

SACLA 共用ビームライン募集課題 「重点戦略課題」のテーマ等

○重点戦略分野として、

1. 生体分子の階層構造ダイナミクス
2. ピコ・フェムト秒ダイナミックイメージング

を設定します。

○各分野における具体的なテーマを、以下のとおり設定します。

1. 生体分子の階層構造 ダイナミクス	1-（1）創薬ターゲット膜タンパク質のナノ結晶を用いた構造解析
	1-（2）細胞全体及びその部分の生きた状態でのイメージング
	1-（3）超分子複合体の一分子構造解析
	1-（4）一分子 X 線回折実験とスパコン解析を融合させたダイナミクス研究
	1-（5）ポンプ-プローブ法を適用した動的構造解析
2. ピコ・フェムト秒 ダイナミックイメージング	2-（1）気相・液相・固相反応ダイナミクス
	2-（2）界面反応の超高速過程
	2-（3）電荷発生・電荷移動ダイナミクス
	2-（4）極端条件下の超高速過程
	2-（5）動的 X 線分光科学

○重点戦略課題は、当面の SACLA における極めて重要な利用研究課題であることに鑑み、当該課題実施者、SACLA 設置者である独立行政法人理化学研究所及び利用支援を行う登録機関 JASRI で一体的に推進されることを前提とします。

「X線自由電子レーザー利用推進計画（最終報告）」

（平成24年2月1日、X線自由電子レーザー利用推進戦略会議

（文部科学省）より抜粋

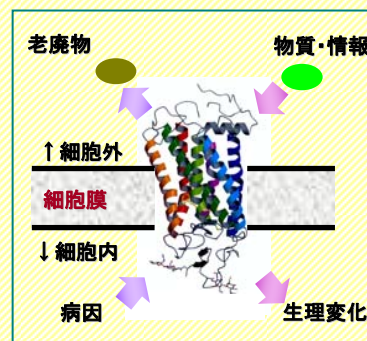
SACLAの利用研究における重点戦略分野と戦略課題について

- SACLAの利用研究を先導する成果の創出を目指し、「重点戦略分野」を設定する。
- 具体的な研究課題として「重点戦略課題」を提示し、これまでの利用研究開発を更に発展させ、実験手法の確立・開拓を強力に推進する。

【重点戦略分野】

「生体分子の階層構造ダイナミクス」

主な創薬ターゲット物質である膜タンパク質等の構造や、生体内の様々なダイナミクスを原子レベルで解明することで、新たな創薬技術の開発等に基づくライフイノベーションや、光合成機能の解明によるグリーンイノベーションの推進を目指す。



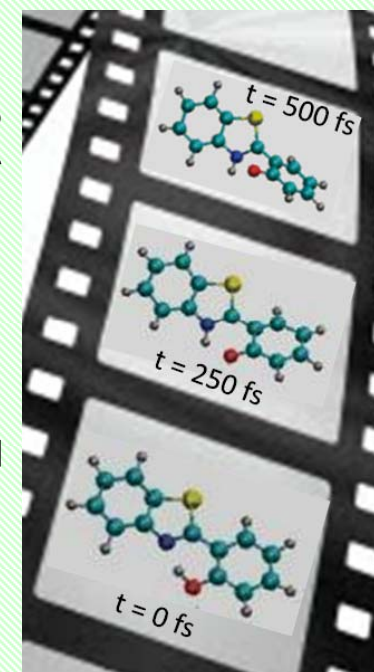
【戦略課題】

- ①「創薬ターゲット膜タンパク質のナノ結晶を用いた構造解析」
- ②「細胞全体及びその部分の生きた状態でのイメージング」
- ③「超分子複合体の一分子構造解析」
- ④「一分子X線回折実験とスパコン解析を融合させたダイナミクス研究」
- ⑤「ポンプ-プローブ法を適用した動的構造解析」

【重点戦略分野】

「ピコ・フェムト秒ダイナミックイメージング」

物質・材料中の反応過程などの超高速変化について、原子レベルで可視化することにより、革新的な蓄電池や太陽電池、気体吸蔵材料の開発等を促進し、グリーンイノベーションをはじめ、様々な分野での革新的な成果創出を目指す。



