



ドクター・医療機関との連携 によって開発した事例



秋田県産業労働部 兼 産業技術センター
赤上 陽一

お話しの方針

研究会を通して医療従事者とつながり新商品開発へ

- ・研究会を作り、医療機関との交流の場を通して共同研究へ展開
H15年から北東北ナノメディカルクラスター研究会
(会長 秋田大学医学部 南條先生)
地域メリットを活かして、全国よりTOPリーダーの先生を招聘し
秋田の食、温泉、お酒 心からの連携を図る。
- ・開発ターゲット: 医療診断支援検査機器分野 (薬事クラス1)
- ・製販業者との連携 医療従事者が、ステークホルダー
- ・固有のオリジナル技術エンジンを有すること。 秋田発電界攪拌技術等
- ・商品開発における注意事項
医師の発想と用いる現場の要望には差があるか否か? 要確認。
製品を使う人の意見を大事に。
(装置の使い勝手, 装置の大きさ, 安全性, 消耗品の取り扱い関連,
電源等)
- ・商品評価の透明性確保と汎用性の拡大 7大学1病院でスタート
医師のヒューマンネットワークを活用 専門研究会を創出
- ・研究費の調達 県との連携 重要 サポイン や AMEDより支援
製品開発は基本県内企業で進め, 必要とあれば, オープンイノベーション
・人と人の出会いによりイノベーションは加速する

医療福祉機器産業

医療現場が求める

患者さんのために役立つ機器開発

「利他的」な製品

- ・北東北ナノメディカルクラスター研究会（H15～）
地域新生コンソーシアム事業（経産省）
- ・迅速免疫染色研究会（H22～）

秋田大、北
仙台厚生病
企業：秋田
H22サホ

市場創造

戸大、
ックジャパン
発

雇用の創出

新産業創出

メイディカル機器立地構想
(秋田県)

