

機関番号：32703

研究種目：基盤研究(C)

研究期間：2007～2010

課題番号：19592187

研究課題名(和文) 血管構造を指標とした悪性腫瘍に対する効果的非観血的治療法の開発

研究課題名(英文) Development of effective conservative combined therapy for malignant tumor using quantitative analysis for vascular structure

研究代表者

櫻井 孝(SAKURAI TAKASHI)

神奈川歯科大学・歯学部・准教授

研究者番号：60277910

研究成果の概要(和文): 日常臨床で一般的に行われている放射線療法、化学療法、温熱療法を用いた悪性腫瘍に対する効果的な非観血的治療法の処方構築することを目的に、細胞レベル、実験動物を用いた生体内レベルの二段階による実験を行った。その結果、細胞レベルで高い治療効果が得られる治療法の組合せ(併用療法)では、腫瘍周囲に分布する血管の減少と断片化を生じ、高い治療効果の期待できることが明らかとなった。そして、今回検討した三者併用療法の処方により各治療法の処方量を大幅に低減できることが示唆された。

研究成果の概要(英文): This study was conducted with two phases of cellular level and in vivo level using experimental animal, for the aim of development of effective conservative combined therapy for malignant tumor. Radiotherapy, chemotherapy and hyperthermia were chosen for the combined therapy, because those were commonly used clinically. The combined therapy that high treatment effect was obtained at a cellular level caused decrease and fragmentation of vascular around a tumor, and it showed high treatment effect for the malignant tumors of mice. Furthermore, it was suggested that we will be able to markedly decrease the prescription dose of each therapy.

交付決定額

(金額単位:円)

	直接経費	間接経費	合計
2007年度	1,600,000	480,000	2,080,000
2008年度	600,000	180,000	780,000
2009年度	600,000	180,000	780,000
2010年度	600,000	180,000	780,000
年度			
総計	3,400,000	1,020,000	4,420,000

研究分野：医歯薬学

科研費の分科・細目：歯学・病態科学系歯学・歯科放射線学

キーワード：放射線療法、温熱療法、化学療法、悪性腫瘍、マウス、KB細胞

1. 研究開始当初の背景

(1) 放射線療法、化学療法、免疫療法、温熱療法など、悪性腫瘍に対する多くの非観血的治療法は、直接的あるいは間接的なストレスを腫瘍細胞に付与し、細胞を致死させることにより、悪性腫瘍の治癒をはかるものであ

る。しかしながら、多くの症例で十分な治療効果が得られない一要因として、治療によって生じる腫瘍および腫瘍周囲における局所循環系の変化が考えられている。すなわち、腫瘍に放射線や抗ガン剤などによるストレスが加わると、腫瘍細胞の壊死あるいは細胞

死を生じるが、多くの場合腫瘍全体が完全に壊死あるいは細胞死に陥る前に局所循環系の変化を生じ、局所的な虚血状態が引き起こされる。その結果、腫瘍がある程度縮小した段階で、低酸素による放射線感受性の低下や、抗ガン剤の局所到達濃度の低下を生じることなどが障害となり、十分な治療効果が得られないものと考えられている。また、腫瘍周囲の虚血による低酸素状態が血管内皮細胞増殖因子（VEGF）の産生を誘導することにより血管新生が促され、その結果腫瘍が再増殖に転じることも明らかにされてきた。さらに、VEGF遺伝子の発現抑制因子や、VEGFと拮抗的作用を持つケモカインなども徐々に明らかにされつつあり、それらの遺伝子を強制発現させることで、悪性腫瘍によって生じる血管新生を抑制し、腫瘍を制御しようとする試みもなされている。このように、悪性腫瘍に対する非観血的治療において、局所循環系の変化は治療成績を左右する大変重要な因子である。しかしながら、局所循環系の変化を左右する最大の要因である血管構造の変化について、非破壊的な検討を行った報告はほとんど認められない。医療現場における臨床評価では、造影CTあるいはMRI、場合によってはDSA等による術前術後の病態評価が行われるが、微細な腫瘍周囲の血管構造を評価することは困難であり、もとより異なる治療による血管構造変化の相違を比較検討することは不可能である。したがって、実験動物を用いた基礎的研究が重要であり、一般的にはマウス等の小動物を用いて研究が行われている。

