

今、見えないものを見えるようにしたい

今は見ることができないものを見たい。
そんな思いで馬越貴之さんは電子顕微鏡に匹敵するような分解能を持つ、光学顕微鏡の開発に挑んでいる。

先端増強ラマン分光装置

大阪大学
高等共創研究院 講師
大学院工学研究科 物理学系専攻
応用物理学コース 講師

馬越貴之

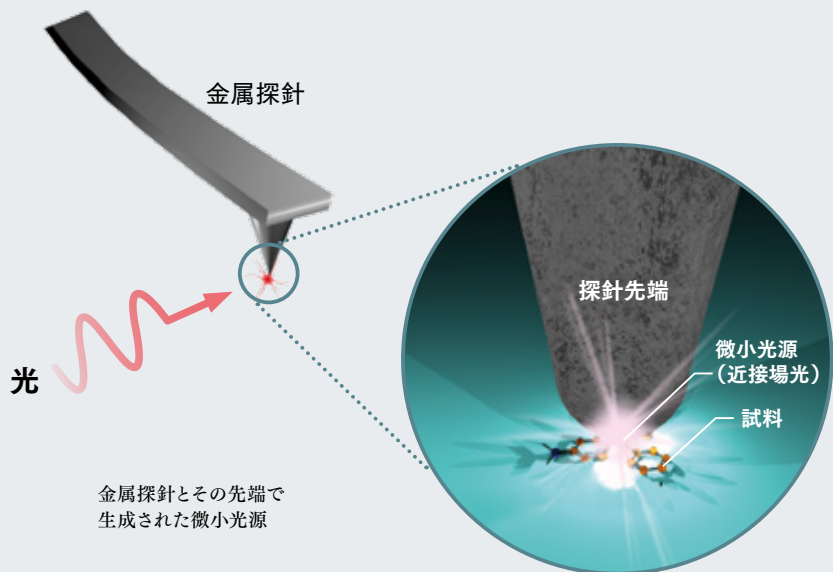
うまこし・たかゆき 1989年、岡山県生まれ。大阪大学工学部応用自然科学科卒業。同大学院工学研究科精密科学・応用物理学専攻博士課程修了。工学博士。日本学術振興会特別研究員、金沢大学理工研究域バイオAFM先端研究センター博士研究員、大阪大学大学院工学研究科精密科学・応用物理学専攻助教、同工学研究科物理学系専攻応用物理学コース助教を経て2021年より現職。応用物理学会光若手チャプター代表。「友達が多いこと」が研究者としての長所。「地頭もそれほどよくないので、本を読むより人に聞いて教えてもらうほうが早くていい」という。[第35回 松籟科学技術振興財団研究助成受賞]

電子顕微鏡並みの分解能を

——事前に目を通した資料には、顕微鏡の開発に取り組んでいるとありました。それは電子顕微鏡ですか。

いや、光学顕微鏡です。今ある光学顕微鏡は、電子顕微鏡ほどの分解能を持っていません。だから例えば原子レベルの大きさのものははっきり見ることはできません。一方で電子顕微鏡の画像には色が着いていません。モノクロです。光学顕微鏡は観察対象のそのままの色を見ることができます。色が着くだけでも、モノクロ画像に比べるといろいろな情報がわかるようになります。

——つまり、電子顕微鏡並みの分解能を持つ光学顕微鏡をつくらうと



している、ということですか。

そうです。光学顕微鏡の分解能が電子顕微鏡に比べて低いのは、光の波長が長いからです。可視光の波長は400～700ナノメートルほどですから、0.1ナノメートルくらいしかない原子を見ることはできません。これはいわば自然の摂理ですから、どんなにいいレンズを開発しようとも、原子を見ることはできないのです。しかし、大阪大学のフォトニクスセンターの河田聡先生は25年ほど前に、レンズを使わず金属の探針を使う方法を開発されました。極細に加工した探針の切っ先に光を当てると、光の波長の限界を超えて小さなものが見えるようになります。

