

科学研究費助成事業 研究成果報告書

平成 27 年 4 月 10 日現在

機関番号：37303

研究種目：若手研究(B)

研究期間：2013～2014

課題番号：25790020

研究課題名(和文)ハイブリッド型肺サーファクタントを応用した革新的ナノメディスンの創製

研究課題名(英文)Development of pulmonary surfactant preparations incorporated by fluorinated materials

研究代表者

中原 広道(Nakahara, Hiromichi)

長崎国際大学・薬学部・講師

研究者番号：00513235

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,300,000円

研究成果の概要(和文)：私達は、安価・安全・有効な人工調製型肺サーファクタント(LS)の開発を目指しています。本研究では特に「安価」という側面に着目し研究を進めてきました。天然の肺サーファクタントの主成分はリン脂質であり、私達は卵黄や大豆由来のもので代替しようと試みています。モデルペプチドを含んだ多種の人工調製物を作成し、その効果を精査したところ、既存薬よりも安価で、同程度の効果を示す調製物の開発に成功しました。今後は、酸素溶存能が高く、また化学的に非常に安定な部分フッ素化合物を添加物として使用し、更なる薬効の増進を達成できるよう研究を進めていきます。

研究成果の概要(英文)：Our objective is to develop cheap, safe, and effective artificial pulmonary surfactant preparations. Our attention was here paid on "cheapness" for the production cost of the preparations. The main component of the natural pulmonary surfactants is dipalmitoylphosphatidylcholine (DPPC) and thus we try to substitute with phospholipids derived from an egg yolk and a soybean. First, we made lots of artificial preparations model peptide (Hel 13-5) and their interfacial properties have been investigated thoroughly. As a result, some preparations were possible to be produced at the cheaper cost than Surfacten and also they indicated the effect at the same level as Surfacten. We intend to examine the pulmonary surfactant preparations by incorporation of fluorinated compounds which have high oxygen dissolution ability and very chemical stabilization to get the further efficacy.

研究分野：界面化学

キーワード：ナノ機能材料 ナノ医薬 肺サーファクタント 複合材料

1. 研究開始当初の背景

私達が考案した人工調製型肺サーファクタント(LS)の成分であるモデルペプチド(Hel 13-5)は、肺胞運動を模倣した圧縮・拡張に関わらず優位に α -ヘリックス構造をとります。しかしながら、LS主成分 DPPC やその他の脂質と混合すると、圧縮過程において α -ヘリックスから β シート構造へ変化します。LS微量成分ホスファチジルグリセロール (PG) は完全な陰イオンであり、陽イオンであるモデルペプチドとの間に静電的相互作用が生じています。また重要な添加物であるパルミチン酸 (PA) は DPPC の剛直さとモデルペプチドとの引力的相互作用の双方に影響を及ぼすことが明確となっております。

2. 研究の目的

呼吸窮迫症候群(RDS)は、肺サーファクタント(LS)の欠如や機能不全が原因で発症する疾病です。RDSは致死率が非常に高い疾病であるが、牛肺から抽出したLSにより劇的に改善されます。しかし、動物肺由来型LSは非常に高価でありアレルギーや感染症(BSE)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あります。そこで申請者等は動物由来型LSに替わる安全・安価で且つ効果的な人工調製型LSの開発に着手しました。本研究では①呼吸運動に伴う膜分子の排除メカニズムの解明、②既存薬(動物由来型)に替わる革新的な人工調製型LSの開発、③部分フッ素化物を導入したフッ素・ハイブリッド型LSへの応用展開を目的とします。

3. 研究の方法

現在までに私達の人工調製物(1)人工調製LSは呼吸運動による肺胞内表面積の圧縮・拡張の負担を和らげる作用を有します。その負担の軽減はLSの表面張力低下作用に基づくため、LSの研究(in vitro)は一般的に Modified Wilhelmy-Balance 手法が頻用されています。この手法は呼吸における肺胞内表面積の連続的変化を自由に行うことができ、また同時にその面積における表面張力及び膜配向に感度の良い表面電位変化を捉えることができます。

