical coherence tomography system for an application of sub-cellular level retinal imaging,” ARVO 2008 Annual Meeting (2008年4月).
- [64] M. Hangai, A. Sakamoto, S. Mori, H. Nakanishi, Y. Kotera, R. Inoue, S. Morishita, F. Hirose, T. Ojima, and N. Yoshimura, “Macular retinal nerve fiber layer segmentation by 3-dimensional spectral domain optical coherence tomography in glaucoma diagnosis,” ARVO 2008 Annual Meeting (2008年5月).
- [65] A. Sakamoto, M. Hangai, S. Mori, Y. Kotera, H. Nakanishi, R. Inoue, S. Morishita, F. Hirose, T. Ojima, and N. Yoshimura, “Wide retinal thickness mapping using mosaic three-dimensional spectral-domain optical coherence tomography for the detection of retinal nerve fiber layer damage in glaucoma,” ARVO 2008 Annual Meeting (2008年5月).
- [66] A. Sakamoto, M. Hangai, S. Mori, Y. Kotera, H. Nakanishi, R. Inoue, S. Morishita, F. Hirose, T. Ojima, and N. Yoshimura, “Wide retinal thickness mapping using mosaic three-dimensional spectral-domain optical coherence tomography for the detection of retinal nerve fiber layer damage in glaucoma,” WOC (2008年6月).

- [67] 有本英伸, “高機能眼底イメージング装置の研究開発,” 第 2 回情報フォトンクス研究討論会 (2008 年 6 月).
- [68] T. Shirai, “Modal wavefront sensing based on the intensity transport equation and its performance,” The 21st Congress of the International Commission for Optics (ICO-21) (2008 年 7 月).
- [69] 井上卓, “波面制御を目的とする空間光変調素子,” 第 69 回応用物理学会学術講演会, シンポジウム「新分野を切拓く空間光波面制御技術」(2008 年 9 月).
- [70] 白井智宏, 竹野耕平, 有本英伸, 古川祐光, “波面制御技術が拓く新しいイメージングの世界,” 第 69 回応用物理学会学術講演会, シンポジウム「新分野を切拓く空間光波面制御技術」(2008 年 9 月).
- [71] 竹野耕平, 有本英伸, 古川祐光, 白井智宏, “補償光学を用いた眼底カメラによるヒト眼底イメージング,” 第 69 回応用物理学会学術講演会 (2008 年 9 月).
- [72] 古川祐光, 有本英伸, 白井智宏, “眼底分光 SLO の開発と酸素飽和度推定への応用,” 第 69 回応用物理学会学術講演会 (2008 年 9 月).
- [73] 有本英伸, “次世代眼底イメージングシステムの開発,” 第 9 回情報フォトンクス研究グループ研究会 (2008 年 9 月).
- [74] T. Shirai, “Wavefront control with liquid-crystal devices and some of its applications,” Research Seminar at The Institute of Optics, University of Rochester, NY, USA (2008 年 9 月).
- [75] 古川祐光, 有本英伸, 白井智宏, “分光分析機能を有するレーザー走査型検眼鏡の開発,” 第 44 回日本眼光学学会総会 (2008 年 9 月).
- [76] 鈴木尚人, 大島進, 羽根渕昌明, 迎秀雄, 山田善彦, 水野勝保, 井上卓, 黄洪欣, 竹野耕平, “補償光学による走査型イメージング装置の分解能改善,” 第 44 回日本眼光学学会総会 (2008 年 9 月).
- [77] 大島進, “SLO 技術の活用,” 第 1 回眼科画像診断研究会 (2008 年 9 月).
- [78] T. Shirai, K. Takeno, H. Arimoto and H. Furukawa, “Adaptive optics with an LCOS spatial light modulator and its application to retinal imaging,” Frontiers in Optics 2008 (OSA’s Annual Meeting) (2008 年 10 月).
- [79] 陳建培, “高性能に向けた光コヒーレンストモグラフィ研究開発,” *Medical Imaging Technology* **26**, 339-362 (2008 年 11 月).
- [80] H. Huang, T. Inoue, and T. Hara, “Adaptive aberration compensation system using a high-resolution liquid crystal on silicon spatial light phase modulator,” *International Conference of Optical Instrument and Technology 2008* (2008 年 11 月).
- [81] 大音壮太郎, 辻川明孝, 森哲, 中川聡子, 林寿子, 尾島優美子, 中西秀雄, 岩間大輔, 後藤謙元, 田村寛, 大谷篤史, 吉村長久, “SD-OCT におけるポリープ状脈絡膜血管症と中心性漿液性網脈絡膜症の網膜構造,” 第 47 回日本網膜硝子体学会 (2008 年 11 月).
- [82] 竹野耕平, 有本英伸, 古川祐光, 白井智宏, “補償光学を用いた眼底カメラの開発—照明光学系の改良—,” *Optics and Photonics Japan 2008* (2008 年 11 月).
- [83] 白井智宏, “波面制御を利用した高精度眼底イメージング技術とその展望,” 日本レーザー医学会 (2008 年 11 月).
- [84] 白井智宏, “産業技術や人間生活に役立つ光技術の研究開発,” 産総研テクノショップ in 浜松 (2008 年 11 月).

- [85] 竹野耕平, 白井智宏, “補償光学を用いた高精度眼底イメージング,” 第 42 回光波センシング技術研究会「これからの医療を支える生体情報光センシング」(2008 年 12 月).
- [86] 板谷正紀, 尾島優美子, 石原健司, 坂本篤, 辻川明孝, 大谷篤史, 田村寛, 大音壮太郎, 山城健児, 吉村長久, “ブルッフ膜分離病, 厚生労働省難治性疾患克服研究事業,” 網膜脈絡膜・視神経萎縮調査研究班 班会議 (2009 年 1 月)
- [87] M. Akiba, Z. Wang, C. Reisman, Y. Fukuma, and K. P. Chan, “Feasibility study of high-resolution retinal imaging by full-field optical coherence tomography,” BiOS, SPIE Photonics West 2009 (2009 年 1 月).
- [88] 古川祐光, 有本英伸, 白井智宏, “非侵襲眼底分光法と糖尿病網膜症の早期診断,” 第 56 回応用物理学関係連合講演会 (2009 年 3 月).
- [89] 板谷正紀, “サブスペシャリティーサンデー 後眼部疾患: 網膜硝子体診断の進歩「OCT による網膜硝子体診断学の深化と診断・治療のエビデンスレベルの高度化」,” 第 113 回日本眼科学会総会 (2009 年 4 月)
- [90] 板谷正紀, “ランチョンセミナー 進化する網膜診断—その形態と機能情報の活用法—「OCT による網膜形態と診断・今後の展望」,” 第 113 回日本眼科学会総会 (2009 年 4 月)
- [91] 板谷正紀, “シンポジウム 緑内障検査診断学の進歩とその応用「スペクトラルドメイン OCT による緑内障検出—緑内障性視神経障害は見える」,” 第 113 回日本眼科学会総会 (2009 年 4 月)
- [92] 黄洪欣, 井上卓, 鈴木尚人, 大島進, 羽根渕昌明, 迎秀雄, 山田善彦, 水野勝保, “液晶空間光変調器を用いた補償光学 SLO の開発 —基本装置の構築—,” 第 56 回応用物理学関係連合講演会 (2009 年 4 月).
- [93] M. Hangai, Spectral-domain OCT imaging in PCV. APVRS symposium “Update in AMD and PCV in the Asia Pacific regions,” Asia Pacific Academy of Ophthalmology (APAO) (2009 年 5 月)
- [94] M. Hangai, Retinal imaging with spectral-domain OCT. Ocular Imaging Symposium “New imaging methods of the eye,” Asia Pacific Academy of Ophthalmology (APAO) (2009 年 5 月)
- [95] 有本英伸, 古川祐光, “分光イメージングによる網膜血流の酸素飽和度計測と医学評価,” 第 3 回新画像システム・情報フォトニクス研究討論会 (2009 年 5 月).
- [96] M. Akiba, C. Reisman, Z. Wang, J. Yan, Y. Fukuma, M. Hangai, N. Yoshimura, and K. Chan, “Feasibility Study of High-resolution Human Retinal Imaging by Dual-channel Full-field Optical Coherence Tomography”, Association for Research in Vision and Ophthalmology (ARVO) 2009 (2009 年 5 月).
- [97] 大音壮太郎, 板谷正紀, 坂本篤, 山田善彦, 大島進, 井上卓, 吉村長久, “補償光学を適応した走査型レーザー検眼鏡を用いた中心性漿液性網脈絡膜症の視細胞構造,” 第 45 回日本眼科学学会総会 (2009 年 6 月)
- [98] 山田善彦, 迎秀雄, 羽根渕昌明, 大島進, 大音壮太郎, 板谷正紀, 吉村長久, “補償光学付き走査型イメージング装置による生体眼底撮影,” 第 45 回日本眼科学学会総会 (2009 年 6 月)
- [99] 古川祐光, 有本英伸, 白井智宏, 大音壮太郎, 板谷正紀, 吉村長久, “分光レーザー走査型検眼鏡による緑内障視神経乳頭の酸素飽和度イメージング,” 第 45 回日本眼科学学会総会 (2009 年 6 月).
- [100] 竹野耕平, 白井智宏, “液晶補償光学を用いた多波長眼底イメージング,” 第 70 回応用物理学学会学術講演会 (2009 年 9 月)
- [101] 大音壮太郎, 板谷正紀, 坂本篤, 尾島優美子, 田村寛, 山城健児, 大谷篤史, 辻川明孝, 吉村長久,

- “補償光学を適用した走査型レーザー検眼鏡による中心性漿液性網脈絡膜症の視細胞像,” 第 115 回京都眼科学会 (2009 年 9 月)
- [102]大音壮太郎, 板谷正紀, 尾島優美子, 田村寛, 山城健児, 大谷篤史, 辻川明孝, 吉村長久, “補償光学適用走査型レーザー検眼鏡による中心性漿液性網脈絡膜症の視細胞構造,” 第 63 回日本臨床眼科学会 (2009 年 10 月)
- [103]S. Ooto, M. Hangai, A. Tsujikawa, A. Otani, S. Oshima, T. Inoue, N. Yoshimura, “High-Resolution Imaging of the Photoreceptor Layer in the Epiretinal Membrane Using an Adaptive Optics Scanning Laser Ophthalmoscope,” American Academy of Ophthalmology (AAO) (2009 年 10 月)
- [104]M. Hangai, “Three-dimensional High-speed Optical Coherence Tomography Imaging of Lamina Cribrosa in Glaucoma,” American Academy of Ophthalmology (AAO) (2009 年 10 月)
- [105]M. Hangai, M. Nukada, N. Nakano, S. Mori, H. Nakanishi, A. Nonaka, N. Yoshimura, “Imaging of Ganglion Cell Layer Atrophy in Early Glaucoma by Using Speckle-Noise-Reduced Spectral-Domain OCT,” American Academy of Ophthalmology (AAO) (2009 年 10 月)
- [106]板谷正紀, “シンポジウム「スローダウン緑内障：予後予測」OCTによる神経節細胞層画像解析による予後予測,” 第 20 回日本緑内障学会 (2009 年 11 月).
- [107]有本英伸, 古川祐光, “分光分析による網膜血流の酸素飽和度推定,” 日本光学会年次学術講演会 Optics & Photonics Japan 2009 (2009 年 11 月).
- [108]有本英伸, “医療のための光学的診断技術,” 光メカトロニクス研究会 (2009 年 11 月).
- [109]T. Shirai, “Controlling wavefront with liquid crystal devices for medical imaging,” MICRONOVA Seminar, Helsinki University of Technology (2009 年 11 月).
- [110]黄洪欣, 井上卓, 田中博, 羽根渕昌明, 山田善彦, 大島進, “液晶空間光変調器を用いた補償光学走査レーザー検眼鏡のフォーカス調整,” 日本光学会年次学術講演会 Optics & Photonics Japan 2009 (2009 年 11 月).
- [111]秋葉正博, 福間康文, 板谷正紀, 吉村長久, 陳建培, “フルフィールド OCT による細胞レベルの人間眼底画像計測,” 日本光学会年次学術講演会 Optics & Photonics Japan 2009 (2009 年 11 月).
- [112]大音壮太郎, 板谷正紀, 高山弘平, 坂本篤, 大島進, 井上卓, 吉村長久, “補償光学適用走査型レーザー検眼鏡による黄斑上膜症例の視細胞構造,” 第 48 回日本網膜硝子体学会総会 (2009 年 12 月)
- [113]板谷正紀, “OCT を理解しよう (教育セミナー),” 第 48 回日本網膜硝子体学会総会 (2009 年 12 月)
- [114]横田聡, 大音壮太郎, 板谷正紀, 高山弘平, 坂本篤, 大島進, 井上卓, 吉村長久, “補償光学を適用した走査型レーザー検眼鏡による黄斑円孔閉鎖後の視細胞像,” 第 48 回日本網膜硝子体学会総会 (2009 年 12 月)
- [115]吉村長久, “眼底画像診断の進歩—最近注目されている検査法～最新検査を駆使しよう～,” 第 48 回日本網膜硝子体学会総会 (2009 年 12 月)
- [116]K. Takeno and T. Shirai, “*In vivo* retinal imaging using liquid crystal adaptive optics with different color illumination,” BiOS, SPIE Photonics West 2010 (2010 年 1 月).
- [117]白井智宏, 井上卓, 大島進, “補償光学が拓いた新しい眼底イメージングの世界,” 第 30 回レーザー学会学術講演会 (2010 年 2 月).
- [118]古川祐光, 有本英伸, 澤田隆二, 白井智宏, “共焦点レーザー走査型画像分光法を用いた網膜イメ

ージング,” 第 57 回応用物理学関係連合講演会 (2010 年 3 月).

[119] 秋葉正博, 福間康文, 板谷正紀, 吉村長久, 陳建培, “超高分解能フルフィールド OCT の人眼網膜断層画像計測への応用,” 第 57 回応用物理学関係連合講演会 (2010 年 3 月).

