

科学研究費助成事業 研究成果報告書

平成 26 年 5 月 14 日現在

機関番号：11301

研究種目：挑戦的萌芽研究

研究期間：2012～2013

課題番号：24659884

研究課題名(和文) 頸部リンパ節転移の治療のためのリンパ行性薬剤投与システムの開発に向けての検討

研究課題名(英文) Experimental study towards the development of lymphatic drug delivery system for the treatment of cervical lymph node metastasis

研究代表者

森 士朗 (MORI, SHIRO)

東北大学・大学病院・講師

研究者番号：80230069

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 2,800,000円、(間接経費) 840,000円

研究成果の概要(和文)：本研究の目的は、リンパ節腫大リンパ節転移モデルマウスを用いて頸部所属リンパ節転移に対する低侵襲のリンパ行性癌化学療法の可能性を検討することである。本研究により、転移リンパ節にリンパ行性に薬剤を選択的に投与することが可能であることが明らかとなった。また、ナノ・マイクロバブルと薬剤をリンパ行性に転移リンパ節に投与し、超音波を照射しバブルを崩壊させることにより、注入した薬剤が効率的に転移リンパ節内の細胞に導入されることが明らかとなった。

研究成果の概要(英文)：The present study was performed to examine the possibility of intra-lymphatic chemotherapy with minimally invasiveness for cervical lymph node metastasis by using the lymph node metastasis mouse model showing lymphadenopathy. This study revealed that selective intra-lymphatic administration of anticancer agent is available. Moreover, it became clear that irradiation of ultrasonic waves after the simultaneous administration of nano-microbubbles and anticancer agent into the metastatic lymph node via lymphatic vessel enhanced effective induction of anticancer agent into the cells of the targeted lymph node.

研究分野：医歯薬学

科研費の分科・細目：歯学・臨床腫瘍学

キーワード：口腔癌 ナノバブル 超音波 リンパ節転移 動物モデル 分子導入 癌化学療法 癌治療

## 1. 研究開始当初の背景

いわゆる有病者の口腔癌患者の治療において、臨床的に断定し得る明らかなリンパ節転移は認められないものの原発巣の浸潤範囲や病理組織学的悪性度の観点から所属リンパ節の微小転移が疑われ、頸部郭清術や術後の放射線・化学療法が望まれるが、全身状態が不良であることから長時間の手術や術後の治療を断念せざるを得ない症例をしばしば経験する。このような患者の治療のためには所属リンパ節転移に対する根治的で低侵襲の癌治療法の開発が望まれ、その方策の一つとして、低侵襲性の癌化学療法が開発が挙げられる。現在の抗癌剤の投与経路は、血行性が主体であるが、リンパ行性の抗癌剤の投与は行われていない。この理由は、実際の臨床において、リンパ管のネットワークを画像として正確に描出することがほとんど不可能であり、抗癌剤をリンパ管内に投与することが困難であることが第一の理由であるが、これまで所属リンパ節に至るリンパ管内に抗癌剤を投与し、その効果を評価する動物実験モデルが存在せず、その有効性が不明であったことも大きな理由である。

本研究では、我々が開発した後述する特徴を有するリンパ節転移モデルマウスおよびナノ・マイクロバブルと超音波を用いて、これまでの画像診断システムでは検出不可能なリンパ管ネットワークの描出法やリンパ行性の薬剤投与システムを開発することにより、将来的には、低侵襲、低コストを実現するリンパ行性の癌転移治療システムの開発に向けた検討を行う。

我々が開発したリンパ節転移モデルの特色および独創的な点を以下に示す。

(1) 本転移モデルにおいては、ヒトと同等の大きさのリンパ節腫脹を示すマウスとルシフェラーゼと、GFP 遺伝子を恒常的に発現する腫瘍細胞を用い、転移するのに必要な腫瘍細胞数、転移ルート、転移発生部位、転移成立時期、腫瘍血管の形成時期等があらかじめ把握されており、しかも腫瘍細胞の動向を *in vivo* でリアルタイムで検出できる。

