

科学研究費助成事業 研究成果報告書

平成 29 年 5 月 23 日現在

機関番号：11301

研究種目：基盤研究(B) (一般)

研究期間：2014～2016

課題番号：26293425

研究課題名(和文) 造影高周波超音波画像による口腔癌微小転移リンパ節の検出およびマッピング法の開発

研究課題名(英文) Development of detection and mapping system for the micrometastatic lymph nodes in oral cancer by using contrast-enhanced high-frequency ultrasound imaging

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) 12,500,000円

研究成果の概要(和文)：本研究では造影高周波超音波画像(CE-HFUS)を用いたリンパネットワークにおける微小転移リンパ節(LN)の検出を可能にする画像診断システムの開発を検討した。本研究では、リンパ節腫脹転移モデルマウスを用いてLN転移の形成過程のCE-HFUS、マイクロCT画像、生体発光画像解析法および病理組織像を経時的に解析した。その結果、CE-HFUSは微小転移LNの検出に有効であり、さらに、ICGを封入したリポソームを造影剤として使い、近赤外線カメラで蛍光粒子の流れを捉えることにより、微小転移LNの存在が想定されるリンパネットワークにおいて中継点となるLNの検出に有効であることが示された。

研究成果の概要(英文)：In this study, we examined if it was possible to develop imaging system capable of the detection of micrometastatic lymph nodes (LNs) and the mapping of detailed anatomical position of the LNs by using contrast-enhanced high-frequency ultrasound (CE-HFUS) imaging. We used MXH10/Mo/lpr mice in which LNs are similar size as those of human as a LN metastasis model. This model enabled us to observe the process of the metastasis formation from the onset by using CE-HFUS 3D, bioluminescence, and micro CT 3D imaging. In addition, by preparing liposomes encapsulating ICG and capturing the flow of fluorescent particles with a near infrared camera or fluorescent stereomicroscope, we investigated whether the identification of both of LNs and the lymph network can be made. As a result, it was shown that this method is effective for the detection and mapping of LN which becomes the relay point in the lymph network where existence of micrometastatic LN is assumed.

研究分野：口腔外科学

キーワード：リンパ節転移 微小転移 リンパ節転移モデル リンパ節腫脹マウス 高周波超音波 超音波造影剤
画像診断 口腔癌

1. 研究開始当初の背景

口腔癌においてリンパ節転移は患者の生死を規定する大きな要因であるが、現在のCT、MRI、PET および超音波診断等の画像診断法を駆使しても、長径 10mm に満たないリンパ節の微小転移を検出することは困難である。今後、リンパ節転移に対する新たな低侵襲治療法を開発するためには、リンパ節の微小転移の検出と治療の標的とすべきリンパ節の詳細な位置情報の取得を可能にする新たな画像診断法の開発が必要である。

しかし、リンパ節微小転移を臨床において予測、診断することは困難であり、上記画像診断法の開発には、新たな実験動物モデルの樹立が必要である。

通常のマウスのリンパ節は、長径約 1~2mm 程度であるためにリンパ管やリンパ節を同定することは困難であるが、我々はヒトのリンパ節と同等の大きさである短径約 10mm 程度にリンパ節が腫脹する近交系マウスとこのマウスに生着するルシフェラーゼおよび GFP 発現腫瘍細胞株を樹立し、リンパ節転移モデルの開発を進めてきた。一方、高周波超音波解析装置で血管・リンパ管内を流れるナノ・マイクロバブルの動きを捉え、三次元構築画像を作成できる超音波画像解析システムを開発し、微小転移リンパ節内の微小脈管構造の描出を可能にした。さらに、上記リンパ節転移モデルのリンパ管の微小構造を実体顕微鏡や高周波超音波画像解析装置により可視化し、同時にリンパ管内の流体力学的特性を計測するシステムを開発した。また、我々が樹立したリンパ節転移モデルマウスを対象として、リンパ節転移に伴うリンパ節内の微小血管構造の変化を造影マイクロ CT および高周波超音波画像解析装置を用いて三次元画像として捉え解析してきた。

以上の経験を踏まえて、本研究では微小転移リンパ節を検出するとともに、同リンパ節を含むリンパネットワークを包括的に把握する診断システムの開発を前臨床研究として検討することが可能となった。

