

## 科学研究費助成事業 研究成果報告書

令和 5 年 6 月 21 日現在

機関番号：10101

研究種目：基盤研究(B) (一般)

研究期間：2020～2022

課題番号：20H04542

研究課題名(和文)血管内で振動する微小気泡が血管内皮と血管透過性に与える機械的・生理的作用の解明

研究課題名(英文)Elucidation of mechanical and biological effects of oscillating microbubbles on capillary endothelial cells and extravasation

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) 13,200,000円

研究成果の概要(和文)：薬物送達における超音波の機械的・生理的作用機序の解明を目指し、以下を検討した。まず、細胞の物理特性を模擬したゲルを用いて内腔径10ミクロンの管腔ファントムを作成し、気泡のダイナミクスが生じる内腔変形とゲル硬さの関連を調べた。次に、血管内皮細胞の3次元培養により毛細血管をゲル内に作成し、その内皮細胞層からの薬剤漏出と細胞損傷を共焦点蛍光観察により明らかにした。さらに、ラット腸間膜を用いたex vivo実験を通じて、実組織の毛細血管内における微小気泡ダイナミクスを明らかにした。最後に、超音波による樹状細胞の機械刺激を実現し、超音波照射による免疫機能活性化の可能性を明らかにした。

研究成果の学術的意義や社会的意義

血管内の微小気泡への超音波照射による局所薬物送達は、実現に向けて多くの基礎的・臨床的研究が進められている。しかし、毛細血管内気泡のダイナミクスとそれが内皮細胞に与える影響の直接観察は難しく、薬物送達の根源的な作用機序は解明されていない。本研究では、ゲル、三次元培養細胞、腸間膜を用いて3種類の毛細血管ファントムを作成し、腔内における気泡ダイナミクスの高速度観察、血管外漏出の増加と細胞損傷の蛍光観察を実現する新手法を開発し、生体内で起きている現象の実像に迫った。本研究の成果は、超音波薬物送達分野における全ての実験結果の統一的理解に重要な役割を果たし、応用の進展に大きく寄与するものと考えられる。

研究成果の概要(英文)：We conducted the following investigations to elucidate mechanical and physiological mechanisms in ultrasound-enhanced drug delivery. First, we prepared a vascular lumen phantom with a lumen diameter of 10 microns using a gel that mimicked the physical properties of cells and investigated the relationship between the lumen deformation caused by bubble dynamics and the gel stiffness. Next, extravasation of a drug through the endothelial cell layer created in the gel by the three-dimensional culture method and resulting cell damage were visualized using confocal fluorescence microscopy. Furthermore, ex vivo experiments using rat mesentery revealed microbubble dynamics in capillaries in biological tissues. Finally, the ability of ultrasound exposure to induce a mechanical sensation in dendritic cells demonstrates the potential of ultrasound to enhance dendritic cell function in immune cancer therapy.

研究分野：医用超音波

キーワード：超音波 微小気泡 薬物送達 血液脳関門・血液腫瘍関門開放 血管ファントム 3次元培養 高速度・共焦点観察

科研費による研究は、研究者の自覚と責任において実施するものです。そのため、研究の実施や研究成果の公表等については、国の要請等に基づくものではなく、その研究成果に関する見解や責任は、研究者個人に帰属します。

### 1. 研究開始当初の背景

超音波の照射により細胞膜や血管の透過性を一時的に向上させ、通常は透過しない薬剤などを細胞内に導入したり、血管外に漏出させたりする手法を超音波薬物送達という。薬物と同時に直径数ミクロンの気泡を投与すると薬物送達の効率が大幅に向上することが知られているが、その機序は未だ明らかではない。理解が進まないことの原因は、従来の研究が用いるアプローチの方法に3つの限界があるためと考えられる。

- ① 薬物送達に使われる直径数ミクロンの気泡の膨張収縮運動を観察するには、1秒間に数百万コマ以上の撮影速度を実現する高倍率な顕微観察システムが必要である。高速度と高倍率を両立する観察システムの実現は難しい。
- ② 振動する気泡が細胞に及ぼす作用の詳細な顕微観察には、適切な蛍光染料を用いた共焦点観察が必須であり、これを高速度顕微観察と組み合わせた報告はほとんどない。
- ③ 管腔内の気泡のダイナミクスは周囲物質の力学的特性に強い影響を受けることから、生体に近い力学的条件での観察が重要である。

我々は、これら3つの要請に応える観察を実現するために、高速度撮影と共焦点顕微観察を1台の顕微鏡で実現する観察システムを開発し、これを用いる観察技術の開発を行ってきた(基盤研究A, 17H00864, 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, 代表 工藤樹樹)。本稿で報告する研究は、上記科研研究の継続課題として主として②, ③の項目の深化に重点をおいて計画・実施したものである。

### 2. 研究の目的

血管内に投与された薬剤を超音波照射部位にのみ送達する超音波薬物送達では、直径数ミクロンの気泡を薬剤と同時に投与することにより大幅に効率が向上することが知られている。しかし血管内で起きている現象の直接観察は困難で、機序は未解明である。本研究では、研究代表者が開発した世界最先端の高速度撮影・共焦点顕微観察システムと、ゲルや3次元細胞培養により作成した血管ファントムと生体組織顕微観察技術を用いて、血管内での気泡のダイナミクスが内皮細胞や血管構造に及ぼす機械的作用とその結果生じる生理的作用をその場観察し、血管の透過性変化や血管損傷の発生機序を解明し、高効率で安全な薬物送達の実現を目指す。また超音波は、生体を機械的に刺激を加えることで、細胞の持つ機能を誘導する手段としても検討が進められている。このような応用を念頭に本研究では、癌治療への応用が進められている免疫治療において重要な役割を果たす樹状細胞の機械刺激受容特性についても検討した。

### 3. 研究の方法

#### (1) ゲルファントムの作成

毛細血管内での気泡のふるまいを調べるために、毛細血管と同程度の内腔径を有する管腔ゲルファントムを作成した。ゲルには、弾性率の制御が容易なアクリルアミドゲルを用いた。管腔構造は、あらかじめ直径 10 μm のタングステンワイヤーを配置したゲル型にアクリルアミドゲル溶液を満たし、ゲル化後にタングステンワイヤーを引き抜くことにより作成した(図1)。アクリルアミドの濃度は、5%, 15%, 30% の3種類に設定した。また、上記3種類のゲルの他に微小気泡の懸濁液をそのままゲル化したファントムも作成し、ゲルの動的弾性率の評価に使用した。

