

機関番号：34521

研究種目：基盤研究 (C)

研究期間：2008～2010

課題番号：20550027

研究課題名 (和文) 膜の熱揺らぎとドラッグデリバリーに関する動的多核 NMR 解析

研究課題名 (英文) Drug delivery relating to the thermal fluctuation of membranes by multinuclear dynamic NMR

研究代表者

岡村 恵美子 (OKAMURA EMIKO)

姫路獨協大学・薬学部・教授

研究者番号：00160705

研究成果の概要 (和文)：薬物の多くは血液中から細胞膜に取込まれ、単純拡散によって膜を透過した後、標的とする受容体に結合する。従って、薬物の細胞膜への取込みや膜内における輸送過程、すなわち、ドラッグデリバリーのメカニズムを明らかにすることができれば、作用の発現や毒性を制御し、薬効や副作用を予測する上で有効な情報が得られるものと期待される。一方、生体膜は、生理的条件下で、絶えず熱的に揺らいでいる。ドラッグデリバリーもまた、このような膜の熱揺らぎと密接に関わっているはずである。本研究では、多核 NMR とパルス磁場勾配 (PFG) 法を活用して、ソフトな膜のなかの分子の運動を直接観測し、膜の熱揺らぎによる「モデル膜へのドラッグデリバリー」を解析する方法論の確立、種々の薬物のデリバリーのメカニズムと膜の熱揺らぎとの相関を明らかにすることを目指した。

はじめに、生体膜モデルとして卵黄レシチンの一枚膜ベシクル (直径 100 nm) を用いて、熱揺らぎにともなう膜中の薬物や脂質分子の運動を *in situ* で観測し定量化する方法を独自に開発した。高分解能溶液 NMR と PFG 法を組み合わせ、まず、膜に結合した (bound) 抗がん剤・5-フルオロウラシル (5FU) と水中に残った (free) 5FU を、 ^{19}F 核のプロベリングにより同時に計測した。PFG シグナル強度の減衰に対して、bound, free 2 状態間の交換を考慮した Bloch 方程式の解析解を求めて、5FU の「膜への結合と解離の速度定数」、「膜への結合量」ならびに「膜のなかの拡散係数」を決定した。続いて、水への溶解性が低い内分泌かく乱物質ビスフェノール A のフッ素化物・フルオロビスフェノール A ($(\text{CF}_3)_2\text{C}(\text{C}_6\text{H}_4\text{OH})_2$) について通常の一次元 ^{19}F NMR スペクトルによる解析を行い、熱揺らぎによる「膜への結合量」、「膜内の拡散運動」、「膜への結合と解離のキネティクス」、「膜への結合効率」を明らかにした。さらに、神経ペプチド・エンケファリンについて ^1H NMR による解析を行い、方法論が適用可能であることを確認した。このように、多核 NMR を用いて、通常の一次元測定と PFG NMR 測定を使い分けることにより、さまざまな速さで膜に結合・解離する薬物の運動を *in situ* で定量化することが可能となった。今後、種々の生理活性ペプチドの膜へのデリバリーや膜タンパク質の動態の *in situ* 計測と揺らぎとの相関解析など、興味深い系への適用が期待される。

研究成果の概要 (英文)：Drug delivery to biomembranes is crucial as a primary stage of the bioactivity in the cell. Lipid bilayer membrane is a dynamic structure where molecules are always fluctuating under physiological conditions. The mechanism of drug delivery is related to the molecular dynamics in such soft, fluid membrane interface. To gain insight into molecular movements in membranes, we develop a noninvasive method to monitor dynamic properties of drugs and lipid components in membranes by applying multinuclear high-resolution solution NMR in combination with the pulsed-field-gradient (PFG) technique.

We have quantified the diffusivity, the kinetics of membrane binding, and the bound fraction of the drug *in situ* by using large unilamellar vesicles of egg phosphatidylcholine as model cell membranes. The combination of one-dimensional and PFG NMR serves to quantify the kinetics of membrane binding where the bound and the free components are unable to distinguish because of the rapid exchange on the NMR time scale. A small-sized 5-fluorouracil and fluorinated bisphenol A, and a pentapeptide enkephalin are used as a model drug.