(2)PM-IRRAS法を利用した気/液界面の直接測定は、LSの圧縮・拡張時の動的なペプチド二次構造変化を捉えることが出来る最も鋭敏な光学計測装置である。本装置により、LS成分の排除現象に伴うタンパク質の二次構造変化を解明します。

(3)先ず成熟 Wistar ラットに肺洗浄を行い、LS欠乏モデルを作製します。その欠乏モデルに対し、人工換気下で、LS調製物を気管内投与し、連続的に気道内圧P (cmH₂O)、一回換気量V (mL/kg)を微小呼吸量測定システムにより測定します。

4. 研究成果

人工調製型肺サーファクタント(LS)脂質の基本成分は DPPC(ジパルミトイルホスファチジルコリン)、PG(ホスファチジルグリセロー

ル)、PA(パルミチン酸)等があります。PAは動物由来型、人工合成型双方のLS調製物の有効な添加剤として頻用されています。現在までにPAは、LS主成分 DPPC の機能を助け、LS単分子膜の分子配向・パッキングを高めると考えられてきました。しかしながら、生体条件ではPAのカルボキシル基はほぼイオン型であり、LSタンパク質(カチオン)との間に静電的な相互作用が存在しているはずであると考えられます。1年目は、部分フッ素化アルコールに占めるフッ素化度と物理化学的物性間の相関性を明らかにし、人工調製肺サーファクタントに対する効果的・機能的な添加物の開発を目的として研究をすすめた。フッ素化度の異なる部分フッ素化アルコール(FnHnOH)を新規に合成し、各種キャラクターゼーションを行った。FnHnOHは293.2から373.2Kの温度範囲で全て吸熱的に相変化を示した。予想に反して、F4H10HとF6HnOHの融点は通常の長鎖アルコール(HnOH)よりも低い。一般に、高度にフッ素化された物質は、熱安定性が良いと考えられているが、炭化フッ素部の短いF4H10HやF6HnOHは逆に温度感受性が上昇している。この現象の詳細は、現在各種X線測定装置により検討中である。また気/液界面にLangmuir単分子膜を作製し、各種2次元膜物性を測定した。その結果、融点挙動と同様にF4H10HとF6H7OHは温度感受性が上昇していることが分かった。これらの結果より、F4基及びF6基の導入により物質の溶解度、相挙動、熱安定性等の性質をイレギュラーに変化させることが見出された。2年目は卵黄レシチン(eggPC)、大豆レシチン、長鎖アルコール及び模倣ペプチド類を組み合わせ人工調製型肺サーファクタントを安価に創製することに試みしました。これらの調製物をLS欠乏モデルラットに投与したところ、肺コンプライアンス回復率の点において、既存薬よりも有意に優れていることが明らかになりました。また喘息に対する効果も、保持していることが示唆されました。これらの人工調製型肺サーファクタントは低価格で調製でき、豚インフルエンザ(H1N1)、SRAS、炎症性肺疾患、喘息等で併発的に引き起こされる呼吸困難への適用も可能で、期待が持たれる。本研究の成果は、広範な呼吸器疾患(喘息、SARS、COPD、新型インフルエンザ等)への適用拡大へと大きく貢献できる可能性を見出している。

5. 主な発表論文等

(研究代表者、研究分担者及び連携研究者には下線)

[雑誌論文] (計 13 件)

① Hiromichi Nakahara, Aya Ohmine, Shoko Kai, Osamu Shibata, Monolayer compression induces fluidization in binary system of partially fluorinated alcohol (F4H10H) with DPPC, *J. Oleo Sci.* 62 (2013) 271-281, 査読有り, DOI: 10.5650/jos.62.271.

② Hiromichi Nakahara, Osamu Shibata, Miscibility of egg yolk lecithin with palmitic acid and hexadecanol at the air-water interface, *J. Oleo Sci.* 62 (2013) 471-480, 査読有り, DOI: 10.5650/jos.62.471.

