

平成 31 年 4 月 8 日現在

機関番号：37107

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2016～2018

課題番号：16K08216

研究課題名(和文)革新的人工調製肺サーファクタントの開発と適用拡大への試み

研究課題名(英文)Development of lung surfactant preparations

研究代表者

中原 広道(Nakahara, Hiromichi)

第一薬科大学・薬学部・准教授

研究者番号：00513235

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,700,000円

研究成果の概要(和文)：私達の研究グループは動物由来型肺サーファクタント(LS)に替わる安全・安価で且つ効果的な人工調製型LSの開発研究に着手しています。呼吸窮迫症候群(RDS)は、LSの欠如や機能不全が原因で発症しますが、牛肺由来のLSにより劇的に改善されます。しかしながら、動物肺由来型LSは非常に高価であり、またアレルギーや感染症の原因となる可能性及び新生児RDS以外に保険診療ができない等の制限が多いです。本研究では特に既存薬(動物由来型)に替わる革新的なフッ素・ハイブリッド型LSの開発研究の一環として、生体内で比較的代謝速度の速いフッ素化したアルカンの界面挙動を研究してきました。

研究成果の学術的意義や社会的意義

本研究成果は、日本に留まらず世界各国に対しても大きな貢献が期待でき、医療費負担の軽減、BSE、発展途上国への供給不足等の社会的問題の解消に繋がると確信しています。また、本研究の躍進は新生児呼吸窮迫症候群への適用に留まらず、急性呼吸窮迫症候群、喘息、重症急性呼吸器症候群、慢性閉塞性肺疾患等の広範な呼吸器疾患への適用の可能性を秘めており、特に急性呼吸窮迫症候群の画期的な治療法を世界に先駆けて確立できる革新的な研究の一つであり、創製量産技術にブレークスルーをもたらすものと考えています。

研究成果の概要(英文)：Our research group has investigated lung surfactant preparations for treatments of respiratory distress syndrome (RDS). The RDS is caused by the absence or dysfunction of lung surfactant, but is dramatically improved by lung surfactant drugs. However, animal lung-derived lung surfactant is very expensive and has many limitations, including the possibility of causing allergies and infections. In this research, in particular, as part of the research for developing innovative fluorinated lung surfactant, we have studied the interfacial behavior of fluorinated alkanes, which have a relatively high metabolic rate in vivo.

研究分野：物理薬剤学

キーワード：ナノ機能材料 ナノ医薬 肺サーファクタント フッ素化合物 界面科学 複合材料 生物物理化学

## 様式 C-19、F-19-1、Z-19、CK-19 (共通)

### 1. 研究開始当初の背景

肺サーファクタント(LS)は肺胞表面を覆い、(1)肺胞拡張時の負担軽減、(2)肺胞収縮時の虚脱防止、(3)外来性ウイルス等に対する一次免疫に関与している。肺胞 II 型細胞で合成・分泌された LS はラメラ構造、管状ミエリン構造へと形態を変え、肺胞内腔の気/液界面に吸着する。呼吸運動に伴って、LS が巧みに肺胞表面を制御することにより、肺機能の恒常性が保たれる。しかしながら、LS が欠乏すると新生児呼吸窮迫症候群(NRDS)や急性呼吸窮迫症候群(ARDS)を発症する。治療薬は動物由来 LS が主流だが、(1)アレルギー(動物感染症を含む)を誘発する危険性、(2)高コスト(NRDS 以外は保険診療適用外)による他呼吸器疾患への適用制限が危惧されている。申請者等はモデルペプチド(Hel 13-5)を用いた安全・安価で且つ効果的な新規人工調製型 LS の開発に着手してきた。現在、アメリカの人工調製型 LS が治療薬として認可されている(FDA)が、肺機能・薬効の面において動物由来型 LS に劣っている。一方、申請者等の人工調製型 LS は既存薬 Surfacten と同等の界面物性(in vitro)及び肺内物性(in vivo)を示す。これらの研究成果の一部は、国内はもとより国外から一定の高い評価を得ている。

