

# リポソームと薬剤の相互作用

## —そのDSCデータの理想溶液論による取扱い—

北村進一\*, 中田 靖\*

### Interaction of Drugs with Liposomes — A Treatment of DSC Data Based on Ideal Solution Theory —

Shinichi Kitamura\* and Yasushi Nakata\*

#### 1. はじめに

リポソームと各種薬剤との相互作用は、生体膜への薬剤の作用機作解析のモデル系として活発に研究がなされている。その方法の一つとして、熱によるリポソームのゲル-液晶転移 (gel to liquid-crystal transition) 挙動への薬剤の影響を調べるといった方法を挙げることができる<sup>1,2)</sup>。ここでは、合成リン脂質の多重層リポソーム (multilamellar liposome) の相転移に及ぼす各種薬剤の影響を高感度 DSC を用いて研究した例を挙げ、その結果を理想溶液論 (ideal solution theory) に基づく熱力学式により定量的に解析する方法について述べてみたい。

よく知られている様にリン脂質の多重層リポソームを DSC で測定すると DMPC (dimyristoyl phosphatidylcholine) の場合、23.9°C 付近、DPPC (dipalmitoyl phosphatidylcholine) の場合、41.4°C 付近に、鋭い吸熱ピークが観察される<sup>3)</sup>。この転移は基本的には、脂質二重層内にある疎水性部分である炭化水素鎖の規則的な配列が温度上昇に伴い熱運動による乱れを生じるために起こるいわば、結晶の融解に相当すると考えられている。リポソームに薬剤を加えるとその転移温度が低下することが、たびたび観察されるが、この現象をいわゆる結晶の凝固点 (融点) 降下として解析する試みはこれまでもなされてきた。それらは、定性的な議論にとどまるものや<sup>4,5)</sup>、単純に薬剤は液晶状態のリン脂質にのみ溶解しようと仮定した式に基づくものであった<sup>6)</sup>。しかしながら、ドデカン、ヘキサデカンなどの炭化水素<sup>7)</sup>あるいは、ある種のタンパク質<sup>8)</sup>の場合、相転移温度が上昇し、固溶体 (solid solution) の存在、すなわち、薬剤はゲル相にも

溶解しうることを考慮する必要が示唆されてきた。最近、J. M. Sturtevant は、脂質二重膜-溶質-水系において観察される DSC カーブをシミュレートする式を理想溶液論に基づいて導出した<sup>7,9)</sup>。彼は、いくつかの解析例を示し、理論式の有効性を示すとともにリン脂質二重膜と種々の小分子が固溶体を形成することを示唆した。筆者らは、Yale 大学化学部 Sturtevant 研究室で、この理想溶液論に基づく熱力学の式を用い、最小二乗法プログラムを作り、数々の系について解析を行なった<sup>10-12)</sup>。

ここでは、Sturtevant の理論を概観するとともに、当最小二乗法プログラムによる DSC カーブの解析法及び解析例について示す。さらにその結果得られる情報についても考察してみたいと思う。

#### 2. 理想溶液論

リポソームは脂質二重膜小胞体であるが、その構造は二次元状であると言える。以下の式は、この構造上の特殊性は考慮していない。換言すれば、リポソームのゲル相も液晶相も理想溶液論で取り扱える一つの状態であると考えられる。

固溶体の存在を考慮した場合 (二重膜のゲル相にも溶質が存在しうる場合) の凝固点降下あるいは上昇に関する熱力学式は、次式で与えられる<sup>13)</sup>。

$$\frac{dT}{dX_{2,lc}} = -\frac{RT^2}{(1-X_{2,lc})\Delta H_{cal}}(1-K) \quad (1)$$

