

2022年10月6日

報道機関 各位

東北大学大学院医工学研究科
岩手医科大学医学部

がん転移治療の効果を高める薬剤特性の解明
目指すはリンパ行性薬剤送達法に適した抗がん剤の開発

【研究のポイント】

- リンパ行性送達法^{注1}を用いて浸透圧と粘度が高い薬剤を転移リンパ節に投与すると、リンパ洞は顕著に拡張し、転移巣への薬剤の浸透性が高まり、抗腫瘍効果が高まる。
- 至適な浸透圧および粘度はそれぞれ1,897kPa、11.5mPa・s 近傍にあり、これらの値以上では治療効果が著しく低下する。
- 浸透圧と粘度の値が至適に調整された抗がん剤は、がんの種類を問わずリンパ行性薬剤送達法への適用が可能であり、臨床的な有用性が期待される。

【研究概要】

転移性リンパ節は、ユニークな構造と生物物理学的特性を有していることから、血管から抗がん剤を注射する一般的な化学療法(全身化学療法)では薬剤の取り込みと保持が十分にできません。そのため、転移リンパ節での腫瘍増殖を抑制することができず、致命的な遠隔転移を引き起こします。化学療法によって転移リンパ節を効果的に治療するためには、リンパ節内に抗がん剤を特異的かつ長時間滞留させることが不可欠です。リンパ行性薬剤送達法は、これらの要件を満たし、イメージングガイド下にリンパ節へ薬剤を直接投与する薬物送達方法論です。しかし、腫瘍増殖によりリンパ洞が閉塞された転移リンパ節には、治療効果が限定的でした。

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)教授と岩手医科大学医学部耳鼻咽喉科頭頸部外科学講座の志賀清人(しが きよと)教授らの研究チームは、生理食塩水よりも浸透圧や粘度が高い薬剤を用いてリンパ節の物理的環境を変化させた条件下での、リンパ行性薬剤送達法を用いた抗がん剤カルボプラチン^{注2}の薬物動態、治療効果におよぼす影響を検討しました。その結果、浸透圧と粘度が高い薬剤は、リンパ洞の顕著な拡張を引き起こし、リンパ節の構造を変化させることを確認しました。また、浸透圧は1,897kPa、粘性は11.5mPa・sの値を中心に至適範囲があり、それ以上では治療効果が著しく低下すること、浸透圧と粘度は腫瘍増殖を抑制する上で重要なパラメータであることがわかりました。今回報告された至適浸透圧と粘度の抗がん剤は、がんの種類を問わずリンパ行性送達法への適用が可能であり、臨床的な有用性が期待されます。

本研究成果は、2022年9月28日 Cancer Science 誌(電子版)に掲載されました。

【研究内容】

がんは本邦における死因の第 1 位です。がんによる死亡率を減らすためには、リンパ節転移や遠隔転移を予防・抑制することが重要となります。転移リンパ節からは、リンパ管のみならず、リンパ節の被膜を貫く細い血管からリンパ節表面を走行する静脈を介して血液循環によって腫瘍細胞が移動します。そのため、早期転移リンパ節を標的とした治療は、遠隔転移を抑えるためにも重要です。

がんの三大治療法の一つに化学療法があります。血管から抗がん剤を注射する化学療法(全身化学療法)は、抗がん剤の進歩とともに広く臨床でおこなわれています。しかし、転移性リンパ節は、そのユニークな構造と生物物理学的特性のために、薬剤の取り込みと保持が不十分となり、全身化学療法のみではしばしば転移リンパ節での腫瘍増殖を抑制することができず、致命的な遠隔転移を引き起こします。化学療法によって転移リンパ節を効果的に治療するためには、リンパ節内に抗がん剤を特異的かつ長時間滞留させることが不可欠です。リンパ行性薬剤送達法は、これらの要件を満たし、イメージングガイド下にリンパ節へ薬剤を直接注射する薬物送達法であり、毒性の高い薬物の副作用を最小限に抑えながら、強い治療効果を発揮することが可能です。早期の転移リンパ節では、リンパ液が流れる空間(リンパ洞)が腫瘍細胞で閉塞されることから、薬剤の腫瘍細胞への浸潤性の改善方法が喫緊の課題でした。

