

令和 5 年 4 月 18 日現在

機関番号：37107

研究種目：基盤研究(C)（一般）

研究期間：2019～2022

課題番号：19K07036

研究課題名（和文）人工調製肺サーファクタントの機能性フッ素ハイブリッド化への展開

研究課題名（英文）Development of Artificial Lung Surfactant into Functional Fluorine Hybridization

研究代表者

中原 広道（Nakahara, Hiromichi）

第一薬科大学・薬学部・教授

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）：本研究では、肺サーファクタントを利用したDDSの基盤研究を行い、以下の成果を得た。ジェミニ型rTzを用いて、DDSに有用な相互作用を示す可能性があることが示唆された。ジェミニ型界面活性剤を使用し、疎水性薬物モデル化合物の可溶化現象を調べ、被可溶化物が界面活性剤ミセルの極性領域に濃縮する可能性が示唆された。IEDDA反応を空気/水界面で解明し、生体内でのイメージング・センシングに応用されることが期待される。水と空気の境界面を数値モデル化し、表面電位データの解析を可能にし、肺胞表面におけるイオンの遷移のメカニズム解明にも貢献する成果が得られた。

研究成果の学術的意義や社会的意義

人工調製型肺サーファクタント（LS）は、呼吸窮迫症候群だけでなく、肺ガンやSARS、COPDの緩和にも期待されます。動物由来型に比べて研究は遅れていますが、LSの作用メカニズムの解明により、安全性や薬効面に優れた代替RDS治療薬の開発が期待されます。また、フッ素化合物をLS添加物として応用することにより、LS成分や異物の除去、肺胞表面のガス交換負担の軽減が期待されます。さらに、革新的なフッ素・ハイブリッド型LSや人工調製型LSの低価格化が実現すれば、呼吸器症状の即時緩和に貢献し、世界各国の医療費負担の軽減や社会的問題の解消につながると期待されます。

研究成果の概要（英文）：The aim of this study was to provide valuable information on the foundation research of DDS using lung surfactants. First, the interaction between a Gemini-type rTz and the membrane components of the lungs was examined, indicating the potential for useful interactions in DDS. Second, the solubilization phenomenon of a hydrophobic drug model compound was investigated using a Gemini-type surfactant, and the solubilization position was evaluated, suggesting the possibility that the solubilized material could be concentrated in the polarity region of the surfactant micelle. Third, the IEDDA reaction was elucidated at the air-water interface, with expected applications in efficient selection of conditions and imaging sensing in vivo. Fourth, a numerical model was developed for the phenomena controlled at the boundary between water and air, enabling analysis of surface potential data and contributing to the elucidation of the ion transition mechanism on the alveolar surface.

研究分野：物理系薬学

キーワード：肺サーファクタント 呼吸窮迫症候群 部分フッ素化合物 界面化学 生物物理化学

## 様式 C-19、F-19-1、Z-19 (共通)

### 1. 研究開始当初の背景

肺サーファクタントは肺胞表面を覆い、肺機能の恒常性を維持する重要な役割を果たしている。しかし、肺サーファクタントが欠乏すると新生児呼吸窮迫症候群や急性呼吸窮迫症候群を発症する。現在の治療薬は動物由来型であるが、アレルギーを誘発する危険性や高コストによる適用制限がある。申請者等はモデルペプチドを用いた新規人工調製型肺サーファクタントの開発を行っており、既存の治療薬と同等の界面物性や肺内物性を示している。これらの研究成果は国内外で高い評価を得ている。現在、アメリカの人工調製型肺サーファクタントがFDAによって認可されているものの、肺機能や薬効の面で動物由来型に劣るとされている。申請者等の研究は安全性やコスト面に優れた人工調製型肺サーファクタントの開発に向けた取り組みであり、新しい治療薬の可能性を秘めている。ただし、申請者等の研究はまだ実験的段階にあり、臨床応用における効果や安全性の確認が必要である。今後の研究によって、人工調製型肺サーファクタントの開発が進み、肺機能障害を持つ患者の治療に新たな選択肢が提供されることが期待される。

