

厚生労働科学研究費補助金（医療機器開発推進研究事業）
分担研究報告書

医工連携のための医療・工学技術者 Co-education 事業の構築と実践

研究分担者 川瀬哲明（東北大学大学院医工学研究科聴覚再建医工学分野・教授）

研究要旨：医工連携の実現に向けて、特に医工学技術者が診断から治療に至るプロセスの理解、学習する目的で、特に難聴症例を提示し、診断から治療への思考プロセスを課題解決型セミナーにおいて学習する。診断・技術の現状の理解し、臨床応用されている技術の必要十分条件を理解するとともに、現状における問題点を考察し、あらたな診断・治療機器のニーズを考察した。

A. 研究目的

医師および医療技術者とエンジニアが実習および課題解決型(PBL)セミナーにおいて協働して作業、討論を行うことにより、医療現場における課題解決について相互理解すること。

B. 研究方法

医工学技術者が診断から治療に至るプロセスの理解、学習する目的でPBLセミナーのテーマを構築した。

C. 研究結果

(ア) 症例：70才女性。5年前から右耳の耳鳴を自覚。その後3年くらい前からは、右耳で聴くと言葉の明瞭度が悪いことに気付く。最近、難聴の進行を自覚し、受診した。

(イ) 診断のプロセス：難聴の診断では、その程度、原因診断が必要となるが、聴力レベルに比して言葉の明瞭度が悪い場合は、後迷路性難聴の可能性を念頭に診断を進めていくことが肝要となる。現在、臨床現場で使用されている聴覚機能検査、画像検査装置などの原理を理解し、結果をもとに診断を進めるプロセスを学んだ。

(ウ) 確定診断およびその根拠：純音

聴力検査、ティンパノメトリー検査、語音聴力検査、聴性脳幹反応検査、アブミ骨筋反射などの結果から、本症は、聴力レベルに比して語音明瞭度が不良の後迷路性難聴であること、さらに、後迷路疾患の鑑別診断の目的で画像検査(MRI)を実施し、聴神経腫瘍症例であると診断した。

(エ) 治療：聴神経腫瘍症例の根治治療は摘出術であるが、内耳道内に限局している小腫瘍であること、高齢であることを考慮し、まずは、経過観察を行うことになった。

(オ) 症例考察：症例を通し、現在の診断・治療の限界を考察し、治療法選択についても議論した。

D. 考察

難聴の診断・治療には、多くの工学技術が利用されており、工学技術の臨床応用を理解するのに有用であると考えられた。

E. 結論

聴神経腫瘍症例をテーマとしたPBL課題を構築した。

F. 健康危険情報 なし

G. 研究発表

1. 論文発表

- 1) Oda K, Kawase T, Yamauchi D, Hidaka H, Kobayashi T. Electrophysiological mapping of the cochlear nucleus with multi-channel bipolar surface microelectrodes. *Eur Arch Otolaryngol* 270: 869-874, 2013.
- 2) Oda K, Takanashi Y, Katori Y, Fujimiya M, Murakami G, Kawase T. A ganglion cell cluster along the glossopharyngeal nerve near the human palatine tonsil." in its current form for publication. *Acta Oto-Laryngologica* 133: 509-512, 2013.
- 3) Katori Y, Kawamoto A, Cho KH, Ishii K, Abe H, Abe S, Rodríguez-Vázquez JF, Murakami G, Kawase T. Transsphenoidal meningocele: an anatomical study using human fetuses including report of a case. *Eur Arch Otorhinolaryngol.* 270: 2729-2736, 2013.
- 4) Takanashi Y, Shibata S, Katori Y, Murakami G, Abe S, Rodríguez-Vasquez JF, Kawase T. Fetal development of the elastic fiber-mediated entheses in the human middle ear. *Ann Anatomy* 195: 441-448, 2013
- 5) Oda K, Kawase T, Takata Y, Miyazaki H, Hidaka H, Kobayashi T. Masking effects in patients with auditory neuropathy -possible involvement of suppression mechanism caused by normal outer hair cell function- *Otology & Neurotology* 34: 868-876, 2013.
- 6) Hidaka H, Honkura Y, Ota J, Gorai S, Kawase T, Kobayashi T. Middle ear myoclonus cured by selective tenotomy of the tensor tympani: strategies for targeted intervention of middle ear muscles. *Otology & Neurotology* 34: 1552-1558, 2013.
- 7) Katori Y, Hayashi S, Takanashi Y, Kim JH, Abe S, Murakami G, Kawase T. Heterogeneity of glandular cells in the human salivary glands: an immunohistochemical study using elderly adult and fetal specimens. *Anatomy and Cell Biology* 46:101-112, 2013.
- 8) Kawase T, Kanno A, Takata Y, Nakasato N, Kawashima R, Kobayashi T. Positive auditory cortical responses in patients with absent brainstem response. *Clinical Neurophysiology* 125(1): 148-153, 2014.
- 9) Hosaka F, Katori Y, Kawase T, Fujimiya M, Ohguro H. Site-dependent differences in density of sympathetic nerve fibers in muscle-innervating nerves of the human head and neck. *Anat Sci Int.* 2013 Sep 29, in press.
- 10) Oshima H, Ikeda R, Nomura K, Yamazaki M, Hidaka H, Katori Y, Oshima T, Kawase T, Kobayashi T. Change in endocochlear potential during experimental insertion of a simulated cochlear implant electrode in the Guinea pig. *Otol Neurotol* 35(2): 234-240, 2014.
- 11) Suzuki J, Takata Y, Miyazaki H, Yahata I, Tachibana Y, Kobayashi T, Kawase T, Katori Y. Osteoma of the internal auditory canal mimicking vestibular schwannoma: case report and review of 17 recent cases. *Tohoku J Exp* 232(1): 63-68. 2014.

