

光技術による応用自然科学の探求 ～結晶化から臓器形成まで～

大阪大学大学院工学研究科 物理学系専攻

応用物理学コース 分子フォトニクス領域 教授 吉川 洋史

1. はじめに

この度は大阪大学工業会誌に寄稿する機会を頂きましたこと、心より御礼申し上げます。

私は1997年に大阪大学工学部応用自然科学科に入学し、学部生・大学院生・ポスドクの約11年間を大阪大学工学部・工学研究科で過ごしました。その後、ドイツのハイデルベルグ大学でポスドク、埼玉大学理学部で助教・准教授・教授として勤務し、本年4月に工学研究科物理学系専攻の教授として約13年振りに大阪大学にて仕事をすることを頂きました。これまでの研究としては、主に阪大学生時代に身に着けた光技術を基盤として、分子から細胞に亘る様々な系の計測制御に関する研究を進めてきました。本稿では、まず私の経歴を簡単に紹介し、その後研究の概要について説明いたします。

2. 応用自然科学への興味

私は子供の頃から、水から氷ができる結晶化現象、生命の誕生・進化、コーヒーにクリープを垂らした時の模様形成、さらには電気工作など、様々な自然現象や技術に興味があり、将来は科学者・技術者になりたいとの思いがありました。そのような興味の幅が広い(散乱していた?)私にとって、1年次に物理・化学・生物と「自然科学」を網羅した教育を受け、その後専門分野を決定できる阪大応用自然科学科のカリキュラムはとても魅力的で、受験を決めた大きな要因になりました。実際入学後に多種多様な内容の講義に大きな刺激を受け、結果として学部2年次に物理的な観点から自然科学研究をしたいとの思いを固め、応用物理学コースに進みました。その後学部4年生からは増原宏先生(現:台湾国立陽明交通大学教授)のご指導を仰ぎ、様々な光計測・光操作技術に関する研究に取り組み、2006年に博士の学位を取得しました。博士取得後は、光技術を応用展開する研究に取り組み、阪大では電気電子情報工学専攻(森勇介教授)、ハイデルベルグ大学では生物物理化学講座(田中求教授)、埼玉大学では理学部基礎化学科(中林誠一郎教授)と、専門や雰囲気が大きく異なる環境でキャリアを積んできました。

これにより様々な分野横断的研究にチャレンジできたことは私にとって大きな喜びでした。応用自然科学科は1995年に設立され、1997年入学の私を含め初期の卒業生がシニア年代に差し掛かるなど、既に多くの卒業生が社会に輩出されていることかと思えます。今後は私も応用自然科学科の教員として、これまでも進めてきた分野横断的な研究を発展させる中で、多角的な観点からの自然科学の発展や新産業創成に貢献できる人材の育成に努めていきたいと考えています。

3. 有機分子や細胞の秩序構造形成現象

ここからは私が近年取り組んできた、有機分子や細胞の秩序構造形成現象の制御に関する研究をご紹介します。構成要素(以下、粒子と呼ぶ)が自立的に集合・配列して秩序を持つ構造を作り出す現象を自己組織化または自己集合と呼びます。多数の分子が秩序的に配列する結晶化はその最たる例であり、電気光学素子や医薬品の作製、X線による分子構造解析など、学術的・産業的に広く行われています。また、多数の細胞からなる臓器や生命個体の形成は、生命科学における究極的な秩序構造形成現象であり、ES細胞やiPS細胞の発見以来、それらを利用した臓器再生研究も世界的に盛んになっています。以上の背景から、分子や細胞が示す秩序構造形成現象の自在制御法の開発は物質科学・生命科学における大きな命題となっています。

しかし、有機分子や細胞は、疎水性相互作用や水素結合など、「弱い」引力を秩序構造形成の駆動力としています。その結果、網羅的な条件探索(例:濃度、温度など)やその厳密制御を行ったとしても、所望のサイズ・形状・構造を有する集合体を得ることが困難であることが多々あります。これまで、このような秩序構造形成の制御の煩雑さを避けるために、化学的または分子生物化学的手法により粒子自身を改変し、粒子間引力を増強する方法も提唱されてきました。しかし、粒子自身を改変することは、粒子やその集合体が有する機能を損ねることが原理的に避けられず、有機分子や細胞のような多種

多様な系に応用するは限界があります。そこで筆者らは、独自の光技術群を基盤として弱い粒子間引力を制御・計測することで、結晶化や臓器形成などの秩序構造形成の能動的制御に取り組んできました(図1)。次項からその概要について説明します。

