

令和 3 年 5 月 31 日現在

機関番号：10101

研究種目：基盤研究(A) (一般)

研究期間：2017～2020

課題番号：17H00864

研究課題名(和文)細胞・微小気泡間相互作用のその場観察によるソノポレーションの機序解明と応用拡大

研究課題名(英文)Elucidation of mechanisms and expansion of application range of sonoporation by in situ observation of bubble-cell interaction

研究代表者

工藤 信樹 (Kudo, Nobuki)

北海道大学・情報科学研究院・准教授

研究者番号：30271638

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 31,800,000円

研究成果の概要(和文)：生体内に微小気泡を導入し超音波を照射することで局所への薬物送達を実現する技術として、ソノポレーションと血液脳(腫瘍)関門の開放がある。前者は細胞膜の透過性を向上させることで細胞内に薬物を送達し、後者は血管内皮細胞の結合を緩めることで血中から血管周囲組織への薬物移行を促進する。本研究では、柔軟な組織上の表在細胞、血中からの薬物移行を司る血管内皮細胞、免疫を担う樹状細胞の3種の細胞が存在する生体内状況を模擬するモデルを作成した。さらにモデル内で気泡と細胞が生じる相互作用を高速度・共焦点顕微鏡を用いてその場観察し、ソノポレーション、血液関門開放現象の発生機序と、超音波照射条件との関連を明らかにした。

研究成果の学術的意義や社会的意義

ソノポレーションや血液脳(腫瘍)関門の開放の実現に向け、実験動物を用いる検討は盛んに行われているが、ごく少数を除き臨床応用には至っていない。その原因は、超音波周波数で起きる細胞レベルの変化の観察が工学的に困難であり、現象の基礎的理解が不十分なまま応用研究が先行したことにある。本研究では、現象の解明鳥飼いを目指して世界最高性能を有する観察システムを開発するとともに、生体内を模擬するモデルを開発し、生体内で実際に起きている現象の機序を解明した。本研究成果を端緒に現象の理解が進めばソノポレーション・薬物送達・免疫治療の促進など、超音波を用いた低侵襲治療法の実用性が大幅な進歩が見込まれる。

研究成果の概要(英文)：Sonoporation and blood-brain (tumor) barrier (BBB/BTB) opening techniques achieve local drug delivery by ultrasound irradiation with microbubbles. The former delivers drugs into cells by increasing the cell membranes permeability, and the latter facilitates drug transfer from blood to perivascular tissues by loosening vascular endothelial cell junctions. In this study, we created three models that simulate the in vivo situation in which three types of cells exist: superficial cells on the soft tissue, vascular endothelial cells that manage drug transfer from the blood, and dendritic cells that are responsible for immunity. The cell-bubble interaction in the model was observed in situ using high-speed confocal microscope to elucidate the mechanisms of sonoporation and blood barrier opening and their dependence on ultrasound irradiation conditions.

研究分野：医用超音波

キーワード：超音波治療 ソノポレーション 血液脳関門開放 薬物送達 マイクロバブル 高速度観察 血管内皮細胞 3次元細胞培養

1. 研究開始当初の背景

生体深部到達可能で局所に集束させることができる超音波は、無侵襲診断法として広く利用されている。その特徴を生かして超音波を治療に応用する検討も盛んに進められており、その一つとして比較的弱い超音波の照射により細胞や組織の薬物透過性を一時的に向上させるソノポレーション（音響穿孔法）がある。安全で高効率な局所薬物送達を目指す手法として大きな期待を集め多くの研究がなされてきたが、いまだ十分な成果が得られていない。その理由のひとつは、最も重要な微小気泡と細胞の相互作用の観察が工学的に困難で、現象の理解が進まないまま応用研究が進められた点にある。

2. 研究の目的

本研究では、まず高画質な高速度カメラと共焦点顕微鏡を組み合わせた世界最高性能の観察装置を開発する。次に、ソノポレーションにおいて代表的な3つの状況：表在細胞への導入、樹状細胞への導入、血管内での導入と血管拡張を模擬するモデルを開発する。さらに、これらのファントムを用いて気泡と細胞の相互作用を開発した観察装置を用いてその場観察し、各条件におけるソノポレーションの発生機序を解明する。また、気泡や超音波照射条件を最適化することにより効率の向上や応用範囲の拡大を実現し、ソノポレーション研究にブレークスルーをもたらす。

3. 研究の方法

ソノポレーション現象の観察には3つの限界がある。第1の限界は高速現象観察の限界である。高速度カメラの画質が悪く、コントラストの高い気泡がほぼ透明な細胞に与える微妙な変化を明視野像として可視化できない。第2の限界は、顕微観察の限界である。一般に広く行われている正立もしくは倒立顕微観察では気泡と細胞の接触点を気泡自体が覆い隠すため、作用の生じる部位が観察できない。今回の研究では、既存の観察システムの改良により第1、第2の限界を打開した。

第3の限界は観察環境の限界である。生体内で起きているソノポレーション現象を解明するには、気泡周囲に存在する細胞や組織の力学的特性の考慮が必要不可欠である。しかし、顕微観察上の制約から、これを十分考慮した研究は非常に少ない。そこでソノポレーションが行われる3つの代表的状態、すなわち柔軟組織、樹状細胞、血管を想定し、それに近い力学的条件を再現するモデルを開発することにより、実際のソノポレーション環境において生じている現象のその場観察を実現した。

4. 研究成果

(1) 共焦点・超高速顕微観察システム

開発した観察システムの構成を図1に示す。倒立型顕微鏡のステージ上に観察チャンバを設けた水槽を置き、その内部に直径50mm、焦点距離70mm、中心周波数1.0MHzの集束型振動子を設置した。ファンクションジェネレータで発生した正弦波バーストパルスを広帯域アンプで増幅して振動子を駆動し、振動子の焦点に置いた気泡や細胞にパルス超音波を1度のみ照射した。

撮像素子の画素ごとに専用のメモリを有するバーストCCDを用いた超高速カメラの採用により、高画質と高速度を両立する観察装置を実現している。気泡と細胞の相互作用の撮影結果の一例を図2に示す。画像輝度のダイナミックレンジが12bitと広いため、ほぼ透明な細胞に生

