

令和 5 年 4 月 18 日現在

機関番号：11301

研究種目：基盤研究(A)（一般）

研究期間：2020～2022

課題番号：20H00655

研究課題名（和文）転移リンパ節局所制御から全身転移治療に向けたリンパ行性薬物送達法の創製

研究課題名（英文）Development of a lymphatic drug delivery system for local control of metastatic lymph nodes to systemic metastatic therapy

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） 35,100,000円

研究成果の概要（和文）：本研究では、頭頸部がん患者および乳がん患者から摘出されたリンパ節を組織学的に解析し、リンパ節介在血行性転移理論の普遍性を明らかにした。また、マウス実験からリンパ行性薬物送達法（LDDS）の溶媒特性および免疫チェックポイント阻害剤を併用したLDDSの臨床的NOリンパ節に対する抗腫瘍効果を示した。本研究により、LDDSの臨床的意義が明らかにされ、LDDSによる転移リンパ節から遠隔転移の制御の可能性が示唆された。

研究成果の学術的意義や社会的意義

(1) リンパ節転移初期段階において、腫瘍細胞は遠隔臓器に転移することが示唆された。(2) リンパ行性薬物送達法の溶媒には、粘度と浸透圧で定まる最適な値が存在する。(3) リンパ行性薬物送達法は転移リンパ節の局所制御から遠隔転移の制御も可能な手法となり得る。本研究は、リンパ節転移に関する新たな概念を提唱し、この概念に基づく新たな転移リンパ節の治療法を提唱するものである。

研究成果の概要（英文）：In this study, lymph nodes removed from head and neck cancer patients and breast cancer patients were analyzed histologically to clarify the universality of the lymph node-mediated hematogenous metastasis theory. In addition, the solvent properties of lymphatic drug delivery system (LDDS) and the antitumor effect of LDDS in combination with immune checkpoint inhibitors on clinical NO lymph nodes were demonstrated from mouse experiments. This study clarifies the clinical significance of LDDS and suggests the possibility of controlling distant metastases from metastatic lymph nodes by LDDS.

研究分野：医用システム

キーワード：リンパ節 転移 リンパ節内投与 DDS

様式 C-19、F-19-1、Z-19 (共通)

1. 研究開始当初の背景

研究代表者のグループは、ヒトのリンパ節の大きさと同等の大きさ(直径10 mm)を有する **MXH10/Mo/lpr/lpr (MXH10/Mo/lpr)**リンパ節腫瘍マウスを約20年の歳月を重ね世界で初めて樹立した。このマウスを使用し、輸入リンパ管からリンパ節の辺縁洞に侵入・増殖した腫瘍細胞は、被膜を貫通する穿通枝(静脈)を介して全身に転移を来すとするリンパ節介在血行性転移理論を提唱している。この理論は臨床的**N0**センチネルリンパ節、すなわち、現在の超音波、MRI、CTなどの診断機器を用いてもリンパ節(短径10 mm以下)内の転移有無の判定が困難な偽陰性センチネルリンパ節に適用される理論である。研究代表者は、この臨床的**N0**センチネルリンパ節に直接薬物を投与し、センチネルリンパ節およびその下流のリンパ節の局所制御を目指す**LDDS**を開発してきた。この技術は、全身投与に対し**1/10,000**以下の投与量で、センチネルリンパ節内の腫瘍増殖を**1/10**から**1/100**程度にまで抑制でき、副作用をともしない画期的な治療法である。最近では溶媒の浸透圧と粘度を調整することでセンチネルリンパ節内の腫瘍増殖を**1/1,000**以下に抑制することに成功し、**LDDS**に関する製剤設計の重要な指針を示すに至った。**LDDS**の頭頸部がんへの臨床応用に関して、医薬品機器総合機構(PMDA)による質疑を2018年11月に書面審査のみで完了し、現在、第一相臨床試験の計画を進めている。本研究の学術的「問い」は、リンパ節介在血行性転移理論を基本概念として**LDDS**により臨床的**N0**センチネルリンパ節の局所制御により全身転移をも治療が可能か?ということである。本研究では、リンパ節介在血行性転移理論の普遍性を検証し、この概念に基づく**LDDS**の基盤技術開発から、臨床的**N0**センチネルリンパ節の局所制御によって全身転移の治療が可能であることを実証し、この「問い」に答えることを目指す。

