

# 3次元で固液界面の 水和構造・分子揺動構造を見る

金沢大学 ナノ生命科学研究所  
准教授 宮田 一輝

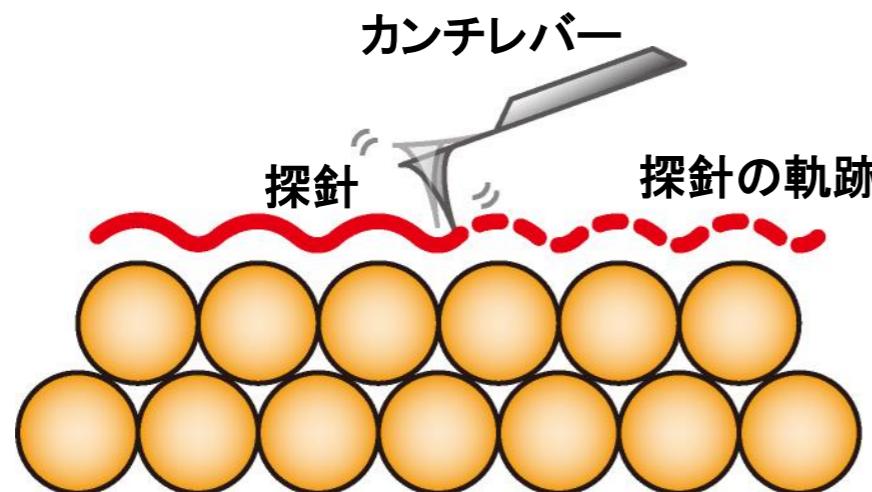
2025年9月4日

# 本発明について

- 内容
  - 3次元計測データのための新たな解析技術
  - 原子間力顕微鏡 (AFM) による固液界面の原子・分子レベル (サブナノスケール) 構造解析
- 特徴・ポイント
  - 多数の計測データから 1 つの画像を再構成する
  - 計測に含まれるノイズや偶発的な変化の影響を抑え、有意な情報を抽出 ⇒ 画像の高分解能化
  - 固液界面の水和構造・分子運動構造の解析に有効

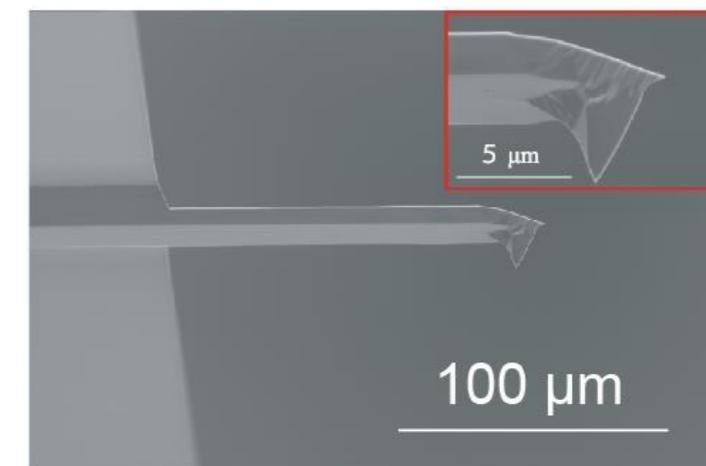
# 周波数変調原子間力顕微鏡(FM-AFM)

