

## CSTP 評価【XFEL の開発・共用】

「超伝導にした方が施設の規模は小さくなるのではないか」に対する回答

文部科学省研究振興局基礎基盤研究課  
大型放射光施設利用推進室

【回答】

- ・ 日米欧の XFEL の計画の加速管とアンジュレーターの長さは下表のとおり:

	加速管の長さ	アンジュレーターの長さ
日本(理研)	324 m	90 m
米国(SLAC)	1 km	112 m
欧州(DESY)	2 km	145 m

- ・ 加速器に超伝導を用いる技術には、加速管として用いるものと電磁石のコイルに用いるものの2つがある。XFEL では、欧州の計画が の用途に超伝導を利用することとしているが、これは施設規模を小さくすることにはつながらない。
- ・ 超伝導の加速管は加速効率が高く、大電流の電子ビームを加速することができ、強力な X 線レーザーの発振を可能とする。欧州は、この大電流加速のメリットをリニアコライダーに活かそうとしており、XFEL はそのための要素技術開発 / 実証機として位置付けている。
- ・ 加速管の長さは、同じエネルギーまで加速する場合には、単位長さあたりの加速勾配によって決まる。超伝導加速管は、加工が困難で高い精度が得られず、加速勾配が低くなるため、高い加工精度が得られる常伝導加速管に比べて、加速管の長さは長くなる。
- ・ 我が国の計画は、我が国独自の技術である真空封止型アンジュレーターを採用することで、必要な加速エネルギーを小さくし、更に超精密加工技術により非常に高い加速勾配を実現したことから、加速管の長さを大幅に短縮することができた。
- ・ 一方、電磁石のコイルに超伝導を使うと、非常に大きな磁界が発生でき、電子ビームをより小さい半径で偏向することができる。リング型加速器では、偏向電磁石に超伝導を用いると、周回半径が小さくなり、加速器施設の規模を小さくできる。

## 電子顕微鏡によるタンパク質の構造解析について

文 部 科 学 省  
大型放射光施設利用推進室

## 電子顕微鏡の分解能

電子の波としての性質から、加速電圧を高くするほど分解能が高くなる。例えば、加速電圧 300kV の電子顕微鏡によって、分解能 2 オングストローム (= 0.2 ナノメートル) 以下での構造解析が可能。我が国最高の 1,300kV 電子顕微鏡では、1 オングストロームを切る分解能が実現されている。

## 電子顕微鏡の問題点（試料破壊に至る電子数密度）

電子線は、X 線と比べて、物質との相互作用が極めて大きく、比較的少ない電子線量でも物質中の原子の観察が可能であるが、タンパク質はわずかな照射でも破壊されるため、その構造解析が困難となっている。

高圧電子線顕微鏡の場合、液体ヘリウム温度（- 270 程度）に冷却した場合でも、1 平方オングストロームあたり照射可能な電子数は 30 個程度と極めて小さく、そのために下記の工夫をしてタンパク質の構造解析を行っているのが現状である。

## 電子顕微鏡によるタンパク質の構造解析（その 1：結晶による回折像）

弱いビームから構造を得るためには、多数のタンパク質を規則正しく並べた結晶をつくり、それにビームを照射することによって得られる回折像をとる必要がある。

SPring-8 においては、タンパク質の 3 次元結晶に X 線を照射し、その回折像から立体構造を求めているが、電子顕微鏡では、タンパク質の 2 次元結晶に電子線を照射し、その回折像から立体構造を求めることができる。

回折像から立体構造を求めるアルゴリズムは、X 線も電子線もほぼ同じであるが、X 線が 3 次元結晶を必要とするのに対し、電子線は 2 次元結晶で良いので、膜タンパク質の構造解析には電子線の方が有利と言われており、実際、2003 年のノーベル化学賞を受賞した水チャネルという水を選択的に通す膜タンパク質の構造は、電子顕微鏡で解析されたものである。