ここで、 $R$  はガス定数、 $\Delta H_{cal}$  は転移熱 (融解熱)、 $X_{2,lc}$  はリポソーム液晶相における溶質のモル分率で、 $K$  は、 $X_{2,lc}$  とゲル相に存在する溶質のモル分率  $X_{2,g}$  の比  $X_{2,g}/X_{2,lc}$  である。もし、 $\Delta H_{cal}$  が狭い温度範囲で一定であると仮定し、式(1)を積分して整理すれば<sup>14)</sup>、

$$\frac{T_0}{T} = 1 - RT_0 \frac{-\ln(1-X_{2,lc})}{\Delta H_{cal}}(1-K) \quad (2)$$

もし、ゲル相における結晶構造が完全なものであり、そ

\* 京都府立大学：京都市左京区下鴨半木町 〒606  
Kyoto Prefectural University: Shimogamo,  
Kyoto 606, JAPAN

の転移の協同単位 (cooperative unit) が無限大であるとすれば、転移温度はある一点で決まるが実際には、1~2°C の範囲で起こることが観察される。この項は、いわゆる van't Hoff の広幅化ということで次式で与えられる。

$$-\frac{d \ln \left( \frac{1-\alpha}{\alpha} \right)}{dT} = \frac{\Delta H_{vH}}{RT^2} \quad (3)$$

積分形で表わせば、

$$\frac{T_0}{T} = RT_0 \left( \frac{1}{\Delta H_{vH}} \right) \ln \left( \frac{1-\alpha}{\alpha} \right) \quad (4)$$

ここで  $\Delta H_{vH}$  は van't Hoff のエンタルピー、 $\alpha$  は温度  $T$  における相転移の変化率である。もし、凝固点降下による転移温度への影響(式(2))と、van't Hoff の広幅化による影響(式(3))が互いに独立でかつ相加的であるとすれば最終的に次式が得られる<sup>9)</sup>。

$$\frac{T_0}{T} = 1 + RT_0 \left( \frac{1}{\Delta H_{vH}} \ln \frac{1-\alpha}{\alpha} - \frac{\ln X_{1,lc}}{\Delta H_{cal}} (1-K) \right) \quad (5)$$

また定義により  $X_{2,lc} = 1 - X_{1,lc}$ 。ここで  $X_{1,lc}$  は、液晶相における脂質のモル分率である。もし、分子量  $M_1$  の  $w_1$  mg の脂質と水相  $1 \text{ cm}^2$  あたり  $w_2$  mg の溶質 (分子量  $M_2$ ) が系に存在するとすれば、 $X_{2,lc}$  は水相と脂質の液晶相との間の分配係数等を考慮して次式で求められる。

$$X_{2,lc} = \frac{w_2}{M_2 \left( \frac{55.56 M_1}{K_d - X_{2,lc}} + \frac{\alpha w_1}{1 - X_{2,lc}} + \frac{(1-\alpha) K w_1}{1 - K X_{2,lc}} \right)} \quad (6)$$

ここで  $K_d$  は、溶質の脂質の液晶相と水相への分配係数すなわち  $K_d \equiv X_{2,lc} / X_{2,w}$ 、 $X_{2,w}$  は水相における溶質のモル分率である。

### 3. 最小二乗法プログラム<sup>10,11)</sup>

Fig. 1 は、式(5)(6)を用いた DSC カーブ解析用の最小二乗法プログラム (SIMPIST4) のフローチャートである。このフローチャートを順を追って説明する。

(1) いわゆるプログラムの初期化を行なう。

(2) まず既知の定数である脂質の分子量及び濃度、溶質の分子量及び濃度、脂質のみの場合の転移温度を入力する。次に、最小二乗法 (シンプレックス法<sup>13)</sup>) で決定するパラメータすなわち、転移に伴う van't Hoff エンタルピー ( $\Delta H_{vH}$ ) 及び脂質二重膜のゲル相と液晶相における溶質のモル分率の比 ( $K$ ) の初期値、さらに、シンプレックス法で要求される計算のステップの大きさ、誤差率、最大繰り返し回数を入力する。なお、分配係数 ( $K_d$ ) は、通常別個の測定により決定される定数としてこの段階で

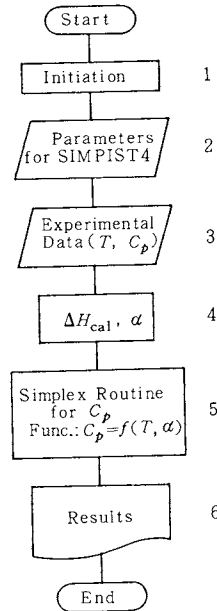


Fig. 1. Flow chart of SIMPIST4 program.

