

令和 5 年 6 月 28 日現在

機関番号：31201

研究種目：挑戦的研究(萌芽)

研究期間：2019～2022

課題番号：19K22692

研究課題名(和文)リンパ節内圧測定によるリンパ節転移超早期診断とリンパ行性薬剤導入システム治療

研究課題名(英文) Super-early stage diagnosis of the metastatic lymph nodes using the measurement of intra-lymph node pressure and lymphatic drug delivery system

研究代表者

志賀 清人 (Shiga, Kiyoto)

岩手医科大学・医学部・教授

研究者番号：10187338

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 4,800,000円

研究成果の概要(和文)：まず、頸部リンパ流の検討研究をjRCTに登録(jRCTs021190015)、予定通り終了した。頭頸部癌患者の頸部郭清術中に転移リンパ節にICGを注入して赤外線カメラシステムで画像を撮影したところ、大きく3種類の動態を示すグループに分類できた。リンパ節の内圧測定研究は、jRCTに登録後(jRCTs022200004)。2021年9月に症例登録を開始し、研究を進めた。正常リンパ節と比較すると、転移リンパ節では内圧の増加が認められており、現在研究成果を解析し発表を予定している。

リンパ行性薬剤送達システム開発のためのプロトコルを作成し、特定臨床研究として倫理委員会で現在審査中である。

研究成果の学術的意義や社会的意義

癌の微小転移に対しては、既存のCTやMRIでは診断不可能であり、我々が開発した造影超音波検査でもその診断能は高くは無い。そこで極微小な転移巣まで検出可能な方法としてリンパ節内圧の測定の臨床応用を考えた。すでに共同研究者は動物実験で転移リンパ節内圧の上昇を確認しており、臨床への応用は実現可能である。

また、リンパ行性ドラッグデリバリーシステム(LDDS)は、動物実験ではすでに抗がん剤投与による転移リンパ節の縮小効果が認められている。LDDSの大きな利点は抗がん剤の使用量を極端に少なくできることである。臨床では抗がん剤の副作用・合併症に苦しむ患者が多く、大きな光明を与える研究である。

研究成果の概要(英文)：The study of the lymphatic flow in the neck was registered to jRCT (jRCTs021190015) and carried out as expected. When ICG was administrated into the metastatic lymph nodes of the head and neck cancer patients during their surgery, i.e., neck dissection and recorded by the infrared camera, three patterns of lymphatic drainage patterns were observed.

The study of the intra-lymph node pressure was also registered to jRCT (jRCTs022200004) and carried out since September 2021. As intra-lymphatic pressure of the metastatic lymph nodes was increased compared to the normal counterpart, we provide the publication of the results of the study.

The protocol of the lymphatic drug delivery system has been provided and under review by institutional review board.

研究分野：頭頸部癌

キーワード：頭頸部癌 頸部リンパ節転移 リンパ節内圧 リンパ行性薬剤導入 超早期診断

1. 研究開始当初の背景

我々はこれまで頭頸部領域の癌診療における超音波診断の有用性について検証を重ねてきた。実際に頭頸部超音波研究会として、「頸部リンパ節転移の診断基準の検証」「化学放射線治療後の頸部リンパ節の評価」および「頸部リンパ節における造影超音波検査の有用性の検証」の3つの多施設共同研究が遂行中である。特に造影超音波診断は当施設が研究事務局となって臨床研究を行っている。マイクロバブル造影剤ソナゾイドを用いて頭頸部癌症例の転移リンパ節の造影超音波検査を行うと、マイクロバブルのリンパ節内への流入と輝点の増加が顕著に認められるが、これを定性的、定量的に検出する画像解析ソフトが無かった。そこで我々は厚労省「革新的医療機器の開発事業」の研究費を得て、高精度に造影超音波画像を解析できるアルゴリズムを開発、ソフトとして完成させた(特許出願 中 2014-194528)。このソフトではマイクロバブルの輝点が多いほど青赤で段階的に表示される。この解析画像から転移リンパ節内の血管網が明らかになり、しかも中枢側末梢側も明らかになると同時に血管密度も計算される。転移リンパ節の特徴的所見として、リンパ節転移の有無の判定に応用可能である。

造影超音波診断によりこれまでCTやMRIで転移診断が困難であったようないわゆるリンパ節の一部を占拠するようなリンパ節転移でも診断可能と思われるが、極めて小さな微小転移に対してはその診断能は高くは無い。そこで極微小な転移巣まで検出可能な方法としてリンパ節内圧の測定を応用することにした。すでに共同研究機関である東北大学大学院医工学研究科腫瘍医工学分野では動物実験で転移リンパ節内圧の上昇を確認しており(Miura et al. Cancer Sci 2016)、臨床への応用は実現可能である。

また、リンパ行性ドラッグデリバリーシステム(LDDS)のアイデアも動物実験ではすでに抗がん剤投与による転移リンパ節の縮小効果が認められており(Kodama et al. Sci Rep. 2016)、転移リンパ節内圧測定と同時進行で臨床例での効果判定を行うことが可能である。LDDSの大きな利点は抗がん剤の使用量を極端に少なくできることである。臨床では抗がん剤の副作用・合併症に苦しむ患者が多く、大きな光明を与える研究である。

