

## 科学研究費助成事業（科学研究費補助金）研究成果報告書

平成24年5月11日現在

機関番号：11301

研究種目：基盤研究（A）

研究期間：2009～2011

課題番号：21249077

研究課題名（和文） 脳実質内薬物送達システムの開発

研究課題名（英文） Development of drug delivery system for central nervous system

## 研究代表者

富永 悌二（TOMINAGA TEIJI）

東北大学・大学院医学系研究科・教授

研究者番号：00217548

## 研究成果の概要（和文）：

中枢神経疾患の治療として脳実質内への有効な薬剤投与方法の確立をテーマに実施した。当科で注目して研究を進めてきた Convection-enhanced delivery (CED) 法を基盤とし、投薬後の薬剤分布を予想するシュミレーションシステムの開発と独自の新規注入システムの開発を目指した。まず、画像モニタリング下薬剤投与方法の構築を行い、MRI 造影剤を抗癌剤に混入することで MRI ガイド下の投薬を可能とした。続いて、薬剤分布をシュミレーションするシステムの構築を進め、特に脳幹部への投薬をシュミレーションするシステムを構築した。一方で CED による薬剤分布をさらに効率良いものとする新規薬剤注入デバイスの開発も行った。

## 研究成果の概要（英文）：

This study aimed at developing novel brain interstitial drug delivery system for the treatment of central nervous system disorders. Recently we performed basic and clinical study using convection-enhanced delivery (CED). Convection-enhanced delivery (CED) is a local infusion technique that delivers various molecules to the central nervous system. We first developed real-time MRI guided monitoring system. In this system, we infuse the mixture of chemotherapeutic agent; ACNU with Gd-DTPA for real-time monitoring using MRI. Subsequently, we developed computational simulating system that predicts the distribution of Gd-DTPA in a brainstem of non-human primate. In addition, we developed a novel drug delivery apparatus.

## 交付決定額

（金額単位：円）

	直接経費	間接経費	合計
2009年度	6,100,000	1,830,000	7,930,000
2010年度	5,000,000	1,500,000	6,500,000
2011年度	5,100,000	1,530,000	6,630,000
年度			
年度			
総計	16,200,000	4,860,000	21,060,000

研究分野：医歯薬学

科研費の分科・細目：外科系臨床医学

キーワード：ドラッグデリバリー、リアルタイムモニタリング、MRI、シミュレーション、デバイス開発

1. 研究開始当初の背景  
中枢神経系疾患の薬剤治療が困難である原

因として、血液脳関門を介した脳内薬剤到達性の問題が存在する。脳内への局所投与では

薬剤拡散に問題が存在するため、脳実質内への高濃度の薬剤投与は困難とされてきた。これらを克服するために考案された convection-enhanced delivery (CED) 法は薬剤を陽圧下に脳組織間隙に局所注入し、高濃度かつ広範囲の薬剤分布が得られる新規薬剤投与方法である。当科では CED 法に注目し、悪性脳腫瘍に対する基礎研究を 2005 年より開始し、ラットを用いた動物実験で抗腫瘍薬 ACNU の CED による投与を行い、その有用性を証明した (Sugiyama S et al. J Neurooncol 82, 41-47, 2007)。さらにカニクイザルを用いた臨床前、安全性試験を実施し、その結果を踏まえて、昨年度より東北大学病院倫理委員会の承認を得、再発膠芽腫に対して臨床応用を開始している。この臨床研究により、ヒト再発膠芽腫において、安全に投与できることが確認された。しかしながら同時に以下の問題点が明らかになってきた。1) 脳実質内での薬剤分布の予測が困難である。2) カテーテル挿入部へ薬剤が逆流し、薬剤分布が不良である。この問題点は海外での CED を用いた第 III 相臨床試験においても同様の指摘がなされており、最も解決すべき事項と考えられる。1) の原因としては、CED 法により注入液体を広範囲に分布させることは可能であるが、脳が均一な組織から出来上がっているわけではなく、その不均一性により分布が影響されるためであろうと考えられた。脳実質のどの部位に、何本のカテーテルを設置し、どれくらいの量の薬剤を注入するか、事前にシミュレーションすることは極めて重要である。本研究ではこのシミュレーションを一つの柱とした。さらに 2) の問題であるが、カテーテル挿入部への薬剤の逆流防止策として海外では段階的に先端が細くなるステップデザインカテーテルなど、精力的に研究が進められている。現行の当科の CED を用いた臨床研究では 18Gauge の中心静脈カテーテルを用いており、やはり逆流が大きな問題となっている。より効率的な薬剤注入システムの開発は本治療法を汎用化するためにも必須の事項であり、これをもう一つの柱とした。

