

革新的研究開発推進プログラム（ImPACT）

終了時評価報告書（平成30年度）

「イノベティブな可視化技術による新成長産業の創出」

平成31年1月25日

P M 名：八木 隆行
P M補佐名：浅尾 恭史
：齋藤 恵志

1. 開発プログラムの全体計画

(1) 研究開発プログラムの構想

解決すべき社会的課題

超高齢化社会が到来するなかで、罹患率や要介護者数が急増し、病気や介護への不安が広がっている。その一方で、健康で美しさを保ち、安心して働ける生活が求められている。また食の安全や製品の品質などへの関心が高まり、国民生活の安全・安心の実現も社会的な課題である。

国民の多くの罹患し、高齢化による主要疾病であるがん、動脈硬化、糖尿病、関節疾患に起因する運動器障害によるロコモティブシンドロームなどでは、疾患の早期発見や早期治療、予防につなげる予防医療への取り組みが重要となっている。

また、製品や食品の品質向上には内部の物性異常や欠陥などをより高精度に検査することが、安全・安心の確保に重要となる。

上記の社会的課題を解決し、産業や社会のあり方に大きな変革をもたらすPMの構想

本研究開発プログラム構想は、可視化できない生体や物体内部を非侵襲・非破壊で三次元可視化する技術を開発し、非侵襲で血管と血液状態をイメージングすることで病気の超早期発見や予防医療を実現、加えて美容や健康管理に役立て健康寿命の延伸に貢献する事を目指す。さらに、製品や工業材料の内部の劣化やき裂等をイメージングし、検査精度を一桁向上する事で製品の品質向上に役立て、日本製品の競争力の強化に寄与する事を目的とする。

現状、血管は血液を全身に運び生命を維持する重要な器官であり、がん、動脈硬化、糖尿病や関節疾患などの様々な疾患の発症と病勢は、血管網や血液状態に現れることが知られているが、現診断法は造影剤や被ばくなどの侵襲性があり患者負担が大きく、研究や診断法としての実用化が進んでいない。本構想は、非侵襲で微細な血管網と血液状態（酸素飽和度）をリアルタイムに三次元可視化でき、疾患の早期診断、治療効果のモニタリング、血管網や血液状態の変化をビッグデータ解析し疾患リスク予測が可能となる。さらに、毛細血管と血液状態から、皮膚老化や生活習慣病のモニタリングが可能となり、皮膚老化リスクに応じた予防美容などの新美容産業や健康産業へ拡大を図る。疾病の発症から、治癒プロセス、病前・病後の健康状態を統合的に捉えることが可能になり、新しいヘルスサイエンス分野（バスキュラ・ヘルスサイエンス）を創出する。発症前予防が可能となることで医療費の削減に貢献すると共に、CT・MRIに匹敵する機器を開発することで、健康・医療サービスに至る医療・予防・美容健康の新成長産業を創出する。

現在の非破壊検査法は、形態イメージングに限定的で、微小な物性変化や損傷などを簡便に捉えることが出来ていない。本構想の三次元可視化技術を非破壊検査法に応

用することで検査精度を一桁アップし、食品や工業製品の品質、保安検査などの安全に関わる新計測産業の創出と、日本製品の品質を一桁上げる基盤となり、安全で豊かな生活の実現に繋げる。

出口目標及び出口に至る将来的なシナリオ

プログラム実施期間内

生体の血管・血液状態と物質内部の欠陥をリアルタイムで三次元可視化する光超音波イメージング技術を完成し、可視化システムのプロトタイプを試作し、臨床研究と製品の非破壊計測により価値検証する。さらに、産業創出の基盤となる医療用波長可変レーザと超音波センサを国産化する。

2025年まで

医療分野では、ワイドフィールド可視化システムが画像診断装置として薬機承認され、中核病院先端医療研究機関での臨床試験により一部疾患で保険適用が認められている。美容・ヘルスケア、スポーツ科学の分野では、血管状態をモニタする計測技術として身体機能評価の研究が開始され、血管イメージングの新ヘルスサイエンス分野（バスキュラ・ヘルスサイエンス）が生まれる。非破壊検査分野では、自動車・飛行機等に用いる炭素繊維強化樹脂の製造工程検査に導入されている。

2030年まで

三次元可視化システムの小型化により、早期発見にて治療効果を期待できる疾患（乳がん、糖尿病、関節リウマチなど）の検診適用に向けた大規模臨床試験が開始されている。波長の広帯域化による動脈硬化や変形性関節症等の診断や、光源の小型化によりスキンケアやヘアケアへの新規サービスが行われる。非破壊検査技術では、製品出荷時や組立て時に活用できるシステム（空中計測技術、等）を開発し、自動車・飛行機、風力発電等の構造材の出荷時や定期検査に利用されている。

2035年まで

『バスキュラ・ヘルスサイエンスの社会実装』を実現する。誰もが在宅での健康増進と美容健康に活用できる社会インフラを構築する。大規模臨床試験やコホート研究にて画像データベースを構築し、ビッグデータ解析する事で、血管イメージングによる疾患リスクを予測する技術を完成し、健康医療サービスを提供する。



図 1-1-1 光超音波診断の将来イメージ

解決のための発想・アイデア及びブレークスルーのポイント

本研究開発プログラムの開発目標のメインターゲットは、新たな画像診断技術の創出である。動脈硬化、脳卒中、がん、関節疾患、アルツハイマー病などの発症と病勢は血管や血液の循環状態に現われる事が知られているが、従来の診断法であるX線撮像法やMRI法などは、被ばくや造影剤などの侵襲性がある。また、超音波ドップラー法は検者依存があり再現性が劣り、解像度は低い。従来の血管イメージング法は、侵襲性や被ばくがあるために、予防や早期診断への応用研究がなされていない。

光超音波イメージングは、非侵襲かつ非破壊で高解像度に血管イメージングできる高いポテンシャルを持つが、撮像（手掌の光超音波画像）には数分を要し、実用化には至っていない。解像度は1mm前後であり、予防や早期診断への応用には不十分である。予防や早期診断への応用研究を行い、価値の実証がなされていない。イノベーションを起こすには、高速・高解像度の一桁アップを実現するリアルタイム3次元イメージング技術の開発と、3次元可視化システムのプロトタイプ機を試作し医療・美容健康・非破壊検査の領域での有効性を検証する、双方のブレークスルーが不可欠である。さらに、新産業創出に向けては、産業基盤（キーデバイス）となる医療用レーザや超音波センサの製品化が必要であり、国産化を目指し、実用化技術を完成する必要がある。

一方の計測応用では、光超音波手法は材料表層の組成分析への応用に留まり、内部の欠陥イメージングの研究は殆ど無い。光超音波手法により、自動車、スポーツ・レジャー、航空宇宙分野の市場を牽引する工業材料内部を高解像度イメージングできれば、素材産業だけでなく各種産業界への貢献は大きい。

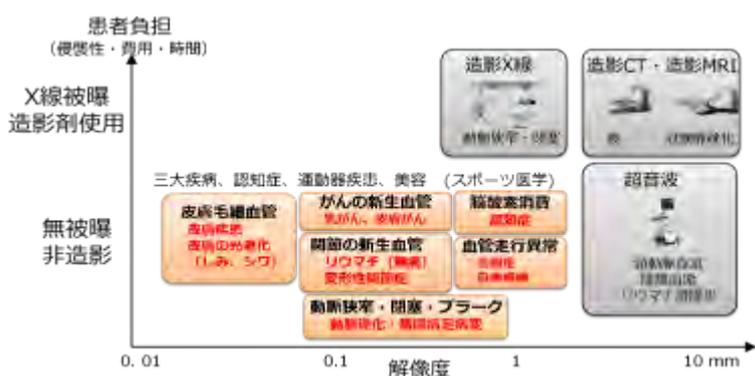


図 1-1-2. 新たな画像診断技術の創出



図 1-1-3. 手掌の光超音波画像

(2) 研究開発プログラムの達成目標

本研究開発プログラムでは、生体の血管網と血液状態および物体内部の損傷を、光超音波技術を用いてリアルタイムで三次元可視化する共通基盤技術を完成し、可視化システムのプロトタイプを試作し、価値実証することを目標とする。

具体的には以下の通りとなる。

光超音波の基盤技術の開発が完了している。

- ・ 生体各種組織と物体物性の光吸収特性に対応する広帯域波長可変レーザのプロトタイプが完成
- ・ 高感度広帯域を実現する超音波センサのプロトタイプが完成
基盤技術の成果を取り入れた、光超音波イメージング技術を用いたリアルタイム三次元可視化システムが完成している。
- ・ 広画角を解像度(0.2mm)で可視化するワイドフィールド可視化システム
- ・ 毛細血管レベル(0.03mm)を可視化するマイクロ可視化システム
臨床研究により、医療・美容健康領域での実用化の見通しを得ている。
- ・ 血管網と血液状態から、循環器疾患、癌、関節症などの診断と治療効果評価が可能なことを実証
- ・ リンパ管の高分解能イメージングができる事を証明 1
- ・ 皮下毛細血管を可視化し皮膚機能低下を評価する手法を提示
- ・ 非臨床試験により、難適用部位(脳、リンパ管)の高分解能イメージングを実証 2
 - 1：平成 28 年度の臨床ターゲット絞り込みにより、臨床研究対象としてリンパ浮腫の高分解能イメージングを追加。
 - 2：平成 29 年度、対象にリンパ管を加え、脳皮質から難適用部位に修正品質検査、安全・保全検査、非破壊検査等の計測産業への応用が示されている。

(3) 研究開発プログラムの全体構成図

本研究開発プログラムは、共通基盤技術の開発、リアルタイム三次元可視化システムの開発、実用上の有効性を検証する価値実証からなり、6つの研究開発プロジェクトで構成される。

共通基盤技術では、生体や物質にレーザを照射し発生する超音波を検出する可視化計測技術(プロジェクト1)、生体や物質の光吸収波長を網羅する超広帯域波長可変レーザ(プロジェクト2)、様々な周波数の超音波をリアルタイムで検出する高感度広帯域超音波センサを開発する(プロジェクト3)。リアルタイム三次元可視化システムでは、共通基盤技術の成果を入れて、高速信号処理と三次元画像化技術を開発し、解像度0.2mm以下を実現する広画角のワイドフィールド可視化システム(プロジェクト4)と、顕微鏡に迫る解像度20 μ m以下を実現するマイクロ可視化システム(プロジェクト5)を開発し、マクロからミクロまでの全領域の3Dイメージングを実現す

る。価値実証(プロジェクト6)では、リアルタイム三次元可視化システムを用いて、血管イメージングの新診断法と皮膚機能低下の新評価法を開発し、診断や身体機能評価への有効性を検証すると共に、健康・医療情報を解析し疾患リスク予測モデルを構築する。

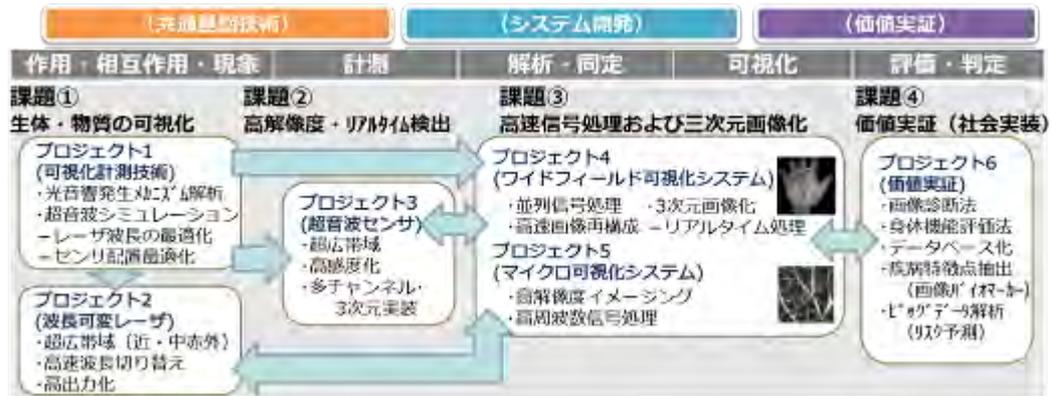


図 1-3-1 研究開発プログラムの全体構成図

(3) 具体的な取組

プロジェクト1：可視化計測技術の開発

i) 研究開発の概要

生体計測技術の開発及び物質計測技術の開発の2つの研究開発課題からなり、対象材料からの光超音波の発生メカニズムの解明を行い、生体組織内部の血管や物体内部の物性などの可視化を実現する計測技術を開発する。

ii) 成果目標

- ・(生体計測技術) 人体の各種組織(頸動脈プラーク、関節新生血管、脳皮質、リンパ管等)の高分解能イメージングと腫瘍内酸素飽和度の定量的可視化を実現する。
- ・(物質計測技術) 光超音波イメージング法を用いて、工業材料(繊維強化樹脂、セラミックス)の内部の損傷を三次元可視化する非破壊計測技術を開発し、産業用検査への応用可能性を検証する。

プロジェクト2：波長可変レーザーの開発

i) 研究開発の概要

可視化対象となる生体組織や物体の光吸収帯に対応する、超広帯域で高速に波長切り替えが可能な高出力パルスレーザーを開発する。

ii) 成果目標

- ・(ワイドフィールド可視化システム用レーザー) 2波長の交互照射が可能な超小型高出力パルスレーザー(100mJ、20Hz)を開発し、ワイドフィールド可視化システム用のプロトタイプ機を完成する。

- ・(マイクロ可視化システム用レーザー) 波長域 500-600nm での高速波長可変パルスレーザーを開発し、マイクロ可視化システムのプロトタイプ機を完成する。

プロジェクト 2 : 超音波センサの開発

i) 研究開発の概要

リアルタイム三次元可視化を実現するため、超高感度・広帯域かつ多チャンネルの超音波センサを開発する。超音波検出方式をコンペ方式で開発し、最適な検出方式(圧電検出、容量検出)を選択する。方式選択後に、選定した一つの機関が実用化技術の開発を行う。

ii) 成果目標

- ・解像度 0.2mm を実現する超広帯域検出(1~最低 5MHz 以上)かつ、1,000 チャンネル以上で曲面形状の超音波センサを完成し、ワイドフィールド可視化システムに搭載する。
- ・コストを重視した実用化のための多チャンネル実装技術を完成する。

プロジェクト 4 : ワイドフィールド可視化システムの開発

i) 研究開発の概要

光超音波イメージングにより、解像度 0.2mm 以下で人体部位(四肢、関節等)の血管網と血液状態をリアルタイム三次元可視化するプロトタイプを開発し、価値実証機を完成する。

ii) 成果目標

- ・三次元データをリアルタイム処理する高速信号処理とリアルタイム画像再構成技術、リアルタイム表示する三次元画像化技術を完成する。
- ・解像度 0.2mm 以下を実現するリアルタイム三次元可視化システムのプロトタイプを完成し、人体の部位(四肢、関節などの数~十数 cm 角以上)の血管網と血液状態(酸素飽和度)を、リアルタイムで三次元可視化できている。
- ・診断効率を上げる画像処理技術および計測評価指標となる画像・データ処理技術を完成する。

プロジェクト 5 : マイクロ可視化システムの開発

i) 研究開発の概要

表皮下毛細血管網の微細構造と血液状態(酸素飽和度)を、数 mm 角以上の撮影領域でリアルタイム三次元可視化する技術を開発する共に、マイクロ可視化システムの価値実証機を完成する。

ii) 成果目標

解像度 20 μm 以下を実現するマイクロ可視化システムのプロトタイプを完成する。数 mm 角以上の表皮下毛細血管網の微細構造と血液状態(酸素飽和度)を、リアルタイムで三次元可視化できている。

(5) 研究開発プログラムのマイルストーン

【平成 26】

- ・物質計測の応用領域と研究課題が決定

【平成 27】

- ・ワイドフィールド可視化システムの仕様決定し、可動機構の開発完了
- ・高解像度イメージングの原理検証と、皮膚組織物性データベース作成
- ・超音波センサの広帯域基本性能の実証
- ・波長可変レーザ（生体計測）の小型化コンセプトの原理実証

【平成 28】

- ・ワイドフィールド可視化システム価値実証機の完成
- ・マイクロ可視化システムの仕様が決定（波長、センサ感度）
- ・超音波センサモジュールのプロトタイプが完成
- ・ワイドフィールド可視化システム用波長可変レーザの基本仕様 を達成
（平成 27 年度のワイドフィールド可視化システムの仕様決定により見直し
目標を出力：50mJ から 100mJ/Pulse、2 波長交互照射に決定）
- ・工業材料（FRP、セラミックス）の損傷イメージングを実証
- ・フィジビリティスタディによる臨床ターゲット絞り込み

【平成 29】

- ・ワイドフィールド可視化システムの価値実証機による臨床研究を開始
- ・マイクロ可視化システムの価値実証機が完成
- ・超音波センサの多チャンネル実装技術の確立
- ・ワイドフィールド可視化システム用波長可変レーザのプロトタイプが完成

【平成 30】

- ・癌、皮膚疾患、末梢血管障害、関節症、動脈硬化などの疾患で臨床価値を提示
- ・紫外線損傷、皮膚老化との相関関係より、美容検査への実用化を提示
- ・画像バイオマーカーの抽出と、疾患リスク予測のモデル化を提案
- ・動物実験による難適用部位(脳、リンパ管)の可視化の実証
- ・物質計測の非破壊検査検証用のプロトタイプが完成
- ・ワイドフィールド可視化システム波長可変レーザの実用機が完成
- ・光超音波イメージング用音響マッチング材の開発が完了

(6) 研究開発プログラム実施期間

平成 26 年 10 月から平成 31 年 3 月まで （4.5 年間）

2. 研究開発プロジェクト毎の実施状況及び成果

(1) プロジェクト1:可視化計測技術

プロジェクトの計画

本プロジェクトは、生体計測技術の開発及び物質計測技術の開発の2つの研究開発課題からなり、対象材料からの光超音波の発生メカニズムの解明を行い、生体組織内部の血管や物体内部の欠陥などの可視化を実現する計測技術を開発する。

生体計測技術の開発では、生体組織の光超音波発生メカニズムを解析し、人体の各種組織(プラーク、関節新生血管、脳皮質、リンパ管等)の光音響信号の分光情報を利用し光超音波による高解像度のイメージングを実現する。

物質計測技術の開発では、光超音波イメージング法を用いて、各種材料中の異質/不連続部、介在物のような異物の他、気孔や割れ(き裂)のような空隙部を三次元可視化する非破壊計測技術を開発し、産業用検査への応用の可能性を検証する。

本プロジェクトの研究実施内容および達成時期は以下の通りである。

(1) 生体計測技術の開発

- ・生体組織の光超音波発生メカニズムを解析する(平成 27 年度)。
- ・光超音波像の定量化手法を開発する(平成 29 年度)。
- ・高解像3D 光超音波像を得るための計測システム構成と再構成法を開発する(平成 28 年度)。
- ・動物実験等により、動脈硬化症、変形性関節炎などの診断応用の可能性を検証する(平成 28 年度)。難適用部位(脳、リンパ管)の計測は、平成 29 年度より開始し、診断応用の可能性を検証する(平成 30 年度)。

(2) 物質計測技術の開発

- ・対象材料の絞込みの調査を実施し、対象材料を選定する(平成 26 年度)。
- ・対象材料の損傷をイメージングする可視化技術を開発する(平成 28 年度)。
- ・平成 29 年度より計測システムの開発に着手し、検査対象品を可視化・計測し産業用検査へ適用可能であることを実証する(平成 30 年度)。

	H26	H27	H28	H29	H30
プロジェクト1				▼動静脈・プラークの可視化	▼脳組織の可視化
生体計測技術	光超音波スペクトル解析と高解像度イメージング技術開発			定量化手法の開発	脳・リンパ管可視化
物質計測技術	▼研究領域と研究課題の決定		▼損傷イメージング実証	▼プロト機完成	
	検査応用調査	損傷イメージング技術	非破壊検査検証プロト機開発		

図 2-1-1 プロジェクト1の計画

プロジェクトの体制

(生体計測技術の開発)は、超音波シミュレーション、計測評価技術(超音波、光超音波)及び動物実験環境を有する京都大学(大学院医学研究科椎名毅教授)が開発を担当する。京都大学は、光超音波を用いた多種の組織(乳癌、血液、脂肪等)の可視化に関する研究実績(国内文献数一位、～平成 26)が有り、独自開発した光超音波シミュレーション技術を保有し、発生メカニズム解析が可能である。

(物質計測技術の開発:FRP)は、愛媛大学(大学院理工学研究科 中畑和之教授)が開発を担当する。生体が縦波のみを扱うのに対し、音響異方性材料である FRP では約 3 倍以上の音速差があり縦波と横波を計測する必要がある。愛媛大学は、超音波非破壊計測技術と共に、異方性に対応した画像再構成技術(Fullwave SAmppling and Processing):FSAP 方式)を保有し、炭素繊維を用いた開発を行う学内研究拠点「炭素繊維複合材料ユニット」を構築している。

(物質計測技術の開発:セラミックス)は、佐賀大学(大学院工学系研究 山岡禎久准教授)が開発を担当する。佐賀大学は、光学的空間分解能の光超音波 2D イメージング技術を有し、既存の非破壊検査法では困難な、数十 μm オーダー以下の欠陥イメージングの開発に必要な高解像度イメージング技術の開発が可能である。

2つの研究開発課題は、レーザ波長域やセンサの形状は計測対象により異なるが、画像再構成手法や分光情報計測などは共通である。光超音波イメージングの多くの研究実績を持つ京都大学・椎名教授が PL となり、共同して基本技術の共通化を行い、目標達成に向けて効率的かつ効果的に開発を進めて行く。



図 2-1-2 プロジェクト1の体制図(平成 27 年度)

プロジェクトの進捗状況、獲得成果及び目標達成への貢献度

(1) 生体計測技術の開発

< 研究開発の進展状況 >

プロジェクト開始時のTRL	プロジェクト終了時のTRL
<p>レベル 2</p> <ul style="list-style-type: none"> ・血液、酸素飽和度などの血管イメージングが実証できている段階である。 ・血管以外の組織イメージングを光学スペクトルより計測できる事は分っていたが、実験による実証には至っていない。このため、医療応用は未検討である。 	<p>レベル 4</p> <ul style="list-style-type: none"> ・分光情報より、神経、リンパ管を非造影での組織識別できる事を実証した。また、動脈硬化(プラーク)の質的評価と、脂肪肝の定量評価の可能性を示した。半球型超音波センサで、光超音波と超音波のマルチイメージングを実現し、血管と組織構造との位置関係を把握することが可能となった。 ・ワイドフィールド可視化システムへの技術搭載の可能性を検討する段階にある。

・生体組織の光超音波発生メカニズム解析

血管からの光超音波の発生メカニズムを理解するには、様々な径の血管の構造や動静脈のネットワーク、酸素飽和度などに関する機能情報を光超音波信号から定量的に抽出する必要がある。本開発では、単一の球で近似した赤血球の集合としての血管で発生する光超音波の理論式を用いたシミュレーション解析を実施した。本解析にて、血管径や赤血球の凝集度、周囲組織の違いによる光超音波信号の周波数特性を明らかにした。図 2-1-3 に血管径を 0.01mm から、.3mm まで変化させた場合の光超音波スペクトルを示す。図 2-1-3 (a)より、血管径が、血球程度 0.01 mm の場合は、血球 1 個の場合に近い 200MHz 近傍にピークを持つが、径が太くなるにつれてピークが小さくなり、代わりに低域側の成分が増加する。大きく作用するのは超音波の吸収減衰である。図 2-1-3(b)より、筋肉などの軟組織は周波数に比例する減衰係数を持つため高域が大幅に減衰し、体表から深さ 10 mm 程度の組織を通過した光超音波信号では、2 ~ 10 MHz の信号成分が支配的となることが分る。本研究により、生体組織イメージングの解析環境が構築できた。

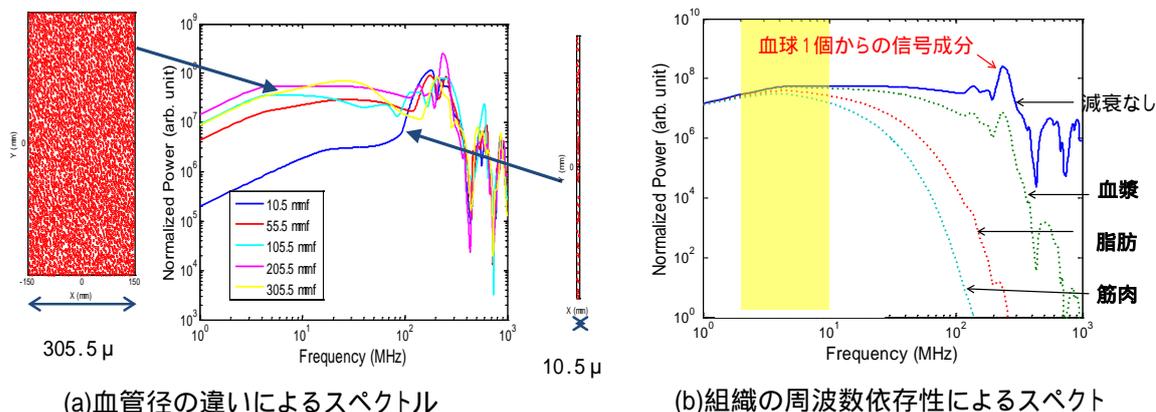
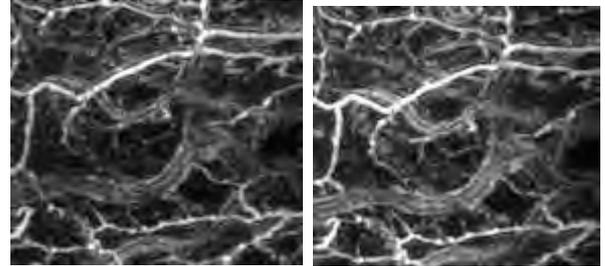


図 2-1-3 血管からの光超音波信号の周波数成分のシミュレーション解析 (例)

・高解像度イメージング手法の開発

既存の光超音波プロト機(光超音波マンモグラフィ)で取得した手の計測データを用いて、動き補正及び音速補正による画像再構成を実施し、画質改善を確認した。

図 2-1-4 に音速の違いによる画像再構成の結果を示す。音速の設定値と実際とのずれが、血管の描出能に大きく影響し、音速を調整することで、信号強度と解像度が改善できている。本研究結果は、プロジェクト4(ワイドフィールド可視化システム)とプロジェクト6(画像解析)で共有し、共通の技術課題として信号処理および画像処理技術の中で取組み、プロジェクト4で開発を行う事とした。



(a)音速固定(1475m/s) (b)音速調整後

・定量化手法の開発

光超音波イメージングによる血管抽出能を、造影 CT 画像と比較し評価を行った。慶應義塾大学解剖学教室と共同し、御献体(手、足、乳房)に X 線の造影剤(バリウム、酸化亜鉛)と光音響造影剤(アクアブラック)を混入し血管注入し、CT 像と光超音波像の双方で血管計測を行い、CT 像で存在が確認できる血管の光超音波像での描出の有無について検証した。その結果、以下の点が明らかになった。

(a)光超音波像では、御献体の手の深掌動脈弓が描出されていない。

筋膜、筋肉など多層による音速分布の影響が大きいことが推測される。

(b)光超音波像では CT 像に比べて血管径が異なり、太い血管では中抜けの状態となる。改善には、1MHz 以下の低帯域に感度のある広帯域センサが求められる。

本研究結果は、プロジェクト4(ワイドフィールド可視化システム)へ提言し、超音波センサの周波数特性の仕様にフィードバックされた。音速分布の課題については、筋、脂肪、皮膚の層の音速分布が、再構成結果が悪化することをシミュレーションで検証できた。

