

解 説

リン脂質二重膜の物性に関する諸問題と 熱・統計力学研究

菱田真史

筑波大学 数理物質系

(受取日：2017年1月29日，受理日：2018年3月27日)

Researches from Thermodynamics and Statistical Mechanics on Various Issues Concerning Physico-Chemical Properties of Phospholipid Bilayers

Mafumi Hishida

Department of Chemistry, University of Tsukuba

(Received Jan. 29, 2018; Accepted Mar. 27, 2018)

Researches on phospholipid bilayers have importance on various scientific fields such as biophysics, colloidal chemistry and soft matter physics. Investigations on physico-chemical properties of the phospholipid bilayers, e.g., bilayer structure, phase behavior and molecular dynamics, are always essential for these researches. Here, I introduce remaining issues concerning the physico-chemical properties, and our recent approaches to them. In section 1, I simply introduce the phospholipid bilayers and our researches toward the systematic understanding of effects of additives on the bilayers, which has been published in this journal recently. Correlations between hydration states and the phase transitions of the lipids, and the interaction between ions and neutrally charged bilayers are described in section 2 and 3, respectively. Novel working mechanism of the electrostatic double-layer force found from the equilibrium lamellar repeat distance of the bilayers is described in section 4.

Keywords: Phospholipid bilayer, Additive molecules, Hydration state, Bilayer interactions

1. 多分野に広がるリン脂質膜研究の意義

リン脂質とは親水性頭部と疎水基を持つ両親媒性分子の一つである。一般的にリン脂質は二本のアシル鎖とリン酸基をベースとした親水基を持つ。親水基やアシル鎖の構造によってリン脂質には多くの種類が存在する。例として、最もよく研究に使用される DPPC というリン脂質は、炭素数 16 の飽和アシル鎖二本とリン酸基にコリン基のついた phosphocholine という親水基を持つ (Fig.1)。名前の前半の DP は二本 (Di-) の palmitoyl 基を表し、後半の PC は親水基の phosphocholine を表す。

両親媒性であるため、リン脂質は水中に分散させるとミセル構造やヘキサゴナル構造、相連結構造、キュービック構造など様々な自己組織化構造を形成する。なかでも有名で重要なのは、二重膜構造である。リン脂質二重膜は生体膜の基本構造であることが知られている。¹⁾ リン脂質二重膜は水中で閉じた小胞 (ベシクル) を形成することで、疎水領域を水にさらすことなく分散する。また、リン脂質膜ベシクルは、膜同士の相互作用や試料の調整条件によっていくつかの形態をもつ。例えば電氣的に中性 (実際には図 1 のように両イオン性のものがほとんどだが) のリン脂質

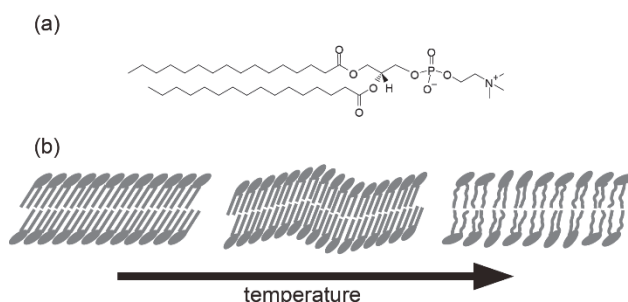


Fig.1 (a) DPPC molecule. (b) Phases of PC lipids. Left: lamellar gel phase (L_{β}'), Middle: Ripple gel phase (P_{β}'), Right: Liquid-crystalline phase (L_{α}).

を用いた二重膜では、膜同士が近づき多重積層構造 (ラメラ構造) を形成することが多い。この場合ベシクルはタマネギ状の構造となる。しかし、試料を適切なプロセスで調整した場合や、イオン性のリン脂質を用いた場合には膜が積層せず単層膜ベシクルを形成する場合もある。膜が中性の場合、単層膜ベシクルは準安定な形態であると考えられている。²⁾