地方から世界へ発信する次世代医療技術を創出し、産業界と連携し機器開発し、技術的クラスターコアを形成し機器開発拠点を目指す。

実績 H15年 より 3回／年 AMED2件
装置開発 商品化に成功

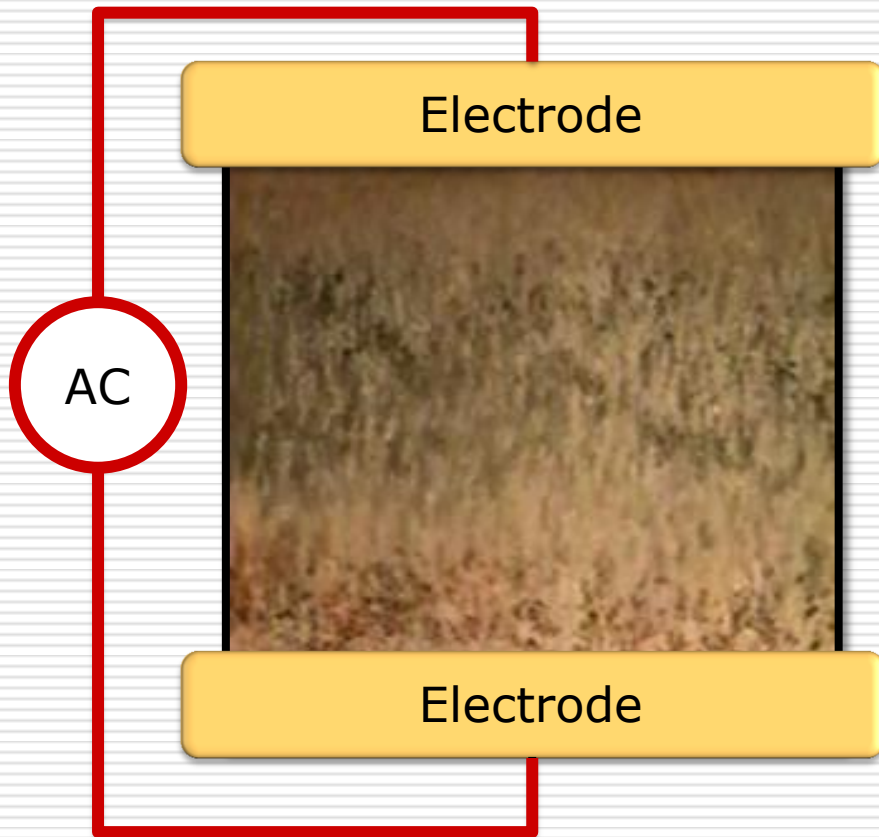
ナノフォーミング遠心分離

細胞診画像処理

コア技術: H15～16 地域新生コンソーシアム研究開発事業

テーラーメイド医療向け臨床DNAチップの製造技術開発

電界砥粒制御技術創出



溶液中に分散粒子
の誘電率に着目

電界を与えることで発生す
る吸引力

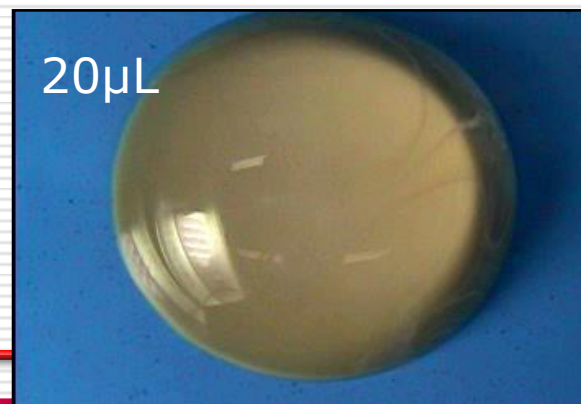
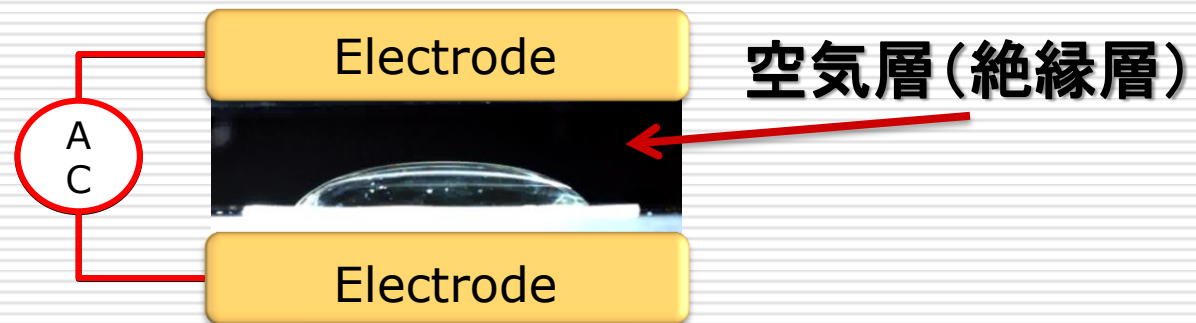
溶液や分散粒子
配置制御技術

溶媒:シリコンオイル $\epsilon=2.5$ 砥粒:ダイヤモンド $\epsilon=6$

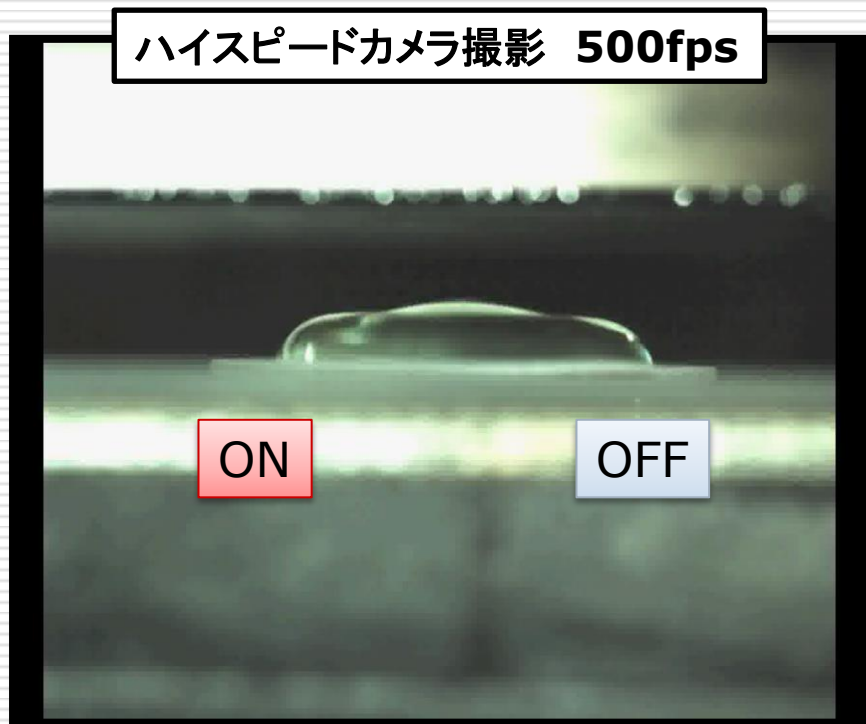
攪拌技術

電界攪拌技術

電界を用いた微量液滴に
スターラーレスで攪拌する技術

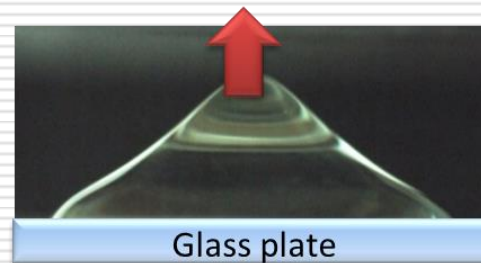
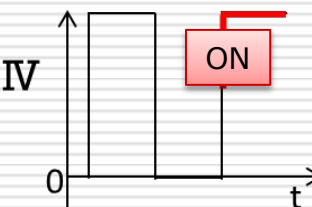
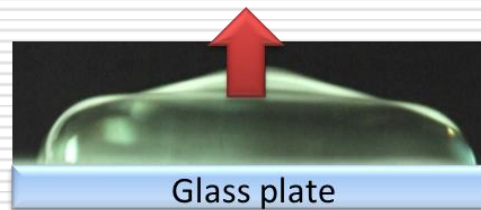
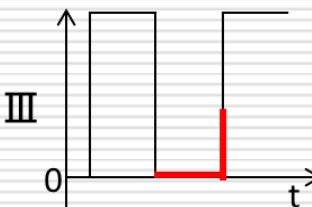
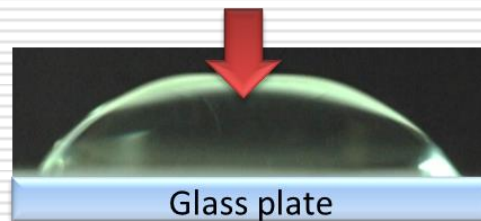
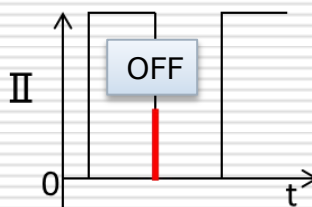
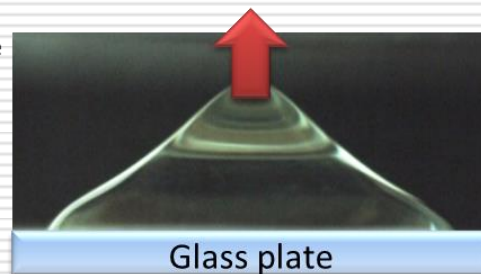
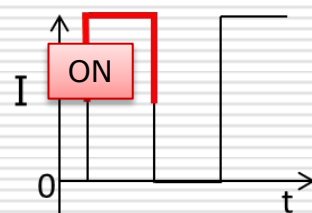


