総 説

二分子膜固定化フィルム of 膜透過制御

岡 畑 恵 雄・関 隆 広

東京工業大学工学部 (東京都目黒区大岡山 2-12-1)

Permeability Control of Bilayer-immobilized Films

Yoshio OKAHATA and Takahiro SEKI

Department of Polymer Science, Tokyo Institute of Technology, (2-12-1, Ookayama, Meguro-ku, Tokyo)

1 はじめに

生体膜の基本構造はタンパク質と脂質二分子膜であり、二分子膜構造は生体膜を支える上で重要な働きをしている。生体膜の輸送機能現象を解明するために、二分子膜構造とその物質透過性が主にリポソームを用いて研究が進められてきた^{1)~3)}。リポソームは 1965 年に英国の Bingham らにより見いだされ⁴⁾、その後、人工細胞膜モデルや制がん剤ドラッグキャリアーとして特に医学や薬学の分野で多くの注目を集めてきた。また 1977 年に国武・岡畑らにより、リン脂質以外のジアルキル型界面活性剤 (合成脂質) からリポソーム類似の二分子膜小胞体が形成されることが見いだされてから⁵⁾、今度は工学や理学分野でも人工細胞膜として生体膜機能のモデル化反応などに活発に使われる様になった。脂質二分子膜からなる合成二分子膜小胞体やリポソームを物質透過研究のための膜材料として考えた場合、i) 膜としての力学的強度が著しく不足している、ii) 内水相が小さい、iii) 長時間保存しておく、リポソームやベシクルの融合や沈殿が生じやすい、iv) いつも同条件の膜を調製することが困難である、等の欠点が問題となる。最近、二分子膜構造を固定化して、もう少し使いやすい材料として利用しようとする研究が国武、梶山、岡畑らの各グループにより活発に進められるようになった。本稿では二分子膜固定化フィルムの最近の進歩と二分子膜特性を生かした膜透過性の制御に焦点をあてて解説する。

2 二分子膜の固定化方法

二分子膜の固定化方法は国武らにより系統的に検討されている^{6)~10)}。例えば二分子膜形成化合物を水中に分散してこれをガラス板上にキャストするだけでも透明で高配向性を有するフィルムが得られている^{6), 7), 10)}。この二分子膜のフィルム形成能はそれ自身でも大変興味深い

が、実際に透過測定などに使うためには機械的な強度の不足と水への溶解性などのためにそのままでは使用できない。そのために次に示すような種々の方法で二分子膜構造を固定化することが検討された。

- i) 疎水性ポリマー [ポリ塩化ビニル (PVC), ポリカーボネート] とブレンドしてキャストする^{8)~11)}。
- ii) 親水性ポリマー [ポリビニルアルコール (PVA)] とブレンドしてキャストする^{15), 18), 24)}。この場合水に溶解しないように PVA 膜を橋かけしたり¹⁸⁾、水に不溶性のフィルムで両側をはさんだ三層構造にする工夫がされている¹⁵⁾。
- iii) 光橋かけ性プレポリマーとブレンドした後、後重合して製膜する^{20), 21)}。
- iv) 高分子フィルム上に LB 型二分子膜を累積する^{13), 14), 23)}。
- v) 多孔質フィルムの細孔中に二分子膜を吸着させる^{20)~22), 41)~50), 52)~57)}。
- vi) 高分子電解質とイオン性二分子膜化合物からポリイオンコンプレックス型二分子膜フィルムを作る^{16), 25), 26)}。

ここでは二分子膜固定化フィルムの物質透過性に焦点をあてて表-1 にまとめた。以下これらの具体例について解説する。

3 疎水性ポリマーとのブレンド膜

梶山らは合成脂質ジメチルジオクタデシルアンモニウム塩 ($2C_{18}N^+2C_l$) と PVC のブレンド膜の透水性を調べた⁸⁾。これが二分子膜固定化フィルムの物質透過性をみた最初の例である。 $2C_{18}N^+2C_l$ と PVC を含むテトラヒドロフラン溶液をガラス板上でキャストすることで得られた二分子膜フィルムの透水性の温度依存性のアレニウスプロットを図-1 に示す。二分子膜の結晶-液相転移温度 (以下 T_c と略す) の 40°C 付近で不連続