2. 研究の目的

本研究の目的は、**LDDS**の基礎概念であるリンパ節介在血行性転移理論の普遍性を検証し、この概念に基づく**LDDS**の基盤技術開発から、臨床的**N0**センチネルリンパ節を局所制御することで全身転移の治療が可能であることを実証することであり、この目的達成のために、以下の3つの課題に取り組む。(1)リンパ節介在血行性転移理論の普遍性の検証、(2)**LDDS**の溶媒特性と抗腫瘍効果の検証、(3)免疫チェックポイント阻害剤を併用した**LDDS**の抗腫瘍効果の検証。

3. 研究の方法

マウス

MXH10/Mo/lpr マウスおよび **MXH51/Mo/lpr** マウス (12 週齢) を使用した。このマウスは **MRL/Mp-lpr/lpr (MRL/lpr)** マウスと **C3H/HeJ-lpr/lpr (C3H/lpr)** マウスを始祖とする膠原病の組み換え近交系マウスである。**lpr-T** 細胞のリンパ節への集積により全身のリンパ節が 10~12 週齢で短径が約 10 mm 程度まで腫脹するが、致命的な膠原病を自然発症しないという特徴がある。本実験は東北大学における動物実験委員会および遺伝子組換え実験安全委員会の許可を得て実施した。

細胞株

LM8-luc マウス骨肉腫細胞を使用した。培地は **Dulbecco's Modified Eagle Medium (DMEM, Sigma Aldrich, St. Louis, MO, USA)** であり、10% ウシ胎児血清 (**Fetal Bovine Serum, HyClone Laboratories Inc.**)、1% **L-グルタミン-ペニシリン-ストレプトマイシン (Sigma Aldrich)**、1 mg/mL **Geneticin (G418 Fujifilm Wako Pure Chemical Industries, Osaka, Japan)** が加えられた。細胞は **37°C**、**5% CO₂** で維持された。細胞は 2 回継代され、リンパ節への接種前にマイコプラズマの有無が確認された。

薬剤調整

主要成分や物理化学的パラメータが異なる 8 種類の溶液(浸透圧: 588, 1177, 2785, 1897, 2785 kPa; 粘度: 0.9, 6, 11.5, 54.6 mPa·s) を調製した。溶液の主成分は、グルコース (**Otsuka Pharmaceutical, Tokyo, Japan**) またはポリソルベート 80 (**NOF Co., Tokyo, Japan**) のいずれかであった。浸透圧は 588 - 2785kPa, 粘度は 0.9mPa·s - 54.6mPa·s であり、これらの値は理論的に計算し、実験的に検証した。

生体内の薬剤分布

カルボプラチンを含んだ、浸透圧、粘度の異なる三つの溶液 G0 (588 kPa, 0.9 mPa·s), GII (1897kPa, 0.9 mPa·s), PII (1897kPa, 11.5 mPa·s) を準備する。MXH10/Mo/lpr マウスに CG 0 を静脈内投与(bolus 投与), CG II および CPII を 10 μ L/min で LDDS 投与をおこなう。投与直後 0 日目および 9 日目に腸骨下リンパ節(SiLN), 固有腋窩リンパ節(PALN), 腎臓, 肝臓, 肺を摘出し, 誘導結合プラズマ質量分析法 (Inductively Coupled Plasma Mass Spectrometry: ICP-MS) を使用して, ^{195}Pt の値を定量化した。

in vivo 薬物動態特性評価

ICG を含む溶液, G0 (588 kPa, 0.9 mPa·s), GII (1897kPa, 0.9 mPa·s), PII (1897kPa, 11.5 mPa·s) を準備した。MXH51/Mo/lpr マウスを使用し, 溶液 G 0 を尾静脈投与(intravenous injection: iv, bolus 投与), 溶液 G II または P II を LDDS (10 μ L/min) 投与する。生物発光イメージングシステム (IVIS Lumina LT Series III; PerkinElmer, Inc. Winter Street Waltham, MA USA) を用いて, インドシアニングリーン (indocyanine green: ICG) 蛍光をモニタリングした。付属の解析ソフト (Living Image; PerkinElmer) を用いて単位時間当たりの発光量を算出した。薬物動態パラメータは, ノンコンパートメントモデルを用いて決定した。

