

国家基幹技術

第3回

# X線自由電子レーザー シンポジウム

人類未踏・X線レーザーの威力と未来

<http://www.kuba.co.jp/XFEL/>



主催—文部科学省／(独)理化学研究所／(財)高輝度光科学研究センター  
X線自由電子レーザー計画合同推進本部

後援—兵庫県／日本物理学会／日本放射光学会／レーザー学会／日本加速器学会



# 要 旨 集

丸の内MY PLAZAホール

東京都千代田区丸の内2-1-1 明治安田生命ビル

2008年1月16日[水]

10:00→17:10

【お問い合わせ先・事務局】

株式会社クバプロ

〒102-0072

東京都千代田区飯田橋3-11-15 UEDAビル6F

TEL 03-3238-1689

FAX 03-3238-1837

e-mail [symposium@kuba.jp](mailto:symposium@kuba.jp)



# 目次

## X線自由電子レーザー計画の概要

X線自由電子レーザー (XFEL) とは	6
----------------------	---

## 第一部 我が国のX線自由電子レーザーの開発戦略

国家基幹技術としてのX線自由電子レーザー計画	12
X線自由電子レーザーの概要とサイエンティフィックインパクトと国際情勢 石川 哲也 (X線自由電子レーザー計画合同推進本部プロジェクトリーダー、理化学研究所)	
X線自由電子レーザー装置の整備進捗状況	14
熊谷 教孝 (X線自由電子レーザー計画合同推進本部 副本部長、加速器建設グループディレクター)	

## 第二部 我が国のX線自由電子レーザーの利用戦略

### < X線自由電子レーザー利用推進協議会について >

X線自由電子レーザー利用推進協議会の役割について	18
XFEL 利用推進協議会 (主査: プログラムディレクター) 太田 俊明 (立命館大学 SR センター長)	
X線自由電子レーザーにおける研究課題の選考とその推進について	20
XFEL 利用推進協議会利用推進研究課題選考・評価プロジェクトチーム (プログラムオフィサー) 下村 理 (高エネルギー加速器研究機構 理事)	

### < 各課題の状況について >

フェムト秒時間分解顕微鏡の構築とMEM電子分布解析の高度化	22
守友 浩 (筑波大学)	
1千兆分の1秒 (フェムト秒) の瞬間におけるナノ細孔中の気体分子をみる	24
北川 進 (京都大学)	
癌細胞の転写関連タンパク質の網羅的マップ構築と臨床応用	26
照井 康仁 (癌研究会)	
FEL 高分解能光電子イメージング装置の開発	28
鈴木 俊法 (理化学研究所)	
フェムト秒精度でのタイミング信号伝達・計測技術開発	30
玉作 賢治 (理化学研究所)	

XFEL 光による分子・クラスターの構造とダイナミクス	32
山内 薫 (東京大学)	

K・Bミラー光学系によるXFEL ナノ集光システムの開発	34
山内 和人 (大阪大学)	

コヒーレント散乱による材料科学現象可視化のための基盤技術開発	36
松原 英一郎 (京都大学)	

高エネルギー密度物性を利用したX線光学研究	38
米田 仁紀 (電気通信大学)	

極小デバイス磁化挙動解析のための回折スペックル計測技術の開発	40
角田 匡清 (東北大学)	

生体単粒子解析用クライオ試料固定照射装置の開発	42
中迫 雅由 (慶應義塾大学)	

FEL 励起反応追跡のための電子・イオン運動量多重計測	44
上田 潔 (東北大学)	

蛋白質単粒子解析用液体・分子ビーム生成装置の開発	46
中嶋 敦 (慶應義塾大学)	

FEL 多元分光を用いたナノ構造体の電荷移動ダイナミクス	48
八尾 誠 (京都大学)	

非線形X線ラマン分光法の開拓	50
初井 宇記 (高輝度光科学研究センター)	

超短パルスX線を用いた超高密度状態と相転移ダイナミクスの研究	52
中村 一隆 (東京工業大学)	

広範な生体試料に対応したターゲット・デリバリーシステムの開発	54
岩本 裕之 (高輝度光科学研究センター)	

生体分子の立体構造決定法の開発に向けた理論基盤の構築	56
郷 信広 (日本原子力研究開発機構)	

### < 産業界からの期待 >

X線レーザーは創薬の切り札と成り得るのか	58
西島 和三 (持田製薬株式会社医薬開発本部主事、日本製薬工業協会研究開発委員会専門委員、 元蛋白質構造解析コンソーシアム幹事長)	

# X線自由電子レーザー計画の概要

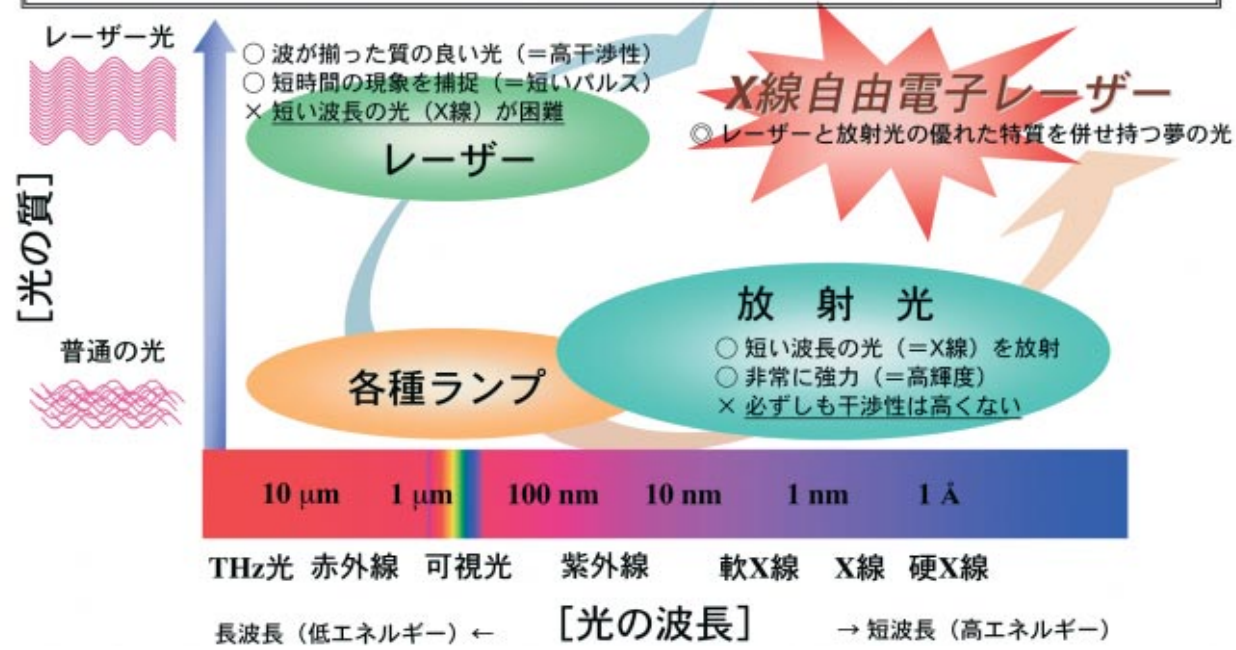
X線自由電子レーザー (XFEL) とは … 6



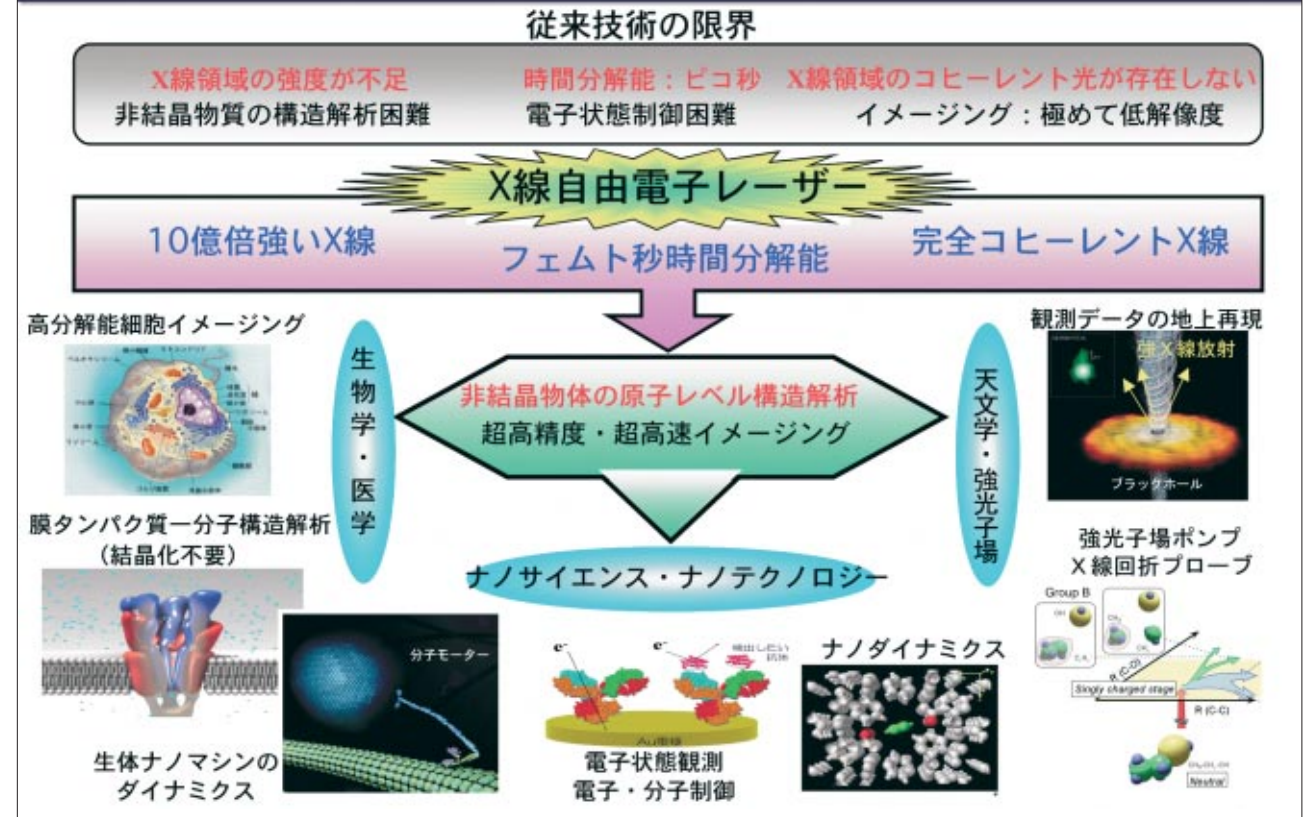


## X線自由電子レーザー (XFEL) とは

これまで、質の高い光 (=レーザー)、波長の短い光 (=放射光) は存在していたが、その両方を兼ね備える光は存在していなかった。X線自由電子レーザーは、これまで未踏領域であった波長が短く質が高い光を実現するものである。



## X線自由電子レーザーで初めて可能となる画期的な研究テーマ



## X線自由電子レーザーの開発利用

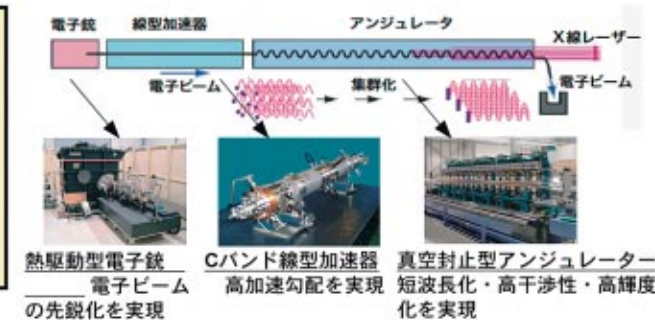
### ☆ X線自由電子レーザーの概要

現在の10億倍を上回る高輝度のX線レーザーを発振し、原子レベルの超微細構造、化学反応の超高速動態・変化を瞬時に計測・分析することを可能とする世界最高性能の研究施設を平成23年度からの共用開始を目指して整備する。また、ライフサイエンス分野やナノテクノロジー・材料分野など、様々な科学技術分野に新たな研究領域を開拓し、欧米に先んじる成果の創出を目指す。  
(開発期間 (平成18年度~平成22年度))

### ☆ X線自由電子レーザーの特徴

- ⇒ 放射光による強力な“高干渉性硬X線”の実現
- ・ **短い波長** [硬X線 (波長0.1ナノメートル以下)]  
→ 原子・分子レベルでの超微細構造解析
- ・ **短いパルス** [フェムト秒パルス (10兆分の1秒以下)]  
→ より高速な動態・変化を捕捉
- ・ **強力な光** [超高輝度 (SPring-8の10億倍以上)]  
→ 物質深部の解析、瞬時のデータ取得
- ・ **質の良い光** [高干渉性 (コヒーレント性100%)]  
→ よりシャープな像の取得・精密計測

### ☆ X線自由電子レーザーの構成 (SPring-8に隣接)



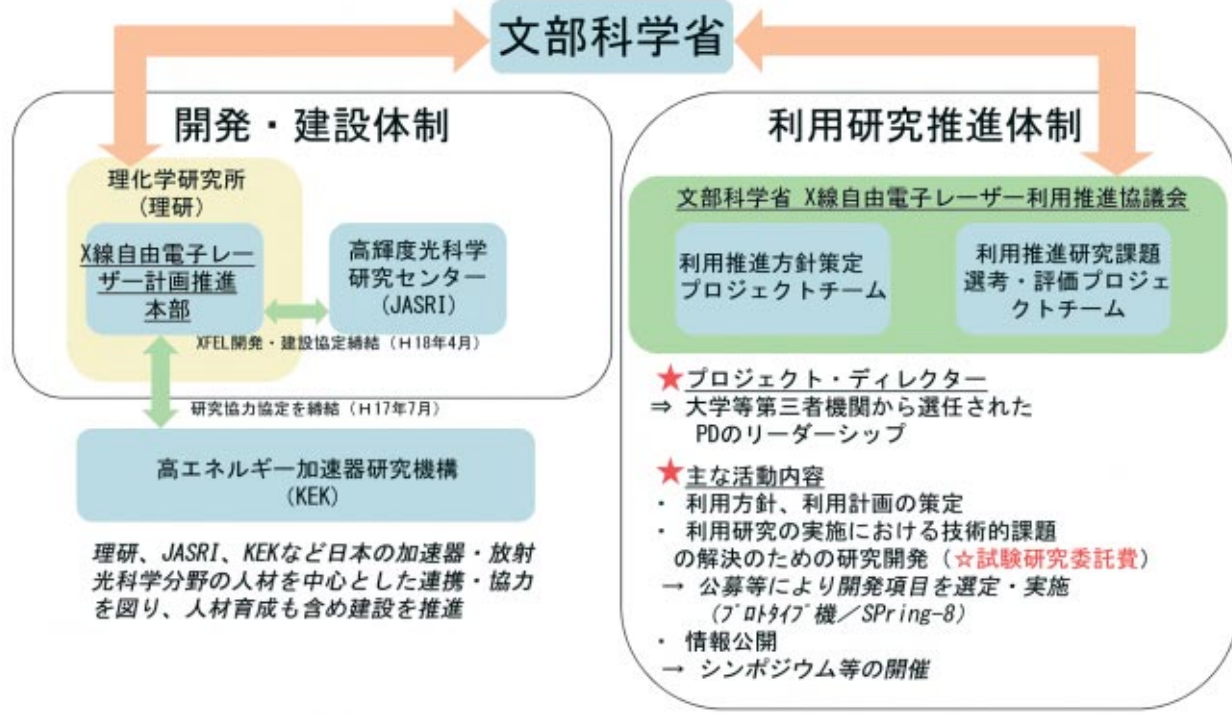
## X線自由電子レーザーで広がる研究例





## X線自由電子レーザー計画実施体制

国家基幹技術：国が主導する一貫した推進体制の下で実施され世界をリードする人材育成にも資する長期的かつ大規模なプロジェクト  
 諮問第6号「科学技術に関する基本政策について」に対する答申（平成17年12月27日総合科学技術会議）より



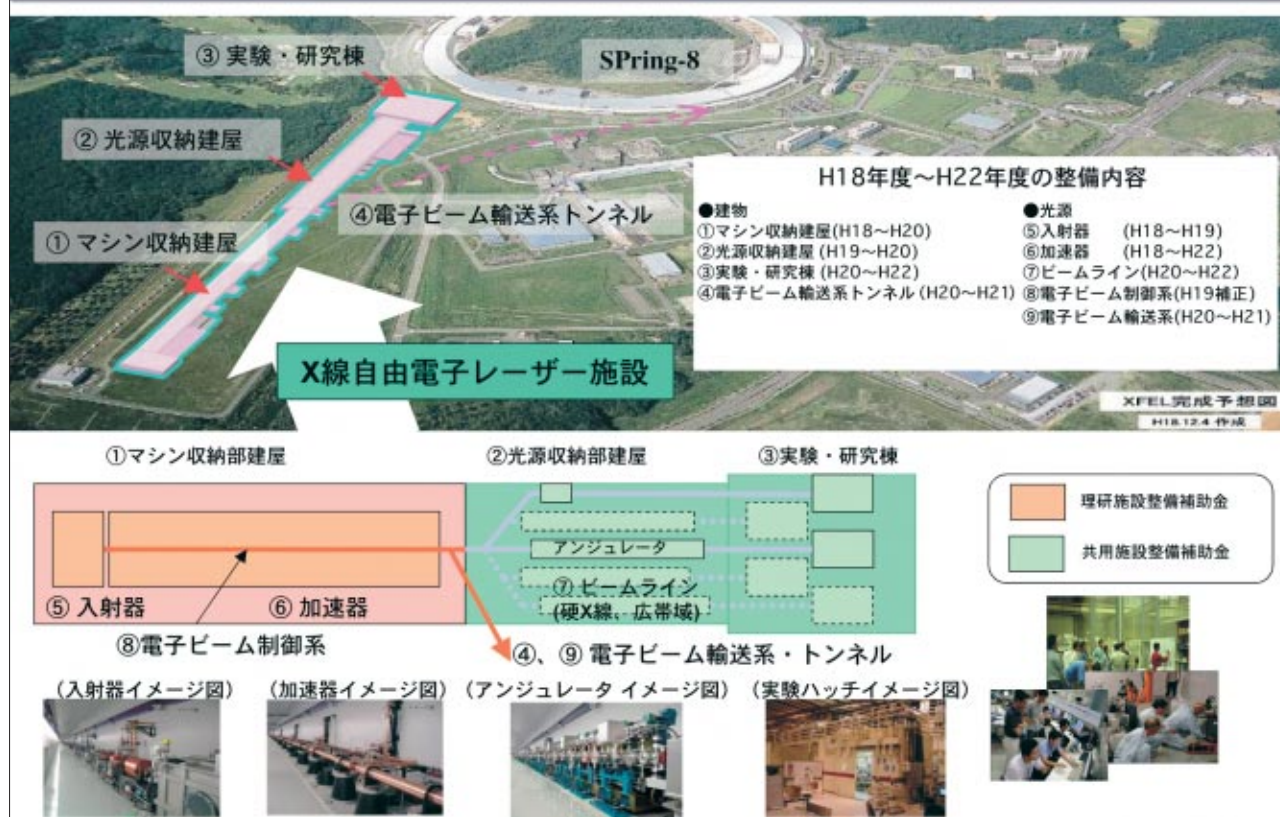
## X線自由電子レーザー年次計画

単位 [億円]

	2006 (H18)	2007 (H19)	2008 (H20)	2009 (H21)	2010 (H22)	2011 (H23)	2012 (H24)	2013 (H25)
全体計画	← 建設期 →					→ 硬X線FEL (8GeV, 0.06nm) 発振調整・試運転/共用 →		
施設整備等	本体整備	線型加速器収納部建屋		電子ビーム輸送系トンネル		入射器、加速器、電子ビーム輸送系		
	共用施設整備	電子ビーム制御系		ビームライン収納部建屋		ビームライン		
		共同実験棟・共同研究棟		施設開発研究				
利用開発等	利用研究開発							
予算 [億円]	23.1	107.7	110.0	121.4	26.8	総額 389.1億円		

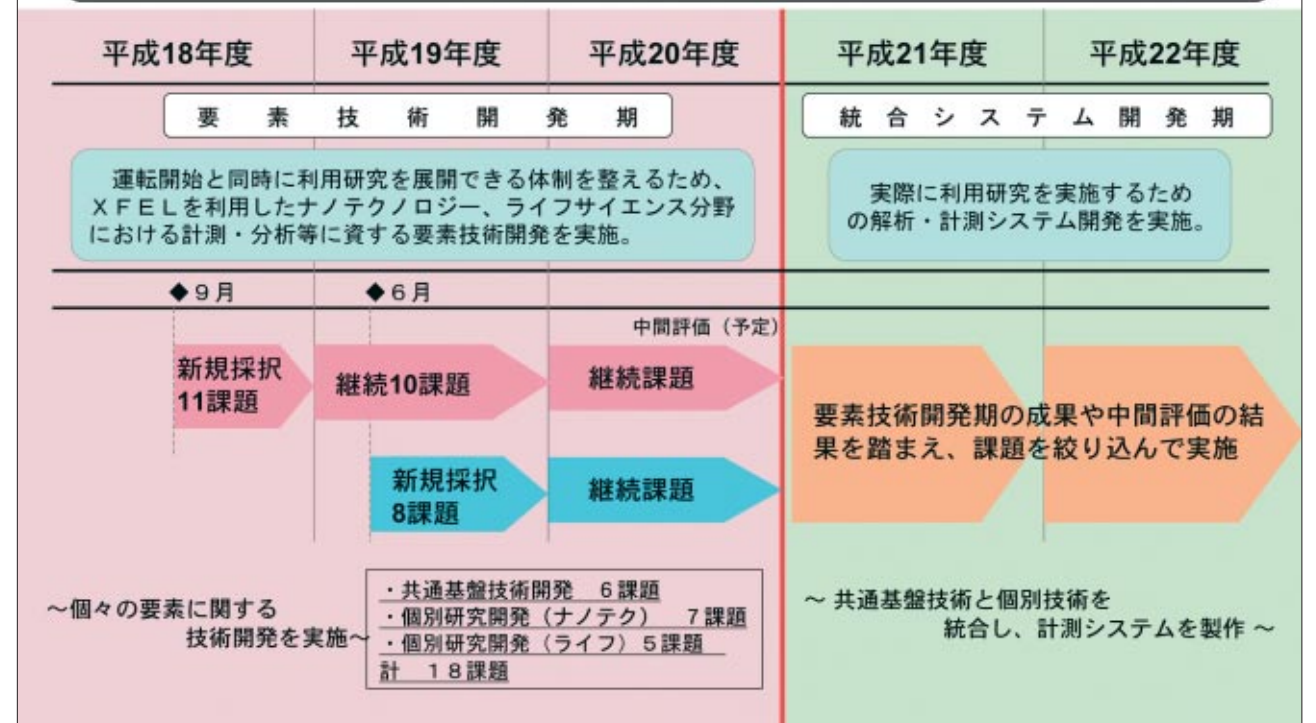
※四捨五入により、総額は合わない。

## X線自由電子レーザー施設の整備



## 利用推進研究の年次計画と進捗状況

多くの利用研究で共通的に必要となる共通基盤技術と、個々の利用研究に応じて必要となる個別技術を並行して開発し、これらの技術を、実際のビームで評価・検証しながら完成させ、計測装置として統合する。





# 第一部 我が国のX線自由電子レーザーの開発戦略

国家基幹技術としてのX線自由電子レーザー計画 … 12
X線自由電子レーザーの概要とサイエンティフィックインパクトと国際情勢 石川 哲也 (X線自由電子レーザー計画合同推進本部プロジェクトリーダー、理化学研究所)
X線自由電子レーザー装置の整備進捗状況 … 14
熊谷 教孝 (X線自由電子レーザー計画合同推進本部 副本部長、加速器建設グループディレクター)



# 国家基幹技術としてのX線自由電子レーザー計画 X線自由電子レーザーの概要と サイエンティフィックインパクトと国際情勢

石川 哲也 (X線自由電子レーザー計画合同推進本部プロジェクトリーダー、理化学研究所)

## 国家基幹技術としてのX線自由電子レーザー (XFEL) 計画

20世紀はエレクトロニクス (電子技術) の時代だった。そして21世紀はフォトニクス (光子技術) の時代になるといわれている。X線自由電子レーザー (XFEL: X-ray Free Electron Laser) は21世紀を象徴する新しい光源であり、新規の光技術はもちろん、生命科学やナノテクノロジー技術などとどまらず、広く国民の生活に有意義な影響を及ぼすような画期的な光源として多方面に画期的な効果を及ぼすものとして期待されている。

そのような理由からXFEL計画は、我が国の科学技術を牽引する世界最高性能の研究・技術開発として、『国家基幹技術』に認定され、2010年度の完成を目指し、2006年から施設の建設が始まった。諸外国に目を向けると、米国や欧州 (ドイツ) においても、同様の計画が進行中であり、日米欧の間で熾烈な競争が行われている。

## X線自由電子レーザーのサイエンティフィックインパクト

X線自由電子レーザーは、①SPring-8の10億倍にも及ぶ強い光であること、②フェムト秒領域の短いパルス光であること (フェムト秒は、一秒間に30万キロメートル進む光が、0.3ミクロン進む時間)、③位相の揃った光、コヒーレントな光であること、の3つの大きな特徴がある。これらの特徴は、原子

や分子の大きさ、つまりナノレベルでの構造やその変化の観察に威力を発揮し、極めて先導的な研究成果を出すことが期待されている。特に、巨大なタンパク質の一分子の原子解像度での構造解析や化学反応の超高速現象の解明などを可能とする究極の光源として、大きな期待が寄せられている。この光源によって、ライフサイエンス分野やナノテクノロジー・材料分野を始めとする広範な科学技術において意義の高い研究の展開が期待されている。

例えば、ライフサイエンス分野では巨大なタンパク質の原子解像度での構造解析が一分子で可能となる。これまで結晶化が難点となっていた膜タンパク質の構造解析を短時間で行うことが実現されれば、細胞の内外の物質・情報の伝達のメカニズムが解明され、創薬につながる画期的なイノベーションとなる可能性がある。また、ナノテクノロジー・材料分野では、物質中における超高速の状態変化の観測が可能となる。この実現により、情報通信やナノエレクトロニクスのための新しいデバイスの開発につながることを期待されている。

