

JMB-19K054C

Japan Manned Space Systems Corporation
JAMSS



©NASA/ESA

高品質タンパク質結晶生成サービス
ご利用案内

目 次

ご案内

高品質タンパク質結晶生成サービス「Kirara」について	3
提出書類 提出方法	4
記載情報の開示について	5

実施について

実施の流れ 軌道上結晶化の概要	6
試料の準備と送付 軌道上結晶生成条件の最適化	7
軌道上結晶化の実施	8
結晶化容器	9
結晶化装置	10
結晶化方法	11
成果物の引渡し	12

<u>試料に関する注意事項</u>	13
-------------------	----

<u>サービス実施体制</u>	13
-----------------	----

実験室バイオセーフティ指針抜粋

表1 感染症微生物のリスク群分類	14
表2 リスク群分類と,BSレベル分類の関係,主な作業方法,機器	
表3 BSレベル別施設基準要約	15

契約に関する注意事項

お申込み条件	16
請求権の相互放棄について 知的財産権の帰属について	
軌道上結晶化の中止およびスケジュールの変更	
作業分担について	17

ご案内

高品質タンパク質結晶生成サービス「Kirara」について

宇宙の微小重力環境下では、対流や沈降の影響を受けないことで、地上より高品質なタンパク質結晶の生成が期待できます。

「Kirara」は、お客様のニーズに合わせ、宇宙を利用した高品質なタンパク質結晶を生成・提供する創薬支援サービスです。

なお、タンパク質結晶以外での利用実績も多くあります。

(例：セルロース酵素合成)

「Kirara」では、

弊社独自開発の結晶化装置を、国際宇宙ステーションに設置されたICE Cubes Facility に搭載してタンパク質の結晶化を行います。

装置1台当たり、**20℃設定** で、**96条件（チューブ）** 搭載可能です。

チューブ1本は長さ5.7cm、容量1mLであり、中にタンパク質試料を入れたキャピラリーを挿入します。
(右写真は2連チューブ)



お客様は、専用の「Kirara」お申込データシートを作成するだけで、軌道上でのタンパク質結晶生成に関わる各種書類の作成は弊社が行います。

お申込後、試料の一次評価を行います。安全性が確認された試料について、ご提供いただいた試料と結晶条件にて軌道上で結晶化を実施する試料を調整します。

打上げ後、軌道上での結晶化をおおよそ1ヶ月間実施し、帰還します。

納品形態を下記3つのプランからお選びいただけます。

1. 常温結晶 (結晶の取り出しに一定のスキルが必要)
2. 凍結結晶 (基本プラン、X線回折測定用治具に結晶を固定して返却)
3. X線回折データ (オプション、データ形式で返却)

(プランにより、料金形態が異なります。)

本サービスから得られた成果物および知的財産権は、全てお客様に帰属します。

ご案内

提出書類

1. 申込データシート（申込時に提出）

専用の**高品質タンパク質結晶生成サービス「Kirara」申込データシート**に必要な事項をご記入の上、下記のメールアドレスへご送付ください。

事前に秘密保持契約等の締結もできますので、ご希望の場合にはお問合せください。

申込データシート提出後に、タンパク質試料および各種溶液の組成を追加することはできません。**想定される全ての試薬の記載**をお願いします。

安全上、毒性・病原性のある試料は宇宙船に搭載できません。
対象となるタンパク質およびその原材料や製造工程の**安全性が保証**されていることをご確認ください。

また、**日本国及び米国の輸出入規制対象ではない**こともご確認ください。

2. 申込書（契約時に提出）

タンパク質試料および結晶化溶液をご送付いただく前に契約を締結いたします。

実施内容、保証範囲、知的財産権等についての詳細は、申込書および本サービスの約款にてご確認ください。

提出方法

必要事項を記載した「Kirara」申込データシートを添付の上、下記のメールアドレスへご送付ください。

メール：jamss-kirara@jamss.co.jp
電話：03-3211-2060
宛先：JAMSS Kirara 担当



※上記アドレスには申込データシートのみ送付下さい。試料情報詳細の送付先は申込受付後、改めてご連絡します。

ご案内

記載情報の開示について

お客様よりお預かりする秘密情報*は、お客様の同意なくして、本サービスの目的外に使用せず、第三者に漏洩しません。お預かりする情報の一部は、本サービスの目的のために、米国NASA／欧州ESA等に対し限定的に開示します。

