

<全 198>加齢黄斑変性予防のための非侵襲的眼底黄斑色素測定 の基盤技術の開発

(委託先) 財団法人埼玉県産業振興公社

(再委託先) 慶應義塾大学医学部 慶應義塾大学SFC研究所

株式会社ラステック 株式会社アイピーオー

プロジェクトリーダー 慶應義塾大学・教授・坪田 一男

サブ・プロジェクトリーダー 株式会社ラステック・代表取締役・小泉 俊郎

(連絡先:財団法人埼玉県産業振興公社経営支援部企業支援グループ・岡 将彦

・電話:048-647-4085・FAX:048-465-3286・E-mail:oka.masahiko@saitama-j.or.jp)

1. 研究開発の背景と目的

高齢化社会に伴い加齢黄斑変性は国内外で増加し、国内失明原因の第4位、米国の第1位を占める。現行の治療効果は限定的で、超早期診断による予防が重要である。

眼底黄斑色素は、発症リスク判定に不可欠な要素であるが、認可された測定法はもろろんのこと確立した測定法さえなく、発症前リスク診断や予防治療効果判定はできない。

本事業は、眼底におけるルテインの濃度と分布を定量的に非侵襲で測定できる、これまでにない光学システムを開発することを目的とする。

本事業で開発した基盤技術を基に事業終了後もさらに開発を続け、医療機器としての認可を取得し、予防医学の飛躍的推進を目指す。

2. 研究開発の体制

本事業は財団法人埼玉県産業振興公社に委託され、さらに慶應義塾大学医学部、慶應義塾大学SFC研究所、株式会社ラステック、株式会社アイピーオーに再委託された。

- ・慶應義塾大学医学部は基礎開発、臨床試験を行う。
- ・慶應義塾大学SFCは光学基礎研究を行う。
- ・株式会社ラステックは光学システム開発を行う。
- ・株式会社アイピーオーは解析ソフトの行う。

各々の機関は緊密に連絡を取り合い、技術と知識を交換し合う。

3. 研究開発の実施内容

3-1 研究開発の全体像

全体的な計画では、1年後に臨床試験が可能な実験試作機を完成させる。その後、臨床試験を経て、2年後に製品試作を実施し、実用化(上市)を計画している。

本事業としては、研究段階から臨床実験が可能な実験試作機完成段階まで達成することを目標とする。

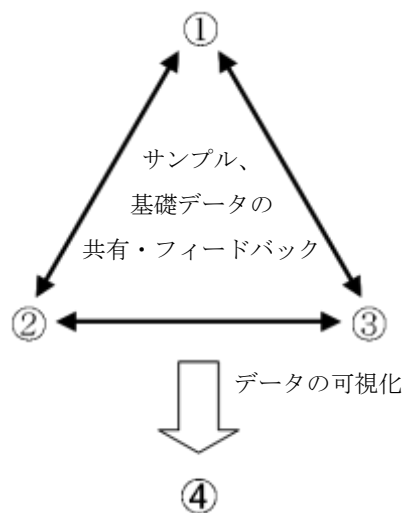


図1 研究開発の全体像

ここで①～④は、

- ①: 研究用アイバンクアイを利用した網膜内のルテインの定量計測に関する試験、臨床試験準備
- ②: レーザー走化型共焦点顕微鏡を用いた、ルテイン定量化のための非線形分光の基礎研究、定量化のためのデータ解析
- ③: 非線形分光法を利用した眼底ルテイン計測システムの開発

