

令和 2 年 5 月 26 日現在

機関番号：13302

研究種目：基盤研究(B) (一般)

研究期間：2017～2019

課題番号：17H03467

研究課題名(和文)細胞模倣膜ダイナミクス制御の物理・数学・化学

研究課題名(英文) Physics, Mathematics and chemistry about control of dynamics in biomimetic and cell-mimetic membrane

研究代表者

高木 昌宏 (TAKAGI, MASAHIRO)

北陸先端科学技術大学院大学・先端科学技術研究科・教授

研究者番号：00183434

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 13,000,000円

研究成果の概要(和文)：本研究で我々は、各種生理活性物質(コレステロール、ビタミン、界面活性剤等)と生体モデル膜(細胞サイズリポソーム)との相互作用を解析し、その2次元(膜相分離構造)、3次元(膜構造)ダイナミクスを画像解析などの手法により詳細に解析し、生理応答と分子レベルでの膜相互作用について、考察を行ってきた。また、結果をもとに、数理モデルを作成し、さらには類似の機能を有する物質を化学合成する研究に取り組んできた。より具体的には、(1)コレステロール、さらにはその老化モデルである参加コレステロールの膜ダイナミクスへの影響、(2)親水部と疎水部の分子量を系統的に変化させた場合のダイナミクスへの影響等が挙げられる。

研究成果の学術的意義や社会的意義

人工的なモデル膜は、組成が単純であり、相分離変化や構造変化を観察するのに有利である。さらに相分離や構造変化と言った、2次元、3次元ダイナミクス変化における、分子間の相互作用を、親水性の相互作用と疎水性の相互作用に分けて考察し、それらの相互関係について数理モデルを構築し、シミュレーションへと発展させるのに有利である。今回の研究成果を通して、膜に挿入される分子の、親水基、疎水基の構造と、膜中での挙動の関係について、分子間での微視的な動きと、全体の相分離構造や構造変化と言う巨視的な動きの間を、網くことができた意義は大きく、今後、化学合成による分子デザインや、薬物送達などの分野の発展に貢献した。

研究成果の概要(英文)：In this study, we analyzed the interactions between various physiologically active substances (cholesterol, vitamins, surfactants, etc.) and biological model membranes (cell-sized liposomes), and investigated their two-dimensional (membrane phase separation structure) and three-dimensional (morphological structure) dynamics have been analyzed in detail by methods such as image analysis. Relationship between physiological responses and membrane interaction at the molecular level have been discussed. In addition, based on the results, we have made mathematical models and have been engaged in research on chemical synthesis of substances with functions similar to that of membrane receptors and channels. More specifically, (1) the effect of cholesterol, and also the aging model of oxidized cholesterol, on the membrane dynamics, (2) the effect on the dynamics when the molecular weights of the hydrophilic and hydrophobic parts are systematically changed.

研究分野：バイオテクノロジー

キーワード：人工細胞膜 膜ダイナミクス 生理活性物質 分子間相互作用 数理モデル シミュレーション 薬物送達

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。

様式 C - 19、F - 19 - 1、Z - 19 (共通)

## 1. 研究開始当初の背景

細胞膜に関しては、1972年に“流動モザイクモデル”が提唱されて以来、分子が膜面内を均一に分散していると考えられてきた。1997年には、飽和脂質やコレステロールが豊富な秩序相からなる「相分離マイクロドメイン構造」の存在が示唆され、“ラフト”と呼ばれている。ラフトが信号伝達を調節するというモデルが考えられ、活発な研究が展開されている。我々は、膜ダイナミクスを、2次元(2D)ダイナミクス(相分離状態変化)と3次元(3D)ダイナミクス(エンド・エキソサイトーシス、オートファジー等の形態変化)に分類して研究を行っている。

我々は荷電脂質と中性脂質の2成分系において、相分離が起きた後さらに温度を下げると、荷電脂質に富む領域から膜孔(ポア)が形成されることを実験的に明らかにし、数値シミュレーションにより2D、3D共役現象を再現した。これは、線張力が膜ダイナミクスの重要な要因である事、そして2Dダイナミクスと3Dダイナミクスが共役している事、また数理科学的手法が、膜ダイナミクスに関する解釈に力を発揮する事を示している。

さらに我々は、学外連携研究者の金原教授(東京工業大学)と共同研究で、膜貫通型タンパク質から着想を得て、親水部と疎水部が交互に配列した単分散交互両親水性マルチブロックオリゴマーの有機化学合成に成功している。この分子が2分子膜の機能化に幅広く適用可能な骨格であり、人工的に膜透過イオンチャンネルなどデザイン可能な膜分子素子を構築でき、多彩な膜分子素子への展開が可能である事を明らかにした。

## 2. 研究の目的

研究背景から、2D、3Dダイナミクスは、共役しており、相分離構造における線張力を理解し、制御する事が極めて重要である。物理化学の領域では、相分離構造を安定化する構造(Linactant)の概念が提唱され、細胞レベルでの脂質ラフト形成との関連が注目されている。

そこで、以下の3点を具体的な目標とした。

- (1) 細胞模倣膜の物理・化学的ストレス環境下での線張力変化を詳細に調べる。
- (2) 分子間相互作用とダイナミクスの関連性を、ソフトマター物理の側面から理解する。
- (3) 相分離構造形成、その延長線上にある3Dダイナミクスを制御するためのLinactantの分子設計指針を確立する。

自己組織化的な細胞模倣マイクロ空間である「細胞サイズリボソーム」について、2次元(相分離構造)3次元(形態変化)ダイナミクスのメカニズムを、生物、物理、数学、化学の融合領域として解明し、生理応答解析、人為制御、薬物リード化合物の探索等、工学研究に発展させる。具体的な内容は、以下の3項目から構成されている。

