高 分 子 リ ポ ソ ーム

日 高 誠 司*・戸 田 不二緒**

Polymeric Liposome.

Seiji HIDAKA* and Fujio TODA**

This review describes the new aspects of liposome. Liposome has three different types-(1) multi-lamellar vesicle(MLV), (2) small unilamellar vesicle (SUV), (3) large unilamellar vesicle(LUV) is the best mimetic model for a cell. Each type has its own preparation method, which is discussed in this review.

More stable liposome has been investigated. The lipid derivatives containing the polymerizable groups are synthesized and the liposome prepared with these compounds are photochemically polymerized. The structure of liposome remains unchanged during polymerization. Polymerization of liposome increases the stability.

1. は じ め に

生体膜は、光合成や呼吸などの生体反応に、特異的な環境を与えている。この生体膜の重要な機能として、反応にかかわる分子の配向性を制御する機能、そして、二つの異なる水相を分離するバリアーとしての機能があげられる。この生体膜の機能を、人工的に再構成した、リポソーム(liposome, vesicle)と呼ばれる膜は、Banghamらによって1965年に見出された¹⁾。生体膜を構成する主成分であるリン脂質を抽出し、水中に分散させると、比較的安定な、球状二分子膜である小胞が形成された。これが、リポソームである(図1)。

リポソームは、近年、光合成²⁻⁸⁾や酵素⁹⁻¹¹⁾などの生

Fig. 1 Structure of liposome⁵⁷⁾

体反応のシミュレーションに用いられるだけでなく、薬物の運搬体(drug carrier)にも用いられ¹²⁻¹⁵⁾、生化学、工学、医学、薬学など、幅広い分野で研究されている。

ここでは、リポソームの構造や、作成法と種類およびその問題点について解説し、また、最近報告されている、脂質分子の配向性を利用した重合によるリポソームの高分子化について触れてみることにする。

2. 脂質の構造

純粋な物質の結晶を加熱すると、融点(T_m)において融解が起こり、光学的に等方な液体となる。しかし、生体膜を構成する極性脂質の多くは、融点より低い温度(T_c)で、粘性のある不透明な液体となる。この場合、液体とは言え、この状態は光学的に異方性を示し、明らかに等方な通常の液体とは異なる。この状態を、結晶と液体の間ということで、液晶(liquid crystal)または中間相(mesophase)と呼ぶ。また、その時の温度 T_c をゲル-液晶相転位温度と言う。結晶の場合、三方向の直交軸に対して規則性をもつが、液晶の場合、その規則性により、三つに分類される。二方向に規則性を有する相(smectic phase)、一方向にのみ規則性を有する相(nem-

* 東京大学工学部合成化学科 ()

* Department of Synthetic Chemistry, Faculty of Engineering, the University of Tokyo ()

**東京工業大学工学部化学工学科 ()

**Department of Chemical Engineering, Faculty of Engineering, Tokyo Institute of Technology ()

atic phase),そして nematic 相が層状構造となっている相 (cholesteric phase) の三つがある。生体膜の主な構成成分であるリン脂質も、液晶状態を取り得ることができ、通常, smectic 相をとる。このような温度による多形現象は, thermotropic mesomorphism と呼ばれる。一方, 極性脂質は, 水を加えると, その脂質の濃度により, 多形現象を示す。この多形現象は, lyotropic mesomorphism と呼ばれる。水の量が増加するにつれて, 脂質の親水基同士のイオン結合が弱まり, Tc は下がる。最大限, 水和 (hydration, swelling) してしまうと, Tc は変化しなくなる。Tc は, 脂質の濃度だけでなく, 脂肪酸の鎖の長さ, 不飽和結合の有無, 極性基の性質によっても異なる。

リン脂質は, Tc 以上の温度で, 過剰の水の存在下では, 相分離 (phase separation) が起こり, 最大限, 水和したラメラ相 (lamellar phase) が分離してくる。そして, そのラメラ相は, 自然に閉じて, 球状脂質二分子膜であるリポソームを形成する。図2にリポソームを形成する代表的なリン脂質の構造を, また表1に, リン脂質の性質を示す。通常, リポソームを形成するリン脂質は, 親水