2. 外部発表 (誌上発表)

- [1] 白井智宏, “補償光学技術の新しい展開 =医療・工業分野への応用を目指して=,” 光アライアンス **17**, 1-7 (2006 年 1 月).
- [2] H. Arimoto, H. Furukawa, and M. Hangai, “PLS regression approach for oxygen saturation in spectroscopic fundus images,” Proc. SPIE **6138**, 391-398 (2006 年 2 月).
- [3] 陳建培, 秋葉正博, “光コヒーレンストモグラフィによる生体組織の 3 次元微細イメージング,” オプトロニクス **25**, 111-116 (2006 年 3 月).
- [4] H. Arimoto, “Multispectral polarization imaging for observing blood oxygen saturation in skin tissue,” Appl. Spectrosc. **60**, 459-464 (2006 年 4 月).
- [5] 板谷正紀, “眼底の画像診断装置の現状と未来「より速く、より深く、より高精細に」,” 眼科 **48**, 923-936 (2006 年 6 月).
- [6] 秋葉正博, 陳建培, “並列検出フルフィールド光コヒーレンストモグラフィ,” レーザー研究 **34**, 494-498 (2006 年 7 月).
- [7] T. Inoue, N. Matsumoto, N. Fukuchi, Y. Kobayashi, and T. Hara, “Highly stable wavefront control using a hybrid liquid-crystal spatial light modulator,” Proc. SPIE **6306**, 630603-1-8 (2006 年 8 月).
- [8] 白井智宏, “バイオ・医療のための補償光学技術—生活習慣病に挑む超高解像眼底イメージングを中心として—,” 第 40 回サマーセミナー「命と光—光学とバイオ・医療との関係—」論文集 AP062332, 56-63 (2006 年 8 月).
- [9] H. Arimoto, “Measurement of 2-D SpO₂ distribution in skin tissue by multispectral imaging with depth selectivity control,” Proc. IEEE EMBC '06, 1968-1971 (2006 年 8 月).
- [10] 板谷正紀, “OCT Ophthalmoscope の効用,” 眼科プラクティス **11** (特集緑内障診療の進め方), 192-193 (2006 年 9 月).
- [11] S. Yu, T. Tanabe, M. Hangai, S. Morishita, Y. Kurimoto, and N. Yoshimura, “Scanning laser polarimetry with variable corneal compensation and optical coherence tomography in tilted disk,” Am. J. Ophthalmol. **142**, 475-482 (2006 年 9 月).
- [12] 板谷正紀, “NEW INSTRUMENT 「3D OCT による網膜病変の 3 次元観察」,” 眼科手術 **19**, 501-505 (2006 年 10 月).
- [13] 板谷正紀, 不二門尚, “新しい治療と検査シリーズ,” あたらしい眼科 **23**, 1581-1582 (2006 年 12 月).
- [14] 有本英伸, 古川 祐光, “可視域分光画像計測による血中酸素飽和度測定,” 第 38 回光波センシング技術研究会論文集 AP063153, 21-26 (2006 年 12 月).
- [15] 板谷正紀, “眼底 OCT 技術の進歩,” あたらしい眼科 **24**, 3-13 (2007 年 1 月).
- [16] 陳建培, 秋葉正博, “OCT の基礎理論と技術展開,” 眼科 **49**, 129-136 (2007 年 2 月).
- [17] M. Akiba and K. P. Chan, “Real-time ultrahigh-resolution imaging by dual-channel full-field optical

- coherence tomography,” Proc. SPIE **6429**, 64291N (2007年2月).
- [18] T. Inoue, H. Tanaka, N. Fukuchi, M. Takumi, N. Matsumoto, T. Hara, N. Yoshida, Y. Igasaki, and Y. Kobayashi, “LCOS spatial light modulator controlled by 12-bit signals for optical phase-only modulation,” Proc. SPIE **6487**, 64870Y-1-11 (2007年2月).
- [19] 板谷正紀, “次世代 OCT で可能になること,” 臨床眼科 **61**, 136-134 (2007年2月).
- [20] 板谷正紀, “フーリエドメイン OCT,” 眼科 **49**, 157-170 (2007年2月).
- [21] 板谷正紀, “視神経と視野による緑内障診断 完全マスター「視神経乳頭形状の画像解析,” 眼科インストラクションコース **10** メディカルビュー社 (2007年2月).
- [22] I. Kanno, T. Kunisawa, T. Suzuki, and H. Kotera, “Development of deformable mirror composed of piezoelectric thin films for adaptive optics,” IEEE J. Sel. Top. Quant. Electron. **13**, 155-161 (2007年3月).
- [23] 白井智宏, “液晶空間光変調素子を利用した補償光学技術,” 光学 **36**, 136-142 (2007年3月).
- [24] 竹野耕平, 白井智宏, “医療・工業分野への応用を目指す新しい補償光学,” 光技術コンタクト **45**, 244-250 (2007年5月).
- [25] 井上卓, “波面制御素子としての液晶空間光変調器と補償光学,” 光技術コンタクト **45**, 251-257 (2007年5月).
- [26] 板谷正紀, 尾島優美子, 吉田章子, 安野嘉晃, 卷田修一, 谷田貝豊彦, 吉村長久, “フーリエドメイン光干渉断層計による中心窩病変描出力の検討,” 日本眼科学会雑誌 **111**, 509-517 (2007年7月).
- [27] 板谷正紀, “眼科における光干渉断層計の進歩,” 日本レーザー医学会誌 **28**, 146-159 (2007年7月).
- [28] 板谷正紀, “眼底疾患診断における三次元画像解析の有用性,” 日本の眼科 **78**, 1125-1130 (2007年8月).
- [29] 板谷正紀, “光干渉断層計の進化がもたらす最近の眼底画像解析の進歩,” 臨床眼科 **10**, 1789-1798 (2007年10月).
- [30] Y. Ojima, M. Hangai, M. Sasahara, N. Gotoh, R. Inoue, Y. Yasuno, S. Makita, T. Yatagai, A. Tsujikawa, and N. Yoshimura, “Three-dimensional imaging of the foveal photoreceptor layer in central serous chorioretinopathy using high-speed optical coherence tomography,” *Ophthalmology* **114**, 2197-2207 (2007年12月).
- [31] 板谷正紀, “スペクトラルドメイン光干渉断層計,” IOL&RS **21**, 589-595 (2007年12月).
- [32] 板谷正紀, “光干渉断層計,” あたらしい眼科 **24**, 3-12 (2007年12月).
- [33] 白井智宏, “新しい補償光学とその医療分野への応用—超高解像眼底イメージング技術の実現を目指して—,” 画像ラボ **18**, 63-68 (2007年12月).
- [34] M. Akiba and K. P. Chan, “In vivo video-rate cellular-level full-field optical coherence tomography,” J. Biomed. Opt. **12**, 064024 (2007年11月).
- [35] A. Sakamoto, M. Hangai, and N. Yoshimura, “Spectral-domain optical coherence tomography with multiple B-scan averaging for enhanced imaging of retinal diseases,” *Ophthalmology* **115**, 1071-1078 (2008年1月).
- [36] 板谷正紀, “眼科における光干渉断層計,” 遺伝子医学 MOOK **9**, 143-149 (2008年2月).
- [37] 板谷正紀, “細胞レベルのイメージングを目指す補償光学適用光干渉断層計—眼底の細胞は見えるか?,” 医学のあゆみ **224**, 594-599 (2008年2月).
- [38] 板谷正紀, “スペクトラルドメイン光干渉断層計,” 医学のあゆみ **224**, 604-606 (2008年2月).

- [39] 白井智宏,“眼科医のための補償光学概論,” 医学のあゆみ **224**, 580-584 (2008年2月).
- [40] 白井智宏,“AOSLO—補償光学と走査レーザー検眼鏡の融合が拓く新しい世界,” 医学のあゆみ **224**, 589-593 (2008年2月).
- [41] 秋葉正博,“フルフィールド OCT,” 医学のあゆみ **224**, No.8, 607-609 (2008年2月).
- [42] 板谷正紀,“総論: OCT の基礎,” あたらしい眼科 **25**, 579-587 (2008年5月).
- [43] 板谷正紀,“スペクトラルドメイン OCT,” 眼科プラクティス **21**, 128-131 (2008年5月).
- [44] 板谷正紀,“網脈絡膜画像の正常と異常/OCT,” 眼科プラクティス **21**, 90-98 (2008年5月).
- [45] 秋葉正博,“フルフィールド Optical Coherence Tomography の取り組みと眼組織の高解像度断層画像計測,” 視覚の科学、Vol.29, No.2, 58-63(2008年6月).
- [46] T. Shirai, “Modal wavefront sensing based on the intensity transport equation and its performance,” Proc. of ICO21-2008 Congress, 25 (2008年7月).
- [47] 板谷正紀,“検査法 update スペクトラルドメイン OCT,” 臨床眼科 **62**, 13-20 (2008年10月).
- [48] 板谷正紀,“緑内障 Now! V.緑内障研究の最新情報「緑内障の眼底検査研究の最新情報は?」,” あたらしい眼科 **25**: 190-193 (2008年10月).
- [49] 板谷正紀,“特集:眼科診療のスキルアップ 網膜硝子体編「眼底用 OCT の種類と選択眼科インストラクションコース」,” 眼科インストラクションコース **20** メディカルビュー社:24-29 (2008年10月).
- [50] 陳建培,“高性能に向けた光コヒーレンストモグラフィ研究開発,” Medical Imaging Technology **26**, 339-362 (2008年11月).
- [51] 古川祐光,“眼底分光装置の開発と酸素飽和度の臨床測定,” 光技術コンタクト **46**, 640-645 (2008年12月).
- [52] 竹野耕平, 白井智宏,“補償光学を用いた高精度眼底イメージング,” 第42回光波センシング技術研究会講演論文集 (AP-083130), 95-102 (2008年12月).
- [53] H. Huang, T. Inoue, T. Hara, “Adaptive aberration compensation system using a high-resolution liquid crystal on silicon spatial light phase modulator,” Proc. of SPIE **7156**, 71560F. (2009年1月26日)
- [54] 板谷正紀,“特集 眼の光学「眼科診療における光干渉断層計の進歩」,” O plus E アドコム・メディア **31**: 266-271 (2009年3月).
- [55] 大音壮太郎, 板谷正紀,“正常眼はこう読む,「光干渉断層計(OCT)はこう読む!」,” あたらしい眼科 **26**:583-590 (2009年5月).
- [56] M. Hangai, M. Yamamoto, A. Sakamoto, N. Yoshimura, “Ultra-high-resolution versus speckle noise-reduction in spectral-domain optical coherence tomography,” Opt Express **17**:4221-4235 (2009年5月).
- [57] T. Shirai, K. Takeno, H. Arimoto and H. Furukawa, “Adaptive optics with a liquid-crystal-on-silicon spatial light modulator and its behavior in retinal imaging,” Jpn. J. Appl. Phys. **48**, 070213 (2009年7月).
- [58] 白井智宏,“強度分布に隠された位相情報,” 光学 **38**, 496-502 (2009年10月).
- [59] M. Hangai, M. Fujimoto, N. Yoshimura, “Features and function of multiple evanescent white dot syndrome,” Arch Ophthalmol **127**:1307-1313 (2009年10月).
- [60] K. Takeno and T. Shirai, “*In vivo* retinal imaging using liquid crystal adaptive optics with different color illumination,” Proc. of SPIE **7550**, 75502H (2010年3月).

- [61] S. Ooto, A. Tsujikawa, S. Mori, H. Tamura, K. Yamashiro, N. Yoshimura, "Thickness of photoreceptor layers in polypoidal choroidal vasculopathy and central serous chorioretinopathy," Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol. (2010 年 5 月[Epub ahead of print]).
- [62] S. Ooto, M. Hangai, A. Sakamoto, A. Tsujikawa, K. Yamashiro, Y. Ojima, Y. Yamada, H. Mukai, S. Oshima, T. Inoue, N. Yoshimura, "High resolution imaging of resolved central serous chorioretinopathy using adaptive optics scanning laser ophthalmoscopy," Ophthalmology, in press (2010 年)

3. 特許出願

- [1] 陳建培, 秋葉正博, 福間康文, 塚田久, "光画像計測装置," 再公表 2007-066465 (優先日:2005 年 12 月). PCT 出願
- [2] 秋田純一, 角谷俊文, 藤城章裕, 水野俊明, 近藤直幸, "眼科撮影装置," 特開 2005-73822 (2006 年 6 月).
- [3] 竹野耕平, 白井智宏, 天神林孝二, "光波面測定方法および装置," 特願 2006-171246 (2006 年 6 月).
- [4] 松本直也, 井上卓, 福智昇央, "位相補正方法," 特願 2007-10779 (2007 年 1 月).
- [5] 陳建培, 秋葉正博, "光画像計測装置および光画像計測方法," 特願 2007-065822 (2007 年 3 月).
- [6] 黄洪欣, 井上卓, "観察装置," 特願 2008-033572 (2008 年 2 月). PCT 出願
- [7] 福間康文, 陳建培, 秋葉正博, "光画像計測装置" 特願 2009-134516 (2009 年 6 月).
- [8] 福田隆史, 古川祐光, 有本英伸, 白井智宏, 竹野耕平, "模擬眼底," 特願 2009-202635 (出願日: 2009 年 09 月 02 日).
- [9] 古川祐光, "濃度に依存しない吸光度スペクトル測定法," 特願 2010-045013 (出願日: 2010 年 03 月 02 日).

4. その他: 展示会出展

- [1] 古川祐光, 有本英伸, 福田隆史, 竹野耕平, 天神林孝二, 白井智宏, "眼から診る! あなたのアンチ・エイジングー超高解像眼底分析イメージング機器の研究開発," インターオプト'06 (2006 年 7 月).
- [2] 古川祐光, 有本英伸, 福田隆史, 竹野耕平, 天神林孝二, 白井智宏, "高解像眼底分析イメージング装置の研究開発ー生活習慣病の超早期診断を目指してー," 全日本科学機器展 in 東京 2006 (2006 年 11 月).
- [3] 株式会社ニデック, 第 30 回日本眼科手術学会総会・器機展示 (2007 年 1 月).
- [4] 株式会社ニデック, 第 111 回日本眼科学会総会・器機展示 (2007 年 4 月).
- [5] 古川祐光, 有本英伸, 竹野耕平, 白井智宏, "高精度眼底分析イメージング技術の研究開発," 産総研 OpenLab (2008 年 10 月).
- [6] 古川祐光, 有本英伸, 竹野耕平, 白井智宏, "網膜の酸素レベル計測と生活習慣病の早期発見," 産総研 OpenLab (2009 年 10 月).

5. その他：取材関係

- [1] 全機関：取材協力，日経産業新聞・先端技術欄「未来プロジェクト動く：眼底から病気診断・予防(上)(下)」(2007年12月4日，5日掲載分).
- [2] 産総研：取材/番組制作協力，NHK教育テレビ「10minボックス《理科》動物の観察：目をみる」(2009年5月1日放送分).

2. 分科会における説明資料

次ページより、プロジェクト推進・実施者が、分科会においてプロジェクトを説明する際に使用した資料を示す。

健康安心／ナノテク・部材イノベーションプログラム

「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」(事後評価)

(2005年度～2009年度 5年間)

プロジェクトの概要(公開)

NEDO技術開発機構
バイオテクノロジー・医療技術部

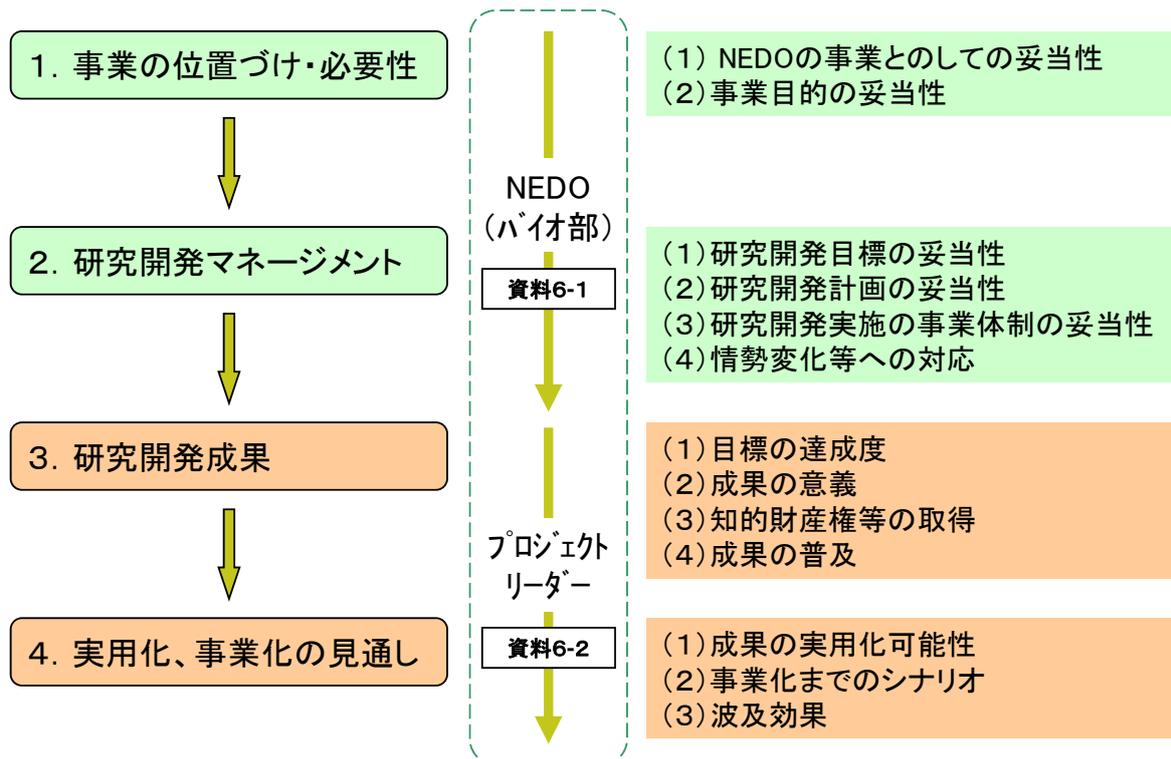
2010年8月11日(水)

