1B04

日本の医工連携イノベーションの推進
—ＯＣＴの産学官連携を事例に—

○立野公男（文科省・科学技術政策研）

1. はじめに

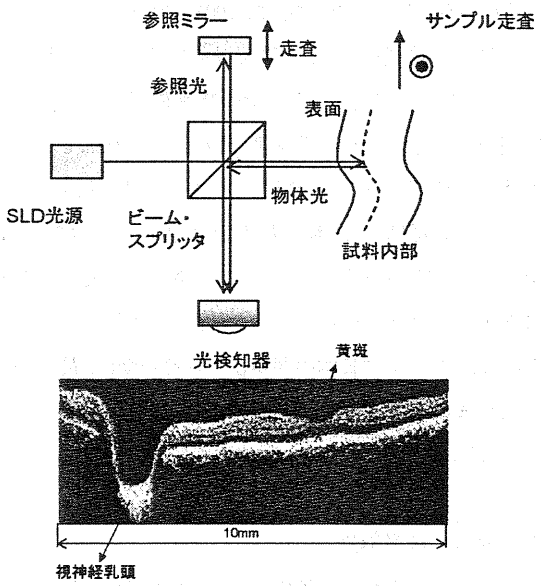
緑内障、加齢性黄斑変性など眼疾患の診断に実力を発揮しているOCT (Optical Coherence Tomography／光干渉断層法)応用の眼底検査装置は、最近の医工連携分野における産学連携の典型的成果である。この装置の原理は、1990 年に日本の地方の大学から世界で初めて日本の特許庁に出願された。その意味で、OCT は我国の医工連携イノベーションのさきがけとして、日本の大学発スタートアップがビジネスとしても成功するチャンスを萌芽していた。しかし、製品化は欧米に大幅に遅れ、現在約 90%のシェアを奪われている。

本報告は、OCT技術の発明から製品化までの経緯を年代を追って調べ、産学官連携と医工連携の経過を日本と欧米で比較分析する。そして、わが国の第三期科学技術基本計画における戦略、すなわち、「その戦略の基本は、質の高い研究を層厚く生み出す人材育成と競争的環境の醸成、科学の発展と絶えざるイノベーションの創出に向けた戦略的投資及びそれらの成果還元に向けた制度・運用上の隘路の解消であり、このような多様な政策課題への挑戦が今後5年間の科学技術の使命である。」の観点から、大学からの技術移転、および、医療機器の開発に特有の、法制度の運用に隘路となる問題がないか検討する[1)]。

2. OCT の原理と日本での開発経緯

OCTはマイケルソン型の光学干渉計の応用である。その原理を図表1に従って簡単に説明する[2)]。光源は、波長が 780nm、830nm、1.3 μm、あるいは、1.5μm近辺の 1～2mm生体内へ浸入する赤外光であり、空間的コヒーレンスは十分高いが、時間的コヒーレンスの低いSLD (Super Luminescent Diode)と呼ばれる電流注入型の半導体光源である。この光源からのビームを参照光と物体光の二つに分け、重ね合わせの原理によって互いに干渉させながら光検知器に至らしめ、物体光情報からサンプル内部の層構造を三次元的に表示するものである。深さ方向の解像度として、10-20μmが得られる。

このようなOCTの原理の公的記録として最も早かったのは、1990 年に丹野直弘元山形大学教授によって日本国特許庁へ出願された特許[2)]である。しかし、この特許は米国など外国への出願はない。1991 年に出された論文も日本語であり英文の発表ではない。これは、2002 年にノーベル化学賞を受賞した田中耕一氏の場合、すなわち、英文で発表された論文は、たまたま唯一、中国での学会発表しかなかったという有名な話と通じるところがある。残念ながら当時の日本からの学術成果の海外への英文での情報発信や知的所有権の主張は、資金的にも不十分であったことが伺え、英文での発表の重要性が改めて認識される。



図表 1 OCT の原理と測定例(マイクロトモグラフィ社提供)