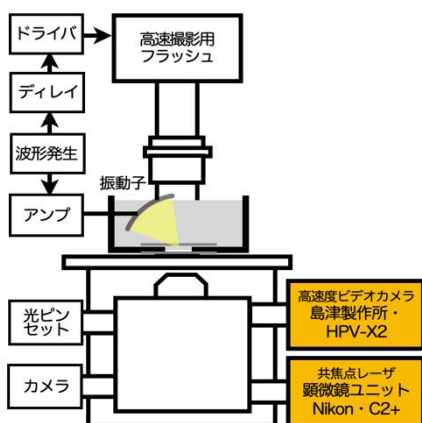


図1 共焦点・超高速顕微観察システム

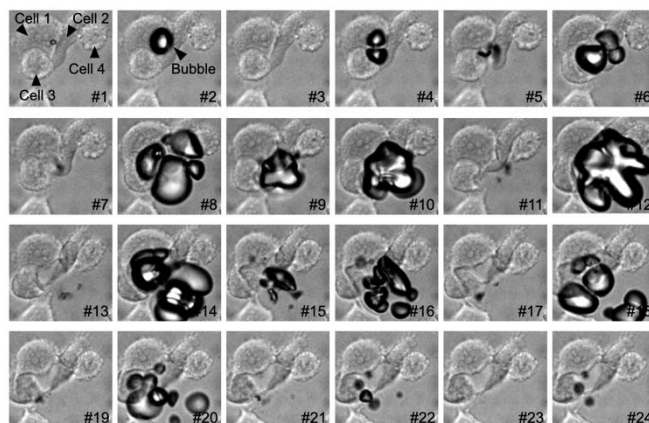


図2 気泡と細胞の相互作用の高速度撮影結果の一例。超音波中心周波数1MHz、最大ピーク負音圧0.7MPa、波数50波、撮影速度1000万コマ毎秒。

じるわずかな輝度変化も明瞭に描出されており、気泡と細胞の相互作用によって生じる細胞変化の検出が実現可能と考えられる。また、実用撮影速度がこれまでの2.5倍(1,000万コマ毎秒)に、撮影コマ数が約10倍(256コマ)になるので、微小気泡・細胞間の複雑な相互作用の観察が実現された。

(2) 共焦点顕微観察

高速度観察システムに、共焦点レーザー顕微鏡ユニットを付加し、超音波照射によって誘導される細胞変化の観察を可能とした。図3に微小気泡を(a)附着、(b)食食した樹状細胞を観察した結果を示す。樹状細胞は、気泡を異物として補足・食食する特性があり、自由気泡、附着気泡、食食気泡では気泡のダイナミクスが変化する可能性がある。図に示すように、共焦点顕微観察では気泡が細胞膜の内側にあるか、外側にあるかを明確に判別できる。

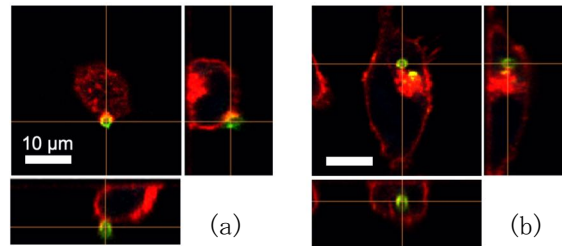


図3 細胞への気泡附着状態の共焦点顕微観察。赤：細胞膜，緑：気泡。気泡は、(a)細胞表面に附着、(b)食食され細胞内部に存在。

(3) 柔軟組織モデルにおけるソノポレーション現象の観察

細胞を培養する柔軟な足場層としてカバーガラス上にヤング率2.2 kPaのアクリルアミドゲル層を形成し、その上にヒト前立腺がん細胞(PC-3)を単層培養し、観察サンプルとした。サンプルは本研究で開発した側方観察用チャンバ(図4)に取り付け観察を行った。このチャンバでは2枚の小型ミラーを組み合わせることで、気泡-細胞間相互作用を気泡の膨張・収縮に隠されることなく観察することができる。

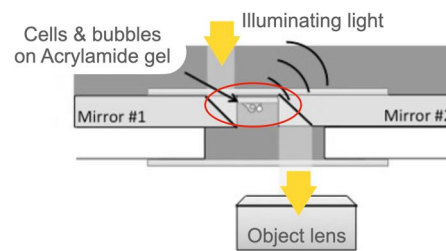


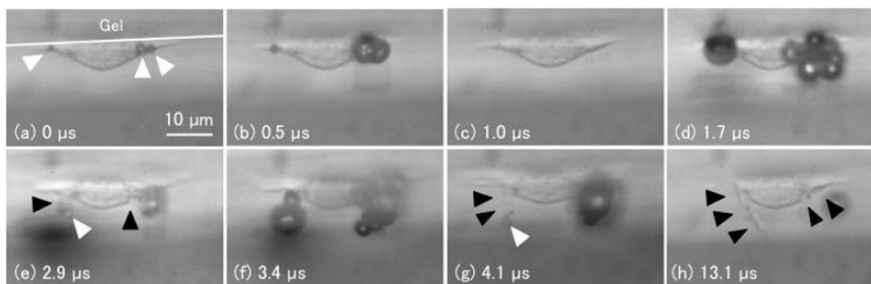
図4 側方観察用チャンバの構造

最大負圧0.6 MPa、波数3波の短パルス超音波を照射する条件では、全29例の観察結果のうち

28例(97%)で微小気泡が細胞から離れるふるまいが観察された。気泡-細胞間で発生した現象は4つに分類でき、そのうち細胞膜損傷率が高かった現象の1例を図5Aに示す。図左下の数字は超音波到達時刻を0 μsとした相対撮影時刻を表し、(a)と(h)はそれぞれ超音波照射前後の画像である。白矢頭は微小気泡の位置を、黒矢頭は細胞膜の変形が見られた部位を表す。(b)から(g)の間では、気泡が離れていく際に、気泡が接着した細胞膜の仮足を引き伸ばし、変形させる様子が観察されている。このように細胞への作用が局所的に発生する例での損傷率はそれぞれ100%、75%であり、気泡が細胞の広い範囲に力を及ぼす例(33%)に比べて高い損傷率を示した。

最大負圧0.1~0.2 MPa、波数50波を照射する条件では、全23例の観察結果のうち、気泡が細胞から離れるふるまいが観察されたのは8例(35%)のみであり、気泡が細胞表面で膨張収縮する例において細胞膜損傷率が高かった。その1例を図5Bに示す。超音波照射に伴い細胞表面にあった気泡が細胞内に移動していく様子が観察された。

高音圧条件では気泡が細胞から離れる動きが97%に認められたが、低音圧条件では35%に低下した。しかし、細胞膜損傷率は高音圧条件では42%(8/19)、低音圧条件では43%(10/23)とほぼ同程度で、音圧によって異なる損傷機序が存在することを示唆している。



(A) 最大負圧0.6 MPa、波数3波

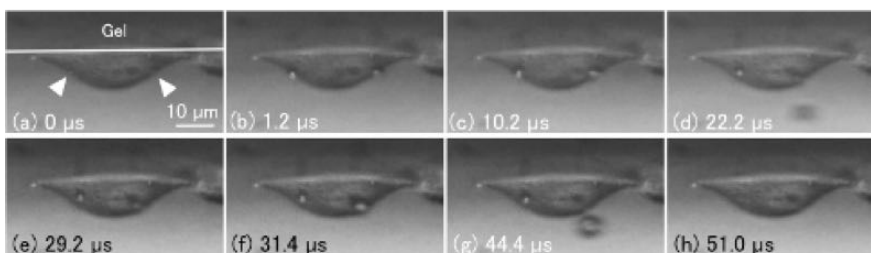


図5 柔軟組織モデルにおけるソノポレーション現象の観察結果の一例。柔軟なアクリルアミドゲル上に細胞培養。

(B) 最大負圧0.1~0.2 MPa、波数50波

(4) 樹状細胞におけるソノポレーション現象の観察

ソノポレーションにより樹状細胞に抗原を導入する状況を想定し、微小気泡を表面に捕捉あるいは内部に貪食した樹状細胞に超音波を照射し、気泡-細胞間に生じる現象の観察を行った。実験にはマウス骨髄由来樹状細胞株 (DC2.4) を用いた。 5×10^4 個/mL の濃度で播種した細胞を 24~48 時間カバーガラス上で培養し、脂質シエルを有する直径約 $2 \mu\text{m}$ の気泡懸濁液内で 10 分培養することにより気泡を貪食させた。照射する超音波の中心周波数が 1 MHz で、最大負圧 0.2 MPa に固定し、波数は 3 波と 20 波の 2 条件に設定した。

