

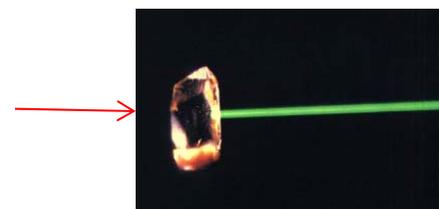
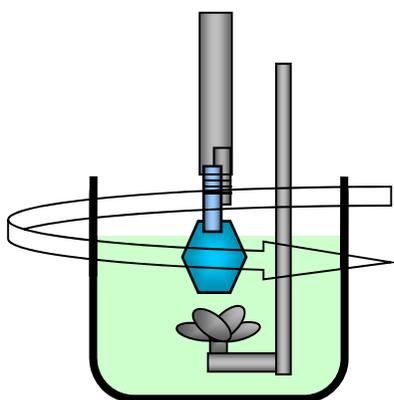
非線形光学結晶からタンパク質結晶への新展開 ～産学連携・異分野連携とベンチャー起業～



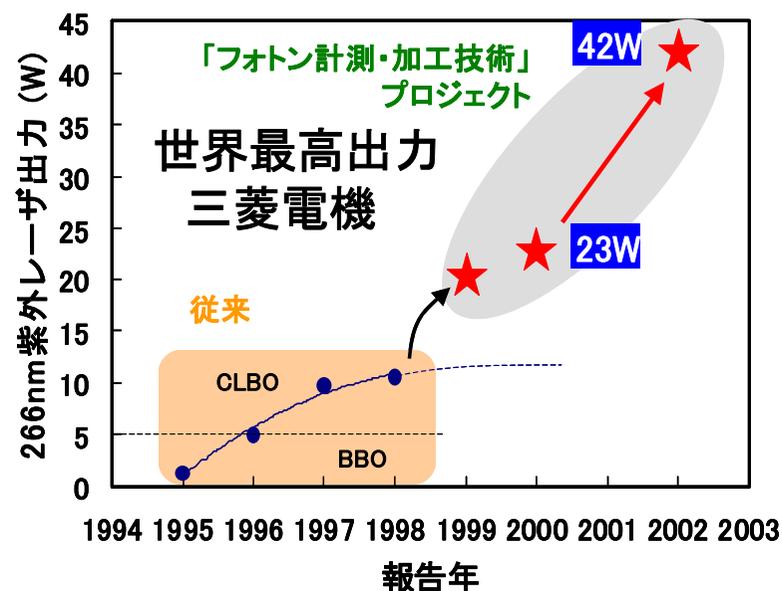
大阪大学工学研究科教授
(株)創晶代表取締役
森 勇介

非線形光学結晶 CsLiB₆O₁₀ (CLBO)

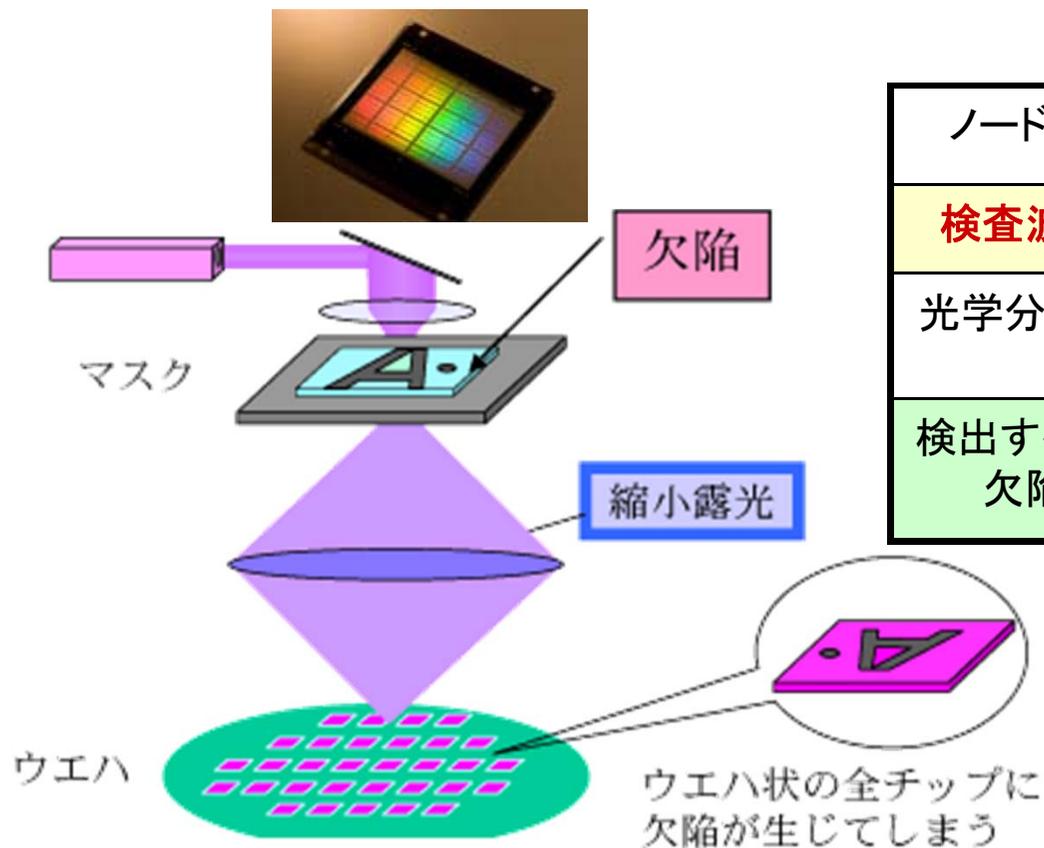
- 1993年に大阪大学で発見、日米欧で新材料として特許成立
- 紫外レーザー光発生用の波長変換素子として最も優れた特性
- 2010年度売上: ~1億円



赤外線(1064nm)⇒緑(532nm)⇒紫外線(266nm)



半導体マスク・ウエハ検査には紫外レーザー光が不可欠



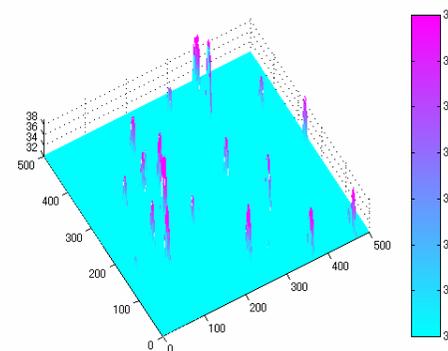
ノード(DRAM)	65	45	32
検査波長(nm)	200	200	164
光学分解能(nm)	163	130	100
検出すべきマスク欠陥(nm)	52	36	26

Siウエハ検査



CLBOを搭載した半導体マスク検査装置

- KLA-Tencor(米)
- AMiT(東芝・NEC)⇒ NuFlare Technology (東芝)
- レーザーテック(日)



たなからぼた餅は運ではない

研究室にあった材料を混ぜてみたらCLBOができてしまった

- ・非常に幸運(最初はそれが良い結晶だとは気づかなかった)
- ・運は大事 ⇒ すべてに通じる

どうやって運を呼び込むか

- ・前向きな姿勢(幸運の女神の前髪をつかめ:平木昭夫)
- ・たなからぼた餅は運ではない(橋本大二郎)
- ・運を持っている人を社員に(松下幸之助)