交付決定額

(金額単位：円)

	直接経費	間接経費	合計
2008年度	2,100,000	630,000	2,730,000
2009年度	800,000	240,000	1,040,000
2010年度	800,000	240,000	1,040,000
総計	3,700,000	1,110,000	4,810,000

研究分野：化学

科研費の分科・細目：基礎化学・物理化学

キーワード：生物物理化学（熱揺らぎ、ドラッグデリバリー、脂質二分子膜、パルス磁場勾配 NMR、拡散、生物物理、表面・界面物性、動態）

1. 研究開始当初の背景

薬物や化学物質、生理活性ペプチドやタンパク質などの生体膜への輸送機構（ドラッグデリバリー）は、種々の薬理作用、機能や毒性の発現に密接に関与している。薬物の多くは血液中を移動して細胞膜に取込まれ、単純拡散によって膜中を透過した後、標的とする受容体に結合する。従って、薬物の細胞膜への取込みや膜内における輸送過程を明らかにすることができれば、活性の発現や毒性を制御し、薬効や副作用を予測する上で有効な情報が得られるものと期待される。一方、生体膜は、静的ではなく、動的（ダイナミック）な構造にその特徴がある。すなわち、生理的条件下で、膜のなかの分子は絶えず動いている。このような分子の熱揺らぎや運動によって、膜のなかで、生きるために必要なさまざまな機能・反応が生じている。薬物輸送もまた、このような膜の動的な構造（ダイナミクス）と密接に関わっているはずである。

ところが、膜系のダイナミクスの研究手段は、標識化合物を用いる蛍光プローブ法や試料を高速で回転しながら測定を行う固体 NMR 法などに限られており、薬物輸送や膜のなかの分子の揺らぎを「自然のまま」の状態 で定量解析する方法は、ほとんど確立されていない。研究代表者の岡村恵美子は、膜の自然な熱揺らぎと関係した薬物の運動状態や輸送のプロセスをそのままの状態 で観測するために、高分解能溶液 NMR による膜研究を展開してきた。これまでに、文部科学省科学研究費補助金基盤研究(C)(2)「リン脂質二分子膜中の内分泌攪乱物質の輸送解析」（平成 14-15 年度）萌芽研究「熱揺らぎに基

づくリン脂質二分子膜中のイオンの輸送機構」（平成 16 年度）基盤研究(C)「高感度高分解能 NMR による脂質ラフトの動態解析」（平成 17-18 年度）の交付を受け、高分解能溶液 NMR とパルス磁場勾配スピネコー法を組み合わせて、「膜」という特殊な環境の中における分子の遅い運動を捉えることに成功した（岡村ら, *Phys. Rev. Lett.* **93**, 248101 (2004)）。続いて、（岡村・吉井, *J. Chem. Phys.* **129**, 215102 (2008)）。さらに、高分解能溶液 NMR を細胞系に拡張して、 μM オーダーの薬物の取り込みを、分単位の時間分解でリアルタイム計測する方法論の開発に着手した（岡村ら, *Chem. Lett.* **34**, 1064 (2005)）。これらの成果を踏まえ、本研究では、パルス磁場勾配スピネコー法と多核 NMR 法を組み合わせて、(i) 膜に結合した薬物と free の薬物を *in situ* で同時に検出し、(ii) モデル膜に対する薬物の結合量、膜への結合と解離のキネティックス、ならびに膜のなかの拡散運動を定量化するための方法論の確立を目指した。

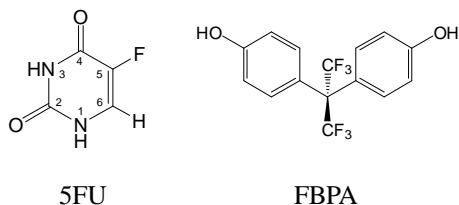
2. 研究の目的

本研究では、「リン脂質二分子膜の熱的な揺らぎに基づく薬物の輸送メカニズム」を明らかにすることを目的とした。ソフトな「膜」のなかの分子の運動を、動的な多核 NMR 法を用いて直接観測し、熱揺らぎに基づく「薬物の輸送」を *in situ* で解析する方法論の確立を目指して、以下を行うこととした。

(1) 膜の熱揺らぎによる薬物の輸送過程を、モデル膜を用いて単純化し、その分子機構を捉える。パルス磁場勾配法を用いて、リン脂質二分子膜に対する抗がん剤・5-フルオロウ

