

2009/2010B

厚生労働科学研究費補助金

医療機器開発推進研究事業

ナノバブルと超音波を用いた
高周波超音波三次元画像診断・分子導入システムの開発

平成19～21年度 総合研究報告書

研究代表者 小玉 哲也

平成22 (2010) 年 4月

目 次

| | |
|---|---------|
| I. 総合研究報告 | |
| ナノバブルと超音波を用いた高周波超音波三次元 画像診断・分子デリバリーシステムの開発 | ----- 1 |
| 小玉 哲也 | |
| II. 研究成果の刊行に関する一覧表 | ----- 7 |
| III. 研究成果の刊行物・別刷 | |
| 平成19年度 | |
| 平成20年度 | |
| 平成21年度 | |

綜合研究報告

厚生労働科学研究費補助金（ナノメディシン研究事業）
総合研究報告書

ナノバブルと超音波を用いた高周波超音波三次元画像診断
・分子導入システムの開発に関する研究

研究代表者 小玉 哲也 東北大学大学院医工学研究科

研究要旨

本研究では、超音波造影性薬剤封入型ナノバブルと超音波を用いて、がんの微小血管に特徴的な血管周囲へのバブルの溢出・貯留効果をバブルの軌跡として捉えて三次元画像を構築し、その構築画像の特徴からがんの診断をおこない、同時に輝度の集積部への超音波照射によりバブルを破裂させ、封入された抗腫瘍分子をがん組織に導入可能な高周波超音波三次元画像診断・分子導入システムを開発することを目的とする。基礎研究、前臨床試験、臨床試験に分けた研究を実施し、本手法の有効性を評価した。

東北大学大学院医学系研究科
小野栄夫・教授
東北大学病院 志賀清人・講師
東北大学病院 森士朗・講師
東北大学加齢医学研究所
福本 学・教授
北海道大学大学院工学研究科
藤川重雄・教授
国立がんセンター東病院
村松保広・部長

超音波診断装置と市販の超音波造影剤であるソナゾイドを用いて、頭頸部腫瘍を対象とした臨床試験をおこなう。

B. 研究方法

基礎研究、前臨床試験、臨床試験に分けて以下の研究をおこなった。

(1) 基礎研究

1. エバポレータでリポゾーム粒子を作製後、 C_3F_8 存在下で超音波を作用させて、内部にガスと液体が封入された音響性ナノバブルを作製する。

2. 治療性遺伝子として腫瘍壊死因子TNF- α を組み込んだ長期発現ベクターを開発する。

3. 細胞膜の基本構造である脂質二重層膜を、脂質分子(DPPC)と水分子を用いて分子動力学法でコンピュータ上に作成し、この膜に衝撃波を作用させて膜の構造変化を調べる。

(2) 前臨床試験

1. 臨床試験導入用動物実験モデルとして、肝転移モデルおよびリンパ節転移モデルを作製した。肝転移モデル作製では、マウス脾臓にルシフェラーゼ発現性腫瘍を移植し、1週間後に脾臓を摘出する。リンパ節転移モデルでは、MRL/MpJ-*lpr/lpr*マウス(16-20週齢)のリンパ節にルシフェラーゼ発現性腫瘍を移植する。

2. 血管抽出では、マウス尾静脈にナノバブルを注射し、肝臓および腋窩リンパ節内を流れるナノバブル(直径200nm)の軌跡を高周波超音波(80MHz)で三次元的に抽出し、血管体積の値を調べた。血管抽出には、大型計算機を使用した。数値処理および既存のソフトの2種類の方法で輝度情報を数処理し

A. 研究目的

本研究は以下の課題に関する研究のために、基礎研究、前臨床試験、臨床試験に分けて以下の研究をおこなった。

(1) 基礎研究

1. 音響性ナノバブルを作成する。
2. 治療性遺伝子を組み入れた長期発現ベクターを開発する。
3. 分子動力学法で、衝撃波に作用にとまらう細胞膜の構造変化を調べる。

(2) 前臨床試験

1. 臨床試験導入用動物実験モデルとして、肝転移モデルおよびリンパ節転移モデルを作製する。
2. マウス尾静脈にナノバブルを注射し、肝臓および腋窩リンパ節内を流れるナノバブルの軌跡を高周波超音波で三次元的に抽出し、血管体積の値を調べる。
4. 分子導入効率を改善するために、歇型超音波照射法を開発する。
5. PETを用いた遺伝子発現可視化法を開発する。

(3) 臨床試験

た. CD31, CD34, HE, Luc 染色で病理標本を調べた.

3. ナノバブルと高周波超音波を用いた血管構築法を評価した. マウス固形腫瘍を作製し, ナノバブルと高周波超音波を用いて, シスプラチンを腫瘍内に投与し血管抽出像をコントロール群と比較した.

4. 分子導入効率を改善するために, 腫瘍内にバブルが到達するたびに, 超音波で破壊できる間歇型超音波照射法を開発する.

5. 分子導入による遺伝子治療を臨床的に意味あるものにするためにPETを用いた遺伝子発現可視化法を開発する.

(3) 臨床試験

がん診断のための次世代高周波超音波診断装置の開発, およびナノバブルを臨床に応用する際の問題点を抽出するために, 現在臨床で使用されている超音波診断装置 (12MHz) と市販の超音波造影剤であるソナゾイドを用いて, 頭頸部腫瘍を対象とした臨床試験をおこなう.

