総 説

高機能ベシクルの高次構造 —非イオン性両親媒性化合物による ニオソーム形成性とその分散溶液 の物理化学的性質を中心として—

堀内 照夫*¹・田嶋 和夫*²

*1 ライオン(株) 物質科学センター

(〒132-0035 東京都江戸川区平井 7-13-12)

*2 神奈川大学 工学部 化学教室

(〒221-8686 神奈川県横浜市神奈川区六角橋 27-1)

Supramolecular Structures of Functionality Vesicles : Niosome Formation of Nonionic Amphiphiles and Physico-Chemical Properties in Aqueous Dispersion

Teruo HORIUCHI*¹ and Kazuo TAJIMA*²

*1 Material Science Research Center, Lion Corporation

(7-13-12, Hirai, Edogawa-ku Tokyo 132-0035)

*2 Dept. Chem. Fac. Eng. Kanagawa University

(3-27-1, Rokkakubashi, Kanagawa-ku, Yokohama-shi, Kanagawa-ken 221-8686)

Abstract : Aggregate properties of aqueous solutions of surfactants, characterization of model membranes, methods for the preparation of vesicles and vesicle-forming surfactants are reviewed in the present study. Nonionic amphiphiles are widely regarded as synthetic tailor-made lipids in consideration of their safety and ease of molecular structural design. In search for vesicle-forming substances with safe physiological properties, good storage stability and ease of preparation, poly(oxyethylene)(10) hydrogenated castor oil was found to meet these requirements. Vesicle formation of poly(oxyethylene) hydrogenated castor oil and physico-chemical properties in aqueous dispersion are discussed in the following.

Key words : vesicle, niosome, poly(oxyethylene)(10) hydrogenated castor oil, ESR, vesicle-forming surfactants

1 はじめに

1965年、英国のBangham¹⁾らは天然由来のリン脂質を過剰の水に分散させると、2分子膜から成る閉鎖小胞体(closed bilayer)が形成される事を見出し、これをリポソーム(liposome: “lipo”: 脂肪, “soma”: 脂肪体の意)と命名した。このリポソームの膜の脂質マトリックスの基本構造が生体膜に類似している事から、生体膜の

モデル膜として注目された。このリポソームはイオン透過性²⁾をはじめとして、薬物の担体(DDS)^{3), 4)}や反応場(物質, エネルギー, 晶析)^{5)~7)}などとしての使用が可能なため、多くの基礎研究や実用化のための応用研究が行われている。

リポソーム膜を構成しているリン脂質、特にレシチンを膜形成化合物の観点から眺めると、レシチンは天然由来のものであるため、生体適合性、標的指向性などの点で優れた特徴を持っている。しかし、その反面、レシチンは天然由来の物質であるため、医薬品または各種工業

連絡者: 堀内照夫

分野への応用を考える際、包含される物質の化学構造が制約され、機能付与のための化学修飾が行いづらい。その上、リボソームは調製法が煩雑であり、また化学的、物理的に不安定であることなどの多くの問題を内在している⁸⁾。

生体膜を構成しているレシチンの基本構造が2本の長鎖アルキル基と親水基から構成されていることに注目して、レシチンの代替物質が活発に探索された。安定な2分子膜を形成する物質として、カチオン界面活性剤^{9)~12)}、アニオン界面活性剤^{13)~15)}、非イオン界面活性剤¹⁶⁾、両性界面活性剤^{16),17)}が多数見いだされている。その後、国武¹⁸⁾らは化学構造の異なる一連の広範囲な両親媒性化合物を合成し、その水溶液の分子集合状態について検討した。その結果、一鎖型の両親媒性化合物でも、1) rigid segment, 2) 尾部にアルキル鎖, 3) アミドやエステル結合のような分子間相互作用基, 4) スペーサーアルキル基および 5) 親水部など二分子膜を形成するのに必要な構造要件をみたしていれば、ベシクルや球状、チューブ状、ディスク状などの様々な分子集合体が形成される事を見出した。この事により、2分子膜を形成する現象は生体膜由来のレシチンに特有な性質ではなく、リボソーム(ベシクル)構築のための基本的な構造要因を備えた物質に見られる一般的な性質であることがわかつ

た。そして、ベシクル形成のための膜構成物質の多様な選択が可能となった。

本稿では界面活性剤水溶液の分子集合状態、ベシクル形成界面活性剤について概括したのち、筆者らがを行っているポリ(オキシエチレン)(10)硬化ひまし油のベシクル形成性とその分散液の熱的性質について紹介する。そして最後にベシクル膜の機能化の展望について述べることにする。

2 界面活性剤水溶液の分子集合状態

Table 1 に界面活性剤の分類を示す。界面活性剤は一分子中に性質の異なる親水基と疎水基を兼ね備えた両親媒性化合物である。親水基の電気的性質に応じ、アニオン界面活性剤、カチオン界面活性剤、両性界面活性剤、非イオン界面活性剤に分類される。界面活性剤水溶液の表面活性は **Table 1** に示す親水基、疎水基に加えて、親水基と疎水基を結びつける親水性結合部(連結基)¹⁹⁾により著しく影響されることが報告されている。そして、親水基、疎水基および連結基の構成要素を組み合わせることにより様々な界面活性剤が開発されている^{20),21)}。

界面活性剤の自己組織化において、界面活性剤の溶解挙動は重要な意義を持つ。イオン性界面活性剤の溶解度はある温度で急激に増加する。この温度は Krafft (1894)

Table 1 Classification of Surface Active Agents.

Classes	General Structures			Surface Active Agents	Surface Phenomena	
	Hydrophilic Head Groups	Hydrophilic Intermediate Groups	Hydrophobic End Groups			
Anionic Surfactants	·carboxylate ·sulphonate ·sulphate ·phosphate ·lactate ·citrate	·hydroxyl group ·ester group ·sulphamide group ·amido group ·polyamide group	·residual alkyl ·nonsaturated residual alkyl ·branched residual alkyl ·residual aryl ·residual alkylaryl	sodium alkyl carboxylate sodium alkylsulfate linear alkylbenzene alkyl phosphoric ester sodium acylglutamate	V/L	·foaming
Cationic Surfactants	·amine salt ·quaternary ammonium compounds	·polyamine group ·amine group ·ether group		alkyl amine dimethyl alkyl amine alkylpyridinium chloride alkyltrimethyl ammonium salts	L/L	·emulsification ·solubilization
Amphoteric Surfactants	·ampholyte ·betain	·polyether group ·glycerol group ·sorbite group ·pentaerythrite group		acylamphoacetate alkyl aminopropionic acid sodium coco glycinate aminopropyl alkylglutamide	S/L	·dispersion ·wetting ·antifoamer ·agglomeration ·hydrophobicity
Nonionic Surfactants	·residual alcohol ·residual polyether ·residual glycerol ·residual sucrose ·alkanolamides	·sucrose group		alkyl polyethyleneglycol ether alkylphenol ethoxylate ethoxylated PPG ether alkylpolyglucoside monoalkanolamide sorbitan monoester		

Remarks:S:Solid, L:Liquid, V:Vapor

の発見に因んで、クラフト点 (Krafft point) と呼ばれる。このクラフト点は界面活性剤の水和固体の融点に相当し、クラフト点以上で固体状の水和固体が液体状態となり、水に溶解した界面活性剤分子が数十個集合して、ミセルを形成する²²⁾。水溶液中で最初にミセルが形成する濃度を臨界ミセル濃度 (critical micelle concentration; cmc) といい、界面活性剤の重要な特性値の一つである。界面活性剤のクラフト点および cmc 値はその親水基や疎水基の化学構造、親水基の金属対イオンの種類により著しく異なる^{23)~25)}。