2. 著書

なし

3. 学会発表

- 1) Oda K, Kawase T, Takata Y, Miyazaki H, Hidaka H, Kobayashi T. Masking effects in patients with auditory neuropathy -possible involvement of suppression mechanism caused by normal outer hair cell function-. 36 th Association for Research in Otolaryngology, 2013.
- 2) Kawase T, Kanno A, Nakasato N, Kawashima R, Kobayashi T. Auditory steady state response (ASSR) observed in magnetoencephalography - possible functional significance of ASSR originated from cortex-. 20th International Federation of Oto-Rhino-Laryngological Society (IFOS) (symposium), 2013.
- 3) Kawase T. Current status of auditory prostheses. *Innovative Research for Biosis-Abiosis Intelligent Interface Symposium*, 2014.
- 4) Suzuki J, Oshima T, Kimura R, Yoshida N, Yoshizaki K, Takata Y, Owada Y, Kawase T, Kobayashi T, Katori Y, Osumi N. Fatty acid-binding protein 7 deficiency slows the progression of age-related hearing loss in mice by modulating metabolic pathways. 37th Association for Research in Otolaryngology, 2014.
- 5) Oshima H, Yamazaki M, Kawase T, Oshima T, Kobayashi T, Katori Y. Ototoxic effect of Daptomycin applied to the guinea pig middle ear. 37th Association for Research in Otolaryngology, 2014.
- 6) Miyazaki H, Suzuki J, Yahata I, Takata I, Takata Y, Osumi N, Kawase T, Katori Y. Localization of fatty acid-binding protein 7(Fabp7) in the vestibular organ in mice. 37th Association for Research in Otolaryngology, 2014.
- 7) Takanashi Y, Katori Y, Murakami G. Kawase T. Fetal Development of the elastic-fiber-mediated entheses in the human middle ear. 37th Association for Research in Otolaryngology, 2014.
- 8) Hidaka H, Honkura Y, Ota J, Gorai S, Kawase T, Kobayashi T. Middle ear myoclonus cured by selective tenotomy of the tensor tympani: Strategies for targeted intervention. 37th Association for Research in Otolaryngology, 2014.

H. 知的財産権の出願・登録状況

(予定を含む)

1. 特許取得

なし

2. 実用新案登録

なし

3. その他

なし

厚生労働科学研究費補助金（医療機器開発推進研究事業）
分担研究報告書

医工連携のための医療・工学技術者 Co-education 事業の構築と実践

研究分担者 出江 紳一
(東北大学大学院医工学研究科リハビリテーション医工学分野・教授)

研究要旨：パルス磁場刺激とモーションキャプチャを組合せた機器による脳卒中片麻痺の新しいリハビリテーションシステムを構築するため、工学研究者および企業技術者と共同研究を行っている。本事業では、脳卒中をテーマとしたPBLセミナーを構築した。

A. 研究目的

医師および医療技術者とエンジニアが実習および課題解決型(PBL)セミナーにおいて協働して作業、討論を行うことにより、それぞれの立場で医療現場における課題をどのように考えて解決に結びつけていくかを相互に理解すること。

B. 研究方法

PBL セミナーのテーマを構築した。

C. 研究結果

- (ア) 症例：65 才男性。ある朝目覚めたら右手足に力が入らず、言葉を話すことができなかった。
- (イ) 診断のプロセス：突然発症の神経症状から脳卒中を疑う。脳梗塞か脳出血かを鑑別するために脳 CT 検査を行う。
- (ウ) CT で高信号域を認めず、脳 MRI により脳梗塞急性期の所見を確認する。

(エ) 治療：全身状態の管理、脳圧管理を行い、可及的速やかにリハビリテーションを実施する。

(オ) 問題点：発症から受診までに時間がかかると予後を悪化させる

D. 考察

脳卒中は患者と家族が早期に脳卒中専門の医療機関を受診することが予後を改善する。ことに脳梗塞では tPA 治療を行うには発症後 3 時間以内に治療を開始しなければならない。

E. 結論

脳梗塞急性発症をテーマとした PBL 課題を構築した。

F. 健康危険情報

なし

G. 研究発表

1. 論文発表

Takeuchi N, Izumi S. Rehabilitation

with poststroke motor recovery: a review with a focus on neural plasticity. Stroke Res Treat. 2013;2013:128641. doi: 10.1155/2013/128641

Michimata A, Suzukamo Y, Izumi SI. Development of Clinicians' Communication Skills Influences the Satisfaction, Motivation, and Quality of Life of Patients with Stroke. Int J Phys Med Rehabil 2013 1: 174. doi:10.4172/2329-9096.1000174

2. 著書

3. 学会発表

H. 知的財産権の出願・登録状況 (予定を含む)

1. 特許取得

2. 実用新案登録

3. その他

厚生労働科学研究費補助金（医療機器開発推進研究事業）
分担研究報告書

医工連携のための医療・工学技術者 Co-education 事業の構築と実践

研究分担者

長谷川英之（東北大学大学院医工学研究科生体超音波医工学分野・准教授）

金井 浩（東北大学大学院医工学研究科生体超音波医工学分野・教授）

研究要旨: 医工連携により医療機器開発を推進するためには、工学と医学の双方が知識と経験を供出して相互に理解し、協力できる体制を構築することが必要である。本研究ではそのための一助として、超音波診断における超音波イメージングの原理の基礎について理解を深めるための実験システムを用いて測定された超音波信号の解析環境を構築した。

A. 研究目的

医師および医療技術者とエンジニアが実習および課題解決型(PBL)セミナーにおいて協働して作業、討論を行うことにより、それぞれの立場で医療現場における課題をどのように考えて解決に結びつけていくかを相互に理解することを目的としているが、本研究では特に、超音波工学を医療機器開発に応用するにあたり、超音波の基礎について理解するための方法の案出を目指す。

B. 研究方法

臨床で使用されている超音波診断装置は、対象部位や視野深度などに応じて超音波の送受信条件を自動的に最適化するため、使用者が超音波送受信条件を意識することはほとんどないと言っても過言ではない。本研究では、超音波送受信条件が超音波断層像の画質、空間分解能に与える影響について理解するため、我々が開発した、超音波送受信条件を使用者側で自由に設定可能なシステムを用いて計測された超音波信号を解析し、超音波断

層像の構築などを行うためのソフトウェア開発を行った。

C. 研究結果

我々はこれまでに、市販の超音波プローブを用いて超音波の送受信を行えるハードウェアを構築した。本システムでは、超音波送信における開口幅、送信波形などを自由に制御することができる。また、受信時にも開口幅を調整できるほか、受信信号に使用者側でビームフォーミング条件を自由に設定できるため、構築された超音波断層像の送信・受信条件を正確に把握することができる。本システムを用いて計測された超音波信号を解析するためのソフトウェアを開発し、送信条件とともに、受信焦点位置、受信アポダイゼーションなど受信ビームフォーミング時の条件を変更することで、超音波断層像にどのような影響を与えるか、容易に検討を行えるようになった。

D. 考察

超音波プローブから超音波を送信し、対象物からの反射超音波を受信し

て保存するまでの段階で、送信条件を使用者側で制御することができる。今回開発したソフトウェアにより、使用者はさらに受信ビームフォーミングにおける各条件についても自由に設定することが可能となり、送受信両面における条件が超音波断層像に与える影響を検討することができるようになった。

E. 結論

超音波工学、特に超音波イメージングの原理の基礎について理解するため、超音波送受信システムにより得られる受信超音波信号を解析し、送受信条件が超音波断層像に与える影響を検討できるソフトウェアの開発を行った。

F. 研究発表

1. 論文発表

Tagashira H, Zhang C, Lu Y, Hasegawa H, Kanai H, Han F, Fukunaga K. Stimulation of σ_1 -receptor restores abnormal mitochondrial Ca^{2+} mobilization and ATP production following cardiac hypertrophy, *Biochimica et Biophysica Acta* 1830(4), 3082-3094, 2013.