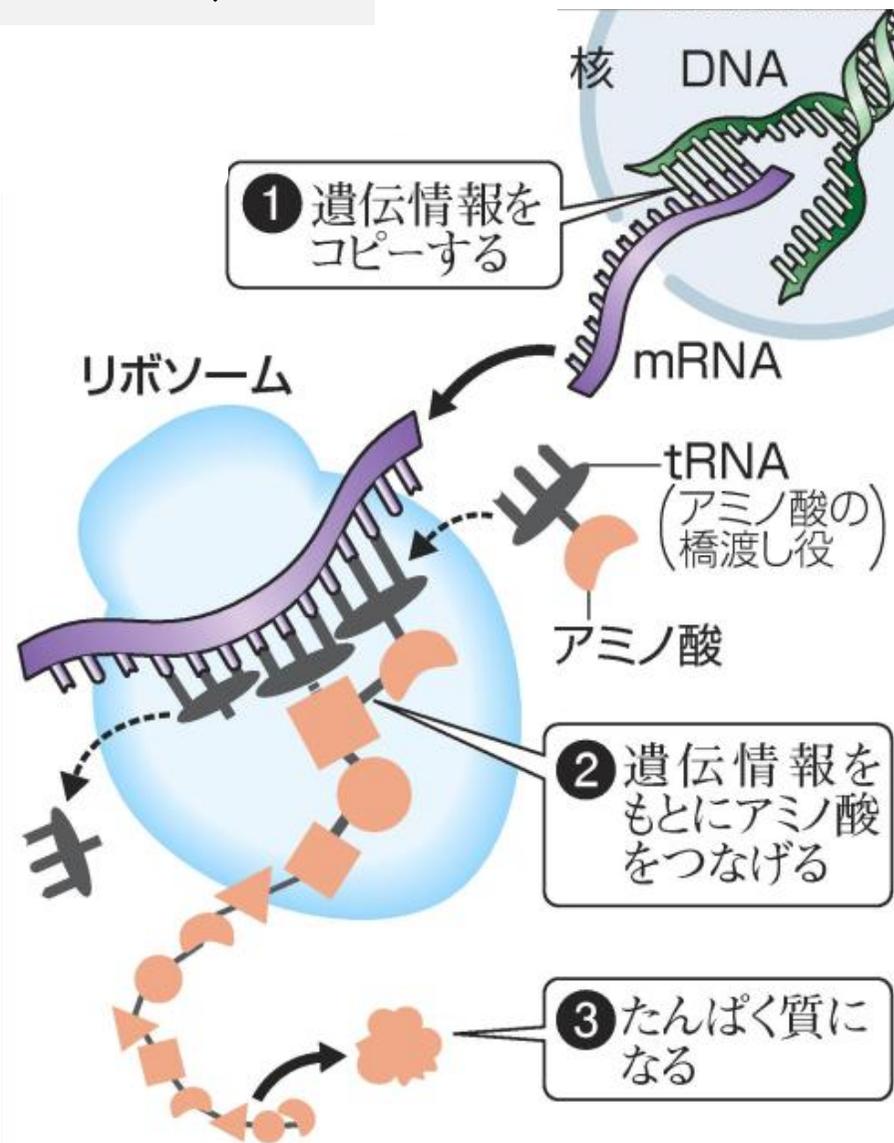


ノーベル化学賞(2009)

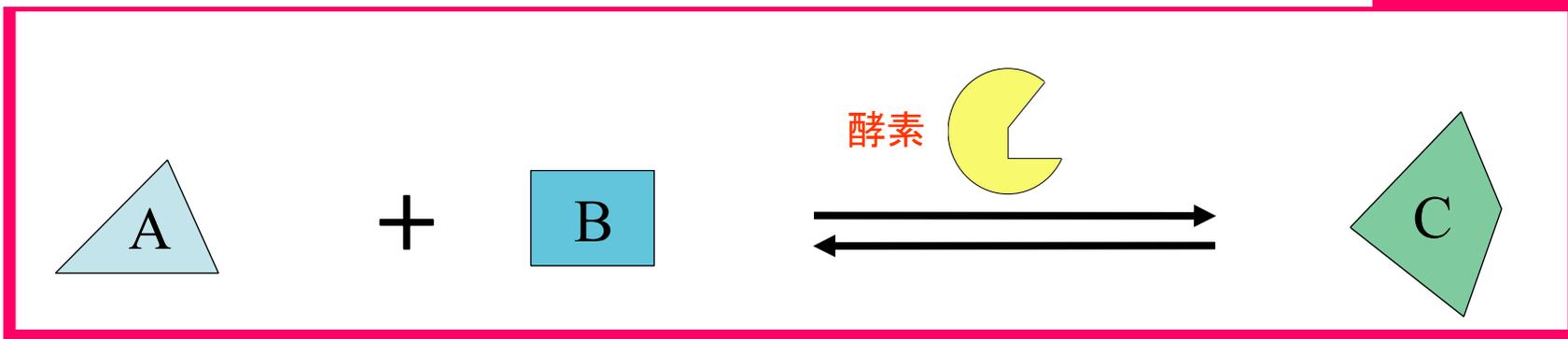
リボソーム (蛋白質の製造工場) の立体構造の解明



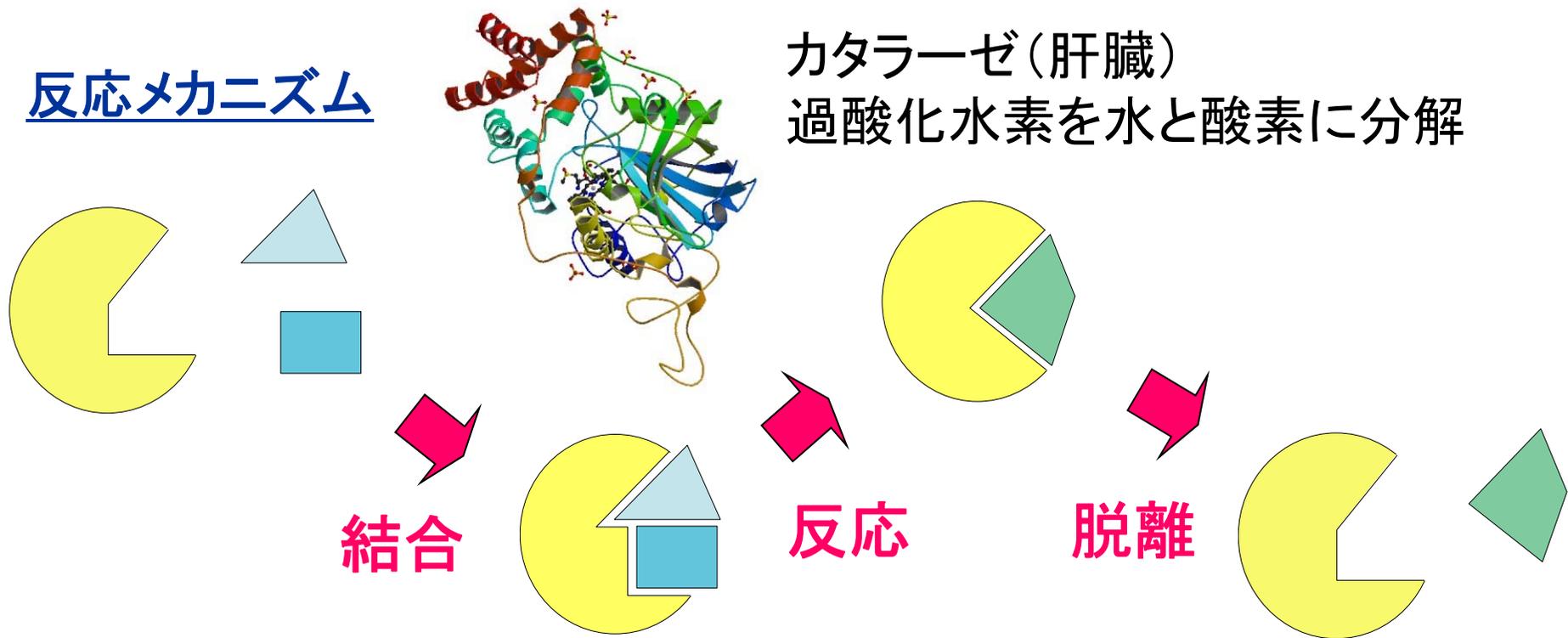
V. Ramakrishnan T. A. Steitz Ada E. Yonath