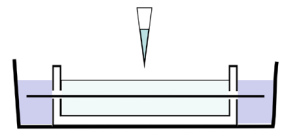


図1 ゲルファントム作成法

#### (2) ゲル管腔内気泡のダイナミクス観察

気泡のダイナミクスの観察には、工藤らが開発した観察システムの高速度観察機能を用いた。倒立型顕微鏡(ECLIPSE Ti, Nikon)のステージ上に水槽を置き、その内部に直径 50 mm, 焦点距離 70 mm, 中心周波数 1.0 MHz の集束型振動子を設置した。観察チャンバは水槽の底部に設け、その内部に観察対象であるファントムを配置した。ファンクションジェネレータで発生した正弦波パルス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。撮影には高速度ビデオカメラ HPV-X2(島津製作所)を用い、顕微画像を最大 100 万コマ毎秒の速度で 256 コマ撮影した。

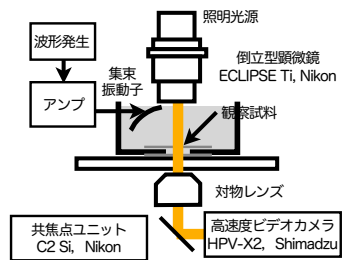


図2 本研究に用いた観察システム

#### (3) ゲル内気泡の等方的膨張収縮のシミュレーション

弾性率には周波数依存性があり、同じ物質であっても超音波周波数帯における動的弾性率は一般に測定される準静的な弾性率とは有意に異なる。そこで本研究では、動的弾性率の評価を目的に、気泡の膨張・収縮を求めるシミュレーションを行った。計算式にはレイリー・プレセット方程式を用いた。ゲルの影響を表すため、気泡膨張時にゲルが気泡を押し返す外力とゲルが振動を減衰させる減衰項を加えた(式1)。ゲルが気泡を押し返す力とゲルの弾性率、気泡径変化の関連は、厚肉円筒の理論式からの式変形により求めた(式2)。

$$\rho \left( R \ddot{R} + \frac{3}{2} \dot{R}^2 \right) = \underbrace{\left[ P_v - P_{atm} - P_{gel} - P_{US} \right]}_{\text{気泡外力}} + \underbrace{P_{go} \left( \frac{R_0}{R} \right)^{3k}}_{\text{気泡内圧}} - \underbrace{\delta_{tot} \omega \rho R \dot{R}}_{\text{減衰}} \quad (\text{式 1})$$

$$P_{gel} = \frac{E \Delta R}{1.5 \Delta R} \quad (\text{式 2})$$

ρ: 気泡外液体密度, R: 気泡半径,  
 R<sub>0</sub>: 初期半径, ΔR: 径変化,  
 P<sub>v</sub>: 蒸気圧, P<sub>atm</sub>: 大気圧,  
 P<sub>gel</sub>: ゲル圧力, P<sub>US</sub>: 超音波圧力,  
 P<sub>go</sub>: 気泡内初期圧, δ<sub>tot</sub>: 減衰係数,  
 E: 弾性率 ω: 周波数

(4) 血管内皮細胞の三次元培養による毛細血管ファントムの作成

柔軟なゲル内に内皮細胞を分散させた状態で培養すると内皮細胞の凝集が起き、ゲル内に 3 次元的な毛細血管構造を形成することができる。本研究ではこの技術を活用し、管腔ゲルファントムよりもさらに生体に近い毛細血管ファントムを作成した。ファントムは 2 種類作成した。最初のファントムは、細胞としてヒト臍帯静脈血管内皮細胞 (HUVEC) を用い、コラーゲンゲル内で細胞培養することにより作成した。第 2 のファントムは、HUVEC と正常ヒト肺線維芽細胞 (NHLF) を共培養することで、実際の毛細血管により近い構造を持つ内腔を形成した。ゲルの基材としてはフィブリンゲルを用いた。本研究では、血管内に微小気泡や模擬薬剤を導入する必要があることから、ゲル表面に血管開口部が発生するような培養手順を開発した (図 3)。

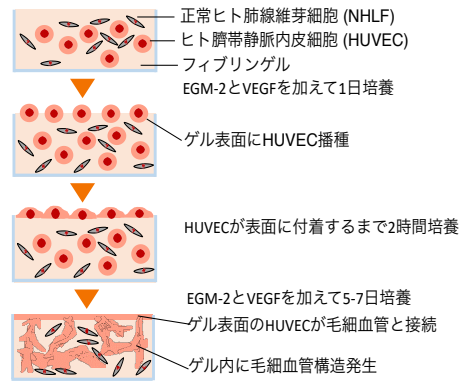


図 3 毛細血管ファントム作成法

(5) 血管外漏出と細胞損傷の評価

開発した毛細血管ファントムを用いて、気泡のダイナミクスが内皮細胞と血管構造に及ぼす機械的作用を観察した。実験には、これまでに開発した観察システムの高速度観察機能と共焦点観察機能の両方を用いた。倒立型顕微鏡に前述の高速度カメラとレーザ共焦点観察ユニット (C2 Si, Nikon) を接続し、ミラーで光路を切り替えることにより (図 2) 高速度観察と共焦点観察を同一視野で行うことを可能とした。超音波照射に伴う血管透過性の向上を評価するために、微小気泡と FITC で標識された dextran (以下 FITC-dextran) を血管内に導入し、超音波照射を行った。血管透過性の分子量依存性を評価するために、分子量 70 kDa と 2 MDa の 2 種類の FITC-dextran を用いた。

