

平成 23年 5月 14日現在

研究種目：基盤研究（C）
 研究期間：2008～2010
 課題番号：20500414
 研究課題名（和文）新たな人工調製肺サーファクタントのインテリジェント・ナノ医薬としての基礎検討
 研究課題名（英文）Basic Approach on Novel Synthetic Pulmonary Surfactant as Intelligent Nano-Medicine
 研究代表者
 柴田 攻（SHIBATA WOSAMU）
 長崎国際大学・薬学部薬学科・教授
 研究者番号：10117129

研究成果の概要（和文）：新規完全人工調製型肺サーファクタント(LS)のLS機能・機序に関して新たな知見が得られた。ホスファチジルグリセロール成分(陰イオン)とモデルペプチド(陽イオン)が静電的相互作用により膜表面積の減少に伴う2次構造変化(α -ヘリックスから β -シート構造)に耐性を示した。また部分フッ素化両親媒性物質(特にF8H110H)の添加によりHe13-5(人工ペプチド)成分の少量化が期待出来、更に人工調製型肺サーファクタントの物理化学的性質を大幅に増強する事が出来、臨床応用が期待出来る。

研究成果の概要（英文）： Our novel lung surfactant (LS) preparations show following: An electrostatic interaction between phosphatidylglycerol and peptide prevents irreversible transformation for the peptide from α -helix to β -sheet structures. And added partially fluorinated amphiphiles may be useful potential additives for synthetic LS preparations destined for treatment of RDS in premature infants and in adults.

交付決定額

(金額単位：円)

	直接経費	間接経費	合計
2008年度	1,400,000	420,000	1,820,000
2009年度	900,000	270,000	1,170,000
2010年度	1,100,000	330,000	1,430,000
年度			
年度			
総計	3,400,000	1,020,000	4,420,000

研究分野：総合領域

科研費の分科・細目：人間医工学・医用生体工学・生体材料学

キーワード：肺サーファクタント、ナノ医薬、超薄膜、表面・界面物性、インテリジェント・ナノ材料、Langmuir単分子膜、表面電位-面積等温線、原子間力顕微鏡（AFM）、蛍光顕微鏡（FM）、偏光変調赤外反射吸収法（PM-IRRAS）

1. 研究開始当初の背景

肺胞細胞より生成分泌される肺サーファクタントは、肺胞の表面張力を低下させることにより肺機能を司る生命維持に必須の脂

質-タンパク質複合体である。肺サーファクタント(LS)は肺胞表面を覆い、肺胞拡張時の負担(仕事)軽減、肺胞収縮時の虚脱防止、外来性ウイルス等に対する一次免疫に関与して

いる。肺胞 II 型細胞で合成・分泌された LS はラメラ構造、管状ミエリン構造へと形態を変え、肺胞表面の気/液界面に吸着し単分子膜を形成する。呼吸運動に伴って LS 単分子膜が巧みに表面活性作用を制御することにより、肺機能の恒常性が保たれています。この LS が欠乏すると先天性呼吸窮迫症候群 (NRDS) や後天性呼吸窮迫症候群 (ARDS) を発症します。現在、この治療薬としては動物由来のものが主流ですがアレルギーを引き起こす可能性、牛海綿状脳症 (BSE) 等の問題からその使用が懸念されている。またこの動物由来型薬物は抽出・精製過程に莫大な労力を伴うため、11 万円/vial (120mg) と非常に高価で、医療費問題の一端を担っており、また NRDS 以外は保険診療適用外の現状です。そこで我々は一連の疎水性・親水性バランスを持つアミノ酸 18 残基からなるモデルペプチドを新規に合成し、これらペプチドと生体膜との相互作用について研究を遂行してきた。本研究の推進は、単に新規 RDS 治療薬の開発に留まらず、医療費負担の軽減、BSE 対策といった社会的問題、さらには広範な呼吸器疾患 (喘息、SARS、COPD 等) への適用拡大へ大きく貢献できると考え、研究に着手した。

