

産
総
研

LINK

11

2016 NOVEMBER

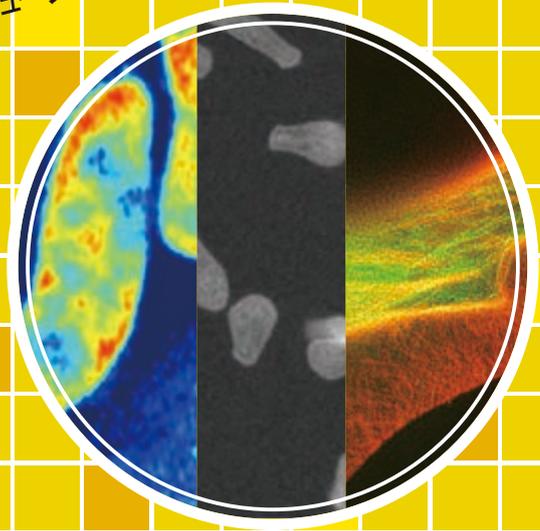
No.9

技術を社会へつなげるコミュニケーション・マガジン



■ CROSS LINK オープンイノベーションラボラトリ.....P04
産総研の新しい
オープンイノベーションのスタイル

■ NEW TECHNOLOGY ナイメージング・ソリューションズ・プロジェクト(NISP).....P10
見えなかったナノの世界を
“見える化”する
ソリューションを提供



① ここにもあった産総研
肝油や化粧品でおなじみの
「スクアレン」「スクアラン」を発見.....P18

特定国立研究開発法人として 社会と産業の期待に応える

国立研究開発法人産業技術総合研究所は、特別措置法*により、2016年10月1日付けで特定国立研究開発法人に指定されました。このたび産総研が特定法人に指定されたことは、ひとえにご関係の皆様方のご尽力の結果であると、感謝申し上げます。

産総研のルーツは1882年(明治15年)に農商務省に設置された地質調査所にまで遡ります。以来、明治政府の主導する殖産興業の政策推進を目的として、様々な産業分野の研究を行って参りました。それから100年余りを経て、2001年につくばの8つの研究所と、北海道から九州まで全国7地域の拠点を統合・再編して、独立行政法人として設立されたのが産総研です。こうした長い歴史の中、日本の産業振興に貢献する研究成果を、数多く世に送り出してきたものと自負しております。たとえば、最新鋭の旅客機であるボーイング787に用いられているPAN系の炭素繊維や、皆様がお持ちの携帯電話のディスプレイに使われている透明導電膜も、オリジナルの技術は産総研において開発されたものです。

産総研は現在、約2300名のプロパー研究者と、ポスドクや大学、企業からの研究者を含め、全体では約9000名の関係者が、研究開発に取り組んでいます。産総研の研究対象は幅広く、グリーンテクノロジーからライフテクノロジー、インフォメーションテクノロジー、知的基盤技術に至るまで、我が国の産業技術のほぼ全てをカバーしています。

2015年に始まった第4期中長期目標期間(5年間)では、イノベーションの基となる「目的基礎研究」の強化と、その技術的成果の産業界への「橋渡し」を積極的に進めており、これにより産総研のモットーとする「技術を社会へ」という理念の実現を目指しております。加えて、将来のイノベーション創出を担う「人材の活用と育成」、そして地域経済の活性化につながる「地域の中小・中堅企業との連携」にも、積極的に取り組んでいるところです。たとえば昨年度は、産総研が開発した製造技術をベースに「単層カー

ボンナノチューブ」の量産工場が完成し、商業生産が開始されました。また、産総研の技術をベースに、肝臓の線維化を診断する「糖鎖マーカー」が商業化され、医療現場でのべ20万人の診断に活用されるといった実績を上げています。

本年3月に、ロイター通信社から「世界で最もイノベティブな国立研究機関」のランキングが発表されました。それによると、産総研は名だたる世界の名門国立研究機関と肩を並べ、第7位に選ばれています。「橋渡し」に関わるこれまでの実績やポテンシャルが世界的に評価されていることを大変光栄に思っております。しかし、私たちが理想とする姿には、更なる前進が必要と考えております。私たちが目指す姿は、大学の純粹基礎研究、産業界のものづくりの力を結集して、産総研が産・学・官のイノベーションのハブとなり、目的基礎研究により優れた技術シーズを生み出し続けるとともに、技術の「橋渡し」を通じて、産業競争力の強化、新産業の創出、そして、真に持続可能な産業・社会の構築に向けた中核的役割を果たしていくことです。

今回、特定法人に指定されたことは、この理想の研究開発体制を構築する絶好の機会だと捉えており、それに向けた新たな取り組みを加速させたいと考えております。たとえば、今年度から、既に4つの大学の構内に産総研の研究拠点である「オープンイノベーションラボラトリ」を設置しております。これは、各大学と産業界の連携により、基礎から応用研究、実証・実用化開発までを一気通貫に実施することを目的としています。まずは10大学への拠点設立を目指しております。また、パートナー企業名を冠した連携研究室である通称「冠ラボ」を、産総研内に既に4件設置しております。これは、研究成果の事業化・産業化に強いコミットメントを示す企業と、これまで以上に密接な連携を行うためです。同時に、企業との連携を業務とするイノベーションコーディネータを大幅に拡充し、現在約150名の体制で「橋渡し」に臨んでい



ます。さらに、人工知能技術やIoT技術の活用により「ものづくり」、「サービス」、「ロボット」、「医療」の高度化を行う、世界的な研究拠点である「グローバルオープンイノベーションラボラトリ」の設置を進めていきたいと考えています。

これらを実現するには、世界トップレベルの研究人材が必要です。特定法人の仕組みは、今後の産総研の研究体制の強化に大きく貢献するものと思います。また、同時に特定法人に指定された物質・材料研究機構及び理化学研究所とは、それぞれの強みを上手く活かした未来志向の連携を進めていきたいと考えております。既に理化学研究所とは、「2050年の社会課題を解決するための、若手・中堅精鋭による共同研究」に向けての作業を開始しています。また、物質・材料研究機構も含めた3機関での連携

についても、現在、関係者間で議論中です。

この度の特定国立研究開発法人化を機に、産総研はナショナルイノベーションシステムの中核機関として、特定化にふさわしい世界水準の研究開発成果を上げ、さらなる基礎研究の強化と技術の「橋渡し」を確実かつ迅速に推進してまいります。

皆さまの益々のご指導・ご鞭撻をお願い申し上げます。

国立研究開発法人 産業技術総合研究所
理事長 中鉢 良治

*- 特定国立研究開発法人による研究開発等の促進に関する特別措置法（平成28年法律第43号）

CROSS
LINK

産総研の新しい オープンイノベーションの スタイル

～オープンイノベーションラボラトリ～

世界トップレベルの大学研究と産総研の技術力で、
産業への“橋渡し”に相乗効果を発揮!