酵素(触媒)として働くタンパク質



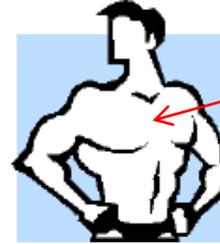
反応メカニズム



タンパク質は形(分子構造)で働きが決まる

病気はタンパク質の異常活動が原因

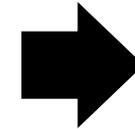
健康な状態: タンパク質は正常に活動



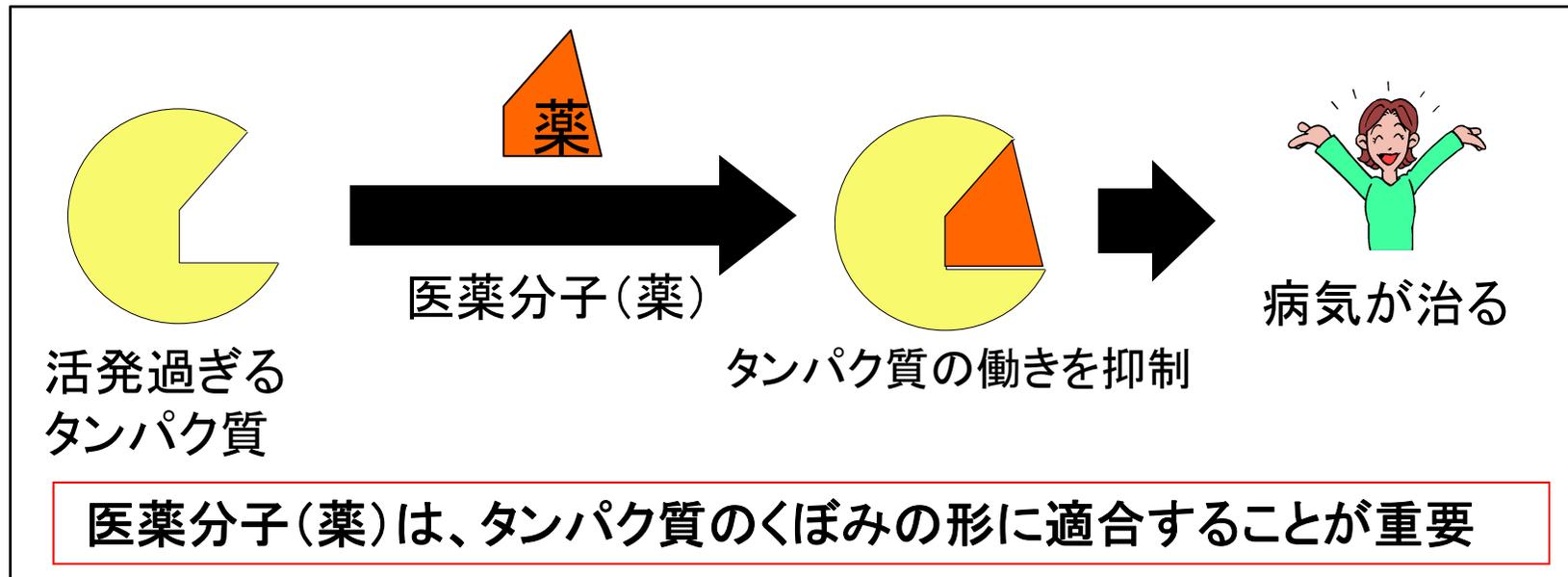
体は**数万種類**のタンパク質で、できている



異常な状態:
タンパク質が活発過ぎる
外から不要なタンパク質が侵入・活動



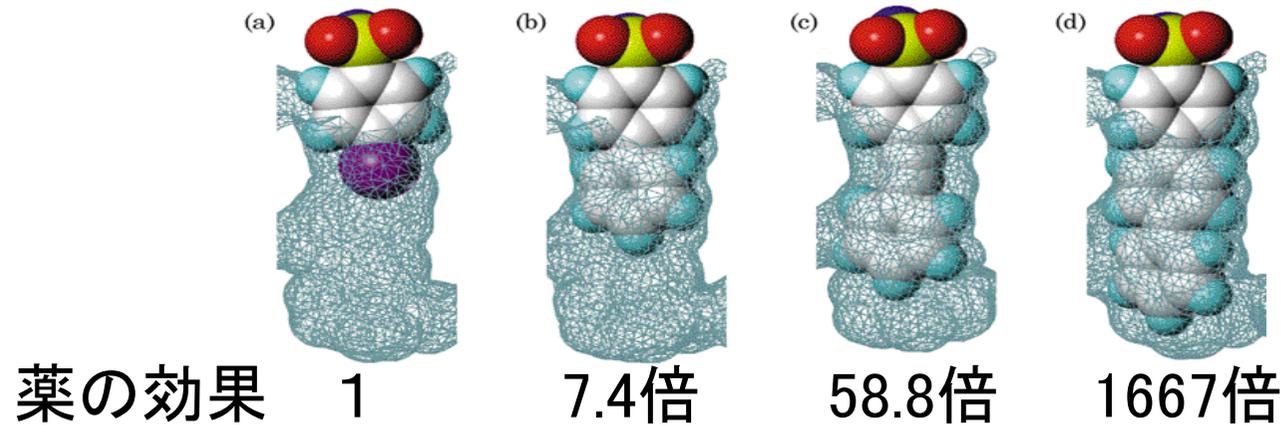
医薬分子(薬)が必要



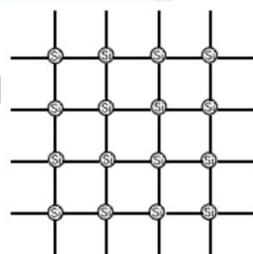
薬を設計するためには、タンパク質の形を見ること(構造解析)が必要



構造を見て薬を設計するためには結晶が必要

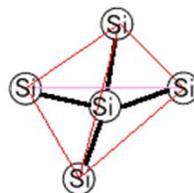


半導体結晶
シリコン

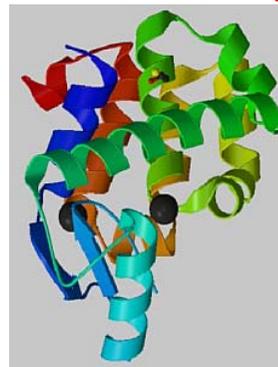


シリコンの結晶構造
(ダイヤモンド構造を平面化)