気泡が付着もしくは貪食した細胞に、波数 3 波と 20 波の超音波を照射した前後の細胞像の一例を図 6(a),(b) と図 7(a),(b) に示す。波数 3 波の超音波を照射した場合、付着気泡では膜損傷が生じて (青) 気泡が消失 (緑) するのに対し、貪食気泡ではどちらも発生していない。一方、波数 20 波の例では、付着気泡、貪食気泡ともに膜損傷が発生し、気泡が消失している。

図 6(c)~(e)、図 7(c)~(e) に全般的な傾向を示す。最大膨張径は、波数 3 波では、自由水中に存在する付着気泡は約 $10 \mu\text{m}$ まで膨張し、エンドソーム中にある貪食気泡の膨張は $3 \mu\text{m}$ にとどまっており、エンドソームが気泡の振動を阻害していると考えられる。しかし、波数 20 波では貪食気泡も付着気泡も同程度膨張しており、波数を増加することによって貪食気泡を振動させることができることがわかる。

気泡消失率について、波数 20 波で 29% (4/14) と、波数 3 波の条件の 20% (1/5) と大きな変化がなかった。この結果は、波数が長い条件で気泡が大きく振動しても、気泡のガスやシエルが細胞内に留まることを示している。一方貪食気泡の細胞膜の損傷は 3 波の条件では全く見られなかったが、波数 20 波の条件では 43% (6/14) に確認され、気泡の振動が大きくなるとやがて膜損傷が生じることが示された。このことは、細胞に大きな損傷を与えずに気泡に付加した抗原を細胞質に逸脱させるためには、適切な波数条件設定が必要であることを示している。

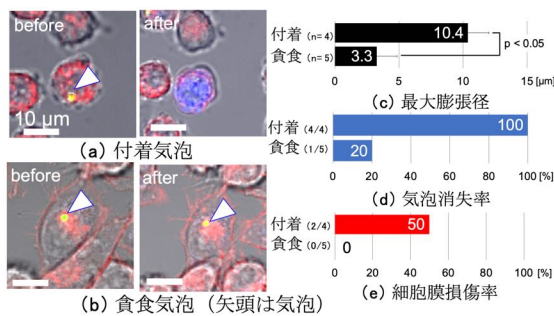


図 6 樹状細胞のソノポレーションにおける超音波波数の影響。超音波波数 3 波。赤：細胞膜，緑：気泡，青：細胞膜損傷あり。

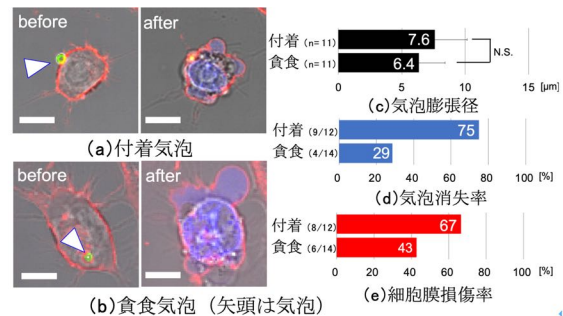


図 7 樹状細胞のソノポレーションにおける超音波波数の影響。超音波波数 20 波。蛍光は図 6 と同じ

(5) 毛細血管ゲルファントムの作成と微小気泡のダイナミクスの観察

毛細血管内での気泡のふるまいを調べるために毛細血管ゲルファントムを作成した。直径 $10 \mu\text{m}$ のタングステンワイヤーを通した型に、生体にはほぼ等しい硬さを持つアクリルアミドゲル (2.3 kPa) 溶液を満たした。ゲル化後にタングステンワイヤーを引き抜くことで毛細血管と同等径の管腔構造を有するファントムを作成した。

各負圧ごとの気泡のふるまいの高速度観察例を図 8 に示す。両負圧とも気泡の膨張収縮に伴い内腔が拡張収縮している様子が確認できる。また高速度動画から内腔径の変化を求めた結果、拡張時の内腔径は負圧が 0.4 MPa では $23.9 \pm 6.2 \mu\text{m}$ ($n = 10$)、0.8 MPa では $32.2 \pm 5.4 \mu\text{m}$ ($n = 11$) であった。一方収縮時の内腔径は、0.4 MPa では $5.8 \pm 2.1 \mu\text{m}$ 、0.8 MPa では $4.8 \pm 2.4 \mu\text{m}$ であり、有意差は見られなかった。負圧増加に応じて内腔が 2~3 倍まで拡張することは、膨張した気泡が毛細血管の内皮細胞を周囲方向に引き伸ばし細胞間結合を緩めることで血管透過性を促進することの可能性を示唆している。

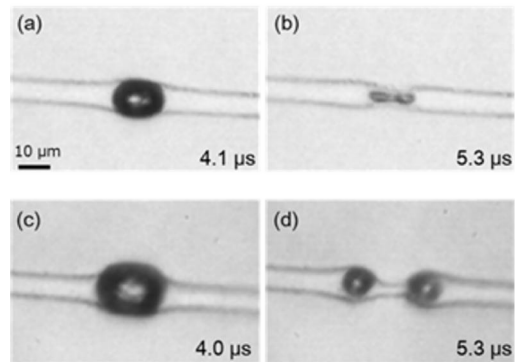


図 8 毛細血管ゲルファントム内における微小気泡のダイナミクス。(a), (b) 照射超音波の最大負圧 0.8 MPa における気泡の膨張と収縮。(c), (d) 同 0.4 MPa。

(6) 3次元培養技術を用いた毛細血管ファントムの作成と血管透過性促進現象の観察

毛細血管内での気泡と細胞の相互作用を観察するために細胞を用いて毛細血管モデルを作成した。ヒト臍帯静脈内皮細胞 (HUVEC) をコラーゲンゲル内に包埋し、血管内皮増殖因子 (VEGF) を添加した培地で3次元培養することで、血管新生を誘導し、毛細血管構造を形成した。また、ゲル表面にも細胞を単層培養することでゲル内の血管構造をゲル表面に繋げ、内部の管腔へ気泡を導入する入口を形成した (図9)。

