

機関番号：13302

研究種目：基盤研究(B)

研究期間：2011～2013

課題番号：23360366

研究課題名(和文)ラフトダイナミクスの解析と制御

研究課題名(英文)Analysis and control of membrane raft dynamics.

研究代表者

高木 昌宏 (TAKAGI, MASAHIRO)

北陸先端科学技術大学院大学・マテリアルサイエンス研究科・教授

研究者番号：00183434

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 13,700,000円、(間接経費) 4,110,000円

研究成果の概要(和文)：生体膜中には飽和脂質とコレステロール(Chol)が豊富な相分離構造(ラフト)の存在が示唆され、人工的に再現可能である。Cholは酸化されると7-keto-cholesterol(7keto)、7 $\beta$ -hydroxycholesterol(7 $\beta$ )といった酸化コレステロールを生じることから、相分離構造への影響を調べた。Chol:7keto=1:1を含む系ではCholより低濃度(10%~30%)でラフト様の相分離構造が観察され、動的光散乱(DLS)からChol:7keto=1:1では小さな構造体が確認できた。Chol, 7keto間親水性相互作用が関与した相分離構造形成の新たなメカニズムを提案した。

研究成果の概要(英文)：We characterized the membrane phase separation structures in oxidized cholesterol(Chol)-containing systems. 7-ketocholesterol(7-keto) and 7 $\beta$ -hydroxycholesterol(7 $\beta$ ).

Especially, the phase separation was strongly enhanced in Chol/7keto system. On the other hand, the phase separation was suppressed in 7 $\beta$ -containing system. Our results showed that the hydrophilic interactions among lipids and cholesterols play important roles in formation and stability of domain structures.

研究分野：生物工学

科研費の分科・細目：プロセス工学・生物機能・バイオプロセス

キーワード：細胞模倣膜 ラフト リポソーム ダイナミクス

### 1. 研究開始当初の背景

生体膜は主にリン脂質で構成されており、そのリン脂質は2本の疎水性の尾部と極性の高い親水的な頭部を分子の中に関与持つ両親媒性分子である。リン脂質は複合脂質であり、コリン、リン酸、グリセロール、脂肪酸が繋がった構造をとっている。脂肪酸分子が不飽和な部分を含む場合は二重結合が存在するために脚が折れ曲がるような構造をとり、二重結合のない飽和脂肪酸の場合には脚がまっすぐな構造をとる。

近年の研究で、生体膜の脂質分子は生体膜内で一様に分布しているのではなく、飽和脂肪酸からなる脂質とコレステロールを多く含む相分離構造「脂質ラフト」を形成する不均一性が存在するモデルが提案されている。この相分離構造は膜たんぱく質や糖脂質といった他の生体分子を選択的に局在させる性質を持つほか、信号伝達の際に凝集する2次元動的構造が報告され、細胞機能の発現の場として現在注目を集めている。

モデル膜系において、脂質ラフトを模した膜相分離構造は不飽和脂質、飽和脂質及び Chol の混合系で再現できる。重要な膜構成成分である Chol は酸化されると 7-keto-cholesterol(7keto), 7β-hydroxycholesterol(7β)といった酸化コレステロールを生じる。過去の研究において、酸化コレステロール含有膜の揺動は、高い温度応答性を示すことが明らかになっており、ステロールの化学構造がより親水的となることで膜の動的構造に影響を与えることが分かっている。

### 2. 研究の目的

従来、脂質膜の相分離は脂質の疎水性な部分の相互作用が支配的であると考えられているが、本研究では酸化コレステロールの親水性置換基に注目し、酸化コレステロール含有膜の相分離構造や脂質分子間相互作用について調べることを目的とした。

細胞膜におけるコレステロールが、膜の相分離に大きく影響している事を述べた。しかし、コレステロールは酸化しやすく、生成される酸化コレステロールと膜相分離構造との関係については不明瞭なままとなっている。そこで本研究では酸化コレステロールを含む生体モデル膜の相分離構造について調べることで、相分離形成に影響する相互作用として従来の疎水基同士の相互作用のみでなく、新たに親水性基が寄与する相互作用について解明する。

