

令和 5 年 6 月 19 日現在

機関番号：32643
研究種目：基盤研究(B)（一般）
研究期間：2020～2022
課題番号：20H04519
研究課題名（和文）超音波イムノモジュレーションによるリンパ球浸潤促進に基づく革新的がん治療法の開発

研究課題名（英文）Development of novel cancer therapy based on promotion of tumor infiltrating lymphocyte by the immunomodulation with ultrasound technology

研究代表者
鈴木 亮（Suzuki, Ryo）
帝京大学・薬学部・教授

研究者番号：90384784
交付決定額（研究期間全体）：（直接経費） 13,700,000円

研究成果の概要（和文）：近年、養子免疫療法は血液系がんで良好な臨床成績を上げているが、免疫抑制的な腫瘍微小環境（TME）を有する固形がんに対する効果は限定的である。そこで本研究では、マイクロバブル（MB）への超音波（US）照射による TME 変化を利用した養子免疫療法の固形がん治療への応用の可能性を検討した。MBとUS照射によりがん組織を処置後、養子免疫療法を併用したところ、抗腫瘍効果の増強が認められた。このことより、MBとUS照射は、固形がんに対する養子免疫療法の効果を高めることのできる有望な併用療法になることが示唆された。

研究成果の学術的意義や社会的意義

本研究は、養子免疫療法で課題となっていた固形がんに対する治療効果を得るための画期的な併用療法を提案するものである。養子免疫療法として注目されているCAR-T療法は、血液がんに対して著効を示していたことから、マイクロバブルと超音波照射の併用が可能となれば、様々な難治性固形がんに対する革新的な治療法になるものと期待される。そのため、本研究は、学術的にも社会的にも大きな意義のある基礎研究結果である。

研究成果の概要（英文）：Adoptive immunotherapy such as CAR-T therapy has achieved good clinical results in hematologic cancers. However, the efficacy of adoptive immunotherapy is limited in solid tumors with immunosuppressive tumor microenvironment (TME). Therefore, it is necessary to change the TME to activate antitumor immunity. In this study, we attempted to change the TME via induction of tumor tissue damage by the mechanical action of microbubble (MB) under ultrasound (US) irradiation and investigated the possibility of enhancing the antitumor effect in adoptive immunotherapy combined with the treatment of MB and US irradiation. The antitumor effect was enhanced when adoptive immunotherapy was combined with MB and US irradiation. This result suggests that MB and US irradiation are promising a combination therapy that can enhance the efficacy of adoptive immunotherapy for solid tumors by inducing immunological TME conversion (immunomodulation).

研究分野：超音波医学

キーワード：超音波 マイクロバブル 養子免疫療法 腫瘍微小環境 イムノモジュレーション

様式 C - 19、F - 19 - 1、Z - 19 (共通)

1. 研究開始当初の背景

活性化リンパ球療法や CAR-T 細胞療法では、活性化リンパ球や人工的に作成した細胞傷害性 T 細胞を輸注するのみであり、移入した細胞のがん組織への遊走・浸潤は細胞任せであった。そのため、ターゲット細胞が血管内に存在する白血病やリンパ腫への効果は高いものの、血管外への浸潤が必要な組織内の固形がんに対する効果が不十分であった。この問題を解決するためには、移入した細胞の積極的な体内動態制御が重要な課題となっている。

2. 研究の目的

本研究では、超音波応答性マイクロバブルへの超音波照射により生じる機械的・熱的作用でがん組織を刺激し、腫瘍内の免疫微小環境の変化(イムノモジュレーション)を介した移入リンパ球の固形がん移行性促進に基づく難治性固形がんに対する効果的な養子免疫療法の確立を行う。そこで本研究では、以下の項目について検討することとした。

