

## 2. 計測技術・機器の俯瞰

### 2. 1 俯瞰及び抽出方法

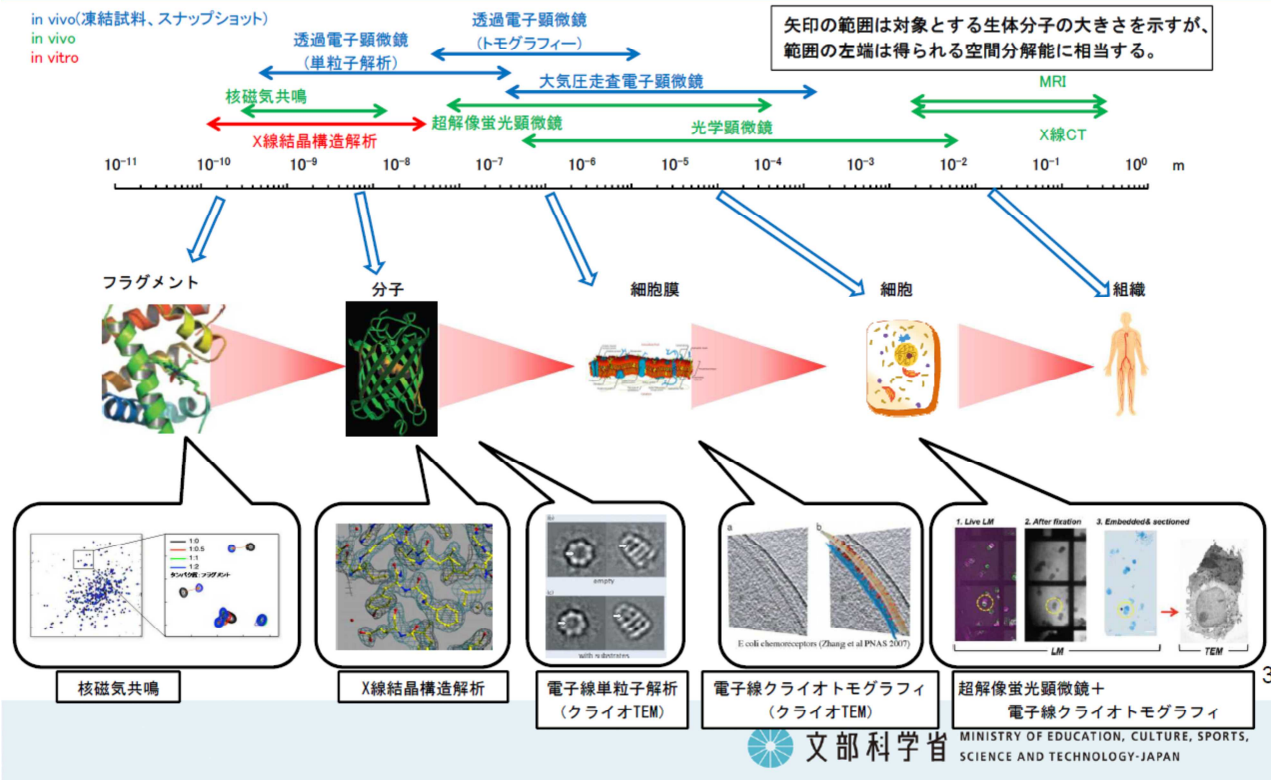
計測技術の状況を俯瞰し、課題を洗い出すため、計測技術毎に「俯瞰図」を作成し、課題の抽出を行った。俯瞰という手法については、JST 研究開発戦略センターが研究開発の戦略策定にあたって作成した俯瞰報告書を参考にして検討した。また、計測分析技術においては、計測の対象が重要であり、何を計るか、どの方法で計るか、ということを経験するため、マルチスケールによる俯瞰も試みた。

俯瞰作業は、大きく二段階で行っている。最初は手法毎の俯瞰であり、合計 20 個の俯瞰図を作成し、重要技術の抽出を行っている。俯瞰の目的、対象とした計測手法を表 1 にまとめた。