そのための方法として、相分離構造がよく調べられている DOPC/DPPC/Chol の3成分系のリポソームと、Chol の全てまたは半分を酸化コレステロールである 7keto または 7β に置換した系のリポソームの相分離構造を蛍光顕微鏡観察により比較した。

また、脂質分子同士の相互作用を解析するための手法として新たに動的散乱法(DLS)を用い、DOPC とステロール及び DPPC と

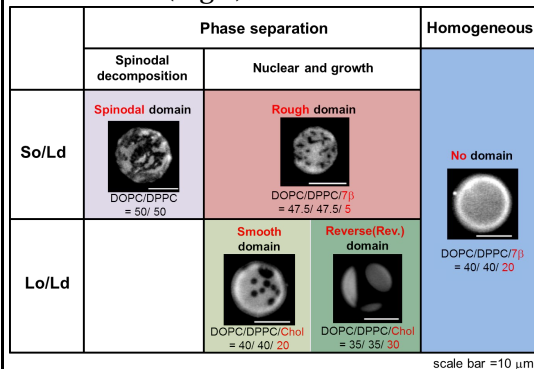
ステロールから成るリポソームを比較した。

### 3. 研究の方法

不飽和リン脂質 (DOPC) と飽和リン脂質 (DPPC) のモル分率を 1 : 1 で固定し、ステロールとして Chol, 7keto, 7β, Chol:7keto=1:1, Chol:7β=1:1 をそれぞれ加えた 5 つの系において、静置水和法により作製した巨大リポソームで形成される相分離構造を蛍光顕微鏡観察により比較した。また、脂質分子同士の相互作用を解析するために、動的散乱法(DLS)を用いて DOPC とステロール及び DPPC とステロールから成るリポソームを作製し比較した。

### 4. 研究成果

[1] ステロールを含む膜の相分離構造観察された典型的な膜相分離構造  
 蛍光顕微鏡によって観察したステロール含有膜表面上の典型的な相分離構造を 5 つに分けて示す(Fig.1)。



(Fig.1) Phase separation of membrane.

5 つに分けた相分離構造をそれぞれ次のように名付けた。(a)の縞状に連結した相が現れている相分離構造を Spinodal domain、(b)の歪な形状の相が浮島のように多数存在している相分離構造を Rough domain、(c)の円形の相分離構造は Smooth domain、(d)の Smooth domain の黒い領域と白い蛍光領域が反転し、蛍光領域が円形で観察される相分離構造を Reverse(Rev.) domain、(d)の相分離構造が観察されない様な相状態は No domain とした。

(a)と(b)の相分離構造は形状が異方的なことから、固体秩序相 (So)と液体無秩序相(Ld)から出来ていると考えられる。また、(c)と(d)の相分離構造は形状が円形であることから、液体秩序相(Lo)と液体無秩序相(Ld)からできていると考えられた。

#### 相分離構造の温度応答

OPC:DPPC=50:50 のステロールを含まないリポソームの各温度で 30 個ずつ観察を行い、相分離構造の割合をカウントした。

観察は、10 °C から 40 °C までの範囲で 5 °C 刻みで行った。10 °C から 30 °C までの範囲の各温度では Spinodal domain が多

く観察された。しかし、その割合は温度が上昇するに従って減少していき、35 °C で急激に減少した後 40 °C で観察されなくなった。一方、Rough domain は 35 °C までの範囲では温度が上昇とともに観察される割合が上昇した。結果より、DOPC/DPPC の 2 成分系リポソームにおいて、低温度ではスピノーダル分解によって形成された相互連結構造の Spinodal domain が、高温では歪な形状の Rough domain が形成されやすいことが示唆される (Fig.31)。また、ステロールを含まない DOPC/DPPC の系では Smooth domain や Rev. domain のような Lo/Ld 相は形成されないことが分かった。

