

科学研究費助成事業 研究成果報告書

平成 29 年 5 月 31 日現在

機関番号：14401

研究種目：基盤研究(B)（一般）

研究期間：2014～2016

課題番号：26286042

研究課題名（和文）レーザーキャビテーションバブルによる結晶多形制御

研究課題名（英文）Polymorphism control of drug candidate compounds at the interface of liquid/air bubble induced by femtosecond laser irradiation

研究代表者

森 勇介（MORI, YUSUKE）

大阪大学・工学（系）研究科（研究院）・教授

研究者番号：90252618

交付決定額（研究期間全体）：（直接経費） 12,300,000円

研究成果の概要（和文）：申請者らが発見した「レーザーキャビテーションバブルによる結晶多形制御」の原理を解明した。この原理に基づき、新たに超音波印加法を開発した。また、実験過程でポリマーの表面が多形制御に有効であることを発見した。ポリマー添加超音波法をアセトアミノフェン溶液に適用することで、形結晶よりもさらに不安定な三水和物の結晶化に成功。三水和物結晶を含む溶液に形結晶を添加し、溶媒媒介相転移させることで、リトルオーダーの環境下で高品質な形結晶が多量に得られた。本技術による多形制御はアセトアミノフェン、インドメタシンに加えてアスピリンでも実現しており、技術の汎用性は高い。

研究成果の概要（英文）：The aim of this study is to develop technologies for crystallizing the metastable phase with high stability. At first, we clarified that laser irradiation near solid-solution interfaces is an effective way of crystallizing the metastable phase with high stability. The key of this technique was cavitation bubble. Based on the mechanism of the laser irradiation technique, we newly developed ultrasonic irradiation and polymer templating techniques for crystallization of metastable phase. Combination of these technologies enabled us to crystallize metastable phase crystals in large scale. These techniques are applicable to other materials in principle and will become keys to achieve drug repositioning.

研究分野：総合理工

キーワード：結晶多形 レーザー誘起核発生 キャビテーションバブル 有機低分子 タンパク質結晶

1. 研究開始当初の背景

タンパク質、及び有機分子の結晶化技術は、立体構造解析や創薬、製薬において極めて重要であるにもかかわらず、多くの結晶化条件を順次試すといった試行錯誤の状況から抜け出せず、未開拓領域のままであった。申請者は、結晶成長は静置状態が理想である、とされる従来の常識とは逆の発想で、溶液へのフェムト秒レーザー照射による結晶核発生、及び溶液攪拌による高品質結晶育成という全く新しい手法を発見した。これまでに、タンパク質や有機分子の専門家が成し得なかった多くの難結晶性タンパク質・有機分子の結晶化に成功し、それらの構造が初めて決定されるに至った(例えば、Nature (2006) 442, 419、PNAS (2009) 106, 4641)。

申請者は更なる技術高度化を目指し、CREST「タンパク質完全結晶創成(H17-H22)」プロジェクトで代表者を務めた。プロジェクト内でフェムト秒レーザー核発生のメカニズムについて原理解明を行っていたところ、極めて興味深い現象が見出された。解熱鎮痛薬として知られるアセトアミノフェンを結晶化する際に溶液にレーザー照射を施したところ、通常では結晶化しにくい準安定形結晶(形)が結晶化していた。得られた形結晶は極めて安定で、通常は析出したとしても数日で安定相に相転位する型結晶が、当時で10ヶ月以上準安定相の状態を保っていた。この結果は、これまでの報告等からは予測・説明ができない不思議な現象であった。薬剤物質の多形制御は、より良い薬剤を作るために重要な技術である。そこで申請者は、偶然発見した多形制御現象の原理解明と高度化により、タンパク質・有機分子で極めて困難で多くの問題の根源となっている結晶多形の制御を実現できると考え、本申請に至った。

2. 研究の目的

本研究では、新規に発見した現象である「レーザーキャピテーションバブルによる結晶多形制御」の原理を解明し、様々なタンパク質・有機分子の結晶多形制御への有効性を明らかにすることを目的とした。さらに、製薬プロセスにおいては、薬剤となる有機分子結晶の多形制御を大容量で実施できることが重要であることから、結晶多形制御技術が大規模装置に展開できる可能性について検証した。