③ Cuong V. Nguyen, Chi M. Phan, Ha M. Ang, Hiromichi Nakahara, Osamu Shibata, and Yoshikiyo Moroi, Surface potential of 1-hexanol solution: comparison with methyl isobutyl carbinol, *J. Phys. Chem. B* 117 (2013) 7615-7620, 査読有り, DOI: 10.1021/jp4027157.

④ Seiichi Sakamoto, Hiromichi Nakahara, Osamu Shibata, Miscibility behavior of sphingomyelin with phytosterol derivatives by a Langmuir monolayer approach, *J. Oleo Sci.* 62 (2013) 809-824, 査読有り, DOI: 10.5650/jos.62.809.

⑤ Hiromichi Nakahara, Atsuko Hasegawa, Seina Uehara, Hideo Akisada, Osamu Shibata, Solution properties of gemini surfactant of decanediyl-1-10-bis (dimethyltetradecylammonium bromide) in aqueous medium, *J. Oleo Sci.* 62 (2013) 905-912, 査読有り, DOI: 10.5650/jos.62.905.

⑥ 中原 広道、李 相男、柴田 攻, 人工調製型肺サーファクタントに関する界面化学的研究, 日本肺サーファクタント・界面医学会雑誌 44 (2013) 16-17, 査読有り, ISSN: 1882-1812.

⑦ Hiromichi Nakahara, Chikayo Hirano, Ichiro Fujita, Osamu Shibata, Interfacial properties in Langmuir monolayers and LB films of DPPC with partially fluorinated alcohol (F8H7OH), *J. Oleo Sci.* 62 (2013) 1017-1027, 査読有り, DOI: 10.5650/jos.62.1017.

⑧ Hiromichi Nakahara, Chikayo Hirano, Osamu Shibata, Two-component Langmuir monolayers and LB films of DPPC with partially fluorinated alcohol (F8H9OH), *J. Oleo Sci.* 62 (2013) 1029-1039, 査読有り, DOI: 10.5650/jos.62.1029.

⑨ Yoshihiro Nakamura, Ko Yukitake, Hiromichi Nakahara, Sooyoung Lee, Osamu Shibata, Sannamu Lee, Improvement of pulmonary surfactant activity by introducing D-amino acids into highly hydrophobic amphiphilic α -peptide Hel 13-5, *Biochim. Biophys. Acta* 1838 (2014) 2046-2052, 査読有り, DOI: 10.1016/j.bbamem.2014.04.024.

⑩ Hiromichi Nakahara, Yui Kojima, Yoshikiyo Moroi, Osamu Shibata, Solubilization of n-alkylbenzenes into gemini surfactant micelles in aqueous medium, *Langmuir* 30 (2014) 5771-5779, 査読有り, DOI: 10.1021/la501519a.

⑪ Ravi Devraj, Kaushik Nag, Prasant Nahak, Kausik Manna, Mauricia Fritzen-Garcia, David W. Thompson, Kimiko Makino, Hiroyuki Ohshima, Hiromichi Nakahara, Osamu Shibata, Amiya Kumar Panda, Impairing effect of fibrinogen on the mono-/bi-layer form of bovine lung surfactant, *Colloid Polym. Sci.* 292 (2014) 2765-2774, 査読有り, DOI: 10.1007/s00396-014-3319-4.

⑫ Hiromichi Nakahara, Osamu Shibata, Interfacial behavior of pulmonary surfactant preparations containing egg yolk lecithin, *J. Oleo Sci.* 63 (2014) 1159-1168, 査読有り, DOI: 10.5650/jos.ess14105.

⑬ Prasant Nahak, Kaushik Nag, Ashley Hillier, Ravi Devraj, David W. Thompson, Kausik Manna, Kimiko Makino, Hiroyuki Ohshima, Hiromichi Nakahara, Osamu Shibata, Amiya Kumar Panda, Effect of serum, cholesterol and low density lipoprotein on the functionality and structure of lung surfactant films, *J. Oleo Sci.* 63 (2014) 1333-1349, 査読有り, DOI: 10.5650/jos.ess14071.

