

科学研究費助成事業 研究成果報告書

平成 26 年 5 月 30 日現在

機関番号：37303

研究種目：基盤研究(C)

研究期間：2011～2013

課題番号：23510134

研究課題名(和文) ナノ創薬による人工調製肺サーファクタントの革新的な標的治療薬の基盤及び開発

研究課題名(英文) Development of Innovative Targeting Artificial pulmonary surfactant preparations by Nanomedicine

研究代表者

柴田 攻 (SHIBATA, Osamu)

長崎国際大学・薬学部・教授

研究者番号：10117129

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 4,200,000円、(間接経費) 1,260,000円

研究成果の概要(和文)：研究成果の概要(和文)：新規人工調製型肺サーファクタント(PS)におけるモデルペプチドは、肺胞運動を模倣した圧縮・拡張過程に拘らず優先的に α -ヘリックス構造をとります。然し乍ら、PS主成分のDPPCと混合により圧縮過程において α -ヘリックスから β -シート構造へ変化した。これはPS中の微量成分PGは完全な陰イオン、モデルペプチド(陽イオン)との間に静電的相互作用に依るものです。本研究において、この相互作用がモデルペプチドの二次構造変化を抑制することを明確にしました。またPSへの部分フッ素化合物の添加により、PS分子設計に多大な有益な情報を得た。

研究成果の概要(英文)：The model peptide in artificial pulmonary surfactant (PS) changes its secondary structure from α -helix to β -sheet upon lateral compression. However, in the presence of anionic lipids such as phosphatidylglycerol and palmitic acid, the conversion of the structure is found to prevent from the spectroscopic aspect. And fluorinated compound additive in PS also very effective for PS preparation. The mechanism and function of PS across the interface have been elucidated from the thermodynamic, morphological, and spectroscopic perspectives.

研究分野：ナノ材料・ナノバイオサイエンス

科研費の分科・細目：ナノ・マイクロ科学

キーワード：表面・界面物性 肺サーファクタント ナノ医薬品 インテリジェント・ナノ材料 ラングミュア単分子膜 ナノ機能材料 呼吸窮迫症候群 偏光変調赤外反射吸収法

1. 研究開始当初の背景

肺サーファクタントが機能しないと、ヒトの肺は膨らまず、呼吸ができなくなり、極めて重症な呼吸困難に陥り生命の維持ができません。その代表的な疾患が新生児呼吸窮迫症候群 (NRDS) や肺サーファクタントが存在してもその機能が阻害される代表的疾患として急性呼吸窮迫症候群 (ARDS) で死亡率の極めて高い疾患です。その治療薬として従来、人工調整肺サーファクタント (サーファクテン) は牛肺より抽出した動物肺由来物質 (主にタンパク質) を利用して生産しているため、この動物肺由来型 PS は以下の欠点があります。1: 高価である (患者の体重 1kg 当たり約 12 万円/120mg/vial の薬価), 2: アレルギーを引き起こす可能性, 3: 狂牛病 (BSE) をはじめとする感染症の原因となる可能性, 4: 新生児呼吸窮迫症候群以外に保険診療が適用できなく、サーファクテンは他の呼吸器疾患 (喘息、SARS、COPD 等) でも効果があることが報告されています。これらの欠点を克服するため、完全に化学的に合成したサーファクタントが幾つか報告されていますが、その効果はサーファクテンに比べてかなり劣っており汎用されるには至っていません。

2. 研究の目的

先天性呼吸窮迫症候群 (NRDS) や後天性呼吸窮迫症候群 (ARDS) は肺サーファクタント (PS) が欠乏すると発症する。我々は是迄人工ヘフチドを用いた安全・安価で且つ有効な新規人工調製型 PS の研究を推進してきた。然し乍ら動物由来型、人工調製型共にその精製・調製過程に於ける水溶性成分 (特に親水性タンパク質) の除去により、両タイプの薬物に外来性ウィルス等に対する一次免疫能が完全消失の状態である。此のため我々は、一次免疫能を付与したハイブリッド人工調製型 PS の基礎検討及び開発に着手する。

3. 研究の方法

- (1) 人工調製肺サーファクタントへの添加物としての部分フッ素化合物の合成、固体物性 (DSC) 及び界面物性の研究
- (2) 人工調製 LS は呼吸運動による肺胞内表面積の圧縮・拡張の負担を和らげる作用を有します。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 手法が頻用されています。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における表面張力及び膜配向に感度の良い表面電位変化を捉えることができます。
- (3) PM-IRRAS 法を利用した気/液界面の直接

