

令和 4 年 6 月 10 日現在

機関番号：24403

研究種目：基盤研究(B) (一般)

研究期間：2018～2021

課題番号：18H03536

研究課題名(和文)人工細胞膜実験と分子動力学計算の双方から理解するナノ粒子の細胞膜透過

研究課題名(英文) Understanding of direct permeation of nanoparticle across cell membrane by means of artificial cell membrane system and molecular dynamics simulation

研究代表者

仲村 英也 (Nakamura, Hideya)

大阪府立大学・工学(系)研究科(研究院)・准教授

研究者番号：00584426

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 13,600,000円

研究成果の概要(和文)：微弱な電場の印加によってナノ粒子が細胞膜を低侵襲で直接透過する現象について、分子動力学シミュレーションおよび人工細胞膜実験の双方から調べた。シミュレーション結果を解析した結果、以下のナノ粒子細胞膜透過機構を明らかにした。ナノ粒子が細胞膜表面に付着した際、ナノ粒子と細胞膜との接触界面において膜電位が局所的に増強され、これがナノ粒子の細胞膜透過を引き起こすことが分かった。さらに、微弱な電場印可でもナノ粒子が細胞膜を透過することを実験でも確認することができた。

研究成果の学術的意義や社会的意義

細胞にダメージを与えることなく、細胞内に物質を直接送達することは、理想的な送達方法である。ここで、物質が細胞膜を透過する際に生じてしまう欠損をできるだけ小さくし、ナノメートルスケールにすることができれば、理想的な低侵襲送達が実現できると思われる。本研究で得られた知見は、外部から印可した微弱な電場に、ナノ粒子の表面電位を重畳させることで、前述したナノメートルスケールの細胞膜穿孔を実現できる可能性も示唆している。

研究成果の概要(英文)：In biomedical applications utilizing nanoparticles, the nanoparticles are often required to translocate across a cell membrane. Using a molecular dynamics simulation, we here found that even under a weak external electric field that was lower than the membrane breakdown intensity a cationic nanoparticle directly translocates across a model cell membrane without membrane disruption. We then reveal its physical mechanism. At the contact interface between the nanoparticle and the cell membrane, the electric potential across the membrane is locally enhanced by superimposing the nanoparticle surface potential on the externally applied potential, resulting in the nanoparticle direct translocation. We also observed the nanoparticle translocation across artificial cell membrane by using a planer lipid bilayer experimental set-up. Our finding implies that by controlling the nanoparticle-induced local enhancement of the membrane potential the cellular delivery of nanoparticles can be realized.

研究分野：化学工学

キーワード：ナノ粒子 細胞膜 分子動力学計算 細胞膜透過

1. 研究開始当初の背景

現在、ナノ粒子を利用した治療・診断技術(薬物や遺伝子の送達キャリア、ハイパーサーミア、細胞イメージングなど)の開発が活発に行われている。ナノ粒子の効果を最大限に引き出すためには粒子を細胞の内部に送達する必要がある。そのためには、ナノ粒子は細胞を覆う細胞膜を透過しなければならない。我々は「微弱な電場の印加によってナノ粒子が細胞膜を直接透過する」現象を初めて見出した[1]。この透過経路では、ナノ粒子侵入時に膜を貫通する孔が自発的に形成し、これを通じて粒子が細胞膜を直接透過する。この際、ナノ粒子は小胞に取り込まれない。加えて、粒子の膜透過後に細胞膜は自己修復する。この理想的な細胞膜透過経路のメカニズムを明らかにすれば、電場を操作することで粒子の細胞膜透過を精密に制御することが可能となり、ナノ粒子を利用した治療・診断技術を飛躍的に発展させる革新的なブレイクスルーとなる。

2. 研究の目的

本研究では微弱な電場印可環境におけるナノ粒子の細胞膜透過現象に焦点を当てた。目的は次の2つである。まず、分子動力学(MD)シミュレーションによりナノ粒子の細胞膜透過現象を詳細に解析した。特に、ナノ粒子が細胞膜を透過する際、粒子表面と細胞膜表面が接近・付着した界面では何が起こっているのか?どのような界面電気現象が生じているのか?に着目し、解析を行った。さらに、人工細胞膜を用いた実験系を構築し、微弱な電場印可環境におけるナノ粒子の細胞膜透過性を実験でも検証した。