## X線自由電子レーザーを巡る国際情勢

現在日米欧の3箇所で、XFEL施設建設に向けての取り組みが進められている。米国は2009年～2010年の完成を目指しており、欧州は2013年の完成を目指しており、我が国も国際競争と国際協調を行いながら、完成を目指す必要がある。

## XFELの主要な特長

- ・X線レーザー [完全コヒーレント性]  
→ 原子・分子レベルでの3D微細構造イメージング
- ・フェムト秒パルス  
→ 高速の動態・変化を観測
- ・波長選択性 [硬X線 - 真空紫外線]  
→  $\lambda \sim 0.01 - 100 \text{ nm}$  可変
- ・強力な光 [超高輝度 (SPring-8の10億倍以上)]  
→ 物質深部の解析、瞬時のデータ取得

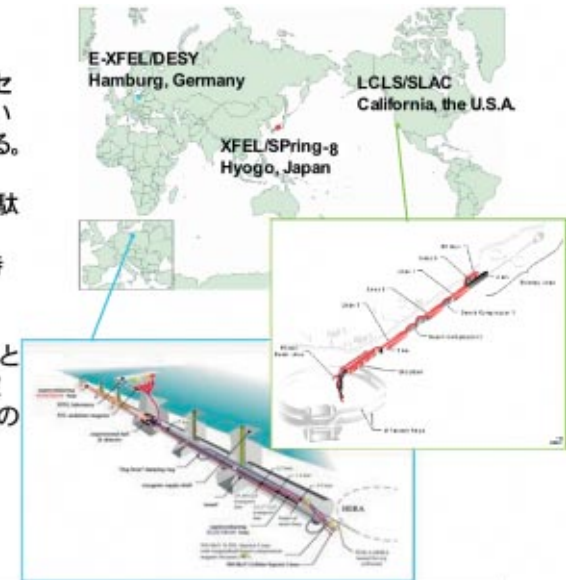
1. 新しい原理によるレーザー技術開発  
広い波長領域で発振するレーザー ( $\lambda = 100 - 0.05 \text{ nm}$ )
2. 未踏の電子加速技術の開発  
On-Site-Jobによる若手人材育成
3. ナノテク、生命科学への波及  
フォトン科学への寄与

図1 ● XFEL開発の意義

世界に目を向けると、アメリカ (SLAC: スタンフォード線型加速器センター) や欧州連合 (DESY: ドイツ電子シンクロトロン研究所) においてもXFELの建設が進められ、熾烈な国際競争が繰り広げられている。

日本はどう戦うか? そのヒントは、日本の製造業が得意とする、無駄を省きながら高品質に仕上げることにある。日本のXFEL施設は、SPring-8で培われた最先端技術を応用することで、高い性能を維持しながら他と比べて非常にコンパクトになるよう設計されている。

日本独自技術の検証は、2005年に建設された試験加速器を舞台として行われました。2006年6月20日、波長49ナノメートルという真空紫外光のレーザー発振に速やかに成功したことで、高性能のXFELの実現は確かなものとなった。



	欧州 DESY Deutsches Elektronen-Synchrotron (ドイツ電子シンクロトロン研究所) European X-ray Free Electron Laser	日本 XFEL/SPring-8 理化学研究所 (RIKEN) 高精度光科学研究センター (JASRI)	米国 SLAC Stanford Linear Accelerator Center (スタンフォード大学線形加速器研究センター) LCLS: Linac Coherent Light Source
全長	約3.3km	約0.7km	~4km(XFEL施設分としては約2km)
加速エネルギー	10~20GeV	8GeV	14GeV
発振波長	0.085nm	0.06nm	0.15nm
総コスト	9.08億ユーロ(約1,500億円)	389億円	6.15億ドル以上(約756億円)
運転開始予定	2013年	2010年	2009~2010年

図2 ● 世界で熾烈な競争が繰り広げられるXFEL計画



# X線自由電子レーザー装置の整備進捗状況

熊谷 教孝 (X線自由電子レーザー計画合同推進本部 副本部長、加速器建設グループディレクター)

X線自由電子レーザー施設は全長700mに及ぶ装置の集合体であり、上流と下流で直線誤差僅か数マイクロメートルの精度が要求される極めて高精度な施設であると同時に、各機器の整備開発にあたっては非常に高度な知識、技術、経験などが必要である。加速器エネルギー安定度、軌道安定度、ビームの広がり量であるエミッタンスのすべてにおいて高いレベルの要求を満たさなければならない。これらの高い要求を満足する加速器の実現のため、2001年より理化学研究所播磨研究所においてSCSSプロジェクトが開始され、その後このプロジェクトにおいて、低エミッタンス電子銃、高精度位置モニター、高精度アライメントシステム、機器を安定に支えるセラミックス製の安定架台、コンクリート床面の高精度研削装置、密閉型小型モジュレータ電源などが開発された。

また、これとともに、SPring-8において開発された真空封止型アンジュレータ、1km長尺ビームラインで培った光学系のノウハウなどが合わさり、「X線自由電子レーザー」が計画され、政府より国家基幹技術として認定され、2006年度よりX線自由電子レーザー施設の実機開発・建設がスタートした。その際、理化学研究所のみならずSPring-8施設の開発・運営に大きな貢献を果たしてきた高輝度光科学研究センターとX線自由電子レーザー計画合同推進本部会議を発足させ、SPring-8キャンパス一丸となったプロジェクト推進を行うことになった。2006

年6月には、実機の1/32スケールであるプロトタイプ機にて、レーザー発振に成功し、要素技術の確立を実証をただけでなく、短期間でレーザー発振に成功した事は欧州・米国にも大きな衝撃を与えた。

このような、流れの中、入射器部分、主加速器部分、アンジュレータ部分、ビームライン・光学系部分などの設計を鋭意進め、先行して設計を開始した入射器、加速器部分は現在までに以下のような開発・整備を行っている。

## 製作及び開発状況

主加速器部であるCバンド加速部及びSバンド加速部は、電源部（高周波制御・インバータ電源・モジュレータ電源）を除き、製作工程へ入り、平成19年11月以降、機器が順次納入されている。また、これと並行して、電源部については、試作機を製作し、性能の確認をするとともに実機契約へ向けての調整・仕様確認作業を進めている。入射器部分は設計を完了し、製作を開始。その他加速器の基本構成機器である電磁石・真空・ビーム診断等の発注・製作も順調に進んでいる。

建屋については電子銃・線型加速器等を収納するマシン収納部、アンジュレータ（挿入光源）を収納する光源収納部の工事が順調に進んでいる。来年度からはX線レーザーを利用するための実験棟と線型加速器からの高品質電子ビームをSPring-8に導く電子ビーム輸送系の建設が予定されている。

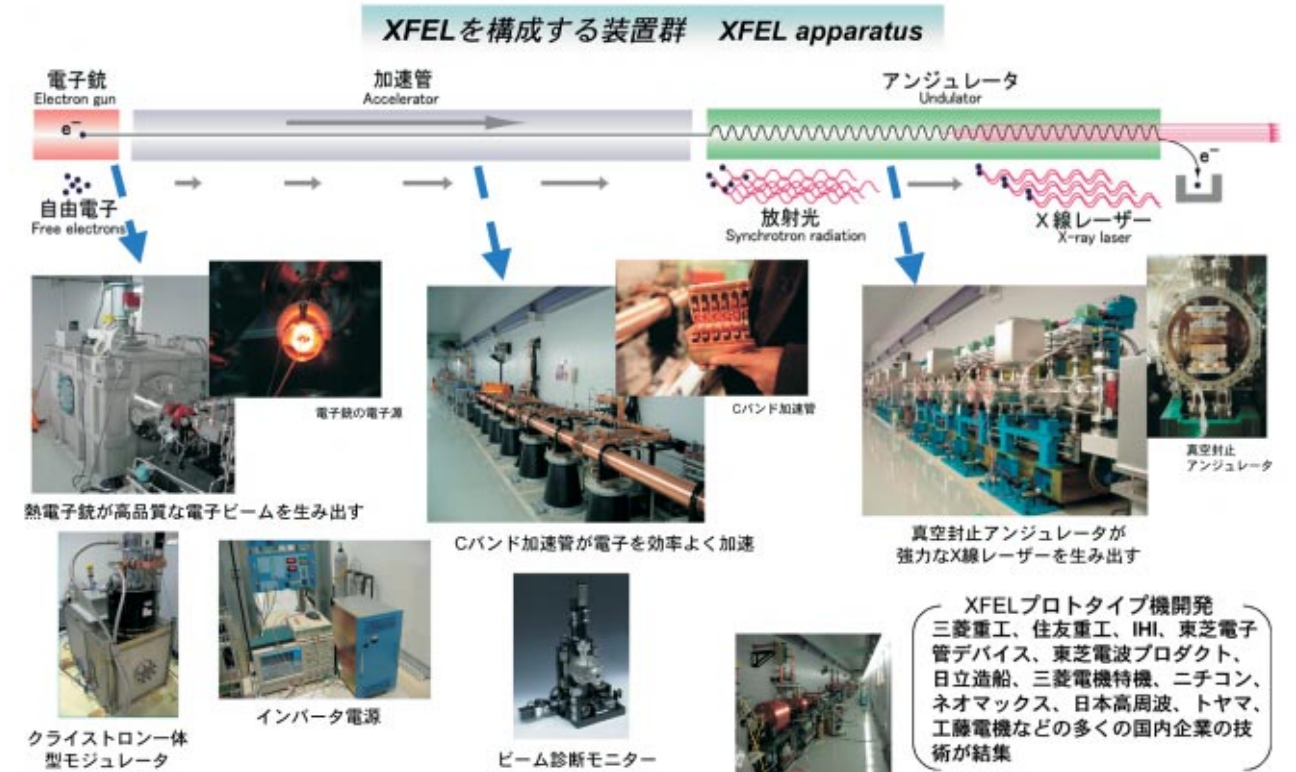


図1 ●日本のオリジナルテクノロジーの結集 現在建設を進めているXFEL施設は非常にコンパクトに設計され、なおかつ安定に運転できることを重視したデザインになっている。このコンパクトかつ安定なXFELのデザインは日本独自の技術によって支えられている。

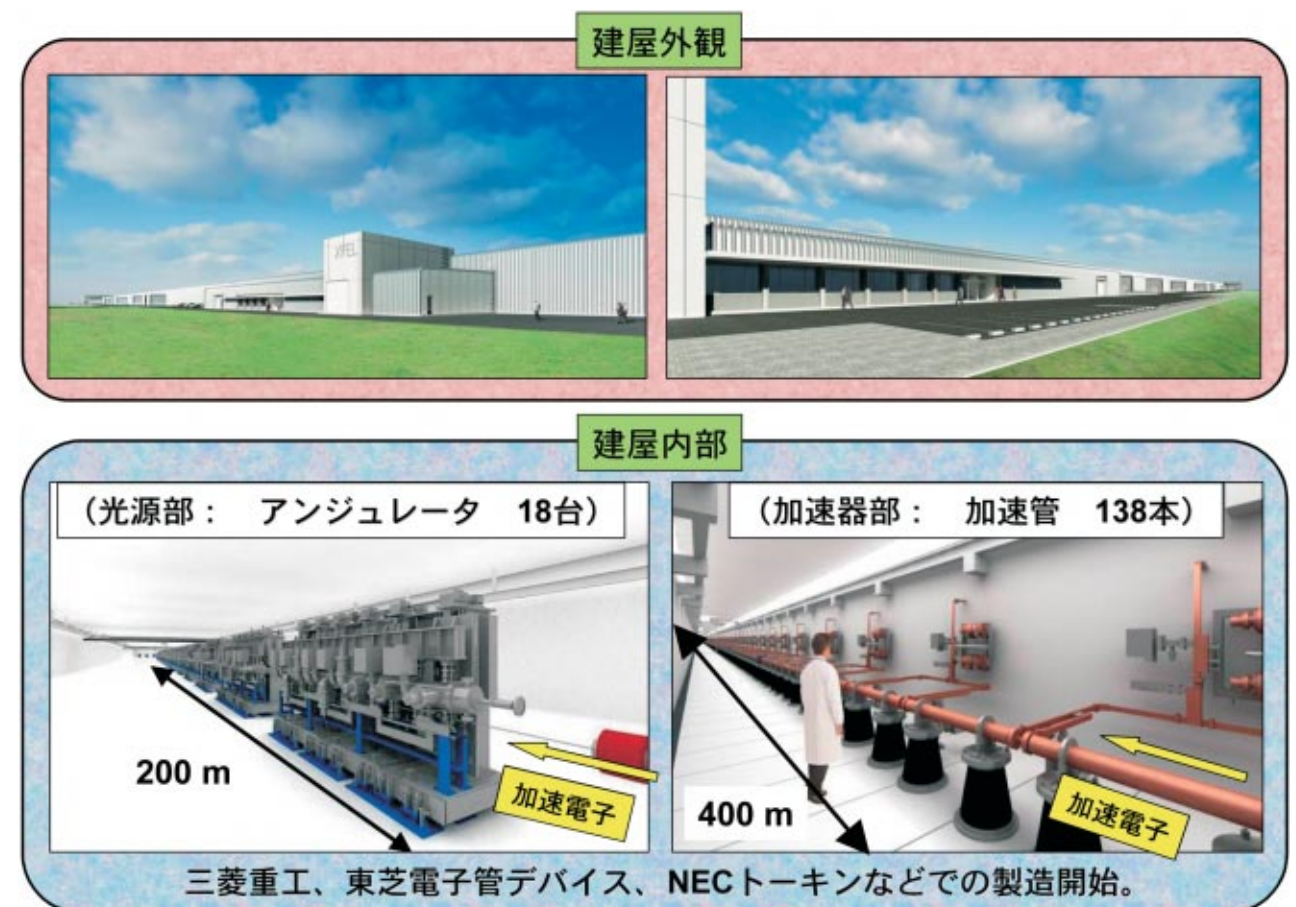


図2 ●XFEL施設 完成イメージ



## 第二部 我が国のX線自由電子レーザーの利用戦略

### <X線自由電子レーザー利用推進協議会について>

X線自由電子レーザー利用推進協議会の役割について … 18  
XFEL利用推進協議会（主査：プログラムディレクター）太田 俊明（立命館大学SRセンター長）

X線自由電子レーザーにおける研究課題の選考とその推進について … 20  
XFEL利用推進協議会利用推進研究課題選考・評価プロジェクトチーム（プログラムオフィサー）  
下村 理（高エネルギー加速器研究機構 理事）

### <各課題の状況について>

フェムト秒時間分解顕微鏡の構築とMEM電子分布解析の高度化 … 22  
守友 浩（筑波大学）

1千兆分の1秒（フェムト秒）の瞬間におけるナノ細孔中の気体分子をみる … 24  
北川 進（京都大学）

癌細胞の転写関連タンパク質の網羅的マップ構築と臨床応用 … 26  
照井 康仁（癌研究会）

FEL高分解能光電子イメージング装置の開発 … 28  
鈴木 俊法（理化学研究所）

フェムト秒精度でのタイミング信号伝達・計測技術開発 … 30  
玉作 賢治（理化学研究所）

XFEL光による分子・クラスターの構造とダイナミクス … 32  
山内 薫（東京大学）

K・Bミラー光学系によるXFELナノ集光システムの開発 … 34  
山内 和人（大阪大学）

コヒーレント散乱による材料科学現象可視化のための基盤技術開発 … 36  
松原 英一郎（京都大学）

高エネルギー密度物性を利用したX線光学研究 … 38  
米田 仁紀（電気通信大学）

極小デバイス磁化学動解析のための回折スペックル計測技術の開発 … 40  
角田 匡清（東北大学）

生体単粒子解析用クライオ試料固定照射装置の開発 … 42  
中迫 雅由（慶應義塾大学）

FEL励起反応追跡のための電子・イオン運動量多重計測 … 44  
上田 潔（東北大学）

蛋白質単粒子解析用液体・分子ビーム生成装置の開発 … 46  
中嶋 敦（慶應義塾大学）

FEL多元分光を用いたナノ構造体の電荷移動ダイナミクス … 48  
八尾 誠（京都大学）

非線形X線ラマン分光法の開拓 … 50  
初井 宇記（高輝度光科学研究センター）

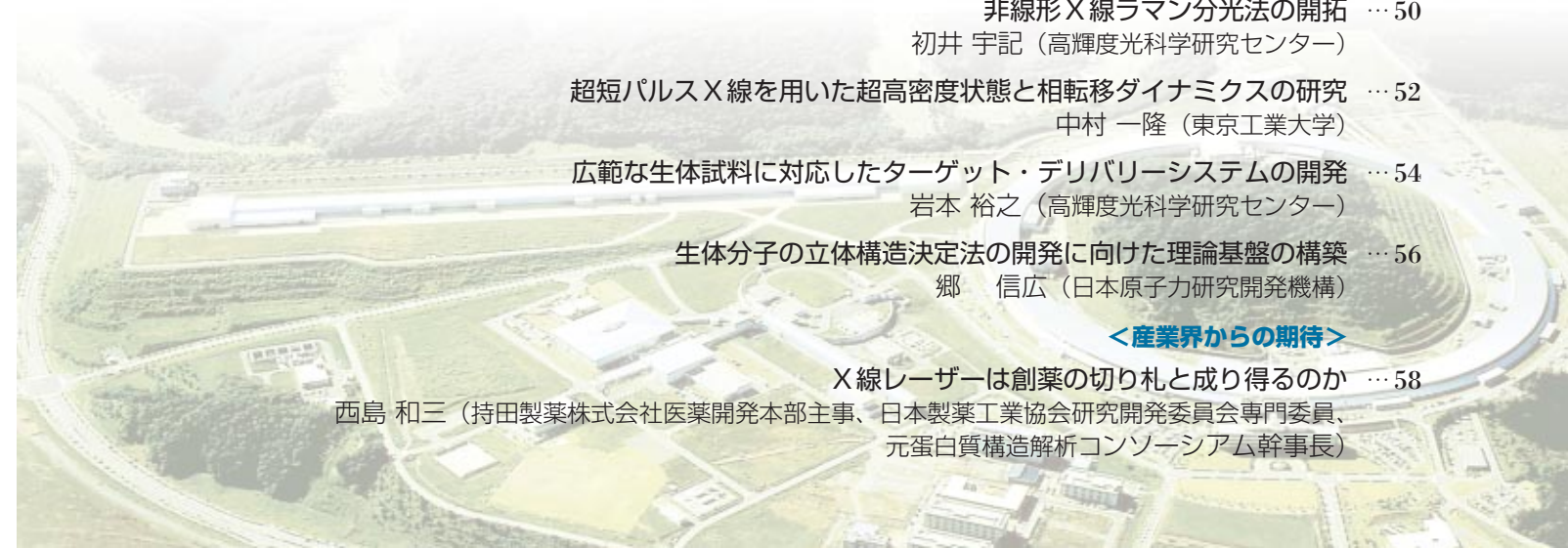
超短パルスX線を用いた超高密度状態と相転移ダイナミクスの研究 … 52  
中村 一隆（東京工業大学）

広範な生体試料に対応したターゲット・デリバリーシステムの開発 … 54  
岩本 裕之（高輝度光科学研究センター）

生体分子の立体構造決定法の開発に向けた理論基盤の構築 … 56  
郷 信広（日本原子力研究開発機構）

### <産業界からの期待>

X線レーザーは創薬の切り札と成り得るのか … 58  
西島 和三（持田製薬株式会社医薬開発本部主事、日本製薬工業協会研究開発委員会専門委員、  
元蛋白質構造解析コンソーシアム幹事長）





# X線自由電子レーザー利用推進協議会の役割について

太田 俊明 (X線自由電子レーザー利用推進協議会 PD、立命館大学)

高い指向性と単色性を持ち、位相が揃った高出力のレーザーは、1960年の発明以来、理想的な光源として科学技術の多様な分野において活用されてきた。しかし、そのエネルギー領域は可視領域の近傍に限られており、高エネルギーへ領域拡大のための試みがなされてきたが、X線領域にまでは届かず、何らかのブレイクスルーが必要であった。

一方、光速に近い電子を磁場で曲げることによって発生する高輝度・高指向性の放射光は、赤外線からX線にまでわたる幅広いエネルギー領域をカバーする光源であり、1970年頃から専用の電子加速器が建設され、物理、化学、生物など幅広い分野で利用研究が行なわれている。近年のアンジュレーターの開発によって高輝度化が一層すすみ、擬似的な単色光を得るまでになった。今では、ナノ領域の構造や電子状態を視るためのプローブとして、生命科学や物質科学にとって欠かせない光源となっている。しかし、アンジュレーターから発生する放射光でも、分光器で単色化すれば強度は大幅に落ちるし、レーザーのように位相が揃ってもない。

放射光をレーザー化すれば、非常に強力な単色であり、位相の揃ったX線光源となるであろう。このようなX線領域のレーザー開発は光科学技術に携わる者の長年の夢であった。1970年代から始まった理論と実験両面からの研究によって、自由電子レーザー (FEL) 技術によりその実現の見通しが立ってきた。そして、米国のスタンフォード、ドイツのハンブルグでは国家プロジェクト、あるいは、欧州国際共同プロジェクトとして超大型のX線FEL建設計画が先行して始まっている。

我国は多少後追いの感があったが、理研のグループが我国独自のアイデアをもって大幅に小型化し、かつ、コストを低減化したユニークなX線FEL計画を提案した。これは我が国が集中的に資源を投入して進めるべき「国家基幹技術」として認められ、2006年よりX線FEL装置の開発が進められているところである。

2006年6月、X線FEL装置のプロトタイプ機がレーザー発振 (真空紫外レーザー) に成功し、我国独自のアイデアの正当性が裏づけされた。本機の完成は現行計画では2010年度が予定されているが、X線レーザーが近いうちに実現可能なものとして、いよいよ現実味を帯びてきた。

この計画で得られる光源は、0.1ナノメートル以下の短い波長をもつ、10兆分の1秒の幅を持った超短パルス光源である。そして、その輝度はSPring8の10億倍であり、しかも、100%位相が揃っているのである。

このようなX線レーザーはこれまで人類が得たことのない未知の光源であり、これが実現したとき何に利用できるかを考えると夢が大きく膨らんでくる。しかし、このX線レーザーを十分に活用するには、基盤技術として、また、要素技術として事前に解決すべき課題が数多くある。これ等の課題を克服して初めて有効な利用が可能になるであろう。2011年度の共用開始と同時にX線レーザーをフルに活用し、最大限の効果を上げるためには、レーザー研究者、放射光研究者、さらには、生命科学、物質科学に携わる研究者の叡智を結集し、装置開発と併行して利用技術の開発を進めておくことは極めて重要な

ことである。

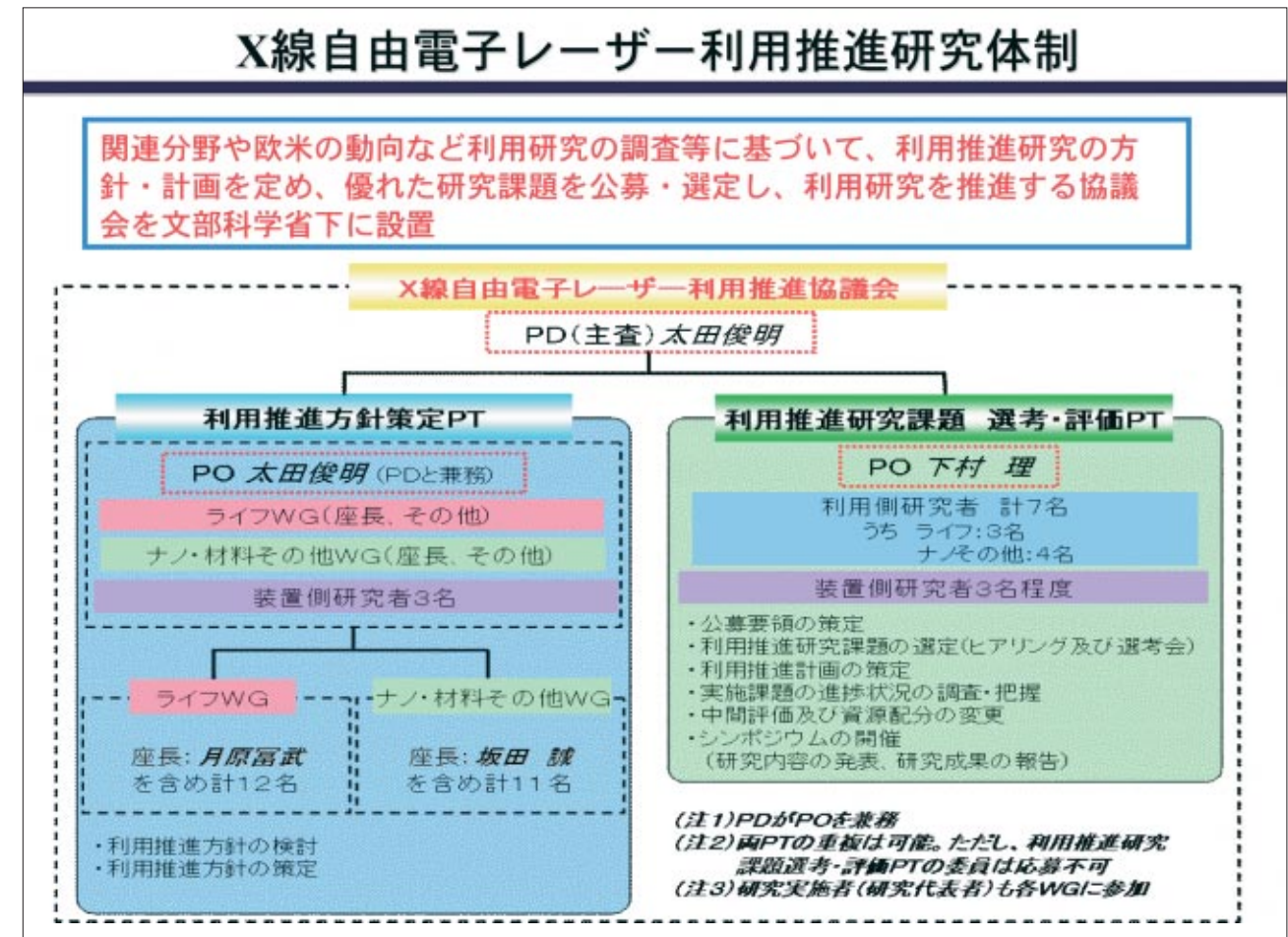
このため、文部科学省に外部有識者からなる「X線自由電子レーザー利用推進協議会」が設置され

