

# 平成 30 年度 未来研究ラボシステム 研究成果報告書

研究種目：共同研究

研究期間：平成 28 年 10 月～平成 31 年 3 月

研究課題名：脂質導入による膜特性評価と細胞死の誘導

ラボ長

所属：物質創成専攻化学工学領域

氏名：菅 恵嗣

## 研究成果

本研究では、細胞膜に脂質分子を導入する事で脂質膜の物理化学的特性変化を誘導し、そのミクロ相分離挙動を制御する事で最終的に細胞機能を制御するための方法論の開発を目的としている(図 1)。モデル細胞膜系を基盤として、脂質分子構造と膜特性の関連について多角的な視点で解析し、物理化学的な視点で各種の膜特性を明らかにした。また、細胞膜機能を制御するための脂質分子設計ならびに脂質分子の集合特性解析について検討した。

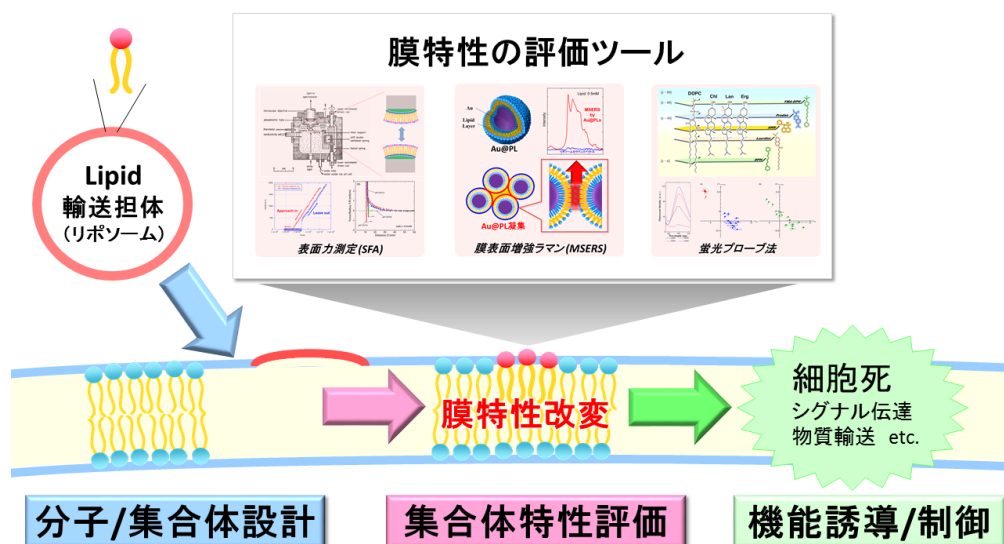


図 1 研究概念図

## 脂肪酸分子が脂質分子集合体特性に及ぼす影響（共同研究者：Tonya Kuhl 教授）

脂肪酸は炭素鎖長や不飽和度に応じて生体膜の物理化学的な特性(膜流動性, etc.)を制御する事が知られている。オレイン酸(C18:1)は植物に豊富に含まれる脂肪酸であり、脂質二分子膜に取り込まれ、膜特性に影響する事が報告されている。カルボキシ基(-COOH)の本来の pKa 値は 4.8 であるにもかかわらず、オレイン酸分子集合体における見かけの pKa 値は 8.0 となる。従って、集合体界面に働く“力”は脂肪酸分子間の相互作用により影響を受け、それらを正確に評価する事で各種の脂質二分子膜の表面特性を設計する事が可能と考えられる。また、Membrane Lipid Therapy において注目されているオレイン酸誘導体(例：2-hydroxyoleic acid)等の脂肪酸分子において、膜界面における分子の振舞いを理解する事は重要といえる。

表面力測定(Surface Force Apparatus, SFA)に基づき DPPC/オレイン酸膜界面に働く相互作用力について検討を行った(図 2)。異なる pH 条件において DPPC/オレイン酸膜を調製し、静電相互作用

力ならびに疎水性相互作用力をそれぞれ評価し, mica 基板上に作成した DPPC/オレイン酸膜における分子の振舞いについて検討した.  $\text{NaNO}_3$  buffer (pH 5.8)では静電斥力はみられず, オレイン酸分子は全く電離していないことが明らかとなった. 一方, phosphate buffer (pH 7.4)では静電斥力が観察され, さらに接着力も観察された. AFM 観察において, 膜欠陥の程度は  $\text{NaNO}_3$  buffer と同様であり, 膜間の接着力は暴露した疎水場同士の相互作用に起因すると考えられる. 静電斥力解析より, mica 基板上に作成した 7:3 DPPC/オレイン酸膜におけるオレイン酸分子の pKa 値は 9.1 と推察された. 以上より, 自己組織化膜における分子間相互作用はオレイン酸分子の電離挙動に影響し, 周囲の pH に応じて膜表層の表面電荷密度が変動する事を明らかにした. 効率良く脂質分子を細胞膜へ導入するためには, 表面電荷密度の精密な解析が必要不可欠である. 本研究において確立した表面特性解析手法に基づき, 脂質膜-脂質膜間の相互作用における支配的な相互作用力を明確にできると期待される. [論文 1 報掲載済み]

