

2026年5月29日

報道機関 各位

国立大学法人東北大学

## 浸透圧・粘度・リンパ節サイズから 最適なリンパ行性薬物送達法(LDDS)を予測 —AI×数理モデルで治療戦略に沿ったリンパ節治療を—

### 【発表のポイント】

- リンパ節<sup>(注1)</sup>へのがん転移に対する治療で直接薬剤を投与するリンパ行性薬物送達法(LDDS)において、これまで経験に頼るしかなかった溶媒の物理化学的特性、すなわち薬剤の浸透圧<sup>(注2)</sup>・粘度<sup>(注3)</sup>条件などを最適化するための解析基盤を構築しました。
- 本解析基盤により、ヒトの初期リンパ流動態も説明できる可能性が示唆されました。
- 本研究成果により、患者ごとのリンパ節特性や治療目的に応じた個別化LDDS治療設計が可能になることが期待されます。

### 【概要】

抗がん剤をセンチネルリンパ節<sup>(注4)</sup>に直接投与し、下流のリンパ節へと送達するリンパ行性薬物送達法(lymphatic drug delivery system: LDDS)では、使用する溶媒の物理化学的特性、すなわち浸透圧と粘度の最適化が不可欠です。

しかしながら、薬剤の浸透圧や粘度、リンパ節サイズなど複数の因子が複雑に関与するため、これまでは経験則に基づく製剤設計が中心でした。

東北大学大学院医工学研究科の小玉哲也教授、宮崎黎飛大学院生、同大学院歯学研究科のAriunbuyan Sukhbaatar助教、岩手医科大学の片桐克典准教授らの研究グループは、リンパ節内に投与した薬剤の時間変化を数理モデル<sup>(注5)</sup>として確立し、AIと統合した解析基盤を構築しました。これにより、浸透圧・粘度・リンパ節サイズの組み合わせから、薬剤のリンパ節での貯留性と下流リンパ節への送達効率を予測できるようになりました。さらに、ヒト臨床データと実験動物を用いた本モデルを比較した結果、本基盤がヒトにおけるリンパの流れの説明にも応用できる可能性を見出しました。

本研究成果は、AIと数理モデルを融合するLDDSの新たな個別化医療の設計基盤となります。

本成果は、2026年5月12日付で国際学術雑誌Journal of Controlled Release(電子版)に掲載されました。

## 【詳細な説明】

### 研究の背景

リンパ節転移はがんの進行と死亡の主要な要因ですが、全身投与による化学療法では薬剤がリンパ節へ十分に届かないという限界があります。これを克服する LDDS は、リンパ節内に直接薬剤を投与することで高い治療効果と副作用の軽減を実現しますが、薬剤溶媒の浸透圧と粘度を用いて治療と送達の最適化を図る LDDS では、これまでは経験的な製剤設計に頼る部分が大きく、論理的な最適化が求められていました。

### 今回の取り組み

研究グループはまず、浸透圧と粘度を系統的に変化させた薬剤をマウスのリンパ節へ投与し、薬物動態データを取得しました。このデータを基に、リンパ節内の薬剤濃度の時間変化を再現する数理モデルを作成し、これを教師データとして深層学習<sup>(注<sup>5</sup>)</sup>によるサロゲートモデル<sup>(注<sup>6</sup>)</sup>を構築しました。これにより、未試験の浸透圧・粘度・リンパ節サイズの組み合わせに対しても、全時間軸での濃度推移を予測することが可能になりました。

また、投与したリンパ節からさらに下流のリンパ節への薬剤移動を解析したところ、最高濃度に達する時間 (Tmax) が「投与直後 (0時間)」か「6時間後」の2つのパターンに明確に分かれることを発見しました。この輸送モードは、上流リンパ節での薬剤量よりも、溶媒の粘性やリンパ節のサイズによって規定される流体力学的な要因に強く支配されていることが機械学習による解析で明らかになりました。

これらの知見を統合し、研究グループは「LDDS デリバリー戦略マップ」を作成しました。このマップを用いることで、「特定のリンパ節に薬剤を留めたい (免疫療法など)」あるいは「下流の複数のリンパ節へ広く届けたい (化学療法など)」といった治療目的に応じて、超音波画像から得られるリンパ節の大きさに基づき、最適な浸透圧と粘度の製剤を逆算して設計することが可能になります。

