

令和 2 年 6 月 19 日現在

機関番号：11301

研究種目：基盤研究(A) (一般)

研究期間：2017～2019

課題番号：17H00865

研究課題名(和文) 超早期転移リンパ節治療システムの開発

研究課題名(英文) Therapeutic system for metastatic lymph nodes at early stages

研究代表者

小玉 哲也 (Kodama, Tetsuya)

東北大学・医工学研究科・教授

研究者番号：40271986

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 34,200,000円

研究成果の概要(和文)：本研究は、臨床的NOリンパ節の診断システムならびに臨床的NO(cNO)リンパ節の治療が可能なリンパ行性薬剤送達法(LDDS)の開発を目的にする。本研究成果を以下に示す。(a) cNOリンパ節の病期では血管像およびリンパ洞像の一部が閉塞するperfusin defect現象が観察された。(b) LDDSに求められる撃力値を求めた。また、この撃力値で誘起されるリンパ流れを拡張されたハーゲンポアズイコ流れとして解析した。(c) cNOリンパ節の治療法としてLDDSとソノポレーション法との併用法の有効性を実証した。(d) LDDSに最適な溶媒特性因子である粘度および浸透圧の最適域を求めた。

研究成果の学術的意義や社会的意義

本研究は臨床的NOリンパ節の診断および治療法の開発を目的にしている。

臨床的NO段階において確認されたperfusin defectは早期転移診断の有効な診断指標になるものと期待される。また、LDDSにおいては、薬剤送達に撃力値および溶媒特性(粘度、浸透圧)の最適域が明らかにされ、また、ソノポレーションとLDDSの併用効果が確認された。本邦においては、臨床的NOに該当する新規がん患者は約100万人と見込まれる。本成果は臨床的NOリンパ節の診断・治療法の開発の進展に寄与し、がん患者の予後が大きく改善されるものと期待される。

研究成果の概要(英文)：The applicant has proposed a theory of lymph node-mediated hematogenous metastasis, which considers clinical NO lymph nodes (cNO LNs) as the origin of systemic metastasis via the lymphatic system. The lymphatic drug delivery system (LDDS) is based on this concept. The purpose of this research is the following two points.

(1) Development of cNO LNs diagnostic system. (2) Development of the lymphatic drug delivery system for the treatment of cNO LNs. The following results were obtained in this study. (a) Perfusion defect was observed at the stage of cNO LNs. (b) The impulse value that was required for LDDS to deliver from the solution from the upstream LN to the downstream LN was obtained. (c) The efficacy of a combination of LDDS and sonoporation for the treatment of cNO LNs was demonstrated. (d) The optimum range of viscosity and osmotic pressure, which are the optimal solvent characteristics for LDDS, was determined.

研究分野：複合領域

キーワード：がん 転移 リンパ節 薬剤送達法 ドラッグデリバリー 診断 治療

1. 研究開始当初の背景

リンパ節郭清、化学療法、放射線療法等を用いたリンパ節転移の局所制御では、郭清域外リンパ節切除の制限やがん化学・放射線治療の副作用、および高齢化する患者の全身状態や社会的環境などが治療法の壁になっている。問題の解決には低侵襲・低コストによる転移リンパ節の治療法の開発が必要であるが、究極的には、リンパ節転移におけるリンパ節の役割が十分に理解されていないことに議論が集約される。リンパ節転移の早期診断・治療法という非臨床試験は少なく、この理由として正常マウスのリンパ節の大きさが1 - 2 mm であるために肉眼的同定が困難であり、かつ微小なリンパ節を高感度に検出し得る高精度な診断機器の開発の遅れがあげられる。研究代表者らは、ヒトのリンパ節の大きさ(短径約10 mm)までリンパ節が腫脹するリンパ節腫脹マウスを樹立し、このマウスを使用することで、リンパ節の辺縁洞に到達した腫瘍細胞は辺縁洞を起点に全身転移が始まるとするリンパ節介在血行性転移理論を提唱した。一方、研究代表者らは転移リンパ節に対してナノ・マイクロバブルと超音波を用いたリンパ行性薬剤送達法の有効性を実証してきた。以上の研究がリンパ節転移理論に関する最先端の研究に相当し、リンパ行性薬剤送達法に関する研究は研究代表者らの研究報告が唯一である。