Takahashi H, Hasegawa H, and Kanai H. Improvement of automated identification of the heart wall in echocardiography by suppressing clutter component, *Japanese Journal of Applied Physics* 52(7), 07HF017-1-7, 2013.

Kageyama S, Hasegawa H, and Kanai H. Increasing bandwidth of ultrasound radio frequency echoes using Wiener filter for improvement of accuracy in measurement of intima-media thickness, *Japanese Journal of Applied Physics* 52(7), 07HF04-1-7 2013.

Ibrahim N, Hasegawa H, and Kanai H. Detection of arterial wall boundaries using an echo model composed of multiple ultrasonic pulses, *Japanese Journal of Applied Physics* 52(7), 07HF03-1-10, 2013.

Hasegawa H, Hongo K, and Kanai H. Measurement of regional pulse wave velocity using very high frame rate ultrasound, *Journal of Medical Ultrasonics* 40(2), 91-98, 2013.

2. 学会発表

Hasegawa H and Kanai H. Displacement estimation of arterial wall from multiple directions by utilizing diverging transmit Beam for Synthetic Aperture Ultrasound Imaging, *2013 Joint UFFC, EFTF and PFM Symposium*, 1537-1540 (July 21-25, 2013, Prague, Czech Republic).

Hasegawa H, Kageyama S, and Kanai H. Improvement of axial resolution of ultrasound image using Wiener filter for measurement of intima-media thickness of carotid artery, *2013 Joint UFFC, EFTF and PFM Symposium*, 1232-1235 (July 21-25, 2013, Prague, Czech Republic).

Hasegawa H, Sato Y, and Kanai H. High frame rate ultrasonic imaging of the heart by placing virtual point source in front of array, *2013 Joint UFFC, EFTF and PFM Symposium*, 581-584 (July 21-25, 2013, Prague, Czech Republic).

Takahashi H, Hasegawa H, and Kanai H. Speckle-enhanced cardiac blood flow imaging with high frame rate ultrasound, *2013 Joint UFFC, EFTF and PFM Symposium*, 2030-2033 (July 21-25, 2013, Prague, Czech Republic).

厚生労働科学研究費補助金（医療機器開発推進研究事業）
分担研究報告書

医工連携のための医療・工学技術者 Co-education 事業の構築と実践

研究分担者

永富 良一（東北大学大学院医工学研究科健康維持増進医工学分野・教授）
沼山 恵子（同研究科社会人技術者再教育プログラム推進室・准教授）

研究要旨：医師および医療技術者と工学技術者の Co-education プログラムにおいて、近い将来実用化される治療技術の一つとして遺伝子治療やドラッグ・デリバリー・システムに利用可能な最先端の技術を学ぶ実習として、マウス組織へのエレクトロポレーション法による遺伝子導入と、その遺伝子から発現する近赤外蛍光タンパク質を検出する生体イメージングを体験する「遺伝子導入・*in vivo* イメージング実習」を開発し、実践した。

A. 研究目的

本事業の目的は医師および医療技術者とエンジニアが実習および課題解決型（PBL）セミナーにおいて協働して作業、討論を行うことにより、それぞれの立場で医療現場における課題をどのように考えて解決に結びつけていくかを相互に理解することである。特に本分担研究では、小動物への遺伝子導入と生体イメージングを組み合わせた最先端治療技術実習を開発することにより、医療機器研究・開発等に従事する理工学系の技術者に実験動物のハンドリング・麻酔・生体組織の評価方法などを体験させると同時に、遺伝子治療やドラッグ・デリバリー・システムにも応用できる最新の遺伝子導入技術・蛍光生体イメージング技術を医療従事者とともに学ぶ機会を提供することを目指す。

B. 研究方法

最先端治療実習として本事業で実

施する小動物への遺伝子導入・*in vivo* イメージング実習について、実験の材料・方法を検討する予備実習を行い、実習書を作成して、医療機器メーカー等で研究・開発等に携わっている工学技術者を対象として実践した。

(ア) 材料の準備

前年度に新学術領域研究「蛍光生体イメージ」総括班より分与を受けた近赤外蛍光タンパク質 *iRFP* の *humanized cDNA* を元に、哺乳類細胞内で *constitutive active* に働くことが期待される強力なプロモーター・エンハンサー配列を持つ *pEF-BOS* 及び *pCAGGS* 系の発現プラスミドベクターに *FLAG tag* を付して組み込み、2種の *iRFP-FLAG* 発現プラスミド DNA *pEF-iRFP-FLAG* 及び *pCAX-iRFP-FLAG* を構築した。塩基配列決定と培養細胞（*COS-7* 細胞、*C2C12* 細胞）への導入、近赤外蛍光検出による *iRFP* 発現確認ののち、発現プラスミド DNA の大量調整を行った。

遺伝子を導入するマウスは蛍光の励起・検出の妨げにならないよう体毛が白いアルビノの系統であるICRマウスを使用した。実験中の個体識別のためのマーキング、電極穿刺箇所を目印をつける目的には、近赤外領域の自家蛍光が検出されなかった黒色の油性ペンを用いることとした。