1990 年当時、同教授は、稲場文男元東北大教授が率いる、㈱生体光情報研究所(通産省出資)に参加しており、キーメンバーの一人として活躍していた。このプロジェクトは、ノーベル賞を受賞したＸ線 CT (Computer Tomography)の考え方に触発されて発足している。しかし、OCT の発想は、㈱生体光情報研究所で主流であったレーザのコヒーレンス性を積極的に生かそうという本来の発想とは、一部逆の方向であり、プロジェクト内では必ずしも歓迎される提案ではなかった。そのため、プロジェクトの成果の柱として取り上げられることがなく、医学応用など

OCT の活用先への働きかけが優先的に行われたわけではなかった。それでも、丹野元教授らは、OCT の発明の直後から、山形大学医学部に声をかけ、年に数回のセミナーを開催し、工学サイドからの技術シーズの紹介を定期的に行った。

ところが、1996 年にドイツの光学機器メーカの老舗であるカール・ツァイス(Carl Zeiss Meditec)社の米国子会社であるハンフリー(Humphrey)社が、OCT技術を活用した世界初の眼底断層撮影装置の試作機を発表した。これに着目した群馬大学医学部の岸 章治教授らはこの第一号機を購入し、日本ではじめての臨床データを採取し、眼底疾患の診断に有効であることを実証して喧伝した[2)]。これらの報に接した丹野元教授は、眼底断層撮影装置に使われている原理が、自分の発明と同じであることに気づき、先方に通知した。そして 1998 年5月に制定された大学等技術移転促進法(通称TLO法)に基づく政府からの支援をバックに、2000 年、JST(科学技術振興事業団)から資金援助を受け試作を開始した。さらに、2001 年には、カール・ツァイス社の社長の訪問を受け、特許交渉の結果、日本出願が先行している事実を認めさせ、日本での特許使用に対する応分の特許料支払いを引き出し、国内販売の全ての製品に日本特許登録番号を刻印することで合意した。この成功に活気づき、各種の公的資金援助を引き続き受けながら2002年、取締役としてベンチャー企業、マイクロトモグラフィー㈱を、地域の半導体製造装置メーカ、エムテックスマツムラ(株)との共同出資で創立した。その後、2003 年に日本の薬事法の承認を受け、最初の発明から14年後の 2004 年に日本初の眼底検査装置の製品化をついに達成し、発売を開始した。欧米に遅れること8年である。

3. MITの産学連携

このような日本での経緯に対し、米国では、産学連携の拠点で有名なMIT[3)]のJ. Fujimoto教授が同じ原理を独自に発明し、1991 年に米国特許出願を行い、同じ年に"Science"に"Optical Coherence Tomography"と題する世界初の英文論文を発表[4)]した。現在世界中の専門家の間で使われているOCTという技術用語は、このFujimoto教授らの命名に端を発している。そしてFujimoto教授は、MIT内の画像処理グループや、リンカーンラボのアイセンター(Eye Center)の医学者らと、文字通りの医工連携プロジェクトを組み、1993 年に世界で初めて生きたまま(in vivo)の眼底網膜断層観察例を発表した。さらにまた、同教授は上記ハンフリー社から600万ドルの資金援助を受け、眼底断層撮影装置の製品化に猛進した。そして、1996 年、同教授らの主導のもとに、OCT技術を使った眼底断層撮影装置の臨床治験によって採取した厚さ5cmにおよぶ臨床データ集を出版し、世界中の眼科医を驚かせ、ほぼ同時に、ハンフリー社が世界で初めての試作機を発表した。この初出荷以来 10 年を経た 2006 年の現在、上記二社にカナダのOPI (Opthalmic Technologies Inc.) 社が参入し、これら三社が製造販売している。しかし、世界シェアの90%はCarl Zeiss社が握っている。

この迅速な開発経緯を見ると、米国には医工連携イノベーションの仕掛け、すなわち、研究の芽の創出と迅速な技術移転、および、臨床データ採取などの仕組みが、実際の運用を含めてダイナミックなシステムとしてすでに整い日夜稼動していることが実感できる。