- (1) マイクロバブルと超音波の併用によるがん組織内の免疫微小環境を抗腫瘍免疫型へ変化させ、がん組織への免疫担当細胞の浸潤性改善による抗腫瘍効果の増強について検討するため、マイクロバブルと超音波照射の併用による内在性免疫担当細胞の活性化について検討した。
- (2) 初期の検討(目的(1))で使用していたマイクロバブルの安定性が悪く、静脈内投与で速やかに血中から消失してしまうことが判明した。がん組織への直接投与では、適応が体表に近いがん組織に限られてしまうことから、静脈内投与に耐えうるマイクロバブルの開発が必要となる。そこで、生体内での安定性や血中滞留性を改善したマイクロバブルの開発を行った。
- (3) 目的(2)で開発したマイクロバブルと超音波照射によるがん組織の処置を行った後に、養子免疫療法として T 細胞を移入したマウスにおける治療を検討した。また、この併用療法における腫瘍内免疫環境の変化を解析した。さらに、養子免疫療法を行う前のマイクロバブルと超音波照射によるがん組織の処置が、抗腫瘍効果に影響を及ぼすと考え、マイクロバブル投与量に関する最適化を行った。

3. 研究の方法

- (1) Distearoyl phosphatidylcholine (DSPC) : polyethyleneglycol 修飾 phosphatidylethanolamine (DSPE-PEG(2K)) = 94 : 6 (モル比) のリポソームを調製し、ガラスバイアルに入れ、バイアル内の空気をパーフルオロプロパンに置換し、密封した。その後、パーフルオロプロパンで加圧し、バス型ソニケーターで超音波照射することで、パーフルオロプロパンを内包ガスにもつマイクロバブルを調製し、実験に供した。
マウス結腸がん細胞 (Colon26 細胞) (1×10^6 cells/100 μ L) を BALB/c マウスの後背部皮下に移植した。8日後、脂質濃度として 0.1 mg/mL のマイクロバブルを 30 μ L 腫瘍内に投与した。その直後に腫瘍に向けて経皮的に超音波 (Frequency : 1 MHz, Duty : 50%, Burst Rate : 2.0 Hz, Intensity : 1, 2, 3, 4 W / cm^2 , 照射時間 : 120 秒) 照射した。その後、がん組織内の細胞の状態を検討するため、組織を回収し、組織切片を作成後、HE 染色による顕微鏡観察を行った。また、がん治療効果は、腫瘍移植後の腫瘍体積 (長径 \times 短径²) \times 0.5 (mm^3) を指標に評価した。なお、マイクロバブルを投与しない群においても同様の超音波照射を行い比較検討した。
- (2) DSPC : Distearoyl phosphatidylglycerol (DSPG) : DSPE-MPEG (2k) = 0 ~ 90 : 90 ~ 0 : 10 (モル比) をクロロホルム・メタノール・アンモニア水の混合溶媒に溶解させ、ロータリーエバポレーターにて有機溶媒を減圧留去し、脂質薄膜を作製した。その後、脂質薄膜をデシケーターにて終夜減圧し有機溶媒を完全に除去した。この脂質薄膜に 100 mM リン酸緩衝液 (pH 7.4) を添加し水和した。水和後、さらに恒温振とう水槽を用いて振とう (65、30 分間、160 rpm) しリポソームとした。調製したリポソーム (最終脂質濃度 : 2 mM, 250 μ L) とプロピレングリコール (45 μ L)、生理食塩水 (705 μ L) を 2 mL 用バイアル瓶に添加 (脂質最終濃度 : 0.5 mM) し、パーフルオロプロパンでバイアル瓶内の空気を置換後アルミキャップで密封した。密封したバイアル瓶は 1 分間氷冷し、その後高速振とう機 (VIALMIX[®]) を用いて 45 秒間攪拌し、マイクロバブルとした。攪拌後のマイクロバブルは 5 分間氷冷することで粗熱を除去し、2 mL 用バイアル瓶を倒立状態で 15 分間室温静置した。その後、粒子径の大きなマイクロバブルを浮遊させ除去するために、24G の針とシリンジを用いて下層のマイクロバブル懸濁液を採取し、実験に供した。なお、調製したマイクロバブルの

平均粒子径および個数濃度は、コールターカウンターを用いて計測した。

マイクロバブルの安定性は、超音波造影における造影輝度の変化を指標に評価した。500 mLの脱気PBS (37°C、攪拌下) にマイクロバブル (4×10^7 個) を添加し、超音波撮像 (フレームレート: 1 Hz、周波数: 6.5 MHz、ゲイン: 1 dB、深さ: 2.0 cm、ダイナミックレンジ: 72 dB、MI: 0.2) を行った。撮像した造影はImage Jを用いて輝度解析し、相対輝度を算出した。相対輝度は最高輝度から、次式 (相対輝度 = 輝度 / 最高輝度 $\times 100$ (%)) を用いて算出し、得られた相対輝度から、マイクロバブルの造影半減期を算出し比較検討した。