## 原理

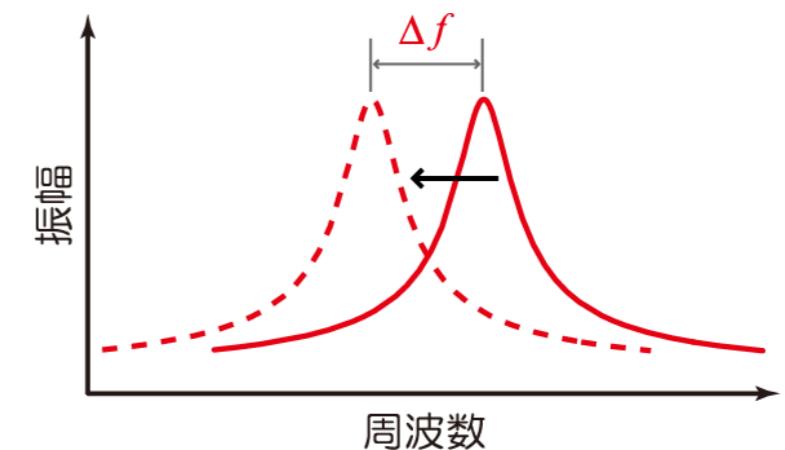


- ・真の原子分解能
- ・真空、大気、液中で動作
- ・導電体、絶縁体を問わない

## カンチレバー



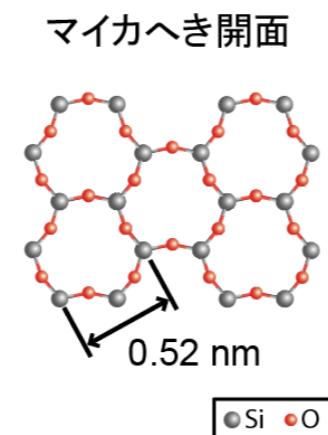
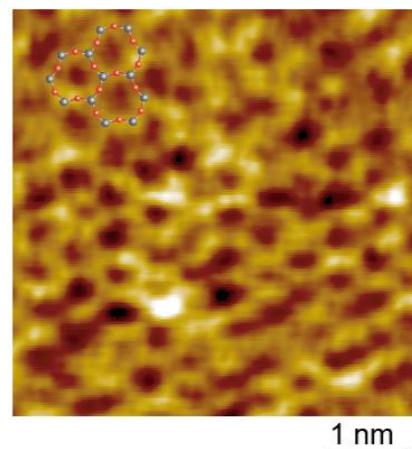
## 共振周波数シフト



# 液中FM-AFMによる高分解能観察

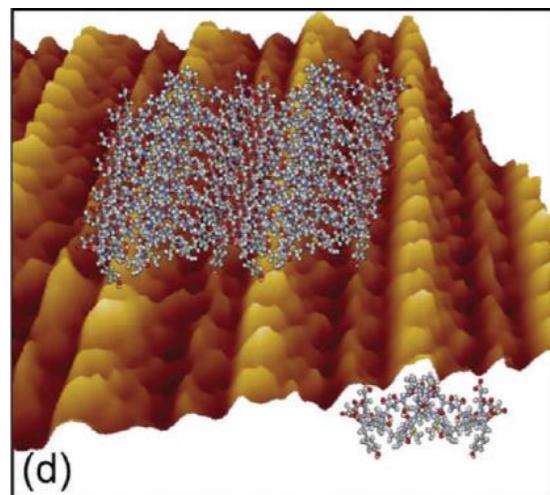
## 原子・分子分解能観察

鉱物結晶  
(マイカ)



Fukuma et al. Applied Physics Letters 87 (2005) 034101

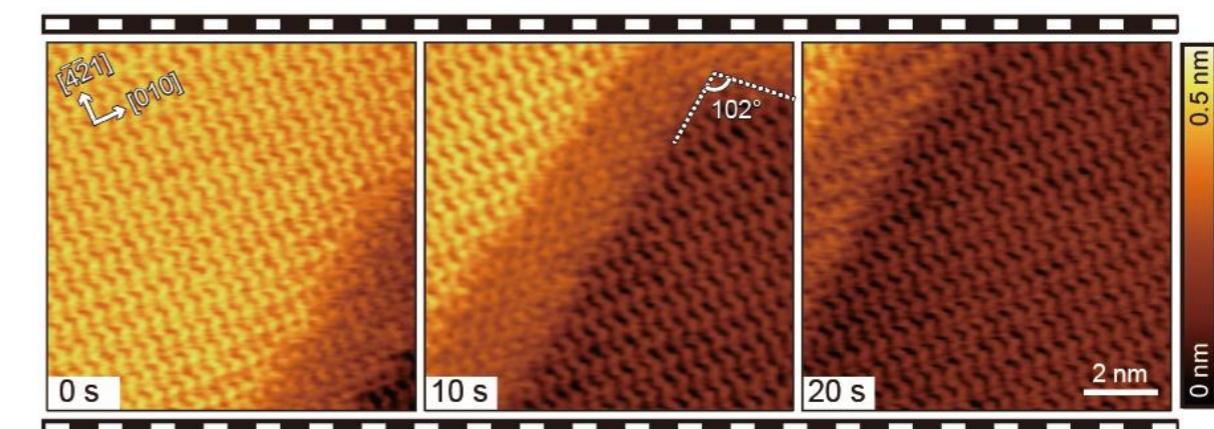
生体試料  
(ペプチド)