測定は、LS の圧縮・拡張時の動的なペプチド二次構造変化を捉えることが出来る最も鋭敏な光学計測装置である。本装置により、LS 成分の排除現象に伴うタンパク質の二次構造変化を解明します。

(4) 先ず成熟 Wistar ラットに肺洗浄を行い、LS 欠乏モデルを作製します。その欠乏モデルに対し、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します。

4. 研究成果

人工調製型肺サーファクタント (PS) 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) 等があります。PA は動物由来型、人工合成型双方の PS 調製物の有効な添加剤として頻用されています。現在までに PA は、PS 主成分 DPPC の機能を助け、PS 単分子膜の分子配向・パッキングを高めると考えられてきました。しかしながら、生体条件では PA のカルボキシル基はほぼイオン型であり、PS タンパク質 (カチオン) との間に静電的な相互作用が存在しているはずであると考えられます。本年度は、この特異的な相互作用 (静電的相互作用) がモデルペプチドの二次構造の制御にどのように関わっているのか精査しました。モデルペプチド単独では、肺胞運動を模倣した圧縮・拡張に関わらず優位に α -ヘリックス構造をとります。しかしながら、PS 主成分 DPPC と混合すると、圧縮過程において α -ヘリックスから β シート構造へ変化します。PG は完全な陰イオンであり、陽イオンであるモデルペプチドとの間に静電的相互作用が生じています。本研究においてこの相互作用がモデルペプチドの二次構造変化を抑制することを突き止めました。また、PA は部分的に陰イオン体として存在していることから、PG と同様の抑制効果を発揮することが分かりました。この PA に関する知見はこれまでの常識を覆すものです。PS 系で添加物として頻用されている PA の役割が明らかになったことから、本研究成果は人工調製肺サーファクタントの開発研究に大きく貢献できると考えられます。次に本研究は、部分フッ素化アルコールに於けるフッ素化の割合と物理化学的物性相関を明確し、人工調製肺サーファクタントに対する安全、機能的、効果的な添加物の開発を目的として研究を推進した。フッ素化の割合の異なる部分フッ素化アルコール (FnHmOH) を新規に合成し、熱量測定及び各種の界面科学的キャラクタリゼーションを行った。①:

FnHmOH は 293.2–373.2K の温度範囲で、全て吸熱的相変化を示した。その結果 F4H11OH と F6HmOH の融点は通常の長鎖アルコール (HmOH) よりも低いと言う、予想外のものを得た。一般に、フッ素化の増大した物質は、熱安定性が良いと考えられているが、炭化フッ素部の短鎖 F4H11OH や F6HmOH は逆に温度依存性が上昇している。この現象の解析は、現在各種 X 線測定装置により検討中である。

② 気/液界面に Langmuir 単分子膜を作製し、各種 2 次元膜物性を測定した。その結果、融点挙動と同様に F4H11OH と F6H7OH は温度依存性か上昇していることが明らかとなった。以上の結果より、F4 基及び F6 基の導入により物質の溶解度、相挙動、熱安定性等の性質を不規則に変化することが見出された。これらの不規則な熱的挙動が解明出来れば、人工調製肺サーファクタント添加物へ向けた部分フッ素化合物分子設計に大いに役立つであろうと期待される。これらの本研究成果は人工調製肺サーファクタントの開発研究に大きく貢献できると考えられます。

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 17 件)