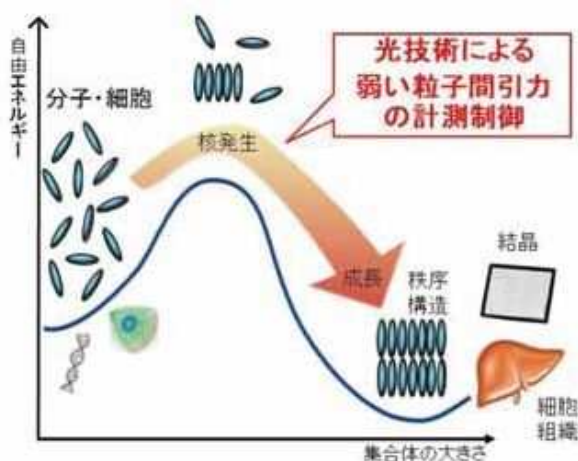


図1 光技術を基盤とした秩序構造形成の制御

4. レーザーによる結晶化制御法の開発

先にも述べたように、有機・生体物質は分子間引力が弱く、分子の任せの従来の結晶化法では、所望の構造・形状・サイズの結晶を得られないことが多くあります。そこで筆者らは、全く新しい切り口として、短パルスレーザーによる物質破壊現象(レーザーアブレーション、以後はレーザー破壊と呼ぶ)を外部刺激として分子間引力を直接的に調節する、独創的な結晶化制御法の開発に従事してきました[1-3]。本手法では、レーザー破壊によって発生する気泡・転位・噴出物などを起点として、結晶核発生と結晶成長という結晶化の2大プロセスを能動的に制御します。これまでに、レーザー破壊によって発生する気泡などが溶質を局所的に濃縮することにより、結晶高品質化に重要である低過飽和条件での結晶核発生を実現できることを明らかにしてきました[1]。さらに最近、レーザーで結晶を局所破壊することで、成長に有利な結晶構造(らせん転位)を発生させる、全く新しい結晶育成原理を開拓しました[2]。本手法を用いることで、成長駆動力が極めて小さいタンパク質結晶や有機低分子結晶を、結晶品質を劣化させずに巨大化することができます[2,3等]。現在は本手法を用いて、無機結晶を遥かに超える電気光学特性を有する有機結晶を作製する研究も進めているところです[4]。

5. レーザーによる細胞接着評価法の開発とミニ臓器形成技術への応用

細胞は、外部環境との接着・脱離を巧みに制御しつつ、多細胞による組織構造を形成します。これまでその接着機構の解明のため、細胞接着を誘導する様々なリガンド-レセプター結合が同定されてきました。しかし生体内の細胞は、特異な分子間結合だけでなく、様々な引力・斥力相互作用に晒されていますが、その総和である細胞レベルの接着強度を評価するための実験手法が欠如していました。そこで筆者らは、細胞接着現象の定量理解に基づく生命現象メカニズムの解明を目指し、レーザー誘起圧力波や反射型光干渉などに基づく細胞の接着力や接着界面構造の定量計測システムを開発してきました[5-7等]。これら計測手法を駆使することで、筋肉・骨組織の形成、がん転移、血液系の疾患、マラリアの母子感染などに特有の細胞接着機構を見出しました。さらに、これら細胞接着強度の定量的知見に基づき開発した細胞培養基板を用いることで、ミニ臓器(器官原基)の元となる細胞集合体を効率的に創製する道筋を開拓しました[8]。

6. さいごに

以上のように私は、光技術を基盤とし、結晶化から臓器形成まで様々な秩序構造形成現象の能動制御する上での新しい方法論を開拓してきました。これからは、これら方法論をより深く且つ様々な系で検証し、応用自然科学としての見地から、物質科学や生命科学における様々な分野でパラダイムシフトを起こすことを目指したいと考えています。

本稿で紹介しました研究成果は、私が博士の学位を取得した大阪大学の増原宏教授(現:台湾国立陽明交通大学)の研究室で培った技術と知識をベースとし、学位取得後に、大阪大学の森勇介教授、ハイデルベルグ大学および京都大学の田中求教授、東京医科歯科大学の武部貴則教授、埼玉大学の中林誠一郎教授などの様々な先生方のご支援・ご協力を頂きながら、多くの共同研究者、更には学生諸君と共に取り組んだことで得られたものです。この場を借りて、本研究に関する全ての皆様に深く御礼申し上げます。

参考文献

[1] H. Y. Yoshikawa, R. Murai, H. Adachi, S. Sugiyama, M. Maruyama, Y. Takahashi, K. Takano, H. Matsumura, T. Inoue, S. Murakami, H. Masuhara, Y. Mori, *Chem. Soc. Rev.*, 43, 2147 (2014).

- [2] Y. Tominaga, M. Maruyama, M. Yoshimura, H. Koizumi, M. Tachibana, S. Sugiyama, H. Adachi, K. Tsukamoto, H. Matsumura, K. Takano, S. Murakami, T. Inoue, H. Y. Yoshikawa, Y. Mori, *Nat. Photon.*, 10, 723 (2016).
- [3] D. Suzuki, S. Nakabayashi, H. Y. Yoshikawa, *Cryst. Growth Des.*, 18, 4829 (2018).
- [4] H. Takahashi, M. Yamaji, J. Ikeyama, M. Nakajima, H. Kitahara, S. Tetsukawa, N. Kobayashi, M. Maruyama, T. Sugiyama, S. Okada, Y. Mori, S. Nakabayashi, M. Yoshimura, H. Y. Yoshikawa, *J. Phys. Chem. C*, 8391 (2021).
- [5] H. Y. Yoshikawa, F. F. Rossetti, S. Kaufmann, T. Kaindl, J. Madsen, U. Engel, A. L. Lewis, S. P. Armes, M. Tanaka, *J. Am. Chem. Soc.*, 133, 1367 (2011).
- [6] T. Matsuzaki, G. Sazaki, M. Suganuma, T. Watanabe, T. Yamazaki, M. Tanaka, S. Nakabayashi, H. Y. Yoshikawa, *J. Phys. Chem. Lett.*, 5, 253 (2014).
- [7] S. Togo, K. Sato, R. Kawamura, N. Kobayashi, M. Noiri, S. Nakabayashi, Y. Teramura, H. Y. Yoshikawa, *APL Bioeng.* 4, 016103 (2020).
- [8] T. Takebe, M. Enomura, E. Yoshizawa, M. Kimura, H. Koike, Y. Ueno, T. Matsuzaki, T. Yamazaki, T. Toyohara, K. Osafune, H. Nakauchi, H. Y. Yoshikawa, H. Taniguchi, *Cell Stem Cell*, 16, 556 (2015).
- (応用自然 平成13年卒
応用物理 15年前期 18年後期)