2. 研究の目的

本研究の目的は、ナノ・マイクロバブルと高周波超音波を用いた造影超音波三次元画像をマイクロ CT 画像を用いて検証し、従来の画像診断法では困難であった微小転移リンパ節の検出と詳細な解剖学的な位置情報を画像化し、マッピングできる次世代の画像診断システムを開発することである。

3. 研究の方法

(1) マウス系統維持および繁殖

リンパ節転移モデルマウスとして、我々が系統樹立したヒトと同等の大きさのリンパ

節を有する遺伝子組み換え近交系マウス、MXH10/Mo-*lpr/lpr* マウスを用いた。同マウスを、東北大学動物施設において飼育し、東北大学の動物実験倫理委員会の承認の下実験を行った。

(2) リンパ節への転移誘導

マウスリンパネットワークにおいて固有腋窩リンパ節(PALN)の上流に位置する腸骨下リンパ節(SiLN)にルシフェラーゼ発現細胞である KM-Luc/GFP マウス悪性線維芽細胞腫細胞あるいは FMT3/Luc マウス乳癌細胞を移植し PALN に転移誘導した。

(3) 造影高周波超音波画像解析と造影 X 線マイクロ CT による画像解析

造影高周波超音波画像解析および造影 X 線マイクロ CT の基準点のマーカースとして使用可能な材料であるガッタパーチャ等を用いて、MXH10/Mo-*lpr* マウスの PALN 近傍の 3 点をマーキングし、モダリティーの異なる三次元画像の基準点とした。造影高周波超音波画像の解析に際しては、画像解析手法である Scale-Invariant-Feature-Transform および Phase-Only Correlation を用いて我々の研究グループが開発したアルゴリズムを用いて、転移リンパ節の微小血管の二次元および三次画像を高精度に抽出した。

(4) ICG 封入リポソームの調整

本研究においては、臨床応用可能な蛍光色素である ICG を封入したリポソームを以下のように作製した。

1, 2 - distearoyl - sn - glycerol - 3 - phosphatidylcholine (DSPC) (MC8080, NOF Co., Tokyo, Japan), 1, 2 - distearoyl - sn - glycerol - 3 - phosphatidylethanolamine - methoxy - polyethylenglycol (DSPE-PEG [2000-OMe]) (DSPE-020CN, NOF Co., Tokyo, Japan) を物質量比が 94 : 6 の割合でクロロフォルム溶液に溶解し、減圧下で、クロロフォルムを完全に蒸発させ脂質薄膜を形成。この脂質薄膜を PBS で希釈した ICG 溶液 (80 μ M) で溶解し ICG 封入リポソームを形成。その後フィルタで粒径を調節して使用して。

(5) ICG 封入リポソーム、近赤外線カメラおよび光実体顕微鏡を用いたリンパネットワークの解析

SiLN に ICG 封入リポソームを注入、近赤外線カメラや蛍光実体顕微鏡で蛍光粒子の流れを捉えることにより、対象とするリンパネットワークの同定が可能となるかどうかを検討した。

4. 研究成果

本研究の目的は、ナノ・マイクロバブルと高周波超音波を用いた造影超音波三次元画像をマイクロ CT 画像を用いて検証し、従来の画像診断法では困難であった微小転移リ

リンパ節の検出と詳細な解剖学的位置情報を画像化し、マッピングできる次世代の画像診断システムを開発することであったが、本研究の過程において、リンパ節にはリンパ節被膜を貫通しリンパ節内外の細静脈を連結する穿通枝が多数存在することが明らかとなった。さらに、リンパ節転移の初期段階において、腫瘍細胞が転移リンパ節近傍の血管に浸潤し血液循環系に侵入し、遠隔転移を来すリンパ節介在血行性転移という新たな転移機構を見出した。リンパ節転移の超早期段階においては、リンパ節辺縁洞で腫瘍細胞が増殖することから、血行性の抗癌剤投与では、リンパ節辺縁洞内の腫瘍細胞に十分な抗癌剤が送達しない可能性がある。そこで、これまで我々は、所属リンパ節の微小転移リンパ節に対するリンパ行性の癌化学療法を検討してきたが、この治療法は、リンパネットワークの上流に位置するリンパ節に抗癌剤を注入し、下流に存在する微小転移リンパ節の治療を意図したものである。この治療法を実現するためには、個々の微小転移リンパ節を同定するばかりではなく、対象となるリンパ節をリンパネットワークの中継点として捉える必要がある。