表-1 二分子膜固定化フィルムを用いた物質透過

固定化方法	支持高分子	二分子膜化合物	透過種	測定条件	文献
ポリマーとのブレンド膜	疎水性ポリマー (PVC, ポリカーボネート)	合成脂質	水, KCl, LiCl	温度変化 光 照 射	8) - 11)
	親水性ポリマー (PVA等)	フッ素型 合成脂質	N ₂ , O ₂ ガス	温度変化	12)
	光橋かけ性ブレ ポリマー	リン脂質	サリチル酸等 の薬物	温度変化	20), 21)
LB型累積膜	多孔質フィルム	合成脂質	K ⁺	温度変化	13)
	多孔質フィルム	フッ素型 合成脂質	N ₂ , O ₂ ガス	—	14)
	多孔質フィルム	重合性脂質	メタンガス	—	23)
多孔質高分子 への吸着	ミリポアフィルター	リン脂質	サリチル酸等 の薬物	温度変化	20)
	ニトロセルロース膜	リン脂質	N ₂ , O ₂ , CO ₂ ガス	温度変化	22)
	ナイロンカプセル膜	(合成脂質 リン脂質)	NaCl, グレコース, 水溶性ナフタレン 誘導体	温度変化 超音波照射 光 照 射 Ca ²⁺ イオン添加 pH変化	41 - 44) 52) 53, 54) 45 - 47) 47 - 49)
				電 場	50)
ポリイオンコンプレックス フィルム	ポリアニオン ポリカチオン	イオン性 合成脂質	水溶性ナフタレン 誘導体	温度変化 電 場	25)
				酸化還元反応	26)

図-1 $2C_{18}N^+ 2C_1/PVC$ 複合膜の水性のアレニウスプロット

な透水性の変化が観測された。

二分子膜が固い結晶状態から流動的な液晶状態へと変化することで透水性が大きく増大したものと考えられる。

二分子膜部分にアゾベンゼン基を含む化合物 **1** を共存させると 360 nm の紫外光照射により水及び K^+ イオンの透過速度が大きく増大した (図-2)⁹⁾。紫外光照射をやめるとほぼ元の透過速度に戻ることも確かめられた。これは 図-3 に模式的に示したように、アゾベンゼンが *trans* 型から *cis* 型に光異性化することでその占有体積

図-2 $2C_{18}N^+ 2C_1$ /アゾ脂質 **1**/PVC 複合膜の透水性の光制御 (55°C)

図-3 $2C_{18}N^+ 2C_1$ /アゾ脂質 **1**/PVC 複合膜の光による透過性制御の模式図

が増加し、二分子膜のパッキング状態が乱された状態に変化するためであると考えられている。二分子膜を横切る物質透過性の光刺激による変化は生体における視物質等の光応答の単純化されたモデルとも見なすことができ興味深い。

梶山らは二分子膜の代わりに液晶化合物を用いた液晶-高分子ブレンド膜を作製し、水溶液やガスなどの透過について活発な研究が続けている^{27)~35)}。特に液晶膜では二分子膜に比べて粘度が低いのでキャリア分子を用いた促進、能動輸送に適していると思われる、光異性化³⁰⁾や相転移³⁵⁾を用いたキャリア分子による促進輸送が梶山・新海らにより最近報告された。

4 親水ポリマーとのブレンド膜

親水性ポリマーとのブレンド膜は水溶性のため水中では使用できない。国武らはこの膜の気体透過性を検討した¹²⁾。二分子膜化合物としてフルオロ炭素鎖をもつ **2** と通常の炭化水素鎖をもつ **3** を用い酸素富化能をみた¹²⁾。**2** と **3** 及びその混合物を PVA と共に水溶液からキャストするだけでフィルム面に対して高度に平行に発達したラメラ構造が形成されることがX線回折像から確認されている。**2**, **3**, PVA の混合液をキャストする際、気-液界面にフルオロ炭素鎖をもつ **2** が優先的に配列することは大変興味深い。 N_2 と O_2 の膜への溶解性は膜界面に

