



口気泡と超音波を用いた高効率型分子
導入法の開発とがん治療法への応用

17300168

研究成果報告書

平成 17 年度～平成 19 年度

科学研究費補助金

基盤研究 (B)

平成 20 年 5 月

研究代表者 小玉哲也

東北大学 准教授

先進医工学研究機構

マイクロ気泡と超音波を用いた高効率型分子
導入法の開発とがん治療法への応用

17300168

研究成果報告書

平成 17 年度～平成 19 年度

科学研究費補助金

基盤研究 (B)

平成 20 年 5 月

研究代表者 小玉哲也

東北大学 准教授

先進医工学研究機構

目 次

I. 総括研究報告

II. 研究成果の刊行に関する一覧表

III. 研究成果の刊行物・別刷

1. 査読付論文
2. 国際会議での発表
3. 国内会議での発表
4. 雑誌

I. 総括研究報告

研究組織

研究代表者 小玉哲也 東北大学先進医工学研究機構・准教授
研究分担者 小野栄夫 東北大学大学院医学系研究科・教授
研究分担者 藤川重雄 北海道大学大学院工学研究科・教授
研究分担者 富田幸雄 北海道教育大学教育学部函館校・教授

交付決定額（配分額）

年度	直接経費	間接経費	合計
平成 17 年度	8,400,000	0	8,400,000
平成 18 年度	4,400,000	0	4,400,000
平成 19 年度	2,000,000	600,000	2,600,000
総 計	14,800,000	600,000	15,400,000

(金額単位：円)

研究目的

超音波とマイクロ気泡を使った分子導入法は、非侵襲的に標的組織に遺伝子などの高分子を導入することが可能で、免疫原性や細胞毒性はなく、がん、心臓血管疾患、炎症性疾患の治療への応用が期待される。

本研究では、マイクロ気泡の崩壊で発生するキャビテーション気泡の運動と超音波特性との関係を明らかにして、「分子導入効率の高い超音波発生システム」を開発し、「がん遺伝子治療」への応用を検討することを目的とする。

気泡と超音波を利用した分子導入法の問題点は分子導入効率の低さにあると言える。導入効率を高めるためには、マイクロ気泡の膜に組織標的性の機能を持たせること、およびキャビテーション気泡の運動と超音波の波動特性との関係を明らかにすることが重要と考えられる。キャビテーション気泡は空洞化現象で、崩壊末期に液体ジェットや衝撃波などの衝撃圧を誘起する。細胞内への外因性分子の導入は、この衝撃圧と細胞膜との干渉に起因して発生するものと考えられている。

本研究では以下の内容に取り組んだ。

(1) 重畳超音波、キャビテーション気泡、および遺伝子発現との関係を細胞実験で調べ、分子導入に最適な波形特性を決定し、この波形を有する超音波システムを試作する。また、分子動力学シミュレーションにより、キャビテーション気泡にともなう細胞膜の一過性の浸透圧変化機構を解明する。

(2) 試作のシステムを使用し、マイクロ気泡と抗腫瘍分子の作用にともなう固形腫瘍の抗腫瘍効果の検証をおこなう。

(3) 試作のシステムを使用し、マウス同系腫瘍に自殺遺伝子を導入して「分子導入効率」と「がん治療効果」を定量化する。

研究成果

1. 超音波システムの作成と分子導入機序の解明

1.1. 超音波システムの作成

従来のナノバブルを使った分子導入法では、固有振動数を一定とした平面超音波を利用し、音響の強さ、Duty比、パルス繰返し数を可変して分子導入効率の改善を図るという方法論がとられてきた。本来はナノバブル群と超音波照射で発生するキャビテーション気泡群のそれぞれの粒度分布を考慮し、二つの気泡群を効果的に振動させる高次の周波数を有する超音波が使用されるべきである。本研究では、圧電素子の固有振動数、固定方法、素子形状、配置、遅延回路に工夫を加えることで簡便な高次の振動モードをもつ次世代型の高効率型の超音波発生装置の試作をおこない、市販の超音波発生装置よりも分子導入効率を4倍高めることに成功した。この開発に関し、知的所有権の出願・登録として、国内特許(小玉哲也 and 森士朗 2006年4月12日)、および、PCT国際出願(小玉哲也 and 森士朗 2007年4月10日)をおこなった。

