

INTERVIEW

17

田中敬一先生との思い出

真実のもつ「美しさ」を追求し、伝える《前編》

走査電子顕微鏡（SEM）の世界的権威として知られる田中敬一 鳥取大学名誉教授が 2019年10月に 93歳にて逝去された。

田中氏は 1966年に日本で最初に発売された SEMに出会い、当時、研究対象としていた目の水晶体の SEM像を撮影した。水分を多く含む生物試料は電子顕微鏡に向かないと見られていたが、グリセリンを浸透させておくという工夫を施し、日本で初めて生物試料の SEM写真撮影に成功したのである。以降、SEMの生物試料への応用と倍率向上を研究分野としてきた田中氏は、鳥取大学医学部長を務めていた 1985年、日立製作所の協力を得て倍率 80万倍の SEMを開発。長年の苦労の末に当時の世界最高倍率を達成し、同装置で撮影した鮮明なエイズウイルス像は世界に配信され注目を集めた。

SEMによる生命科学発展の扉を開いた田中敬一氏。その功績をたたえ、愛弟子であった鳥取大学の稻賀すみれ氏と、田中氏の開発した試料作製技法を受け継ぐ旭川医科大学の甲賀大輔氏をオンラインで結び、特別対談を開催した。「田中敬一先生との思い出」をテーマとする前編では、在りし日の田中氏とのエピソードや、お二方の現在の研究について伺った。

*《前編》《後編》の 2部に分けてお伝えします。



元鳥取大学医学部長
瑞宝中綬章・米子市市民栄光賞受賞
(平成 9 年)
田中 敬一 先生

対談

Sumire INAGA

鳥取大学 医学部 解剖学講座
プロジェクト研究員
稻賀 すみれ 氏

Daisuke KOGA

旭川医科大学 解剖学講座
顕微解剖学分野 准教授
甲賀 大輔 氏



自転車に乗った学者の鑑

——本日は田中敬一先生を偲び、親交の深かったお二方とその功績を振り返るとともに、電子顕微鏡の可能性を展望したいと思います。まずはお二方の田中先生との思い出をお聞かせいただけますか。

稻賀 田中先生の経歴はご存知とは思いますけれど、最初にざっとご紹介しますね。先生は鳥取大学医学部の前身である米子医科大学を卒業し、1年間のインターンを終えて解剖学教室に助手として入られました。以来、1991年の退職まで解剖学教室で研究と教育にいそしみ、医学部長在任中に超高分解能走査電子顕微鏡（Ultra-High Resolution SEM: UHS-T1）を開発されました。残念なことに私はその頃、育児休業中だったため、開発の詳しい経緯は存じ上げないのですが、先生のご著書『超ミクロ世界への挑戦—生物を80万倍で見る』に詳しく書かれています。

私が所属していたのは田中先生の教室（解剖学第二）ではなく、もともと田中先生の教室におられた飯野晃啓先生の教室（解剖学第一）でした。とはいえ2つの教室のメンバーは家族のようなもので、和気藹々とした雰囲気の中で研究を行っていました。

私の研究テーマは染色体の高次構造の解明でしたので、超高分解能SEMが完成した1年後に復職すると、田中先生から新しい装置の性能を確認するためにDNAの二重らせん構造を見たいと言われ、お手伝いしました。田中先生みずからオペレーターを買って出てください一緒に挑戦したのですが、最初はなかなかうまくいきませんでした。試行錯誤を繰り返しながら1年半ぐらいかけてようやく二重らせん構造がきれいに撮れたときには、とても嬉しかったことを憶えています。

田中先生が医学部長を1期2年だけで退かれたことも印

象深い思い出です。本学では学部長は2期務めるのが慣例でしたが、田中先生は「早く研究に戻りたいから」と、周囲に惜しまれつつあっさり辞められました。当時からよく、「私は旅客機ではなく戦闘機のパイロットでありたいんだ」とおっしゃっていて、常に最前線で研究する姿勢を貫かれていましたね。私は「その戦闘機の隅でいいので一緒に乗せてください」という気持ちで田中先生に一生懸命ついてきました。

甲賀 田中先生らしいと思います。周囲の方々からも慕われていたのでしょうね。

2

作詞 高田史郎 Vocal 阿部寛子 (坂本東子) Chorus 高田史郎 (芦井)

作曲 志野和彦 Voice 田中敬一 教授 (解剖学教授) Engineer 中本雅典

Keyboard & Computer programming 橋本英章 Rhythms programming 高田史郎

(1988年鳥取大学医学部音楽部制作)