[学会発表] (計 75 件)

① 加藤 陸、中原 広道、柴田 攻, スペーサー長の異なる 2 本鎖フッ素化両親媒性物質と DPPC との 2 次元相互作用, 日本薬学会第 135 年会, 兵庫医療大学(兵庫県神戸市), 2015 年 3 月 25-28 日, 口頭、講演番号 26S-pm14

② 中原 広道、Krafft M.P.、柴田 攻, 部分フッ素化アルカンと生体膜モデル DPPC 二成分系における表面ミセル形成, 日本薬学会第 135 年会, 兵庫医療大学(兵庫県神戸市), 2015 年 3 月 25-28 日, 口頭、講演番号 26S-pm15

③ 中原 広道、柴田 攻, 安価な脂質を用いた人工調製肺サーファクタントへの試み, 日本薬学会第 135 年会, 兵庫医療大学(兵庫県神戸市), 2015 年 3 月 25-28 日, 口頭、講演番号 26S-pm16

④ 南園 宗映、中原 広道、柴田 攻, 部分フッ素化アルコール(F6H9OH)と生体膜成分との二成分混和挙動, 日本薬学会第 135 年会, 兵庫医療大学(兵庫県神戸市), 2015 年 3 月 25-28 日, ポスター、講演番号 27PA-pm035

⑤ 岩崎 健介、中村 幸弘、雪竹 浩、中原 広道、李 守永、柴田 攻、李 相男, D-アミノ酸ペプチドを含有した人工調製肺サーファクタントの物性評価, 日本薬学会第 135 年会, 兵庫医療大学(兵庫県神戸市), 2015 年 3 月 25-28 日, ポスター、講演番号 27PA-pm036

⑥ 南園 宗映、中原 広道、柴田 攻, ジェミニ型部分フッ素化アルカンの表面ミセル形成: DPPC との二成分 Langmuir 単分子膜について, 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), 福岡大学セミナーハウス (福岡県福岡市), 2015年1月10,11日, ポスター、P10

⑦ 岩崎 健介、中原 広道、柴田 攻, 卵黄レシチンを含む人工調製肺サーファクタントの表面物性, 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), 福岡大学セミナーハウス (福岡県福岡市), 2015年1月10,11日, ポスター、P11

⑧ 川村 優介、中村 幸弘、雪竹 浩、中原 広道、李 守永、柴田 攻、李 相男, 人工調製肺サーファクタントにおける D-アミノ酸ペプチドの影響, 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), 福岡大学セミナーハウス (福岡県福岡市), 2015年1月10,11日, ポスター、P12

⑨ 加藤 陸、中原 広道、柴田 攻, スペーサー長の異なる2本鎖フッ素化両親媒性物質と DPPC との二成分混和挙動, 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), 福岡大学セミナーハウス (福岡県福岡市), 2015年1月10,11日, ポスター、P13

⑩ 南園 宗映、中原 広道、柴田 攻, DPPC 単分子膜上におけるジェミニ型部分フッ素化アルカンの配向変化, 第31回日本薬学会九州支部大会, 第一薬科大学 (福岡県福岡市), 2014年12月6日-7日, 口頭、要旨集 p110

⑪ 加藤 陸、中原 広道、柴田 攻, 2本鎖フッ素化両親媒性物質と DPPC 二成分系の膜挙動-Langmuir 単分子膜手法による解析-, 第31回日本薬学会九州支部大会, 第一薬科大学 (福岡県福岡市), 2014年12月6日-7日, 口頭、要旨集 p111

⑫ 中原 広道、柴田 攻, 卵黄レシチンを含む人工調製肺サーファクタントのヒステレンス挙動, 第31回日本薬学会九州支部大会, 第一薬科大学 (福岡県福岡市), 2014年12月6日-7日, 口頭、要旨集 p112

⑬ 中原 広道、Krafft Marie Pierre、柴田 攻, ジェミニ型部分フッ素化アルカンと DPPC 生体膜モデルとの Langmuir 膜挙動, 油化学関連シンポジウム in 沖縄, 琉球大学 (沖縄県中頭郡), 2014年10月31日-11月1日, 口頭、要旨集 p21

⑭ Hiromichi Nakahara, Sannamu Lee, and Osamu Shibata, Interfacial phenomena of less expensive pulmonary surfactant preparations composed of egg yolk lecithin, Chemeca 2014., PERTH, AUSTRALIA, September 28-October 1, 2014 (oral), p21.

