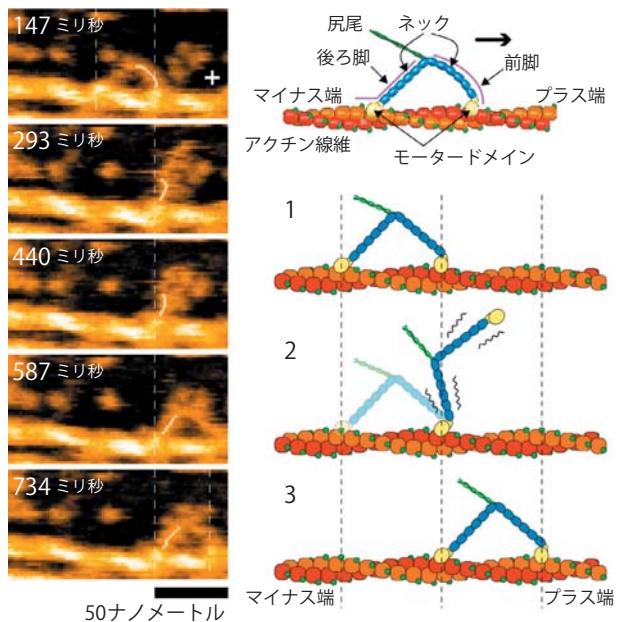
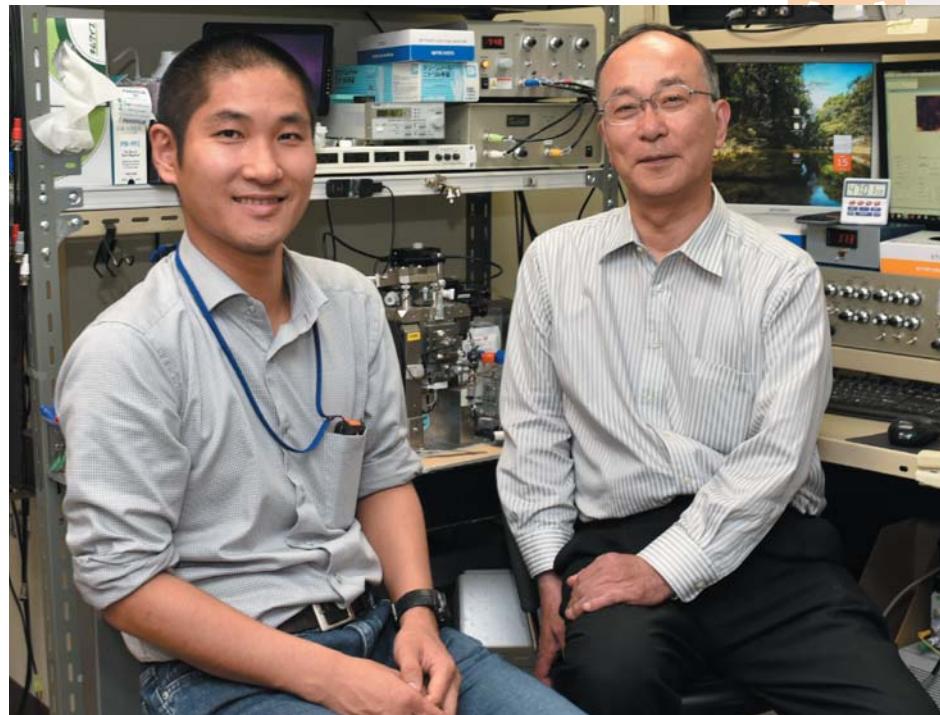


# はかる

第3回

あんどう としお  
**安藤 敏夫**（写真右）  
金沢大学 理工研究域 バイオAFM先端研究センター  
高速AFM研究開発部門 部門長／特任教授  
1980年早稲田大学大学院理工学研究科博士課程修了。  
理学博士。カリフォルニア大学サンフランシスコ校博士研究員、同助手、金沢大学理学部教授、同大学院自然科学研究科教授を経て、2016年より現職。13年よりCREST研究代表者。

こでら のりゆき  
**古寺 哲幸**（写真左）  
金沢大学 理工研究域 バイオAFM先端研究センター  
イメージング研究部門 部門長／准教授  
2005年金沢大学大学院自然科学研究科博士課程修了。博士（理学）。日本学術振興会特別研究員、CREST博士研究員、金沢大学理工研究域助教を経て、11年より現職。13年～17年 さきかけ研究者。



