

平成 30 年 6 月 19 日現在

機関番号：17102

研究種目：挑戦的萌芽研究

研究期間：2015～2017

課題番号：15K14146

研究課題名(和文)「腫瘍内で瞬時にゲル化する磁性流体」の開発による局所化学療法と磁気温熱療法の実現

研究課題名(英文) Smart Ferrofluid with Quick Gel Transformation in Tumors for MRI-Guided Local Magnetic Thermochemotherapy

研究代表者

林 幸吉郎 (Hayashi, Koichiro)

九州大学・歯学研究院・准教授

研究者番号：80580886

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,000,000円

研究成果の概要(和文)：低毒性のマグネタイトナノ粒子、多糖、アミノ酸からなる磁性流体を作製した。各成分が一次結合や二次結合を介して結合することにより、体外では流動性を保つが、腫瘍内に投与するとゲル化した。また、この磁性流体の中に抗がん剤を二次結合を介して含有させることができ、ゲル化した後もゲルの内部に抗がん剤が留まることを確認した。この磁性流体から作製したゲルは交流磁場に応答して発熱し、同時に収縮しながら抗がん剤を放出した。さらにMRIでこの磁性流体をイメージングすることにも成功した。担癌マウスを用いた動物実験により、この磁性流体を用いた局所化学療法と温熱療法の併用療法が可能であることを明らかにした。

研究成果の概要(英文)：I successfully developed smart ferrofluid that transforms immediately into a gel in tumors and generates heat in response to an alternating magnetic field (AMF), simultaneously releasing the anticancer drug. The smart ferrofluid, which is synthesized using less toxic magnetic materials, natural polysaccharides, and amino acids, can also act as a contrast agent for MRI. The ferrofluid also incorporates an anticancer drug (i.e., doxorubicin, DOX) via hydrogen bonds. AMF causes heating of gels prepared from the DOX-containing ferrofluid, resulting in gel shrinkage and DOX release. In vivo experiments demonstrated that the ferrofluid transforms into a gel in the tumor, with the gel remaining in the tumor. Furthermore, magnetic thermochemotherapy using this ferrofluid inhibited tumor growth, while magnetic hyperthermia alone had only a marginal effect. Thus, the combination of magnetic hyperthermia and chemotherapy may be important for suppressing tumor growth.

研究分野：生体材料

キーワード：磁性流体 スマート材料 生体材料 DDS 温熱療法

1. 研究開始当初の背景

主要ながん治療法の一つである化学療法では、抗がん剤を点滴により静脈内投与するが、この場合は、抗がん剤が血流によって全身を巡るため、抗がん剤の腫瘍到達量は少なく、全身に副作用が生じる。そこで、腫瘍のみに高濃度の抗がん剤を到達させるための局所投与方法が考案されてきた。代表的な局所投与方法に、カテーテルを用いて腫瘍付近の動脈から抗がん剤を投与する方法がある。この方法は腫瘍に到達する抗がん剤の濃度を高めることができ、全身投与に比べて延命効果があることが確認されている。しかし、抗がん剤は腫瘍にとどまることなく漏れ出し、結局全身を巡る。さらに、合併症のリスクや投与部周辺の組織に重篤な副作用を及ぼす危険性がある。

我々はこれまでに磁性ナノ粒子（マグネタイトナノ粒子）と多様な機能性分子との複合化により、MRI 下で温熱療法と化学療法を同時に行うことが可能になりうることを動物実験で実証している。上記の多機能な磁性ナノ粒子を用いた MRI 下での磁気温熱療法と化学療法の併用療法は診断と治療の一体化を可能にし、患者の肉体的、精神的、時間的、経済的負担を軽減することができる可能性があることを明らかにしている。

2. 研究の目的

上記の背景より、抗がん剤の腫瘍からの漏れ出しを防ぎ、さらに、MRI 下での磁気温熱療法と化学療法を同時に達成することを可能にするスマート磁性流体の開発に取り組む。さらに、担癌マウスを用いた動物実験により、このスマート磁性流体を用いた MRI 下での磁気温熱療法と化学療法の併用療法の有用性を検証する。