みんなが 大好き 解剖の先生 眼鏡一鏡 40年
見えた golgi complex 見えた chorda tympani
見えた zeechlichtetes plattenepithel 見えた virus sarge
デデデデデンケン
デデデンケン
デデデデデンケン
デデデンケン

世界にはばたく 解剖の先生 芦はひろがる 100万倍
見えた bindes gesetze 見えた mitochondria
見えた pinocytosis 見えた sinus sammurus

エイズのウイルスもっけた 世界で初めてめっけた
根進跡も大きわざ てんやわんやの大さわざ

テストは奇びしい 解剖の先生 半端な勉強 通さない
出すぎ corpus unguis 出すぎ organa olfactus
出すぎ foramen singulare 出すぎ cavernosus penis

自転車に乗った 学者の顔 スーパーミクロの学認美
見えた ribosoma 見えた fibroblasten
見えた ora serrata 見えた nobel prize

当時、鳥取大学の学生が制作した田中先生テーマ曲の歌詞カード。先生と学生の距離感がうかがえる。

稻賀 ええ。超高分解能SEMが完成したとき、お祝いに当時の軽音楽部の学生が田中先生のための楽曲を作詞・作曲してプレゼントしたのです。「上海帰りの電頭野郎」というタイトルの楽しい曲で、その歌詞の中に、「みんなが大好き解剖の先生」とか「自転車に乗った学者の鑑（かがみ） スーパーミクロの学部長」というくだりがあります。田中先生は当時（乗用車が一般的）では珍しく自転車で通勤されていて、お昼は毎日ご自宅へ戻って奥様の手料理を召し上がっていたこともあり、学生たちもよく自転車に乗る姿を見かけて親しみを感じていたようです。

「とてもよくできていますね」というお褒めの言葉

甲賀 そのお姿が目に浮かびます。僕が研究の道に入ったのは田中先生が退職されたあとだったため、稻賀先生のように現役時代を存じ上げないことが残念でなりませんが、オスミウム浸軟法に関する論文は僕に大きな転機をもたらしてくれました。論文に掲載されていた、オスミウム浸軟法による細胞の断面画像を初めて目にしたとき、SEMでこんな世界が見えるのかと圧倒されたことを憶えています。この手法によって、それまでSEMでは細胞の外側しか見られなかったのが、細胞内にあるミトコンドリアや小胞体をダイレクトに見ることが世界で初めて可能になったのです。僕は、この素晴らしい手法をどうしても自分で再現してみたいと思いました。

ところが、論文の手順を参考にしてもなかなかうまくいきません。どのような条件であれば成功するのか、そこに書かれていらないコツは何なのか、独学で探りながら試行錯誤の毎日でした。そして大学院生の頃にはなんとか習得でき、僕がオスミウム浸軟法で撮った細胞の写真が、ある科学雑誌の表紙を1年間4回にわたって飾ることになったのです。その雑誌には田中先生もコラムを連載しておられたので、僕の画像を見てくださったのでしょう、最初の号が出たあとに先生からお手紙をいただきました。

「あなたの写真を見ました。とてもよくできていますね」というお褒めの言葉を目にした時は、本当に嬉しかったですね。早速お返事を書き、以来、先生がご逝去されるまで折に触れて手紙のやりとりをさせていただきました。まだ海のものとも山のものともつかない大学院生の僕を気にかけて温かく見守ってくださり、研究などで迷ったときも相談すると適切なアドバイスをくださるなど、精神的にも支えていただきました。

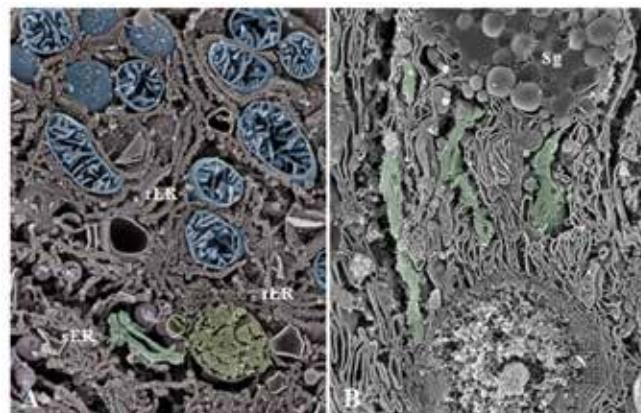
鳥取のご自宅へ伺ったとき、奥様が美味しい料理でもてなしてくださったことも、忘れることのできない思い

出です。田中先生のような研究者としても人間としても尊敬できる方と交流を持てたことは、僕のかけがえのない財産です。

稻賀 オスミウム浸軟法を独学でマスターされたのはご立派だと思いますよ。

甲賀 ありがとうございます。そこは僕のこだわりと言いますか、手法について田中先生に教えを請うのは違うだろうと思ったのです。とにかく自分の力だけできれいな試料の作製に成功して、先生に評価していただきたいという一心で頑張りました。