### 2. 研究の目的

人工調製型肺サーファクタント(LS)の必要性は、NRDSやARDS疾患への適用という側面のみならず、近年死亡率が急速に上昇している肺ガン、SARS、COPD等による重篤な末期症状の緩和からも、その必要性が増すことが期待されている。人工調製型LSは動物由来型に比べ研究が遅れており、未だ動物由来型に勝るものは報告されていない。人工調製型LSを界面科学的、肺内動力学的に解析することは、LSの作用メカニズムを解明する上で必要不可欠であり、また動物由来型に替わり安全面、コスト面、薬効面に優れた代替RDS治療薬の開発へと繋がる可能性を十分に秘めている。また、部分フッ素化合物(FnHm)は強烈な疎水性と疎油性、高い温度安定性、優れた酸素溶解性の点でLS添加物として大いに期待できる。FnHmのLSへの応用展開は申請者等が国際的に先導しており、LS膜上に添加された表面ミセルは、可溶化による不要なLS成分・異物の除去や肺胞表面におけるガス交換の負担軽減への応用が期待できる。このように、革新的フッ素・ハイブリッド型LSや人工調製型LSの超低価格化が実現できれば、喘息等に由来する呼吸器症状の即時緩和に大いに貢献できると考えている。本研究成果は、日本国内外のLS研究において、革新的なアプローチや先導的な研究として高い評価を受けており、LSの作用メカニズムの解明や新たな治療法の開発への展望を示している。

### 3. 研究の方法

令和元年度：呼吸に伴う膜分子排除メカニズムの解明

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、及び排出現象の相関関係を明らかにする【改良型単分子膜測定装置、各種顕微鏡】。

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を明らかにする【偏光変調赤外反射吸収分光法】。

令和2年度：多岐に亘る呼吸器疾患への適用拡大に向けた超低価格化

FnHmを添加剤としてLS調製物に組み込み、高価であるDPPCの使用量を抑える。DPPCの低用量化が困難な場合は、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の調製を試みる【物性評価法は、 に準じる】。

令和3年度：表面ミセル現象を応用した革新的フッ素・ハイブリッド型LSへの挑戦

FnHmの膜分子排出促進作用のメカニズムを明らかにする【物性評価法は、 に準じる】。

令和4年度：表面ミセルを形成するFnHmをLS膜上に添加し、表面ミセル及びその会合体の形成メカニズム、膜の圧縮・拡張時における機能・効果を精査する【物性評価法は、 に準じる】。

### 4. 研究成果

(1) 私たちの研究室では、肺サーファクタントを利用したドラッグデリバリー(DDS)の基礎研究を行っています。この研究の一環として、2つの種類のテトラジン誘導体と生体膜成分との相互作用を調べました。テトラジンは水中でテトラシクロオクテンなどと非常に速く反応する性質があります(逆電子要請型Diels-Alder反応)。そのため、生体イメージングや分析試薬としても期待されています。特に最近では、腫瘍イメージングを目的としたアミンセンシングやタンパク質修飾に応用されています。私たちの研究室では、これまでに水に不溶かつ還元型のテトラジン誘導体(rTz-C18という名称で、飽和炭化水素鎖の長さが18のもの)と生体膜脂質との相互作用を評価してきました。この研究では、新たにジェミニ型rTz(C18-rTz-C18という名称で、飽和炭化水素鎖が2つあるもの)を用いて、気液界面における脂質との相互作用を単分子膜手法で詳しく調べました。また、同時に蛍光顕微鏡、プリユースター角顕微鏡(BAM)、原子間力顕微

