

、TCCS用探触子頭部固定具では、不快感の訴えは無かった。

今回開発した TCCS 用探触子頭部固定具は、TCCS で血管を視認しながらその同定ができるため、TCD 用探触子頭部固定具に比べ短時間で血管同定が可能であった。固定の保持性、安定性も優れており、血管の位置がずれた場合の再固定も容易であった。TCD の代替の検査法として、今後、探触子頭部固定具を用いた TCCS が普及する可能性がある。

また、経食道心エコーで右左シャントを確認するには数人が必要であるが、TCCS 用頭部固定具による右左シャントの検査であれば検査者 1 人で可能であり、検査に割ける人数が少ない場合に有用かもしれない。

今後、MRA や脳血管造影検査で血管閉塞が診断された急性期脳卒中患者に対し、TCCS 用探触子頭部固定具により閉塞血管の再開通の評価ができれば、ベッドサイドで簡易にできる検査として有用であると考えられる。今後は前向きに臨床応用を重ね、この TCCS 用探触子頭部固定具の商品化を進めていく予定である。

#### 4 , バブルリポソーム

##### ( 1 ) バブルリポソーム(BL)の調整

バブルリポソーム中の C3F8 ガス封入量をガスクロマトグラフィーで測定した。その結果、バブルリポソームのガス保持量は 11.2  $\mu\text{L}/\text{mL}$ 、RGD 修飾バブルリポソームのガス保持量は 10.8  $\mu\text{L}/\text{mL}$  となった。C3F8 ガス封入量はペプチド修飾の有無にかかわらず同程度であり、バブルリポソームのガス保持量は RGD ペプチド修飾に影響を受けないことが示唆された。

バブルリポソームの粒子径を動的光散乱法を用いて測定した。その結果、BL ( 591.5  $\pm$  230.3 nm ) DGR-BL ( 647.2  $\pm$  342.7 nm ) RGD-BL ( 613.8  $\pm$  107.5 nm ) となり、粒子径の変化は認められなかった。

これらの結果から、バブルリポソームの平均粒子径はオリゴペプチド修飾による影響をほとんど受けないことが示唆された。フローサイトメトリーを用いた RGD-リポソームの活性化血小板結合能解析

調製した RGD-リポソームの活性化血小板結合能を解析するために、CD62P 陽性分画の血小板との結合をフローサイトメトリーで解析した。なお、フローサイトメトリーでの解析にあたり、バブルが細胞に結合した際に細胞の挙動(分画のシフト)が読めないため、バブル化前のリポソームの状態での検討を行った。

コントロールペプチドとして利用した、DGR ペプチドを修飾したリポソームと比較し、RGD ペプチドを修飾したリポソームでは CD62P 陽性細胞において蛍光強度の増大が観察され、RGD-リポソームが活性化血小板と結合することが示唆さ

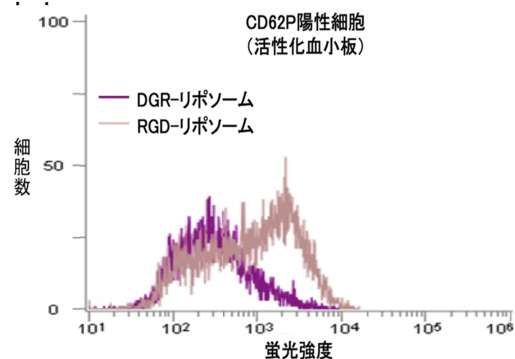


図 1 0 0 RGD-リポソームの活性化血小板結合能解析

##### ( 2 ) in vitro 活性化血小板結合能評価

フローサイトメトリー解析ではバブル化していない RGD-リポソームを用いて活性化血小板結合能解析を行ったため、本検討では共焦点レーザーを用いて RGD-BL の活性化血小板結合能を解析した。