#### Chol を含む膜の相分離構造

DOPC と DPPC のモル分率を 1:1 で固定し、Chol の濃度を変化させた場合の DOPC/DPPC/Chol リポソームを 30 個ずつ、温度 21 で膜表面上の相分離構造の割合をカウントした。Chol の濃度が 0% では 8 割近い So/Ld 相分離構造である Spinodal domain が観察された。5, 10% のステロール濃度では Spinodal domain と Rough domain の固体相を含む相分離構造が多く観察された。20%, 30%, 40% のステロール濃度では Lo/Ld 相分離構造である Smooth domain や Rev. domain が多く観察された。またステロール濃度 50% では相分離構造がほぼ観察されなかった。結果より、Chol の濃度が上昇するに従い、膜表面上で観察される相状態が So/Ld 相分離構造から Lo/Ld 相分離構造を経て一般的な相状態に変化していく様子が観察できた。

#### 7keto を含む膜の相分離構造

DOPC と DPPC のモル分率を 1:1 で固定し、ステロールとして 7keto, Chol:7keto=1:1 を含んだリポソームを 30 個ずつ、温度 21 で各ステロール濃度を変化させた際の相分離構造の割合をカウントした。結果より、7keto を含む膜では、コントロールである Chol 含有膜に比べて、ステロール濃度が 5, 10% で Spinodal domain の割合が減り、Rough domain の割合は 6 割以上に増加した。またステロール濃度が 20, 30, 40% で観察される Smooth domain や Rev. domain は Chol 含有膜に比べて減少した。Chol:7keto=1:1 を含む膜において、ステロール濃度 5% では 7keto 含有膜と同じく Spinodal domain がほとんど観察されず、Rough domain が全体の 6 割以上のリポソームで観察された。また、ステロール濃度 10% では、Chol 含有膜と比べて 3 倍以上の Smooth domain が観察された。そして、ステロール濃度 30% で Smooth domain 及び Rev. domain の割合が減少し、No domain が増加した。

これらのことから、7keto は Chol よりもやや Lo/Ld 相を形成しづらいことが分かった。また、Chol:7keto は Chol よりも低ステロール濃度で Lo/Ld 相を形成しやすく、高ステロ

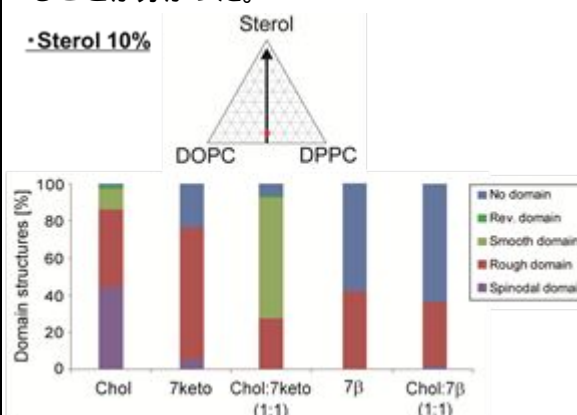
ール濃度では形成しづらいことが分かった。

#### 7β を含む膜の相分離構造

DOPC と DPPC のモル分率を 1:1 で固定し、ステロールとして 7β, Chol:7β=1:1 を含んだリポソームを 30 個ずつ、温度 21 で各ステロール濃度を変化させた際の相分離構造の割合をカウントした結果を示す (Fig.22)。

7β を含む膜において、ステロール濃度 5, 10% では Chol 含有膜と比較して Spinodal domain が減少し、No domain が増加した。また、相分離しているリポソームのほとんどで Rough domain が観察された。そして、ステロール濃度が 20% で相分離しているリポソームの割合が急激に減少し、30% ではほぼ一般的な相状態のリポソームだけが観察された。Chol:7β=1:1 含有膜において、ステロール濃度 5, 10% では 7β 含有膜と同様に、No domain が多く、観察された相分離構造は Rough domain がほとんどであった。また、ステロール濃度が 20% では、若干 Smooth domain が観察されたが、全体としては No domain が増加した。そしてステロール濃度が 30% ではほぼ一般的な相状態のリポソームだけが観察された。

これより、7β は相分離を阻害する効果があることが分かった。



(Fig.2) Phase separation at 10% sterol concentration.