宇宙ステーション搭載に関わる安全審査のため、
以下の情報は米国NASA／欧州ESAへ開示します。

- ・タンパク質試料の識別子**
- ・タンパク質試料の最大濃度
- ・結晶化溶液の組成、最大濃度、安全データシート

安全性と輸出入の法的規制判断のため、
以下の情報は輸送業者へ開示します。

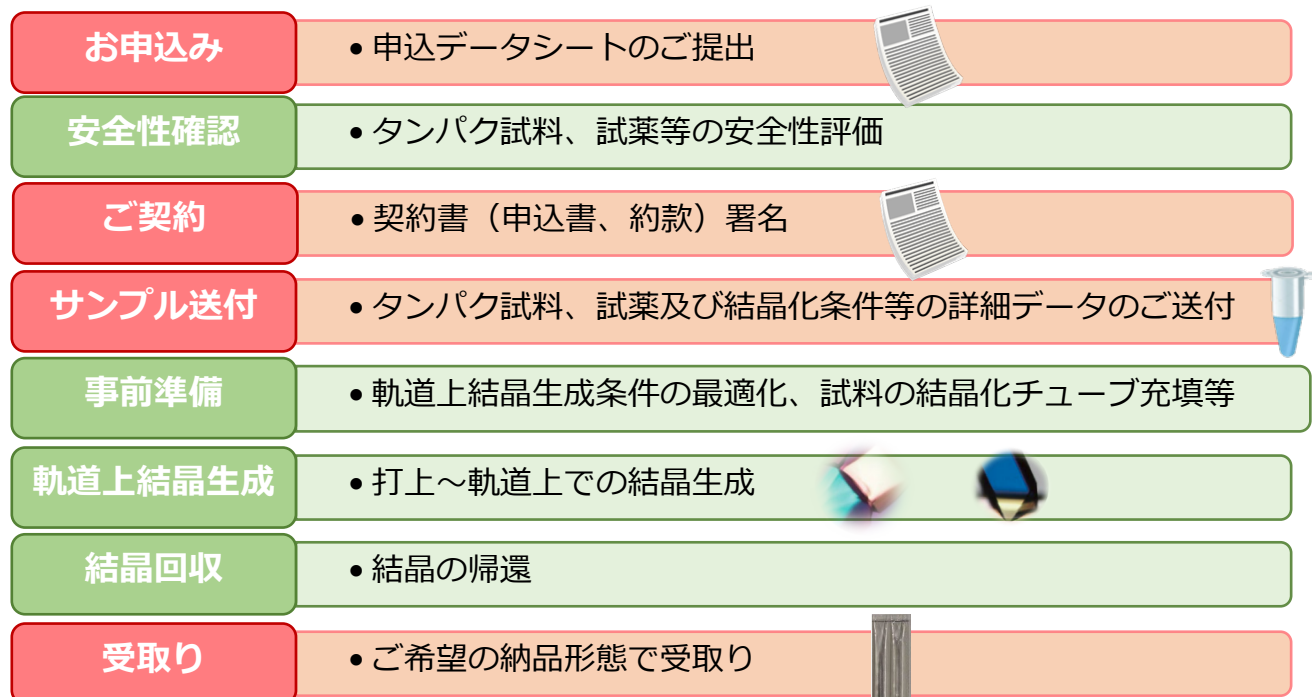
- ・タンパク質試料の識別子**
- ・タンパク質の最大濃度
- ・タンパク質の由来となる生物種
- ・タンパク質の天然／組換えの別および発現系
- ・結晶化溶液の組成、最大濃度、安全データシート