DGR-BL を処置した活性化血小板では細胞上に蛍光を観察することは出来なかったが、一方 RGD-BL を処置した活性化血小板では多くの蛍光が観察された。

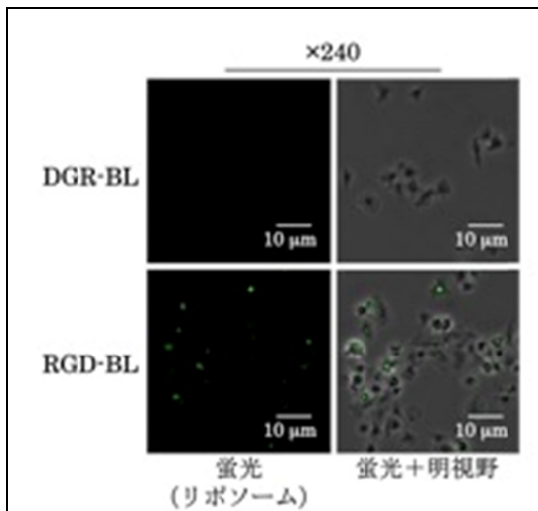


図 1 0 1 RGD-BLの活性化血小板結合観察

以上のように、リポソームへ RGD ペプチドを修飾したことにより、RGD-BL へ活性化血小板結合能を付与出来たことがフローサイトメトリーおよび共焦点レーザー顕微鏡を用いた解析により確認された。また、バブル化する際に超音波照射を行っても RGD ペプチドの活性は失われないことも確認され、製剤の高い安定性も示唆された。

( 3 ) in vivo 血栓結合能評価  
塩化鉄誘発血栓モデルでの RGD-BL の血栓結合能評価

RGD-BLの血栓結合能を検討すべく、ラット総頸動脈に塩化鉄誘発血栓を作製し、RGD-BL投与前後の血栓の輝度変化を超音波造影装置モニタリング下で観察することで評価した。その結果、対照として用いたDGR-BLを投与した際にはほとんど血栓の輝度に影響を与えなかったのに対し、RGD-BLを投与した群では血栓の輝度上昇が確認された。

このモデル解析では塩化鉄誘発血栓に RGD-BL を処置した際には3例中2例で血栓の輝度上昇が確認されたが、3例中1例で輝度の減少が認められた。輝度が上昇した2例については血栓にバブルリポソームが結

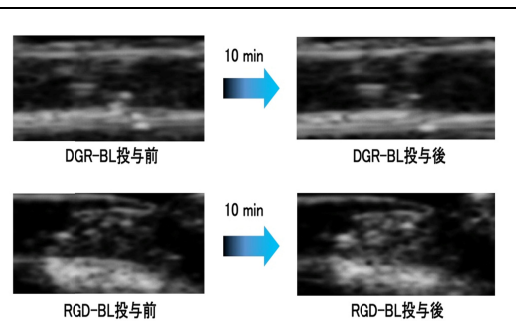


図 1 0 2 RGD-BL投与による血栓輝度の上昇

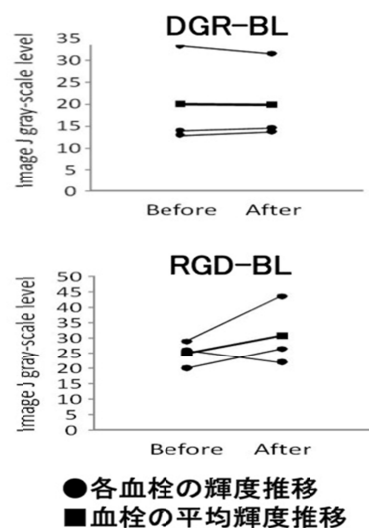


図 1 0 3 RGD-BL投与による血栓輝度の推移

合したことが推察されるが、RGDペプチドにはフィブリンと競合的に拮抗することが報告されていることから、輝度が減少した1例についてはバブル表面のRGDペプチドが血栓の一部を崩壊させてしまった可能性が推察された。

電気刺激誘発血栓モデルでの RGD-BL の血栓結合能評価

RGD-BLの血栓結合能を検討すべく、ラット大腿動脈に電気刺激誘発血栓を作製し、RGD-BL投与前後の血栓の輝度変化を超音波造影装置モニタリング下で観察することで評価した。その結果、図 1 0 4 に示す様にRGD-BLを投与した群では

血栓の輝度上昇が確認された。

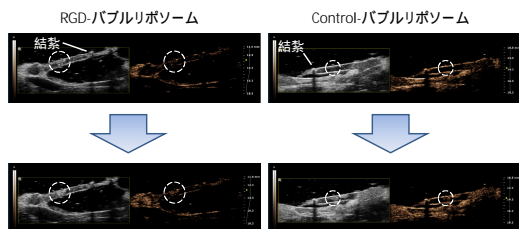


図104 バブルリポソームによる in vivo造影

輝度の上昇は血栓にバブルリポソームが結合したことが推察され、RGD-BLが in vivoでも機能することが確認出来た。

以上のように、BLにRGDペプチドを修飾することで、活性化血小板への結合能の付与が可能であり、ラット大腿動脈に電気刺激誘発で作製した血栓に集積することが確認された。このRGD-BLは超音波診断機での血栓の検出を容易にさせるだけでなく、脳梗塞の際に超音波と併用することでrt-PAによる血栓溶解作用の促進にも利用できる可能性が期待された。

