

令和 3 年 6 月 24 日現在

機関番号：11301

研究種目：基盤研究(B) (一般)

研究期間：2018～2020

課題番号：18H03544

研究課題名(和文) 超微小転移リンパ節の精密診断と新化学療法に関する総合的研究

研究課題名(英文) Comprehensive study on precise diagnosis and new chemotherapy for micrometastatic lymph nodes

研究代表者

阪本 真弥 (SAKAMOTO, Maya)

東北大学・歯学研究科・大学院非常勤講師

研究者番号：90157686

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 13,400,000円

研究成果の概要(和文)： 転移初期リンパ節の精密診断法とリンパ行性薬剤送達法(LDDS)を用いた低侵襲な局所的化学療法の開発を目的とし、リンパ節転移マウスモデルを用いて実験を行った。

その結果、マイクロCTによるリンパ洞造影法は、リンパ洞で増殖したがん細胞が上流リンパ節からの造影剤の流れを妨げることによって、造影剤の局所欠損を示し、臨床的NO状態の転移リンパ節診断の画像診断法として有用であることが明らかとなった。また、LDDSを用いた上流リンパ節への薬剤の至適注入速度は10～80 $\mu\text{L}/\text{min}$ であること、LDDSを用いた抗がん剤の投与で臨床的NO状態の初期転移リンパ節に抗腫瘍効果がみられることが明らかとなった。

研究成果の学術的意義や社会的意義

リンパ節転移の有無は、患者の生命予後に大きく関与する。しかし、腫大する前の臨床的NO状態の初期のリンパ節転移を高精度に診断できる画像診断法は確立されていない。また、転移初期のリンパ節では腫瘍新生血管が形成されず、EPR効果にもとづく高分子薬剤治療の効果が期待できないことなどから、全身化学療法の奏効率には限界がある。

本研究は、転移初期段階のリンパ節を対象とした高精度な画像診断法、およびリンパ行性薬剤送達法(LDDS)を用いた新規化学療法の開発を目的とする。低侵襲、低コスト、奏効性の高い転移リンパ節治療が期待でき、高齢者や有病者、あるいは経済的に困窮している世界中のがん患者の救済に繋がる。

研究成果の概要(英文)： In order to develop a precise diagnostic imaging method and minimally invasive local chemotherapy using lymphatic drug delivery system (LDDS) for early metastatic lymph nodes, we conducted experiments using a mouse model of lymph node metastasis.

The results showed that lymphatic sinus contrast imaging using micro-CT was useful as an imaging method for the diagnosis of metastatic lymph nodes in the clinical NO state, because tumor cells proliferating in the lymphatic sinus blocked the flow of contrast medium from upstream lymph nodes, indicating a focal defect of contrast medium. We also found that the optimal infusion rate of drugs into upstream lymph nodes using LDDS was 10-80 $\mu\text{L}/\text{min}$, and that administration of anticancer agents using LDDS had an antitumor effect on metastatic lymph nodes in the model of clinical NO stage.

研究分野：医歯薬学

キーワード：リンパ節転移 精密診断 化学療法 超音波 早期診断 リンパ行性薬剤送達法

様式 C - 19、F - 19 - 1、Z - 19 (共通)

1. 研究開始当初の背景

リンパ節転移の有無は、がん患者の生命予後に大きく関与するため、転移初期リンパ節を的確に診断して早期治療を行うことは患者救済に繋がる。リンパ節転移診断は、CT、MRI、PET、超音波などの画像検査法を駆使し、触診などの診察所見と総合的に行われる。しかし、腫大する前の臨床的 NO 状態の転移リンパ節を高精度に診断できる画像診断法は確立されていない。転移リンパ節は、大きさが最も広く受け入れられた診断基準となっているが、径 10mm での正診率は頸部リンパ節では約 80% であり、残り 20% の不顕性リンパ節は見落とされる。本研究グループは、腫大前の転移初期のリンパ節では、血管密度変化が体積変化に先行することを造影高周波超音波システムで明らかにした。この知見をもとに、焦点サイズが非常に小さいために投影面のボケが小さく、精細で解像度が高いエックス線マイクロコンピュータ (マイクロ CT) を用いて診断システムを構築し、血管およびリンパ洞の抽出精度を高めることで、より高精度なリンパ節転移初期診断が可能になると思われる。

