

日本ソノケミストリー学会誌

**BULLETIN OF THE JAPAN SOCIETY
OF SONOCHEMISTRY**

Vol. 9, No. 2 (November 2015)

<総説>

- ・標的化ナノ粒子による超音波力学的がん治療(金沢大学 仁宮 一章、清水 宣明) 1
- ・微量分析化学における超音波の応用 (信州大学 金 継業) 7

<会議参加報告>

- ・第2回Asia-Oceania Sonochemical Society Conference (AOSS-2) に参加して 13

<お知らせ>

- ・国内および国外で開催される討論会・シンポジウム・会議等のお知らせ 17

標的化ナノ粒子による超音波力学的がん治療

¹金沢大学新学術創成研究機構、²金沢大学環日本海域環境研究センター
仁宮一章¹、清水宣明²

1. はじめに

がん治療のひとつに抗がん剤を用いた化学的療法があるが、副作用や治療の効果が問題となっている。この問題を解決する手法としてリポソーム等のナノキャリア（抗がん剤を封入するナノスケールの容器）として用いたドラッグデリバリーシステム（DDS）が検討されているが、腫瘍部位への特異的かつ十分な濃度の薬物の送達（Drug targeting）や、体内の深部における薬剤放出の人為的な制御（Drug release control）において問題が残っていた。これら、Drug targeting と Drug release control に関して、我々が新規に構築してきた手法について紹介したい（Fig. 1 参照）。

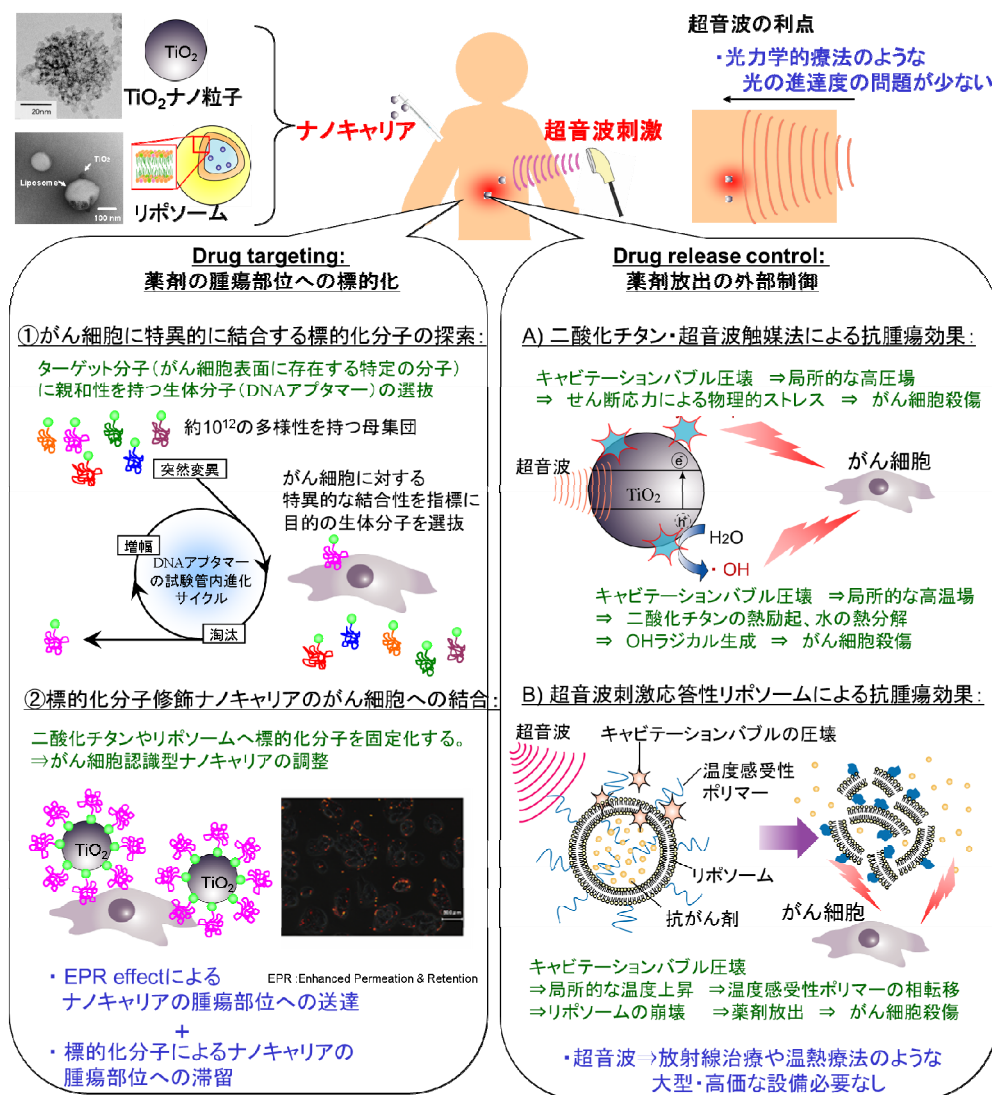


Fig. 1. Strategy for sonodynamic cancer therapy using surface-modified nanoparticles

Sonodynamic cancer therapy using surface-modified nanoparticles.

Kazuaki NINOMIYA and Nobuaki SHIMIZU (Institute for Frontier Science Initiative, Kanazawa University, and Institute of Nature and Environmental Technology, Kanazawa University)

Tel: +81-(0)76-234-4806, Fax: +81-(0)76-234-4806, ninomiya@se.kanazawa-u.ac.jp

Key Word: Ultrasound; Titanium dioxide; Nanoparticles; Targeting biomolecule; Sonodynamic therapy

Abstract: New sonodynamic therapies for cancer cells are suggested, where the strategy is based on both the “drug targeting” by biomolecules with affinity to cancer cells and the “controlled drug release” by ultrasound irradiation. For the drug targeting, titanium dioxide (TiO₂) nanoparticles or drug-encapsulated nanocarrier (e.g. liposomes) are modified with biomolecules such as nucleotide or protein specifically recognizing target cancer cells. For the controlled drug release, ultrasound is used as external energy to generate hydroxyl radicals from TiO₂ nanoparticles or to induce membrane instability of liposomes modified with temperature sensitive polymer which results in drug release. It had been demonstrated that these new sonodynamic therapies were applied to injure the cancer cells *in vitro* and repress the tumor growth *in vivo*.

まず、Drug release control については、我々は、がん殺傷能をもつ化学物質の放出を制御するための非侵襲的な外部刺激として、「超音波」が有効であることを見出した。具体的には、まず、光触媒として知られる二酸化チタン (TiO_2) に超音波を照射することで、高濃度の OH ラジカルが生成することを独自に発見し¹⁴⁾、この OH ラジカル等により細胞殺傷効果が得られることを見出した⁵⁻¹¹⁾。一方、リポソームに温度感受性ポリマー(TSP)を修飾することにより、超音波刺激に応答してリポソームが崩壊することを発見し、この TSP 修飾リポソームが超音波を用いた DDS に適していることを実証した¹²⁾。

また、Drug targeting については、我々は、肝がん細胞に特異的に結合する DNA 分子 (DNA アプタマー) を分子進化工学的手法により取得した¹³⁾。この肝がん認識 DNA アプタマー、また肝細胞を認識するタンパク質といった生体分子をナノキャリア (TiO_2 ナノ粒子やリポソーム) 上に固定化することにより、標的認識機能を持つナノキャリアを作製することに成功した¹⁴⁻¹⁹⁾。すなわち、 TiO_2 ナノ粒子やリポソームを腫瘍部位に特異的に集積するための技術を構築したといえる。

以上、標的認識能と超音波応答能をもつ TiO_2 ナノ粒子やリポソームを、超音波刺激と組み合わせた新規 DDS の構築について、*in vitro* そして *in vivo* 試験を行なった結果¹⁴⁻¹⁹⁾について紹介する。特に、本稿では、がん細胞への標的化および超音波応答性を付与したリポソームを超音波刺激と組み合わせた新規 DDS¹⁸⁾について報告する。

2. 標的化・超音波応答性リポソームを用いたがん細胞の殺傷

リポソームとは、生体膜成分であるリン脂質によって構成され、内側に水相をもつ脂質二分子膜(ラメラ構造)で形成される小胞体である(Fig. 2)。リポソームには薬剤キャリアとして、①毒性がほとんどなく、抗原性が低い、②様々な表面修飾が容易であり、標的化が簡単に行える、③生体で代謝される、④薬剤だけでなく遺伝子なども封入できるといった利点が挙げられる。