Yurtsever et al. Small 20 (2024) 2400653

## 高速原子分解能観察

方解石(カルサイト)が水の中で溶ける様子



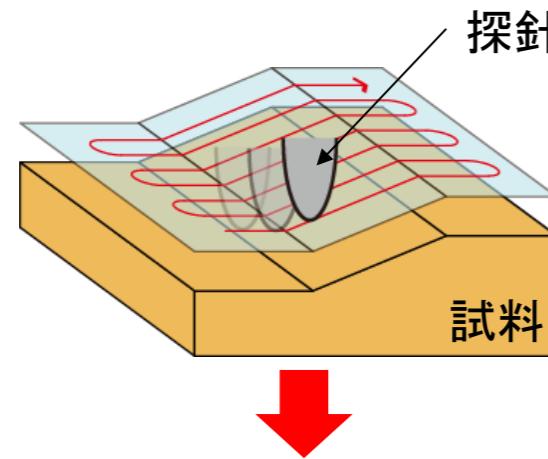
Miyata et al. Nano Letters 17 (2017) 4083

液中環境において原子・分子  
分解能観察が可能に！

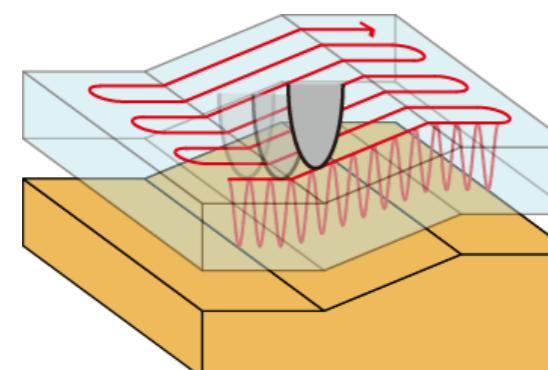
# FM-AFMの3次元化

3次元AFM  
の原理

2D計測



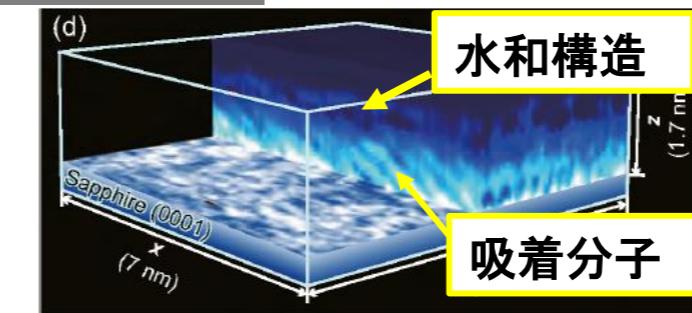
3D計測



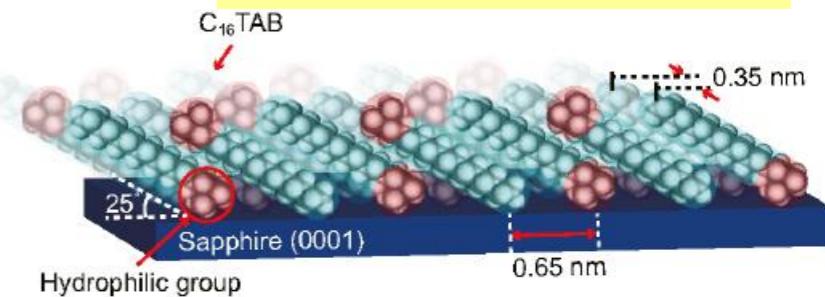
横方向に加え縦方向にも走査

3次元AFM  
の計測例

界面活性剤／水界面

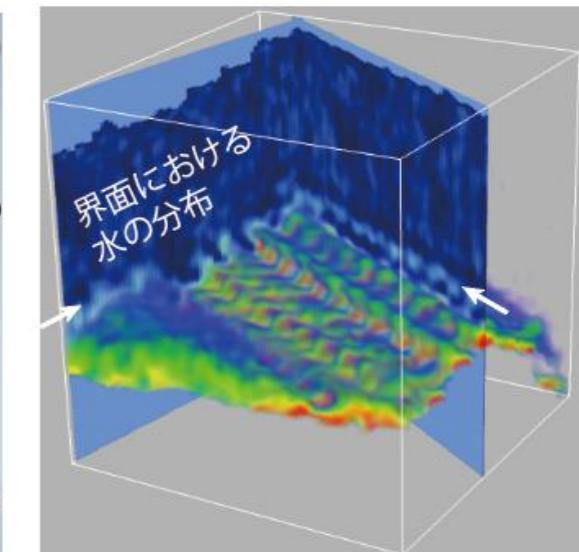


Ikarashi et al. ACS Applied Materials & Interfaces 14 (2022) 44947



バイオマテリアル(キチン)／水界面

Yurtsever et al.  
Small Methods 6  
(2022) 220320

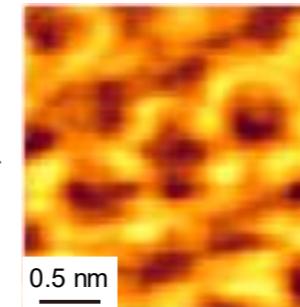
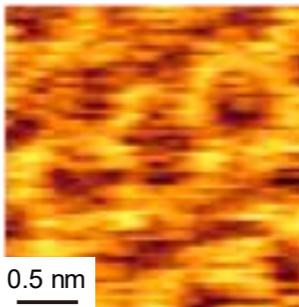


