

SA-1

パーシステントホモロジー解析の(非)結晶学への展開

○大林一平

(理研 AIP、東北大 AIMR)

位相的データ解析は数学のトポロジーの概念を用いたデータ解析手法の総称で、21 世紀に著しく発展した分野である。パーシステントホモロジーは位相的データ解析の主要なツールでトポロジーの中でもホモロジーと呼ばれる概念を利用し、データを孔、リング、空隙、といった構造で特徴付ける。パーシステントホモロジーによってデータの「かたち」をスケールの情報を含めて定量的かつ効果的に特徴づけることが可能となる。入力データとしては理論的にはどんな次元のデータも利用可能で、原子配置のような点集合データやピクセルデータ、ボクセルデータのようなデータを解析し、そのかたちを特徴づけることができる。特に3次元データの解析に強みがある。材料科学、ネットワーク解析、生命科学、といった分野への応用が進められている。

ホモロジーの重要な知見として、「穴」には種類がある、というのがある。ドーナツの孔と風船の空洞を比べると、風船の内側を外側から見ることができないがドーナツの内側は見る事ができる。ホモロジーはこのような違いを数学的に定式化することができるのである。

ホモロジーからパーシステントホモロジーへの道筋としては、増大列が鍵となる。入力データとして3次元上の点集合を考える。各点に球が置いてあってその半径が徐々に大きくなる状況を考える。球形の原子が半径0から大きくなってい

くような状況である。すると最初はばらばらだった球がどんどんつながっていき、リング構造や空隙を作り出す。さらに半径が大きくなるとそのリング構造や空隙が潰れてしまう。この穴の発生と消滅をペアリングし、対応する半径のペアで穴を特徴付けることがパーシステントホモロジーの肝要である。この半径のペアを2次元ヒストグラムなどで可視化したものはパーシステント図と呼ばれ、この図にさらに解析することでデータのかたちを調べる(図1)。さらにパーシステント図を入力とする機械学習を使うことも効率的な解析手法である。

本講演ではパーシステントホモロジーの基礎から応用例まで紹介する。また実用的な解析のためにはソフトウェアが重要であるが、そのために我々が開発しているデータ解析ツール HomCloud についても簡単に紹介したい。

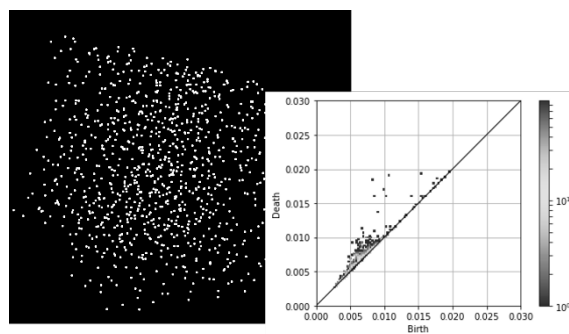


図1 点集合データと対応するパーシステント図

SA-2

不規則系物質の新しいトポロジカル解析 -SiO₂ ガラスについて-

○小野寺 陽平^{1,2}, 小原 真司^{2,3,4}, 大林 一平⁵, 平岡 裕章^{6,2}

(¹ 京都大学複合原子力科学研究所, ² 物質・材料研究機構, ³ 科学技術振興機構さきがけ, ⁴ 高輝度光科学研究センター, ⁵ 東北大学材料科学高等研究所, ⁶ 京都大学高等研究院)

液体や非晶質に代表される不規則系物質は結晶のような長周期構造を有さないため, その回折パターンは弱くブロードなハローパターンを示す. さらに, 結晶における空間群や格子定数のような構造記述子が存在しないことから, 回折パターンから原子の位置を一意的に決定することができず, 絶対強度化した回折パターンをフーリエ変換することで得られる二体相関関数によって原子間距離や配位数を平均的な情報として求めることがこれまでの不規則系物質の主たる構造解析の手段であった. しかし近年, 大強度陽子加速器施設 J-PARC や高輝度放射光施設 SPring-8 といった大型量子ビーム実験施設が誕生し, それらで得られる質の高い実験データと計算機シミュレーションの連携により, 不規則系物質の信頼性の高い3次元原子配列が構築できるようになってきている. 本講演では, 最も典型的な不規則系物質といえる SiO₂ ガラスの3次元原子配列に先端数学的手法であるパーシステントホモロジー法^[1]を適用し, 従来の解析手法では捉えられなかった不規則系物質の二体相関の裏に潜んだトポロジーの抽出を試みた.

