

Biophoton detection as a novel technique for cancer imaging

Motohiro Takeda,¹ Masaki Kobayashi,² Mariko Takayama,³ Satoshi Suzuki,² Takanori Ishida,¹ Kohji Ohnuki,¹ Takuya Moriya⁴ and Noriaki Ohuchi^{1,5}

¹Division of Surgical Oncology, ²Division of Dermatology and ⁴Division of Pathology, Tohoku University Graduate School of Medicine, 1-1 Seiryō-machi, Aoba-ku, Sendai 980-8574; and ³Division of Electronics, Tohoku Institute of Technology, 35 Kasumi-cho, Yagiyama, Taihaku-ku, Sendai 982-8577

(Received February 16, 2004/Revised June 16, 2004/Accepted June 16, 2004)

Biophoton emission is defined as extremely weak light that is radiated from any living system due to its metabolic activities, without excitation or enhancement. We measured biophoton images of tumors transplanted in mice with a highly sensitive and ultra-low noise CCD camera system. Cell lines employed for this study were AH109A, TE4 and TE9. Biophoton images of each tumor were measured 1 week after carcinoma cell transplantation to estimate the tumor size at week 1 and the biophoton intensity. Some were also measured at 2 and 3 weeks to compare the biophoton distribution with histological findings. We achieved sequential biophoton imaging during tumor growth for the first time. Comparison of microscopic findings and biophoton intensity suggested that the intensity of biophoton emission reflects the viability of the tumor tissue. The size at week 1 differed between cell lines, and the biophoton intensity of the tumor was correlated with the tumor size at week 1 (correlation coefficient 0.73). This non-invasive and simple technique has the potential to be used as an optical biopsy to detect tumor viability. (*Cancer Sci* 2004; 95: 656–661)

Ultraweak biophoton emission is defined as extremely weak light originating from living things as a result of their metabolic activities. This phenomenon has been recognized to occur without enhancement or excitement by chemical administration or light irradiation. Ultraweak biophoton emission ranges from the ultraviolet to the near infrared, and its intensity is generally lower than 10^{-9} W/cm², i.e., less than 1/1000 of the human visible light intensity.

Many living systems have been shown to exhibit biophoton emission since the invention of photo-multiplier tubes,¹⁾ including proliferating *Saccharomyces cerevisiae*, longitudinal sections of bamboo shoot, injured soybean seedlings and fertilizing sea urchins.^{2–5)} All the results are consistent with pathological or physiological significance of biophoton emission. Samples from human beings, including smoker's breath and serum, also exhibit ultraweak light emission.⁶⁾ Thus, biophoton emission may be an indicator of pathological conditions in patients.

Cancer is a major cause of human mortality, and many diagnostic methods have been developed. Trials on ultraweak biophoton measurement of the serum or urine from cancer patients have also been performed for diagnostic applications.^{7,8)} Elevation of ultraweak light intensity from serum or urine has been attributed to metabolic changes in patients. Thus, measurement of carcinoma lesions might provide more accurate information on the pathological status of cancer. Shimizu *et al.* measured biophoton intensity from transplanted malignant tumors⁹⁾ and observed differences among the tumors, and Amano *et al.* presented biophoton images of bladder cancer transplanted in nude mice.¹⁰⁾ Although these results suggest the feasibility of biophoton measurement for cancer diagnosis, there has been no report discussing applications based on specific pathological features for cancer diagnosis.

In a recent study, we detected changes in biophoton emission from proliferating carcinoma cell cultures using a flow culture

system coupled with a highly sensitive apparatus.¹¹⁾ In the present study, TE9, an esophageal carcinoma cell line, exhibited quite similar changes in biophoton intensity during cell proliferation, and we measured the specific biophoton spectrum of a cell culture for the first time. The results demonstrated the applicability of biophoton measurement to the detection of cell proliferation for cancer diagnosis. Growth rate is one of the most important of the factors that define malignancy, and the results lead to the idea that biophoton emission may reflect the growth potential of the tumor.

In the present study, we investigated the relationship between biophoton intensity and tumor size after 1 week to ascertain the relationship of biophoton properties with the tumor growth potential. Furthermore, we took weekly measurements of the biophoton images of 3 different types of tumor for 2 or 3 weeks and compared them with the tumor histology to clarify the relationship between tissue distribution and the two-dimensional biophoton emission image. The feasibility of specific application of biophoton imaging is discussed.

Materials and Methods

Instrumentation. For the imaging of ultraweak light emission, a cooled charge-coupled device (CCD) camera system (ATC200C, Photometrics, Inc.) was utilized. A back-illuminated type of CCD (TK1024AB2, Tektronix, Inc.) is incorporated in the camera system with cooling at -120°C using liquid nitrogen. The camera head is mounted on a completely light-tight chamber, which includes a temperature-controlled mounting bed to maintain the body temperature of a mouse (Fig. 1).¹²⁾ A lens system (Nikor F/1.2, Nikon) was used for imaging an observation area measuring 100×100 mm. The CCD has a spectral sensitivity over the wavelength range from 400 to 1000 nm with a maximum quantum efficiency of 73% at 700 nm. Pixel size of the CCD is 24×24 μm with 1024×1024 format. In the experiments, the CCD camera was operated in 2×2 binning mode, with a resulting spatial resolution of 48×48 μm , which corresponded to a resolution of 190 μm on the object. Integration time for each measurement was 1 h. The minimum detectable intensity of the emission on a sample surface under the above condition is estimated to be 1.0×10^4 photons/s/cm², taking into account read-out noise and the dark current of the CCD, and the total light detection efficiency of the system. One count of the intensity indicated in figures corresponds to 1.64×10^4 photons emitted on the surface.

Image processing was made based on grey scale images of tumors. The images in figures shown in this article were further modified by converting emission intensity to specific colors according to a color bar (Fig. 2). Image processing for elimination of background noise induced by high-energy particles was applied with threshold filtering. The average emission intensity in the total region of the tumor was evaluated after subtraction of

⁵To whom correspondence should be addressed. E-mail: noriaki-o@umin.ac.jp

Fig. 1. Schematic of the biophoton imaging system. The biophoton imaging system consists of a liquid nitrogen-cooled highly sensitive CCD camera system (ATC200C, Photometrics), a completely light-shielded sample chamber, a thermostat heater to warm the mice, and a set of computers. The CCD camera system includes a back-illuminated, thinned type Si-CCD (TK1024AB2-G1, Tektronix). The CCD format is 1024×1024 pixels for a full frame, with each pixel size being 24×24 μm. The dark current of the device is 0.225 e/h pixel at -120°C in MPP (multipinned phase) mode and the readout noise is 3.3 eRMS/pixel.

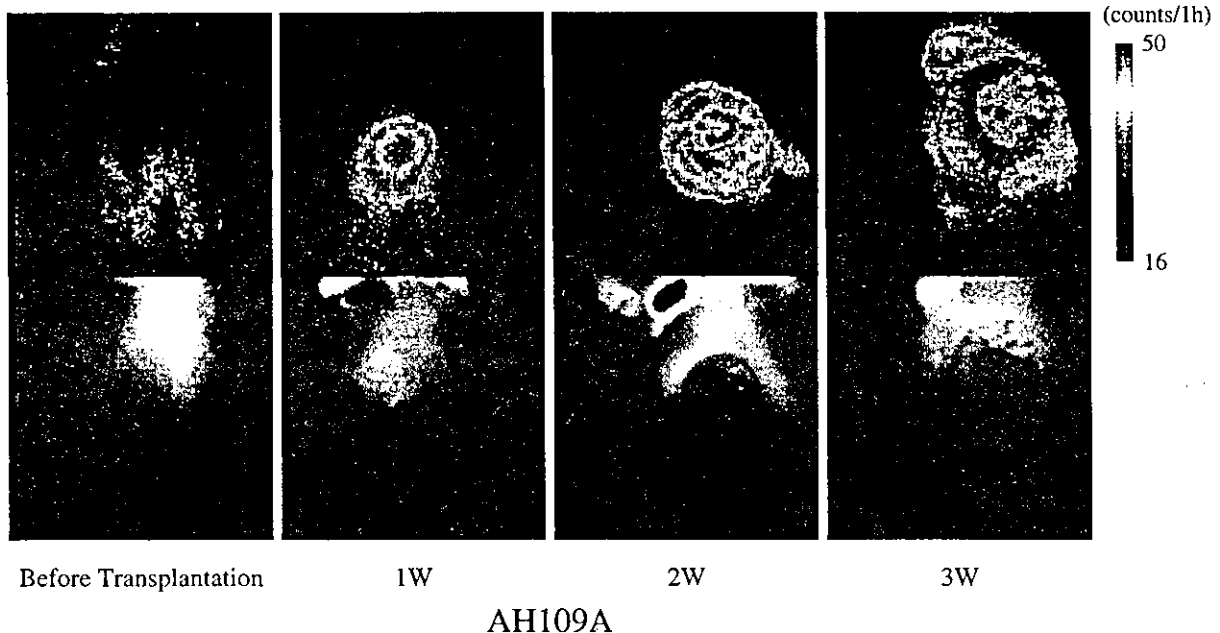
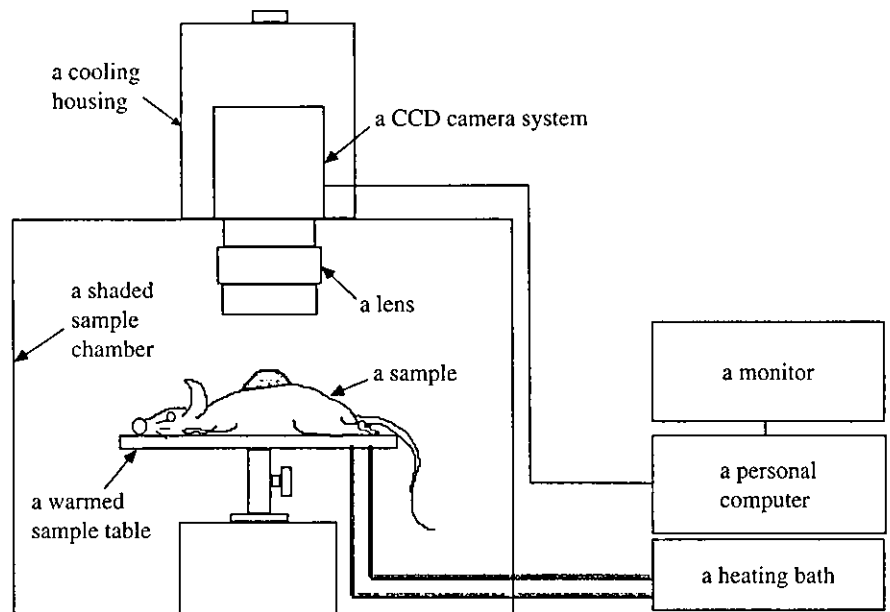


Fig. 2. Biophoton image and pathological findings of AH109A at week 1. The arrows drawn on the tumor corresponds to the cross-sectional line.

the background emission of the mouse determined at a circular region of 600–800 pixels between the blade bones, which exhibited good reproducibility with the lowest biophoton emission in the body of the mice.