一方、現在の転移リンパ節に対する全身化学療法は、低分子である抗がん剤がリンパ節内の間質に漏出した後に血管系に再吸収されてしまうこと、転移初期段階のリンパ節では腫瘍新生血管が形成されず、EPR 効果にもとづく高分子薬剤の治療効果が期待できないことなどから、転移リンパ節に対する全身化学療法の奏効率には限界がある。本研究グループは、リンパ節に直接薬剤を注射することで、注射したリンパ節だけでなくリンパネットワーク下流側のリンパ節までも治療可能なリンパ行性薬剤送達法 (LDDS) の開発に取り組んできた。本手法では全身化学療法の 100 分の 1 ~ 10,000 分の 1 の微量な薬剤量で転移初期段階のリンパ節を治療できる。しかし、リンパ系の流体輸送の特徴に基づいた薬剤送達的设计や LDDS による治療に有効な薬剤特性は不明である。

2. 研究の目的

転移初期段階の転移リンパ節の精密診断法と LDDS を用いた低侵襲な新しい局所的化学療法の開発を目的とし、(1) マイクロ CT (空間分解能 5 μ m) を用いた転移初期リンパ節の画像診断法の開発 (2) 上流側リンパ節への蛍光色素注入速度の違いによる下流側リンパ節への送達性評価、(3) LDDS を用いた抗がん剤の転移初期リンパ節における抗腫瘍効果、副作用の検証と LDDS に求められる薬剤特性の検討を行った。

3. 研究の方法

(1) マイクロ CT 像を用いた転移初期リンパ節の診断法の開発

実験動物

MXH10/Mo/lpr マウスを 14 週齢まで系統維持・繁殖させた。14 週齢でリンパ節腫脹が発現し、ヒトのリンパ節と同等の径約 10mm に腫大して安定化する。実験には 16-18 週齢のマウスを用いた。

腫瘍細胞

マウス乳がん細胞由来で生体発光関連酵素であるルシフェラーゼ遺伝子を導入した FM3A-Luc 細胞を用いた。

リンパ節転移マウスモデルの作製

FM3A-Luc 細胞懸濁液をマウスリンパネットワークにおいて固有腋窩リンパ節に対し上流側の腸骨下リンパ節に接種し、下流側の固有腋窩リンパ節に転移させた。

生体発光イメージング法による解析

ルシフェラーゼ発現細胞である FM3A-Luc 細胞の発光量を生体発光イメージングシステム (IVIS) により測定した。腫瘍細胞を接種した上流側の腸骨下リンパ節、および下流側の固有腋窩リンパ節のルシフェラーゼ活性を腫瘍細胞接種後 14、21、28 日目に測定した。

造影マイクロ CT 画像解析

リンパ節初期転移診断を目的にリンパ節転移マウスモデルの転移病巣の造影マイクロ CT 画像を撮影した。CT 造影剤を腸骨下リンパ節、および固有腋窩リンパ節の上流リンパ節である副腋窩リンパ節に注射して固有腋窩リンパ節に 10、30、60 μ L/min の注入速度で造影剤を送達させ、リンパ洞の画像解析を行った。

病理組織学的解析

固有腋窩リンパ節と上流側の副腋窩リンパ節のパラフィン切片を作製し、HE 染色で腫瘍細胞を特定し、造影マイクロ CT 画像の検証に用いた。

(2) 上流側リンパ節への蛍光色素注入速度の違いによる下流側リンパ節への送達性評価
LDDS による転移リンパ節への薬剤送達は、薬剤注入部位となる上流側リンパ節への薬剤投与速度が下流側リンパ節への送達能を規定する。そこで、様々な速度で上流側リンパ節に蛍光色素を注入し、下流側リンパ節への至適注入速度を検討した。