電界攪拌技術



Square

Waveform of applied voltage



北東北ナノメディカルクラスター研究会にて
秋田大学医学部 南谷教授 と情報交換し即共研決定



手術中に**今までできなかった。**
高度な免疫染色技術に
よって診断精度が上がると

僕ら執刀医は集中して患
者の完治に全力を尽くせる。

秋田大学 付属病院 病理医 南條先生

医療費削減, 患者さんのQOL向上へ期待



免疫染色って、現在 手術の翌日に自動機で 2時間以上掛けチェエクしている。もしも、手術中に行った迅速診断で異なった結果 場合 **再手術**もある医療費削減に貢献！

病理医も判断に困る症例が短時間に明らかになるので、病理医のストレスも解放される。

電界攪拌技術の特徴

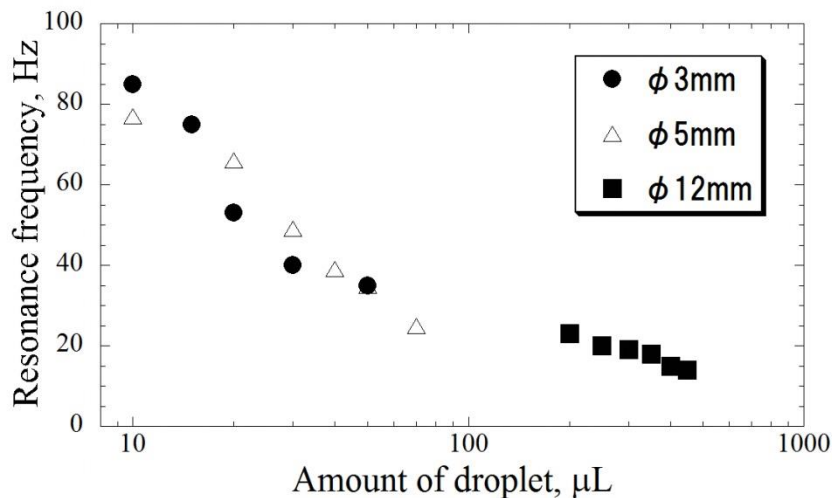
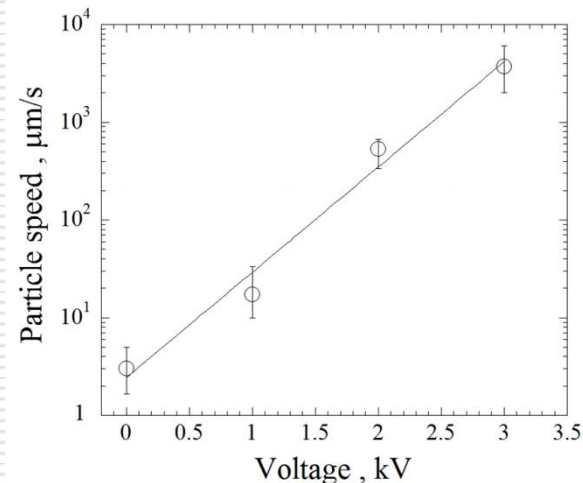
粒子運動速度