(2) 実験用小動物における微細な血管構造を評価するための解析手法に関する研究報告が散見されるが、その多くは組織学的評価であり、非破壊的かつ定量的な評価法は確立されていない。そこで我々は、悪性腫瘍モデルマウスを作成し、腫瘍周囲の血管構造変化を非破壊的な状態で定性的、定量的に評価するための解析法について研究を進めてきた。これまでの研究において、悪性腫瘍モデルマウスに対する血管造影デジタルエックス線拡大撮影法を構築し、腫瘍周囲の血管構造をエックス線造影像として描出することを可能とした。そして、マウスのような小動物の微細な血管構造を、非破壊的に定性評価することを可能とした。さらに、描出された血管構造を定量的に評価するため、血管造影像から血管構造のパターン抽出を行い、得られた血管構造パターンを構造解析することにより、血管の長さ、連続性、面積、血管走行の複雑性などを定量的に評価し得る画像工学的解析法に関する研究を進めてきた。

2. 研究の目的

(1) 作用機序の異なる非観血的治療法である放射線療法、化学療法、温熱療法の単独治療時の抗腫瘍効果について、培養細胞を用いた *in vitro* の実験によって検証するとともに、悪性腫瘍モデルマウスを用いた *in vivo* の実験で検証し、*in vitro* と *in vivo* における抗腫瘍効果の違いを明らかにすること。

(2) 放射線療法、化学療法、温熱療法の各種非観血的治療法における局所循環系の影響について、これまで研究してきた解析手法を用い、腫瘍周囲血管構造の変化として定性的、定量的に明らかにすること。

(3) 放射線療法、化学療法、温熱療法の二者併用療法、三者併用療法時の抗腫瘍効果について、培養細胞を用いた *in vitro* の実験によって検証するとともに、悪性腫瘍モデルマウスを用いた *in vivo* の実験により検証し、併用療法時の増感効果について明らかにすること。

(4) 併用療法時の腫瘍周囲血管構造の変化を、定性的、定量的解析により明らかにし、単独治療時の変化と比較することで、血管構造変化と治療効果との関係を明らかにすること。

(5) 上記の研究により、各種治療法における局所循環系の変化の特徴を考慮した、治療終盤まで高い抗腫瘍効果を発現し得る、悪性腫瘍に対する効果的な非観血的併用療法の処方確立すること。

3. 研究の方法

(1) 本研究を開始するにあたり、研究に用いる悪性腫瘍細胞株として、ヒト口腔上皮由来悪性腫瘍細胞株である、SCC-4 細胞株、SCC-9 細胞株、HSC-2 細胞株、HSC-3 細胞株、KB 細胞株を対象とし、これらの悪性腫瘍細胞株の研究目的に対する適応性を評価した。

(2) 本予備実験の結果、KB 細胞株以外のヒト口腔上皮由来悪性腫瘍株は、実験動物への生着が不良であり、生着して一旦は腫瘍を形成しても、その後経時的に観察すると自然消失してしまう腫瘍が多く、治療効果判定の研究には適さないことが判明し、本研究では KB 細胞株を対象に研究を進めることとした。

(3) 細胞の培養は通法通りとし、ウシ胎児血清 (Thermo Electron K.K., Melbourne, Australia) 10% 添加、Dulbecco's modified Eagle's medium (インビトロジェンジャパン、東京) を用い、5% CO₂ 含有 37 インキュベーター内で培養した。中間で一度培地交換を行い、トリプシン処理により週 1 回の継代

培養を行った。

(4) 非観血的治療法としては、6 MV エックス線照射による放射線療法、43℃ 加温による温熱療法、タキソイド系抗悪性腫瘍剤ドセタキセルによる化学療法を選択した。そして、それぞれ単独療法時の抗腫瘍効果と、二者併用療法時、三者併用療法時における抗腫瘍効果について、培養細胞を用いた *in vitro* 評価と、腫瘍モデルマウスを用いた *in vivo* 評価により検討した。