(6) ラット腸間膜の毛細血管を用いた観察

生体組織内の毛細血管内部における気泡のダイナミクスと気泡が受ける作用を明らかにするために、ラットから採材した腸間膜の毛細血管を用いた実験を行った。摘出した腸間膜の外観を図 4 に示す。ラットとしては、腸間膜の血管密度が高いと報告されている 9 週齢前後の F344 種 (雌) を用いた。採材時には、最初に大動脈と大静脈を結紮し血液の流出を避けることで細い血管を見失うことを防いだ状態で、肝臓、小腸 (腸間膜)、大腸、盲腸を一体として切り出した。その後、肝臓の裏面にある腸間膜動脈からインドシアニングリーンを加えた微小気泡懸濁液を投与した。切り出した腸間膜への超音波照射と観察を実現するため、導波路付き超音波振動子と照射用容器を開発した。概要を図 5 に示す。臓器は、深さ 5 mm 程度の浅い照射容器内に配置した。超音波振動子自体は従来と同じものを用い、超音波伝搬路確保のために円錐状の導波路を付加し、その先端を薄いゴム膜で閉じた。

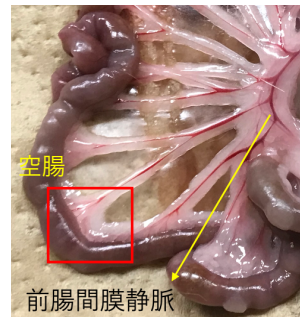


図 4 ラット腸間膜

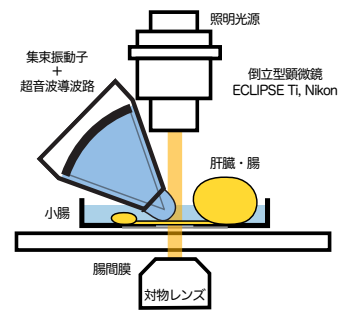


図 5 腸間膜への超音波照射

(7) 樹状細胞の機械受容特性に関する検討

さらに、樹状細胞の機械刺激受容特性に関する検討を行った。細胞株としては、マウス骨髄由来の DC2.4 を用い、2 種類の実験を行った。最初の実験では、体外で分化した樹状細胞の成熟促進を目的として、微小気泡を貪食した樹状細胞に超音波による機械刺激を加えた。カバーガラス上に播種した樹状細胞を 24 時間培養した後、脂質シエル気泡またはプラスチックシエル気泡の懸濁液とともに 10 分間培養することで気泡を貪食させた。次に、生体内部に存在する細胞の機械刺激を想定し、ゲル内部に分散培養した樹状細胞に超音波を照射する実験を行った。細胞の機械刺激受容の判定には、細胞内  $Ca^{2+}$  濃度の変化を緑蛍光の輝度変化として可視化する Fluo-8 を用いた。また、細胞損傷発生の判定には、膜損傷の発生とともに細胞に取り込まれ青色蛍光を発生する SytoxBlue を用いた。

4. 研究成果

(1) 管腔ゲルファントム内の微小気泡のダイナミクス

アクリルアミド濃度 5%, 15%, 30% のゲル中に直径約 10  $\mu$ m の管腔を作成し、その内部に脂質シエルを有する直径約 1  $\mu$ m の微小気泡を導入した。準静的に計測した濃度 5%, 15%, 30% のゲルの弾性率は、それぞれ 1.4, 2.3, 8.6 kPa であった。動物細胞の弾性率は一般に 3 kPa 程度と報告されており、作成したゲルの弾性率はこれに近い値を実現していた。

顕微鏡観察下で中心周波数 1 MHz、波数 3 波、最大負圧 0.2, 0.4, 0.6 MPa の超音波パルス照射し、微小気泡のふるまいを高速度撮影した。撮影速度は 1,000 万コマ毎秒とし、256 コマを撮影した。気泡が膨張した時相における撮影結果を図 6 に示す。全般的に、超音波負音圧の増加とともに気泡径が増加している。また、気泡の形状は、5%ゲルでは真円に近く、15%ゲルでは管腔の長手方向を長径とする楕円となり、30%ゲルではさらに扁平な楕円となった。気泡が楕円形になるのは、管腔の長手方向では水圧と超音波圧力のみが気泡に加わるのに対し、管腔の径方向では膨張した気泡をゲルが押し返す力が加わるためであり、楕円形状がゲルの弾性率を反映する。

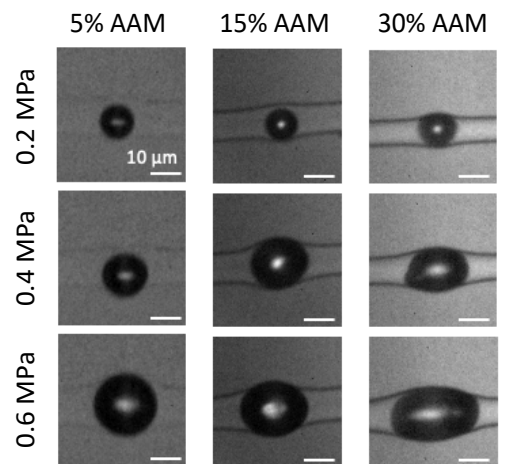


図 6 ゲル管腔内気泡の膨張とそれに伴う内腔変形

## (2) ゲルの動的弾性率

弾性率には周波数依存性があり、一般には準静的な加重を加えた際の変形から準静的な縦弾性率が使われる。しかし、超音波照射下における気泡のダイナミクスを求めるには、その周波数帯域での弾性率を求める必要がある。そこで本研究では、ゲル中気泡の運動を高速度カメラで観察し得られた径変化と、ゲルの弾性率を考慮したシミュレーションの結果をフィッティングすることにより、動的弾性率を推定した

図 7(a) に気泡径の変化を高速度観察結果から求めた結果を、図 7(b) にレイリー・プレセット方程式から求めた径変化を示す。(b) は、気泡の最大膨張径の実測値と計算値が一致するよう、ゲルの弾性率を設定した結果であり、この検討より、アクリルアミド濃度 5%、15%、30% のゲルの 1 MHz の超音波振動に対する動的弾性率は、それぞれ、29 kPa、68 kPa、160 kPa 程度と推定された。