(倫理面への配慮)

【前臨床試験】

当該研究に関しては, 以下の通知書を東北大学から承認されており, 本実験遂行に関しては支障はない.

(1) 動物実験に関する実験室承認通知書 (番号: 20医工動-3)

(2) 動物実験計画承認書 (番号: 20医工実-2)

(3) 遺伝子組換え実験計画承認通知書 (番号: 研研76-19-変27号)

【臨床試験】

当研究の臨床試験に関しては, 東北大学から以下の承認書を得て実施した.

東北大学医学部・医学系研究科倫理委員会審査結果通知書 受付番号2009-90

研究課題名: マイクロバブルと超音波を用いた頭頸部癌症例の不顕性リンパ節転移検出の検討

実施責任者: 志賀清人 (共同研究者)

承認日: 平成21年6月19日

C. 研究と考察

(1) 基礎研究

1. 音響性ナノバブルの特性

直径が200nm以下でガスと液体が同時に封入可能な音響性リポソームを開発した. *in vivo*での寿命は5分程度であった. ガスと液体が同時に封入される割合は20%程度である.

2. 分子導入機序の解明

入射角が異なる衝撃波による膜構造変化について解析した. 膜に斜めに作用した衝撃波の, 膜に垂直方向の運動量成分のみが膜を通して輸送された. この結果は, 膜に対する衝撃波の作用が細胞質のがん細胞核に向かうジェットを誘起する可能性を示唆するものである. 衝撃波による膜構造の変化は, 急激な崩壊と穏やかな回復の二つの段階に分かれることがわかった. この結果に基づき, 脂質膜の疎水領域に水分子を挿入した状態を初期条件として平衡分子動学的計算をおこない, 膜疎水領域への水分子の導入により, 3ナノ秒内に水孔が自発的に形成され, その水孔の形成率とサイズは導入する水分子の数の増加とともに増加することが示された.

3. ナノバブル群の音響特性

音響性リポソームの超音波の音響減衰特性から, 共振周波数は1.2 MPaであり, この周波数で気泡群が崩壊される可能性を明らかにした.

4. TNF- α を組込んだ長期発現性プラスミドDNAの開発

レンチウイルスを骨格とするTNF- α 長期発現性プラスミドDNAを開発した. TNF- α の単独導入においても抗腫瘍効果が得られたことから, 長期発現ベクターの導入によって, 治療効果がさらに改善されるものと期待される.

(2) 前臨床試験

1. 臨床試験導入用動物実験モデルの作製

肝転移モデルでは, 腫瘍細胞を脾臓に移植し, 門脈経由で形成された肝転移モデル系の確立の可能性が示唆された. 肝臓以外の臓器にも, がんの転移が観察され, 手技改善の必要性も示唆された. 肝転移モデルでは, マウスが死にやすい. おそらく2度の開腹手術と, 移植や脾臓摘出時にがん細胞が漏れるこ

とで転移の進行が進んだことによるものと考えられる。脾臓摘出時にレーザーメス等で止血することで、この種の腫瘍細胞の漏出は防げるものと推測される。所属リンパ節転移モデルでは、MRL/MpJ-*lpr/lpr*マウスのリンパ節に腫瘍を移植することで転移モデルの作製に成功した。

2. がんの早期診断法の開発

ナノバブルと高周波超音波を使用し、腫瘍血管内を流れるバブルの輝度情報から二次元・三次元的に血管抽出をおこなった。転移診断の判定に血管体積が指標として有効であることを明らかにした。腫瘍内部と周辺部ではシスプラチンによる血管縮退効果に差があることが、三次元血管構築法で明らかにされた。この結果は病理解析と一致した。

3. 間歇型超音波照射法の開発

バブル輝度で超音波が照射できるシステムを開発することができた。1回の超音波照射で腫瘍内のバブルを破壊することができた。バブル破壊後に、再度、バブルが腫瘍内に循環してくることはなかった。

4. PETを用いた遺伝子発現法の開発

Sodium Iodide Symporter (NIS)遺伝子のヨウ素取込み機能に着目し、ナノバブルと超音波を使用してこの遺伝子をマウス骨格筋に(NIS)を導入し、陽電子放出核種¹²⁴Iの取込みをPETで可視化することに成功した。

(3) 臨床試験

臨床試験では頭頸部腫瘍の転移の進展と血管構造の変化との関係について評価をおこなった。ナノバブル(直径200nm)と高周波超音波(80MHz)で得られた血管像は、市販のマイクロバブル(直径2 μ m)と臨床用超音波診断装置(12MHz)で得られた画像と類似すると仮定した。頭頸部腫瘍の血管造影画像所見は、マウス転移モデルで観察された画像と類似していた。このことからマウス転移腫瘍モデルの血管構築画像で得られた手法や知見は臨床試験の画像解析に十分に応用

ぶれ、患者の呼吸、近接する動脈の拍動等によるぶれの補正の問題、さらには、近接する動脈や静脈を流れる超音波造影剤によるハレーションの補正の問題など、臨床応用に向けて対応すべき様々な問題点が浮上してきた。本研究において、これらの問題点の解決を超音波診断装置のハードおよびソフトの両面からの検討し、現在、これらの問題をかかなりのレベルまで克服した次世代超音波診断装置のモデルを開発中である。