また、リン脂質二重膜は相転移することが知られている。³⁾ 大まかに分けると、低温では膜内でアシル鎖が秩序立って配列したゲル相 (L_{β} 相) を、高温ではアシル鎖が融解して秩序が乱れた液晶相 (L_{α} 相) をとる。ただし、もっともよく研究されている親水基が phosphocholine のリン脂質 (PC リン脂質) では、ゲル相の中にも潜熱の小さな相転移が存在し、低温ではラメラゲル相 (L_{β} 相)、高温ではリップルゲル相 (P_{β} 相) をとる。リップルゲル相ではゲル相の膜が周期的に波打ったようなジグザグ構造を形成する (Fig.1)。これらの相挙動は膜内の分子間相互作用によって決まるはずであり、アシル鎖長が変化した際の相挙動の変化など盛んに研究されてきている。^{4,5)}

リン脂質膜の研究の重要性は多分野にまたがっている。前述のとおり、リン脂質二重膜は生体膜の基本構造であるため、生体膜の物性を理解するために種々の研究がなされている。とくに、細胞サイズのベシクルを作製し、中に生体分子を封入したり、⁶⁾ 膜に様々な分子を埋め込んだり⁷⁾ して人工細胞モデルを作る研究が盛んである。また、リン脂質膜ベシクルをカプセルとして、ドラッグデリバリーを行おうという研究⁸⁾ も盛んである。こういった盛んな研究の一方で、リン脂質二重膜で見られる現象から本当に生体膜を理解できるのか、そこには大きな隔たりがあるのではないかという懸念もある。大きな違いとしては生体膜が大変に多くの種類の分子で成り立っている¹⁾ ことにある。生体膜を構成するリン脂質の種類が多岐にわたるだけでなく、その中に含まれる有機小分子の種類も大変に多い。これらの有機小分子は膜の物性を制御することで生体中の役割を担っていると考えられているが、その効果はコレステロールなど、一部の分子でしか十分に明らかになっていない。各膜内有機分子の効果を知ることは、それらの生体中での役割を知る上で大変に重要であるが、分子種の多さから、全てにおいてコレステロールのように深く調べることは困難と言える。そこで我々は、有機小分子の効果体系的に理解するための指標を見出すことを目標に研究を行ってきた。アルカン^{9,10)} やスチルベン^{11,12)}、液晶分子 nCB ¹³⁾ などの添加物がリン脂質二重膜の構造や相挙動に対してどのような影響を持つのかを調べてきた。それらの具体的な研究結果については、本誌にて最近掲載されている¹⁴⁾ ため、ここでは省略するが、添加分子の分子形状によって添加効果を大別できることがわかってきた。嵩高いコア状の官能基とアルキル鎖では相反する添加効果を持ち、分子内にこれらを併せ持つ場合には、それらの効果がバランスすることで全体の添加効果が決まることが明らかになった。熱測定によって分子の個性にとらわれることなく系の状態を大局的にとらえることが、多成分から成る複雑な系を俯瞰的・体系的に理解することにつながった例と言える。

生物学・薬学的な研究だけでなく、物理学や化学においてもリン脂質膜は重要である。いうまでもなく、リン脂質は界面活性剤であるため、界面膜の物性評価やラメラ相の安定性に関する研究など、コロイド界面化学における研究も盛んであり、化粧品や洗剤、塗料、トイレットリー等の工業製品や食品添加物の開発とも関係している。本稿の2節・3節では、リン脂質分子・水・イオン間のマイクロな相互作用と膜の相転移や膜間相互作用との関係について未解決な問題を扱った界面化学的な研究例を示す。

またソフトマター物理学においては、リン脂質膜を弾性膜ととらえ、膜の物理¹⁵⁾ を研究するのによく使われる。そこでは個々の分子の特性を考えるよりは、むしろ疎視化し二重膜を単なる一枚の膜ととらえることも多い。それによって、例えばベシクルの形状安定性や変形といった物理現象^{15,16)} が議論されている。また、コロイド間の相互作用

用を研究する際に、平板は数学的に扱いやすいため、リン脂質膜間の相互作用解析から各種相互作用の検証や定量化もよく行われる。¹⁷⁾ 4節では、リン脂質膜を用いた実験の中で発見した、コロイド間相互作用の新規作用メカニズムについて紹介する。

多様な分野にわたるリン脂質膜研究であるが、それらに共通するのが、熱・統計力学の視点から膜の物理化学的な性質をマイクロ～マクロにわたって理解することの重要性である。膜の構造や水和状態が膜の相挙動に関係し、それが生体中の機能と結びついている例が多い。以下では、我々の最近の研究から、リン脂質二重膜に対する熱統計力学研究によって生物学や物理学の問題へアプローチしてきた結果について述べたい。