温度感受性ポリマー (Thermo-sensitive polymer: TSP) とは、ある温度によって性質を変える高分子をいう。低温では親水性で水に溶解するが、下限臨界溶液温度(LCST)と呼ばれる温度以上になると疎水性となり不溶化して白濁・沈殿する(相転移現象) (Fig. 3)。この温度応答性高分子を利用して、温度応答機能を付加したリポソームを作製することができ、内包物の放出を温度によって制御することが可能となる。

本研究では、非侵襲的ながん治療を目指した DDS 治療として超音波刺激応答型 DDS の構築を目的とする(Fig. 4)。我々は超音波照射に伴い発生する超音波キャビテーションによる局所的な温度上昇に注目した。そこで、1) 温度感受性ポリマーを修飾したリポソームを作製し、超音波照射時の薬剤放出機能について評価した。さらに、2) この TSP 修飾リポソームに腫瘍部位への集積能を持つがん細胞認識分子として、DNA アプタマー(DNA aptamer: APT)を修飾し、ヒト乳がん由来の細胞株 MDA-MB-231 に対する特異的結合性の付加を試みた。最後に、3) 構築したアプタマー・温度感受性ポリマー修飾リポソーム(APT/TSP Liposome)に抗がん剤ドキソルビシンを内包させ、*in vitro* での抗腫瘍効果についても検討した。

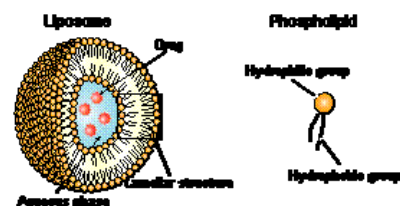


Fig. 2. Structure of phospholipid and liposome

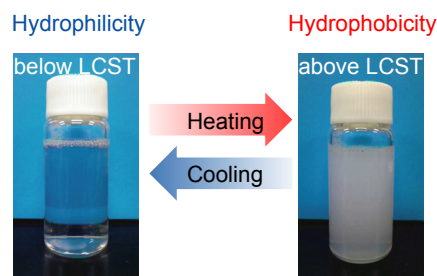


Fig. 3. Phase transition of thermosensitive polymer.

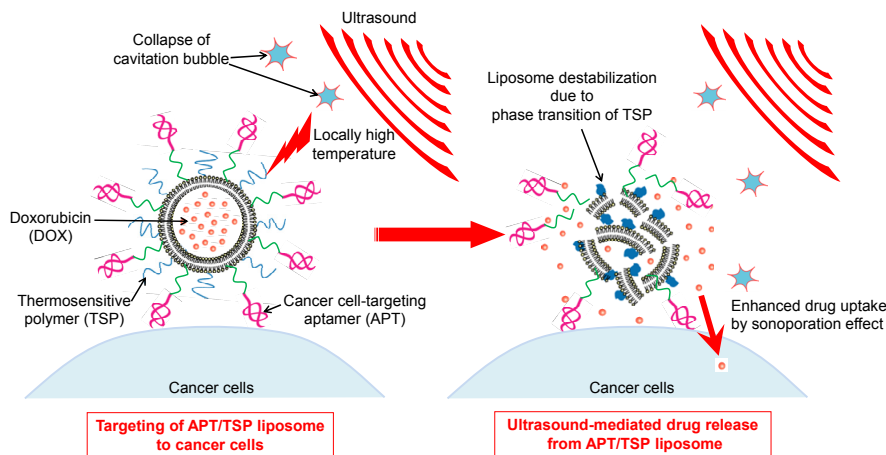


Fig. 4. Cancer targeting and drug release using APT/TSP liposome and ultrasound irradiation.

3. 温度感受性ポリマー修飾による超音波応答性リポソームの構築

本研究では、超音波刺激に応答するナノキャリアを作製するために、リポソームの膜表面に温度感受性ポリマーを修飾させた。まず凍結乾燥リン脂質(Dimyristoyl phosphatidic acid: Dipalmitoyl phosphatidylcholine: Cholesterol = 1 : 4 : 5 (mol 比)) 20 mg、温度感受性ポリマー 2C₁₂-poly(N-isopropylmethacrylamide-co-N-isopropylacrylamide) 20 mg に、薬剤モデルとして蛍光試薬である 10 mM カルセイン溶液 500 μ l を混合し、これを 4°C で 3 時間攪拌する。攪拌後、遠心分離(20000 rpm, 40 min, 25°C)によって洗浄し、未内包のカルセインと未反応の温度感受性ポリマーを除去し、カルセインを内包した TSP 修飾リポソーム(TSP Liposome)を得た。

超音波照射時の薬剤放出を評価するため、TSP 修飾リポソーム懸濁液を PBS で OD₅₄₀ = 1.0 となるように希釈し、希釈した懸濁液 1 ml に PBS 1 ml をさらに加え、35 mm dish に添加し、超音波(1 MHz, 100% Duty 比, 0-120 sec)を任意の強度(0~0.5 W/cm²)で照射した。照射後、蛍光マイクロプレートリーダーを用いて、カルセインの蛍光強度(Ex:490 nm, Em:520 nm)を測定することで、超音波による内包物の放出制御を評価した。

Fig. 5 に示すように、TSP 修飾・未修飾リポソームに両方ともに、超音波照射強度の上昇に伴いカルセインの放出の上昇がみられた。しかし TSP 修飾リポソームは未修飾よりも顕著にカルセイン放出が高かった。超音波照射 0.5 W/cm² では、TSP 未修飾リポソームからの放出率は約 10%であったのに対して、TSP 修飾リポソームからの放出率は約 60%に達した。以上の結果より TSP 修飾によりリポソームへ超音波感受性を付与できたが示唆された。

超音波照射時にリポソーム懸濁液の溶液温度が LCST を上回っているかどうかを調べるため、PBS 2 ml を 35 mm dish に添加し、サーモメータを dish の溶液中にセットし、超音波(1 MHz, 100% Duty 比)を任意の強度(0 および 0.5 W/cm²)で照射し、照射開始時から 120 sec まで 10 sec 毎に温度を測定した。Fig. 6 に示すように、超音波照射 0.5 W/cm² では、120sec において、TSP 修飾リポソームからの放出率は約 60%に達した。一方、Fig. 7 に示すように、超音波照射 0.5 W/cm² では、120sec において、溶液の温度が LCST (37°C) に達することはなかった。以上の結果から超音波照射による TSP 修飾リポソームからの内包物の放出は、キャビテーションバブル圧壊時に形成される局所的な高温場によって、温度感受性ポリマーの相転移が起こり、リポソームが崩壊したと考えられる。

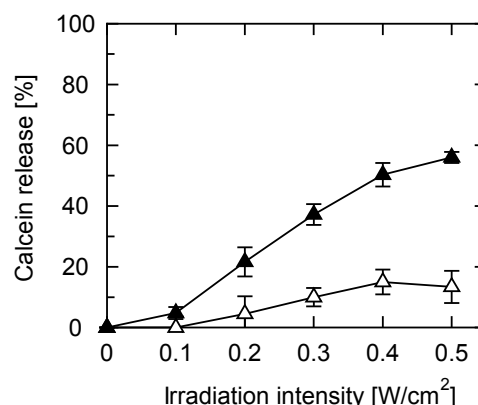


Fig. 5. Ultrasound-intensity dependence of calcein release (ultrasound irradiation time = 120 sec). Open triangles: TSP/lipid ratio = 0; filled triangles: TSP/lipid ratio = 1.

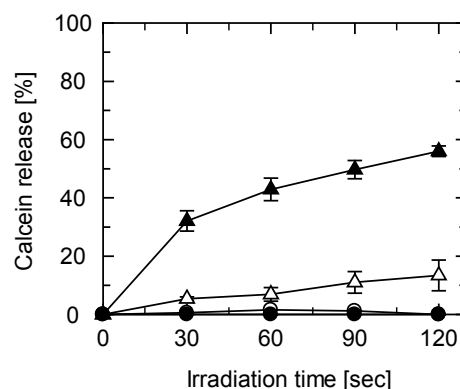


Fig. 6. Time course of calcein release during ultrasound irradiation of TSP liposome. Circles: without ultrasound irradiation (0 W/cm²); triangles: with US irradiation (0.5 W/cm²). Open symbols: unmodified liposomes (TSP/lipid ratio = 0); filled symbols: TSP liposomes (TSP/lipid ratio = 1).