D. 結論

(1)マウス転移モデル実験から、関心部位の血管体積を評価することで転移の有無を判断できることが示唆された。この結果は臨床結果に反映されることを意味している。

(2)本血管構築法は、抗腫瘍分子投与で得られる血管縮退を定量的に捉えることが可能であり、抗腫瘍効果の判定法に有効である。

(3)衝撃波通過後に、ナノ秒の時間スケールで膜を貫く水孔が自発的に形成され、その水孔の形成率とサイズは挿入する水分子の数の増加とともに増加することが分子動力学法で示された。

(4)本事業3年間の期間内で、頭頸部腫瘍の転移の進展と血管構造の変化との関係について臨床試験を実施した。頭頸部腫瘍の血管造影画像所見は、マウス転移モデルで観察された画像と類似していた。マウス転移腫瘍モデルの血管構築画像で得られた手法や知見は臨床試験の画像解析に十分に応用可能であることが示された。

E. 研究発表 別紙参照

F. 知的所有権の取得状況

1. 小玉哲也, 森士朗. 超音波発生用プローブ. PCT国際特許出願. 2007年4月10日

研究成果の刊行に関する一覧表

研究成果の刊行に関する一覧表

雑誌

| 発表者氏名 | 論文タイトル名 | 発表誌名 | 巻号 | ページ | 出版年 |
|--|---|--|-----|---------|---------------------|
| Koshiyama K, Kodama T, Yano T, Fujikawa S. | Molecular dynamics simulation of structural changes of lipid bilayers induced by shock waves: Effects of incident angles. | Biochimica et Biophysica Acta- Biomembrane | | | 2008 (in press). |
| Takahashi M, Kido K, Aoi A, Furukawa H, Ono M, Kodama T. | Spinal gene transfer using ultrasound and microbubbles. | Journal of Controlled Release | 117 | 267-272 | 2007 |
| Aoi A, Watanabe Y, Takahashi M, Mori S, Vassaux G, Kodama T. | Herpes simplex virus thymidine kinase-mediated suicide gene therapy using nano/microbubbles. | Ultrasound in Medicine and Biology | 34 | 425-434 | 2008 |
| 小玉 哲也. | ナノ・マイクロバブルと超音 波を用いた分子導入システ ムの開発とがん治療への応 用. | 日本機械学会 誌 | 111 | 51-54 | 2008. 1 |
| Suzuki R, Oda Y, Utoguchi N, Namai E, Taira Y, Okada N, Kadowaki N, Kodama T, Tachibana K, Maruyama K. | A novel strategy utilizing ultrasound for antigen delivery in dendritic cell-based cancer immunotherapy. | Journal of Controlled Release | 133 | 198-205 | 2009 |
| Kodama T, Tomita Y, Watanabe Y, Koshiyama K, Yano T, Fujikawa S. | Cavitation bubbles mediated molecular delivery during sonoporation. | Journal of Biomechanica l Science and Engineering | 4 | 124-140 | 2009 |

| | | | | | |
|--|---|--|---------|-----------|------------------|
| Koshiyama K, Kodama T, Yano T, Fujikawa S. | Molecular dynamics simulation of structural changes of lipid bilayers induced by shock waves: effects of incident angles. | Biochimica et Biophysica Acta (BBA) – Biomembranes | 1778(6) | 1423-1428 | 2008 |
| Watanabe Y, Aoi A, Horie S, Tomita N, Mori S, Morikawa H, Matsumura Y, Vassaux G, Kodama T. | Low-intensity ultrasound and microbubbles enhance the antitumor effect of cisplatin. | Cancer Science | 99(12) | 2525-2531 | 2008 |
| Kodama T, Tomita N, Horie S, Sax N, Iwasaki H, Suzuki R, Maruyama K, Mori S, Fukumoto M. | Morphological study on acoustic liposome using transmission electron microscopy. | Journal of Electron Microscopy | | | 2009 |
| Kodama T, Tomita Y, Watanabe Y, Koshiyama K, Yano T, Fujikawa S. | Cavitation bubbles mediated molecular delivery during sonoporation. | Journal of Biomechanical Science and Engineering | 4 | 124-140 | 2009 |
| Suzuki R, Oda Y, Utoguchi N, Namai E, Taira Y, Okada N, Kadowaki N, Kodama T, Tachibana K, Maruyama K. | A novel strategy utilizing ultrasound for antigen delivery in dendritic cell-based cancer immunotherapy. | Journal of Controlled Release | 133 | 198-205 | 2009 |
| Watanabe Y, Sachiko Horie, Funaki Y, Kikuchi Y, Yamazaki H, Ishii K, Mori S, Vassaux G, Kodama T. | Delivery of Na/I symporter gene into skeletal muscle by using nanobubbles and ultrasound: Visualization of gene expression by positron emission tomography. | Journal of Nuclear Medicine | | | 2010 in press |
| 柳下陽子, 小玉哲也. | 音響性リポソームと超音波 を利用した遺伝子薬物デリ バリー. | 血管医学 | 10-4 | 91-98 | 2009 |

