

令和 6 年 5 月 15 日現在

機関番号：11301

研究種目：挑戦的研究（開拓）

研究期間：2021～2023

課題番号：21K18319

研究課題名（和文）遠隔転移治療に向けた革新的リンパ行性薬物送達法の創製

研究課題名（英文）Development of innovative lymphatic drug delivery system for distant metastasis treatment

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） 19,900,000円

研究成果の概要（和文）：本課題では、転移リンパ節AI診断法、放射線療法、遺伝子解析から転移初期段階にあるセンチネルリンパ節の治療から遠隔転移の治療を目指す革新的なリンパ行性薬剤送達法(LDDS)の開発を目指した。転移リンパ節AI診断法の開発では転移リンパ節の形態学的変化に着目し解析手法を提案した。つぎに照射線療法に関しては全身照射とLDDSおよび転移リンパ節への局所照射とLDDSによる治療効果比較から1Gy程度の放射線による免疫活性化の高まり遠隔転移を予防できる可能性が示唆された。遺伝子解析ではTh1細胞を介した抗腫瘍効果とCD8を介した抗腫瘍免疫応答がLDDS治療に関連することが示唆された。

研究成果の学術的意義や社会的意義

本研究は、AIを駆使した転移初期段階にあるセンチネルリンパ節の診断技術、LDDS併用放射線治療の開発、遺伝子解析から、革新的なリンパ行性薬剤送達法の開発を目指す世界で初めての試みである。本研究は、これまで診断が困難であった転移初期リンパ節を的確に診断することで不必要な郭清術を減少させ、腫瘍免疫学的変化に関与する素因の解明から新規の免疫療法戦略の立案など、学術体系やその方向性を大きく転換させ得る可能性を秘めるものである。

研究成果の概要（英文）：In this project, we aimed to develop an innovative lymphatic drug delivery system (LDDS) for the treatment of distant metastasis from the sentinel node in the early stage of metastasis based on metastatic lymph node AI diagnostics, radiation therapy, and genetic analysis. In the development of diagnostic methods for metastatic lymph node AI, we focused on the morphological changes of metastatic lymph sinuses and proposed an analysis method. In the next step, we compared the therapeutic effects of total-body irradiation, LDDS, local irradiation to metastatic lymph nodes, and LDDS, and suggested that 1 Gy of radiation may increase immune activation and prevent distant metastasis. Genetic analysis suggested that Th1 cell-mediated antitumor effects and CD8-mediated antitumor immune responses were associated with LDDS treatment.

研究分野：医用システム

キーワード：リンパ節 転移 がん DDS

様式 C - 19, F - 19 - 1, Z - 19 (共通)

## 1. 研究開始当初の背景

がん患者にはがん種によって異なり、10-100%の確率でリンパ節転移が確認される。研究代表者らは、転移リンパ節が遠隔転移の起点になり得るとするリンパ節介在血行性転移理論を提唱している。この理論に従えば、転移初期段階にあるセンチネルリンパ節を治療することで遠隔転移の治療が示唆される。

## 2. 研究の目的

研究代表者はリンパ節に直接薬剤を投与するリンパ行性薬物送達法を開発してきた。本研究では、転移リンパ節 AI 診断法、放射線療法、遺伝子解析から転移初期段階にあるセンチネルリンパ節の治療から遠隔転移の治療を目指す革新的なリンパ行性薬物送達法 (lymphatic drug delivery system: LDDS) の開発を目的とする。

## 3. 研究の方法

### 3.1 腫瘍の接種と転移誘導

MXH10/Mo/lpr マウス(12-15 週齢) を使用した<sup>1</sup>。ルシフェラーゼ遺伝子を恒常的に発現する C3H/He マウス乳がん細胞 (FM3A-Luc) を用いた。20  $\mu$ L の PBS と 40  $\mu$ L の 40 mg/m マトリゲルの混合液に懸濁した FM3A-Luc 細胞を腸骨下リンパ節 (subiliac lymph node: SiLN) に注入し、固有腋窩リンパ節 (proper axillary lymph node: PALN) と肺に転移を誘導した。