1.2. 分子導入機序の解明

マイクロバブルが超音波の作用により崩壊する場合に、バブル崩壊で発生する衝撃圧と、バブル崩壊にともなう発生するキャビテーション気泡が誘起する衝撃圧の二つの作用圧が発生する。衝撃圧には液体ジェットや衝撃波が考えられるが、ここでは、キャビテーション気泡が発生する衝撃波が隣接する細胞に作用すると仮定して、理論および分子動力学シミュレーションで細胞膜の構造変化を調べた。その結果、衝撃波作用後に細胞膜は大きく変形し、外来分子は細胞膜内に導入されること、(Kodama et al. 2006a; Kodama et al. 2006c; Koshiyama et al. 2006b) (Koshiyama et al. 2005)、外来分子の強制的な細胞膜への導入により細胞膜の水穴形成が誘導され、この水孔を通して外来分子が導入されることが示された (Koshiyama et al. 2006a)。この結果により、マイクロバブルの崩壊は細胞膜構造の変化と外来分子の導入に関与することが示された。

2. 抗がん剤導入にともなう固形腫瘍の抗腫瘍効果の検討

がん治療では、薬剤耐性の克服が求められる。薬剤耐性は細胞膜の流動性や、脂肪酸の減少に関わると指摘されている。外来分子導入では、細胞膜は大きな障壁であるが、細胞内に直接分子を導入できる手法が開発されれば、治療効果の改善が期待される。

本研究では気泡サイズが $1\mu\text{m}$ 以下のナノバブルを用いてレポーター遺伝子と抗がん剤の導入を試みた。遺伝子活性を指標に超音波照射条件を最適化し、求めた条件下で抗癌剤（シスプラチン, 5-FU）を腫瘍細胞株へ導入し抗腫瘍効果を確認することができた (Kodama et al. 2006b; Suzuki et al. 2005a)。

また、バブルと抗ガン剤と組み合わせ、がん治療に有効ながん治療用組成物を作成し、知的所有権の出願・登録をおこなった (小濱泰昭 and 小玉哲也 2006 年 10 月 20 日)。

3. 自殺遺伝子導入にともなう抗腫瘍効果の検討

自殺遺伝子療法は自殺遺伝子を腫瘍細胞に導入して、抗腫瘍性薬剤への感受性を高めて、細胞死に至らしめるという方法である。Herpes simplex virus thymidine kinase/ Ganciclovir (HSV tk /GCV)は最もよく利用されている自殺遺伝子療法のひとつであり、1996年の臨床試験では遺伝子治療の約10%がこの療法でおこなわれている。ヌクレオシド類似体であるGCVがHSV tk の作用でリン酸化されてmono-phosphate form (monoリン酸塩体, GCV-MP)に変換される。つぎに、内因性キナーゼでGCV-triphosphate (三リン酸塩, GCV-TP)に変換され、標的細胞のDNAに取り込まれる。HSV tk と比較して、有核細胞のチミジンキナーゼの相同性は1000倍程度と低く、GCVは本質的にはウイルス酵素であるHSV tk を発現する細胞によってのみリン酸化される。GCV-TPは内因性のDNA前駆物質であるdGTPと相同性があるために、哺乳類のDNAポリメラーゼと競合し、DNAの合成や新生鎖へのdGTPの取り込みを抑制する。さらに、DNA鎖のGCV終端はDNA鎖の伸張に関与しないので、DNA鎖の伸張が抑制されて細胞は死に至る。細胞死にはアポトーシスが関与すると指摘されて