④：眼底ルテイン計測システムにおける画像データ
解析ソフトの開発

3-2 <研究用アイバンクアイを利用した網膜内のルテインの定量計測に関する試験、臨床試験準備>

担当：慶應義塾大学医学部

目標：研究用アイバンクアイを利用した網膜内のルテインの定量計測に関する試験、臨床試験準備を行う。

内容：網膜内のルテインの定量計測、研究用アイバンクアイを利用したルテインの定量計測に関する試験。

結果：研究用アイバンクアイ(ヒト眼)を入手し網膜組織を損傷の少ない状態で取り出した上で、その組織内のルテインの生化学的な定量の計測に成功した。

ヒトアイバンクアイに対する分光測定を行い、組織内に含まれるルテインの非侵襲的計測の方向性を示した。

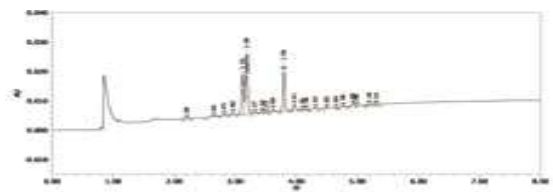


図2 カロテノイドの定量計測

以上、初期の目標を達成した。

3-3 <レーザー走査型共焦点顕微鏡を用いた、ルテイン定量のための非線形分光の基礎研究、定量化のためのデータ解析>

担当：慶應義塾大学 SFC 研究所

目標：レーザー走査型共焦点顕微鏡を用いた、ルテイン定量化のための非線形分光の基礎研究と定量化のためのデータ解析を行う。

内容：レーザー走査型共焦点顕微鏡を用いたルテイン定量化のための非線形分光の基礎研究、非線形分光による定量化のためのデータ解析。

結果：ラマン分光法によるルテインの検量線を作成した。

ルテイン試料を用いて、非線形分光による定量化に向けた基礎データの取得を実施した。

以上、初期の目標を達成した。

3-4 <非線形分光法を利用した眼底ルテイン計測システムの開発>

担当：株式会社ラステック

目標：非線形分光法を利用した眼底ルテイン計測に適用する光学システムの開発を行う。

内容：眼底観察用光学系を設計試作した。プレパラート実験用には模擬眼球として対物レンズの装着を行った。非線形分光法用に共焦点、スキャナ、リレーレンズ系の光学実験システムの光学設計検討を行い、実際に光学常盤上に構築し、光学計測実験を行った。

結果：眼底観察用光学装置の試作機を得ることができた。

共焦点、スキャナ、リレーレンズ系の光学系は、設計通りの光学性能を有することが実験の結果、確認された。光学性能として分解能 100 μ m、5mm \times 5mmの走査範囲が得られた。

以上、初期の目標を達成した。

3-5 <眼底ルテイン計測システムにおける画像データ解析ソフトの開発>

担当：株式会社アイピーオー

目標：眼底ルテイン計測システムにおける画像データ解析ソフトの開発を行う。

内容：3Dのイメージの解析ソフトの開発。

結果：3Dの画像取得および画像処理による濃度分布の可視化に成功した。

以上、初期の目標を達成した。

4. 得られた成果

本事業の目的は、眼底におけるルテインの濃度と分布を定量的に非侵襲で測定することが可能な、これまでにない光学システムを開発することである。

本事業では、前掲の達成目標を達成し、事業化に向けた基盤技術の開発を実施し、眼底におけるルテイン計測の光学システムの開発に向けた基礎的な測定研究を完了した。

- 1) 非線形光学現象によるルテイン計測を行うための光学系の基本設計を行い、その特徴的なスペクトル測定に成功した。
- 2) 非線形光学現象によるルテインの検量線の作

平成 22 年度 課題解決型医療機器の開発改良に向けた病院・企業間の連携支援事業 成果報告概要
成を行った。

- 3) 上記内容を踏まえ、走査光学系のレイアウト設計、試作機開発を行い、取得したデータを表示・分析するプロトタイプソフトウェアを構築した。

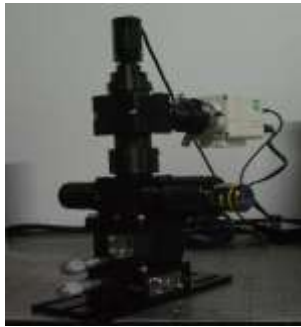


図 3 眼底観察用試光学系の試作機

5. 薬事対応の状況

5-1 薬事対応の状況

表 1 薬事対応の状況

申請予定者	既に高度管理医療機器を製造販売している会社	
クラス分類	クラス： Ⅰ・ Ⅱ・ Ⅲ・ Ⅳ・ 非該当	申請
製品・システム名称	眼底ルテイン計測システム（仮称）	

本装置は、法的分類では高度管理医療機器の不具合が生じた場合人体へのリスクが比較的高いと考えられるリスク分類クラスⅢに該当する。眼科分野で用いる光学医療機器会社においては、このような高度管理医療機器をすでに扱っており、本予定機器の性質上、そのような企業とともに薬事対応する予定である。

5-2 薬事対応に関する今後の計画

2012年度は慶應義塾大学医学部において、臨床試験申請準備を行う。2013年に同大学において臨床試験申請及び臨床試験を実施する。臨床試験を1～2年で実行し、それを受けて、製造販売する企業が薬事申請審査を行う。薬事審査は現状では、通常約1年を要する。その後保険手続きを行うことになる。