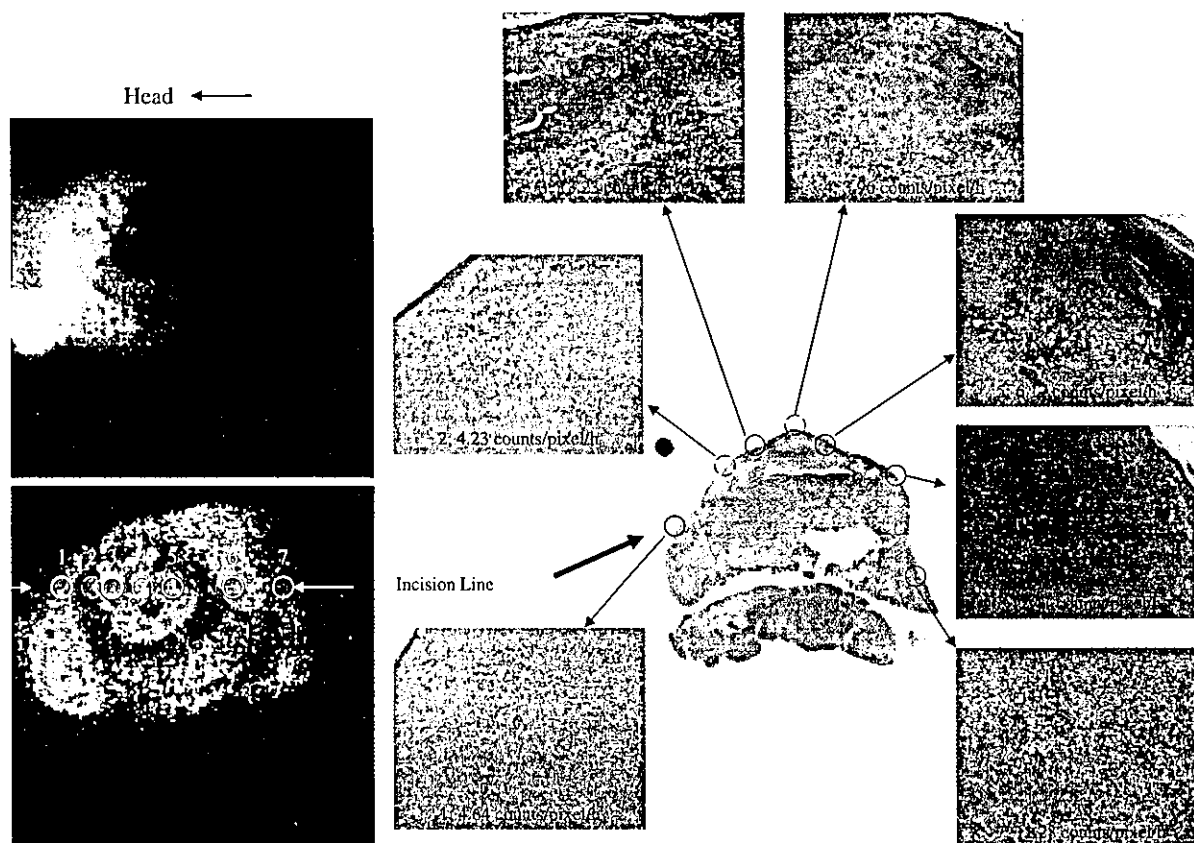
Cell lines. The cell lines used in the present study were TE4, TE9 and AH109A. Both TE4 and TE9 are human esophageal carcinoma cell lines established in our department.¹³⁾ AH109A is a rat hepatoma cell line.¹⁴⁾ All of the cell lines were cultured in an RPMI1640 medium supplemented with 10% fetal bovine serum. The TE4 and TE9 cells were harvested for transplantation after detachment with trypsin and ethylenediaminetetraacetic acid (EDTA) when the cells were confluent on the bottom of the flasks. The AH109A cells proliferated as a suspension in the medium. The cell suspension was then centrifuged, and

cells were collected for transplantation.

Chemicals and animals. We used RPMI1640 medium supplemented with 10% fetal bovine serum (FBS) without phenol red for cell culture. The RPMI1640 medium was purchased from Life Technologies, Inc. (Grand Island, NY) and the FBS was purchased from ICN, Inc. (Costa Mesa, CA). EDTA and trypsin were used to detach the cells from the bottom of the sample cuvettes and culture flasks. The EDTA was purchased from Life Technologies, Inc. and the trypsin was purchased from ICN, Inc. All chemicals were of culture grade.

Mice supplemented in this study were *nu/nu* male nude mice, 5–7 weeks old, purchased from Charles River, Inc.

Sample preparation and experimental details. Cells of each line (10^7 cells) were suspended in 0.1 ml of saline (cell volume 0.1



*solid line circles: live tissue, dotted line circles: necrotic tissue

Fig. 3. Changes in the ultraweak biophoton images with tumor growth. Ultraweak biophoton images taken after cell transplantation: week 1, week 2 and week 3.

ml) and 0.2 ml of cell suspension was injected subcutaneously into the backs of the nude mice. After transplantation, the mice were anesthetized with pentobarbital (0.05 mg/g) by intraperitoneal injection and fixed on a temperature-controlled sample table in a completely light-shielded sample chamber. Then biophoton imaging was performed for 1 h with detection of the raw image obtained by a biophoton detector under very weak illumination for estimation of tumor size. Thereafter, the mice were kept in their cages for 1 week and biophoton imaging was performed again for another hour. The correlation between tumor growth rate and biophoton intensity was made at week 1 because AH109A exhibited the fastest growth at that time point; at later times, tumor necrosis appears, and heterogeneity of growth occurs so that the growth rate cannot be properly estimated. Throughout the measurements, the body temperature of the mice was kept at about 37°C.

In some cases the nude mice were kept for 3 weeks for detection of ultraweak biophoton images and pathological examination. After biophoton imaging, the mice were sacrificed by cervical dislocation, and the tumors were excised and embedded in 10% buffered formalin for fixation. We sketched the shape of the tumor mass when we cut the sample for formalin fixation, and we compared the sketch of the pathological sample with the biophoton images. The measurement points of biophoton intensity were carefully identified. Comparison of the biophoton images and pathological slices revealed the relationship between the pathological findings and the two-dimensional biophoton images.

All animal experiments were approved by the Institutional

Laboratory Animal Care and Use Committee of Tohoku University. All experiments were performed under UKCCCR guidelines (Workman *et al.*, 1998).¹⁵⁾

Evaluation of growth rate and statistical analysis. Since the same numbers of cells in the same volume of 0.1 ml were introduced at the point of transplantation, we determined the size of tumors at week 1 to calculate the growth rate. The tumor size at week 1 was estimated from the product of the longest diameter and its perpendicular diameter. Tumor height was not measured at week 1 because the tumor was so thin that it was very difficult to measure.

Estimation of the tumor size and the emission intensity of biophoton images at week 1 were performed for 7 TE9 tumors, 9 TE4 tumors and 17 AH109A tumors. The emission intensity was measured by averaging the total tumor area with subtraction of background biophoton intensity obtained from the data measured at the midpoint of bilateral blade bones on the back of mice (this point exhibited the most stable biophoton intensity in the body throughout the measurement period).

The correlation coefficient was calculated from the biophoton intensity and tumor size (area) or square root of tumor size at week 1.

Biophoton intensity and tumor viability. To compare live and necrotic tumor, we observed 5 AH109A xenografts at 3 weeks. We classified each area into live or necrotic tissue, then we measured the biophoton intensity of corresponding circular areas of 697 pixels in biophoton images (Fig. 3). The intensity was measured in 40 live areas and 26 necrotic areas. Statistical analysis was done with a two tailed *t* test.

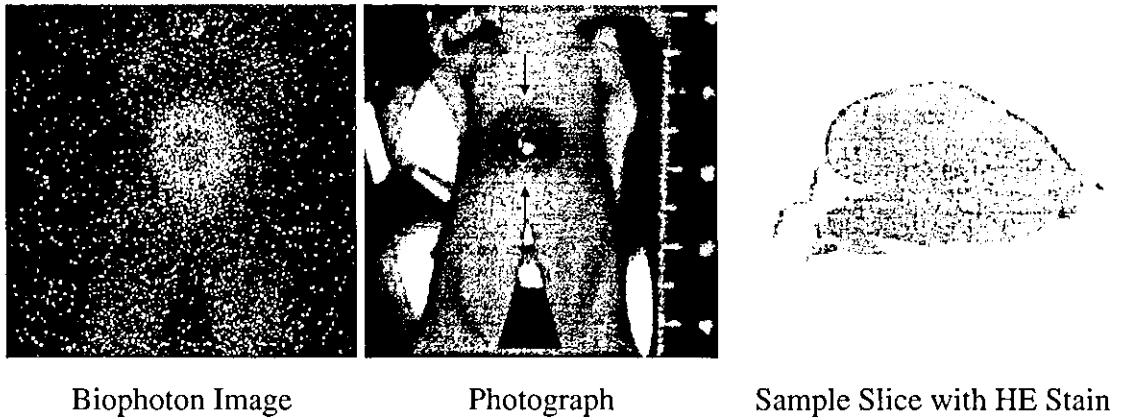


Fig. 4. Comparisons between biophoton image, raw image** and pathological findings of AH109A. An ultraweak biophoton image, raw image and histological images at week 1. The arrows drawn on the tumor corresponds to the cross-sectional line. ** The raw image taken under very weak illumination (3000-5000 photon counts/s) with the CCD camera used for the biophoton imagery.