基のヘッドグループと, 2本の長鎖のアシル基からなる疎水基をもつ, 両親媒物質 (amphiphile) である。しかし, 1本鎖の両親媒物質でも, リポソームを形成することがある^{17,18)}。また, 表1に示すEPCは, 卵黄より抽出, 精製したホスファチジルコリンで, パルミチン酸 (16:0) 32%, オレイン酸 (18:1) 30%, リノール酸 (18:2) 17%, ステアリン酸 (18:0) 16%, その他多種の脂肪酸からなる混合物で, Tc も, $-15^{\circ}\text{C} \sim -7^{\circ}\text{C}$ と幅がある。このEPCが, リポソーム形成リン脂質としては, 最も広く使用されている。

また, リポソームを形成した脂質分子は, Tc 以上では流動性を有し, その運動には, 二種類ある。側方拡散 (lateral diffusion) と呼ばれる膜面に平行に脂質分子が動く運動と, フリップ・フロップ (flip flop, traverse diffusion) と呼ばれる二分子膜の一方の面の脂質分子が他方の面に回転移動する運動がある (図3)。側方拡散の方が, フリップ・フロップより 10^8 ほど速い。なお, 相転移に関しては, すぐれた詳しい成書・総説³¹⁻³³⁾があるので, 参照されたい。

Fig. 2 Formulas of phospholipids⁹⁷⁾.

Table 1 Some properties of phospholipids used in liposomes¹⁶⁾.

Lipid	Abbreviation	Charge ^{a)}	T _c (°C) ^{b)}
Egg phosphatidylcholine	EPC	0	-15 to -7
Dilauryloylphosphatidylcholine (C 12 : 0)	DLPC	0	-1.8
Dimyristoylphosphatidylcholine (C 14 : 0)	DMPC	0	23
Dipalmitoylphosphatidylcholine (C 16 : 0)	DPPC	0	41
Distearoylphosphatidylcholine (C 18 : 0)	DSPC	0	55
1-Myristoyl-2-palmitoylphosphatidylcholine (C 14 : 0, 16 : 0)	MPPC	0	27
1-Palmitoyl-2-myristoylphosphatidylcholine (C 16 : 0, 14 : 0)	PMPC	0	35
1-Palmitoyl-2-stearoylphosphatidylcholine (C 16 : 0, 18 : 0)	PSPC	0	44 ^{c)}
1-Stearoyl-2-palmitoylphosphatidylcholine (C 18 : 0, 16 : 0)	SPPC	0	47 ^{c)}
Dioleoylphosphatidylcholine (C 18 : 1)	DOPC	0	-22
Dilauryloylphosphatidylglycerol	DLPG	-1	4
Dimyristoylphosphatidylglycerol	DMPG	-1	23
Dipalmitoylphosphatidylglycerol	DPPG	-1	41
Distearoylphosphatidylglycerol	DSPG	-1	55
Dioleoylphosphatidylglycerol	DOPG	-1	-18
Dimyristoyl phosphatidic acid	DMPA	-1 ^{d)}	51
Dimyristoyl phosphatidic acid	DMPA	-2 ^{e)}	45
Dipalmitoyl phosphatidic acid	DPPA	-1 ^{f)}	67
Dipalmitoyl phosphatidic acid	DPPA	-2 ^{g)}	58
Dimyristoyl phosphatidylethanolamine	DMPE	- ^{h)}	50
Dipalmitoyl phosphatidylethanolamine	DPPE	—	60
Dimyristoyl phosphatidylserine	DMPS	—	38
Dipalmitoyl phosphatidylserine	DPPS	—	51
Brain phosphatidylserine	PS	—	6-8
Brain sphingomyelin	BSP	0	32
Dipalmitoyl sphingomyelin	DPSP	0	41
Distearoyl sphingomyelin	DSSP	0	57

^aCharge at pH 7.0 unless otherwise indicated.^bValues determined by differential scanning calorimetry and rounded to the nearest degree.^cDue to acyl group migration during synthesis of the phospholipid the measurements were made on a mixture of the two derivatives: hence the pure PSPC would probably have a slightly lower T_c and SPPC a slightly higher T_c.^dpH 6.0.^epH 9.0.^fpH 6.5.^gpH 9.1.^hPhosphatidylethanolamine is partially titrated at pH 7.0 Fig. 3 Motion of lipid molecules of liposome⁵⁷⁾.