転移リンパ節モデルと遠隔転移

リン酸緩衝生理食塩水 (phosphate-buffered saline: PBS, Sigma Aldrich) を用いて, 細胞濃度を 1.0×10^6 cells/mL に調整した。つぎに細胞溶液とマトリゲル (Corning; Bedford, MA, USA) を 1 : 2 に混合した細胞懸濁液を作製し, 細胞濃度を 3.3×10^5 cells/mL に調整した。マウス右側 SiLN または両側の SiLN の中央に, 細胞懸濁液 60 μ L を接種した。接種する際に, SiLN を覆う皮膚を脱毛後に切開する。接種後, PBS で SiLN の周囲を洗浄し, 皮膚を縫合した。腫瘍移植日を day 0 と定義した。細胞懸濁液が接種された SiLN を担がんリンパ節 tbLN (tumor-bearing lymph node), 細胞懸濁液が接種されていない SiLN を ntbLN (non tumor-bearing lymph node) として定義した。

免疫チェックポイント阻害剤

抗 PD-1 抗体 (Anti-PD1 mAb, CD279, 114102, Biolegend, San Diego, CA, USA) を使用した。生理食塩水を使用し, 濃度を 1 mg/kg および 10 mg/kg とした。コントロールとして腹腔内投与 (intraperitoneal injection: ip) をおこなった。投与日は day 4, day 8 とした。

腫瘍増殖評価

2% イソフルランで全身麻酔下にあるマウスに, 15 mg/mL ルシフェリン (D-Luciferin Potassium Salt, Cayman Chemical, MI, USA) をマウス体重に合わせて 10 μ L/g 腹腔内注射した。10 分後に SiLN および PALN 周囲の生物発光像を生物発光イメージングシステム (PerkinElmer) を用いて取得し, 生物発光強度を算出した。露光時間は 60 秒とした。付属の解析ソフト (Living Image; PerkinElmer) を用いて単位時間当たりの発光量を算出した。測定日は day 4, 7, 11, 18, 21, 28, 35, 42 とした。

リンパ節体積測定

腫瘍移植にともなう PALN および SiLN の体積測定には, 小型動物用高周波超音波イメージング装置 (VEVO770; FUJIFILM, Visual Sonics, Tokyo, Japan) および中心周波数 25 MHz の超音波プローブ (RMV-710B; 空間分解能 70 μ m, VEVO770; FUJIFILM, Visual Sonics) を使用した。2% イソフルラン (Pfizer Japan Inc., Tokyo, Japan) を酸素で揮発させてマウスに麻酔をかけ, 40°C のヒートステージにマウスを配置した。マウスの側腹部に超音波ゲル (Parker laboratories Inc., NJ, USA) を載せて, 3D ステージコントローラシステムに固定した超音波プローブで SiLN および PALN の体積を求めた。解析には VEVO ソフト (VEVO 770 V3. 0. 0.; FUJIFILM, Visual Sonics) を用いた。測定日は day 4, 7, 11, 18, 21, 28, 35, 42 とした。

病理組織学的評価

day 42 あるいは生存率の低いグループについては day 21, あるいは死亡時に, 組織を摘出し, パラフィンブロックとして固化した. パラフィンブロックを 4 μm 厚に薄切し, ヘマトキシリン・エオシン (Hematoxylin Eosin stain: HE) 染色またはエラスティカ・マッソン (Elastica Masson stain : EM) 染色をおこない, 腫瘍増殖と irAE の発生率を調べた. 組織学的評価は盲検下でおこない, 間質性肺炎, 糸球体腎炎, 血管炎, 唾液腺炎についてのスコア化をおこなった. 重症度指数は, グレードの合計を評価したセクションの総数で割って求めた.

統計解析

統計解析は, Graphpad Prism 8.4.3 (GraphPad Software, La Jolla, CA, USA) を用いて実施した. データは, 特に指示がない限り, 平均値 \pm 標準誤差 (S.E.M.) として表示した. データは, 有意な事象を決定するために ANOVA および Tukey のポストホックテスト分析をおこなった. 生存曲線の統計解析は, log-rank (Mantel-Cox) 検定により実施した. 両側 $P < 0.05$ は統計的に有意と判断した (* $P < 0.05$. ** $P < 0.01$, *** $P < 0.001$).