図-4 二分子膜/PVA 複合フィルムの O_2 , N_2 ガス透過性。横軸はフルオロ脂質 **2** の **3** に対する割合を示す。

優先的に存在するフルオロ炭素二分子膜により O_2 の方が高く、透過係数の比は $P_{O_2}/P_{N_2} \approx 2.5$ となるが、この選択性はフルオロ炭素が 10% 存在するだけで充分達成される (図-4)。一方、透過速度の温度依存性をみると透過係数は 3 の T_c 付近で 10 倍以上の不連続な変化が観測された¹²⁾。すなわち O_2/N_2 の選択性 (溶解性) は表面の 2 で制御され、膜中の拡散性は 3 で制御されるという特色ある膜が一回のキャストにより得られる。

二分子膜/PVA 複合膜はそのままでは水に溶けるが、三層フィルム化¹⁵⁾や PVA を橋かけする¹⁸⁾ことにより水に不溶化させることは可能である。しかし PVA は橋かけしていても水溶液中でかなり膨潤することや、脂質が高温で抜け出るなどのため、水溶液中での物質透過には適していないと思われる。

5 光橋かけ性プレポリマーとのブレンド膜

Sada らはリン脂質を疎水性プレポリマー 4 とブレンドし、光橋かけにより水系で使用可能な膜を得た²⁰⁾。

脂質としてジパルミトイルホスファチジルコリン (DP=PC, $T_c=42^\circ\text{C}$) とジミリスチルホスファチジルコリン (DMPC, $T_c=23^\circ\text{C}$) を用いサリチル酸等の薬物透過の温度依存性を調べた結果、おのおのの T_c において薬

図-5 光橋かけ性プレポリマー/リン脂質複合膜のサリチル酸透過の温度変化

物透過性のジャンプがみられた (図-5)。透過係数は分配係数と拡散係数の積で表されるが、分配係数には温度依存性がほとんどないことから、 T_c での透過係数の変化は主に拡散係数の増大で説明できる。この膜にバリノマイシンを存在させると Li^+ に比較し、 K^+ の透過がより大きく促進される²¹⁾。

6 LB 型累積膜

ポリマーとのブレンドキャスト膜は手軽に二分子膜フィルムが作製できる長所を持っているが、膜厚が 20~200 μm と厚いことや、二分子膜の配向に乱れが生じやすい等の欠点もある。これに対し、多孔質支持膜に合成脂質を LB 法を用いて累積した膜ではより高度な分子配向性が期待されると同時に膜表面、すなわち最外層の状態をコントロールできるという特徴がある。梶山らは前述のジアルキルアンモニウム塩 $2C_{18}N^+2C_1$ をポリブタジエンをコートしたフルオロポア膜上に累積し、 K^+ イオンの透過性について調べた (図-6)¹³⁾。

$2C_{18}N^+2C_1$ は垂直浸漬法で Y 膜として累積されるが、その際、外水層の脂質は疎水性長鎖を外側に向けたものができる (A)。最後に水平附着法で処理した膜では親水性基を外側に向けたもの (B)

図-6 多孔質膜上に $2C_{18}N^+2C_1$ 分子を LB 法で累積した複合膜の K^+ イオン透過性

になる。この2つの膜の K^+ イオン透過性は興味深いことに相転移温度を境にそれ以上の温度で顕著な差が生じ、親水的な表面をもつ膜 (B) で約 100 倍透過係数が増大する。累積数は $N=20$ (A) と $N=19.5$ (B) でほぼ等しく拡散性の変化は考えにくいから、 T_c 以上で親水表面への K^+ イオンの高い溶解性が透過係数の大きな差に反映されていると解釈されている。しかし、LB 型累積膜では水溶液中ではなく離や反転が起こることが充分に予想され、詳細な検討も必要であると思われる。