——探針の先端を小さくすればするほど、小さなものが見えるようになるということですか。

それが先端増強超解像ラマン分光技術の原理です。大阪大学発の技術ですが、今は世界中で開発が進んでいます。

——2017年に松籟財団の助成を受けられたときは研究目的について、そうした技術でペロブスカイト材料の劣化メカニズムを解析し、太陽電池に実装するところまで展開していきたいと説明されていました。

有機無機ペロブスカイト材料というのも日本発の技術で、太陽電池に用いるとシリコンに迫る光電変換効率を示します。ただ、発電時に光劣化現象を起こすという課題があったのです。そこで私は先端増強超解像ラマン分光技術を用いて、光劣化現象の根源となる化学結合変化を単位胞レベルで観察、分析できれば、この課題解決につ

ながると考えました。

——結果はどうでしたか。

ペロブスカイト材料のサンプルをつくろうと試みましたが、残念ながら材料の専門家ではないので、いいものはできませんでした。

生物観察にシフト

——現在はどのような研究に力を入れているのですか。

この技術を使って生物を観察できるようにする研究です。電子顕微鏡は電子をまっすぐ飛ばすために真空状態にする必要があります。そのために生きた状態の生物を観察することはできません。先端増強超解像ラマン分光技術なら、生きている状態の生物を観察できるという優位さがあります。材料の観察をやめたわけではありませんが、今は生物観察のほうにより強い関心があります。

——生物観察にシフトしたということですが、何かきっかけがあったのでしょうか。

私は応用物理で学位を取っています。余談になりますが、物理系の大学生には生物が嫌い、あるいはあまり関心のない人が多いんです。高校で学ぶ生物は暗記しなければならぬことが多いせいかもしれません(笑)。でも、ずっと

物理の研究をしていると、一方で生物の不思議さもわかってきて、だんだん興味が湧いてくるんです。それで私は2016年に金沢大学でポスドクをすることにしました。

——なぜ金沢大学だったのですか。

これまでの先端増強超解像ラマン分光技術だと、1枚の画像を撮るのに頑張っても10分くらいかかりました。しかし、生物は動きますから10分もかかったら画像がぶれてしまいます。つまりカメラでいえばもっとシャッタースピードを速くする必要があるわけです。金沢大学の安藤敏夫先生が開発された高速原子間力顕微鏡は、まさにそのシャッタースピードを超高速にした技術なのです。金沢大学に行ったのは、その技術を学ぶためでした。

世界最高速度を実現

——先生は高速超解像顕微鏡を開発し、世界最高速度を実現されたそうですね。

安藤先生が開発した高速原子間力顕微鏡に用いられる探針の高速スキャン技術を応用し、高速ナノ分析イメージング技術を開発してつくったのが高速超解像顕微鏡です。まだ詳しいことはお話しできませんが、この顕微鏡を使うと従

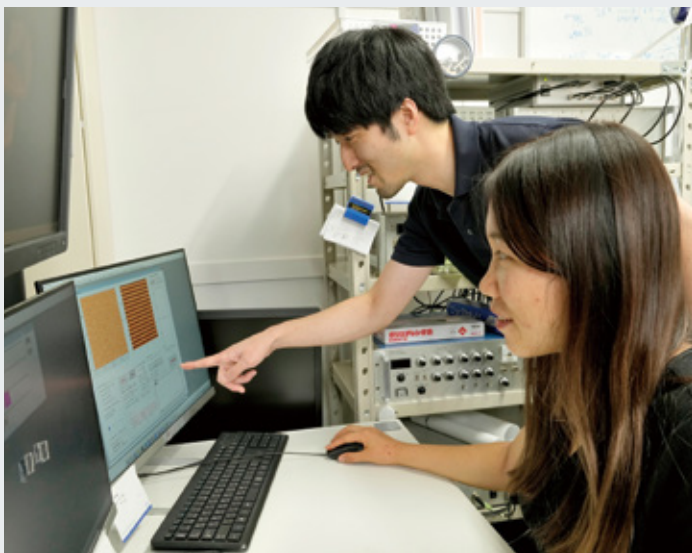
来10分かかっていたものが秒単位でできるようになります。これだけ高速化できれば、生きている状態の生物をかなり正確に観察することができます。ペロブスカイト材料にしても高速で観察すれば、劣化するプロセスを追うことも可能になると思います。