また、画像検討用計測システムとして、ワイドフィールド可視化システムと同様の半球面形状の超音波センサ(256 素子)のイメージング装置を構築した(図 2-1-5)。本装置を使用し、半球型センサを用いた超音波と光超音波像の同時計測法の開発を進め、世界初となるマルチイメージングに成功した(図 2-1-5(c)、(d))。

光超音波と超音波のマルチ 3D イメージングの実現可能性を示す事ができた。形態画像(超音波)をもとに血管の位置(光超音波)を把握でき、診断応用の範囲を拡げることができる。

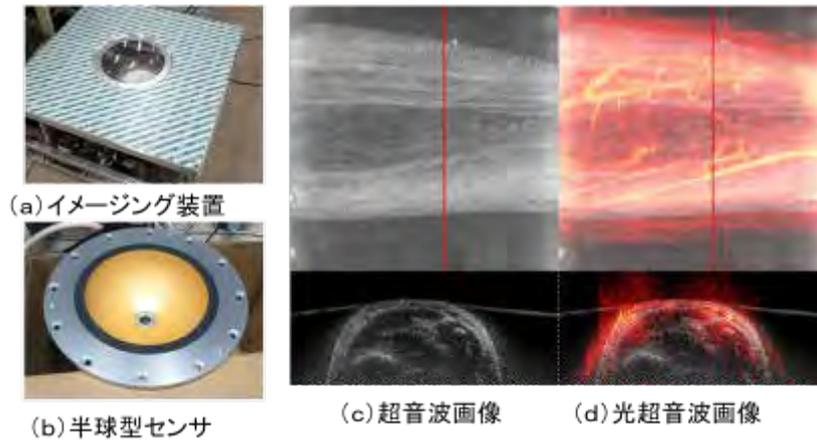


図 2-1-5 半球型センサ駆動装置、前腕部の超音波像(c)と光超音波像との融合像(d)

・光超音波スペクトル解析による診断応用の可能性

高解像度化と診断応用の可能性検証に関して、各組織に固有な光超音波信号の特性をもとに組織を鑑別することが重要である。しかし、皮膚や血液、脂肪などの光吸収特性は論文等で公開されているが、計測システムが異なったり、組織の採取部位が必ずしも明記されている訳ではない。このため、本プロジェクトでは、新たに光音響スペクトル計測システム(図 2-1-6)を構築し、血液以外の動脈・静脈血管壁、筋組織、脂質、皮膚、軟骨などの各種生体組織の光音響スペクトルのデータベース化に取り組んだ。本研究成果は、データベースとして広く活用できる様、下記ウェブサイトで公開を準備している。

http://shiina-lab.jp/physical_properties/ (ID:impact-yagi PW:ImPACT_PAI)

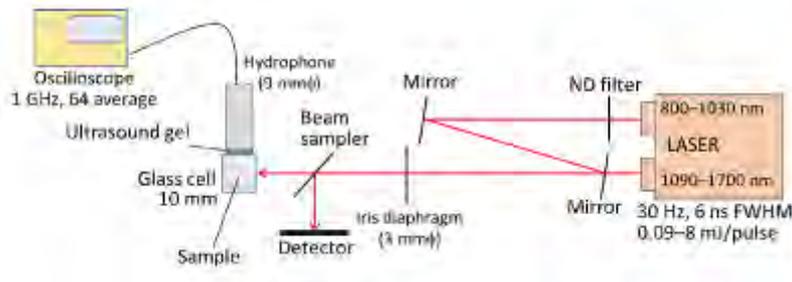


図 2-1-6 光音響スペクトル計測システム構成図

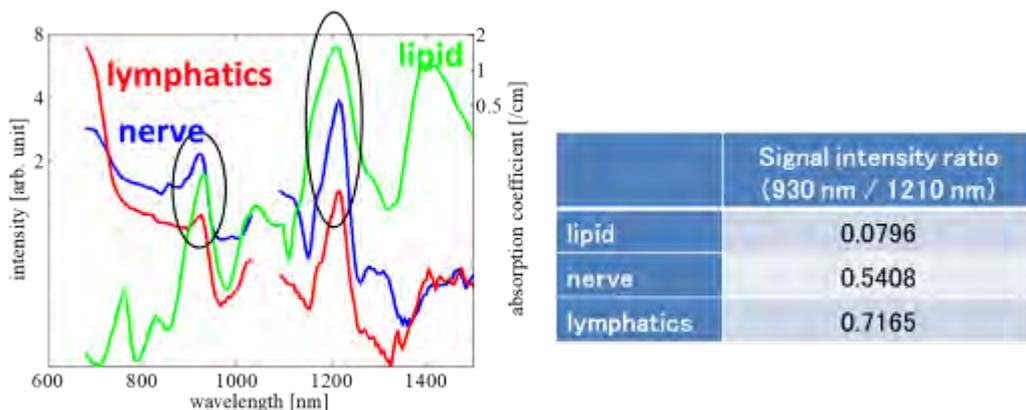


図 2-1-7 ウサギの神経、リンパの光音響スペクトル

取得した光音響スペクトル・データから、脂肪、神経、リンパ管の組織識別の可能性について検討した(図 2-1-7)。図より、波長 930nm と 1210nm の光音響強度比を求める事で、非造影で組織の識別が可能である事を確認できた。このアイデアを発展させて、診断応用の可能性として、脂肪肝の脂肪率測定への応用を検討した。図 2-1-8 に、模擬脂肪肝の脂肪率を変えた光音響スペクトルを示す。930nm と 1210nm の 2 波長における信号強度比が脂肪率に応じて変化することを確認し、30%以下では評価が困難とされる脂肪肝領域でも脂肪率評価が可能である事を確認した。

上記以外に、各種組織の光音響スペクトル計測に取り組み、脂質の成分の違いによるプラークの性状診断や、加齢による真皮の黄色化の可視化の可能性を示すことができた。図 2-1-9 に、加齢を模擬した豚皮膚の酸化切片(アクロレイン処理)の光超音波画像の例を示す。450nm 付近で酸化した部分の光音響信号が増加する事を確認でき、加齢に伴う真皮の黄色化イメージングの可能性を示すことができた。

その他、足関節炎ラットのイメージングに取り組み、関節炎に伴う新生血管の可視化の可能性を示すことができています。今後は、分光情報を利用した光超音波イメージングシステムの開発を進めていく。

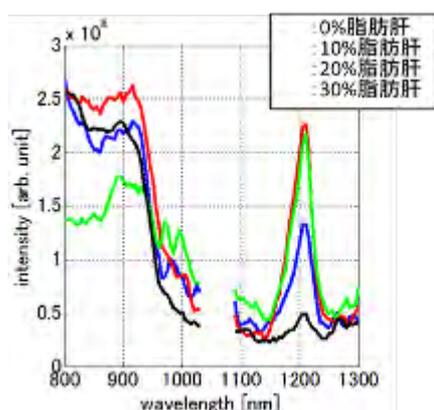


図 2-1-8 模擬脂肪肝の光超音波スペクトル解析

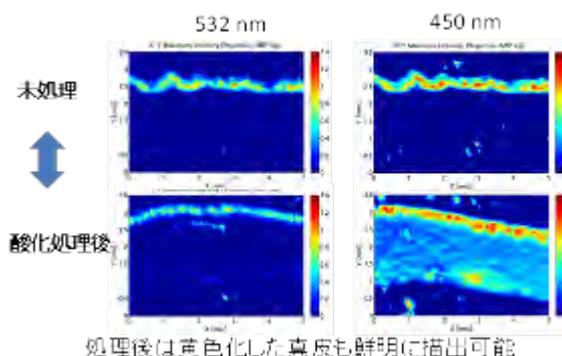


図 2-1-9 豚皮膚の光音響顕微鏡画像

(2) 物質計測技術の開発

< 研究開発の進展状況 >

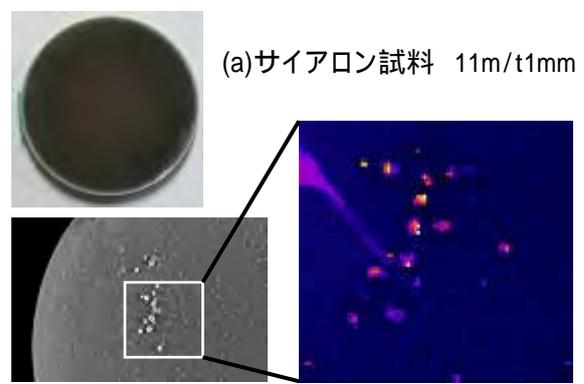
プロジェクト開始時のTRL	プロジェクト終了時のTRL
<p>レベル1</p> <p>・光超音波イメージングの産業領域の拡大を目標として、品質検査への応用を提案した段階であり、研究開発は未着手である。</p>	<p>レベル5</p> <p>・非破壊計測検証用システムを構築し、既存法では可視化できない、CFRPの線維うねりや樹脂過多などの画像化に成功した。</p> <p>・実証用システムの開発に着手する段階に入った。</p>

ファインセラミックス、繊維強化プラスチック (FRP) を中心とした複合材料はいずれも大きな市場規模を有しており、光超音波イメージング技術の応用検討する最適な材料といえる。ただし、これまでの光超音波の研究のほとんどは、材料評価 (表面電子欠陥の分光計測) が中心であり、薄い材料の検査や表面きずの信号検出に留まっている。そのため、材料内部のきずイメージングへの応用の最終判断については、実験による検証が必要である。本プロジェクトでの研究課題として、光超音波顕微鏡法を用いたセラミックスと CFRP 内部の損欠陥イメージングの実証を達成目標とした。

ステージゲート方式で開発を進めた結果、セラミックスに関しては、検討期間内に欠陥の深さを計測できなかったため、開発を中止した。一方の CFRP は、既存の光超音波顕微鏡にて内部の人工剥離の位置をイメージングできたことから、物質計測の非破壊検査検証用のプロトタイプ機の開発に研究を進めた。

・セラミックスの進捗

新たな非破壊検査法の実現に向け、既存検査法では困難な、数十 μm オーダー以下の空隙、異質部 / 介在物等の欠陥イメージングを目標とし、セラミックスの非破壊検査応用へ向けた光超音波イメージング技術の開発を行った。セラミックスの欠陥評価に関して、表面欠陥形状の再現性と、特に深度方向の空間解像度を 100 μm 精度で計測できることが望まれている。



(a) サイアロン試料 11m/t1mm
(b) マイクロ CT スキャナ像 (c) 光超音波像
図 2-1-10 サイアロンの CT 像と光超音波像

セラミックス計測を行う光超音波顕微鏡システムを構築し、様々なセラミックス材料を計測した。対象材料として、1) アルミナピンホール、2) 球形欠陥を導入したアルミナ、窒化ケイ素、サイアロン、3) 表面クラックを導入した窒化ケイ素、4) セラミックス基複合材料 (CMC) を作製し、各材料の光音響像測定を行った。図 2-1-10 にサイアロンの光超音波画像の例を示す。光超音波顕微鏡で、サイアロン中に人工的に形成した気孔を描出でき、マイクロ CT スキャン画像と一致することを確認した。しかし、セラミックスの音速が大きいいため、目標とする空間解像度を達成できていない。深度方向の解像度目標を達成するには、探触子の高周波数化など高周波数に対応できる光超音波イメージングシステムを新たに開発する必要がある。プログラム期間内でシステム構築することは困難であり、開発を中止した。

・FRP の進捗

FRP の破壊については、繊維や樹脂単体の破損の他に、繊維 / 樹脂界面の剥離が密接に関係していることが多い。繊維方向の破壊は、微視的な繊維損傷の蓄積と繊維 / 樹脂界面やマトリックスを媒体としての繊維間の応力伝達が非常に重要な役割を担う。図 2-1-11 に CFRP の非破壊検査の用途を示す。一層あたりの厚みはサブミリオーダー

からその一ケタ小さいものまであり、きずの深さ位置まで特定する際の検出分解能としては、0.1mm以下が望まれている。

本プロジェクトでは、光超音波計測を行う非破壊検査検証装置を設計・製作した(図 2-1-12)。本装置は、CFRP の広い領域を計測出来る様に 200mm 以上のスキャンが可能となっている。さらに、炭素繊維強化プラスチック(CFRP)中の縦横の異方性を考慮した FSAP 処理による光超音波画像再構成法(SAFT 法)を開発した。

本装置を用いて、従来手法では困難な CFRP の 剥離(位置/深さ)、線維うねり、樹脂過多領域をイメージングできる事を確認できた(図 2-1-13)。これら結果より、CFRP の製造工程検査や出荷前検査等の品質検査への応用可能性を示すことができ、プロジェクト目標を達成できた。

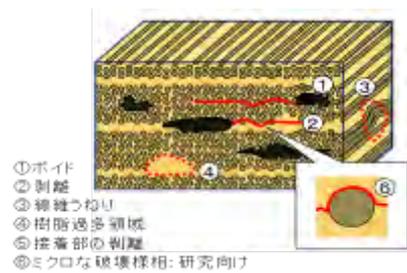


図 2-1-11 非破壊検査の用途
(東レ㈱資料より)

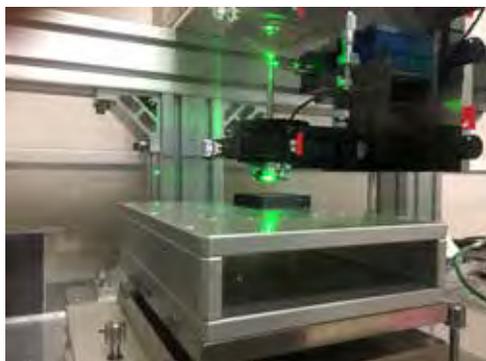


図 2-1-12 試作した非破壊検査検証装置

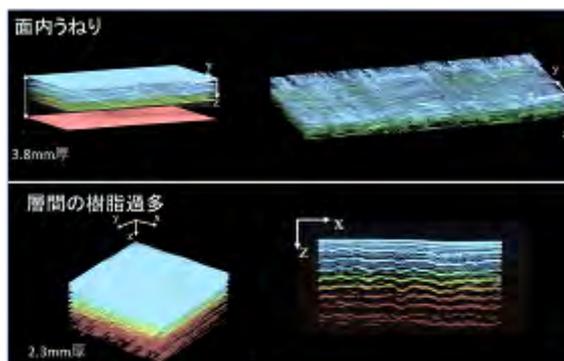


図 2-1-13 うねり/樹脂過多の供試体の光超音波像

競合する技術・アプローチに対するベンチマーク

(1) 生体計測技術の開発

京都大学での研究開発のアプローチは、シミュレーション開発、計測システム開発、動物試験による検証を並行して進めるバランスの取れた研究であり、世界トップクラスの研究機関(ワシントン大、ロンドン大、ミュンヘン工科大)と同等のレベルにある。

他機関に無いユニークなアプローチは、京大附属病院の協力により疾患モデルマウスでの動物試験が行える事、超音波や動物試験用 MRI などの他の計測システムとの比較計測ができる事、さらにプロジェクト5(資生堂), 6(京大附属病院、慶大病院)との共同によりヒト組織(摘出皮膚や御献体)を扱える事である。生体計測では、他機関と比較し、実用性の高い3D イメージングの高解像度化と定量化を開発する事ができる

参考情報として、光超音波イメージングと光イメージング、超音波イメージングの比較図を図 2-1-14 に示す。光超音波イメージングは光イメージングに比べて、高解像度を維持しつつ、深くまで可視化できることが特徴である。

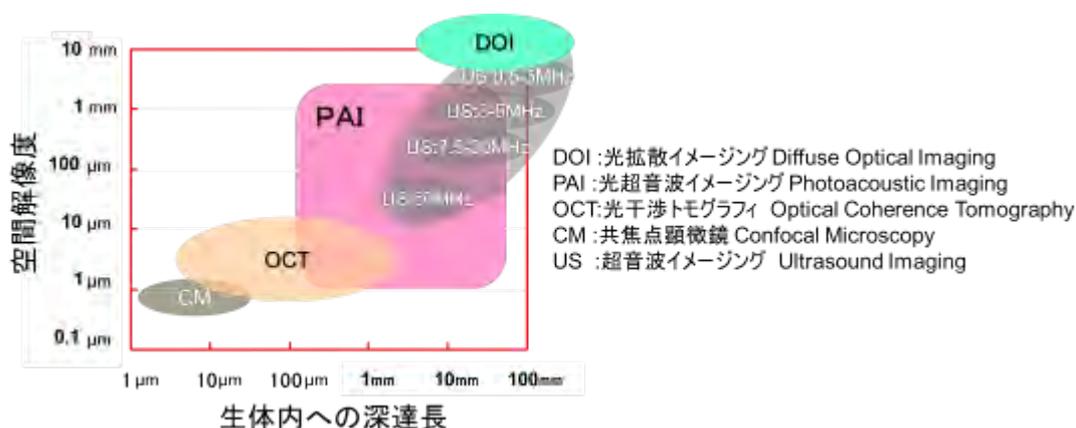


図 2-1-14 競合技術である光イメージングや超音波イメージングとの比較

< 獲得成果の革新性 >

- ・分光情報を用いる事で、血管、神経、リンパ管などの識別が可能である事、脂肪肝の脂肪率やプラークの性状の評価が可能であることを示した。これにより光超音波イメージングの医療応用の拡大を示すことができた。
- ・光超音波と超音波のマルチイメージングは、異なる組織情報を取得できることで、診断や治療への寄与は大きく、侵襲性のないスクリーニング検査として広く展開が期待できる。

< 獲得成果の独創性 >

- ・動物やヒトの各種組織の光音響信号の分光情報に関するデータベースはない。広く、研究者が活用できる、データベースを作成できた。(ウェブサイト公開準備)
- ・定量化技術の開発として取り組んだ、半球型超音波センサにより光超音波像と超音波像を同時取得できるマルチイメージング技術は、既存研究では行われていない。京都大学の独自技術である。本計測法については、特許出願済である。

(2)物質計測技術

FRPの既存の非破壊計測技術を図2-1-15に示す。従来法の課題は、必要な計測サイズで、ボイドや剥離の形状などを高解像度で計測できない事にある。試作した非破壊検査検証装置を用いて、従来法では困難なCFRPの剥離の位置・深さを確認できたことから、光超音波イメージングの非破壊検査への応用可能性が見出されている。

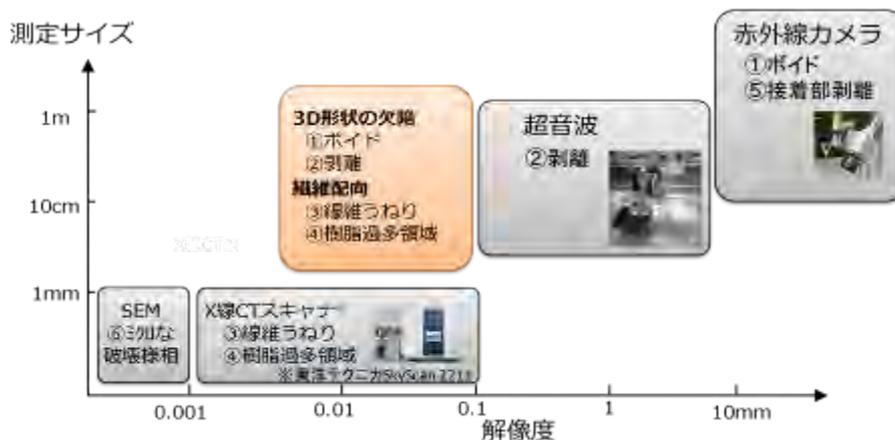


図 2-1-15 FRPの既存の非破壊計測技術との比較

< 獲得成果の革新性 >

光超音波イメージングより、既存の非破壊計測法では計測困難な、CFRPの剥離層の位置や樹脂過多領域、さらには線維うねりなどを高精細に3次元可視化する事ができる。CFRPなどの複合材料の計測応用の可能性を初めて示す事ができた。

今回の獲得成果により、コーティングや塗装など各種材料の表面処理、薄膜、積層複合材料など、非破壊検査を必要とする材料は多く、光超音波イメージングを用いた非破壊検査の高精度化の寄与は大きいものがあると考えられる。

< 獲得成果の独創性 >

非破壊計測の研究分野では、光超音波では表面物性評価に留まり、気孔や割れなどのきずは検出できない、と考えるのが一般的であった。

愛媛大学・中畑教授は、CFRPへの応用仮説を作り、新たに音響異方性材料に対応する画像再構成手法を開発して、CFRPのきずイメージングが可能である事を実証した。本画像再構成手法については、特許出願済である。

(2) プロジェクト2:波長可変レーザー

プロジェクトの計画

本プロジェクトは、可視化対象となる生体組織や物質の光吸収帯に対応する、超広帯域で高速に波長切り替えが可能な高出力パルスレーザーを開発する。プログラム期間内で、超広帯域・高速波長可変レーザー技術を構築し、医療用レーザーの実用化を目指す。本プロジェクトの研究実施内容および達成時期は以下の通りである。

(1) ワイドフィールド可視化システム用レーザーの開発

- ・2波長の交互照射が可能な超小型高出力パルスレーザー(100mJ、20Hz)のコンセプト実証を行う(平成28年度)。
- ・ワイドフィールド三次元可視化システムの仕様に基づく波長可変レーザーを試作し、動作検証する(平成29年度)。
- ・レーザー実用化技術を開発し、実用機(機)を完成する。(平成30年度)

(2) マイクロ可視化システム用レーザーの開発

- ・波長域500-600nmでの高速波長可変パルスレーザーを実現する(平成29年度)。

平成28年マイクロ可視化システムの基本仕様によりレーザー仕様を決定



図 2-2-1 プロジェクト2の計画

プロジェクトの体制

本プロジェクトでは、技術開発に留まらず、レーザーシステムのプロトタイプ試作を行う。試作するレーザーはワイドフィールド可視化システム及びマイクロ可視化システムに使用するものであり、固体レーザー技術と共に検証のためのプロトタイプ試作力、固体レーザーのシステム開発力が必要である。

波長可変レーザー開発では、固体レーザーの偏波制御技術および高速波長制御技術を有する理化学研究所(光技術基盤開発グループ 和田智之グループディレクタ)と、可視化対象に合った波長を選択する等のシステム簡略化のアイデアを提案した(株)メガオプト(高田弘之氏)が、共同開発を行う。固体レーザー、ファイバーレーザーをはじめとしたレーザー研究の実績を有し、すばる望遠鏡の補償光学用レーザー等を製作した経験を有する和田智之氏がPLとなり、効率的かつ効果的に共同開発を行う。

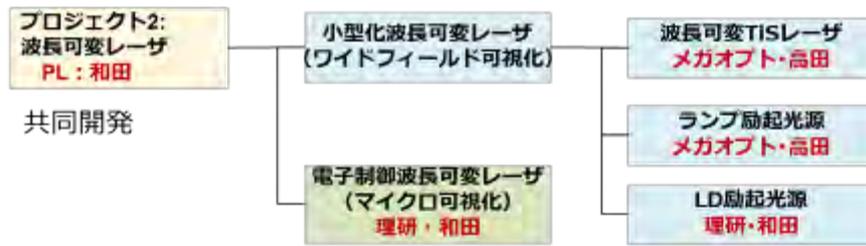


図 2-2-2 プロジェクト2の体制図

プロジェクトの進捗状況、目標達成の見通し及び今後の課題

(1)ワイドフィールド可視化システム用レーザー

< 研究開発の進展状況 >

プロジェクト開始時のTRL	プロジェクト終了時のTRL
レベル 2	レベル 8
<ul style="list-style-type: none"> 臨床を行う環境下で動作できる高出力パルスレーザーがなく、大型であり、光超音波イメージングを産業化する上での障壁となっている。 小型かつ安定性の高い、短共振器構造のアイデア提案した段階である。 	<ul style="list-style-type: none"> 高出力 2 波長切替レーザーのプロトタイプ機(機)を開発し、フィールドテストで性能を確認できた。実用化開発を完了しており、販売可能なレベルにある。 次世代システム搭載用の、メンテナンス性と高繰返し周波数に優れる、LD 励起光源(機)の開発を完了できている。

・超小型高出力パルスレーザーのコンセプト実証

目標は2波長の交互照射が可能な超小型高出力パルスレーザー(100mJ、20Hz)を開発し、ワイドフィールド可視化システム用レーザーのプロトタイプ機を完成する事である。

平成 27 年度に波長可変レーザーの超小型のコンセプトを提案し、原理実証を完了した。この成果を踏まえ、平成 28 年は高出力化を研究課題として開発を進め、目標仕様(2 波長交互照射、100mJ、20Hz 表 2-2-1 参照)を計画通り達成した。

キー・コンセプトは波長可変レーザー媒質を用い波長同調する事であり、新たな共振器ミラーを導入した。レーザー共振器を、図 2-2-3 に示す。原理実証として、レーザー媒質に Ti:Sa 結晶を用いた共振器を試作し、蒸着膜ミラーと共振器ミラーとの発振性能の評価を行った(図 2-2-4)。波長幅は、蒸着ミラーでは 30nm、本共振器ミラーでは 0.4nm 以下であり、狭帯域波長同調が可能であった。本共振器は、共振器長が数センチメートルと短くて、超小型化が可能である事を実証できた。



図 2-2-3 レーザ共振器構造

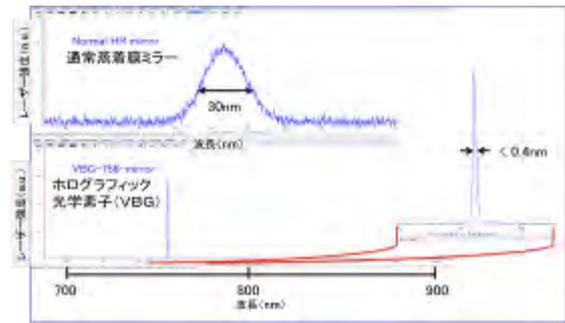


図 2-2-4 蒸着膜ミラーと本共振器ミラーとの波長幅比較

平成 28 年度は高出力化と小型化の開発に取り組んだ。

高出力を出すために、使用されるランプ励起

光源は、非安定共振器の Nd:YAG レーザであるが、出力に空間的なリップル成分が含まれる。この結果、突発的且つ局所的に極めて高い光電界強度が発生し、光学部品を損傷する。狭帯域波長同調の特徴を生かした、リップル成分の少ないランプ励起光源を新たに開発することとした。図 2-2-5 に開発したランプ励起光源の出力プロファイルを示す。本ランプ励起光源は、フラットトップの出力プロファイルとする事でリップルが抑えられている。また、目標とするパルス出力エネルギー (400mJ@532nm) を確認した。

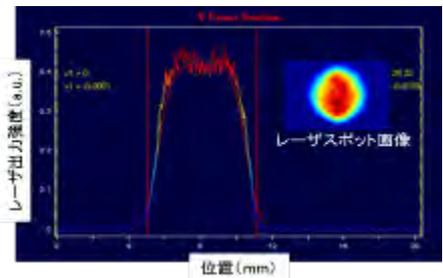


図 2-2-5 レーザ出力強度の空間分布

小型化の開発では、電気光学効果を応用した外部信号で波長切り替え可能な構成を提案し、2 波長発振 TiS レーザ・ユニットを試作した。レーザ・ユニットのサイズは 160mm × 150mm と、手の平サイズに納まる。

小型化の開発では、電気光学効果を応用した外部信号で波長切り替え可能な構成を提案し、2 波長発振 TiS レーザ・ユニットを試作した。レーザ・ユニットのサイズは 160mm × 150mm と、手の平サイズに納まる。