石けんやレシチンに代表される界面活性剤は cmc 以上で、ミセルを形成する。このミセルの様な界面活性剤の分子集合体は Fig. 1 に示すように、界面活性剤の濃度または分散媒の極性に応じ、ミセルの様な分子集合体からヘキサゴナル相液晶、ニート相液晶の様な高次の分子集合体へ転移することが知られている²⁶⁾。

一方、界面活性剤の分子集合体は界面活性剤の濃度、溶媒の極性、温度の他に、両親媒性化合物の形態によっても影響される。Israelachvili²⁷⁾ らは (1) 式に示す界面活性剤の構造要因を示す臨界充填パラメーター (R)

と界面活性剤の分子集合体との関係について報告している。

$$R = V/al \quad (1)$$

ここで、界面活性剤分子について、

V: 炭化水素部位の実効体積

a: 界面活性剤分子の断面積

l: 界面活性剤分子の炭化水素部位の長さ

である。

Table 2 に界面活性剤の臨界充填パラメーター (R) と集合体との関係を示す。

例えば、 $R=1/2 \sim 1$ では切頭円錐型の構造で、ベシクルのような分子集合体を形成するのに適している。代表的な界面活性剤として、ホスファチジルコリン (レシチン)、ホスファチジルセリン、スフィンゴミエリンなどがあげられる。

3 分子集合体のモデル膜への応用

Fig. 2 に生体膜の微細構造のモデル図を示す²⁸⁾。生体膜の基本構成成分はタンパク質と脂質分子である。そして、このタンパク質は脂質2分子膜に吸着しているか、

Fig. 1 Schematic Illustrations of the Representative Aqueous Aggregates.

Table 2 Relationship between Aggregate Structures and Critical Packing Parameters of Surfactant Molecules.

R	< 1/3	1/3-1/2	1/2-1	> 1
Structure	Spherical Aqueous micelle	Cylinder	Lamellar	Inverse cylinder or micelle

Fig. 2 Membrane Model of a Living Cell.

Table 3 Characterization of Model Membranes Formed with Amphiphile Lipids.

Models of Biomembranes	Commonly Used Model Membranes		Suitable Study For
Langmuir Films	Monolayer		<ul style="list-style-type: none"> • Precise information about molecular packing and orientation of amphiphiles • Technically more important
	LB Multilayer		
Planar Lipid Membranes	Free-Standing Bilayer (BLM)		<ul style="list-style-type: none"> • Transport processes • Surface recognition reaction
	Supported Bilayer		
Liposomes	Unilamellar		<ul style="list-style-type: none"> • Membrane permeability • Reconstitution of active membrane protein • Surface recognition reaction • Dynamic membrane process • Drug carrier
	Multilamellar		

あるいは2分子膜の疎水部に溶け込んでいる。生体膜はこれらの成分以外に、コレステロール、糖脂質、糖タンパク質などの化合物を含み、複雑な構造になっている。生体膜の役目は、隔壁としての機能のほか、物質輸送、認識、細胞分割、エネルギー代謝、酵素の再構築、細胞融合など生命現象に関する重要な機能を担っている。

生体膜の流動性、物質透過性、認識などの機能を理解するために、Table 3に示すような両親媒性化合物を用いた様々なモデル膜が提案されている。

モデル膜は1) Langmuir膜、2) Planar lipid bilayer膜、および3) Liposome (vesicle)膜の3種類に分類される。

Langmuir膜の代表的なものは単分子膜である。これは生体膜の脂質マトリックスの片面の形態を反映したものである。例えば、生体膜の構成成分である高級脂肪酸

や高級アルコール、コレステロールなどで、脂質の気/液界面における分子占有面積、分子配向²⁹⁾やクロラムフェニコールパルミテート (CPP) の *cis* ⇌ *trans* 転移現象に伴う分子配列³⁰⁾等の情報を得るのに適している。また単分子膜を何層か累積したLB膜は電子材料の分子設計³¹⁾、ガラス基板上でのステアリン酸鉄の分子配向性³²⁾、ジオレイルレシチンの overturning 現象の解明³³⁾、などの研究に応用される。

Planar lipid bilayer膜は生体膜と同様に2分子膜構造を持っているので、脂質膜を介しての無機イオンなどの膜輸送³⁴⁾や表面の認識反応³⁵⁾のモデル膜として利用されている。

リポソーム (ベシクル) は球状の閉鎖2分子膜小胞体で生体膜のように水相が内在している。リポソーム (ベ

シクル)の大きさは一枚膜(単一二分子膜),多重膜(多重二分子膜)などの形態により異なるが,20 nm~100 μ mである。そしてリポソームは膜透過^{2),36)},反応場(エネルギー,晶析)^{5)~7)},DDS担体^{3),4)}など広い研究分野で応用されている。

4 界面活性剤によるベシクル形成

4.1 ベシクルの分類

Table 4 にベシクルの分類を示す³⁷⁾。ベシクルは形態や粒子径により,多重膜ベシクル (MLV), 小さな一枚膜ベシクル (SUV), 大きな一枚膜ベシクル (LUV) に分類される。ベシクルを薬物担体の観点から眺めると,ベシクルは水溶性薬物を2分子膜間の水相中に,また脂溶性薬物を2分子膜の脂質に同時に取り込める特徴を備えている。薬物の保持容量はLUV>MLV>SUVの順である。LUVはタンパク質,核酸,ウイルスなどの高分子物質を保持することが出来る。MLVは,膜の物理化学的な性質が生体膜に近いので,静脈内投与により,内皮系細胞に捕捉されやすい。SUVは均一な粒子径のベシクル分散液が調製できるが,LUVおよびMLVは大きさが不均一になる。

4.2 ベシクル調製法

ベシクルの主な調製法を **Table 5** に示す。Bangham法³⁸⁾の調製法は以下のように行う。ナスフラスコに脂質を取り,これにクロロホルムまたはエタノールなどの有機溶剤を添加し,溶解させたのち,減圧下でその溶媒を除去し,ナスフラスコの器壁に脂質の薄い膜を形成させ

る。所定量の水または緩衝溶液を添加し,良く水相・膨潤させたのち,攪拌すると,MLVの多重膜ベシクルが生成する。調製法が簡単なこと,薬物の保持容量が大きいなどのメリットがあるが,粒子径は不均一である。超音波調製法³⁹⁾はSUVの調製に用いられる。この方法は予めMLVの懸濁液に脂質のTc以上の温度で,超音波処理すると比較的透明な分散液が得られる。調製法は容易であるが,超音波照射により脂質の分解が懸念される。また薬物の保持容量も小さい。エタノール注入法^{40),41)}はSUVの調製に用いられる。脂質のエタノール溶液をマイクロシリンジに採取し,一定温度以上に保った緩衝液中に注入する。ベシクルの粒子径は脂質濃度,攪拌速度,エタノール濃度によって異なる。超音波照射を行わないため,条件がマイルドで不安定な物質を保持するのに適しているが,エタノールによるコンタミネーションの心配がある。コール酸法⁴²⁾はMLVまたはSUV分散液にコール酸またはデオキシコール酸などの界面活性剤を添加・混合したのち,透析またはゲル濾過法でコール酸を取り除くと比較的大きな一枚膜ベシクルを調製することが出来る。この方法の欠点は2分子膜中にコール酸などの界面活性剤分子が残存することがある。エーテル注入法⁴³⁾ではリン脂質をジエチルエーテルまたはジエチルエーテル-メタノール混合溶媒に溶解し,封入しようとする物質を含む水溶液中に注入してから溶媒を除去する。Ca融合法⁴⁴⁾は,酸性リン脂質のベシクル分散液にCa²⁺を添加すると膜の融合が誘発され,渦巻き形シリンドラ状の分子集合体となる。その後,EDTAを添加し,

Table 4 Schematic Representation of Different Types of Liposomes Formed (not to scale).