鏡 (AFM) での観察を行い、形態学的な解析も行いました。二成分の脂質 / C18-rTz-C18 系のデータから、2次元の相図を作成しました。その結果、良好な混和挙動が確認されました。また、C18-rTz-C18 は、rTz-C18 と同様に細胞膜の内膜に多く存在する DPPE と特異的に相互作用し、崩壊圧低下作用を引き起こすことが分かりました。さらに形態学的解析により、人工膜の液体膨張 (LE) / LC 共存領域の画像から、2種類の LC 相が共存することを突き止めました。

(2) 肺の表面活性剤を利用した薬物の送達システムの基礎研究の一環として、界面活性剤ミセル内での薬物の溶解現象を調べました。この研究では、2つの炭化水素鎖を持つジェミニ型界面活性剤を使用しました。ジェミニ型界面活性剤は、水に溶けにくい部分と水に溶けやすい部分が結合した二量体の形をしています。ジェミニ型界面活性剤は、通常の界面活性剤と比べて、非常に低い臨界ミセル濃度 (ミセルができる濃度の閾値)、高い表面活性、特殊な構造を持ち、優れた性質を持っています。また、有機化合物が界面活性剤のミセルに取り込まれると、その溶解度が見かけ上増加します。この研究では、プロゲステロン、エストラジオール、テストステロンなどの疎水性薬物やそれらの誘導体をモデル化合物として使用しました。ジェミニ型界面活性剤の臨界ミセル濃度より低い濃度では、これらの薬物の溶解度はほとんど変化しませんでした。臨界ミセル濃度を超えると、溶解度が濃度に依存して増加しました。これらの溶解現象を熱力学的に調べた結果、疎水性薬物の溶解はエントロピーによって促進されることが分かりました。また、吸収スペクトルや 2D ROESY NMR スペクトルを用いて、ジェミニ型界面活性剤ミセル内での薬物の溶解位置を評価しました。さらに、UV スペクトル測定により、ステロイドの親水性基と骨格の立体的な大きさによって、溶解した薬物が界面活性剤ミセルの極性領域に集中する可能性が示唆されました。

(3) 人工調製肺サーファクタントの効果及び薬効を増加させる研究の一環として、空気 / 水界面における逆電子要求型ディールスアルダー (IEDDA) 反応を界面科学的に解明しました。反応に使用する物質としてテトラジン (C18-Tz) とノルボルネン誘導体 (C16-NCA) を使用しました。これらの物質を空気 / 水界面に作製された単分子膜に展開し、表面特性を表面圧 - 分子面積や表面電位 - 分子面積等温線を用いて解析しました。また、蛍光顕微鏡を用いて反応の進行状況を観察しました。最初に、比較データとして、IEDDA 反応用の有機溶媒の中に二成分を混合したものを用意し、反応溶液から展開された単分子膜の特性を反応時間の関数として評価しました。その後、別々の原液から C18-Tz と C16-NCA の単分子膜を空気 / 水界面に作製しました。単分子膜の表面挙動の分子面積、二成分の表面組成、単分子膜の圧縮速度、および温度による変化を調べました。そして、2つの方法から得られた結果を比較することで、反応場である空気相が反応効率に及ぼす影響について考察しました。有機溶媒中での IEDDA 反応は、二成分の組成によって 7 日以内に終了しました。これに対し、空気 / 水界面上で初めて出会う二成分の反応は、より遅い速度で進行することが分かりました。空気相の存在と長鎖炭化水素のテトラジンとノルボルネンへの導入により、分子運動が乱れ、界面に固定されるためだと考えられます。このように、二成分系の IEDDA 反応は、空気 / 水界面で妨げられることが実証されました。この発見は、バイオメディカル分野などでの IEDDA 反応の効率的な条件選択や生体内でのイメージング・センシングへの応用に有用だと考えています。

