

わが生涯の師 Richard R. Ernst 博士を悼む

N-EM ラボラトリー株式会社 最高科学技術顧問

永山國昭

nagayama@nips.ac.jp

Richard R. Ernst 博士は、1933 年スイス Winterthur 生まれ、1956 年 ETH Zürich の化学科を卒業、兵役の後 ETH Zürich の大学院に入り、1962 年物理化学における核磁気共鳴 (NMR) に関する研究で学位を得た。1963 年 Varian Associates に入社し、Fourier-transform NMR (FT-NMR) や noise decoupling などの技術を開発した。1968 年 ETH Zürich に戻り、1968 年講師、1970 年助教、1972 年准教授、1976 年正教授となり、1998 年退職。1968 年からは、液体状態および固体 NMR の方法論的開発研究グループ長を務め、2次元 NMR (2D-NMR) や種々のパルス技術を開発した。医療用磁気共鳴トモグラフィー (MRI) の開発に貢献し、Kurt Wüthrich との共同研究では、溶液中の生体高分子の NMR 構造決定法の開発にも貢献した。特に FT-NMR および 2D-NMR 手法の発見に対し「高分解能 NMR 分光法の方法論的開発への貢献」として 1991 年ノーベル化学賞が授与された。原著、総説を含め発表論文数は約 350 である。(ETH: Eidgenössische Technische Hochschule)

1. はじめに

NMR から離れて 30 年、NMR 学会への寄稿を再びこのような形で行う日が来るとは。本年 6 月 4 日に他界された Ernst 博士 (以後氏名の尊称省略) の業績を紹介する機会を追悼の形で設けていただいた会長はじめ関係者の皆さんに感謝申し上げます。

私は (当時 31 歳) 1976 年から 1979 年にかけて東大 (本郷) から ETH Zürich に留学した。Ernst (当時 43 歳) と Wüthrich (当時 38 歳) が始めた共同研究の最初の博士研究員として、2D-NMR の蛋白質への応用研究に着手するためである。修士 1 年の時に出会った FT-NMR 論文^[1] の衝撃以来私淑していた Ernst と肩を並べ研究ができたことは、その後の私の人生と研究に決定的な影響を与



©Matthias Ernst, Zürich

えたと言える。1979 年帰国以後、Ernst とは多様な局面で交差した。その交流軌跡を描くことで彼の研究と人となりを引き彫りにしてみたい。彼が科学のみならず芸術、思想など多面的な知の巨人であったことを描いてみたい。

2. チューリッヒ時代

1972 年のモスクワ国際生物物理学会で初めて出会った Wüthrich から ETH Zürich への留学招待状が届いたのは 1975 年秋だった。Ernst と開始する共同研究における 2D-NMR 応用研究への招待だった。1968 年以来 Ernst に学びたいと思っていた私は喜び勇んで OK の返事を送る。しかし不安が持ち上がった。送られてきた 2D-NMR の草稿が全く理解不能だったのである。後に 2次元法のバイブルとなるその論文^[2] はスピノペレーターの時間発展方程式で埋め尽くされており、しかも聞いたことも見たこともない面妖な 2次元スペクトルとおぼしきものが図として散りばめられている。しかし Ernst の魅力の前に不安はかき消され、私は 11 月 26 日チューリッヒ空港に降り立つ。そしてその日から大容量データを扱う蛋白質対象 2D-NMR のソフト開発が怒涛の如く始まった (図 1 参照)。その顛末は NMR 百科事典第 1 巻に詳しい^[3]。

