

平成 28 年 5 月 23 日現在

機関番号：11301

研究種目：挑戦的萌芽研究

研究期間：2014～2015

課題番号：26670856

研究課題名(和文) 口腔癌リンパ節転移に対する金ナノ粒子と近赤外線光を用いた低侵襲治療法の開発

研究課題名(英文) Minimally invasive therapy for the lymph node metastasis of oral cancer using the gold nanoparticles and near-infrared light

研究代表者

森 士朗 (MORI, SHIRO)

東北大学・大学院・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

研究成果の概要(和文)：金ナノロッド(GNR)に近赤外線レーザーを照射すると表面プラズモン共鳴により発熱する。本研究では口腔癌転移リンパ節の治療のため、GNRと近赤外線レーザーを用いた低侵襲の光温熱療法の開発を検討した。本研究には、長径10mm程の大きさにリンパ節が腫大するリンパ節転移モデルマウス、MXH10/Mo/lprを用いた。このマウスの転移リンパ節にGNRを局所注射し、近赤外線レーザーを照射すると抗腫瘍効果を認めたが、照射野の皮膚の熱傷がみられた。この熱傷への対策として、冷却水循環法を用いた冷却装置を開発した。この冷却装置を用いることで、レーザー照射時の熱傷を抑え抗腫瘍効果を向上させることが可能となった。

研究成果の概要(英文)：Irradiation of near-infrared laser light to the gold nanorods (GNRs) induces the surface plasmon resonance heating. To develop a minimally invasive therapy for the metastatic lymph node (LN) of oral cancer, photothermal therapy by using the surface plasmon resonance heating was tested. In this study, we used MXH10/Mo/lpr mice whose LNs enlarged to about 10 mm in diameter as a model for LN metastasis. When the GNRs were injected into the metastatic LN of the mouse model, and then a near-infrared laser light were irradiated to the LN, anti-cancer effect was observed. However, burn of skin on the LN was induced by the irradiation of a near-infrared laser light. To overcome the side effect, we developed cooling system using circulation of cold water to suppress increasing temperature of the skin during the irradiation. Under the control of skin temperature by using this cooling system, burn of the skin after the laser irradiation was completely suppressed.

研究分野：口腔外科学

キーワード：口腔癌 リンパ節転移 転移モデル 金ナノロッド 近赤外線レーザー

1. 研究開始当初の背景

現在、口腔癌の治療成績の向上のため様々な方面から研究のなされている。しかし、結局のところ、患者の全身状態が治療に耐えられるか、あるいは、原発巣の制御がなされた状態で、頸部リンパ節郭清術で転移が制御できるかどうかということが患者の生死を規定している。従って、今後急速に患者数が増大していく高齢者の口腔癌患者の治療成績の向上にはリンパ節転移に対する新たな低侵襲治療法の開発が望まれる。

研究代表者はこれまで、リンパ節転移の病態解明、診断・治療法の開発のための疾患モデルとして、ヒトのリンパ節と同等の大きさである長径約 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 enhanced green fluorescent protein (GFP) 発現腫瘍細胞株を樹立し、リンパ節転移モデルを開発してきた(PLoS One. 2013; 8(2):e55797. Cancer Res 2013; 73: 2082-2092. J Immunol Methods 2013; 389:69-78.)。また、上記リンパ節腫大マウスの転移モデル病巣の腫瘍の増殖を金ナノ粒子と近赤外光を用いた光熱療法 (Photo-thermal therapy: PTT) で抑制できることを確認した(J Control Release 2013; 172(3):879-84.)。

以上の研究成果を踏まえ、金ナノ粒子と近赤外線レーザー光を用いた表面プラズモン共鳴加熱を応用した PTT の有効性が、ヒトと同等の大きさの転移モデルリンパ節で実証できれば、口腔癌の転移リンパ節に対する低侵襲法として応用可能ではないかとの発想に至った。

2. 研究の目的

本研究の目的は、金ナノ粒子と近赤外線光を用いた表面プラズモン共鳴加熱による PTT の口腔癌転移リンパの治療への応用の可能性を、我々が樹立したヒトと同等の大きさのリンパ節を持つリンパ節転移モデル動物を用いて検証し、転移リンパ節への新たな低侵襲治療法の開発を目指すことである。

3. 研究の方法

(1) リンパ節腫脹マウスおよび細胞株

本研究では、リンパ節腫脹マウスである MXH10/Mo-*lpr/lpr* (MXH10/Mo/*lpr*) を使用した。このマウスは、3 か月齢程になるとヒトと同等の大きさにまで安定的にリンパ節腫脹を示し、毛色は白色である。毛色が白であることは、ルシフェラーゼ発現腫瘍細胞の生体内での動態をリアルタイムで生体発光イメージング装置を用いて捉えるために必要な条件である。また、このマウスは腸骨下リンパ節と内側腋窩リンパ節が側腹部に位置するリンパ管で連結されており、腸骨下リンパ節に腫瘍を接種し、疑似センチネルリンパ節とし、その下流の内側腋窩リンパ節に転移するという疑似リンパ節転移モデルとして

