

## 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、 <b>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</b> 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) <b>《達成》</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>・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。</li> <li>・深さ分解能: 約2um (生体眼において)</li> </ul> <p>2) 血球動態の解析/ 高速撮影能 <b>《達成》</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>・照明光をパルス駆動。</li> <li>・血球の動きを観察。</li> <li>・断層像の撮影速度: 30Hz (生体眼において)</li> </ul> <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】

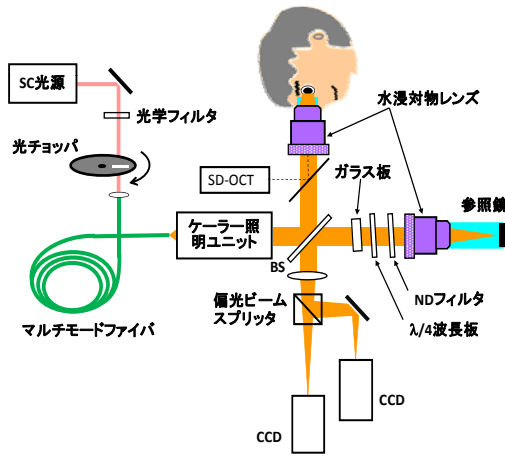


図2.1.19 FF-OCT人眼断層画像化実験システム構成図

- ✓ 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**

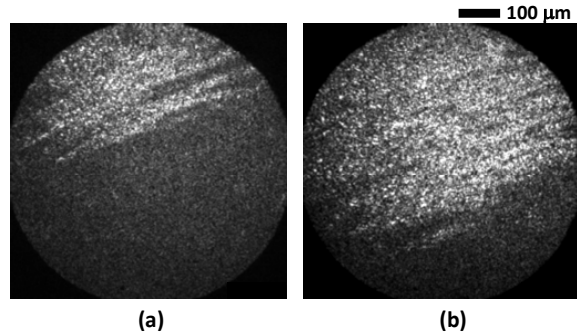


図2.1.12 SC光源を用いてFF-OCTプロトタイプ機により測定した人眼網膜断層画像。(a)および(b)ともに神経線維バンドルが映し出されている。それぞれの画像の計測時間1ms

## 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、<b>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</b>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) <b>《達成》</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>・ 生体眼において、視細胞を鮮明に観察。</li> <li>・ 実用機器としての安定動作を確認。</li> <li>・ 面内分解能: 3μm×3μm程度</li> </ul> <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 <b>《達成》</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>・ 生体眼において、血球・血流動態を観察。</li> <li>・ 画像化のための走査速度: 30Hz</li> </ul> <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、<b>走査レーザー検眼装置と補償光学システムの融合</b>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】

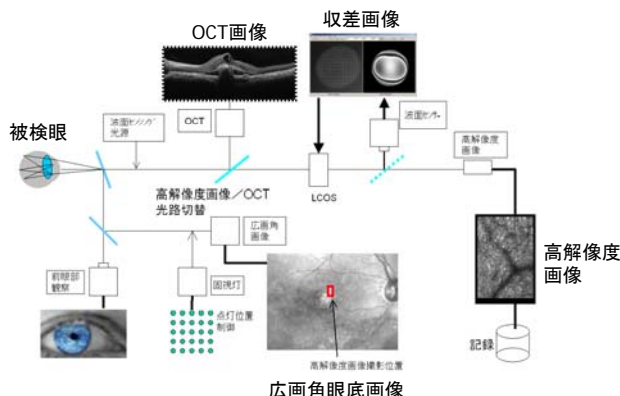
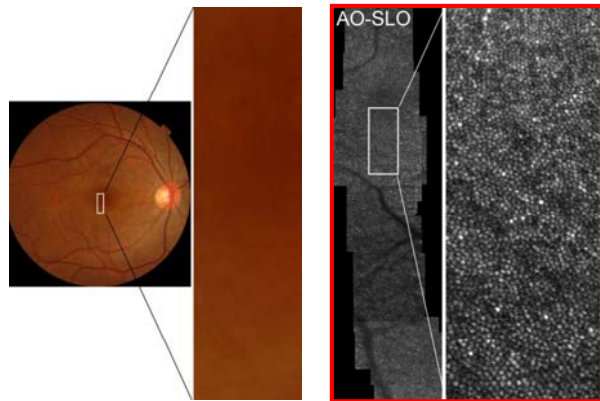


図2.2.7 第3次試作機の光学系の概念図

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、<b>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</b>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 <b>《達成》</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>・ 波長分解: 5nm程度</li> <li>・ 計測スピード: VGA, 26フレーム/秒~SXGA, 15フレーム/秒</li> </ul> <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 <b>《達成》</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>・ 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。</li> <li>・ 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。</li> </ul>