3. 研究の方法

結晶多形の存在するアセトアミノフェンとインドメタシンの結晶多形制御を、様々なレーザー照射条件で発生したキャピテーションバブル存在下で試み、どのようなパラメーターが結晶多形制御に影響をしているのか探索し、有効性を調べた。また、以上のレーザー照射実験で得られた知見を基に、超音波印加により最適なキャピテーションバブ

ルを生成することを試み、結晶多形制御技術の大規模化への適応を図った。

4. 研究成果

モデル物質であるインドメタシンおよびアセトアミノフェンの過飽和溶液において、溶液へのレーザー集光位置によって溶液中に起こる物理的な変化が異なることを確認した。両物質において容器中央部にレーザー照射をした場合、発生するキャピテーションバブルは膨張・収縮を繰り返して崩壊する。この崩壊時に気泡が多数発生し、気-液界面に上昇するが、気-液界面ではこの気泡の維持時間が短く、数分後には消滅してしまっ。一方、容器壁面近傍にレーザー照射を行った場合、発生したキャピテーションバブルは壁面に向かって衝突して崩壊し、やはり多数の気泡を生じる。これらの気泡は壁面を伝って溶液のメニスカス部分に上昇し、この気-固-液界面位置で長時間安定に滞在することが分かった。その後の詳細観察により、インドメタシンおよびアセトアミノフェンどちらにおいても、この残留気泡部分から結晶が晶出していることが明らかになった(図1)。レーザー照射で発生した残留気泡部分は、気-固-液界面であり、溶媒の蒸発が効果的に起こるため局所的な高過飽和状態になり、ここから結晶が晶出する。晶出した結晶自体が、次の結晶核発生のきっかけになり、最初の準安定相核形成から比較的短い時間で次々に準安定相の核発生および成長が起こる。この場合、安定相の結晶化が起こる頃には溶液の過飽和度が低下しており、安定相は核発生できなかったと考えている。

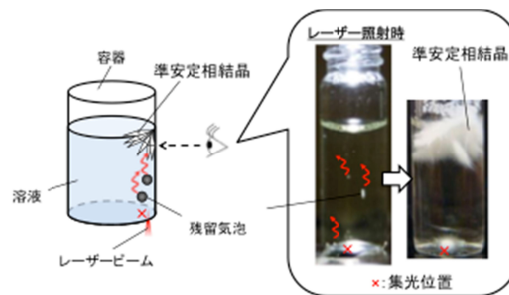


図1 インドメタシンの準安定形核発生の様子。ガラス壁面近傍にレーザー照射をした際、発生した気泡が壁面に残留し、その周辺から準安定形が核発生する。

次に、汎用化を視野に入れ、キャピテーションの新たな発生方法として超音波印加を検討した。その結果、アセトアミノフェン過飽和溶液から準安定相が100%の確率で得られる条件があることが明らかになった。より詳細な条件検討を行ったところ、微量の溶液(～数ml程度)までであれば、過飽和度(σ : 溶液の濃度に対応、数値が大きいほど濃度が高い)3.7の溶液において、28kHz、45kHzの周波数で超音波を印加すれば品質の良い準安定相が得られることが分かった(図2)。