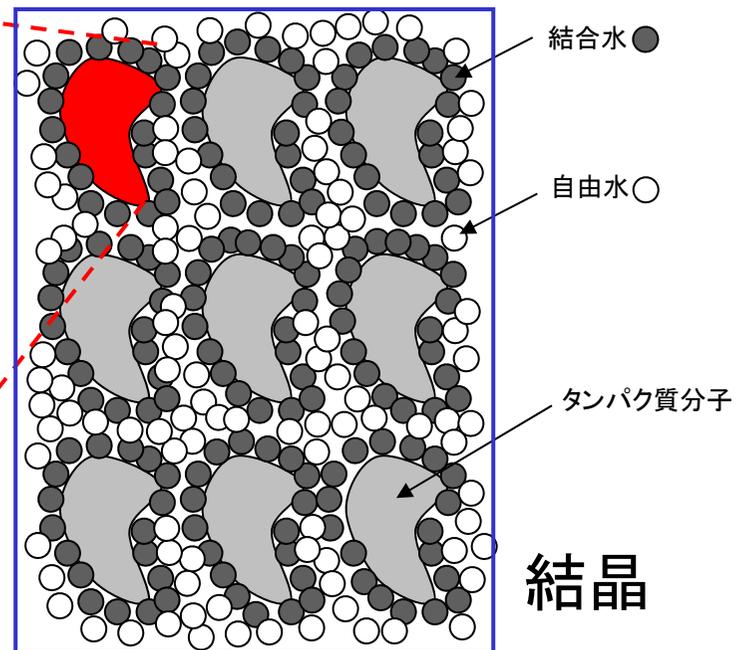
シリコンの結晶構造



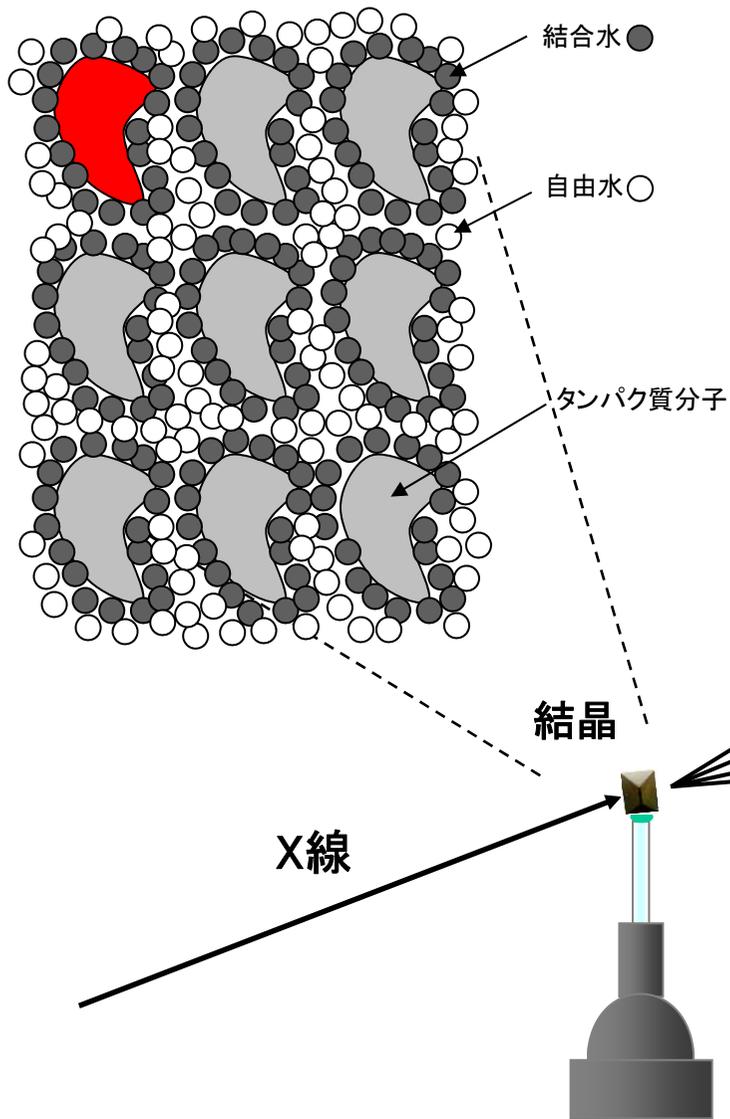
シリコン結晶の
ダイヤモンド構造



タンパク質分子

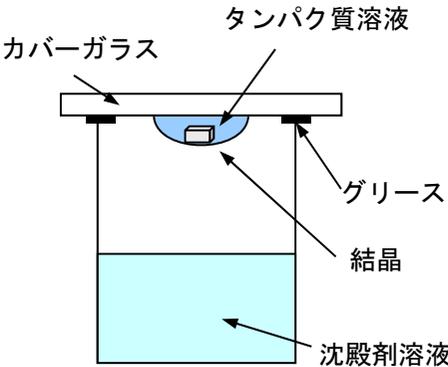
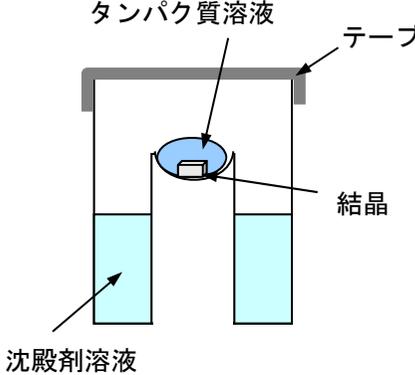


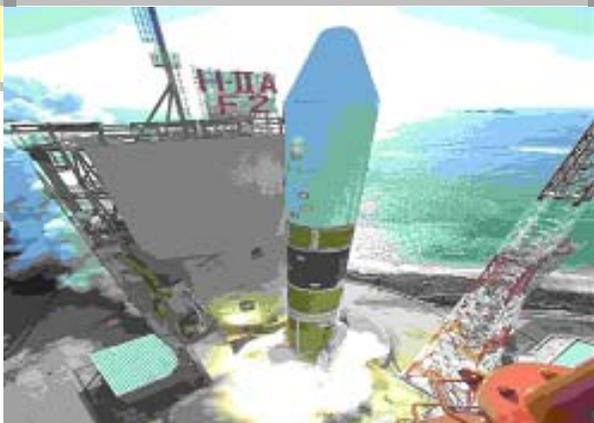
X線による構造解析



反射パターン

タンパク質結晶の育成(従来法)