さらに、臨床データを用いた概念実証 (Proof-of-concept) において、ヒトのリンパ節における初期の薬物輸送速度とモデルの予測が一致することを確認しました。これにより、動物モデルで得られた設計指針がヒトの臨床現場でも有効である可能性が強く示唆されました。

### 今後の展望

本研究成果は、AI と数理モデルを融合することで、リンパ節サイズに応じた最適な薬剤設計を可能にする定量的なフレームワークを世界で初めて提示したものです。超音波で容易に得られる2次元のリンパ節サイズ情報 (LDDS 投与をヒトに施す際も超音波ガイド下) に基づき、治療目的に合わせて薬剤の浸透

圧や粘度を導き出す「逆引き設計」を可能にするこの指針は、リンパ行性薬物送達法（LDDS）の個別化医療への社会実装を加速させ、次世代のがん治療戦略を支える重要な基盤となることが期待されます。

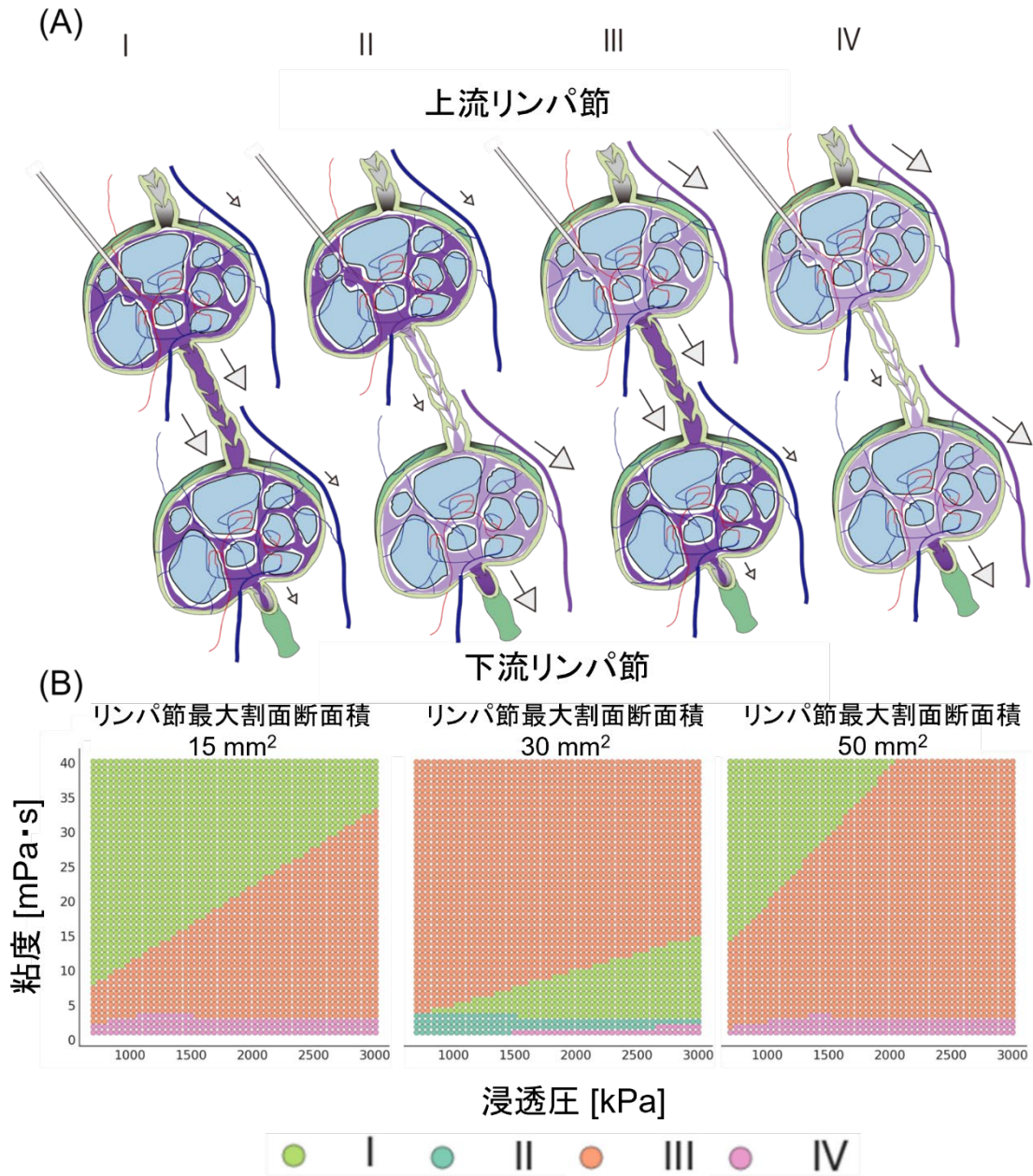


図 1. LDDS の 4 パターン分類とリンパ節サイズに応じた薬剤貯留・送達予測マップ

(A)浸透圧と粘度を調整することで予測できる LDDS の 4 パターンの薬剤貯留・分布を表しています。クラス I では、投与（上流）リンパ節に最大限貯留し、下流リンパ節への送達が効率的です。クラス II では、投与リンパ節の貯留は最

大化されますが、下流リンパ節への送達は効率的ではありません。クラスⅢでは、投与リンパ節の貯留は最大化されておらず、血管への流出がありえますが、下流リンパ節への送達は効率的です。クラスⅣでは、投与リンパ節の貯留・下流リンパ節への送達どちらも不十分である場合です。(B)リンパ節サイズに応じた各クラスを達成するための浸透圧と粘度を予測したマップを表しています。本マップを出力するために用いられた AI 基盤はこれまでの結果を高精度に学習・予測できていました。リンパ節の大きさによって、目標とするクラスに必要な浸透圧と粘度が異なることが分かります。

#### 【謝辞】

本研究は、日本学術振興会 科学研究費補助金（小玉哲也：23H00543、25K21824；森士朗：25K13181；Ariunbuyan Sukhbaatar：25K03489）および 2025 年競輪とオートレースの補助事業（小玉哲也）の支援を受けて実施されました。また、掲載論文は『東北大学 2025 年度オープンアクセス推進のための APC 支援事業』の支援を受け Open Access となっています。

#### 【用語説明】

##### 注 1. リンパ節：

リンパ管の途中に存在する、豆のような形をした免疫器官。全身に数百個存在し、リンパ液に含まれる細菌、ウイルス、がん細胞などをろ過し、免疫反応を惹起する「フィルター」の役割を果たす。