Types	Model Membranes	Vesicle Size (nm)	Trapped Volume [μ g/mg]	Features
Multilamellar Vesicle[MLV]		400-3500	4.1	<ul style="list-style-type: none"> retention volume is relatively large. stability is relatively good not uniform in size and shape
Small Unilamellar Vesicle[SUV]		20-50	0.5	<ul style="list-style-type: none"> uniform in size and shape retention efficiency volume is small. difficult to retain polymers.
Large Unilamellar Vesicle[LUV]		100-1000	13.7	<ul style="list-style-type: none"> retains polymers. retention volume is large. not uniform in size.

Table 5 Preparation Methodologies for Vesicles.

Vesicle Formed	Method of Preparation	Inventor	Advantage	Disadvantage
MLV	Vortexing (Bangham)	A.D. Bangham	Ease of preparation Large entrapped volumes	Nonuniformity
SUV	Sonication	C. Huang	Relative ease of preparation	Possible degradation, small entrapped volumes Inhomogeneity
	Ethanol Injection	S. Batzri	Possible to entrap unstable drug	Contamination of ethanol
	Cholic acid removal	Y. Kagawa		Contamination of surfactant
LUV	Ether infusion	D. Deamer	Possible to entrap large molecules	Difficult to control injection rate
	Ca ²⁺ -Induced fusion	D. Papahadjopoulos	Possible to entrap large macromolecules	
REV	Reverse Phase Evaporation	D. Papahadjopoulos	Possible to entrap large macromolecules	Exposure of material to be encapsulated to organic solvents

Ca²⁺を取り除いて、LUVを得る。この方法は生体高分子をトラップすることができる。逆相蒸発法 (REV)⁴⁵⁾ はリン脂質のエーテル溶液に水を加え超音波処理すると、W/O型エマルションが生成する。エーテルを除去したのち、Vortex ミキサーで攪拌すると相が逆転する。さらに、減圧下でエーテルを除去すると、LUVが得られる。生体分子などの大きな分子が保持出来る。

これらのベシクル調製法は基礎的研究で少量用いる場合においては問題はないが、工業的に生産する場合、有機溶媒用のタンクや溶媒除去設備などが必要となり、生産コストを上昇させる点に問題がある。また医薬品や化粧品へ応用する場合、ベシクル製剤中への溶媒の残留が問題となるので、ベシクルの粒子径が均一でかつ簡便な量産技術の確立が望まれる。

4.3 ベシクル形成界面活性剤

Table 6~**Table 9** にベシクルを形成する界面活性剤を親水基の電氣的性質および疎水基のアルキル基の数に關して示してある。

ベシクルを形成する界面活性剤の中で、**Table 9** に示す非イオン系ベシクル形成剤は synthetic tailor-made lipid として注目されている。それはイオン性の両親媒性化合物と比較して生理的に安全性が高く、かつ種々の機能付与のための分子設計が比較的簡単に行えるためである。

Handjani-Vila⁴⁶⁾ らは一鎖型非イオン性両親媒性化合物であるポリグリセリンエーテルから成るベシクル (ニオソーム) 製剤に封入したピロリドンカルボン酸ナトリ

ウムの経皮吸収性がエマルション製剤 (W/O, O/W) より優れている事を報告している。二鎖型の非イオン性両親媒性化合物について、Baillie⁴⁷⁾ らはポリグリセリン誘導体のベシクルに封入した 5 (6) -carboxyfluorescein (6 CF) の放出速度がコレステロールにより抑制されることを報告している。また Okahata⁴⁸⁾ らは一連の二鎖型のポリ (オキシエチレン) ジアルキルグリセリン誘導体 (2 Cn-gl-XG) を合成し、電子顕微鏡観察により、ベシクル形成性に対するアルキル鎖長の長さおよびエチレンオキシド (EO) 付加モル数との関係について報告している。アルキル基の鎖長が C₈ の場合、明瞭な会合構造の形成は認められない。しかし、アルキル鎖長が C₁₂ 以上になると、2 分子膜の構造形成が観察される。そしてエチレンオキシドの数 (XG) が 10 または 15 (2 C₁₂-gl-10 G, 2 C₁₂-gl-15 G) のとき、ベシクルを形成することが報告されている。オリゴマー型非イオン両親媒性化合物については、筆者らのポリ (オキシエチレン) 硬化ひまし油のベシクル形成性が報告されているにすぎない^{49), 50)}。この非イオン性ベシクル形成剤はイオン性ベシクル形成剤に比べて毒性が低く安全性が高いので薬物担体^{51), 52)} として応用が期待されている。また、国枝⁵³⁾ らは monooleyldiglycerol と SDS を併用すると、非極性溶媒 (ドデカン) 中で逆ベシクル (reverse vesicle) が形成する事を報告している。この逆ベシクルは医薬品の担体をはじめ、酵素の反応場⁵⁴⁾ としての利用が期待される。また、阿部⁵⁵⁾ らは新規に合成された二鎖型のハイブリッド系界面活性剤 [Sodium bis[2-(2-(perfluoroalkyl)

Table 6 Anionic Vesicle-forming Surfactant.

Monomer Type	Dimer Type	Oligomer Type
$\text{H}_3\text{C}(\text{CH}_2)_{12}-\text{C}\equiv\text{C}(\text{CH}_2)_9-\text{P}(\text{O})_2\text{ONa}$	$\begin{array}{c} \text{CH}_3(\text{CH}_2)_{n-1}-\text{O}-\text{C}(=\text{O})-\text{CH}_2 \\ \text{CH}_3(\text{CH}_2)_{n-1}-\text{O}-\text{C}(=\text{O})-\text{CH}-\text{SO}_3\text{Na} \end{array}$	
B. Hupfer, et al., Chem. Phys. Lipids, 33, 355 (1983)	T. Kunitake, et al., Bull. Chem. Soc. Japan, 51, 1877 (1978)	
	$\begin{array}{c} \text{CH}_3(\text{CH}_2)_{n-1}-\text{C}(=\text{O})-\text{O}-\text{CH}-\text{COOH} \\ \text{CH}_3(\text{CH}_2)_{n-1}-\text{C}(=\text{O})-\text{O}-\text{CH}-\text{COOH} \end{array}$	
	T. Kunitake, et al., Bull. Chem. Soc. Japan, 51, 1877 (1978)	
	$\begin{array}{c} \text{CH}_3(\text{CH}_2)_{n-1}-\text{O}-\text{P}(\text{O})(\text{OH})_2 \\ \text{CH}_3(\text{CH}_2)_{n-1}-\text{O}-\text{P}(\text{O})(\text{OH})_2 \end{array} \quad n=10,12,13$	
	T. Kunitake, et al., Bull. Chem. Soc. Japan, 51, 1877 (1978)	

Table 7 Cationic Vesicle-forming Surfactant (1st of 3).