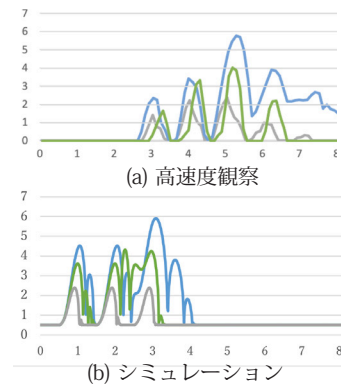


図 7 ゲルファントム内気泡の径変化

## (3) 3次元細胞培養による毛細血管ファントムの作成

さらに、血管内皮細胞の3次元培養により、生体に近い毛細血管ファントムを作成した。HUVEC 単独で作成したファントム(単培養ファントム)の血管断面の共焦点画像を図 8(a) に、HUVEC と NHLF の共培養により作成したファントム(共培養ファントム)の血管断面の共焦点画像を図 8(b) に示す。血管内には、微小気泡の懸濁液に模擬薬剤として分子量 70 kDa の dextran を混入した液体を導入した。分子量 70kDa 以上の物質は、通常の毛細血管から漏れ出すことはないといわれている。微小気泡のシェルの染色には DiI (赤) を、模擬薬剤 (dextran) の標識には FITC (緑) を、血管内皮細胞の細胞膜の染色には Cell Mask DeepRed (紫) を用いた。

単培養ファントムでは、血管内における FITC-dextran の強い蛍光に加え、内皮細胞を隔てた外側にもその蛍光が認められる。これに対し共培養ファントムでは、血管外に FITC の蛍光は全く観察されていない。この結果より、血管からの薬物漏れ出しについて分子量を考慮した議論をする場合には、共培養ファントムを用いる必要があることを示している。単培養ファントムでは、血管内腔形成を誘導するために、血管内皮細胞増殖因子 (VEGF) を投与する必要がある。しかし VEGF は、血管新生を促進するとともに内皮細胞の結合を阻害し血管透過性を亢進するという問題が生じる。一方、共培養ファントムでは、線維芽細胞が血管内皮細胞成長因子を生成し管腔形成を促進するとともに血管新生抑制因子も生成し、これが内皮細胞間の結合を改善した結果、実際の毛細血管に近い透過特性を実現したものと考えられる。

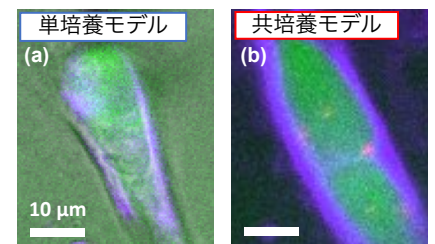


図 8 2種類の毛細血管モデルの透過特性の違い

## (4) 超音波照射による血管外漏出の観察

共培養ファントムを用いて、超音波照射下での血管内微小気泡のふるまいを高速度観察した。図 9(a) は超音波照射直前、(b) は照射下で気泡径が最大となった瞬間の高速度画像である。微小気泡の膨張に伴い、内腔が拡張する様子が確認されていることから、気泡が内皮細胞間の結合を緩めるのに十分な力を及ぼしていることがわかる。さらに、同一のファントムについて、超音波照射前後の FITC-dextran (2 MDa) 蛍光の共焦点タイムラプス観察を行った。(c) は超音波照射前、(d) は超音波照射後のファントムの共焦点観察像である。(c)、(d) に示す各 ROI 内の FITC-dextran 平均輝度の時間変化を (e) に示す。超音波照射により、dextran の輝度は血管内で低下し、血管外(血管壁近傍)で上昇した。上昇の程度が管腔から離れるほど低下していることは、血管外の輝度上昇が管腔からの dextran 拡散に起因することを示している。以上の結果より、超音波照射下での血管内微小気泡の膨張・収縮が血管透過性を向上させることが実験的に確認できた。

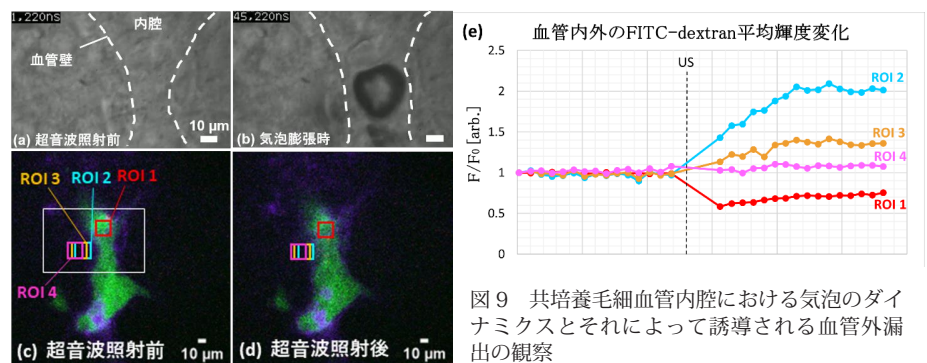


図 9 共培養毛細血管内腔における気泡のダイナミクスとそれによって誘導される血管外漏出の観察

## (5) ラット腸間膜の毛細血管を用いた観察

腸間膜自体の透明度は高いが、血管走行部には高い頻度で脂肪細胞が存在し、毛細血管の観察を妨げている。今回の実験を通じ、小腸壁から腸間膜に移行する部位で、再現性高く毛細血管が観察できることを見いだした。本実験では、微小気泡の懸濁液を門脈につながる腸間膜動脈から逆行性に注入したが、小腸壁まで微小気泡が到達する割合は非常に低かった。

図 10 は観察例である。(a) は超音波照射前で多くの毛細血管と思われる構造が観察されている。(b) は最大負圧 1 MPa の超音波照射下で捉えた最大膨張時相における微小気泡の高速度観察結果である。気泡最大径は、30  $\mu\text{m}$  程度であり、ゲルファントムや毛細血管ファントムで観察された最大径と同程度の膨張が生じていることがわかる。(c) は、(b) に示した気泡の拡大図である。気泡は楕円形であり、短径と長径の比(楕円率)は 0.75 であった。