(イ) 実験・実習方法の検討

成体マウスの麻酔導入と維持、遺伝子導入部位の脱毛、下肢の筋肉組織への発現プラスミドDNA注入の各方法と、用いるDNAの濃度、可視化のために添加するFast Greenの濃度を検討した。さらに、平行固定型ニードル電極（電極長5 mm・電極間距離5 mm）の穿刺角度と深さ、エレクトロポレーターPulse Generator CUY21 EDIT II（BEX社製）を用いる遺伝子導入の電圧・電流・パルス幅等の条件検討を行い、遺伝子導入前後の生体インピーダンスの測定と、電圧／電流の実測値の記録を行った。遺伝子導入を行う対象組織は、マウス下肢背側の腓腹筋を計画していたが、電極穿刺・DNA注入操作のし易さと、蛍光検出時のマウスの体勢に難があり、下肢腹側の前脛骨筋を用いることに変更した。

iRFP ($\lambda_{\text{Ex max}} = 713 \text{ nm}$) の発現をモニターするため、別チャンネルで同時に検出できる波長の異なる蛍光コントロールとして、蛍光色素IRDye 800CWで標識した3種の近赤外蛍光プローブ（HA Optical probe, BoneTag Optical probe, PEG Contrast Agent）をそれぞれPBSに溶解して尾静脈から投与し、Odyssey CLx Infrared Imaging

System（LI-COR社製）を用いて、イソフルラン吸入麻酔下でiRFPとIRDye800標識プローブの2波長同時検出を行う際の検出強度・解像度・検出エリアサイズ・焦点深度・スキャンに要する時間等について検討するとともに、適切なプローブを選定した。

遺伝子導入後の組織状態の評価のため、蛍光実体顕微鏡下での組織解剖と近赤外光対応のCCDカメラでの蛍光画像取得に加えて、凍結切片の作製、蛍光免疫染色等も計画していたが、励起光源の問題と、参加者全員が時間内に体験することが困難であることから、実体顕微鏡下での筋組織摘出と前述の近赤外イメージングシステムでの高解像度の蛍光検出による遺伝子発現部位・強度の評価に方法を切り替えた。

以上の材料・実験手順の他、実験の目的、使用する試薬や器具・装置の名称と解説も含めた写真入り・フルカラーの実習書を作成して受講者に配布し、講師が操作のデモを示しながら、実習を指導した。

(ウ) 倫理面への配慮と指針等の遵守

これらの実験・実習は、事前に動物実験・遺伝子組換え実験の教育研修計画書の同時申請を行い、学内の各専門委員会による審査を経て承認を受けており、関係法令・指針等ならびに学内規程の定めに従って実施した。実習講師は、学内の教育訓練を受講して動物実験及び遺伝子組換えの従事者資格を持つ教員・研究員・大学院生が務めた。

学外からの受講者は、REDEEM受講時にラット・ウサギを用いた解剖学・生理学等の動物実験を経験済みであるが、本事業の実施期間中の

実習前日に開講した動物実験ガイダンスの中で、再度、動物実験の倫理に関する講習を行った上で、実習に参加していただいた。なお、受講者が行う実験内容には遺伝子組換え操作や遺伝子組換え生物等の使用は含まれないため、遺伝子組換え実験の講習は不要であり、実施していない。

C. 研究結果

平成 25 年 11 月 11 日 (月) ~15 日 (金) に開催した Co-education 事業の講義・実習期間中、2 コマに分けて本分担研究による実習を実施した。

まず、3 日目 (水曜) 午前中に遺伝子導入・*in vivo* イメージング実習(1)として、講師デモ用 3 匹、受講者用 3 匹 (3 名 1 グループあたり 1 匹)、計 6 匹のマウスを用いて、マウスのハンドリング、下肢の体毛の除毛、イソフルラン吸入麻酔とペントバルビタール腹腔内注射を併用する麻酔の導入と維持、エレクトロポレーション法による前脛骨筋への遺伝子導入操作、尾静脈からの蛍光プローブ投与の実習を行った。実習後、処置を施したマウスが麻酔から完全に覚醒するまでケージを保温し、その後 2 日間飼育して、蛍光タンパク質 iRFP-FLAG の発現と組織への蓄積を待った。

5 日目 (金曜) 午後に遺伝子導入・*in vivo* イメージング実習(2)として、麻酔下での近赤外蛍光検出による *in vivo* イメージング、マウスの安楽死処置と解剖、前脛骨筋の摘出、摘出組織の近赤外蛍光検出の実習を行った。

実習参加者を対象に実施した科目別アンケートの結果、2 コマとも全員から期待以上もしくは期待通りの実習であったとの回答があり、8 割の参

加者が「大変満足」との感想で、どちらも 100 点満点で平均 97 点を超える非常に高い評価をいただいた。

D. 考察

これまで生き物にほとんど触れたことが無く、医学・生物学の知識の乏しい者が、医学のエッセンスを最も効率よく、かつ実感を伴って理解するためには、実際にモデルとなる実験動物を取り扱う経験が極めて有効である。本分担研究では、小動物への麻酔導入や全身麻酔の維持、エレクトロポレーション法による遺伝子導入、近赤外領域の蛍光生体イメージング、タンパク質発現組織の評価方法などについて学び、経験するための実習を工学技術者向けに開発して実施したが、大学等の共同研究先で研究者が行う実験や病院で行われる手術に立ち会うなど、単に見学する場合とは異なり、企業の技術者が自ら手を下して動物を取り扱い、処置し、体験することにより、生体組織や遺伝子に対する感覚を養うことができたと考えられる。さらに、医療従事者とともに実習を行うことにより、医療現場での診断・治療にあたってのものの考え方や臨床応用に向けての技術的な問題点を理解できるようになることも期待される。

E. 結論

小動物と近赤外蛍光タンパク質を用いる遺伝子導入・*in vivo* イメージング実習を開発し、実践した。

F. 健康危険情報

なし

G. 研究発表

1. 論文発表

Guo Y, Niu K, Okazaki T, Wu H, Yoshikawa T, Ohru T, Furukawa K, Ichinose M, Yanai K, Arai H, Huang G and Nagatomi R. Coffee treatment prevents the progression of sarcopenia in aged mice in vivo and in vitro. *Experimental gerontology*, 50: 1-8, 2014.

Momma H, Niu K, Kobayashi Y, Huang C, Chujo M, Otomo A, Tadaura H, Miyata T and Nagatomi R. Lower serum endogenous secretory receptor for advanced glycation end product level as a risk factor of metabolic syndrome among Japanese adult men: a 2-year longitudinal study. *J Clin Endocrinol Metab*, 99(2): 587-593, 2014.

Huang C, Niu K, Momma H, Kobayashi Y, Guan L and Nagatomi R. Inverse association between circulating adiponectin levels and skeletal muscle strength in Japanese men and women. *Nutr Metab Cardiovasc Dis*, 24(1): 42-49, 2014.

Farmawati A, Kitajima Y, Nedachi T, Sato M, Kanzaki M, and Nagatomi R. Characterization of contraction-induced IL-6 up-regulation using contractile C2C12 myotubes. *Endocr J*, 60(2): 137-147, 2013.