4. 制度・運用上の課題

そこで、日本の医工連携イノベーションのスピードに影響を与える法制度の運用について考察する。何故ならば、医療機器開発の工程、すなわち、[研究開発(発明)→試作装置→臨床データ収集→申請→薬事法審査→製品化→出荷]の前段階では、前述の技術移転(TLO)法が運用されるが、後段階の臨床データ採集以降は、薬事法が運用されて初めて世に実用されるからである[1)]。眼底検査装置は医療機器であり、薬品ではないが、認可は薬事法の運用のもとに審査される。

実際、本報告の事例であるOCT活用の眼底検査装置の開発においても、治験(Clinical trial)が事前に必要である。そのためには、「リスク」を伴う臨床テストを避けることができない。ここで、事故が発生した場合の責任問題が浮上する。そのため、審査には慎重さが求められ、時間がかかる。ところが、前述のようにFujimoto 教授らは、5年という短期間で製品化に成功した。これは、今後の医工連携イノベーションにおいては、大学からの技術移転の円滑化の問題だけではなく、日米における薬事法の運用の仕方の違いも考えねばならないことを意味している。例えば、アメリカでは、治験プロセスでの医師や教授の裁量権がより大きく、医師や教授が自らの責任で安全と認めた場合には、第三者の監視のもとで、臨床データ採取を主導することが認められており、医療機器の安全性と有効性を実証する臨床データをより迅速に、より多く蓄積することが可能である。

この治験制度に関連する議論が、日本学術会議が日本生体医工学会と共催したMEフォーラム10回記念講演会"異分野の融合と新しい研究の流れ"(2006.1.23, 東京大学 山上会館)においてなされた。そこでは、厚生労働省の関係者から報告[5)]

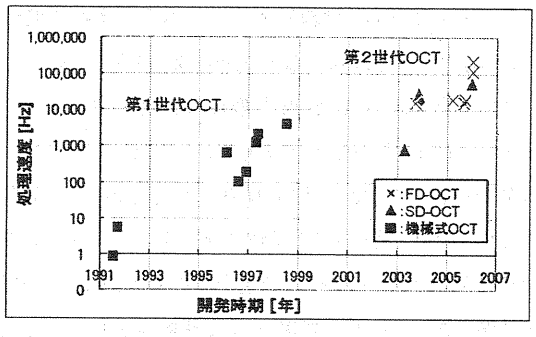
があり、引用すると、「…先端的基盤技術に関しては、わが国は欧米と並んで世界をリードしている。一方で、これらの要素技術を臨床側ニーズとマッチさせた新しい医療機器の探索的研究、それらを用いた臨床試験及び治験の基盤、さらにはその薬事審査の体制は、欧米と比して大きな課題を抱えているのが現状である。」と述べている。そして、欧米では、新しい医薬品や医療機器の申請を審査し認可する審査者の数が多く、例えばアメリカのFDA(Food and Drug Administration)の 9,000 人に対し、日本では 300 人と伝えられた。また、同報告によると、「基礎研究からトランスレーショナル研究に至る部分だけでなく、その先の臨床研究や治験を行う環境整備も喫緊の課題であると認識している。"治験の空洞化"といわれて久しいが、アジアにおける急速な治験環境の整備等を背景に、わが国での治験はますます減少の傾向を示している。これは、先端的な医療機器が国民に提供される機会を奪うだけでなく、国内企業のシェア低下にも直結する。」とされ、「厚生労働省では、治験のみならず臨床研究を行う基盤を抜本的に整備するために、平成18年度から厚生労働科学研究費補助金において、"臨床研究基盤整備推進研究事業"を立ち上げ、」さらに、「治験を確実に遂行するための環境整備として、医師主導治験のモデル事業を行っている。」とあり、制度運用改善への積極的な姿勢を示している。