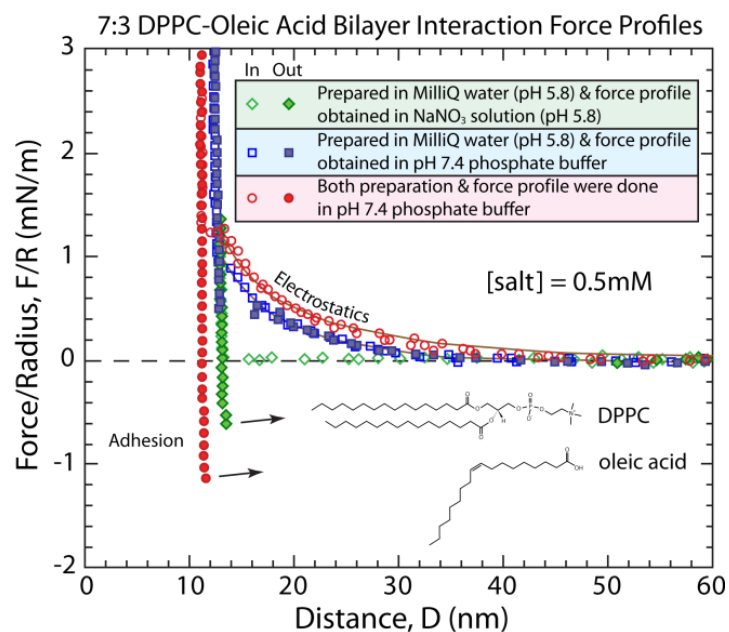


図 2 SFA 測定による DPPC 膜中におけるオレイン酸分子の電離状態の評価

### 重合性脂質による膜特性改変 (共同研究者: Tonya Kuhl 教授)

炭素鎖に三重結合を有するジアセチレン(DA)脂質分子は, UV 照射により光重合されポリジアセチレン(PDA)を形成する. PDA は, その  $\pi$  共役骨格に由来する鮮やかな色調特性を有するため, 従来では比色センサー等への応用が主に注目されていた. PDA 特性には重合前段階における DA 分子の配向性が寄与する. これまでに, 脂溶性分子であるコレステロール(Chol)を添加する事でベシクル膜の PDA 色調特性が変化する事が報告されているが, Chol 添加に伴う DA 分子の配向性や膜場特性について未解明であり, ミクロ-メソ視点での DA 脂質膜特性評価が必要であった. そこで, DA 膜設計に基づく PDA 特性制御を目的とし, 単分子膜およびベシクル膜における Chol 添加効果について検討した(図 3).

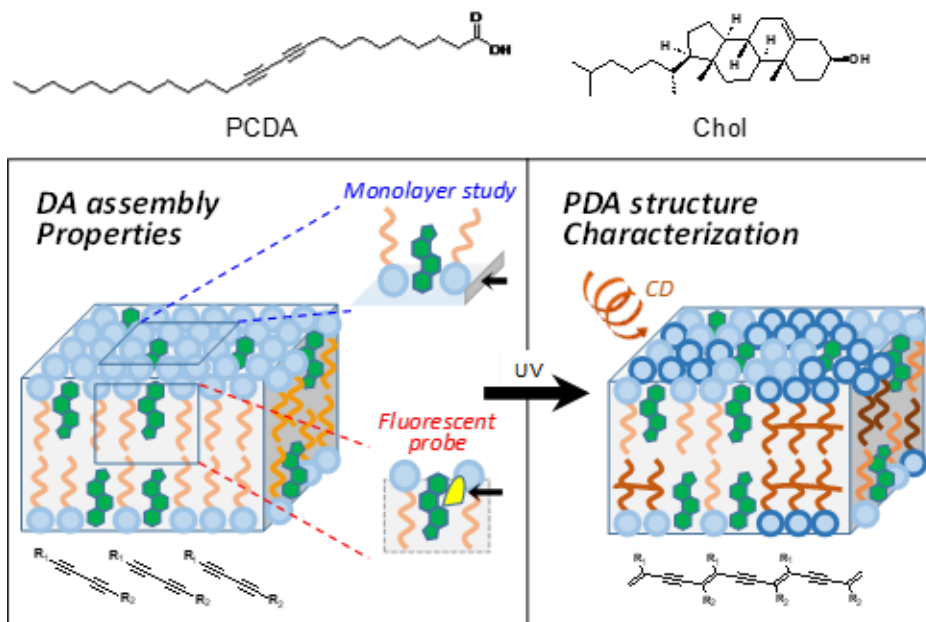


図3 重合性脂質が導入された脂質膜場の特性評価

$\pi$ -A 等温線測定より, PCDA/Chol 二成分混合系において,  $x_{\text{chol}} = 0.25$  において  $\Delta A_{\text{ex}} < 0$  となり, PCDA と Chol の間に分子間相互作用が誘導されている事が示唆された. さらに, ベシクル膜における膜表層の流動性評価より, Chol 添加により膜流動性( $1/P$  値)が減少することがわかった. この結果は, ベシクル膜表層部に存在する Chol によって脂質分子がより秩序高く配向されることを示唆している. 以上より, Chol は分子間相互作用により PCDA 分子を秩序高く配向させた膜場が形成される事を明らかにした. Chol を添加した PDA ベシクル膜では, CD スペクトル解析の結果より, Chol 分子が膜中に共存する事で PCDA 分子の重合方向が制御され, 高次構造の整った PDA が生成される事を明らかにした. 重合性脂質(DA)に関する膜特性の知見として, 1)PCDA 分子そのものが秩序高い膜場を形成, 2)UV 照射により PDA ドメインを形成, 3)Chol 共存下で生成された PDA は高次キラリティを有する事を明らかにした. 材料として観た場合, PDA は膜場の機械的強度を向上させる事を明らかにしており, 重合性脂質の導入と UV 照射操作による膜特性が制御できる可能性が示された. [論文2 報投稿予定(A, B)]

### 脂質膜場におけるステロール誘導体の相互作用挙動 (共同研究者: Tonya Kuhl 教授)

生体系において, 細胞膜の物理化学的特性は各種のステロール分子によって制御されている. 例えば, 動物細胞の膜流動性はコレステロール分子によって制御され, 細胞膜中よりコレステロールを除去すると各種の物質取り込み機構が抑制される事が知られている. 一方, 植物細胞においてエルゴステロールが主として膜特性の制御を担うと考えられるが, その詳細については未だ検討が十分ではない. 共同研究者 T. Kuhl らとの研究成果として, エルゴステロール分子が飽和リン脂質と相転移温度以上において特異的に相互作用する事を明らかにした(図4). このメカニズムに基づくと, 植物細胞が高温条件下においてもその膜特性を維持可能であることを説明できる. 本成果の知見を活用する事で, 生体内の特定の分子(飽和リン脂質)をターゲットとして膜改変効果が期待される. また, 動物細胞においては, エルゴステロールはビタミン D へと変換され代謝され

るため、薬剤へ応用する際においても人体へ及ぼす毒性は低いと予想される。本研究成果は投稿論文としてまとめており、1報は審査中、1報は間もなく投稿する見込みである。[論文1報投稿中(C), 論文1報投稿予定(D)]