2. 研究の目的

リンパ節転移は遠隔転移と関連する重要な予後因子である。しかし転移リンパ節や遠隔転移の発生機序、ならびに転移病態はいまだ明らかにされていない。研究代表者はヒトのリンパ節の大きさまでリンパ節が腫脹するリンパ節腫脹マウスを使用し、リンパ節転移とはがん細胞がリンパ節の辺縁洞に到達した初期段階において被膜下や被膜内の静脈に浸潤し全身転移を来とするリンパ節介在血行性転移理論を提唱した。この理論より全身転移前の超早期転移リンパ節をリンパ行性薬剤送達法で治療できれば、遠隔転移の予防が期待できる。本研究では超早期転移リンパ節を対象に超早期転移リンパ節の同定システムおよび超音波とナノ・マイクロバブルを用いたリンパ行性薬剤送達法を開発し、超早期転移リンパ節治療システムに展開することを目的にする。

3. 研究の方法

(1) 臨床的 cN0 リンパ節の形態評価

MXH10/Mo/4pr マウスを使用する。腫瘍細胞にはKMマウス悪性線維性組織球腫様細胞およびFM3A マウス乳がん細胞を使用する。腸骨下リンパ節に細胞を移植し、内側腋窩リンパ節に転移を誘導する。作製された転移リンパ節はcN0とみなされる。転移評価には、生物発光イメージングシステム、造影高周波超音波イメージングシステム、工業用マイクロCTシステムを使用する。超音波造影剤には市販の造影剤(ソナゾイド)を使用し、マイクロCT 造影剤にはバリトンゲルを使用する。病理評価には、HE染色、抗 CD31 染色、抗LYVE-1染色をおこなった。

(2) LDDS の薬剤送達における薬剤の流動特性

前記のように、腸骨下リンパ節に細胞を移植し、内側腋窩リンパ節に転移を誘導する。内側腋窩リンパ節へのナノ・マイクロバブル集積量の決定因子は外側腋窩リンパ節への注入量・注入速度、投与量、粘性、腸骨下リンパ節の大きさ、リンパ管の直径、リンパ節内の圧力である。まず、ニードル圧力計が装着されたマイクロシリンジポンプを使用してナノ・マイクロバブルあるいはレーザーを外側腋窩リンパ節に注射し、内側腋窩リンパ節に送達させる。ナノ・マイクロバブルの動態は生物発光イメージング装置、造影高周波超音波システム、蛍光実体顕微鏡を使用し解析する。

(3) LDDS とソノポレーション法との併用法

本実験では、ナノ・マイクロバブルを使用する。組成は 1,2-distearoyl-*sn*-glycero-3-phosphatidylcholine (DSPC) および 1,2-distearoyl-*sn*- glycero- 3-phosphoethanolamine- methoxy-polyethyleneglycol (DSPE- PEG[2000- OMe]) (94:6 mol/mol)からなり、内封されガスは、C₃F₈ である。平均直径は、199 ± 84.4 nm であり、表面電荷は-2.10 ± 0.90 mV であった。FM3A マウス乳がん細胞を固有腋窩リンパ節に移植し、その後、腸骨下リンパ節にナノ・マイクロバブルとドキシソルピシンの混合溶液を注射し、固有腋窩リンパ節に送達させる。送達後、ナノ・マイクロバブル破壊用超音波(音圧 0.21 MPa および 0.67 MPa)を固有腋窩リンパ節に照射する。抗腫瘍効果は、生物発光イメージングシステム、造影高周波超音波イメージングシステムを確認し、病理評価には、HE 染色、抗 CD31 染色、抗 LYVE-1 染色をおこなう。

4. 研究成果

(1) 臨床的 cN0 リンパ節の形態評価

転移リンパ節内部の血管像、リンパ洞像を腫瘍細胞転移の初期段階から観察すると、腫瘍細胞が増殖するにつれて、血管像およびリンパ洞像の一部がそれぞれ欠損する perfusion defect 現象が明らかになった。これは腫瘍細胞が増殖するにつれて血管およびリンパ洞を閉塞し造影剤の流れが塞き止められたことで生じたものと考えられた。この欠損像の検出はリンパ節の大きさに変化が生じない段階であり、臨床的に cN0 の状態にあるものと判断された。本検出感度は、造影高周波超音波およびマイクロ CT において 30 - 50 μm であった。本研究成果は、cN0 リンパ節を評価し得る重要な因子を提示することになった。