3. リポソームの種類と作成法

3.1. リポソームの種類 (図4) リポソームは、大きく2つに分類される。二分子膜が幾重にもなっている多重層リポソーム (multilamellar vesicle; MLV) と一重の一枚膜リポソーム (unilamellar vesicle) がある。更に一枚膜リポソームは、サイズにより、2種類に分けられる。直径が、1,000 Å 以下の小さい一枚膜リポソーム (small unilamellar vesicle; SUV) と、1,000 Å 以上の

大きい一枚膜リポソーム (large unilamellar vesicle; LUV) に分けられる。MLV は Bangham ら¹⁾ が、当初、作成したリポソームで、保持量 (リポソーム内にトラップされる水相の量) は多いが、保持効率 (単位脂質当たりの保持量) は低く、“多重” でかつ、サイズが 1,000

Å~1 μ と不均一である。やがて SUV が作成された。SUV は、安定性良く、サイズも比較的均一であるが、小さいため、保持量も少なく全体の水相の 0.1~1% のみがトラップされる。その半面高い曲率のために、脂質分子のパッキング状態は、内側が密で、外側が

Fig. 4 Three different types of liposome.

- 1) Multilamellar vesicle
- 2) Small unilamellar vesicle
- 3) Large unilamellar vesicle

疎な、非対称な系をつくり出している^{19,20)}。当研究室でも、色素を SUV の膜中に取り込ませ、色素の酸化還元反応と共役して酸化還元反応するような適当な還元剤および酸化剤を膜の内側と外側の水相にそれぞれ存在させ、膜を通しての電子移動を調べたところ、外側での脂質-水界面での反応速度は、内側の脂質-水界面での反応速度に比べて約 100 倍速いという結果が出ている。これは、SUV の膜の非対称性のために、内側の密なパッキング状態よりも、外側の疎なパッキング状態での反応の方が非常に速いことを示している²¹⁾。

そして、最近、より生体膜に近い、曲率の小さい、LUV の作成法が、多種、報告されるようになった。特に薬物の運搬体や細胞間の相互作用のモデルとして利用するために作成された。LUV は、保持量が多いだけでなく、保持効率も良いが、SUV ほどサイズが均一でなく、生体膜と比較して、物理的にどの程度安定かどうか、まだ、明確ではない。現在のところ、それぞれの用途に応じて、MLV と SUV と LUV の 3 種類が使い分けられている。

3.2. リポソームの作成法

3.2.1. 薄膜法¹⁾ 最も簡便な方法で、最初に Bangham らが行った方法である。脂質をナス型フラスコ中で、有機溶媒に溶かし、減圧下で、ロータリーエバポレーターで溶媒を除去し、ナスフラスコのガラス壁に薄膜を作らせる。水を加えて Tc 以上の温度で、時間をかけて水和させるか、Vortex Mixer などで機械的に短時間で膨潤させると、MLV ができる。

3.2.2. 超音波処理 (sonication)²²⁾ 3.2.1. で作成した MLV を、窒素またはアルゴンの雰囲気下で Tc 以上の温度で超音波処理すると、比較的均一な、SUV ができる。EPC を用いた場合には、直径がほぼ 250 Å のリポソームができる。ソニケーターには、湯浴型とプローブ型があり、それぞれ一長一短がある。プローブ型は、効率が良く、短時間で MLV は SUV になるが、プローブの金属片が混入したり、保持させようとする物質が分解する恐れがある。一方、湯浴型では、これらの不都合はないが、湯浴のケースのどこに置くかにより、超音波の強さも異なり、処理する時間も異なる。また、試料の温度コントロールも容易ではない。一般にはプローブ型が広く用いられている。

3.2.3. 界面活性剤除去法^{23,24)} コール酸や Triton X-100 などの界面活性剤の水溶液にリン脂質を加え、界面活性剤を、透析、遠心分離、ゲルろ過などにより除去してやると、直径が約 1,000 Å の SUV ができる。この方法は、リン脂質およびその混合物から SUV を作成するのに使えるが、酸性リン脂質には不適當である。また、界面活性剤が残存する恐れがある。

3.2.4. エタノール注入法^{25,26)} 水溶液をあらかじめ、スターラーで攪拌しておき、この水溶液にリン脂質のエタノール溶液を注射器で注入していくと、300~1,000 Å の直径の SUV ができる。サイズやその均一性は、水溶液中のエタノール濃度、注入速度、水溶液の攪拌速度、リン脂質のエタノール中の濃度によって変化する。水溶

Fig. 5 Ether evaporation method²⁸⁾.