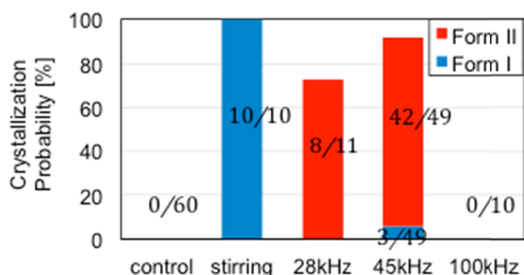


図2 超音波印加によるアセトアミノフェンの準安定形（Ⅱ形）結晶の結晶化確率。

多種多様な物質への技術適用を念頭に置き、これらの超音波印加条件が幅広い過飽和条件に対しても適用可能かどうかを調査した。その結果、過飽和度が低い条件($\sigma = 1.2$)では、準安定相の晶出は可能であるが、結晶化誘起自体が難しく、準安定相の結晶化確率は10%程度にとどまった。一方、高すぎる過飽和条件($\sigma = 4.5$ 以上)に超音波を印加した場合、準安定相に混ざって安定相も結晶化してしまいうことが明らかになった。この場合、1日後には容器内の結晶がすべて安定相に相転移してしまった。結論として、超音波印加技術を適用し、目的の準安定相のみを得るためには、最適な溶液濃度に調整する必要があり、その過飽和条件はアセトアミノフェンの場合で $\sigma = 2.0 \sim 4.0$ 程度という中間的な範囲であることが分かった。結晶化のキパラメータとなる過飽和度は物質固有の溶解度によって決まるものであり、溶解度は溶媒によっても大きく異なる。今回の知見で重要なのは、過飽和度の絶対値ではなく、特定の物質に対し、結晶化が実現する過飽和範囲の中庸程度で超音波印加技術が適切に効果を発揮することが明らかになった点である。

本研究では、将来的な実用化を目指すために技術のスケールアップも目的としていた。これまでのレーザーによる多形制御は、ごく微量（～数 ml 程度）の溶液で行われていた。技術のスケールアップは、超音波によるキャビテーションバブル発生技術を中心に研究を進めた。その過程で、超音波を印加する環境に特定のポリマーを添加しておく、ポリマー周辺でアセトアミノフェンの不安定相（三水合物結晶）が晶出しているのを発見した（図3）。

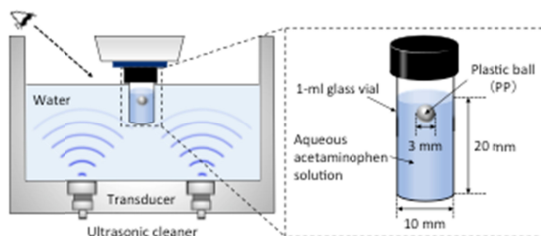


図3 ポリマーを添加した超音波印加実験のセットアップ。

三水合物結晶は、それよりも安定な相（Ⅰ形

もしくはⅡ形結晶）を同じ環境下に添加すると、溶媒媒介相転移して添加した相のみになる（図4）。この特徴を利用しポリマーと溶媒媒介相転移を利用したアセトアミノフェンⅡ形結晶の大量生成（リットルオーダーの系）に成功した。ポリマー添加は、超音波印加をしてから結晶核発生が起こるまでの待ち時間の大幅短縮も実現した。これもまたスケールアップと並んで重要な知見である。ポリマー添加技術は原理的に更に大容量にも対応できる技術として期待できるため、将来的な技術発展が期待できる。

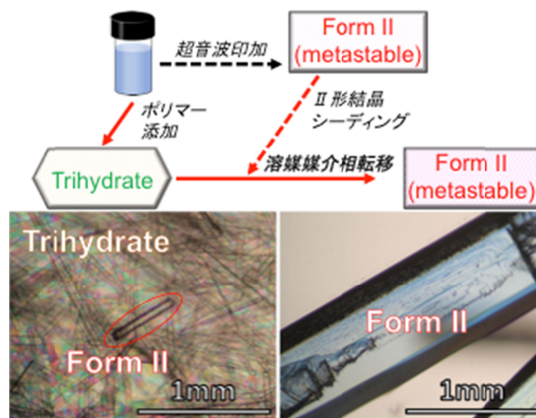


図4 ポリマー添加超音波印加法により、三水合物が結晶化する。ここにⅡ形結晶を添加することで、溶媒媒介相転移を経由して高品質なⅡ形結晶が得られる。

また、汎用化を視野に入れて複数のモデル物質に対して技術が有効であることを示すことも目的としていた。これまでに水溶性物質であるアセトアミノフェン、難水溶性物質であるインドメタシンにおいて本技術が有効であることを示してきた。最終年度にはこれに加えて消炎鎮痛薬である難水溶性のアスピリンの準安定形結晶（Ⅱ形）の晶出を試みた。ポリマー添加系への超音波印加により、これに成功。上述のスケールアップと、複数のモデル物質での技術適用が成功したことで、本技術の汎用性が強く示された。

5. 主な発表論文等

（研究代表者、研究分担者及び連携研究者には下線）

〔雑誌論文〕(計 9 件)

