

異分野連携で広がる結晶の世界



夢はバラ色

森 勇 介*

1. はじめに

筆者の所属する佐々木研究室では1993年に $\text{CsLiB}_6\text{O}_{10}$ (CLBO)という紫外光発生用の波長変換材料を発見し、その後、10年間かけて高品質結晶化技術の開発からCLBO結晶を装備した全固体紫外レーザー装置の実用化研究を行ってきました。ある時、ふと思いついて、その時に開発した結晶成長技術を筆者の専門分野である電気系とは全く異なる蛋白質の結晶化に転用したところ、従来よりも高品質な結晶化に成功することができ、創晶プロジェクトとして現在も進行中です。その過程において、最も重要であったのが異分野の方々との良い連携でした。ここでは、波長変換結晶CLBOから蛋白質結晶化技術の開発の過程を振り返りながら、大学の技術シーズが異分野連携を通じて新しい分野への展開に至った一つの事例としてご紹介させていただきます。

2. 紫外光発生用波長変換結晶CLBOの開発

紫外レーザー光は、機械材料・構造体等のマクロ加工、電子産業分野での超微細加工、半導体リソグラフィ用光源、目の屈折矯正手術(LASIK)などの医用、等多くの分野にその応用が期待されています。しかし、従来の紫外レーザー光源は稀ガスハライド系のエキシマレーザーで、低いレーザー光品質の

ため集光性が悪い、繰り返しが低く加工機に不向き、パルス幅が大きく発熱がある、急速な特性劣下が起こりメンテナンス費用が高い、フッ素ガスという毒性ガスを用いなければならない等の多くの欠点を持っています。このように、費用が掛かる割に性能が悪いレーザーであるため、エキシマレーザーを好んで使用するユーザーは無く、どうしても仕方が無い場合にのみ使われていました。そこで、使い勝手と性能の良い全固体化紫外レーザー光源を開発することから、産業応用の基盤技術向上にとって重要であることから、筆者の属する佐々木研究室ではその鍵を握る波長変換材料の開発に挑戦していました。

紫外レーザー発生の条件を満たしやすい材料としては、ホウ素と酸素のネットワーク構造に金属元素やフッ素等が入り込んだボレート系材料があります。ボレート系材料の良い点は、ホウ素と酸素と結合が強いため吸収端が200nm以下になりやすく、またその基本的な構造(B_3O_6 , B_3O_7 , BO_3)が非対称なので非線形性を有することが多いことです。ボレート系の波長変換材料の研究は中国で先行しており、 $\beta\text{-BaB}_2\text{O}_4$ (BBO)、 LiB_3O_5 (LBO)などが開発されてきた。1985年に発表されたBBOによってNd:YAGレーザーの第4高調波(波長266nm)が、1989年に発表されたLBOによって第3高調波(355nm)による全固体紫外レーザー光源が一応実現されるようになりました。しかし、現実にはBBOでは光損傷の問題のため、平均出力1W以上の第4高調波見光発生は難しく、より高出力短波長全固体紫外レーザー光源を実現するためには、BBOやLBOよりも優れた紫外光発生特性を有する新しい波長変換材料の開発が不可欠でした。

新規材料開発には、①従来から存在する材料の中から特性が優れているものを探す、②全く新しい材料を合成する、という2つの方法があり、佐々木研ではギャンブル的ではありますが、②の全く新しい材料を合成する方法を選択しました。様々なアルカ



* Yusuke MORI
1966年4月生
1991年大阪大学大学院工学研究科修士課程修了
現在、大阪大学大学院工学研究科電気電子情報工学専攻、助教授、結晶・材料工学
TEL 06-6879-7707
FAX 06-6879-7708
E-mail: mori.yusuke@eei.eng.osaka-u.ac.jp

り金属の組み合わせを変えて材料合成の実験を行ったところ、1993年に、運良くCsとLiの組み合わせで非線形性を有する微結晶が得られました。X線回折法、及び組成分析により調べた結果、組成がCsLiB₆O₁₀の新材料であることが判明し、“セシウム・リチウム・ボレート”と名付けました。さらに運が良いことに、特性も優れており、Nd:YAGレーザーの4倍、及び5倍高調波の発生効率がBBOよりも優れていました。

