



# 単分子原子分解能実時間電子顕微鏡法による化学反応研究

原野幸治 Koji HARANO 中村栄一 Eiichi NAKAMURA

近年高性能化が進む電子顕微鏡装置と、合成化学を活用した試料作成技術とを融合して、個々の分子の構造、動き、さらには反応を逐一追跡できる単分子原子分解能実時間電子顕微鏡 (SMART-EM) 法が実現された。時々刻々と形を変える、または反応する分子を目でみながら研究するという化学者の夢が叶えられつつある。

## 分子の動画を見て化学反応機構を研究する

フラスコの中の分子を1つ1つ観察して、あたかも分子模型の結合が組み変わるのを見るかのごとくに反応の様子を追跡したい。これは化学者の昔からの夢である。“Seeing is believing”の言葉、また2019年に世界を驚かせたブラックホールの望遠鏡写真のように、科学において「見せる」ことの説得力は圧倒的である。筆者らは、独自開発したカーボンナノチューブを用いた単分子および分子集合体のサンプリング手法を基盤とし、高速カメラを用いた連続撮影により、動く分子の姿を実時間スケールの動画としてライブ撮影できる分子電子顕微鏡 (電顕) 技術「Single-molecule atomic-resolution real-time electron microscopy (SMART-EM)」法を開発することに成功した。化学反応の様子を原子の動

きを見ながら単分子ごとに追跡することで、未知の反応機構や反応中間体の構造を明らかにすることができ<sup>1)</sup>。「分子を目で見ながら化学反応を勉強したり研究する」という化学教育や化学研究の新しい視点が生みだされたのである。

## 分子構造変化の時間展開を追跡

電子顕微鏡とは、光学顕微鏡における光の代わりに電子波を物質に当ててその干渉像から構造推定を行う装置であり、その歴史は古く1930年代にまでさかのぼる。近年では低温電顕と単粒子解析法を組み合わせた生体分子構造解析 (クライオ電顕法) が隆盛を極めており、2017年のノーベル化学賞の受賞対象となったことも記憶に新しい。しかし、クライオ電顕法は非晶質の氷の中に凍らせた無数のタンパク質分子の平均的描像をコンピューターで再構成して求める手法なので、分子の動きを観察することはできない。また有機結晶そのものを原子分解能で観察する方法も知られていたが<sup>2)</sup>、この方法でも分子の動的挙動の研究はできなかった。

2007年に筆者ら (中村) は、時々刻々と構造変化する有機分子の像を原子分解能の動画として記録できるという事実を世界に先駆けて発見した<sup>3)</sup>。SMART-EM法と名付けたこの手法は、直径1~2 nmの単層カーボンナノチューブ (CNT) を使って分子をナノメートルサイズの視野に個々に取り出すことによって、一分子一分子の動きや化学反応など、分子の動的な振る舞いを逐一研究することを可能にしたものである。19世紀以来、アボガドロ数個の分子の平均挙動を研究対象と

はらの・こうじ

東京大学大学院理学系研究科化学専攻 特任准教授  
〔経歴〕2007年東京大学大学院理学系研究科博士課程修了。博士 (理学)。東北大学大学院理学研究科博士研究員、東京大学大学院理学系研究科助教を経て、15年より現職。〔専門〕分子集合体科学、電子顕微鏡。

E-mail: harano@chem.s.u-tokyo.ac.jp



なかむら・えいいち

東京大学大学院理学系研究科化学専攻 特任教授・名誉教授  
〔経歴〕1978年東京工業大学大学院博士課程修了。理学博士。コロンビア大学博士研究員、東京工業大学助手、同助教授、同教授、東京大学大学院理学系研究科教授、同特例教授を経て、2016年より現職。〔専門〕有機化学。

E-mail: nakamura@chem.s.u-tokyo.ac.jp





してきた現代科学であるが、SMART-EM法によって個々に異なる分子の個性を調べて物質の性質や反応機構を研究するという新世界が拓かれた。これにより、構造未知の微量中間体の同定や、数十の分子をサンプリングして構造の統計解析や反応速度論研究を行うなど、極微の世界における分子の振るまいから集団としての分子の性質を予測することが可能となった。

### ナノスケールの試験管の中で の反応速度論研究

我々が試験管の中で行っている化学反応とはそもそも何なのだろうか。反応溶液は、微小かつ微量の反応中間体や活性種が時間経過とともに生成と消滅を繰り返す、極めて複雑な混合物であることに改めて気がつく。分光分析など従前の反応追跡法は、これらの化学種の時間的、空間的な平均像としての構造を与えるものであったが、SMART-EM法により反応系中で時々刻々と変化する微小中間体や短寿命の化学種をもとらえ、化学反応の実態をより正確に調べることが可能となった。