東らはフルオロ炭素型 LB 膜を作製し、キャストフィルムと同様に酸素富化能を調べた¹⁴⁾。2 はそれ単独では基板上に累積できないが、前もってステアリン酸を累積しておくことで Z 型で累積しうることが示された。LB 型膜では前述のキャスト膜¹²⁾と比べて透過精度は充分に大きい。O₂/N₂ の選択性でやや劣る膜が得られている。

Ringsdorf らはジアセチレン型脂質 5 を支持膜上に累積したあと重合し、重合型 LB 膜を調製している²³⁾。メ
 $[CH_3-(CH_2)_{12}-C\equiv C-C\equiv C-(CH_2)_8-COO]_2Cd^{2+}$ 5
 タンガス透過性が累積数に比例して遅くなることが確かめられた。

7 多孔質膜への吸着による二分子膜固定化

二分子膜化合物を多孔質高分子の細孔中に含浸させることにより簡単に二分子膜固定化フィルムが調製できる。Sada らはミリポアフィルターを DPPC あるいは DMPC のクロロホルム溶液に浸した後乾燥してリン脂質含浸膜を調製した²⁰⁾。サリチル酸等の薬物の透過性の温度依存性において期待どおりに T_c 付近で増大することが観測された。

同様な方法で Araki らは DPPC あるいは卵黄リンチン (EPC) をニトロセルロース膜の細孔に吸着させた²²⁾。人工肺としての興味から彼らは N₂, O₂, CO₂ ガスの透過性を検討した。透過測定は 20~35℃ の範囲で行っているが、この温度範囲で DPPC は結晶状態を、EPC は液晶状態をとっているため、DPPC 膜に比較して EPC 膜の透過性は高く、透過の活性化エネルギーは小さい。

8 ポリイオンコンプレックス型二分子膜フィルム

アニオン性またはカチオン性合成脂質とそれらと反対荷電をもつ高分子電解質を水溶液中で混合するとポリイオンコンプレックスの沈殿ができる。これをクロロホルムに溶解させてキャストすると水に不溶の安定な二分子膜固定化フィルムが得られることが国武らにより初めて見いだされた¹⁶⁾。

岡畑らはジアルキルアンモニウム塩 ($2C_{18}N^+2Cl^-$) とポリスチレンスルホン酸塩 (PSS⁻) のポリイオンコンプレ

a) CTA-PSS コンプレックスフィルム (55℃)
 b) 2C₁₈N-2C₁-PSS フィルム (55℃, T_c 以上)
 c) 2C₁₈N-2C₁-PSS フィルム (25℃, T_c 以下)

図-7 ポリイオンコンプレックスフィルムを用いた電界 (直流 3 V) の on, off に応答した膜透過性の制御

プレックスフィルムを白金メッシュ上に固定し、水溶性ナフタレン誘導体 6 の透過性を検討した。図-7 に膜の両側から 3 V の直流電場を 5 min 間隔で断続的に印加した時の水溶性プローブ 6 の膜透過性変化を示した²⁵⁾。二分子膜の T_c (=46℃) 以上である 55℃ でのみ 1.7 V 以上の直流電場の on-off に応答して膜透過性が約 10 倍変化した。 T_c 以下の結晶状態 (曲線 C) では電場の効果が認められなかったことから、膜が流動状態になると膜電位差により一種の静電破壊現象が生じ、二分子膜中に穴が一時的に形成され、そのために透過性が増大すると考えられる。もちろん「穴」は電場を off にすると元に戻る。二分子膜を作らない一本足界面活性剤 CTA とのコンプレックス膜 (曲線 a) やアセチルセルロース、ポリ (メチルグルタマート) などの高分子膜ではこのような電場の効果は認められなかった。すなわち膜電位差に応答した透過性変化は二分子膜フィルムでのみ認められた。これらの事実は流動性の高い生体膜での膜電位差に由来する機能と考え合わせると興味深い。