- (1) 利用推進方針及び利用推進計画の策定・見直し
- (2) 利用推進研究課題に関する公募要領の決定及び実施課題の選定
- (3) 実施課題の進捗状況の把握と評価
- (4) シンポジウムの開催

といった取り組みを通じて利用技術の開発 (利用推進研究課題) を進めている。利用推進方策策定PT

により策定された「利用推進方針」という戦略的目標のもとに、選考・評価PTにおいて利用推進研究課題を採択し、利用推進研究を強力に進めているところである。

今回、ここに御紹介する利用推進研究課題は、人類社会の未来を開拓する基盤技術である。光技術のみならず他分野の皆様におかれても、X線レーザー利用による未来の開拓に関わって頂ければ幸いです。





# X線自由電子レーザーにおける研究課題の選考とその推進について

下村 理 (X線自由電子レーザー利用推進協議会 PO、高エネルギー加速器研究機構)

## 利用推進研究課題 選定・評価PTの目的

平成22年度中の完成を目指して整備が進められているX線自由電子レーザー(XFEL)は、原子レベルの超微細構造や化学反応の超高速動態・変化を計測・分析することが可能となることなどから、ライフサイエンスやナノテクノロジー・材料分野をはじめとする幅広い研究分野への貢献と、基礎研究か

ら産業や国民の生活向上に役立つ応用研究・製品開発まで革新的な成果を諸外国に先駆けて輩出することが、大きく期待されている。

これらの期待に応え、多数の先端的研究成果を早期に輩出していくため、XFEL装置本体の開発と並行して、本装置の完成直後から本格的な研究を開始できる環境を整備し、利用研究を行う際に想定される問題点の解決を戦略的に図る方針が「利用方針策定PT」によって策定されている。

「利用推進研究課題 選定・評価PT」は、この方針に則って適切な利用推進研究課題を選択し、その実績を評価することにより、ファーストビームによって優れた成果が得られる装置の整備を目指すことである。また、採択課題の実施によるこれまでの成果や展望、利用研究への期待等を積極的に発信し、XFEL装置の認知度向上や理解増進に努めるとともに、新たな課題の掘り起こしや裾野の拡大も視野に入れている。

## 平成19年度の利用推進課題選考について

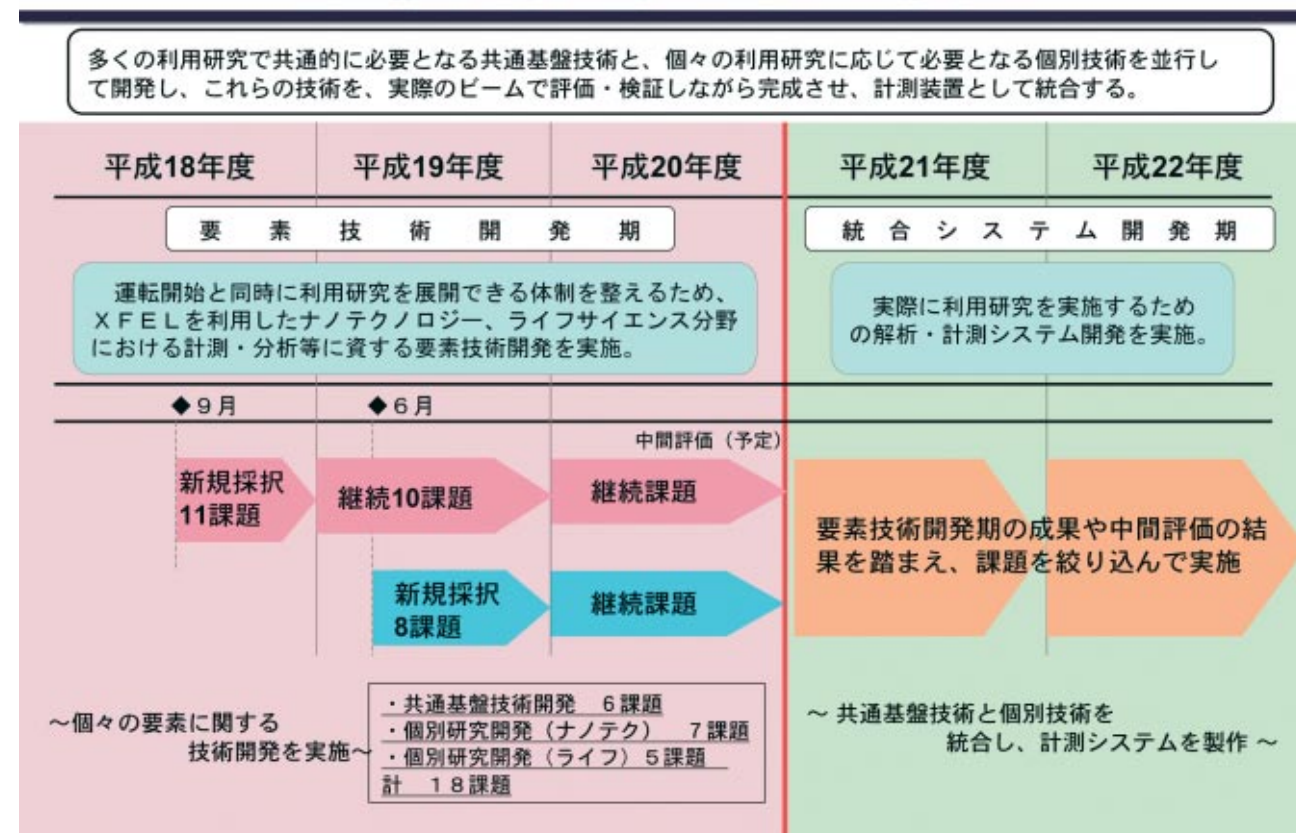
平成19年度利用推進研究課題は、平成19年2月28日～3月30日に公募された。応募のあった18課題の中から書類審査で選ばれた10課題について5月11日に面接審査を行った。昨年度の応募数40(採択数11)に比べると数は減っているが、昨年度採択課題の内容から、この推進研究のイメージがはっきりしたためであると考えられる。そのためか、応募課題の水準は高かった。審査のポイントは、XFELの特徴を生かした成果をできるだけ早期に輩出できる見込みのある課題を採択することである。課題のカテゴリーとしては、施設側と共同で進める

べき共通基盤技術と、従来技術からの画期的飛躍があり期間内に実機製作が可能な個別課題に分けて検討した。個別課題についてはさらに、ライフサイエンス、ナノテクノロジー・材料、その他とした。この中で、ライフサイエンスについては平成18年度に採用した「ライフサイエンスの計測技術に関するタスクフォース」での検討結果も参考にして採択に配慮し、結晶化が困難あるいは不可能なタンパク質の単粒子構造解析技術などに道筋をつけた。また、実験と相補的な役割をするシミュレーションについても重視するとともに、若手研究者育成の観点も考慮した。採択した8課題の内訳は、共通基盤技術1課題、ライフ系3課題、ナノ3課題、その他(シミュレーション)1課題で、6月から個々の利用推進研究が順次開始されている。

## 今後の課題運営

来年度は、新規課題の募集を行わずにこれまで採択・実施されてきた研究課題の中間評価を行い、研究の進捗状況や輩出される成果の見込みを十分に検討した上で、課題毎に継続・廃止・統合等の勧告を行う方針としている。

## 利用推進研究の年次計画と進捗状況



X線自由電子レーザー利用推進研究課題一覧

採択年度	分野	研究課題名	研究代表者(申請機関)	分担機関
18年度	ナノ	フェムト秒時間分解顕微鏡の構築とX線電子分光解析の高感度化	守友 浩(筑波大学)	理化学研究所
18年度	ナノ	時間分解X線回折によるガス吸着ダイナミクスの解明	北川 遼(京都大学)	岡山大学、大阪府立大学、島根大学、理化学研究所、広島大学
18年度	ライフ	細胞膜の転写関連タンパク質の動的マップ構築と結晶化	柳井 康仁(産研協会)	オリンパス(株)
18年度	基礎	FEL高分解能電子イメージング装置の開発	鈴木 俊法(理化学研究所)	
18年度	基礎	フェムト秒時間タイピング専用光源・計測技術開発	五井 賢治(理化学研究所)	(株)光コム
18年度	ナノ	XFEL光による分子・クラスターの構造とダイナミクス	山内 薫(東京大学)	高エネルギー加速器研究機構、理化学研究所、日本原子力研究開発機構、理化学研究所、NTT物性科学センター
18年度	基礎	H・Eミューオン光学系によるXFELシフトシステムの開発	山内 裕人(大阪大学)	理化学研究所
18年度	基礎	コヒーレント散乱による材料科学現象可視化のための基盤技術開発	名瀬 英一郎(京都大学)	理化学研究所、大阪大学
18年度	基礎	高エネルギー密度特性を利用したX線光学研究	米前 仁紀(電気通信大学)	京都大学、大阪大学、宇都宮大学
18年度	ナノ	微小デバイス超高速移動のための超短スベックル計測技術の開発	角田 謙彦(東北大学)	高輝度光科学研究センター、(株)富士通研究所
18年度	ライフ	生体単粒子解析用クライオ試料固定装置の開発	中道 雅也(慶応義塾大学)	大阪大学、理化学研究所
18年度	ナノ	FEL超短パルス生成のための電子・イオン運動量多重計測	上田 暲(東北大学)	産業技術総合研究所
18年度	ナノ	超短パルスX線を備えた超高速状態と超短ダイナミクスの研究	中村 一徳(東京工業大学)	
18年度	ライフ	生体単粒子解析用液体・分子ビーム生成装置の開発	中嶋 敬(慶応義塾大学)	東京大学、理化学研究所
18年度	基礎	時間分解ラマン分光法の開発	結科 幸紀(高輝度光科学研究センター)	
18年度	ナノ	FEL多光子分光を用いたナノ構造体の電荷移動ダイナミクス	八尾 暲(京都大学)	
18年度	ライフ	広範囲生体試料に対応したターゲット・デリバリーシステムの開発	新本 裕之(高輝度光科学研究センター)	理化学研究所
18年度	その他	生体分子の自律構造決定手法の開発に向けた理論基盤の構築	藤 崇江(日本原子力研究開発機構)	



# フェムト秒時間分解顕微鏡の構築とMEM電子分布解析の高度化

**研究代表者** 守友 浩 (筑波大学)  
**共同研究者** 田中 義人 (理化学研究所) 加藤 健一 (理化学研究所)  
 加藤 礼三 (理化学研究所) 高田 昌樹 (理化学研究所)

## 1. 背景、目的

理化学研究所が開発するXFELがフェムト秒時間分解能とnmオーダーの高い空間分解能を有することを活用すれば、物質系に与えた擾乱が系の格子構造・電子分布にどのように影響を与えるかを、空間・時間領域で決定することが可能になる。本開発研究の目的は、この研究分野を推進するための周辺技術開発・物質探索を行うことである。具体的には、以下の三つの目標を定めている。

**【目標1】** 時間・空間に依存した物性をモニターするフェムト秒時間分解顕微鏡の開発を行う。この物性モニター技術は、XFELの高度利用だけでなく、第三世代X線光源の高度利用においても必須の周辺

技術である。

**【目標2】** 第三世代X線光源で成功を収めているMEM電子分布解析を、XFEL光源に対応できるよう高度化する。さらに、MEM電子分布から有用な電荷情報を引き出すために静電ポテンシャル法を開発し、その有用性を実証する。

**【目標3】** 顕著な光応答性のある物質探索を行い、その基礎物性データを収集する。

## 2. 内容

守友と田中が、フェムト秒時間分解顕微鏡の開発を担当する。フェムト秒時間分解顕微鏡は光源部・鏡筒部・画像部から構成される。この顕微鏡の主な仕様はa) 小さな励起光スポットサイズ (数 $\mu\text{m}$ )、b)

長い作動距離 (10 mm 程度)、c) 励起光スポットを含む空間のイメージング (分解能数 $\mu\text{m}$ )、d) 鏡筒部分の小型・軽量化、e) 鏡筒部分の可動性、である。これにより試料の時間・空間に依存した物性を監視しながら、時間・空間構造ダイナミクスの研究が可能となる。顕微鏡試作機を作製し、その基本性能の評価・改善を行う。その後、その性能を落さずに、鏡筒部の小型・軽量化を行う。

加藤健一と高田が、MEM電子分布解析の高度化を行う。特に、エネルギー分散の大きなX線光源に適用する方法、および、電子分布密度から静電ポテンシャルを計算する方法を開発する。さらに、静電ポテンシャル法を強相関化合物に適用し、その有用性を実証する。これらの手法の開発により、電子分布および静電ポテンシャル分布の時間・空間発展を実験的に決定することが可能になり、光誘起現象の解明に大きな貢献が期待される。

守友と加藤礼三が、顕著な光応答性のある物質探索を行う。特に、サブピコ秒程度の時間スケールで顕著な応答性を示す強相関化合物を探索し、その基礎物性データを収集する。

## 3. 期待される効果

本研究により、「時間・空間に依存した物性モニター手法」「高度化されたMEM電子分布解析手法」という技術面での飛躍的な進展が期待される。これらは、光記録等の光誘起現象の機構解明とその材料開発を飛躍的に進展させる技術である。さらに、サブピコ秒程度の時間スケールで顕著な応答性を示す強相関化合物の探索を行うことにより、XFEL完成の初期段階で世界に先駆けて成果を挙げることが期待される。

## 4. 平成19年度の研究実施概要

フェムト秒顕微鏡の画像部の開発と鏡筒部の開発を行った。画像部に関しては、Lock-in方式とA/D変換方式による実時間読み取り方式の性能比を行い、測定速度・精度ともに優れた後者の方式を選定した。(図1) 鏡筒部に関しては、試作機で仕様を満たすことが明らかになったので、それをベースに小型・軽量の鏡筒部の設計に着手した。さらに、小

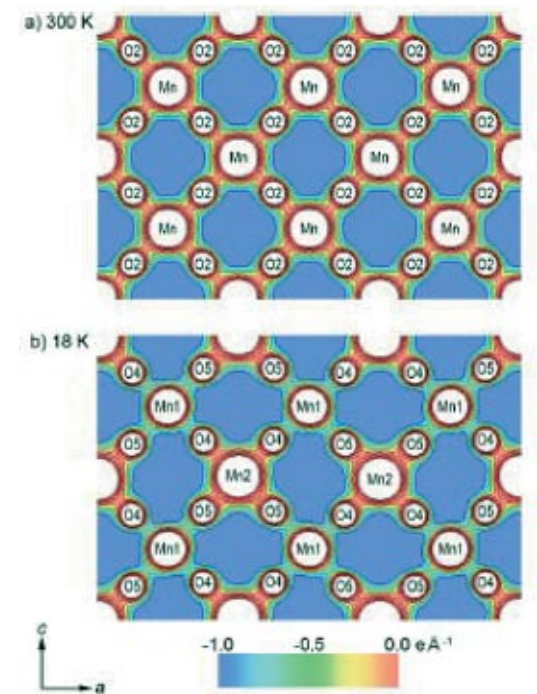


図2 ●  $\text{Nd}_{1/2}\text{Sr}_{1/2}\text{MnO}_3$  の静電ポテンシャル分布

型鏡筒部の位置制御装置を製作した。一方、フェムト秒顕微鏡とX線パルス照射のタイミング制御に関して、XFELを想定した高周波遅延時間制御装置の設計・開発に着手した。

静電ポテンシャル法を強相関化合物である $\text{Nd}_{1/2}\text{Sr}_{1/2}\text{MnO}_3$ の電荷整列相転移に適用し、低温相における電荷整列の可視化に成功した。(図2) この実例により、この手法が強相関化合物の電荷状態の研究に有効であることが示された。顕著な光応答性のある物質として、光誘起相転移を示す遷移金属錯体を選択した。薄膜の作成条件を最適化し、時間分解構造解析に有利な配向膜の作成に成功した。

## 5. 成果の社会還元

本開発研究により、光記録等の光誘起現象の機構解明とその材料開発が飛躍的に進展すると期待される。特に、MEM電子分布の時間発展を調べることにより、光によるミクロな電子励起からマクロな構造変化へのプロセスが明らかになり、現在の電子デバイスを遥かに越える高速、大容量デバイスの実現に大きく寄与する。

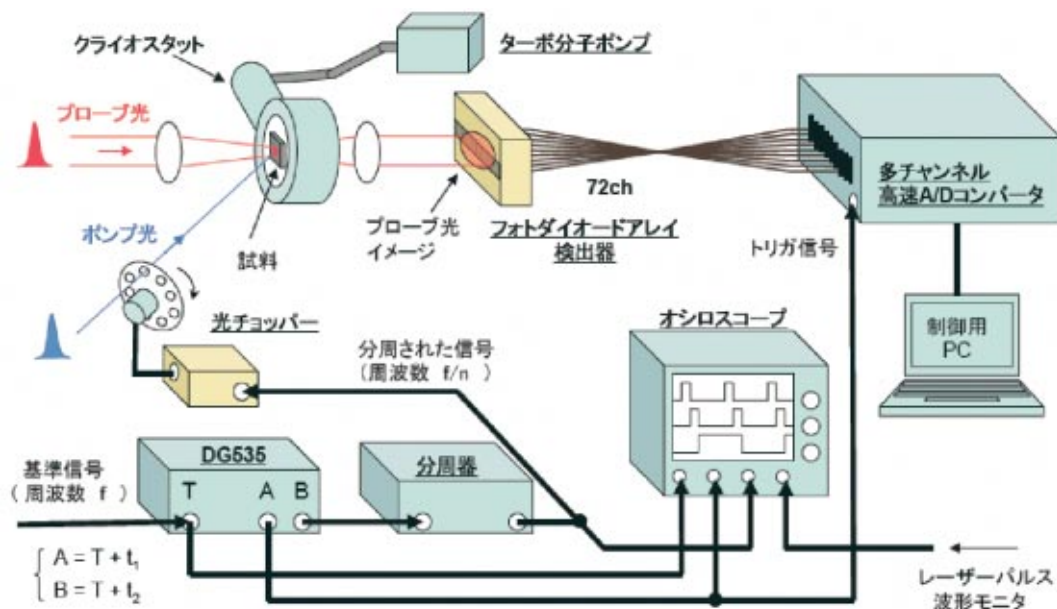


図1 ● A/D変換器を用いた擬似boxcar方式の画像部



# 1千兆分の1秒（フェムト秒）の瞬間におけるナノ細孔中の気体分子をみる

**研究代表者** 北川 進（京都大学）  
**共同研究者** 大場 正昭（京都大学） 高田 昌樹（理化学研究所）  
 田中 義人（理化学研究所） 黒岩 芳弘（広島大学）  
 小林 達生（岡山大学） 久保田 佳基（大阪府立大学）  
 田中 宏志（島根大学）

## 研究実施背景・目的

多孔性材料はさまざまな場所や目的に用いられる非常に重要な機能性物質群である。これらは、石油工業における分離材料、水道水の浄化・脱臭剤として使用されており、もはや多孔性材料なしに現代の生活は成り立たないといっても過言ではない。これまで、多孔性材料の研究は、ゼオライトなどの無機固体や、活性炭をはじめとする炭素材料が対象としたものであった。従来の細孔物質は、それぞれに優れた分離、吸蔵、吸着、排出といった細孔機能を有しているが、微細な細孔の制御が困難であるため、特定の物質を高選択的に吸蔵する細孔材料、複数の機能を共存させた高性能かつ多機能な細孔材料などは実現できていない。

多孔性金属錯体は、極めて規則性の高いナノサイズの細孔を持つ結晶物質であり、ガスの分離や精製、貯蔵への応用が期待されている新しい材料である。この物質を構成する金属と有機分子をうまく選ぶこ

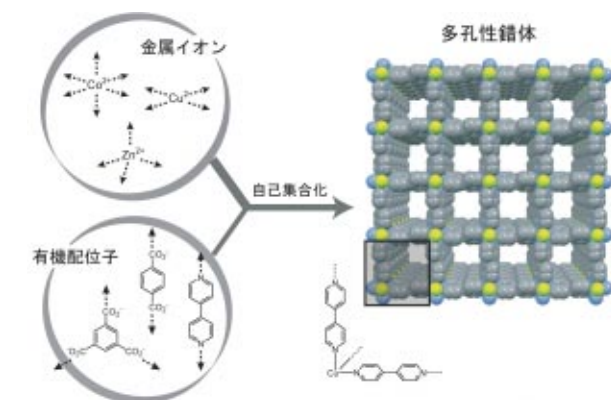


図1 ●多孔性金属錯体

とにより、様々な大きさ、形、機能を持つ細孔構造を簡便に作る事が可能であり、近年、この物質群の研究は目覚ましい発展を遂げている。この物質の合理的設計・合成において、吸着されたガス分子および錯体骨格の構造情報は必要不可欠なものである。私たちの研究グループは、SPring-8の高輝度放射光と新しい電子密度イメージング法を用いた結晶構造研究を行い、酸素や水素、アセチレンなどのガス分子がナノ細孔内で整列構造をとりながら吸着されていることを明らかにしてきた。そして、これまでの研究により、ガス分子に応じて柔軟に骨格構造を変化させ分子を取り込む機構が大変重要であるとの認識に至った。しかしながら、私たちが含め、これまでは主として飽和吸着状態についての研究が行われ、ガス分子の導入から飽和吸着に至るまでの過程についての構造情報は全く明らかにされていなかった。

本研究では、ガス導入から飽和吸着に至るまでの、ガス分子の挙動、そして、ガス分子の大きさ、形、細孔との相互作用に応じた骨格構造の変化を、超高輝度XFEL光源を用いた時間分解回折実験により明らかにすることを目的とする。

## 研究内容

吸着現象の時間スケールはガス分子と細孔との相互作用によって異なり、多くの場合、それは不可逆過程である。可逆過程に近い物理吸着の場合でも温度や圧力に対する応答は光や電場などに比べると遥かに遅い。したがって、吸着過程を連続的に観測するには、数ナノから数ミリ秒オーダーの時間分解能

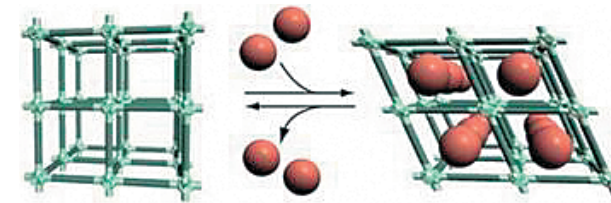


図2 ●分子吸着に応じた柔軟な構造変化

で回折データその場測定を行う必要がある。このような極短時間のデータ測定においては、XFELのような超高輝度光源が必要となる。

本研究では、X線回折データのストロボ撮影により、数ナノから数ミリ秒程度の時間分解能でのガス吸着その場測定技術の開発を行う。また、電子密度分布と静電ポテンシャルを求める技術や、得られた結果を可視化し、吸着分子とナノ細孔との相互作用の理解を支援するソフトウェアの開発も行う。

## 期待される成果

本研究で開発する時間分解X線回折データ測定装置により吸着過程全体を通しての構造変化を明らかにすることができる。特にXFELの極めて短いパルス幅を活かしたストロボ撮影は、**1千兆分の1秒（フェムト秒）の瞬間の像の観測を可能にする**。すなわち、ある時間の間の平均のぼやけた像ではなく、はっきりした像として、吸着過程の構造変化を観測することができるかと期待される。

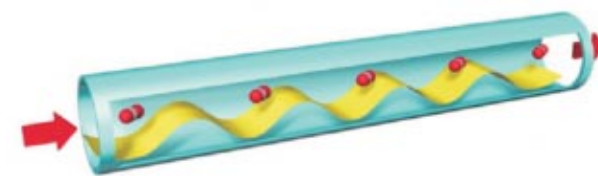


図3 ●細孔チャンネルを通過するガス分子

## 平成19年度の研究概要

X線CCDを用いてSPring-8の理研ビームラインBL19LXUにて試験実験を行った。その内容は、CCDやビームストップの位置調整、標準試料の

回折データの測定、カメラ長の導出、試料の損傷調査である。また、解析ソフトウェア環境を整備し、標準試料の回折データについて、粉末回折ビームラインで得られた結果と比較しても遜色ない解析結果が得られた。これらの検討結果に基づき、CCDや試料位置の制御装置を組み上げた。また、高速バルブを用いてガス圧を数ミリ秒で制御できるガス導入系の設計・製作を行い、来年度、ガス吸着その場測定を実施するための準備を進めている。

## 成果の社会還元

ガス分子がナノ細孔によってどのように認識され、取り込まれていくのかを連続的に観測して可視化することは、ガス分子とナノ細孔との相互作用の理解につながり、また、ガスの貯蔵や分離を始めとする機能を有する多孔性金属錯体の合理的な設計・合成に指針を与える。さらに、ガス分子整列による新規物性の発現、それを利用した新規機能性ナノ空間の創製にも発展が期待される。ガス分子は現代社会の様々な課題に広く関わっており、エネルギー（アセチレン、メタン、水素など）、環境（二酸化炭素、低分子イオウおよび窒素酸化物など）、生体（酸素、一酸化窒素など）などを始めとする様々な分野での問題解決に貢献する重要な知見を得ることができるかと期待される。