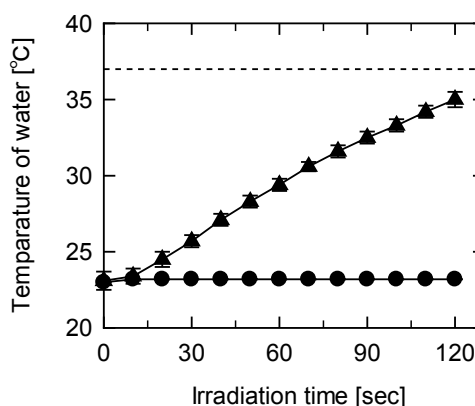


Fig. 7. Time course of water temperature changes during ultrasound irradiation. Circles: without ultrasound irradiation (0 W/cm²); triangles: with ultrasound irradiation (0.5 W/cm²). Dotted line indicates 37°C.

4. アプタマー修飾による標的化リポソームの構築

がん細胞認識 DNA アプタマーと温度感受性ポリマー (TSP) を同時に修飾したカルセイン内包リポソーム (APT/TSP 修飾リポソーム) を、以下の二段階の反応により作成した。がん細胞認識 DNA アプタマーとして、がん細胞に特異的に発現している PDGF receptor タンパク質に対する DNA アプタマーを用いた。(塩基配列 CAGGCTACGGCAGCTAGAGCATCACCATGATCCTG)

1) Avidin・TSP 修飾リポソームの作成 (Fig. 8 上段)

10 mM カルセイン溶液 1000 μ L と凍結乾燥リン脂質 (Dimyristoyl phosphatidic acid: Dipalmitoyl phosphatidylcholine: Cholesterol = 1 : 4 : 5 (mol 比)) 10 mg を混合した。この際、温度感受性ポリマーとして合成した 2C₁₂-poly(N-isopropylmethacrylamide-co-N-isopropylacrylamide) を 10 mg、そして、PEG-NHS 修飾リン脂質(DSPE-PEG-NHS)と Avidin も同時に添加した。4°C、8 h 混合した後、未内包カルセインや遊離のリン脂質、熱応答性ポリマー、PEG-NHS 修飾リン脂質、Avidin を遠心分離と洗浄により除去することで、目的の Avidin・TSP 修飾リポソームを作製した。

2) Avidin・TSP 修飾リポソーム上への DNA アプタマーの固定化 (Fig. 8 下段)

調整した Avidin・TSP 修飾リポソーム分散液に対して、Biotin 修飾 DNA アプタマーを添加し、ビオチン・アビジン反応を行った。4°C、5 h の攪拌後、遊離の Biotin 修飾 DNA アプタマーを遠心分離と洗浄により除去することで、目的の APT/TSP 修飾リポソームを作製した。

がん細胞認識 DNA アプタマー・TSP で修飾したカルセイン内包 APT/TSP 修飾リポソームについて、そのがん細胞に対する結合性を評価した。リポソーム懸濁液を標的がん細胞株 MDA-MB-231、対照としてのヒト乳がん由来の細胞株 MCF-7、ヒト大腸がん由来の細胞株 WiDr、ヒト肝臓がん由来の細胞株 HepG2 およびヒト乳腺由来正常細胞 HMECs の培地に添加した。インキュベート後、洗浄によってがん細胞に結合していないリポソームを除去し、蛍光顕微鏡による観察と蛍光プレートリーダーによる定量的測定を行った。

がん細胞認識 DNA アプタマー・TSP で修飾したカルセイン内包 APT/TSP 修飾リポソームについて、乳がん細胞株 MDA-MB231 に対する結合性を調べた。その結果、Fig. 9 に示すように、DNA アプタマーで修飾した場合についてのみ、カルセイン蛍光が観察された。すなわち、リポソームをがん細胞へターゲティングするにあたり、修飾した DNA アプタマーが鍵になることが示された。

さらに、がん細胞認識 DNA アプタマー・TSP で修飾したカルセイン内包 APT/TSP 修飾リポソームについて、乳がん細胞株 MDA-MB231 に加え、乳腺由来正常細胞、そして乳腺以外の由来のがん細胞株に対しても、その結合性を調べた。その結果、Fig. 10 に示すように、正常細胞には結合せず、がん細胞株には結合することが観察された。すなわち、作成したリポソームのがん細胞への選択性、ならびに各種がん細胞への汎用性が示された。

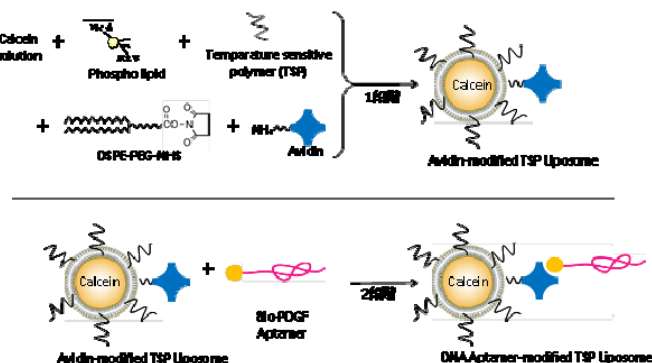


Fig. 8. Procedure for preparing the APT/TSP liposomes

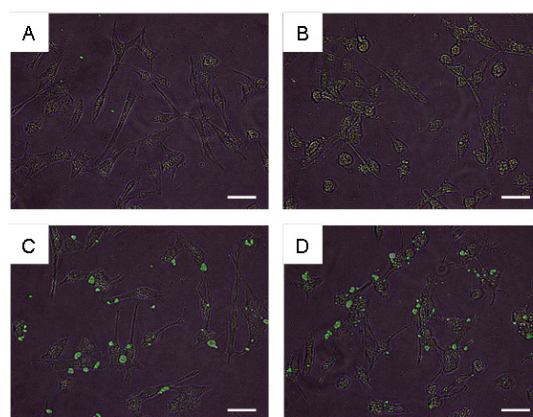


Fig. 9. Fluorescent images of MDA-MB-231 cells incubated with different types of calcein-loaded liposomes at 37°C for 60 min. (A) Control without liposomes, (B) calcein-loaded liposome without modification, (C) calcein-loaded APT-liposome, (D) calcein-loaded APT/TSP-liposome (TSP/lipid ratio = 1).

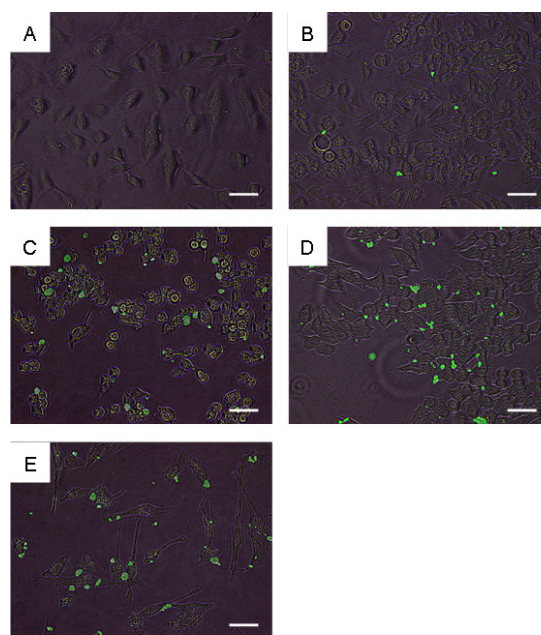


Fig. 10. Fluorescence images of normal and cancer cells incubated with calcein-loaded APT liposomes at 37°C for 60 min. (A) HMECs, (B) HepG2 cells, (C) WiDr cells, (D) MCF-7 cells, and (E) MDA-MB-231 cells.