2. リン脂質膜の水和状態と構造形成との相関

膜そのものの物性に加えて、リン脂質二重膜を語るうえで忘れてはならないのが、水である。いうまでもなく、リン脂質二重膜が形成されるのは疎水性相互作用による。膜が形成された際には表面の親水基が水和され、水和層が形成される。水和状態は膜の物性とどのような関係性を持つのであろうか。これはリン脂質膜に限った話ではない。多くのソフトマターは水中にて自己組織化構造を形成するが、その際に親水性の表面に形成される水和層は自己組織化構造形成や構造間の相互作用に関係しているのであらうか、それとも水はただの均質なバックグラウンドとして存在するだけで、水和層などの不均一性の影響もわずかなのであろうか。

リン脂質膜の水和状態に関する研究はこれまで、NMR や中性子散乱、熱測定により行われてきた。¹⁸⁻²⁰⁾ 熱測定以外の二つの手法では水分子のダイナミクスに注目し、水和されてダイナミクスが遅くなった水が観測されてきた。水はピコ秒スケールに代表的な運動(回転や並進拡散)が存在するが、これらの手法ではそれよりも2~3桁遅い時間領域の観測がなされてきた。¹⁹⁾ すなわち、これらの手法では強く水和された水(ここでは結合水と呼ぶ)が調べられてきたといえる。その結果、結合水は表層に1層存在する程度であることが明らかになっていた。一方で熱測定では、不凍水量を決めることから水和状態の決定がなされてきた。²⁰⁾ その結果は、水のダイナミクス測定の結果とは異なり、表面2~3層にわたって不凍水が存在することを示していた。これらの相違の原因は解明されないままであった。しかし、リン脂質膜の物性研究やソフトマター物理学研究においては、前者の結果がよく広まったため、水和水は表面1層程度しかなく、自己組織化構造の形成メカニズムや構造間相互作用には水和状態はほとんど関与しないと考えられてきた。(ソフトマター物理学においては、水和層などの水の不均一性を極力無視し、水全体を均一な場として扱おうとすることが多いが、それはこういった理由による。)

我々は、過去の水のダイナミクス研究における観測時間領域とバルク水のダイナミクスの特徴的な時間スケールの違いに注目した。バルク水のダイナミクスと同等な時間スケールで観測を行えば、わずかなダイナミクスの変化を観測でき、結合水だけでなく弱く水和された水まで含めて水和状態を決定できることが期待される。そこで、ピコ秒の時間スケールでリン脂質水溶液中の水分子ダイナミクスの観測を進めてきている。これまでに、ピコ秒領域での水分子ダイナミクスの観測を行う良い実験手法がなかったが、近年発達してきたテラヘルツ分光法を用いればそれが可能となる。本手法では THz = 10^{12} Hz 領域での物質の誘電的特性が観測される。²¹⁾

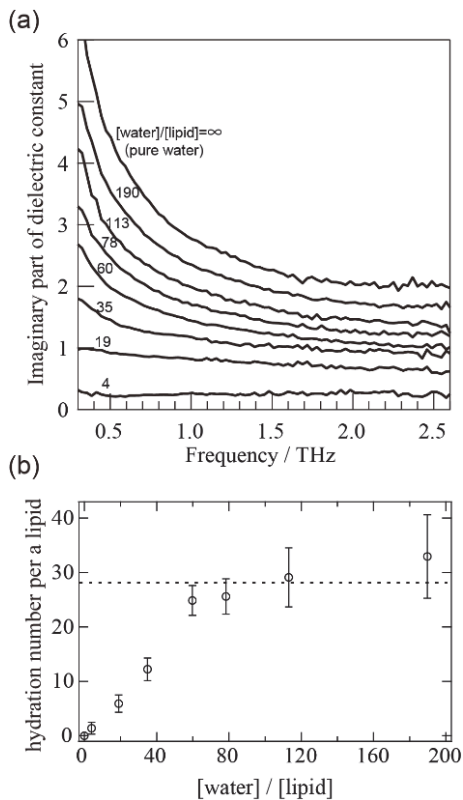


Fig.2 (a) THz spectra of the lipid/water systems with different concentrations. (b) Hydration number per a PC lipid at each concentration. Dashed line is the averaged number for a full hydration condition ($[water]/[lipid] > 35$).²²⁾