産総研

GaN
-OIL

名古屋
大学

産総研は現在、大学キャンパスの中に設置する産学官連携研究拠点「オープンイノベーションラボラトリ(OIL)」の整備に取り組んでいる。基礎研究から応用研究、開発・実証までをシームレスに実施し、その相乗効果で最先端の研究開発をスピードアップすることが狙いだ。その第1号として、2016年4月、名古屋大学に、「産総研・名大 窒化物半導体先進デバイスオープンイノベーションラボラトリ(GaN-OIL)」を開設した。OIL設置の意義、OILへの期待や、今後の活動への意気込みについて、大学、企業、産総研それぞれからの視点で意見を交わした。



基礎研究から実用化へ 新しいものを生み出す場に

安永 産総研は2016年4月に、産学官連携研究拠点「オープンイノベーションラボラトリ(OIL)」の第1号を、窒化ガリウム(GaN)に関して革新的な基礎研究を行っている名古屋大学に設置しました。ノーベル物理学賞受賞者の天野先生をはじめ、第一線の研究者の方々と連携して窒化物半導体デバイスの研究開発を進めることで、基礎研究を迅速に実用化につなげていけると考えています。名古屋大学としては、この連携研究拠点にどのような期待をおもちですか。

天野 OILの第1号として名古屋大学を選んくださったことを誇りに思っています。この広報誌のタイトル通り、さまざまな面での「リンク」が生まれると期待しています。

大学は学部、学科に細かく分かれ、研究者の関心や交友範囲もどちらかというと専門分野に偏りがちです。それに対してOILは、産総研や企業など、さまざまな立場の専門家と「リンク」ができ、新しいモノを生み出す場になっていくと思います。

OILは同時に、大学と社会を「リンク」する場にもなるでしょう。大学の研究も、最終目標は社会に成果を還元していくことにあります。その意味でも基礎研究を実用化につなげるノウハウをもつ産総研との連携はありがたく、ぜひ、一緒に新しいモノを世の中に出していきたいと考えています。

安永 清水さんは、産総研でGaNの研究に携わり、今回OILのラボ長に就任しました。産総研の立場からOIL設置



産業技術総合研究所 理事

安永 裕幸 司会

Yuko Yasunaga

をどのように受け止めていますか。

清水 交流の中で新しいシーズやアイデアが生まれることは研究開発にとって大変重要です。OILは自動車や医療、IT分野などの産業、それも大企業からベンチャーまで、さまざまな立場の方と新しい課題に取り組むことができる場であり、産総研の使命である「橋渡し」の観点から絶好の機会だと考えています。実際、このような連携の場なら、ぜひ参加したい、という企業の方もいらっしゃいます。

大学にも企業にも役立つ 産総研の「橋渡し」のノウハウ

安永 クロスアポイントメント制度を利用して、宇治原先



名古屋大学 未来材料・システム研究所
未来エレクトロニクス集積研究センター センター長 教授
産業技術総合研究所 桂冠フェロー
2014年、ノーベル物理学賞受賞

天野 浩

Hiroshi Amano

生には名古屋大学と産総研の両方に籍を置いて活動していただいています。

宇治原 最近は大学にも社会への貢献が求められていますが、研究成果を世の中に出していくことは簡単ではありません。産総研の「橋渡し」のノウハウが、現在の大学の悩みを解決してくれると期待しています。

私は大学で、基礎研究だけでなく実装段階の橋渡し研究も行ってきましたが、一人の人間が一つの立場で両方に携わる効率の悪さを感じていました。しかし、今回クロスアポイントメント制度を活用したことで、基礎研究は大学で、橋渡し研究は産総研でと明確に立場を分けられ、改めて両方を自分のミッションとして位置付けることができました。これが同じような志をもつ研究者の見本になればよいと思っています。

安永 この20年、日本経済の成長率が低い中で、東海地区は自動車産業をはじめ、新しいイノベーションを生み出しています。恩田さん、自動車部品メーカーご出身という立場から、OILへの期待をお聞かせください。



産業技術総合研究所
窒化物半導体先進デバイスオープンイノベーションラボラトリ ラボ長

清水 三聡

Mitsuaki Shimizu

恩田 私は、産総研とは長くシリコンカーバイド(SiC)の研究でお付き合いしてきました。産総研との共同研究は大学の研究と異なり出口が明確ですし、企業とは違うオープンスタンスをとる組織ということもあり、SiCの研究では非常によい成果を出すことができました。その産総研のOILが名古屋大学に設置されたことで、新しい価値を創り出す大きな可能性を感じています。

企業は大学の知見をすぐに使えないことが多いので、そこを上手に橋渡しする役割を担っていただきたいですね。そうすれば企業は事業化に向けて大学の技術を活用しやすくなります。そうやって地域の産業に技術を展開してくれるのはありがたいことです。

企業マインドを知ることは 学生にとっても大きな価値

安永 OILには基礎研究から実用化までのシームレスな研究開発のほかに、産業界で活躍できる博士人材を育



名古屋大学 未来材料・システム研究所
未来エレクトロニクス集積研究センター 教授
産業技術総合研究所
窒化物半導体先進デバイスオープンイノベーションラボラトリ 副ラボ長

宇治原 徹

Toru Ujihara

成するという狙いもあります。産総研のリサーチアシスタント制度^{*1}も活用し、若手の研究も応援したいと考えています。

天野 学生は現場で鍛えられるものなので、産総研との連携はとてもよい経験になるでしょう。今まで大学だけではできなかったことにチャレンジしてほしいですね。OILでチャンスをつかみ、世界にはばたく人材が出ることを期待しています。

宇治原 単に経済的な支援という意味であれば一般の奨学金と変わらず、大学が産総研と研究する意味は薄れてしまいます。ここで学生に期待するのは、企業などの現場に近いところで力を発揮してもらうことです。今の学生には高い能力がありますが、彼らの多くはその価値に気付いていません。リサーチアシスタント制度で学生を雇用することで、彼らのスキルや発想に評価が与えられれば、自分の能力には価値があると気づき、それを生かそうとするきっかけになるでしょう。ベンチャーを起業するような学生も増えるとよいですね。



株式会社デンソー
基礎研究所 技師
(現在、名古屋大学 未来材料・システム研究所 出向中 特任教授)

恩田 正一

Shoichi Onda

清水 学生には企業との共同研究に参加してもらい、企業のものの見方を学んでもらいたいです。最初から社会実装を目的にすることで、アイデアから実際にシステムをつくっていくときの課題も実感できるでしょう。それは、研究者として必ず役に立ちます。

恩田 早い時期に企業と触れる機会をもち、事業化マインドを吸収してもらいメリットは大きいです。企業は製品化の部分を担当し、学生にはアイデアを技術に落とし込むことに取り組んでもらうとよい経験になるのではないのでしょうか。

生き残れる技術の探索と 研究開発のスピードアップ

安永 GaN-OILがスタートしてまだ半年ですが、現在の

*1- 特に優れた大学院生を「産総研リサーチアシスタント」として雇用する制度。雇用された大学院生は、産総研が実施している社会ニーズの高い研究開発プロジェクトに参画するとともに、その研究成果を学位論文に活用できる。

課題や手応え、意気込みをお聞かせください。

清水 橋渡しをしたとしても、市場に出せた技術のうち、実用化されるものもあれば、花開かずに終わるものもあるのが現実です。少しでも生き残る可能性の高いものを、企業と議論しながら探していくプロセスが重要だと考えています。

宇治原 私は今までSiCの研究をしてきましたが、SiC研究の方法論をGaNにも活用できるところがあるように思えます。SiCの研究で得られた知見を生かすことで、GaNの研究開発はよりスピードアップするでしょう。機械学習の手法を導入するという発想も、学生たちから出ています。学生ならではの柔軟性を生かすことも、大学として貢献できることの一つですね。

異分野の集積こそ 総合大学の価値

安永 名古屋大学はノーベル賞受賞者だけではなく、オリンピック選手も輩出し、まさにuniversityだと感じます。人文系を含めた多様な分野の知的刺激を受けながら研究できることは、とても価値のあることだと思いますね。