また、がん細胞認識 DNA アプタマー・TSP で修飾したカルセイン内包 APT/TSP 修飾リポソームについて、各種がん細胞株に対する、その結合性を定量的に調べた。その結果、Fig. 11 に示すように、試験したがん細胞株の中では MDA-MB231 に対する結合性が一番高いことが分かった。これは、MDA-MB231 がより多くの PDGF レセプタータンパク質を発現している悪性度の高いがん細胞であるという報告と一致した結果であった。

5. 標的化・超音波応答性リポソームを用いたがん細胞の殺傷

がん細胞認識 DNA アプタマーと温度感受性ポリマー (TSP) を同時に修飾したドキソルビン内包 APT/TSP 修飾リポソームを作成した。抗がん剤ドキソルビンとして協和発酵より発売されているアドリアシン®注用 10 を用いた。作成方法の詳細は、10 mM カルセイン溶液の代わりに 2 mM ドキソルビン溶液を用いた以外は、2.2 に記載した通りである。

乳がん細胞株 MDA-MB231 に対して、がん細胞認識 DNA アプタマー・TSP で修飾したドキソルビン内包 APT/TSP 修飾リポソームを $OD_{480} = 0.2$ となるように添加した。培養ディッシュ底面より 1 MHz の超音波を 0.5 W/cm^2 で 30 秒間照射し、60 分間インキュベートした後、遊離リポソームを PBS で洗浄した。培地を新たに入れ 24 時間培養した。24 時間後細胞数をカウントし、コントロール (リポソーム添加も超音波照射もなし) に対する比を算出した。

その結果、Fig. 12 に示すように、アプタマーと TSP の両方が修飾された APT/TSP 修飾リポソームを添加し超音波を照射した場合が最も細胞殺傷効率が高く、その時の乳がん細胞株 MDA-MB231 の生残率は約 60% であった。すなわち、リポソームをがん細胞へターゲティングし、超音波により TSP 修飾リポソームを崩壊させてドキソルビンを放出させることにより、乳がん細胞を効率的に殺傷できたといえる。

6. 結言

がん細胞への標的化および超音波応答性を付与したリポソームを超音波刺激と組み合わせた新規 DDS について検討し、下記の知見を得た。

- 1) カルセイン内包 TSP 修飾リポソームは、超音波照射 (1 MHz, 100% Duty 比、 0.5 W/cm^2) では、120sec においてカルセイン放出率は約 60% に達した。
- 2) カルセイン内包 APT/TSP 修飾リポソームは、乳腺由来正常細胞 HMECs には結合せず、乳腺由来がん細胞株 MDA-MB-231、MCF-7 には結合することができた。
- 3) ドキソルビン内包 APT/TSP 修飾リポソームを添加し超音波を照射した場合、乳がん細胞株 MDA-MB231 の生残率は約 60% であった。

謝辞

本研究の一部は、以下の科学研究費補助金 の助成を受けて行なわれたものです。

特定領域研究(がん治療)：「ラジカル発生機能を有するバイオ融合ナノ粒子による新規がん治療法の確立」(平成 15 年)

特定領域研究(がん治療)：「ラジカルを発生する生体分子融合ナノ粒子による新規がん治療法の確立」(平成 16 年)

特定領域研究(がん治療)：「組織認識能を有する二酸化チタン・ナノ粒子の新規がん治療への応用」(平成 17 年)

特定領域研究(がん治療)：「機能性バイオ融合ナノ粒子と超音波化学をカップリングした新規がん治療」(平成 18～19 年)

萌芽的研究：「機能性生体分子を配向した光触媒ナノ粒子の創製とその医療応用」(平成 18～19 年)

基盤(B)「分子標的ナノ粒子を用いた診断と治療を同時に行なう超音波力学的がん治療」(平成 19～21 年)

基盤(B)「腫瘍集積型光触媒ナノ粒子の創製と超音波力学的がん治療」(平成 22～24 年)

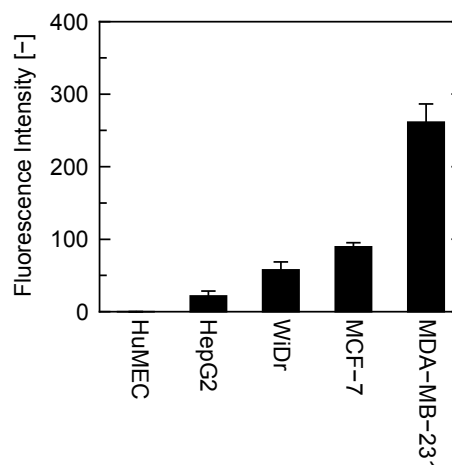


Fig. 11. Fluorescence intensity of normal and cancer cells incubated with calcein-loaded APT liposomes at 37°C for 60 min.

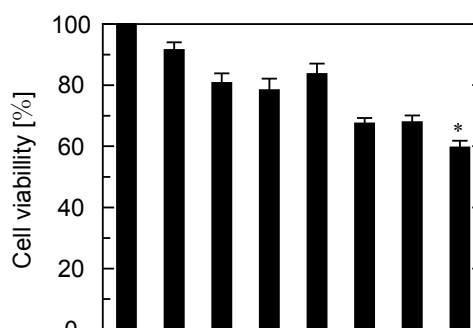


Fig. 12. Cell viability of MDA-MB-231 cells at 24 h after ultrasound treatment in the presence of DOX-loaded TSP/APT liposomes. Ultrasound was irradiated for 30 sec at 0.5 W/cm^2 . TSP/lipid ratio = 1.

引用文献

1. N. Shimizu, C. Ogino, M.F. Dadjour, K. Ninomiya, A. Fujihira, K. Sakiyama, *Ultrason. Sonochem.* 15, 988-994 (2008).
2. N. Shimizu, C. Ogino, M.F. Dadjour, T. Murata, *Ultrason. Sonochem.* 14, 184-190 (2007).
3. C. Ogino, M.F. Dadjour, Y. Iida, N. Shimizu, *J. Hazard. Mater.* 153, 551-556 (2008).
4. N. Shimizu, K. Ninomiya, C. Ogino, M.M. Rahman, *Biochem. Eng. J.* 48, 416-423 (2010).
5. M. Dadjour, C. Ogino, S. Matsumura, N. Shimizu, *Biochem. Eng. J.* 25 243-248 (2005).
6. C. Ogino, M.F. Dadjour, K. Takaki, N. Shimizu, *Biochem. Eng. J.* 32 100-105 (2006).
7. M.F. Dadjour, C. Ogino, S. Matsumura, S. Nakamura, N. Shimizu, *Water Res.* 40, 1137-1142 (2006).
8. M.M. Rahman, K. Ninomiya, C. Ogino, N. Shimizu, *Ultrason. Sonochem.* 17, 738-743 (2010).
9. K. Ninomiya, M. Arakawa, C. Ogino, N. Shimizu, *Ultrason. Sonochem.* 20, 762-767 (2013).
10. K. Ninomiya, C. Ogino, S. Kawabata, K. Kitamura, T. Maki, H. Hasegawa, N. Shimizu. *J. Biosci. Bioeng.*, 116, 214-218 (2013)
11. K. Ninomiya, H. Maruyama, C. Ogino, K. Takahashi, N. Shimizu. *Ultrason. Sonochem.* 28, 1-6 (2016).
12. K. Ninomiya, S. Kawabata, H. Tashita, N. Shimizu, *Ultrason. Sonochem.* 21(1), 310-316 (2014).
13. K. Ninomiya, K. Kaneda, S. Kawashima, Y. Miyachi, C. Ogino, N. Shimizu, *Bioorg. Med. Chem. Lett.* 23, 1797-802 (2013)
14. C. Ogino, N. Shibata, R. Sasai, K. Takaki, Y. Miyachi, S. Kuroda, K. Ninomiya, N. Shimizu. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* 20, 5320-5 (2010)
15. K. Ninomiya, C. Ogino, S. Oshima, S. Sonoke, S. Kuroda N. Shimizu. *Ultrason. Sonochem.* 19, 607-614 (2012)
16. K. Ninomiya, K. Noda, C. Ogino, S. Kuroda, N. Shimizu. *Ultrason. Sonochem.* 21, 289-294 (2014).
17. K. Ninomiya, A. Fukuda, C. Ogino, N. Shimizu. *Ultrason. Sonochem.* 21, 1624-1628 (2014).
18. K. Ninomiya, T. Yamashita, S. Kawabata, N. Shimizu. *Ultrason. Sonochem.* 21, 1482-1488 (2014).
19. K. Ninomiya, T. Yamashita, Y. Tanabe, M. Imai, K. Takahashi, N. Shimizu. *Ultrason. Sonochem.* 28, 54-61 (2016).