Kikkawa T, Obayashi T, Takahashi M, Fukuzaki-Dohi U, Numayama-Tsuruta K and Osumi N. Dmrt1 regulates proneural gene expression downstream of Pax6 in the mammalian telencephalon. *Genes Cells*, 18(8): 636-649, 2013.

Ferracci J, Ueno H, Numayama-Tsuruta K, Imai Y, Yamaguchi T and Ishikawa T. Entrapment of ciliates at the water-air interface. *PLoS One*, 8(10): e75238, 2013.

Kiyota K, Ueno H, Numayama-Tsuruta K, Haga T, Imai Y, Yamaguchi T and Ishikawa T. Fluctuation of cilia-generated flow on the surface of the tracheal lumen. *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol*, 306(2): L144-151, 2014.

Ishikawa T, Shioiri T, Numayama-Tsuruta K, Ueno H, Imai Y, Yamaguchi T. Separation of motile bacteria using drift velocity in a microchannel. *Lab Chip*, 14(5): 1023-1032, 2014.

2. 著書
なし

3. 学会発表

永富良一 「骨格筋と炎症」シンポジウム 2 健やかに生きるための骨格筋の役割 第 68 回日本体力医学会 平成 25 年 9 月 21 日 東京

H. 知的財産権の出願・登録状況 (予定を含む)

1. 特許取得
なし

2. 実用新案登録
なし

3. その他
なし

厚生労働科学研究費補助金（医療機器開発推進研究事業）
分担研究報告書

医工連携のための医療・工学技術者 Co-education 事業の構築と実践

研究分担者 山家 智之

（東北大学大学院 医工学研究科 人工臓器医工学講座・教授）

研究要旨：人工臓器の実験を介した医者と工学研究者の協同の開発研究により、Co-education の実学を具現化すると同時に相互理解を深める。

A. 研究目的

医師および医療技術者とエンジニアが実習および課題解決型(PBL)セミナーにおいて協働して作業、討論を行うことにより、それぞれの立場で医療現場における課題をどのように考えて解決に結びつけていくかを相互に理解すること。

B. 研究方法

PBL セミナーのテーマを構築した。

C. 研究結果

- (ア)症例：83才女性。健康診断時に実施された心電図で心房細動指摘。胸痛や呼吸苦等の胸部症状はない。レントゲンでは CTR 拡大は認めない。
- (イ)精査のため循環器呼吸器病センター循環器科外来受診
- (ウ)診断のプロセス：基礎疾患として心房負荷を起こす疾患（僧帽弁狭窄症、僧帽弁閉鎖不全症、心房中隔欠損症）、甲状腺機能亢進症、虚血性心疾患、心筋症、WPW 症候群等がある。これらをルールアウトする必要がある。
- (エ)症状。特に症状を認めず、動悸などもない。
- (オ)確定診断およびその根拠（情報収集の結果）心電図記録上 f 波を認める絶対性不整脈

(カ)治療：心房細動のような血栓塞栓症を合併しやすい疾患に対しては、適応がある場合には、アブレーション手術や、メイズ手術などの外科的根治手術が試みられ、洞調率を維持できる。しかしながら、アブレーション手術は、高価なカテーテルを使用し、手術時間も長くなるので、患者の負担が大きい。

D. 結論・考察

高齢者では心房細動などの頻脈性不整脈の有病率は高く、脳梗塞を合併すると、生命予後はもちろん、罹患後の QOL にも重大な影響をもたらす。

心房細動には、理学療法、薬剤加療、電氣的除細動、カテーテルアブレーションによる治療、及び、開胸手術による治療などが治療の方法論の選択肢として試みられるが、残念ながらいずれも奏功せず、心房細動が慢性化する場合も多い。

このような背景に基づいて我々が開発した「患者が服の上からでも治療できる頻脈発作治療装置」（特願 2006141993）は患者が自分で心房細動の治療を行うことができる電子冷却素子と経皮エネルギー伝送システムを組み合わせた埋め込み型装置であり、動物実験にて治療効果を確認しつつある(2006141993)。発作性心房細動や、上室性頻脈発作、そして心室性頻拍などの頻脈性発作に対する新し

い治療法の選択肢として各疾患群における効果を確認した後、慢性耐久性試験を行い、企業化産業化を目指す。高齢化と同時に世界中で罹患者が増えつつある心房細動のような頻脈発作を患者が自分でコントロールできれば、社会復帰にも直結し医学的だけでなく社会的にも大きな意義がある

E. 研究発表

1. 論文発表

- 1) Kim SH, Ishiyama K, Hashi S, Shiraiishi Y, Hayatsu Y, Akiyama M, Saiki Y, Yambe T. Preliminary validation of a new magnetic wireless blood pump. *Artif Organs*.2013 Oct;37(10):920-6.
- 2) Okamoto E, Kikuchi S, Miura H, Shiraiishi Y, Yambe T, Mitamura Y. Transcutaneous communication system using the human body as conductive medium: influence of transmission data current on the heart. *Biomed Mater Eng*.2013;23(1-2):155-62.
- 3) Kosaka R, Nishida M, Maruyama O, Yambe T, Imachi K, Yamane T. Effect of a bearing gap on hemolytic property in a hydrodynamically levitated centrifugal blood pump with a semi-open impeller. *Biomed Mater Eng*. 2013;23(1-2):37-47.
- 4) Yambe T, Shiraiishi Y, Miura H, Sugita N, Yoshizawa M. Expansion capsules for diet control with artificial organ technology. *Conf Proc IEEE Eng Med Biol Soc*.2013;2013:5739-42.
- 5) Tanaka A, Moriya A, Yoshizawa M, Shiraiishi Y, Yambe T. Interbeat control of a ventricular assist device for variable pump performance. *Conf Proc IEEE Eng Med Biol Soc*. 2013;2013:5735-8.
- 6) Miura H, Saito I, Sato F, Shiraiishi Y, Yambe T, Matsuki H. A new control method depending on primary phase angle of transcutaneous energy transmission system for artificial heart. *Conf Proc IEEE Eng Med Biol Soc*. 2013;2013:5723-6.
- 7) Hashem MO, Yamada A, Tsuboko Y, Miura H, Homma D, Shiraiishi Y, Yambe T. Controlling methods of a newly developed extra aortic counter-pulsation device using shape memory alloy fibers. *Conf Proc IEEE Eng Med Biol Soc*. 2013;2013:2740-3.
- 8) Shiga T, Kuroda T, Tsuboko Y, Miura H, Shiraiishi Y, Yambe T. Hemodynamic effects of pressure-volume relation in the

atrial contraction model on the total artificial heart using centrifugal blood pumps. *Conf Proc IEEE Eng Med Biol Soc*. 2013;2013:1815-8.