国際会議での発表

| 発表者氏名 | 論文タイトル名 | 学会・研究会名 | 巻号 | ページ | 開催日 | 開催地 |
|--|---|---|-----------|-----|--------------|---------------|
| Kodama T, Tomita Y, Aoi A, Koshiyama K, Yano T, Fujikawa S. | Interaction of shock waves generated by cavitation bubbles with cell membranes during sonoporation. | The 1st International Colloquium on Dynamics, Physics and Chemistry of Bubbles and Gas-Liquid | ICBB 2007 | 7 | 2007.9.25-28 | Niseko, Japan |
| Koshiyama K, Kodama T, Yano T, Fujikawa S. | Molecular mechanisms of cavitation-induced cell membrane permeabilization. | The 1st International Colloquium on Dynamics, Physics and Chemistry of Bubbles and Gas-Liquid | ICBB 2007 | 8 | 2007.9.25-28 | Niseko, Japan |
| Horie S, Tomita N, Watanabe Y, Osawa F, Sakuma M, Cehn R, Funamoto K, Fukumoto M, Oki K, Mori S, Hayase T, Kodama T. | High frequency ultrasound for analysis of antitumor effects. | SMIT 2007 | | | 2007.1.20-22 | Sendai |
| Tomita N, Horie S, Watanabe Y, Funamoto K, Hayase T, Oki K, Morikawa H, Ono M, Mori S, Kodama T. | Three-dimensional image of intratumoral neovascular constructed with high-frequency contrast-enhanced micro-ultrasound. | SMIT 2007 | | | 2007.1.20-22 | Sendai |

| | | | | | | |
|--|--|--|--|--------|-----------------------------|---|
| Koshiyama K, Kodama T, Yano T, Fujikawa S. | Molecular-scale lipid bilayer response to shock wave: molecular dynamics simulations. | APCOM'07 in conjunction with EPMESC XI | ABSTRACTS of APCOM'07 in conjunction with EPMESC XI, | 437 | 2007. 1 2. 3-6 | Kyoto |
| Ishii K, Funaki Y, Kikuch Y, Yamazaki H, Matsuyama S, Terakawa A, Fujiwara M, Iwata R, Kodama T, Watanabe Y, Tanizaki N, Amano D, Yamaguchi T. | FDG imaging of Imm tumor with an ultras resolution animal PET. | The Fifth IEEE International Symposium on Biomedical Imaging (ISBI' 08) | | | May 14-17, 2008. | Paris, France |
| Tomita Y, Inaba T, Uchikoshi R, Kodama T. | Peeling off effect and damage pit formation by ultrasonic cavitation. | The International Conference on Hydraulic Machinery and Equipments | | | October 16-17, 2008. | Timisoara, Romania, |
| Horie S, Watanabe Y, Chen R, Tomita N, Oosawa F, Fujisawa S, Ono M, Fukumoto M, Mori S, Matsumura Y, Kodama T. | Bladder cancer therapy using nanobubbles and two different intensities of ultrasound. | The 2008 Nanomedicine Conference | Program | p5. | 19-24 September 2008. | Hotel Eden Roc, Sant Feliu de Guixols, Spain. |
| Chen R, Chiba M, Watanabe Y, Horie S, Tomita N, Fukumoto M, Nori S, Kodama T. | Local gene delivery system of nano/microbubbles-enhanced ultrasound aimed for treatment of gingival tumor. | 2008 International Conference on Frontiers of Dental and Craniofacial Research | Program | 96-97. | November 1-3, 2008. | Beijing International Convention Center (BICC), Beijing, China, |

| | | | | | | |
|---|--|--|---------------|-------|---------------------|---|
| Tomita N, Horie S, Oosawa F, Rui C, Watanabe Y, Morikawa H, Ohki K, Fukumoto M, Mori S, Kodama T. | Development of diagnostic imaging system for regional lymph node micrometastasis with high-frequency ultrasound. | 2008 IEEE International Ultrasonics Symposium (IUS) | Abstract Book | p388. | November 2-5, 2008. | Beijing International Convention Center (BICC), Beijing, China. |
| Chen R, Tomita N, Baba T, Oosawa F, Watanabe Y, Horie S, Mori S, Fukumoto M, Kodama T. | Contrast-Enhanced High-Frequency Ultrasound Imaging of Liver Metastases in preclinical models. | 2008 IEEE International Ultrasonics Symposium (IUS) | Abstract Book | p391. | November 2-5, 2008. | Beijing International Convention Center (BICC), Beijing, China. |
| Tetsuya Kodama. | Molecular delivery system by using nanobubbles and ultrasound. | International Symposium on HIV/AIDS, Medicinal Plants and Geophagia, Advancing the frontiers of Research on HIV/AIDS, Medicinal Plants and Geophagia | | | 2009. 7.22-24 | Walter Sisulu University Health Resource Centre Mthatha, Eastern Cape, South Africa |
| Tomita Y, Inaba T, Uchikoshi R, Kodama T. | Microbubble Disruption by Ultrasound and Induced Cavitation Phenomena. | The 7th International Symposium on Cavitation | | | 2009. 8.17-22 | Ann Arbor, Michigan, USA |
| Li L, Horie S, Chen R, Watanabe Y, Sakamoto M, Mori S, Takahashi S, Kodama T. | Three-dimensional high-frequency ultrasound imaging for early diagnosis of lymph node metastasis combined with microbubbles. | The 3rd East Asian Pacific Student Workshop on Nano-Biomedical Engineering | | | 2009. 12.21-22 | Engineering Auditorium, National University Of Singapore, Singapore |