微量分析化学における超音波の応用

信州大学学術研究院理学系化学分野 金 継業

1. はじめに

超音波は、古くから分析化学の溶媒抽出、分解と誘導体化などの試料の前処理技術に利用されていた。ソノケミストリーの理論ないし技術の発展に伴い、超音波はその周波数、強度と発振する方式によって、エマルション化、凝集、音響キャビテーションの発生と化学反応の促進など、さまざまな物理化学的効果が検証されて、それらを巧妙に利用して、分析化学の分野における革新的な分離検出原理を発現することが期待されている¹⁻³⁾。本稿では、微量分析化学のための濃縮・電気分析化学の検出技術における超音波の応用について述べる。

2. 超音波の溶媒抽出の応用 (Ultrasonic solvent extraction)

2.1 固液系の抽出における超音波の応用

溶媒抽出法は、固体または液体試料に溶媒を加えて、溶媒への分配の差を利用して目的成分を溶媒に移して他の物質から分離または濃縮する操作であり、微量分析の試料の前処理プロセスとして用いられている。土壌やセメントなどの試料から微量有機物成分の抽出は1日以上時間を要することもあるが、Torら⁴⁾は、35 kHz 超音波洗浄機を用いて、土壌からの有機塩素農薬を回収率90%で通常のソックスレー抽出や土振とう抽出に比べて抽出時間を80%短縮できたと報告している⁴⁾。これは超音波のキャビテーションの効果により土壌試料への溶媒の浸透や目的成分の溶媒への拡散速度が著しく促進されたためと考えられている。Gonçalvesら⁵⁾は、同様な手法による超音波抽出による土壌から有機リン系農薬の迅速かつ高効率の抽出法を提案している⁵⁾。川久保ら⁶⁾は、土壌に含まれる微量のクロム Cr^{6+} を定量するために、試料を pH 5.8~6.3 の水溶液に加えた後、超音波洗浄器で試料を照射して、 Cr^{6+} の溶出量を調べた。その結果、公定法の1/12の抽出時間で、公定法と同じ溶出濃度が得られることが分かった。

このように、超音波は固液系抽出系の抽出効率を向上させ、抽出時間を大幅に短縮することができる。大部分は超音波キャビテーションによる物質移動の促進効果や衝撃波などの力学作用によるものと考えられる。超音波溶媒抽出には超音波洗浄機を用いる研究が多く、連続照射時間30分以内としている。照射時間に伴って溶液の温度が上昇し、抽出における分配平衡が吸熱反応であれば平衡定数は増加し、溶媒への移行がより有利になる。その一方で、超音波洗浄機の水槽内超音波の強度が不均一で、温度制御も困難のため再現性はしばしば問題になる。それらの問題を克服するために、アルミ箔のダメージ試験法を用いて最適照射位置を決定することや、水槽中の水温度を一定の“平衡温度”に達してから抽出を開始するなど、工夫がなされている。

Ultrasound in Analytical Chemistry

Jiye Jin (Department of Chemistry, Faculty of Science, Shinshu University, Asahi 3-1-1, Matsumoto, Nagano, 390-8621, Japan)

Tel: +81-263-37-2475, Fax: +81-263-37-2475, E-mail: jin@shinshu-u.ac.jp

Key Word: Ultrasound/analytical science/ liquid-liquid extraction/stripping voltammetry

Abstract: Ultrasound is an energy source that has the potential for enhancing many stages in analytical chemistry. There are two types of effects mediated by ultrasound: chemical and physical. Irradiation of ultrasonic waves in the solution induces cavitation in a solution, which generates a short-lived localized hot-spot. On the other hand, a variety of physical effects, shock wave, the acoustic streaming or the acoustic radiation force can be produced in the ultrasonic standing wave fields. This review will attempt to provide the recent research challenges by using of ultrasound in ultratrace analytical applications, including ultrasound assisted microextraction techniques and sonoelectrochemistry.

2.2 超音波による油滴の分散・凝集と微量金属の濃縮分析への応用

近年、極わずかな有機溶媒量で抽出・濃縮を同時に達成できる微小液滴溶媒抽出法の開発が注目を集めている。微小溶媒抽出法は、環境への配慮だけでなく、大きな比表面積を持つ微小液滴を抽出溶媒として用いることにより、抽出における物質輸送が促進され、従来の溶媒抽出と比べて平衡到達時間が飛躍的に短くなることが期待される^{7,8)}。筆者らは最近、超音波の周波数を制御することによって油滴のエマルション化と再凝集を可能にし、この現象を利用した微量金属の溶媒抽出技術を開発した⁹⁾。油滴の種類を適切に選択すれば、超音波の物理的攪拌効果とキャビテーションによる衝撃波により油を水中に一定期間安定に分散できる¹⁰⁾。Fig.1 の写真には、平らな試験管

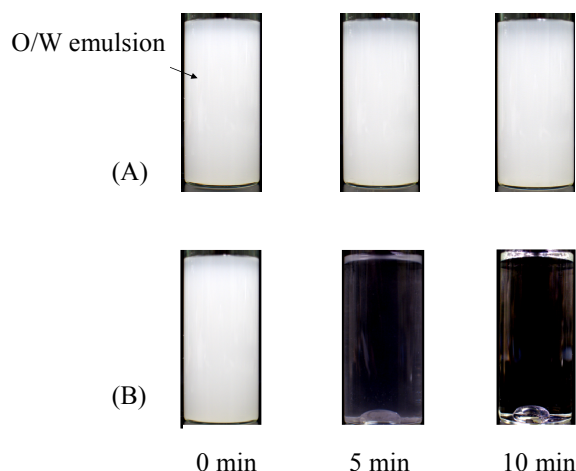


Fig.1 Acceleration of o / w emulsion breaking (phase separation) by ultrasound. (A) At stationary condition; (B) under 2.4 MHz ultrasound irradiation

の中に1滴(約500 μL)のクロロホルムを含む20 mL水溶液を超音波照射したときの挙動を示す。28 kHzの超音波(120 W)を照射すると、界面活性剤などの乳化剤を用いなくても油滴が素早く水相に分散して、油滴の直径が約1~5 μm のO/W(oil-in-water)エマルション溶液を調製できる。このように調製したO/Wエマルション溶液は、静止状態では2時間以上安定であるが、高い周波数の超音波(2.4 MHz)を用いるとエマルション溶液が数分間のうちに乳化破壊(エマルジョンブレイク)し、液滴は再び水相から分離される。超音波による油水分離のための再凝集の速度は周波数に強く依存し、周波数が高いほど凝集時間が短くなり、油水分離速度を向上できた。液体に超音波を照射すると音響流や音響放射力(F_{ra})など、様々な作用が考えられる。超音波は液面で反射されて進行波と干渉しあって定在音響場が形成されるが、定在波の音響場中に微小油滴が存在すると、音圧の腹から節に向かう F_{ra} を受ける。音響放射力 F_{ra} の働きで油滴が定在波の節に集まりやすくなり、油滴凝集の起因であると考えられる¹¹⁻¹³⁾。

筆者らはエマルション化と再凝集化を制御できることを生かして、Fig.2に示すような超音波支援した微小液滴抽出法(UAME)を提案し、蛍光分光法¹⁴⁾により水中の極微量アルミニウムイオン Al^{3+} の定量に応用した。平底の試験管に20 mLの試料溶液を入れ、そこに10 mMの8-キノリノール(8-HQ)を含む500 μL のクロロホルム溶液を添加した。28 kHzのパルス超音波を用いて溶液をエマルション化させた後、高い周波数(2.4 MHz)の超音波を照射することにより、クロロホルム

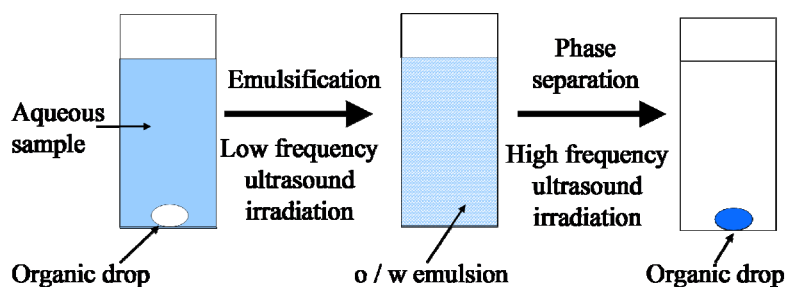


Fig. 2 Schematic diagram of ultrasound assisted microextraction (UAME) based on frequency alternating technique