放射光 X 線と中性子データを相補的に利用し, 逆モンテカルロ法^[2]と分子動力学計算をハイブリッド化させた構造モデ

リングによって SiO₂ ガラスの3次元原子配列を導出し, 得られた Si および O 原子の原子配列に対してパーシステントホモロジー解析を行なった. 得られたパーシステント図(PD)を図1に示す. Si および O 原子の PD にはともに Death 軸に沿った縦長のプロファイルが観測された. このプロファイルは SiO₄ 四面体ユニットが頂点を共有して形成される SiO₂ ガラスのロバストなネットワーク構造の性質を象徴したものであると考えられる. 講演では, SiO₂ ガラスの PD を結晶のものと比較し, さらに SiO₂ ガラスの高密度化のメカニズムを PD によって解析した結果を報告する.

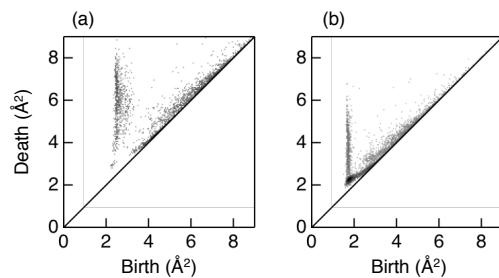


図1 SiO₂ ガラスの(a) Si および(b) O 原子のパーシステント図.

[1] Y. Hiraoka *et al.*, *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.*, **113**, 7035 (2016).

[2] R. L. McGreevy and L. Pusztai, *Mol. Simulat.*, **1**, 359 (1988).

不均一反応におけるパーシステントホモロジー解析を用いた活性サイト特定

○木村正雄

(¹) 高エネルギー加速器研究機構 (KEK) ・ 物質構造科学研究所 (IMSS)

(²) 総合研究大学院大学 高エネルギー加速器科学研究科)

材料の機能発現メカニズムを解明し、機能の最適を進めて行くためには、材料中の様々な heterogeneity の空間的な観察(x,y,z-3D)を、時間 (t) かつ、機能発現の観点 (例えばエネルギー分解,E) の5次元(5D)で観察する“5D イメージング”が重要となる。

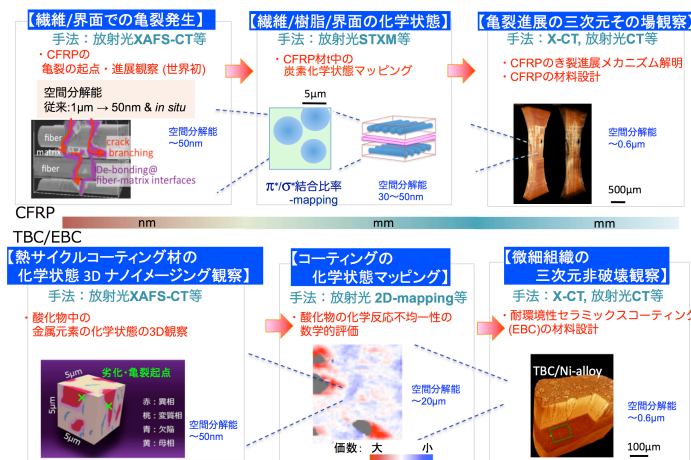
我々の研究グループは SIP 国プロ「革新的構造材料」に参画して、様々なスケール (multi-scale) で、組織や化学状態等の相補的な情報 (multi-informative) 、が測定できる放射光 X 線顕微鏡の計測手法群の整備を高エネ研の物質構造科学研究所にて進めている¹⁻⁶⁾ (図1)。

“5D イメージング”計測を進めると、膨大なビッグデータが得られる。こうした(ビッグ)データから如何に情報を引き出すかについて、鉄鉱石の焼結反応により作成した焼結鉄の還元プロセスの観察を応用数学(ホモロジー)を用いて解析する手法の研究開発を理研・大林、京大・平岡両氏と連携して研究を進めた^{7,8)}。本発表ではその内容を中に紹介する。

従来の材料研究では、先人が構築してきた研究理論や自らの経験と知識を総動員して多次元データを解析してきた。提案手法では、顕微法により観察された不均一性の“かたち”を正しく読み取り、内包する情報を引き出すことにより活性サイトを特定する。その結果、不均一性の“かたち”の特徴を数値化し、内在する情報(材料全体の破壊が起こる起点)を抽出することに成功した^{7,8)}。

もちろん機械学習や AI は、膨大なデータから自動的に何かを見つける魔法の小槌ではない。マクロ特性を特徴づける指標を得る方法として適切に使うことが必要である。提案方法は、抽出された情報を材料学的な視点から検証しその妥当性を確認できることも大きな特徴である。

謝辞 本研究の一部は内閣府の総合科学技術・イノベーション会議の戦略的イノベーション創造プログラム(SIP)「革新的構造材料」(管理法人:JST)の支援により実施した。KEKでの放射光実験は、PF-PACの承認(課題番号2014G707, 2015S2-002, 2016S2-001)のもとで実施された。



参考文献

- 1) <http://sip-sm4i.kek.jp/>
- 2) M. Kimura: Synchrotron Radiation News **30**, 23 (2017).
- 3) M. Kimura et al., J. Physics: Conf. Series **849**, 012015 (2017).
- 4) Takeichi, Y., et al., Microscopy and Microanalysis **24**(S2): 484 (2018).
- 5) Watanabe, T., et al, Microscopy and Microanalysis **24**(S2): 432 (2018).
- 6) Y. Takeichi et al., Review of Scientific Instruments **87**, 013704 (2016).
- 7) M. Kimura et al., Scientific Reports **8**, 3553 (2018).
- 8) O. Ippei et al., J. Applied and Computational Topology **1**, 421 (2018).