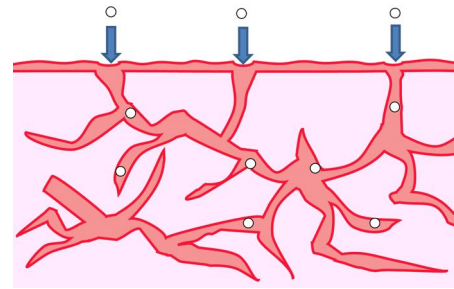


図9 ヒト臍帯静脈内皮細胞の3次元培養による毛細血管ファントムの作成

作成した毛細血管モデルの内腔に蛍光物質 (FITC デキストラン, 分子量 2 MDa) と微小気泡を導入した後、最大負圧 0.8 MPa, 波数 50 波のパルス超音波を1回照射し、超音波照射下における気泡と内皮細胞の相互作用を高速度撮影した。同時に、超音波照射による蛍光物質の血管外への漏出を共焦点観察により評価し、微小気泡が血管内腔に与える機械的作用と血管透過性向上との関連を調べた。

高速度撮影の結果を図10に示す。画像(a), (b), (c)はいずれも膨張時の気泡を捉えた画像であり、気泡は膨張と収縮を繰り返しながら直径 30 μm 程度まで成長している。このような気泡の運動により、当初約 10 μm であった血管内腔も3倍程度まで拡張されていることから、膨張する気泡が血管内皮細胞を3倍程度まで引き延ばす力を生じていることが実証された。また、超音波照射前後の血管の明視野像と共焦点像を図11(a), (b)に示す。(a)は管腔内に局在していたFITC デキストランが、照射後(b)には管腔外に漏出していることがわかる。この結果より、超音波の照射により生じる気泡のダイナミクスや細胞の変形と、それによって引き起こされる血管透過性の亢進を関連づけることが可能となった。このような手技により、種々の超音波照射条件、微小気泡を加える条件で観察を行うことにより、生体内に近い条件における現象の観察が実現できたことから、超音波によるソノポレーションや血液閥門の開放を安全に効率よく実現するための検討が大幅に加速される。

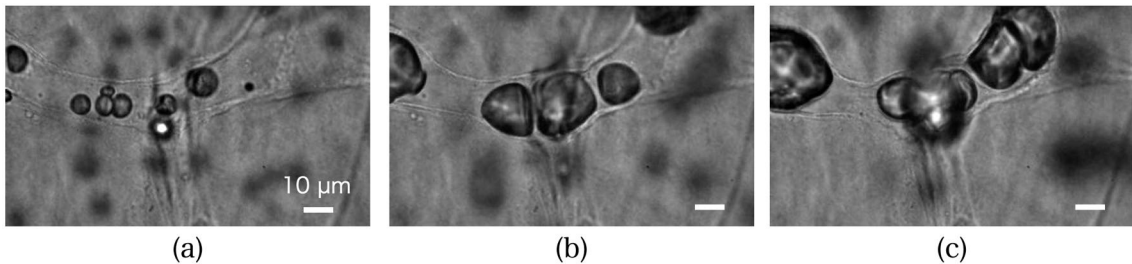
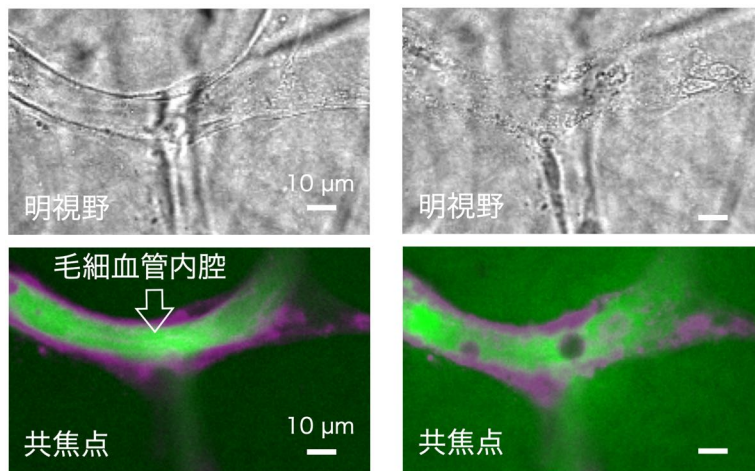


図10 3次元培養技術により作成した毛細血管内での気泡のダイナミクスの高速度観察。超音波周波数 1 MHz, 最大負圧 0.8 MPa, 波数 50 波。



(a) 超音波照射前

(b) 超音波照射後

図11 3次元培養技術により作成した毛細血管ファントムを用いた血管透過性促進現象の観察

(a) 超音波照射直前の明視野像と共焦点像。緑: 血管内腔 (FITC デキストラン), 紫: Cellmask deep red. (b) 超音波照射約 15 分後。

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計31件（うち査読付論文 25件 / うち国際共著 6件 / うちオープンアクセス 2件）

1. 著者名 Shimizu Ri-ichiro, Suzuki Ryo, Kudo Nobuki	4. 巻 -
2. 論文標題 Visualization of Endothelial Cell Damage Caused by Ultrasonically Induced Microbubble Oscillation Inside a Capillary Phantom	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 IEEE International Ultrasonics Symposium Proceedings	6. 最初と最後の頁 1~4
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1109/IUS46767.2020.9251785	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Kudo Nobuki, Uzbekov Rustem, Matsumoto Ryunosuke, Shimizu Ri-ichiro, Carlson Craig S., Anderton Nicole, Deroubaix Aur?lie, Penny Clement, Poortinga Albert T., Rubin David M., Bouakaz Ayache, Postema Michiel	4. 巻 59
2. 論文標題 Asymmetric oscillations of endoskeletal antibubbles	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Japanese Journal of Applied Physics	6. 最初と最後の頁 SKKE02 ~ SKKE02
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.35848/1347-4065/ab79e7	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 該当する

1. 著者名 Postema Michiel, Matsumoto Ryonosuke, Shimizu Ri-ichiro, Poortinga Albert T., Kudo Nobuki	4. 巻 59
2. 論文標題 High-speed footage shows transient ultrasonic nucleation of different hydrophobic particles in suspension	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Japanese Journal of Applied Physics	6. 最初と最後の頁 SKKD07 ~ SKKD07
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.35848/1347-4065/ab7f19	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 該当する