* お預かりする秘密情報とは、ご提出いただく「高品質タンパク質結晶生成サービス「Kirara」申込データシート」及び、契約締結後に提出いただく試料に関する情報で、お客様によって秘密である旨を明示いただいた情報です。安全審査、通関、検疫に関連して、申込データシートに記載した以上の情報開示が求められた場合は、その開示範囲と可否についてお客様にご相談させていただきます。

** タンパク質試料の正式名称の開示は必ずしも必要ありません。

実施について

実施の流れ



軌道上結晶化の概要

打ち上げ

射場: アメリカケネディ宇宙センター

打ち上げ機: SpaceX/Dragon

結晶生成実験

場所: 国際宇宙ステーション
欧州実験棟/Columbus

温度: $20 \pm 2^{\circ}\text{C}$

期間: 約 1 ヶ月

試料回収

帰還地点: 大西洋上

帰還宇宙船: SpaceX/Dragon

実施について

試料の準備と送付

契約締結後、タンパク質試料ならびに各種溶液をご送付いただきます。
輸送はお客様負担になります（所在地が海外の場合、通関処置を含む）。
ご送付いただいた試料を用いて、事前に結晶化条件の最適化を行い、
その後、宇宙実験に使用します。

溶液	液量※	備考
タンパク質溶液	50 μ l 以上	結晶化濃度でお願いします※※
結晶化溶液	10ml 以上	
バッファ溶液	10ml 以上	結晶化溶液から沈殿剤を除いた溶液

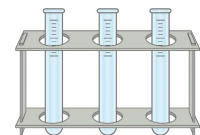
※ 結晶化チューブ 1 本分の液量

同じタンパク質を複数の化合物で結晶化または同じ条件で結晶化チューブを複数本使用したい場合は、結晶化チューブ1本あたりの送付するタンパク質溶液量を減らすことができます。目安としては、結晶化チューブ 1 本追加ごとに20 μ l程度です。条件により異なりますので、希望の場合はお問合せ下さい。
凍結する場合は、サンプルの品質を維持するために、サンプルを2つのチューブに分割することをお勧めします。1つは結晶化条件最適化用（30 μ l以上）、もう1つは宇宙実験用（25 μ l以上）です。なお、品質維持のために、1チューブに25 μ l以上の液量をご準備下さい。

※※ 結晶化濃度とは、お客様の通常の結晶化と同じ濃度です。5～100 mg/mlであると予想しています。

凍結結晶またはX線回折データでの納品をご希望で、溶液の耐凍結性を事前に確認できていない場合は、結晶凍結作業前にクライオプロテクトンについてお問い合わせさせていただきます。改めて、クライオプロテクトン入りの溶液送付をお願いする場合があります。

軌道上結晶生成条件の最適化



申込データシートに記載の結晶化条件を参考に、弊社にて軌道上結晶生成に適した条件の最適化を行います。最適化に当たり、お預かりしたタンパク質試料および結晶化溶液の一部を使用させていただきます。実施期間は、約1ヶ月です。なお、最適化された宇宙実験向け結晶化条件は、別途お客様へご連絡いたします。