入力されるが、最小二乗法の一パラメータとして入力することも可能である。

(3) 実験データとして温度 ( $T$ ) と DSC カーブの高さ ( $h$ ) 及び過剰熱容量 ( $C_p$ ) に変換するためのファクター ( $F_a$ ) を入力する。

$$C_p = h F_a \quad (7)$$

(4) (3) で入力した  $T$ 、 $C_p$  から、 $\Delta H_{cal}$ 、 $\alpha$  を次式により計算する。

$$\Delta H_{cal} = \int_{T_1}^{T_3} C_p dT \quad (8)$$

$$\alpha = \frac{\int_{T_1}^{T_2} C_p dT}{\Delta H_{cal}} \quad (9)$$

ここで  $T_1$ 、 $T_3$  は、転移開始及び終了温度、 $T_2$  は、 $T_1 \leq T_2 \leq T_3$  である。上式の積分には台形公式を用いる。

(5) それぞれの  $T$  の実験値に対して  $C_p$  の理論値 ( $C_p'$ ) を求める。すなわち、

$$C_p' = \Delta H_{cal} \frac{d\alpha'}{dT} \quad (10)$$

ここで  $\frac{d\alpha'}{dT}$  は、数値微分を行ない求める。すなわち、

$$\frac{d\alpha'}{dT} = \frac{(\alpha' + \delta\alpha') - \alpha'}{T_{\alpha' + \delta\alpha'} - T_{\alpha'}} \quad (\text{ただし } \delta\alpha' = 0.001) \quad (11)$$

ここで  $\alpha'$  の値は、式(5)よりニュートン法によって求める。尚、式(6)から  $X_{2,lc}$  値を求めるには、式を  $X_{2,lc}$  に関する 3 次方程式に直し、求根の公式を用いるか、二分法、ニュートン法等による数値解法を用いる。

$C_p$  に対して  $C_p'$  の最小二乗法 (シンプレックス法)<sup>13)</sup>

によるあてはめを行なう。

$$SSR = \sum_{i=1}^{N_p} (C_{p_i} - C'_{p_i})^2 \quad (N_p: \text{データの数}) \quad (12)$$

すなわち、SSRの最小となる $\Delta H_{vH}$ 、 $K$ の値の組を求めらる。

(6) 最小二乗法によって求めた $\Delta H_{vH}$ 、 $K$ 、残差二乗和(SSR)、標準偏差の値を出力する。入力データ( $T_i$ 、 $C_{p_i}$ )とそれに対応する計算値( $T_i$ 、 $C'_{p_i}$ )を出力する。必要に応じて結果を図として表示する。

#### 4. 適用例

Fig. 2にDMPCリポソームにブタノールを添加した時のDSCカーブを示した<sup>10)</sup>。転移温度は、ブタノール添加量の増大とともに低温側にシフトすることがわかる。実線は実験値で、破線は最小二乗法プログラムで求めた計算値である。両者はよく一致していることがわかる。Table Iには、最小二乗法プログラムで求めたパラメータ値( $\Delta H_{vH}$ 、 $K$ )を示した。この表から、 $K$ 値はブタノールの濃度によらずほぼ一定であることがわかる。 $K$ の平均値が0.48ということは、一部のブタノール分子はゲル相にも溶解し、脂質と固溶体を作っていることを示している。また、転移に伴うエンタルピー変化( $\Delta H_{cal}$ )は、ほぼ一定であることがわかる。van't Hoffエンタルピーは、ブタノール添加により減少する傾向があり、転移に伴う協同単位( $\frac{\Delta H_{vH}}{\Delta H_{cal}}$ )の減少が示される。