#### (4) RGD-バブルリポソームの凍結乾燥製剤化と復水処理

RGD-バブルリポソームの凍結乾燥製剤化を9%スクロースの溶媒のもとで行った結果、図105に示すようなケーキ状の凍



図105 RGD-バブルリポソームの凍結乾燥製剤の形態と凍結乾燥前と復水処理後の形態の比較

結乾燥製剤が調製できた。9%スクロース以外の溶媒のものとは、凍結乾燥製剤化は困難であった。超純水を添加し、かき混ぜるだけで、凍結乾燥前の状態に戻ったので、パーフルオロプロパンガスの再封入を、造影装置で確認したところ、図106のように、凍結乾燥前と同様の輝度を持つ超音波像を得ることができた。



図106 復水処理後の凍結乾燥RGD-バブルリポソームの超音波造影能

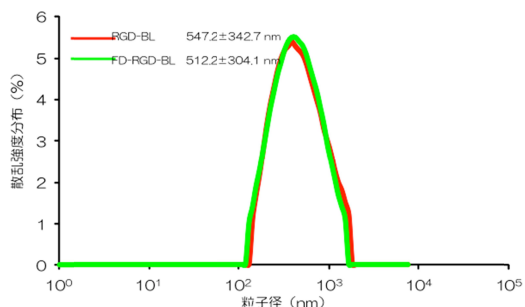


図107 凍結乾燥製剤化前後における粒子径の変化

図107に示すように、凍結乾燥前後における粒子径(=520nm)に大きな差異は無かった。したがって、RGD-バブルリポソームは9%スクロースの存在下で凍結乾燥ができ、長期間の保存が可能となった。凍結乾燥RGD-バブルリポソーム製剤のパーフルオロプロパン保持量

復水した凍結乾燥RGD-バブルリポソーム500 μLをガスクロマトグラフィ用バイアル瓶に入れ、ゴム栓・アルミキャップで密封した後、超音波洗浄槽を用いて1分間超音波照射し、バブルを完全に崩壊させ、

ガスクロマトグラフによりパーフルオロプロパンガス封入量を測定した。復水処理しても、図108に示すように、7 $\mu$ L/mg lipidの封入量が得られ、ほぼ凍結乾燥前に戻ることが認められた。

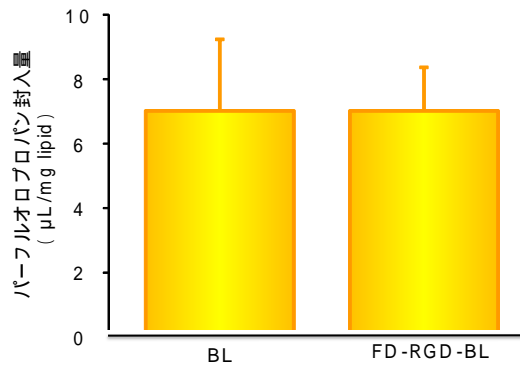


図108 凍結乾燥前と後における封入パーフルオロプロパン量の比較

凍結乾燥RGD-バブルリポソーム製剤のHUVEC細胞との結合性実験

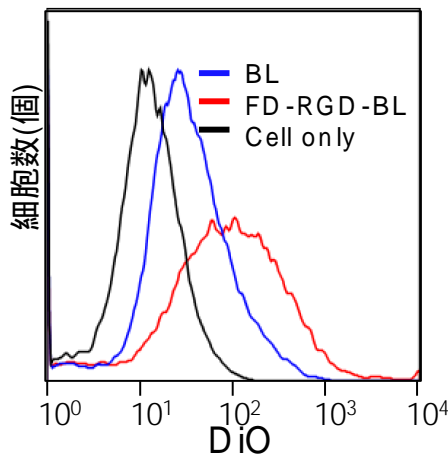


図109 HUVEC細胞との結合性実験

DiO標識RGD-バブルリポソームの凍結乾燥製剤を腹水処理後、HUVEC細胞との結合性を評価したところ、図109に示すように凍結乾燥前と同様な結合性が見られ、凍結乾燥による影響は見られなかった。