・超小型高出力パルスレーザの実用化技術の開発

平成 29 年から平成 30 年に、レーザシステムとしての実用化技術の開発を行った。

平成 29 年度に開発したランプ励起光源と 2 波長交互照射 Ti:S レーザ・ユニットを一体化した光源ユニットとシステム技術 (パルス発生電源、冷却機構、制御装置) を開発し、ランプ励起による 2 波長交互照射 Ti:S レーザの動作実証を行った。波長可変レーザでは、ランプ励起光源の波長 1064nm を二次高調波波長 532nm に変換後に、TiS レーザ・ユニットで 750nm ~ 850nm 帯の波長に変換する。

光源ユニットは、1064nm で発振するランプ励起 YAG レーザ、532nm に波長変換する非線形光学結晶 (SHG 結晶)、2 つの Ti:S レーザ、レーザ光を外部に出力するファイバ出力ユニットからなる。本光源ユニットは、従来は別々のユニットであった励起 YAG レーザ、Ti:S レーザ、ファイバ出力の 3 つのユニットを一体化し、システムとしての小型化を実現した。

システム技術では、励起光源用電源、ワイドフィールド可視化システムへの搭載を考慮した小型の温調ドライバ、制御ドライバ、さらに空冷タイプの水冷冷却器を設計製作し、動作を確認した。

平成 30 年度は、医療機器用レーザとしての長時間連続動作に必要な信頼性向上を図った。波長変換の際に入射するビームプロファイルと光学部品の耐光強度を計測し、各光学部品への光エネルギー密度を低減する検討を行った。この結果、図 2-2-7 に示す通り出力エネルギー100mJ において均一性の高いビームプロファイルが得られた。信頼性向上の結果、光学部品の中でもダメージ閾値が低い本共振器ミラー(2~3 J/cm²) に対して、約 4 倍の耐光性マージンを得る事が可能となった。

図 2-2-8 に完成したレーザシステム(プロトタイプ機)を、表 2-2-1 に開発目標とプロトタイプ機の性能仕様を示す。本プロジェクトは、ワイドフィールド可視化システム用レーザの開発目標を満足する実用機(機)を完成し、目標を達成した。

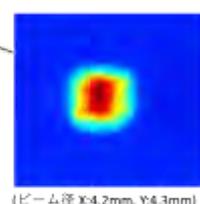
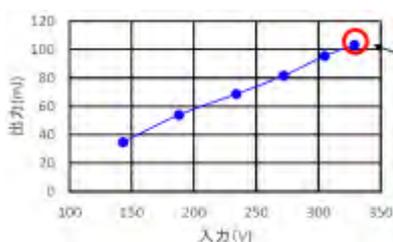


図 2-2-7 Ti:S レーザ出力エネルギーのランプ励起電圧依存性(左)とビームプロファイル(右)



図 2-2-8 レーザシステム外観図

表 2-2-1 開発目標とレーザシステム性能

項目	開発目標	レーザシステム(機)
パルス出力エネルギー	100mJ	100mJ(仕様 70mJ)
波長	2 波長 (700 ~ 850nm 帯で波長変更可能)	2 波長:756nm、797nm
繰り返し周波数 PRF	単一波長での動作モード:20Hz 2 波長交互照射モード:20Hz	単一波長での動作モード:20Hz 2 波長交互照射モード:20Hz
スペクトル幅	<3nm	0.1nm
パルス幅	<20ns	4.5ns

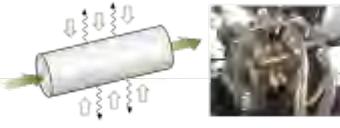
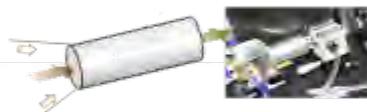
・半導体レーザ(LD)励起固体レーザの開発

ワイドフィールド可視化システムでは、リアルタイム撮影が可能であるが、フレームレイトはランプ励起光源の繰り返し周波数(20Hz)に制限されている。本プロジェクトでは、50Hz 以上の高繰り返し周波数を期待でき、耐久性に優れた LD 励起固体レーザの開発を行った。レーザ出力目標は、ランプ励起光源と同等のパルス出力エネルギー(400mJ @532nm)となる。LD 励起固体レーザを実用化するには、既存の LD 励起光源(側面 LD 励起方式)の課題であるコスト低減とメンテナンス性の向上を実現する必要がある。本プ

プロジェクトでは、LD 励起光源のコストを支配する LD 数の低減と、高いメンテナンス性を両立する LD 励起固体レーザの開発に取り組んだ。

平成 27 年に、LD 数の低減を目的に、高光-光変換効率期待できる LD 励起固体レーザ(光導波路励起方式)を提案し、励起方式の原理実証を行った。表 2-2-2 に、提案した光導波路励起方式と既存の側面 LD 励起方式との比較を示す。本方式では、レーザ特性が向上し、LD 数が削減でき、LD とレーザ媒質が分離することで部品交換・調整等のメンテナンスが容易となる。

表 2-2-2 従来励起方式との比較

励起方式	側面LD励起方式	光導波路励起方式
レーザー特性	パルス 光-光変換効率 ~5%	>10%
Nd:YAGレーザー媒質	結晶またはセラミック	結晶またはセラミック
構造・機構	 LDとNd:YAGが一体構造で複雑	 LDとYAG結晶を分離し簡素化
発熱	全体が発熱、熱負荷が大(信頼性低下)	LD,YAGを分散させて放熱が可能
コスト	LD数がコストに影響	高変換効率によるLD数を25%削減
保守性	メンテには分解が必要	LDと媒質が分離しており、保守が容易

平成 28 年度から、原理実証機(機)の開発に着手し、増幅器の多段化および光学系の最適化を検討し、平成 30 年度に目標のパルス出力エネルギー400mJを実現した。

本プロジェクトは、既存のサイド励起に比べて LD 数を削減可能であり、開発目標であるパルス出力エネルギー(400mJ@532nm)及びパルス幅を達成し、ランプ励起光源を代替できるポテンシャルを示すことができた。今後、本技術は、開発を担当した理研からメガオプトに技術移転され、メガオプトにて小型化技術や耐久性など実用化に向けた開発が進められる。本レーザは、光超音波イメージングへの応用を目的として開発したが、それだけに留まらず、長時間計測で安定した高出力が求められる素粒子分光等の計測用に求められる高出力パルスレーザの応用展開が期待できる。

表 2-2-3 開発目標と原理実証機(機)の性能

項目	開発目標	LD 励起固体レーザ(機)
パルス出力(1064nm)	900 ~ 1,000mJ	780mJ
LD パルス発振-1064nm 光-光変換効率	(サイドLD励起~5%)	11%
パルス出力(532nm)	400nm	410mJ
1064nm-532nm 光-光変換効率	>40%	52%
パルス幅	<20nsec	9nsec

(2) マイクロ可視化システム用レーザー

< 研究開発の進展状況 >

プロジェクト開始時のTRL	プロジェクト終了時のTRL
<p>レベル2</p> <ul style="list-style-type: none"> 臨床の環境下で動作できる、高速パルス繰り返し可能なレーザーは532nmの1波長のみであり、2波長を高速切り換えできるレーザーは無い。 複数のレーザー発振法のアイデアはあるが、原理実証はされていない。 	<p>レベル5</p> <ul style="list-style-type: none"> 複数方式から選択した非線形波長変換素子による小型の波長切替レーザー(機)を開発し、2波長発振を実験にて実証した。 小型化など、実用化技術開発には至らず、マイクロ可視化システムに搭載には至らなかった。

プロジェクト2では、マイクロ可視化システム(プロジェクト5)の超高解像度イメージング開発に用いるレーザーとして、血液と脂肪を視野に入れた波長帯(700~1300nm)の波長可変レーザーの開発に着手し、平成27年度に広帯域(700-1000nm)・高速波長切替(>5kHz)・完全空冷パルスチタンサファイアレーザーを開発し、プロジェクト5(東北大学)に提供した。

平成28年10月、マイクロ可視化システムの要求仕様のコンセンサスを得るプロジェクト2(波長可変レーザー)、プロジェクト5(マイクロ可視化システム)合同のシステム化検討会議を開催し、可視化対象と要求仕様を決定した(表2-2-5)。

可視化対象は、皮膚美容での汎用性と市場性の観点から、血管と真皮中のメラニンに決定し、波長帯として500-600nmを選定した。

第1波長はレーザー発振が容易な固体レーザー(Nd:YAG、1064nm)の第二高調波の532nmとし、第2波長は組織識別するため、図2-2-10に示す様に、HbまたはHbO2の何れかの吸収係数のピーク値となる560nm帯または580nm帯を目標仕様とした。第2波長発振方式として波長選択自由度の高い3つレーザー発生方式(ラマン発生、音響光学可変フィルタ、非線形波長変換)のレーザーを試作し、性能評価を行った。578nmで目標出力を得られた擬似位相整合波長変換素子を使用する非線形波長変換方式を選定した。メラニンと血液の酸素飽和度を識別する上で、各波長間の吸収係数比の差違が必要があり、578nmは556nmに比べ精度アップを期待できる(表2-2-4)。なお、既存技術のレーザー波長は556nmある。

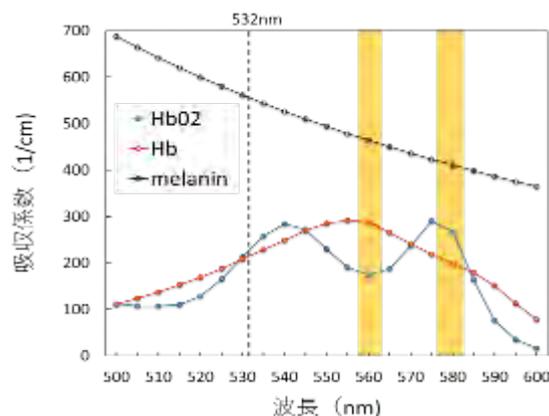


図2-2-10 対象組織の光吸収スペク

表2-2-4 波長間の対象組織の吸収係数

	556nm/532nm 吸収係数比	578nm/532nm 吸収係数比
Melanin	0.86	0.75
HbO2	0.81	1.20
Hb	1.34	0.95

平成 29 年、非線形波長変換方式によるプロトタイプ機(機)を試作した。得られたレーザー性能を、目標仕様と既存技術との比較した結果を表 2-2-5 に示すプロトタイプ機(機)は、1つのレーザーで目標仕様を達成できている。また、組織識別の観点からは、メラニンと HbO₂(もしくは Hb)との吸収係数比の差が大きく、578nm は好ましい波長となる。しかしながら、機の重量ではマイクロ可視化システム搭載は困難であり、レーザー本体を別設置にする必要がある。搭載するレーザーは、産業化の見通しを得る観点からユーザビリティを優先し、システムに搭載可能なサイズの市販レーザー(浜松ホトニクス社)を採用する事を決定し、プロジェクト 2 でのレーザーのプロトタイプ機(機)開発を中止とした。

表 2-2-5 マイクロ可視化用レーザー仕様(第 2 波長)と、搭載した外観

	修正目標仕様 (平成 28 年)	ImPACT(機)		既存技術(浜ホト)	
		非線形波長変換 (擬似位相整合 PPLN)		固体レーザー (Nd:YAG)	固体レーザー (Nd:YAG)
波長可変方式		2波長切替え		(波長固定)	(波長固定)
波長	第 1 波長:532nm 第 2 波長:560nm, 580nm	532nm	578 nm	532nm	556 nm
線幅	6nm	1nm	6nm	< 6nm	< 6nm
繰り返し周波数	1kHz	1kHz		1kHz	1kHz
パルス出力	> 20 μ	> 500 μ	> 22 μ	50 μ	31.5 μ
パルス幅	10ns	10ns	< 10ns	< 2ns	6.9ns
レーザー安定性	---	---	2.7% (1)	---	6.4%(1)
重量・サイズ	20kg 以下、96L	~ 50kg、96L		15kg、27L	

競合する技術・アプローチに対するベンチマーク

(1) ワイドフィールド可視化システム用レーザ

既存超音波装置(光超音波マンモグラフィ)で用いたレーザ(LOTIS)と開発した波長可変レーザのベンチマークを表 2-2-6 に示す。また、市販波長可変レーザのサイズとパルス出力の関係のベンチマーク図を図 2-2-11 に示す。本プロジェクトのパルスレーザは、変換効率も高く小型且つ 1 台で 2 波長交互切り替えを 20Hz で行うことができ、市販レーザと比較して 87% 縮小したサイズを実現した。

表 2-2-6 波長可変パルスレーザのベンチマーク

	LOTIS	(メガオプト)
出力	140mJ	100mJ
波長	750nm~850nm	756,797nm
繰返周波数	10Hz	20Hz
波長切り替え	<5Hz	20Hz
サイズ	47 x 26 x 9cm	16 x 15 x 7cm
変換効率	~30%	48%
酸素飽和度計測	2台必要	1台

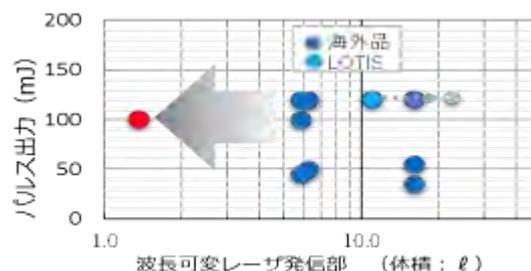


図 2-2-11 波長可変パルスレーザのサイズとパルス出力のベンチマーク

< 獲得成果の革新性 >

パルスレーザは、大出力パルスエネルギー(~100mJ/パルス)、かつパルスごとに異なる波長を出力するには光学部品の損傷に耐えられる大型で複雑な光学系が必要であり、かつ使用環境が限られていた。このため、光超音波イメージング装置のサイズに占めるレーザサイズが大きく、レーザを小型化できない事が市場創出の課題であった。

2 波長を交互出力する小型波長可変レーザを実現し、設置サイズの限られる病院への導入が可能な光超音波検査装置に繋げることができた。また、医療用レーザのほとんどは外国製であるが、国産医療用レーザの上市が可能となった。

< 獲得成果の独創性 >

既存の波長可変レーザではマルチモード発振を避けるため光学系の大型化が必須であった。メガオプトは、新構造の波長同調型共振器を考案し、小型化を実現した。本共振器は、マルチモード発振でも不要な波長の発振が無くなり、安定して大出力が得られ、共振器長を数 cm 程度に抑えられている。

波長可変レーザそのものの小型化に加えて、光学部品の大幅削減によりレーザそのものの低コスト化が実現できる。本レーザ共振器については、特許出願済である。

(2) マイクロ可視化システム用レーザー

従来の高速パルス繰り返し可能なレーザーは1波長のみであり、出力エネルギーと同時に2波長を発振するレーザーは無い。本プロジェクトでは2波長切替えが可能なレーザーを開発でき、マイクロ可視化システムの差別化技術となる。

ImPACT 期間内、電源等の周辺技術開発までには至らなかったため、マイクロ可視化システムに搭載できていない。しかし、1つのLD励起光源で2波長出力できるレーザーであり、578nmの波長を出力できておりメラニンと血液状態の分離性能として優れたレーザー性能を有しており、技術的に優位性を保っている。

< 獲得成果の革新性 >

開発した非線形波長変換方式のレーザーは、固体レーザー方式に比べて波長自由度が高く、高出力を期待でき、光超音波の画質向上に貢献できる。

< 獲得成果の独創性 >

従来と異なる擬似位相整合波長変換素子を用いた高効率かつ安定性の高い非線形波長変換素子による小型の波長切替レーザーを実現した。LD励起固体レーザー方式では実現できない、酸素飽和度イメージングに最適な波長(578nm)を出力できる。

(3)プロジェクト3:超音波センサ

プロジェクトの計画

光超音波イメージングを用いてリアルタイムに3D画像を得るためには、超音波センサとして乗り越えるべき3つの技術課題がある。第1に3D画像を得るには超音波センサの受信面を計測対象に向けて取り囲むような半球面形状とする事、第2にリアルタイム計測を実現するには微弱な超音波をできるだけ多くの位置で受信できるように超音波センサの半球面に多チャンネルに実装する事、第3に検出される超音波は観察対象サイズに応じて音響周波数が変化しているため低周波数から高周波数までの広い超音波を受信することができるよう広帯域化する事が求められる。広帯域化では、従来は上限周波数が3MHzに留まり0.6mm以下を解像できず、目標の0.2mmを可視化するには倍以上の帯域(1MHz~5MHz以上)を検知する超広帯域検出方式の開発が必要となる。

本プロジェクトでは超音波検出方式をコンペ方式で開発し、最適な検出方式(圧電検出、容量検出)を選択する。方式選択後に、選定した一つの機関が実用化技術の開発を行う。本プロジェクトの研究実施内容および達成時期は以下の通りである。

(1) 超音波検出方式の開発(平成 28 年度)

・超広帯域検出(1~5MHz)と多チャンネル(1000チャンネル以上)を実現する最適な超音波検出方式を選定する。選定に当たっては、基本特性(帯域、感度、感度バラツキ)、実装技術(形状、チャンネル数)、画像(画質、分離能)を評価する。選定した超音波センサは、ワイドフィールド可視化システムに搭載し、価値実証に提供する。

(2) センサ実用化技術の開発(達成時期:平成 29 年度)

・超音波センサモジュールの最適設計と試作評価を行い、コストを重視した実用化のための多チャンネル実装技術を完成する。

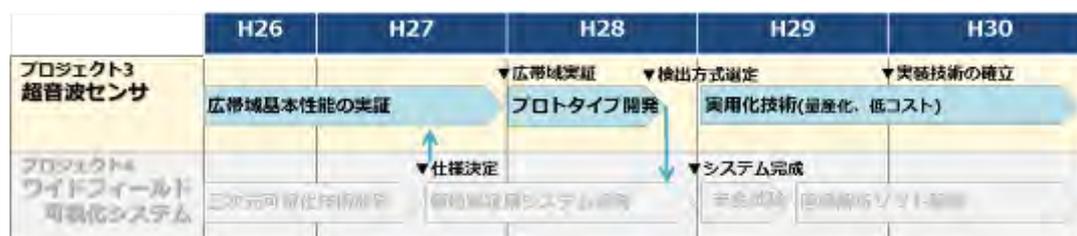


図 2-3-1 プロジェクト3の計画

プロジェクトの体制

超広帯域・高感度超音波センサを開発する上で、広帯域化技術と高密度実装技術が基盤技術となる。研究開発機関は、両技術を有する必要がある。さらに、超音波センサは、ワイドフィールド可視化システムに搭載して臨床研究で使用するため、医療機器の材料・電気の安全基準を担保できる事が条件となる。

圧電検出方式では、圧電体セラミックの材料開発からセンサ設計まで自社開発でき超音波プローブを製造する国内トップ企業である上田日本無線(株)と、非破壊超音波検査の超音波アレイプローブ市場の40%以上のシェアを持ちフィルム状の圧電探触子を開発

できる国内唯一の機関であるジャパンプローブ(株)が、開発を担当する。静電容量検出方式(CMUT:Capacitive Micromachined Ultrasound Transducer)では、製造技術(MEMS製造ライン)を有し、二次元超音波センサの開発し光超音波マンモグラフィ試作機に搭載したキヤノン(株)が開発を担当する。

超音波センサは、コンペ方式で開発することから、PM がプロジェクト管理する。



図 2-3-2 プロジェクト3の体制図(平成 28 年度)

プロジェクトの進捗状況、目標達成の見通し及び今後の課題

< 研究開発の進展状況 >

プロジェクト開始時のTRL	プロジェクト終了時のTRL
<p>レベル 3</p> <p>・0.5mm 解像度の半球型超音波センサは実験室レベルで実現できていたが、0.2mm 解像度でリアルタイム可能な多チャンネルのセンサは実現できてない。</p> <p>・検出方式と製作工程からの見直しが必要な段階である。</p>	<p>レベル 8</p> <p>・シート状圧電振動子による、世界初の 1024ch の半球形超音波センサを開発し、搭載した可視化システムで画像性能を確認した。コストダウン工程を確立し、量産技術の見通しを得た。医療機器製造業の承認を取得し、販売可能なレベルである。</p>

・超音波検出方式の決定

本プロジェクトでは超音波検出方式をコンペ方式で開発し、最適な検出方式(圧電検出、静電容量検出)を選択する。平成 26 年度から平成 27 年度、上田日本無線とキヤノンが各方式の広帯域化の開発を実施し、キヤノンの静電容量検出方式は達成できたが、上田日本無線の圧電検出方式では未達成であった。このため、平成 28 年に圧電検出方式の開発機関としてジャパンプローブを追加し、広帯域化と多チャンネルの半球形状の超音波センサの開発を進めた。

平成 28 年度は、方式選択がプロジェクトの重要マイルストーンである。各検出方式の検出特性と、試作したセンサモジュールの性能の結果を表 2-3-1 に示す。表は、ワイドフィールド可視化システムがリアルタイム 3D イメージングを実現するための評価基準を記載している。

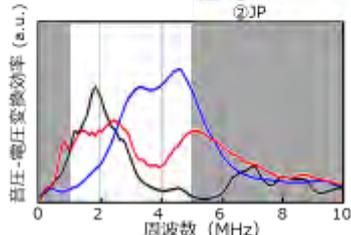
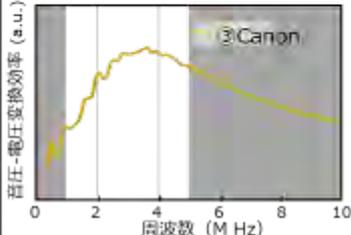
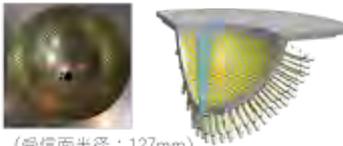
上田日本無線は、平成 28 年に圧電体としてセラミックスから単結晶に材料を変更することで 1~7MHz 帯域の広帯域化を実現した。多チャンネル三次元構造では、2mm 角の

単素子を半径 55mm のモジュールに固定し超音波センサを試作した。1000 チャンネル以上となるセンサを試作したが、感度バラツキが評価できておらず基準を満たしている事を確認できていない。

ジャブプロープは、セラミックコンポジット圧電材料、保護層、コンポジット振動子、ダンパー材からなるフィルム状の圧電振動子をモールド形成し、半球形状を一体形成して実現する。モジュールに素子を取り付ける必要が無く、静電容量検出方式と比べても小さい感度バラツキを実現している。単素子形状は、フィルム状圧電振動子の電極をレーザ加工するため、円形など複雑な形状に対応できている。半径 55mm のサイズに仕様を上回る 1024 チャンネルを形成した。

キヤノンには、MEMS 技術により作製される静電容量検出方式 (CMUT) の単素子を、モジュールに固定し超音波センサを試作した。単素子毎にアンプ回路が設けられており、1 ~ 8MHz 以上の超広帯域化を実現している。モジュールに取り付ける際の素子が大きく、物理的な配置から、超音波センサのサイズは半径 127mm となり、チャンネル数は 928 チャンネルに留まった。

表 2-3-1 各検出方式の音響特性と、試作したセンサモジュールの性能比較

項目 (評価基準)	圧電検出		静電容量検出
	ジャブプロープ	上田日本無線	キヤノン
①単素子形状 (・受信面2mm 好ましくは円形 ・表面反射膜形成)	素子:シート状コンポジット (セラミック圧電材)  ・受信面:円形2mmΦ ・反射膜有り	素子:単結晶圧電材 3mmΦ x 20mm  ・受信面:2 x 2mm ・反射膜無し	素子:CMUT (アンプ回路有り) 7.6mmΦ x 50.6/63.6mm  ・受信面:2 x 2mm ・反射膜有り
②周波数 (1MHz ~ 5MHz) ※従来1~3MHz ③感度 (従来センサ以上)	(基準を満たす) 		(基準を満たす) 
④センサ配列 (フィボナッチ配列の 実現)	 (受信面半径: 55mm)	 (受信面半径: 55mm)	 (受信面半径: 127mm)
チャンネル数 (1,000ch以上)	1024ch	1003ch	928ch
感度バラツキ (ピーク周波数にて、 ±6dB以内)	+1.9/-2.3dB (avg. n=1024) ※JP: お腕にて、距離50mm鉄球か らの反射波ピーク波形評価 受信のみと比較し、倍程度大	-----	±2.2dB (avg. n=928) ※CMUT素子評価、受信特性換算済
モジュール サイズ	(フランジ径) 173mm (ケーブル長) 8本 x 4m 	(フランジ径) 173mm (ケーブル長) 8本 x 4m 	(フランジ径) ~480mm (ケーブル長) 8本 x 4m 

各検出方式は、周波数帯域は評価基準を満たしているが、上田日本無線の単結晶圧電振動子では周波数帯域の中央に凹が有り、感度バラツキの要因になっている。ジャパンプローブのシート状圧電振動子は、周波数帯域では劣るものの、チャンネル数、感度バラツキに優れ、単素子形状として受信 2mm の円形素子が実現できている。

リアルタイム 3D イメージングの実現に要求される素子形状、チャンネル数、感度バラツキで評価基準を満たし、他の検出方式に比較し多チャンネル三次元構造の作製で優れた特長を有するジャパンプローブの圧電検出方式を選択した。同センサをワイドフィールド可視化システムに搭載し、画像性能の確認を完了した。

・実用化技術の開発(高性能・低コスト化)

平成 29 年度以降は、ジャパンプローブによる実用化技術の開発に取り組む事とした。圧電振動子は、CMUT に比較し 1MHz の低域での感度が劣る事、配線工程等が煩雑な手作業となり高コストである。このことは、ワイドフィールド可視化システムの製品化の障害となる。このため、開発目標を、(a)圧電振動子の高感度・広帯域化、(b)多チャンネル形成技術の低コスト化の開発とした。

(a)圧電振動子の高感度・広帯域化

コンポジット振動子の高感度・広帯域化のため、圧電体単結晶圧電体 (Pb (Mg_{1/3}Nb_{2/3})O₃ - PbTiO₃: PMNT) のコンポジット化の技術の確立に取り組んだ。コンポジット化では、単結晶を柱状にして厚み方向の振動効率を上げると共に、グラインダを導入して単結晶の薄膜化に伴う表面傷やクラックの削減に取り組み、性能向上を確認し、技術確立を完了した。ワイドフィールド可視化システムに搭載したセラミックス製圧電振動子と開発した単結晶圧電振動子の感度比較を行い、低周波数域と高周波数域の 1MHz と 5MHz で 2 倍以上の感度アップを実現できた。

試作した、単結晶コンポジット振動子を用いた半球形状の超音波センサモジュールの外観を図 2-3-4 に示す。整合層の製造工程の見直しを行い、歩留りが 20% 程度だったものを 80% 程度に向上する事ができた。



図 2-3-4 単結晶コンポジットを用いた半球形状の超音波センサ

(b) 多チャンネル形成技術の低コスト化

圧電検出方式のコストダウン検討として、最も作業工程が長い複数素子へのハンダ配線工程に、フレキシブル基板を用いることを検討し、工程評価し技術を確立した。

コンペ方式によりジャパンプローブ(株)のフィルム状圧電シートを用いた圧電検出方式を選択し、高感度化と低コスト化が可能な実用化技術を完成するでき、当該目標を達成した。

ジャパンプローブ(株)は、平成30年度に医療機器製造業の承認を取得し、医療用の超音波モジュールの製造が可能な企業となっており、産業化に意欲を示している。

競合する技術・アプローチに対するベンチマーク

表2-3-1 各検出方式のベンチマークを性能比較として、記載済みである。

世界で初めて1024チャンネルの振動子を持つ半球面状の超音波センサの開発に成功した。本技術は、形状自由度が高く、半球状以外の様々な形状に対応することが可能であり、複数チャンネルを高密度に配置できる独自技術である。