——生物を見たいということですが、どんな生物を見たいのですか。やはり細菌などの微生物やウイルスですか。

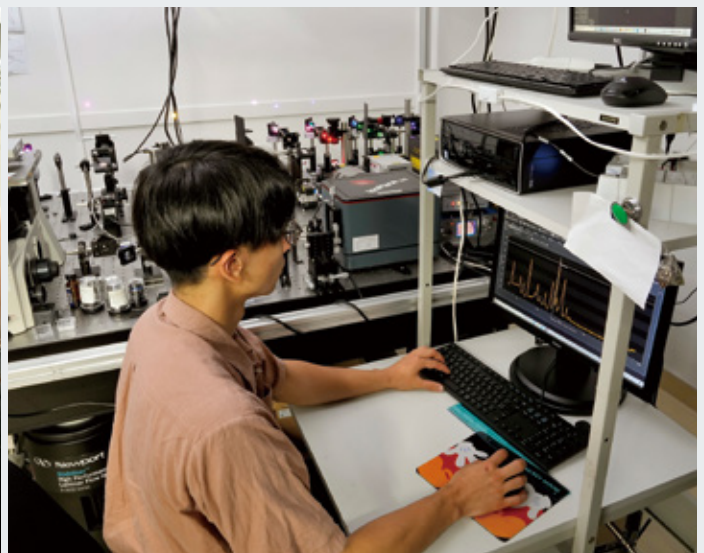
そうですね、ごく小さな生き物です。ただ、この顕微鏡は探針を使うので、生きている状態の生物の内部を観察することはできません。内部を見ようとすれば生物に探針を刺さなければなりませんから。でも逆にいうと、細胞膜の表面などを見るのは得意です。ウイルスの大きさは100ナノメートルくらいなので、ちょうどいい対象です。ウイルスのスパイクタンパクなどを見るのに最適な技術になると期待しています。

——新聞や雑誌などでは新型コロナウイルスのスパイクタンパクの画像がよく出ています。もうすでに見ることができているのでしょうか。

実はああいう画像は想像で描いたものなのです。活きた状態のウイルスの体表面にあるスパイクタ



取得した画像の解析をしながら、学生とディスカッション



ラマン散乱光を検出・分析している様子

ンパクを1つ1つ、実際に観察できたことなどありません。失活したウイルスを電子顕微鏡で見て、その画像から類推しているにすぎません。活きた状態のウイルスのスパイクタンパクがどう動いているか、見るのができたらめっちゃめっちゃすごいことですよ。私はそこを目指しています。