おり、ある種の細胞を除けば、アポトーシスはおそらくは p53 からは独立していると考えられている。また、HSVtk を発現する細胞だけでなく周囲の細胞も bystander 効果で死に至る。この現象は HSVtk を発現する細胞から毒性の高い GCV 代謝産物が細胞間の輸送によって周囲の細胞に移動するものであり、gap junctional intercellular communication (GJIC) が重要な働きを演じていると指摘されている。

本研究では、まずキャビテーション気泡の発生に及ぼす超音波の Duty 比と導入される分子数との相関を、蛍光分子を使って定量をおこなった。次に HSVtk/GCV の自殺遺伝子療法の治療効果の検証をおこない、本手法の有効性を明らかにすることができた(Aoi et al. 2008; Suzuki et al. 2005b)。

まとめ

以上の研究報告から判断されるように、本研究期間内で本研究計画にしたがい、十分な研究成果が達成された。

参考文献

- Aoi A, Watanabe Y, Mori S, et al. Herpes simplex virus thymidine kinase-mediated suicide gene therapy using nano/microbubbles and ultrasound. *Ultrasound Med Biol* 2008;343:425-434.
- Kodama T, Aoi A, Vassaux G, et al. A non-invasive tissue-specific molecular delivery method of cancer gene therapy. *Minim Invasive Ther Allied Technol* 2006a;154:226-229.
- Kodama T, Aoi A, Watanabe Y, et al. Antitumor effectiveness of cisplatin with ultrasound and nanobubbles. *Journal of the Acoustical Society of America* 2006b;120:3231.
- Kodama T, Tomita Y, Koshiyama K, Blomley MJ. Transfection effect of microbubbles on cells in superposed ultrasound waves and behavior of cavitation bubble. *Ultrasound Med Biol* 2006c;326:905-914.
- Koshiyama K, Kodama T, Hamblin M, et al. Molecular delivery into a lipid bilayer with a single shock wave using molecular dynamics simulation. *AIP Conference Proceedings* 2005;754:104-106.
- Koshiyama K, Kodama T, Yano T, Fujikawa S. Molecular dynamics simulation of water pore formation in lipid bilayer induced by shock waves. *AIP Conference Proceedings* 2006a;829:583-587.
- Koshiyama K, Kodama T, Yano T, Fujikawa S. Structural change in lipid bilayers and water penetration induced by shock waves: molecular dynamics simulations. *Biophys J* 2006b;916:2198-2205.

Suzuki M, Koshiyama K, Shinohara F, et al. Nanobubble enhanced drug susceptibility of cancer cells using ultrasound. International Congress Series 2005a;1284:338-339.

Suzuki M, Shinohara F, Aoi A, et al. Application of nanobubbles for HSV-tk/GCV cytotoxic gene therapy using ultrasound. ECCO 13-the European Cancer Conference 2005b.

小玉哲也, 森士朗. 超音波発生用プローブ. 2006年4月12日; 特願 2006-109894.

小玉哲也, 森士朗. 超音波発生用プローブ. 2007年4月10日; PCT/JP2007/057878.

小濱泰昭, 小玉哲也. がん治療用組成物. 2006年10月20日; 特願 2006-285961.