溶液内部の挙動観察による粒子速度

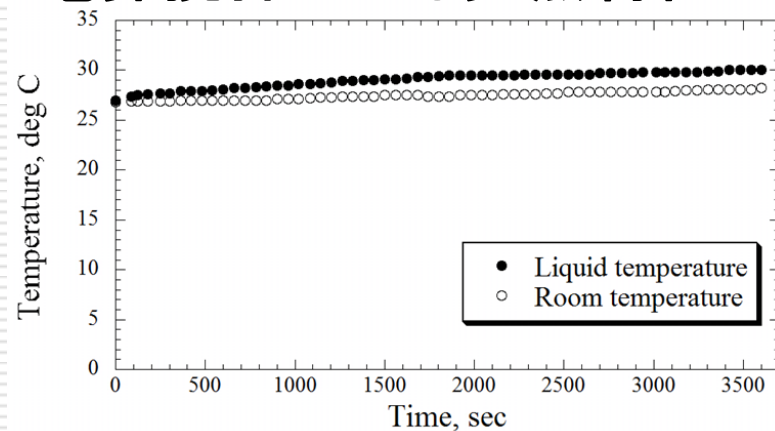
周波数



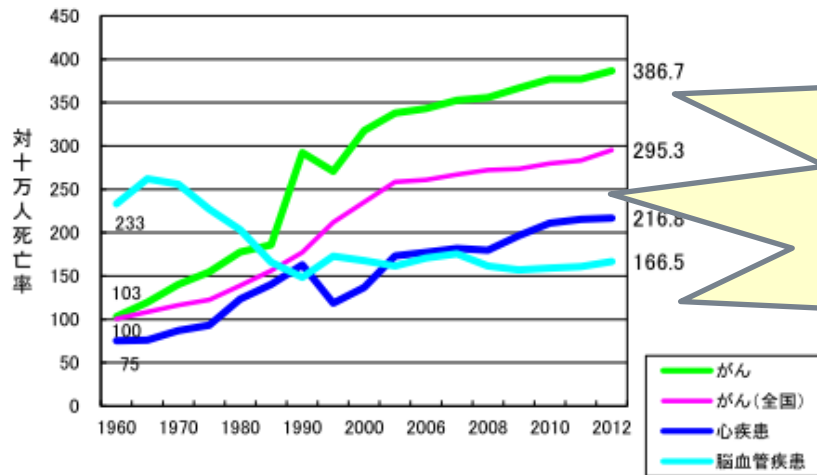
特異な周波数が存在



電界攪拌による発熱特性



医療ニーズ 病理医は高齢化 成り手不足



がん患者は
年々増加傾向

がん治療(がん手術)は
進行度や悪性度に応じた最適な個別化治療

術中病理診断

手術中に組織染色を行い病理医が転位の有無、切除範囲等を診断

電界攪拌法による免疫組織染色のメリット

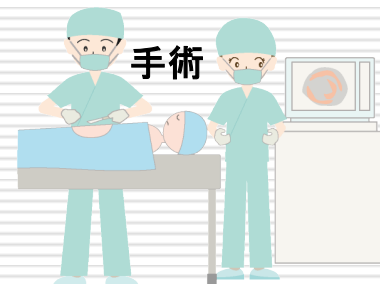
術中診断支援が可能

従来



術中免疫染色診断導入

術中迅速
診断と確
定診断に
差異があ
る場合



従来2度の手術が必要だったものが1回に！

医療費の削減

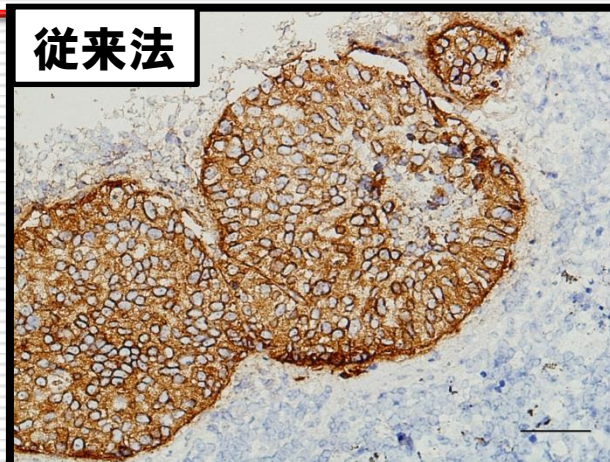
患者の予後QOL向上

電界攪拌法による免疫組織染色方法

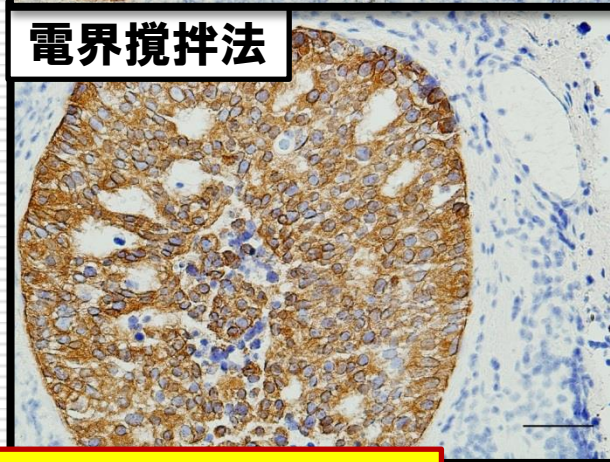
診断プロトコール

染色工程	従来法	電界非接触攪拌法
固定	10 min	2 min
洗浄	5 min × 3 times	15 sec
一次抗体反応	60 min	5 min
洗浄	—	15 sec
ブロッキング	—	1 min
洗浄	5 min × 3 times	15 sec
二次抗体反応	30 min	5 min
洗浄	5 min × 3 times	15 sec
DAB発色	5 min	2 min
核染	1 min	1 min
脱水・透徹・封入	2 min	2 min
合計	153 min	19 min