水和構造・揺動機構といった固液界面の3次元構造をサブナノスケールで直接可視化！

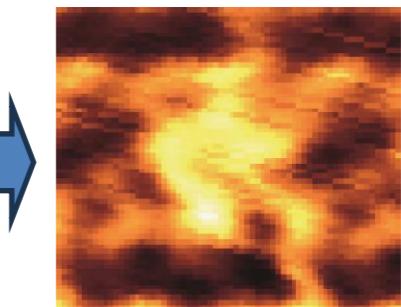
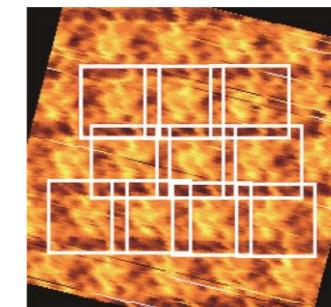
# 現在の課題: 3次元AFM画像解析技術

現在の主な  
AFMデータ  
解析手法

画像  
フィルタ



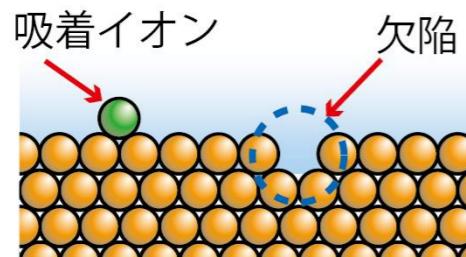
相関係数に  
よる  
パターン  
マッチング  
平均処理



「平均化」による処理がメイン  
⇒ 探針径以下の構造の可視化が難しい、表面が揺動する場合にはさらに高分解能解析が困難

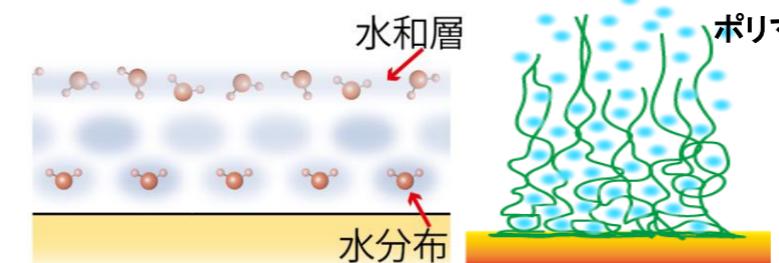
解析が困難  
な構造の例

①不均一局所構造



- ・イオン吸着
- ・原子欠陥
- etc.

②揺動する表面上の界面3次元分布構造



- ・水和ネットワーク
- ・タンパク質の揺動
- etc.

高速化・3次元化に伴って取得できるデータ量は飛躍的に増大しているにも関わらず、  
それから有益なサブナノスケールの情報を効果的に抽出する対応が進んでいない

# 従来技術: 局在化顕微鏡と局在化AFM

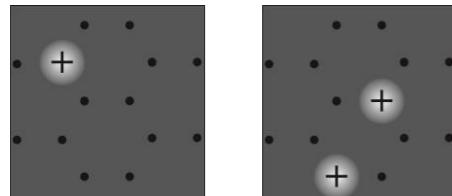
局在化顕微鏡(超解像顕微鏡の一種)

局在化AFM

複数の蛍光体で試料を染色

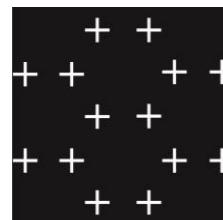


様々な励起条件で画像を撮影、  
これらの画像の輝点の中心を記録



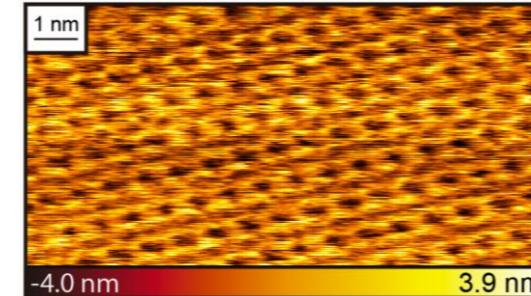
...