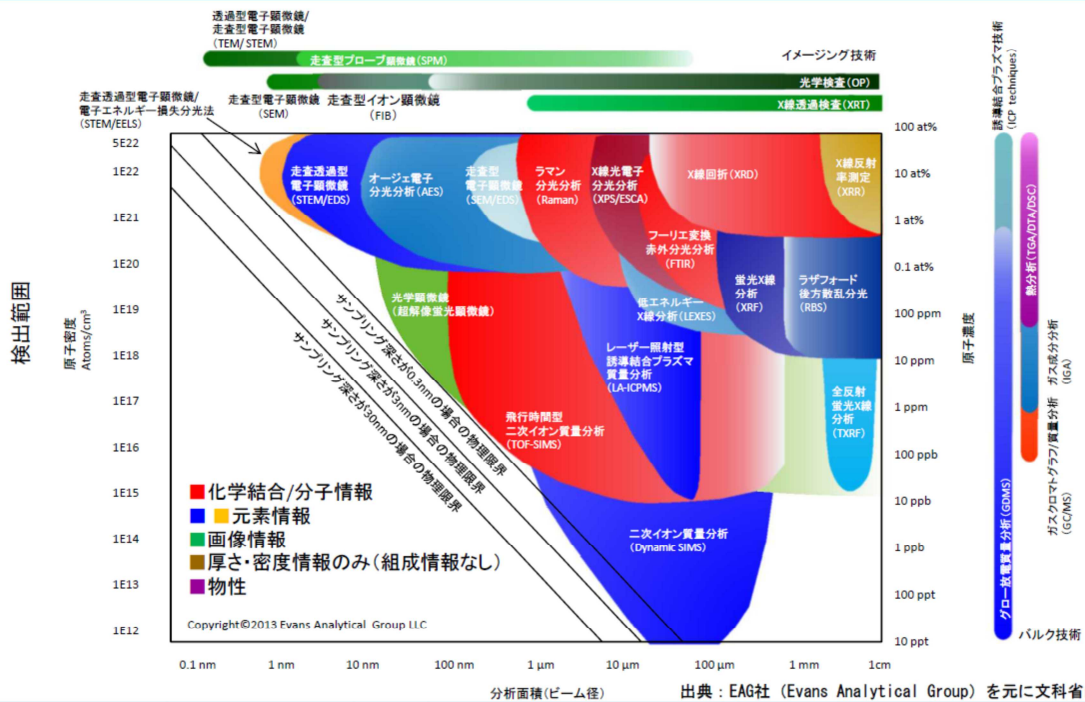
表1 俯瞰図一覧

タイトル	参考資料 の スライ ド番号	目的	計測手法
生体分子のスケールによる計測手法分類	3, 4,	スケール毎の計測手法の分類を行い、各機器の優位性を明らかにする	電顕、光顕、核磁気共鳴、質量分析
生体分子の構造解析手法の特徴	5	機器毎の生体試料の構造解析手法の特徴の比較	X線、核磁気共鳴、クライオ電顕
表面・微小部分析手法の比較	13, 14, (28), (29)	表面・微小部分析における各機器（手法）の限界を明らかにする	電顕、光顕ほか
電子顕微鏡分野技術俯瞰図	15	電顕に関わる応用分野と関連技術の俯瞰	電顕
電子顕微鏡分解能と技術変遷	16	電顕の技術開発の状況を整理	電顕
位相差電子顕微鏡ロードマップ	18	位相版による収差補正技術の変遷より技術課題を抽出	電顕 (位相差技術)
光学顕微鏡の種類と機能	30	各種光顕の対象試料による分類マップ	光顕
光学顕微鏡分野技術俯瞰図	31	光顕に関わる応用分野と関連技術の俯瞰	光顕
モダリティと技術変遷	33	光学顕微鏡の技術（光学効果と結像方法）開発の変遷図	光顕（光学効果技術／結像方法技術）
機器分析手法の比較	39, 40, (51)	機器分析手法の分類マップ、核磁気共鳴の応用手法	核磁気共鳴、質量分析など
核磁気共鳴分野技術俯瞰図	41	核磁気共鳴に関わる応用分野と関連技術の俯瞰	核磁気共鳴
核磁気共鳴と技術変遷	42	核磁気共鳴の技術開発の状況を整理	核磁気共鳴
質量分析手法の分類	52, 53	各種質量分析手法の対象試料による分類マップ	質量分析
質量分析分野技術俯瞰図	54	質量分析に関わる応用分野と関連技術の俯瞰	質量分析
イオン化法・分析可能分子量と登場年代、質量分析方式と分解能の変遷（技術変遷図）	55, 56	質量分析の要素技術を技術変遷図上に抽出	質量分析