(2) LDDS の薬剤送達における薬剤の流動特性

上流リンパ節として腸骨下リンパ節、下流リンパ節を固有腋窩リンパ節とした。まず、シリンジポンプを使用して、蛍光色素を腸骨下リンパ節に注入しリンパ管経路で固有腋窩リンパ節に送達させた。流れの様相は蛍光実体顕微鏡で観察した。腸骨下リンパ節および固有腋窩リンパ節の大きさは高周波超音波装置で測定し、リンパ節内の圧力は圧力装置で測定した。固有腋窩リンパ節内部を十分に満たし得る注入速度は10 to 80 $\mu\text{L}/\text{min}$ であった。100 $\mu\text{L}/\text{min}$ を超える注入速度では、蛍光色素は腸骨下リンパ節の輸出リンパ管と胸腹壁静脈の両者に流れ出ることになり、固有腋窩リンパ節への蛍光色素の送達量が減少することになった。ポーラス投与では固有腋窩の内部まで蛍光色素を満たすことができなかった。腸骨下リンパ節の体積は蛍光色素が固有腋窩リンパ節を充填するのに必要な重要因子として判断されなかった。固有腋窩リンパ節を満たし得る閾値は腸骨下リンパ節への注入圧とその作用時間の積として定義される撃力値が $1.4 \times 10^5 \text{ mmHg} \cdot \text{sec}$ 以上であると算定された。腸骨下リンパ節から固有腋窩リンパ節に向かうリンパ管内の蛍光色素の流れはレイノルズ数 Re は1以下の極低レイノルズ数(代表長さ 約200 μm , 代表速度 $< 1 \text{ mm/s}$, 動粘度: $1 \text{ mm}^2/\text{s}$, $Re < 1$)と想定された。この流れは拡張されたハーゲンポアズイコ流れとして解析できることが理論的に求めることができた。

(3) 臨床的 cN0 リンパ節の治療に対する LDDS とソノポレーション法との併用効果

転移リンパ節にリンパ管を介して抗がん剤とナノ・マイクロバブルを送達させ、超音波を照射すると、転移リンパ節辺縁洞の腫瘍組織に抗がん剤が効率的に導入され、強力な抗腫瘍効果を得ることができた。この手法は、従来の全身化学療法に比べはるかに少ない量の抗がん剤で、転移初期段階にあるリンパ節転移病巣を効率的に治療できる画期的な治療法であると考えられる。

(4) LDDS に最適な溶媒特性

LDDS に使用される溶媒特性の粘度および浸透圧に着目し、抗腫瘍効果が最大限に示される二つの因子の最適な値の範囲を求めた。最適化された粘度域は 1 - 40 $\text{mPa} \cdot \text{s}$ 、浸透圧域は 700 - 2800 kPa であった。この最適範囲域で、リンパ行性薬剤送達法で送達される液体の流動特性に関しては粘度が陽には寄与しないこと、浸透圧は抗腫瘍効果を規定すること、副作用は無視できることが明らかになった。本研究成果は、リンパ行性薬剤送達法の製剤設計に有効な指針を与えるものと考えられる。

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計12件（うち査読付論文 12件／うち国際共著 1件／うちオープンアクセス 6件）