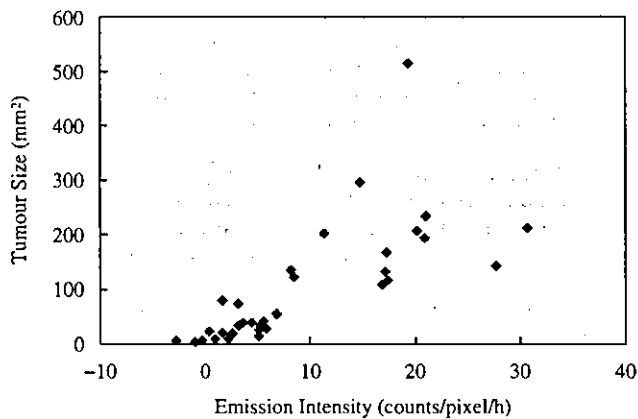


Fig. 5. Correlation between biophoton intensity and square root of tumor size at week 1. Tumor size and ultraweak biophoton intensity at the first week are plotted in the graph. The correlation coefficient of the tumor size at week 1 and ultraweak biophoton intensity is 0.73.

Results

Tumor growth and biophoton imaging. The tumors exhibited different growth modes for each cell line. Representative growth time courses and biophoton images are shown in Fig. 2. The rat hepatoma cell line AH109A showed the most rapid growth, reaching a size of about 700 mm² in 3 weeks. The human esophageal carcinoma cell line TE4 grew to the size of about 100 mm² in 3 weeks and the human esophageal carcinoma cell line TE9 grew to the size of about 40 mm² in a week, but shrank thereafter. The size of TE4 at week 1 was 24 mm².

The biophoton patterns also showed differences in each tumor cell strain. Although AH109A exhibited a homogeneous biophoton pattern at week 1, it exhibited a heterogeneous pattern after 2 weeks (Fig. 2). The emission intensity from TE4 was rather weak in the first week, but became more intense in weeks 2 and 3. The biophoton pattern from TE4 showed homogeneity until the third week. In contrast, TE9 showed very weak light emission; tumors were recognized as arising from the lower biophoton intensity area compared to neighboring normal tissue throughout the measurement period.

Nude mice showed specific biophoton emission related to internal organs and muscles in all measurements.

Comparisons of the biophoton pattern and surface appearance of the tumors showed distinct differences. In Fig. 3, part

Table 1. Comparison of tissue viability and biophoton intensity of AH109A

Tissue viability	Biophoton intensity
Live tissue	2.93±3.34 ¹⁾
Necrotic tissue	10.76±6.52 ²⁾

1) Photon counts/pixel/h.

2) $P=2.30E-8$.

of the tumor showed high-intensity biophoton emission despite being covered with necrotic skin. In another area, the tumor showed low-intensity biophoton emission despite being covered with normal skin. Pathological findings suggest the area with high-intensity biophoton emission contains live tissue and the area with low-intensity biophoton emission contains necrotic tissue (Fig. 3).

Biophoton intensity and tumor growth rate. Pathological observation of AH109A at week 1 revealed homogeneous tissue (Fig. 4).

The average biophoton intensities of the TE9, TE4 and AH109A tumors at week 1 were $3.37±2.23$, $2.42±3.09$ and $13.55±8.40$ counts/pixel/h, respectively. After 1 week, AH109A reached $167.1±55.1$ mm², while TE9 grew to $41.4±18.7$ mm² and TE4 grew to $24.1±12.7$ mm². AH109A showed the highest emission intensity among all the tumors. The biophoton intensity of AH109A was significantly higher than those of TE9 and TE4 ($P=0.0001$ and $P=0.00006$, respectively). The P value between TE4 and TE9 was 0.49.

The relationship between biophoton intensity and tumor size at week 1 is shown in Fig. 5. The correlation coefficient of the biophoton intensity and tumor size at week 1 for all tumors was 0.73 and the correlation coefficient of the biophoton intensity and the square root of tumor size was 0.82.

Biophoton intensity and tumor viability. The emission intensity of living tissue, measured in 40 areas, amounted to $10.76±6.52$ photon counts/pixel/h, and that of necrotic tissue measured in 26 areas was $2.93±3.34$ photon counts/pixel/h. The P value was 0.00077 (Table 1).

Discussion

Although the biophoton images of the AH109A tumor exhibited homogeneous patterns at week 1, they exhibited heterogeneous patterns thereafter. This heterogeneity is not due to the surface condition of the skin, but reflects the viability of the un-

derlying tumor tissue, as judged by microscopic observation.

TE4 grew to approximately 100 mm² in 3 weeks and the biophoton image exhibited a homogeneous pattern until the third week. Pathological findings of TE4 showed a homogeneous pattern in accord with the biophoton image.

The biophoton intensity of TE9 at week 1 was greater than that of TE4. TE9 exhibited an extremely weak biophoton intensity at week 3 that was lower than the emission intensity of TE4 or the normal tissue around the tumor. The growth pattern of TE9, i.e., reaching maximum size during week 1 and shrinking thereafter, is in agreement with the biophoton results. Pathological findings showed no vessel formation in TE9.

Although the biophoton images of TE4 and TE9 at week 1 cannot be easily differentiated from those of normal tissue at present, spectral analysis may be helpful for recognition of such tumors.¹¹⁾

The non-tumor regions in the nude mice showed specific biophoton patterns related to the organ distribution. The lumbar muscle and digestive organs showed enhanced biophoton emission. These phenomena suggest that studies to evaluate the relationship between physiological function and biophoton emission would be of value.

The growth rates and biophoton intensities of AH109A tumors are significantly higher than those of TE9 and TE4. Additionally, biophoton intensity and tumor size at week 1 were correlated, with a correlation coefficient of 0.73 (Fig. 5). This result suggests that ultraweak biophoton emission is related to growth activity, presumably via metabolic activity. Thus, we can argue that areas with high intensity of biophoton emission contain live tissue and have high-growth activity, while areas with low-intensity biophoton emission contain necrotic tissue or tissue with a very low-growth rate.

Biophoton emission has been attributed to oxidative metabolism in live organisms, and it was reported that electron leakage from mitochondria results in the generation of active oxygen species such as the superoxide anion, hydrogen peroxide, hydroxyl radical and singlet oxygen.¹⁶⁾ Oxidation of cellular molecules causes excitement of other fluorescent molecules that results in biophoton emission.^{1, 17-19)} In addition, cancer tissue contains fewer reactive oxygen quenchers than normal tissues, including superoxide dismutase (SOD) and catalase.²⁰⁾ In normal tissue, reactive oxygen species are immediately eliminated by self-defence mechanisms consisting of SOD, catalase, vitamin E, glutathione, etc., in the cells. In morbid tissue, however, the balance between reactive oxygen generation and quenching activity is destroyed. Although the mechanism of this phenomenon is not clear at present, it is speculated that the relatively fast growth of malignant tumor generates a large amount of reactive oxygen species, leading to intense biophoton emission. The mechanism of this phenomenon should be examined.

Inflammation is also a cause of biophoton emission owing to active oxygen species from neutrophils, which generate singlet oxygen. Since singlet oxygen shows specific absorption at 703 nm, spectral analysis might be useful to distinguish malignant tissue from inflammation.

Tumor growth rate is one of the most important factors that define malignancy. No existing imaging modality except for positron emission tomography (PET) is able to evaluate metabolic activity. Our results suggest that biophoton measurement can detect growth activity, and it requires no isotope-labeled substrates, nor a cyclotron to prepare them, as is needed for PET. Biophoton measurement requires only a completely

shielded space and compact detectors, requiring no chemical administration. Thus, biophoton measurement could be useful as a simple non-invasive method to obtain pathological information. PET is preferably used in screening of distant metastases or occult lesions of malignancies. Applications of biophoton measurement should be different from those of PET, because biophoton emission at the body surface represents light emission from only as deep as 3 mm from the tissue surface. Thus, biophoton measurement might be suitable for non-invasive sequential or repeated pathological diagnoses of recognized tumors but not for screening. For measurement of deeper tissue, a needle-coupled measurement probe would be needed. Biophoton measurements also have the advantage of being inexpensive.

This measurement technique may also be available for recognizing extremely thin tumors that are not palpable or visually apparent.

Image acquisition took 1 h in this study, and the measurement time should be shortened for clinical application. Recent development of measurement apparatus with high efficiency can shorten the image acquisition time, which is less than 30 min with the latest detector.

Biophoton images obtained from growing tumors can provide information about tumor properties, including whether the tumor is alive or not and how fast it is growing. In addition, biophoton images reveal tumor viability even when the surface skin is necrotic.

The effectiveness of chemotherapy is generally assessed in terms of tumor size. However, this standard parameter often shows a slow response after application of anticancer therapies, because the reduction of tumor size usually occurs much later than tissue necrosis. Therefore real-time estimation is impossible using this parameter. Biophoton measurements might allow real-time assessment of tumor viability through detection of changes in emission intensity.

In our study, necrotic areas showed low emission intensity in the heterogeneous mass. These results suggest that we can distinguish living area and necrotic area by biophoton measurement. Moreover, sequential measurement of biophoton emission during chemotherapy may enable us to detect tumor necrosis induced by chemotherapy. Because different chemotherapeutic agents have distinct mechanisms of action, characteristic changes of biophoton emission during the transition from the living state of the tumor to the necrotic state might be observable.

In conclusion, this method could be useful to assess not only malignancy, but also the efficacy of chemotherapy or radiotherapy in terms of viability, rather than tumor size. Although biophoton emission can be detected only on the body surface at present, deeper targets should be detected by the use of endoscopy or needle-coupled devices. This procedure may thus provide a non-invasive or minimally invasive optical biopsy as an adjunct to or replacement of existing diagnostic methods. We are now trying to detect other malignant xenografts to confirm the validity of this approach to measure tumor growth rate.

The authors thank Professor Kudo of the Medical Cell Storage Center, Institute of Aging, Tohoku University for providing the TE4, TE9 and AH109A cell lines. The authors declare that they have no competing financial interests.

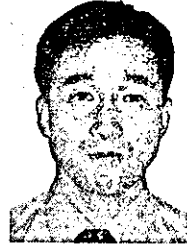
1. Popp FA, Gurwitsch AA, Inaba H, Slawinski J, Cilento G, van Wijk R, Chwirot WB, Nagl W. Biophoton emission. *Experientia* 1988; 44: 543-630.
2. Quickenden TI, Que Hee SS. Weak luminescence from the yeast *Saccharomyces cerevisiae* and the existence of mitogenetic radiation. *Biochem Biophys Res Commun* 1974; 60 (2): 764-70.

