

科学研究費助成事業（特別推進研究）公表用資料  
〔令和3（2021）年度 中間評価用〕

令和元年度採択分  
令和3年3月31日現在

分子および分子集合体の動的挙動研究のための  
分子電子顕微鏡技術の開発

Molecular electron microscopy for dynamic studies  
on molecules and their assemblies

課題番号：19H05459

中村 栄一 (NAKAMURA EIICHI)

東京大学・大学院理学系研究科・特別教授



研究の概要（4行以内）

分子の形の変化や反応を映像として記録し分析することで化学の新世界が拓けるという考え方のもとに、合目的的試料担持法と顕微鏡を開発し「動的電子顕微鏡学」という新しい研究分野の開拓を行っている。その結果、化学変化と機械的振動の関係など、これまでに知られていなかった原子、分子の挙動に関する新しい知見を得た。

研究分野：物理有機化学、化学反応学

キーワード：分子電子顕微鏡学、結晶形成、構造解析、微量分析、化学反応機構

1. 研究開始当初の背景

「動く分子をこの目で見たい。」19世紀以来の人々の夢である。原子・分子の動的挙動を目の当たりにすることで、新しい科学が開けることも期待される。本研究は分子や分子集合体の素早い動きや化学反応のリアルタイム観察を可能とする「動的電子顕微鏡学」開拓のために立案した。新世代の高分解能直接電子検出カメラの上市を更なる研究展開の好機と捉え、本研究を開始した。

2. 研究の目的

本研究は、収差補正、原子分解能、可変電圧、高速カメラを備えた「単分子原子分解能実時間電顕法」(SMART-EM) 用途に特化した電顕を整備し、ミリ秒サブÅレベルでの高速分子動画撮影を分子科学研究の標準ツールとして開発することを目的とする。これを活用して触媒、有機エレクトロニクス、医薬、生物科学などの幅広い分野の基礎と応用に展開する。

3. 研究の方法

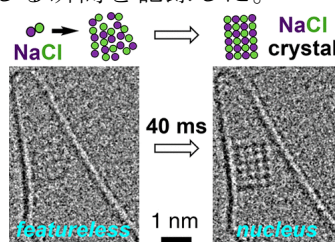
SMART-EM法は、これまでの標準的な化学分析法と一線を画するばかりか、「クライオEM」や「マイクロ電子回折(ED)」など最新の電子顕微鏡法とも質的に異なる研究手法である。すなわち、多数の単一分子の振る舞いを同時に実時間観察することで、一つ一つの分子の性質を解明すると同時に分子集合体としてのマクロの性質や反応性に新しい解釈を付与する手法である。研究開始から2年で既設の可変加速電圧機能と収差補正を併せ持つ電顕に高分解能直接電子検出カ

メラを装着し稼働させ、また合目的に設計したCNTを試料担持材料として開発した。電顕とカメラの仕様の不適合などいくつかの問題を解決した。

4. これまでの成果

A. 高速動画からのノイズ除去：電子銃から送り出される電子線量が一定であるために、高速撮影ではピクセル当たりの電子線量不足が不可避である。Chambolle Total Variation法を用いてノイズ除去を行い1600枚/秒の分子動画を実現した。

B. 化学現象のin situ動画撮影、B-1. 結晶ができる瞬間を見た：分子設計により水溶性を付与したCNTの中に塩化ナトリウム水溶液を導入してナノ結晶を作る方法を編み出し、食塩の結晶核が「無の真空中」から生じる瞬間を記録した。



B-2. 機械的刺激で並進、回転する分子：機械的刺激によって分子の並進と回転が引き起こされる現象を発見した。量論的存在である分子も、C<sub>60</sub>程度のサイズになると古典力学的な挙動することを示しており興味深い。

C. 反応中間体のex situ構造決定、C-1. 金属有機複合体(MOF)生成反応経路の解

明：混ぜた瞬間にスラリーとなるMOF結晶生成系の分析には従来法は無力である。我々は、BDCで官能基化したCNTを用いて亜鉛とベンゼンジカルボン酸(BDC)の二成分から生成するMOF-2、5合成、さらに亜鉛、BDCとジアミンの3成分系の中間体一分子の単離構造決定に成功した。

C-2. 炭素担持MoO<sub>2</sub>触媒：固相担持触媒の反応中間体の構造決定はチャレンジングな課題である。MoO<sub>2</sub>を酸素感応基を導入したCNTに担持する方法を開発し、真の活性中間体と目される錯体を単分子レベルで同定し反応経路を決定した。

