

3.3 生体計測分析技術・医療機器

＜区分の俯瞰全体像＞

先進諸国での高齢化や、発展途上国での経済成長を背景に、健康・医療分野のニーズは世界的に拡大、多様化を続けている。こうした中において生体の計測・分析に係る機器や技術、あるいは医療機器は、健康・医療分野のニーズ充足に向けた取組みに不可欠なツールとして、また製品化・事業化を通じた新産業創出機会の対象分野として捉えられ、各国が様々な機器や技術の開発に精力的に取り組んでいる。我が国も例外ではなく、医療機器開発の推進をオールジャパンの取組みと位置づけ、平成 27 年度から発足した日本医療研究開発機構 (AMED) による資源配分を軸とした国主導の研究開発体制が整備されている。

一方、機器や装置の性能が向上することで、それらを通じて収集されるデータの量は膨大の一途をたどっている。また IoT に象徴されるようにあらゆる機器や装置は情報通信技術を介して相互につながり始めている。こうした技術的環境変化は生体計測分析機器や医療機器にも影響を及ぼしつつあり、当該分野の研究開発は、従来以上に取得可能となった膨大なデータの活用という点において、ここ数年で新たな局面を迎えているといっても過言ではない。

こうした社会的な環境変化も踏まえた上で、本区分ではライフサイエンス・臨床医学分野において主要な計測、分析、診断、治療にかかる機器、装置、技術などを扱った。ただし含まれる対象は極めて多種多様であるため、前回 2015 年版の俯瞰報告書¹⁾の構成を基にした上で、「薬事工業生産動態統計調査」の項目構成や昨今の科学技術政策や研究開発動向などを踏まえ、下表に示す 10 項目の研究開発領域を設定することとした。

表 3-1 「生体計測分析技術・医療機器」区分領域一覧

研究開発領域名	領域の主な視点
診断機器・技術	病態把握や診断支援などのためのイメージング機器および技術
臨床検査機器・技術	体外診断機器および技術
治療機器・技術 (手術支援システム、ロボット・デバイス)	外科手術で用いられる支援機器および技術
治療機器・技術 (人工臓器、生体機能補助・代行装置)	人工臓器およびバイオマテリアル
介護福祉・リハビリテーション支援機器	介護福祉機器、リハビリテーション支援ロボットおよび認知・情報支援機器
健康・予防医学関連機器	主として健康・予防目的のウェアラブル機器
医療技術評価 (医療機器)	医療機器の安全性、有効性の評価、市販前の承認プロセスおよび承認・市販後の評価など
生体イメージング機器・技術	主として研究用途のイメージング機器および技術
生体分子計測技術	主として質量分析機器および技術
プロファイリング・解析技術	計測機器やイメージング機器を通じて得られるデータの解析、分析、特徴抽出などに係る技術

<前回版からの主な変更点>

前回 2015 年版からの主な変更は次の 3 点である：（1）診断系の領域を 2 つに分割、（2）治療系の領域を 2 つに分割、（3）計測・分析・解析に関する領域を 2 領域追加。

まず（1）の背景には、医療分野で従来利用されているイメージング機器・技術の高度化が引き続き進んでいるほか、光イメージングを医療応用するための研究開発など、新たな動きも見られていることが挙げられる。今後は、生体機能をより高品質に画像化するためのマルチスケール、マルチモーダル生体機能イメージング技術の研究・開発が求められている。他方、これまで診断系の構成要素として含まれていた臨床検査機器・技術に関しても、遺伝子検査機器およびそれを用いたサービスや、POCT（Point of Care Testing）機器の台頭に代表されるように、検査の場が病院から街中へ、あるいは在宅へと広がりを見せている。その他にも、血液などの体液中の細胞や遺伝子から疾患を早期診断するためのバイオマーカー探索やその実用化に関する取組みが進められているなど、活発な研究開発動向も見られる。加えて、今後はデータ統合による個別予見医療（Precision Medicine）への期待が高まることから、こうした動向を踏まえて診断系の領域を「診断機器・技術」と「臨床検査機器・技術」の 2 つに分割して各動向を俯瞰することとした。

次に（2）に関しては、近年、外科手術の安全性、効率性をより高めるために画像情報やナビゲーション技術を高度に駆使する方向で研究開発が進められており、そうした技術をシステム化した「ハイブリッド手術室」や「インテリジェント手術室」の導入が進みつつあることが背景の 1 つとして挙げられる。また手術室の高度化のほかにも術者の「目」または「手」を支援する手術支援ロボットやデバイスの開発も進められている。一方で、臓器や組織の損傷・変形・機能低下などによる疾病を、機能代行や機能代替によって治療するための技術開発も進んでいる。そのためこれらを踏まえ、治療系の領域を「治療機器・技術（手術支援システム、ロボット・デバイス）」と「治療機器・技術（人工臓器、生体機能補助・代行装置）」の 2 領域に分割して各動向を俯瞰することとした。

（3）においては、医療機器ではないがライフサイエンス・臨床医学分野の進展に不可欠な役割を果たしている計測、分析、解析にかかる機器や技術を取り上げることが検討した。とりわけタンパク質や脂質、糖鎖、代謝物質など生体内の分子を網羅的に計測・分析するための機器や技術が特定の疾患の病因解明や生命現象の解明に迫る上での有効な手段として以前から盛んに用いられ、関連の技術開発も行なわれていることを踏まえて、これらに係る機器および技術の研究開発動向を「生体分子計測技術」領域として取り上げることとした。また、各種計測機器やイメージング機器などを通じて得られるデータは膨大化（ビッグデータ化）しており、これらのデータからいかに有益な情報を取り出せるかという点における技術開発の重要性がこれまで以上に増している。そのためそうした動向を俯瞰する観点から「プロファイリング・解析技術」領域を設定することとした。

<区分の概要>

医療の質向上や医療費抑制が求められる中、機器から得られる各種データの活用の重要性が増している。とりわけ IoT 化が進み、画像診断機器や生体情報計測機器などの複数の機器（マルチモダリティ）から得られる多次元（マルチスケール・マルチディメンジョン）なデータを、その他の健康・医療関連データとも組み合わせながら統合的に解析して実際の診断・

治療や予防に役立てようとする方向性が顕著になっている。またそうした技術やシステムの臨床応用にむけた競争も世界中の企業や研究機関などの間で活発化している。データ解析では人工知能技術の活用・導入も積極的に試みられている。しかしその反面、多様なデータを統合的に解析するために、データの標準化が目下最大の課題になってきている。データの標準化は国際的にも課題となっている。

個別機器の先鋭化も活発に進められている。例えば高感度化や高解像度化など、時空間的により精緻なデータを得る方向性での技術開発が進められている。また計測・分析プロセスの迅速化や装置の複合化・多機能化・自動化、低コスト化、患者の QOL 向上につながる性能向上（例：治療機器・技術における低侵襲化、及び 3D プリンタによる患者個別の人工臓器・バイオマテリアル作製）などを通じてユーザーニーズに応える方向性での技術開発なども進められている。

臨床に近い分野での研究開発と同時に、主としてライフサイエンス研究や、基礎研究段階の技術開発などで用いられる各種イメージングや計測・分析のための機器・技術の開発でも先端的な取り組みが行われている。一例として自由行動下での脳の深部観察や光操作技術との併用による神経活動計測、脳の機能および微細構造の解明、がんの外科手術時における微小転移浸潤巣の検出、診断と治療の融合（セラノスティクス）研究などが挙げられる。また近年では新しい科学技術を用いた生命科学の革新が注目されていることから、それらの科学的知見も新たな医療機器・技術を生み出す可能性を秘めている。その重要性は、第5期科学技術基本計画や平成28年5月31日に閣議決定された「国民が受ける医療の質の向上のための医療機器の研究開発及び普及の促進に関する基本計画」においても指摘されており、わが国が保有する量子ビームなど大型研究施設・機能を更に生命科学や医療分野で利活用することも大いに期待されている。

その他、本区分の研究開発を取り巻く環境に関しては、わが国では研究開発のインセンティブ、連携、人材育成が横断的課題として度々指摘されている。

まず研究開発のインセンティブに関して、新規性の高い医療機器ではその開発及び承認審査段階での安全性と有効性の評価に係る指針（ガイドライン）が予め示されていることが、開発の迅速化及び承認審査の円滑化に資する。そのため積極的な策定が望まれており、現在は厚生労働省や経済産業省の関連事業を通じて産学官が一体的にガイドライン策定に取り組む状況ができています。

次に連携に関しては、日本は大学や公的研究機関による要素技術の研究開発成果が、機器メーカーによる実用化・事業化に結びついておらず、一貫した研究開発体制が欧米と比較して弱いことが指摘されている。また個別機器の専門家と医学・生物学の専門家の交流が少ないためシーズとしての多様な先端技術と応用分野でのニーズを結びつける機会も少ないと言われている。こうした基礎～応用～実用化～事業化の連携や異分野・異業種の連携の促進が望まれている中で、現在は国の産学官連携や医工連携施策を通じた支援が行なわれている。例えば大企業が取り組みにくい研究開発の初期段階を担う医療系ベンチャーや中小企業に対する振興、支援の取組みが関連府省で行われている。自治体レベルでも東京都が医工連携を橋渡しする組織を設立するなど連携支援の取組みが改めて盛り上がりを見せ始めている。さらに異分野融合の促進という点でも、ライフサイエンス・臨床医学分野への応用が期待されている量子科学技術の発展を担う新法人の設立を契機として様々な連携が盛んに形成され始

めている。

最後に人材育成に関しては、医療機器開発を担う人材の不足が懸念されている。そのため医工連携による大学院教育の展開や、医学部・大学院を通じて新たな医療機器などの研究開発に挑む人材の育成拠点形成などにより、分野横断的な研究人材や実践的な人材の育成に向けた取組みが進められている。またその中ではスタンフォード大学で開発された医療機器人材育成プログラム（バイオデザインプログラム）の日本への導入、実施に向けた取組みも行なわれるなど新たな試みも見られる。

以上が本区分の概要となるが、研究開発領域ごとの詳細に関しては、次項以降を参照されたい。

- 1) 研究開発の俯瞰報告書 ライフサイエンス・臨床医学分野（2015年）、2015年4月、国立研究開発法人科学技術振興機構 研究開発戦略センター

3.3.1 診断機器・技術

（1）研究開発領域の簡潔な説明

疾病の早期発見・診断、治療方針の決定、治療効果の判定などに使用される医用画像機器及びシステムの実運用を目指した研究開発領域。とりわけ本項では、がんや生活習慣病の病態の把握や診断支援に不可欠な技術となっているイメージング機器・技術を主に取り上げる（研究用途の機器・技術に関しては「生体イメージング機器・技術」を参照。その他、ナノテクノロジー・材料分野でも「生体イメージング」を設定している）。

イメージング機器には CT（Computed Tomography／コンピュータ断層撮影）、MRI（Magnetic Resonance Imaging／磁気共鳴断層撮影）、PET（Positron Emission Tomography／陽電子放出断層撮影）、SPECT（Single Photon Emission Computed Tomography／単一光子放射断層撮影）、US（Ultrasound Imaging／超音波画像撮影）等がある。全体の傾向として、医療の質の向上と医療費の抑制が求められ、定量化と情報化が進められている。これは病変の検出だけでなく、機差を吸収し病変の経時変化を追跡可能なように情報共有・蓄積し、将来的には読影を支援するような人工知能の活用へと繋げていくものである。さらに診断精度の向上や治療機器との組合せによる治療の向上を目指して、光学（光音響を含む）や既存技術の組み合わせにより構成されるマルチモーダル機器が急速にその地位を高めつつある。これは、光を用いたイメージング技術が CT や MRI などと比べて感度が高く、分子イメージングにも適し、さらに大掛かりな設備が不要なためベッドサイドや検診で簡便に利用できる可能性が高い等の特徴によると考えられている。

（2）研究開発領域の詳細な説明と国内外の研究開発動向

厚労省調査¹⁾によると、国内医療施設における各機器の設置台数および実施件数・患者数は、それぞれ2014年時点（2011年時点）で、CT：13,116台（12,943台）および2,607千人（2,376千人）、MRI：6,508台（5,990台）および1,254千人（1,124千人）、PET（PET/CT）：547台（466台）および54千人（49千人）、SPECT：1,361台（1,360台）および46千人（43千人）である。しかしこれらの機器について、部品は国産品が国際的に利用される一方、製品としてはハイグレード機器を中心に国内企業の占有率が低く、大半が輸入に頼っている状況である（ただしCTは国産製品のシェアが高い）。

イメージング機器ではそれぞれの特徴を踏まえた研究開発が行なわれている。CTは放射線画像診断装置の中では最も設置台数および実施件数・患者数の多い機器である一方、現在は医療被ばくの観点から国際的な議論が続いている。この被ばくの課題を解決するために、線量を低減したSNRの低い画像から良好な画像を復元する逐次近似法を活用した画像再構成方法が研究開発されている。またCTによる診断情報を増加するために、照射系や検出系の二重化により二つのエネルギー吸収を画像化するDual Energy法が開発され、さらにPhoton Counting検出系により複数のエネルギー吸収を画像化するSpectral CT法の研究開発も進められている。MRIは被ばくが無く高解像度での3D撮像を可能とし、マウスからヒトまで幅広く使われている機器である。PETと比較すると解像度は高い（MRI：50μm、

PET：数 mm 以下）が、特定のプローブに対する感度が低い（MRI： μ M、PET：nM～pMの濃度のプローブ集積が必要）。機器開発は磁場強度の向上のほか、スパースサンプリングなどの計測プログラムや定量解析などの解析技術の高度化、および AI 活用等が注目されている。造影剤開発も多様に行なわれている。放射性同位体を体内に投与する PET および SPECT は核医学イメージングと総称され、高感度（nM～pM）でのプローブ検出が可能のため投与量が極めて少量でよく、体内の薬剤分布を臓器毎に定量するなどの利用も容易である。機器開発においては空間分解能と放射線の検出効率の向上にかかる研究開発が行なわれている。プローブ開発においては、アルツハイマー病などでより疾患に特異的な分子の研究開発が行われている。超音波では、3D や時間を加えた 4D 計測の性能向上のために 2 次元面検出器や、送受信の効率を高める開口合成等の制御方式の研究開発が進められている。診断の客観性向上のために、組織の弾性を計測する Shear Wave Elastography などの定量化技術の研究開発が進められている。また、超音波の時間分解能の高さや簡便性を活かし、穿刺誘導や術中応用などマルチモダリティ化が行われている。以上述べたイメージング機器個々の機能性能向上とともに、全体として計測画像の診断を支援するために、機械学習に代表されるような人工知能やビッグデータ解析が研究されている。光を用いたイメージングは、ヒトにおいては現在のところ体表か内視鏡における消化管表面や術中などでの利用に限定される。臨床での安全性が確認されているインドシアニン・グリーン（ICG）で応用研究が広がっているが、それ以外にも多様な蛍光プローブが開発され、試薬として提供され、基礎～前臨床研究で幅広く普及している。生体のバイオマーカーに反応して蛍光強度を変化させる反応性プローブも、特異性の高い信号をもたらすため臨床応用への試みが始まっている。また同時に、共焦点顕微鏡や多光子顕微鏡など光学系も発展し、生体において高解像度かつリアルタイム観測が可能になりつつある。その他のイメージング機器個々の動向について、MRI と PET・SPECT を例にして以下に示す。

<MRI>

- ・ **磁場強度（マグネット開発）**：磁場強度は MRI の感度を定める基盤であり、その向上に向けて先端的な超伝導技術の開発が続けられている。日本に加えて欧米（米・独・英・仏など）の限られた国が先端的な要素技術を有しているが、近年になり中国でも開発が始まった。臨床 MRI 装置については複数の企業から 7 テスラ（T、1T = 10,000 ガウス）が市販され、米国で 10.5T の頭部専用装置が稼働し（Minnesota）、間もなく仏で 11.7T 全身 MRI 装置の完成が予定されている（NeuroSpin）。7T 以上の高磁場 MRI 装置は巨大かつ大重量な装置でありそのままの形状では広い普及が望めない。小型化を実現するためには従来のニオブチタンに代わる次世代型の超伝導材料あるいは高温超伝導と呼ばれる技術の必要性が増す。
- ・ **MRI システム開発**：近年は、磁場強度に限らず「MRI システム」と呼ばれる（1）傾斜磁場制御（空間分解能・高速化）、（2）高周波の送受信技術（感度・均一性・高速化）、（3）計測プログラム（パルスシーケンスとサンプリング手法への新機能付与・高速化・定量化）、（4）解析技術、等を組み合わせた総合性能の高さが要求されている。また臨床応用ではこれらに加えて造影剤、診断支援、読影ノウハウ等も重要な要素である。将来的には、各種の要素技術をより向上させ、画像解析技術にシーケンスなど

の計測技術や人工知能を基盤とする解析技術を融合させ、さらに他の診断技術をも組み合わせることで精度の高い疾患判別などの「診断ソリューション」の創出が臨床 MRI における研究開発の中核となっていくと見られている。なお臨床用の MRI システムでは独・シーメンス社と米 GE 社の技術が突出しており、これに蘭フィリップス社、東芝メディカル（キヤノン）、日立が続く状況である。欧米企業は先端的な研究所や大学と世界を網羅する共同開発体制を確立（囲い込み）しており、大学発で臨床応用された技術も数多い。日本では産学連携は小規模かつ単発的である。

- ・ **パルスシーケンス**：MRI ではパルスシーケンスと呼ばれる高周波と傾斜磁場の制御プログラムを変えることで、構造画像の組織コントラストを変える、脳活動を画像化する²⁾、より高速な 3D 計測を可能とする³⁾、血流や血管を描出する⁴⁾、微小循環や水分子拡散を計測する、代謝情報をマップする等の様々な計測が可能になる。この技術の多様性・進歩性は研究者の主たる開発テーマであり、また産業においては臨床装置の競争力における中核で、海外企業は早くから産学連携による開発体制を確立し、開発者・研究者の囲い込みを行ってきた。しかし国内では企業が開発し医療機関が使用するという一方向の流れが目立ち、この点が、国内企業が高い技術力を持ちながら国際競争力でやや遅れをとる理由の一つとなっている。なお最近では計測データを間引きすることで高速化するスパースサンプリング技術や、測定対象の物理的な値を計測することで複数種の定量画像を一度に生成する手法等、高速化に資する開発が相次いでいる（その臨床的有用性と限界についても議論が始まっている）。
- ・ **脳疾患にかかる MRI 研究の動向**：MRI は脳疾患に対する無侵襲の診断装置として様々な診断情報を提供しており、現在も以下に示すような多岐に亘る研究開発が行なわれている。
 - ①. **脳の領域分割と体積算出（ボリュームメトリー）**：多数の正常・患者データの集計・分析によって脳領域の分割法と評価技術が進み、より高精度な疾患判定法へと進展しており、将来的には経時的解析により認知症の自動診断やリスク評価が可能になると期待されている。
 - ②. **拡散テンソル**：水分子の拡散状態を画像化する手法（拡散 MRI）の進展により、拡散テンソル画像を用いた初期の神経疾患で生じる細胞レベルに近い変性（軸索径）や軸索内での微細な繊維走行の推定、あるいはがん細胞の直径分布の推定や細胞内器官を含むミクロンレベルでの水分子拡散の不均一性解析（Diffusion Kurtosis Imaging）などが進められている。
 - ③. **定量的磁化率マッピング（QSM）**：QSM は組織の磁化率を推定する方法で、ヘモグロビンの磁性変化、加齢や代謝異常による鉄沈着、タンパク質の変性など血液循環や神経変性などの疾患の診断に有用と期待されている。
 - ④. **機能的 MRI（fMRI）**：fMRI においては、デフォルト・モードと呼ばれる安静状態の脳活動パターンが認知症患者だけでなくアルツハイマー病家族歴を有する健常者においても異常性が見出されるなど、発症前診断の可能性が注目されている。
- ・ **がん診断における多変数 MRI**：最近、報告が急増している分野として、「多変数 MRI」と呼ばれる手法があり、特に腫瘍診断や腫瘍の特徴分析での有用性が注目されている。MRI 装置性能が向上し撮像時間が短縮化したため、腫瘍診断に有用な複数の画像法（例

例えば、形態・拡散 MRI・造影と循環など)を複数取得し、それぞれを重ねて解析することで偽陽性・偽陰性の発生を抑えて診断精度を向上させ、また個々の腫瘍が持つ特性を明らかにしようとする試みである。PET/MRI など複数の生体イメージング法を同時あるいは連続的に撮像するマルチモーダル手法も同様の発想で、市販装置の販売開始に伴って報告数が増加している。

- ・ **造影剤開発**: 臨床用 MRI 造影剤は、Gd イオン (Gd^{3+}) を直鎖型錯体に結合した Gd-DTPA 製剤が 1988 年に我が国で承認されて以来、イオン化リスクの少ないマクロ環型錯体 (DOTA など) に改良され、長い期間に渡って「Gd 錯体型」が主流として使用されている。他に酸化鉄微粒子による肝腫瘍造影剤、マンガンイオンや鉄イオンによる経口造影剤なども認可されたが、市場としては汎用的に使用される Gd 錯体型の造影剤が大半である。現在の研究開発動向としては、(1) 安全性に対する懸念とその解決方法の模索、(2) 機能性を高めたものや治療と融合した造影剤開発に二極化しつつある。また安全性に関しては生体への安全性と、尿排泄され下水に流入することから生じる環境汚染への対応という2つがある。
- ・ **高機能あるいは治療と融合した造影剤開発**: 各種ナノ粒子 (ナノミセル、PEG 化リポソーム、量子ドット、 dendrimer、シリカナノ粒子、PLGA 等の高分子ナノ粒子、フラーレン、カーボンナノチューブ等) を用いた造影剤開発が多数行なわれている。ナノ粒子を用いるメリットには、(1) 造影剤を粒子上に多数配置することによる感度上昇 (解像度上昇)、(2) 薬剤送達による標的性の付与と局所集積、(3) 体内動態を維持したまま多機能化 (反応性・治療効果付与・マルチモダリティ対応) が可能、(4) ナノ粒子を用いた治療薬 (ナノ薬剤) に対するコンパニオン診断が可能、などがある。抗がん剤を搭載した高分子ポリマーから構成されるナノミセルは、現在、数種類が臨床試験中である。ナノ粒子型の薬剤は局所濃度の向上と副作用を低下させることが報告されているが、がんの構造によっては内部に深達しない可能性が示唆されている。ナノ薬剤と似た構造の MRI 造影剤があれば、その送達性や副作用 (病巣以外の集積) を事前にチェックしてから治療を開始する事が可能になる。そういった「コンパニオン診断造影剤」とも言うべき新しいカテゴリーの造影剤が、ナノ薬剤の登場に伴って注目されている。その他、センサーのように信号を変える反応性 MRI 造影剤、治療薬の搭載や光・超音波等に応答して治療効果を発揮するセラノスティクス (診断治療融合) 型造影剤などが、研究段階ではあるが多数報告されており、今後、実用化に向かうもの、あるいはさらなる高機能化へ向かうものなど発展が期待されている (これらの詳細は、別稿・「ナノテクノロジー・材料分野」の「生体イメージング」参照)。なおナノ粒子造影剤以外には、検出感度を数万~10 万倍向上させる超偏極造影剤や、特定の核種の分布や代謝物を観測することを可能にする CEST の造影剤等の開発が行なわれている。

<PET・SPECT>

- ・ **普及状況**: 放射性同位元素で標識した検査薬の体内分布を 3 次元画像化する核医学診断法として、positron emission tomography (PET) 法と single photon emission computed tomography (SPECT) 法が実用化されている。PET は SPECT よりも 10 倍から 100 倍高い感度を持つため、ピコ mol オーダーの体内微量物質でも画像化可能である。これ

らの核医学イメージングは生体深部であっても微量体内物質の定量イメージング性能に優れるという特徴から、がん診断等の画像診断法のほか、分子イメージング研究を推進する手段としても活躍している（分子イメージングについては「生体イメージング機器・技術」参照）。2015年1月現在、日本国内では約500台のPETが稼動しており、メーカー別シェアではGE45%、シーメンス33%、フィリップス8%、島津製作所7%、東芝メディカルシステムズ6%となっている⁵⁾。一方、PET装置の主要部品のひとつである光電子増倍管（光センサー）は世界中のPETが浜松ホトニクス製の製品を使っている。

- ・ **FDG-PETの更なる性能向上**：¹⁸Fで標識したブドウ糖類似体であるフルデオキシグルコース（FDG）を用いたFDG-PETは、がん診断で約10年前に保険適用を受けて以来大きく普及が進んだ検査である。現在では腫瘍の存在診断をはじめ、質的診断や治療効果の評価などにも利用され、年間60万件以上の臨床撮像件数が行われており、現在も増加傾向にある^{6,7)}。しかし空間分解能や装置感度（放射線の検出効率）に課題が残されており次世代技術の開発は世界的な競争下にある。例えば、より早期のがん検出など診断精度向上のためには、現状5-6mm程度の空間分解能を1-2mmにまで改善することが求められている。また装置感度は現状5%程度（被検者から出た放射線のうち95%以上を検出できていない）が限界であるが、画像ノイズ抑制や薬剤投与量削減（被ばく量削減）、あるいは検査時間短縮のためにも改善が求められている。

（3）注目動向

<横断的事項：診断機器の役割変化>

- ・ **データの標準化**：各イメージング機器の性能向上や計測手法の開発が進められる一方、機器から得られるデータをいかに実際の診断・治療に役立てられるかという観点からのアプリケーション開発競争も激化しつつある。またこうした中でデータ標準化に向けた動きも始まっている。Quantitative Imaging Biomarker Alliance（QIBA）は北米放射線学会（RSNA）の主導で始まった画像診断装置の計測方法の標準化を進める活動で、装置や計測方法の差異を低減するような標準化を推進しようとしており、世界的に活動が展開しつつある。国内では日本磁気共鳴医学会と日本医学放射線学会がRSNAと連携してMRIの定量化に関する標準化活動を開始している。
- ・ **大容量データ・大規模データの解析**：多くの医療イメージングにおいて、（1）データの大容量化と（2）多数の患者数での解析をどう解決するかという2つの問題を抱えている。つまり大容量化したデータを極めて多数の個体で解析することで、これまで不可能だった病巣の発見や疾患の高精度鑑別、予測的な判断等が可能になると期待されており、その方法論についての研究が増加している。例えば安静時fMRIでは、三次元で全脳をカバーする高解像度のMRIデータが高速スキャンによって毎秒1回程度の速度で計測される。しかも多数の並列計測を実施する事が多く、1回の計測で数十～数百GBを超える大容量データとなる。こうした4次元的な大容量データを人間が「読影」することは出来ないため、脳の各領域が相互に同調性を持つかどうか（結合や回路と表現する場合もある）、天文学的な組合せ数での相関解析を網羅的に実施することになる。ま

た疾患を鑑別するためには、その解析を少なくとも数百人、出来れば数千人以上の健常人と患者に対して実施し、疾患特異的な特徴を見出す必要がある。こうなると数・量共にビッグデータ解析であり、膨大なデータから疾患の特徴を抽出するには、医師の目に替わる「人工知能」の活用が必須となる。

- ・ **解析技術・人工知能 (AI) の活用**：医療画像、特に放射線科で扱う画像はデジタル化されており、大容量化するデータの効率的な活用や AI の活用を試みる多くの取り組みが始まっている⁸⁾。今後しばらくは研究室レベルでの研究が進むと見られているが、それらを通じて重要な「教師データ」が着実に蓄積されていくため、進歩は大変早いと予想されている。近年、安静状態の機能的 MRI データに AI 技術を適用することで精神・神経疾患に特異的な脳領域間の同期パターンが特定できるようになり、自動診断や治療効果の定量的評価手段としての可能性に大きな期待が寄せられている。病理医不足といわれている病理組織画像の診断においても要請が高い。こうした動きもあり、現在この分野は、学術・産業の両面において水面下で最も激しい競争が生じていると考えられている。これに対し、日本は、開発者数や産学連携体制の不足により、最先端の解析法や新しいアプリケーションへの対応が欧米と比べて遅れがちである。また国内で医療分野にどれほど早く本格導入されるかは法整備の状況次第という面もある。つまり、医師法では診断は医師が行うと定められているため、現行のままで導入では AI はスクリーニングを行なうものと想定するにとどまる状況にある。なお米国には、放射線科や病理組織の画像をインド在住の医師が診断（スクリーニング）するといった事例がある。
- ・ **手術室の高度化**：MRI や CT などの医用画像機器を手術室に設置し、それらから得られる術中画像をナビゲーションシステムに転送して脳腫瘍などの摘出状況を評価するいわゆるインテリジェント手術室の開発・整備が進んでいる（詳細は「治療機器・技術（手術支援システム、ロボット・デバイス）」参照）。

<MRI>

- ・ **定量的 MRI と疾患鑑別**：装置性能（感度・計測・解析手法等）の向上により撮像速度が数倍～10 倍近くにまで向上した結果、医療におけるルーティン検査の時間内に多種の定量計測（体積、長さ、信号比等）が可能になりつつあり、またその結果を大規模な疾患群に適用して判別を行なう手法が広がってきた。その結果、例えば安静時の脳機能⁹⁾、組織温度の高速撮像¹⁰⁾、緩和時間、水分子拡散など定量的 MRI がヒト研究・臨床へと徐々に広がりつつある。なおこの先駆けとなったのは 2006 年から 2010 年に米国 NIH と FDA が中心となったアルツハイマー病神経イメージング計画（ADNI）であり、2011 年から現在も後継プロジェクト ADNI2 が継続中である。よく較正された三次元的な脳形態画像から、各脳領域の体積を抽出して定量化、認知症患者では特定の脳部位が減少することを示し、現時点において認知症診断の最も堅実な客観的指標となっている。今後は、手間のかかる体積や信号値の解析がより自動化されることで、脳以外においても、臓器体積や異常信号比の検出により、疾患診断に重要な情報を提供できると期待されている。また、水分子の拡散係数、拡散異方性、脳循環量、緩和時間、磁化率、ヘモグロビン代謝の変化統計量（fMRI）、大血管の流速、温度など多様な定量 MRI データの値と疾患との関連性を調べるため、大規模な患者群が適用され、疾患鑑別の指標を見つけ

出す臨床研究も盛んになっている。

- ・ **MRI 撮像の高速化**：高速化は、（1）フェイズドアレイコイルによる高周波の並列受信（パラレルイメーシング法）とマルチバンド法、（2）圧縮センシング法（またはスパースサンプリング）などデータ数を減らし取得時間を短縮する方法、（3）シンセティック MRI やフィンガープリンティング法¹⁰⁾など、組織固有値を推定することで、複数条件での測定結果を逆算する手法などが新たに注目されている。それぞれの技法で取得時間を短縮し、10 倍速以上を達成したとする報告もある。こうした高速化に伴う画質や情報量の低下・変性が臨床における診断精度に及ぼす影響については今後の検討が必要だが、高速化による患者負担の低減やハイスループット化は MRI の用途拡大にも貢献する可能性もあり注目されている。

<PET>

- ・ **セラノスティクス（診断治療融合）研究**：分子イメージングプローブの標的部位への選択的移行性を利用して、画像化および治療に適した放射線を放出する放射性同位元素と、レーザー光を吸収して熱を効率的に放出する色素や化合物をプローブに結合させた化合物からなる治療薬の開発を行おうとするセラノスティクス研究が始まっている¹²⁾。実際に、治療に適した α 線、 β 線放出放射性同位元素の化合物を用いたいくつかの化合物が最近保険適応になり、日常臨床で使用されるに至っている¹³⁾。なお今後は治療効果を画像化するための微量な γ 線を検出する高感度 PET が必要になる。
- ・ **TOF-PET**：PET 検出器については、2005 年頃から同時計数における放射線の飛行時間差 time-of-flight (TOF) 情報を取得する技術が製品搭載されるようになり、現在の各社最上位機種は TOF-PET である¹⁴⁾。最新機種の TOF 時間分解能は 500ps（位置に換算すると 7.5cm）前後であり、TOF 情報が直接解像度を改善することはないが、画像中のノイズ伝播範囲が限定されることから、S/N 比が向上し画質改善に有効である。研究開発レベルでは、TOF 分解能改善が世界的に進められており、2013 年に検出器をデジタル化した装置が開発され、TOF 時間分解能が大幅に改善された。また、100ps のチャンピオンデータが得られたとの報告もある¹⁵⁾。
- ・ **DOI 検出器**：PET 検出器の感度と位置弁別性能を両立する技術として、シンチレータ内の放射線検出位置を 3 次元的に計測する depth-of-interaction (DOI) 検出器の開発が盛んに行われており、TOF に続く PET 検出器の技術革新として実用化が期待されている。放射線医学総合研究所が世界に先駆けて 4 層 DOI 検出器の実用化に成功している¹⁶⁾。
- ・ **認知症バイオマーカー**：認知症のバイオマーカーといわれる A β 蛋白、タウ蛋白のイメージングプローブが数多く開発され、A β プローブの院内合成設備 3 種が薬事承認された。これまでこれらのバイオマーカーがどこにどれだけ蓄積されているかは死亡後の剖検でしか見ることができなかったが、生きたまま画像上で診断可能となり認知症全般の臨床研究が急速に進んでいる。
- ・ **Autoactivation PET Study**：粒子線治療を行う場合、ビーム照射により体内で自己放射化が生じ、PET で画像化することができる。そのためこれを利用して放射線治療計画装置によってシミュレーションされた通りに照射されたかどうかを確認することができるが、放射化されるのは短時間で微量であるため、今後はこれらを検出できる高感度

PET 装置が必要となる。

- ・ **PET/MRI 一体型装置**：2013 年以降導入され、2015 年には TOF-PET が可能な製品もリリースされた。臨床研究が進められ MRI と組み合わせることによる有用性も報告されているが、肺野領域などは CT による診断が優れている。また、MRI の研究で同時に撮影する PET と比較する目的で利用されることもある。

<SPECT>

- ・ **半導体検出器**：従来型のアンガー型検出器に代わる次世代の検出器として研究開発されてきた半導体検出器であるが、2010 年に心臓用 SPECT 装置が本邦においてもリリースされ、2016 年に大視野検出器を搭載した汎用型 SPECT 装置も製品化された。放射線を直接電気信号に変換する効率の良さとエネルギー分解能の高さを活用した短時間収集や 2 核種同時収集などの臨床応用が進んでいる。今後、半導体検出器の低価格化と安定供給によりさらに普及が進むと推測される。

<光イメージング>

- ・ **光を用いたイメージングの医療応用**：光を用いたイメージングは、分子を直接観察できる高い空間分解能とミリ秒単位で画像の取得が可能な高い時間分解能を持つため、CT や MRI を用いて行われてきた従来の画像ナビゲーション手術の精度やリアルタイム性をより向上させることが期待されており、がんの外科手術時における微小転移浸潤巣の検出などを中心に活発に研究が行われている^{17,18)}。最近開催された米国の消化器外科のシンポジウム¹⁹⁾(The International Society for Fluorescence Guided Surgery, ISFGS)で蛍光誘導手術ナビゲーションが採り上げられるなど、医療現場で利用される下地も整いつつある。機器としては超解像顕微鏡、深部計測に有用な 2(多)光子励起顕微鏡や光音響顕微鏡、非標識計測に有用なラマン散乱顕微鏡やそのシグナルを増強できるコヒーレントラマン散乱顕微鏡や誘導ラマン散乱顕微鏡など新たな技術が次々と確立されている。また特殊な蛍光プローブ、ラマン散乱顕微鏡用の低分子量プローブ、深部観察用の組織透明化試薬などの試薬開発も盛んである。現状ではまだ臨床に使える分子プローブが少なく、組織深部の観察も難しいなど課題も残るため十分な活用には至っていないが、これらのバイオフォトリクス先端技術は、ライフサイエンス分野だけでなく、医療分野においても重要なものとなりつつある。なお近赤外光を利用したイメージング技術は、脳活動に伴う大脳皮質の血中ヘモグロビン濃度変化を計測する fNIRS ないし光トポグラフィーが、脳機能を計測する技術として既に臨床応用が進んでいる。また光イメージングは半導体技術との組み合わせにより極小化を図ることが可能であるため、病院内に限らず家庭用やウェアラブル用途に向けた研究開発動向も出始めている(例：イリノイ大学の Tadoo センサー、ウェアラブルタイプの光トポグラフィ)。
- ・ **無標識分子イメージングの可能性**：多くの蛍光色素はその毒性を完全には払拭できず、それがヒト in vivo イメージングないし診断への応用の障壁となっている。その克服に向けた 1 つの方向性は、組織を構成する分子固有の情報から識別でき、蛍光色素のような標識を必要としないイメージング手法の開発である。ラマン散乱分光は、生きた細胞・組織中に存在する分子の構造やその変化を非破壊・無標識で解析可能である。これ

までラマン散乱の散乱断面積は非常に小さく生体イメージングが難しいとされていたが、レーザ・光検出技術の急速な発展により生理的な環境下かつ十分な速度で実施可能な機器が登場するようになり、無染色のままでも組織を解析できるようになってきている。現在は、癌の診断にラマン散乱技術を利用する試みが主として欧州を中心に行われている。またラマン散乱による心筋梗塞の病態の把握²⁰⁾も行なわれている。残存心筋の割合（バイアビリティ）を正確に測定できるため、より適切な治療法の選択が可能になると期待されている。さらに他の結合組織や脂肪組織と異なるラマンスペクトルを有する末梢神経を、手術時にラマン散乱で正確に識別、温存できる可能性も指摘されている²¹⁾。

- ・ **近赤外線免疫療法による診断と治療**：2015年4月、米ベンチャー企業の Aspyrian Therapeutics が、他の療法で効果が無かった頭頸部腫瘍症例に対して近赤外線免疫療法の第I相試験（フェーズ1）を行う許可をアメリカ食品医薬品局（FDA）から得た。この近赤外線免疫療法は米 NIH 国立がん研究所の小林久隆主任研究員の研究グループから同社がライセンスを受けたものであり、癌細胞に選択的に結合した抗体薬剤に近赤外光を照射することによって癌細胞を死滅させる。広範に散らばったがん細胞を殺すことができるだけでなく、細胞膜が傷害された癌細胞の抗原がすべて免疫系に露出されるため、免疫反応を引き起こすことで、近赤外光が到達できなかったために生き残った局所の癌細胞や転移した癌細胞にも効果があると考えられている²²⁾。通常、殺細胞性の薬剤は代謝や排泄を行なう正常な臓器にも毒性を示す等の問題があるためにヒトへの適応が難しいと考えられているが、この事例は、診断と治療の両方に効果がある等、極めて効果的なプローブであり患者にとって高い価値があればヒトに適応できる可能性を示すものであり、今後の新規プローブ開発における毒性の問題への取り組みに対して影響を与えるとの見方もある。
- ・ **高精細化**：8K 技術の臨床応用に向けた研究開発が進んでいる。高精細な画像が得られることで遠隔医療等における病理診断への利用が期待されている。なお8Kの硬性内視鏡の開発に関しては「治療機器・技術（手術支援システム、ロボット・デバイス）」を参照。

（4）科学技術的課題

<MRI>

- ・ **計測プログラム・解析技術の高度化**：3T以下の現行装置では、並列計測、パルスシーケンスや解析技術の向上によって、さらなる高速化あるいはマルチパラメーター化が求められ、高速化の際にも必要な情報が欠損しないような改良と最適化が必要となっている。また磁場強度に限らず、今後は人工知能を含めた解析技術など、ソフト面での競争の比重が大きくなると予想され、情報学など異分野での開発体制の構築が求められる。
- ・ **高感度・高分解能・低コスト化**：機器開発の方向性は、より高い感度、空間・時間分解能の向上、および開発と維持コストの削減に主眼が置かれている。そのうちとりわけ医師による診断精度の向上や生物医学研究への応用にとって重要となる課題は、疾患感度（どのくらい微小な変化を検出できるか）と特異度（疾患のみを描出し、さらに病気と正常を見分ける能力）の向上、およびその汎用性の向上である。これらを克服するため

に、感度や解像度の向上を土台としつつ、複数の画像法あるいは複数のモダリティから疾患を判別する技術開発、疾患に計測法を最適化する技術、大容量のデータと大規模な患者群のデータから機械学習によって特徴を見分け診断を補助する技術開発、など多数の研究課題がある。また、臨床においていかなる患者でも安全に使用できる造影剤、疾患特異的に集積して読影を容易にする造影剤や疾患の分子情報を反映する造影剤、超高感度かつそれが持続する造影剤など、新しい世代の造影剤開発が求められる。

- ・ **高磁場化**：高磁場 MRI 装置の開発・実用化の際には、より空間的均一性が高く、安価な高温超電導線材とマグネットの開発が必要になる。これは日本を含め世界各国で継続的な開発が実施されているが、現時点では線材強度、耐久性、コストなどの問題から実用化には至っておらず、当面はコストを度外視してでも研究開発を進める段階にあると見られている。広い空間での均一性確保については日本企業が高い技術力を持つが、産学連携体制が機能しておらず先端技術において欧米から若干の遅れをとっている。なお、高磁場 MRI で良好な画質を求める場合、並列での高周波送受信、動的な磁場空間補正、パルスシーケンス開発などシステム開発が連動することも必要である。

<PET>

- ・ **PET/MRI 一体型装置の PET 定量性**：PET/CT では CT 画像から PET の放射線吸収補正を行っているが、MR 画像は放射線吸収量とは無関係であるため、MR 画像から PET の放射線吸収補正を正確に行うことができない。そのため、さまざまな方法が研究開発されているものの、いずれも PET/CT ほどの定量性が達成されていない。

<光イメージング>

- ・ **生体深部のイメージング**：光学機器を医療に利用するためには、分子プローブないしはラマン散乱顕微鏡による特異的分子検出方法の開発、または組織の深い部分で生じている生体機能に関わる分子の動き等をイメージングする方法の開発が必要である。後者については、人の組織を透過し易い近赤外を利用する方法、音波がヒトの組織を容易に通ることを利用した超音響法、光の組織における伝播（吸収や散乱）をモデル化することによって生体機能に関わる分子の分布や動き、あるいは生体組織の深部構造を解析する拡散光トモグラフィ（DOT）や光コヒーレンストモグラフィ（OCT）などがある。これらは CT や MRI と同じ程度の深部は不可能であるが、癌の約 95% を占める上皮由来の癌腫は粘膜などの表面から発生するため、癌の診断に関して言えば内視鏡で到達可能と言える。従ってこれを実現するためには光の先端技術を搭載できる内視鏡の開発が今後必要になる（例：ラマン（分子）と 2 光子（血管構造）の同時計測）。
- ・ **光が生体に与える影響に関する研究**：光イメージング技術の臨床応用が今後さらに進むにつれて、光が生体に与える（安全性等含む）影響に関する研究がより重要になってくる可能性がある。生体組織と光の相互作用を細胞・分子レベルで明らかにする研究を進め、関連知見を蓄積することにより、後述するファントムの作成においても、巨視的な散乱・吸収の観点に留まらない検討が可能になると期待される。またこうした研究を通じて得られる光物理化学的知見（散乱・吸収の基礎データ）等の光イメージングに係る科学的知見や技術を集積し分野の進展に繋げるプラットフォーム作りも重要になる。

<その他全般>

- ・ **分子プローブの開発と企業**：医療に役立つイメージング法の開発は、先端機器と分子プローブの両者の開発が必須であるが、両方を1社で行える企業は少なく、医療機器メーカーと製薬企業の共同研究が必要であるが、多くのケースでは諦められている。その理由は分子プローブなど診断薬の重要性は分かっているにもかかわらず、薬価が低い製薬企業にとって魅力的な分野にならないという点であるが、前述した治療も行える診断薬がこの点で魅力となる可能性がある。

（5）政策的課題

<横断的事項>

- ・ **多分野を学ぶ人材の育成**：米国等では医学系の研究室において医療や医学が分かる物理系や化学系の若手研究者が育っている一方、日本ではそうした多分野を肌で知る者がそれほど多く育っていないとの指摘がある。
- ・ **産学官連携の不足**：イメージング機器の研究開発における産学官連携は依然として不十分と言われている。大学・公的研究機関による要素技術研究開発成果が機器メーカーによる実用化・事業化に結びついておらず、橋渡しの促進が望まれている。他方、欧州、特にドイツでは傑出した光学メーカーが研究開発を牽引しており、光学機器の臨床研究・応用が行ないやすい状況があることが知られている。
- ・ **研究開発に係る教育体制**：欧米ではMRIの基礎から応用までを系統的に教育する教育機関が多数存在するが、日本にはMRI製造企業が2社存在するにもかかわらず、大学での教育体制が脆弱である。そのため企業、アカデミア双方から懸念が示されている。また生物医学への応用では単に装置を購入して使用するだけに留まるサイトも存在し、先端的な「開発」を実施している機関は多くない。大学では臨床用のMRIは医学部内に設置されることが多いが、そこで「MRIを使った研究」を実施する医師は存在するものの、MRI開発体制がある医学部は欧米と比較すると稀である。医工連携をどう構築するか、装置を高度な研究に生かすことのできる人材をどう育てるかという重要かつ普遍的なテーマの克服には、欧米のように医学部内に複数の教授を配し、その一部を薬学・化学・工学系の教授に充てて開発体制を構築するなど抜本的な制度改革が必要になる。
- ・ **大学の知財**：一部の総合大学を除くと知財に関するバックアップも極めて貧弱である。

<MRI>

- ・ **米国の施策体系**：工学的開発と生物医学出口を目的とした開発の2つの系統がある。工学的な開発はアメリカ国立科学財団（National Science Foundation：NSF）とフロリダ州が共同で世界最大規模となる国立高磁場研究所（The National High Magnetic Field Laboratory：MagLab）を設立し、フロリダ州立大学、フロリダ大学、ロスアラモス国立研究所に拠点を持ち、大規模に超電導磁石開発が進められ、その成果がMRIに応用されている。また米国エネルギー省（DOE）管轄のLawrence Berkeley国立研究所とカリフォルニア大学は、20テスラを超えるヒト用MRIの開発計画を提示してい

る。生物医学出口を目的とした開発は、NIH 内部、MIT、ミネソタ大学など複数の先端的 MRI 研究開発拠点で活発に行なわれ、成果を上げている。基礎科学の NSF、エネルギーの DOE そして医学の NIH という 3 つの組織が合同でワークショップを開催するなど連携した開発が議論されている²³⁾。

- ・ **欧州の体制**：フランス・ドイツ等に研究開発拠点が存在し、自国と EU のファンドを併用して研究開発を行っている。仏・原子力代替エネルギー庁が所轄する CEA サクレ研究所 NeuroSpin や独・MaxPlanck 研究所チュービンゲンが有名。
- ・ **日本の体制**：経産省 NEDO において高温超電導の要素技術開発が長く継続され、物材機構を中心に超高磁場 NMR 開発実績もあるなど高い技術を保有している。文科省・経産省が合同勉強会を数度に渡って開催するなど、実用化のための議論が始まっている。

<PET>

- ・ **核種の調達リスク**：日常核医学臨床診断で現在最も広範に用いられている核種である ^{99m}Tc を産生する親核種 ^{99}Mo は現在すべて輸入している。しかし、現在 ^{99}Mo を供給している海外の原子炉施設から今後長期に渡って現在と同様に ^{99}Mo が供給される保証はなく、現に数年前には供給が停止したことがあったことから、 ^{99}Mo の少なくともある部分は緊急時に備えて、国産化が必要であるとの指摘がある²⁴⁾。
- ・ **RI 関連法規制**：当時メーカーの撤退決断を後押しした、世界的に見ても厳しい RI 関連法規制は、いまだに最先端機器の導入や新規開発を阻んでいると言われている。具体的には、PET/MRI 一体型装置は欧米を中心に 100 台ほど導入が進み、新型装置を活かした優れた臨床研究成果が出つつあるが、RI 法規制の厳しい日本ではいまだ数台程度しか導入されていない。また、既存 MRI 装置に組み合わせて使える PET 装置の開発が島津製作所²⁵⁾と放射線医学総合研究所²⁶⁾でそれぞれ進められたが、RI 法規制がその実用化を妨げている。具体的には、PET 薬剤の使用は医療法施行規則により PET 使用室に限られているため、PET 使用室外の MRI 装置に組み合わせて使うことができない。PET/CT 装置は装置自体が放射線を出すものであったが、PET/MRI 装置は放射線を出さないため、PET 検査の法規制について欧米並みの緩和が望まれている。

<光イメージング>

- ・ **ファントムの作成**：光学医療機器の標準化の基礎となる、光の人体への影響を見るためのファントムの必要性が指摘されている。例えば、皮膚や胃の粘膜のファントムを作成することができれば、どのぐらいの光のエネルギーをこれらの組織に照射できるか（波長、出力、照射時間）が明示できるようになり、光学医療機器開発の目標が立てやすくなり、開発スピードの加速が期待される。

(6) キーワード

個別化医療、低侵襲医療、医療費の軽減、光イメージングの医用応用、近赤外線免疫療法、人工知能 (AI)、機能的 MRI (fMRI)、安静時機能的 MRI (rs-fMRI)、ボリュームメトリー、拡散 MRI、高速撮像、スパース化、MRI 造影剤

(7) 国際比較

国・地域	フェーズ	現状	トレンド	・各国の状況、評価の際に参考にした根拠など
日本	基礎研究	○	→	<p>■全般</p> <ul style="list-style-type: none"> CT、MRI、UI などに係る PubMed 掲載の論文数は多いが、1996-2005年と 2006-2015年の論文数を比較すると、その増加率は主要国平均よりやや低い。 主要な学術雑誌（Cell, Nature, Science：以下、CNS）への論文掲載の増加率はほぼ平均。 種々のタイプの PET 装置の開発などにより、マルチモーダルイメージングの研究も発展している。 分子イメージング研究の成果を基盤として治療薬の開発を行う、診断と治療を一体化させる theranostic 研究も活発に行われている。 <p>■MRI</p> <ul style="list-style-type: none"> 基礎の装置開発に関しては、材料や超電導磁石などの基盤技術は高く、NEDO での支援も続くが(NEDO)、システムや製品化が後手に。基礎の生物医学研究は、小川ら²⁾による fMRI 原理を始め日本人の功績は大きく、シーケンスや造影剤²⁷⁾など先導的な研究が出ているが、量として欧米より少なく単発的である。 <p>■プローブ</p> <ul style="list-style-type: none"> 新規の分子プローブ開発は積極的に行われており、がんの質的評価、脳神経系の評価、炎症、心筋機能、動脈硬化、膝機能などの種々のライフサイエンス分野を対象とした研究が行われている。また、最近脳神経系、内分泌腫瘍などの分子イメージングプローブが臨床画像診断用の放射性医薬品として保険適応され、さらにいくつかの新規の腫瘍イメージングプローブの治験も開始されている。 光音響イメージングなど、新しいイメージングに関する分子プローブの開発も積極的に行われており、研究が進展している。 <p>■PET</p> <ul style="list-style-type: none"> 検出器等の要素技術で世界的に競争力を持つ部分もあるが、総合力（システム化）では米国に比べて不十分。出口である医療機器産業の伸びなやみを受け、大学等で医用工学の研究人材が不足し、基礎から実用化までの体系的な取り組みが十分に機能していない。大学の PET 工学ラボは数えるほどしかなく（名古屋大学山本誠一ラボ、東京大学高橋浩之ラボ、早稲田大学片岡淳ラボなど）、公的研究機関（放射線医学総合研究所）が最先端の研究をリードしている。
	応用研究・開発	○	→	<p>■全般</p> <ul style="list-style-type: none"> Clinical trial 数は多いものの増加率はやや低い。 キャノンに売却された東芝メディカルシステムの動向が注目されている。 <p>■MRI</p> <ul style="list-style-type: none"> 臨床装置開発については国内 2社が開発し、若干欧米よりも遅れるが、高い技術力を持っている。 <p>■プローブ</p> <ul style="list-style-type: none"> 新規の分子プローブを活用して、がんの質的評価や脳高次機能評価への臨床研究を含めた応用研究が積極的に行われている。J-ADNI の研究ではβアミロイドのイメージングは必須の評価系となっている。 マルチモーダルイメージングの開発、光音響イメージングなどの新しい分子イメージング手法の応用にも積極的に取り組んでいる。 <p>■PET</p> <ul style="list-style-type: none"> 臨床研究拠点は海外装置の導入が 9割を占め、臨床から技術開発へのフィードバックが不十分。政府の戦略等を背景に、医療機器開発や医療への既存技術応用の機運が上昇²⁵⁾しているものの、既存医療機器メーカーの事業は伸び悩み。ベンチャー企業の動きは見えないが、公的研究機関と連携した新規参入企業の動きもある²⁸⁾。