1. 著者名 Liu Hao, Kitano Shiro, Irie Shinji, Levato Riccardo, Matsusaki Michiya	4. 巻 4
2. 論文標題 Collagen Microfibers Induce Blood Capillary Orientation and Open Vascular Lumen	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Advanced Biosystems	6. 最初と最後の頁 2000038 ~ 2000038
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1002/adbi.202000038	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Abdul Sisak Muhammad Asri, Louis Fiona, Hyeok Lee Sun, Chang Young-Tae, Matsusaki Michiya	4. 巻 11
2. 論文標題 Fabrication of Blood Capillary Models for Live Imaging Microarray Analysis	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Micromachines	6. 最初と最後の頁 727 ~ 727
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.3390/mi11080727	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Omata Daiki, Hagiwara Fumiko, Munakata Lisa, Shima Tadimitsu, Kageyama Saori, Suzuki Yuno, Azuma Takashi, Takagi Shu, Seki Kazuhiko, Maruyama Kazuo, Suzuki Ryo	4. 巻 109
2. 論文標題 Characterization of Brain-Targeted Drug Delivery Enhanced by a Combination of Lipid-Based Microbubbles and Non-Focused Ultrasound	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Journal of Pharmaceutical Sciences	6. 最初と最後の頁 2827 ~ 2835
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.xphs.2020.06.008	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 KONDO TAKASHI, SUZUKI RYO, SASAKI NOBORU, TAKIGUCHI MITSUYOSHI	4. 巻 36
2. 論文標題 New Development of Ultrasonic Cancer Therapy	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Thermal Medicine	6. 最初と最後の頁 75 ~ 90
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.3191/thermalmed.36.75	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Preset Antoine, Bonneau Corentin, Kazuyoshi Sasaoka, Nadal-Desbarats Lydie, Mitsuyoshi Takiguchio, Bouakaz Ayache, Kudo Nobuki, Escoffre Jean-Michel, Sasaki Noboru	4. 巻 46
2. 論文標題 Endothelial Cells, First Target of Drug Delivery Using Microbubble-Assisted Ultrasound	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Ultrasound in Medicine & Biology	6. 最初と最後の頁 1565 ~ 1583
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.ultrasmedbio.2020.03.013	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Aikawa Takeshi, Kudo Nobuki	4. 巻 58
2. 論文標題 Visualization of wall propagation and surface reflection effects on ultrasound fields generated inside a small container	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Japanese Journal of Applied Physics	6. 最初と最後の頁 SGGE11
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.7567/1347-4065/ab1644	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Sasaki Noboru, Kudo Nobuki, Ohta Hiroshi, Takiguchi Mitsuyoshi	4. 巻 -
2. 論文標題 Low-intensity pulsed ultrasound modifies effects of a myelin-related growth inhibitor and enhances neurite re-growth	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 IEEE International Ultrasonics Symposium Proceedings	6. 最初と最後の頁 1~4
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1109/ULTSYM.2019.8926300	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Matsumoto Ryunosuke, Kudo Nobuki	4. 巻 -
2. 論文標題 Effects of Culture Conditions on Sonoporation of Dendritic Cells	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 IEEE International Ultrasonics Symposium Proceedings	6. 最初と最後の頁 1~4
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1109/ULTSYM.2019.8925637	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Matsusaki Michiya, Ikeguchi Haruki, Kubo Chihiro, Sato Hisako, Kuramochi Yuzuru, Takagi Daisuke	4. 巻 5
2. 論文標題 Fabrication of Perfusable Pseudo Blood Vessels by Controlling Sol?Gel Transition of Gellan Gum Templates	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 ACS Biomaterials Science & Engineering	6. 最初と最後の頁 5637 ~ 5643
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1021/acsbmaterials.8b01272	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Louis Fiona, Kitano Shiro, Mano Joao F., Matsusaki Michiya	4. 巻 84
2. 論文標題 3D collagen microfibers stimulate the functionality of preadipocytes and maintain the phenotype of mature adipocytes for long term cultures	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Acta Biomaterialia	6. 最初と最後の頁 194 ~ 207
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.actbio.2018.11.048	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 該当する

1. 著者名 Omata Daiki, Maruyama Tamotsu, Unga Johan, Hagiwara Fumiko, Munakata Lisa, Kageyama Saori, Shima Tadimitsu, Suzuki Yuno, Maruyama Kazuo, Suzuki Ryo	4. 巻 311-312
2. 論文標題 Effects of encapsulated gas on stability of lipid-based microbubbles and ultrasound-triggered drug delivery	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Journal of Controlled Release	6. 最初と最後の頁 65 ~ 73
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.jconrel.2019.08.023	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Unga Johan, Kageyama Saori, Suzuki Ryo, Omata Daiki, Maruyama Kazuo	4. 巻 30
2. 論文標題 Scale-up production, characterization and toxicity of a freeze-dried lipid-stabilized microbubble formulation for ultrasound imaging and therapy	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Journal of Liposome Research	6. 最初と最後の頁 297 ~ 304
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1080/08982104.2019.1649282	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Unga Johan, Omata Daiki, Kudo Nobuki, Ueno Soki, Munakata Lisa, Shima Tadimitsu, Suzuki Ryo, Maruyama Kazuo	4. 巻 29
2. 論文標題 Development and evaluation of stability and ultrasound response of DSPC-DPSG-based freeze-dried microbubbles	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Journal of Liposome Research	6. 最初と最後の頁 368 ~ 374
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1080/08982104.2018.1556294	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Shota Negishi, Nobuki. Kudo	4. 巻 -
2. 論文標題 Study on dependence of mechanotransduction sensitivity on cytoskeletal development	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 IEEE International Ultrasonics Symposium Proceedings	6. 最初と最後の頁 1~4
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1109/ULTSYM.2018.8579924	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Shinij Imai, Nobuki Kudo	4. 巻 -
2. 論文標題 Development of a microvascular phantom for studies on microbubble dynamics and bubble-cell interaction inside a capillary	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 IEEE International Ultrasonics Symposium Proceedings	6. 最初と最後の頁 1~4
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1109/ULTSYM.2018.8579713	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 門田智明, 工藤信樹	4. 巻 118(106)
2. 論文標題 フォーカストシャドウグラフ法を用いた小型簡易な超音波音場可視化装置の実用的設計	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 電子情報通信学会技術研究報告	6. 最初と最後の頁 1~6
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) なし	査読の有無 無
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 工藤信樹, 今井慎司, 磯野朱音	4. 巻 2018(2)
2. 論文標題 高音圧短パルスと低音圧長パルスの超音波照射下におけるソノポレーション機序に関する検討	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 日本超音波医学会基礎技術研究会資料	6. 最初と最後の頁 63~66
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) なし	査読の有無 無
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Nishiguchi Akihiro, Matsusaki Michiya, Kano Mitsunobu R., Nishihara Hiroshi, Okano Daisuke, Asano Yoshiya, Shimoda Hiroshi, Kishimoto Satoko, Iwai Soichi, Akashi Mitsuru	4. 巻 179
2. 論文標題 In vitro 3D blood/lymph-vascularized human stromal tissues for preclinical assays of cancer metastasis	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Biomaterials	6. 最初と最後の頁 144 ~ 155
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.biomaterials.2018.06.019	査読の有無 無
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Unga Johan, Omata Daiki, Kudo Nobuki, Ueno Soki, Munakata Lisa, Shima Tadimitsu, Suzuki Ryo, Maruyama Kazuo	4. 巻 -
2. 論文標題 Development and evaluation of stability and ultrasound response of DSPC-DPSG-based freeze-dried microbubbles	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Journal of Liposome Research	6. 最初と最後の頁 1 ~ 7
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1080/08982104.2018.1556294	査読の有無 無
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Iijima Yukina, Kudo Nobuki	4. 巻 56
2. 論文標題 Evaluation of frequency-dependent ultrasound attenuation in transparent medium using focused shadowgraph technique	5. 発行年 2017年
3. 雑誌名 Japanese Journal of Applied Physics	6. 最初と最後の頁 07JF13 ~ 07JF13
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.7567/JJAP.56.07JF13	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Sasaki Noboru, Ishi Kazuhiro, Kudo Nobuki, Nakayama Shouta M. M., Nakamura Kensuke, Morishita Keitaro, Ohta Hiroshi, Ishizuka Mayumi, Takiguchi Mitsuyoshi	4. 巻 12
2. 論文標題 Spatial and temporal profile of cisplatin delivery by ultrasound-assisted intravesical chemotherapy in a bladder cancer model	5. 発行年 2017年
3. 雑誌名 PLOS ONE	6. 最初と最後の頁 e0188093 ~
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1371/journal.pone.0188093	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 -

