



令和元年9月17日

報道機関 各位

東北大学大学院医工学研究科

「リンパ節転移」 治療は超音波とバブル

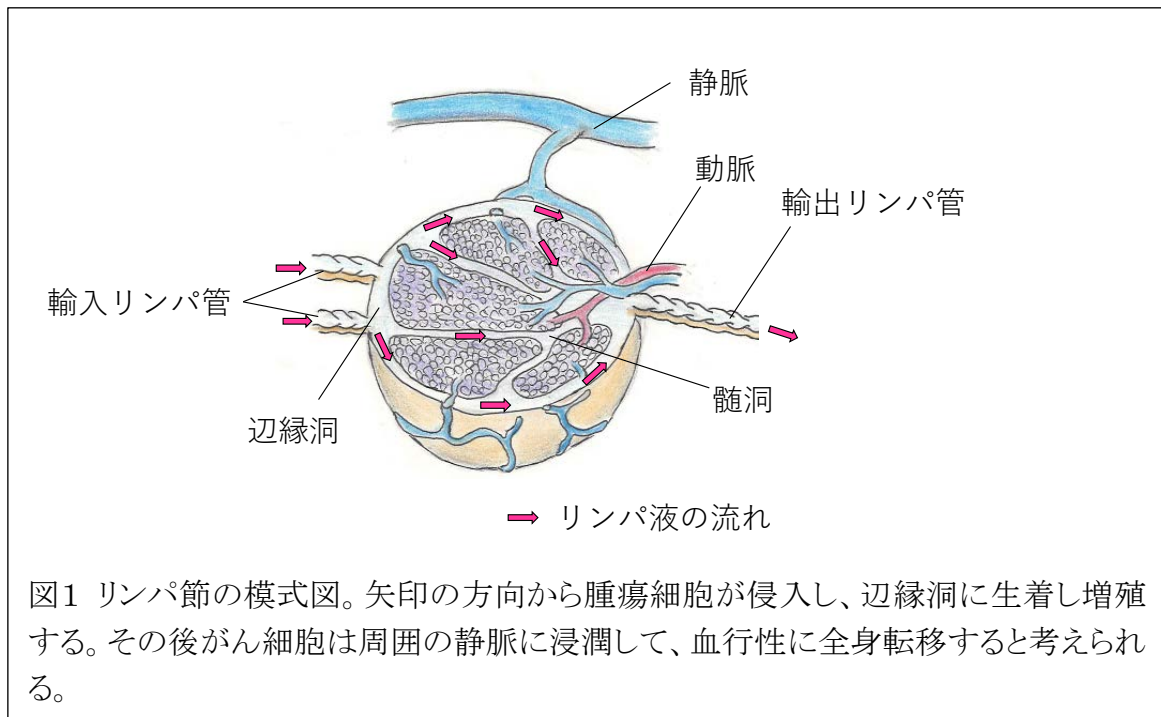
【発表のポイント】

- ヒトのリンパ節（直径 10 mm 程度）と同等の大きさのリンパ節をもつマウスと悪性度の高い乳がん細胞株を用いて、リンパ節辺縁洞で腫瘍が増殖する初期乳がんリンパ節転移モデルを開発した。
- このマウスの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。

【研究概要】

東北大学 大学院 医工学研究科 腫瘍医工学分野の小玉 哲也(こだま てつや)教授は、近畿大学 医学部 免疫学教室の加藤茂樹(かとう しげき)助教らとの共同研究により、リンパ節辺縁洞で増殖する初期乳がんリンパ節転移を効率的に治療する新しい治療法を開発しました。この方法では、超音波でナノ・マイクロバブルを破壊し、この破壊で生じる機械的な作用で細胞膜の透過性を一時的に亢進させ、抗がん剤などの外来分子を細胞内部に導入するソノポレーションを使用しています。

小玉教授らは、ヒトのリンパ節と同等の大きさを有するリンパ節腫脹マウスを使用し、リンパ節の辺縁洞(リンパ節の辺縁にある空隙)に悪性度の高い乳がん細胞が増殖する初期乳がんリンパ節転移モデルを開発しました。次に、このモデルにおいて抗がん剤とソノポレーションを併用し、がん細胞を効率的に縮小させることに成功しました。

