

2022 年 9 月 14 日

報道機関 各位

東北大学大学院医工学研究科

リンパ行性薬剤送達法と全身放射線照射を併用した
新たながん転移治療
転移リンパ節と遠隔転移の腫瘍増殖抑制に効果

【研究のポイント】

- リンパ行性薬剤送達法 (LDDS)^{注1} と全身放射線照射の併用療法は、転移リンパ節と肺転移の腫瘍増殖を抑制し、単独療法より治療効果が高かった。
- 新規併用療法は、腫瘍免疫を総合的に活性化することも明らかになった。
- 新規併用療法は転移リンパ節と遠隔転移に有用であり、近い将来、がん患者に対する臨床応用が期待される。

【研究概要】

がん転移初期のリンパ節に抗がん剤を直接注入するリンパ行性薬剤送達法は、抗がん剤を血管から投与する全身化学療法に比べると使用薬剤量が 1/1000～1/10000 と少なくすむ上に、リンパ節転移がんに対して優れた抗腫瘍効果があります。その一方で全身放射線照射は、自然免疫と獲得免疫の両方を誘導することで、免疫系と腫瘍の微小環境を変化させて抗腫瘍効果を高めることが知られています。

東北大学大学院医工学研究科腫瘍医工学分野の空 翔太 大学院生修了生(現・島津製作所)と小玉哲也教授らの研究チームは、リンパ行性薬剤送達法による転移リンパ節の局所的化学療法を遠隔転移の予防および治療へと拡大する治療戦略として、全身放射線照射(総線量1.0Gy のガンマ線1回照射)とリンパ行性薬剤送達法の併用療法の治療効果を検討しました。リンパ行性薬剤送達法では、先行研究で治療効果の増加が確認されている高浸透圧・高粘度溶媒で調整した微量の抗がん剤を用いました。その結果、新規併用療法では、それぞれの単独の治療法に比べて転移リンパ節と肺転移の抗腫瘍効果が高く、全身免疫をも総合的に高めることが明らかになりました。この結果から、リンパ行性薬剤送達法と全身放射線照射との併用療法は、リンパ節転移や遠隔転移の治療効果を高め、近い将来、がん患者に対する臨床応用が期待される有望な治療法です。

本研究成果は、2022 年 9 月 3 日 *Cancer Science* 誌(電子版)に掲載されました。

【研究内容】

リンパ節転移はがん患者にとって、最大の予後不良因子の一つです。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）教授らの研究チームは、これまでに転移初期リンパ節に直接抗がん剤を注入するリンパ行性薬剤送達法（LDDS）を開発してきました。リンパ行性薬剤送達法は、抗がん剤を血管から投与する全身化学療法に比べて、使用薬剤量は 1/1000～1/10000 と少ないにも関わらず、リンパ節転移がんに対して優れた抗腫瘍効果があること、高浸透圧・高粘度溶媒で調整した薬剤は転移初期リンパ節治療に適しており、抗腫瘍効果がより高まることがわかりました。また、小玉教授らの研究グループは、リンパ管からリンパ節に到達したがん細胞がリンパ節の被膜と実質リンパ組織との間の隙間（辺縁洞）に侵入し、リンパ節表面を走る静脈に浸潤することで、転移初期段階のリンパ節から血行性に遠隔転移する可能性があることを明らかにしました。

全身放射線照射は、一般には悪性リンパ腫に対する根治治療として、または、白血病における骨髄移植治療の前処理として行われています。また、全身放射線照射は自然免疫と獲得免疫の両方を誘導し、免疫系と腫瘍の微小環境を変化させて抗腫瘍効果を高めることも知られています。そこで、小玉哲也教授と同分野の修士学生である空翔太らの研究チームは、リンパ行性薬剤送達法を転移リンパ節の局所的化学療法から遠隔転移の予防および治療へ拡大する治療戦略として、リンパ節転移と遠隔転移に対するリンパ行性薬剤送達法と全身放射線照射との併用療法の治療効果を調べました。転移モデルマウスを用い、リンパ行性薬剤送達法には浸透圧 1897kPa、粘度 11.3 mPa・s になるように溶媒で調整した CDDP、全身放射線照射は総線量 1.0 Gy のガンマ線1回照射を用いました。その結果、新規併用療法は、それぞれの単独の治療法に比べて転移リンパ節と肺転移の抗腫瘍効果が高く、併用療法後の脾臓において、免疫活性化のマーカー遺伝子（*CD4*、*CD8*、*IL-12b*）の発現が増加しており、免疫反応の活性化が確認されました。すなわち、全身免疫をも高めることが明らかになりました。

