

博士學位論文

内容の概要及び審査の結果の要旨

第 29 号

2024 年 3 月

光産業創成大学院大学

はしがき

本編は学位規則(昭和 28 年 4 月 1 日 文部省令第 9 号)第 8 条による公表を目的として、2024 年 3 月に本学において学位を授与した者の論文内容の概要及び論文審査の結果の要旨を収録したものである。

学位記番号に付した甲は学位規則第 4 条第 1 項(いわゆる課程博士)によるものであり、乙は学位規則第 4 条第 2 項(いわゆる論文博士)によるものであることを示す。

目 次

学位番号	学位の種類	氏名	論文題目	頁
甲第 56 号	博士(光産業創成)	高田洋平	レーザー血栓溶解治療の技術開発と デザイン思考に基づく事業性分析	3

氏名	高田洋平
学位の種類	博士(光産業創成)
学位記番号	甲第 56 号
学位授与年月日	令和6年3月19日
学位授与の条件	学位規則第 4 条第 1 項該当
学位論文題目	レーザー血栓溶解治療の技術開発とデザイン思考に基づく事業性分析
論文審査委員	主査 教授 内藤康秀 准教授 横田浩章 助教 林 寧生 広島工業大学工学部電子情報工学科教授 江田 英雄

論文の概要

本論文は、光学機器メーカーに所属する申請者が開発を担当している医療機器である脳梗塞のレーザー血栓溶解方式治療システムに関して、臨床応用に必要な技術開発と、事業化におけるビジネス戦略の見直しをまとめたものである。

脳梗塞は脳卒中の一種であり、脳の血管が詰まる病気を指す。脳梗塞急性期の治療は、頭蓋内出血等の副作用を最小限に抑えつつ血栓を迅速に除去する必要がある。当該医療機器は、532 nm パルスレーザー照射で発生させた気泡（レーザー誘起気泡）により脳に詰まった血栓を除去し脳梗塞を治療する手法を用いており『レーザー血栓溶解治療システム』と呼ばれている。本手法は光ファイバーを内蔵したカテーテルを脳血管内に挿入し閉塞している部位まで送達して静脈血栓に対して直接レーザーを照射することで除去しようとする手法である。血栓に対しては吸光度が高く、血管壁には吸光度が低い波長である 532 nm を使うことで、血管内壁を損傷することなく奥の細い血管を治療することを目指して開発が行われている。

本開発は 20 年以上に及び、16 年目に行った約 2 年半に亘るヒトに対する治験の際、動物実験時には把握できていたパルスレーザーの血栓への照射の確認が困難であることが見出され、常にパルスレーザーを血栓に適切な距離内で照射し続けておくようにカテーテルを操作するための手法を開発する必要が生じた。そこで、本研究の第一の目的として「血管内において波長 532 nm パルスレーザーを血栓に対して適切な距離内でレーザー照射し続けるための手法の開発」を設定している。

一方、市場に目を向けてみると、本手法は開発開始から 20 年以上を経過しており、臨床には開発開始時には存在しなかった競合手法が登場してきていた。それらは着々と医学的なエビデンスを蓄積してきていたため、本手法の市場内での立ち位置が危うくなってきているといった大きなリスクを抱えつつあった。また、これまでの開発期間が長期に亘っており、今後の開発も手を打たなければさらに長期化することが予想された。そこで、近年注目を集めるデザイン思考をもとにした医療機器開発メソッド『バイオデザイン』がこれらの事業面の問題解決に貢献できるのではないかと考え、本研究の第二の目的として「長期化した医療機器開発をデザイン思考、特にバイオデザイン手法の視点で市場性を分析し長期化した医療機器開発に必要なビジネス戦略の立案」

を設定している。

本論文は以下の4つの章で構成される。

第1章では、序論としてレーザー血栓溶解方式を説明し、申請者らのレーザー血栓溶解方式と同様に血管内でレーザーを照射する代表的な医療機器と比較している。現在の脳梗塞の治療法を示し、レーザー血栓溶解方式と対比している。また日本において新規医療機器を開発する上での課題と、デザイン思考型の開発を紹介している。日本企業の治療機器分野での世界シェアは4%程度と低く、医工連携の推進が求められている。しかし、市場ニーズと製品開発の乖離による失敗がしばしばあり、デザイン思考型の医療機器開発を取り入れていく必要があるとしている。そして、本研究の目的、本論文の構成について述べている。