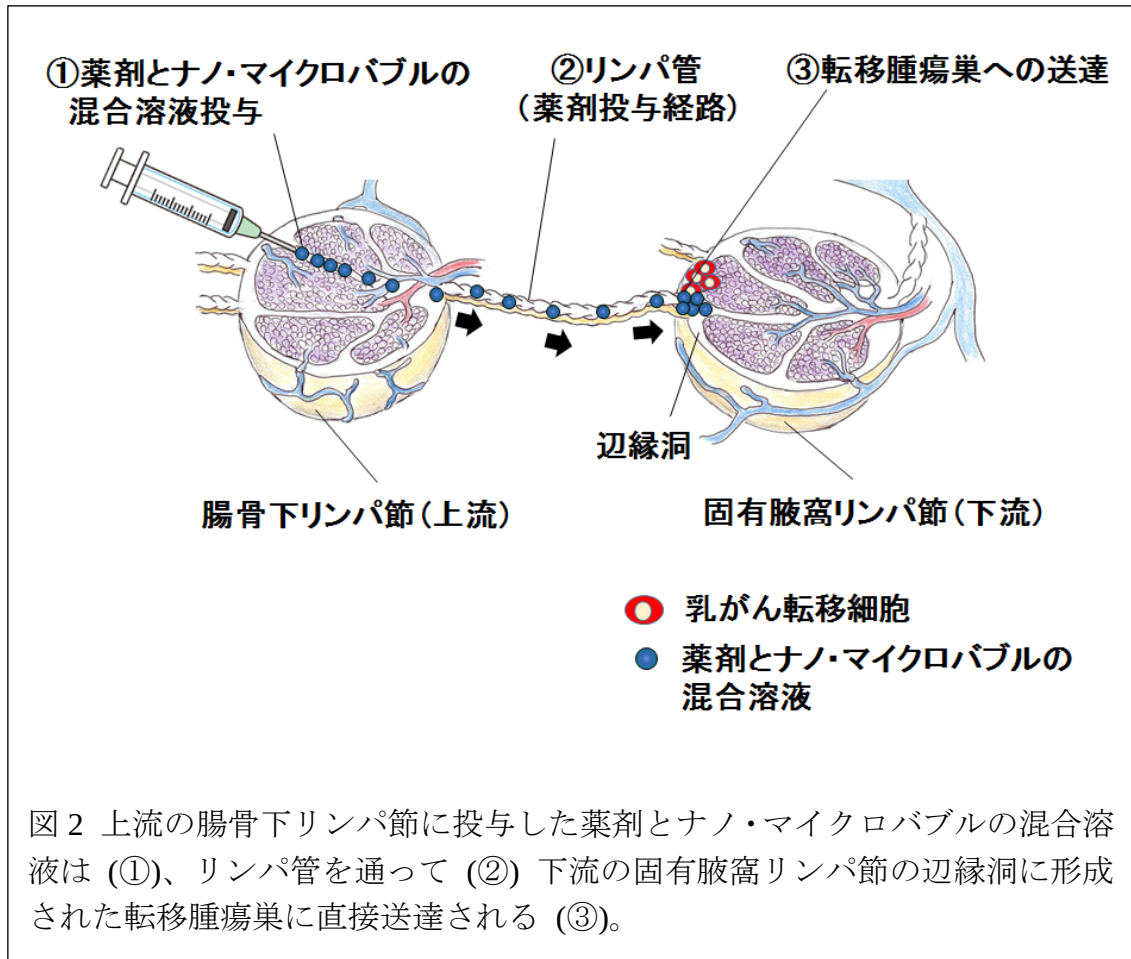


リンパ洞には血流がないため、従来の血行性の抗がん剤の投与(全身化学療法)ではリンパ節転移に対する効果は限定的と考えられます。本治療法は、全身化学療法に比べはるかに少ない量の抗がん剤で高い抗腫瘍効果をもたらすことが可能です。本手法により、従来の全身化学療法で問題となる後遺症や合併症、苦痛などの副作用が低減され、がん患者の QOL が飛躍的に改善されることが期待されます。