Monomer Type	Dimer Type	Oligomer Type
$\text{CH}_3(\text{CH}_2)_{n-1}-\text{N}(\text{CH}_3)_2-\text{C}(=\text{O})-\text{CH}_2-\text{N}(\text{CH}_3)_2^+-\text{CH}_3 \text{Cl}^-$	$\begin{array}{c} \text{H}_3\text{C}-(\text{CH}_2)_{11}-\text{N}^+(\text{CH}_3)_2 \\ \text{H}_3\text{C}-(\text{CH}_2)_{11}-\text{N}^+(\text{CH}_3)_2 \end{array} \text{Br}^-$	$\begin{array}{c} \text{H}_3\text{C}-(\text{CH}_2)_{12}-\text{COO}-(\text{CH}_2)_2 \\ \text{H}_3\text{C}-(\text{CH}_2)_{12}-\text{COO}-(\text{CH}_2)_2-\text{N}^+(\text{CH}_3)_2-\text{CH}_3\text{Br}^- \\ \text{H}_3\text{C}-(\text{CH}_2)_{12}-\text{COO}-(\text{CH}_2)_2 \end{array}$
T. Kunitake, et al., Chem. Lett., 1089 (1984)	T. Kunitake, et al., J. Am. Chem. Soc., 99, 3860 (1977)	T. Kunitake, et al., J. Am. Chem. Soc., 106, 1978 (1984)
	$\begin{array}{c} \text{CF}_3(\text{CF}_2)_7\text{CH}_2\text{CH}_2\text{COCH}_2\text{CH}_2 \\ \text{CF}_3(\text{CF}_2)_7\text{CH}_2\text{CH}_2\text{COCH}_2\text{CH}_2 \\ \text{N}^+(\text{CH}_3)_2-\text{CCH}_2-\text{N}^+(\text{CH}_3)_2-\text{CH}_3\text{X}^- \end{array}$	$\begin{array}{c} \text{CH}_3-(\text{CH}_2)_{10}-\text{COCH}_2 \\ \text{CH}_3-(\text{CH}_2)_{10}-\text{COCH}_2 \\ \text{CH}_3-(\text{CH}_2)_{10}-\text{COCH}_2 \end{array}$
	T. Kunitake, et al., J. Am. Chem. Soc., 104, 5547 (1982)	T. Kunitake, et al., J. Am. Chem. Soc., 106, 1978 (1984)

ethoxy)-ethyl]2-sulfosuccinate (nFEOS) 水溶液の分子集合状態について観察した結果, 6FEOS および 8FEOS でラメラ構造の液晶, 4FEOS でベシクル特有のドーナツ型の分子集合体が形成されることを報告している。ハイブリッド系界面活性剤は熱安定性, 耐薬品性が高いので, 新規ベシクル形成剤として, 今後の研究成果が期待される。

5 ポリ(オキシエチレン)硬化ひまし油系非イオン界面活性剤によるベシクル形成性とベシクル2分子膜の物理化学的性質

新規ベシクル基剤の要件として, 1) 生理的安全性が高いこと, 2) 基剤の物理的, 化学的安定性が高いこと, 3) 薬物の保持容量が高いこと, 4) 原料が豊富で安価なこと, 5) 工業的生産が容易なことが挙げられる。これらの要件を満たすものとして, 筆者らは古くから化粧品

Table 7 Cationic Vesicle-forming Surfactant (2nd of 3).

Monomer Type	Dimer Type	Oligomer Type
	$ \begin{array}{c} \text{O} \\ \parallel \\ \text{CF}_3(\text{CF}_2)_7\text{CH}_2\text{CH}_2\text{COCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3 \\ \diagup \quad \diagdown \\ \text{N}^+ \quad \text{Br}^- \\ \diagdown \quad \diagup \\ \text{CF}_3(\text{CF}_2)_7\text{CH}_2\text{CH}_2\text{COCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3 \\ \parallel \\ \text{O} \end{array} $	$ \begin{array}{c} \text{O} \\ \parallel \\ \text{CF}_3(\text{CF}_2)_7\text{CH}_2\text{CH}_2\text{COCH}_2 \\ \diagup \quad \diagdown \\ \text{O} \quad \text{HO} \\ \parallel \quad \parallel \\ \text{CF}_3(\text{CF}_2)_7\text{CH}_2\text{CH}_2\text{COCH}_2\text{C} \quad \text{CNC}(\text{CH}_2)_{10}\text{N}^+(\text{CH}_3)_3 \\ \diagdown \quad \diagup \\ \text{O} \quad \text{O} \\ \parallel \quad \parallel \\ \text{CF}_3(\text{CF}_2)_7\text{CH}_2\text{CH}_2\text{COCH}_2 \\ \text{Br}^- \end{array} $
	T. Kunitake, et al., Bull. Chem. Soc. Japan, 56 3235 (1983)	T. Kunitake, et al., J. Am. Chem. Soc., 106, 1978 (1984)
	$ \begin{array}{c} \text{H} \quad \text{H} \quad \text{H} \quad \text{H} \quad \text{O} \\ \quad \quad \quad \quad \\ \text{H}_3\text{C}(\text{CH}_2)_{12}\text{-C=C-C=C-CO}(\text{CH}_2)_2 \\ \diagup \quad \diagdown \\ \text{N}^+ \quad \text{Br}^- \\ \diagdown \quad \diagup \\ \text{H}_3\text{C}(\text{CH}_2)_{12}\text{-C=C-C=C-CO}(\text{CH}_2)_2 \\ \quad \quad \quad \quad \\ \text{H} \quad \text{H} \quad \text{H} \quad \text{H} \quad \text{O} \end{array} $	
	H. Hupfer et al., Chem. Phys. Lipids, 33, 355 (1983)	

Table 7 Cationic Vesicle-forming Surfactant (3rd of 3).

Monomer Type	Dimer Type	Oligomer Type
	$ \begin{array}{c} \text{H}_3\text{C}-(\text{CH}_2)_{11} \quad \text{CH}_2\text{-CH=CH}_2 \\ \diagup \quad \diagdown \\ \text{N}^+ \quad \text{Br}^- \\ \diagdown \quad \diagup \\ \text{H}_3\text{C}-(\text{CH}_2)_{11} \quad \text{CH}_2\text{-CH=CH}_2 \end{array} $	
	D. Babilis et al., J. Polym. Sci. Polym. Chem. Ed., 23, 1089 (1985)	
	$ \begin{array}{c} \text{H}_2\text{C=CH-Ph-NH-CO}-(\text{CH}_2)_{10} \quad \text{CH}_3 \\ \diagup \quad \diagdown \\ \text{N}^+ \quad \text{Br}^- \\ \diagdown \quad \diagup \\ \text{H}_3\text{C}-(\text{CH}_2)_{15} \quad \text{CH}_3 \end{array} $	
	W. Reed, et al., J. Am. Chem. Soc., 106, 1897 (1984)	
	$ \begin{array}{c} \text{H}_3\text{C}-(\text{CH}_2)_n \quad \text{CH}_3 \\ \diagup \quad \diagdown \\ \text{N}^+ \quad \text{Br}^- \\ \diagdown \quad \diagup \\ \text{H}_3\text{C}-(\text{CH}_2)_n \quad (\text{CH}_2)_3\text{-NH-CO-C=CH}_2 \\ \quad \quad \quad \\ \quad \quad \quad \text{CH}_3 \end{array} $	
	K. Dorn, et al., Makromol. Chem. Rapid Commun., 4, 513 (1983)	

または医薬品などの乳化剤や可溶化剤として使用されているオリゴマー型の非イオン界面活性剤であるポリ（オキシエチレン）硬化ひまし油にベシクル形成性のあることを見出した。ここではポリ（オキシエチレン）硬化ひまし油誘導体のベシクル形成性とその分散溶液の物理化学的性質を中心に紹介する。

5・1 ポリ（オキシエチレン）硬化ひまし油のベシクル形成性

ひまし油は天然由来の均一なトリグリセリドで、そのアルキル基の脂肪酸組成は約90%のリシノール酸（ricinoleic acid）から構成されている^{56), 57)}。ひまし油のリシノール酸由来のOH基の皮膚刺激性はラノリンアルコール等の動物油脂より低い⁵⁸⁾。また、ひまし油は2

Table 8 Amphiphilic Vesicle-forming Surfactant.