しかし、良いことばかりではなく、Csが吸湿性を有していたため、結晶が良く割れたり、光学研磨した面が湿気で曇ったりするという問題が明らかになりました。学術的には、素質の良い材料を発見した、というのは価値がありますが、実用化にとっては、素質よりもタフで強いことが重要になります。当時の雰囲気では、基礎は大学、実用化は企業が、おのおの勝手にやるのが当たり前で、筆者も、CLBOの実用化は利用したい企業が研究開発するだろうと思っていましたが、その期待は外れ、企業は誰も率先して問題解決を図ろうとしませんでした。半導体のように市場が大きければ企業も手を出したかもしれませんが、波長変換材料自体の市場はあまりにも小さかったのです。そこで佐々木研究室で、CLBOの問題点を一つずつ解決することになりました。結果的には、最も重要であったのは、結晶中の転位や欠陥を低減する高品質化を開発したことです。丁度上手いことに、1997年から5年間かけて、経済産業省の「フォトン計測・加工技術」プロジェクトにおいてCLBOの高品質結晶化技術の研究開発を実施できました。そのプロジェクトにおいて、原料溶液を攪拌しながら育成するとレーザー損傷しきい値が2倍以上向上するなど、結晶の品質が格段に良くなることを見出すことができました。この時も、攪拌して育成すれば高品質結晶が育成できるという保証は全くありませんでしたが、従来とは違うことをしなければ新しい結果は得られない、と言う思いで装置開発から研究を行いました。その結果、同じくプロジェクトに参加していた三菱電機と共同で、従来ではせいぜい数Wが最高であったNd:YAGレーザーの第4高調波(266nm)において、42Wという世界最高の値を得ることに成功しました。また、ニコンと共同で、1547nmを基本光源として、8倍高調波発生により、ArFエキシマレーザーと同じ波長である193nm光を発生できる全固体紫外レーザー光源を世界で初めて実用化する

ことにも成功しました。

3. 蛋白質への展開

CLBO結晶の高品質化においては、溶液を攪拌しながら育成することが良い、ということを見いだせたのですが、案外、この溶液攪拌というのは色々な材料の高品質結晶成長に適用できるのではないかと考え始めました。そのころ、色々な学術雑誌等で、これからはバイオテクノロジーだというような記事を多く見かけ、筆者も、電気系でもこれからはバイオ関係への展開を考えないといけないのだろうなあ、という意識を持ち始めました。とは言うものの、何をすれば良いのか、というのは全く漠然としていたところ、バイオでは蛋白質の結晶化が重要だという記事が眼に留まりました。そこで、たまたま四條畷高校のバスケット部の後輩の高野和文くん(現工学研究科助教授)が理学部を出たことを思い出し、自宅に電話をして、蛋白質を知っているか、と問い合わせたところ、「何言ってるんですか、僕は今蛋白研でポスドクをやってるんですよ」という返事でした。丁度良かったので、直ぐに相談することになり、最初は、電気系の人間がバイオだなんて何を寝ぼけたことを言っているのかと思ったそうで、こちらが考えている結晶成長方法に関しても、攪拌するとか、レーザー照射で結晶核を出すとか(注釈：当時、有機非線形光学材料DASTの溶液にレーザーを照射して結晶核を発生させる研究を実施していました)、蛋白質の世界では非常識な方法だ、という印象だったそうです。でも、高野くんは柔軟でありました。彼は高品質な蛋白質結晶され得られれば良いので、この新規だが、怪しげなプロジェクトに乗ることに決めてくれました。その後、北千里駅の近くの「まござ」というお店で夕食時に良くご一緒する機会があった薬学研究科の土井健史先生と青木俊二先生にもご相談させて頂き、高品質蛋白質結晶化の必要性を確信するに至りました。最初は名城大学から阪大に来てくれた博士前期課程1年の渡辺くん(現古河電工)が担当する小さなプロジェクトでしたが、翌年に研究室OBの安達宏昭くん(現創品社長)が会社を辞めて研究室に戻ってくれて、このプロジェクトを引っ張ってくれました。安達くんは、会社では面白いことができないので、大学に戻って何かベンチャーを始めたい、という思いで返ってきましたが、今回の研究が上手く行