の O/W エマルション化と油滴の再凝集を数分間で完了でき、水相中の微量 Al^{3+} のほとんどを油滴中に抽出できることが分かった⁹⁾。これはエマルション化の過程において有機溶媒が無数のナノリットルサイズの抽出場となったと見なせ、抽出における物質輸送が著しく促進されることが考えられる¹⁵⁾。従来技術に比べて、①エマルション液滴の大きい比表面積による抽出効率は飛躍的改善；②有機溶媒が少なく済む（1 滴，約 0.5 ml）；③目的成分を one-step で完全に抽出できる；④抽出と凝集はすべて同じ容器の中で行うため、他物質による汚染を最小限に抑えることができ、優れた再現性を有するなどの特徴を有する。

3. 超音波を用いる電気化学計測 (Sonochemistry)

3.1 超音波対流ボルタンメトリー

超音波の主たる化学効果は液中のキャビテーション現象に起因する。キャビテーションによる超高速マイクロジェット流（数百 m/s）は、特に不均一系である電気化学反応の物質移動及び電荷移動に大きな影響を与えることは間違いない。これらの作用によって、電極界面での物質移動の促進、電極表面の活性化や電極反応経路を変え得るなどの効果が期待できる。現在、超音波の利用は電気めっきの分野をはじめ、電解合成や電気化学計測及び分析化学などの領域において関心が急速に高まり、超音波電気化学 (Sonochemistry) の一分野として発展しつつある。

超音波電気化学測定によく用いられている電解セルを Fig.3 に示す。超音波の振動ホーンは一般的に作用電極の上部に取り付けられ、電気化学測定は銀・塩化銀参照電極と白金対極を含む三電極系で行っている。溶液中の電気化学反応は、電子伝導体である電極と溶液界面で起きる物質移動と電荷移動を伴う不均一系の表面反応である。ボルタンメトリーは小さな作用電極に外部から電位を印加して酸化還元反応を起こさせ、電極表面における電子移動および物質移動に関する情報を電流—電圧曲線（ボルタモグラム）として測定する方法であり、電極表面あるいは電極近傍でどのような反応が起こっているかを直観的に把握できるため超音波電極反応の評価に有効な手段として用いられている。

物質移動の促進は超音波電気化学の最も重要な要素として期待されている。Fig.4 に塩化カリウム支持電解質中で 1 mM ヘキサシアノ鉄(II) 酸イオン $\text{Fe}(\text{CN})_6^{4-}$ のボルタモグラムを示し、電極電位は +0.2 V vs. Ag/AgCl より正方向に印加させたときに $\text{Fe}(\text{CN})_6^{4-}$ は電極表面に酸化される。そのときの電

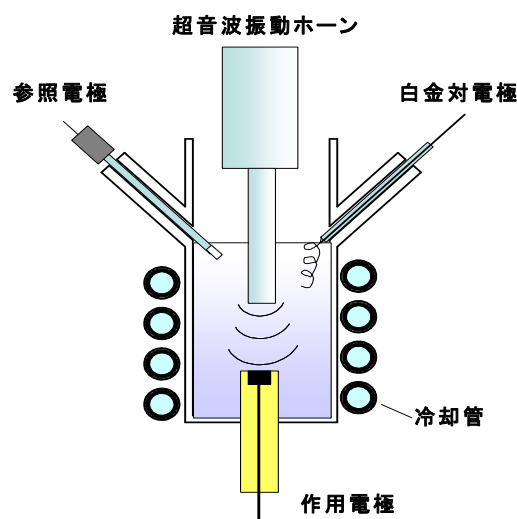


Fig.3 Sonochemistry cell in which the tip of a sonic horn is located at a distance from the surface of an electrode.

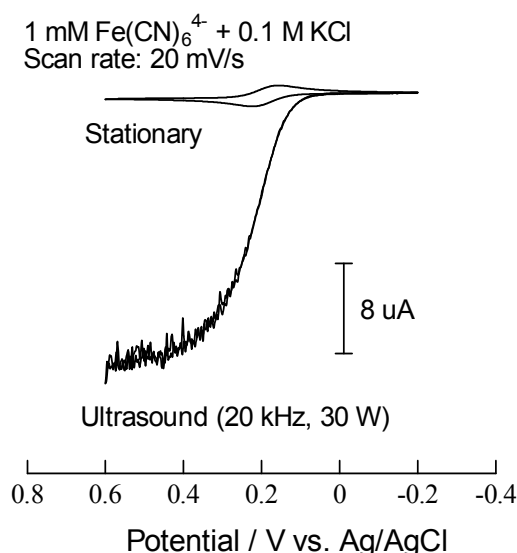


Fig.4 Cyclic voltammograms for the oxidation of 1 mM. $[\text{Fe}(\text{CN})_6]^{4-}$ in 0.1 M KCl supporting electrolyte at a 1 mm Pt disk electrode.

荷移動速度は極めて速いので、酸化電流は反応物質の電極への拡散速度に比例するフィックの第一法則により、拡散速度は電極近傍にある $\text{Fe}(\text{CN})_6^{4-}$ の流束 $(\partial C/\partial x)$ に比例し電流値は式(1)で与えられる¹⁶⁾。

$$i = nFAD \left(\frac{\partial C}{\partial x} \right)_{x=0} \quad (1)$$

n は電極反応に関与する電子数, F はファラデー定数, A は電極の面積, D は試料の拡散定数, C は試料 $[\text{Fe}(\text{CN})_6]^{4-}$ の濃度を表す。 x は電極表面からの距離である。

出力 30 W の超音波を電極表面に照射すると、静止または回転ディスク電極よりも著しく増大した還元電流が観測され、0.3 V より正側の電位領域において、電流値は電位に依存せず、定常状態電流が得られる。この電流を限界拡散電流 i_{lim} と呼び、次式で与える。

$$i_{\text{lim}} = nFDC/\delta \quad (2)$$

δ は定常拡散層の厚さを表す。超音波の物質移動促進効果によって δ は極限まで薄められ、結果として大きい限界電流を観測できる¹⁷⁾。

ボルタモグラムで測定される電解電流は、物質移動に依存するファラデー電流のほかに、電荷二重層の充放電電流や吸着・脱着などの電極の表面過程に関係した電流成分が含まれている。後者は残余電流とも呼ばれているが、微量の目的成分を分析する際に妨げとなる¹⁸⁾。Peterson らは、超音波による物質移動促進効果を利用して、パルス超音波を用いて電極近傍にある物質の移動速度を周期的に変調し、超音波変調ボルタンメトリー (Pulsed ultrasonic modulation voltammetry, PUMV) を提案した¹⁹⁾。PUMV では、物質移動に関連した電流と物質移動に関係しない表面過程のみに寄与する電流を分離することが可能となっている。超音波変調で得られた変調電流幅は、一般の回転ディスク電極よりも大きいので、ボルタンメトリーの分析感度はさらに向上する可能性が示唆された。筆者らはその後、PUMV で測定した電流成分を Wavelet 変換により解析し、変調ボルタモグラム中の交流電流と直流電流成分の分離を行った。そして、交流成分を用いてヘキサシアノ鉄(III) 酸 $[\text{Fe}(\text{CN})_6]^{3-}$ イオンまたは過酸化水素を 1 μM の定量下限で分析することができた²⁰⁾。

3.2 超音波ストリッピングボルタンメトリー

超音波の利用は電解効率を向上するには格段に優れているため、超微量電気分析の領域において強い関心を見せている²¹⁾。ストリッピングボルタンメトリーは目的元素を前電解することによって作用電極上に濃縮させたのち、電極から電解溶出させる際の電流電位曲線から定量を行う方法である。酸化溶出させる場合をアノードックストリッピングボルタンメトリー (Anodic stripping voltammetry, ASV) 法といい、多くの微量金属イオンの定量に適用されている。Madigan ら²²⁾は、超音波の金属の溶着効果を利用し、ストリッピングボルタンメトリー (sonochemical stripping voltammetry) という新しい分析技術を提案した。この方法は従来のストリッピング法とは異なり、前濃縮段階で、超音波の効果によってゼロ価金属微粒子を作用電極表面上に濃縮させたのち、この電極を別の電解液の入った電解セルに移して直流または矩形波ストリッピングボルタンモグラムを記録する。この手法は、電気伝導度の低い溶液又は懸濁液などの不均一系においても金属の分析ができるのが特徴で、モーターオイルや、複雑なマトリックスの測定系への応用が期待される。環境分析の分野において、高価な計測機器を用いなくとも、ごく微量の重金属イオンを高い感度と選択性を持つ電気分析法の開発が強く望まれるようになってきている。ASV の分析感度をさらに向上することをねらって、Matysik ら²³⁾は Nafion