そこで、我々はテラヘルツ時間領域分光法を初めてソフトマター系に適用し、リン脂質の水和測定を行ってきた。^{22,23)} テラヘルツ領域ではバルク水の回転緩和モードの速いほうの裾が観測される。水和水になると運動が遅くなりスペクトルがテラヘルツ領域から外れるため、本モードの減少度合からバルク水量の減少度合、つまり水和数を決定できる。

リン脂質膜が水層を挟んで多重に積層した試料について、本手法により水和数を決定すると、液晶相において膜表面に水 4~5 層もの水層が存在することが明らかになった (Fig.2)。²²⁾ この結果は、熱測定の結果よりもさらに多い。この試料では、リン脂質膜の間に挟まれた水層は 2.5 nm 程度の厚さを持つが、テラヘルツ分光の結果は、間に挟まれた水のほとんどがバルク水とは異なる水であるということを示している。これは、これまで行われてきたような、膜間の水を普通のバルク水とみなし、平均場として扱うことに対して問題を提起しているともいえる。また、この水層の厚みは、例えば van der Waals 相互作用といったソフトマター間の相互作用が働く距離スケールと同等である。ということは、こういった相互作用や相互作用によって決定される自己組織化構造に対して、水和水が強いかかわっている可能性が考えられる。

実際に、我々是非イオン性界面活性剤が温度変化に応じて構造間転移をするときに、テラヘルツ分光で観察される水和状態も転移的な振舞をするを明らかにした。²³⁾ 昇温に伴ってヘキサゴナル相—ミセル相—ラメラ相と転移する場合、ミセル相において水和数が有意に少なかった。その原因はいまだにわかっていないが、相転移に水が強く関与していることを示している。

リン脂質膜の場合にも相転移に水和状態が関与していることが分かってきた。生体中での膜の融合はエンドサイ

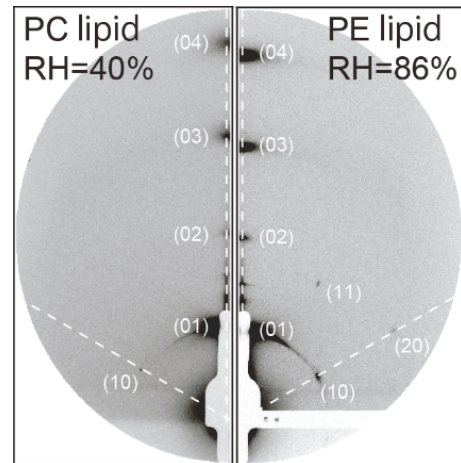


Fig.3 Grazing-incidence small-angle X-ray scattering pattern for PC and PE lipids at the transition humidity between the liquid-crystalline phase and the inverted hexagonal phase.²⁴⁾

トシスをはじめとする膜の動的な構造変化において必須であり、二重膜が逆ヘキサゴナル構造へと相転移することによって進むと考えられている。生体膜においては phosphatidylethanolamine という親水基をもつリン脂質 (PE リン脂質) が局在しないと膜融合が進まないことが分かっている。そこで、生体膜中で最も普遍的に存在する PC リン脂質と PE リン脂質との水和状態の違いを観測した。すると、PC と PE の化学構造の違いはごくわずかであるにもかかわらず、水和状態には大きな違いがあることが分かった。PC リン脂質のほうが、膜に束縛された水がかなり多いという結果となった。²⁴⁾

どちらの場合でもリン脂質膜は、低湿度下に置くと膜間の水が蒸発して膜同士が近づき、二重膜から逆ヘキサゴナル構造へと相転移する。そこで、それぞれが二重膜—逆ヘキサゴナル相転移を起こす相転移湿度を調べると、PE リン脂質のほうが高い湿度から脱水が進み、逆ヘキサゴナル相への転移もより高湿度で起こることが分かった (Fig.3)。²⁴⁾ PE リン脂質表面のほうが束縛された水が少ないため、膜間から水を“引き抜く”ことが容易であり、逆ヘキサゴナル相への相転移も容易に起こったと解釈することができる。生体中においても、水の状態をうまくコントロールすることで、各生体分子の機能を発現させている可能性が考えられる。