天野 総合大学であるuniversityの意義はまさに、さまざまな分野が一つの場に集まっているところにあります

からね。

宇治原 デザインにしても、「デザイン+工学=プロダクトデザイン」というように、単にくっつけることが融合ではありません。研究を深く理解するために、あるいは産業を効率化するためにデザインが必要だということに、異分野の人と日々接していると気付きます。研究論文のグラフも、書き方一つで理解の深まり方がまったく違い、デザイン系の人はそこをわかっていてとてもうまく進めてくれるわけです。

恩田 東京でも大阪でもない、名古屋には独自の文化・雰囲気があります。名古屋大学にはこの周辺出身の学生が多く、互いに壁をつくらず、新しいことでも一緒に抵抗なく始められる校風につながっていると感じます。

安永 本日は貴重なお話をありがとうございました。

産総研ではこれまで、名古屋大学のほかに東京大学、東北大学、早稲田大学にもOILを設置し、さまざまなテーマで連携研究を進めています。OILという新たな連携研究拠点を置くことで、これまで以上に産学官のネットワークを構築し、「橋渡し」につながる研究開発を推進します。また、これらOILへ企業からも参加いただき、連携したいと考えていますので、ご関心をおもちの皆さんは、ぜひ産総研にご連絡ください。

キーポイント

KEY POINT

1

さまざまな立場の
専門家と連携でき、
新しいモノを
生み出す場になる。

2

実践的研究を通じて、
企業マインドをもつ
博士人材を育成する。

3

大学と産総研の
相乗効果で、
基礎研究を迅速に
実用化へつなげる。

オープンイノベーションラボラトリ(OIL)とは?

経済産業省が進める「オープンイノベーションアリーナ構想」の一環として、産総研が大学などのキャンパス内に設置する、産学官連携研究拠点。大学などの基礎研究と、産総研の目的基礎研究・応用技術開発を融合し、産業界へ技術の「橋渡し」を推進する。2020年度までに10拠点以上のOILの設置を目指している。

ここで紹介したGaN-OILのほかにも、以下のOILを設置している(2016年11月1日現在)。



産総研・東大 先端オペランド計測技術オープンイノベーションラボラトリ
(OPERANDO-OIL)



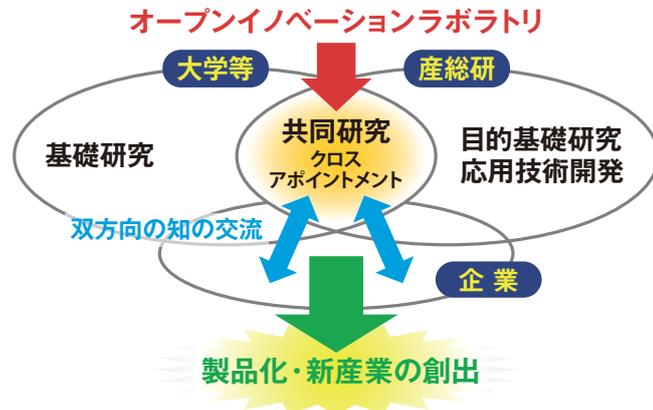
産総研・東北大 数理先端材料モデリングオープンイノベーションラボラトリ
(MathAM-OIL)



産総研・早大 生体システムビッグデータ解析オープンイノベーションラボラトリ
(CBBDOIL)

OILの目的と狙い

- ① 基礎研究、応用研究、開発・実証をシームレスに実施。
- ② 大学教員と産総研研究員を兼ねるクロスアポイントメント制度などの活用により、研究を加速。
- ③ 大学院生を産総研リサーチアシスタントとして雇用し、産業界で活躍できる幅広い視野を持った実践的博士人材を育成。



お気軽にお問い合わせください!

[オープンイノベーションラボラトリ全般について]

産総研 企画本部総合企画室

〒100-8921
東京都千代田区霞が関1-3-1

☎ : 03-5501-0901

✉ : pl-inquiry-ml@aist.go.jp

産総研・名大
窒化物半導体先進デバイス
オープンイノベーションラボラトリ (GaN-OIL)

〒464-8601
愛知県名古屋市中種区不老町
名古屋大学東山キャンパス赤崎記念研究館 4階

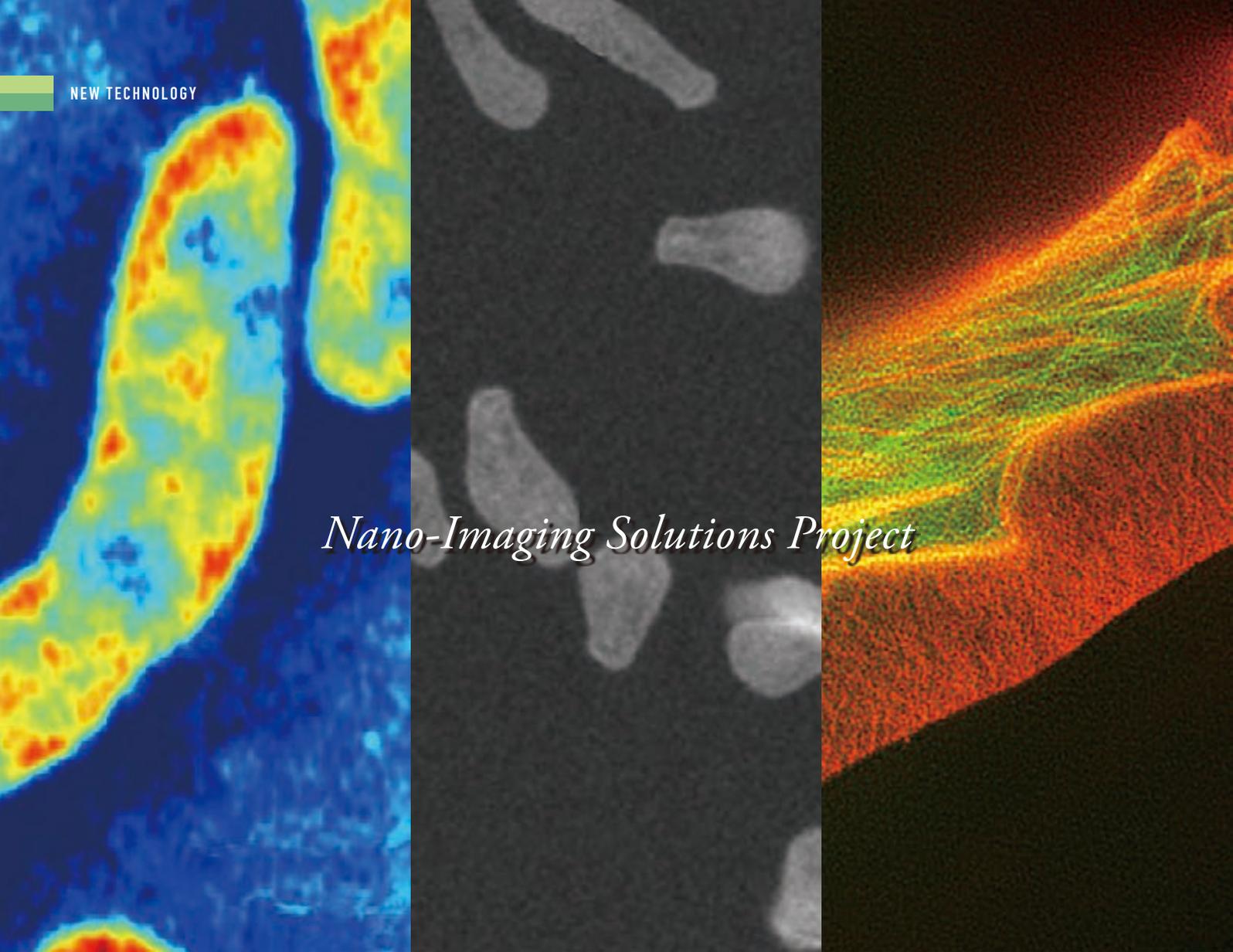
☎ : 052-736-7611

✉ : info-gan-ml@aist.go.jp

🌐 : <https://unit.aist.go.jp/gan-oil/>



ウェブサイト



Nano-Imaging Solutions Project



見えなかったナノの世界を “見える化”する ソリューションを提供

世界トップレベルの技術がそろっています!