## 2. 研究の目的

(1) ACNU 脳局所内投与リアルタイムモニタリングシステムの検証

ACNU と混合投与した MRI 造影剤ガドリニウムの脳内分布が近似していることを証明することを目的とした。

(2) 脳幹部への CED による薬剤注入のシミュレーションシステムの作製

カニクイザル脳幹部へ投与を行った際にリアルタイムモニタリングとして撮影した MRI 画像を基に、薬剤分布のシミュレーション法を開発。これが、実際の薬剤分布と一致するかを検討することを目的とした

(3) 新規薬剤注入システムの開発

CED 法は薬剤を広範囲に投与することを可能とした。しかし、それでも注入用カテーテル挿入部を介した逆流など多くの問題により薬剤分布が制限されることが多い。より効率的な新規注入デバイスの開発を目指す。

## 3. 研究の方法

(1) サル脳内への薬剤注入モニタリング技術の確立

カニクイザル 4 頭を用いて研究を行った。まず 3 頭のカニクイザルを使用し、サル脳内に化学療法剤 ACNU 1 mg/ml と MRI 造影剤ガドリニウム Gd-DTPA 1 mmol/l の混合液を 300  $\mu$ l CED 法により投与した。ここでカニクイザルは麻酔下に定位手術用フレームに頭部を固定、術前に撮影した MRI (T1WI と T2WI) に従って両側放線冠と脳幹を target として、手術的に頭蓋に burr hole を穿ち、注入針を留置。連続的に MRI T1WI を撮影しながら (20-40 分間隔で 300  $\mu$ l の注入が終了する 140 分までの間) 注入を行った。注入においては注入用シリンジを微量注入ポンプに接続し、0.2  $\mu$ l /min の速度から注入を開始、0.5, 0.8, 1.0, 1.5, 2.0, 3.0  $\mu$ l /min と 10 分ごとに注入速度を増加させ、最後は 3.0  $\mu$ l /min で 300  $\mu$ l まで注入した。注入を終えた後は、閉創し、麻酔覚醒を待って、飼育ケージに返し、その後の経過を観察した。得られた MRI 画像を解析することでガドリニウム造影剤の拡散容積 (Vd) を計算し、これを注入容積 (Vi) と比較した。この解析には Open-source OsiriX imaging software を使用した。注入後のサルは、神経症状の変化、健康状態の変化の有無を注意深く観察するとともに週 1 度体重を測定して、明らかな毒性を検知するように勤めた。最終的には注入から 2 ヶ月の時点で、安楽死させ、脳を摘出して、組織学的に本治療法の毒性に関する検討を行った。一方で、残る 1 頭を使用して、MRI でモニタリングするガドリニウムの分布と化学療法剤 ACNU の分布が類似していることを確認する研究を行った。両側放線冠の前、後の計 4 箇所 ACNU とガドリニウム混合液を同様に 300  $\mu$ l 注入。この注入終了後に MRI T1WI を撮影しガドリニウムの分布を確認した。その直後にサルを安楽死させ、脳を摘出した。この時、注入液にすでにガドリニウムと分布がほぼ一致することが分かっているエバンスブルー色素を混入しておき、脳ブロック内のどの位置に薬剤が注入されたか分かるようにしておいた。この色素をガイドとして、脳切片からブロックを作製。このブロック内に含まれる ACNU 含有量を HPLC を用いて測定した。