そこで、本研究においては、臨床応用可能な蛍光色素である ICG を封入したリポソームを作製し、近赤外線カメラや蛍光実体顕微鏡で蛍光粒子の流れを捉えることにより、対象とするリンパネットワークにおいて中継点となるリンパ節の同定が可能となるかどうかを検討した。その結果、本法が微小転移リンパ節の存在が想定されるリンパネットワークにおいて中継点となるリンパ節の検出およびマッピング法に有効であることが示された。

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 16 件)

Mikada M, Sukhbaatar A, Miura Y, Horie S, Sakamoto M, Mori S, Kodama T. Evaluation of the enhanced permeability and retention effect in the early stages of lymph node metastasis. *Cancer Sci*. 2017. doi: 10.1111/cas.13206. (査読有)(掲載決定)

Oladipo AO, Oluwafemi OS, Songca SP, Sukhbaatar A, Mori S, Okajima J, Komiya A, Maruyama S, Tetsuya K. A novel treatment for metastatic lymph nodes using lymphatic delivery and photothermal therapy. *Sci Rep*. 2017; 7: 45459. doi: 10.1038/srep45459. (査読有)

Kazu Takeda, Shiro Mori, Tetsuya

Kodama. Study of fluid dynamics reveals direct communications between lymphatic vessels and venous blood vessels at lymph nodes of mice. *J Immunol Methods*. 2017. pii: S0022-1759(16)30297-6. doi: 10.1016/j.jim.2017.02.008.

Sato T, Takemura T, Ouchia T, Mori S, Sakamoto M, Arai Y, Kodama T. Monitoring of blood vessel density using contrast-enhanced high frequency ultrasound may facilitate early diagnosis of lymph node metastasis. *J Cancer*. 2017; 8(5):704-715. doi: 10.7150/jca.18027. (査読有)

Matsuki D, Oladipo A, Horie S, Okajima J, Komiya A, Oluwafemi O, Maruyama S, Mori S, Kodama T. Treatment of tumor in lymph nodes using near-infrared laser light-activated thermosensitive liposome-encapsulated doxorubicin and gold nanorods. *J Biophotonics*. 2017. doi: 10.1002/jbio.201600241. (査読有) (掲載決定)

Kodama T, Matsuki D, Tada A, Takeda K, Mori S. New concept for the prevention and treatment of metastatic lymph nodes using chemotherapy administered via the lymphatic network. *Sci Rep* 2016; 6:32506. ePub-PMID:27581921 (IF: 5.228) (査読有)

多田 明日香, 堀江 佐知子, 森 士朗, 小玉 哲也: リンパ行性薬剤送達法の開発. *リンパ学*; 39(2): 25-27, (2016). (査読有)

Miura Y, Mikada M, Ouchi T, Horie S, Takeda K, Yamaki T, Sakamoto M, Mori S, Kodama T. Early diagnosis of lymph node metastasis: importance of intranodal pressures. *Cancer Sci* 2016; 107(3): 224-32. (査読有)

Kato S, Mori S, Kodama T: A Novel Treatment Method for Lymph Node Metastasis Using a Lymphatic Drug Delivery System with Nano/Microbubbles and Ultrasound. *J Cancer*. 2015; 6(12):1282-1294. (査読有)

Sugiura T, Matsuki D, Okajima J, Komiya A, Mori S, Maruyama S, Kodama T. Photothermal therapy of tumors in lymph nodes using gold nanorods and near-infrared laser light with controlled surface cooling. *Nano Research* 2015; 8(12): 3842-3852. (査読有)

Ito K, Noro K, Yanagisawa Y, Sakamoto M, Mori S, Shiga K, Kodama T, Aoki T. High-Accuracy

Ultrasound Contrast Agent Detection Method for Diagnostic Ultrasound Imaging Systems. *Ultrasound Med Biol.* 2015; 41(12):3120-30. (査読有)

Shao L, Takeda K, Kato S, **Mori S**, Kodama T. Communication between lymphatic and venous systems in mice. *J Immunol Methods.* 2015 pii: S0022-1759(15)00164-7. doi: 10.1016/j.jim.2015.05.007. (査読有)