⑮ Yoshihiro Nakamura, Ko Yukitake, Hiromichi Nakahara, Sooyoung Lee, Osamu Shibata, and Sannamu Lee, Surface behavior of pulmonary surfactant preparations containing amphiphilic peptides introduced with D-amino acids, Chemeca 2014., PERTH, AUSTRALIA, September 28-October 1, 2014 (oral), p21.

⑯ Hiromichi Nakahara, Yui Kojima,

Yoshikiyo Moroi, Masashi Nakaya, Kiyoshi Kanie, Atsushi Muramatsu, and Osamu Shibata, Spectroscopic study of solubilization of n-alkylbenzenes into a gemini surfactant micelle, Chemeca 2014., PERTH, AUSTRALIA, September 28-October 1, 2014 (poster), p28.

⑰ Hiromichi Nakahara, Hiroaki Nishizaka, Hideo Akisada, and Osamu Shibata, Structural role of spacer length in gemini surfactants (14-s-14, 2Br⁻) in the aqueous medium, Chemeca 2014., PERTH, AUSTRALIA, September 28-October 1, 2014 (poster), p29.

⑱ 中原 広道, 小島 由意, 師井 義清, 柴田 攻, 長鎖スペーサーをもつジェミニ型界面活性剤への可溶性挙動: 各種分光的手法による解析, 第53回日本油化学学会年会, ロイトン札幌 (北海道札幌市), 2014年9月9-11日, 口頭、要旨集 p131

⑲ Hiromichi Nakahara and Osamu Shibata, Langmuir monolayer study of less expensive pulmonary surfactant preparations composed of egg yolk lecithin, 1st ASIAN CONFERENCE ON OLEO SCIENCE (ACOS2014)., SAPPORO, JAPAN, September 8-10, 2014 (oral), p73.

⑳ Hiromichi Nakahara, Marie Pierre Krafft, and Osamu Shibata, Langmuir monolayer property of gemini-type partially fluorinated alkanes and their binary miscibility with DPPC, 1st ASIAN CONFERENCE ON OLEO SCIENCE (ACOS2014)., SAPPORO, JAPAN, September 8-10, 2014 (oral), p87.

㉑ Hiromichi Nakahara, Hiroaki Nishizaka, Hideo Akisada, Masashi Nakaya, Kiyoshi Kanie, Atsushi Muramatsu, and Osamu Shibata, Solution properties of gemini surfactants with different spacer lengths, 1st ASIAN CONFERENCE ON OLEO SCIENCE (ACOS2014)., SAPPORO, JAPAN, September 8-10, 2014 (poster), p168.

㉒ Hiromichi Nakahara, Yui Kojima, Yoshikiyo Moroi, and Osamu Shibata, Characterization of gemini surfactant micelles (14-10-14, 2Br⁻): solubilization of n-alkylbenzenes, 1st ASIAN CONFERENCE ON OLEO SCIENCE (ACOS2014)., SAPPORO, JAPAN, September 8-10, 2014 (poster), p167.

