



生命に関わる結晶の ダイナミクスを可視化し読み解く

工学研究科 電気電子情報通信工学専攻

教授 丸山 美帆子

Researchmap <https://researchmap.jp/marumarumi>

助教 高橋 秀実

Researchmap <https://researchmap.jp/HozumiTakahashi>

特任助教 田中 勇太郎

Researchmap <https://researchmap.jp/yutaro-tanaka>



研究の概要

骨や歯、尿路結石、血管石灰化などの体内に形成される「バイオミネラル」は、健康と疾患の境界に位置する重要な材料です。私たちは、結晶工学の視点から、これらの核形成・成長・溶解・相転移といったダイナミクスを、結晶表面の変化としてリアルタイムにとらえることを目指しています。光の干渉を利用した高分解光学手法により、表面のわずかな高さや形状変化を連続的に可視化し、「結晶を通して体内で起きている現象」を読み解きます。また、光を利用した結晶化技術で結晶化場を制御しながら観察し、バイオミネラルに加えて、生命を支える結晶である医薬品化合物なども対象として研究を進めています。

研究の背景と結果

バイオミネラルは、無機イオンが単独で析出した結晶ではなく、有機分子や細胞活動と密接に連携しながら形成されるハイブリッド材料であり、環境条件のわずかな違いが、尿路結石や血管石灰化、骨粗鬆症など多様な病態につながる事が知られています。一方、医薬品として用いられる有機低分子化合物も、結晶多形や微細構造の違いによって溶解性・安定性・体内動態が大きく変化する「機能的結晶材料」であり、結晶化プロセスの理解と制御は創薬の分野でも重要な課題です。しかし、こうした結晶が、どのような場・順序で核形成、成長し、溶け、別の相へと変化していくのかという「時間軸を含んだ理解」は、十分に進んでいませんでした。

私たちはこれまで、尿路結石や骨関連試料を対象として、結晶相の分布や有機物の偏在、欠陥構造といった「静的な情報」を明らかにし

てきました。その過程で、尿路結石内部においてリン酸カルシウムの準安定相がシュウ酸カルシウム結晶の足場として働くことや、結晶相転移とタンパク質分布が密接に連動していることなど、病的ミネラル化の進行を特徴づけるいくつかの鍵現象を見いだしています。また、医薬品化合物を含む有機低分子、氷などについても、光トラッピング法などの光技術を駆使して結晶の構造や結晶化プロセスを制御する技術を開発してきました。

こうした知見を踏まえ、現在は、微分干渉法や位相シフト干渉法などの高分解能光学手法を用いて、結晶表面の成長ステップや欠陥の振る舞いをナノ～サブマイクロスケールで連続観察し、結晶成長の各プロセスを追跡しています。さらに、光をはじめとする外場を利用した結晶化技術を高度化して精密に制御することで、バイオミネラルの形成プロセスの解明、医薬品結晶の双方について、結晶が成長する外場条件と結晶相・形態・成長経路の対応関係を体系的に整理しつつあります。

研究の意義と将来展望

私たちは、体内のバイオミネラルや医薬品結晶を「静的な構造」ではなく「時間とともに変化する構造」として理解することが、健康長寿を支える未来医療イノベーションにつながると考えて研究を推進しています。具体的には、尿路結石・血管石灰化の予測・予防戦略や、骨や歯の再生・修復材料設計への展開、薬効や安全性を左右する医薬品結晶の構造や形態を適切に選び分ける製剤技術の開発を目指しています。私たちは、結晶を通して命のはじまりから終わりまでを見つめ、社会に貢献していきます。

準安定相が安定相へと相転移することで尿路結石は効率よく成長し固くなる

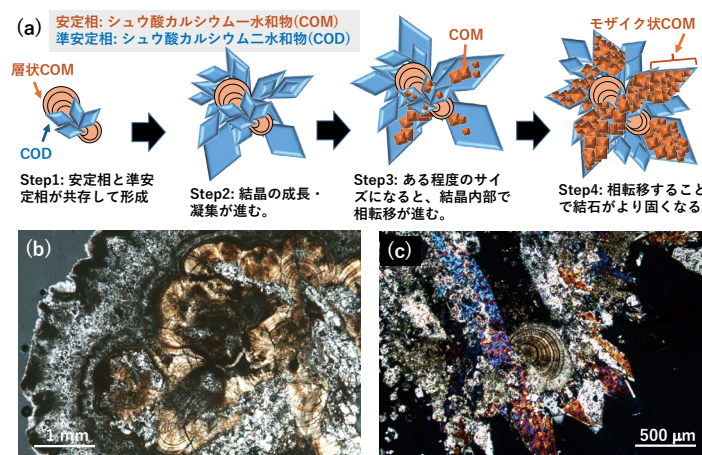


Fig.1 (a) シュウ酸カルシウム尿路結石の形成メカニズムモデル図。(b) シュウ酸カルシウム結石の光学顕微鏡透過像。(c) シュウ酸カルシウム結石の偏光顕微鏡像 (クロスニコル)。

光を使って結晶の構造を制御する

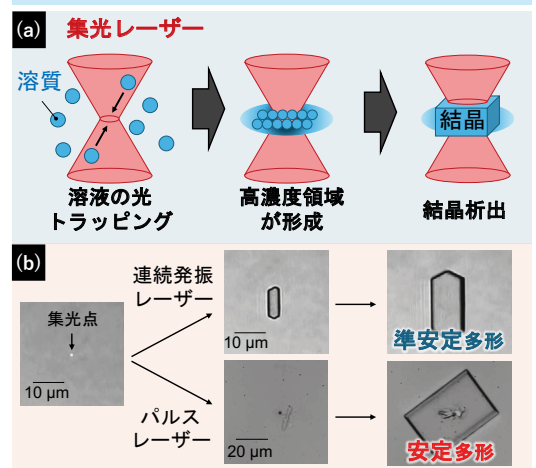


Fig.2 (a) 光トラッピング結晶化の概要。(b) L-システインの結晶多形制御

特許 WO/2025/154584、特願2024-141919

Maruyama, Mihoko; Tanaka, Yutaro et al. Evidence for solution-mediated phase transitions in kidney stones: Phase transition exacerbates kidney stone disease. *Crystal Growth & Design*. 2023, 23(6), 4285–4293. doi: 10.1021/acs.cgd.3c00108
Takahashi, Hozumi; Maruyama, Mihoko; Yoshikawa, Hiroshi et al. Spatiotemporal control of polymorphic phase transition of glycine crystals by three-dimensional femtosecond laser ablation processing. *The Journal of Physical Chemistry Letters*. 2024, 15(1), 180–186. doi: 10.1021/acs.jpcllett.3c02769
Michibata, Uta; Maruyama, Mihoko et al. The impact of crystal phase transition on the hardness and structure of kidney stones. *Urolithiasis*. 2024, 52(1), 57. doi: 10.1007/s00240-024-01556-5
Tanaka, Yutaro; Maruyama, Mihoko et al. Cooling-induced brushite crystallization in urine as a predictive risk marker for calcium kidney stone recurrence. *Urolithiasis*. 2025, 53(1), 172. doi: 10.1007/s00240-025-01820-2

参考URL <http://www.bio.eei.eng.osaka-u.ac.jp/>

キーワード 結晶成長、結晶相転移、バイオミネラルイゼーション、レーザートラッピング、医工連携