(2) 薬剤投与前シミュレーション法の開発

当科での次の臨床研究として治療困難な脳幹部神経膠腫を対象として実施することを考えていたため、シミュレーションの研究

は、特に脳幹部への注入に注目して実施した。上述の研究で実施した3頭のカキイザルの脳幹部への薬剤注入のデータをもとにした。まず、Baselineとして撮影したMRIから脳/小脳/脳幹部の構造を半自動的に抽出した。ここから脳幹部と両側視床を含む部分の表面構造を解剖学的構造として抽出した。そしてgrid generating software (Gambit 2.4; Fluent Inc., Lebanon, NH)にて脳幹部の構造の内部全体にメッシュを作製した。注入用cannulaも図に組み込み、この内部にもメッシュを作製した。最終的な四面体のメッシュはおよそ1,000,000個作製できた。脳幹部病変が硬く(変形せず)、内部は脳脊髄液で満たされているとの想定のもとで有限体積法を用いたComputational fluid dynamics (CFD)ソフトウェアにより流体の連続方程式とDarcyの法則を計算した。具体的には脳幹部を密度1,020 kg/m<sup>3</sup>、viscosity 0.001003 Pa·sの脳脊髄液に満たされたporosity of 0.26, fの均質な媒質と見立てた。これに留置したカテーテルの先端(flow inlet zoneと定義)から密度1,004.5 kg/m<sup>3</sup>、viscosity 0.001003 Pa·sのガドリニウム液を注入するモデルとした。Flowのoutletは実際の注入における注入針を伝っての逆流を想定してカテーテル刺入部となる脳幹部表面に設定した。この計算により得られた結果を実際の薬剤分布と照合した。

### (3)新規薬剤送達デバイスの作製

上記と平行してより効率的な薬剤分布を可能とするデバイスの作製に取り組んだ。薬剤注入デバイスを作製、通常のCED法との薬剤分布の違いを検討する研究をラットを用いて実施した。本研究成果については現在、特許申請準備を進めており、詳細は割愛する。

## 4. 研究成果

### (1)サル脳内への薬剤注入モニタリング技術の確立

カキイザル脳内にCED法により薬剤注入を行う際に実際の薬剤分布をモニタリングする方法を確立した。具体的には抗癌剤ACNUをMRI造影剤ガドリニウムと混合投与、これをMRIを用いてリアルタイムモニタリングする方法を確立した(図1)。

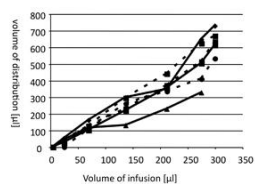
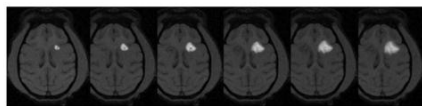
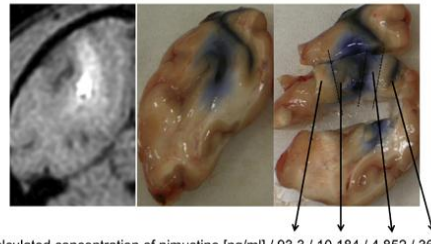