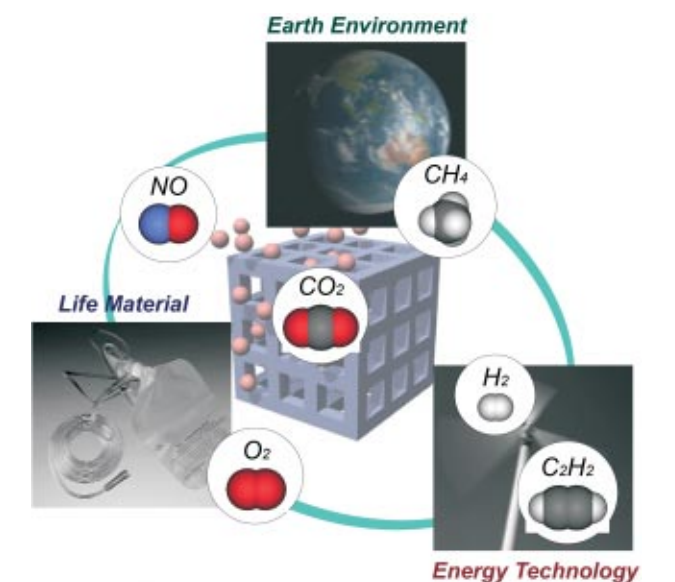


図4 ●重要な小分子気体



# 癌細胞の転写関連タンパク質の網羅的マップ構築と臨床応用

**研究代表者** 照井 康仁 (財団法人癌研究会 癌化学療法センター臨床部)  
**共同研究者** 三嶋 雄二、松阪 諭、六代 顕子 (財団法人癌研究会 癌化学療法センター臨床部)  
 オリンパスイメージングラボ (オリンパス (株))

## 研究実施背景・目的

悪性腫瘍における転写関連タンパク質の動態を網羅的に把握するために、各種転写関連タンパク質に結合するDNA、RNAおよびペプチドを含めたタンパク質を細胞内に存在しない金属元素分子と有機的に標識する技術を確立する。最終目標として、共焦点レーザー顕微鏡と比較検討し、固定細胞や生細胞における転写関連タンパク質の発現動態および構造変化をX線自由レーザーで解析し、悪性腫瘍の診断や耐性機序の解明に役立てる。

## 研究内容

### 1. 金属結合型プローブの開発に関する研究

細胞内の特定の分子(受容体、シグナル伝達分子、転写因子など)の挙動を高解像度で解析することを目的として、通常細胞内に存在しない金属元素を用いて特定の分子を標識する方法を開発する。

### 2. 金属結合型プローブを用いた

#### 標的分子標識法の開発

癌の転移機序を解明するためには、細胞運動の調節機構と血管新生機構の解明が重要であり、生体内でのこれらの現象を解明するために、in vitroで生体内に近い環境を作製し、X線自由電子レーザーを用いて経時的に高解像度ビデオ撮影できる実験系を確立する。

### 3. 転写因子関連タンパク質の層別化とプローブ作製

共焦点レーザー蛍光顕微鏡では分子の局在変化や発現変化は観察できるが転写因子の活性化や不活性化の変化は判別できない。各種転写因子関連タンパ

ク質を転写段階的に層別化し、結合DNAやペプチドを金属元素で標識してその動向を解析する。

## 期待される成果

現在の癌研究は癌細胞のマスに依るところが大きく、抗癌剤耐性などの観点からは最小単位である細胞個々の内部情報収集が望まれている。各種癌細胞における特異性と増殖は、特異的転写関連タンパク質の発現増強と活性化、局在に追うところが大きく、転写因子関連タンパク質の分子標的薬剤の臨床応用が進んでいる。癌細胞内の転写関連タンパク質の動態を網羅的に把握することは悪性腫瘍の診断や個別治療の新しい分野の開拓に繋がる。

## 平成19年度の研究概要

### 1. 金属結合型プローブの開発に関する研究

金属結合プローブ同定法の開発

### 2. 金属結合型プローブを用いた癌転移機序の解明

転写因子関連シグナルタンパク質の結合タンパク質の同定と最小単位の決定法の開発

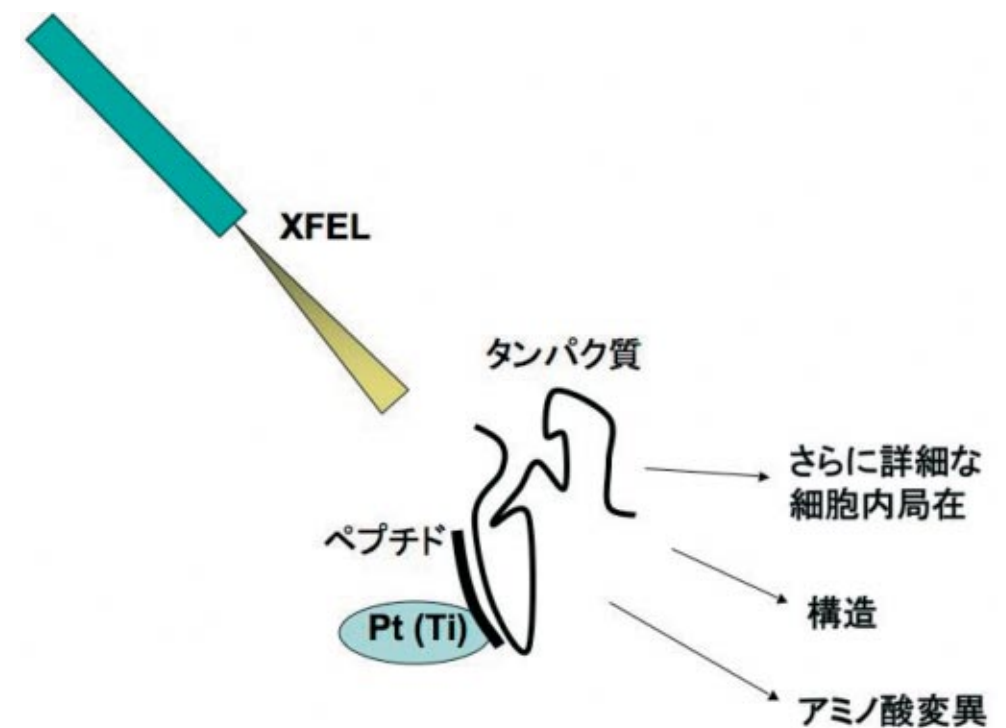
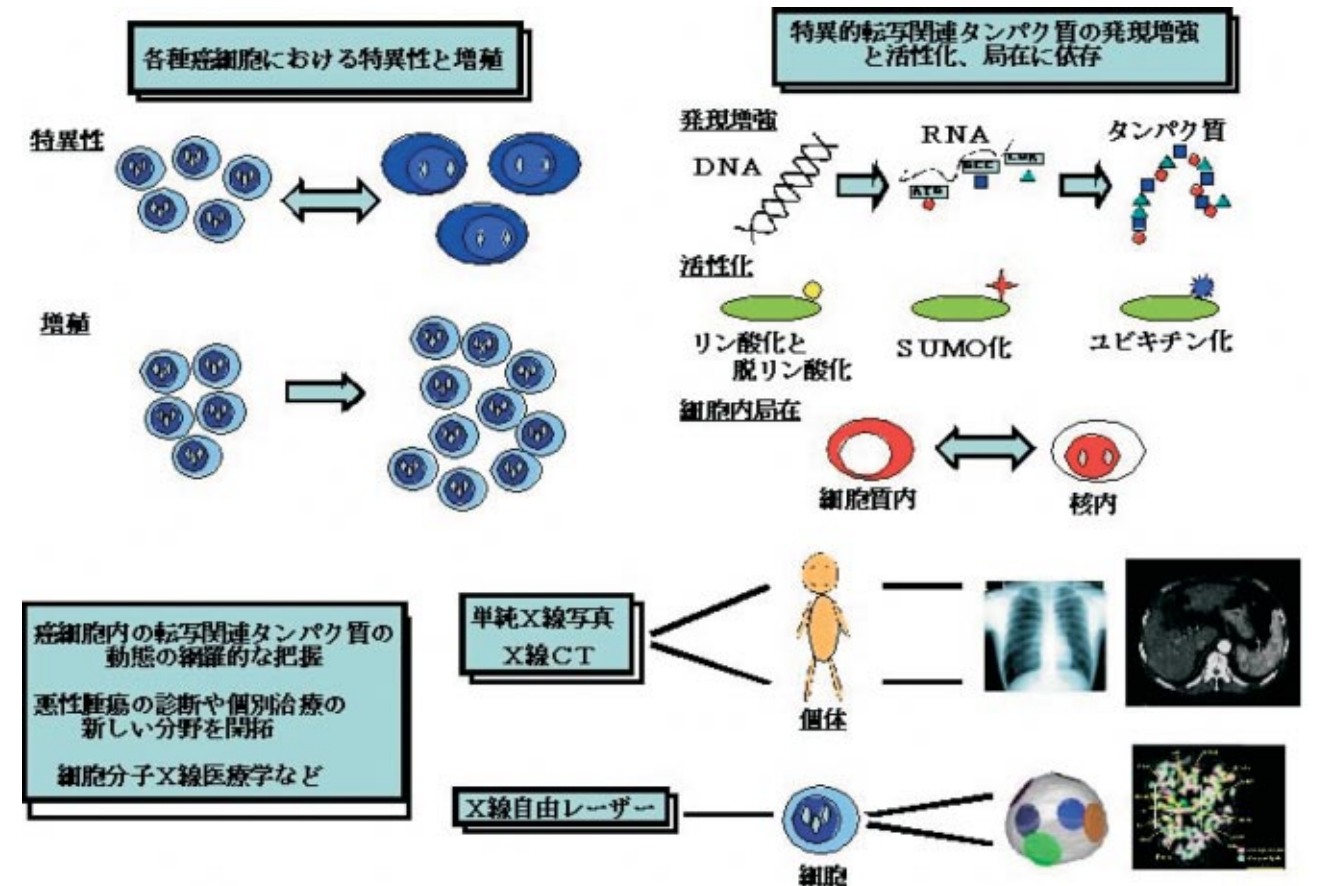
### 3. 転写因子関連タンパク質の層別化と

プローブ作製に関する研究

転写因子関連蛋白結合DNA, RNA, タンパク質の同定と最小単位の決定法の開発

## 成果の社会還元

本研究は癌の診断、治療、薬剤耐性化などの癌診療において新しい分野が開拓できることで国民に還元できる。また、タンパク質検出法や構造解析法では新しいアプローチの方法として期待できる。





# FEL 高分解能光電子イメージング装置の開発

研究代表者 鈴木 俊法 (理化学研究所)  
 共同研究者 高口 博志、小城 吉寛、西澤 潔 (理化学研究所)

## 研究実施背景・目的

分子は負の電荷を持つ電子と正の電荷を持つ原子核から構成され、電子は原子核よりも数千倍軽いいため、電子は分子内で高速に運動して原子核に力を及ぼし、分子構造を変化させる。電子運動こそが化学反応の駆動力であり、その運動状態変化を捉えれば化学反応のメカニズムを解明することができる。物質に光を照射した際に、ある特定の運動エネルギーで電子が放出される現象は、かのアインシュタインが明らかにした光電効果である。この光電効果を利用して、分子内の電子を真空中に放出させて電子運動を解析する方法が光電子分光である。

分子には数多くの電子が存在する。原子分子を支配する量子力学によれば、電子は各々のエネルギーを持ち、分子内の異なる位置に分布する。分子の化学反応性がこれら各々の電子の性質によって特徴的にもたらされることは、ノーベル化学賞を受賞した福井謙一博士が明らかにした。光電子分光法は、これらの電子を区別して観測することができる。分子から電子を放出させるためには、紫外線よりも波長の短い真空紫外光が必要となる。より波長の短い光を利用するほど、分子内に強く束縛された電子までも調べることができるようになるため研究に有利である。

理研の播磨研究所に建設されるFELは、放電管、放射光、レーザーなどの他の光源よりも圧倒的に高い輝度の光パルスを発生することができ、そのパルス幅は $10^{-13}$ 秒以下である。FELをレーザーと同期し、レーザーによって発生する可視紫外光を分子

(例えば生体分子)に照射し、光化学反応を開始させると共に、時間遅延をおいたFEL光によって分子内の様々な電子を放出させ、その分布の変化を測定することができる。これによって、化学反応を駆動する電子の役割を明らかにすることができる。

## 研究内容

本研究では、FEL光源を用いた時間分解光電子分光に最適の検出器を開発する。播磨研究所のFEL光源は1秒間に60個のパルスを発生する。現代のレーザーに比べると2桁低い。この条件で時間分解光電子分光を実現するためには、レーザーパルス一個当たりで得られる信号強度(電子)もれなく観測する必要がある。我々は分子からあらゆる方向にあらゆるエネルギーで放出される光電子を100%捉えて検出する検出器を開発する。特に、エネルギー分解能を極限まで高めるR&Dを行っている。

## 期待される成果

化学反応のメカニズムを電子運動のレベルで詳細に解明する。特に、短波長の光を用いて、複数のエネルギー状態にある電子の運動変化をリアルタイムに捉えた実験は世界的にも前例がなく、化学反応機構解明に極めて有力である。

## 平成19年度の研究概要

分子から放出される光電子を2次元検出器に投影し、画像解析から電子の3次元分布を求める技術の開発を行った。特に、2次元検出器の分解能を極限まで高める膨大な画像演算を、FELの発振周波数で

ある60Hzに同期して行うために、演算アルゴリズムを精査すると共にFPGAを用いた高速演算回路を実装した。

## 成果の社会還元

分子あるいは化学反応を電子の3次元的運動状態の変化からリアルタイムに捉えることは、化学の概念を一新し、化学教育に大きく寄与する。さらに、理研が開発しているベタフロップスコンピューターを用いた分子シミュレーションと連携することで、生命科学を含むあらゆる化学反応を計算で予測する技術の開発に大きな前進をもたらす。

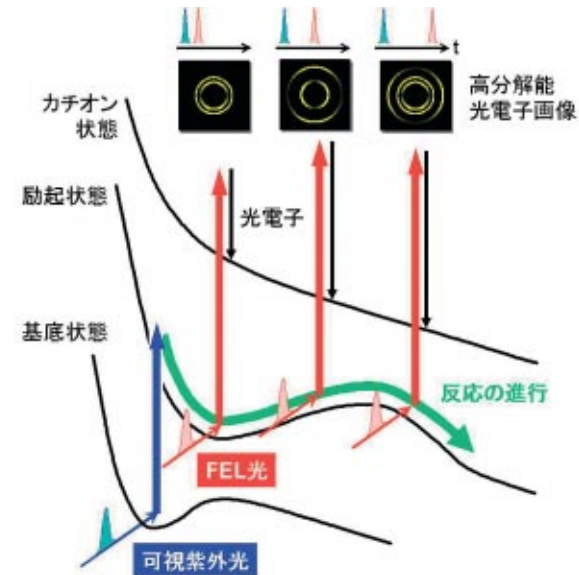


図1 ●時間分解光電子イメージングの概念図。フェムト秒レーザーからの可視紫外光で分子を基底状態から励起状態へ遷移させ、反応を開始させる。ある遅延時間後にFEL光を照射することで反応過程にある分子内の電子運動の変化を、光電子画像としてスナップショット撮影する。簡単のために単一の励起状態・カチオン状態しか示していないが、実際は分子内の様々な電子が放出されることにより、様々な運動エネルギー・角度分布に相当する光電子画像が同時に観測される。

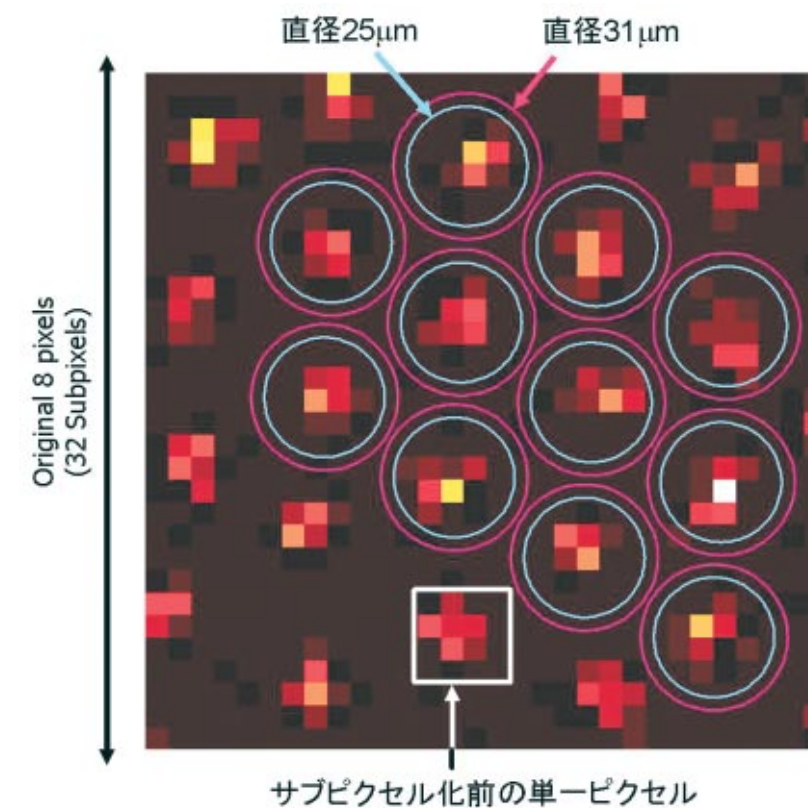


図2 ●チャンネル径25 $\mu$ m (ピッチ31 $\mu$ m)のMCP検出器に真空ゲージからの弱い光を当て、MCP背面から飛び出した電子流を蛍光スクリーンで可視化し、CCDカメラで観測、各輝点の代表点をピクセルの幅の1/4まで超解像処理を行った画像。MCPチャンネルサイズの円を重ねてみると、MCPポア構造が撮像できていることがわかる。撮像範囲(40mm)とチャンネル径(25 $\mu$ m)から換算すると、電子速度分解能( $\Delta v/v$ )は約0.13%である。



# フェムト秒精度でのタイミング 信号伝達・計測技術開発

**研究代表者** 玉作 賢治 (理化学研究所)  
**共同研究者** 大竹 雄次 (理化学研究所)  
 武者 満 (電気通信大学)  
 今井 一宏 (株式会社 光コム)

## 1. 背景・目的

建設中のX線自由電子レーザー施設では、現在の1000分の1となる100フェムト秒(1フェムト秒=1千兆分の1秒)以下の時間幅を持つ高輝度X線が利用可能となる。つまりこれまでの1000倍も高速な現象を捉えることが可能となる。現在すでにこの特性を活用した様々な新奇利用研究が提案されている。一例を挙げると、X線レーザーに同期させた別のフェムト秒赤外レーザーによって物質を刺激し、その後の状態変化をフェムト秒の時間領域で解明するなどである。

これらの研究の実現のためには、当然ながらフェムト秒の精度でタイミングを制御・計測することが必須となる。そのための共通基盤技術として(1)X線レーザーがやってくるタイミングを正確に知らせる「フェムト秒精度信号伝達」技術を開発する。しかし実際には同期させるべき赤外レーザー自身が十分な時間精度を持っていない。そこで(2)X線レーザーと外部赤外レーザーとの照射タイミングを正確に決定する「フェムト秒精度タイミング測定」技術も同時に開発する。

## 2. 内容

フェムト秒精度信号伝達装置は、全長800mに及ぶ光によるタイミング信号伝達システムである。この中でタイミング信号(加速器の基準信号)は光に変換されて利用者まで光ファイバーによって伝送される。ところが何もしないと光信号の到着時刻が時々刻々変化して、伝送されたタイミングは不正確

になってしまう。これは温度変化や振動により光ファイバーの長さが変化してしまうためである。そこでその変化量を監視して、常に逆の変化を与えることによって全長を一定に保つようにする。こうしてタイミング信号は、フェムト秒の精度を持って800m離れた利用者に届けられる。

フェムト秒精度タイミング測定装置は、X線自由電子レーザーとフェムト秒赤外レーザーとの照射タイミングを非破壊で測定する。まず2つが常に時間的に重なる程度に赤外レーザーのパルス幅を広げる。ここにX線レーザーの元となる電子ビームの時間的な位置の“しるし”を付ける。この“しるし”は素早く刻印する必要があるので、電気光学効果による偏光面の回転を利用する。フェムト秒の時間を直接測定することは出来ないため、時間的な位置情報を空間情報に変換して、外部赤外レーザーパルスと電子ビームの間の相対的な時間差を求める。こうして決定された2つのレーザーのタイミングは数値化されて利用者に提供される。

## 3. 期待される効果

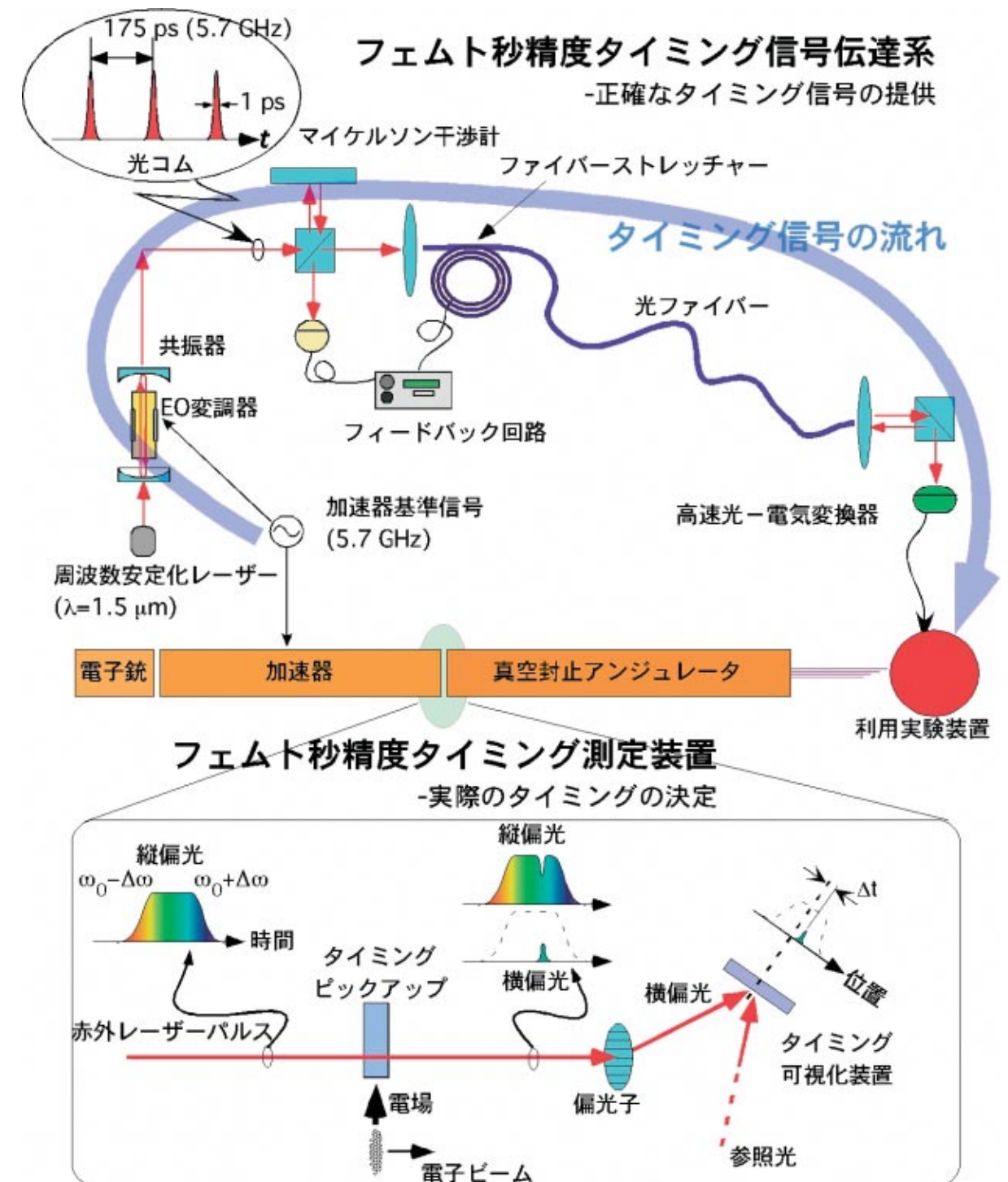
本研究開発により、外的要因によるタイミング信号の時間的変動が完全に抑えられる。この結果、長期間に渡って信頼性の高いタイミング信号を利用出来るようになる。また外部赤外レーザー自身の持つ時間揺らぎは、タイミング測定系によりその量を随時モニターしデータ処理時に補正することが可能となる。これらによってX線自由電子レーザーの持つフェムト秒領域の超短パルス性を最大限に利用出来るようになる。

## 4. 平成19年度の研究実施概要

フェムト秒精度信号伝達装置の心臓部分となる光ファイバー長のリアルタイム測定およびマイクロレベルでのファイバー長の安定化を行う。またタイミング信号を高精度で光から電気に変換する装置を開発する。フェムト秒精度タイミング測定系ではタイミングを刻印するタイミングピックアップと時間情報から空間情報に変換するタイミング可視化装置を開発する。

## 5. 成果の社会還元

フェムト秒精度タイミング伝達・計測装置は、現在提案されている様々な研究テーマ-外部レーザーポンプ-X線レーザープローブ計測、フェムト秒領域磁気スイッチング計測、熱プロセス下での高時間分解能その場観察、時分割光電子分光測定-での活用が期待される。これによって本研究成果は、例えば国民生活に役立つ機能性材料の開発を促進するなど、間接的に社会に貢献できると期待される。





# XFEL 光による分子・クラスターの構造とダイナミクス

**研究代表者** 山内 薫 (東京大学)  
**共同研究者** 柳下 明 (高エネルギー加速器研究機構) 神成 文彦 (慶應義塾大学)  
 山川 考一 (日本原子力研究開発機構) 緑川 克美 (理化学研究所)  
 中野 秀俊 (NTT 物性科学基礎研究所)

## 1. 背景、目的

理化学研究所が開発するXFELが高輝度であることを活用し、日本の持つ先端光学・技術を基盤として、先端基礎学術分野において世界をリードすることを目指している。具体的には以下の目標を定めている。