| | | | | | | |
|--|---|---|------------------|---------|---------------|---------------|
| Li L, Chen R, Horie S, Watanabe Y, Baba T, Sax N, Sakamoto M, Mori S, Takahashi S, Kodama T. | Ultrasound molecular imaging of lymph node metastasis with nano/microbubbles. | International Symposium of AIDS and Tuberculosis (ISAT2010) | | | 2010. 1.13-14 | Sendai, Japan |
| Sax N, Horie S, Li L, Chen R, Watanabe Y, Mori S, Kodama T. | Physical characterization of acoustic liposomes. | International Symposium of AIDS and Tuberculosis (ISAT2010) | | | 2010. 1.13-14 | Sendai, Japan |
| Horie S, Watanabe Y, Chen R, Mori S, Matsumura Y, Kodama T. | Targeted gene delivery using nanobubble and ultrasound. | The 5th International Symposium on Medical, Bio- and Nano-Electronics | Book of Abstract | 115-116 | 2010. 2.24-25 | Sendai, Japan |
| Watanabe Y, Horie S, Funaki Y, Kikuchi Y, Yamazaki H, Ishii K, Mori S, Kodama T. | PET imaging of Na/I symporter gene expression induced by nanobubbles and ultrasound. | The 5th International Symposium on Medical, Bio- and Nano-Electronics | Book of Abstract | 111-112 | 2010. 2.24-25 | Sendai, Japan |
| Chen R, Watanabe Y, Li L, Horie S, Mori S, Fukumoto M, Kodama T. | Observation for angiogenesis of liver metastases in preclinical models. | The 5th International Symposium on Medical, Bio- and Nano-Electronics | Book of Abstract | 113-114 | 2010. 2.24-25 | Sendai, Japan |
| Li L, Horie S, Chen R, Watanabe Y, Baba T, Sax N, Sakamoto M, Mori S, Takahashi S, Kodama T. | Four-dimensional high-frequency ultrasound imaging system for early detection of lymph node micro-metastasis. | The 5th International Symposium on Medical, Bio- and Nano-Electronics | Book of Abstract | 157-158 | 2010. 2.24-25 | Sendai, Japan |
| Sax N, Horie S, Li L, Chen R, Watanabe Y, Mori S, Kodama T. | TEM observation and analysis of echogenic nano-bubbles. | The 5th International Symposium on Medical, Bio- and Nano-Electronics | Book of Abstract | 159-160 | 2010. 2.24-25 | Sendai, Japan |

| | | | | | | |
|--|---|---|----------------------------|-------------|-----------------------|------------------|
| Yagishita Y, Takata Y, Ohki K, Miyashita H, Morikawa H, Sakamoto M, Mori S, Kawamura H, Kodama T. | Volumetric and angiogenetic imaging system by using nanobubbles and high-frequency ultrasound for evaluation of the antitumor effect by cisplatin. | The 5th International Symposium on Medical, Bio- and Nano-Electronics | Book of Abst ract | 161- 162 | 2010. 2. 24-2 5 | Sendai, Japan |
|--|---|---|----------------------------|-------------|-----------------------|------------------|

国内会議での発表

| 発表者氏名 | 論文タイトル名 | 学会・研究会 名 | 巻号 | ページ | 開催日 | 開催地 |
|---|---|---|--|-----|-------------------|-----|
| 小玉哲也, 青井あ つ子, 渡邊夕紀子 , 森川広秀, 森士 朗. | ソノポレーションによるシ スプラチンの導入. | 第46回日本 生体医工学 会大会 | 第46回 日本生 体医工 学会大 会第45 巻特別 号プロ グラ ム・抄録 集 | 180 | 2007. 4. 25-27 | 仙台 |
| 小玉哲也. | バブルの医工学. | 平成19年度 山形大学工 学部機械シ ステム工学 科動機付け のために初 年次導入教 育講演会. | | | 2007. 5. 12 | 山形 |
| 小玉哲也, 青井あ つ子, 渡邊夕紀子 , 堀江佐知子, 富 田典子, 小野栄夫 , 森士朗. | ソノポレーションによる遺 伝子導入効率:気泡特性に対 する検討. | 日本超音波 医学会第80 回学術集会 | 日本超 音波医 学会第 80回学 術集会 プログ ラム・講 演抄録 集 | 295 | 2007. 5. 18-20 | 鹿児島 |
| 小玉哲也. | ナノバブルと超音波を用い たドラッグおよび核酸デリ バリーシステムの開発. | 第6回国際バ イオEXP O&国際バ イオフォー ラム | | | 2007. 6. 20-22 | 東京 |