従来法



電界攪拌法



従来 プロトコール

153分



AIT

電界攪拌法

19分

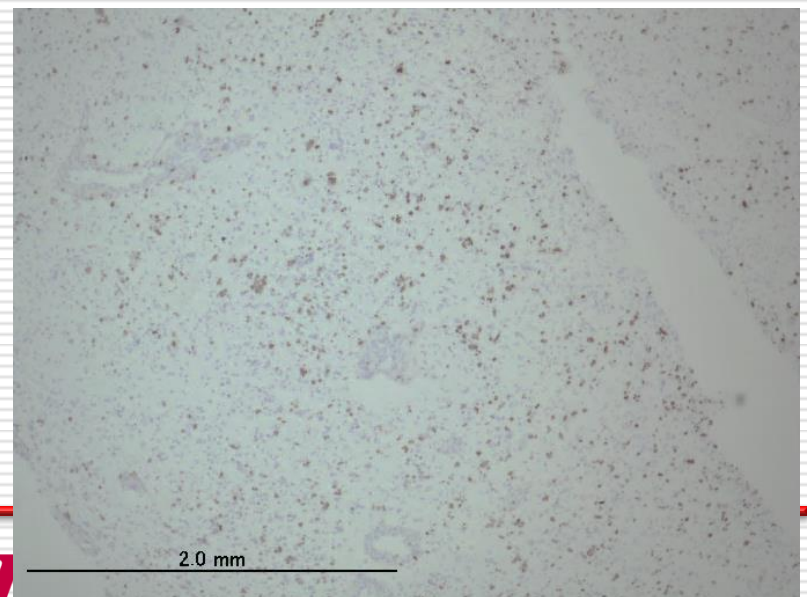
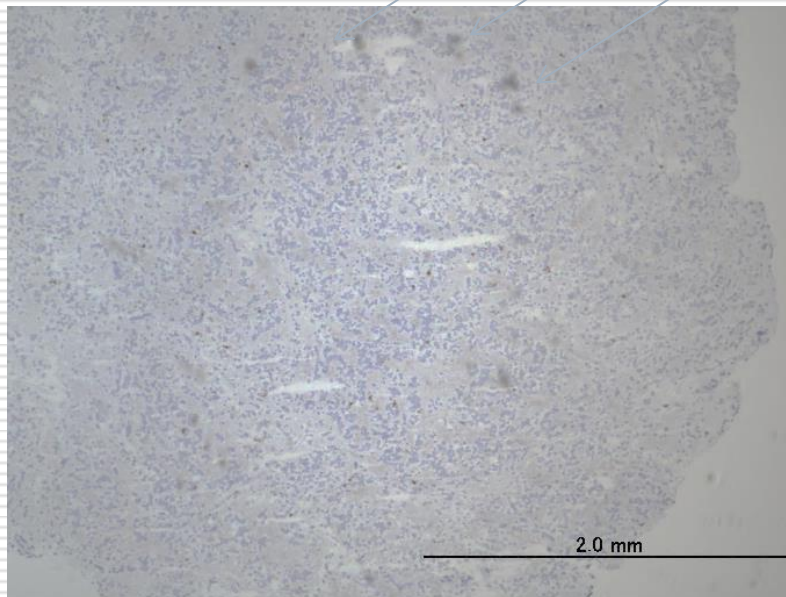
1.1 脳腫瘍迅速診断用 免疫染色法MIB-1抗体について

従来法 癌の形状で判断

電界法 腫瘍の悪性度判定 治療計画の決定に有効

悪性度 低い
(MIB1 指標:3%)

悪性度 高い
(MIB1 指標:30%以上)