ラシル (5FU, 下図・左) の結合量の *in situ* 定量、膜への結合と解離の速度論的解析、膜内における拡散の解析を行う。温度によって膜の揺らぎを制御し、薬物の膜輸送がどのような影響を受けるかを明らかにする。

(2) 膜への親和性によるデリバリーの相違を明らかにする。疎水性の化合物である内分泌攪乱物質ビスフェノール A のフッ素置換体・フルオロビスフェノール A (FBPA, 下図・右) をモデル薬物として用いる。(1)と同様に、結合量、膜への結合と解離のキネティクス、膜内における拡散の解析を行う。



(3) パルス磁場勾配法をペプチド・Leu-エンケファリン (LEnk; Trp-Gly-Gly-Phe-Leu) のデリバリー解析に拡張する。そのうえで、方法論の有効性を確認する。同時に、ペプチドの結合・解離運動、拡散運動を定量的に明らかにする。

3. 研究の方法

(1) モデル膜として卵黄ホスファチジルコリン(EPC, 濃度 40-50 mM; 直径 100 nm) の 1 枚膜ベシクルを用いて、これに 5FU (濃度 2-30 mM) を加えた。パルス磁場勾配 ^{19}F NMR 法を用いて、ベシクルに結合した 5FU と水中に残存する 5FU シグナルを区別した。シグナル強度の変化から、5FU の結合量、拡散状態、結合・解離の速度定数を *in situ* で定量化した。温度は 30 °C (液晶状態) で行った。

(2) 薬物として内分泌かく乱物質ビスフェノール A のフッ素置換体フルオロビスフェノール A (FBPA, $(\text{CF}_3)_2\text{C}(\text{C}_6\text{H}_4\text{OH})_2$) を用いて、EPC ベシクル(濃度 0-40 mM; 直径 100 nm) への結合量、運動状態、結合・解離の速度論的解析を行い、5FU の結果と比較検討した。(1)と同様、 ^{19}F NMR を活用した。

(3) 測定温度を、EPC が液晶状態にある 20 ~ 60 °C の間で変化させた。温度により膜の揺らぎを変化させて(1),(2)の解析を行い、熱揺らぎによって薬物の膜輸送がいかなる影響を受けるかを考察した。

(4) パルス磁場勾配法をペプチドのデリバリーの定量解析に拡張した。 ^1H NMR を適用して、LEnk の膜輸送の解析を試みた。通常の一次元 NMR スペクトルでは、膜に結合した LEnk と free の成分を分離することが難しい。このため、本研究による新しい方法論の有効性を検証した。

(5) 代表者の岡村恵美子が研究の総括と

NMR 計測を、研究分担者の姫路獨協大学薬学部准教授・吉井範行が NMR 数値データ解析を担当した。また、試料の調製と NMR 計測にあたり、姫路獨協大学薬学部助手・榎本朋美の協力を仰いだ。

4. 研究成果

(1) 膜のなかの薬物の拡散

5FU の拡散 最初に、5FU の水溶液に EPC ベシクルを加え、 ^{19}F NMR による計測を行った。ベシクルが存在すると、一次元(1D)スペクトルに新しくブロードな成分が現れた。膜に結合した 5FU であると予想される。シグナルの帰属を確かめるために、パルス磁場勾配 (PFG) 測定を行った。膜に結合した 5FU は膜中で運動が制限されるために PFG シグナルの減衰は遅い。一方、free の 5FU は運動が束縛されないために、バルク中で速く拡散する。このために、PFG シグナルは磁場勾配強度の増加にともなって free の成分が優先的に減衰するはずである。実際、5FU の PFG ^{19}F NMR シグナルは、磁場勾配強度が増加するに伴ってブロードな成分が残った。 ^1H NMR においても同様であった。このことから、1D NMR スペクトルにおいて新たに出現したブロードな成分が膜に結合した 5FU であることが確認された。