▲高速AFMの原理  
試料の表面をカンチレバーの先端で高速になぞる。カンチレバーには常にレーザー光が当たっており、その反射光の動きによって表面の形状がわかる。

▲ミオシンVがアクチン線維の上を歩く様子  
左が高速AFMで観察された画像、右は観察から明らかになったミオシンVの動きのモデル図。  
右記のQRコードから、バイオAFM先端研究センター・イメージング研究部門のホームページを開くと、さまざまにたく質が動く様子を動画で見られる。

## 金沢発の技術でたんぱく質の構造と動きの直接観察を可能に

たんぱく質のうち、力を出したり動いたりと特に振る舞い、運動や物質の輸送に関わるものを「モーターたんぱく質」と呼ぶ。その分子が生き生きと動く様子を直接動画で見ることができるのは、現在、高速原子間力顕微鏡（高速AFM）だけである。その開発を手掛けた金沢大学理工研究域バイオAFM先端研究センターの安藤敏夫特任教授と、装置の高速化に貢献しミオシンV分子が「歩く」姿を捉えた古寺哲幸准教授に話を聞いた。



▲研究室にある高速AFM

**顕微鏡だ。** 同様に探針を用いる走査型トンネル顕微鏡が真空中でしか使用できないのに対し、AFMでは水溶液中で機能しているたんぱく質分子を直接観察できる。安藤さんは2年半かけてAFMを自作し、筋肉のモーターたんぱく質を観察してみた。しかし、分子の構造はよく見えるものの、肝心の動いているところが見えない。100ナノメートル四方の撮影に20秒と時間がかかりすぎ、分子の動きを捉えられないのだ。そこで安藤さんは1993年ごろから装置の高速化に着手した。

### ばねで閉まるドアにヒントを得てブレイクスルー

生体を構成しているさまざまたんぱく質は、現在、分子レベルでその構造と動態の研究が進められている。今回取り上げる高速AFMは、それまで間接的にしか観察できなかった分子の動きを直接見られるようにしたんぱく質研究の新たなステージを開いた。

「たんぱく質という不思議な物質に魅せられ、生命の仕組みを知りたいと研究してきました。そのための有力な手段を提供でき、研究者冥利に尽きます」と安藤さん。

高速AFM誕生以前は、たんぱく質分子に光るマーカーをつけ蛍光顕微鏡で光を追うことでその動きを間接的に捉えていた。そのため同じ観察結果について研究者間で解釈が食い違い、論争が続いていた。「現象を直接見ていないから論争が起こる。直接観察できる技術が欲しい」と考えた安藤さんは、スイスで開発されたAFMに出会う。

AFMはカンチレバーと呼ばれる柔らかい板の先についた微細な探針で観察したい試料の表面をなぞり、凸凹をナノ（10億分の1）メートル単位で計測。得られた情報をもとに映像化する

ミオシンVが歩く様子を観察できるのではと期待が高まりました」と古寺さんは振り返る。しかし、そう簡単にはいかなかった。安藤さんは次のように述懐する。

「やみくもに高速化しようとしていたのが壁にぶつかり、どの部分を改良すべきか再考しました。1つは振動抑制、もう1つは高速性とたんぱく質への『やさしさ』を両立する技術です」。

試料にかかる力が強すぎるとたんぱく質を傷つけてしまい、弱すぎると凹んだ部分をなぞるときに探針が試料から離れて計測不能になってしまう。高速性を保ちつつ、状況に応じた細かい制御を行うところに一番の難しさがあった。

振動抑制については、古寺さんの発想が突破口となった。「ばねの力で滑らかにドアを閉めるクローザーには、振動を抑えるためのダンパー（緩衝器）が入っています。これを応用して、カンチレバーが高速で走査するときの振動を1ナノメートル未満に抑えました」と古寺さん。

こうしたさまざまな工夫を重ね高速AFMを改良し、アクチン線維上のミオシンVを観察したところ、蛍光顕微鏡による研究ではわからなかった歩行中の分子の振る舞いや、前進運動のための力が発生するメカニズムなどが、次々に明らかになった。さらに、ミオシンVの動きとエネルギー供給についての新しい知見も得られつつある。「直接観察」することの強みがここにある。