実験動物

(1)と同様に 16-18 週齢の MXH10/Mo/lpr マウスを用いた。

蛍光色素

上流側の腸骨下リンパ節に注入する蛍光色素として、FITC 修飾トマトレクチンを用いた。

腸骨下リンパ節への FITC 修飾トマトレクチンの注入と注入圧力計測

マウス腹部に皮膚切開を加え、腸骨下リンパ節から固有腋窩リンパ節に至るルートを露出させ、腸骨下リンパ節へ FITC 修飾トマトレクチンを 10, 20, 40, 60, 80, 100 $\mu\text{L}/\text{min}$ および bolus (2.4 mL/min) の速度で注入した。FITC 修飾トマトレクチン注入中に、腸骨下リンパ節における注入圧力をリアルタイムに計測した。FITC 修飾トマトレクチン注入終了後、下流側である固有腋窩リンパ節を摘出した。

固有腋窩リンパ節への FITC 修飾トマトレクチンの送達量の定量化

下流側である固有腋窩リンパ節への FITC 修飾トマトレクチンの送達量を定量化するために平均蛍光強度解析を行った。

蛍光免疫染色

下流側である固有腋窩リンパ節への FITC 修飾トマトレクチンの局在を評価するために、リンパ内皮細胞を標的とする抗 LYVE-1 抗体による免疫染色を行った。

(3) LDDS を用いた抗がん剤の転移初期のリンパ節における抗腫瘍効果、副作用の検証と LDDS に求められる薬剤特性の検討

腸骨下リンパ節に腫瘍細胞を接種し、固有腋窩リンパ節に転移を誘導することで作製した転移リンパ節マウスモデルの副腋窩リンパ節に、(2) で明らかとなった至適注入速度で抗がん剤を注入し、リンパ行性薬剤送達法の有効性および副作用を検討した。また、浸透圧や粘度の異なる抗がん剤溶液の治療効果を検証した。

実験動物

(1)(2)と同様に 14~20 週齢の MXH10/Mo/lpr マウスを用いた。

腫瘍細胞

ルシフェラーゼおよび GFP 発現細胞であるマウス悪性線維性組織球腫様細胞(KM-Luc/GFP 細胞)とマウス乳がん細胞由来の FM3A-Luc 細胞を使用した。

転移リンパ節モデル作製

KM-Luc/GFP 細胞および FM3A-Luc 細胞細胞懸濁液をリンパネットワークで上流側の腸骨下リンパ節に接種し、下流側の固有腋窩リンパ節に転移させ、リンパ節転移マウスモデルを作製した。腫瘍細胞接種日を Day 0 と定義し、IVIS を用いて固有腋窩リンパ節の *in vivo* 生物発光強度を測定することで、腫瘍増殖を評価した。KM-Luc/GFP 細胞群では Day 3, 6, 9 に生物発光強度を測定し、Day 6 において生物発光強度が 2.0×10^5 photons/sec に達した固有腋窩リンパ節を転移リンパ節とみなした。KM-Luc/GFP 細胞群では Day 6 を改めて Day 0^T と定義し、同日に 5-FU 投与による治療介入を行った。一方、FM3A-Luc 細胞群では Day 7, 14 および Day 14 以降には 3 日おきに生物発光強度を測定した。生物発光強度が 1.0×10^6 photons/sec に達した固有腋窩リンパ節を転移リンパ節とみなした。FM3A-Luc 細胞群では転移誘導を確認した日を改めて Day -1^T と定義し、翌日の Day 0^T に治療介入を行った。

副腋窩リンパ節からの薬剤注入

抗がん剤には、5-FU を用いた。KM-Luc/GFP 細胞群では Control (0 $\mu\text{g}/\text{g}$), 0.1 $\mu\text{g}/\text{g}$, 1.0 $\mu\text{g}/\text{g}$ および 10 $\mu\text{g}/\text{g}$ 群で治療効果を比較した。FM3A-Luc 細胞群では Control (0 $\mu\text{g}/\text{g}$), 0.1 $\mu\text{g}/\text{g}$, 1.0 $\mu\text{g}/\text{g}$, 10 $\mu\text{g}/\text{g}$ および 100 $\mu\text{g}/\text{g}$ 群で治療効果を比較した。また、ポリソルベート 80, エタノール、生理食塩水で 5-FU を希釈し、粘度、浸透圧を可変し、治療効果に違いがあるかを検討した。