僕自身、いろいろな質問を受けますが、最初からいきなり教えてくださいと言われることはあまり好きではありません。まずは自分で手を動かしてみることが大切なので、その姿勢は次世代の研究者たちにも受け継いでもらいたいと願っています。



オスミウム浸軟 SEM像の例

THE HITACHI SCIENTIFIC INSTRUMENT NEWS Vol.58 No.2.(2015)
「連続切片 SEM法 Serial section scanning electron microscopy」
<https://www.hitachi-hightech.com/jp/sinews/reports/5008/>

Beauty is truth, truth beauty.

稻賀 田中先生ご自身も、撮影方法などについてあれこれ口は出さない方でした。でも結果についてはとても厳しく、常日頃から「とにかく美しい写真を撮ることを心がけなさい」と。先生にとっては「美しさ」が最も大切な基準だったのだと思います。電顕写真も、事実が写つていればそれでいいだろうと思いがちですけれど、先生は「美しい写真でなければ人を説得できない」と、写真の構図も大切にされていました。私が写真を持っていくと、「ちょっと構図が悪いから美術館に行って絵でも観てきなさい」とよく言われたものです。それで撮り直したり、取り直せないときはトリミングを工夫したりして、私も美しさに気を配るようになりました。

イギリスの詩人のジョン・キーツの詩に、「Beauty is truth, truth beauty.」という一節があります。「美は眞実であり、眞実は美しい」といった意味ですが、この言葉を田中先生は大切にされ、価値判断の根底に置かれています。

さきほどDNAの二重らせん構造の撮影に1年半かけたと言いましたけれど、それだけ長い間待ってくださったのも、先生の美しさへのこだわりであり、また懐の深さの表れだと思います。今の時代は何かにつけてスピードが求められますが、先生の結果に対する厳しい姿勢と、結果を待てる寛容さということを、もう一度思い出して大切にしなければならないと思います。

甲賀 「美しさ」に関しては僕も同感で、撮るからには美しさにこだわるべきだと思います。それは形態学者として譲れないポイントですし、田中先生に限らず電子顕微鏡のパイオニアの先生方はこだわっておられたはずです。例えば、どんなに重要な試料でも、ゴミがのっていてたら僕は絶対に写真は撮りません。可能であれば、もう一度試料をつくりなおします。でも、実際には、美しさにこだわっている人は少ないように思えます。稻賀先生もおっしゃるように、今は結果を早く出すことが求められ、それは成果主義の世の中で仕方のないことかもしれません、電顕を扱う人間として「何を提示すべきか」という精神の部分が軽視されているように感じます。

そうした状況を改善していくためには、電顕の撮影術などを学ぶ機会が増えることが理想です。それが難しくても、僕自身は美しさにこだわった写真を撮ることを通じて、電顕の魅力を伝えられるよう努力していくつもりです。

低真空SEMを腎生検に応用する

——稻賀先生は染色体の高次構造の解明に取り組んでこられたとのことです、現在のご研究についてお話ししいただけますか。

稻賀 私は2018年3月で大学を定年退職しており、現在はプロジェクト研究員というポストで日立ハイテクとの共同研究を続けています。研究のメインテーマは、卓上型低真空SEMを用いた腎生検診断法の確立です。

腎臓の病理組織の解析を始めたのは2008年からですが、実はそれ以前からさまざまな病理組織の低真空SEMによる観察に取り組んでいました。低真空SEMは、生体組織のように水分を含む試料や絶縁体でも煩雑な前処理

なしで観察でき、操作も簡単なことから、生検に利用できるのではないかと考えたのです。ただ私は臨床医ではないため、どの組織への適用が望まれているのかわからず迷っていたところ、日立ハイテクの透過電子顕微鏡(TEM)担当の方から、「すでにTEMの診断法が確立されている腎臓がよいのでは」というアドバイスをいただき、腎生検にフォーカスすることにしました。

当時、私は助手で研究費も少なかったため、日立ハイテクのラボ設備やデモ機をお借りしながら、病理学や腎臓の専門医の皆さんに協力いただいて標本を集め、いくつかの論文にまとめることができました。その成果はすぐに臨床医の方々から注目されたわけではありませんでしたが、日立ハイテクの担当者さんと一緒に顕微鏡学会や解剖学会などの発表を地道に展開したことで、次第に認められるようになっていきました。