実施について

軌道上結晶化の実施

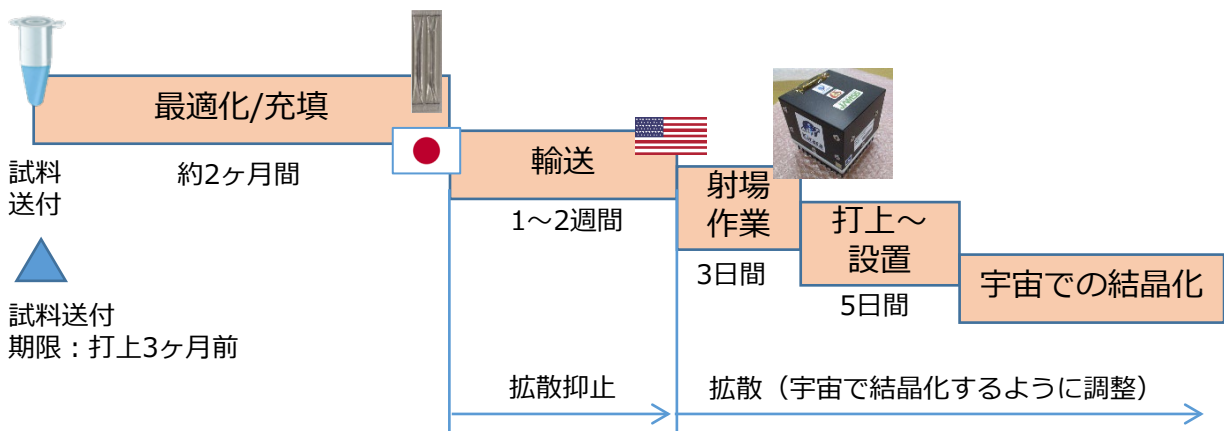
軌道上の結晶化は、お預かりしたタンパク質試料を弊社開発の結晶化装置に搭載し、国際宇宙ステーション（ISS）に設置されたICE Cubes Facility（欧州実験棟）内で、主にカウンターディフュージョン法（液々拡散法）により実施します。

ICE Cubes Facility に搭載後は、装置の開閉は行われず、**20±2℃の温度環境下で約1ヶ月**結晶化が行われます。

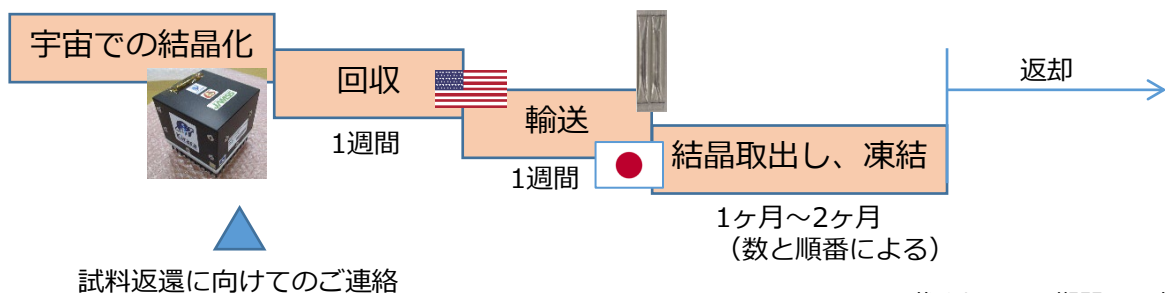
使用するキャピラリーへのタンパク質溶液の充填、結晶化容器への溶液の充填は地上で行います。

結晶化チューブへの充填作業後、外部からストッパーを用いて溶液の拡散を抑止します。ストッパーは搭載前に打上射場で取り外します。国際宇宙ステーション到着後、速やかに結晶化が始まるよう、タンパク質溶液と結晶化溶液の濃度を調整します。

<結晶化開始までのタイムライン>



<返却までのタイムライン（凍結結晶の場合）>



※記載されている期間は目安です

実施について

結晶化容器

結晶化には、高いガスバリア性を持つPET製シートでできた細長い筒状の袋（結晶化チューブ）2個からなる容器（C-SGT;右図）を使用します。全長5.7cm、内径5mmの1つの袋に、ガラスキャピラリーが最大2本入り、袋毎に結晶化条件を設定することができます。

中性子結晶解析用の大型結晶をご希望の場合には、専用の石英キャピラリーが選択可能など、様々な結晶化手法や結晶サイズに対応可能です（以下、参照）。
ご要望に応じて提案もさせていただきます。