相分離構造の線張力解析(分子間相互作用からダイナミクス、生理活性へ)

粗視化モデルを用いたシミュレーション(数理モデルから、シミュレーションへ)

分子素子デザインと合成(分子素子(Linactant)デザインによる、相分離・形態制御)

## 3. 研究の方法

- (1) 相分離構造の線張力解析(分子間相互作用からダイナミクス、生理活性へ)

線張力解析

我々は、円盤膜縁ゆらぎ解析から、線張力を導く手法を開発した。膜マイクロ空間の膜物性変化をエネルギー状態解析に基づいて、膜物性(特に線張力)を導出することができ、膜ダイナミクスについて、定量的な評価が可能である(図1)。

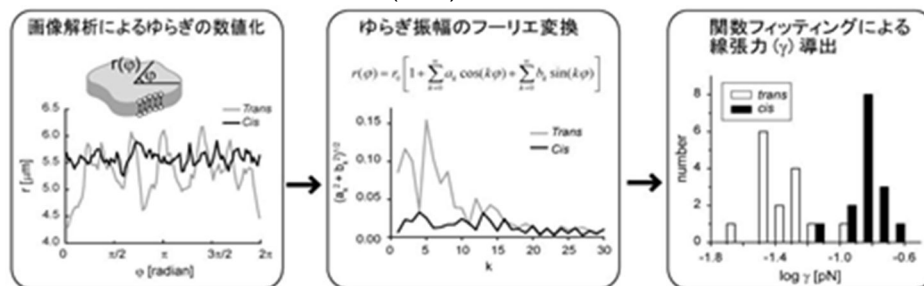


図1: 円盤膜の縁ゆらぎ解析による膜張力(γ)の導出。脂質構造変化とそれぞれの膜ゆらぎ挙動データを解析し、線張力を求めた例。

細胞模倣系の構築と生理応答

モデル系(ベシクル)において、膜内外の塩濃度および内部環境の流動性を細胞に極めて類似した状態に調製し、相分離ダイナミクス挙動を検討することで、細胞と人工系との違いを明らかにする。生理活性物質を、多成分二次元膜中の二次元相分離(側方相分離)を安定化する膜分子素子(Linactant)として性格付けを行う。

これらの研究を通じ、特に分子構造と相分離ダイナミクスとの相関に焦点をあて、数理科学的解析、さらには、膜分子素子の分子設計の観点から、線張力に影響を与える重要な制御因子の構造的特徴を明らかにする。

(2) 粗視化モデルを用いたシミュレーション(数理モデルから、シミュレーションへ)

分子モデルとして化学構造を直接的に反映した全原子分子動力学(all-atom MD)モデルを扱うのが一般的であるが、膜の場合には、詳細な化学構造を簡略化(粗視化)し、より大きな時空間スケールを扱う。スケールの大きな膜のダイナミックな変化を計算するため、脂質1分子を球をつないだモデルで粗視化する。シミュレーションはCookeらのモデルにデバイ型の静電相互作用を入れる。球の間は、バネでつなぎ、バネの伸びと曲げに関するポテンシャルを導入する。また、球の排除体積相互作用、疎水基間には引力を導入する。

(3) 分子素子デザインと合成(分子素子(linactant)デザインによる、相分離・形態制御)

単分散交互両親媒性マルチブロックオリゴマーの開発例を基本にする。この分子は、親水部と疎水部が交互に配列した分子であり、2分子膜中で自己組織的に折りたたんだ構造をとる。この分子が2分子膜の機能化に幅広く適用可能な骨格であり多彩な機能を持った分子素子を構築できる。

#### 4. 研究成果

研究成果の中で、ここでは特に、(1)酸化コレステロールに関する研究、(2)ビタミンEに関する結果と、(3)界面活性剤の膜ダイナミクスに与える影響に関する成果を、以下に報告する。

##### (1)酸化コレステロールの膜ダイナミクスに与える影響

生体膜は主にリン脂質から構成される脂質二重膜構造をしており、コレステロールやタンパク質等を含んでいる。生体膜は全ての成分が均一に分散しているのではなく、飽和脂質とコレステロールに富んだラフト領域が形成されていると考えられている。このラフト領域はシグナル伝達、膜輸送等において重要な働きをするといわれている。生体分子は体内の活性酸素により酸化される場合があり、酸化は動脈硬化等の生活習慣病の原因になりえると考えられている。このラフト形成において重要なコレステロールは容易に酸化され、その結果酸化コレステロールが生じる。しかし、酸化コレステロールがラフトの形成や安定化に対してどのような働きをするかについては、現状充分に解明されていない。そこで、飽和リン脂質(DPPC)/コレステロール/酸化コレステロール(7-ケトコレステロール)の三成分からなる、ラフト領域を模したりポソーム(人工の脂質二重膜)を用いて示差走査熱量測定(DSC)を行った。そこから、各組成比率において脂質の相転移温度  $T_m$  および相転移エンタルピー  $H$  を測定し、コレステロールおよび酸化コレステロールがラフトの熱安定性に与える影響を明らかにすることを目的とした。

ジパルミトイル-ホスファチジルコリン(DPPC)、コレステロール(Chol)、7-ケトコレステロール(7-keto)の3種類の脂質を用いた。DPPCの比率を80~100%の範囲で5%毎に変化させ、残りの0~20%をコレステロールおよび7-ケトコレステロールとした。脂質をクロロホルムに溶かし、測定組成となるように混合した後、溶媒を完全乾燥させ脂質フィルムを作成した。そこへ Milli-Q 水を加えて水和後に攪拌を行い、リポソーム溶液を調製した。測定は20 から60 まで昇温、その後20 まで降温を1サイクルとして、合計3サイクル行った。3サイクル目の昇温過程の測定結果を用いて吸熱曲線を作成し、解析を行った。