本研究成果は、2019年9月13日、国際科学誌 **Scientific Reports** 誌(電子版)に掲載されました (doi: 10.1038/s41598-019-49386-5)。本研究は文部科学省科学研究費補助金の支援を受けて行われました。

【研究内容】

がん細胞のリンパ節への転移は、がん細胞が全身の臓器に広がる第一ステップであると考えられます。乳がんなど多くのがんでは、がん細胞が分裂増殖しながらリンパ管へ侵入します。がん細胞は、周囲の所属リンパ節、いわゆるセンチネルリンパ節に輸入リンパ管を介して侵入し、リンパ節の辺縁にある空隙(辺縁洞)で生着・増殖します(図1)。これがリンパ節転移の初期段階です。がん細胞は転移初期段階で辺縁洞周囲の豊富な血管に侵入し、血流に乗って全身の主要臓器に転移します。これまで適切な動物モデルが存在せず、リンパ節転移初期段階にある転移リンパ節に対する新規治療法の開発が遅れてきました。本研究では、ヒトのリンパ節と同等の大きさのリンパ節を有するリンパ節腫脹マウスを使用し、悪性度の高い乳がん細胞がリンパ節辺縁



洞で増殖したリンパ節転移モデルを開発しました。本研究では、がん細胞を固有腋窩リンパ節に移植し、このリンパ節をセンチネルリンパ節として定義します。固有腋窩リンパ節は腸骨下リンパ節とリンパ管で連結されており、リンパ液の流れから判断し、固有腋窩リンパ節は下流リンパ節、腸骨下リンパ節を上流リンパ節として定義されます (図 2)。腸骨下リンパ節に薬物とナノ・マイクロバブルとの混合液を投与し、輸入リンパ管から固有腋窩リンパ節に送達させます。混合液は辺縁洞で増殖する乳がん細胞を満たし、髄洞へと流れ出ることが高周波超音波画像で確認できます。この流れの際に超音波を固有腋窩リンパ節に照射すると、バブルは周期的な運動や崩壊にともない機械的作用が発生し、この作用でがん細胞膜の透過性が一時的に亢進します (図 3)。このとき、抗がん剤はがん細胞内に効率的に導入されます。本研究では辺縁洞に増殖する腫瘍細胞の増殖が著しく抑制され、かつ、病理組織切片上での腫瘍瘢痕から抗腫瘍効果が確認されました (図 4)。

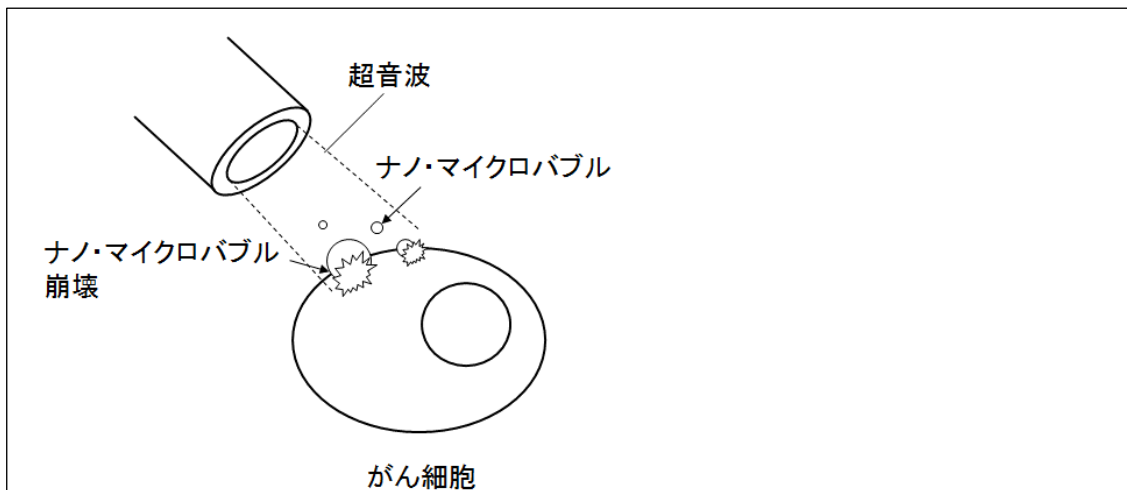


図 3 ソノポレーション法の概要。ナノ・マイクロバブルに超音波を照射すると、バブルが崩壊して機械的な作用が発生する。このときがん細胞などの細胞膜の透過性が一時的に亢進し、抗がん剤などの薬物が効率的に細胞内に導入される。

