

## 私たちが行ってきた医工連携に関して\*

南谷佳弘

秋田大学大学院医学系研究科医学専攻 腫瘍制御医学系呼吸器・乳腺内分泌外科学講座

(平成26年6月3日掲載決定)

### Medicine-engineering collaboration in our department

Yoshihiro Minamiya

*Department of Chest, Breast & Endocrine Surgery, Akita University Graduate School of Medicine*

**Key words:** 医療機器, センチネルリンパ節, 免疫組織染色

#### はじめに

医学の進歩とともに様々な医療機器が生まれてきた。現代医学・医療はこうした医療機器無しでは成り立たない。私たち医療従事者は日常診療の中で不便さや不可能さを感じることもある。多くの場合は我慢して過ぎてしまうが、この不便さや不可能さこそが新たな医療機器開発の基盤である。一般にこの気づきをニーズと呼ぶ。また工学系の持つ技術をシーズと呼ぶ。機器の開発にはニーズとシーズのマッチが重要である。われわれ現代人の日常生活も工学技術の進歩無しでは考えられない。日常生活に関わる機器の開発と医療機器開発には大きな違いがある。一般に日常生活に関わる機器の開発ではシーズを持つ企業や工学研究者がニーズを持つことも可能であり、かつニーズを感じ取ることも可能である。一方、一般に医療従事者はニーズを持つことはできるが、それに対するシーズは持ち得ない。またシーズを持つ工学研究者は医療従事者のニーズをなかなか理解できない。これが医療機器開発の難しさである。私たちの医局では医療におけるニ-

ズを積極的に掘り起こして、シーズを持つ企業や工学研究者とともに医療機器等の共同開発を行ってきた。この論文ではその一端を紹介する。

#### 磁気を用いたセンチネルリンパ節同定装置開発

センチネルリンパ節 (SN) とは腫瘍からのリンパ流が最初に到達するリンパ節のことである。「SNに転移がなければそれ以遠のリンパ節に転移を認めないこと」が多くの研究で明らかになってきた。この結果に基づくとSNに転移がなければ広範なリンパ節郭清が不要になる。現在ではSN生検の結果に基づいてリンパ節郭清を省略することは乳癌や悪性黒色腫で保険診療として普及している。SNの同定法として2つの方法が広く普及している。その方法はトレーサーとして、色素を用いる色素法とアイソトープ (RI) を用いるRI法である。色素法に用いられる色素はいずれも粒子径が小さいため術中投与が行われている。RI法には粒子径の小さい<sup>99m</sup>Tc 硫黄コロイドや<sup>99m</sup>Tc ヒトアルブミンナノコロイドを術中投与する方法と、粒子径の大きい<sup>99m</sup>Tc 錫コロイドを術前投与する方法がある。日本では放射線管理区域外でのRIの使用は厳しく制限されている。そのため手術室が放射線管理区域外にある日本では術中投与は不可能である。肺癌にSNが存在することが多くの論文で示されてきた<sup>1-5)</sup>が、胸腔内のリンパ節は痰分沈着のため色素法を用いることは不可能である。一方、日本では放射線管理区域外でのRIの使用は厳しく制限されているため、肺癌にお

Correspondence : Yoshihiro Minamiya, M.D., Ph.D.  
Department of Chest, Breast & Endocrine Surgery, Akita University Graduate School of Medicine, Hondo, Akita 010-8543, Japan  
Tel : 81-18-884-6132  
Fax : 81-18-836-2615  
E-mail : minamiya@jd6.so-net.ne.jp

\*平成26年2月17日教授就任特別記念講演

いて RI 法による SN 同定は煩雑である。以上から肺癌における SN を広く普及させるには術中投与を可能にするなど SN 同定法の簡便化を図る必要がある。これらの問題を解決するために我々は携帯型高感度磁気センサーを開発するとともに磁性体を用いた新しい SN 同定法を考案してその有用性を検討した<sup>1)</sup>。これは工学系シンクタンクに研究費を支払って開発してもらったものである。そして商品化を目指してオリンパス光学と共同研究を行った。磁力を発生する磁性体として MRI 用肝臓造影剤、ferumoxides (商品名フェリデックス栄研化学) と ferucarbotran (商品名リゾビスト、日本シェーリング株式会社) を用いた。磁性体は粒子径が 50-100 nm と小さいため術中に腫瘍周囲に投与した。当初は磁気センサーが滅菌できないことと磁気検出感度の低さが問題であった。そのため SN 同定は郭清後のリンパ節を用いて術野外で行っていた<sup>1)</sup>。その後滅菌可能で、より感度の高い磁気センサーを開発したため術野での SN 同定が可能となった<sup>2)</sup>。しかし感度はガンマプローブより劣るので、検出効率を上げるために、現在さらに感度の高い磁気センサーを開発中である。実際の同定法を図 1 に示した。開胸後肺切除前に腫瘍周囲 5 カ所計 1.6 mL のリゾビストを局注する。15 分間換気させてリンパ管内のトレーサの動きを促進させる。縦隔胸膜を剥離し、肺門、縦隔リンパ節に磁気センサーを接触させて SN 同定を行う。以上の方法で臨床病期 IA の非小細胞肺癌患者を対象として同定率 80.4%、平均 SN 個数  $1.8 \pm 1.1$ 、正診率 97.6% を得た<sup>3)</sup>。しかし残念ながらオリンパス光学は