(5) *In vitro* の評価はコロニーアッセイ法による評価を行った。6 MV エックス線照射は、焦点 - 細胞間距離 100 cm、線量率 1 Gy/分 に設定した。43℃ 加温の温熱療法には、温熱付加用に小型インキュベーターを用意し、インキュベーター内の温度を緩徐に上昇させ、庫内温度が 43℃ に達した時点を開始として加温時間を設定した。ドセタキセルによる化学療法では、抗ガン剤の培地添加時間は 24 時間とし、濃度変化による効果の変動を評価した。全てのストレス付与は培養開始 24 時間後に行い、培養開始 168 時間後におけるコロニー形成数をカウントし、コントロール群に対する細胞生存率として評価した。各実験群の標本数はそれぞれ 3 ディッシュとし、それらの平均により評価した。まず、単独療法における処方量と細胞生存率との関係の評価し、その結果から、二者併用療法、三者併用療法における各治療の処方量を決定し、併用療法の増感効果に対する評価を行った。

(6) *In vivo* の評価には、ヌードマウス (BALB/cA Jcl-nu/nu 雌性マウス; 日本クレア、東京) 背部への KB 細胞皮下接種により作成した腫瘍モデルマウスを使用した。腫瘍の作成は、KB 細胞 5×10^6 個を皮下接種した後、一定の大きさ以上に腫瘍が増大するまで通常飼育した後、非観血的治療を行った。非観血的治療はそれぞれ以下の条件で実施した。

放射線療法は、日常診療で上皮系悪性腫瘍に対して一般的に行われている処方と同様の治療とし、2.0 Gy/回、1 回/日、5 日/週による照射で、総線量 70 Gy の照射を行った。また、臨床の場合において週 5 回の通院が困難な患者に対する治療でしばしば行われる小分割照射を想定し、4.4 Gy/回、1 回/日、3 日/週による照射で、計 10 回、総線量 44 Gy による治療も行った。この条件は、time dose fractionation の補正で計算すると、前述の通常の照射条件における 62 Gy に相当する。照射時の幾何学的条件、線量率は *in vitro* 評価と同一条件とし、固定具を用いたマウスの固定により無麻酔下で照射を行った。

温熱療法についても、臨床で行われている温熱療法と可及的同条件での加温を目指し、

腫瘍内温度 43℃、加温時間 30 分とした。加温装置には小動物用温冷付加装置 (BTC-201; ユニークメディカル、東京) に、本実験用に改良した特注加温用プローブを接続して使用した。また、加温部位反対側からの熱放散を抑制するため、実験台上には小動物用体温コントローラー (ATC-101B; ユニークメディカル) を配置して加温を行った。腫瘍内加温状況確認のため、予備実験として、加温時のプローブ温度と皮膚表面温度、腫瘍内温度、直腸内温度の相関に関する評価を行った。皮膚表面温度、腫瘍内温度、直腸内温度のモニターには、ポータブル熱電対温度計 (PTW-301; ユニークメディカル) を使用し、経時的な温度変化を計測した。なお、温熱療法は週一回とし、ネンプター麻酔下での治療とした。

ドセタキセルによる化学療法は、本邦における臨床的な通常投与量である 60 mg/m^2 を経尾静脈投与によりワンショットで投与した。マウスの体表面積は、DUBOIS E. の体表面積計算式 ($96.47 + 1.577 \times \text{g}$) により体重から計算により算出した。化学療法も温熱療法と同様週一回の治療とした。

治療効果は、腫瘍体積の変化、血管造影デジタルエックス線拡大撮影を用いた腫瘍周囲血管構造の評価、そして最終的に病理組織学的評価により判定した。腫瘍体積の変化は、長径及び短径から、 $\frac{1}{6} \times \text{長径} \times \text{短径}^2$ の計算式を用いて算出し、治療後体積/治療前体積の腫瘍体積比として評価した。腫瘍周囲血管構造の評価は、血管造影像による視覚的定性評価を行うとともに、血管構造解析により定量評価した。血管面積・血管周囲長・血管数・血管体積・血管総長などの血管構造パラメータを求め、治療法による血管構造変化の相違について評価した。