1. 著者名 Isono Akane, Kudo Nobuki	4. 巻 2017
2. 論文標題 A high-speed microscopic system for observation of bubble-cell interaction from a lateral direction	5. 発行年 2017年
3. 雑誌名 Proceedings of IEEE International Ultrasonics Symposium	6. 最初と最後の頁 1~4
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1109/ULTSYM.2017.8092145	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 磯野朱音, 工藤信樹	4. 巻 2017
2. 論文標題 In vivoソノポレーションに向けた微小気泡 細胞間相互作用解明のための顕微観察手法の開発	5. 発行年 2017年
3. 雑誌名 日本超音波医学会 基礎技術研究会資料	6. 最初と最後の頁 45~50
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) なし	査読の有無 無
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 常世 晶, 工藤 信樹	4. 巻 117
2. 論文標題 In vitroソノポレーションにおける電界誘起気泡の有用性に関する基礎的研究	5. 発行年 2017年
3. 雑誌名 電子情報通信学会技術研究報告	6. 最初と最後の頁 1~6
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) なし	査読の有無 無
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Asano Yoshiya, Shimoda Hiroshi, Matsusaki Michiya, Akashi Mitsuru	4. 巻 12
2. 論文標題 Transplantation of artificial human lymphatic vascular tissues fabricated using a cell-accumulation technique and their engraftment in mouse tissue with vascular remodelling	5. 発行年 2017年
3. 雑誌名 Journal of Tissue Engineering and Regenerative Medicine	6. 最初と最後の頁 e1501~e1510
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1002/term.2570	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 該当する

1. 著者名 Asano Yoshiya, Odagiri Tadashi, Oikiri Hiroe, Matsusaki Michiya, Akashi Mitsuru, Shimoda Hiroshi	4. 巻 494
2. 論文標題 Construction of artificial human peritoneal tissue by cell-accumulation technique and its application for visualizing morphological dynamics of cancer peritoneal metastasis	5. 発行年 2017年
3. 雑誌名 Biochemical and Biophysical Research Communications	6. 最初と最後の頁 213 ~ 219
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.bbrc.2017.10.050	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 該当する

1. 著者名 Hirabayashi Fumika, Iwanaga Kenjiro, Okinaga Toshinori, Takahashi Osamu, Ariyoshi Wataru, Suzuki Ryo, Sugii Mutsumi, Maruyama Kazuo, Tominaga Kazuhiro, Nishihara Tatsuji	4. 巻 12
2. 論文標題 Epidermal growth factor receptor-targeted sonoporation with microbubbles enhances therapeutic efficacy in a squamous cell carcinoma model	5. 発行年 2017年
3. 雑誌名 PLOS ONE	6. 最初と最後の頁 e0185293 ~
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1371/journal.pone.0185293	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 該当する

1. 著者名 Abdalkader Rodi, Kawakami Shigeru, Unga Johan, Higuchi Yuriko, Suzuki Ryo, Maruyama Kazuo, Yamashita Fumiyoshi, Hashida Mitsuru	4. 巻 24
2. 論文標題 The development of mechanically formed stable nanobubbles intended for sonoporation-mediated gene transfection	5. 発行年 2017年
3. 雑誌名 Drug Delivery	6. 最初と最後の頁 320 ~ 327
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1080/10717544.2016.1250139	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

〔学会発表〕 計68件 (うち招待講演 29件 / うち国際学会 31件)