(4) 空気と水の境界付近で起こる電解質の現象は重要で、その分布はポアソン・ボルツマン統計に従います。しかし、特定の電解質については解析的な解が得られないため、私たちの研究グループは実験と数値計算を組み合わせて新しい数値モデルを開発しました。このモデルは、異なる荷電を持つ電解質に適用され、表面の電荷データを説明します。実験データは、表面の性質である表面張力や表面電位を測定することができますが、その基本的なメカニズムはまだはっきりしていません。そこで、私たちは実験と数値計算を組み合わせて検証を試みました。この数値モデルは、塩化マグネシウム水溶液の表面電荷を説明することができます。また、誘電率を使用することで、イオン濃度をより正確にモデル化することができます。これにより、このモデルは複数の種類のイオンを含む水溶液にも拡張することができます。私たちの研究グループは、今後このモデルを分子シミュレーションと組み合わせて使用し、より幅広い応用を目指しています。また、これらの研究成果を活かし、肺胞表面におけるイオンの遷移のメカニズムを解明していきます。

## 5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計10件（うち査読付論文 10件 / うち国際共著 5件 / うちオープンアクセス 2件）

1. 著者名 Nguyen Cuong V., Phan Chi M., Nakahara Hiromichi, Shibata Osamu	4. 巻 344
2. 論文標題 Ionic distribution of MgCl <sub>2</sub> near the alcohol/water interface	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Journal of Molecular Liquids	6. 最初と最後の頁 117902 ~ 117902
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.molliq.2021.117902	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 Nakahara Hiromichi, Hagimori Masayori, Kannaka Kento, Mukai Takahiro, Shibata Osamu	4. 巻 211
2. 論文標題 Inverse electron-demand diels-alder reactions of tetrazine and norbornene at the air-water interface	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Colloids and Surfaces B: Biointerfaces	6. 最初と最後の頁 112333 ~ 112333
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.colsurfb.2022.112333	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 Nguyen Cuong V., Nakahara Hiromichi, Shibata Osamu, Phan Chi M.	4. 巻 298
2. 論文標題 Adsorption of sodium iodine at air/water interface	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Journal of Molecular Liquids	6. 最初と最後の頁 112076 ~ 112076
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.molliq.2019.112076	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 Ideguchi Hiroki, Takasaki Yuya, Kondo Shintaro, Nakanose Mai, Teradahira Nana, Yamamoto Yumeka, Mouri Umi, Nakahara Hiromichi	4. 巻 69
2. 論文標題 Solubilization of Progesterone and its Derivatives into Gemini Surfactant Solutions	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Journal of Oleo Science	6. 最初と最後の頁 557 ~ 562
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.5650/jos.ess20007	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 Nguyen Cuong V., Nakahara Hiromichi, Phan Chi M.	4. 巻 69
2. 論文標題 Surface Potential of the Air/Water Interface	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Journal of Oleo Science	6. 最初と最後の頁 519 ~ 528
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.5650/jos.ess20024	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 該当する

1. 著者名 Nakahara Hiromichi, Krafft Marie Pierre, Shibata Osamu	4. 巻 21
2. 論文標題 How Self Assembled Nanodomains Can Impact the Organization of a Phospholipid Monolayer Flower Like Arrays	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 ChemPhysChem	6. 最初と最後の頁 1966 ~ 1970
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1002/cphc.202000496	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 Kannaka Kento, Sano Kohei, Nakahara Hiromichi, Munekane Masayuki, Hagimori Masayori, Yamasaki Toshihide, Mukai Takahiro	4. 巻 36
2. 論文標題 Inverse Electron Demand Diels?Alder Reactions in the Liposomal Membrane Accelerates Release of the Encapsulated Drugs	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Langmuir	6. 最初と最後の頁 10750 ~ 10755
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1021/acs.langmuir.0c01525	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 Nakahara Hiromichi, Nishino Ayami, Tanaka Ayaka, Fujita Yoshika, Shibata Osamu	4. 巻 297
2. 論文標題 Interfacial behavior of gemini surfactants with different spacer lengths in aqueous medium	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Colloid and Polymer Science	6. 最初と最後の頁 183 ~ 189
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1007/s00396-018-4459-8	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 Nakahara Hiromichi、Minamisono Muneaki、Shibata Osamu	4. 巻 181
2. 論文標題 Lateral interaction of cholesterol with a semifluorinated amphiphile at the air-water interface	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Colloids and Surfaces B: Biointerfaces	6. 最初と最後の頁 1035 ~ 1040
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.colsurfb.2019.06.072	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 Nakahara Hiromichi、Minamisono Muneaki、Shibata Osamu	4. 巻 228
2. 論文標題 Fluidity of binary monolayers of semi-fluorinated and non-fluorinated fatty alcohols at the air-water interface	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Journal of Fluorine Chemistry	6. 最初と最後の頁 109408 ~ 109408
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.jfluchem.2019.109408	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19件 (うち招待講演 1件 / うち国際学会 6件)