2. 研究の目的

正常リンパ節に癌細胞が転移すると、腫瘍細胞のみならず栄養血管をはじめとする基質が増えることは周知の事実である。一方でいわゆる微小転移(micrometastasis)を検出することは臨床的には現在のところ画像診断などいかなる方法でも不可能である。そこで我々はこれまでリンパ節転移の形成過程を考慮して、リンパ節内部の圧を測定することにより転移診断が可能ではないかと考えて研究を行ってきた。その結果、転移リンパ節では有意に内部圧の上昇が認められることを明らかにした(Miura et al. Cancer Sci 2016)。

本研究ではまず、これまで動物実験で明らかになった転移リンパ節内の圧上昇が、臨床例でも認められるかどうかを頭頸部癌症例について検討する。頭頸部癌の転移は頸部リンパ節が中心であり、表在性でリンパ節内圧の測定には最も適している。頸部リンパ節転移での内圧上昇が明らかになれば、次の研究段階としてリンパ行性ドラッグデリバリーシステム(LDDS)を試み

る。動物実験ではすでに抗がん剤投与による転移リンパ節の縮小効果が認められており(Kodama et al. Sci Rep. 2016)、臨床例での効果判定を行う。

3．研究の方法

すでに動物モデルでは MXH10/Mo/lpr. マウスを用いて、腸骨下リンパ節、腋窩リンパ節の内圧測定が行われているが、ヒトでは未だに試みられていない。そこで、動物モデルにならって World Precision Instruments 社の圧トランスジューサー、DC amplifier などを構成成分とする圧測定装置を組み立てる。これをまず動物モデルで測定可能かどうかを確認する。

この内圧測定装置を用いて、最初はボランティアを募り、リンパ節内圧を測定する。測定対象は頸部リンパ節(レベル I-IV)で、超音波診断装置を用いて位置と形態を確認して行う。次に、頭頸部癌症例で手術直前の患者を対象に、同様にリンパ節内圧の測定を行う。この際、CT/MRI や FDG-PET などの診断や超音波診断装置で確実に転移が陰性と判断されたリンパ節を対照とし、確実にリンパ節転移が陽性であるリンパ節を選んで、その内圧を測定する。穿刺は1回のみとし、超音波診断装置で深度を変えながら測定する。手術後に病理組織診断の標本との相関を検討する。

転移リンパ節内の内圧上昇が確認できれば、次の段階として頭頸部癌で化学放射線治療を予定している症例の頸部リンパ節転移についても、その転移陽性リンパ節の内圧測定を行い、その後連続して治療中、治療後にも測定することで、治療効果と相関するかどうかについて検討を行う。リンパ行性ドラッグデリバリーシステム(LDDS)についてはまず、根治切除不能症例を対象に、その転移リンパ節の内圧測定と同時にリンパ節内に CDDP, DOC などの抗がん剤を注入し、治療効果を検討する。また、ターゲットのリンパ節だけではなく、その周囲リンパ節に注入することによる治療効果についても検討し、LDDS の実用性について検討する。

4．研究成果

本研究はリンパ節内圧測定により、正常リンパ節との圧較差を利用して転移リンパ節を早期に診断することを第一目的とするが、その予備的な研究として頸部リンパ節からのリンパ流についての検索を行った。特定臨床研究として倫理委員会に研究計画書を提出し認可後、jRCT に登録(jRCTs021190015)、予定通り 10 症例を登録した。頭頸部癌患者の頸部郭清術中に転移リンパ節に ICG を注入して赤外線カメラシステムで画像を撮影したところ、症例によってパターンが異なることが明らかとなった。大きく 3 種類の動態を示すグループに分類され、1. 注入されたリンパ節内にとどまるもの、2. 注入されたリンパ節からリンパ管を流れ、近傍の下流リンパ節に流入するもの、3. 注入した ICG はリンパ管から近傍のリンパ節に流入するだけでなく、静脈系へと流入するものがあり、先行研究のマウス実験の結果と一致していた。次にリンパ節の内圧測定研究は、上記同様特定臨床研究として倫理委員会に研究計画書を提出し、認可を受け jRCT に登録された(jRCTs022200004)。2021 年 9 月 7 日に症例登録を開始し、20 例を目標に症例を登録、研究を進めた。正常リンパ節と比較すると、転移リンパ節では内圧の増加が認められており、現在研究成果を解析し発表を予定している。

頸部リンパ節のリンパ流が明らかになったことにより、次のステップとしてリンパ行性薬剤送達システム(lymphatic drug delivery system=LDDS)開発のためのプロトコールを作成し、特定臨床研究として倫理委員会に提出し、現在審査中である。

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計0件

〔学会発表〕 計1件（うち招待講演 0件 / うち国際学会 0件）

1. 発表者名 志賀清人
2. 発表標題 リンパ節転移に対する新たな治療法—LDDS (lymphatic drug delivery system)の開発
3. 学会等名 第60回日本癌治療学会学術集会
4. 発表年 2022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	片桐 克則 (Katagiri Katsunori) (10455842)	岩手医科大学・医学部・准教授 (31201)	
研究分担者	及川 伸一 (Oikawa Shin-ichi) (30837696)	岩手医科大学・医学部・助教 (31201)	
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)	
研究分担者	齋藤 大輔 (Saito Daisuke) (40722715)	岩手医科大学・医学部・講師 (31201)	

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
---------	---------