

病気前診断のための電子顕微鏡ライブイメージング用

サンプルホルダの開発

新谷 正嶺

現在の医療技術では疾患の発症前の予兆判断は漠然としか出来ず、生活習慣病などという曖昧な名前付けしか出来ていない。疾患の発症メカニズムやその予兆を明確にし、鋭敏かつ早期に捉えられるようにするためには、検査で得られる情報量を飛躍的に向上させる必要がある。そのための新規技術開発として、我々は、検査で得られる情報量を飛躍的に向上させる、生体試料の構造と「動き」の「電子顕微鏡ライブイメージング」を可能にするサンプルホルダの開発を行った。鳥の剥製をみただけではどう飛ぶか分からないのと同じで、生体も動いている状態を見ることが大切である。溶液に浸かった生体試料の構造と動きを電子顕微鏡で観察する方法(DET 膜法)を開発し、その成果の論文公開と特許取得に成功した。

1. はじめに

成人病を始めとする多くの疾患は、発症すると生活の質を著しく低下させ、高額な医療費を負担し続けることになる。そのため、疾患の発症を事前に回避し、健康寿命を延ばすことの重要性が認識され始めている。しかし、現在の医療技術では疾患の発症前の予兆判断は漠然としか出来ず、生活習慣病などという曖昧な名前付けしか出来ていない。疾患の発症メカニズムやその予兆を明確にし、鋭敏かつ早期に捉えられるようにするためには、検査で得られる情報量を飛躍的に向上させる必要がある。

そのための新規技術開発として、我々は、検査で得られる情報量を飛躍的に向上させる、生体試料の構造と「動き」の「電子顕微鏡ライブイメージング」を可能にするサンプルホルダの開発を行った。このサンプルホルダを用いることで、通常の走査型電子顕微鏡が、固定死物試料の静止像撮影のみならず、溶液に浸かったままで、それゆえに動く生体試料のライブイメージングが可能となる。

鳥の剥製をみただけではどう飛ぶか分からないのと同じで、生体も動いている状態を見ることが大切である。開発した電子顕微鏡ライブイメージング法 (DET 膜法) が、検査で得られる情報量不足を解消し、検査や研究の質を飛躍的に向上させる技術として活用されることを期待し、さらなる研究開発を進めている。

2. 実験方法と実験結果

2.1 実験方法

詳細は[参考文献1]に記載する通りであるが、「真空と大気圧の圧力差に耐えて破れない」、「電子線透過性を備える」、「試料の凹凸に倣うように変形する」という性質を備えた、薄膜(DET 膜: Deformable and Electron Transmissive Film)を作成し、この薄膜と試料ホルダで観察試料と溶液を含んだ密閉空間を作成した(図1)。そしてその DET 膜に試料を押し付け、DET 膜が観察試料の