㉓ 中原 広道、柴田 攻, 卵黄レシチンを含む人工調製肺サーファクタントの Langmuir 単分子膜挙動, 第65回コロイドおよび界面化学討論会, 東京理科大学 (東京都新宿区), 2014年9月3-5日, 口頭、要旨集 p115

㉔ 中原 広道、Krafft Marie Pierre、柴田 攻, ジェミニ型部分フッ素化アルカンと生体膜モデル DPPC との Langmuir 単分子膜挙動,

第 65 回コロイドおよび界面化学討論会, 東京理科大学 (東京都新宿区), 2014 年 9 月 3-5 日, 口頭、要旨集 p116

㉕ 秋貞 英雄、中原 広道、柴田 攻, gemini 型活性剤と一価活性剤の混合系の急激な CMC 変化, 第 65 回コロイドおよび界面化学討論会, 東京理科大学 (東京都新宿区), 2014 年 9 月 3-5 日, 口頭、要旨集 p96

㉖ 中村 幸弘、雪竹 浩、中原 広道、李 守永、柴田 攻, D-アミノ酸導入ペプチドを含有した人工調製肺サーファクタントの機能評価, 第 65 回コロイドおよび界面化学討論会, 東京理科大学 (東京都新宿区), 2014 年 9 月 3-5 日, ポスター、要旨集 p295

㉗ 中原 広道、西阪 宏彰、上原 聖奈、柴田 攻, ジェミニ型界面活性剤 (14-*s*-14, 2Br⁻) 水溶液の溶液物性: スペーサー長の依存性について, 第 65 回コロイドおよび界面化学討論会, 東京理科大学 (東京都新宿区), 2014 年 9 月 3-5 日, ポスター、要旨集 p262

㉘ Hiromichi Nakahara, Marie Pierre Krafft, and Osamu Shibata, Interfacial behavior of gemini-type partially fluorinated alkanes in DPPC monolayers, 15th INTERNATIONAL CONFERENCE ON ORGANIZED MOLECULAR FILMS (ICOMF15-LB15), JEJU, KOREA, July 9-11, 2014, oral, p110.

㉙ Hiromichi Nakahara, Sannamu Lee, and Osamu Shibata, Mode of pulmonary surfactant preparations composed of egg yolk lecithin and amphiphilic peptide at the air-water interface, 15th INTERNATIONAL CONFERENCE ON ORGANIZED MOLECULAR FILMS (ICOMF15-LB15), JEJU, KOREA, July 9-11, 2014, oral, p107.

㊀ Yoshihiro Nakamura, Ko Yukitake, Hiromichi Nakahara, Sooyoung Lee, Osamu Shibata, and Sannamu Lee, Impact of introduction of D-amino acids into amphiphilic peptide on pulmonary surfactant activity, 15th INTERNATIONAL CONFERENCE ON ORGANIZED MOLECULAR FILMS (ICOMF15-LB15), JEJU, KOREA, July 9-11, 2014, poster, p219.

㊁ Hiromichi Nakahara, Hiroaki Nishizaka, Hideo Akisada, Masashi Nakaya, Kiyoshi Kanie, Atsushi Muramatsu, and Osamu Shibata, Examination of aqueous behavior of gemini surfactants (14-*s*-14, 2Br⁻): effect of methylene spacer lengths, 15th INTERNATIONAL CONFERENCE ON ORGANIZED MOLECULAR FILMS (ICOMF15-LB15), JEJU, KOREA, July 9-11, 2014, poster, p230.

㊂ Hiromichi Nakahara, Marie Pierre Krafft, and Osamu Shibata, Binary interaction of gemini-type partially fluorinated alkanes with DPPC at the

air-water interface, 20th INTERNATIONAL SYMPOSIUM ON SURFACTANTS IN SOLUTION (SIS2014), COIMBRA, PORTUGAL, June 22-27, 2014, oral, p62.

㊃ Hiromichi Nakahara, Hiroaki Nishizaka, Hideo Akisada, and Osamu Shibata, Effect of spacer length in gemini surfactants (14-*s*-14, 2Br⁻) on their micellization in the aqueous medium, 20th INTERNATIONAL SYMPOSIUM ON SURFACTANTS IN SOLUTION (SIS2014), COIMBRA, PORTUGAL, June 22-27, 2014, poster, p301.

㊄ Hiromichi Nakahara, Sannamu Lee, and Osamu Shibata, Interfacial properties of pulmonary surfactants composed of egg yolk lecithin and amphiphilic peptide, 20th INTERNATIONAL SYMPOSIUM ON SURFACTANTS IN SOLUTION (SIS2014), COIMBRA, PORTUGAL, June 22-27, 2014, poster, p224.