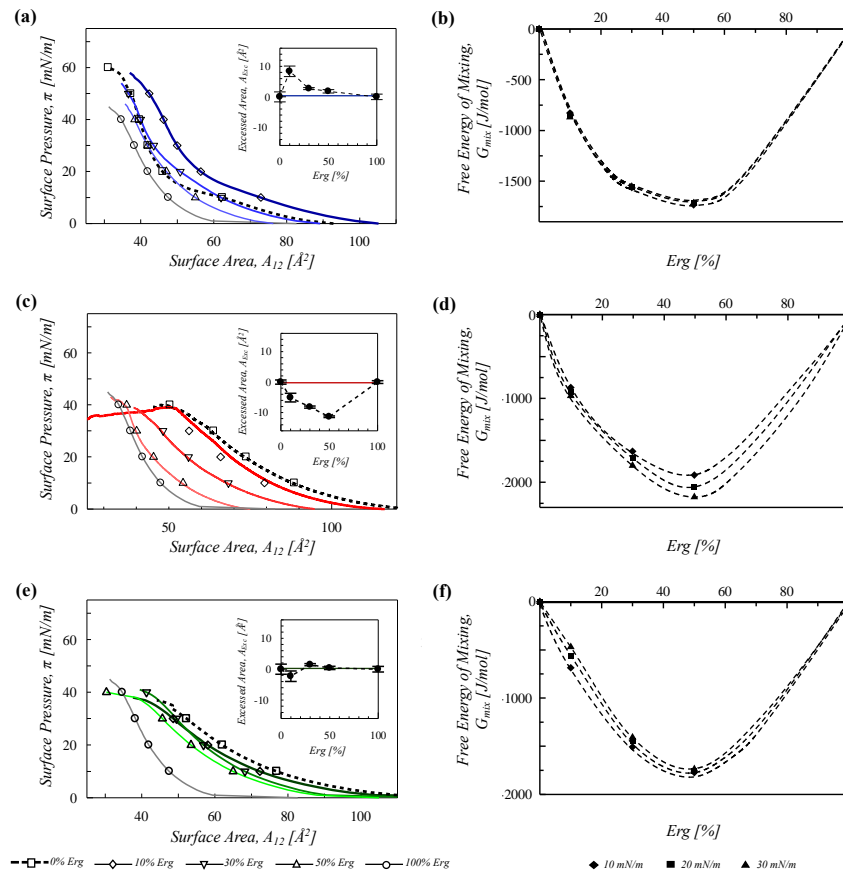


図4 エルゴステロール分子と飽和リン脂質の分子間相互作用の解析

### 膜表層に吸着した外部分子がもたらす協奏的効果（共同研究者：林啓太講師）

細胞系において、細胞膜表層は多種多様な分子が行き交う場であり、膜表層特性(膜流動性、表面電荷密度、etc.)は分子吸着(認識)を制御するための鍵因子といえる。ここでは、薬剤・抗酸化剤として知られる Resveratrol (Res)の機能について、膜特性の視点から検討を行った。不飽和脂質膜(DOPC リポソーム)に Res を添加する事で、膜表層が秩序的に変化し、特に膜表層が脱水とされる事を明らかにした。ここに過剰量の  $H_2O_2$  を添加したところ、Res 共存下では脂質酸化が抑制される結果を得た(図5)。従来では Res 分子自身がラジカル捕捉剤として考えられてきたが、本研究では、Res によって誘導される膜特性変化が水溶性ラジカル分子の膜透過を抑制している事がわかった。これにより、Res に関して経験的に知られていた抗酸化作用の中には、膜特性変化によるシナジー効果が含まれている可能性を明らかにした。さらに Quercetin, Catechin についてもリポソーム膜特性に及ぼす効果を検討した結果、Quercetin 分子は膜の疎水場に配向し、膜全体にわたり水溶性ラジカルの近接を阻害する効果を示した。Catechin 分子は、脂質のグリセロール骨格付近(親水-疎水境界領域)で顕著なラジカル近接の阻害効果を示した。

一般的な薬物送達戦略では、送達量を確保するための研究開発が重要視されがちであるが、本来の Membrane Lipid Therapy の概念に基づくと、“触媒的な”効果をもたらす脂質の役割を明らかにする事こそが重要である。本研究で得られた成果により、脂質膜の物理化学的な特性を改変する事で、分子本来の機能に加え、集合体(=膜)特性によって各種の物質移動と反応が制御され得る可能性が示唆された。即ち、脂質膜に導入した分子がもたらす“膜特性”を明らかにする事で、目標とする「細胞(膜)の機能制御」が達成されると考えられる。[論文1 報掲載済み, 論文1 報投稿予定(E)]

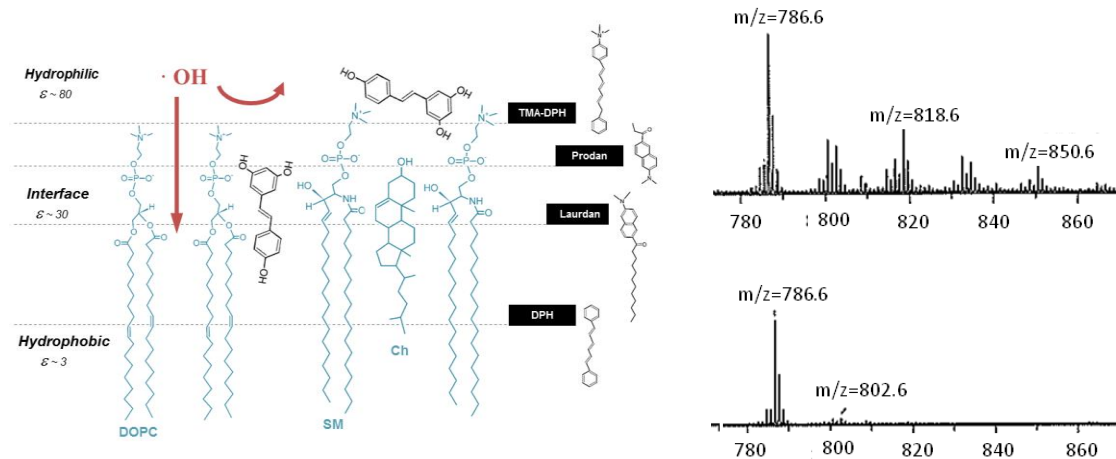


図5 (左)脂質膜中における Res 分子の局在. (右)DOPC 脂質(Mw.786)の酸化における Res 共存効果. (上)Res 非共存系, (下)Res 共存系.