第2章では、本研究の第一の目的である技術開発について述べている。レーザー血栓溶解治療システムの臨床応用に必要な既存のカテーテル位置調整手法では対処できない532 nmレーザー照射中のカテーテル位置調整手法の開発について記述している。まず、レーザー血栓溶解方式の特徴であるレーザー誘起気泡の先行研究について概説している。そして、開発の初期段階に行われた光伝搬の計算機シミュレーションで、光ファイバー先端と血栓表面との距離が適切でなければならないことを明らかにしている。さらに、戻り光に注目しその強度変化が光ファイバー先端に接触している物質に起因していることを明らかにしている。計算機シミュレーションによって戻り光は気泡内部での後方散乱光由来ではなく(約0.04%以下)、フレネル反射光由来であることを見出している。擬似血栓にパルスレーザーを照射した際のレーザー誘起気泡を高速度カメラで観察し、フレネル反射光量変化がレーザー誘起気泡の動態を反映していることを明らかにしている。さらに、フレネル反射光量変化をカテーテル位置調整指標として利用できるかどうかを確認するために、カテーテル先端と擬似血栓との距離を変化させた場合のフレネル反射信号変化を評価し、カテーテル先端が血栓に近づくにつれてフレネル反射光量の減衰の度合いが小さくなる結果から、カテーテル位置調整指標として利用できる可能性が示されたと述べている。そしてフレネル反射光量の減衰データから独自の指標値を導出し、その指標値の変化をモニターすることで、レーザー照射によりカテーテル先端から血栓が消失したことを推測できることを示し、カテーテル位置調整が可能となったと述べている。この開発を以って第一の研究目的を達成している。

第3章では、20年以上に及ぶ同システムの開発事例をバイオデザインの手法を用いて分析している。まず、レーザー血栓溶解治療システムの開発の歴史と外部環境の変化を整理している。また、医療機器ビジネスを考える上で必要になる関連法規制や保険制度を概説している。そして、事業性の分析として、着目しているニーズとその解決の方向性を示す『ニードステートメント』や、バイオデザインで用いられる主な手順・手法として『病態の基礎の理解』、『GAP分析』、『ステークホルダー分析』、『ニードクライテリア』を用いている。特に分析の中では各ステークホルダーの立場に立った収益性についても考察している。これらの分析結果および考察により、当初のコンセプトである「既存の血栓溶解剤より合併症が少ない」の優位性が、近年の血栓回収療法に比べて低下しつつあり、対象患者数が限られコスト面の課題があることを明らかにしている。また開発の長期化による臨床環境変化への対応の遅れも影響していることを言及している。今後の開発戦略においては、現在の臨床環境を再調査しニードステートメント及びニードクライテリ

アの再作成を行い、現在のレーザー血栓溶解治療システムとの乖離を明らかにする必要があると指摘している。そして、必要に応じて抜本的なコンセプトの見直しが必要であることを確認している。本システム開発が所属企業にとって『多角化』の位置付けであり、経験のない分野での研究開発マネジメントが手探りで行われたことが、開発が長期化した理由であったとしている。そのため、今後の開発を更に長期化させないためにはステージゲート方式を導入すること、およびステージゲート方式の中に医療機器開発の初期段階で開発後半のリスクをマネジメントするバイオデザインの手法を取り入れることが重要であると述べている。この分析と論述を以って第二の研究目的を達成している。

第4章では、本論文の総括を行い今後の展望を述べている。本論文執筆時点での開発計画では、開発機器の市場適合性の調査や抜本的な機器改良を行う予定はなかった。しかしながら本研究の結果から、装置コストの抜本的なコストダウンが必要であることが明らかになり、また開発当初に想定していた患者の多くは、医学的に安全性と有効性のエビデンスの蓄積がされてきた血栓回収療法にて治療されてきていることも明らかになった。これらの分析結果を踏まえ、①今一度医療現場を観察し、血栓回収療法では満たされていない医学的問題や患者セグメントを明らかにすること、②バイオデザインの分析手法を中心に活用して観察結果を分析すること、③レーザー血栓溶解療法が事業として成立する条件を選定すること、④開発の長期化を防ぐため各開発ステップにおいてステージゲート方式を採用すること、の4要素からなる今後の計画を立案している。また、光産業創成のためのデザイン思考の活用に関しての展望を示している。技術ありきの開発では、開発が開始すると技術的な課題と向き合う時間が長くなり、その技術開発の先にあるユーザーの姿が置き去りになってしまいがちであり、本研究でもそれが明らかになったと述べている。技術開発が進行する中で、企業がユーザーを置き去りにせず、顧客ニーズや市場の変化に柔軟に対応するために、常にユーザーの視点を意識するデザイン思考の手法を活用することが必要であると指摘している。また、一つの分野に偏った専門知識だけでは、複雑化した現代社会における光産業の創出に必要な多様な課題に対処することは困難であるため、異なる専門性や背景を持つ人材との協力や、多種多様な専門家でのチームづくりが重要であると提言している。チームで取り組むことによって、光技術に固執することなく、互いの強みを活かしながら課題に取り組むことで、ユーザー・患者の抱える問題解決にマッチした製品やサービスを世に出すことができると確信するに至ったと結論付けている。