### 生体ダイナミクスの解明を目指し、金沢から世界へ

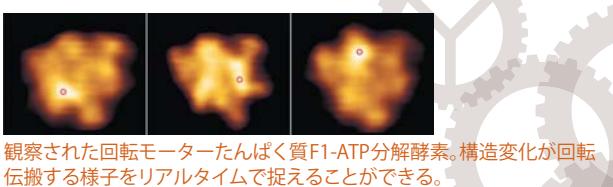
この技術を世界に広めようと、2008年には高速バイオAFM国際コンソーシアムを立ち上げた。国内外の5研究室への装置提供のほか、製品化を促すため4社とライセンス契約を結んだ。2010年には学内にバイオAFM先端研究センターを設立し、若手研究者のための無料体験会『バイオAFM夏の学校』を毎年開催している。見たい試料を各自持参して観察するなど、実際に体験してもらうことで高速AFMの可能性を肌で感じてほしい

と考えている。

高速AFMが今後、特に力を発揮すると安藤さんが考えるが、遺伝子の転写・翻訳などに関わる天然変性たんぱく質の研究だ。「たんぱく質の中には秩序立った構造を持たないものがあります。細いひも状の天然変性たんぱく質もその1つで、エックス線結晶構造解析や電子顕微鏡、核磁気共鳴（NMR）ではうまく見られないため、構造解析が進んでいません。高速AFMなら、ひもが玉になったりほどけたりする動態が見えるのです」。この変性たんぱく質の動態が明らかになれば、細胞内シグナル伝達の仕組みの詳細な理解につながると期待している。

また、精製したたんぱく質ではなく、生体中のたんぱく質の複雑な動きを直接観察する技術の開発にも取り組んでいる。その前段階として、生きた細胞の動態を高解像度で見られるよう広範囲を高速で走査する技術を確立しようとしている。また、蛍光顕微鏡との同時観察や、光ピンセットでたんぱく質を引っ張ったときの振る舞いを見るなど、観察の自由度を上げられるように、試料ではなく探針を動かす方法の開発をめざす。高速AFMのほかに、試料に直接触れない高速・高解像度の走査型イオン伝導顕微鏡も今後開発していきたい機器の1つだ。

「技術が科学の進歩を促し、世界に影響を与えます。究極の目標は細胞の中の様子をナノ解像度、100ミリ秒の速さで観察すること。それが次なる夢なのです」と安藤さん。古寺さんも師の言葉にうなずきつつ、「たんぱく質の研究も進めますが、これらの計測・観測技術でより広く世界に貢献したいです」とさらなる技術開発へと意欲を見せた。本気で開発に取り組む安藤さんの姿勢は、若い世代に着実に引き継がれている。



TEXT: 萩谷美也子 / PHOTO: 浅賀俊一 / 編集協力: 戦略研究推進部

## AFM用二分割センサーアンプ<sup>®</sup>

AFM (Atomic Force Microscope) : 原子間力顕微鏡

### ■概要

二分割センサーアンプは、原子間力顕微鏡のカンチレバーから反射される光信号を受信し、カンチレバーの振動に伴う光ビームの変位を電気信号に変換し、必要なアナログ演算を実施し、ピエゾスキャナ駆動コントロール信号生成に必要な信号を出力するための装置です。

### ■構成

この二分割センサーアンプはふたつのユニットから構成されています。

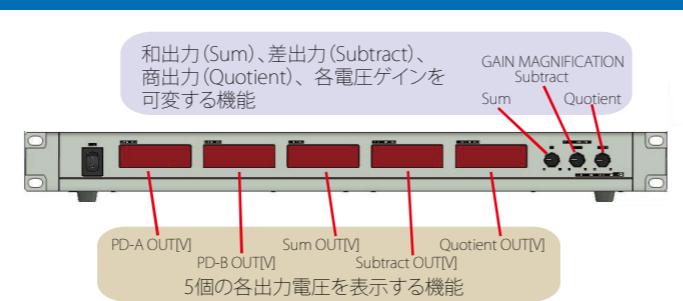
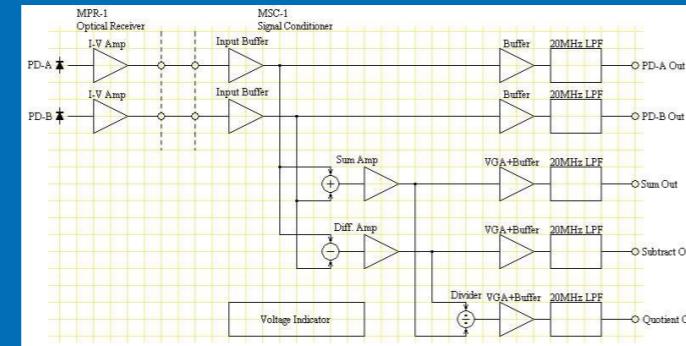
- PDA (光信号受信) モジュール MPR-1A
- SCD (光信号アナログ演算) 演算ユニット MSC-1