蒸気拡散法	
Hanging Drop	Sitting Drop
	
<p>結晶核発生 結晶成長</p> <p>➡ (静置状態を保ってじっと待つ)</p>	





無重力下での結晶育成
が理想とされてきた

タンパク質結晶育成における根本問題

- (1) タンパク質は無機材料等に比べて結晶核発生が難しい
- (2) 結晶核が得られても、高品質の結晶を育成するのが難しい

従来方法では――

「高濃度でないと自然核発生しないため、先ずは高濃度状態にして、そのままの溶液状態で育成を継続」

⇒ 原理的に結晶品質が良くなるらない

問題解決の根本的アプローチ

■ 低濃度溶液で強制的に結晶核を発生させる

⇒ 原理的に可能なのか？

■ 結晶育成に最も理想的な溶液状態を創出

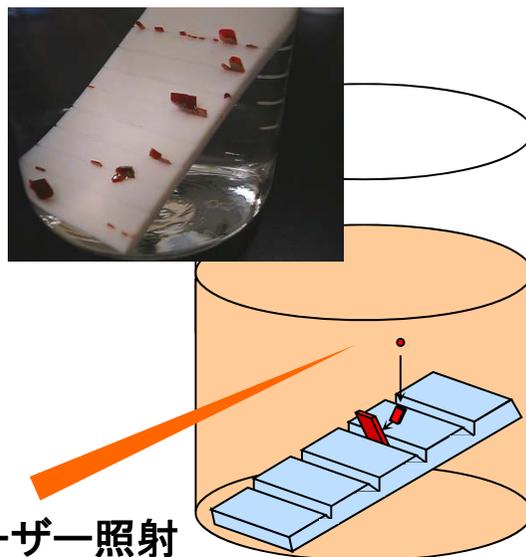
⇒ そんな状態はあるのか？

光学結晶の育成技術をタンパク質結晶へ展開

有機非線形光学結晶



レーザー照射による
有機結晶核発生誘起



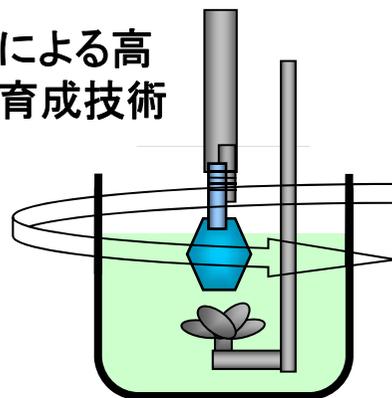
低濃度溶液でも結晶核発生を誘起できるのでは？

テラヘルツ波発生用波長変換結晶DAST

無機非線形光学結晶



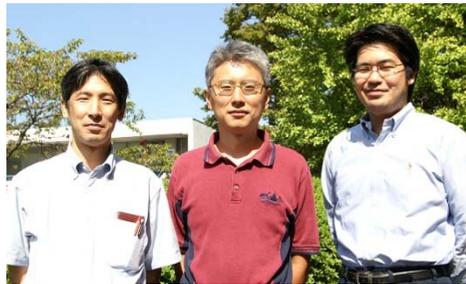
溶液攪拌による高品質結晶育成技術



結晶育成に理想的な溶液状態が攪拌で創れるのでは？

後輩、同級生、その友人からなる異分野連携プロジェクト

基礎生物学



エレクトロニクス

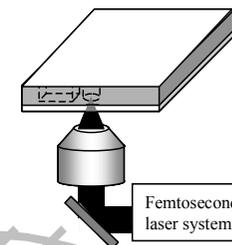


ベンチャー起業
株式会社創晶

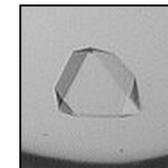
若手異分野連携
バーチャルラボ



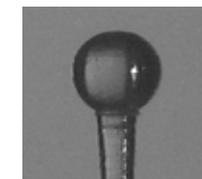
創晶プロジェクト



Femtosecond laser system



革新的技術開発

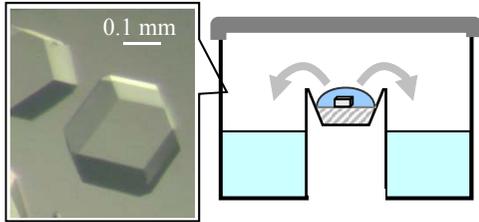


最初: そんな非常識なことができるか
素人にできる訳がない

⇒ コミュニケーションで信頼関係構築

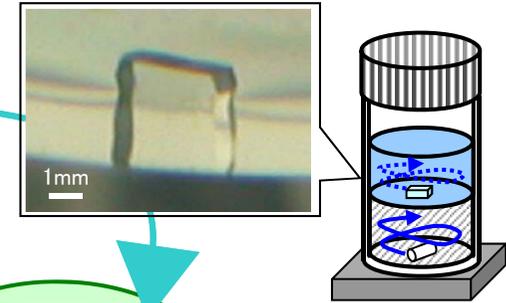
新規タンパク質結晶化技術を創出

浮かべて結晶育成



壊れやすいタンパク質結晶を浮かべて育成することで高品質化を実現

大型高品質結晶育成



2液

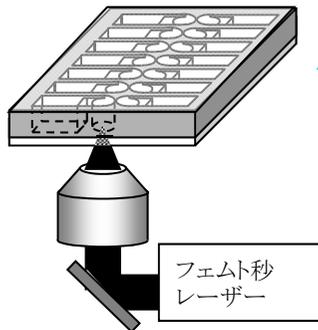
攪拌

従来の発想とは異なり溶液を攪拌することで高品質結晶を育成

レーザー核発生

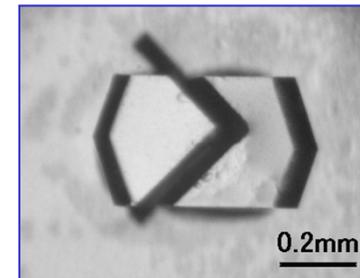
強制的に核発生

レーザーを用いて低過飽和度の溶液中で結晶化



加工

非接触・低損傷の微細加工

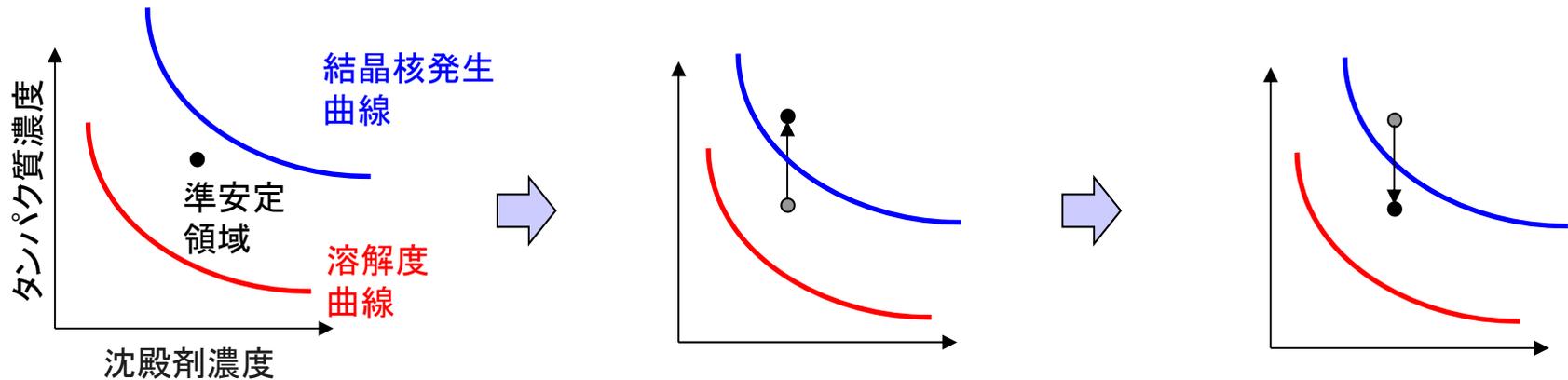
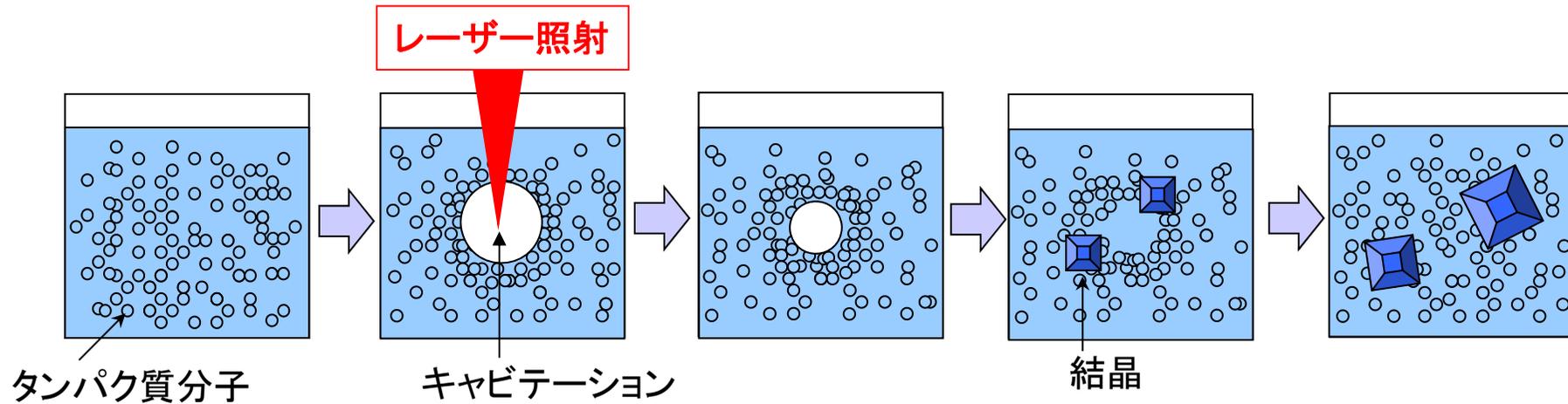