複製を禁ず

1/17

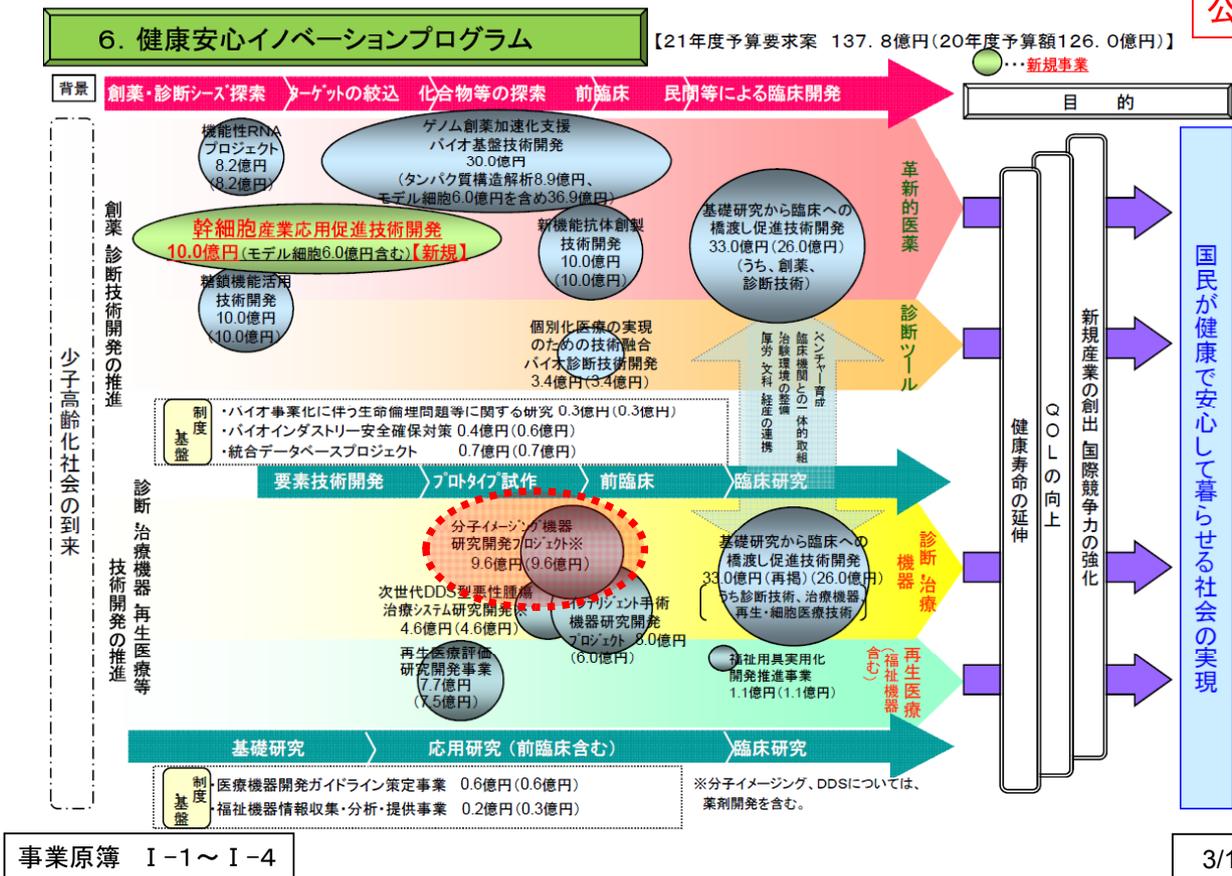
発表内容

公開

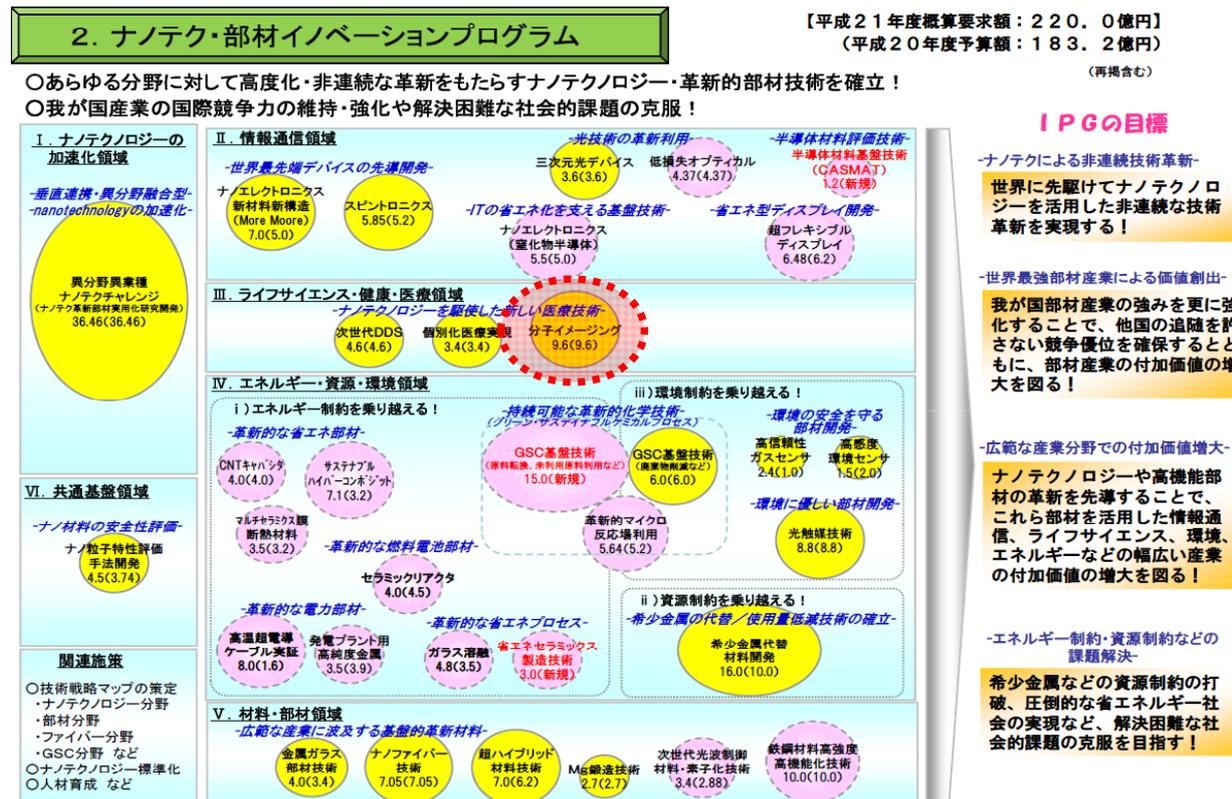


2/17

公開



公開



分子イメージング機器研究開発プロジェクト

2005 2006 2007 2008 2009

高精度眼底イメージング 機器研究開発プロジェクト

①概要

細小血管の分子レベルでの代謝機能を非侵襲で可視化する細胞代謝イメージングを実現し、代謝異常を細胞レベルで観察することにより、循環器系疾患等の早期の診断・治療を図る。

②技術目標及び達成時期

2009年度までに、ナノテクノロジーを活用した光学基盤技術等を確立することにより、細胞やタンパク質レベルの組織診断を可能とする機器を開発する。

悪性腫瘍等治療支援分子イメージング 機器研究開発プロジェクト

①概要

良性・悪性の区別も含めた腫瘍の超早期診断を実現するため、悪性腫瘍に特異的に反応する標的物質を利用することにより生体細胞の分子レベルの機能変化を抽出・検出できる機器の開発を行う。

②技術目標及び達成時期

2009年度までに、全身で3mm、局所で1mmの分解能を有する分子イメージング機器を開発する。

社会状況

生活習慣病の増加、QOLの低下



医療機器への期待

非侵襲で早期に診断できる
医療機器への期待



眼底の特長

- ・光による無侵襲計測に適した器官
- ・全身の窓、動脈の直接観測が可能
- ・眼底の動脈から採血では得られない生体代謝情報取得の可能性

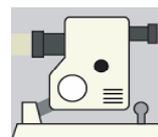
医療機器の開発



政策との関連

・「健康安心プログラム」として実施

生活習慣病の超早期診断を行う
眼底イメージング機器の開発



NEDOが関与する意義

- ・社会的要求が強く、公共性が高い医療機器の開発
- ・光学技術の集約
- ・医学・工学の連携、産学官の協力が必要
- ・短期間で新たな市場、大きな成長と経済波及効果

医療面への効果

生活習慣病の早期診断によるQOLの向上、医療コストの削減

産業面への効果

眼底イメージング機器の市場の拡大

総事業費: 1,259百万円

(総助成額: 839百万円)

	販売開始後 3年間累計		販売開始後 5年間累計	
	台数 (式)	金額 (百万円)	台数 (式)	金額 (百万円)
光コヒーレンス断層画像化装置関連(OCT関連)	470	4,700	2,770	27,700
高解像度眼底分析イメージング装置関連	440	5,200	1,440	20,100
補償光学関連	400	700	3,950	4,250
計		10,600		52,050

応用分野への効果

- ・細胞代謝イメージング技術のプロープ化による「内視鏡」等への搭載
- ・眼底画像コンピュータ診断

62倍(対助成額)

	装置	分解能	速度
現行機種	眼底カメラ	10 μ m	静止画像のみ
	走査レーザー検眼鏡	5 μ m	4. 4フレーム/秒
	光コヒーレンス断層画像化装置(OCT)	鉛直断面: 10 μ m XY断面: 20 μ m	Bスキャン: 2フレーム/秒 Cスキャン: 2フレーム/秒
最新研究レベル	補償光学適用走査レーザー検眼鏡装置	XY断面: 2 μ m 鉛直断面: 100 μ m	30フレーム/秒
	補償光学適用OCT	鉛直断面: 2 μ m XY断面: 5~10 μ m	Bスキャン: 30フレーム/秒



実用化

現行機種

市場では、生活習慣病の超早期診断に必要な高分解能、高速性なし

最新研究

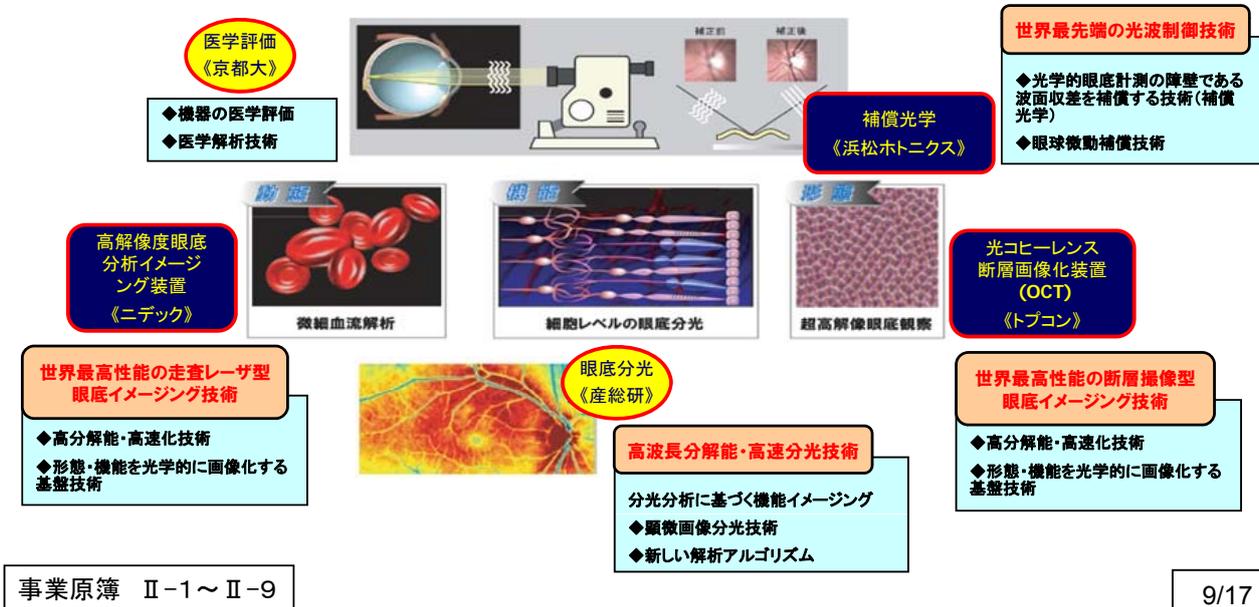
研究では、生活習慣病の超早期診断が可能な高分解能、高速性あり

実用化への技術課題

- ・高分解能と高速性の両立 高分解能と高速性の相反する要素を高次元で両立
- ・再現性 様々な条件の患者へ対応、常に同じ状態を再現

【最終目標】

人体内部の微細な異常を非侵襲かつ簡易に可視化し分析する技術を開発することにより、内科診断上汎用性が高く、**生活習慣病による合併症の超早期診断を実現する新医療診断機器を開発**する。



研究開発項目 (個別テーマ)	研究開発目標	根拠
FF-OCT(フルフィールド-光コヒーレンス断層画像化)装置技術の開発	深さ方向分解能: 2μm 高速撮像能: 30フレーム/秒	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 を実現する(十分な医学的があるので、 機器開発 を行う)
高解像度眼底分析イメージング装置技術の開発(走査レーザー検眼装置と補償光学システムの融合)	面内分解能: 2μm × 2μm 高速走査能: 30Hz	
眼底分光イメージング技術の開発	高分解色調変化検出能(波長分解能): 10nm	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 を実現する(基礎研究が必要であり、 技術開発 を行う)
医学的情報の解析技術の開発	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	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 を実現

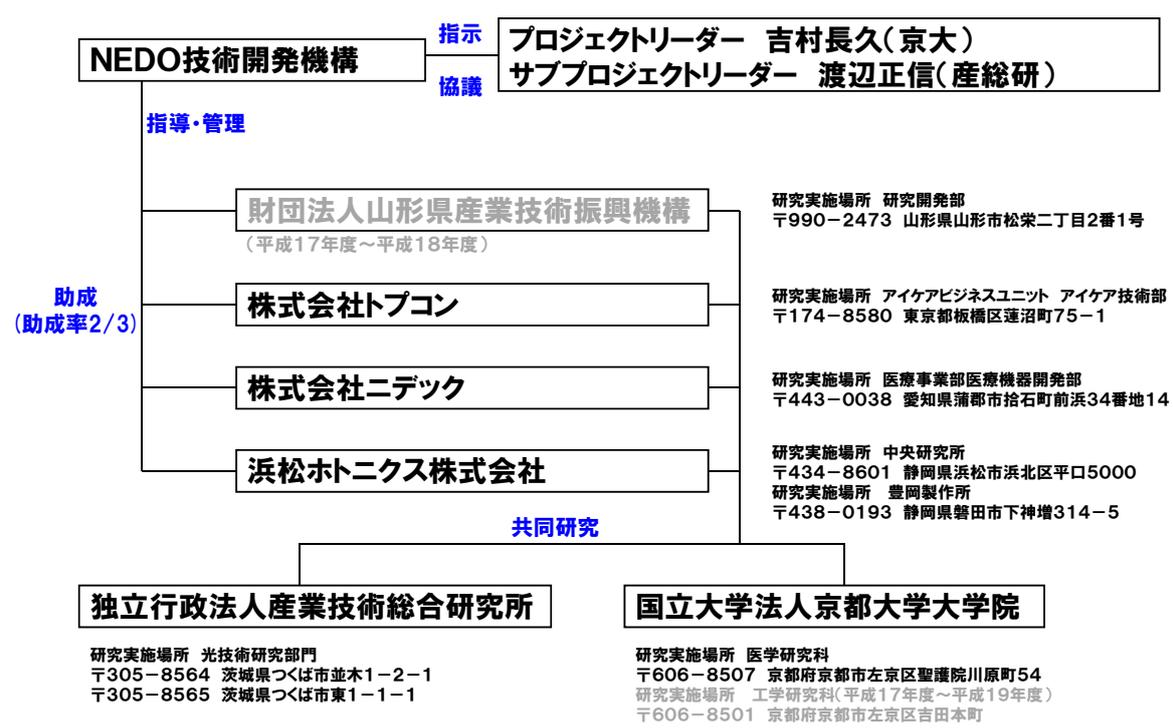
2. 研究開発マネジメントについて (2) 研究開発計画の妥当性 — 研究開発のスケジュール・予算 — 公開