【戦略課題】

- ①「気相・液相・固相反応ダイナミクス」
- ②「界面反応の超高速過程」
- ③「電荷発生・電荷移動ダイナミクス」
- ④「極端条件下の超高速過程」
- ⑤「動的X線分光科学」



これらの先導的研究開発の推進により、利用分野を開拓し、イノベーションの推進及び我が国の国際競争力の強化に貢献する。

「生体分子の階層構造ダイナミクス」により実現される成果例

- 莫大な市場規模を持ち、国際競争が激しい創薬・医療開発分野で我が国が勝ち抜くためには、生きた細胞内におけるタンパク質、脂質をはじめとする生体高分子間の複雑な相互作用の様子(ダイナミクス)等を「直接的」に「原子分解能」で「その場観測」する高度な構造評価法に基づく、合理的・短時間の技術革新が必要となっている。
- X線自由電子レーザーの大きな特徴であるX線コヒーレント大強度ビームを用いることにより、これまで見ることはできなかった生きた細胞の原子分解能におけるダイナミクス理解を初めて可能にする。この特徴を最大限に発揮するために設定したのが本重点分野である。
- 本分野の推進により、ライフイノベーション分野を中心に、構造評価に基づく革新的な創薬や疾患発症の機構解明等において世界を先導する。

(1) 創薬ターゲット膜タンパク質のナノ結晶を用いた構造解析

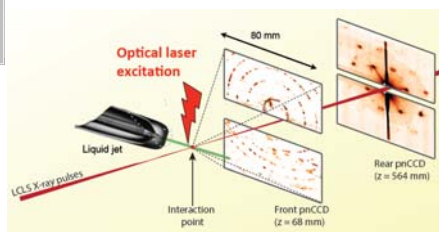
研究ニーズと技術的ボトルネック

受容体、チャネルのような膜タンパク質は、医薬品の50%以上がターゲットとする重要なタンパク質群であり、その構造解明が創薬に極めて有効である。
しかしながら、既存技術ではその解析に必要な大きさの質の良い結晶を得ることは非常に困難であり、これまでに解析されたヒト由来の膜タンパク質は10程度しかない。

先行する米国XFEL施設においては、タンパク質の「ナノ結晶」を噴射し、それにX線レーザーを照射して回折像をとることによりタンパク質の構造解析を実施している。

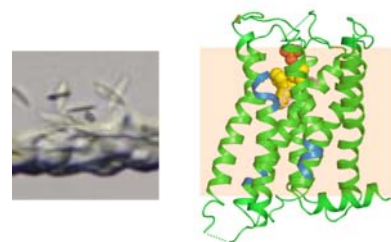
本課題が目指すブレイクスルー

SACLAを用いて、これまで最先端の放射光を使っても構造決定に必要なデータを得ることができなかった、ナノサイズの結晶から原子レベルでの構造解析を行う。



期待される成果

大量の膜タンパク質解析による、革新的かつスピーディな創薬に期待。



ヒスタミンH1受容体の構造(Shimamura T. et al., Nature 2011)は、10ミクロン程度の結晶(左図)からマイクロビームを用いて解かれた。SACLAではこの1/100程度の大きさの結晶を用いて構造解析を行うことが可能。

(2) 細胞全体及びその部分の生きた状態でのイメージング

研究ニーズと技術的ボトルネック

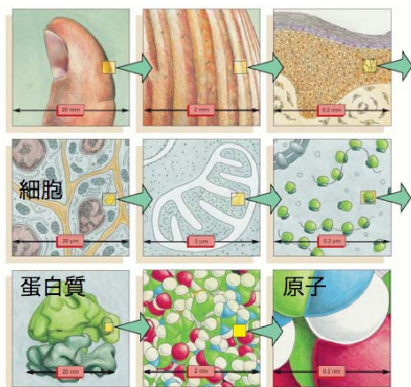
多くの生物学者・医学者にとって、生きた細胞を原子レベルで直接観察することは、疾病等の原因解明のため、長年の夢であった。
現行の電子顕微鏡撮影においては、サンプルの凍結処理、薄膜化や染色を必要としているため、生きた細胞をそのまま原子レベルで観察することはできない。