9%スクロースの溶媒下で調製されたRGD-バブルリポソームの凍結乾燥製剤化において、9%スクロースは膜保護作用を有し、腹水処理をしても元の状態に戻すことができた。このような凍結乾燥操作は、リポソーム製剤でも多用されている方法で、他にトレハロースもRGD-バブルリポソームの凍結乾燥製剤化に用いることができると考えられる。凍結乾燥状態のバブルリポソームの形態について興味あるが、電顕等で調べる必要があり、本研究では遂行出来なかった。SONAZOIDも凍結乾燥製剤と供給されているが、RGD-バブルリポソームと同様の凍結乾燥形態をしていると考えられる。凍結乾燥製剤化によって、長期間の保存が可能となり、また、純水の添加と振盪だけで凍結乾燥前の状態に完全に戻ることから、実用化に一步前進したと言える。

以上のように、RGD-バブルリポソームは凍結乾燥前後において、粒子径、パーフルオロプロパン含量、HUVEC細胞に対する結合性に大きな差異が認められず、長期保存可能な凍結乾燥製剤化を確立できた。

## D . 考察

本総合研究報告書では、内容が多岐にわたるために「D.考察」は各「C.研究結果」の項に記述した。

## E . 結論

貼付型超音波振動子を用いた超音波照射併用療法の開発を行う本研究では、臨床試験開始に向けた超音波照射システム開発、頭蓋骨の超音波透過率、超音波照射による生体安全性評価等の基盤となる技術・情報を得ることができ、平成33年の治療法の認可と超音波照射システムの製品化を目指し、具体的道筋が定まった。

一方、超音波変調が従来臨床試験で用いられた正弦波超音波に比べて、定在波の抑制、近距離ホットスポットの解消、頭蓋骨透過率変動の平準化において優れている一方、*in vitro*で測定した血栓溶解促進作用は正弦波と同等であることがわかった。貼付型振動子であることと合わせて、超音波変調がこれまでの臨床試験で実施された超音波血栓溶解促進療法が試験と比べて、本研究が提示する方法が優れた技術的要素である。

さらに、rt-PA血栓溶解療法のヒストリカルデータを詳細に解析することで、本研究による臨床試験の際の対照データを形成させた。これは単一治療群での臨床試験に結実する。この単一治療群での臨床試験は、より少数の患者数での早期の臨床試験終結を可能とする。また、これらの解析に基づいて超音波血栓溶解促進療法の臨床試験の具体的プロトコールを作製した。

## F . 研究発表

### 1. 論文発表

- 1) Miyamatsu N, Kimura K, Okamura T, Iguchi Y, Nakayama H, Toyota A, Watanabe M, Morimoto A, Morinaga M, Yamaguchi T., Effects of public education by television on knowledge of early stroke symptoms among a Japanese population aged 40 to 74 years: a controlled study. *Stroke*,2012; 43: 545-549.
- 2) Shibazaki K, Kimura K, Fujii S, Sakai K, Iguchi Y., Brain natriuretic peptide levels as a predictor for new atrial fibrillation during hospitalization in patients with acute ischemic stroke. *Am. J. Cardiol.*,2012;109:1303-1307.
- 3) Shimoyama T, Iguchi Y, Kimura K, Mitsumura H, Sengoku R, Kono Y, Morita M, Mochio S., Stroke patients with cerebral microbleeds on MRI scans have arteriolosclerosis as well as systemic atherosclerosis. *Hypertens. Res.*,. 2012; 35: 975-959.
- 4) Kimura K, Aoki J, Sakamoto Y, Kobayashi K, Sakai K, Inoue T, Iguchi Y, Shibazaki K., Administration of edaravone, a free radical scavenger, during t-PA infusion can enhance early recanalization in acute stroke patients--a preliminary study. *J. Neurol. Sci.*, 2012; 313:132-6.
- 5) Sakamoto Y, Koga M, Toyoda K, Osaki M, Okata T, Nagatsuka K, Minematsu K. Low DWI-ASPECTS is associated with atrial fibrillation in acute stroke with the middle cerebral artery trunk occlusion. *J Neurol Sci.*, 2012; 323: 99-103.
- 6) Suzuki R, Koga M, Mori M, Endo K, Toyoda K, Minematsu K, Visibility of the lesser sphenoid wing is an important indicator for detecting the