図1 KEK・物質構造科学研究所で整備を進めている放射光 X 線顕微鏡の計測手法群

SA-4

スパース位相回復法による コヒーレント軟X線回折磁気イメージング

○山崎裕一

(物質・材料研究機構 統合型材料開発・情報基盤部門)

可干渉なコヒーレントX線を用いたX線回折は、集光レンズを用いずに実空間イメージングが可能となる手法である。軟X線領域においては磁性材料に多く使われる3d電子遷移金属のL吸収端があり磁気モーメントの情報が検出可能なため、コヒーレント共鳴軟X線回折を用いるとナノメトリック領域の磁気イメージングを行うことも可能となる。回折像は実空間における磁気モーメントの空間分布像をフーリエ変換した絶対値として観測されるため、実空間像に戻すためには位相情報を回復する必要がある。位相情報を得る方法を大別すると参照波を回折像と干渉させるホログラフィー計測と、オーバーサンプリング条件を満たす試料を用いて反復フーリエ変換によって求める位相回復アルゴリズム法が知られている。

本研究では、高い空間分解能や低温実験でも適用が可能な位相回復アルゴリズム法に着目する。この手法は、反復フーリエ変換の過程において逆空間では測定した回折像を、実空間では測定対象の試料が存在する範囲を束縛条件として課すことで最終的に実像が得られる。高精度な回折像のデータからは真の解が得られることが知られているが、実際の実験ではダイレクトビームキャッチャによる低角領域の情報欠損や統計誤差などの影響を考えなければならない。本研究では磁気スキルミオンにおける磁気モーメント

分布のスパース性に着目し、スパースモデリングに基づく位相回復法（スパース位相回復法）を適用し、精度の良くない計測データからの磁気スキルミオンの可視化を試みた。モデル画像を用いたシミュレーションでは、従来のHIOアルゴリズムと比較しても高精度に磁気スキルミオンの可視化ができる結果が得られることを確認している。講演では、コヒーレント共鳴軟X線回折による磁気イメージング実験の現状と、スパース位相回復法による磁気スキルミオン可視化の詳細について紹介する。

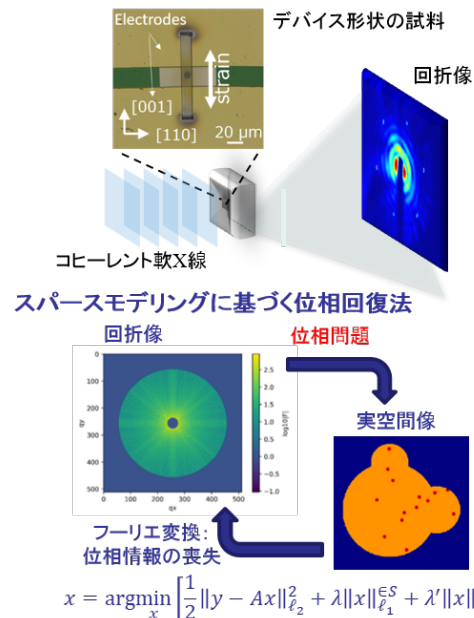


図1：コヒーレント軟X線回折イメージング実験（上）とスパース位相回復法（下）の概念図。

SA-5

スパース・モデリングを用いたトポロジカル絶縁体 Bi_2Te_3 にドーピングされた Mn の局所構造解析

細川伸也
(熊本大院先端)

ラウエ[1]が結晶による X 線回折の発見以来、この方法は長い間原子構造解析の標準となっている。回折は平均的な原子位置である格子点の長距離周期性を観測できる。この方法の大きな欠陥は、周期性が欠落していることによって不純物の位置を決定できないことである。

蛍光 X 線ホログラフィー (XFH) [2] は、蛍光 X 線を発生する元素のまわりの 3 次元 (3D) 原子イメージを再構築できる。注目する元素のまわりの方位が揃っていれば、原子配列の解明に周期性は不要である。しかしながら得られる蛍光 X 線の強度変調データ (ホログラム) から正確に原子イメージを得るためには、順問題であるフーリエ変換では、「劣決定系の方程式」すなわち要求される未知の結果に対して入力できる実験データが少ない方程式の典型例と言える。この問題を解決するため、原子像を仮定してデータとの照合を図る逆問題へ転換を試みた。データ解析には、松下が開発し、スパース・モデリングである L1 正則化の考えを取り入れた新しいアルゴリズム SPEA-L1 を用いた。