Monomer Type	Dimer Type	Oligomer Type
	$ \begin{array}{c} \text{O} \\ \parallel \\ \text{CH}_3(\text{CH}_2)_{12}\text{CH}=\text{CH}-\text{CH}=\text{CH}(\text{CH}_2)_8\text{COCH}_2 \\ \\ \text{CH}_3(\text{CH}_2)_{12}\text{CH}=\text{CH}-\text{CH}=\text{CH}(\text{CH}_2)_8\text{COCH} \\ \parallel \quad \quad \quad \text{O} \quad \quad \quad \text{CH}_3 \\ \text{O} \quad \text{CH}_2-\text{O}-\text{P}-\text{O}-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{N}^+-\text{CH}_3 \\ \quad \quad \quad \parallel \quad \quad \quad \\ \quad \quad \quad \text{O}^- \quad \quad \quad \text{CH}_3 \end{array} $	
	A. Akimoto, et al., Angew. Chem. Int. Ed. Engl., 20, 90 (1981)	
	$ \begin{array}{c} \text{CH}_3(\text{CH}_2)_{11} \quad \text{O} \quad \quad \quad \text{CH}_3 \\ \quad \quad \parallel \quad \quad \quad \\ \quad \quad \text{N}-\text{CCHNHCO}(\text{CH}_2)_5-\text{N}^+-\text{CH}_2-\text{CH}_2\text{COO}^- \\ \quad \quad \quad \quad \quad \\ \text{CH}_3(\text{CH}_2)_{11} \quad \text{CH}_3 \quad \quad \quad \text{CH}_3 \end{array} $	
	Y. Murakami, et al., J. Am. Chem. Soc., 102, 4253 (1980)	

Table 9 Nonionic Vesicle-forming Surfactant.

Monomer Type	Dimer Type	Oligomer Type
$\text{C}_{16}\text{H}_{33}-\text{O}-(\text{CH}_2\text{CHO})_3\text{H}$ <div style="margin-left: 80px;"> $\begin{array}{c} \\ \text{CH}_2\text{OH} \end{array}$ </div>	$\text{CH}_3(\text{CH}_2)_{n-1}-\text{OCH}_2$ <div style="margin-left: 100px;"> $\begin{array}{c} \\ \text{CH}-\text{O}-(\text{CH}_2\text{CH}_2\text{O})_x\text{H} \end{array}$ </div> $\text{CH}_3(\text{CH}_2)_{n-1}-\text{OCH}_2$ <p style="text-align: right; margin-right: 50px;">$n=14,15$</p>	$\begin{array}{c} \text{O} & \text{C}(\text{CH}_2\text{CH}_2\text{O})_x\text{H} \\ & \\ \text{CH}_2\text{O}(\text{CH}_2\text{CH}_2\text{O})_y-\text{C}(\text{CH}_2)_{10}-\text{CH}(\text{CH}_2)_5\text{CH}_3 \\ & \text{O} & \text{C}(\text{CH}_2\text{CH}_2\text{O})_z\text{H} \\ \text{CH}_2\text{O}(\text{CH}_2\text{CH}_2\text{O})_m-\text{C}(\text{CH}_2)_{10}-\text{CH}(\text{CH}_2)_5\text{CH}_3 \\ & \text{O} & \text{C}(\text{CH}_2\text{CH}_2\text{O})_w\text{H} \\ \text{CH}_2\text{O}(\text{CH}_2\text{CH}_2\text{O})_n-\text{C}(\text{CH}_2)_{10}-\text{CH}(\text{CH}_2)_5\text{CH}_3 \\ 1+m+n+x+y+z=10 \end{array}$
R.M. Handjani-Vila et al., I.J. Cosmet.Sci., 1, 303 (1979)	Y. Okahata, et al., J. Colloid & Interfac. Sci., 82, 401 (1981)	T. Horiuchi et al., 78th AOCS Annual Meeting May 17-21 (1987);J. Am. Oil. Chem. Soc., 67, 55 (1990)
	$\text{C}_{16}\text{H}_{33}-\text{CH}-\text{O}-(\text{CH}_2\text{CHO})_7\text{H}$ <div style="margin-left: 80px;"> $\begin{array}{cc} & \\ \text{CH}_2 & \text{CH}_2\text{OH} \\ & \\ \text{C}_{12}\text{H}_{25}\text{O} & \end{array}$ </div>	
	A.J. Baillie, et al., J. Pharm. Pharma- col., 37, 863 (1985)	

重結合を持っているが、その酸化安定性は大豆油、サンフラワー油などの植物油脂に比べて著しく高い⁵⁷⁾。

Fig. 3 に示すポリ（オキシエチレン）硬化ひまし油はひまし油由来の 2 重結合を水素添加後，酸化エチレン（EO）を付加したものである。

EO 付加モル数に応じ、脂溶性から水溶性の種々の誘導体が合成されている。このポリ（オキシエチレン）硬化ひまし油は低刺激、低毒性で酸化エチレン付加型の界面活性剤中で最も安全性が高い^{59), 60)}。また界面活性能の観点から眺めると、ポリ（オキシエチレン）硬化ひまし油誘導体のようなオリゴマー型の界面活性剤は、一鎖型や二鎖型の界面活性剤に比べて、疎水基の多鎖化による乳化作用、可溶化作用、分散作用等の優れた界面活性能

Fig. 3 Chemical Structure of Poly(oxyethylene) Hydrogenated Castor Oil (HCO-E). E is expressed by $E = l + m + n + x + y + z$.

が期待出来る^{61), 62)}。

ポリ (オキシエチレン) 硬化ひまし油誘導体のベシクル形成性に対するエチレンオキシド (EO) 付加モル数およびその濃度の影響を偏光顕微鏡, 凍結割断電子顕微鏡像, 粒子径測定, 相図, 小角 X 線回折, ESR スピンプローブ法により検討した⁶³⁾。Table 10 にポリ (オキシエチレン) 硬化ひまし油誘導体 (HCO-E) の会合構造に対する EO 付加モル数とその濃度の影響を示す。

それぞれ HCO-E 分散液の中で, 層状構造 (ラメラ相液晶; N) が観察されたのはひまし油にエチレンオキシドを 10 モル付加したポリ (オキシエチレン) (10) 硬化ひまし油 (HCO-10) のみで, その濃度は 5~60 wt% の領域であった。Fig. 4 に HCO-10 の相図を示す。

これらの HCO-10 分散液の会合状態を偏光顕微鏡で観察すると, HCO-10 濃度 5~60 wt%, 転移温度 (T_c) 40 °C 以下の広範囲な領域でニート相が観察された。しかしその液晶のテクスチャーは HCO-10 濃度に応じて著しく変化した。HCO-10 濃度が 10 wt% 近傍ではその偏光顕微鏡像は十字ニコル像が観察された。HCO-10 濃度が 10~20 wt% に増加すると, 十字ニコル像の他に

Fig. 4 Phase Diagram of Poly(oxyethylene)(10) Hydrogenated Castor Oil. D : Vesicle dispersion (concentric lamella)

Table 10 Phase Changes of Mixture of HCO-E and Water at 25°C .