##### 注 2. 浸透圧：

水分を引き寄せる力。この力が液体の駆動力となってリンパ節内の貯留や送達の一助を担う。

##### 注 3. 粘度：

液体が流れる際の抵抗（ねばり気）。この力が流体の抵抗となってリンパ節内の貯留や送達の一助を担う。

##### 注 4. センチネルリンパ節：

がん細胞がリンパ液の流れに乗って最初に到達するリンパ節であり、がんが最初に転移するリンパ節。

##### 注 5. 数理モデル：

複雑な生体現象や薬物動態を数式や方程式を用いて簡略化・抽象化して表現した模型。本研究では、異なるリンパ節に投与した様々な浸透圧や粘度、の薬物動態プロファイルを一般化する数式を確立した。

##### 注 6. 深層学習：

人間の脳の神経回路を模した「ニューラルネットワーク」を多層（3 層以

上)に重ねた機械学習モデル。本研究では、多層パーセプトロンという、入力層、2層以上の隠れ層、出力層で構成されるモデルをもちいて、未知のパラメータセット（浸透圧・粘度・リンパ節サイズ）に対しても数理モデルを予測出力できる基盤を開発した。

注7. サロゲートモデル：

数理モデルやシミュレーション結果を学習し、新たな条件下での出力を高速に予測する代替予測モデル。

#### 【論文情報】

タイトル：Model-guided Design of Lymphatic Drug Delivery Systems Using Osmotic Pressure, Viscosity and Lymph Node Size

著者：Reito Miyazaki, Ariunbuyan Sukhbaatar, Shiro Mori, Takahiro Kusaka, Katsunori Katagiri, Kiyoto Shiga, Tetsuya Kodama\*

\*責任著者：東北大学大学院医工学研究科 教授 小玉哲也

掲載誌：The Journal of Controlled Release

DOI：10.1016/j.jconrel.2026.115010

URL：https://doi.org/10.1016/j.jconrel.2026.115010

#### 【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）

TEL: 022-717-7583

Email: kodama@tohoku.ac.jp

（報道に関すること）

東北大学大学院医工学研究科

総務係

Email: bme-pr@grp.tohoku.ac.jp