商業的な意義を見出せず、本研究から撤退したが、現在秋田県内の企業と研究開発を継続中である。

### 迅速免疫組織染色装置の開発

癌のリンパ節転移は予後を規定する重要な因子である。そのため治療的な観点から固形癌の多くではその外科療法として臓器切除とリンパ節郭清が行われている。通常、リンパ節転移診断は病理学的にヘマトキシリン・エオジン (HE) 染色で診断されている。しかし最大径 200  $\mu\text{m}$  以下の微小転移は見逃されることが多かった。そのため微小転移診断には本来リンパ節内の細胞には存在しないが、癌細胞を含めた上皮系細胞に存在する蛋白を免疫組織染色で検出する方法が一般的に用いられている。特にサイトケラチンが頻用されている。しかし免疫組織染色には 2 時間以上を要するために、手術中に癌のリンパ節微小転移を診断することは難しかった (図 2)。そのため現在でも術中のリンパ節転移診断は HE 染色が用いられている。また微小転移の検出に RT-PCR 法を使ってサイトケラチンなどの mRNA を検出する方法も研究として行われてきた。しかし RT-PCR 法も結果が出るまで数時間を要するため、術中診断には適していない。この問題を解決するためにサイトケラチン 19 の mRNA をターゲットとした OSNA 法が開発され<sup>6)</sup>、乳癌で保険収載されるに至った。しかし形態学的な情報得ることができず、偽陽性を否定できない。この問題を解決するため、我々は秋田県産業技術センターで開発した微量液滴を攪拌する方法 (電界非接触攪拌法) を用いた免疫組織染色の迅速化を考案して実験を行った (図 3)。



図 1. 磁気を用いた肺癌のセンチネルリンパ節同定法

### 術中迅速リンパ節転移診断

術中迅速病理診断		リンパ節転移診断のための染色法	
リンパ節郭清 ↓ 組織染色で転移の有無を診断	HE染色	<5分	約2時間
	微小転移	×	◎

※CK-IHC: サイトケラチン免疫染色

時間的な制約から HE 染色で診断  
微小転移 (200  $\mu\text{m}$  以下) の見逃し!

図 2. 術中リンパ節転移診断の限界

その結果従来2時間以上を要していた免疫組織染色を20分以内に終える方法を開発<sup>7)</sup>して特許出願した。そして経済産業省の支援を得て本技術を用いた迅速免疫染色装置の開発を株式会社アクトラス、秋田エプソン株式会社に依頼した(図4)。試作機を7台作成して多施設共同研究を行いその有用性を明らかにした。表1は肺癌のリンパ節微小転移診断の有用性を示した

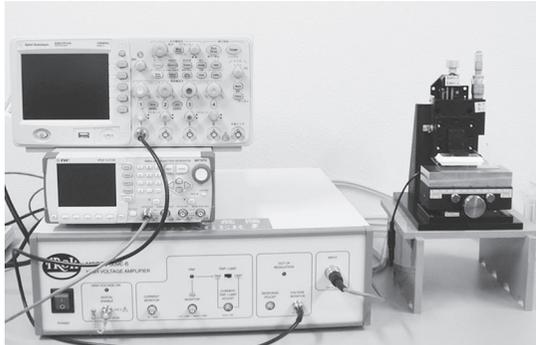


図3. 電界非接触撹拌法を用いた迅速免疫染色実験装置



図4. 迅速免疫染色実験装置の試作機

表1. 肺癌リンパ節の微小転移診断(サイトケラチン染色)