SMART-EM法により観察される個々の化学反応は一見ランダムに起こっているように見えるが、一分子ごとに反応が起こるタイミングを記録して総和を取ると、統計論的反応速度論から予測される一次反応の速度式に従って反応が進むことがわかった<sup>4)</sup>。例えば、[60]フラーレン(C<sub>60</sub>)を内包したCNTに電子照射すると、隣り合ったC<sub>60</sub>分子が結合してダンベル型の二量体が生成する過程、より大きな構造に変化する過程、またダンベルがC<sub>60</sub>に戻る過程という、複数の反応イベントを同時に調べることができ、それぞれ数十から数百個の分子の反応の統計により反応速度を決定できた(図1a)。「ナノチューブ試験管

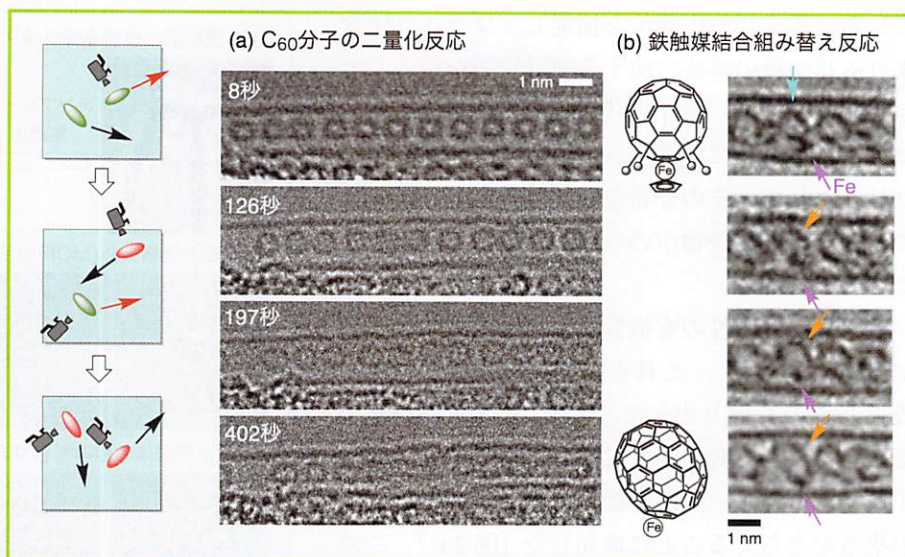


図1 ランダムに起こる化学反応を1つ1つ追跡する  
文献4, 5)から許可を得て転載。

法」とも呼ぶべき手法の発見である。

この手法を用いると、金属原子による触媒反応を動画撮影することもできる。図1bに示すように、1つの鉄原子が炭素-炭素結合を組み替える触媒となって、C<sub>60</sub>分子がその周りの有機分子との反応により、一回りサイズの大きなC<sub>70</sub>様の物質へと成長する様子が、金属原子の位置を見ながら追跡できる<sup>5)</sup>。

### 「化学釣り針」で微量中間体分子を釣り上げる

CNTを試験管に用いる手法に続いて、筆者らはCNTの外側に「釣り針」分子を付けることで、個々の分子を釣り上げてその構造解析ができることも実証した(図2)<sup>6,7)</sup>。この手法を活用して、分子集合や化学反

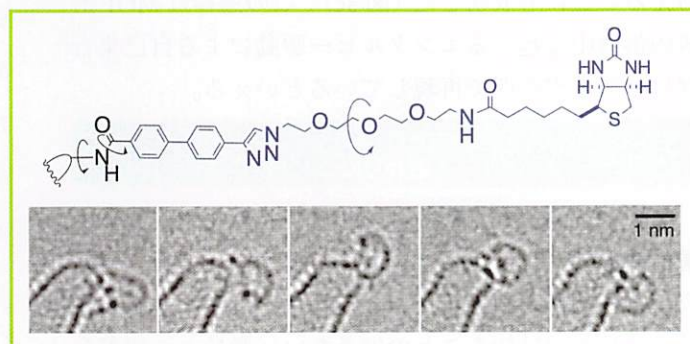


図2 CNTに釣り上げた鎖状有機分子の構造解析  
文献7)から許可を得て転載。



応における未知の中間体を捕捉し、フラスコに含まれる化学種の構造に関する統計情報を得ることが可能となった。海洋生物の生態調査においては、海中に無数に存在する生物のごく一部をサンプリングして、その分布を統計解析するが、同様のことを反応混合物中の分子に対して行うことができるのである。

例えば、結晶性の有機分子を単分子釣り針としてCNTに結合し、これを結晶化の溶液に浸して放置したのち取り出してSMART-EM法で観察することで、釣り針の周りに結晶核形成の前段階で生成する直径1~2 nmの微小アモルファス集合体の構造をとらえることに成功した(図3a)<sup>9)</sup>。この結果から、結晶化のごく初期段階では分子は規則正しい集合体構造をとらずにいったん乱雑に集合したのち、秩序だった核へと変換されることが実験的に初めて証明された。