マイクロバブルの血中滞留性は、マイクロバブルを正常マウスに投与後、腎臓の血流イメージングにおける、造影半減期を指標に評価した。ddY マウス (雌性、6 週齢) にバブルを 1×10^7 個/20 μ L 投与した後、超音波撮像 (フレームレート: 1 Hz、周波数: 6.5 MHz、ゲイン: 1 dB、深さ: 2.0 cm、ダイナミックレンジ: 72 dB、MI: 0.2) を行った。撮像した動画を image J を用いて輝度解析を行ない、その値から相対輝度を算出した。なお、相対輝度が 50% になる時間を造影半減期として比較検討した。

- (3) 乳がん細胞株 (4T1) 移植マウスに DSPC : DSPG : DSPE-MPEG (2k) = 3 : 6 : 1 (モル比) のマイクロバブルを静脈内投与するとともにがん組織に超音波 (周波数: 1 MHz、Duty cycle: 50%、照射強度: 4 W/cm²、照射時間: 2 分) を照射した。その 1 日後に正常マウスの脾臓から磁気ビーズ法で回収した CD8⁺ T 細胞を静脈内投与した。その後の腫瘍体積を指標に抗腫瘍効果を評価した。また、治療後の腫瘍内の免疫微小環境を免疫組織化学染色やフローサイトメトリーにより解析した。

4. 研究成果

- (1) マイクロバブル存在下および非存在下における超音波照射強度によるがん組織への傷害について検討を行った結果、マイクロバブル非存在下における超音波照射による組織傷害は観察されなかった。

一方、マイクロバブル存在下超音波照射すると、照射強度依存的な組織傷害範囲の拡大が観察された。そこで、担がんマウスにおける腫瘍増殖抑制効果を検討したところ、マイクロバブル非存在下における超音波照射では、腫瘍増殖抑制効果が認められなかった。一方、マイクロバブル存在下では、超音波照射強度依存的な腫瘍増殖抑制効果が認められた (図 1)。このことから、担がんマウスにおける腫瘍増殖抑制効果は、マイクロバブルの圧壊に伴う

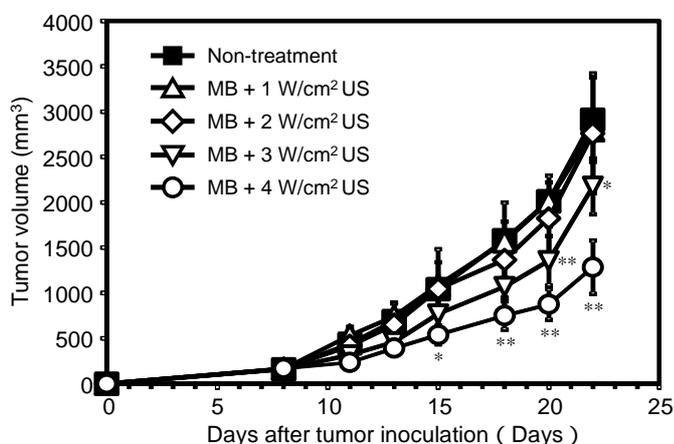


図 1 マイクロバブルと超音波照射によるがん治療効果

がん組織への直接的な傷害が治療効果に寄与していると考えられた。このがん組織への直接的な傷害誘導による、抗腫瘍免疫の活性化について検討するため、抗腫瘍免疫において主要なエフェクター細胞として働くことが知られている CD8⁺ T 細胞の関与について検討した。その結果、CD8⁺ T 細胞を除去したマウスにおいて、治療効果が認められなくなった。このことから、マイクロバブルと超音波照射の組み合わせによるがん組織の傷害で効果的な抗腫瘍免疫が誘導されていることが明らかとなった。これは、マイクロバブルと超音波照射の組み合わせによるがん組織傷害により、腫瘍微小環境が抗腫瘍的な免疫環境に転換されたためではないかと考えられた。この結果より、マイクロバブルと超音波照射の組み合わせによる物理的なエネルギーで、がん組織の傷害誘導を起点とした抗腫瘍免疫誘導の可能性を見出すことができた。