特に、腎臓病理学の権威である日本医科大学の山中宣昭名誉教授は早い段階から注目してくださり、2017年に設立された「腎生検LVSEM研究会^{*}」の会長を務めています。ほかにも多くの先生方から将来性を認められ、診断法の確立と臨床応用に向けて前進しているところです。10年がかりでしたが、自分の研究が日の目を見て社会貢献できる可能性が高まっていることは、恵まれていると感じますね。

もう1つのテーマは、やはり日立ハイテクとの共同研究で、集束イオンビーム(FIB)装置(FIB-SEM)を用いた染色体の高次構造の解明です。これはさきほど言ったように私が40年以上前から取り組んでいるテーマで、実はDNAの塩基配列は解読が進んだ一方で、染色体の微細構造というのはまだ明確にはわかっていないのです。その解明が私の研究のゴールだと思っています。

※ THE HITACHI SCIENTIFIC INSTRUMENT NEWS Vol.60 No.1.(2017)
「腎生検光顕組織標本の低真空走査電子顕微鏡による検索
(Examination of the Light Microscopic Slide of Renal Biopsy Specimens by Utilizing Low-Vacuum Scanning Electron Microscope.)」
<https://www.hitachi-hightech.com/jp/sinews/reports/6010203/>

——低真空SEMによる腎生検は、臨床応用されると患者さんや医療現場へのメリットも大きいのでしょうか。

稻賀 はい。メリットはいくつかありますが、まず患者さんへの負担軽減が挙げられます。腎臓に限らず生体組織の観察・診断は、通常、組織の一部を採取して光学顕微鏡用のパラフィン切片を作製し行います。腎臓ではTEMによる電顕診断も行いますが、その場合はパラフィン切片とは異なるサンプルをあらためて採取しなければなりません。これに対して低真空SEMによる診断は、通常作成

するパラフィン切片で行えることが最大のメリットです。

また、TEMによる電顕診断は、試料の作製と診断に専門的な知識や技術が必要であるため専門の検査会社に委託することが多く、時間もコストもかかるのが課題でした。低真空SEMは価格面でも扱いやすさの面でも、ルーティンの病理検査用装置として各医療機関に導入できる可能性があります。

試料の染色法についても、当初は田中先生が開発された白金ブルー染色というシグナル増強剤を使用していましたが、通常パラフィン切片に用いられるPAM（過ヨウ素酸メセナミン銀）染色でも観察できることがわかりました。これにより、従来の手順のまま観察装置をSEMに変えるだけで、光学顕微鏡ではわからなかった詳細なデータが得られ、早期診断が可能になると期待されています。特に、近年増加している腎移植において、移植後の腎臓が免疫反応によって排除される兆候（拒絶反応）をより早い段階で捉え、対処することができるのも大きなメリットになります。

ゴルジ装置の全体像を見てみたい

——甲賀先生は、SEMによるオルガネラ（細胞小器官）の形態・機能解析を研究テーマとしておられますね。

甲賀 生物の微細な構造や形態を解析するための3Dイメージング技法はいろいろありますが、僕が今、力を入れているのがオスミウム浸軟法と連続切片SEM法です。連続切片SEM法というのは、樹脂に包埋した試料から超薄切片を数百枚～千枚ほど切り出し、SEMで順番に観察、その中から興味のある領域を立体再構築して解析するという、最新の手法です。おそらく日本では僕らのグループが最も早く、この手法を完成させたと思います。

オスミウム浸軟法は、凍結割断という方法で細胞をきれいに割り、その断面から可溶性タンパク質を取り除き、膜成分を選択的に残す魅力的なイメージング技法ですが（その断面を観察するため）、局所的な超高分解能3Dイメージングに強い反面、細胞内に広がるオルガネラの全体像観察には向いていません。特に、僕が興味を持っているゴルジ装置は、ミトコンドリアや時には核よりもはるかにサイズが大きく、断面を見ただけでは全体像を把握できないのです。田中先生もオスミウム浸軟法でゴルジ装置を観察されていましたが、この手法ではゴルジ装置（層板）を構成するゴルジ槽の微細構造を観察するには適しています。一方で僕は、オスミウム浸軟法では解析困難なゴルジ装置の全体像を見てみたいという気持ちが強く、連続切片SEM

法にチャレンジしました。

ゴルジ装置というと、よく教科書に載っている袋状のゴルジ槽が重なった模式図が思い浮かぶかもしれません、SI NEWSの報文^{*}でもご紹介したように、本当の立体像は複雑でイメージがまったく異なります。これまでゴルジ装置の形状が細胞種や機能状態によって大きく異なることを解明してきました。これら様々な細胞のゴルジ装置の基本的な形状を理解することで、将来的には、この小器官の形態変化を特徴とする病態の解明にも役立てていければと考えています。

