



2021年10月28日

報道機関 各位

東北大学大学院医工学研究科

### 転移リンパ節内の灌流欠損の形成メカニズムを解明 造影超音波や造影 CT による観察

#### 【研究のポイント】

- 転移初期段階の腫大していないリンパ節で観察される灌流欠損<sup>註1</sup>(造影下での局所的低濃度領域)の形成メカニズムを造影高周波超音波および造影マイクロCTを使用して動物モデルで明らかにした。
- 灌流欠損では、血管はほとんど確認されず、リンパ節全体では直径50 $\mu$ m以下の血管の数が減少し、直径50 $\mu$ m以上の血管の数は増加していた。
- 転移初期段階の腫大していないリンパ節では、腫瘍の血管新生や酸素分圧は変化しなかった。

#### 【研究概要】

リンパ節転移の有無は、治療計画や治療方針の決定、再発や死亡率のリスク増加に深く関わっています。転移リンパ節の画像診断では、サイズ増大、丸い形態、造影後の灌流欠損などの特徴が観察されます。中でも灌流欠損は、まだサイズが大きくなっていない転移リンパ節において最も信頼性の高い所見です。

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教授らの研究チームは、リンパ節の大きさが約10 mmのリンパ節転移マウスモデルを用いて、腫大していない転移初期段階におけるリンパ節の灌流欠損の形成メカニズムを初めて明らかにしました。本研究結果をもとに、超音波、CT、MRIなどの画像検査で灌流欠損の検出や診断に一層の注意が注がれ、早期の転移リンパ節の指標となることで、リンパ節転移診断精度の向上が期待されます。

本研究成果は、2021年10月15日 *Clinical & Experimental Metastasis* 誌(電子版)に掲載されました。

## 【研究内容】

リンパ節はがんの転移の危険性が最も高い器官です。リンパ節転移の有無は、がんの病期分類、治療計画、再発や死亡率のリスク増加に深く関わっています。すでに東北大学大学院医工学研究科の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ことを発見しました。したがって、リンパ節転移の早期診断と早期治療は、遠隔転移を予防する上でもきわめて重要です。

造影CT、MRI、超音波画像など転移リンパ節の画像診断では、リンパ節のサイズ、丸い形態、灌流欠損などが重要な所見であり、中でも灌流欠損は、腫大していない転移初期段階のリンパ節において最も信頼性の高い所見です。これまで、なぜ灌流欠損が生じるのかは不明であり、新生血管の血行動態の異常、リンパ節内の腫瘍増大にともなう実質内血管の圧迫による血流減少などが仮説として考えられていました。

今回、小玉教授らの研究グループは、リンパ節サイズがヒトとほぼ同じ大きさ(約10mm)のマウスを用い、がん細胞をリンパ節に直接注入することで、リンパ管を介して離れたリンパ節に転移を誘導し、リンパ節転移の始まりの様子を造影高周波超音波画像(最大空間分解能: 30 $\mu$ m)と造影マイクロCT画像(最大空間分解能: 30 $\mu$ m)を用いて詳細に調べました。サイズの増大を認めない転移初期段階のリンパ節では、腫瘍塊内には微小血管がほとんど存在せず、灌流欠損として映像化されました。また、リンパ節全体としては、直径50 $\mu$ m以下の血管の数は減少し、直径50 $\mu$ m以上の血管の数は増加する傾向がみられました。さらに腫瘍の血管新生や酸素分圧(pO<sub>2</sub>)に変化はみられませんでした(図1)。以上の結果から、灌流欠損は、血管が豊富な器官であるリンパ節に特異的な腫瘍形成形態であることがわかりました。

今回の知見は、なぜ転移リンパ節に対して全身化学療法の治療効果が低いのか、その理由を示しています。

小玉教授らは、リンパ節に直接薬剤を投与するリンパ行性薬剤送達法の開発をすすめており、灌流欠損をともなう転移初期段階のリンパ節の治療ならびに遠隔転移の制御をめざしています。