3. Totsune H, Nakano M, Inaba H. Chemiluminescence from bamboo shoot cut. *Biochem Biophys Res Commun* 1993; 194 (3): 1025-9.
4. Suzuki S, Usa M, Nagoshi T, Kobayashi M, Watanabe H, Inaba H. Two-dimensional imaging and counting of ultraweak emission patterns from injured plant seedlings. *J Photochem Photobiol B Biol* 1991; 9: 211-7.

5. Takahashi A, Totsune-Nakano H, Nakano M, Mashiko S, Suzuki N, Ohma C, Inaba H. Generation of O₂⁻ and tyrosine cation-mediated chemiluminescence during the fertilization of sea urchin eggs. *FEBS Lett* 1989; **246**: 117-9.
6. Yoda B, Abe R, Goto Y, Saeki A, Takyu C, Inaba H. Spontaneous chemiluminescence of smoker's blood. In: Kricka LJ, Stanley PE, Thorp GHG, Whitehead TP, editors. Analytical applications of bioluminescence and chemiluminescence. Orlando, FL: Academic Press; 1984. p. 587-90.
7. Gisler GC, Diaz J, Duran N. Observation on blood plasma chemiluminescence in normal subjects and cancer patients. *Arq Biol Technol* 1983; **26** (3): 345-352.
8. Chilton CP, Rose GA. Urinary chemiluminescence-an evaluation of its use in clinical practice. *Br J Urol* 1984; **56**: 650-4.
9. Shimizu Y, Inaba H, Kumaki K, Mizuno K, Hata S, Tomita S. Measuring methods for ultra-low light intensity and their application to extra-weak spontaneous bioluminescence from living tissues. *IEEE Trans Instrum Meas* 1973; **IM-22**: 153-7.
10. Amano T, Kobayashi M, Devaraj B, Usa M, Inaba H. Ultraweak biophoton emission imaging of transplanted bladder cancer. *Urol Res* 1995; **23**: 315-8.
11. Takeda M, Tanno Y, Kobayashi M, Devaraj B, Usa M, Ohuchi N, Inaba H. A novel method of cancer cell proliferation by biophoton emission. *Cancer Lett* 1998; **127**: 155-60.
12. Kobayashi M, Devaraj B, Usa M, Tanno Y, Takeda M, Inaba H. Two-dimensional imaging of ultraweak photon emission from germinating soybean seedlings with a highly sensitive CCD camera. *Photochem Photobiol* 1997; **65** (3): 535-7.
13. Nishihira T, Katayama M, Hashimoto Y, Akaishi T. Cell lines from esophageal tumors. In: Atlas of human tumor cell lines. Academic Press Inc; 1994. p. 269-85.
14. Odashima S. Establishment of ascites hepatoma in the rat, 1951-1963. Ascites tumors-Yoshida sarcoma and ascites hepatoma(s). *Natl Cancer Inst Monogr* 1964; **16**: 51-93.
15. Workman P, Twentymen P, Balkwill F, Balmain A, Chaplin D, Double J, Embleton J, Newell D, Raymond R, Stables J, Stephens T, Wallace J. United Kingdom co-ordinating Committee on Cancer Research (UKCCCR) Guidelines for the welfare of animals in experimental neoplasia (second edition). *Br J Cancer* 1998; **77**: 1-10.
16. Murphy ME, Sies H. Visible-range low-level chemiluminescence in biological systems. *Methods Enzymol* 1990; **186**: 595-610.
17. Cadenas E, Boveris A, Chance B. Low-level chemiluminescence of bovine heart submitochondrial particles. *Biochem J* 1980; **186**: 659-67.
18. Howes RM, Steele RH. Microsomal chemiluminescence induced by NADPH and its relation to lipid peroxidation. *Res Commun Chem Pathol Pharmacol* 1971; **2**: 619-26.
19. Vladimirov Yu A, Roshchupkin DI, Fesenko EE. Photochemical reactions in amino acid residues and inactivation of enzymes during UV irradiation. *Photochem Photobiol* 1970; **11**: 227-46.
20. Oberly LW, Spitz DR. Assay of superoxide dismutase activity in tumor tissue. *Methods Enzymol* 1984; **105**: 457-64.

6 ナノセンシングカプセルの医療応用と未来展望

武田元博 東北大学大学院医学系研究科外科病態学講座
粕谷厚生 東北大学加齢医学研究所
川添良幸 東北大学学際科学研究センター
大内憲明 東北大学大学院医学系研究科外科病態学講座



武田 元博
 1987年東北大学医学部医学科卒業。89年東北大学第二外科入局。93年山形県テクノポリス財団主任研究員。2001年東北大学病院乳腺分泌外科助手。研究テーマは乳腺外科、ナノテクノロジー、生物フォトン現象。趣味は登山、車いじり、料理。

Key words: nano-sized sensing capsules, fullerene, Oligo-dendrimer, silicone nano-cluster peptide-nano carrier

Abstract

近年のナノテクノロジーの進歩は医療に影響を与えつつある。真のナノテクノロジーは従来のマイクロマシーン技術を小さくすることではなく、分子設計に基づき、原子から新たな分子・物質を創造することである。例えば従来存在しないと考えられてきたフラーレンタイプのシリコンクラスターは、2001年Kawazoeらにより安定な構造を取り得ることが初めて予測された。その翌年Oharaらによりその存在が実証され、その蛍光特性から新たな医療応用が期待される。このように新たな物質が次々に創生されつつあり、医療技術に大きな変化をもたらすと考えられる。

はじめに

現在、シリコン加工技術はサブミクロンレベルに達し、最近ではさらに小さなレベルでの制御技術による新たな物質の創生が注目されている。これは、従来のサイズを小さくして行く技術ではなく、原子・分子の特性を基礎とし、その組合せによって、指先に乗るチップ中に図書館全体の所蔵物を書き込めるような超高密度デバイスなどを実現する技術といえることができる。ナノテクノロジーは、このように未だ実現していないナノメートル

レベルの物質を扱う、将来飛躍的に発展するであろう高度医療技術社会に対応していくための技術でもある。ナノテクノロジーによって創生された物質としてカーボンフラーレン、シリコンフラーレンなどが挙げられるが、この創生には近年のコンピュータサイエンスの飛躍的な発展が大きく関与している。すなわちクーロン相互作用する電子と原子核からなる多体系に対する量子力学の方程式を数値的に解く、第一原理計算と呼ばれるスーパーコンピュータを用いたシミュレーションにより、実験以前に新物質の構造と物性を予言するなどの技術が急速に発展した。コンピュータサイエンスの発展の結果、従来予測し得なかった構造・物理的性質を持つ分子やクラスター構造が今後次々と予測・作製されると考えられる。本稿では近年実用化しつつある、機能性クラスター=ナノデバイスの医療応用について解説する。

1. ナノクラスター

近年、分子レベルで有用な機能を備えるさまざまな構造が発見され、その応用が始まっ

Medical Application and Future Innovation of Nano-sized Sensing Capsules: Motohiro Takeda, Noriaki Ohuchi, Graduate School of Medicine, Tohoku University, Kousei Kasuya, Institute for Differentiation, Aging and Cancer, Tohoku University, Yoshiyuki Kawazoe, Center for Interdisciplinary Research, Tohoku University

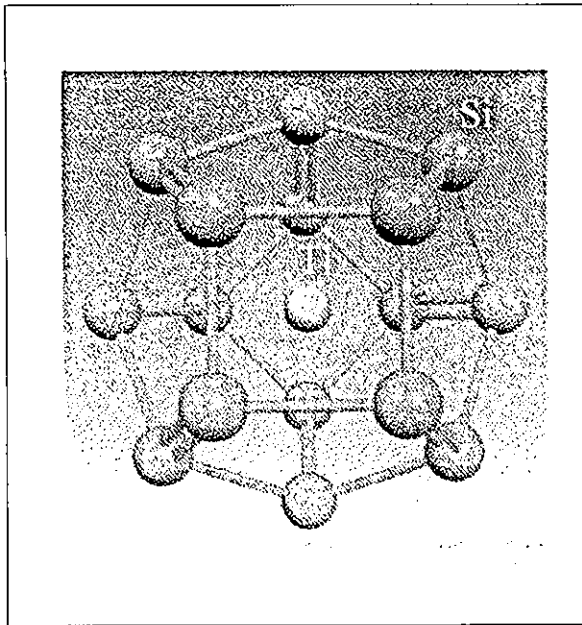


図1 金属内包シリコンフラーレンの一例

ている。以下に述べるナノクラスターはそれぞれが単体として蛍光マーカーとしての機能を有するものがあり、これらは表面の修飾により分子キャリアーとして drug delivery system(DDS)としても利用可能である。ナノクラスターはDDSなどの治療のみならず、分子マーカー、造影剤、センチネルリンパ節マーカーなど診断への利用も期待される。

1) カーボンフラーレン、カーボンナノチューブ

すでに広く知られているが、カーボンクラスターの1種である、カーボンフラーレンネットワークのとり構造としては、これまでC60、C70のサッカーボール構造(直径およそ1nm)と、ネットワークが円錐・円筒状(直径数nm)になった構造の2種類が知られてい

3nm 1nm

粒径によって蛍光色が異なる

Cd/Seナノクラスター
II-VI族半導体(直径1.5nm),
溶液法で作製

図2 Cd/Seナノクラスターと粒径調節による色調の変化

て、C60, C70は1985年にKroto・Smalley, カーボンナノチューブは1991年にIijimaらによって発見された。

Krotoらはフラーレン発見時に様々な原子の内包化により多様な応用が期待できること、実際に酸素原子やランタン原子が内包できることについて述べているが、その後、ベリリウム等金属原子を内包できることが証明された。そしてこの結果を基に新たな応用を視野に入れた研究が展開されつつある。現在のところ、ボーリングボールやエンジンオイルの添加剤などへの利用にとどまっているが、近年表面の修飾による親水化も実現し、DDSのキャリアー等、応用の拡大が期待される。

カーボンナノチューブは単層もしくは渦巻状の角型のフラーレンネットワークである。現在、原子間力顕微鏡の先端チップに利用され、その性能を飛躍的に向上させた。原子間力顕微鏡の分解能は数nmに達している。カーボンナノチューブも今後、もっとも細い導電ケーブルとしてナノエレクトロニクスを始めとした医療応用が期待されるナノクラスターの一つである。