- ① 中原広道, 平野千佳代, 柴田 攻, Two-component Langmuir monolayers and LB films of DPPC with partially fluorinated alcohol (F8H9OH), *Journal of Oleo Science*, 62, (2013) 1029-1039, 査読有, DOI:10.5650/jos.62.1029
- ② 中原広道, 平野千佳代, 藤田一郎, 柴田 攻, Interfacial properties in Langmuir monolayers and LB films of DPPC with partially fluorinated alcohol (F8H7OH), *Journal of Oleo Science*, 62, (2013) 1017-1027, 査読有, DOI:10.5650/jos.62.1017
- ③ 中原 広道, 李 相男, 柴田 攻, 人工調製型肺サーファクタントに関する界面化学的研究, *日本肺サーファクタント・界面医学会雑誌*, 44 (2013) 16-17, 査読有, DOI:無し
- ④ 中原広道, 長谷川温子, 上原聖奈, 秋貞英雄, 柴田 攻, Solution properties of gemini surfactant of decanediyl-1-10-bis (dimethyl tetradecylammonium bromide) in aqueous medium, *Journal of Oleo Science*, 62, (2013) 905-912, 査読有, DOI:10.5650/jos.62.905
- ⑤ 坂元政一, 中原広道, 柴田 攻, Miscibility behavior of sphingomyelin with phytosterol derivatives by a Langmuir monolayer approach, *Journal of Oleo Science*, 62, (2013) 809-824, 査読有, DOI:10.5650/jos.62.809
- ⑥ Cuong V. Nguyen, Chi M. Phan, Ha M. Ang, 中原広道, 柴田 攻, 師井義清, Surface potential of 1-hexanoPSolution: comparison with methyl isobutyl carbinol, *The Journal of Physical Chemistry B*, 117, (2013), 7615-7620, DOI:10.1021/jp4027157
- ⑦ 中原広道, 柴田 攻, Miscibility of egg yolk lecithin with palmitic acid and hexadecanol at the air-water interface, *Journal of Oleo Science*, 62, (2013) 471-480, 査読有, DOI:10.5650/jos.62.471
- ⑧ 中原広道, 大嶺 綾, 甲斐翔子, 柴田 攻, Monolayer compression induces fluidization in binary system of partially fluorinated alcohol (F4H11OH) with DPPC, *Journal of Oleo Science*, 62, (2013) 271-281, 査読有, DOI: 10.5650/jos.62.271
- ⑨ 坂元政一, 中原広道, 宇都拓洋, 正山征洋, 柴田 攻, Investigation of interfacial behavior of glycyrrhizin with a lipid raft model via a Langmuir monolayer study, *Biochim. Biophys. Acta* 1828 (2013) 1271-1283, 査読有, DOI: 10.1016/j.bbame.2013.01.006
- ⑩ 中原広道, 李 相男, 柴田 攻, Surface pressure induced structural transitions of an amphiphilic peptide in pulmonary surfactant systems by an in situ PM-IRRAS study, *Biochim. Biophys. Acta* 1828 (2013) 1205-1213, 査読有, DOI: 10.1016/j.bbame.2013.01.003
- ⑪ 中原広道, 中村承平, 岡橋慶紀, 北口大介, 川畑紀健, 坂元政一, 柴田 攻, Examination of fluorination effect on physical properties of saturated long-chain alcohoPS by DSC and Langmuir monolayer, *Colloids Surf. B* 102 (2013) 472-478, 査読有, DOI: 10.1016/j.coPSurf.2012.08.031
- ⑫ 坂元政一, Pongkitwitoon B., 中原広道, 柴田 攻, 正山征洋, 田中宏幸, 森元 聡, Fluobodies against bioactive natural products and their application in fluorescence-linked immunosorbent assay, *Antibodies* 1 (2012) 239-258, 査読有, DOI: 10.3390/abt1020239
- ⑬ 中原広道, 柴田 攻, Langmuir monolayer miscibility of perfluorocarboxylic acids with biomembrane constituents at the air-water interface, *J. Oleo Sci.* 61 (2012) 197-210, 査読有, DOI:

10. 5650/jos. 61. 197
- ⑭ Phan C. M., 中原広道, 柴田 攻, 師井義清, Le T. N., Ang H. M., Surface potential of methyl isobutyl carbinol adsorption layer at the air/water interface, *J. Phys. Chem. B* 116 (2012) 980-986, 査読有, DOI: 10.1021/jp210053u
- ⑮ 中原広道, 李相男, 正山征洋, 柴田 攻, The role of palmitic acid in pulmonary surfactant systems by Langmuir monolayer study: Lipid-peptide interactions, *Soft Matter* 7 (2011) 11351-11359, 査読有, DOI: 10.1039/c1sm06345f
- ⑯ 中原広道, Krafft M. P., 柴田 瑩, 柴田 攻, Interaction of a partially fluorinated alcohol (F8H10H) with biomembrane constituents in two-component monolayers, *Soft Matter* 7 (2011) 7325-7333, 査読有, DOI: 10.1039/c1sm05647fp
- ⑰ 中原広道, 柴田 攻, 師井義清, Examination of surface adsorption of cetyltrimethylammonium bromide and sodium dodecyl sulfate, *J. Phys. Chem. B* 115 (2011) 9077-9086, 査読有, DOI: 10.1021/jp202940p
- [学会発表] (計 110 件)
- ① 柴田 攻, Perfluorohexyl基を有した長鎖アルコールと生体膜モデルDPPCとのLangmuir単分子膜挙動, 日本薬学会第134年会, 2014年3月27-30日, 熊本
- ② 柴田 攻, 部分フッ素化アルコール(F6H9OH, F6H11OH)とDPPCの二成分単分子膜における相互作用, 第30回日本薬学会九州支部大会, 2013年12月07日~2013年12月08日, 佐世保
- ③ 中原 広道, 卵黄レシチンを主体とした肺サーファクタント脂質の二次元混和挙動, 第30回日本薬学会九州支部大会, 2013年12月07日~2013年12月08日, 佐世保
- ④ 中原広道, Examination of interfacial properties of egg yolk lecithin with palmitic acid and hexadecanol by a Langmuir monolayer, THE 5th ASIAN CONFERENCE ON COLLOID AND INTERFACE SCIENCE (ACCIS2013), 2013年11月20日-2013年11月23日, DARJEELING, INDIA
- ⑤ 柴田 攻, Langmuir monolayer properties of fluorinated amphiphiles and phospholipids, (招待講演), THE 5th ASIAN CONFERENCE ON COLLOID AND INTERFACE SCIENCE (ACCIS2013), 2013年11月20日-2013年11月23日, DARJEELING, INDIA
- ⑥ 中原広道, Mode of lateral interaction of partially fluorinated alcoholPS with dipalmitoylphosphatidylcholine, THE 4th ASIAN SYMPOSIUM ON ADVANCED MATERIAPS (ASAM- 4), 2013年10月22日-2013年10月25日, TAIPEI, TAIWAN
- ⑦ 中原広道, Langmuir monolayers of egg yolk lecithin with *n*-hexadecanoic acid, 1-hexadecanol, and their mixture, THE 4th ASIAN SYMPOSIUM ON ADVANCED MATERIAPS (ASAM- 4), 2013年10月22日~2013年10月25日, TAIPEI, TAIWAN
- ⑧ 中原広道, Examination of solubilization of *n*-alkylbenzene into micelles of typical gemini surfactant, THE 4th ASIAN SYMPOSIUM ON ADVANCED MATERIAPS (ASAM- 4), 2013年10月22日~2013年10月25日, TAIPEI, TAIWAN
- ⑨ 柴田 攻, 新規長鎖部分フッ素化アルコール(F6H9OH, F6H11OH)と生体膜モデルDPPCとの単分子膜混和挙動, 第64回コロイトおよび界面化学討論会, 2013年09月18日-2013年09月20日, 名古屋
- ⑩ 中原広道, パルミチン酸及びパルミチルアルコール添加による卵黄レシチンのLangmuir単分子膜挙動, 第64回コロイトおよび界面化学討論会, 2013年09月18日-2013年09月20日, 名古屋
- ⑪ 柴田 攻, Two-component miscibility of partially fluorinated alcohols (F6HmOH) and DPPC at the air-water interface, 27th CONFERENCE OF THE EUROPEAN COLLOID AND INTERFACE SOCIETY, 2013年09月01日-2013年09月06日, SOFIA, BULGARIA
- ⑫ 柴田 攻, Langmuir monolayer properties of egg yolk lecithin with palmitic acid and hexadecanol, 27th CONFERENCE OF THE EUROPEAN COLLOID AND INTERFACE SOCIETY, 2013年09月01日-2013年09月06日, SOFIA, BULGARIA
- ⑬ 中原広道, 卵黄レシチンとパルミチン酸及びヘキサデカノールのLangmuir単分子膜挙動, 第52回日本油化学学会年会, 2013年09月03日-2013年09月05日, 仙台
- ⑭ 柴田 攻, Langmuir monolayer properties of partially fluorinated alcoholPS (F6H9OH, F6H11OH) and DPPC, 13th EUROPEAN CONFERENCE on ORGANISED FILMS (ECOF13), 2013年07月08日-2013年07月12日, CORK, IRELAND
- ⑮ 中原広道, Phase behavior of egg yolk lecithin with palmitic acid and hexadecanol at the air-water interface, 13th EUROPEAN CONFERENCE on ORGANISED FILMS (ECOF13), 2013年