2. 研究の目的

肺サーファクタント (LS) に関連した研究は特に最近精力的に行われている。しかし動物抽出型 LS (Surfacten 等) についての報告は多く、人工調製型についての報告は少ないのが現状である。そこで本研究では種々の人工調製型 LS と Surfacten との *in vivo* 肺内物性 (ラット肺) を比較検討し、*in vitro* と *in vivo* 物性の相関関係を明確にすることを目的とする。その上で、以下の LS 調製物について研究を進展させ、呼吸機能のさらなる向上、また呼吸に伴う膜分子の排除メカニズムの解明及び応用面へと展開する。

- (1) 人工調製型 LS (DPPC/PG/PA/He1 13-5)
- (2) 部分フッ素化両親媒性物質を導入したフッ素ハイブリッド型人工調製 LS

3. 研究の方法

(1) 人工調製 LS は呼吸における肺胞内表面積の圧縮・拡張の負担を和らげる作用を示す。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 手法が頻用される。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での表面張力変化及び膜の配向変化に対し感度良く表面電位変化で捉えることが出来る。更に肺胞内は気/液界面が存在し、この状況も Modified Wilhelmy-Balance 手法によりシミュレート可能です。また BAM (ブリュースター角顕微鏡)、FM

(蛍光顕微鏡) により表面積の圧縮・拡張時における形態像 (マイクロスケール) を観察することができます。さらに、一定圧力で基板に累積した LB 膜を AFM (原子間力顕微鏡) で観察することにより形態像 (ナノスケール)、位相差像を同時に解析できます。そのため人工調製 LS の *in vitro* 物性の測定は Modified Wilhelmy-Balance システムによって得られる。

(2) まず成熟 Wistar ラットに生理食塩水で肺洗浄し、肺サーファクタント欠乏モデルを作製する。その欠乏モデルに対し、100%酸素による人工換気下で、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する。これら測定値から経時的肺コンプライアンス (一回換気量/気道内圧) の算出が可能となり、肺機能の回復や肺の柔軟性を評価可能である。またその後、ラット肺を気胸させ、静的な P (肺内圧) -V (肺容量) 曲線を測定する。得られた P-V 曲線を *in vitro* π -A ヒステシス曲線と比較対比し、*in vitro* / *in vivo* 間の相関関係について評価する。

4. 研究成果

人工調製型肺サーファクタント脂質の基本成分は 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) (=68:22:9, wt/wt/wt) を用いた。これは、羊水中の脂質組成と同様であり、最も有効な肺サーファクタント脂質混合物として多くの研究者が用い、また臨床的に RDS 治療薬で適用されている。これまでに我々は *in vitro* で人工調製型肺サーファクタント (DPPC/PG/PA/He1 13-5) と RDS 治療薬 (Surfacten) の 2 次元物性比較を行った。種々の表面物性解析法 (π -A 等温線、 ΔV -A 等温線、Hysteresis 曲線、蛍光顕微鏡画像) で比較検討した結果、表面物性において新規人工調製型肺サーファクタントは Surfacten に匹敵する結果が得られた。具体的な成果を以下に列記す。

(1) 人工調製型肺サーファクタント系において PG 成分 (陰イオン) と He1 13-5 (陽イオン) が静電的相互作用により特異的に相互作用することを突き止めた。これは肺サーファクタントメカニズム (界面を介した吸着・脱着機能) に関して新たな知見を与える。

(2) *in vitro* - *in vivo* データを関連付けるために、肺内物性 (*in vivo*) に関して比較検討した。現段階のデータを統合すると実際の肺内物性においてもこの調製物は Surfacten に匹敵する事実が見出された。これは呼吸における分子レベルでの肺機能メカニズムの解明及び SP-B、SP-C 模倣ペプチドを含有する新規