1. 著者名 Fujii Honoka, Horie Sachiko, Sukhbaatar Ariunbuyan, Mishra Radhika, Sakamoto Maya, Mori Shiro, Kodama Tetsuya	4. 巻 8(5)
2. 論文標題 Treatment of false negative metastatic lymph nodes by a lymphatic drug delivery system with 5 fluorouracil	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Cancer Medicine	6. 最初と最後の頁 2241-2251
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1002/cam4.2125	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている（また、その予定である）	国際共著 該当する
1. 著者名 Iwamura Ryo, Sakamoto Maya, Mori Shiro, Kodama Tetsuya	4. 巻 21(5)
2. 論文標題 Imaging of the Mouse Lymphatic Sinus during Early Stage Lymph Node Metastasis Using Intranodal Lymphangiography with X-ray Micro-computed Tomography	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Molecular Imaging and Biology	6. 最初と最後の頁 825-834
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1007/s11307-018-01303-4	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -
1. 著者名 Kodama Tetsuya, Mori Shiro, Nose Masato	4. 巻 4
2. 論文標題 Tumor cell invasion from the marginal sinus into extranodal veins during early-stage lymph node metastasis can be a starting point for hematogenous metastasis	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Journal of Cancer Metastasis and Treatment	6. 最初と最後の頁 56 ~ 56
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.20517/2394-4722.2018.61	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -
1. 著者名 Ouchi Tomoki, Sukhbaatar Ariunbuyan, Horie Sachiko, Sakamoto Maya, Shiga Kiyoto, Mori Shiro, Kodama Tetsuya	4. 巻 44
2. 論文標題 Superselective Drug Delivery Using Doxorubicin-Encapsulated Liposomes and Ultrasound in a Mouse Model of Lung Metastasis Activation	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Ultrasound in Medicine & Biology	6. 最初と最後の頁 1818 ~ 1827
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1016/j.ultrasmedbio.2018.04.003	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Mikada Mamoru, Sukhbaatar Ariunbuyan, Miura Yoshinobu, Horie Sachiko, Sakamoto Maya, Mori Shiro, Kodama Tetsuya	4. 巻 108
2. 論文標題 Evaluation of the enhanced permeability and retention effect in the early stages of lymph node metastasis	5. 発行年 2017年
3. 雑誌名 Cancer Science	6. 最初と最後の頁 846 ~ 852
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1111/cas.13206	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 -

1. 著者名 Takeda Kazu, Mori Shiro, Kodama Tetsuya	4. 巻 445
2. 論文標題 Study of fluid dynamics reveals direct communications between lymphatic vessels and venous blood vessels at lymph nodes of mice	5. 発行年 2017年
3. 雑誌名 Journal of Immunological Methods	6. 最初と最後の頁 1 ~ 9
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.jim.2017.02.008	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Sato Takuma, Takemura Tomoaki, Ouchi Tomoki, Mori Shiro, Sakamoto Maya, Arai Yoichi, Kodama Tetsuya	4. 巻 8
2. 論文標題 Monitoring of Blood Vessel Density Using Contrast-Enhanced High Frequency Ultrasound May Facilitate Early Diagnosis of Lymph Node Metastasis	5. 発行年 2017年
3. 雑誌名 Journal of Cancer	6. 最初と最後の頁 704 ~ 715
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.7150/jca.18027	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 -

1. 著者名 Mori Naoko, Mugikura Shunji, Takahashi Shoki, Ito Koichi, Takasawa Chiaki, Li Li, Miyashita Minoru, Kasajima Atsuko, Mori Yu, Ishida Takanori, Kodama Tetsuya, Takase Kei	4. 巻 43
2. 論文標題 Quantitative Analysis of Contrast-Enhanced Ultrasound Imaging in Invasive Breast Cancer: A Novel Technique to Obtain Histopathologic Information of Microvessel Density	5. 発行年 2017年
3. 雑誌名 Ultrasound in Medicine & Biology	6. 最初と最後の頁 607 ~ 614
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.ultrasmedbio.2016.11.009	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Kato S, Shirai Y, Motozono C, Kanzaki H, Mori S, Kodama T	4. 巻 印刷中
2. 論文標題 In vivo delivery of an exogenous molecule into murine T lymphocytes using a lymphatic drug delivery system combined with sonoporation.	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Biochem Biophys Res Commun	6. 最初と最後の頁 印刷中
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.bbrc.2020.02.174	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Sukhbaatar A, Sakamoto M, Mori S, Kodama T.	4. 巻 9
2. 論文標題 Analysis of tumor vascularization in a mouse model of metastatic lung cancer.	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Scientific Reports	6. 最初と最後の頁 16029
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1038/s41598-019-52144-2.	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 -

1. 著者名 Kato S, Shirai Y, Sakamoto M, Mori S, Kodama T	4. 巻 9
2. 論文標題 Use of a lymphatic drug delivery system and sonoporation to target malignant metastatic breast cancer cells proliferating in the marginal sinuses.	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Scientific Reports	6. 最初と最後の頁 13242
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1038/s41598-019-49386-5.	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 -