使用することが可能である。なお、このマウスの主要組織適合抗原はのハプロタイプはいずれも H-2^k であり、H-2 抗原が H-2^k であるマウス由来の腫瘍細胞を実験腫瘍として使用することが可能である。

本研究では、実験腫瘍細胞として、悪性線維性組織球腫様の生物学的性状を示し、ルシフェラーゼ遺伝子と GFP 遺伝子を恒常的に発現する KM-Luc/GFP 細胞を使用した。

(2) 転移リンパ節モデル作製

KM-Luc/GFP 細胞を PBS で懸濁し、さらにマトリゲル (BD Biosciences, Franklin Lakes, New Jersey, USA) で希釈した。腫瘍細胞接種には、24G 注射針を使用し、リンパ節あたりの腫瘍細胞懸濁液の接種量は 60 μ L とした。小動物用高周波超音波診断装置 (VEV0770; VisualSonics, Toronto, Canada) を用いて、腸骨下リンパ節の長軸方向の最大断面を抽出し、その断面で針がリンパ節内にあることを確認しながら、細胞懸濁液をリンパ節内へ接種した。超音波プローブは、中心周波数 25 MHz、空間分解能 70 μ m、方位分解能 140 mm の RMV710B を使用した。Control 群として、PBS+マトリゲル (PBS: マトリゲル = 1: 2) を腸骨下リンパ節あたり 60 μ L 接種した。

(3) 生物発光強度測定

本実験で使用した KM-Luc/GFP はルシフェラーゼ発現細胞である。ルシフェリン・ルシフェラーゼ反応を起こした細胞は発光 (生物発光, Bioluminescence) を生じるため、その発光量を生体発光イメージングシステム (IVIS Lumina, Xenogen, Alameda, CA, USA) により測定した。マウスを 2%イソフルラン (Abbott Japan Co., Ltd., Tokyo, Japan) で麻酔維持、15 mg/mL に濃度調整したルシフェリン (D-Luciferin Potassium Salt) 200 μ L をマウスの腹腔内に注射した。ルシフェリン投与 10 分後に、生物発光強度を測定した。測定データは、専用の解析ソフト (Living Image, Xenogen) を使用して、単位時間当たりの発光量 (photons/sec) を算出した。

(4) 金ナノ粒子

金ナノロッドは金ナノ粒子の一種であり、円筒形状を成す。この金ナノロッドは長軸と短軸によるアスペクト比を調整することで表面プラズモン共鳴のピークを変化させることができる。本実験では PEG(polyethylene glycol) とニュートラアビジンが修飾されたアスペクト比 67:10 の ZZZ Ntherapy Nanorods (D12-VN-50, Nanopartz Inc, Loveland, USA) を用いた。なお、PEG は生体適合性を高めるためのものである。

(5) 金ナノ粒子の投与経路

マウス尾静脈に注射し全身投与した実験群と、転移リンパ節に局所投与した実験群を設定した。

(6) 生体組織へのレーザー照射

レーザー光源は波長 1064 nm の YAG レーザ

ー(連続発振、波長 1064 nm、ネオアーク株式会社、Japan)を用いた。冷却装置に供給する水はポンプ内臓の低温循環水槽(LTC-S300C, AS ONE, Tokyo, Japan)にて行った。

(7) 熱損傷評価

熱傷の評価は、熱傷治療マニュアル(木所昭夫、熱傷治療マニュアル 2007)に従った。本研究では、外見上の判断から熱傷の深度を判断し、Ⅱ度以上を熱傷と判断した。

(8) 病理組織学的検討

摘出した組織を 10%ホルマリン溶液で固定し、パラフィンブロックを作製し、パラフィン切片を作製、ヘマトキシリン・エオシン染色(HE染色)をおこなった。

4. 研究成果

尾静脈に金ナノロッドを注射し全身投与したマウスの転移リンパ節に近赤外レーザー光を照射した群と、転移リンパ節に金ナノロッドを局所注射し転移リンパ節に近赤外レーザー光を照射した群に関して、抗腫瘍効果と副作用に関して検討した。その結果、金ナノロッドの転移リンパ節への局所投与、全身投与のいずれにおいても抗腫瘍効果が確認できたが、双方において、近赤外レーザー光の照射による皮膚の熱傷という問題、全身投与においては、金ナノロッドの肝臓、脾臓、腎臓への滞留という問題が明らかとなり、抗腫瘍効果の向上とともに副作用への対策が臨床応用に向けての大きな課題であることが明らかとなった。