以上の結果をまとめて、ステロール濃度を 10% にした場合の、7keto, 7β を含む場合の相分離構造を Fig.2 にまとめた。

#### [2] DLS による分子間の相互作用の解析

##### DPPC 膜に対する Chol の相互作用

粒子の大きさが揃ったものが示す自己相関関数 ( $g_2(\tau)-1$ )-時間 ( $\tau$ ) のグラフとして、蛍光標識ポリスチレンナノ粒子 100nm, 200nm, 500nm を水中に分散させた水溶液を最初に測定した。結果から、ナノ粒子のサイズが小さいほど緩和時間が短くなっていることが分かった。また、グラフの傾きが急であることから単分散に近いことが分かった。そこで、DPPC から成る膜と Chol の濃度を変化させた DPPC/Chol 膜の水溶液中でのブラウン運動による散乱光の揺らぎを DLS により測定した際の自己相関関数 ( $g_2(\tau)-1$ )-時間 ( $\tau$ ) のグ

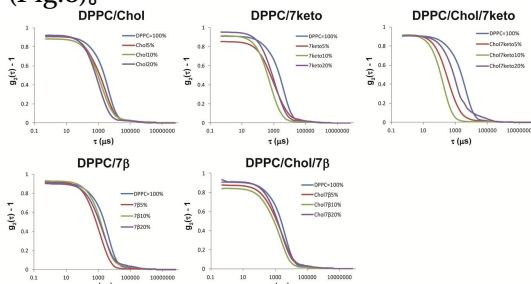


ラフを示す(Fig.3).

Cholを含むDPPC膜のグラフはDPPCのみから成る膜と比べ、自己相関関数の減衰が短い緩和時間で起きていた。また、この減衰グラフはDPPC膜中のCholの濃度を上昇させていくに従って急になり、単分散に近付いていることが分かった。結果から、DPPC膜にCholが含まれた場合には、そのステロール濃度を上昇させるにつれて、小さな粒子が形成されやすく、形成される粒子の大きさが揃っていくことが示唆された。

DPPC膜に対する7keto及びChol/7ketoの相互作用

7keto及びChol:7keto=1:1のステロールを含んだDPPC膜を、ステロールの濃度を変化させて作製し、DLSにより測定した際の自己相関関数( $g_2(\tau)-1$ )-時間( $\tau$ )のグラフを示す(Fig.3)。



(Fig.3) DLS analyses of lipid interaction.

7ketoを含むDPPC膜もChol含有膜と同じく、DPPCのみの膜と比べて、短い緩和時間で自己相関関数の減衰が始まっていた。また、膜中の7ketoの濃度が5%から10%になると減衰のグラフの傾きが急になった。そして濃度が20%では、自己相関関数が減衰し始める緩和時間が長くなった。このことから、DPPC膜に7ketoが含まれた場合、ステロール濃度が5%、10%までは小さな粒子が形成されやすく、そこからステロール濃度が上昇するにつれて大きな粒子が形成されやすくなることが示唆された。

Chol:7keto=1:1を含むDPPC膜もCholや7keto含有膜同様に、自己相関関数の減衰がDPPC膜よりも短い緩和時間で見られた。特にChol:7keto10%を含んだ場合に、顕著に短い緩和時間で自己相関関数の減衰が始まっていた。また、Chol:7keto=1:1も7ketoと同じくステロール濃度が20%では自己相関関数が減衰し始める緩和時間が長くなった。結果から、DPPC膜にChol:7keto=1:1が含まれた場合、ステロール濃度が10%まではCholや7ketoを含む膜も小さな粒子が形成されやすく、そこからステロール濃度が上昇するにつれて大きな粒子が形成されやすくなることが示唆された。