3. 研究の方法

鉄-アリルアセチルアセトネート錯体を調製し、この錯体の加水分解-縮合により、アリル基を表面に持つマグネタイトナノ粒子を合成した。このマグネタイトナノ粒子表面のアリル基とシステインのチオールとの反応により、マグネタイトナノ粒子表面にシステインを結合させた (図 1a)。このシステインが結合したマグネタイトナノ粒子 (Cys-Fe₃O₄) をアルギン酸ナトリウム (ALG) と抗がん剤 (ドキシソルビシン: DOX) と水素結合を介して結合させることで、腫瘍内で瞬時にゲル化する磁性流体 (Cys-Fe₃O₄/DOX/ALG hybrid fluid) を作製した。

この磁性流体を担癌マウスの腫瘍に投与することで、腫瘍内でゲル化することを MRI および解剖により確かめた。

さらに、上記の磁性流体を投与した担癌マウスに交流磁場 (230 kHz, 100 Oe) を印加した際の腫瘍の皮膚温度をサーモグラフィにより測定した。

また、組織学的解析により、腫瘍内での DOX

放出挙動を調査した。

上記磁性流体を用いた磁気温熱療法と化学療法の併用療法の治療効果を腫瘍体積変化および組織学的解析により評価した。さらに、この併用療法の副作用を組織学的および生化学的に調査した。

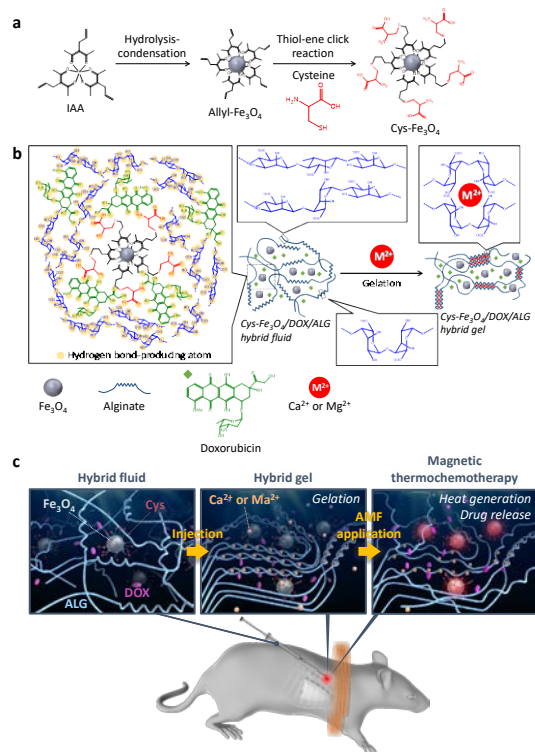


図 1. (a) Cys-Fe₃O₄ の合成スキーム, (b) 磁性流体のゲル化メカニズム, (c) ゲルの交流磁場印加による発熱および DOX 放出メカニズム

4. 研究成果

作製した磁性流体は Ca²⁺に応答してゲル化した (図 1b 参照)。図 2 に腫瘍内と同濃度の Ca²⁺水溶液に磁性流体を注入した際の写真を示す。磁性流体を Ca²⁺水溶液に注入した瞬間にゲル化することが分かる。さらに、このゲルはピンセットで摘み上げることができ、また、磁石に応答することが分かる。

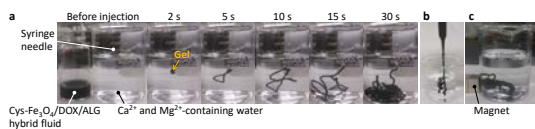


図 2. 磁性流体を腫瘍内と同濃度の Ca²⁺水溶液に磁性流体を注入した際の写真

磁性流体を Ca²⁺水溶液に注入して作製したゲルに交流磁場を印加した際のサーモグラフィ画像を図 3a に示す。ゲルに交流磁場を印加するとゲルが発熱し、印加時間と共にゲル温度が上昇していることが分かる。交流磁場印加時間とゲル温度の関係を図 3b に示す。交流磁場を印加した瞬間にゲル温度が数十度上昇する。その後、徐々にゲル温度が上昇し、約 6 分後、100°C 程度の急激な温度上昇が起こり、その後、その高温状態を維持することが分かる。また、約 6 分後に生じる急激