染色法	転移	微小転移	転移 LN 数
電界迅速-IHC	7/205	6/205	13/205
通常-IHC	7/205	6/205	13/205
HE	7/205	0/205	7/205

ものである。従来の免疫組織染色の結果と本技術を用いた迅速免疫組織染色の結果は同じであった。本装置は2014年5月12日にサクラファインテック・ジャパン株式会社から発売された。また本装置による免疫組織染色迅速化はリンパ節微小転移診断のみではなく、

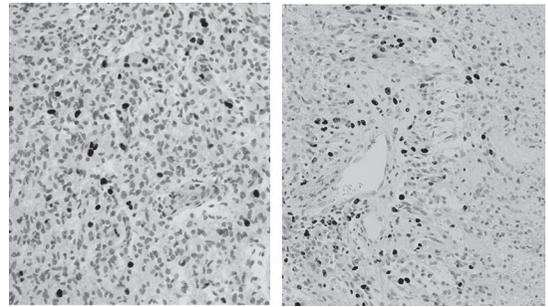


図5. 迅速免疫染色装置を用いた神経膠腫の悪性度診断

さまざまな用途に応用可能である。特に脳腫瘍の一つである神経膠腫の悪性度診断に抗 Ki67 抗体を用いた免疫組織染色が有用であることが明らかになった<sup>8)</sup>。実際の神経膠腫の Ki67 染色結果を図5に示した。パラフィンブロックを用いた Ki67 染色結果(図5右)と凍結切片を用いた迅速免疫染色装置による Ki67 染色結果(図5左)は同等であった。今後様々な抗体で迅速免疫組織染色装置を試すことにより用途が広まって、その有用性が増すことを期待している。

## おわりに

医学・医療の進歩には新たな医療機器開発が欠かせない。我々は日常診療中の不便や不可能をニーズに変えて、それにマッチするシーズを持つ企業や工学研究者とともに新たな医療機器の研究開発を精力的に行っていきたいと思っている。

## 文 献

- 1) Nakagawa, T., Minamiya, Y., Katayose, Y., *et al.* (2003) A novel method for sentinel lymph node mapping using magnetite in patients with non-small cell lung cancer. *J. Thorac. Cardiovasc. Surg.*, **126**, 563-567.
- 2) Minamiya, Y., Ito, M., Katayose, Y., Saito, H., Imai, K., Sato, Y. and Ogawa, J. (2006) Intraoperative sentinel lymph node mapping using a new sterilizable magnetometer in patients with nonsmall cell lung cancer. *Ann. Thorac. Surg.*, **81**, 327-330.
- 3) Ono, T., Minamiya, Y., Ito, M., Saito, H., Motoyama,

- S., Nanjo, H. and Ogawa, J. (2009) Sentinel node mapping and micrometastasis in patients with clinical stage IA non-small cell lung cancer. *Interact. Cardiovasc. Thorac. Surg.*, **9** : 659-661.
- 4) Liptay, M.J., Masters, G.A., Winchester, D.J., Edelman, B.L., Garrido, B.J., Hirschtritt, T.R., Perlman, R.M. and Fry, W.A. (2000) Intraoperative radioisotope sentinel lymph node mapping in non-small cell lung cancer. *Ann. Thorac. Surg.*, **70**, 384-389.
  - 5) Gilmore, D.M., Khullar, O.V., Jaklitsch, M.T., Chirieac, L.R., Frangioni, J.V. and Colson, Y.L. (2013) Identification of metastatic nodal disease in a phase 1 dose-escalation trial of intraoperative sentinel lymph node mapping in non-small cell lung cancer using near-infrared imaging. *J. Thorac. Cardiovasc. Surg.*, **146**, 562-570.
  - 6) Ohi, Y., Umekita, Y., Sagara, Y., *et al.* (2012) Whole sentinel lymph node analysis by a molecular assay predicts axillary node status in breast cancer. *Br. J. Cancer*, **107**, 1239-1243.
  - 7) Toda, H., Minamiya, Y., Kagaya, M., Nanjo, H., Akagami, Y., Saito, H., Ito, M., Konno, H., Motoyama, S. and Ogawa, J. (2011) A novel immunohistochemical staining method allows ultrarapid detection of lymph node micrometastases while conserving antibody. *Acta. Histochem. Cytochem.*, **44**, 133-139.
  - 8) Tanino, M., Sasajima, T., Nanjo, H., *et al.* (2014) Rapid immunohistochemistry based on alternating current electric field for intraoperative diagnosis of brain tumors. *Brain Tumor Pathol.*, (Epub ahead of print)