#### 薬剤分子のリアルタイム観察を目的とする脂質型蛍光プローブの開発 (共同研究者: 林啓太講師)

ドラッグデリバリーシステム(DDS)において、薬剤分子の薬効と同様、体内動態を詳細に観察する事は重要な課題である。蛍光プローブは、細胞膜の可視化や薬剤分子の追跡に大変便利である。本研究では、集合体を形成すると発光特性の変化する Pyrene 分子に着目し、Pyrene-脂肪酸複合体を合成し、細胞への取り込み挙動ならびに細胞毒性を評価した (図6)。Pyrene-脂肪酸脂質は水中では 100nm 程度の粒子状固体を形成した。これら集合体をマウス由来マクロファージ様細胞 (J774.1)ならびにマウス由来直腸がん細胞(Colon 26)に添加して細胞毒性を調べた結果、脂肪鎖の長い P-C22 は相対的に強い細胞毒性を示す事が明らかとなった。Pyrene 自体の細胞毒性は低いため、脂肪鎖構造が主に効いていると考えられる。本研究で採用した合成手順はシンプルであるが、各種の機能性分子(薬剤, プローブ)を疎水化し自己集合体させるための有力な方法論である。[論文1 報掲載済み]

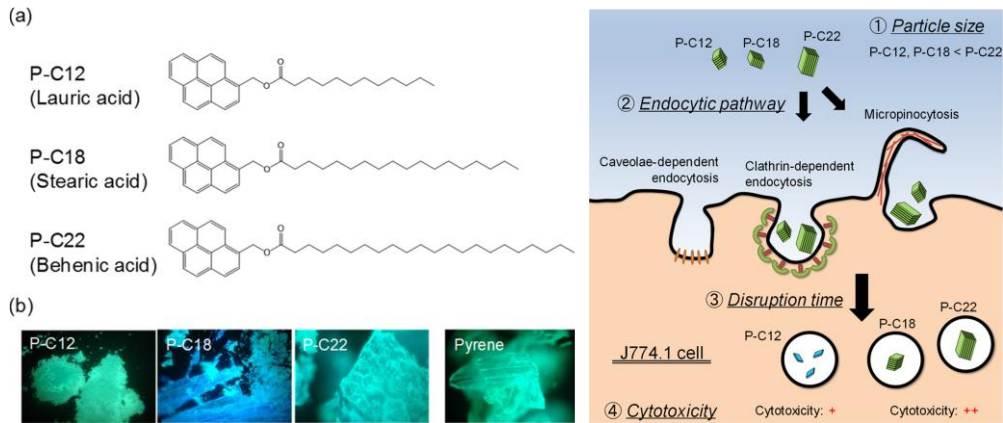


図 6 Pyrene-脂肪酸複合体の設計ならびに細胞系への応用. (左図) Pyrene-脂肪酸複合体の構造(a)ならびに集合体の写真(b). (右図)集合体の細胞への取り込み挙動.

### Ozaprozol 誘導体の設計ならびに自己集合挙動の制御 (共同研究者: 林啓太講師)

抗炎症作用剤の一種である Oxaprozol を疎水化し, 自己集合させるための分子設計を行った. ここでは, 疎水鎖末端にカルボキシル基(-COOH)を導入し, 溶液の pH に応じて集合挙動の制御をねらう. 疎水基を C6, C8, C12 と変化させ, pH 滴定法により集合挙動を評価した. Oxaprozol 分子そのものは水への溶解度が低いものの, Oxp-C6 はアルカリ条件において分散性の高いミセルを形成する事を明らかにした. 一方, Oxp-C8, Oxp-C12 の場合, エマルジョン状の集合体を形成し, pH 7 以下では繊維状の結晶を形成した (図 7). また, Oxp-C8 分子においては融点が著しく低下し( $T_m$ : 55°C), 結晶はアモルファス状であると考えられる. 研究目標であるベシクル状分子集合体の設計には至っていないものの, 炭素鎖長ならびに pH 制御により各種の Pro-drug 分子の集合挙動を制御できる可能性を見出した. 加水分解酵素 Actinase E による Pro-drug 分子の分解について検討した結果, 集合体(micelle, fiber)を形成した状態では分解活性は低く, 設計した Pro-drug 分子は比較的安定である事がわかった. [論文 1 報投稿予定(F)]

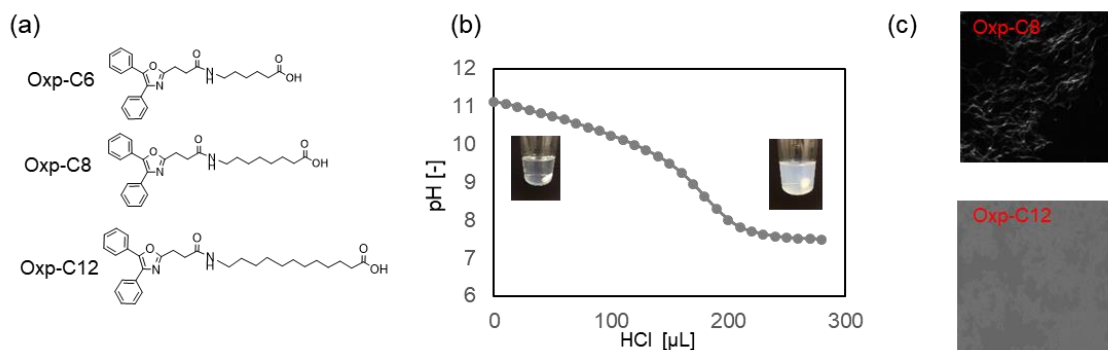


図 7 (a) Oxaprozol 誘導体の構造. (b) Oxp-C6 の pH 滴定. pH>8 では溶液は透明でミセル状集合体を形成. (c)Oxp-C8 および Oxp-C12 の繊維 (pH =7.4).