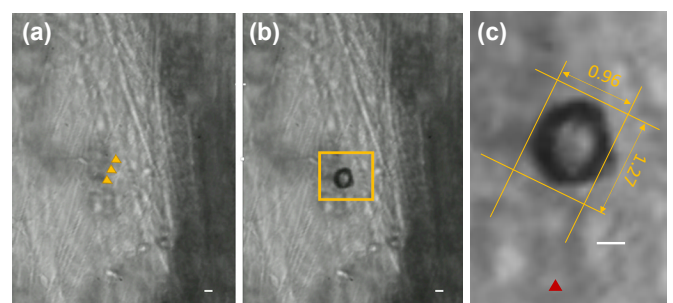


図 10 ラット腸間膜と小腸の移行部の顕微鏡像 (a) 超音波照射前、(b) 高速度撮影像、(c) 微小気泡拡大像。

図 11 は、硬さが異なるゲルファントム（ゲル濃度 5%, 15%, 30%）の管腔内で観察された膨張気泡である（図 6 の一部を再掲・追記，超音波負圧 0.6 MPa）。これらの気泡の楕円率は、それぞれ 0.9（動的弾性率 29 kPa），0.71（68 kPa），0.61（160 kPa）であった。図 12 は、動的弾性率と楕円率の関連をグラフ化した結果である。生体の毛細血管内で観察された微小気泡の楕円率が 0.75 であったことから、超音波の周波数帯域（1 MHz）における毛細血管の動的弾性率は 60 kPa 程度と推測できる。

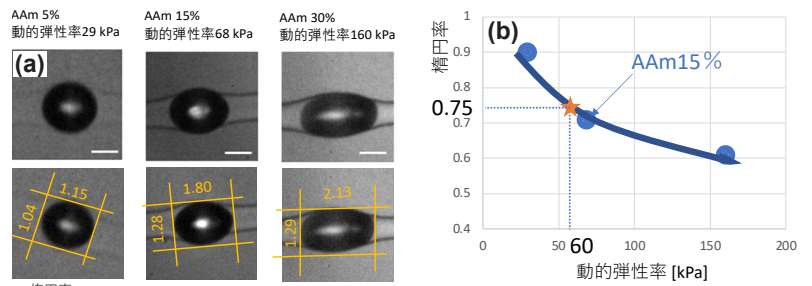


図 11 気泡楕円率からの動的弾性率推定. (a) 弾性率が異なるゲルファントム内で膨張する気泡とその楕円率, (b) ゲル動的弾性率からの毛細血管弾性率推定

### (6) 気泡を内包する樹状細胞の機械刺激

樹状細胞の機械刺激受容を細胞内  $Ca^{2+}$  濃度変化の観察により調べた。  $Ca^{2+}$  濃度変化の可視化には Fluo-8 を用いた。細胞内気泡の種類（脂質シェル気泡，プラスチックシェル気泡）にかかわらず，貪食細胞では，波数 3 波，最大負圧 0.6 MPa 程度の短パルス超音波の照射により細胞内  $Ca^{2+}$  変動を誘導することができた。気泡を貪食していない細胞では，超音波と同期した  $Ca^{2+}$  の変動は見られなかった。図 12 は，プラスチック気泡を貪食した細胞に 5 秒間隔で 5 回の超音波短パルス照射を行なった際に得られた細胞像である。細胞は  $Ca^{2+}$  を可視化する Fluo-8 と細胞損傷を可視化する SytoxBlue で染色されており，  $Ca^{2+}$  濃度が上昇すると緑蛍光の強度が増大し。細胞膜損傷が起きると SytoxBlue が細胞内に入り青蛍光が生じる。

図 12(a) は超音波照射前であり，細胞内に 4 つの微小気泡が取り込まれていることがわかる。(b) は 1 回目の超音波照射後の細胞像である。超音波の照射による細胞内  $Ca^{2+}$  の上昇が捉えられている。また，5 回の超音波照射後も細胞内に SytoxBlue の青蛍光は認められず（図示しない），  $Ca^{2+}$  の上昇が，超音波による膜損傷ではなく，機械刺激受容チャネルの動作により誘導されたことを示している。(c) は，5 回目の超音波照射後の細胞像である。細胞の機械刺激が繰り返し実現できることを示している。(d) は，5 回の超音波照射に伴う  $Ca^{2+}$  濃度の時間変化を表し，  $Ca^{2+}$  の上昇が超音波の照射と同期していること，繰り返し機械刺激が可能であることを表している。

図 13 は，上記細胞に 1 回目の超音波を照射した際の，細胞内気泡のダイナミクスを高速度撮影した結果である。(a) は超音波が細胞に到達する直前（0  $\mu$ s）の明視野像であり図 12 と同様に細胞内には 4 つの気泡が確認できる。(b) は半周期（0.5  $\mu$ s）後の細胞像であり，左側 2 つの気泡が非等方的に収縮していることがわかる。(c) は 0.9  $\mu$ s（約 1 周期）後の細胞像であり，気泡は元の形状に復元している。気泡を内包する細胞にのみ  $Ca^{2+}$  の上昇が見られたことは，細胞内の局所で気泡が体積変化することが細胞膜やストレスファイバに張力を与え，細胞膜上の機械刺激受容チャネルを動作させたものと考えられる。

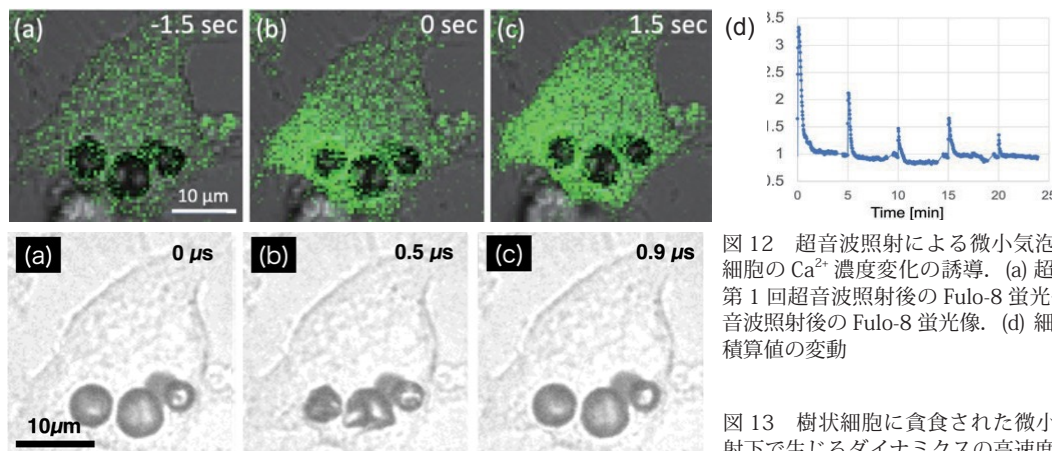


図 12 超音波照射による微小気泡を貪食した樹状細胞の  $Ca^{2+}$  濃度変化の誘導. (a) 超音波照射前, (b) 第 1 回超音波照射後の Fluo-8 蛍光像, (c) 第 5 回超音波照射後の Fluo-8 蛍光像. (d) 細胞内 Fluo-8 輝度積算値の変動