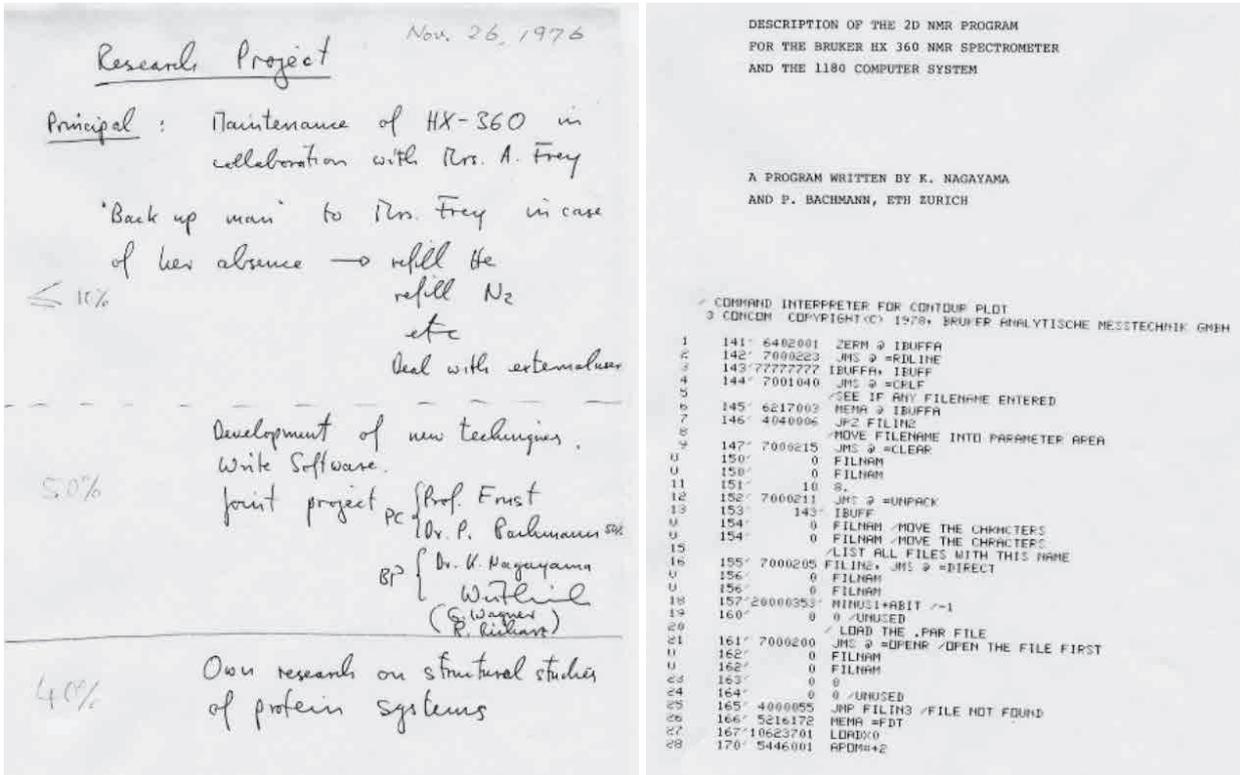


図1 到着日に渡した企画書(左)とアSEMBラーで書かれた2次元NMR用プログラム(右)。このプログラムはNOESY実験にもAnil Kumarにより活用された。

チューリッヒでの3年間は私と家族にとり夢の時間だった。研究に関しては12報の論文(内第1著者8報)を量産し、家族にとっては週末のスイス国内旅行があった。日本で有名な観光どころ(アイガー、インターラーケン、ジュネーブ、バーゼル、バルン、マッターホルン、ルツェルン、ローザンヌなどなど)は全て訪れた。しかもほとんど日帰り。スイスの高速道路は全てフリーしかも極めて運転しやすい。さらに長年苦しんできた私の脊髄内腫瘍からの解放(チューリッヒ大整形外科正教授執刀)で今の永山家の存続もある。

ここでノーベル賞に革命的とうたわれた2D-NMRのどこがそうなのか、手を抜かないで説明したい。しかし30年のNMR研究ブランクは、1976年当時とおなじくバイブル論文^[2]の解説をほぼ不可能にしている。そこで1992年に書いた多数のErnstノーベル化学賞紹介記事の中から物理学会誌に載った硬派の記事^[4]およびノーベル賞講演^[5]を引用することでその責を果たすことにしたい。物理学会誌の記事自体も今では読解困難で果たして私の手になるものなのか疑いたくなるのだが。長い引用となる。

『チューリッヒ工科大学の化学科を終え、引き続き物理化学のH.Primas教授の下で

NMRの研究を始める(1957~1962)。当時、Primasは久保一富田の磁気緩和の論文を受け、ランダム変調を受ける量子力学系の密度行列を線形応答を超えて求める理論に展開していた。この理論の実践としてクリーンな実験が設定できる、スピン系の確率入力応答の研究を行ったのがErnstである。……