### 非イオン性界面活性剤ベシクルの形状制御と細胞毒性制御 (共同研究者: 林啓太講師)

界面活性剤からなる自己集合体による薬剤輸送担体の設計が注目されているものの, 非イオン

性界面活性剤は細胞膜を破壊して細胞死を誘導する可能性が指摘されている。薬剤を細胞内へ取り入れるためには、集合構造(形状)についても検討する必要がある。そこで、化学構造が類似する Span 系および Tween 系の非イオン性界面活性剤を用いて種々の割合で混合して様々な形状の自己集合体を調製し、その形状や細胞応答を検討した(図 8)。細胞毒性はマウス結腸腺癌細胞(Colon 26 細胞)およびマウス由来マクロファージ様細胞 (J774.1 細胞)を用いて各自己集合体を添加し、MTT assay により評価した。Colon 26 細胞は各々の集合体に対して高い細胞毒性を示すことが明らかとなった。これは Colon 26 細胞は薬物輸送担体を取り込んだ後、代謝能力が低いため薬剤輸送担体をあまり処理できなかったと考えられる。一方、J774.1 細胞は球状ベシクルにおける細胞毒性は低く、ミセルおよびレンズ型ベシクルの細胞毒性は高いことが明らかとなった。これはミセルおよびレンズ型ベシクルの膜流動性が高く、細胞膜と融合した後細胞膜の秩序構造を乱し細胞膜を破壊したからであると考えられる。Colon 26 細胞はいずれの集合体に対して自己集合体の高い取り込みを示した。これは Colon 26 細胞の膜流動性が高いためいずれの薬物輸送担体であっても細胞と相互作用しやすかったと考えられる。一方、J774.1 細胞に対しては膜流動性の低い Lo 相の球状ベシクルが高い取り込みを示し、膜流動性の高い球状ミセルはあまり取り込まれないことが明らかとなった。これは薬物輸送担体の膜流動性が高いことでエンドサイトーシスが積極的に誘導されたことにより多くの薬物輸送担体が細胞内へ取り込まれたことが考えられる。以上をまとめると、ベシクル形状(tube vesicle, spherical vesicle)の集合体では細胞毒性の低減が見られ、各種の薬剤輸送担体や Pro-drug 集合体の設計においては、ベシクル形状を設計指針とする事でより効率的な DDS が開発できる可能性を示した。[論文 1 報投稿予定(G)]

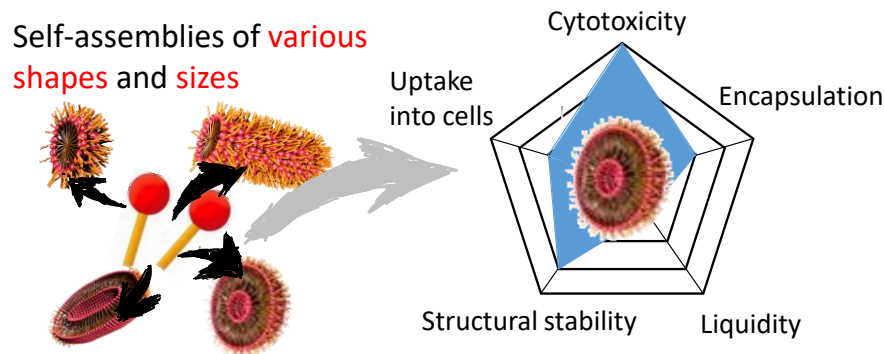


図 8 非イオン性界面活性剤の集合特性と細胞応答。

キーワード：自己組織化，膜特性，エルゴステロール，脂肪酸，非イオン性界面活性剤，重合性脂質，Pro-drug，細胞機能，細胞毒性

## 研究経費（H28－H30 年度）の内訳

H28 年度					
備品費	消耗品費	旅費	謝金	その他	合計
0 円	687010 円	352553 円	0 円	85437 円	1125000 円

H29 年度					
備品費	消耗品費	旅費	謝金	その他	合計
139,776 円	790,224 円	0 円	0 円	0 円	930,000 円

H30 年度					
備品費	消耗品費	旅費	謝金	その他	合計
0 円	0 円	0 円	0 円	0 円	0 円

## 共同研究者等

### (1) 共同研究者（氏名・所属）

Tonya Kuhl・University of California, Davis, Department of Chemical Engineering

林 啓太・奈良工業高等専門学校物質化学工学科

### (2) 研究協力者（氏名・所属・学年（学生の場合））

Tham Thi Bui・大阪大学大学院基礎工学研究科・D3

韓 瑾・大阪大学大学院基礎工学研究科・D2

吉田 健悟・大阪大学大学院基礎工学研究科・M2

村田 祐輔・大阪大学大学院基礎工学研究科・M1

## 発表論文等（平成 31 年 3 月 31 日現在）

研究代表者および主な共同研究者の研究業績のうち、本研究課題に関連するもののみを、現在から順に発表年次を過去に遡って記入してください。

[雑誌論文]

1. Keishi Suga, Yoko Otsuka, Kengo Yoshida, Hiroshi Umakoshi. Smart Preparation of Polydiacetylene Hydrogel Based on Self-Assembly of Tricosadiynoic Acid and 1-Oleoylglycerol (Monoolein). *J. Chem. Eng. Japan*, **52** (3), 311-316 (2019)
2. Keishi Suga, Ying-Chen Lai, Miftah Faried, Hiroshi Umakoshi. Direct Observation of Amyloid  $\beta$  Behavior at Phospholipid Membrane Constructed on Gold Nanoparticles. *Int. J. Anal. Chem.*, **2018**, Article ID 2571808 (7 pages) (2018)
3. Shogo Taguchi, Keishi Suga, Keita Hayashi, Makoto Yoshimoto, Yukihiro Okamoto, Hidemi