本課題が目指すブレイクスルー

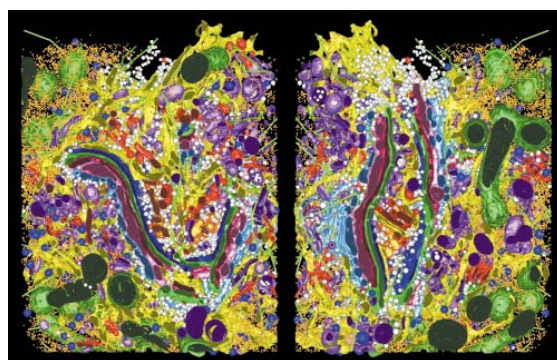
SACLAを用いて、電子顕微鏡のような試料処理をすることなく、厚さ1ミクロン以上の生きたサンプルを10nm程度の分解能でそのまま観察する。
画像コントラストの低さや放射線損傷により、1回の観察像からは3次元像の再構成が難しいという技術的な課題に取り組み、生きた細胞や細胞内組織のイメージングを実現。

期待される成果

細胞の深層構造までをありのまま見ることができるので、医学・生物学分野に革新をもたらすとともに、疾病等の原因解明や新たな創薬や医療技術開発に期待。



生体は階層構造を持っており、それぞれのレベルでの構造情報を組み合わせることにより、最終的には生体/細胞の構造を原子分解能で明らかにすることが可能になる。



電子線クライオトモグラフィーで得られた細胞内オルガネラの構造(二方向から見た図)。SACLAを用いればこのようなイメージが生きた細胞から得られる可能性がある。

(3) 超分子複合体の一分子構造解析

研究ニーズと技術的ボトルネック

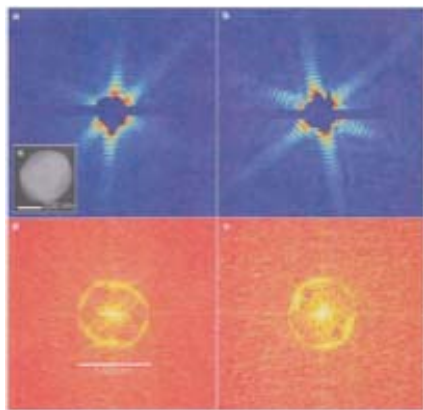
細胞の中で、生体分子は巨大な分子複合体を形成することにより、統合された生物機能を発揮している。その複合体は生物機能を理解する上で重要な解析ターゲットとなっているが、既存技術では、試料調製や得られたデータの分析などその構造解析が極めて困難となっている。

本課題が目指すブレイクスルー

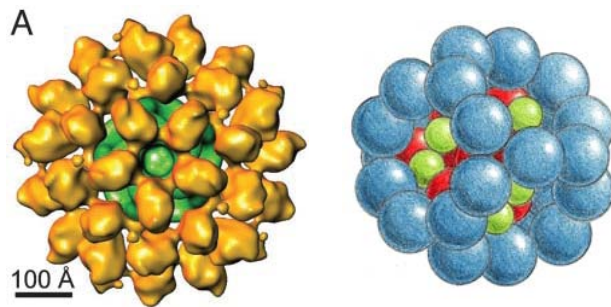
SACLAの大強度X線を用いて、ウイルスや脂肪酸合成酵素の様に数種類のサブユニットの繰り返しでできている 10nm以下の超分子に関して、複合体一分子からほぼ原子レベルの構造解析を実現。

期待される成果

生体超分子をはじめとして細胞の深層構造までをありのまま見る事ができるので、医学・生物学分野に革新をもたらすとともに、疾病等の原因解明や新たな創薬や医療技術開発に期待。



米国施設で得られた、ウイルス中最も巨大なミミウイルスより得られた回折パターン。(分解能:10-30nm程度)



ビルビン酸脱水素酵素の電子顕微鏡単粒子解析による構造(左)とその模式図(右)。ウイルスだけでなく、このように繰り返し構造を持った超分子複合体は多く生体中に存在する。これらがSACLAのターゲットとなる。