**【目標1】** 極めて輝度が高い硬X線領域のFEL光によって、分子及びクラスターのX線回折実験を行う。

さらに、レーザー光源との同期計測法を開発し、デザインされた高輝度レーザー光源と組み合わせることによって、その時間分解分析を行う。

**【目標2】** 近赤外域から真空紫外領域の広い波長域において、デザインされた先端レーザー光源を開発し、分子制御及び反応制御を行い、その過程を軟X線XFEL光源によるイオン化、または、硬X線による回折測定によって追跡する。

**【目標3】** 軟X線領域におけるXFEL光の非線形過程によるキャラクタリゼーションと軟X線領域における時間分解実験のための計測手法を開発する。

## 2. 内容

XFEL光源を用いて、分子・クラスターの構造をX線回折法によって決定し、そのダイナミクスを追跡するための基盤技術開発を行う。またプロトタイプXFEL機(P-XFEL)の特性評価のための非線形光学技術を開発するとともに、P-XFELとデザインされた先端レーザーパルスとの同期実験を行い、短波長光子場下における分子・クラスターの振る舞いを解明する(図1(a))。

## 3. 期待される成果

基盤技術として「XFEL光源の光パルスの特性評価法」(図1(b))や「イオンと電子の同時計測手法」の確立、「短波長領域で使用可能な光学素子の開発」という技術面における飛躍的な進展が期待できるばかりでなく、「分子やクラスター内における電荷分布」に関する基礎的情報、「X線領域における強光子場中の分子ダイナミクス」、「デザインされ

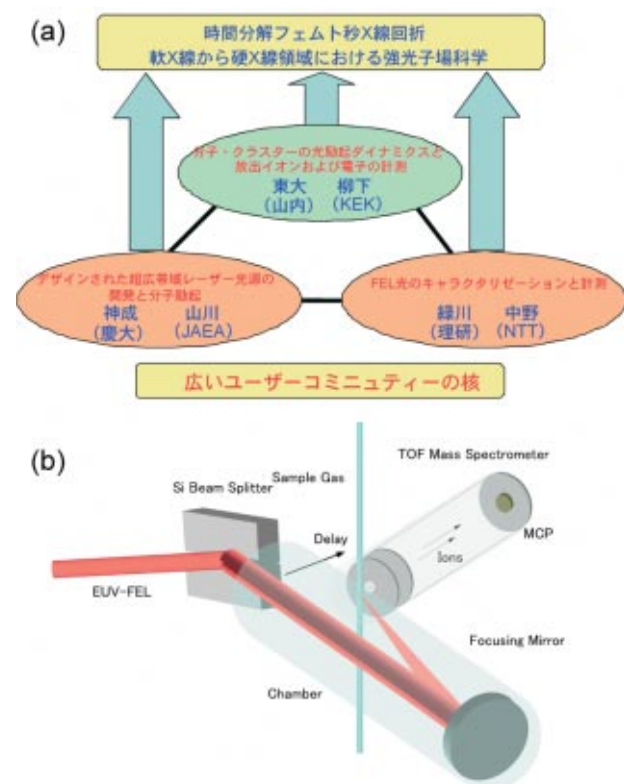


図1 ● (a) 研究目的 (b) 自己相関パルス幅計測システム

## 高輝度デュアルXFEL 超高速イメージング

分子構造変化の回折画像による 実時間追跡

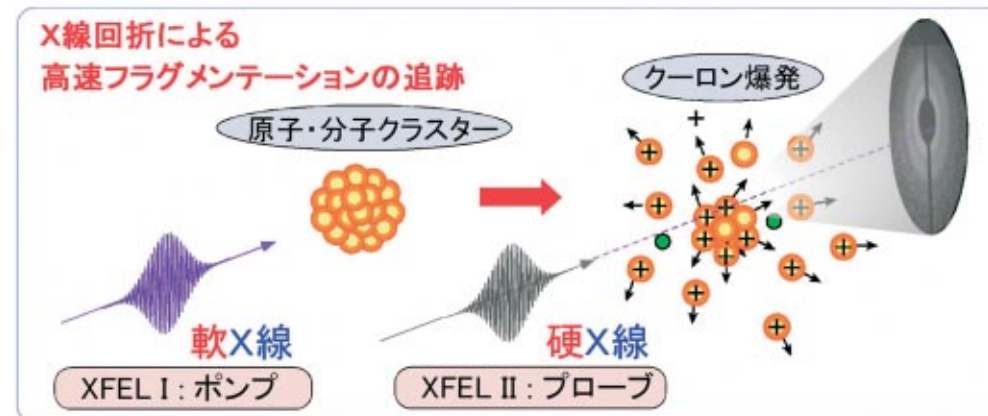
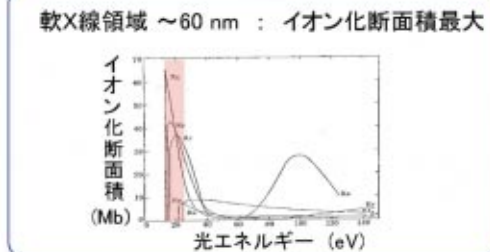


図2 ● XFELを用いた分子構造変化の回折画像による実時間追跡

た光子場と分子系の相互作用」に関する基礎データなど、基礎学術分野における研究成果を、世界に先駆けて挙げる事が可能となる事が期待される。

## 4. 平成19年度の研究概要

山内グループは緑川グループにてデザインされた自己相関計測パルス計測システムを導入した。その予備実験として、理化学研究所播磨研究所の協力を得て、P-XFEL機の出力を用いた高強度の極端紫外光による分子のイオン化実験を行った。さらに高輝度フェムト秒レーザーとFEL光との力のポンプ・プローブ計測を目指して、高出力フェムト秒レーザーシステムを移設した。柳下グループは光電子運動量画像計測装置の立ち上げを行った。神成グループ、山川グループはデザインされた先端レーザー光源の開発及びその光源を用いた予備的な実験を進めた。中野グループは短波長域における光学素子の検討及び同期システム、緑川グループは短波長高輝度光における評価システムの研究開発を行った。

## 5. 成果の社会還元

理研播磨で建設されたプロトタイプXFELおよび、建設が進められているXFELの本機の持つ特徴は、軟X線および硬X線の波長領域において、これまでとは比較にならないほど輝度の高い光を発生できることにある。実際、プロトタイプXFELの出力

光を集光すれば、55 nm付近で、 $10^{15} - 10^{16}$  W/cm<sup>2</sup>の光電場を実現することが可能となると期待される。このような強光子場を軟X線の波長領域で生成することは、現在の高輝度超短波長レーザー光によって生成された高次高調波によっても困難である。「軟X線領域における強光子場で原子や分子さらには物質系がどのように応答するか?」という問題は、人類にとって未知の領域に属するものであり、今、このプロトタイプ機によって、その問いに答えが与えられようとしているのである。そして、その第一歩は、2つ以上の光子が吸収する非線形光学過程を観測することである。このように、人類の知のフロンティアの開拓に資するだけでも、人類と社会に対して胸を張って役に立つと言えるものである。新しい知は、その先の知の地平線を照らし、新しいフロンティアに向かう道筋を示すものであり、役に立つと言い切れるものである。日本は先進国の一員であり、一般の諸外国から見れば、経済的に恵まれた環境にあることは言を待たない。今我々は、基礎研究においては、新しい技術や装置を開発したときに、「経済発展や国民生活の向上に“すぐに”役立つかどうか」をもって、その技術や装置を評価するという段階を超えて、その技術や装置が「人類の知を開拓するかどうか」をもって、「社会に還元したかどうか」を評価する段階に達しているのである。



# K・Bミラー光学系によるXFEL ナノ集光システムの開発

**研究代表者** 山内 和人 (大阪大学)  
**共同研究者** 大森 整 (理化学研究所)  
 三村 秀和 (大阪大学)

## 研究実施背景・目的

超高輝度のX線自由電子レーザー (XFEL) をさらに 100 nm 以下まで集光することによって、極めて高い光子密度を得ることができ、XFEL を用いるすべての研究で分解能、感度を向上させることが可能となる。現在、様々な光学素子によって、放射光を 100nm 以下まで集光することが実現できている。しかし、SPring-8 に比べピーク輝度が 108 倍とされている XFEL では、超高輝度 X 線による集光素子の損傷を考慮する必要がある。このため、透過型の集光素子ではなく、全反射ミラーを用いた K・B (Kirkpatrick Baez) 光学系が唯一の方法であると考えられる。本研究では XFEL を 50nm レベルで集光可能な K・B ミラー光学システムの実現を目指している。

## 研究内容

超高輝度 X 線に対して、ミラーの損傷を避けるために、ミラーによる X 線の吸収をできる限り小さくする必要がある。そのために本研究ではミラーの材質として吸収の少ない軽元素を採用している。その反面、大きな入射角では X 線を反射させることができず、集光径を現状の放射光用ミラーと同等レベルで維持するためにはミラー長を長くする必要があ

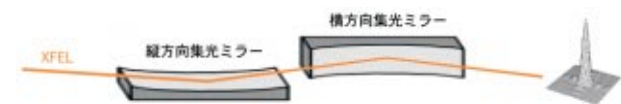


図1 ● K・Bミラー光学系によるXFEL集光の概念図

る。

本研究では超高精度な 400 mm 長尺集光ミラーと 200 mm 長尺集光ミラーを作製することで、XFEL を 50 nm レベルまで集光可能な集光システムの開発を目指している。これまで世界中で開発されてきたサブ 100nm 集光が可能な K・B 光学系の集光ミラーでは、そのミラー長さは最大でも大阪大学で作製された 100 mm 程度である。本光学系では、長さ 400 mm のミラー全面にわたって 4 nm (P-V) 以下の形状精度が必要であり、このような大面積かつ高精度なミラーを作製するためには、新たな加工、計測技術を確立する必要がある。

XFEL を集光可能な大型集光ミラー作製のために、以下に挙げる超精密加工技術と超精密計測技術を組み合わせることで、大型であるにもかかわらずスペックルフリーの集光ミラーの開発を行う。① Electrolytic In-process Dressing (ELID) 研削：理化学研究所にて大森らが担当。基板インゴットから形状精度 10nm レベルまで加工、② Elastic Emission Machining (EEM)：大阪大学にて山内らが担当。ELID 研削後の表面を 1nm レベルで形状修正、③ 傾斜角決定型ステッチング法 (RADSI)：大阪大学にて山内らが担当。 $1 \times 10^{-7}$  rad の精度で形状計測。

また、集光された XFEL を長時間安定して利用するためには、大型集光ミラーの入射角を常に最適で維持することができる新しい入射角制御技術が必要である。そのために集光ミラー自体に入射角の変化に対応して干渉縞が変化するフレネルミラーを組み込んだ複合集光ミラーの開発も同時に行う。

## 期待される成果

大型集光ミラーを採用した K・B 光学システムを開発することで、XFEL を 50 nm レベルに集光させることが可能となる。このような集光技術は XFEL の応用研究では必要不可欠であり、すべての研究分野において分解能、感度の向上が期待できる。

## 平成 19 年度の研究概要

本年度は XFEL 用ミラーの試作として、400 mm 長、焦点距離 550mm を持つ楕円ミラーを作製し、400 mm 長にわたって、P-V：2 nm の形状誤差を達成していることを確認した。SPring-8、BL29XUL に

て集光特性を評価したところ、設計上の理論集光径である 70 nm を達成したことを確認した。

## 成果の社会還元

XFEL の応用研究では医学、生物、材料などのすべての分野において革新的な研究成果が期待されている。X 線集光技術はこれら応用研究を縁の下から支えるものであり、すべての研究分野への波及効果が大きい。また、XFEL 用ミラー作製のために研究される超精密加工・計測技術は、高精度加工が要求されるすべての工業分野に応用可能である。

## ELID (Electrolytic In-process Dressing) 研削

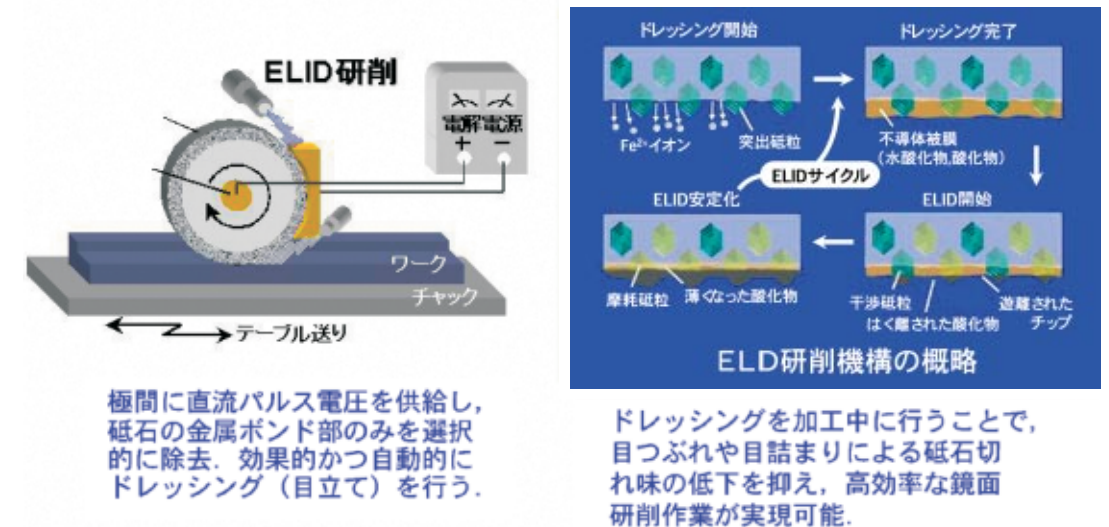


図2 ● ELID 研削の概念

## EEM (Elastic Emission Machining)

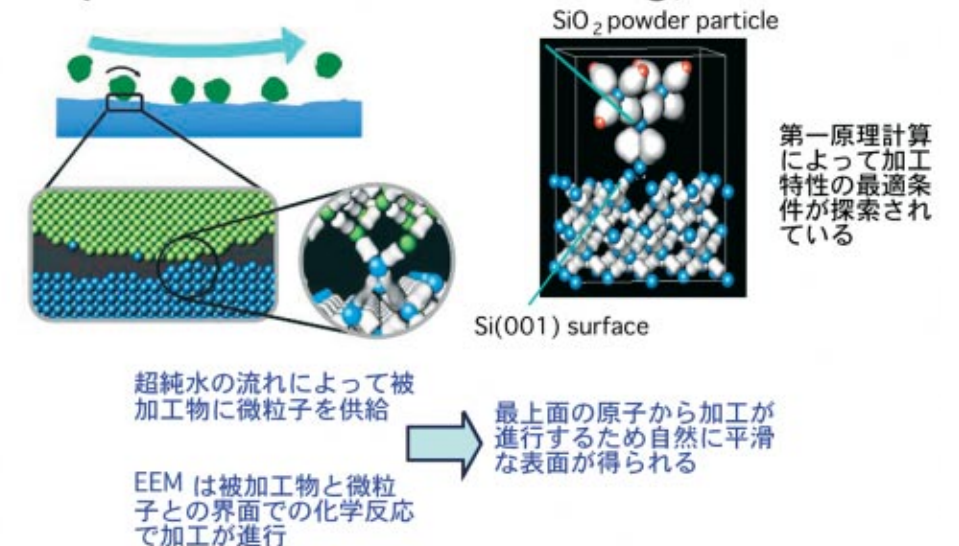


図3 ● EEM の概念



# コヒーレント散乱による材料科学現象 可視化のための基盤技術開発

**研究代表者** 松原 英一郎 (京都大学)  
**共同研究者** 西野 吉則 (理化学研究所播磨研究所)  
 香村 芳樹 (理化学研究所播磨研究所)  
 高橋 幸生 (大阪大学)

## 1. 背景・目的

高層ビルや橋梁などの大型構造部材、鉄鋼や非鉄などの大型製造機械、自動車や飛行機や電車車両などの運搬用車用部材、パネルディスプレイや大型冷蔵庫などの家電部品、携帯電話やノートパソコンなどの小型電子部品など、我々の社会を支えるすべての材料部品の変形・破壊挙動を明らかにし、予測技術確立するためには、サブミクロンスケール(1000万~1億分の1メートル)での組織やひずみを明らかにすることが極めて重要であり有効であることはよく知られてきた。現在、電子顕微鏡技術やX線回折技術などの優れた材料評価イメージング技

術やモデル化技術が存在するが、このサブミクロンスケールの領域はこれらの既存技術にとって解析が困難な空白の領域である。

コヒーレント散乱イメージング法(X線回折顕微鏡法)は、X線本来の性質である透過能とコヒーレント回折の高い干渉性を活用して、ミクロンスケール(100万分の1メートル)物体中の介在物の3次元形態をナノオーダー(10億分の1メートル)の空間分解能で可視化できる新しい材料評価技術であり、既存の優れた材料評価イメージング技術を補完できる新しい評価技術である。我々は、これまで主に生体材料やたんぱく物質の構造解析に利用されてきたこのコヒーレント散乱イメージング法に着目し、既存の材料評価技術の空白の領域を埋める新材料評価技術を開発することを目的に、理化学研究所播磨研究所と共同してX線自由電子レーザーを用いたコヒーレント散乱イメージング法(X線回折顕微鏡法)による超高空間分解能三次元構造の可視化技術を実現するための基盤技術開発を行うことを目的とする。

## 2. 内容

X線自由電子レーザーを活用したコヒーレント散乱イメージング法(X線回折顕微鏡法)実現のために、以下に示す基盤技術開発を実施する(参照、図1)。

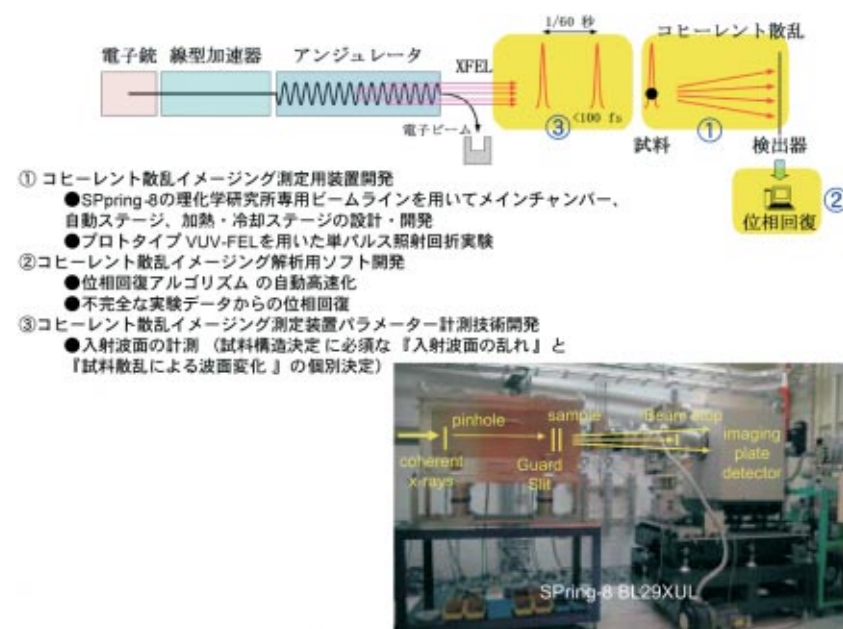


図1 ●コヒーレント散乱による材料科学現象可視化のための基盤技術開発研究内容の説明

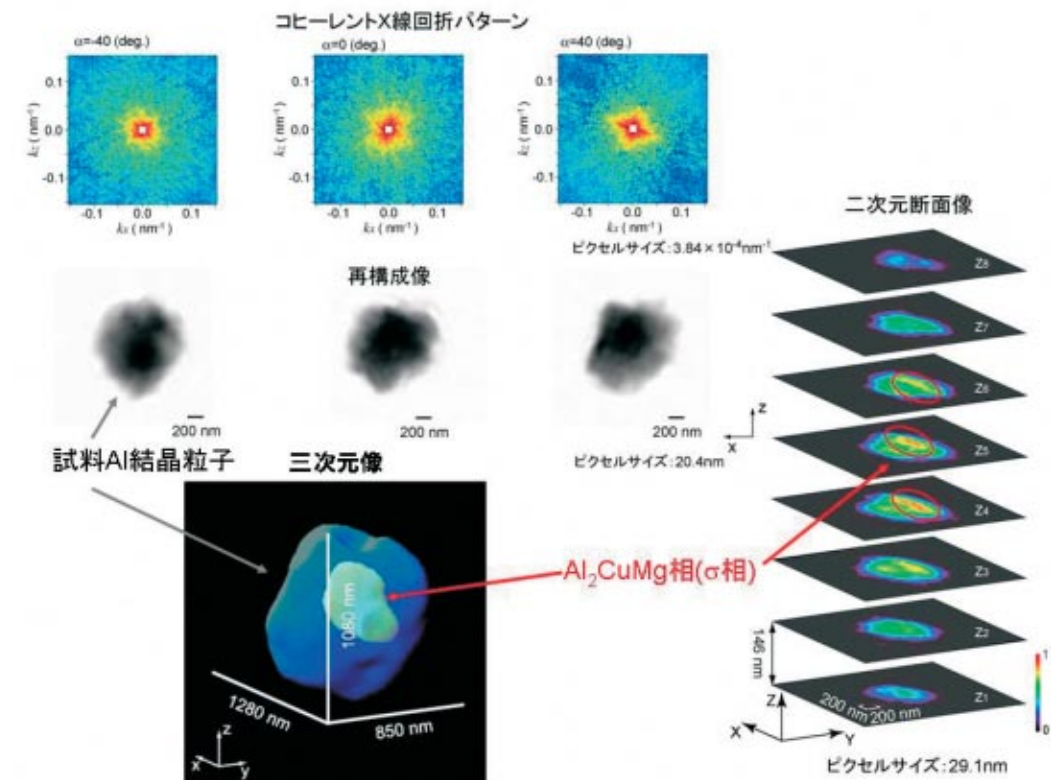


図2 ●コヒーレント散乱イメージング法で観察されたアルミ合金中の介在物3次元像の例

## 1. コヒーレント散乱イメージング測定装置開発

- ① X線自由電子レーザーを用いたコヒーレント散乱イメージング実験を効果的に行うために、SPpring-8の理化学研究所専用ビームラインを用いてメインチャンバー、自動ステージ、加熱・冷却ステージの設計・開発を実施する。
- ② X線自由電子レーザーでの測定実現に向けた鍵となるプロトタイプ真空紫外自由電子レーザー(VUV FEL)を用いたコヒーレント散乱イメージング実験に向けた機器開発を実施する。

## 2. コヒーレント散乱イメージング解析用ソフト開発

- ① コヒーレント散乱から得られるスペックルパターンからコヒーレントX線が照射されている試料部分のイメージングを得る場合に用いる位相回復法の自動高速化は、X線自由電子レーザーで得られる大量のデータ処理に不可欠なプログラム開発である。
- ② 限られたコヒーレント散乱情報から試料の高分解能像を結像させるための新しい位相回復法「超解像法」を開発する。

## 3. コヒーレント散乱イメージング測定装置パラメータ計測技術開発

- ① 得られた回折パターンの位相回復において不可欠な入射波の空間コヒーレンスの計測評価のため、ダブルピンホールやヤングスリットを用いた干渉実験技術確立する。それに基づいて、開口より大きい試料の複素透過率分布計測の精密化、装置の高度化を進め、各種試料の計測を実施する。

## 3. 期待される効果

本研究によりメゾ材料組織の経時変化、単結晶中のひずみ、材料中の結晶粒のイメージング基盤技術開発(実測例、図2)などを実施し、材料科学分野におけるX線自由電子レーザーを用いたコヒーレント散乱イメージング法の確立により、先にも述べたように既存の電子顕微鏡観察技術などの優れた材料内部組織のイメージング技術の強力な補完技術が確立する。これにより、材料組織形成や変形・破壊の過程の理解が飛躍的に進み、材料寿命向上、材料信頼性確保など社会基盤の安全・安心確保の研究の飛躍的向上が期待できる。



# 高エネルギー密度物性を利用した X線光学研究

**研究代表者** 米田 仁紀 (電気通信大学 レーザー新世代研究センター)  
**共同研究者** 近藤 公伯、兒玉 了祐 (大阪大学)  
 湯上 登 (宇都宮大学)  
 北村 光 (京都大学)

## 1. 研究の目的

本研究では、これまでのX線や高強度のレーザー光ではなし得なかった、高いエネルギー密度を保ちながら、固体の結晶が持つべき秩序性を保った物質状態を作り上げて、その特性を評価するとともに、新しい次世代のX線光学素子を開発しようとするものである。現在計画されているX線自由電子レーザー(XFEL)は、エネルギー広がりが少なく( $10^{-4}$ )、数keV光子エネルギーを持ち、100fs以下の高輝度

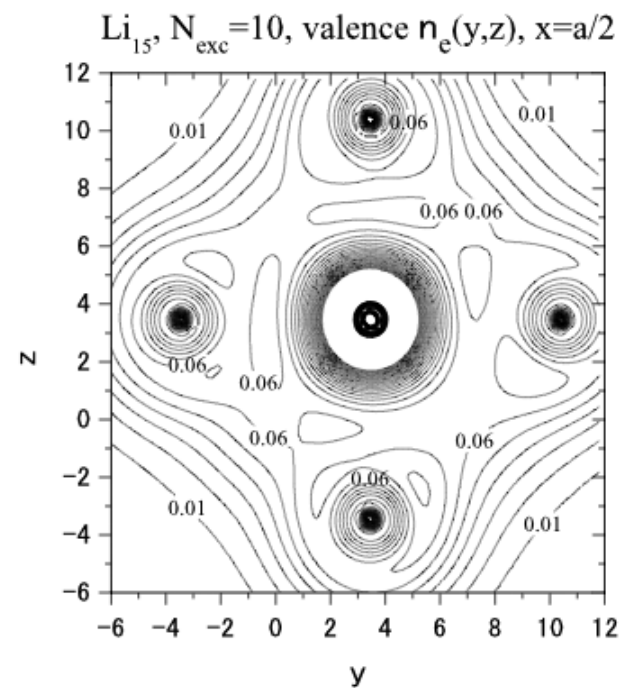


図1 ● Li 15正四面体クラスタにおける、 $(1s \rightarrow 2s)^{10}$ の励起状態での電子状態 中央の原子の周りが特異的に“空乏”している。