- Nakamura, Hiroshi Umakoshi. Aggregation of Chlorophyll a Induced in Self-Assembled Membranes Composed of DMPC and DHPC. *Colloid Surf. B*, **175**, 403-408 (2019)
4. Shogo Taguchi, Keishi Suga, Keita Hayashi, Yukihiro Okamoto, Ho-Sup Jung, Hidemi Nakamura, Hiroshi Umakoshi. Systematic Characterization of DMPC/DHPC Self-Assemblies and Their Phase Behaviors in Aqueous Solution. *Coll. Interf.*, **2** (4), 73 (15 pages) (2018)
  5. Keita Hayashi, Yuma Mitsuyoshi, Toshiyuki Kamei, Toshinori Shimanouchi, Keishi Suga, Yukihiro Okamoto, Hidemi Nakamura, Hiroshi Umakoshi. Design of pyrene-fatty acid conjugates for real-time monitoring of drug delivery and controllability of drug release. *ACS Omega*, **3** (3), 3572-3580 (2018)
  6. Keishi Suga, Yoko Otsuka, Yukihiro Okamoto, Hiroshi Umakoshi. Gel Phase-Like Ordered Membrane Properties Observed in Dispersed Oleic Acid/1-Oleoylglycerol Self-Assemblies: Systematic Characterization Using Raman Spectroscopy and a Laurdan Fluorescent Probe. *Langmuir*, **34** (5), 2081-2088 (2018)
  7. Fumihiko Iwasaki, Keishi Suga, Yukihiro Okamoto, Hiroshi Umakoshi. Characterization of DDAB/Cholesterol Vesicles and Its Comparison with Lipid/Cholesterol Vesicles. *J. Nanosci. Nanotechnol.*, **18** (3), 1989-1994 (2018)
  8. Nozomi Watanabe, Keishi Suga, Hiroshi Umakoshi. Comparison of Physicochemical Membrane Properties of Vesicles Modified with Guanidinium Derivatives. *J. Phys. Chem. B*, **121** (39), 9213-9222 (2017)
  9. Jin Han, Keishi Suga, Keita Hayashi, Yukihiro Okamoto, Hiroshi Umakoshi. Multi-Level Characterization of the Membrane Properties of Resveratrol-Incorporated Liposomes. *J. Phys. Chem. B*, **121** (16), 4091-4098 (2017)
  10. Keita Hayashi, Hideka Iwai, Toshiyuki Kamei, Kaede Iwamoto, Toshinori Shimanouchi, Sakiko Fujita, Hidemi Nakamura, Hiroshi Umakoshi. Tailor-made Drug Carrier: Comparison of Formation-dependent Physicochemical Properties within Self-assembled Aggregates for an Optimal Drug Carrier. *Colloids Surface B*, **152** (1), 269-276 (2017)
  11. Keita Hayashi, Hideka Iwai, Toshiyuki Kamei, Ayako Kato, Yusuke Murata, Hidemi Nakamura, Hiroshi Umakoshi. Characterization of Sorbitan Surfactant-based Vesicles at the Molecular Scale Using NMR: Effect of Acyl Chain Length vs. Phospholipid Composition. *Colloids Surf. B*, **144**, 33-37 (2016) (selected as a cover)
  12. Fumihiko Iwasaki, Sandra Luginbuhl, Keishi Suga, Peter Walde, Hiroshi Umakoshi. Fluorescent Probes Study of the AOT Vesicle Membrane and their Alteration upon Addition of Aniline or the Aniline Dimer p-Aminodiphenylamine (PADPA). *Langmuir*, **33** (8), 1984-1994 (2017)
  13. Keishi Suga, Atsushi Tauchi, Takaaki Ishigami, Yukihiro Okamoto, Hiroshi Umakoshi. Preferential Adsorption of L-Histidine onto DOPC/Sphingomyelin/3 $\beta$ -[N-(N',N'-dimethylamino)ethane] carbamoyl]cholesterol Liposomes in the Presence of Chiral Organic Acids. *Langmuir*, **33** (15), 3831-3838 (2017)
  14. James Kurniawan, Keishi Suga, Tonya Kuhl. Interaction Forces and Membrane Charge Tunability: Oleic Acid Containing Membranes in Different pH Conditions. *BBA-Biomembranes*, **1859**, 211-217 (2017)

[著書]

1. 菅 恵嗣, 馬越 大. 膜表面増強ラマン法(MSERS)を活用するリン脂質膜における分子挙動解析手法の開発 [特集: ソフト界面分析技術の新潮流], *表面と真空*, **62** (4), *in press* (2019)
2. 菅 恵嗣. 膜表面増強ラマン分光法の開発～金ナノ粒子を活用する高感度脂質膜分析～ [特

集: 若手注目研究], *C & I Commun.*, **44** (1), 38-39 (2018)

3. 菅 恵嗣, 馬越 大. ソフトマター界面の秩序構造を活用するキラル医薬品/RNA の分離 [特集: 吸着分離材のメゾスケールデザイン]. *分離技術*, **4**, 357-362 (2016)

[学会発表]

1. 菅 恵嗣. [研究奨励賞] Cubosomal ゲルの作製・評価方法の開発とその応用に関する研究, *化学工学会第84年会*, 芝浦工業大学, 東京, 2019年3月13-15日 [依頼講演]
2. 韓 瑾, 松下 紗也, 菅 恵嗣, 岡本 行広, 馬越 大. ポリフェノール含有ベシクルの調製ならびに機能評価, *化学工学会第84年会*, 芝浦工業大学, 東京, 2019年3月13-15日 (Poster)
3. 村田 祐輔, 林 啓太, 菅 恵嗣, 岡本 行広, 馬越 大. 非イオン性界面活性剤集合体の形状制御ならびに薬物輸送への応用, *化学工学会第84年会*, 芝浦工業大学, 東京, 2019年3月13-15日 (Poster)
4. 菅 恵嗣. 膜表面増強ラマン法(MSERS)を活用するリン脂質膜における分子挙動解析手法の開発, *2018年日本表面真空学会学術講演会*, 神戸国際会議場, 兵庫, 2018年11月19日-21日 [依頼講演]
5. 川上 良介, 菅 恵嗣, 岡本 行広, 馬越 大. 金ナノロッド修飾リン脂質膜の調製と高感度膜場解析への応用, *膜シンポジウム2018*, 神戸大学, 兵庫, 2018年11月13日-14日 (Poster)
6. Tham Thi Bui, Keishi Suga, Yukihiro Okamoto, Hiroshi Umakoshi. Specific interaction between ergosterol and saturated phospholipid in ternary mixture systems, *膜シンポジウム2018*, 神戸大学, 兵庫, 2018年11月13日-14日 (Poster)
7. Miftah Faried, Keishi Suga, Yukihiro Okamoto, Hiroshi Umakoshi. Investigation of cholesterol behaviors by membrane surface-enhanced Raman spectroscopy method, *膜シンポジウム2018*, 神戸大学, 兵庫, 2018年11月13日-14日 (Poster)
8. Jin Han, Keishi Suga, Keita Hayashi, Yukihiro Okamoto, Hiroshi Umakoshi. Synergistic Anti-Oxidation Effect of Resveratrol at Lipid Membrane Surface, *AICHE 2018*, David L. Lawrence Convention Center, Pittsburgh, PA, USA, Oct 28th-Nov 2nd (2018) (Poster) [国際会議]
9. 韓 瑾, 菅 恵嗣, 林 啓太, 岡本 行広, 馬越 大. pH応答型 Pro-Drug 分子の設計に基づく薬剤分子自己集合挙動の制御, *化学工学会第50回秋季大会*, 鹿児島大学, 鹿児島, 2018年9月18日-20日 (Poster)
10. Keishi Suga. Development of fatty acid-based self-assembly platform: ~ from nano capsule to hydrogel~, *2018 KosFoST International Symposium and Annual Meeting*, BEXCO, Busan, Korea, Jun 27th-29th (2018) [国際会議] [招待講演]
11. 菅 恵嗣, 大塚 葉子, 岡本 行広, 馬越 大. ポリジアセチレンを含有するゲル状分子集合体の調製と評価, *分離技術会2018年会*, 日本大学生産工学部, 千葉, 2018年5月25-26日 (Oral)
12. 菅 恵嗣, 大塚 葉子, 岡本 行広, 馬越 大. オレイン酸/モノオレインから成る秩序高く階層的な自己組織化膜の設計, *日本膜学会第40年会*, 早稲田大学, 東京, 2018年5月8-9日 (Oral)
13. 村田 祐輔, 盤井 秀香, 林 啓太, 菅 恵嗣, 岡本 行広, 中村 秀美, 馬越 大. 構造依存的特性に基づいた薬物カプセル ~薬剤の封入と細胞への応用~, *日本膜学会第40年会*, 早稲田大学, 東京, 2018年5月8-9日 (Poster)
14. Hiroshi Umakoshi, Keishi Suga. "Membrane-on-Membrane" for Chiral Process, *化学工学会第83*