Sato T, **Mori S**, Sakamoto M, Arai Y, Kodama T. Direct Delivery of a Cytotoxic Anticancer Agent into the Metastatic Lymph Node Using Nano/Microbubbles and Ultrasound. *PLoS One.* 2015; 10(4):e0123619. doi: 10.1371/journal.pone.0123619. (査読有)

Shao L, Ouchi T, Sakamoto M, **Mori S**, Kodama K. Activation of latent metastases in the lung after resection of a metastatic lymph node in a lymph node metastasis mouse model. *Biochem Biophys Res Commun.* 2015; pii: S0006-291X(15)00512-4. doi: 10.1016/j.bbrc.2015.03.066. (査読有)

Kodama T, Hatakeyama Y, Kato S, **Mori S**. Visualization of fluid drainage pathways in lymphatic vessels and lymph nodes using a mouse model to test a lymphatic drug delivery system. *Biomed Opt Express.* 2014; 6(1):124-34. doi: 10.1364/BOE.6.000124. (査読有)

Kato S, Shirai Y, Kanzaki H, Sakamoto M, **Mori S**, Kodama T. Delivery of Molecules to the Lymph Node via Lymphatic Vessels Using Ultrasound and Nano/Microbubbles. *Ultrasound Med Biol.* 2015; 41(5): 1411-21 (査読有)

〔学会発表〕(計 34 件)

岩村 亮, 加藤茂樹, 堀江佐知子, **森 士朗**, 小玉哲也. 造影高周波超音波と造影マイクロCT画像を用いた超早期転移リンパ節診断法の開発. 日本超音波医学会第 53 回東北地方会学術集会, プログラム・抄録集 5 頁, 2017 年 3 月 12 日(仙台情報・産業プラザ, 仙台市)

藤井穂乃香, 岡田裕貴, 多田明日香, 堀江佐知子, **森 士朗**, 小玉哲也. リンパ行性薬剤送達法に対するフルオロウラシル投与の有効性に関する研究. 日本超音波医学会第 53 回東北地方会学術集会, プログラム・抄録集 7 頁, 2017 年 3 月 12 日(仙台情報・産業プラザ, 仙台市)

岩村 亮, 堀江 佐知子, **森 士朗**, 小玉 哲也. リンパ造影を用いた新たなリンパ節転移診断手法の開発に関する研究. 日本機械学会 第 29 回バイオエ

지니어リング講演会, プログラム 20 頁, 2017 年 1 月 19 日-20 日(ウインクあいち, 名古屋市)

菊池 凌平, 堀江 佐知子, 阪本 真弥, 森 菜緒子, **森 士朗**, 小玉 哲也. MRI を用いた転移リンパ節に対する評価法の検討. 日本機械学会 第 29 回バイオエンジニアリング講演会, プログラム 20 頁. 2017 年 1 月 19 日-20 日(ウインクあいち, 名古屋市)

石川 朝生, 岩村 亮, 堀江 佐知子, **森 士朗**, 小玉 哲也. マイクロ CT を用いた転移リンパ節リングエンハンスメント形成に関する研究. 日本機械学会 第 29 回バイオエンジニアリング講演会, プログラム 19 頁, 2017 年 1 月 19 日-20 日(ウインクあいち, 名古屋市)

Iwamura R, **Mori S**, Kodama T. The Novel Diagnosis Method for Lymph Node Metastasis by Lymphangiography. 13th International Conference on Flow Dynamics, Proceedings: 288, Oct 10-12, 2016, Sendai International Center, Sendai, Japan.

Takeda K, **Mori S**, Kodama T. The Novel Evaluation Methods for Metastatic Lymph Node using Intranodal Pressure. 13th International Conference on Flow Dynamics, Proceedings: 290, Oct 10-12, 2016, Sendai International Center, Sendai, Japan.