## 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】

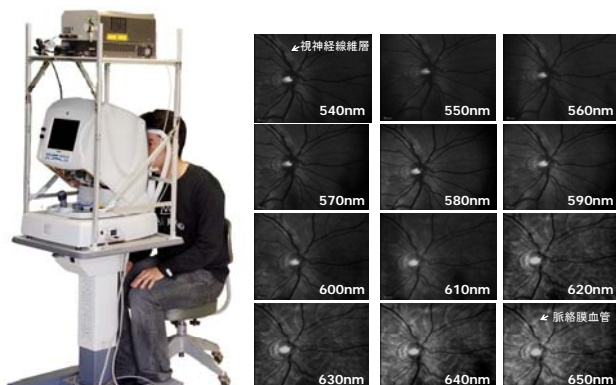


図2.4.6 試作した走査型眼底分光イメージングシステムの全体写真(左)と取得された分光画像の一例(右)

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

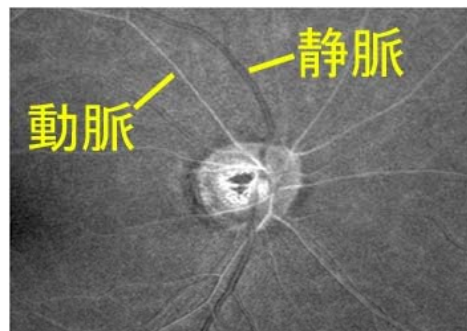


図2.5.5 健康眼の酸素飽和度測定

## 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、<b>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</b>を行う。</p>	<p>1) 生体眼の眼底観察 <b>《達成》</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>・ 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。</li> <li>・ 各機器の医学評価を京都大学附属病院にて実施。</li> </ul> <p>それぞれの実施時期は以下の通り。</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>✓ [FF-OCT] H22.2～3。</li> <li>✓ [高解像度眼底分析イメージング装置] H20.8～H22.3。</li> <li>✓ [眼底分光イメージング装置] H20.6、H21.2～3、H21.11～H22.2。</li> </ul> <p>2) 医学データの抽出と定量化 <b>《達成》</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>・ 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。</li> </ul> <p>具体的には以下の通り。</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>✓ [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。</li> <li>✓ [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。</li> <li>✓ [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。</li> </ul>

### 医学評価の具体例 1: 断層画像化技術

豚眼  
(模擬眼)