FT-NMRのアイデアはすでに先鞭があったが、当時IBMの大型コンピュータを2日間使って約1,000点のフーリエ変換で得たスペクトルは、歴史的出来事と言ってよい。この方法はNMR感度を大幅に改善し、水素核に加え炭素13核が化学の対象となる。強いラジオ波入力の典型であるパルス入力に対し、本来非線形応答を示すNMRが線形系の計測原理に従うことはやはり意外であった。事実、後に「2次元FT-NMR」が出るまで多重パルス入力のNMR応答の解析は、その非線形性故に混乱を極めたのである。……

1968年にチューリッヒに戻ってから、彼は積年の雑音入力NMRの実験を発表する。私にとって二度目の衝撃であった。しかし、彼は強い雑音入力のNMR応答が学位論文の範囲で説明できないと知り、研究を続行する。非線形応答の魔物をどう退治するのか、

ここから彼の第二の革命が生まれる。……

2D-NMRはスペクトル表示の枠組みとして驚異的に多産である。要するに種々のパルス入力により、スピンハミルトニアンを解剖できることを2D-NMR法は明らかにした。通常FT-NMRを知ったものは複雑なスペクトルを色々なデータ解析技術(フィルター、波形分析、最小二乗法)で簡易化しようと試みるだろう。時間域信号はフーリエ変換の際に種々の操作を許す自由さがある。これをデータ取り込み後処理という。しかし非線形応答自体は事後処理ではどうあがいても解明できない。

対象系のハミルトニアン自体、またはスピン動力学自体に強引に割り込み、それを解析しやすい形に変形したほうがよい。すなわち、2D-NMRはデータ取り込み前処理をスピン系の力学にほどこす。スピン系の緩和はゆっくりしているので、外場による操作はマイクロ秒、ミリ秒のパルスで可能となる。スピンを20数年いじっていると、これがいかに此の世と隔絶された彼岸であるか思い知る。複雑なスピン系の動力学は彼により演算子形式で整理され、即、2D-NMRの基礎と

なった。……

Ernstの学風は私には抗しがたい誘惑である、その完全性、論理性、ピクチャーの具体性、新概念の独特の香り、どれを取っても美しい。彼はチベットの仏教絵画にひかかれている。私は彼の全体系の絵画性にひかかれている。どうしてこのような学問が生まれるのか。スイスの美しい自然か。ヨーロッパの学問伝統か。多分それらの全てであり、将来を見通した感性と才能の織物なのだろう。』

ここで上記引用の最後の文章に出てくる絵画性について、彼がNMRの難しい量子力学演算子の定式化を誰にでも直観的に分かるようにどれほど長い時間をかけ絵画化(アート化)したか、その苦闘の跡を1992年のノーベル賞講演^[5]より引用図解したい。

私はFT-NMR計測の背後にある数理に引かれたが、Ernstにとり線形系原理のそれは自明であったろう。むしろNMRが対象とする核スピン系の非線形応答というその先を見ていたはずである。そのためには核スピン系の錯綜する非線形応答を解明しなければならない。その解明が結局2D-NMRにつながるのだが、そのために彼は直観的で透徹した計測法の図解を行った。ノーベル賞