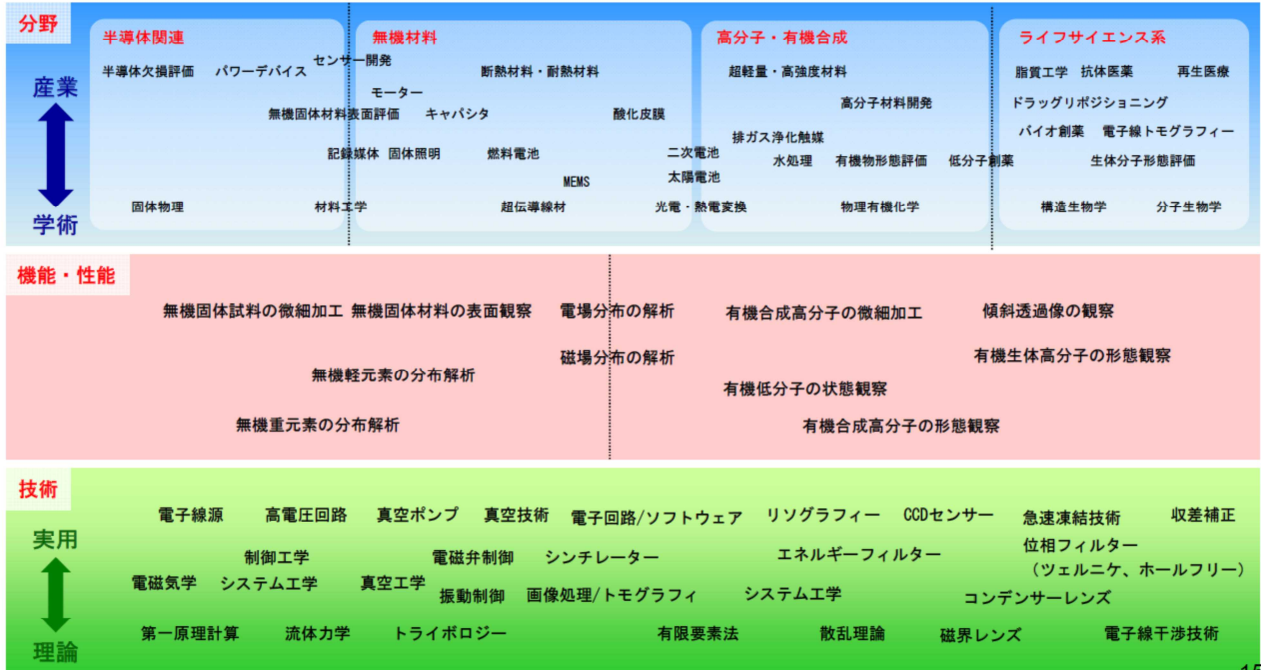
# 生体分子のスケールによる計測手法分類



# 表面・微小部分分析手法の比較



# 電子顕微鏡分野技術俯瞰図

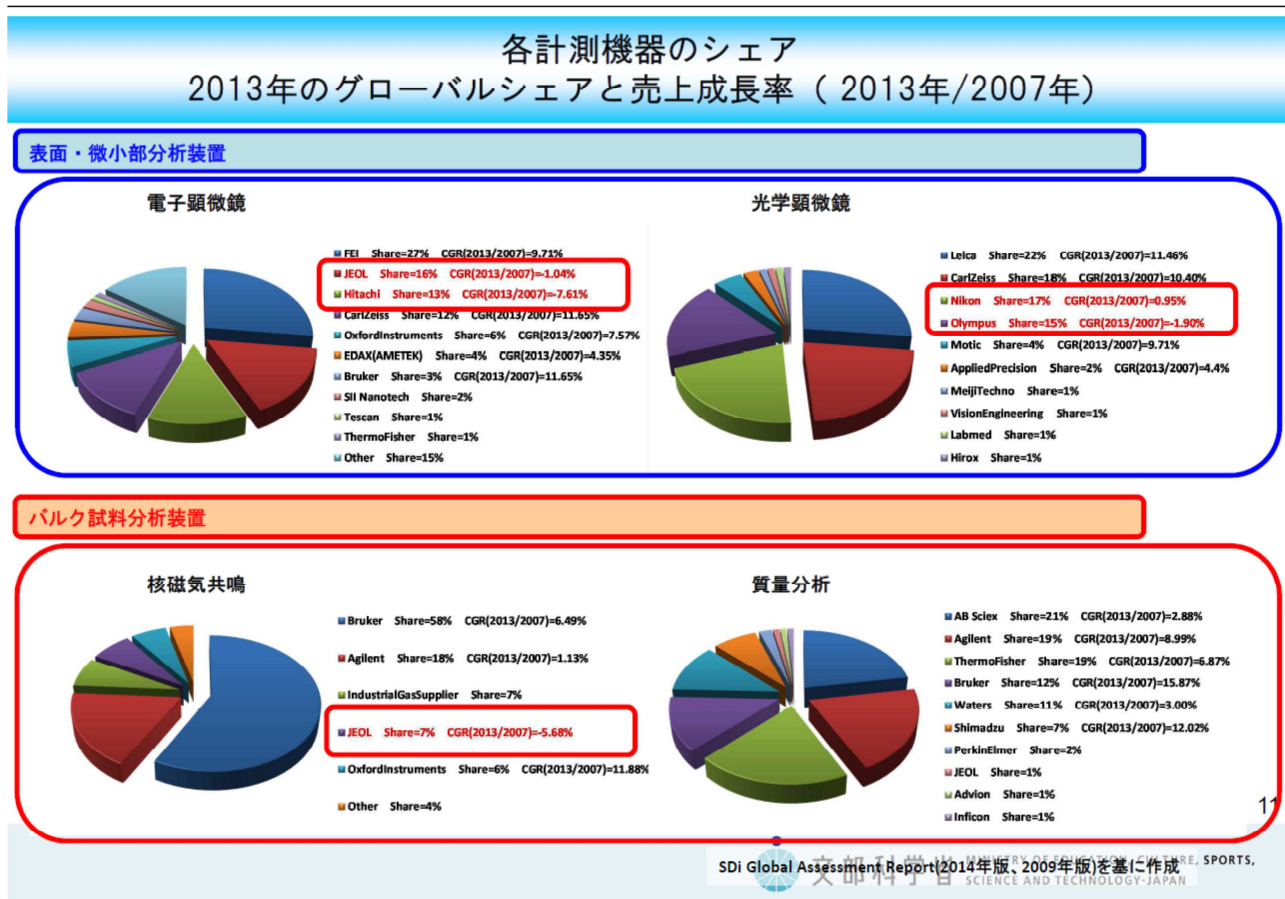


次の段階として、これらの手法毎の俯瞰図より抽出された注目領域に従い、機器毎に、要素技術や研究領域などを俯瞰した機器毎の俯瞰図を作成している。個別機器・技術については、次々節（2. 3）で述べる。

## 2. 2 俯瞰の結果

今回の俯瞰作業では、電子顕微鏡、光学顕微鏡、核磁気共鳴、質量分析の4手法から、それぞれ重要な要素技術を抽出し、研究領域等の動向も含め、開発課題をまとめた。

電子顕微鏡、光学顕微鏡、核磁気共鳴、質量分析の4手法は、いずれも先端的な研究現場で使われているだけではなく、産業界における検査利用なども含め、近年特に動向の変化の激しい分野でもある。



要素技術に注目すると、例えば、電子顕微鏡の分解能向上については、高電圧化などの従来のアプローチでは限界に近づいており、位相板のようなこれまでのアプローチと異なる新しい技術によって、限界を突破するような性能の向上と新しいサイエンスが生まれている。

また、これまで電子顕微鏡では、試料を真空下で扱うため液体試料を扱うことができなかったが、クライオ化技術の発展により、液中に存在する生体試料などの観察を可能としている。

さらに、これら要素技術の開発だけでなく、それらの要素技術をユーザーが扱いやすいトータルシステムとして組み込んで計測機器のユーザビリティを向上しているメーカーが売り上げを伸ばしているのが伺える。この中で、日本メーカーは、システム化、ユーザビリティの向上に大きく遅れを取っており、それが国際競争力の低下の一因となっている。