II. 研究成果の刊行に関する一覧表

査読付論文

	著者	タイトル	発表誌名	巻	ページ	出版年
1	Koshiyama K, Kodama T, Hamblin MR, Doukas AG, Yano T, Fujikawa S.	Molecular delivery into a lipid bilayer with a single shock wave using molecular	AIP Conference Proceedings	754	104-106	2005
2	Suzuki M, Koshiyama K, Shinohara F, Mori S, Ono M, Tomita Y, Yano T, Fujikawa S.	Nanobubble enhanced drug susceptibility of cancer cells using	International Congress Series	1284	338-339	2005
3	Kodama T, Koshiyama K, Tomita Y, Suzuki M, Yano T, Fujikawa S.	Interaction of impulsive pressures of cavitation bubbles with cell membrane during	AIP Conference Proceedings	829	34-38	2006
4	Koshiyama K, Kodama T, Yano T, Fujikawa S.	Molecular dynamics simulation of water pore formation in lipid bilayer induced by shock	AIP Conference Proceedings	829	583-587	2006
5	Kodama T, Tomita Y, Koshiyama K, Blomley MJK.	Transfection effect of microbubbles on cells in superposed ultrasound waves and behavior	Ultrasound in Medicine and Biology	32	905-914	2006
6	Koshiyama K, Kodama T, Yano T, Fujikawa S.	Structural change of lipid bilayer and water penetration induced by shock wave : molecular dynamics simulations	Biophysical Journal	91	2198-2205	2006
7	Kodama T, Aoi A, Vassaux G, Mori S, Morikawa H, Koshiyama K, Yano T, Fujikawa S, Tomita Y.	A non-invasive tissue-specific molecular delivery method of cancer gene therapy	Minimally Invasive Therapy and Allied Technologies	15	226-229	2006
8	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
9	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

国際会議での発表

発表者名	タイトル	学会・研究会名	巻	ページ	開催日	開催地
1 Koshiyama K, Kodama T, Yano T, Fujikawa S.	Molecular dynamics simulation of water pore formation in lipid bilayer Induced by shock	The 5th International Symposium on Therapeutic Ultrasound	The 5th International Symposium on Therapeutic Ultrasound Program & Abstract	98	2005 10.27-29	Boston, USA
2 Kodama T, Suzuki M, Tomita Y, Koshiyama K, Yano T, Fujikawa S.	Interaction of impulsive pressures of cavitation bubbles with cell membranes during	The 5th International Symposium on Therapeutic Ultrasound	The 5th International Symposium on Therapeutic Ultrasound Program & Abstract	41	2005 10.27-29	Boston, USA
3 Suzuki M, Shinohara F, Aoi A, Sato Y, Watanabe Y, Mori S, G. Vassaux, Kodama T.	Application of nanobubbles for HSV-tk/GCV cytotoxic gene therapy using ultrasound	ECCO 13 - the European Cancer Conference	EJC Supplements Abstract Book Vol.3 No.2	57	2005 10.30-11.03	Paris, France
4 Aoi A, Konno K, Shinohara F, Mori S, Vassaux G, Kodama T.	HSV-tk/GCV Cytotoxic Gene Therapy using ultrasound and nanobubbles	The 11th Congress of the World Federation for Ultrasound in Medicine and Biology	Ultrasound in medicine and biology Vol.32, No.5S	280	2006 05.28-06.01	Seoul, Korea
5 Aoi A, Konno K, Shinohara F, Mori S, Vassaux G, Kodama T.	Effects of cisplatin on cancer cells using nanobubbles and ultrasound	The 11th Congress of the World Federation for Ultrasound in Medicine and Biology	Ultrasound in medicine and biology Vol.32, No.5S	280	2006 05.28-06.01	Seoul, Korea
6 Koshiyama K, Kodama T, Yano T, Fujikawa S.	Formation of water pore in a bilayer induced by shock wave: molecular dynamics simulation	The 152nd Meeting (4th joint meeting of the Acoustical Society of America and the Acoustical Society of Japan)	The Journal of the Acoustical Society of America Vol.120, No.5, Pt 2 of 2	3231	2006 11.28-12.02	Honolulu, USA
7 Kodama T, Aoi A, Watanabe Y, Konno K, Horie S, Vassaux G, Mori S.	Antitumor effectiveness of cisplatin with ultrasound and nanobubbles	The 152nd Meeting (4th joint meeting of the Acoustical Society of America and the Acoustical Society of Japan)	The Journal of the Acoustical Society of America Vol.120, No.5, Pt 2 of 2	3231	2006 11.28-12.02	Honolulu, USA
8 Kodama T, Tomita Y, Aoi A, Koshiyama K, Yano T, Fujikawa S.	Interaction of shock waves generated by cavitation bubbles with cell membranes during	The 1st International Colloquium on Dynamics, Physics and Chemistry of Bubbles and Gas-Liquid	ICBB2007	7	2007 09.25-28	Niseko, Japan
9 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	ICBB2007	8	2007 09.25-28	Niseko, Japan