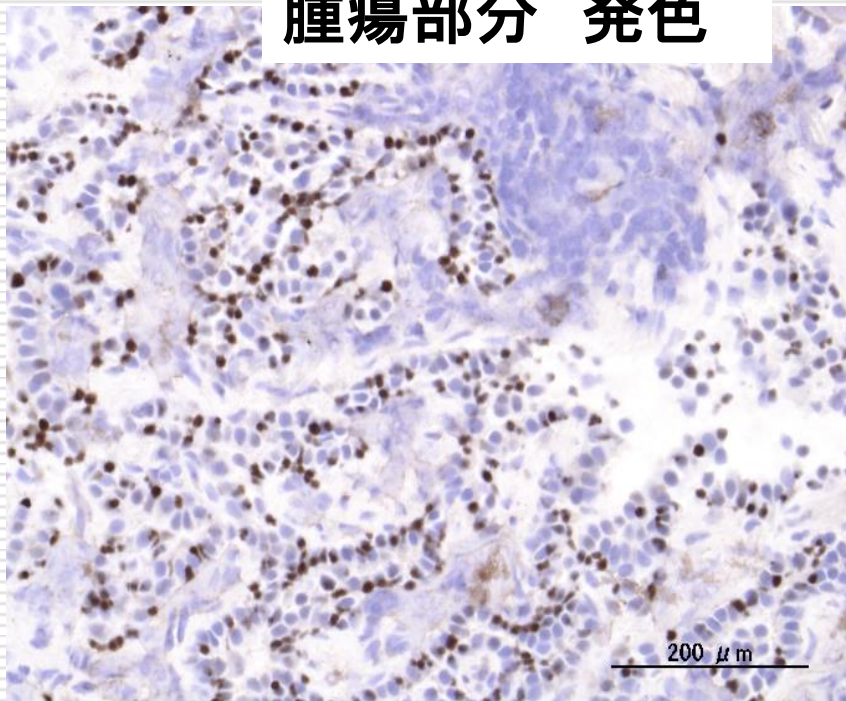


1. 2 肺腺癌迅速診断用

免疫染色法 TTF1抗体 について

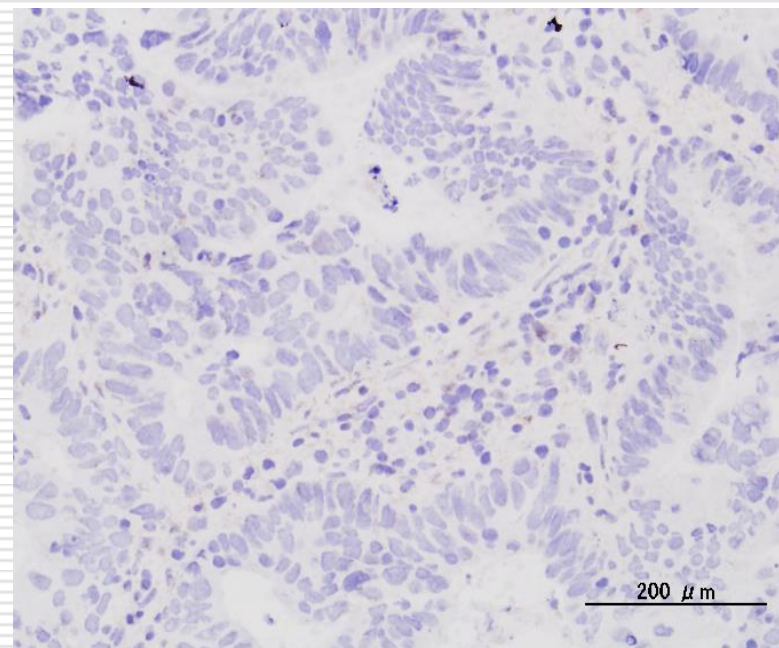
原発性

TTF1抗体 陽性
腫瘍部分 発色



転移性

TTF1抗体 陰性
腫瘍部分 無発色



* 肺の切除範囲 最小化

転移性腫瘍は肺の機能を維持するため切除範囲を抑えることが可能

手術方針決定に重要なデータを提供可能

秋田のコア技術を用いて製品開発 評価は全国 の病理医のネットワークを形成

迅速免疫染色研究会

7大学1病院



秋田大学



北海道大学
HOKKAIDO UNIVERSITY



神戸大学



三重大学



岩手医科大学



地域医療支援病院
一般財団法人 厚生会
仙台厚生病院



千葉大学



弘前大学
Hirosaki University



秋田県産業技術センター
Akita Industrial Technology Center

ACTLAS

秋田エプソン株式会社

株式会社セーコン



秋田銀行



サクラファインテックジャパン株式会社



株式会社ヤマダフーズ

- ・ ユーザーニーズ(臨床検査技師等)
- ・ 装置の有用性や可能性、発展性についての議論
- ・ 上市に向けた装置評価の集中研究

ヒスト・テック®
R-IHC®

<レポート>

病理分野で医療機器販売の実績を有する企業

- ・ 販売会社が売りやすい製品
- ・ 市場性の調査(マーケティング)
- ・ 販売網

世界的な医療機器開発へ

□ 試薬選択とプロトコール作成と評価

＜迅速免疫染色研究会＞ H24 7月設立

7大学1病院(北大, 弘大, 秋大, 岩手医科大, 千葉大, 三重大, 神戸大, 仙台厚生)の**病理医師**と**臨床検査技師**

□ 世界的な医療機器製造販売企業と商品化

＜サクラファインテック ジャパン＞

ものづくりは秋田県内企業に完成品作らせる

＜秋田エプソン＞＜アクトラス＞

＜比内時計＞ ＜フジシステム＞

秋田発の基盤技術から製品開発

2014年5月12日電界攪拌装置として上市

がん、20分で正確に診断



県内の産学官 商品化

県内の産学官が共同開発し商品化したがん診断装置

装置は、切除した組織に微量の薬液を加えてから電圧を染色する。県産業技術センターと秋田大が開発した低周波の電圧を繰り返し与えることで液をかき混ぜる「電界非接触攪拌技術」を応用した。

手術時に行うがんの診断は、がん細胞に反応して発色する薬剤を使う「H-E染色法」が一般的だが、色合いが微妙で診断が難しいという欠点がある。一方、切除した組織を検査する「免疫染色法」は、

3年で60台販売を目指す

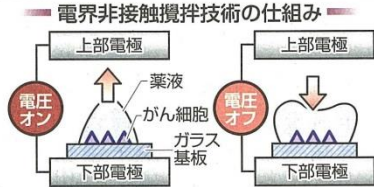
患者負担の低減期待

診断に1〜2時間程度かかるため、手術後がんの転移などが判明し、再手術が必要になる場合もある。

装置は、従来の免疫染色法並みの精度を保ちつつ、20分程度で診断を可能にした。秋田大大学院医学系研究科の南谷佳弘教授（呼吸器外科学）は「手術中にこれだけ短時間で正確にがんを診断できる装置は世界初」と話す。



R-IHC® ラポート®



オン、オフの繰り返しにより、がん細胞が薬液で染まる

電圧の発生装置はアクトラス、消耗部品は大仙市に工場があるセーコン（横浜市）、装置本体は秋田エプソン（湯沢市）が製造した。幅30センチ、高さ31センチ、奥行き47センチ。開発には国と県の補助金約1億5千万円を活用した。

