

結晶工学から医工理連携研究へ

電気電子情報通信工学専攻 量子情報エレクトロニクス部門
創製エレクトロニクス材料講座 機能創製バイオマテリアル領域
教授 丸山 美帆子

1. はじめに

2022年10月に、大学院工学研究科・電気電子情報通信工学専攻・量子情報エレクトロニクス部門に新たに設立された機能創製バイオマテリアル領域の教授として着任いたしました。私の専門は、元々地球科学の分野です。2000年4月に東北大学理学部地球科学系に入学して以来、地球科学の分野でも極めて重要な結晶成長学に関連する研究を進めて参りました。当時の研究テーマは、生物が作る繊細でユニークな結晶構造がどのようにできるのか（バイオミネラリゼーション）の過程を明らかにするというものでした¹。学位取得後、私は大阪大学大学院工学研究科の森勇介先生の研究室で研究に携わることになりました。「なぜ？」を追求する理学的な視点から、「できないことをできるようにする」工学的な視点を重視する研究スタイルに変わっていき、現在の研究につながっています。

2. 結晶を作る技術を異分野へ展開

半導体産業の最も上流には、結晶を作る研究があります。半導体や非線形光学結晶など、結晶構造から極めて優秀な物性が期待されたとしても、実際には結晶品質が問題で期待される物性が実現できないためです。私がポスドクとして最初に着手したのはタンパク質の結晶成長に関する研究でした。「半導体結晶や非線形光学結晶の育成技術を、高品質大型結晶が得られなくて困っている異分野に展開しよう」ということで本テーマが進められていました。当時、タンパク質の結晶は極めて静的に作らないと高品質化はできないと言われており、宇宙の無重力環境を利用したタンパク質結晶成長などが進められていました。これに対して、森研では溶液にフェムト秒レーザーを照射して強制的に結晶核を創り出し、その後は積極的に流れを与えて結晶を成長させるという“極めて異端的な技術”で多くの成功例を挙げていました。私の仕事は、なぜ溶液の流れが結晶品質を向上させるかの原理解明でした。溶液攪拌が結晶の品質に与える効果を明らかにするために、流れと結晶内部欠陥の関係を調べました。すると予想に反して、流れを与えて結晶成長をすると転位という線欠陥の密度が高くなってしまいう結論に至りました。一方で、欠陥は増えているけれど確かにX線結晶構造分解能は向上する。何度も自分の実験結果を疑いましたが、全てのことが事実であると受け入れた時、矛盾が解決されました。転位は結晶中の歪みを緩和するために発生する結晶欠陥ですが、一方で結晶の成長中心になる構造でもあります。研究を進めていくうちに、流れ下では転位密度が増えるのと同時に、転位を中心とした渦巻成長が見られる頻度も高くなることを発見しました²。さらに、渦巻き成長をした結晶は、成長中に不純物を結晶内部に取り込みにくくなるということも発見しました^{3,4}。結果として、溶液流れ下では結晶の成長機構が渦巻き成長機構に切り替わることで、不純物の

取り込み量が減りかつ結晶大型化も実現するという原理が明らかになりました⁵。渦巻き成長が高品質化の鍵であるならば、それを強制的に作ればもっと結晶成長がうまくいくだろうという着眼のもと、共同研究者の吉川洋史先生（大阪大学大学院工学研究科）らと共に「タンパク質結晶表面をフェムト秒レーザーで局所破壊し、渦巻き成長を誘起させ、結晶の大型化と高品質化を実現する」技術を開発しました⁶。この技術は転位発生位置を精密に制御できるため、結晶の形状制御も実現します。タンパク質以外の有機結晶にも適用できることが分かっており、今後様々な有機材料の高品質化、大型化に役立つと考えています。

