

第15回 ▶ たんぱく質の動きをはかる

動きを捉える 新時代の 電子顕微鏡

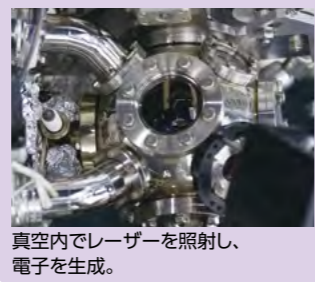
現在の電子顕微鏡では、原子や分子の動きをリアルタイムに、高解像度で観察することは難しい。それに対し、宇宙の謎の解明に使われてきた加速器用電子ビームを改良し、分子レベルでのたんぱく質の動画観察を目指すのが、名古屋大学未来材料・システム研究所の西谷智博特任准教授と同大学院理学研究科の成田哲准教授だ。

45年ぶりの技術革新

「電子顕微鏡で、光学顕微鏡の光源に当たるのが電子ビーム源ですが、電子ビームを生成する原理は過去45年間、変わっていません。私たちはここを変えて、たんぱく質など生体試料の動きをリアルタイムに観察できる電子顕微鏡の開発を目指しました」。こう語るのは名古屋大学の西谷智博特任准教授だ。

透過型電子顕微鏡では、対象物に電子ビームを照射し、透過した電子の密度を基に、構造などを画像化する。分子の瞬間の「構造」は観測できるが、その「動き」を捉えるには至っていない。その理由は電子ビームにある。現在の高分解能の電子顕微鏡では、極小に先を尖らせた金属に強い電界をかけて電子ビームを生成する電界放出型電子源が多く使われているが、この方法では電子ビームの時間や空間の精密な制御は困難だ。また、電子密度が低く、はっきりした画像1枚を得るためにはビームを数秒間、照射しなければならないため、リアルタイムの情報が必要となる「動き」は観察できない。

「光を当てると電子が飛び出す半導体フォトカソードを、ビーム源に使うことを



真空内でレーザーを照射し、電子を生成。

なりた あきひろ
成田 哲博

名古屋大学 大学院理学研究科
附属構造生物学研究センター
准教授

研究分野は、生物物理学・構造生物学・電子顕微鏡。風戸研究奨励賞(2007年)の受賞をきっかけに西谷さんと知り合い、共同で研究に取り組む。電子顕微鏡写真画像解析法の開発を通して、たんぱく質の動態と機能や制御メカニズムを探る。

にしたに ともひろ
西谷 智博

名古屋大学
未来材料・システム研究所
特任准教授

加速器向け電子ビームの研究者から、革新的な電子ビーム源の開発へ。2015年にNEDO Technology Commercialization Programで最優秀賞を受賞。同年ベンチャー企業Photo electron Soulを設立、取締役に就任し、起業家としての顔も併せ持つ。

考えました。光を効率よく電子に変換できるので飛び出す電子の密度が高く照射時間を短縮できますし、光は制御が容易なので当てる時間や面積を変えることで多彩な電子ビームを生み出せるのです」と西谷さん(図1)。

宇宙研究の技術を応用

半導体フォトカソードはもともと、素粒子原子核実験用の電子ビーム源として開発された。そのような実験では、電子ビームとその反粒子である陽電子を限りなく光に近い速さまで加速し、正面衝突させることで、宇宙誕生の瞬間であるビッグバンに近い高いエネルギー状態を作り出す。粒子を光の速さまで

加速させるには、高エネルギー加速器という巨大な装置からなる大型施設が必要だ。「大学院時代から、加速器用電子ビーム源の開発に携わってきました。莫大な費用がかかる加速器施設建設では、予算獲得が常に課題になっていました。研究開発の続行が困難になる中、それまでの成果を生かす新たな展開先として電子顕微鏡への応用を考えるようになりました」と西谷さんは振り返る。

しかし、加速器用の電子ビーム発生装置は大きさが数メートル、重さも数百キログラムと大きく、電子顕微鏡の上に搭載するには巨大過ぎる。従来は巨大な施設で使用するため、産業利用向けに小さくする必要がなかったのだ。西谷さ

んは基本設計から見直し、試行錯誤の末に従来品よりはるかに小さい高さ約50センチメートル、重量70キログラムの電子ビーム発生装置の開発に成功した。

もう1つの問題が、半導体フォトカソードの耐久性だった。加速器に使われている半導体フォトカソードは、ガリウムヒ素を材料とする半導体で表面にはセシウムの薄膜がコーティングされている。可視光の照射で電子ビームを生成するが、セシウムの薄膜は劣化しやすく、耐久性が低かった。西谷さんは、ガリウムヒ素を青色LEDの材料である窒化ガリウムに替えることで、耐久性が大幅に向上することを見いだしていた。そこで、名古屋大学の天野浩教授に窒化ガリウムを使った青色半導体フォトカソードの共同開発を提案したのだ。「面白い、ぜひやろう」と快諾してくださり、翌年には従来の20倍以上の耐久性を持つ青色半導体フォトカソードの開発に成功しました。

