

高速原子間力顕微鏡

安藤敏夫、古寺哲幸、内橋貴之（金沢大学理工研究域数物科学系）

これまで我々は、タンパク質の静止構造やタンパク質に付けた光学プローブの動態から、タンパク質が機能する仕組みを推測するしかなかった。それ故、動作中のタンパク質分子を高時間空間分解能で直接観察することは生物科学における大きな夢であった。この長く待望されてきた夢の観察を実現すべく、安藤は1993年に高速原子間力顕微鏡（高速AFM）の開発に着手した。AFMはどのような物質であれ、環境を選ばずに、対象を高解像で観察できる唯一の顕微鏡ではあるが、1画像を撮るのに、最低でも30秒（通常は分のオーダー）の時間がかかる。

開発の初期段階では、高速スキャナー、高速振幅計測器、高い共振周波数と小さいばね定数を併せ持つ微小カンチレバー、この微小カンチレバーに利用可能な光てこ光学系、といった要素技術の開発を進めた。2001年の最初のプロトタイプ機[1]でミオシンVの観察を行ったが、高速性と低侵襲性が不十分であることが判明した。この結果を受け、次に我々は、スキャナーの望ましくない振動を抑制し且つ高速応答性を与えるアクティブダンピング技術、高速性と低侵襲性を両立させる新しいフィードバック制御技術を開発した。これらの何年にも亘る努力の結果、ついに、実用レベルの性能を有する高速AFMを2008年に完成させた[2]。

高速AFMの速度性能を表わすフィードバック帯域は現在では100kHzに達し、それ故、機能を損なうことなく生体分子を12フレーム/秒（fps）以上の速度で撮影可能である。現在では、タンパク質がどのように動作するかを見出すために、タンパク質分子の動的プロセスを高速AFMで撮影することは一般的に行われるようになりつつある[3]。例えば、光に応答するバクテリオロドプシン[4]、アクチン線維上を歩行するミオシンV[5]、構造変化が回転伝搬するF₁-ATPase[6]が反駁の余地のない明快さで可視化された。これらの動画像にはこれまで推測されてきた分子動作に加え、これまで誰も気づいていなかった動作も同時に現れ、それ故、それらタンパク質の機能メカニズムに大きな洞察を与えた。

参考文献

1. T. Ando et al. PNAS USA **98**, 12468-12472 (2001).
2. T. Ando et al. Prog. Surf. Sci. **83**, 337-437 (2008).
3. T. Ando et al. Chem. Rev. **114**, 3120-3188 (2014).
4. M. Shibata et al. Nat. Nanotechnol. **5**, 208-212 (2010).
5. N. Kodera et al. Nature **468**, 72-76 (2010).
6. T. Uchihashi et al. Science **333**, 755-758 (2011).