3. 研究の方法

本研究では、粗視化分子動力学法 (Coarse Grained-Molecular Dynamics: CG-MD) により、電場印加時のナノ粒子の細胞膜透過現象を解析した。粗視化分子動力学法は、複数の原子をある1個の相互作用点(粗視化サイト)で代表させ、この粗視化サイトのダイナミクスを追跡することで系全体の分子のダイナミクスを計算する手法である。これにより、本研究で必要となるナノ粒子、細胞膜、溶媒層からなる比較的大きな計算領域(一辺が20 nm以上)を扱うことができる。粗視化サイト間の相互作用を規定する力場には、生体分子用に開発された MARTINI 粗視化モデル[2]を用いた。Fig. 1 に、本研究で用いた計算系を示す。モデル細胞膜には、生細胞膜の基本骨格である脂質二重膜を用いた。脂質二重膜は、両イオン性リン脂質 DPPC および負帯電性リン脂質 DPPG の2成分で構成し、一般に表面が負に帯電している実際の生細胞膜を模擬した。このモデル細胞膜を2つ配置し、互いに独立

した2つの溶媒区画を設けて、これらを細胞の内外に見立てた。各溶媒区画には分極を考慮した粗視化水分子[3]とナトリウムイオンおよび塩化物イオンを挿入し、生理食塩水と等張な 154 mM NaCl aq.とした。ナノ粒子には、様々な治療・診断へ活用されているアルカンチオール修飾正帯電性金ナノ粒子[4]をモデルナノ粒子として用いた。ここで、本透過現象において粒子の表面電位は重要な因子である。そこで、末端が正電荷を持つアンモニウム基で修飾された 8-アミノ-1-オクタンチオール(amino-OT)と、電荷がゼロの無極性 1-オクタンチオール(OT)の割合(amino-OT:OT)を変化させて、表面電位が異なる粒子を用意した(Fig. 1C and D)。ナノ粒子の粒子径はどれも同等で約 4 nm である。これらを用いて、ナノ粒子の表面電位が透過現象に及ぼす影響を解析した。ナノ粒子は細胞膜の上部に配置し、計算の初期状態を得た。電場 E の印加を計算に考慮するため、電荷 q_i を有する系内の全粗視化サイトに外力 $F = q_i E$ を付与した。電場 E は膜の法線方向下向きに印加した。電場の印加によって発生する膜電位(膜の内表面を基準とした外表面の電位差)を、印可膜電位 $\Delta\psi_{\text{appl}}$ と定義した。ここで、印可膜電位は $\Delta\psi_{\text{appl}} = Ed$ により算出した。 d は細胞膜の膜厚であり、本研究では $d = 4 \text{ nm}$ で一定とした。また、膜の穿孔・破壊が起こり始める臨界印可膜電位を $\Delta\psi_{\text{appl}, c}$ と定義し、粒子を含まない条件で計算を行い $\Delta\psi_{\text{appl}, c}$ を予め決定した。その結果、 $\Delta\psi_{\text{appl}, c} = 230 \text{ mV}$ であり、この値は実験値とおおよそ同じであったことから、計算の妥当性が確認された[1]。本研究では、印可膜電位が臨界電位を超えない条件($\Delta\psi_{\text{appl}} < \Delta\psi_{\text{appl}, c}$)で計算を行った。すなわち、外部電場の印可だけでは膜の穿孔は起こらない微弱な電場の範囲に絞って検討を行った。

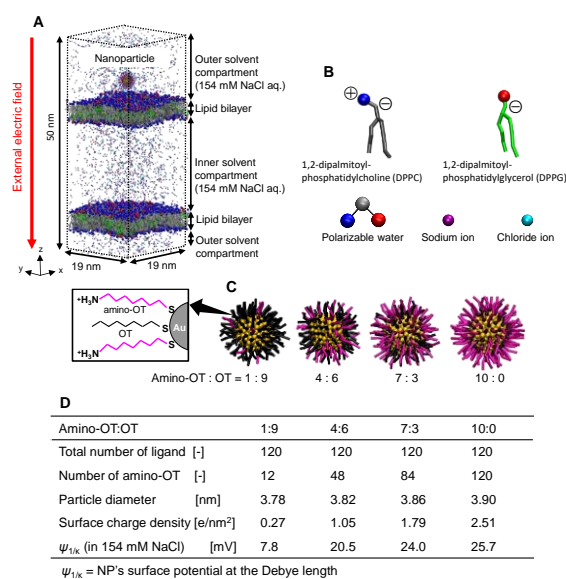


Fig. 1. Simulation system used in this study. (A) Initial configuration. Water molecules are not displayed for clarity. (B) Individual coarse-grained molecules. (C) Snapshots and (D) physical properties of nanoparticles.