図1

さらにこの方法でモニタリングするガドリニウムの分布が実際のACNUの分布に類似することを投薬後の脳内に含まれるACNU

量をHPLC法により測定することで証明した(図2)。



Calculated concentration of nimustine [ng/ml] / 93.3 / 10,184 / 4,852 / 366

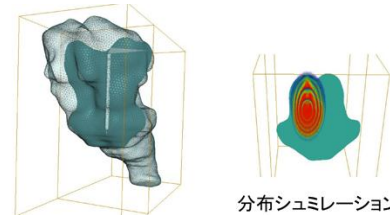
図2

本研究の成果は主に

Sugiyama S, Saito R, Nakamura T, Yamashita Y, Yokosawa M, Sonoda Y, Kumabe T, Watanabe M, Tominaga T Safety and Feasibility of Convection-enhanced Delivery of Nimustine Hydrochloride Co-infused with Free Gadolinium for Real-time Monitoring in the Primate Brain. *Neurol Res*, in press. に発表した。

### (2)薬剤投与前シミュレーション法の開発

作製したシステムを用いての分布体積(Vd)は、in vivoの研究結果の70%程度を予想できることが示された。脳幹部への薬剤投与に際して、本研究で開発したシステムは有用であると考えている。



形状抽出/メッシュ作製

分布シミュレーション

図3

本研究の成果は、

Saito R, Sonoda Y, Kumabe T, Funamoto K, Hayase T, Tominaga T. Convection-enhanced delivery of ACNU under MRI monitoring against recurrent glioma - Development of computational simulation of drug distribution. *Proceedings of the ninth international symposium on advanced fluid information and transdisciplinary fluid integration*, 72-72, 2009

に報告するとともに、最終的な論文を現在英文誌に投稿中である。

さらにここまでの成果により、新規に臨床研究を東北大学倫理委員会の承認を得て進めている。

『塩酸ニムスチンを用いた convection enhanced delivery 法とテモゾロミド内服による脳幹部再発神経膠腫の治療』(東北大学大学院医学系研究科倫理委員会の承認を得

て進行中 [受付番号 2010-397] [UMIN ID: UMIN000005125])

治療困難な脳幹部再発神経膠腫症例で本治療が効を奏する症例を経験し、米国脳外科誌に報告した。

Saito R, Sonoda Y, Kumabe T, Nagamatsu K, Watanabe M, Tominaga T. Regression of recurrent glioblastoma infiltrating the brainstem after convection-enhanced delivery of nimustine hydrochloride. *J NeurosurgPediatr*. 2011 May;7(5):522-6.

### (3)新規薬剤送達デバイスの作製

方法で述べたとおり、作製したデバイスに関して現在特許申請の準備を進めており、詳細は割愛する。しかし、ラットを使用した研究により、通常の CED 法での投与に比較して、今回作製したデバイスを用いることで2倍程度の良好な拡散が得られることを確認している。

## 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 21 件)

1. Sugiyama S, Saito R, Nakamura T, Yamashita Y, Yokosawa M, Sonoda Y, Kumabe T, Watanabe M, Tominaga T Safety and Feasibility of Convection-enhanced Delivery of Nimustine Hydrochloride Co-infused with Free Gadolinium for Real-time Monitoring in the Primate Brain. *Neurol Res*, in press, 2012(査読有).
2. Shibahara I, Sonoda Y, Kanamori M, Saito R, Yamashita Y, Kumabe T, Watanabe M, Suzuki H, Kato S, Ishioka C, Tominaga T. IDH1/2 gene status defines the prognosis and molecular profiles in patients with grade III gliomas. *Int J Clin Oncol*. 2011 Oct 6. [Epub ahead of print](査読有)
3. Aizawa-Kohama M, Kumabe T, Saito R, Kanamori M, Yamashita Y, Sonoda Y, Watanabe M, Tominaga T.