産総研ナノイメージング・ソリューションズ・プロジェクト(NISP)

2015年11月より、産総研がもつ世界最先端の観察技術や解析技術を統合的に提供する

「ナノイメージング・ソリューションズ・プロジェクト (NISP)」が始まった。

見えないモノを“見える化”し、貴社の研究開発を、飛躍的に発展させる可能性を秘めた技術を、ぜひ使ってください。

技術の切り売りから

ソリューションプラットフォームの提供へ

——NISPの構想を立ち上げた経緯は。

山田 外からでは見えにくいですが、利用価値は非常に高い、産総研にはそのような技術が数多くあります。今まで見えなかったモノを見ることができるとナノイメージング技術もその一つです。「モノを見ること」はあらゆる技術開発の基本なので、これらの技術内容を外から見やすくして民間のニーズに合った形で提供し、企業や大学に使ってもらえれば、研究開発が飛躍的に進むのではないかと思います。産総研が力を入れている技術の「橋渡し」につながりますし、産業の発展にも貢献できます。

——これまでとは、どのように違うのでしょうか。

山田 これまでは研究者が、ナノイメージングに関連する技術の活用を個別に進めていました。いわば個人商店で技術を切り売りしている状態です。NISPはこれらをユーザーニーズに合わせて選択し、産総研のもつ技術力をハードとソフトの両面セットで、総合的に提供することを目指しています。それにより産総研の価値を最大化させ、企業にとって必要な技術を的確に提供できるようになります。

企業は優れた技術自体ではなく、問題を解決する手段がほしいわけです。そのようなニーズに応えるには、産総研をプラットフォームにして関連技術を取りそろえつつ、それらを組み合わせてソリューションとして提供する必要があります。現在NISPはバイオメディカル研究部門、物理計測標準研究部門、人工知能研究センターの3

研究ユニットの技術を束ねていますが、このように領域横断的にソリューションを提供できる体制ができたことで、より産業界の課題解決に貢献できると考えています。

世界でオンリーワンの技術もラインナップ

——NISPではどのような技術が提供できますか。

山田 すでにサービスを提供できる3つの技術については、それぞれの研究者から紹介します(p.12-17)。これらのほかには、画像などの膨大なサンプルから、AIを応用して形態の変化などを効果的に見

だし、専門家の目や感覚の代替となる「スマートイメージング技術」があります。これは現在、病理診断への応用に向けて共同研究を進めています。

また、実用化の可能性を内部で検討している技術に、単一フォトン計測を活用した解析技術があります。これは光の粒子1個の光量と色が計測できるという、産総研がもつ世界でナンバーワンかつオンリーワンの技術です。これをイメージング技術に展開できれば、創薬や新たな診断法の確立

につながるなど、今後にたいへん期待しています。

——NISP立ち上げ後、どのような成果がありましたか。

山田 今は「実際にどの程度見えるのか試したい」という企業の要望に応える技術コンサルティングや、食品、材料の観察や表面分析、成分解析などが中心です。実際に見ていただかないと理解しづらいかもしれません。ナノイメージングを見たい、試したい、これで解析したいという要望があれば、ぜひNISP事務局にご相談ください。課題解決に最適な方法を見極め、的確にその技術をもつ研究者につなげていきます。



イノベーション推進本部
上席イノベーションコーディネータ

山田 澄人

Sumito Yamada

えっ

!?

生きたままの細胞をそのまま観察できる

誘電率を使ったオンリーワン技術による新しい顕微鏡

■ 比重から比誘電率への発想の転換

電子顕微鏡では細胞をナノスケールで観察できるが、観察時には細胞を薬品で固定化し、さらに重金属で染色する必要があった。つまり、生きた細胞をそのまま観察することは、これまではできなかった。しかし、ライフサイエンスの分野では、当然「生きたまま高解像度で見たい」という要望は強く、世界中の研究者がそのニーズの実現のために知恵を絞っている。これに対してバイオメディカル研究部門構造生理研究グループの小椋俊彦が出した答えは、誘電率^{*1}を用いて画像を検出する高分解能誘電率顕微鏡を開発することだった。

この顕微鏡では、2枚の窒化シリコン薄膜の間に水溶液中の生物試料を挟み込んで封入し密閉する。窒化シリコンの薄膜は50 nmの厚さしかなく、極めて薄い。試料の上にある窒化シリコン薄膜は、重金属のタングステン層(厚さ10 nm)で覆われている。これに低加速の電子線を走査しながら入射させると、タングステン層で電子が吸収され、局所的なマイナス電位が生じる。こうした電位変化の差が画像のコントラストとなって現れる。比誘電率を利用した観察の特徴だ。

これまでの、電子線を直接試料に照射し反射や透過電子を検出する方法では、水と試料の比重の差を見るが、この差は小さく、画像のコントラストがほとんど出ない。そのためこれまでの同種の顕微鏡では、ぼんやりとした画像しか得られなかった。しかし、比誘電率を使って観察すると、得られる数値の差は非常に大きくなる。小椋はこれに気が付き、利用することで高いコントラストの画像を得ることに成功したのである。

比重から比誘電率へ。この発想の転換が、産総研のオンリーワン技術を生み出した。しかも、画像が検出される

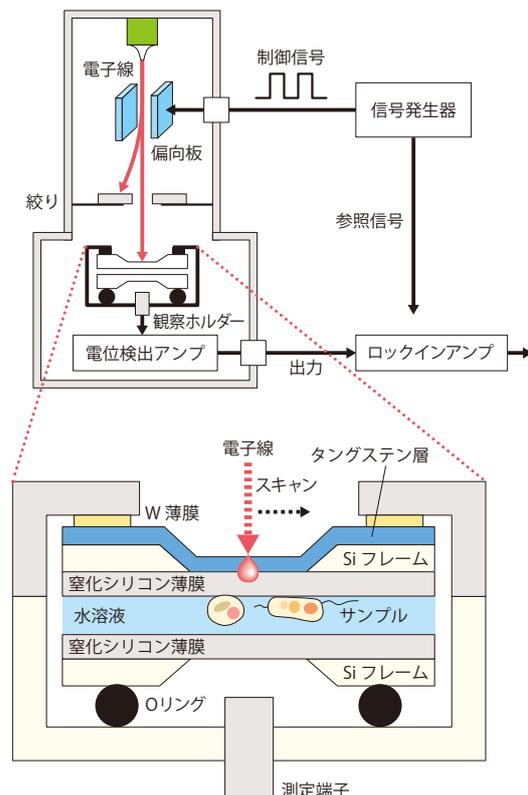
までの時間はわずか1分ほどである。

■ ユニットを装着するだけの簡便さも魅力

高分解能誘電率顕微鏡は、電子顕微鏡であるにもかかわらず試料を大気圧の状態にあるホルダーに密閉することで、水溶液中の試料、たとえばバクテリアやウイルス、タンパク質などを、前処理をせずに見ることができるものだ。水溶液中のナノ粒子やエマルジョンも、10 nm以下の分解能で観察できる。これまでの光学顕微鏡でも電子顕微鏡でも見られなかった水溶液中のナノの領域が、と