**結論:**本研究結果から、臨床画像検査において診断の難しい、サイズが大きくなる前の転移初期段階のリンパ節の診断指標として、灌流欠損が一層注視され、リンパ節転移診断精度や治療成績の向上が期待されます。

**支援:**本研究は、日本学術振興会科学研究費補助金(20K20161 Ariunbuyan Sukhbaatar; 18H03544 阪本真弥; 19K22941、20H00655、21K18319 小玉哲也)の支援を受けました。

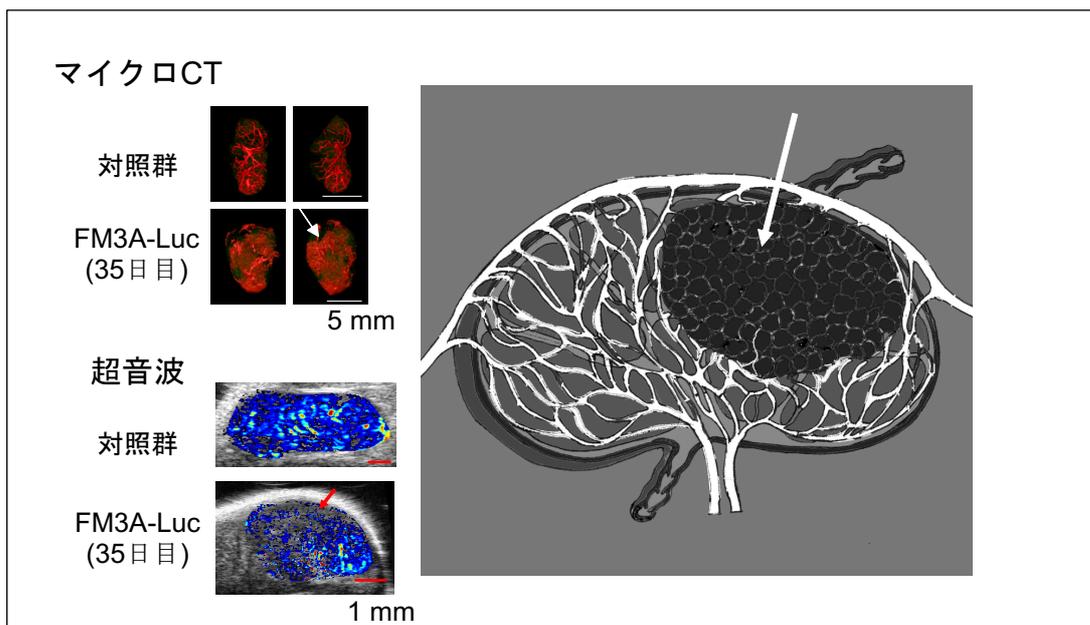


図 1. マイクロ CT ならびに高周波超音波で可視化したリンパ節内の灌流欠損。マウス乳がん細胞 (FM3A-Luc) を使用し、リンパ節に転移を誘導した後 35 日目に、マイクロ CT ならびに造影高周波超音波を用いてリンパ節を可視化した。対照群 (Control) に比べて、腫瘍塊では血管網が形成されないために灌流欠損が生じ、マイクロ CT ならびに高周波超音波で黒く映像化される (矢印)。

【用語説明】

注1. 灌流欠損:リンパ節を造影 CT あるいは造影超音波で観察すると、リンパ節内部の一部が周囲の組織よりも暗く抜ける像が観察されることがある。この所見は灌流欠損と呼ばれる。通常、この灌流欠損がみられると、転移リンパ節と診断される。

### 【論文題目】

Title: Characterizing perfusion defects in metastatic lymph nodes at an early stage using high-frequency ultrasound and micro-CT imaging

Authors: T. Yamaki, A. Sukhbaatar, R. Mishra, M. Sakamoto, S. Mori, T. Kodama.

タイトル: 高周波超音波およびマイクロCT画像を用いた初期転移リンパ節における灌流欠損の解明

著者: 八巻哲平, アリウンブヤン・スフバートル, ラディカ・ミシュラ, 菊池凌平, 阪本真弥, 森士朗, 小玉哲也.

掲載誌名: Clinical & Experimental Metastasis, 2021年10月15日

DOI: 10.1007/s10585-021-10127-6(電子版)

### 【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](mailto: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](mailto:bme-pr@grp.tohoku.ac.jp)