米国	基礎研究	◎	↑	<p>■全般</p> <ul style="list-style-type: none"> CT、MRI、UIなどに係る PubMed 掲載の論文数が多く全体のほぼ 1 割を占める。CNS への論文掲載も全体の 1 / 4 を占め質の高さがうかがわれる。1996-2005 年と 2006-2015 年の論文数を比較すると、その増加率も高い。 画像データの解析法の開発も積極的に行われている。 <p>■MRI</p> <ul style="list-style-type: none"> 基礎の装置開発に関しては、NSF、DOE、NIH など層の厚いファンディングと国立高磁場研究所(MagLab)など複数の開発体制があり活発で大きな成果。基礎の生物医学研究は、多数の拠点から生み出される優れた研究成果、技術開発など質・量共に群を抜いている。 <p>■プローブ</p> <ul style="list-style-type: none"> 新規の分子プローブ開発は積極的に行われており、研究者層も厚い。がんの質的評価、脳神経系の評価、炎症、心筋機能、動脈硬化、遺伝子治療、再生医療などの種々のライフサイエンス分野を対象とした研究が活発に行われている。さらに、最近、腫瘍分子イメージング、脳βアミロイドイメージングなどを中心に、いくつかの分子イメージングプローブが FDA の承認を受け、それらの臨床研究も進んでいる。また、それらの研究成果を基盤として創薬研究の推進にも積極的に取り組んでいる。 光音響イメージングなど、新しいイメージングに関する分子プローブの開発も積極的に行われており、研究が進展している。 <p>■PET</p> <ul style="list-style-type: none"> PET 機器ビッグ 3（シーメンス、GE、フィリップス）と大学の好循環がある。企業が共同研究費を出資し、大学発の優れたシーズを早い段階で企業が実用化する。大学は、基礎研究に集中でき、優れたアイデアが次々と出てくる。人材面でも、世界中から優秀な人材があつまる風土がある。大学が人材を育成して、関連企業に就職する例が多く見られる。核医学物理工学ラボは 20 以上ある。
	応用研究・開発	○	↑	<p>■全般</p> <ul style="list-style-type: none"> Clinical trial 数は多く、増加率も高い。 他の医療器分野に比較して、これらの診断機器分野の上位機器メーカーの優位性は圧倒的ではない。 マルチモーダルイメージングの開発にも積極的に取り組んでいる。 <p>■MRI</p> <ul style="list-style-type: none"> 臨床装置開発については GE 社が牽引。一時期は開発力が低減したが、最近、PET/MRI の開発を含めて開発が再び活性化している。 NIH ファンドがよく機能し(ADNI , BD2K , ENIGMA , Human Connectome Project , The BRAIN Initiative)、産学連携も活発。 <p>■プローブ</p> <ul style="list-style-type: none"> 新規の分子プローブを活用して、がんの質的評価や脳高次機能評価への臨床研究を含めた応用研究が積極的に行われている。また、FDA が中心となって分子プローブの first first-in human を行う体制整備が進んでおり、分子イメージングの臨床応用研究が推進されている。 <p>■PET</p> <ul style="list-style-type: none"> UC Davis のグループが 2m 長 PET 開発で 15M ドルの NIH グラントを獲得²⁹⁾するなど、国主導の大型プロジェクトが昨年開始され、応用開発の勢いが増す。PET 機器ビッグ 3 は最新装置のベンチマークを真っ先に米国で実施するなど、企業・大学の良好な関係がある。

俯瞰区分と研究開発領域
生体計測分析技術・医療機器

欧州	基礎研究	◎	↑	<p>■全般</p> <ul style="list-style-type: none"> PubMed 掲載の論文数が多く主要国の合計は米国をはるかに超えるが、1996-2005年と2006-2015年の論文数を比較すると、その増加率は平均的。 CNS への論文掲載は米国に次いで多い。ドイツが牽引している。 <p>■MRI</p> <ul style="list-style-type: none"> EU を中心としたファンディング体制があり、多数の企業体から成る産学連携枠組を活用。 <p>■プローブ</p> <ul style="list-style-type: none"> 新規の分子プローブ開発は積極的に行われており、がんの質的評価、脳神経系の評価、炎症、脾機能、心筋機能などの種々のライフサイエンス分野を対象とした研究が行われている。また、それらの研究成果を基盤として創薬研究の推進にも積極的に取り組んでいる。 光音響イメージングを含めて、新しい蛍光生体イメージング法の開発と確立に関する研究がドイツなどを中心に積極的に行われており、研究が進展している。 <p>■PET</p> <ul style="list-style-type: none"> 米国と同様に、PET 機器ビッグ3と大学の好循環がある。EU 圏、特にドイツの躍進が目立つ (LMU, Forschungszentrum Jülich など)。CERN で医療応用プロジェクトがスタートしている。
	応用研究・開発	◎	↑	<p>■全般</p> <ul style="list-style-type: none"> Clinical trial 数が多く、機器メーカーとしてシーメンス、フィリップスが目立つ。 <p>■MRI</p> <ul style="list-style-type: none"> 臨床装置開発については独シーメンス社が世界最高水準で、蘭フィリップス社も高水準。7T-MRI 装置など先端的装置を実用化した。 マルチモーダルイメージングの開発にも積極的に取り組んでいる。 <p>■プローブ</p> <ul style="list-style-type: none"> 基礎研究を基盤に、PET を中心に、多くの新規の分子プローブが開発され、それらが医薬品として認可され、それらの臨床診断、病態解明への応用が積極的に行われている。 薬物動態評価のためのマイクロドージング臨床試験などを含めて、創薬研究への分子イメージング法の利用が注目されており、積極的に行われている。 分子イメージングプローブ開発研究で得られた成果を基盤に、放射性治療薬（内用療法薬）の開発を積極的に進めており、臨床研究も進めている。 <p>■PET</p> <ul style="list-style-type: none"> 分子イメージング分野でベンチャー企業の躍進が目立つ。MI labs（オランダ）や Mediso Medical Imaging Systems（ハンガリー）など。
中国	基礎研究	△	↑	<p>■全般</p> <ul style="list-style-type: none"> PubMed 掲載の論文数は近年増加しており、その増加率は著しく高い。反面、CNS への論文掲載数は低く、その質は高くない。 <p>■MRI</p> <ul style="list-style-type: none"> 基礎の装置開発の報告は無い。研究の質としては欧米に劣るものの、欧米からの帰国者が研究室を各地で立ち上げると共に、香港大学など高水準な大学も増加しつつある。米国を中心に多数の研究者を送り込んで、研究成果を急激に増やしている。分子イメージングを含めて大規模な政府ファンドが10年計画で開始された。 <p>■プローブ</p> <ul style="list-style-type: none"> 核医学および光イメージングの基礎研究が盛んに行われており、レベルの高い研究もある。生体分子イメージング分野の研究に携わる研究者数も増加している。 <p>■PET</p> <ul style="list-style-type: none"> ここ数年、学会等で中国グループの発表を見かけるようになった。オリジナリティは高くないが、装置開発プロジェクトが進行しているようである。

中国	応用研究・開発	△	↑	<p>■全般</p> <ul style="list-style-type: none"> ・ Clinical trial 数は多いものの、まだ医療機器の開発に結びつく段階ではない。 <p>■MRI</p> <ul style="list-style-type: none"> ・ 装置としては、水準は高くないものの国内企業が 1.5T-MRI の自社開発に成功している。研究の質としては欧米に劣るものの、基礎研究と同様に帰国者を中心に水準を上げている。MRI の国際学会の会員数は、2015年時点で日本と同数だが、発表数は数倍に達しており応用研究に対する関心が高い。医療機関の規模が大きく規制が少ないため、臨床研究に関しては、日本より先行する部分もある。 <p>■プローブ</p> <ul style="list-style-type: none"> ・ 海外で評価された分子イメージングプローブを中心に、臨床診断への応用展開が積極的に進められており、着実に成果を挙げてきている。 <p>■PET</p> <ul style="list-style-type: none"> ・ ベンチャー企業が複数存在。その中での上海の Shanghai United Imaging Healthcare 社は、日本にも進出³⁰⁾。
韓国	基礎研究	△	↑	<p>■全般</p> <ul style="list-style-type: none"> ・ PubMed 掲載の論文数は近年著しく増加しているが、その数、質とも不十分である。 <p>■MRI</p> <ul style="list-style-type: none"> ・ 基礎の装置開発の報告は無い。欧米や日本に比べて規模は小さいが、欧米留学の帰国者を中心に、非常に高い水準の研究拠点を形成している。いくつかの財閥企業（サムスン医療センター等）が大学と連携した研究拠点を持っており、活発な研究が行われている。 <p>■プローブ</p> <ul style="list-style-type: none"> ・ 核医学および光イメージングの基礎研究が盛んに行われている。アメリカの中核研究拠点との共同研究も積極的に進めており、レベルの高い研究も行われている。 <p>■PET</p> <ul style="list-style-type: none"> ・ IEEE NSS-MIC のアジア開催となる 2013 年ソウル開催を成功させ、アカデミアが活気付いている。ソウル大医学校や Yonsei 大学のグループが、PET/MRI の基礎研究を世界に先駆けて行ってきた。
	応用研究・開発	△	↑	<p>■全般</p> <ul style="list-style-type: none"> ・ Clinical trial 数の増加は著しく、サムスンのシェアも上がってきている。 <p>■MRI</p> <ul style="list-style-type: none"> ・ 欧米や日本に比べて研究者数は少ないが、放射線科を中心に活発な研究が行われている。 <p>■プローブ</p> <ul style="list-style-type: none"> ・ 海外で評価された分子イメージングプローブを中心に、臨床診断への応用展開が積極的に進められており、着実に成果を挙げてきている。 <p>■PET</p> <ul style="list-style-type: none"> ・ 韓国の PET メーカーはまだない。ソウル大医学校のグループがベンチャー企業を立ち上げて、イスラエル aspect imaging 社の小動物用 PET/MRI 装置に PET 部分を提供することが 2016 年 9 月に発表された³¹⁾。

(註1) フェーズ

基礎研究フェーズ：大学・国研などでの基礎研究のレベル

応用研究・開発フェーズ：研究・技術開発（プロトタイプの開発含む）のレベル

(註2) 現状 ※わが国の現状を基準にした評価ではなく、CRDSの調査・見解による評価である。

◎ 特に顕著な活動・成果が見えている、○ 顕著な活動・成果が見えている

△ 顕著な活動・成果が見えていない、× 活動・成果がほとんど見えていない

(註3) トレンド

↑：上昇傾向、→：現状維持、↓：下降傾向

俯瞰区分と研究開発領域
生体計測分析技術・医療機器

(8) 参考文献

- 1) 平成 26 年 (2014) 医療施設 (静態・動態) 調査・病院報告の概況、結果の概要 表 17-18
- 2) Ogawa S, et al. Proc Natl Acad Sci USA 87 (24):9868-72, 1990.
- 3) Oshio K & Feinberg DA Magn Reson Med 20 (2):344-9, 1991.
- 4) Miyazaki M, et al. J Magn Reson Imaging 12 (5):776-83, 2000.
- 5) 月刊新医療 No.483, 2015.
- 6) 日本アイソトープ協会 放射線利用統計 2015 年 <http://www.jrias.or.jp/report/cat/101.html>
- 7) 日本核医学会 PET 核医学委員会, 日本アイソトープ協会医学・薬学部会 & ポジトロン核医学利用専門委員会 Isotope News, No.743, 41-45, 2016.
- 8) 例えば Enlitic 社 <http://www.enlitic.com/>
- 9) Biswal B, et al. Magn Reson Med 34 (4):537-41, 1995.
- 10) Ishihara Y, et al. Magn Reson Med 34 (6):814-23, 1995.
- 11) Ma D, et al. Nature 495 (7440):187-92, 2013.
- 12) Jean-Luc CPJ Nucl Med 57:7-8, 2016.
- 13) 東達也: 核医学治療 (RI 内用療法、RI 治療、標的アイソトープ治療) に関する現状, <http://www.mhlw.go.jp/file/05-Shingikai-10901000-Kenkoukyoku-Soumuka/0000127462.pdf#search=%27%E5%86%85%E5%AE%B9%E7%99%82%E6%B3%95%27>
- 14) Karp J SNM newsletter, 2006. <http://www.iss.infn.it/topem/TOF-PET/timeofflightpet.pdf>
- 15) Schaart DR, et al. Phys Med Biol 55: N179-N189, 2010.
- 16) 山谷泰賀 応用物理 84(6):520-524, 2015.
- 17) 浦野泰照 (編): がんの分子イメージング. 化学同人, 2015.
- 18) Asanuma D, et al. Nat Commun 6 Article number:6463, 2015.
- 19) Dip FD, et al. (Ed): Fluorescence Imaging for Surgeons. Springer, 2015.
- 20) Nishiki-Muranishi N, et al. Anal Chem. 86: 6903-10, 2014.
- 21) Minamikawa T, et al. Sci Rep 5: 17165, 2015.
- 22) Mitsunaga M, et al. Nature Medicine 17: 1685-91, 2011.
- 23) Polenova T & Budinger TF J Magn Reson 266:81-86, 2016.
- 24) 福光延吉他. Isotope News 742:20-24, 2016.
- 25) 大井淳一他. 島津評論 72: 65-68, 2015.
- 26) 錦戸文彦他. 平成 27 年度次世代 PET 研究報告書: 51-52, 2016.
- 27) Mi PD, et al. Nat Nanotechnol 11 (8):724-30, 2016.
- 28) http://www.nirs.qst.go.jp/information/press/2015/11_05.html
- 29) <http://www.ucdmc.ucdavis.edu/publish/news/newsroom/10417>
- 30) <http://techon.nikkeibp.co.jp/article/INTERVIEW/20141125/390580/?ST=health>
- 31) <http://www.aspectimaging.com/pre-clinical-mri/simpet-simultaneous-pet-mri-complete-solution/>

3.3.2 臨床検査機器・技術

（1）研究開発領域の簡潔な説明

ここでは、疾病の早期発見や診断・治療に使用される検査機器の実運用を目指した研究開発領域を扱う。なお臨床検査機器は生理検査機器と体外診断機器に大別されるが、本項では体外診断機器について概観する。生理検査機器にはX線や超音波などで患者の状態を画像として直接調べる画像診断機器と心電計や脳波計のように生体情報をモニタリングする機能検査機器が含まれる。一方、体外診断機器には血液や尿などの検体をはじめ、細菌検査や輸血検査の検体、病理検査や細胞診の検体などの中に含まれる遺伝子やタンパク質、あるいはその他の特定の物質等を検出または測定する機器が含まれる。

個の医療に根ざした薬効・副作用、予後予測、あるいは不健康状態を客観的に評価するための技術開発および研究開発が進められている。またそうした中で、患者の傍らでリアルタイムに検査する POCT（Point of Care）の台頭や、医療周辺領域の消費者向け（Direct-To-Customer、DTC）遺伝子検査サービスの動向が注目されている。遺伝子解析については次世代シーケンサーの臨床応用が進み、がん細胞の遺伝子を網羅的に解析・検査する取り組みも始まっている。

機器開発では、異なる機器や測定手法間でのデータの互換性（データの標準化）が大きな課題となっている。また一次医療における診断の迅速化、及び医療介入の判断の均質化を進めるため、機器の小型化や複合化・多機能化、あるいは検体検査自動化による検査所要時間の短縮などが図られている。

疾患の早期診断や治療モニタリング等に用いるバイオマーカーの探索及び実用化の研究も進められている。血液等の体液中に含まれるマイクロ RNA など血中循環腫瘍 DNA や、血中循環腫瘍細胞（CTC）の検出・解析技術の開発が産学官の連携で進められている。

（2）研究開発領域の詳細な説明と国内外の研究開発動向

<機器別の状況>

ここでは機器別の状況を示す。特に1)～6)については2015年度に開催された(社)日本臨床検査機器・試薬・システム振興協会（JACLaS）主催の製品展示会の情報¹⁾を基に分析対象別に整理した体外診断機器の概要を示す。各機器の原理や特徴など詳細²⁾については省略する。

1) 臨床化学分析機器

血液や尿などの検体中の化学成分、電解質成分など比較的低分子の物質を調べる検査。

- ・ 生化学自動分析装置（多項目自動分析装置）：多数の検査項目が測定可能なため検体検査での中心的な検査装置となっている。処理能力によって小型機から大型機まで多くの機種が開発されている。2015年度のJACLaS主催製品展示会におけるその内訳は大型 1,000 test/h 以上（56機種）、標準型 800 test/h（8機種）、中型 600 test/h（13機種）、小型 400 test/h 以下（21機種）だった。

- ・ 電解質分析装置（電極法）、血液ガス分析装置：前者は生化学自動分析装置との統合が進んでいる。一方、後者は、小型で簡易な血液ガス・電解質分析装置として緊急検査用に ER や手術室等への分散配置が進んでいる。
- ・ 電気泳動装置：血漿タンパク分画を行う装置で、生化学自動分析装置との統合が進んでいる。特殊なタンパク分画を行なうキャピラリー電気泳動装置が増加傾向にある。
- ・ 簡易分析装置、専用分析装置、高速液体クロマトグラフィー装置：多くの装置が血糖及び HbA1c の測定用である。また高速液体クロマトグラフィーによる HbA1c の分析は本邦における実用基準分析法として採用されている。専用機としての需要は減少気味であるものの、自己血糖モニタリングをサポートする POCT（後述）の台頭による影響がどの程度かは明確でない。また最近では血糖及び HbA1c の測定は生化学自動分析装置が常用法となっている。

2) 免疫血清検査機器

抗原抗体反応を用いて血液中のガン、ウイルス、ホルモン等のタンパク質や抗体を調べる検査であり、臨床化学分析と並び検体検査において重要な分野。抗原や抗体を蛍光色素や酵素等で標識して反応した抗原抗体量を標識物質で間接的に検出する方法がとられる。

- ・ 酵素免疫測定装置：ペルオキシダーゼ等を標識酵素とした試薬で測定する装置で、中～高感度測定項目が対象。
- ・ 蛍光免疫測定装置：フルオレセイン等の蛍光物質で標識した試薬で測定する装置で、高感度測定項目が対象。
- ・ ラテックス凝集反応測定装置、免疫比ろう法分析装置：ラテックス微粒子で標識した試薬で測定する装置で、低～中感度測定項目が対象。なおラテックス凝集反応測定は一部の生化学自動分析装置でも測定されている。
- ・ 発光免疫測定装置：ルシフェラーゼなどの発光物質を標識とした試薬で測定する装置で、(超)高感度項目が対象。ウイルス感染やガンマーカーなどの検査で特に高感度測定が必要とされることから最近の免疫検査装置の主流となっている。

3) 血液検査機器

血中の血球類の数やサイズ、それらの分布を測定する検査。

- ・ 赤血球沈降速度測定装置：血球が試薬内を沈んでいく速度を測定して、主に体内の炎症を伴う病気の有無や程度などを調べる。
- ・ 自動血球計数装置：白血球・赤血球・血小板の数やヘモグロビン濃度を測定して血液の働き具合を検査する。
- ・ 血液像自動分類装置：5種類の白血球（好中球、リンパ球、単球、好酸球、好塩基球）の増減を測定して体の異常を調べる。
- ・ 全自動輸血検査装置：輸血に必要な血液型検査（A・B・O・AB型、Rh陽性・陰性など）や抗体の検査を行う自動分析装置。
- ・ 血液凝固能測定装置、血小板凝集測定装置：血液凝固因子や血小板の働き具合を調べるこ

とで凝固機能・線溶機能の状態を検査する。なお凝固の項目については、免疫血清検査で測定しているものもある（例：D-Dimer）。

4) 細菌検査機器

採取した検体を培養し、感染症に関連した微生物の同定や薬剤に対する感受性を調べる検査。

- ・ 血液培養検査装置：採取した血液を培地入りボトルに接種し、感染を引き起こす細菌等の有無を調べる検査。
- ・ 微生物分類同定装置：比色法を利用して分類を行う装置。最近では質量分析の特殊な応用である MALDI-TOF MS 法（質量分析に関しては「生体分子計測技術」領域参照）を利用した検査も注目されている³⁾。多様な菌種・菌株の情報が蓄積されたデータベースと照合することにより、検体中の細菌に由来したタンパク質成分のマスマスペクトルパターンから迅速な同定が可能になっている。
- ・ DNA・RNA 測定装置：採取した検体の遺伝子情報に基づき複数の細菌種の同定を同時に行なう装置。検体から核酸（DNA・RNA）の抽出、増幅、検出を行なう遺伝子検査は一連の作業の全自動化が進み、簡便かつ迅速な検査が可能となっている。
- ・ 感受性試験装置：光散乱法や蛍光分光法などの技術を利用して抗菌薬に対する微生物の感受性を調べる検査。遺伝子検査では細菌種の同定と同時に薬剤耐性遺伝子の検索も行なう装置が出てきている。

5) 一般検査機器

- ・ 尿分析装置、尿沈渣分析装置：腎機能、尿路系の疾患の種類や部位を推測するための検査。
- ・ 便潜血測定装置：大腸がん由来する出血を検出することでスクリーニング行なう検査装置。

6) 病理検査機器

- ・ 自動組織細胞染色装置：組織細胞を色素や抗体などによって染め分けて病理診断を容易にするための装置。

7) 遺伝子検査機器

検体から核酸（DNA・RNA）を抽出、増幅、検出して遺伝子の解析を行う検査。従来は専ら基礎研究で活用されていたが、様々な疾患の検査・診断、各種薬剤感受性の検査（ファーマコゲノミクス）、鑑定や体質検査（DTC 遺伝子検査サービス）、環境モニタリング、農産物・食品検査などに利用されるようになってきている。

- ・ DNA チップ：採取・前処理した検体 DNA を、蛍光物質などで標識し、特定の塩基配列を持った DNA を配置した基板と反応させる。またその反応物をレーザー光や電気的・化学的検出法により高感度に検出し、網羅的な解析を行う。1細胞から抽出される超微量な核酸を高精度に抽出・解析する技術の開発等が進められている。
- ・ 次世代シーケンサー（NGS）：機種ごとに個別の原理が用いられている。現在はイルミナ社、ライフテクノロジー社の機種でシェアの9割近くが占められている。解析時間の短

縮やコストの低減が大幅に進み、また解析処理能力を抑えたパーソナルタイプも登場したことで機器の普及が進んだ。NGS を使って癌細胞の遺伝子を網羅的に解析・検査するクリニカルシーケンスも始まり注目されている。機器開発ではナノポアシーケンサーが注目されており、実用化により低廉化、高精度化が一層進むと期待されている。

8) 検体検査自動化システム

大規模な施設では、検体検査に使用される自動分析装置は検体検査自動化システム(Laboratory Automation System、LAS)によって連結され、複数の検査が自動的に行われる仕組みが一般的となっている。

検体検査自動化システムはさらに臨床検査情報システム(Laboratory Information System、LIS)とリンクされ、それぞれの自動分析装置からの検査結果が即時に電子カルテや病院全体の基幹情報システムに配信される仕組みが構築されつつある。検体検査自動化システムにはその他、分注装置やオートラベラー・バーコードプリンターが必要となる。

9) POCT 機器

大量検体自動化処理とは対極的に、検査室ではなく患者の傍らで医療従事者がリアルタイムに行う簡便な検査である POCT⁴⁾の流れが近年急速に広まってきている。「いつでも」「どこでも」行える患者中心の検査であり、検査時間が短縮されるため、迅速かつ適切な診療・介護、疾病の予防、健康増進等に寄与する検査と期待されている。特に利用頻度が高い代表的な POCT 項目は血液ガスや血糖等だが、他にも電解質測定や感染症検査など多様な項目がある⁵⁾。バイオチップ(DNA、タンパク質、糖鎖などの生体分子を基板上に多数固定し、これらと特異的に相互作用する標的分子や化合物を大量かつ同時並行的に検出できるデバイス)もこれに含まれる。

最近の市場調査によると、国内の臨床検査試薬・機器全体市場約 5,000 億円のうち、POCT 市場は約 1,000 億円であり前年度比約 7%の高い成長率を示している⁶⁾。ただし本推計は主要 37 社の合計であり、免疫クロマト法キットは含むが血糖自己測定(SMBG)は含まれていない。

<国内外の動向>

- ・ **POCT 機器開発**：がん、糖尿病などの慢性疾患、急性の感染症や心臓発作、予防や自己管理のための検査等、多様な検査機器・技術の開発が行なわれている。一例としては、微量な血液を使ったがんの早期診断法(後述)、線虫の嗅覚を用いたがん診断テスト⁷⁾、腎疾患のバイオマーカー尿中 L-FABP の簡易型検査キット⁸⁾、自己血糖測定器、指先穿刺による血液検体を用いたエボラウイルス感染迅速診断検査キット⁹⁾、尿中から単一ウイルスを迅速に検知できる検査技術¹⁰⁾、微量の血液を使って心臓発作を迅速に診断する機器¹¹⁾、歯周病予防のための口腔内細菌検査機器¹²⁾等がある。
- ・ **疾患早期診断技術(リキッドバイオプシー) 開発**：血液中の細胞や遺伝子から疾患を早期診断する技術の開発が進められている。東ソーは、「血液中のがん分子・遺伝子診断を実現するための技術・システムの研究開発」(NEDO、2010～2014 年度)で開発した技術を用いて血液中を循環するごく微量のがん細胞(血中循環腫瘍細胞、Circulating tumor

cells : CTC) を検出、採取できる検査チップを開発し、臨床応用に向けた検討を行なっている¹³⁾。また「体液中マイクロ RNA 測定技術基盤開発プロジェクト」(AMED、2014～2018 年度) では国立がん研究センター、国立長寿医療研究センター、東レ、東芝らの共同研究により血液等の体液中のマイクロ RNA から 13 種類のがんおよびアルツハイマー病等の認知症患者を早期発見するマーカーの探索および実用化に向けた取り組みが行なわれている¹⁴⁾。がん特異的なエクソソームはマイクロ RNA を始め様々な情報を含む物質であるためこれを対象とした研究が近年増えつつある¹⁵⁾。またバイオマーカー探索ではがんや認知症以外にもストレスの客観的評価やうつ病などの精神疾患を診断するようなものの検討も行なわれている。

- ・ **感染症診断デバイス** : エボラ出血熱などの先進諸国より発展途上国で多発する感染症の診断デバイスの研究開発も世界的には求められているが、製品開発後の販路の確保や売上予測すなわち ROI (Return of investment) による判断から、国内の大手診断薬メーカーの大半は開発に参画していないのが現状である。
- ・ **遺伝子検査サービス** : 革新的イノベーション創出プログラム (COI-STREAM) (文部科学省・JST、2013 年度～) において DeNA ライフサイエンスと東京大学医科学研究所が共同研究「ヘルスビッグデータを用いた健康長寿イノベーション」を実施し、その社会実装として DTC 遺伝子検査サービスを開始した¹⁶⁾。その他にも大学発ベンチャー等によるサービス提供事例もある。より網羅的な遺伝子 (ゲノム) 検査を日常診療に導入することを目指す取り組みも始まっている。国立がん研究センターではがん患者の遺伝子情報を直接治療選択に役立てるための臨床研究「TOP-GEAR プロジェクト」の第二弾を 2016 年 1 月から開始している¹⁷⁾。またこうしたオミクス解析結果を含む医療ビッグデータの解析を行なうためのデータベース構築も発展途上にある。

(3) 注目動向

- ・ **装置の複合化・多機能化** : 生化学自動分析装置の機能と免疫血清検査機の機能を 1 台の装置に組み込んで臨床化学と免疫の両方の検査ができるようにした複合機の開発が活発であり、今後も進むと見られている。2016 年 7 月のアメリカ臨床化学会(AACC)ではメジャー2社 (アボット、シーメンス) が小型装置の領域で最新複合機を発表し注目された。
- ・ **集中多検体処理と分散少数検体処理の二極化傾向** : 基本分析ユニットを 2～5 台連結することによって超大型の自動分析システムを構築する傾向が近年見られる一方で、中小施設向けに小型機の開発も行われている。
- ・ **検体検査自動化による検査所要時間 (Turn Around Time、TAT) の短縮** : 業務の効率化や迅速診断に繋がるため、分析装置の処理能力向上やコンパクトなシステム構築、採血から測定までの動線短縮、臨床検査情報システムとの連携等により TAT の短縮が図られてきている^{18, 19, 20)}。
- ・ **感染症検査の高度化** : 質量分析法や遺伝子検査等の技術が飛躍的に進歩したことにより、感染症検査が大きく変化してきている。迅速な薬剤感受性検査、全自動遺伝子検査による検体から直接病原体を検出する技術、遺伝子解析や質量分析法の技術革新による菌株同定、シーケンシングによる分子免疫学的なタイピング等の新しい技術・検査機器が日常検査に

導入されつつある²¹⁾。

- ・ **次世代シーケンサ（NGS）の臨床応用**：NGS を使って癌細胞の遺伝子を網羅的に解析・検査するクリニカルシーケンスも始まり注目されている。国立がん研究センターではがん患者の遺伝子情報を直接治療選択に役立てるための臨床研究「TOP-GEAR プロジェクト」の第二弾を 2016 年 1 月から開始している（前述）。またこうしたオミクス解析結果を含む医療ビッグデータの解析を行なうためのデータベース構築も発展途上にある。
- ・ **災害発生時の POCT 利用**：POCT は病院の外来・病棟・手術室以外に在宅や災害医療にも大きく貢献すると期待されている。特に場所・環境・人員・インフラ等に大きく制限を受ける災害時の仮設診療所での検査では威力を発揮する。実際に 2011 年の東日本大震災や 2016 年 4 月の熊本地震の際にも POCT が被災地に贈られ利用された。
- ・ **医療情報システムの標準化**：厚生労働省は医療サービスの向上のため 2020 年度までに電子カルテシステムの導入率 90%を目指すなど医療分野の IT 化を推進している²²⁾。検体検査分野でも、検査情報システムまでがワンストップで提供された総合臨床検査自動化システム（TLA：Total Laboratory Automation）を構築して医療分野の IT 化や患者負担の少ない迅速診療に貢献しようとする取り組みが検討されている。しかし、今後、検査情報システムを活用した健康・医療関連ビッグデータの解析等を可能にするためには、検査情報を含む様々な医療情報の標準化が必要であるが、現状十分ではなく課題となっている。そのため医療情報システムの相互接続性を推進する国際プロジェクト IHE(Integrating the Healthcare Enterprise)²³⁾や JAHIS（保健医療福祉情報システム工業会）²⁴⁾が活発な活動を続けている。
- ・ **セルフリーDNA シーケンシングによるがんの早期診断技術開発**：血中に漏出した微量のがん細胞 DNA（血中循環腫瘍 DNA、Circulating tumor DNA：ctDNA または Cell free DNA：cfDNA）を高精度で検出、シーケンシングする技術の開発が進んでいる。国内外の研究機関や企業も技術やサービスの開発に取り組みつつある。日本では国立がん研究センターの研究グループががん細胞に特異的なタンパク質やマイクロ RNA を含む血液中のエクソソームを短時間で検出する技術を開発した²⁵⁾。また Illumina 社は 2016 年 1 月に同技術を使ったがんゲノム診断の事業化を目指す新会社 GRAIL の設立を発表した²⁶⁾。
- ・ **血中循環腫瘍細胞（CTC）の検出技術開発**：原発巣のがん細胞から剥離して血中を循環しているがん細胞（CTC）を検出する検査は、がんの早期診断や治療モニタリング等において有効なツールと期待されており、関連する技術開発が国内外で進められている。例えば日本では東ソーが血液中の細胞を 1 つずつ固定する検査チップ及び固定した CTC を検出する装置を開発した（前述）。また米国ではマサチューセッツ総合病院癌センターの研究チームが、独自に開発した検査チップ（CTC-iChip）を RNA の定量に使われるデジタル PCR と組み合わせることにより、肝臓がんの早期診断とモニタリングを可能する技術を開発した²⁷⁾。
- ・ **NIH-Wide Strategic Plan Fiscal Years 2016-2020（2015 年 12 月）**²⁸⁾：遺伝情報、生活習慣、環境因子等の情報を収集・解析して患者に対してより適切な医療を提供しようとする Precision Medicine の推進、その一環としての薬効・副作用や予後予測の評価等の個々の医療の実現を可能にする技術開発、疾病早期診断のための Point of Care 技術開発、健康・医療データを用いた様々な視点からのビッグデータ解析、基礎研究成果の臨床研究へ

の橋渡し迅速化に向けたヒト 3D オルガノイド技術開発等、本領域と関連が深い研究開発目標や技術開発項目が複数挙げられている。

（4）科学技術的課題

- ・ **臨床検査データの標準化**：臨床検査データを含む多種の医療情報の活用を、医療の質の向上および持続可能な医療保障制度の確立へとつなげていくためには、医療情報システムの相互接続性の確保が不可欠となる。そのため、その推進活動が国際プロジェクト IHE²³⁾ や JAHIS²⁴⁾ を通じて行われている。なお臨床検査のうち POCT は、「いつでも」「どこでも」行うことのできる検査であるため、通常の臨床検査データともデータの取り扱いが異なる可能性があると考えられている²⁹⁾。そのため POCT 検査データと、検査室や外注検査センターのデータとの互換性の問題も解決していく必要があるとの指摘がある³⁰⁾。
- ・ **POCT データの精度保証**：POCT では、データ標準化を進めた上で、精度保証も重要な課題となる。迅速な検査は魅力となるが正確でないデータは誤った処置につながるリスクもあるためである。また内部精度管理だけでなく、検体採取やサンプリング方法、LIS（検査情報システム）や HIS（病院情報統合システム）との接続性等、今後解決しなければならない精度保証における問題もある。これらについては「POCT ガイドライン 第3版」にまとめられている³¹⁾。
- ・ **データ活用のための環境整備**：標準化された多様な臨床検査データを統合的に解析して健康維持や疾病予防、重症化や再発防止に役立つ新たな診断・治療法の開発等へつなげていくためには、体系的なデータベースの構築や、多様なデータを統合的に解析できるバイオインフォマティクスの専門家等の確保・養成が必要となるが、現状は不足している。
- ・ **センシング**：POCT 機器の開発で重要な要素技術はセンシングであり、現在の技術トレンドは高感度、高選択性、高安定性、低・非侵襲性である。また生体成分を測定する検体検査ではセンサの使い捨てが前提となるため、低コスト化と、検体試料の少量化につながる超小型化が必要となる。そのため微細加工技術による集積化、安価でオンデマンド生産を可能にする印刷エレクトロニクス技術による多機能化等が技術開発トレンドになっている³²⁾。
- ・ **バイオマーカー探索**：バイオマーカーの臨床応用は、検体の安定性、採取の容易さ、測定装置の有無等も影響するため必ずしも容易ではないがその可能性には期待が集まっている。研究開発面では、健常群と疾患群の比較から新規バイオマーカーの発見を目指すにあたり、とくに血液プロテオーム解析では、タンパク質除去等の前処理技術におけるブレイクスルーが求められている。解析時のノイズ低減のためより品質のよいバイオリソースの収集も必要とされている。また血清中で見られる細胞から細胞外へ放出される分子を対象とした検索が重要となるが、既知のタンパク質の網羅的解析では今のところよいターゲットが見つかっておらず、ペプチドや代謝産物等の低分子物質をターゲットとするか、あるいは新しい細胞解析技術を用いた解析の結果に期待が寄せられている。その他には血液等の体液中から採取でき疾患固有の発現パターンを示すことが明らかになってきているマイクロ RNA も注目されている。実際、13 種類のがんおよびアルツハイマー病等の認知症患者を早期発見するマーカーの探索および実用化に向けた取り組みも進む¹⁴⁾。

- ・ **単一細胞、単一分子の分析・計測技術**：単一細胞、単一分子レベルの詳細な分析・計測に係る技術は、生体組織を構成する個々の細胞がそれぞれに異なった特徴を有することが明らかになってきている中で、生体反応機構の解明やバイオマーカー探索等における鍵技術としてのみならず診断分野への応用も期待され研究開発が進められている。具体的には、微細加工技術の進展により Micro Total Analysis System (μ TAS) や Lab on a Chip 等の考え方が登場し生体試料解析を目指した様々なバイオチップが研究されている。また細胞単位、分子単位の解析を高精度かつ効率的に行うための技術開発も様々に行われており、例えば多数の細胞中のマイクロ RNA を同時に解析する単一細胞解析機器³³⁾や1分子解析技術に基づく新たな DNA シーケンサー³⁴⁾、検体中に含まれる DNA の中から特定の配列を含む DNA 分子を定量するデジタル PCR³⁵⁾等がある。

(5) 政策的課題

- ・ **データ標準化**：一般的に医療機器は医薬品（特に抗がん剤）等と比べるとその開発に必要なとされる費用は少ない反面、販売価格や保険点数が低く、数を売ることが可能でなければ開発や製造に着手する企業は少ないと言われている。これに加えて現在は、より良いサービスの提供のためにデータの互換性が参入の障壁となっている。個別化医療や米国がリードする precision medicine の盛り上がり、健康・医療分野の ICT 化等、本分野とも関連の深い重要な動向がある中、標準化されたデータが生産・利活用される仕組みの構築に向けて引き続き産学官が連携して障壁解消に取り組むことが期待されている。
- ・ **健康・医療情報システムの構築**：データの互換性が確保できれば、多種のデータを使った疾病の統合的な解析等もより現実的になる。そのため電子母子手帳や個人健康情報（栄養、運動、投薬・服薬履歴ほか）、さらにゲノム情報が加わったデータベースとバイオリソースが一体化した統合的なデータインフラの整備が研究分野や省庁の壁を越えて今後進むことが期待されている。
- ・ **利用可能な診断薬デバイスの拡大**：日本の現在の医療制度では、国民が直接利用できる診断薬デバイスは（血糖検査や尿妊娠検査診断薬等）限られており、データの標準化と合わせ、その拡大が期待されている。また医療機関外で国民が利用できる診断キットについては、利用者が誤った判断をしないような仕組み作りも同時に必要と考えられている。
- ・ **POCT の普及に応じた対応**：高齢化社会に向かい、介護診療、在宅診療や訪問診療の環境が整い始めている中で POCT の需要が今後さらに高まると予想されている。また平成 26 年 4 月の厚生労働省「検体測定室に関するガイドライン」³⁶⁾の発出により、病院や診療所以外でも利用者が自己の健康管理の一助となるような検査を受けることができるようになったため、薬局等による検体測定事業への参入が相次いでいる。こうした中、それぞれの検査現場で使用される機器の種類や管理方法、検査方法、測定データの精度保証、あるいは医師の診断の伴わない簡易な検査の結果のみをもって利用者が誤った判断を下すことを極力抑えるような仕組み等に関して、臨床検査結果の品質向上に向けた環境の整備が必要と考えられている³⁷⁾。
- ・ **疾病の早期発見・治療のための OTC 医薬品**：POCT に近い存在である OTC 医薬品（医師の診療や処方箋がなくても薬局で合法的に買える医薬品）に関しては、以前から承認さ

れていた尿糖・尿たんぱく・妊娠診断薬に加えて、がん等の兆しを調べる尿潜血・便潜血検査薬と排卵日予測検査薬が認可されることとなり、続いて排卵日検査薬に関しては平成28年にガイドラインが策定され、複数社が承認を取得することとなった。これら以外には、自身の健康意識向上や、疾患の早期発見・治療の補助としての利用を期待してコレステロール・中性脂肪・血糖など生活習慣病に関連する項目等が注目されており、厚生労働省にて検討が続けられている。しかし、検査データの信頼性の確立等を進めたうえで、保険制度との関係や、医療機関と検体測定室の住み分け等について十分な議論や法整備が検討されることが必要との指摘もある³⁸⁾。

- ・ **感染症診断デバイス開発**：エボラ出血熱等の、先進諸国よりも発展途上国で多発する一部の感染症の診断デバイスの開発はROI（Return of investment）が悪いと判断されがちであるため産学官の連携によって事業としての価値を高める等の工夫が必要であるとの指摘がある。また鳥インフルエンザやジカ熱等のあらたな感染症への迅速対応の必要性の観点から、発展途上国向けのLCD（Low Cost Device）開発の重要性も認識されている。

（6）キーワード

生化学分析、免疫血清検査、血液検査、細菌検査、遺伝子検査、検体検査自動化システム（Laboratory Automation System、LAS）、検査情報システム（Laboratory Information System、LIS）、総合臨床検査自動化システム（Total Laboratory Automation、TLA）、装置の複合化・多機能化、検査所要時間（Turn Around Time、TAT）、データ標準化、個人健康情報、ビッグデータ解析、POCT（Point of Care Testing）、質量分析法（MALDI-TOFMS法）、遺伝子検査、バイオチップ、次世代シーケンサー、クリニカルシーケンス、DTC 遺伝子検査サービス、コンパニオン診断、リキッドバイオプシー、血中循環腫瘍細胞（Circulating tumor cells、CTC）、マイクロRNA、エクソソーム、単一細胞・単一分子の分析・計測、感染症診断デバイス、個の医療、Precision Medicine、

（7）国際比較

国・地域	フェーズ	現状	トレンド	各国の状況、評価の際に参考にした根拠など
日本	基礎研究	○	→	<ul style="list-style-type: none"> 当該領域にかかる技術等に関するライフサイエンス研究は世界トップレベルにある。半導体デバイスなど世界をリードできる素地があり、診断薬など試薬開発に必要な基礎的技術もある。一方で特定の疾患や難病等に対する統合的な研究活動は弱い。 基礎研究の多くは大学や公的研究機関で行なわれているが、産学連携研究の広がりに欠ける。 大学や公的研究機関では臨床検査機器に関する基礎研究はあまり行なわれておらず、企業でも製品開発への応用研究が中心。シーズの発信は米国や欧州に比べて不足している。
	応用研究・開発	◎	→	<ul style="list-style-type: none"> 応用研究や開発は企業中心に活発に行われており、総じてその技術力は高い。 なかでも基本的検査である生化学検査分野では日本製の生化学自動分析装置が世界的な大手メーカーに導入されて世界展開している。ロッシュは日立ハイテックノロジー製、アボットは東芝メディカル製、シーメンスは日本電子製、ベックマン・コールターは元オリンパス製を主力としている。血球計数検査や血液凝固測定などの血液検査分野ではシスメックスが世界をリードしている。 また、臨床検査を自動化するためのシステムは日本主導の実用化システムとして発展してきた。主力メーカーは日本（アイディエス、エイアンドティー、日立ハイテックノロジー）と欧州（スイスのインペコ、テカン、ドイツのPVT、スペインのThermo）であり、ロッシュ、ベックマン・コールター、アボットやシーメンスの世界大手に導入されている。臨床検査の自動化システムの将来について世界の専門家が議論するチェリーブロッサム・国際シンポジウム12)の開催を日本が主導している。 他方、免疫血清や細菌検査などの重要な検査機器の分野では世界の開発レベルに遅れを取っている。 アメリカや欧州の規制など世界標準への対応が進みつつあるが、先進諸外国と比較すると未だ後追いになっている。 またより一般的な話としては、個々の要素技術・部品を組み合わせで発展させる開発力は欧米に比して未だ弱いとの見方もある。検査機器の独自の開発製造には多大な投資が必要となるが、ベンチャーも含め、国などの公的支援に未だ頼っている状況がある。 POCT 分野にはシーメンス（糖尿病、血液ガス、尿試験紙）やラジオメーター（血液ガス）など外国企業の製品が多く輸入されているが、国産メーカーも育ってきている。富士フイルム（ドライ生化学）、アークレイ（ドライ生化学、尿試験紙）、堀場（CRP+血球計数、糖尿病）、日本光電（血球計数）、デンカ生研（ウイルス検査）などが代表的である。
米国	基礎研究	◎	→	<ul style="list-style-type: none"> 大学や NIH などの研究機関での基礎研究が活発で新規技術シーズから新たな検査機器開発につなげる環境が整っている。 基礎医学に対する国家戦略的な潤沢な予算配分やアジアや欧州からの優秀な研究人材の流入を背景に研究開発の体制が充実している。 患者グループからの資金獲得が、特定の疾患に対する研究活動を統合的に進める一つの推進力になっている。
	応用研究・開発	◎	→	<ul style="list-style-type: none"> グローバル展開する大手メーカーが多く、また欧州の多国籍大手メーカーも活動拠点をアメリカに置くことが多いため、FDA 規制対応などアメリカ主導的なグローバル展開が進んでいる。 臨床検査機器の各分野で総合的に世界をリードしている。とくに感染症を中心に最大市場である免疫血清検査分野での開発が活発である。 臨床検査の中心となる臨床化学分析と免疫血清検査を同一機で測定する複合機の開発が進んでいる。2016年7月のAACCでは世界をリードするアボットとシーメンスの2社が同時に発表した次世代複合機に注目が集まった。免疫検査を重視するこのような複合化・多機能化・高機能化の流れが今後加速すると見られる。 高機能な生化学自動分析装置は日本メーカーが世界を席巻してきたが、今後米国が巻き返してくる動きである。 全自動遺伝子検査システム、質量分析法（MALDI-TOF MS）や光散乱法などを利用した微生物同定機器や薬剤感受性検査機器の開発により、感染症検査が急速に進歩してきている（ベクトン・ディッキンソン、Sepheid, Nanosphere, Bio Fire, Lumindex, GenMark など）。 POCT はアメリカのベンチャー企業を中心に発展してきたが、吸収合併や提携によって現在では大手企業とベンチャー企業の2極化で開発が進行している。主役は米大手企業で世界市場の約半分を占め、次いで欧州、日本となっている。種々の検査（血糖、感染症、心筋マーカー、血ガス、尿試験紙、生化学など）を対象に広く製品開発が行われている。主な企業は、アボット、ジョンソン&ジョンソン、アリーア、メドトロニック、ベックマン・コールター、バイオ・ラッド、ベクトン・ディッキンソンなどである。 illumina社はセルフリーDNAシーケンシングによるがんのゲノム診断の事業化を目指す新会社を2016年に設立した。 その他にもメタゲノム解析を含めたマイクロバイオーム研究が飛躍的に進んでいる。日本は最近になってベンチャーが立ち上がってきているが出遅れている。 オバマ大統領が215百万ドルの資金を投入する“Precision Medicine Initiative”を2015年に発表し、国家戦略的な推進体制がある。

欧州	基礎研究	○	→	<ul style="list-style-type: none"> ・米国と同様に、大学の基礎研究のレベルは高い。地元企業やグローバル企業が大学との共同研究開発を進めるケースが多い。国際連携も積極的であり、米国やアジアに研究拠点を設置している。 ・細胞単位で解析する様々な技術開発が活発に行なわれている。
	応用研究・開発	◎	→	<ul style="list-style-type: none"> ・EU の枠組みの中で国境を超えた共同開発や技術提携を行いやすい環境が整っている。規制対応の面では、CE マーク取得が FDA や日本の薬機法に比べて得やすく、新技術をいち早く新規医療機器として実用化できる面がある。 ・スイスでは、グローバルメジャーのロシュが以前から個別化医療をビジネスの中核に据えており、その方針の下で総合的な臨床検査機器事業を世界中に展開している。テカンは得意とする免疫分析法（ELISA/ EIA/FIA）を中心に検体検査自動化システムを展開し、また遺伝子関連では次世代シーケンズの技術を開発している。 ・ドイツでは、シーメンスがグローバルメジャーとして総合的な臨床検査機器事業を世界中に展開している。ロシュは検体検査自動化システムで強みを持つ独企業の PVT を傘下に納め、同時に日立アロカ、日立ハイテクノロジーズから製品の供給を受けている。 ・PVT が日立ハイテクノロジーズと連携してロシュに検体検査自動化システムを供給している。また、ASP Lab Automation も独自の自動化システムを開発している。 ・フランスの代表的なメーカーであるビオメリューは、質量分析法による全自動細菌同定感受性検査装置や自動蛍光免疫測定装置を開発しており、シスメックスなどとの提携で広く事業展開している。 ・イタリアでは、メナリーニが免疫血清検査機器を中心に、またアリファックスが細菌検査機器を中心に開発を行っている。 ・ラジオメーター（デンマーク）は血液ガス分析を中心とした緊急検査領域の製品を、Thermo LabSystems（スペイン）は検体検査自動化システムを、そして URIT（英）は臨床検査全般に亘る製品を開発している。またイギリスでは Oxford Nanopore のポータブル・シーケンサーも注目されている。 ・POCT では、シーメンスとバイエルヘルスケア（独）とロシュが広い範囲の検査項目で欧州の主役となっている。 ・大学発ベンチャーに関しては、設立後、実際に成功した例はまだ少ない。
中国	基礎研究	△	↑	<ul style="list-style-type: none"> ・基礎科学研究は、海外からの技術をうまく取り込み着実に進歩している。その証拠として専門学術雑誌で公表される量、質も増加している。しかし本研究分野での新しい技術開発については発展途上にある。 ・欧米留学などで研究実績を積んだ優秀な人材が多く、外国技術の模倣から独自の先端技術研究や開発が進められている。
	応用研究・開発	△	↑	<ul style="list-style-type: none"> ・アメリカや欧州の規制など世界標準への対応が進みつつあるが、先進諸外国と比較すると未だ後追いになっている。 ・中国政府は外国技術の導入や合併企業育成を積極的に進めてきているが、許認可を通じて海外の企業に多くの技術的開示を求めており、国内産業育成に海外企業の情報が流用されないか懸念されている。 ・基礎的研究技術を診断薬デバイスなどに応用する開発では、独自の技術を活用する例は未だ少ない。むしろ海外からの技術を導入して国内向けに改良して活用する例が多く、海外企業製品の試薬や消耗品の模倣品も拡大している。さらに海外企業で経験した中国人従業員を通じた技術流出も見られると言われている。 ・しかし中国政府として知的財産の保護に対する意識は極めて低いと言われている。 ・中国政府は今後は習得した先端技術を国産化する方向に舵を切っている。800 テスト以下は中国製を優遇する政策をとっている。規制当局（CFDA）の注冊認可に要する期間や手数料も外国企業に対して極めて厳しい対応となってきた。 ・ローエンドな臨床検査機器を中心に開発をしてきたが、急速に実力をつけてきており、輸入に依存してきたハイエンドな機器も国内生産できるメーカーが育ってきている。ただ部品メーカーや加工業者はまだ十分に育っておらず、品質にはばらつきが大きく、精密度の高い重要部品は日本など外国から輸入しているものも多い。 ・Mindray は生化学自動分析装置で 1,000 test/h 以上の高級機種開発ができる実力を保有している。化学発光免疫装置や血液検査機器なども次々に開発して製品の種類が豊富で、検査分野では中国随一のグローバル企業である。ディルイ Dirui も生化学自動分析装置の高級機種他、血液検査機器や尿分析機器など多くの製品を既に開発している。その他複数メーカーも 800 テスト機までは易々と開発できる力をつけてきている。 ・POCT 分野は需要の増加と政府の後押しを受けて急拡大している。特に血糖関連の普及率は 20% に達するものの先進国の普及率 90% に比較すると低い。主要な検査項目を外国の大手に押さえられているため、ニッチな領域での開発が主となっている。輸入品との技術的な格差が縮小しつつあり国産メーカーも急速に成長している。血糖関連では三諾生物や北京怡成、血ガス/電解質では梅州康立、理邦装置、上海恵中、南京普朗、心筋マーカースはイムノクロマト法で南京基蚕、深圳端菜、妊娠検査では万孚生物、英科新創などが国産製品を開発している。