これらの動向等を踏まえると、計測機器の開発課題の一つとして、「自動化・高速化」が上げられる。特に、前処理等が不要になる新技術、前処理等を含め自動化する技術や高速にデータを取得する技術は、研究の効率性（ハイスループット）を上げることから、どの機器においてもニーズは高く、購入の決定要因ともなる。次に、「高性能デバイス開発」が上げられる。クライオ電顕における高感度カメラ、NMRにおける動的核偏極（DNP）装置、質量分析計における高感度化技術がこれに当たる。これらの技術については、クライオ電顕等カメラ技術の発達によるブレークスルーといったシーズ側のアプローチと、質量分析計のようにサイエンスの発展に伴うニーズ側のアプローチとの両方が見受けられる。手法毎の俯瞰より抽出された要素技術については、日本企業は主要な技術をカバーしていると言えるが、計測機器の性能、購入を決定づける重要な技術・デバイスが内製化されていないと機器そのものの競争力も著しく低下することから、このような高性能なデバイスの開発は喫緊の課題と言える。これらの課題は機器毎の要素技術等によって違いがあるが、それらは次節（2. 3）においてまとめている。

## 2. 3 個別機器の俯瞰

### 2. 3. 1 表面・微小部分分析手法

表面や微小部を分析する手法は顕微鏡に代表されるような、透過性の小さい物理刺激を対象試料に印加<sup>2</sup>し、その物理刺激の影響が及ぶ範囲の応答を計測する手法である。

物理刺激としては、電子線や光（試料の光透過性が低い場合）、イオン、X線（試料の密度が高い場合）、音波などが用いられる。また、物理刺激の種類だけではなく、印加された物理刺激がどのような応答として表れるかによっても得られる情報が違うため、計測対象の試料と取得したい情報によって使われる計測機器が異なる。

#### (1) 電子顕微鏡

##### (概観)

電子顕微鏡は、対象試料に照射した電子線の透過・反射・吸収・屈折・散乱・回折などの現象を観察することで、対象試料の形態観察や顕微分析などを行う装置である。特に加速電圧を上げることによる電子線の波長短縮、電子線の屈折や散乱を補正する技術の発達により、43pm（水素原子の約82%）<sup>3</sup>の分解能が達成されている。また、対象試料を瞬間凍結（アモルファス<sup>4</sup>氷により包埋）することによる生体試料の観察も頻繁に行われるようになった。

電子顕微鏡は研究用の形態観察装置として頻繁に利用される一方で、半導体製造における検査の用途でも用いられており、産業分野での市場規模も大きい。日本では大型電子顕微鏡を扱うメーカーが2社あり、日本の産業を牽引してきたエレクトロニクス産業やナノテクなどの部素材産業では、それら国産メーカーの製品を活用した研究開発により国際競争力を保ってきた。しかしながら、試料の前処理等を含め自動化・システム化への対応が遅れていることにより近年シェアが低下している。

##### (研究分野と技術の俯瞰)

電子顕微鏡は真空中で放出した電子線が対象試料を透過、または対象試料で反射する現象などを利用して対象試料の形態情報を得る装置である。特に、電子線透過により高分解能な観察を実現することができる透過型電子顕微鏡（Transmission Electron Microscopy : TEM）は、材料開発の分野における不可欠な形態観察装置である。電子顕微鏡はナノテクノロジーを支える基盤技術として、エレクトロニクス分野、部素材分野で主に利用され、これらの産業分野では、国産の電子顕微鏡の発展とともに日本企業が高い国際競争力を維持してきた。

電子顕微鏡は電子線を利用した手法で、真空中に試料を保持する必要があるため、従来、固体材料が主な対象試料であったが、最近では、有機材料の研究にも使用されるようになり、