A) An infusion pump drives diethyl-ether solution from a glass syringe into a Liebig condenser column heated by water at 50–60 °C.

B) Detail of column. A teflon plug is latched to fit the column inlet and a O-ring seals the plug.

C) Needle tip.

液中でのエタノール濃度が高過ぎると、リポソームがこわれてしまうので、7%以下に抑えなければならない。したがって、作製したリポソームの濃度が3.2.2, 3.2.3に比べて低いので、普通、限外ろ過などで濃縮した後に、実験に用いる。

3.2.5. エーテルエバポレーション法^{27,28)} (図5) エーテルに溶かしたリン脂質を、50~60 °C に保った水溶液に一定速度で注入すると、エーテルが蒸発すると同時にリポソームができる。この方法では、直径1,000~3,000 Å のLUV ができる。注入速度が速すぎると、蒸発の際の気化熱で水温が下がるので、注入ポンプを使ってコントロールする必要がある。この方法は簡便ではあるが、保持させようとする物質が熱により失活または分解する場合がある。また、サイズも必ずしも均一ではなく保持量は大きいのに保持効率はさほど高くない。

3.2.6. 逆相エバポレーション法^{29,30)} リン脂質をエーテルなどの有機溶媒に溶かす。この溶液に、少量の水を加え、わずかな超音波処理により水がエーテル中に分散した均一なエマルジョンにする。このエマルジョンを減圧下で有機溶媒相を除去すると、ゲル状になり、更に残存している有機溶媒をロータリーエバポレーターで完全に除去すると、LUV ができる。このLUV は直径が、500~5,000 Å あり、保持容量、保持効率共に高く、最大限、水溶液の65%を保持できる。またフェリチンやRNAなどの巨大分子も低分子と同様に保持できる。また、3.2.5. のように熱をかけないため、熱に不安定な物質でも保持できる。

3.2.7. Ca^{2+} による融合法³⁴⁻³⁶⁾ (図6) ホスファチジルセリン (PS) などの酸性リン脂質よりなるSUV に Ca^{2+} を加えると、リポソームはバリエー能を失い、融合してシート状になる。更に、シリンダー状に折りたた

Fig. 6 Calcium-induced fusion method²⁹⁾.

A) Small unilamellar vesicle prepared by sonication

B) Flat bilayer disks forming after addition of Ca^{2+}

C) Fusion of the disks into large sheets

D) Folding of the flat sheets into cylinder

E) Cochleate cylinders

F) Large unilamellar vesicle created by incubation with EDTA

れた状態になり、これにEDTAを加え Ca^{2+} を除去すると、LUV ができる。このLUV の直径は2,000~10,000 Å である。保持させようとする物質は、EDTAを加える際に加えればよいので、3.2.6.と同様に、高温や超音波処理に不安定な物質でも保持させることができる。

以上の他にも、SUV を凍結・融解させてLUV を作成する方法も報告されている^{37,38)}。

3.3. リポソームの分離 リポソームを分離するには、二つの意味がある。一つは、リポソーム内に保持されなかった物質を除く。もう一つは、リポソームのサイズの均一なものを得るためである。ゲルろ過、遠心分離、透析などは、SUV を分離するには適しているが、LUV を分離するには必ずしも良くない。ゲルろ過の場合、ゲルの粒子と粒子の間にひっかかっている過されることがある。遠心分離の場合、試料が希釈されたりカラムに吸着されたりする不都合はないが、より均一なLUV は得られない。LUV を分離するには、膜フィルター (membrane filter) が用いられている。ミリポアメンブランフィルターやポリカーボネート膜フィルターなどである。特にポリカーボネートはミリポアと異なり、SUV がフィルターに吸着せずに通り抜けるため、より均一なLUV が得られる³⁹⁾。

4. 高分子リポソーム

天然のリン脂質分子によるリポソームは、寿命が短く、特に、生きている細胞との相互作用においては不安定である。そのため、細胞の認識のモデルや細胞間の相互作用のモデルに利用したり、薬物をリポソーム内に保持させて運搬体として用いる“drug delivery”の分野においては、安定なリポソームの研究が盛んである。

国武らは、合成したジアルキルアンモニウム塩を用いて、安定なリポソームができることを報告している⁴⁰⁾。このジアルキルアンモニウム塩の場合、生体内における毒性について、まだ詳しい知見が得られていないので、

Fig. 7 Synthetic photolabeled phospholipids. (I) 1-Palmitoyl-2-[ω-(2'-diazo-3',3'-trifluoropropionyloxy) lauroyl] phosphatidylcholine (PCI); (II) 1-Palmitoyl-2-[ω-(m-diazirinophenoxy) undecanoyl] phosphatidylcholine (PCII).