### [3] 結論

DOPC/DPPC/Cholの組成で観察された膜相分離構造は、Cholの半分が7ketoに置き換えると核形成成長過程の相分離が促進され

る。一方、7 $\beta$ が含まれる膜では相分離が阻害され一様な相状態が多く観察された。また、DLS法による測定からChol:7keto=1:1を含むDPPC膜の粒子が小さくなりやすい相互作用があることが示唆された。

これまで、多くの研究において多成分脂質膜の相分離形成は疎水性相互作用が支配的であるとされてきたが、本研究では、ステロールの構造の一部が親水性置換基に置き換わった酸化コレステロールを用いた系で、同じ位置についた親水性置換基でもその種類により、脂質膜分子間の相互作用に与える影響が異なることを明らかにした。また、親水性置換基同士の相互作用が相分離形成に影響を与えることを示唆した。

本研究で得られた知見は、酸化を考慮した脂質膜相分離形成の解明や、親水性置換基を持った化合物を含む脂質膜のモデル膜理論の構築さらには、さまざまな物質と膜との相互作用解析、そして、実際の細胞においてもラフト、非ラフト領域から発展させた詳細な相状態の構造や、生体膜ダイナミクスの構造制御メカニズムの解明にも研究を展開することができると考えている。

### 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15件)

- (1) "Endo- and Exocytic Budding Transformation of Slow-Diffusing Membrane Domains Induced by Alzheimer's Amyloid Beta" M. Morita, T. Hamada, M.C.Vestergaard, M. Takagi. Phys. Chem. Chem. Phys., 16, 8773-8777 (2014). (査読有)
- (2) "Dynamical formation of lipid bilayer vesicles from lipid-coated droplets across a planar monolayer at an oil/water interface" H. Ito, T. Yamanaka, S. Kato, T. Hamada, M. Takagi, M. Ichikawa, K. Yoshikawa Soft Matter, 9, 9539-9547 (2013). (査読有)
- (3) "The effect of oxysterols on the interaction of Alzheimer's amyloid beta with model membranes" H. T. T. Phan, T. Hata, M. Morita, T. Yoda, T. Hamada, M. C. Vestergaard, M. Takagi. Biochim. Biophys. Acta, Biomembr., 1828, 2487-2495 (2013). (査読有)
- (4) "Dynamic morphological changes induced by GM1 and protein interactions on the surface of cell-sized liposomes" S. Dhingra, M. Morita, T. Yoda, M. C. Vestergaard, T. Hamada, M. Takagi Materials, 6, 2522-2533 (2013). (査読有)
- (5) "Antimicrobial activity and mechanism of action of a novel cationic  $\alpha$ -helical dodecapeptide, a partial sequence of cyanate lyase from rice" N. Takei, N. Takahashi, T. Takayanagi, A. Ikeda, M. Takagi, T. Hamada, E. Saitoh, A. Ochiai, T. Tanaka, M. Taniguchi. Peptides, 42, 55-62 (2013). (査読有)