(7) データの解析には統計解析ソフト StatView (SAS Institute Inc., NC, USA) を用い、*in vitro* 評価、*in vivo* 評価ともにノンパラメトリック t - 検定による有意差検定を行い、危険率 5% 未満で有意差ありと判定した。

4. 研究成果

(1) *In vitro* 評価の結果

単独療法時の細胞生存率

放射線単独照射においては、吸収線量 4 Gy における細胞生存率が約 50% であり、10 Gy で KB 細胞はほぼ死滅した。単独加温においては、加温時間 30 分における細胞生存率が約 50%、50 分の加温で細胞はほぼ死滅した。ドセタキセル単独投与においては、0.2 ng/ml の 24 時間培地添加による細胞生存率が約 40% であり、1.0 ng/ml の添加で細胞は死滅した。

二者併用療法時の細胞生存率

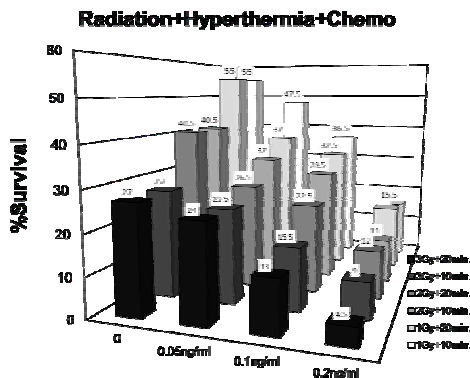
放射線と温熱の併用により、放射線は温熱の併用ではそれ程明瞭な増感効果は認めなかったが、6 Gy の照射に 30 分の加温、8 Gy の照射に 40 分の加温を併用した場合、放射線単独照射群と比較して細胞生存率は有意に低下した。温熱は放射線の併用によりそれより若干強く増感され、20 分の加温に 4 Gy の放射線併用により、温熱単独群との間に有意差を認めた。

放射線とドセタキセルの併用では、より強い増感効果が認められ、2 Gy および 4 Gy の照射に 0.1 ng/ml 以上のドセタキセルを併用することにより、単独照射群との間に有意差を認めた。また、化学療法側から見ると、0.05 ng/ml の低濃度のドセタキセルでは、コントロール群との間にほとんど差を認めないが、2 Gy の放射線併用により、コントロール群およびドセタキセル単独投与群と併用群との間に明らかな有意差を認めた ($p=0.0106$)。

温熱とドセタキセルの併用では、15 分の加温にドセタキセル 0.2 ng/ml を併用することで、コントロール群および 15 分単独加温群と比較して細胞生存率の有意な低下を認めた。また、15 分加温と 0.2 ng/ml 併用群は、30 分の単独加温群よりも有意に細胞生存率が低下した。化学療法側から見ると、0.05 ng/ml、0.1 ng/ml の単独投与群ではコントロール群との間に有意差を認めなかったが、それぞれ 30 分の加温を併用することによりコントロール群と比較して有意な細胞生存率の低下を認めた。0.2 ng/ml の濃度になると、単独投与でもコントロール群との間に有意差を認めるようになり、0.05 ng/ml 単独投与群との間にも有意差を認めたが、0.05 ng/ml のドセタキセルに 15 分の加温を併用することにより、1/4 のドセタキセル濃度でも、0.2 ng/ml 単独投与群との間の有意差は認められなくなった。