< 獲得成果の革新性 >

血管網を3Dイメージングするには、血管から発生する超音波をさまざまな方向から受信できる球面状の超音波センサが求められる。さらに高解像度のリアルタイム画像を得るには、微弱な超音波を多くの圧電振動子で受信することが必要となる。

両方の課題を解決する半球形状で多チャンネルを持つ超音波センサが開発できた事で、血管網のリアルタイム3Dイメージングへの道が拓けた。さらに、コストダウンが可能な実用化技術を確立し、光超音波診断装置の製品化へ貢献した。

< 獲得成果の独創性 >

既存の圧電振動子は、固いセラミックス圧電素子できており、球面形状に整形する事ができない。ジャパンプローブは、曲げることが可能なフィルム状コンポジット圧電振動子を開発し、半球型超音波センサの作製に成功した。フィルム状圧電振動子に複数のチャンネルを一括して作製できるため、感度バラツキが小さく、曲面の形状にすることが可能である。

超音波診断機器メーカーや非破壊検査メーカーでは、フィルム状圧電振動子を作製する技術を有していない。

(4) プロジェクト4: ワイドフィールド可視化システム

プロジェクトの計画

ワイドフィールド可視化システム開発では、リアルタイム 3D イメージングのシステム要素技術の開発と共に、プロジェクト3で開発した超音波センサを搭載したプロトタイプ機を試作する。本プロトタイプ機は、プロジェクト6の診断法開発のプラットフォーム機として、様々な候補疾患での臨床研究に活用される事となる。研究実施内容および達成時期は以下の通りである。

(1) ワイドフィールド可視化システムのプロトタイプ開発

- ・解像度 0.2mm を達成する超音波センサモジュール(光超音波プローブ)の超音波センサ配置設計、多チャンネル受信信号の高速取込回路、高速画像再構成技術、高速信号・画像処理技術の開発を行う。これら技術を導入したワイドフィールド可視化システムのプロトタイプ試作を完了する(平成 28 年度)。
- ・臨床研究使用での安全性評価を行い臨床研究機関に提供する(平成 29 年度上期)。

(2) 画像解析ソフトウェアの開発と実証

- ・臨床研究で必要とされる画像解析ソフトウェアを開発し、標準化のための計測の評価指標を開発する。(平成 30 年度)

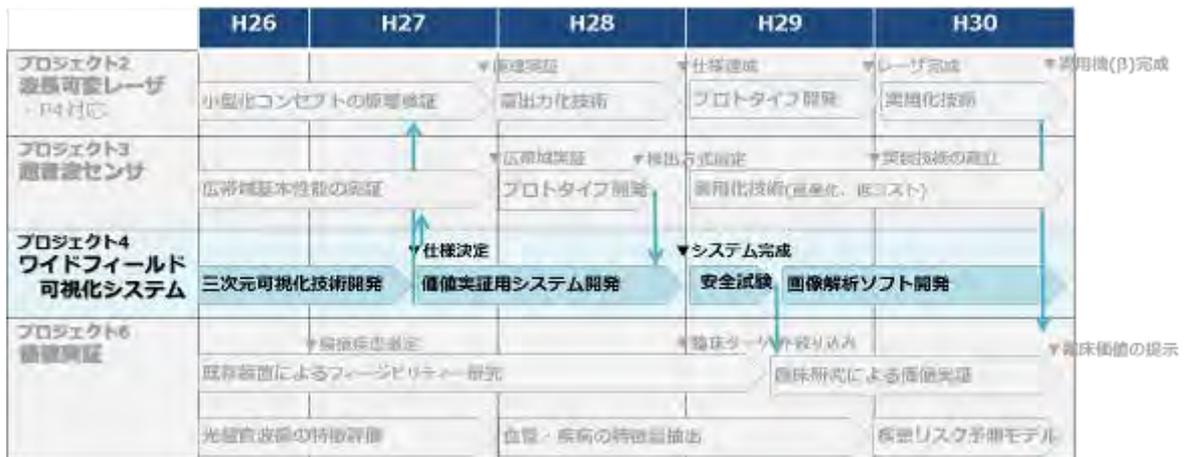


図 2-4-1 プロジェクト4の計画

プロジェクトの体制

三次元可視化システムの開発には、世界トップクラスの高解像度 3D イメージングの光超音波マンモグラフィを開発した実績を持ち光超音波の特許数世界第一位のキヤノン(株)(数藤義明氏)と、超音波信号処理と三次元画像化技術の最先端技術を保有し超音波診断機器事業を行う(株)日立製作所(伊藤安啓氏)が、共同開発を行う。

開発するシステムは、臨床研究で使用することから医療機器の材料・電気・レーザーの安全基準を担保する事が必要である。光超音波マンモグラフィ開発の責任者としてシステム開発及び安全性評価を実施した経験を持つ数藤義明氏をPLとして、開発を進める。

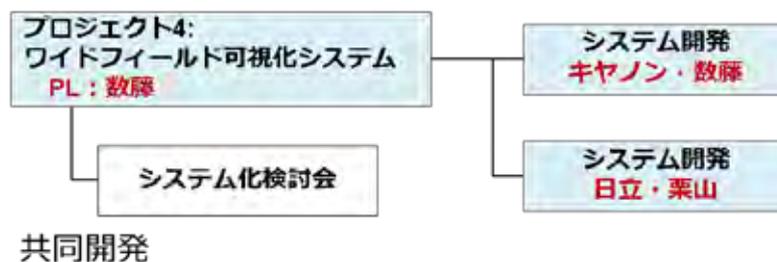


図 2-4-2 プロジェクト4の体制図(平成 26 年度)

プロジェクトの進捗状況、目標達成の見通し及び今後の課題

< 研究開発の進展状況 >

プロジェクト開始時のTRL	プロジェクト終了時のTRL
レベル3 ・半球型超音波センサにより光超音波 3D イメージングの POC を実証したが、酸素飽和度イメージングは実現できていない。 ・リアルタイム 3D のコンセプトを提案した段階である。	レベル7 ・0.2mm 解像度のリアルタイム血管イメージングと酸素飽和度イメージングを実現できる広範囲を高精細に撮影できる装置を開発した。医療機関で臨床研究を実施し、複数疾患で臨床性能が充足している事を確認できている。 ・小型化、低コスト化等の製品開発に移行できる段階にある。

(1)ワイドフィールド可視化システムのプロトタイプ開発

ワイドフィールド可視化システムの全体構成ブロック図を図 2-4-3 に示す。キヤノンと日立製作所が分担して開発に当たり、キヤノンは「超音波センサの可動機構モジュール」と「画像再構成モジュール」を担当し、日立製作所は「データ受信モジュール」「操作・表示モジュール」「DICOM 通信」モジュールを担当した。

ワイドフィールド可視化システムの目標仕様を表 2-4-1 に示す。従来機と比較して、高解像度でリアルタイム、そしてレーザ2波長の交互照射により血液状態(酸素飽和度)を従来機より高精度で描出可能な装置を目指している。

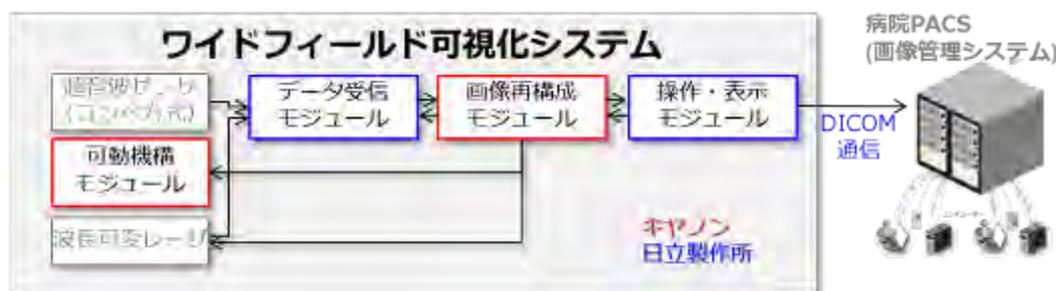


図 2-4-3 ワイドフィールド可視化システムの全体構成ブロック図及び分担

表 2-4-1 ワイドフィールド可視化システムの目標

	項目	従来機	WF可視化システム	特長
撮像仕様	血管分解能	0.6mm	0.2mm	高分解能をターゲット
	撮像モード	静止画モード	静止画モード 動画モード	リアルタイム動画表示による オンライン診断
	再構成方法	オフライン	リアルタイム	
	最大フレームレート	N/A	20フレーム/秒	
センサ仕様	周波数帯域	1~3MHz	1~5MHz以上	
照明光仕様	素子数	512	~1024	交互照射により、血液状態 (酸素飽和度) を描出
	波長	2波長固定	2波長選択	
データ受信仕様	波長切替	1波長撮影後 切替	2波長の交互照射 撮像	高速・多チャンネルデータ受信 ボード搭載 GPU 5台内蔵によるリアルタイム 画像再構成
	サンプリングレート	20MHz	60MHz	
	サンプリングデータ数	2048	2800~	
	受信チャンネル数	512ch	1024ch	

平成 27 年度は、超音波センサの駆動系の詳細設計、照明光学系の詳細設計、画像再構成プログラムの最新 GPU での並列化実装、信号取得モジュールや画像処理・GUI モジュールの詳細仕様策定および詳細設計を完了した。

超音波センサに関しては、リアルタイム 3D イメージングを実現するキーデバイスであり、単素子配置は画像再構成のアーチファクトの強弱を左右する。キヤノンは、開発した光超音波シミュレータを用いて、アーチファクトが低減する素子配列を考案した。提案する素子配列は図 2-4-4 に示すフィボナッチ配列となる。平成 27 年度にプロジェクト 4 より、プロジェクト 3 (超音波センサ) へ、センサ仕様として 1024 チャンネルのフィボナッチ配列を提示した。

リアルタイム 3D イメージングを実現するシステム要素技術の一つに画像再構成技術がある。最小ボクセル・サイズは 0.0625mm とし処理時間 50 ミリ秒でリアルタイム画像再構成を実現する。画像再構成プログラムでは、GPU ボード 5 枚を使用し、並列に動作する画像再構成プログラムを開発した。この並列プログラムとシミュレーションデータを用いて、光パルス毎の画像再構成処理の時間を計測した。光パルス毎の処理時間が平均で 50 ミリ秒 (20Hz) となり、ムービー撮像モードでのリアルタイム表示が可能であることを確認した。

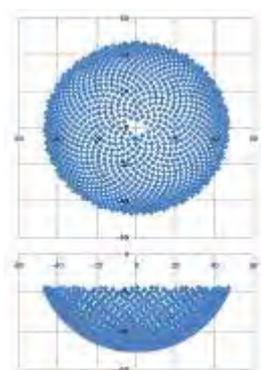


図 2-4-4 超音波センサの素子配置



図 2-4-5 ワイドフィールド可視化システム全体

平成 28 年度は、ベッドモジュール、DAS(信号取得システム)モジュール、画像再構成モジュール、レーザモジュール、給排水モジュール、電源モジュールの各モジュールを完成させ、価値実証用に用いるワイドフィールド可視化システムの 2 台の組み立てを完了した。ワイドフィールド可視化システム外観を図 2-4-5 に示す。また、モジュールからなるシステム全体構成を図 2-4-6 に示す。



図 2-4-6 ワイドフィールド可視化システムの全体構成図

ワイドフィールド可視化システムの性能評価を、コンペ方式で選択されたジャパンプローブ株式会社の超音波センサを用いて行い、目標仕様を満たす事を確認した。解像度については、2つの血管が近接した時の分離能として評価している。血液と同等吸収係数のワイヤファントムを使用し、ワイヤファントム画像の半値全幅よりワイヤ分離能を評価し、分離能(目標 200 μ m)を満たす事を確認した。ワイヤファントム画像を図 2-4-7 に示す。左が XY 方向の MIP(Maximum Intensity Projection)画像、右が XZ 断面の画像である。

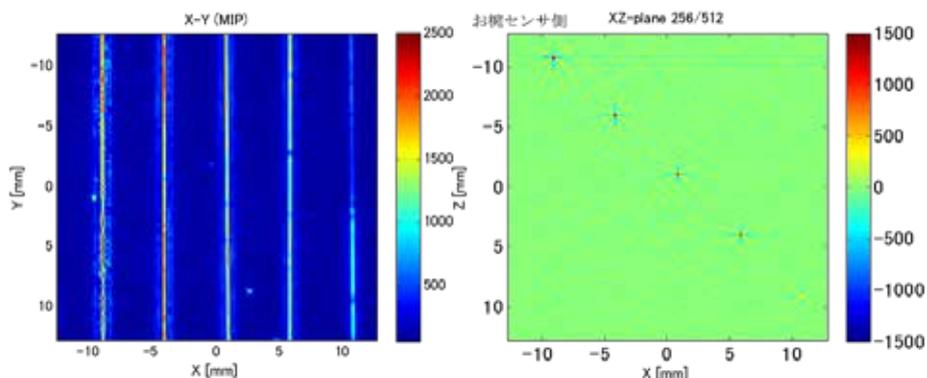


図 2-4-7 ジャパンプローブ製センサ使用時のファントム画像

平成 29 年度上期に、臨床研究のための機器安全性評価を完了し、ワイドフィールド可視化システムをプロジェクト 6 の京都大学医学部附属病院および慶應義塾大学病院に設置し、運用を開始することができ、プロジェクト目標を達成した。

(2) 画像解析ソフトウェアの開発と実証

平成 29 年度から、標準化のための計測評価技術の開発、臨床研究で求められる画像解析ソフトウェアの開発、酸素飽和度の精度実証を行い、当該目標を達成した。

・標準化のためのファントム計測評価技術の開発 (Ref.1)

画像診断装置として薬機承認を得る上で、性能評価法および試験方法の適切さが求められる。現在、光超音波イメージングの品質規格は無く、3D イメージングの品質を裏付ける試験方法および模擬臓器ファントムを開発した。試験項目は、空間分離能と深達長、半球型センサの描出角度範囲、酸素飽和度の再現性となる。図 2-4-8 に開発した模擬臓器ファントムと、ワイドフィールド可視化システムで撮影した描出角度画像を示す。ワイドフィールド可視化システムは 70° までの角度範囲を描出できる事が分る。今後、本技術を、品質規格の試験方法として PMDA に提案していく予定である。

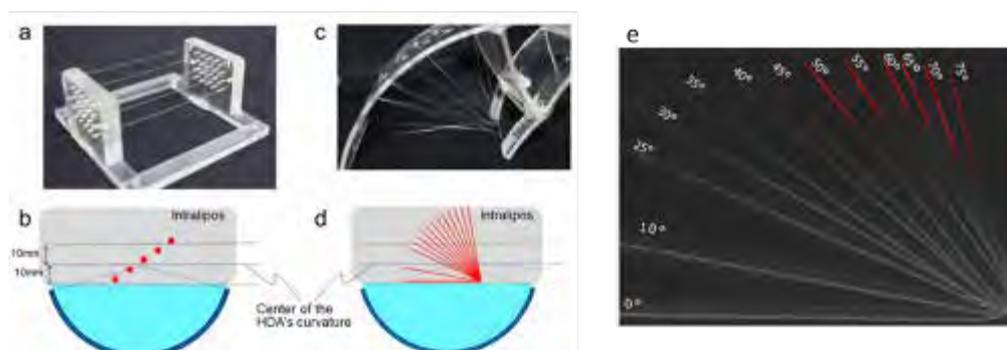


図 2-4-8 装置性能を評価するためのファントムの写真と模式図
(a),(b)は空間分離能と深達長を評価、(c),(d)は抽出角度範囲を評価
(e)はワイドフィールド可視化システムで取得した画像

・画像処理による体動補正技術の開発

臨床撮影中の被検体の体動により、画像の輝度低下が生じる。このため、取得したデータを用いて、数パルス分のデータで部分画像を作成し、各部分画像ごとに位置合わせをしながら、画像を復元する体動補正処理技術を開発した。図 2-6-9 に、体動補正処理前と体動補正処理後の画像を示す。体動補正処理により、体動により輝度の改善が見られると共に、視認できていなかった血管像を復元する効果を確認した。

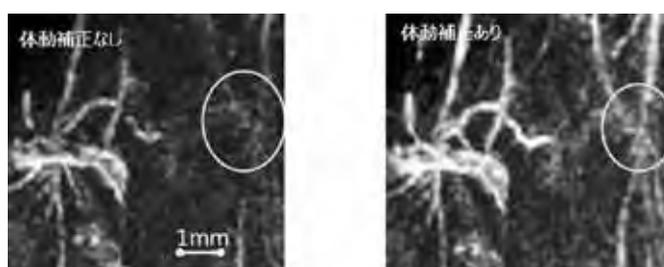


図 2-4-9 体動補正技術

・画像再構成による音速補正技術の開発

2つの異なる音速を持つ2層媒体では、吸収体から発生した超音波は層の境界で屈折し、超音波センサ面上の到達位置にズレが生じる(図2-4-10中の実線)。一定音速で画像再構成を行った場合、焦点が合う画像を得られる範囲が制限されることとなる。

開発した音速補正技術は、と の領域(例水、人体)で異なる音速で画像再構成を行っており、ぼやけていた表在血管と深部の血管が、共にピントを合せることが可能となっている。本技術の実装を完了し、医療機関に提供を行った。

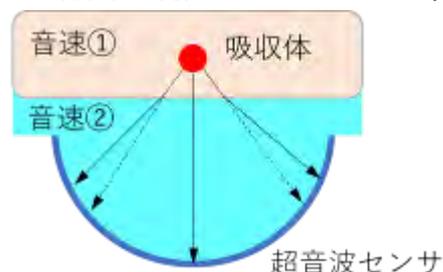


図2-4-10 音速差による超音波の屈折

・酸素飽和度の精度検証

臨床において、がんや炎症部位の細血管走行等の形状の異常のみならず、ヘモグロビンの酸素飽和度も疾病診断のパラメータとして重要と考えられる。このため、2波長の交互照射による血液状態(酸素飽和度)の測定精度を、健常乳房の血管を用いて評価した。

図2-4-12に示す正常乳房内の異なる3点の位置の動脈(A4-6)と静脈(V4-6)の酸素飽和度を、日時を変えて計測した結果すべての計測点の変動係数(標準偏差/平均値)は2%未満となっている。本システムの酸素飽和度計測が、高い再現性を持ち、酸素飽和度の定量的評価が可能となっている。

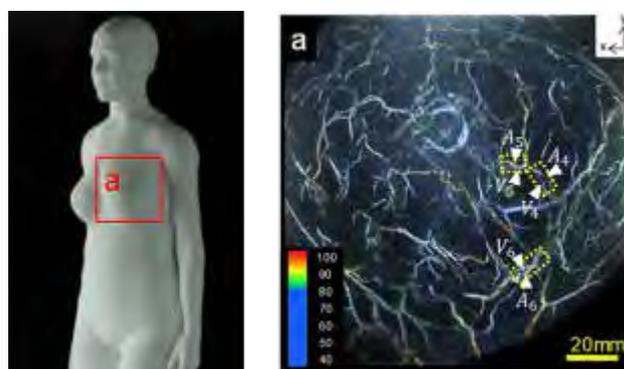


図2-4-12 正常乳房(a)における動静脈の酸素飽和度(S-factor)の再現性計測(Ref.1)

競合する技術・アプローチに対するベンチマーク

光超音波診断法に関する他モダリティに対するベンチマークを表 2-4-2 に示す。

無被ばく、非造影、非侵襲で血液状態の 3D ボリュームデータを得ることができることから光超音波診断法の優位性は明らかである。一方、皮下 30mm を超える深部の画像取得が困難であることが欠点である。一方、体表近傍での実臨床応用を対象とすれば優位性を発揮できる。

現在、光超音波イメージングシステムとしては、超音波診断装置の延長線上にある 2D イメージングシステムがある。ImPACT で開発するワイドフィールド可視化システムは、術者に依存しない自動スキャン方式で、リアルタイム 3D 撮像を取得でき、最高解像度を実現している。撮像範囲も広く、様々な部位の撮影が可能である。酸素飽和度測定用の光も 750nm-850nm の範囲で任意に選択できるため酸素飽和度の測定精度が高いという特徴を有し、世界最高性能を実現している。

表 2-4-2 可視化技術のモダリティ間比較

	OCT	光超音波	超音波	X線 マンモ	MRI	CT
対象部位	表在近傍 (網膜、血管内)	四肢・表在臓器		内臓、全身		
診療科	眼科 循環器	皮膚科 美容 乳腺・整形 血管外科	乳腺外科 整形外科他	乳腺外科	放射線科	放射線科
無被ばく	○	○	○	×	○	×
三次元	○	○	(△)	(△)	○	○
分解能/mm (方位)	0.02	0.2	>1	0.05	~1.0	~0.5
深達長/mm	~1	~20	~50	>100	>500	>500
血液状態	×	酸素飽和度	ドプラ法 血流速	×	血管 (造影)	血管 (造影)
専用設備 (簡便性)	不要	不要	不要	X線 シールド	電磁 シールド	X線 シールド
市場規模 (2015, WW)	7億ドル		52億ドル	7億ドル	56億ドル	52億ドル

< 獲得成果の革新性 >

これまで、医療応用を目指す光超音波イメージング装置は、断層画像であり、解像度も低く定量化が困難であった。ワイドフィールド可視化システムは、造影剤を用いた既存モダリティで可視化できていない、細い血管と酸素飽和度を広範囲で3Dイメージングできる新たな画像診断装置である。

今後、臨床応用だけではなく、これまで研究されてこなかった病態及び治療法と脈管（血管、リンパ管）との関係性を研究する医学研究が行われる事が見込まれる。

< 獲得成果の独創性 >

キヤノンと日立は、広範囲撮影かつ高解像度の両立する、半球形超音波センサを走査する光超音波リアルタイムイメージング技術を開発した。2波長の交互照射により、酸素飽和度の定量的評価が可能となっている。

既存の光超音波イメージングでは実現できていない、血管形状の経時変化を評価でき、酸素飽和度の変動係数（標準偏差 / 平均値）は2%未満に抑える事ができている。

画像再構成手法およびシステム技術については、特許出願済である。

References

- (1) K. Nagae, et al., "Real-time 3D Photoacoustic Visualization System with a Wide Field of View for Imaging Human Limbs", F1000Research, 19 Nov 2018, 7:1813, doi:10.12688/f1000research.16743.2

(5) プロジェクト5:マイクロ可視化システム

プロジェクトの計画

マイクロ可視化領域では光超音波顕微鏡はあるが、数 mm の画角撮影に数分以上の撮影時間を要しており、非臨床試験には使用されているが医療や身体機能評価などの実用には供されていない。また、皮膚組織の体系的(年齢、ダメージ)な光学・音響特性データが無く、開発する上でのレーザ波長やセンサ感度が最適化されていない。

本プロジェクトでは、解像度 20 μm 以下を実現するイメージングシステムとして最適なシステム構成を決定した後に、マイクロ可視化システムの価値実証機を開発する。並行して、皮膚組織の物性データベースを構築し、システム要求仕様を決定する。さらに、試作したシステムを用いて皮膚機能評価法を開発する価値実証を行う。本プロジェクトの研究実施内容および達成時期は以下の通りである。

(1) 皮膚組織要素の特性計測(平成 28 年度)

- ・老化や紫外線ダメージ等の外的要因を持つ皮膚組織の血管情報、光特性情報、音響特性情報ならびに光音響情報のデータベース化を行う。得られた情報をもとに三次元可視化に求められるシステム要求仕様(解像度、深度、対象組織など)を決定する

(2) 高解像度イメージング技術の開発(平成 28 年度)

- ・20 μm 以下の解像度で、数 mm 画角をリアルタイムで可視化する高解像度イメージング技術を開発し、マイクロ可視化システムのシステム構成を決定する。

(3) マイクロ可視化システムのプロトタイプ開発(平成 30 年度)

- ・マイクロ可視化システムのプロトタイプを完成し、価値実証の研究機関に提供する。

(4) 臨床研究による価値実証:皮膚機能評価法の開発

- ・平成 30 年に開発を完了するマイクロ可視化システムを用いて、皮膚老化、シミなどに伴う皮膚毛細血管網と血液状態の変化を評価する手法を開発し、皮膚老化を予見する画像バイオマーカーの抽出を行う。(平成 30 年度)



図 2-5-1 プロジェクト5の計画

プロジェクトの体制

マイクロ可視化システムの開発では、浅部の超音波干渉・減衰の補正処理と音響レンズ等の高周波数超音波イメージング技術が必要となる。高解像度イメージング技術の開発では、高周波数超音波イメージング技術を有し超音波顕微鏡を実用化した実績を持つ東北大学(大学院医工学研究科 西條芳文教授)が開発を行い、システム構成を検討する。マイクロ可視化システムのプロトタイプ開発では、高周波数信号処理技術に強みを持ち、光超音波顕微鏡システム(製品名:Hadatomo)を製品化した国内唯一の機関である(株)アドバンテストが開発を行う。また、(株)資生堂は、皮膚機能評価法とシステム要求仕様を新たに作る上で、皮膚組織の光学計測技術とノウハウを有し、皮膚組織要素のデータベース化を行う。本プロジェクトでは、超音波顕微鏡を実用化と循環器科医師として医工の橋渡し研究の経験を持つ、西條芳文教授が PL となり開発を進める。



図 2-5-2 プロジェクト5の体制図

プロジェクトの進捗状況、目標達成の見通し及び今後の課題

< 研究開発の進展状況 >

・マイクロ可視化システムの開発

プロジェクト開始時のTRL	プロジェクト終了時のTRL
レベル 2 ・毛細血管イメージングの原理実証ができていたが、実用レベルで求められる 0.03mm 以下の解像度が実現できていない。 ・実用を満たす複数のシステム・コンセプトを提案した段階である。	レベル 8 ・0.03mm の解像度を実現できるマイクロ可視化システムを完成し、資生堂・東北大にて皮膚老化に関する臨床研究を実施し、血管密度にて有意差を確認した。 ・理化学機器として製品開発を完了した。

・皮膚機能評価法の開発

プロジェクト開始時のTRL	プロジェクト終了時のTRL
レベル 2 ・皮膚老化が血管に係る事は抽出した皮膚組織より確認できており、光超音波による非侵襲計測のコンセプトを提案した。	レベル 6 ・資生堂・東北大にて皮膚老化に関する臨床研究を実施し、血管密度にて有意差を確認した。

(1)皮膚組織要素の特性計測

ヒト皮膚の観察用のマイクロ可視化システムの解像度、レーザ波長、可視化対象などのシステム要求仕様の検討と、皮膚組織の疾病や光老化、加齢老化などによる変化のデータベース構築を目的とする。平成 30 年度に各項目での目標を達成した。

・皮膚毛細血管の3次元的可視化

資生堂は皮膚毛細血管の微細構造を3次元的に可視化するために、組織透明化技術をヒト皮膚へ応用する検討を行った。透明化処理した皮膚を免疫染色で毛細血管を染色し、数 μm の解像度で撮影できるライトシート顕微鏡を導入し、皮膚組織観察を実施した。ヒトの顔と殿部の皮膚切片 40 例、ヒト顔面のシミを有する皮膚切片 5 例の血管情報を取得し、毛細血管の加齢による変化を解析し、以下の新たな知見を得ることができた。

- ・血管密度、分岐、血管の太さがいずれも加齢で低下している
- ・露光部顔面の皮膚血管は、非露光部の臀部皮膚と比較して紫外線の影響による光老化が進行している
- ・シミ部位ではシミ周辺部位と比較して血管密度が増加しており、シミの発生に血管構造の変化が関与している

これらの高解像度 3D 血管像の解析結果より、マイクロ可視化システムの解像度を検討し、解像度としては 30 μm が必要である事を確認した。これにより、マイクロ可視化システムの解像度仕様を 20 μm から 30 μm に変更する事を決定した。