国内会議での発表

発表者名	タイトル	学会・研究会名	巻	ページ	開催日	開催地
鈴木麻衣子, 篠原文明, 森七朗, 小玉哲也.	ナノバブルを用いた薬剤導入と抗腫瘍効果の検討.	日本超音波医学会第78回学術集会	日本超音波医学会第78回学術集会プログラム・講演抄録集	S212	2005.05.20-22	東京
小玉哲也, 越山頭一朗, 富田幸雄, 鈴木麻衣子, 矢野猛, 藤川重雄.	ナノバブルによる衝撃波発生と分子導入のメカニズム.	日本超音波医学会第78回学術集会	日本超音波医学会第78回学術集会プログラム・講演抄録集	S213	2005.05.20-22	東京
越山頭一朗, 小玉哲也, 矢野猛, 藤川重雄.	衝撃波による5FU輸送に関するMDシミュレーション	日本超音波医学会第78回学術集会	日本超音波医学会第78回学術集会プログラム・講演抄録集	S277	2005.05.20-22	東京
鈴木麻衣子, 篠原文明, 青井あつ子, 佐藤義太郎, 渡邊夕紀子, 森七朗, G. Vassux, 小玉哲也.	ナノバブルを用いたHSV-TK/GCV自殺遺伝子治療法の開発.	第28回日本バイオレオロジー(B&R)学会年会	第28回日本バイオレオロジー(B&R)学会年会誌第19巻増刊号	22	2005.07.07-08	東北大学
小玉哲也, 鈴木麻衣子, 富田幸雄, 高橋史明, 森七朗.	ナノバブルを利用したsonoporationのメカニズム.	第21回日本DDSS学会	第21回日本DDSS学会プログラム予稿集	343	2005.07.22-23	長崎
越山頭一朗, 小玉哲也, 矢野猛, 藤川重雄.	衝撃波による脂質膜の水孔形成に関するMDシミュレーション.	日本流体力学会年会2005	日本流体力学会年会2005講演論文集	315	2005.09.05-07	東京
小玉哲也, 鈴木麻衣子, 富田幸雄.	ナノ気泡と超音波によるがん細胞への抗がん剤導入に関する研究.	日本流体力学会年会2005	日本流体力学会年会2005講演論文集	316	2005.09.05-07	東京
鈴木麻衣子, 篠原文明, 森七朗, 小玉哲也.	微小気泡による抗癌剤感受性増強作用の検討.	第64回日本癌学会学術総会	第64回日本癌学会学術総会記事	304	2005.09.14-16	札幌
小玉哲也, 鈴木麻衣子, 富田幸雄.	超音波場におけるナノサイズの超音波造影剤の挙動と分子導入機構のメカニズム.	日本機械学会2005年度年次大会講演	日本機械学会2005年度年次大会講演論文集 No. 05-1, Vol. 6,	131-132	2005.09.19-22	電気通信大学