三者併用療法時の細胞生存率

放射線温熱化学三者併用療法における処方量と細胞生存率との関係を図に示す。



放射線温熱化学三者併用療法においては、二者併用療法時よりもさらに強い増感効果が認められ、3 Gy の放射線照射と 0.2 ng/ml 濃

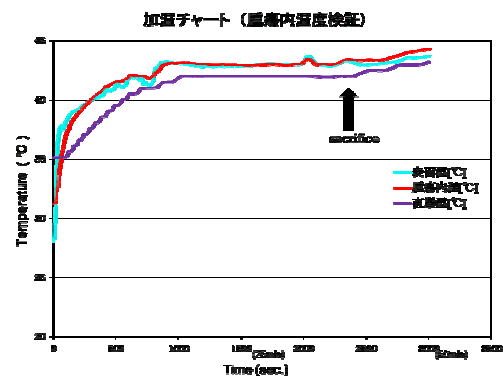
度のドセタキセル、20 分加温の三者併用療法時における細胞生存率はわずかに 4.5%であった。より詳細な結果としては、1 Gy の放射線照射に 0.05 ng/ml のドセタキセルと 10 分加温を併用することで、細胞生存率は 50%以下まで減少し、コントロール群との間に有意差を認めるようになり、1 Gy の放射線照射と 0.2 ng/ml ドセタキセル併用に、10 分ないし 20 分の加温を加えることにより、細胞生存率は 20%以下まで低下した。この細胞生存率を単独療法時の処方量と比較すると、放射線照射の約 7 Gy、温熱療法の約 45 分、化学療法の約 0.4 ng/ml に相当する。

これらの *in vitro* 評価の結果から、放射線療法、温熱療法、化学療法の併用療法は、それぞれの相乗効果により治療効果の改善に有用である可能性が示された。そしてさらに、それらの三者併用療法は、より強い増感効果を呈し、それぞれの治療の処方量を大幅に減少させられる可能性が示された。

(2) *In vivo* 評価の結果

温熱療法における腫瘍内温度検証

温熱療法の腫瘍内加温温度のモニターは、毎回の加温時に温度センサーを繰り返し腫瘍内に直接刺入して測定することは困難であることから、皮膚表面温度と直腸内温度によりモニターすることとした。しかしながら、本温度モニター法の妥当性についてあらかじめ検証する必要があることから、予備実験として皮膚表面温度と腫瘍内温度、直腸内温度の関係について経時的な測定を行った。その結果、皮膚表面温度と腫瘍内温度はほぼ一致した温度変化を示し、少し遅れて直腸内温度が上昇することがわかった。そして、皮膚表面温度および腫瘍内温度と比較して、直腸内温度は約 1 低い温度で維持される結果となった。実験中、それらの温度はほぼ一定の温度に保たれるが、加温中にマウスを屠殺すると、温度はさらに上昇し、加温プローブとほぼ同じ温度まで上昇した。典型的な加温パターンを下図に示す。



腫瘍体積比

標準的な処方による放射線単独療法群では、コントロール群と比較して腫瘍増大の抑

制傾向は見られたものの、腫瘍体積変化の個体間のばらつきが大きかったこともあり、コントロール群との間に有意差は認めなかった。また、4.4 Gy/回、週三回の照射による小分割照射においては、さらに治療効果は低く、治療期間中にも明らかな腫瘍の増大が認められ、有効な治療効果は認められなかった。放射線療法と温熱療法の二者併用群では、コントロール群との間で腫瘍体積比に有意差を認め、治療効果の有用性が示唆された。また、放射線とドセタキセルの化学療法併用群ではさらに著明な腫瘍縮小効果が認められ、コントロール群との間に有意差を認めるとともに、放射線温熱併用群との間にも有意差を認めた。放射線温熱化学三者併用療法群では、治療初期から非常に顕著な腫瘍縮小効果を認め、放射線照射 2 Gy × 15 回、温熱療法 3 回、化学療法 3 回が終了した時点で、すでに肉眼的に腫瘍の完全な消失が認められたことから、その時点で治療を終了とし、以降は経時的な経過観察のみを行った。経過観察中に消失した腫瘍が再発した個体は全く認められなかった。実験期間の違いによるバラツキを生じないようにするため、他群と同一の期間を持って最終的な評価を行ったが、期間中に腫瘍の再発が全く認められなかったことから、腫瘍体積比は 0 となり、全ての他群との間で有意差を認める結果となった。三者併用療法を行ったマウスの 1 例を示す。



(治療前) (治療後)

