

創薬研究に向けた新タンパク質結晶構造解析ビームライン PF-AR NE3A

山田悠介, 五十嵐教之, 松垣直宏, 平木雅彦, 若槻壮市

(高エネルギー加速器研究機構 物質構造科学研究所)

新薬の開発にあたっては、如何に効率よく標的とするタンパク質の機能を促進あるいは阻害する（効き目が高い）か、そして如何に標的以外のタンパク質の機能に影響をあたえない（副作用が少ない）か、という点が重要となる。そのために、標的となるタンパク質やそのタンパク質に化合物が結合した複合体の立体構造情報を解明することは薬剤開発に非常に有用である。このような立体構造情報を得るうえでX線結晶構造解析は極めて有効な手法であり、放射光は最適な光源である。近年のタンパク質結晶構造解析ビームラインでは、ハイスループット技術の整備が進められ、精度の高いデータを迅速に且つ簡便に収集することが可能となってきている。その結果、ある一つの標的タンパク質に対して多種多様の化合物との複合体の構造解析を網羅的に行うような研究も可能となり、新薬開発における放射光利用の需要は増大している。このような状況の中、高エネルギー加速器研究機構・物質構造科学研究所・放射光科学研究施設（以下、PF）は、アステラス製薬株式会社（以下、アステラス製薬）からの受託研究により、創薬に向けたタンパク質X線結晶構造解析用ビームラインを新規に設置する。

新ビームラインはPF-ARのNE3セクションに設置され、真空封止アンジュレータからの大強度のX線ビームを利用する。光学系として上流から平行化ミラー、液体窒素冷却方式の二結晶分光器、集光ミラーを配置することを予定しているが、この配置はPF-ARで現在稼動しているタンパク質結晶解析用ビームラインNW12Aと同様である。集光ミラーの集光率を上げることで、サンプル位置でのビーム発散角は多少大きくなるものの、ビーム強度はNW12A以上となることがレイトレース計算から求められている（表1）。この大強度光源に偏芯誤差の小さいサン

プル回転軸や1ミリ秒単位で露光時間のコントロールが可能な高速シャッターを備えた高精度回折計、従来よりも感度の高いCCD検出器、そして結晶交換ロボットに代表

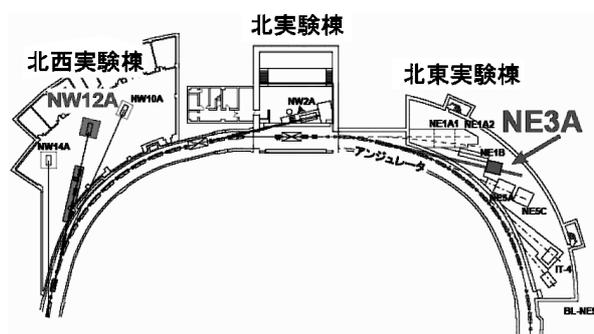


図1 新ビームラインの設置される場所。新ビームラインはPF-AR北東実験棟のNE3セクションに設置される。NW12Aは既存のタンパク質結晶解析用ビームラインの1つである。

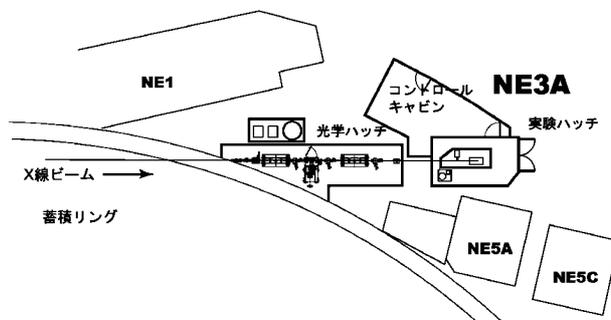


図2 ビームラインのレイアウト。光学系や実験装置を格納する光学・実験ハッチのほかにコントロールキャビンと呼ばれる実験室を設置し、実験者が実験試料の準備から実験装置の制御、データ解析までを行なえるようにする。

表1 レイトレース計算の結果 (@12.4 keV)

	フラックス* (phs/sec)	ビームサイズ (mm)		発散角 (mrad)		エネルギー 分解能
		水平	鉛直	水平	鉛直	
新 AR-NE3A (参考)	1.8×10^{12}	0.74	0.15	0.96	0.28	1.6×10^{-4}
AR-NW12A	4.6×10^{11}	1.5	0.22	0.49	0.13	1.5×10^{-4}
BL-5A	6.9×10^{11}	0.97	0.20	0.67	0.21	1.4×10^{-4}