な温度上昇により、ゲルが収縮することがサーモグラフィ画像（図 3a）および 10 分間の交流磁場印加後の写真（図 3c）から分かる。

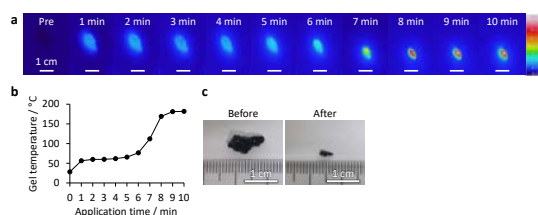


図 3. ゲルに交流磁場を印加した際のサーモグラフィ画像 (a), 温度変化 (b), 写真 (c)

ゲルに交流磁場を 10 分間印加した際の、ゲルからの DOX 放出挙動を調査した。ゲルを水溶液に浸し、10 分間交流磁場を印加すると、水溶液の色がピンク色に変化し（図 4a）、DOX 由来吸収の吸光度が増加した（図 4b）。吸光度の変化から、交流磁場印加時間と DOX 放出割合の関係を調べたところ、交流磁場を印加した瞬間に、ゲルに含有されている DOX のうちの約 20%が放出され、その後、徐々に DOX が放出され、10 分後には約 60%が放出された。

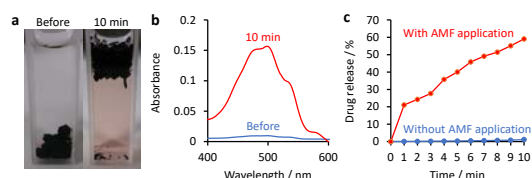


図 4. ゲルに交流磁場を印加した際の DOX 放出挙動: (a)ゲルを浸した水溶液の色の変化、(b) 交流磁場印加前と 10 分間印加後の水溶液の吸収スペクトル、(c) 吸光度から求めた交流磁場印加時間と DOX 放出割合の関係

磁性流体をマウスに投与したところ、マウスに投与した瞬間にゲル化した（図 5a）。さらに、磁性流体を投与された担癌マウスの MRI を撮影したところ、腫瘍部分のコントラストが暗く増強され、腫瘍からの漏れ出しはなく（図 5b）、解剖して取り出した腫瘍内でゲル化していることが明らかになった（図 5c）。磁性流体を投与した担癌マウスに交流磁場を印加したところ、腫瘍が加熱され、腫瘍部の皮膚温度が約 10°C 上昇していることが明らかになった（図 5d）。この温度は腫瘍部の皮膚温度であるため、外気に曝されており、腫瘍内部温度よりも低い温度となっている。体温を 37°C とすると、腫瘍内は最低でも 47°C まで上昇したと見積もられる。磁性流体を投与した直後（図 5f）、投与後 20 分間交流磁場を印加してから 24 時間後（図 5g）、投与後 20 分間交流磁場を印加してから 10 日後（図 5h）の腫瘍組織の HE 染色および鉄染色の明視野像、無染色切片の蛍光画像を図 5f~h に示す。鉄染色画像から、ゲルは投与してから 24 時間後は腫瘍内に留まっているが、10 日後には存在せず、排泄されたことが分かる。さらに、DOX は磁性流体を投与した直後

はゲルと同じ位置に存在し、ゲルから放出されていないが、24 時間後では、DOX はゲルから離れた位置に存在し、DOX は交流磁場印加によりゲルから放出され、腫瘍内に広がることが明らかになった。10 日後には DOX は腫瘍内には存在せず、排泄されたことが分かる。また、10 日後には腫瘍全体において、腫瘍細胞が死滅していることが分かる。腫瘍体積変化（図 5i）および治療後の写真（図 5k）から、この磁性流体を用いた温熱療法と化学療法により、完全に腫瘍が消滅することが分かる。また、この治療を行っても体重の減少はみられず（図 5j）、生化学検査からも副作用は認められなかった。