Clinicopathological analysis of nine consecutive central nervous system primitive neuroectodermal tumors in a single institute. *Brain Tumor Pathol*. 2012 Mar 21. [Epub ahead of print](査読有)

4. Saito R, Kumabe T, Kanamori M, Yamashita Y, Sonoda Y, Higano S, Takahashi S, Tominaga T. Preoperative evaluation of the deep cerebral veins using 3-tesla magnetic resonance imaging. *Minim Invasive Neurosurg*. 2011;54(3):105-9(査読有).
5. Nakamura T, Saito R, Sugiyama S, Sonoda Y, Kumabe T, Tominaga T. Local convection-enhanced delivery of chemotherapeutic agent transiently opens blood-brain barrier and improves efficacy of systemic chemotherapy in intracranial xenograft tumor model. *Cancer Lett*. 2011;310(1):77-83(査読有).
6. Shibahara I, Sonoda Y, Kanamori M, Saito R, Kumabe T, Tominaga T. New insights into glioma classification based on isocitrate dehydrogenase 1 and 2 gene status. *Brain Tumor Pathol*. 2011;28(3):203-8(査読有).
7. Saito R, Kumabe T, Sonoda Y, Kanamori M, Yamashita Y, Watanabe M, Tominaga T. Combination chemotherapy with ifosfamide, cisplatin, and etoposide for medulloblastoma: single-institute experience and differences in efficacy for subgroups of medulloblastoma. *Childs Nerv Syst*. 2011;27(9):1399-406(査読有).
8. Saito R, Sonoda Y, Kumabe T, Nagamatsu K, Watanabe M, Tominaga T. Regression of recurrent glioblastoma infiltrating the brainstem after convection-enhanced delivery of nimustine hydrochloride. *J NeurosurgPediatr*. 2011;7(5):522-6(査読有).
9. Kawaguchi T, Kumabe T, Kanamori M, Saito R, Yamashita Y, Sonoda Y, Watanabe M, Tominaga T. Logarithmic decrease of serum alpha-fetoprotein in response to chemotherapy can distinguish a subgroup with better prognosis among highly malignant intracranial non-germinomatous germ cell tumors. *J Neurooncol*. 2011;104(3):779-87(査読有)