抗腫瘍効果の検証

治療介入後の固有腋窩リンパ節での薬剤の抗腫瘍効果を腫瘍のルシフェラーゼ活性で確認した。また、摘出した固有腋窩リンパ節と上流側リンパ節である副腋窩リンパ節のパラフィン切片を作製し、HE 染色で腫瘍細胞を特定し、病理組織像から腫瘍細胞の残存を評価した。

体重測定

5-FU の急性毒性作用を評価するために、体重を測定した KM-Luc/GFP 細胞を接種したマウスは、Day0, 3, 6 (OT) および Day9 (3T) に体重を測定した。

5-FU の腎/肝毒性を評価するための血液生化学検査

治療介入後のマウスから血漿を採取し、急性腎不全の判定としてクレアニチン (CRE) および尿素窒素 (BUN)、急性膵炎の判定としてアミラーゼ (AMY)、肝機能障害判定として AST, ALT およびビリルビン (T-BIL) の血漿中濃度を測定した。KM-Luc/GFP 細胞群では、Day 3^r のマウス血漿、FM3A-Luc 細胞群では Day 9^r のマウス血漿を使用した。

4. 研究成果

(1) 造影高周波超音波像とマイクロ CT 像を用いた転移初期リンパ節の診断

リンパ節転移マウスモデルの臨床的 NO 状態モデルとした体積変化を認めない固有腋窩リンパ節に輸入リンパ管を介して造影剤を 10, 30, 60 $\mu\text{L}/\text{min}$ の注入速度で流入させると、辺縁洞に造影剤が貯留し、その後リンパ節の皮質および髄質のリンパ洞に流入した。固有腋窩リンパ節の上流側リンパ節である副腋窩リンパ節への造影剤の貯留は、注入速度が速いほど増加した。さらに、リンパ節に体積変化をきたしていない固有腋窩リンパ節の辺縁洞で増殖した乳がん細胞は、上流側の副腋窩リンパ節からの造影剤の流れを妨げ、造影剤の局所欠損領域を CT 画像上で示した。マイクロ CT によるリンパ洞造影法は臨床的 NO 状態のリンパ節転移を診断するための新しい画像診断法として有用と思われた。

(2) 上流側リンパ節への蛍光色素注入速度の違いによる下流側リンパ節への送達性評価

全ての注入速度群において、腸骨下リンパ節に注入された FITC 修飾トマトレクチンはリンパ管を介して下流の固有腋窩リンパ節に送達された。10~80 $\mu\text{L}/\text{min}$ では、注入圧力は注入開始直後に急速に増大し、鋭いピークを形成してから緩やかに変化した。100 $\mu\text{L}/\text{min}$ および bolus 群では、注入中には圧力のピークを形成せずに、高い圧力を維持したまま推移した。撃力値は bolus 群では著しく減少した。

10~100 $\mu\text{L}/\text{min}$ では、注入速度の上昇にともない固有腋窩リンパ節内の FITC 修飾トマトレクチンの分布は減少した。bolus 群では、FITC 修飾トマトレクチンは固有腋窩リンパ節の一部の辺縁洞および実質にのみ確認された。下流側リンパ節における FITC 修飾トマトレクチンの分布は撃力値と相関することが明らかとなった。

腸骨下リンパ節体積と注入圧力の最大値との間には相関は認められなかった。

以上の研究成果から、リンパ行性薬剤送達法の至適注入速度は 10~80 $\mu\text{L}/\text{min}$ であることが示唆された。

(3) LDDS を用いた抗がん剤の転移初期のリンパ節における抗腫瘍効果、副作用の検証と LDDS に求められる薬剤特性の検討

KM-Luc/GFP 細胞群では 10 $\mu\text{g}/\text{g}$ 投与群において、Control 群と比較して治療介入後に生物発光強度の統計的有意な減少が認められた ($P < 0.01$)。一方、FM3A-Luc 細胞群では濃度依存的な *in vivo* 生物発光強度の減少傾向が認められたが、統計的有意差は認められなかった。