以上の結果から、本研究で作製した磁性流体は腫瘍内で瞬時にゲル化し、交流磁場に応答して発熱し、同時に抗がん剤を放出する機能を持つことが明らかになった。さらに、この機能を利用することで、局所的な温熱療法と化学療法の併用療法を実現できる可能性があることが示された。

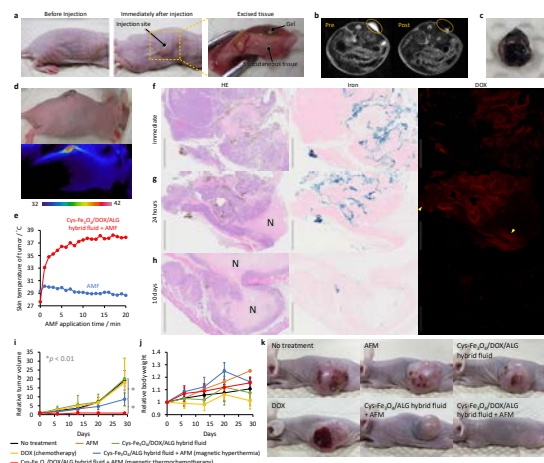


図 5. (a)磁性流体を投与したマウスとゲル化部分を解剖した写真、(b) 磁性流体を投与したマウスの腫瘍の MRI、(c) 磁性流体を投与したマウスから摘出した腫瘍の写真、(d) 磁性流体を投与したマウスに交流磁場を印加した際の写真とサーモグラフィ画像、(e) 磁性流体を投与したマウスおよび投与していないマウスに交流磁場を印加した際の腫瘍部の温度変化。腫瘍組織切片の HE 染色および鉄染色の明視野像、無染色の蛍光画像: (f) 磁性流体を投与直後、(g) 磁性流体の投与後 20 分間交流磁場を印加してから 24 時間後、(h) 磁性流体の投与後 20 分間交流磁場を印加してから 10 日後。治療後の (i) 腫瘍体積および (j) 体重変化。 (k) 治療後の写真。