(4) 一分子X線回折実験とスパコン解析を融合させたダイナミクス研究

研究ニーズと技術的ボトルネック

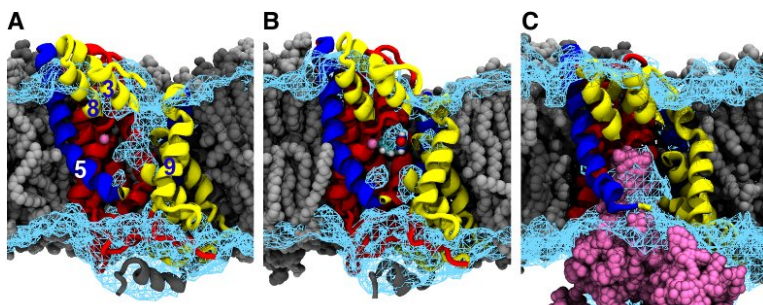
リボソーム等の生体高分子について、生体内での単分子の動態の情報を得ることが細胞分子生物学の課題となっている。現在、生体高分子の構造からその動的機能を推定する研究が行われているが、現行技術では、「生きたまま」でその動的機構を解析することに限界がある。

本課題が目指すブレイクスルー

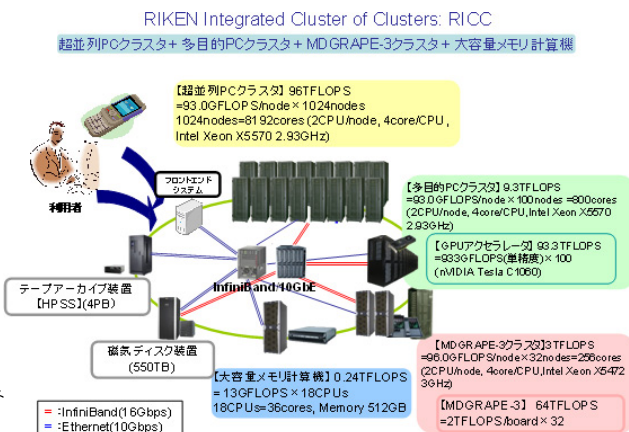
SACLAを用いてタンパク質複合体一分子ごとに得られた低分解能の動態データと、既存のX線結晶構造解析で得られた高分解能の構造データを、コンピューターシミュレーションの手法を組み合わせて分析することにより、生体内でのタンパク質のダイナミクスの解明を実現。

期待される成果

タンパク質が「生きたまま」の状態でのどのように機能するかという動的機構を明らかにすることにより、医学・生物学分野に革新をもたらすとともに、疾病等の原因解明や新たな創薬や医療技術開発に期待。



膜輸送体Mhp1の3つの結晶構造をMDシミュレーションにより繋ぎ合わせた例(Shimamura T, et al. Science, 2010). SACLAを用いた一分子回折実験の結果と組み合わせ、実際の細胞膜中での分子の挙動により近いシミュレーションが可能となる。

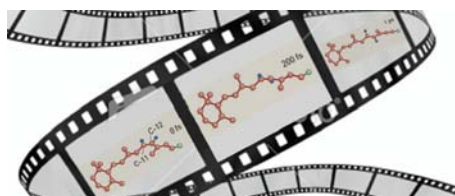


(5) ポンプ-プローブ法を適用した動的構造解析

研究ニーズと技術的ボトルネック

呼吸鎖、光合成といったグリーンイノベーションの鍵となるような膜タンパク質複合体の動的構造の解析が注目されている。

しかしながら、超高速で起こっている光合成の初期過程の理解には、フェムト秒からピコ秒の時間分解能が必要であり、現行の技術で解析することは不可能。



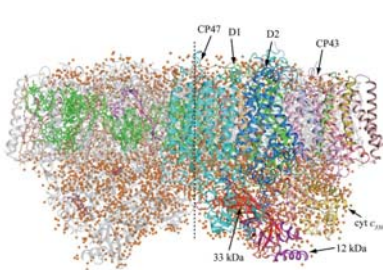
100フェムト秒コマ送りの動画撮影で見える光感応分子の異性化反応



可視光レーザーによるマイクロ秒ポンプ&プローブ実験

本課題が目指すブレイクスルー

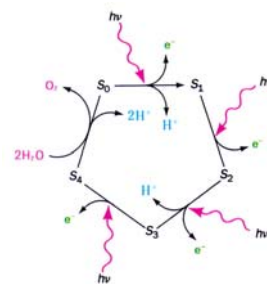
SACLAを用いて、別の光を当てたことによる変化の様子をXFELで解析するポンプ-プローブ法を適用し、光に反応するタンパク質ナノ結晶中の化学反応について、既存技術の1000倍以上高速(10ピコ秒程度)のコマ送りで解析を実現。