事前の条件検討でCD法かDPOC法かを判断、最適方法で搭載します。

手法	CD 法 (Counter-diffusion)				LC DM 法* (Large bore capillary with a dialysis membrane)				DPOC 法** (Diffusion pair with osmotic concentration)
タイプ	0.5*35 Cap	0.7*35 Cap	2*18 LC	2*18 QLC	2*18 LC DM	2*18 QLC DM	2*32 SLC DM	2*32 QSLC DM	DPOC
	標準品 内径0.5mm 直管	内径0.7mm 直管	主要部内径2mm 異径管	主要部内径2mm 異径管	主要部内径2mm 異径管	主要部内径2mm 異径管	内径2mm 直管	内径2mm 直管	内径1mm 直管
素材	ガラス	ガラス	ガラス	石英	ガラス	石英	ガラス	石英	シリコンゴム
透析膜	—	—	—	—	+	+	+	+	—
長さ (mm)	35	35	18	18	18	18	32	32	39.5
備考	標準品	大きめ結晶	大型結晶	大型結晶 中性子解析	大型結晶	大型結晶 中性子解析	大型結晶	大型結晶 中性子解析	蒸気拡散法と類似の原理 シーディング可能
本数 /袋	2	2	1	1	1	1	1	1	2

実施について

結晶化方法

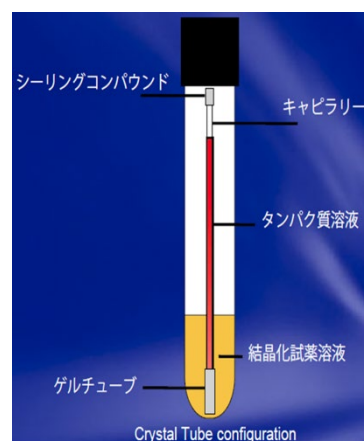
CD 法 (Counter-diffusion) :

カウンターディフュージョン法とはキャピラリー中の蛋白質試料と、結晶化試薬を相互に拡散させる結晶化方法です。¹⁾

タンパク質分子はキャピラリーの中から外に、結晶化試薬分子はキャピラリーの外から中に拡散することにより、キャピラリー内で濃度勾配を形成します。キャピラリー内には経時的に広範囲の濃度条件が実現し、結晶生成条件に到達したところから結晶生成が始まります。

外液の結晶化試薬濃度を高めに設定することで、容易に広範囲の結晶生成条件を探索できるため、1本のキャピラリーの中で無限の結晶化条件をスクリーニングしていることになります。

本サービスで用いるカウンターディフュージョン法は、ガラスキャピラリーの先にアガロースのゲル入りシリコンチューブを取り付ける、ゲルチューブ法 (GT法) です。^{2) ,3)}



1) Garcia-Ruiz, J.M., Moreno, A.: Acta Cryst., D50, 484-490(1994)

2) Tanaka et al., J. Synchrotron Rad., 11, 45-48(2004)

3) Takahashi et al., Int. J. Microgravity Sci. Appl., 36, 360107(2019)

LC DM 法 (Large bore capillary with a dialysis membrane) :

キャピラリーとゲルチューブの間の透析膜を介して結晶化溶液をタンパク質溶液中に拡散させる手法です。

中性子回折実験用の大型結晶の生成が可能です。また、キャピラリーからタンパク質の漏出を抑えたいときにも有効です。³⁾

DPOC 法 (Diffusion pair with osmotic concentration) :

シリコンチューブ内にタンパク質溶液と結晶化溶液を連続して充填して拡散対を形成、シリコンチューブ内の拡散と外側の結晶化溶液との浸透圧差による濃縮で結晶を生成する手法です。

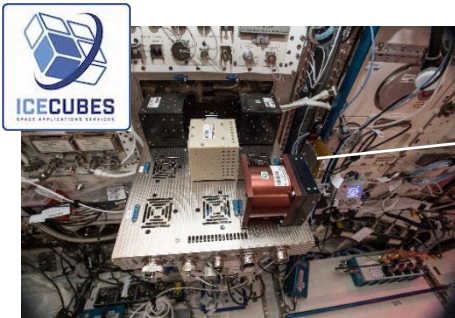
蒸気拡散法と類似の溶質濃度変化が期待できます。³⁾

実施について

結晶化装置

結晶化装置には、弊社独自開発の小型恒温槽を使用します。装置1台当たり、96条件まで搭載が可能です。結晶化実験中の温度環境は、 $20\pm 2^{\circ}\text{C}$ です。