前述したように、テラヘルツ分光で観測される水和水と熱測定で観測される不凍水は、定義が全く異なるため、その量が一致しないことは不自然なことではない。ただし、それらの間には何らかの関係性があるはずである。また、テラヘルツ分光で観測された厚い水層内の水の熱的な状態はどのようになっているのであろうか。これらの解明は今後の課題として残されている。

3. 電気的に中性の膜とイオンの相互作用

テラヘルツ分光法を用いた研究から、リン脂質二重膜表面にはこれまでに考えられてきたよりも数倍多くの水和水が存在することが分かった。水層の厚みは膜間の相互作用が働く距離スケールと同等であり、水和状態と膜間相互作用には関係がありそうである。このことは、溶液中にイオンを添加した場合のラメラ構造からも推測できる。

膜を構成するリン脂質が電気的に中性である場合、水中のイオンと直接静電相互作用することはない。そのため、中性膜間の相互作用に対して周囲のイオンが与える影響

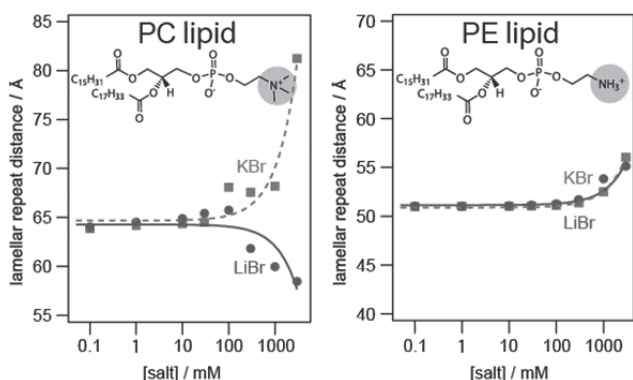


Fig.4 Lamellar repeat distances of PC and PE lipids with monovalent salts.²⁵⁾

は自明ではない。我々は電気的に中性のリン脂質（上記と同じPCリン脂質およびPEリン脂質）を水中に分散させたときに形成するラメラ相において、膜間の距離が塩の添加とともにどう変化するかをX線小角回折を用いて調べた。²⁵⁾単原子一価塩を添加していくと、膜間相互作用のバランスで決まる平衡膜間距離が変化したが、その変化の仕方はイオンの種類やリン脂質の親水基の違いによって大きく異なった（**Fig.4**）。電気的な相互作用がもし仮にあった場合でも、その強さは価数に依っていると考えられるので、この違いの原因は自明ではない。

似た現象はこれまでもタンパク質等のコロイド溶液中で知られており、イオン種によってコロイドの凝集挙動に与える影響が異なることは発見者の名前を取ってホフマイスター効果と呼ばれている。²⁶⁾ホフマイスター効果のメカニズムはいまだ明らかではないが、イオン種によって水の水素結合ネットワーク構造を変化させる度合などが異なり、それがコロイド間の相互作用に影響しているのではないかと考えられてきた。²⁷⁾今回の平衡膜間距離の変化についても同様のことが考えられる。膜の間にある水の水素結合ネットワークなどの状態がイオンによって変化し、それが膜間相互作用に影響することで平衡膜間距離の違いが生まれた可能性がある。リン脂質の親水基によっても振る舞いが違ったのは、テラヘルツ分光で見られたように、親水基によっても膜間の水の状態が大きく異なることによっていると考えられる。リン脂質の場合と同様に、非イオン性界面活性剤においてもイオン種に依存した平衡膜間距離の変化が観察された。²⁸⁾

実際に非イオン性界面活性剤の膜表面の水の構造（配向状態）を、ヘテロダイン検出と周波発生赤外振動分光法（HD-VSFG）を用いて観測すると、バラバラに向いていた水がイオン添加によって膜表面で配向されることが分かった。²⁹⁾さらにイオンがすべて単原子で一価の場合でも、アニオンのイオン半径が小さく、カチオンのイオン半径が大きくなるほど配向度が大きくなることも分かった。これはアニオンのほうが膜近傍により近づき、水の配向に強く関与するからであると考えられる。イオン半径が小さいほうが電荷密度が大きいため、より強く水をひきつけ、配向させると考えられる。カチオンはアニオンによる配向を崩すように働くため、イオン半径が大きいもののほうが崩す効果が小さく、全体の配向度が大きくなったと思われる。ここで観測された水の配向はおそらく、表面近傍1~2層の水のみに対して言えることであり、膜間に挟まれた水全体では挙動が異なると思われる。実際に、水の配向度合いが大きいほうが、膜間距離が小さくなる現象もみられ、²⁸⁾ホフマイスター効果のメカニズムを表面での水の配向のみで説明することはできない。長距離水和状態と膜