重ね合わせ

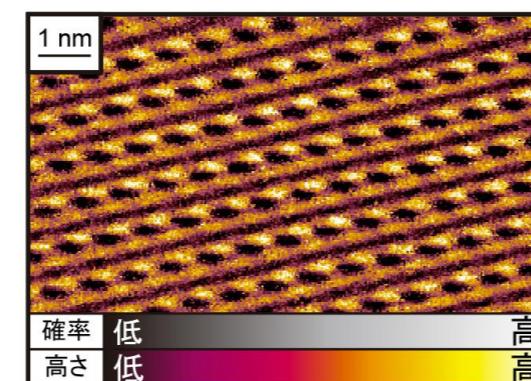


光の回折  
限界以下の分解能

典型的な処理前画像



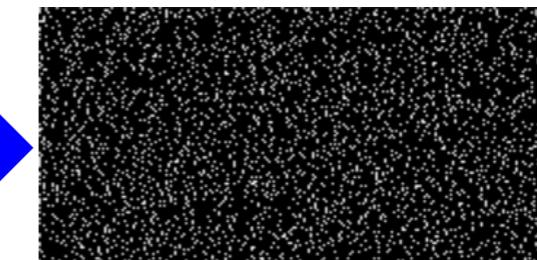
局在化AFM画像



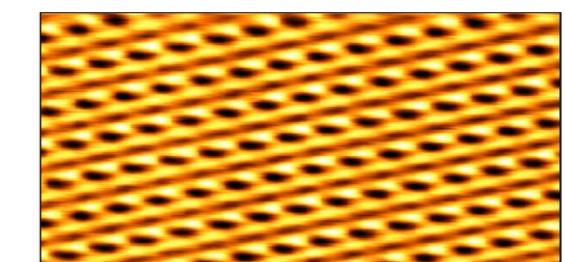
参考: G. Heath et al., Nature 594 (2021), 385

(表面の溶媒和面積を考慮した)  
確率マップ

ピーク高さマップ



↓ (134枚全画像の相加平均) ↓



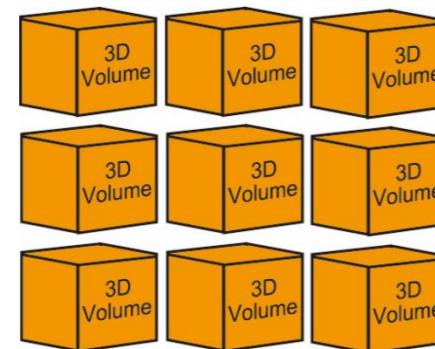
↓ (重ね合わせ) ↓

- ・ 多数の画像から高解像度な画像を生成、特に揺動の大きな試料に有効
- ・ ただし3次元AFM画像には未対応

# 新技術：局在化3次元AFM画像処理

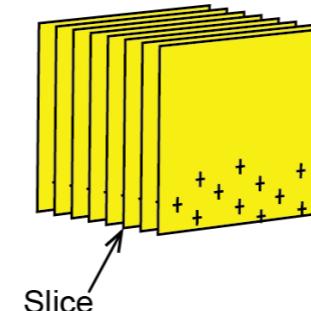
## 全体のアルゴリズム

### ①多数の3次元AFMデータ

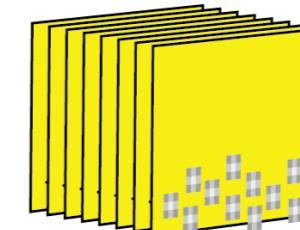


### ②各画像における力のピーク検出

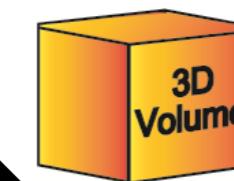
(詳細は後述)



### 確率マップ

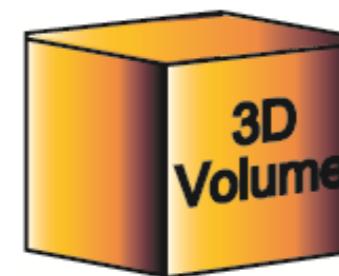


### ③3次元再構成・全3次元画像の相加平均



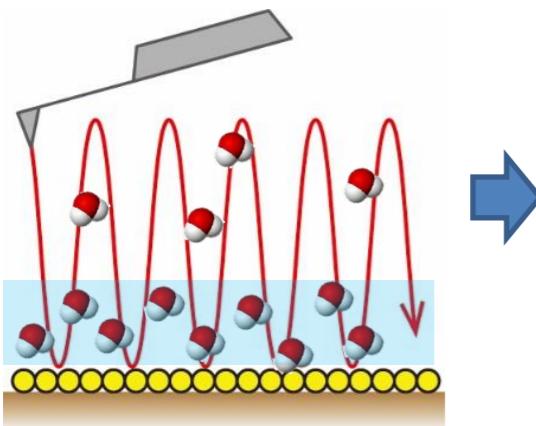
- 装置由来のランダムなノイズは抑制される
- 表面／界面の揺動構造は強いコントラストとして現れる