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)教授と岩手医科大学医学部耳鼻咽喉科頭頸部外科学講座の志賀清人(しが きよと)教授らの研究チームは、転移モデルマウスを用い、浸透圧 588~2,785kPa、粘度 0.9~54.6mPa・s の溶液について、リンパ行性薬剤送達法による薬物動態、抗がん剤カルボプラチンの治療効果の検証をおこないました。その結果、浸透圧と粘度が高い薬剤は、リンパ洞の顕著な拡張を引き起こしてリンパ節の構造を変化させること、浸透圧と粘度は腫瘍増殖を抑制する上で重要なパラメータであること、浸透圧は 1,897kPa、粘性は 11.5mPa・s の近傍に至適範囲があることがわかりました。

結論:本研究によって、至適浸透圧と粘度の抗がん剤は、がんの種類を問わずリンパ行性送達法への適用が可能であり、臨床的な有用性が期待されます。

支援:本研究は、日本学術振興会科学研究費補助金(Ariunbuyan Sukhbaatar; 22K18203、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. リンパ行性送達法:薬剤をリンパ節に直接投与する薬剤投与方法

注2. カルボプラチン:頭頸部がん、卵巣がん、肺がんなどの治療に広く承認・使用されている主力化学療法剤

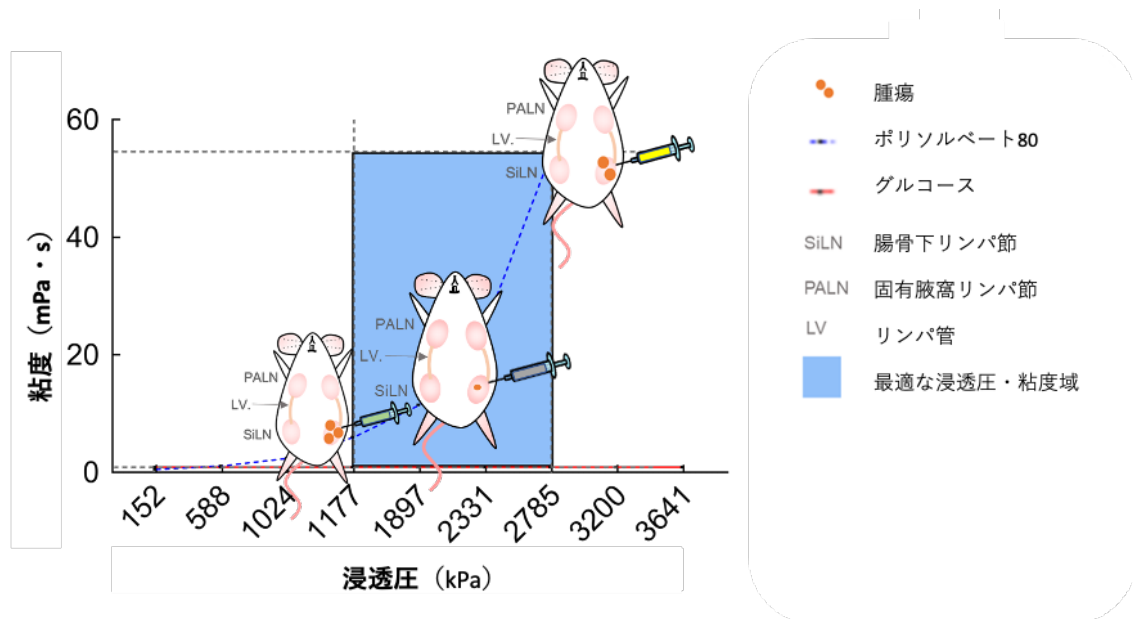


図1. リンパ行性送達法に用いる抗がん剤の溶媒に至適な浸透圧と粘度の範囲ががんの種類を問わず適用が可能。

【論文題目】

Title: Novel drug formulation augments the therapeutic response of carboplatin administered through a lymphatic drug delivery system

Authors: Radhika Mishra, Ariunbuyan Sukhbaatar, Arunkumar Dorai, Shiro Mori, Kiyoto Shiga, Tetsuya Kodama

タイトル:リンパドリックデリバリーシステムによるカルボプラチンの治療効果を増強する新規製剤の開発

著者:ラディカ・ミシュラ, アリウンブヤン・スフバートル, アルンクマール・ドライ, 森 士朗, 志賀清人, 小玉哲也

掲載誌名: Cancer Science 誌, 2022 年 9 月 28 日

DOI: 10.1111/cas.15599.

【本学研究者情報】

本学代表者所属・職・氏名: 医工学研究科・教授・小玉哲也

研究者データベース

- ・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

電話番号: 022-795-5826

E メール: bme-pr@grp.tohoku.ac.jp