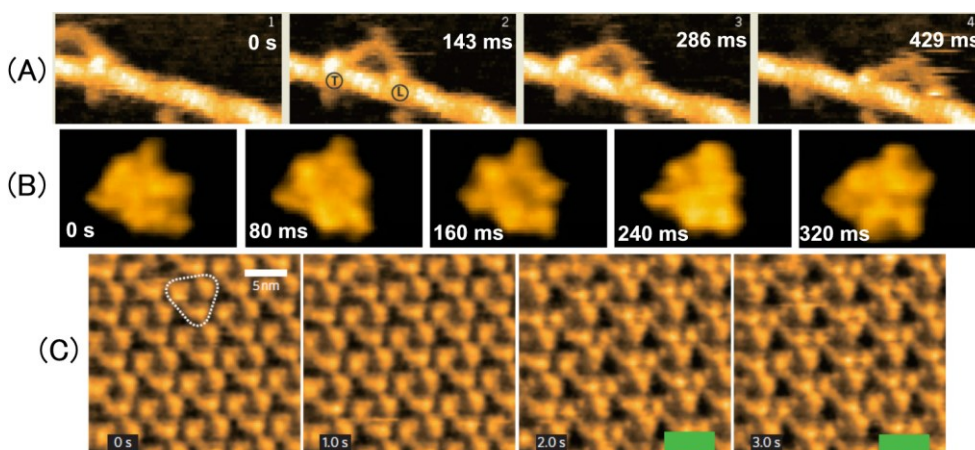


図1. 高速AFMが捉えた動作中のタンパク質分子。(A)アクチン線維上を歩行するミオシンV、(B)構造変化が回転伝搬するF₁-ATPase、(C)光に応答するバクテリオロドプシン。イメージング速度7 fps (A), 12.5 fps (B), 1 fps (C)。

高速原子間力顕微鏡ナノエクスプローラ™

岡田孝夫、小谷則遠、森居隆史(株式会社 生体分子計測研究所)

(株)生体分子計測研究所は高速 AFM が持つポテンシャルに着目し、約 10 年前より金沢大学安藤研究室と連携し、その製品化を目指してきた。安藤研究室が海外の 5 つの大学と進める「高速バイオ AFM 国際コンソーシアム」の活動に加わり、その参画機関に高速 AFM の試作機を製造・供給した。この活動を通して、高速 AFM の要素技術、及び、製造のノウハウを蓄積した。また、アプリケーション開発も担ってきた。2011 年からは、安藤研究室で開発した高速 AFM をナノエクスプローラ(NanoExplorer, NEX)として商品化し、国内外の大学・研究機関向けに、製造と販売を行い、サポートサービスを提供している。

NEX は、生理的溶液環境下にある生体分子を動画観察ができる世界市場に 2 つしかない製品の内のひとつである。本製品は 1 画像を最速 0.05 秒で撮ることができ、従来の AFM では不可能であった高速動画観察が可能である。また、高速性能の副次効果として、床振動や機械系のドリフトの影響を受けにくい。更には、装置パラメータの変更の効果が画像に直ぐ現れるため、従来の AFM より操作性に優れている。従来の AFM 装置の市場は成熟化しており、価格競争も激化し、市場規模が年々縮小傾向にある中で、静止画から動画への質的变化をもたらした本製品は新しい成長市場を生み出しつつある。実際、本製品は既に国内外の多くの機関に販売され、海外では、フランス、アメリカ、オランダ、カナダ、オーストラリア、スイスなどで利用されている。NEX の価値を認識し、複数台を購入して頂いた海外の研究室もある。また、アメリカ、ヨーロッパのみならず、中東やアジア諸国からの引き合いが続いており、海外への更なる販売拡大が見込まれる。

本製品を購入した研究室では、これまでに種々の膜タンパク質の動態、膜構造切断タンパク質の動態、抗原・抗体反応、アミロイド線維や膜孔形成タンパク質などの自己集合過程、DNA と酵素の相互作用、イオンチャネルの開閉、核膜孔での輸送過程など、



図 2. 高速 AFM ナノエクスプローラ™

生体分子動態のリアルタイム観察が進められている。また、ニューロンなどの細胞の動態観察も進められている。このような観察ができる製品は NEX 以外にはなく、それ故、今後ユーザーの拡大が進むことは確実である。

2015 年から、試料ステージ走査に代わるプローブ走査方式の高速 AFM (PS-NEX) の販売も開始した。PS-NEX は大きく重たい試料も利用可能であり、蛍光顕微鏡などと組み合わせることも可能である。それ故、生体分子の基礎研究に更に貢献すると共に、将来は創薬等ライフサイエンス全般の発展にも貢献するものと期待される。

NEX はバイオ分野以外でも利用されている。例えば、半導体レジストの現像過程やナノバブルの崩壊といった動的現象の観察にも用いられるようになってきていることから、PS-NEX の登場により、今後、広範な工業材料分野のナノ解析ツールとしても利用が拡大するものと見込まれる。

生物物理学は常に新しい計測技術を生み出し、その利用を通して発展して来た。NEX が新しい計測技術として生物物理学の発展に益々お役に立てることを願っています。