- (2) 前項で得られた抗腫瘍免疫誘導によるがん治療を、種々のがん種に応用していくことを考えた場合、マイクロバブルをがん組織に直接投与するのみならず、マイクロバブルを全身投与し、血流を介してがん組織にマイクロバブルをデリバリーすることが重要であると考えられる。その場合、マイクロバブルの血中での安定性や滞留性に優れたマイクロバブルが必要となる。残念ながら、前項で利用したマイクロバブルの安定性は低く、血中で速やかに崩壊し、マイクロバブルとしての機能が失われてしまうことが明らかとなった。そこで、血中でも安定性の高いマイクロバブルの開発を行った。リポソーム研究において、リポソーム膜成分に Distearoyl phosphatidylglycerol (DSPG) を導入することで、膜の安定性が

増大することが報告されている。この結果を参考に、外殻成分に DSPG を添加したマイクロバブルを調製した。なお、本検討ではマイクロバブルの外殻に 0～90%の DSPG を含有するマイクロバブルを調製し、各マイクロバブルの特性評価を行った。各マイクロバブルの平均粒子径を測定した結果、平均粒子径が 2.3～2.7 μm のマイクロバブルであることが明らかとなった。

そこで次に、*in vitro*でのマイクロバブルの安定性を超音波造影により評価した。その結果、DSPG 含量が 60%のマイクロバブルの造影半減期が最も長く、安定性が高いことが明らかとなった。次に、マイクロバブルをマウスに投与し、血中での安定性・

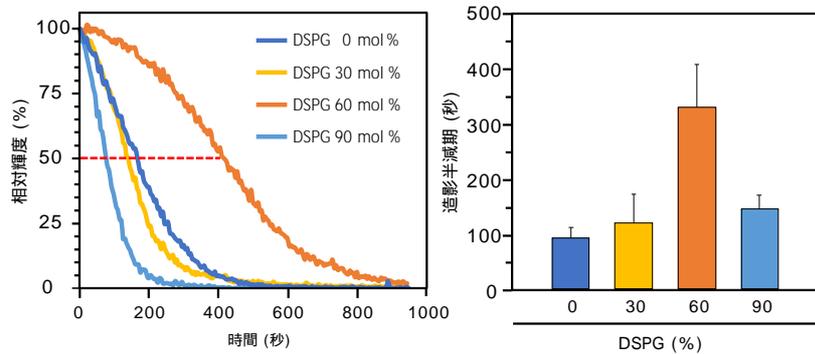


図2 マイクロバブルの血中滞留性 (*in vivo*)

滞留性を評価した(図2)。その結果、この検討でも DSPG 含量が 60%のマイクロバブルの造影半減期が長いことが明らかとなった。このことから、DSPG 含量 60%のマイクロバブルが、生体内での安定性や血中滞留性に優れたマイクロバブルであることが示唆された。以降の検討では、この DSPG 含量 60%のマイクロバブルを実験に使用した

- (3) 本検討では、T 細胞移入による養子免疫療法に対する抗腫瘍効果を検討するため、がん組織に内在性の T 細胞の浸潤が少ない Cold 腫瘍として知られている乳がん細胞株 (4T1) を移植したマウスに対する治療を行うこととした。マイクロバブルと超音波照射でがん組織を処置し、CD8⁺ T 細胞を移入することで、抗腫瘍効果が

増強された(図3)。このように、養子免疫療法の前にマイクロバブルと超音波照射による処置を行うことで、養子免疫療法の治療効果を高められることが示された。マイクロバブルに超音波を照射すると、マイクロバブルの振動や圧壊のような機械的作用が誘導される。このマイクロバブルの挙動が、がん組織に直接的な影響を与える。したがって、血流を介してがん組織内に流入するマイクロバブルの量が腫瘍微小環境の変化に影響を与え、その後