(2) 本転移モデルのリンパ節はヒトと同等の大きさを示すことから、臨床で用いられている各種画像診断装置の性能を検証できる。

(3) 本転移モデルにおいては、リンパ管内に液体や培養腫瘍細胞を注入でき、腫瘍細胞が通過するリンパ管を *in vivo* で同定でき、且つ、リンパ管を通過する腫瘍細胞を *in vivo* でリアルタイムで検出できることから、リンパ管内を通過した腫瘍細胞数と所属リンパ節への転移時期との関連を検討することにより、転移能を定量的に評価することが可能である。

(4) 本転移モデルにおいては、我々が開発した圧力計測システムを用いることにより、リンパ節やリンパ管内の流体力学特性を解析することが可能であり、適切な注入圧や薬液量を算出できる。

## 2. 研究の目的

ナノ・マイクロバブルは、超音波造影剤およびドラッグデリバリーシステム(DDS)に応用可能な媒体であるが、高周波超音波画像解析装置を用いて、ナノ・マイクロバブルの生体内の動態や腫瘍組織への集積などを詳細に把握する画像解析システムや、所属リンパ節の上流のリンパ管を同定し、リンパ行性の抗癌剤投与を可能にするリンパ管内薬剤投与のためのナビゲーションシステムが開発されれば、ナノ・マイクロバブルの DDS としての臨床応用に大きな進展をもたらすことになり、本研究課題であるリンパ行性の薬剤投与システムの開発は、従来報告されていない画期的な癌治療システムの開発に繋がるものである。本研究の目的は、我々が樹立したリンパ節転移モデル動物を用いることにより検証が可能となったリンパ管を介する癌化学療法の可能性を検討し、より侵襲の少ない口腔癌所属リンパ節転移に対するリンパ行性の癌化学療法の確立を目指すことである。

## 3. 研究の方法

本研究計画・方法の主要項目の詳細について以下に述べる。

### (1) 疾患モデルマウス

本研究で使用するマウスは、我々が樹立した MXH10/Mo-*lpr/lpr* マウスであり、このマウスは全身の主なリンパ節がヒトのリンパ節と同等の大きさである長径約 10mm に腫脹する。

### (2) 所属リンパ節に至るリンパ管への薬剤投与経路の確保

リンパ管内に薬剤や実験腫瘍細胞を注入する経路として上流のリンパ節の髓洞が適していることを既に確認している。リンパ行性の薬剤投与の臨床応用を想定した場合、リンパ節髓洞へのナビゲーションシステムの開発が必要であるが、これまで我々は、超音波造影剤としてのナノ・マイクロバブルと高周波超音波画像解析装置を用いた画像解析システムにより生体の微小脈管構造を三次元的に描出できることを実証してきた(Cancer Res 2011)。本研究においては、この画像解析システムを用いたリンパ節髓洞への *in vivo* でのナビゲーションシステムを開発を行う。

### (3) リンパ節およびリンパ管内の液体の流体力学特性の把握

これまで我々は、研究対象とするリンパ管の上流のリンパ節髓洞に留置したカテーテルに圧カトランスデューサーを接続することにより、リンパ節内の圧力増加に伴う輸送リンパ管内の流体力学特性を解析することが可能であることを確認した。本研究においては、リンパ節髓洞に留置したカテーテルに FITC 蛍光色素を注入し、リンパ節内圧力増加に伴う輸送リンパ管内への蛍光液体の流出特性を実体蛍光顕微鏡でリアルタイムで可視化しながら解析する。

(4)リンパ管内への薬剤の適切な注入速度,注入圧,注入量の検討

上記(3)の検討結果を踏まえ、リンパ管内への薬剤の適切な注入速度、注入圧、注入量の検討し、さらに、リンパ節髄洞に留置したカテーテルにナノ・マイクロバブルを注入し、高周波超音波画像解析装置にてナノバブルの動態を解析することにより、臨床の現場においても、リンパネットワークにおける薬剤の分布や動態の解析が、ナノ・マイクロバブルと高周波超音波解析装置を用いることにより可能であることを実証する。