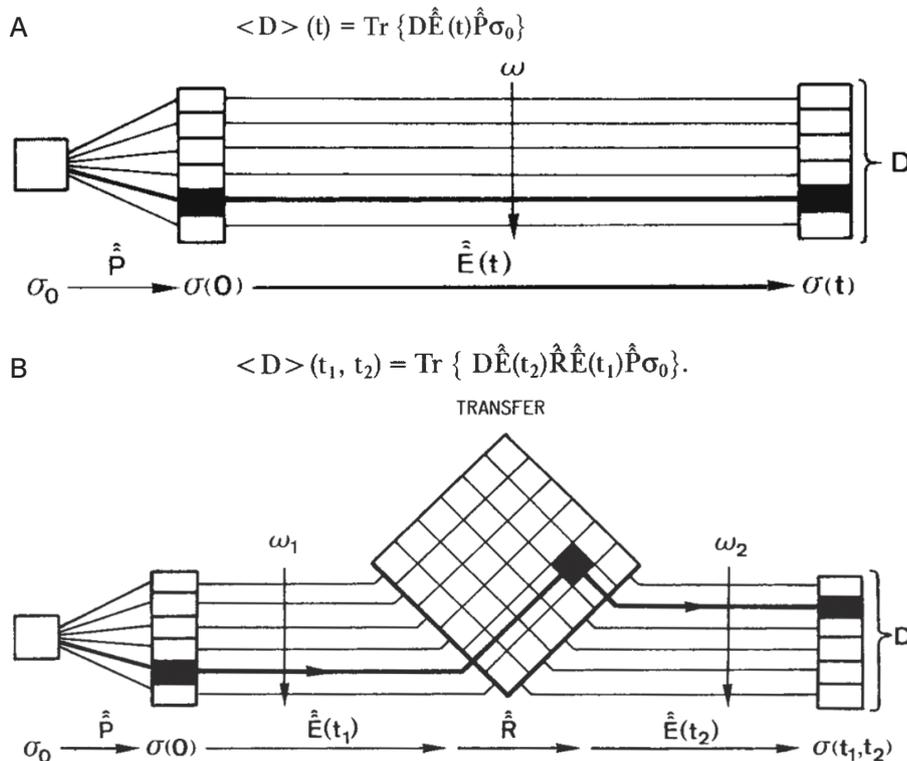


図2 Ernstが苦闘の末生み出したスピン系量子力学計測の“science and art”^[5]
 A. 1D-NMR (FT-NMR) の計測: 超演算子定式(上)のErnst流図解(下)(文献5図1より)
 B. 2D-NMRの計測: 超演算子定式(上)のErnst流図解(下)(文献5図6より)
 Copyright © The Nobel Foundation 1991

講演から引用した2つの図を見ているとその苦闘が見えてくる。

数理をアート化するFT-NMRの図解(図2A)には、時間域(t)と周波数域(ω)の統合の工夫が見られFTに対する深い理解をうかがわせる。この統合俯瞰は図2Bの2D-NMR図解でさらに深化し、2次元スペクトルが何を表すのか、transfer matrix(中央の碁盤目)として視覚化されている。スピン演算子(オペレーター)の可視化でもあり、私はそこにErnst独自の世界、絵画性とも言うべき“science and art”の美を感じるのだが。

後で述べるErnstのアートへの深い造詣を考えると、彼が350を超える原著・総説の最後を“Science and Art”^[6]で締めくくったのは必然だったように思える。

3. 過渡期

スイスから帰国の4年後私は東大から日本電子に移籍する。藤原敏道や山崎俊夫などの俊才を得て多次元NMRに取り組み多くの成果を得ている。そんな中で1991年Ernstノーベル化学賞のニュースを聞いた。

翌年スイスAsconaで記念シンポジウムが開催され、私は多次元NMRをひっそり久しぶりに古巣に戻り昔の仲間との旧交を暖めた。その日本電子も1993年に去り再び東大に籍を移した。

4. 岡崎時代

さらに1996年駒場東大から岡崎の生理研に移籍したが、1996年と1997年の2年間は併任となり東京と岡崎の間を新幹線で往復した。その数は200回に上っただろう。私はこれをNMRから次の研究地を探索するチャンスと捉え、2時間半の新幹線を書斎として使うことにした。無論普通車では静謐を望めない。そこでグリーン車を指定した。当時も多分今も東京-豊橋間の各駅新幹線にわざわざグリーン車を予約する人は稀である。誰もいないグリーン車のしかも荷物置き場がある一番前の席に着き、学生時代の講義ノートを並べた。もちろん誰も文句は言わない。この書斎作戦は功を奏し次の研究分野、電子顕微鏡(特にTEM = transmission electron microscopy)にたどり着いたのである。

FT-NMR論文からもらった啓示は2つある。まず時間域信号と周波数域信号がFTで結ばれること。もう一つは線形系において入力信号同士の線



図3 1992年スイスAsconaで開かれたErnst受賞記念シンポでの談笑風景。Bodenhausen参加。

形関係は出力に転送されること。RFパルスは多数の周波数の和なので、その入力応答は、出力である多数の周波数の応答すなわちスペクトルを与えることになる。ところで顕微鏡光学系の2つのレンズによる結像は2回のフラウンホーファー回折を模倣し、フラウンホーファー回折はFTの数理に擬せられるので、結像は2回のFTに対応することになる。これを見出した時が転向点であった。顕微鏡原理がFTを多用していることに勇気を得、特に蛋白質構造解析への可能性を秘めるTEMに的を絞ることにしたのである。私の中のNMRとTEMを結ぶ細い糸はErnstに由来し、ほどなく位相板TEMという金鉱を掘り当てることになる^[7]。