### 2. 研究の目的

本研究では肺胞膜主成分のホスファチジルコリン(DPPC)、ホスファチジルグリセロール(PG)、モデルペプチド(Hel 13-5)からなる混合物(特定比率)を主軸とした人工調製型 LS を使用する。肺胞表面において LS の各成分が協同的に肺機能を制御していることを考慮し、平成 28 年度は LS の表面機能解析を、平成 29 年度は LS 機能・効果の向上を、平成 30 年度は LS のコスト低減を目標に次の(1)~(6)を明らかにする。(1) LS 調製物中における個々の成分の特性・役割及び成分間の相互作用、(2) 表面科学的及び形態学的解析により、LS 膜への物理刺激(圧縮・拡張)と膜分子の配向性、及び排除現象の相関関係、(3) 分光学的解析により、LS 膜の圧縮・拡張時におけるモデルペプチド Hel 13-5 の二次及び三次構造の変異様式とその制御メカニズム、(4) 部分フッ素化両親媒性物質(FnHm)を LS に添加し、LS 機能の側面から、FnHm の構造活性相関、(5) FnHm の膜分子排除促進作用のメカニズム、(6) 高価である DPPC の代替脂質として、非常に低コストな卵黄、大豆レシチンを組み込んだ新規人工調製型 LS の調製を評価・検討する。

### 3. 研究の方法

平成 28 年度に分子排除メカニズム、平成 29 年度以降にフッ素・ハイブリッド化及び超低価格化に関する研究を計画している。研究手法の概要は次の 3 点である。(1) 体内蓄積性を考慮し、炭化フッ素鎖の短い FnHm ( $n \leq 8$ ) の探索及び合成を行う。(2) 人工調製型 LS の表面機能を明確にするため、界面科学的、形態学的、分光学的手法を駆使し in vitro 解析を行う。(3) 人工調製型 LS の肺胞内表面機能を明確にするため、RDS モデルラット肺を用い、肺内動力学的手法により in vivo 解析を行う。

### 4. 研究成果

フッ素化両親媒性物質を肺サーファクタント薬に添加し、その薬効の増大を成就する基盤研究の一環として、比較的鎖長の短いパーフルオロヘキシル(F6)鎖を有した部分フッ素化両親媒性物質(F6H90H)と生体膜成分であるコレステロール(Ch)、ペンタデカノール(H150H)、ジパルミトイルフオスファチジルコリン(DPPC)との二成分相互作用及びその界面挙動を Langmuir 単分子膜により精査した。298.2 K、0.15M NaCl 下相液の条件下で、F6H90H は典型的な disordered/ordered 膜を形成した。二成分 Ch/F6H90H、H150H/F6H90H、DPPC/F6H90H 系に関して、二次元の相図を作製したところ、三系全て正の共沸混合物型を示すことが分かった。またこれら二成分系の転移圧と崩壊圧は、モル分率に対して変化した。この結果と、混合の過剰ギブスエネルギーの結果から、両成分の混和挙動が示唆された。また各種形態像から、F6H90H の添加により全ての脂質が流動化(分散化)されることが分かった。さらに、Ch/F6H90H 及び H150H/F6H90H 系の高モル分率において、disordered/ordered 相様の転移圧変化を原子間力顕微鏡画像により捉えることに成功した。この結果は、純系 F6H90H が disordered/ordered 相転移を示すことを裏付けるものである。また、高モル分率における各二成分系の混和性を支持する結果でもある。本研究の成果は、広範な呼吸器疾患(喘息、SARS、COPD 等)への適用拡大へと貢献できる可能性を見出している。

次に、親水基のない部分フッ素化アルカン(F10H16 及び F10H20)、その 2 量体であるフッ素化アルカン(di(F10H16)及び di(F10H20))と肺サーファクタント主成分であるジパルミトイルフオスファチジルコリン(DPPC)との二成分相互作用及びその界面挙動を Langmuir 単分子膜により精査した。FnHm は明確な両親媒構造を有していないが、分子内の大きな分極により両親媒性を示す。また FnHm は、水不溶性のため、通常の Hm アルカンとは異なり、気/液界面において Langmuir 単分子膜を形成する。FnHm は Fn 部と Hm 部の連結部で大きな双極子モーメントを生じるため、自己集合性が強く、ゼロ付近の低表面圧から“表面ミセル”を形成する。この“表面ミセル”は Fn 鎖末端による長距離間の双極子-双極子相互作用により水表面に均一に分布している。そのため、この“表面ミセル”はマイクロエレクトロニクス、マイクロ流体デバイス、バイオ検出分野等における表面パターンニングへの応用が期待されている。298.2 K、超純水下相液の条件下で、これら 4 種の部分フッ素化アルカンは典型的な ordered 膜を形成した。F10H16