| | | | | | | |
|--|---|--------------------------------------|--------------------------------|---------|----------------|----|
| 小玉哲也 | ナノバブルと超音波を用いたがん治療法の開発. | 日本混相流学会年会講演会 2007 および第 26 回混相流シンポジウム | 日本学術会議第 26 回混相流シンポジウム講演資料集. | 10-14 | 2007. 6. 22-24 | 札幌 |
| 小玉哲也. | ナノバブルと超音波を用いたドラッグおよび核酸デリバリーシステムの開発と応用. | 次世代医療システム産業化フォーラム 2007 | | | 2007. 6. 26 | 大阪 |
| 越山顕一郎, 小玉哲也, 矢野猛, 藤川重雄. | 超音波による分子の細胞膜通過機構: 分子動力学シミュレーション | 日本機械学会 2007 年度年次大会 | 日本機械学会 2007 年度年次大会講演論文集 Vol. 2 | 153-154 | 2007. 9. 9-12 | 大阪 |
| 富田典子, 渡邊夕紀子, 堀江佐知子, 小野栄夫, 森士朗, 小玉哲也. | シスプラチンを使った抗腫瘍効果: 高周波超音波による定量化. | 日本機械学会 2008 年度年次大会 | 日本機械学会 2007 年度年次大会講演論文集 Vol. 2 | 155-156 | 2007. 9. 9-12 | 大阪 |
| 堀江佐知子, 富田典子, 渡邊夕紀子, 大木宏介, 森川秀広, 森士朗, 小野栄夫, 小玉哲也. | Evaluation of antitumor effects using high frequency ultrasound biomicroscopy. | 第 66 回日本癌学会学術総会 | 第 66 回日本癌学会学術総会誌 | 352 | 2007. 10 . 3-5 | 横浜 |
| 富田典子, 堀江佐知子, 渡邊夕紀子, 船本健一, 早瀬敏幸, 大木宏介, 森川秀広, 小野栄夫, 森士朗, 小玉哲也. | Construction of three-dimensional image of intratumoral vessel using high-frequency contrast-enhanced micro-ultrasound. | 第 66 回日本癌学会学術総会 | 第 66 回日本癌学会学術総会誌 | 353 | 2007. 10 . 3-5 | 横浜 |
| 富田典子, 堀江佐知子, 渡邊夕紀子, 大澤ふき, 佐久間基成, 陳鋭, 船本健一, 福本学, 大木宏介, 森士朗, 早瀬敏幸, 小玉哲也. | ナノバブルと高周波超音波による腫瘍内血管の三次元画像の構築. | 東北大学イノベーション 2007 in 仙台 | | | 2007. 10 . 5 | 仙台 |

| | | | | | | |
|--|--|--|-----------------------------|---------|------------------|----|
| 堀江佐知子, 富田典子, 渡邊夕紀子, 大澤ふき, 佐久間基成, 陳鋭, 船本健一, 福本学, 大木宏介, 森士朗, 早瀬敏幸, 小玉哲也. | 高周波超音波画像診断によるシスプラチン(CDDP)の抗腫瘍効果の評価. | 東北大学イノベーションフェア 2007 in 仙台 | | | 2007. 10 . 5 | 仙台 |
| 福士敏也, 木島悠, 富田幸雄, 小玉哲也. | 超音波キャビテーションの発生に及ぼす発振周波数の影響. | 日本産業技術教育学会北海道支部会第21回大会 | 日本産業技術教育学会北海道支部会第21回大会講演要旨集 | B-4, 21 | 2007. 10 . 13 | 札幌 |
| 小玉哲也. | ナノバブルと超音波を用いた高周波超音波三次元画像診断・分子導入システムの開発. | ナノバイオテクノロジー連携群成果報告会・ナノバイオテクノロジーが拓くイノベーションの世界 | | | 2007. 12 . 5 | 東京 |
| 小玉哲也. | がん遺伝子治療を目指した非侵襲組織標的性分子導入法の開発と応用. | TUBERO 終了シンポジウム | | | 2008. 2. 8 | 仙台 |
| 小玉哲也. | ナノバブルと超音波を用いた高周波超音波三次元画像診断・分子導入システムの開発. | 平成19年度厚生労働科学研究費研究成果等普及啓発事業. 医療機器開発推進研究ナノメディシン研究成果発表会 | | | 2008. 2. 27 | 東京 |
| 小玉哲也. | 高周波超音波を用いたシスプラチン誘導抗腫瘍効果の定量化. | 日本生体医工学会分子デリバリーME研究会第9回報告会 | | | 2008. 3. 15 | 福岡 |
| 富田典子, 堀江佐知子, 渡邊夕紀子, 大澤ふき, 佐久間基成, 大木宏介, 森川秀広, 森士朗, 小野栄夫, 小玉哲也. | 高解像度超音波イメージングシステムを用いたシスプラチンによる抗腫瘍効果の定量化. | 東北地方会第35回学術集会 | | | 2008. 3. 23. | 仙台 |