DPPC/ Chol 系および DPPC/7-keto の二成分系同士を比較すると、低ステロール濃度では DPPC と Chol よりも、DPPC と 7-keto との方が、相転移エンタルピー  $H$  が大きく、高ステロール濃度ではその関係性が逆転した。これより、低ステロール濃度では 7-keto の方が DPPC と強く相互作用することが示唆された。また、相転移温度  $T_m$  も 7-keto を含む脂質膜の方が高かった。また、Chol と 7-keto が共存する場合、7-keto をわずかに含む場合に相転移温度  $T_m$ 、相転移エンタルピー  $H$  が大きくなる傾向が見られた(図2)。

これより、7-keto は少量のみ DPPC に安定的に含まれ、さらに安定的に分配された際には DPPC と強く相互作用すること、さらに Chol のうち一部が 7-keto に置き換わった場合に最も安定的に DPPC と相互作用することが示唆された。

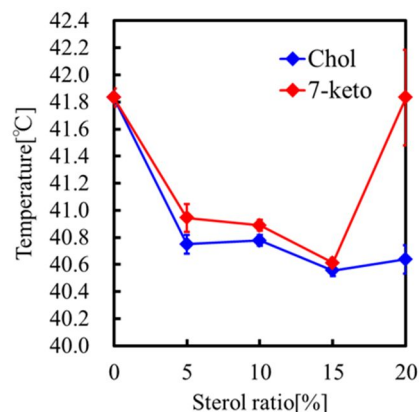


図2: 二成分系の相転移温度  $T_m$

相分離として現れる脂質ラフト構造の変化は、シグナル伝達や信号伝達などの細胞プロセスにとって重要である。このような脂質膜の挙動とダイナミクスは、物理的および化学的刺激的の両方を含む外部刺激によって影響を受ける可能性がある。そこで、次の研究として、浸透圧による相分離に注目し、ジオレオイルホスホコリン(DOPC)/ジパルミトイルホスホコリン(DPPC)/コレステロール(Chol)からなるベシクルの相挙動に対する浸透圧の影響を、蛍光顕微鏡により異なる温度で定量的に調べた。三元相状態図(相図)を作製したところ、線張力が混和状態に変化する温度条件と深いかわりがある事が分かった。コレステロールは、この変化の程度を決定する上で重要な役割を果たす。さらに、浸透圧がライン張力を高めることができることを発見した。酸化コレステロールの影響についての実験も引き続き実施している。



## (2) ビタミンEの疎水部構造と膜相分離構造に与える影響について

抗酸化物質であるビタミンE(VE)は脂溶性分子で生体膜に存在する。VEの一つである-tocopherol(toc)は小胞体ストレスの引き起こす神経細胞死を抑制することが報告されている。一方でtocと疎水部構造のみ異なる-tocotrienol(toc3)にはこの機能はない。Tocとtoc3が、異なる生理活性をもつ原因は不明である。そこで、tocのtoc3は疎水部構造が異なることから、生体膜への影響が異なるため機能の違いが生じると考えた。

生体膜は脂質二重膜構造をとっており、細胞膜では飽和脂質、Cholesterol(Chol)が豊富な脂質ラフトと呼ばれる領域(液体秩序相(Liquid-ordered phase: Lo phase))が生体反応に重要だと考えられている。また近年、Cholをほとんど含まない小胞体膜で飽和脂質に富む固体秩序相(Solid-ordered phase: So phase)が形成されることが報告された。このような相は生体膜と組成や構造が類似した生体模倣膜で再現することができる。そこで、VEがLo、So相の安定性へ与える影響を調べた。

この研究では飽和脂質、不飽和脂質、Cholから成る細胞膜を模した系とCholを含まない小胞体膜を模した系の2つを用い、そこへVEを加え、相挙動を蛍光顕微鏡で室温と昇温時で観察を行った。また脂質とVEの親和性を調べるために、飽和脂質、Chol、VEを用いて示差走査熱量測定(DSC)を行った。

Cholを含む細胞膜模倣系でLo相を再現し、VEを添加した。その結果、VEはLo相の形成に影響を与えず、熱安定性にも影響を与えないことがわかった。DSC測定の結果からVEはLo相を強く不安定化するため、VEは主にLd相に分配されたためだと考えられる。次にCholを含まない小胞体膜模倣系でSo相を再現し、VEを添加した。するとSo相形成が阻害された。Tocはtoc3よりも強くSo相形成を阻害し、熱安定性も低下させた。DSC測定から、toc3はtocよりもDPPCとの親和性が低いことがわかった。Tocはtoc3よりもSo相へ分配されやすいため、toc3よりもSo相形成を強く阻害していたと考えられる。TocがSo相形成を阻害するという結果は

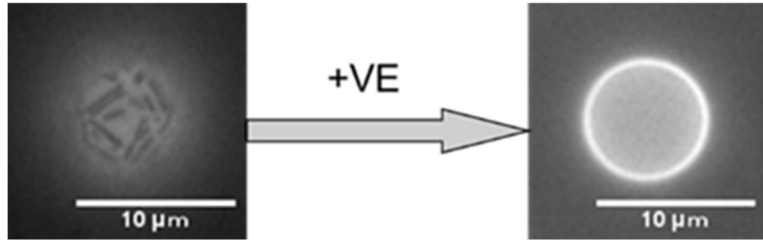


図3: VE添加によるSo相の不安定化

tocが小胞体ストレスの引き起こす神経細胞死を抑制することと関連している可能性がある。

## (3) 界面活性剤の構造特性と膜ダイナミクスに関する研究

界面活性剤の刺激性評価方法として、ウサギの眼に界面活性剤を点眼するドレイズ試験があるが、定量性は低く、動物愛護の面でも代替法の開発が望まれている。生体模倣膜リポソームに界面活性剤を作用させ、リポソームの膜形態変化のダイナミクスを観察し、その変形パターンを通して刺激性評価の指標を見出す研究を行い、膜脂質と界面活性剤の相互作用と刺激性の相関について界面活性剤の分子形状に基づいて考察した。さらに数理モデル、シミュレーションを行うための予備的な解析を試みた。