CG-MD シミュレーションの結果を検証するために、実験系の構築にも取り組んだ。以下ではその概要を報告する。本研究では、人工細胞膜(すなわち純粋なリン脂質 2 重膜)を用いた実験系の構築に取り組んだ。その中でも、膜を介した物質の透過を電氣的に測定可能である平面脂質膜法に着目した。平面脂質膜の作成には、比較的安定した膜を簡便に形成できる液滴接触法[5]を用いた。Fig. 2 に膜作製時の膜作製デバイスの概略図を示す。脂質デカン溶液を各溶媒区画に注入した後、KCl 水溶液を注入して 2 つの油中液滴を作製した。この液滴表面では、脂質分子は親水基を液滴側に向けて、液滴表面を覆う。そのため、この液滴同士を接触させることにより、接触界面でリン脂質二重膜が形成される。ナノ粒子を加える場合は、粒子分散液を用いて油中液滴を *cis side* に作製した。所定の一定電位を印加して、*trans side* へ粒子の透過を試みた。また、各区画のナノ粒子濃度は、液滴の一部を採取し、その吸光度を測定して求めた。リン脂質分子として、両性リン脂質の DOPC とアニオン性リン脂質の DOPA をそれぞれ質量比で 3 対 1 となるように混合し、負帯電性の脂質膜を作製した。ナノ粒子には、公称径が 5.5 nm で正に帯電したアルカンチオール保護金ナノ粒子を用いた。この正帯電性金ナノ粒子は、末端がアミノ基のアルカンチオール基で修飾されている。動的分散法を用いて測定した粒子径は 9.7 nm、ゼータ電位は +26.8 mV であった。この測定は、ナノ粒子を 50 mM KCl 水溶液中に分散させた状態(膜透過実験で用いるときと同一環境)で行った。粒子径はいずれも 10 nm 前後であったことから粒子の凝集は殆ど生じていないことを確認した。またゼータ電位より、粒子の帯電性も維持されていることを確認した。

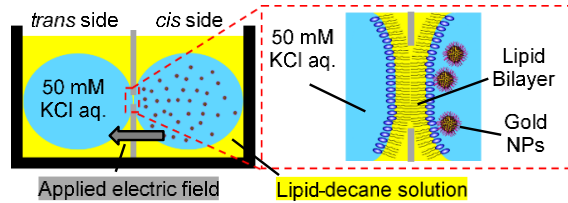


Fig. 2. Schematic of planar lipid bilayer.

4. 研究成果

比較のため、はじめに、電場を印可しなかった場合のナノ粒子の挙動を解析した。Fig. 3A に、電場は印可せず粒子のみに一定の外力を付与して下向きに強制的に移動させた pull シミュレーションの結果を示す。図は *z* 軸に沿った計算系断面を表している。amino-OT:OT = 1:9 および 4:6 のナノ粒子の場合、ナノ粒子表面が比較的疎水性であることから、下向きへの強制移動に伴い粒子は細胞膜の疎水部に侵入した。さらに下向きに移動させると、粒子は内部溶媒層に到達したが、このとき、細胞膜は元の平面膜から大きく変形し、一部に欠損も見られた。一方、表面電位が比較的高い amino-OT:OT = 7:3 および 10:0 のナノ粒子の場合、粒子は膜表面に付着した後、さらに粒子を膜に対して強制的に押し込んでも、粒子は膜に包まれたままで、膜を透過することはなかった。以上より、電場を印可しない場合、amino-OT:OT = 7:3 および 10:0 のナノ粒子は細胞膜を透過できないことが分かった。また、amino-OT:OT = 1:9 および 4:6 のナノ粒子の場合、粒子に外力を付与することで細胞膜を透過する可能性が示されたが、透過の際には膜の変形および欠損が著しかったことから、ダメージが大きい透過経路であると考えられる。また、ナノ粒子にのみ外力を付与することそのものが、実際には極めて困難であることも粒子すべき点である。

一方、電場を印可すると、ナノ粒子の細胞膜透過挙動は大きく変化した。Fig. 3B に、粒子の典型的な細胞膜透過挙動を示す。Fig. 3C には、計算系に種々の電位を印可した際の、各粒子挙動の発生頻度を示す。なお、この計算では、ナノ粒子には印可電場から受ける静電気力以外の外力は作用していない。結果より、興味深いことに、pull シミュレーションでは膜を透過しなかった amino-OT:OT = 7:3 および 10:0 のナノ粒子が、電場を印可することで細胞膜を直接透過する

