

令和 4 年 6 月 28 日現在

機関番号：37111

研究種目：若手研究

研究期間：2018～2021

課題番号：18K15378

研究課題名（和文）mRNA搭載ナノキャリアを用いたパーキンソン病モデルのドパミン神経再生治療研究

研究課題名（英文）Research on dopaminergic nerve regeneration using mRNA-loaded nanocarriers in a Parkinson's disease model.

研究代表者

貴田 浩志 (Kida, Hiroshi)

福岡大学・医学部・講師

研究者番号：80529454

交付決定額（研究期間全体）：（直接経費） 3,200,000円

研究成果の概要（和文）：mRNAを用いた、線条体アストロサイトからのドパミン作動性神経の直接分化誘導によるパーキンソン病治療の基盤構築を目指して、本研究は実施された。化学的手法ではキャリアとして高N/P比のpAsp[DET]を用いて、アストロサイトへ高効率なmRNA導入が可能であること、物理的手法としてナノバブルを用いたソノポレーションでキャリアフリーのmRNA導入が可能であること、さらに化学的手法と物理的手法を組み合わせることで相乗的に遺伝子導入効果を向上させられることが明らかになった。本研究を通じてパーキンソン病モデル動物の作成方法を含めた、再生治療研究の基盤が構築された。

研究成果の学術的意義や社会的意義

本研究の成果として中枢神経系をはじめとする諸臓器への非ウイルスベクターによるmRNA導入技術に関する新たな知見が得られた。これを通じて様々な疾患、特にパーキンソン病やアルツハイマー病などの中枢神経変性疾患に対する新規の治療モダリティとして注目されるmRNA医薬の実用化に向けた研究の更なる促進が期待される。本研究で、超音波を用いて、キャリア搭載遺伝子の導入を高められたこと、さらにこれまで不可能であったキャリアフリーのmRNAの細胞内送達を達成できたことの意義は大きく、キャリア由来の副作用の危険性などの一切ないmRNA医薬の開発などのへの展開も期待できる。

研究成果の概要（英文）：The purpose of this study was to establish the basis for treating Parkinson's disease by direct reprogramming dopaminergic neurons from striatal astrocytes using mRNA. It has been shown that the chemical method of pAsp[DET] with a high N/P ratio can be used for highly efficient mRNA transfection into astrocytes, and the physical method of sonoporation can be used for carrier-free mRNA transfection, and the combination of chemical and physical methods can improve the gene delivery efficiency. Furthermore, the combination of chemical and physical methods can synergistically improve the gene delivery efficiency. These studies have laid the foundation for research on regenerative therapy, including methods for creating animal models of Parkinson's disease.

研究分野：遺伝治療

キーワード：mRNA 非ウイルスベクター 超音波医学 遺伝子工学 パーキンソン病 再生医学

1. 研究開始当初の背景

孤発性パーキンソン病 (PD) は黒質のドーパミン作動性神経 (DANs) の変性を主体とする進行性変成疾患である。本邦には現在 15 万人以上の PD 患者が存在するとされており、発症頻度の高い神経変性疾患である。加齢に伴って指数関数的に発症率が上昇することから、超高齢化社会を迎える今後、さらなる患者数の増加が見込まれる。その機能的予後はいまだ不良で、末期には完全臥床で意思疎通不能となり、患者の多くは年単位の長期間に渡って経管栄養などによる全身管理を強いられる。PD の機能的予後を改善する治療法として現在最も期待されているのが DANs の再生治療である。iPS 細胞から分化誘導した DANs の移植研究が進められており、期待が寄せられている (Kikuchi T et al. *Nature*. 2017; 548: 592)。また近年では線維芽細胞やアストロサイトから iPS 細胞を経ずに直接分化誘導によって誘導ドーパミン作動性神経 (iDANs) に分化させる因子が見出されつつある。さらに PD モデルマウスの生体脳内にこれらの遺伝子をウイルスベクターにより導入し、iDANs の生体内直接分化誘導 (In Vivo Direct Reprogramming) によってパーキンソン症状を改善できることが報告されており、細胞を用いない遺伝子治療として期待される (Rivetti di Val Cervo P, et al. *Nat Biotechnol*. 2017; 35: 444)。