及び F10H20 の極限面積は、共に同じ数値を示し、炭化フッ素鎖の断面積を反映していた。一方、di (F10H16) 及び di (F10H20) の極限面積は単量体の約 2 倍の面積を示し、ダイマーにすることで膜の凝集性が向上した。二成分 DPPC/部分フッ素化アルカン系の表面圧-面積曲線の測定において、全ての系において DPPC の一次相転移圧から膜の崩壊圧の間に、組成に依存した屈曲点が現れた。この屈曲点は、部分フッ素化アルカンからなる表面ミセルの形成に起因すると考えられる。またこのミセルは、分子占有面積を考慮に入れると DPPC 単分子膜上に形成される可能性が高い。このスタッキングは各種顕微鏡法や偏光変調赤外反射吸収分光法においても確認できた。部分フッ素化アルカンは、体内での消失時間が他のアルコール型及びカルボン酸型の部分フッ素化合物よりも著しく短く、肺サーファクタントへの応用が期待できる。本研究の成果は、広範な呼吸器疾患（喘息、SARS、COPD 等）への適用拡大へと貢献できる可能性を見出している。

## 5. 主な発表論文等

[雑誌論文] (計 12 件)

- (1) Hirromichi Nakahara, Ayami Nishino, Ayaka Tanaka, Yoshika Fujita, Osamu Shibata, Interfacial Behavior of Gemini Surfactants with Different Spacer Lengths in Aqueous Medium, *Colloid Polym. Sci.* 297 (2019) 183–189, DOI: 10.1007/s00396-018-4459-8 (査読あり).
- (2) Hirromichi Nakahara, Osamu Shibata, Miscibility of Semifluorinated Pentadecanol with DPPC at the Air-Water Interface, *Acc. Mater. Surf. Res.* 3 (2018) 199–208, <https://www.hyomen.org/vol3no4> (査読あり).
- (3) Hirromichi Nakahara, Masayori Hagimori, Takahiro Mukai, Osamu Shibata, Monolayers of a Tetrazine-Containing Gemini Amphiphile: Interplays with Biomembrane Lipids, *Colloids Surf. B Biointerfaces* 164 (2018) 1–10, DOI: 10.1016/j.colsurfb.2018.01.015(査読あり).
- (4) Cuong V. Nguyen, Chi M. Phan, Hirromichi Nakahara, Osamu Shibata, Surface Structure of Sodium Chloride Solution, *J. Mol. Liq.* 248 (2017) 1039-1043, DOI: 10.1016/j.molliq.2017.10.138 (査読あり).
- (5) Hirromichi Nakahara, Hiroaki Nishizaka, Kensuke Iwasaki, Yu Otsuji, Mika Sato, Keisuke Matsuoka, Osamu Shibata, Role of the Spacer of Gemini Surfactants in Solubilization into Their Micelles, *J. Mol. Liq.* 244 (2017) 499–505, DOI: 10.1016/j.molliq.2017.09.014 (査読あり).
- (6) Daiki Kobayashi, Hirromichi Nakahara, Osamu Shibata, Kei Unoura, Hideki Nabika, Interplay of Hydrophobic and Electrostatic Interactions between Polyoxometalates and Lipid Molecules, *J. Phys. Chem. C* 121 (2017) 12895–12902, DOI: 10.1021/acs.jpcc.7b01774 (査読あり).
- (7) Riku Kato, Hirromichi Nakahara, Osamu Shibata, Interfacial Properties of Binary Systems Composed of DPPC and Perfluorinated Double Long-Chain Salts with Divalent Counterions of Separate Electric Charge, *J. Oleo Sci.* 66 (2017) 479–489, DOI: 10.5650/jos.ess16208 (査読あり).
- (8) Shiv K. Sharma, Shanghao Li, Miodrag Micic, Jhony Orbulescu, Daniel Weissbart, Hirromichi Nakahara, Osamu Shibata, and Roger M. Leblanc,  $\beta$ -Galactosidase Langmuir Monolayer at Air/X-gal Subphase Interface, *J. Phys. Chem. B* 120 (2016) 12279–12286, DOI: 10.1021/acs.jpcc.6b09020 (査読あり).
- (9) Chi M. Phan, Cuong V. Nguyen, Hirromichi Nakahara, Osamu Shibata, and Thanh V. Nguyen, Ionic Nature of a Gemini Surfactant at the Air/Water Interface, *Langmuir* 32 (2016) 12842–12847, DOI: 10.1021/acs.langmuir.6b03484 (査読あり).
- (10) Hirromichi Nakahara, Masayori Hagimori, Takahiro Mukai, and Osamu Shibata, Interactions of a Tetrazine Derivative with Biomembrane Constituents: A Langmuir Monolayer Study, *Langmuir* 32 (2016) 6591–6599, DOI: 10.1021/acs.langmuir.6b00997 (査読あり).
- (11) 中原 広道, 人工調製肺サーファクタント製剤におけるフッ素化合物導入の可能性, *Colloid & Interface Communication* 41(2) (2016)21–24, [https://surface.csj.jp/news\\_letter/sub\\_guide-141206.html](https://surface.csj.jp/news_letter/sub_guide-141206.html).
- (12) Hirromichi Nakahara, Fluidizing and Solidifying Effects of Perfluorooctylated Fatty Alcohols on Pulmonary Surfactant Monolayers. *J. Oleo Sci.* 65 (2016) 99–109, DOI: 10.5650/jos.ess15222 (査読あり).