全固体193nmレーザーによるタンパク質結晶の微細加工技術。多結晶や損傷部分から単結晶を切り出す

従来法とは全く異なる技術

**XRD構造解析を加速
成功率: 20%⇒70%
(300件以上)**

レーザー照射による結晶核発生誘起メカニズム



準安定領域
(低濃度状態)



キャビテーションバブル周囲で
タンパク質濃度が一時的に増加



結晶核発生後
低濃度状態に戻る

レーザー核発生 + 溶液攪拌

東京大学医科学研究所
濡木理教授との共同研究

RNA修飾酵素

機能性RNAとの複合体を結晶化

分解能: 4~5 Å

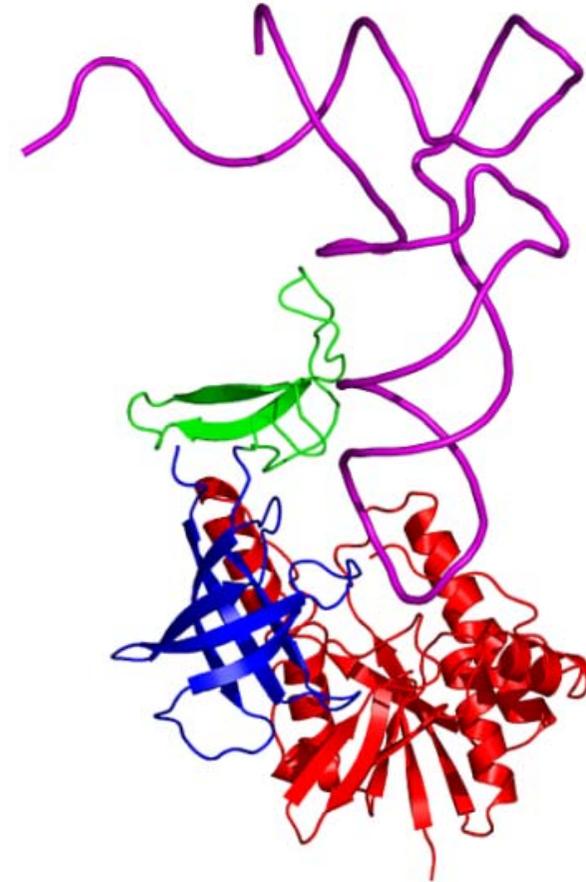
⇒ **3.1 Å** (高品質化)

サイズ: 100~150 μm

⇒ **250~350 μm** (大型化)

モザイシティの低下

構造モデルの構築が
初めて可能になった



RNA修飾酵素複合体 (3.1 Å)

Acta Cryst. F62 (2006) 368 (育成), Nature 442 (2006) 419 (構造)

溶液攪拌：RNA aptamer-IgG複合体

読売新聞 平成22年8月17日

がん阻害分子 働く範囲拡大 阪大など解明
 がんなどの異物たんぱく質にくっつき、動きを邪魔する人工分子「RNAアプタマー」が働く新しい仕組みを、大阪大と東京大などの研究グループが解明した。これまでより多くの悪玉たんぱく質「タンパク質」にRNAアプタマーを作ることによって、がんや心筋梗塞などの治療薬の開発が期待される。

RNAアプタマーは、狙ったたんぱく質を認識して結合し、その動きを邪魔するため、がんなどの治療目的に開発され、一部実用化されている。化学合成で大量に作ることで、改良もしやすい。しかし、これまでにはプラス電荷を持ったたんぱく質としか結合しなかつたと考えられていた。

グループは、エックス線を照射する方法で、RNAアプタマーが、プラスの静電気を帯びたたんぱく質だけでなく、帯電していないたんぱく質にも、表面の形状とがみ合えばしっかりと結合しているのを見つけた。

松村浩由・大阪大准教授は「これまで標的となれなかったたんぱく質にも対応でき、治療困難な病気に役立つ医薬品の開発に貢献できる」と話している。

朝日新聞

平成22年8月13日

RNA、医薬応用の可能性拡大

DNAを写し取ったリボ核酸(RNA)を模した人工RNAは、静電気がないたんぱく質とも強く結びつくことを東京大や大阪大のグループが示した。RNAをがんやウイルスなどのたんぱく質にくっつけて活動を抑える「アプタマー医薬」の応用が広がる可能性がある。

RNAとたんぱく質は静電気でしか強く結びつけないと考えられてきた。東大医科学研究所の中村義一教授らは静電気をほとんど持たないヒトの抗体と人工RNAがしっかりとくっついているところをX線構造解析で示した。RNAはたんぱく質に強く結びつくよう、構造の一部を百八十度反転させていた。(ニュークレイック・アシッド・リサーチ)

日経産業新聞

平成22年8月3日

RNAアプタマーとたんぱく質 結合の仕組み解明

阪大・東大

大阪大学の松村浩由准教授と東京大学の中村義一教授らは、人工RNA(リボ核酸)で次世代の医薬品と期待される「RNAアプタマー」が、標的となるたんぱく質と結合する詳しい仕組みを解明した。RNAはしなやかな構造を持ち、たんぱく質の構造を変え、強く結合していた。抗体医薬の精製や新規医薬品の開発などに役立つとみている。

