

## クライオ電子顕微鏡が拓く 生命科学の未来

難波 啓一

大阪大学大学院生命機能研究科  
大阪大学 日本電子YOKOGUSHI協働研究所  
理化学研究所放射光科学研究センター



「生命とは何か?」. エルヴィン・シュレディンガーは問いかけた. 量子力学の産みの親の一人である理論物理学者の1943年の連続公演でのことらしい. 翌年の1944年には書籍となり世界中の人々が生命についてのその哲学的な考察を読み耽った. 生命活動を支えるのは原子・量子の振る舞いであり, 生体分子の構造の持つ情報であると洞察した.

DNA やタンパク質の立体構造が明らかにされる10年以上前のことである. 「原子レベルには大いに発展の余地がある」. リチャード・ファインマンはそう考えた. 量子電磁気力学の発展に貢献した理論物理学者は1959年の講演で, ナノマシンやナノテクノロジーの可能性についてそう話したという.

シュレディンガーの洞察から80年, DNA二重らせん構造の解明から70年, ヒトゲノムのDNA配列解読から20年余り. 現代を生きる我々は生命が確かに原子や量子の振る舞いに支えられていることを実感として知るようになった. タンパク質や核酸など何千何万個の原子からなる生体高分子が, 原子の立体配置とその動き, すなわち立体構造とその動態によって結合解離を繰り返すダイナミックなネットワークシステムの中でエネルギー・物質・情報のやり取りを通して様々な機能を果たしていることを目の当たりにしてきた. 生命科学はそれを直に可視化することにより, 複雑で精緻で神秘的ですらある生命の仕組みを深く理解することを目指し, 様々な計測技術を開発し駆使して人類社会の未来へ向けて邁進している. クライオ電子顕微鏡は今やその中心的基盤技術になった.

クライオ電子顕微鏡法の近年の技術進歩は感慨深い. 生体分子のわずか一滴の水溶液をホーリーカーボングリッドに載せ, ブロッキング後の急速凍結により数10 nm厚の水薄膜に包埋して撮影し, 数万の分子像を集めて単粒子像解析することにより原子レベルの分解能で立体構造を観察できるようになった. 安定な低温試料ステージ, 電界放射型電子銃, エネルギー分光器などを搭載したクライオ電子顕微鏡に動画撮影可能な電子直接検知型CMOSカメラを組合せ, 高速自動撮影した電子顕微鏡像をリアルタイムで画像処理すると, 撮影開始から数時間後には大まかな立体構造が浮かび上がってくることも稀ではなくなった. 撮影後の精密画像解析も高速化し, 2-3日後に原子レベルの分解能で立体構造を可視化

できることも珍しくない. 私の大学院生時代と比べて正に夢の世界である.

1970年代, 電子顕微鏡はまだ真空管で制御されていた. 私が学部と大学院を過ごした大阪大学基礎工学部生物工学科の三井研究室はX線回折による生体膜の構造研究が主たるテーマであったが, 私はお許しただいて骨格筋の収縮機構をテーマとし, サルコメアを構成するミオシンやアクチンの繊維構造とその変化をX線繊維回折像から読み解くことを目指した. ただ, 単離精製したアクチン繊維などを予備確認する際は電子顕微鏡による負染色観察が必須で, 幸い生物工学科には大沢研など生物物理学分野の研究室が複数あり, 日立製作所の透過型電子顕微鏡HU-11Sが共通機器として使えたので大いに活用させていただいた. 当時はもちろん暗闇の中で蛍光板を見ながら負染色状態の良い視野を探し, 写真フィルムに一枚一枚撮影し, 撮影後には取り出したフィルムカセットを暗室に持ち込んで現像・定着・水洗して乾燥させる地道な作業である. 1960年代後半には英国ケンブリッジのMRC分子生物学研究所で, アクチン等繊維構造のらせん対称性を活用した画像解析による立体像再構成法が開発され, 大沢研にはその応用を試みようとする勇氣ある先輩大学院生もいた. しかし相手は負染色試料である. カーボン薄膜上で酢酸ウランなど重金属をかけて乾燥させた負染色試料は分子の変形が大きく, 大まかな分子の形以上に詳細な構造を可視化することは望み薄であった. しかも電子顕微鏡像のデジタル化は超スロー1次元光学スキャナーに頼り, 画像処理計算も数km離れた別キャンパスにある大型計算機センターにパンチカード入力データを送り, 翌日に戻る結果を待った時代のことである. それを思えば今のクライオ電子顕微鏡は, 生命科学研究者にとって夢の世界への扉を拓く魔法の杖である.

長らく構造生物学の基盤技術であったX線結晶解析法とNMRにはそれぞれ, 結晶化が必須, 分子量5万程度が上限という制限があり, 無数にも近い生体分子ネットワークの可視化は夢のまた夢であった. クライオ電子顕微鏡はこの生命科学者の夢を実現した. クライオFIB-SEMによる凍結細胞切片作成技術とクライオ電子顕微鏡によるトモグラフィ観察は, 細胞内の生体分子ネットワークの可視化さえも可能にした. これからがますます楽しみである.

この技術は今も急速な発展途上にある. 10年後にどのような未来が拓けているか, ワクワクが止まらない.

難波啓一 (Keiichi Namba)

- 1974年 大阪大学基礎工学部生物工学科卒業
- 1980年 大阪大学基礎工学研究科物理系博士課程修了 (工学博士)
- 1980年 日本学術振興会奨励研究員
- 1981年 米国 Brandeis 大学博士研究員
- 1984年 米国 Vanderbilt 大学博士研究員
- 1986年 新技術事業団 ERATO 宝谷プロジェクトグループリーダー
- 1992年 松下電器産業 (株) 国際研究所リサーチディレクター
- 1997-2002年 科学技術振興機構 ERATO プロトニックナノマシンプロジェクト総括責任者 (兼任)
- 2002年 大阪大学大学院生命機能研究科教授
- 2002-08年 科学技術振興機構 ICORP ダイナミックナノマシンプロジェクト研究総括 (兼任)
- 2010-12年 大阪大学大学院生命機能研究科研究科長
- 2017年 同特任教授, 大阪大学名誉教授
- 2018-22年 理研生命機能科学研究センターチームリーダー
- 2018年 理研放射光科学研究センター副センター長