

補助事業番号 2025M-329

補助事業名 2025年度 リンパ浮腫治療システムの開発 補助事業

補助事業者名 東北大学 大学院医工学研究科 腫瘍医工学分野 小玉 哲也

1 研究の概要

がん治療におけるリンパ節郭清や放射線治療は、リンパ系の輸送障害を引き起こし、難治性のリンパ浮腫を発症させる大きな要因となっており、国内の潜在的患者数は10万人を超え、重篤な合併症やQOLの著しい低下が深刻な課題となっているが、従来の圧迫療法は受動的な対症療法に留まっており、根本的な排水を促す治療法が求められていた。本研究では、「改訂版スターリングの原理」に基づき、リンパ行性薬剤送達法（LDDS）を用いてリンパ節内に高浸透圧・高粘度溶液を直接投与することで、間質液を能動的にリンパ管内へ引き込み、血液循環システムを介して回収する新たな治療戦略の妥当性を実証することを目的とした。実施にあたっては、ヒトのリンパ節と同等の大きさにまで腫脹するMXH51/Mo-lpr/lprマウスを用い、カラギーナンにより持続的な急性足蹠浮腫モデルを構築した上で、その一次所属リンパ節である膝下リンパ節に対し、高浸透圧・高粘度溶液を直接投与する治療介入を行った。小動物用高周波解像度超音波イメージングシステム（VEVO）を用いた非侵襲的な定量評価および蛍光液を用いた流動可視化の結果、高浸透圧溶液の投与は強力な浸透圧勾配を形成することで組織間質液を能動的に引き込み、極めて高い即効性を示すことが確認された。さらに、製剤の粘度を高めることで投与部位における薬剤の消失速度を低下させ、単回投与で24時間以上にわたって解消効果を維持し、リバウンドを抑制することに成功した。実験期間を通じてマウスに重篤な毒性や全身状態への悪影響は認められず、本手法が低侵襲なアプローチであることも実証された。以上の成果は、従来の受動的な治療を補完・代替する新しい治療規範を提示するものであり、今後は特許出願や企業との共同開発を通じた医療機器・診断システムの実用化を進めることで、リンパ浮腫患者のQOL向上に大きく寄与することが期待される。

2 研究の目的と背景

がん治療におけるリンパ節の切除（郭清）や放射線照射、一部の薬物療法は、主要な排液経路を物理的に遮断・破壊し、リンパ管の機能障害を引き起こすことで、高タンパク性の間質液が組織間に貯留する難治性のリンパ浮腫を誘発する。リンパ浮腫はいったん発症すれば完治が困難な進行性の疾患であり、術後数年から10年以上経過した後に発症する症例も少なくないが、国内の潜在的患者数は10万人を超え、重篤な合併症や患者のQOL（生活の質）の著しい低下が深刻な社会的課題となっている。しかし、現在臨床で広く用いられているスキンケア、リンパドレナージ、圧迫療法などの複合的理学療法は、組織圧を高めて水分を移動させる受動的な対症療法に留まっており、奏効率の低さや患者・医療従事者への大きな

負担から、損傷したリンパ輸送能を根本から補助し、積極的な排水を促す新たな治療法の開発が強く望まれていた。こうした背景から本研究では、近年の生理学的知見である「改訂版スターリングの原理」に着目し、間質液の回収を実質的に一手に担うリンパ系の機能を直接的に補助・代替する新たな治療規範の確立を目的とした。具体的には、申請者らが提唱するLDDSを活用し、リンパ節内に高浸透圧・高粘度溶液を直接投与することで、強力な浸透圧勾配を利用して間質液を能動的にリンパ管内へ引き込み、リンパ節の血液循環システムを介して効率的に血液中へ回収・排出させる「能動的排水戦略」の妥当性を、急性浮腫マウスモデルを用いた実験によって実証することを目指している。

3 研究内容

3.1. 物理的特性を最適化した治療剤の開発

LDDSの基盤技術を活用し、浮腫解消に最適な物理化学的特性を持つ薬剤の最適化を行った。具体的には、強力な浸透圧勾配（最大5000 kPa）を形成することで組織間質液を能動的にリンパ管内へ引き込み、同時に高粘度化（最大40 mPa·s）を図ることで、投与部位における薬剤の急速な消失を抑制した。これにより、等張液（生理食塩水等）による容量負荷のリスクを排除しながら、単回投与で24時間以上の持続的な排水効果を維持し、リバウンドを抑制するプロトコルを確立した。

3.2. 非侵襲的定量評価システムの構築

治療効果を客観的に検証するため、小動物用高周波解像度超音波イメージングシステム（VEVO）を用いた評価系を構築した。浮腫を誘導したマウスの足蹠に対し、組織厚の推移を非侵襲的かつ高精度に経時計測する解析プロトコルを確立することで、定性的な観察に留まらない、統計的エビデンスに基づいた浮腫解消プロセスの定量化を実現した。