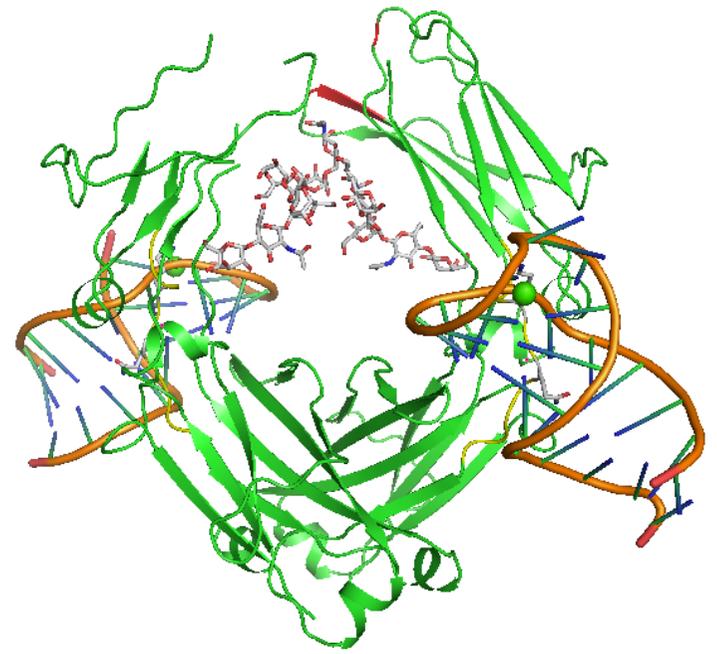
日刊工業新聞

平成22年7月30日

電気的引力使わず結合

大阪大や東京大が、合したたんぱく質は働き、マイナスの静電気を帯びた人工RNAアプタマーが、特定のたんぱく質と結合する仕組みを解明した。RNAはしなやかな構造を持ち、たんぱく質の構造を変え、強く結合していた。抗体医薬の精製や新規医薬品の開発などに役立つとみている。

東京大学医科学研究所
 中村義一教授との共同研究



中性子回折法によるHIV-1プロテアーゼの構造解析

原子力研究機構 黒木チームとの共同研究

日経新聞

平成21年3月10日

エイズウイルス(HIV)の増殖に必須のたんぱく質「HIV-1プロテアーゼ」のすべての原子構造を、日本原子力研

究開発機構などの研究グループが解明した。エイズ治療薬がこのたんぱく質と結合するのに重要な水素原子の位置まで詳し

く突き止めた。効果的な新薬の設計につながることを期待される。京都薬科大や大阪大などの共同研究成果で、

全原子構造を解明

カド子など
原子機構

HIV増殖の必須たんぱく質

日刊工業新聞

平成20年2月21日

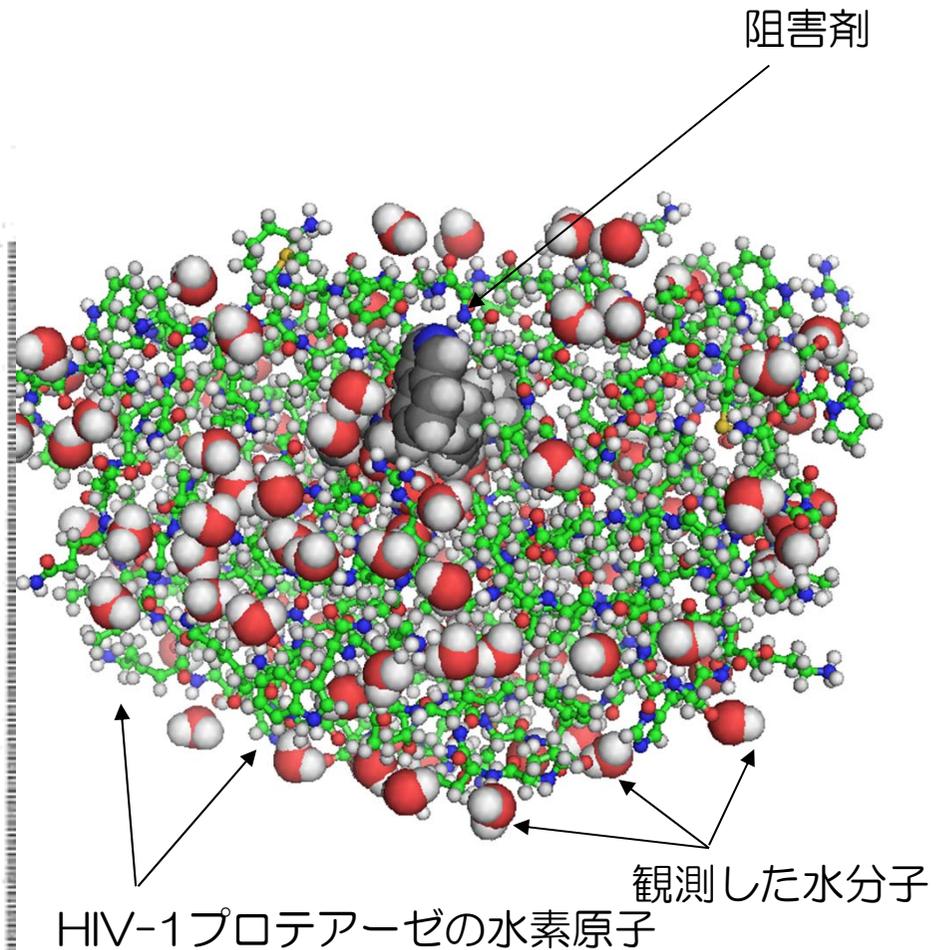
創晶(大阪市中央区、安達宏昭社長、06・6877・5659)と大阪大学創晶プロジェクトの森勇介教授、松村浩由