電気エネルギーを用いて二分子膜フィルムの酸化還元反応で膜状態を変化させることによる透過性の制御も可

図-8 電気的酸化還元反応を用いた膜透過性制御

能である²⁰⁾。図-8 に示すような装置を用い、白金メッシュ上に二分子膜フィルムとしてビオロゲン基を含む化合物をキャストした。白金メッシュに -0.5 V (vs. SCE) の電位をかけて酸化型ビオロゲンジカチオンからビオロゲンカチオンラジカル型に電気的に還元するとナフタレンプローブ 6 の透過は約 1/5 に減少した。電位を 0 V に戻すと酸化型ビオロゲンに戻り透過速度も速くなった。二分子膜の酸化還元に応答した膜透過性の変化は 30°C では認められるが 40°C では認められなかった。酸化型では $T_c=24^\circ\text{C}$ であり、還元型では $T_c=38^\circ\text{C}$ に変化することから、 30°C での測定では酸化型は液晶状態であり透過性が高いが、還元型では T_c 以下の結晶状態になり透過性が減少する。 40°C では両方とも液晶状態になり透過性が大きく変化しないと考えられる。すなわち、電気エネルギーによる二分子膜の酸化還元反応を利用して膜の流動性を変化させることにより膜透過性をコントロールできることになる²⁶⁾。

9 二分子膜被覆ナイロンカプセル

岡田らは界面重合により得られるナイロンカプセル膜が多孔質であることに注目し、この細孔に合成脂質を吸着させた二分子膜被覆カプセルを開発した^{36)~57)}。このカプセルではリポソームの持つ分子レベルでの機能とカプセル膜の丈夫さの両者の特徴を合わせ持っている。X線回折や電子顕微鏡観察の結果から、二分子膜はラメラ層としてカプセル膜の細孔を覆っており、前述の多孔質高分子膜への吸着法によるフィルム作製をカプセル小胞体上で実現したことになる。

二分子膜部分はカプセル膜上で一種のバルブとして働き、温度変化^{(41)~(44)}、超音波照射⁽⁵²⁾、光照射^{(53), (54)}、 Ca^{2+} イオン添加^{(45)~(47)}、pH 変化^{(47)~(49)}、電場⁽⁵⁰⁾などの種々の外部刺激に応答して膜透過性を可逆的にコントロールで

図-9 二分子膜被覆カプセル膜

ることがわかった (図-9)。ここでは紙面の都合上、pH 変化と Ca^{2+} イオンによる透過性の制御について紹介する。

9-1 pH に応答する二分子膜^{(48), (49)}

二分子膜構造は二本のアルキル鎖と親水基のバランスにより成り立っている。中性付近の pH 領域において親水基の解離状態が変化する化合物を用いれば pH 変化により二分子膜構造を変化させることは可能である。

図-10 にはカルボキシレート基を親水基として有する $2\text{C}_{12}\text{-suc-COO}^-$ 二分子膜 ($T_c=29^\circ\text{C}$) で被覆したカプセル膜からの水溶性蛍光プローブの膜透過に対する外部 pH の効果を示した⁽⁴⁹⁾。 $2\text{C}_{12}\text{-suc-COO}^-$ 二分子膜の T_c 以上の温度領域 (60°C) では pH=7 の時は膜透過が抑制され、pH=2 に変化すると 10 倍も蛍光プローブの「もれ」が大きくなった。pH を 2 と 7 の間で繰り返し変化させると内容物の 90% 以上が放出されるまで何度も透過性を変えることが可能であった。図-10 の挿入図に示すように pH 5 以下の酸性領域で急に透過性が增大することから、二分子膜親水基が中和され COOH 型になると膜のバリアー能がなくなると考えられる。