D. 分子電顕学の新手法開発、D-1. 自己集合ナノ粒子：電子線トモグラフィー法のための試料調製法を開発し、バクテリオファージのDNA構造を捉えることに成功した。無機材料から生体分子まで幅広い試料のトモグラフィー解析に適用可能である。

D-2. マイクロ電子回折(ED)の基礎研究：1ミクロン以下の結晶を用いて結晶構造解析を行うマイクロED技術を用いて従来法では構造決定が困難な「有機固溶体」や「超分子ポリマー」の構造決定を報告した。

E. 本研究の社会的波及効果

上記B-1の動画は、小学校で行う食塩結晶の実験を1,000万分の1スケールで行ったものだ。世界的な興味を集め、YouTubeの動画が2ヶ月で3万回以上再生された。本研究の究極な意義は、学術への貢献を超えたところにある。この成果が初等中等教育で広く役立てられることを願って「結晶ができる瞬間をカメラでとらえた！」と題する短編映画を日本語版と英語版で制作している。



5. 今後の計画

本研究を通して、分子式と静止画が主役の化学の世界でも映像の力量が認知され始めた。3年目以降のような研究を行う。

1)機械的刺激と化学現象の関連の解明：化学現象が機械的振動によって影響を受けるという現象は、これまでの化学の標準的な考え方の範疇を超えた発見である。この問題を精査するために、カメラの高速性能を活かして、化学反応と振動の関係を原子レベルで調べる。

2)電子線と有機分子の相互作用の本質の解明：CNTの外または中に分子を固定して観察するSMART-EM手法に対して、マイクロEDでは分子は結晶中の単位胞に固定されている。この2つの条件下での分子の挙動を比較研究することにより、電顕観察下での電子線と有機分子の相互作用の本質を解明する。

3)試料担持の新手法開発：電顕観察を実施する上での鍵の1つが試料担持の仕組みである。過去2年の研究で開発した Fullersphere を

用いたトモグラフィー用サンプル調製に発想を求めて、フラーレンの形成する二重膜構造(Fullerfilm)の調製法を開発し、それを透過及び走査電顕観察に役立つサンプル支持膜として開発する。

6. これまでの発表論文等(受賞等も含む)

1) Rim Binding of Cyclodextrins in Size-Sensitive Guest Recognition, H. Hanayama, J. Yamada, I. Tomotsuka, \*K. Harano, \*E. Nakamura, *J. Am. Chem. Soc.*, in press.

2) Nano- and Microspheres Containing Inorganic and Biological Nanoparticles: Self-Assembly and Electron Tomographic Analysis, R. Sekine, P. Ravat, H. Yanagisawa, C. Liu, M. Kikkawa, \*K. Harano, \*E. Nakamura, *J. Am. Chem. Soc.*, **143**, 2822-2828 (2021).

3) Capturing the Moment of Emergence of Crystal Nucleus from Disorder, T. Nakamuro, M. Sakakibara, H. Nada, K. Harano, \*E. Nakamura, *J. Am. Chem. Soc.*, **143**, 1763-1767 (2021).

4) Synthesis and Characterization of a Well-Defined Carbon Nanohorn-Supported Molybdenum Dioxo Catalyst by SMART-EM Imaging. Surface Structure at the Atomic Level, Y. Kratish, T. Nakamuro, Y. Liu, J. Li, I. Tomotsuka, K. Harano, \*E. Nakamura, \*T. Marks, *Bull. Chem. Soc. Jpn.*, **94**, 427-432 (2021).

5) B/N-Doped p-Arylenevinylene Chromophores: Synthesis, Properties, and Microcrystal Electron Crystallographic Study, H. Lu, T. Nakamuro, K. Yamashita, H. Yanagisawa, O. Nureki, M. Kikkawa, H. Gao, J. Tian, \*R. Shang, \*E. Nakamura, *J. Am. Chem. Soc.*, **142**, 18990-18996 (2020).

6) Ultra-fast Electron Microscopic Imaging of Single Molecules with Direct Electron Detection Camera and Noise Reduction, \*J. Stuckner, T. Shimizu, \*K. Harano, \*E. Nakamura, M. Murayama, *Microsc. Microanal.*, **26**, 667-675 (2020).

7) Real-time Video Imaging of Mechanical Motions of a Single Molecular Shuttle with Sub-millisecond Sub-angstrom Precision, T. Shimizu, D. Lungerich, J. Stuckner, M. Murayama, \*K. Harano, \*E. Nakamura, *Bull. Chem. Soc. Jpn.*, **93**, 1079-1085 (2020).

受賞：中村栄一、原野幸治；2020年日本化学会BCSJ賞(3件)。原野幸治；2020年、基礎有機化学会野副記念奨励賞、科学技術分野の文部科学大臣表彰若手科学者賞；2019年、日本顕微鏡学会奨励賞

7. ホームページ等

<https://moltech.jp/ja/>