高分解能誘電率顕微鏡の構造と観察ホルダーの仕組み

通常の走査型電子顕微鏡に、大気圧観察ホルダーと電位検出アンプを装着するだけで、高分解能な観察画像を得られる。



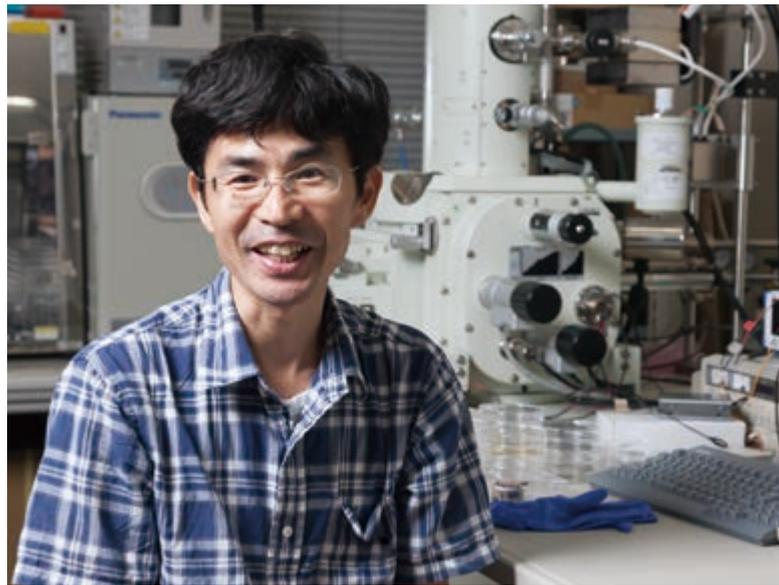
うとう可視化されたのだ。

「しかも、試料に電子線を直接照射しないので、試料がダメージをほとんど受けず、同じ試料を何度でも観察できます。つまり、同じ生物試料の経時的な変化も見ることが可能です」と小椋は言う。

「メリットはそれだけではありません。こうした画像は、試料を薄膜で挟み込む『大気圧観察ホルダー』と『電位検出アンプ』を、通常の走査型電子顕微鏡に装着するだけで得られます。これら手のひらサイズの簡便なユニットを手持ちの走査型電子顕微鏡に追加すれば、高額な顕微鏡を新たに購入する必要がないわけです」

この顕微鏡で観察すれば、薬品投与後の細胞の変化、ウイルス感染後の細胞への影響など、今まで見られなかったモノでも見る事が可能になると思われる。この方法の応用分野は広く、医療分野のほかにも、食品の乳化の状態や、化粧品や化学材料分野でのナノ粒子の分散状態、自動車関連の潤滑油や冷却材の観察などに、今後は使用されていくと予想される。

「見えなかったモノが見えるようになることが、研究開発の次の展開を生むきっかけになりうるのです。お手持ちの試料について、そのままの状態で見えないだろう



バイオメディカル研究部門 構造生理研究グループ 上級主任研究員

小椋 俊彦

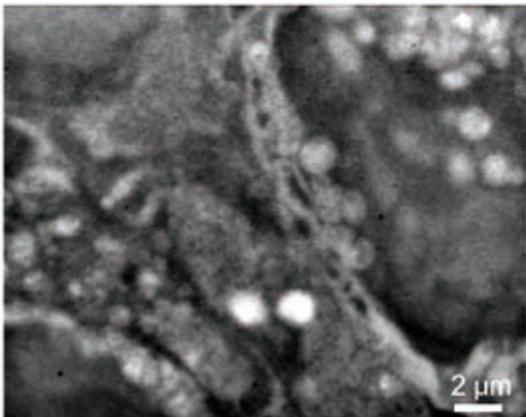
Toshihiko Ogura

うかと思われたら、ぜひこの顕微鏡で見ることも考えてみてください」と小椋は結んだ。

.....
*1- 蓄える電気量の大きさ(分極のしやすさ)のことで、絶縁体としての性能を評価する一つの基準。比誘電率は、絶縁体の誘電率と真空の誘電率との比をいい、比誘電率の値が大きければ誘電材料の候補となる。

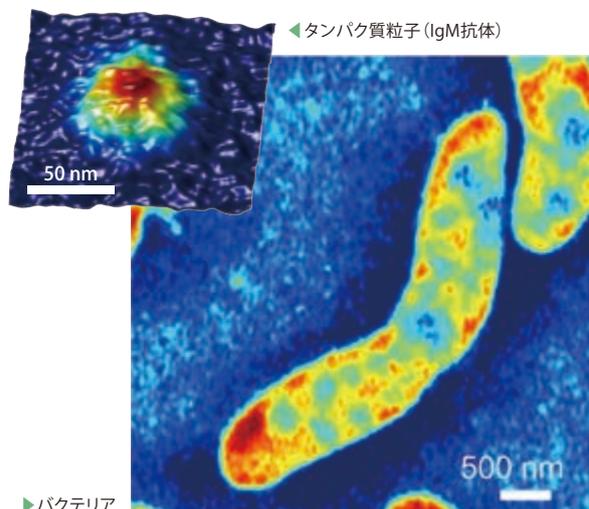
高分解能誘電率顕微鏡による観察画像

生きたバクテリアなどを、無処理(非染色・非固定)で観察した画像。これまでの電子顕微鏡では、コントラストのない灰色の画像しか得られなかったナノの世界でも、はっきりしたコントラストのある画像が得られる。



▲がん細胞

濃度に応じて画像処理(着色)し、濃淡の差をさらに判別しやすくしたもの。



▶バクテリア

なんと!

8nmの分解能でナノ構造体を観察できる

病理診断から化学反応観察まで使える大気圧走査電子顕微鏡 (ASEM)

厚さ2～3 μm まで観察でき
細胞の構造が見える

水中の複数のナノ構造体を観察できる「大気圧走査電子顕微鏡(ASEM)」。バイオメディカル研究部門構造生理研究グループの佐藤主税と、小椋俊彦(P.12-13参照)が日本電子株式会社と共同開発したこの顕微鏡は、分解能8nmという高精度が大きな特徴だ。

この顕微鏡の撮影の仕組みは次のようなものだ。まず試料は、固定後に重金属溶液で染色する。試料を載せるディッシュの底には窒化シリコン膜が貼ってある。この薄膜の下までは真空を保ち、薄膜より上は大気圧下にあるのがポイントだ。真空中を下から上へ進んで薄膜まで到達した電子線は、さらにその上2～3 μm まで透過する。そのため、試料の下から2～3 μm の厚さまでは、水溶液中という自然な状態の試料の様子を見ることができる。ASEMは動画も撮影できる。NISPではこのASEMを用い

た解析機能を提供している。

顕微鏡の形状も独特だ。通常の電子顕微鏡は試料の上から電子線を照射するが、これは下から照射する倒立型をしている。重い電子銃が下にあるため、とても丈夫な構造で安定感もある。