RDS 治療薬の開発等に大きく貢献すると考えられる。

(3) 3 種の LS モデル膜(DPPC/HeI 13-5, DPPG/HeI 13-5, DPPC/DPPG/HeI 13-5)を作製し、この特異的相互作用が如何にして HeI 13-5 ペプチドの 2 次構造を制御に関して ATR 法及び PM-IRRAS 法を用いて体系的に精査した。この結果、DPPG と HeI 13-5 間の静電的相互作用は、膜表面積の減少に伴う 2 次構造変化(α -ヘリックスから β -シート構造)に耐性を示すことが明らかになった。これは LS 機能・機序(界面を介した吸着・脱着機能)に関して新たな知見に寄与する。

(4) 静電的相互作用の無い DPPC/HeI 13-5 の LS では完全に α -ヘリックスから β -シート構造に変化した。

(5) 肺サーファクタント膜の圧縮・拡張により α -ヘリックス含量は約 80%から 30%程度まで減少した。

(6) α -ヘリックスから β -シート構造への 2 次構造変化は DPPG 成分の有無に関わらず、不可逆的な変化を示した。

以上より、肺呼吸における LS の静電的相互作用の重要性が明確となった。

(7) 薬効増強を目的として完全人工型肺サーファクタント調製物にフッ素化合物の導入を試みた。これらの結果から、部分フッ素化両親媒性物質(特に F8H11OH)の添加により HeI 13-5(人工ペプチド)の少量化が期待出来、更に人工調製型肺サーファクタントの物理化学的性質を大幅に増強する事が出来、臨床応用が期待出来る。

本研究プロジェクトの成果は呼吸における分子レベルでの肺機能・機序の解明及び模倣ペプチドを含有する新規 RDS 治療薬の開発等に大きく貢献すると考えられる。

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 14 件以下全て査読有り)

- ① 中原広道, 李相男, マリーピエール・クラフト, 柴田 攻, Fluorocarbon-Hybrid Pulmonary Surfactants for Replacement Therapy - A Langmuir Monolayer Study, *Langmuir* 26 (2010) 18256-18265
- ② 森岡多佳子, 柴田 攻, 川口正美, Molecular Weight Dependence of LB

Morphology of Poly(*n*-hexyl isocyanate) (PHIC), *Langmuir* 26 (2010) 18189-18193.

- ③ 森岡多佳子, 柴田 攻, 川口正美, Molecular Weight Dependence of Surface Dilatational Moduli of Poly(*n*-hexyl isocyanate) Films Spread at the Air-Water Interface, *Langmuir* 26 (2010) 14058-14063.
- ④ 中原広道, 李相男, 柴田 攻, Specific interaction restrains structural transitions of an amphiphilic peptide in pulmonary surfactant model systems: An in situ PM-IRRAS investigation, *Biochim. Biophys. Acta* 1798 (2010) 1263-1271,
- ⑤ 横山宏樹, 中原広道, 柴田 攻, Miscibility and phase behavior of DPPG and perfluorocarboxylic acids at the air-water interface, *Chem. Phys. Lipids*. 161 (2009) 103-114,
- ⑥ 中原広道, 津地みなみ, 佐藤由紀子, M. P. Krafft, 柴田 攻, Langmuir monolayer miscibility of single-chain partially fluorinated amphiphiles with tetradecanoic acid, *J. Colloid Interface Sci.* 337 (2009) 201-210,
- ⑦ 横山宏樹, 中原広道, 中川隆博, 下野智, 居石邦彦, 柴田 攻, Miscibility behavior of two-component monolayers at the air-water interface: Perfluorocarboxylic acids and DMPE, *J. Colloid Interface Sci.* 337 (2009) 191-200,
- ⑧ 中原広道, 李相男, 柴田 攻, Pulmonary surfactant model systems catch the specific interaction of an amphiphilic peptide with anionic phospholipid, *Biophys. J.* 96 (2009) 1415-1429,
- ⑨ 中原広道, A. Dudek, 中村幸弘, 李相男, C.-H. Chang, 柴田 攻, Hysteresis behavior of amphiphilic model peptide in lung lipid monolayers at the air-water interface by an IRRAS measurement, *Colloids Surf. B* 68 (2009) 61-67,
- ⑩ 雪竹 浩, 中村幸弘, 中原広道, 柴田 攻, 李相男, Development of low cost pulmonary surfactants composed of a mixture of lipids or lipids-peptides using higher aliphatic alcohol or soy lecithin, *Colloids Surf. B* 66 (2008) 281-286,
- ⑪ 中原広道, 柴田 攻, M. Rusdi, 師井義清, Examination of Surface Adsorption of Soluble Surfactants by Surface Potential Measurement at the Air/Solution Interface, *J. Phys. Chem. C* 112 (2008) 6398-6403.
- ⑫ 中原広道, 李相男, 杉原剛介, 張 鑑祥, 柴田 攻, Langmuir Monolayer of Artificial Pulmonary Surfactant Mixtures with an Amphiphilic Peptide at the Air/Water