	NEDO助成事業					製品化			
	H17年度 助成金 128百万円	H18年度 助成金 241百万円	H19年度 助成金 200百万円	H20年度 助成金 143百万円	H21年度 助成金 128百万円	H22年度	H23年度	H24年度	H25年度
光コーヒレンス断層 画像化技術 H17～H21助成額 306百万円 (トプコン)	血流計測技術の開発		血球動態計測技術の開発			残留課題解決のための開発			製品設計
	高分解能・高速の3次元OCT技術の開発								治験・薬事申請
高解像度眼底分析 イメージング技術 H17～H21助成額 249百万円 (ニデック)	高分解能・高速の走査型眼底イメージング 技術の開発					課題解決のための開発			薬事申請
	補償光学融合								製品設計
補償光学技術 H17～H21助成額 227百万円 (浜松ホトニクス)	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			製品設計	生産・販売
眼底分光技術 H17～H21助成額 30百万円 (産業技術総合研究所)	原理調査	眼底分光装置の試作	装置改良			製品化に向けた検討			
	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	装置とソフトウェアの融合					
医学評価／医学解析 技術 H17～H21助成額 28百万円 (京都大学)	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		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研究			
		高分解能OCT画像の データ収集と評価							

事業原簿 II-10～II-14

11/17

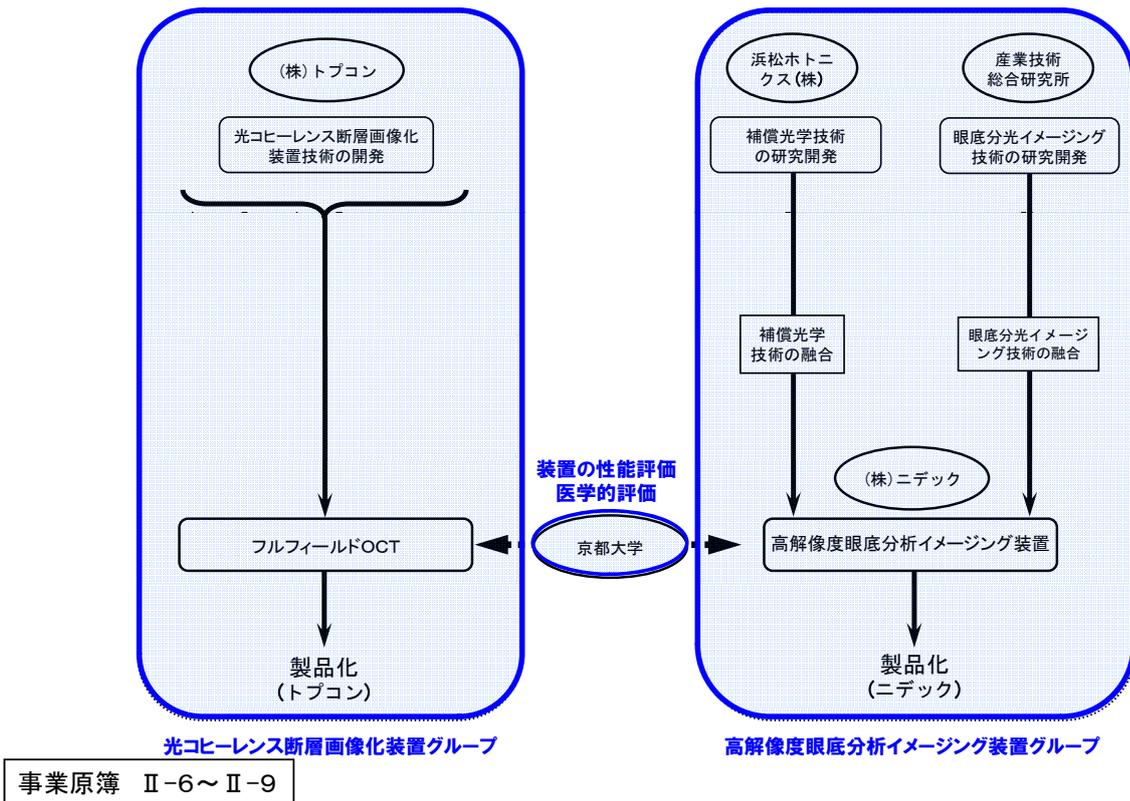
2. 研究開発マネジメントについて (3) 研究開発実施の事業体制の妥当性 — 実施体制 — 公開



事業原簿 II-6～II-9

12/17

事業全体のフロー図 (H20年度～H21年度)

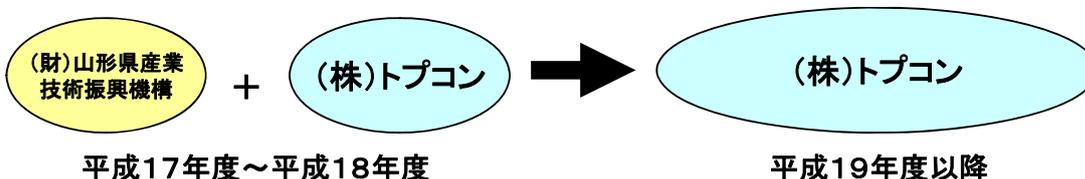


●**加速財源による補償光学の更なる高性能化(平成18年度)**

- ◆眼底イメージング機器の最終目標の高分解能、高速化をより確実に達成できる方法が必要
- ↓
- ◆基盤技術である「補償光学」の更なる高性能化を検討
- ↓
- ◆平成18年度後半、NEDO加速財源(20,000千円)により補償光学の高性能化を加速(浜松ホトニクス(株))

●**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)の基盤技術開発を(財)山形県産業技術振興機構が担当、実用化開発を(株)トプコンが担当
- ↓
- ◆基盤技術開発に目処が立ったため、実用化を重視した研究開発体制を構築すべく、平成19年度から開発メンバーを(株)トプコンへ集結して実施体制を再編成
- ◆実用化開発を促進



「概ね現行通り実施して良い。」との評価。
 下記は、主な指摘事項に対する対応。

平成19年8月に中間評価を実施
 平成20年度以降反映

指摘		対応
1	各施設・研究所間の連携が明瞭でない。	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は独立した機器として開発し、生活習慣病による合併症の超早期診断機器として互いに補完できるようにする。
		医学的評価を中心とした連携体制を強化し、医学的評価を機器開発へフィードバックできるよう運営会議を定期的開催する。
2	技術開発を目指している機能が医学的にどのように有効かつ効果的なのか、実施者間や臨床医との連携・情報交換を密に行うことにより一層の医学的価値とつながる研究開発を進めて頂きたい。	医学的評価ではヒト眼底を中心とした評価を実施し、内科医による生活習慣病の内科所見との擦り合わせを行うことで医学的価値を考察する。
		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」とする。
		プロジェクト名称を「高精度眼底イメージング機器開発プロジェクト」へ変更する。

「概ね現行通り実施して良い。」との評価。
 下記は、主な指摘事項に対する対応。

平成21年1月に自主中間評価を実施
 平成21年2月以降反映

指摘		対応
1	FF-OCTでは、血球自体は観察できるが、深さ分解能が高く、3次元的に走行する血管を流れる血球の持続的追跡が困難であるため、血球動態解析技術の開発方針を変更した方が良い。	FF-OCTによる血球動態の定量解析技術の開発は中止し、これを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	眼球運動センサーにより記録したデータに基づき眼底像の画像補正を行う方法では、補正が困難な場合があり、眼球運動補償技術の開発方針を変更した方が良い。	研究開発の効率化を図るため、高解像度眼底分析イメージング装置への眼球運動補償技術の組み込みを中止した。

●NEDOによる運営管理

研究内容や進捗が計画どおり行われているかを確認するため、NEDOバイオテクノロジー・医療技術開発部主催のヒアリングを実施

医学的評価を機器開発へフィードバック
できるような体制作り

- ヒト眼底を中心とした評価の実施
- 内科医による生活習慣病の所見との擦り合わせ

プロジェクトの目標達成度を把握するとともに、社会経済情勢等を踏まえた改善・見直しの提言を行うため、NEDO研究評価部主催の中間評価とバイオテクノロジー・医療技術開発部主催の自主中間評価を実施

プロジェクト期間内に合計**5回**実施

●プロジェクト内運営管理

効率的な研究開発の推進を図るため、プロジェクトリーダー、サブプロジェクトリーダーのもと、定期的な運営会議を実施

プロジェクト期間内に合計**25回**実施

本PJの最終目標とその具体化

「人体内部の微細な異常を非侵襲かつ簡易に可視化し分析する技術を開発することにより、内科診断上汎用性が高く、生活習慣病による合併症の超早期診断を実現する医療診断機器を開発する」

(事業原簿: 第II章1.1節参照)

この目標を達成するために...

(1) NEDOが設定した最終目標: 4項目

- ・光コヒーレンス断層画像化装置技術
- ・高解像度眼底分析イメージング装置技術
- ・眼底分光イメージング技術
- ・医学的情報の解析技術

→ 「プロジェクト概要説明」(本セッション)にて報告

(2) 各研究機関が設定した最終目標: 全13項目

→ 「プロジェクト詳細説明」(非公開セッション)にて報告

NEDOによる目標とその達成度 (1/4)

【光コヒーレンス断層画像化装置技術】

最終目標(1/4)	成果・達成度
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2um)、高速撮像能(30フレーム/秒以上)を達成する。	<p>1) 細胞レベルでの観察/ 高分解能(深さ) 《達成》</p> <ul style="list-style-type: none"> ・照明光として、広帯域のスーパーコンティニューム光源を利用。 ・深さ分解能: 約2um (生体眼において) <p>2) 血球動態の解析/ 高速撮影能 《達成》</p> <ul style="list-style-type: none"> ・照明光をパルス駆動。 ・血球の動きを観察。 ・断層像の撮影速度: 30Hz (生体眼において) <p>(なお、深さ分解能が高いことに起因して、FF-OCTでは血球の持続的追跡が困難であることが判明したため、血球動態のさらなる解析は高解像度眼底分析イメージング装置にて実施することとした)</p> <p>以上の性能を持つFF-OCTを実現。</p>

※ FF-OCT: フルフィールド(FF)光コヒーレンス断層画像化装置(OCT)

開発機器の概念と成果の一例

【光コヒーレンス断層画像化装置技術】

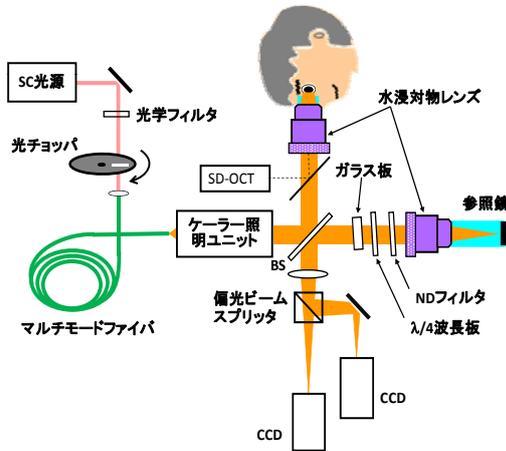


図2.1.19 FF-OCT人眼断層画像化実験システム構成図

- ✓ 深さ分解能=2μm
- ✓ 非走査で鉛直断面を高速計測
- ✓ 人眼網膜断層の撮影に成功 → **世界初**

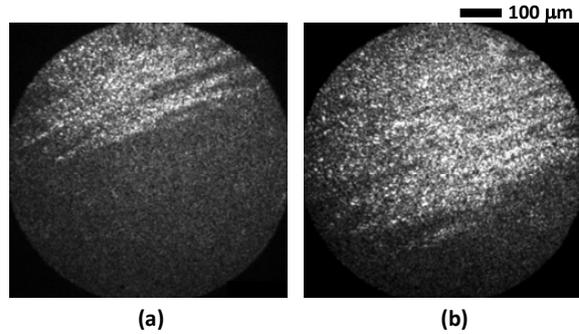


図2.1.12 SC光源を用いてFF-OCTプロトタイプ機により測定した人眼網膜断層画像。(a)および(b)ともに神経線維バンドルが映し出されている。それぞれの画像の計測時間1ms

NEDOによる目標とその達成度 (2/4)

【高解像度眼底分析イメージング装置技術】

最終目標(2/4)	成果・達成度
<p>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×2μm)、高速走査能(30Hz)を達成する。</p>	<p>1) 細胞レベルでの観察/ 高分解能(面内) 《達成》</p> <ul style="list-style-type: none"> ・ 生体眼において、視細胞を鮮明に観察。 ・ 実用機器としての安定動作を確認。 ・ 面内分解能: 3μm×3μm程度 <p>(なお、臨床の現場にて画像品質や安定性などの性能を総合的に評価し、現時点では2μm×2μmの面内分解能は不要であると判断した)</p> <p>2) 血球動態の解析/ 高速走査能 《達成》</p> <ul style="list-style-type: none"> ・ 生体眼において、血球・血流動態を観察。 ・ 画像化のための走査速度: 30Hz <p>以上の性能を持つ高解像度眼底分析イメージング装置を、走査レーザー検眼装置と補償光学システムの融合により実現。</p>

開発機器の概念と成果の一例

【高解像度眼底分析イメージング装置技術】

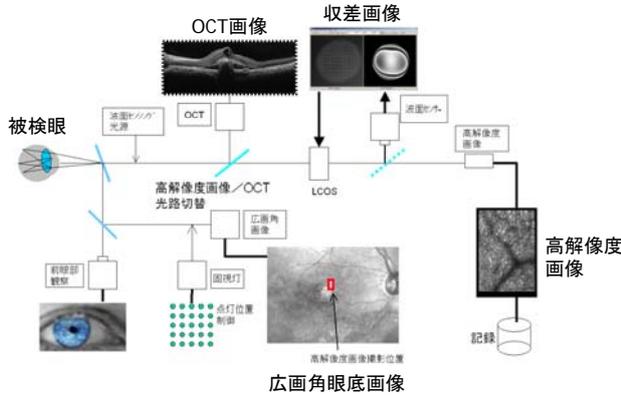
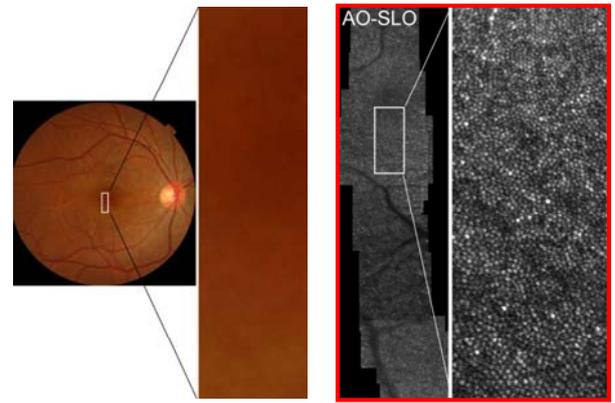