2) シリコンナノクラスター

従来、シリコンには、十量体以上で対称性のよいクラスターは存在しないとされてきた。2001年に川添らの第一原理に基づくスーパーコンピューターを用いた計算によって、金属原子を内包させると、フラーレン型の極めて対称性のよいクラスターが精製できることがKumar, Kawazoeらによって理論的に初めて示された(図1)。

そして2002年には早くもその存在が実験的にOhara, Nakajimaらによって実証された。カー

ボンフラーレン同様、安定なケージ構造を取っていることから安定と考えられ、蛍光マーカーとしての性質も持つことから今後、幅広い応用が期待される。

3) 量子ドット

カドミウム(Cd)とセレンナイド(Se)等、IV族とV族の元素の組み合わせによるこの半導体クラスター(直径2-10nm)は、従来の蛍光色素にない3つの優れた蛍光特性をもつ。

①従来の蛍光色素が特定波長の光を吸収して励起され、特定波長の蛍光を放出するのに比べ、QDはある一定波長以上の光エネルギーはすべて吸収して励起状態になり、基底状態に戻る時は単一波長の蛍光のみ発する。そのため励起効率が極めて高く、従来の蛍光色素の20-30倍に達する。

②材料が無機物であるため有機系の蛍光色素に比べ、極めて高い耐光性を有する。従って繰り返しの励起光照射に耐える。

③同じ材料でも粒径を変えるだけで蛍光波長を自在に変化させることが可能である(図2)。従って同一材料で蛍光波長の異なる粒子を作ることができる。

既にQuantum Dot社からQuantum Dot(QD)が昨年から市販され、さらにさまざまなタイプのQDが各国で開発されている。新たな蛍光マーカーとして様々な角度からの応用が期待されている。

4) オリゴ dendリマー

これは有機 dendリマーと呼ばれ、多数の枝が球から突き出た、いがり状を呈するその特異な構造から医療応用、特にDDSの担体としての利用が期待される物質の一つであ

る。サイズはタンパク質とほぼ同等である。特色としては外界との接触面積が非常に大きく、デンドリマーの枝々の間には莫大な空間が存在するため、その間に薬剤を内包させれば、病変部までの薬剤担体として利用可能となる。

5) ペプチドナノキャリアー

キトサンのデオキシコール酸添加による疏水化・ミセルの形成、亜硝酸ナトリウム添加による凝集・解離を利用してサイズ・形状をコントロールできる（径およそ130-300nm）ことからペプチド、薬物、遺伝子などの担体

としての利用が期待される。

2. まとめ

ナノテクノロジーは現在急速に発展しつつあるが、特に医療への応用に際しては体内動態等、安全性の確保が必須である。

しかしこのような問題も乗り越え、今後さらに大きく進歩し、ゲノム科学がそうであるように、ナノテクノロジー科学を治療に生かす手段として医学における主要な研究分野となり、かつ大きな産業分野として成長すると考えられる。

〈BIO Information〉

文部科学省ナノテクノロジー総合支援プロジェクト 第2回分野横断スクール「ナノバイオスクール」プログラム

独立行政法人物質・材料研究機構は第2回分野横断スクール「ナノバイオスクール」を開催します。

主催: 独立行政法人物質・材料研究機構 ナノテクノロジー総合支援プロジェクトセンター
開催日程: 平成17年1月17日(月)10:00開講、18日(火)17:00終了
開催場所: 虎ノ門パストラル (東京都港区虎ノ門4-1-1. Tel:03-3432-7261(代) <http://www.pastoral.or.jp/>)

第1日 1月17日(月):生命の仕組みと運動に学ぶナノテクノロジー

- 1) 開会の挨拶 文部科学省研究振興局 基礎基盤研究課
- 2) 開講の挨拶 大阪大学 教授 柳田 敏雄
- 3) 「生命の仕組みを一分子ごとに追跡する」 大阪大学 教授 柳田 敏雄
- 4) 「超分子ナノマシンの自己構築とスイッチ機構」 大阪大学 教授 難波 啓一
- 5) 「回転分子モーター」 東京大学 助教授 野地 博行

第2日 1月18日(火):生命における発生機構と情報伝達に学ぶ

- 6) 「脳の分節構造にもとづくニューロンの機能分化と機能結合」 大阪大学 助教授 小田 洋一
- 7) 「生命におけるパターン形成のしくみ」 名古屋大学 教授 近藤 滋
- 8) 「ゲノムバイオロジーとナノバイオテクノロジーの融合」 かずさDNA研究所部長 小原 収
- 9) Closing Remarks 東京大学 教授 榊 裕之

応募方法:当センターのフォームよりお申込みください。

お問い合わせ先:独立行政法人物質・材料研究機構 ナノテクノロジー総合支援プロジェクトセンター
岡村 茂(電話 03-5404-3286)、鈴木 敦(電話 03-5404-3282)
独立行政法人物質・材料研究機構 広報室(電話 029-859-2026)

乳房の診察に必要な解剖学的知識

鈴木昭彦 石田孝宣 大貫幸二
武田元博 大内憲明

乳房の診察に必要な解剖学的知識

鈴木昭彦* 石田孝宣* 大貫幸二*
 武田元博* 大内憲明*

乳癌検診時に必要と考える視触診, マンモグラフィ, 超音波診断の正常像について解説した。乳房は人体の他の組織と同様に, いくつかの層状の構造により形成されており, おおのこの構造の正常状態での性質や位置関係を把握することは乳癌検診を行ううえで不可欠である。各検査法の特徴をよく理解し, それぞれにみられる正常像を意識しながら検診や読影にあたるのが, 隠れた異常を見抜くうえで重要である。

はじめに

どのような診察であれ, 正常を知らずして異常は語り得ない。本稿では主に乳癌検診に携わる産婦人科の先生方を念頭に, 視触診とマンモグラフィ, 超音波診断の正常像について解説する。

I. 視触診のための基礎知識

成人女性では, 乳房は前胸壁の第2肋骨から第6肋骨の高さ, 胸骨外縁と中腋窩線の上に位置する。乳腺組織の基底面は直径約10~12 cmで, 大部分は大胸筋の前面を覆う。皮下は胸部の浅在筋膜浅層が, 胸壁側は浅在筋膜深層が乳腺を包み込むような構造をとるため, 触診では

前後左右に自由に動かすことができる。乳腺の一部は上外側に伸びて乳腺尾部を形成するが, ここでは大胸筋下縁の深筋膜を貫き, 腋窩静脈付近にまで達することもある。乳房のほぼ中央, 第4肋間腔または第5肋間腔の高さに乳頭(乳首)を円柱状の隆起として認める。乳頭は皺が多く裂け目がみられ, 15~20個の乳管が開口している。乳頭を囲んでほぼ円形に色素細胞をふくむ乳輪がある。妊娠および出産後には, 乳輪は色素沈着により黒褐色調となり, 大きさも増してくる。乳輪は直径2~5 cmでそのなかに妊娠時に発育著明となる乳輪腺があり, 外表面に小結節状に隆起する。乳房, 乳輪, 乳頭の位置, 形態, 大きさは個人差が大きい, 各個人の左右については, ほぼ対称である。まれではあるが, 胎生期異常といわれる多乳房症, 多乳頭症が男女ともにみられる。

腫瘍占拠部位を示す方法としては, 「乳癌取り扱い規約」が定める方法が一般的である。図1のごとく, 内側上部, 内側下部, 外側上部, 外側下部をそれぞれA, B, C, D領域とし, C領域からさらに外側上部へと伸びる乳腺尾部をC'領域, 乳頭, 乳輪部をE領域とするもの

*Akihiko SUZUKI, Takanori ISHIDA, Koji OHNUKI, Motohiro TAKEDA, Noriaki OHUCHI

東北大学大学院医学系研究科外科病態学講座腫瘍外科学分野

〒980-8574 仙台市青葉区星陵町1-1

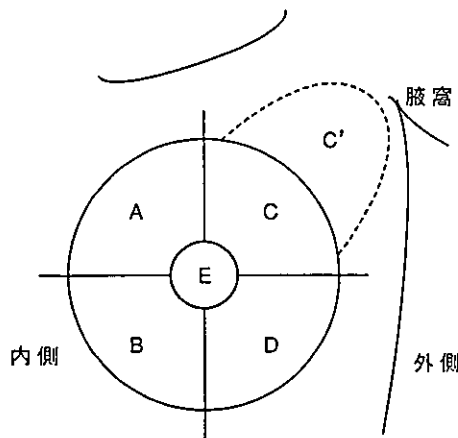


図1 乳腺内局在表示法 (左側)
(乳癌取扱い規約14版より一部改変し引用)

である。腫瘤が複数の領域に及ぶ場合は、占拠面積の多い順に記載する決まりとなっている。また、腫瘤が2個以上ある場合には、大きい順に記載する。

II. 画像診断のための基礎知識

マンモグラフィ、超音波像では乳腺をふくむ乳房付近の胸部組織全体の断面をみるので、それぞれの位置関係に注意をはらう必要がある。図2aに乳房の垂直断面の模式図を示す。乳房は皮膚、乳腺実質と脂肪組織からなり、乳腺は乳房脂肪体に包まれ、そのなかに種々の方向に走る結合組織線維束を有している。これを乳房提靭帯 (Cooper 靭帯) といい、基底面を浅在筋膜深層に、前面を皮膚に固定している。乳房提靭帯は乳腺内に入り、15~20の腺葉に分け、腺葉からは各1本の中心乳管が乳頭に開口する。乳房基底面と大胸筋の間には乳腺後隙 retromammary space とよばれる疎性結合組織層が存在し、脂肪組織をふくむ薄層構造として観察される。

III. マンモグラフィの正常像

図2bに正常乳房のマンモグラフィ像を示す。図中の数字は図2aと図2bとでそれぞれ対応しているので、参照していただきたい。マ

ンモグラフィでは、組織のX線吸収の差がフィルム上の濃度差として現れ、個々の構造が確認される。X線写真上区別可能な濃度差を生じるのは脂肪と軟部組織と石灰化に大別されるが、乳腺、間質組織、皮膚、乳頭、乳輪、浅在筋膜、Cooper靭帯、大胸筋、リンパ節等の構造は、X線吸収係数の近似した軟部組織濃度を示すので、乳腺疾患を描出するためには、乳房撮影専用の装置を用いることは当然として、適切な条件で撮影される必要がある。脂肪濃度を示す構造としては、皮下脂肪、乳腺内の脂肪組織、乳腺後隙、リンパ節の一部などがある。