図 13 樹状細胞に貪食された微小気泡が超音波照射下で生じるダイナミクスの高速度観察

### (7) 気泡を内包しない樹状細胞の機械刺激

超音波照射による生体深部細胞の機械刺激の機序を検討するため，コラーゲンゲル内に培養した樹状細胞に生じる  $Ca^{2+}$  の変化を観察した。同一の細胞に，最大負圧と波数を増加させながら超音波を照射し，細胞内  $Ca^{2+}$  の上昇が始まる閾値条件を調べた。その結果，波数 1,500 波，最大負圧 1.0 MPa の超音波パルスを照射したときに初めて  $Ca^{2+}$  濃度の上昇が見られた。図 14(a) に  $Ca^{2+}$  の上昇を Fluo-8 で可視化した結果を，(b) には同細胞の膜損傷の有無を SytoxBlue で可視化した結果を示す。膜損傷を伴わずに  $Ca^{2+}$  の上昇が見られたことから機械受容チャネルが動作したことがわかる。また (c) は，超音波の音響放射力により細胞が移動する様子を 0.2 ms おきに記録した結果である。細胞は超音波放射力を受けた後 1.8 ms の間に約 70  $\mu$ m の距離を往復しており，超音波の放射力が 100G を越える加速度を細胞に与えること，樹状細胞がそれを受容できることを示している。

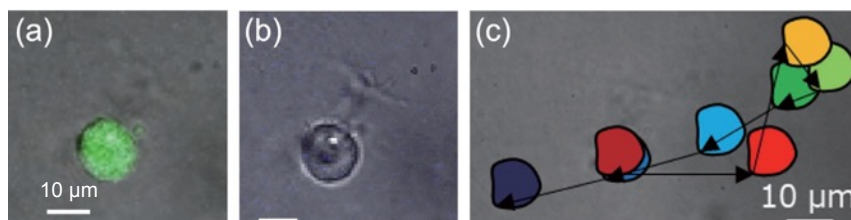


図 14 微小気泡を含まない樹状細胞の音響放射力による移動の高速度撮影結果

## 5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計22件（うち査読付論文 22件 / うち国際共著 2件 / うちオープンアクセス 4件）

1. 著者名 Presset Antoine, Bonneau Corentin, Kazuyoshi Sasaoka, Nadal-Desbarats Lydie, Mitsuyoshi Takiguchi, 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 and 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 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 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 (1 ~ 12)
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 オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 -
1. 著者名 Yokoe Inoru, Murahata Yusuke, Harada Kazuki, Sunden Yuji, Omata Daiki, Unga Johan, Suzuki Ryo, Maruyama Kazuo, Okamoto Yoshiharu, Osaki Tomohiro	4. 巻 12
2. 論文標題 A Pilot Study on Efficacy of Lipid Bubbles for Theranostics in Dogs with Tumors	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Cancers	6. 最初と最後の頁 2423 (1 ~ 20)
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.3390/cancers12092423	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, Unga Johan, Suzuki Ryo, Maruyama Kazuo	4. 巻 154-155
2. 論文標題 Lipid-based microbubbles and ultrasound for therapeutic application	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Advanced Drug Delivery Reviews	6. 最初と最後の頁 236 ~ 244
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.addr.2020.07.005	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 オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 -