陽イオン交換膜修飾電極を用いた極微量のカドミウム(Cd^{2+})の ASV の実験に超音波を適用した。前濃縮段階で電極表面に超音波を照射すると著しく増強したストリッピングピークが得られ、30 秒の前電解時間で Cd(II) の検出感度が $3 \times 10^{-11} \text{ M}$ を示し、相対標準偏差は 1.2% (濃度 1 nM Cd(II) の試料に対して 9 回測定) であった。筆者らはその後、超音波前濃縮を用いた矩形波カソードリックストリッピングボルタンメトリー (CSV) を開発し、微量マンガン Mn^{2+} の分析に適用した。その感度は従来の 20 倍まで達成し、サブ ppb レベルの Mn^{2+} の定量を可能にした²⁴⁾。本法を用いて 1 ppb の Mn^{2+} を連続 10 回測定した結果、相対標準偏差は 1 % 以内であった。これは超音波により電極表面の洗浄と活性化効果によって測定の再現性が改善できたと考えられる。

4. おわりに

本稿では、微量分析の観点から超音波の分析化学への応用を解説した。超音波エマルション法は界面活性剤などの乳化剤を用いる必要がなく短時間の処理で安定なエマルションが得られることが最大な特徴としており、よりシンプルな液/液分散系を与えるのみならず、環境にも優しいアプローチとして注目されている。また、超音波の周波数を制御することによる油滴のエマルション化と再凝集の基礎を述べたうえで、この現象を利用した微量金属の溶媒抽出技術を紹介した。超音波の定在波場を利用した生体粒子の分離・捕捉など、今後も分析化学への応用範囲を広げることが可能と考えている。超音波電気化学は、ここ 20 年非常に活発になってきた研究分野の一つであり、超音波キャビテーションは、電極反応とあいまって、新奇な反応や現象などを引き起こすことが期待され、それらの反応機構の解明と新しい展開が望まれている。

参考文献

- 1) José-Luis Capelo-Martínez, “Ultrasound in Chemistry: Analytical Applications”, Wiley-VCH (2009).
- 2) S. Seidi, Y. Yamini, Analytical sonochemistry, developments, applications, and hyphenations of ultrasound in sample preparation and analytical techniques, *Cent. Eur. J. Chem.*, **10**, 938 (2012).
- 3) F. Priego Capote, M.D. Luque de Castro, Ultrasound in analytical chemistry, *Anal Bioanal Chem.*, **387**, 249(2007).
- 4) A. Tor, Mehmet E. Aydin, S. Özcan, Ultrasonic solvent extraction of organochlorine pesticides from soil, *Anal. Chim. Acta*, **559**, 173–180(2006).
- 5) C. Gonçalves, M.F. Alpendurada, Assessment of pesticide contamination in soil samples from an intensive horticulture area, using ultrasonic extraction and gas chromatography–mass spectrometry *Talanta*, **65**, 1179(2005).
- 6) 川久保 進, 鈴木 保任, 山野井 崇, 丸田 俊久, 長瀬 孝宏, 超音波抽出-ジフェニルカルバジド吸光光度法による土壤中の溶出性クロム (VI) の現場定量, *分析化学*, **56**, 231(2007) .
- 7) E. Psillakis, N. Kalogerakis, Developments in single-drop microextraction, *TrAC Trend. Anal. Chem.*, **22**, 565 (2003).
- 8) M.A. Jeannot, F.F. Cantwell, Solvent microextraction into a single drop, *Anal. Chem.*, **68**, 2236 (1996).
- 9) 金継業, 朝倉義幸, 超音波による油滴のエマルション化と再凝集, *超音波テクノ*, **25**, 6(2013).
- 10) M. K. Li, H. S. Fogler, Acoustic emulsification. Part 1. The instability of the oil-water interface to form the initial droplets, *J. Fluid Mech.*, **88**, 499(1978).
- 11) L.T. Thomas, L. F. Donald, Separation of dispersed phases from liquids in acoustically driven

- chambers, *Chem. Eng. Sci.*, **48**, 527 (1993).
- 12) S.M. Woodside, B.D. Bowen, J.M. Piret, Measurement of ultrasonic forces for particle–liquid separations, *AIChE J.*, **43**, 1727 (1997).
 - 13) X. Zheng and R. E. Apfel, Acoustic interaction forces between two fluid spheres in an acoustic field, *J. Acoust. Soc. Am.*, **97**, 2218 (1995).
 - 14) M. Buratti, C. Valla, O. Pellegrino, F.M. Rubino, A. Colombi, Aluminum determination in biological fluids and dialysis concentrates via chelation with 8-hydroxyquinoline and solvent extraction/fluorimetry, *Anal. Biochem.*, **353**, 63 (2006).
 - 15) 大河内亮平, 松宮弘明, 平出正孝, 8-キノリノール含有エマルジョンを用いるマトリックス元素からの微量銅 (II) の分離濃縮, *分析化学*, **54**, 825(2005).
 - 16) A. J. Bard, L. R. Faulkner, *Electrochemical Methods: Fundamental and application*, 2nd ed., John Wiley&Sons, pp.30-31, 2001.
 - 17) R.G. Compton, J.C. Eklund, F.Marken, T.O. Rebbitt, R.P. Akkermans and D.N. Waller: Dual activation: coupling ultrasound to electrochemistry – an overview, *Electrochim. Acta*, **42**, 2919 (1997).
 - 18) J. V. Macpherson and P. R. Unwin, Hydrodynamic modulation voltammetry with an oscillating microjet electrode”, *Anal. Chem.*, **71**, 4642(1999).
 - 19) H. D. Dewald and Brock A. Peterson, Ultrasonic hydrodynamic modulation voltammetry”, *Anal. Chem.*, **62**, 779(1990).
 - 20) X. Zhang T. Tanaka, and J. Jin, Application of Wavelet Transform in pulsed ultrasonic modulation voltammetry, *Ultrason. Sonochem.*, **13**,133(2006).
 - 21) 超音波前濃縮を用いたストリッピングボルタンメトリー, 金 継業, ぶんせき, 第 6 号, 460 (1996),
 - 22) N.A. Madigan, T. J. Murphy, J. M. Fortune, C. R. S. Hagan, L. A. Coury, Sonochemical stripping voltammetry, *Anal. Chem.*, **67**, 2781(1995).
 - 23) F.-M. Matysik, S. Matysik, A. M. Oliveira-Brett, C. M. A. Brett, Ultrasound-enhanced anodic stripping voltammetry using perfluorosulfonated ionomer-coated mercury thin-film electrodes, *Anal. Chem.*, **69**, 1651(1997).
 - 24) J. Jin, F. Xu and T. Miwa, Square-wave cathodic stripping voltammetry of ultratrace manganese in presence of ultrasound irradiation, *Anal. Sci.*, **16**,317(2000).

第 2 回 Asia-Oceania Sonochemical Society Conference (AOSS-2) に参加して

秋田大学 北村 優弥

第 2 回目となる Asia-Oceania Sonochemical Society Conference (AOSS-2)が 2015 年 7 月 26 日から 28 日までの 3 日間にわたってマレーシア・クアラルンプールで開催された。学会開催中のクアラルンプールの天候は、ほとんど曇りであった。気温は 30 度くらいで想像していたより暑くはなく、出発地であった東京のほうが蒸し暑い印象を受けた。学会会場である The Westin Kuala Lumpur Hotel は、Bukit Bintang 地区に位置し、ホテルやショッピングモールが建ち並ぶ繁華街の中心エリアであり、移動、食事、買い物すべての面において便利な場所であった。私は学会会場に近いホテルに宿泊したため、毎日徒歩で通い、10 分程度で着いた。ちなみにクアラルンプール国際空港から宿泊したホテルまではタクシーで 1 時間ほどかかった。宿泊ホテルと学会会場周辺を探索したところ、あまりにも局所的に多くの大型ショッピングモールが建っており驚いた。同時に、今後、競合により存続が難しくなるモールが出てこないかと、これら立派なモールたちの将来が少し不安になった。



学会会場近く的大型ショッピングモール

学会発表はホテル 4 階で行われた。発表件数は 17 か国で口頭が 57 件、ポスターが 35 件で、最も発表件数が多いのは日本の 23 件であった。各国の発表件数の内訳を以下の表に示す。