結晶化装置は、国際宇宙ステーション（ISS）到着後、宇宙飛行士によりISSヨーロッパモジュール内のICE Cubes Facility に設置されます。設置後の温度維持は自動で行われ、地上からは入力される電流値をモニタします。回収後、搭載した温度ロガーのデータで内部温度を確認できます。



国際宇宙ステーション内
ICE Cubes Facility (ICF)

ICF内のトレイに設置され
内部に静置される。



結晶化装置

実施について

成果物の引渡し

宇宙から帰還した結晶は、弊社が日本に輸送します。結晶は、申込みデータシートに記載の希望納品形態で引渡しをさせていただきます。引渡し場所は、日本国内の弊社再委託先（コンフォーカルサイエンス社）となります。引渡し場所からの**輸送はお客様負担**になります（所在地が海外の場合、通関処置を含む）。凍結治具の弊社再委託先への輸送も同様です。なお、X線回折をご希望の場合は、データでの返却になります。

納品形態プラン	補足
1) 常温結晶	C-SGTでの納品になります。 結晶の取り出しには一定のスキルが必要です。 事前講習などご相談下さい（オプション契約）。
2) 凍結結晶 (基本プラン)	凍結輸送のため、ドライシッパー（例：CX100, CXR500）、ドライシッパーケース、 SHIPPING ケーン、クライオピン、ループ、クライオバイアル、固定器具（例：Uni-puck）、追加溶液をご用意頂く必要があります（別途、型番など申請フォームで提示頂きます）。輸送業者はご紹介できます。
3) X線回折データ	オプション契約になります。X線回折設備は英国のDiamond Light Source (DLS) を使用し、データをお送りします。 ご要望があれば構造解析まで可能です。

帰還後、結晶の成長を観察し、お客様へ下記の評価基準にて結晶生成状況をご連絡いたします。評価基準の結果が2以上の結晶については、写真を添付いたします。

結晶評価基準

1. No change
2. precipitant, amorphous, oil
3. Crystals but not good for X-ray diffraction exp.
4. Crystals good enough for X-ray diffraction exp.

お客様による結晶生成状況のご確認後、結晶凍結のご希望をご連絡いただきます。

試料に関する注意事項

結晶生成温度

軌道上結晶生成は $20\pm 2^{\circ}\text{C}$ で実施されます。

タンパク質の安定性

試料の充填から回折実験までおよそ3ヶ月間を予定しています。
タンパク質試料の長期安定性に問題がある場合は、お知らせ下さい。

カビ等の発生防止

カビ等の発生防止のため、溶液のフィルター滅菌を推奨します。
防腐剤の添加は、結晶化条件に影響を与える場合があります。
使用の場合は、申込データシート内の【希望条件・その他】欄に防腐剤名と添加量をご記入ください。

実施後の試料の取り扱い

試料に残量がある場合は、納品後半年間は弊社再委託先にて保管いたします。
半年経過後は、不活化処理を行い、適切に処分いたします。返却の希望がある場合には、申込データシート内の【希望条件・その他】欄にご記入ください。**輸送はお客様負担**になります。