Ariunbuyan S, Horie S, **Mori S**, Kodama T. Enhanced permeability and retention (EPR) effect in early stage of lung metastasis. 第 75 回日本癌学会学術総会, プログラム 74 頁, 2016 年 10 月 6 日-8 日(パシフィコ横浜, 横浜市)

武田 航, 多田 明日香, 吉羽 正太, 堀江 佐知子, **森 士朗**, 小玉 哲也. リンパ節内圧を用いたリンパ節転移の新規診断方法. 第 75 回日本癌学会学術総会, プログラム 172 頁, 2016 年 10 月 6 日-8 日(パシフィコ横浜, 横浜市)

岩村 亮, **森 士朗**, 小玉 哲也. リンパ造影を用いたリンパ節転移の新たな診断法の開発. 第 75 回日本癌学会学術総会, プログラム 172 頁, 2016 年 10 月 6 日-8 日(パシフィコ横浜, 横浜市)

Yves J. Siril, Horie S, **Mori S**, Kodama T. Observation of tumor progression in metastatic lymph nodes. 第 75 回日本癌学会学術総会, プログラム 245 頁, 2016 年 10 月 6 日-8 日(パシフィコ横浜, 横浜市)

岩村 亮, **森 士朗**, 小玉 哲也. リンパ洞造影に基づくリンパ節転移早期診断の開発. 日本機械学会 2016 年度年次大会, DVD-R[No. 16-1] S0220304, 2016 年 9 月 11 日-14 日(九州大学伊都キャンパス,

福岡市)

Shao L, Mori S, Kodama T. Investigation of lymphatic network and cancer metastasis. The 11th International Workshop on Biomaterials in Interface Science, Program: 22, Aug 30-31, 2016, Tohoku University, Seiryō Campus, Miyagi, Japan.

Ariunbuyan S, Shao L, Mori S, Kodama T. Activation of lung metastasis after dissection of metastatic lymph node. The 11th International Workshop on Biomaterials in Interface Science, Program: 23, Aug 30-31, 2016, Tohoku University, Seiryō Campus, Miyagi, Japan.

Oladipo A, Oluwafemi O, Songca S, Mori S, Kodama T. Photothermal treatment of metastatic lymph nodes using biocompatible gold nanorods and near-infrared laser light. The 11th International Workshop on Biomaterials in Interface Science, Program: 25, Aug 30-31, 2016, Tohoku University, Seiryō Campus, Miyagi, Japan.

Takeda K, Horie S, Mori S, Kodama T. Characteristics of intranodal pressure in tumor-bearing lymph node. The 11th International Workshop on Biomaterials in Interface Science, Program: 26, Aug 30-31, 2016, Tohoku University, Seiryō Campus, Miyagi, Japan.

小玉 哲也、加藤 茂樹、武田 航、多田 明日香、吉羽 正太、森 士朗: リンパ行性薬剤送達法の開発 (シンポジウム 4「腫瘍とリンパ」, S4-3)、抄録集 p.47. 第 40 回日本リンパ学会総会. 2016 年 6 月 24~25 日 東京大学 伊藤国際学術研究センター

岩村 亮, 八巻 哲平, 森 士朗, 小玉 哲也. マイクロ CT を用いた転移リンパ節内の管構造解析. 第 28 回バイオエンジニアリング講演会, 論文集 [No. 15-69]: IF36, 2016 年 1 月 9 日-10 日 (東京工業大学 大岡山キャンパス)

武田 航, 森 士朗, 小玉 哲也. マウスリンパ節周囲の循環系に関する研究. 第 28 回バイオエンジニアリング講演会, 論文集 [No. 15-69]: IH11, 2016 年 1 月 9 日-10 日 (東京工業大学 大岡山キャンパス)

Takeda K, Mori S, Kodama T. Intranodal chemotherapy for tumor-bearing lymph node and its evaluation by using intranodal pressure. South Africa / Japan Bilateral Symposium, Nov 4-7, 2015, Cape Peninsula University of

Technology, Capetown, South Africa
21 Yoshiba S, Kato S, Mori S, Kodama T. Lymphatic Delivery of Exogenous Molecules into Lymph Nodes via Lymphatic Vessels with ano/microbubbles and Ultrasound. South Africa / Japan Bilateral Symposium, Nov 4-7, 2015, Cape Peninsula University of Technology, Capetown, South Africa.

22 Tada A, Yoshiba S, Kato S, Mori S, Kodama T. Drug Delivery System via Lymphatic Network using Nano/microbubbles and Ultrasound. 12th International Conference on Flow Dynamics. Oct 27-29, 2015, Sendai International Center, Japan.

23 Takeda K, Mori S, Kodama T. Evaluation Methods of Metastatic Lymph Node and Its Treatment using Intranodal Pressures. 12th International Conference on Flow Dynamics. Oct 27-29, 2015, Sendai International Center, Japan.