[学会発表] (計 42 件)

- (1) 中原 広道, 柴田 攻, ジェミニ型界面活性剤ミセルへの可溶化挙動とその熱力学的解析, 日本薬学会第 139 回年会, 千葉, 2019 年 3 月 20–23 日, ポスター、22PA-pm135
- (2) 中原 広道, 柴田 攻, ジェミニ型界面活性剤ミセルへの可溶化現象におけるスペーサー効果, 第 35 回日本薬学会九州支部大会, 福岡, 2018 年 11 月 17–18 日, 口頭、要旨集 p121

- (3) 中原 広道, 萩森 政頼, 向 高弘, 柴田 攻, Langmuir film of a tetrazine-containing gemini amphiphile: Interaction with biomembrane lipids, 日本肺サーファクタント・界面医学会 第 54 回学術研究会, 福岡, 2018 年 10 月 27 日, ポスター、P-16
- (4) 川田 亮介, 中原 広道, 柴田 攻, Langmuir film properties of partially perfluorinated alcohol with F-DPPC at the air-water interface, 日本肺サーファクタント・界面医学会 第 54 回学術研究会, 福岡, 2018 年 10 月 27 日, ポスター、P-15
- (5) 加藤 陸, 中原 広道, 柴田 攻, Surface properties of Gemini type perfluorinated surfactants with DPPC at the air-water interface, 日本肺サーファクタント・界面医学会 第 54 回学術研究会, 福岡, 2018 年 10 月 27 日, ポスター、P-14
- (6) 中原 広道, 萩森 政頼, 向 高弘, 柴田 攻, コレステロール等の生体関連物質と二本鎖炭化水素テトラジン誘導体との 2 成分 Langmuir 単分子膜挙動, 第 62 回香料・テルペンおよび精油化学に関する討論会, 長崎, 2018 年 10 月 13-15 日, 口頭、2AIII-2、p247
- (7) Osamu Shibata, Ryosuke Kawata, Hiromichi Nakahara, Langmuir monolayer properties of partially perfluorinated alcohol with F-DPPC at the air-water interface, V INTERNATIONAL CONFERENCE ON COLLOID CHEMISTRY AND PHYSICOCHEMICAL MECHANICS, St. Petersburg, Russia, September 10-14, 2018 (poster), IIP6.
- (8) Osamu Shibata, Hiromichi Nakahara, Masayori Hagimori, Takahiro Mukai, Langmuir monolayers of a tetrazine-containing gemini amphiphile with biomembrane lipids, V INTERNATIONAL CONFERENCE ON COLLOID CHEMISTRY AND PHYSICOCHEMICAL MECHANICS, St. Petersburg, Russia, September 10-14, 2018 (oral), Key lecture.
- (9) Ryosuke Kawata, Hiromichi Nakahara, Osamu Shibata, Surface properties of partially perfluorinated alcohol with F-DPPC at the air-water interface, 32nd CONFERENCE OF THE EUROPEAN COLLOID AND INTERFACE SOCIETY, Ljubljana, Slovenia, September 2-7, 2018 (poster), PP1.52.