光源であり、人類が初めて持つ波長可変のX線レーザーとなる。XFELは、従来のインコヒーレントX線と比較すれば格段の差があるものの、理想的なレーザー光源としては、まだ多くの高精度化できる可能性を有している。例えば、近赤外光のチタンサファイアレーザーを用いた研究では、数fsの光が発生可能であるが、これは光の振動周期で数サイクルとなり、いわゆるフーリエ限界に到達している。一方、keVのX線では、その振動周期は1as ( $10^{-18}$ s)を切っており、100fsのパルス幅内に $10^5$ もの振動が残っている。すなわち光としては原理面には簡単に短くなるし、周波数幅対パルス幅でも100倍程度の縦モードがあり、パルス幅内で100個程度の切れ切れのパルス列が存在している状況になっていることがわかる。XFEL発生研究では、注入動機等を使ってこれら問題を改善することが計画されているが、本研究では、そのような高強度のX線により照射され作られた“ホロー原子”固体により、XFELレーザー励起X線レーザーや超高速スイッチング素子、変調素子、モードクリーナーなど一般のレーザーで用いられている素子と同様な機能をもった能動素子をX線領域で開発し、XFELに応用することを目的としている。

## 2. 研究内容

本研究では、以下の3つのサブテーマを設定している。

- 1) 高強度X線内殻イオン化固体状態でのエネルギー緩和過程の研究
- 2) 内殻イオン化されたホロー原子固体を利用した

新しい光学素子の開発

- 3) 内殻イオン化電離面の進行状態の予測および軸上進行波励起利得レーザーの最適化

## 3. 期待される成果

この研究プロジェクトでは、新しい物質状態の科学という学術的な成果を得るだけでなく、さらにXFELへの応用として、新しいX線光学を生み出そうとしている。この中には、可飽和吸収体作用を持たせてX線パルスを短縮化するなど、現在の物理でも予測が精度よく行えるものもあるが、ホロー固体原子構造そのものをX線領域でのフォトニック結晶のように取り扱う素子といった大きな挑戦も含まれている。

## 4. 平成19年度の研究概要

本研究は、XFELでの実験において必要な超短パルス広帯域プローブ光源の開発と、XFEL照射時の物質状態を記述する物理モデル構築、さらにその定量性を検証するための深紫外レーザーやVUVレーザーを用いた相互作用実験からなる。物理モデル構築においてはクラスタ状でのX線による内殻励起状

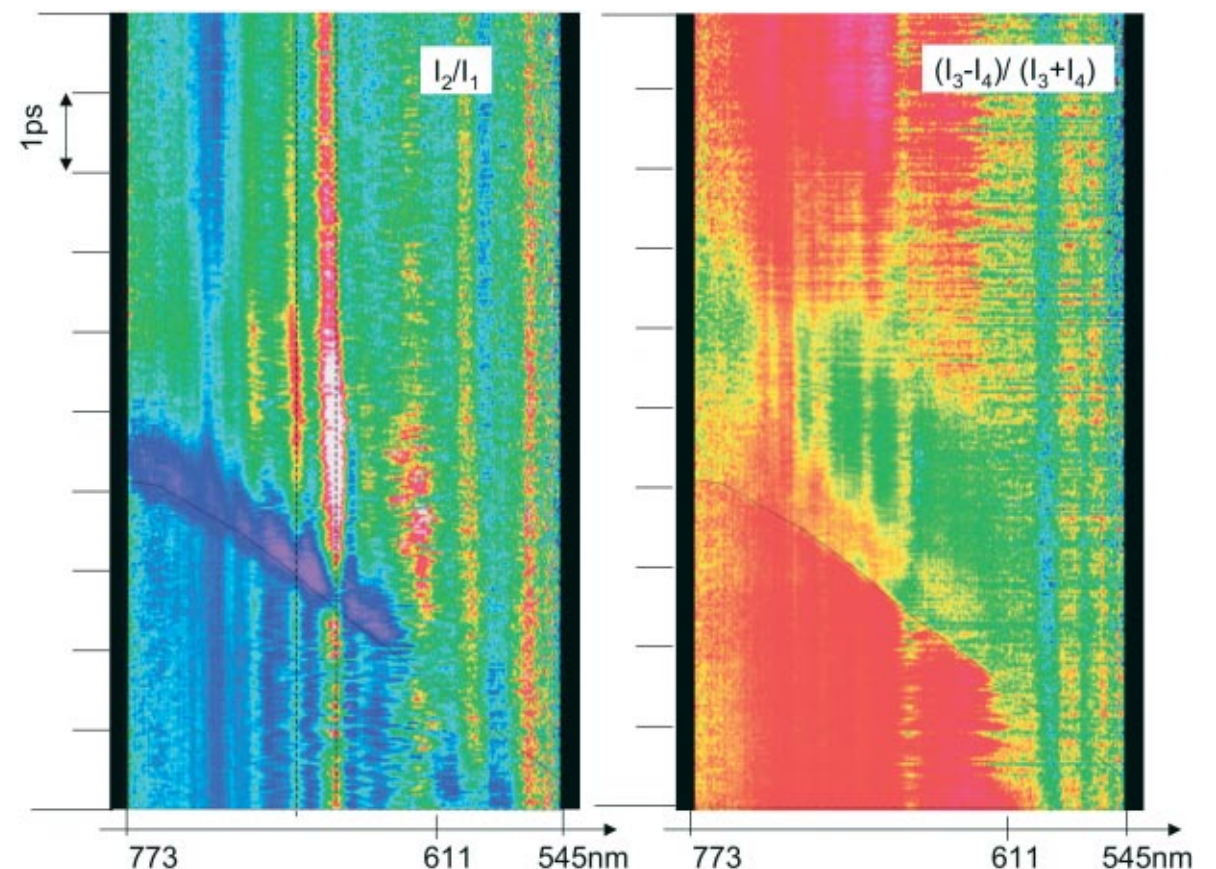


図2 ● 深紫外光ポンプ-広帯域光プローブでのタングステンの固体-プラズマ中間状態の観測例 偏光解析データになっていて中央の点線が加熱開始時間

態の電子状態を再現できるモデルを開発し(図1)、実験データによる吸収バンドエッジ変化と定量比較が行えるようになってきた。広帯域プローブ計測システムについても、深紫外レーザーポンプによる計測が可能などところまで完成し、図2に見られるように、金属の固体-プラズマ中間状態での特異な状態をタングステンで観測することに成功している。

## 5. 成果の社会還元

この研究では、比較的簡単にXFELの短パルス化が行えるため、他分野の動的構造変化観測などに大きく寄与することができる。さらに、この研究で開発される物理モデルは、天文現象における高輻射下での物質状態と共通の物理が有るので、高温高密度天体の物理研究に対し、実験により裏打ちされたモデルを部分的に提供することができる。また、このような高エネルギー密度状態は、高いフラックスの光子、粒子ビームを制御することが可能だ。これらは、現在のレーザーや高出力粒子ビーム等の桁違いのダウンサイジングができる素子を構成する素材を提供することにもつながると思われる。







# 生体単粒子解析用クライオ試料固定照射装置の開発（どのようにして小さな生体分子や生体材料粒子をX線レーザーで見るのか？）

**研究代表者** 中迫 雅由（慶應義塾大学 理工学部）

**共同研究者** 白濱 圭也（慶應義塾大学 理工学部）

山本 雅貴、西野 吉則（理化学研究所 播磨研究所 放射光科学総合研究センター）

前島 一博（理化学研究所中央研究所）

難波 啓一、今田 勝巳（大阪大学・大学院生命機能研究科）

## 研究実施背景・目的

生命体の基本単位である細胞の中で営まれている生命活動の素過程を、分子のレベルで読み解くためには、遺伝子産物がどんな格好で、何時どこに現れ、如何にして機能するのかを広い時間・空間で測定しなければならない。X線自由電子レーザー（XFEL）のバイオサイエンス分野利用では、百ナノメートル～ミクロンサイズの巨大超分子複合体や細胞内小器官など、結晶化が絶望的または原理的に不可能な生体非晶物体の立体構造を、ナノ～オングストローム分解能で可視化する生体単粒子立体構造解析の可能性が高まっており、生命科学の難問に迫れるのではないかと、大きな期待が寄せられているところである。

## 研究内容

X線自由電子レーザーは、これまでに人類が手にしたことのない全く新しい光であり、その利用には、現在の科学計測技術を動員した測定技術開発が必要である。XFEL単粒子構造解析では、網羅的に収集した生体非晶粒子の三次元スペックル散乱パターンからオーバーサンプリング法と位相回復アルゴリズムを用いて像回復する。このため、本課題では、百ナノメートル～ミクロンサイズ生体粒子を操作してXFEL照射野に効率的に導入することを可能とする生体単粒子解析用クライオ試料固定照射装置を開発し、XFEL照射実験技術・解析技術の確立を目指している。

## 期待される成果

XFELによる巨大超分子複合体や細胞内小器官な

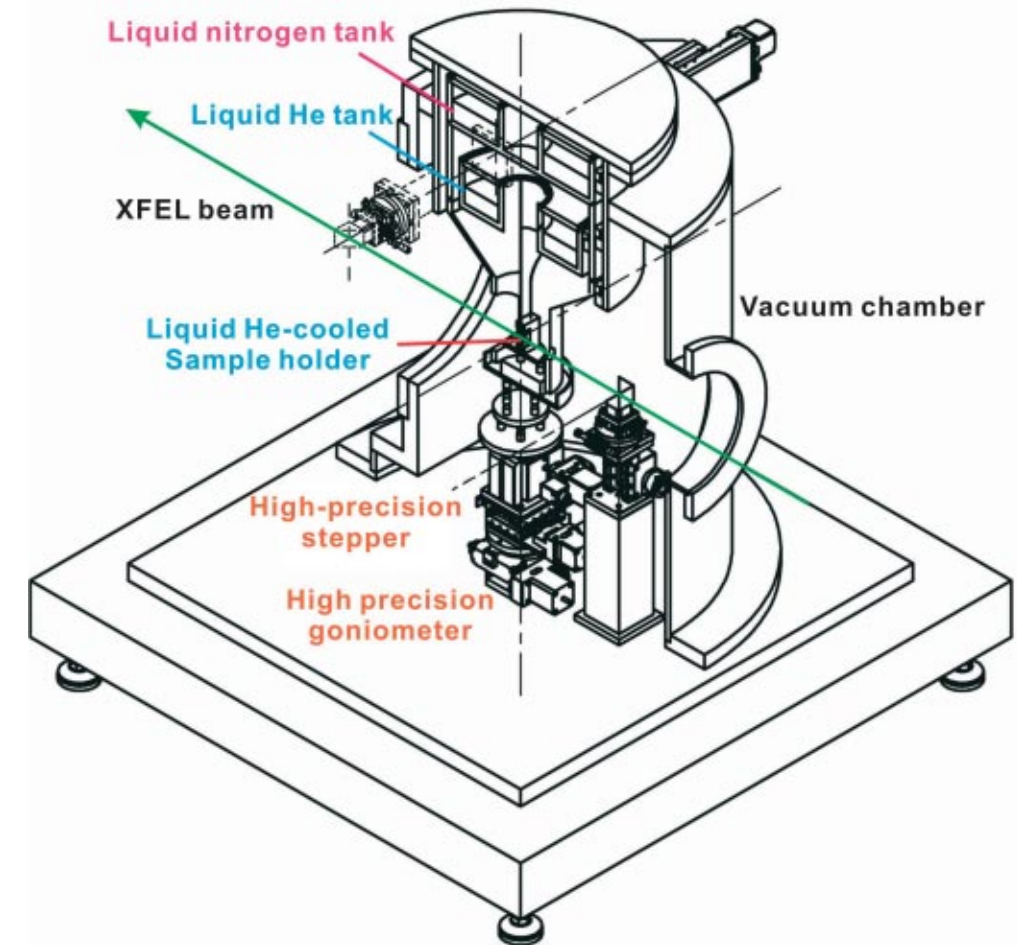
どの生体単粒子構造解析は、細胞内の生命現象理解に欠かせない分子集合体の相互作用形態や生理学的事象について高い空間分解能で情報を提供し、生物学に予期しえない進展をもたらす可能性が高い。また、巨大超分子複合体の立体構造や動作機構を高精度で明らかにすれば、次世代ナノマシン創生への波及が期待される。

## 平成19年度の研究概要

クライオ試料固定照射装置を設計・製作中である（図参照）。装置は、高精度ステッパー、ゴニオメーター、試料位置測定装置、液体ヘリウム冷却装置で構成される。また、クライオ試料固定照射装置を搭載する精密定盤について、これまでに開発されたSPring-8の光学定盤の動作・振動解析などに基き、仕様を策定中である。3年後のXFEL利用実験に向けて、染色体の部分干渉性X線を利用した回折X線顕微鏡実験と構造解析を実施している。

## 成果の社会還元

例えば、細胞の中には沢山の機能性リボ核酸（RNA）が存在することが理化学研究所ゲノム科学総合センターで明らかにされたが、現在の技術では、これら機能性リボ核酸がいつ何処で何をしているのかを調べることができない。X線自由電子レーザーを用いた夢の測定として、細胞の中での機能性RNAの分子動態観察が挙げられる。さらに進めば、細胞の分子動態測定に基づく病態診断も視野に入るかもしれない。



図●開発中のクライオ試料固定照射装置



# FEL 励起反応追跡のための電子・イオン運動量多重計測

研究代表者 上田 潔 (東北大学)  
 共同研究者 Georg Pruemper (東北大学)  
 齊藤 則生 (産総研)

## 1. 背景、目的

極短波長超短パルス大出力自由電子レーザー (FEL) による原子・分子・クラスターのコヒーレントな励起と続いて起こる反応・緩和のダイナミクスを研究するための新たな電子・イオン運動量多重計測装置を開発することを目的としている。

FEL を用いると、1 個の原子あるいは分子の中の複数の電子を同時に励起・イオン化したり、クラスター内の複数の原子・分子を同時に励起・イオン化するというコヒーレントな多重励起が可能となる。このようなコヒーレント多重励起の理論的な予測はあっても、これまでは光源がなかったため、ほ

とんど観測されていない。また、このようにして生成した特異な励起状態の反応と緩和のダイナミクスの研究はほとんど前人未達の領域である。SPring-8 の FEL によって、われわれはまさにコヒーレント光源による原子・分子・クラスターの電子のコヒーレント多重励起とその後の反応と緩和のダイナミクスを研究するチャンスを得ることになる。

本研究開発では、FEL のシングルショットで生成した複数の電子とさまざまなイオンのエネルギー分布と放出方向角度分布、つまり運動量分布をすべて同時に測定できる装置を開発する。さらに、SPring-8 の FEL プロトタイプを光源として、希ガス原子、2 原子分子、希ガス混合クラスターの多光子多重励

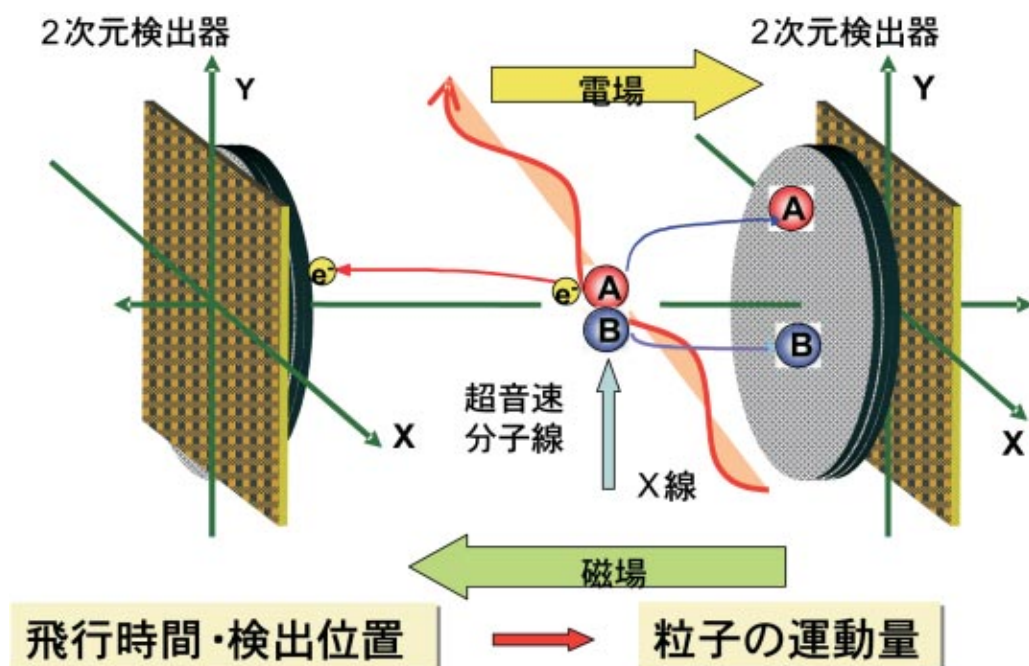


図1 ●電子・イオン運動量多重計測装置の概念図

起を行い、生成する複数の電子とイオンの運動量を、本装置を用いて同時に計測する。この実験により、VUV 領域での理論的予測と比較検証しうる実験結果を示すことにより、XFEL 実験を想定した理論の発展を促すとともに、本装置の有効性を示し、XFEL を用いた研究に備える。

## 2. 内容

FEL を光源とする原子・分子・クラスターのコヒーレント多重励起とその後の反応・緩和のダイナミクスを解明するために、高速デジタルタイザを用いた新たな計測システムを構築する。さらに、SPring-8 のプロトタイプ VUVFEL を用いた実験を遂行し、理論的予測を検証しうる実験結果を公表する。

各々の荷電粒子の3次元運動量を決定する手法としては、2次元検出器を用いて荷電粒子の検出時間と検出位置を記録し、運動量に変換する手法が知られている。しかし、現在の方法では、多数の荷電粒子が同時に検出器に到着すると個々の信号に分離することができず、1 光吸収事象当たりの検出できる荷電粒子の個数にも制限がある。FEL 励起では、シングルショットで複数の原子・分子・クラスター粒子の多重イオン化を生じさせ、その結果、多数の電子とイオンを同時に生成することになる。このため、現在の電子・イオン運動量多重計測システムをそのまま用いることはできない。

本研究開発では、これらの問題点を解決し、個々の荷電粒子の検出時間と検出位置を決定するために、2次元検出器からの信号 (アナログ波形) をそのままデジタル化してコンピュータに取り込む。コンピュータに取り込んだアナログ波形信号を解析することによって、個々の荷電粒子の検出時間と検出位置を求める。この手法により、原理的にデッドタイムがゼロで検出信号数の制限のない計測を実現する。さらに、本研究開発で試作する電子・イオン運動量多重計測装置を、SPring-8 の FEL プロトタイプを光源とする実験に用い、本装置が原子・分子・ク

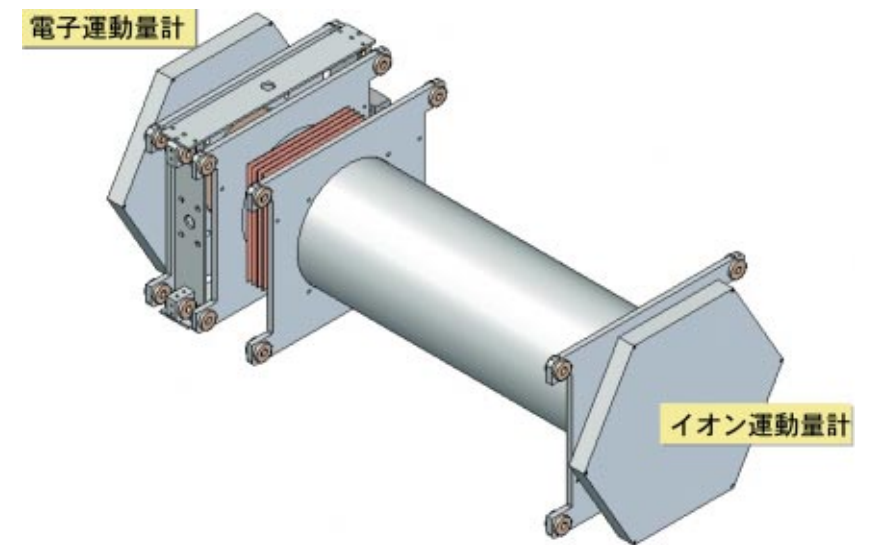


図2 ●新たに試作する電子・イオン運動量多重計測装置

ラスターのコヒーレント多重励起とその後の反応・緩和のダイナミクスの研究に有効であることを示す。

## 3. 期待される成果

本研究開発による新たな計測システムの構築は、FEL を用いた一連の気相実験、例えば、サイズを選別した金属クラスター、水素結合クラスター、電子スプレー法で気化した DNA ・生体分子やその水和クラスターをターゲットとした FEL コヒーレント励起・イオン化と反応・緩和ダイナミクスの研究を可能とする。さらには FEL 励起によるナノクラスターからの極低温プラズマ中多価イオン生成あるいはマイクロクラスターからのプラズマ結晶生成のその場観察にも用いることができると期待される。

## 4. 平成19年度の研究概要

平成19年度に関しては、上田と Pruemper が、東北大学で、2次元検出器を用いた電子とイオンの運動量多重計測システムを開発し、齊藤が、産業技術総合研究所で、アナログ波形信号のデジタル化システムおよび波形信号の解析ソフトウェアを開発する。それぞれで開発したシステムを東北大学で結合させてプロトタイプの電子・イオン運動量多重計測装置を構築し、フェムト秒レーザーを用いて装置全体の動作確認を行った後、SPring-8 の FEL プロトタイプを用いて予備実験を行う。



# 蛋白質単粒子解析用液体・分子ビーム生成装置の開発

**研究代表者** 中嶋 敦 (慶應義塾大学)  
**共同研究者** 真船 文隆 (東京大学)  
 堂前 直 (理化学研究所)  
 国島 直樹 (理化学研究所)  
 内藤 久志 (理化学研究所)

## 1. 背景、目的

X線自由電子レーザー（以下、XFEL）のバイオサイエンス分野利用では、膜蛋白質のようにX線結晶構造解析が極めて困難な蛋白質やその集合体の立体構造を、結晶化を経ることなしにオングストローム分解能で可視化する単粒子立体構造解析に大きな期待が寄せられている。数十ナノメートルサイズ蛋白質分子の単粒子立体構造解析は、XFELパルスビ

液滴ノズル駆動装置のための予備実験概要図

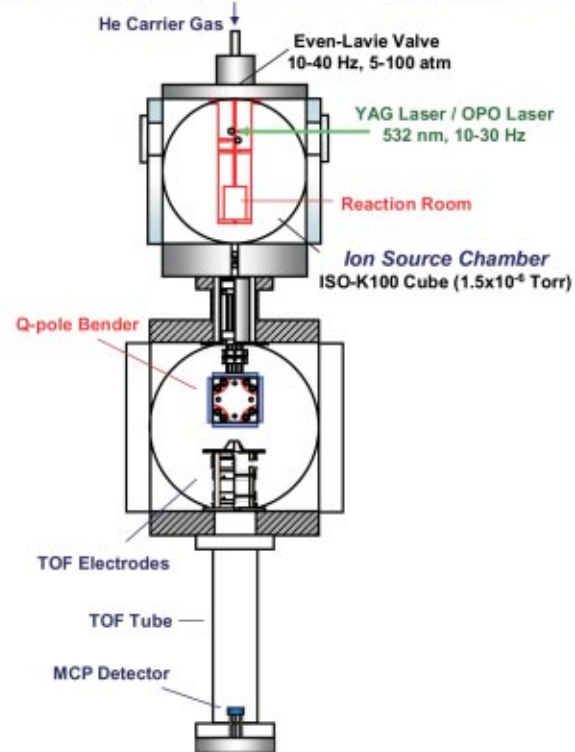


図1 ●レーザー照射によるイオン生成とその質量分析装置図

ームを試料粒子に照射して、粒子の三次元再構成スペックル散乱パターンから像回復を行う。また、蛋白質分子はXFELパルス照射によって多数のスペックル散乱パターンを短時間で取得するには、XFELパルスに同期して試料分子を照射野へ確実に導入する必要がある。本研究課題では、上記実験を可能とする“蛋白質単粒子解析用液体・分子ビーム生成装置”として、試料粒子を飛翔させてFELパルスと衝突させる装置を開発し、プロトタイプFELにおいてXFEL利用想定実験を通じて問題点を精査しながら、実機利用に繋げることを目的としている。

## 2. 研究内容

本研究では、“蛋白質単粒子解析用液体・分子ビーム生成装置”を開発し、XFELの60Hzパルスに対応できる高効率な蛋白質分子の単粒子構造解析実験の実現を目指す。この装置は、クラスター科学で発展してきた液体ビーム作成技術や質量分析の試料作成技術を基盤とし、蛋白質水溶液試料を微細な液体ビーム加工や、レーザー蒸発法による分子ビーム作成する技術の高度化によって、XFELパルスに同期した分子の照射位置導入を可能とする。装置開発では、試料粒子を非破壊かつ単粒子として飛翔させる装置（試料粒子飛翔型照射装置）を、飛行時間型高感度質量分析法と超高压ガスパルス噴出技術に液体ビーム技術を組み合わせて開発する。

## 3. 期待される効果

結晶構造解析が困難または原理的に不可能な蛋白質分子やその集合体のXFEL単粒子構造解析は、EU

や米国XFEL計画においても主要テーマとして取り上げられている。しかし、難しいとされる蛋白質分子の液体・分子ビーム作成方法については、その検討が緒に付いたばかりである。我国のXFELではパルス間隔が60 Hzであり、単粒子解析に要求されるスペックル散乱パターン数を鑑みた場合、高い歩留まりで試料にXFELビームを照射する必要がある、XFEL実機に特化した装置の開発が不可欠であると考えられる。本課題で開発する“液体・分子ビーム生成装置”は、研究代表者らが独自に開発した世界先端実験技術を展開・高度化することから、諸外国にも波及する測定技術を提案することにつながると期待される。