Fig. 8 General structures of the two types of crosslinked products obtained on photolysis of PCI.

生体系への適用というよりもむしろ、有機化学的な反応の場として用いられている^{9-11,41)}。

Khorana らは、リボソームの脂質二分子膜中に、膜タンパクを固定する目的で、脂質分子に架橋剤として光分解によりカルベンを作り出す官能基を導入した実験を行っている^{42-45,58)}。PC の疎水基に、α-ジアゾ-β-トリフルオロプロピオニルオキシ基やジアジリノフェノキシ基を導入したリン脂質 (図7) を用いて超音波処理により SUV を作成した。これに紫外線を照射したところ生成したカルベンによる架橋が 40 ~ 60 % 起こり、その大部分が分子間架橋であった⁴³⁾。一方、MLV に同様に光照射したところ、SUV の場合と異なった架橋生成物ができた⁴⁴⁾。図8にそれぞれの場合の架橋生成物を示す。A は SUV、B は MLV の場合である。MLV では、カルベンの挿入の際、HF 分子の脱離が起こり、B のようになる。このような違いは、SUV と MLV の脂質分子のパッキング状態が異なるためではないかと考えられる。前述のように、一般に超音波処理により作成した SUV は、LUV や MLV

に比べて膜の曲率が大きく、脂質分子の配向性は低い。したがって、MLV の場合、その高度の配向性のため、カルベン中間体 2 分子と挿入されるアルキル鎖分子とが相互作用をもち、その結果架橋に伴い、HF の脱離が起こるが、SUV の場合、通常の方法でカルベン 1 分子がアルキル鎖 1 分子を攻撃し、A のような架橋生成物ができると考えられる。また、彼らは、このようなリン脂質を用いて、*in vitro*⁵⁹⁾ でも *in vivo*⁶⁰⁾ でも膜タンパクと架橋できたことを報告している。

Fig. 9 Possible ways to synthesize polymeric model membranes⁴⁹⁾ (x=polymerizable group). a)-c) Polymerization with preservation of head group properties; d) polymerization with preservation of chain mobility. For examples of appropriate monomers, see Table 2⁶¹⁾.

一方、リボソームを安定化させる方法として、重合能をもつ官能基を脂質分子に組み込み、モノマーとしてのリボソームを合成し、その後にリボソームの膜中で脂質分子を重合させる方法がある。重合したリボソームは、"polymerized vesicle" または "polymeric liposome" などと呼ばれている⁴⁶⁻⁵⁶⁾。重合の方法は、4つのタイプに分けられる (図9)。a) は脂質分子の2本の疎水鎖の末端に官能基を有するタイプ、b) は a) の疎水鎖が1本のタイプである。また c) は、2本鎖の中間に官能基をもつタイプ、d) は、ヘッドグループの親水基に官能基を有するタイプである。a)-c) の重合のタイプは、モノマー脂質分子の疎水基の部分の重合させるため、膜表面の性質 (電荷や電荷密度など) は変化しないが、Tc や疎水基の流動性が変化する。一方、d) のタイプは、膜の流動性は

脂質分子の配向性が低下するために重合しないと考えられる。

ジアセチレンのイオウ脂質誘導体(12)を合成し、pH によるトポケミカル重合のコントロールの研究も行われている⁵⁰⁾。(12)を酸性または中性水溶液中で超音波処理により作成したリポソームに、紫外線を照射しても、副反応が起こり、膜はこわれてしまう。しかし、アルカリ水溶液中(pH 12)では、青色または赤色の重合したリポソームが得られる。そして、この重合したリポソームは数カ月間も安定である。これは、次のように説明される。(12)は、酸性および中性水溶液中ではAの双性イオン(zwitter ion)型をとり、アルカリ水溶液中では、Bのアニオン型をとる。したがって、リポソームの膜中の脂質分子のパッキング密度や配向性も、pHにより異なる。酸性または中性水溶液中では、双柱イオン型のため、パッキング密度が高くなり過ぎて、逆に配向性を低下させている。しかし、アルカリ水溶液中では、アニオン型をとるため、ヘッドグループの静電的反発がパッキング密度を減少させ、重合に適した配向性をとり得ることが可能になっていると考えられる。