mRNA はゲノム損傷の危険がなく、遺伝子治療への応用が期待されている。しかし mRNA を生体内直接投与してもそのほとんどは細胞内へ取り込まれず酵素分解され、さらには TLRs (Toll 様受容体) により認識され炎症反応を惹起してしまう。近年、遺伝子キャリアとして有機合成化学的手法によって作られる高分子化合物を用いて、中枢神経系をはじめとする諸臓器の細胞内へ mRNA を送達する技術が開発されている。それらの技術を用いて、分化誘導因子の mRNA を細胞内に送達し、その発現によって線維芽細胞やアストロサイトから iN 細胞を直接分化誘導できることが報告され、PD モデル動物への治療応用も試みられている (Feng L, et al. *Small*. 2013; 9: 1989)。

ウイルスベクターを用いない中枢神経系に対する遺伝子導入方法は化学的手法と物理的手法に分けられる。

汎用される化学的手法として PEG 化したポリ-L-リジン (PEG-PLL) などのカチオン性ポリマーによって pDNA の導入が可能である。またポリエチレングリコール-ポリアミノ酸ブロック共重合体を基本設計とするナノミセル型の mRNA 搭載キャリアは高い mRNA 導入効率と安全性が確立されており、分化誘導因子遺伝子の導入も可能である (Aini H, et al. *Sci Rep*. 2016; 6: 18743)。しかし、これまでアストロサイトにおける mRNA 導入効率と pDNA との比較を行った研究は存在しない。

物理的手法として超音波造影剤などの気泡製剤と超音波照射を組み合わせ、薬物や遺伝子を送達する技術の開発が進められており、ソノポレーションと称される。特に近年は、直径 10 μ m 未満マイクロバブルよりもさらに微細な、直径 1nm 未満のナノバブルを用いた研究が進められている。ソノポレーションの強みは身体局所に限定的に薬物や遺伝子を導入が可能で、パーキンソン病の中脳-線条体病変への選択的な遺伝子導入などへの応用が期待できる。さらに化学的遺伝子導入法と物理的遺伝子導入法を組み合わせることで、相乗的な遺伝子導入効果の向上が期待できる。

2. 研究の目的

以上の学術的背景から、1) アストロサイトへの効率的な mRNA 送達方法の確立、2) アストロサイトからのドーパミン作動性神経の直接分化誘導法の確立、3) 再生治療研究にむけたパーキンソン病モデル動物の作成の 3 点を目的として研究を実施した。

3. 研究の方法

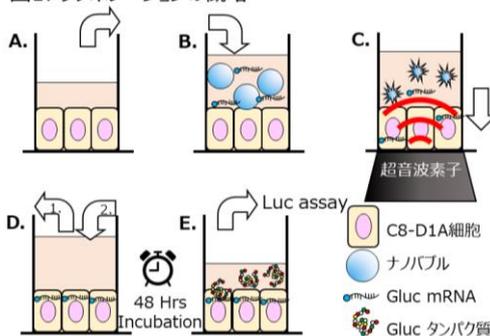
(1) マウスの初代培養アストロサイトに対する遺伝子導入法の確立と直接分化誘導の試み: 生後 0 日の新生仔マウスから採取し、培養した初代培養アストロサイトに対し、ポリアミノ酸キャリアの pAsp[DET]、pAsp[TET]、pAsp[TEP] に搭載した Gluc (Gaussia luciferase) の pDNA および mRNA を投与し、経時的に回収した上清と発光基質を反応させて、発光量 (Relative Light Unit; RLU) を測定して遺伝子導入能を評価した。同様の手法で複数の分化誘導因子 mRNA を導入し、72 時間後に固定し、蛍光免疫染色によって神経細胞への分化誘導の有無を評価した。