図2.2.7 第3次試作機の光学系の概念図

フォーカス・ネド No.33 (2009), p.2
「サイエンス・アイ」欄に掲載



従来眼底画像

本PJ開発機器の画像

生体眼において視細胞を鮮明に観察可能

- ✓ 液晶素子(LCOS-SLM)を使った補償光学を導入
→ 高性能, 安価, 優れた耐環境性, 安定動作
- ✓ 操作性の高いインターフェイス開発
→ 製品化装置として世界最高峰の性能を実現

NEDOによる目標とその達成度 (3/4)

【眼底分光イメージング技術】

最終目標(3/4)	成果・達成度
<p>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>1) 高分解色調変化検出能 《達成》</p> <ul style="list-style-type: none"> ・ 波長分解: 5nm程度 ・ 計測スピード: VGA, 26フレーム/秒~SXGA, 15フレーム/秒 <p>の基本性能をもつ走査型眼底分光イメージングシステムを実現。</p> <p>2) 網膜血管の酸素飽和度分布の2次元マッピング技術 《達成》</p> <ul style="list-style-type: none"> ・ 分光スペクトルの成分推定法として、5波長に基づくPLS回帰分析法(多変量解析)を採用。 ・ 網膜の分光画像を1秒程度で計測し、眼底の酸素飽和度相対値を高精度にマッピングすることに成功。

開発機器の概念と成果の一例

【眼底分光イメージング技術】

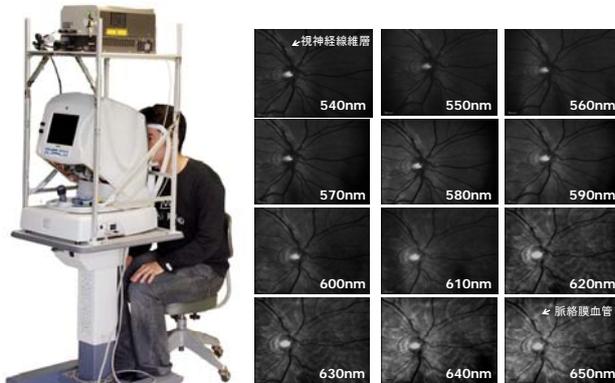


図2.4.6 試作した走査型眼底分光イメージングシステムの全体写真(左)と取得された分光画像の一例(右)

ニデック社の走査レーザー検眼装置(SLO)をベースに改造

- ✓ 酸素飽和度：動脈＝高，静脈＝低
→ 合理的な結果を確認
- ✓ 非散瞳下で撮影可能
- ✓ 計測時間＝1秒以下
- ✓ 優れた操作性

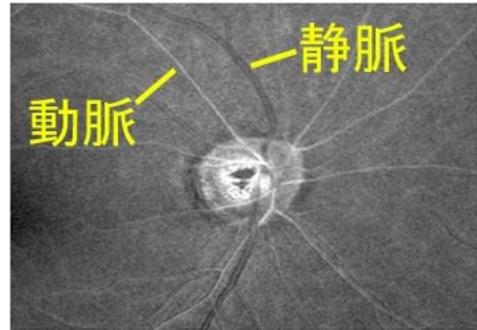


図2.5.5 健康眼の酸素飽和度測定

NEDOによる目標とその達成度 (4/4)

【医学的情報の解析技術】

最終目標(4/4)	成果・達成度
<p>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>1) 生体眼の眼底観察 《達成》</p> <ul style="list-style-type: none"> ・ FF-OCT、高解像度眼底分析イメージング装置、眼底分光イメージング装置の3機種全てにおいて、生体眼の眼底観察に成功。 ・ 各機器の医学評価を京都大学附属病院にて実施。 <p>それぞれの実施時期は以下の通り。</p> <ul style="list-style-type: none"> ✓ [FF-OCT] H22.2～3。 ✓ [高解像度眼底分析イメージング装置] H20.8～H22.3。 ✓ [眼底分光イメージング装置] H20.6、H21.2～3、H21.11～H22.2。 <p>2) 医学データの抽出と定量化 《達成》</p> <ul style="list-style-type: none"> ・ 各機器により生活習慣病眼合併症の超早期診断に有効と考えられる形態・動態・機能情報に関するデータを取得。 <p>具体的には以下の通り。</p> <ul style="list-style-type: none"> ✓ [FF-OCT] 生体眼で神経節細胞・視細胞・血球動態の可視化を実現。 ✓ [高解像度眼底分析イメージング装置] 糖尿病眼合併症の超早期診断に有用と考えられる毛細血管瘤像・白血球の血管壁付着像・血流の乱流像を検出。 ✓ [眼底分光イメージング装置] 糖尿病網膜症・網膜静脈閉塞症の虚血領域を描出可能。高血圧症例で構造異常に先行する機能異常を可視化。

医学評価の具体例 1: 断層画像化技術

豚眼
(模擬眼)

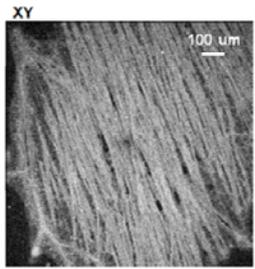


図2.5.1 網膜神経線維層

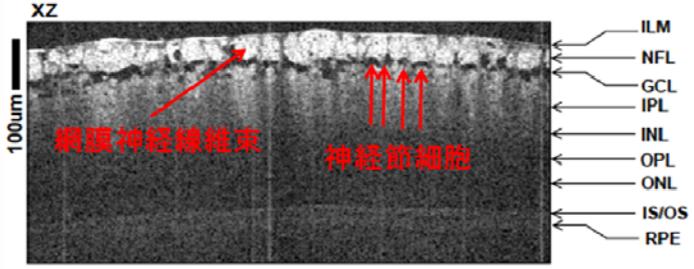


図2.5.2 豚眼における網膜神経線維層と網膜神経節細胞の描出

生体眼

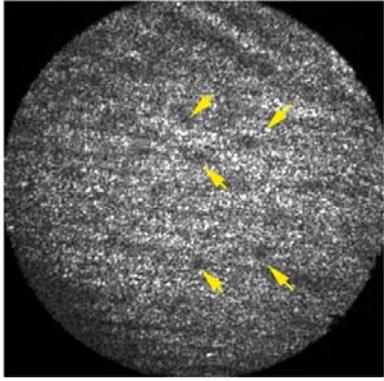


図2.5.12 生体眼における神経線維・神経節細胞(矢印)の描出

- ✓ 豚眼において、網膜神経線維層を描出
- ✓ 生体眼において、**神経節細胞**と考えられる像を描出
 - **優れた描出力(世界初)を確認**
 - **緑内障の診断に有効**

医学評価の具体例 2: 高解像度イメージング

【症例1】 - インスリン非依存型糖尿病
- 71歳男性, HbA1c = 8.1

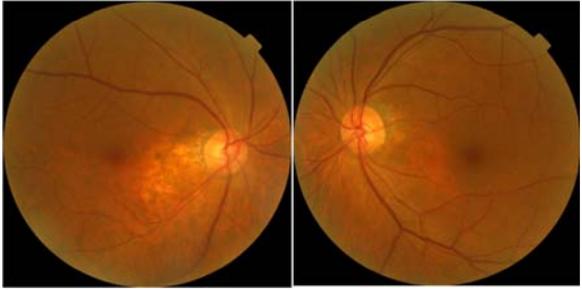


図2.5.23 糖尿病症例。両眼とも眼底写真に異常を認めない

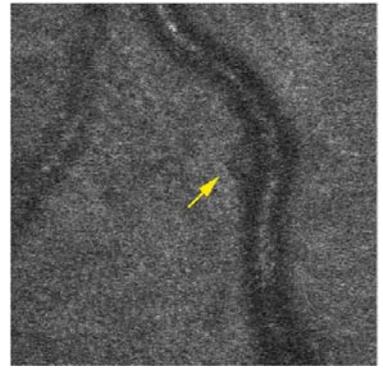


図2.5.25 同症例の高解像度イメージング画像。毛細血管瘤(矢印)を認める

- ✓ 既存の検査では糖尿病網膜症なしと診断
- ✓ 開発した高解像度眼底分析イメージング装置により**毛細血管瘤を発見**
 - **早期糖尿病網膜症と診断**

医学評価の具体例 3: 眼底分光イメージング

【症例2】 - 前増殖型糖尿病網膜症

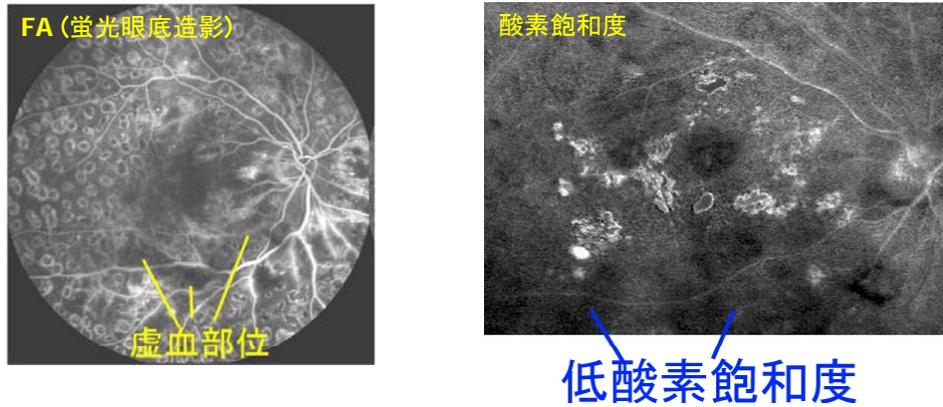


図2.5.7 前増殖型糖尿病症の蛍光眼底造影(左)と酸素飽和度測定(右)

蛍光眼底造影での虚血部位に一致して酸素飽和度の低下を認める
 ↓ ↓
 リスクのある蛍光眼底造影に代わり、虚血情報をモニタリングする手段として有効

PJ全体としての最終目標の達成度(まとめ)

「人体内部の微細な異常を非侵襲かつ簡易に可視化し分析する技術を開発することにより、内科診断上汎用性が高く、生活習慣病による合併症の超早期診断を実現する医療診断機器を開発する」(事業原簿・第II章1.1節)

【形態・動態情報】奥行き分解能に優れた

- ・ **FF-OCT**

【形態・動態情報】面内分解能に優れた

- ・ **高解像度眼底分析イメージング装置**

【機能情報】酸素飽和度を計測する

- ・ **眼底分光イメージング装置**

性能および使用目的が異なる
 3種類の機器開発に成功

- ✓ 相補的に役割分担
- ✓ 非侵襲で簡単計測

- 1) 臨床現場にて医学評価を実施/ 多数の症例を取得
- 2) 生活習慣病の合併症の超早期診断に資する性能をもつことを確認

本PJで得られた成果の特徴とその意義

1) 光コヒーレンス断層画像化装置技術(医学的情報の解析技術)

- ✓ 鉛直断面を非走査で撮影するOCT技術(FF-OCT)を確立
- ✓ FF-OCTによる人眼計測は**世界初**
- ✓ 神経節細胞と考えられる細胞の描出に成功
→ 次世代のOCT技術として、新しい技術領域を開拓

2) 高解像度眼底分析イメージング装置技術(医学的情報の解析技術)

- ✓ 液晶素子(LCOS-SLM)を使った補償光学を導入 = **競合技術との差別化**
- ✓ 生体眼において視細胞を鮮明に描出 = **世界最高峰の性能**
- ✓ 400例以上の臨床データを取得 = **世界最高水準**
- ✓ 毛細血管瘤, 血球の血管壁への付着, 血液の乱流現象の観察に成功
→ 生活習慣病の合併症を超早期に診断する実用機器を実現
→ 医学的インパクト, 社会的インパクト, 新たな市場開拓への期待 = 大

3) 眼底分光イメージング技術(医学的情報の解析技術)

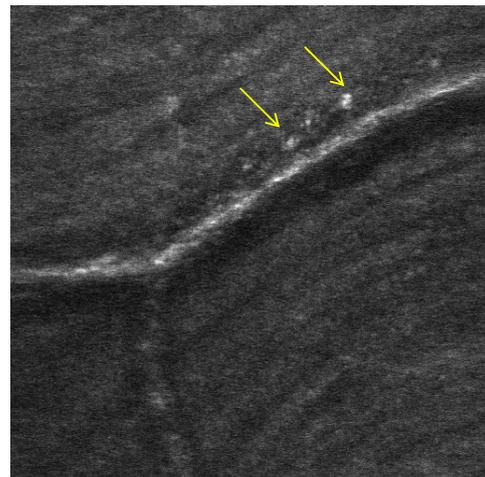
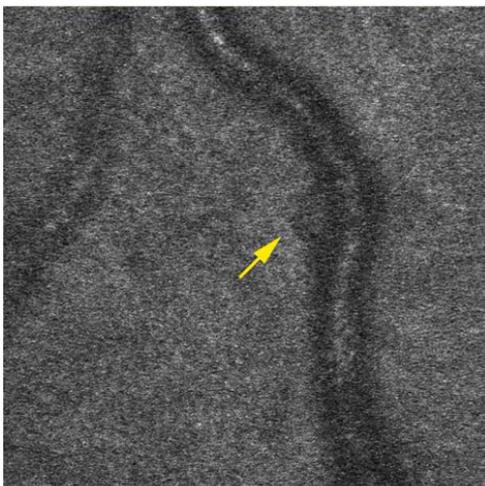
- ✓ **世界初**のフルカラーレーザー走査型網膜分析装置の開発 = **世界最高峰の性能**
- ✓ 100例以上の病理眼を鮮明に計測 = **実用機器として世界最高水準**
- ✓ 糖尿病網膜症において、虚血部位に一致して酸素飽和度の低下を確認

事業原簿 pp.III-4~III-7

→ 蛍光眼底造影に代わる虚血情報モニタリング装置としてインパクト大

13/21

今後の展望



- ✓ 生活習慣病合併症の超早期発見が非侵襲的に可能
- ✓ 発症早期段階での眼科的・内科的治療による進行予防
- ✓ 集団検診施設でのスクリーニング
- ✓ 内科病院における内科的治療の効果判定

事業原簿 pp.III-4~III-7

14/21

知的財産権および成果の集計

	2005 (H17)	2006 (H18)	2007 (H19)	2008 (H20)	2009 (H21)	合計
特許出願(PCT出願)	1(1)	3	2(1)	0	3	9(2)件
論文(査読付き)	3(1)	20(7)	18(4)	13(1)	8(7)	62(20)件
研究発表・講演	12	30	20	26	31	119件
新聞・雑誌等への掲載	0	0	1	0	1	2件
展示会への出展	0	3	1	1	1	6件

※ 平成22年3月31日現在

積極的な成果発信

- インターネット上での情報発信 (2010年1月より)
 - ・ <http://www.kuhp.kyoto-u.ac.jp/~ganka/NEDO/index.html>
- 成果報告シンポジウム開催 (2010年6月25日)
 - ・ 場所: 大阪国際交流センター [第49回日本生体医工学会大会会場]
- 新聞記事掲載
 - ・ **日経産業新聞** (2007年12月4日, 5日)
 - 「眼底から病気診断・予防(上) 採血せず撮るだけで楽」
 - 「眼底から病気診断・予防(下) 散瞳不要, 深く細胞計測」
 - ・ **日経新聞** (2009年4月2日)
 - 「糖尿病の悪化防止 目の微細血管くまなく観察」
 - 「京大など 最高性能の検査装置」
- 招待講演/依頼記事での総合報告例
 - ・ 白井智宏, 井上卓, 大島進: 第30回レーザー学会学術講演会 (2010年2月3日)
 - ・ 白井智宏, 渡辺正信, 吉村長久: 応用物理学会誌 (2011年2月号掲載予定)

開発製品(液晶波面制御素子)の広告

【製品名】

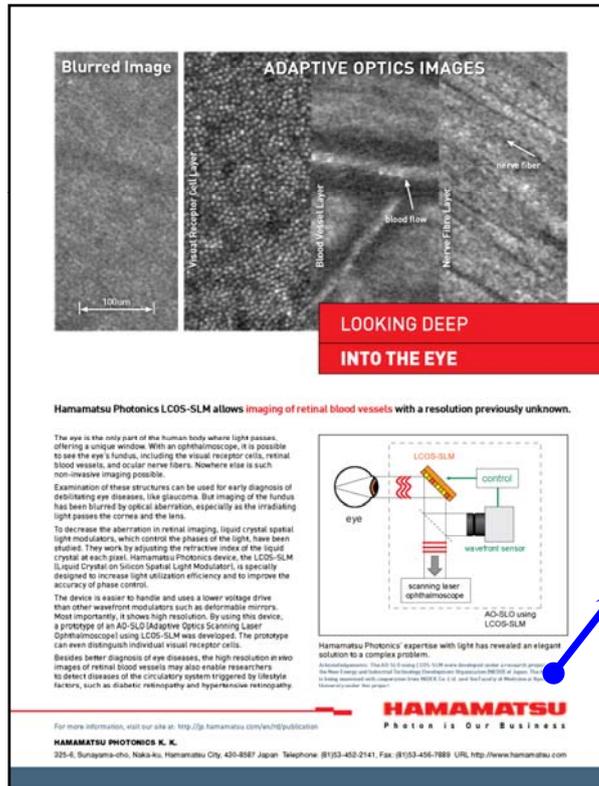
- LCOS SLM
(LCOS型液晶空間位相変調器)

【製造・販売】

- 浜松ホトニクス(株)

【掲載先】

- Nature (2010年4月)
- Nature Photonics (2010年6月)
- Scientific American (2010年6月)



Acknowledgements:

The AO-SLO using LCOS-SLM were developed under a research project of the New Energy and Industrial Technology Development Organization (NEDO) of Japan. The AO-SLO is being examined with cooperation from NIDEK Co. Ltd. and the Faculty of Medicine at Kyoto University under this project.

