



## 丸文学術賞 受賞者

吉川 洋史

埼玉大学 大学院理工学研究科  
准教授レーザーによるタンパク質・  
細胞組織の秩序構造形成技術

自己組織化の能動的制御アプローチの開拓に向けて

## 研究の背景

構成要素(以下、粒子と呼ぶ)が自律的に集合・配列して秩序を持つ構造を作り出す現象を自己組織化という。多数の分子が秩序的に配列する結晶化や、多数の細胞からなる臓器の形成は自己組織化の代表例であり、そ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である。しかし、タンパク質を含む多くの生体物質は、疎水性相互作用や水素結合など、「弱い」引力を自己組織化の駆動力としている。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ケースが多い。これまで、このような自己組織化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な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いる。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、生体物質のような多種

多様な系に応用するには限界があった。

## 研究の成果

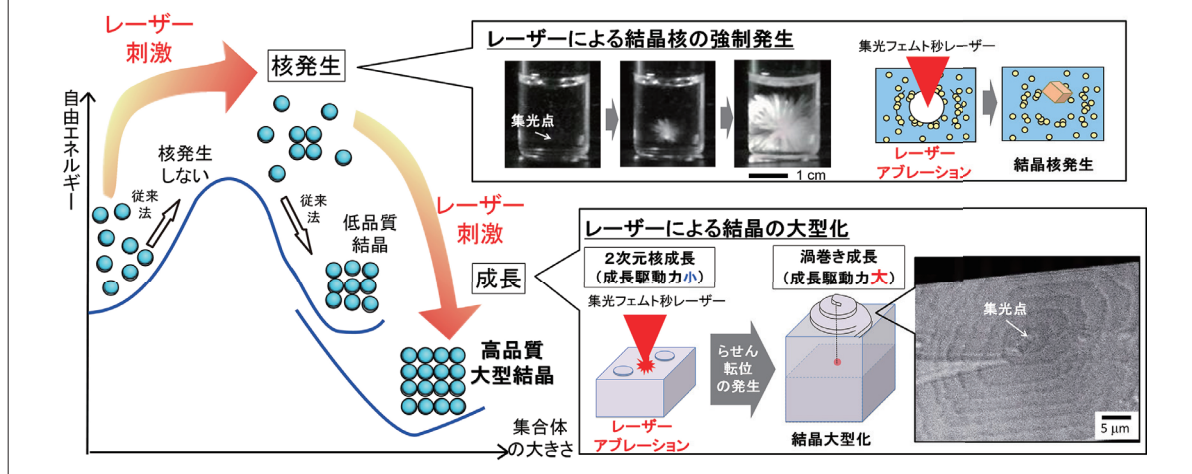
上記のような背景の下、本研究では、独自のレーザー計測・制御技術を基盤とし、粒子の性質に頼った従来の受動的な手法ではなく、外部刺激を用いて粒子間相互作用を能動的に制御する、自己組織化制御の新しいアプローチの開発に取り組んできた。これにより、タンパク質の高品質大型結晶やミニ臓器などの高次・高機能な秩序構造を創製するための新しい道筋を開拓した。

1. レーザーによるタンパク質の  
結晶化制御技術の開発

タンパク質の分子構造を解明することは生命科学や創薬における重要課題である。しかし、タンパク質は分子間の引力が非常に弱く、網羅的な条件探索を経たとしても、X線回折による分子構造決定に必要な大きさや品質の単結晶を得るこ

とが極めて難しい。そこで、全く新しい切り口からの結晶化制御法として、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)を外部刺激とした、独創的な結晶化制御法を開発した(図1) [1-4]。本手法では、レーザー破壊によって発生する気泡・転位・噴出物などを基点として、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することが可能である。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た(図1右上) [1,2]。また、レーザー破壊により、渦巻き成長という自由エネルギー的に有利な成長様式を強制的に発生できることを見出し、これを利用して結晶の大型化が可能であることを示した(図1左下) [3,4]。さらにこれらの手法が、タンパク質を含む様々な有機物に応用できることを示し、現在は本手法を用いた機能的有機結晶作製も進めている。

図1 レーザーによる結晶化制御の基本原則 [1-4]



## 2. レーザーによる細胞接着強度の 定量評価法の開発と

### ミニ臓器形成技術への応用

細胞接着は、単細胞から多細胞組織を形成する上での重要なファーストステップである。これまで細胞接着の機構解明のために、様々なリガンド-レセプター結合が同定され、その分子レベルでの力計測も行われてきた。しかし、生体内の細胞は、特異的な分子間結合だけでなく、様々な物理的な引力・斥力相互作用の影響を受けており、分子レベルの情報のみから細胞レベルの力学情報を定量予測することは困難である。そこで本研究では、組織形成などの生命現象に規律を与える細胞接着強度を解明することを目的に、細胞と外部環境との接着強度を定量評価できるレーザー計測技術群を開発した<sup>[5,6]</sup>。本技術では、レーザー誘起圧力波や、レーザー干渉を用いることで、細胞と様々なバイオマテリアルとの間の接着力や接着面積を蛍光染色無しで定量計測することが可能である(例:図2)。実際に、骨細胞<sup>[7]</sup>、筋肉細胞<sup>[8]</sup>、がん細胞<sup>[9]</sup>など様々な細胞の接着強度を定量評価できることを実証した。さらにこれらの網羅的計測を通して、細胞組織形成に最適な接着強度が存在することを見出し、本知見に基づき開発した細胞培養基板を外部刺激として用いることで、ミニ臓器(器官原基)の元となる細胞集合体を効率的に作製できることを示した(図3)<sup>[10]</sup>。