6. 開発過程で創出した知的財産、新規技術等の成果

本事業で開発した非線形光学現象を用いた計測方法について、特許化を目指している。

表 2 本事業開発製品に関する特許出願

発明の名称・内容等 ※問題のない範囲で、「装置の～の部分」などを記述	出願番号	出願年・月 (予定含む)	出願の体制と知財の持分(%)
「レーザー走査型生体内特定物質計測方法」 ※ルテイン同定のためのレーザーの照射方法等	特願 2011- 11P11 9UW	平成 23 年 12 月 16 日出願	慶應義塾 大学 50% 理研 50%

本事業で開発した CARS 等を用いた非線形光学現象を用いた計測手法について、特許出願済みである。

7. 開発した製品の市場性

ルテインの高精度な濃度計測をめざす当該診断機器のような製品が存在せず、市場規模を直接的に算出することは困難である。しかしながら、国民にとって重要な加齢の問題と密接に関係のあるルテイン濃度の計測システムであるために、主要な医療機関には、必要となると考えている。

加齢黄斑変性症の患者は、現在、日本人 50 歳以上の約 1%に見られ、50 万人程度と思われる。また、この患者数は老人人口の増加に伴い、年々増加する傾向がみられていると言われている。

当該製品を使用する施設は、慶應義塾大学医学部の調査によると（調査機関への委託により、2010 年実施）、市場規模としては、日本のみで 3500 の眼科となる見込みである。実際には上市直後は 4-5 年かけて研究志向の強い眼科診療機関向けに 100 台/年程度を販売する。そして平成 33 年度頃には一般の眼科診療機関に対象を広げ、国外を含め販売を計画する。本事業のコアの医療機関が慶應義塾大学医学部であり、関係機関および関係医師への販売が期待され、完成後のインパクトは高い。国内だけで、年間数百大規模以上の規模に数年間で成長の可能性がある。

当該装置と同じ目的の計測診断装置はまだ無いので比較できないが、医療現場で一般的に使用されるため

平成 22 年度 課題解決型医療機器の開発改良に向けた病院・企業間の連携支援事業 成果報告概要
にはハード、ソフトを含めてユーザーフレンドリーの装置にする必要がある。デスクトップ程度の大きさとし、使いやすさが達成できれば海外を含め広範な市場に展開することができるようになる。

商品の当面の価格は、1 台あたり 1 2 0 0 万円程度を目標にしている。そのためには、この装置の主要コンポーネントである、レーザー光源の価格によるところが大である。

また、間接的な影響効果として加齢黄斑変性を予防レベルで食い止めることができれば、米国の調べでは 1 0 万の失明者を未然に防ぐことができる。さらに、わが国においては、失明関連予算として考えられる 5 兆 8 0 0 0 億円を大きく低減できる可能性がある。

8. 今後の事業展開計画

表 3 事業化までのスケジュール

年度	事業化までの計画内容
2012 年度	<ul style="list-style-type: none"> 検出機器系の開発、レーザー光学系の改良 臨床試験申請、臨床試験
2013 年度	<ul style="list-style-type: none"> 臨床試験 臨床現場で使用可能な装置に作り上げる、ハード、ソフト 画像処理、定量解析ソフトウェアの開発
2014 年度	<ul style="list-style-type: none"> 薬事申請審査 製品化に向けた作りこみ（市場性のあるコスト、操作性、信頼性） 生産体制（購買管理、設備投資等）作り 販売体制・商流の確定 サービスメンテナンス体制構築

本研究開発では、生体に対して支障のないレベルのレーザーによる、眼底黄斑色素ルテインを非侵襲的に測定するための基盤技術の研究開発を実施した。本基盤技術開発をベースに、黄斑色素の測定値の分布を示す汎用性の高い機器を完成させる方向で推進する計画である。

商品化、事業化のためには、本基盤開発での成果をもとに製品に向けて、引き続き技術開発を推進することが必要である。

先ず臨床現場で使用可能なユーザーフレンドリーな装置とする必要がある。そのためのハード、ソフトの開発設計を医療現場の協力得ながら実施することが肝要である。より低いレベルのレーザー光でより高分解能でルテイン色素の定量測定法が可能となるように、更なる検出系、光学系の開発を進めることにより計測

感度性能を高める必要がある。デスクトップの汎用可能なコンパクトな機器を作成する必要がある。また、統合画像を表示するための開発、定量的解析ソフトを今回構築したプロトタイプソフトウェアと連携させる形で開発する必要がある。