(2) マウスの自然不死化アストロサイトに対する遺伝子導入の確立と直接分化誘導の試み: アストロサイト自然不死化株である C8-D1A に同様の手技でポリアミノ酸キャリアに搭載した Gluc mRNA を導入した。さらに初代培養アストロサイトと同様に分化誘導因子 mRNA を導入し、72 時間後に固定し、蛍光免疫染色によって神経細胞への分化誘導の有無を評価した。

(3) マウスの自然不死化アストロサイトに対する超音波とナノバブルを用いたキャリアフリー pDNA および mRNA の導入: 申請者らの研究室で開発した Super High Speed Vibration Bubbling (SHiSViB) 法を用いて、0.06% ヒト血清アルブミン/opti-ME を振とうし、C3F8 ガスを内封したナ

ノバブルを発生させた。C8-D1A を 2×10^4 /well で播種し、96 multi-well plate を、secNluc (secreted NanoLuc) をコードする pDNA もしくは Gluc mRNA を溶解させた optiMEM ナノバブルで満たし、プレートの底から周波数 1 MHz、Burst 比 10 Hz、1-5 W/cm²、Duty 比 50%、5-40 秒の超音波を照射した(図 1)。回収した上清とそれぞれの発光基質と反応させて、その RLU から遺伝子導入効率の比較を行った。

図1. ソノポレーションの概略



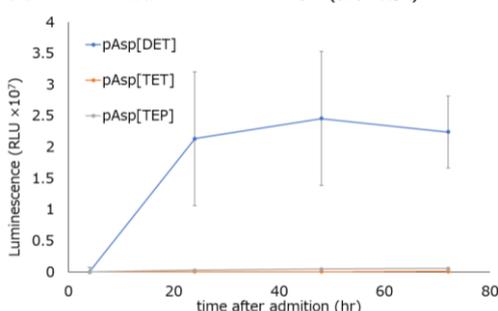
(4) キャリア搭載遺伝子とソノポレーションの組み合わせによる、導入促進効果の確認: PEG-PLL に搭載した pDNA とナノバブルを混合し、C8-D1A 細胞株に投与し、キャリアフリー遺伝子の場合と同様の方法で超音波照射を行った。

(5) パーキンソン病モデルマウスの作成: 8 週齢の雌の C57BL/6 マウスを吸入麻酔下脳定位固定装置に固定した。頭部を除毛し、正中線で皮膚切開した。ブレグマから右方 1.2 mm、後方 1.2 mm の頭蓋骨を穿頭し、穿頭孔から垂直に針を刺し、4.8 mm 深部の線条体へ穿刺した。3.75 μg/μL に溶解した 6-OHDA を 5 分かけて 1 μL 注入した。処置から 48 時間飼育後に屠殺し、パラフィン包埋し、脳病理切片を作成した。抗 TH 抗体を用いて免疫染色した。

4. 研究成果

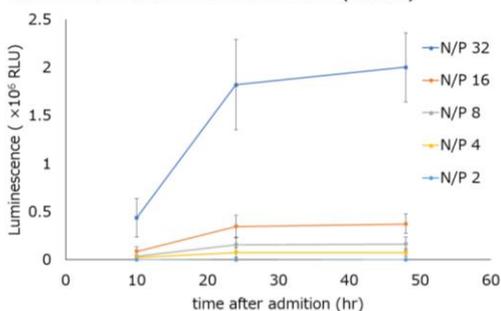
(1) マウス初代培養アストロサイトを回収して、培養した。蛍光免疫染色にて、GFAP を高発現している細胞が得られた。このマウス初代培養アストロサイトに対し、レポーターアッセイで高効率に遺伝子導入を行えるキャリアの探索を行った。高分子ポリマーキャリア、特に pAsp[DET] を用いて、高効率な pDNA と mRNA の導入が可能であることが明らかになった。(図 2) この結果をもとに分化誘導因子として pAsp[DET] に LMX1A、ASCL1、BRN2 の mRNA を混載して投与し、アストロサイトからドーパミン作動性神経への分化誘導を試みた。72 時間後に固定し、抗 TH 抗体、抗 HuC/D 抗体で染色したが、明らかな神経細胞への分化は確認できなかった。