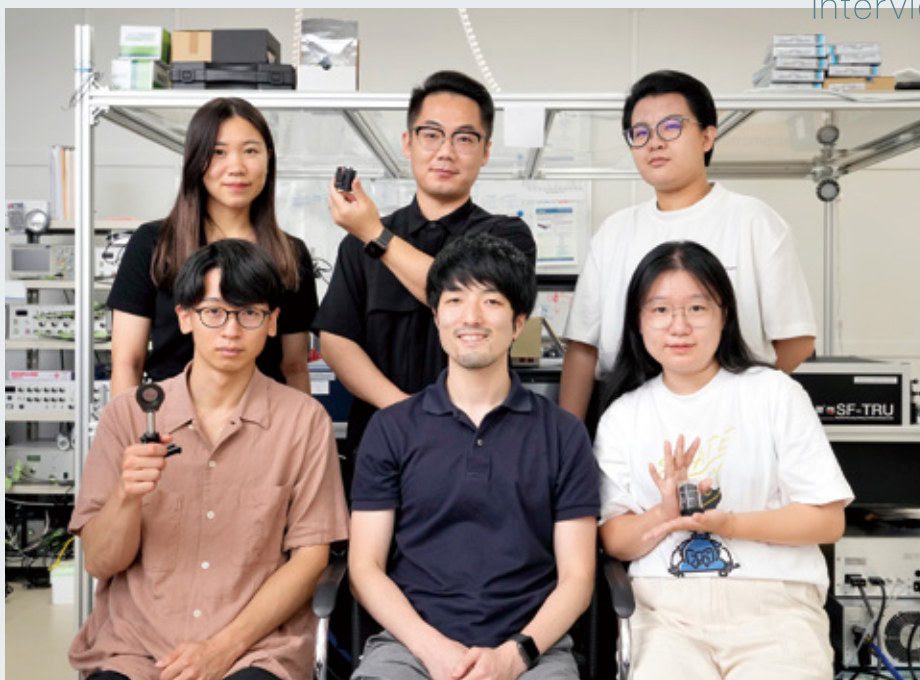
顕微鏡は縁の下の力持ち

——世界最高速度を実現され、資料にはご自身のことを「国内では独壇場」と書かれています。

独壇場はちょっといい過ぎでした（苦笑）。でも私は、学生のときに先端増強超解像ラマン分光技術の開発グループに属し、ポストドクで高速原子間力顕微鏡の開発にも携わりました。超解像ラマンを研究している人はたくさんいますし、高速原子間力顕微鏡の研究をしている先生もいます。しかしその両方の研究をしている人はおそらく世界でもほとんどいないはずです。つまりこの両方の技術を融合させることができるのは、私しかいないということです。そこは私の大きなアドバンテージだと思います。

——先生の開発した技術で微生物などを生きた状態で観察できるようになることには、どのような意義があるとお考えですか。

例えば、生きている生物の細胞膜上で膜タンパクがどうなっているか、誰もまだナノレベルで見ることがありません。誰も見たことのないものを見てみたいという思いがまずあります。研究者としての純粋な思いかもしれませんが、それで生命原理がわかれば学術的にはとても大きな意義があるでしょう。細胞膜の表面には受容体があります。そこは薬が最初にアタックするところです。ですからこの実際の動きやメカニズムが解



馬越講師（前列中央）と研究室の皆さん ※写真撮影時のみマスクを外しました

明できれば、創薬や医学の研究にも役立つ成果が得られるはずですが。顕微鏡はサイエンスの縁の下の力持ちのような役割を担っています。いろいろなところで役に立つ技術ですよ。

——生きた状態の微生物の表面を、ナノレベルで高分解能で見られるようになるにはあとどれくらいかかりますか。

装置自体はもうおおむね出来上がっています。ソフトもつくっています。さらに一段高速化するにはいくつか課題もありますが、2年以内には実現させたいです。

「ありがとう」といわれる研究

——そもそもいつ頃から顕微鏡に興味を持つようになったのですか。

遅くとも小学校の高学年の頃には関心がありましたね。母方の祖父が地質学の研究者で、夏休みに実家に行くとき顕微鏡をのぞかせてくれたりしました。予想外のものが見えると面白くて、消しゴムの消しやすなども見ていました。その興味は薄れることなく、ずっと持ち続けていました。

——今後の目標についてはいかがで

すか。

これは河田先生がおっしゃったことですが、基礎研究は論文を書く「おめでとう」といわれる。もちろんそれも大事なことです。その技術や知見が社会実装されれば、それを使った人から「あなたの研究で助かりました。ありがとう」といわれる。せっかくするのならそういう研究をしなさい、と。社会に還元できる研究をこれからも目指していきたいと思います。

——2021年に講師になれましたが、今後のキャリアプランはどのように描いておられますか。

とにかく好きな研究をし続けたいですね。でも私は興味の赴くままに進む方向が変わるのは、悪いことだとは思っていません。研究は楽しいし、今のところうまくいっているからいいですが、もしにっちもさっちもいなくなったら全然違う方向に行くこともあるかもしれません。大学にいながら起業するとかもありでしょう。小説を書いてみたいとか、サイエンスコミュニケーターになってみたらどうだろうと想像することもあります。5年先、10年先のことはわかりませんね。