- (6) "Membrane fusion and vesicular transformation induced by Alzheimer's Amyloid beta" M. C. Vestergaard, M. Morita, T. Hamada, M. Takagi. *Biochim. Biophys. Acta, Biomembr.*, 1828, 1314–1321 (2013). (査読有)
- (7) "Size-dependent partitioning of nano/micro-particles mediated by membrane lateral heterogeneity" T. Hamada, M. Morita, M. Miyakawa, R. Sugimoto, M.C. Vestergaard, M. Takagi. *J. Am. Chem. Soc.*, 134, 13990–13996 (2012). (査読有)
- (8) "Ion Permeation by a Folded Multiblock Amphiphilic Oligomer Achieved by hierarchical construction of self-assembled nanopores " T. Muraoka, T. Shima, T. Hamada, M. Morita, M. Takagi, K.V. Tabata, H. Noji, K. Kinbara. *J. Am. Chem. Soc.*, 134, 19788–19794 (2012). (査読有)
- (9) "Thermo-induced vesicular dynamics of membranes containing cholesterol derivatives" T. Yoda, M. C. Vestergaard, T. Hamada, L.P.T. Minh, M. Takagi. *Lipids*, 47, 813-820 (2012). (査読有)
- (10) "Selective localization of Alzheimer's amyloid beta in membrane lateral compartments" M. Morita, T. Hamada, Y. Tendo, T. Hata, M.C.Vestergaard, M. Takagi. *Soft Matter*, 8, 2816-2819 (2012). (査読有)
- (11) "Physicochemical profiling of surfactant-induced membrane dynamics in a cell-sized liposome" T. Hamada, H. Hagihara, M. Morita, M.C. Vestergaard, Y. Tsujino, M. Takagi. *J. Phys. Chem. Lett.*, 3, 430-435 (2012). (査読有)
- (12) "Lateral phase separation in tense membranes" T. Hamada, Y. Kishimoto, T. Nagasaki, M. Takagi. *Soft Matter*, 7, 9061-9068 (2011). (査読有)
- (13) "Photochemical control of membrane raft organization" T. Hamada, R. Sugimoto, T. Nagasaki, M. Takagi. *Soft Matter*, 7, 220-224 (2011). (査読有)
- (14) "The Effect of oxysterols on thermo-sensitivity of lipid vesicles" M.C. Vestergaard, T. Yoda, T. Hamada, Y. Akazawa-Ogawa, Y. Yoshida, M. Takagi. *Biochim. Biophys. Acta, Biomembr.*, 1808, 2245-2251 (2011). (査読有)
- (15) "Mimicking multipass transmembrane proteins: Synthesis, assembly and folding of alternating amphiphilic multiblock molecules in liposomal membranes". T. Muraoka, T. Shima, T. Hamada, M. Morita, M. Takagi, K. Kinbara. *Chem. Comm.*, 47, 194-196 (2011). (査読有)

〔学会発表〕(101件・最終年度のみ記載)

- (1) T. Yoda, W. Inui, H.T.T.Phan, N. Shimokawa, M.C. Vestergaard, T. Hamada, M. Takagi. Effects of lipid oxidation products on phase separation of biomimetic membrane. *Soft Condensed Matter Physics, Gordon Research Seminar: Complexity in Soft Matter*, 2013年8

- 月18日 Colby-Sawyer College New London, NH USA
- (2) T. Yoda, H.P.T.Thanh, M.C. Vestergaard, T. Hamada, M. Takagi. Thermo-responsive dynamics of membranes and liquid crystals containing cholesterol derivatives. *IGER International Symposium*. 2013年9月2日 Nagoya Univ
- (3) N.Shimokawa, H.Himeno, T. Hamada, M. Takagi. Phase separation in charged lipid membranes with and without addition of salt. *International Soft Matter Conference 2013* 2013年9月16日 SapienzaUniversita'di Rome Italy.
- (4) 藪内里実、遠藤智史、白京玉、星野邦秀、辻野義雄、下川直史、高木昌宏  
冷感剤メントールの膜流動性への影響と信号伝達 第65回 日本生物工学会大会 2013年9月20日 広島国際会議場
- (5) 依田毅、乾航、Phan Huong T. T.、下川直史、Mun'delanjii Vestergaard、濱田勉、高木昌宏  
生体モデル膜における脂質酸化と相分離構造 第65回 日本生物工学会大会 2013年9月20日 広島国際会議場
- (6) 乾航、Phan Huong Thi Thanh、依田毅、下川直史、高木昌宏  
膜相分離構造に及ぼす酸化コレステロールの影響 第65回 日本生物工学会大会 2013年9月20日 広島国際会議場
- (7) 下川直史、長田真理子、高木昌宏  
ハイブリッド脂質を含む脂質二重膜でのミクロ相分離構造 日本物理学会 2013年秋季大会 2013年9月26日 徳島大学
- (8) 依田毅・乾航、Phan Huong T. T.、下川直史、Mun'delanjii Vestergaard 高木昌宏  
生体モデル膜のドメイン構造安定性における脂質酸化の影響 第7回バイオ関連化学シンポジウム 2013年9月27日 名古屋大学東山キャンパス 豊田講堂・野依学術交流館
- (9) 乾航、Phan Huong Thi Thanh、依田毅、下川直史、M.C.Vestergaard、濱田勉、高木昌宏  
酸化コレステロール含有生体模倣膜のドメイン形成 第7回バイオ関連化学シンポジウム 2013年9月29日 名古屋大学東山キャンパス 豊田講堂・野依学術交流館
- (10) H. T.T Phan, M. Morita, T. Yoda, N. Shimokawa, M.C.Vestergaard, Takagi. Interaction of Alzheimer's amyloid beta with oxysterol-containing membranes. *International Symposium of the German Society for Biochemistry and Molecular Biology: Molecular Life Sciences* 2013年10月4・5日 Goethe University, Frankfurt, Germany
- (11) N. Sharma, P. Gusain, 依田毅, 下川直史, 高木昌宏. Interaction of Warm-Sensing Chemical Capsaicin with the Biomimetic membranes. 第51回生物物理学会年会 2013年10月28日 京都国際会館
- (12) P.Gusain, N. Sharma, 依田毅, 下川直史, 高木昌宏. Dynamic Response of Menthol on