間相互作用の関係については今後もまだまだ検討すべきことが多い。

4. 積層膜間に働く電気二重層相互作用

2節では、電気的に中性の膜が積層し、膜間に数nmの水層を形成した際の膜間水の状態について述べ、3節では水を介してイオンが中性膜間の相互作用に関与していることについて述べた。ここでは、電荷をもった膜が積層し、膜間距離が数十~数百nmとなったときの、膜間に働く静電的相互作用（電気二重層相互作用）について、最近の研究成果を紹介する。

電解質溶液中に荷電性のコロイドが分散したとき、コロイド間には電気二重層相互作用とvan der Waals相互作用が働く。この二つのバランスでコロイドの分散や凝集を理解しようとしたのがいわゆるDLVO理論である。¹⁷⁾電気二重層相互作用とはコロイド表面近傍に集まったイオンの雲同士が重なり合ってエントロピーをロスしないように、コロイド同士を遠ざけようとする相互作用である。一般的に、電気二重層相互作用は、Poisson-Boltzmann方程式を解いて得られた電位分布を用いてコロイド間のイオン分布を求め、さらにそこからいくつかの近似を経て定式化されてきた。¹²⁾それによると、電気二重層相互作用は表面からの電位の減衰を特徴づける長さ（デバイ長と呼ばれる）によって決まり、またデバイ長は電解質溶液のイオン強度によって決まるとされる。すなわち、DLVO理論は、イオン強度が等しければ電気二重層相互作用は等しく、コロイド間の平衡距離も等しくなると予想してきた。

我々は、アニオン性リン脂質膜DOPSを、共イオン（膜と同じ電荷のイオン=アニオン）の価数の異なる三つの電解質溶液中に分散させた。対イオンはDOPSに元来ついていたものも含めすべて Na^+ にそろえた。これら三つの試料について平衡膜間距離を測定すると、イオン強度が等しいにもかかわらず、共イオンの価数が異なると膜間距離が異なることが分かった（**Fig.5**）。³⁰⁾共イオンの価数が小さいと膜間距離が小さかった。この違いはvan der Waals相互作用の違いでは説明できなかった。つまり、共イオンの価数によって電気二重層相互作用が異なることを意味しており、これはDLVO理論による予想に反している。

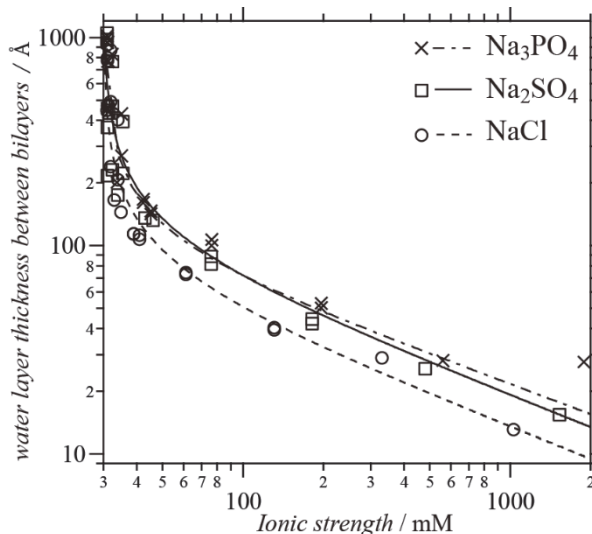


Fig.5 Water layer thickness between DOPS bilayers in each saline solution with different co-ion valence. Lines indicate our theoretical predictions.³⁰⁾

本試料は二重膜が積層したラメラ相が過剰なバルク溶液と共存した系である。コロイドが電解質溶液中のある一定領域で凝集し、バルク溶液と平衡に達している場合、溶液中の各領域における平均イオン濃度は Gibbs-Donnan 平衡³¹⁾を考えることで計算できる。Gibbs-Donnan 平衡とは二相間の単純な熱力学平衡を考えるモデルであり、コロイド凝集相およびバルク相それぞれにおける電気的中性条件、全イオン数の保存、および二相間の電位差がアニオンとカチオンで等しくなること、の三条件を矛盾なく解くことで、イオン濃度を計算するものである。このモデルはミクロな電位の分布などを無視した大雑把なモデルであるが、例えば細胞内外の浸透圧や細胞膜の静止電位をよく表すことができることが知られている。³²⁾