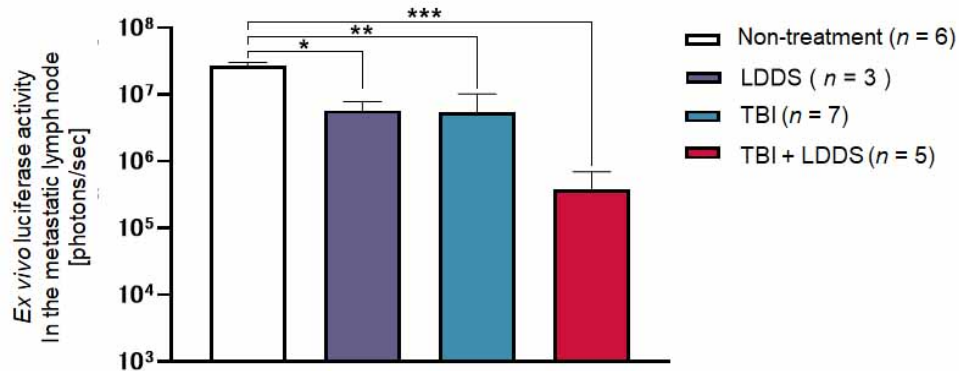
結論:本研究によって、リンパ行性薬剤送達法と全身放射線照射との併用療法は、転移リンパ節と遠隔転移の治療効果を高め、近い将来、がん患者に対する臨床応用が期待される有望な治療法です。

支援: 本研究は、日本学術振興会科学研究費補助金 (Ariunbuyan Sukhbaatar; 22K18203、福重 真一; 21K07211、小玉哲也; 21K18319、20H00655) の支援を受けて行われました。

【用語説明】

注1. リンパ行性薬剤送達法 (LDDS) : リンパ節に直接薬剤を注射する方法。

A



B

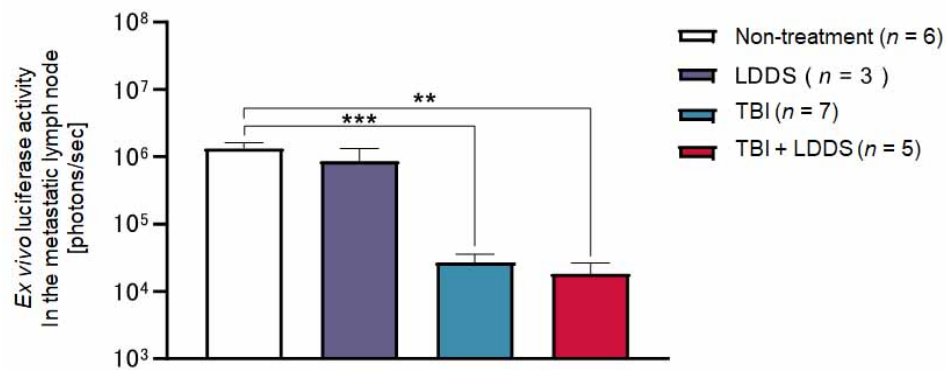


図1. 転移リンパ節の摘出後 (*ex vivo*) 発光強度は、全身放射線照射とリンパ行性薬剤送達法の併用群 (TBI + LDDS) が最も低く、次いで全身放射線照射群 (TBI)、リンパ行性薬剤送達法群 (LDDS) であり、これら全ての群は対照群 (Non-treatment) より有意に低いレベルを示した (A)。TBI 群および TBI + LDDS 群の肺における *ex vivo* の生物発光強度は、Non-treatment 群に比べ統計的に有意に低かった (B)。

【論文題目】

Title: Combination therapy of lymphatic drug delivery and total-body irradiation in metastatic lymph node and lung mouse model

Authors: Shouta Sora, Ariunbuyan Sukhbaatar, Shinichi Fukushige, Maya Sakamoto, Shiro Mori, Tetsuya Kodama

タイトル: 転移性リンパ節および肺モデルマウスにおけるリンパドレナックデリバリーと全身照射の併用療法

著者: 空 翔太, アリウンブヤン・スフバートル, 福重真一, 阪本真弥, 森 士朗, 小玉哲也

掲載誌名: Cancer Science

DOI: 10.1111/cas.15562

【研究者情報】

大学院医工学研究科・教授・小玉哲也

研究室ウェブサイト <https://web.tohoku.ac.jp/kodama/>

researchmap <https://researchmap.jp/read0184510>

【お問い合わせ先】

(研究に関すること)

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 メール: kodama@tohoku.ac.jp

(取材に関すること)

東北大学大学院医工学研究科

E メール: bme-pr@grp.tohoku.ac.jp