### ④重ね合わせ処理



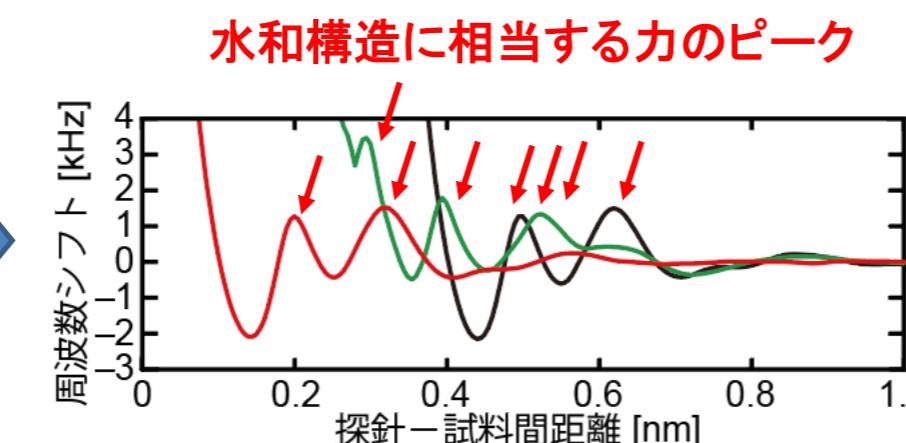
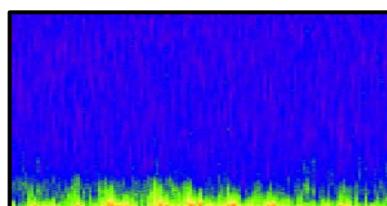
# 力のピークとその検出

## 3次元AFMの力のピーク

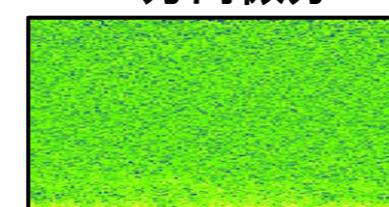
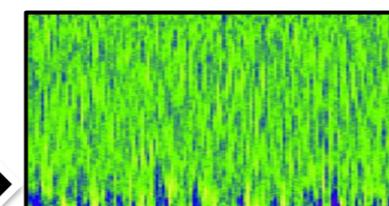


例:X方向及びZ方向微分によるピーク検出

元データ



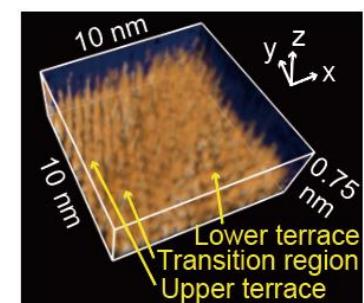
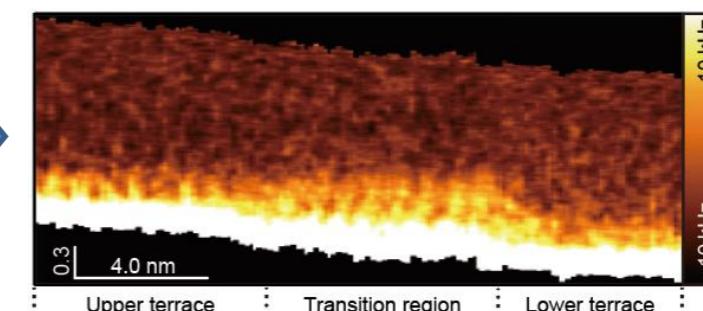
ラプラシアンフィルタ  
(2階微分、凹凸判定)



それぞれに閾値を設定し、全てを満たす点をピークとする

X方向微分

Miyata et al. Nano Letters 17 (2017) 4083  
Miyata et al. Nano Letters 24 (2024) 10842