【治療スケジュール】

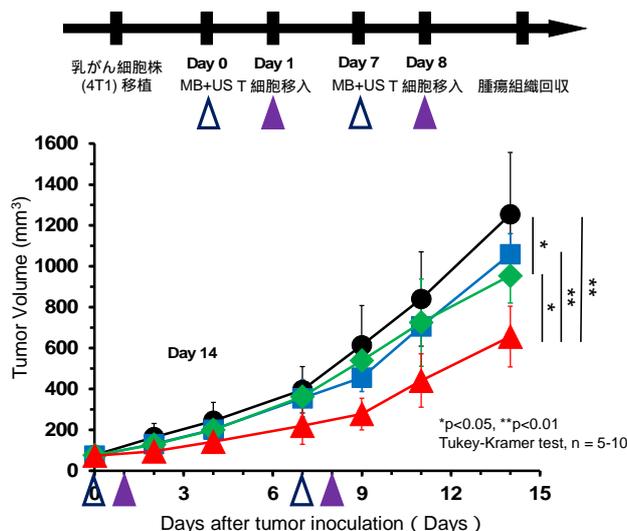


図3 マイクロバブルと超音波照射および養子免疫療法によるがん治療効果

の養子免疫療法の併用効果を左右する可能性がある。そこで、マイクロバブル投与量の影響を評価した(図4)。その結果、マイクロバブルの投与量に最適投与量が存在し、今回の検討では、マイクロバブルの投与量が 1×10^7 個/マウスにおいて、最も高い抗腫瘍効果が得られることが明らかとなった。そこで、この最適化された併用療法における腫瘍内の免疫微小環境について検討した。

併用治療後のがん組織を回収し、組織切片を作成後、がん組織内の CD8⁺ 細胞を免疫組織化学染色にて観察した(図5)。その結果、マイクロバブルと超音波照射を処置しただけでは、腫瘍内の CD8⁺ 細胞の増加は確認できなかった。一方、CD8⁺ T 細胞の移入では、腫瘍内の CD8⁺ 細胞数が増加した。さらに、マイクロバブルと超音波照射と CD8⁺ T 細胞移入を併用した群では、CD8⁺ 細胞数のさらなる増加が認められた。このことから、マイクロバブルと超音波照射後に CD8⁺ T 細胞を移入することで、腫瘍内において抗腫瘍免疫のエフェクター細胞である CD8⁺ T 細胞が増加し、これが抗腫瘍効果の増強につながったものと推察さ