引用した物理学会のErnst紹介記事にも書いたが、Ernst論文からはアートの香りが漂う。チューリッヒ時代に自宅を訪問した時に圧倒された壁一面のチベット仏教絵画(タンカ)を思い出し、そのころたまたま主宰していたロレアル色の科学と芸術賞(1995~2006)の審査委員をお願いした。最後の5年間は毎年彼と会い応募作品の審査で極上の時間を共有できた。2004年11月にはロレアル色の科学と芸術賞祝賀会の基調講演「チベット仏教絵画に見る科学と芸術」をお願いしたのだが、200枚近い極彩色のスライドを駆使し、タンカの歴史、宗教性、年代測定など幅広い紹介を行い、聴衆に大きな感動を与えた。「これがノーベル賞科学者の余技なのかと」(もちろん余技ではなく彼はタンカの世界最大級の収集家でもある^[6])。彼のアート感覚は素晴らしく講演に用いられるスライドはどれも芸術作品である。図4は彼の基調講演から引いたスナップショット。

Ernstはその11月、日本に20日間ほど滞在し、

10近い講演をこなしている。その中の一つが総研大15周年記念基調講演で、「科学者の社会的責任—ヨーロッパ人の思い」につき話をした。その中で「多数ある地球規模の問題につき、長期的な観点で対応できるのは科学者だけ」と科学者の責任を喚起した。科学的誠実さが地球問題にまで踏み込んでいると感銘を受けた。

しかし彼からは巧まざる人間性を感じることもある。東京から岡崎に新幹線で同道した時のこと、駅ホームで彼は私の注意を足元に向けた。なんと左右異なる靴を履いているのである。多数の講演で注目を浴びる時の人である。普通ならデパートなどで靴を新調するだろう。しかし彼はその間違いがスイス出国以来だと嬉しそうに宣言するのであった。その時ほど彼の人間を強く感じたことはない。

Ernst-Wüthrich共同研究の第1号博士研究員である私は、Ernstのノーベル賞単独受賞の報に接したとき嬉しさと共になぜ単独受賞かとの疑念を抱いたのを思い出す。1998年の定年後、Ernst



図4 Ernstのタンカ作画風景

がほとんど研究から手を引きタンカ研究や科学と社会問題発信に集中していったのは、やはり、Wüthrichへの配慮、彼に道を譲ったためではなかったか（無論スイス流の徹底した平等感覚の故かもしれないが）。2002年のWüthrichノーベル化学賞受賞の報を誰より喜んだのはErnst本人だと思う。それは長い間両師への宙ぶらりんな思いから解放されほっとした当時の私の心情でもあるのだが。

最後にErnstに会ったのは2011年3月、私の生理研退職記念シンポジウムの時である（図5）。3.11東日本大震災の4日後の綱渡りの開催だったが、東京から離れた名古屋の地ということもあり、Ernst、Wüthrich両師はぎりぎりのタイミングでスイスから駆け付けてくれた（二人には今でも頭が下がる）。Ernstは講演で私の2D-NMRに対する貢献を述べたが、それ以上にNMRからTEMへの私の転身に過分の評価を与えてくれた。「私は君のように研究分野を替え成功する科学者を特に好ましく思う」。私は35年前のErnstとのディスカッションを思い出し長年の宿題を終えたような気分にとらわれた。

5. 生涯の師とは何か？

パルスFT-NMRは、私に生涯の研究伴侶FTを紹介し、NMRからTEMに転身するマジカルパワーを与えてくれた。では2D-NMR、特に高次元化はTEMにおいて何を意味するのか？その答えがわかったのは、5年前、70歳の声を聴いたときである。答えは4次元顕微鏡（Four-dimensional electron microscopy = 4D-EM）。

4D-EMには2つの版がある。4D-STEM（走査（scanning）TEM）版と4D-TEM版。前者は1979年に提案されているが、後者は、4次元相反定理を通じ2016年に見いだされた^[7]。ここで言う4次