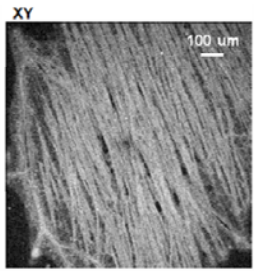


図2.5.1 網膜神経線維層

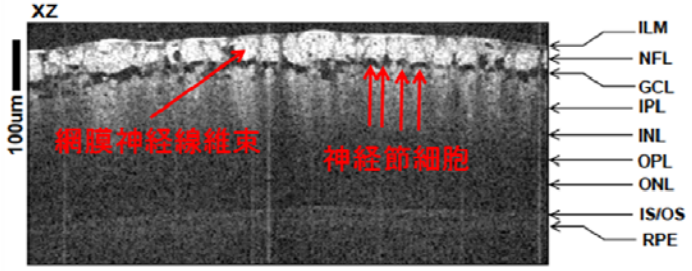


図2.5.2 豚眼における網膜神経線維層と網膜神経節細胞の描出

生体眼

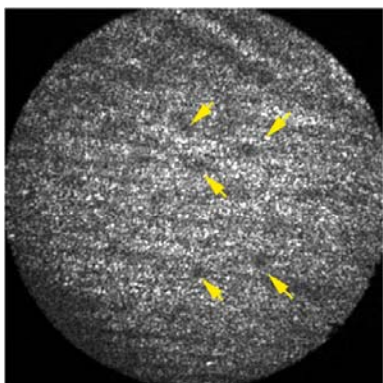


図2.5.12 生体眼における神経線維・神経節細胞(矢印)の描出

- ✓ 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

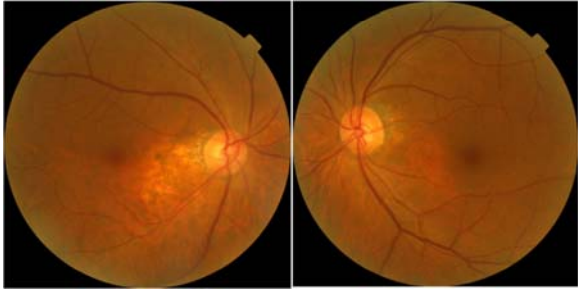


図2.5.23 糖尿病症例。両眼とも眼底写真に異常を認めない

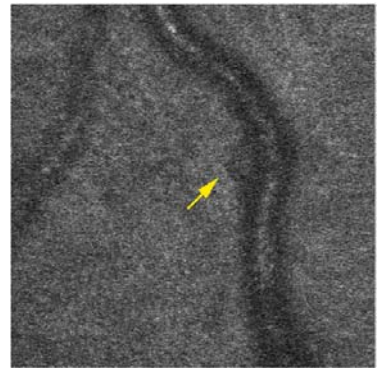


図2.5.25 同症例の高解像度イメージング画像。毛細血管瘤(矢印)を認める

- ✓ 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

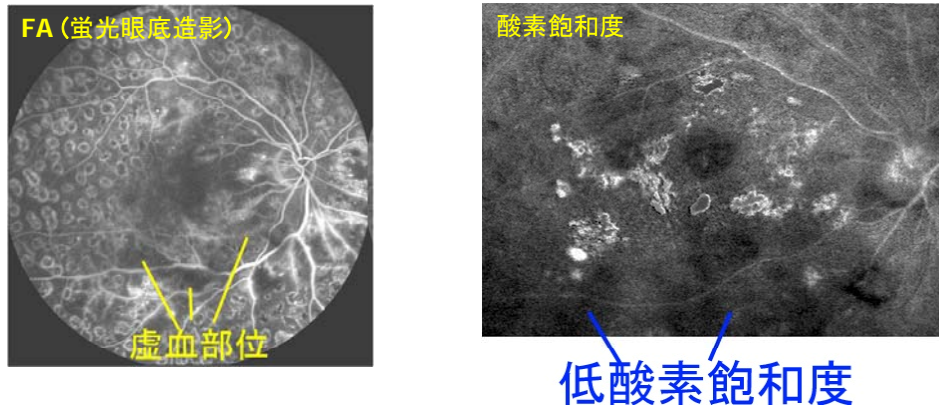


図2.5.7 前増殖型糖尿病症の蛍光眼底造影(左)と酸素飽和度測定(右)

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)

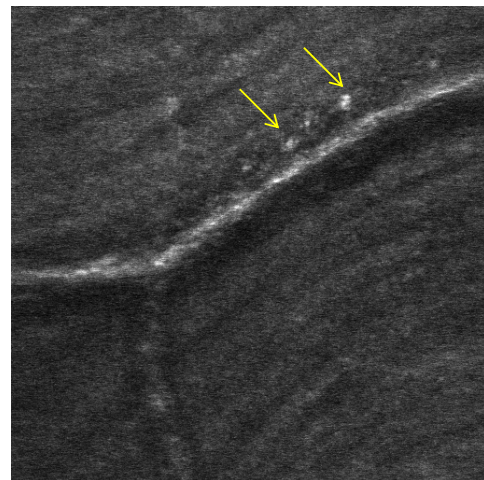
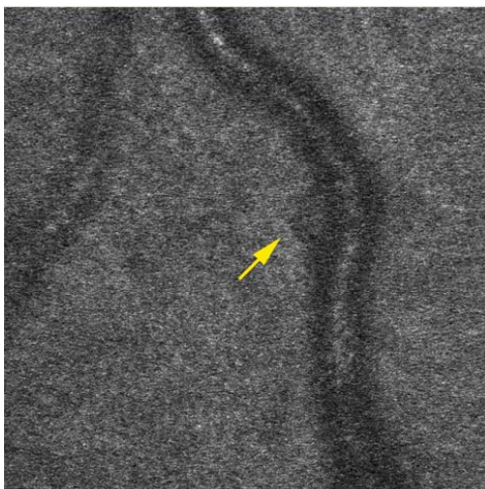
- ✓ **世界初**のフルカラーレーザー走査型網膜分析装置の開発 = **世界最高峰の性能**
- ✓ 100例以上の病理眼を鮮明に計測 = **実用機器として世界最高水準**
- ✓ 糖尿病網膜症において、虚血部位に一致して酸素飽和度の低下を確認

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】

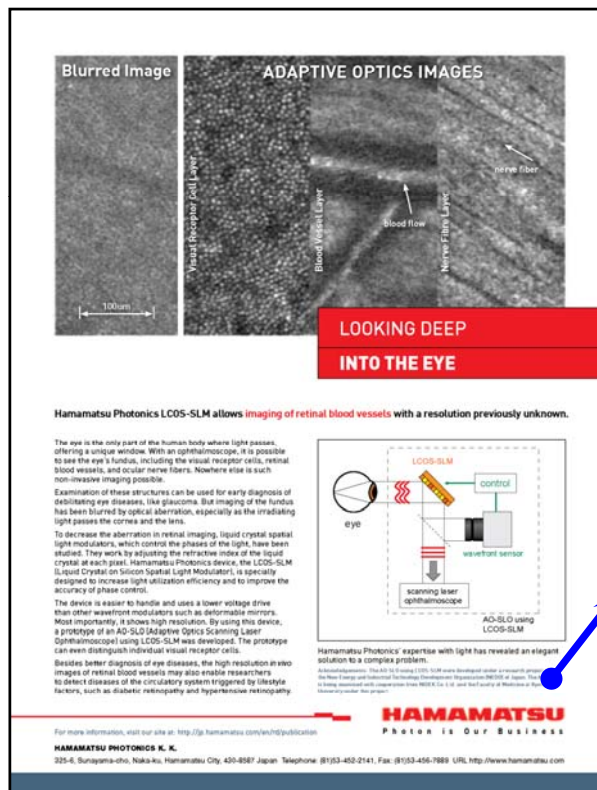
- LCOS SLM  
(LCOS型液晶空間位相変調器)

【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