1. 著者名 Kikuchi R, Sukhbaatar A, Sakamoto M, Mori S, Kodama T	4. 巻 20
2. 論文標題 A model system for studying superselective radiotherapy of lymph node metastasis in mice with swollen lymph nodes	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Clin Transl Radiat Oncol	6. 最初と最後の頁 53-57
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.ctro.2019.05.002	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 -

〔学会発表〕 計56件（うち招待講演 2件 / うち国際学会 24件）

1. 発表者名 石橋亮太, 但野晃介, 和室昂佑, 森士朗, 小玉哲也
2. 発表標題 メソトレキセートを用いたリンパ行性薬剤送達法によるリンパ節転移の治療
3. 学会等名 日本機械学会 第31回バイオエンジニアリング講演会
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 但野晃介, 石橋亮太, 和室昂佑, 森士朗, 小玉哲也
2. 発表標題 転移リンパ節に対するニムスチンを用いたリンパ行性薬剤送達法に関する研究
3. 学会等名 日本機械学会 第31回バイオエンジニアリング講演会
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 Takeda K, Horie S, Mori S, Kodama T
2. 発表標題 Flow Dynamics Based on Anatomical Characteristics of Lymph Node
3. 学会等名 Birateral Programs between South Africa and Japan, 14th International Conference on Flow Dynamics (国際学会)
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 Fujii H, Horie S, Mori S, Kodama T
2. 発表標題 Anti-tumor effects of 5-FU with lymphatic drug delivery system in a metastatic lymph node mouse model
3. 学会等名 Birateral Programs between South Africa and Japan, 14th International Conference on Flow Dynamics (国際学会)
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 Iwamura R, Horie S, Mori S, Kodama T
2. 発表標題 A Development of an Early Stage Diagnosis For Lymph Node Metastasis Using Lymphangiography
3. 学会等名 Birateral Programs between South Africa and Japan, 14th International Conference on Flow Dynamics (国際学会)
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 Kikuchi R, Horie S, Mori S, Kodama T
2. 発表標題 Oxygen state in fase-negative NO lymph node mouse model
3. 学会等名 The 12th International Workshop on Biomaterials in Interface Science (国際学会)
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 Takeda K, Horie S, Mori S, Kodama T
2. 発表標題 The Study of flow dynamics in lymphatic system
3. 学会等名 World Molecular Imaging Congress 2017 (WMIC 2017) (国際学会)
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 Fujii H, Horie S, Mori S, Kodama T
2. 発表標題 Lymphatic drug delivery system with 5-FU for metastatic lymph nodes
3. 学会等名 The 12th International Workshop on Biomaterials in Interface Science (国際学会)
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 Lily A. David, Horie S, Mori S, Kodama T
2. 発表標題 The effects of cis-diamminedichloroplatinum (II) (CDDP), injected intravenously in MXH10/Mo-lpr/lpr mice, on lymph nodes
3. 学会等名 The 12th International Workshop on Biomaterials in Interface Science (国際学会)
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 Takeda K, Horie S, Mori S, Kodama T
2. 発表標題 New insights on Lymph node metastasis : the benefit of using our mouse model in cancer metastasis
3. 学会等名 3rd Annual Data Science in Life Science and Engineering Collaboration and Symposium (国際学会)
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 S Ariunbuyan, Horie S, Takahashi T, Mori S, Kodama T
2. 発表標題 Acceptance of systemic chemotherapy at lung metastasis (Evaluation of the EPR effect in the lung metastasis)
3. 学会等名 The 2017 Japan-NIH Joint Symposium (国際学会)
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 Takeda K, Horie S, Mori S, Kodama T
2. 発表標題 The study of flow dynamics in lymphatic system
3. 学会等名 3rd Annual Data Science in Life Science and Engineering Collaboration and Symposium (国際学会)
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 武田航, 堀江佐知子, 森士朗, 小玉哲也
2. 発表標題 解剖学的に基づいたリンパ節転移に関する研究
3. 学会等名 日本機械学会バイオエンジニアリング講演会