4. 研究成果

(1) リンパ節介在血行性転移理論の普遍性の検証

ルシフェラーゼ遺伝子および光変換型蛍光遺伝子を共発現する細胞株, およびルシフェラーゼ遺伝子を発現する細胞株の樹立をおこなった. 光変換型蛍光遺伝子の発現にともない生成されるタンパク質の蛍光特性を変化させるレーザーシステム, ならびに変換されたタンパク質を可視化する顕微鏡システムを完成させた. 学内での倫理委員会に計画書を提出し, 承認を得て, 頭頸部がん患者および乳がん患者から摘出されたリンパ節の組織標本を解析した. リンパ節の実質は腫瘍で置き換えられていたが, 辺縁部には, 静脈は貫通する病理像が確認された. 血管内皮細胞を免疫染色するなどして, 詳細な解析が求められる.

(2) LDDS の溶媒特性と抗腫瘍効果の検証

LDDS による薬物の集積と薬物動態を解析した. LDDS による投与では, SiLN の集積量が最大であり, 同程度の薬物が腎臓に集積する. iv 投与では, 投与直後に, 腎臓に最大に薬物が蓄積された (SiLN での蓄積量の 32 倍以上). 投与後 9 日目においても, LDDS による, SiLN, PALN, 肝臓, 肺の薬物保持量は iv よりも高かった. 一方, 腎臓での集積量は iv が LDDS よりも若干高くなった. 薬物動態解析から, LDDS 溶媒には浸透圧 1897kPa, 粘度 11.5mPa·s の値が最適であることが示された(図 1). この値は多くの抗癌剤に適用可能であると思われる. また, この値を有する抗がん剤を用いることで, 投与量と副作用を最小限に抑え, 治療効果を高め, 経済的負担を減らすことができるものと考えられる.

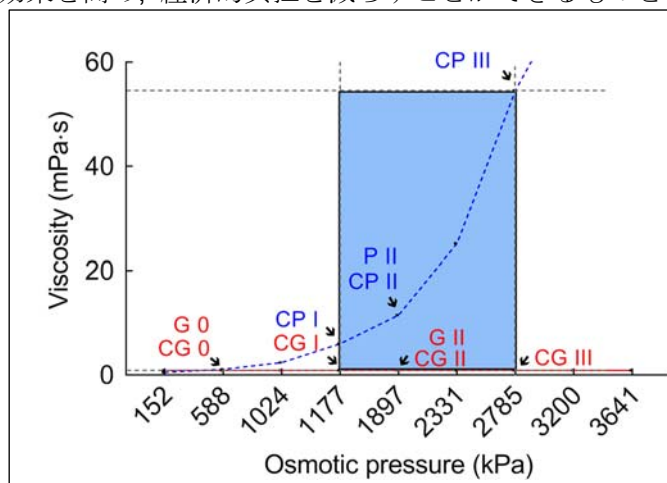
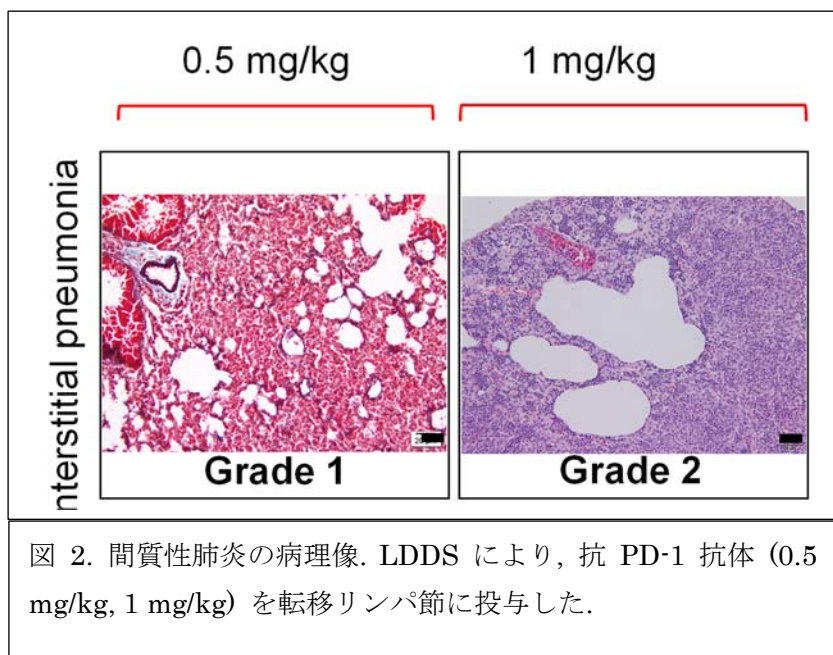