- middle cerebral artery on transcranial color-coded sonography. *Cerebrovasc Dis.*, 2012; 33: 272-279.
- 7) Suzuki R, Koga M, Toyoda K, Uemura M, Nagasawa H, Yakushiji Y, Moriwaki H, Yamada N, Minematsu K., Identification of internal carotid artery dissection by transoral carotid ultrasonography. *Cerebrovasc Dis.*, 2012; 33: 369-377.
- 8) Suzuki R, Osaki M, Endo K, Amano T, Minematsu K, Toyoda K., Common carotid artery dissection caused by a frontal thrust in Kendo (Japanese swordsmanship). *Circulation* , 2012; 125: e617-e619.
- 9) 福田真弓, 古賀政利, 森真由美, 大崎正登, 長束一行, 峰松一夫, 豊田一則, rt-PA投与後の早期再発, 進行および症候性頭蓋内出血による早期神経症候増悪の検討. *脳卒中*, 2012; 34: 47-50.
- 10) 古賀政利, 脳を救え: 静注血栓溶解と超音波血栓溶解. *循環器内科*, 2012; 72: 275-281.
- 11) 古賀政利, 上原敏志, 欧米諸国での取り組み-rt-PA療法における看護師やコーディネーターの役割, *BRAIN* , 2012; 2: 84-89.
- 12) 古賀政利, 豊田一則, rt-PA静注療法における頭頸部血管の超音波検査. 第30回The Mt. Fuji Workshop on CVD Proceeding, 2012; 30: 4-7.
- 13) Shimoyama T, Shibazaki K, Kimura K, Uemura J, Shiromoto T, Watanabe M, Inoue T, Iguchi Y, Mochio S., Admission hyperglycemia causes infarct volume expansion in patients with ICA or MCA occlusion: association of collateral grade on conventional angiography. *Eur J Neurol.*, 2013; 20: 109-116.
- 14) Iguchi Y, Kimura K, Sone K, Miura H, Endo H, Yamagata S, Koide H, Suzuki K, Kimura T, Sakurai M, Mishima N, Yoshii K, Fujisawa H, Ebisutani S, Stroke incidence and usage rate of thrombolysis in a Japanese urban city: the kurashiki stroke registry. *J. Stroke Cerebrovasc. Dis.*, 2013; 22: 349-57.
- 15) Furuhashi H, Saito O, Comparative study of standing wave reduction methods using random modulation for transcranial ultrasonication. *Ultrasound Med Biol.*, 2013; 39: 1440-1450.
- 16) Sakamoto Y, Kimura K, Shibazaki K, Inoue T, Uemura J, Aoki J, Sakai K, Iguchi Y., Early ischaemic diffusion lesion reduction in patients treated with intravenous tissue plasminogen activator: infrequent, but significantly associated with recanalization. *Int J Stroke*, 2013; 8: 321-326.
- 17) Aoki J, Kimura K, Iguchi Y, Sakai K, Sakamoto Y, Terasawa Y, Shibazaki K, Kobayashi K., Two different days of transcranial Doppler examinations should be performed for detection of right-to-left shunt in acute stroke patients. *J Neuroimaging*, 2013; 23: 175-179.
- 18) Shimoyama T, Kimura K, Shibazaki K, Yamashita S, Iguchi Y., Maintenance hemodialysis independently increases the risk of early death after acute intracerebral hemorrhage. *Cerebrovasc Dis.*, 2013; 36: 47-54.
- 19) Tanaka K, Koga M, Sato K, Suzuki R, Minematsu K, Toyoda K., Three-dimensional analysis of the left atrial appendage for detecting paroxysmal atrial fibrillation in acute ischemic stroke.