副作用の観点から考えると、金ナノロッドの全身投与による肝臓、脾臓、腎臓への金ナノロッドの長期に亘る停滞は、発癌性を含めた様々な副作用を誘発する可能性が考えられ、これらの副作用の可能性を否定できなければ、金ナノロッドの全身投与による治療法の臨床応用は不可能である。この問題の解決には、非常に長期に亘る多方面からの研究が必要であり、金ナノロッドの全身投与による癌治療の臨床応用は非常に困難かと思われる。

従って、金ナノロッドの局所投与が、臨床応用には望ましいと思われ、皮膚熱傷への対策と抗腫瘍効果の向上が臨床応用に向けての大きな課題である。

本研究においては、レーザー照射による熱傷を予防する方策として、照射域の皮膚表面を冷却するための、冷却水を循環させる方式を用いた冷却装置を開発した。この冷却装置の表面冷却効果を利用することで、レーザー照射時の皮膚表面温度の制御が容易に行えることが明らかとなった。以上の成果により、皮膚熱傷を誘発することなく、より高い出力で、より長時間レーザー光を複数回照射することが可能となり、治療対象となる転移リンパ節の抗腫瘍効果を向上させることが可能となった。

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9件)

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 Mar; 107(3):224-32. [査読有] DOI: 10.1111/cas.12873

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 Oct 20;6(12):1282-94. [査読有] DOI: 10.7150/jca.13028

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): 3842-52. [査読有] DOI:10.1007/s12274-015-0884-x

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] DOI: 10.1016/j.ultrasmedbio

Shao L, Takeda K, Kato S, Mori S, Kodama T. Communication between lymphatic and venous systems in mice. *J Immunol Methods.* 2015 Sep;424:100-5. [査読有] DOI: 10.1016/j.jim.2015.05.007

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:e0123619. *PLoS One.* 2015;10(4):e0123619. [査読有] DOI: 10.1371/journal.pone.0123619.

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 May 8;460(3):543-8. [査読有] DOI: 10.1016/j.bbrc.2015.03.066.

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.* 2015; 6(1):124-34. [査読有] DOI: 10.1364/BOE.6.000124.

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] DOI: 10.1016/j.ultrasmedbio.2014.12.014.

[学会発表](計 37 件)

多田明日香, 吉羽正太, 加藤茂樹, 森 士朗, 小玉哲也. 転移リンパ節に対する行性薬剤送達法に関する研究. 第 28 回バイオエンジニアリング講演会, 2016 年 1 月 9 日-10 日 (東京工業大学 大岡山キャンパス)

吉羽正太, 加藤茂樹, 松木大輔, 森 士朗, 小玉哲也. 担がんリンパ節へのリンパ行性薬剤送達法に関する研究. 第 28 回バイオエンジニアリング講演会, 2016 年 1 月 9 日-10 日 (東京工業大学 大岡山キャンパス)

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, 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, 2016 年 1 月 9 日-10 日 (東京工業大学 大岡山キャンパス)

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.

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.

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, Sendai, Japan. [口頭発表]

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, Sendai, Japan. [口頭発表]

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, Sendai, Japan.

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.

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.

Yoshiba S, Kato S, Mori S, Kodama T. Lymphatic Delivery of Exogenous Molecules into Lymph Nodes via Lymphatic Vessels with Sonoporation. 13th International Symposium on Advanced Biomedical Ultrasound, Oct 19, 2015, Tohoku University, Sendai, Japan.

Tada A, Takeda K, Mori S, Kodama T. Visualization of Flow Dynamics in Lymphatic Channels in Lymph Node. 13th International Symposium on Advanced Biomedical Ultrasound, Oct 19, 2015, Tohoku University, Sendai, Japan.

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.

武田 航, 森 士朗, 阪本真弥, 小玉哲也: リンパ節内圧によるリンパ節担癌の進行とその化学療法の評価方法の検討. 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)

松木大輔, 阪本真弥, 森 士朗, 小玉哲也: フォトサーマル効果と表面冷却による低侵襲加熱法を利用したリンパ節転移治療法の開発. 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)

多田明日香, 吉羽正太, 武田 航, 森 士朗, 小玉哲也: 郭清外リンパ節治療のための超音波と微小気泡を用いたリンパ行性薬剤送達法の開発. 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)

吉羽正太, 阪本真弥, 森 士朗, 小玉哲也: ドキソルピシン内封リポソームを用いたリンパ節内における薬剤分布に関する研究. 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)

八巻哲平, 阪本真弥, 森 土朗, 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)

森 土朗. 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)