このように、運動性の違いを利用して、膜に結合した 5FU と free の 5FU を識別することができた。そこで、PFG NMR 測定から得られたシグナル強度に対して、Stejskal-Tanner の関係式を用いて、膜に結合した 5FU、free の 5FU の拡散係数をそれぞれ算出した。膜に結合した 5FU の拡散係数は 30 °C において $0.1 \times 10^{-10} \text{ m}^2/\text{s}$ であり、free のときに比べて 2 桁近く小さくなった。さらに、膜に結合した 5FU の拡散係数は、PFG ^1H NMR 測定によって得られた膜脂質分子の拡散係数 ($0.1 \times 10^{-10} \text{ m}^2/\text{s}$) と同程度であった。このことから、膜中の 5FU が、膜分子の流動性に支配されつつ膜内を拡散している様子が明らかとなった。一方、高温では、5FU の運動状態は膜分子の運動に支配されず、脂質分子より大きな拡散係数を示した。以上の成果は、*J. Chem. Phys.* 誌 (2008 年) に掲載された。

FBPA の拡散 続いて、内分泌かく乱物質ビスフェノール A のフッ素置換体フルオロビスフェノール A (FBPA) を用いて、EPC ベシクルへの結合と運動状態の検討を行った。図 1 に FBPA の 1D ^{19}F NMR スペクトルを示す。FBPA は疎水性が強く、水への溶解度が極端に低い。このため、NMR によるダイナミクスの定量解析は著しく困難であると考えられる。ここでは、溶媒である重水を FBPA に加えた後 2 日間激しく攪拌して、FBPA の水溶液を調製した。NMR でその濃度を定量したところ、63 μM であった。これに、脂質濃

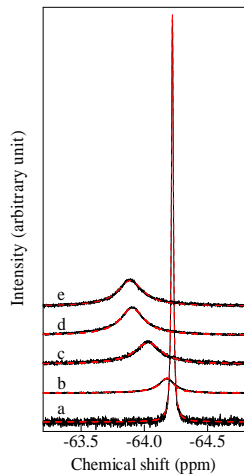


図 1. ベシクル存在下, 非存在下における FBPA の ^{19}F NMR スペクトル. 脂質濃度(a) 0, (b) 0.4, (c) 1, (d) 4, (e) 40 mM. 黒は実測のスペクトル, 赤はフィッティング結果を示す. (*J. Phys. Chem. B* (2011)より)

度0から40 mMまでのベシクルをそれぞれ加えた。FBPA はベンゼン環を2個含む構造であり、フッ素置換する前のビスフェノール A はオクタノール/水分配係数の対数 $\log P_{ow}$ が3.32と大きな値を示すことから、膜への親和性が高い分子であると考えられる。したがって、脂質濃度が高ければ、FBPA のほとんどすべてが膜中に分布すると考えてよい。実際、FBPA の 1D ^{19}F NMR シグナルは、脂質濃度の増加に伴ってピーク位置が-64.22 ppm から-63.90 ppm と低磁場側にシフトし、濃度が15 mM を超えるとピーク位置やシグナルの形状がほとんど変化しないことを確認した。

そこで、脂質濃度0, 40 mMのベシクル存在下でPFG NMR測定を行い、freeのFBPA、膜に結合したFBPAの拡散係数を決定した。その結果、freeのFBPA、膜に結合したFBPAの拡散係数は、それぞれ $5.2 \times 10^{-10} \text{ m}^2/\text{s}$ および $0.075 \times 10^{-10} \text{ m}^2/\text{s}$ であった。膜に結合したFBPAの拡散係数は、5FUの場合と同様、freeの場合に比べて2桁程度小さくなっていることがわかった。(*J. Phys. Chem. B* 誌 (2011年) に掲載)

(2) 熱揺らぎによる親水性薬物の膜への結合と解離のキネティクス

膜に対する薬物の結合と解離は、拡散とともに、膜輸送を支配する重要なプロセスである(図2)。ところが、バルクと膜との間の薬物の結合・解離に関する研究は、現在までほとんど行われていない。そこで、本研究では、NMR を用いて、薬物の膜への結合・解離速度の *in situ* 定量化を目指した。

まず親水性の5FUを用いて、高分解能溶液NMRとPFG法を組み合わせた解析を実施した。すでに述べたように、膜に結合した

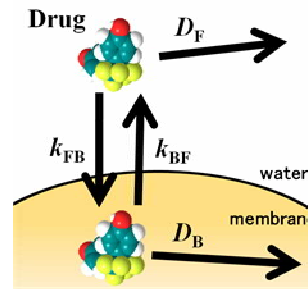


図 2. 薬物の拡散と膜への結合・解離の模式図.