HCO-E wt%	5	10	15	20	30	40	50	60	70	80	90	100
5	O.S	O.S	O.S	O.S	O.S	O.S	O.S	O.S	O.S	O.S	O.S	O.S
10	N	N	N	N	N	N	N	N	I(G)	I(G)	I(G)	I
20	I	I	I	I	I	I	M	M	I(G)	I(G)	I(G)	I
30	I	I	I	I	I	I(G)	I(G)	I(G)	I(G)	I(G)	I(G)	I
40	I	I	I	I	I	I	I(G)	I(G)	I(G)	I(G)	I(G)	I
50	I	I	I	I	I	I(G)	I(G)	I(G)	I(G)	I(G)	I(G)	I
60	I	I	I	I	I	I(G)	I(G)	I(G)	I(G)	I(G)	I(G)	I
80	I	I	I	I	I	I	I(G)	I(G)	I(G)	I(G)	I(G)	I
100	I	I	I	I	I	I(G)	I(G)	I(G)	I(G)	I(G)	I(G)	I

[Abbr.] O.S:Oil susp., I:Isotropic soln., N:Neat, I(G):Isotropic gel soln., M:Middle

Fig. 5 Electron Micrographs of Freeze-fractured HCO-10 Samples.

A : 10 wt% of HCO-10 below T_c

B : 40 wt% of HCO-10 below T_c

oily streak texture 像が混在して観察された。そして HCO-10 濃度が 20~60 wt% の領域では oily streak texture のみとなった。Fig. 5 に示す 10~20 wt% HCO-10 分散液は外観が乳濁色でしかもその偏光顕微鏡像が十字ニコル像を示したことから、ベシクルを形成する可能性が示唆された。

Fig. 5 (A) に 10 wt% HCO-10 分散溶液の凍結割断法による電子顕微鏡写真の一例を示す。Fig. 5 (A) に示すように、同心円状の多重膜ベシクルが形成されている事が確認できた。また 10 wt% の HCO-10 ベシクル分散液の粒度分布を測定した結果、HCO-10 ベシクル粒子は約 70 nm~2000 nm の広範囲に分布し、その平均粒子径は約 430 nm であった。しかし HCO-10 濃度が 30 wt% 以上でその偏光顕微鏡像は oily streak texture のみを示すニート相液晶領域ではベシクルは全く観察されず、Fig. 5 (B) に示した繊維状の分子集合体が観察されただけであった。HCO-10 は濃度 10~60 wt%、温度 40 °C 以下の広範囲な領域でニート相液晶を示す。そこで、これらの分子集合体の層間距離に対する HCO-10 濃度の影響を小角 X 線回折法により検討した。

Fig. 6 に示すように、長面間隔は HCO-10 濃度が 10~60 wt% の領域で、17~18 nm でほぼ一定であった。しかし HCO-10 濃度が 70 wt% 以上になると長面間隔は 13 nm に減少した。これは水分含有量が 30 wt% 以下の等方性ゲル溶液において自由水が存在していないで、すべて HCO-10 分子の結合水になっているが、水分含有量が 40 wt% 以上のニート相液晶状態では一部が自由水となり、それが HCO-10 の 2 分子膜層間に侵入し、長面間隔が増大したためと考えられる。ニート相液晶内でのベシクル形成領域と 2 分子膜形成領域における会合状態の差異は小角 X 線回折測定において識別することが

Fig. 6 Relationship between Long Spacing and HCO-10 Concentration.

出来なかった。これは HCO-10 ベシクルが多重膜構造でその粒子径が約 430 nm と大きいと、ベシクル表面の曲率は小さくなり、分子の配向状態は 2 分子膜状態の配向とミクロな視野では差異がないものと考えられる。

5.2 HCO-10 ベシクル粒子の温度特性

Fig. 7 に HCO-10 分散液中のベシクルの平均粒子径の温度変化を示す。

HCO-10 ベシクル平均粒子径は 30 °C まで約 430 nm の多重膜ベシクルを維持しているが、32~37 °C で著しく変化し、40 °C で約 50 nm に減少する興味ある現象を見出した。この粒子径の温度変化について、ESR スピンプローブ法で調べた。

Fig. 8 にスピンプローブ (TEMPO) で標識した HCO-10 ベシクル分散液の ESR スペクトルの温度変化を示す。

Fig. 8 に示すように高磁場側の ESR スペクトルが分離する。この分裂の傾向は温度が高温になるほど顕著で

Fig. 7 Relationship between Average Particle Size of HCO-10 Vesicles and Temperature.

Fig. 8 Temperature Dependence of ESR Spectra for TEMPO in 10 wt% HCO-10 Vesicle Dispersion.

あった。これは TEMPO がバルク溶液 (水) と HCO-10 ベシクル膜の異なった極性の環境に分配された事を意味する。TEMPO のバルク溶液 (水) / 膜間の分配係数を推定するため、ESR チャートより高磁場側の H および P のピーク高さを読みとりスペクトルパラメーター (f) を式 (2) より計算した。

$$f = H / (H + P) \quad (2)$$

Fig. 9 に示すように、TEMPO のスペクトルパラメーター (f) は温度と共に増加し、40 °C の転移温度 (T_c) 付近で屈折点を示した。これは TEMPO の HCO-10 ベシクル膜への溶解度の寄与率が增大したため、HCO-10 ベシクル膜が疎水的な環境へと変化したことを示唆している。同様な現象はリン脂質で観察されている。例えば、Wu⁶⁴⁾らは TEMPO で標識した DEPC のスペクトルパラメーター (f) は 10~13 °C のゲル-液晶転移温度で急激に変化する事を報告している。HCO-10 ベシクルの場合、 T_c 前後における (f) の変化がわずかであるのはニート相液晶が脱水和して相変化するためである。

HCO-10 ベシクル膜の深さ方向に対する流動性を調べるため、酸型のスピンプローブとして、5-, 7-, 12- および 16-ドキシルステアリン酸 (5 NS, 7 NS, 12 NS, 16 NS) を HCO-10 ベシクル膜に標識して ESR スペクトルを測定した。Fig. 10 に HCO-10 ベシクル膜に標識した各種スピンプローブのオーダーパラメーター (S_{33}) の温度変化を示す。5 NS の S_{33} の値は 60 °C においても、0.35 と大きい。これは HCO-10 ベシクル膜表面近傍において HCO-10 分子がリジッドに配向し、高い隔壁性が保持されている。この事はベシクル膜を構成している HCO-10 分子が 3 鎖型であるため、HCO-10 分子間の疎水的相互作用が 2 鎖型のリン脂質より大きいことに基づくものと思われる。

Fig. 9 Effect of Temperature on ESR Spectral Parameter of HCO-10 Vesicle Incorporated with TEMPO.

Fig. 10 Plots of the Order Parameter(S_{33}) of 5NS, 7NS, 12NS and 16NS Against Temperature.

一方、スピンプローブ 5 NS, 7 NS および 16 NS の S_{33} はいずれも温度上昇と共に単調に減少したが、HCO-10 のアルキル鎖長の中間部位に埋め込まれたスピンプローブ 12 NS の S_{33} の値は転移温度付近 (37 °C) で著しく減少した。これらの事から、HCO-10 ベシクル膜は均一な膜構造でなく HCO-10 のアルキル鎖長の中央付近に温度感応部位が存在していることを示唆している。

Fig. 11 に HCO-10 ベシクル膜に標識したスピンプローブ (12 NS) の超微細構造因子 (aN') の温度変化を示す。

Fig. 11 Plots of the Hyperfine Splitting Constant(aN') of 12NS vs. Temperature.