### 3.2. 放射線療法と LDDS との併用治療

放射線源としてガンマ線照射装を用いた<sup>1</sup>。全身線量として Single M-TBI (1.0 Gy  $\times$  1), Fractionated M-TBI (1.0 Gy  $\times$  2) を考えた。局所放射線照射では 1.0 Gy とした。LDDS では CDDP (5mg/kg) を用いた。CDDP は浸透圧 1897kPa, 粘度 11.5mPa $\cdot$ s に調整した。投与した薬剤の生体内分布と滞留性を評価するため、ICG (分子量 775, 励起波長 774nm, 発光波長 805nm) を CDDP 溶液と混合した。

### 3.3. 治療評価

腫瘍増殖は生物発光強度により評価した。リンパ節体積は小動物用高周波超音波画像診断装置を用いてリンパ節容積を測定した。放射線による皮膚損傷にはマウスの皮膚表面のマクロ写真で評価した。

### 3.4. 組織学的解析

28 日目に摘出したリンパ節と肺をパラフィンに包埋し、薄切を作製した。リンパ節へマトキシリン・エオジン (H&E) で染色し、肺は H&E とエラスチカ・マッソン染色で評価した。

### 3.5. 定量的 RT-PCR

マウス脾臓を摘出し、全 RNA を単離した。細胞表面抗原 (CD4, CD8), サイトカイン (IL-6, IL-12b, TNF- $\alpha$ , IFN- $\gamma$ ), および熱ショックタンパク質 (Hsp70, Hsp90) の発現レベルを定量 PCR で測定した。

### 3.6. 転移リンパ節の病理像に対する AI 診断の開発

マウスの SiLN に腫瘍細胞を移植し、PALN に転移を誘導する。実験条件に合わせて、SiLN, PALN を摘出する。摘出されたリンパ節の病理標本を作製し、抗 LYVE1 抗体で染色し、リンパ洞を染色する。染色切片をデジタルデータに変換後に、パイオイメージ分析ソフトウェアを用いて、2050 個のリンパ洞についてアノテーションをおこなった。畳み込みニューラルネットワーク (CNN) と CSAM (cross self-attention modules) を含む統計と深層学習モデルを統合する LSLN-Net 深層学習を用いて、リンパ洞の解析をおこなった。

### 3.7. 統計解析

in vivo 生体発光強度, ex vivo 生体発光強度, LN 体積, 体重変化の結果は、平均値  $\pm$  SEM で示した。

## 4. 研究成果

### 4.1 リンパ行性薬物送達法併用放射線治療

#### (1) 全身照射と LDDS

線量として Single L-TBI (0.2 Gy  $\times$  1), Single M-TBI (1.0 Gy  $\times$  1), Fractionated M-TBI (1.0 Gy  $\times$  2) の 3 群を考えた。線量が 1Gy 以上の全身放射線照射 (Single L-TBI 群および Fractionated M-TBI 群) では肺転移を抑制できた。Fractionated M-TBI 群では SiLN においても腫瘍増殖が遅

延した。全身放射線照射による SiLN, PALN および肺における治療効果は Fractionated M-TBI > Single M-TBI > Single L-TBI の順であった。つぎに抗がん剤としてシスプラチンを使用して LDDS と single M-TBI (1.0 Gy × 1)との併用実験を実施した。Single M-TBI + LDDS の併用療法は、LDDS 単独と比較して、PALN における腫瘍の増殖を著しく遅延させた。Single M-TBI + LDDS の併用療法では肺における腫瘍増殖が認められず、肺転移の抑制ができた。

(2) 放射線(1Gy)局所照射は肺転移を抑制し、脾臓と肺の I 型免疫を増加させた。さらに、1Gy と CDDP を併用した局所放射線免疫療法により、PALN と肺の腫瘍増殖が抑制された。局所放射線免疫療法は、放射線療法単独の場合よりも抗腫瘍効果が高い結果になった。