9) Yamada A, Shiraiishi Y, Miura H, Yambe T, Omran MH, Shiga T, Tsuboko Y, Homma D, Yamagishi M. Peristaltic hemodynamics of a new pediatric circulatory assist system for Fontan circulation using shape memory alloy fibers. *Conf Proc IEEE Eng Med Biol Soc*. 2013;2013:683-6.

10) 柴田 宗一, 山家 智之, 【災害とVTE～1年後の総括】 宮城県内の避難所/仮設住宅における静脈血栓塞栓症の発生頻度, 静脈学(0915-7395)24巻4号 385-390(2013.)

11) 秋山 正年, 本吉 直孝, 川本 俊輔, 齋木 佳克, 秋場 美紀, 草刈 亜紀子, 清水 裕也, 中畑 仁志, 松浦 健, 山家 智之, 下川 宏明, 植込み型補助人工心臓保険償還1年後の実績と今後の課題, 呼吸と循環(0452-3458)61巻4号 S16-S18(2013.04)

F. 知的財産権の出願・登録状況

1. 特許出願

- 1) 山家智之, 白石泰之, 三浦英和, 特許公開 2014-18508, 自律神経制御装置および腎交感神経制御装置
- 2) 狩野佑介, 吉澤誠, 山家智之, 杉田典大, 特許公 2013-202123, 自律神経機能測定装置

厚生労働科学研究費補助金（医療機器開発推進研究事業）
分担研究報告書

医工連携のための医療・工学技術者 Co-education 事業の構築と実践

研究分担者 阿部 高明
(東北大学大学院医工学研究科分子病態医工学分野・教授)

研究要旨：腎不全を期す疾患の中で腎臓の虚血による高血圧治療のための経皮経管的腎動脈拡張術の治療とその副作用について学習することで医療技術者に診断と治療のスキルを共有した。

A. 研究目的

医師および医療技術者とエンジニアが実習および課題解決型(PBL)セミナーにおいて協働して作業、討論を行うことにより、それぞれの立場で医療現場における課題をどのように考えて解決に結びつけていくかを相互に理解すること。

B. 研究方法

PBL セミナーのテーマを構築した。

C. 研究結果

(ア) 症例：41歳、男性【主訴】頭痛、5年前より180-190 mmHgの高血圧を指摘され、3年前に両眼底出血を契機に降圧薬を開始されたが血圧180-200/100mmHgとコントロール不良であった。2012年9月末より頭痛が出現して当科に紹介された。

(イ) 診断のプロセス：体幹部造影CTにより腎動脈は両側とも3本描出され、右の1番頭側の腎動脈起始部と左の頭側より2番目の腎動脈起始部に

高度狭窄が疑われたため、2013年3月に腎動脈造影検査を施行した。右最頭側腎動脈起始部の75%以上の有意狭窄と約30mgの収縮期圧較差を認めたため経皮的腎動脈形成術及びステント留置術(PTRA-S)を施行した。確定診断およびその根拠(情報収集の結果)

(ウ) 治療：右最頭側腎動脈起始部の75%以上の有意狭窄と約30mgの収縮期圧較差を認めたため経皮的腎動脈形成術及びステント留置術(PTRA-S)を施行した。

(エ) 問題点：PTRA-S直後に患者が強い腰痛を訴え、腎動脈・大動脈造影で右腎動脈より頭側12mmから両側総腸骨動脈に及ぶ急性腹部大動脈解離を認めた。ペルジピン持続静注で血圧を100-120 mmHgまで降圧し、解離に伴う右腎動脈閉塞を防止するため、留置ステントに重ねて近位に追加ステント挿入を施行した。

D. 考察

PTRA-S に急性大動脈解離が合併することは希であるが、術後の患者の急激な胸部・腹部・腰部痛の出現時には早急の造影検査で診断をする必要がある重篤な合併症である。

E. 結論

経皮的腎動脈形成術及びびステント留置術施行時に急性腹部大動脈解離を合併する場合が有り常に緊急時の対応が必要である。

カテーテル治療とその合併症をテーマとした PBL 課題を構築した。

F. 健康危険情報

なし

G. 研究発表

1. 論文発表

1. Mishima E., Inoue C., Saigusa D., Inoue R., Ito K., Ito S., Tomioka Y., Itoh K. and **Abe T.** Conformational Change in tRNA is an Early Indicator of Acute Cellular Damage with Prognostic Significance. *J. Am. Soc. Nephrol. in press*
2. Hurd TW, Otto EA, Mishima E., Gee HY, Inoue H., Inazu M., Konishi M., Zhou W., Caridi G., Ghigger G., **Abe T.** and Hildebrandt F. Mutation of the Renal Mg²⁺ Transporter *SLC41A1* Causes a Nephronophthisis-like Phenotype. *J. Am. Soc. Nephrol.* 24: 967, 2013
3. Akiyama Y., Kikuchi K., Saigusa D., Suzuki T., Takeuchi Y., Mishima E., Yamamoto Y., Ishida A., Sugawara D., Shima H., Toyohara T., Suzuki C., Souma T., Moriguchi T., Tomioka Y., Ito S. and **Abe T.** Indoxyl sulfate down-regulates SLCO4C1 transporter through up-regulation of GATA. *Plos One* 8: e66518, 2013

2. 著書 なし

3. 学会発表 なし

H. 知的財産権の出願・登録状況 (予定を含む)

1. 特許取得 なし

2. 実用新案登録 なし

3. その他

1. 特願 2013-209539 : 発明者 : 阿部高明
発明の名称 : 腎機能障害の予防又は改善剤
2. PCT 出願 JP2013/006916 : 発明者 : 阿部高明
発明の名称 : エリスロポエチン産生促進

厚生労働科学研究費補助金（医療機器開発推進研究事業）
分担研究報告書

医工連携のための医療・工学技術者 Co-education 事業の構築と実践

研究分担者 大隅 典子
(東北大学大学院医学系研究科発生発達神経科学分野・教授)

研究要旨：医工連携の実現に向けて、医師および医工学技術者が、医療診断薬・機器開発のために応用すべき分子細胞生物学の基本を習得させ、これを、医療診断薬・機器の開発等に应用するための基礎とするために、相互にその知識と経験を供出して協力する体制を築くための教育方法を検討した。