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 26 件）

原著論文

1. Koichiro Hayashi, Takuma Maruhashi, Wataru Sakamoto, Toshinobu Yogo,

- “Organic-inorganic Hybrid Hollow Nanoparticles Suppress Oxidative Stress and Repair Damaged Tissues for Treatment of Hepatic Fibrosis” *Advanced Functional Materials*, 28, 1706332 (2018). (Inside Back Cover に採用)
2. **Koichiro Hayashi**, Shota Yamada, Hikaru Hayashi, Wataru Sakamoto, Toshinobu Yogo, “Red Blood Cell-like Particles with the Ability to Avoid Lung and Spleen Accumulation for the Treatment of Liver Fibrosis” *Biomaterials*, 156, 45-55 (2018).
 3. **Koichiro Hayashi**, Hikaru Hayashi, Shota Yamada, Wataru Sakamoto, Toshinobu Yogo, “Cellulose-Based Molecularly Imprinted Red-Blood-Cell-Like Microparticles for the Selective Capture of Cortisol” *Carbohydrate Polymers*, 193, 173-178, (2018).
 4. Kunio Ishikawa, Tya Arifta, **Koichiro Hayashi**, Kanji Tsuru, “Fabrication and Evaluation of Interconnected Porous Carbonate Apatite from Alpha Tricalcium Phosphate Spheres” *Journal of Biomedical Materials Research: Part B - Applied Biomaterials* (2018).
 5. Hirokazu Miki, Shingen Nakamura, Asuka Oda, Hirofumi Tenshin, Jumpei Teramachi, Masahiro Hiasa, Ariunzaya Bat-Erdene, Yusaku Maeda, Masahiro Oura, Mamiko Takahashi, Masami Iwasa, Takeshi Harada, Shiro Fujii, Kiyoe Kurahashi, Sumiko Yoshida, Kumiko Kagawa, Itsuro Endo, Kenichi Aihara, Mariko Ikuo, Kohji Itoh, **Koichiro Hayashi**, Michihiro Nakamura, Masahiro Abe, “Effective impairment of myeloma cells and their progenitors by hyperthermia” *Oncotarget*, 9, 10307-10316 (2018).
 6. Kouta Noritake, Wataru Sakamoto, Isamu Yuitoo, Teruaki Takeuchi, **Koichiro Hayashi**, Toshinobu Yogo, “Fabrication of Lead-Free Piezoelectric Li_2CO_3 -Added (Ba, Ca) (Ti, Sn) O_3 Ceramics under Controlled Low Oxygen Partial Pressure and Their Properties” *Japanese Journal of Applied Physics*, 57, 021501-1-021501-7 (2018).
 7. **Koichiro Hayashi**, Yoshitaka Sato, Wataru Sakamoto, Toshinobu Yogo, “Theranostic Nanoparticles for MRI-Guided Thermochemotherapy: Tight Clustering of Magnetic Nanoparticles Boosts Relaxivity and Heat-Generation Power” *ACS Biomaterials Science & Engineering*, 3, 95-105 (2017). (ACS Editors’ Choice に選出) (Front Cover に採用)
 8. **Koichiro Hayashi**, Yusuke Sato, Hiroki Maruoka, Wataru Sakamoto, and Toshinobu Yogo, “Organic-Inorganic Hybrid Nanoparticles for Tracking the Same Cells Seamlessly at the Cellular, Tissue, and Whole Body Levels” *ACS Biomaterials Science & Engineering*, 3, 1129-1135 (2017).
 9. Michihiro Nakamura, **Koichiro Hayashi**, Hitoshi Kubo, Masafumi Harada, Keisuke Izumi, Yoshihiro Tsuruo, Toshinobu Yogo, “Mesoscopic Multimodal Imaging Provides New Insight to Tumor Tissue Evaluation: An Example of Macrophage Imaging of Hepatic Tumor using Organosilica Nanoparticles”, *Scientific Reports*, 7, 3953 (2017).
 10. Michihiro Nakamura, **Koichiro Hayashi**, Hitoshi Kubo, Takafumi Kanadani, Masafumi Harada, Toshinobu Yogo, “Relaxometric Property of Organosilica Nanoparticles Internally Functionalized with Iron Oxide and Fluorescent Dye for Multimodal Imaging” *Journal of Colloid and Interface Science*, 492, 127-135 (2017).
 11. Masaya Takemoto, Masatomo Hattori, **Koichiro Hayashi**, Shin-ichi Yamaura, Wei Zhang, Wataru Sakamoto, Toshinobu Yogo, “Metallic Glass Separators for Fuel Cells at Intermediate Temperatures” *Materials Letters*, 206, 87-90 (2017).
 12. Masaya Takemoto, **Koichiro Hayashi**, Shin-ichi Yamaura, Wei Zhang, Wataru Sakamoto, Toshinobu Yogo, “Synthesis of Inorganic-organic Hybrid Membranes Consisting of Organotrisiloxane Linkages and Their Fuel Cell Properties at Intermediate Temperatures” *Polymer*, 120, 264-271 (2017).
 13. Wataru Sakamoto, Kouta Noritake, Hiroki Ichikawa, **Koichiro Hayashi**, Toshinobu Yogo, “Fabrication and Properties of Nonreducible Lead-Free Piezoelectric Mn-Doped (Ba, Ca) TiO_3 Ceramics” *Ceramics International*, 43, S166-S171 (2017).
 14. **Koichiro Hayashi**, Takuma Maruhashi, Michihiro Nakamura, Wataru Sakamoto, Toshinobu Yogo, “One-Pot Synthesis of Dual Stimulus-Responsive Degradable Hollow Hybrid