俯瞰区分と研究開発領域
生体計測分析技術・医療機器

韓国	基礎研究	△	↗	<ul style="list-style-type: none"> ・国策として医療の産業化や ICT 化に向けて基礎研究を充実させており、生体機能を計測するための様々な基礎的技術は向上している。特に微量のサンプルから分子を定量する技術開発は活発に行われている。 ・国政課題に従い、2014 年 4 月から新たな医療機器産業育成政策として「2014～2018 医療機器産業中長期発展計画」がスタートした。その中で、規制緩和・信頼とブランド価値の向上・戦略的に R&D 投資・オープンイノベーションを4つの戦略として掲げている。
	応用研究・開発	△	↗	<ul style="list-style-type: none"> ・2015 年に開催された国際医療機器・病院設備展示会（KIMES）ではデジタル X 線撮影装置や超音波診断装置などの医療機器に注目が集まっており、臨床検査機器での新製品は多くなかった。 ・臨床検査機器の主要な製品は外国製品の輸入販売が中心で、国内メーカーを育成中で海外メーカーとの提携も多い。 ・国内の臨床検査機器の開発としては、遺伝子関連機器（Seegene、Bioneer、Labgenomics、Macrogen）と POCT 機が中心である。出生前診断に対する極めて高い需要があるという、特殊な状況が見られるとの指摘もある。 ・POCT 機では、血糖関連（SD biosensor、WISE meditech）、感染症関連（Nanotek、Boditech）、心筋関連（サムソン）などの検査項目が開発されている。 ・Samsung は生体を計測する機能を実装した新しい半導体センサーチップ "Bio-Processor" を上市した。

(註1) フェーズ

基礎研究フェーズ：大学・国研などでの基礎研究のレベル

応用研究・開発フェーズ：研究・技術開発（プロトタイプの開発含む）のレベル

(註2) 現状 ※わが国の現状を基準にした評価ではなく、CRDSの調査・見解による評価である。

◎ 特に顕著な活動・成果が見えている、○ 顕著な活動・成果が見えている

△ 顕著な活動・成果が見えていない、× 活動・成果がほとんど見えていない

(註3) トレンド

↗：上昇傾向、→：現状維持、↘：下降傾向

(8) 参考文献

- 1) 日本臨床検査機器・試薬・システム振興協会, JACLaS EXPO 2015 出展製品一覧, 2015.
http://jaclas.or.jp/assets/files/expo_2016/JACLaSEXPO2016_products_list_01.pdf
- 2) 医用分析機器（検査装置）<http://www.jaima.or.jp/jp/pdf/05.pdf>
- 3) 大楠清文 ケミカルタイムス No.239：15-20, 2016.
- 4) 日本臨床検査自動化学会誌, 第 38 卷(supp1.1), 2013.
- 5) 谷直人 医機学 80(4): 317-324, 2010.
- 6) (株)矢野経済研究所: 2016 年版 POCT 市場の展望, 2016.
- 7) 九大理学部ニュース, 2015 年 3 月 25 日,
<http://news.sci.kyushu-u.ac.jp/biol/%E7%B7%9A%E8%99%AB%E3%81%A7%EF%BC%91%EF%BC%90%EF%BC%90%E5%86%86%E3%81%8C%E3%82%93%E6%A4%9C%E6%9F%B/>
- 8) http://www.med-device.jp/pdf/state/event/20150423/3_cmic.pdf
- 9) CareNet, 2015 年 7 月 17 日, <https://www.carenet.com/news/journal/carenet/40319>
- 10) MPMN Medtech Pulse, May 25, 2016, This Test Can Find a Single Virus in Urine,
<http://www.qmed.com/mpmn/medtechpulse/test-can-find-single-virus-urine>
- 11) MPMN Medtech Pulse, May 31, 2016, New Philips Heart Attack Detector Runs on One Blood Drop,
<http://www.qmed.com/mpmn/medtechpulse/new-philips-heart-attack-detector-runs-one-blood-drop>
- 12) 平成 25 年度課題解決型医療機器等開発事業 事業成果報告書（最終審査 1：最終製品）

- http://www.med-device.jp/pdf/development/vp/H23-086-1_product.pdf
- 13) 日経デジタルヘルス, 2015年6月8日, 血液中のがん細胞を検出、採取できる技術 東ソー,
<http://www.nikkei.com/article/DGXMZO87817130Y5A600C1000000/>
 - 14) 体液中マイクロ RNA 測定技術基盤開発プロジェクト,
<http://microrna.jp/projects/tabid/61/Default.aspx>
 - 15) NanoBio, Vo.5, 2013, http://www.jst.go.jp/first/images/stories/30/09/NewsLetterVol5_j.pdf
 - 16) 東京大学医科学研究所プレスリリース, 2014年6月3日,
<http://www.ims.u-tokyo.ac.jp/imsut/jp/files/140603.pdf>
 - 17) 国立がん研究センタープレスリリース, 2015年11月13日,
http://www.ncc.go.jp/jp/information/press_release_20151113_02.html
 - 18) 近藤光他. 日本臨床検査自動化学会誌 39:501, 2014.
 - 19) 堀田多恵子 日本臨床検査自動化学会誌 39: 473, 2014.
 - 20) 石垣卓也他. 日本臨床検査自動化学会誌 41(2):242-247, 2016.
 - 21) 大楠清文: 感染症の最前線 – 迅速な薬剤感受性検査の最新動向を含めて –.
https://www.kanto.co.jp/times/pdf/CT_239_04.pdf
 - 22) 産業競争力会議 第35回実行実現点検会合, 平成28年3月23日,
<http://www.kantei.go.jp/jp/singi/keizaisaisei/jjkaigou/dai35/siryous3.pdf>
 - 23) <http://www.ihe-j.org/basics/laboratory/>
 - 24) <https://www.jahis.jp/standard/detail/>
 - 25) プレスリリース, 2014年4月8日, 国立がん研究センター,
<http://www.ncc.go.jp/jp/information/pdf/20140408.pdf>
 - 26) Press Release, Jan 10, 2016, Illumina forms new company to enable early cancer detection via blood-based screening,
<http://www.illumina.com/company/news-center/press-releases/press-release-details.html?newsid=2127903>
 - 27) Massachusetts General Hospital News Release, Jan 19, 2017,
<http://www.massgeneral.org/about/pressrelease.aspx?id=2043>
 - 28) NIH: NIH-Wide Strategic Plan, Fiscal Years 2016-2020: Turning Discovery into Health, 2015.
 - 29) 一般社団法人保健医療福祉情報システム工業会医療システム部会/検査システム委員会/臨床検査システム専門委員会 & 一般社団法人日本臨床検査自動化学会 POC 推進委員会: POCT データ交換標準化への調査活動報告, 平成26年3月31日.
 - 30) 〆谷直人 日本臨床検査自動化学会誌 40(2): 111-118, 2015.
 - 31) JCCLS POC 推進委員会 日本臨床検査自動化学会誌 38(Suppl.1):3-116, 2013.
 - 32) 日経 BP 社: テクノロジー・ロードマップ 2016-2025 医療・健康・食農編, 2015年.
 - 33) ニュースリリース, 2016年11月25日, (株)日立製作所,
<http://www.hitachi.co.jp/New/cnews/month/2016/11/1125a.pdf>
 - 34) ニュースリリース, 2015年2月9日, (株)産業革新機構,
<http://www.incj.co.jp/PDF/1423210486.01.pdf>
 - 35) 第13回技術説明会, 2016年3月11日, シスメックス(株),

<http://www.sysmex.co.jp/ir/library/160311gijyutsu.pdf>

- 36) 厚生労働省医政局: 検体測定室に関するガイドラインについて（平成 26 年 4 月 9 日付医政発 0409 第 4 号）, 平成 26 年 4 月 9 日.
- 37) 日本薬剤師会地域医療・保健委員会: 薬局・薬剤師のための検体測定室の適正な運用の手引き（暫定版）, 平成 27 年 4 月.
- 38) 谷直人 日本臨床検査自動化学会誌 41(2):151-160, 2016.

3.3.3 治療機器・技術（手術支援システム、ロボット・デバイス）

（1）研究開発領域の簡潔な説明

ここでは外科手術に用いられる機器・システムに関する研究開発を扱う。近年、外科手術は安全性、効率性をより高めるため高度な画像情報やナビゲーション技術を駆使し低侵襲化、複雑化する傾向にある。とりわけ脳、循環器領域におけるカテーテルインターベンション治療と外科手術を組み合わせることができる「ハイブリッド手術室」や、X線、CT、MRIなどの画像情報や生体情報、ナビゲーション情報の一元化を可能にする「インテリジェント手術室」の導入が急速に進みつつある。

手術室の高度化のほか医師の「目」または「手」を支援する「手術支援ロボット・デバイス」の研究開発も進んでいる。目に関しては内視鏡において4Kや8Kといった高解像化や立体視化（3D化）が進んでいる。手に関しては、既に広く普及している米国製・硬性内視鏡手術支援ロボット da Vinci の次世代機開発が活発化している。その方向性は低侵襲化、システムの小型化、コスト削減などである。その他にも血管手術用のカテーテル挿入を支援するロボットシステムの実用化¹⁾や非接触でロボットを駆動する研究²⁾等も進んでいる。

（2）研究開発領域の詳細な説明と国内外の研究開発動向

<手術室の高度化>

ハイブリッド手術室は、一般に外科手術のための手術台とカテーテル手術のための血管撮影装置を組み合わせた手術室のことを指す。最新のハイブリッド手術室ではX線撮影のみならず高画質な術中3次元画像を構成し脳動脈瘤や大動脈瘤ステントグラフト術、心臓弁置換術であるTAVIなどの先進的な手術を迅速かつ安全に実施することが可能となっている。

脊椎手術においてはスクリーなどの固定機器をX線透視と術中ナビゲーションシステムを駆使し、安全に治療を行うことも可能となった。またMRIやCTなどの画像診断装置を手術室に設置し、この術中画像をナビゲーションシステムに転送して脳腫瘍などの摘出状況を評価するいわゆるインテリジェント手術室（後述）の整備も進んでいる。

脳神経外科におけるハイブリッド手術室のコンセプトは本邦より提言され、欧州医療機器メーカーとの共同開発のもと、脳神経外科や血管外科、最近では心臓外科領域でもTAVIなどの人工弁置換術が盛んに行われるようになった。術中MRIのコンセプトは米国の脳神経外科を中心に発案され、欧米医療機器メーカーとの共同開発により広がった。国内の導入台数は約200台程度である。国産メーカーも遅ればせながらハイブリッド手術室の分野に参入しているがマーケットシェアはおおよそ25%程度である。

研究開発の分野は主に血管撮影装置やMRI、CTといったハードウェアの進歩と3次元画像や流体解析や位置情報処理などのソフトウェアの開発が挙げられる。ハードウェアの開発は企業主導のことが多いがソフトウェアの開発は欧米を中心として大学などの研究機関と企業が共同研究により新たな技術革新が生まれる背景がある。本邦でも欧米企業とのソフトウェア開発で製品化まで達しているものもあり、日本のソフトウェア、IT技術の開発は高いレベルにあると言える。

インテリジェント手術室はX線、CT、MRIなどの画像情報や生体情報、ナビゲーション

情報を一元化させた手術室を指す。現在、産業界での IoT を軸とした”Industry4.0”と同様、医療界においても“Medicine 4.0”として手術室内のあらゆる情報を集約するシステムの導入が注目されている³⁾。そこではスタンドアロンで動作しているのが現状である手術室内の多数の機器類をネットワークで接続することで、各機器の稼動状態やスタッフの動きなどをリアルタイムに時系列に解析・確認し、最適な治療の提供へとつなげようとする研究開発が進められている。

インテリジェント手術室の国内事例としては、AMED 事業の一環として東京女子医科大学が悪性脳腫瘍摘出術を主対象に推進する「スマート治療室」の研究開発（SCOT プロジェクト：Smart Cyber Operating Theater）がある⁴⁾。術中オープン MRI により更新された患部情報を用いた手術ナビゲーションを軸として、手術用顕微鏡装置、術中迅速診断フローサイトメトリ、覚醒下手術支援装置、運動誘発電位・体性感覚誘発電位測定装置（MEP/SEP）を始めとした各種装置の情報を、共通プロトコルにより規格化されたネットワーク上に繋いだうえで集約させ、各情報群から任意の情報を適宜表示する統合情報表示モニタ等に表示する技術開発が進められている。その他にも无影灯や照明などを含めた手術室内のあらゆる機器を接続可能とする手術室のパッケージ化にも取り組んでいる。

スマート手術室で主となる情報は画像情報であり、X 線や X 線 CT、超音波断層画像装置、内視鏡は既に導入されてきている。それらと画像記録装置などを統合させたシステムなども既に製品化されている。磁場があるために難易度の高い術中 MRI については前述の東京女子医科大学の事例のほか、術中画像装置を導入した初期の事例として松前らによる術中画像治療室があり、そこでは X 線アンギオ、X 線 CT、MRI を集約した手術室が導入されている⁵⁾。また近年はオープン MRI を手術室に導入する施設も増加の一途にある。海外での研究開発動向としては、術中画像装置を中心とした総合的な治療室として、Harvard Medical School の研究グループによる AMIGO (The Advanced Multimodality Image Guided Operating) Suite の開発が著名である⁶⁾。AMIGO では、MRI、PET/CT の撮像室と手術室が連結して画像の随時撮像・更新が可能となっている。また、術中 MRI を製品パッケージとした IMRIS 社の高磁場 MRI 装置搭載手術室なども世界に展開し始めている。

手術室内の機器のネットワーク化・情報統合の動向としては、本邦の SCOT プロジェクト、ドイツの研究機関・企業を中心とした OR.net⁷⁾、アメリカの研究機関・企業を中心とした MDPnP⁸⁾、の 3 極による開発競争が進行中である。医療情報システムの普及による情報連携の世界展開を目指す団体である IHE(Integrating the Healthcare Enterprise)の Surgical domain による手術室内情報の接続性試験なども検討されてきている⁹⁾。これらは新たな手術室内のインフラ技術として、直近での成果や利潤が期待できるものでは必ずしもないが、人工知能などの導入も含めた情報に基づく治療の展開を図る上での重要な基盤技術であり、今後の各治療機器の積極的な接続・導入・普及が期待される。

<手術支援ロボット・デバイス>

外科手術において執刀医の目となる鮮明な内視鏡画像の提供は極めて重要であり、低侵襲外科手術に用いる 8K の硬性内視鏡の開発が進められている。このうち（一社）メディカル・イメージング・コンソーシアムは 2016 年 5 月時点で世界最小（約 450g）の内視鏡の開発に成功している¹⁰⁾。8K 内視鏡にはズーム時に毛細血管が鮮明に見えるなどの利点があるため、

今後の早期診断・治療への貢献が期待されている。また内視鏡外科手術では針の受け渡し時などに奥行が分かるよう立体視可能であることも必須機能であり、3D 表示に係る研究開発が行なわれている。その他、蛍光物質インドシアニンググリーン（ICG）を近赤外光で励起させ血流評価等を行なう硬性内視鏡システムによる手術支援の臨床事例も出始めている¹¹⁾。なお内視鏡の開発は日本以外では米国やドイツが強い。

腹部外科、泌尿器科、婦人科などで用いられる硬性内視鏡手術支援ロボットとしては、米国 Intuitive Surgical 社のマスタスレーブ型である da Vinci がほぼ市場を独占している。しかし、操作を視覚に頼っている、高価であるなどの課題が指摘されている。また、特許が切れたものや近く切れるものがあり、次世代機の開発競争が活発となっている。国内では、いくつかのベンチャー企業が小型化、低コスト化、視覚のみならず力覚提示機能の搭載を目指した開発を進めている。海外においては、イタリア SOFAR 社が力覚提示機能を備えたシステム Tele Rap ALF-X を開発し実用化されている¹²⁾。

軟性内視鏡を用いた手術支援ロボットの研究開発は、国内外で現在最も活発に行われている¹³⁾。従来複数個所に孔をあける硬性内視鏡手術支援ロボットに対して、一つの孔から体内に入り、柔軟性を有する複数の鉗子と軟性内視鏡を体内で展開して治療を行うものである（Single port surgery：通称 SILS）。また、通称 NOTES と呼ばれる口腔などから柔軟ロボットを挿入して治療を行うシステムの開発も盛んである。いずれも硬性内視鏡手術と比較してより低侵襲な治療が可能となる。世界的にソフトロボットや柔軟構造物を用いた駆動の研究が盛んになっており、軟性内視鏡手術支援ロボットへの応用研究が進められている¹⁴⁾。国内では、AMED のプロジェクトなどで開発が進められている。海外でも研究開発が活発であるが、実用レベルのものとしては、Intuitive Surgical 社の da Vinci 向けシングルポート用ロボット da Vinci Sp や、カナダのベンチャー企業 Titan Medical 社のシングルアーム手術ロボット SPORT などが開発されている。

その他、心臓や血管手術用のカテーテルの挿入を支援するロボットシステムの研究開発が特に米国で盛んである¹³⁾。国内では、カテーテルに関しては高い技術を有するが、その駆動を支援するロボットシステムの開発では米国に先行されている。

整形外科領域では、既に実用化されている手術支援ロボットがあるなか¹²⁾、それほど活発ではないものの国内外で研究開発が継続的に行われている。脳神経外科は、1980年代に手術支援ロボットの臨床適用が開始されており¹⁵⁾、古くから研究開発が行われている領域であり継続的な研究開発が進められている。また眼科領域も手術支援ロボットの導入を目指した研究が古くから行われており、最近では磁場を用いて非接触でロボットを駆動する研究も実施されている²⁾。今後は、脳神経外科、眼科、耳鼻咽喉科などの分野での手術支援ロボットの実用化が進むと見られている。

（3）注目動向

<共通事項>

- ・ 国内では AMED が未来医療を実現する医療機器・システム研究開発事業において、日本の強みであるロボット技術、IT 技術を活用した軟性内視鏡手術システムやスマート手術室などの研究開発を進めている。

- ・（一社）日本医工ものづくりコモンズが2013年に設立され、医工連携の研究開発を支援するネットワークが整備されつつある。

<手術室の高度化>

①ハイブリッド手術室

- ・ ロボット技術と血管撮影装置を組み合わせた多軸型血管撮影装置を設置したハイブリッド手術室の導入が進んでいる。
- ・ 新型フラットパネルの性能向上により血管撮影装置のCアームを回転させるだけでCT様の画像が撮影できるCアームCT技術の確立とさらなる解像度の進歩が見られる¹⁶⁾。
- ・ 移動型の高性能血管撮影装置の開発が進められている¹⁷⁾。
- ・ 移動型CTの開発が進められている¹⁸⁾。
- ・ 血管撮影装置に組み込まれたナビゲーションシステムの開発が進められている¹⁹⁾。
- ・ 磁場を利用してカテーテルを誘導するmagnetic navigation技術に係る研究開発が進められている²⁰⁾。また放射線を利用することなくカテーテルなどのデバイスを認知するmagnetic localization技術に係る研究開発も進められている。
- ・ 術中イメージングを統合するソフトウェアの進歩も見られる。

②インテリジェント手術室

- ・ 既存の周辺計測機器等や手術ロボット等との接続を実現する手術室内情報統合ミドルウェアの開発（現在はオープンMRIやCT、X線透視装置などの画像撮像装置を中心とした活用が考えられている）
- ・ 手術中に取得しその場で術者や医療スタッフに提示されるデータや、手術後の処置も含めた過去のデータを蓄積した膨大なビッグデータなど、各種データの処理・活用に係る検討の本格化、AI（人工知能）/機械学習などの導入
- ・ 薬事承認などの問題を開発者と厚生労働省やPMDAが共に本格的に検討するなど、高度化された手術室・治療室の臨床適用に向けた非技術的課題への本格的な、かつ世界的な動向も踏まえた対応

<手術支援ロボット・デバイス>

手術支援ロボット・デバイス分野のトレンドには、超早期診断、手術のさらなる低侵襲化、ARの活用などによるナビゲーション²¹⁾、一部手技の自動化²²⁾、診断と治療の融合システムの開発²³⁾などが挙げられる。これらのトレンドに関連した動向を以下に示す。

- ・ 国内で進む8K内視鏡の小型化が新たな診断や治療につながる可能性を持つと期待されている。
- ・ 更なる低侵襲化の実現を目指した手術支援ロボットシステムの開発が世界的に活発である¹⁾。
- ・ 従来の剛体構造ではなく柔軟な連続体を用いたロボット、シリコンなどのソフトマテリアルを用いたソフトロボティクスを医療に展開する研究開発が盛んになっている¹³⁾。
- ・ 米国ではオープンプラットフォームとして手術ロボットのハードを提供し、そこに実装するソフトウェアなどの研究開発が進んでいる²⁴⁾。特に機械学習などを取り入れた手術

支援ロボットの一部作業の自動化の研究が活発となっている²²⁾。

- ・ 超音波画像、CT 画像や MR 画像などリアルタイムの診断画像を用いて手術ロボットで治療を行うなど、診断と治療の統合システムの開発が進められている²³⁾。
- ・ 柔軟連続体を用いた自律駆動するカテーテルロボットの研究プロジェクトが欧州で実施されている²⁴⁾。
- ・ 手術支援ロボットは、高価格、サイズが大きいなどの課題があるため、手持ちのハンドヘルド型ロボット鉗子で先端に屈曲を有するものの開発が進められており、完成度の高いものが試作されている^{25, 26)}。
- ・ 体外から磁場を用いて非接触駆動するカプセル型ロボットの開発が欧米で進められている^{2, 27)}。

（４）科学技術的課題

＜共通事項＞

- ・ ビジネス戦略を踏まえた上で製品化まで進めることを前提とした研究体制、及び企業との協力体制を構築することが課題となっている。また製品化を見据えたときに必要となる医療機器レギュラトリーサイエンス研究も改めて注目されてきている。

＜手術室の高度化＞

①ハイブリッド手術室

- ・ ハイブリッド手術室専用の寝台は X 線透過の金属が使用されているために血管内治療の際、視認性に問題があるなど制限があり、さらなる改良が求められている。
- ・ 脳神経領域、血管外科領域、心臓外科領域それぞれで求められるスペックや環境が異なり、大学病院でも各科共用とするための制限となっている。全ての分野にマッチしたシステムとするには未だ改良の余地がある。
- ・ 被曝低減や手術室の清潔レベル維持のための課題もある。
- ・ 3D 画像や流体解析ソフトウェアなど医療 IT 技術の分野では本邦の技術のポテンシャルは高い。

②インテリジェント手術室

- ・ スマート治療室のコア技術であるミドルウェアの開発においては、あらゆる機器を接続可能とするための多種多様かつ膨大な情報を高速、安全に伝達させるためのリアルタイム性とセキュリティ確保が課題となっている。
- ・ 使用する医療器具が MRI 対応である必要があり、利用できる医療機器に制限がある。また手術から術中検査への移行に時間がかかる。
- ・ CT、X 線画像が導入される手術室では、患者のみならず術者や周囲スタッフの被曝低減が課題であり、モニタリング技術などの技術導入が検討されている。
- ・ 高解像度の 4K、8K 化技術が随所で進んでおり、データの処理・保存をするためにも高速処理表示技術が不可欠となる。
- ・ 手術ロボットや高度デバイスの導入促進に伴い、スマート治療室内における高度情報処

理との連携が課題となる。特に手術の半自動化、自動化などでは術者の判断を促す機能が付与されることが予想され、医療機器としてあるべき基準なども含めた論点の整理・検討が必要になると見られている。

<手術支援ロボット・デバイス>

- ・ 更なる低侵襲化に向け、鉗子などの細径化が必要である。強度を維持しつつ細径化を実現する、また MRI 下で使用できる生体適合性を有する新しい材料の開発が望まれている。
- ・ 手術支援ロボットはハードよりもソフトの研究開発が増える傾向にある。ハードがある程度完成度が高まり、それらが研究者に提供されるようになったことが背景と考えられている²⁴⁾。機械学習を用いた自動化や遠隔制御などの実用化を見据えた研究が今後増えてゆくと予想されている。またその際、市場をおさえた企業にあらゆる情報を握られてしまう可能性もあるため、情報の蓄積が重要課題と考えられている。
- ・ 現状の手術支援ロボットの駆動は電動モータあるいは非接触では磁場を活用したものがほとんどであり、新規の小型で高出力なアクチュエータの開発が求められている。

（5）政策的課題

<手術室の高度化>

- ・ 「スマート治療室」の開発推進・普及にあたっては、中心となる医療情報の安全確保と利便性のバランスをとることが重要である。治療室に閉じたネットワークであればセキュリティを保つことができるが、将来的に電子カルテ等の既存ネットワークと接続する場合には病院施設との連携が重要となる。また多施設間での接続を実現するには産学官それぞれの内部連携も含めた取りまとめが重要となり、国や電子カルテ関連企業等による誘導・とりまとめが必要になると見られている。
- ・ 手術室内の機器のネットワーク化・情報統合に関しては、日本のほかドイツ、アメリカのグループにおいても、まずは接続可能な機器の拡充などを考えており、各国での制度的な問題は今のところ顕在化していない。なお日本では経済産業省の戦略的国際標準化加速事業において検討がなされており、ここ1、2年で国際標準化戦略の方向性が明らかとなると見られている。
- ・ パッケージで海外市場を開拓しようとする際に、コアとなる企業が建設企業なのか、医療機器メーカーなのか、またその連携を取りまとめるのが誰なのか等が不明確であるとの指摘がある。販売経路やアフターサービスも含めた研究開発後の販売戦略を指摘する声もある。

<手術支援ロボット・デバイス>

- ・ 各種手術ロボットの開発が活発になる中、それらを統一的に評価する指標の必要性が高まっている。国内では PMDA の「レギュラトリーサイエンス推進業務」や「革新的医薬品・医療機器・再生医療製品実用化促進事業」において低侵襲治療デバイス・マテリアルに関する評価方法およびナノバイオデバイス応用革新的診断機器の評価方法の検討が進められている²⁸⁾。新しい治療システム・デバイスを迅速かつ的確に評価するレギュ

ラトリーサイエンスは近年益々重要となっている。

- ・ 欧州の医療機器認証 CE マークの取得が日本や米国と比較して一般に早いことから、欧州から実用化を進めようとする企業が多い。
- ・ 出口戦略を見据えた研究開発を進める一方、当該分野の基礎的な研究を支援する施策の充実も期待されている。

（6）キーワード

ハイブリッド手術室、インテリジェント手術室、スマート手術室、ナビゲーション、医療IT、IoT、AI、術中イメージング、情報接続性（Intraoperability）、手術室内情報ミドルウェア、術中画像、術中情報、未来予測手術、手術支援ロボット、低侵襲手術、カテーテル治療、内視鏡、レギュラトリーサイエンス

（7）国際比較

国・地域	フェーズ	現状	トレンド	各国の状況、評価の際に参考にした根拠など
日本	基礎研究	◎	→	<ul style="list-style-type: none"> ■ 手術室の高度化 <ul style="list-style-type: none"> ・ 産学官が一体となってスマート手術室の開発に取り組む。東芝、日立も参加。 ・ スマート手術室の前身となる手術室の開発²⁹⁾、およびスマート治療室の基盤システムの開発が進んでいる³⁰⁾。 ・ データの活用に関する基礎研究が始まりつつある³¹⁾。しかし研究人材は不足している。 ・ 情報統合するための基盤ミドルウェア研究が進んできている³⁰⁾。 ■ 手術支援ロボット・デバイス <ul style="list-style-type: none"> ・ 文科省科研費の特定領域研究で「多元計算解剖学の展開」が進められている。しかし全体的には基礎的な研究のプロジェクト減少を指摘する声が増えている状況。 ・ 手術支援ロボットのオープンプラットフォーム化に係る研究などは欧米の方が活発³²⁾。
	応用研究・開発	◎	↑	<ul style="list-style-type: none"> ■ 手術室の高度化 <ul style="list-style-type: none"> ・ 医療用ソフトウェア、ITの開発に強み。 ・ 脳神経外科領域を中心とした術中MRIの導入が進み、一部でスマート治療室の普及が始まっている⁵⁾。 ・ 情報統合による治療効果のエビデンスが出始めている³³⁾。 ■ 手術支援ロボット・デバイス <ul style="list-style-type: none"> ・ AMEDで軟性内視鏡手術支援ロボットの開発が進められている。 ・ 非侵襲超音波診断・治療統合システムに関する研究が行なわれている²³⁾。 ・ ベンチャー企業メディカロイドや大学発ベンチャー企業リバーフィールド(株)でマスタスレーブ型の手術支援ロボットの開発が進められている。
米国	基礎研究	◎	↑	<ul style="list-style-type: none"> ■ 手術室の高度化 <ul style="list-style-type: none"> ・ AMIGOを始めとしたスマート治療室の前衛的研究が進んでいる⁶⁾。 ・ スマート治療室で得られるデータの活用でGoogleやAppleなどのIT企業が取り組み始めており研究人材が豊富である³⁴⁾。 ■ 手術支援ロボット・デバイス <ul style="list-style-type: none"> ・ ソフトロボティクスや柔軟構造体を用いた研究が活発化¹³⁾。 ・ 手術支援ロボットの自動化の研究などもある²⁾。 ・ 体外から磁場を用いて非接触駆動するカプセル型ロボットの開発が進行中²⁷⁾。

俯瞰区分と研究開発領域
生体計測分析技術・医療機器

米国	応用研究・開発	◎	→	<p>■手術室の高度化</p> <ul style="list-style-type: none"> ・GE、Medtronic、Strykerなどが市場の高いシェアを確保 ・情報の統合化についてMDPnP⁸⁾などでの実証が進められている。100を超える機関の参加者などで進められておりポテンシャルとして高いが、治療への直接的なインパクトはこれからでまだ十分ではない。 <p>■手術支援ロボット・デバイス</p> <ul style="list-style-type: none"> ・複数のベンチャー企業が開発を進めている^{1,13)}。 ・Intuitive Surgical社他が研究用にda Vinciを提供し、ソフト開発に力を入れるなど積極的に展開している²³⁾。 ・シングルポート用の手術支援ロボットなど実用化に向けた研究開発が活発に進められている¹³⁾。 ・FlexDex社においてメカニカル駆動のハンドヘルド型ロボット鉗子の開発が進んでいる²⁶⁾。 ・カテーテルの挿入を支援するロボットの研究開発も盛ん¹³⁾。
欧州	基礎研究	○	↑	<p>■手術室の高度化</p> <ul style="list-style-type: none"> ・データの活用ではEU研究共同体によるプロジェクトi-Sur³⁵⁾などで集約されており、基礎研究レベルは高い。またProf. Thomas Neumuthらのチームはiccas (Innovation center computer assisted surgery)³⁶⁾を構成し手術工程などの研究を手広く推進しており、OR.netの拡充にも大きく寄与している。 <p>■手術支援ロボット・デバイス</p> <ul style="list-style-type: none"> ・柔軟連続体を用いた自律駆動するカテーテルロボットの研究プロジェクトが実施されている³⁷⁾。 ・体外から磁場を用いて非接触駆動する眼科用の手術支援ロボットOctoMagの開発が進められている³⁷⁾。
	応用研究・開発	◎	↑	<p>■手術室の高度化</p> <ul style="list-style-type: none"> ・情報の統合化はOR.netで拡充・実装が進んでいる⁷⁾。治療への貢献は様々な領域で実証実験を進めている状況。 ・シーメンス、フィリップス、BrainLabなどが市場で高いシェアを確保。 <p>■手術支援ロボット・デバイス</p> <ul style="list-style-type: none"> ・イタリアにて開発された手術支援ロボットTeleLap ALF-Xが欧州で実用化されている³⁸⁾。 ・フランスのEndocontrol社のハンドヘルド型の小型ロボット鉗子Jaimyなど研究開発が活発である³⁹⁾。 ・オランダの大学発ベンチャー企業Preceyes社において眼科手術用のロボットの開発が進められている⁴⁰⁾。
中国	基礎研究	△	→	<p>■手術室の高度化</p> <ul style="list-style-type: none"> ・目立った研究成果は認識されていない。 <p>■手術支援ロボット・デバイス</p> <ul style="list-style-type: none"> ・ハルビン工科大学State Key Laboratory of Robotics and Systemや天津大学機械工学科が手術支援ロボットの研究で有名であるが、基礎よりは応用研究が盛ん。
	応用研究・開発	○	↑	<p>■手術室の高度化</p> <ul style="list-style-type: none"> ・世界的なシェアを有する企業なし。 ・術中MRIの導入は徐々に行なわれてきている。手術室内の機器の情報統合に関する動向は不明。 <p>■手術支援ロボット・デバイス</p> <ul style="list-style-type: none"> ・マスタスレーブ型の手術支援ロボットMirco Hand Sが臨床まで進んでいる⁴¹⁾。 ・香港理工大学においてシングルポート用の手術支援ロボットが研究開発されている⁴²⁾。 ・ロシアと連携した手術支援ロボット開発センターを設立している⁴³⁾。

韓国	基礎研究	△	→	<ul style="list-style-type: none"> ■手術室の高度化 ・目立った動向は認識されていない。 ■手術支援ロボット・デバイス ・KAISTなどでシングルポートやNOTES用の手術ロボットの研究開発が行われている⁴⁴⁾。
	応用研究・開発	○	↗	<ul style="list-style-type: none"> ■手術室の高度化 ・世界的なシェアを有する企業なし。 ・術中MRIの導入は徐々に行なわれてきている。手術室内の機器の情報統合に関する動向は不明。 ■手術支援ロボット・デバイス ・日本より早く手術支援ロボットが臨床で導入されており、手術支援ロボットの研究開発に熱心。マスタスレーブ型のREVIQ-Iが開発されている⁴⁵⁾。

(註1) フェーズ

基礎研究フェーズ：大学・国研などでの基礎研究のレベル

応用研究・開発フェーズ：研究・技術開発（プロトタイプの開発含む）のレベル

(註2) 現状 ※わが国の現状を基準にした評価ではなく、CRDSの調査・見解による評価である。

◎ 特に顕著な活動・成果が見えている、○ 顕著な活動・成果が見えている

△ 顕著な活動・成果が見えていない、× 活動・成果がほとんど見えていない

(註3) トレンド

↗：上昇傾向、→：現状維持、↘：下降傾向

(8) 参考文献

- 1) Diana M & Marescaux J British Journal of Surgery 102:e15-e28, 2015.
- 2) Kummer P, et al. IEEE Trans Robotics 26(6):1006-1017, 2010.
- 3) 伊関洋 & 村垣善浩: 将来のグリオーマ手術室, 三國信啓 (編): 脳神経外科診療プラクティス 7 グリオーマ治療の Decision Making, pp.226-227, 文光堂, 2016.
- 4) SCOT project, <http://www.twmu.ac.jp/univ/news/index.php?kbn=1&ym=201606#298>
- 5) Matsumae M, et al. Journal of Neurosurgery 107(2):266-273, 2007.
- 6) AMIGO system, <http://www.brighamandwomens.org/research/amigo/default.aspx>
- 7) OR.net, <http://www.or.net.org/>
- 8) MDPnP, <http://www.mdnp.org/>
- 9) IHE-surgery, <http://wiki.ihe.net/index.php/Surgery>
- 10) (一社) メディカル・イメージング・コンソーシアム, <http://med-imaging.org/info/8k/>
- 11) Jafari MD, et al. Surg Endosc 27:3003-3008, 2013.
- 12) Beasley RA Journal of Robotics, Article ID 401613, 2012.
- 13) Burgner-Kahrs J, et al. IEEE Trans Robotics, 31(6):1261-1280, 2015.
- 14) Vitiello V, et.al. IEEE Reviews in Biomedical Engineering, 6:111-126, 2013.
- 15) Smith JA, et al. Annals of Biomedical Engineering, 44(4):836-846, 2016.
- 16) Calligaro KD, et al. Ann Vasc Surg 12:296-298, 1998.
- 17) Fillingner MF & Weaver JB Semin Vasc Surg 12:315-326, 1999.
- 18) Mansour MA Surg Clin North Am 79:477-487, 1999.
- 19) Murayama Y, et al. J Neurosurg 104:925-930, 2006.
- 20) Murayama Y, et. al. Neurosurgery. 68: 1427-1433, 2011.
- 21) 梶田泰一他.脳外誌 22(7):510-518, 2013.

- 22) Shademan A, et al. *Science Translational Medicine* 8(337):337ra64, 2016.
- 23) 小泉憲裕他. *設計工学* 49(6):280-287, 2014.
- 24) Hannaford B, et al. *IEEE Trams Biomedical Engineering* 60(4):954-959, 2013.
- 25) Christopher J, et al. *Annals of Biomedical Engineering* 42(8):1594-1605, 2014.
- 26) FlexDex Surgical, <http://www.flexdexsurgical.com/>
- 27) Gabin N, et al. *IEEE Robotics and Automation Letters* 1(2):924-929, 2016.
- 28) 独立行政法人医薬品医療機器総合機構 レギュラトリーサイエンス推進業務 革新的医薬品・医療機器・再生医療製品実用化促進事業、
<https://www.pmda.go.jp/rs-std-jp/facilitate-developments/0018.html>
- 29) Iseki H, et al. *Magnetic Resonance in Medical Sciences* 4(3): 129-136, 2005.
- 30) Okamoto J, et al. *Int J CARS* 10(Suppl 1):S156, 2015.
- 31) 長尾淳史他. *JJSCAS* 17(3):235, 2015.
- 32) 日経ビジネス: 米巨人「ダビンチ」に挑む手術支援ロボット市場「ロボット大国」再起へ, 2015年10月5日号
- 33) Muragaki Y, et al. *Journal of Healthcare Engineering* 3(4):551-569, 2012.
- 34) Medical Economics network article,
<http://medicaleconomics.modernmedicine.com/medical-economics/content/tags/apple/google-and-apple-race-healthcare>
- 35) I-Sur, <http://www.isur.eu/isur/>
- 36) iccas (innovation center computer assisted surgery), <https://www.iccas.de/>
- 37) European Commissions CORDIS, Cognitive Autonomous Catheter operating in Dynamic Environments, http://cordis.europa.eu/project/rcn/106651_en.html
- 38) TeleLap ALF-X, <http://www.transenterix.com/alf-x/>
- 39) Endocontrol 社 Jaimy, <http://pdf.medicaexpo.com/pdf/endocontrol/jaimy/68368-152060.html>
- 40) Preceyes BV, <http://www.preceyes.nl/>
- 41) Yi B, et al. *Surgical Endoscopy* 3(6):2649-2655, 2016.
- 42) http://www.med.hku.hk/v1/media/presentation_20160302_nsrs.pdf
- 43) <http://www.ewdn.com/2016/06/20/russian-and-chinese-technoparks-team-up-to-develop-medical-robots/>
- 44) KAIST Telerobotics and control Lab, <http://robotforsurgical.cafe24.com/medical-robots/>
- 45) Raheem A, et al. *BJU Int* 118(4):604-609, 2016.

3.3.4 治療機器・技術（人工臓器、生体機能補助・代行装置）

（1）研究開発領域の簡潔な説明

ここでは臓器や組織の損傷・変形・機能低下等による疾病を治療する（機能を代行・代替する、または部分的に補助する）機器や人工物の効果検討・仕様確定・設計・製造・生体内外での評価に係る研究開発を扱う。

機能代行や機能代替が必要な疾患に対する理想的な治療としては自己組織移植（皮膚移植）、他家臓器（心臓・腎臓・血液・骨髄など）、他家組織移植（角膜移植など）があるが、ドナー不足、拒絶反応および緊急時対応が不可能などの問題があり、これらの問題を解決できる人工的に作成された臓器（人工臓器）や組織（バイオマテリアル）が開発されてきた¹⁾。またこれらは生体内に植込まれることも多いため、人工臓器とバイオマテリアルは互いに車の両輪のような関係としてそれぞれ発達し、医療技術として発展してきた。

実用化当初は救命・延命が主目的であったが、この目的は現在、一定の成果を上げている。例えば完全人工心臓や補助人工心臓の埋植期間は1年を超えることは珍しくなく²⁾、透析膜を用いた人工腎システムは30年以上の延命や患者の社会復帰を実現している。人工血管、人工骨などのバイオマテリアルも同様である。そのため今後は、救命・延命だけでなく、患者のQOLの向上、省資源、新価値創出などの新たな社会的位置づけも求められ、さらに再生医療や遺伝子治療を支える技術としての重要性も高まると期待されている。

（2）研究開発領域の詳細な説明と国内外の研究開発動向

・ **外科医療における浸透状況**：今日の外科医療において人工臓器・バイオマテリアルは不可欠な存在となっている。医療側からの要望は今も昔も、より安全、より高機能、より安価、というものであり、これに応える開発側は基本要素であるバイオマテリアル開発とそれらを用いて人工臓器に結実する技術開発の双方の協業によって新医療デバイス開発を推進している。現在の研究開発状況の一例を以下に示す³⁾。

- 人工心肺システムでは外部に送出される血液量（脱血量）が少ない方が患者の負荷も少なくなる。脱血量を低下させるために、高効率で血液を酸素付加できる膜が開発され、小型の人工肺が用いられるようになった。
- 体外循環のもう一つの代表例である血液浄化システム（透析、プラズマフェレシスなど）でも、血液浄化のために除去すべき目的物質に応じた膜材料の開発が行われ、患者の容体に合わせた血液浄化が可能になっている。
- 体外循環システムでは、人工肺、透析器ともに表面積が大きく血流も低下する場合があるので、高い抗血栓性・血液適合性が必要である。このような要望に応じて、様々な抗血栓性材料が開発されて実用化されている。
- 植込みデバイスは、心臓ペースメーカーのように生体細胞膜の電気的な興奮性を利用することによって僅かなエネルギーで大きな効果を上げることができるデバイス等では、年単位で作動することが可能になっている。しかし代替すべき生体機能が複雑であり人工物での実現が困難な装置もある（人工肝臓など）。植込みデバイスのうち神経系に介入するものは、その神経の支配臓器によって多彩な機能を実現で

きるため、海外では精力的に研究が行われている。

- 開胸手術や開腹手術は全身麻酔や呼吸管理、また切開部分が多いなど、患者に対する負荷が大きい。患者の負担を軽減するための低侵襲外科手術法が望まれ、これに応えるバイオマテリアルや技術が開発されている。例えば、冠動脈疾患治療のためのステントおよびガイドワイヤーや内視鏡手術の際の縫合を補助する生体接着剤などがある。
 - 人工血管の素材は、開発当初は様々な材料が試されたが、現在では、延伸ポリテトラフルオロエチレン（ゴアテックス）、ポリエステル（ダクロン）およびポリウレタンの3種が製品に用いられている。人工血管の用途は、動脈瘤置換術、透析用バスキュラーアクセス、がん切除時の皮弁形成術など多岐にわたる。
 - 骨と接合できる、あるいは骨と接合しないなどの使用目的に沿った整形外科用金属材料が開発されている。
 - MRI 検査に影響を与えない金属材料の開発が行われている。
 - 再生医療に必要とされる強度と分解性を備えた生分解性材料の開発が進んでいる。
- ・ **長期成績延長に係る課題**：人工臓器・バイオマテリアルの開発に求められる基本的な性能には安全性、滅菌性のほかに、目的とする生体の機能代替性がある。前者は必須の要件であるが、生体機能代替性については、技術開発とともにその目標値が年々高くなっており、またその評価の期間も短期化ではなく長期化している。例えば、全置換型人工心臓および補助心臓は、開発当初の目標値は時間単位であったが、現在では100日単位程度になっている。人工肺については、開心術の時間内の使用（4時間ほど）が目安であったが、近年ではガス透過性および抗血栓性・血液適合性の向上もあって、日単位の利用が認められつつある。冠動脈ステントについては、ベアメタルステントから薬物放出型ステント（Drug Eluting Stent : DES）に発展しているが、これはステント留置後の再狭窄を抑制する目的で開発されたものである。DES については、初期に開発されたものは短期の結果は優れていたが、長期観察の結果がベアメタル型と変わらないとの報告もあり、現在では、より長期で効果が発揮できる薬物および放出メカニズムの検討が進められている。人工関節はほぼ技術が確立しており大きな進展は見られていないものの長寿命を実現するための技術開発が様々行われており、そのうち高生体適合性の高分子を表面処理した製品（上市済み）がシミュレーションにおいて最長の効果を示し注目されている。こうした評価期間の長期化は医療技術の進展の観点からは喜ばしいことであるが、開発する側の観点からすると以下のような問題を生じさせており、新しい評価体系の構築の必要性が高まる状況に繋がっている。
- 長期間の性能を評価するための全臨床試験（動物実験）の標準がない。そのため開発企業が試験の長期化（＝開発費用の増大）への対応を迫られる。
 - 治験の期間が長くなると企業の費用負担が増大する。
 - 評価が得られるまでの期間が延長されるため、次世代の人工臓器・バイオマテリアルの開発指針の決定が困難になる。
- ・ **日本の研究開発の特徴**：これまでの我が国のバイオマテリアル・人工臓器開発の特徴は、究極の性能を目指した分子レベルから製品化までの一貫した研究といえる。他方、欧米では応用先が開拓されると開発途中であってもそこで性能追及が終わったり、実用化を主眼

に他の技術に乗り換えたりする例が多い。例えば抗血栓性材料の開発は40年ほど前から国内外の研究者・研究グループが互いに開発競争を行っていたが、基礎研究の段階から、タンパク質吸着実験、血小板活性化実験、血液凝固試験を経て動物実験での性能評価の時代を迎えるにつれて、いくつかの設計概念が脱落し、動物実験で優れた性能を発揮したいくつかの材料が今日の製品に生かされる結果となっている。この過程において、当初、抗血栓性材料の中心と考えられていた海外製セグメント化ポリウレタン材料はほとんどがドロップし、他の医療材料応用へとシフトしたのに対し、我が国では複数の材料が最終製品に結実し、実際に高い抗血栓性材料として知られるに至った。より多くのシーズを実用化へとつなげるという観点からは欧米勢の考え方が有利な面もあるが、（学術的および市場的に）大きな開発目標が明確な場合は技術志向な開発が特色の日本も自らの強みを生かすことができる。しかし現在はこうした大目標が不明瞭になっており、同時に開発現場の取り組みがあまりにも技術志向になり医療側のニーズとかい離している状況もあると言われている。

（3）注目動向

<人工臓器（循環器系）>

- ・ **補助人工心臓による Destination Therapy**：人工心臓に関しては全置換型人工心臓を最終的な開発目標としているものの、補助人工心臓による治療効果の改善程度によっては補助人工心臓の改良に力が入られる可能性があると言われている。遠心・軸流ポンプにより装置が小型化したためにあえて生体心を摘出することなく十分な循環補助が可能となってきたことがその理由である。遠心・軸流ポンプはさらに小型化が進みカテーテル型のものですでに臨床応用されており、補助人工心臓による Destination Therapy は実質的に可能となっている。またこれには機械的部分がすべて植込まれ（エネルギー供給は体外）、体壁を貫くのはケーブルのみとなったために創部感染が減少したことも関係している。
- ・ **カテーテル型人工心臓**：経血管的に挿入できるために、急速に悪化した心疾患患者の救命に利用できる。特に補助率が高い場合には、生体心の酸素消費を大きく軽減させることが可能であるため、虚血再灌流に伴う心疾患の急速な悪化に大きな効果をもたらす可能性について検討されている。
- ・ **植込みデバイス**：心調律に関するものとしては、デバイスそのものよりもリード断線の問題点を低減する取り組みが行われている。リードはデバイスより長期に用いられ、機械疲労による断線は不可避と考えられている。特に除細動器においては大きな問題であるので、リードを用いない皮下除細動器が開発されている。また心臓ペースメーカーもリードを用いずに刺激電極を一体化させ心筋に植込むデバイスが開発されている。また診断装置として皮下に挿入し、長期に心拍を記録して無線送信するループレコーダが臨床使用されている。その他、中枢神経系（精神疾患含む）、呼吸器系、消化器系、泌尿器系、内分泌系、運動系、感覚系など幅広く植込みデバイスが開発されている。MRI への対応や無線送信によるモニタもすすんでいる。また、今後は高齢化に伴って、寝たきりの一因になると考えられている起立耐性低下（起立性低血圧）患者の増加が予測されており、血圧フィードバック制御のための交感神経刺激デバイスの開発の必要性も高まると考えられている。

<バイオマテリアル>

- ・ **オーダーメイド化**：腹部大動脈瘤や胸部大動脈瘤の治療に用いるステントグラフトについてのオーダーメイド化が欧米で試みられている。これまでのテーラーメイド型では患者の血管の形態に完全に適合させることは困難であり、また医師が手術場で作成すると形態的には適合しても複雑な形状のステントに人工血管素材を縫合するのは時間もかかり、仕上がりがばらつく恐れがある。患者の CT、MRI などの画像情報をもとにオーダーメイド型のステントグラフトを作成する試みが始まっている。
- ・ **3D プリンタの活用**：オーダーメイド化に共通する概念であるが、患者個別のバイオマテリアル・人工臓器を 3D プリンタで作製するシステムが開発されている。我が国では、(株)アヘッドラボラトリーズによる人工頭蓋骨加工がオーダーメイド型として開発されているが、3D プリンタを用いたものは(株)ネクスト 21 が開発している⁴⁾。3D プリンタの応用には多くのプリンタメーカーが参入し、細胞の 3 次元配置を行うもの、金属を直接焼成するもの、細胞レベルの高分解能をもつもの等、新しいプロセスとして確立される可能性が高いと見られている。
- ・ **脱細胞化生体組織**：生体組織から細胞成分を除去した脱細胞化組織は、移植用および再生医療用の足場材料として注目されている。コラーゲンなどの細胞外マトリックス (Extracellular Matrices : ECM) で構成されており、生体の複雑な三次元構造の ECM をそのまま足場として利用できる点が大きな特徴である。2001 年に米国 CryoLife 社が初めて製品化に成功して以降、多くの企業が参入し、現在ではヒトあるいはブタやウシなどの同種・異種動物由来の種々の脱細胞化組織が製品化され、様々な用途で使用されている。脱細胞化組織市場も急速に成長しており、欧米では広く使用されるようになってきている⁵⁻¹³⁾。国内では、2014 年に大阪大学にてドイツから輸入された脱細胞化ヒト心臓弁が初めて臨床研究に用いられた。2015 年には真皮欠損用グラフトとしてブタ真皮由来の「OASIS 細胞外マトリックス (Cook Japan 株式会社)」が保険適用となるなど徐々に広がりを見せている。この他、再生医療の技術で生体外で組織構築を行い、これを脱細胞する「人工 ECM」様の技術が米国ベンチャー企業 Humacyte 社によって開発され、米国で臨床試験が開始されている¹⁴⁾。ヒト細胞を用いることで、一般的な脱細胞化組織製品でしばしば指摘される異種動物由来による未知の感染症や免疫拒絶の懸念を払拭し、さらに脱細胞化することで他家細胞の応用を可能にすることで、緊急使用への対応、長期保存化、製造コスト削減を可能にしている。脱細胞化組織の応用では、特に小口径人工血管や心臓弁に対する取り組みが多い。先の Humacyte 社のターゲットも小口径血管であり、羊にステンレス製鋳型を埋植して周囲に形成したカプセル組織を取り出して脱細胞化し、ECM 製人工血管 (OmniflowII) として開発しているフランスのレメイト社¹⁵⁾などが注目されつつある。中国では、北京にある China Regenerative Medicine International 社によって脱細胞化ブタ角膜が開発され、「艾欣瞳 (Acornea)」という商品名で市販が開始されている¹⁶⁾。日本や欧米各国では角膜移植が主流であるが、中国、インド、アフリカでは角膜の提供数が大幅に足りず、人工角膜の開発が臨まれていた。当該脱細胞化角膜の使用が対象となる患者数は全世界で約 400 万人と推定され、今後の動向が注目される。Acornea については、2016 年 5 月 23 日に英国 BBC のサイトで China's Science Revolution という特集の中で紹介された¹⁷⁾。