(bound)成分と free の成分が磁場勾配下で区別できることを利用した。薬物の膜への結合・解離速度を明らかにするために、5FUのシグナル強度の減衰に対して、bound, free 2状態間の交換を考慮した Bloch 方程式の解析解を用いて解析を行った。フィッティングの結果は、図3に示すように、実測値をよく再現した。

これらを用いて5FUの結合・解離の速度定

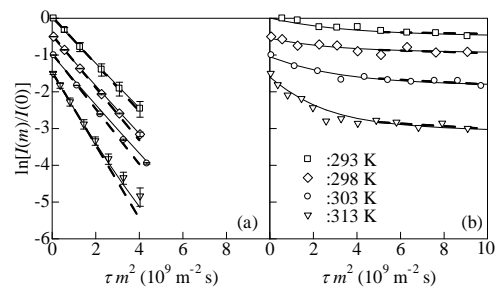


図3. 5FUの磁場勾配NMRシグナル強度のフィッティング結果. シンボルは実測値. (a)はfree, (b)はbound成分を示す. (*Chem. Phys. Lett.* (2009)より)

数 k_{FB} と k_{BF} を算出したところ、 k_{FB} , k_{BF} は、5FU濃度10 mMでは、脂質濃度40 mMの膜に対して、30°Cでそれぞれ0.2および 4.1 s^{-1} となった。半減期はそれぞれ3.5および0.17 sであり、膜への結合と解離は、サブ秒～秒程度のslow exchangeであることがわかった。 k_{FB} と k_{BF} の温度依存性から求めた活性化エネルギーは、57 kJ/molであった。膜内での拡散運動の活性化エネルギーは26 kJ/molとなることわがわっている[岡村・吉井, *J. Chem. Phys.* 129, 215102 (2008)]。これらの比較から、揺らぎにともなう5FUの膜法線方向の運動は、側方拡散に比べて制限されていることが明らかとなった。以上の成果は、*Chem. Phys. Lett.* 誌 (2009年)に掲載された。

(3) 熱揺らぎによる疎水性薬物の膜への結合と解離のキネティクス

FBPAの1D NMRスペクトル(図1)では、いずれの脂質濃度においてもboundとfreeのシグナルが分離されず、一本になっている。こ

のことから、FBPA では 5FU の場合と異なり、高速で結合・解離を繰り返す fast exchange の状態にあることがわかる。シグナルは結合および解離状態が平均化されているため、5FU の場合のような PFG NMR 法による識別ができない。そこで、ここでは、実測した一次元の NMR シグナルを、FBPA が速度定数 k_{FB} 、 k_{BF} で bound と free の 2 状態間を行き来 (交換) していることを考慮した Bloch 方程式から導かれる 1D NMR シグナルの強度でフィッティングした。いずれも実測のスペクトルを良く再現し、温度 30 °C で FBPA の k_{FB} と k_{BF} が c_{EPC} に応じて数十 ~ 数百 s^{-1} の範囲で変化することを見出した。対応する半減期はいずれもミリ秒のオーダーとなる。これは 5FU の数十 ~ 数百分の一程度であり、FBPA が非常に高速で膜とバルクの間を行き来している様子が定量的に明らかとなった。(*J. Phys. Chem. B* 誌 (2011) に掲載)

このように、膜への薬物の結合と解離の時定数が NMR 測定に要する時間より長いと同程度の場合 (slow exchange limit) には、PFG 法により結合および解離の 2 状態のシグナルを分離して解析し、また 短い場合 (fast exchange limit) には、1D NMR 測定を行って 2 状態が混合したシグナルを解析すればよい。これらを使い分けることにより、様々な速さの結合解離運動の測定が可能であることを見出した。