(5)抗癌剤の血行性投与とリンパ行性投与の腫瘍縮小効果の比較

我々が開発したリンパ節転移モデルにおいては、ある条件で腸骨下リンパ節に腫瘍細胞を注入すると腋窩リンパ節に高率に転移するもので、転移ルートは1本のリンパ管を介し、リンパ管内の液体の流れは腸骨下リンパ節から腋窩リンパ節に向かう一方のみである。従って、このリンパ節転移モデルにおいては、腸骨下リンパ節が上流のリンパ節である。本研究においては、我々が樹立したルシフェラーゼ発現腫瘍細胞を腋窩リンパ節に注射し、腋窩リンパ節内に腫瘍病巣を形成させ転移病巣モデルとし、腫瘍細胞のルシフェラーゼの発光強度を生体発光イメージング装置で測定し、発光強度からモデル転移病巣の細胞数を算出し、転移病巣の進行度をいくつかのレベルに分類する。このようにして設定された同レベルの転移病巣モデルを対象にして、抗癌剤を尾静脈から投与する血行性投与群と、腸骨下リンパ節髄洞を介して上流のリンパ管からリンパ行性に抗癌剤を投与する群において、腫瘍の縮小効果を生体発光イメージング装置および高周波画像解析装置を用いて *in vivo* で経時的に解析するとともに、病理組織学的にも検討する。

#### 4. 研究成果

これまで我々は、リンパ管内に薬剤や実験腫瘍細胞を注入する経路として上流のリンパ節の髄洞が適していることを確認している。また、MXH10/Mo/lpr 系マウスの腸骨下リンパ節を上流のリンパ節、腋窩リンパ節を下流のリンパ節として、腸骨下リンパ節の髄洞に蛍光色素を注入し、腸骨下リンパ節の輸出リンパ管から両リンパ節間のリンパ管を介し、腋窩リンパ節の輸入リンパ管へと流れ、腋窩リンパ節内に流入する蛍光色素を蛍光実体顕微鏡で観察し、腸骨下リンパ節の髄洞に留置したカテーテルに圧力トランスデューサーを接続することにより、リンパ管内に注入した薬液の流体力学的特性と動態を検討した。その結果、上流のリンパ節の髄洞内に適正な注入圧と注入量で薬剤を投与すれば、血行性に薬剤を投与した場合に比較し、下流のリンパ節内に少量の投与量であっても非常に高濃度の薬剤を超選択的に投与することが可能であることが明らかとなった。

また、ナノ・マイクロマイクロバブルと蛍光色素を腸骨下リンパ節に注入し、超音波画像解析装置を用いて注入した薬剤が腋窩リンパ節に到達した時点で腋窩リンパ節に超音波を照射し、バブルを崩壊させた。その結果、注入した蛍光色素が効率的に腋窩リンパ節のリンパ球を含めた細胞に導入されることが明らかとなった。この結果は、リンパ行性のナノ・マイクロバブルと薬剤投与および標的リンパ節への超音波照射が、転移リンパ節のための低侵襲治療に有用である可能性が示唆された。また、本研究において、MXH10/Mo/lpr 系マウスを用いたリンパ節転移モデルにおいて、リンパ行性と血行性に投与したドキシソルピシンの抗腫瘍効果と副作用に関して検討したが、リンパ行性の薬剤投与が血行性の薬剤投与と比較し、転移リンパ節における抗腫瘍効果の増強と副作用の軽減に優れていることが示された。この研究結果に関しては現在論文作成中である。

#### 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11件)

1. Takuma Sato, Shiro Mori, Yoichi Arai, Tetsuya Kodama: The combination of intralymphatic chemotherapy with ultrasound and nano/microbubbles is efficient in the treatment of experimental tumors in mouse lymph nodes. *Ultrasound Med Biol* 2014; 40(6):1237-49. doi: 10.1016/j.ultrasmedbio.2013.12.012. (査読有)
2. Kuwahara Y, Mori M, Kitahara S, Fukumoto M, Ezaki T, Mori S, Echigo S, Ohkubo Y, Fukumoto M.: Targeting of tumor endothelial cells combining 2 Gy/day of X-ray with Everolimus is the effective modality for overcoming clinically relevant radioresistant tumors. *Cancer Med* 2014;3(2):310-21. doi: 10.1002/cam4.185. (査読有)
3. Keiichi Saito, Shiro Mori, Fumiko Date, Masao Ono: Epigallocatechin gallate inhibits oxidative stress-induced DNA damage and apoptosis in MRL-Fas(lpr) mice with autoimmune sialadenitis via upregulation of heme oxygenase-1 and Bcl-2. *Autoimmunity* 2014;47(1):13-22. doi: 10.3109/08916934.2013.850079. (査読有)
4. Takashi Kochi, Yoshimichi Imai, Atsushi Takeda, Yukiko Watanabe, Shiro Mori, Masahiro Tachi, Tetsuya Kodama: Characterization of the arterial anatomy of the murine hindlimb: functional role in the design