仲間と共に世界を変える

顕微鏡への応用でタグを組んだのは、構造生物学研究センターでたんぱく質の構造や機能を研究する成田哲博准教授だ。10年ほど前に若手科学者を対象とした風戸研究奨励賞の授賞式で意気投合し、「サークル活動」と称した研究開発を続けてきた。現在は開発した電子ビーム源を取り付けた電子顕微鏡を使い、実際に価値を示せるデータを集めているところだ。1000分の1秒のパルス照射により、動く試料をぶれずに撮影することに成功している(図2)。

電子ビーム源の取り付けは、なんと自分達で行ったという。「本当に使えるのかを確かめるため、とにかくやってみよう」と古くなった電子顕微鏡に取り付けたのです。車に別のメーカーのエンジンを載せるような非常識なことでした。顕微鏡メーカーからは設置から撮像可能までの調整に数週間がかかると言わ

れたのですが、実際には設置に25分程度、調整に10分程度とあっという間に最初の像が得られたのです。想定外のことでも記録の準備をしておらず、大慌てでスマートフォンで撮影しました」と西谷さんは笑う。

旧式の顕微鏡にも簡単に取り付けられることを確認し、透過型顕微鏡を使ったデータも順調に集まりつつある。今後の応用の1つが、溶液中のたんぱく質の高分解能での動態観察だ。現在の主流は2017年のノーベル化学賞受賞でも話題になったクライオ電子顕微鏡だが、凍結試料を観察するため、たんぱく質が動いている様子は観察できない。一方、溶液中ではブラウン運動と呼ばれる分子の不規則な運動により、通常の方法ではぶれてしまう。

「たんぱく質の機能解明には、形状の変化や動きの観察が必要です。1秒に1回など時間間隔をおいてパルス撮影することによって、ブラウン運動によるぶれと照射ダメージを同時に抑え、たんぱく質が溶液中で動いている様子を、長時間、高い分解能で観察できます。溶液中の分子の動きを高分解能で観察する技術は、たんぱく質に限らず、食品、医薬品、化粧品、染料、接着剤など非常に多様な分野に広がる大きな可能性があります」と成田さんは期待を寄せる。

起業で膨らむ期待

西谷さんは2015年7月、ベンチャー企業「Photo electron Soul(フォトエレクトロソウル、名古屋市)」を立ち上げ、今年2月には出資型新事業創出支援プログラム(SUCCESS)からの出資も決定した。現在は、従来にはない時間的にも空間的にも調整可能な電子ビームが発生できる半導体フォトカソードの強みを生かし、半導体検査装置用の電子ビーム源としての受託販売を開始している。電子顕微鏡の他、金属用3Dプリンターや半導体の集積回路の電子線描画装置など応用先も広がっていく計画だ。「基盤技術の刷新は世界を変えられる」という2人の言葉通り、革新的な電子ビームが「見る」技術と「作る」技術の発展をけん引していこう。

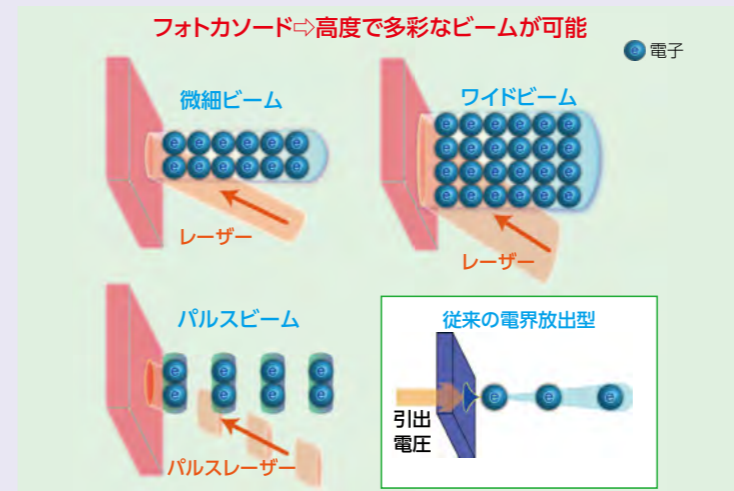


図1 半導体フォトカソードの長所は、空間と時間構造を詳細に調整できる多彩な電子ビームを出せること。試料の動きに合わせて短いパルスビームを照射することで、動いている分子を止めたように捉えることができる。1回の照射時間だけでなく線量も細かく調整できるので、損傷を受ける様子などを詳細に撮像できる。

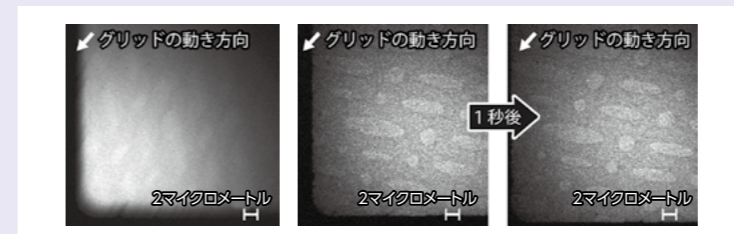


図2 従来技術の直流ビームによる撮像 (左) と半導体フォトカソードビームによる撮像 (100分の1秒間隔のパルスを照射) (右) の比較。

図2 毎秒約1マイクロメートルで平行に動く試料をパルス電子ビームによりショット撮影した。用いた試料は、パターンを刻んだカーボングリッド。従来技術では動きがあるとぶれてぼやけてしまうが、半導体フォトカソードビームを用いるとぶれない鮮明な画像が得られる。