不飽和リン脂質 Dioleoyl-Phosphatidylcholine(DOPC)からなるリポソームを作製し、共焦点レーザー顕微鏡を用い、リポソームの変形過程を観察した。

界面活性剤は構造を系統的に変化させることができるポリオキシエチレンアルキルエーテル(POE)親水部、疎水部の大きさが異なる計6種を使用した。膜変形ダイナミクスを解析し、膨張・収縮速度の測定を行った。

親水基が小さいとリポソームが膨張し、大きいとリポソームが収縮した。また、疎水基が小さいとリポソームが破裂し、大きいとリポソームが収縮した。先行研究より、膜面積(余剰面積)が増加するダイナミクスは高刺激性で、リポソームが収縮するダイナミクスは低刺激性であることがわかっている。疎水基と親水基がともに大きい場合に刺激性が低くなることが予想される。また、Flip-Flopしやすい界面活性剤は刺激性が強いと考えられ、疎水基が大きい場合は強い分子間力により、大きな親水基は疎水部を通過する際の障害となるため、Flip-Flopが阻害されると考えられる(図4)。

生体模倣膜(リポソーム)に界面活性剤を滴下した際の膜ダイナミクスを解析することで、膜ダイナミクスは、8種類に分類でき、刺激性評価を行う事が、将来的に可能になると考えている。生理応答と、ダイナミクスの関係については、明らかになっていない部分も多いが、痛みに加えて、搔痒感を生じる界面活性剤と搔痒感抑制効果を持つクロロゲン酸を用いて、搔痒感抑制効果と膜ダイナミクスの関連性について検討を行った。さらに、界面活性剤同様、多くの製品に含まれる防腐剤のダイナミクス解析を行い、防腐剤と膜との相互作用についての考察を行った。

これらの結果から界面活性剤の分子構造と刺激性の相関について分子の動きに基づき、シミュレーションを行うための数理モデルを作成中である。

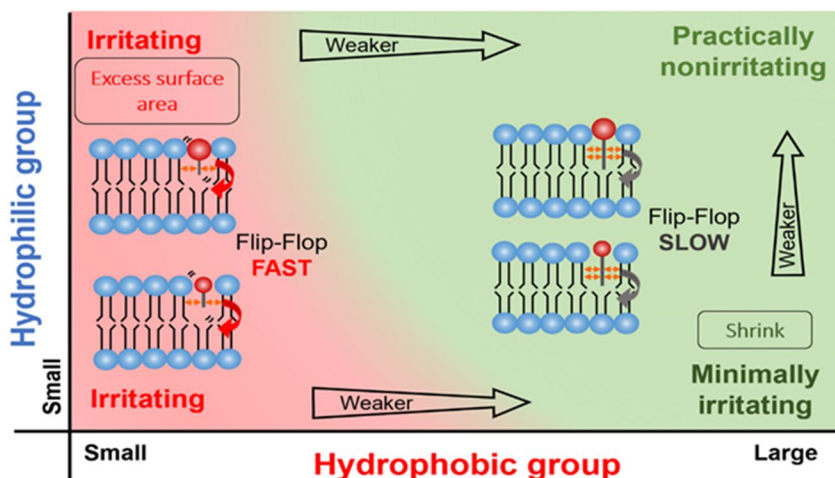


図 4: 親水部、疎水部の大きさと膜ダイナミクス・刺激性との関係

## 社会実装例

ここまで述べたリポソーム技術を用いて、自己組織化構造をデザインし、膜分子素子、薬物送達キャリアとして活かすことにも成功した。

膜貫通素子やナノエマルジョンをデザインし、機能を解明し、医療・材料分野で有用なマテリアルの創製に貢献して実績がある。以下に、その実例について述べる。

ビタミン A (VA: レチノールパルミチン酸エステル) は、疲れ目やドライアイの症状に対して有効性を発揮する。しかし、VA は脂溶性のため、点眼薬中に澄明に分散させる技術が必要である。我々は、企業と共同で、界面活性剤を用いて均一に分散させた VA ナノエマルジョンを調製し、人工細胞膜とヒト角膜上皮細胞を用いて、エマルジョンの細胞への浸透機構を明確にし、ドライアイ症状に効果のある点眼薬の開発を行った。その結果として、ナノエマルジョンのサイズや調整方法を工夫し、エンドサイトーシスを利用したビタミン A 新規浸透処方点眼薬開発する事ができた。このように、基盤研究から発展して、応用研究、社会実装にも貢献することができた。

## 今後の方針

動物細胞の一番外には細胞膜が存在し、細胞内外を区切る役割をしている。細胞外は細胞内よりもカルシウムイオン濃度が高い。物理的・化学的の刺激により細胞膜が損傷すると、イオン輸送が破綻し、カルシウムイオンは細胞内へと流れ込む。流れ込んだカルシウムイオンはカルモジュリンと結合し、ホスホリパーゼ A2(PLA2)を活性化、アラキドン酸を遊離させる。アラキドン酸はシクロオキシゲナーゼによりプロスタグランジン類に変換される(アラキドン酸カスケード)。

プロスタグランジン類は、多くの生理作用を持ち、結果として我々は痛みや刺激を感じる。痛みだけでなく、掻痒感・鎮静・興奮等、感覚刺激を引き起こす生理活性物質は、まず膜と相互作用するのである。