1. Yo. Mori, M. Maruyama, Y. Takahashi, H. Y. Yoshikawa, S. Okada, H. Adachi, S. Sugiyama, K. Takano, S. Murakami, H. Matsumura, T. Inoue, M. Yoshimura, and Yu. Mori, Crystallization of acetaminophen form II by plastic-ball-assisted ultrasonic irradiation, Applied Physics Express, Vol.10, No.2, 2017.1. 査読有 <https://doi.org/10.7567/APEX.10.025501>

2. Yo. Mori, M. Maruyama, Y. Takahashi, H. Y. Yoshikawa, S. Okada, H. Adachi, S. Sugiyama, K. Takano, S. Murakami, H.

Matsumura, T. Inoue, M. Yoshimura, and Yu. Mori, Metastable crystal growth of acetaminophen using solution-mediated phase transformation, *Applied Physics Express*, Vol.10, No.1, 2016.12. 査読有 <https://doi.org/10.7567/APEX.10.015501>

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, and Y. Mori, Promotion of protein crystal growth by actively switching crystal growth mode via femtosecond laser ablation, *NATURE PHOTONICS*, Vol.10, 2016.10. 査読有 DOI:10.1038/NPHOTON.2016.202

4. M. Maruyama, Y. Hayashi, H. Y. Yoshikawa, S. Okada, H. Koizumi, M. Tachibana, S. Sugiyama, H. Adachi, H. Matsumura, T. Inoue, K. Takano, S. Murakami, M. Yoshimura and Y. Mori, A crystallization technique for obtaining large protein crystals with increased mechanical stability using agarose gel combined with a stirring technique, *Journal of Crystal Growth*, Vol.452, 2016.10. 査読有 <http://dx.doi.org/10.1016/j.jcrysgro.2015.11.008>

5. Yo. Mori, M. Maruyama, Y. Takahashi, K. Ikeda, S. Fukukita, H. Y. Yoshikawa, S. Okada, H. Adachi, S. Sugiyama, K. Takano, S. Murakami, H. Matsumura, T. Inoue, M. Yoshimura, and Yu. Mori, Selective crystallization of metastable phase of acetaminophen by ultrasonic irradiation, *Applied Physics Express*, Vol.8, No.6, 2015.5. 査読有 <http://dx.doi.org/10.7567/APEX.8.065501>

6. Y. Hayashi, M. Maruyama, M. Yoshimura, S. Okada, H. Y. Yoshikawa, S. Sugiyama, H. Adachi, H. Matsumura, T. Inoue, K. Takano, S. Murakami, and Y. Mori, Spiral Growth Can Enhance Both the Normal Growth Rate and Quality of Tetragonal Lysozyme Crystals Grown under a Forced Solution Flow, *CRYSTAL GROWTH & DESIGN*, Vol.15, Issue5, 2015.3. 査読有 <http://dx.doi.org/10.1021/cg501722d>

7. K. Ikeda, M. Maruyama, Y. Takahashi, Yu. Mori, H. Y. Yoshikawa, S. Okada, H. Adachi, S. Sugiyama, K. Takano, S. Murakami, H. Matsumura, T. Inoue, M. Yoshimura, and Yu. Mori, Selective crystallization of the metastable phase of indomethacin at the interface of liquid/air bubble induced

by femtosecond laser irradiation, *Applied Physics Express*, Vol.8, No.4, 2015.3. 査読有 <http://dx.doi.org/10.7567/APEX.8.045501>

8. Y. Aoki, M. Maruyama, Y. Takahashi, M. Yoshimura, H. Y. Yoshikawa, S. Sugiyama, H. Adachi, K. Takano, S. Murakami, H. Matsumura, T. Inoue, and Y. Mori, A new practical technique for high quality protein crystallization with the solution stirring technique at the interface between high-concentrated hydrogel and solution, *Japanese Journal of Applied Physics*, Vol.53, No.6, 2014.5. 査読有 <http://dx.doi.org/10.7567/JJAP.53.065502>

9. H. Y. Yoshikawa, R. Murai, H. Adachi, S. Sugiyama, M. Maruyama, Y. Takahashi, K. Takano, H. Matsumura, T. Inoue, S. Murakami, H. Masuhara, and Y. Mori, Laser ablation for protein crystal nucleation and seeding, *Chemical Society Reviews*, Vol.43, No.7, 2014.4. 査読有 DOI:10.1039/C3CS60226E

〔学会発表〕(計 29 件)