層状半導体である Bi_2Te_3 は Mn など遷移金属をドーピングすることにより、トポロジカル絶縁体の性質を示す。しかしながら、添加した Mn がどこに存在するかを正確に求める実験的方法はこれまでになかった。 $\text{Bi}_2\text{Te}_3\text{Mn}_{0.1}$ 単結晶を対象とする

Mn $K\alpha$ XFH 実験は、KEK-PF の BL6C において 100 K で行った[4]。

図 1 に、得られた Mn のまわりの 3D 原子イメージを示す。破線は Bi あるいは Te と置換したと仮定したときの六方晶の原子位置を示す。原子イメージは Mn 原子はほぼ置換型に添加されていることを示すが、その位置はかなり Mn に近づいている。

それ以外に $z = \pm 0.13$ nm の位置に正三角形の弱いイメージが、上下で反対の方向に向いて観測できる。この原子配置は層間にある正八面体ポケットに Mn 原子が配置していることを示している。

講演では、XFH およびスパース・モデリングの詳細を解説する。

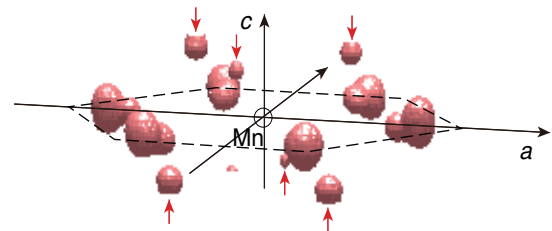


図 1 Bi_2Te_3 に添加した Mn 不純物のまわりの 3D 原子イメージ

- [1] M. Laue, *Ann. Phys.* **41**, 989 (1913).
- [2] K. Hayashi et al., *J. Phys.: Condens. Matter* **24**, 093201 (012).
- [3] T. Matsushita, *e-J. Surf. Sci. Nanotech.* **14**, 158 (2016).
- [4] S. Hosokawa et al., *Phys. Rev. B* **96**, 214207 (2017).

SB-1

高圧中性子回折実験による氷および 水素ハイドレート研究の新展開

○小松 一生
(東大院理)

氷や水和物を構成する基本的な要素は、水分子とその周囲の水分子どうしをつなぐ水素結合にある。水素結合には、共有結合半径やイオン半径に対応するような水素結合半径なるものは明瞭には定義できず、ドナー-アクセプター間の距離も周囲の環境に応じてかなり柔軟に変化する。例えば純粋な氷には、少なくとも17以上の結晶多形が存在するが、その多くは高圧力下で見いだされており、水素結合の圧力応答の敏感さが氷の構造多様性に大きな役割を果たしていると考えられることができる。一方で、最近発見された氷 XVI および氷 XVII の生成には、温度や圧力といった外場の変化に加え、ガスハイドレートの脱ガスという、従来の氷多形の生成法とは全く異なるアプローチがとられている[1,2]。すなわち、ネオンや水素などのファンデルワールス半径の小さな分子をゲストに持つガスハイドレートを高圧下で合成し、それを低温下で常圧に回収した後に真空引きすることで、ゲスト分子を水分子フレームワークからとりさってしまうのである。さらに、水素ハイドレートについては、水素分子を抜き去った氷(氷 XVII)に水素を最充填させることにも成功しており、水素貯蔵材料の候補としても注目を集めている[2]。

水素ハイドレートや氷高圧相の結晶構造の温度や圧力に対する変化を追うには中性子回折実験が適しているが、これま

で複雑な温度圧力パスを自在にコントロールすることは技術的に容易ではなく研究の進展を妨げていた。近年発表者らは、40 – 450 K, 10^{-5} Pa – 15 GPa までの広範囲の温度圧力条件を実現可能な装置を開発し(図1)、高圧中性子回折実験における技術的な困難を克服しつつある。

本発表では、開発した装置を J-PARC/MLF の PLANET ビームラインに導入することで得られた、氷および水素ハイドレートに関するごく最近の結果について報告したい。

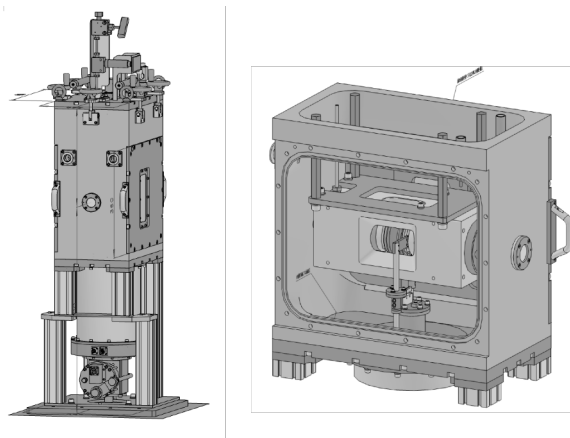


図1 開発した温度圧力可変システム. 圧力セルの試料付近に冷凍機のコールドヘッドを接続し、試料付近は周囲から断熱することで迅速な温度調整が可能である。

参考文献

- [1] Falenty et al., Nature, 516, 231 (2014).
- [2] del Rosso et al., Nat. Commun. 7, 13394 (2016).