1. 著者名 Shimizu Ri-ichiro, Suzuki Ryo, Kudo Nobuki	4. 巻 2020
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 2020 IEEE International Ultrasonics Symposium (IUS)	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 Saito Tatsuya, Seki Masakazu, Nozaki Kiyonobu, Masuda Kohji, Miyamoto Yoshitaka, Omata Daiki, Suzuki Ryo	4. 巻 2020
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 2020 IEEE International Ultrasonics Symposium (IUS)	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/IUS46767.2020.9251363	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 Carlson Craig S., Matsumoto Ryunosuke, Fushino Koji, Shinzato Miryu, Kudo Nobuki, Postema Michiel	4. 巻 60
2. 論文標題 Nucleation threshold of carbon black ultrasound contrast agent	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Japanese Journal of Applied Physics	6. 最初と最後の頁 SDDA06 ~ SDDA06
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.35848/1347-4065/abef0f	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 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 Sasaki Naoko, Takeuchi Hiroki, Kitano Shiro, Irie Shinji, Amano Atsuo, Matsusaki Michiya	4. 巻 9
2. 論文標題 Dynamic analysis of <i>Porphyromonas gingivalis</i> invasion into blood capillaries during the infection process in host tissues using a vascularized three-dimensional human gingival model	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Biomaterials Science	6. 最初と最後の頁 6574 ~ 6583
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1039/D1BM00831E	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 Anderton Nicole, Carlson Craig S., Kudo Nobuki, Poortinga Albert T., Postema Michiel	4. 巻 60
2. 論文標題 The ultrasound-triggered explosion of an endoskeletal antibubble yields a predictable fragment size distribution	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Japanese Journal of Applied Physics	6. 最初と最後の頁 128001 ~ 128001
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.35848/1347-4065/ac3184	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, 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 Kudo Nobuki	4. 巻 -
2. 論文標題 Shock wave lithotripsy and therapy	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Journal of Medical Ultrasonics	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) 10.1007/s10396-022-01202-w	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, Ikenaka Yoshinori, Aoshima Keisuke, Aoyagi Teiichiro, Kudo Nobuki, Nakamura Kensuke, Takiguchi Mitsuyoshi	4. 巻 13
2. 論文標題 Safety Assessment of Ultrasound-Assisted Intravesical Chemotherapy in Normal Dogs: A Pilot Study	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Frontiers in Pharmacology	6. 最初と最後の頁 1 ~ 9
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.3389/fphar.2022.837754	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 Carlson Craig S., Anderton Nicole, Pohl Antje, Smith Andrew J., Kudo Nobuki, Postema Michiel	4. 巻 61
2. 論文標題 Rapid tablet swelling and disintegration during exposure to brightness-mode ultrasound	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Japanese Journal of Applied Physics	6. 最初と最後の頁 SG1030 ~ SG1030
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.35848/1347-4065/ac467f	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 Anderton Nicole, Carlson Craig S., Matsumoto Ryunosuke, Shimizu Ri-ichiro, Poortinga Albert T., Kudo Nobuki, Postema Michiel	4. 巻 61
2. 論文標題 On the rigidity of four hundred Pickering-stabilised microbubbles	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Japanese Journal of Applied Physics	6. 最初と最後の頁 SG8001 ~ SG8001
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.35848/1347-4065/ac4adc	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 Piantino Marie, Kang Dong-Hee, Furihata Tomomi, Nakatani Noriyuki, Kitamura Kimiko, Shigemoto-Mogami Yukari, Sato Kaoru, Matsusaki Michiya	4. 巻 15
2. 論文標題 Development of a three-dimensional blood-brain barrier network with opening capillary structures for drug transport screening assays	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Materials Today Bio	6. 最初と最後の頁 100324 ~ 100324
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.mtbio.2022.100324	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 Ogawa Koki, Kato Naoya, Yoshida Michiharu, Hiu Takeshi, Matsuo Takayuki, Mizukami Shusaku, Omata Daiki, Suzuki Ryo, Maruyama Kazuo, Mukai Hidefumi, Kawakami Shigeru	4. 巻 348
2. 論文標題 Focused ultrasound/microbubbles-assisted BBB opening enhances LNP-mediated mRNA delivery to brain	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Journal of Controlled Release	6. 最初と最後の頁 34 ~ 41
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.jconrel.2022.05.042	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 Otake Naoyuki、Suzuki Ryo、Omata Daiki、Kudo Nobuki	4. 巻 2022
2. 論文標題 Relationship Between Dynamics of Bubbles Phagocytosed by Dendritic Cells and Intracellular Ca <sup>2+</sup> Concentration Change Under Exposure to Pulsed Ultrasound	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 2022 IEEE International Ultrasonics Symposium (IUS)	6. 最初と最後の頁 1~3
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1109/IUS54386.2022.9958174	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 Anderton Nicole、Carlson Craig S.、Poortinga Albert T.、Xinyue Hu、Kudo Nobuki、Postema Michiel	4. 巻 62
2. 論文標題 Sonic disruption of wood pulp fibres aided by hydrophobic cavitation nuclei	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Japanese Journal of Applied Physics	6. 最初と最後の頁 018001 ~ 018001
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.35848/1347-4065/acaadd	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39件 (うち招待講演 4件 / うち国際学会 7件)

1. 発表者名 Shimizu R and Kudo N
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 IEEE International Ultrasound Symposium. On line (国際学会)
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 清水理一郎, 工藤信樹【優秀演題賞】
2. 発表標題 生体内の力学特性に近い管腔構造の作成を目指した毛細血管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50回北海道地方会学術集会. On line
4. 発表年 2020年