* フラックスの値は、試料位置より100 mm 下流に設置された $0.2 \times 0.2 \text{ mm}^2$ のスリットでビームを整形した後に、試料位置 $0.2 \times 0.2 \text{ mm}^2$ に入ってくる光子量

される自動化技術を組み合わせることで、多量の実験試料を高速に、かつ簡便に解析できるよう開発を行う(図2)。

これまででもアステラス製薬では、PFの既存ビームラインを使用してきたが、自社の研究に合わせたビームラインを設置することにより、放射光を用いた創薬研究の効率を従来よりも劇的に向上させることが可能となる。新ビームラインの完成は2009年3月の予定で、同社は2009年4月

から一定のビームタイムを継続して使用することになる。なお、同社が使用しない期間は、全国の大学、公的研究機関および他の民間企業による共同利用・施設利用等に供することで、タンパク質X線結晶構造解析ビームラインの利用拡大を図ることが可能となり、放射光による物質構造科学研究の更なる発展を促すものと期待できる。

■会議報告

ERL 研究会「コンパクト ERL が拓く世界」報告

平野馨一*, 原田健太郎*, 兵藤一行*,
足立伸一*, 木村真一**, 河田 洋*

*高エネルギー加速器研究機構 物質構造科学研究所 放射光科学研究施設

**自然科学研究機構 分子科学研究所 極端紫外光研究施設

近年、Photon Factory では ERL (エネルギー回収型直線加速器) を次期光源とする方針を定め、昨年度より高エネルギー加速器研究機構 (KEK) 内に ERL 計画推進室を設置している。この推進室では、KEK の加速器研究施設、原子力研究開発機構、東京大学物性研究所、UVSOR、SPring-8 等の加速器研究者との協力体制を築き、共同で ERL 実現に向けた計画の検討を進めている。この計画では、最初に60~200 MeV 程度の小型 ERL (コンパクト ERL) を建設し、要素技術の開発や放射光利用のための原理実証を行い、さらにコンパクト ERL の特長 (高輝度性、短パルス性、高繰り返し性等) を活かした利用研究を行う予定である。そこで、コンパクト ERL の技術的可能性とそれが拓く利用研究を浮き彫りにするために、KEK の4号館1階セミナーホールにおいて ERL 研究会「コンパクト ERL が拓く世界」を7月9日と10日の二日間にわたって開催した。

研究会には70名の参加者があり、放射光ユーザーではない参加者が多かった点が特に印象的であった。

コンパクト ERL で得られる光の大きな特長の一つは、テラヘルツ・遠赤外領域で大強度のコヒーレント放射光 (CSR) が得られることである。また、レーザーコンプトン散乱を利用すれば微小光源でフェムト秒 X 線を発生させることができるため、位相型 X 線イメージングや時間分解・ダイナミクス研究への応用も期待される。そこで、研究会は以下の四つのセッションから構成されていた。

(1) 光源

このセッションでは、テラヘルツ領域の光及びレーザーコンプトン散乱による光を発生させる装置に関する講演が行われた。各講演の概要を順を追って以下に示す。



講演に熱心に聞き入る聴衆の様子

最初に、原田健太郎氏 (KEK-PF) から、電子ビームエネルギー60 MeV、パンチ長0.1ピコ秒、パンチ電荷100 pC、繰り返し130 MHz の場合、10 meV の光子が CSR によりおよそ 1×10^{16} 個/sec/mrad²/0.1% b.W 発生すること、レーザーコンプトン散乱では、ビーム繰り返し1 kHz、パンチ長1ピコ秒、レーザー波長800 nm でパルスエネルギー10 mJ の場合、43 keV の光子がパルス幅0.3ピコ秒でおよそ 1×10^6 個/pulse 発生することが示された。

続いて、島田美帆氏 (UVSOR) から、RF 加速勾配を使ったバンチ圧縮の最適化方法、CSR によるバンチ伸張の効果を抑制する方法についての講演があった。具体的な数値計算結果として電子エネルギー65 MeV の場合、バンチ電荷0.5 nC 以下であれば0.2ピコ秒まで圧縮可能、バンチ電荷1 nC の時は0.6ピコ秒までしか圧縮できず、エミッタンスも非常に増加してしまうことが示された。