- Int. J. Stroke, 2014; 9: 1045-1051.
- 20) 田中 弘二, 古賀 政利, 大山 賢, 徳永 敬介, 佐藤 和明, 鈴木 理恵子, 峰松 一夫, 豊田 一則, リアルタイム3次元経食道心臓超音波検査を用いた急性期虚血性脳血管障害における左心耳の3次元評価. 脳卒中, 2014; 36: 260-265.
- 21) Osamu Saito, Zuojun Wang, Hidetaka Mitsumura, Takeki Ogawa, Yasuyuki Iguchi, Masayuki Yokoyama, Substantial fluctuation of acoustic intensity transmittance through a bone-phantom plate and its equalization by modulation of ultrasound frequency. Ultrasonics, 2015; 59: 94-101.
- 22) 鈴木理恵子, 古賀政利, 山本晴子, 大山賢, 徳永敬介, 松木孝之, 長束一行, 豊田一則, 峰松一夫, rt-PA静注による閉塞血管早期再開通率の検討: 虚血性脳卒中に対する新規超音波血栓溶解装置開発の対照データ. Neurosonology, 2015; 28: 1-5.
- 23) 1) Kohsuke Hagiwara, Toshihiko Nishioka, Ryo Suzuki, Kazuo Maruyama, Yasuhiro Nishida, Kiyoshi Iida, Huai Luo, Robert J. Siegel. Thrombus targeted perfluorocarbon containing liposomal bubbles for enhancement of ultrasonic thrombolysis - in vitro and in vivo study - J. Thrombosis and Haemostasis. 11, 1565-1573, 2013
- 24) Nobuhito Hamano, Yoichi Negishi, Kyohei Takatori, Yoko Endo-Takahashi, Ryo Suzuki, Kazuo Maruyama, Takuro Nii dome, Yukihiro Aramaki. Combination of Bubble liposomes and high-intensity focused ultrasound (HI FU) enhanced antitumor effect by tumor ablation. Biological & Pharmaceutical Bulletin 37(1), 174-177, 2014.
- 25) Ren Koda, Jun Koido, Naoto Hosaka, Shinya Onogi, Takashi Mochizuki, Kohji Masuda, Ryo Suzuki, Kazuo Maruyama. Evaluation of active control of Bubble liposomes in a bifurcated flow under various ultrasound conditions. Advanced Biomedical Engineering 3, 21-28, 2014
2. 学会発表
- 1) Iguchi Y. Neurosonological approach of Cryptogenic stroke. Asian Pacific Stroke Conference 2012. Tokyo. 2013年 11月
- 2) 井口保之. 脳卒中診療における脳神経脈管超音波の進歩. 第 38 回日本脳卒中学会総会. 東京. 2013年 3月
- 3) 齋藤 理、古幡 博、「超音波振動子のランダム変調駆動による定在波抑制」、第 15 回日本栓子検出と治療学会 大阪、2012年 10月
- 4) 齋藤 理、古幡 博、「ランダム変調駆動による超音波ビーム均一化の評価」第 15 回 日本栓子検出と治療学会 2012年 10月
- 5) 王 作軍、古幡 博、「超音波パラメーターと血栓溶解増強効果の関係に関する実験的研究」第 15 回 日本栓子検出と治療学会 2012年 10月
- 6) 澤口能一、小田雄介、小俣大樹、鈴木 亮、萩沢康介、丸山一雄、第 133 回日本薬学会超音波、2013.3.28、バブルリポソーム併用血栓溶解療法の基礎検討
- 7) 田中弘二, 古賀政利, 佐藤和明, 鈴木理恵子, 豊田一則, 峰松一夫. リアルタイム 3D 経食道心臓超音波検査を用いた急性期脳梗塞における心房細動と左心耳体積の検討 第 31 回日本脳神経超音波学会総会、大宮、2012, 6
- 8) 佐藤和明、古賀政利、植田初江、田中弘二、鈴木理恵子、遠藤薫、小林潤平、住田善之、豊田一則. 大動脈弓部動脈硬