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 小玉哲也
2. 発表標題 転移リンパ節早期診断法とリンパ行性薬剤送達法
3. 学会等名 日本超音波医学会第29回関東甲信越地方会学術集会(招待講演)
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 小玉哲也, 堀江佐知子, 森士朗
2. 発表標題 偽陰性N0リンパ節に対するリンパ行性薬剤送達法の基礎理論と治療評価
3. 学会等名 第55回日本癌治療学会学術集会
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 堀江佐知子, 森士朗, 小玉哲也
2. 発表標題 担がんリンパ節郭清による肺転移誘導マウスモデルの作製
3. 学会等名 第55回日本癌治療学会学術集会
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 堀江佐知子, 森菜緒子, 志賀清人, 森士朗, 小玉哲也
2. 発表標題 リンパ行性薬剤送達法によるがん治療
3. 学会等名 第76回日本癌学会学術総会
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 藤井穂乃香, 武田航, 堀江佐知子, 森士朗, 小玉哲也
2. 発表標題 リンパ行性薬剤送達法を利用した5-FUによる転移リンパ節治療
3. 学会等名 第76回日本癌学会学術総会
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 菊池凌平, 堀江佐知子, 森士朗, 小玉哲也
2. 発表標題 転移偽陰性リンパ節における酸素分圧の評価
3. 学会等名 第76回日本癌学会学術総会
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 岩村亮, 森士朗, 阪本真弥, 小玉哲也
2. 発表標題 マイクロCTと高周波超音波を用いたリンパ造影によるリンパ節転移の新たな診断手法の開発
3. 学会等名 第76回日本癌学会学術総会
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 武田航, 藤井穂乃香, 阪本真弥, 森士朗, 小玉 哲也
2. 発表標題 転移リンパ節の解剖学的な背景に関する研究
3. 学会等名 第76回日本癌学会学術総会
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 武田航, 堀江佐知子, 森士朗, 小玉哲也
2. 発表標題 リンパ節転移モデルマウスを用いた転移リンパ節の解剖学的特徴の検討
3. 学会等名 第26回日本がん転移学会学術集会・総会
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 武田航, 堀江佐知子, 森士朗, 小玉哲也
2. 発表標題 解剖学的特徴に基づいたリンパ行性薬剤送達法の開発
3. 学会等名 第33回日本DDS学会学術集会
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 藤井穂乃香, 岡田裕貴, 武田航, 堀江佐知子, 森士朗, 小玉哲也
2. 発表標題 転移リンパ節に対するリンパ行性薬剤送達法の有効性に関する研究
3. 学会等名 第33回日本DDS学会学術集会
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 大内友貴, 森士朗, 小玉哲也
2. 発表標題 リンパ節切除にともなう郭清域外リンパ節ならびに肺での転移性腫瘍細胞の治療を目指す新たなリンパ行性薬剤送達法の開発
3. 学会等名 第33回日本DDS学会学術集会
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 石川朝生, 岩村亮, 堀江佐知子, 森士朗, 小玉哲也
2. 発表標題 転移偽陰性リンパ節に対するマイクロCT画像診断を用いた血管構造解析
3. 学会等名 第56回日本生体医工学会大会 (JSMBE56, 2017)
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 菊池凌平, 堀江佐知子, 阪本真弥, 森菜緒子, 森士朗, 小玉哲也
2. 発表標題 転移偽陰性リンパ節に対するMRI・超音波画像診断による腫瘍検出能の評価
3. 学会等名 第56回日本生体医工学会大会 (JSMBE56, 2017)
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 岩村亮, 加藤茂樹, 堀江佐知子, 森士朗, 小玉哲也
2. 発表標題 造影高周波超音波と造影マイクロCT画像を用いた超早期転移リンパ節診断法の開発
3. 学会等名 日本超音波医学会第53回東北地方会学術集会
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 藤井穂乃香, 岡田裕貴, 多田明日香, 堀江佐知子, 森士朗, 小玉哲也
2. 発表標題 リンパ行性薬剤送達法に対するフルオロウラシル投与の有効性に関する研究
3. 学会等名 日本超音波医学会第53回東北地方会学術集会
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 石川朝生, 岩村亮, 堀江佐知子, 森士朗, 小玉哲也
2. 発表標題 マイクロ CT を用いた転移リンパ節リングエンハンスメント形成に関する研究
3. 学会等名 日本機械学会 第29回バイオエンジニアリング講演会
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 岩村亮, 堀江佐知子, 森士朗, 小玉哲也
2. 発表標題 リンパ造影を用いた新たなリンパ節転移診断手法の開発に関する研究
3. 学会等名 日本機械学会 第29回バイオエンジニアリング講演会
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 菊池凌平, 堀江佐知子, 阪本真弥, 森菜緒子, 森士朗, 小玉哲也
2. 発表標題 MRI を用いた転移リンパ節に対する評価法の検討
3. 学会等名 日本機械学会 第29回バイオエンジニアリング講演会
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 藤井穂乃香, 岡田裕貴, 多田明日香, 堀江佐知子, 森士朗, 小玉哲也
2. 発表標題 リンパネットワークを利用した転移リンパ節治療法の開発
3. 学会等名 日本機械学会 第29回バイオエンジニアリング講演会
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 岡田裕貴, 藤井穂乃香, 多田明日香, 堀江佐知子, 森士朗, 小玉哲也
2. 発表標題 リンパ行性薬剤送達法の転移リンパ節に対する抗腫瘍効果の評価
3. 学会等名 日本機械学会 第29回バイオエンジニアリング講演会
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 S Ariunbuyan, Takahashi T, Mori S, Kodama T
2. 発表標題 Murine pulmonary vascularization changes in metastatic lung mouse model using micro-CT
3. 学会等名 第77回日本癌学会学術総会
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 阪本真弥, 小嶋郁穂, 飯久保正弘, 西岡貴志, 笹野高嗣, 伊藤康一, 青木孝文, 小川武則, 森士朗, 小玉哲也
2. 発表標題 口腔癌頸部リンパ節転移の節外進展診断における3 テスラblack-blood MR imaging法の有用性
3. 学会等名 日本歯科放射線学会第59回学術大会
4. 発表年 2018年