次に、浦川順治氏 (KEK-加速器施設) から ATF におけるレーザーコンプトン散乱実験についての講演があった。ILC の偏極陽電子源のための実験で、56 MeV のガンマ線

が 2×10^7 個/pulse 発生したことが示された。また、ATF に存在するレーザーを使った非常に高性能なビーム形状モニタの技術、新たに開発中のレーザーコンプトン X 線源の進行状況が示された。

その後、酒井文雄氏（住友重機械）から産総研で現在稼働中の装置についての講演があった。装置の改善及び安定化に関する努力の結果、最大 17 keV の X 線がパルス幅 0.15 ピコ秒で発生し、光子数は 10^5 個/pulse 以上を達成したことが示された。

最後に小林洋平氏（産総研）からタイミング同期レーザーについて講演があった。これはレーザーコンプトン散乱と ERL 入射器の電子銃の両方に必要な技術で、フィードバック制御によりタイミングジッタが 10 フェムト秒以下に抑えられたことが示された。また、レーザー共振器でエネルギーを高める方法についても講演が行われた。

(2) テラヘルツ・CSR 利用研究

電子バンチの長さを取り出す電磁波の波長より短くすると、電磁波の強度はバンチ内電子数の 2 乗に比例して増加する。この現象は、コヒーレント放射光（CSR）として知られている。ERL のバンチ長は 1 ピコ秒以下であるため、テラヘルツ・遠赤外領域で大強度な CSR が得られる可能性がある。そこで、このセッションでは、大強度テラヘルツ CSR を使うことで可能になる利用研究についての議論が行われた。

最初に、木村真一氏（分子研 UVSOR）から、「テラヘルツ放射光の現状と大強度 CSR の利用」という題目で、テラヘルツ放射光を利用した研究の現状と大強度のテラヘルツ光が利用可能になった場合に想定される実験研究についての講演が行われた。コンパクト ERL からは、波数 1 cm^{-1} あたりの平均強度は 10 W、ピーク強度は 1 MW（CSR が発生する全領域を 1 mm^2 に集めると、ピーク強度は 10 GW/cm^2 に達する）が得られるため、テラヘルツ近接場分光や励起光として、新規の分光研究への利用の可能性についての提案があった。

2 番手として、斗内政吉氏（阪大レーザー研）から、「テラヘルツ技術の現状と展望」という題目で、テラヘルツ光の応用研究の現状についての発表があった。テラヘルツ帯には様々な物質の特徴的現象が存在するため、工業・医療・バイオ・農業・セキュリティ・情報通信分野で、新しい科学と応用が展開しつつあることが示された。

続いて田中耕一郎氏（京大理）から、「テラヘルツ時間領域分光法と基礎科学への応用」という題目で、短パルスレーザーの発展に伴って生まれた簡便な手法である時間領域テラヘルツ分光（THz-TDS）の現状と今後の展開についての報告がなされた。また、最近ではチェレンコフ効果を用いた発生法の利用により、3 桁以上大きなピーク強度（ 10 MW/cm^2 ）が得られており、励起光としての利用の可能性も出てきていることが示された。

次に、白井光雲氏（阪大産研）は、「赤外光励起による半導体中の不純物拡散の制御」という題目で、赤外・テラヘルツ光励起によるサイト選択的に加熱・拡散させる方法を理論の立場で示し、コンパクト ERL から得られる大強度テラヘルツ光は、このような応用研究には最適な光源であることを示した。

最後に高橋俊晴氏（京大原子炉）から、「京大炉ライナック及び JAEA-ERL におけるテラヘルツ・コヒーレント放射光の研究」という題目で、これまでに行ってきた京大原子炉 linac および原子力機構 ERL からの種々のコヒーレントな放射の測定および利用実験から、コンパクト ERL からの CSR の光源の利用についての可能性が示された。

(3) イメージング研究

レーザーコンプトン X 線源を用いたイメージング研究のセッションは、9 日午後と 10 日午前に開催された。

9 日は、まず兵藤一行氏（KEK-PF）がレーザーコンプトン X 線源をイメージングに用いる場合の特徴について紹介した。現在検討されているコンパクト ERL におけるレーザーコンプトン X 線源の特性は、焦点サイズ：50 μm 、発散角：10 mrad、エネルギーバンド幅：10%、レーザーの繰り返し周波数 10 kHz の場合の X 線強度： $10^6 \text{ photons/mm}^2/\text{sec}$ (40 keV、発光点からの距離 10 m)、照射面積：直径 100 mm であることを示し、光学素子を用いなくても屈折効果を取り入れたイメージング法が可能であること、将来的には病院設置型の小型装置へ発展できる可能性があることを示した。