凹凸に倣うように変形することで、膜近傍の観察試料から散乱する2次電子による2次電子像を観察することが出来た(図2)。

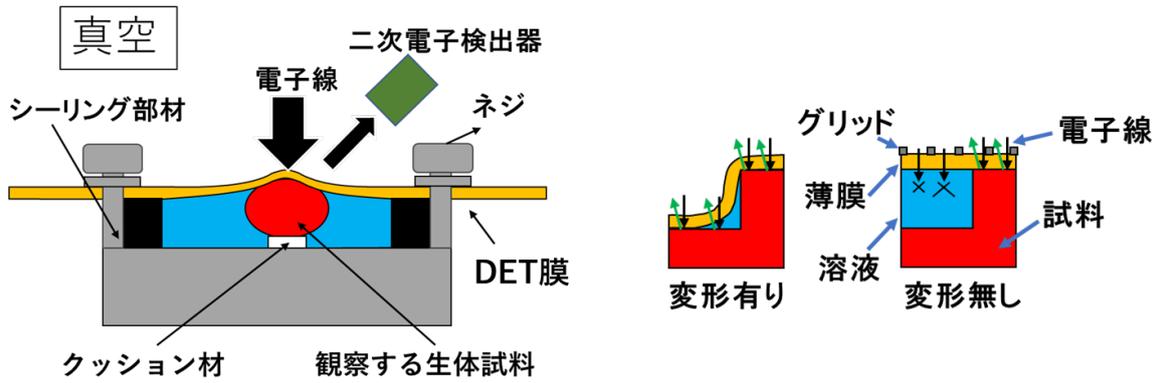


図1. 発明したサンプルホルダの模式図 図2. 薄膜が観察試料の凹凸に倣う効果

2.2 実験結果

詳細は[参考文献1]に記載する通りであるが、本DET膜法による計測で、溶液に浸かったマウス摘出心臓の構造とその動きの計測(図3)や、液中の結晶の動きの計測(図4)が実現できた。すなわち、DET膜法によって、液中試料の構造と動きの電子顕微鏡ライブイメージングを実現することができた。

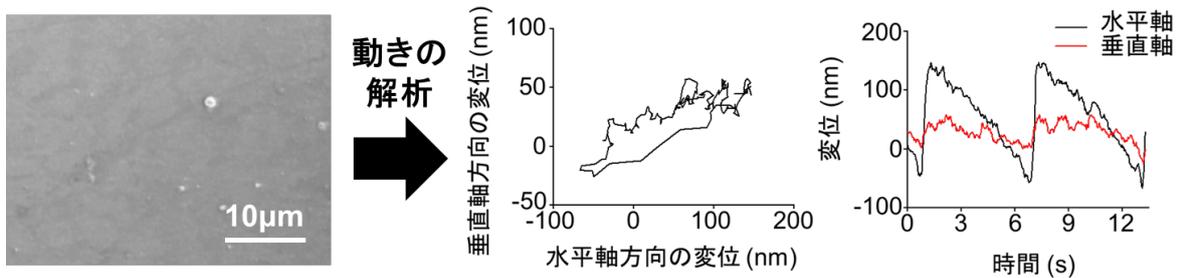


図3. DET膜法で観察したマウス摘出心臓の表面構造(左)と動き(右)