光化学系IIの1.9 Å分解能の構造(Umena, Y. et al. Nature 2011)。日本で解析されかつ本課題に適した蛋白質の例。

期待される成果

自己組織化した光合成膜タンパク質複合体システムの機能解明や、その知見に基づくエネルギー変換・貯蔵素子等の人工光合成ナノデバイス開発研究等への展開が期待。



光化学系IIの酸素発生反応過程を時間ごとに追ってプロセス解明を目指す

「ピコ・フェムト秒ダイナミックイメージング」により実現される成果例

- 物質・材料分野の研究開発の激しい国際競争を勝ち抜くためには、物質がその機能発現に伴って変化する様子(ダイナミクス)を「直接的に」「原子分解能」で「その場観測」するイメージング等の高度な構造評価に基づく合理的な技術革新が必要となっている。
- X線自由電子レーザーの大強度・極短パルスという大きな特長は、ピコ秒あるいはフェムト秒という超高速の反応過程等のダイナミクスを原子分解能で可視化することを初めて可能にする。この特長を最大限に発揮するために設定したのが、本重点分野である。
- この特長を生かし、グリーンイノベーション分野を中心に、日本が得意とする「新物質・材料開発」において世界を先導する。

(1)「気相・液相・固相反応ダイナミクス」

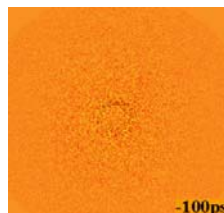
研究ニーズと技術的ボトルネック

超高密度ハードディスクなどに利用が期待されている次世代磁気デバイスの開発のためには、物質の原子レベルでの超高速の反応過程等の知見が重要である。

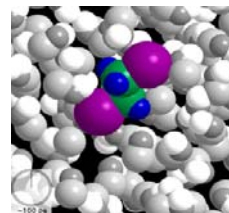
しかしながら、電子顕微鏡など現行技術では、静的な状態観察はできるが動態に関する十分なデータが得られない。

本課題が目指すブレイクスルー

SACLAを利用し、①環境科学の基礎となる気相反応、②今後のエネルギー科学の鍵となる液相反応、③バルク固体中の局所に生じる構造変化・相転移など、「超高速の化学反応ダイナミクス」を可視化する。



時間分解回折像



像回復された構造ダイナミクス

期待される成果

超高密度ハードディスクなどに利用が期待されている次世代磁気デバイス等の開発に期待。



化学反応の動画撮影

(2)「界面反応の超高速過程」

研究ニーズと技術的ボトルネック

これまで開発されてきた気体分子の吸着・放出機能をもつ細孔物質は、細孔の制御が困難であった。

吸着・放出の動的機構の解明による高機能・制御可能な細孔材料の開発が望まれるが、現行技術では極めて困難。

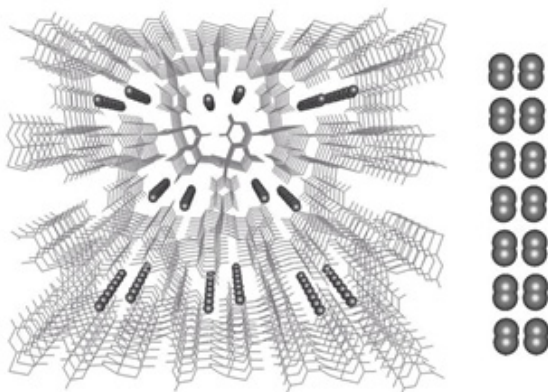
本課題が目指すブレイクスルー

SACLAを用いて、細孔物質における気体分子の吸着過程をはじめとする「界面が関与する超高速変化を伴う化学反応」をピコ秒あるいはフェムト秒の時間分解能で解析する。

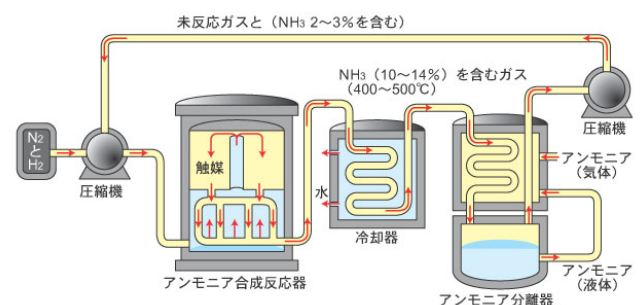
期待される成果

燃料電池普及の鍵となる水素や環境汚染物質を安全に吸着・放出する新規気体吸着素子の開発や、従来の半導体に代わる電子デバイス・高速磁気メモリ・高速読み出しヘッドの新規開発へ展開。