そこで、人工細胞膜と各種生理活性物質の相互作用がもたらす膜ダイナミクスを、網羅的・統計的に解析する事で、「生理応答の可視化・定量評価」を試みたい。

さらに、分子間の相互作用を数理モデル・動画解析・深層学習手法を導入して考察し、ダイナミクスから生理作用を類推できる定量性のある評価システムを構築する。

これらを通して、食品、医療等の分野で利用できる有効で安全な化合物の動物実験に頼らない評価・デザインへ結びつける。具体的には、以下の3点に関する研究を行いたい。

- (1) 生理活性物質の引き起こす膜ダイナミクス解析 (定性的解析)
- (2) 物理学的・数理的解析: ゆらぎ解析と数理モデル・シミュレーション (定量的解析)
- (3) 統計的大規模データ解析: 動画解析・深層学習・AI による精緻化 (統計的解析)

欧州連合域内では、1990 年代以降、動物実験が段階的に取り締まられ、現状では、動物実験を用いて開発された化粧品の販売が全面禁止である。

この動きは、間違いなく世界中に広まる。しかし、定量性のある代替法は、開発されていない。培養細胞や皮膚 3 次元モデルを元にした代替法の開発も進められているが、コスト面での問題は残る。さらに、分子レベルでの相互作用を考えた場合に、今後実施する計画である膜ダイナミクス法には、安価に生理活性との関連を定量的に分析できる点で、大規模スクリーニングも視野に入り、多くの利点がある。

## 5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計9件（うち査読付論文 9件/うち国際共著 1件/うちオープンアクセス 3件）

1. 著者名 Nichaporn Wongsirojkul, Naofumi Shimokawa, Pakorn Opaprakasit, Masahiro Takagi, Tsutomu Hamada	4. 巻 36
2. 論文標題 Osmotic-Tension-Induced Membrane Lateral Organization	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Langmuir	6. 最初と最後の頁 2937-2945
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1021/acs.langmuir.9b03893	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 該当する
1. 著者名 Miyuki Miyake, Yasushi Kakizawa, Norio Tobori, Masatoshi Kurioka, Nobuhito Tabuchi, Ryo Kon, Naofumi Shimokawa, Yoshio Tsujino, Masahiro Takagi	4. 巻 169
2. 論文標題 Membrane permeation of giant unilamellar vesicles and corneal epithelial cells with lipophilic vitamin nanoemulsions	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Colloids and Surfaces B: Biointerfaces	6. 最初と最後の頁 444-452
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1016/j.colsurfb.2018.05.052	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -
1. 著者名 Neha Sharma, Huong T. T. Phan, Tsuyoshi Yoda, Naofumi Shimokawa, Mun'delanji C. Vestergaard, Masahiro Takagi	4. 巻 4
2. 論文標題 Effects of Capsaicin on Biomimetic Membranes	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Biomimetics	6. 最初と最後の頁 17-28
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.3390/biomimetics4010017	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている（また、その予定である）	国際共著 -
1. 著者名 Neha Sharma, KeangOK Baek, Naofumi Shimokawa, Masahiro Takagi	4. 巻 4
2. 論文標題 Effect of temperature on raft-dependent endocytic cluster formation during activation of Jurkat T cells by concanavalin A	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Journal of Bioscience and Bioengineering	6. 最初と最後の頁 479-485
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1016/j.jbiosc.2018.09.014	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Ko Sugahara, Naofumi Shimokawa, Masahiro Takagi	4. 巻 7
2. 論文標題 Thermal stability of phase-separated domains in multicomponent lipid membranes with local anesthetics	5. 発行年 2017年
3. 雑誌名 Membranes	6. 最初と最後の頁 33
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.3390/membranes7030033	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 -

1. 著者名 Pooja Gusain, Shinya Ohki, Kunihide Hoshino, Yoshio Tsujino, Naofumi Shimokawa, Masahiro Takagi	4. 巻 7
2. 論文標題 Chirality-dependent interaction of D- and L-menthol with biomembrane models	5. 発行年 2017年
3. 雑誌名 Membranes	6. 最初と最後の頁 69
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.3390/membranes7040069	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 -

1. 著者名 Satomi Yabuuchi, Satoshi Endo, KeangOk Baek, Kunihide Hoshino, Yoshio Tsujino, Mun'delanji C. Vestergaard, Masahiro Takagi	4. 巻 124
2. 論文標題 Raft-dependent endocytic movement and intracellular cluster formation during T cell activation triggered by concanavalin A	5. 発行年 2017年
3. 雑誌名 Journal of Bioscience and Bioengineering	6. 最初と最後の頁 685-693
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.jbiosc.2017.06.009	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Kazushi Kinbara, Kaori Umetsu, Hiroki Sonobe, Takahiro Muraoka, Naofumi Shimokawa, Masahiro Takagi	4. 巻 印刷中
2. 論文標題 Localization of transmembrane multiblock amphiphilic molecules in phase-separated vesicles	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Faraday Discussions	6. 最初と最後の頁 -
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1039/C8FD00022K	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Shoko Ichikawa, Naofumi Shimokawa, Masahiro Takagi, Yukiya Kitayama, Toshifumi Takeuchi	4. 巻 印刷中
2. 論文標題 Size-dependent uptake of electrically neutral amphipathic polymeric nanoparticles by cell-sized liposomes and an insight into their internalization mechanism in living cells	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Chemical Communications	6. 最初と最後の頁 -
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1039/C8CC00977E	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

〔学会発表〕 計63件 (うち招待講演 0件 / うち国際学会 4件)