Fig. 11に示すように、 aN' 値は30～35℃の温度領域で急激に減少し、HCO-10ベシクル膜は温度が上昇するにつれて非極性化することがわかった。そして温度が35℃以上になると、 aN' 値は温度と共に増加し、もとの値に近づいた。これは温度が高くなると膜を構成しているHCO-10分子の運動性が活発になり、HCO-10分子間に水が浸透しやすくなるためと考えられる。以上、スピンプローブ、12NSの S_{33} と aN' 値の結果から、温度上昇に伴い、HCO-10ベシクル2分子膜はHCO-10分子の分子内（アルキル鎖の中間部位にある（EO）基）または分子間の脱水作用に起因して疎水化するため、アルキル鎖間の束縛性が弱まり、アルキル鎖の熱運動性が増加する事が示唆された。

HCO-10ベシクル2分子膜の非極性化の過程は近赤外スペクトルによるベシクル分散液中のHCO-10分子の1400 nm付近のOH基の伸縮振動の温度変化、HCO-10ベシクル分散溶液のスピナー格子緩和時間（ T_1 ）の温度変化の結果からも確認された。以上、HCO-10ベシクル粒子がMLV→SUVへの温度による転移現象は次のように説明できる。転移温度以上の温度でHCO-10ベシクル膜表面近傍の水和層は脱水と作用により疎水的な環境へと変化し、ベシクル粒子間の接近を容易にし、かつベシクル粒子間の融合を促進する。一方、これと同時にHCO-10分子中のアルキル鎖の中間部位にある（EO）基が転移温度で局所的に脱水し、より疎水的となり、そのアルキル鎖の流動性や熱ゆらぎが増加する。このためHCO-10ベシクル膜の流動性が増加し、多重膜間の融合が促進される。融合により大きくなった多重膜ベシクル膜構造は不安定化をきたし、多重膜構造のベシクルの外側の膜から順次破壊され、最終的に熱的安定性が比較的

高い小さな一枚膜ベシクルだけが存在するようになったと考えられる。しかし、SUVの安定性に関しては未確認であるが、 T_c 以上の温度で長時間放置すれば、ベシクル粒子間同士の融合・合一を繰り返し、最終的には2液相に分離するものと思われる。興味ある現象なので、今後の検討課題として考えたい。

6 ベシクル膜の強化

ベシクル膜の機能化を計るためには二つの技術課題がある。1) 近似度の高い生体膜モデルを如何に構築するか、2) 工業的な利用（ex. 反応場、分離膜）のため、膜を如何に強化するかである。前者に関しては、ベシクル膜は隔壁性の機能は持つものの、物質輸送、細胞融合、細胞分割、酵素の再編成、認識、エネルギー代謝等の生命現象に係わる機能は備えていない。ベシクル膜の機能化をはかるため、生体膜は脂質とタンパク質で主に構成されている事に注目し、生体膜より分離した膜タンパク質をリボソーム等の担体へ組み込んだり^{(65)–(68)}、生体膜の表面に存在している糖脂質に注目し、アミロペクチンやマンナン等の多糖質類でベシクル膜の表面を被覆する方法⁽⁶⁹⁾などが報告されている。後者は工業的に利用する際、膜に極端な圧力（浸透圧）あるいは物理的な力の負荷が掛かることが予想される。ベシクル膜はリピッド間の分子間に働く疎水的な相互作用によって保持されているため、物理的な力や有機溶媒で簡単に破壊されてしまう。Ringsdorf⁽⁷⁰⁾らはFig. 12に示す膜強化法の概念図を提案している。膜強化法は主に2つの手段系に層別される。一つは疎水性のアンカー基を持つポリマーをベシクル膜の脂質2分子膜へ挿入し、ポリマーでベシクル膜の表面をコートする方法であり、他は重合性官能基を界面活性

Fig. 12 Strategies for the Stabilization of Lipid Bilayer Membranes.

液物理化学的性質について述べた。最後にベシクルの機能化の一環として、ベシクル膜の強化法について紹介した。

(受付: 2000年5月9日, 受理: 2000年7月21日)

文 献

- 1) A. D. Bangham, M. M. Standish, J. C. Watkins, *J. Mol. Boil.*, **13**, 238 (1965).
- 2) V. K. Miyamoto, T. E. Thompson, *J. Colloid Interfac. Sci.*, **25**, 16 (1967).
- 3) 豊島豊則, 栗原和恵, 油化学, **26**(10), 597 (1977).
- 4) 野呂俊一, 石井文由, 油化学, **31**, 146 (1982).
- 5) 国武豊喜, 岡畑恵雄, 化学の領域, **34**, 480 (1980).
- 6) J. Sunamoto, H. Kondo, A. Yoshimatsu, *Biochim. Biophys. Acta.*, **510**, 52 (1978).
- 7) S. Mann, J. P. Hannington, R. J. P. Williams, *Nature*, **1324**, 565 (1986).
- 8) P. B. Deasy, "Microencapsulation and related drug processes", Marcel Dekker Inc., New York (1984), p. 277.
- 9) T. Kunitake, Y. Okahata, *J. Am. Chem. Soc.*, **99**, 3860 (1977).
- 10) T. Kunitake, Y. Okahata, *Chem. Lett.*, 1337 (1977).
- 11) T. Kunitake, N. Kimizuka, N. Higashi, N. Nakashima, *J. Am. Chem. Soc.*, **106**, 1978 (1984).
- 12) T. Kunitake, Y. Okahata, Y. Yasunami, *J. Am. Chem. Soc.*, **104**, 5547 (1982).
- 13) T. Kunitake, Y. Okahata, *Bull. Chem. Soc. Jpn.*, **51**, 1877 (1978).
- 14) B. Hupfer, H. Ringsdorf, H. Schupp, *Chem. Phys. Lipids*, **33**, 355 (1983).
- 15) T. Kunitake, Y. Okahata, *Bull. Chem. Soc. Jpn.*, **51**, 1877 (1978).
- 16) Y. Okahata, S. Tanamachi, M. Nagai, T. Kunitake, *Polym. Prepr. Jpn.*, **27**, 231 (1978).
- 17) A. Akimoto, K. Dorn, L. Gross, H. Ringsdorf, H. Schupp, *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.*, **20**, 90 (1981).
- 18) T. Kunitake, Y. Okahata, M. Shimomura, S. Yasunamai, K. Takarabe, *J. Am. Chem. Soc.*, **103**, 5401 (1981).
- 19) Y.-P. Zhu, A. Masuyama, M. Okahara, *J. Am. Oil Chem. Soc.*, **67**(7), 459 (1990); *ibid*, **68**(4), 268 (1991); *ibid*, **68**(7), 539 (1991).
- 20) 堀内照夫, ファインケミカルズ, **22**(18), 5 (1993).
- 21) 堀内照夫, "機能性界面活性剤の開発と最新技術" シーエムシー (1994).
- 22) 篠田耕三, 柴田 裕, 油化学, **42**(2), 81 (1993); 篠田耕三, "溶液と溶解度" 丸善 (1974).
- 23) S. Miyamoto, *Bull. Chem. Soc. Jpn.*, **33**, 371 (1960).
- 24) M. Hato, K. Shinoda, *J. Phys. Chem.*, **77**, 378 (1973).
- 25) M. Hato, K. Shinoda, *Bull. Chem. Soc. Jpn.*, **46**, 3889 (1973).
- 26) 中垣正幸, "膜学入門" 喜多見書房 (1978).
- 27) J. N. Israelachvili, D. J. Mitchell, B. W. Nihham, *J. Chem. Soc. Faraday Trans. II*, **72**, 1525 (1976).
- 28) 日本表面科学編, "表面科学の基礎と応用" フジ・テクシステム (1991) p. 757.
- 29) N. K. Adam, "The Physics and Chemistry of Surfaces", Dover Pub. Inc., New York (1968), p. 17-105.
- 30) M. Iwahashi, K. Aruga, O. Hirata, T. Horiuchi, M. Muramatsu, *J. Colloid Interfac. Sci.*, **42**(2), 349 (1973).
- 31) 福田清成, 杉 道夫, 雀部博之, "LB膜とエレクトロニクス" シーエムシー (1986).
- 32) T. Ishii, T. Horiuchi, "Fuji Post-Conference The Current Problems and Possibilities for the Future of Organized Molecular Assemblies at Interface", Susono, 36 (1988).
- 33) T. Ishii, T. Horiuchi, T. Shimooka, K. Yoshikawa, "International Conference on Surface and Colloid Sci.", Sengokuhara, 156 (1988).
- 34) P. Lauger, *Angew. Chem.*, **97**, 939 (1985).
- 35) H. M. McConnell, T. H. Watts, R. M. Weis, A. A. Brian, *Biochim. Biophys. Acta.*, **864**, 95 (1986).
- 36) S. M. Johnson, A. D. Bangham, *Biochim. Biophys. Acta.*, **193**, 82 (1969).
- 37) 堀内照夫, News Letter, **16** (5), 24 (1991).
- 38) A. D. Bangham, M. M. Standish, J. C. Watkins, *J. Mol. Biol.*, **13**, 238 (1965).
- 39) C. Hauang, *Biochemistry*, **8**, 344 (1969).
- 40) S. Batzri, E. D. Korn, *Biochim. Biophys. Acta.*, **298**, 1015 (1973).
- 41) S. Batzri, E. D. Korn, *J. Cell Biol.*, **66**, 621 (1975).
- 42) Y. Kagawa, E. Racker, *J. Biol. Chem.*, **246**, 5477 (1971).
- 43) D. Deamer, A. D. Bangham, *Biochim. Biophys. Acta.*, **443**, 629 (1976).
- 44) D. Papahadjopoulos, W. J. Vail, K. Jacobson, G. Poste, *Biochim. Biophys. Acta.*, **394**, 483 (1975).
- 45) F. Szoka, D. Papahadjopoulos, *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.*, **75**, 4194 (1978).
- 46) R. M. Handjani-Vila, A. Ribier, B. Rondot, C. Vanlerberghie, *Int. J. Cosmet. Sci.*, **1**, 303 (1979).
- 47) A. J. Baillie, A. F. Florence, L. R. Hume, G. T. Muirhead, A. Rogerson, *J. Pharm. Pharmacol.*, **37**, 863 (1985).
- 48) Y. Okahata, S. Tanamachi, M. Nagai, T. Kunitake, *J. Colloid Interfac. Sci.*, **82**, 401 (1981).
- 49) T. Horiuchi, H. Fukuda, M. Tanaka, "78th AOCs Annual Meeting", New Orleans, May 17~21 (1987).
- 50) M. Tanaka, H. Fukuda, T. Horiuchi, *J. Am. Oil Chem. Soc.*, **67**, 55 (1990).
- 51) 公開昭 60-75434.
- 52) 公開昭 52-6375.