## 4. 平成19年度の研究概要

蛋白質溶液試料からビームを生成するための要素技術として、液滴生成ノズルの大気下の駆動実験を行ない、その技術を組み込んだ真空装置の製作設計を完了した。また、高压超短パルスバルブを用いたパルスビーム生成条件と、飛行時間型質量分析の加速部設計の最適化のために、のような装置で最適化と評価を行った。イオン生成には、これまでの実績があるバナジウム金属とベンゼンとの錯体を用い、高压超短パルスバルブの応答に対するレーザー照射のタイミングの許容範囲と、下図のような飛行時間分析用加速部の性能評価を行った。その結果、図2のような質量スペクトルを観測し、(1) レーザー照射によるイオン生成時間幅が拡大すること、(2) 同軸方向への直線引き出しでも、20 cmの飛行距離で質量分解能  $m/\Delta m$  が200に達し、従来法の約2倍の

Mass Spectra for V-Benzene Complex Ions

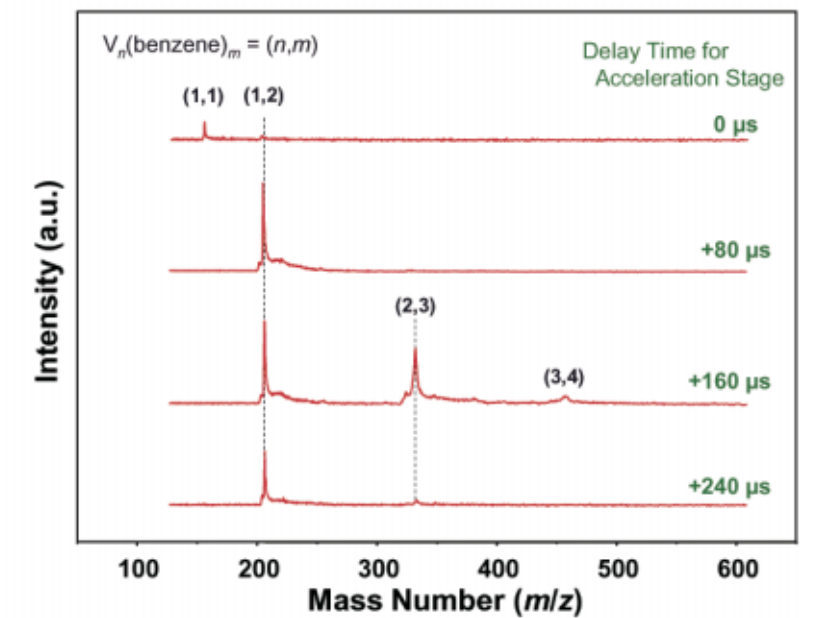


図2 ●バナジウム金属とベンゼンの飛行時間型質量スペクトル

質量分解能を有すること、の2点を明らかにした。本研究で試作した加速部は、次年度の長距離飛行管での高質量分解能化に寄与するものと期待される。

## 5. 成果の社会還元

タンパク3000プロジェクトが終了しようとする現在においても、多くの病変に関わる生体膜結合性蛋白質の結晶構造解析が依然として困難な状況にある。治療薬の多くが細胞表面に露出した膜蛋白質をターゲットとしていることから、膜蛋白質の立体構造解析は国内創薬事業の発展にも不可欠である。本申請で開発する装置によって単粒子解析が現実のものとなれば、結晶化を経ない膜蛋白質の構造解析が進展し、創薬・医療分野への多大な波及が期待される。同時に、試料の取り扱いについて制限が多い蛋白質分子の液体・分子ビーム制御技術が確立されれば、物理化学分野でも期待されている非晶試料単粒子構造解析への転用にも波及すると期待される。



# FEL 多元分光を用いたナノ構造体の電荷移動ダイナミクス

研究代表者 八尾 誠 (京都大学)  
共同研究者 永谷 清信 (京都大学)

## 1. 背景、目的

X線の伝播を人間の歩行に例えると、XFEL (X線自由電子レーザー) は軍隊の行進のようなもので、力強く (高輝度) て足並みも揃っている (干渉性)。これを利用して、結晶化していない自然な状態にある蛋白質の構造解析などが計画されている。本研究の目的は、XFEL光が物質に入射したときに、そもそも何が起こるか、その電子素過程について検討を加えることである。このような知見により、既に計

画されている実験のより効率的な実施や、現時点では想定されていない潜在的な利用法の発掘に役立つと考えている。

## 2. 内容

XFELを利用する実験の基本的なスタイルは、微量の試料を真空中に噴射させ、それにX線を狙い撃ちし、その結果として生じる現象を調べることである (図1参照)。本研究では、上述の素過程を実験的に調べるための要素技術開発を行う。すなわち、

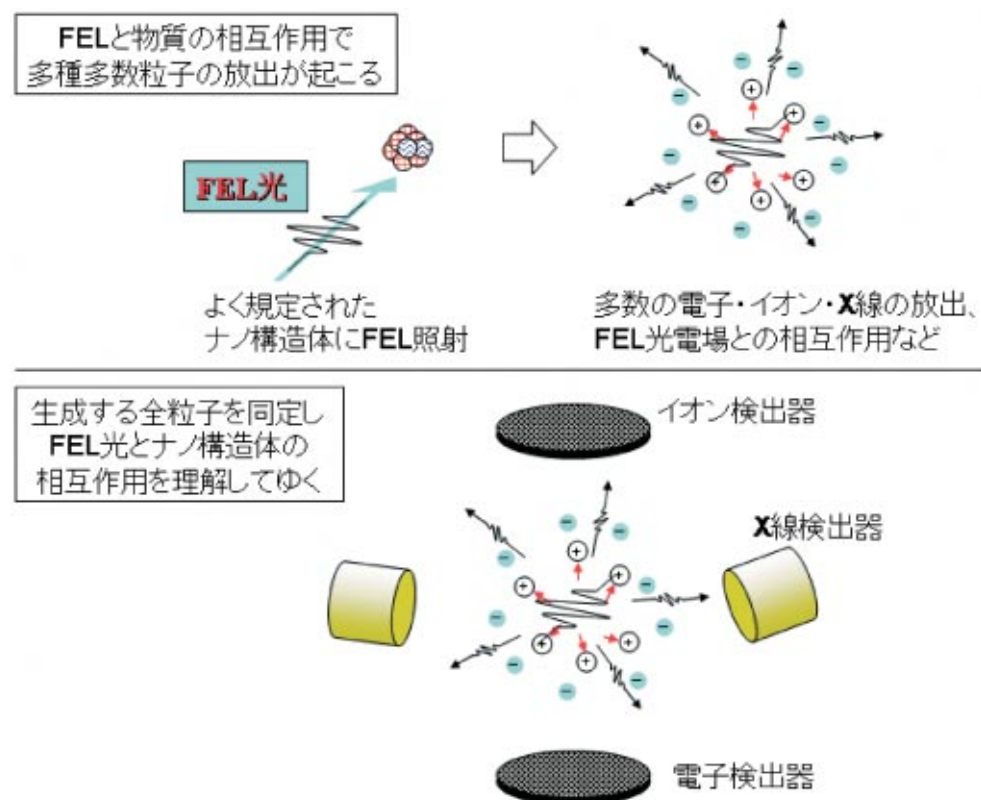


図1 ●上図: FEL光とナノ構造体の相互作用。下図: 全粒子検出の概念図

原子レベルで正体の分かっている試料を作製し、それにX線を吸収させたときに生じる電子やイオンを全て捉えることを目指す。特に、我々のグループでは、前者の試料作製技術の開発に力点を置く。具体的には、まず、ヘリウム原子等が多数集合したナノ構造体、すなわち「クラスター」を作製し、それを利用して測定対象とする物質をピック・アップしていく。言わば、カフェテリアで好きなものを計画的に取っていくようなもので、その際のお盆に相当するものが「クラスター」である。なお、後者の電子やイオンを全て捕らえるための要素技術開発は、我々と協力関係にある東北大学の上田潔教授グループが行う。

## 3. 期待される効果

X線の著しい特徴として、元素選択性が挙げられる。すなわち、X線の波長を選ぶことにより、ある特定の元素のみに、そのX線を吸収させることができる。そしてX線を吸収した原子には、プラスの電荷が生まれる。我々の良く規定された試料において、電荷の広がりを調べることにより、非接触 (すなわち電極を用いない方法) で、原子レベルの電気伝導測定が可能になる。特に、XFELからの強力X線が

当たると、複数の原子に同時に電荷を生成する確率が増大し、量子干渉効果など基礎物理学的に興味ある現象にもメスを入れることが可能になる。

## 4. 平成19年度の研究概要

初年度である19年度には、試料作製装置の基本部分について設計・製作を行なった (図2参照)。これにより、「クラスター」の作製が可能になった。さらに、ピックアップ部分と、作製した試料をイオン化して精度よく質量選別するための部分についても、設計については概ね終了している。

## 5. 成果の社会還元

現在の電子デバイス開発の主流は、微細加工技術を駆使して高度集積する「トップダウン型のナノテク」である。しかし、微細加工にも限界があるので、分子を組み合わせしていく「ボトムアップ型のナノテク」の必要性が叫ばれている。ところが、そこには電極を如何にして取り付けるか等の課題が立ちはだかっている。本研究で取り上げる非接触原子レベル電気伝導測定法は、ひとつのブレークスルーになると期待される。

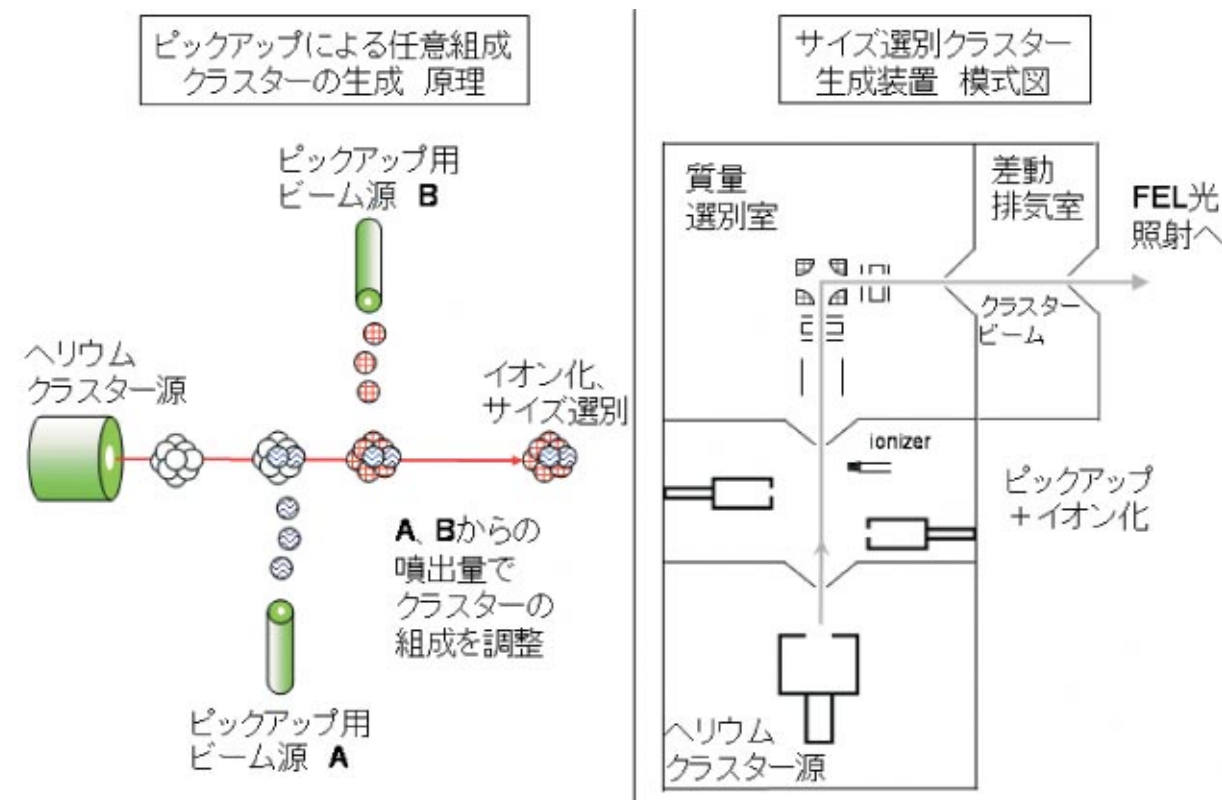


図2 ●左図: ピックアップによるクラスター作製原理。右図: 装置模式図



# 非線形X線ラマン分光法の開拓

研究代表者 初井 宇記 (高輝度光科学研究センター)

## 1. 背景・目的

X線は、人間が目にする可視光と同じく電磁波の一種である。電磁波は、粒子としての性質と、波としての性質をもつ。粒子としてX線を眺めてみると、一つ一つのX線の粒子（光子と呼ばれる）は、それぞれがある波長をもつと考えることができる（図1）。このとき、それぞれのX線光子が持つ波長は通常変化しない。ところが、X線の光子を密に集めると、非線形光学現象と呼ばれる現象が起こり、それぞれの光子が持つ波長が変化する可能性がある。実は、可視光の領域ではレーザーが実用化されているため、このような現象を利用して様々な分析、加工がおこなわれている。しかしX線領域では、世界最高性能を誇る日本のSPring-8でもってしても十分にX線光子を密に集められないため、このような現象

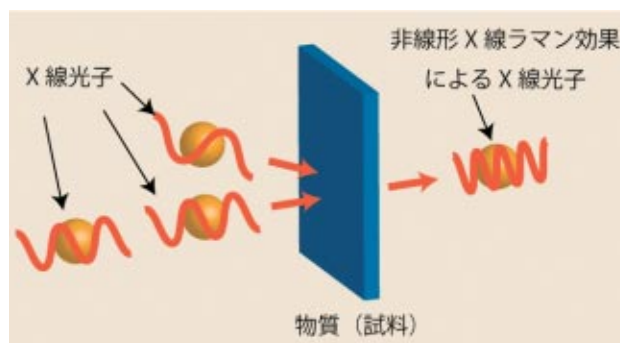


図1 ●非線形X線ラマン効果の概要 物質（試料）にX線自由電子レーザーのX線光子を高密度に照射すると同時に、波長のやや長いX線光子を照射すると、X線自由電子レーザーよりも波長の短いX線光子（コヒーレント・アンチストークス・ラマン散乱）が発生する

を起こすのは至難の技である。これまで、非線形光学現象のなかで最も起こりやすいと考えられる実験についてSPring-8での実験成功が報告され、大きなニュースとなったのが現状といえる\*。

一方、現在開発されているX線自由電子レーザーを用いると、このような状況は一変する可能性がある。なぜならば、世界最高性能のSPring-8よりも、少なくとも10桁以上も密にX線光子を集められると予想されているからである。X線自由電子レーザーを使えば、これまで非線形光学現象が発見できるかどうか、という状況を脱して、非線形光学現象を使って分析を行い、社会で問題となっている様々な問題にアプローチしていくことが可能になると期待できる。

## 2. 内容

X線領域での非線形光学現象について、現在われわれが知っていることは極めて限られている。たとえば、どの程度X線光子を集めると非線形光学現象がおきるかといった基礎的な事柄についても、我々は知らないのである。そこでまず、非線形光学現象の中で非線形X線ラマン効果を選び、この効果を実際に検出するための技術的問題を解決し、非線形X線ラマン効果を利用した非線形X線ラマン分光法を分析手法として利用するための科学・技術的基盤創生を目指す。

## 3. 期待される効果

原子間の結合を担う価電子は、物質の性質を決定づける重要な因子である。従って、化学反応のよう

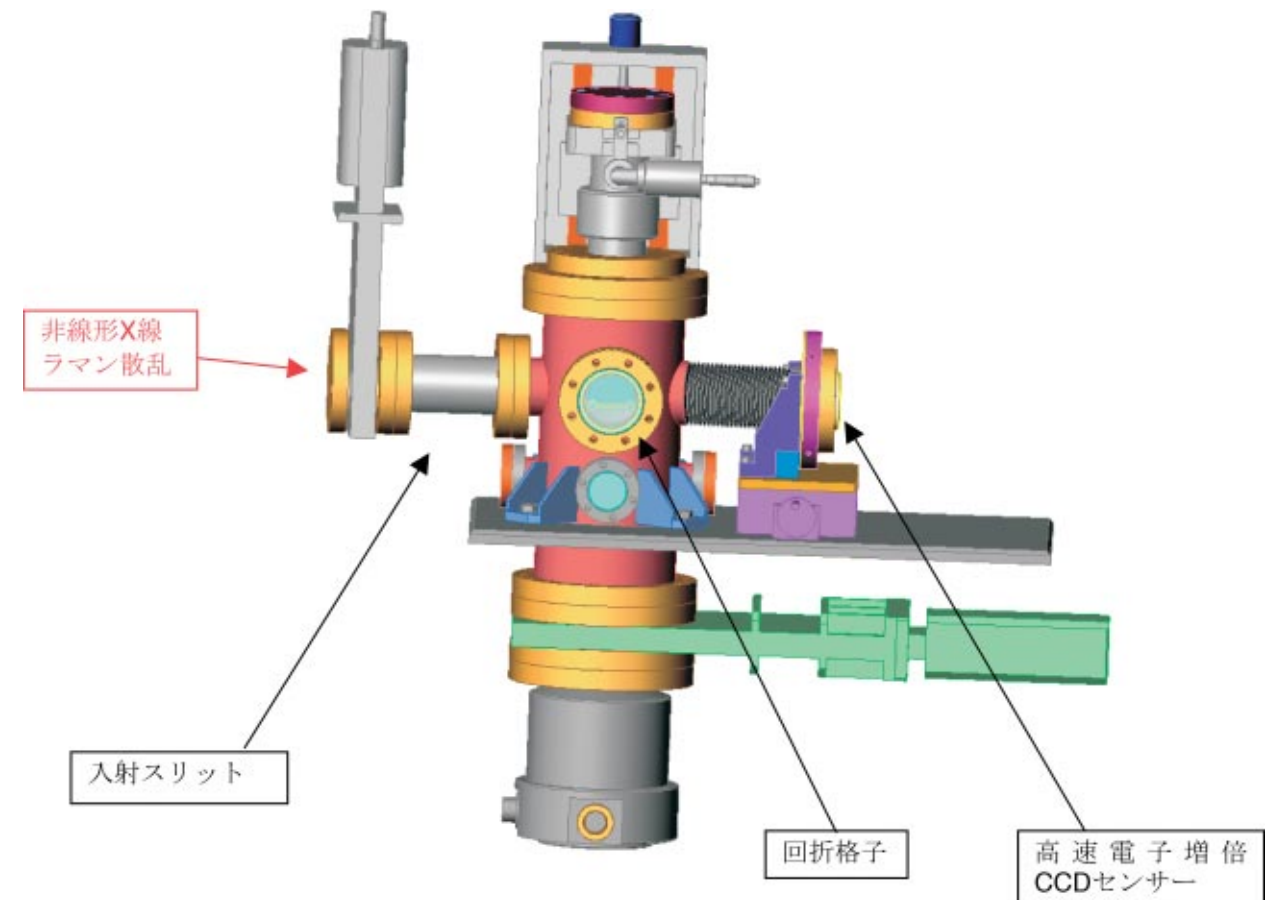


図2 ●非線形X線ラマン効果を高効率で計測するための分光器 発生したコヒーレント・アンチストークス・ラマン散乱の波長と放出された角度を同時に測定することが可能である

に原子と原子が離れたり結合したりする場合や、温度や光などによる刺激によって価電子が動かされた（励起された）時に機能を発揮する機能性材料において、価電子の動きを観測することは極めて重要である。非線形X線ラマン分光では、入射したX線レーザーの波長と波長が短くなった非線形X線ラマンX線の差が、この価電子の動き（励起）に関する情報を与える。従って、機能性材料のふるまいを、高速で追跡することが可能になると期待される。機能を担っている価電子は、物質が持つ多くの価電子のうちごく一部の特定の価電子である。従って、その価電子だけを選択して追跡することが必要となる。日本のX線自由電子レーザーは自由に波長を変化できる。この利点を利用すれば、元素や化学的な違いを選択して観察することができる。従って、観察したい価電子を選択し、その動きを追跡することによ

って、機能性物質の機能の本質に迫ることが可能になる。機能の本質を明らかにできれば、新しい物質設計の指針を得ることができ、望みの物質を設計することが可能になると期待される。

## 4. 平成19年度の研究概要

非線形X線ラマン効果はこれまで観測された例はなく、例えばどの程度の頻度で観測できるかなどの基礎的情報が欠落している。そこで、プロトタイプ機を利用して非線形X線ラマン効果の観測を実現し、非線形X線ラマン効果の基礎的な理解を目指している。平成19年度では、そのために必要な広帯域・高効率の分光器を開発した（図2）。

\* 例えば Kenji Tamazaki and Tetsuya Ishikawa, Phys. Rev. Lett. 98, 244801 (2007) Y. Yoda, T. Suzuki, X.-W. Zhang, K. Hirano, S. Kikuta, J Synchrotron Rad. (1998) .5, 980.



# 超短パルスX線を用いた超高密度状態と相転移ダイナミクスの研究

研究代表者 中村 一隆 (東京工業大学)

## 1. 研究の背景と目的

超高压力下における高密度物質の状態の研究は、広い密度状態にわたる物質の熱力学的状態計測といった純粋な基礎科学的興味以外にも、新物質創成や地球内部の状態を知るといった地球科学・惑星科学的な観点からも重要な課題である。また熱力学的な外部条件の変化によっておきる相転移過程は、非平衡現象でありその理解のためには、原子・分子レベルでの動的構造変化を調べる必要がある。レーザーを用いた衝撃圧縮法は、極短時間内で高圧力・高密度状態を作り出す方法で、超高速時間分解の構造解析法(X線回折など)を組み合わせることで、超高压力状態の物質の様子やその形成ダイナミクスを計測することが可能となる。しかしながら、衝撃圧縮

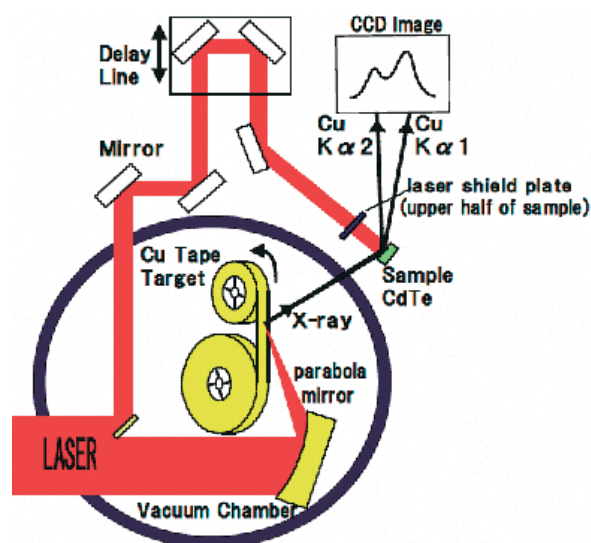


図1 ●レーザープラズマを用いた時間分解X線回折装置

状態の圧力保持時間は短く、また破壊的現象であるために、超短パルスかつ高光子密度のX線自由電子レーザーを用いた測定が必要不可欠となる。本研究では、X線自由電子レーザー完成後、フェムト秒時間分解X線回折研究を行うための基盤技術、とくにパルス同期計測技術の開発することを目的としている。

## 2. 研究内容

レーザー衝撃圧縮で発生する超高压力・超高密度状態の構造解析とその転移ダイナミクスの研究を行うための準備研究として、高強度フェムト秒レーザーを用いたレーザープラズマX線による超短パルスX線を用いたフェムト秒時間分解X線回折測定を行う。超短パルスレーザー光と超短パルスX線との同期計測の基盤技術として、フェムト秒レーザーで固体表面を励起することでコヒーレント格子振動(コヒーレントフォノン)を発生させ、この振動をクロックとして用いることで、格子振動の周期時間(数10から数100フェムト秒)の制度で、フェムト秒レーザー光と超短パルスX線との同期精度の計測を時間分解X線回折測定によって行う。

## 3. 期待される成果

100フェムト秒オーダーでのフェムト秒時間分解X線回折計測が行えるようになり、動的に変化する物質の過渡構造の解析が可能となることが期待される。また、コヒーレントフォノンをクロックとして用いることで、格子振動の周期時間(数10から数100フェムト秒)の制度で、フェムト秒レーザー光

と超短パルスX線との同期精度の計測が出来るようになると期待される。

## 4. 平成19年度の研究概要

高強度フェムト秒レーザー光を真空中で銅テープターゲットに集光照射することで疑似単色の超短パルスX線を発生し、半導体単結晶(GaAs(111))からのX線回折測定を行った。フェムト秒レーザー光を照射することで発生する、結晶格子膨張をピコ秒の時間分解測定を行った。格子変形のはじめを捉えることで、レーザーパルスとX線パルスの試料上での同期計測を数十ピコ秒の時間スケールで行った。コヒーレントフォノン発生に関して、フェムト秒レーザーでCdTe(111)を励起してコヒーレントフォノンを発生させ、その振動をフェムト秒過渡反射率測定により計測するとともに、パルス列を用いた励起によりその強度の制御を行った。

## 5. 成果の社会還元

これまで計測することが出来なかった物質の内部

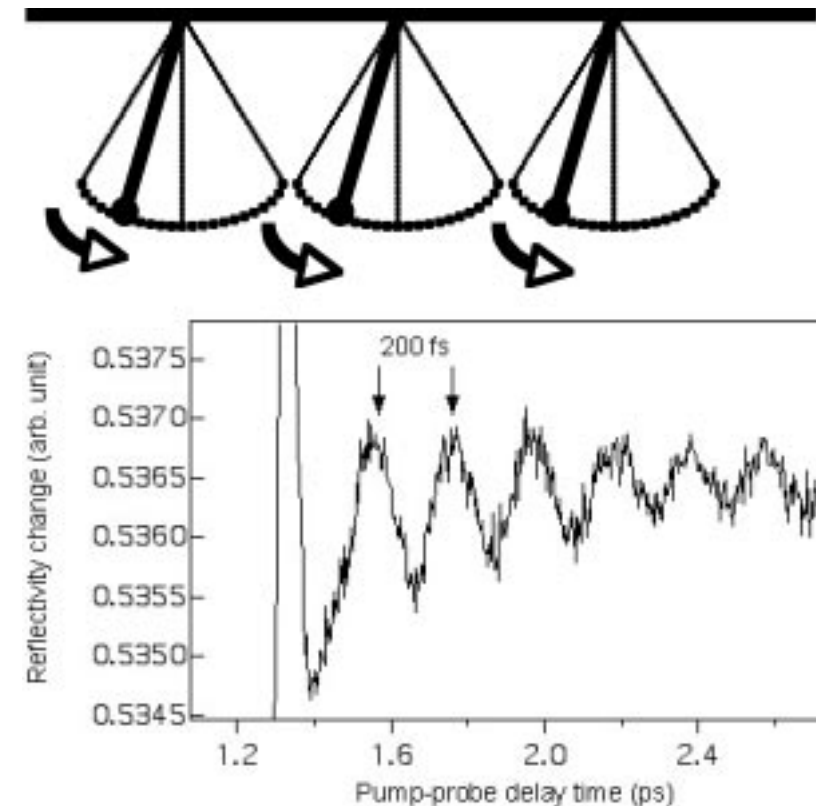


図2 ●コヒーレントフォノンの概念図と反射率測定によるCdTeのコヒーレントフォノン振動

における原子の運動が実験的に観測できるようになり、物質創成過程を原子レベルで直接測定することができ、新物質創成のための新しい指針を得る事ができるようになる。また、物質の破壊過程の計測もでき、衝撃に強い新素材開発のための強力な解析法となる。