ただし、いずれの場合でも結晶化は必要であり、膜タンパク質の構造解析においては、この結晶化がネックとなっている。

## 電子顕微鏡によるタンパク質の構造解析（その 2：単分子による散乱像）

一方で、近年、電子顕微鏡においても単分子による散乱像から構造解析を行おうとする試みがなされている。

上記のとおり、1つの分子に照射できる電子数が限られるため、個々の散乱像は非常にノイズの大きなボヤケタものになってしまう。そこで、同じ分子の像を多数集め、それぞれの散乱像を平均化することでノイズを下げ、明瞭な構造を得ようとするものである。立体構造を構築するためには、様々な角度から見た像が必要なことから、電子顕微鏡によって原子レベルの構造解析を行うためには、平均化に必要な分も含めて100万個程度の試料が必要となる。

現在の最高記録は、およそ10万個の像から5オングストロームの分解能の立体像が得られている。原子レベルの分解能に到達するには、より多くの散乱像を収集する必要があり、かなりの時間を要することになる。

現状の多くの例では、タンパク質複合体の全体構造を大まかに知るために使われており、複合体を構成する個々のタンパク質については、結晶化がなされたものからSPRING-8において詳細な構造解析を行い、両者を組み合わせ、はじめて擬似的な原子モデルを構築しているところである。

#### X線自由電子レーザーによる単分子構造解析

基本的な考え方はX線自由電子レーザーによる単分子構造解析の場合も同じであるが、物質との相互作用が電子線より小さいX線では、タンパク質の構造が破壊される以前に原子レベルの分解能での散乱像が記録できることがシミュレーション解析によって示されている。

つまり、ノイズ低減のための平均化は必要なく、原理的には、1回の照射で原子レベルの構造解析に必要なデータが得られるため、原子レベルの立体構造を構築するためには、1万個かそれ以下の試料があれば十分となる。

#### まとめ

以上から、タンパク質、特に膜タンパク質の構造解析においては、SPRING-8などの放射光に比べて、電子顕微鏡の方が有利と言われているが、原子レベルの高い分解能を得るためには、依然として結晶化が必要である。

電子顕微鏡による単分子解析の分解能も高くなりつつあるが、原子レベルの分解能に到達するには多くの像の収集と解析に時間がかかる。

X線自由電子レーザーは、タンパク質を単分子の状態で、かつ少ない数のデータから直接原子レベルの分解能でその構造を構築できる手段となる。

## タンパク質構造解析におけるX線自由電子レーザーと

## 「タンパク質解析基盤技術開発」の差異について

平成17年11月9日  
文 部 科 学 省  
大型放射光施設利用推進室

「タンパク質解析基盤技術開発」においては、タンパク3000プロジェクトで培われたインフラやノウハウを活用し、現在の技術水準では解明が極めて困難なタンパク質（脂溶性タンパク質、糖タンパク質、巨大タンパク質複合体等）の解析を可能とするために、開発に期間を要する重要で基盤的な要素技術の開発を行うこととなっている。

この技術開発は、タンパク質の生産、解析、制御及び情報プラットフォームを一体的に推進するものであり、この中で、タンパク質の解析は、主に放射光（X線解析）による方式と、NMR（核磁気共鳴）による方式について技術開発を行うものである。

放射光による方式については、現在数十ミクロン程度の大きさの結晶でないと解析できないところを、フラックス密度を千倍にするマイクロフォーカスビームラインの開発、X線次世代検出器、マイクロ結晶マニピュレーターなどの技術開発により、1ミクロン程度の微小な結晶しか形成できないような種類のタンパク質でも解析を可能とするとともに、高速化ロボットなどの技術開発によりこれまで長い時間を要していた結晶化を大幅に短縮し、上記技術開発を含む既存の放射光施設において、より多数のタンパク質の解析を可能とする計画である。