| | | | | | | |
|---|---|----------------------------|----------------|--------|-----------------|------------------|
| 小玉哲也, 渡邊夕紀子, 堀江佐知子, 富田典子, 大澤ふき, 佐久間基成, 陳銳, 大木宏介, 森川秀広, 森士朗, 小野栄夫. | 高周波超音波イメージングシステムによるシスプラチン抗腫瘍効果の定量化. | 第46回日本生体医工学会大会 | プログラム・抄録集 | 277頁 | 2008年05月08日-10日 | 神戸国際会議場 |
| 宮下仁, 森士朗, 富田典子, 堀江佐知子, 渡邊夕紀子, 陳銳, 大澤ふき, 佐久間基成, 大木宏介, 川村仁, 森川秀広, 小玉哲也. | ナノバブル超音波システムを用いた抗癌剤および抗腫瘍分子導入による新たな癌治療法の開発. | 第32回日本頭頸部癌学会/第29回頭頸部手術技研究会 | 34巻2号 | 148頁 | 2008年6月11日-13日 | ハイアットリージェンシー 東京. |
| 森士朗, 渡邊夕紀子, 堀江佐知子, 富田典子, 陳銳, 大澤ふき, 佐久間基成, 大木宏介, 宮下仁, 川村仁, 森川秀広, 小玉哲也. | 口腔癌の診断・治療のためのナノバブルと超音波を用いた画像診断・分子導入システムの開発. | 第32回日本頭頸部癌学会/第29回頭頸部手術技研究会 | 頭頸部癌2008年34巻2号 | 165頁 | 2008年6月11日-13日 | ハイアットリージェンシー 東京 |
| 木宏介, 森士朗, 堀江佐知子, 富田典子, 渡邊夕紀子, 陳銳, 大澤ふき, 佐久間基成, 宮下仁, 川村仁, 森川秀広, 小玉哲也. | ナノバブルを用いた腫瘍血管造影法による口腔癌早期診断システムモデルの開発. | 第32回日本頭頸部癌学会/第29回頭頸部手術技研究会 | 頭頸部癌2008年34巻2号 | 165頁 | 2008年6月11日-13日 | ハイアットリージェンシー 東京 |
| 渡邊夕紀子, 堀江佐知子, 富田典子, 大澤ふき, 陳銳, 船木善仁, 菊池洋平, 山崎浩道, 石井慶造, 森士朗, 小玉哲也. | マウス骨格筋でのNa/I symporter (NIS) 遺伝子発現の可視化. | 日本機械学会2008年度年次大会 | 講演論文集 Vol. 2. | 23-24頁 | 2008年08月03日~07日 | 横浜国立大学 |
| 陳銳, 千葉美麗, 渡邊夕紀子, 堀江佐知子, 富田典子, 林治秀福本学, 森士朗小玉哲也. | 歯周組織への遺伝子導入を目指した新しい非ウイルス法の開発. | 日本実験力学会2008年度年次講演会 | 講演論文集 | 52-53頁 | 2008年6月30日-7月2日 | 北海道大学学術交流会館 |
| 原田千明, 藤原綾二, 江本佑貴, 小玉哲也, 杉山友康. | ソノポレーション法を用いたプラナリアへの高分子物質導入法. | 日本生物工学会年会 | | | 2008年8月27日~29日 | 東北学院大学土樋キャンパス |

| | | | | | | |
|--|---|---------------------------|-------------------|-------|------------------------|------------|
| 渡邊夕紀子, 堀江佐知子, 富田典子, 大澤ふき, 森士朗, 小玉哲也. | ナノ・マイクロバブルと超音波によるシスプラチンの抗腫瘍効果の増強. | 日本超音波医学会第36回 | 東北地方会学術集会プログラム抄録集 | 5 頁 | 2008 年 9 月 21 日. | 山形テルサ |
| 小玉哲也. | がんの早期診断と治療を目指したナノバブルと超音波を用いた分子デリバリーシステムの開発. | 東北大学イノベーションフェア 2008 in 仙台 | | | 2008 年 9 月 30 日 | 仙台国際センター |
| 富田典子, 堀江佐知子, 大澤ふき, 李麗, 渡辺夕紀子, 陳銳, 大木宏介, 森川秀広, 福本学, 森士朗, 小玉哲也. | 高周波超音波を利用した腫瘍性リンパ節内血管構築による早期診断法の開発. | 東北大学イノベーションフェア 2008 in 仙台 | | | 2008 年 9 月 30 日 | 仙台国際センター |
| 堀江佐知子, 渡邊夕紀子, 陳銳, 富田典子, 大澤ふき, 小野栄夫, 藤澤優, 森士朗, 福本学, 松村保広, 小玉哲也. | 膀胱がん治療のための分子デリバリーシステムの開発. | 東北大学イノベーションフェア 2008 in 仙台 | | | 2008 年 9 月 30 日 | 仙台国際センター. |
| 渡邊夕紀子, 堀江佐知子, 富田典子, 大澤ふき, 陳銳, 船木善仁5, 菊地洋平, 酒巻学, 山崎浩道, 石井慶造, 森士朗, 小野栄夫, 小玉哲也. | 各種疾患モデルマウス前脛骨筋における NIS 遺伝子発現の PET による可視化. | 東北大学イノベーションフェア 2008 in 仙台 | | | 2008 年 9 月 30 日. | (仙台国際センター) |
| 大木宏介, 森士朗, 宮下仁, 川村仁, 森川秀広. | ナノバブルと超音波を用いた腫瘍血管造影法による口腔癌診断システムモデルの開発. | 第53回日本口腔外科学会総会. | 日本口腔外科学会雑誌 54 号 | 139 頁 | .2008 年 10 月 20 日-21 日 | アステイトくしま. |
| 宮下仁, 森士朗, 大木宏介, 森川秀広. | ナノバブルと超音波を用いた抗癌剤および抗腫瘍分子導入による新たな癌治療法の開発. | 第53回日本口腔外科学会総会. | 日本口腔外科学会雑誌 54 号 | 140 頁 | 2008 年 10 月 20 日-21 日 | アステイトくしま. |
| 陳銳, 富田典子, 馬場泰輔, 大澤ふき, 渡邊夕紀子, 堀江佐知子, 森士朗, 福本学, 小玉哲也. | ナノバブルを用いた肝転移診断に関する三次元高周波超音波イメージング. | 第67回日本癌学会学術総会 | Proceedings | p313. | 2008 年 10 月 28 日~30 日 | 名古屋国際会議場. |