逆に、ヘキサデカン、ドデカンなどの炭化水素では、転移温度を上昇させることが知られている<sup>8,10)</sup>。Fig. 3にDMPCリポソーム-ヘキサデカン系の例を示す。この場合も実験値と計算値はよく一致していることがわかる。この場合、計算に使用された $\Delta H_{cal}$ 値は21.9 kJ mol<sup>-1</sup>、 $\Delta H_{vH}$ 値は7.28 MJ mol<sup>-1</sup>、 $K$ 値は3.91である。固溶体の

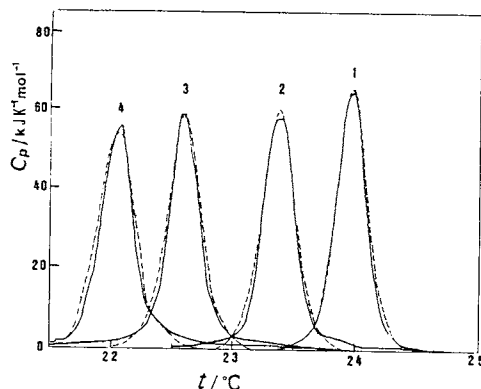


Fig. 2. Variation of excess heat capacity with temperature during the main transition of DMPC liposome in water containing 1-butanol at different concentrations. The solid curve is the experimentally observed DSC output and the dashed curve is theoretical data calculated using the parameters listed in Table I. The lipid concentration was 0.4922 mg cm<sup>-3</sup>. The butanol concentrations: 1, DMPC only; 2, 1.353 mg cm<sup>-3</sup>; 3, 2.705 mg cm<sup>-3</sup>; 4, 4.058 mg cm<sup>-3</sup>.

形成によって凝固点上昇がよく説明されることがわかる。

次にリポソームと抗ガン剤の相互作用研究への応用例をあげる。Constantinidesら<sup>11)</sup>は、一連のアドリアマイシン(adriamycin)誘導体のDPPCリポソームとの相互作用について調べ、当最小二乗法プログラムを用い解析を行なった。解析結果の例をFig. 4に示した。両誘導体は、ほぼ同じ分配係数の値を持つが、 $K$ の値に大きな差がある場合である(値については、Table II参照)。両者のDSCカーブの形は、大きく違っていることがわかる。すなわち、DSCカーブの形は、水とリン脂質(液

Table I. Thermodynamic parameters for fitting DSC curves of DMPC containing 1-butanol.

Butanol conc. mg cm <sup>-3</sup>	$t_m$	$\Delta H_{cal}$	$\Delta H_{vH}$	$\Delta H_{vH}$	$K$	$K_d^a$	$SD^b$ % $C_{max}$
	°C	kJ mol <sup>-1</sup>	MJ mol <sup>-1</sup>	$\Delta H_{cal}$			
0	23.98	19.8	8.83	450	—	—	4.3
0.676	23.56	21.6	10.17	470	0.395	0.55	5.1
1.353	23.33	21.6	8.04	370	0.545	0.55	4.3
2.029	22.98	22.9	8.29	360	0.481	0.55	5.1
2.705	22.58	21.7	7.83	360	0.484	0.55	6.3
3.381	22.35	23.4	6.11	260	0.483	0.55	7.1
4.058	22.06	23.0	6.78	310	0.499	0.55	6.8

<sup>a</sup> Value reported by Katz and Diamond<sup>14)</sup> at 25°C, converted from a weight basis to a mole-fraction basis.

<sup>b</sup> Standard deviation at maximum  $C_p$  of 20–25 calculated points from the experimental curve.