「東日本大震災のとき、揺れの強かった間の画像はさすがにぶれましたが、顕微鏡は無事で、その後も支障なく観察に使うことができました」と佐藤は言う。

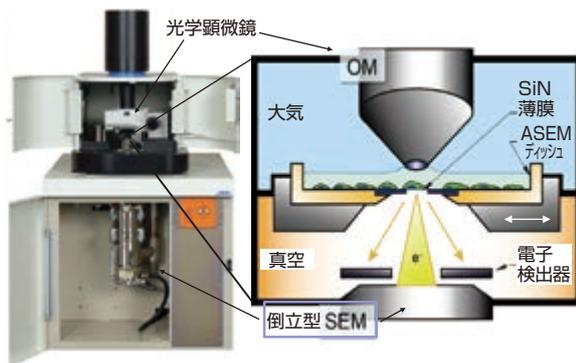
細胞観察から、がんの術中診断、
燃料電池の反応観察まで

使い勝手もよい。試料をセットして1分程度で真空状態になり、スイッチを入れると、自動的に扉にロックがかかって瞬時に画像が現れる。見たい部分を画面の中央に移動し、拡大するのもマウスで操作するだけ。ディッシュの上がオープンなので試料の厚さが1～2cmあっても問

ASEMの構造

生体試料観察では、一般に試料は化学固定される。主に電子線照射により発生するラジカル(対電子をもつ原子や分子、イオン)が試料にダメージを与えるため、ラジカル除去剤として働くグルコースやビタミンCを加えた水溶液の中で、試料を観察する。

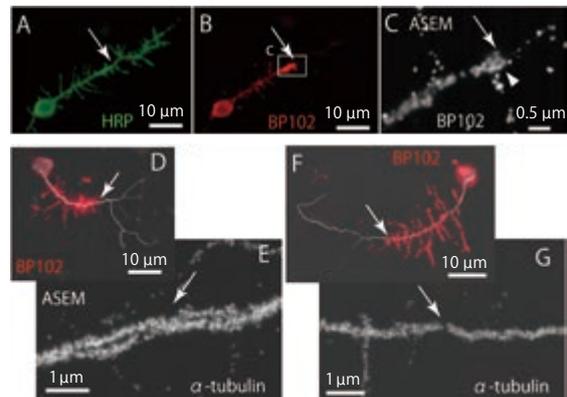
Maruyama et al. *J. Struct. Biol.*, 180, 259-270 (2012) より改変し転載。



ASEMによる観察画像

カラー画像が蛍光顕微鏡、白黒画像がASEMによるもの。軸索における区画化(A～C)では、区画化境界で微小管束の交差現象が頻繁に見られる(D～G)。西原祥子先生、木下貴明先生との共同研究。

Kinoshita et al. *Microscopy and Microanalysis* 20, 469-483 (2014) より改変し転載。



▲脳神経細胞のタンパク質分布

題なく、試料を薄く切る必要もない。

「ASEMでは、試料の上部に光学顕微鏡も設置しているので、電子顕微鏡の画像と比較できます」

今までにない画像から、細胞内をダイナミックに移動するタンパク質の動きをとらえ、機能を解明することにつながると考えられている。

この顕微鏡の応用の一つとして期待されるのが、感染細菌の同定である。マイコプラズマは、細胞体積が大腸菌の約25分の1という小ささのため、診断がとても難しいが、このASEMを使って観察することに成功した。

また、現在がんの手術では、切除した組織にがん細胞が転移しているかどうかを、主に光学顕微鏡画像で診断している。通常はこのとき、組織を冷凍して3 μm 程度に薄く切る作業が必要で、1サンプルの画像を得るのに20分程度かかる。しかし、切除した組織ブロックの表面をそのままASEMで観察すれば、所要時間は数分ほどに短縮され、患者の身体的な負担軽減につながる可能性がある。

「今後、ASEMが術中診断で使われることが私の夢の一つであり、実現すればうれしいです」

これまで医療、食品、農学関係のほか、構造材の表面の観察や、電池開発における電気化学反応の電極で、結



バイオメディカル研究部門 構造生理研究グループ 研究グループ長

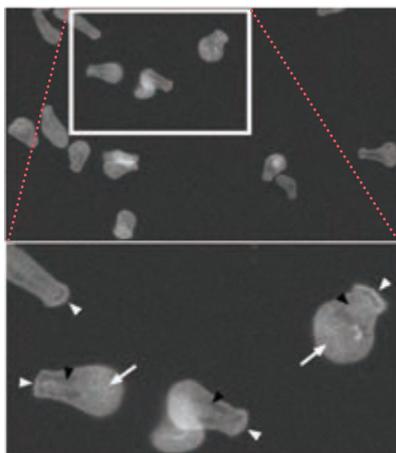
佐藤 主税

Chikara Sato

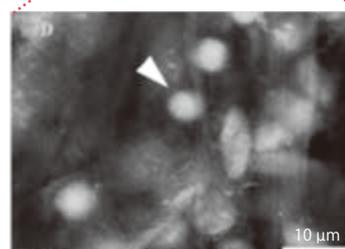
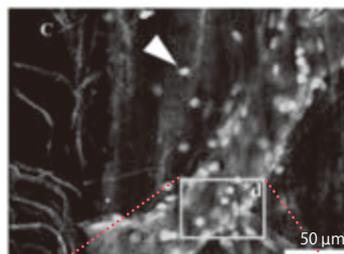
晶が成長する様子の観察も行われてきた。

「水中の物質の物性を見るという点では、バイオ分野だけでなく、物性分野やナノ分野などを含めて、多様なニーズがあると思います。高精度の画像が手軽かつ迅速に得られるこの顕微鏡を、広く使っていただきたいです」
佐藤の夢は広がる。

重金属染色のみ。宮田真人先生との共同研究。
C. Sato et al. *BBRC* 417, 1213-1218 (2012) より改変し転載。



▲マイコプラズマ



▲脊髄に転移した乳がん細胞 (矢頭)

カソード(陰極)からアノード(陽極)の方向に、樹枝状に金析出物が現れる様子。蒸発したり体積が膨張したりする試料でも観察できる。

Suga et al. *Ultramicroscopy*, 111, 1650-1658 (2011) より改変し転載。



3秒後



▲電解液中での電気化学反応

すごい

超解像光学顕微鏡を生かす、匠の技術

生きたままの水溶液中サンプルを高解像度で観察

細胞の「ありのまま」の動きが見える 可視光を用いた顕微鏡

超解像光学顕微鏡は、これまでの光学顕微鏡の分解能の限界を超え、より小さなナノスケールでの観察ができる顕微鏡である。

光学顕微鏡の分解能は、光の波長とレンズの特性で物理的に決まり、分解能以下の構造は見えないと考えられてきた。ところが、光とレンズ以外に、いくつかの工夫を加えることで、従来の限界を越えてより小さな構造が見えるという原理が、2000年頃までに世界で報告された。そして、2010年頃から超解像光学顕微鏡の製品が市販され始めた(右表)。

産総研では、いち早く超解像光学顕微鏡を導入し、どのような画像が得られるか、どんな用途に使えるのか、ど

うすれば分解能をさらに向上できるか、について研究を進めている。原理がわかって顕微鏡をつくることができても、実際に活用するには技術が必要だ。バイオメディカル研究部門脳遺伝子研究グループの加藤薫は、試料作成や光学系の調整に独自のノウハウを駆使し、国内で最高レベルの分解能(細胞で40 nm、脳の組織切片で80 nm)で観察することに成功した。