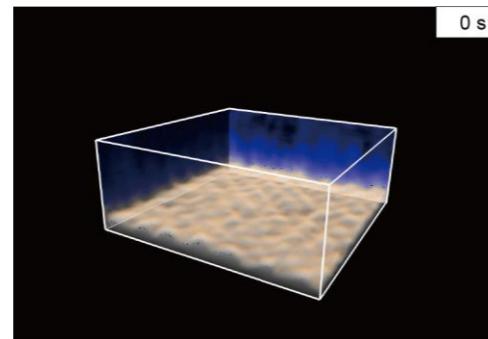


ピークの0,1マップ



$$\left( \frac{\partial F}{\partial x}, \frac{\partial F}{\partial z} \right)$$

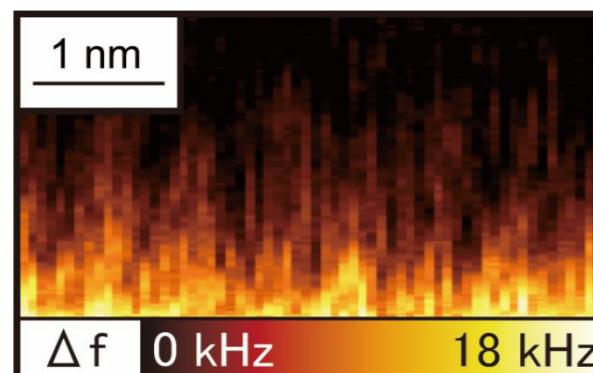
# 検証：鉱物結晶／水界面の解析



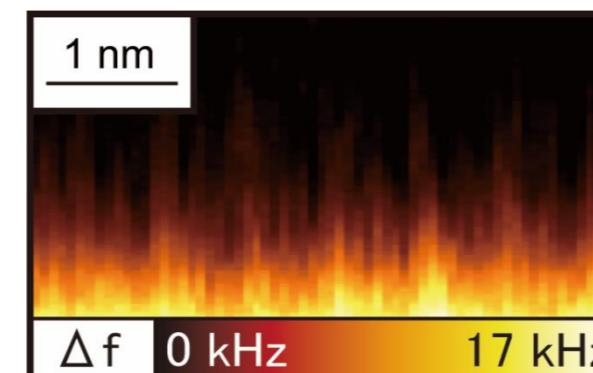
テストデータ：

- マイカ／水界面の3次元AFM像
- 1 s/volumeで取得
- 10データ分

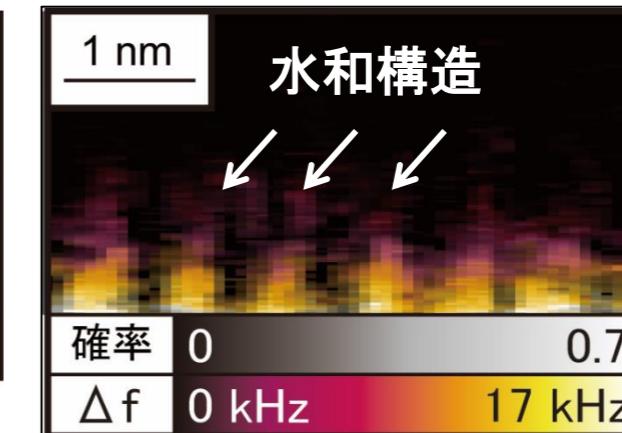
元データ



加算平均



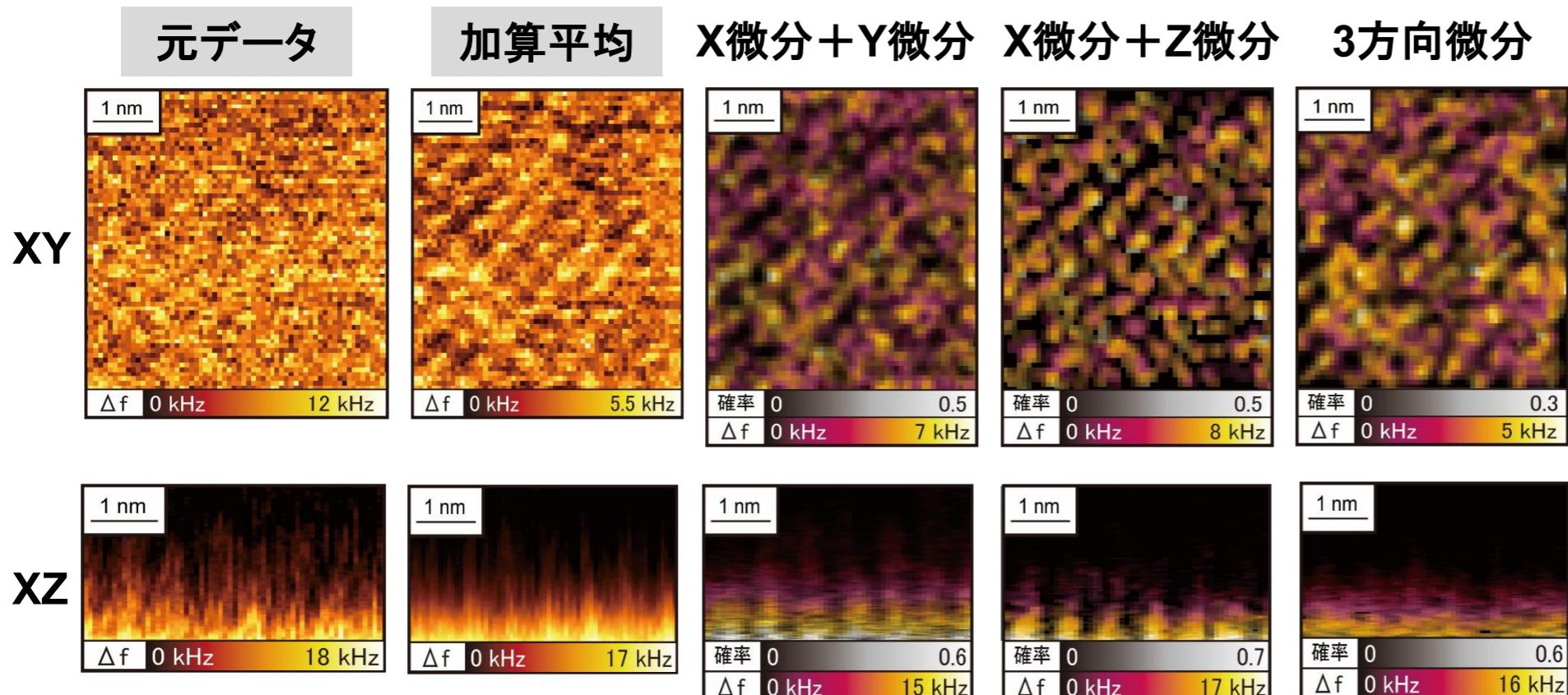
局在化



水和構造を反映したサブナノスケールの凹凸が比較的明瞭に可視化  
→ 局在化による3次元AFMデータの高分解能化

# ピーク検出法のバリエーション

## Localization



様々なパターンのピーク検出  
手法が考えられる  
→ 計測対象や取得データに  
よって使い分けが必要となる  
可能性

# 新技術の特徴・従来技術との比較

- 従来は画像フィルタによる平均化処理によりノイズ抑制を行っていた。しかし、同時に微細構造（特にAFMの探針径以下の構造）も抑制される問題があった。
- 局在化顕微鏡の仕組みを参考に、大量のAFM画像から超解像画像を生成する「局在化AFM」が提案された。ただし、3次元AFM画像には対応していなかった。
- 開発した「局在化3次元AFM」により3次元AFM画像を解析することで、有意な水和構造の情報が得られた。
- 生体試料や高分子など、表面／界面の揺動が大きな構造の3次元AFM画像は不鮮明になりやすい。本技術は、このようなケースに対して有効であると考えられる。

## 想定される用途

- |      |   |
|------|---|