	Oral						Poster
	Plenary Talks	Keynotes Talks	Invited Talks	Oral Presentations	Industry	Total	
Japan		1	4	7	1	13	10
India	1	1	2	4		8	5
Malaysia			1	2		3	9
Australia	1	1	6	1		9	0
France		1	1	4		6	2
Korea			1	1		2	5
Germany		1		2		3	1
Italy	1			1		2	1
UK			2			2	1
Algeria				1		1	1
Brazil			1	1		2	0
China		1		1		2	0
Greece				1		1	0
Hong Kong			1			1	0
New Zealand			1			1	0
Singapore			1			1	0
Vietnam				1		1	0



Oral session の様子



Poster session の様子

Keynote Talk の講演者の 1 人として、日本からは大阪府立大学の前田 泰昭先生が招かれており、”The Role of Ultrasound in the Renewable Energy Production and Utilization – Comparison with Co-solvent and Microwave”のタイトルで 25 分のお話をされた。バイオディーゼル燃料は、再生可能エネルギーとして注目されているが、その原料の栽培を行うのに広大な土地が必要になる。ベトナムの荒廃した土地でも育つさまざまな植物を燃料の原料として超音波やマイクロ波などを使った新たなバイオディーゼル燃料の製造についての発表であった。荒廃地の無駄のない利用を目的とする研究は、非常に興味深く、写真を活用したとてもわかりやすい説明であった。ポスター発表は 27 日の



昼食の様子(ホテル 1 階レストランにて)

の 16 : 30 ~ 17 : 30 に、口頭発表と同じフロアのオープンスペースで行われた。Nur Amalina Amirullah さん(University of Malaya, Malaysia)は、”Comparison of Ultrasound-Assisted Extraction (UAE) and Hot Water Extraction (HWE) of Carbohydrates and Phenolic Compounds in Pleurotus pulmonarius Mushroom”のタイトルで、超音波を用いてきのこの代謝物質である炭水化物とフェノール化合物を抽出除去するという面白い発表をしていた。私は”Size and Morphology of Scorodite Particles Synthesized using Partial Ultrasound Irradiation”のタイトルで発表を行った。オーストラリアのメルボルン大学で行われた第 1 回 AOSS 以来、2 回目の国際会議であり、英語で研究内容を説明し、聞き手の疑問点に答えなければならず、発表まで緊張でいっぱいでした。



Conference dinner の様子

あった。しかしながら、実際に発表がスタートすると無我夢中のため、あっという間に時間が過ぎた。海外の先生方から質問や意見をいただくという貴重な経験は、私に自身の研究をより一層発展させたいという気持ちにさせた。

Conference dinner は、ポスターセッション後の 19:00~22:00 に、The Westin Kuala Lumpur Hotel 隣の JW Marriott Hotel 内”Shook! Restaurant”にて行われた。アルコール飲料はなくグアバジュースのみであったが、皆、話に花が咲き、楽しい時間を過ごしていた。

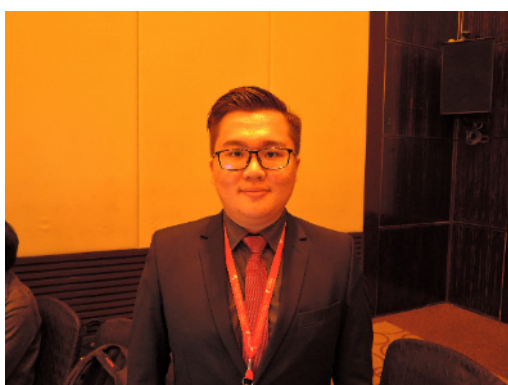
Best Poster Awards が最終日に発表され、受賞者は 3 人であった。

- Derick Liew Khong Lit さん(University of Nottingham, Malaysia)
”Characterization of Pilot-Scale Triple Frequency Ultrasonic Reactor (TFUR) & Validation of its Performance through Physical, Chemical & Simulation Techniques”
- Syaripah Zaimah さん(Malaysian-Japan International Institute of Technology, Malaysia)
”Effect of Sonication on the Dielectric Constant of Water and Water + Ethanol in Ginger Extraction“

そして、私も受賞することができた。慣れていない英語での発表で不安もたくさんあったが、このような賞をいただくことができて大変嬉しかった。世界各国の先生方が参加する中で、自分の研究が評価されたことに自信を持ち、同時に、この賞を頂いたことに恥じないように、今後とも一層研究に、そして英語の勉強に励もうと思った。



筆者(左)と Prof. Sivakumar Manickam (右)



受賞者[Derick Liew Khong Lit さん(左)と Syaripah Zaimah さん (右)]

次回の AOSS-3 は、インドで開催されるとのことである。これまでの開催国であるオーストラリア、マレーシアを訪れ、それぞれの国の文化を感じることができ刺激を受けた。インドは日本から約 6,000 km 離れており、海外旅行経験の少ない私にとって非常に好奇心がくすぐられる。距離は遠いが、日本から今回以上に参加者が増え、日本が AOSS を引っ張っていくことを願う。また、各国から多くの若手研究者が参加することで、第 1・2 回よりもさらにソノケミストリーが発展していくことを期待する。

最後に、第 2 回 AOSS 開催に御尽力いただいた Prof. Sivakumar Manickam に感謝の意を表して、この報告を締めくくりたいと思う。



参加者の集合写真

お知らせ

お知らせ（主催・共催・協賛など行事一覧）

・第1回ファインバブル学会連合シンポジウム

開催日：2015年11月27日(金) 10:00-17:05

開催場所：大阪大学 银杏会館 3階 阪急電鉄・三和銀行ホール

詳細はソノケミニュース 2015年夏号をご覧ください。

・The 9th International Symposium on Cavitation (CAV2015)

開催日：December 6 - 10, 2015

開催場所：EPFL Lausanne, Switzerland

<http://cav2015.epfl.ch>

・The International Chemical Congress of Pacific Basin Societies (Pacifichem2015)

開催日：December 15 - 20, 2015

開催場所：Honolulu, Hawaii, USA

<http://www.pacifichem.org/>

・第7回ファインバブル技術講習会

「ファインバブル技術の最新動向と計測技術の実演～ファインバブルの測定と応用事例～」

開催日：2015年12月18日 9:50 - 18:30

開催場所：大阪科学技術センター（大阪市西区靱本町 1-8-4）

<http://www.kinka.or.jp/semina/H27fb.html>

音響・超音波サブソサイエティ合同研究会

開催日：2016年1月28日(木) - 1月29日(金)

開催場所：関西大学 100周年記念会館

<http://www.ieice.org/~us/>

超音波研究会

開催日：12月21日(月)

開催場所：日本大学理工学部 駿河台キャンパス

<http://www.ieice.org/~us/>

超音波研究会

開催日：2016年2月29日(月)

開催場所：東京大学生産技術研究所

<http://www.ieice.org/~us/>

• ESS16 (European Society of Sonochemistry 2016)

開催日：2016 年 6 月 27 日—7 月 1 日

開催場所：Bogazici University-Main Campus, Istanbul, Turkey

<http://www.ess2016istanbul.org/>

• ICA2016 (The 22nd International Congress of Acoustics)

開催日：2016 年 9 月 5 日—9 日

開催場所：Buenos Aires, Argentina

<http://ica2016.org.ar/>

原稿募集！

*Bulletin of Japan Society of Sonochemistry*では、会員の皆さまからの投稿・広告を随時募集しています。発行は年2回（三月および九月頃）で、締切は概ね発行月の第1週までです。メール配信ですので、電子ファイルで下記宛にお送り下さい。



安井 久一 <k.yasui@aist.go.jp>
産業技術総合研究所 中部センター
or
興津 健二 <okitsu@mtr.osakafu-u.ac.jp>
大阪府立大学大学院 工学研究科
現代システム科学域 環境システム学類



編集後記

- ・第8回超音波とファインバブルの相互作用に関するシンポジウムが、11月7日に名古屋大学で開催されました。参加者約30名で、活発に議論が行われました。(KY)
- ・長男が幼稚園の年少になってからよく風邪をひくと思っていたら、ぜんそくかもしれないと診断されました。ぜんそくと鼻炎は密接に関係しているようで、鼻炎対策するとだいぶん症状の改善がみられました。私自身も最近ぜんそく気味になり、年に1, 2回発症することになりました…。(KO)