事業原簿 n/a

17/21

成果の実用化に向けて - 現状と全体構想 -

【基本方針】 計画書の通り, **光コヒーレンス断層画像化装置(FF-OCT)と高解像度眼底分析イメージング装置**の2機種の実用化を目指す。また, 要素技術となる**補償光学関連装置**については, 迅速な製品化を目指す。一方, **眼底分光イメージング装置**については, 当初の計画を超えて実用化を検討する。

※ 詳細は「プロジェクト詳細説明」(非公開セッション)にて報告

1) FF-OCT [株式会社トプコン]

- ✓ 実用化に向けた問題を発見 → 解決に向けた活動を継続
- ✓ 角膜への適用可能性を検討 → **眼底に次ぐ適用有望分野**, 課題克服可能性大

2) 高解像度眼底分析イメージング装置 [株式会社ニデック]

- ✓ 京大病院での臨床評価を継続 → 製品仕様の具体的策定
- ✓ 実用化/製品化を目指す**後継PJ採択** → NEDOイノベーション推進事業
「補償光学付きSLO/OCTの実用化」

3) 補償光学関連装置 [浜松ホトニクス株式会社]

- ✓ 本PJで開発した要素技術を, **補償光学キットとして製品化**
- ✓ 眼底イメージング分野以外への展開も検討

4) 眼底分光イメージング装置 [株式会社ニデック]

- ✓ 既存検査機器の**拡張機能としての展開**を検討

事業原簿 p.IV-1

18/21

各機器の製品化スケジュール

※ 詳細は「プロジェクト詳細説明」(非公開セッション)にて報告

	H22年度	H23年度	H24年度	H25年度
光コーヒレンス断層 画像化装置 【(株)トプコン】	残留課題解決のための開発		製品設計	治験・薬事申請 生産・販売
高解像度眼底分析 イメージング装置 【(株)ニデック】	課題解決のための開発		製品設計	薬事申請 生産・販売
補償光学関連技術 【浜松ホトニクス(株)】	製品設計	生産・販売		
眼底分光 イメージング装置 【(株)ニデック】	製品化に向けた検討			

↑ 分光技術の実用性, 製品形態検討 ↓

開発した機器・技術の波及効果 (概要)

1. 製品の販売台数の見込み

	販売開始後3年間累計		販売開始後5年間累計	
	台数(式)	金額(百万円)	台数(式)	金額(百万円)
光コーヒレンス断層画像化装置 (株式会社トプコン)	470	4,700	2,770	27,700
高解像度眼底分析イメージング装置 (株式会社ニデック)	440	5,200	1,440	20,100
補償光学関連装置 (浜松ホトニクス株式会社)	400	700	3,950	4,250
合計	1,310	10,600	8,160	52,050

【展開】眼科関連施設 → 集団検診施設(4年目) → 内科病院

2. 波及効果

- ✓ 細胞機能イメージング技術のプローブ化により「内視鏡」、「気管支鏡」、「血管内カテーテル」、「脳室内視鏡」、「膀胱鏡」等への搭載が可能
- ✓ 眼底画像コンピュータ診断へ発展
- ✓ 非侵襲的な計測法であることから、健康診断機器として普及

開発した機器の医学的インパクト

◆ 高分解能イメージングの医学的効果

血管の微細変化

・血管の直径の精密計測が可能になり, **高血圧**や**動脈硬化**による血管内壁の異常が検出可能になる.

毛細血管瘤

・**糖尿病**における微小血管障害の超早期発見

微小血栓

・**心筋梗塞**・**脳梗塞**の前兆として検出の可能性 (要検証)

神経線維

・**緑内障**の超早期発見 (国民の5.8%が緑内障)

視細胞

・**黄斑疾患**の治療予後予測など (急増する難病)

◆ 動態・機能イメージングの医学的効果

網膜血流

・血流の乱れ・不均一性の検出により, **動脈硬化**・**高血圧**・**糖尿病**における血管壁の肥厚計測と疾患管理, **ラクナ梗塞**や**脳卒中**などの細血管性の生活習慣病の早期発見などが可能になる.

酸素飽和度

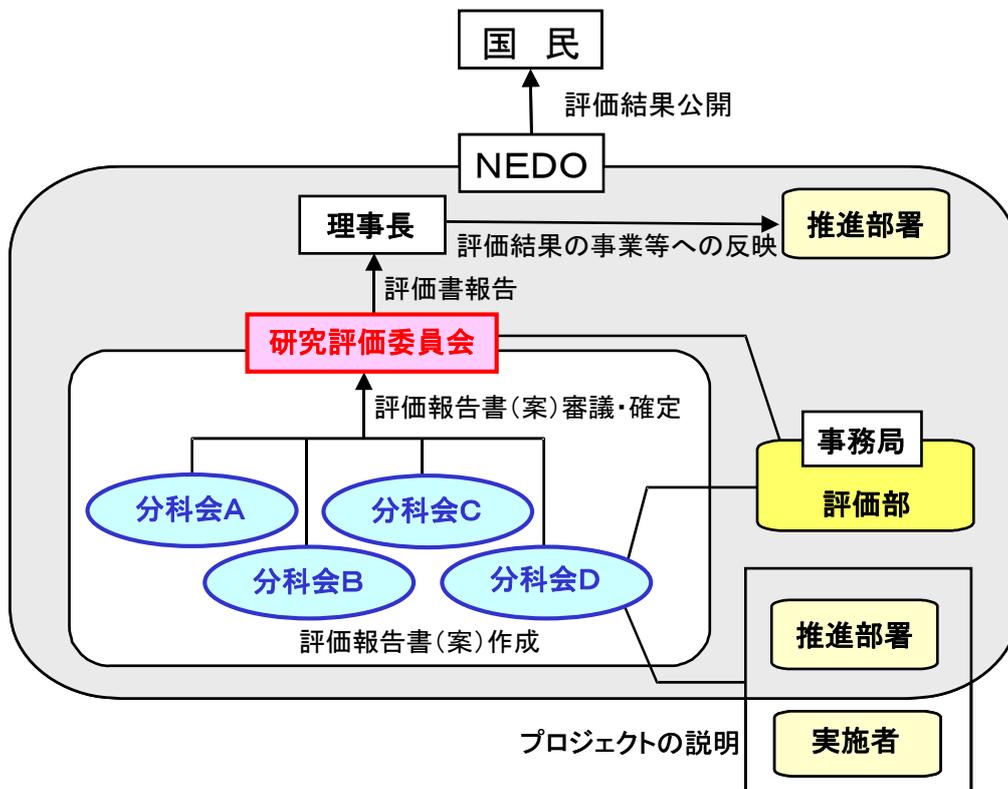
・**糖尿病網膜症**, **緑内障**, **網膜循環疾患**の超早期発見と管理など

参考資料 1 評価の実施方法

本評価は、「技術評価実施規程」（平成 15 年 10 月制定）に基づいて研究評価を実施する。

独立行政法人新エネルギー・産業技術総合開発機構（NEDO）における研究評価の手順は、以下のように被評価プロジェクトごとに分科会を設置し、同分科会にて研究評価を行い、評価報告書（案）を策定の上、研究評価委員会において確定している。

- 「NEDO 技術委員・技術委員会等規程」に基づき研究評価委員会を設置
- 研究評価委員会はその下に分科会を設置



1. 評価の目的

評価の目的は「技術評価実施規程」において。

- 業務の高度化等の自己改革を促進する
- 社会に対する説明責任を履行するとともに、
経済・社会ニーズを取り込む
- 評価結果を資源配分に反映させ、資源の重点化及び業務の効率化を
促進する

としている。

本評価においては、この趣旨を踏まえ、本事業の意義、研究開発目標・計画の妥当性、計画を比較した達成度、成果の意義、成果の実用化の可能性等について検討・評価した。

2. 評価者

技術評価実施規程に基づき、事業の目的や態様に即した外部の専門家、有識者からなる委員会方式により評価を行う。分科会委員選定に当たっては以下の事項に配慮して行う。

- 科学技術全般に知見のある専門家、有識者
- 当該研究開発の分野の知見を有する専門家
- 研究開発マネジメントの専門家、経済学、環境問題、国際標準、その他社会的ニーズ関連の専門家、有識者
- 産業界の専門家、有識者
- ジャーナリスト

また、評価に対する中立性確保の観点から事業の推進側関係者を選任対象から除外し、また、事前評価の妥当性を判断するとの側面にかんがみ、事前評価に関与していない者を主体とする。

これらに基づき、分科会委員名簿にある6名を選任した。

なお、本分科会の事務局については、独立行政法人新エネルギー・産業技術総合開発機構評価部が担当した。

3. 評価対象

平成17年度に開始された「高精度眼底イメージング機器研究開発」プロジェクトを評価対象とした。

なお、分科会においては、当該事業の推進部署から提出された事業原簿、プ

プロジェクトの内容、成果に関する資料をもって評価した。

4. 評価方法

分科会においては、当該事業の推進部署及び研究実施者からのヒアリングと、それを踏まえた分科会委員による評価コメント作成、評点法による評価及び実施者側等との議論等により評価作業を進めた。

なお、評価の透明性確保の観点から、知的財産保護の上で支障が生じると認められる場合等を除き、原則として分科会は公開とし、研究実施者と意見を交換する形で審議を行うこととした。

5. 評価項目・評価基準

分科会においては、次に掲げる「評価項目・評価基準」で評価を行った。これは、研究評価委員会による『各分科会における評価項目・評価基準は、被評価プロジェクトの性格、中間・事後評価の別等に応じて、各分科会において判断すべきものである。』との考え方に従い、第1回分科会において、事務局が、研究評価委員会により示された「標準的評価項目・評価基準」（参考資料1-7頁参照）をもとに改定案を提示し、承認されたものである。

プロジェクト全体に係わる評価においては、主に事業の目的、計画、運営、達成度、成果の意義や実用化への見通し等について評価した。各個別テーマに係る評価については、主にその目標に対する達成度等について評価した。

評価項目・評価基準

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

- ・ 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の目標達成のために寄与しているか。
- ・ 民間活動のみでは改善できないものであること、又は公共性が高いことにより、NEDOの関与が必要とされる事業か。
- ・ 当該事業を実施することによりもたらされる効果が、投じた予算との比較において十分であるか。

(2)事業目的の妥当性

- ・ 内外の技術開発動向、国際競争力の状況、エネルギー需給動向、市場動向、政策動向、国際貢献の可能性等から見て、事業の目的は妥当か。

2. 研究開発マネジメントについて

(1)研究開発目標の妥当性

- ・ 内外の技術動向、市場動向等を踏まえて、戦略的な目標が設定されているか。
- ・ 具体的かつ明確な開発目標を可能な限り定量的に設定しているか。
- ・ 目標達成度を測定・判断するための適切な指標が設定されているか。

(2)研究開発計画の妥当性

- ・ 目標達成のために妥当なスケジュール、予算（各個別研究テーマ毎の配分を含む）となっているか。
- ・ 目標達成に必要な要素技術を取り上げているか。
- ・ 研究開発フローにおける要素技術間の関係、順序は適切か。
- ・ 継続プロジェクトや長期プロジェクトの場合、技術蓄積を、実用化の観点から絞り込んだうえで活用が図られているか。

(3)研究開発実施の事業体制の妥当性

- ・ 適切な研究開発チーム構成での実施体制になっているか。
- ・ 真に技術力と事業化能力を有する企業を実施者として選定しているか。
- ・ 全体を統括するプロジェクトリーダー等が選任され、十分に活躍できる環

境が整備されているか。

- ・ 目標達成及び効率的実施のために必要な実施者間の連携及び競争が十分に行われる体制となっているか。
- ・ 実用化シナリオに基づき、成果の受け取り手（ユーザー、活用・実用化の想定者等）に対して、関与を求める体制を整えているか。

(4) 研究開発成果の実用化、事業化に向けたマネジメントの妥当性

- ・ 成果の実用化、事業化につなげる戦略が明確になっているか。
- ・ 成果の実用化、事業化につなげる知財マネジメントの方針が明確に示され、かつ妥当なものか。

(5) 情勢変化への対応等

- ・ 進捗状況を常に把握し、社会・経済の情勢の変化及び政策・技術動向に機敏かつ適切に対応しているか。
- ・ 計画見直しの方針は一貫しているか（中途半端な計画見直しが研究方針の揺らぎとなっていないか）。計画見直しを適切に実施しているか。

3. 研究開発成果について

(1) 目標の達成度

- ・ 成果は目標値をクリアしているか。
- ・ 全体としての目標達成はどの程度か。
- ・ 目標未達成の場合、目標達成までの課題を把握し、課題解決の方針が明確になっているか。

(2) 成果の意義

- ・ 成果は市場の拡大或いは市場の創造につながることを期待できるか。
- ・ 成果は、世界初あるいは世界最高水準か。
- ・ 成果は、新たな技術領域を開拓することが期待できるか。
- ・ 成果は汎用性があるか。
- ・ 投入された予算に見合った成果が得られているか。
- ・ 成果は、他の競合技術と比較して優位性があるか。

(3) 知的財産権等の取得及び標準化の取組

- ・ 知的財産権等の取扱（特許や意匠登録出願、著作権や回路配置利用権の登

録、品種登録出願、営業機密の管理等)は事業戦略、または実用化計画に沿って国内外に適切に行われているか。

- ・ 国際標準化に関する事項が計画されている場合、得られた研究開発の成果に基づく国際標準化に向けた提案等の取組が適切に行われているか。

(4)成果の普及

- ・ 論文の発表は、研究内容を踏まえ適切に行われているか。
- ・ 成果の受取手(ユーザー、活用・実用化の想定者等)に対して、適切に成果を普及しているか。また、普及の見通しは立っているか。
- ・ 一般に向けて広く情報発信をしているか。

4. 実用化、事業化の見通しについて

(1)成果の実用化可能性

- ・ 産業技術としての見極め(適用可能性の明確化)ができているか。
- ・ 実用化に向けて課題が明確になっているか。課題解決の方針が明確になっているか。
- ・ 国際標準化に関する事項が計画されている場合、国際規格化等、標準整備に向けた見通しが得られているか。