しかしながら、ジアセチレン誘導体による重合したリポソームは、共役不飽和結合のために剛直なコンホメーションをとり、Tcは見出せない。そこで、生体系に適用するに当ってTc以下のゲル状態でもTc以上の液晶状態でも光重合し得る、より柔軟な、ブタジエンやアクリレートの誘導体を用いた研究も行われている。

Regenら⁵³⁾は、疎水基の末端の一方にメタクリレート基を有するジアルキルジメチルアンモニウム塩を合成した。これを水中に分散させ、超音波処理し、SUVを作成した。その後、ラジカル開始剤であるAIBNを加え、重合させた。¹H-NMRスペクトルにより、ビニルプロトンおよびアリルプロトンのピークの消失は確認された。電子顕微鏡観察でも、直径200~700 Åの重合したリポソームが形成されていた。また、400 nmの散乱を調べることで、25%エタノール溶液中でも重合したリポソームは安定であったと報告しているが、リポソームが保持した物質のもれ出しが非常に速いという、重大な欠陥もっていた。また、メタクリレート基を有する(1)は秋本ら⁴⁹⁾により合成された。(1)のリポソームの重合させたものは、80%エタノール溶液中で、数週間安定であったと報告されているが、もれ出しの有無については述べら

Table 3 Retention of [¹⁴C] sucrose⁵⁴⁾

Vesicle	Retention after 4 h, (%)	Retention after 8 h, (%)
3 (nonpolymerized)	29	16
3 (polymerized)	65	48
80 % 3 + 20 % 4 (polymerized)	79	69

れていない。

また、Regenら⁵⁴⁾らは、PCの疎水基の末端の一方または両方にメタクリレート基を導入した(3)と(4)を合成し、さらに検討を加えている。重合は、紫外線を照射して行った。重合したリポソームは、25%エタノール水溶液中でも安定であった。また、(3)から作成したモノマーのリポソームは48時間後には沈殿したが、重合したリポソームは、数週間以上も安定であった。また、表3に、それぞれのリポソームの¹⁴C-スクロースの保持量を、4時間後と8時間後に測定した結果を示す。重合していない(3)のリポソームは、4時間後には29%、8時間後には16%と減少してしまう。しかし(3)の重合したリポソームでは、4時間後では65%と、保持能力は2倍以上になっている。また、(3)を80%、(4)を20%含む共重合したリポソームでは、8時間後でも69%と、(3)のみの場合よりも保持能力は著しく向上している。このことは、(3)と(4)を適当な割合で共重合させることにより、リポソームの保持した物質のslow-releaseをコントロールできることを示している。しかも、今までの系と異なり、重合によりはるかに安定になっている。

このように、高分子化したリポソームは、モノマーのリポソームにはない新しい機能を有し、drug deliveryの分野だけでなく、太陽エネルギー変換モデルや合成酵素などにも新しい研究分野が開けて来るとされる。今後の研究・開発が待たれる。

(昭和57年2月23日受理)

文 献

- 1) A.D. Bangham, M.M. Standish, J.C. Watkins, *J. Mol. Biol.*, **13**, 238 (1965)
- 2) W. Ford, J.W. Ottovos, M. Calvin, *Nature*, **274**, 507 (1978)
- 3) M. Calvin, *J. Energ. Res.*, **3**, 73 (1979)
- 4) Y. Sudo, F. Toda, *Nature*, **279**, 807 (1979)
- 5) Y. Sudo, F. Toda, *J. Chem. Soc., Chem. Commun.*, **23**, 1044 (1979)
- 6) 須藤幸夫, 川島孝徳, 戸田不二緒, 日化誌, **3**, 493 (1980)
- 7) J.H. Fendler, *Acc. Chem. Res.*, **13**, 7 (1980)