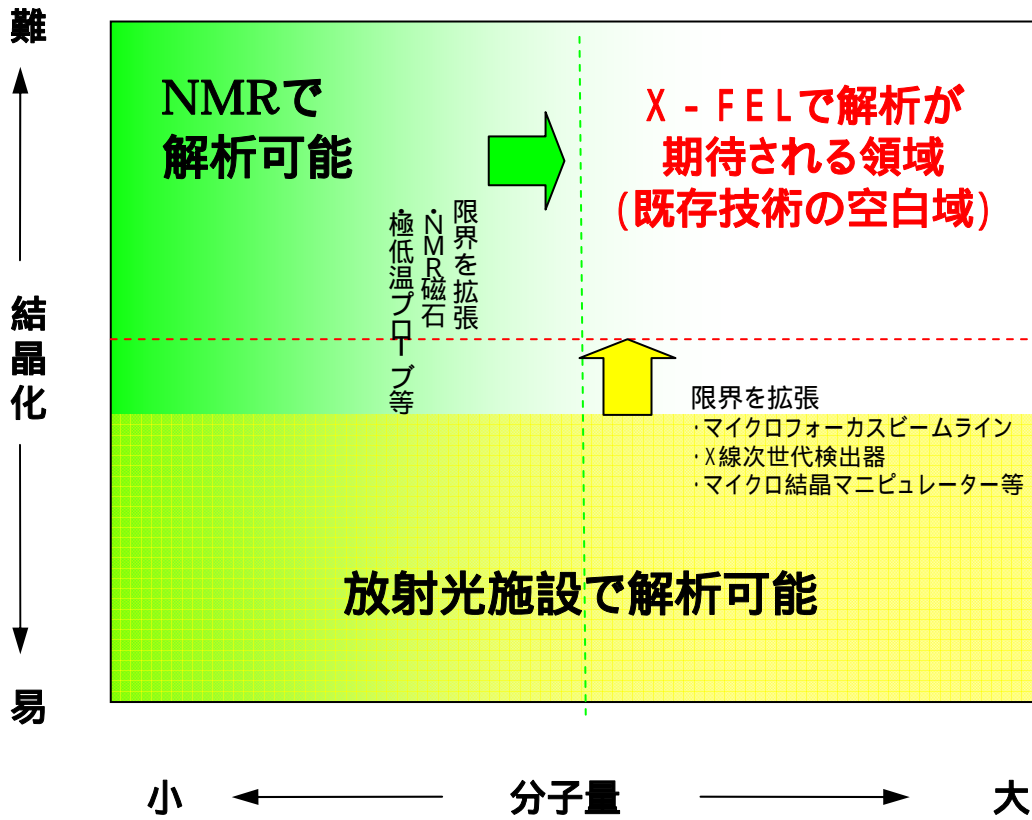
NMRによる方式については、非水溶性タンパク質試料の構造解析を可能とする固体NMRの開発や、プローブ感度の増強などにより、現状では分子量3万程度のタンパク質しか解析できなかったものを3年間で10万程度まで解析可能とする計画

である。

一方で、X - F E Lは、SPring-8 の10億倍のピーク輝度で、完全コヒーレント光であるため、結晶化の必要がなく、1分子での計測が可能であり、分子量の制限もない。このため、1ミクロン未満の非常に微小な結晶しか形成できないタンパク質や結晶化により平均されない1分子状態のタンパク質については、X - F E Lが現在考えられる唯一の解析手段である。

したがって、1ミクロン程度の大きさの結晶化が可能なタンパク質か、結晶化が困難であっても分子量が10万以下であれば、「タンパク質解析基盤技術開発」によって確立する技術を用いて解析が可能となるが、それでもなお解析不可能な領域(結晶化が困難かつ分子量が10万以上)のタンパク質については、X - F E Lが唯一可能な解析手段である。この領域にも重要な役割を持ち、解析が必要なタンパク質が多数存在する。

ただし、現在のX - F E Lの計画では、ビームライン本数が少なく、解析に充てられるビームタイムも限られる。このため、X - F E Lでは、X - F E Lでのみ解析可能な領域のタンパク質に絞って構造解析を行うこととし、その他の領域のタンパク質については、「タンパク質解析基盤技術開発」によって確立する解析技術を用いるなど、解析対象となるタンパク質の特性や目的に応じて、それぞれ効率的、適切な手段を選択できるようにする必要がある。(次頁図参照)



図： タンパク質の構造解析手法と領域