- and understanding of ischemia models. PLoS One 2013;8(12):e84047. doi:10.1371/journal.pone.0084047. eCollection 2013. (査読有)
5. Tatsuki Okuno, Shigeki Kato, Yuriko Hatakeyama, Junnosuke Okajima, Shigenao Maruyama, Maya Sakamoto, Shiro Mori, Tetsuya Kodama: Photothermal therapy of tumors in lymph nodes using gold nanorods and near-infrared laser light. J Control Release 2013;172(3):879-84. doi: 10.1016/j.jconrel.2013.10.014. (査読有)
  6. Sachiko Horie, Rui Chen, Li Li, Shiro Mori, Tetsuya Kodama: Contrast-enhanced high-frequency ultrasound imaging of early stage liver metastasis in a preclinical mouse model. Cancer Lett 2013 ; 339(2):208-13. doi: 10.1016/j.canlet.2013.06.006. (査読有)
  7. Keiichi Saito, Shiro Mori, Fumiko Date, Masao Ono: Sjögren's syndrome-like autoimmune sialadenitis in MRL-Fas<sup>lpr</sup> mice is associated with expression of glucocorticoid-induced TNF receptor-related protein (GITR) ligand and 4-1BB ligand. Autoimmunity 2013; 46(4):231-7. doi: 10.3109/08916934.2012.757307. (査読有)
  8. Masato Nose, Hiroaki Komori, Tatsuhiko Miyazaki, Shiro Mori : Genomics of Vasculitis: Lessons from Mouse Models. Annals of Vascular Diseases 6(1):16-21, 2013. doi:10.3400/avd.ra.12.00096(査読有)
  9. Lenan Shao, Shiro Mori, Yoko Yagishita, Tatsuki Okuno, Yuriko Hatakeyama, Takuma Sato, Tetsuya Kodama: Lymphatic mapping of mice with systemic lymphoproliferative disorder: Usefulness as an inter-lymph node metastasis model of cancer. J Immunol Methods 2013; 389(1-2):69-78. doi: 10.1016/j.jim.2013.01.004. (査読有)
  10. Li Li, Shiro Mori, Maya Sakamoto, Shoki Takahashi, Tetsuya Kodama: Mouse model of lymph node metastasis via afferent lymphatic vessels for development of imaging modalities. PLoS One 2013;8(2):e55797. doi: 10.1371/journal.pone.0055797. (査読有)
  11. Li Li, Shiro Mori, Mizuho Kodama, Maya Sakamoto, Shoki Takahashi, Tetsuya Kodama : Enhanced sonographic imaging to diagnose lymph node metastasis: importance of blood vessel volume and density. Cancer Res. 2013; 73(7): 2082-2092. doi: 10.1158/0008-5472.CAN-12-4200. (査読有)
- [学会発表](計 27 件)
1. Kato S, Shirai I, Mori S, Kodama T: Inhibition of tumor growth in lymph nodes by lymphatic administration of drugs and nano/microbubbles with ultrasound exposure. 8th Student Workshop East Asia Consortium on Biomedical Engineering, 12-13 March, 2014, Aoba Memorial Hall, Aobayama Campus, Tohoku University, Japan
  2. Matsuki D, Ouchi T, Sato T, Mori S, Kodama T: Study of drug delivery to secondary lymph nodes via sentinel lymph nodes. 8th Student Workshop East Asia Consortium on Biomedical Engineering, 12-13 March, 2014, Aoba Memorial Hall, Aobayama Campus, Tohoku University, Japan
  3. Yamaki T, Yanagisawa Y, Kochi T, Mori S, Kodama T : Study of diagnosis of lymph node metastasis by micro CT. 8th Student Workshop East Asia Consortium on Biomedical Engineering, 12-13 March, 2014, Aoba Memorial Hall, Aobayama Campus, Tohoku University, Japan
  4. Matsuki D, Ouchi T, Dato T, Mori S, Kodama T: Study of drug delivery to secondary lymph nodes via sentinel lymph nodes. Innovative Research for Biosis-Abiosis Intelligent Interface Symposium. Program to Enhance University's Research Function Based on Its Speciality 2012-2015, MEXT, Japan. January 20-21, 2014. Kahahira Sakura Hall at Tohoku University, Sendai, Japan.
  5. Ouchi T, Lenan S, Matsuki D, Sato T, Mori S, Kodama T: Development of drug delivery system to secondary lymph node after sentineal lymph node dissection. Innovative Research for Biosis-Abiosis Intelligent Interface Symposium. Program to Enhance University's Research Function Based on Its Speciality 2012-2015, MEXT, Japan. January 20-21, 2014. Kahahira Sakura Hall at Tohoku University, Sendai, Japan.
  6. Yagishita Y, Mori S, Shao L, Li L, Takahashi T, Kodama T: Establishment of a lymph node