解像度目標を、根拠を持って設定できた事は、プロジェクトとして重要な成果である。また、開発した皮膚の透明化処理技術は世界初の技術であり、免疫染色によるヒト皮膚の毛細血管の 3D 画像も世界初となる。

・皮膚組織の光学特性情報の取得

開発当初にヒト皮膚組織の光吸収スペクトルデータ取得を試行したが、透過光が光散乱の影響が皮膚で大きく、正確な吸収スペクトルの計測が困難である事が分った。

平成 27 年度より、国立情報学研究所にて散乱の影響を除去し光吸収スペクトルを近似的に算出可能な手法を検討し、高周波格子フィルタを用いた散乱光を分離できる分光計測法を考案、顕微鏡撮影システムを構築した。図 2-5-4 に開発した装置と、皮膚のメラニン部位での吸収・散乱係数の分光スペクトルを示す。分光スペクトルは、メラニンの吸収スペクトルと良い一致を示し、本手法により、皮膚内の組織毎の空間的な吸収スペクトルを計測できる事を検証した。

上述の吸収スペクトルの計測見通しを得たことで、平成 29 年度よりヒト皮膚組織の分光スペクトルデータの取得を再開し、20 代～90 代女性の皮膚切片の加齢に伴う光学特性の変化を計測した。この結果、光老化(異常なエラスチン沈着)に伴い同部位に短波長吸収(440nm)の増大が認められ、加齢とともに増大することを確認した。

本研究を通じて、これまで知り得なかった皮膚構造の詳細な光学特性情報を取得することができ、皮膚老化の解明などの皮膚科学への貢献のみならず、染色処理無しの組織イメージングの可能性を示すものである。

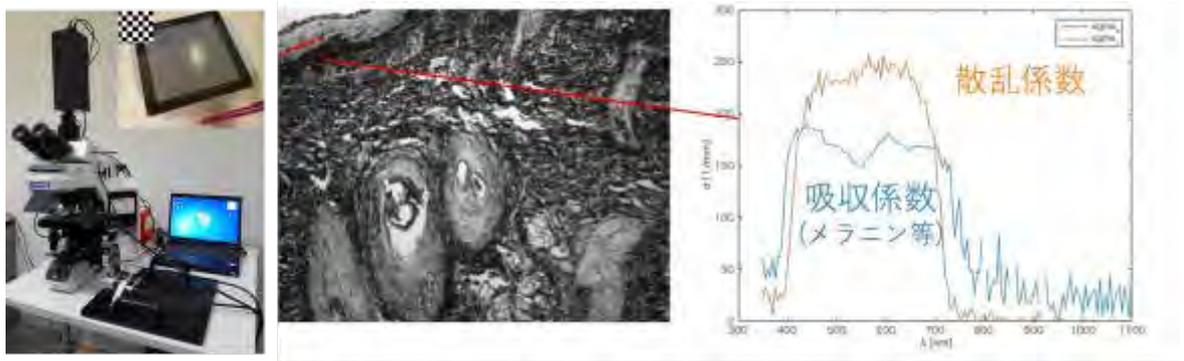


図 2-5-4 透過光と散乱光の分離による分光解析の装置と分光結果

・皮膚の音響情報の取得

プロジェクト1(生体計測技術)の京都大学と共同で、超音波顕微鏡を用いて、皮膚組織の音響特性データベース構築を進めており、ヒト皮膚31例(露光部9例 + 非露光部22例)の取得を完了した。測定部位は、大腿、腹、腰、背中、臀部の摘出した皮膚組織である。

大腿部皮膚と腹部皮膚の音速分布の例を図2-5-5に示す。音速はカラーマップで示している。表皮側では音速分布は少なく、真皮側では音速分布が大きいことが分かる。世界で、ヒト皮膚組織の部位毎の音響データデータを構築した例の無い。光超音波イメージングの画像再構成パラメータや信号解析として有効である。

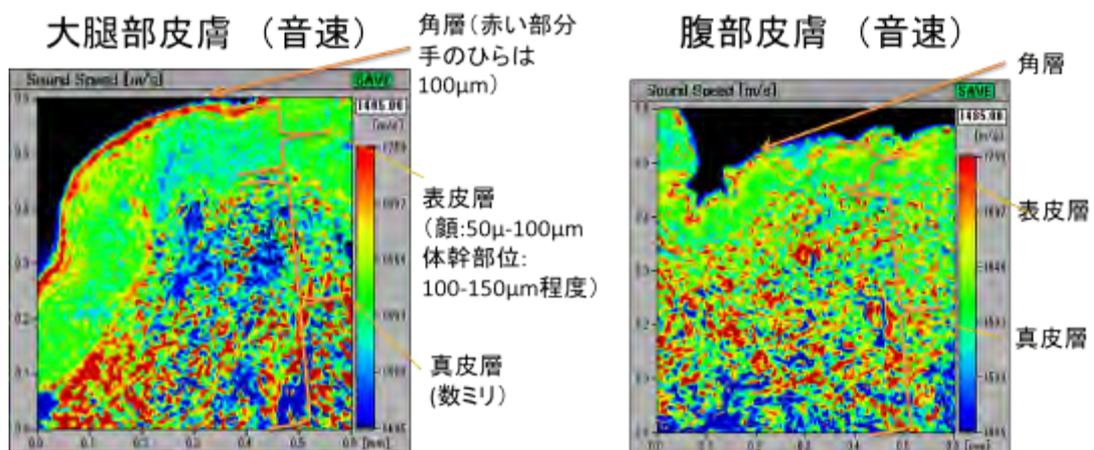


図 2-5-5 皮膚組織の超音波画像と音速分布

(2) 高解像度イメージング技術の開発

皮膚毛細血管を解像できる光超音波の高解像度イメージング技術に開発に取り組み、マイクロ可視化システムの最適なイメージング方式を選定した。

方式としては、レーザ走査、超音波センサアレイ(ワイドフィールド可視化システムの高周波数化)、小型超音波センサアレイ走査が、候補となる。候補の3方式の検証システムを試作し、ファントムによる解像度評価と音場解析を実施し、超音波センサアレイ走査方式を選定した。

高解像度イメージングシステム方式の性能比較の結果を図 2-5-6 に示す。本研究では、解像度目標 $30\ \mu\text{m}$ を満たし、皮膚厚約 3mm 程度の深達長を実現する高解像度イメージング方式として、スキャン制御に超音波センサアレイ走査方式を選定した。超音波センサ走査方式は、高速走査するために超音波センサの中央にファイバ貫通孔を設けており、計測ユニットの軽量化を行っている。

システム方式	市販 光超音波顕微鏡	レーザ走査方式	センサアレイ方式	マイクロ可視化システム
解像度	$20\ \mu\text{m}$	$1\ \mu\text{m}$	$70\ \mu\text{m}$	$30\ \mu\text{m}$
深達長	3mm	$<1\text{mm}$	5mm	3mm
検出方式	集束型トランスデューサ	集束型トランスデューサ	256chセンサアレイ	集束型トランスデューサ (4chセンサアレイ)
スキャン制御	ステージ移動	レーザ走査	---	超音波センサアレイ走査
最大フレームレート	($8\text{min}@2\text{mm}\square$)	1フレーム/秒	50フレーム/秒	10sec>@ $2\text{mm}\square$
レーザ波長	波長可変(手動切替)	700-1000nm(電子制御)		500nm-600nm(電子制御)
検出方式	集束型超音波センサ 	集束型超音波センサ レーザ走査 	超音波センサアレイ 	集束型トランスデューサ (4chセンサアレイ) 

図 2-5-6 高解像度イメージングシステムの性能評価

高解像度イメージング方式のプロトタイプ機(機)を試作し、解像度をテストチャートで評価した。その結果、 $35\ \mu\text{m}$ のラインを高解像度で可視化できる事を確認した(図 2-5-7)。また、深達長は、音場解析シミュレータを用いて、 3mm 程度の被写界深度を持つ事を確認した。図 2-5-8 に深さ方向の音場解析の結果を示す。市販光超音波顕微鏡(シングルプローブ)に比べて、本システム方式(アニュラアレイ)は深さ方向の被写界深度が長くなっている。集束型トランスデューサを4チャンネルの超音波センサアレイ(アニュラアレイ)とする事で、ダイナミックフォーカスを実現し、解像度目標と深達長目標を実現できる見通しを得た。

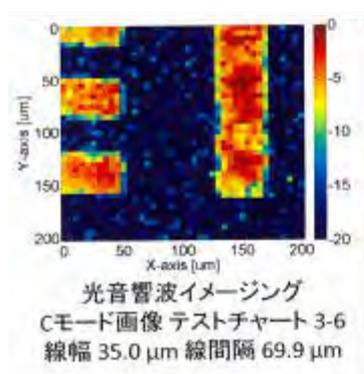


図 2-5-7 光超音波画像

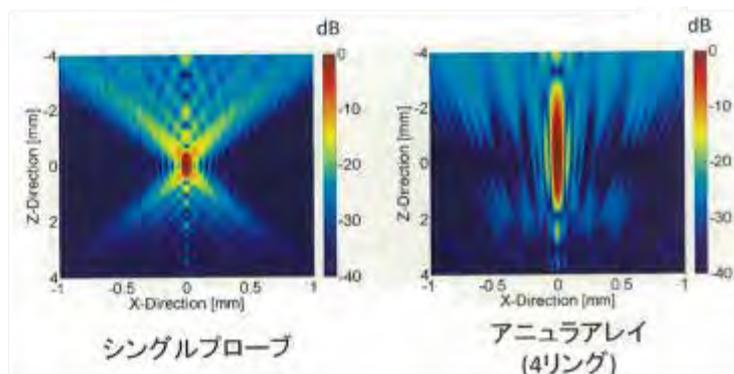


図 2-5-8 センサ数による音場解析比較

平成 29 年度は、超音波アニュラアレイの設計と試作評価により最適なデザインを決定し、平成 30 年度にマイクロ可視化システムプロトタイプに搭載し、ダイナミックフォーカスによるイメージング実証を行った。図 2-5-9 に、超音波センサ(1ch)と超音波アレイセンサ(アニュラアレイ)で取得した画像を示す。超音波センサアレイにより深さを変えても解像度を保っており、画質が向上している事が分る。

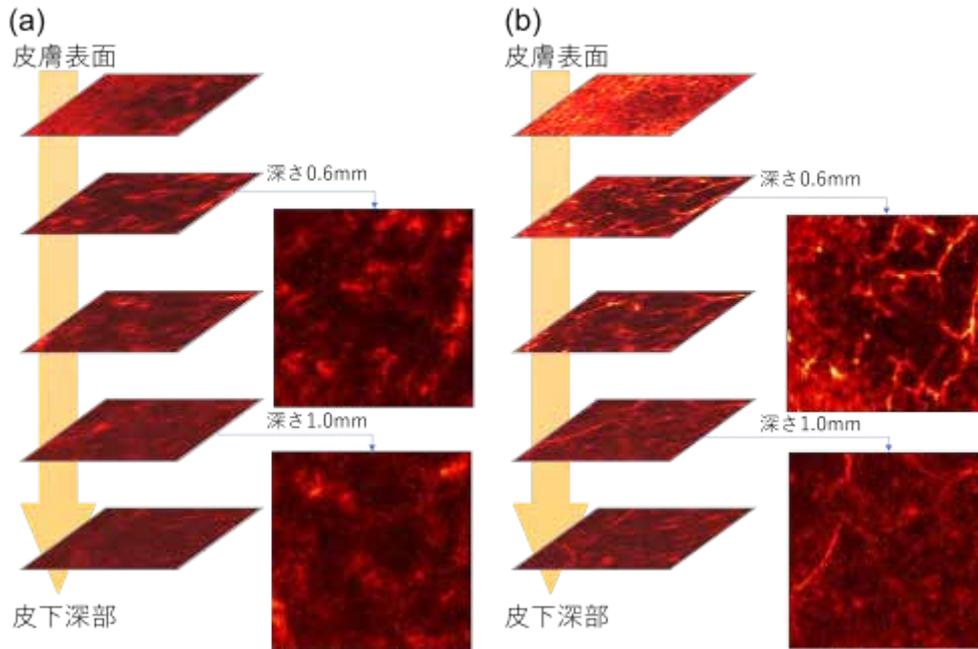


図 2-5-9 光超音波画像の比較

(a)超音波センサ(1ch)、(b)超音波センサアレイ(アニュラアレイ)

(3) マイクロ可視化システムのプロトタイプ開発

平成 28 年度 9 月より、マイクロ可視化システムを開発する機関として、アドバンテストを追加し、プロトタイプ機の開発に着手した。「(2)高解像度イメージング技術の開発」より超音波センサアレイ走査方式を採用し、「(1)皮膚組織要素の特性計測：皮膚毛細血管の3次元的可視化」より解像度仕様を 30 μm とした。マイクロ可視化システムの基本仕様を表 2-5-1 に示す。

表 2-5-1 マイクロ可視化システムの目標値

項目	目標値	マイクロ可視化システム	特長	
撮像仕様	空間解像度	30 μm	水平方向：24 μm 深さ方向：16 μm	高解像度を実現
	撮影エリア	2x2mm以上	6x3mm、6x6mm	臨床で実用となる撮影時間
	最大フレームレート	10秒以下	1fps(断面画像)	
走査方式	超音波センサアレイ走査	超音波センサアレイ走査	軽量化による高速走査と高感度化を両立。	
センサ仕様	中心周波数	50~70MHz	60MHz±20%	
	素子数	4chアニュラアレイ	4chアニュラアレイ 1ch(臨床研究時)	高解像度かつ高深達を実現
	光学系	ファイバー組込み		小型軽量により高速走査に寄与
照明光仕様	波長	2波長交互照射	532nm、556nm	血液、メラニンを描出する波長を選択
	繰り返し周波数	1~5kHz	1kHz	
撮影機能		超音波撮影	超音波撮影	
		酸素飽和度表示	酸素飽和度表示	
外形寸法/質量		610(W)x730(D)x1400(H)mm 135kg以下		

集束型超音波センサを走査する方式により、血管などから発生した光超音波をセンサ面に集束させて光超音波画像を取得でき(図 2-5-10(左))、かつ同じ超音波センサから超音波を送信して反射した超音波を受信し超音波画像を取得することできる(図 2-5-10(右))。また、レーザー光を照射する光学系と超音波センサを一体化することで小型化し、複雑な形状の顔皮膚に超音波センサを近づけることが可能となっている。光源は、532 nm と 556 nm のパルス光を交互に照射可能であり、得られた光超音波信号の差分から酸素飽和度を取得可能である。超音波画像を光超音波画像と重畳することで、皮膚表面からの血管の深さ情報や、毛穴、皮脂腺などとの相関を調べることも可能である。

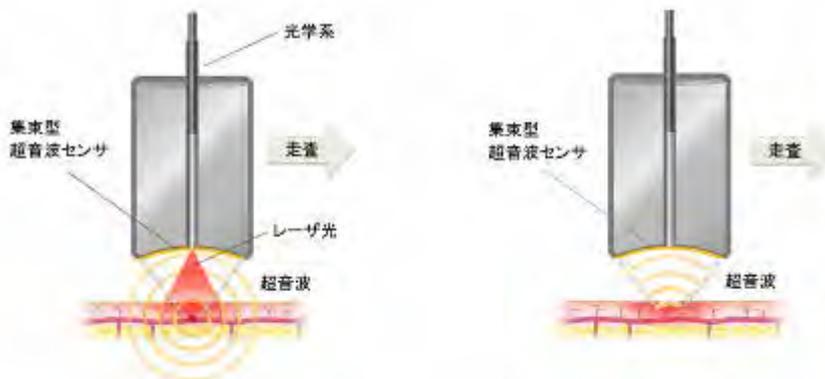


図 2-5-10 集束型超音波センサを用いた光超音波(左)と超音波(右)のイメージング原理図

平成 29 年度より、システムのプロトタイプ機(機)の試作を開始し、平成 30 年度にプロトタイプの開発に成功した。図 2-5-11 にシステム・ブロック図及び、完成したマイクロ可視化システムを示す。解像度評価では、カーボンワイヤ(約 7 μm)を用いて計測し、表 2-5-1 に示す通り、解像度 24 μm となっている事を実証した。

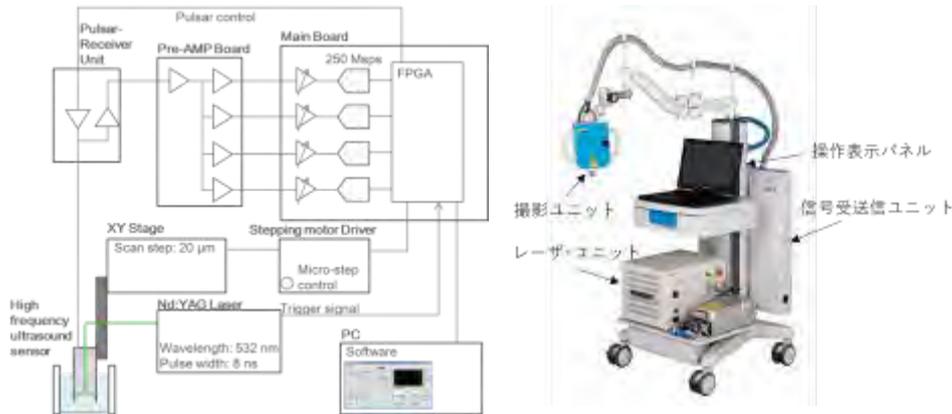


図 2-5-11 システム・ブロック図及び、試作したマイクロ可視化システム外観図

本システムには新たな機能として、本システムにパルサレーザを搭載し、超音波エコー像を取得できるシステム構成としている。図 2-5-12 に本システムで取得した生体の画像を示す。中央は超音波エコー像、右は 532nm で取得した光超音波画像を示す。上段が正面図、下段が断面図である。爪近傍の甘皮にある微細な血管構造やループ状の構造が描出されており、生体においても高解像度イメージングができることを実証した。

皮膚毛細血管イメージングだけでなく、皮膚の形態を解析することが可能な、これまでに無いシステムであり、目標を上回る。

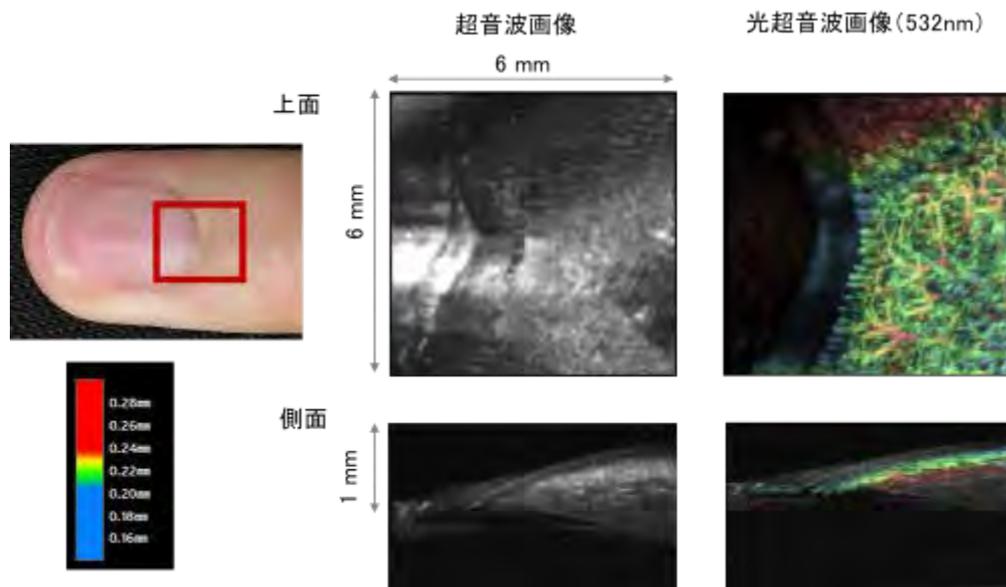


図 2-5-12 マイクロ可視化システムで撮影した生体の光超音波画像。

(4) 臨床研究による価値実証:皮膚機能評価法の開発

皮膚機能評価法の開発で用いたマイクロ可視化システムは、超音波センサアレイ(アニュラアレイ)の製作が11月となったため、深さ方向の被写界深度が浅い超音波センサ(1ch)を用いた。今回の結果は、皮膚の真皮上層近傍での評価に留まる。

平成30年度第二四半期より、資生堂と東北大学との共同臨床研究試験を実施した。臨床研究の被験者条件を表2-5-2に示す。臨床研究の実施風景を図2-5-13に示す。

表2-5-2 マイクロ可視化システムによる臨床研究内容および被験者条件

項目	内容	備考
主目的	加齢変化の評価	若年層(主に25~30歳)と高齢層(主に50~55歳)の比較
副次目的	部位差の比較	露光部(顔面)と非露光部(上腕内側)の比較
性別	女性	備考
人数	若年群と高齢群それぞれ20名の健常者、合計40名	

皮膚画像の所見より、頬と上腕内側と差異が確認され、真皮の血管量、信号強度、血管のライン状の繋がり度合いなどが紫外線による光老化の影響から来る画像特徴と推定される。九州大学で開発した定量解析手法を用いて、真皮中に占める血液(Hb)を指標とした画像解析を行った結果、露光部の頬で拡張した血管の増加が認められること、加齢で有意差が出ておりいることから、光老化により血液量が増した事が示唆された。

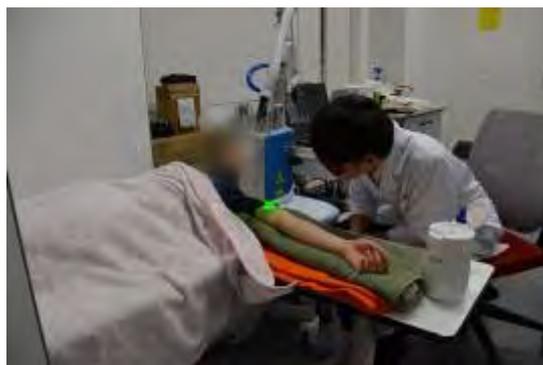


図2-5-13. 臨床研究での撮影風景

特定深さ領域における血管分布ならびに血管構造の指標についても、今後詳細な検討を進める予定である。

競合する技術・アプローチに対するベンチマーク

・マイクロ可視化システムの開発

図 2-5-6 高解像度イメージングシステムの性能評価に、記載済みである。

< 獲得成果の革新性 >

これまで、数十 μm 以下の皮膚の微小血管や血液状態を計測する光超音波イメージングは、動物実験などの研究用途に留まっていた。また、得られた血管データが、複雑な構造を持つ皮膚のどの位置にあるのか把握できていなかった。

マイクロ可視化システムは、顔の皮膚血管やメラニン、肌のキメや毛穴など皮膚構造を非侵襲でマルチイメージングできる新しい皮膚機能を計測する装置となる。スペースの限られた場所でも利用可能な可搬型システムであり、美容応用としての理化学機器に限らず、医療機器としての応用が期待できる。

< 獲得成果の独創性 >

資生堂の皮膚組織の詳細な研究により、光老化で皮膚血管の密度・分岐数が変化する事が発見された。この知見を踏まえ、光超音波画像と超音波画像が同時に取得可能な光学系と超音波センサを一体化した光超音波イメージング方式を開発できた。

本方式では、センサ部を小型化でき、複雑な顔などの皮膚内部の血管情報に限らず肌のキメなどを計測できる世界初のシステムを実現している。

皮膚計測技術及びシステム技術については、特許出願済である。

・皮膚機能評価法の開発

< 獲得成果の革新性 >

従来、皮膚の光老化の血管に関する研究は、摘出した皮膚切片を免疫染色する以外に方法が無く、健常者での研究は行われていなかった。部位の違い、若年層と高齢者層と違いにより、皮膚の血液量が増していることを初めて確認することができた。

新たな皮膚機能評価手法として、美容だけでなく医療領域での利用が期待できる。

< 獲得成果の独創性 >

3D データを用いて、信号の体積率や分岐数など血管ライン長と、皮膚機能との相関を見出す研究は無く、皮膚のバイオロジー研究の新たな解析手法を提案できた。

(6) プロジェクト6: 価値実証

プロジェクトの計画

本プロジェクトでは2つの価値実証からなる。第一に、プロジェクト4で開発するワイドフィールド可視化システムを用いた臨床研究により、癌/循環器疾患/関節症の血管イメージング診断法を開発し、臨床的有効性を示す事ことである。第二に、プロジェクト5で開発するマイクロ可視化システムを用いた臨床研究により、皮膚機能低下の評価法を開発し、皮膚機能評価への有効性を示す事である。

有効性を示す上で、画像解析により血管抽出を行い、画像診断支援技術と健康・医療リスク予測モデルを提案する。また、体内の血管から発生する音響波を三次元可視化システムに伝える、水を代替できる、音響マッチング材の開発を図る。

本プロジェクトの研究実施内容および達成時期は以下の通りである。

(1) 臨床研究による価値実証: 血管イメージングの診断法の開発

- ・キヤノンが開発した既存の光超音波装置(光超音波マンモグラフィ)を使用し、フィジビリティ研究を実施し、候補疾患と適応検査を絞込み、診断に用いる画像特徴候補(画像バイオマーカーの候補)を抽出する。(平成 28 年度)
- ・平成 29 年よりワイドフィールド可視化システムを使用し、フィジビリティ研究で絞込んだ用途を中心に臨床的有用性を検証する(平成 30 年度)。
- ・多施設からネットワークアクセスできる研究用画像データ管理システムを京都大学附属病院に構築し、参加機関間での運用を開始する。(平成 29 年度)

(2) 臨床研究による価値実証: 皮膚機能評価法の開発

プロジェクト5の「(4)皮膚機能評価法の開発」に実施状況と達成の見通しを記載

(3) 生体データ解析に基づく健康・医療リスク予測モデル構築

- ・画像データの特徴解析を行い、診断支援に利用可能な特徴量抽出技術を開発する。(平成 29 年度)
- ・画像バイオマーカーを解析し、疾患リスク予測や早期診断・病気の進行状況を判断する技術を開発する。(平成 30 年度)

(4) 医療情報と健康情報の統合化

- ・平成 29 年度より、健康測定データと医療情報データを統合した健康医療情報システムを開発し、健康管理や健康増進に活用できる健康医療サービスのビジネスモデルを提案する。(平成 30 年度)

機関選定の条件とした、フィジビリティ研究が遅延したため研究を中止した。平成 29 年度技術ヒアリングにて報告し、全体研究計画書を修正済である。

(5) 光超音波イメージング用音響マッチング材の開発 (平成 30 年度追加)

- ・ワイドフィールド可視化システムの音響伝搬のための水を代替する音響マッチング材料を開発する。(平成 30 年度)

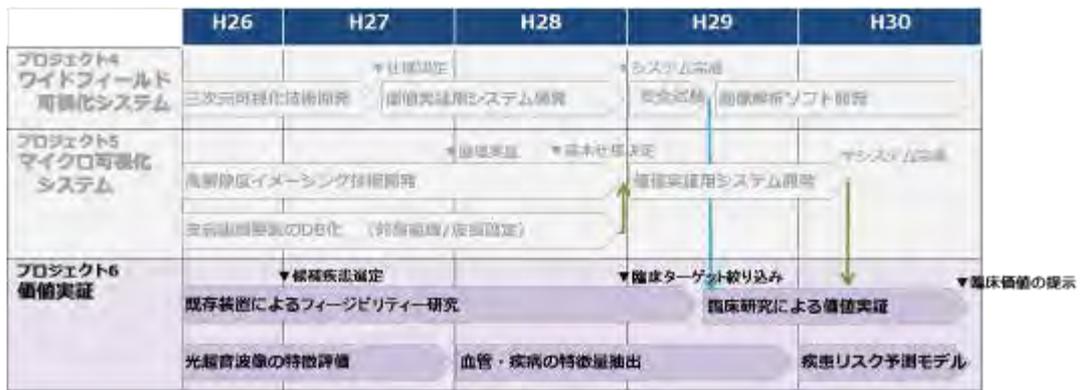


図 2-6-1 プロジェクト6の計画

プロジェクトの体制

血管イメージングの診断法開発は、医学論文初となる光超音波マンモグラフィでの臨床研究実績を持ち既存の光超音波装置でフィジビリティ研究が可能な京都大学(医学附属病院・大学院医学研究科 戸井雅和教授)と、皮膚皮下組織の3次元血管解剖データを利用し血管網の形態変化を評価できる慶應義塾大学(医学部解剖学教室 今西宣晶准教授)の2機関が行う。皮膚機能評価法の開発は、プロジェクト5「皮膚組織の光・音響特性計測」を資生堂が行う。