高压結晶構造解析が明らかにする 蛋白質内部の水分子の挙動

○永江峰幸

(名古屋大シンクロトロン)

蛋白質は、自然に折りたたまれた最安定のネイティブ状態と高エネルギー準安定状態の平衡にある。ネイティブ状態は存在確率が高いため、通常の実験手法で得られるのはネイティブ状態の情報である。一方、蛋白質に高圧力を加えるとル・シャトリエの原理に従って、その部分モル体積が減少する。一般的に、蛋白質の準安定状態はネイティブ状態よりも部分モル体積が小さいため、高圧力を用いることで、常圧下では存在確率が小さい準安定状態を誘起することが可能である。高圧力下における蛋白質の構造や機能を調べる実験手法はいくつかあるが、我々はそれらの中で X 線結晶構造解析法を用いている。結晶構造解析法では、蛋白質それ自身だけでなく、相互作用している水の構造も同時に観測することができる。我々はこの利点に着目し蛋白質の高圧結晶構造の解析を進めている。

ジヒドロ葉酸還元酵素 (DHFR) は補酵素 NADPH を利用して、基質であるジヒドロ葉酸をテトラヒドロ葉酸へと還元する酵素である。基質類似体である葉酸 (FOL) を用いて酵素-基質-補酵素複合体の高圧結晶構造解析を行なった結果、高圧力下で酵素と基質の結合様式が変わり、それらの間に水が入り込んでいる様子を観測することができた (図 1)。これは基質が酵素に結合する初期段階を捉えていると考えている[1]。

準安定状態の構造研究の他にも、高圧力の直接的な利用、すなわち蛋白質の耐圧性の研究に対しても高圧結晶構造解析法の適用を試みている。例えば、陸上に棲息する常圧菌のイソプロピルリンゴ酸脱水素酵素 (IPMDH) に高圧力をかけると、分子内部に水が侵入し酵素機能の低下が引き起こされる[2]。一方でマリアナ海溝水深 11,000m に棲息する好圧菌の IPMDH は、アミノ酸変異によって分子内部への水の侵入を防ぐ機構を備えていることが高圧結晶構造解析の結果から明らかとなった[3]。

講演ではこれまでに解析したその他の蛋白質の高圧構造についても紹介する。

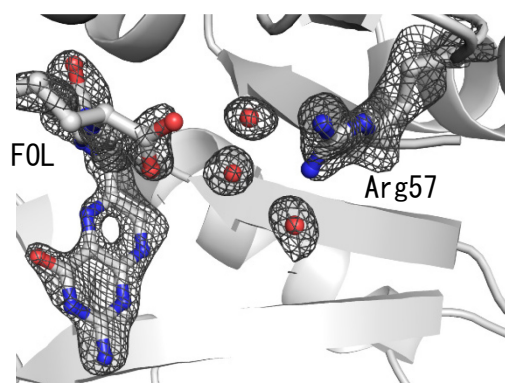


図 1. 高圧力によって誘起された DHFR と FOL の結合様式

- [1] T. Nagae, *et al.*, *Acta Cryst. D*, **74**, 895 (2018).
- [2] T. Nagae *et al.*, *Acta Cryst. D*, **68**, 300 (2012).
- [3] Y. Hamajima *et al.*, *Extremophiles*, **20**, 177 (2016).

SB-3

ギガパスカル圧力下での金属錯体の フォトルミネッセンス圧電クロミズム

○小澤芳樹

(兵庫県大院物質理)

化学結合の圧力に対する応答性は、結合の性質により大きく異なる。物質を加压すると数百メガパスカル程度で van der Waals (vdW) 相互作用による空間が潰れることで変形が起こるが、最も応答性の小さい共有結合の短縮による元素の金属化は、百ギガパスカル以上の超高压が必要な場合もある^[1]。化学結合の圧力応答性の大きさは、結合の柔軟さに応じて vdW > イオン > 配位 > 共有の順となる。複数の異なる性質の化学結合を 1 つの分子中に組み込めば、圧力応答による分子の変形が可能で、分子構造の変化に応じて物性変化すれば、圧力刺激応答性を持つ機能性物質の構築が期待できる。