ハーバー・ボッシュ法



気体吸着素子の動的機構解析に期待
(整列酸素分子を細孔に持つ[Cu(pydc)2(pydz)2]の結晶構造)



全産業が使うエネルギーの数十%は化学会社における蒸留分野で消費。新規吸着素子の実用化により直接分離できれば加圧や冷却は不要となり、大幅に省エネルギーとなる。

(3)「電荷発生・電荷移動ダイナミクス」

研究ニーズと技術的ボトルネック

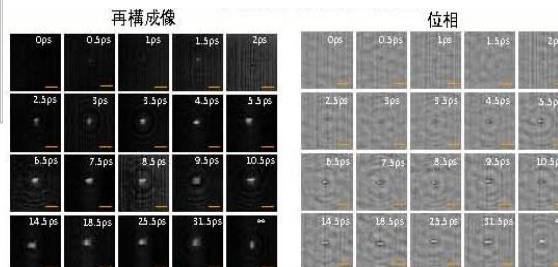
低コストだが変換効率の低さが課題である色素増感太陽電池の性能向上のためには、電池内での発電・放電過程をフェムト秒、ピコ秒といった超高速領域で、分子・原子レベルで捉えることが重要である。しかしながら、それを捉える手段はこれまで存在しなかった。

本課題が目指すブレイクスルー

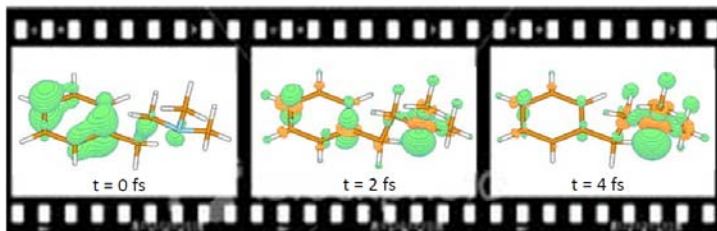
SACLAを利用し、太陽電池における電荷分離による発電や、電池の放電過程をフェムト秒、ピコ秒といった時間分解能で、分子・原子レベルで解析する。

期待される成果

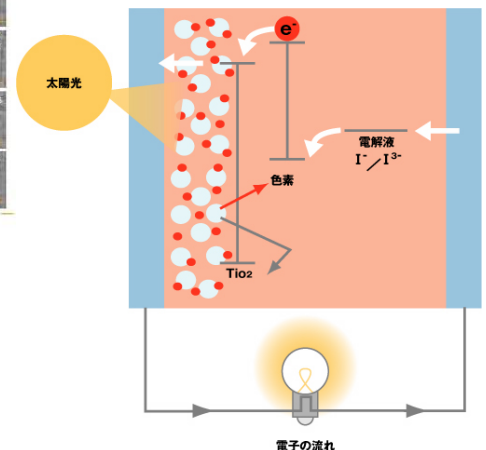
色素増感太陽電池の変換効率の大幅向上や次世代シリコン太陽電池に用いる低コストかつ高効率な素材開発に期待。



位相から求めたレーザー照射後の照射中心でのシリコン単結晶の起伏の時間変化



フェムト秒のコマ送りで分子の中の電荷の動きをとらえる



色素増感太陽電池における発電・放電はフェムト秒、ピコ秒といった超高速領域で、分子・原子レベルでの構造変化により起こっている。

(4)「極端条件下の超高速過程」

研究ニーズと技術的ボトルネック

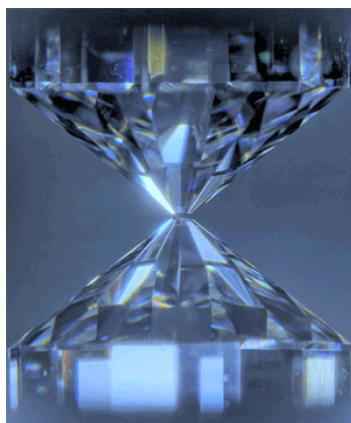
超高圧・超高温などの極端条件下では、物質は通常とは全く異なった構造を示す。例えば極端条件下での物質の破壊プロセス等の原子レベルでの解明は、耐久性の高い素材開発等に重要である。しかしながら、極短時間しか再現できない極端条件下での物質の破壊プロセスを原子・分子レベルで解析することは、既存技術では不可能だった。