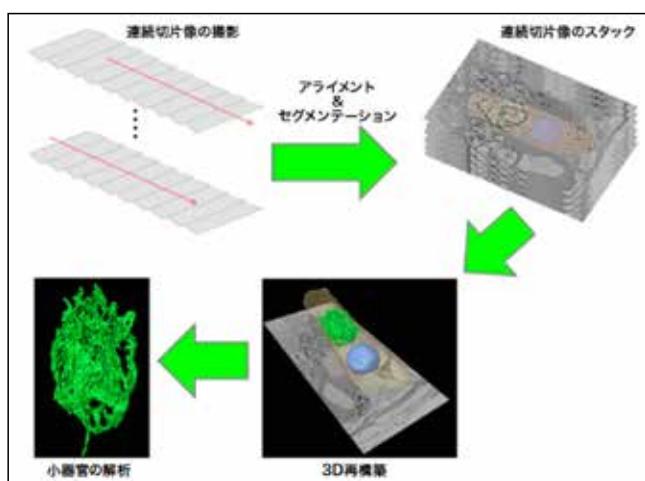
※ THE HITACHI SCIENTIFIC INSTRUMENT NEWS Vol.58 No.2.(2015)
「連続切片 SEM法 (Serial section scanning electron microscopy)」
<https://www.hitachi-hightech.com/jp/sinews/reports/5008/>

——連続切片SEM法の課題と長所を教えていただけますか。

甲賀 連続切片SEM法を実際に行うには、安定した連続超薄切片の切削技術を習得する必要があります。また、超薄切片の厚さが、z軸分解能にも大きく関係していることも理解した上で、観察対象を決定することが大切です。

3Dイメージング技法には、連続切片SEM法以外にFIBで試料の表面を削りながら観察していくFIB-SEM法もあり、この手法では、樹脂包埋ブロックを数nmピッチで切削することができるためZ軸の分解能は高くなります。一方で、試料を破壊的に削ってしまい撮り直しができないというデメリットがあります。それは、SEMの試料室内にダイヤモンドナイフを組み込んで切削しながら断面を観察するSBF (Serial Block Face)-SEM法も同様ですね。連続切片SEM法は、試料を半永久的に保存でき、何度も再観察できることが大きなメリットです。

また、切片のブロックを大きくすることで広範囲の解析ができることや、特別な装置を必要とせず高分解能のSEMがあれば解析ができ、コスト面で優れていることなども連続切片SEM法のメリットと言えます。どの方法も一長一短があるので、観察したいもの、目的に合わせて使い分けるのがよいのではないでしょうか。



連続切片像の3D再構築法の流れ

※ THE HITACHI SCIENTIFIC INSTRUMENT NEWS Vol.58 No.2.(2015)

「連続切片 SEM法 Serial section scanning electron microscopy」

<https://www.hitachi-hightech.com/jp/sinews/reports/5008/>

——連続切片の作製は難しそうです。

甲賀 たしかに皆さんそこにハードルを感じられるようで、私たちも習得に2年ぐらいかかりましたが、ゴルジ装置の全貌をどうしても見たいという一心で鹿児島大学の久住聰助教と共に頑張ることができました。研究というのはそういうものではないでしょうか。いろいろな制約もある中で、「知りたいこと」をめざして知恵を絞って努力する。私たちはSEMでみたいもの(構造)がある限り、努力は惜しみません。

田中先生が日立ハイテクと一緒につくられたSEMを、学術的ツールとして発展させていくことが、跡を継ぐ僕たちの大切な使命です。稻賀先生はそれだけに留まらず、臨床検査という実用領域にまで電顕の応用範囲を拡大することに取り組まれていて、素晴らしいと感じます。

稻賀 低真空SEMの臨床応用については田中先生も驚いて、喜んでくださいましたね。低真空SEMの可能性に早くから着目されたのも田中先生で、大学を退職されたのち、今から26、7年前に応用研究を始められました。低真空SEMなら自宅にも置けて、含水状態の生物試料を観察できるという強みを活かせば、新しい世界が開けるのではないかと期待されたのです。そして2000年4月にご自宅に田中SEM研究所を開所され、S-2460 Natural SEMをずっと愛用されていました。

田中先生が低真空SEMに着目された当初は、時代が追いついておらずあまり注目されませんでしたが、最近になって日立ハイテクの装置開発の努力もあって低真空SEMが身近なツールになってきましたね。操作性のよいツールができたからこそ、診断などにも応用できる可能性が広がったのだと思います。

*《後編》へ続く