我々は、多様な化学結合を内包し、圧力に対して柔軟な分子変形による応答性を有する物質として多核金属錯体に注目した。金属錯体は共有結合を有する有機配位子が金属イオンに配位結合する二種類の化学結合を有している。これら結合の圧力応答性は比較的小さいが、ハロゲン化物イオンで複数の金属イオン同士を架橋し、特に結合角に柔軟なイオン性結合を導入すると、化学結合の強弱が偏在し分子自体が変形しやすくなると考えられる。実際、フォトルミネッセンスを示す cubane 型銅(I)四核錯体 $[\text{Cu}_4\text{I}_4(\text{PPh}_3)_4]$ では、常圧でも温度変化による結晶中のパッキングの微小な変化の影響により、分子構造が変形する。分子中の Cu_4I_4 cubane 型クラスターにより形成された金

属間直接相互作用を持たない Cu_4 金属コアが、外場刺激による Cu-I イオン性結合の結合角の変化により $\text{Cu}\cdots\text{Cu}$ 距離が変わることで、光物性の変化として応答する^[2]。この $\text{Cu}\cdots\text{Cu}$ 相互作用を分子内 vdW 接触と見なせば、小さな外力に対しても敏感に変形応答可能で、もし積極的に圧力を加えれば、分子構造と光物性の変化がより顕著に起こると予想される。

本講演では発光性 cubane 型銅(I)および銀(I)四核錯体の結晶について、常圧から数 GPa までの圧力領域における粉末 X 線構造解析による分子構造と発光挙動の圧力依存性の相関について紹介する(図 1)。常圧から約 2 GPa までの領域では、圧力効果は vdW 接触の短縮と M-I 結合角の変化に現れるが、それ以上の高压領域で M-I 結合自体が短縮することを見出した。

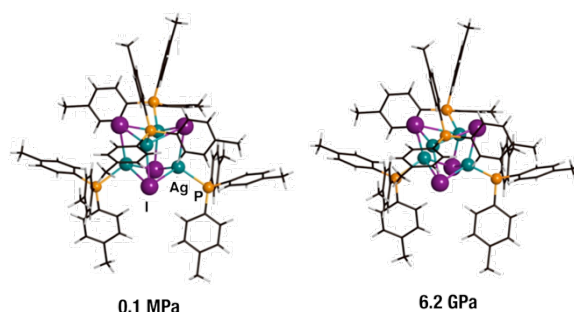


図 1 $[\text{Ag}_4\text{I}_4(\text{PpTol}_3)_4]$ の分子構造

[1] W. Grochala, R. Hoffmann, J. Feng, N. W. Ashcroft, *Angew. Chem., Int. Ed.* **2007**, *46*, 3620.

[2] H. Kitagawa, Y. Ozawa, K. Toriumi, *Chem. Commun.* **2010**, *46*, 6302.

SB-4

単一成分分子性結晶の高圧下電子物性

加藤礼三
(理化学研究所)

有機分子や金属錯体分子を構成成分とする電気伝導体（絶縁体、半導体、金属、超伝導体等）を分子性導体と呼ぶ。分子性導体の物性（伝導性、磁性、誘電特性等）を担っているのは、 π 電子である。分子性導体の π 電子系の特徴は、その電子構造が「フロンティア分子軌道（HOMO または LUMO）」の重なりに基づく強結合近似で良く記述されるという意味で「単純」かつ「明快」である点にある。分子性導体では、電荷、スピン、軌道、イオン（プロトン等）、格子等の自由度に対応するエネルギースケールが他の系よりも小さく、またキャリア密度が小さい。そのために、わずかな環境変化・刺激（温度、圧力、磁場、電場、光等）に鋭敏に対応して多様な電子相が現れる。これは、 π 電子を収容している分子軌道の空間的広がり、分子の内部構造が有する自由度、結晶格子の柔らかさ等に由来している。特に、圧力は分子性導体の研究において重要な役割を果たしてきた。例えば、最初の有機超伝導体は、圧力印加によって発見され ($T_c=0.9$ K at 0.65 GPa)、有機超伝導体の最高の転移温度も高圧下で実現された ($T_c=14.2$ K at 8.2 GPa)。一方、実験試料として、格子欠陥や不純物の少ない結晶および平坦で清浄な表面を得やすい点、化学修飾による多様な分子設計が可能な点は分子性導体の特筆すべき特徴である。これらの特徴は、物性発現の基本単位が、「原子」では

なく「分子」であることに由来する。

我々は、ダイヤモンドアンビルセル (DAC) を用いて、単一成分分子性単結晶を最高 42GPa 程度まで加圧し、その電気伝導性を調べている。従来の分子性導体は、陽イオンと陰イオンとから成る 2 成分系であり、その一方あるいは両者がイオンラジカルであることによって、金属伝導を獲得している。単一成分分子系で金属性を実現するためには、HOMO バンドと LUMO バンドとが重なり、HOMO バンドから LUMO バンドへ電子が移動しキャリアが生じることが必要である。しかし、通常の単一成分分子系では、両者は、大きなエネルギーギャップによって隔てられている。このような系に、圧力を印可することは、バンド幅を広げ、バンドの重なりを誘起するのに有効である。高圧下の結晶構造に関する情報は、放射光と DAC を用いた X 線回折と、第一原理 DFT 計算を併用して得ている。本講演では、「分子」の個性が未だ保持されている圧力領域において、分子配列や分子間相互作用等の変化による、金属状態や超伝導状態の実現、さらにはディラック電子系の創発を紹介する。また、圧力誘起の構造相転移とそれに伴う電子状態変化について述べる。