晶状態) に対する薬剤の分配係数のみによって決まるのではなく、 $K$ の値すなわち、相転移過程での薬剤の脂質二重膜のゲル相と液晶相との間の分配によっても大きく左右されることがわかる。Table IIに、 $K$ の値の大きさの順に解析結果と誘導体の構造 (Fig.5 参照) を示した。 $K$ の値は、Y及び $R_1$ 、 $R_2$ の位置における置換基によって、0.1から0.7までの値をとるが、興味深いことは、置換基の種類と $K$ の値には一定の相関が認められる事である。たとえば、アドリアマイシンのYの位置をn-吉草酸エチルエステル基( $\text{CH}_2\text{OCO}(\text{CH}_2)_3\text{CH}_3$ )で置換し

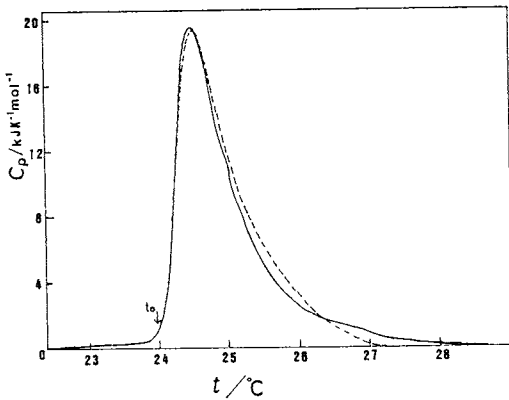


Fig. 3. Variation of excess heat capacity with temperature during the main transition of DMPC liposome at a concentration of  $1.37 \text{ mg cm}^{-3}$  containing n-hexadecane at an overall concentration of  $0.022 \text{ mg cm}^{-3}$ . The solid curve is the experimentally observed DSC output and dashed curve is the theoretical data calculated using  $T_0 = 297.12 \text{ K}$ ,  $\Delta H_{\text{cal}} = 21.86 \text{ kJ mol}^{-1}$ ,  $\Delta H_{\text{vH}} = 7.28 \text{ MJ mol}^{-1}$ ,  $X_2 = 0.02$  and  $K = 3.908$ .

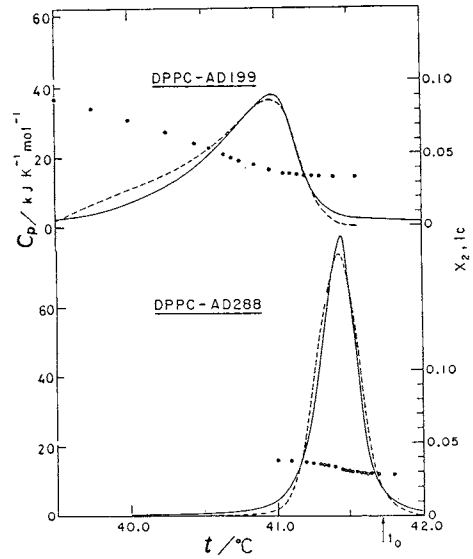


Fig. 4. Variation of excess heat capacity with temperature during the main transition of DPPC liposome in phosphate buffer solution (pH = 7.4) containing AD199 and AD288. The solid curve is the experimentally observed DSC output and dashed curve is the theoretical data calculated using  $T_0 = 314.87 \text{ K}$ ,  $\Delta H_{\text{cal}} = 31.52 \text{ kJ mol}^{-1}$ ,  $\Delta H_{\text{vH}} = 12.98 \text{ MJ mol}^{-1}$ ,  $K = 0.17$  and  $K_d = 45000$  for AD199, and  $\Delta H_{\text{cal}} = 27.71 \text{ kJ mol}^{-1}$ ,  $\Delta H_{\text{vH}} = 11.76 \text{ MJ mol}^{-1}$ ,  $K = 0.70$  and  $K_d = 82000$  for AD288. The lipid concentration was  $2.5 \text{ mg cm}^{-3}$ . The drug concentrations: AD199,  $0.087 \text{ mg cm}^{-3}$ ; AD288,  $0.083 \text{ mg cm}^{-3}$ . The circles represent the  $X_{2,1c}$  values during the transition.