| | | | | | | |
|---|--|------------------------------|---------------------|-------|---------------------------|---------------------------|
| 堀江佐知子, 渡邊夕紀子, 陳銳, 富田典子, 大澤ふき, 小野栄夫, 福本学, 藤澤優, 松村保広, 森士朗, 小玉哲也. | 膀胱がん治療のための新しい薬剤到達法の開発. | 第 67 回日本癌学会学術総会 | Proceedings | p315. | 2008 年 10 月 28 日~30 日 | 名古屋国際会議場. |
| 藤澤優, 鈴木亮, 丸山一雄, 小玉哲也, 安永正浩, 松村保広. | 表在性膀胱がんに対する膀胱内注入遺伝子治療. | 第 67 回日本癌学会学術総会 | Proceedings | p356. | 2008 年 10 月 28 日~30 日 | 名古屋国際会議場 |
| 渡邊夕紀子, 堀江佐知子, 富田典子, 陳銳, 大澤ふき, 船木善仁, 菊池洋平, 山崎浩道, 石井慶造, 小野栄夫, 福本学, 森士朗, 小玉哲也. | 癌疼痛緩和および PET によるイメージング. | 第 67 回日本癌学会学術総会 | Proceedings | p388. | 2008 年 10 月 28 日~30 日 | 名古屋国際会議場. |
| 富田典子, 堀江佐知子, 大澤ふき, 陳銳, 渡邊夕紀子, 森川秀広, 大木宏介, 福本学, 森士朗, 小玉哲也. | 高周波超音波を利用した新しいリンパ節内微小転移診断システムの開発. | 第 67 回日本癌学会学術総会 | Proceedings | p495. | 2008 年 10 月 28 日~30 日 | 名古屋国際会議場 |
| 堀江佐知子, 渡邊夕紀子, 陳銳, 富田典子, 大澤ふき, 小野栄夫, 福本学, 藤澤優, 松村保広, 森士朗, 小玉哲也. | ナノバブルと超音波を用いた膀胱がんへの遺伝子導入法の開発. | 第 46 回日本癌治療学会総会 | 日本癌治療学会誌第 43 巻第 1 回 | 113 頁 | 2008 年 10 月 30 日-11 月 1 日 | 名古屋国際会議場 |
| 渡邊夕紀子, 堀江佐知子, 富田典子, 大澤ふき, 船木善仁, 菊池洋平, 酒巻学, 山崎浩道, 石井慶造, 森士朗, 小玉哲也. | 半導体 PET による Sodium iodide Symporter (NIS) 遺伝子発現の可視化: ナノバブルと超音波を利用した遺伝子導入法. | 第 29 回サイクロトン共同利用実験研究報告会 28 頁 | | | 2008 年 11 月 17-18 日 | 東北大学 サイクロトン・ラジオアイソトープセンター |
| 李麗, 富田典子, 森士朗, 大澤ふき, 堀江佐知子, 渡邊夕紀子, 陳銳, 阪本真弥, 高橋昭喜, 小玉哲也. | 高周波超音波を用いたリンパ節早期転移の画像診断システムの開発. | 第 42 回日本生体医工学会東北支部大会 | 講演論文集. | 34 頁. | 2008 年 12 月 13 日 | 東北大学 青葉記念会館 |

| | | | | | | |
|--|--|--|-----------|---------|-----------------|----------------------------|
| 李麗, 富田典子, 森士朗, 大澤ふき, 堀江佐知子, 陳銳, 渡辺夕紀子, 阪本真弥, 高橋昭喜, 小玉哲也. | ナノバブルを用いたリンパ節転移診断に関する三次元高周波超音波イメージング法の開発. | 日本機械学会第21回バイオエンジニアリング講演会 | 講演論文集 | 71-72頁. | 2009年1月23日-24日 | 札幌コンベンションセンター |
| 小玉哲也. | ナノバブルと超音波を用いた高周波超音波三次元画像診断・分子導入システムの開発. | 第3回ナノバイオテクノロジー連携群成果報告会:ナノバイオテクノロジーによる社会への貢献 | | 6頁. | 平成2009年1月28日(水) | 日本科学未来館 東京お台場 |
| 小玉哲也. | ナノバブルと超音波を利用した診断・治療システムの開発. | 第11回癌治療増感研究シンポジウム:がん根絶の戦術は? | 抄録集 | 48頁. | 2008年2月14-15日 | 奈良市猿沢荘. |
| 李麗, 堀江佐知子, 陳銳, 渡辺夕紀子, 阪本真弥, 高橋昭喜, 森士朗, 小玉哲也. | リンパ節転移早期診断に関する三次元高周波超音波イメージング. | | | 1頁 | | |
| 堀江佐知子, 渡辺夕紀子, 陳銳, 李麗, 森士朗, 小玉哲也. | 表在性膀胱がんに対する新しい遺伝子治療法の開発. | 日本超音波医学会東北地方会第37回学術集会 | プログラム・抄録集 | 5頁 | 成21年3月15日(日) | 仙台市情報・産業プラザ(アエル5階) |
| 渡辺夕紀子, 小玉哲也. | Visualization of NIS gene expression using Fine-PET. | 第1回半導体PETカメラワークショップ/ユーザーズミーティング | | | 2009.4.25 | 千里ライフサイエンスセンタービル5Fサイエンスホール |
| 李麗, 堀江佐知子, 陳銳, 渡辺夕紀子, 森士朗, 阪本真弥, 小野栄夫, 高橋昭喜, 小玉哲也. | 超音波分子イメージング法による新しいリンパ節転移早期診断法の開発. | 第6回東北大学バイオサイエンスシンポジウムおよび第14回学際ライフサイエンスシンポジウム | 講演要旨集 | 186 | 2009.6.16 | 仙台国際センター |