1. 鈴木大希、中林誠一郎、吉川洋史、フェムト秒レーザーアブレーションによる有機結晶成長の時空間制御、第 64 回応用物理学会春季学術講演会、2017.3.14、パシフィコ横浜(神奈川・横浜市)。

2. 藤本吏輝、森陽一朗、高橋義典、丸山美帆子、吉川洋史、岡田詩乃、安達宏昭、杉山成、高野和文、村上聡、松村浩由、井上豪、塚本勝男、吉村政志、森勇介、溶液媒介相転移による医薬化合物アセトアミノフェンの準安定形成長() 第 64 回応用物理学会春季学術講演会、2017.3.14、パシフィコ横浜(神奈川・横浜市)。

3. K. Nii, M. Maruyama, Y. Takahashi, H. Yoshikawa, S. Okada, H. Adachi, S. Sugiyama, K. Takano, S. Murakami, H. Matsumura, T. Inoue, K. Tsukamoto, M. Yoshimura, and Yu. Mori, Metastable crystal growth of acetaminophen in low supersaturated solution, *The 5th China-Japan Symposium on Crystal Growth and Crystal Technology*, 2016.11.21, Fuzhou(China)。

4. R. Fujimoto, Yo. Mori, Y. Takahashi, M. Maruyama, H. Yoshikawa, S. Okada, H. Adachi, S. Sugiyama, K. Takano, S. Murakami, H. Matsumura, T. Inoue, K. Tsukamoto, M. Yoshimura, Yu. Mori, Metastable crystal growth of

acetaminophen using solvent-mediated phase transformation, The 5th China-Japan Symposium on Crystal Growth and Crystal Technology, 2016.11.21, Fuzhou(China).

5. 仁井滉允、森陽一郎、高橋義典、丸山美帆子、吉川洋史、岡田詩乃、安達宏昭、杉山成、高野和文、村上聡、松村浩由、井上豪、塚本勝男、吉村政志、森勇介、徐冷法を用いた医薬化合物アセトアミノフェンの準安定形成、第 77 回応用物理学会秋季学術講演会、2016.9.14、朱鷺メッセ(新潟・新潟市).

6. 藤本吏輝、森陽一郎、高橋義典、丸山美帆子、吉川洋史、岡田詩乃、安達宏昭、杉山成、高野和文、村上聡、松村浩由、井上豪、吉村政志、森勇介、溶媒媒介相転移による医薬化合物アセトアミノフェンの準安定形成、第 77 回応用物理学会秋季学術講演会、2016.9.14、朱鷺メッセ(新潟・新潟市).

7. 藤原慎、森陽一郎、高橋義典、丸山美帆子、吉川洋史、岡田詩乃、安達宏昭、杉山成、高野和文、村上聡、松村浩由、井上豪、吉村政志、森勇介、超音波結晶化法におけるアセトアミノフェン形結晶の経時安定性向上、第 77 回応用物理学会秋季学術講演会、2016.9.14、朱鷺メッセ(新潟・新潟市).

8. Yo. Mori, M. Maruyama, Y. Takahashi, H. Yoshikawa, S. Okada, H. Adachi, S. Sugiyama, K. Takano, S. Murakami, H. Matsumura, T. Inoue, K. Tsukamoto, M. Yoshimura, Yu. Mori, Growth of acetaminophen form by using solvent-mediated phase transformation, The 18th International Conference on Crystal Growth and Epitaxy (ICCGE-18), 2016.8.11, Nagoya Congress Center(Aichi・Nagoya).

9. K. Nii, M. Maruyama, Y. Takahashi, H. Yoshikawa, S. Okada, H. Adachi, S. Sugiyama, K. Takano, S. Murakami, H. Matsumura, T. Inoue, K. Tsukamoto, M. Yoshimura, Y. Mori, Temporal stability Improvement of the metastable phase of acetaminophen using low supersaturated solution growth, The 18th International Conference on Crystal Growth and Epitaxy (ICCGE-18), 2016.8.9, Nagoya Congress Center(Aichi・Nagoya).

10. D.Suzuki, S.Nakabayashi, H. Y. Yoshikawa, Development of a New Microscopy System Toward In-Situ Observation of Laser-Induced Crystal Growth Dynamics, The 18th International Conference on Crystal Growth and Epitaxy (ICCGE-18), 2016.8.9, Nagoya Congress Center(Aichi・Nagoya).