本課題が目指すブレイクスルー

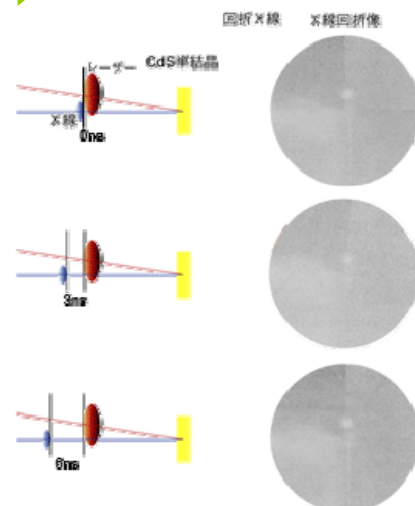
SACLAの大強度X線レーザーを用いれば、数ピコ秒の時間分解能で極端条件下での物質構造変化のプロセスを解析可能。

期待される成果

材料の内部構造の破壊の初期メカニズムの解明による、高強度のレーザーによる材料加工や、放射線損傷に強い材料の開発加速に期待。



マントル物質を二つのダイヤの間に挟み、超高圧下でレーザー加熱を行って、実験室でマグマを作る。



硫化カドミウム単結晶の衝撃圧縮過程のX線回折測定イメージ図。複数のX線回折像を、時間をずらしながら連続的につなげた動画。SACLAを用いれば更に詳細な解析が可能となる。

(5)「動的X線分光科学」

研究ニーズと技術的ボトルネック

光触媒反応等をはじめとした、触媒を用いた化学反応プロセスについてX線分光学的手法を用いれば、構造変化や電子状態の変化を局所的に極めて詳細に観測できる。

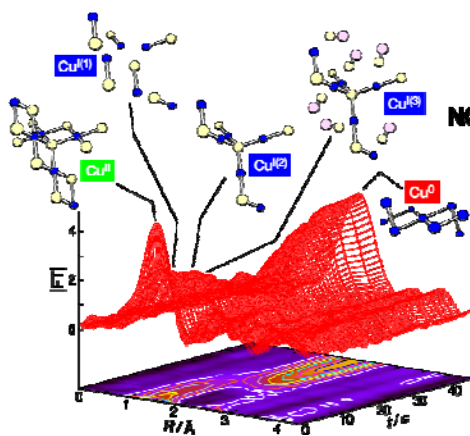
しかしながら現行技術では、反応前後の状態しか観測できず、ピコ・フェムト秒といった超高速の反応プロセスまでは解明できない。

本課題が目指すブレイクスルー

SACLAの超短パルスレーザーでX線分光学的手法を用いることにより、フェムト秒という超高速の時間分解能で、光触媒反応をはじめとした化学反応における様々な状態変化の詳細な解析が可能となる。

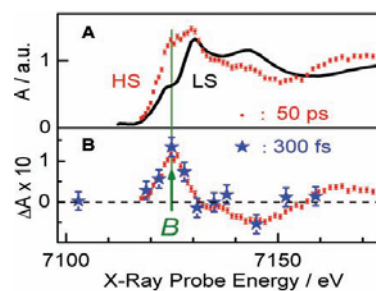
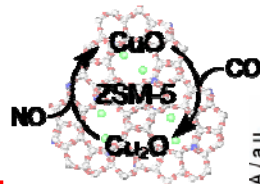
期待される成果

触媒反応等について、電子状態変化等も含んだ局所的・詳細な超高速構造変化を分析することで、通常起こりにくい様々な化学反応を制御・コントロールする有用な触媒開発に向けた重要な知見を得る。



時分割DXAFSによる反応機構の解明

KEK-PF ERL推進室資料(Y.Inada,M.Nomura)より



光誘起電荷移動反応をきっかけとしておきる光反応の解析例

Femtosecond XANES Study of the Light-Induced Spin Crossover

Dynamics in an Iron(II) Complex Ch. Bressler et al. SCIENCE VOL 323 23 JANUARY 2009 489