1. 発表者名 清水理一郎, 工藤信樹
2. 発表標題 超音波照射下での微小気泡 血管壁相互作用の観察を目指した三次元毛細血管モデルの開発 (新人賞)
3. 学会等名 日本超音波医学会第93回学術集会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 Riichiro Shimizu, Nobuki Kudo
2. 発表標題 Visualization of endothelial cell damage caused by ultrasonically induced microbubble oscillation inside a capillary phantom
3. 学会等名 Proceedings of IEEE International Ultrasound Symposium (国際学会)
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 清水理一郎, 工藤信樹
2. 発表標題 超音波照射下での微小気泡の収縮による血管透過性亢進機序に関する検討(研究奨励賞)
3. 学会等名 日本超音波医学会第93回学術集会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 松本龍之介, 新里美瑠, 工藤信樹
2. 発表標題 微小気泡存在下での超音波照射によって生じる樹状細胞内Ca ²⁺ 変化の観察
3. 学会等名 日本超音波医学会第93回学術集会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 Takeshi Aikawa, Nobuki Kudo
2. 発表標題 Relation between thresholds of free-radical generation and atomization under ultrasound exposure
3. 学会等名 The 41st Symposium on Ultrasonic Electronics (国際学会)
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 相川武司, 工藤信樹
2. 発表標題 フォーカストシャドウグラフ法による液柱内音場の可視化
3. 学会等名 日本超音波医学会第93回学術集会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 Suzuki Ryo, Omata Daiki, Maruyama Kazuo
2. 発表標題 Cancer therapy by the combination of ultrasound contrast imaging agent mediated sonotherapy and immunotherapy
3. 学会等名 25th European Symposium on Ultrasound Contrast Imaging (国際学会)
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 Kudo Nobuki
2. 発表標題 Mechanical interactions of oscillating microbubbles with cells and a capillary under ultrasound
3. 学会等名 The 6th International Symposium on Bioimaging (招待講演) (国際学会)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Kudo Nobuki
2. 発表標題 Roles of microbubbles in sonoporation and BBB opening
3. 学会等名 The 11th Asian Conference on Ultrasound Contrast Imaging (招待講演) (国際学会)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Kudo Nobuki
2. 発表標題 Sonoporation of Cells using Contrast Agent Microbubbles: A Technique for Gene Transduction and Drug Delivery
3. 学会等名 WIFUMB2019 (招待講演) (国際学会)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 清水理一郎, 工藤信樹
2. 発表標題 超音波照射下における微小気泡-細胞間相互作用の側方からの高分解明視野観察と共焦点蛍光観察
3. 学会等名 第2回アコースティックイメージング研究会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 清水理一郎, 工藤信樹
2. 発表標題 超音波照射による微小気泡の細胞内導入判定のための新観察システムの構築
3. 学会等名 日本超音波医学会第92回学術集会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Ryunosuke Matsumoto, Nobuki Kudo
2. 発表標題 Effects of Culture Conditions on Sonoporation of Dendritic Cells
3. 学会等名 IEEE International Ultrasonics Symposium Proceedings (国際学会)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 松本龍之介, 鈴木亮, 工藤信樹
2. 発表標題 超音波照射下における相変化ナノ液滴の気泡化の高速度顕微観察
3. 学会等名 第58回日本生体医工学会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 松本龍之介, 工藤信樹
2. 発表標題 樹状細胞による微小気泡の貪食が超音波照射下における気泡径振動に与える影響 (最優秀演題賞)
3. 学会等名 第18回日本超音波治療研究会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 松本龍之介, 工藤信樹
2. 発表標題 樹状細胞による貪食が微小気泡のダイナミクスと細胞膜損傷の発生に与える影響
3. 学会等名 日本超音波医学会第92回学術集会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 松本龍之介, 工藤信樹
2. 発表標題 樹状細胞の伸展状態がソノポレーションによる気泡のふるまいと膜損傷の発生に与える影響 (新人賞)
3. 学会等名 日本超音波医学会第92回学術集会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Takeshi Aikawa, Nobuki Kudo
2. 発表標題 Visualization of ultrasound fields inside a protuberance of water generated by ultrasonic atomizer (Young Scientist Award of USE2019)
3. 学会等名 The 40th Symposium on Ultrasonic Electronics
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 相川武司, 工藤信樹
2. 発表標題 波立ちの形状による小型容器内音場の変化
3. 学会等名 日本超音波医学会第92回学術集会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 松崎典弥
2. 発表標題 細胞間接着を誘起するバイオマテリアルを用いた3次元培養法の創製と毒性試験への応用
3. 学会等名 CBI学会2019年大会(招待講演)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 松崎典弥
2. 発表標題 ナノ構造制御高分子材料による細胞界面の制御と組織工学への応用
3. 学会等名 高分子同友会勉強会、高分子学会(招待講演)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 鈴木 亮
2. 発表標題 超音波セラノスティクスの実現に向けて
3. 学会等名 日本薬学会第139年会（招待講演）
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 鈴木 亮
2. 発表標題 超音波を利用した血管透過性亢進による新規薬物・遺伝子デリバリー法の開発
3. 学会等名 日本薬学会第139年会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 鈴木亮、小俣大樹、丸山一雄
2. 発表標題 超音波を利用したイムノモジュレーションによるがん治療戦略と今後の展望
3. 学会等名 第18回 日本超音波治療研究会（JSTU2021）
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Nobuki KUDO
2. 発表標題 Importance to Consider Surrounding Condition of Microbubble to Elucidate Mechanisms of In Vivo Sonoporation
3. 学会等名 High Intensity Focused Ultrasound: Mathematical Modeling & Clinical Applications（招待講演）（国際学会）
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 Nobuki Kudo
2. 発表標題 Sonoporation of Cells using Contrast Agent Microbubbles: A Technique for Gene Transduction and Drug Delivery
3. 学会等名 WIFUMB2018 (招待講演) (国際学会)
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 Nobuki Kudo
2. 発表標題 Studies on Mechanisms of Sonoporation under Exposure of High-pressure Short Pulse and Low-pressure Long Pulse
3. 学会等名 KSTU2018 (Korean Society of Therapeutic Ultrasound) (招待講演) (国際学会)
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 Nobuki Kudo
2. 発表標題 High-speed Microscopic Observation System for Studies on Mechanisms of Sonoporation and BBB Opening
3. 学会等名 State of the Art in Asia: Interventional & Therapeutic_Ultrasound 2018 (招待講演) (国際学会)
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 Takeshi Aikawa, Nobuki Kudo
2. 発表標題 Visualization of wall propagation and water surface reflection effects on ultrasound fields generated inside a small container
3. 学会等名 The 39th Symposium on Ultrasonic Electronics(USE2018) (国際学会)
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 根岸聖太, 工藤信樹
2. 発表標題 細胞骨格の発達状態が培養心筋細胞の機械刺激受容度に与える影響
3. 学会等名 第17回日本超音波治療研究会
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 今井慎司, 工藤信樹
2. 発表標題 超音波の最大負圧が気泡による血管拡張効果に与える影響
3. 学会等名 第17回日本超音波治療研究会
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 工藤信樹
2. 発表標題 造影と治療における微小気泡のダイナミクスの観察
3. 学会等名 日本超音波医学会第91回学術集会(招待講演)
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 常世 晶, 工藤 信樹
2. 発表標題 ソノレーション基礎検討のための電界誘起法による気泡発生手法の開発
3. 学会等名 平成29年度 第4回超音波分子診断治療研究会
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 常世 晶, 工藤 信樹
2. 発表標題 電界誘起法により作製した微小気泡の超音波照射下でのふるまいの高速度観察
3. 学会等名 第16回日本超音波治療研究会
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 工藤信樹, 磯野朱音
2. 発表標題 超音波照射下での気泡と細胞の相互作用: 側方観察でわかったこと
3. 学会等名 日本ソノケミストリー学会第10回超音波とファインパブルの_相互作用に関するシンポジウム (招待講演)
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 榊飛翔, 工藤信樹
2. 発表標題 フォーカストシャドウグラフ法を用いたHIFU音場評価におけるカメラフォーカス位置の設定
3. 学会等名 第16回日本超音波治療研究会 (JSTU2017)
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 榊飛翔, 工藤信樹
2. 発表標題 フォーカストシャドウグラフ法を用いた音場可視化による HIFU ビーム形状の評価
3. 学会等名 日本超音波医学会第91回学術集会 (招待講演)
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 Michiya Matsusaki
2. 発表標題 Nano/micro-biomaterials for biofabrication of in vitro human tissue models
3. 学会等名 CHEM2NATURE (招待講演) (国際学会)
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 Michiya Matsusaki
2. 発表標題 Assembly of nano/micro-biomaterials and cells to construct in vitro 3D-tissues
3. 学会等名 TJK2018 (招待講演) (国際学会)
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 Ryo Suzuki
2. 発表標題 Effective tumor growth suppression by the combination of microbubble mediated ultrasound and immunotherapy
3. 学会等名 6th International Symposium on focused Ultrasound (国際学会)
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 Ryo Suzuki, Daiki Omata, Johan Unga, Lisa Munakata, Kazuo Maruyama
2. 発表標題 Cancer therapy by the combination of ultrasound contrast imaging agent and non-focused ultrasound induce cancer immune response
3. 学会等名 23rd European symposium on ultrasound contrast imaging (国際学会)
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 Nobuki KUDO
2. 発表標題 High-speed Observation of Microbubble Oscillation and Bubble-cell Interaction
3. 学会等名 Artemino Conference (国際学会)
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 Nobuki KUDO
2. 発表標題 Sonoporation using microbubbles: A technique for gene transduction and drug delivery
3. 学会等名 BMEiCON 2017 (招待講演) (国際学会)
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 Nobuki KUDO
2. 発表標題 Basic studies on mechanisms of sonoporation by high-speed observation of bubble-cell interaction under exposure to pulsed ultrasound
3. 学会等名 Korean Society for Ultrasonic Therapy (国際学会)
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 Nobuki KUDO
2. 発表標題 High-speed Observation System Designed for Elucidating Mechanisms of Sonoporation
3. 学会等名 Acoustic bubbles in therapy: recent advances with medical microbubbles, clouds and harmonic antibubbles (招待講演) (国際学会)
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 Nobuki KUDO
2. 発表標題 Sonoporation using microbubbles: A technique for gene transduction and drug delivery
3. 学会等名 International Conference on Biomedical Ultrasound 2017 (招待講演) (国際学会)
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 Nobuki KUDO
2. 発表標題 Microscopic Observation of Bubble-cell Interactions During Sonoporation
3. 学会等名 2017 International Symposium of Frontier Acoustics (招待講演) (国際学会)
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 Tsubasa Sakaki and Nobuki Kudo.
2. 発表標題 A simple technique for evaluation of a high-intensity focused ultrasound field using focused shadowgraphy
3. 学会等名 The 38th Symposium on Ultrasonic Electronics (USE2017) (国際学会)
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 Michiya Matsusaki
2. 発表標題 3D-Tissues on A Chip for Drug Assessment
3. 学会等名 2017ISOMRM (招待講演) (国際学会)
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 Michiya Matsusaki
2. 発表標題 Integration of Nano/Micro-Scaffolds and Cells for 3D-Tissue Construction
3. 学会等名 TERMIS-AP (招待講演) (国際学会)
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 鈴木 亮、小俣大樹、ウンガヨハン、丸山一雄
2. 発表標題 超音波セラノスティクス構築に向けた機能性微小気泡の開発
3. 学会等名 日本バイオイメージング学会 (招待講演)
4. 発表年 2017年