2015年頃から、医薬品化合物の結晶多形制御の研究に着手しました。医薬品化合物の90%以上には、結晶多形が存在しており、多形を網羅的に把握することが医薬品の開発には必須です。タンパク質の高品質結晶育成が「できないものを作る」研究であるならば、多形制御は「似ているものを作り分ける」研究で、より難易度が上がります。アセトアミノフェン、アスピリン、インドメタシンなどのモデル化合物を使って最初に実現したのは、超音波印加による準安定形の選択的結晶化です。これに引き続き、フェムト秒レーザー照射、ポリマー表面の構造を利用する技術、溶液の流れを制御する技術などで、一般的に得るのが難しい準安定形を選択的に結晶化できるようになりました。一見、それぞれの技術に共通点が無いようにも思えますが、一貫しているのは「結晶の核形成を運任せにせず所望のタイミングで強制制御すること」と、「一度できた結晶は、ゆっくりと成長させて結晶内部欠陥を少なくすること」でした^{5,7}。核形成と成長の過程を切り分けて開発した種々の技術を組み合わせることで、目的物質の結晶個数や品質を制御できる技術群が整いつつあり、今後結晶化が必要な様々な物質に展開していきたいと考えています。

3. 結晶作れるならば、結晶溶かせる？医工連携研究へ

2017年秋にご縁があり、名古屋市立大学医学部の安井孝周教授、岡田淳志准教授、田中勇太郎医師らから、「結晶を作る研究室（当時、森勇介研究室）であれば、体内でできる結晶の塊である尿路結石を溶かせないか？」というご相談をいただきました。この時驚いたのが、尿路結石の形成機序が未だ十分に明らかではないということでした。そこで私がひらめいたのは「隕石から46億年前の太陽系環境を調べるように、尿路結石から体内環境を調べれば、結石の形成機序が明らかにできるのではないか？」ということでした。今思えば突拍子も無い提案でしたが、その場にいた全員が「面白い！」と同意くださり、尿路結石形成機序解明の研究プロジェクト METEOR (Medical and Engineering Tactics for Elimination of Rocks) Project に着手しました。その結果、新しい結石形成機序の様子が見えてきました。最も多く見られるシュウ酸カルシウム (CaOx) 結石には、シュウ酸カルシウム一水和物 (COM) という安定形と、シュウ酸カルシウム二水和物 (COD) という準安定形が含有されています。私たちは、体内で準安定形である COD が相転移して安定形の COM になる過程で、結石がより緻密で固くなり、破碎が困難になるという証拠を見出しました⁸。結石中の相転移現象にいち早く気づいたのは、これまでに携わってきた医薬品化合物の結晶多形制御研究の経験があったためです⁹。現在、人の尿路結石そのものを用いて、相転移現象のリアルタイム観察などを行っています。誰も見たことが無い現象が

次々に明らかになりつつあり、エキサイティングな日々を過ごしています。2021年には、尿路結石研究に加え、骨のリモデリング機構（骨が代謝し続けることで、健全な状態を保つ機構）に関わる共同研究（大阪大学医学部感染免疫医学講座、石井優教授ら）にも着手しました。将来的には、医工理連携研究で得られたバイオミネラリゼーションの知見を駆使し、結晶構造・形・階層構造の自在制御技術に展開していきたいと考えています。

最後になりましたが、この度執筆の機会を与えてくださった豊田政男先生、舟木剛先生、関係者の皆様に心より御礼を申し上げます。大阪大学工業会の皆様、これからもご指導ご鞭撻のほどよろしくお願い申し上げます。



図1 著者のこれまでの研究とこれからの研究展開の概念図。

参考文献

- 1 Maruyama *et al.*, *Crystal Growth & Design* **2009**. *9*, 127.
- 2 丸山美帆子他, *日本結晶成長学会誌* **2013**.*40*, 11.
- 3 Maruyama *et al.*, *Crystal Growth & Design* **2012**.*12*, 2856.
- 4 Hayashi, Maruyama *et al.*, *Crystal Growth & Design* **2015**. *15*, 2137.
- 5 丸山美帆子, 吉川洋史.*日本結晶成長学会誌* **2017**. *44*, 1.
- 6 Tominaga, Maruyama *et al.*, *Nat Photon* **2016**. *10*, 723.
- 7 丸山 美帆子他, *月間ファインケミカル* **2018**. *47*, 5.
- 8 Maruyama *et al.*, *Crystal Growth & Design* **2023**. *23*, 4285.
- 9 Maruyama *et al.*, *Journal of Crystal Growth* **2023**. *602*, 126990.

(東北大学 理学部地球惑星物質科学科 2004年卒業
理学研究科地学専攻 前期2006年修了 後期2009年修了)