(3) 病理学的解析では、腫瘍は非治療群と LDDS 群で PALN 全体に広く分布していた。単一 M-TBI 群では、腫瘍は実質には認められなかったが、腫瘍は辺縁洞とその周辺に残存していた<sup>1</sup>。

#### (4) 免疫学的分子機序

全身照射では、LDDS 群は、IL-12b, TNF- $\alpha$ , IFN- $\gamma$ , Hsp70 が非投与群に比べて上昇し、特に IL-12b の上昇が顕著であった。しかし、CD4, CD8, IL-6, Hsp90 は低下した。シングル M-TBI 群では、CD4 の発現レベルは非治療群に比べて上昇したが、CD8, IL-6, IL-12b, TNF- $\alpha$ , IFN- $\gamma$ , Hsp70, Hsp90 の発現レベルは低下した。シングル M-TBI + LDDS 群では、CD4, CD8, IL-12b, IFN- $\gamma$ , Hsp90 の発現レベルは非治療群と比較して上昇した。TBI および局所照射においても、マウスの皮膚の炎症性変化や肺炎は検出されなかった。

#### 4.2. 転移リンパ節の病理像に対する AI 診断の開発

畳み込みニューラルネットワーク(CNN)と CSAM (cross self-attention modules) を含む統計と深層学習モデルを統合する LSLN-Net 深層学習を用いて、リンパ洞をおこなった。ピクセル単位の受信者動作特性(ROC)曲線と t 分布確率的近傍埋込みを提示する。AUC(Area under an ROC curve)スコアは 0.8675 であった。また、リンパ洞マスク画像を生成し、入力画像(病理画像)、出力画像(マスク画像)とするデータセットを構築後に機械学習を実施した。教師データ(リンパ洞マスク画像)と推定データ(モデル出力マスク画像)の一致率が 82%になった。特にリンパ洞に関しては 96%になった<sup>2</sup>。

#### 結論

本課題では、転移リンパ節 AI 診断法、放射線療法、遺伝子解析から転移初期段階にあるセンチネルリンパ節の治療から遠隔転移の治療を目指す LDDS の開発を目指した。転移リンパ節 AI 診断法の開発では転移リンパ節の形態学的変化に着目し解析手法を提案した。つぎに照射線療法に関しては全身照射と LDDS および転移リンパ節への局所照射と LDDS による治療効果比較から 1Gy 程度の放射線による免疫活性化の高まり遠隔転移を予防できる可能性が示唆された。遺伝子解析では Th1 細胞を介した抗腫瘍効果と CD8 を介した抗腫瘍免疫応答が LDDS 治療に関連することが示唆された。

#### 参考文献

- 1 Sora S, Sukhbaatar A, Fukushige S, Mori S, Sakamoto M, Kodama T. Combination therapy of lymphatic drug delivery and total body irradiation in a metastatic lymph node and lung mouse model. *Cancer Sci.* 2023; 114: 227-235.
- 2 前田一伎, 高崑泰, Sukhbaatar A, 森士朗, 小玉哲也. 人工知能を用いたリンパ節転移初期段階におけるリンパ洞の解析に関する研究. 第 82 回日本癌学会学術総会. 横浜市, 2023.