図2. ナノセルを用いた Gluc mRNA 導入(初代培養)



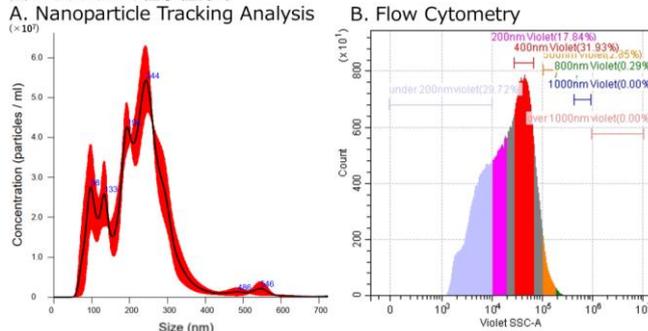
(2) アストロサイト不死化細胞株である、C8-D1A 株に対し、同様に Gluc mRNA の導入を行った。pAsp[DET] で N/P 比の上昇に従って、高効率な遺伝子導入が確認された(図 3)。このことから、キャリア搭載した遺伝子をアストロサイトに投与する場合、高 N/P 比の pAsp[DET] が適していることが明らかになった。初代培養と同様に LMX1A、ASCL1、NR4A2、PITX3 の mRNA を用いて、アストロサイトからドーパミン作動性神経への分化誘導を試みたが、やはり明らかな神経細胞への分化は確認できなかった。

図3. ナノセルを用いた Gluc mRNA 導入(細胞株)



(3) SHiSViB 法で高濃度ナノバブルを発生させた。同法によりおおむね直径 200-400nm で濃度 9×10^8 /mL 前後のナノバブルを安定的に発生させることが可能であった(図 4)。このナノバブルとキャリアフリーの 200ng の secNluc pDNA もしくは Gluc mRNA を混合し、C8-D1A を培養した Well に添加した。超音波照射によって遺伝子を導入したところ、照射時間依存的あるいは照射強度依存的に遺伝子導入が可能であることが分かった(図 5)。

図4. ナノバブルの粒子径分布



(4) PEG-PLL に搭載し secNluc pDNA を ナノバブルとともに C8-D1A に投与し、超音波照射と組み合わせて導入した。超音波照射を行わない場合と比較して、導入効率が 4.2 倍に向上した(図 6)。化学的遺伝子導入法と物理的遺伝子導入法を組み合わせることで、遺伝子の導入効率を向上させることが可能ながことが明らかになった。

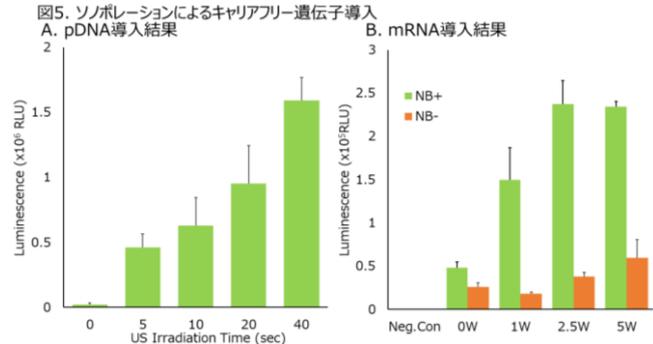


図6. PEG-PLLとソノポレーションによるpDNA導入(細胞株)

(5) パーキンソン病モデルマウスの確立

片側線条体に 6-OHDA を注入されたマウスの脳病理切片にて、線条体におけるドパミン作動性神経の脱落を生じており、片側パーキンソン病モデルマウスの作成方法が確立された(図 7)。