事業化に向けては、製品の技術の開発だけでなく、市場性のある価格になるような原価コストにする活動を行わなければならない。あわせて品質、信頼性の高い、利用する現場で安心して使える完成度が求められる。ものづくりのための体制組織、購買関係、設備投資、生産に係る人材の育成を行う。販売体制・商流についても確定する。また、商品納入後ユーザー対応のサービスメンテナンス体制の構築も必須である。このようなことが実現されて事業化につながる。

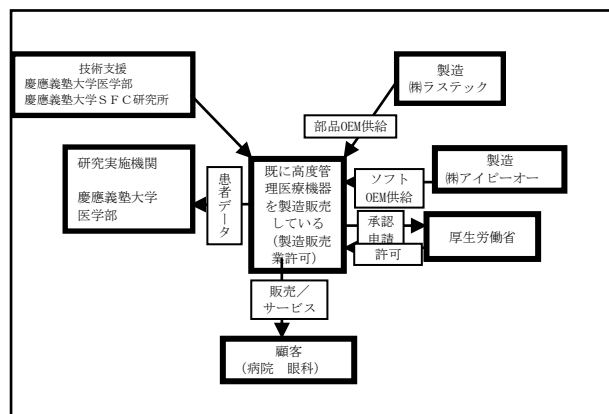


図 4 事業化の体制図

事業化については、既に高度管理医療機器を製造販売している医療機器会社において本機器を作製し上市する。そのために、本基盤技術開発にかかわった企業は、この開発で得られた基幹光学コンポーネントとなる部品及びソフトウェアを OEM 供給する。大学研究機関はそれらに対する技術的な支援をすすめる。慶應義塾大学医学部は医療的な立場でサポートすることになる。

9. まとめ

失明原因の上位を占め、50 歳以降加齢と共に増加する加齢黄斑変性は、現代の長寿社会においては、大きな社会問題となっている¹⁾。検診によりハイリスク群を診断することが必要であるが、現行の眼底の形態変化を見るための検査機器だけでは指標となる眼底黄斑色素の測定は

平成 22 年度 課題解決型医療機器の開発改良に向けた病院・企業間の連携支援事業 成果報告概要
できず、発症前診断は不可能であった。しかし、本研究開発により、生体内で非侵襲的に眼底黄斑色素の測定をする機器の基盤技術として、眼底におけるルテインの濃度と分布を定量的非侵襲的に測定することが可能な、これまでにない光学システムを開発することができた。この眼底ルテイン計測装置のための光学システムを開発したことは、今後の予防医学すなわち社会問題の解決に向けて大きな一歩を踏み出したという意義を持つ。

本研究開発では、非侵襲的眼底黄斑色素測定の基盤技術の開発を実施した。今後は、黄斑色素の測定値の分布を示す汎用性の高い機器を完成させる事が望ましいと考えられる。そのためには、この技術を、より低レベルレーザーでより高分解能の黄斑色素測定法へとさらに性能を高めると共に、汎用可能なコンパクトな機器を作成する必要がある。また、統合画像を表示するための開発、3D 画像作成ソフト、定量的解析ソフト等の周辺ソフトを、今回構築したプロトタイプソフトウェアと連携させる形で開発する必要がある。さらに、測定値の信頼度を裏付けて測定の医学的意義を一般に知らしめるための取り組みが必要である。

事業化については、さらなる改良を加えたものを現存の高度医療機器の製造販売会社において、上市す

る計画である。平成 24 年度には上市にむけた計画を遂行し、その後の目標としては、上市直後 4-5 年かけて研究志向の強い眼科診療機関向けに 100 台/年程度を、そして平成 33 年度頃には一般の眼科診療機関を対象を広げ、国外を含め 6000 台/年の販売を計画する。

[引用文献]

1) Ozawa Y, Ishida S, Tsubota K. Age-related macular degeneration (AMD); From pathogenesis and approved therapies to proposed treatments for prevention. *Anti-Aging Medicine* 2008 5 (7): 82-87

[研究発表]

[1]吉田可奈子、前田康大、工藤正博、菅野秀一、小沢洋子、和田智之、神成淳司、坪田一男、波長可変ナノ秒パルスレーザーを用いた吸収分光法による生体内マッピング、レーザー学会学術講演会第 32 回年次大会、2012 年 1 月 30 日

[特許申請]

[1] 特願 2011-11P119UW
レーザー走査型生体内特定物質計測方法