10	越山願一朗, 小玉哲也, 矢野猛, 藤川重雄.	5-Fluorouracil (5FU) の脂質二重層膜への導入に関する分子動力学シミュレーション.	日本機械学会2005年度年次大会講演	日本機械学会2005年度年次大会講演文集 No. 05-1, Vol. 6,	133-134	2005. 09. 19-22	電気通信大学
11	佐藤義太郎, 鈴木麻衣子, 青井あつ子, 渡邊夕紀子, 篠原文明, 石秀美, 森士朗, 小玉哲也.	ソノポレーションを用いた薬剤導入と抗腫瘍効果.	日本超音波医学会東北地方会第30回学術会	日本超音波医学会東北地方会第30回学術会プログラム・抄録集.		2005. 09. 28	岩手医科大学
12	小玉哲也, 富田幸雄.	超音波場でのナノキヤビテーション超音波の挙動.	第45回日本生体医工学会大会	第44巻特別号第45回日本生体医工学会大会プログラム論文集	170	2006. 05. 15-17	福岡
13	越山願一朗, 小玉哲也, 矢野猛, 藤川重雄.	5FUの拡散に関する分子動力学シミュレーション.	第45回日本生体医工学会大会	第44巻特別号第45回日本生体医工学会大会プログラム論文集	171	2006. 05. 15-17	福岡
14	青井あつ子, 渡邊夕紀子, 今野聖絵, 堀江佐知子, 森川秀広, 森士朗, 小玉哲也.	ナノバブルと超音波による抗がん剤感受性の増強.	第3回東北大学バイオサイエンスシンポジウム	第3回東北大学バイオサイエンスシンポジウム講演要旨集	205	2006. 05. 29	仙台
15	青井あつ子, 渡邊夕紀子, 今野聖絵, 堀江佐知子, 森川秀広, 森士朗, 小玉哲也.	ソノポレーションを用いたHSVtk/GCV自殺遺伝子治療法.	第3回東北大学バイオサイエンスシンポジウム	第3回東北大学バイオサイエンスシンポジウム講演要旨集	206	2006. 05. 29	仙台
16	小玉哲也, 越山願一朗, 青井あつ子, 富田幸雄, 矢野猛, 藤川重雄.	ナノバブルと超音波を用いた細胞への分子導入に関する研究.	第13回キャビテーションに関するシンポジウム.			2006. 06. 02-03	札幌
17	青井あつ子, 渡邊夕紀子, 今野聖絵, 堀江佐知子, 森士朗, 森川秀広, 鈴木亮, 丸山一雄, 小玉哲也.	ナノバブルを用いた骨格筋への遺伝子導入: 分子イメージング解析.	第22回日本Drug Delivery System (DDS) 学会	第22回日本Drug Delivery System (DDS) 学会プログラム予稿集	291	2006. 07. 07-08	東京
18	越山願一朗, 小玉哲也, 矢野猛, 藤川重雄.	脂質膜近傍での抗がん剤の運動に関するMDシミュレーション.	日本機械学会2006年度年次大会	日本機械学会2006年度年次大会講演文集 Vol. 5	233	2006. 09. 18-22	熊本大学
19	青井あつ子, 今野聖絵, 篠原文明, 森川秀広, 森士朗, Vassaux G, 小玉哲也.	ナノバブルと超音波を用いた自殺遺伝子導入法の開発.	日本機械学会2006年度年次大会	日本機械学会2006年度年次大会講演文集 Vol. 5	291	2006. 09. 18-22	熊本大学