Interface: Comparison of New Preparations with Surfacten (Surfactant TA), *Langmuir* 24 (2008) 3370-3379.

- ⑬ 津地みなみ, 中原広道, 師井義清, 柴田攻, Water evaporation rates across hydrophobic acid monolayers at equilibrium spreading pressure, *J. Colloid Interface Sci.* 318 (2008) 322-330. 査読有り
- ⑭ 津地みなみ, 井上亨, 柴田攻, Purification and thermal analysis of perfluoro-*n*-alkanoic acids, *Colloids Surf. B* 61 (2008) 61-65.

[学会発表] (計 73 件中 47 件掲載)

1. 中原 広道, 部分フッ素化物を含んだ人工肺サーファクタント調製物の界面科学的評価, 第日本薬学会第 131 年会, 静岡, 2011 年 3 月 28-31 日, 口頭, 講演番号 30L-pm10
2. 柴田 攻, 部分フッ素化物と生体関連脂質の二成分単分子膜挙動, 第日本薬学会第131年会, 静岡, 2011年3月28-31日, 口頭, 講演番号30L-pm09
3. 中原 広道, 新規人工調製肺サーファクタントに関するペプチド二次構造の解析, 第4回薬学研究フォーラム in 東京~九州からの情報発信~, 東京, 2011年1月7日, 口頭, 講演番号B-3
4. 中原 広道, 鎖長の異なるフッ素化アルコールの人工肺サーファクタント系への添加効果, 第27日本薬学会九州支部大会, 長崎, 2010年12月11,12日, 口頭, 要旨集p192
5. 柴田 攻, 部分フッ素化両親媒性物質と生体膜構成脂質の二次元相互作用, 第27日本薬学会九州支部大会, 長崎, 2010年12月11,12日, 口頭, 要旨集p193
6. **Hiromichi Nakahara**, Mode of Surfactant Adsorption of Soluble Surfactants at the Air-Solution Interface, INTERNATIONAL CONFERENCE ON NANOSCOPIC COLLOID AND SURFACE SCIENCE (NCSS2010)., CHIBA, JAPAN. September 19-22, 2010 (poster), p.151
7. **Hiromichi Nakahara**, Role of Fluorocarbon-Hybrid Pulmonary Surfactant Preparations in the RDS Treatment, INTERNATIONAL CONFERENCE ON NANOSCOPIC COLLOID AND SURFACE SCIENCE (NCSS2010)., CHIBA, JAPAN. September 19-22, 2010 (oral), p81
8. **Osamu Shibata**, Monolayer miscibility of a single-chain partially fluorinated amphiphile (F8H11OH) with biomembrane components, INTERNATIONAL CONFERENCE ON NANOSCOPIC COLLOID AND SURFACE SCIENCE (NCSS2010).,

CHIBA, JAPAN. September 19-22, 2010 (oral), p69.