顕微鏡の性能を 限界まで引き出すノウハウ

「プロ用の一眼レフカメラは、プロがうまく使えば、高度な表現のすばらしい映像が撮れますが、素人が同じよう

主な超解像光学顕微鏡の種類

◆SIM (構造化照明顕微鏡)

Structured Illumination Microscopy

縞状のパターンの照明光(構造化照明)と試料の微細構造がつくるモアレを利用し、画像処理で解像度を高める方法。2000年にMats Gustafsson(米国)らが発表。

◆STED顕微鏡 (誘導放出制御顕微鏡)

Stimulated Emission Depletion microscopy

蛍光分子を励起する点状の光と、蛍光を抑制するドーナツ型の光(STED光)を、同時に重ねて照射することで、数10 nm経の蛍光のスポットを作り、全体に走査し、解像度を上げる方法。1994年にStefan Hell(ドイツ)が原理を発表。

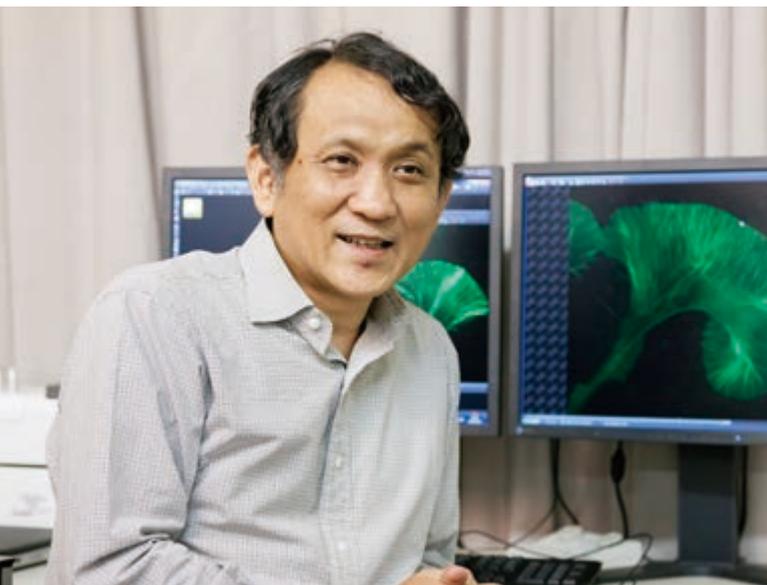
◆PALM (光活性化局在性顕微鏡)

Photo-Activated Localization Microscopy

◆STORM (確率的光学再構築顕微鏡)

Stochastic Optical Reconstruction Microscopy

蛍光分子が明滅する性質を利用し、画像処理で解像度を上げる方法。William Moerner(米国)が1997年に発見、基礎技術を確立。Eric Betzig(米国)が発展、完成させた。



バイオメディカル研究部門 脳遺伝子研究グループ 主任研究員

加藤 薫

Kaoru Katoh

に撮影ができるとは限りません。カメラの性能を最大限に引き出すには撮影技術が必要で、顕微鏡も同じです」

さらに、超解像光学顕微鏡では、装置側の調整だけでなく、被写体に相当する試料も、超解像用のものが必要で気を使う。

「超解像光学顕微鏡では、試料の品質が分解能に直結します。最適な蛍光色素を選択し、透過性、屈折率などの光学特性なども踏まえてよい試料を作成することが、分解能の向上に大きく寄与します」

加藤は、超解像光学顕微鏡でよい画像を得るための、ノウハウや高度な技術をもつ研究者だ。顕微鏡光学の世界で中心的な、米国の研究室で働いた経験を生かし、産総研で装置開発も含めた生体計測の研究に携わってきた。加藤が撮影した高精細な画像は、顕微鏡メーカー各社のカタログ画像としても使われている。

「SIMは、分解能は100 nm程度ですが、生きている細胞の様子を動画でとらえることができます。一方STED顕微鏡は、静止画像ですが、約500 nmの光で40 nm程度の分解能の画像が出せます」

この分解能は、光の波長を考慮すると、最先端のナノテクノロジーである半導体の現場でも求められるレベルに近い観察精度である*2。

NISPでは、加藤がもつ超解像光学顕微鏡をうまく使いこなす技術とノウハウで、同じ顕微鏡を使ってもほかでは難しい、高精細な画像を取得できる。この匠の技術は、水溶液中にある細胞内部の微細構造を観察するだけでなく、研究現場では、今後の医学や再生医療の進歩など、さまざまな分野で役立つと期待されている。

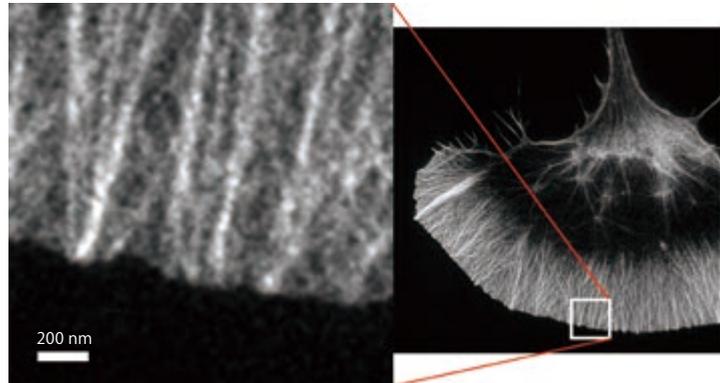
「ほかでは観察が難しい試料も、できる限り高分解能で観察できるようお手伝いしたいと思います。光学顕微鏡で困っていることがあれば、ご相談ください」

加藤は、自分の技術を、さまざまな分野の研究者や企業に使って欲しい、そう願っている。

*2- 例えば、半導体の製造過程では、200nm以下の紫外光を使って、14 nmの間隔で、CPU内部の配線を作成する。

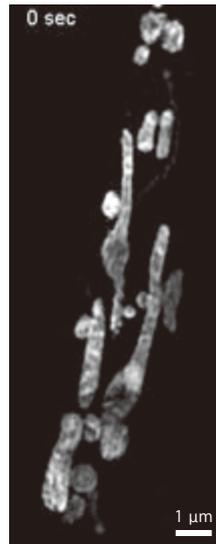
超解像光学顕微鏡による観察画像

STED顕微鏡による観察。扇形の神経成長円錐の白杵部を拡大した画像では、神経成長円錐内部にある直径30~40 nmのアクチン繊維の束が見える。



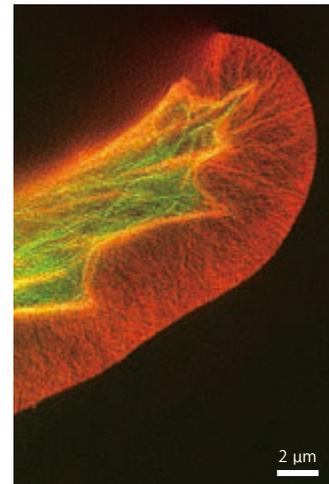
▲▼神経成長円錐

SIMによる動画の一コマ。ミトコンドリア内部のクリステ膜が見える。



▲ミトコンドリア

SIMによる動画の一コマ。扇形の神経成長円錐と、その内部のアクチン繊維(赤)と微小管(緑)が見える。神経成長円錐が動き回り、神経伸長の経路を探索し、神経が伸びている。