血管造影デジタルエックス線拡大撮影を用いた腫瘍周囲血管構造評価

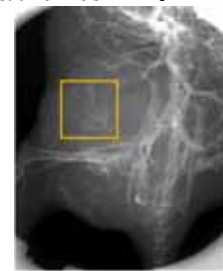
血管造影拡大撮影画像において、コントロール群では腫瘍内と腫瘍の周囲に比較的太い血管から微細な血管まで、多くの血管が分布していることが確認された。それに対し、放射線単独療法群では、血管の走行が断裂的となり、分布する血管の数にもやや減少している様子が観察された。放射線温熱二者併用療法では、肉眼的には腫瘍がかなり残存しているような所見であったが、造影像では腫瘍内やその周囲にはほとんど血管が認められず、腫瘍への血液供給が絶たれているような所見が認められた。放射線化学二者併用療法と、三者併用療法では、肉眼的にも腫瘍の残存はほとんど認められなかったが、造影像においても腫瘍内とその周囲にほとんど血管が認められなかった。以下に典型的な血管造影像を示す。

血管造影像上に示す四角の領域は、各々治療前に腫瘍が存在した部位であり、それらの

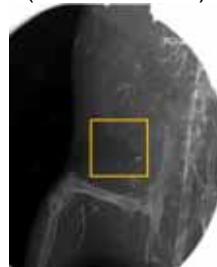
関心領域に対して画像フィルター処理を行い、血管構造パターン抽出を行った。



(コントロール)



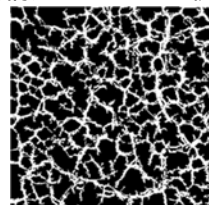
(放射線単独)



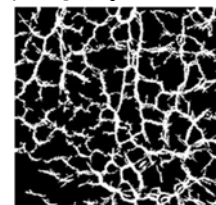
(三者併用)

写真上の四角は
定量解析の関心
領域を示す。

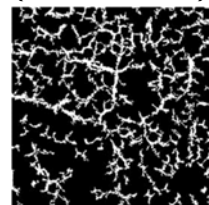
画像フィルター処理により抽出された血管構造パターンの例を以下に示す。



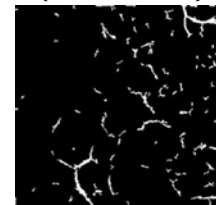
(コントロール)



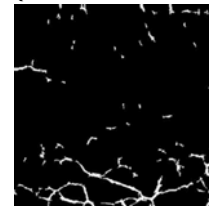
(放射線単独)



(放射線温熱併用)



(放射線化学併用)



(三者併用)

これらの血管構造パターン像より、治療法の違いにより腫瘍周囲血管構造には大きな違いを生じることがより明らかに認識された。

さらに、血管構造パターンに対する血管構造解析を行い、構造の違いを定量的に評価した。構造解析により求めた血管構造パラメータとその検定結果を以下に表で示す。表に示す通り、放射線単独療法群では関心領域における連続性のある血管長/血管総長のみがコントロール群に対して有意な低値を示したが、併用療法、特に放射線化学併用療法と三者併用療法群においては、血管の面積や数な

どほとんど全てのパラメータにおいてコントロール群との間に有意差を認め、放射線単独療法群との比較でも全てのパラメータで有意に血管の減少を示す結果を示した。

	コントロール	放射線単独	放射線併用	放射線化学	三者併用
血管密度(=d)	4680.8±211.8	2785.4±711.2	1820.2±592.8	291.5±191.3	898.5±407.0
血管面積(=a)	2578.8±311.5	1574.5±408.4	1028.8±379.8	276.5±156.5	595.1±371.6
血管密度/血管面積(=m)	0.897±0.021	0.728±0.047	0.819±0.024	0.823±0.014	0.885±0.049
血管径(=r)	0.490±0.019	0.402±0.017	0.671±0.039	0.272±0.008	0.025±0.019
血管径平方(=r ²)	0.098±0.004	0.083±0.004	0.371±0.009	0.393±0.010	0.373±0.038
血管分枝指数	1840.8±185.1	1321.8±591.2	880.0±419.5	80.5±62.9	210.5±180.9
腫瘍内の血管密度/血管面積(%)	88.042±3.220	71.481±3.228	61.299±9.013	77.644±8.548	43.758±17.539