- metastasis model using recombinant inbred mice developing lymphnodeopathy. Innovative Research for Biosis-Abiosis Intelligent Interface Symposium. Program to Enhance University's Research Function Based on Its Speciality 2012-2015, MEXT, Japan. January 20-21, 2014. Kahahira Sakura Hall at Tohoku University, sendai, Japan.
7. 竹村知晃, 佐藤琢磨, 加藤茂樹, 阪本真弥, 森 士朗, 荒井陽一, 小玉哲也: 造影高周波超音波を用いた血管イメージングの初期リンパ節転移早期診断への応用. 第 26 回日本機械学会バイオエンジニアリング講演会. 2014年1月11-12日. 東北大学
  8. Ouchi T, Shao L, Kato S, Shirai Y, Sato T, Sakamoto M, Morikawa H, Mori S, Kodama T: Development of drug delivery system to the secondary lymph node after dissection. Proceeding of the 26th Bioengineering Conference 2014 Annual Meeting of BED, JSME, pp.259-260. January 11-12, 2014, Sendai.
  9. 柳下 陽子, 森 士朗, 宮下 仁, 森川秀広, 高橋 哲: ナノバブル高周波超音波による微小リンパ節転移画像診断法の検討. 第 58 回(公社)日本口腔外科学会総会, 2013年10月11-13日, 福岡国際会議場・マリンメッセ福岡.
  10. 佐藤琢磨, 阪本真弥, 森 士朗, 荒井陽一, 小玉哲也: リンパ節癌細胞移植マウスに対する超音波およびナノマイクロバブルをもちいたドラッグデリバリーに関する研究. 第 72 回日本癌学会学術総会. 2013年10月3-5日.(パシフィコ横浜).
  11. 三浦由宣, 三ヶ田護, 阪本真弥, 森 士朗, 小玉哲也: リンパ節転移早期診断のための間質液圧特性に関する研究. 第 72 回日本癌学会学術総会. 2013年10月3-5日.(パシフィコ横浜).
  12. 畠山友梨子, 加藤茂樹, 阪本真弥, 森 士朗, 小玉哲也: リンパ行性薬剤送達法におけるリンパ管内の薬剤動態の観察. 日本機械学会 2013 年度年次大会. (岡山大学, 2012.9.8 - 11).
  13. 白井優子, 加藤茂樹, 菅崎弘幸, 森 士朗, 小玉哲也: 超音波とナノバブルを利用したリンパ節への分子導入法の開発. 日本機械学会. (岡山大学, 2012.9.8 - 11).
  14. 野呂和正, 柳沢ゆかり, 伊藤康一, 阪本真弥, 森 士朗, 志賀清人, 小玉哲也, 青木孝文: 超音波画像診断のための高精度造影剤検出手法の検討. 平成 25 年度電気関係学会東北支部連合大会. 会津大学. 2013年8月22-23日.
  15. 野呂和正, 柳沢ゆかり, 伊藤康一, 阪本真弥, 森 士朗, 志賀清人, 小玉哲也, 青木孝文: 超音波画像診断のための造影剤検出手法とその性能評価. 精密工学会画像応用技術専門委員会. サマーセミナー, 山梨県石和温泉郷 石和びゅーほてる. 2013年8月19-20日.
  16. 伊藤康一, 野呂和正, 柳沢ゆかり, 阪本真弥, 森 士朗, 志賀清人, 小玉哲也, 青木孝文: 超音波画像診断のための高精度造影剤検出手法の検討. 電子情報通信学会医用画像研究会. 東北大学. 2013年7月18日, 19日.
  17. 三ヶ田護, Nicolas S, 阪本真弥, 森 士朗, 小玉哲也: ERP 効果による近赤外線蛍光粒子封リポソームの腫瘍集積性に関する研究. 第 29 回日本 DDS 学会. 京都. 2013年7月4日~5日.
  18. Kato S, Shirai Y, Mori S, Kodama T: Enhanced of fluorescent molecules into the lymph node via the lymphatic vessel with nano/micro bubbles and ultrasound. The 8th International Workshop on Biomaterials in Interface Science. Innovative Research for Biosis-Abiosis Intelligent Interface Summer Seminar 2013. August 29, 30, 2013 Sansa-tei, Zao, Miyagi, Japan.
  19. 邵 楽南, 森 士朗, 柳下陽子, 宮下仁, 高橋 哲, 小玉哲也: 口腔癌所属リンパ節転移診断・治療法の研究のためのリンパ節腫大リンパ節転移モデルマウスの開発. 第 37 回 日本頭頸部癌学会(京王プラザホテル, 2013年6月13日-14日)
  20. 竹村知晃, 佐藤琢磨, 加藤茂樹, 阪本真弥, 森 士朗, 荒井陽一, 小玉哲也: 造影高周波超音波を用いた初期リンパ節転移早期診断法の検討. 日本超音波医学会第 86 回学術集会. 大阪. 2013年5月24~26日.
  21. 佐藤琢磨, 竹村知晃, 加藤茂樹, 森 士朗, 荒井陽一, 小玉哲也: 転移リンパ節モデルへの微小気泡と超音波をもちいたドラッグデリバリーに関する研究. 日本超音波医学会第 86 回学術集会. 大阪. 2013年5月24~26日.
  22. Shirai Y, Kato S, Kanzaki H, Mori S, Kodama T: Molecular delivery into lymph nodes using ultrasound and nano bubbles. The 6th East Asian Pacific Student Workshop on Nano-Biomedical Engineering. 23-24 March, 2013. Engineering Auditorium (EA). National University of Singapore.