- 53) H. Kunieda, K. Nakamura, D. F. Evans, *J. Am. Chem. Soc.*, **113**, 1051 (1991).
- 54) A. S. Ferrer, F. G. Carmona, *Biochem. J.*, **285**, 373 (1992).
- 55) 阿部正彦, 鷺坂将伸, 酒井秀樹, 近藤成行, 好野則夫, 第37回油化学討論会講演要旨集, p. 36 (1998).
Y. Kondo, E. Yokochi, S. Mizumura, N. Yoshino, *J. Fluorine Chem.*, **91**(2), 147 (1998).
- 56) 山口潮三, 草川 勉, 油脂, **37**(12), 77 (1984).
- 57) *Soap Cosmet. Chem. Special.*, Aug, 44 (1990).
- 58) 大沢 清, *Fragrance J.*, No. 35, 34 (1979).
- 59) 鈴木 守, *Fragrance J.*, No. 31, 22 (1978).
- 60) 藪目浩吉, 油脂, **34**(3), 77 (1981).
- 61) H. Tsutumi, H. Nakayama, K. Shinoda, *J. Am. Oil Chem. Soc.*, **55**, 363 (1978).
- 62) T. Kuwamura, H. Takahashi, T. Hatori, *J. Am. Oil Chem. Soc.*, **48**, 29 (1971).
- 63) 堀内照夫, 田嶋和夫, 油化学, **41**(2), 1191 (1992).
- 64) S. H. Wu, H. M. McConnell, *Biochemistry*, **14**(4), 847 (1975).
- 65) Y. Kagawa, E. Racker, *J. Biol. Chem.*, **246**, 5477 (1971).
- 66) 笠原道広, 蛋白質・核酸・酵素, **24**, 1077 (1979).
- 67) A. Y. H. Hu, W. Levin, R. Kuatzman, *Biochem. Biophysics. Rev. Commun.*, **60**, 266 (1974).
- 68) R. I. MacDonald, R. C. MacDonald, *J. Biol. Chem.*, **250**, 9206 (1975).
- 69) M. Takada, T. Yuzuriha, K. Iwamoto, *J. Sunamoto, Biochim. Biophys. Acta.*, **802**, 237 (1984).
- 70) H. Ringsdorf, B. Schlarb, J. Verzmer, *Angew. Chem. Int. Engl.*, **27**, 113 (1988).
- 71) 堀内照夫, 戸田晴彦, 田中咸子, 日化, No. 10, 1029 (1990).
-

[総説]

LB 膜中での光反応

松本 睦 良

工業技術院 物質工学工業技術研究所
(〒305-8565 茨城県つくば市東 1-1)

LB 膜中での光反応について、それに伴う構造変化の観点から検討した。まず、自由体積の概念に対する反例を提示した。水溶性両親媒性アゾベンゼンのポリイオン錯体 LB 膜において、トランスーシスの光異性化に伴い三次元の円錐形の構造が膜表面から形成した。この構造体は、紫外光及び可視光での交互照射により可逆的に形成した。この結果から、現在の系はそれまで受け入れられていた自由体積の概念が当てはまらないことが分かった。次に、非フォトリミット及びフォトリミット色素の光誘起 J 会合体形成について述べた。アゾベンゼンと色素の混合 LB 膜中での可逆的な光異性化が、色素の不可逆的な J 会合体形成をもたらした。この J 会合体形成に伴い、膜のモルフォロジーも不可逆的に大きく変化した。アゾベンゼンの光異性化は、色素分子の自己組織化を誘起したと思われる。最後に、両親媒性ジアセチレン LB 膜の光重合について検討した。LB 膜中での光重合は、スペクトル変化に基づいて、青-赤相、赤相、黄相に分類された。このような異なるスペクトル変化は、LB 膜中での分子配向の違いに起因すると思われる。青-赤相の転移の間に、大きなモルフォロジー変化が観測された。

(連絡者：松本睦良) Vol.49, No.10, 1099 (2000)

[総説]

高機能ベシクルの高次構造

—非イオン性両親媒性化合物によるニオソーム形成性と
その分散溶液の物理化学的性質を中心として—堀内 照 夫^{*1} ・ 田 嶋 和 夫^{*2}^{*1} ライオン(株) 物質科学センター (〒132-0035 東京都江戸川区平井 7-13-12)^{*2} 神奈川大学 工学部 化学教室 (〒221-8686 神奈川県横浜市神奈川区六角橋 27-1)

界面活性剤水溶液の分子集合状態、モデル膜の性質、ベシクルの調製法、ベシクル形成界面活性剤について述べた。ベシクル形成界面活性剤の中でも、非イオン界面活性剤は synthetic tailor-made lipid として注目されている。これはイオン性ベシクル形成剤に比較して生理的安全性が高く、かつ機能性付与のための分子設計が比較的容易に行えるためである。筆者らは非イオン性両親媒性化合物の中でベシクル形成剤について探索した結果、ポリ(オキシエチレン)硬化ひまし油にベシクル形成性を見出した。

本報告ではポリ(オキシエチレン)硬化ひまし油非イオン界面活性剤のベシクル系形成性とその分散液の物理化学的性質について報告する。

(連絡者：堀内照夫) Vol.49, No.10, 1107 (2000)