- ・ **人工関節**：その基本的なアイデアが提唱され、様々な材料が試され、現行の金属のステム・セラミックスの骨頭・高分子のライナーという組み合わせが確立してからは、小改善はあるものの、大きな進展はみられていない。最近では、摺動部の摩擦係数を低下させ、摩耗粉の産生とそれによって引き起こされる骨破壊を低減し、長寿命を実現するための様々な技術が開発されている。そのうち、高生体適合性の高分子を表面処理した製品がシミュレーションにおいて最長の効果を示しており、注目されている（既に市場に投入）。ステムに関しては、その微細構造を制御して力学的生体適合性を増す技術開発が進んでいる（研究開発段階）。
- ・ **人工骨**：様々な材料が試されてきたが、セラミックスに関しては、生体骨の主成分であるリン酸カルシウムを主成分とする製品の優位は揺らがないと考えられる。さまざまなリン酸カルシウムのうち、リン酸三カルシウム・ハイドロキシアパタイトによる製品が多く、形状制御や高分子との複合など様々な工夫がされているが、飛躍的な機能向上にはいたっていない。金属に関しては、**Osseointegration** を有するチタンの優位は変わらないと考えられる。

（4）科学技術的課題

<人工臓器（循環器系）>

- ・ **人工心臓における血栓形成のリスク低減**：装置内面や生体との接合部の改良、生体内での血流シミュレーションなどにより血栓形成のリスクは大幅に減少しているが、それでも抗凝固薬の服用は必要であり、また血栓・出血のリスクをともに最小化することはできていない。
- ・ **無拍動流の影響検討**：生体心をできるだけ回復させ、**Bridge to Recovery** を実現されるためには補助人工心臓による補助率を増加させることが必要であるが、その場合には生体心からの駆出が実質的になくなる。すると通常の（現在の）補助人工心臓では温存される拍動性が消失し、生体の血管系が無拍動流を受けることになるため、その影響について十分に検討する必要があると言われている。また人工心臓・生体心ともに血流分布が大きく変化するため、血栓形成についても再考が必要となる。これに関しては使用期間が限定的であるカテーテル型人工心臓でも同様となる。
- ・ **カテーテル型人工心臓**：本装置使用による生体心の酸素消費軽減効果は PCI を超える虚血性心疾患の新規治療法となる可能性をもつと見られているが、現在の装置は使い捨てで非常に高価であるため、標準治療として確立するためには大幅なコストダウンが必要と考えられている。
- ・ **植込みデバイス（心調律）**：生体が真に必要な心拍数制御はまだ実現していない。
- ・ **植込みデバイス（除細動）**：心臓の電気生理学的現象を忠実に再現できる大規模シミュレータの開発により、現在の除細動器が放出するよりもはるかに小さなエネルギー（低電力）で除細動を行える可能性があることが明らかにされた。低電力除細動は心筋が受ける損傷も少なく、患者にとっても痛みやショックの少ない理想的な治療法であるが、心外膜への電極装着が必要である等の理由により現時点では実現していない。
- ・ **植込みデバイス（神経刺激）**：デバイスによる治療は長期にわたるため、慢性の治療効果

を最適化させる治療方法を科学的に選択し証明することが望まれている。これは薬物治療と同様の、症状の改善や病因の除去では本質的に予後を改善しない場合があるためである。たとえば心不全では（症状改善や見かけの病因除去を目指して）強心作用のある交感神経の刺激を行うと予後を悪化させ、むしろ迷走神経を刺激することが予後を改善させることが知られている。また、電気刺激のパラメタを系統的にかつ最小の資源で最適化する研究も望まれている。迷走神経の電気刺激による心不全治療では動物実験で有効性が証明されたが、電気刺激のパラメタや適応患者を最適化しないままに臨床試験が行われ、臨床試験では明確な治療効果が証明されていない。神経刺激装置の真価を発揮させるには、センサによる入力信号に応じたフィードバック制御を行うことが重要になるが、現在の多くのデバイスではフィードバック制御を行っていない。フィードバック制御には長期植込み可能で安定した精度のあるセンサが必要になるが、これが実現していないことが一因と言われている。そのため生体内長期植込みセンサの体系的な開発が喫緊の課題となっている。

<バイオマテリアル>

・ **長期成績の延長**：バイオマテリアル・人工臓器に関して最も大きな課題は長期成績の延長である。しかし人工血管、人工関節等、現在成功していると言われるバイオマテリアルにおいても、埋入期間が長期化するにつれて問題が生じてくる。この原因には、以下に示すように①経時的性能劣化、②埋植型医療デバイスの感染巣化、③生体適合性等が挙げられている。

① **経時的性能劣化**：初期に発揮されていた抗血栓性や骨適合性は徐々に失われていく。これは人工材料と生体との相互作用を完全には制御できていないことが理由と考えられている。解決のためにはバイオマテリアル・人工臓器の最終的な応用形態における長期の生体反応を観察・解析する技術の開発が必要となる。生体側の研究としては近年の免疫学の進展の成果を取り入れたマクロファージや免疫制御T細胞などについての研究が開始されているが、さらにこれらを材料の特性あるいは生体-材料間の反応の理解に結び付けるような研究も必要と考えられている。

② **埋植型医療デバイスの感染巣化**：感染巣化は長期化に伴う問題として最も深刻な問題である。人工血管、人工弁など循環器系埋植型人工臓器に多くみられるのが、人工臓器周辺に感染巣が形成され、これらは厚いバイオフィームで覆われるために抗生物質では根絶できず、何らかの刺激でバイオフィームが破壊されると内容物の大量の細菌が体内にまき散らされ、しばしば重篤な結果をもたらすという事例である。埋植人工材料の周囲に感染巣が形成される原因は、材料の生体適合性が低いため、埋植直後から炎症反応がおこり、そのまま材料周囲がコラーゲンからなる厚いカプセル組織に覆われることによって、人工材料界面が低酸素状態になる。ここに細菌が到達すると、低酸素状態が細菌増殖にプラスに働き、増殖した細菌から分泌された細菌性多糖からなるバイオフィームが形成される。カプセル層内は血管網の形成がほとんどなく、免疫細胞の生体防御機構が機能しない。こうした形成過程が考えられているが、これに対する対抗策として考えられた抗菌剤の材料表面への固定、あるいは表面からの徐放化、刺激応答によって抗菌活性を発揮する材料、カプセル層が薄い早期に周辺組織と結合する材料の応用等が考えられているが、どれもま

くいかないか、うまく機能するものでも医療デバイスへの実装に経済的要因（費用が掛かりすぎる、デバイスの単価が高い等）により実用化に至っていない。

- ③ **生体適合性に関する基礎研究**：長期間の生体内機能を実現するためには、生体適合性に関わるメカニズムの解明や制御方法の確立に向けたより詳細な研究が必要となる。特にタンパク質吸着や生体の微量成分（脂質やエクソソームなど）の影響や、極微量領域での生体成分との相互作用制御の研究は長期の成績を左右する可能性があり、今後の研究の進展が望まれている。人工骨や人工関節は、既存の技術が成熟しており、また生体適合性を有するセラミックス、金属は限られているため、新規の材料に生体適合性を持たせることが極めて困難な状況にある。そのためこれを克服するためには、ここでも生体適合性に係る基礎的な研究の必要性が指摘されている。なお将来的に材料と生理活性物質との複合や、細胞との複合が重要になった場合には、材料単独である程度の治療効果は出ているので、実用化へ繋げていくためには対象症例を絞り、その状態に合わせた現実的なコンビネーションが求められると考えられている。加えて、複合の際には、薬剤送達システム（DDS）や血管化がカギ技術と見られている。

- ・ **感染の抑制**：生体の防御機構をバイオマテリアル・人工臓器周辺に再構築することが重要である。先にも記載したように、人工材料周辺は埋植時の免疫反応によりカプセル化する可能性が高い。このカプセル形成反応を生体組織修復反応と置き換えることで、免疫系による監視が可能な周辺組織が再構築できる。こうしたことを可能にするバイオマテリアル表面およびその周囲を構築する材料開発が望まれる。
- ・ **再生医療との協奏**：再生医療とバイオマテリアル・人工臓器は対立概念ではなく協奏的關係にあるとの認識は、未だ一般的ではないものの今後重要となる視点と考えられている。iPS細胞から大量に調製した心筋細胞は2次元のシャーレ中で培養しても心臓にはならない可能性が高いと考えられており、細胞を適切に3次元配置するための足場となる材料や、分化細胞を大量に培養するための基材、あるいは3次元に構築された再生臓器に栄養を供給するためのポンプシステム等、バイオマテリアル・人工臓器で開発された技術の応用が必須になる。
- ・ **再生組織・臓器開発のための体外培養技術**：再生医療による臓器構築の問題点は、構築した臓器を生体外で機能させるような培養技術がまだないことである。心臓、肝臓、腎臓などは生体外に取り出してバイオリアクターに接続したとしても急速に機能を消失してしまう。これを解決するために、細胞を3次元に配置した最小構成臓器の長期培養条件の検討が必要と言われている。前述の脱細胞化生体組織を用いた臓器構築の研究はすでに欧米で広く行われており、これまでにラット心臓、ラット肺およびブタ腎臓について、脱細胞化臓器に細胞を再播種することで、短時間・低機能ではあるが臓器機能の再現に成功している。またそこでは、iPS細胞を用いたヒト細胞の大量供給による再生臓器、あるいは脱細胞化ラット臓器にiPS細胞由来ヒト細胞を播種するヒトのミニチュア臓器を作成し、新規薬剤の効能検査へ応用すること等が出口として考えられている。
- ・ **栄養供給路としての毛細血管網**：生体内外で臓器再構築を行う際に問題となるのは、栄養供給のための組織内の毛細血管網構築と、宿主の循環器系（血管）からの血液供給のための血管（ほとんどが小口径血管）が必要になる点である。医療に用いられている人工血管

の最小口径は現在 4mm であり、現時点でも冠動脈置換術、頸動脈置換術および糖尿病による下肢・上肢末梢循環不全治療のための小口径血管が存在せず、血管外科医からの開発の要望があると言われている。これに応える形で Humacyte 社等が 4mm 以下の小口径人工血管の開発を進めている。我が国では、国立循環器病研究センターのグループが分枝の少ないダチョウの頸動脈を脱細胞化した上で内皮化を促進するペプチドを複合化した小口径血管を発表しており、良好な動物実験の結果から早期の実用化が期待されている¹³⁾。純粋な人工材料を用いた小口径人工血管の開発については、国内外の学会においても近年目立った報告例は見られていない。

- ・ **開発目標設定**：学術的および市場的なバイオマテリアル・人工臓器の開発目標の明確化が求められている。なおこの開発目標は単なる性能を示すだけのものではなく、厚生労働省が疾病の治療技術としての目標を設定し、それを達成したバイオマテリアル・人工臓器について償還価格や審査についてのインセンティブを与えること等、政策的な支援と同時に進められることが肝要となる。

（5）政策的課題

- ・ **産業化に向けた連携・支援の必要性**：人工関節や人工骨といったインプラントデバイスの分野は市場としてある程度確立し、基礎的な学問の集積があり、多くの中小の企業も参入しているが、産学官の連携は必ずしも十分でない。通常、中小企業は薬事戦略に関して人的・金銭的資源に限界があり、せつかくの革新的技術が薬事戦略の失敗で埋もれてしまう場合も多い。そのためアカデミアにおける研究の初期から産業界、規制・規格当局、病院（臨床の現場）を巻き込んで研究開発を進めることが成功のカギと言われている。またそれと並行し、文部科学省・経済産業省・厚生労働省の三省が一つの目標に向けてシームレスに連携してサポートする体制も不可欠となる。さらに、医療機器分野は医薬品に比べると市場規模が小さいため大企業の参入が期待しにくく、治験を単独で行うだけの資金力がない中小企業が産業化の中心にならざるを得ない。そのため治験に対する手厚い人的・資金的サポートも必要になる。例えばわが国では、植込みデバイスを実現するための基礎技術の集積があるものの、数回の取り組みにもかかわらず、国内での植込みデバイスの開発には成功していない。植込みデバイスが体内植込みのためにクラス3またはクラス4の医療機器であることに加え、能動的な治療を行うこともリスクを増すものと捉えられ、数々の企業が挑戦したがのちに撤退をした。そのためリスクをヘッジする政策的取組やリスクに耐えられる財務体質のある企業の参画が必要と考えられている。現在の欧米の植込みデバイス開発企業は、多額のデバイス売上を開発費やリスクヘッジに割り当てており、この好循環と同等の仕組みを確立しない限り、わが国の企業が植込みデバイス開発に参入できる見込みは少ないと言われている。
- ・ **競合技術間の調整**：バイオマテリアル・人工臓器の開発研究はニーズ対応であることが重要であるが、近年この点が曖昧になりつつあるとの指摘がある。例えば全置換型人工心臓について、わが国の技術レベルは決して欧米に劣るものではないものの、臓器移植法案の設立（心臓移植との競合）や再生医療の台頭（心臓再生との競合）などにより、同分野の開発にかかるリソースが一時期に比べて大きく減退し、ハード、ソフトともに欧米に大き

く後れをとる事態となっている。「医療に役立つ技術」という観点から有用と見込まれる技術については、いずれの競合技術も伸ばしていけるようなリソース配分の調整や政策目標の設定を行なう政策的対応が今後一層重要となる。ちなみに欧米では、医療を経済ベースで俯瞰するため、必要な技術とそれに投資できるリソースが明確化しており、産業面としてプラスであれば開発は進行する形になっている。

- ・ **医療政策との関係**：バイオマテリアル・人工臓器の医療応用については、一般的に各国の医療政策に左右される度合いが大きい。そのため国としての治療目標を明確にすることにより開発するバイオマテリアル・人工臓器の性能の目安を定めることができるようにする、製品としてのバイオマテリアル・人工臓器の価格決定に自由度を持たせる等、保健医療費の抑制と医療デバイス開発促進を同時に実現するための医療政策的検討が今後一層重要との指摘がある。なお欧州では CE マーク取得による治療・治験同時進行システムを取っているが、問題も多いと言われている。規制自体は日本と同様に厳しい米国では、新医療技術・デバイスが次々と生まれている。その理由の一つは混合診療およびそれによる医療デバイスの価格自由化があると言われている。実際に、脱細胞化組織の欧州ベンチャーが EU 内での実用化をあきらめて米国に移って成功している例もある。我が国にある技術シーズに研究費を投下しても、実用化の段階で米国に移行する流れができる可能性も十分ある。

（6）キーワード

バイオマテリアル、生体適合性、コンビネーションデバイス、ステントグラフト、小口径人工血管、脱細胞化生体組織、補助循環、遠心・軸流ポンプ、小型化、無拍動、抗血栓性、虚血性心疾患、植込みデバイス、フィードバック制御、生体長期植込みセンサ

（7）国際比較

国・地域	フェーズ	現状	トレンド	各国の状況、評価の際に参考にした根拠など
日本	基礎研究	◎	→	<ul style="list-style-type: none"> ■人工臓器（循環器系） <ul style="list-style-type: none"> ・基礎研究は盛んに行なわれており、欧米と比較しても活発な研究が行なわれている。しかし論文として高い評価を得難く、研究者集団の育成が課題となっている。企業内での研究は限定的。 ■バイオマテリアル <ul style="list-style-type: none"> ・基礎研究は盛んで、斬新なアイデアの研究は多いものの、出口を見据えた研究が少なく、アイデアを具現化できる企業側の人材も不足しているため、学術論文発表どまりの研究が多い。 ・医療政策や医療費など産業的な観点からの問題点の提示がなく、基礎研究のベクトルが分散している。この点は医療デバイス製品開発には問題である一方、新技術創出の可能性は拡大している。 ・脱細胞生体組織の研究が活発化してきた。厚労省のガイドライン作成も開始され、国産あるいは海外製品の導入の下地作りが進んでいる。
	応用研究・開発	○	↘	<ul style="list-style-type: none"> ■人工臓器（循環器系） <ul style="list-style-type: none"> ・遠心・軸流ポンプや人工肺の開発で成果が見えたところであるが、欧米の追随を受けている。限定された製品の開発に終わらず、パイプラインにより次々と新製品を開発する必要があるとされる。植込みデバイスについては開発への動きが縮小している。 ■バイオマテリアル <ul style="list-style-type: none"> ・高い技術力を背景に、高耐久型人工関節¹⁸⁾や神経接合管¹⁹⁾など新しい製品が上市されているが、基礎研究開始から10年以上たったものもあり、過去の成果を食いつぶしているとも言えるとの見方もある。 ・大きな市場を狙った製品が数少ない。
米国	基礎研究	◎	→	<ul style="list-style-type: none"> ■人工臓器（循環器系） <ul style="list-style-type: none"> ・基礎研究はアカデミアだけではなく、企業内でも盛んに行なわれている。そうした長期にわたる研究開発が製品開発のパイプラインに結びついている。一方、この分野に対するアカデミアへの公的研究費は減少している。 ■バイオマテリアル <ul style="list-style-type: none"> ・NIHの幹細胞治療研究予算凍結²⁰⁾を受けて、細胞を用いない再生医療、すなわち組織工学への注目が増大している。
	応用研究・開発	◎	→	<ul style="list-style-type: none"> ■人工臓器（循環器系） <ul style="list-style-type: none"> ・企業内で進められるため具体的な製品が実現するまでは情報が少ないが、長期にわたる種々の研究活動から製品開発のシーズが多数生じていると見られる。 ■バイオマテリアル <ul style="list-style-type: none"> ・産業化の道筋ができているため資金が付き製品化される確率が高く、合目的な開発が堅調に進んでいる。その過程では消えていくものも多い。 ・脱細胞化組織の研究の裾野が拡大しており、単純組織の売り上げが拡大し、機能発現の基礎検討および再生医療用足場材料としての複雑臓器研究開発が展開している。
欧州	基礎研究	◎	→	<ul style="list-style-type: none"> ■人工臓器（循環器系） <ul style="list-style-type: none"> ・米国に次いで、多くの研究が企業内で行なわれている。欧州全体として生体シミュレーションや長期生体信号処理のプロジェクトが行なわれており、その活動を介して本分野のアカデミアが公的研究費を確保している。 ■バイオマテリアル <ul style="list-style-type: none"> ・現在基礎研究は盛んだが、基礎的な分野を担当していた研究者らの退職が予定されており、後任が研究内容を継続するかは不透明な状況。 ・研究者の興味が、新材料開発ではなく既存材料の加工や改良に重点が置かれている。 ・死体から採取した組織の脱細胞化とその臨床応用の研究が進められているが、商業ベースに乗るかは不明。心臓弁に関しては、EU横断的な研究組織「ARISE」が立ち上がり、企業と共同で研究を進めている²¹⁾。

	応用研究・開発	◎	→	<ul style="list-style-type: none"> ■人工臓器（循環器系） <ul style="list-style-type: none"> ・米国同様に企業内に蓄積した研究活動の成果を製品に移行させている。特に、日米に比して機器の早期承認が得られるため、グローバル展開において有利である。 ■バイオマテリアル <ul style="list-style-type: none"> ・EU全体で医療機器の研究開発を盛り上げようとする機運がある。 ・フラウンホーファーのような、基礎と応用をつなぐシステムが充実している。 ・一方、ある脱細胞化組織ベンチャーが英国・EU内での開発から撤退して米国を拠点に移したという事例もある。市場開拓がうまくいかなかったと見られている。
中国	基礎研究	○	↗	<ul style="list-style-type: none"> ■人工臓器（循環器系） <ul style="list-style-type: none"> ・一部に本分野に寄与する研究成果が発表されている。公的資金による研究支援は活発だが、研究成果の精度には疑問のある場合もあるとされる。 ■バイオマテリアル <ul style="list-style-type: none"> ・オリジナリティーに乏しく、斬新なアイデア提案というよりは先端技術の展開的な論文が多い。しかし中国発の学術論文数は増加しており、質の向上も見られる。
	応用研究・開発	○	↗	<ul style="list-style-type: none"> ■人工臓器（循環器系） <ul style="list-style-type: none"> ・情報が少ないこともあるが、目立った動きはない。 ■バイオマテリアル <ul style="list-style-type: none"> ・国家戦略としての支援が大きい。 ・脱細胞化角膜組織の上市に引き続き、米国ではすでに臨床応用されている脱細胞化小腸の上市も2016年度に予定されている²²⁾。
韓国	基礎研究	○	→	<ul style="list-style-type: none"> ■人工臓器（循環器系） <ul style="list-style-type: none"> ・本分野に関係した基礎研究の発表は多くない。 ■バイオマテリアル <ul style="list-style-type: none"> ・バイオマテリアル研究は盛んである。新規材料開発については、既存製品の組み合わせで新機能を狙う研究が多い。8年後の世界バイオマテリアル大会開催を日本と競合したが、韓国が選ばれた。
	応用研究・開発	△	→	<ul style="list-style-type: none"> ■人工臓器（循環器系） <ul style="list-style-type: none"> ・情報が少ないこともあるが、目立った動きはない。 ■バイオマテリアル <ul style="list-style-type: none"> ・国家戦略としての支援が大きく、規制制度も整備されつつあるが、バイオマテリアル・人工臓器関係よりも再生医療関係に重心が置かれている。

(註1) フェーズ

基礎研究フェーズ：大学・国研などでの基礎研究のレベル

応用研究・開発フェーズ：研究・技術開発（プロトタイプの開発含む）のレベル

(註2) 現状 ※わが国の現状を基準にした評価ではなく、CRDSの調査・見解による評価である。

◎ 特に顕著な活動・成果が見えている、○ 顕著な活動・成果が見えている

△ 顕著な活動・成果が見えていない、× 活動・成果がほとんど見えていない

(註3) トレンド

↗：上昇傾向、→：現状維持、↘：下降傾向

(8) 参考文献

- 1) 岡野光夫（監修）田畑泰彦・埴隆夫（編著）：バイオマテリアル その基礎と先端研究への展開、東京化学同人、2016.
- 2) <http://www.syncardia.com/2016-multimedia-release/news-update-after-555-days-on-the-syncardia-artificial-heart-stan-larkin-is-now-at-home-with-his-donor-heart/itemid-1780.html>
- 3) 日本人工臓器学会（編）：人工臓器は、いま、はる書房、2012.
- 4) <http://www.next21.info/lab/ctbone/index02.html>

- 5) Brown BN, et al. *Transl Res* 163(4): 268-85, 2014.
- 6) Rana D, et al. *J Tissue Eng Regen Med* 2015. doi: 10.1002/term.2061. [Epub ahead of print].
- 7) Wu P, et al. *Interact Cardiovasc Thorac Surg* 21(2): 189-194, 2015.
- 8) Hashimoto Y, et al. *PLoS ONE*. 2015. 10(7): e0131989. doi:10.1371/journal.pone.0131989.
- 9) Lu TY, et al. *Nat Commun* 4: 2307, 2013.
- 10) Kadota Y, et al. *Organogenesis* 10(2): 268-277, 2014.
- 11) Ott HC, et al. *Nat Med* 16(8):927-933, 2010.
- 12) Song JJ, et al. *Nat Med* 19(5): 646-651, 2013.
- 13) Mahara A, et al. *Biomaterials* 58: 54-62, 2015.
- 14) <http://www.humacyte.com/>
- 15) http://www.lemaitre.com/medical_omniflow_biologic_vascular_graft.asp
- 16) <http://www.crmi.cn/News/NewsInfo?id=320>
- 17) <http://www.bbc.co.uk/news/resources/idt-0192822d-14f1-432b-bd25-92eab6466362>
- 18) <http://kyocera-md.jp/aquala/>
- 19) http://www.toyobo.co.jp/news/2013/release_3886.html
- 20) http://www.nature.com/polopoly_fs/1.15004!/menu/main/topColumns/topLeftColumn/pdf/508157a.pdf
- 21) <http://arise-clinicaltrial.eu/home.html>
- 22) http://www.crmi.hk/html/bus_products.php#

3.3.5 介護福祉・リハビリテーション支援機器

（1）研究開発領域の簡潔な説明

ここでは障害者や高齢者の自立・自律生活、社会参加の促進、QOLの向上に役立つ機器（移動支援機器、情報支援機器、義肢・装具等）の開発や評価に関する研究領域、及び、障害者、認知症患者、高齢者のリハビリテーション医療において機能や活動の改善等の治療的効果を目的とする機器（リハビリテーション支援ロボット、認知・情動支援機器等）の開発や評価に関する研究領域を扱う。

（2）研究開発領域の詳細な説明と国内外の研究開発動向

<定義>

①介護福祉機器

- ・ **定義づけに係る検討**：ISO9999「福祉用具の分類と用語」¹⁾に示された次の定義が現在の代表的な定義である：「障害者によって、もしくは障害者のために使用される用具、器具、機具、ソフトウェアであって、以下の要件のいずれかを満たし、特別に製造されたものであると、汎用製品であるとは問わない。・参加に資するもの・心身機能と構造および活動に対し、それを保護または支援、訓練、検査、代替するもの・機能障害、活動制限、参加制約のいずれかを予防するもの」。この定義によれば、当該領域には狭義の介護福祉機器（オーファン・プロダクト）に加えて障害者や高齢者に配慮された一般製品（アクセシブルデザイン）²⁾も含まれる。そのためこの二元論で当該領域を捉えることが必要と考えられている。一方、2014年に世界保健機関（WHO）で開始された取り組み Global Cooperation on Assistive Technology（GATE）では、障害者という用語を極力用いずに介護福祉機器を定義する議論が ISO/TC173/SC2 のグループ と行なわれ、次のような定義が作成されている：「主たる目的が、生活機能や自立を維持もしくは向上し、かつそれにより健康を促進するための体内に埋め込まない製品（用具、器具、機具、ソフトウェアを含む）であって、特別に製造されたものであるのと、汎用製品であるとは問わない。また、機能障害や二次障害の予防に使用されるものも含む」³⁾。

②リハビリテーション支援機器

- ・ **定義づけに係る検討**：2011年の次世代医療機器評価指標作成事業・活動機能回復装置審査WG報告書において「活動機能回復装置」として広くとらえようとされている。すなわち、活動機能回復装置とは、「基礎的な作業理論を組み立て、運動情報データの定量化を行うもので、疾患により低下した機能を回復させるもしくは代替するハードウェアとソフトウェアを含んだ知能機械システム及びその訓練のために用いる知能機械システムとする。また、活動機能回復装置は、心身機能／構造の回復・代替そのものを目的とするだけでなく、最終的に生活の活動、社会への参加を支援し、使用者の生活機能を向上させるために、病院・施設・在宅など生活空間で使用するものとする。」と定義されている。
- ・ **ロボット技術を用いた活動機能回復装置（リハビリテーション支援ロボット）の定義**：ロボット技術を用いた活動機能回復装置開発ガイドライン 2015⁴⁾において、「基礎的な作業

理論を組み立て、活動情報データの定量化を行ってその結果に基づいて装置の動作を生成するもので、身体・認知機能及び身体構造の回復そのものを目的とするだけでなく、最終的に生活の活動、社会への参加を支援し、生活機能を向上させるために、病院・施設・自宅などで使用する装置等を指す。」と定義され、周辺環境及び自身のセンシングをもとにアクチュエータを介して力学的に運動出力をもたらすものとし、最終的に四肢体幹の運動制御を中心に活動機能回復を期待するものとされている。ロボットの定義は複数存在するが、ロボット産業政策研究会報告書によれば「センサ、知能・制御系、駆動系の3つの技術要素を有する、知能化した機械システム」による装置とされる。介護福祉機器にリハビリテーション支援ロボットを含める場合もあるが、いわゆる狭義の「介護福祉機器」との大きな違いは「治療」の概念の有無となる。狭義の「介護福祉機器」では、それを使っている間は活動機能が向上し、使わなければ活動機能はもとに戻る。一方、リハビリテーション支援ロボットは、それを一定期間使うことによる「治療」効果が目指すべき目標となり、ロボットを使わない状態でも活動機能が改善することが重要と考えられている。

<機器開発>

①介護福祉機器

- ・ **実用に近い機器の製品化に向けた開発支援**：福祉用具法に基づく開発助成が NEDO「課題解決型福祉用具実用化開発支援事業」にて実施されており、実用化に向けた機器開発が実施されている。近年は福祉用具利用対象者の軽度者への拡大や、社会参加や QOL 向上に役立つ機器への範囲の拡大に関する取り組みも行われている。また厚生労働省では「障害者自立支援機器等開発促進事業」（H28年度はテクノエイド協会の事業）にて障害者の自立促進に資する機器の開発が実施されている。いずれも企業を対象とした開発助成となっている。
- ・ **基礎研究、応用研究**：AMED の設立に伴って状況が変化しつつあると考えられている。医療機器と介護福祉機器の関係がボーダレスになり、介護福祉分野の研究に対する助成をどちらの分野で担うかが課題として指摘されることもあると言われる。またこれにはユニバーサルデザイン（一般製品）とオーファンプロダクツ（狭義の介護福祉機器）の関係がボーダレスになりつつある状況や、ICT 関連の機器では提供されるサービスに基づいたトータルシステムの構築が必要とされるため研究開発が複雑化している状況なども影響していると考えられている。福祉用具の市場規模が横ばいの中、基礎・応用段階の研究を活性化させるためには何らかの技術的ブレークスルーおよびそのための研究開発スキームの構築が望まれている。

②リハビリテーション支援機器

- ・ **企業による取り組み状況**：リハビリテーション支援ロボット等の関連では、トヨタ、ホンダ、テイジンなどの大企業が本格的に研究・開発・商品化に乗り出したことが注目されている。大学等研究機関での開発が盛んに行われているものの製品化や実用化に至らない例が多い中、今後、医療機関等での利用が増えれば、新規企業の参入も増えてゆくと期待されている。リハビリテーション支援ロボットの世界市場規模は今後飛躍的に（2016年の約2.6億ドルから2022年までに約15億ドルへ）増加すると予測され、既に十分なリハビ

リ制度の整備された日本はその大部分を占めると見られている。しかしながらリハビリテーション支援ロボットの世界シェアは2015年のデータでは米国が約76%と圧倒的なのに対し、日本はわずか約3%である。超高齢化社会を牽引する我が国がリハビリ先進国としてリハビリテーション支援ロボットの分野においても主導的立場をとるためには、機器開発と市場介入に向けた積極的支援が必要と考えられている。

- ・ **ロボット開発における日本の状況**：自動車産業や電気産業などで培われた移動、センサ、視覚認識などの技術集積においては諸外国に比べ優位性があるとされる。それに対し、医療用ロボットなどのサービスロボットにおいて必要なマニピュレーション、多指ハンド、遠隔操作、ヒューマンインタフェースにおける技術集積は少なく、これまで国内で開発された実績はほとんどない。また医療用ロボットを世に送り出すための、臨床試験などの臨床評価技術、顧客の使いやすさを追求するユーザビリティ技術、新技術を世に広めるマーケティング力で他国に比べ劣るとされている。これまで国内で開発された主なりハビリテーション支援ロボットは筑波大学発のベンチャー企業サイバーダイナ社の「HAL 医療用（下肢タイプ）」（欧州でCEマーク取得、2015年11月薬事承認、2016年4月保険収載）、藤田保健衛生大学とトヨタ自動車が共同開発した「歩行練習アシスト」「バランス練習アシスト」（臨床的研究中）、ホンダ社の「HONDA 歩行アシスト」（非医療機器として販売中、臨床試験中。欧州ではCEマーク取得）、イスラエル製の上肢リハビリテーション支援ロボット ReoGo をテイジンファーマが国内でライセンス生産し、さらに純国産品として独自に生産している ReoGO-J など。
- ・ **日本における新たな医療機器開発戦略の開拓**：従来の新医療機器の開発戦略は、プロトタイプをまず規制が比較的緩い欧州でCEマークを取得し市場に投入し、実際の医療現場で問題点抽出、機器改良、データやエビデンスの蓄積を行い、医療機器の販売体制、安全と信頼性管理体制、メンテナンス体制などを整え、事業収益の見通しを立てた上で、最大市場であり医療機器としての承認とブランディングに絶大な世界的影響力を持つ米国でFDA認可を取るとするのが主流であった。実際に「HAL 医療用（下肢タイプ）」は欧州の医療機器承認を先行させ、「HONDA 歩行アシスト」も欧米での医療機器としての開発を先行させている。一方、日本は最終市場とされることが多いが、「HAL 医療用（下肢タイプ）」が、はじめに介護機器として国内市場に投入されたのち、医療機器として承認を受けるといふ、日本の医療機器開発において新たな開発戦略を開拓した。また欧米では医療機器が承認を受けてから本格的に医療保険の償還を受けるまでには一定の時間がかかるが、ここでは政府及び関連機関の支援の下、わずか3カ月で保険給付の決定を受けるに至っている。早期保険適用の道筋が示されたことから、今後は、開発中の他のロボットがこの流れに続いていくことで、日本におけるリハビリテーション支援ロボット開発が一層発展することが望まれている。
- ・ **アザラシ型ロボ「パロ」の普及状況**：デンマークでの介護福祉機器としての実績を積んだ後に2008年に欧州でCEマークを取得。高齢化の進むデンマークで、デンマーク技術研究所（DTI；Danish Technological Institute）が販売を牽引することによって、約80%の自治体に公的導入された。ドイツでは在宅介護における訪問セラピーに健康保険適用が開始され、米国ではFDAに医療機器として認められた。米国ではがん患者の抗がん剤投与中の痛みやだるさの軽減効果を検証する臨床試験が進み、豪州では政府が1億円以上の

予算をつけ認知症患者に対する非薬物療法の大規模臨床試験が進行中である。またシンガポールでは高齢者向けに利用が全額補助されるなど約 30 ヶ国で利用されている。各国での臨床効果について、うつ、不安、痛み、孤独感、睡眠、心的外傷後ストレス障害や認知症に改善効果が示され、薬物の使用量減少、介護負担の軽減、在宅医療のコスト抑制につながることを示唆されている。現在世界の認知症患者 4,400 万人にかかる治療費が約 70 兆円と試算されており、特に医療経済面での効果が期待されている。

<評価・標準化>

- ・ **臨床試験における利用効果の評価**：介護福祉機器の臨床試験における効果の信頼性や妥当性の評価が課題として指摘されているが、倫理審査の基本となる考え方がまとめられ、整備されつつある⁵⁾。ただし利用効果に関する研究は十分ではなく、一層の推進が望まれている。
- ・ **国際規格の作成**：介護福祉機器や介護ロボット、非医療機器のサービスロボット、人と共存するパーソナルケアロボットに対して準拠する安全規格が存在しないという問題があったが、現在は国際規格整備が進められている。例えば国際標準化機構（ISO）では福祉用具の国際規格作成が進められているが、新たな分野として認知機能を支援する機器の規格作成作業グループが立ち上がり、一般通則や時間管理支援機器のガイドラインの作成が始まっている。今後はさらなる展開も計画されている。また介護ロボットの国際規格作成に向けた動きも始まっており、そちらも今後の展開が期待されている。なお福祉用具の国際規格策定技術委員会（ISO/TC173）では日本の貢献が大きくなっており、国際的に当該分野を先導する存在となっている。

<基盤構築に関する研究>

①介護福祉機器

- ・ **機器開発サイクルを効率的に駆動させるための基盤構築研究**：個々の機器開発に関する研究に加えて介護福祉機器に関わるステークホルダーを巻き込み、開発から利活用までのサイクルを効率よく駆動させるための基盤構築に関する研究も進められている。国立障害者リハビリテーションセンターがAMED助成下で「支援機器イノベーション創出のための情報基盤構築に関する研究」に取り組んでおり、関連するデータベース構築や人材育成、当事者参加による機器開発の方法論の構築が進められている。またEUではResponsible Research and Innovationに関する研究の枠組みにおいて、高齢社会におけるICT技術の開発のための企業向けツールや手法等の基盤構築に関する研究が進められており、当該技術の開発・利活用促進が今後加速する可能性があると考えられている。

②リハビリテーション支援機器

- ・ **ニューロリハビリテーション治療の基盤構築に係る研究開発**：リハビリテーション支援機器に応用可能な基盤研究として、既に臨床効果が確立されているCI(Constraint Induced)療法、HANDS (Hybrid Assistive Neuromuscular Dynamic Stimulation) 療法、BMI (Brain Machine Interface) 技術などの新たなニューロリハビリテーション治療の基盤構築に関する研究や、運動機能を効率的に改善させるための運動学習に関する研究が進めら

れている。また BMI 技術を活用し、脳波のデコーディング技術とロボティクス技術を統合した臨床研究が進められており、運動障害の回復を目的とした脳卒中片麻痺例を対象とする治療効果を検証するための臨床基盤が構築されている。AMED では BMI 技術を応用したリハビリテーションシステムの薬機法承認に向けた医師主導治験が計画されている。また NICT（情報通信研究機構）委託研究では高度な脳活動計測技術とロボットを使ったリハビリテーション技術を融合させた（1）高齢者・障がい者の身体機能回復支援技術の研究開発、（2）認知・感覚運動機能の維持/回復を目的とした機能回復支援システムの研究開発が行われている。

（3）注目動向

<海外>

- ・ **Global Cooperation on Assistive Technology (GATE)**：2013年から WHO で GATE 活動が開始され、世界規模での研究開発と普及に関する動向が加速している。2016年には重点を置いて取り組むべき福祉用具 50 品目のリストが発行され、今後、これを基にした政策や教育、給付システム等に関する研究や実践が計画されている。
- ・ **アジアでのネットワーク構築**：2015年には、日本、韓国、台湾のリハビリテーション工学に関する学会が協定を結び、連携を進めている。また、シンガポールを中心に、Create Asia というリハビリテーション工学・福祉機器に関連する団体によるネットワークが発足し、日本からも加盟している。さらには、中国も当該分野のアジア連携の構築に動き出しており、今後の動向が注目されている。
- ・ **遠隔医療の導入**：米国では遠隔医療が急速に普及しつつある。また最近の英国の遠隔医療パイロット研究では、15%の救急受診低下、14%の入院低下、45%の死亡率低下がみられたとの報告もある。これらよりロボットを用いた遠隔医療による在宅医療管理の取り組みが今後発展する可能性があると考えられている。
- ・ **仮想現実システムによるリハビリテーション**：リハビリテーション分野では、IT 技術、ロボット、仮想現実、ゲームなどの産業との連携強化が進んでいる。患者が増えるペースに比べて病院やセラピストが不足しているため、その隔たりを埋めるためにゲーム機器を活用する事例が増えており、世界各国から発表されている。特に仮想現実を利用した集中トレーニングが脳卒中のような脳を損傷した患者のリハビリに採用される事例が増加している。今後は仮想現実を用いたリハビリに関わるガイドライン開発、訓練コンテンツ開発、及びそれらを実装するソフトウェアなどの事業で世界的に活発な動きが予測されている。

<国内>

- ・ **介護ロボット開発プロジェクト**：技術開発のフェーズから実証評価のフェーズに重点が移ってきている。また厚生労働省ではニーズとシーズをマッチングする取り組みも進められており、次期の介護ロボット開発課題設定に向けた動きも注目される。
- ・ **関連研究開発動向**：現在実施中の JST 戦略的イノベーション創出促進事業「高齢社会を豊かにする科学技術システムの創成」プログラムが 2017 年度から社会実験のフェーズに

入る予定であり、新しい技術の社会での受け入れやその効果に関する知見が得られることが期待されている。また2020年の東京オリンピック・パラリンピックにむけて、内閣府が主導するイノベーションプログラムでは、ブレイン・マシン・インターフェース(BMI)や障害者の体温調節支援技術に関する開発テーマが立てられている。

- ・ **多様な連携**：神戸医療産業都市では約300の企業、医療機関、研究開発施設等が連携して介護リハビリロボットをはじめ医療分野の産業創出に向けた動きを進めている。そのうち兵庫県立リハビリテーション中央病院内に設立された「ロボットリハビリテーションセンター」では、20を越える大学や医療機関、企業が、ダイレクトに現場が連携できるような医工連携の開発環境を構築している。機器開発でも村田製作所やソニー、シャープといった大手企業が参加し、機器の拡販やシステム開発、運用面でも様々な企業が連携している。また、産学官が連携してロボットの研究開発や生産の拠点形成し、新技術・新製品を創出していくことにより、世界に誇れるロボット産業拠点の構築を目指す「あいちロボット産業クラスター推進協議会」が、平成26年度に発足した。平成28年時点で358の企業や団体が会員として参加している。同協議会には「製造・物流ワーキンググループ」、「医療・介護ワーキンググループ」、「無人飛行ワーキンググループ」が設置されている。
- ・ **介護・医療等ロボット普及・実用化促進事業**：介護・医療ロボットの実用化促進と支援については、新産業創造研究機構（NIRO）が、ロボットを含む事業に対し、厚生労働省の「次世代産業の創出による雇用創造プロジェクト」を利用して人材面で支援するとしており、公募が進められている。
- ・ **新医療機器（リハビリロボット）の保険収載**：筑波大学発のベンチャー企業、サイバーダイン社が開発した「HAL 医療用（下肢タイプ）」は、2016年1月に開催された厚生労働省中央社会保険医療協議会にて、神経・筋難病疾患治療に対する2016年4月からの保険適用が承認された。同ロボットは欧州では2013年に脊髄損傷や脳卒中によって歩行困難となった患者の機能回復を対象に医療機器としての認証を取得している。国内では2013年3月～2014年8月に難治性の神経・筋難病疾患の患者に対して医師主導治験（NCY-3001試験）が実施され、2015年11月に新医療機器としての薬事承認を取得した。
- ・ **ジャパン・バイオデザインの発足**^⑥：バイオデザインとは、2001年にスタンフォード大学の Paul Yock 博士らがデザイン思考によって医療機器開発を推進する人材を育成するプログラムとして創出したものである。このプログラムから14年間で40社の起業、400件以上の特許出願がなされ、20万人以上の患者が本プログラムで創出された機器の恩恵を受けていると言われている。すでにインド、シンガポール、アイルランド、イギリスで導入されていたが、2015年6月に東北大学、東京大学、大阪大学の3大学とスタンフォード大学の間で契約が締結され、ジャパン・バイオデザインが発足した。既にニーズの選別、解決策の創造、そして事業化立案まで行う人材が輩出されている。本研究開発領域に限らず、医療機器開発全般の人材育成に係る動向として注目されている。

（４）科学技術的課題

- ・ **フィールド・ベースト・イノベーション**：機器の開発者が利用者やステークホルダー、利用環境、社会制度など複雑な状況を想定しきれないという課題を解決するために、開発する機器の利用が想定される現場（フィールド）で技術開発を行うことが重要と考えられている。そのため利用者の特性把握やニーズの発掘、機器の利用サービスや供給体制、地域での支援体制など、機器のみではなくトータルのサービスとして提供できるよう、社会技術の手法を活用した方法論の構築が必要となっている。
- ・ **デザイン・ドリブン・イノベーション**：ユーザーが何を求めているのかを観察し、ユーザー自身が気付いていないロボットの本質的・潜在的なニーズの要素を見極めた上で、全く新しい革新的な付加価値を提供するための技術開発を目指す。技術のイノベーションを伴いながら、その製品やサービスがユーザーにとってなぜ必要なのかを新たな「解釈」や「価値」として提供することで、製品・サービスのみならず社会における変革をももたらすことを目指す。
- ・ **ユーザー・ドリブン・イノベーション**：北欧諸国では、技術主導の製品開発や問題解決に対する失敗から、ユーザーに軸足を置いたアプローチ、特にコスト削減ではなくイノベーションによってユーザーの新しいニーズを満たすことが求められており、医学工学の専門家だけでなくユーザー自身が開発プロセスに参加する事例が多い。一方、日本では新製品を開発する際にユーザー調査は行われるもののユーザーがメーカーの技術者と一緒になって製品コンセプトをつくり上げることやデザインを行うことは殆ど行われていない。こうした違いがある中で、日本企業が北欧諸国の機関を通じて欧州の販路拡大に成功した事例がある。そのため北欧諸国を活用したオープン・イノベーションを進めることで、ユーザーを巻き込んだロボット開発と欧米への販路拡大を実現できる可能性があるとの見方もある。
- ・ **利用効果の科学的な検証**：当該領域は医療機器等に比べて利用効果が十分に示されていない。そのため利用効果の科学的な検証は、方法論の構築も含め、研究として取り組むべき課題が多いと考えられている。
- ・ **超ユニバーサル化介護福祉機器**：利用者の特徴は個人個人で異なっており、この領域では個別適合のためのカスタマイズが重要とされる。しかしそこには手間やコスト、技が必要であり、しばしば大きな問題も引き起こす。また増加する高齢者を対象とした機器の場合、利用者の心身機能の変化への適合も大きな課題となる。今後は、例えば癌のような疾患を抱えた高齢者で、心身機能の変化の著しい利用者であっても簡単に使用できる機器の開発が待たれる。また、その解決策の一つとして、機械学習技術や AI 技術を用いたある程度自動的にカスタマイズを行うことが可能な機器の開発にも期待が持たれている。
- ・ **バイオニック・アシスティブ・テクノロジー**：介護福祉機器の新たな領域として、体温調節や排泄支援など、利用者の生理機能を支援する非侵襲の機器開発が求められている。そのためには、障害のある利用者の生理機能の特性から解明する必要があるため、基礎研究と応用研究、開発研究が密につながりながら研究を進める体制や仕組み作りも課題となっている。

（５）政策的課題

- ・ **機器開発・普及基盤の構築**：機器開発から普及に至るプロセスが非常に複雑なのが本領域の難しい点と言われている。また利用者数が他の工業製品と比べて少なくカスタマイズも必要である。他の工業製品等に比べるとデータが不足しているという現状もある。さらに「ビジネスが成立しない」「企業が見つけられない」「経費がない」「販路がない」という4つの大きな難関があると言われ、米国でもロボットの開発企業と市場調査を行う販売企業とが提携して販路を拡大している事例がある。そのため、企業連携を促進し、機器開発から普及までを効率よく進めて行くための全国規模での研究開発基盤が望まれている。
- ・ **研究成果の公表**：リハビリロボットの世界市場では数社の企業がマーケットリーダーとしての地位を築いており、その中でも Hocoma 社製品は全世界で研究用も含め 400 台以上の販売実績がある。また同社製品はピアレビュージャーナルの 110 以上の出版物でレビューされている。こうしたことから研究成果の公表がリハビリロボットの市場を成長させる上で影響を与えると考えられている。しかしリハビリロボットの研究は主に倫理的課題から小さなサンプルサイズで行われているため、産官学連携や研究助成等により大規模な RCT（無作為化比較試験）を支援する取り組みが必要とされている。
- ・ **効率的かつ迅速な機器開発の実現に向けた支援**：新たな機器が開発された際、製品化や普及に至る期間が長くなることが課題として指摘されている。また保険の給付対象となるかどうかも市場の形成に重要な因子である。そのため製品化や普及を効率よく、かつ短期間で行うことができる政策的な取り組みが望まれている。これに関し、医療機器では AMED が平成 28 年 12 月に「医療経済的視点も踏まえた医療の研究開発推進の在り方について」を取りまとめ、研究開発支援に関し、予算措置を受けて、開発コストの削減や医療の効率化に直接的に資する治療用医療機器の有効性を短期間で判断する評価法や市販後調査等を活用した評価法の研究を推進すると発表している⁷⁾。
- ・ **標準化の推進**：介護福祉機器では心身機能の低下した利用者が想定されており、安全性の確保は重要であるにもかかわらず、規格等の整備がまだ十分とはいえない状況と考えられている。そのため、機器自体の性能や安全性に関する標準化に加えて、利用方法や適合等のサービスに関する標準化もあわせて取り組む必要があるとされている。
- ・ **積極的な特許出願**：リハビリ／介護・福祉ロボットに関する特許出願状況を見ると、日本国籍出願人による出願件数は全体で 3 割程度を占めるにすぎない。日本の市場規模が世界の市場規模の 8 割（2011 年）を占めることを踏まえると、今後は積極的に特許を出願してリハビリ／介護・福祉ロボットに関する技術開発を加速させていくことが重要と考えられている。
- ・ **医療用リハビリロボット**：いわゆる次世代ロボットとしてサービスロボットが位置づけられ、その一角を医療・福祉ロボットが占めている。しかし経済産業省・厚生労働省において介護ロボットに重点が置かれていることもあり、相対的に医療用のリハビリロボットへの注目及び支援が手薄となることが懸念されている。またアザラシ型の癒やしロボット「パロ」を筆頭とする認知症に対するロボットでは日本は世界のトップを走っていると言えるものの、ロボットの分類ではこれらはコミュニケーションロボットに分類されている。障害を持った対象者本人の心身両面の機能の回復（向上・維持）を目的としたロボットをリハビリロボットとして区分し、その成長を促す必要性が指摘されている。

（6）キーワード

福祉機器、ICT、IRT、アシストスーツ、義肢装具、車椅子、意思伝達装置、機械学習、データマイニング、ユニバーサルデザイン、オーファンテクノロジー、アクセシブルデザイン、デザインワークショップ、フィールド・ベสต์・イノベーション、パーティシペトリー・デザイン、リスポンシブル・リサーチ&イノベーション、リハビリテーションロボット、サービスロボット、ブレインマシンインターフェイス、ニューロリハビリテーション、認知症