## 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 10件）

1. 著者名 Mishra Radhika, Sukhbaatar Ariunbuyan, Mori Shiro, Kodama Tetsuya	4. 巻 42
2. 論文標題 Metastatic lymph node targeted CTLA4 blockade: a potent intervention for local and distant metastases with minimal ICI-induced pneumonia	5. 発行年 2023年
3. 雑誌名 Journal of Experimental & Clinical Cancer Research	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） 10.1186/s13046-023-02645-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 Sukhbaatar Ariunbuyan, Mori Shiro, Shiga Kiyoto, Kodama Tetsuya	4. 巻 165
2. 論文標題 Intralymphatic injection of chemotherapy drugs modulated with glucose improves their anticancer effect	5. 発行年 2023年
3. 雑誌名 Biomedicine & Pharmacotherapy	6. 最初と最後の頁 115110 ~ 115110
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1016/j.biopha.2023.115110	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, Sugiura Tsuyoshi, Kodama Tetsuya	4. 巻 171
2. 論文標題 Docetaxel administered through a novel lymphatic drug delivery system (LDDS) improved treatment outcomes for lymph node metastasis	5. 発行年 2024年
3. 雑誌名 Biomedicine & Pharmacotherapy	6. 最初と最後の頁 116085 ~ 116085
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1016/j.biopha.2023.116085	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 Kuwahata Akihiro, Hirota Ryuichi, Sukhbaatar Ariunbuyan, Kodama Tetsuya, Yabukami Shin	4. 巻 13
2. 論文標題 Wireless temperature monitoring by using magnetic nanoparticles for biomedical applications on magnetic hyperthermia treatment	5. 発行年 2023年
3. 雑誌名 AIP Advances	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） 10.1063/9.0000557	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 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.	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 38
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. 2021	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 -

〔学会発表〕 計63件 (うち招待講演 4件 / うち国際学会 13件)

1. 発表者名 Sukhbaatar A
2. 発表標題 Lymph node metastasis challenges and improvement of treatment effect by using lymphatic drug delivery system
3. 学会等名 The 71st Annual Meeting of Japanese Association for Dental Research (招待講演) (国際学会)
4. 発表年 2023年

1. 発表者名 Miyatsu M, Mishra R, Sukhbaatar A, Mori S, Kodama T
2. 発表標題 Investigation of Therapeutic efficacy of Intranodaly Administered Hyperosmotic, High-viscosity Formulation of Carboplatin for the Treatment of Metastatic Lymph Node
3. 学会等名 20th International Conference on Flow Dynamics (国際学会)
4. 発表年 2023年

1. 発表者名 Takagi K, Sukhbaatar A, Mori S, Sugiura T, Kodama T
2. 発表標題 Evaluation of Therapeutic Efficacy of Cancer Immunotherapy Using Lymphatic Network Compared with Hematogenous Administration
3. 学会等名 20th International Conference on Flow Dynamics (国際学会)
4. 発表年 2023年

1. 発表者名 Kodama T
2. 発表標題 Lymphatic drug delivery system: treatment strategies for metastatic lymph nodes
3. 学会等名 2023 International Joint Meeting of the 23rd International Conference on Cytochrome P450 and the 38th Annual Meeting of the Japanese Society for the Study of Xenobiotics in Shizuoka (招待講演) (国際学会)
4. 発表年 2023年

1. 発表者名 Sukhbaatar A, Mori S, Kodama T
2. 発表標題 Intranodal injected Docetaxel inhibition depends on drug shot
3. 学会等名 Second JCA-AACR Precision Cancer Medicine International Conference (国際学会)
4. 発表年 2023年

1. 発表者名 島野大輝, 鏡味隆行, 山崎葵, 篠原陸, 上島優也, 宮津美里有, 高木洸樹, 田中菜生, Ariunbuyan Sukhbaatar, 桑波田晃弘, 森士朗, 藪上信, 小玉哲也
2. 発表標題 転移リンパ節に対する磁性ナノ粒子Resovistを用いた磁気温熱療法の開発
3. 学会等名 日本生体医工学会関東支部若手研究者発表会2023
4. 発表年 2023年

1. 発表者名 鈴木瑠真, 高木洸樹, 多田絵梨香, 宮津美里有, Ariunbuyan Sukhbaatar, 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免疫療法と放射線療法の併用による治療
3. 学会等名 日本生体医工学会関東支部若手研究者発表会2023
4. 発表年 2023年

1. 発表者名 多田絵梨香, Ariunbuyan Sukhbaatar, 森士朗, 西條憲, 石岡千加史, 小玉哲也
2. 発表標題 DAC/PI3K 2重阻害剤を用いた担がんリンパ節におけるリンパ行性薬剤送達法(LDDS)治療
3. 学会等名 日本生体医工学会関東支部若手研究者発表会2023
4. 発表年 2023年