さらに筆者らは、多孔性固体材料であるMetal-organic framework (MOF) について、相互作用部位をCNTの先端に結合してMOF反応中間体を釣り上げ反応中間体の構造を決定することに成功した<sup>9)</sup>。図3bに示すMOF-5の立方体型中間体の例のように、CNTに緩く結合した中間体は自発的に回転し、様々な角度からの像を撮影することができる。この例では12個の有機分子を含む立方体の中間体を1 Å以下の精度で構造決定することができた。また、釣り上げた複数の環構造を含むMOF中間体が、時間経過とともに再配列し、立方体状のより秩序だった構造へと変換される様子をとらえることにも成功した(図3c)。この過程はMOF形成の溶液中で起こるエンタルピー駆動による自己集合プロセスを実時間で再現しているといえる。

### おわりに

SMART-EM法の開発により、反応生成物や中間体の構造およびダイナミクスを一分子一分子とりだして研究できる時代が到来した。バルクの溶液や固体を対象とした分析では知ることのできない、微量かつ短寿命の反応中間体や活性種の構造決定や未知の反応機構を

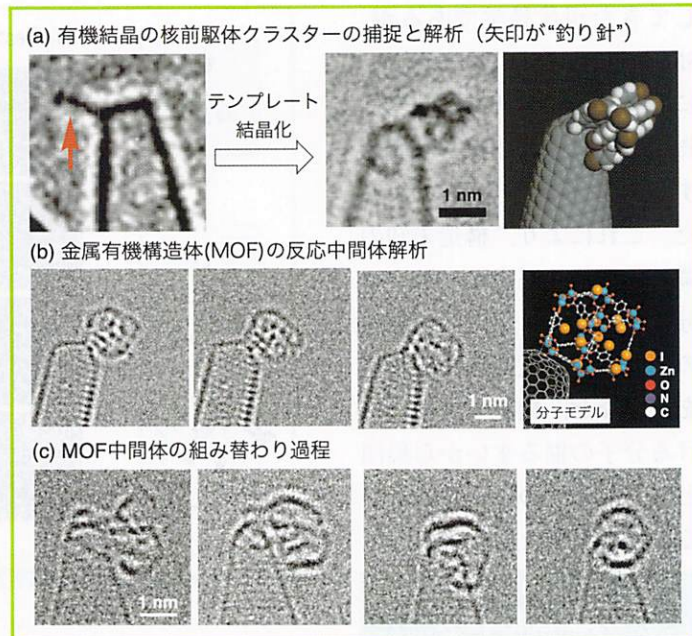


図3 MOF合成反応中間体の釣り上げ、構造決定と分子内組み替え反応  
文献8, 9)から許可を得て転載。

明らかにすることで、物質合成の設計をより合理的に行うことができるようになることが期待される。さらに、ドルトンの原子説以来の化学者の夢であった、原子、分子の動きや反応を目の当たりにするという想像を超えた体験を人々と分かち合うことで、化学がより身近なものとして理解されるようになる日も近いであろう。

- 1) E. Nakamura, *Acc. Chem. Res.* **2017**, *50*, 1281.
- 2) N. Uyeda, T. Kobayashi, K. Ishizuka, Y. Fujiyoshi, *Nature* **1980**, 285, 95.
- 3) M. Koshino, T. Tanaka, N. Solin, K. Suenaga, H. Isobe, E. Nakamura, *Science* **2007**, 316, 853.
- 4) S. Okada, S. Kowashi, L. Schweighauser, K. Yamanouchi, K. Harano, E. Nakamura, *J. Am. Chem. Soc.* **2017**, *139*, 18281.
- 5) E. Nakamura, M. Koshino, T. Saito, Y. Niimi, K. Suenaga, Y. Matsuo, *J. Am. Chem. Soc.* **2011**, *133*, 14151.
- 6) E. Nakamura, M. Koshino, T. Tanaka, Y. Niimi, K. Harano, Y. Nakamura, H. Isobe, *J. Am. Chem. Soc.* **2008**, *130*, 7808.
- 7) R. M. Gorgoli, E. Yücelen, A. Kumamoto, N. Shibata, K. Harano, E. Nakamura, *J. Am. Chem. Soc.* **2015**, *137*, 3474.
- 8) K. Harano, T. Homma, Y. Niimi, M. Koshino, K. Suenaga, L. Leibler, E. Nakamura, *Nat. Mater.* **2012**, *11*, 877.
- 9) J. Xing, L. Schweighauser, S. Okada, K. Harano, E. Nakamura, *Nat. Commun.* **2019**, *10*, 3608.

※本研究で利用した電子顕微鏡システムは東京大学分子ライフィノベーション機構共用利用機器として外部利用が可能です。詳細は機構HP (<http://webpark1938.sakura.ne.jp/>) をご覧下さい。

© 2020 The Chemical Society of Japan