（7）国際比較

国・地域	フェーズ	現状	トレンド	各国の状況、評価の際に参考にした根拠など
日本	基礎研究	○	→	<ul style="list-style-type: none"> ■介護福祉機器 <ul style="list-style-type: none"> ・機械学習や AI などの技術が進展しており、介護福祉機器への応用を視野に入れた研究が盛んに行われている。 ・IoT やビッグデータ、ウェアラブル技術の福祉機器分野への応用が検討されている。 ・介護福祉機器の臨床試験に関する方法が体系的に示されるようになり、効果検証についての研究の進展が期待されている。 ■リハビリテーション支援機器 <ul style="list-style-type: none"> ・AMED（医療機器開発推進研究事業）による Brain Machine Interface 技術を活用した新たなリハビリ療法の開発と実用化が検討されている。 ・NICT（情報通信研究機構）委託研究では、高度な脳活動計測技術とロボットを使ったリハビリテーション技術を融合させ、高齢者・障がい者の（1）身体機能回復支援技術の研究開発、（2）認知・感覚運動機能の維持/回復を目的とした機能回復支援システムの研究開発が行われている。 ・現実的には企業に所属する研究者による基礎研究や特許取得が盛んに行われている。
	応用研究・開発	◎	→	<ul style="list-style-type: none"> ■介護福祉機器 <ul style="list-style-type: none"> ・介護ロボット関連の研究開発がさらに進展し、現場での実使用の促進の取り組みが実施されている。 ・ニーズと技術シーズとをマッチングさせるための取り組みや、機器開発への当事者参加を促進する取り組みが進められている。 ・開発から利活用に至るプロセスを効率よく進めるための基盤構築が進められている。 ■リハビリテーション支援機器 <ul style="list-style-type: none"> ・ベンチャー企業に加え、大手電機機械メーカーや大手自動車メーカーなどの異業種から参入する動きがあり、最近ではトヨタ自動車がパートナーロボット事業として全国 20 数施設においてリハビリロボットの臨床研究を開始。 ・ロボット開発のためのセンサ、駆動系、知能・制御系などの要素技術は高い競争力を有し、自動車産業や電気産業などで培われた優れた技術を活用することが可能であり、潜在的な強みを持っている。 ・医療用ロボットなどのサービスロボットにおいて必要な、マニピュレーション、多指ハンド、遠隔操作、ヒューマンインターフェイスにおける技術集積は少ない。 ・医療用ロボットを世に送り出すための、臨床試験などの臨床評価技術、顧客の使いやすさを追求するユーザビリティ技術、新技術を世に広めるマーケティング力に他国に比べ劣るとされている。 ・臨床応用に必須の RCT 等の臨床研究として、テイジンファーマの上肢リハロボットを使った RCT が実施され、権威ある医学誌に掲載された。他のロボットでも RCT が計画されている。 ・認知症ほか心理面に働きかけるロボットでは、総説論文等でとりあげられる件数・内容等をみても世界のトップと言えるレベルにある。

俯瞰区分と研究開発領域
生体計測分析技術・医療機器

米国	基礎研究	◎	→	<p>■介護福祉機器</p> <ul style="list-style-type: none"> NSF では General & Age-Related Disabilities Engineering という領域が設定され、当該分野の基礎研究への助成が行われている。 NIH の Assistive Technology に関する研究費は、ここ 5 年間、220～260 百万ドル/年で推移している。 NIH では、Collaborative Aging (in Place) Research Using Technology に関するプロジェクトが開始予定。 NSF、NASA、NIH、USDA、DOD、DARPA、DOE が共同で National Robotics Initiative というプログラムを実施しており、NIH が中心となって支援ロボットの研究を推進している。 <p>■リハビリテーション支援機器</p> <ul style="list-style-type: none"> マサチューセッツ工科大学、カリフォルニア大学、シカゴリハビリテーション研究所、退役軍人省などで古くから盛んに基礎研究が行われ、そのなかから製品化されたものも多い。 NIH からの研究助成により、ニュージャージー医科歯科大学(UMDNJ)とニュージャージー工科大学 (NJIT) の共同研究チームが仮想現実とロボットを組み合わせた脳卒中リハビリの研究を進めている。
	応用研究・開発	○	→	<p>■介護福祉機器</p> <ul style="list-style-type: none"> これまで教育省管轄で介護福祉機器分野の研究費を配分していた国立障害・リハビリテーション研究所が、2015 年から保健社会福祉省の管轄に移り、自立生活やそれを促進する社会にも重点をおいた研究を推進している。 12 カ所のリハビリテーション工学研究センターにおいて、幅広い研究が実施されている。 ICT 技術の活用や認知機能を支援する機器の開発が進んでいる。 <p>■リハビリテーション支援機器</p> <ul style="list-style-type: none"> ロボット専業メーカーが軍事・産業・医療・介護・一般消費者の分野において主導的にロボット開発や販売を先行している。 Interactive Motion Technologies 社の開発したリハビリロボット (InMotion) は FDA から認可を受け、マサチューセッツ工科大学とも連携し全米 38 病院と日本を含む海外 13 ケ国の病院と連携し研究を進めており、実用化に向けて期待されている。 NASA などの国家機関や有名大学と提携企業が提携し開発されたリハビリロボットが世界市場シェアのほとんどを占めている。 Ekso Bionics 社がカリフォルニア大学と開発したウェアラブル外骨格型ロボット「Ekso GT」が 2016 年に FDA 認証を取得し、世界 19 ケ国 130 カ所のリハビリセンターで採用され、日本へも進出を計画している。
欧州	基礎研究	○	→	<p>■介護福祉機器</p> <ul style="list-style-type: none"> HORIZON2020 では ICT に重点が置かれ、その中にロボット技術も位置付けられている。これらの技術に関して、当該領域での基礎研究が進展する可能性が大きい。 自律ロボットの開発に関するプロジェクト(DREAM,GOAL-Robots)や、ソーシャルロボットの開発に関するプロジェクト(socSMCs)が実施されている。 <p>■リハビリテーション支援機器</p> <ul style="list-style-type: none"> スイス、オーストリア、ドイツなどの大学が製品化に繋がる基礎研究を行ってきていることに加え、EC (欧州委員会) の資金によるプロジェクトもある。
	応用研究・開発	○	→	<p>■介護福祉機器</p> <ul style="list-style-type: none"> HORIZON2020 では、Active Aging and self^management of health の領域が設定され、この中で ICT Robotics に関する日欧プロジェクトが 2016 年からスタート。当該領域の応用研究および開発が進展することが期待される。 ICT と RRI(Responsible Research and Innovation)に関するプロジェクトが実施されており、高齢化社会等の社会的問題に対して責任ある技術開発を進めるための基盤作りが行われている。 ICT を活用した高齢化への対応として、Active Assisted Living の研究開発が進められている。また、IEC での標準化も始まっている。 <p>■リハビリテーション支援機器</p> <ul style="list-style-type: none"> デンマークでは認定技術サービス機関である DTI (Danish Technological Institute) のロボット技術センターなどが立地し、世界的なロボットクラスターが形成され世界各国の優れた介護ロボットの技術、企業を呼び込み、開発支援や実証実験の場を提供している。 Hocoma 社 (スイス) や Tyromotion 社 (オーストリア) は多種の製品ラインナップを揃え国際的に事業展開している。

中国	基礎研究	○	→	<p>■介護福祉機器</p> <ul style="list-style-type: none"> ・上海交通大学では、サービスロボットの研究の一環として自動走行車椅子やガイドロボット、障害者用ロボットアーム等の研究が実施されている。 ・香港理工大学では、リハビリテーション工学センタがあり、義肢装具や車椅子に関する研究が実施されている。 <p>■リハビリテーション支援機器</p> <ul style="list-style-type: none"> ・情報なし
	応用研究・開発	○	↑	<p>■介護福祉機器</p> <ul style="list-style-type: none"> ・中国リハビリテーション研究センターのリハビリテーション工学研究所では、視覚障害者の支援機器や、新材料を使った義足の研究、運動計測技術の研究が行われている。 ・障害者連合会を中心に、福祉機器の給付制度が全国レベルで整備され、普及が促進されている。 ・WHO で進めている福祉機器の研究開発・普及促進に向けた取り組みに積極的に参加しており、今後さらなる発展が期待できる。 <p>■リハビリテーション支援機器</p> <ul style="list-style-type: none"> ・中国の企業がデンマークやスウェーデンで介護ロボットの実証実験を進めている。 ・中国工業情報化部、国家発展改革委員会、財政部が「ロボット産業発展計画（2016～2020年）」を発表。5大主要任務の1つとして医療・リハビリテーション分野へのモデルケースの拡大にも言及。
韓国	基礎研究	○	→	<p>■介護福祉機器</p> <ul style="list-style-type: none"> ・KIST では、ヘルスケアロボットの研究グループにて、モジュラー型ロボットアーム、マネキンロボット、移動支援ロボット等の研究が行われている。また、認知症や発達障害を対象としたヒューマノイドに関する研究も進められている。 ・KAIST では、ロボティクス研究所にて、ヒューマノイドロボットや、AI・自動走行等の研究が行われている。 <p>■リハビリテーション支援機器</p> <ul style="list-style-type: none"> ・2006年にリハビリテーション工学に関する学会が発足し、当該領域の研究が活発になっている。 ・韓国科学技術院(KAIST)では、ロボット技術やヒューマンインターフェース技術を応用したパワーアシストシステムや筋電義手などの研究が行われている。
	応用研究・開発	○	→	<p>■介護福祉機器</p> <ul style="list-style-type: none"> ・国立リハビリテーションセンター研究所では、リハビリテーションロボットや介護ロボットの実用化、就労や就学のための福祉機器の開発に関する研究が実施されている。 ・介護福祉機器に関する標準化も進められている。 <p>■リハビリテーション支援機器</p> <ul style="list-style-type: none"> ・韓国企業がデンマークやスウェーデンで介護ロボットの実証実験を進めている。 ・韓国国立リハビリテーションセンター(KNRC)に Rehabilitation Robot Business Support Project があり、毎年優れたロボットを選択し臨床評価やプロモーションの支援を行っている。⁸⁾ ・韓国政府の「ロボット産業発展策」では病院等で働く各種ロボットの投入に5年間で470億円投資するとしている。国のリハビリ施設などにはリハビリ用ロボット5～10台を置く予定。^{9,10)}
イスラエル	応用研究・開発	◎	→	<p>■リハビリテーション支援機器</p> <ul style="list-style-type: none"> ・ReWalk Robotics 社、Motorika Medical 社などが早くから上肢・下肢用のリハビリロボットの開発・認可を進め、欧州・米国・日本などですでに販売を広げている。 ・イスラエルの医療は世界的に評判が高いことに加え、国別のベンチャーキャピタル年間投資総額の GDP 比率は世界一ということもあり、IT、ハイテク系医療装置の支援の基盤がある。¹¹⁾

俯瞰区分と研究開発領域
生体計測分析技術・医療機器

- (註1) フェーズ
基礎研究フェーズ：大学・国研などでの基礎研究のレベル
応用研究・開発フェーズ：研究・技術開発（プロトタイプの開発含む）のレベル
- (註2) 現状 ※わが国の現状を基準にした評価ではなく、CRDSの調査・見解による評価である。
◎ 特に顕著な活動・成果が見えている、○ 顕著な活動・成果が見えている
△ 顕著な活動・成果が見えていない、× 活動・成果がほとんど見えていない
- (註3) トレンド
↗：上昇傾向、→：現状維持、↘：下降傾向

(8) 参考文献

- 1) ISO9999:2011 - Assistive products for persons with disability – Classification and terminology.
- 2) ISO/IEC Guide71:2014 - Guide for addressing accessibility in standards
- 3) Annex B Definition of assistive product and the standard title, ISO9999:2016 - Assistive products for persons with disability – Classification and terminology.
- 4) 経済産業省／国立研究開発法人日本医療研究開発機構，ロボット技術を用いた活動機能回復装置開発ガイドライン 2015（手引き），平成 27 年 12 月
- 5) 山内繁，エンジニアのための人を対象とする研究計画入門，丸善出版，2015.
- 6) <http://www.jamti.or.jp/biodesign/>
- 7) 日本医療研究開発機構，医療経済的視点も踏まえた医療の研究開発推進の在り方についての検討結果及びこれを受けた対応等について，平成 28 年 12 月
- 8) Rehabilitation Robot Business Support Project,
http://www.nrc.go.kr/nrc/english/board/nrcHtmlView.jsp?menu_cd=M_10_03_06
- 9) 中央日報日本語版，2016 年 11 月 16 日，<http://japanese.joins.com/article/649/222649.html>
- 10) WoW!Korea，2016 年 11 月 15 日，
<http://www.wowkorea.jp/news/korea/2016/1115/10177834.html>
- 11) Goodfind Insight，2014 年 12 月 21 日，<https://career.goodfind.jp/insight/global/380/>

3.3.6 健康・予防医学関連機器

(1) 研究開発領域の簡潔な説明

ここでは健康維持または疾病の予防のためにユーザーが自ら利用することを前提とした主としてウェアラブル機器に関する研究開発を扱う。

「健康長寿社会の実現」に向け、健康維持および疾病予防に重点を置いた医療が重要であるとの認識が近年高まっている。これに伴って厚生労働省・独立行政法人医薬品医療機器総合機構(PMDA)が法的に定める従来の医療機器に加え、いわゆるヘルスケア機器と呼ばれる健康・予防医療のための機器の研究開発が世界的な市場規模をもって加速している。とりわけ近年のスマートフォンやタブレット端末等に代表される情報端末と、モノ同士の通信M2M(Machine-to-Machine)や人以外も繋ぐインターネットであるIoT(Internet of Things)などの情報通信網によるICT (Information Communication Technology) の発展および急速な普及によって、多様なウェアラブル端末や生体情報計測機器が開発され、大きな産業として成長している¹⁾。

機器は、ユーザー自身が健康維持や疾病予防のために日常的に利用することを前提とした機器であるため小型軽量かつワイヤレスであることが望まれている。またセンサ類の薄膜化技術に代表されるように装着感の改善も求められる。従って開発にあたっては医学研究のみならず材料、半導体、情報通信などの工学分野における基礎研究も必要となる。

現在活発に研究開発及び商品化が行われている生体装着型ウェアラブル端末の開発では、米国のIT企業(Google や Apple 等)やアジアの半導体情報端末大手(ソニー、サムスン電子、LG、ASUS、Huawei 等)に加えてベンチャー企業もその競争に参入している。今後は健康維持及び疾病予防のほか、疾病・予後モニタリング、生体情報のクラウド端末、介護・見守り、治療等、“日常生活で利用できる医療機器”の方向へと研究開発が一層進むと考えられている。

本領域は、近年、度々社会問題として取り上げられる生活習慣病の増加、医療費の増大、介護負担、医療従事者の不足などの医療における課題を抱える我が国において社会的に重要性の高い研究開発領域であると同時に、研究開発ならびに産業化の観点からも日本が世界をリードしてきた分野であり今後への期待も大きい。

(2) 研究開発領域の詳細な説明と国内外の研究開発動向

<企業の参入状況>

- ・ **機器のタイプ**: 健康・予防医学を目的とするウェアラブル機器の開発は米国、韓国、日本、台湾の大手IT企業が先行しているが、その裾野は広く、腕時計、繊維、眼鏡、スポーツ用品、自動車等のメーカーが進出しておりベンチャー企業も多い²⁾。機器のタイプも多様であり、例えば、ヘルスケアやスポーツへの利用をターゲットにしてスマートフォンやタブレットと連動させたり日常利用に配慮した付帯機能を付加したりした「腕時計型」や「リストバンド型」のウェアラブル機器が、国内では東芝(現 TDK) (Silme W20) や SONY (SmartWatch 3 SWR50)、国外では米国 Apple (AppleWatch)、Microsoft (Microsoft Band)、モトローラ (Moto360)、韓国 Samsung (GearS2)、LG (LG Urbane)、中国 Huawei (Huawei Watch)、仏 Withings (Activité Steel)、フィンランド POLAR (POLAR

A360) 等の多くの家電メーカーが開発・実用化し販売を行っている。一方で、「腕時計型」や「リストバンド型」よりも詳細なデータを取得したい場合などに需要がある「貼付け型」については、東芝（現 TDK）（Silme Bar Type Lite）や米 VitalConnect（HealthPatch、VitalPatch）等が開発を行っている。これらの中には VitalConnect 社製品「HealthPatch MD」のように医療機器レベルの認証を取得したものもある。その他にも「眼鏡型」、「ジュエリー型」、「シューズ」、「シャツ」³⁾などの多様な形態が開発商品化され、「コンタクトレンズ型」、「絆創膏型（プラスター型）」、「マウスガード型」、「義歯型」、「シール型」、「タトゥー型」⁴⁾なども研究されている。

- ・ **医療・ヘルスケア分野での活用**：最近の調査によれば米国の消費者の 15.2%、欧州 4 カ国（英・独・仏・伊）の消費者の 8.1%が“スマートウォッチ”と呼ばれる「腕時計型」や「リストバンド型」の機器を所有していると報告されている⁵⁾。現在はまだ産業として過渡期にあるものの、こうしたウェアラブル機器の医療・ヘルスケア分野での活用は近年本命視されているところであり、大手 IT 企業のほか健康用途からナイキ社やアディダス社、Garmin 社などのスポーツ企業も開発・商品化を行っている。そのため 2020 年度には世界販売台数が 1 億 2000 万台（2013 年度の約 22 倍）に達するなど大規模な市場へ成長すると予想されている。

<世界における研究開発体制>

- ・ **欧米**：米国では中小企業監督庁の技術革新研究プログラム（SBIR）や技術移転プログラム（STTR）でウェアラブル機器の研究助成が継続的に行われている。さらに米国はベンチャー支援が盛んなため多数の新興企業がクラウドファンディングやコンテストによる資金調達を積極的に行い、ウェアラブル機器を中心とする健康・予防医学関連機器の開発に取り組んでいる⁶⁾。欧州では域内の大学・研究所・企業が、基礎研究から製品化を見据えた応用研究まで共同で行っている。2014 年以降の Horizon 2020 下では中小企業も積極的に助成を受け製品化を目指した研究開発を行っている。また独ではフラウンホーファー研究所⁷⁾や国際研究機関 IMEC⁸⁾が企業との共同研究で機器開発を進めている。
- ・ **アジア圏**：韓国ではサムソンが Samsung Medical Center 及び Medical Device Research Center において 2012～2014 年を中心に韓国未来創造科学部、保健福祉部、産業通商資源部からそれぞれ国家プロジェクトとしての支援を受けて研究開発を進め⁹⁾、同時にアラブ首長国連邦ドバイ首長国と MoU 締結して Samsung Dubai Medical Center を開設するなど国際連携も積極的に推進している。また中国は固有の東洋医学、中国医学に用いる機器開発が進められているのが特徴的である。なかでも人体の中の気血滯衛（気や血や水などといった生きるために必要なもの、現代で言う代謝物質）の通り道として考え出された「経絡」を検出、計測するとされる「Meridian Diagnostic Device」¹⁰⁾や、IT を活用したインターネット病院「Wuzhen Internet Hospital」¹¹⁾で顔色や舌の色から医師が遠隔で診療するためのデバイス等が開発され実用化されている。

<研究開発動向>

- ・ **健康管理・疾病予防への応用**：機器開発としては日常生活やスポーツ時の利用を念頭に置いた「健康管理・疾病予防」への応用に向けた取り組みが進んでいる^{12, 13)}。測定項目とし

ては心拍数、動作（歩数、活動量モニタ）、呼吸数、体温などが中心で、ECG（心電図）、酸素飽和度、生体電位なども始まっている。また就寝時の測定で「無呼吸症候群」や「快眠度合い」、「快適な起床を促す機能」などの睡眠を対象とした製品も開発・販売されている。無拘束での生体情報計測として生体ガスを利用した研究開発も積極的に進められている。呼気ガスや皮膚ガスを利用した代謝評価や疾患由来の成分（疾病バイオマーカー）を測定するガスセンサや分析機器の開発も日米欧を中心に盛んに行われている。さらに近年、特に日本国内では、ウェアラブルなセンサではないが小型なパルスオキシメータ（血中酸素飽和度測定器）が体調管理、スポーツ、登山への利用を用途に一般向けにも販売されるようになる（例：オムロンコーリン社、Ubi-x 社）等、従来医療機関でしか用いられなかった機器が安価、小型化を背景に一般へ浸透、普及してきている状況もある。

- ・ **ワイヤレス機器の研究開発及び実用化国内動向**：ワイヤレスな機器の開発及び実用化では情報通信技術が必須となる。これに関しては、日本では医療用の高信頼な無線通信技術の基礎研究および研究開発が行われている。とりわけ日本の情報通信研究機構(NICT)等の主導で2012年に策定された「医療用無線ボディアエリアネットワーク(BAN)」の国際標準規格 IEEE802.15.6¹⁴⁾を軸にした医療用デバイスの無線化に関する研究開発が特徴的である。その他には、NPO 法人「ウェアラブル環境情報ネット推進機構(WIN)」¹⁵⁾、JST ERATO「染谷生体調和エレクトロニクスプロジェクト」¹⁶⁾、神奈川県の実策「ヘルスケア・ニューフロンティア」¹⁷⁾等、多様な組織やプロジェクトにおいて産学連携に基づく基礎研究から実用機器開発までの幅広い取り組みが進められている。学術的には wearable sensors、IoT、eHealth、body area network、telemedicine、biomedical circuit and system、energy harvesting、mobile diagnosis、breath analysis 等のキーワードで医療及びエレクトロニクス分野での研究開発が行なわれている。
- ・ **今後の展開の方向性**：既存のウェアラブル機器はその活用がスポーツやレクリエーションなど健康維持管理が主であるが、大手 ICT 企業は「日常での医療機器」と位置づけており、ウェアラブル機器やスマートフォンを利用した医療機器の開発が進行している¹⁸⁻²⁴⁾。またこうした動きの中で、今後は化学成分計測によって疾病の予防・診断等を行うバイオセンサの開発も進むと見られている。実際、既に涙液や唾液、汗など体液成分を測定するウェアラブル型（コンタクトレンズ型、マウスピース型、皮膚貼り付け型）や埋め込み型のバイオセンサの研究が日米欧で進められており、将来の健康・予防医学関連機器の主要な測定素子となると予想されている²⁵⁻³⁰⁾。また「癌患者の呼気を識別する犬」の報告以降、疾病・代謝に基づく生体情報を得る方法として生体ガス中のバイオマーカーを非接触測定する研究開発も日米欧で盛んに行なわれ、例えば日本では線虫の嗅覚を用いたがん診断テストの研究開発が九州大学で進められており³¹⁾、将来の健康・予防医学関連機器の重要なコンテンツの1つと目されている。

(3) 注目動向

- ・ **Biosensor Challenge**：米 NIH 傘下の NIAAA (National Institute on Alcohol Abuse and Alcoholism) は医療機器向けのウェアラブル技術を競うコンテスト「Wearable Alcohol Biosensor Challenge」の開催等を通じて生体情報計測に関する装置の開発、実用化を推

進んでいる。2016 年は血中アルコール濃度を監視するリストバンドを開発した会社が受賞した。

- ・ **欧州における関連プロジェクト**：EC の FP7 および Horizon2020 下の研究助成では多数の当該分野関連プロジェクトが進められている。呼気に含まれる成分の測定に係る機器開発事例を以下に挙げる。
 - AM-SENSE（2015-2016 年）、HYscreen（2015-2015 年）：共に英国企業が中心となり呼気中のアンモニアを測定することでピロリ菌感染を診断する機器の研究開発を実施。
 - SniffPhone project（2015-2018 年）：欧州 5 カ国（独、フィンランド、オーストリア、ラトビア、アイルランド）とイスラエルからの 9 機関（大学・企業）が共同で呼気中成分から癌のスクリーニングが可能な装置の研究開発を実施。
 - LCAOS project（2011-2015 年）：欧州 5 カ国（独、英、西、蘭、オーストリア）とイスラエルからの 8 機関（大学・企業）が共同で呼気中成分から肺がんのスクリーニングや診断への応用を目指した「Artificial nose」の研究開発を実施。
 - BreathDx project（2013-2017 年）：欧州 2 カ国（英、蘭）からの 3 機関（大学・企業）が共同で ICU 内のベッドサイドで呼気成分から呼吸器感染症を発見する装置「Electronic nose」の研究開発を実施。
 - Nanonets2Sense（2015-2019 年）：欧州市内 4 カ国（独、ルーマニア、ポーランド、スウェーデン）とイスラエルからの 8 機関（大学・企業）が共同で呼気中の成分測定により熱帯病を非侵襲的に早期診断できる化学ガスセンサの研究開発を実施。
- ・ **高齢者向け機器**：日本のベンチャー企業であるトリプル・ダブリュー・ジャパンは高齢者用の排泄予知ウェアラブル端末「DFree」を開発しており、クラウドファンディングを活用して資金を調達し、現在は NEDO プロジェクトにも採択され商品開発を展開している。
- ・ **キャピタスバイオセンサ**：口腔内の唾液中の化学成分を測定する無線機能付きのマウスガード型キャピタス（体腔）バイオセンサの開発が日本（東京医科歯科大学：唾液グルコース用）および米国（UCSD：唾液乳酸用）で進められている。
- ・ **呼気診断装置**：米 MENSSANA RESEARCH で乳癌診断装置、フィンランド Environics で前立腺癌診断装置、スイス EPFL 大学で頭頸部癌診断装置、英 Owlstone Medical で肺癌診断装置、イスラエル Tel Aviv 大学で肺癌診断装置、台湾国立大で肺癌診断チップ、パナソニックで肺癌診断装置がそれぞれ開発されている。また脂肪代謝指標である呼気中アセトン濃度計測は、NTT ドコモやタニタが商品化に向けて開発を進めており、東京医科歯科大学で高感度なアセトン用バイオセンサの研究開発が進められている。
- ・ **電気、通信、情報系企業の参入**：電気、通信、情報系企業のヘルスケア、医療分野への参入傾向が顕著になっている。特にスマートフォンや WiFi、BlueTooth などの第 4 世代(4G)、LTE 移動通信ネットワークや無線アドホックネットワークを用いた医療 ICT 機器と呼ばれるヘルスケア機器の開発販売が目覚ましい状況となっている。さらに今後の第 5 世代(5G) 移動通信ネットワークの重要な応用として健康、スポーツ、介護、予防医療、福祉、先端医療への参入を意図した研究開発、臨床研究、治験、社会実装、グローバルビジネスの展開が加速化しつつある。なかでも国際標準規格 IEEE802.15.6 に準拠した医療用無線 BAN は ECG（心電図）やグルコースセンサ等の生体センサ、ウェアラブルインスリンポンプ

等のアクチュエータ、介護ロボット、電子カルテ、医療情報連携基盤（Electronic Health Record）などを通信ネットワークに接続し、いつでもどこでも誰もが先端医療を受けられるユビキタス医療を実現するものとして注目されている。産業界では対象市場、市場規模、開発販売期間、保有独自技術などに応じて PMDA や FDA が定める医療機器か、あるいは保険適用外で個人責任により健康やスポーツ等に活用されるヘルスケア機器としてのビジネスモデルが企画され、実施または実施検討がなされている。

（４）科学技術的課題

- ・ **重要な要素技術分野**：健康・予防関連機器の開発では、既存のウェアラブル機器と同様に、「フレキシブルエレクトロニクス」や「高分子材料」、「医療・バイオ」、「通信」、「エネルギー」、「ロボティクス」、「システム化」などの分野の要素技術開発が重要であり、またその推進にあたっては異業種連携が急務とされている。
- ・ **バッテリー寿命**：腕輪型、腕時計型、指輪型デバイス等のワイヤレスデバイスでは日常的・継続的な計測を可能にするための「バッテリー寿命」が大きな課題となる。そのため高性能な二次電池と同様にエネルギーハーベスティング技術の研究開発が求められている。また現在電源として主流の充電式バッテリーの充電はほとんどがケーブルの接続による有線式であるため、少なくとも充電中は使用することができない。電磁誘導方式による無線給電規格である「Qi」を採用した製品もあるが、給電可能距離が数cm単位とごく短距離に限られることから問題の解決には至っていない。マイクロ波方式や磁気共鳴方式等の基礎研究がすすめられており早期の実用化が期待されている。
- ・ **IEEE802.15.6 による BAN の普及**：ワイヤレスデバイスからの計測データは Bluetooth や WiFi 等によって伝送されるが、これらの無線伝送方式はその通信の信頼性、すなわち誤りの確率や接続の安定性の最悪性能が保証されていない。そのため医療にかかわる用途には本来それほど適していないものの、普及度や消費電力が小さい等の理由から使用されているのが現状である。2012年に国際標準化された IEEE802.15.6 による BAN は医療用途への適用を前提に高い信頼性を保持し実用化も行われているが、現在のところ広く普及するまでには至っていない。本領域において通信技術はキーテクノロジーであるので、今後さらなる応用研究の発展とともに一般への普及が期待されている。
- ・ **精度や信頼性に係る研究**：スマートフォン向けアプリとの連動を前提にした機器も多い中、データ解析や表示等のプログラムにおいてその精度に関する具体的な指標が定められておらず、開発者に依存している現状がある。ハードウェアに関しても精度や信頼性を議論する必要があり、製品コストも考慮に加えながらリスクとベネフィットを定量的に議論し指標を明確化するようなレギュラトリーサイエンスに関する基礎研究の発展が望まれている。
- ・ **社会受容性**：計測により得られるデータについては、多くの場合、個人の生体情報を含むため高度な個人情報となるが、無線通信方式や記録方式、スマートフォンを介したインターネットとの連動における情報セキュリティやプライバシー保護の観点から、不安感を抱き、利用をためらうユーザーもいるのが現状である。またウェアラブル端末の認知度は日本と欧米で大きな差があり、機器利用に対する意識が大きく異なることから、開発にあた

っては国民性に応じたデザインやシステムの設計、開発計画の策定も必要と考えられている。こうしたことから、機器の開発ではその普及・定着に向けてデバイス開発のみならず社会実装に係る研究やシステム作り等も必要と考えられている。

（５）政策的課題

- ・ **研究開発体制**：欧州では基礎研究から製品化を見据えた応用研究まで健康・予防関連機器に関係する多数のプロジェクトが進められているが、日本ではそれらに相当するような大規模プロジェクトがない。また理工系研究者や技術者が医師と連携して健康・予防関連機器を開発するための環境や体制の整備が十分でなく、当該分野における医師と産業界の連携も海外と比べて少ないと言われている。
- ・ **人材の国外流出**：海外企業による日本の大学発ベンチャーの獲得や大学研究者との共同研究が急速に増加しつつあり、基盤的な技術や知識、人材の国外流出が懸念されている。
- ・ **信頼性、安全性に関する認定・認証の枠組み**：一般向けに普及することを目標とする健康・予防関連機器は医療機器としての認定を受けないまま製品化されることも可能だが、ユーザーからの信頼と安心という観点からは一定の性能を担保する認定・認証の枠組みが必要と考えられている。一方、認定・認証の手続きに他国と比べて時間がかかると、いわゆるデバイス・ラグが生じるためビジネス上の国際競争力を弱めかねないことが懸念されている。また信頼性に関しては、医療機関で用いられる医療機器と評価基準を明確に区別することが現状困難であると考えられている。さらに安全性に関しても、一般向けに普及させることを目標とする機器で安全性基準を過度に高めることになれば、開発コストが上昇するため普及を含めた産業化の観点からは国際競争力を弱める結果にもなりかねないことが懸念されている。これらの観点を踏まえた検討が求められている。
- ・ **個人情報・プライバシー**：セキュリティや医療に関する個人情報の保護技術、またはプライバシーを守る法的整備が十分でない。
- ・ **産業化支援**：神奈川県の未病対策に見られるように、未だ病気であるか定かでない状態（未病状態）から健康を維持、回復させるための未病対応の機器を県が定めることによって、医療機器として承認・認証を得られていない未病対応機器の製造販売に一種のお墨付き効果が期待される試みもあり、産業化に向けた促進方策の一つとして注目されている。また、神奈川県からの受託事業として横浜国立大学に平成 26 年に開設された「かながわ医療機器レギュラトリーサイエンスセンター」では、先端技術を活用した医療機器の早期市場展開と評価基準構築に向け、基礎研究から応用機器開発、医療機器等法申請支援などを行っており、さらにその中にある「複合 ICT 医療システム分科会」にて医療用無線 BAN を利用した医療機器の承認審査における問題点の抽出等の検討が行われている。
- ・ **機器の国際展開に向けた取り組み**：機器の国際展開にあたっては、先端 ICT を応用した医療 ICT 機器に関しては米国の IEEE802 や欧州の ETSI 等の無線機器の標準規格からヘルスケア機器の国際標準化が進むと予想されている。その他では医療機器としての法的承認・認証プロセスが課題になると見られている。そのため欧米と比べて認証手続きに時間がかかるいわゆるデバイス・ラグの解消の他、グローバル治験への積極的な取り組み等の面からも国際競争力を高める取り組みが引き続き重要と考えられている。

（6）キーワード

健康管理、疾病予防、予防医療、ヘルスケア、疾病・予後モニタリング、見守り、介護、福祉、診断、治療、ウェアラブル、無拘束、バイタルサイン、心電図、活動量計、血圧、心拍数、呼吸数、睡眠、血糖値、生体ガス、皮膚ガス、呼気ガス、生体情報、クラウド、医療情報、フレキシブル、薄膜センサ、エネルギー、生体適合性、高分子、MEMS、アクチュエータ、バイオセンサ、IoT、医療 ICT、ワイヤレス、通信技術、ボディエリアネットワーク (BAN)、情報セキュリティ、安全性、信頼性、評価基準、レギュラトリーサイエンス、デバイスラグ

（7）国際比較

国・地域	フェーズ	現状	トレンド	各国の状況、評価の際に参考にした根拠など
日本	基礎研究	○	↗	<ul style="list-style-type: none"> ・大学・公的研究機関を中心に、世界をリードする医療計測を目的としたデバイス・材料・計測技術の研究開発が進んでいる。 ・ウェアラブル機器用の電源、センサ、材料の研究開発は大学・企業を中心に積極的に進められている。 ・アパレル業界、アウトドア業界、時計、眼鏡などの異業種や材料企業等もウェアラブルデバイスに関する基礎研究を進めている。 ・医療分野における各デバイスをワイヤレス化するための無線通信技術に関する基礎研究が進められている。情報通信研究機構（NICT）等が推進して2012年に策定された国際標準 IEEE 802.15.618 を軸としながら、更なる高信頼無線通信技術のための基礎研究が進められている。 ・レギュラトリーサイエンス関連では、例えば神奈川県と横浜国立大学が開設した「かながわ医療機器レギュラトリーサイエンスセンター」にて未病対応機器の認定や医療 ICT 機器の研究開発、国際標準化補助、薬機法承認申請補助等が行われている。 ・JST の ERATO では「前中センシング融合プロジェクト」（2007-2012 年）や「染谷生体調和エレクトロニクスプロジェクト」（2011-2017 年）が進められている。このうち「前中センシング融合プロジェクト」では、小型軽量かつ超低消費電力の絆創膏状の貼り付け型生体モニタリングデバイスを開発しその有用性を検証することを目標に、基盤研究テーマとして“MEMS センサ”、“マイクロ発電”、“集積回路”、“基板と実装”、“ラージモデルとデータ収集およびデータ処理”を設定し、先進的な研究が行われた³²⁾。 ・しかし現在は医療ウェアラブル機器開発を先導する国家的なプロジェクトがなく、通信や総合的なシステム化についても、世界を先導する研究が十分でない。
	応用研究・開発	◎	→	<ul style="list-style-type: none"> ・AMED「未来医療を実現する医療機器・システム研究開発事業」にて「ICTを活用した診療支援技術研究開発プロジェクト」が展開中。 ・神奈川県、横浜市、川崎市の3団体で国家戦略特区として指定を受けた「京浜臨海部ライフイノベーション国際戦略特区」の中で“京浜臨海部 医工連携”としてウェアラブルセンサを含む健康・予防医学に関する機器の研究開発が取り組まれている³³⁾。 ・医療・ヘルスケア応用も可能なメガネ型端末として SONY は「SmartEyeglass」、NTT ドコモは「インテリジェントグラス」を発表。 ・ムラタシステムはメガネ型のウェアラブル端末システムを用いた手術準備支援システム（手術に必要な材料、器材、薬剤取り揃え作業支援）を開発。 ・SONY はリストバンド型端末「Smart Watch 3」や内視鏡手術向けの3D ヘッドマウント・ディスプレイ、セイコーエプソンは眼鏡型端末「モベリオ」を開発。

俯瞰区分と研究開発領域
生体計測分析技術・医療機器

日本	応用研究・開発	◎	→	<ul style="list-style-type: none"> ・ 東芝では 2015 年、心電位、脈波、体動、皮膚温を測定する皮膚貼付型センサ「Silmeem™ Bar type Lite」を製品化し、大学・研究機関・企業向けに国内で販売を開始。 ・ ウェアラブルではないが志成データム（株）と理研は共同研究で血圧のほか血管の硬さ指数もわかる電子血圧計「医用電子血圧計 PASESA」を開発し、申請から 2 年半後に医療機器としての認可を受け一般向けに発売。 ・ 耳たぶや手足の指に装着し、Bluetooth 通信で PC 等にリアルタイムに生体情報データが送信される機器が十和田パイオニア（株）製造、（株）ジェイ・エム・エス販売で管理医療機器として承認を受け、発売。NEC インフロンティア東北（株）製造、リブメック（株）販売の前身機器から小型化、安価化が進んだ。 ・ （株）スズケン製の超小型防水ホルター心電計 Cardy303 pico+（特定保守管理医療機器）は胸に貼り付けたまま心電波形の状態を測定できるウェアラブルデバイスとして世界最小・最軽量クラスで、かつシャワーや入浴レベルの防水に対応。行動記録メモをデジタル化し、ボタンを押すだけで症状・行動を記録でき、記録後はホルターカード S にデータ送信し、カードを医療機関に送ると、解析されるサービスも提供。小型ホルター心電計は心疾患の予防や早期発見、日常動作中の検査に用いられる。 ・ 指先を計測機器に差し込むタイプが多いパルスオキシメータの中では珍しく、また一般ユーザが健康管理に利用できる指輪型の機器を、アドバンスメディカル（株）「OXiRing NTT-101」やシースター（株）「Oxi シリーズ」が開発し、特定保守管理医療機器として承認を受け、販売。
	基礎研究	◎	↑	<ul style="list-style-type: none"> ・ 生体装着用に柔軟性を備えたデバイスの開発はイリノイ大、スタンフォード大、プリンストン大、MIT、ハーバード大、NASA、UC バークレー校、UC サンディエゴ校等の大学・研究機関で行われている。 ・ フィルム状のセンサデバイスを皮膚上に貼り付けることで血糖値が検出できるデバイスの開発が UC サンディエゴ校で行われている。³⁴⁾ ・ フレキシブルな基盤上に成形した薄膜金属電極に銅、金、銀、ビスマスをパターンニングして汗などの体液中の重金属成分を検出するセンサの開発が UC バークレー校で行われている。³⁵⁾ ・ 米国電気電子学会 (IEEE) Engineering in Medicine and Biology Society (EMBS) は現在およそ 11,000 名を超える会員を擁し基礎研究は極めて活発。³⁶⁾ ・ intel、Qualcom 等の米国企業がウェアラブル機器や非接触生体情報計測技術の開発を進めている。 ・ Google はコンタクトレンズ型センサの研究開発でノバルティスなどの異業種と連携している。
米国	応用研究・開発	◎	↑	<ul style="list-style-type: none"> ・ 複数大学で皮膚貼付型バイオセンサやフレキシブル回路(電子皮膚)の研究開発が盛ん。また多数のベンチャーがクラウドファンディングを活用し応用研究を展開している。 ・ 多数のウェアラブル機器開発の新興企業が生まれ、記憶力向上のための無線 IC チップなど、インプラントデバイスの開発も展開されている。 ・ fitbit がアメリカ内のシェア 6 割を獲得し、iWatch とのシェア争いを凌いでおり、低価格帯でのシェア争いが激化している(2016/5 時点)。 ・ Apple や Google のオペレーティングシステム (OS) に対応したヘルスケア関連のアプリが多数開発され公開されている。これらのほとんどはスマートフォンに搭載されたカメラや三軸加速度センサ、ジャイロを利用することで新たなハードウェアを必要とせず、関連分野製品の普及を加速させる一因となっている。また Apple 自身も iOS シリーズでヘルスケアアプリを開発し、購入初期状態から導入している。 ・ VitalConnect は主に医療機関及び研究機関向けを想定した貼付け型バイタルサインセンサ“Health Patch MDTM”を開発した。既に米 FDA(2015 年 12 月)、欧州 CE マーク(2013 年 9 月)に加えて日本(2015 年 1 月)、カナダ(2013 年 12 月)での認証も得ている。

欧州	基礎研究	◎	↑	<ul style="list-style-type: none"> 大学・研究機関の研究レベルは非常に高い。ウェアラブル機器のための柔軟性を備えたデバイスはケンブリッジ大、プロバンス・マイクロ・エレクトロニクスセンター、欧州プロジェクト、IMEC、Philips、NOKIAが基礎研究を進めている。 ウェアラブルな医療機器に必要な不可欠な、非常に薄くフレキシブルな新規の電極材料（衣類生地に直接印刷が可能な有機電極など）や、長期間使用できる非常に薄い新規のバッテリーの研究開発が盛んである。 北欧ではフィンランドのオウル（Oulu）市が Finnish Top Innovative City（特区） for ” Future Healthcare” に選出(2013)され、FUTURE HOSPITAL PROJECT(オウル大学病院、500億円予算、2014-2017) など国を挙げたヘルスケア関連プロジェクトが推進されている。
	応用研究・開発	◎	↑	<ul style="list-style-type: none"> Horizon2020により研究を革新的な産業化へと結びつける試みを展開中。例えばある中小企業が呼気アンモニア測定による「ピロリ菌感染診断装置」や呼気成分による癌スクリーニング機器を開発中。 伊 K5 は、代謝の指標となる VO2、VCO2 等をリアルタイムに測定するウェアラブルなパワースーツを開発中。 仏 Withings が開発した腕時計型ウェアラブルヘルスケアデバイス「Activite」シリーズは、特にデザイン性と装着感に留意し製品化された。機能や測定精度に重点が置かれてきた従来のウェアラブルデバイスの中で市場の新しい段階への移行を印象付ける人気となっている。同社はさらに電子ペーパー：E-ink を採用した「Withings GO」を製品化し、バッテリーでの 8 カ月もの連続稼働を実現したほか、腕時計型デバイスの他にも体重計など他の健康機器の製品化も行っている。 英 Cambridge Design Partnership 社は 2015 年、呼吸や心拍数を検出可能で災害現場や戦場でも利用可能なウェアラブルデバイス “First Response Monitor” を発表。軽量、堅牢、低コストなど必要とされる条件に留意し設計され、ヘルスケア端末としても有効に活用できる上、世界的にほとんどの健康機器、予防医療機器が「呼吸数」を測定できないのに対し、鼻からの呼吸を検出することで心拍数と呼吸の測定を可能にした点が特徴的。³⁷⁾
中国	基礎研究	△	→	<ul style="list-style-type: none"> 各大学が材料・デバイス関連の基礎研究を多数報告している。 応用研究・開発の規模に比すると基礎研究の事例は多くなく、より商業化、製品化を軸とした研究状況にある。 中国特有の中国医学に基づいた健康・予防医学に寄与する機器の研究開発は複数の研究機関や大学で実施されており、また同様に機器開発の元となる“東洋医学”そのものの基礎解析、評価手法等の基礎研究も推進されている。
	応用研究・開発	○	↑	<ul style="list-style-type: none"> 先進技術の導入、企業合併などを通じて意欲的に先端技術の獲得を進めている。 新技術の開発力は依然不足しているものの、着実に実力をつけている。また他国と比較すると開発力はやや劣っているがコスト面での強みはある。 ローエンドのウェアラブル端末を中心に中国企業が開発を推進している。小米科技（Xiaomi）のリストバンド MI Band は光学式脈波センサや加速度センサを搭載し、歩数計、消費カロリー計、睡眠計、目覚まし機能を有する。2016年6月には MI Band2 を発表。価格も安く（数千円）、シェア拡大。 中国の工業情報化部と中国の産業界が主催の展示会が開催されるなど国を挙げてウェアラブル機器の産業化に注力している。 中国医学における“経絡（けいらく）”の測定器や“鍼灸”などにかかわる機器開発が盛んであり多くの企業が製品化している。

俯瞰区分と研究開発領域
生体計測分析技術・医療機器

韓国	基礎研究	○	↑	<ul style="list-style-type: none"> KAIST（韓国科学技術院）とソウル大が中心となり産業界と一体となって基礎研究を行っている。とくにデバイス、半導体技術分野において学会、論文とも発表数が非常に多い。 国策として「医療の産業化、ICT化」の基礎研究が充実。Samsung Medical Center・Medical Device Research Centerでは韓国未来創造科学部、保健福祉部、産業通商資源部からそれぞれ国家プロジェクトとしての支援を受け研究開発がすすめられている。 2016年、サムスン電子がヘルスケア向けの半導体センサーチップ「Bio-Processor」を発表するなど半導体技術にかかわる基礎研究が盛ん³⁸⁾。
	応用研究・開発	○	↑	<ul style="list-style-type: none"> ウェアラブル機器の医療応用に積極的。サムスン電子は2020年までに自社の主力産業とするため、約3300億円を投資するとしている。また同社は2014年11月に「Samsung Digital Platform」および開発者向けの「Samsung Digital Health SDK」を公開し、全世界の開発者・医療機関などのパートナーとともにデジタルヘルスケアサービスの生態系（エコシステム）を造成するという計画を推進している³⁹⁾。 LG、SK Telecomなども医療機器とモバイル技術を融合した新たな市場を目指し、ウェアラブル端末の商品開発を進めている。 国際見本市や展示会ではサムスン電子、LGなどの多数の企業がコンセプトモデルを発表し、自動車、医療機器の分野での競争力を高めている。2015年6月には韓国IT EXPO2015を東京で開催し、既に製品化されている多くのウェアラブル機器（活動量計やウェアラブル脳波センサ）を紹介するなど、国内外に向けたプロモーションを活発になっている。
台湾	基礎研究	○	↑	<ul style="list-style-type: none"> 基礎研究、デバイス分野において学会、論文とも発表数は非常に多い。 台湾経済部直轄の工業技術研究院(ITRI)では産業化に向けた研究開発を国策として積極的に取り組んでいる。具体的には Medical Devices, Technologies for Healthcare, Biomedical Technologiesとして研究を推進している。 2016年6月には亜東関係協会科学技術交流委員会、台日科学技術交流委員会主催での「医療ITの応用と展望シンポジウム」が開催されたなど、健康機器、予防医療に関連する日本の基礎研究者や産業界との交流が活性化している⁴⁰⁾。 国際連携の強化、研究者交流などを通して意欲的に先端技術の獲得を進めている。
	応用研究・開発	○	↑	<ul style="list-style-type: none"> コンピュータ業界大手のAcer、ASUS Tech、MiTAC International Corpを筆頭に応用研究・開発が依然活発である。Acer、ASUS、鴻海(Honghai)などはソフトウェアの開発に注力し国内外の事業者と連携し、事業拡大を図っている。 医療機関との連携を促進し、生体情報を測定・管理できる端末の販売を目指しており、スポーツ、ヘルスケアに注力している。 MiTAC International CorpはリストバンドタイプのMiWellを発表。単なるヘルスケアにとどまらず、特に医療への応用を強く意識した製品で、独自のアルゴリズム解析を用いた心電図の解析が特徴。身体や精神の状態を計測し、また交感神経と副交感神経のバランスから本人のリラックス度、緊張度、プレッシャー指数などを表示可能。 Guider社 GCareシリーズは腕時計型ウェアラブルデバイスであり、スマートフォンアプリとの連動で高齢者の見守り、健康管理やヘルスケア、予防医療への応用が可能。同社は2015年にCloud Value Application Excellence Awardを台湾衛生福利部より受賞するなど同国の業界リーダーの一社となっている。 半導体ベンダーである鉅景科技(ChipSiP)はSystem in Package(SiP)によるパーツのマイクロ化をブランドの中心価値に打ち立て急成長しており、近年では眼鏡型ウェアラブルデバイス「SiME」を発表して展示会等で注目を集め、ヘルスケアアプリとの連動による健康・予防医療への応用も期待されている。

- (註1) フェーズ
 基礎研究フェーズ：大学・国研などでの基礎研究のレベル
 応用研究・開発フェーズ：研究・技術開発（プロトタイプの開発含む）のレベル
- (註2) 現状 ※わが国の現状を基準にした評価ではなく、CRDSの調査・見解による評価である。
 ◎ 特に顕著な活動・成果が見えている、○ 顕著な活動・成果が見えている
 △ 顕著な活動・成果が見えていない、× 活動・成果がほとんど見えていない
- (註3) トレンド
 ↑：上昇傾向、→：現状維持、↓：下降傾向

（8）参考文献

- 1) Statista: Forecasted value of the global wearable devices market from 2012 to 2018 (in billion U.S. dollars)
- 2) 総務省, 平成 26 年版 情報通信白書,
<http://www.soumu.go.jp/johotsusintokei/whitepaper/ja/h26/html/nc141330.html>
- 3) 塚田信吾他. NTT 技術ジャーナル, 2014 年,
<http://www.ntt.co.jp/journal/1402/files/jn201402015.pdf>
- 4) Jia W, et al. Anal Chem 85(14): 6553-6560, 2013.
- 5) Kantar World Panel, 20 Sep, 2016, Apple Still Leads in Smartwatch Sales: Sector Growth Slow,
<http://www.kantarworldpanel.com/global/News/Apple-Still-Leads-in-Smartwatch-Sales-Sector-Growth-Slow>
- 6) Qualcomm Tricorder XPRIZE, <http://tricorder.xprize.org/about/overview>
- 7) NovioSense, <http://noviosense.com/>
- 8) Imec News, 10 Oct, 2011, http://www2.imec.be/be_en/press/imec-news/ecgpatch.html
- 9) Samsung Medical Center - Medical Device Research Center,
<http://www.samsunghospital.com/gb/language/english/research/medicalDeviceCenter.do>
- 10) Meridian Diagnostic Device , <http://altered-states.net/barry/newsletter443/>
- 11) A look inside China's first Internet hospital in Wuzhen,
http://www.wuzhenwic.org/2015-12/16/c_47526.htm
- 12) トレンドフォーカス, 2014 年 4 月 17 日, 日経トレンディネット,
<http://trendy.nikkeibp.co.jp/article/pickup/20140414/1056642/>
- 13) イノベーション NEXT, 2014 年 2 月 6 日, 日本経済新聞,
http://www.nikkei.com/article/DGXNASFK0400U_U4A200C100000/
- 14) ヘルスケアのためのボディエリアネットワーク (BAN) 技術 (IEEE802.15.6) ,
<http://www.nict.go.jp/wireless/4otfsk000001g9fo.html>
- 15) 特定非営利活動法人ウェアラブル環境情報ネット推進機構,
<http://www.npowin.org/j/win/about.html>
- 16) JST ERATO 染谷生体調和エレクトロニクスプロジェクト,
http://www.jst.go.jp/erato/someya/research_results/
- 17) 神奈川県ヘルスケア・ニューフロンティア,
<http://www.supkomi.com/whatsnew/20140903-report.html>
- 18) NEPHRON+ project,