FM3A-Luc 細胞群について浸透圧や粘度の異なる薬剤による転移リンパ節への治療効果の検討を試みたところ、異なる浸透圧と粘度の抗がん剤では治療効果に違いがあることが明らかとなった。しかし、どのくらいの浸透圧や粘度の薬剤がリンパ節全体に送達され、貯留性があるのかについては、今後の課題である。

体重は、いずれの濃度の 5-FU 投与によっても統計的有意な減少は認めなかった。

病理組織学的解析では、5-FU 濃度 0.1~10 $\mu\text{g}/\text{g}$ 群では、KM-Luc/GFP 細胞群、FM3A-Luc 細胞群ともに固有腋窩リンパ節内に腫瘍領域は認められなかったのに対し、Control 群において、辺縁洞付近に境界明瞭な腫瘍領域が確認された。また、5-FU 投与による副腋窩リンパ節の構造変化は KM-Luc/GFP 細胞群、FM3A-Luc 細胞群ともにみられなかった。肺、肝臓および腎臓にも Control 群を含む全ての群において、KM-Luc/GFP 細胞群、FM3A-Luc 細胞群ともに 5-FU 投与による臓器傷害は確認されなかった。

生化学検査結果は、KM-Luc/GFP 細胞群、FM3A-Luc 細胞群ともに、全ての測定項目において Control 群と比較して統計的有意な差は認められなかった。

5. 考察

LDDS による化学療法でリンパ節内の転移腫瘍は縮小することが明らかとなった。治療介入による抗腫瘍効果は、腫瘍細胞として KM-Luc/GFP 細胞を用いた場合には、固有腋窩リンパ節の *in*

in vivo 生物発光強度の統計的有意な減少が認められたが、FM3A-Luc 細胞を用いた場合には、統計的有意な抗腫瘍効果は認められなかった。この理由として、腫瘍細胞の浸潤性の違いや薬剤感受性の違いによって、抗腫瘍効果に差が生じたものと考えられる。下流側リンパ節の辺縁洞で主に増殖する KM-Luc/GFP 細胞には 5-FU は送達されたが、リンパ節の実質で浸潤性に増殖する FM3A-Luc 細胞には 5-FU が十分に送達されなかった可能性や FM3A-Luc 細胞の 5-FU に対する薬剤感受性が低かった可能性がある。

今後、薬剤の浸透圧や粘度を詳細に検討し、LDDS による転移初期のリンパ節治療に最適な薬剤が開発されれば、低侵襲、低コスト、奏効性の高い LDDS 治療の臨床応用が可能となり、高齢者や有病者、あるいは経済的に困窮している世界中のがん患者を救済するであろう。本研究成果は、リンパ節転移の早期診断・新たな治療法開発の基礎となり得るものである。

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計13件（うち査読付論文 13件／うち国際共著 0件／うちオープンアクセス 12件）

1. 著者名 Fukumura Ryoichi, Sukhbaatar Ariunbuyan, Mishra Radhika, Sakamoto Maya, Mori Shiro, Kodama Tetsuya	4. 巻 -
2. 論文標題 Study of the physicochemical properties of drugs suitable for administration using a lymphatic drug delivery system	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Cancer Science	6. 最初と最後の頁 -
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1111/cas.14867	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 Shigeki, Yoshiba Shota, Mori Shiro, Kodama Tetsuya	4. 巻 597
2. 論文標題 Optimization of the delivery of molecules into lymph nodes using a lymphatic drug delivery system with ultrasound	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 International Journal of Pharmaceutics	6. 最初と最後の頁 120324 ~ 120324
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1016/j.ijpharm.2021.120324	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 Shigeki, Takeda Kazu, Sukhbaatar Ariunbuyan, Sakamoto Maya, Mori Shiro, Shiga Kiyoto, Kodama Tetsuya	4. 巻 111
2. 論文標題 Intranodal pressure of a metastatic lymph node reflects the response to lymphatic drug delivery system	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Cancer Sci.	6. 最初と最後の頁 4232 ~ 4241
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1111/cas.14640	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, Motozono C, Kanzaki H, Mori S, Kodama T.	4. 巻 525
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 2020年
3. 雑誌名 Biochem Biophys Res Commun.	6. 最初と最後の頁 1025-1031
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 オープンアクセスとしている（また、その予定である）	国際共著 -