図 1. LDDS に最適な溶媒特性. 浸透圧と粘度で定まる最適な値. G0 = CG0 (588 kPa, 0.9 mPa·s), CGI (1177 kPa, 0.9 mPa·s), CPI (1177 kPa, 6 mPa·s), GII = CGII (1897 kPa, 0.9 mPa·s), PII = CPII (1897 kPa, 11.5mPa·s), CPIII (2785 kPa, 54.6 mPa·s), CGIII (2785 kPa, 0.9 mPa·s)

(3) 免疫チェックポイント阻害剤を併用した LDDS の抗腫瘍効果の検証

LDDS における PD1/PDL1 axis blockade を介した転移リンパ節の抗腫瘍効果を調べるために、LDDS により異なる濃度の抗 PD1 抗体を転移リンパ節に投与した。SiLN, PALN, 肺, 肝臓の平均 *ex vivo* ルシフェラーゼ活性は、1 mg/kg で最低の値になった。この結果を支持するかのよう、この濃度での全生存期間と完全奏効率は最も高いことがわかった。この最適濃度の前後で、治療効果に有意な差はなかった。この結果は、組織学的所見と一致した。脾臓指数は、この最適濃度において、他の治療群と比較して最も低いことが判明した。糸球体腎炎の発症は、抗 PD1 抗体の投与量に特に敏感であることが分かった。しかし、抗 PD1 抗体は、抗 CTLA4 抗体の投与と比較して相対的に抗腫瘍効果が低かった。転移リンパ節を標的とした抗 PD1 抗体投与では、間質性肺炎が発症するが、その重症度は抗 CTLA-4 抗体の場合よりも高くなった(図 2)。



5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計11件（うち査読付論文 11件 / うち国際共著 0件 / うちオープンアクセス 8件）

1. 著者名 Sora Shota, Sukhbaatar Ariunbuyan, Fukushige Shinichi, Mori Shiro, Sakamoto Maya, Kodama Tetsuya	4. 巻 114
2. 論文標題 Combination therapy of lymphatic drug delivery and total body irradiation in a metastatic lymph node and lung mouse model	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Cancer Science	6. 最初と最後の頁 227 ~ 235
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1111/cas.15562	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 Mishra Radhika, Sukhbaatar Ariunbuyan, Dorai Arunkumar, Mori Shiro, Shiga Kiyoto, Kodama Tetsuya	4. 巻 114
2. 論文標題 Drug formulation augments the therapeutic response of carboplatin administered through a lymphatic drug delivery system	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Cancer Science	6. 最初と最後の頁 259 ~ 270
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1111/cas.15599	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 Ariunbuyan, Mori Shiro, Kodama Tetsuya	4. 巻 113
2. 論文標題 Intranodal delivery of modified docetaxel: Innovative therapeutic method to inhibit tumor cell growth in lymph nodes	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Cancer Science	6. 最初と最後の頁 1125 ~ 1139
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1111/cas.15283	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 Sakamoto Maya, Kojima Ikuho, Iikubo Masahiro, Ito Koichi, Aoki Takafumi, Mori Shiro, Ogawa Takenori, Katori Yukio, Murata Takaki, Ito Daisuke, Kodama Tetsuya	4. 巻 39
2. 論文標題 Perfusion defects in non-enlarged metastatic lymph nodes using vessel wall magnetic resonance imaging: Detection performance and diagnostic value	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Clinical & Experimental Metastasis	6. 最初と最後の頁 421 ~ 431
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1007/s10585-022-10147-w	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, Mori S, Kodama T.	4. 巻 -
2. 論文標題 Intranodal delivery of modified docetaxel: Innovative therapeutic method to inhibit tumor cell growth in lymph nodes	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Cancer Sci	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.15283	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 Sakamoto M, Kojima I, Iikubo M, Ito K, Aoki T, Mori S, Ogawa T, Katori Y, Murata T, Ito D, Kodama T.	4. 巻 -
2. 論文標題 Perfusion defects in non-enlarged metastatic lymph nodes using vessel wall magnetic resonance imaging: Detection performance and diagnostic value	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Clin Exp Metastasis	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) 10.1007/s10585-022-10147-w	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 T. Yamaki, A. Sukhbaatar, R. Radhika, R. Kikuchi, M. Sakamoto, S. Mori, T. Kodama	4. 巻 14
2. 論文標題 Characterizing perfusion defects in metastatic lymph nodes at an early stage using high-frequency ultrasound and micro-CT imaging.	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Clin Exp Metastasis	6. 最初と最後の頁 539-549
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1007/s10585-021-10127-6	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 Fukumura R, Sukhbaatar A, Mishra R, Sakamoto M, Mori S, Kodama T.	4. 巻 112
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 Sci.	6. 最初と最後の頁 1735-1745
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 Fukumura Ryoichi, Sukhbaatar Ariunbuyan, Mishra Radhika, Sakamoto Maya, Mori Shiro, Kodama Tetsuya	4. 巻 112
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 1735 ~ 1745
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 Science	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 オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