1. 発表者名 郭 ジンウ, 下川 直史, 高木 昌宏
2. 発表標題 pH変化による荷電脂質膜の張力誘起相分離
3. 学会等名 日本物理学会2019年秋季大会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 中谷 祐将, 下川 直史, 浦野 泰臣, 野口 範子, 高木 昌宏
2. 発表標題 ビタミンE疎水部構造の違いと膜相分離
3. 学会等名 日本化学会 第13回バイオ関連化学シンポジウム
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 笠 勇之介, 下川 直史, 高木 昌宏, 村岡 貴博
2. 発表標題 単結合ねじれ運動を利用したベシクル膜変形
3. 学会等名 日本化学会 第13回バイオ関連化学シンポジウム
4. 発表年 2019年



1. 発表者名 藤根 志帆, 佐々木 陽介, 下川 直史, 辻野 義雄, 高木 昌宏
2. 発表標題 細胞模倣膜ダイナミクス解析に基づく界面活性剤の分子構造と刺激性の相関性
3. 学会等名 日本化学会 第13回バイオ関連化学シンポジウム
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 郭 ジンウ, 下川 直史, 高木 昌宏
2. 発表標題 pH変化による二成分生体模倣膜での相分離形成
3. 学会等名 2019年生物工学若手研究者の集い(若手会)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 藤根 志帆, 佐々木 陽介, 下川 直史, 辻野 義雄, 高木 昌宏
2. 発表標題 界面活性剤の分子構造に基づいた細胞模倣膜ダイナミクス解析と刺激性評価
3. 学会等名 2019年生物工学若手研究者の集い(若手会)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 中谷 祐将, 下川 直史, 浦野 泰臣, 野口 範子, 高木 昌宏
2. 発表標題 ビタミンEの疎水性と膜相互作用
3. 学会等名 2019年生物工学若手研究者の集い(若手会)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 藤根 志帆, 佐々木 陽介, 下川 直史, 辻野 義雄, 高木 昌宏
2. 発表標題 細胞模倣膜を用いた界面活性剤刺激性評価に関する研究
3. 学会等名 第71回日本生物工学会大会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 中谷 祐将, 下川 直史, 浦野 泰臣, 野口 範子, 高木 昌宏
2. 発表標題 ビタミンE疎水部構造の違いと膜相分離
3. 学会等名 第71回日本生物工学会大会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 永田 佳嗣, 引地 啓太, 秀瀬 涼太, 藤原 伸介, 下川 直史, 高木 昌宏
2. 発表標題 カチオンの構造に依存した負電荷脂質膜の相分離
3. 学会等名 第71回日本生物工学会大会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 高木 昌宏, 三宅 深雪, 栗岡 昌利, 辻野 義雄, 下川 直史
2. 発表標題 ビタミンナノエマルションの角膜細胞浸透性を利用した新規点眼薬の開発
3. 学会等名 第71回日本生物工学会大会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Masatoshi Kurioka, Miyuki Miyake, Naofumi Shimokawa, Yoshio Tsujino, Masahiro Takagi
2. 発表標題 Membrane Permeation and Efficacy of Vitamin Nanoemulsions
3. 学会等名 AAPS 2019 PharmSci 360 (国際学会)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 中谷 祐将, 浦野 泰臣, 野口 範子, 下川 直史, 高木 昌宏
2. 発表標題 ビタミンE疎水部構造の違いと膜相分離
3. 学会等名 2019年度北陸地区講演会と研究発表会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 藤根 志帆, 佐々木 陽介, 下川 直史, 辻野 義雄, 高木 昌宏
2. 発表標題 細胞模倣膜ダイナミクス解析に基づく界面活性剤の分子構造と刺激性の相関性
3. 学会等名 2019年度北陸地区講演会と研究発表会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 永田 佳嗣, 引地 啓太, 秀瀬 涼太, 藤原 伸介, 下川 直史, 高木 昌宏
2. 発表標題 負電荷脂質リポソームにカチオンを添加した場合の相分離率変化
3. 学会等名 2019年度北陸地区講演会と研究発表会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Guo Jingyu, 下川 直史, 高木 昌宏
2. 発表標題 脂質電離状態に依存した生体模倣膜での相分離構造形成
3. 学会等名 2019年度北陸地区講演会と研究発表会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Nichaporn Wongsirojkul, Naofumi Shimokawa, Pakorn Opaprakasit, Masahiro Takagi, Tsutomu Hamada
2. 発表標題 OSMOTIC TENSION-INDUCED MEMBRANE LATERAL ORGANIZATION
3. 学会等名 JSN2019 Workshop (国際学会)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 下川 直史, 益田 藍子, 長田 真理子, 高木 昌宏
2. 発表標題 多価荷電脂質膜でのマイクロ相分離と線張力低下
3. 学会等名 日本物理学会第75回年次大会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 郭 ジンウ, 伊藤 弘明, 樋口 祐次, 下川 直史, 高木 昌宏
2. 発表標題 低張液中の荷電脂質膜ベシクルの相分離
3. 学会等名 日本物理学会第75回年次大会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 Nichaporn Wongsirojkul, Naofumi Shimokawa, Pakorn Opaprakasit, Masahiro Takagi, Tsutomu Hamada
2. 発表標題 Osmotic pressure-induced phase separation in mixed lipid membranes
3. 学会等名 日本物理学会第75回年次大会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 中谷 祐将, 下川 直史, 浦野 泰臣, 野口 範子, 高木 昌宏
2. 発表標題 Stability of phase-separated structures in biomimetic membrane with vitamine E
3. 学会等名 日本化学会第100春季年会 (2020)
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 藤根 志帆, 佐々木 陽介, 下川 直史, 辻野 義雄, 高木 昌宏
2. 発表標題 Evaluation of irritancy induced by surfactants based on Flip-Flop rate and deformation dynamics of biomimetic membranes
3. 学会等名 日本化学会第100春季年会 (2020)
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 永田 佳嗣, 引地 啓太, 秀瀬 涼太, 藤原 伸介, 下川 直史, 高木 昌宏
2. 発表標題 Thermal stability of phase-separated domains in negatively charged lipid membrane by addition of salt
3. 学会等名 日本化学会第100春季年会 (2020)
4. 発表年 2020年