(2)事業化までのシナリオ

- ・ NEDO後継プロジェクト、NEDO実用化助成、企業内研究等、プロジェクト終了後の事業化までの道筋は明確か。
- ・ 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は立っているか。

(3)波及効果

- ・ 成果は関連分野への波及効果(技術的・経済的・社会的)を期待できるものか。
- ・ プロジェクトの実施自体が当該分野の研究開発や人材育成等を促進するなどの波及効果を生じているか。

標準的評価項目・評価基準（事後評価）

2010. 3. 26

【事後評価 標準的評価項目・評価基準の位置付け（基本的考え方）】

標準的評価項目・評価基準は、第25回研究評価委員会（平成22年3月26日付）において以下のとおり定められている。（本文中の記載例による1…、2…、3…、4…が標準的評価項目、それぞれの項目中の(1)…、(2)…が標準的評価基準、それぞれの基準中の…が視点）

ただし、これらの標準的評価項目・評価基準は、研究開発プロジェクトの事後評価における標準的な評価の視点であり、各分科会における評価項目・評価基準は、被評価プロジェクトの性格等に応じて、各分科会において判断すべきものである。

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

- ・ 特定の施策（プログラム）、制度の下で実施する事業の場合、当該施策・制度の目標達成のために寄与しているか。
- ・ 民間活動のみでは改善できないものであること、又は公共性が高いことにより、NEDOの関与が必要とされる事業か。
- ・ 当該事業を実施することによりもたらされる効果が、投じた予算との比較において十分であるか。

(2) 事業目的の妥当性

- ・ 内外の技術開発動向、国際競争力の状況、エネルギー需給動向、市場動向、政策動向、国際貢献の可能性等から見て、事業の目的は妥当か。

2. 研究開発マネジメントについて

(1) 研究開発目標の妥当性

- ・ 内外の技術動向、市場動向等を踏まえて、戦略的な目標が設定されているか。
- ・ 具体的かつ明確な開発目標を可能な限り定量的に設定しているか。
- ・ 目標達成度を測定・判断するための適切な指標が設定されているか。

(2)研究開発計画の妥当性

- ・ 目標達成のために妥当なスケジュール、予算（各個別研究テーマ毎の配分を含む）となっているか。
- ・ 目標達成に必要な要素技術を取り上げているか。
- ・ 研究開発フローにおける要素技術間の関係、順序は適切か。
- ・ 継続プロジェクトや長期プロジェクトの場合、技術蓄積を、実用化の観点から絞り込んだうえで活用が図られているか。

(3)研究開発実施の事業体制の妥当性

- ・ 適切な研究開発チーム構成での実施体制になっているか。
- ・ 真に技術力と事業化能力を有する企業を実施者として選定しているか。
- ・ 研究管理法人を経由する場合、研究管理法人が真に必要な役割を担っているか。
- ・ 全体を統括するプロジェクトリーダー等が選任され、十分に活躍できる環境が整備されているか。
- ・ 目標達成及び効率的実施のために必要な実施者間の連携 and/or 競争が十分に行われる体制となっているか。
- ・ 実用化シナリオに基づき、成果の受け取り手（ユーザー、活用・実用化の想定者等）に対して、関与を求める体制を整えているか。

(4) 研究開発成果の実用化、事業化に向けたマネジメントの妥当性

- ・ 成果の実用化、事業化につなげる戦略が明確になっているか。
- ・ 成果の実用化、事業化につなげる知財マネジメントの方針が明確に示され、かつ妥当なものか。

(5)情勢変化への対応等

- ・ 進捗状況を常に把握し、社会・経済の情勢の変化及び政策・技術動向に機敏かつ適切に対応しているか。
- ・ 計画見直しの方針は一貫しているか（中途半端な計画見直しが研究方針の揺らぎとなっていないか）。計画見直しを適切に実施しているか。

3. 研究開発成果について

(1)目標の達成度

- ・ 成果は目標値をクリアしているか。（※）

（※事後評価前倒し実施の場合は、「成果は目標値をクリアする見込みか。」）

- ・ 全体としての目標達成はどの程度か。
- ・ 目標未達成の場合、目標達成までの課題を把握し、課題解決の方針が明確になっているか。

(2)成果の意義

- ・ 成果は市場の拡大或いは市場の創造につながる事が期待できるか。
- ・ 成果は、世界初あるいは世界最高水準か。
- ・ 成果は、新たな技術領域を開拓する事が期待できるか。
- ・ 成果は汎用性があるか。
- ・ 投入された予算に見合った成果が得られているか。
- ・ 成果は、他の競合技術と比較して優位性があるか。

(3)知的財産権等の取得及び標準化の取組

- ・ 知的財産権等の取扱（特許や意匠登録出願、著作権や回路配置利用権の登録、品種登録出願、営業機密の管理等）は事業戦略、または実用化計画に沿って国内外に適切に行われているか。
- ・ 国際標準化に関する事項が計画されている場合、得られた研究開発の成果に基づく国際標準化に向けた提案等の取組が適切に行われているか。

(4)成果の普及

- ・ 論文の発表は、研究内容を踏まえ適切に行われているか。
- ・ 成果の受取手（ユーザー、活用・実用化の想定者等）に対して、適切に成果を普及しているか。また、普及の見通しは立っているか。
- ・ 一般に向けて広く情報発信をしているか。

4. 実用化、事業化の見通しについて

(1)成果の実用化可能性

- ・ 産業技術としての見極め（適用可能性の明確化）ができているか。
- ・ 実用化に向けて課題が明確になっているか。課題解決の方針が明確になっているか。
- ・ 国際標準化に関する事項が計画されている場合、国際規格化等、標準整備に向けた見通しが得られているか。

(2)事業化までのシナリオ

- ・ N E D O 後継プロジェクト、N E D O 実用化助成、企業内研究等、プロジェクト終了後の事業化までの道筋は明確か。
- ・ 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は立っているか。

(3)波及効果

- ・ 成果は関連分野への波及効果（技術的・経済的・社会的）を期待できるものか。
- ・ プロジェクトの実施自体が当該分野の研究開発や人材育成等を促進するなどの波及効果を生じているか。

※基礎的・基盤的研究及び知的基盤・標準整備等の研究開発の場合は、以下の項目・基準による。

*基礎的・基盤的研究開発の場合

2. 研究開発マネジメントについて

(1)研究開発目標の妥当性

- ・内外の技術動向、市場動向等を踏まえて、戦略的な目標が設定されているか。
- ・具体的かつ明確な開発目標を可能な限り定量的に設定しているか。
- ・目標達成度を測定・判断するための適切な指標が設定されているか。

(2)研究開発計画の妥当性

- ・目標達成のために妥当なスケジュール、予算（各個別研究テーマ毎の配分を含む）となっているか。
- ・目標達成に必要な要素技術を取り上げているか。
- ・研究開発フローにおける要素技術間の関係、順序は適切か。
- ・継続プロジェクトや長期プロジェクトの場合、技術蓄積を、実用化の観点から絞り込んだうえで活用が図られているか。

(3)研究開発実施の事業体制の妥当性

- ・適切な研究開発チーム構成での実施体制になっているか。
- ・真に技術力と事業化能力を有する企業を実施者として選定しているか。
- ・研究管理法人を経由する場合、研究管理法人が真に必要な役割を担っているか。
- ・全体を統括するプロジェクトリーダー等が選任され、十分に活躍できる環境が整備されているか。
- ・目標達成及び効率的実施のために必要な実施者間の連携 and/or 競争が十分に行われる体制となっているか。
- ・実用化シナリオに基づき、成果の受け取り手（ユーザー、活用・実用化の想定者等）に対して、関与を求める体制を整えているか。

(4) 研究開発成果の実用化に向けたマネジメントの妥当性

- ・成果の実用化につなげる戦略が明確になっているか。
- ・成果の実用化につなげる知財マネジメントの方針が明確に示され、かつ妥当なものか。

(5)情勢変化への対応等

- ・ 進捗状況を常に把握し、社会・経済の情勢の変化及び政策・技術動向に機敏かつ適切に対応しているか。
- ・ 計画見直しの方針は一貫しているか（中途半端な計画見直しが研究方針の揺らぎとなっていないか）。計画見直しを適切に実施しているか。

3. 研究開発成果について

(1)目標の達成度

- ・ 成果は目標値をクリアしているか。（※）
（※事後評価前倒し実施の場合は、「成果は目標値をクリアする見込みか。」）
- ・ 全体としての目標達成はどの程度か。
- ・ 目標未達成の場合、目標達成までの課題を把握し、課題解決の方針が明確になっているか。

(2)成果の意義

- ・ 成果は市場の拡大或いは市場の創造につながることを期待できるか。
- ・ 成果は、世界初あるいは世界最高水準か。
- ・ 成果は、新たな技術領域を開拓することが期待できるか。
- ・ 成果は汎用性があるか。
- ・ 投入された予算に見合った成果が得られているか。
- ・ 成果は、他の競合技術と比較して優位性があるか。

(3)知的財産権等の取得及び標準化の取組

- ・ 知的財産権等の取扱（特許や意匠登録出願、著作権や回路配置利用権の登録、品種登録出願、営業機密の管理等）は事業戦略、または実用化計画に沿って国内外に適切に行われているか。
- ・ 国際標準化に関する事項が計画されている場合、得られた研究開発の成果に基づく国際標準化に向けた提案等の取組が適切に行われているか。

(4)成果の普及

- ・ 論文の発表は、研究内容を踏まえ適切に行われているか。
- ・ 成果の受取手（ユーザー、活用・実用化の想定者等）に対して、適切に成果を普及しているか。また、普及の見通しは立っているか。
- ・ 一般に向けて広く情報発信をしているか。

4. 実用化の見通しについて

(1)成果の実用化可能性

- ・ 実用化イメージ・出口イメージが明確になっているか。
- ・ 実用化イメージ・出口イメージに基づき、開発の各段階でマイルストーンを明確にしているか。それを踏まえ、引き続き研究開発が行われる見通しは立っているか。
- ・ 国際標準化に関する事項が計画されている場合、国際規格化等、標準整備に向けた見通しが得られているか。

(2)波及効果

- ・ 成果は関連分野への波及効果（技術的・経済的・社会的）を期待できるものか。
- ・ プロジェクトの実施自体が当該分野の研究開発や人材育成等を促進するなどの波及効果を生じているか。

* 知的基盤・標準整備等の研究開発の場合

2. 研究開発マネジメントについて

(1)研究開発目標の妥当性

- ・ 内外の技術動向、市場動向等を踏まえて、戦略的な目標が設定されているか。
- ・ 具体的かつ明確な開発目標を可能な限り定量的に設定しているか。
- ・ 目標達成度を測定・判断するための適切な指標が設定されているか。

(2)研究開発計画の妥当性

- ・ 目標達成のために妥当なスケジュール、予算（各個別研究テーマ毎の配分を含む）となっているか。
- ・ 目標達成に必要な要素技術を取り上げているか。
- ・ 研究開発フローにおける要素技術間の関係、順序は適切か。
- ・ 継続プロジェクトや長期プロジェクトの場合、技術蓄積を、実用化の観点から絞り込んだうえで活用が図られているか。

(3)研究開発実施の事業体制の妥当性

- ・ 適切な研究開発チーム構成での実施体制になっているか。
- ・ 真に技術力と事業化能力を有する企業を実施者として選定しているか。
- ・ 研究管理法人を経由する場合、研究管理法人が真に必要な役割を担っているか。

るか。

- ・ 全体を統括するプロジェクトリーダー等が選任され、十分に活躍できる環境が整備されているか。
- ・ 目標達成及び効率的実施のために必要な実施者間の連携 and/or 競争が十分に行われる体制となっているか。
- ・ 実用化シナリオに基づき、成果の受け取り手（ユーザー、活用・実用化の想定者等）に対して、関与を求める体制を整えているか。

(4) 研究開発成果の実用化に向けたマネジメントの妥当性

- ・ 成果の実用化につなげる戦略が明確になっているか。
- ・ 成果の実用化につなげる知財マネジメントの方針が明確に示され、かつ妥当なものか。

(5) 情勢変化への対応等

- ・ 進捗状況を常に把握し、社会・経済の情勢の変化及び政策・技術動向に機敏かつ適切に対応しているか。
- ・ 計画見直しの方針は一貫しているか（中途半端な計画見直しが研究方針の揺らぎとなっていないか）。計画見直しを適切に実施しているか。

3. 研究開発成果について

(1) 目標の達成度

- ・ 成果は目標値をクリアしているか。（※）
（※事後評価前倒し実施の場合は、「成果は目標値をクリアする見込みか。」）
- ・ 全体としての目標達成はどの程度か。
- ・ 目標未達成の場合、目標達成までの課題を把握し、課題解決の方針が明確になっているか。

(2) 成果の意義

- ・ 成果は市場の拡大或いは市場の創造につながることが期待できるか。
- ・ 成果は、世界初あるいは世界最高水準か。
- ・ 成果は、新たな技術領域を開拓することが期待できるか。
- ・ 成果は汎用性があるか。
- ・ 投入された予算に見合った成果が得られているか。
- ・ 成果は公開性が確保されているか。

(3)知的財産権等の取得及び標準化の取組

- ・ 研究内容に新規性がある場合、知的財産権等の取扱（特許や意匠登録出願、著作権や回路配置利用権の登録、品種登録出願、営業機密の管理等）は事業戦略、または実用化計画に沿って国内外に適切に行われているか。
- ・ 国際標準化に関する事項が計画されている場合、得られた研究開発の成果に基づく国際標準化に向けた提案等の取組が適切に行われているか。

(4)成果の普及

- ・ 論文の発表は、研究内容を踏まえ適切に行われているか。
- ・ 成果の受取手（ユーザー、活用・実用化の想定者等）に対して、適切に成果を普及しているか。また、普及の見通しは立っているか。
- ・ 一般に向けて広く情報発信をしているか。

4. 実用化の見通しについて

(1)成果の実用化可能性

- ・ 整備した知的基盤についての利用は実際にあるか、その見通しが得られているか。
- ・ 公共財として知的基盤を供給、維持するための体制は整備されているか、その見込みはあるか。
- ・ 国際標準化に関する事項が計画されている場合、国際規格化等、標準整備に向けた見通しが得られているか。
- ・ J I S化、標準整備に向けた見通しが得られているか。注）国内標準に限る
- ・ 一般向け広報は積極的になされているか。

(2)波及効果

- ・ 成果は関連分野への波及効果（技術的・経済的・社会的）を期待できるものか。
- ・ プロジェクトの実施自体が当該分野の研究開発や人材育成等を促進するなどの波及効果を生じているか。

参考資料 2 評価に係る被評価者意見

研究評価委員会（分科会）は、評価結果を確定するにあたり、あらかじめ当該実施者に対して評価結果を示し、その内容が、事実関係から正確性を欠くなどの意見がある場合に、補足説明、反論などの意見を求めた。研究評価委員会（分科会）では、意見があったものに対し、必要に応じて評価結果を修正の上、最終的な評価結果を確定した。

以下に最終的な評価結果と評価に対する被評価者意見及びそれに対する評価委員の見解を示す。

評価に対する被評価者意見	被評価者意見に対する 評価委員の見解
<p><u>指摘 1</u> 【評価結果（1. プロジェクト全体に関する評価結果 1. 1 総論 2）今後に対する提言）】</p> <p>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 μm 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。</p> <p>【被評価者意見】</p> <p>下記の下線部分の削除を希望する。</p> <p>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。<u>例えば、深さ方向 2 μm 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。</u>さらに、現状の FF-OCT は共焦点光</p>	<p>【評価委員見解】</p> <p>却下。そのまま残す。</p> <p>【理由】</p> <p>既に報告されているため、新規なアイデアでないと言う意味でしょうが、だから、削除というのはいかがかなと思います。</p>