医療機器販売のサクラファインテックジャパン（東京）が12日、全国の医療機関向けに販売を開始した。価格は350万円（税抜き）で、3年間で60台の販売を計画している。

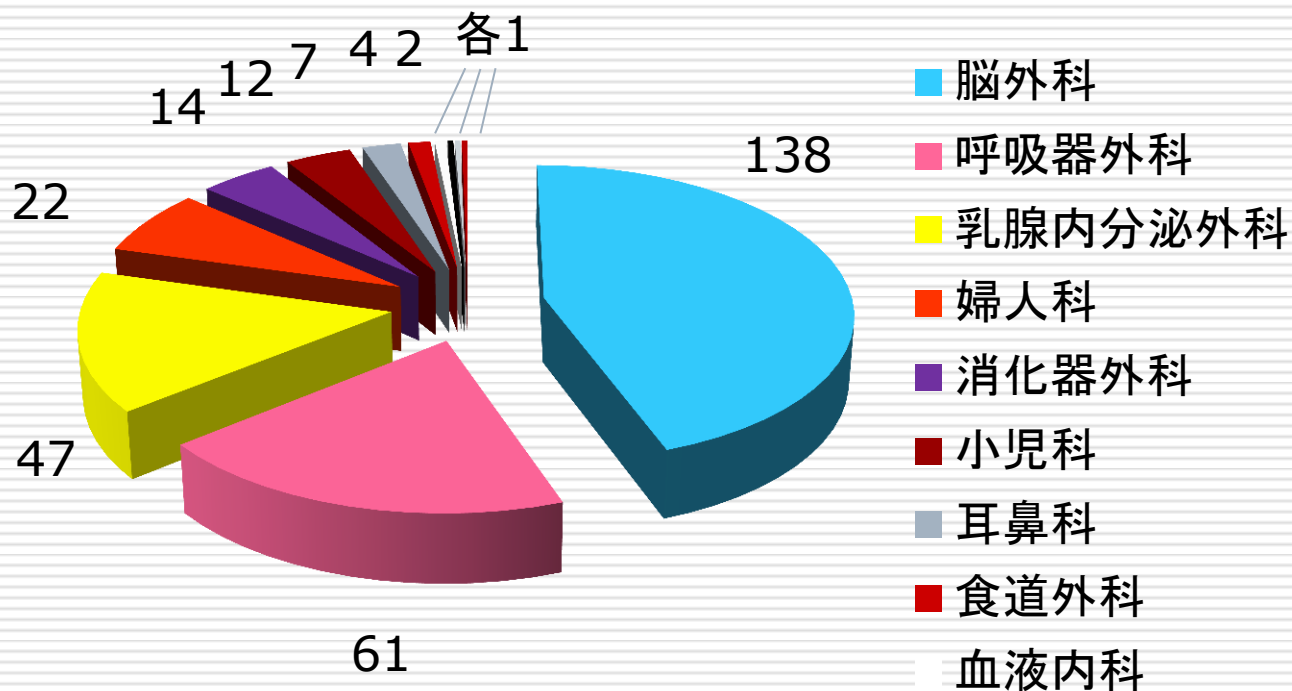
県産業技術センターの研究員として開発に携わった県産業労働部の赤上陽一次長は「精密加工技術分野で医療は有望な市場。県内企業がこの

秋田魁新聞
2014年5月13日



R-IHC併用術中迅速診断症例の汎用化

件数:310



秋田大学医学部附属病院

2011年11月1日-2016年04月6日



世界に向けて電界攪拌技術を発信

SCIENTIFIC REPORTS

www.nature.com/scientificreports

OPEN Novel method for immunofluorescence staining of mammalian eggs using non-contact alternating-current electric-field mixing of microdroplets

Received: 24 March 2015
Accepted: 24 September 2015
Published: 19 October 2015

Shirasawa Hiromitsu¹, Kumagai Jin¹, Sato Emiko¹, Kabashima Katsuya¹, Kumazawa Yukiyo², Sato Wataru², Miura Hiroshi², Nakamura Ryuta², Nanjo Hiroshi², Minamiya Yoshihiro², Akagami Yoichi² & Terada Yukihiro²

SCIENTIFIC REPORTS

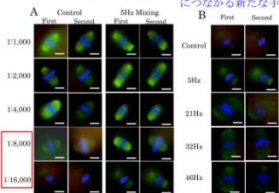
OPEN Novel method for immunofluorescence staining of mammalian eggs using non-contact alternating-current electric-field mixing of microdroplets

Received: 24 March 2015
Accepted: 24 September 2015

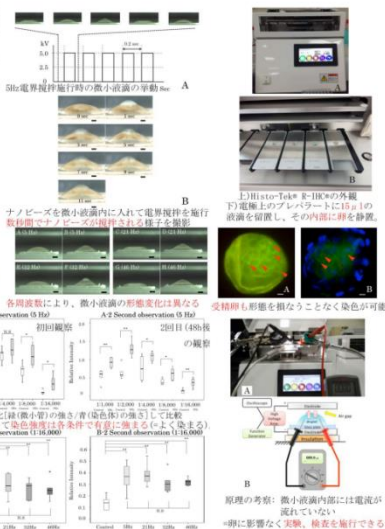
Shirasawa Hiromitsu¹, Kumagai Jin¹, Sato Emiko¹, Kabashima Katsuya¹, Kumazawa Yukiyo², Sato Wataru², Miura Hiroshi², Nakamura Ryuta², Nanjo Hiroshi², Minamiya Yoshihiro², Akagami Yoichi² & Terada Yukihiro²