赤字: vs. コントロール < 0.05 緑字: vs. 放射線単独 < 0.05

病理組織学的評価

放射線単独療法後の組織像では、残存する腫瘍内のほぼ半分の領域で壊死した腫瘍細胞が観察されたが、残りの半分の領域では腫瘍細胞が生存していることが確認された。したがって、放射線単独の治療では本腫瘍の治療としては全く不十分であることが示唆された。放射線温熱併用療法では、治療終了後も肉眼的には腫瘍の残存が疑われたが、摘出物の組織像では、生存する腫瘍細胞は全く認められず、壊死した腫瘍細胞と炎症性細胞の浸潤像のみが観察された。放射線化学併用療法後の組織像では、ほとんど無構造の壊死組織が観察され、生存する腫瘍細胞は全く確認されず、細胞構造自体がほとんど破壊されている像として観察された。そして、三者併用療法後の組織像では、腫瘍が存在したと思われる部位は完全に脂肪変性を生じているような所見を呈し、一部に無構造の壊死組織と思われる像が観察された。

(3) これまでの非観血的治療に関する *in vivo* の研究は、ほとんどが実際の臨床とはかけ離れた処方条件で行われてきた。特に放射線療法に関しては、大線量一回照射で評価しようとする研究がほとんどであり、まれに大線量複数回照射の研究が見受けられる程度である。今回の研究における小分割照射では10回の照射でも通常処方による放射線療法とはかなり異なる結果となることが明らかとなった。このことは、本研究で行ったような併用療法においても同様な問題を含んでいることを示唆している。本研究の結果は、これまでの研究で証明されていなかった、臨床的非観血的治療法における悪性腫瘍の根治性を証明するものであり、非常に有用な知見を含むものである。また、治療法の違いや治療効果の違いにより、腫瘍周囲に生じる血管構造の変化は全く異なる状況を呈することを定性的、定量的に証明し得た点においても非常に独創的な研究であり、局所循環系の変化が治療効果におよぼす影響に関する今

後の研究においても非常に有用な成果が得られた。

5. 主な発表論文等

(研究代表者、研究分担者及び連携研究者には下線)

[雑誌論文](計3件)

Takashi Sakurai, Ryota Kawamata, Isamu Kashima, Basic study on prescription of effective conservative combined therapy for malignant tumor using quantitative imaging analysis for vascular structure, Program & proceedings, Yokosuka International Conference on Cancer Microenvironments, 査読無、2009、85

Takashi Sakurai, Ryota Kawamata, Isamu Kashima, Development of a quantitative analysis method for measuring the change in vascular structure of malignant tumors in small experimental animals, Oral Radiology, 査読有、24巻、2008、1-9

[学会発表](計10件)

櫻井孝, 川股亮太, 香西雄介、鹿島勇、悪性腫瘍に対する効果的併用療法に関する基礎的検討、第42回横浜放射線治療懇話会、2011年3月7日、神奈川

櫻井孝, 川股亮太, 香西雄介、若尾博美、鹿島勇、悪性腫瘍に対する効果的な非観血的併用療法の処方に関する血管構造定量解析を用いた研究。NPO 法人日本歯科放射線学会第51回学術大会・第7回定例総会、2010年4月25日、神奈川

Takashi Sakurai, Ryota Kawamata, Isamu Kashima, Basic study on prescription of effective conservative combined therapy for malignant tumor using quantitative imaging analysis for vascular structure, Yokosuka International Conference on Cancer Microenvironments, 2009年6月4-7日、神奈川

6. 研究組織

(1) 研究代表者

櫻井 孝 (TAKASHI SAKURAI)
神奈川歯科大学・歯学部・准教授
研究者番号：60277910

(2) 研究分担者

川股 亮太 (KAWAMATA RYOTA)
神奈川歯科大学・歯学部・助教
研究者番号：40329199
(H19 H20:連携研究者)