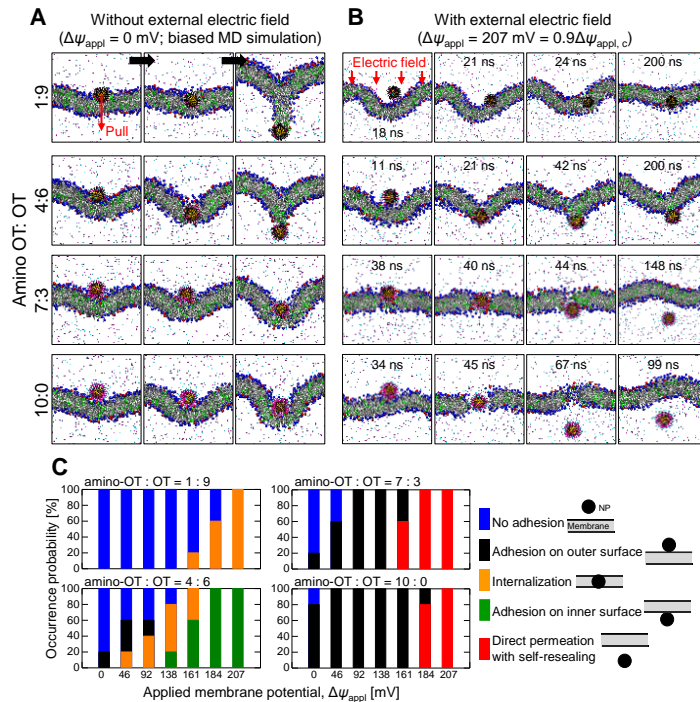


Fig. 3. Interaction of NP with cell membrane under external electric field. Dynamics of NPs (A) without external electric field and (B) with external electric field ($\Delta\psi_{\text{appl}} = 207 \text{ mV} = 0.9\Delta\psi_{\text{appl},c}$). Water molecules were not shown for clarity. Snapshots are cross-sectional side view. (C) Occurrence probabilities of five modes of final fate of each NP as a function of applied membrane potential.

ことが分かった。Fig. 3B に示すように、amino-OT:OT=7:3 および 10:0 のナノ粒子は、細胞膜表面に付着した後、膜の構造が変形し、二重膜を貫通する親水性の細孔が生成した。そして、粒子は脂質膜小胞にトラップされたり、脂質分子を膜から引き抜いたりすることなく、親水性の膜貫通孔を通じて細胞膜を直接透過した。さらに着目すべき点として、粒子の侵入により膜に生成した細孔は、粒子透過後に瞬時に縮小し、膜が自己修復することが分かった。すなわち、細胞膜をほとんど損傷しない透過経路であると言える。Fig. 3C より、この直接透過経路が発現するには、161 mV 以上の印可膜電位 ($\Delta\psi_{\text{appl}} \geq 161 \text{ mV} = 0.7\Delta\psi_{\text{appl},c}$) が必要であることも分かった。以降では、この新奇なナノ粒子の細胞膜直接透過経路に焦点を当てて、さらに詳細な解析を行った。

Fig. 4 に、粒子が膜を透過した際の水分子の挙動を示す。ナノ粒子が細胞膜に侵入し始める前に、水分子のワイヤー状のクラスターが膜を横切って形成された(17.9 ns and 19.1 ns in Fig. 4)。この水分子クラスターはさらに成長して、水分子チャネルとなり(20.0 ns in Fig. 4)、この水分子チャネルを通じてナノ粒子は細胞膜を透過した(30.0 ns in Fig. 4)。粒子が膜を透過した後は、水分子チャネルは消失し、膜は自己修復した(60.0 ns in Fig. 4)。以上より、ナノ粒子の細胞膜直接透過は、ナノ粒子と細胞膜表面の接触界面直下で水分子ワイヤーが形成されることにより誘発されることが明らかとなった。この溶媒分子のダイナミクスは、典型的なエレクトロポレーションにおけるものと非常に類似している[6]。しかしながら、本研究で印可している膜電位は、穿孔が起こる臨界値よりも低い電位であり、ナノ粒子が存在しない場合、水分子ワイヤーは生成しないことが特徴である。

以上の結果より、まず、ナノ粒子の細胞膜直接透過にはある大きさ以上の電場の印可が必要であることが分かった。さらに、ナノ粒子の透過は、典型的なエレクトロポレーションと類似して、ナノ粒子と細胞膜表面の接触界面直下における水分子ワイヤーの形成に誘発されることも分かった。これらの知見を踏まえて、我々は、ナノ粒子と細胞膜表面の接