- 8) 田伏岩夫, 松尾 拓(編) 化学増刊 **83** (1979)
- 9) 岡畑恵雄, 棚町正一, 国武豊喜, 日化誌, **3**, 442 (1980)
- 10) 国武豊喜, 岡畑恵雄, 化学の領域, **34**, 480 (1980)
- 11) Y. Murakami, A. Nakano, A. Yoshimatsu, K. Fukuya, *J. Am. Chem. Soc.*, **103**, 728 (1981)
- 12) 井上圭三, 化学と生物, **17**, 257 (1979)
- 13) 砂本順三, 白仁田正春, 表面, **17**, 357 (1979)
- 14) D. Papahadjopoulos (ed.), *Ann. New York Acad. Sci.*, **308**, 1 (1978)
- 15) R. E. Pagano, J. N. Weinstein, *Ann. Rev. Biophys. Bioeng.*, **7**, 435 (1978)
- 16) F. Szoka, Jr., D. Papahadjopoulos, *ibid.*, **9**, 467 (1980)
- 17) T. Kunitake, T. Okahata, *J. Am. Chem. Soc.*, **102**, 549 (1980)
- 18) T. Kitagawa, K. Inoue, S. Nojima, *J. Biochem. Tokyo*, **79**, 1123, 1147 (1976)
- 19) W. Curatolo, G. G. Shipley, D. M. Small, B. Sears, L. J. Neuringer, *J. Am. Chem. Soc.*, **99**, 6772 (1977)
- 20) G. Büldt, H. U. Gally, A. Seelig, J. Seelig, G. Zacchi, *Nature*, **271**, 184 (1978)
- 21) 中村朝夫, 須藤幸夫, 戸田不二緒, 化学総説, **35**, 印刷中
- 22) A. D. Bangham, M. W. Hill, N. G. Miller, *Methods Membr. Biol.*, **1**, 1 (1974)
- 23) Y. Kagawa, E. Racker, *J. Biol. Chem.*, **246**, 5477 (1971)
- 24) A. Helenius, K. Simons, *Biochim. Biophys. Acta*, **415**, 29 (1975)
- 25) S. Batzri, E. D. Korn, *ibid.*, **298**, 1015 (1973)
- 26) J. M. H. Kremer, M. W. J. Esker, C. Pathmanathan, P. H. Wiersema, *Biochemistry*, **16**, 3932 (1977)
- 27) D. Deamer, A. D. Bangham, *Biochim. Biophys. Acta*, **443**, 629 (1976)
- 28) 1) p. 85
- 29) A. Darszon, C. A. Vandenberg, M. H. Ellisman, M. Moutal, *J. Cell Biol.*, **81**, 446 (1979)
- 30) F. Szoka, F. Olson, T. Heath, W. Vail, E. Mayhew, D. Papahadjopoulos, *Biochim. Biophys. Acta*, **601**, 559 (1980)
- 31) 大沢 文, 葛西道生, 松浦 剛, 豊島喜則, 岸本卯一郎, 村山直廣, “膜の機能” 共立ライブラリー 13
- 32) 香川靖雄, 「生体膜」(岩波全書)
- 33) 豊島喜則, 表面, **19**, 625 (1981)
- 34) D. Papahadjopoulos, W. J. Vail, K. Jacobson, G. Poste, *Biochim. Biophys. Acta*, **394**, 483 (1975)
- 35) D. Papahadjopoulos, W. J. Vail, W. Pangborn, G. Poste, *ibid.*, **448**, 265 (1976)
- 36) D. Papahadjopoulos, W. J. Vail, C. Newton, S. Nir, K. Jacobson, G. Poste, R. Lazo, *ibid.*, **465**, 579 (1977)
- 37) M. Kasahara, P. C. Hinkle, *J. Biol. Chem.*, **252**, 2891 (1977)
- 38) U. Pick, *Arc. Biochem. Biophys.*, **212**, 186 (1981)
- 39) F. Olson, C. A. Hunt, F. C. Szoka, W. J. Vail, D. Papahadjopoulos, *ibid.*, **557**, 9 (1979)
- 40) T. Kunitake, Y. Okahata, *J. Am. Chem. Soc.*, **99**, 3860 (1977)
- 41) 国武豊喜, 有合化, **39**, 477 (1981)
- 42) C. M. Gupta, R. Radhakrishnan, H. G. Khorana, *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, **74**, 4315 (1977)
- 43) C. M. Gupta, R. Radhakrishnan, G. E. Gerber, W. L. Olsen, S. C. Quay, H. G. Khorana, *ibid.*, **76**, 2595 (1979)
- 44) C. M. Gupta, C. E. Costello, H. G. Khorana, *ibid.*, **76**, 3193 (1979)
- 45) B. Erni, H. G. Khorana, *J. Am. Chem. Soc.*, **102**, 3888 (1980)
- 46) D. Day, H. H. Hub, H. Ringsdorf, *Isr. J. Chem.*, **18**, 325 (1979)
- 47) H. H. Hub, B. Hubfer, H. Koch, H. Ringsdorf, *Angew. Chem.*, **92**, 962 (1980); *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.*, **19**, 938 (1980)
- 48) H. Koch, H. Ringsdorf, *Makromol. Chem.*, **182**, 255 (1981)
- 49) A. Akimoto, K. Dorn, L. Gross, H. Ringsdorf, H. Schupp, *Angew. Chem.*, **93**, 108 (1981); *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.*, **20**, 90 (1981)
- 50) H. H. Hub, B. Hupfer, H. Koch, H. Ringsdorf, *J. Macromol. Sci. Chem.*, **A 15**, 701 (1981)
- 51) L. Gros, H. Ringsdorf, H. Schupp, *Angew. Chem.*, **93**, 311 (1981); *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.*, **20**, 305 (1981)
- 52) D. S. Johnston, S. Sanghera, M. Pons, D. Chapman, *Biochim. Biophys. Acta*, **602**, 57 (1980)
- 53) S. L. Regen, B. Czech, A. Singh, *J. Am. Chem. Soc.*, **102**, 6638 (1980)
- 54) S. L. Regen, A. Singh, G. Oehme, M. Singh, *Biochem. Biophys. Res. Commun.*, **101**, 131 (1981)
- 55) D. F. O'Brien, T. H. Whitesides, R. T. Klingbiel, *J. Poly. Sci. Poly. Lett. Ed.*, **19**, 95 (1981)
- 56) T. Kunitake, N. Nagashima, K. Takarabe, M. Nagai, A. Tuge, H. Yanagi, *J. Am. Chem. Soc.*, **103**, 5945 (1981)
- 57) L. Stryer, “Biochemistry” 2nd. ed. (1981)
- 58) W. Curatolo, R. Radhakrishnan, C. M. Gupta, H. G. Khorana, *Biochemistry*, **20**, 1374 (1981)
- 59) R. Radhakrishnan, C. M. Gupta, R. J. Robson,