本研究は、崔亨波 (理研)、圓谷貴夫 (熊本大)、Hamish H-M Yeung (Oxford Univ.)、鈴木順三 (名古屋大) の各氏との共同研究である。

○清水克哉

(阪大基極セ)

水素が十分に圧縮されて金属になれば、室温超伝導体になると予測されているが[1]、実験的な検証は未だされていない。その代わりに水素を多く含有した水素化物では chemical pressure で予備加圧されるため、より低圧力での金属化と超伝導化が予測されている[2]。実際、数年前に Eremets 氏のグループが硫化水素 (H_2S) を加圧することで、200 K を超える高温超伝導を発見した[3]。200 K もの高温超伝導を示す物質が何なのか、放射光 X 線を用いた結晶構造解析を紹介する。さらに、その超伝導の再現実験も行った。

Eremets 氏が硫化水素および硫化重水素を加圧して超伝導を観測した試料が入った高圧容器 (ダイヤモンドアンビルセル: DAC) を SPring-8 に持ち込んだ。ビームライン BL10XU では、冷凍機に DAC を温度変化させ、同時に電気抵抗測定をはじめ Raman 分光などを同時に行うことができる。つまり、高圧力下の測定試料が本当に超伝導になっているかを電気抵抗で確認したうえで結晶構造解析を行うことができる。

室温および超伝導転移温度以下の温度領域 (13 K ~ 200 K) の回折パターンを、すでに理論計算によって予測[4]されていた H_3S の構造におけるパターンと比較した。得られた回折パターンは、予測された構造の硫黄原子が体心立方 (bcc) の位置に配置しているもの一致した。しかし一致しないピークも存在し、それら

は純硫黄の高圧構造 (β -Po 構造) のものであった。X 線回折実験では水素の位置が確定できないものの、高温超伝導を示す構造は (理論予測されたとおり) 硫黄が体心立方構造に位置する構造であり、 H_3S の組成式で表されることが明らかになった。以下のような反応式で高温超伝導体に転移したと考えられる[5]。 ($3\text{H}_2\text{S} \rightarrow 2\text{H}_3\text{S} + \text{S}$)

再現実験を 2 つの方法で行った。1 つめは、Eremets 氏らと同様に、硫化水素ガスを低温加圧する方法である。窒素ガスを満たしたグローブボックス内で硫化水素を液化して DAC に封入した。封入後に冷却し約 150 K を保って加圧した。これにより、オンセット 180 K の超伝導が再現された。2 つめは、水素と硫黄からの直接合成であり、以下の反応式が予測される。 ($3\text{H}_2 + 2\text{S} \rightarrow 2\text{H}_3\text{S}$) 硫黄を水素中で 150 GPa まで加圧して SPring-8 にてレーザー加熱したところ、結晶構造解析により H_3S が生成したことが確認された。さらに、期待したとおり非常に鋭い回折線が得られ、超伝導も再現した。

参考文献

- [1] N. W. Ashcroft, PRL **21**, 1748 (1968).
- [2] N. W. Ashcroft, PRL **92**, 187002 (2004).
- [3] A. Drozdov *et al.*, Nature **525**, 73 (2015).
- [4] D. Duan *et al.*, Sci. Rep. **4**, 6968 (2014).
- [5] M. Einaga *et al.*, Nat. Phys., **12**, 835 (2016).

SC-1

新世代の構造解析に向けた物質構造科学研究所 構造生物学研究センターの取り組み

○ 千田俊哉

(高エネ機構・物構研・構造生物学研究センター)

KEK の物質構造科学研究所に 2003 年に設置された構造生物学研究センター (SBRC) は、独自の構造生物学研究に加え構造生物学研究のための基盤整備を行ってきた。具体的には、Photon Factory に設置されているタンパク質結晶構造解析 (MX) および生体高分子用の小角散乱 (BioSAXS) のビームライン群の運営と高度化を行うと共に、昨年度には CryoEM も導入し公開を始めた。Wet lab においても、自動結晶化スクリーニング装置や性状解析のための様々なツールを整備してきた。その結果、SBRC 全体としては、タンパク質の発現・精製から 3 次元構造の決定に到るまでの全ての工程を支援することが可能となっている。現在は、創薬等先端技術支援基盤プラットフォーム事業 (BINDS) の拠点の一つとして、構造生物学に馴染みがない生命科学研究者をサポートすることに主眼をおき、What is life? をスローガンとして活動している。更に、低エネルギー X 線を利用した Native SAD 法 (MX)、SEC-SACS 法及びマイクロ流路を利用した多成分解析系の開発 (BioSAXS)、PReMo による自動化とデータベース活用 (全般) を中心に高度化を進めると共に、生命科学における構造情報の一層の活用を目指して様々な研究に取り組んでいる。