触界面電気現象の変化が、ナノ粒子の細胞膜直接透過を引き起こしているという仮説を立てた。そして、この仮説を検証するため、ナノ粒子と細胞膜表面の接触界面における局所的な膜電位を解析した。Fig. 5B に、ナノ粒子を含まない計算系に電場を印加した際の膜電位分布を示す。結果より、電位を印加しない場合、膜電位はおおよそ 0 mV であったのに対し(Fig. 5A)、電場を印加すると、印加膜電位(この場合、 $\Delta\psi_{\text{appl}} = 184 \text{ mV}$)よりも高い約 300 mV の膜電位が発生することが分かった。これは、溶媒中のイオンの電気泳動による膜表面の電荷のインバランスに起因している。すなわち、外部電場の印加によって溶質イオンは電気泳動するが、細胞膜を透過できないため、カチオン(Na^+)は細胞膜の上側(外層)表面に、アニオン(Cl^-)は下側(内層)表面に局在する。その結果、細胞膜表面電荷のインバランスが生じ、付加的な膜電位が発生したと考えられる。本研究では、この膜表面電荷のインバランスに起因する膜電位を $\Delta\psi_{\text{sci}}$ と表記する。Fig. 5C, D に、ナノ粒子が細胞膜表面に付着した際の膜電位分布を示す。結果より、ナノ粒子と細胞膜との接触界面においては、印可膜電位にナノ粒子の表面電位が重畳することで、膜電位が局所的に増強されることが明らかとなった(Fig. 5C の $\Delta\psi_{\text{NP}}$)。以上の結果より、ナノ粒子と細胞膜の接触界面においては局所的に高い膜電位が発生し、その総膜電位($\Delta\psi_{\text{overall}}$)は、①印加膜電位($\Delta\psi_{\text{appl}}$)、②膜表面電荷のインバランスに起因する電位($\Delta\psi_{\text{sci}}$)、③ナノ粒子の膜表面への付着によって生じる電位($\Delta\psi_{\text{NP}}$)の3種類の総和となることが分かった(i.e., $\Delta\psi_{\text{overall}} = \Delta\psi_{\text{appl}} + \Delta\psi_{\text{sci}} + \Delta\psi_{\text{NP}}$)。最後に、この接触界面における膜電位増強とナノ粒子の細胞膜直接透過を定量的に関係付けるために、接触界面における総膜電位と膜穿孔が起こる臨界膜電位の比較を行った。Fig. 6 に、接触界面における総膜電位 $\Delta\psi_{\text{overall}}$ と印可膜電位 $\Delta\psi_{\text{appl}}$ の関係を示す。図中の $\Delta\psi_{\text{overall},c}$ は膜破壊が起こり始める総膜

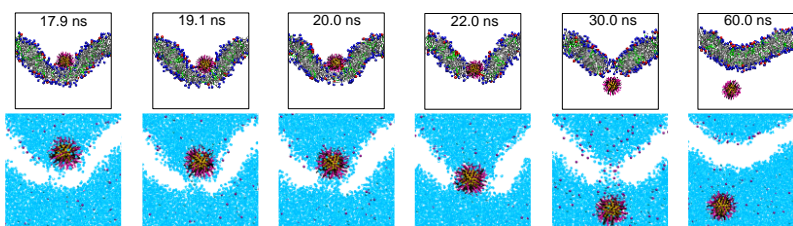


Fig. 4. Dynamics of solvent molecules during the direct permeation of NP across the cell membrane. Cyan dots show water molecules. Purple and cyan beads are sodium and chloride ions, respectively.

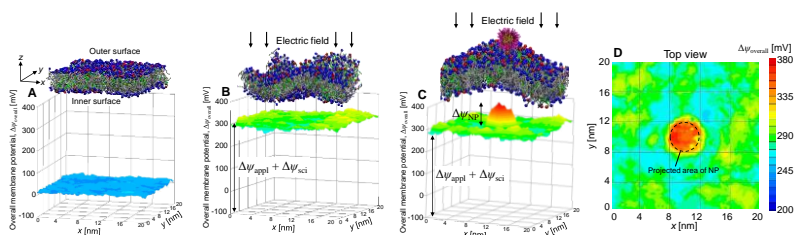


Fig. 5. Typical contour maps of the calculated overall membrane potential ($\Delta\psi_{\text{overall}}$) along the membrane surface: (A) without external electric field and without NP; (B) under external electric field without NP; (C, D) under external electric field with NP adhesion on the membrane surface. In the case of $\Delta\psi_{\text{appl}} = 184 \text{ mV} = 0.8\Delta\psi_{\text{appl},c}$ and NP with amino-OT:OT = 10:0.