- (10) Hiromichi Nakahara, Masayori Hagimori, Takahiro Mukai, Osamu Shibata, Monolayers of a tetrazine-containing gemini amphiphile: Interaction with biomembrane lipids, 32nd CONFERENCE OF THE EUROPEAN COLLOID AND INTERFACE SOCIETY, Ljubljana, Slovenia, September 2-7, 2018 (poster), PP2.54.
- (11) Riku Kato, Hiromichi Nakahara, Osamu Shibata, Langmuir monolayer of Gemini type perfluorinated surfactants with DPPC at the air-water interface, 32nd CONFERENCE OF THE EUROPEAN COLLOID AND INTERFACE SOCIETY, Ljubljana, Slovenia, September 2-7, 2018 (poster), PP2.53.
- (12) 秋貞 英雄, 中原 広道, 柴田 攻, 活性剤と無機塩の溶液で表面張力一定による対イオン解離解析, 第 69 回コロイドおよび界面化学討論会, 筑波, 2018 年 9 月 18-20 日, 口頭、1D17
- (13) 中原 広道, 萩森 政頼, 向 高弘, 柴田 攻, 炭化水素二本鎖を有するテトラジン誘導体と生体膜構成脂質の 2 成分単分子膜挙動, 第 69 回コロイドおよび界面化学討論会, 筑波, 2018 年 9 月 18-20 日, 口頭、1E11
- (14) 中原 広道, 部分フッ素化アルカン表面ミセルと DPPC 単分子膜の相互作用評価, 日本油化学会第 57 回年会, 界面科学部会シンポジウム, 2018 年 9 月 5 日, 口頭 (招待), 2E-01, 要旨集 p57
- (15) 中原 広道, 萩森 政頼, 向 高弘, 柴田 攻, 不溶性テトラジン誘導体と生体膜構成脂質の相互作用評価, 日本油化学会第 57 回年会, 神戸, 2018 年 9 月 4-6 日, 口頭、3A-23, 要旨集 p96
- (16) 中原 広道, 萩森 政頼, 向 高弘, 柴田 攻, 還元型テトラジン (rTz-C18) と生体膜脂質の Langmuir 単分子膜挙動, 日本薬学会第 138 回年会, 金沢, 2018 年 3 月 25-28 日, ポスター、27PA-am340
- (17) 川田 亮介, 中原 広道, 柴田 攻, 部分フッ素化アルコールと DPPC 単分子膜との相互作用評価: フッ素置換型 DPPC との混和性について, 日本薬学会第 138 回年会, 金沢, 2018 年 3 月 25-28 日, ポスター、27PA-am341
- (18) 中原 広道, 萩森 政頼, 向 高弘, 柴田 攻, 新規還元型テトラジンと生体膜脂質の単分子膜物性評価, 第 34 回日本薬学会九州支部大会, 熊本, 2017 年 11 月 25-26 日, 口頭、要旨集 p135
- (19) 秋貞 英雄, 中原 広道, 柴田 攻, Gemini-と mono-イオン性活性剤混合物の混合組成と CMC 関係式のパラメーターの意味, 第 56 回日本油化学会年会, 東京, 2017 年 9 月 11-13 日, 口頭、P168
- (20) 川田 亮介, 中原 広道, 柴田 攻, 部分フッ素化アルコール (F6H90H) と F-DPPC の 2 成分 Langmuir 単分子膜挙動, 第 68 回コロイドおよび界面化学討論会, 神戸, 2017 年 9 月 6-8 日, ポスター、P056
- (21) 中原 広道, Krafft Marie Pierre, 柴田 攻, 無極性ジェミニ型親フッ素/親油両親媒性物質と生体膜モデル DPPC の二成分 Langmuir 単分子膜の性質, 第 68 回コロイドおよび界面化学討論会, 神戸, 2017 年 9 月 6-8 日, 口頭、1A25
- (22) Hiromichi Nakahara, Marie Pierre Krafft, Osamu Shibata, Langmuir monolayer of binary

system of nonpolar gemini fluorophilic/lipophilic amphiphiles with DPPC, 2ndASIAN CONFERENCE ON OLEO SCIENCE (ACOS2017)., TOKYO, JAPAN, September 11-13, 2017 (oral), p142.