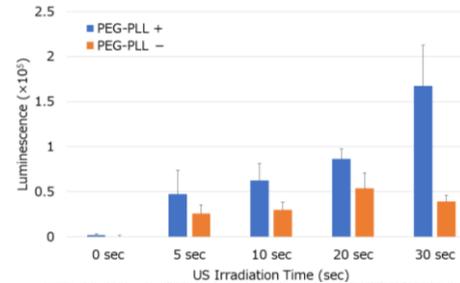


図7. 6-OHDAを局注したマウス脳冠状断(TH免疫染色)

以上の結果から、化学的手法ではキャリアとして高 N/P 比の pAsp[DET]を用いて、アストロサイトへ高効率な mRNA 導入が可能であること、物理的手法としてナノバブルを用いたソノポレーションでキャリアフリーの mRNA 導入が可能であること、さらに化学的手法と物理的手法を組み合わせることで相乗的に遺伝子導入効果を向上させることが明らかになった。今回の研究では分化誘導因子 mRNA を用いたアストロサイトからドパミン作動性神経の直接分化誘導の実現までは至らなかったものの、パーキンソン病モデル動物の作成方法を含めた、再生治療研究の基盤の構築という目的が達成された。



5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計7件（うち査読付論文 5件/うち国際共著 0件/うちオープンアクセス 4件）

1. 著者名 Kida Hiroshi, Nishimura Koyo, Ogawa Koki, Watanabe Akiko, Feril Loreto B., Irie Yutaka, Endo Hitomi, Kawakami Shigeru, Tachibana Katsuro	4. 巻 11
2. 論文標題 Nanobubble Mediated Gene Delivery in Conjunction With a Hand-Held Ultrasound Scanner	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Frontiers in Pharmacology	6. 最初と最後の頁 363
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.3389/fphar.2020.00363	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 Kamada Takashi, Miura Shiroh, Kida Hiroshi, Irie Ken-ichi, Yamanishi Yoshihiro, Hoshino Tomoaki, Taniwaki Takayuki	4. 巻 396
2. 論文標題 MIBG myocardial scintigraphy in progressive supranuclear palsy	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Journal of the Neurological Sciences	6. 最初と最後の頁 3~7
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1016/j.jns.2018.10.019	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 Harada Masaya, Miura Shiroh, Kida Hiroshi, Moritaka Taiga, Irie Ken-ichi, Kamada Takashi, Uchiyama Yusuke, Shima Sayuri, Mutoh Tatsuro, Hoshino Tomoaki, Taniwaki Takayuki	4. 巻 10
2. 論文標題 Reversible Conduction Failure in Anti-lactosylceramide-antibody-positive Combined Central and Peripheral Demyelination	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Frontiers in Neurology	6. 最初と最後の頁 600
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.3389/fneur.2019.00600	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 Kida Hiroshi, Feril Loreto B., Irie Yutaka, Endo Hitomi, Itaka Keiji, Tachibana Katsuro	4. 巻 13
2. 論文標題 Influence of Nanobubble Size Distribution on Ultrasound-Mediated Plasmid DNA and Messenger RNA Gene Delivery	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Frontiers in Pharmacology	6. 最初と最後の頁 855495
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.3389/fphar.2022.855495	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 立花 克郎、貴田 浩志	4. 巻 40
2. 論文標題 Drug delivery system 生体構造学的視点から	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Clinical Neuroscience	6. 最初と最後の頁 219-221
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 貴田 浩志、立花 克郎	4. 巻 34
2. 論文標題 超音波とナノバブルによる遺伝子治療の研究	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 eurosonology:神経超音波医学	6. 最初と最後の頁 77-79
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 Tanabe Hajime, Higuchi Yujiro, Kida Hiroshi, et al.	4. 巻 23
2. 論文標題 Clinical and genetic features of Charcot-Marie-Tooth disease 2F and hereditary motor neuropathy 2B in Japan	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Journal of the Peripheral Nervous System	6. 最初と最後の頁 40~48
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1111/jns.12252	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 -