- <http://ec.europa.eu/digital-agenda/en/news/mobility-renal-patients-wearable-artificial-kidney>
- 19) SWAN-iCare, <http://www.swan-icare.eu/>
 - 20) WELCOME, <http://www.welcome-project.eu/about-the-project.aspx>
 - 21) Edema, <http://www.edema.dk/monitoring-accumulation-of-excess-fluid-in-body-tissue/>
 - 22) News, 16 May, 2014, Dublin City University,
<http://www.dcu.ie/news/2014/may/s0514g.shtml>
 - 23) Patient Monitoring, Philips,
http://www.healthcare.philips.com/main/products/patient_monitoring/products/intellivue_mx40/#&&/wEXAQUOY3VycmVudFRhYlBhdGgFEERldGFpbHM6T3ZlcnZpZXdwGB6s7Z5i1iyK2qCyu+ZlAjHM5w
 - 24) Ericsson Mobile Health – EMH, Ericsson,
<http://www.ericsson.hr/ericsson-mobile-health-emh>
 - 25) Research News, 3 Sep, 2012, Fraunhofer,
<http://www.fraunhofer.de/en/press/research-news/2012/september/measuring-glucose-without-needle-pricks.html>
 - 26) ohmatex, http://www.ohmatex.dk/?page_id=103
 - 27) Khodagholy D, et al. Nat. Commun. 4:1575, 2013.
 - 28) プレスリリース, 2010年9月9日, 東北大学,
<http://www.tohoku.ac.jp/japanese/2010/09/press20100909-02.html>
 - 29) 高橋正幸 & 竹内昌治, 人工臓器 42(1): 75-78, 2013.
 - 30) Iverson NM Nat. Nanotech. 8: 873-880, 2013.
 - 31) 九大理学部ニュース, 2015年3月25日,
<http://news.sci.kyushu-u.ac.jp/biol/%E7%B7%9A%E8%99%AB%E3%81%A7%EF%BC%91%EF%BC%90%EF%BC%90%E5%86%86%E3%81%8C%E3%82%93%E6%A4%9C%E6%9F%BB/>
 - 32) ERATO 前中センシング融合プロジェクト,
http://www.jst.go.jp/erato/research_area/completed/msy_PJ.html
 - 33) 国際戦略総合特別区域計画 京浜臨海部ライフイノベーション国際戦略特区, 平成26年11月28日, https://www.keihin-tokku.jp/wp-content/uploads/2014/03/keikaku_201508.pdf
 - 34) Bandodkar AJ, et al. Anal Chem 87(1):394–398, 2015, DOI: 10.1021/ac504300n
 - 35) Gao W, et al. ACS Sens 1(7):866–874, 2016, DOI: 10.1021/acssensors.6b00287
 - 36) Facts at a Glance - Engineering in Medicine and Biology Society,
<http://www.embs.org/about-embs/facts-at-a-glance/>
 - 37) Wireless Magazine, 19 Aug, 2015, Cambridge Design Partnership unveils vital signs monitoring device,
<http://www.wireless-mag.com/News/36738/cambridge-design-partnership-unveils-vital-signs-monitoring-device.aspx>
 - 38) <http://www.samsung.com/semiconductor/products/bio-processor/bio-processor/>
 - 39) <http://developer.samsung.com/health>
 - 40) 日台医療 IT の応用と展望シンポジウム,
<http://japan.tnst.org.tw/front/bin/ptdetail.phtml?Part=3-051&Rcg=47>

3.3.7 医療技術評価 (医療機器)

(1) 研究開発領域の簡潔な説明

医療機器を開発し医療現場に届けるためには、品質、安全性、有効性の評価が必須となる。安全性と期待される有効性は、*in vitro* 試験(生体外試験)と動物試験からなる非臨床試験、そして患者で評価する治験(臨床試験)の総合的データで評価される。しかし医療機器は極めて多種多様であり、機器性能に加えて、医師を介して患者に使用するためその手技・使用法や、患者背景が、医療機器の利用結果に影響を及ぼすという特徴がある。また、臨床試験は、優れた医療技術をタイムリーに患者に届ける観点や実現可能性から症例数や評価期間等の点で現実的には限定的にならざるを得ない。そこで先進的な医療機器の開発を迅速化させ患者がより速く使用できるようにするためには、承認プロセスの加速化と市販後のリスクマネジメントに資する医療技術評価学の発展が期待される。また最近では医療費抑制の動きと相まって、医療技術の費用対効果の議論も行われつつある。

(2) 研究開発領域の詳細な説明と国内外の研究開発動向

革新的な医療機器であるほど安全性と期待される有効性の評価法が既存の方法では十分でない場合がある。そのため機器の開発自体とともに承認前の実臨床での使用環境を模した非臨床性能試験法の開発や治験による評価の適正化が重要となる。また承認後には、適正に使用され安全に普及していくための使用方法や、適応を踏まえた安全性・有効性の評価法の開発を推進していくことが重要となる。さらに承認後の実臨床での医療機器の不具合の要因は、機器そのものの品質、手技や使用法、患者の病変・病態特性など多岐にわたる。そのため市販後のデータから迅速にリスクを抽出し、リスクの要因を評価し、リスク低減措置を行い、医療技術の迅速な改良や新たな医療技術開発につなげてゆくための科学的根拠を取得する方法論の開発も重要となる。

<先進的医療機器の安全性と期待される有効性を評価する実臨床を模した非臨床試験法の開発>

我が国では2014年11月25日に「医薬品、医療機器等の品質、有効性及び安全性の確保に関する法律」(2013年11月27日公布)¹⁾、2014年6月27日に法律第99号「国民が受ける医療の質の向上のための医療機器の研究開発及び普及の促進に関する法律」²⁾が施行され、医療機器の特性を踏まえた迅速な開発促進と市販後安全対策を充実させるための規制や施策がとられてきている。また2015年6月26日に厚生労働省が「国際薬事規制調和戦略」³⁾を策定し、同日にPMDAも「PMDA国際戦略2015」⁴⁾を策定しており、これらを通じて世界に先駆けて革新的な医薬品・医療機器・再生医療等製品が承認される環境の整備を行う方針が示されている。

革新的医療機器が世界に先駆けて日本で承認される環境を構築し、さらに世界最高レベルのレギュラトリーサイエンスを推進して世界から尊敬される医療を日本で実現させていくためには、革新的な医療機器の特徴に対応した非臨床試験法を生体のモデリング・シミュレーション技術を発展させて世界に先駆けて開発していくことが極めて重要になる。革新的な医療機器、とりわけ体内植込み型の治療機器等は治験が限定的にならざるを得ない。その一方

で承認後は、実臨床で、治験では対象としなかった病変特徴を有する患者に対して治療が広がっていくこととなる。また医師の手技に関しては、ラーニングカーブがあるが治験での検討は十分にできないこともあり、先進的な非臨床評価試験法によって手技に関する適正使用の指針を出す研究開発も重要となる。安全性と有効性の市販前評価が非臨床試験と治験で構成される中、限定的な治験を補いかつ実臨床での安全性と有効性を予見性高く評価する非臨床試験法を確立していくことが極めて重要となっている。

医療機器は他の工業製品と同様に、現場で使用してより良い治療に発展させていくための課題が抽出されるという特徴を有する。工業製品と異なる点は、生体とのインタフェースを十分に考慮した開発が重要という点になる。医療機器の基礎開発研究、プロトタイプデザイン、安全性と期待される有効性を評価する承認申請、承認後の実臨床での適正使用や適応拡大の根拠取得、改良や新たな技術開発といった医療機器のライフサイクルにおけるあらゆる段階において、疾患を有する生体の機能・形態・病変のモデル化技術、および実験や数値シミュレーションによる生体代替評価試験技術を発展させ、先進的な医療機器の定量的非臨床評価試験法を開発していくことが重要と考えられている⁵⁾。

<先進的医療機器の実用化に適時的に対応したガイドラインの作成>

先進的な医療技術の開発において安全性と有効性の評価法が定まらないことは開発が遅れる原因となる。日本では、厚生労働省の「次世代医療機器・再生医療等製品評価指標事業」⁶⁾や経済産業省の「医療機器等の開発・実用化促進のためのガイドライン策定事業」⁷⁾を通じ、実用化が見込まれる新規性の高い医療機器や、開発・審査段階での要望が高い医療機器を対象として、開発の迅速化及び承認審査の円滑化に資する評価指標の作成が進められている。2016年11月までに厚生労働省を通じて総計28件の通知が発出されており、開発や研究が進みつつある医療機器について、あらかじめ課題を整理することで製品化に向けた評価の工程を見通し易くするという効果を上げている。また厚生労働省の「革新的医薬品・医療機器・再生医療等製品実用化促進事業」（2012～2016年度）⁸⁾では、先進的な医療技術の実用化の促進を加速化させるための安全性および有効性のガイドライン作成をアカデミア、産業界、行政が一体となって推進し、さらにその実践を通じて人材交流が行われてきた。

一方、米国では、FDAが、近い将来に登場する製品や技術を予測⁹⁾しながら、開発者や審査側に対して安全性と有効性評価の視点から規制の考え方をまとめることを進めてきている。ガイダンスドキュメントとしてドラフト段階から一般に公開し、様々なステークホルダーを踏まえて議論を深めている。特にここ2～3年の間は、過去に見られない速度でガイダンスドキュメントが作成・公開されており、米国において優れた医療機器を上市していくための方策が次々と打ち出されている。この他にFDAの特筆すべき動きは、医療機器の市販前から市販後までのトータルライフサイクルを踏まえた評価を行うことに今後大きく流れが変わっていく可能性がある点にある。Flexible Regulatory Paradigmsとする大方針を定めて、その中で、①Clinical Trial Innovation & Reform、②Patient Centered Benefit-Risk Assessment、③Computer Modeling & Simulationという3つのプロジェクトを進めながらFDAの規制がより有効な医療機器を速やかに患者に届けるための新たな方策を模索する動きとなっている。

こうした中、ISO、IECといった国際規格作成への取り組みも、日本発の医療機器を海外

展開していくために極めて重要となる。先進的な医療技術を開発し、安全に普及させていくための規格作成に日本が貢献することは、国際的な信頼向上にもつながると期待される。また承認審査の面では、日本発の画期的な医薬品、医療機器を世界に先駆けて日本の患者に届けるために「先駆け審査指定制度」が導入され¹⁰⁾、PMDAの支援のもと迅速に承認審査が行われる仕組みが創出されている。米国でも「Expedited Access for Premarket Approval and De Novo Medical Devices Intended for Unmet Medical Need for Life Threatening or Irreversibly Debilitating Diseases or Conditions」のガイダンスが2015年4月13日(Draftは2014年4月23日公開)に発出されており¹¹⁾、日米ともにアンメットニーズのある先進的な医療機器を患者に迅速に届けるための施策が打たれている。

<市販後データを活用する方法論>

先進的な医療機器や医療技術を患者や臨床現場へより迅速に届けるためには、安全性と期待される有効性の評価に関する市販前の承認における評価と、承認後の市販後における評価の重みを適正化していくことが求められている。多種多様な医療機器の特徴に応じて柔軟な評価を行うことが、より良い医療技術の迅速な利用を可能にし、適正な普及へつながる。我が国では、重症心不全患者を救命し社会復帰させることができるまでに性能が向上している左心補助人工心臓において全症例登録のレジストリ J-MACS が運営されている¹²⁾。さらにそこから市販後の実臨床での課題を迅速に抽出・分析し、先進的な非臨床試験で改良につなげた事例が出てきている¹³⁾。また、開心術による外科的な弁置換が困難な高齢患者等に用いる経カテーテル大動脈弁に関しても全例登録のレジストリ TAVI Registry が行われている¹⁴⁾。承認後の実臨床におけるリスクを迅速に抽出する方法、リスクの要因を迅速に評価する方法、そして、効果的な使用法やより効果を発揮する適用を迅速に評価する方法論の構築が、患者への先進的な医療機器及び医療技術の迅速なアクセスを健全に普及させていく上で重要となる。

(3) 注目動向

医療機器の特性を踏まえた承認評価プロセスの加速化、透明化、そして承認後のリスクマネジメントの適正化を行っていくことが重要であり、その実現のためには医療技術評価分野の研究の充実と学問の深化が求められている。先進的な医療機器それぞれの特性に応じた非臨床試験法の開発や臨床試験の適正化を継続的に行っていくことが重要となる。

なお非臨床試験法及び臨床試験の全体にわたるガイドラインは、厚生労働省の「次世代医療機器・再生医療製品等評価指標作成事業」で作成されている。厚生労働省「革新的医薬品・医療機器・再生医療製品等実用化促進事業」では、多様な医療機器の特性を踏まえた非臨床試験の具体的な試験法に関するガイドライン作成の取り組みがされている。また厚生労働科学特別研究事業では、医療機器治験症例数ガイダンスの作成の取り組みがされている¹⁵⁾。さらに厚生労働省が纏めた「医療のイノベーションを担うベンチャー企業の振興に関する懇談会報告書」(2016年7月29日)では革新的な医療機器を迅速に患者に届けることの重要性が述べられており、それを踏まえて「革新的医療機器の早期承認制度(案)」の構築が検討されている。

<先進的非臨床試験法のガイドライン化>

厚生労働省の「革新的医薬品・医療機器・再生医療製品等実用化促進事業」において、「冠動脈ステントの耐久試験法」¹⁶⁾、「大腿膝窩動脈ステントの耐久試験法」¹⁶⁾、「左心補助人工心臓脱血管の *in vitro* 血栓性試験法」¹⁶⁾、「持続的血液濾過器の *in vitro* 血栓性試験法」¹⁷⁾が開発され、厚生労働省から通知として発出されている。冠動脈ステントに関する試験法のように安全性と性能の迅速な評価の観点から開発された試験法は、市販後の適正使用への活用や、ライフサイクルの短い医療機器で改良を迅速に行うための科学的根拠の取得に寄与し、また承認前の非臨床試験としても活用が期待されるため、ひいては国民により良い医療を迅速に提供できることにつながると考えられている¹³⁾。その他にも左心補助人工心臓脱血管の *in vitro* 血栓性試験法は、開発した試験法で得られたデータを用いて新規脱血管の一部変更申請がなされ、科学的根拠に基づく迅速承認に至っている¹³⁾。またこうした実使用環境を模した試験法は既に企業の承認取得前の評価にも活用されている。患者でのリスクと期待される有効性を評価し、予見性高く予測するための先進的な非臨床試験法の開発は、先進的な医療機器の開発を促進するとともに、そうした医療機器の世界初の承認が我が国で行なわれるための環境づくりにつながると考えられている。

<再生機能が期待される医療機器>

コラーゲンやゼラチン等、生体由来材料が医療機器の材料として使用されている例はあるが、近年、生体内での自己治癒能力を活用した組織再構築や創傷治癒効果の向上を目指した医療機器の開発が行われている。ブタやウシ等の動物、またはヒトドナー組織を対象とした、細胞成分が除去された細胞外マトリクスからなる脱細胞化組織は、外科治療領域における再建組織や慢性疾患で機能不全に陥った組織の置換、スポーツ等で損傷した組織の再建、事故等で損傷・欠損した組織の再建等、広く実用化が期待され開発がすすめられている。これらは人工的に合成・製造する手法では成し得ないと考えられている、生体本来の組織構造を兼備するという特徴を有している。また個々の領域の対象疾患の組織と同等の大きさの脱細胞化組織を用いることで、各組織固有の構造を備えた治療機器の開発が可能となる。欧米で臨床応用されている動物由来組織を用いた脱細胞化組織も我が国で販売が開始された。さらに脱細胞化組織は、体内で自己細胞が脱細胞化組織に入ることがわかっており、細胞が組織を創るため、体内で自己組織化が期待できるという特徴を有しており新医療機器としての開発が期待されている。脱細胞化組織を生体組織支持体として *in vitro* で細胞を播種し、生化学的な機能を予め付与することを目指した移植用組織の開発も試みられている。

厚生労働省の「次世代医療機器評価指標作成事業」では 2015 年から「生体由来材料」として取り挙げられており¹⁸⁾、今後開発されることが予想される生体由来材料を利用した医療機器を対象とした安全性と有効性の評価指標案が 2016 年に纏められる予定となっている。

<低侵襲医療機器>

年齢層が高い患者は外科的な手術に耐えられないことも多いため、そうした患者に対する低侵襲治療のニーズは大きく、治療機器の開発、改良のライフサイクルも早い。冠動脈バイパス術に対する経カテーテル的に狭窄血管を拡張する冠動脈ステント、人工血管による外科的再建に対する経カテーテル的に留置するステントグラフト、大動脈弁置換術に用いる人工

弁に対する経カテーテル大動脈弁、人工弁輪等を用いた僧帽弁形成術に対するクリップを用いた経カテーテル僧帽弁形成術等と、低侵襲治療機器の開発と実用化が加速している。また、脳血管に血栓が詰まって発生する脳梗塞に対して数時間以内に経カテーテル的に血栓を捕捉・回収する血栓回収デバイスも開発されている。今後も他の治療領域における低侵襲治療機器の開発が進むと考えられている。

<医療機器プログラム>

医薬品・医療機器等法により、疾病の治療、診断に用いるプログラムが医療機器となり得ることが明示された。経皮的冠動脈形成術においては、血管造影や CT 等による読影で治療の必要性の判断が難しい冠動脈狭窄症患者に対して、心筋血流予備量比（Fractional Flow Reserve: FFR）を経カテーテル医療機器で計測して虚血の有無を確認している。このような血流によって計算される FFR を CT データをもとに流体の構成方程式を用いて数値計算で解析するプログラムが我が国でも 2016 年 11 月 14 日に承認された¹⁹⁾。診断データを活用した医療機器プログラムの開発は今後も増え、患者の治療効果を高めるもの、経済的合理性を高めるもの、地域医療を支えるもの等の開発が進められるものと考えられている。

<市販後データの戦略的収集システムの構築>

国際医療機器規制当局フォーラム IMDRF では、先進的医療機器の開発促進と安全な普及に資する医療機器の市販後調査の効率的な方法の構築に関するタスクフォースを設置している²⁰⁾。米国では、先進的医療機器の迅速承認と対となる市販後安全対策を充実していくために、FDA を中心としてデバイス情報として国際医療機器識別コード（UDI）を活用し、既存のレジストリやデータベースとの連携を基盤とした戦略的レジストリ連携ネットワークの構築に取り組む姿勢を示しており（Medical Device Epidemiology Network (MDEpiNet)²¹⁾、その実践に向けた産官学連携プロジェクト(MEDpiNet Public Private Partnership)が組織されたところである²²⁾。安全対策や次世代デバイスの開発のための評価に資するようなデータを、質を担保し、医師の負担を軽減し、運営や維持の費用を低減しつつ取得するための持続可能な方法論の構築が求められている。

（４）科学技術的課題

開発前の生体外装置を用いた試験、動物試験、臨床研究、承認を目的とした市販前のヒトを対象とした治験、市販後の実臨床での適正使用と安全対策、改良、といったあらゆるステージにおいてヒトでの安全性と期待される有効性を評価する方法論を確立してゆくことが、迅速かつ安全に医療機器を開発し、普及させていくために重要となる。また医薬品とは異なる医療機器の特性を踏まえた市販前の安全性と有効性の評価、そして市販後安全対策の構築を進めていくことが必要になる。

医療機器は性能が安全性と有効性を高めることに直接的に寄与することが多く、医師の手法や患者の病変・病態が臨床的アウトカムに影響を及ぼすという特徴がある。しかし治験には多くの費用と時間を要するため、対象症例数が医薬品と比較しても少なく、単数使用を基本とする医療機器の開発においては、おのずと症例数や期間、そして疾患の深刻度は限定的

にならざるを得ない。そのため機械的、物理的作用が主体となる医療機器においては、患者の病変・病態特徴、そして医師の使用法を踏まえた実使用環境を模した安全性と期待される有効性の評価手法の開発が重要となる。今後は病変のモデル化技術、生体と医療機器のインターフェースのモデル化技術、患者で起こることを予見性高く評価する実験及び計算シミュレーション技術の発展が期待され、臨床医学を踏まえた **Engineering Based Medicine** の推進が重要と考えられている²³⁾。

また、患者にとって価値のある医療技術を迅速かつ適正な費用で持続的に開発していく社会環境を構築していくための医療技術評価学の進展も期待されている。

（５）政策的課題

技術の集積からなり様々な疾患を対象とする医療機器の安全性と有効性の評価は、画一的な手法では対応できず、個々の機器の特性に合致した評価方法の確立が求められている。臨床中核病院等が我が国でも整備され、初めてヒトに適用する **First in Human** 等の治験が行える環境の整備も進んできているため、今後はヒトに使う際のリスクや期待される有効性を明確にするための非臨床試験法の開発と整備が重要になると考えられている。また市販後の効率的で適正な費用による持続可能なデータ収集システムの構築も重要となる。さらに先進的な医療機器の継続的な開発の促進、大学等の医療技術の社会実装を担うベンチャーの支援、海外への迅速な展開の支援等に係る政策も先進的な医療機器の持続的な開発と普及の基盤として重要と考えられている。

他方、高度な医療技術が増加し、高い治療効果や安全性が期待できる一方で、これらのうち費用の大きな医療技術が増加することによって医療保険財政への影響が懸念されるという指摘がされてきている。これまでは医療技術の保険収載や保険償還価格の判断材料に費用対効果は重視されてこなかったが、国民医療費の伸びを抑制していく必要性との関係もあり、わが国においても厚生労働省の中央社会保険医療協議会（中医協）において革新的な医療技術の取り扱いを議論した際等に、医療保険制度において費用対効果の議論を行っていくべきとの指摘がなされている。欧米においても未だ合理的な費用対効果の方策は定まっていないが、わが国においては平成 28 年度からは費用対効果評価の試行的導入が開始されることとなった。現時点においては、中医協の費用対効果評価専門組織において既に保険適用されている医療機器のうち財政影響、革新性・有用性が大きいと考えられる 6 品目²⁴⁾についての費用対効果評価の試行がなされている。

（６）キーワード

先進的医療機器、非臨床試験、治験、市販前評価、市販後評価、先進的非臨床試験法、生体代替評価法、生体のモデル化、実験シミュレーション、計算シミュレーション、低侵襲医療機器、生体由来材料、脱細胞化組織、医療機器ソフトウェア、戦略的レジストリー、評価指標、費用対効果

（7）国際比較

国・地域	フェーズ	現状	トレンド	各国の状況、評価の際に参考にした根拠など
日本	基礎研究	○	↑	・有望な基礎研究の成果を臨床へとつなげるために、全国9ヶ所の橋渡し研究支援拠点を整備し、シーズ育成に努めている。
	応用研究・開発	◎	↑	・2015年にAMEDが設立され、研究から臨床、実用化を一貫して支援する仕組みが構築されている。 ・PMDAの薬事戦略相談で開発の早期段階から相談できる体制ができている。 ・医療機器の特性を踏まえた施策が打ち出されている。
米国	基礎研究	○	↑	・研究費の増額や承認審査の迅速化などを盛り込んだ「21st Century Cures Act」が可決され、今後先端的医療技術開発が一層進む。
	応用研究・開発	◎	↑	・先進的医療機器に対応したガイダンスがFDAから加速的に発行されている。
欧州	基礎研究	○	→	・英国において3Dプリンターを用いた医療機器開発やドイツBMBFの助成による手術室のネットワーク化“OR.NET”、フランスの異業種産業が医療機器産業に参入するための支援策などがあるが、小幅の取り組みとなっている。
	応用研究・開発	○	→	・欧州規制については、臨床評価に関する要求を一部強化する動きもあり、新しい医療機器指令の発行が待たれる。
中国	基礎研究	○	↑	・医療機器分野の研究を今後5年間の重点領域としている。
	応用研究・開発	◎	↑	・CFDA（中国国家食品薬品監督管理総局）が革新的医療機器の特別審査手順を公布し、国内での革新的医療機器の実用化を促進している。
韓国	基礎研究	○	↑	・医療機器事業化研究開発病院を3施設指定し、2014年から5年間支援するプログラムを実施している。
	応用研究・開発	◎	↑	・韓国政府は医療機器関連の研究開発予算の30%以上を新概念医療機器分野に集中投資すると報道している。

（註1）フェーズ

基礎研究フェーズ：大学・国研などでの基礎研究のレベル

応用研究・開発フェーズ：研究・技術開発（プロトタイプの開発含む）のレベル

（註2）現状 ※わが国の現状を基準にした評価ではなく、CRDSの調査・見解による評価である。

◎ 特に顕著な活動・成果が見えている、○ 顕著な活動・成果が見えている

△ 顕著な活動・成果が見えていない、× 活動・成果がほとんど見えていない

（註3）トレンド

↑：上昇傾向、→：現状維持、↓：下降傾向

（8）参考文献

- 1) 医薬品、医療機器等の品質、有効性及び安全性の確保等に関する法律、
<http://law.e-gov.go.jp/htmldata/S35/S35HO145.html>
- 2) 国民が受ける医療の質の向上のための医療機器の研究開発及び普及の促進に関する法律、
http://www.shugiin.go.jp/internet/itdb_housei.nsf/html/housei/18620140627099.htm
- 3) 厚生労働省、国際薬事規制調和戦略～レギュラトリーサイエンスイニシアティブ～、平成27年6月26日、
<http://www.mhlw.go.jp/file/04-Houdouhappyou-11121000-Iyakushokuhinkyoku-Soumuka/000089691.pdf>
- 4) 医薬品医療機器総合機構、PMDA 国際戦略 2015、2015年6月26日、
<https://www.pmda.go.jp/files/000207015.pdf>

- 5) 岩崎清隆 日本機械学会誌 118(1155):31-34, 2015.
- 6) 厚生労働省 次世代医療機器評価指標作成検討会 次世代医療機器・再生医療等製品評価指標作成事業審査ワーキンググループ, <http://dmd.nihs.go.jp/jisedai>
- 7) 経済産業省 医療機器等の開発・実用化促進のためのガイドライン策定事業, http://www.meti.go.jp/policy/mono_info_service/healthcare/report_iryoku_fukushi.html
- 8) 厚生労働省 革新的医薬品・医療機器・再生医療製品等実用化促進事業, <https://www.pmda.go.jp/rs-std-jp/facilitate-developments/0001.html>
- 9) Herman WA & Devey GB FUTURE TRENDS IN MEDICAL DEVICE TECHNOLOGIES:A Ten-Year Forecast, <https://www.fda.gov/downloads/AboutFDA/.../CDRH/.../UCM238527.pdf>
- 10) 厚生労働省 先駆け審査指定制度, http://www.mhlw.go.jp/seisakunitsuite/bunya/kenkou_iryoku/iyakuhin/topics/tp150514-01.html
- 11) Food and Drug Administration, 13 April, 2015, Expedited Access for Premarket Approval and De Novo Medical Devices Intended for Unmet Medical Need for Life Threatening or Irreversibly Debilitating Diseases or Conditions, Guidance for Industry and Food and Drug Administration Staff, <http://www.fda.gov/downloads/medicaldevices/deviceregulationandguidance/guidancedocuments/ucm393978.pdf>
- 12) <https://www.pmda.go.jp/safety/surveillance-analysis/0009.html>
- 13) 岩崎清隆他. 革新的医療機器実現化のための Engineering Based Medicine に基づく非臨床性能評価系と評価法の開発, 第 28 回バイオエンジニアリング講演会プログラム:2B25, 2016.
- 14) <http://j-tavr.com/index.html>
- 15) 平成 27 年度総括研究報告書 (研究代表者 中野壮陸): 医療機器の迅速かつ的確な承認及び開発に必要な治験ガイダンスのあり方に関する調査研究, 厚生労働科学研究費補助金厚生労働科学特別研究事業, 平成 28 年 3 月.
- 16) 薬生機審発 0831 第 1 号 平成 28 年 8 月 31 日, 革新的医薬品・医療機器・再生医療等製品実用化促進事業の成果に基づき策定された試験方法の公表について, <http://www.pref.shiga.lg.jp/e/yakugyo/files/kakusinteki.pdf>
- 17) 薬生機審発 1122 第 1 号 平成 28 年 11 月 22 日, 革新的医薬品・医療機器・再生医療等製品実用化促進事業の成果に基づき策定された試験方法の公表について, <http://www.hourei.mhlw.go.jp/hourei/doc/tsuchi/T161124I0010.pdf>
- 18) 平成 27 年度 次世代医療機器・再生医療等製品評価指標作成事業 生体由来材料分野審査 WG 報告書, 平成 28 年 3 月, http://dmd.nihs.go.jp/jisedai/tissue_products/H27_report.pdf
- 19) http://www.pmda.go.jp/medical_devices/2016/M20161031002/641250000_22800BZX00418000_A100_1.pdf
- 20) <http://www.imdrf.org/docs/imdrf/final/technical/imdrf-tech-160930-principles-system-registries.pdf>
- 21) <http://www.fda.gov/downloads/aboutfda/centersoffices/officeofmedicalproductsandtobacco/cdrh/cdrhreports/ucm459368.pdf>
- 22) Krucoff MW, et al. JAMA 314(16):1691-1692, 2015.
- 23) <https://www.pmda.go.jp/rs-std-jp/facilitate-developments/0006.html>
- 24) 厚生労働省 中央社会保険医療協議会費用対効果評価専門部会 (第 35 回)

3.3.8 生体イメージング機器・技術

（1）研究開発領域の簡潔な説明

最近進歩が著しい生体画像工学と分子・細胞生物学の成果を融合させて、生体内で生じている分子プロセスの空間的・時間的分布や動態を生きたままの状態、非侵襲的かつリアルタイムで捉え、可視化、定量化する機器・技術の開発を行なう研究開発領域。またその方法論を利用して種々の疾患の発症原理の同定、早期診断マーカーや治療法の確立、医薬品開発、ライフサイエンス領域における生体機能解明等の新知見創出を目指す。

分子プロセスのイメージングには、生細胞・組織を対象として、そのミクロな領域で起こっている事象を画像化するエクスピボ (ex vivo) イメージングと、生きている動物やヒトを対象として、生体内で起こっている事象を画像化するインビボ (in vivo、生体) イメージングがあるが、本項では主に後者を扱う。具体的には、PET (Positron Emission Tomography / 陽電子放射断層撮影)、SPECT (Single Photon Emission Computed Tomography / 単一光子放射断層撮影) 等の放射線を利用する核医学イメージング、核磁気共鳴現象を利用するMR イメージング (Magnetic Resonance Imaging / 磁気共鳴映像法)、可視光、蛍光、近赤外光などの光を利用する光イメージングが主な方法として用いられている。さらに最近はOCT (Optical Coherence Tomography / 光干渉断層法または光断層トモグラフィ)、ラマン分光、光音響イメージング (Photoacoustic Imaging) などの技術も開発され注目されている。また本項では生体イメージングの応用事例として、昨今進展著しい脳・神経科学分野およびがん分野における関連動向も扱った。

なお臨床に近い部分の動向は主に「診断機器・技術」領域で扱い、生体内の分子プロセスの可視化、定量化においてイメージングと同様に強力な機器・技術となる質量分析法に関しては「生体分子計測技術」及び「プロファイリング・解析技術」領域で扱った。

（2）研究開発領域の詳細な説明と国内外の研究開発動向

<核医学イメージング>

- ・ **ポスト ^{18}F FDG 分子プローブ開発**：「分子イメージング」の中心的役割を果たしてきた核医学イメージングの中でも、 ^{18}F で標識したブドウ糖類似体であるフルデオキシグルコース (FDG) を用いた腫瘍イメージングは、がん診断で約 10 年前に保険適用を受けて以来、この領域を主導し、臨床での応用も着実に進んでいる（「診断機器・技術」領域参照）。その一方、 ^{18}F FDG が炎症部位や正常な脳に集積する等の問題点も明らかとされるようになり、それらを克服できるポスト ^{18}F FDG となる分子プローブの開発研究が盛んに進められている。広く腫瘍を対象とする核酸塩基系やアミノ酸系、乳がんや前立腺がん等の特定の腫瘍に発現する受容体や特異的抗原等を対象とする低分子、さらにペプチド、抗体、ナノ粒子等、幅広く化合物の開発が進められ、既にいくつかの有効な化合物が開発され始めている¹⁾。また腫瘍の治療方針設計に有効な情報と期待されている低酸素腫瘍領域のイメージング用分子プローブの開発研究も盛んに行われており、一部の化合物は臨床研究も進められている。脳神経領域では、ドーパミン、セロトニン、ベンゾジアゼピン、アセチルコリン等の受容体や神経終末の輸送タンパク、あるいは β アミロイドや過剰リン酸化タウタン

パク、シヌクレイン等の凝集体等を対象に、有効な分子プローブの開発研究が積極的に進められている^{2,6)}。なお前者は各種脳・神経疾患、後者は特にアルツハイマー病を中心に、各疾患の臨床画像診断、病態の解明、治療薬開発における画像バイオマーカー等への分子プローブ利用が注目されており、世界中で臨床研究が活発に進められている。その他、炎症、心筋血流、膵臓機能、動脈硬化などを対象とした分子プローブ開発とその画像化に係る研究も盛んに進められている。

- ・ **機器開発のコミュニティー**：空間分解能や装置感度（放射線の検出効率）の更なる改善のため、次世代技術の開発が世界的な競争下で進められている。なおこれを支える核医学物理工学の分野の研究は、アカデミア（大学・公的研究機関）が産業界を支える構造が国際的にも続いており、学会ではメーカーも最先端研究成果を積極的に発表している。核医学物理工学の世界的な中心学会である IEEE Nuclear Science Symposium and Medical Imaging Conference (IEEE NSS-MIC)には約 2000 人が毎年参加し、1500 件前後の研究発表が行われている⁷⁾。その中において日本は参加者数・論文数共におおむね 2 位から 3 位と健闘を続けている。例えば 2015 年のサンディエゴ開催での投稿演題数の主要 8 カ国の割合は、米国 45%、イタリア 13%、日本 11%、中国 9%、ドイツ 7%、韓国 5%、フランス 5%、英国 4%だった。ただしここ 5 年間くらいの傾向としては韓国に続いて中国勢の躍進が目立つ状況にある⁸⁾。

<光イメージング>

- ・ **生体イメージングへの応用拡大**：光イメージングは従来からインビトロ実験や細胞レベルでの観察に広く利用されてきたが、近年、生体イメージングへの応用が積極的になされており、簡便で、低侵襲で、より包括的に生物を理解するための新たなテクノロジーとして期待されている^{1, 2)}。生体光イメージングには発光基質の化学反応を触媒するルシフェラーゼのような酵素を利用した生物発光イメージングと、蛍光タンパク質や蛍光色素などの蛍光物質を生体内に投与して発光させる蛍光イメージングがあり、これらによって生命科学における革新的な研究成果が次々ともたらされている。臨床診断の領域では蛍光イメージングの展開が期待されており、がんの外科手術時における微小転移浸潤巣の検出などを中心に活発に研究が行われている^{1, 9)}。
- ・ **生体深部のイメージング**：生体における蛍光イメージングでは、吸収や散乱などの光学特性のために深部観察が難しいという問題がある。しかし近年、新規蛍光色素の創製、量子ドットをはじめとするナノ粒子の開発、さらに、レーザーや超高感度 CCD カメラなどの光学検出系などの技術開発、2光子励起法など新しい光イメージングシステムの開発、さらに画像解析技術の開発によって、生体での光観察技術が急速に発展し、体内の深部から発せられる微量な光を画像として捉えることが可能になり、今後の展開が期待されている。なおこれらのうち新規蛍光分子プローブの開発においては、標的との相互作用や組織環境の変化などによって構造が変化した場合に蛍光を on/off できるアクティブータブル分子プローブの設計及び開発が、特異性の高いイメージングを可能にするとして、腫瘍イメージングを中心に最近盛んに行われている^{1, 9-11)}。
- ・ **生物から学ぶ分子光学的手法**：緑色蛍光タンパク質 (GFP) やその類縁蛍光タンパク質等の生物発光物質の化学的原理を解明、応用した蛍光色素の開発が特に日本で精力的に行な

われている¹²⁻¹⁵⁾。カルシウムイオン (Ca^{2+}) は細胞内の様々なタンパク質の活性の調節や遺伝子発現の調節等に関与している重要な分子であり、そのイメージングは、後述する脳・神経科学分野での研究をはじめ現在最も一般的に実施されている。従来のカルシウムイメージングでは化学合成によって作成された試薬が蛍光色素として用いられていたが、新たに生物発光物質にヒントを得た蛍光色素が開発された。この生物発光には、単一の蛍光タンパク質の構造変化による蛍光強度の変化を利用したものと、タンパク質間相互作用を利用して2個の色素分子(発色団)の共鳴(蛍光共鳴エネルギー移動(FRET))による二つの波長の蛍光強度変化を利用したものがある。これらの原理を応用することで、カルシウムイメージング以外にも、cAMP や cGMP といったその他の信号伝達分子のイメージングも行なわれるようになってきている。このタンパク質でできた蛍光色素は遺伝子工学的に細胞種特異的に発現させることが可能なため、特定の細胞における Ca^{2+} 動態や、信号伝達物質の動態、酵素活性の定量化などを行うことができる(特に遺伝子工学的手法により開発された Ca^{2+} 感受性蛍光タンパク質は Genetically Encoded Calcium Indicator : GECI と呼ばれている)¹⁶⁻¹⁸⁾。

- ・ **その他の光イメージング関連手法** : OCT や光音響イメージング法などの開発も進められている。OCT は光の干渉性を利用して光の進行方向の試料内部の構造を高分解能かつ高速で撮影する技術で、眼科領域での網膜神経節細胞層や微細な病変の臨床画像診断を中心に、皮膚や血管内壁の診断などへの応用が行われている。また、光音響イメージングは生体透過性の高いレーザー光を生体に照射し、それを吸収した生体内にある光吸収体から発生する超音波(光音響信号)を捉えて画像化する手法で、従来の蛍光イメージング法よりも生体深部(～5cm)の分子イメージングが可能な新たな生体イメージング法で、臨床への展開が期待され、研究が進められている¹⁹⁾。

<光イメージング機器>

- ・ **多光子励起顕微鏡** : 蛍光色素の開発が進むのに合わせ、厚い標本や in vivo でもその蛍光を観察することができる顕微鏡を含めた光学機器の開発も進んでいる。開発の方向性は大きく分けて2つあり、一つは従来の光学顕微鏡を改良して高い空間分解能でより高速に深部を観察するための手法の開発である。もう一つは、後述するように脳・神経科学分野で近年注目されている方向性であり、自由行動下で脳などの生体深部を観察することを可能にするイメージングシステムの開発である。前者に関する主要な動向としては、特殊な近赤外レーザーを光源として用いた多光子励起イメージング法が挙げられる。可視光や紫外線領域の光とは違い、近赤外レーザーは組織透過性が優れているため、生体組織の深部における細胞活動を捉えることが可能である。これまで組織標本を用いたイメージングが限界であったが、多光子励起イメージング法により、生体でのリアルタイムかつ経時的なイメージングが可能となり、様々なライフサイエンス領域(脳・神経科学、免疫学、腫瘍生物学等)で用いられ、革新的な知見を生み出している。
- ・ **二光子励起顕微鏡** : 多光子励起イメージング法の一つである二光子励起イメージング法を用いた二光子励起顕微鏡は、現在では各顕微鏡メーカー(日本ではニコン、オリンパス)から発売されている。この顕微鏡は脳などの生体組織の深部のイメージングが可能であることに加え、高い空間分解能の蛍光画像を得ることができる。また従来のレーザー走査型

共焦点顕微鏡も同様だが、レーザー光をスキャンして画像を得ていたため一枚の画像を得るために時間を要していたが、レーザー光をスキャンするミラーにレゾナントスキャナなど高速駆動が可能なミラーを使用することで、高い時間分解能での分子イメージングも可能になってきた。

- ・ **超解像顕微鏡**：これらの他にも光学限界を超えた超解像顕微鏡も市販されるようになってきた。ただし時々刻々と濃度や空間分布を変化させる生体分子をリアルタイムで捉えるためには時間分解能の不足が課題となっており、その克服に向けた研究開発が進められている。
- ・ **先端機器のライフサイエンス研究への応用**：先端的な顕微鏡が市販されるようになりライフサイエンス領域の研究者が生体イメージングに参入しやすい状況ができつつある一方、1台の価格が数千万円から1億円と高額なためユーザー研究者が爆発的に増加するという状況にはない。主に物理分野出身の研究者や顕微鏡メーカーらによって、より広視野で、より深く、高速に、高感度で細胞応答を記録できる生体イメージング技術の開発が行なわれており、世界的に熾烈な争いとなっている。

<自由行動下での生体深部観察>

- ・ **脳を対象とした光イメージング**：光イメージング機器の開発のもう一つの方向性に、自由行動下で脳などの生体深部を観察することができる超小型の生体埋め込み型顕微鏡（Head-mounted miniature microscope）や極微細蛍光内視鏡（fluorescence micro-endoscope）の開発・発展が挙げられる。従来から埋め込み型顕微鏡の開発・研究を進めていた米スタンフォード大の Mark Schnitzer らのグループからスピアウトしたベンチャー企業 Inscopix が埋め込み型顕微鏡の販売を開始している。この顕微鏡は極めて小型であるため、マウスの頭部に固定し自由行動下でカルシウムイメージングを行うことができる²⁰⁾。日本での販売価格は約1,000万円/個と高価だが、現状では行動中動物の脳深部神経活動を記録できる唯一の装置であり世界中の研究者がこの装置を購入して研究を行なわなければいけない状況にある。しかし非常に簡素な構造であるが実験するには不便な作りとなっており、より使いやすい小型・廉価・高性能な装置の作製が求められている。そうした中、日本では内視鏡型蛍光顕微鏡の基礎研究が複数の研究者によりなされてきたが、東北大学で開発された極微細蛍光内視鏡²¹⁾をベースとした低コストの極微細蛍光内視鏡イメージングシステムが2016年に（株）ルシールから発売された²²⁾。この内視鏡システムでは二光子励起顕微鏡のおよそ1/20のコストで脳や生体組織のイメージングが可能となり、また Inscopix の埋め込み型顕微鏡とは違い光学系の自由度が高く、様々な生体分子イメージングをはじめとした機能イメージングに応用することが可能になっている。

<脳内の神経活動計測・イメージング>

- ・ **電極の小型化・多チャンネル化**：神経活動の電気生理学的な計測に用いられる電極は、小型化、多チャンネル化が急速に進んでおり、複数箇所の神経活動を同時に測定可能になってきている。また、光を用いて特定神経活動を操作可能な光遺伝学との併用を目的として、光ファイバーや小型LEDを搭載した小型・多チャンネル電極も開発が進んでいる。これらは、特定神経活動を操作したときに、記録神経がどのような反応をするのか、また、記

録神経が光に応答することを判別することで、記録神経細胞の細胞種を同定する目的で用いられる。

- ・ **カルシウムインジケータタンパク質**：一方、細胞内カルシウム濃度変化を用いて神経活動を測定するための、カルシウムインジケータタンパク質の開発も非常に盛んに行われており、高感度、高ダイナミックレンジの分子が次々に開発されてきている。既にゼブラフィッシュの脳では全脳のカルシウムイメージングが可能となっている。マウス等のゼブラフィッシュと比べて脳が大きな動物においても二光子顕微鏡などを用いて約 1 mm の深部観察が出来るようになってきており、また、GRIN レンズと呼ばれる潜望鏡のようなレンズを脳内に刺入することによって、さらに深部のカルシウムイメージングも可能になってきている。
- ・ **膜電位インジケータタンパク質**：カルシウムイメージングから得られる神経活動の間接的な測定は神経活動を直接電位記録する方法と比較すると時間解像度や情報量で劣っている。これを補うために、膜電位インジケータタンパク質の開発も盛んに行われている。現在までにインビトロの培養神経細胞において膜電位イメージングによって活動電位などの伝搬をイメージング可能であることが報告されており、インビボにおける適用に向けてさらなる改変が進められている。
- ・ **その他の脳計測・イメージング**：その他には脳や組織の透明化技術の開発や深部イメージングに適した Light sheet 顕微鏡の開発によって、組織の結合を保ったまま、より深く、より詳細なイメージングが可能となり、3D 再構成することが可能になってきている。なおこれらの技術が実用化すると非常に情報量の多い解析が可能となるが、それに伴ってデータ解析手法や、巨大なデータ取得・保存方法などが今後の課題になってくる可能性がある。これに対して諸外国では既に神経科学とインフォマティクスとの密な連携が進みつつある。

<MR イメージング機器>

- ・ **前臨床 MRI**：ここではマウス、ラット等のげっ歯類、マーモセットやマカクサル等の小型～中型の霊長類、あるいはゼブラフィッシュなどの魚類等の実験動物における基礎研究・前臨床研究を目的に開発された MRI 装置（前臨床 MRI）に係る研究開発動向を扱う（主にヒトを対象とした研究開発動向に関しては「診断機器・技術」領域を参照）。最近の装置開発の動向は、（1）超高磁場化による感度と空間分解能の向上、（2）冷却コイルの実用化による低ノイズ化と感度向上、（3）小型・低価格・低ランニングコストの装置およびマルチモーダル対応装置の登場、が顕著である。
- ・ **超高磁場化**：既に 11.7T 装置が市販され、16.4T 装置も数箇所（米 Minnesota 大、仏 NeuroSpin、独 MaxPlanck の Tübingen）で運用され、試験的には 20T の開発報告もある（米 MagLab）。空間分解能としては従来の 7T 装置では 100 μ m 前後が実用的な解像度であったが、16.4T 装置を用いて生きたマウスで 20 μ m 以下の平面内空間分解能を達成するなど、高磁場化を含めた技術開発により検出感度（SNR）が上がった結果、大幅に向上し、徐々に光学顕微鏡の解像度に近づいている。超高磁場マグネットの製造技術は日本の神戸製鋼/JASTEC 社を含む世界でも数社しか保有しない技術であるが、それに対応した MRI システムの開発・販売では独 Bruker Biospin がほぼ独占状態であり、英 MR

Solutions がそれに続いている。また欧米では既に MRI における高い空間分解能や MRS (MR spectroscopy) での高い周波数分解能を必要とする施設で 9.4T や 11.7T の普及が始まり、先端的な研究施設ではさらに高い磁場強度の MRI 設置が進んでいる。日本においても、今後は超高磁場 MRI の導入と関連した研究開発が進む可能性がある。

- ・ **小型・マルチモーダル対応 MRI**：高磁場 MRI は解像度、高速撮像性能、アプリケーションの多彩さなど多くの面で優れているが、導入と維持のコストが高く、また高機能であるが故に専門の技術員がいなければ十分に活用できないことが多い。そのためより簡便に利用でき、導入と維持コストを抑えた新しい前臨床 MRI 装置が登場している。一つは、永久磁石を利用した卓上サイズの MRI (0.5T~2T) で、実用的な空間分解能は 100-250 μm 程度、かつ S/N 比が低いためノイズが目立つものの、例えば腫瘍体積の計測や造影剤の動態など特定の用途に限定すれば実用性の高い装置であり、普及の兆しを見せている。もう一つは、ヘリウムガスでの電導冷却によるコンパクトかつ軽量の MRI (1.5T~7T) で、既に普及が始まっている。また、これらの小型装置には PET や SPECT などの核医学イメージングや CT 等と同時計測あるいは同じベッド上で計測が可能な装置が複数提案され、蛍光・発光イメージング等を含めた、いわゆるマルチモーダル計測を意識した開発が進められている。
- ・ **目的に応じた MRI の使い分け**：両者の役割分担は、高磁場 MRI 装置は、顕微鏡解像度に迫る空間分解能や代謝の分子メカニズム、全脳の機能連携の網羅解析、移植細胞トレース等、高い S/N 比や空間・周波数分解能が必要な研究に必要とされ、小型・低磁場装置は生物・医学研究の手軽なツールとして、経過観察・造影剤の動態観察・マルチモーダル計測での比較や検証・薬効評価などへの活用が進むものと考えられている。
- ・ **機器開発のコミュニティー**：MR イメージングは装置開発と生物医学研究が相互に影響を及ぼしあって発展を遂げてきた複合領域であり、そうした技術開発に密着した応用研究は、国内外で「磁気共鳴医学」と呼ばれている。国内では「日本磁気共鳴医学会」（会員数：約 3000 名）、国際的には「国際磁気共鳴医学会 (the International Society for Magnetic Resonance in Medicine : ISMRM)」（会員数：約 8000 名）などで研究開発コミュニティーが形成されている。

<MRI を用いた基礎研究>

- ・ **脳研究**：臨床 MRI と同様に、動物実験においても fMRI または安静時 fMRI による脳機能研究が盛んであり、げっ歯類や霊長類（マカクサルやマーモセット）を中心に、遺伝子改変モデルを含む各種疾患モデル動物での研究、ヒトには実施出来ない投薬後の脳機能や代謝評価、電気生理や光遺伝学との併用等、神経生物学の基礎研究から創薬における薬効評価まで広い分野で応用されている。各種疾患モデル動物を対象に、脳の各領域の体積評価、拡散 MRI による白質病変や腫瘍の特徴（細胞密度など）の評価、脳循環の定量評価、代謝解析等を中心に数多くの研究成果が出ており、また新しい機能を持つ造影剤を用いた脳機能や微細構造解析、代謝評価等が盛んである。
- ・ **がん研究**：MRS による代謝研究や、新規造影剤による診断手法開発、及び治療との融合研究が最近の傾向として目立っている。特に、個々に異なる腫瘍の「特性」を明確化するための取り組みが長く実施されており、MRS を使った代謝解析やそのマッピング (MRSI)、

解像度を上げることで腫瘍内の不均一性を解析しようとする試み、腫瘍内の微小循環や新生血管解析、炎症評価や免疫細胞の追跡等が活発に実施されている。また PET/SPECT や蛍光・発光イメージングとの重ね合わせによる腫瘍の多角的評価の研究も盛んになりつつある。

<MRI を用いた分子イメージング>

- ・ **マンガン造影 MRI**：これまで MRI は主に解剖学的な構造、腫瘍や脳梗塞などの特徴的な病変を描出するために用いられてきたが、近年種々の分子プローブの開発などにより、生体分子のイメージングにも用いられるようになってきた。例えばマンガン造影 MRI 法、特に神経活動に依存して細胞内に流入するマンガンイオン (Mn^{2+}) を定量化する活動依存性 Mn^{2+} 造影 MRI 法 (Activation-Induced Manganese-enhanced MRI : AIM-MRI) は、神経活動に伴って開口する電位依存性 Ca^{2+} チャネルを通る Mn^{2+} 濃度を定量的かつ全脳に渡ってイメージングすることが可能であるため、擬似的に Ca^{2+} を検出することができる手法である^{23, 24)}。1997年に最初の報告があつて以降、方法論が確立・発展し、最近では MRI の専門家だけでなく脳・神経科学者にも利用され始めている。パーキンソン病モデル動物に AIM-MRI を適用し、パーキンソン病により神経活動が変化した領域を同定した論文等が報告されている²⁵⁾。
- ・ **分子 fMRI**：近年、遺伝子工学技術などを応用した MRI 用分子プローブの開発が進んでおり、生体分子あるいは遺伝子発現を MRI によって計測できる手法が報告されるようになってきた（この手法を molecular functional MRI (molecular fMRI) と呼ぶ研究者も存在する)^{23, 26, 27)}。生体分子量を定量化する方法としては、MRI で定量化可能な水分子プロトン (H^+) の縦緩和時間 ($T1$) や横緩和時間 ($T2$) などが、計測対象の分子の有無によって変化する合成分子あるいはタンパク質を生体内に導入し、計測する方法が開発されている。特に 2014 年に米国 MIT の Lee らが報告した脳内のドーパミン量の MRI による定量的イメージングに関する論文²⁸⁾は、任意の分子計測法に発展する可能性があるとして注目を浴びた²⁹⁾。また遺伝子発現を MRI によりイメージングする方法としては、MRI で計測できる $T1$ あるいは $T2$ 値を変化させるフェリチンやトランスフェリンなどのタンパク質の遺伝子を、検出したい遺伝子のプロモーターの下流に結合し、それらを導入した遺伝子組換え動物をイメージングする方法がある。これにより検出したい遺伝子の発現場所の同定や、特定の遺伝子を発現している細胞の動態の計測が可能になる^{23, 30)}。