<p>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。</p> <p>【理由】</p> <p>深さの異なる en-face 画像をスタックして 3 次元 OCT 画像を用いた計測例などは、既に、実施者および他の研究グループにより報告されているため(例えば、J. Biomed. Opt. 12 (2007) 041202)、3 次元イメージを構築するというこの提言は不要と考えます。</p>	
<p><u>指摘 2</u></p> <p>【評価結果 (1. プロジェクト全体に関する評価結果 1. 1 総論 2) 今後に対する提言)】</p> <p>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、臨床上的実用性がない。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、人眼で早急に実証できれば、分光 SLO 実用化の道が開ける可能性もある。</p> <p>【被評価者意見】</p> <p>下記の下線部分への変更を希望する。</p> <p>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、<u>現状での成果は認められるが、今後はより良い絶対値測定へと開発を進められることが期待される。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について、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。</u></p>	<p>【評価委員見解】</p> <p>下記の下線部分へ変更。</p> <p>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、<u>臨床上的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。</u></p>

<p>【理由】</p> <p>循環器病変の初期診断では毛細血管が大切であり、その部分を絶対値測定する手段(アルゴリズム)は、世界的に見てもまだ存在しません。それでも眼科医療の現場では、相対値であっても現時点での最高レベルの技術を結集した分光 SLO イメージング装置の実現が期待されていました。侵襲性の高い造影検査を健康診断や初期診断で行うわけにはいかないためです。研究を進める過程で、相対値でも本 PJ のターゲットとする糖尿病網膜症では無灌流領域の検出に有効であることがわかってきました。糖尿病網膜症では眼底全体の病状が一様に進行することがないため、将来的に例え絶対値測定が可能になったとしても、診断自体は相対値のものと変わらないと考えています。これは眼循環に関わる他の疾患（網膜静脈分枝閉塞症・網膜動脈分枝閉塞症など）についても同様です。また、本 PJ のターゲットではありませんが、緑内障についても、視神経乳頭における区画状の酸素飽和度低下を検出可能で、視機能との相関を 2009 年眼光学学会で発表しました。このように多くの疾患で相対値測定は診断に有効と考えます。しかしながら相対値では個体間での比較や経時変化での解析は困難と考えられ、絶対値測定の必要性も認識しています。このように、眼循環に関わる多くの疾患において相対値測定は有効に機能しますので、コメントにある「酸素飽和度は相対値であり、臨床上の実用性がない」については根拠が不明であり、現状を誤認していると思われます。</p> <p>(資料 5-1 公開事業原簿 III-61～III-65)</p>	<p>【理由】</p> <p>「道が開ける可能性もある」と柔らかい表現であるから。しかし、意味する所は、相対値では、診断への可能性はあっても、実用化への道は厳しい。</p>
<p>指摘 3</p> <p>【評価結果（1. プロジェクト全体に関する評価結果 1. 2 各論 2）研究開発マネジメントについて）】</p> <p>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あるにも関わらず、この目標を達成するた</p>	<p>【評価委員見解】</p> <p>下記の下線部分へ変更。</p>

めの具体的な研究のマイルストーンや要素技術、そして具体的な対象とする疾患が明示されなかった。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。

【被評価者意見】

下記の下線部分の削除を希望する。

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あるにも関わらず、この目標を達成するための具体的な研究のマイルストーンや要素技術、そして具体的な対象とする疾患が明示されなかった。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。

【理由】

研究の目標を達成するための具体的なマイルストーンや要素技術、および対象とする疾患が明示されていないとの指摘ですが、開発目標となる要素技術や対象疾患は全て事業原簿にも明示されていますので、この部分の根拠が不明です。また、対象とする疾患については、その探索自体も本 PJ の目標でしたので、それらを事前に十分に明示しなかったことに問題はなかったと考えます。このように、この部分は事実誤認と思われる表現が含まれますので、削除して頂くこと

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。

【理由】

委員間の討論の結果

<p>を希望します。 (資料 5-1 公開事業原簿 II-2、II-12 に具体的疾患や要素技術、マイルストーンが記載)</p>	
<p><u>指摘 4</u> 【評価結果 (1. プロジェクト全体に関する評価結果 1. 2 各論 4) 実用化、事業化の見通しについて)】</p> <p>当面、実用化の対象となる成果は、A0-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。</p> <p>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、あるいは革新技術を今後意識してほしい。将来に向けて FF-OCT, A0-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。</p> <p>【被評価者意見】</p> <p>下記の下線部分への変更を希望する。</p> <p>当面、実用化の対象となる成果は、A0-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。</p> <p><u>ただし、FF-OCT の事業化までのシナリオは出来ていない。分光 SLO については、今後の研究方向性が見いだされたため、事業化に至るシナリオを描く時期にきている。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、あるいは革新技術を今後意識してほしい。将来に向けて FF-OCT, A0-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</u></p>	<p>【評価委員見解】</p> <p>却下。そのまま残す。</p> <p>【理由】</p> <p>分光 S L O に関し、相対値のみの酸素飽和度測定装置では、事業化の可能性は極めて少ない。</p>

ば、その効果はかなり大きいと言える。

【理由】

この部分に事実誤認があります。分光 SLO については、現時点ではコンセンサスの得られていない酸素飽和度と眼科病変との関係を探る研究として実施するものであり、中間評価以降も、特に事業化についての評価は行う必要がないとされておりました。しかし、研究を進めるうちに網膜静脈分枝閉塞症における網膜毛細血管の循環障害が明確に描出されることがわかり、毛細血管を対象とした生活習慣病眼合併症描出の可能性が示され、特に、糖尿病網膜症にターゲットを絞った臨床研究へと進めることができました。このように研究が順調に進んだ結果、事業化に向けた具体的なシナリオを描く段階にまで達することができております。

(資料 5-1 公開事業原簿 III-50～III-51)

指摘 5

【評価結果（2. 個別テーマに関する評価結果 2. 1 光コヒーレンス断層画像化装置の開発と医学評価 3) 今後に対する提言)】

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 の利点を生かし、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。

【被評価者意見】

下記の下線部分の削除を希望する。

【評価委員見解】

却下。そのまま残す。

【理由】

多重露光方式とは、チョッパーを含む FF-OCT 干渉計を複数個準備し、眼底照射光アームを共通光路とするようなものです。干渉計は TD-OCT でもよく、各干渉計の参照光と信号光の光路長差を変えておけば、同時に深さ

<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 の利点を生かし、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。<u>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。</u></p> <p>【理由】</p> <p>この部分は誤解に基づく記載だと思われるので、削除を希望します。多重露光方式によって、数層の en-face 画像を同時取得することが可能であるとは思えません。</p>	<p>の異なる FF-OCT を取得できると思います。実際には、もっとスマートなシステム構成があるかもしれません。</p> <p>临床上、数層の en-face OCT を同時取得することが何か新たな診断につながるのであれば、この考えを真っ向から否定することもないでしょう。</p>
<p>指摘 6</p> <p>【評価結果（2. 個別テーマに関する評価結果 2.3 眼底分光イメージング技術の開発と医学評価 1）研究開発成果についての評価）】</p> <p>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、臨床効果の実績が少なく、生活習慣病の早期発見への貢献度を証明する結果にはほど遠い。</p> <p>【被評価者意見】</p> <p>下記の下線部分への変更を希望する。</p>	<p>【評価委員見解】</p> <p>却下。そのまま残す。</p> <p>【理由】</p> <p>網膜の酸素飽和度相対値測定装置の市場性は、極めて限られるから。</p>

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、今後は絶対値へ向けた研究が求められる。相対値のみでも一定の市場性はあるが、より広範な市場性の獲得が求められる。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、臨床効果の実績が少なく、生活習慣病の早期発見への貢献度を証明する結果にはほど遠い。

【理由】

循環器病変の初期診断では毛細血管が大切であり、その部分を絶対値測定する手段(アルゴリズム)は、世界的に見てもまだ存在しません。それでも眼科医療の現場では、相対値であっても現時点での最高レベルの技術を結集した分光 SLO イメージング装置の実現が期待されていました。侵襲性の高い造影検査を健康診断や初期診断で行うわけにはいかないためです。研究を進める過程で、相対値でも本 PJ のターゲットとする糖尿病網膜症では無灌流領域の検出に有効であることがわかってきました。糖尿病網膜症では眼底全体の病状が一様に進行することがないため、将来的に例え絶対値測定が可能になったとしても、診断自体は相対値のものと変わらないと考えています。これは眼循環に関わる他の疾患（網膜静脈分枝閉塞症・網膜動脈分枝閉塞症など）についても同様です。また、本 PJ のターゲットではありませんが、緑内障についても、視神経乳頭における区画状の酸素飽和度低下を検出可能で、視機能との相関を 2009 年眼光学学会で発表しました。このように多くの疾患で相対値測定は診断に有効と考えます。しかしながら相対値では個体間での比較や経時変化での解析は困難と考えられ、絶対値測定の必要性も認識しています。このように、眼循環に関わる多くの疾患において相対値測定は有効に機能しますので、コメントにある「相対値のみの酸素飽和

<p>度の装置の市場性は、ごく限られており」については根拠が不明であり、現状を誤認していると思われます。</p> <p>(資料 5-1 公開事業原簿 III-61～III-65)</p>	
<p><u>指摘 7</u></p> <p>【評価結果 (2. 個別テーマに関する評価結果 2. 3 眼底分光イメージング技術の開発と医学評価 2) 実用化、事業化の見通しについての評価)】</p> <p>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。</p> <p>【被評価者意見】</p> <p>下記の下線部分への変更を希望する。</p> <p><u>まずは相対値のみの実用化シナリオを示し、次に絶対値によって装置の市場性を広げること</u>に注力すべきである。</p> <p>【理由】</p> <p>循環器病変の初期診断では毛細血管が大切であり、その部分を絶対値測定する手段(アルゴリズム)は、世界的に見てもまだ存在しません。それでも眼科医療の現場では、相対値であっても現時点での最高レベルの技術を結集した分光 SLO イメージング装置の実現が期待されていました。侵襲性の高い造影検査を健康診断や初期診断で行うわけにはいかないためです。研究を進める過程で、相対値でも本 PJ のターゲットとする糖尿病網膜症では無灌流領域の検出に有効であることがわかってきました。糖尿病網膜症では眼底全体の病状が一様に進行することがないため、将来的に例え絶対値測定が可能になったとしても、診断自体は相対値のものと変わりないと考えています。これは眼循環</p>	<p>【評価委員見解】</p> <p>却下。そのまま残す。</p> <p>【理由】</p> <p>学問としての研究への熱意、努力は十分に認めるものであるが、臨床医にとって、網膜酸素飽和度の相対値のみの装置は、誤診を招く恐れさえあり、必ずしも有用ではない。</p>

に関わる他の疾患（網膜静脈分枝閉塞症・網膜動脈分枝閉塞症など）についても同様です。また、本 PJ のターゲットではありませんが、緑内障についても、視神経乳頭における区画状の酸素飽和度低下を検出可能で、視機能との相関を 2009 年眼光学学会で発表しました。このように多くの疾患で相対値測定は診断に有効と考えます。しかしながら相対値では個体間での比較や経時変化での解析は困難と考えられ、絶対値測定の必要性も認識しています。このように、眼循環に関わる多くの疾患において相対値測定は有効に機能しますので、コメントにある「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。」については根拠が不明であり、現状を誤認していると思われる。

（資料 5-1 公開事業原簿 III-61～III-65）

指摘 6、指摘 7 に対する 2 回目意見

【評価結果（2. 個別テーマに関する評価結果 2. 3 眼底分光イメージング技術の開発と医学評価 1）研究開発成果についての評価）および 2）実用化、事業化の見通しについての評価）に対する被評価者意見】

本プロジェクトのうち、2. 3 眼底分光イメージング技術の開発と医学評価 1）研究開発成果についての評価 及び 2）実用化、事業化の見通しについての評価の、評価結果及びコメントに関し、評価委員と当方（被評価者）の間では見解の相違があります。被評価者としては今回の評価の論点の本質を明らかにすべきであると考えに基づき、本プロジェクトの開発目標の設定と実用化、事業化の見通しについての考え方について、本文書にて補足説明をいたします。なお、本来であれば評価のプロセスにおいてこれらの意見交換をするべきであったと考えますが、時間的な制約等から、評価者との間で十分なコミュニケーション

【評価委員見解】

評価については、装置開発に固執しているわけではなく、プロトタイプ試作実験機により開発された分光イメージング技術と、分光イメージング技術により計測された相対値の臨床への応用の観点から、評価しました。やはり、NEDO が相対値計測を目標として設定したことの妥当性に疑問が残ります。

分光イメージング技術として測定した相対値が、従来の FA 画像の

がとれなかったことは残念に思います。

今回の評価においては、「網膜血管の酸素飽和度」を絶対値で測定するか相対値で測定するかが、プロジェクトの技術的な達成度及びその後の実用化、事業化に関しての評価者の判断の基本となっているように感じます。このため、絶対値による測定がなされない技術及び装置については成果としての意義を見いだせないものとして一部の評価者より「D」の評価を受けております。しかしながら本プロジェクトでは、臨床医とも随時密接な連携を図りながら相対値による評価の臨床的な有用性についても十分な検討を行ってきており、その有用性を排除して絶対値を測定するための装置開発に固執することは、現状の技術水準や臨床現場の実情を踏まえ、理想を過度に追求した評価であると考えます。現に、NEDOもプロジェクト当初の目標設定として「網膜血管の酸素飽和度（相対）分布を二次元マッピングする技術を開発する」と明記しており（即ち「絶対値」測定を開発目標としていない）、実施者としては、限られたプロジェクト期間でのこれらの現実的な目標達成のため、鋭意取り組みを進めてきました。

また、この技術の実用化に向けた取り組みに関しても、その妥当性について見解の相違がありました。本プロジェクトにおける他の二つのサブテーマ「光コヒーレンス断層画像化装置技術」及び「高解像度眼底分析イメージング装置技術」については、明確に「装置」の開発を目標としていることに対し、本サブテーマでは、上記のような技術の現状も踏まえ、必ずしも「装置」の開発までを目標とはせず、「技術の開発と医学評価」までを行うこととされています。実施者としては、そのような現状を乗り越えるべく、要素技術の開発に留まることなく、実用化の観点からあえて既存装置への実装とその検証にまで取り組みを進めました。

どういう状態に対応しているかという点が不足しているなど、臨床と病理との対応が明確となっていないため、指摘7の回答の通り、臨床医にとって、誤診を招く恐れがあります。また、既存分光技術の SLO 適用として、開発解析技術に特に新規性がなく、新規性がないと似たような方法でも酸素飽和度をマッピングする機器がでてくると事業性が成立しないことが懸念されます。

しかしながら、このことがかえって評価者に対し、プロジェクトの目標が「装置開発」であるかの誤解を与えることともなり、他の二つのサブテーマと同レベルの「装置」が開発されていないことをもって、複数の評価者より「D」という厳しい評価を受ける結果となっています。

本プロジェクトが複数のサブテーマによって構成され、それぞれの技術水準が異なることから、全体としての評価の基軸をどこに設定するかが困難であったという事情は理解するものの、今回の評価では、「網膜血管の酸素飽和度の相対評価技術」が適切に判断されていないのではないかと懸念を有しております。今回の評価結果の公表に合わせて、実施者としての見解を表明させていただきましたので、今後の参考としていただきたく存じます。

本研究評価委員会報告は、独立行政法人新エネルギー・産業技術総合開発機構（NEDO）評価部が委員会の事務局として編集しています。

平成23年3月

NEDO 評価部

部長 竹下 満

主幹 寺門 守

担当 柳川 裕彦

* 研究評価委員会に関する情報は NEDO のホームページに掲載しています。

(<http://www.nedo.go.jp/iinkai/kenkyuu/index.html>)

〒212-8554 神奈川県川崎市幸区大宮町1310番地

ミュージア川崎セントラルタワー20F

TEL 044-520-5161 FAX 044-520-5162