〔学会発表〕 計51件 (うち招待講演 2件 / うち国際学会 19件)

1. 発表者名 Mishra R, Sukhbaatar A, Mori S, Kodama T
2. 発表標題 CTLA4 targeted therapy using LDDS for the treatment of metastatic lymph nodes
3. 学会等名 the AACR Special Conference: Precision Prevention, early detection and interception of Cancer (国際学会)
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 Namugga B, Sukhbaatar A, Kodama T
2. 発表標題 Comparing the pharmacokinetic parameters of ICG via lymphatic drug delivery and the intravenous injection
3. 学会等名 19th International Conference on Flow Dynamics (国際学会)
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 Kuriu S, Mishra R, Sukhbaatar A, Mori S, Kodama T
2. 発表標題 Acquisition of anti-tumor immunity by local irradiation and its application to radioimmunotherapy
3. 学会等名 19th International Conference on Flow Dynamics (国際学会)
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 Sukhbaatar A, Sakamoto M, Mori S, Kodama T
2. 発表標題 Docetaxel facilitates improved treatment effect for lymph node metastasis by LDDS administration
3. 学会等名 Interface summer seminar 2022 (The 17th International Workshop on Biomaterials in Interface Science) (国際学会)
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 Kuriu S, Mishra R, Sukhbaatar A, Mori S, Kodama T
2. 発表標題 Activation of Anti-tumor Immunity by Local Irradiation
3. 学会等名 Interface summer seminar 2022 (The 17th International Workshop on Biomaterials in Interface Science) (国際学会)
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 Shimizu K, Sukhbaatar A, Mori S, Kodama T
2. 発表標題 Ultrasonographic analysis of enhanced intra lymphatic drug delivery by high osmotic pressure and high viscosity solvent in lymphatic drug delivery
3. 学会等名 Interface summer seminar 2022 (The 17th International Workshop on Biomaterials in Interface Science) (国際学会)
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 Mishra R, Sukhbaatar A, Sakamoto M, Mori S, Kodama T
2. 発表標題 Lymphatic drug delivery system: an efficient drug delivery strategy for treatment of metastatic lymph nodes using immune checkpoint inhibitors
3. 学会等名 SelectScience;Virtual Cancer & Immunology Research Summit 2022 (国際学会)
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 Mishra R, Sukhbaatar A, Sakamoto M, Mori S, Kodama T
2. 発表標題 Novel drug formulation for potentiation of therapeutic response using the lymphatic drug delivery system
3. 学会等名 第40回札幌国際がんシンポジウム(SICS2022) (国際学会)
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 Sukhbaatar A, Mori S, Kodama T
2. 発表標題 Targeting lymph node metastasis through lymphatic drug delivery system by administration of docetaxel
3. 学会等名 第40回札幌国際がんシンポジウム(SICS2022) (国際学会)
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 前田一伎, Bridget Namugga, Radhika Mishra, Ariunbuyan Sukhbaatar, 小玉哲也
2. 発表標題 リンパ行性薬物送達法における薬物動態に関する研究
3. 学会等名 日本機械学会第33回バイオフロンティア講演会
4. 発表年 2022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を用いた転移リンパ節に対する新たな治療戦略
3. 学会等名 第24回SNNS研究会学術集会(招待講演)
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 小玉哲也, Ariunbuyan Sukhbaatar, 森士朗, 志賀清人
2. 発表標題 リンパ行性薬剤送達法に最適な溶媒特性に関する考察
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

1. 発表者名 志賀清人, 日下尚裕, 片桐克則, 齋藤大輔, Ariunbuyan Sukhbaatar, 森士朗, 小玉哲也
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