- 有).
10. Osawa S, Kumabe T, Saito R, Sonoda Y, Niizuma H, Watanabe M, Tominaga T. Infratentorial brain metastases of pediatric non-epithelial malignant tumors: three case reports. *Brain Tumor Pathol.* 2011;28(2):167-74(査読有).
  11. 金森政之、隈部俊宏、斎藤竜太、山下洋二、園田順彦、冨永悌二. ICE(イホマイド・シスプラチン・エトポシド)療法の安全性: 単一施設の 108 連続症例の検討から. *脳神経外科*. 2010 Nov;38(11):997-1005(査読有).
  12. Yokosawa M, Sonoda Y, Sugiyama S, Saito R, Yamashita Y, Nishihara M, Satoh T, Kumabe T, Yokoyama M, Tominaga T. Convection-enhanced delivery of a synthetic retinoid Am80, loaded into polymeric micelles, prolongs the survival of rats bearing intracranial glioblastomaxenografts. *Tohoku J Exp Med.* 2010;221(4):257-64(査読有).
  13. Kawaguchi T, Kumabe T, Kanamori M, Nakamura T, Saito R, Yamashita Y, Sonoda Y, Watanabe M, Tominaga T. Early detection of venous thromboembolism in patients with neuroepithelial tumor: efficacy of screening with serum D: -dimer measurements and Doppler ultrasonography. *J Neurooncol. J Neurooncol.* 2011;101(3):495-504(査読有).
  14. Saito R, Kumabe T, Kanamori M, Sonoda Y, Tominaga T. Insulo-opercular gliomas: four different natural progression patterns and implications for surgical indications. *Neurol Med Chir (Tokyo)* 2010;50(4):286-90(査読有).
  15. Omodaka S, Saito R, Kumabe T, Kawagishi J, Jokura H, Sonoda Y, Watanabe M, Kayama T, Tominaga T. Melanotic neuroectodermal tumor of the brain recurring 12 years after complete remission: case report. *Brain Tumor Pathol.* 2010;27(1):51-7.2010(査読有).
  16. Sonoda Y, Yokosawa M, Saito R, Kanamori M, Yamashita Y, Kumabe T, Watanabe M, Tominaga T. O(6)-Methylguanine DNA methyltransferase determined by promoter hypermethylation and immunohistochemical expression is correlated with progression-free survival in patients with glioblastoma. *Int J Clin Oncol.* 2010;15(4):352-8(査読有).
  17. Saito R, Kumabe T, Kanamori M, Sonoda Y, Tominaga T. Dissemination limits the survival of patients with anaplastic ependymoma after extensive surgical resection, meticulous follow up, and intensive treatment for recurrence. *Neurosurg Rev.* 2010;33(2):185-91(査読有).
  18. Shibahara I, Kumabe T, Kanamori M, Saito R, Sonoda Y, Watanabe M, Iwata R, Higano S, Takanami K, Takai Y, Tominaga T. Imaging of hypoxic lesions in patients with gliomas by using positron emission tomography with 1-(2-[18F] fluoro-1-[hydroxymethyl]ethoxy)methyl-2-nitroimidazole, a new 18F-labeled 2-nitroimidazole analog. *J Neurosurg.* 2010;113(2):358-68(査読有).
  19. 赤松洋祐、隈部俊宏、金森政之、永松謙一、斎藤竜太、園田順彦、佐藤清貴、冨永悌二. 頭部固定を必要としない術中ニューロナビゲーションシステム. *脳神経外科* 2009;37(12):1193-9(査読有).
  20. Kanamori M, Kumabe T, Saito R, Yamashita Y, Sonoda Y, Ariga H, Takai Y, Tominaga T. Optimal treatment strategy for intracranial germ cell tumors: a single institution analysis. *J Neurosurg Pediatr.* 2009;4(6):506-14(査読有).
  21. Takeuchi Y, Kanamori M, Kumabe T, Saito R, Sonoda Y, Watanabe M, Tominaga T. Collision tumor of anaplastic oligodendroglioma and gangliocytoma: a case report. *Brain Tumor Pathol.* 2009;26(2):89-93(査読有).
- [学会発表] (計 8 件)
1. Kumabe T, Shibahara I, Kanamori M, Saito R, Sonoda Y, Watanabe M, Iwata R, Higano S, Takanami K, Takai Y, Tominaga T: Imaging of hypoxic lesion in glioma patients by PET with [18F]FRP-170, a new 18F-labeled 2-nitroimidazole analog. 18th International Conference on Brain Tumor Research and Therapy. Travemunde, Germany, 2010/5/19
  2. Kumabe T, Kawaguchi T, Saito R, Kanamori M, Yamashita Y, Sonoda Y, Watanabe M, Tominaga T: Logarithmic Decrease of Serum Alpha-Fetoprotein