二分子膜の T_c 以下の 25°C では外部 pH を変化させても膜透過性は変化しなかった [図-10 曲線 (c)]。このことは二分子膜が T_c 以上の液晶状態になった時のみ外部 pH の影響を受けることを示唆している。pH と温度に依存した膜透過性変化の模式図を 図-11 に示した。膜が結晶状態の時には外部溶液の pH が 5 以下になっても二分子膜ラメラの表面が中和されるだけで内部はアニオン型二分子膜として存在し、二分子膜は依然高いバリアー能を示す (状態 II)。しかし二分子膜が流動性の高い液晶状態になると、外水相が酸性の時には速やかに膜内部まで中和され COOH 型になり、そのために二分子膜構造は壊れ、漏れやすくなると考えられる (状態 IV)。

二分子膜の親水基をアミノ基 ($-\text{NH}_3^+$, $\text{pK}_a=10$) に変えればアルカリ領域で漏れやすいカプセルが設計で

- a) 二分子膜で被覆していないカプセル
 b) $2\text{C}_{12}\text{-Suc-COO}^-$ 二分子膜で被覆したカプセル (60°C)
 c) 上記カプセルを 25°C で測定した場合

図-10 外部 pH に応答した膜透過の制御

図-11 外部 pH に応答した透過制御の模式図

きる⁴⁸⁾。リポソーム二分子膜中にも pH により分子構造が変化する分子を埋め込んで膜構造を変化させる試みが成されているが、いずれもリポソームの融合などが起こりやすいと報告されている。

9.2 Ca^{2+} と pH の両方に応答する二分子膜⁴⁷⁾

ホスファチジルエタノールアミン型脂質 ($2\text{C}_{16}\text{PE}$) で被覆したカプセルを用いると更に複雑な膜透過の制御が可能である⁴⁷⁾。

図-12 には蛍光プローブ 6 の内水相からの漏れに及ぼす pH と Ca^{2+} イオンの効果を示した。pH=2 の時には親水基であるホスホエタノールアミノ基はプロトン化しているので Ca^{2+} イオンを外部から添加してもプローブの透過は速くならない [曲線 (a) と状態 I]。pH=7 になると $2\text{C}_{16}\text{PE}$ の親水基は双性イオン型になり、 Ca^{2+} イオンが配位することにより膜構造が乱れ透過が促進される。しかし EDTA の添加により Ca^{2+} イオンは除かれて透過性は元に戻る [曲線 (b) と状態 II $\rightleftharpoons$ IV]。しかし pH=12 のアルカリ性領域では二分子膜はアニオン型となり静電反発による膜の乱れから漏れやすい膜となっている。 Ca^{2+} イオンを添加すると Ca^{2+} の配位により逆にバリエー能が高まり透過性は減少する。EDTA でカプセル膜を洗うと元の漏れやすい膜に戻る [曲線 (c) と状態 III $\rightleftharpoons$ V]。このような外部 pH と Ca^{2+} イオンによる透過性の変化は $2\text{C}_{16}\text{PE}$ 二分子膜の $T_c=51^\circ\text{C}$ 以上の温度領域でのみ認められ、結晶状態の膜では pH や Ca^{2+} イオンには応答しない。すなわち、二分子膜は温度と pH と Ca^{2+} イオンの3つの情報を認識して徐放性をコントロールしていることになる。もちろん通常のリポソームでは Ca^{2+} イオンを加えたり、pH を変化させるとリポソーム自身が壊れてしまうので徐放性をコントロールできない。

10 おわりに

以上、二分子膜の固定化方法と物質透過に関する研究を紹介した。二分子膜固定化フィルム中においても二分子膜の結晶-液晶相転移などの二分子膜特性は保たれているので、今後は物質透過膜としてだけではなく、広くセンサー素子、バイオチップなどの情報変換素子としての可能性も十分に秘められていると思われ、今後の発展が期待できる。

(昭和 60 年 6 月 25 日受理)

文 献

- 1) D. Chapman, D.F.H. Wallach, "Biological Membranes" Vol. 1 (1968), Vol. 2 (1973), Vol. 3 (1976), Academic Press.
- 2) C.G. Knight, Ed., "Liposomes: from physical structure to therapeutic applications", Elsevier/North-Holland (1981)
- 3) J.H. Fendler, "Membrane Mimetic Chemistry", Wiley-Interscience Pub (1982)
- 4) A.D. Bungham, M.M. Standish, J.C. Watkins, J. Mol. Biol., **13**, 238 (1965)
- 5) T. Kunitake, Y. Okahata, J. Am. Chem. Soc., **99**, 3860 (1977) 及びそれ以後の論文
- 6) N. Nakashima, R. Ando, T. Kunitake, Chem. Lett.,