特徴量解析及び疾患リスク予測モデルの開発は、最先端の画像ビッグデータ解析と物理モデルに基づく分光画像解析技術を保有する国立情報学研究所(コンテンツ系科学研究系 佐藤いまり教授)及び九州大学(情報知能工学専攻 備瀬准教授)が行う。

音響マッチング材の開発は、水に近似する高分子ゲルの材料開発力(合成技術、造形技術)を保有する(株)リコーが行う。

本プロジェクトは、光超音波マンモグラフィでの臨床研究を推進してきた戸井教授をPLとして、参加機関が共同開発を行う。

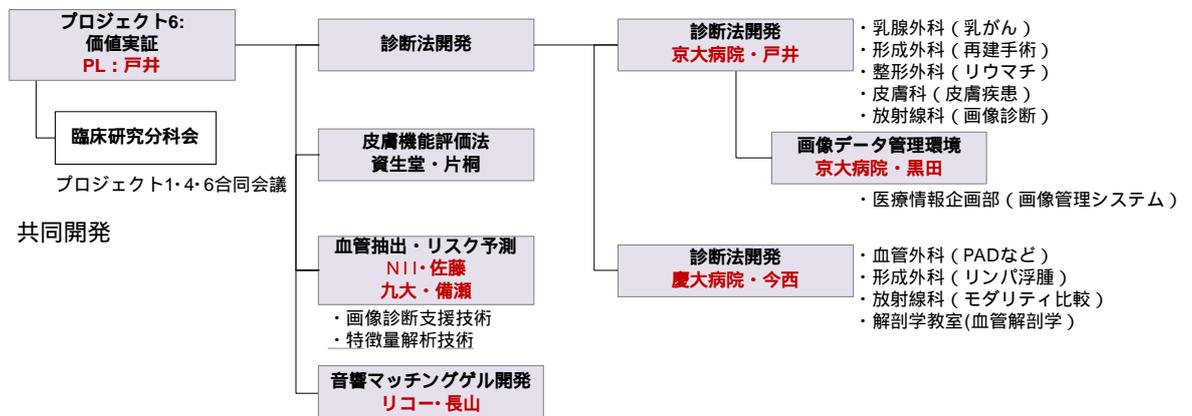


図 2-6-2 プロジェクト6の体制図

プロジェクトの進捗状況、目標達成の見通し及び今後の課題

< 研究開発の進展状況 >

プロジェクト開始時のTRL	プロジェクト終了時のTRL
<p>レベル2</p> <p>・乳癌を対象としたフィジビリティ研究により腫瘍に関連する血管を描出できる可能性が示された段階である。</p>	<p>レベル7</p> <p>・複数疾患(乳癌、皮膚疾患、再建術、末梢脈管疾患、リンパ浮腫)で臨床研究を実施し、疾患に由来する血管を描出できた。</p> <p>・形成外科の再建術、リンパ浮腫で臨床性能を満たす事を確認した。</p>

(1) 血管イメージングの診断法の開発

京都大学附属病院、慶應義塾大学病院にて、複数の診療科で臨床研究を実施できる試験環境整備と、他機関と共同して画像解析を行えるデータ管理システムを構築した。京大、慶大では、放射線科、乳腺外科、形成外科、皮膚科、血管外科、整形外科、リハビリ科が協働して臨床研究を実施し、複数の疾患において臨床有効性を実証することができた。

・試験環境の整備とセキュアな画像データ管理システムの構築

臨床研究のためのインフラ整備を行った。平成28年度、京都大学病院に先端医療機器開発臨床研究センター内にImPACT専用の臨床研究・開発拠点を設立し、同センター内の臨床検査室に既存装置の設置と立ち上げを行った。臨床研究コーディネータおよび技師を新規採用するなどの撮支援体制、医療情報学技術者からなる画像解析支援体制を構築した。平成29年度、慶應義塾大学病院に同病院3号館1階に臨床検査室を設立し、臨床研究の支援体制を構築した。

さらに、多施設からネットワークアクセスできる新規の画像データ管理システムを、京都大学附属病院に構築した。臨床研究データをセキュアに保存管理し、匿名化および顕名化することが可能である。本システムを用いて、ワイドフィールド可視化システムの画像データは、DICOM標準形式で院内医療用画像管理システム(PACS)に保存される。本システムを介し、匿名化画像データは、画像解析を担当する参加機関(九州大学、国立情報学研究所)へ提供され、これら外部施設の画像解析後の画像データを京都大学附属病院で顕名化して元画像データと紐付けする事が可能となっている。

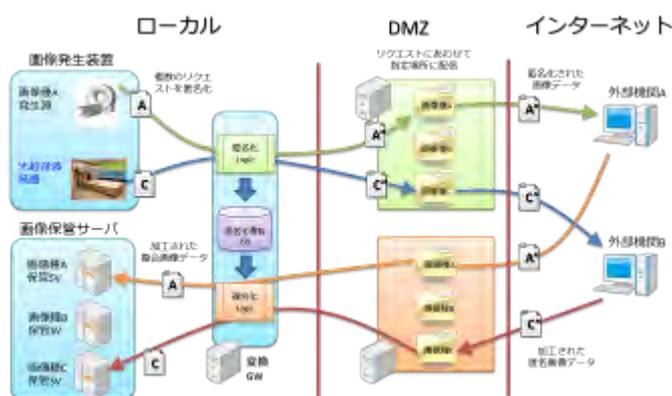


図 2-6-3 匿名化・顕名化システムの構成

・光超音波イメージングの臨床的有用性の検証

研究プロセスとして、キヤノンが平成 24 年に開発し、京都大学に設置した光超音波装置(光超音波マンモグラフィ)を使用したフィジビリティ研究を実施し、候補疾患と適応検査を絞込む。その後、ワイドフィールド可視化システムを使用し、絞込んだ候補疾患を中心に臨床的有用性を検証する。

本プロジェクトで実施した臨床研究対象の一覧を表 2-6-1 に示す。

表 2-6-1 臨床研究対象の候補一覧

疾病	対象疾患	臨床研究機関
がん	乳がん	京都大学
	皮弁移植術	京都大学
末梢脈管疾患	リンパ浮腫(ICG 造影)	慶應義塾大学
	リンパ管吻合術(ICG 造影)	慶應義塾大学
	下肢静脈瘤	慶應義塾大学
	末梢動脈疾患	慶應義塾大学
運動器疾患	関節リウマチ	京都大学
皮膚疾患	希少疾患	京都大学
疾患リスク予測	生活習慣病リスク評価	京都大学

フィジビリティ研究に関して、がん・運動器疾患・皮膚疾患は患者にて、疾患リスク予測に関しては健常者にてフィジビリティ研究を実施した。リウマチ患者を対象とした研究では、伸筋腱直下の滑膜は描出不良であったが、一定以上の滑膜炎に関して血管の描出が得られた。末梢関節の炎症の診断や活動性評価への可能性を見出したが、他の診断法との有意差を出すまでには至っていない。十分な信号強度が得られない要因としては、装置に求められる空間解像度が合っていない、関節炎のある患者の体位が安定せず、体動補正以上の変化があるなどの課題に挙がっており、有効性の検証には超音波センサの周波数帯域とセンサ配列などを変更した専用装置を作る必要がある。このため、ワイドフィールド可視化システムの適応検査からは除外することとした。

プログラムでは、無被ばく・非造影による血管イメージングを対象としてきたが、慶應義塾大学にてリンパ管イメージング研究の提案があり、平成 29 年度より研究課題とした。世界でのリンパ浮腫患者数は 1 億人を超えると推計され、本研究で見通しが得られれば QOL 向上の貢献が大きいことから、インドシアニングリーン(ICG)を皮下注射してリンパ管を造影イメージングするリンパ管イメージング研究を加えた。

表 2-6-2 に実施した臨床研究の狙い、対象被験者と症例数、有効性の見通しと画像バイオマーカー、課題の一覧表を示す。

表 2-6-2 臨床での有効性の見通し

	狙い	対象(例数)	有効性の見通し	画像バイオマーカー	課題
がん	乳腺腫瘍の良悪性鑑別	乳腺腫瘍患者(102)	良性腫瘍関連血管は腫瘍辺縁に沿い、悪性腫瘍関連血管は腫瘍中心に向かう傾向が観測された。体表近傍では腫瘍周囲に癌特異的な血管構造を可視化できた。 (乳房深部 2 cm以上の腫瘍周囲血管の信号が低下)	血管走行方向と腫瘍との角度、血管分岐数	深達長改善
	乳癌スクリーニング	乳腺腫瘍患者(22)	乳房の皮下血管の分岐の数が乳癌側と健常側で差がある結果を得た。乳癌疑いを簡便に評価できる可能性が示された。	血管分岐数	健常者、良性患者等の症例数追加
	皮弁移植術のプランニング	健常者(5) 再建対象患者(8)	大腿前外側の穿通枝と皮下血管の描出が可能であった。皮下脂肪内の血管マップを作成し、前外側大腿皮弁の薄層化皮弁に適用し、有効性を実証した。造影 CT や超音波ドブラなど既存モダリティに対する優位性を実証した。	穿通枝および穿通枝が栄養する領域、酸素飽和度	手術フローの標準化、他の皮弁への応用
	自家組織による乳房再建のプランニング	健常者(10) 乳癌患者(40)	胸背動脈穿通枝皮弁に用いる穿通枝と皮下血管の描出が可能であった。痩せ形体型では筋層内の他の血管も多く描出され、穿通枝の同定困難な例があり、超音波など形態情報の重畳が必要となる。	穿通枝および穿通枝が栄養する領域、酸素飽和度	超音波画像との重畳
末梢脈管疾患	リンパ浮腫	健常者(18) リンパ浮腫患者(22)	リンパ浮腫のリンパ管を高精細に 3次元で描出できた。Dermal backflowの詳細な評価などが可能である。リンパ流速が測定でき、リンパ管研究を加速できる。	リンパ管径、リンパ管径/静脈径(比)、リンパ管の本数、リンパ流速、リンパ流頻度	診断フローの標準化
	リンパ管吻合のプランニング		血管とリンパ管のマップを作成し、リンパ管細静脈吻合術の際の静脈とリンパ管の選定に有効である事を確認した。		手術フローの標準化
	下肢静脈瘤	下肢静脈瘤患者(11)	既存法では検出できない微細な静脈瘤の描出が可能であり、早期発見につながる可能性が示された。	血管の曲率	症例数追加
	末梢動脈疾患	動脈疾患患者(3) 健常者(1)	() 健常者と閉塞性動脈硬化症の患者の血管像を評価し、糖尿病の進行度を表す、新しい指標を提案した。症例数が少なく、()とした。	踵部の点状信号	症例数追加

	狙い	対象(例数)	有効性の見通し	画像バイオマーカー	課題
皮膚疾患	皮膚疾患	皮膚疾患を有する患者(17)	皮膚科では希少疾患を含め複数疾患の病態の画像化を検討した。血管炎の患者では瘤状の特異的な血管形状を確認した。関節症性乾癬患者では薬物治療前後の画像より、酸素飽和度の変化を示唆する結果が得られた。レイノー現象の原因解明のヒントになる総掌側指動脈の信号低下現象を発見した。	瘤状画像 静脈の酸素飽和度変化	指標作りのため症例数追加
疾患リスク評価	血管描出能の把握	健常者(23)	健常者の固有掌側指動脈、総掌側指動脈および浅掌動脈弓の蛇行に関して定量解析を行い、加齢に伴い曲率が変化する結果を得た。指動脈の、関節屈曲下で関節近傍の動脈準螺旋形態に変形するメカニズムを発見した。また、関節の異なる角度で橈骨動脈の曲率を解析し、関節屈曲時の血管曲率の変化が若年者よりも高齢の方が少ない事を確認した。動脈硬化を形態的かつ運動力学的に計測できる可能を示した。	動脈の曲率 動脈の動的屈曲変化	健常者と糖尿病患者での比較研究

特記事項:皮弁移植術のプランニングの研究は、PSTM2018(全米最大の形成外科学会)において Outstanding Presentation を受賞した。

- … 有効性の見通しあり、臨床適用が可能である。
- … 適用領域を限定すれば可能である。症例数の追加は必要。
- × … フィジビリティ研究が必要であり、技術課題がある。

乳がん

乳腺腫瘍の良悪性鑑別(Ref.1)

体表近傍の乳癌にて腫瘍周囲に癌特異的な新生血管の構造が描出された。一例を、図 2-6-4 に示す。酸素飽和度解析の結果から、腫瘍周囲の静脈は、通常静脈よりも高い酸素飽和度が示されている。体表から 2cm 以上の深部では信号が弱く、同様の解像度の微細な血管構造は描出されない。

良性腫瘍では、関連血管が腫瘍辺縁に沿い、悪性腫瘍では関連血管が腫瘍中心に向かう傾向が描出されている。

ヒトで初めて癌特異的な血管構造を画像化することができ、良悪性の違いにも傾向が見られることから、癌の良悪性鑑別の新たなイメージング技術として期待される。

臨床用途としては、深部での可視化が課題となる。超音波センサ感度向上、音速分布補正、体動を抑える物理的インターフェースの改良が必要である。

画像性能から、世界トップクラスの医療機関での乳癌研究、治療薬評価などで、研究市場が見込める。

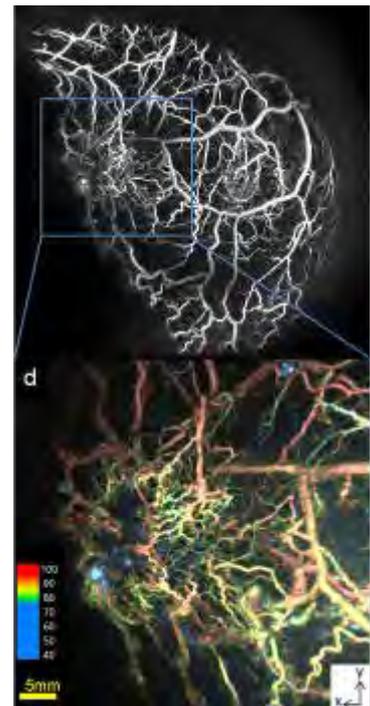


図 2-6-4 腫瘍周囲の血管

乳癌スクリーニング

機械学習により、乳腺腫瘍患者の腫瘍周辺と腫瘍以外の乳房部位の血管特徴量(曲率, 分岐数, 角度など)の解析を行い、有意差を見出した。

さらに、疾患側と健常側で、乳房の表在皮下層の血管パターンに有意差がある結果が得られた。表面近傍の血管情報から、乳癌リスク評価の可能性が見出された。X線マンモグラフィに対して無被ばくで痛みが無く、超音波診断に対して定量性を保ち、よりも簡便に乳癌疑いを判定できる可能性がある。

新たな乳癌スクリーニングとして社会実装するには、症例数を増やす必要がある。

・皮弁術前計画

前外側大腿(ALT)皮弁移植術のプランニング(Ref.2, 3)

前外側大腿でのALT皮弁はドナー犠牲が少なく同時手術が行いやすいメリットがあるが、個人差が大きく、皮弁が厚くなりやすいため薄層化皮弁を施行するニーズがある。一方薄層化皮弁には血流障害のリスクがあるため、術前に血管構造を知ることが重要となる。

健常者及び再建対象患者での大腿前外側の血管を撮影し、前症例で穿通枝と皮下血管の描出が可能である事を確認した(図 2-6-7)。

再建対象患者に関しては、皮下脂肪内の血管マップを作成し、前外側大腿皮弁の薄層化皮弁に適用し、有効性を実証した。血管マップ作成では、光超音波画像を手術用フィルムに投射し、油性ペンでトレースし、手術部位に貼って手術する手法を開発した(図 2-6-8)。対象患者 8 名全員で、光超音波画像の穿通枝の位置が術中所見と一致することが確認できた。

得られた血管情報を元に、薄層化皮弁を実施し、手術時間の短縮化のメリットも見出された。

皮弁移植術のプランニングでは、高解像度の血管を無被ばくかつ非造影で画像を取得でき、CT や超音波ドブラなど既存モダリティに対する優位性を実証した。

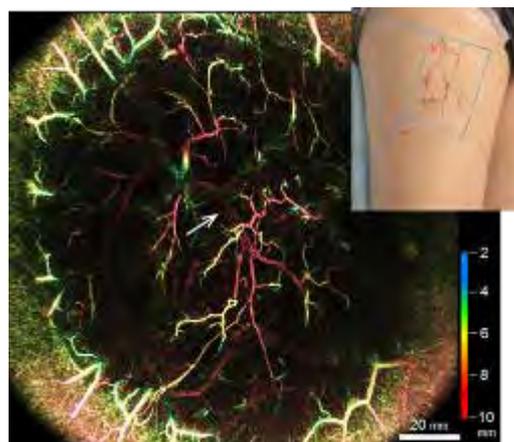


図 2-6-7 大腿部の光超音波画像

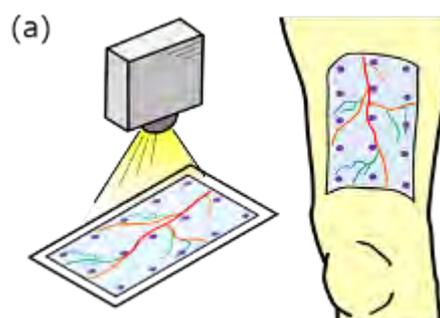


図 2-6-8 大腿部の穿通枝皮弁血管マップの手術部位への貼付け

自家組織による乳房再建のプランニング

乳房切除患者のQOL改善に寄与するが、一方で解剖学的情報が少なくかつ個人差が大きく、既存モダリティでは画像化困難などの課題がある。部分切除後の側胸部穿通枝(TAP)の有茎皮弁による乳房再建のプランニング応用を検討し、穿通枝を含む血管構造を明瞭に描出することを確認した。

やせ形体型では、血管描出が良好だが穿通枝の特定に難渋する症例が見られた。臨床応用には穿通枝を特定する技術が必要である。方法として、筋膜構造を可視化できる超音波との融合が有効となる。

末梢脈管疾患

リンパ浮腫診断(Ref.4)

インドシアニングリーン(ICG)を造影剤として用い、皮下注射することで、ヒトのリンパ管の高精細 3D 画像を取得できた(図 2-6-10)。リアルタイム撮影機能を用いることで、ヒトのリンパ液の流れを、動画で観察することに世界で初めて成功した。

既存法の蛍光リンパ造影で描出する場合、リンパ浮腫に特徴的な Dermal backflow(DBF)は全体が発光する領域となるが、光超音波では微細なリンパ管ネットワーク(DBF)の描出が可能であった。重症度に応じた詳細な評価が可能であり、リンパ浮腫の画像診断精度の向上が可能である。さらに、リンパ管研究を加速しリンパ機能診断の可能性が示唆されている。

リンパ管静脈吻合術(LVA)のプランニング(Ref.4)

LVA は、マイクロサージェリーを用いたリンパ浮腫の外科治療として、日本を中心に広まっている。患者負担は小さいが、反面で高度な技術が必要であり、標準治療とはなっていない。

LVA の術前・術後に、光超音波撮影を行った研究を実施している。術前にて深部に向かう静脈とリンパ管を把握することができ、術後での吻合部位を評価することが可能であった。また、術後にリンパ浮腫の改善した例では、術前術後でリンパ管及び静脈の顕著な変化を認めた。リンパ管細静脈吻合術の際の静脈とリンパ管の選定及び手術治療効果評価として有効である事を実証できた。

下肢静脈瘤診断

静脈瘤患者での光超音波撮影を実施し、既存法では検出できていない微細な蛇行血管を描出可能なことを確認した。静脈流の早期発見につながる画像診断として有効であることを確認した。症例追加し、治療応用への有効性を確認する。

末梢動脈疾患(PAD)診断

PAD 患者と健常者の踵の動脈に関して、光超音波画像の比較を実施した。踵の表在静脈を圧迫し消失した画像で見られる点状信号は動脈と推定でき、その数で明確な差があることを確認した。3 症例と少ないが、閉塞性動脈硬化症、糖尿病の進行度を表す新たな指標となる可能性が得られた。指標とするには、症例数を増やし、臨床としての有効性を示す必要がある。



図 2-6-10 既存法(上)と光超音波(下)の画像比較

・皮膚疾患

薬物治療効果評価法(Ref.5)

関節症性乾癬への薬物治療効果評価法への適用可能性を検討した。生物学的製剤(イクセキズマブ)投与前後の手掌の光超音波画像を図2-6-14に示す。

投与後、総掌側指動脈に伴走する静脈の酸素飽和度が上昇し、炎症性の酸素消費が減少したことが示唆された。乳癌薬物治療でも、酸素飽和度の変化がみられており、薬物治療効果評価として酸素飽和度評価への適用可能性が示唆された。症例数を増やし、臨床としての有効性を示す必要がある。

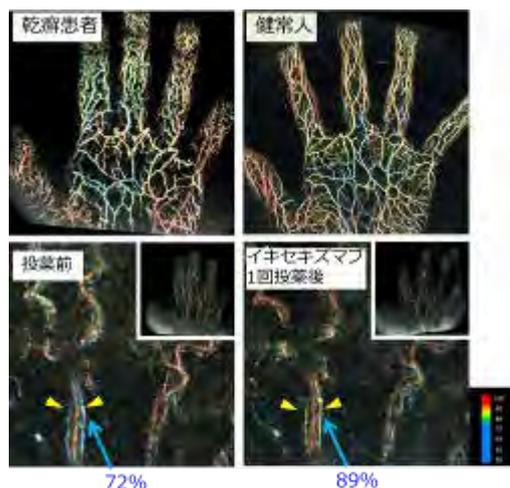


図2-6-14 投薬前(左)と投与後(右)

結節性動脈炎診断

結節性動脈炎の早期診断を目的に、患者(他部位に所見があり手掌に肉眼的な病変が無い)の手掌を撮影した。微細血管に瘤状構造が観測されて、血管病変の早期診断に繋がる可能性が示唆された。症例数を増やし、臨床としての有効性を示す必要がある。

レイノー現象の理解

レイノー現象に関して、患者群と健常者群とで手背冷却前後の光超音波画像の変化の比較試験を行った。レイノー現象では視覚的には皮膚の白化は指で現れるが、光超音波画像では手掌の遠位側、特に総掌側指動脈の信号強度が顕著に低下することを確認した。未だ解明されていないレイノー現象のメカニズムを把握し、新たな治療法開発につながることを期待できる。

・生活習慣病の疾患リスク評価

手掌動脈の曲率および血管屈曲の動的解析(Ref.6, 7)

健常者の固有掌側指動脈、総掌側指動脈および浅掌動脈弓の蛇行に関して定量解析を行い、加齢に伴い曲率が変化する結果を得た。また、指動脈の、関節屈曲下で関節近傍の動脈準螺旋形態に変形するメカニズムを発見し、さらに関節の異なる角度で橈骨動脈の曲率を解析し、関節屈曲時の血管曲率の変化が若年者よりも高齢の方が少ない事を確認した(図2-6-16)。

これら結果は、血管の弾性低下(動脈硬化)を示唆するものである。画像解析法を確立できており、画像データを蓄積することで、動脈硬化などの生活習慣病の疾患リスク評価への応用が期待できる。

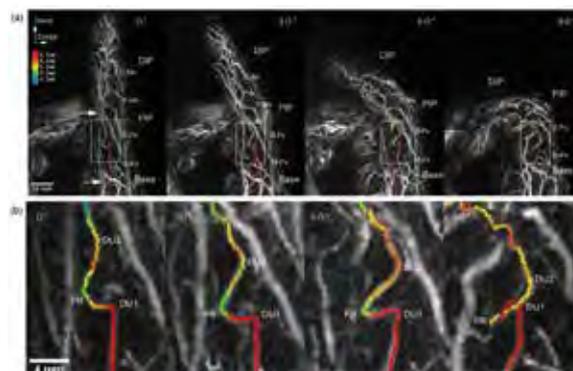


図2-6-16 血管屈曲の動的解析結果

(3) 生体データ解析に基づく健康・医療リスク予測モデル構築

本研究では、前節の(2)に示した臨床の有効性を示すため、光超音波 3D イメージングに最適な画像表示技術および機械学習を用いた特徴量抽出技術を開発した。フィジビリティ研究遅延により医療情報と健康情報の統合化を中止したため、健康・医療リスク予測モデル構築には至らなかったが、乳癌スクリーニングの可能性を示すことができた。

・光超音波画像の画像ビューアの開発

光超音波画像の解析用に新たな高速画像表示ソフト(画像閲覧ソフト名:KURUMI)を開発した。表面削除、血管トレースといった基本機能(図 2-6-17)に加え、体毛除去、酸素飽和度表示、4D シネ機能など各診療科での解析に必要な追加解析機能(図 2-6-18)が搭載され、臨床研究の加速に貢献している。

高速画像表示ソフトは、光超音波イメージングの普及と、表示及びデータフォーマットの標準化を目的に、研究使用に限り下記サイトで公開してダウンロードが可能である。

http://www.kuhp.kyoto-u.ac.jp/diag_rad/intro/tech/kurumi.html

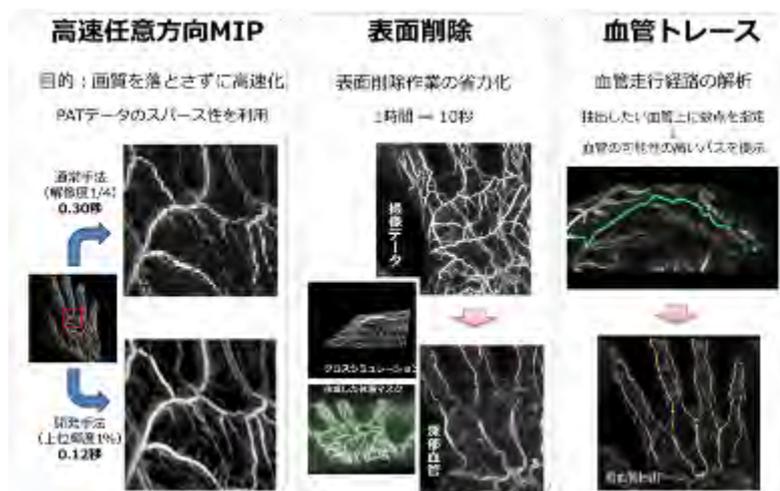


図 2-6-17 新規開発した 3D 画像閲覧ソフト(基本機能)



図 2-6-18 新規開発した 3D 画像閲覧ソフト(追加解析機能)