年会, 関西大学, 大阪, 2018年3月13-15日 [依頼講演]

15. Keishi Suga, Fumihiko Iwasaki, Ryota Ito, Yukihiro Okamoto, Hiroshi Umakoshi: Development of Achiral Surfactant Assemblies for Chiral Selective Alkylation Process in Aqueous Media, 11th International Conference on Separation Science and Technology (ICSST17), Heaundae Grand Hotel, Busan, Korea, Nov 9th-11th (2017) (Oral) [国際会議]
16. Tham Thi Bui, Keishi Suga, Yukihiro Okamoto, Hiroshi Umakoshi: Physicochemical Behaviors of Biological Sterols in Model Cell Membranes, 11th International Conference on Separation Science and Technology (ICSST17), Heaundae Grand Hotel, Busan, Korea, Nov 9th-11th (2017) (Poster) [国際会議]
17. Keishi Suga, Hiroshi Umakoshi: Development and Characterization of Fatty Acid Assembly ~ From Nano Capsule to Hierarchical Gel ~, 2017 Agricultural Biotechnology Symposium (Theme: Delivery and Controlled Release of Food Bioactives), Center for Food and Bioconvergence (CFB), Seoul National University, Seoul, Korea, Nov 9th (2017) [依頼講演]
18. Jin Han, Keishi Suga, Keita Hayashi, Yukihiro Okamoto, Hiroshi Umakoshi: Partitioning Behaviors of Polyphenolic Compounds onto Model Biomembranes, 21st International Solvent Extraction Conference (ISEC 2017), Seagaia Convention Center, Miyazaki, Japan, Nov 5th-Nov 9th (2017) (Poster) [国際会議]
19. Keishi Suga, Hiroshi Umakoshi: Detection of Nano-Sized Ordered Domains Formed on Large Unilamellar Vesicles, International Seminar on Biophysics and Chemical Biology of Biomembrane and Lipid Bilayers, Nambu Yoichiro Hall, Toyonaka, Japan, Oct 9th-10th (2017) (Poster) [国際会議]
20. Tham Thi Bui, Keishi Suga, Hiroshi Umakoshi: Investigation of the Roles of Sterol Derivatives in Regulating the Properties of Phospholipid Bilayer Systems, International Seminar on Biophysics and Chemical Biology of Biomembrane and Lipid Bilayers, Nambu Yoichiro Hall, Toyonaka, Japan, Oct 9th-10th (2017) (Poster) [国際会議]
21. Jin Han, Keishi Suga, Keita Hayashi, Yukihiro Okamoto, Hiroshi Umaokshi: Multi-Level Characterization of the Membrane Properties of Resveratrol-Incorporated Liposomes, International Seminar on Biophysics and Chemical Biology of Biomembrane and Lipid Bilayers, Nambu Yoichiro Hall, Toyonaka, Japan, Oct 9th-10th (2017) (Poster) [国際会議]
22. 韓 瑾, 菅 恵嗣, 林 啓太, 岡本 行広, 馬越 大: 自己組織化する Pro-Drug 分子の開発ならびに集合特性解析, 化学工学会第 49 回秋季大会, 名古屋大学, 愛知, 2017 年 9 月 20-22 日 (Poster)
23. 菅 恵嗣, 川上 良介, 吉田 智洋, 岡本 行広, 馬越 大: 膜表面増強ラマン分光法の開発～金ナノ粒子を活用する高感度脂質膜分析～, 第 68 回コロイドおよび界面化学討論会, 神戸大学, 兵庫, 2017 年 9 月 6-8 日 (Oral) [若手口頭講演賞]
24. 韓 瑾, 菅 恵嗣, 林 啓太, 岡本 行広, 馬越 大: モデル生体膜における Resveratrol の分配挙動ならびに抗酸化機能の評価, 分離技術会 2017 年会, 明治大学, 神奈川, 2017 年 5 月 26-27 日 (Poster)
25. 菅 恵嗣, Tham Thi Bui, 明崎 慧, 岡本 行広, 馬越 大. Multi-Focal Characterization for Micro-Phase Separation Behavior of Liposome Membrane. 第 97 回日本化学会春季年会, 慶應義塾大学, 神奈川, 2017 年 3 月 16 日-19 日 (Oral) [優秀講演賞]
26. 渡邊 望美, 菅 恵嗣, 馬越 大. Characterization of Membrane Properties of Guanidinium-Modified Liposome and Its Interaction with Nucleic Acid. 第 97 回日本化学会春季年会, 慶應義塾大学, 神奈川, 2017 年 3 月 16 日-19 日 (Oral)