図-12 2C₁₆PE 二分子膜被覆カプセルの外部 pH と Ca^{2+} -EDTA による透過性制御 (60°C)
($T_c=51^\circ\text{C}$ 以下の温度では pH と Ca^{2+} イオンに反応しない。)

- 1983, 1577
- 7) M. Shimomura, R. Ando, T. Kunitake, *Ber. Bunsenges. Phys. Chem.*, **87**, 1134 (1983)
 - 8) T. Kajiyama, A. Kumano, M. Takayanagi, Y. Okahata, T. Kunitake, *Chem. Lett.*, **1979**, 645
 - 9) A. Kumano, T. Kajiyama, M. Takayanagi, T. Kunitake, Y. Okahata, *Ber. Bunsenges. Phys. Chem.*, **88**, 1216 (1984)
 - 10) A. Kumano, O. Niwa, T. Kajiyama, M. Takayanagi, T. Kunitake, *Polym. J.*, **16**, 461 (1984)
 - 11) T. Kajiyama, A. Kumano, M. Takayanagi, Y. Okahata, T. Kunitake, *Contemporary Topics in Polymer Science*, Vol. 4, p. 829 (1984)
 - 12) T. Kunitake, N. Higashi, T. Kajiyama, *Chem. Lett.*, **1984**, 717; 東 信行, 国武豊喜, 梶山千里, 第50回日化春季年会予稿集 p. 329 (1985)
 - 13) T. Kajiyama, A. Kumano, M. Takayanagi, T. Kunitake, *Chem. Lett.*, **1984**, 915
 - 14) 東 信行, 国武豊喜, 梶山千里, 第7回日本膜学会年要旨集 p. 29, 30 (1985)
 - 15) M. Shimomura, T. Kunitake, *Polym. J.*, **16**, 187 (1984)
 - 16) T. Kunitake, A. Tsuge, N. Nakashima, *Chem. Lett.*, **1984**, 1783
 - 17) 国武豊喜, 化学, **39**, 422 (1984)
 - 18) N. Higashi, T. Kunitake, *Polym. J.*, **16**, 583 (1984)
 - 19) M. Shimomura, T. Kunitake, T. Kajiyama, A. Harada, K. Okuyama, M. Takayanagi, *Thin Solid Films*, **121**, 189 (1984)
 - 20) E. Sada, S. Katoh, M. Teranishi, *Biotech. Bioeng.*, **25**, 317 (1983)
 - 21) E. Sada, S. Katoh, M. Teranishi, Y. Takeda, *AIChE J.*, **31**, 311 (1985)
 - 22) K. Araki, R. Konno, M. Senō, *J. Membr. Sci.*, **17**, 89 (1984)
 - 23) O. Albrecht, A. Laschewsky, H. Ringsdorf, *Macromolecules*, **17**, 937 (1984); *J. Membr. Sci.*, **22**, 187 (1985)
 - 24) S. Hayashida, H. Sato, S. Sugawara, *Chem. Lett.*, **1983**, 625
 - 25) Y. Okahata, K. Taguchi, T. Seki, *J. Chem. Soc., Chem. Commun.*, **1985**, 1122
 - 26) Y. Okahata, G. Enna, K. Taguchi, T. Seki, *J. Am. Chem. Soc.*, **107**, 5300 (1985)