・AIを用いた血管抽出技術と血管特徴量の解析

本研究では光超音波イメージングで得られる血管情報を、機械学習により血管抽出を行い、得られた抽出データから診断支援に有効な特徴量を見出す試みを実施した。

開発した血管抽出技術は、複数の弱学習器を逐次的に組み合わせる勾配ブースティング木(Gradient Boosting Tree: GBDT)を導入し、複雑な血管構造の抽出を実現し、画像に含まれるアーチファクトの影響による誤検出を減少させて細血管の抽出も可能となった。また、機械学習に際しては、限られた症例数で効率的に機械学習させるために、血管候補の真贋判定を医師が行い正解データを学習させるアクティブラーニング法を採用した。

光超音波画像(乳房)での逐次的に機械学習することで、血管を抽出する事が可能となった。開発した血管抽出技術を、乳癌患者の腫瘍周辺と腫瘍以外の乳房部位の血管特徴量解析に取り組み、有意差がある事を見出した。

臨床性能が充足し、有効性の見通しを得ている皮弁移植術のプランニングを対象に、画像解析技術の開発に注力し、遊離皮弁手術で重要な穿通枝の自動抽出技術を構築した。表層及び深部ノイズのフィッティングにより表層及び深部を除去し、機械学習による血管抽出を行い、穿通枝を抽出できた。また、体毛が血管診断の障害となるため、体毛の自動抽出に取り組み、画像から体毛を削除することが可能となった。

これまで医師が血管を抽出する場合、対象の血管を手動でトレースする作業が必要であり、曲率などと疾患や加齢との関係性を確認するには、感覚的な判断に留まっていた。本開発により、少ない教師データにも関わらず、統計的に疾患特徴量を見出すことが可能となっている。

光超音波診断法として普及するには医師の読影のトレーニングが必須となる。本開発結果は、コンピュータ診断支援の可能性を示すものであり、光超音波 3D イメージングの実用化に、重要な成果である。

(5)音響マッチング材料の開発

現臨床試験では、人体とワイドフィールド可視化システムの間水に水を介在させ、超音波センサで音響波を検出している。水は、高い透明性と人体に近い音速を持ち、人の複雑な形状に即して変形できる優れた音響マッチング材料だが、撮影面を水平に保つ必要性から撮影姿勢に制限が生じるなどのユーザビリティに課題が残されている。

このため、水に代わる材料調査を実施し、水含有量 90%以上が可能なナノコンポジットゲル(NC ゲル)を選定し、光超音波用音響マッチング材料の開発を行った。開発したゲルの光・音響特性及び、ガイドライン(薬食機発 0301 第 20 号)に基づく安全性試験の結果を表 2-6-5 に示す。近赤外領域で高い透過性を持ち光・音響特性はクリアした。細胞毒性が中程度であるため、皮内反応試験による組織障害性、炎症誘起性、刺激性を評価し「適合」を得ており、臨床試験への導入可能な材料である事を確認した。

表 2-6-5 NC ゲル特性及び安全性試験結果

評価項目		水	NC ゲル(30mm 厚)
光透過率(797nm)		75.8%	30%
音速		1467m/s	(1500 ~ 1520m/s)
安全性試験	皮膚刺激性	--	なし
	皮膚感作性	--	なし
	細胞毒性	--	中程度
	皮内試験	--	適合

ワイドフィールド可視化システムで撮影した後下腿部の水とNCゲルの画像を比較したところ、画像再構成時の音速を調整する事で、水と比べて遜色の無い血管画像を得ることができた。

本開発により、水に代わる音響マッチング材を得ることが可能となり、患者の撮影姿勢負担を軽減し、対象部位を広げる可能性が示され、目標を達成した。

競合する技術・アプローチに対するベンチマーク

光超音波診断法に関する他モダリティに対するベンチマークを表 2-6-6 に示す。

表 2-6-6 可視化技術のモダリティ間比較

可視化技術の比較	光超音波	超音波	X線 マンモ	MRI	CT
	3Dボリューム 可視化				
対象部位	四肢・表在臓器			内臓、全身	
診療科	乳腺・成形 血管外科	乳腺外科 整形外科、他	乳腺外科 放射線科	放射線科	放射線科
無被ばく	○	○	×	○	×
三次元	○	(△)	(△)	○	○
分解能/mm (方位)	0.2	>1	0.05	~0.5	~0.2
深さ/mm	20~30	~50	>100	>500	>500
測定対象	血管形状、 酸素飽和度	血流速	×	血管形状 (造影/非造影*)	血管形状 (造影)
専用設備	不要	不要	放射線防護設備	電磁 シールド	放射線防護設備

非造影 MRI は末梢の血管など細い血管の描出は困難

プロジェクト1や4での項目にて述べた通り、無被ばく、非造影、非侵襲で血液状態の3D ボリュームデータを得ることができることから光超音波診断法の優位性は明らかである。皮下 30mm を超える深部の画像取得が困難であることが欠点であるが、体表近傍での実臨床応用を対象とすれば明確に優位性を発揮できる。

< 獲得成果の革新性 >

従来のモダリティは画質が不十分かつ被ばく(CT)や術者依存(超音波)等の課題があった。光超音波診断装置は非侵襲で3D画像取得でき、繰り返し再現性の良い画像を得ることが可能である。画質に関して、高解像度であることから従来画像化できなかった細血管が描出され、癌や末梢脈管疾患の診断、術前・術後診断に寄与するとともに、癌などのバイオロジー研究に貢献できる。酸素飽和度(S-factor)を薬物投与前後に計測することで、薬物治療効果の定量評価の可能性が示され、医療費の削減へ期待できるものとなる。

特に、形成外科領域での手術においては、従来経験とスキルに依存した術式に対して術前に画像を提供することによって低リスクとなり、治療法を普及することが期待される。

< 獲得成果の独創性 >

当初構想として考えていた応用や既存診断法の代替では無く、以下の独創的な臨床研究を発案し実施している。

- ・乳房皮下の3D血管マップによる乳癌鑑別診断の可能性を提案
- ・健常者による、動脈曲率の年齢との相関性の発見
- ・皮島の3D血管マップの作成による皮弁術への適用
- ・リンパ管と静脈のイメージングをリンパ管吻合術に利用
- ・リンパ液の動的計測によるリンパ管機能の新しい発見

診断法開発をサポートする技術として、機械学習により光超音波によって得られた詳細な画像から血管構造を抽出し、定量解析する手法を開発した。これにより血管分岐構造や血管長などと、疾患との関係を捉えることが可能となった。

また、画像表示方法として、独自の画像フォーマットに変換することで10倍以上の高速表示を実現する3D画像の表示ビューワを開発し、標準化に向けて既に公開している。

技術内容は特許申請済みである。

References

- (1) Y. Matsumoto, et al., "Visualising peripheral arterioles and venules through high-resolution and large-area photoacoustic imaging", *Scientific Reports*, volume 8, Article number: 14930, doi:10.1038/s41598-018-33255-8. (2018)
- (2) I. Tsuge, et al., "Abstract: A Clinical Trial for Three-Dimensional Vascular Mapping of Anterolateral Thigh Flap Distally-Branching Perforator Vessels Based on Photoacoustic Tomography", *Plastic and Reconstructive Surgery Global open*, DOI: 10.1097/01.GOX.0000547148.06961.24, (2018)
- (3) I. Tsuge, et al., "Photoacoustic Tomography Shows the Branching Pattern of Anterolateral Thigh Perforators in Vivo", *Plastic and Reconstructive Surgery*, 141(5) 1288-1292 (2018)
- (4) Kajita H, et al, "Preliminary Experience with High-Resolution 3D Lymphangiovenulography The First Success in Video Recording of the Lymphatic Pumping Using Photoacoustic Imaging in Man", *Plastic and Reconstructive Surgery – Global Open* (2018) 6(8S) 237–238.
- (5) Y. Ishida, et al., "Photoacoustic imaging system visualizes restoration of peripheral oxygenation in psoriatic lesions", *J Eur Acad Dermatol Venereol*, 2018 Apr 28, doi:10.1111/jdv.15032.
- (6) Y. Matsumoto, et al., "Label-free photoacoustic imaging of human palmar vessels: a structural morphological analysis", *Scientific Reports*, volume 8, Article number: 786, doi:10.1038/s41598-018-19161-z, (2018)
- (7) S. Saito, et al., "Digital artery deformation on movement of the proximal interphalangeal joint", *Journal of Hand Surgery*, 1753193418807833, (2018)

3. 研究開発プログラムの全体成果

- (1) 目標達成の状況(目標達成できた場合の要因分析、目標達成が困難となった場合の原因分析も記載)

目標 光超音波の基盤技術の開発が完了している。

・波長可変レーザのプロトタイプが完成

2つのシステム(ワイドフィールド可視化システム、マイクロ可視化システム)搭載に向けた光超音波診断装置用レーザを開発してきた。

ワイドフィールド可視化用レーザは、ヘモグロビン酸素飽和度を導出可能な2波長交互照射レーザをメガオプトにて開発し、超小型(容量従来比87%縮小)かつ目標とする高出力化(100mJ/pulse)を実現した。さらに、製品化に向けたレーザシステムのプロトタイプ機(機)を開発し、目標仕様を達成できた。本レーザは国際展示会(BiOS Expo, Photonic West 展示会、於サンフランシスコ)にて展示を行い、多くの研究者から商談を持ちかけられるなど好評を博している。

ワイドフィールド可視化用の励起光源として、レーザダイオード(LD)励起光源を理化学研究所にて開発し、励起部、増幅部、電源等の周辺技術の構築と併せてプロトタイプ機(機)を試作し、目標とするレーザ出力を達成した。レーザシステムにおいて、フラッシュランプからLDに励起光源を交換する将来ロードマップを描くことができた。

マイクロ可視化用レーザは、市場性を鑑みてメラニンと酸素飽和度を算出可能な2つの波長(532nm, 556nmまたは578nm)を出力するレーザとした。平成29年度に、理化学研究所は、2波長(532nm, 578nm)を出力する非線形波長変換(OPO)方式のプロトタイプ機(機)の開発に成功した。しかしながら、マイクロ可視化システム搭載の条件となる重量が未達であったため、プログラム期間内での軽量化の周辺技術開発は困難であることから開発を中止した。レーザ性能は既存技術に対し優位性を持っているが、マイクロ可視化システム搭載の目標は達成できていない。

マイクロ可視化用レーザの目標未達は、開発の途中で波長仕様変更した事が主な要因となる。技術は確立しており、周辺技術開発にて実用化に繋げる道筋は立っている。

・超音波センサのプロトタイプが完成

リアルタイム3Dイメージングに不可欠な多チャンネル半球状超音波センサは、3社(上田日本無線、キヤノン、ジャパンプローブ)によるコンペ方式により、開発する事ができた。検出方式としては、ジャパンプローブのフィルム状圧電探触子を用いた圧電検出方式であり、1-5MHzの範囲で感度を有する広帯域特性と、1024チャンネル全体で感度バラツキの少ない良好な基本特性を実現している。

ジャパンプローブの超音波センサモジュールをワイドフィールド可視化システムに搭載し、臨床研究に供することができた。実用化に関しては、量産化に対応した実装技術及び、性能向上に向けた高感度化の技術を確立し、全ての目標を達成した。

非破壊検査用途向けの超音波プローブメーカーであるジャパンプローブは、平成30年度に医療機器製造業の承認を取得し、医療用の超音波モジュールの製造が可能となった。超音波センサの事業化の目処が立った。

目標 リアルタイム三次元可視化システムが完成している。

・広画角を解像度(0.2mm)で可視化するワイドフィールド可視化システム

プロジェクト4において、リアルタイム3Dイメージングを実現するリアルタイム画像再構成、1024チャンネル同時信号受信処理、並びに再現性のよい酸素飽和度マップを得るためのレーザ交互照射技術を完成させた。これらの要素技術を搭載したワイドフィールド装置の設計・試作を完了し、平成29年度は安全性評価を完了し、価値実証の医療機関にシステム提供することができた。

臨床研究により、研究担当医から要望が高い体動補正技術および音速補正技術を開発し、臨床画像で効果を確認し、画像描出能の向上に貢献した。

目標達成できた要因としては、キヤノンと日立がそれぞれ得意とする技術を提供し共同開発できた事、プロジェクト3の超音波センサ開発の3社と開発初期からシステム化検討会を開き目標仕様を明確にした事、研究担当医との合同の臨床研究分科会を定例で開催しユーザニーズの収集と医師の協力が得られた事にある。

・毛細血管レベル(0.03mm)を可視化するマイクロ可視化システム

資生堂の皮膚組織要素の検討より、光老化現象を評価するための皮膚血管の解像度仕様(30 μ m)を決定した。目標解像度を達成するイメージング方式として超音波センサ走査方式を選定し、東北大とアドバンテストとの共同開発によりプロトタイプ開発に成功し、マイクロ可視化システムの目標を達成できた。同プロトタイプ機は、皮膚血管だけでなく、皮膚の形態を解析することが可能な、これまでに無いシステムである。

目標達成できた要因としては、ユーザである資生堂と技術開発を担う東北大・アドバンテストを同一プロジェクト内で組織化し、共同で課題解決に取り組む体制を構築した事、複数のイメージング方式を比較し最適な方式を選定した事、アドバンテストを前倒しで追加してシステム開発の早期開発に着手した事にある。

目標 臨床研究により、医療・美容健康領域での実用化の見通しを得ている。

・循環器疾患、癌、関節症などの診断と治療効果評価が可能なることを実証

京都大学の乳腺外科、形成外科、整形外科、皮膚科において、既存の光超音波装置(超音波マンモグラフィ)を用いたフィジビリティ研究を進め、候補疾患を選定し、ワイドフィールド可視化システムを用いた臨床研究を実施した。平成29年度からは機関追加した慶應義塾大学病院にて末梢脈管疾患に関する臨床研究を実施した。

臨床研究の結果、形成外科の手術(皮弁術、リンパ管吻合術)のプランニングで臨床性能を満たす事を確認できた。また、リンパ浮腫、静脈瘤、皮膚疾患の画像診断、および炎症性疾患の薬物治療効果での可能性を示すことができた。

さらに、未だ解明されていないレイノー現象のメカニズムの発見による治療法への期待、関節屈曲下で関節近傍の動脈の変形メカニズムの発見による簡便かつ安全な生活習慣病リスク評価への展開、リンパ液の流速やリンパ管の収縮などを初めて可視化できたことによるリンパ管研究の加速、など新たな学術面での展開が示された。

一方、乳癌の臨床用途としては、深部での可視化が課題として残された。また、運動器疾患(リウマチ)の臨床用途では、患部特異的な信号取得には至らず、センサ感度不足、体動の影響、解像度などが要因と考えており、実用化の見通しを得るには要素技術の開発が必要である。

画像解析技術として機械学習による血管の自動抽出技術を開発し、疾病に関連する血管パターンや穿通枝の特徴量の抽出に成功した。本開発の成功により、光超音波のコンピュータ診断支援の可能性を示すことができた。

表皮から2cmは確実に高解像度の三次元可視化が可能であり、検査部位を限定せずに細血管走行と血液状態をイメージングでき、画像診断技術としての見通しを得た。

・皮下毛細血管を可視化し、皮膚機能低下を評価する手法を提示

平成30年度に開発したマイクロ可視化システムにより、健常者40名で露光部(顔面)と非露光部(上腕内側)の皮膚血管を評価した結果、血管密度に有意差がある事を確認した。非侵襲で皮膚機能の評価する手法として、光超音波イメージングの有効性を実証できた。

目標 品質検査、安全・保全検査、非破壊検査等の計測産業への応用が示されている。

非破壊検査応用のフィジビリティスタディとしてセラミックスと複合材料である繊維強化樹脂(FRP)を対象として検討を実施し、ステージゲート方式による絞り込みを行った。平成29年度に画像化に成功したCFRPのきずイメージング技術の開発にリソースを集中し、非破壊検査用装置を構築した。本装置を用いて、既存法では可視化できていないCFRPの3D形状欠陥、繊維配向の可視化に成功した。この結果、非破壊検査の具体的な応用領域を示すことができ、目標達成できた。

開発当初、光超音波法の品質検査への応用研究は、表面物性分析であり、イメージング法開発は行われていなかった。この様な環境の中で、目標達成できた要因としては、(一社)日本非破壊検査協会の全面協力を得て、技術課題と検査対象の絞り込みを行った事にある。さらに、愛媛大学の研究に、プロジェクトを超えて、京都大学、理化学研究所、ジャパンプローブが協力し、開発を加速できた事があげられる。

(2) 参考指標

民間企業等とのマッチング及び橋渡しの状況

	目標値	26年度	27年度	28年度	29年度	30年度	
企業の研究者数	50	31	46	65	52	55	
協力企業数	15	4	10	15	16	16	

研究開発に参画する企業だけでなく、研究成果の展開に意欲を示し、ImPACTで得た機密情報を開示する秘密保持契約等を具体的に結んだ企業の数

論文

	目標値	26年度	27年度	28年度	29年度	30年度	合計
全体数	35	4	1	9	19	27	60
うちIPファクター10以上	0	0	0	0	0	0	0

注:()は見込み数

学会発表

	目標値	26年度	27年度	28年度	29年度	30年度	合計
全体数	180	11	24	47	61	66	209
学会賞等の受賞数		0	0	1	2	5	8

注:()は見込み数

国際学会における招待講演

	目標値	26年度	27年度	28年度	29年度	30年度	合計
全体数	25	1	3	6	7	8	25

注:()は見込み数

特許出願件数

	目標値	26年度	27年度	28年度	29年度	30年度	合計
国内	50	0	4	20	18	23	65
海外	20	0	0	4	17	12	33
合計	70	0	4	24	35	35	98

注:()は見込み数

知財・標準化等の取組状況

・性能試験方法の取組み:

画像診断装置として薬機承認を得る上で、性能評価法および試験方法の適切さが求められる。光超音波イメージングの品質規格は無く、3D イメージングの品質を裏付ける試験方法、および模擬臓器ファントムを開発し、独立行政法人・医薬品医療機器総合機構 (PMDA) との RS 戦略相談時に本方法を提案した。

- 平成 30 年 5 月 RS 総合相談
- 平成 31 年 1 月 RS 事前面談

アウトリーチ等の状況

	目標値	26年度	27年度	28年度	29年度	30年度	合計
アウトリーチ回数	67	3	7	18	18	22	68
新聞、TV等の報道数		0	1	0	6	5	12

注:()は計画数

その他特筆すべき取組み

無し。

4. 研究開発プログラム予算の推移

全体予算額の変更は無い。研究開発プログラム及び各プロジェクトの予算推移は以下の表の通りである。

	H26年	H27年	H28度	H29年	H30年	合計 (百万円)	
実績値(百万円)	265.2 (265.2)	852.9 (866.6)	824.9 (729.0)	541.9 (572.6)	454.3 (536.5)	2963.3 (2970)	
プロジェクト名	可視化計測技術	50 (50)	58 (58)	127.2 (97.2)	75.7 (136.7)	64.3 (128.1)	375.2 (470.1)
	波長可変レーザー	50.6 (50.6)	228.9 (229.1)	223.0 (210.0)	52.7 (26.0)	37.5 (54.3)	592.7 (570.0)
	超音波センサ	27.6 (27.6)	98.3 (105.5)	72.8 (66.9)	49.5 (50)	23.9 (--)	272.1 (250.0)
	ワイドフィールド可視化システム	15.1 (15.1)	171.4 (171.4)	179.4 (145.1)	41.4 (52.9)	30.1 (34.9)	437.4 (419.4)
	マイクロ可視化システム	65.0 (65)	115.0 (115.0)	104.5 (70.0)	95.0 (60.0)	64.4 (60.5)	443.9 (370.5)
	価値実証	56.9 (56.9)	181.3 (187.6)	118.0 (139.8)	227.5 (247.0)	252 (258.7)	842.0 (890.0)

(括弧は当初予算)

当初計画と実績値に関して、可視化計測技術、マイクロ可視化システム、価値実証で5千万円を超える差異がある。

可視化計測技術では、ステージゲート方式により平成29年度に物質計測技術の開発機関を2機関から1機関に絞った事で減額とした。マイクロ可視化システムでは、プロトタイプ機の開発を平成28年度に半年程度前倒しで推進すると共に試作台数を2台から3台とし、増額した。価値実証では、皮膚機能評価は資生堂と東北大学で行う事として新たな機関を追加せず、医療情報と健康情報の統合化の開発を中止し、減額した。

5. 研究開発プログラムの推進体制

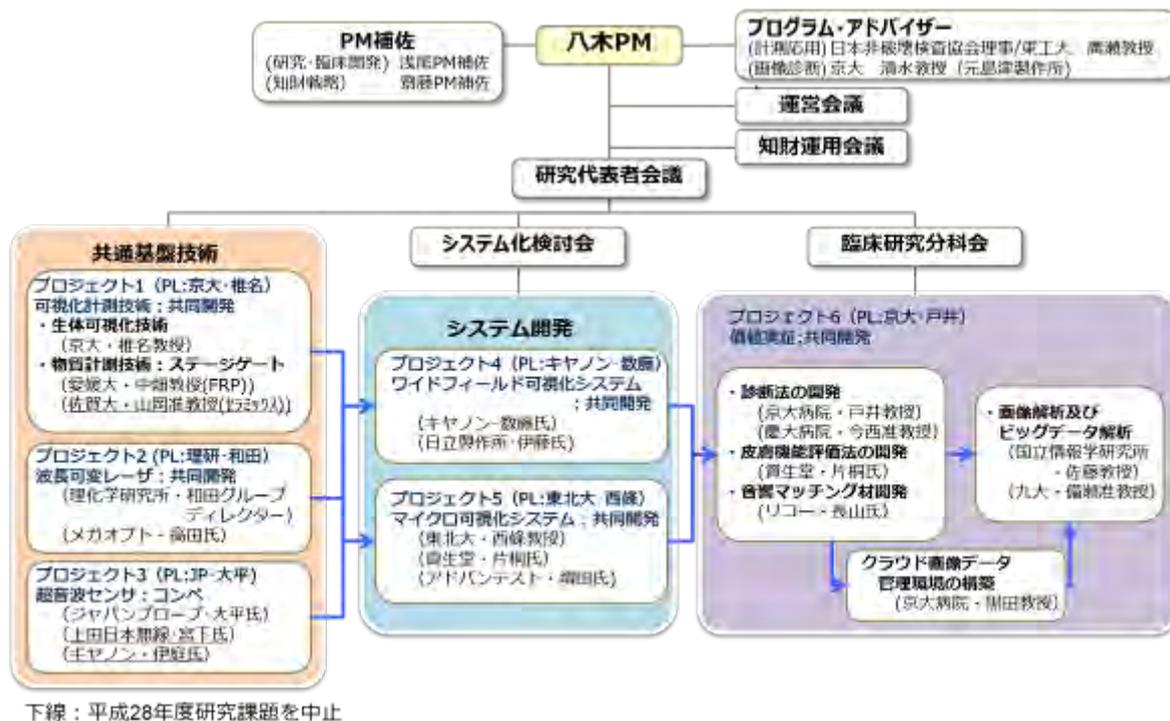


図 5-1 平成 30 年度研究開発プログラム推進体制

平成 27 年度は、物質計測技術を開発する 2 機関(愛媛大、佐賀大)と、波長可変レーザーの製品化を担う固体レーザー技術を持つメガオプトを追加した。

平成 28 年度は、超音波センサの目標未達成のリスク対応としてジャパンプローブを追加した。年度半ばに、診断法の開発(臨床研究)を行う慶大病院、マイクロ可視化システムを開発するアドバンテストを計画前倒しで追加した。年度末にステージゲートおよびコンペの評価により 3 機関(佐賀大、上田日本無線、キヤノン)の研究開発課題(下線有り)を中止した。

平成 30 年度は、プロジェクト 6 に研究開発課題として音響マッチング材料開発を追加し、開発を担う機関としてリコーを加えた。

研究機関は 9 機関、その中で 2 機関が医療機関である。

参加企業 9 社の産業分野は、医療・産業機器(キヤノン、日立、上田日本無線、リコー、アドバンテスト)、非破壊検査(ジャパンプローブ)、レーザー機器(メガオプト)、化粧品(資生堂)である。

6. 研究開発プログラムの実施管理状況

(1) 研究開発プログラムのガバナンス

進捗状況の把握及び指導・管理状況

プログラムでは、研究課題毎に年一つ以上のマイルストーン、半期毎に一つ以上のチェックポイントを設定し、3ヶ月毎のサイトビジットにより研究開発進捗と計画の妥当性を確認し、進捗管理を行ってきた。また、運営会議と研究代表者会議を3ヶ月毎に開催し、参加機関の間の相互協力を推進し課題対応を図ってきた。

	26年度	27年度	28年度	29年度	30年度
運営会議等の開催数	14	46	47	47	36
研究開発機関等の訪問回数	14	58	81	35	52

システム開発においては、ユーザ要望と要素開発の成果を取り入れる調整会議として、プロジェクト横断で検討する2つのシステム化検討会(ワイドフィールド可視化システム、マイクロ可視化システム)を発足し、仕様・機能を協議し決定した。また、以下の通り、各プロジェクトの開発の特徴に合わせて進捗状況管理を行った。

PL (プロジェクト名)	各PLとの調整状況
椎名毅 (プロジェクト1:可視化計測技術)	可視化計測技術の進捗を把握し議論するため「光超音波画像解析検討会」を2週間に一度の定例会議として実施し、計52回の会議を開催した。物質計測技術の進捗では、物質計測検討会を年4回実施し、MSの確認と進捗評価を実施した。平成28年度末、ステージゲート方式にて研究内容を評価し、セラミックス研究の中止とCFRP研究の継続を決定した。
和田智之 (プロジェクト2:超広帯域波長可変レーザー)	理化学研究所とメガオプトへの個別のサイトビジットに加え、成果の技術移転のための合同会議をPM主導で実施し、適切なりソース配分の調整を行った。平成29年度は、マイクロ可視化システムに搭載するレーザー開発の進捗を共有し、システム搭載判断をするため、プロジェクト5と合同でのミーティングを毎月開催した。
伊庭潤、宮下俊彦、大平克己 (プロジェクト3:超音波センサ)	コンペ方式を採用しており、研究開発進捗状況確認は個別のサイトビジットにて実施した。PM指導により、超音波センサ評価技術を持つキヤノン(プロジェクト4)とジャパンプローブ、上田日本無線との技術交流会を企画し、センサ評価法の標準化を推進した。

PL (プロジェクト名)	各PLとの調整状況
数藤義明 (プロジェクト4:ワイ ドフィールド三次元 可視化システムの開 発)	ワイドフィールド装置の構想設計段階では PM 主導によりシステム化検討会議を開催し、進捗と課題の対応を実施した。装置試作開始に当たり、キヤノンと日立製作所が共同で装置試作できる環境を調整し、理化学研究所(プロジェクト2)内の一室を借りて試作と評価を進めている。サイトビジットは2社合同での進捗報告の場とし、システム立上げの開発拠点となる理化学研究所交流棟内で3ヶ月毎に実施した。
西條芳文 (プロジェクト5:マイ クロ三次元可視化シ ステム)	PM 主導でシステム化検討会議を3ヶ月毎に実施し、PL からの進捗把握と、開発計画の修正・改善を行った。東北大学、資生堂、アドバンテストは個別のサイトビジットを3ヶ月毎に実施した。 平成30年度より、皮膚評価の臨床研究を推進する合同検討会を4回開催し、臨床研究計画の決定と研究進捗確認を行った。
戸井雅和 (プロジェクト6:価値 実証)	PL と京都大学の診療科毎(乳腺外科、形成外科、整形外科、皮膚科)の臨床研究分科会を2ヶ月毎に、慶應義塾大学の疾患毎(リンパ浮腫、末梢脈管疾患)の臨床研究分科会を1ヶ月毎に開催し、臨床研究の進捗を把握し、画像解析担当者および装置開発担当者(プロジェクト4)へのフィードバックを実施した。全体の研究計画については、臨床プロトコール合同会議を開催し、臨床ターゲットを設定した。慶応大学参加に当たり、価値実証プロジェクトのキックオフミーティングを開催し、平成29・30年度の臨床研究計画を承認した。