㊅ Hiromichi Nakahara, Yui Kojima, Yoshikiyo Moroi, Masashi Nakaya, Kiyoshi Kanie, Atsushi Muramatsu, and Osamu Shibata, Examination of micellar solubilization of a gemini surfactant with a long methylene spacer, 20th INTERNATIONAL SYMPOSIUM ON SURFACTANTS IN SOLUTION (SIS2014), COIMBRA, PORTUGAL, June 22-27, 2014, poster, p300.

㊆ 西阪 宏彰、中原 広道、柴田 攻, ジェミニ型界面活性剤 (14-6-14, 2Br⁻) ミセルへの可溶性挙動, 日本薬学会第 134 年会, 熊本大学 (熊本県熊本市), 2014 年 3 月 27-30 日, ポスター, 講演番号 29pml-004

㊇ 横溝 隼一、中原 広道、柴田 攻, スフィンゴミエリンと植物ステロールの二成分 Langmuir 単分子膜挙動, 日本薬学会第 134 年会, 熊本大学 (熊本県熊本市), 2014 年 3 月 27-30 日, ポスター, 講演番号 29pml-005

㊈ 小島 由意、中原 広道、秋貞 英雄、柴田 攻, *n*-アルキルベンゼンのジェミニ型界面活性剤 (14-10-14, 2Br⁻) ミセルへの可溶性挙動, 日本薬学会第 134 年会, 熊本大学 (熊本県熊本市), 2014 年 3 月 27-30 日, ポスター, 講演番号 29pml-003

㊉ 中原 広道、山田 高義、柴田 攻, Perfluorohexyl 基を有した長鎖アルコールと生体膜モデル DPPC との Langmuir 単分子膜挙動, 日本薬学会第 134 年会, 熊本大学 (熊本県熊本市), 2014 年 3 月 27-30 日, 口頭, 講演番号 28Q-am02

㊊ 中原 広道、柴田 攻, 卵黄レシチンを用いた肺サーファクタント代替脂質の調製, 日本薬学会第 134 年会, 熊本大学 (熊本県熊本市), 2014 年 3 月 27-30 日, 口頭, 講演番号 28Q-am01

㊋ 西阪 宏彰、中原 広道、秋貞 英雄、柴田 攻, スペーサー長の異なるジェミニ型界面活性剤の溶液物性, 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), 福岡大学セミナーハウス (福岡県福

岡市), 2014年1月11-12日, ポスター, 要旨集 p22

④ 横溝 隼一、臼井 千尋、中原 広道、柴田 攻, 植物ステロール類とスフィンゴミエリンのLangmuir単分子膜挙, 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), 福岡大学セミナーハウス(福岡県福岡市), 2014年1月11-12日, ポスター, 要旨集 p23

④ 小島 由意、中原 広道、師井 義清、柴田 攻, ジェミニ型界面活性剤(14-10-14, 2Br⁻)の溶液物性: 可溶化挙動について, 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), 福岡大学セミナーハウス(福岡県福岡市), 2014年1月11-12日, ポスター, 要旨集 p24

④ 山田 高義、中原 広道、柴田 攻, 部分フッ素化アルコール(*F6H9OH*, *F6H10H*)とDPPCの二成分単分子膜における相互作用, 第30回日本薬学会九州支部大会, 長崎国際大学(長崎県佐世保市), 2013年12月7-8日, 口頭, 要旨集 p196

④ 中原 広道、柴田 攻, 卵黄レシチンを主体とした肺サーファクタント脂質の二次元混和挙動, 第30回日本薬学会九州支部大会, 長崎国際大学(長崎県佐世保市), 2013年12月7-8日, 口頭, 要旨集 p195