1. 著者名 Sukhbaatar A, Sakamoto A, 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 Sci Rep.	6. 最初と最後の頁 -
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 Sci Rep.	6. 最初と最後の頁 -
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 Fujii Honoka, Horie Sachiko, Sukhbaatar Ariunbuyan, Mishra Radhika, Sakamoto Maya, Mori Shiro, Kodama Tetsuya	4. 巻 8
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 -

1. 著者名 Kikuchi Ryohei, Sukhbaatar Ariunbuyan, Sakamoto Maya, Mori Shiro, Kodama Tetsuya	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 2020年
3. 雑誌名 Clinical and Translational Radiation Oncology	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 -

1. 著者名 Iwamura R, Sakamoto M, Mori S, Kodama T.	4. 巻 21
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 Mol Imaging Biol.	6. 最初と最後の頁 852-834
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 オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 -

1. 著者名 Sukhbaatar A, Mori S, Saiki Y, Takahashi T, Horii A, Kodama T.	4. 巻 110
2. 論文標題 Lymph node resection induces the activation of tumor cells in the lungs.	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Cancer Sci.	6. 最初と最後の頁 509-518
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1111/cas.13898.	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 Ouchi T, Sukhbaatar A, Horie S, Sakamoto M, Shiga K, Mori S, Kodama T.	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 Med Biol.	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 オープンアクセスとしている (また、その予定である)	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 J Cancer Metastasis Treat.	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 オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 -

1. 著者名 Ogawa Takenori, Kojima Ikuho, Ishii Ryo, Sakamoto Maya, Murata Takaki, Suzuki Takahiro, Kato Kengo, Nakanome Ayako, Ohkoshi Akira, Ishida Eiichi, Kakehata Seiji, Shiga Kiyoto, Katori Yukio	4. 巻 275
2. 論文標題 Clinical utility of dynamic-enhanced MRI in salivary gland tumors: retrospective study and literature review	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 European Archives of Oto-Rhino-Laryngology	6. 最初と最後の頁 1613 ~ 1621
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1007/s00405-018-4965-9	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30件 (うち招待講演 0件 / うち国際学会 8件)