- Nanoparticles for Image-guided Trimodal Therapy” *Advanced Functional Materials*, 26, 8613-8622 (2016). (Inside Back Cover に採用)
15. **Koichiro Hayashi**, Wataru Sakamoto, Toshinobu Yogo, “Smart Ferrofluid with Quick Gel Transformation in Tumors for MRI-Guided Local Magnetic Thermochemotherapy” *Advanced Functional Materials*, 26, 1708-1718 (2016). (Back Cover に採用)
 16. Naoya Ozawa, **Koichiro Hayashi**, Shin-ichi Yamaura, Wei Zhang, Wataru Sakamoto, Toshinobu Yogo, “Synthesis of Inorganic-Organic Hybrid Membranes Consisting of Triazole Linkages Formed by the Azide-Alkyne Click Reaction”, *Journal of Membrane Science*, 517, 21-29 (2016).
 17. Tatsuo Hoshino, **Koichiro Hayashi**, Wataru Sakamoto, Toshinobu Yogo, “One-Pot Synthesis of Proton-Conductive Inorganic-Organic Hybrid Membranes from Organoalkoxysilane and Phosphonic Acid Derivatives” *Journal of Membrane Science*, 502, 133-140 (2016).
 18. Koji Takahashi, Junji Umeda, **Koichiro Hayashi**, Wataru Sakamoto, Toshinobu Yogo, “One-Pot Synthesis of Inorganic/Organic Hybrid Membranes from Organoalkoxysilane, Hydroimidazole Derivative, and Cyclic Sulfonic Acid Ester” *Journal of Materials Science*, 51, 3398-3407 (2016).
 19. Sergey Zhukov, Yuri A. Genenko, Jurij Koruza, Jan Schultheiß, Heinz von Seggern, Wataru Sakamoto, Hiroki Ichikawa, Tatsuro Murata, **Koichiro Hayashi**, Toshinobu Yogo, “Effect of Texturing on Polarization Switching Dynamics in Ferroelectric Ceramics” *Applied Physics Letters*, 108, 012907 (2016).
 20. Rika Maruyama, Wataru Sakamoto, Isamu Yuitoo, Teruaki Takeuchi, **Koichiro Hayashi**, Toshinobu Yogo, “Photocurrent Enhancement of Chemically Synthesized Ag Nanoparticle-Embedded BiFeO₃ Thin Films” *Japanese Journal of Applied Physics*, 55, 10TA14-1 (2016).
 21. Michihiro Nakamura, **Koichiro Hayashi**, Mutsuki Nakano, Takafumi Kanadani, Kazue Miyamoto, Toshinari Kori, Kazuki Horikawa, “Identification of Polyethylene Glycol-Resistant Macrophages on Stealth Imaging in Vitro Using Fluorescent Organosilica Nanoparticles” *ACS Nano*, 9, 1058-1071 (2015).
 22. Takeshi Katayama, Wataru Sakamoto, Isamu Yuitoo, Teruaki Takeuchi, **Koichiro Hayashi**, Toshinobu Yogo, “Enhancement of Photoinduced Electrical Properties of Al-Doped ZnO/BiFeO₃ Layered Thin Films Prepared by Chemical Solution Deposition” *Japanese Journal of Applied Physics* 54, 10NA05 (2015).
- 総説・解説
1. **林幸彦**, “磁場を使った医療技術” *現代化学*, 東京化学同人, 2018年3月号, p. 15, 解説 (依頼執筆) .
 2. **林幸彦**, “光と生体物質に反応する有機-無機ハイブリッド中空ナノ粒子の新規合成法とイメージガイド下三種同時治療” *セラミックス*, 日本セラミックス協会, 52, 2017年3月, 解説 (依頼執筆) .
 3. **Koichiro Hayashi**, Multifunctional Hybrid Nanoparticles for Biomedical Applications, *Journal of the Ceramic Society of Japan*, 124, 855-862 (2016). Review (*invited*) .
 4. **林幸彦**, “ナノ粒子を利用した温熱療法” *医学のあゆみ*, 医歯薬出版株式会社, 252, 297-301 (2015), 解説 (依頼執筆) .
- [学会発表 (招待講演)] (計 8 件)
1. **Koichiro Hayashi**, “One-Pot Synthesis of Dual Stimulus-Responsive Degradable Organic-Inorganic Hybrid Hollow Nanoparticles for Fluorescence Image-Guided Trimodal Therapy” *BIT’ s 7th Annual World Congress of Nano Science & Technology 2017*, Oct. 24-26, 2017, Fukuoka.
 2. **Koichiro Hayashi**, “One-Pot Synthesis of Organic-Inorganic Hybrid Hollow Nanoparticles for Fluorescence Image-Guided Trimodal Therapy” *2nd International Symposium on Creation of Life Innovation Materials for Interdisciplinary and International Researcher Development*, Sep. 29-Oct. 1, 2017, Nagoya.
 3. **林幸彦**, “多機能ナノ/マイクロ粒子の合成と診断・治療への応用” 第7回ナノカーボンバイオシンポジウム, 2017年9月12日, 京都大学.
 4. **林幸彦**, “多機能性ナノ・マイクロ粒子の作製と生物医学応用” 日本ブルーゲル学会第15回討論会, 2017年8月7日-8日, 大阪.
 5. **林幸彦**, “ハイブリッドナノ粒子の