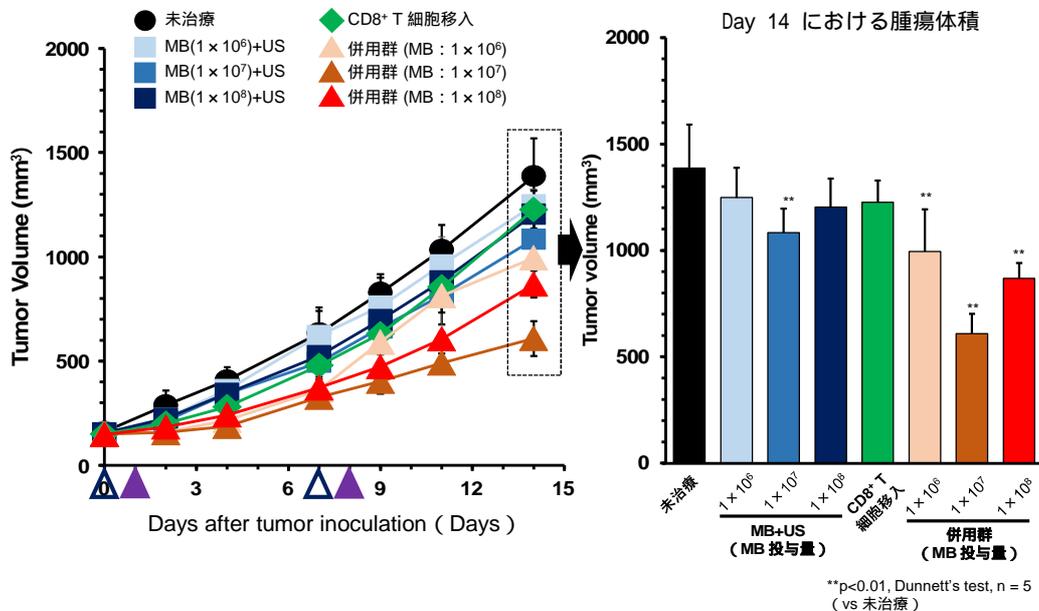


図4 マイクロバブルと超音波照射および養子免疫療法の併用におけるがん治療効果におよぼすマイクロバブル投与量の影響

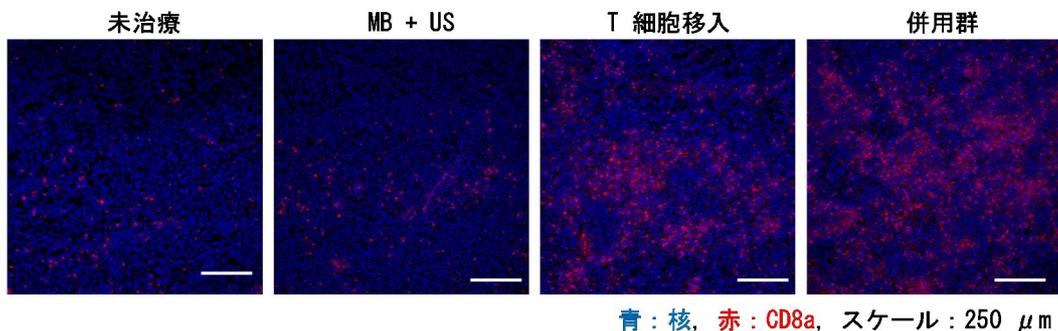


図5 併用治療 (Day14) におけるがん組織内の CD8⁺ 細胞の免疫組織化学染色

れた。また、このような腫瘍内の免疫微小環境の変化は、マイクロバブルと超音波照射による効果であると考えられた。マイクロバブルと超音波照射によるがん組織への影響は、超音波照射下におけるマイクロバブルの機械的作用でがん組織が直接的に傷害されることに起因するものと考えられる。このような物理的作用で傷害されたがん組織では、傷害された細胞から危険因子が放出され、自然免疫系の活性化が誘導されているものと考えられる。そこで、マイクロバブルと超音波照射で処置したがん組織内での自然免疫系の活性化について検討するため、NK 細胞数の変化を指標に検討した (図6)。その結果、マイクロバブルと超音波照射での処置から 3 日後に腫瘍内の NK 細胞数が増加することが明らかとなった。このことより、マイクロバブルと超音波照射によりがん組織を処置することで、腫瘍内の自然免疫系が活性化されることで、腫瘍内の免疫微小環境が抗腫瘍免疫誘導型に転換し、CD8⁺ T 細胞移入による養子免疫療法の効果が増強したものと考えられた。

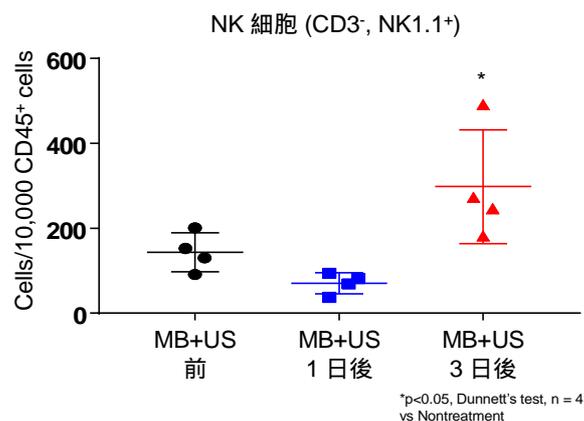


図6 マイクロバブルと超音波照射後の腫瘍内の免疫微小環境の変化 (NK 細胞の解析: フローサイトメトリー)

以上の結果より、マイクロバブルと超音波は、固形がんに対する CD8⁺ T 細胞の養子免疫療法の抗腫瘍効果を増強できる有用な併用療法であることが示された。また、この抗腫瘍効果増強において、マイクロバブルの投与量の最適化が重要であることが示された。

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計11件（うち査読付論文 11件 / うち国際共著 0件 / うちオープンアクセス 1件）