お気軽にお問い合わせください！

【ナノイメージング・ソリューションズ・プロジェクトについて】

NISP事務局

✉: aist-nisp-ml@aist.go.jp

※間違いを防ぐため、メールでのお問い合わせをお勧めします。

🌐: <https://unit.aist.go.jp/prdep/aistlink/161102/>



【技術コンサルティング全般について】

イノベーション推進本部 技術マーケティング室

〒305-8560 茨城県つくば市梅園1-1-1 中央第1

☎: 029-862-6026

✉: tmo-info-ml@aist.go.jp

1882年の地質調査所設立に始まり、前身となる工業技術院時代から今の産総研に至るまで、130年を超える歴史の中で、社会に送り出してきた研究成果を紹介します。

※文中で、工業技術院など前身の組織名を「産総研」と表記している場合があります。

肝油や化粧品でおなじみの「スクアレン」「スクアラン」を発見

日本の油脂化学の基礎を築き、
油脂工業の発展に貢献した辻本満丸

「スクアレン」と「スクアラン」、
今でも栄養剤、化粧品材料から工業用潤滑油まで広く使われている。
これらの成分を発見した研究者が、
産総研(当時・農商務省工業試験所、後の東京工業試験所)の
辻本満丸(1877~1940年)である。
世界的にも注目される成果を出した辻本は、
その後の日本の油脂化学工業の発展に大いに貢献し、
日本の油脂化学・油脂化学工業の生みの親・育ての親と言われている。



油脂化学工業の将来性に着目

少少年配の人は、「肝油」と聞くと懐かしさを覚えるだろう。昭和30年代ころまで、子どもの、ビタミンAやビタミンD不足を補うために幼稚園や小学校などで支給された栄養補給ドロップである。その原料となったサメの肝臓などに含まれる「スクアレン(Squalene)」は、1906年、日本人の油脂研究者、辻本満丸によって発見された。

辻本は1901年、産総研の前身である農商務省工業試験所に入所し、日本産の植物油類の研究をスタートさせた。当時日本では、油脂に関する研究があまり行われていなかったが、早くから油脂工業の将来性に注目し、その発展にはさまざまな油脂の基礎的な研究が不可欠だと考えていたのだ。

辻本は植物油だけでなく、海産動物油、淡水産魚油、昆虫油など、さまざまな油脂の特性や成分を明らかにしていった。その中には、世界的に特に注目された重要な発見も数多く含まれていた。その一つが、クロコザメの肝油中に存在する高度不飽和炭化水素の「スクアレン」である。

世界に先駆けた発見「スクアレン」

辻本は、サメ肝油にはほかの魚肝油とは違う性質があるので

はないかと考え、「早くやらぬと他人がやるようで切迫している気がする」とこの研究に着手した。この肝油を分離・精製した結果、不けん化物^{*1}が多くヨウ素価が高いという、それまでの魚油とは異なる特徴をもつ成分を発見した。それが新たな炭化水素化合物であり、分子構造が $C_{30}H_{50}$ ということまで確認した辻本は、クロコザメなどが属する科名(Squalidae)にちなみ、「スクアレン」と名付けた。1916年のことである。その後、英国のA. C. Chapmanが同一物質を発見、別の名称を付けたが、辻本の発見・発表が早く、「スクアレン」が広く使われるようになった^{*2}。

その後の研究でスクアレンは、人の皮脂にも含まれる抗酸化物質であることがわかり、皮膚の乾燥や細菌の侵入を防いだり、免疫を高めたりする作用があると推定されている。

外貨獲得にもつながる 日本の新たな産業を創出

もうひとつ、よく似た名前の物質「スクアラン(Squalane)」も、辻本が発見した成分だ。スクアレンはサメ肝油であるため、臭いも色も悪かった。辻本はこのスクアレンの精製・脱臭法の開発に力を注ぎ、1923年、水素を添加することで無味無臭の物質ができることを発見した。これが「スクアラン」である。この化学物質は加熱したり空気に触れたりしても劣化しにくいいため、今では化粧

品やバスオイル、さらには工業油などに幅広く応用されている。

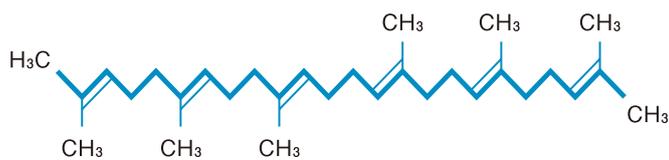
脂肪酸、高級アルコール、炭化水素の分野で15種類の新しい化合物を発見した辻本の研究は、近代における日本の油脂化学工業の発展と、新産業創出につながった。化粧石鹸の原料である硬化油が花王石鹸（現・花王株式会社）で、イカ油の成分研究がライオン油脂（現・ライオン株式会社）で工業化されたほか、肝油の製造工業は、重要な輸出産業として戦後の貧しい時代に日本が外貨を獲得する役目を果たした。

日本の油脂化学を代表する研究者に、辻本の薫陶を受けた人物が多いことから、その存在の大きさがうかがえる^{*3}。

日本の油脂化学、油脂化学工業の生みの親・育ての親と言われる辻本の業績は、各方面で高く評価され、日本化学会桜井賞、高山記念財団高山賞、工業化学会有功賞、帝国学士院恩賜賞を授与されている。



▲辻本満丸が残したサメの標本



▲スクアレンの分子構造 (C₃₀H₅₀)

- *1- 油脂やろうをアルカリ液で加水分解し、水に溶ける部分を除いたときに得られる物質。ステロール、色素、脂溶性ビタミンなどがこの分類に含まれる。
- *2- A. C. Chapmanは、1917年にサメ肝油からスクアレンと同じ組成の炭化水素を発見し、スピナセン (Spinacene) と命名するも、その後スクアレンとスピナセンは同一化合物であることがわかった。スクアレンの分子構造として、辻本が確認したC₃₀H₅₀が正しいことを証明したのは、後にノーベル化学賞を受賞するP. Karrerらである(1931年)。
- *3- 辻本門下からは、上野誠一(大阪大学名誉教授)、外山修之(名古屋大学名誉教授、日本学士院恩賜賞受賞)、土屋知太郎(東京工業試験所第五部長、日本化学会賞受賞)ら、著名な油脂化学者が輩出された。

日本の油脂化学生みの親—辻本満丸関連資料(産総研で保管)は、2016年公益財団法人日本化学会により、化学遺産 第039号として認定される予定です。

■ <http://www.chemistry.or.jp/know/heritage/>

次号予告!

多くの選手の活躍が見られた2016リオパラリンピック。次号では、選手が使う障害者スポーツ用具をテーマにした企業との連携事例をとりあげます。メダルを獲得した選手にも登場いただき、開発を進める企業との試行錯誤の過程を紹介する記事です。夏の感動を呼び起こしつつ、お読みいただければと思います。お楽しみに。

- サイエンスと技術をLINKする産総研
- 科学技術とビジネスをLINKする産総研
- 人々と科学技術をLINKする産総研

LINKの先にあるのは「技術を社会へ」
そんな思いをのせた
コミュニケーション・マガジン「産総研LINK」を
お届けします

**産
総
研** **LINK**

技術を社会へつなげるコミュニケーション・マガジン

産総研LINK No.9 平成28年11月発行

編集・発行 国立研究開発法人 産業技術総合研究所
問い合わせ 企画本部 広報サービス室 出版グループ
〒305-8560 茨城県つくば市梅園1-1-1 中央第1
TEL : 029-862-6217
FAX : 029-862-6212
E-mail : prpub-ml@aist.go.jp