11. H. Y. Yoshikawa, Y. Tominaga, M. Maruyama, M. Yoshimura, S. Sugiyama, H. Adachi, K. Tsukamoto, H. Matsumura, K. Takano, S. Murakami, T. Inoue, Y. Mori, Promotion of Protein Crystal Growth by Spatiotemporally Switching Crystal Growth Mode via Femtosecond Laser Ablation, The 18th International Conference on Crystal Growth and Epitaxy (ICCGE-18), 2016.8.9, Nagoya Congress Center(Aichi・Nagoya).

12. 藤原慎、森陽一郎、高橋義典、丸山美帆子、岡田詩乃、安達宏昭、吉村政志、森勇介、超音波結晶化法におけるアセトアミノフェン形結晶の経時安定性向上、日本薬剤学会第 31 年会、2016.5.19、長良川国際会議場(岐阜・岐阜市).

13. 仁井滉允、森陽一郎、高橋義典、丸山美帆子、岡田詩乃、安達宏昭、吉村政志、森勇介、低過飽和育成によるアセトアミノフェン形結晶の経時安定性向上、日本薬剤学会第 31 年会、2016.5.19、長良川国際会議場(岐阜・岐阜市).

14. 森陽一郎、高橋義典、丸山美帆子、岡田詩乃、安達宏昭、吉村政志、森勇介、溶媒媒介相転移を用いたアセトアミノフェン形の結晶化、日本薬剤学会第 31 年会、2016.5.19、長良川国際会議場(岐阜・岐阜市).

15. S. Nishimura, H. Y. Yoshikawa, S. Nakabayashi, K. Yuyama, T. Sugiyama, H. Masuhara, Highly concentrated millimeter size domain of lysozyme clusters by laser trapping, PACIFICHEM2015, 2015.12.15, Honolulu(USA).

16. 新家寛正、杉山輝樹、丸山美帆子、田川美穂、村山健太、原田俊太、宇治原徹、森勇介、Ag ナノ粒子の光学捕捉により誘起される NaClO₃ キラル結晶化過程その場観察、第 45 回結晶成長国内会議(NCCG-45)、2015.10.19、北海道大学学術交流会館(北海道・札幌市).

17. 福喜多俊、丸山美帆子、森陽一郎、高橋義典、吉川洋史、岡田詩乃、安達宏昭、杉山成、高野和文、村上聡、松村浩由、井上豪、吉村政志、森勇介、第 45 回結晶成長国内会議(NCCG-45)、2015.10.19、北海道大学学術交流会館(北海道・札幌市).

18. 森陽一郎、丸山美帆子、高橋義典、吉川洋史、岡田詩乃、安達宏昭、杉山成、高野和文、村上聡、松村浩由、井上豪、吉村政志、森勇介、医薬化合物アセトアミノフェンの結晶多形制御、第 39 回結晶成長討論会、2015.9.25、同志社びわこリトリートセンタ

一(滋賀・大津市).

19. 新家寛正、杉山輝樹、田川美穂、村山健太、原田俊太、丸山美帆子、森勇介、宇治原徹、Ag ナノ粒子を含んだ NaClO₃ 溶液からの円偏光レーザー誘起キラル結晶化におけるエナンチオ選択的増幅、第 76 回応用物理学会秋季学術講演会、2015.9.13、名古屋国際会議場(愛知・名古屋市).

20. S. Nishimura, H. Y. Yoshikawa, S. Nakabayashi, K. Yuyama, T. Sugiyama, H. Masuhara, Fluorescence microscopic study of laser trapping cluster assembling of hen egg white lysozyme, 2015 年光化学討論会、2015.9.9、大阪市立大学杉本キャンパス(大阪・大阪市).

21. Yo. Mori, M. Maruyama, Y. Takahashi, H. Yoshikawa, S. Okada, H. Adachi, S. Sugiyama, K. Takano, S. Murakami, H. Matsumura, T. Inoue, M. Yoshimura, and Yu. Mori, SELECTIVE CRYSTALLIZATION OF ACETAMINOPHEN POLYMORPH WITH HIGH SOLUBILITY, 20th American Conference on Crystal Growth and Epitaxy (ACCGE-20), 2015.8.3, Big Sky(USA).