| 計測対象 | <ul style="list-style-type: none"><li>• 表面・界面改質のための吸着高分子材料</li><li>• 生体試料やバイオマテリアル</li></ul>                          |
| 用途   | <ul style="list-style-type: none"><li>• 固体／液体界面の水和構造・膨潤構造の可視化<br/>→親疎水性や潤滑性の評価</li><li>• 表面の分子そのものの揺動構造の可視化</li></ul> |
| その他  | <ul style="list-style-type: none"><li>• AFMビッグデータ解析</li></ul>   |

# 実用化に向けた課題

- 現在、鉱物結晶上で計測した3次元AFM画像において、画像の高分解能化ができるなどを確認済み。また、タンパク質結晶上で計測した3次元AFM画像についても有効であることが確認されている（公開不可）。しかし、テストケースがまだ不十分である。
- また、事前処理（プレフィルタ）やピーク検出のしきい値といったパラメータにも改善の余地があり、これらの最適化条件の検討も今後進めていく。

## 企業への期待

- 本技術の有効性を実証するため、多様な計測サンプルの提案や協力を期待したい。
- AFMの計測速度をさらに高速化することで、データのスループットが向上し、本技術がより効果的に適用できるようになる。この高速化のためには機械系・光学系・回路系の最適化が重要であるため、そのような設計・製作・実装技術をもつ企業の協力を期待したい。

# 本技術に関する知的財産権

- 発明の名称 : 画像処理装置、画像処理方法およびプログラム
- 出願番号 : 特願2025-109602
- 出願人 : 金沢大学
- 発明者 : 宮田 一輝、福間 剛士、東 諒柊

# お問い合わせ先

金沢大学ティ・エル・オー

TEL 076-264-6115

e-mail [info@kutlo.co.jp](mailto:info@kutlo.co.jp)