これまで、1960-70 年代の高度経済成長期以来、国内外の製薬会社が引き起こした薬害が相次いだ[6, 7]。そして、平成17年度の厚生労働白書[8]によれば、「…安全かつ有効な医薬品等を国民に供給し、医薬品等の副作用や不良医薬品等から国民の生命、健康を守るべき重大な責務があることを改めて深く自覚し、これらの医薬品等による悲惨な健康被害を再び発生させることがないよう、最善、最大の努力を重ねることを確認した。」との決意が述べられている。

このような過去の薬禍は、新薬だけでなく、新しい医療機器の開発に伴う安全性確保への強い国民的警鐘であることは言うまでもない。ところが、この安全性の確保とイノベーションが必要とする迅速性は、一見、相反する要求である。しかし、この大変重い相反問題は、いずれの国にも共通する最重要課題であり、わが国だけが避けて通るわけには行かない。その意味で、先の厚生労働省の報告[5]の最後に、「…優れた医療機器を国内で開発し、臨床データの収集を経て、迅速に審査を行い、臨床導入することは欠かすことのできない流れである。ただし、この流れには、各段階において"リスク"と"責任"が伴う。この"リスク"と"責任"に関する国民的コンセンサスを早急に取ることが、真の意味での医療機器開発に係る課題の克服への早道となるのではないか。」との呼びかけがある。医療機器や薬品開発の第一の目的は、患者と潜在患者の健康の回復と維持であり、製薬会社、医者、病院の経営はその手段であるという当然のことを再確認し、目的と手段を取り違えることのないよう誰もが納得する透明度の高い解決策を捻出することが国民からの絶えざる要求であり、従事者の使命である。

5. 次世代 OCT

以上のように、第一世代の OCT は、特許出願としては日本が世界で最も早く、称賛されるべき状況である。しかし、製品化時期は大幅に遅れ、ビジネスとしても苦戦を強いられているのが現状である。そこで、次世代以降の OCT について日本に巻き返しの機運があるかどうかを調べる。



図表3 OCT 装置性能の年次推移(谷田貝教授資料に基づき科学技術動向研究センターで作成)

図表3は、半導体におけるムーアの法則に相当する OCT 装置性能の年次推移を OCT の処理速度を指標として表示したものである。すなわち、第一世代のOCT装置の処理速度は、1991 年当時の実験室レベルのおよそ 1Hz から、1999 年の 4KHz に向上し、約4千倍も速くなっている。しかし、その後飽和している。ところが、OCT 装置の医療応用では、生きたままで生体の断層の実時間の動画データを採取するという強いニーズがある。このため、第二世代のOCTでは、処理速度向上の技術競争が繰り広げられ、当初の 15KHz から最近は 200KHz に達しており、ビデオ信号レートの実時間で三次元動画記録再生が製品レベルで達成されようとている。

このような高速ニーズを実現する技術のうち最も興味深い方法は、測定速度を律速する機械的な可動部分を削減する FD-OCT(Fourier Domain OCT)、あるいは、SD-OCT(Spectral Domain OCT) である[9, 10]。これら、光波特有の特長を生かした高速OCTを使えば、眼底の血流を動的に実時間でしかも三次

元的に観察できる。このような医工連携の光学的技術の粋を集めた研究開発は、筑波大学の谷田貝豊彦教授らが率いる計算光学グループで活発であり、平成16年度から19年度の期間で「生体計測用超高速フーリエ光レーダ顕微鏡」と題するテーマでJST(科学技術振興機構)の支援を受けて推進されている。さらに、産学連携体制による技術移管も進められており、平成17年度より「OCTの眼科応用に関する研究」と題して、(株)トプコンと技術提携し、次世代高速眼底検査装置の製品化を推進し、2006年6月、(株)トプコン社により世界で初めて製品化された。今後、カール・ツァイス社のシェアにどこまで食い込めるか注目される。しかし、現状では残念ながら、医療装置普及の鍵を握る保険が適用されていない。