1. 発表者名 Naofumi Shimokawa, Rieko Mukai, Mariko Nagata, Masahiro Takagi
2. 発表標題 Formation of modulated phase and domain rigidification in fatty acids-containing lipid membranes
3. 学会等名 The 79th Okazaki Conference: Synthetic, Biological, and Hybrid Molecular Engines (国際学会)
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 下川 直史, 長田 真理子, 矢野 祥子, 向井 梨恵子, 高木 昌宏
2. 発表標題 脂質二重膜における添加した飽和脂肪酸の鎖長に依存した相分離構造
3. 学会等名 日本物理学会2018年秋季大会
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 郭 ジンウ, 下川 直史, 高木 昌宏
2. 発表標題 脂質電離状態に依存した二成分荷電脂質膜の相分離
3. 学会等名 日本物理学会2018年秋季大会
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 引地 啓太, 山本 耀悟, 下川 直史, 高木 昌宏
2. 発表標題 負電荷脂質膜の相分離における添加カチオンの価数・構造依存性
3. 学会等名 日本物理学会2018年秋季大会
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 郭 ジンウ, 下川 直史, 高木 昌宏
2. 発表標題 ホスファチジルセリンを含む生体模倣膜でのpH変化によるドメイン形成
3. 学会等名 日本化学会 第12回バイオ関連化学シンポジウム
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 佐々木 陽介, 辻野 義雄, 下川 直史, 高木 昌宏
2. 発表標題 生体模倣膜と低刺激性界面活性剤の相互作用
3. 学会等名 日本化学会 第12回バイオ関連化学シンポジウム
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 佐々木 陽介, 辻野 義雄, 下川 直史, 高木 昌宏
2. 発表標題 Analysis of mechanism of action on biomimetic membrane by low irritant surfactants
3. 学会等名 第70回日本生物工学会大会
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 高橋 祐菜, 辻野 義雄, 下川 直史, 高木 昌宏
2. 発表標題 ストレス状態モデル膜と低刺激性界面活性剤の相互作用
3. 学会等名 第70回日本生物工学会大会
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 引地 啓太, 山本 耀悟, 下川 直史, 高木 昌宏
2. 発表標題 ポリアミンによる荷電脂質膜の相分離
3. 学会等名 第70回日本生物工学会大会
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 浅野 圭亮, 志水 誠, 下川 直史, 高木 昌宏
2. 発表標題 コレステロール酸化と生体模倣膜のドメイン熱安定性
3. 学会等名 平成30年度北陸地区講演会と研究発表会
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 郭 ジンウ, 下川 直史, 高木 昌宏
2. 発表標題 ホスファチジルセリン電離状態に依存した二成分荷電脂質膜のドメイン形成
3. 学会等名 平成30年度北陸地区講演会と研究発表会
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 佐々木 陽介, 辻野 義雄, 下川 直史, 高木 昌宏
2. 発表標題 分子構造が似た界面活性剤が引き起こす生体模倣膜の変形ダイナミクス
3. 学会等名 平成30年度北陸地区講演会と研究発表会
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 高橋 祐菜, 辻野 義雄, 下川 直史, 高木 昌宏
2. 発表標題 紫外線ストレス状態モデル膜と低刺激性界面活性剤の相互作用
3. 学会等名 平成30年度北陸地区講演会と研究発表会
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 浜村 鷹, 下川 直史, 高木 昌宏
2. 発表標題 ラフトモデル膜と酸化コレステロールの相互作用
3. 学会等名 平成30年度北陸地区講演会と研究発表会
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 引地 啓太, 山本 耀悟, 下川 直史, 高木 昌宏
2. 発表標題 負電荷脂質膜の相分離における添加カチオンの価数・構造依存性
3. 学会等名 平成30年度北陸地区講演会と研究発表会
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 Naofumi Shimokawa, Keita Hikichi, Jingyu Guo, Masahiro Takagi
2. 発表標題 Phase separation in charged lipid membranes under isothermal conditions: multivalent cation and membrane tension
3. 学会等名 Soft Matter Physics: from the perspective of the essential heterogeneity (国際学会)
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 郭 ジンウ, 下川 直史, 高木 昌宏
2. 発表標題 荷電脂質膜の張力誘起相分離と脂質電離状態
3. 学会等名 日本物理学会第74回年次大会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 引地 啓太, 山本 耀悟, 下川 直史, 高木 昌宏
2. 発表標題 カチオンの構造に依存した負電荷脂質膜の相分離
3. 学会等名 日本物理学会第74回年次大会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 下川 直史, 益田 藍子, 高木 昌宏
2. 発表標題 荷電脂質膜の相分離ドメイン界面張力
3. 学会等名 日本物理学会第74回年次大会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 佐々木 陽介, 辻野 義雄, 下川 直史, 高木 昌宏
2. 発表標題 生体模倣膜ダイナミクスにおける界面活性剤の親水性・疎水性バランスの影響
3. 学会等名 日本化学会第99春季年会(2019)
4. 発表年 2019年