Table II. Molecular structures of anthracylines and the thermodynamic parameters for fitting DSC curves of DPPC containing anthracylines.<sup>a</sup>

Anthracylines	$\frac{K_d}{10^6}$	$K$	$\frac{\Delta H_{\text{vH}}}{10^7 \text{ J mol}^{-1}}$	Structures <sup>b</sup>		
				Y	$R_1$	$R_2$
None	—	—	1.28			
AD280	0.008	0.14	1.22	$\text{CH}_2\text{OH}$	$\text{CH}_3$	$\text{CH}_3$
AD199	0.45	0.17	1.31	$\text{CH}_2\text{OCO}(\text{CH}_2)_3\text{CH}_3$	$\text{CH}_3$	$\text{CH}_3$
AD48	1.47	0.19	1.47	$\text{CH}_2\text{OCO}(\text{CH}_2)_3\text{CH}_3$	H	H
AD201	ND	0.30	1.88	$\text{CH}_2\text{OCO}(\text{CH}_2)_3\text{CH}_3$	$(\text{CH}_2)_2\text{CH}_3$	$(\text{CH}_2)_2\text{CH}_3$
AD202	ND	0.33	1.93	$\text{CH}_2\text{OCO}(\text{CH}_2)_3\text{CH}_3$	$(\text{CH}_2)_3\text{CH}_3$	$(\text{CH}_2)_3\text{CH}_3$
AD284	0.045	0.34	0.93	$\text{CH}_2\text{OH}$	$(\text{CH}_2)_3\text{CH}_3$	H
AD194	3.26	0.34	1.18	$\text{CH}_2\text{OCO}(\text{CH}_2)_3\text{CH}_3$	$(\text{CH}_2)_3\text{CH}_3$	H
AD32	ND	0.39	1.58	$\text{CH}_2\text{OCO}(\text{CH}_2)_3\text{CH}_3$	$\text{COCF}_3$	H
AD198	ND	0.39	1.36	$\text{CH}_2\text{OCO}(\text{CH}_2)_3\text{CH}_3$	$\text{CH}_2\text{C}_6\text{H}_5$	H
AD143	0.065	0.43	1.16	$\text{CH}_2\text{OCO}(\text{CH}_2)_4\text{COOH}$	$\text{COCF}_3$	H
ADR	0.016	0.52	1.16	$\text{CH}_2\text{OH}$	H	H
AD288	0.82	0.68	1.27	$\text{CH}_2\text{OH}$	$\text{CH}_2\text{C}_6\text{H}_5$	H
AD41	0.71	0.73	1.31	$\text{CH}_2\text{OH}$	$\text{COCF}_3$	H

<sup>a</sup> Listed values are the means of two or three individual determinations at different drug concentrations.

<sup>b</sup> See Fig. 5.

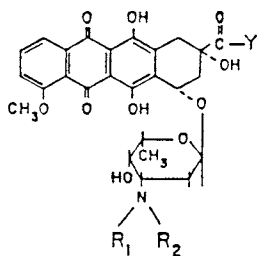


Fig. 5 Molecular structures of adriamycin derivatives. (See also Table II.)

たものとは、 $K$ の値が約0.2であり、 $R_1$ の位置をベンジル基 ( $\text{CH}_2\text{C}_6\text{H}_5$ ) あるいは、トリフルオロアセチル基 ( $\text{COCF}_3$ ) で置換したものは、 $K$ の値が約0.7である。また両者を合わせもつものでは、中間値約0.4となっている。アドリアマイシンの大きな骨格構造に対して、比較的小さな置換基が $K$ の値に大きく影響を及ぼすことは興味深いことである。しかしながら、一般的に置換基と $K$ 値との間の相関関係を詳しく論じるには、さらにデータの蓄積が必要であると思われる。最小二乗法によって得られるもう1つのパラメータ、 $\Delta H_{\text{vH}}$ に関して重要なことは、アドリアマイシン誘導体の場合、薬剤添加によってDPPCリボソームの相転移に伴う協同単位 ( $\Delta H_{\text{vH}}/\Delta H_{\text{ca1}}$ ) がほとんど変化しないことである。よくDSCカーブのピークの高低といった単純な事実により脂質二重膜における協同単位の減少、増大が論じられている<sup>7)</sup>が、Fig. 4の例を見れば明らかな様に、DSCカーブからの協同単位の算出には十分な注意が必要であることがわかる。