1. 発表者名 Sukhbaatar A, Mori S, Kodama T, Sugiura T
2. 発表標題 Study of lymph node metastasis
3. 学会等名 第68回日本口腔外科学会・学術大会
4. 発表年 2023年

1. 発表者名 尾形咲季, Sukhbaatar Ariunbuyan, 黒羽根壮, 梶田倫功, 岩間亮介, 瀧澤衆, 宮下仁, 森士朗, 小玉 哲也, 杉浦剛
2. 発表標題 リンパ節介在血行性転移に関する実験病理学的検討
3. 学会等名 第68回日本口腔外科学会・学術大会
4. 発表年 2023年

1. 発表者名 陳都聖, Sukhbaatar Ariunbuyan, 黒羽根壮, 梶田倫功, 岩間亮介, 森士朗, 小玉 哲也, 杉浦剛
2. 発表標題 転移リンパ節に対するドセタキセルを用いたリンパ行性がん化学療法の開発
3. 学会等名 第68回日本口腔外科学会・学術大会
4. 発表年 2023年

1. 発表者名 黒羽根壮, Sukhbaatar Ariunbuyan, 梶田倫功, 岩間亮介, 陳都聖, 瀧澤衆, 森士朗, 小玉 哲也, 杉浦剛
2. 発表標題 リンパ行性癌化学療法と放射線の併用療法によるリンパ節転移・肺転移の抑制
3. 学会等名 第68回日本口腔外科学会・学術大会
4. 発表年 2023年

1. 発表者名 Ariunbuyan Sukhbaatar, 瀧澤衆, 宮下仁, 森士朗, 杉浦剛, 小玉哲也
2. 発表標題 リンパ行性薬剤送達法の開発のための諸臓器所解剖学的解析パンネットワークマウスモデルの病理
3. 学会等名 第82回日本癌学会学術総会
4. 発表年 2023年

1. 発表者名 Bridget Namugga, Ariunbuyan Sukhbaatar, 森士朗, 小玉哲也
2. 発表標題 LDDSを用いた複数転移リンパ節に対するドセタキセル標的療法
3. 学会等名 第82回日本癌学会学術総会
4. 発表年 2023年

1. 発表者名 宮津美里有, Ariunbuyan Sukhbaatar, 森士朗, 小玉哲也
2. 発表標題 リンパ行性薬物送達法の開発：転移リンパ節に対する投与条件の最適化
3. 学会等名 第82回日本癌学会学術総会
4. 発表年 2023年

1. 発表者名 岩間亮介, Ariunbuyan Sukhbaatar, 黒羽根壮, 梶田倫功, 瀧瀬衆, 森士朗, 小玉哲也, 杉浦剛
2. 発表標題 CDDP によるリンパ行性がん化学療法における薬剤溶媒特性のリンパ節転移治療へ及ぼす影響
3. 学会等名 第82回日本癌学会学術総会
4. 発表年 2023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 リンパ行性薬剤送達法 (LDDS) による免疫チェックポイント阻害薬と抗がん剤の併用療法
3. 学会等名 第82回日本癌学会学術総会
4. 発表年 2023年

1. 発表者名 高木洸樹, 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と放射線療法の併用による治療の評価
3. 学会等名 第82回日本癌学会学術総会
4. 発表年 2023年

1. 発表者名 貝森花音, Radhika Mishra, Ariunbuyan Sukhbaatar, 森士朗, 小玉哲也
2. 発表標題 リンパ節転移初期段階におけるリンパ洞の形態的变化に関する研究
3. 学会等名 第82回日本癌学会学術総会
4. 発表年 2023年

1. 発表者名 前田一伎, 高崑泰, Ariunbuyan Sukhbaatar, 森士朗, 小玉哲也
2. 発表標題 人工知能を用いたリンパ節転移初期段階におけるリンパ洞の解析に関する研究
3. 学会等名 第82回日本癌学会学術総会
4. 発表年 2023年