〔学会発表〕 計24件(うち招待講演 4件/うち国際学会 4件)

1. 発表者名 貴田浩志, 遠藤日富美, フェリル ロリト, 入江 豊, 立花 克郎
2. 発表標題 非リボソーム化ナノバブルを用いた96ウェル細胞培養プレートでの遺伝子導入の開発
3. 学会等名 第36回日本DDS学会学術集会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 貴田 浩志, 原田 雅也, 森高 泰河, 高橋 知之, 遠藤 日富美, フェリル ロリト, 入江 豊, 谷脇 考恭, 立花 克郎
2. 発表標題 In-vitro gene transfer system using nanobubbles and sonoporation in glial cells
3. 学会等名 第61回日本神経学会学術大会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 貴田浩志, 遠藤日富美, フェリル ロリト, 立花 克郎
2. 発表標題 非リポソーム化ナノバブルを用いたアストロサイト細胞株への遺伝子導入の開発
3. 学会等名 第39回脳神経超音波学会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 貴田 浩志, Loreto Feril B, 遠藤 日富美, 立花 克郎
2. 発表標題 非リポソーム化ナノバブルを用いた新規の超音波遺伝子導入法の開発
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 貴田浩志, Loreto B. Feril, 遠藤 日富美, 立花 克郎
2. 発表標題 非リポソーム化ナノバブルを用いた新規の超音波遺伝子導入法の開発
3. 学会等名 日本超音波医学会第30回九州地方会学術集会.
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 貴田浩志、遠藤日富美、Loreto B. Feril、入江豊、立花克郎
2. 発表標題 携帯型超音波診断装置を用いたナノバブルによる遺伝子導入法の開発
3. 学会等名 日本解剖学会 第76回九州支部学術集会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 貴田 浩志, Saliev Timur, 渡邊 晶子, Sheng Hong, 遠藤 日富美, Feril Loreto B, 立花 克郎
2. 発表標題 抗癌剤と超音波応答性ナノバブルの併用による抗腫瘍効果の最適条件探索法の開発
3. 学会等名 日本脳神経超音波学会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 貴田 浩志, 西村光洋, 小川昴輝, Feril Loreto B, 遠藤 日富美, 立花 克郎
2. 発表標題 ナノバブルを用いた超音波遺伝子導入法開発の試み
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 貴田浩志、Loreto B Feril、遠藤日富美、立花 克郎
2. 発表標題 超音波応答性ナノバブルによるin vivo遺伝子導入法の開発
3. 学会等名 日本超音波医学会第29回九州地方会学術集会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 貴田 浩志、遠藤 日富美、Loreto B. Feril、立花 克郎
2. 発表標題 ナノバブル粒子径と超音波応答性の関連性に関する探索研究
3. 学会等名 日本超音波医学会 第94回学術集会（招待講演）
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 Hiroshi Kida, Hitomi Endo, Feril B Loreto, Yutaka Irie, Katsuro Tachibana
2. 発表標題 In-vitro CRISPR/Cas9 genome editing system using nanobubbles and sonoporation in glial cells
3. 学会等名 17th Asian Oceanian Congress of Neurology (AOCN 2021) (国際学会)
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 貴田浩志、遠藤日富美、Loreto B. Feril、入江豊、立花克郎
2. 発表標題 ナノバブルと超音波穿孔法によるアストロサイトのIn vitro CRISPR/Cas9ゲノム編集システムの開発
3. 学会等名 第40回日本脳神経超音波学会総会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 貴田浩志、遠藤 日富美 Loreto B. Feril、立花 克郎
2. 発表標題 ウルトラファインバブルの物理学的性質の解明 -超音波による遺伝子導入能に気泡径が与える影響-
3. 学会等名 第37回日本DDS学会学術集会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 貴田浩志, Loreto B. FERIL, 遠藤日富美, 立花克郎
2. 発表標題 ナノバブル粒子径の調整法と超音波遺伝子導入効率への影響
3. 学会等名 日本超音波医学会 第31回九州地方会学術集会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 貴田浩志、遠藤日富美、Loreto B. Feril、立花克郎