23. Yanagisawa Y, Ito K, Noro K, Aoki T, Mori S, Kodama T: Development of contrast-enhanced high-frequency ultrasound for early diagnosis of tumor. The 6th East Asian Pacific Student Workshop on Nano-Biomedical Engineering, pp. 14-15. 23-24 March, 2013. Engineering Auditorium (EA). National University of Singapore, Singapore, Singapore.
24. Hasegawa N, Kodama T, Sato T, Kochi T, Mori S : Early diagnosis of lymph node metastasis. The 6th East Asian Pacific Student Workshop on Nano-Biomedical Engineering. 23-24 March, 2013. Engineering Auditorium (EA). National University of Singapore, Singapore.
25. 加藤茂樹, 白井優子, 佐藤琢磨, 菅崎弘幸, 本園千尋, 宮澤正顯, 森 士朗, 小玉哲也: 超音波と微小気泡によるリンパ管を介したリンパ節内細胞への外来分子導入法の開発. 日本超音波医学会東北地方会第 45 回学術集会仙台市情報・産業プラザ(アエル 5 階). 2013 年 3 月 10 日.
26. 奥野竜希, 加藤茂樹, 畠山友梨子, 阪本真弥, 森 士朗, 小玉哲也 : 金ナノロッドを利用した局所的熱療法のリンパ節転移治療への応用. 日本機械学会 第 25 回バイオエンジニアリング講演会. (独)産業技術総合研究所 つくばセンター. 2013 年 1 月 9 日) ~ 11 日.
27. 奥野竜希, 長谷川奈保, 畠山友梨子, 加藤茂樹, 阪本真弥, 森 士朗, 小玉哲也: プラズモン共鳴を利用した局所的熱療法のリンパ節転移治療への応用. 日本バイオマテリアル学会大会シンポジウム 2012..仙台国際センター. 2012 年 11 月 26 日-27 日.

## 6. 研究組織

### (1)研究代表者

森 士朗 (MORI, SHIRO)

東北大学・病院・講師

研究者番号 : 80230069

### (2) 連携研究者

小玉 哲也 (KODAMA, TETSUYA)

東北大学・医工学研究科・教授

研究者番号 : 40271986

### (3)連携研究者

小野 栄夫 (ONO, MASAO)

東北大学・医学系研究科・教授

研究者番号 : 20302218