1. 発表者名 中原 広道, Krafft Marie Pierre、柴田 攻
2. 発表標題 リン脂質単分子膜上にスタッキングされた自己組織化ナノドメインの界面科学的評価
3. 学会等名 日本薬学会第142回年会
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 太田 将仁, 宮崎 綾, 草苺 彩夏, 松本 彩花, 大塚 綾乃, 渡辺 賢市, 中原 広道
2. 発表標題 ジェミニ型界面活性剤ミセルにおけるプロゲステロンの可溶化位置
3. 学会等名 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)
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 Hiromichi Nakahara, Marie Pierre Krafft, Osamu Shibata
2. 発表標題 Langmuir monolayer properties of binary system of apolar gemini amphiphiles with DPPC
3. 学会等名 the World Congress on Oils and Fats & ISF Lectureship Series in 2020 (国際学会)
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 Hiromichi Nakahara, Masayori Hagimori, Takahiro Mukai, Osamu Shibata
2. 発表標題 Langmuir monolayer properties of a tetrazine-containing Gemini amphiphile with biomembrane lipids
3. 学会等名 the World Congress on Oils and Fats & ISF Lectureship Series in 2020 (国際学会)
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 中原 広道, 南園 宗映, 柴田 攻
2. 発表標題 部分フッ素化アルコールとコレステロールの2成分単分子膜挙動
3. 学会等名 日本薬学会第140回年会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 中原 広道, Krafft Marie Pierre, 柴田 攻
2. 発表標題 リン脂質単分子膜上にスタッキングされた自己組織化ナノドメイン
3. 学会等名 日本薬学会第140回年会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 甘中 健登, 佐野 紘平, 中原 広道, 宗兼 将之, 山崎 俊栄, 萩森 政頼, 向 高弘
2. 発表標題 化学反応を介した薬物放出促進を可能とするリポソーム製剤の開発
3. 学会等名 日本薬学会第140回年会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 甘中 健登, 佐野 紘平, 中原 広道, 宗兼 将之, 山崎 俊栄, 萩森 政頼, 向 高弘
2. 発表標題 リポソーム膜上における化学反応とそれに伴う膜の物性変化に基づいたリポソームからの薬物放出制御
3. 学会等名 第36回日本DDS学会学術集会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 甘中 健登, 佐野 紘平, 中原 広道, 宗兼 将之, 山崎 俊栄, 萩森 政頼, 向 高弘
2. 発表標題 リポソーム膜における生体直交型クリックケミストリーによる薬物放出制御法の開発
3. 学会等名 日本薬学会関西支部大会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 Hiromichi Nakahara, Marie Pierre Krafft, and Osamu Shibata
2. 発表標題 Surface nanodomains of semi-fluorinated alkanes on phospholipid monolayers
3. 学会等名 Nature Inspires Creativity Engineers (NICE) 2020 International Conference (招待講演) (国際学会)
4. 発表年 2020年