1. 発表者名 永田 佳嗣, 引地 啓太, 秀瀬 涼太, 藤原 伸介, 下川 直史, 高木 昌宏
2. 発表標題 カチオン添加による負電荷脂質膜相分離構造の安定性
3. 学会等名 日本化学会第99春季年会 (2019)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 栗岡 昌利, 三宅 深雪, 田淵 照人, 下川 直史, 辻野 義雄, 高木 昌宏, 戸堀 悦雄, 近 亮
2. 発表標題 ビタミンAと界面活性剤の角膜上皮障害に対する有効性と細胞透過性
3. 学会等名 第33回日本DDS学会学術集会
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 三宅 深雪, 柿澤 恭史, 戸堀 悦雄, 下川 直史, 辻野 義雄, 高木 昌宏
2. 発表標題 ビタミンナノエマルションのGUVに対する相互作用
3. 学会等名 第56回日本油化学会年会
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 奥田 卓馬, 三宅 深雪, 戸堀 悦雄, 栗岡 昌利, 田淵 照人, 近 亮, 下川 直史, 辻野 義雄, 高木 昌宏
2. 発表標題 ビタミンナノエマルションの細胞膜透過性
3. 学会等名 第56回日本油化学会年会
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 市川 晶子, 下川 直史, 高木 昌宏, 北山 雄己哉, 竹内 俊文
2. 発表標題 細胞サイズリボソームおよび生細胞を用いた親水性ナノゲルのサイズ依存的取り込み挙動解析
3. 学会等名 第11回バイオ関連化学シンポジウム
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 菅原 恒, 下川 直史, 高木 昌宏
2. 発表標題 局所麻酔薬を含む多成分リボソーム膜相分離構造の熱安定性
3. 学会等名 第11回バイオ関連化学シンポジウム
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 山本 耀悟, 下川 直史, 高木 昌宏
2. 発表標題 二価塩の添加による荷電脂質膜でのドメイン形成
3. 学会等名 第11回バイオ関連化学シンポジウム
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 志水 誠, 下川 直史, 高木 昌宏
2. 発表標題 酸化コレステロールによる生体模倣膜でのドメイン形成
3. 学会等名 第11回バイオ関連化学シンポジウム
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 高木 昌宏, 下川 直史
2. 発表標題 2次元・3次元膜ダイナミクスの再構成と細胞信号伝達
3. 学会等名 第69回日本生物工学会大会
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 山本 耀悟, 下川 直史, 高木 昌宏
2. 発表標題 二価カチオンが誘起する負電荷脂質膜での相分離
3. 学会等名 第69回日本生物工学会大会
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 志水 誠, 下川 直史, 高木 昌宏
2. 発表標題 酸化コレステロール存在下における生体模倣膜での相分離ドメイン形成
3. 学会等名 第69回日本生物工学会大会
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 山本 耀悟, 下川 直史, 高木 昌宏
2. 発表標題 ポリアミンの添加による負電荷脂質膜での相分離
3. 学会等名 日本ポリアミン学会 第9回年会
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 市川 晶子, 下川 直史, 高木 昌宏, 北山 雄己哉, 竹内 俊文
2. 発表標題 細胞サイズリポソームおよび生細胞を用いた親水性ナノ粒子取り込み挙動解析
3. 学会等名 日本化学会 第98春季年会
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 Yogo Yamamoto, Keita Hikichi, Naofumi Shimokawa, Masahiro Takagi
2. 発表標題 Domain formation by interaction between divalent salt and negatively charged lipid
3. 学会等名 日本化学会 第98春季年会
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 Yousuke Sasaki, Yoshio Tsujino, Naofumi Shimokawa, Masahiro Takagi
2. 発表標題 Interaction between biomimetic membranes and low irritaing surfactants
3. 学会等名 日本化学会 第98春季年会
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 Makoto Shimizu, Keisuke Asano, Taka Hamamura, Naofumi Shimokawa, Masahiro Takagi
2. 発表標題 Thermo stability of oxidized cholesterol containing phase-separated domain
3. 学会等名 日本化学会 第98春季年会
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 Yuna Takahashi, Yoshio Tsujino, Naofumi Shimokawa, Masahiro Takagi
2. 発表標題 Deformation dynamics of stressed model biomembranes by low irritating surfactants
3. 学会等名 日本化学会 第98春季年会
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 下川 直史, 益田 藍子, 長田 真理子, 東海林 美沙恵, 向井 梨恵子, 高木 昌宏
2. 発表標題 飽和脂肪酸を含む混合脂質膜での相分離
3. 学会等名 日本物理学会第73回年次大会
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 郭 ジンウ, 下川 直史, 高木 昌宏
2. 発表標題 ホスファチジルセリン電離状態に依存した相分離構造
3. 学会等名 日本物理学会第73回年次大会
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 引地 啓太, 山本 耀悟, 下川 直史, 高木 昌宏
2. 発表標題 ポリアミンによる荷電脂質膜の相分離
3. 学会等名 日本物理学会第73回年次大会
4. 発表年 2018年



〔図書〕 計0件

〔産業財産権〕

〔その他〕

北陸先端科学技術大学院大学・高木研究室ホームページ <a href="http://www.jaist.ac.jp/ms/labs/takagi/">http://www.jaist.ac.jp/ms/labs/takagi/</a> 北陸先端科学技術大学院大学・先端科学技術研究科・マテリアルサイエンス系・高木研究室ホームページ <a href="http://www.jaist.ac.jp/ms/labs/takagi/">http://www.jaist.ac.jp/ms/labs/takagi/</a>
--

6. 研究組織

	氏名 (ローマ字氏名) (研究者番号)	所属研究機関・部局・職 (機関番号)	備考
連携研究者	金原 数  (Kinbara Kazushi)  (30282578)	東京工業大学・生命理工学院・教授    (12608)	
連携研究者	下川 直史  (Shimokawa Naofumi)  (20700181)	北陸先端科学技術大学院大学・先端科学技術研究科・講師    (13302)	