1. 発表者名 鏡味隆行, Ariunbuyan Sukhbaatar, 桑波田晃弘, Loi Tonthat, 篠原陸, 小玉哲也, 藪上信
2. 発表標題 磁気エネルギー加熱による低侵襲がん治療とリンパ節転移腫瘍モデル動物実験
3. 学会等名 第82回日本癌学会学術総会
4. 発表年 2023年

1. 発表者名 梶田倫功, Ariunbuyan Sukhbaatar, 黒羽根壮, 岩間亮介, 瀧澤衆, 森士朗, 小玉哲也, 杉浦剛
2. 発表標題 転移性リンパ節の内圧が CDDP の治療効果を低下させる
3. 学会等名 第82回日本癌学会学術総会
4. 発表年 2023年

1. 発表者名 宮津美里有, Ariunbuyan Sukhbaatar, Radhika Mishra, 森士朗, 小玉哲也
2. 発表標題 リンパ行性薬物送達法の開発: 転移リンパ節に対する投与条件の最適化
3. 学会等名 第39回日本DDS学会学術集会
4. 発表年 2023年

1. 発表者名 Namugga B, Sukhbaatar A, Kodama T
2. 発表標題 Docetaxel targeted therapy for multiple metastatic lymph nodes using LDDS
3. 学会等名 第39回日本DDS学会学術集会
4. 発表年 2023年

1. 発表者名 Sukhbaatar A, Mori S, Kodama T
2. 発表標題 Lymph node resection activates tumor cells in the distant organs in a mouse model
3. 学会等名 日本機械学会 第35回バイオエンジニアリング講演会
4. 発表年 2023年

1. 発表者名 Namugga B, Sukhbaatar A, Mori S, Kodama T
2. 発表標題 Docetaxel targeted therapy for multiple metastatic lymph nodes using LDDS
3. 学会等名 日本機械学会 第35回バイオエンジニアリング講演会
4. 発表年 2023年

1. 発表者名 高崑泰, 張瑞峰, 小玉哲也
2. 発表標題 An Innovative Pixel-wise Receiver Operating Characteristic Approach for Evaluating Uncertain Annotations of Lyve-1-stained Whole-Slide Images Lymphatic Sinus in Axillary and Subiliac Lymph Nodes of Mice
3. 学会等名 日本機械学会 第35回バイオエンジニアリング講演会
4. 発表年 2023年

1. 発表者名 貝森花音, Radhika Mishra, Ariunbuyan Sukhbaatar, 森士朗, 小玉哲也
2. 発表標題 リンパ節転移初期段階におけるリンパ洞の形態学的変化に関する定量解析
3. 学会等名 日本機械学会 第35回バイオエンジニアリング講演会
4. 発表年 2023年

1. 発表者名 前田一伎, Kao KunTai, Ariunbuyan Sukhbaatar, 小玉哲也
2. 発表標題 人工知能を用いた転移性リンパ節の病理画像解析に関する研究
3. 学会等名 日本機械学会 第35回バイオエンジニアリング講演会
4. 発表年 2023年

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 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), Dec 2-5, 2021
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)
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), Dec 2-5, 2021
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, October 7-8, 2021
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, October 7 - 10, 2021
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, October 7 - 10, 2021. doi:10.1158/1535-7163.TARG-21-LBA048
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, October 7 - 10, 2021.
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

〔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〕

小玉研究室ウェブサイト <a href="https://web.tohoku.ac.jp/kodama/achievement/">https://web.tohoku.ac.jp/kodama/achievement/</a>
--

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	SUKHBAATAR ARIUN BUYAN  (Sukhbaatar Ariunbuyan)  (20867147)	東北大学・医工学研究科・特任助教   (11301)	
研究 分 担 者	森 士朗  (Mori Shiro)  (80230069)	東北大学・大学病院・講師   (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