1. 発表者名 中原 広道、柴田 攻
2. 発表標題 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
3. 学会等名 日本薬学会第139回年会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 中原 広道、萩森 政頼、向 高弘、柴田 攻
2. 発表標題 テトラジン誘導体を有するジェミニ型両親媒性物質と生体脂質の相互作用解析
3. 学会等名 日本油化学会第58回年会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 秋貞 英雄、中原 広道、柴田 攻
2. 発表標題 Gemini-Mono活性剤混合物のCMC予測式 - Rubingh式へのコメント
3. 学会等名 日本油化学会第58回年会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Hiromichi Nakahara, Masayori Hagimori, Takahiro Mukai, Osamu Shibata
2. 発表標題 Interactions of Tetrazine Derivatives with Biomembrane Lipids at the Air-Water Interface
3. 学会等名 OKINAWA COLLOIDS (国際学会)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Hiromichi Nakahara, Ayami Nishino, Ayaka Tanaka, Yoshika Fujita, Osamu Shibata
2. 発表標題 Surface behavior of gemini surfactants with different spacer lengths in aqueous medium
3. 学会等名 33rd CONFERENCE OF THE EUROPEAN COLLOID AND INTERFACE SOCIETY (国際学会)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Hiromichi Nakahara, Hiroaki Nishizaka, Kensuke Iwasaki, Yu Otsuji, Mika Sato, Keisuke Matsuoka, Osamu Shibata
2. 発表標題 Spacer role of Gemini surfactants in solubilization into their micelles
3. 学会等名 33rd CONFERENCE OF THE EUROPEAN COLLOID AND INTERFACE SOCIETY (国際学会)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 中原 広道、南園 宗映、柴田 攻
2. 発表標題 コレステロールと部分フッ素化アルコールからなる単分子膜の流動性について
3. 学会等名 第36回日本薬学会九州支部大会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 井手口 博紀、高崎 裕也、山本 夢夏、中原 広道
2. 発表標題 ジェミニ型界面活性剤ミセルに対するプロゲステロン類の可溶化挙動
3. 学会等名 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)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 増田 優作、寺平 奈々、三浦 正道、玉木 泉、中原 広道
2. 発表標題 テストステロンを可溶化したジェミニ型界面活性剤溶液の解析
3. 学会等名 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)
4. 発表年 2019年

〔図書〕 計1件

1. 著者名 中原 広道 他68名	4. 発行年 2019年
2. 出版社 技術情報協会	5. 総ページ数 586
3. 書名 界面活性剤の選び方、使い方 事例集	

〔産業財産権〕

〔その他〕

<p>第一薬科大学 薬剤設計学分野  <a href="https://www.daiichi-cps.ac.jp/education/lab/451/">https://www.daiichi-cps.ac.jp/education/lab/451/</a>          ReseachGate  <a href="https://www.researchgate.net/researchmap">https://www.researchgate.net/researchmap</a>  <a href="https://researchmap.jp/">https://researchmap.jp/</a>          第一薬科大学 薬剤設計学分野  <a href="http://www.daiichi-cps.ac.jp/kenkyu/lab13.html">http://www.daiichi-cps.ac.jp/kenkyu/lab13.html</a>          ReseachGate  <a href="https://www.researchgate.net/researchmap">https://www.researchgate.net/researchmap</a>  <a href="https://researchmap.jp/">https://researchmap.jp/</a>          第一薬科大学 薬剤設計学分野  <a href="http://www.daiichi-cps.ac.jp/kenkyu/lab13.html">http://www.daiichi-cps.ac.jp/kenkyu/lab13.html</a>          ReseachGate  <a href="https://www.researchgate.net/researchmap">https://www.researchgate.net/researchmap</a>  <a href="https://researchmap.jp/">https://researchmap.jp/</a></p>
---

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	柴田 攻  (Shibata Osamu)		

6. 研究組織（つづき）

	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	萩森 政頼  (Hagimori Masayori)		
研究協力者	師井 義清  (Moroi Yoshikiyo)		

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			
オーストラリア	Curtin University			
フランス	Institut Charles Sadron			