1. 発表者名 志水洸太, Radhika Mishra, Ariunbuyan Sukhbaatar, 森士朗, 小玉哲也
2. 発表標題 リンパ節介在血行性転移理論の実験的検証
3. 学会等名 第81回日本癌学会学術総会
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 栗生晏暉, Radhika Mishra, Ariunbuyan Sukhbaatar, 森士朗, 小玉哲也
2. 発表標題 放射線局所照射による遠隔転移の抑制
3. 学会等名 第81回日本癌学会学術総会
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 Sukhbaatar A, Mori S, Kodama T
2. 発表標題 Lymph node resection induces metastases in the lung
3. 学会等名 第81回日本癌学会学術総会
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 Mishra R, Sukhbaatar A, Mori S, Sakamoto M, Kodama T
2. 発表標題 Immune checkpoint inhibitor delivered via lymphatic drug delivery system: a curative therapy for metastatic lymph nodes
3. 学会等名 第81回日本癌学会学術総会
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 高木洸樹, 宮津美里有, Radhika Mishra, Ariunbuyan Sukhbaatar, 森士朗, 小玉哲也
2. 発表標題 抗CTLA-4抗体のリンパ節直接投与がもたらす遠隔転移治療効果の検討
3. 学会等名 第81回日本癌学会学術総会
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 宮津美里有, 高木洸樹, 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および浸透圧・粘度調整溶媒を用いたカルボプラチンによる転移リンパ節に対する抗腫瘍効果の評価
3. 学会等名 第81回日本癌学会学術総会
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 田中菜生, Radhika Mishra, Ariunbuyan Sukhbaatar, 森士朗, 小玉哲也
2. 発表標題 ドキシゾルピシンを用いたリンパ行性薬剤送達法(LDDS)による転移性リンパ節の治療
3. 学会等名 第81回日本癌学会学術総会
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 志水洸太, 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高浸透圧・高粘度溶媒によるリンパ節内薬剤貯留性の向上に関する超音波画像による解析
3. 学会等名 日本超音波医学会第64回東北地方会学術集会
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 宮津美里有, 高木洸樹, 栗生晏暉, 志水洸太, Radhika Mishra, Ariunbuyan Sukhbaatar, 阪本真弥, 森士朗, 小玉哲也
2. 発表標題 リンパ行性薬剤送達法と浸透圧・粘度調整溶媒を用いたカルボプラチンによる転移リンパ節に対する抗腫瘍効果の評価
3. 学会等名 第38回日本DDS学会学術集会
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 高木洸樹, 宮津美里有, Radhika Mishra, Ariunbuyan Sukhbaatar, 森士朗, 小玉哲也
2. 発表標題 リンパ節転移介在遠隔転移マウスモデルの樹立
3. 学会等名 第38回日本DDS学会学術集会
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 宮津美里有, 高木洸樹, 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および粘度・浸透圧調整溶媒を用いたカルボプラチンによる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34回バイオエンジニアリング講演会
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 高木洸樹, 宮津美里有, Radhika Mishra, Ariunbuyan Sukhbaatar, 森士朗, 小玉哲也
2. 発表標題 抗CTLA-4抗体のリンパ節投与がもたらす遠隔転移治療効果の検討
3. 学会等名 日本機械学会第34回バイオエンジニアリング講演会
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 田中菜生, Radhika Mishra, Ariunbuyan Sukhbaatar, 森士朗, 小玉哲也
2. 発表標題 転移性リンパ節の治療を目指したドキソルピシンを用いたリンパ行性薬物送達法の開発
3. 学会等名 日本機械学会第34回バイオエンジニアリング講演会
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 小玉哲也
2. 発表標題 早期転移リンパ節の診断と治療
3. 学会等名 第46回日本頭頸部癌学会 (招待講演)
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 Mishra R, Ariunbuyan S, Sakamoto M, Mori S, Kodama T
2. 発表標題 Optimization of drug physicochemical parameters for enhanced anti-tumor response using LDDS.
3. 学会等名 The 11th Asian-Pacific Conference on Biomechanics (AP Biomech 2021) (国際学会)
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 Sora S, Ariunbuyan S, Mori S, Kodama T.
2. 発表標題 Can radiation therapy for total body including tumor-bearing lymph nodes control metastasis?
3. 学会等名 The 11th Asian-Pacific Conference on Biomechanics (AP Biomech 2021) (国際学会)
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 Kuriu S, Sora S, Ariunbuyan S, Mishra R, Sakamoto M, Mori S, Kodama T
2. 発表標題 Evaluation of Lymphatic Delivery Capacity of ICG Liposomes after X-Ray Irradiation.
3. 学会等名 The 11th Asian-Pacific Conference on Biomechanics (AP Biomech 2021) (国際学会)
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 Shouta Sora, Shizuki Kuriu, Radhika Mishra, Ariunbuyan Sukhbaatar, Maya Sakamoto, Shiro Mori, Tetsuya Kodama.
2. 発表標題 Effect of total body irradiation for metastatic lymph node and lung metastasis in early stage.
3. 学会等名 International Conference on Cancer Detection and Radiology Research 2021 (国際学会)
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 Shouta Sora, Radhika Mishra, Ariunbuyan Sukhbaatar, Maya Sakamoto, Shiro Mori, Tetsuya Kodama.
2. 発表標題 Possibility of total body irradiations for lymph node metastasis and lung metastasis.
3. 学会等名 AACR-NCI-EORTC Virtual International Conference on Molecular Targets and Cancer Therapeutics (国際学会)
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 Ariunbuyan Sukhbaatar, Shouta Sora, Shiro Mori, Tetsuya Kodama
2. 発表標題 Lymph node metastasis targeted intranodal delivery of docetaxel improves treatment outcome.
3. 学会等名 AACR-NCI-EORTC Virtual International Conference on Molecular Targets and Cancer Therapeutics (国際学会)
4. 発表年 2021年