1. 発表者名 S Ariunbuyan, Sakamoto M, Mori S, Kodama T
2. 発表標題 Lymph node metastasis mouse model and its treatment.
3. 学会等名 International Joint Symposium 2020(The 15th International Workshop on Biomaterials in Interface Science, The 11th Symposium on Innovative Dental-Engineering Alliance (IDEA)) (国際学会)
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 Fukumura R, Mishra R, S Ariunbuyan, Mori S, Kodama T
2. 発表標題 Imaging of the mouse lymphatic sinus during lymphatic administration of high osmotic pressure solutions using a contrast-enhanced high-frequency ultrasound imaging system.
3. 学会等名 World Molecular Imaging Congress (WMIC) virtual 2020 (国際学会)
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 Mishra R, Fukumura R, S Ariunbuyan, Mori S, Kodama T
2. 発表標題 Optimized fluid parameters for enhanced treatment efficacy for drug delivery using the Lymphatic Drug Delivery System.
3. 学会等名 World Molecular Imaging Congress (WMIC) virtual 2020 (国際学会)
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 福村凌一, Radhika Mishra, Ariunbuyan Sukhbaatar, 森士朗, 小玉哲也
2. 発表標題 浸透圧にともなうリンパ節の形態変化に関する研究.
3. 学会等名 日本超音波医学会第93回学術集会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 大村眞朗, 永松大輝, 小玉哲也, 佐藤悠佑, 吉田憲司, 山口匡
2. 発表標題 リンパ節転移モデルマウスの3次元 in vivo 超音波定量評価の基礎検討.
3. 学会等名 日本超音波医学会第93回学術集会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 S Ariunbuyan, Kodama T, Mori S
2. 発表標題 Improvement of chemotherapy for the lymph node metastasis.
3. 学会等名 第79回日本癌学会学術総会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 Mishra R, Fukumura R, S Ariunbuyan, Mori S, Kodama T
2. 発表標題 Importance of drug osmotic pressure and viscosity for enhancing treatment effect using lymphatic drug delivery system.
3. 学会等名 第79回日本癌学会学術総会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 鈴木健大, アリウンブヤン スフバートル, 森士朗, 伊藤明宏, 小玉哲也
2. 発表標題 リンパ行性薬物送達法におけるリンパ節への分子集積の定量解析.
3. 学会等名 第79回日本癌学会学術総会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 福村凌一, ミシュラ ラディカ, スフバートル アリウンブヤン, 永松大輝, 森士朗, 小玉哲也
2. 発表標題 リンパ行性薬剤送達法を用いた抗がん剤投与時における浸透圧の治療依存性.
3. 学会等名 第79回日本癌学会学術総会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 福村凌一, Radhika Mishra, Ariunbuyan Sukhbaatar, 森士朗, 小玉哲也
2. 発表標題 リンパ行性薬剤送達法における薬剤浸透圧変化にともなう転移リンパ節の治療評価に関する研究.
3. 学会等名 日本超音波医学会第60回東北地方会学術集会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 福村凌一, Mishra Radhika, Sukhbaatar Ariunbuyan, 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高浸透圧の薬剤の有効性に関する研究.
3. 学会等名 第36回日本DDS学会学術集会
4. 発表年 2020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
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, 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 Kodama T, Mori S.
2. 発表標題 Optimized ranges of osmotic pressure and viscosity of drugs required for lymphatic drug delivery system.
3. 学会等名 AACR Annual Meeting 2019 (国際学会)
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 スフバートル, 森士朗, 小玉哲也
2. 発表標題 リンパ行性薬剤送達法の治療効果と薬剤浸透圧との相関.
3. 学会等名 日本機械学会 第32回バイオエンジニアリング講演会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Mishra R, Fukumura R, Sukhbaatar A, Mori S, Kodama T
2. 発表標題 Optimal Osmotic Pressure for a Lymphatic Drug Delivery System.
3. 学会等名 日本機械学会 第32回バイオエンジニアリング講演会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 小嶋郁穂、高浪健太郎、小川武則、外山由貴、齋藤美穂子、阪本真弥、飯久保正弘、高橋 哲
2. 発表標題 半導体検出器を搭載した新PET装置による口腔がんリンパ節転移の診断精度
3. 学会等名 日本歯科放射線学会第60回学術大会
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 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 Kojima I, Iikubo M, Nishioka T, Sakamoto M
2. 発表標題 Efficacy of the positron emission tomography scanner with semiconductor photomultiplier in diagnosis of lymph node metastases in oral cancer
3. 学会等名 22th International Congress of Dental and Maxillofacial Radiology
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 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 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 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 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 Tesla 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 小嶋郁穂, 阪本真弥, 飯久保正弘, 高浪健太郎, 外山由貴, 古内 壽, 小川武則, 永井宏和, 宮下 仁, 高橋 哲
2. 発表標題 半導体検出器を搭載した新PET装置による舌がん原発腫瘍の検出能の検討
3. 学会等名 第23回日本歯科放射線学会臨床画像大会
4. 発表年 2018年

〔図書〕 計0件

〔産業財産権〕

〔その他〕

-

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	小玉 哲也 (KODAMA Tetsuya) (40271986)	東北大学・医工学研究科・教授 (11301)	

6. 研究組織（つづき）

	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	宮澤 正顯 (MIYAZAWA Masaaki) (60167757)	近畿大学・医学部・教授 (34419)	
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)	

7. 科研費を使用して開催した国際研究集会

〔国際研究集会〕 計0件

8. 本研究に関連して実施した国際共同研究の実施状況

共同研究相手国	相手方研究機関