1. 著者名 Omata Daiki, Munakata Lisa, Kageyama Saori, Suzuki Yuno, Maruyama Tamotsu, Shima Tadimitsu, Chikaarashi Takumi, Kajita Naoya, Masuda Kohji, Tsuchiya Naoto, Maruyama Kazuo, Suzuki Ryo	4. 巻 30
2. 論文標題 Ultrasound image-guided gene delivery using three-dimensional diagnostic ultrasound and lipid-based microbubbles	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Journal of Drug Targeting	6. 最初と最後の頁 200 ~ 207
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1080/1061186X.2021.1953510	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 Kinoshita Chisato, Kikuchi-Utsumi Kazue, Aoyama Koji, Suzuki Ryo, Okamoto Yayoi, Matsumura Nobuko, Omata Daiki, Maruyama Kazuo, Nakaki Toshio	4. 巻 4
2. 論文標題 Inhibition of miR-96-5p in the mouse brain increases glutathione levels by altering NOVA1 expression	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Communications Biology	6. 最初と最後の頁 182
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1038/s42003-021-01706-0	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 Omata Daiki, Munakata Lisa, Maruyama Kazuo, Suzuki Ryo	4. 巻 44
2. 論文標題 Enhanced Vascular Permeability by Microbubbles and Ultrasound in Drug Delivery	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Biological and Pharmaceutical Bulletin	6. 最初と最後の頁 1391 ~ 1398
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1248/bpb.b21-00453	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 60
2. 論文標題 Relation between thresholds of free radical generation and atomization under ultrasound exposure	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Japanese Journal of Applied Physics	6. 最初と最後の頁 SDDD13 ~ SDDD13
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.35848/1347-4065/abf600	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	4. 巻 48
2. 論文標題 Safety and therapeutic application of cavitation	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Choonpa Igaku	6. 最初と最後の頁 227 ~ 239
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.3179/jjmu.JJMU.R.185	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 Yamaguchi Kohei, Matsumoto Yoko, Suzuki Ryo, Nishida Haruka, Omata Daiki, Inaba Hirofumi, Kukita Asako, Tanikawa Michihiro, Sone Kenbun, Oda Katsutoshi, Osuga Yutaka, Maruyama Kazuo, Fujii Tomoyuki	4. 巻 112
2. 論文標題 Enhanced antitumor activity of combined lipid bubble ultrasound and anticancer drugs in gynecological cervical cancers	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Cancer Science	6. 最初と最後の頁 2493 ~ 2503
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1111/cas.14907	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 Kumagai Shogo, Koyama Shohei et al.	4. 巻 40
2. 論文標題 Lactic acid promotes PD-1 expression in regulatory T?cells in highly glycolytic tumor microenvironments	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Cancer Cell	6. 最初と最後の頁 201 ~ 218.e9
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.ccell.2022.01.001	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 Maruyama, T., Sugii, M., Omata, D., Unga, J., Shima, T., Munakata, L., Kageyama, S., Hagiwara, F., Suzuki, Y., Maruyama, K., Suzuki, R.	4. 巻 590
2. 論文標題 Effect of lipid shell composition in DSPG-based microbubbles on blood flow imaging with ultrasonography	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Int. J. Pharm.	6. 最初と最後の頁 119886
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.ijpharm.2020.119886	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 Shimizu, R.-I., Suzuki, R., Kudo, N.	4. 巻 2020-September
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, IUS	6. 最初と最後の頁 9251363
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 Saito, T., Seki, M., Nozaki, K., Masuda, K., Miyamoto, Y., Omata, D., Suzuki, R.	4. 巻 2020-September
2. 論文標題 Evaluation of damage on vascular endothelial cells under exposure of burst wave with presence of lipid bubbles	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 IEEE International Ultrasonics Symposium, IUS	6. 最初と最後の頁 9251363
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1109/IUS46767.2020.9251363	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, D., Hagiwara, F., Munakata, L., Shima, T., Kageyama, S., Suzuki, Y., Azuma, T., Takagi, S., Seki, K., Maruyama, K., Suzuki, R.	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 J. Pharm. Sci.	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 -

〔学会発表〕 計12件 (うち招待講演 3件 / うち国際学会 1件)