A. 研究目的

医師および医療技術者とエンジニアが実習および課題解決型(PBL)セミナーにおいて協働して作業、討論を行うことにより、それぞれの立場で医療現場における課題をどのように考えて解決に結びつけていくかを相互に理解することを目的としているが、特に本分担研究では、ライフサイエンスの基本である分子細胞生物学を医療診断薬・機器等の開発に応用するにあたり、高度に多様化・深化した分子細胞生物学の基本を理解させる方法の案出をめざす。

B. 研究方法

PBL セミナーのテーマを構築した。具体的には、今年度はとくに、遺伝学およびエピジェネティクスについての社会人教育のためのプログラムの開発方法について検討した。

C. 研究結果

(ア) 現代生物学の位置づけを、生態学および遺伝学との関係において検討し、その教育方

法を検討した。

(イ) 分子細胞生物学の中心的テーマとして、細胞の構築、遺伝のしくみ、遺伝子発現のしくみ、シグナル伝達、細胞内輸送などに加え、現代の遺伝学およびエピジェネティクスについての教育方法を検討した。

(ウ) 医療診断薬・機器等の開発に資するため、最近のトピックとして iPS 細胞の利用、ゲノムコホート事業などについて取り上げた。

D. 考察

遺伝が親から子に伝わる仕組みだけでなく、多様性を生み出す仕組みでもあることの理解が低いことを考慮した上での教育方法の開発が重要であると考えられた。

E. 結論

ライフサイエンスの基本である分子細胞生物学を社会人再教育として扱う場合の教育法確立に関する示唆が得られた。

F. 健康危険情報

なし。

G. 研究発表

1. 論文発表

- 1) Suzuki, J., Yoshizaki, K., Kobayashi, T., Osumi, N.: Neural Crest-derived Horizontal Basal Cells as Tissue Stem Cells in the Adult Olfactory Epithelium. *Neurosci Res.* 75(2), 112-120, 2013.
- 2) Onami, H., Nagai, N., Kaji, H., Nishizawa, M., Sato, Y., Osumi, N., Nakazawa, T. and Abe, T.: Transscleral sustained vasohibin-1 delivery by a novel device suppressed experimentally-induced choroidal neovascularization. *PLoS ONE.* 8(3), e58580, 2013.
- 3) Guo, N., Yoshizaki, K., Kimura, R., Suto, F., Yanagawa, Y. and Osumi, N.: A Sensitive Period for GABAergic Interneurons in the Dentate Gyrus in Modulating Sensorimotor Gating. *J Neurosci.* 33(15), 6691-6704, 2013.
- 4) Shinohara, H., Sakayori, N., Takahashi, M. and Osumi, N.: Ninein is essential for the maintenance of the cortical progenitor character by anchoring the centrosome to microtubules. *Biol Open.* 2(7), 739-749, 2013.
- 5) Kikkawa, T., Obayashi, T., Takahashi, M., Fukuzaki-Dohi, U., Numayama-Tsuruta, K. and Osumi, N.: Dmrt1 regulates proneural gene expression downstream of Pax6 in the mammalian telencephalon. *Genes Cells.* 18(8), 636-649, 2013.
- 6) Sugiyama, T., Osumi, N. and Katsuyama, Y.: The germinal matrices in the developing dentate gyrus are composed of neuronal progenitors at distinct differentiation stages. *Dev Dyn.* 242(12), 1442-1453, 2013.

2. 著書

- 1) 大隅典子翻訳：「なぜ理系に進む女性は少ないのか？ トップ研究者による15の論争」 スティーブ・J. セシ (著), ウェンディ・M. ウィリアムス (著), Stephen J. Ceci (原

著), Wendy M. Williams (原著) 西村書店 2013.

3. 学会発表

- 東北大学 第2期 REDEEM「医療工学技術者創成のための再教育システム」
- 『平成25年度第1回出張講義』
(会場：東京堂ホール (東京))
- ・生物学(1)(2), 分子細胞生物学(1)(2)
平成25年4月13日開催
 - ・分子細胞生物学(3)(4)
平成25年7月13日開催
- 『平成25年度第1回集中講義』
(会場：東北大学星陵キャンパス)
- ・生物学(1)(2), 分子細胞生物学(1)(2)
平成25年7月29日開催
 - ・分子細胞生物学(3)(4)
平成25年7月30日開催

※学会発表・講演 他26件

H. 知的財産権の出願・登録状況

(予定を含む)

1. 特許取得

- ・出願番号：特願2012-202027
- ・発明者：大隅典子、鈴木淳、高田雄介、大和田祐二
- ・発明の名称：加齢性難聴の発症/進行が遅延するモデル動物
- ・権利者：国立大学法人東北大学、国立大学法人山口大学
- ・出願日：2012年9月13日

2. 実用新案登録

特になし。

3. その他

特になし。

厚生労働科学研究費補助金（医療機器開発推進研究事業）
分担研究報告書

医工連携のための医療・工学技術者 Co-education 事業の構築と実践

研究分担者 西條 芳文

（東北大学大学院医工学研究科医用イメージング研究分野・教授）

研究要旨：循環器疾患の診断・治療には多くの医療機器が用いられており、工学技術者が医療従事者のユーザビリティを理解するためには、循環器疾患の概念・病態についてだけではなく、日常診療業務や診療体系まで理解する必要がある。本研究では、具体的な症例の提示により、これらを理解するとともに、循環器領域における臨床的なニーズを明確にすることで、工学技術を導入するためのスキーム作りを行った。

A. 研究目的

医師および医療技術者とエンジニアが、循環器疾患の症例検討による課題解決型(PBL)セミナーにおいて協働して作業、討論を行うことにより、循環器疾患の概念・病態についてだけではなく、日常診療業務や診療体系まで理解し、臨床的なニーズを明確にすることで、工学技術を導入するためのスキームを作ること。

B. 研究方法

PBL セミナーのテーマとして、呼吸器疾患にて通院中の患者が心筋梗塞および心不全を発症した症例を提示し、診断法として問診、聴診等一般外来での診断の基本事項等を示す。さらに、循環器疾患に特有の診断・治療について、最新の医療機器の使用例を含めて供覧し、理解をはかる。