〔図書〕 計6件

1. 著者名 Louis Fiona, Matsusaki Michiya	4. 発行年 2020年
2. 出版社 Elsevier Science & Technology	5. 総ページ数 846
3. 書名 Biomaterials for Organ and Tissue Regeneration New Technologies and Future Prospects	

1. 著者名 松崎典弥, 高木大輔, 瀬尾 学, 宮川 繁, 澤 芳樹, 明石 満	4. 発行年 2018年
2. 出版社 シーエムシー出版	5. 総ページ数 203
3. 書名 3次元生体組織モデルの構築および薬剤効果判定・毒性評価への応用, 再生医療・創薬のための3次元細胞培養技術	

1. 著者名 松崎典弥	4. 発行年 2018年
2. 出版社 シーエムシー出版	5. 総ページ数 293
3. 書名 第II編 要素技術 第5章 高分子化学に基づく三次元組織構築, 臓器チップの技術と開発動向	

1. 著者名 Tsuji, Kinko (Ed.)	4. 発行年 2017年
2. 出版社 Springer	5. 総ページ数 415
3. 書名 The Micro-World Observed by Ultra High-Speed Cameras: We See What You Don ' t See	

〔出願〕 計11件

産業財産権の名称 細胞構造体及び細胞構造体の製造方法	発明者 北野史朗・入江新 司・ルイス フィオ ナ・松崎典弥	権利者 同左
産業財産権の種類、番号 特許、特願2019-070137	出願年 2019年	国内・外国の別 国内

産業財産権の名称 三次元組織体及びその製造方法並びに細胞含有組成物の製造方法	発明者 北野史朗・入江新 司・松崎典弥	権利者 同左
産業財産権の種類、番号 特許、特願2019-069972	出願年 2019年	国内・外国の別 国内

産業財産権の名称 細胞外マトリックス含有組成物及びその製造方法、並びに三次元組織体及びその製造方法	発明者 北野史朗・入江新 司・松崎典弥	権利者 同左
産業財産権の種類、番号 特許、特願2019-069976	出願年 2019年	国内・外国の別 国内

産業財産権の名称 細胞外マトリックス含有組成物、三次元組織体形成用仮足場材及び三次元組織体形成剤	発明者 松崎典弥・フィガロ ルアガットエリザベ スマリー・佐藤薫	権利者 国立大学法人大 阪大学・国立医 薬品食品衛生研
産業財産権の種類、番号 特許、PCT/JP2020/013477	出願年 2020年	国内・外国の別 外国

産業財産権の名称 細胞外マトリックス含有組成物及びその製造方法、並びに三次元組織体及びその製造方法	発明者 北野史朗・入江新 司・松崎典弥	権利者 国立大学法人大 阪大学・凸版印 刷株式会社
産業財産権の種類、番号 特許、PCT/JP2020/013433	出願年 2020年	国内・外国の別 外国

産業財産権の名称 三次元組織体及びその製造方法並びに細胞含有組成物の製造方法	発明者 北野史朗・入江新司・松崎典弥	権利者 国立大学法人大阪大学・凸版印刷株式会社
産業財産権の種類、番号 特許、PCT/JP2020/013433	出願年 2020年	国内・外国の別 外国
産業財産権の名称 細胞外マトリックス含有組成物、三次元組織体形成用仮足場材及び三次元組織体形成剤	発明者 松崎典弥・北野史朗・入江新司	権利者 同左
産業財産権の種類、番号 特許、特願2018-087321	出願年 2018年	国内・外国の別 国内
産業財産権の名称 細胞外マトリックス含有組成物及びその製造方法、並びに三次元組織体、三次元組織体形成剤	発明者 松崎典弥・北野史朗・入江新司	権利者 同左
産業財産権の種類、番号 特許、特願2018-087326	出願年 2018年	国内・外国の別 国内
産業財産権の名称 三次元組織体及びその製造方法、並びに、三次元組織体の形	発明者 松崎典弥・入江新司・北野史朗	権利者 同左
産業財産権の種類、番号 特許、特願2017-169834	出願年 2017年	国内・外国の別 国内
産業財産権の名称 パブル製剤の製造方法	発明者 金田英一・鈴木亮・丸山一雄	権利者 株式会社エーワンテクノカ、学校法人帝京大学
産業財産権の種類、番号 特許、特願2019-154308	出願年 2019年	国内・外国の別 国内
産業財産権の名称 血管壁モデル	発明者 松崎典弥・中辻博貴・入江新司・北野史朗・斯波真理子・	権利者 国立大学法人大阪大学・国立循環器病研究セン
産業財産権の種類、番号 特許、特願 2020-082521	出願年 2020年	国内・外国の別 国内

〔取得〕 計0件

〔その他〕

-

6. 研究組織

	氏名 (ローマ字氏名) (研究者番号)	所属研究機関・部局・職 (機関番号)	備考
研究分担者	松崎 典弥 (Matsusaki Michiya) (00419467)	大阪大学・工学研究科 ・教授 (14401)	
研究分担者	鈴木 亮 (Ryo Suzuki) (90384784)	帝京大学・薬学部・教授 (32643)	

6. 研究組織（つづき）

	氏名 (ローマ字氏名) (研究者番号)	所属研究機関・部局・職 (機関番号)	備考
研究 分 担 者	佐々木 東 (Sasaki Noboru) (00754532)	北海道大学・獣医学研究院・助教 (10101)	

7. 科研費を使用して開催した国際研究集会

〔国際研究集会〕 計0件

8. 本研究に関連して実施した国際共同研究の実施状況

共同研究相手国	相手方研究機関			
南アフリカ	University of the Witwatersrand			