⑲ 多田明日香, 武田航, 加藤茂樹, 森 土朗, 小玉哲也. リンパネットワークを介した転移リンパ節の治療法に関する研究. 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) [口頭発表]

⑳ 武田航, 多田明日香, 森 土朗, 小玉哲也. リンパ節内圧を用いたリンパ節内腫瘍の評価とその治療. 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)

㉑ 吉羽正太, 加藤茂樹, 多田明日香, 森 土朗, 小玉哲也. ナノ・マイクロバブルと超音波を用いたリンパネットワークによるリンパ節内への高分子導入に関する研究. 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)

㉒ Takeda K, Mori S, Kodama T. Intralymphatic chemotherapy for metastatic lymph node: evaluation by intranodal pressure. The 10th Anniversary International Workshop on Biomaterials in Interface Science, Program & Abstracts: 33, Aug 4-5, 2015, Togatta-onsen Baden-ya Soho, Miyagi Zao, Japan.

㉓ 加藤茂樹, 森 土朗, 阪本真弥, 小玉哲也. リンパ行性薬剤投与とソノポレーションによる腫瘍リンパ節治療法開発. 第 31 回日本 DDS 学会学術集会, 2015 年 7 月 2 日-3 日 (京王プラザホテル, 東京都新宿区)

㉔ 加藤茂樹, 森 土朗, 阪本真弥, 小玉哲也. ソノポレーション法によるリンパ球への遺伝子導入. 第 31 回日本 DDS 学会学術集会, 2015 年 7 月 2 日-3 日 (京王プラザホテル, 東京都新宿区)

㉕ 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), May 7-9, 2015 in Kyoto Research Park, Kyoto, Japan.

㉖ 武田航, 吉羽正太, 森 土朗, 小玉哲也. 間質液圧を用いた転移リンパ節に対する抗腫瘍効果の検討. 第 54 回日本生体医工学会大会, 2015 年 5 月 7 日-9 日 (名古屋国際会議場, 名古屋市)

㉗ Takeda K, Mori S, Kodama T. Lymphatic Administration and Soporiation 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, Tohoku University, Sendai, Japan.

⑳ Kato S, Shirai Y, Mori S, Kodama T. Lymphatic Administration and Soporiation 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, Tohoku University, Sendai, Japan.

㉑ 松木大輔, 大内友貴, 阪本真弥, 森 土朗, 小玉哲也: 金ナノロッドと近赤外レーザー光を用いたリンパ節転移治療法の開発. 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 (朱鷺メッセ新潟コンベンションセンター, 新潟市)

㉒ 大内友貴, 邵楽南, 松木大輔, 阪本真弥, 森 土朗, 小玉哲也: リンパ節切除にともなう肺転移を阻害する薬剤送達法の開発. 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 (朱鷺メッセ新潟コンベンションセンター, 新潟市)

㉓ 吉羽正太, 加藤茂樹, 白井優子, 寺川貴樹, 森 土朗, 小玉哲也: ナノ・マイクロバブルと超音波を用いた疑似転移リンパ節への薬剤送達法の開発. 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 (朱鷺メッセ新潟コンベンションセンター, 新潟市)

㉔ 武田航, 大内友貴, 森 土朗, 小玉哲也: 間質液圧を用いたリンパ節転移早期診断法の開発. 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 (朱鷺メッセ新潟コンベンションセンター, 新潟市)

㉕ 八巻哲平, 柳沢ゆかり, 阪本真弥, 森 土朗, 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, 講演論文集 539-540 頁, 2015 年 1 月 9 日-10 日 (朱鷺メッセ新潟コンベンションセンター, 新潟市)

㉖ Matsuki D, Ouchi T, Mori S, Kodama T: Combined Application of Doxorubicin-Encapsulated Thermosensitive Liposomes and Photothermal Therapy for Treatment of Tumor-Bearing Lymph Nodes. 9th East Asian Consortium on Biomedical Engineering, Oct 11-12, 2014, National Cheng Kung University, Tainan, Taiwan.

㉗ Takeda K, Ouchi T, Mori S, Kodama T: Diagnosis of Early-stage Lymph Node Metastasis using Interstitial Fluid Pressure. 9th East Asian Consortium on Biomedical Engineering, Oct 11-12, 2014, National Cheng Kung University, Tainan,

Taiwan.

〔図書〕(計0件)

〔産業財産権〕

出願状況(計0件)

名称：
発明者：
権利者：
種類：
番号：
出願年月日：
国内外の別：

取得状況(計0件)

名称：
発明者：
権利者：
種類：
番号：
取得年月日：
国内外の別：

〔その他〕

ホームページ等

6. 研究組織

(1) 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

(2) 研究分担者

岡島 淳之介 (OKAJIMA, Junnosuke)

東北大学・流体科学研究所・助教

研究者番号：70610161