(4) 薬物の膜への結合量と膜内での熱力学的安定性

膜への結合量 f_B は、実測で得られた k_{FB} と k_{BF} から $f_B = k_{FB} / (k_{FB} + k_{BF})$ により評価することができる。温度 30 °C において、5FU は、濃度 2-30 mM の範囲で全体の約 10 % が膜に結合していた。一方、FBPA は、脂質の濃度 (0-40 mM) に応じて結合量が 0 ~ 100% の間で変化した。得られた結合量からバルクと膜中における自由エネルギー差 ΔG を評価すると、5FU の場合 ΔG は約 -4 kJ/mol であり、その大きさは、30 °C における熱ゆらぎ 2.5 kJ/mol と同程度であった。5FU は膜への結合がそれほど優位でないことがわかる。この結果は、筆者らが現在行っている分子動力学シミュレーションによる計算結果とも一致する。一方、FBPA の ΔG は 30 °C で約 -20 kJ/mol であり、FBPA は膜との親和性が高いことを見出した。FBPA の膜への結合は吸熱反応で、エントロピー駆動によることも明らかとなった。(*J. Phys. Chem. B* 誌 (2011 年) に掲載) 5FU は核酸塩基であるウラシルの誘導体であり親水的であるのに対し、FBPA は分子内にベンゼン環を 2 つ有する疎水的な分子である。薬物のこのような性質の違いに伴い、結合・解離の時定数や膜への親和性が大きく変化するものと考えられる。

(5) 膜に対する薬物の結合効率

薬物は膜の表面に到達しても、すべてが膜内に取り込まれるとは限らない。膜表面にアクセスした薬物がどの程度効率的に膜のなかに取り込まれるかを明らかにすることができれば、ドラッグデザインなどの際に有効であると考えられる。そこで、5FU と FBPA について、バルクから膜への取込み効率を定量化した。ここでは、バルクから膜表面に到

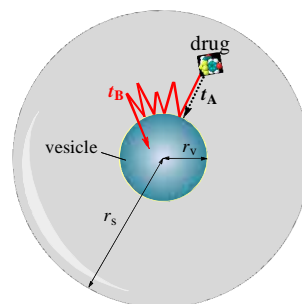


図 4. 膜への結合効率の解析モデル。

達するのに要する時間 t_A と膜に結合するのに要する時間 t_B (図 4) との比から、動的な結合確率 $P_d = t_A / t_B$ を新たに定義した。 t_A は拡散律速反応の反応時間に対する理論式から求めた。結合確率 P_d は、FBPA の場合、脂質の濃度に依らず 0.03 となった。一方、5FU の結合確率は、FBPA の 1/70,000 であった。FBPA に比べて 5FU が親水的であることが強く影響していると考えられる。以上の成果は、*J. Phys. Chem. B* 誌 (2011 年) に掲載された。

(6) 熱揺らぎによるペプチドの膜輸送の解析

最後に、本研究で開発した方法論を、ペプタペプチド・Leu-エンケファリン (LEnk: Trp-Gly-Gly-Phe-Leu) のデリバリー解析に拡張した。LEnk は親水性がかなり高く、5FU のときと同様、パルス磁場勾配法を用いた解析が有効であると予想される。ペプチド中にフッ素原子が含まれないため、 1H NMR を磁場勾配法と組み合わせた。周波数レンジの広い ^{19}F NMR と異なり、 1H NMR スペクトルでは、膜に結合した LEnk と free の成分を分離することは難しい。しかしながら、磁場勾配法により両者を識別することが可能となり、膜に結合した LEnk の *in situ* 定量、膜のなかの拡散運動の解析、結合・解離の速度論的解析が有効であることを見出した。解析の結果、(i) LEnk は、平衡状態で約 1 割がベシクルに結合する、(ii) 結合状態にあるペプチドは、解離した状態と比べて拡散運動が 60 倍以上制限される、(iii) ペプチドは半減期 10 秒程度の時定数で膜に結合し、1 秒程度で膜からバルクへと解離していく様子を明らかにした。(*BIOPHYSICS* 誌 (2011 年) に掲載)