20	小玉哲也。	超音波ナノバブルを利用した抗がん剤および遺伝子デリバリー。	第65回日本癌学会学術総会	第65回日本癌学会学術総会記事	221	2006.09.28-30	横浜
21	小玉哲也, 越山顕一朗, 青井あつ子, 渡邊夕紀子, 富田幸雄, 矢野猛, 藤川重雄。	ナノバブルと超音波を用いた自殺遺伝子導入法の開発。	第10回オーガナイズド混相流フォーラム'06-仙台 (OMF2006)	第10回オーガナイズド混相流フォーラム'06-仙台 (OMF2006) 講演論文集	38-43	2006.10.16-17	仙台
22	青井あつ子, 渡邊夕紀子, 今野聖絵, 堀江佐知子, 富田典子, 小玉哲也。	ナノバブルと超音波を利用したがん治療法の開発。	東北大学イノベーションフォーラム2006 in 仙台。	東北大学イノベーションフォーラム2006 in 仙台, 展示概要	8	2006.10.18	仙台
23	小玉哲也, 越山顕一朗, 青井あつ子, 富田幸雄, 矢野猛, 藤川重雄。	がん遺伝子治療を目標とした非侵襲組織標的性分子導入法の開発。	第84期日本機械学会流体工学部門講演会	第84期日本機械学会流体工学部門講演会講演概要集	91	2006.10.28-29	東洋大学
24	越山顕一朗, 小玉哲也, 矢野猛, 藤川重雄。	キャビテーション気泡から発生する衝撃波による細胞膜の透過性変化に関するMDシミュレーション。	第20回数値流体力学シンポジウム	第20回数値流体力学シンポジウム講演要旨集	334	2006.12.18-20	名古屋大学
25	小玉哲也。	がん局所療法を目標としたナノバブルと超音波を用いたドラッグおよび核酸送達システムの開発。	東北大学イノベーションフォーラム2007年	東北大学イノベーションフォーラム2007年展示概要	11	2007.02.01	東京
26	小玉哲也。	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。				2007.02.16	東京女子医大
27	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送達システムの開発。	科学技術教育講演会「先端工科学技術を知る・見る」。			2007.03.02	北海道教育大学函館校
28	小玉哲也, 青井あつ子, 渡邊夕紀子, 松村保広, 森士朗。	ナノバブルと超音波を用いたシスプラチン導入による抗腫瘍効果の検討。	日本超音波医学会第33回東北地方学術集会	日本超音波医学会第33回東北地方学術集会プログラム・抄録集	5	2007.03.11	仙台
29	越山顕一朗, 小玉哲也, 矢野猛, 藤川重雄。	超音波DDSにおける分子導入機構	日本超音波医学会第33回東北地方学術集会	日本超音波医学会第33回東北地方学術集会プログラム・抄録集	5	2007.03.11	仙台

30	小玉哲也.	ナノバブルと超音波を用いた分子導入システムの開発と癌治療への応用.	日本機械学会関西支部の第82期定時総会講演会	日本機械学会関西支部の第82期定時総会講演会講演論文集	2-14	2007.03.16-17	大阪産業大学
31	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	2007.04.25-27	仙台
32	小玉哲也, 青井あつ子, 渡邊夕紀子, 堀江知子, 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回学会	日本超音波医学会第80回学会プログラム・講演抄録集	295	2007.05.18-20	鹿児島
*33	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	日本混相流学会第26回混相流シンポジウム講演資料集.	10-14	2007.6.22-24	札幌
34	小玉哲也, 青井あつ子, 渡邊夕紀子, 小野栄夫, 森士朗.	ナノバブルと超音波を用いたDDS: 骨格筋への応用.	日本機械学会2006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	151-152	2007.09.09-12	大阪
35	越山頼一郎, 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	2007.09.09-12	大阪
36	富田典子, 渡邊夕紀子, 堀江知子, 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2008年度年次大会講演論文集 Vol.2	155-156	2007.09.09-12	大阪
37	堀江知子, 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	2007.10.03-05	横浜
38	富田典子, 堀江知子, 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	2007.10.03-05	横浜

* 第8回奨励賞受賞

雑誌

	著者	タイトル	発表誌名	巻	ページ	出版年
1	Tetsuya Kodama	Miraculous microbubbles keep getting better	The American Chamber of Commerce in Japan		80	2007.3
2	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

III. 研究成果の刊行物・別刷

1. 査読付論文

本報告書収録の学術雑誌等発表論文は本ファイルに登録していません。なお、このうち東北大学在籍の研究者の論文で、かつ、出版社等から著作権の許諾が得られた論文は、個別に **TOUR** に登録しております。