以上のように、OCT技術は、現状では眼底検査装置への応用がメインであるが、今後、眼科だけでなく、皮膚科、歯科、口腔外科、消化器外科、循環器外科など応用は多岐に渡り、第三世代とも呼ぶべき方向へ益々広がる様相を呈している。その一つが、大阪大学の春名正光教授らが開発中の光源波長1.3μmや1.5μmを用いたOCT技術である。波長1.3μmや1.5μmは水分の吸収があるため、眼底検査には使えないが、角膜、皮膚、化粧品開発と関係する顔面の断層、そして、内視鏡と組み合わせて生きたままの胃壁の断層を非侵襲で観測する装置などへ展開できる。さらに、高速OCTで連続コマ取りして汗腺や分泌腺のダイナミクスを観察し、生体の生理機能までも解明しようとする試み[11]もなされている。このような動向は欧米でも益々盛んである。

6. おわりに

以上、OCTをめぐる日米欧の医工連携イノベーション競争は、技術面だけでなく、産学官連携体制の整備や、薬事法の安全で迅速な運用を含めて日増しに激化している。技術もビジネスもグローバル化している今日にあっては、日本の企業が、欧米で先にその国の治験や製品販売の認可を受け、その後で、日本国内で普及させるという日本の薬事法制度の空洞化がさらに助長されかねない。それは、日本の医療水準の低下につながり、医療機器開発の自立性を損なうことになる。

日本における医工連携イノベーションのさらなる推進のために、TLO法の一層の活用はもとより、認可制度、すなわち、薬事法の安全、かつ、迅速な運用がこれまで以上に求められる状況である。

謝辞

本報告を執筆するにあたり、貴重な情報、ならびに、ご助言を提供頂いた山形大学元教授の丹野直弘氏、マイクロトモグラフィ株式会社の松村澄男社長、長谷川倫郎取締役、筑波大学の谷田貝豊彦教授、大阪大学の春名正光教授、厚生労働省医政局の鈴木康裕氏、および、岡田就将氏、帝人(株)の鷲見芳彦博士、そして、(独)物質・材料研究機構の菊池正紀博士の各位に感謝します。

参考文献

1) 立野公男:「日本の医工連携イノベーションの推進」"科学技術動向" 文部科学省 科学技術政策研究所 2006. 7. No. 64
2) 丹野直弘:「光コヒーレンス断層画像化法と生体映像への応用」光学 Vol.28, No.3(1999)
3) 立野公男:「半導体微細加工装置技術の最新動向」"科学技術動向" 文部科学省 科学技術政策研究所 2004. 5. No. 38
4) D. Huang, E. A. Swanson, C. P. Lin, J. S. Schuman, W. G. Puliafito and J. G. Fujimoto: "Optical Coherence Tomography" Science, 254 (1991)
5) 鈴木康裕:「医療機器の新たな地平—厚生労働省の取り組み—」日本学術会議・日本生体医工学会主催、ME フォーラム 2006 (2006.1.23)
6) 増山元三郎編 「サリドマイド—科学者の証言—」 UP 選書 東京大学出版会 (1971)
7) 泉 博著「空前の薬害訴訟 : "スモンの教訓" から何を学ぶか」中央公論 (1996)
8) 平成17年度 厚生労働白書 http://www.mhlw.go.jp/wp/hakusho/kousei/05/dl/2-9.pdf
9) G. Hausler and M. W. Lindner: ""Coherence rader" and "spectral rader"" J. Biomed. Opt., 3 (1998) 21-23.
10) 伊藤雅英、安野嘉晃、谷田貝豊彦:「フーリエドメイン光コヒーレンストモグラフィ」視覚の科学 Vol. 23, No. 3 (日本眼光学会雑誌) 2005
11) M. Ohmi, K. Nohara, Y. Ueda, T. Fuji and M. Haruna: "Dynamic observation of sweat glands of human finger tip using all-optical-fiber high-speed optical coherence tomography," Jpn. J. Appl. Phys., Vol. 44, No. 26, pp. L854-L856 (2005).