他の解析例として、DMPCリボソームとエタノール ( $K \approx 0.95$ )<sup>8,10)</sup> あるいはエチルアミン ( $K \approx 0.60$ )<sup>8,10)</sup>、DMPCあるいは、DPPCリボソームとトランキライザーであるクロロクロマジン (chlorochlomazine,  $K \approx 0.15$ )<sup>10)</sup>、DMPCリボソームとcalcium blocking drugであるディリティアゼン (diltiazem,  $K \approx 0.65$ )<sup>11)</sup> 等を挙げることができる。これまでも合成リン脂質のリボソームと、麻酔薬<sup>2,5,17)</sup>、抗生物質<sup>1,18,19)</sup>、ビタミン<sup>20)</sup>、膜タンパク質<sup>8,21)</sup>、ペプチド<sup>8,22)</sup>、アミノ酸誘導体<sup>23)</sup>、ジメチルスルホキシド<sup>24)</sup>等様々な薬剤との相互作用がDSCにより研究されているが、それらの実験系の当最小二乗法プログラムによる解析は興味深いものと考えられる。

しかしながら、理想溶液論で取り扱える系は、リン脂質二重膜内に低濃度の薬剤がランダムに存在する場合に限られる。たとえば、アドリアマイシン誘導体の場合、高濃度の薬剤添加によりDSCカーブに複数のピークが観察される様になり、系の相分離に伴う不均一化が認め

られる。また、リボソーム転移に伴うエンタルピー、 $\Delta H_{\text{ca1}}$ が、薬剤添加により大きく変化する場合も理想溶液論で取り扱える系とはなりえない。

## 5. おわりに

比較的簡単な熱力学式によってリボソーム-薬剤系のDSCカーブがよくシミュレートできることは、筆者自身にとっても驚くべきものであった。しかしながら、この種の解析を可能とするためには、DSCカーブそのものが十分信頼性の高いデータであることが大前提である。たとえば、Simonら<sup>25)</sup>は、DPPC-クロロクロマジン系についてSturtevant式(式(5)及び(6))により解析しているが、感度が低く、昇温速度が速い条件でのDSCカーブ<sup>26)</sup>を使用しているため、明らかに間違った解析結果を得ている。十分に遅い昇温速度(一般には、 $0.25 \text{ Kmin}^{-1}$ 以下)、十分に高い感度が要求されるのである。

ここで示した解析例に使用したDSCカーブは全て断熱型高感度DSC(Privalov型DASM-1M)で得られたものであり、現在のところ、最も高感度な生物試量用DSCの一つである。幸い、DASM-1Mの改良型であるDASM-4(v/o Mashpribovintorg, Moscow G-200, USSR, 日本代理店: 真空理工(株))あるいは、Microcal社MC-2(Amherst, Massachusetts, USA)等高感度DSCの入手も可能になっている。今後データ解析のオンライン化に伴って、信頼性の高いDSCデータおよびその定量的解析結果の蓄積が急速に進むであろう。高感度DSCによるリボソームと薬剤の相互作用研究が、生体膜への薬剤の作用機作解明への一助となり、さらに、新しい医薬品の開発にとっても、真に有効な手段となることを望んでいる。

本稿を書く機会をお与え下さいました大阪府立大学高橋克忠先生並びに研究にあたり御指導いただきましたYale大学J. M. Sturtevant先生に感謝いたします。

## 文 献

- 1) 井ノ内直良, 熱測定 **14**, 78 (1987)
- 2) 田坂賢二, 見尾光庸, 熱測定 **14**, 109 (1987)
- 3) S. Mabrey and J. M. Sturtevant, *Methods Membr. Biol.* **9**, 237 (1978).
- 4) A. G. Lee, *Biochemistry* **16**, 835 (1977).
- 5) J. M. Vanderkooi, R. Landesberg, H. Selick and G. G. McDonald, *Biochim. Biophys. Acta* **464**, 1 (1977).
- 6) M. W. Hill, *Biochim. Biophys. Acta* **356**, 117 (1974).
- 7) J. M. Sturtevant, *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* **79**, 3963 (1982).
- 8) R. M. Epand and W. K. Surewicz, *Can. J.*