24 Yoshiba S, Kato S, Mori S, Kodama T. Lymphatic Delivery of Exogenous Molecules into Lymph Nodes via Lymphatic Vessels with ano/microbubbles and Ultrasound. 12th International Conference on Flow Dynamics. Oct 27-29, 2015, Sendai International Center, Japan.

25 Matsuki D, Okajima J, Komiya A, Mori S, Maruyama S, Kodama T. Photo-thermal therapy of tumors in lymph nodes using gold nanorods and near-infrared laser light with controlled surface cooling. 13th International Symposium on Advanced Biomedical Ultrasound. Oct 19, 2015, Tohoku University, Sendai, Japan.

26 Yamaki T, Sakamoto M, Mori S, Shiga K, Kodama T. Perfusion defect in metastatic lymph node using micro CT. 13th International Symposium on Advanced Biomedical Ultrasound. Oct 19, 2015, Tohoku University, Sendai, Japan.

27 Takeda K, Mori S, Kodama T. Intranodal chemotherapy for tumor-bearing lymph node and its evaluation by using intranodal pressure. 13th International Symposium on Advanced Biomedical Ultrasound. Oct 19, 2015, Tohoku University, Sendai, Japan.

28 八巻哲平, 阪本真弥, 森 士朗, 志賀清人, 小玉哲也. リンパ節転移の新たな診断指標の提案. 第 74 回日本癌学会学術総会. 2015 年 10 月 8 日-10 日 (名古屋国際会議場, 名古屋市)

- 29 **森 士朗** . がんの診断治療の現状と疾患モデルの開発 . 日本機械学会 2015 年度年次大会 . 2015 年 9 月 13 日-16 日 (北海道大学工学部 , 札幌市)
- 30 Takeda K, **Mori S**, Kodama T. Intraymphatic chemotherapy for metastatic lymph node: evaluation by intranodal pressure. The 10th Anniversary International Workshop on Biomaterials in Interface Science. Aug 4-5, 2015, Togatta-onsen Baden-ya Soho, Miyagi Zao, Japan.
- 31 Takeda K, Ouchi T, Mori S, Kodama T. Evaluation of Cisplatin-Induced Anti-Tumor Effect with Interstitial Fluid Pressure. 2015 International Congress on Chemical, Biological and Environmental Sciences (ICCBES), Program: 67, May 7-9, 2015 in Kyoto Research Park, Japan.
- 32 Takeda K, **Mori S**, Kodama T. Lymphatic Administration and Sorption Enhanced Antitumor Effects against Tumor-bearing Lymph Node. The Joint Symposium of 9th International Symposium on Medical, Bio- and Nano-Electronics, and 6th International Workshop on Nanostructures & Nanoelectronics, Mar 2-4, 2015, Sendai, Japan.
- 33 Kato S, Shirai Y, **Mori S**, Kodama T. Lymphatic Administration and Sorption Enhanced Antitumor Effects against Tumor-bearing Lymph Node. The Joint Symposium of 9th International Symposium on Medical, Bio- and Nano-Electronics, and 6th International Workshop on Nanostructures & Nanoelectronics, Mar 2-4, 2015, Sendai, Japan.
- ③4 八巻哲平, 柳沢ゆかり, 阪本真弥, **森 士朗**, 小玉哲也: マイクロ CT を用いた転移リンパ節内の血管構造解析 . 日本機械学会第 27 回バイオエンジニアリング講演会 . 2015 年 1 月 9 日-10 日 (新潟)

〔その他〕

ホームページ等

東北大、リンパネットワークを介した新しいがん化学療法を提案 : 日経プレスリリースサイト (2016 年 9 月) .

リンパ節転移治療に新抗癌剤投与方法 : QLifePro 医療ニュース (2016 年 9 月) .
全く新しい抗がん剤の投入方法が開発される。副作用を軽減しながら、治療効果を最大化 : melipa (2016 年 9 月) .

6 . 研究組織

(1) 研究代表者

森 士朗 (MORI SHIRO)

東北大 大学・病院・講師

研究者番号 : 80230069

(2) 研究分担者

伊藤 康一 (ITO KOICHI)

東北大 大学・情報科学研究科・助教

研究者番号 : 70400299