27. Han Jin, Keishi Suga, Okamoto Yukihiro, Umakoshi Hiroshi. Resveratrol Can Alter the Membrane Properties of Model Cell Membranes and Its Anti-Oxidation Effect. 化学工学会第82年会, 芝浦工業大学, 東京, 2017年3月6日-8日 (Poster)
28. 渡邊 望美, 菅 恵嗣, 岡本 行広, Slotte J. P., 馬越 大. Sphingomyelin 脂質の不飽和度が脂質膜相転移挙動に及ぼす影響. 化学工学会第82年会, 芝浦工業大学, 東京, 2017年3月6日-8日 (Poster)
29. 菅 恵嗣, 東江 慶信, 岡本 行広, 馬越 大. M $\beta$ CD による脂質膜外膜からのコレステロール抽出挙動の評価. 化学工学会第82年会, 芝浦工業大学, 東京, 2017年3月6日-8日 (Oral)
30. 菅 恵嗣, 馬越 大. ソフトマター界面の秩序構造を活用するキラル医薬品/RNA の分離, 第22回関西地区分離技術講演会, 大阪市立大学, 大阪, 2016年12月9日 [依頼講演]
31. Han Jin. Alteration of Membrane Properties Caused by Molecule Insertion and Application in Therapy. 3rd "Gathering of International Students in Chemical Engineering", Kobe University, Kobe, Hyogo, Dec. 7<sup>th</sup> (2016) (Poster)
32. 菅 恵嗣, James Kurniawan, Tonya L. Kuhl. DPPC/オレイン酸膜界面に働く表面力に及ぼす pH の影響. 膜シンポジウム2016, 関西大学, 大阪, 2016年12月1日-2日 (Oral)
33. Tham Thi Bui, 菅 恵嗣, 岡本 行広, 馬越 大. Interaction behaviors of sterol molecules in unsaturated phospholipid membranes analyzed by fluorescent probes and langmuir monolayer. 膜シンポジウム2016, 関西大学, 大阪, 2016年12月1日-2日 (Poster)
34. 韓 瑾, 菅 恵嗣, 岡本 行広, 馬越 大. Hierarchical Characterization of Resveratrol-Incorporated Liposomes. 膜シンポジウム2016, 関西大学, 大阪, 2016年12月1日-2日 (Poster)
35. Keishi Suga, Kei Akizaki, Yukihiro Okamoto, Hiroshi Umakoshi. Quantitative Monitoring of Microphase Separation Behaviors in Cationic Liposomes Using Multiple Fluorescent Probes. 2016 AICHE Annual Meeting, Hilton San Fransisco Union Square, SF, USA, Nov 13th-18th (2016) (Oral) [国際会議]
36. Keishi Suga, Tomohiro Yoshida, Yukihiro Okamoto and Hiroshi Umakoshi. Membrane Surface-Enhanced Raman Spectroscopy (MSERS): Sensitive Analysis for Molecules at Lipid Membrane Interfaces. 2016 AICHE Annual Meeting, Hilton San Fransisco Union Square, SF, USA, Nov 13th-18th (2016) (Poster) [国際会議]

[受賞等]

1. 菅 恵嗣. H30 年度化学工学会研究奨励賞. 題目: Cubosomal ゲルの作製・評価方法の開発とその応用に関する研究
2. 菅 恵嗣. 若手口頭講演賞, 第68回コロイドおよび界面化学討論会 (2017年9月6-8日, 神戸大学, 兵庫)
3. 菅 恵嗣. 優秀講演賞 (学術), 日本化学会第97春季年会 (2017年3月15-19日, 慶応義塾大学, 神奈川)

[その他] 投稿予定の学術論文

- A) Keishi Suga, Kengo Yoshida, Tonya L. Kuhl. Interaction of 10,12-tricosadinoic acid and cholesterol in monolayer at air-water interface. *under preparation*.
- B) Keishi Suga, Kengo Yoshida, Tonya L. Kuhl, Hiroshi Umakoshi. Effect of cholesterol on the

properties of polydiacethylene vesicles. *under preparation*.

- C) Tham Thi Bui, Keishi Suga, Tonya L. Kuhl, Hiroshi Umakoshi. Ergosterol Interaction Behaviors and Functions in Unsaturated and Saturated Lipids Depending on Melting Temperature. *Langmuir*, *submitted* (2019).
- D) Tham Thi Bui, Keishi Suga, Hiroshi Umakoshi. Ternary phase diagram of DOPC/DPPC/Ergosterol monolayer system. *under preparation*.
- E) Jin Han, Saya Matsushita, Keishi Suga, Hiroshi Umakoshi. Adsorption behaviors of Quercetin and Catechin on phospholipid bilayer membrane. *under preparation*.
- F) Jin Han, Keishi Suga, Keita Hayashi, Hiroshi Umakoshi. Fatty Acid-Modified Oxaprozin Derivatives for Pro-Drug Self-Assembly. *under preparation*.
- G) Keita Hayashi, Yusuke Murata, Keishi Suga, Hidemi Nakamura, Hiroshi Umakoshi. Control of self-assembly shape of non-ionic surfactants and its effect on cell cytotoxicity. *under preparation*.

[特別講演(共催)]

- 1. Tonya L. Kuhl 教授 (カリフォルニア大学デービス校) による特別講演: “Direct Force Spectroscopy - Colloidal Science of Biological Membranes” 2018 年 1 月 30 日開催.
- 2. Ho-Sup Jung 教授 (ソウル国立大学) による特別講演: “Fabrication of Smart Carrier Based on Microfluidic Platform” 2018 年 12 月 13 日開催.

外部資金獲得状況・申請状況 (本研究課題に関連して、科研費、JST 等の競争的資金、受託研究、奨学寄付金を受給された場合、また、申請された場合はその状況を記入ください)

- 1. 菅 恵嗣. 協奏的な分子認識に伴う自己組織系のマイクロ・マクロ特性評価 (代表者: 菅 恵嗣), 若手研究 B (16K18279), H28-H30, 計 320 万円
- 2. 菅 恵嗣. 抗酸化物質から成る Cubosome の開発およびマイクロ・メソ・マクロ特性の評価 (代表者: 菅 恵嗣), 第 27 回コスメトロジー研究助成, H28-H29, 計 50 万円

参考となるHP等

<http://www.membranome.jp/B-ICE/index.html>