今回用いた試料においてもラメラ相は二重膜というコロイドが凝集した相とみることができ、Gibbs-Donnan 平衡から膜間とバルクのイオン濃度を計算した。すると、膜に由来していた対イオン以外のイオン、すなわち添加した塩に由来するイオンはほぼすべてが膜外に排斥されバルク溶液中に存在することが明らかになった。これは、これまで電気二重層相互作用が定式化されてきた際に前提としている条件とは大きく異なる。今回計算されたように添加イオンがすべて膜外に排斥されている場合、膜間に働く電気二重層相互作用は膜に由来していた対イオンのエントロピー獲得によるものだけになり、一方で排斥されたイオンによる浸透圧が膜間の引力として働くことになる。

この条件で電気二重層相互作用を計算し直すと、これまで知られてきたような exponential 型の斥力ポテンシャルとはならず、べき乗の形で引力と斥力が拮抗するポテンシャルとなる。³⁰⁾ また、排斥されたイオンによる浸透圧は van der Waals 力よりも十分強く、van der Waals 力はほとんど無視できることも分かった。³⁰⁾ 浸透圧の大きさはイオン強度ではなくイオンの数密度によって決まる。イオン強度をそろえた時、共イオンが一価の場合にイオンの数密度が最も大きくなるため、引力が最も大きかったといえる。

この新たに計算された電気二重層相互作用ポテンシャルから平衡膜間距離を算出すると、実験結果を幅広い領域でよく再現した (Fig.5)。³⁰⁾ 理論計算において自由パラメータは存在しないにもかかわらず、ここまでよい一致を示したのは驚きである。

また、ここでいう浸透圧は、膜間とバルクで水の化学ポテンシャルが異なるのを補償するために働く力である。2節、3節でも述べた通り、膜間相互作用についてはコロイド間相互作用を議論する際、これまで水は平均場として扱われることが多かったが、この結果は水の粒子性を考慮することの重要性を示している。

本研究結果は、100年以上前に定式化された電気二重層相互作用の作用メカニズムが成り立たない場合が多く存在することを示している。今後、過去の定式化と我々のモデルの齟齬の原因がどこにあるのかを理論的に深く追及していかなくてはならない。近年の科学技術の急速な発展により、系のミクロな情報は大変よく知ることができるようになってきた。しかし本結果でも見られたように、系全体の本質を解き明かすために、Gibbs-Donnan 平衡のような単純な熱力学はいまだに重要な役割を持っていると言える。

6. おわりに

ここまで我々の最近の研究成果を例に、多岐にわたるリン脂質膜研究の面白さを述べてきた。リン脂質膜の研究は1980年代ごろから盛んに行われてきており、リン脂質膜

そのものの物性についてはかなりのことが分かっている。しかし、膜に何らかの分子を添加した場合にその効果がどう表れるのか、水中の分子とどのように相互作用して膜の構造や相挙動が変化するのか、などについてはまだまだ分かっていないことが多い。こういった問題は、生体膜の機能の理解、化粧品や医薬品などの開発、コロイド間相互作用の物理的な理解、などに密接に関わっている。今後も、熱統計力学的な視点からリン脂質膜の物性を研究していくことの重要性は当分続くと考えられる。

謝 辞

これらの研究を行うにあたって、筑波大学の齋藤一弥教授、山村泰久准教授、長友重紀講師、石橋孝章教授、奥野将成助教、京都大学の田中耕一郎教授、九州大学の秋山良准教授には様々な議論を行っていただきました。また、研究の多くは現所属である筑波大学の卒業生・在校生と協同して行ったものです。皆様には深く感謝しております。また、X線を用いた実験は主に高エネルギー加速器研究機構の Photon Factory (BL6A および BL10C) にて行いました。研究の一部は科学研究費助成事業 (24740289, 15K13546) および住友財団、村田学術振興財団、花王芸術・科学財団の助成を受けて行われました。