(3) 注目動向

<核医学イメージング>

- ・ **認知症診断**：認知症に関して、アルツハイマー病の原因の一つとされるアミロイドベータやタウタンパク質に特異的に結合する PET 診断薬の開発が盛んに進められている³¹⁾。アミロイドベータはすでに 3 つの診断薬が日米欧で承認を受けている。タウ PET 診断薬については、放射線医学総合研究所³²⁾、ボストンのグループ³³⁾、東北大学³⁴⁾がそれぞれ開発を進めている。機器についても頭部専用 PET 装置の実用化が進んでいる³⁵⁾。
- ・ **がん診断**：検査対象が全身に渡ることから、約 20cm 程度の体軸視野の PET に対してベッドを少しずつずらしながら全身を検査するこれまでの方法に対して、全身を一度に計測

できるような体軸視野の長い PET 装置が切望されてきたが、高額の開発費がかかることから実現していなかった。しかし UC Davis のグループが 15M ドルの NIH グラントを獲得し、2m 長の PET 装置を開発するプロジェクトを始動した。これにより最大で 40 倍の高感度化が期待されている³⁶⁾。

- ・ **PET/MRI 一体型装置**：PET 検出器は放射線を光に変換するシンチレータと光を検出する光電子増倍管から構成されており、現在、その光電子増倍管を半導体受光素子に置き換える技術が進んでいる。半導体受光素子は磁場中でも動作するため、MRI の中に PET を組み込んだ PET/MRI 一体型装置の実用化につながり、2012 年にシーメンスから PET/MRI 装置（APD 素子ベース）、2014 年に GE から TOF-PET/MRI 装置（SiPM 素子ベース）が発売されるに至っている³⁷⁾。PET/MRI 一体型装置は、従来の PET/CT 装置で問題視されている CT 被曝がゼロになるほか、さまざまな MRI 撮像シーケンスによる診断能の向上などのメリットが期待されている。

<光イメージング>

- ・ **バイオルミネセンス技術**：生物現象の理解から化学的原理を抽出して技術的に応用する一連のバイオルミネセンス技術、特に FRET やタンパク質の構造変化を利用した（1）カルシウムイオン濃度計測、（2）cAMP などのセカンドメッセンジャーの濃度計測、（3）酵素活性の計測などのための、遺伝子工学的に開発された生体分子計測用蛍光タンパク質の開発が進められている。
- ・ **広域イメージング**：海外の多光子励起イメージング分野では、より広い視野から大多数（数千個程度）の細胞の活動を出来るだけ高速に記録する試みがなされている^{38,39)}。また大多数の神経細胞の記録にあたり、イメージング画像から細胞を自動抽出するアルゴリズムの開発も行われている⁴⁰⁾。米 BRAIN Initiative が 2014 年からスタートし、広域イメージングのための技術開発が大型予算によりサポートされている。日本でも 2014 年に Brain/MINDS プロジェクトが発足して広域イメージング技術の開発がサポートされており、例えば単一細胞レベルの解像度はないものの、1 光子励起光源を用いた広域イメージングが開発されている⁴¹⁾。
- ・ **脳を対象とした光イメージング**：インビボに適用可能な膜電位インジケータータンパク質の開発が進められている。マウス頭上に搭載可能な 2 g の小型顕微鏡装置を用いた脳深部の特定神経活動測定が行なわれている。光ファイバーを用いて複数箇所の脳活動を同時に測定可能なファイバーフォトメトリーの技術開発が進められている。また光ファイバーを用いずに、磁力・磁場を用いて行動中動物の特定神経を活動操作する技術開発も進められている⁴²⁾。

<MR イメージング>

- ・ **MRI を用いた分子イメージング**：MRI 用の分子イメージングプローブの開発が進み、MRI が非侵襲的な生体分子のイメージング・計測技術にも用いられるようになってきた。
- ・ **マンガン造影 MRI**：生体において重要なシグナル伝達物質であるカルシウムイオンの動態を擬似的に検出するマンガン造影 MRI 法が開発され、脳・神経科学分野でも利用され始めている。

<機能性分子プローブ開発>

- ・ **がん特異的な分子イメージングプローブ**：研究開発が進められており、核医学イメージングでは前立腺がん、乳がん、膵がんなどを中心に、早期診断、腫瘍の性状、転移、また、光イメージングでは腹腔内腫瘍、乳がんを中心に、術中における切除領域の同定などへの利用が試みられている。
- ・ **その他のプローブ開発**：炎症、膵β細胞、動脈硬化巣マクロファージ等を対象とした新規分子プローブの開発が進められ、有効な候補化合物が開発されてきており、一部臨床検討も開始されようとしている。
- ・ **再生医療研究への応用**：再生医療で移植した細胞の生着、機能の回復、炎症の程度などの評価に対する分子イメージングの利用が注目され始めている。
- ・ **創薬プロセスへの応用**：国内外の大手製薬企業が医薬品開発過程の中で、体内動態、対象とする標的の適切性、治療効果、安全性、患者選択などの評価のためにバイオマーカー（画像バイオマーカー）利用を検討している。

<その他>

- ・ **中国、韓国の追い上げ**：分子イメージング研究は従来の米国、欧州、日本に加えて中国、韓国の報告が最近増加している。
- ・ **研究プラットフォーム**：ライフサイエンスのための画像データや画像関連技術の蓄積・共有を目的とした研究プラットフォーム **Euro-Bioimaging** が、準備フェーズ（2010～2014年）を経て2016年に発足した。同時にその取り組みを **Global Bioimaging** へと発展させる取り組みも進めている。日本では科学研究費補助金の新学術領域研究においてバイオイメージング関連の研究がスタートしている（例：「先端バイオイメージング支援プラットフォーム」、「先端モデル動物支援プラットフォーム」、「共鳴誘導で革新するバイオイメージング」、「多元計算解剖学における形態情報統合の基盤技術」）。

（4）科学技術的課題

<核医学イメージング>

- ・ **マルチモーダルイメージング機器の開発**：対象とする部位で分子プロセスがどのように変化しているかを可視化するためには、詳細な形態情報の取得と、その場所での測定標的分子の密度や環境の変化の詳細な解析を可能とする高感度測定が必要になる。現段階ではこれらを同時に満たすイメージング機器はないため、高分解能と高感度測定をそれぞれ特徴とする機器を組み合わせた（複数のモダリティを融合させた）マルチモーダルイメージング機器開発が必要になる。こうした背景の下、高感度測定を特徴とする PET と高分解能を特徴とする CT を組み合わせた PET/CT が開発され、広く普及している。しかし PET/CT では PET と CT による放射線被ばくが合算され、被ばく線量が高くなるという問題がある。そこで、最近 CT に代わり放射線被ばくのない MRI を用いる PET/MRI の開発が進められ、現在国内で数台が設置されるに至っている。しかし高価であることや法律的な問題があることから、現段階では放射線使用施設内に MRI 装置を設置せざるを得ない状況にある。今後はこうした問題の解決に加え、科学技術的には既存の他のモダリテ

いと自由に組み合わせることのできる安価な PET や SPECT 装置の開発が望まれている。さらに PET/CT、PET/MRI 以外にも光イメージングや超音波イメージング等を含め、色々な特徴を有するイメージング法を組み合わせることで種々の情報が同時に取得できるマルチモーダルイメージング機器の開発が望まれている。

<光イメージング>

- ・ **新規分子プローブの開発**：様々な機能や病態を評価できる核医学、光イメージングプローブの開発の推進とともに、これまで有効な分子プローブが開発されていない超音波造影剤、機能性 MRI イメージングプローブ、新規に開発されている光音響イメージングプローブなどの開発が分子イメージングの特徴を活かしていくために必要である。
- ・ **計測と操作の統合**：光学的手法による計測技術には多くの場合で対象に光を照射することが含まれるため、光で観察対象を操作するということが同時に期待される技術である。そのため光イメージングと光操作技術の統合は、今後、基礎研究から臨床研究まで大きな進展が期待される。その他の計測技術においても操作技術との統合が今後の目標として期待される。
- ・ **脳を対象としたイメージングのための技術開発**：米 BRAIN Initiative では革新的な技術（ナノ粒子技術による新規光センサー、超 LSI 技術等）の開発により、より広域かつ深部から、S/N 比のよい信号を高速で記録することを目指している。これらは当該分野における共通の目標であり、その達成のためには信号を発する側（目的の細胞や物質）と信号を受ける側（顕微鏡等）の双方で革新的な技術開発が重要になる。例えば広範囲をイメージング可能な対物レンズや高感度カメラの開発、二光子顕微鏡の限界を超えて脳深部を侵襲なしにイメージングできる技術、インビボ神経膜電位イメージングを可能とするタンパク分子の開発、光遺伝学とカルシウムイメージングの併用や、多種の神経活動の同時測定を可能にする多色に対応した小型顕微鏡の開発等が挙げられる。またこうした機器・技術の開発が進むにつれて、その適用範囲は脳に限らず、様々な臓器へ広がってゆく可能性もあると期待されている。

<MR イメージング>

- ・ **前臨床 MRI 開発**：基礎研究に使用される前臨床装置では、国際的に細胞レベルに迫る解像度を実現する技術開発へと進んでおり、超高磁場のマグネット技術（高温超電導素材など）を基盤に、高周波送受信やシーケンス、解析などが連動した高精度な装置開発の必要性がある。また、低分子錯体やナノ粒子など異なる分野の技術から先端的な造影剤開発を行うためには、MRI の特性を十分に理解する必要があるため、関連する物理・画像・情報工学の研究者などと連携した課題解決体制が求められる。

<その他>

- ・ **画像解析、評価技術の開発**：イメージングによって得られる情報の活用を画像診断等の非侵襲・低侵襲な医療技術へと発展させるためには単にイメージングできるというだけではなく、客観的な定量評価ができるようになることが必要であり、そのための画像解析技術、実践に即した評価法の開発が必要である。例えば細胞体の自動認識機能などの画像認識技

術や巨大なイメージングデータの取得・保存・解析などに係るインフォマティクス技術に関する研究開発が必要となる。

- ・ **横断的な研究開発体制の必要性**：生物、化学、光学そして対象となる生体組織、特に脳・神経科学をはじめとした医学・生物学研究の専門領域で、研究分野が高度に専門化、細分化され、縦割り化が進んでいる。分子イメージングでも、分子計測のための分子プローブの開発、分子イメージングの計測機器の開発、脳・神経科学をはじめとした医学・生物学研究の応用に関して、横断的な技術応用によるイノベーションが生まれにくくなっている。その結果、最先端の分子イメージング技術が他の分野へ波及しにくい状況になっている。特に日本では MRI の専門家と医学・生物学の専門家の交流が少ないため、シーズとしての多様な先端技術と応用分野でのニーズを縦断的、横断的に結びつける仕組みが望まれている。
- ・ **マルチディメンジョン・マルチスケールな計測技術の開発**：光学的手法や MRI による分子計測と合わせて、電気生理学などの機能計測に関して個別の技術も発展している。しかしこの場合も各領域の高度専門化が進む一方で互いに交流が少ないため、各分野の技術と他の技術とを組み合わせるような新しい試みが始めにくい状況になっている。イメージングと各種生理機能計測を組み合わせた多元的（マルチディメンジョン）な計測技術やマイクロからマクロまでを含むマルチスケールなイメージング機器・技術の開発の実現には、こうした状況の解消が大きな課題となっている。
- ・ **データの標準化**：イメージングデータは計測機器に応じて多様なデータ様式が存在する。マルチディメンショナルな計測や、マルチスケールなイメージングをする際にはこれらデータの標準化が必要になる。装置ごとに異なるデータフォーマットであるため、複数のモダリティによる計測結果はもとより、同一の計測手法により得られたデータでも統合して扱うことが困難である。これにより、研究者間でデータを共有することはできず、解析方法なども独自のソフトウェアを用いる必要があり、研究の進展に遅滞が発生する。学問間の横のつながりを強化し、標準化を進める必要性が高まっている。

（5）政策的課題

- ・ **学際的な研究開発プラットフォームの構築**：生体イメージングにかかる研究開発は本質的に分野横断的な性質を持つため、単一ディシプリンで先端的な研究を継続することは困難で、出口を見失うことも多い。また様々なイメージング機器を単独で整備することは金銭面、設備面で容易ではなく、共同利用施設として登録されている一部の大学や研究機関に設置された最先端のイメージング機器も、一般の研究者まで利用が進んでいるとはいいがたい状況にある。その結果、研究基盤の不足によって基礎的な研究が進みにくくなる状況も生じる可能性がある。こうしたことから、医学、工学、薬学、分子生物学、物理学、化学、ナノサイエンス、情報科学等の諸関連分野の研究者が、様々な機器を使った研究に連携して横断的に取り組み、また人材育成ができる学際的な研究開発プラットフォームの構築が求められている。しかしながら、これまで核医学イメージングは平成 17～21 年度の「分子イメージング研究プログラム」、平成 22～26 年度の「分子イメージング研究戦略推進プログラム」が国家プロジェクトとして推進されてきたが、平成 27 年度からは、様々な分野での応用を期待して、それまでの大型プロジェクトの形ではなく各分野における研

究の1つとしてそれぞれ個別に取り組みられるような状況となっている。また MR イメージングではそもそも明確な研究拠点が存在せず、いくつかの大学や公的研究機関に小規模な体制が散在するような状況にある。

- ・ **海外の研究開発プラットフォーム**：米国では 2000 年より NIH に National Institute of Biomedical Imaging and Bioengineering) を立ち上げ、マルチスケールなイメージングやマルチディメンジョナルな計測技術の開発を中心とした研究を国として推進している。欧州では Euro-bioimaging を発足させ、さらにそれを日本や米国等もパートナーとする Global-bioimaging へと発展させようとしている。MRI 研究の拠点に関しては、米国であれば、NIH 傘下の NINDS、ミネソタ大、フロリダの MagLab、MIT、ハーバードとマサチューセッツ総合病院、カリフォルニア周辺等にあり、欧州では独 MaxPlanck に複数の拠点（チュービンゲン(Tübingen)、ケルン、ライプチヒなど）があり、また仏は NeuroSpin という大規模な研究所を立ち上げ、最新鋭の MRI 装置などを各国の研究者が利用できるような体制を構築し、MRI と神経科学の領域で大きな成果を上げている。
- ・ **イメージング機器開発への期待**：世界四大顕微鏡メーカーのうちの 2 社が日本企業であることから、生体イメージング機器や技術において日本は国際的に優位な立ち位置にあるが、顕微鏡を構成する各光学部品の開発等においては必ずしも優位ではない。例えば特殊な近赤外レーザーは米国の光学企業から導入（2 社がほぼ全ての多光子励起顕微鏡にレーザー光源を供給）しており、これが高額な機器を購入せざるを得ない状況の原因であるとの指摘もある。こうしたことから、国産で安価かつ高品質なレーザー等の光学部品の開発が期待されている。
- ・ **戦略的な機器開発**：欧州では買収も含めた戦略的な企業グループの形成が行われており、マルチスケールなイメージングやマルチディメンジョナルな計測に係る研究を展開したい研究者が容易に装置選定を行うことができる企業グループ⁴³⁾が出現してきているだけでなく、生体分子や機能のマルチモーダル計測を目指し、開発も進めて行く企業コンソーシアム⁴⁴⁾も出現している。一方、日本では長引く不況の中で大手メーカーの基盤が弱体化し、新しい発想の研究開発を行わなくなってきており、海外企業に新たな発想を奪われていくことが多いとの指摘がある。そのため産学官連携を通じた長期的な視点での新技術創出の戦略構築を期待する声もある。
- ・ **研究環境の変化**：米国では核医学物理工学研究者数が増加する一方で NIH グラントの総額が変わっていないため、過当競争状態にあると言われている。日本では、出口を重視し比較的短期間で成果が出るような応用研究に重点が置かれる傾向によって、革新的・先進的かつチャレンジングな技術開発を含む長期的な研究やその下支えとなる基礎研究が後退するのではないかと懸念の声があり、生体イメージングに関連する研究分野でも同様である。
- ・ **異分野への参入を促進する仕組み**：米国では学部時代に物理を専攻した学生がポスドクから神経科学などのライフサイエンス領域に参入する研究者の数が日本に比べて多く、そこから革新的技術が創出されるケースがある。当該分野の性質上、こうした異分野への参入を促す仕組み（ грант等）が新たな人材や技術の創出によい影響を与える可能性がある。
- ・ **応用研究実施のための体制作り**：核医学イメージングの基礎成果を臨床に還元していくためには、新規の分子プローブの臨床研究に向けた自動合成製造装置の開発を含めた GMP

レベルでの製造体制や病院内での分子プローブの first-in human を行う体制の構築等、科学的根拠に基づいた応用研究実施のためのシステムづくりが必要となる⁴⁵⁾。また、光イメージングの場合においても、安全性評価、GMP レベルでの製造、臨床実施体制の構築が必要になる。いずれの場合も、これらを遂行していくためには大学でのシーズを企業展開していくための産学連携体制の構築が極めて重要になる。

- ・ **PET/MRI の臨床応用に向けた法的対応**：最近開発が進められ、市販もされるようになった PET/MRI は臨床的な有用性が期待されているが^{46, 47)}、放射線障害防止法の観点から、設置場所として、現段階では放射線使用施設内に MRI 装置を設置せざるを得ない事となっている。しかし、PET/MRI のような放射線を用いるもの（ここでは PET）と放射線を用いないもの（ここでは MRI）とを組合せた場合には、非放射線の関係の装置を設置した施設内で放射性分子プローブを投与された被験者の両者のイメージ（PET と MRI）を同時に撮像できるようにする方が建物のコスト、使用の利便性などの観点から有利であることから、これが可能となるような法的対応が急務であるとの指摘もある。

（6）キーワード

FDG-PET、アルツハイマー病、がん、PET/MRI、TOF、マルチモーダルイメージング、マルチスケールイメージング、マルチディメンジョナル計測、広視野・広域イメージング、生体イメージング、ライブセルイメージング、分子イメージング、分子プローブ、蛍光タンパク質、多光子（2光子）励起顕微鏡、カルシウムイメージング、膜電位イメージング、GECI、AIM-MRI、molecular fMRI、小型顕微鏡、光遺伝学、活動電位、インフォマティクス、ビッグデータ、高速イメージング、大容量ストレージ、機械学習、人工知能、スパース化、計測と操作の統合、fMRI、安静時機能的 MRI（resting state fMRI : rs-fMRI）、ボリュームメトリー、拡散 MRI、拡散テンソル、脳灌流 MRI、MR 血管造影、造影剤、MRI 造影剤、ガドリニウム、ナノ粒子造影剤、セラノスティクス、BRAIN initiative、Human Connectome

（7）国際比較

国・地域	フェーズ	現状	トレンド	各国の状況、評価の際に参考にした根拠など
	基礎研究	◎	→	<ul style="list-style-type: none"> ■ 全般 <ul style="list-style-type: none"> ・研究レベルは高いが、我が国全体の基礎研究力の弱体化と同様に、業績はあまり増えていない。 ・Brain/minds プロジェクトの発足により、生体イメージングに関わる革新的技術の開発が進められており、今後の成果が期待される。 ・種々のタイプの PET 装置の開発などにより、マルチモーダルイメージングの研究も発展している。 ■ 光学 <ul style="list-style-type: none"> ・本邦には世界 2 大顕微鏡メーカーが在るが、各光学部品（レーザー等）の一部を他国から輸入しており、そのため顕微鏡が高価になり、一部の研究室でしか利用できない。 ■ MRI <ul style="list-style-type: none"> ・基礎の装置開発に関しては、材料や超電導磁石などの基盤技術は高く、NEDO の支援も続くが(NEDO)、システムや製品化が後手に。基礎の生物医学研究は、小川ら⁴⁸⁾による fMRI 原理を始め日本人の功績は大きく、シーケンスや造影剤⁴⁹⁾など先導的な研究が出ているが、量として欧米より少なく単発的である。 ■ PET <ul style="list-style-type: none"> ・検出器等の要素技術で世界的に競争力を持つ部分もあるが、総合力（システム化）では米国に比べて不十分。出口である医療機器産業の伸びなやみを受け、大学等で医用工学の研究人材が不足し、基礎から実用化までの体系的な取り組みが十分に機能していない。大学の PET 工学ラボは数えるほどしかなく（名古屋大学山本誠一ラボ、東京大学高橋浩之ラボ、早稲田大学片岡淳ラボなど）、公的研究機関（放射線医学総合研究所）が最先端の研究をリードしている。 ■ プローブ <ul style="list-style-type: none"> ・生体イメージング用のセンサープローブの開発において、本邦は欧米と熾烈な競争をしている。 ・蛍光生体イメージングでは種々の新規アクティブータブルイメージングプローブの開発、生物発光イメージングではルシフェラーゼを発現させた種々の細胞の移植などにより種々の分野で革新的な成果が次々に出されており、ライフサイエンスの発展に大いに貢献している。また、それらの研究成果を基盤として創薬研究の推進にも貢献している。 ■ 脳科学への応用 <ul style="list-style-type: none"> ・高感度のカルシウムインジケータタンパク質、膜電位インジケータタンパク質の開発などが進んでいる ・二光子顕微鏡などを用いた意識下行動中動物の脳深部観察に長ける ・脳の透明化技術が進んでいる。
日本	応用研究・開発	○	→	<ul style="list-style-type: none"> ■ 全般 <ul style="list-style-type: none"> ・高い技術力を有する世界的にも有力な機器メーカーが複数あるものの、産学連携体制が脆弱な点もあり、応用研究・技術開発において欧米にやや水をあけられている。 ・一方、プローブ開発など応用研究が積極的に行なわれている個別分野もある。 ■ 光学 <ul style="list-style-type: none"> ・分子発光技術を活かす光学的技術に関して、複数の研究者が新しい内視鏡の研究・開発を行い、その一部が中小企業から商品化されている。 ・大手光学機器・顕微鏡メーカーは、生体分子計測のためのライブイメージングの技術開発にはあまり興味がなく、静止画像を高解像度で撮影する技術の開発に注力しており、この分野では欧米諸国に水をあけられている。 ・同様に国内半導体産業の衰退にも関連して、イメージングのための撮像素子や検出素子の開発はほとんど行われなくなってしまった。 ■ MRI <ul style="list-style-type: none"> ・臨床装置開発については国内 2 社が開発し、若干欧米よりも遅れるが、高い技術力を持っている。生物医学研究に関しては、大きなコミュニティーを持ち高い水準で成果を出しているが、全体としては臨床業務に沿った報告が多く、研究シーズを欧米に依存する点が残る。また、産学連携が脆弱である。 ■ PET <ul style="list-style-type: none"> ・臨床研究拠点は海外装置の導入が 9 割を占め、臨床から技術開発へのフィードバックが不十分。政府の戦略等を背景に、医療機器開発や医療への既存技術応用の機運が上昇している⁵⁰⁾ものの、既存医療機器メーカーの事業は伸び悩み。ベンチャー企業の動きは見えないが、公的研究機関と連携した新規参入企業の動きもある⁵¹⁾。 ■ プローブ <ul style="list-style-type: none"> ・新規の分子プローブを活用して、がんの質的評価や脳高次機能評価への臨床研究を含めた応用研究が積極的に行われている。J-ADNI の研究ではβアミロイドのイメージングは必須の評価系となっている。 ・発光プローブを用いて特定遺伝子発現を個体レベルでイメージングすることが可能となり、ヒトへの応用が期待される。 ・創薬研究への分子イメージング法の利用も、受容体占有率の測定、体内動態の検討などを含めて、海外を中心に、最近では国内も含めて積極的に行われている。 ・マルチモーダルイメージングの開発、光音響イメージングなどの新しい分子イメージング手法の応用にも積極的に取り組んでいる。 ■ 脳科学への応用 <ul style="list-style-type: none"> ・広範囲イメージング用のレンズ、脳深部観察用のワーキングディスタンスの長いレンズや顕微鏡の開発が進んでいる。 ・高感度、高速、広範囲イメージング可能なカメラの開発が進められている。 ・高感度 CMOS カメラが開発され EMCCD カメラから CMOS カメラへの移行が進んでいる。

<p>米国</p>	<p>基礎研究</p>	<p>◎</p>	<p>↑</p>	<ul style="list-style-type: none"> ■ 全般 <ul style="list-style-type: none"> ・ 2013 年からオバマ大統領の主導で Brain Initiative 及びその中の Brain Activity Map Project が行われていることもあり、生体イメージングに関しても非常に質の高い、多くの研究成果が輩出されている。また今後も革新的な技術の創出が期待される。 ・ 画像データの解析法の開発も積極的に行われている。 ■ 光学 <ul style="list-style-type: none"> ・ 多光子励起顕微鏡を用いた生体イメージングの技術開発が大変盛んである。物理分野の研究者がライフサイエンス分野に参入するケースが日本に比べかなり多い点の特徴であり、革新的技術開発を創出する点の基盤にある。 ■ MRI <ul style="list-style-type: none"> ・ 基礎の装置開発に関しては、NSF、DOE、NIH など層の厚いファンディングと国立高磁場研究所(MagLab)など複数の開発体制があり活発で大きな成果。基礎の生物医学研究は、多数の拠点から生み出される優れた研究成果、技術開発など質・量共に群を抜いている。 ■ PET <ul style="list-style-type: none"> ・ PET 機器ビッグ3（シーメンス、GE、フィリップス）と大学の好循環がある。企業が共同研究費を出資し、大学発の優れたシーズを早い段階で企業が実用化する。大学は、基礎研究に集中でき、優れたアイデアが次々出てくる。人材面でも、世界中から優秀な人材があつまる風土がある。大学が人材を育成して、関連企業に就職する例が多く見られる。核医学物理工学ラボは 20 以上ある。 ■ プローブ <ul style="list-style-type: none"> ・ 新規の分子プローブ開発は積極的に行われており、研究者層も厚い。がんの質的評価、脳神経系の評価、炎症、心筋機能、動脈硬化、遺伝子治療、再生医療などの種々のライフサイエンス分野を対象とした研究が活発に行われている。さらに、最近、腫瘍分子イメージング、脳βアミロイドイメージングなどを中心に、いくつかの分子イメージングプローブが FDA の承認を受け、それらの臨床研究も進んでいる。また、それらの研究成果を基盤として創薬研究の推進にも積極的に取り組んでいる。 ・ 蛍光生体イメージングでは種々の新規イメージングプローブの開発、生物発光イメージングではルシフェラーゼなどを発現させた種々の細胞の移植した動物などを用いて、種々の分野で革新的な成果が次々に出されており、ライフサイエンスの発展に大いに貢献している。また、それらの研究成果を基盤として創薬研究の推進にも貢献している。 ・ 光音響イメージングなど、新しいイメージングに関する分子プローブの開発も積極的に行われており、研究が進展している。 ■ 脳科学への応用 <ul style="list-style-type: none"> ・ ファイバーフォトメトリを用いて脳内の複数箇所の活動や、神経末端の活動を記録することで、より多くの情報を同時に得ることで、神経回路の動作と行動発現の理解を進めている。 ・ 様々な行動を行っている動物の脳深部の神経活動をカルシウムイメージングにて記録し、神経細胞レベルで行動発現のメカニズムに迫っている。 ・ 膜電位イメージングをハエ、マウスの脳で行うことに成功している。
	<p>応用研究・開発</p>	<p>◎</p>	<p>↑</p>	<ul style="list-style-type: none"> ■ 全般 <ul style="list-style-type: none"> ・ MRI、PET、プローブ関連研究では企業・大学の良好な関係に基づき応用研究・技術開発が進んでいる。光学的技術では脳内の生体イメージングのための小型顕微鏡が開発され世界中に普及しつつある。 ■ 光学 <ul style="list-style-type: none"> ・ 光学的技術に関して、様々な新しい光学測定技術を開発した論文が発表されているが、世界の 4 大顕微鏡メーカーは日本と欧州にあるため、その技術を用いた光学機器が米国から発表されることはほとんどない。但し、脳内の生体イメージングのための埋め込み型顕微鏡は新しい発想の光学機器であり、これを用いた研究が世界中に拡がりつつある。 ・ 微弱な蛍光を高速に捉えるための撮像素子は、フランスと並んで研究開発が進んでおり新しい素子が商品化されている（フェアチャイルド社、テキサスインスツルメンツ社など）。 ■ MRI <ul style="list-style-type: none"> ・ 臨床装置開発については GE 社が牽引。一時期は開発力が低減したが、最近、PET/MRI の開発を含めて開発が再び活性化している。生物医学での研究開発に関しても、独創的研究、大規模研究、知財など、極めて活発かつ世界最高水準の成果を出している。NIH ファンドがよく機能し(ADNI, BD2K, ENIGMA, Human Connectome Project, The BRAIN Initiative)、産学連携も活発。 ■ PET <ul style="list-style-type: none"> ・ UC Davis のグループが 2m 長 PET 開発で 15M ドルの NIH グラントを獲得するなど、国主導の大型プロジェクトが 2015 年に開始され、応用開発の勢いが増す。PET 機器ビッグ3は最新装置のベンチマークをまっさきに米国で実施するなど、企業・大学の良好な関係がある。 ■ プローブ <ul style="list-style-type: none"> ・ 新規の分子プローブを活用して、がんの質的評価や脳高次機能評価への臨床研究を含めた応用研究が積極的に行われている。また、FDA が中心となって分子プローブの first-in human を行う体制整備が進んでおり、分子イメージングの臨床応用研究が推進されている。 ・ 創薬研究への分子イメージング法の利用も積極的に行われている。 ・ マルチモーダルイメージングの開発にも積極的に取り組んでいる。 ■ 脳科学への応用 <ul style="list-style-type: none"> ・ マウス頭部に固定可能な小型顕微鏡の開発が進んでいる。 ・ Light-sheet 顕微鏡などの開発により、深部の詳細なイメージングが可能になっている。 ・ 複数脳箇所を同時に測定可能なファイバーフォトメトリ技術の開発が進んでいる。 ・ 神経活動操作と活動記録と同時に達成する技術開発が進んでいる。 ・ 神経科学とインフォマティクスとの連携がさらに強化されている。

俯瞰区分と研究開発領域
生体計測分析技術・医療機器

欧州	基礎研究	◎	↑	<ul style="list-style-type: none"> ■ 全般 <ul style="list-style-type: none"> ・ 米国と同様に 2013 年より Human Brain Project が EU の政策として進められており、生体イメージングに関する研究も加速している。 ・ Euro-Bioimaging が発足し、EU 内で協力的にイメージング研究を加速させる試みが始まっている。さらに、日本、米国、オーストラリア、インドなどと協力体制敷く Global-Bioimaging project も計画されており、世界のイメージング研究の中核を担う可能性がある。 ・ 光学的手法、MRI の両者を用いた生体イメージング研究の成果が多数出ており、特に MRI による研究は米国を抜く勢いである。 ■ 光学 <ul style="list-style-type: none"> ・ 世界的に広視野または多点顕微鏡開発がトレンドになっている。スイスチューリッヒ大学の Dr. Helmchen らは 1 個の対物レンズの使用ながら、広視野内の多点から記録可能なイメージング方法を報告している³⁹⁾。 ・ スイスグループと違い、イギリスでは、大型対物レンズ(mesolens)を新規に作成して広視野イメージングを行う試みがでなされている⁵²⁾。 ■ MRI <ul style="list-style-type: none"> ・ 生物学での研究開発は、物量としては米国に及ばないものの、独・英・仏・蘭を中心に多数の研究拠点が存在し(NeuroSpin, Tübingen)、独創的研究を生み出す。大規模研究も計画されており、各国の資金と EU によるファンドが併せて機能している。 ■ PET <ul style="list-style-type: none"> ・ 米国と同様に、PET 機器ビッグ 3 と大学の好循環がある。EU 圏、特にドイツの躍進が目立つ (LMU、Forschungszentrum Jülich など)。CERN で医療応用プロジェクトがスタートしている。 ■ プローブ <ul style="list-style-type: none"> ・ 新規の分子プローブ開発は積極的に行われており、がんの質的評価、脳神経系の評価、炎症、睪機能、心筋機能などの種々のライフサイエンス分野を対象とした研究が行われている。また、それらの研究成果を基盤として創薬研究の推進にも積極的に取り組んでいる。 ・ 蛍光生体イメージングでは種々の新規イメージングプローブの開発を含めて、種々の分野で利用されていて革新的な成果が出されており、ライフサイエンスの発展に大いに貢献している。また、それらの研究成果を基盤として創薬研究の推進にも貢献している。 ・ 光音響イメージングを含めて、新しい蛍光生体イメージング法の開発と確立に関する研究がドイツなどを中心に積極的に行われており、研究が進展している。 ■ 脳科学への応用 <ul style="list-style-type: none"> ・ 光照射可能な微小電極を用いて、光応答で神経細胞種を同定して活動記録を行い、行動発現中の活動記録を行っている。 ・ ファイバーフォトメトリなどの技術を応用して、多くの脳領域から同時記録を達成。
	応用研究・開発	◎	↑	<ul style="list-style-type: none"> ■ 全般 <ul style="list-style-type: none"> ・ 様々なモダリティを専門としている企業がグループを形成することにより、より研究を進めやすい環境が整っている。 ■ 光学 <ul style="list-style-type: none"> ・ 4 大顕微鏡メーカーのうちドイツに存在する Zeiss 社と Leica 社は、物理学やライフサイエンス分野の研究者らによる共同研究・共同開発を通じて、常に新しい方式の顕微鏡の開発を進めている。 ■ MRI <ul style="list-style-type: none"> ・ 基礎の装置開発に関しては、独 Bruker 社が独占的に支配力を持ち、英国も活発。仏 NeuroSpin では超高磁場装置が立ち上がるなど、極めて活発(NeuroSpin)。EU を中心としたファンディング体制があり、多数の企業体から成る産学連携枠組を活用。 ・ ブルカー社はより高空間分解能の計測を目指して開発を続けており、他社の追随は許さない勢い。米国の基礎研究用 MRI 企業はほぼ撤退した。 ・ 微弱な蛍光を高速に捉えるための撮像素子の研究開発が進んでおり新しい素子が商品化されている (フランス e2v 社など)。 ■ PET <ul style="list-style-type: none"> ・ 分子イメージング分野でベンチャー企業の躍進が目立つ。MI labs (オランダ) や Mediso Medical Imaging Systems (ハンガリー) など。 ■ プローブ <ul style="list-style-type: none"> ・ 基礎研究を基盤に、PET を中心に、多くの新規の分子プローブが開発され、それらが医薬品として認可され、それらの臨床診断、病態解明への応用が積極的に行われている。 ・ 薬物動態評価のためのマイクロドージング臨床試験などを含めて、創薬研究への分子イメージング法の利用が注目されており、積極的に行われている。 ・ マルチモーダルイメージングの開発にも積極的に取り組んでいる。 ・ 分子イメージングプローブ開発研究で得られた成果を基盤に、放射性治療薬 (内用療法薬) の開発を積極的に進めており、臨床研究も進めている。 ■ 脳科学への利用 <ul style="list-style-type: none"> ・ 神経科学とインフォマティクスとの連携が進んでいる。

中国	基礎研究	△	↑	<ul style="list-style-type: none"> ■ 全般 <ul style="list-style-type: none"> ・ 5年前と比して、光学的手法も MRI を用いた手法も飛躍的に研究成果が増えている。ただし他国が開発した手法を用いた研究であることが多い。 ・ MR イメージングや分子イメージングに関する大規模な政府ファンドが 10 年計画で開始した。 ■ 光学 <ul style="list-style-type: none"> ・ 現時点では革新的な技術開発は行われていないが、欧米で学んだ研究者らが帰国し PI として独立しているため、今後の大きな成果が生まれる可能性がある。 ■ MRI <ul style="list-style-type: none"> ・ 基礎の装置開発の報告は無い。研究の質としては欧米に劣るものの、欧米からの帰国者が研究室を各地で立ち上げると共に、香港大学など高水準な大学も増加しつつある。米国を中心に多数の研究者を海外へ送り込んで、研究成果を急激に増やしている。 ■ PET <ul style="list-style-type: none"> ・ ここ数年、学会等での中国グループの発表が増えている。オリジナリティは高くないが、装置開発プロジェクトが進行している模様。 ■ プローブ <ul style="list-style-type: none"> ・ 生体分子イメージング分野の研究に携わる研究者数が増加している。 ■ 脳科学への利用 <ul style="list-style-type: none"> ・ インビボカルシウムイメージングやファイバーフォトメトリといった、新しい研究技術を素早く取り入れ結果を出すに至っている。 ・ 米国や欧州の有力な研究室と緊密な連携を行って情報交換している。
	応用研究・開発	△	↑	<ul style="list-style-type: none"> ■ 全般 <ul style="list-style-type: none"> ・ 独自技術を基にした開発は少ないものの、積極的な応用研究や臨床研究が一部の分野では行なわれている。 ■ 光学 <ul style="list-style-type: none"> ・ 光学的手法のために必須であるレーザー光源や LED 光源の製造は中国で行われていることが多い。 ■ MRI <ul style="list-style-type: none"> ・ 装置としては、水準は高くないものの国内企業が 1.5T-MRI の自社開発に成功している。研究の質としては欧米に劣るものの、基礎研究と同様に帰国者を中心に水準を上げている。MRI の国際学会の会員数は日本と同数だが、発表数は数倍に達しており（2015 年時点）、応用研究に対する関心が高い。医療機関の規模が大きく規制が少ないため、臨床研究に関しては日本より先行する部分もある。 ■ PET <ul style="list-style-type: none"> ・ ベンチャー企業が複数存在。その中での上海の Shanghai United Imaging Healthcare 社は、日本にも進出⁵⁹⁾。 ■ プローブ <ul style="list-style-type: none"> ・ 海外で評価された分子イメージングプローブを中心に、臨床診断への応用展開が積極的に進められており、着実に成果を挙げてきている。 ■ 脳科学への利用 <ul style="list-style-type: none"> ・ 独自技術を基にした開発は少ないが、先端の技術をいち早く取り入れて覚醒動物を用いた脳深部観察などに適した顕微鏡開発を進めている。
韓国	基礎研究	△	↑	<ul style="list-style-type: none"> ■ 全般 <ul style="list-style-type: none"> ・ 全体としては他国と比べてまだ発表論文数や引用数は少ないが、一部の分野では基礎研究が活発に行なわれている。 ・ また韓国政府は研究環境に資金投資を行っており、当該領域においても今後の発展が期待される。 ■ 光学 <ul style="list-style-type: none"> ・ 欧米で学んだ研究者らが、最近設置された KAIST や Postech で PI として独立しているため、今後の大きな成果が生まれる可能性がある。 ■ MRI <ul style="list-style-type: none"> ・ 基礎の装置開発の報告は無い。欧米や日本に比べて規模は小さいが、欧米留学の帰国者を中心に、非常に高い水準の研究拠点を形成している。いくつかの財閥企業（サムスン医療センター等）が大学と連携した研究拠点を持っており、活発な研究が行われている。 ■ PET <ul style="list-style-type: none"> ・ IEEE NSS-MIC のアジア開催となる 2013 年ソウル開催を成功させ、アカデミアが活気付いている。ソウル大医学校や Yonsei 大学のグループが、PET/MRI の基礎研究を世界に先駆けて行ってきた。 ■ プローブ <ul style="list-style-type: none"> ・ 核医学および光イメージングの基礎研究が盛んに行われている。アメリカの中核研究拠点との共同研究も積極的に進めておりレベルの高い研究も一部行われている。 ■ 脳科学への利用 <ul style="list-style-type: none"> ・ 新しい技術などの研究開発は遅れており、目覚ましい論文・学会発表などにも乏しい。 ・ 韓国政府は 2009 年に、脳研究促進振興計画（2017 年までに脳研究（科学技術論文と特許技術）で世界第 7 位に入ることを目標）を発表しており、その成果が期待される。

俯瞰区分と研究開発領域
生体計測分析技術・医療機器

韓国	応用研究・開発	×	→	<ul style="list-style-type: none"> ■ 全般 <ul style="list-style-type: none"> ・当該分野に係る機器メーカーはなく、応用研究・技術開発に関する情報に乏しい。ただしプローブに関しては海外で評価されたものを中心に応用研究が進められている。 ■ 光学 <ul style="list-style-type: none"> ・ほとんど情報がない。 ■ MRI <ul style="list-style-type: none"> ・実験的ながら 7T-MRI の開発実績があり、10T を超す超高磁場の MRI の開発計画がある。欧米や日本に比べて研究者数は少ないが、放射線科を中心に活発な研究が行われている。 ■ PET <ul style="list-style-type: none"> ・韓国の PET メーカーはまだない。ソウル大医学校のグループがベンチャー企業を立ち上げて、イスラエル aspect imaging 社の小動物用 PET/MRI 装置に PET 部分を提供することが 2016 年 9 月に発表された。 ■ プローブ <ul style="list-style-type: none"> ・海外で評価された分子イメージングプローブを中心に、臨床診断への応用展開が積極的に進められており、着実に成果を挙げてきている。 ・医薬品開発への分子イメージングの利用も注目されており、いくつかの関連プロジェクトが国からの研究費で行われている。 ■ 脳科学への利用 <ul style="list-style-type: none"> ・特に新しい開発の発表等はないが、上記の脳研究促進振興計画による活発化が期待される。
----	---------	---	---	---

(註1) フェーズ

基礎研究フェーズ：大学・国研などでの基礎研究のレベル

応用研究・開発フェーズ：研究・技術開発（プロトタイプの開発含む）のレベル

(註2) 現状 ※わが国の現状を基準にした評価ではなく、CRDSの調査・見解による評価である。

◎ 特に顕著な活動・成果が見えている、○ 顕著な活動・成果が見えている

△ 顕著な活動・成果が見えていない、× 活動・成果がほとんど見えていない

(註3) トレンド

↑：上昇傾向、→：現状維持、↓：下降傾向

(8) 参考文献

- 1) 浦野泰照（編）：がんの分子イメージング，化学同人，2015.
- 2) 佐治英郎 ファルマシア 49(7):639-644, 2013.
- 3) 森口翔他. ファルマシア 49(7):650-654, 2013.
- 4) Ono M & Saji H Med Chem Commun 6:391-402, 2015.
- 5) Frey KA J Nucl Med 56:331-332, 2015.
- 6) Mathis CA & Klunk W Neuron 79:1035-1037, 2013.
- 7) 山谷泰賀 JAMIT News Letter 19: 13-17, 2014.
- 8) 吉田英治 JAMIT News Letter 22: 8-9, 2015.
- 9) Asanuma D, et al. Nat Commun 6, Article number:6463, 2015.
- 10) Tago T, et al. J Nucl Med 57:608-614, 2016.
- 11) Ogawa M & Kobayasi H Surgery Frontier 18:19-28, 2011.
- 12) 理化学研究所 脳科学総合研究センター 細胞機能探索技術開発チーム（宮脇 敦史 研究室），
<http://www.brain.riken.jp/jp/faculty/details/30>
- 13) 大阪大学 産業科学研究所 生体分子機能科学研究分野（永井 健治 研究室），
http://www.sanken.osaka-u.ac.jp/labs/bse/research_101205_1.html
- 14) 埼玉大学 脳科学融合研究センター（中井 淳一 研究室），
<http://subsai.saitama-u.ac.jp/organization/nakai.html>
- 15) 東京大学 大学院医学系研究科 神経生化学教室（尾藤 晴彦 研究室），
<http://www.neurochem.m.u-tokyo.ac.jp/>

- 16) Rose T, et al. *Front Mol Neurosci* 7: 88, 2014, doi: 10.3389/fnmol.2014.00088.
- 17) Oldach L & Zhang J *Chemistry & Biology* 21: 186-197, 2014.
- 18) Palmer AE, et al. *Trends Biotechnol* 29(3):144-152, 2011.
- 19) Mason RP *J Nucl Med* 56:1815-1811, 2015.
- 20) Inscopix 社 <https://www.inscopix.com/products>
- 21) Osanai M, et al. *Neuroscience Research* 75:46-52, 2013.
- 22) 東北大学プレスリリース, 平成 28 年 7 月 19 日, 極微細蛍光内視鏡イメージングシステムを商品化,
https://www.tohoku.ac.jp/japanese/newimg/pressimg/tohokuuniv-press20160719_01web.pdf
- 23) Bartelle BB, et al. *Journal of Neuroscience* 36(15):4139-4148, 2016.
- 24) Malherios JM, et al. *Front Neurol* 6: 161, 2015.
- 25) Kikuta S, et al. *Scientific Reports* 5, Article Number: 12800, 2015.
- 26) Gallagher FA *Clinical Radiology* 65:557-566, 2010.
- 27) Max-Planck Institute for Biological Cybernetics, Novel Contrast Agents for MRI,
<http://www.kyb.tuebingen.mpg.de/research/dep/ks/former-research-groups-of-the-department/contrast-agent-development.html>
- 28) Lee T, et al. *Science* 344:533-535, 2014.
- 29) Research Highlights, *Nature Methods* 11: 713, 2014 (doi:10.1038/nmeth.3007).
- 30) Yang C, et al. *Molecules* 21(5):580, 2016.
- 31) Jack JCR, et al. *Lancet Neurol* 12(2):207-216, 2013.
- 32) Maruyama M, et al. *Neuron* 79:1094-1108, 2013.
- 33) Johnson KA, et al. *Ann Neurol* 79:110-119, 2016.
- 34) Harada R, et al. *J Nucl Med* 57:208-214, 2016.
- 35) http://www.nirs.qst.go.jp/information/press/2015/11_05.html
- 36) <https://www.ucdmc.ucdavis.edu/publish/news/newsroom/10417>
- 37) Vandenberghe S & Marsden PK *Phys Med Biol* 60: R115-R154, 2015.
- 38) Sofroniew NJ, et al. *eLife* 5:e14472, 2016.
- 39) Chen JL, et al. *eLife* 5:e14679, 2016.
- 40) Pnevmatikakis EA, et al. *Neuron* 89(2):285-299, 2016.
- 41) Matsui T, et al. *Proc Natl Acad Sci USA* 113(23):6556-6561, 2016.
- 42) Wheeler MA, et al. *Nature Neuroscience* 19:756-761, 2016.
- 43) <http://www.multichannelsystems.com/>
- 44) <http://informed-project.eu/index.php>
- 45) Schwarz SW, et al. *J Nucl Med* 56:497-500, 2015.
- 46) Wehrl HF *J Nucl Med* 56:165-168, 2015.
- 47) Heiss WD *J Nucl Med* 57:993-995, 2016.
- 48) Ogawa S, et al. *Proc Natl Acad Sci USA* 87(24):9868-9872, 1990.
- 49) Mi P, et al. *Nat Nanotechnol* 11(8):724-730, 2016. doi: 10.1038/nnano.2016.72.
- 50) 大井淳一他. 島津評論 72: 65-68, 2015.
- 51) http://www.nirs.qst.go.jp/information/press/2015/11_05.html
- 52) Mesolens Inc., <http://www.mesolens.com/>

53) <http://techon.nikkeibp.co.jp/article/INTERVIEW/20141125/390580/?ST=health>

3.3.9 生体分子計測技術

(1) 研究開発領域の簡潔な説明

ここでは生体内の分子を計測する技術、特に質量分析法に係る研究開発領域を扱う。ただし飛行時間型二次イオン質量分析法 (TOF-SIMS) のデータ解析に係る動向は「プロファイリング・解析技術」領域で扱った。

生体内の分子のうち遺伝子やゲノムすなわち核酸の解析 (エピゲノム解析を含む) ではシーケンス技術の進歩が先行する一方、多細胞生物における一細胞レベルの解析や、環境中の多数の種や個体の解析といった、複数階層を跨ぐ計測も既に現実のものとなっている (詳細は「ゲノム解析、オミクス解析」、「生体分子の科学」、「臨床検査機器・技術」領域等を参照)。またタンパク質や脂質、糖鎖、さらにはメタボライトや薬剤といった低分子の解析は、主に質量分析技術と分子イメージング技術の進歩を駆動力に進展している (イメージング技術の詳細は「診断機器・技術」、「生体イメージング機器・技術」、「プロファイリング・解析技術」領域等を参照)。さらにシーケンス技術、質量分析技術、分子イメージング技術の進歩の背景には、計測分析装置におけるハードウェアとしての新しい物理計測法の発案、装置を制御しデータ処理を行うコンピュータ工学の発展、試料を分析に適した状態に処理する前処理法やプローブ化学の発展、データ解釈の深化とデータベースの出現がある。このように生体分子計測技術が分子生物学とその医学応用の基盤となって近年ますます進展する一方、これらの技術の進歩に伴って産業界では企業・事業の売買収が世界的に行われ、活発な動きが見られる。

(2) 研究開発領域の詳細な説明と国内外の研究開発動向

- ・ **既知の分子の分析 (バイアス)** : 核酸以外の生体分子の分析は、これから分析しようとしているものの正体が既に分かっている場合の分析 (バイアス、またはターゲット分析) と、未知である場合の分析 (ノンバイアス、またはノンターゲット分析) とで手法が大きく異なる。前者はそれぞれに特化した検出系、主に抗体、PET、蛍光を用いた検出系によるプローブを作成することによって実現される (詳細は「生体イメージング機器・技術」領域参照)。
- ・ **ノンバイアスな分析** : プロテオーム (タンパク質)、ペプチドーム (ペプチド)、メタボローム (代謝物)、リピドーム (脂質)、グライコーム (糖質) といった生体分子の“リスト”を作成するための各種のオミックス解析が行なわれているが、現状では既知となった分子の割合は極めて限定的である。例えばある受託会社が扱う生体の代謝物メタボライトは主要な数十種類、多くても 300 種類ほどと言われ、質量の違いから推定される少なくとも数万種類以上、構造異性体を考えた場合には数十万種類とも数百万種類とも言われる実際の総体と比べるとごく一部にとどまっているのが現状である。そのため今後は、まずは化学的な構造を同定してリストのカバレッジを高めることが必要と考えられている (カバレッジを高める上での科学技術的課題については後段参照)。
- ・ **RNA の分析** : 核酸のうち RNA は、かつてはトランスクリプトームのリストが作成されジーンチップ解析で汎用されていた。その後タンパク質をコードしていないノンコーディング RNA の多彩な機能が発見されたこと、多種のスプライスフォームがほぼ際限なく見

つかってきたこと等から、ノンバイアスに次世代シーケンサーで解析してゲノム上にマッピングするようになり、リストという考え方そのものが意識されないようになってきている。ただその一方では、質量分析技術の進展によって RNA 分子そのものの化学修飾による多様性が発見されその機能的意義が議論され始めている。

- ・ **産業界での企業・事業の売買収**：産業界では、次々に出現する当該領域の新技术に相応して活発な売買収が行なわれている。2016 年に話題となったのはわが国最大規模の製薬会社の一つである武田薬品工業が、中核の新薬開発に集中するために、子会社で研究用試薬国内最大手の和光純薬工業を富士フィルムに売却した件である。報道によればその入札には国内外の複数社が名乗りを上げて争奪戦になったと言われる¹⁾。その中では、和光純薬工業を買収することで「生体計測」から「生体分子計測」へ更なる進化を遂げるための相乗効果を狙った企業もあったのではとの見方もある。なお本領域に係る機器メーカーとしては、世界的には一分子ゲノムシーケンサーや新しい装置設計思想に基づく機器であるオービトラップ型質量分析計を販売する米サーモフィッシャーが時価総額約 2 兆円で最大である。同社は今年だけでも 1 月には細胞解析や遺伝子解析関連製品で有名な米アフィメトリクスを約 1525 億円²⁾で、6 月にはクライオ電子顕微鏡で有名な米 FEI を約 4600 億円³⁾で買収している。この他にもベンチャーの興亡と合併買収売却による業界再編が日々起こる領域となっている。