W. Curatolo, A. Majumdar, A. H. Ross, Y. Takayanagi, H. G. Khorana, *N. Y. Acad. Sci.*, **346**, 165 (1980)

60) S. C. Quay, R. Radhakrishnan, H. G. Khorana, *J. Biol. Chem.*, **256**, 444 (1981)

次 号 予 定

「有機ケイ素化合物の化学とその応用」特集号

巻 頭 言

特集号「有機ケイ素化合物の化学とその応用」序にかえて	右 田 俊 彦
有機ケイ素化学の最近の研究動向	熊 田 誠
特異な物性の期待される有機ケイ素化合物の合成と構造	桜 井 英 樹
シラシクロプロペンの化学	石 川 満 夫
ケイ素-炭素結合形成反応の最近の進歩	松 本 英 之 雄
遷移金属触媒によるオレフィンとヒドロシランからのビニルシランの合成	関 村 井 義 真 二
トリアルキルシリルトリフラートを用いる有機合成	野 鈴 依 良 治 昭
ヨードトリメチルシランの合成と有機合成への応用	細 見 彰
アリルアルコール等価試薬としてのアリルシラン	西 山 久 雄 児
アリルケイ素化合物を用いる有機合成反応	落 藤 合 正 仁 一
官能基のシリル化とその合成への利用	桜 井 本 能 洗 樹
トリメチルシリル基の特性を活用するホスホエノールピルビン酸およびアスコルビン酸 2-O-ホスフェートの合成	畑 関 根 辻 明 雄
o-キノジメタンの生成法とステロイド骨格合成	伊 藤 嘉 彦
シリコーン化学用試薬	荒 井 正 俊
有機変性シリコーンオイル	谷 村 正 満 一
生理活性有機ケイ素化合物-シラファルマカー	猪 居 武 郎

ケミカルス覚え書き

クロロホルム	相 原 良 平
酢酸エチル	久 野 耕 一

REVINDEX, 新しい合成, 他