電位の臨界値であり、膜表面電荷のインバランスに起因する電位 $\Delta\psi_{\text{sci}}$ を考慮して求めたところ、本計算系では $\Delta\psi_{\text{overall, c}} = 337 \text{ mV}$ であった。結果より、ナノ粒子が細胞膜を直接透過した $\Delta\psi_{\text{appl}} \geq 184 \text{ mV}$ の範囲においては、ナノ粒子と細胞膜の接触界面における総膜電位 $\Delta\psi_{\text{overall}}$ は臨界電位 $\Delta\psi_{\text{overall, c}}$ を超えていることが分かった。すなわち、細胞膜の破壊が起こらない微弱な電場を印可したにも関わらず、ナノ粒子と細胞膜の接触界面における局所的な膜電位は、膜穿孔に必要な臨界電位を超えうることが示された。さらに、ナノ粒子が細胞膜を透過する直前および直後の膜電位も解析した。結果より、ナノ粒子が細胞膜を透過した後は、粒子が細胞膜から脱離するため透過前に見られた局所的な膜電位増強が粒子透過後には消失し、系全体の膜電位は臨界強度を $\Delta\psi_{\text{overall, c}}$ を下回った。その結果、細胞膜はエネルギー的に安定な二重膜の構造へと自己修復することができたと考えられる。

最後に人工細胞膜実験の結果を示す。はじめに、膜破壊電位を実験で測定したところ、 459.0 mV であった。そこで、この膜破壊電位よりも小さい $400 \text{ mV} (=0.87V_c)$ を基本条件として印加した。Fig. 7 に 400 mV 印加後の各溶媒区画中の液滴の吸光度の測定結果を示す。Fig. 7a に、粒子の透過先である *trans side*(Fig. 2 左側区画)の吸光度を、Fig. 7b に、はじめにナノ粒子を分散させた *cis side*(Fig. 2 右側区画)の吸光度を示した。*trans side* において、電位を印加しなかった場合は吸光度がゼロであるのに対し、 400 mV 印加後には、金ナノ粒子の吸収波長である 523.5 nm 付近において吸光度のピークが観測された。また *cis side* において、電位を印加しなかった場合と比べると、 400 mV 印加後の吸光度は低下した。以上のことから、膜破壊電位以下の電位でも、ナノ粒子が *cis side* から *trans side* へと移動したことがわかった。さらに形成された脂質膜の状態を示す膜容量 C_m を電位印加前後で測定したところ、電位印加前は $C_m = 0.101 \mu\text{F}/\text{cm}^2$ 、印加後は $C_m = 0.102 \mu\text{F}/\text{cm}^2$ であった。すなわち、膜容量 C_m がほとんど変化していないことから、電位の印加前後で膜の状態は同等であることがわかった。以上のことから、本実験で、微弱な電位でもナノ粒子が細胞膜を低侵襲で透過することが初めて実証された。

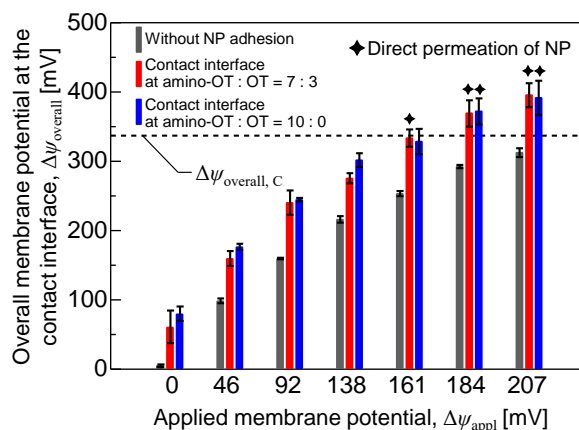


Fig. 6. Overall membrane potential at the contact interface between the NP and the membrane surface as a function of the applied membrane potential. Error bar corresponds to the maximum within five independent simulation runs.