乳腺は乳頭を中心に、上外側 (C領域) にやや厚い円錐形の分布を示すので、マンモグラフィのような投影像では半円形または三角形に近い形で描出される。乳腺組織の量と脂肪組織との割合は、年齢や、授乳歴、ホルモン環境などに依存し、個人個人で差があるが (図3)、重要なポイントは、いずれの場合でも個々の症例においては、乳腺組織は、左右対称な分布、濃度を示すことである。さらに、乳腺実質の辺縁部分は緩やかな曲線の重なりあった流れとして描出される。したがって、左右の乳腺組織の対称性と、柔らかな辺縁部の流れを感じ取ることが、異常所見を発見するうえで重要なポイントである。

Cooper靭帯は乳腺表層から皮膚にいたるテント状あるいは線状の構造として認められ、乳腺全体から放射状にひろがっている。なお、最近のマンモグラフィでは、乳腺組織内のコントラストを増すために、皮膚部分は露出過剰となり、見えないことが多い。乳頭は乳房から突出する半球ないし球状構造として認められる。きちんと接線方向に撮影されない場合、乳房内の腫瘤との鑑別が必要となるので、注意が必要である。乳頭の周囲には扇形の皮膚の肥厚として乳輪が認められる。

脂肪組織は、皮膚と乳腺との間に存在する部分と、乳腺の深部に存在する部分 (乳腺後隙, retromammary space) に分けられる。脂肪組織自体はX線透過性がよいため、フィルム上

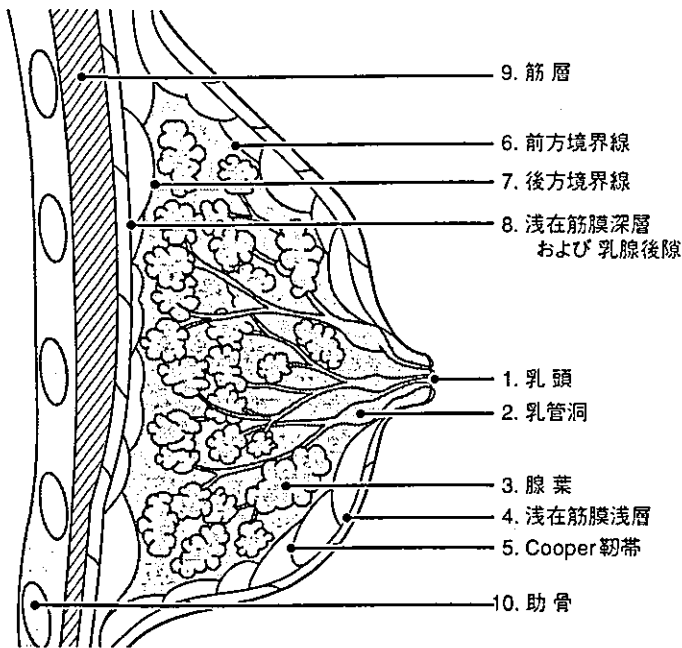


図 2a 正常乳腺の断面模式図



図 2b 正常のマモグラフィ像 (MLO)

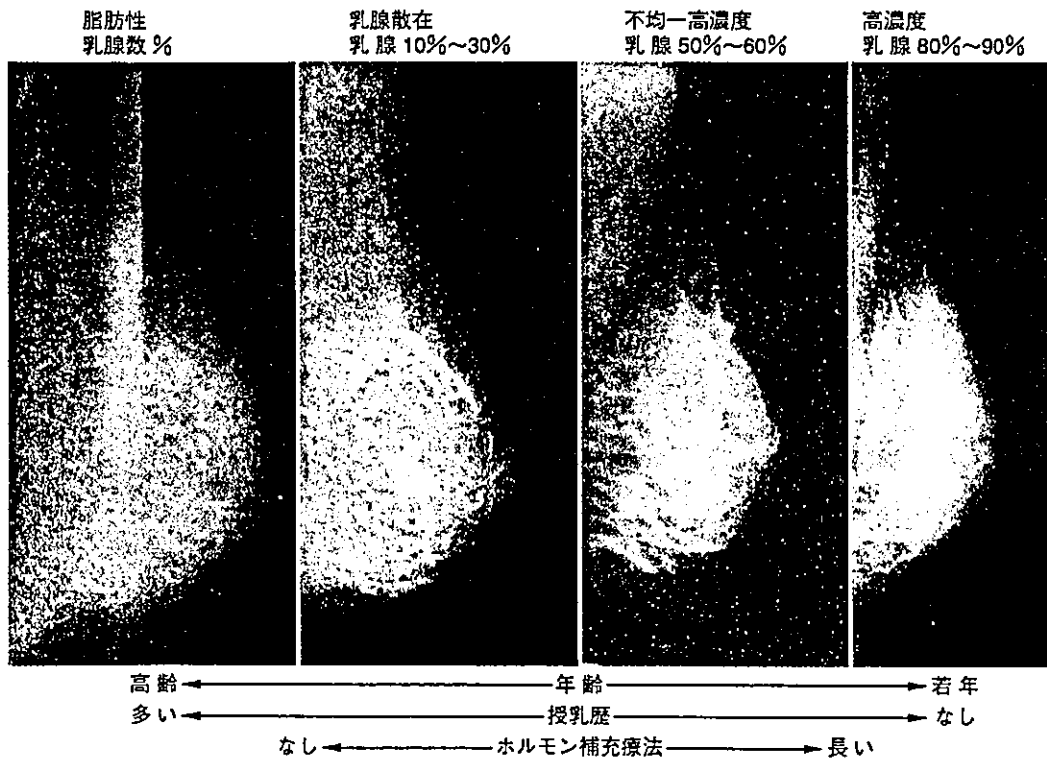


図 3 年齢、環境による乳腺正常像の違い

に白い陰影をつくらないが、乳腺などの軟部組織陰影との境界の性状を観察することは、さまざまな所見の鑑別に重要である。また、正しくポジショニングされたマンモグラフィでは、乳腺後隙の脂肪層が描出されるはずで、この脂肪層が描出されていることは、乳腺全体が撮影範囲に入ったよいマンモグラフィのひとつの証拠となる。

MLO (medio-lateral oblique) 撮影では比較的高頻度に腋窩リンパ節を認める。低い位置のものは、乳腺と重なって認められることもめずらしくはない。リンパ節門の部分に、脂肪が沈着した馬蹄形あるいは腎臓形をしたもの、脂肪置換されたものは、比較的大きいものであっても正常であると判断される。皮下脂肪内にはリンパ管がふくまれるが、正常のリンパ管は描出されない。

マンモグラフィでは石灰化を認めることがめずらしくない。なかには明らかな良性石灰化と診断できるものがあり、その場合には正常の範囲と判断し、特別に記載する必要はない。血管の石灰化や、中心透亮性の石灰などがこれにふくまれる。個々の石灰化の詳細については、マンモグラフィ診断法のパートや、マンモグラフィガイドラインなどを参照していただきたいが、一般に良性の石灰化は悪性疾患にともなう石灰化より大きく、多くは粗大で、しばしば平滑な辺縁をもった円形を呈し観察しやすい。これに対し悪性疾患にともなう石灰化は、通常非常に小さく、詳しく観察するためには拡大鏡の使用や、拡大スポット撮影が必要となることがある。

IV. 超音波診断での正常像

正常乳房では超音波診断で、表層から皮膚、皮下脂肪、乳腺、乳腺後隙の脂肪組織、筋層の順番で確認できる(図4)。皮下脂肪は低エコー域として描出されるが、その組織内には横走る線状の高エコーとして浅在筋膜浅層が確認できる。さらにこの筋膜から連続して斜走する

線状高エコーがCooper靱帯である。これらの乳腺支持組織は膠原繊維が多いために、高エコーレベルの線状構造として描出される。繊維組織による超音波の減衰によってCooper靱帯の後方ではエコーの減衰がみられることが少なくない。皮下脂肪層から投影される低エコーに関しては、真の腫瘤による減衰なのか、そうでないのかを確認しておく必要がある。Cooper靱帯から連続する乳腺の前縁を縁取る膜は、乳腺前方境界線とよばれる。乳腺内に腫瘤様の構造が形成された場合、膨張性に発育する良性の腫瘤は、この前方境界線を圧排することはあっても、これを破って進展することはないが、浸潤性の増殖を示す悪性腫瘍は、この境界線を破って進展するため、前方境界線の断裂という所見として描出される。また、乳腺後縁を縁取る膜も後方境界線として描出可能で、これも前方境界線と同様に、腫瘍が悪性である場合には、後方境界線の断裂として所見の得られることも多い。後方境界線の深層には、乳腺後隙の脂肪層が低エコー域として観察され、さらにその深層にやや輝度の高い大胸筋が描出される。

乳腺実質は皮下脂肪と乳腺後隙との間の高エコー域として描出される。成熟女性の発達した乳房超音波画像では、乳腺が皮下から筋層までの多くを占める実質像として描出されるが、閉経後の高齢女性乳房では、乳房の大部分は脂肪に置き換わっているため、乳腺組織は薄い層状の高エコー帯として観察される(図5)。ときとして、脂肪組織が乳腺の中に入り込んで超音波画像上低エコー腫瘤のように描出されることがある。これをfat-islandとよび、真の腫瘤との鑑別が必要となる。fat-island周囲を詳しく観察し、皮下脂肪や、乳腺後隙の脂肪組織との連続性を描出することにより、腫瘤との鑑別が可能である。

乳腺症は乳腺組織の一連の正常な発育と退縮の経過より逸脱した状態と考えられ、真の意味では正常乳腺とは言いがたいが、日常の検診や診療現場ではもっとも多く遭遇する乳腺疾患であり、本稿でも簡単に触れておきたい。乳腺症