C. 研究結果

(ア) 症例：70 才代男性。某年 10 月に肺がん手術を施行、その後、1 か月に 1 回呼吸器外科外来を受診していた。手術翌年 3 月に咳嗽が出現したが、

3 日後に呼吸器外科外来予定日であったために、その日までがまんしていた。受診時にはやや息切れを自覚していたが、胸痛は自覚しなかった。

(イ) 診断のプロセス：想定される病態として種々の肺炎、肺癌の増悪などが第一候補として挙げられた。ただし、発熱がなく、聴診所見で強い収縮期雑音を認めたため、弁膜症に伴う心不全が第二候補として挙げられた。

絞り込みのための情報収集として、日常診療でのプロセスである胸部 X 線写真、心電図、生化学検査等について、正常所見および正常値を教示しながら供覧した。胸部 X 線写真は、肺癌手術後のため、正常とは大きく異なっているが、右肺の胸水貯留は癌手術後の変化だけでは説明できず、肺血管のうっ血も認められたことから、心不全の合

併が示唆された。心電図検査ではⅡ、Ⅲ、aVF領域での異常Q波が認められたが、ST上昇は顕著ではなかった。生化学検査では、GOT、GPTのわずかな上昇が認められたが、CPKは正常範囲で、心筋トロポニンTも陰性であった。

(ウ) 確定診断およびその根拠(情報収集の結果)：呼吸器外科外来から循環器内科外来に紹介となり、心エコー検査を行ったところ、僧帽弁後尖の逸脱による重症僧帽弁閉鎖不全症および左室側壁の収縮性低下が認められた。

急性心不全として循環器内科入院となったが、すでに発症から3日間経過していたため、入院から1週間後に冠動脈造影を行なった。右冠動脈の100%閉塞および左回旋枝の90%狭窄が認められた。

呼吸器外科受診前3日に発症した急性心筋梗塞および後尖逸脱による重症僧帽弁閉鎖不全症による心不全という確定診断となった。後尖の腱索断裂が今回の心筋梗塞に起因するかの確定診断には至らなかった。

(エ) 治療：急性心筋梗塞に関しては発症から3日経過していたことから、右冠動脈に対するインターベンション治療は行わなかった。

重症僧帽弁閉鎖不全症に関しては手術の適応であった

が、肺癌が根治ではないこと、日常生活で心不全症状が顕著でないことから、手術は行わず内科的治療となった。

(オ) 問題点：僧帽弁閉鎖不全症の発症時期・機序が不明であることが問題点である。

D. 考察

僧帽弁逸脱による僧帽弁閉鎖不全症は、外科的治療方法が確立されているが、他疾患に合併した場合には、その適応は社会的背景や本人の希望などを総合的に勘案して決定するべきであろう。

E. 結論

肺癌手術後の心筋梗塞および心不全症例をテーマとしたPBL課題を構築した。

F. 健康危険情報

なし

G. 研究発表

1. 論文発表

Kojima T, Omori A, Nakajima H, Kurokawa T, Kameyama T, Saijo Y. Validation of Echo-Dynamography by virtual color Doppler echocardiography generated from phase contrast magnetic resonance angiography datasets. *Conf Proc 35th IEEE EMBS*. 105-8, 2013.

2. 著書

なし

3. 学会発表

なし

H. 知的財産権の出願・登録状況

(予定を含む)

なし

厚生労働科学研究費補助金（医療機器開発推進研究事業）
分担研究報告書

医工連携のための医療・工学技術者 Co-education 事業の構築と実践

研究分担者 小玉 哲也（東北大学大学院医工学研究科腫瘍医工学分野・教授）

研究要旨：リンパ節腫脹マウスを用いたリンパ節転移の早期診断・治療法の開発をおこなった。

A. 研究目的

医師および医療技術者とエンジニアが実習および課題解決型(PBL)セミナーにおいて協働して作業，討論をおこなうことにより，それぞれの立場で医療現場における課題をどのように考えて解決に結びつけていくかを相互に理解すること。

B. 研究方法

PBL セミナーのテーマを構築した。

C. 研究結果

(ア) 造影高周波超音波を用いたリンパ節転移早期診断法の開発を目的にした。転移性リンパ節においては，前転移ニッチによりリンパ節の体積変化前に血管体積が増加することが示された。

(イ) 金ナノロッドと近赤外光を用いたリンパ節転移早期治療法の開発を目的にした。金ナノロッドと近赤外光を用いた治療法により，転移性リンパ節の効果的な治療効果が確認された。

(ウ) リンパ節転移モデルマウスを用いて解剖学的なマウス

のリンパ節 22 個を同定した。また，実験に供することができるリンパ節転移経路を 4 つ同定した。

D. 考察

本実験に使用したリンパ節腫脹マウス MHX10/Mo-*lpr/lpr* は生後 3 か月ごろからリンパ節が腫脹し始めヒトのリンパ節の大きさ(10mm)程度まで腫脹する。その結果，これまで確認が困難であった，転移形成時におけるリンパ節内部の構造変化を可視化することが可能になった。本実験により，リンパ節転移の診断・治療に関わるリンパ節内部構造が観察可能になったことから，今後のリンパ節転移早期診断・治療法の開発が可能になるものと期待される。

E. 結論

リンパ節転移早期診断・治療法をテーマとした PBL 課題を構築した。

F. 健康危険情報

なし

G. 研究発表

1. 論文発表

Okuno T, Kato S, Hatakeyama Y, Okajima J, Maruyama S, Sakamoto M, Mori S, Kodama T. Photothermal therapy of tumors in lymph nodes using gold nanorods and near-infrared laser light. *J Control Release*. 2013 Oct 19, 172(3): 879-884.

Li L, Mori S, Kodama M, Sakamoto M, Takahashi S, Kodama T. Enhanced sonographic imaging to diagnose lymph node metastasis: importance of blood vessel volume and density. *Cancer Res*. 2013; 73(7): 2082-2092. Jan 18.

Shao L, Mori S, Yagishita Y, Okuno T, Hatakeyama Y, Sato T, Kodama T. Lymphatic mapping of mice with systemic lymphoproliferative disorder: Usefulness as an inter-lymph node metastasis model of cancer. *J Immunol Methods*. 2013 Mar 29;389(1-2):69-78.

Li L, Mori S, Sakamoto M, Takahashi S, Kodama T. Mouse model of lymph node metastasis via afferent lymphatic vessels for development of imaging modalities. *PLoS One*. 2013;8(2):e55797.

2. 著書
なし

3. 学会発表
なし

H. 知的財産権の出願・登録状況
(予定を含む)

1. 特許取得
なし

2. 実用新案登録
なし

3. その他
なし