④ 小島 由意、中原 広道、柴田 攻, ジェミニ型界面活性剤(14-10-14, 2Br⁻)ミセルへの可溶化挙動とその熱力学的解析, 第30回日本薬学会九州支部大会, 長崎国際大学(長崎県佐世保市), 2013年12月7-8日, 口頭, 要旨集 p194

④ 西阪 宏彰、上原 聖奈、中原 広道、柴田 攻, ジェミニ型界面活性剤(14-10-14, 2Br⁻)水溶液の界面化学的解析, 第30回日本薬学会九州支部大会, 長崎国際大学(長崎県佐世保市), 2013年12月7-8日, 口頭, 要旨集 p193

④ Hiromichi Nakahara and Osamu Shibata, Examination of interfacial properties of egg yolk lecithin with palmitic acid and hexadecanol by a Langmuir monolayer, THE 5th ASIAN CONFERENCE ON COLLOID AND INTERFACE SCIENCE (ACCIS2013), DARJEELING, INDIA, November 20-23, 2013, oral, p86.

④ Hideo Akisada, Hiromichi Nakahara, and Osamu Shibata, Thermodynamics of interface on the solution of ionic surfactants- the binding degree of counterion at the interface, THE 5th ASIAN CONFERENCE ON COLLOID AND INTERFACE SCIENCE (ACCIS2013), DARJEELING, INDIA, November 20-23, 2013, poster, p146.

⑤ Hiromichi Nakahara, Yui Kojima, Atsuko Hasegawa, Yoshikiyo Moroi, and Osamu Shibata, Solubilization of n-alkylbenzene into micelles of quaternary ammonium gemini surfactant, THE 5th ASIAN CONFERENCE ON COLLOID AND INTERFACE

SCIENCE (ACCIS2013), DARJEELING, INDIA, November 20-23, 2013, poster, p258.

⑤ Hiromichi Nakahara, Seina Uehara, Atsuko Hasegawa, Hideo Akisada, and Osamu Shibata, Examination of micellar properties of quaternary ammonium gemini surfactants in aqueous solution, THE 5th ASIAN CONFERENCE ON COLLOID AND INTERFACE SCIENCE (ACCIS2013), DARJEELING, INDIA, November 20-23, 2013, poster, p314.

⑤ Hiromichi Nakahara, Takayoshi Yamada, and Osamu Shibata, Mode of lateral interaction of partially fluorinated alcohols with dipalmitoylphosphatidylcholine, THE 4th ASIAN SYMPOSIUM ON ADVANCED MATERIALS (ASAM-4), TAIPEI, TAIWAN, October 22-25, 2013, oral, p54.

⑤ Hiromichi Nakahara and Osamu Shibata, Langmuir monolayers of egg yolk lecithin with *n*-hexadecanoic acid, 1-hexadecanol, and their mixture, THE 4th ASIAN SYMPOSIUM ON ADVANCED MATERIALS (ASAM-4), TAIPEI, TAIWAN, October 22-25, 2013, oral, p55.

[図書] (計 2 件)

① 中島 俊男, 脇 博彦, 中原 広道, 柴田 攻, 溶存状態の分析化学, 長崎国際大学, 2014年9月1日, pp1-130, ISBN978-4-904962-04-6.

② 師井 義清, 中原 広道, 柴田 攻, 界面活性剤の物理化学 理論と現象そして新概念, 長崎国際大学, 2013年9月10日, pp1-211, ISBN978-4-904962-03-9.

[その他]

① 長崎国際大学

<http://www.niu.ac.jp/>

② 長崎国際大学薬学部 薬品物理化学研究室

<http://www.niu.ac.jp/~pharm1/lab/physicschem/index.html>

③ ResearchGate

<https://www.researchgate.net/home.Home.html?ref=home>

④ Read & Researchmap

<http://researchmap.jp/>

6. 研究組織

(1) 研究代表者

中原 広道 (NAKAHARA, Hiromichi)

長崎国際大学・薬学部薬学科・講師

研究者番号: 00513235

(2) 連携研究者

柴田 攻 (SHIBATA, Osamu)

長崎国際大学・薬学部薬学科・教授

研究者番号: 10117129