Thermo-Induced Cell Membrane : More than Receptors. 第 51 回生物物理学会年会 2013 年 10 月 28 日 京都国際会館

(13) 依田毅, 乾 航, Phan Huong T. T., 下川直史, Mun'delanjii Vestergaard 瀧田勉, 高木昌宏 脂質酸化物 による生体模倣膜のドメイン形成. 第 51 回生物物理学会年会 2013 年 10 月 30 日 京都国際会館

(14) H.T.T Phan, M. Morita, T. Yoda, N.Shimokawa, M.C.Vestergaard, M.Takagi Effect of cholesterol and 7-ketocholesterol on localization of Alzheimer's amyloid beta (A $\beta$  42) in membrane domains 第 51 回生物物理学会年会 2013 年 10 月 30 日 京都国際会館

(15) N. Sharma, 依田毅, 下川直史, 高木昌宏 Effect of Capsaicin on Thermally Induced Lipid Bilayers. The 2nd. Life Sciences and Biological Engineering 2013 年 11 月 8 日 RIHGA Royal hotel Osaka

(16) P.Gusain, N.Sharma, 依田毅, 下川直史, 高木昌宏 .Effect of Menthol on Thermo-Induced Cell Membrane. The 2nd. Life Sciences and Biological Engineering. 2013 年 11 月 8 日 RIHGA Royal hotel Osaka

(17) 下川直史, 長田真理子, 高木昌宏 モデル細胞膜での非対称リン脂質が形成するミクロ相分離構造

平成 25 年度北陸地区講演会と研究発表 2013 年 11 月 22 日 石川県ハイテク交流センター

(18) 藪内里実, 遠藤智史, 白京玉, 星野邦秀, 辻野義雄, 下川直史, 高木昌宏. T 細胞における細胞膜の流動性と信号伝達. 平成 25 年度北陸地区講演会と研究発表会 2013 年 11 月 22 日 石川県ハイテク交流センター

(19) 菅原 恒, 依田 毅, 下川 直史, 高木 昌宏 局所麻酔薬を含む生体模倣膜のダイナミクス 平成 25 年度北陸地区講演会と研究発表会 2013 年 11 月 22 日 石川県ハイテク交流センター

(20) 乾 航, H.T.T.Phan, 依田 毅, 下川直史, M.C.Vestergaard, 瀧田勉, 高木昌宏. 生体モデル膜におけるドメイン形成と酸化コレステロール 平成 25 年度北陸地区講演会と研究発表会 2013 年 11 月 22 日 石川県ハイテク交流センター