- 27) T. Kajiyama, Y. Nagata, E. Maemura, M. Takayanagi, *Chem. Lett.*, **1979**, 679
- 28) 梶山千里, 膜, **4**, 229 (1979); **6**, 265 (1980)
- 29) T. Kajiyama, Y. Nagata, S. Washizu, M. Takayanagi, *J. Membr. Sci.*, **11**, 39 (1982)
- 30) A. Kumano, O. Niwa, T. Kajiyama, M. Takayanagi, K. Kano, S. Shinkai, *Chem. Lett.*, **1983**, 1327
- 31) T. Kajiyama, S. Washizu, M. Takayanagi, *J. Appl. Polym. Sci.*, **29**, 3955 (1984)
- 32) T. Kajiyama, S. Washizu, Y. Ohmori, *J. Membr. Sci.*, in Press
- 33) T. Kajiyama, S. Washizu, A. Kumano, I. Terada, M. Takayanagi, S. Shinkai, *J. Appl. Polym. Sci., Appl. Polym. Symp.*, **41**, 327 (1985)
- 34) S. Washizu, I. Terada, T. Kajiyama, M. Takayanagi, *Polym. J.*, **16**, 307 (1984)
- 35) S. Shinkai, S. Nakamura, S. Tachiki, O. Manabe, T. Kajiyama, *J. Am. Chem. Soc.*, **107**, 3363 (1985)
- 36) 岡畑恵雄, “人口細胞へのアプローチ”(化学増刊 98) p. 48, 化学同人 (1983)
- 37) 岡畑恵雄, “微生物の有機合成への応用”, p. 228, シーエムシー (1984)
- 38) 岡畑恵雄, 工業材料, **32**, 102 (1984)
- 39) 岡畑恵雄, 製薬工場, **5**, 452 (1984)
- 40) 岡畑恵雄, 化学, 8月号 (1985)
- 41) Y. Okahata, S. Hachiya, G. Nakamura, *Chem. Lett.*, **1982**, 1791
- 42) Y. Okahata, H.-J. Lim, G. Nakamura, S. Hachiya, *J. Am. Chem. Soc.*, **105**, 4855 (1983)
- 43) Y. Okahata, H.-J. Lim, S. Hachiya, G. Nakamura, *J. Membr. Sci.*, **19**, 237 (1984)
- 44) Y. Okahata, N. Iizuka, G. Nakamura, T. Seki, *J. Chem. Soc., Perkin Trans II*, 印刷中 “Permeability of Fluorescent Probes at Phase Transitions from Bilayer-Coated Capsule Membranes”
- 45) Y. Okahata, H.-J. Lim, G. Nakamura, *Chem. Lett.*, **1983**, 755
- 46) Y. Okahata, H.-J. Lim, *J. Am. Chem. Soc.*, **106**, 4996 (1984)
- 47) T. Seki, Y. Okahata, *J. Microencap.*, **2**, 13 (1985)
- 48) Y. Okahata, T. Seki, *Chem. Lett.*, **1984**, 1251
- 49) Y. Okahata, T. Seki, *J. Am. Chem. Soc.*, **106**, 8065 (1984)
- 50) Y. Okahata, S. Hachiya, T. Seki, *J. Chem. Soc., Chem. Commun.*, **1984**, 1337
- 51) Y. Okahata, K. Ozaki, T. Seki, *J. Chem. Soc., Chem. Commun.*, **1984**, 519
- 52) Y. Okahata, H. Noguchi, *Chem. Lett.*, **1983**, 1517
- 53) Y. Okahata, H.-J. Lim, S. Hachiya, *Makromol. Chem. Rapid Commun.*, **4**, 303 (1983)
- 54) Y. Okahata, H.-J. Lim, S. Hachiya, *J. Chem. Soc., Perkin Trans II*, **1984**, 989
- 55) Y. Okahata, G. Nakamura, S. Hachiya, H. Noguchi, H.-J. Lim, *J. Chem. Soc., Chem. Commun.*, **1984**, 519
- 56) Y. Okahata, S. Hachiya, T. Seki, *J. Polym. Sci., Polym. Lett. Ed.*, **22**, 595 (1984)
- 57) Y. Okahata, H. Noguchi, T. Seki, *J. Membr. Sci.*, 印刷中 “Selective pH-Gradient Formation across the Capsule Membrane Corked with Charged Synthetic Bilayers”