- 07月08日-2013年07月12日, CORK, IRELAND
- ⑬ 柴田 攻, 新規部分フッ素化両親媒性物質 (*F8HmOH*) と DPPC の Langmuir 単分子膜挙動, 日本薬学会第 133 年会, 横浜, 2013 年 3 月 29 日
- ⑭ 中原広道, PM-IRRAS 法による肺サーファクタントモデルペプチドの構造解析, 日本薬学会第 133 年会, 横浜, 2013 年 3 月 29 日
- ⑮ 上原聖奈, 新規部分フッ素化アルコール (*FnHmOH*) に関する各種物性の熱力学的解析, 第 26 日本薬学会九州支部大会, 熊本, 2012 年 12 月 8 日
- ⑯ 臼井千尋, 新規部分フッ素化両親媒性物質 (*F8HmOH*) と DPPC の二成分単分子膜挙動, 第 26 日本薬学会九州支部大会, 熊本, 2012 年 12 月 8 日
- ⑰ 中原広道, 人工調製肺サーファクタントにおけるペプチド二次構造の解析, 第 26 日本薬学会九州支部大会, 熊本, 2012 年 12 月 8 日
- ⑱ 中原広道, 人工調製型肺サーファクタントに関する界面化学的研究, 日本肺サーファクタント・界面医学会第 48 回学術研究会, 福岡, 2012 年 10 月 27 日
- ⑲ 中原広道, Interfacial phenomena of pulmonary surfactant model systems incorporated with fluorinated amphiphile, 世界オレオ会議, 佐世保, 2009 年 10 月 1 日
- ⑳ 平野千佳代, Surface property of a partially fluorinated amphiphile (*F8HmOH*): Binary miscibility with dipalmitoylphosphatidylcholine, 世界オレオ会議, 佐世保, 2009 年 10 月 2 日
- ㉑ 柴田 攻, Surface property and miscibility of a partially fluorinated amphiphile (*F4H11OH*) with dipalmitoylphosphatidylcholine, 世界オレオ会議, 佐世保, 2009 年 10 月 2 日
- ㉒ 柴田 攻, Langmuir monolayer behavior of partially fluorinated alcoholPS (*F8HmOH*) and dipalmitoylphosphatidylcholine (DPPC), 第 26 回ヨーロッパ・コロイド及び界面化学会議, Malmö, Sweden, 2012 年 9 月 4 日
- ㉓ 中原広道, Change in secondary structure of model peptide in pulmonary surfactant systems at the air-water interface, 第 26 回ヨーロッパ・コロイド及び界面化学会議, Malmö, Sweden, 2012 年 9 月 4 日
- ㉔ 中原広道, Langmuir monolayer properties of a series of partially fluorinated alcohols, 第 26 回ヨーロッパ・コロイド及び界面化学会議, Malmö, Sweden, 2012 年 9 月 4 日
- ㉕ 中原広道, Polarization modulation-infrared reflection absorption spectra of pulmonary surfactant modelPS systems at the air-water interface, 第 14 回国際組織化膜会議, Paris, France, 2012 年 7 月 11 日
- ㉖ 中原広道, Palmitic acid controlPS molecular packing at the air-water interface in pulmonary surfactant modelPS systems, 第 14 回国際組織化膜会議, Paris, France, 2012 年 7 月 12 日
- ㉗ 中原広道, Synthesis, characterization, and surface property of partially fluorinated long-chain alcoholPS (*FnHmOH*), 第 14 回国際組織化膜会議, Paris, France, 2012 年 7 月 12 日
- ㉘ 柴田 攻, Binary miscibility of partially fluorinated long-chain alcoholPS (*F8HmOH*) with dipalmitoylphosphatidylcholine (DPPC) at the air-water interface, 第 14 回国際組織化膜会議, Paris, France, 2012 年 7 月 12 日
- ㉙ 中原広道, Transformation of peptide secondary structure in pulmonary surfactant model systems at the air-water interface, コロイド及び界面化学国際会議, 仙台, 2012 年 5 月 17 日
- ㉚ 柴田 攻, Langmuir monolayer interactions of perfluorooctylated fatty alcoholPS (*F8HmOH*) with dipalmitoylphosphatidylcholine (DPPC), コロイド及び界面化学国際会議, 仙台, 2012 年 5 月 17 日
- ㉛ 柴田 攻, Surface adsorption behavior of surfactant solutions from the aspects of Gibbs and Langmuir monolayers, コロイド及び界面化学国際会議, 仙台, 2012 年 5 月 16 日
- ㉜ 中原広道, *In situ* polarization-modulation infrared reflection-absorption spectroscopy of pulmonary surfactant model peptide in the DPPC/DPPG systems, コロイド及び界面化学国際会議, 仙台, 2012 年 5 月 16 日
- ㉝ 中原広道, Palmitic acid controls monolayer ordering and squeezing out at the air-water interface in the pulmonary surfactant systems, コロイド及び界面化学国際会議, 仙台, 2012 年 5 月 16 日
- ㉞ 中原広道, 肺サーファクタント系におけるモデルペプチドとパルミチン酸の特異的相互作用, 日本薬学会第 132 年会,