9. 中原 広道, 長鎖部分フッ素化アルコールを含有した人工肺サーファクタントのLangmuir膜挙動, 第49回日本油化学会年会, 函館, 2010年9月15-17日, 口頭, 要旨集p145
10. 中原 広道, 界面活性剤溶液の空気/溶液界面吸着に関する再検討-添加塩効果の結果から, 第49回日本油化学会年会, 函館, 2010年9月15-17日, ポスター, 要旨集p280
11. 柴田 攻, 部分フッ素化両親媒性物質と各種生体膜構成成分との二成分単分子膜挙動, 第49回日本油化学会年会, 函館, 2010年9月15-17日, 口頭, 要旨集p144
12. **Hiromichi Nakahara**, Interfacial phenomena of surfactant adsorption induced by additive salt concentrations, 24th CONFERENCE OF THE EUROPEAN COLLOID AND INTERFACE SOCIETY., PRAGUE, CZECH REPUBLIC. September 5-10, 2010 (poster)
13. **Hiromichi Nakahara**, Interfacial behavior of synthetic pulmonary surfactant preparations with partially fluorinated amphiphiles, 24th CONFERENCE OF THE EUROPEAN COLLOID AND INTERFACE SOCIETY., PRAGUE, CZECH REPUBLIC. September 5-10, 2010 (poster)
14. **Osamu Shibata**, Two-component miscibility of a single-chain partially fluorinated amphiphile (F8H11OH) with DPPC, DPPG, and cholesterol, 24th CONFERENCE OF THE EUROPEAN COLLOID AND INTERFACE SOCIETY., PRAGUE, CZECH REPUBLIC. September 5-10, 2010 (poster)
15. **Hiromichi Nakahara**, An irreversible transformation of peptide secondary structure in pulmonary surfactant model systems at the air-water interface, THE 13rd INTERNATIONAL CONFERENCE ON ORGANIZED MOLECULAR FILMS (LB13), QUEBEC, CANADA. July 18-21, 2010 (oral).
16. **Hiromichi Nakahara**, Salt concentration effect on surfactant adsorption of soluble surfactants at the air-solution interface, THE 13rd INTERNATIONAL CONFERENCE ON ORGANIZED MOLECULAR FILMS (LB13), QUEBEC, CANADA. July 18-21, 2010 (poster).
17. **Osamu Shibata**, Mode of Head Groups in Phospholipids on Miscibility with Partially Fluorinated Amphiphiles at the Air-Water