続いて、百生敦氏（東京大学）から、タルボ干渉計によるイメージングの原理と最近の研究成果について報告がなされた。タルボ干渉計は、レーザーコンプトン X 線源を含む従来型の X 線発生装置にも適応でき、被写体の X 線吸収情報の画像と位相情報の画像を分離して表示できるので、診断能の大幅な向上が期待されることが示された。

10 日は、兵藤一行氏（KEK-PF）がレーザーコンプトン X 線源の利用を考慮した放射光単色 X 線イメージング研究の最新成果の紹介と、レーザーコンプトン X 線源を用いたイメージングの特性に関するシュミレーション結果を報告し、多くの医学応用、産業応用の可能性があることを示した。

続いて、酒井俊氏（筑波大）からは、臨床研究者の立場から、病院および放射光イメージングの最新状況の紹介と将来光源でのイメージングに関して、特に被写体の立体的情報表示と機能評価イメージングへの期待と要望が示された。

次に、池浦広美氏（産総研）からは、産総研に設置されている国内で唯一高エネルギー X 線が得られるレーザーコンプトン X 線発生装置の現状とイメージング研究の最新成果、今後の計画、また、X 線強度の放射光との比較

検討の結果などが報告された。

(4) 時間分解・ダイナミクス研究

コンパクト ERL の電子バンチにフェムト秒レーザーパルスを衝突させると、レーザーコンプトン散乱により、フェムト秒 X 線が発生する。このセッションでは、フェムト秒 X 線を利用した時間分解・ダイナミクス分野の利用研究の可能性について発表及び議論が行なわれた。

イントロダクションとして、足立伸一氏 (KEK-PF) から放射光リングを利用した100ピコ秒分解能の X 線研究の現状について、衝撃波圧縮、光誘起相転移、溶液反応、タンパク質構造解析の4つの例が紹介された。さらに時間分解能をフェムト秒領域に引き上げた場合に想定される実験例についても紹介があった。

続いて、中村一隆氏 (東工大) から、「光誘起キャリアとコヒーレントフォノンの超高速ダイナミクス」として、フェムト秒レーザーとレーザープラズマ X 線を組み合わせたコヒーレントフォノンの観測例についての講演があった。レーザープラズマ X 線光源は発散角の大きな光源ではあるものの、フェムト秒幅の X 線パルスを発生させることができ、フェムト秒オーダーの X 線回折強度の時間変化を測定することにより、単結晶の非平衡状態の構造情報が直接得られることが示された。

次に、沖本洋一氏 (東工大) が、「強相関電子材料における光誘起相転移の超高速ダイナミクス」として、ペロブスカイト型マンガン酸化物における光誘起強磁性金属相転移についての講演をした。時間分解反射率および Kerr 回

転測定からサブピコ秒オーダーで電荷整列した絶縁体状態が強磁性金属状態に相転移していることが明瞭に示された。また強磁性金属状態からのナノ秒以上の緩和過程で見られる長寿命成分を同定するためには、100ピコ秒 X 線による時間分解 X 線回折実験が不可欠であることが指摘された。

このセッションの最後に、田原太平氏 (理研) から、「超高速反応する分子の核波束運動実時間観測と励起状態ポテンシャル曲面のトポロジー」という題目で、最新の未発表データを交えて溶液反応のフェムトケミストリーの最先端についての紹介があった。10フェムト秒レーザーパルスを用いて、溶液中の励起状態分子のポテンシャル曲面形状を検出する測定例を示した。また短パルス X 線利用実験に関連して、金属錯体の超高速溶液反応を時間分解 XAFS 法で測定・解析することにより、超高速レーザー分光測定からは得られない励起状態の構造情報を直接測定する可能性についての指摘があった。

これらのセッションの後、最後に総合討論が行われた。まず、この研究会の提案代表者である河田洋氏 (KEK-PF) が全体のまとめを行った。続く議論では、様々な指摘やコメントが寄せられた。特にレーザーコンプトン X 線源の強度を2-3桁向上させる可能性を秘めているエンハンスメントキャビティへの期待は大きく、これにより X 線イメージング研究の幅が大いに広がるだろうとのコメントが寄せられた。最後に河田洋氏 (KEK-PF) が参加者全員に対して ERL 計画への協力を要請して研究会を締めくくった。