審査結果の要旨

脳梗塞は生死に関わる重篤な疾患であり、また要介護要因の中で高い割合を占め、急性期における適切な処置は医療上重要な意義を持つ。申請者の所属企業では、心原性脳塞栓症に対して頭蓋内出血等の副作用を最小限に抑えつつ血栓を迅速に除去する新たな治療法として、波長532nmのパルスレーザー光で赤色血栓を溶解除去するカテーテル治療器システムの開発を進めている。そのシステムでは、血栓に対してパルスレーザー光が有効に作用しているかを手術中に把握できないことが臨床応用に向けての課題になっていた。また、開発期間中に脳梗塞治療デバイスの事業環境が大きく変化したことがビジネス上の課題になっていた。

本論文は、上記の研究背景を踏まえて「血管内において波長 532 nm パルスレーザーを血栓に対して適切な距離内でレーザー照射し続けるための手法の開発」と「長期化した医療機器開発をデザイン思考、特にバイオデザイン手法の視点で市場性を分析し長期化した医療機器開発に必要なビジネス戦略の立案」の 2 つの研究目的を設定し、その達成に向けて実施した研究について記述している。これら 2 つの研究目的は、研究背景から適切に導かれた目的であるといえる。

第 1 の目的に対する研究では、パルスレーザー光が血栓に作用した際に発生するレーザー誘起気泡の界面でのフレネル反射に着目し、波長 785 nm の CW レーザーをフレネル反射計測用光源に用いて、レーザー誘起気泡動態がフレネル反射光量変化に反映されていることを見出している。さらに、フレネル反射光量の減衰の度合いを指標にした術中カテーテル位置調整手法を原理実証している。この手法は、血栓溶解作用の主体であるレーザー誘起気泡の発生の有無を判定している点で、血管内のカテーテルと血栓の位置関係を捉えようとする従来の手法よりも合理的であると評価できる。本研究は、実験と計算機シミュレーションを併用して進められ十分な科学的議論がなされており、新規かつ有用な学術的知見が得られていると認定できる。

第 2 の目的に対する研究では、所属企業における開発の経緯を綿密に分析して開発期間が長期化した原因を探るとともに、現在の脳梗塞治療デバイス市場でも有効に成立し得るビジネス戦略を検討している。本研究を進める中で、光学機器メーカーが技術主導で開始した医療機器開発である本事例においても、バイオデザインの手法を事業性の分析に適用することが実効力のある医療機器ビジネス戦略の立案につながることを見出している。これは光産業創成に資する新知見であると認定できる。

本研究に関する事業実践として特筆すべきは、医療機器の規制当局である医薬品医療機器総合機構（PMDA）との度重なる面談の実施（第 3 章）である。申請者による PMDA 面談は、経験知として所属企業の今後の医療機器事業に大きな財産を残している。

本論文の光産業創成に対する貢献は、上述の学術的成果と事業実践の両方である。なお、論文には記載されていないが、申請者は入学当初よりリサーチ・アシスタント（RA）として本学の新設分野であるバイオフォトニクスデザイン分野の構築に多大な貢献を果しており、本学学生による医療現場観察の体制整備などに尽力した。この光産業創成に対する重要な貢献である RA としての活動は、論文審査結果の合否判定に加味されているものではないが、この貢献を正式な記録に留める機会が他にないため敢えてここに記す。

本論文に関連する学術研究成果として、査読付き論文 1 編（生体医工学誌）が出版され、国際学会（SPIE. Photonics West 2023）で 1 件の発表が行われている。また、本研究に関連し特許出願が複数件ある。本論文の公聴会においては、すべての質疑に対して明瞭かつ的確な応答がなされた。

以上により、研究科教授会は、本論文が本学の学位規則および関連する内規等の基準を満たしていることを確認するとともに、全員一致で博士（光産業創成）の学位授与に値すると判定した。