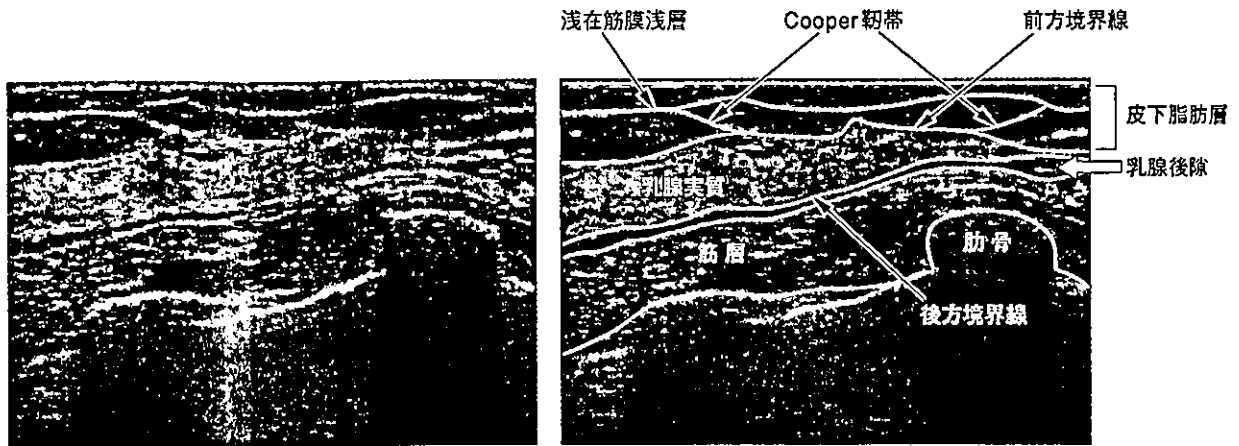


図 4 正常乳腺の層構造 (40代)

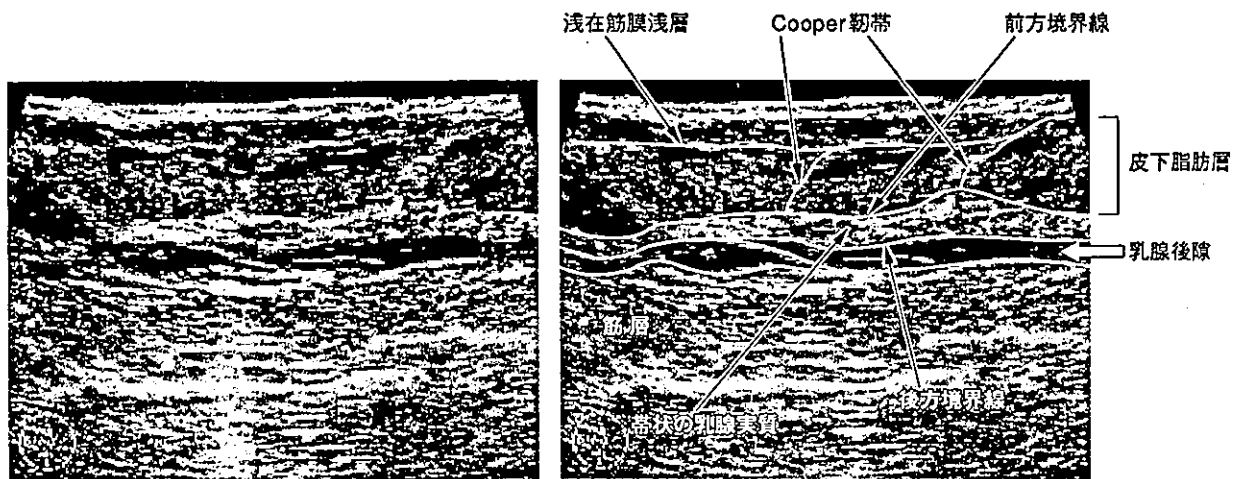


図 5 高齢女性の乳房 (70代)

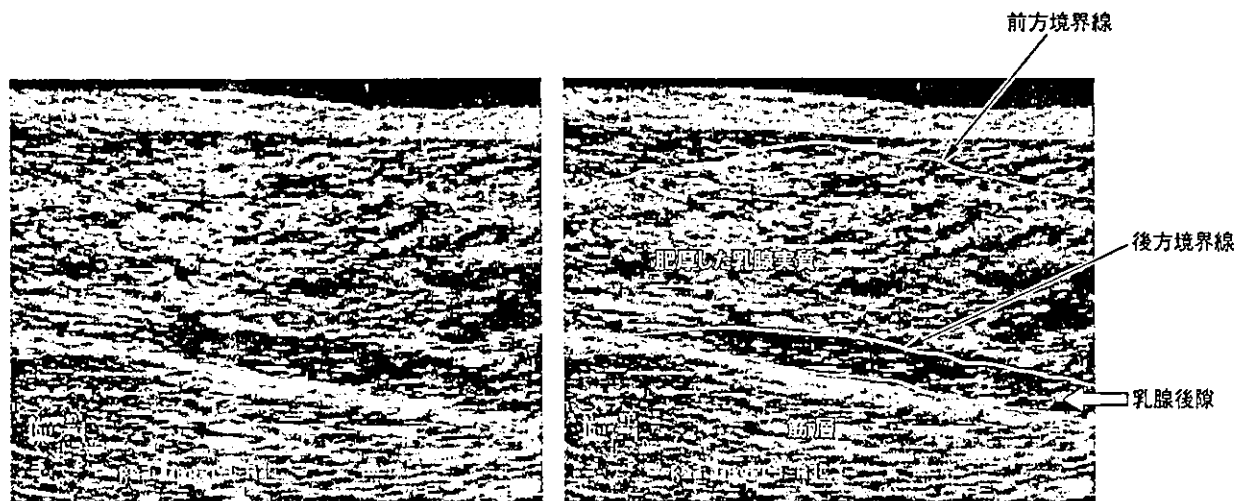


図 6 乳腺症 (豹紋様: mottled pattern) の超音波像

の多くは両側性、びまん性に乳腺の腫大を示し、5~7 mmの低エコー域が散在する豹紋様のパターン(mottled pattern)を呈する(図6)。低エコー域は乳頭に向かう極性をもち、主として拡張した小乳管が集合した閉塞性腺症と考えられる。しかしながら、乳腺症は多彩な病理像を示す疾患で、上記の典型例の他にも多発嚢胞を示すもの、線維腺腫が多発したもの、限局性の腫瘤像を呈するものなどがあり、乳癌との鑑別に苦慮するものも少なくないので、典型例以外の症例は乳腺の専門外来へ紹介し、フォローアップされることが望ましい。

乳管は、乳頭に開口する直前で紡錘状に拡大した乳管洞とよばれる構造があり、超音波では乳頭直下の無エコー管状構造として描出されることがある。多方向に認められるが、乳輪下に限局していることが多い。乳管洞より末梢の乳管は、正常乳腺ではほとんど観察されない。また、正常リンパ管は、マンモグラフィと同様、超音波でも観察することはできない。腋窩リンパ節は、レベルIの領域であれば、健常者でも観察されることはまれではない。正常のリンパ節は腎臓型または楕円形の、内部に脂肪に相当する高エコー部をふくむ、いわゆる2層構造をとる低エコー結節として観察される。

おわりに

厚生労働省の通達により、乳癌検診へマンモグラフィ導入が推奨され、検診の場においてもその読影技術は不可欠のものとなった。また、超音波診断は低侵襲でリアルタイムに乳房内構造が観察できるため、その操作、読影に精通することは大きなメリットとなる。本稿で解説した視触診、マンモグラフィ、超音波診断の正常像が、検診に携わる先生方の一助となれば幸いである。

文 献

- 1) 小林 隆他監:現代産婦人科学大系, 11. 乳房とその疾患. 乳房の形態学, pp3-7, 中山書店, 東京, 1972.
- 2) 日本乳癌学会編:乳癌取り扱い規約, 第14版. pp5, 金原出版, 東京, 2000.
- 3) 日本医学放射線学会:日本放射線技術学会マンモグラフィガイドライン委員会編:マンモグラフィガイドライン. pp15-18, pp33-35, 医学書院, 東京, 1999.
- 4) 角田博子:乳房の構造-マンモグラフィ, 超音波で何がみえるか?. 臨婦産 55(4):316-320, 2001.
- 5) 坂元吾偉監:乳腺症の臨床. pp63-77, 篠原出版新社, 東京, 1997.

* * * * *

別冊・医学のあゆみ

乳腺疾患

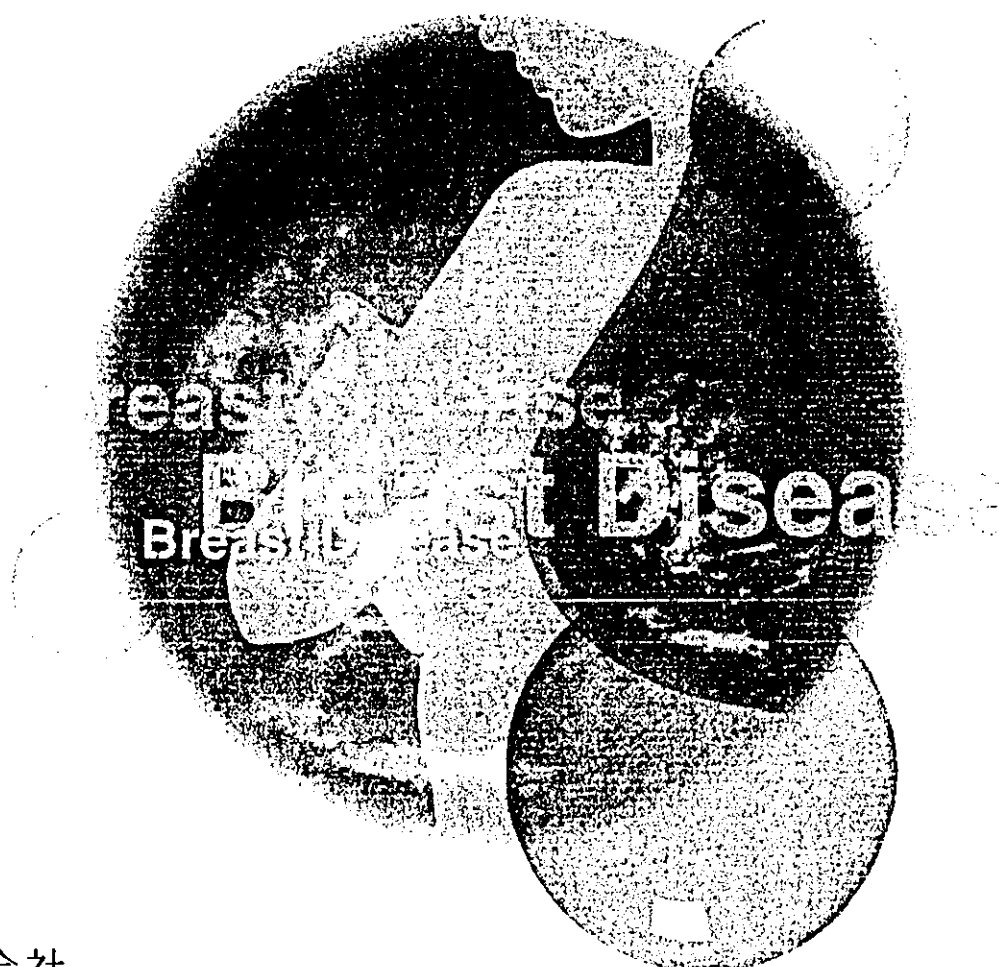
— state of arts

<http://www.ishiyaku.co.jp/>

●編集

伊藤 良則 (癌研究会附属病院 化学療法科)