<sup>2</sup>光や高周波、圧力変化、温度変化などの刺激を対象試料に加えること

<sup>3</sup>世界最高記録は、日立製作所により43pmの解像度。これにより、タングステン結晶や窒化ガリウム結晶を原子分解能で撮像。

<sup>4</sup>結晶性を持たない状態

含水試料や硬度の異なる複合材料などが計測可能なクライオ<sup>5</sup> TEM システムへの要求が高まっている。特に、含水試料を瞬間的に極低温下にすることで生体試料中の水を結晶化させずにアモルファスとして凍結する技術（氷包埋技術）が開発され、生体試料の状態を維持したままクライオ TEM システムで観察することが可能となった。また、このような生体試料は固体試料に比べてコントラストが低いことや分解能が不足しているなどの課題があったが、これらの課題を解決する手法が次々と登場し、さらに多数の異なる角度からの傾斜像を扱う解析技術の開発により、生体試料の構造を電子顕微鏡で解析できるようになり、現在では、得られる生体試料の構造はナノメートルを超える分解能まで達している。この新しいタイプの電子顕微鏡（クライオ電子顕微鏡：cryo-electron microscopy）の普及にあたっては、1）生体試料を瞬間的に極低温にすることで生体試料を常温と同じ状態で固定する技術と、その試料を溶解しないで装置へ導入する技術、2）装置に導入されている間も振動を生じずに試料を凍結した状態で維持する技術、3）有機物である生体試料の像を高感度で検出する技術、4）これらの生体試料を扱うプロセスの自動化・システム化技術が必要である。これら要素技術については、一部技術を除いて国内メーカーにおいても技術は獲得されているものの、システム化が進んでおらず、国際競争力は劣っている。また、キーデバイスである高感度直接検出カメラ<sup>6</sup>については、国内に技術がなく、その取得が喫緊の課題である。

---

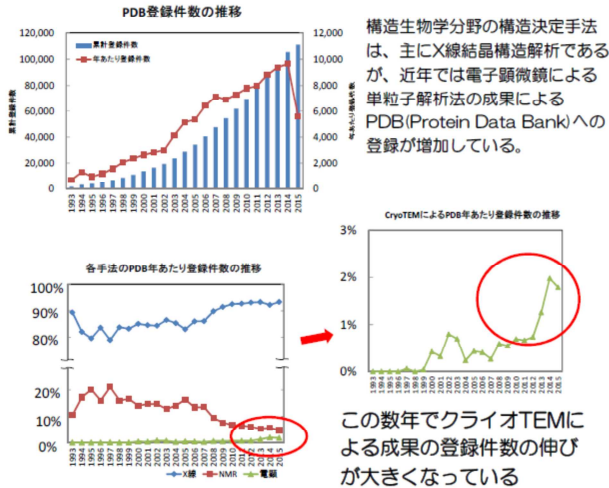
<sup>5</sup>液体天然ガスの温度から液体ヘリウムの温度までの低温の範囲を意味する。クライオ TEM の場合には、対象試料を低温下で扱うことができる TEM を意味する。

<sup>6</sup>電子顕微鏡には電子線を直接検出するセンサーが求められるが、国内メーカーは電子線直接露光センサーの技術を保持していない。また、一般向けのセンサーは素子欠陥を補完する機構が組み込まれているため、素子欠陥なく全ての点の信号を精確に検出することが要求される理科学機器には適していない。



# クライオTEM

バイオ医薬品の研究が盛んになり、核酸やタンパク質の年あたりの登録件数は年々増加している。



※ RCSB PDB 統計データ (<http://www.rcsb.org/pdb/statistics/>) を元に文科省にて作成

## ○ 近年の登録件数の傾向について

2007年にIHRSR(Iterative Helical Real Space Reconstruction)が発表されるまでは、電子顕微鏡本体の性能が重要で電子顕微鏡による構造生物学は国産メーカーの電子顕微鏡を使った報告がほとんどだった。

しかし、IHRSR発表後の2013-2015では、単粒子解析の成果Top90のうち、日本の装置が使われたものは分解能が88位の1件のみ。

## ○クライオTEMの分野の例

### (1) タンパクやDNA等の構造解析

- ・X線結晶構造解析やNMRだけではなく、クライオTEMでもタンパクやDNAの構造解析が可能に  
(現在のクライオTEMで決定された構造の分解能の最高記録はFSC 2.2Å)

- ・一週間程度で膨大な構造解析が可能になる可能性がある。

### (2) クライオTEMの発表論文数とTEMメーカー

- ・FEI-クライオTEM 89件/90件 (2013.5~2015.5)
- ・日本電子-クライオTEM 1件/90件 (2013.5~2015.5)