バイオメディカル応用”平成28年度日本セラミックス協会東海支部学術研究発表会, 2016年12月10日, 名城大学, 名古屋市.

6. **林 幸壱朗**, 佐藤 裕介, 丸橋 卓磨, 坂本 涉, 余語 利信, “多機能ハイブリッドナノ粒子の合成とイメージングおよび治療への応用” 日本セラミックス協会2016年年会, 2016年3月14日-16日, 東京.
7. **Koichiro Hayashi**, Yoshitaka Sato, Wataru Sakamoto, Toshinobu Yogo, “Multifunctional Nanoparticles for MRI-Guided Magnetic Thermochemotherapy” *BIT's 2nd Annual World Congress of Smart Materials 2016*, Mar. 4-6, 2016, Singapore.
8. **Koichiro Hayashi**, “Clustered Magnetic Nanoparticles-Polymer Core-Shell Nanoparticles for Magnetic Thermochemotherapy” *EMN Phuket Meeting 2015: Energy, Materials, and Nanotechnology*, May 4-7, 2015, Phuket.

〔図書〕(計1件)

林幸壱朗, “診断・治療用有機-無機ハイブリッドナノ粒子の開発” セラミックデータブック 2017/2018, 工業製品技術協会, 2017年12月

〔産業財産権〕

○出願状況 (計2件)

名称: フローサイトメトリー用蛍光プローブ及び蛍光標識細胞の選別方法
発明者: 林幸壱朗, 坂本涉, 余語利信, 丸岡弘規
権利者: 国立大学法人名古屋大学, 倉敷紡績株式会社
番号: 特願 2016-91356 (国内), PCT/JP2017/004979 (国外)
出願年月日: 2016年4月26日(国内), 2017年2月10日(国外)
国内外の別: 国内および国外

名称: 蛍光プローブ、蛍光検出方法及び蛍光プローブの使用方法
発明者: 林幸壱朗, 坂本涉, 余語利信, 丸岡弘規
権利者: 国立大学法人名古屋大学, 倉敷紡績株式会社
番号: 特願 2016-91359 (国内), PCT/JP2017/004981 (国外)
出願年月日: 2016年4月26日(国内), 2017年2月10日(国外)
国内外の別: 国内および国外

〔その他〕

○ホームページ等

<http://hyoka.ofc.kyushu-u.ac.jp/search/details/K006777/index.html>

○新聞報道

1. “赤血球状の粒子 肝臓に薬剤運搬”, 日経産業新聞, 平成29年12月8日
2. “新ナノ粒子でがん狙い撃ち”, 中日新聞, 平成28年12月18日

○受賞

1. 第32回日本DDS学会学術集会優秀発表賞, “赤血球様粒子の作製と体内動態の解明”, 2016年7月.
2. 東海化学工業会賞, “多機能ハイブリッドナノ粒子の合成とバイオメディカル応用”, 2016年3月.
3. 日本セラミックス協会進歩賞, “診断治療機能を有する機能性セラミックスナノ粒子材料の開発”, 2015年11月.
4. 日本セラミックス協会第28回秋季シンポジウム 特定セッション「生体との調和を生み出すセラミックスの開発と評価」若手優秀発表賞, “交流磁場応答性スマートコア-シェルナノ粒子の合成と磁気温熱化学療法への応用”, 2015年9月.

6. 研究組織

(1) 研究代表者

林 幸壱朗 (Hayashi, Koichiro)

九州大学・歯学研究院・准教授

研究者番号: 80580886