- Level in Response to Chemotherapy can Distinguish the Subgroup with better Prognosis Among Highly Malignant Intracranial Non-Germinomatous Germ Cell Tumors. ASNO2010 The 7th Meeting of Asian Society for Neuro-Oncology, Seoul, 2010/6/11
3. 隈部俊宏、冨永悌二：神経膠腫における基本手技（シンポジウム：こだわりの手術）。第15回日本脳腫瘍の外科学会，大阪，2010/10/1
  4. 隈部俊宏、冨永悌二：覚醒下手術がもたらしたもの（プレナリー）。第30回日本脳神経外科コンgres総会，横浜，2010/5/8
  5. 隈部俊宏、冨永悌二：覚醒下手術の準備と実際（ランチョンセミナー：覚醒下手術）。社団法人日本脳神経外科学会第68回学術総会，東京，2009/10/15
  6. 隈部俊宏、齋藤竜太、金森政之、山下洋二、園田順彦、冨永悌二：モニタリングは神経膠腫の長期生存を向上させたか？（シンポジウム）社団法人日本脳神経外科学会第68回学術総会，東京，2009/10/15
  7. 隈部俊宏、永松謙一、中里信和、岩崎真樹、関慎太郎、齋藤竜太、金森政之、山下洋二、園田順彦、佐藤清貴、冨永悌二：神経膠腫摘出術における全身麻酔科での運動機能マッピング・モニタリング（シンポジウム）。第7回日本Awake Surgery研究会，東京，2009/9/24
  8. 隈部俊宏、冨永悌二：Awake craniotomyの必要性—脳神経外科医の立場から（シンポジウム）。日本麻酔科学会第56回学術集会，神戸，2009/8/17
- 〔図書〕（計11件）
- 1) 冨永悌二。破裂脳動脈瘤の術後観察のポイント。カンファレンスストーリーで覚える脳外科疾患。4-8，2011。
  - 2) 隈部俊宏、冨永悌二：神経膠腫摘出の基本手技。大畑建治編集，脳腫瘍の外科—社会が望む脳腫瘍外科，メディカ出版，2011 pp215-224
  - 3) 隈部俊宏、冨永悌二：松果体部腫瘍-Occipital transtentorial approach. ビジュアル脳神経外科 Anatomy & Surgical Approach 4. 脳室・松果体. III. 脳室・松果体の手術/腫瘍. 編集：片山容一・冨永悌二・齊藤延人，pp100-111，株式会社メジカルビュー社，東京，2011
  - 4) Kumabe T, Saito R, Kanamori M, Sonoda Y, Higano S, Takahashi S, Tominaga T: Visualization of lateral lenticulostriate arteries using 3-tesla magnetic resonance imaging. In: Takahashi S (ed). Neurovascular Imaging. Chapter 9, Springer-Verlag, 2010, pp295-303
  - 5) Kumabe T, Kanamori M, Saito R, Nagamatsu K, Sonoda Y, Higano S, Takahashi S, Tominaga T: Ischemic complication associated with resection of opercular gliomas. In: Takahashi S (ed). Neurovascular Imaging. Chapter 10, Springer-Verlag, 2010, pp305-318
  - 6) 藤村幹、冨永悌二：もやもや病診断と治療：最近の動向。Annual Review 神経 2010, 104-108, 2010
  - 7) 片山容一、冨永悌二、齊藤延人（編集）：ビジュアル脳神経外科 前頭葉・頭頂葉，メジカルビュー社、全210ページ，2010。
  - 8) 隈部俊宏、冨永悌二：神経膠腫治療成績の変化。新時代の脳腫瘍学—診断・治療の最前線— V. 脳腫瘍の治療。概論。日本臨床 68巻 増刊号 10. pp311-319 発行所：株式会社日本臨床社 発行：2010年12月20日
  - 9) 冨永悌二：もやもや病（ウィリス動脈輪閉塞症）。今日の治療方針 2010年度版「私はこう治療している」52, 735-736, 2010。
  - 10) 隈部俊宏、横沢路子、冨永悌二。高磁場MRIをもってしても腫瘍の脳幹部浸潤は同定し難い。脳神経検査のグノーティ・セアウトン—この検査では、ここが見えない—Part1 MRI編。100-106, 2010。
  - 11) 隈部俊宏、冨永悌二：脳腫瘍—手術療法— I. 臓器部位別の治療戦略。がん治療最前線—米国癌学会(ASCO)のトピックスを中心に—。Pp1-5 編集：「がん治療レクチャー」編集委員会 発行所：総合医学社 発行：2010年10月28日
6. 研究組織
- (1) 研究代表者  
冨永 悌二 (TOMINAGA TEIJI)  
東北大学・大学院医学系研究科・教授  
研究者番号：00217548
  - (2) 研究分担者  
早瀬 敏幸 (HAYASE TOSHIYUKI)  
東北大学・流体科学研究所・教授  
研究者番号：30135313  
芳賀 洋一 (HAGA YOUICHI)  
東北大学・大学院医工学研究科・教授  
研究者番号：00282096