1. 発表者名 鈴木 亮、影山彩織、小俣大樹、宗像理紗、丸山一雄
2. 発表標題 リビッドバブルと超音波を利用したがん組織内血管透過性促進法の開発
3. 学会等名 第30回日本バイオイメーシング学会学術集会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 伊藤芳樹、齋藤達也、梶田直哉、宮本義孝、鈴木亮、丸山一雄、小俣大樹、樹田晃司
2. 発表標題 血管内皮細胞に付着した微小気泡の密度に対する超音波照射下での細胞損傷の検証
3. 学会等名 第42回超音波エレクトロニクスの基礎と応用に関するシンポジウム
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 鈴木 亮、小俣大樹、宗像理紗、丸山一雄
2. 発表標題 マイクロバブルと超音波を利用した血管透過性促進に基づく革新的な薬物デリバリーシステム（DDS）の開発
3. 学会等名 日本薬学会第142年会（招待講演）
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 丸山 保、宗像理紗、小俣大樹、萩原芙美子、鈴木悠乃、小山正平、岡田欣晃、工藤信樹、鈴木 亮
2. 発表標題 マイクロバブルと超音波併用による免疫微小環境の変化と養子免疫療法の抗腫瘍効果増強に関する基礎的検討
3. 学会等名 日本薬学会第142年会
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 宗像理紗、青枝大貴、小山正平、小俣大樹、丸山 保、鈴木悠乃、萩原芙美子、岡田欣晃、吉岡靖雄、鈴木 亮
2. 発表標題 免疫抑制的な腫瘍内微小環境を有する腫瘍への効果的ながん免疫療法構築に向けた基礎的研究
3. 学会等名 日本薬学会第142年会
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 清水理一郎、工藤信樹、鈴木 亮
2. 発表標題 生体内毛細血管の血管透過性検討を目指した3次元共培養モデルの開発
3. 学会等名 日本超音波医学会第94回学術集会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 岡田 欣晃
2. 発表標題 血管透過性を標的とする新戦略でのがん・炎症性疾患治療の可能性
3. 学会等名 Angiogenesis & Immunology Research-Hepatocellular Carcinoma (招待講演)
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 鈴木 亮
2. 発表標題 ファインバブルの超音波診断・治療への応用
3. 学会等名 最近の化学工業講習会 (招待講演)
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 齊藤達也、関政和、大塚拓也、梶田直哉、宮本義孝、小俣大樹、丸山一雄、鈴木亮、梶田晃司
2. 発表標題 微小気泡存在下での超音波照射による血管内皮細胞への影響に関する検証
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 小俣大樹、丸山 保、宗像理紗、影山彩織、萩原芙美子、鈴木悠乃、丸山一雄、鈴木 亮
2. 発表標題 脳標的薬物デリバリーに向けたマイクロバブル内包ガスの最適化
3. 学会等名 第29回日本バイオイメージング学会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 Ryo Suzuki, Lisa Munakata, Daiki Omata, Tamotsu Maruyama, Yuno Suzuki, Saori Kageyama, Fumiko Hagiwara, Kazuo Maruyama
2. 発表標題 Development of effective cancer therapy by the combination of sonotherapy and immunotherapy
3. 学会等名 7th International Symposium on Focused Ultrasound (国際学会)
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 横山桜子、濱野展人、高橋葉子、矢野結友、佐々木愛理、小野滉太、鈴木亮、丸山一雄、根岸洋一
2. 発表標題 ICAM-1ターゲティングナノバブルによる超音波イメージング
3. 学会等名 第36回日本DDS学会
4. 発表年 2020年

〔図書〕 計1件

1. 著者名 鈴木 亮	4. 発行年 2022年
2. 出版社 化学工学会 ファインバブル学会連合	5. 総ページ数 10
3. 書名 最近の化学工学70 進化するファインバブル技術と応用展開	

〔産業財産権〕

〔その他〕

帝京大学薬学部薬物送達学研究室
<https://www.teikyo-dds.com/>
 帝京大学薬学部（大学）
https://www.teikyo-u.ac.jp/faculties/pharmacy_d
 帝京大学薬学部ホームページ
<http://www.pharm.teikyo-u.ac.jp/>
 帝京大学薬学部薬物送達学研究室
<https://www.teikyo-dds.com/>

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	工藤 信樹 (Kudo Nobuki) (30271638)	北海道大学・情報科学研究院・准教授 (10101)	
研究分担者	岡田 欣晃 (Okada Yoshiaki) (50444500)	大阪大学・薬学研究科・准教授 (14401)	
研究分担者	小山 正平 (Koyama Shohei) (80767559)	大阪大学・医学系研究科・特任助教 (14401)	

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