1 . 発表者名 Fukumura R, Mishra R, Sukhbaatar A, Mori S, Kodama T
2 . 発表標題 Effect of drug osmotic pressure on the delivery efficiency for a Lymphatic Drug Delivery System
3 . 学会等名 Tohoku University Forum for Creativity Thematic 2019, Cancer - from Biology to Acceptance (国際学会)
4 . 発表年 2019年

1 . 発表者名 Sukhbaatar A, Mori S, Kodama T
2 . 発表標題 Enhancement of Epirubicin Anticancer Activity by LDDS in Metastatic Lymph Node Mouse Model
3 . 学会等名 16th International Conference on Flow Dynamics (国際学会)
4 . 発表年 2019年

1 . 発表者名 Fukumura R, Mishra R, Sukhbaatar A, Yadav N, Shrivastava S, Saurav S, Shiga K, Mori S, Kodama T
2 . 発表標題 Optimized Physiochemical Properties for Lymphatic Drug Delivery System
3 . 学会等名 16th International Conference on Flow Dynamics (国際学会)
4 . 発表年 2019年

1 . 発表者名 Mishra R, Sukhbaatar A, Shrivastava S, Saurav S, Yadav N, Neetu K, Shiga K, Mori S, Kodama T
2 . 発表標題 Flow Visualization and Lymphatic Vessel Characterization for Lymphatic Drug Delivery System
3 . 学会等名 16th International Conference on Flow Dynamics (国際学会)
4 . 発表年 2019年