文 献

- 1) 梅田真郷編, 「生体膜の分子機構」, 化学同人.
- 2) S. A. サフラン著, 好村滋行訳, 「コロイドの物理学」, 吉岡書店.
- 3) 野島庄七, 砂本順三, 井上圭三, 「リポソーム」, 南江堂.
- 4) 松木 均, 後藤 優樹, 玉井 伸岳, 熱測定 **41**, 66-73 (2014).
- 5) 上野 聡, 高橋 浩, 熱測定 **41**, 104-112 (2014).
- 6) V. Noireaux, Y. T. Maeda, A. Libchaber, *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* **108**, 3473-80 (2011).
- 7) S.-i. M. Nomura, S. Kondoh, W. Asayama, A. Asada, S. Nishikawa, K. Akiyoshi, *J. Biotechnology* **133**, 190-195 (2008).
- 8) R. P. Singh, H. V. Gangadharappa, K. Mruthunjaya, *J. Drug Deliv. Sci. Technol.* **39**, 166-179 (2017).
- 9) M. Hishida, R. Yanagisawa, H. Usuda, Y. Yamamura, K. Saito, *J. Chem. Phys.* **144**, 041103 (2016).
- 10) M. Hishida, A. Endo, K. Nakazawa, Y. Yamamura, K. Saito, *Chem. Phys. Lipids* **188**, 61-67 (2015).
- 11) K. Nakazawa, M. Hishida, S. Nagatomo, Y. Yamamura, K. Saito, *Chem. Lett.* **43**, 1352-1354 (2014).
- 12) K. Nakazawa, M. Hishida, S. Nagatomo, Y. Yamamura, K. Saito, *Langmuir* **32**, 7647-7653 (2016).
- 13) H. Usuda, M. Hishida, Y. Yamamura, K. Saito, *Langmuir* **32**, 5966-5972 (2016).
- 14) 菱田真史, 熱測定 **44**, 65-71 (2017).
- 15) 末崎幸生, 「脂質膜の物理」, 九州大学出版会.
- 16) U. Seifert, R. Lipowsky, "Structure and Dynamics of Membranes, Volume 1A" (section 8, Morphology of vesicles), North Holland.
- 17) J. N. イスラエルアチヴィリ, 「分子間力と表面力」(第三版), 朝倉書店.
- 18) J. Milhaud, *Biochim. Biophys. Acta* **1663**, 19-51 (2004).
- 19) J. Swenson, F. Kargl, P. Berntsen, and C. Svanberg, *J. Chem. Phys.* **129**, 045101 (2008).
- 20) B. Lundberg, E. Svens, S. Ekman, *Chem. Phys. Lipids* **22**, 285-292 (1978).
- 21) テラヘルツテクノロジーフォーラム 編, 「テラヘルツ技術総覧」, エヌジーティ.

- 22) M. Hishida, K. Tanaka, *Phys. Rev. Lett.* **106**, 158102, (2011).
- 23) M. Hishida, K. Tanaka, *J. Phys.: Condens. Matter* **24**, 284113 (2012).
- 24) M. Hishida, K. Tanaka, Y. Yamamura, K. Saito, *J. Phys. Soc. Jpn.* **83**, 044801 (2014).
- 25) M. Hishida, Y. Yamamura, K. Saito, *Langmuir* **30**, 10583-10589 (2014).
- 26) F. Hofmeister, *Arch. Exp. Pathol. Pharmacol.* **24**, 247-260 (1888).
- 27) D. F. Parsons, M. Boström, P. Lo Nostro, B. W. Ninham, *Phys. Chem. Chem. Phys.* **13**, 12352-12367 (2011).
- 28) M. Hishida, Y. Kaneko, Y. Yamamura, K. Saito, *J. Solution Chem.* **45**, 1612-1619 (2016).
- 29) M. Hishida, Y. Kaneko, M. Okuno, Y. Yamamura, T. Ishibashi, K. Saito, *J. Chem. Phys.* **142**, 171101 (2015).
- 30) M. Hishida, Y. Nomura, R. Akiyama, Y. Yamamura, K. Saito, *Phys. Rev. E* **96**, 040601 (2017).
- 31) F. G. Donnan, *Chem. Rev.* **1**, 73-90 (1924).
- 32) T. A. Waigh, "Applied Biophysics" (section 9.5), Wiley.



菱田 真史
Mafumi Hishida
E-mail: hishida@chem.tsukuba.ac.jp