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

1. 発表者名 清水理一郎, 工藤信樹【第9回新人賞】
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
3. 学会等名 日本超音波医学会第93回学術集会. On line
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. On line
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 相川武司, 工藤信樹
2. 発表標題 水面の波立ちを模擬する発泡性板材を用いた容器内音場検討の有用性
3. 学会等名 日本超音波医学会第93回学術集会. On line
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 <sup>2+</sup> 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. On line
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 清水理一郎, 工藤信樹【第20回研究奨励賞】
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
3. 学会等名 日本超音波医学会第93回学術集会. On line
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 Michiya Matsusaki [Plenary lecture]
2. 発表標題 Engineering Cell Microenvironment for Tissue Engineering
3. 学会等名 10th ISOMRM Online 2020/12/12 国際(招待講演)(国際学会)
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 Michiya Matsusaki [Invited talk]
2. 発表標題 Biofabrication for 3D-Human Tissue Models by Nano/Micro-Biomaterials
3. 学会等名 Link-J UCSD-OU Joint Webiner. On line (招待講演)(国際学会)
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 相川武司, 工藤信樹
2. 発表標題 小型容器内音場評価におけるフォーカストシャドウグラフ法の有用性
3. 学会等名 日本超音波医学会第94回学術集会. On line
4. 発表年 2021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. On line
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 相川武司, 工藤信樹
2. 発表標題 超音波照射による水面の盛り上がりキャピテーションと霧化の発生におよぼす影響
3. 学会等名 日本超音波医学会第94回学術集会. On line
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 大竹直幸, 工藤信樹
2. 発表標題 超音波照射下における樹状細胞貪食気泡のふるまいとCa <sup>2+</sup> 濃度変化の関連
3. 学会等名 日本超音波医学会第94回学術集会. On line
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 丸山一雄, 鈴木 亮, 小俣大樹, 影山彩織, 大崎智弘
2. 発表標題 リビッドバブルと超音波併用によるDOXILの固形腫瘍に対する抗腫瘍効果増強
3. 学会等名 日本超音波医学会第94回学術集会. On line
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 鈴木 亮, 島 忠光, 丸山 保, 小俣大樹, 宗像理紗, 工藤信樹, 丸山一雄
2. 発表標題 マイクロバブルの繰り返し投与における血流造影への影響に関する基礎的検討
3. 学会等名 日本超音波医学会第94回学術集会. On line
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 佐々木東, 青柳貞一郎, 池中良徳, 工藤信樹, 中村健介, 滝口満喜
2. 発表標題 超音波と気泡を併用する膀胱内注入療法の犬における安全性検討
3. 学会等名 日本超音波医学会第94回学術集会. On line
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 佐々木東, 池中良徳, 青島圭佑, 青柳貞一郎, 工藤信樹, 中村健介, 滝口満喜
2. 発表標題 超音波診断装置と超音波造影剤による膀胱癌治療法の開発
3. 学会等名 日本超音波医学会第51回北海道地方会. On line
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 佐々木東, 工藤信樹, 中村健介, 滝口満喜
2. 発表標題 神経軸索再生阻害因子に対する拮抗作用の可能性
3. 学会等名 日本超音波医学会令和3年度第3回超音波分子診断治療研究会. On line
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 Noboru Sasaki and Nobuki Kudo and Kensuke Nakamura and Mitsuyoshi Takiguchi
2. 発表標題 Ultrasound-assisted intravesical chemotherapy: preliminary safety results in a dog model
3. 学会等名 27th European Symposium on Ultrasound Contrast Imaging. On line (国際学会)
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 新里美瑠, 加藤祐次, 橋本守, 工藤信樹
2. 発表標題 超音波照射下におけるドキシソルピシン付着型アルブミンナノ粒子の徐放性の評価
3. 学会等名 第60回日本生体医工学会大会・第36回日本生体磁気学会大会. On Line
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 萩原英美子, 小俣大樹, 宗像理紗, 鈴木悠乃, 丸山 保, 丸山一雄, 鈴木 亮
2. 発表標題 脳腫瘍モデルマウスに対するマイクロバブルと超音波を利用した抗がん剤治療
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 大竹直幸, 鈴木亮, 工藤信樹
2. 発表標題 超音波照射による微小気泡を貪食した樹状細胞の局所機械刺激の可能性
3. 学会等名 日本超音波医学会令和3年度第1回超音波分子診断治療研究会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 佐々木東, 中村健介, 滝口満喜
2. 発表標題 膀胱内ソノレーション開発 膀胱投与まででの5年
3. 学会等名 日本超音波医学会令和3年度第1回超音波分子診断治療研究会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 大竹直幸, 鈴木亮, 小俣大樹, 工藤信樹
2. 発表標題 【ベストポスター賞】マイクロバブルを貪食した樹状細胞への超音波取捨によるCa <sup>2+</sup> 濃度変化誘導
3. 学会等名 第7回北海道大学部局横断シンポジウム
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 佐々木東, 工藤信樹, 中村健介, 滝口満喜
2. 発表標題 神経軸索再生阻害因子に対する拮抗作用の可能性
3. 学会等名 日本超音波医学会令和3年度第3回超音波分子診断治療研究会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 Noboru Sasaki, Nobuki Kudo, Kensuke Nakamura, Mitsuyoshi Takiguchi
2. 発表標題 Ultrasound-assisted intravesical chemotherapy: preliminary safety results in a dog model
3. 学会等名 27th European Symposium on Ultrasound Contrast Imaging Contrast Imaging (国際学会)
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 Xinyue HU, 小俣大樹, 鈴木 亮, 佐々木東, 工藤信樹
2. 発表標題 毛細血管ゲルファントムを用いた微小気泡ダイナミクスの高速度観察による弾性率の推定
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 工藤信樹, 相川武司
2. 発表標題 水面への超音波照射によるdrop chain の形成と霧化現象の高速度観察
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 大竹直幸, 小俣大樹, 鈴木亮, 工藤信樹
2. 発表標題 気泡を貪食した樹状細胞への超音波照射による継続的なCa <sup>2+</sup> 濃度変化誘導
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 大竹直幸,小俣大樹, 鈴木亮,工藤信樹
2. 発表標題 微小気泡を貪食した樹状細胞の超音波照射によるCa <sup>2+</sup> 濃度変化誘導現象の高速度観察
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 工藤信樹
2. 発表標題 超音波照射下での微小気泡ダイナミクスが毛細血管と樹状細胞に与える機械的作用の観察
3. 学会等名 日本超音波医学会第95回学術集会（招待講演）
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 鈴木 亮
2. 発表標題 超音波照射におけるマイクロバブルの物理的作用を利用した革新的がん治療戦略の構築
3. 学会等名 日本超音波医学会第95回学術集会（招待講演）
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 佐々木東,Albert Poortinga,工藤信樹,中村健介,滝口満喜
2. 発表標題 アンチバブルと超音波によるDDSの検討
3. 学会等名 日本超音波医学会令和4年度第1回超音波分子診断治療研究会
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 鈴木 亮,丸山 保,宗像理紗,鈴木悠乃,小俣大樹,工藤信樹,小山正平,岡田欣晃
2. 発表標題 マイクロバブルと超音波照射による固形がん組織の腫瘍微小環境変化を介した養子免疫療法の抗腫瘍効果増強に関する検討
3. 学会等名 日本ハイパーサーミア学会39回大会
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 Nobuki Kudo, Takeshi Aikawa
2. 発表標題 A high-speed observation system for studies on the mechanisms of ultrasonic atomization in a drop-chain fountain
3. 学会等名 2022 IEEE international Ultrasound Symposium (国際学会)
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 佐々木東,Albert Poortinga,工藤信樹,中村健介,滝口満喜
2. 発表標題 第2世代アンチバブルと超音波によるDDSの可能性
3. 学会等名 日本超音波医学会令和4年度第4回超音波分子診断治療研究会
4. 発表年 2023年

1. 発表者名 山作百々香,倉澤翔一郎,鈴木亮,小俣大樹,工藤信樹
2. 発表標題 超音波と微小気泡による血液脳関門開放現象の観察に向けた3次元共培養毛細血管ファントムの作成
3. 学会等名 日本超音波医学会令和4年度第4回超音波分子診断治療研究会
4. 発表年 2023年

1. 発表者名 工藤信樹, 大竹直幸, 小俣大樹, 鈴木亮
2. 発表標題 樹状細胞による超音波機械刺激の受容
3. 学会等名 日本超音波医学会令和4年度第4回超音波分子診断治療研究会
4. 発表年 2023年

〔図書〕 計1件

1. 著者名 執筆者：110名、技術情報協会	4. 発行年 2023年
2. 出版社 技術情報協会	5. 総ページ数 580
3. 書名 新規モダリティ医薬品のための新しいDDS技術と製剤化	

〔産業財産権〕

〔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	鈴木 亮  (Suzuki Ryo)  (90384784)	帝京大学・薬学部・教授   (32643)	
研究分担者	佐々木 東  (Sasaki Noboru)  (00754532)	北海道大学・獣医学研究院・講師   (10101)	
研究分担者	松崎 典弥  (Matsusaki Michiya)  (00419467)	大阪大学・工学研究科・教授   (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			
フィンランド	Tampere University			