3.3. 急性浮腫モデルを用いた治療妥当性の実証

自ら樹立した、ヒトのリンパ節と同等のサイズを持つ「MXH51/Mo-lpr/lprマウス」を用い、実社会の病態に近い環境下での検証を実施した。足蹠にカラギーナンを投与して誘導した急性浮腫モデル（図1）の一次所属リンパ節（膝下リンパ節）に対し、開発した高浸透圧・高粘度溶液を直接投与した。その結果、「リンパ節の機能をブーストし、血液循環系へ能動的に吸わせる」という世界初・日本発の革新的なメカニズムを科学的に証明した。

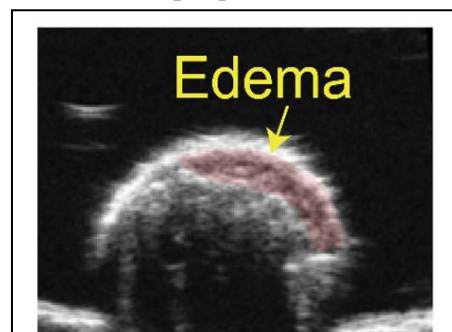


図 1. 急性浮腫モデルの超音波画像。マウスの足蹠にカラギーナンを投与して急性浮腫を誘導した。

3.4. 安全性および実用性の検証

実験期間を通じて、マウスの体重推移や全身状態の観

察を行い、本手法が低侵襲かつ安全に実施可能であることを確認した。また、将来的な医療機器への適用を見据え、臨床現場での簡便な操作性や短時間での治療完了といった実用面での優位性についても、実験データに基づいた多角的な検討を行った。

なお、本研究内容に関して研究室のホームページを参照。

<https://web.tohoku.ac.jp/kodama/>

4 本研究が実社会にどう活かされるか—展望

本研究で実証されたLDDSによる能動的排水戦略は、一度発症すると完治が困難とされるリンパ浮腫治療において、従来の受動的な圧迫療法を補完・代替する画期的な治療規範として実社会への応用が期待される。本手法は、極めて簡便かつ短時間で治療が可能であり、患者本人の身体的・精神的負担を軽減するだけでなく、専門的な教育を受けた医療従事者や患者家族の多大な労力を大幅に削減できる可能性を秘めている。また、高価な手術や長期にわたる継続的なケアと比較して、医療経費の劇的な抑制に寄与し、社会全体の経済的負担を軽減することも大きな展望の一つである。今後は、本手法に有効な粘度・浸透圧範囲の特定に基づいた特許化を進め、製薬会社や画像診断機器メーカーとの連携により、治療と評価を一体化した新たな医療機器システムの開発を目指す。さらに、医師主導の臨床試験等を経て、がん手術後の急性期における迅速な腫脹解消や、慢性的な組織変性の予防手段として一般診療への普及を図ることで、国内外の膨大な潜在的患者のQOL向上に大きく貢献することを目指している。

5 教歴・研究歴の流れにおける今回研究の位置づけ

本研究は、長年にわたる腫瘍医工学およびリンパ学研究の集大成であり、これまでの知見を臨床応用へと橋渡しする重要な転換点に位置づけられる。申請者はこれまで、世界で初めてヒトと同等のリンパ節サイズを持つ「リンパ節腫脹マウス」を樹立し、これを用いたリンパネットワークの解析や、センチネルリンパ節への直接投与による効率的なLDDSの確立に尽力してきた。今回の研究は、これまで主のがん転移の抑制や治療に用いられてきたLDDSの技術基盤を、リンパ系の物理的な排水機能の補助へと大胆に展開させるものである。すなわち、従来の「薬剤を届ける」という薬理学的な目的から、「物理化学的特性（浸透圧・粘度）を制御して間質液を能動的に回収する」という物理学的な治療規範へと研究の領域を拡張した点に独創性がある。これは、基礎研究によって積み上げてきた生理学的なメカニズム（改訂版スターリングの原理）の理解を、リンパ浮腫という未解決の社会的課題に対する具体的な解決策へと昇華させる試みであり、将来的な医療機器開発や臨床診療の変革を見据えた、実用化研究の初動として極めて重要なマイルストーンである。

6 本研究にかかわる知財・発表論文等
特許1件申請中（令和 8年 4月 9日申請）

発表予定学会

2026年7月 第42回DDS学会学術集会（演題提出済）

2026年9月 第85回日本癌学会学術集会（演題提出済）

7 補助事業に係る成果物

(1)補助事業により作成したもの

なし

(2)(1)以外で当事業において作成したもの

なし

8 事業内容についての問い合わせ先

所属機関名： 東北大学大学院医工学研究科

住 所： 〒980-8575

仙台市青葉区星陵町4-1

担 当 者： 小玉哲也・教授

担 当 部 署： 腫瘍医工学分野

E - m a i l: kodama@tohoku.ac.jp

U R L: <https://web.tohoku.ac.jp/kodama/>