通常のX線構造解析に用いる結晶は、約1μm(マイクロは100万分の1)角なので約1000倍以上の大きさにな

る。08年度稼働予定の大型陽子加速器施設「J-PARC」で実施される、たんぱく質の中性子線構造解析では、大型結晶の水素原子

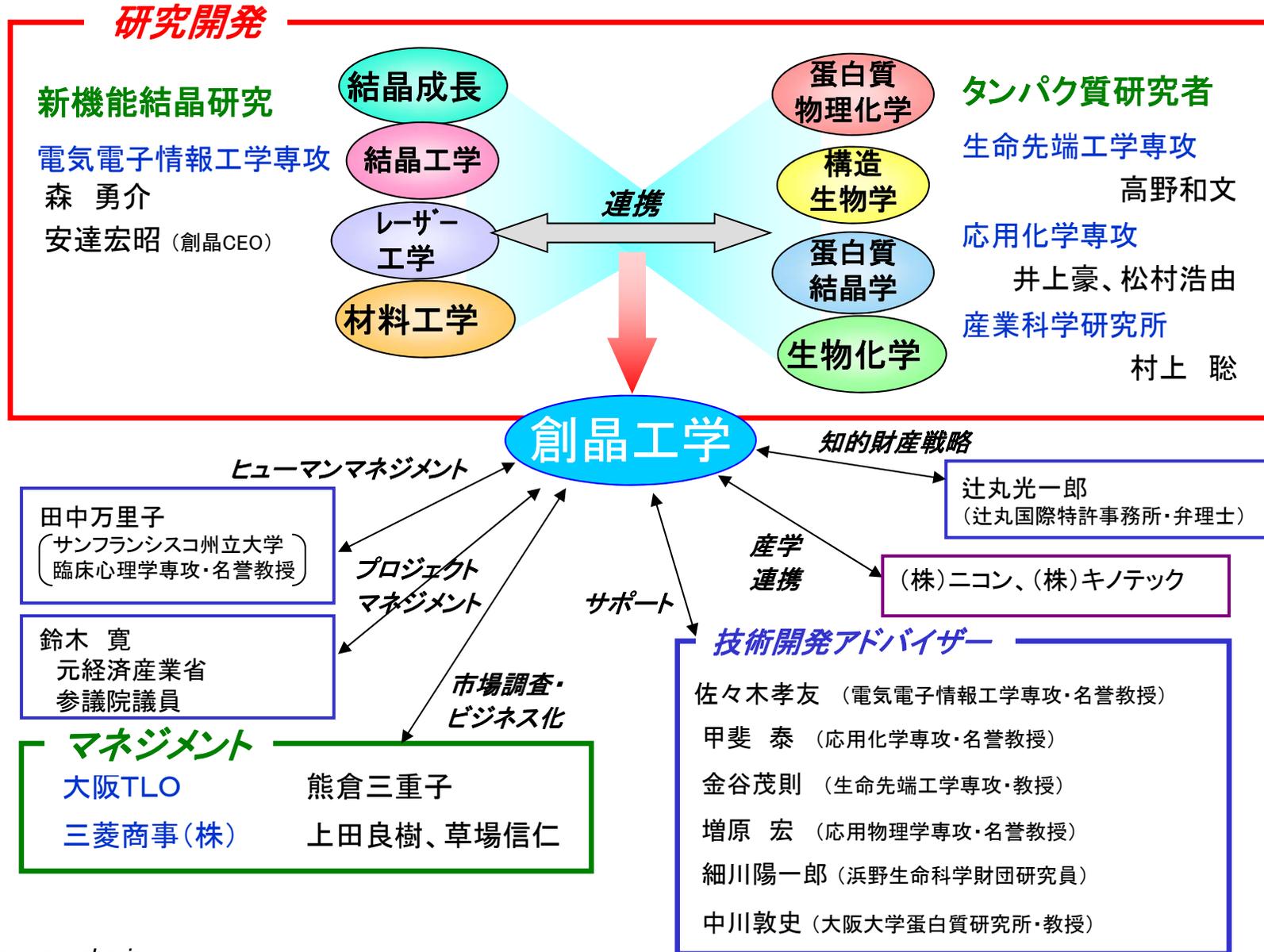
1mm角の大型結晶作製

HIV由来のたんぱく質分解酵素



初めてHIV-1プロテアーゼ中の水分子計測に成功

創晶プロジェクトの様々なメンバー



メンタルトレーニングをプロジェクトに導入

1999年に開発されたProcess Oriented Memory Resolution (POMR)をメンタルトレーニング法として活用

POMRは**記憶の断片である体感**に焦点をあて、そこから**トラウマを体験した元の体験**へつれもどし、その**体験のリフレーミング**を行なう。

そのことによってその時点の**情動記憶が変化**させられる。POMRはさらにトラウマ体験の時に形成されたビリーフシステムの修正をはかり、同類テーマの体験を脅迫的に繰り返すことを予防する。

トラウマ記憶とビリーフシステムの修正を図れば、人が自己の創造性を、再び呼び目覚ますことや創造性、積極性を発揮するのに障害となっていたものを除外できる。

☆このPOMRは様々な心理学の手法の良いところを集約したものである。(柏木哲夫大阪大学名誉教授談)

「心理学的アプローチによるベンチャー企業創成」プロジェクト開始



その他の例

大学教員・企業のグループリーダー

学生・部下の活性化(新しいことへの挑戦)、コミュニケーションについての悩み

参議院議員

嫌な仕事でも断れない

中央省庁キャリア官僚

大臣へのレクチャーがプレッシャーに

医学部教授

医学では解明できないストレス

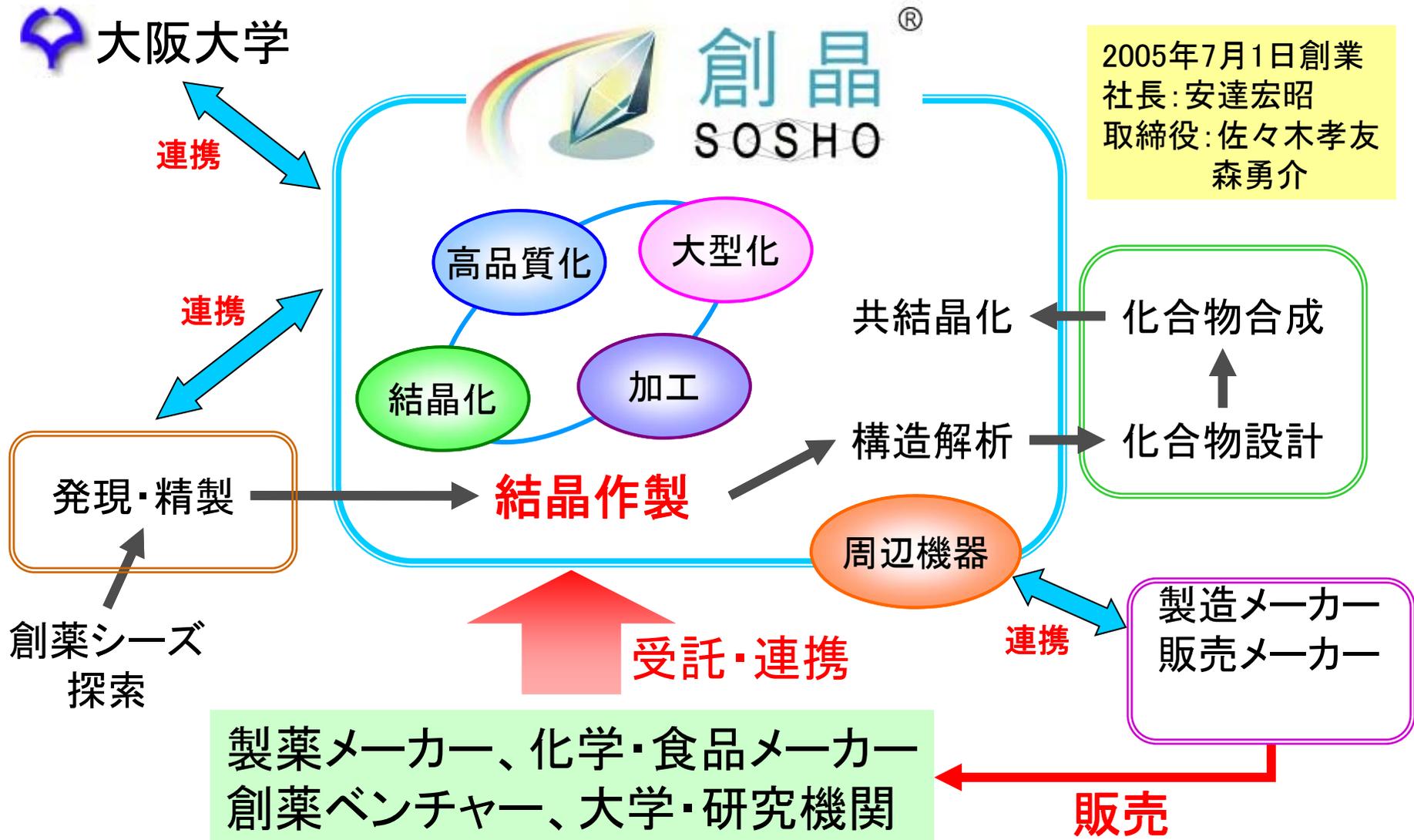
スポーツ選手(プロ野球・プロゴルフ)

また打たれたらどうしよう ⇒ まあいいかと思えるようになった

⇒成績が向上

自分の事例: 異分野連携によるタンパク質結晶化ベンチャーの設立

(株)創晶 (平成17年7月1日設立)



プロジェクトやベンチャー創業から学んだこと

リーダーの仕事：味方を増やす事

「慈悲」の心 「ありがとう」の心

自分の器を広げる(年齢は150億歳)
どんなことでも前向きに(起こったことは必然)

弘法大師：三密(身密・語密・心密)加持成れば速疾に顕る
重重帝網なるを即身と名づく
(当ててから撃つ 出来てから実行する)