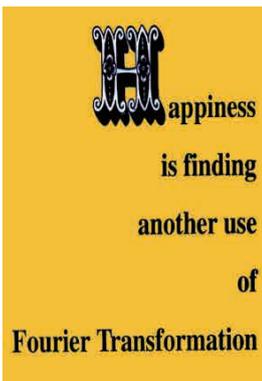


図5 永山退職記念シンポジウム、2011年3月、名古屋

元は、パルスレーザー励起電子銃を用いたいわゆる高速4D-EMの4次元(3次元空間+1次元時間)の意ではなく、2次元光源面+2次元検出面の含意である。

通常の2D-TEMでは、結像過程がありモノの像が2次元検出面上に一度に生成する。他方、通常の2D-STEMでは、結像は行われず収束電子線をモノ上走査することでいわば人為的に像を構成する。モノを通過した収束電子線は放射状に広がりがりながら検出面に到達するが、無論すべての電子線を捕捉したのでは、強度の様なのっぺらぼうな像しか生まれない。通常10kV以上の高加速の電子線は、観察対象となるような薄いモノには吸収されないからである。そこで電子線捕捉範囲を制限することになるのだが、ここに2次元相反定理が登場する。それは、2D-STEMにおける光軸上点検出像は、2D-TEM像を与えることを主張する。無論現実には適度な広がりを持つ面検出器が使用されるが、ほとんどの電子は棄却されるのである。この不思議なSTEM-TEM等価性に何か矛盾を感じつつ長い間やり過ごしていたのだが、次元を拡大することで氷解した。それが4次元相反定理であった(顕微鏡光学系に対するErnst流(図2)の実空間と周波数空間の統合俯瞰によりこの定理は導かれた)。4D-TEMでは、光源面が4D-STEMの検出面に対応するので、TEM像の各点に対応する光源面依拠2次元像は4D-STEM 2次元検出像に帰着するのである。実験上の制約を度外視すれば、4D-STEMと4D-TEMは理論的に等価である。

ところで4D-EMでは、本来光軸上に固定されるべき光源を2次元光源面で走査し、各走査点に対応する2次元画像データをコンピューター中に保持し、仮想的に実空間と周波数空間で張る4次元像空間をコンピューター中に生成する。これは2D-NMRにおける2次元の生成法と同じである。2D-NMRでは、時間域2次元がRFパルスを挟みいわば操作的(コンピューター構成的に)に定義される。これにより対象スピンハミルトニアン中のスピンを可視化できた。その美しさは、対象が

持つ非線形性をRFパルスで縦横無尽に切り刻み誰にでも理解可能な作品として人々に提供するところにあった。物理学会誌に載った難解な記事の意味するところはそういうことである。

残念ながら4D-EMには、2D-NMRが持つこの美しさがない。というのは、4D-EMはあくまで線形イメージングであり、対応関係はFT-NMR止まり、RFパルスに対応するような対象の非線形性に切り込む能動的関与がないからである。4D-EMの長所は追加の周波数次元を操作し、位相板なしに同等の位相コントラストを回復できるところにある。それにより位相板が持つ負の局面(電子線ロス)を回避し感度向上を図るところにある。Ernstが2D-NMRで示した高次元化の啓示はこうして4D-EM、特に私の場合4D-TEMに伝承された^[7]。私のRichard R. Ernstへの尊敬と敬慕の気持ちは尽きない。

合掌

(2021年6月25日、永山國昭)

文献

- [1] R.R. Ernst and W.A. Anderson, "Application of Fourier transform spectroscopy to magnetic resonance", *Rev. Sci. Instr.* 37, 93-102 (1966).
- [2] W.P. Aue, E. Bartholdi and R.R. Ernst, "Two-dimensional spectroscopy. Application to nuclear magnetic resonance", *J. Chem. Phys.* 64, 2229-2246 (1976).
- [3] K. Nagayama, "The First Protein Two-Dimensional (2D) NMR", *Encyclopedia NMR vol.1* (2007) online.
- [4] 永山国昭, "1991年度ノーベル化学賞", *日本物理学会誌*, 47, 65-66 (1992).
- [5] Richard R. Ernst, "Nuclear Magnetic Resonance Fourier Transform Spectroscopy", Nobel Lecture, December 9, 1992, Nobel Prize.org. Nobel Prize Outreach AB 2021. Sat. 26 Jun 2021. <<https://www.nobelprize.org/prizes/chemistry/1991/ernst/lecture/>>
- [6] Richard R. Ernst, "Science and Art - My Two Passions", *Science and Art: The Painted Surface* (Eds. A. Sgamellotti, B. G. Brunetti and C. Miliani), The Royal Society of Chemistry, Cambridge, 1-27 (2014).
- [7] Kuniaki Nagayama, "A profile of Kuniaki Nagayama; Encounters and leaps in a transborder journey through biophysics", *Biophysical Reviews*, 12, 193-199 (2020).