「微小液滴に対する非接触電界攪拌を用いた、哺乳類の卵に対する新たな蛍光免疫染色手法」

従来発の技術: 電界攪拌技術を用いて、3次元の構造物である卵に対する新たな蛍光免疫染色手法を開発: 早く染まり(プロセス短縮)、抗体節約につながる新たな手法



通常使用する1次抗体の濃度より10倍以上希釈すると、電界攪拌の優位性が明らか。現像数の変化による差は明らかではない。



原理の考察: 微小液滴内部には電流が流れていない。卵に影響なく実験、検査を繰り返せる

SCIENTIFIC REPORTS

OPEN Novel method for rapid *in-situ* hybridization of HER2 using non-contact alternating-current electric-field mixing

Received: 17 February 2016
Accepted: 29 June 2016
Published: 22 July 2016

Yoshitaro Saito¹, Kazuhiro Imai¹, Ryuta Nakamura², Hiroshi Nanjo², Kaori Terata², Hayato Konno², Yoichi Akagami² & Yoshihiro Minamiya¹

Human epidermal growth factor receptor 2 (HER2)-targeted agents are an effective approach to treating HER2-positive breast cancer patients. However, the lack of survival benefit in HER2-negative patients as well as the toxic effects and high cost of the drugs highlight the need for accurate and prompt assessment of HER2 status. Our aim was to evaluate the clinical utility of a novel rapid dual *in-situ* hybridization (RISH) method developed to facilitate hybridization. The method takes advantage of the non-contact mixing effect of an alternating current (AC) electric field. One hundred sixty-three specimens were used from patients diagnosed with primary breast cancers identified immunohistochemically as HER2 0/1(+), (2+) or (3+). The specimens were all tested using conventional dual *in-situ* hybridization (DISH), DISH with an automated slide stainer, and RISH. With RISH the HER2 test was completed within 6 h, as compared to 20–22 h needed for the standard protocol. Although RISH produced results more promptly using smaller amounts of labeled antibody, the staining and accuracy of HER2 status evaluation with RISH was equal to or greater than with DISH. These results suggest RISH could be used as a clinical tool to promptly determine HER2 status.

Breast cancer subtypes defined by their estrogen receptor (ER), progesterone receptor (PR), or human epidermal growth factor receptor 2 (HER2) status likely arise via different carcinogenic mechanisms. HER2 (also referred to as ErbB2/neu) is a proto-oncogene located on the long arm of chromosome 17 and encodes a transmembrane receptor of the epidermal growth factor receptor (EGFR) family¹. Amplification of HER2 occurs in approximately 20% of breast cancers and is associated with shortened survival^{2,3}. Trastuzumab and Pertuzumab, two humanized monoclonal antibodies that target HER2, and Lapatinib, a reversible dual inhibitor of the HER1 and HER2 tyrosine kinase, are routinely used to treat patients with breast cancers that overexpress HER2^{4,5}. These HER2-targeted agents are an effective therapeutic approach for patients with HER2-positive metastatic breast cancer, but are ineffective in HER2-negative patients.

Immunohistochemistry (IHC) to assess overexpression of HER2 protein and *in situ* hybridization (ISH) to assess amplification of HER2 gene are currently the preferred techniques for evaluating HER2 status. IHC has little advantage over ISH with respect to sensitivity or the specificity of the antibodies used. However, whereas IHC can be performed with nearly every pathology and is comparatively inexpensive, ISH is time-consuming and requires the use of expensive probes and a special fluorescence microscopy facility, and has to be evaluated in the dark if using fluorescence ISH (FISH). Importantly, the majority of IHC 2+ cases, which account for 10–15% of all breast cancer patients, are responsive to HER2-targeted therapy, followed by IHC 3+ cases^{1,6,9}. But IHC 2+

卵子の遺伝子検査にR-ISHを展開 ・in-situ hybridization の迅速化

電界攪拌技術の展開

迅速ハイブリダイゼーション
治療支援

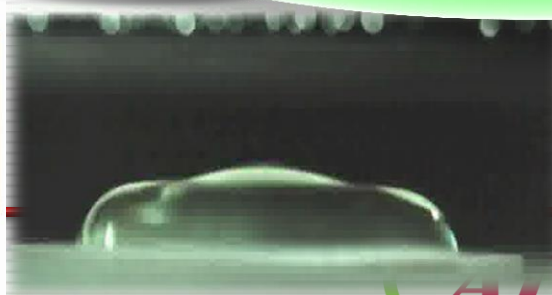
マイクロタイタープレート攪拌
バイオ・創薬

ELISA
酵素免疫反応
検査

電界攪拌
技術

免疫組織染色
診断支援

シャーレ攪拌
細胞培養
再生医療



まとめ

- ◆人と人が出合うことでイノベーションが加速する。
- ◆医療機器は利他的な研究開発。県内企業によって開発。
- ◆あこがれの地 あきた を目指す。

今後

個別化医療・医療費削減を目指す