1 . 発表者名 Radhika MISHRA, Ariunbuyan SUKHBAATAR, Shota SORA, Shiro MORI, Maya SAKAMOTO, Tetsuya KODAMA.
2 . 発表標題 Importance of drug osmotic pressure and viscosity for efficient drug delivery using the Lymphatic Drug Delivery System.
3 . 学会等名 AACR-NCI-EORTC Virtual International Conference on Molecular Targets and Cancer Therapeutics
4 . 発表年 2021年

1 . 発表者名 Mishra R, S Ariunbuyan, Sora S, Sakamoto M, Mori S, Kodama T.
2 . 発表標題 Manipulation of drug physicochemical parameters for efficient drug delivery using lymphatic drug delivery system.
3 . 学会等名 The 16th International Workshop on Biomaterials in Interface Science, Sep 28, 2021
4 . 発表年 2021年

1 . 発表者名 Mishra R, S Ariunbuyan, Sora S, Mori S, Sakamoto M, Kodama T.
2 . 発表標題 Optimized window of drug physicochemical parameters for the Lymphatic Drug Delivery System.
3 . 学会等名 1st JCA-AACR Precision Cancer Medicine International Conference
4 . 発表年 2021年

1 . 発表者名 S Ariunbuyan, Kuriu S, Mori S, Kodama T.
2 . 発表標題 Micro-CT analysis of lung vascularization in a mouse model of metastatic lung cancer.
3 . 学会等名 1st JCA-AACR Precision Cancer Medicine International Conference
4 . 発表年 2021年

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 Sora S, S Ariunbuyan, Sakamoto M, Mori S, Kodama T
2. 発表標題 Does radiotherapy metastatic lymph nodes induce an abscopal effect?
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 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 空翔太, スフバートル アリウンブヤン, 森士朗, 小玉哲也
2. 発表標題 マウスの転移リンパ節治療における超選択的放射線治療
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 永松大輝, アリウンブヤン スフバートル, ラディカ ミシュラ, 森士朗, 小玉哲也
2. 発表標題 複数の転移リンパ節モデルマウスの開発
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 リンパ行性薬物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 リンパ行性薬物送達法における薬物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 樋口賢一, 森菜緒子, 伊藤康一, 小玉哲也, 高瀬圭
2. 発表標題 深層学習を用いた乳癌造影超音波定量解析における客観的病変範囲評価
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

〔図書〕 計1件

1. 著者名 Sukhbaatar A, Kodama T	4. 発行年 2022年
2. 出版社 Methods Molecular Biology	5. 総ページ数 4
3. 書名 Methods Molecular Biology	

〔産業財産権〕

〔その他〕

小玉研究室 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	森 菜緒子 (Mori Naoko) (90535064)	東北大学・医学系研究科・助教 (11301)	
研究分担者	加藤 茂樹 (Kato Shigeki) (90790767)	山口大学・大学院医学系研究科・助教 (15501)	

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