22. 森陽一朗、高橋義典、丸山美帆子、池田憲治、福喜多俊、吉川洋史、岡田詩乃、安達宏昭、杉山成、高野和文、村上聡、松村浩由、井上豪、吉村政志、森勇介、高溶解性アセトアミノフェン結晶多形の選択晶出、日本薬学会第 135 年会、2015.3.28、神戸学院大学(兵庫・神戸市).

23. 福喜多俊、丸山美帆子、高橋義典、森陽一朗、池田憲治、吉川洋史、岡田詩乃、安達宏昭、杉山成、高野和文、村上聡、松村浩由、井上豪、吉村政志、森勇介、超音波印加によるアセトアミノフェン準安定形晶出、日本薬学会第 135 年会、2015.3.28、神戸学院大学(兵庫・神戸市).

24. 丸山美帆子、林佑紀、吉村政志、杉山成、吉川洋史、安達宏昭、松村浩由、井上豪、高野和文、村上聡、森勇介、ゲルを用いて育成したタンパク質結晶の成長・溶解ステップダイナミクス、第 44 回結晶成長国内会議(NCCG-44)、2014.11.6、学習院創立百周年記念会館(東京都・豊島区)

25. 富永勇佑、林佑紀、中山智詞、丸山美帆子、高橋義典、吉川洋史、吉村政志、杉山成、安達宏昭、松村浩由、高野和文、村上聡、井上豪、森勇介、レーザーを用いたタンパク質結晶のスパイラル成長誘起、第 44 回結晶成長国内会議(NCCG-44)、2014.11.6、学習院創立百周年記念会館(東京都・豊島区).

26. 林佑紀、丸山美帆子、高橋義典、吉川洋史、吉村政志、橘勝、小泉晴比古、杉山成、安達宏昭、高野和文、村上聡、松村浩由、井上豪、森勇介、X 線トポグラフィによるゲル中タンパク質結晶の結晶欠陥評価、第 44 回結晶成長国内会議(NCCG-44)、2014.11.6、学習院創立百周年記念会館(東京都・豊島区).

27. 富永勇佑、林佑紀、中山智詞、丸山美帆子、高橋義典、吉川洋史、吉村政志、杉山成、松村浩由、安達宏昭、高野和文、村上聡、井上豪、森勇介、フェムト秒レーザーアブレーションを用いたタンパク質結晶の成長制御、第 75 回応用物理学会秋季学術講演会、2014.9.17、北海道大学(北海道・札幌市).

28. 池田憲治、山田利彦、森陽一朗、高橋義典、丸山美帆子、吉川洋史、岡田詩乃、安達宏昭、杉山成、高野和文、村上聡、松村浩由、井上豪、吉村政志、森勇介、医薬化合物アセトアミノフェンの多形晶出に及ぼす溶媒種の影響、日本薬剤学会第 29 年会、2014.5.20、大宮ソニックシティビル(埼玉・さいたま市).

29. 森陽一朗、池田憲治、山田利彦、高橋義典、丸山美帆子、吉川洋史、岡田詩乃、安達宏昭、杉山成、高野和文、村上聡、松村浩由、井上豪、吉村政志、森勇介、超音波による医薬化合物アセトアミノフェンの結晶多形制御、日本薬剤学会第 29 年会、2014.5.20、大宮ソニックシティビル(埼玉・さいたま市).

〔図書〕(計 2 件)

1. 吉川洋史、丸山美穂子、化学同人、「化学」、2017、Vol.72、No.5、pp.21-25

2. 吉川洋史、アドコム・メディア株式会社、0 plus E、2015、Vol.37、No.2、pp.100-102

〔産業財産権〕

出願状況(計 0 件)

取得状況(計 0 件)

〔その他〕

ホームページ等

6. 研究組織

(1) 研究代表者

森 勇介 (MORI Yusuke)

大阪大学・大学院工学研究科・教授

研究者番号：9 0 2 5 2 6 1 8

(2) 研究分担者

吉川 洋史 (YOSHIKAWA Hiroshi)

埼玉大学・大学院理工学研究科・准教授

研究者番号：5 0 5 5 1 1 7 3