1. 発表者名 Mishra R, Sukhbaatar A, Mori S, Kodama T
2. 発表標題 Effect of Osmotic Pressure of drug on treatment efficacy for a Lymphatic Drug Delivery System
3. 学会等名 The 4th International Symposium on Creation of Life Innovation Materials for Interdisciplinary and International Researcher Development(iLIM-4) (国際学会)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Fukumura R, Mishra R, Sukhbaatar A, Mori S, Kodama T
2. 発表標題 Effect of drug osmotic pressure on the therapeutic effect using a lymphatic drug delivery system
3. 学会等名 The 4th International Symposium on Creation of Life Innovation Materials for Interdisciplinary and International Researcher Development(iLIM-4) (国際学会)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 小玉哲也
2. 発表標題 リンパ行性薬物送達法に関する研究
3. 学会等名 第41回生体膜と薬物の相互作用シンポジウム (招待講演)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Ariunbuyan S, Takahashi T, Mori S, Kodama T
2. 発表標題 Removal of lymph nodes increases the incidence of metastasis
3. 学会等名 第78回日本癌学会学術総会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 福村凌一, ラディカ ミシュラ, アリウンブヤン スフパートル, 阪本真弥, 森士朗, 志賀清人, 小玉哲也
2. 発表標題 リンパ系薬物送達システムに必要な薬物の浸透圧と粘度の最適範囲
3. 学会等名 第78回日本癌学会学術総会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Mishra R, Fukumura R, Ariunbuyan S, Sakamoto M, Mori S, Shiga K, Kodama T
2. 発表標題 Importance of osmotic pressure for lymphatic drug delivery system
3. 学会等名 第78回日本癌学会学術総会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Sukhbaatar Ariunbuyan, 森士朗, 小玉哲也
2. 発表標題 Therapeutic effect of epirubicin at different osmotic pressure in metastatic lymph nodes at the early stage using lymphatic drug delivery system
3. 学会等名 第35回日本DDS学会学術集会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Mishra Radhika, Sukhbaatar Ariunbuyan, 阪本真弥, 森士朗, 小玉哲也
2. 発表標題 Flow dynamics of lymphatic drug delivery system in mice
3. 学会等名 第35回日本DDS学会学術集会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 S Ariunbuyan, Takahashi T, Mori S, Kodama T
2. 発表標題 Observation of pulmonary vascularization changes in a metastasis lung mouse model using μ -CT
3. 学会等名 13th International Workshop on Biomaterials in Interface Science (国際学会)
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 S Ariunbuyan, Mori S, Saiki Y, Ishizawa K, Takahashi T, Horii A, Nose M, Kodama T
2. 発表標題 Induction of lung metastasis after lymphadenectomy
3. 学会等名 The 6th JCA-AACR Special Joint Conference (国際学会)
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 Takeda K, Mori S, Kodama T
2. 発表標題 Metastatic lymph nodes can serve as a source of systemic metastasis
3. 学会等名 AACR Annual Meeting 2018 (国際学会)
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 Takeda K, Kikuchi R, Mori S, Kodama T
2. 発表標題 Validation of anatomical characteristics of metastatic lymph nodes in mouse model
3. 学会等名 Lymphatics, frontiers of science, Gordon Research Conference 2018 (国際学会)
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 Takeda K, Kikuchi R, Mori S, Kodama T
2. 発表標題 Validation of anatomical characteristics of metastatic lymph nodes in mouse model
3. 学会等名 Lymphatics(GRS), Gordon Research Seminars 2018 (国際学会)
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 S Ariunbuyan, Takahashi T, Mori S, Kodama T
2. 発表標題 Activation of lung metastasis after lymph node dissection
3. 学会等名 International Conference on Targeted Anticancer Therapies (TAT 2018) (国際学会)
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 S Ariunbuyan, Takahashi T, Mori S, Kodama T
2. 発表標題 Activation of metastatic cells in the lung by dissection of lymph nodes
3. 学会等名 International Symposium for Multimodal Research and Education in IOHS-Liaison2018 (国際学会)
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 Fujii H, Horie S, Mori S, Kodama T
2. 発表標題 Therapeutic potentials of the lymphatic drug delivery system with 5-FU for the treatment of metastatic lymph nodes
3. 学会等名 International Symposium for Multimodal Research and Education in IOHS-Liaison2018 (国際学会)
4. 発表年 2018年

〔図書〕 計0件

〔産業財産権〕

〔その他〕

小玉研究室ホームページ
<https://web.tohoku.ac.jp/kodama/achievement/>

6. 研究組織

	氏名 (ローマ字氏名) (研究者番号)	所属研究機関・部局・職 (機関番号)	備考
研究分担者	志賀 清人 (Shiga Kiyoto) (10187338)	岩手医科大学・医学部・教授 (31201)	
研究分担者	伊藤 康一 (Ito Koichi) (70400299)	東北大学・情報科学研究科・准教授 (11301)	
研究分担者	越山 顕一郎 (Koshiyama Kenichiro) (80467513)	徳島大学・大学院社会産業理工学研究部(理工学域)・准教授 (16101)	
研究分担者	森 菜緒子 (Mori Naoko) (90535064)	東北大学・大学病院・助教 (11301)	
研究分担者	堀江 佐知子 (Horie Sachiko) (90451640)	東北大学・医工学研究科・特任助教 (11301)	