### ■光信号アナログ演算ユニットMSC-1

MPR-1Aからの電圧信号を用いて、和、差、商のアナログ演算を行い、帯域20MHzの4次ベッセルローパスフィルタを通してから、それぞれの電圧信号を出力します。

項目	仕様	備考
名称	MSC-1	
主要機能	<ul style="list-style-type: none"> <li>• MPR-1Aからの2chの電圧信号をアナログ演算、和信号、差信号、商信号を生成し、出力する。</li> <li>• 和信号、差信号、商信号に対するゲインを、フロントパネル操作により変化させる</li> <li>• 5つの出力電圧をフロントパネルに表示する。</li> </ul>	
入力チャネル数	2チャネル	
入力インピーダンス	50Ω	
入力コネクタ	SMA-Jリセプタクル	
出力信号	PD-A, PD-B信号、和(Sum)信号、差(Subtract)信号、商(Quotient)信号	
出力インピーダンス	5つの信号とも50Ω	
出力コネクタ	5つのコネクタともBNCリセプタクル	
PD-A, PD-B出力ゲイン	+6dB固定	50Ω終端時
和信号出力ゲイン	-6dBから+14dBまで連続可変	50Ω終端時
差信号出力ゲイン	+14dBから+34dBまで連続可変	50Ω終端時
商信号出力ゲイン	+12dBから+32dBまで連続可変	50Ω終端時、 2chの入力双方に-0.3V の直流オフセットを与えた場合の数値。
出力フィルタ特性	4次ベッセルローパスフィルタ、 20MHz	
出力オフセット電圧	±5mV 以下	
出力電圧表示	PD-A出力電圧、PD-B出力電圧、 Sum出力電圧、Subtract出力電圧、 Quotient出力電圧の5つ	
電圧表示範囲、分解能	範囲±4V、分解能1mV	5つの表示共に
DC電圧出力端子	±8Vの直流出力端子を2系統、 リアパネルにLEMO ERA05-4Pを装備	LEMO端子ピンアサイン P1:NC、P2:GND P3:-8V、P4:+8V
電源電圧、電流	AC100V 500mA以下	500mAのタームラグヒューズを使用の事
外形寸法	幅482.4mm、高さ44mm、奥行き260mm 奥行き寸法：コネクタ、ノブ突 高さ寸法：ゴム足高さ約8mm含まず 出部含まず	
重量	約4.7kg	

### ■ブロックダイヤグラム (MPR-1A及びMSC-1を含む)



### ■光信号受信モジュールMPR-1A

カンチレバーからの光信号を内部の二分割フォトディテクタで電流信号に変換し、さらにI-Vアンプで電圧信号に変換してから、MSC-1に対して送出します。

項目	仕様	備考
名称	MPR-1A	
主要機能	<ul style="list-style-type: none"> <li>• カンチレバーからの光信号を電圧信号に変換して出力する。</li> <li>• 光信号のスポット変位をチャネル間の電圧変位として出力する。</li> </ul>	
受光素子	シリコンPINフォトディテクタ	
受光素子変換感度	0.46A/W @658nm	
トランシスインピーダンス	20kΩ	他の抵抗値も作製可
総合受光感度	-4,600V/W (受光時は一側に振れます)	50Ω終端時
周波数帯域	DC ~ 20MHz ±1dB	50Ω終端時
出力オフセット電圧	±1mV 以下	50Ω終端時
出力チャネル数	2チャネル	
出力インピーダンス	50Ω	
出力コネクタ	SMA-Jリセプタクル	
筐体材質	PEEK材による外装絶縁構造	
電源電圧	±8Vを標準とする。	MSC-1より専用ケーブルを通して供給
外形寸法	幅80mm、奥行き40mm、高さ29mm	高さはSMAコネクタの突出部分を含まず
重量	約80g	

## 原子間力顕微鏡用製品のご紹介

### AFM用二分割センサーアンプ<sup>®</sup>

AFM (Atomic Force Microscope) : 原子間力顕微鏡

納入実績:金沢大学、他

<http://www.s.kanazawa-u.ac.jp/phys/biophys/index.htm>

二分割センサーアンプは、原子間力顕微鏡のカンチレバーから反射される光信号を受信し、カンチレバーの振動に伴う光ビームの変位を電気信号に変換後、必要なアナログ演算を実施し、ピエゾスキャナ駆動コントロール信号生成に必要な信号を出力するための装置です。



上:PDA (光信号受信) モジュールのMPR-1A



下:SCD (光信号アナログ演算) ユニットの  
MSC-1