けばベンチャー企業化に繋がる可能性が高いこともあり、もの凄く頑張りました。高野くんも、蛋白研でのポストクの後、米国へ行ったのですが、上手い具合に、数ヵ月後、工学研究科でポジションが見つかるという幸運に恵まれ、また阪大で一緒に研究できることになるなど、徐々に体制も出来て行きました。プロジェクトでは、溶液攪拌による高品質結晶化技術やフェムト秒レーザー照射による結晶核発生技術などの研究が進展していきました。ここで、フェムト秒レーザーに関しては、応用物理学専攻の増原宏先生とポストクの細川陽一郎さんにご協力頂きました。そうこうしていると、ある日、同級生で化学系の井上豪さん(現工学研究科助教授)と生協の前でバツリと数年ぶりに出会いました。学生時代はバスケットや野球で遊んでいましたが、研究の話をしたのはこの時が初めてです。話してみると、ケンブリッジ大学から帰ってきたところで、蛋白質の結晶化と構造解析をしている、とのこと。さらに、ケンブリッジ大学では、研究室とベンチャーが一体となって研究とビジネスを展開しているのを目の当たりにして、日本でもそのような活動をしたいと言われたので、早速、我々のプロジェクトのお話をすると、面白いので一緒にやろう、ということになり、同じ研究室の松村浩由さんと一緒に参加してくれました。井上さん達が結晶化で困っていたプロスタグランジンF合成酵素という蛋白質は、結晶化の実験を開始してから半年ぐらいたってから偶然できる時もある、という非常に運任せで確率の悪いものでしたが、我々の開発した技術を用いると、僅か2~3日で結晶核発生させることが出来たのです。この技術は面白い、ということになって、今度は井上さんが、産研の村上聡さん(現産研助教授)をプロジェクトに誘ってくれました。村上さんは、AcrBという多剤排出トランスポーター膜蛋白質の結晶化と構造解析に世界で初

めて成功し、2002年にNatureの表紙を飾っていましたが、より一層の高分解能構造解析が実現出来ず困っていました。このAcrBも新しい技術を用いると、分解能が3.5Åから2.1Åまで飛躍的に向上しました。この頃になると、これらの成果を元に皆で色々な予算を頂くことができるようになり、我々のプロジェクトを「創晶プロジェクト」と名づけました。その後、学外に方々とも共同研究の輪が広がり、東京工業大学の濡木先生のRNA修飾酵素複合体、旧藤沢製薬の木下さん(現大阪府立大学)のbovine adenosine deaminase (ADA) や human triosephosphate isomerase (TIM) の高品質結晶化に成功しています。

大学等発ベンチャー創出支援の予算を頂いていたこともあり、平成17年7月1日に、この技術を基に株式会社創晶を設立しました。社長は安達くんです。三菱商事の方々、鈴木寛先生、辻丸光一郎先生、田中万里子先生などの学外の方々からは、ビジネスと研究の違いや組織の中のコミュニケーションの重要性などを教えていただきました。これらの方々との連携がなければ、会社の設立は出来なかったと思います。

4. 最後に

以上の経験から学んだことは、やはり大学では基礎的なシーズ発掘が重要な役割であることは間違いないですが、それを他分野へ展開し、さらには実用化に持っていくには、色々な方々との連携が重要であるということです。実用化での問題を解決する過程でも新たな技術シーズが生まれ、さらに異分野への展開が進むというように、新しい連携にポジティブフィードバックがかかっていく可能性を秘めています。これからも、異分野間の「愛の結晶」ならぬ「連携の結晶」を育んでいきたいと思っています。