(21) H.T.T.Phan, M.Morita, T.Yoda, N.Shimokawa, M.C.Vestergaard, M.Takagi. Localization of Alzheimer's amyloid beta (A $\beta$  42) in membrane domains: role of cholesterol and its oxidation. 平成 25 年度北陸地区講演会と研究発表会 2013 年 11 月 22 日 石川県ハイテク交流センター

(22) 依田毅, 乾 航, Phan Huong T. T., 下川直史, Mun ' delanjii Vestergaard 瀧田勉, 高木昌宏 脂質酸化物含有細胞サイズリポソームの相分離構造. 平成 25 年度北陸地区講演会と研究発表会. 2013 年 11 月 22 日. 石川県ハイテク交流センター

(23) 下川直史, 長田真理子, 高木昌宏 ハイブリッド脂質を含むリン脂質二重膜で

の相分離構造. 第 3 回ソフトマター研究会 2013 年 12 月 14 日 首都大学東京

(24) 下川直史, 姫野泰輝, 齊田拓巳, 瀧田勉, 高木昌宏. 荷電脂質が支配するリン脂質二重膜での相挙動. 新学術領域研究「ゆらぎと構造の協奏」第 1 回領域研究会 2013 年 12 月 25 日 KKR ホテル熱海

(25) 乾 航, 依田 毅, Phan Huong Thi Thanh, 下川 直史, M.C.Vestergaard., 瀧田勉, 高木昌宏 酸化コレステロールを含む生体モデル膜のドメイン形成と分子間相互作用 日本化学会第 94 春季年会 2014 年 3 月 27 日 名古屋大学東山キャンパス

(26) 藪内里実, 遠藤智史, 白京玉, 星野邦秀, 辻野義雄, 下川直史, 高木昌宏 T 細胞における冷感剤メントールの膜流動性への影響を信号伝達 日本化学会第 94 春季年会 2014 年 3 月 27 日 名古屋大学東山キャンパス

(27) 竹村征樹, 依田毅, 下川直史, 辻野義雄・高木昌宏 アミノ酸系界面活性剤による生体模倣膜ダイナミクスと皮膚刺激 日本化学会第 94 春季年会(2014) 2014 年 3 月 27 日 名古屋大学東山キャンパス

(28) T. Yoda, W.Inui, H.T.T.Phan, N. Shimokawa M.C. Vestergaard, T. Hamada, M. Takagi. Phase separation of biomimetic membranes under oxidative stress. 日本化学会第 94 春季年会 2014 年 3 月 27 日 名古屋大学東山キャンパス

(29) 菅原 恒, 依田 毅, 下川 直史, 高木 昌宏 局所麻酔薬の生体模倣膜相互作用とダイナミクス 日本化学会第 94 春季年会 2014 年 3 月 27 日 名古屋大学東山キャンパス

(30) 下川直史, 長田真理子, 高木昌宏 ハイブリッド脂質を含むリン脂質二重膜でのドメイン形成 日本物理学会第 69 回年次大会 2014 年 3 月 30 日 東海大学 湘南キャンパス

(31) 姫野泰輝, 下川直史, 瀧田勉, 高木昌宏 ベンケル系における荷電脂質が引き起こす相分離構造 日本物理学会第 69 回年次大会 2014 年 3 月 30 日 東海大学 湘南キャンパス

(32) 齊田拓巳, 姫野泰輝, 下川直史, 高木昌宏 塩の添加による荷電脂質膜の相分離 日本物理学会第 69 回年次大会 2014 年 3 月 30 日 東海大学 湘南キャンパス

〔図書〕(計 0 件)

〔産業財産権〕(計 0 件)

〔その他〕・研究室ホームページ

<http://www.jaist.ac.jp/ms/labs/takagi/>

## 6 . 研究組織

(1)・研究代表者

高木 昌宏 (TAKAGI MASAHIRO)

北陸先端科学技術大学院大学・マテリアルサイエンス研究科・教授 00183434

・連携研究者

瀧田 勉 (TSUTOMU HAMADA)

北陸先端科学技術大学院大学・マテリアルサイエンス研究科・准教授 40432140