# 広範な生体試料に対応したターゲット・デリバリーシステムの開発

研究代表者 岩本 裕之 (高輝度光科学研究センター)  
共同研究者 村山 尚 (順天堂大学)

## 1. 研究実施背景・目的

X線自由電子レーザー (XFEL) は第4世代放射光源といわれ、これまでのシンクロトロン蓄積リング型に比べるとピーク輝度が非常に高いこと、パルス幅が非常に短いこと、コヒーレンスが高いことなど、さまざまな特徴を持っている。これらの特徴は生命科学分野においても従来にない可能性を切り拓くものとして期待されている。重要なアプリケーションは、これまで構造決定が不可能だった微小な生体試料 (タンパク単分子や細胞小器官) の構造をX線回折法により決定することである。特にXFELは結晶化困難な膜タンパク分子の構造決定法の切り札として期待を集めている。

X線回折法で重要なのは、いうまでもなく試料に

確実にX線を当てることである。従来のX線回折実験では通常、試料もX線ビームも肉眼的なサイズであった。ところがXFEL実験の場合、最小の試料はタンパク単分子 (10ナノメートルオーダー) であり、ビームサイズも同程度まで絞られる。従ってビームを試料に当てるには従来とは比較にならない高精度が必要になるばかりでなく、試料の取扱そのものにも高度な技術が必要となる。X線を当てる標的 (ターゲット) を測定に適した状態に保ちつつ、いかにしてビーム位置に送り届けるか (デリバリー) ——これが生命科学分野でのXFEL計画の成功の鍵を握る。この認識に立ち、XFEL実験に最適化された「ターゲット・デリバリーシステム」を開発するのが本研究課題の目的である。

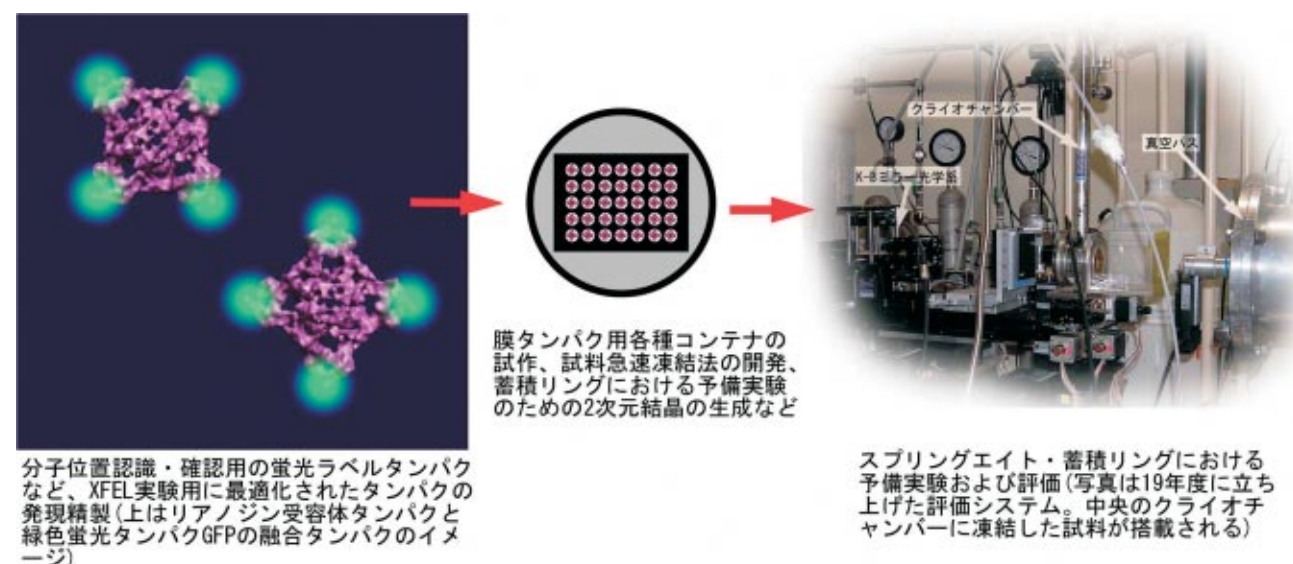


図1 ●開発のあらまし。

## 2. 研究内容

ターゲット・デリバリーシステムとして、欧米で提案されているのが分子ビーム法である。これは質量分析器の原理を応用して標的分子を飛ばし、分子がちょうどビーム位置に来たときにXFELパルスを照射するもので、標的を支える容器 (コンテナ) がいないことからコンテナレス法とも呼ばれる。この方法の欠点はタイミングの制御が難しいのと、分子の向きが揃わないことである。XFEL実験といえどもタンパク単分子からのX線散乱は微弱なので、構造決定のためには同じ向きの分子からの散乱だけを選んで多数加算する必要があるが、後者の問題はその障害になりうる。

それに対し、本研究課題で提案するのは従来どおり標的を容器に入れて支えるコンテナ法である。これによりタイミング制御の困難がなくなり、また標的の向きを正確に制御することもできる。本研究課題では特に膜タンパクを主要な標的に掲げている。膜タンパクは脂質2重膜に浮かんだ状態で存在するため、脂質2重膜をコンテナとして利用すれば分子の運動は膜に垂直な1軸の周りの回転運動だけになるため、コンテナレス法と比較して分子の向きの特定は遥かに容易である。そこで本研究課題では脂質2重膜をコンテナに用いたターゲット・デリバリー法を開発している。

## 3. 期待される成果

後に記すように医薬品開発の上からも膜タンパク

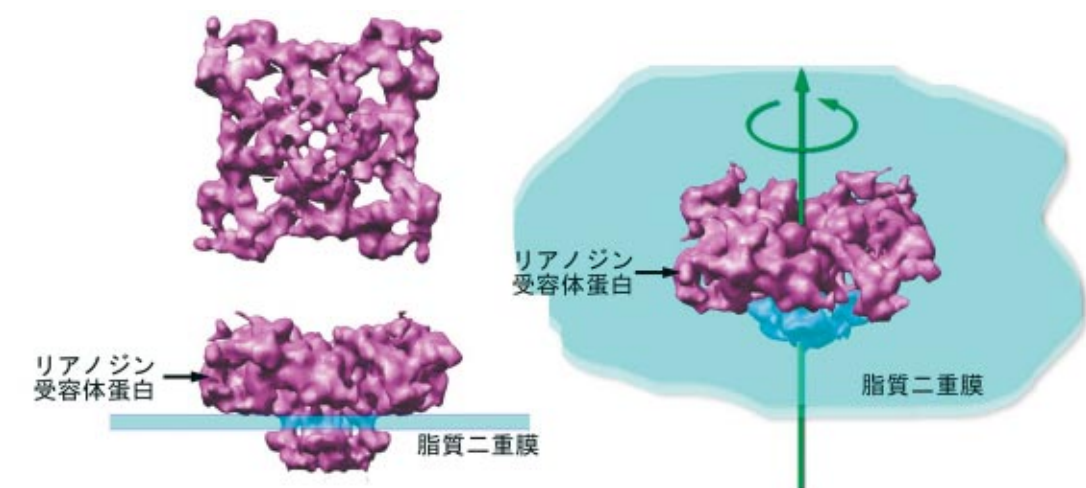


図2 ●コンテナ法の原理。膜タンパクが本来埋め込まれている脂質二重膜をコンテナとして利用することにより、運動の自由度が膜に垂直な対称軸 (緑) を中心とする回転だけになり、分子の向きの不確実性が大幅に減る。

の構造決定は極めて重要である。本研究課題により開発しようとする技術が確立すれば、膜タンパク構造決定に関して日本が世界をリードする立場に立つことも夢ではない。

## 4. 平成19年度の研究概要

膜タンパクをはじめXFEL用試料からの散乱は微弱なため、試料は凍結したうえ真空中に置いて、空気散乱を避けながら測定するのが基本である。このため、19年度は試料を急速凍結する方法の開発、調製した試料の表面形状評価法の開発、また実際に蓄積リングビームラインで測定することで試料を評価することを目標に、それらに必要な諸設備を立ち上げている。また大型膜タンパクのリアノジン受容体を用いた試料調製法・凍結法の開発にも着手している。

## 5. 成果の社会還元

ヒトゲノムは30,000~40,000種類のタンパクをコードし、そのうちの約30%が膜タンパクといわれる。現在の医薬の約70%が膜タンパクを標的にしているといわれ、また膜タンパクが関係した遺伝疾患も非常に多い。ところが膜タンパクで構造決定がなされたのはわずか100種程度という。従って本研究課題の目指す技術によって膜タンパクの構造解析が進めば、医薬品の開発や遺伝疾患の治療に多大な貢献をもたらすであろう。



# 生体分子の立体構造決定法の開発に向けた理論基盤の構築

研究代表者 郷 信広 (日本原子力研究開発機構)

共同研究者 河野 秀俊、森林 健悟、福田 祐仁 (日本原子力研究開発機構)

## 1. 背景・目的

理化学研究所に建設中のXFEL光はその輝度とコヒーレンス性が高いため、生体関連の単分子あるいは(生体分子複合体の)単粒子を標的とした、その弾性散乱光測定による、立体構造決定法の可能性が示唆されている。これが可能となれば、現在主な立体構造決定法であるX線結晶解析における主要問題の結晶化のステップを省くことができ、その意義は計り知れない。

本研究の目的は第一には、測定された散乱光強度データから立体構造を導き出す計算アルゴリズムを開発し、そのためのソフトを実装することである。実は、散乱光には様々な雑音が存在するほか、標的分子(あるいは粒子)が測定のためのX線光によって測定中に崩壊してしまうということ等の厄介な問題が存在する。本研究では、崩壊過程等のシミュレーションを行うことにより、その立体構造計算への影響を調べる。それを通して、立体構造決定という目標達成のための各種装置パラメータ値を導くことができる。これが本研究の第二の目的である。

## 2. 内容

散乱光の強度を測定する際、位相情報は失われてしまう。この失われた位相情報を回復できれば、標的の立体構造は単純にフーリエ変換で求めることができる。結晶の場合にはブラッグ条件を満たす離散的な点のみにX線光が散乱されるが、単一分子(粒子)が標的である場合には散乱回折像は連続的になる。それをブラッグ条件を満たす点よりも多くの点

で測定し、その測定値を計算的に処理することにより位相情報を回復しようとするオーバーサンプリング法が、位相回復の基本戦略になっている。計算の各段階のアルゴリズムをソフトとして実装すると共に、完全には解析的ではないこの方法のいろいろな雑音、擾乱に対する振る舞いを系統的に調べるのが、「計算アルゴリズム開発」の主要な内容である。

標的の擾乱で最も深刻なのが、測定光による標的の破壊である。光源X線の波長が1Å程度の場合、生体高分子を構成する原子の内殻の電子が最初に電離し、この電子が他の原子と衝突して2次、3次電子を生み出すほか、内殻電離に伴う空孔を外殻電子が埋めるオージェ過程等が、まず引き起こされる。X線パルス照射の際の生体高分子の崩壊のこの初期過程をシミュレートするコードを開発し、計算を実施する。電離が進むと生体分子はX線内殻電離プラズマと呼ぶべき、今まで人類が経験したことのない新しいタイプのプラズマ状態が出現するものと予想される。この状態のダイナミクスをシミュレートするコードを開発し、計算を実施する。

## 3. 期待される成果

標的生体分子単分子あるいは生体分子複合体単粒子の大きさを、直径1nmから1000nm程度の間を考え、それぞれの大きさごとに、X線パルス照射の際の崩壊過程をシミュレートし、できるだけ崩壊を抑えるべきX線強度の上限を求める。一方、崩壊寸前までの単分子あるいは単粒子による弾性散乱光強度は、測定器の1画素当たり光量子が1個であるような微弱な強度まで測り、構造計算に用いる必要性が

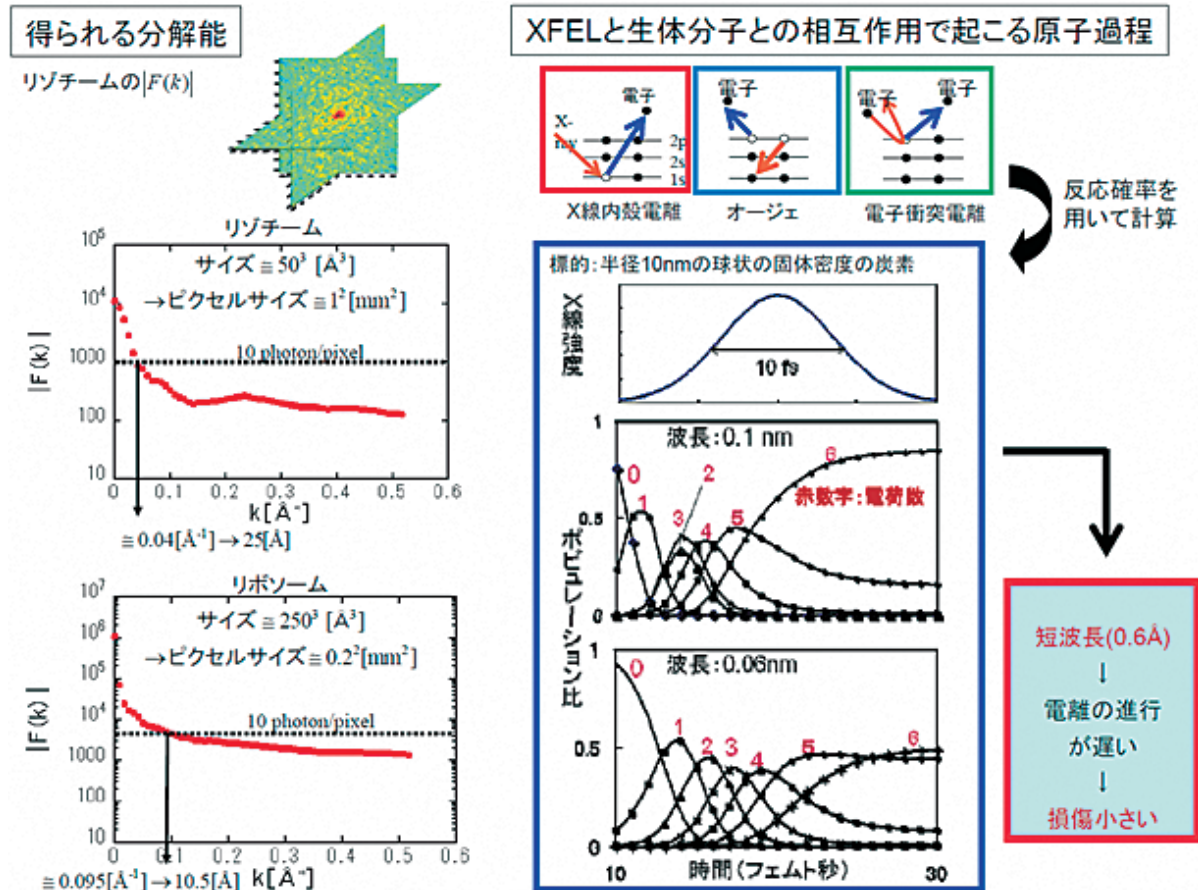


図4 得られる分解能(右)と原子過程の変化に基づく電荷数のポピュレーションの時間発展計算(波長0.1 nmと0.06 nm)(右)

明らかになっている。構造計算の質を確保するためのX線パルスの強度の下限がこの観点から得られる。対象としている標的に対して、抑えるべき強度の上限が、要請される強度の下限よりも上であれば、その対象の構造決定は実行可能になる。

この論理で建設中のXFEL装置のパラメータと、それを用いて立体構造決定が可能な対象の範囲を同定できる。同時に、測定データから立体構造を実際に計算的に求めるために用いるアルゴリズムとそれを実装したソフトが整備される。

## 4. 平成19年度の研究概要

1) 立体構造既知の生体分子(粒子)に対して散乱強度を計算し、オーバーサンプリング法で得られる分解能を見積もった。

- 2) オーバーサンプリング法の数学的基礎を追求し、様々な条件下での振る舞いを検討した。
- 3) 崩壊初期過程のシミュレーションを実行し、光源のパルス幅が10fs程度であることが望ましいこと、波長が0.1 nmよりも0.06 nm程度であるほうが電離が遅いことを見出した。
- 4) プラズマ状態のシミュレーションコードを開発した。

## 5. 成果の社会還元

特に多くの医薬品の標的タンパク質分子は生体膜に埋め込まれて働く膜タンパク質分子で、その結晶化が極めて困難であることから、この全く新しい立体構造決定法の可能性への期待は大きい。



# X線レーザーは創薬の切り札と成り得るのか

西島 和三 (持田製薬株式会社医薬開発本部主事、日本製薬工業協会研究開発委員会専門委員、元蛋白質構造解析コンソーシアム幹事長)

## 1. 新薬研究開発の概況

日本製薬工業協会（加盟70社）の集計資料では、新薬の誕生までには莫大な経費と長い期間が必要であり、新薬誕生への成功確率は16000分の1という極めて低いことが報告されている。新薬への研究開発が薬事法等の公的な規制によって制約を受けつつ慎重に臨床試験が実施されること、さらに臨床試験以降の開発経費が急増することを考慮すると、臨床前の創薬プロセスの加速化および合理化によって、優れた開発候補化合物を見出すことが重要である。即ち、臨床試験を開始するに値する開発候補化合物探索の成功が創薬研究の一つの成功通過点である。

しかし、依然として探索ステージの不確実性は極めて高いというのが現実である。そこで、合理的な創薬プロセス実践の方策として、標的タンパク質構造情報の有効活用が検討されている。

## 2. 合理的な創薬プロセスへ：構造解析情報の利用 (図1)

従来の創薬は、標的タンパク質（酵素、受容体、イオンチャネル等）の構造や機能を十分解明できない状況での試行錯誤という手探りの研究であった。しかし、ゲノム-ポストゲノム研究等の成果を活かしながら創薬探索を進めていく合理的な創薬プロセスでは、薬物が標的とする疾患関連タンパク質群の

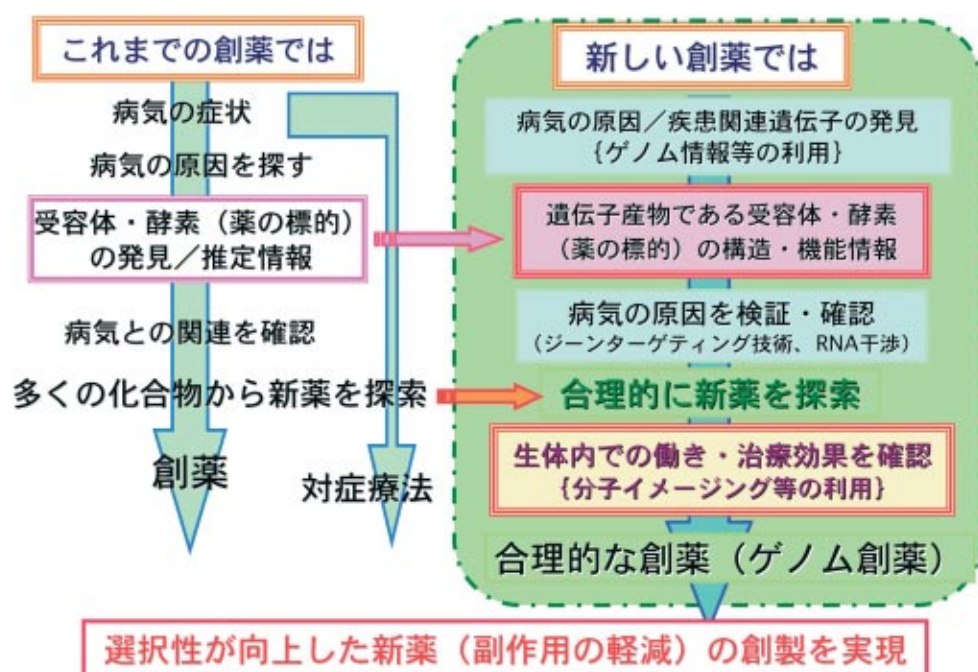


図1 ●合理的な創薬による新薬の創製

構造機能解析が重要である。創薬の標的となるタンパク質群の構造変化等を高精度に追跡して、疾患メカニズム等を分子レベルで詳細に解明できれば、高活性かつ高選択で副作用の少ない新薬の創製が論理的かつ効率的に実施可能である。2001年4月に設立した蛋白質構造解析コンソーシアム（日本製薬工業協会加盟20社）では、SPRING-8の創薬産業専用施設を利用した疾患関連タンパク質の構造解析が実施されつつある。新薬の研究開発には15年前後の長い年月がかかることから、その構造解析に由来する新薬誕生はかなり先である。しかし、海外においては既に構造解析情報を有効に活用した新薬の事例が幾つか報告されている。その代表例がノバルティスファーマ社の酵素阻害剤グリベックおよび第二世代薬タシグナという慢性骨髄性白血病治療薬の創製である。

一方、これまで疾患関連タンパク質の研究では、主として可溶性タンパク質（酵素等）が構造解析の対象であった。しかし、薬物が標的とするタンパク質群の半数以上は膜タンパク質であることから、今後の課題は膜タンパク質の構造機能解析である。薬物が標的とするタンパク質が変われば、より優れた新薬の創製も可能である。たとえば、高血圧治療薬の分野では、酵素ACE阻害薬は有効な降圧剤として高い評価を得ていたが、その後、発売されたアンジオテンシンII受容体（膜タンパク質）拮抗薬は

空咳を伴うことなく血圧上昇を抑制すると共に臓器障害を抑制する薬剤としてより高い評価を得ている。即ち、現在の酵素阻害等で形成された薬剤市場が、将来の受容体拮抗に基づく新薬で置き換えることは十分あり得る。

## 3. X線自由電子レーザーへの期待 (図2)

現況下、より高度に整備された放射光施設、NMR施設、および電子顕微鏡等が創薬産業等を対象として比較的自由に利用可能な環境へと推移しつつある。さらに今後、高品質な結晶化を可能とする宇宙ステーション、高精度な薬物設計に必須の水素情報を与える大強度陽子加速器施設、および高度なシミュレーションを実現化する次世代スパコン等が本格的に利用されれば、疾患関連タンパク質の構造解析が格段に進展して、創薬プロセスが一層加速化することは確実である。

しかし、極めて取扱いが困難な膜タンパク質群の構造は既存技術の延長線上では解明困難であろう。そこから先は、タンパク質の一分子構造解析を目指す人類未踏のX線自由電子レーザーの威力に期待したい。その結果、重要な疾患関連タンパク質と高選択に相互作用する高活性な薬物の設計が可能となり、副作用も軽減された優れた新薬が誕生するであろう。国民の健康維持への貢献も多大である。

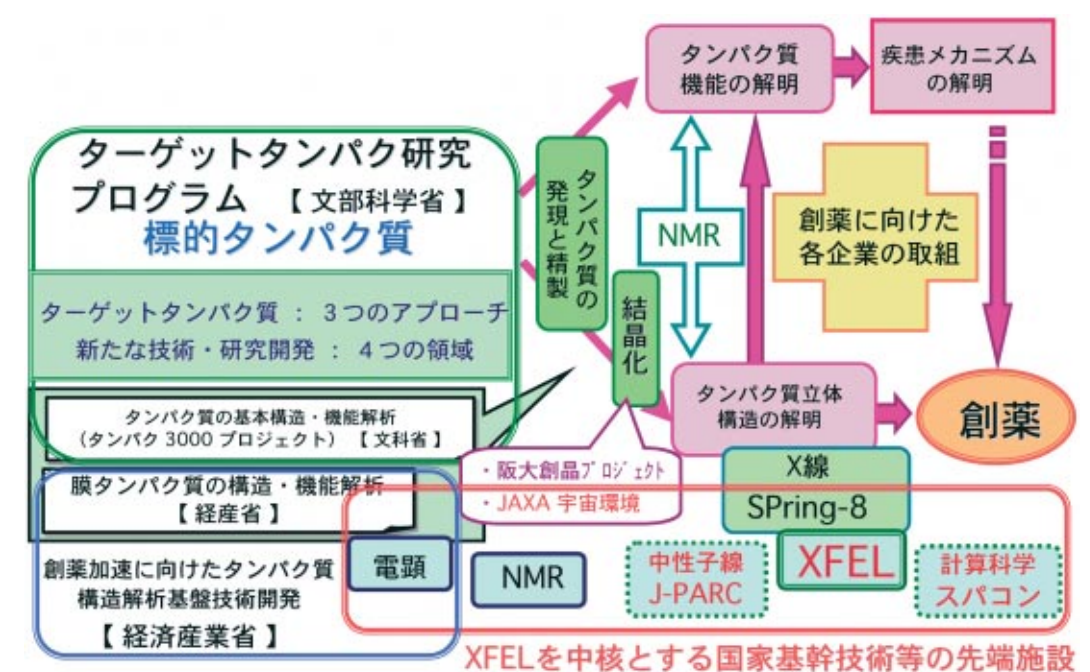


図2 ●XFELを中核とする国家基幹技術の創薬への貢献