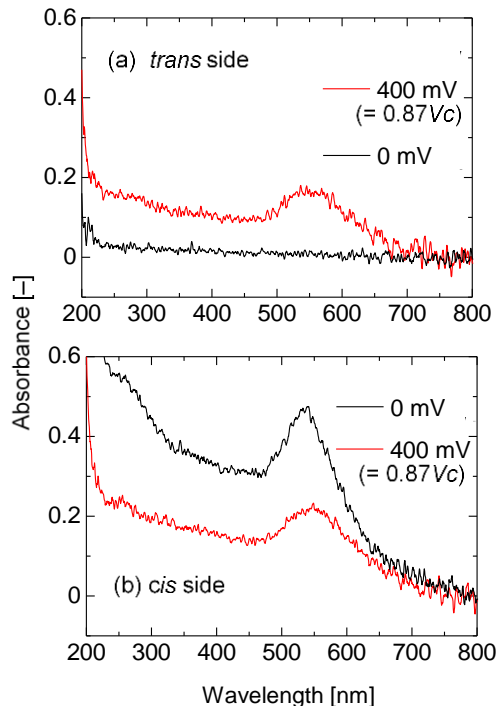


Fig. 7. Absorbance of aqueous droplet after applying 0 mV and $400 \text{ mV} (=0.87V_c)$. V_c is the membrane breakdown voltage.

(引用文献)

- [1] Shimizu K, Nakamura H, Watano S: MD Simulation Study of Direct Permeation of a Nanoparticle across the Cell Membrane under an External Electric Field, *Nanoscale*, 8, 11897-11906, 2016.
- [2] Marrink SJ, Risselada HJ, Yefimov D, Tieleman, de Vries AH: The MARTINI Force Field: Coarse Grained Model for Biomolecular Simulations, *J. Phys. Chem. B*, 111, 7812-7824, 2007.
- [3] Yesylevskyy SO, Schäfer LV, Sengupta D, Marrink SJ: Polarizable Water Model for the Coarse-Grained MARTINI Force Field, *PLoS Comput. Biol.*, 6, 1-17, 2010.
- [4] Elahi N, Kamali M, Baghersad MH, Recent biomedical applications of gold nanoparticles: A review, *Talanta*, 184, 537-556, 2018.
- [5] Kawano R, Tsuji, Sato K, Osaki T, Kamiya K, Hirano M, Ide T, Miki N, Takeuchi S: Automated Parallel Recordings of Topologically Identified Single Ion Channels, *Sci. Rep.*, 3, 1995, 2013.

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計6件（うち査読付論文 3件/うち国際共著 0件/うちオープンアクセス 0件）

1. 著者名 Yoko Ikeda, Hideya Nakamura, Shuji Ohsaki and Satoru Watano	4. 巻 -
2. 論文標題 Direct translocation of a negatively charged nanoparticle across a negatively charged model cell membrane	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Physical Chemistry Chemical Physics	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/D0CP06278B	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 Hideya Nakamura, Kyohei Sezawa, Masataka Hata, Shuji Ohsaki and Satoru Watano	4. 巻 21
2. 論文標題 Direct translocation of nanoparticles across a model cell membrane by nanoparticle-induced local enhancement of membrane potential	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Physical Chemistry Chemical Physics	6. 最初と最後の頁 18830-18838
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1039/C9CP02935D	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 仲村英也	4. 巻 57
2. 論文標題 微弱な電場印加によるナノ粒子の細胞膜透過	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 粉体工学会誌	6. 最初と最後の頁 25-30
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.4164/sptj.57.25	査読の有無 無
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 H. Nakamura, Y. Nozaki, Y. Koizumi, S. Watano	4. 巻 90
2. 論文標題 Effect of number of hydroxyl groups of fullereneol C60(OH) _n on its interaction with cell membrane	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Journal of the Taiwan Institute of Chemical Engineers	6. 最初と最後の頁 18-24
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.jtice.2017.11.016	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 仲村 英也	4. 巻 32
2. 論文標題 ナノ粒子と細胞膜の相互作用の分子動力学シミュレーション	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 混相流	6. 最初と最後の頁 321-328
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.3811/jjmf.2018.T006	査読の有無 無
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 仲村英也	4. 巻 34
2. 論文標題 ナノ粒子の細胞膜透過現象の分子動力学解析	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 PHARM TECH JAPAN	6. 最初と最後の頁 2835-2838
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) なし	査読の有無 無
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18件 (うち招待講演 3件 / うち国際学会 6件)