- 化性病変の病理と 3D エコー画像の比較 . 第 31 回日本脳神経超音波学会総会、大宮、2012、6
- 9)坂本悠記、佐藤和明、古賀政利、小林潤平、住田善之、豊田 一則 . 頸部内頸動脈狭窄症患者における連続波ドブラを用いた狭窄後推定血圧評価 . 第 31 回日本脳神経超音波学会総会、大宮、2012、6
- 10) 板垣成彦、古賀政利、齋藤こずえ、鈴木理恵子、大崎正登、飯原弘二、豊田一則 . ソナゾイド R による造影超音波検査が有用であった内頸動脈高度狭窄の 1 例 . 第 15 回日本栓子検出と治療学会、大阪、2012 年 10 月
- 11)大山賢、尾原知行、松島勇人、古賀政利、豊田一則 . MES 所見が狭窄病変の消長や脳塞栓症再発と関連した症候性頭蓋内内頸動脈狭窄の 1 例 . 第 15 回日本栓子検出と治療学会、大阪、2012 年 10 月
- 12) 鈴木理恵子、古賀政利、田中弘二、坂本悠記、徳永敬介、大山賢、山本晴子、豊田一則、峰松一夫 . MRA、脳血管造影、経頭蓋カラードブラによるrt-PA静注療法施行時の閉塞血管と再開通率の検討 . 第32回日本脳神経超音波学会、徳島、2013年6月13)大山 賢、古賀政利、遠藤 薫、鈴木理恵子、山本晴子、豊田一則、古幡 博、峰松一夫、経頭蓋カラードブラ法における探触子固定具の開発第2報～改良型の報告～ . 第32回日本脳神経超音波学会総会、2013年6月
- 14) 井口保之 . 「神経超音波の基礎-手技のコツ伝授」 . 第31回日本神経治療学会 . 東京、2013年11月 .
- 15)齋藤 理、井口 保之、小川 武希、横山 昌幸、「超音波のヒト頭蓋骨片透過における直進性検証」(ポスター)、130回 成医会総会 東京慈恵会医科大学、2013年10月
- 16)齋藤 理、王 作軍、三村 秀毅、井口 保之、小川 武希、横山 昌幸、「超音波のヒト頭蓋骨片透過における直進性検証」(口頭発表)第16回 日本栓子検出と治療学会2013年10月
- 17)Osamu Saito, Zuojun Wang, Hidetaka Mitsumura, Takeki Ogawa, Yasuyuki Iguchi, Masayuki Yokoyama:Equalization of transcranial ultrasound Transmissivity bt random modulation (poster)19 th meeting of European Society of Neurosonology and Cerebral Hemodynamics, 2014,June
- 18)王 作軍、齋藤 理、三村秀毅、井口保之、小川武希、横山昌幸「超音波溶解促進作用の新しい測定法：様々な種類の血栓の測定を可能にする改良」第16回 日本栓子検出と治療学会2013年10月12日
- 19) Yoshikazu Sawaguchi, Ryo Suzuki, Yusuke Oda, Daiki Omata, Hitoshi Uruga, Mutsumi Seki, Kohsuke Hagsawa, Kazuo Maruyama,16th World Neurosonology Meeting, 2013.10.17-20, Sofia, Bulgaria, Development of thrombus-targeting bubble liposome for diagnostic and tPA thrombolysis acceleration.
- 20) 澤口能一、鈴木 亮、小田雄介、小俣大樹、宇留賀仁史、関むつみ、萩沢康介、丸山一雄、第 57 回日本薬学会関東支部会、2013、10、26、東京、血栓標的型バブルリポソームを用いた血栓 *in vivo* イメージング
- 21) 鈴木理恵子、古賀政利、田中弘二、坂本悠記、徳永敬介、大山賢、山本晴子、豊田一則、峰松一夫 . MRA、脳血管造影、経頭蓋カラードブラによるrt-PA静注療法施行時の閉塞血管と再開通率の検討 . 第32回日本脳超音波学会総会、徳島、2013年6月