2. 発表標題 ウルトラファインバブルを用いた超音波穿孔法による遺伝子導入研究と中枢神経系疾患への治療応用の試み
3. 学会等名 第64回日本脳循環代謝学会学術集会（招待講演）
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 貴田浩志、遠藤日富美、Loreto B. Feril、入江豊、立花克郎
2. 発表標題 EGFR内在化経路を介したナノ粒子による遺伝子導入
3. 学会等名 日本解剖学会第77回九州支部学術集会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 Hiroshi Kida, Hitomi Endo, Loreto B Feril, Katsuro Tachibana
2. 発表標題 Effect of Nanobubble Size Distribution on Ultrasound-mediated Gene Delivery.
3. 学会等名 2021 Congress of State of the Art in Asia: Interventional & Therapeutic Ultrasound (招待講演) (国際学会)
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 貴田 浩志、Loreto B. FERIL、遠藤 日富美、位高 啓史、立花 克郎
2. 発表標題 アルブミン殻ナノバブルを用いたキャリアフリー-mRNAソノポレーション
3. 学会等名 第20回遺伝子・デリバリー研究会シンポジウム
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 貴田浩志
2. 発表標題 明日からできる超音波穿孔法(ソノポレーション): 遺伝子・薬物導入の原理と方法
3. 学会等名 第4回超音波分子診断治療研究会
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 Hiroshi Kida, Hitomi Endo, Loreto B. Feril, Yutaka Irie, Keiji Itaka, Katsuro Tachibana
2. 発表標題 Influence of nanobubble size distribution on ultrasound-mediated plasmid DNA and messenger RNA gene delivery
3. 学会等名 21th Annual International Symposium for Therapeutic Ultrasound (ISTU 2022) (国際学会)
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 Hiroshi Kida, Hitomi Endo, Loreto B. Feril, Yutaka Irie, Keiji Itaka, Katsuro Tachibana
2. 発表標題 Carrier-free mRNA sonoporation into astrocytic cells using albumin-based nanobubble
3. 学会等名 第63回日本神経学会学術大会
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 貴田浩志、Loreto B. FERIL、遠藤日富美、位高啓史、立花 克郎
2. 発表標題 ナノバブルを用いたpDNAとmRNAのソノポレーション効率に関する比較検討
3. 学会等名 日本超音波医学会 第95回学術集会
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 貴田浩志、山崎裕太郎、遠藤日富美、Loreto B. Feril、立花克郎
2. 発表標題 ナノバブルと超音波を用いた中枢神経への薬物送達
3. 学会等名 第41回日本脳神経超音波学会総会 / 第25回日本栓子検出と治療学会（招待講演）
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 Hiroshi Kida, Hitomi Endo, Loreto B. Feril, Yutaka Irie, Katsuro Tachibana
2. 発表標題 The Effect of Bubble Size on Ultrasonic Gene Therapy.
3. 学会等名 20th Annual International Symposium for Therapeutic Ultrasound (ISTU 2021) (国際学会)
4. 発表年 2021年

〔図書〕 計1件

1. 著者名 Hiroshi Kida, Katsuro Tachibana	4. 発行年 2021年
2. 出版社 Jenny Stanford Publishing	5. 総ページ数 294
3. 書名 Ultrafine Bubbles	

〔出願〕 計1件

産業財産権の名称 抗体と遺伝子に結合能を有するポリペプチド	発明者 貴田 浩志、立花 克郎	権利者 福岡大学
産業財産権の種類、番号 特許、特願2021-115889	出願年 2021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
研究協力者	位高 啓史 (Itaka Keiji)		
研究協力者	片山 佳樹 (KATAYAMA Yoshiki)		
研究協力者	高橋 知之 (Takahashi Tomoyuki)		

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
---------	---------