- Interface, THE 13rd INTERNATIONAL CONFERENCE ON ORGANIZED MOLECULAR FILMS (LB13), QUEBEC, CANADA. July 18-21, 2010 (poster).
18. **Osamu Shibata**, Monolayer miscibility of a single-chain partially fluorinated amphiphile (F8H11OH) with biomembrane components, THE 13rd INTERNATIONAL CONFERENCE ON ORGANIZED MOLECULAR FILMS (LB13), QUEBEC, CANADA. July 18-21, 2010 (poster).
 19. **Hikomichi Nakahara**, Potential use of fluorocarbon-hybrid pulmonary surfactant preparations for the surfactant replacement therapy, THE 13rd INTERNATIONAL CONFERENCE ON ORGANIZED MOLECULAR FILMS (LB13), QUEBEC, CANADA. July 18-21, 2010 (poster).
 20. **中原 広道**, 気/液界面における肺サーファクタントモデルペプチドの二次構造解析, 日本薬学会第130年会, 岡山, 2010年3月28日
 21. **中原 広道**, 偏光変調赤外反射吸収法による人工肺サーファクタント膜配向の直接測定, 第26日本薬学会九州支部大会, 福岡, 2009年12月12,13日, 口頭, 要旨集p184
 22. **Osamu Shibata**, Miscibility behavior of DPPC/ cerebroside originated from sea cucumber at the air-water interface, *THE 3rd ASIAN CONFERENCE ON COLLOID AND INTERFACE SCIENCE., JEJU ISLAND, KOREA.*, October 11-14, 2009 (oral), p101.
 23. **Hikomichi Nakahara**, Low Cost Pulmonary Surfactants with Highly Aliphatic Alcohol and Soy Lecithin Are Comparable to Surfactin in vitro and in vivo, *THE 3rd ASIAN CONFERENCE ON COLLOID AND INTERFACE SCIENCE., JEJU ISLAND, KOREA.*, October 11-14, 2009 (poster), p124.
 24. **Hikomichi Nakahara**, Interfacial behavior of an amphiphilic peptide in pulmonary surfactant model systems: An in situ PM-IRRAS study, *THE 3rd ASIAN CONFERENCE ON COLLOID AND INTERFACE SCIENCE., JEJU ISLAND, KOREA.*, October 11-14, 2009 (oral), p52.
 25. **中原 広道**, PM-IRRAS法を利用した人工肺サーファクタントのペプチド構造解析, 第62回コロイドおよび界面化学討論会, 岡山, 2009年9月17-19日, 口頭, 要旨集p244
 26. **柴田 攻**, フッ化カルボン酸と生体リン脂質とのLangmuir単分子膜挙動: マクロ及びナノスケールの視点から, 第62回コロイドおよび界面化学討論会, 岡山, 2009年9月17-19日, ポスター, 要旨集p260
 27. **中原 広道**, 両親媒性ペプチドを用いた低価格化人工調製肺サーファクタントの開発, 第62回コロイドおよび界面化学討論会, 岡山, 2009年9月17-19日, ポスター, 要旨集p262
 28. **中原 広道**, 部分フッ素化両親媒性物質と飽和脂肪酸の二成分単分子膜挙動, 第62回コロイドおよび界面化学討論会, 岡山, 2009年9月17-19日, ポスター, 要旨集p261
 29. **Osamu Shibata**, Binary Langmuir monolayer systems of DPPC/cerebrosides with different polar head groups originated from sea cucumber, *23rd CONFERENCE OF THE EUROPEAN COLLOID AND INTERFACE SOCIETY., ANTALYA, TURKEY.*, September 6-11, 2009 (poster), P.VI.018.
 30. **Hikomichi Nakahara**, Evaluation of low cost pulmonary surfactants composed of highly aliphatic alcohol and soy lecithin, *23rd CONFERENCE OF THE EUROPEAN COLLOID AND INTERFACE SOCIETY., ANTALYA, TURKEY.*, September 6-11, 2009 (poster), P.VI.017.
 31. **Hikomichi Nakahara**, Polarization modulation-infrared reflection adsorption spectroscopy of an amphiphilic peptide in pulmonary surfactant model systems, *23rd CONFERENCE OF THE EUROPEAN COLLOID AND INTERFACE SOCIETY., ANTALYA, TURKEY.*, September 6-11, 2009 (poster), P.II.071.
 32. **Osamu Shibata**, Surface dilatational modulus of Poly (*n*-hexyl isocyanate) Langmuir Monolayers and their morphological observation by atomic force microscopy, *23rd CONFERENCE OF THE EUROPEAN COLLOID AND INTERFACE SOCIETY., ANTALYA, TURKEY.*, September 6-11, 2009 (poster), P.II.048.
 33. **中原 広道**, 人工調製肺サーファクタント系におけるリン脂質選択性の解明, 日本薬学会第129年会, 京都, 2009年3月26-28日, 口頭, 26M-pm10
 34. **柴田 攻**, 部分フッ素化両親媒性物質と生体リン脂質の Langmuir 膜混和機構の解明, 日本薬学会第129年会, 京都, 2009年3月26-28日, 口頭, 26M-pm11
 35. **中原 広道**, 人工肺サーファクタント系におけるペプチドと酸性リン脂質間の選択的界面挙動, 第25回日本薬学会九州支部大会, 延岡, 2008年12月6,7日, 口頭, 要旨集p117
 36. **柴田 攻**, 単鎖部分フッ素化合物