- 札幌, 2012年3月29日
- ③⑧ 柴田 攻, 新規部分フッ素化両親媒性物質 (F4H110H) と生体膜モデルである DPPC 単分子膜との混和挙動, 日本薬学会第132年会, 札幌, 2012年3月29日
- ③⑨ 中原広道, 肺サーファクタントにおける添加物パルミチン酸の特異的機能, 第28回日本薬学会九州支部大会, 福岡, 2011年12月10日
- ④⑩ 中原広道, 新規人工調製肺サーファクタントの研究と高機能性特化への応用展開, 第28回日本薬学会九州支部大会, 福岡, 2011年12月10日
- ④⑪ 中原広道, Fluorocarbon-hybrid pulmonary surfactants towards the replacement therapy: A Langmuir monolayer study, 第4回コロイド及び界面化学アジア会議, Tainan, Taiwan, 2011年11月25日
- ④⑫ 柴田 攻, Specific effects of palmitic acid in pulmonary surfactant model system, 第4回コロイド及び界面化学アジア会議, Tainan, Taiwan, 2011年11月25日
- ④⑬ 中原広道, Examination of surface adsorption of typical cationic and anionic surfactant solutions, 第4回コロイド及び界面化学アジア会議, Tainan, Taiwan, 2011年11月24日
- ④⑭ 中原広道, Interaction of a partially fluorinated alcohol with dipalmitoyl-phosphatidylcholine at the air-water interface, 第4回コロイド及び界面化学アジア会議, Tainan, Taiwan, 2011年11月24日
- ④⑮ 中原広道, 新規長鎖部分フッ素化アルコール (FnHnOH) の合成とその物性評価, 第63回コロイドおよび界面化学討論会, 京都, 2011年9月8日
- ④⑯ 中原広道, 界面活性剤の空気/溶液界面吸着における添加塩の効果: Langmuir 及び Gibbs 膜双方の観点から, 第63回コロイドおよび界面化学討論会, 京都, 2011年9月8日
- ④⑰ 中原広道, 人工調製肺サーファクタントにおけるパルミチン酸の特異的分子挙動, 第63回コロイドおよび界面化学討論会, 京都, 2011年9月8日
- ④⑱ 中原広道, 新規部分フッ素化両親媒性物質 (F4H110H) と DPPC との2成分単分子膜挙動, 第63回コロイドおよび界面化学討論会, 京都, 2011年9月8日
- ④⑲ 中原広道, Effects of palmitic acid on pulmonary surfactant model Systems: A Langmuir monolayer study, 第25回ヨーロッパ・コロイド及び界面化学会議, Berlin, Germany, 2011年9月5日
- ⑤⑩ 柴田 攻, Surface property and miscibility of a partially fluorinated amphiphile (F4H110H) with

dipalmitoylphosphatidylcholine, 第25回ヨーロッパ・コロイド及び界面化学会議, Berlin, Germany, 2011年9月5日

⑤⑪ 他60件発表済

[図書] (計 1 件)

師井 義清, 中原 広道, 柴田 攻 「界面活性剤の物理化学—理論と現象そして新概念」, 長崎国際大学出版, (2013) 211頁

[産業財産権]

○出願状況 (計 0 件)

名称:
発明者:
権利者:
種類:
番号:
出願年月日:
国内外の別:

○取得状況 (計 0 件)

名称:
発明者:
権利者:
種類:
番号:
取得年月日:
国内外の別:

[その他]

ホームページ等
長崎国際大学
<http://www.niu.ac.jp/>
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> ReaD & Researchmap
<http://researchmap.jp/>
ResearchGate
<https://www.researchgate.net/home.Home.html?ef=home>

6. 研究組織

(1) 研究代表者

柴田 攻 (SHIBATA OSAMU)
長崎国際大学・薬学部薬学科・教授
研究者番号: 10117129

(2) 研究分担者

無し ()

研究者番号:

(3) 連携研究者

中原 広道 (NAKAHARA HIROMICHI)
長崎国際大学・薬学部薬学科・講師
研究者番号: 00513235