戸井 雅和 (東京都立駒込病院 外科, 臨床試験科)



伊藤良則●癌研究会附属病院 化学療法科

戸井雅和●東京都立駒込病院 外科, 臨床試験科

編集者一覧(五十音順) (数字は掲載論文の頁数(頁数を示し省略))

※国立病院機構の機関名冒頭の「独立行政法人」は本書では編集の都合上、省略させていただきました。

- 相羽 恵介●東京慈恵会医科大学附属病院 内科学講座
座臨床腫瘍部 359
- 相原 智彦●関西労災病院 外科 622
- 青儀健二郎●国立病院機構 四国がんセンター 外科・
臨床研究部 253
- 赤穂 理絵●東京都立駒込病院 神経科 511
- 秋山 太●癌研究会癌研究所 病理部 191
- 麻賀 太郎●神奈川県立がんセンター 乳腺甲状腺外
科 293
- 味木和喜子●大阪府立成人病センター 調査部 553
- 足立 達哉●名古屋大学大学院医学系研究科 分子腫
胞内科学 628
- 阿部 力哉●福島県立医科大学 第2外科 567
- 天野 定雄●日本大学医学部 外科学講座 乳腺内分泌
外科部門 181
- 新井 正美●癌研究会附属病院 家族性腫瘍センター
492
- 有廣 光司●広島大学医学部・歯学部附属病院 病理
部 15
- 安藤 正志●国立がんセンター中央病院 乳腺・腫瘍
内科 280
- 飯泉 真二●前・中外製薬株式会社 学術第一部 376
- 池田 正●慶應義塾大学医学部 外科学教室 373
- 石田 孝宣●東北大学病院 乳腺・内分泌外科 576
- 一木 龍彦●イーピーエス株式会社 524
- 市原 周●国立病院機構 名古屋医療センター 研究
検査科 3
- 伊藤 良則●癌研究会附属病院 化学療法科 序文,
331,345,385,389,534
- 稲治 英生●大阪府立成人病センター 乳腺・内分泌
外科 194
- 稲本 俊●京都大学医学部 保健学科 看護学専攻
237
- 井上 賢一●埼玉県立がんセンター 内分泌科 335
- 井上由美子●三井記念病院 看護部 514
- 井本 滋●国立がんセンター東病院 乳腺科 217
- 岩瀬 拓士●癌研究会附属病院 乳腺外科 200
- 岩瀬 弘敬●名古屋市立大学大学院医学研究科 腫瘍
内分泌学 46
- 岩田 広治●愛知県がんセンター 乳腺外科 300
- 呉 勁●西台クリニック 画像診断センター 102
- 臼 杵 尚志●香川大学医学部 外科学第一 625
- 宇都宮讓二●癌研究会附属病院 家族性腫瘍センター
492
- 宇野 公一●西台クリニック 画像診断センター 102
- 江見 充●日本医科大学老人病研究所 分子生物学
部門 11
- 尾浦 正二●和歌山県立医科大学 第1外科 214
- 大内 憲明●東北大学大学院医学系研究科 外科病態
学講座 腫瘍外科学分野 73,99,576
- 大崎 昭彦●広島大学原爆放射線医科学研究所 腫瘍
外科 473
- 太田 博明●東京女子医科大学 産婦人科学教室 264
- 大野 真司●国立病院機構 九州がんセンター 乳腺科
149,166,325
- 緒方 晴樹●聖マリアンナ医科大学 乳腺・内分泌外
科 592
- 小川 朋子●三重大学医学部 第一外科 614
- 小口 正彦●癌研究会附属病院 放射線治療科 451,
458
- 小倉 廣之●浜松医科大学 第一外科 90
- 音田 正光●日本医科大学老人病研究所 分子生物学
部門 11
- 海瀬 博史●東京医科大学 外科学第三講座 620
- 数井 暉久●浜松医科大学 第一外科 84
- 霞 富士雄●癌研究会附属病院 乳腺外科 188
- 片岡 明美●国立病院機構 九州がんセンター 乳腺科
166,325
- 片岡 健●広島大学大学院 保健学研究科 看護開
発科学講座 606
- 勝俣 範之●国立がんセンター中央病院 薬物療法部
501
- 加藤 孝男●小沼医院 23
- 加藤 友康●癌研究会附属病院 婦人科 425
- 神杉香代子●癌研究会附属病院 薬剤部 389
- 唐澤久美子●順天堂大学医学部 放射線医学教室 328
- 川端 英孝●JR東京総合病院 外科 504
- 君島 伊造●北福島医療センター内 乳腺疾患センター
273
- 金 隆史●広島大学原爆放射線医科学研究所 腫瘍
外科 517
- 木村 盛彦●群馬県立がんセンター 外科第2診療部

(乳腺) 33

- 日馬幹弘●東京医科大学 外科学第3講座 249
熊田まどか●癌研究会附属病院 放射線治療科 458
紅林淳一●川崎医科大学 乳腺甲状腺外科 156
黒井克昌●昭和大学豊州病院 外科 352
小池 誠●島根大学医学部 循環器消化器総合外科
497
小泉 満●癌研究会附属病院 アイソトープ部 163
濃沼信夫●東北大学大学院医学系研究科 医療管理
学分野 538
鯉淵幸生●群馬大学医学部 第2外科 445
河野範男●兵庫県立成人病センター 乳腺科 448
小嶋哲人●名古屋大学医学部 保健学科 628
小林俊三●名古屋市立城西病院 40
小林隆之●癌研究会附属病院 化学療法科 385
小林朋子●日本大学医学部 内科学講座 呼吸器内科
部門 470
五味光太郎●癌研究会附属病院 放射線治療科 462
菰池佳史●大阪府立成人病センター 乳腺内分泌外
科 207
齊藤光江●東京大学大学院医学系研究科 臓器病態
外科学講座 代謝栄養内分泌外科分野
68
佐伯俊昭●国立病院機構 四国がんセンター 外科
370
坂 英雄●国立病院機構 名古屋医療センター 呼吸
器科, 臨床研究センター 479
相楽浩哉●福島県立医科大学 第二外科 393
佐川 正●北海道大学医学部 保健学科 560
佐久間 浩●癌研究会附属病院 超音波検査部 96
笹 三徳●とくしまプレストケアクリニック 179
笹野公伸●東北大学大学院医学系研究科 医科学専
攻病理学講座 病理診断学分野 58,61
佐治重衡●東京都立駒込病院 臨床試験科, 乳腺外科
51
佐藤一彦●防衛医科大学校 外科学講座第一 137
佐野宗明●新潟県立がんセンター 外科 246
澤木正孝●名古屋大学医学部附属病院 乳腺・内分
泌外科 348
珠玖 洋●三重大学医学部 第二内科 442
清水千佳子●国立がんセンター中央病院 乳腺・腫瘍
内科 342
下妻晃二郎●流通科学大学サービス産業学部 医療福
祉サービス学科 485
辛 栄成●医誠会病院 乳腺科 277
神野浩光●慶應義塾大学医学部 外科学教室 373
末益公人●埼玉県立がんセンター 乳腺外科 141
杉本芳一●癌研究会 癌化学療法センター 438
鈴木育宏●東海大学医学部 外科学系 乳腺・内分泌

外科 366

- 関口建次●聖路加国際病院 放射線科 323
園尾博司●川崎医科大学 乳腺甲状腺外科 583
高尾信太郎●兵庫県立成人病センター 乳腺科 448
高木佐矢子●癌研究会附属病院 放射線治療科 462
高木博美●高木ひろみ乳腺レディースクリニック
587
高嶋成光●国立病院機構 四国がんセンター 外科
370
高島 勉●大阪市立大学大学院医学研究科 腫瘍外
科 37
高塚雄一●関西労災病院 外科 297
高橋かおる●癌研究会附属病院 乳腺外科 93,185
高橋俊二●癌研究会附属病院 化学療法科 159,
438
高橋典明●日本大学医学部 内科学講座 呼吸器内科
部門 470
高橋弘昌●北海道大学大学院医学研究科 高次診断
治療学専攻 外科治療学講座 小児外科学
分野 618
田口哲也●大阪大学大学院医学系研究科 機能制御
外科学 400
武井寛幸●埼玉県立がんセンター 乳腺外科 141
武田元博●東北大学大学院医学系研究科 外科病態
学講座 腫瘍外科学分野 99
竹之下誠一●福島県立医科大学 第二外科 393
竹林勇二●福島県立医科大学 第二外科 393
田代英哉●松山赤十字病院 外科 589
多田敬一郎●癌研究会附属病院 乳腺外科 383
多田隆士●癌研究会附属病院 化学療法科 110
立入誠司●京都大学大学院医学研究科 腫瘍放射線
学 315
田中完児●関西医科大学 外科 乳腺外科 507
田中清高●癌研究会附属病院 麻酔科 476
田辺真彦●癌研究会附属病院 乳腺外科 345
谷川原祐介●慶應義塾大学病院 薬剤部 338
田部井敏夫●埼玉県立がんセンター 内分泌科 311
玉木康博●大阪大学大学院医学系研究科 腫瘍外科
564
田村和夫●福岡大学医学部 内科学第一 404
田村美規●癌研究会附属病院 乳腺外科 93
丹黒 章●山口大学医学部 消化器・腫瘍外科 (第
二外科) 211
津川浩一郎●金沢大学大学院医学系研究科 がん局所
制御学 (外科学第二) 134
津熊秀明●大阪府立成人病センター 調査部 553
辻 純一郎●J & T Institute Ltd. 531
津田 均●防衛医科大学校 第二病理 119
津田洋幸●国立がんセンター研究所 化学療法部,