- (23) Ryosuke Kawata, Huromichi Nakahara, Osamu Shibata, Surface behaviour of partially perfluorinated alcohol with F-DPPC at the air-water interface, 2ndASIAN CONFERENCE ON OLEO SCIENCE (ACOS2017)., TOKYO, JAPAN, September 11-13, 2017 (oral), p141.
- (24) Shiv K. Sharma, Shanghao Li, Miodrag Micic, Jhony Orbulescu, Daniel Weissbart, Huromichi Nakahara, Osamu Shibata, Roger M. Leblanc,  $\beta$ -Galactosidase Langmuir Monolayer at Air/X-gal Subphase Interface, 7th Asian Conference on Colloid and Interface Science (ACCIS2017), Kuala Lumpur, Malaysia, August 8-11, 2017 (oral), 0-34.
- (25) Riku Kato, Huromichi Nakahara, Osamu Shibata, Surface Properties of Gemini Type Perfluorinated Surfactants with DPPC at the Air-water Interface, 7th Asian Conference on Colloid and Interface Science (ACCIS2017), Kuala Lumpur, Malaysia, August 8-11, 2017 (oral), 0-31.
- (26) Huromichi Nakahara, Marie Pierre Krafft, Osamu Shibata, Langmuir Monolayer of Binary System of Apolar Gemini Amphiphiles with DPPC, 7th Asian Conference on Colloid and Interface Science (ACCIS2017), Kuala Lumpur, Malaysia, August 8-11, 2017 (invited), I-25.
- (27) Huromichi Nakahara, Masayori Hagimori, Takahiro Mukai, Osamu Shibata, Monolayer Study of Binary interactions of a tetrazine derivative with biomembrane constituents at the air-water interface, 15th European Conference on Organized Films (ECOF) Dresden, GERMANY, July 17-20, 2017 (oral).
- (28) Huromichi Nakahara, Marie Pierre Krafft, Osamu Shibata, Langmuir monolayer of binary mixtures of apolar gemini fluorophilic/lipophilic amphiphiles with DPPC, The 28 International Conference on Molecular Electronics and Devices 2017(IC ME&D 2017), SEOUL, KOREA, May 18-19, 2017 (oral), p47.
- (29) 加藤 陸, 中原 広道, 柴田 攻, 生体関連物質 (DPPC) と 2 本鎖フッ素化両親媒性物質の界面挙動, 物理化学インターカレッジ(兼油化学界面科学部会九州地区講演会), 福岡, 2016 年 11 月 26-27 日, ポスター, P06
- (30) 尾辻 優, 中原 広道, Krafft Marie Pierre, 柴田 攻, 偏光変調赤外反射吸収法による部分フッ素化アルカン/DPPC 2 成分系単分子膜の表面ミセル形成の評価, 物理化学インターカレッジ(兼油化学界面科学部会九州地区講演会), 福岡, 2016 年 11 月 26-27 日, ポスター, P05
- (31) 川田 亮介, 中原 広道, 萩森 政頼, 向 高弘, 柴田 攻, 還元型テトラジン誘導体と生体膜構成脂質の二成分 Langmuir 単分子膜挙動, 物理化学インターカレッジ(兼油化学界面科学部会九州地区講演会), 福岡, 2016 年 11 月 26-27 日, ポスター, P04
- (32) 加藤 陸, 中原 広道, 柴田 攻, DPPC と種々の電荷分離スパーサーを持つ 2 本鎖フッ素化両親媒性物質の 2 成分 Langmuir 単分子膜挙動, 第 33 回日本薬学会九州支部大会, 鹿児島, 2016 年 12 月 3-4 日, 口頭、要旨集 p97
- (33) 中原 広道, 萩森 政頼, 向 高弘, 柴田 攻, 還元型テトラジン誘導体と生体膜構成脂質の相互作用評価, 第 33 回日本薬学会九州支部大会, 鹿児島, 2016 年 12 月 3-4 日, 口頭、要旨集 p98
- (34) 中原 広道, 萩森 政頼, 向 高弘, 柴田 攻, テトラジン誘導体と生体膜構成脂質の 2 成分 Langmuir 単分子膜挙動, 第 67 回コロイドおよび界面化学討論会, 旭川, 2016 年 9 月 22-24 日, 口頭、要旨集 p87
- (35) 中原 広道, Krafft Marie Pierre, 秋貞 英雄, 柴田 攻, PM-IRRAS 法によるジェミニ型部分フッ素化アルカンの表面ミセル構造解析, 第 55 回日本油化学会年会, 奈良, 2016 年 9 月 7-9 日, ポスター, P27
- (36) Riku Kato, Huromichi Nakahara, Osamu Shibata, Interfacial behavior of gemini type perfluorinated surfactants with DPPC at the air-water interface- effect of spacer length, 30th CONFERENCE OF THE EUROPEAN COLLOID AND INTERFACE SOCIETY, ROME, ITALY, September 4-9, 2016 (poster), P6. 41.
- (37) Huromichi Nakahara, Marie Pierre Krafft, Osamu Shibata, Surface properties of binary components of partially fluorinated alkanes and DPPC: A PM-IRRAS study, 16th INTERNATIONAL CONFERENCE ON ORGANIZED MOLECULAR FILMS (ICOMF16-LB16)., HELSINKI, FINLAND July 25-29, 2016 (poster), p144.
- (38) Riku Kato, Huromichi Nakahara, Osamu Shibata, Surface behavior of Gemini type perfluorinated surfactants with DPPC at the air-water interface- spacer length effect, 16th INTERNATIONAL CONFERENCE ON ORGANIZED MOLECULAR FILMS (ICOMF16-LB16)., HELSINKI, FINLAND July 25-29, 2016 (oral), p66.
- (39) Huromichi Nakahara, Masayori Hagimori, Takahiro Mukai, Osamu Shibata, Binary interactions of a tetrazine derivative with biomembrane constituents at the air-water