サービス実施体制

Japan Manned Space Systems Corporation
JAMSS

- ◆サービス全体とりまとめ
- ◆結晶化装置（小型恒温槽）開発



コンフォーカルサイエンス社
◆結晶化容器製造
◆結晶化条件最適化 等

spaceapplications
SERVICES



欧州ベルギー企業
◆設置場所（ICE Cubes Facility）提供
◆打上・回収機会提供
◆ESA安全審査対応 等

実験室バイオセーフティ指針抜粋

表 1 感染性微生物のリスク群分類

リスク群 1	（個体および地域社会へのリスクは無い、ないし低い）
ヒトや動物に疾患を起す可能性の無い微生物。	
リスク群 2	（個体へのリスクが中等度、地域社会へのリスクは低い）
ヒトや動物に疾患を起す可能性はあるが実験室職員、地域社会、家畜、環境にとって重大な災害となる可能性のない病原体。実験室での曝露は、重篤な感染を起す可能性はあるが、有効な治療法や予防法が利用でき、感染が拡散するリスクは限られる。	
リスク群 3	（個体へのリスクが高い、地域社会へのリスクは低い）
通常、ヒトや動物に重篤な疾患を起すが、通常の条件下では感染は個体から他の個体への拡散は起こらない病原体。有効な治療法や予防法が利用できる。	
リスク群 4	（個体および地域社会へのリスクが高い）
通常、ヒトや動物に重篤な疾患を起し、感染した個体から他の個体に、直接または間接的に容易に伝播され得る病原体。通常、有効な治療法や予防法が利用できない。	

表 2 リスク群分類と、BSレベル分類の関連、主な作業方式、機器

リスク群	BSレベル	実験室の型	作業方式	安全機器
1	基本－ BSレベル 1	基本教育、研究	GMT	特に無し；開放型作業台
2	基本－ BSレベル 2	一般医療；診断 検査、研究	GMT +保護衣、 バイオハザード標識	開放型作業台 +エアロゾル発生 の可能性がある場合はBSC
3	封じ込め－ BSレベル 3	特殊診断検査、 研究	BSレベル 2 +特別な保護衣、 入域の制限、 一定気流方向	全操作を BSC/ないし、 その他の封じ込め機器 を用いて行う
4	高度封じ込め 実験室－ BSレベル 4	特殊病原体施設	BSレベル 3 +入口部はエアロック、 出口にシャワー、 特別な廃棄物処理	クラスⅢ BSCまたは 陽圧スーツ +クラスⅡ BSC、 （壁に固定した） 両面オートクレーブ； 給排気は濾過

略語：BSC,生物学的安全キャビネット；GMT,基準微生物実験技術（本指針第Ⅳ部参照）

実験室バイオセーフティ指針抜粋

表3 BSレベル別施設基準要約

	BSレベル			
	1	2	3	4
実験室の隔離 ^a	不要	不要	要	要
汚染除去時の実験室気密封鎖性能	不要	不要	要	要
換気： 内側への気流 制御換気系 排気のHEPA濾過	不要 不要 不要	望ましい 望ましい 不要	要 要 要 / 不要 ^b	要 要 要
入口部二重ドア	不要	不要	要	要
エアロック	不要	不要	不要	要
エアロック + シャワー	不要	不要	不要	要
前室	不要	不要	要	—
前室 + シャワー	不要	不要	要 / 不要 ^c	不要
排水処理	不要	不要	要 / 不要 ^c	要
オートクレーブ： 現場処理 実験室内 両面オートクレーブ	不要 不要 不要	望ましい 不要 不要	要 望ましい 望ましい	要 要 要
生物学的安全キャビネット	不要	望ましい	要	要
職員安全モニタリング設備 ^d	不要	不要	望ましい	要

a：一般交通より、環境的、機能的に隔離。

b：排気系の位置による（第4章参照）。

c：実験室内で取り扱われる病原体による。

d：例、覗き窓、有線テレビ、2方向通信系。

契約に関する注意事項

お申込み条件

お申込みには以下の条件を満たす必要があります。

- (1) 結晶化実績のある試料であること。結晶化実績のない試料の場合は、別サービスのご提案をさせていただきます。
- (2) タンパク質試料と原材料および製造プロセスの安全性、かつ、ヒトに対して毒性および病原性を有する可能性がないこと。
- (3) 日本および米国における輸出禁止もしくは輸入禁止の対象品目に該当しないこと。

請求権の相互放棄について

国際宇宙ステーションを活用する実験やサービスにおいては、参加国や関係者による損害賠償責任に関する請求権の相互放棄についての国際条約※の内容が適用されます。本サービスにおいても、同様に関係者相互において請求権を放棄することに御了承の上、御申込ください。