★研究開発現場に大きな感動を与える戦略

→創薬ユーザーに拡がりつつある。

→創薬開発の現場へ

23



# クライオTEM

## 基本原理

- ・含水試料の瞬間凍結により、アモルファス氷中で構造を保持した生体高分子試料の調製を行う。
- ・瞬間凍結した生体試料の透過電子顕微鏡により観察することで、生体高分子の構造の多角度からの透過像を取得する。
- ・取得した数千から数百万の透過像を投影角度ごとにクラスタリングし、バックプロジェクションにより3次元構造の再構成を行う。
- ・3次元構造再構成の反復により3次元構造の最適化を行う。

## 効果が期待できる研究分野

- ・生理活性タンパク質の構造解析 (脂質膜中タンパク質、糖タンパク質、抗体等)
- ・生理活性物質と作用物質の複合体解析 (イオンチャネル、分子チャネル、情報伝達などの機能解析)

## 産業応用が期待される分野

- ・バイオ医薬品開発  
バイオ医薬品生理活性発現の機構解析、バイオ医薬品副作用の活性部位解析、バイオ医薬品の修飾部位検討 (活性向上、副作用抑制)
- ・低分子医薬品開発  
低分子医薬品薬理活性発現の機構解析

## 必要となる要素技術

- ・凍結試料作成技術 (瞬間凍結、凍結試料切削) ・凍結試料搬送技術 (クライオトランスファー) 、
- ・凍結試料撮像技術 (クライオステージ) ・除振技術 ・制振技術 ・電子線位相差技術 ・高感度検出技術 (直接検出カメラ) ・画像抽出技術、画像分類技術
- ・3次元像再構成技術 ・3次元像最適化技術

## 今後開発が期待される技術・システム

- ・生体試料の前処理から撮像までを簡便に行う。(システム化)
- ・撮像した大量画像の自動解析ソフトウェア

## その他の波及効果

- ・再生組織等の3次元形態解析
- ・無機材料や高分子材料の撮像における試料ダメージの軽減

20



電子顕微鏡は研究分野での使用だけではなく、生産現場でも検査装置として使われているが、微小加工技術の発展に伴い、従来の理科学機器で求められていた機能とは異なる高度な自動化が必要となってきた。例えば、生産ラインから自動的に試料抽出を行い、検査後に自動的に生産ラインへ戻すような、生産設備と一体となり連携して稼働する自動化された検査システムが求められるが、これに国内メーカーは対応できておらず、シェアの低下につながっている。また、品質検査用途の市場規模は基礎研究用途の市場規模と同程度だが、海外メーカーは検査用機器の利益をハイエンドの研究用機器の開発投資に循環させており、研究用の先端的な技術開発においても日本メーカーの国際競争力の低下が懸念される。

## FIB-SEM/TEM

### 基本原理

- ・ 金属先端の液体金属（ガリウム等）に電界を印加することでイオンを引き出し、引き出したイオンを電圧により加速しビームとして放出する。
- ・ 放出されたイオンが対象試料の表面に衝突することで、表面の原子がはじきとばされるスパッタリング現象により試料を削る。
- ・ 放出するイオンビームはアパーチャーや集束レンズにより収束イオンビームとし、さらに偏光器により特定部位にイオンビームを収束させることができる。
- ・ イオンビームが衝突した際には、二次電子も放出され、同時に二次電子像を得ることができる。
- ・ イオンビーム照射部位近傍に吹き付けた化合物ガスが二次電子のエネルギーにより分解され、固体成分が試料表面に蒸着する。

### 効果が期待できる研究分野

- ・ 無機材料の超微細加工による界面構造解析
- ・ 無機材料の超微細加工による3次元構造解析
- ・ 有機材料の超微細加工による構造解析
- ・ 有機材料の超微細加工による3次元構造解析

### 産業応用が期待される分野

- ・ 半導体の欠陥検出
- ・ 固体材料の超微細加工
- ・ 固体材料の表面加工

### 必要となる要素技術

- ・ イオン銃 ・ 磁界レンズ ・ 静電レンズ ・ 高電圧回路 ・ 微小機械制御技術 ・ 半導体検出器

### 今後開発が期待される技術・システム

- ・ マルチスケール観察（FIB-SEM分解能の観察とTEM分解能観察のシームレス化）
- ・ 試料前処理の自動化

### その他の波及効果

25



文部科学省 MINISTRY OF EDUCATION, CULTURE, SPORTS,  
SCIENCE AND TECHNOLOGY-JAPAN