新たな発想・アイデアの採用(若手・女性人材の育成を含む。)に関する取り組み

新たな発想・アイデアの採用の取組みの具体例を、以下に示す。

- ・医療領域では、臨床プロトコール会議と臨床研究分科会を併用することで新たなアイデアが生まれ、応用拡大に繋がった。フィジビリティ研究実施前に、5診療科を招集した臨床プロトコール合同会議を3回開催し、ブレインストーミングを行い、医師より広くアイデアを募り臨床研究候補を設定した。臨床研究を開始後は、診療科毎の臨床研究分科会にて、適用分野の拡大へのアイデアを募ってきた。この結果、乳房再建、皮弁、下肢静脈瘤への応用など、新たな疾患候補が提案され、臨床研究を追加実施した。また、リンパ管イメージング研究のアイデアが出され、リンパ浮腫患者のQOL向上の貢献が大きいことから、インドシアニングリーン(ICG)を造影剤に用いたリンパ管イメージング研究を加えた。
- ・マイクロ可視化システムの開発では、システム化検討会議にてシステム構想のブレインストーミングを行い、東北大学より光超音波と超音波の同時撮影のアイデアが提案された。この結果、皮膚毛細血管だけでなく、皮膚構造を解析することが可能なこれまでに無いシステムが実現できた。

- ・研究代表者会議は、参加機関が研究を進める上での課題を共有し、解決策に関する議論の場としている。平成 27 年度に資生堂より、従来法では皮膚組織の分光データ計測が困難であるとの発表があり、国立情報学研究所より協力の申し出を受け、計測手法の検討を進めた。高周波格子フィルタを用いた新計測手法が考案される結果となった。
- ・研究代表者会議は、参加研究者が新たなアイデアを提案する場としても活用している。京都大学医療情報工学研究者より、光超音波画像に特化した新たな高速 3D 画像表示技術の提案を受けた。斬新なアイデアであった為、ワイドフィールド可視化システムとマイクロ可視化システムの標準閲覧ソフトとすることを決定した。現在、光超音波の標準ビューアとすべく、ソフトを公開している。
- ・機関研究責任者に女性研究者 2 名(資生堂、国立情報学研究所)、40 代若手研究者 5 名(愛媛大学、佐賀大学、九州大学、キヤノン)を登用し、専門領域の異なる他参加機関との共同研究活動を進め、若手研究者の育成を図った。

研究開発機関等の評価及び追加変更の状況

	26年度	27年度	28年度	29年度	30年度
参画研究機関数	8	11	14	14	14
参画研究者数	75	123	157	164	159
うち中止(解任)	0	4	19	255	30
追加(新任)	75	33	34	51	48

「選択と集中」に向けた取り組み

プログラムの研究課題の「選択と集中」では、3つの取組みを実施した。

コンペ方式:

超音波センサの開発では、「コンペ方式」を採用し、超音波検出方式の選択と集中を行った。3検出方式を競合させて、世界初となる 1024 チャンネルの半球型超音波センサの開発に成功した。ジャパンプローブを採択し、上田日本無線及びキヤノンの開発を中止した。

ステージゲート方式:

「ステージゲート方式」により、物質計測研究課題の選択と集中を行った。セラミック計測を中止し、CFRP のきずイメージング技術の開発を選択した。

候補疾患選定のプロセス:

対象疾患に関しては、「価値実証のフィジビリティ研究」を実施し、候補疾患の選定を行った。選定した候補疾患で臨床的有効性を検証する臨床研究を実施した。

(2) 研究成果の展開に向けた取り組み

これまでの取り組み

研究成果の展開として、以下の3つの取り組みを行った。

PMDA への戦略相談：

医療機器として早期承認に向けて薬機戦略を目的に、開発した光超音波イメージング装置の薬機承認申請に必要な試験・治験計画策定等の助言を受けるべく、PMDA へのレギュラトリー・サイエンス (RS) 戦略相談を行った。

医療適用の確度に関する市場調査：

・ワイドフィールド可視化システムの対象となる候補疾病を調査し、各疾病に対する既存診断法の調査と光超音波診断装置のマーケット予測を実施した。実施した調査は以下の報告書にまとめ、公開している。

- (a)「外科領域(整形外科、血管外科、形成外科)における臨床ターゲット候補の選定に関する調査報告書(2016年)」
- (b)「光超音波診断装置のターゲット候補の海外市場規模に関する調査報告書(2018年)」
- (c)「Photoacoustic imaging KOL insight/adoption potential analysis -USA-(2018)」

調査では、国内外の専門医へのヒアリングとアンケート調査を実施し、開発コンセプトにポジティブであり、70%以上が「術前・術後検査への導入を希望」との回答を得ている。海外市場規模の予測(日本、米国、欧州9か国、中国)は、外科領域で行い、形成外科領域で1,200施設、血管外科領域で16,000施設があるとの予想を得ている。乳癌画像診断、生活習慣病リスク評価、関節リウマチ治療効果評価に関して市場規模の予測は行えていないが、上記と同等以上の市場規模があると推定される。

・マイクロ可視化システムの診断ターゲット候補の選定の調査活動を実施し、美容外科、皮膚科、眼科へのヒアリング調査と市場サイズ分析を行い、悪性黒色腫の良悪性判別、有棘細胞癌/基底細胞癌の切除サイズの同定、紫斑・母斑鑑別診断などを選定した。

非破壊検査領域応用の体制作り：

(一社)日本非破壊検査協会の技術開発センター内に光超音波特別専門委員会を組織した。本委員会にて、光超音波イメージングの非破壊計測応用調査を実施した。

今後の方針と具体的な取り組み計画

プログラム実施期間内での出口目標を達成でき、研究開発プログラムの構想に記載した「出口に至る将来的なシナリオ」を実行に移す段階にある。

医療領域では、光超音波3Dイメージング装置を開発するベンチャー企業((株)Luxonus)を平成30年12月に設立した。同企業にImPACTで確立した技術を結集し、製品開発を行い、新しい画像診断市場を開拓する。

美容領域では、アドバンテストが、開発したマイクロ可視化システムを理化学機器として平成 31 年 4 月より販売する。さらに、医療分野へ拡大するため、平成 31 年度から慶應義塾大学病院と価値実証の臨床研究を行っていく。

非破壊検査領域では、愛媛大学が競争的資金などを活用し、実用化技術の開発に取り組み、製品化を目指していく。

本プログラムで築いた最先端技術のさらなる高度化を行うべく、平成 31 年度に研究機関（国立情報学研究所、九大、理研、京大、慶大）と製品化を目指す企業との研究開発コンソーシアムを立上げる予定である。

7. PMの自己評価

(1) PMが実施管理を行った研究開発プログラム(研究成果)に関する評価

産業や社会のあり方の変革(漸進的でなく、非連続的なイノベーション)をもたらす見通しは得られたか。以下の視点を踏まえて記載すること。

- ・将来の産業や社会のあり方の変革をもたらすような革新性を有する研究成果が獲得されたか。
- ・産業や社会のあり方変革に向けた戦略が具体的かつ明確となったか。
- ・戦略の実現に向けた課題が整理・明確化されたか。
- ・技術的課題を克服するためのアイデア・着眼点の斬新さ、技術的なサプライズは存在したか。
- ・戦略の実現に向けた道行き(ロードマップ)が適切に描けたか。
- ・戦略の実現に向けた産業界との連携・橋渡し等が行われたか。
- ・知財・標準化戦略は明確かつ適正か。

光超音波3Dイメージング技術を完成し、既存技術ではできていない非侵襲で血管の形態的構造評価と酸素飽和度分布評価ができる様になり、疾患と血管や血液状態との相関性を明らかにする事ができた。さらに、血管のダイナミックな変化を捉える物性評価(血管・周囲組織の硬さの違いなど)を実現でき、生活習慣病などを自覚症状のない段階で評価する「バスキュラ・ヘルスサイエンス」の可能性を示すことができた。本研究成果により、これまでに無い新しいモダリティとして新画像診断市場を創出できる見通しを得た。

また、既存の非破壊計測法では計測困難であった、CFRPの内部のきずを可視化する技術を完成し、計測領域の可能性を示す事ができた。本技術は、各種材料の表面処理、薄膜、積層複合材料など、非破壊検査が求められる品質検査へのポテンシャルを持つ。新たな品質評価技術が得られたことは日本の製造産業にとり重要な成果である。

プログラム実施期間内での目標を達成し、構想で描いた出口戦略を実行できる段階となっており、戦略の実現に向けて、具体的な出口戦略を策定した。ワイドフィールド可視化システムでは、非造影血管撮影を特長に薬事承認取得の容易な診断ターゲットで薬機承認を取得し、承認取得後に早期診断・検診や生活習慣病リスク評価に展開を図る出口戦略を設定した。マイクロ可視化システムでは、理化学機器として早期販売を開始して市場作りを行い、その後に医療診断市場に拡大する出口戦略を設定した。プログラム期間後も、医療機関と臨床研究を継続し、応用領域の拡大を図る体制が整っている。

産業界との連携・橋渡しでは、産業化に必須の共通コンポーネントであるレーザ、超音波センサ、材料となる音響マッチング材料の製品化の見通しをつけた。また、事業化を目指し、医療機器開発または新規参入を検討するメーカー(キヤノン、日立、アドバンテスト)、非破壊検査メーカー(ジャパンプローブ)、レーザ機器メーカー(メ

ガオプト）、化粧品メーカー（資生堂）の7社が参加し、研究開発体制を構築した。本技術の実用化に興味を有する東レなど9社が、NDAを締結している。

知財戦略では、実用化に必要な注目領域を特許出願方針とし、日本出願65件、海外33件を出願できた。

標準化戦略では、薬事審査の判断基準となる試験方法と模擬臓器ファントムを開発し、現在（独）医薬品医療機器総合機構とのRS戦略相談で提案している。

上記 以外の派生的な効果（派生的に生み出された成果、新たな学術的知見の創出、失敗から得られた知見等）として、どのようなものが得られたか。

派生的な学術的成果として、以下がある。

- ・国立情報学研究所より、高周波格子フィルタを用いた新しい皮膚組織の分光データ計測手法が考案され、微小領域での分光計測が可能となった。皮膚構造の詳細な光学特性情報を取得することができ皮膚科学への貢献のみならず、免疫染色せずに組織をイメージングできることから病理診断の新たな評価法の可能性をもつ技術である。
- ・装置性能の確認として実施した健常者の手掌の光超音波画像を解析結果より、年齢による血管走行の蛇行率の関係性を発見し、生活習慣病の超早期診断や予防医療への非侵襲血管画像診断の適用の可能性を得た。
- ・レイノー現象患者の光超音波画像では手掌の総掌側指動脈の信号強度が低下すること発見し、レイノー現象のメカニズムの新たな知見を得た。新しい治療法の開発につながることを期待される。
- ・プログラムでは当初対象としていなかったリンパ管イメージングに関して、光超音波のリアルタイム撮影機能により、ヒトでのリンパ管の動きをリアルタイム観察できことが分かり、新たなリンパ機能のバイオロジー研究が可能となった。

(2) PM自身の活動(プログラム・マネージメント)に関する評価

< 目標設定 > 産業や社会のあり方変革を目指した研究開発プログラムとして、目標設定の水準は妥当であったか。

研究開発プログラム構想は妥当であった、と考えている。

本研究開発プログラムでは、生体の血管網と血液状態および物体内部の損傷を、光超音波技術を用いてリアルタイムで三次元可視化する共通基盤技術を完成し、可視化システムのプロトタイプを試作し、価値実証することを目標とした。

価値実証で想定した運動器疾患(リウマチ)の臨床有効性の実証までには至っていないが、他の目標は平成30年度第三四半期までに達成でき、プログラム期間と技術確立のバランスが取れていたと考えている。

<作り込み> トップ研究者の採用や異分野研究者との融合、外部専門家からの助言聴取など、国内外から斬新なアイデアや最先端の知見等を結集して研究開発を推進できたか。また、研究開発の実施体制は適切であったか。

最先端技術の知力を結集した研究開発実施体制を構築できたと考えている。

光超音波イメージング技術を研究開発する国内研究機関は限られており、主な機関は京都大学、東北大学、防衛医科大学校、キヤノン(株)、(株)アドバンテスト、富士フィルム(株)である。断層画像化(2D)に取り組む防衛医科大学校と富士フィルムを除き、日本の光超音波研究の総力を結集した体制とした。プログラムの目標を達成するに当り、これら機関に加えて下記機関を選定し、日本の技術力を結集した研究開発実施体制となった。

- ・システム開発においては、世界トップクラスの医療機器メーカーであるキヤノン(株)と(株)日立製作所、光超音波顕微鏡システムを製品化した国内唯一の機関である(株)アドバンテストと超音波顕微鏡を実用化した東北大学が、共同開発を行った。
- ・デバイス開発においては、超音波センサはフィルム状圧電探触子の独自技術を持つジャパンプローブ(株)、波長可変レーザーは固体レーザー制御技術を持つ理化学研究所と(株)メガオプト、を選定している。
- ・価値実証研究において、臨床研究中核病院で光超音波研究の実績のある京大附属病院と慶大病院、世界トップクラスの化粧品メーカーである(株)資生堂である。
- ・これまで光超音波3D画像の画像解析研究が行われていない。画像データの特徴量と疾患を結び付ける画像解析技術開発では、機械学習と分光画像解析で世界トップクラスの研究機関である国立情報学研究所と、同研究所で共同研究を実施する九州大学を選定している。

物質計測応用では(一社)日本非破壊検査協会に協力を求め、産業界の要望からバックキャストし課題と計測対象を設定した。同協会に参加し、音響異方性材料に対応する超音波シミュレーション技術を有する愛媛大学を選定した。

診断法開発の対象疾患候補の選定では、京大附属病院と慶大病院より意見聴取したが、平行して国内15医療機関にヒアリング調査を行い、最終的な候補を決定した。さらに、がん診断への展開では、がん研究の世界トップクラスの3名の海外研究者へ非公式の装置見学会を催し、薬物治療で癌血管が数分程度で変化するとの最新の知見を得て、価値実証研究の薬物治療効果評価を推進した。

<進捗管理> 研究開発の進捗状況や国内外における研究開発動向(ベンチマーク)等に応じ、各プロジェクトの加速、減速、中止、方向転換等を果敢に行うことができたか。

研究開発の結実に向け、研究開発進捗状況(マイルストーンの達成状況)、開発動向に応じて、加速、中止を実施した。

・ワイドフィールド可視化システム

ワイドフィールド可視化システムの要素技術開発の完了の確認を受け、平成 28 年度に医療機関(慶應義塾大学)を前倒して選定し、臨床研究を加速した。

超音波センサ開発では、当初2つの機関で開発を進めたが目標未達のリスクが予想されたため、医療分野とは異なる非破壊検査の超音波メーカーを追加し、半球型超音波センサ開発の成功に導くことができた。

プログラムでは無被ばく・非造影による血管イメージングを対象としてきたが、リンパ浮腫患者は多くかつQOL向上への貢献が期待されることから、色素造影剤(インドシアニンググリーン)でのリンパ管イメージングの研究を追加した。臨床研究の結果、リンパ浮腫診断と治療での有効性を検証できた。

・マイクロ可視化システム

平成 27 年度にマイクロ可視化システムでの高解像度メーキング方式を決定できたことで、半年前倒してプロトタイプ機の開発を行う機関(アドバンテスト)を選定し、開発を加速した。マイクロ可視化システム用レーザの開発では、理化学研究所の研究開発を技術実証にとどめ、マイクロ可視化システムの開発完成とユーザビリティを重視し、既存法のレーザに変更した。

・非破壊検査応用

非破壊検査技術の2つの研究開発課題の内、マイルストーンを達成できなかったファイナセラミックスの研究(佐賀大学)を中止し、繊維強化樹脂(CFRP)の研究に集中し、研究費を増額すると共に開発を加速した。

<関係者の巻き込み> 研究開発に関連する産業界を巻き込み、それら関係者の自発的な研究開発投資を誘導することはできたか。

・キヤノンは、光超音波プロトタイプ装置(光超音波マンモグラフィ)を試作し、京都大学附属病院に提供してフィジビリティ研究による疾患候補選定の加速を進めた。

・アドバンテストでは、本研究の成果であるマイクロ可視化システムの製造販売を行う事を決定し、製品設計と安全性評価などの製品開発と海外販売体制作りを進めた。4月に製品販売する事を公式発表した。

・ジャパンプローブは、超音波探触子の医療応用を目指して医療機器製造業の承認を取得し、医療機器用の超音波探触子製造を行う品質体制と製造ラインを進めた。また、非破

壊検査応用に着目し、委託研究課題とは別に、愛媛大学の非破壊計測様装置のシステム開発の試作支援と技術提供を実施している。

・(一社)日本非破壊検査協会は、技術開発センターに光超音波特別委員会を組織化し、光超音波の応用調査を実施した。

<成果の展開> 得られた研究成果の産業界への橋渡しや将来的な実用化・事業化に向けた戦略(知財及び標準化を含む。)及び体制が構築できたか。

実用化・事業化に向けた戦略と体制を構築できた。

医療領域では、実用化を目指す開発するベンチャー企業((株)Luxonus)を参加機関で設立し、事業化の体制を構築した。同企業に、ImPACT で開発したワイドフィールド可視化システムを譲渡する。ImPACT 事業後も京都大学附属病院と慶應義塾大学病院で臨床研究を継続し、症例数追加と用途開発を行う事が決定している。

美容領域では、アドバンテストがマイクロ可視化装置を理化学機器として製造販売し、新市場の開拓と診断応用に向けた価値実証研究を慶應義塾大学病院と行う。また、非破壊検査領域では、愛媛大学が実用化開発に取り組む予定である。

さらに、最先端技術開発を維持すべく、関連する研究機関(国立情報学研究所、九大、理研、京大、慶大)が共同開発を進める事を内諾している。協働研究体制となる研究開発コンソーシアムを立上げ予定である。

<PM 支援機能の活用> PM 補佐や JST、外部支援の活用など PM 支援機能を有効に活用できたか。

PM 支援機能として、PM 補佐、プログラム・アドバイザー、研究代表者会議、機関責任者からなる運営会議、アウトリーチ活動推進チーム、JST 運営担当部門がある。

・PM補佐

研究開発担当と知財担当を担うPM補佐をそれぞれ置き、研究代表者会議、サイトビジット、システム化検討会などによる研究進捗状況の把握、知財運営会議による知財戦略立案と特許調査活動を行った。研究開発担当は、光超音波システムの専門知識を持ち医療機関での研究経験を有しており、医工連携を進めることができた。知財担当は日本特許登録件数 360 件、米国特許登録件数 81 件の特許登録実績を持ち、研究機関で行った研究の特許化を推進し、京都大学(5 件)、慶應義塾大学(10 件)、東北大学(1 件)の出願に貢献している。

・プログラム・アドバイザー

プログラム・アドバイザーとして2名を委嘱している。産業計測応用では、日本非破壊検査協会(前)会長・東京工業大学 廣瀬壮一教授に担当して頂き、ニーズ調査と機関選定の

アドバイスを頂いている。医療機器応用では、京都大学 清水公治教授(元株島津製作所)に担当して頂き、ワイドフィールド可視化装置の薬機戦略とPMDAのRS戦略相談の支援を頂いている。

・JST

PM活動に関わる渉外業務、広報・アウトリーチ、機関の公募採択の支援などの管理運営の支援を活用した。

・運営会議

研究開発プログラムの規約改正、外部機関の承認、アウトリーチ活動の調整、機関間の協力支援を行っている。本会議で「価値実証実施規約」を作成し、共同開発したプロトタイプ機での臨床研究を実現した。「価値実証実施規約」は、臨床研究に使用する上での責任範囲(瑕疵、賠償など)、修理・保守の自己費用負担、トラブル対応等について定めている。プロトタイプ機の試作で終わることなく、各参加機関が責任を持つことでフィールドテストとなる臨床研究を実施できた。

・アウトリーチ活動推進チーム

機関から広報活動チームのメンバーを出して頂き、プログラムの情報発信、シンポジウムや国際会議の開催運営や各機関から発信するアウトリーチ活動の推進している。

<アウトリーチ>アウトリーチ活動等が積極的に行われ、研究開発の意義・重要性等に関し、関連する産業界や一般の理解が深まったか。

以下に示す、産業・医療業界および一般への研究開発の理解を得るためのアウトリーチ活動を実施した。

- ・八木プログラムの公式ホームページを作成し、プログラム概要、技術解説と研究成果を公開した。将来像を提案する冊子「光超音波イメージングがひらく未来へ」を発行し、シンポジウムや展示会等で配布するなどして情報発信した。
- ・平成27年度にキックオフシンポジウムと国際シンポジウム、平成28年度にワークショップ、平成30年度に最終成果報告会を開催、成果公開と参加者との意見交換を行った。
- ・研究成果の普及のため、世界最大の光学の国際展示会(Photonics West 2017/2019、サンフランシスコ)に研究成果をブース展示した。2017年の出展では、SPIE Daily Newsに取上げられ、光産業界からの本技術への興味と好評を得た。また、2018年は第26回日本乳癌学会学術総会にて、ブース展示及びイブニングセミナーを開催し、医師や医療関係者へ光超音波3Dイメージングの解説と乳がん臨床研究成果を報告するアウトリーチ活動を行った。セミナーでは立ち見が出る盛況であり、医療関係者から実用化への要望の声を聞く事ができた。
- ・研究成果を広く一般に周知するため、テレビや記者懇談会を活用した。平成29年度のNHKスペシャル「人体 神秘の巨大ネットワーク」番組企画へ協力し、光超音波3Dイメージングがプロローグ及び最終章で2度取上げられ、一般市民への理解を進めた。同番

組内容はWEBと出版物となっている。同番組をきっかけに小学理科教科書に光超音波画像の掲載が予定されている。また、ImPACT記者懇談会を開催し、プログラム構想と最新の研究成果をプレス関係者に解説し、科学新聞、日刊工業新聞で記事として取上げられている。

<人材育成>若手や女性を含め研究人材の育成にどの程度貢献できたか。また、基礎研究からイノベーションを生み出す取り組みに関する参画研究者の意識改革がどのように進んだか。

機関研究責任者に女性研究者2名(資生堂、国立情報学研究所、40代若手研究者5名(愛媛大学、佐賀大学、九州大学、キヤノン)を登用し、プロジェクト成果を報告する研究代表者会議への出席と発表を要請し、専門領域の異なる他参加機関との共同研究活動を進めた。例として、国立情報学研究所の研究者は、医用画像処理ならびにコンピュータ支援分野でトップクラスの国際会議(MICCAI)に毎年採択されるなど、学術領域を医用画像処理分野に広げている。短期に成果を上げることができた要因としては、臨床ニーズに即した機器開発とのコンカレントな研究、開発環境作りを含む医工連携があげられる。

参加研究者の意識は、最先端技術が患者の治療やQOLに貢献できる事をプログラムで体験した事で、大きく変化している。臨床課題の解決を目標とすることで、研究成果を重視する研究者と出口指向の強い技術者が、実用に耐える研究開発を行う事を受け入れている。また、「最終製品で求めるコストが新しいサイエンスとなる」との発想が、小型かつ低コストのレーザ開発につながった。

<全体>更なる研究開発の発展や、我が国の産業競争力の強化、困難な社会課題の解決に向け、どれほどの貢献ができたか。

プログラムの光超音波3Dイメージングの研究開発により、疾病の発症から、治癒プロセス、健康状態を捉える新しいヘルスサイエンス分野(バスキュラ・ヘルスサイエンス)の可能性を、具体的に示すことができた。

基礎研究として神経とリンパ管を光超音波の分光計測で可視化できる事を明らかにした。また、臨床研究より、レイノー現象の新たな知見、動脈の変形メカニズムの発見による生活習慣病リスク評価への発展、またリンパ液の流速やリンパ管の収縮などを初めて可視化できリンパ管の人体でのダイナミクスの研究への発展が上げられる。加えて、材料評価分野への応用の可能性を示すことができた。

光超音波イメージングは、従来困難であった細血管をイメージングできる技術であり、新たな画像診断市場を創出するものである。研究成果の展開の取り組みとして行った海外市場調査から、形成外科領域で1,200施設、血管外科領域で16,000施設があるとの

予想を得ており、1973年に画像化に成功したMRIに匹敵する産業に成長することが期待できる。さらに、産業普及の鍵となる波長可変レーザと超音波センサは独自技術かつ競争力をもつデバイスであり、国産化の見通しがついている。今後、ハンドヘルドタイプ3Dや内視鏡タイプなど様々な形態を持つ機器開発が行われることが予想される。

非破壊検査分野では、航空機や自動車の構造材として応用されるCFRPの精緻な「内部きず」評価が実現でき、評価装置の開発を希望する企業がでてきている。高いシェアを持つ航空機用素材や日本の強みである自動車産業等の信頼性向上と競争力維持にとり、計測技術は不可欠であり基盤技術と位置付けられる。

光超音波イメージング分野では、研究者を増やすことができた。平成24年の光超音波研究に関わった人数は75名中の32名であったが、平成30年度は159名となる。技術分野においても、超音波工学からコンピュータサイエンス、皮膚科学に至る、広く厚い研究者層を作ることができた。

<全体> 目標通りの成果が得られなかった事例等の原因分析や解析が適切に行われ、そこから得られた知見や教訓を次の挑戦に活かすことができるか。失敗を通して次の挑戦につながる道筋は描けたか。

目標通りの成果が得られなかった事例としては、マイクロ可視化用レーザのシステム搭載を断念した事、乳腺腫瘍の良悪性鑑別での3cm以上の深さでの高解像度イメージングに至らなかった事が上げられる。

マイクロ可視化用レーザについては、可視化システム開発の途中で仕様変更した事が主要因となる。プログラムでは、システム開発に移行した段階で仕様作りのためのシステム化検討会を設けている。要素研究段階から、ユーザ要望を取り入れるシステム化検討会を開催する必要があった。

乳がん検査で求められる可視化深さは、アジア系で2.5cm程度、欧米で3.5cm程度が必要とされている。現在の光超音波イメージング装置は、生体の2cm以上の深部の血管からの音響信号が低下し、高解像度でイメージングすることが困難となっている。臨床医と装置開発者、超音波の専門家で原因解析を行い、体動や生体由来のノイズが要因であることが解明されてきている。次年度にはこれらの課題を解決する研究を行っていく。

(3) その他、ImPACTプログラム全体に対する所感・提言(自由記載)

ImPACTプログラムは、出口戦略を意識した制度であり、かつPMに大きな権限を与えて柔軟な研究開発マネジメントを実施できる新しい制度として、評価できる。

内閣府が主導するプログラムである事は、参加研究者にとって重要な意味をもっており、「社会課題解決のための研究を行う」意識改革に繋がっている。参加研究者は、“社会的インパクトのある研究に携わる”事を強く意識しており、出口戦略へのモチベーションが高

い。その結果、研究者は、新しい研究テーマの提案や、他参加機関への研究支援を自発的に進めてきている。これら活動が、派生的な技術に結び付いている。

5年間のプログラム期間は、企業からはリスクの大きい新規事業創出への期待があり、大学からは質の高い研究者を採用できるメリットと見做されている。このような意見を、しばしば耳にしている。但し、5年は長く、競合技術の進展、新技術の台頭、社会的ニーズの変化などがあるため、3年目に実現見通しを評価し、継続 / 中止するマイルストーンを置く必要があると思われる。

革新的研究開発だからこそ、長期の出口戦略とならざるを得ない。成果の出ているプログラムには、延長等の仕組みを設けることを期待する。