interface, 30th CONFERENCE OF THE EUROPEAN COLLOID AND INTERFACE SOCIETY, ROME, ITALY, September 4-9, 2016 (poster), P2.15.

- (40) 中原 広道、Krafft Marie Pierre、柴田 攻、DPPC 単分子膜上における部分フッ素化アルカンの分光学的評価, 日本薬学会第 136 年会, 横浜, 2016 年 3 月 26-29 日, 口頭、講演番号 27M-pm07
- (41) 南園 宗映、中原 広道、柴田 攻、ジェミニ型界面活性剤水溶液への可溶化能: スペーサー長依存性について, 日本薬学会第 136 年会, 横浜, 2016 年 3 月 26-29 日, ポスター、講演番号 28AB-pm377
- (42) 加藤 陸、中原 広道、柴田 攻、ジェミニ型フッ素化両親媒性物質と DPPC 二成分系におけるスペーサー長効果, 日本薬学会第 136 年会, 横浜, 2016 年 3 月 26-29 日, 口頭、講演番号 27M-pm06

[図書] (計 2 件)

- (1) Hiroichi Nakahara and Osamu Shibata, Langmuir Monolayer Interaction of Perfluorooctylated Long-Chain Alcohols with Biomembrane Constituents, *In Encyclopedia of Biocolloid and Biointerface Science*, Hiroyuki Ohshima, Ed., Wiley Inc., 2016, pp597-608, ISBN: 978-1-118-54276-7 (査読あり).
- (2) Hiroichi Nakahara, Sannamu Lee, and Osamu Shibata, Interfacial Phenomena of Pulmonary Surfactant Preparations, *In Encyclopedia of Biocolloid and Biointerface Science*, Hiroyuki Ohshima, Ed., Wiley Inc., 2016, pp885-904, ISBN: 978-1-118-54276-7 (査読あり).

[産業財産権]

○出願状況 (計 件)

名称:  
発明者:  
権利者:  
種類:  
番号:  
出願年:  
国内外の別:

○取得状況 (計 件)

名称:  
発明者:  
権利者:  
種類:  
番号:  
取得年:  
国内外の別:

[その他]

ホームページ等

第一薬科大学薬剤設計学分野の HP: <http://www.daiichi-cps.ac.jp/kenkyu/lab13.html>

Researchgate: <https://www.researchgate.net/>

Researchmap: <https://researchmap.jp/>

6. 研究組織

(1) 研究協力者

研究協力者氏名: 柴田 攻

ローマ字氏名: Shibata Osamu

※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、研究者個人に帰属されます。