- 22) 大山賢, 古賀政利, 遠藤薫, 鈴木理恵子, 山本晴子, 豊田一則, 峰松一夫. 経頭蓋カロードプラ法における探触子固定具の開発第 2 報~改良型の報告~. 第 32 回日本脳超音波学会総会、徳島、2013 年 6 月
- 23) 黒沼由香, 古賀政利, 徳永敬介, 滝沢歩武, 宮下光太郎, 伊庭裕, 豊田一則. 頸動脈エコーで rt-PA 静注療法を直前に回避し緊急人工血管置換術により経過が良好であった急性大動脈解離を有する脳梗塞の 1 例. 第 32 回日本脳超音波学会総会、徳島、2013 年 6 月
- 24) 下村怜, 鈴木理恵子, 古賀政利, 斉藤こずえ, 山上宏, 長束一行, 豊田一則, 峰松一夫. 頸動脈エコーの記録 私 の頸動脈エコー検査所見用紙. 第 32 回日本脳超音波学会総会、徳島、2013 年 6 月
- 25) 田中弘二, 古賀政利, 佐藤和明, 鈴木理恵子, 峰松一夫, 豊田一則. リアルタイム 3D 経食道心臓超音波検査を用いた左心耳体積および駆出率の測定による急性期脳卒中における発作性心房細動の予測. 第 32 回日本脳超音波学会総会、徳島、2013 年 6 月
- 26) 徳永敬介, 古賀政利, 大山賢, 田中弘二, 佐藤和明, 鈴木理恵子, 豊田一則. 急性期脳梗塞患者におけるリアルタイム 3D 経食道心エコーを用いた大動脈弓部動脈硬化進行度の評価とその関連因子. 第 32 回日本脳超音波学会総会、徳島、2013 年 6 月
- 27) 奥村幸祐, 古賀政利, 河野友裕, 坂本悠記, 小林潤平, 鈴木理恵子, 湊谷謙司, 長束一行, 豊田一則. 緊急頸部血管エコーで rt-PA 静注療法を回避し緊急人工血管置換術により経過が良好であった急性大動脈解離を有する脳梗塞の 3 例. 第 12 回日本頸部脳血管治療学会、東京、2013 年 6 月
- 28) 白石貢一, 王作軍, 青木伊知男, 國領大介, 横山昌幸, 「急性脳梗塞 t-PA 治療における出血リスクの定量的評価」第 9 回日本分子イメージング学会・学術総会 2014 年 5 月大阪
- 29) 白石貢一, 王作軍, 青木伊知男, 國領大介, 横山昌幸, 「急性脳梗塞再開通後の MRI 造影剤を用いた血管透過性評価」第 30 回日本 DDS 学会 2014 年 7 月東京
- 30) 白石貢一, 王作軍, 青木伊知男, 國領大介, 横山昌幸, 「急性脳梗塞の診断・治療に向けた DDS 製剤の開発」日本薬学会第 135 年会 2015 年 3 月神戸
- 31) Osamu Saito, Zuojun Wang, Hidetaka Mitsumura, Takeki Ogawa, Yasuyuki Iguchi, Masayuki Yokoyama: Equalization of transcranial ultrasound Transmissivity by random modulation: 19th meeting of European Society of Neurosonology and Cerebral Hemodynamics. 2015 年 5 月ローマ (イタリア)
- 32) 横山 昌幸、齋藤 理、王 作軍、小川 武希、三村 秀毅、井口 保之、「超音波頭蓋骨透過率の大きな変動と変調による平準化」第 40 回日本脳卒中学会総会 2015 年 3 月広島
- 33) 王 作軍、広瀬秀夫、斉藤 理、三村秀毅、井口保之、小川武希、横山昌幸「正弦波及び変調波超音波血栓溶解促進作用の比較」第 17 回 日本栓子検出と治療学会 2014 年 10 月
- 34) 王 作軍、広瀬秀夫、斉藤 理、小川武希、小松鉄平、三村秀毅、井口保之、横山昌幸「超音波血栓溶解促進能の新規 in vitro 測定法」Stroke 2015 (第 40 回日本脳卒中学会総会、第 44 回脳卒中の外科学会学術集会、第 31 回スパズム・シンポジウム) 2015 年 3 月
- 35) 古賀政利. 脳梗塞における超音波血栓溶解の up-to-date. (シンポジウム) 第 33 回日本脳神経超音波学会、岩手、2014 年 6 月
- 36) 大山賢、鈴木理恵子、天野達雄、古賀政利、佐藤徹、高橋淳、峰松一夫、豊田一則. 頸動脈ステント留置術前後における経口腔頸部血管超音波検査の評価. 第 33 回日本脳神経超音波学会、岩手、2014 年 6 月

37) Koga M, Sato K, Ishibashi-Ueda H, Tanaka K, Suzuki R, Sumita Y, Minematsu K, Toyoda K. Aortic atherosclerosis evaluation of resected specimen using 3-dimensional ultrasonography. 9th World Stroke Congress, Istanbul, Turkey, Oct 2014

38) 古賀政利. Next generation thrombolytic therapies for acute ischemic stroke: desmoteplase, tenecteplase (シンポジウム), THAWS and sonothrombolysis. 第40回日本脳卒中学会総会、広島、2015年3月

39) 古賀政利. 脳梗塞急性期治療 (rt-PA 静注療法) (教育講演). 第40回日本脳卒中学会総会、広島、2015年3月

40) 小田雄介, 鈴木亮, 小俣大樹, 根岸洋一, 川上茂, 樋口ゆり子, 橋田充, 丸山一雄

日本薬学会第134年会、2014,3,27  
凍結乾燥バブルリポソームの開発と特性評価

41) 丸山一雄

第17回日本栓子検出と治療学会、2014,10,04  
バブルリポソームによる超音波セラノスティクス

42) Oda, Johan Unga, Mutsumi Seki, Hitoshi Uruga, Yoichi Negishi, Kazuo Maruyama

Focused Ultrasound 2014 Int. Symposium 2014, 10, 13

**Brain Targeted Gene Delivery by Combining Bubble Liposomes and Ultrasound**

G. 知的財産権の出願・登録状況

1. 特許取得

なし

2. 実用新案登録

なし

3. その他

なし