1. 発表者名 Akane Mizooku, Hideya Nakamura, Shuji Ohsaki, Satoru Watano
2. 発表標題 Effect of the surface properties of thiol-modified gold nanoparticles on translocation across lipid bilayer
3. 学会等名 The 8th Asian Particle Technology Symposium (国際学会)
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 Takumi Okamura, Hideya Nakamura, Ryuji Kawano, Mikiyohi Sato, Shuji Ohsaki, Satoru Watano
2. 発表標題 Enhancement of cell membrane permeability by utilizing weak external electric field with charged nanoparticles
3. 学会等名 The 8th Asian Particle Technology Symposium (国際学会)
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 仲村 英也, 池田 曜子, 大崎 修司, 綿野 哲
2. 発表標題 負帯電性ナノ粒子の細胞膜透過の分子動力学解析
3. 学会等名 粉体工学会2021年度春期研究発表会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 溝奥 朱音, 仲村 英也, 大崎 修司, 綿野 哲
2. 発表標題 アルカンチオール修飾金ナノ粒子の粒子物性が細胞膜透過に及ぼす影響
3. 学会等名 第72回コロイドおよび界面化学討論会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 田嶋 将也, 仲村 英也, 大崎 修司, 綿野 哲
2. 発表標題 ナノ粒子の細胞膜透過現象におけるコレステロールの影響
3. 学会等名 第24回化学工学会学生発表会
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 仲村 英也
2. 発表標題 微弱な電場印加によってナノ粒子が細胞膜を透過する現象：分子動力学シミュレーションによる解析
3. 学会等名 日本薬学会第142年会（招待講演）
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 岡村 拓海, 仲村 英也, 大崎 修司, 綿野 哲
2. 発表標題 ナノ粒子と微弱な電場印加を利用した細胞膜透過性の向上
3. 学会等名 化学工学会第51回秋季大会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 溝奥 朱音, 仲村 英也, 大崎 修司, 綿野 哲
2. 発表標題 アルカンチオール修飾金ナノ粒子の粒子設計と細胞膜透過との関係
3. 学会等名 化学工学会第86年会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 仲村英也
2. 発表標題 ナノ粒子の細胞膜直接透過現象の解析と制御
3. 学会等名 材料化学システム工学討論会2019 (招待講演)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 仲村英也
2. 発表標題 ナノ粒子の細胞膜透過性を評価します
3. 学会等名 APPIE産学連携フェア2019
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Hideya Nakamura, Kyohei Sezawa, Masataka Hata, Shuji Ohsaki, Satoru Watano
2. 発表標題 Direct translocation of nanoparticle across model cell membrane by nanoparticle-induced local enhancement of membrane potential
3. 学会等名 OKINAWA COLLOIDS 2019 (招待講演) (国際学会)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Masataka Hata, Hideya Nakamura, Shyuji Ohsaki, Satoru Watano
2. 発表標題 Experimental investigation of nanoparticle translocation across cell membrane under weak electric potential
3. 学会等名 OKINAWA COLLOIDS 2019 (国際学会)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Yoko Ikeda, Hideya Nakamura, Shuji Ohsaki, Satoru Watano
2. 発表標題 Direct translocation of negatively charged nanoparticle across negatively charged cell membrane
3. 学会等名 OKINAWA COLLOIDS 2019 (国際学会)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 岡村拓海, 仲村英也, 大崎修司, 綿野哲
2. 発表標題 ナノ粒子と微弱な電場印加を利用した細胞膜透過性の向上
3. 学会等名 化学工学会第85年会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 H. Nakamura, K. Sezawa, M. Hata, S. Ohsaki, S. Watano
2. 発表標題 Physical Mechanism of Direct Permeation of Nanoparticle across Cell Membrane
3. 学会等名 AIChE Annual Meeting 2018 (国際学会)
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 野田 樹, 秦 将貴, 仲村 英也, 大崎 修司, 綿野 哲
2. 発表標題 平面脂質膜法を用いたナノ粒子 脂質膜間相互作用の解析
3. 学会等名 第69回コロイドおよび界面化学討論会
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 秦 将貴, 仲村 英也, 大崎 修司, 綿野 哲
2. 発表標題 複数ナノ粒子の細胞膜透過現象における協同的作用
3. 学会等名 第69回コロイドおよび界面化学討論会
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 池田 曜子, 仲村 英也, 大崎 修司, 綿野 哲
2. 発表標題 負帯電性ナノ粒子の細胞膜透過の分子動力学解析
3. 学会等名 化学工学会第84年会
4. 発表年 2019年

〔図書〕 計0件

〔産業財産権〕

〔その他〕

-

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
研究協力者	大崎 修司 (Ohsaki Shuji)		
研究協力者	綿野 哲 (Watano Satoru)		

7. 科研費を使用して開催した国際研究集会

〔国際研究集会〕 計0件

8. 本研究に関連して実施した国際共同研究の実施状況

共同研究相手国	相手方研究機関			
米国	Cleveland Clinic			