(3) 注目動向

- ・ **質量分析の高感度化、高分解能化**：質量分析技術による先端的な計測は大きな勢いで進展しており、高感度化、高分解能化、小型化、高速化が主に企業主体で進んでいる。例えば同じ価格帯の装置の感度はこの 10 年で 2 桁ほど向上した。一方、測定対象をイオン化する部分の効率はまだ 2 桁ほど改善の余地があると考えられている。生成したイオンを分離するイオン光学系の部分でも 3 桁ほど改善の余地があるとされる。検出器は一部すでに一分子の感度に到達しているがダイナミックレンジや処理速度で改善が進んでいる。これらを合わせると特別に原理的なブレイクスルーが無くとも既存の技術の延長線上の改善改良でまだ 5 桁ほど良くなってゆくと期待されている。その他、飛行時間型 (Time-of-Flight : TOF) の螺旋多重周回、オービトラップ型、磁場フーリエ型等の新たな質量分析法が実用化されている。これらのうち、螺旋多重周回が最も高速である。オービトラップ型は原理的に廉価化小型化が可能であり汎用性が高い。磁場フーリエ型の装置は格段に分解能が高い。
- ・ **新しい分離技術**：生物試料を質量分析に持っていくまでの段階も極めて重要である。液体クロマトグラフィー (LC) 技術はナノスケールのも (ナノ LC) が既に普及している。半導体技術を流用したマイクロ流路技術やナノ流路技術、マイクロビーズを用いた装置の実用化も進んでいる。キャピラリー電気泳動、超臨界クロマト、イオンクロマト技術なども汎用されている。特に注目すべき新技术としてはイオンモビリティ技術がある。これは質量分析装置の中で気層分離を行うもので、同質量でもキラル分子などこれまで分離が難しかった構造異性体も分けることができる⁴⁾。
- ・ **新しいフラグメンテーション技術**：イオンをさらに分割する技術としては希ガスをぶつける他にレーザーや電子線や紫外線をあてるなどでフラグメント化する技術がある。これに

関する基本的な応用物理学的知見は 20 世紀中盤に得られていたが、最近になって実際のニーズが高分子化学や医学生物学に頻出するようになってきている。多様な分子構造のそれぞれに特徴的なフラグメンテーションを予め割り出し、それを生体分子の分析に用いて逆演算するという新技法の発表が、欧米の化学系の研究室から相次いでいる。さらにそうしたフラグメンテーションを多段階に行う多重反応モニタリング (MRM) の手法も一般的になってきた。同位体標準物質を用意して比較定量を行う手法も薬剤やペプチドの分析で流行している。また最近では高速な計算が可能になってきたために *in silico* でフラグメンテーションパターンを多数予測してフィルターに使うという手法 (コンピューター上ではバイアスだが実験的にはノンバイアス) もペプチドや脂質で実用化されている⁶⁾。

- ・ **質量分析イメージング技術**: ノンバイアスな分析で分子を絞り込むことは科学技術上の課題である (後述) が、それに係る技術の一つとして近年特に注目されているのが、質量分析イメージング技術である。質量分析を組織や細胞に対して二次元的に行うこの手法は、イオン化の方法によって、レーザー光を用いるレーザー脱離イオン化 (LDI) (LDI でマトリクスを用いるとマトリクス支援レーザー脱離イオン化 (MALDI))、液滴を用いる脱離エレクトロスプレーイオン化 (DESI)、電子線やイオンクラスタービームを用いる二次イオン質量分析 (SIMS) などに大別される。LDI は低分子から高分子まで最も多種多様な生体分子に応用可能でありレーザーの組み合わせやマトリクスの選択によって拡張性も高く次々に新たな発展応用が生まれている⁷⁾。DESI は簡便でリアルタイム分析との相性が良い⁸⁾。SIMS は最も解像度が高く生体への応用が始まったばかりであり今後の発展が期待される⁹⁾。これらは解剖学的、形態学的、病理学的、細胞生物学的な挙動を同時に捉え可視化することが出来る。そのため薬物の効果を見たい場合に薬物の分布と変化が一致する分子に絞る、病理学的変化の分布と変化分布が一致する分子に絞る、癌細胞など目的の細胞の変化に絞る等が可能になってきている。その上、解像度は一細胞レベルからオルガネラレベルに到達しつつある。一細胞質量分析にはマイクロマニピュレーターを用いた別の手法もある¹⁰⁾。
- ・ **時間情報を用いた絞り込み技術**: 質量分析イメージング技術は空間情報を用いた絞り込みであるが、時系列データを取得することによって時間情報を用いた絞り込みの試みもある。特に河川の生物環境測定などの環境計測などの場合には他に適切なコントロールが存在しないことが多いため定点観測が基本であり、近年はリアルタイムモニタリングも試行されている¹¹⁾。同技術は尿や糞便や透析のリアルタイムモニタリングにも応用される。さらに最近では位置情報も組み合わせ、手術中の電気メスから出る煙を質量分析でリアルタイムモニタリングする技術等も出現している¹²⁾。
- ・ **局所操作と分析の連携**: ごく最近の潮流として、光操作や原子間力顕微鏡 (AFM) などの時間解像度空間解像度のよい局所操作と分析を連携させることでより因果関係に迫る研究も始まっている¹³⁾。臨床での打診のように、対象に局所摂動を与えることで分析の情報確度を上げることが生体分子分析でも可能な時代が到来しつつある。
- ・ **微生物同定における絞り込まない技術**: 多数の分子の挙動を個別の分子の集合としてではなくその総体のまま扱う技術もある。そうした技術を科学的な研究や分析に用いる場合は測定条件や測定装置が変わると意味をなさないという欠点がある一方、常に同じ装置で同じ条件で測定できるのでさえあれば極めて実用的であるため、ビジネスとしてはマーケッ

トシエを先に押さえることが極めて重要であり後続の参入は極めて困難な分野である。なお現在は、既に微生物同定の分野で独 **Bruker**¹⁴⁾、あるいは島津製作所一同社子会社の英クラトス・アナリティカルー連携先の仏ビオメリュー¹⁵⁾が開発した測定装置が社会実装され臨床応用で普及している¹⁶⁾。

- ・ **NMRの高感度化、高速化、並列処理化**：現在のハイエンド機 900MHz の装置の次の世代として 1.3GHz の NMR を建設する計画がある⁴⁾。しかし高感度化システムとしての自動化が進み実質的なスループットが上がるのが期待される一方、一基あたり数十億円とも試算される高額さと装置の巨大さから導入の困難さを指摘する声もある。
- ・ **その他の技術の進展による同定技術の可能性（電子顕微鏡、光子顕微鏡、X線）**：筋肉におけるミオシンのような大きな物質で、生体内に大量にあって同じ形でじっと位置しているものであれば、原理的にはクライオ電子顕微鏡で分子同定することが可能である。これまでは電子顕微鏡で新規同定された例はないが、原理的には他の方法では扱えない不溶性の物質も対象にできることから、今後、最後に残される最も困難な対象を扱うことになる可能性があると思われる。また光学顕微鏡ではラマン過程など非線形光学を用いて分子情報を取ろうという試みがあるが、分子同定できるほどの長距離シグナルは今のところ取れていない。超解像顕微鏡による分子同定は今の解像度では 2 ケタ足りないが、X線と境界領域の分光分析分野はまだ開拓の余地があると言われる。AFM、走査型プローブ顕微鏡（SPM）、走査型透過電子顕微鏡（STEM）等のプローブ顕微鏡は、マイクロフルイデクスなどの分取法や質量分析など別の分析手法との接続による新しい展開が期待されており、実際に島津製作所から光学顕微鏡と質量分析イメージングを接続した装置が製品化されている。さらに精製によって純品の結晶が手に入るのであれば直接 X線結晶解析で構造と分子式を一度に決めることができる。放射光 X線解析の感度や技術も従来の技術と比べて飛躍的に向上しており、最近では結晶化不要な手法も提案されている¹⁷⁾。しかしその装置は NMR 以上に超大型化する方向で進化している。その他、特殊な分析としてはニュートリノ、ミューオン、中性子、放射光などもあり、一部生体計測への応用も始まっているが、現状ではまだ実現に遠い状況にある。

（4）科学技術的課題

- ・ **分子の同定**：ノンバイアスな分析で既知の分子を増やす（カバレッジを高める）ためには、分子の同定および絞込みの困難さという科学技術上の課題がある。同定については、現在はクロマトグラフィーで分光分析し分離粗精製したのちに質量分析で質量を決め、核磁気共鳴（NMR）で分子内構造を決定する、というのがゴールドスタンダードである。21世紀に入って質量分析の感度と精度と速度が二ケタほど向上し、クロマトグラフィーの処理速度も二ケタほど早くなった。例えば独 **Bruker** のイメージング質量分析装置の最新型（約 1 億円）において質量分解能は 40,000、検出感度は 250amol において S/N 比=200:1、周波数は 10kHz といった発展を成し得ている¹⁸⁾。NMR も感度向上したがこれらほど劇的ではなかった。その結果、質量分析はできるが NMR はできないくらいの量の生体分子、つまり質量数はわかるが分子内構造がわからない物質が大量に（数万種類以上）発見されている。食事由来のもの、腸内細菌など共生生物由来のもの、環境由来のものなど多種多様にあり、しかもそれらの多くは無視しがたい重要因子と見なされている。そこで、これ

らに対してNMRに頼らずに質量分析技術でもう少し推定を進める試みが活発に行なわれている。一つはフーリエ型の質量分析技術などにより質量分解能を向上させ分子式を推定する方法である。もう一つは分子のフラグメンテーション技術で分子を細かくバラバラにして内部構造を調べる方法である。実際にはこれら二つを組み合わせ用いられる。ところがそうやって分析を行なったとしても、一度の質量分析では一万種類以上のピークが容易に検出され、しかもその中にはある程度の数の擬陽性も含まれるので、質量数しか分からないこれらの正体不明な分子を対象に同定作業を進めていくのには膨大な時間と費用が必要になってしまう。一つ一つ大量精製してNMRで分子同定し、化学合成し、さらに生体に戻して効果を見るという作業を行うとすると一つの解析で数か月はかかってしまい、そのような候補が数百あるだけで数年の期間と数億円の費用がかかることにもなりかねない状況にある。

- ・ **同定すべき分子の絞込み**: 膨大な数の同定すべき対象を何らかの方法によって絞り込むことが検討されている。現在比較的有力なのは質量数の変動の差ないし比に基づき絞り込む方法である。しかしそうして数種類に絞り込んだものに対してまずは公開データベースを使って分子同定を行うが、それらは十分でないことが多い。そこで製薬会社、検査会社、あるいは関連の研究を長年行ってきた研究室が独自にデータベースを構築・所有し、それらを独自の知的財産としているのが現状である。なおこうした絞り込みを避け、先行研究により既に名前がついているもの、機能が明らかにされているもの、重要と指摘のあるものだけを対象を絞り込んで一定の結論・議論を構成するような研究もあるため、カバレッジが拡大せず、既知の分子に関する情報ばかりが集まることへの懸念を指摘する声がある。人工知能を用いた解析でも同様の自己言及によるポジティブフィードバックが加速する可能性を懸念する声もある。

（5）政策的課題

個々の研究者や企業がインハウスのデータベースや技術体系を個別に整備している状況は局所最適ではあるものの全体としては必ずしも効率的ではない。同定したものの目的外であった分子は通常報告されることはないが、それが他の研究者にとっては目的の分子であることも往々にしてある。そのため学会や研究グループ単位でデータベースや技術を公開する動きが生ずるが、その一方では各グループが拠って立つ国家間、学会間、予算間のせめぎ合いもある。さらにそうしたデータベースや技術体系の公開は、関連ノウハウを収益の源とする受託会社との間で利益が相反する場合もある。これらの公私の利害調整は重要な政策的課題となりうる。具体的には、例えば公益的な活動に対する評価の在り方の検討、あるいは既存の技術体系やデータベースを公開する国際的な動きに対する支援等を通じた取り組みが考えられる。

なおこうした状況はかつてゲノム解析の時にも存在した。個別の研究室が個別のデータを別個に蓄積している状況を打開すべく公的なヒトゲノム計画が始まったものの、受託分析の私企業のセララ社が出現して一気に解析を加速させると産学官の利害が錯綜して事態が複雑化した。こうした過去も踏まえ、合成の誤謬を回避することが重要であるとの指摘がある。

（6）キーワード

ノンバイアス（ノンターゲット）分析、質量分析の高感度化・高分解能化、分離技術（イオンモビリティ技術）、フラグメンテーション技術、質量分析イメージング技術（LDI、MALDI、DESI、SIMS）、オルガネラレベルの一細胞質量分析、リアルタイムモニタリング、局所操作と分析の連携、微生物同定、分子構造の同定、分子カバレッジの拡大、公開データベース

（7）国際比較

国・地域	フェーズ	現状	トレンド	各国の状況、評価の際に参考にした根拠など
日本	基礎研究	△	↘	・大学で基礎研究を手掛けていた本分野の理学系研究室の多くは、ベンチャー企業の創設や企業とのタイアップによる短期的な応用研究によって資金獲得を行っている。そのため大企業での基礎研究の方がむしろ長期的な視野から継続されている。
	応用研究	○	→	・物理化学的にはある程度枯れてきており、新規の物理過程や化学過程が理学系からあまり出てこなくなった一方、工学系や医学薬学系のバイオ応用研究開発は比較的盛んに行われており、なかには世界的な拠点となっている研究室も複数ある。
米国	基礎研究	○	↑	・海外からの侵略を比較的受けにくいとされる中部に軍需産業都市が比較的多く、周囲の国研や州立大学でも最先端の計測技術の基礎研究の基盤が厚い。
	応用研究	◎	↑	・ボストンやMITを中心とした東海岸、シリコンバレーを中心とした西海岸で応用・産学両面で華やかである。日本と比較すると薬学の研究室がほとんどなく、化学の研究室が日本でいうところの薬学を行っており、近年ますます盛んになっている。
欧州	基礎研究	◎	↘	・質量分析は、イギリスのマンチェスターでダルトン以来の200年の大学基礎研究の歴史がある。スイスで代々ノーベル賞が出るNMRの研究室や、世界で最初の電子顕微鏡を作ったドイツ・オランダの研究グループなど、圧倒的な継続性がある。最近でもオービトラップという新しい装置設計思想がロシアから出た。
	応用研究	○	↘	・米中の台頭とEUの混乱で、相対的な地位は以前に比べると長期低落傾向にある。
中国	基礎研究	?	?	・ほとんど表に出てきていないが、軍事技術の根幹の一つとして全く手を付けていないということはないと見られている。
	応用研究	○	↑	・市場としては爆発的な勢いで成長し米国に迫る勢いである。応用論文の質も向上著しいが、世界をリードしているとまではまだ言えない。
韓国	基礎研究	×	→	・従来、ほとんど存在しない。
	応用研究	○	↑	・大学や研究所で国内製品を作るナショナルプロジェクトがいくつか走っている。

（註1）フェーズ

基礎研究フェーズ：大学・国研などでの基礎研究のレベル

応用研究・開発フェーズ：研究・技術開発（プロトタイプの開発含む）のレベル

（註2）現状 ※わが国の現状を基準にした評価ではなく、CRDSの調査・見解による評価である。

◎ 特に顕著な活動・成果が見えている、○ 顕著な活動・成果が見えている

△ 顕著な活動・成果が見えていない、× 活動・成果がほとんど見えていない

（註3）トレンド

↑：上昇傾向、→：現状維持、↘：下降傾向

(8) 参考文献

- 1) 日刊工業新聞, 2016年7月25日, <https://www.nikkan.co.jp/articles/view/00393738>
- 2) プレスリリース, 2016年1月28日, Thermo Fisher Scientific,
<https://www.thermofisher.com/jp/ja/home/about-us/news-gallery/japan-press-release/2016/pr012816.html>
- 3) プレスリリース, 2016年6月9日, Thermo Fisher Scientific,
<https://www.thermofisher.com/jp/ja/home/about-us/news-gallery/japan-press-release/2016/pr060916.html>
- 4) 次世代NMRシンポジウム, 2015年4月3日, <http://www.clst.riken.jp/sympo/next-nmr2015/>
- 5) Schiffrin B, et al. *Nat Struct Mol Biol* 23:786-793, 2016. doi: 10.1038/nsmb.3266.
- 6) プレスリリース, 2015年5月5日, 理化学研究所,
http://www.riken.jp/pr/press/2015/20150505_1/
- 7) Van de Plas R, et al. *Nat Methods* 12(4):366-372, 2015. doi: 10.1038/nmeth.3296.
- 8) Abbassi-Ghadi N, et al. *Cancer Res* 76(19):5647-5656, 2016.
- 9) Lovrić J, et al. *Anal Chem* 88(17):8841-8848, 2016. doi: 10.1021/acs.analchem.6b02408.
- 10) Nakashima T, et al. *Anal Chem* 88(6):3049-3057, 2016. doi: 10.1021/acs.analchem.5b03366.
- 11) Wang X, et al. *J Chromatogr A* 1333:134-137, 2014. doi: 10.1016/j.chroma.2014.01.076.
- 12) Alexander J, et al. *Surg Endosc* 31(3):1361-1370, 2016. doi:10.1007/s00464-016-5121-5
- 13) <https://research-er.jp/projects/view/925081>
- 14) <https://www.bruker.com/products/mass-spectrometry-and-separations/maldi-biotyper-systems.html>
- 15) プレスリリース, 2010年5月21日, シスメックス・バイオメリユー,
http://www.sysmex-biomerieux.jp/servlet/srt/bio/japan/dynPage?doc=JPN_NWS_RLS_G_PR_S_RLS_44
- 16) 小松方 日本臨床微生物雑誌 26(2):79-89, 2016.
- 17) Yoshioka S, et al. *J Am Chem Soc* 138(32):10140-10142, 2016. doi: 10.1021/jacs.6b05817.
- 18) http://www.bruker.co.jp/daltonics/MALDI_imaging/rapiflex.pdf

3.3.10 プロファイリング・解析技術

（１）研究開発領域の簡潔な説明

ここでは様々な計測機器や画像取得装置等を通じて得られるデータを解析・分析し、またデータの特徴を抽出する技術に係る研究開発領域を扱う。最近の分析装置の高精度化・高感度化や通信技術の発達によって様々な分野で取り扱うデータの蓄積が膨大となり、いわゆるビッグデータをどう取り扱い、いかに有益な情報を取り出せるかが課題となってきた。そこで特に画像解析技術として「医用イメージング」を、多量な情報を含むスペクトルデータを計測データとして扱う「飛行時間型二次イオン質量分析法（TOF-SIMS）」を例として取り上げ最近の動向を概観するとともに、それらにより得られるデータの「プロファイリング」についての技術動向を取り上げる。

（２）研究開発領域の詳細な説明と国内外の研究開発動向

<医用イメージング>

メディカルイメージング（医用イメージング）とは、臨床の場で用いられる CT スキャナや MRI、あるいは超音波診断装置、内視鏡などのイメージング装置ならびに、そこから得られる画像を処理する技術（医用画像処理技術）を指す。医用画像処理技術を基にして診断治療などの医療行為を支援する技術も医用イメージングの範疇に含まれる。メディカルイメージングの研究開発は直接的に医療機器の開発につながり、技術的意義に加え、社会的意義も極めて大きいものである。

①イメージング装置開発

装置開発動向については本項で詳細を扱わないが、医療分野で一般的に用いられるイメージング装置（画像取得装置）のうち代表例として X 線 CT と MRI を取り上げ、画像処理と関連する研究開発動向の概要を示す（詳細については「診断機器・技術」や「生体イメージング機器・技術」参照）。

- ・ **X 線 CT の再構成**：X 線 CT に関する技術開発では、X 線被ばくをできる限り少なくするための技術開発が行われている。低線量で画像撮影を行い、逐次再構成法や TV 再構成法などの数学的な工夫をすることによって、低線量での撮影でもノイズの少ない画像を得るための試みが数多くなされている。
- ・ **MRI の撮影法に関する研究**：核磁気共鳴現象を利用する MRI では撮影時間の短縮を可能とする技術や機能情報を取得する技術などの開発が行われている。特にスパースサンプリングされたデータから L1 正則化などを利用して高精細な画像を再構成する技術開発が主として行われている。
- ・ **研究開発体制**：国内において X 線 CT の再構成、MRI の撮影法の研究に従事している大学等の学術機関の研究者は極めて少ないのが現状であり、研究開発のほとんどは企業サイドで行われている。また MRI の撮像方法に従事する国内研究者は CT よりも一層少なく、欧米で MRI の撮像方法自体の研究に携わる大学等の研究者が数多くいるのと対照的であ

る。なお後述する医用画像処理研究は、ここで述べたイメージング技術の研究と同時に行われることが重要であるため、両者が連携して検討を進められるような研究体制整備に関する施策が今後は必要と考えられている。

②医用画像処理研究

X線CT、MRI、内視鏡などから得られた医用画像を処理する研究が含まれる。CT画像からがんなどが疑われる部位を自動的に検出する技術、撮影時刻や撮影方法などが異なる画像同士の位置合わせを行う技術、CT画像・MRI画像上で臓器領域を同定するセグメンテーション技術、断層像を積層する形で撮影された3次元医用画像をコンピュータグラフィックスによって可視化する技術などがある。また手術前に撮影されるCT画像やMRI画像を地図として用い、手術をガイドする手術ナビゲーション、自律的に制御される手術ロボットなども本研究開発領域に含まれる。これらの医用画像処理技術が適用される体の部位は全身にわたり、体のほぼすべての領域の画像が研究開発の対象となっている。

- ・ **2016年のMICCAIにおける論文発表から見る研究動向（1）**：医用画像処理研究の分野で注目されている国際会議はMICCAI（Medical Image Computing and Computer Assisted Intervention Society）である。2016年のMICCAIにおける医用画像処理に関する論文発表の分野及び件数は下表のとおりであり、現在の潮流を顕著に表していると思われる。なおこのうち日本からの発表数は4件のみであった（筆頭著者が国内の研究機関所属となっている論文数）。

表 3-2 MICCAI2016 における医用画像処理関連の論文発表件数

分野	件数	分野	件数
脳画像解析論文	12件	セグメンテーションに関する論文	33件
Brain Connectivityに関する論文	12件	病理画像解析	7件
大脳皮質の形態に関する論文	12件	画像位置合わせと臓器変形推定	16件
アルツハイマー病の解析の解析に関する論文	10件	形状モデリング	6件
超音波画像解析に関する論文	5件	心血管系	19件
がんの画像解析	7件	画像再構成	10件
機械学習と特徴抽出に関する論文	12件	MRI画像解析	16件
ディープラーニングに関する論文	13件	コンピュータ支援治療	10件
機械学習応用に関する論文	14件	手術ガイドと追跡	15件

- ・ **2016年のMICCAIにおける論文発表から見る研究動向（2）**：上表の論文件数から分かることは、脳のMRI画像解析に関する研究が非常に多いことである。例えば米国では、アルツハイマー病に関する大規模観察研究（ADNI）において、MRI画像の他、生活歴や生化学的バイオマーカー情報等も含む大規模なデータベースが構築されており、それらの情報を用いた研究が盛んに行なわれている。MRI画像を使った研究の中にはセグメンテーションや皮質の形状変化、あるいは神経束の追跡といった研究も含まれており、研究層が厚くなっている。

- ・ **2016 年の MICCAI における論文発表から見る研究動向 (3)** : 次に特筆すべき特徴は機械学習、特にディープラーニングを用いた医用画像処理研究の広がりである。従来は Support Vector Machine、Random Forest などの機械学習アルゴリズムを用いた研究が主であったが、最近ではディープラーニングを用いた研究一色であるといっても過言ではないような状況となっている。なおこの分野においても、少なくとも MICCAI2016 の傾向においては欧米からの発表が極めて多い。

<飛行時間型二次イオン質量分析法 (TOF-SIMS) >

生命科学系への応用が可能な計測法の開発、およびデータの蓄積やデータ解析法の応用が進んだことによって、未知物質を含む多成分系試料の解析が可能となってきた。例えば未知試料を測定したスペクトルをデータベースと比較することにより未知物質の同定が可能である。データ解析法の適用によって未知試料に含まれる主要物質に関する情報のみを引き出すこともできる。またこうした技術は化学イメージングにも応用可能である。

ここでは、生体計測への応用により生命科学にとって必要な情報の取得が大幅に進展すると期待されている飛行時間型二次イオン質量分析法 (TOF-SIMS) を中心に取り上げる。TOF-SIMS は有機物・生体試料の分析でも空間分解能が 100nm 程度と高く、かつ分子および分子構造情報が詳細に得られるため現在注目を浴びている化学イメージング手法である。

①データベースおよび解析ソフトのアクセス状況

- ・ **二次イオン質量分析 (SIMS) 分野のデータベース** : 赤外吸収分光法を中心とする分光法分野および質量分析分野ではデータベース構築が進んでいるが、より複雑なスペクトル情報をもつ SIMS 分野 (TOF-SIMS を含む) では、その必要性に関する国際的な議論は続いているものの、本格的に実用的なデータベースはできていない。主な理由としては、SIMS および TOF-SIMS が極めて高感度であるため、理想的な状態で調整された標準試料とは異なり、一般的な試料では主目的物質以外のピークが多く含まれ、かつ共存成分によるマトリックス効果によってスペクトルパターンが変化するためスペクトルの解釈が極めて難しい点が挙げられている。また二次イオン化過程が完全には理論化されていないため二次イオン生成の予測が難しい点も理由と考えられている。そのため SIMS 分野ではデータベース化よりも多変量解析を中心とするケモメトリックス・データ解析が現在のところ実用的と見られている。
- ・ **多変量解析を中心とするケモメトリックス・データ解析** : スペクトルの解釈に対するケモメトリックスの応用は、赤外吸収分光法を中心とする分光法分野および質量分析分野、および SIMS による質量イメージング分野において国際的にも広く浸透している。SIMS 分野の中でも特にケモメトリックスの応用が必要とされている TOF-SIMS での多変量解析の本格的な応用は 2000 年ころからであり、国内での普及は欧米諸国に比べて遅く、普及率もやや低い。
- ・ **SIMS 分野の解析ソフト** : ION-TOF 社の TOF-SIMS データ解析ソフト (SurfaceLab) には PCA や G-SIMS を半自動的に行う機能が搭載されているが本格的な解析には不十分である。SurfaceLab およびアルバック・ファイ社の WinCadence どちらのソフトウェアも TOF-SIMS の Rawdata を binary image file (BIF) に変換する機能は付属している。BIF

ファイルは、Eigenvector Research Inc. (米国) が開発した多変量解析ソフト PLS toolbox で読み込みが可能である。PLS toolbox は、Matlab (米国) で作動するものが一般に使われているが、このソフトウェアでは、SIMS やその他幾つかの分析法による Rawdata の読み込みも可能であり、特に位置と化学情報を併せ持つような化学イメージングデータを多変量解析する際に有効である。このソフトがカバーしていない測定装置のデータも汎用フォーマット (テキスト、CSV、JPG など) に変換することによって、読み込み可能である。また、ワシントン大学の D. G. Castner 教授の研究室の研究者 D. Graham らが中心となって開発した TOF-SIMS データ用の多変量解析ソフトが無料で提供されている²⁾。ただし、ワシントン大学のソフトも Eigenvector 社のソフトもマニュアルが英語であるため、最近まで日本では普及率はあまり高くなかったが、島根大学および 2014 年からは成蹊大学でこうしたソフトの使用方法を公開³⁾していることもあり、Eigenvector 社のソフトに関しては活用できる研究者は日本でも増えつつある。このような背景があり、特に Eigenvector 社のソフトによって TOF-SIMS のイメージングデータに対する多変量解析の応用が容易になったことから、2010 年頃から、化学イメージングデータを対象とした多変量解析の応用が伸びている。

②多変量解析の応用

- ・ **応用の方向性**：定性的な解析とイメージングも含めた定量的な解析の 2 通りがある。前者はサンプルごとのタンパク質の性質の違いに基づいた分類などに応用可能である。タンパク質などの生体分子の定性評価^{1,4,7)}や高分子の結晶状態の違いの評価⁸⁾に用いられている。後者は特定の成分の空間分布や未知成分の抽出・同定などに応用されている。2009 年の Surface and Interface Analysis 41 巻(2)号⁹⁾および同(8)号¹⁰⁾が、TOF-SIMS を始めとした表面分析への多変量解析の応用の特集号だったことが一つの契機となり、多変量解析の TOF-SIMS イメージングデータへの応用が世界的に広がった。
- ・ **研究動向**：欧米では TOF-SIMS 分野への多変量解析の応用はかなり普及し、研究例も非常に多い。一方アジア諸国では、日本からの発表が比較的多く、韓国は多変量解析の成果があるグループがいくつかあるが、日本に比べると少なく、中国 (香港からはいくつか発表例がある) からの発表はさらに少ない。ただし欧米の研究所に所属する中国系の研究者によるこの分野の論文数は多い。

<プロファイリング>

計測データには目的としていない情報も多く含まれ、機器の高精度化、高感度化によりそこに含まれる情報から新しい知見を見出す探索的要素の重要性にも着目されるようになった。情報の総体から意味のあるデータを探り当てる手法はデータマイニングと称され、既にマーケティングや社会科学の分野で利用されている。主に統計解析の手法で行われる仮説の検証的分析 (目的志向型) もデータマイニングの一種であるが、そこでは量的変数から分類や抽出といった質的変数を分析してモデルの検証を行うのに対し、探索型のデータマイニングでは個々のデータの相互関係をアソシエーション解析やクラスタリングによって分類することによってその特徴を推測する。こうした手法を用いて情報を構成するグループの特徴を表現する手法がプロファイリングとして定義される。

生体計測におけるプロファイリングは、得られるデータの特徴を抽出してその生体の全体的な性質を記述したり動向を予測したりするために必須な技術となる。通常行われる手法はクラスター分析で、多数からなるデータ集団から互いに似た性質を持つデータのグループを作る手法である。クラスター分析は、予め目的に合致した性質を規定したり、分類の形式を決定したりする必要があるため、目的志向型の分析となる。分析対象となるデータ集団は限定的なものであってもいわゆるビッグデータであっても解析することは可能であるものの、予め目的に合致した性質、つまり「似ている」または「似ていない」をどのように定義するかという問題がある。また想定していない性質や類似性の定義が難しい場合には正確性を欠く欠点もある。

生体計測分野においての利用で一般的に行われているのは、遺伝子チップの分析結果を遺伝子の性質、発現パターンなどでクラスタリングして対象の状態を記述するなどであるが、対象とする遺伝子が多くなればなるほど「ノイズ」も多く含むことになり、必ずしも正確な状態の記述（＝プロファイリング）に至らないことも多い。この点を改善する手法として情報工学で用いられるオントロジーの手法が生体計測におけるプロファイリングに導入され、特に遺伝子解析において遺伝子オントロジー解析(GO 解析)がその有効性を認められてきている。

（3）注目動向

<医用イメージング>

- ・ **ディープラーニングの適用拡大**：医用画像処理の分野に限らず、画像処理全般でディープラーニング、あるいは深層学習といった機械学習の仕組みを利用した研究が爆発的に増えている。従来は手作業で特徴量抽出を行い、SVMなどの分類器を用いてセグメンテーション処理を行っていたものが、最近ではディープラーニングを用いて大量のラベル付けされた画像データベースさえ用意できれば、画像認識の問題がある程度の精度で誰でも解くことができるようになってきている。また、ディープラーニングの対象とは従来考えられていなかった対象、例えばステレオ内視鏡画像における対応する特徴点の探索などにも利用されるようになってきている。

<TOF-SIMS>

- ・ **データフュージョン**：より高い空間分解能を目指して、化学情報の得られる手法と空間分解能の高い顕微鏡手法との組み合わせがよく行われている。例えば、TOF-SIMSの場合は有機物の分析での空間分解能が100nm程度だが、数10nmの空間分解が必要な場合は電子顕微鏡(SEM)などの顕微鏡像とフュージョンすることによって空間分解能を高める研究例がある¹¹⁻¹³⁾。ただ、データの位置合わせが難しいため課題も多く、研究例はまだ少ない。
- ・ **NMF（非負値行列因子分解）、MCR（変量波形分解）**：以前から広く用いられているがPCA（主成分分析）よりも解析結果の解釈が容易であることから一般ユーザー向けに使用が広がると期待されている。ただし解析者の恣意的要素が入る余地があるため解析手法への理解が必要となっている。

- ・ **質量分解能向上** : TOF-SIMS へのタンデム質量分析 (MS/MS) 機能の追加が可能となり、遅くとも 2017 年頃には市販の TOF-SIMS にも MS/MS が追加されると見られている。さらに質量分解能の高い質量分析機 (orbitrap など) の搭載も進められており、既存の TOF-SIMS よりもさらに高い質量分解能が実現し、生体分子の分析に有利となると期待されている。
- ・ **マトリックス効果の除去または補正** : TOF-SIMS の定量分析において大きな問題となっていたマトリックス効果に関する詳細な検証と補正方法に関する論文が 2015 年に発表されたため、今後、マトリックス効果が補正できる可能性が示された。化学イメージングは一種の定量でもあるため、マトリックス効果の除去もしくは補正は正確なイメージングに不可欠であり、また補正が可能となれば、化学イメージングの可能性がさらに広がると期待されている。
- ・ **ビッグデータ化** : Ar クラスターなどの巨大クラスターイオン源の開発¹⁴⁻¹⁷⁾によって有機物や生体試料の 3 次元分析が可能になったことでデータがより大容量化した。質量分解能と 3 次元空間分解能が高まればデータ数はこれまで以上に膨大となり、市販のコンピュータメモリでは解析に不十分な場合も生じてくる。少ないメモリでも主成分分析ができるアルゴリズムの開発や、スパースモデリングなど、新しいデータ解析法の適用によって対応が可能になると期待されている。

<プロファイリング>

- ・ **オントロジー解析** : 生体計測分野において、特に遺伝子解析の手法として注目されつつある。近年の遺伝子解析技術の革新に伴って多くの生物種の遺伝子関連情報が集積されデータベース化されてきた。一方、それぞれの遺伝子情報は様々な属性に基づいてその性質が記述されているため、同一の遺伝子であっても異なった名称で表示されることも多い。さらに生物種が異なっている場合には比較することも難しい。これらのデータベースに蓄積されたデータを有効に活用するために、遺伝子が持つ属性 (機能、発現時期や場所などの生物学的プロセス、細胞の構成要素などの性質他) を統一した語彙を用いて記述することが提案された¹⁸⁾。この概念が遺伝子オントロジー(GO)で、統一された語彙は GO タームと呼ばれる。一つの遺伝子の GO タームを調べることによって、その遺伝子の属性がある程度わかるようになる。また GO タームの定義づけには実験結果に基づく場合や配列解析の相同性に基づく場合、系統解析などの結果によって定義づけられる場合など様々なものがあるため、それらを表すために evidence code が付加されている¹⁹⁾。
- ・ **スパースモデリング** : オントロジー解析はプロファイリングにおいて膨大なデータを意味のあるグループに分類する手法であるが、生体計測においては膨大なデータの大部分が無意味なデータであることも多い。このような場合、大量のデータに埋もれてしまった少数の意味のあるデータを抽出して必要最低限の本質的な部分を抜き出す手法が必要で、このための方法論がスパースモデリングである。スパースモデリングは CT や MRI などの医用画像技術において、放射線や電磁場により探り得られたデータを分析することで体内の様子をより短時間で詳細に画像化できるようになった。これは 2002 年頃の工藤らのグループによる先駆的研究に端を発し²⁰⁾、2007 年の Lustig

らのグループによる研究²¹⁾を契機として急速に広がった。スパースモデリングによる医用画像取得技術は、「圧縮センシング」と呼ばれる必要のないデータを取得しない技術により大量の画像を短時間で取得することができるようになったため、MRIでの動画取得も可能とした。医用画像への応用だけでなくさまざまな計測技術と組み合わせることで計測技術に大きな革命をもたらしたとも言われる。なおスパースモデリングが画像処理における解析法として利用されることになった発端は1999年Nature誌(Nature 401, 788-791)に掲載された人の顔の表現要素の解析であった。この研究では非常に多くの人の顔の画像から顔を表現するための代表的な要素を抽出してそれらをうまく組み合わせることによって個人の顔の画像を構築できることを示した。このプロセスは人の脳の情報の表現法や符号化にも関連し、スパース符号化と呼ばれている。スパース符号化によって脳の記憶容量は飛躍的に向上することが証明されている。また、最近の深層学習とも連携し、計測技術や解析技術の発展に多大な貢献が期待されている。

(4) 科学技術的課題

<医用イメージング>

- ・ **データベース整備**：現在の医用画像処理の主役はディープラーニングであり、これに的確に利用するためには大量の良質な画像データが蓄積されたデータベースの整備が必要となる。そのため医用画像のリポジトリを作成し、研究者が自由に利用できるオープンなナショナルデータベースセンターの構築が望まれている。データベースの好例としては米国のADNIデータベースがある。データベースを核として多くの知識集積が進むとともに研究者コミュニティが育っている。
- ・ **コンピューティング機能強化**：大量のデータを処理するには膨大な量のコンピューティングが必要になる。特に画像処理アルゴリズムの開発を行うには数多くの試行を行わなければならない、膨大な量の計算が必要になる。そのため、例えば国内の基幹的な大学や公的研究機関の情報基盤センターに設置されたスーパーコンピュータを最大限活用できるような仕組みの構築や、国内の基幹的なコンピューテーションセンターの連携などによる課題の克服が期待されている。

<TOF-SIMS>

- ・ **標準試料**：データ解析結果の検証のためにも、濃度情報や位置情報を制御した安定なTOF-SIMS用の標準試料が必要とされているが、その入手が難しい点が課題となっている。
- ・ **実験的検証の難しさ**：TOF-SIMSは他の手法では得られない情報が得られることが多いため、TOF-SIMSデータの解析結果の正しさを他の手法で検証することが難しい場合が多い。現在は他の物理化学情報との照合や、可能であればシミュレーションとの照合によって検証されている。
- ・ **定量性の確保(マトリックス効果補正)**：イメージングは各位置での濃度を反映しているため、マトリックス効果などによって濃度情報が不正確であるとイメージング結果

の妥当性検証が難しい場合もある。そのためマトリックス効果の除去および補正²²⁾が必要とされている。

- ・ **感度（1ピクセルあたりの強度の確保）**：イメージングデータにおいては、1ピクセルにおける二次イオンのカウント数が足りなければ、鮮明なイメージを得ることができない。二次イオン化収率の向上、もしくは今後可能となるMS/MSによる標的2次イオンだけの厳密な抽出や、スパースモデリングなどのデータ解析法によってカウント数が少なくてもノイズと明確に識別することにより、実質的な感度向上が望まれると考えられている。

<プロファイリング>

- ・ **データの扱いに係る方法論の共有**：膨大化するデータの取り扱いに係る専門的な理論や実証に関して、研究分野を超えて横断的に共有、適用する仕組みの構築が望まれている。遺伝子オントロジー（GO）解析では、GOコンソーシアムが米国中心で構築され、日本の研究者も参加している。この解析技術の基礎となった超幾何分布の解析をオントロジーに応用する発想には日本人研究者も関与していたが、それを実用化して利用できるようにするためのコンソーシアムの立ち上げは日本ではなく米国で行われた。またスパースモデリングを医用画像解析に応用する提案は日本において行われたが、その応用範囲が広大な分野に及ぶにもかかわらず国内では汎用されるにはまだ程遠い状況にある。

（5）政策的課題

<医用イメージング>

- ・ **良質な医用画像データベース構築のための仕組み作り**：良質な画像データからなるデータベースを構築するためには、病院等で撮影される医用画像に、医用画像処理を行っている国内研究機関が、然るべき処理および手続きを経た上で比較的自由に利用できるような仕組みの構築が望まれている。
- ・ **機器開発上の課題**：医用画像処理技術を利用した機器開発の推進に向けては、個人情報保護への配慮・対応と研究推進とのバランスに注意を払うことが重要であるとともに、機械学習を導入した医療機器に関するガイドラインの作成なども検討が必要になる。

<TOF-SIMS>

- ・ **ケモメトリックスの応用に係る人材の不足**：計測法へのケモメトリックスの応用は、データ解析手法の専門家だけでも計測手法そのものの専門家だけでも不十分であり、解析対象の試料、データ解析手法および用いる計測手法の全てに関して十分に深い知識と理解が必要である。しかし試料から測定手法およびデータ解析手法まで橋渡しができる研究者は少なく、またその価値も十分に評価されていない。

<プロファイリング>

- ・ **ビッグデータの扱いについての方法論等の構築に係る情報共有の場**:膨大化するデータの取り扱いに係る専門的な理論やその実証に関して研究者が分野を超えて横断的に情報共有、議論する場の構築を目指す際、そうした動きに対する政策的支援が望まれている。

(6) キーワード

医用画像、セグメンテーション、手術ナビゲーション、MRI、CT、US、内視鏡、レジストレーション、ディープラーニング、機械学習、形状モデリング、アトラスベースセグメンテーション、CAD、化学イメージング、ケモメトリックス、質量イメージング、多変量解析、スペクトル解析、データ解析、二次イオン質量分析、飛行時間型二次イオン質量分析 (TOF-SIMS)、質量分析、分光法、主成分分析、多変量スペクトル分解、マトリックス効果、タンデム質量分析、データマイニング、アソシエーション解析、クラスタリング、ニューラルネットワーク、スパースモデリング、オントロジー解析

(7) 国際比較

国・地域	フェーズ	現状	トレンド	各国の状況、評価の際に参考にした根拠など
日本	基礎研究	○	↗	<ul style="list-style-type: none"> ■ 医用イメージング <ul style="list-style-type: none"> ・ 文科省科研費新学術領域「多元計算解剖学」などの医用画像処理に関する基礎的研究が実施されている。国際会議ではこの領域から出てきた研究が発表され始めている。ただし、基礎研究に携わる研究者人口の縮小が目立っており、このことはMICCAIでの研究発表の少なさに表れている。 ■ TOF-SIMS <ul style="list-style-type: none"> ・ ケモメトリックスの応用は各分野で盛んであり、専門書も充実しているため、基盤はできている。分光法や質量分析分野への普及も広い。ただし、TOF-SIMS分野に関しては専門家がまだ多くはないが、今後増えると予想される。
	応用研究・開発	○	→	<ul style="list-style-type: none"> ■ 医用イメージング <ul style="list-style-type: none"> ・ 応用指向の国際会議 CARS では、日本からの研究発表が極めて活発に行われている。ただし、商品化となると欧米に比べて劣っている。 ■ TOF-SIMS <ul style="list-style-type: none"> ・ 企業内で進んでいる研究については必ずしも発表されていないので明らかにできない部分もあるが、さまざまな試料への応用は進んでおり、必要となればバイオ材料、医療用材料および生体試料への応用も十分可能な段階である。
米国	基礎研究	◎	→	<ul style="list-style-type: none"> ■ 医用イメージング <ul style="list-style-type: none"> ・ 医用画像のすべての分野において厚く基盤研究が行われている。MICCAIにおいても米国からの基礎的分野における研究発表が非常に多い。また、世界中から研究者を引きつけている。 ■ TOF-SIMS <ul style="list-style-type: none"> ・ 多変量解析を得意とする化学イメージング分野の研究者が多く、解析手法を理解した上で研究されている。
	応用研究・開発	◎	→	<ul style="list-style-type: none"> ■ 医用イメージング <ul style="list-style-type: none"> ・ 応用研究も非常に盛んであり、その成果を様々なベンチャー企業が商品化している。特に医用イメージング装置の大メーカーであるGEが核となって大学（例 ハーバード大学）と協力を進めている。 ■ TOF-SIMS <ul style="list-style-type: none"> ・ 計測およびデータ解析関連の研究者と医学系研究者の共同研究も充実しており、研究例は多い。標準的な手法として広く用いられている印象あり。日本のアルバック・ファイ社の米国の研究チームからMSMSが可能なTOF-SIMSが開発されるなど装置の新たな発展はあるが、ドイツのION-TOF社もMSMSなどが可能な装置を開発したため、新規的な発明につながる兆しはヨーロッパに比べるとやや低い。

欧州	基礎研究	◎	↑	<p>■ 医用イメージング</p> <ul style="list-style-type: none"> ・高等数学を駆使した医用画像処理に関する基礎研究に極めて強く、特に、イギリス、ドイツ、フランス、スイスでは強力な研究コミュニティが形成されている。また、Virtual Physiological Human Project などもあり、医用画像を含めた高度な人体の理解に関する研究プロジェクトが進行している。 <p>■ TOF-SIMS</p> <ul style="list-style-type: none"> ・英国（マンチェスター大学、ノッティンガム大学、英国物理学研究所など）を中心にデータベースや解析手法の改良・開発が常に提案されている。計画だけで進んでいないものもあるが、蓄積された研究は奥深い。
	応用研究・開発	◎	↑	<p>■ 医用イメージング</p> <ul style="list-style-type: none"> ・ドイツ・シーメンス社、オランダ・フィリップ社などがあることもあり、応用研究は極めて盛んである。医用画像処理に関する国際会議において、これらの企業の研究者からの積極的な発表が数多くあること、また、医用画像処理に関するワークショップに対して財政支援を積極的に行っていることも、本分野における欧州の存在感を示すことにつながっている。全体的に医用画像処理に関するベンチャー企業の創業も盛んである。 <p>■ TOF-SIMS</p> <ul style="list-style-type: none"> ・ドイツの ION-TOF 社からは英国物理学研究所などとの連携によって、オービトラップと MSMS で質量分解能を大幅に改良した TOF-SIMS 装置が開発された。すでに市場に出ている。また以前から連続イオンビームによる TOF-SIMS を市販していた Ionoptika 社（英国）と欧米の各大学の連携が増えており、より複雑化するデータの解釈に多変量解析は今後も応用されると考えられている。現状では、ヨーロッパを中心にこの分野は発展している。スウェーデン（ヨテボリ大学など）、オランダ（Maastrichtd 大学）などに質量分析・TOF-SIMS のデータ解析をよく理解して、生体試料、医療材料への応用を進める研究グループが充実した研究を発表している。フランス(CNRS)も比較的進んでいる。そのほか、ドイツ、イタリア、ポーランドなど各国から興味深い研究例が発表されており、研究の裾野は広く今後ますますの発展も予想される。
中国	基礎研究	△	↑	<p>■ 医用イメージング</p> <ul style="list-style-type: none"> ・米国・欧州・日本留学からの帰国者を中心として、急激に基礎研究のレベルを上げてきている。MICCAI 2016 における中国からの発表件数にも如実に表れている。 <p>■ TOF-SIMS</p> <ul style="list-style-type: none"> ・香港、北京大学などに基礎的検討ができる研究者がいるが、全国的にはまだ普及していない。TOF-SIMS そのものは導入されているが、充実した研究が発表されるようになるにはまだ時間がかかる。台湾も同様だが、医療系への応用は以前から研究されている。
	応用研究・開発	△	↑	<p>■ 医用イメージング</p> <ul style="list-style-type: none"> ・メディカルイメージング機器開発はまだままだであるが、その存在感は着実に増しつつある。2016 年 11 月に開催された北米放射線学会(RSNA)では数多くの中国企業が医用イメージング装置の展示を行っていた。また、基礎研究と同様に、米国・欧州・日本留学からの帰国者を中心として、応用研究が盛んに行われようとしている。 <p>■ TOF-SIMS</p> <ul style="list-style-type: none"> ・海外の研究期間で活躍する研究者が多く、彼らが帰国した場合は中国国内の研究が現状よりも飛躍的に発展する可能性があるが実態が読みにくいところがある。
韓国	基礎研究	△	→	<p>■ 医用イメージング</p> <ul style="list-style-type: none"> ・まだままだの状況である。 <p>■ TOF-SIMS</p> <ul style="list-style-type: none"> ・韓国標準科学研究院(KRISS)を中心にある程度進められており、研究例も少なくない。米国での研究経験のある研究者を中心に進められている。
	応用研究・開発	△	↑	<p>■ 医用イメージング</p> <ul style="list-style-type: none"> ・応用研究は行われているが、独自のものは少ないように思われる。ただし、北米放射線学会(RSNA)では Samsung の医用イメージング装置に関するブースが年々大きくなっており、今後の研究開発動向に目が離せない状況である。 <p>■ TOF-SIMS</p> <ul style="list-style-type: none"> ・KRISS を中心に应用されているが、他の機関では関わっている研究者は少なく、独自の研究として発展できる研究者が現状では少ない。

- (註1) フェーズ
基礎研究フェーズ：大学・国研などでの基礎研究のレベル
応用研究・開発フェーズ：研究・技術開発（プロトタイプの開発含む）のレベル
- (註2) 現状 ※わが国の現状を基準にした評価ではなく、CRDSの調査・見解による評価である。
◎ 特に顕著な活動・成果が見えている、○ 顕著な活動・成果が見えている
△ 顕著な活動・成果が見えていない、× 活動・成果がほとんど見えていない
- (註3) トレンド
↗：上昇傾向、→：現状維持、↘：下降傾向

(8) 参考文献

- 1) Wagner MS & Castner DG Langmuir 17(15):4649-4660, 2001.
- 2) <https://www.nb.engr.washington.edu/mvsa/software>
- 3) <http://www.ml.seikei.ac.jp/spectra/tof.htm>
- 4) Castner DG & Ratner BD Surface Science 500(1-3):28-60, 2002.
- 5) Michel R & Castner DG Surface and Interface Analysis 38(11):1386-1392, 2006.
- 6) Muramoto S, et al. Journal of Physical Chemistry C 115(49):24247-24255, 2011.
- 7) Gostek J, et al. Anal Chem 87:3195-3201, 2015.
- 8) Lau YTR, et al. Surface and Interface Analysis 42(8):1445-1451, 2010.
- 9) Lee JLS, et al. Surface and Interface Analysis 41(2):76-78, 2009.
- 10) Lee JLS, et al. Surface and Interface Analysis 41(8):653-665, 2009.
- 11) Sobol O, et al. Surface and Interface Analysis 48(7):474-478, 2016.
- 12) Tarolli JG, et al. J Am Soc Mass Spectrom 25:2154-2162, 2014.
- 13) Tarolli JG, et al. Biointerphases 11:02A311, 2016. <http://dx.doi.org/10.1116/1.4939892>
- 14) Mochiji K, et al. Rapid Commun Mass Spectrom 23:648, 2009.
- 15) Ninomiya S, et al. Nucl. Instrum Methods Phys Res Sect B 256:493, 2007.
- 16) Ninomiya S, et al. Rapid Commun Mass Spectrom 23:1601, 2009.
- 17) Sheraz nee Rabbani S, et al. Anal Chem 87:2367, 2015.
- 18) Ashburner M, et al. Nat Genet 25(1):25-29, 2000.
- 19) <http://www.geneontology.org/GO.evidence.shtml>
- 20) Meihua Li, et al. Physics in Medicine and Biology 47(15):2599-2609, 2002.
- 21) Lustig M, et al. Magn Reson Med 58(6):1182-1195, 2007.
- 22) Shard AG, et al. J Phys Chem B 119:10784, 2015.