## 将来の展望

本研究により、タンパク質や細胞の自己組織化を能動制御する上での新しい手法論とその基礎概念を開拓できた。タンパク質や細胞においては、その弱い引力相互作用が秩序構造形成の障害となる一方で、多様な構造や機能の源になっている。よって、組み立て部品である粒子(構成要素)そのものの性質に任せるだけでなく、外部刺激により部品の自律的な組み立てをサポートする工作的なアプローチにも着眼し、生体物質を含む有機物の自己組織化制御の方法論を開拓していくことが重要であると考えられる。一方、本研究で示した自己組織化の能動制御の基礎概念がどの程度の一般性を有しているかという点については、まだまだ検証が必要であると感じている。今後、自己組織化の能動制御の基礎概念を、よ

り深く且つ様々な系で検証し、指導原理として確立することで、物質科学や生命科学における様々な分野にパラダイムシフトを生む可能性があると期待しており、その実現に向けて今後の研究を進めていきたい。

## 謝辞

本研究成果は、私が博士の学位を取得した大阪大学 増原宏教授(現台湾国立交通大学)の研究室で培った技術と知識をベースとし、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、多くの共同研究者と学生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。

図2 レーザー誘起圧力波による  
細胞接着力定量評価法<sup>[5,7]</sup>

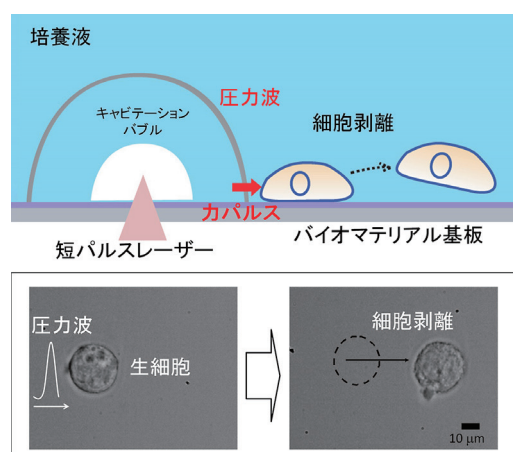
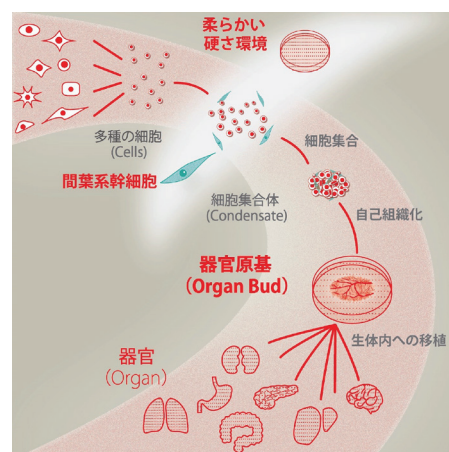


図3 レーザー計測に基づき開発した  
細胞培養基板による細胞組織化制法<sup>[10]</sup>



## References (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] H. Y. Yoshikawa, Y. Hosokawa, H. Masuhara, Jpn. J. Appl. Phys., 45, L23 (2006).
- [3] 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).
- [4] D. Suzuki, S. Nakabayashi, H. Y. Yoshikawa, Cryst. Growth Des., 18, 4829 (2018).
- [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. Sasaki, M. Suganuma, T. Watanabe, T. Yamazaki, M. Tanaka, S. Nakabayashi, H. Y. Yoshikawa, J. Phys. Chem. Lett., 5, 253 (2014).
- [7] H. Y. Yoshikawa, J. Cui, K. Kratz, T. Matsuzaki, S. Nakabayashi, A. Marx, U. Engel, A. Lendlein, M. Tanaka, J. Phys. Chem. B, 116, 8024, (2012).
- [8] H. Y. Yoshikawa, T. Kawano, T. Matsuda, S. Kidoaki, M. Tanaka, J. Phys. Chem. B, 117, 4081 (2013).
- [9] T. Matsuzaki, K. Ito, K. Masuda, E. Kakinuma, R. Sakamoto, K. Iketaki, H. Yamamoto, M. Suganuma, N. Kobayashi, S. Nakabayashi, T. Tani, H. Y. Yoshikawa, J. Phys. Chem. B, 120, 1221 (2016).
- [10] 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).