以上、本研究では、揺らぎにともなう膜中の薬物や脂質分子の運動を *in situ* で観測し定

量化する方法を独自に開発した。これにより、熱揺らぎによる「薬物の膜への結合量」、「膜内の拡散運動」、「膜への結合と解離のキネティクス」、「膜への結合効率」を明らかにすることができた。多核 NMR を用いて、通常の一次元測定と PFG NMR 測定を使い分けることにより、さまざまな速さで膜に結合・解離する薬物の運動を *in situ* で定量化することが可能となった。低分子薬物のみならず、ペプチドのデリバリー解析にも方法論が応用可能であることが示唆された。今後、種々の生理活性ペプチドの膜輸送や膜タンパク質の動態の *in situ* 計測と熱揺らぎとの相関解析など、興味深い系に適用されるものと思われる。NMR によるドラッグデリバリー研究はさらなる展開が期待され、「生体膜の揺らぎによるポリペプチドの拡散と膜透過の動的な多核 NMR 解析」の題目で、平成 24~26 年度に文部科学省科学研究費補助金（基盤研究 C、課題番号 24550035）の交付を受けることが内定していることを付記する。

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 9 件）

Noriyuki Yoshii, Emiko Okamura, Binding of Hydrophobic Fluorinated Bisphenol A to Large Unilamellar Vesicles of Egg Phosphatidylcholine, *J. Phys. Chem. B*, 査読有、115, 2011, 11074-11080

Noriyuki Yoshii, Tomomi Emoto, Emiko Okamura, Kinetics of binding and diffusivity of leucine-enkephalin in large unilamellar vesicle by pulsed-field-gradient ^1H NMR *in situ*, *Biophysics*, 査読有、7, 2011, 105-111

Noriyuki Yoshii and Emiko Okamura, Kinetics of Membrane Binding and Dissociation of 5-Fluorouracil by Pulsed Field Gradient ^{19}F NMR, *Chem. Phys. Lett.*, 査読有、474, 2009, 357-361

Emiko Okamura, Noriyuki Yoshii, Drug binding and mobility relating to the thermal fluctuation in fluid lipid membranes, *J. Chem. Phys.*, 査読有、129, 2008, [215102-1]- [215102-8]

〔学会発表〕（計 35 件）

吉井 範行, 岡村 恵美子, ソフトな脂質膜の揺らぎと薬物透過についての NMR 研究、膜シンポジウム 2010（招待講演）、2010 年 11 月 19 日、京都大学薬学部記念講堂（京都）

岡村 恵美子, 水中の脂質二分子膜の構造・ダイナミクスと薬物輸送の溶液 NMR 研

究、第 33 回溶液化学シンポジウム（招待講演）、2010 年 11 月 17 日、京都大学百周年時計台記念館（京都）

E. Okamura, N. Yoshii, Kinetics of Membrane Binding, Diffusivity, and Permeability of Small-Sized Drugs and Peptides by NMR *in Situ*, International Conference on Nanoscopic Colloid and Surface Science, September 21, 2010, Makuhari Messe, Chiba, Japan

吉井 範行, 脂質膜やミセルへのモデル薬物のデリバリーに関する NMR 解析とコンピュータシミュレーション（研究奨励賞受賞講演）、日本膜学会第 32 年会、2010 年 5 月 14 日、産業技術総合研究所臨海副都心センター（東京）

Emiko Okamura, Drug Binding and Mobility in Membranes by High-Resolution Solution NMR (invited), 第 47 回日本生物物理学会年会、2009 年 11 月 1 日、アスティとくしま

岡村 恵美子, NMR による膜中薬物の挙動の解析（招待講演）、日本薬学会北陸支部特別講演会、2009 年 6 月 25 日、富山大学杉谷キャンパス

Emiko Okamura, Drug Binding and Mobility in Model Cell Membranes *in Situ*: A Pulsed-Field-Gradient NMR Approach (Invited), Molecular Biophysics and Structural Biology Special Seminar, June 19, 2008, University of Pittsburgh (USA)

Emiko Okamura, Noriyuki Yoshii, Pulsed-Field-Gradient NMR Method for Quantifying Drug Binding to Model Cell Membranes *in Situ*, The 82nd Colloid & Surface Science Symposium, June 18, 2008, NC STATE UNIVERSITY (USA)

〔その他〕

ホームページ等

http://www.himeji-du.ac.jp/faculty/dp_pharm/pharm/ph/

6. 研究組織

(1) 研究代表者

岡村 恵美子 (OKAMURA EMIKO)

姫路獨協大学・薬学部・教授

研究者番号：00160705

(2) 研究分担者

吉井 範行 (YOSHII NORIYUKI)

姫路獨協大学・薬学部・准教授

研究者番号：70371599