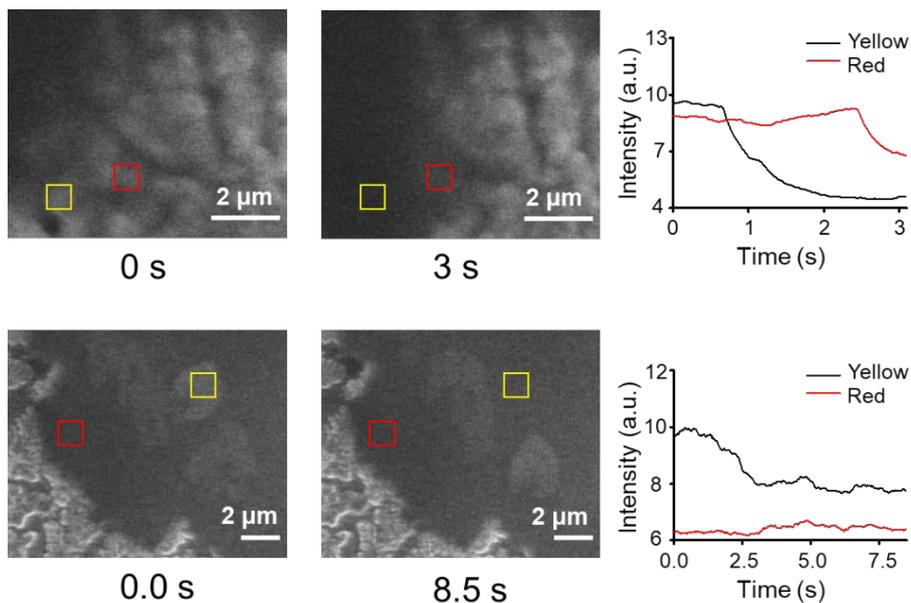


図4. DET膜法で計測した液中結晶のダイナミクス

3. おわりに

生命の仕組みの解明のためには、ナノスケールの生体分子ダイナミクスに由来する、生体試料の動的な動きを計測することが非常に重要である。実際、[参考文献2]に示すように、私は、自身が開発した実験系で、「温めた心筋細胞内のサルコメアは、恒常性的安定性とカオス的不安定性を併せ持った収縮リズムを刻むようになること」を発見・報告したが、これもリアルタイム計測を行わなければ示すのが困難な、新規性と進歩性の高い実験事実であると考えている。この[参考文献2]のように、創意工夫を凝らした光学顕微鏡ライブイメージング法が、生命科学研究を進めるうえでの強力な計測手法となっているが、今後、「創意工夫を凝らした電子顕微鏡ライブイメージング法」が、さらなる生命科学の進展のための重要な計測手法になると確信している（図5）。今後、今回開発したDET膜法を切り口に、この電子顕微鏡ライブイメージング領域を開拓し、さらなる生命科学研究の発展を実践していきたい。直接的な検査で得られる情報量の増加だけでなく、本手法による研究による生命科学の深化も、疾患の予兆を明確に定義し、早期の予兆を捉える病気前診断の実現に強力に貢献するものと期待している。

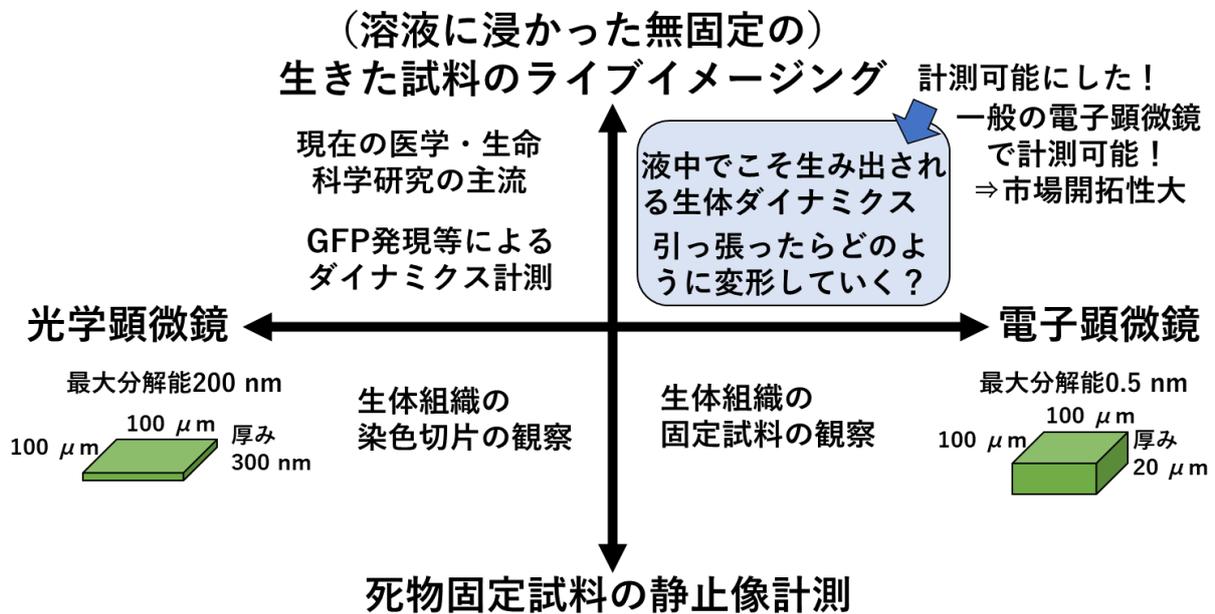


図5. DET膜法で目指す電子顕微鏡ライブイメージング領域の開拓

参考文献

- 1) Seine A Shintani, Seiji Yamaguchi and Hiroaki Takadama, Real-Time Scanning Electron Microscopy of Unfixed Tissue in Solution using a Deformable and Electron-Transmissive Film, *Microscopy*, 71, 5(2022)p.297-301.
- 2) Seine A. Shintani: Hyperthermal sarcomeric oscillations generated in warmed cardiomyocytes control amplitudes with chaotic properties while keeping cycles constant, *Biochemical and Biophysical Research Communications*, 611, (2022)p.8-13.