- と DPPC の Langmuir 膜挙動, 第 25 回日本薬学会九州支部大会, 延岡, 2008 年 12 月 6,7 日, 口頭、要旨集 p118
37. **柴田 攻**, 部分フッ素化両親媒性物質と異種親水基を持つリン脂質の混和挙動, 第 47 回日本油化学会年会, 東京, 2008 年 9 月 17-19 日, 口頭、要旨集 p158
38. **中原 広道**, 人工肺サーファクタント系におけるモデルペプチド-脂質間の選択的相互作用, 第 47 回日本油化学会年会, 東京, 2008 年 9 月 17-19 日, ポスター、要旨集 p247
39. **中原 広道**, 赤外反射吸収分光法 (IRRAS) を利用した人工肺サーファクタントのヒステレシス挙動, 第 47 回日本油化学会年会, 東京, 2008 年 9 月 17-19 日, 口頭、要旨集 p120
40. **柴田 攻**, 部分フッ素化合物とリン脂質の混和性に対する Langmuir 膜法による評価、Trends and frontiers in nanoscale film analysis (2008 Workshop), 東京 (新宿住友ビル), 2008 年 9 月 16 日, (招待講演)
41. **中原 広道**, 部分フッ素化両親媒性物質とジバルミトイルリン脂質類の Langmuir 単分子膜挙動, 第 61 回コロイドおよび界面化学討論会, 福岡, 2008 年
42. **中原 広道**, 赤外反射吸収分光法 (IRRAS) による人工肺サーファクタントの界面機能解析, 第 61 回コロイドおよび界面化学討論会, 福岡, 2008 年 9 月 7-9 日, ポスター, 要旨集 p407
43. **中原 広道**, 人工肺サーファクタントにおける表面電位のヒステレシス特性, 第 61 回コロイドおよび界面化学討論会, 福岡, 2008 年 9 月 7-9 日, ポスター, 要旨集 p406
44. **Osamu Shibata**, Effect of Head Groups in Phospholipids on Miscibility with Partially Fluorinated Amphiphiles at the Air-Water Interface, 22nd Conference of the European Colloid and Interface Society., Cracow, Poland., August 31-September 5, 2008 (oral), p123.
45. **Hiroichi Nakahara**, Role of Phosphatidylglycerol in Pulmonary Surfactant Preparations with an Amphiphilic Peptide at the Air-Water Interface, 22nd Conference of the European Colloid and Interface Society., Cracow, Poland., CRACOW, POLAND., August 31-September 5, 2008 (poster), p506.
46. **Hiroichi Nakahara**, Hysteresis Behavior of Amphiphilic Model Peptide in DPPC Monolayers at the Air-Water Interface: An IRRAS Measurement, 22nd Conference of the European Colloid and Interface Society., Cracow, Poland., August 31-September 5, 2008 (poster), p505.
47. **Osamu Shibata**, What kind of the factor does it affect to miscible in the Langmuir monolayer state at binary system?" Departments of Chemical Engineering, National Cheng Kung University, Tainan, Taiwan, August 18-21, 2008 (invited lecture)

〔図書〕 (計 2 件)

- ① **中原広道**, 李 相男, **柴田 攻**, Influence of pulmonary surfactant protein mimics on model lung surfactant, In Biobased Surfactants and Detergents: Synthesis, Properties, and Applications, D.G. Hayes, D. Kitamoto, D.K.Y. Solaiman, R.D. Ashby, Eds., ACS Press, Urbana, IL, USA, 2009, pp157-190.
- ② **柴田 攻**, **中原広道**, 李 相男, Mode of interaction of artificial pulmonary surfactant with an amphiphilic α -helical peptide at the air/water interface, *Colloids in Biotechnology*, Surfactant Science Series 152, M. Fanun, Ed., CRC Press, Boca Raton, FL, 2010, pp 9-37.

〔その他〕

ホームページ：
長崎国際大学
<http://www.niu.ac.jp/>

ホームページ：
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/physchem/index.html>

ホームページ：
研究開発支援総合ディレクトリ (Read)
<http://read.jst.go.jp/>

6. 研究組織

(1) 研究代表者

柴田 攻 (SHIBATA WOSAMU)
長崎国際大学・薬学部薬学科・教授
研究者番号：1 0 1 1 7 1 2 9

(3) 連携研究者

中原 広道 (NAKAHARA HIROMICHI)
長崎国際大学・薬学部薬学科・助教
研究者番号：0 0 5 1 3 2 3 5