※「民生用国際宇宙基地のための協力に関するカナダ政府、欧州宇宙機関の加盟国政府、日本国政府、ロシア連邦政府及びアメリカ合衆国政府の間の協定」

知的財産権の帰属について

本サービスから得られた成果物および成果物から発生する一切の知的財産権は、全てお客様に帰属します。当社およびその再委託先は本サービスより得られた成果物に関し、一切の権利を主張いたしません。

軌道上結晶化の中止およびスケジュールの変更

宇宙船の打ち上げ・帰還時期の遅延等により、やむを得ず宇宙での結晶化が中止またはスケジュールが変更されることがあります。あらかじめご了承ください。

また、以下を含むサービス継続への困難が生じた場合、お客様と事前に協議の上、対象試料についてサービスを中止させて頂く場合があります。

- (1) 一定期間を経ても結晶化の再現ができない
- (2) 宇宙での結晶化に適さない試料であることが判明
- (3) NASA/ESAの要請による試料等の追加の情報開示についてお客様の同意を得られない
- (4) 試料が輸出入管理規制対象である

契約に関する注意事項

作業分担について

項目	内容	お客様	当社 (再委託先含む)
本サービスの実施に必要な情報の提供	・ Kirara申込データシートに必要事項を記載し、送付 ・ 軌道上結晶化実施のための、搭載する試料の安全性評価および搭載判定に必要な情報を提供	○	—
試料の準備と送付	・ 結晶化が可能な純度および濃度のタンパク質試料を準備 ・ 結晶化が可能なリザーバー溶液の組成を決定し、準備 ・ 上記、タンパク質試料とリザーバー溶液を当社指定施設へ送付 ・ 宇宙での結晶化条件検討に必要なデータの提示 ※輸送に関わる費用等はお客様のご負担となります。	○ (※)	—
書類作成 (安全審査・輸送・運用源泉)	・ 搭載する試料の安全性評価に関わる書類の作成と申請業務 ・ 搭載する試料の輸出入を含む輸送に関わる書類の作成と申請業務 ・ 軌道上での運用に関わる書類の作成と申請業務	—	○
結晶化条件検討 (地上実施)	・ お客様より提供される既存手法により結晶化の再現の確認 ・ ゲルチューブ法を用いた、軌道上での結晶化に適した条件検討の実施 ※結晶化条件検討の過程でお客様にお問い合わせさせて頂くことがあります。	— (※)	○
結晶化試料の準備	・ 搭載する試料のチューブへの充填	—	○
射場への輸送	・ 搭載する試料を打上機射場までの輸送（搭載試料を一括で輸送）	—	○
軌道上結晶化	・ 軌道上結晶化を実施するために必要な打上げ機会を提供 ・ 軌道上でのタンパク質結晶化機会の提供	—	○
米国からの輸送	・ NASA施設から日本へ成果物の輸送（搭載試料を一括で輸送）	—	○
結晶生成状況の報告	・ 結晶生成状況を確認し、お客様へ御報告	—	○
結晶取出し 凍結	・ 得られた結晶の取出し条件を決定、結晶を取出し ・ 取出した結晶の凍結 ※凍結及びその輸送に必要な備品類は、お客様に準備頂く必要があります。	— (※)	○
回折データ取得 立体構造解析 (オプション)	・ 凍結結晶を用いて、英国DLSにて回折データの取得 ・ 回折データによる立体構造解析	—	(お客様の御要望により有償にて実施可)
お客様への輸送	・ 成果物を当社指定施設よりお客様への輸送 ※輸送に関わる費用等はお客様のご負担となります。 ※成果物の希望納品形態により、お客様にてご準備いただく備品が異なります。 ※詳細は別途ご相談ください。	○ (※)	—

- ◆ 本利用案内に記載の条件と本サービスに関わる約款及び申込書との間に記載の条件に相違があったときは、約款及び申込書に記載の事項が優先するものとします。
- ◆ 本利用案内に掲載されるサービス内容は予告なしに変更される場合があります。