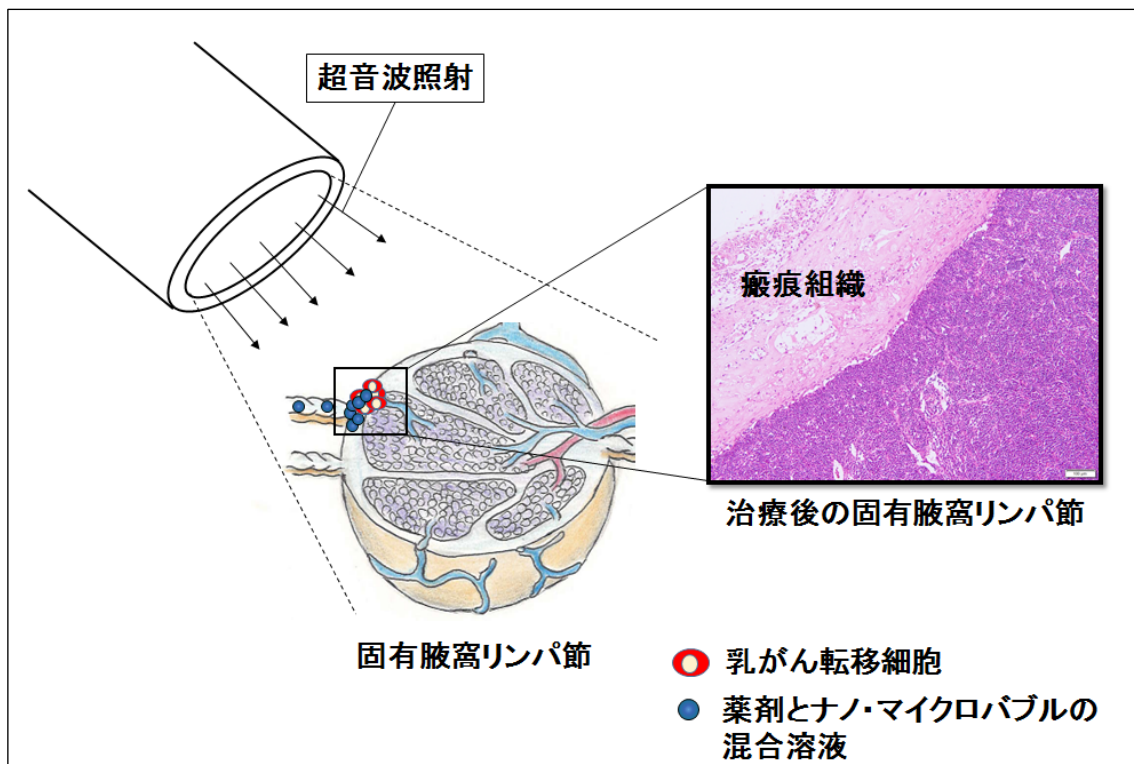


図 4 リンパ洞への薬物とソノポレーションとの併用効果によって、固有腋窩リンパ節辺縁洞で増殖する乳がん細胞が効果的に治療され、瘢痕組織が認められた。

【論文名】

Use of a lymphatic drug delivery system and sonoporation to target malignant metastatic breast cancer cells proliferating in the marginal sinuses.

Shigeki Kato, Yuko Shirai, Maya Sakamoto, Shiro Mori, Tetsuya Kodama

リンパ節辺縁洞に増殖する乳がん細胞を標的にしたリンパ行性薬物送達法とソノポレーションの併用効果

加藤茂樹, 白井優子, 阪本真弥, 森士朗, 小玉哲也

【問い合わせ先】

東北大学大学院医工学研究科

腫瘍医工学分野

教授・小玉 哲也(こだま てつや)

電話番号:022-717-7583

E-mail: kodama@tohoku.ac.jp