- Biochem. Cell Biol.* **62**, 1167 (1984).
- 9) J. M. Sturtevant, *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* **81**, 1398 (1984).
  - 10) S. Kitamura, Y. Nakata, P. P. Constantinides and J. M. Sturtevant, in preparation.
  - 11) P. P. Constantinides, L. Ghosaini, N. Inouchi, S. Kitamura, R. Seshadri, M. Israel, A. C. Sartorelli and J. M. Sturtevant, *Biophys. J.* **51**, 239a; *Biochemistry* in press.
  - 12) S. J. Bae, S. Kitamura and J. M. Sturtevant, in preparation.
  - 13) J. G. Aston and J. J. Fritz, *Thermodynamics and Statistical Thermodynamics*, Wiley, New York, pp. 159; and 163. (1959).
  - 14) S. V. R. Mastrangelo and R. W. Dornte, *J. Amer. Chem. Soc.* **77**, 6200 (1955).
  - 15) M. S. Caceci and W. P. Cacheris, *Byte*, p 340 (1984).
  - 16) Y. Katz and J. H. Diamond, *J. Membr. Biol.* **17**, 101 (1974).
  - 17) D. B. Mountcastle, R. L. Biltonen and M. J. Halsey, *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* **75**, 4906 (1978).
  - 18) B. R. Cater, D. Chapman, S. M. Hawes and J. Saville, *Biochim. Biophys. Acta* **363**, 54 (1974).
  - 19) B. M. Wang, N. D. Weiner, M. G. Ganesan and J. Schacht, *Biochem. Pharmacol.* **33**, 3787 (1984).
  - 20) F. Castelli, M. Fama, S. Gurrieri, A. Cambria and E. Bertoli, *Bull. Mol. Biol. Med.* **9**, 45 (1984).
  - 21) J. M. Boggs, L. Sarchia, G. Rangaraj and M. A. Moscarello, *Chem. Phys. Lipids* **39**, 165 (1986).
  - 22) T. J. O'Leary, P. D. Ross, M. R. Lieber and I. W. Levin, *Biophys. J.* **49**, 795 (1986).
  - 23) M. K. Jain, J. Rogers, L. Simpson and L. M. Gierasch, *Biochim. Biophys. Acta* **816**, 153 (1985).
  - 24) C. P. S. Tilcock and D. Fisher, *Biochim. Biophys. Acta* **685**, 340 (1982).
  - 25) S. A. Simon, T. J. McIntosh and M. L. Hines, *Biochemistry*, in press
  - 26) J. Fenzel, K. Arnold and P. Nuhn, *Biochim. Biophys. Acta* **507**, 185 (1978).

日本熱測定学会編

# 熱分析の基礎と応用

——生物からセラミックスまで、その多彩な展開——

B 5 版 200頁

定価 ¥3,500(送料共)

学会初めての試みとして、100余名におよぶ会員の協力を得て、本書“熱測定の基礎と応用”を編纂した。わかりやすい熱分析の入門書を求める初心者の希望にそったことと、あまりにも広がった熱分析を概観しようとする専門家の要望にこたえるためである。

## 特長

1. 熱分析の原理、基礎技法、解析法、具体的応用例が一目でわかる構成
2. 一項目1頁、または2頁の短い、しかし要を得た記述
3. 107項目におよぶ具体的測定例
4. 全項目についている参照項目による相互関連性
5. 計算に必要な数値を網羅した付録
6. 目次、参照項目、索引を活用すれば、希望する情報をすぐ引きだせる大項目百科辞典方式

発行 **科学技術社** 〒113 東京都文京区湯島1 5 31 第一金森ビル  
電話 03-815-8163 F A X. 03-815-8489