このような状況のもと、今後の開発の中心に据えていこうとしているのは、精製サンプルの性状解析も含んだ構造解析

の全工程の自動化と、過去の実験結果に基づいた解析支援システムの構築である。構造生物学用のビームライン自体は、既に高度に自動化されており、大学、企業を問わず広く利用されているが、生体高分子の構造解析全般は、未だに敷居の高い技術分野である。この状況を変えていくためには、実験状況の客観的把握に加え、以後の実験計画の提案ができるような解析支援システムの構築が必要であろう。このような解析支援システムに求められる機能は、個人の実験履歴に基づき現状の認識や今後の方針を示すだけでなく、多くの人の経験を利用可能な形で集約し、それに基づいて解析支援ができる機能であると考えている (anonymous collaboration)。そうすることで、ともすれば個人単位、研究室単位で蝸壺化して分断されてしまう経験と知識をコミュニティ全体で共有できるはずである。

このような支援システムの開発に必要なとなるのは、自動化された構造解析ツールを使いこなすだけの人材ではなく、原理に基づいて解析の問題点を明確にし、新しい解析指標などを提案しつつ自動化のシステムを構築できる人材である。今後のシステム開発においては、様々な問題点が浮かび上がってくると想定されるが、コミュニティの理解と協力を得ながら開発を行っていきたいと考えている。

SC-2

手間なく、手早く、手際よく高分解能構造を 手に入れるためのビームライン技術開発

○平田 邦生

(理研 SPring-8 センター)

大型放射光施設 SPring-8 の理研ターゲットタンパクビームライン BL32XU の運用開始から 8 年が経過した。ユーザ実験に貢献するためのビームライン技術開発はタイトルにある目標を持って継続している。

ビームライン立ち上げ当初から 2~3 年は、それまでデータ収集が困難であった小さな結晶からいかに高分解能データ収集を実現するかを目指して研究開発を行った。確立したデータ収集プロトコルを手早く行う高速スキャンシステム、結晶検出ソフトウェアの整備も行った。

2015 年には、それまでの経験に基づいた実験プロトコルを自動化し、自動データ収集システム ZOO のプロトタイプ completion に至った。2018 年現在、人間が行うであろう測定スキームすべて ZOO で実行することが可能である。結晶を凍結してユニパックにつめ、実験条件を入力して ZOO を実行すれば手間なく手際よくデータ収集を完了することができる。

特に最近実装した「Mixed mode」という測定方法では、大きな面積のホルダー上に複数マウントされた結晶のサイズや空間的な配置に基づいてそれぞれの結晶に最適な測定スキームを自動的に選定し測定を進める (HITO システム)。これによって測定者は結晶を拾って凍結する場合に、一つの結晶を一つのホルダーに拾い上げて凍結せずとも結晶の体積を最大

限活用したデータ収集が可能である。

HITO システムの開発と並行して次に設定したテーマは、LCP 法で得られた結晶をいかに手間なくビームラインへ持ち込むか、ということであった。LCP 法で得られる結晶は条件によってそれを取り巻く脂質の粘度が異なる (主にキュービック相とスポンジ相)。とりわけ現時点で主流なガラスサンドイッチ法ではウェルのガラスをまず割って結晶をすくう必要がある。さらに、スポンジ相結晶の場合には脂質の粘性が低く、ガラスを慎重に割り、結晶をすくうがグループから結晶が逃げ、初心者がストレスなくすくうことはまず不可能である。熟練度にも依存するが結晶の 20% 程度しか回収できない場合もある。

そこで Molecular Dimensions 社から市販されているガラスサンドイッチを模したフィルムサンドイッチ (DiffraX™ plate) による結晶化、切り出し工程、新しい試料ホルダーの試作、凍結方法、測定方法について検討を重ね、手間なくより多くの結晶からデータ収集を実現することを目指している。

ビームライン測定技術開発の現状といくつかの成功例、困難な点などを発表しよりよい開発に向けた議論を行って頂きたいと考えている。

SC-3

構造解析へのハイブリッドアプローチ： 電子顕微鏡と X 線結晶解析実験データの活用

○宮下治

(理化学研究所計算科学研究センター)

構造生物学が対象とする分子が複雑になるに従って様々な実験手法を駆使して構造に関する情報を得る Integrative Approach が重要になっている。X 線結晶構造解析は、生体分子の構造情報を原子レベルの解像度で得るための重要な手法であるが、結晶化が必要なことに伴う難しい点も多い。クライオ電子顕微鏡(EM)は近年の観測技術とデータ解析手法の発展により、より多くのより高解像度の構造モデルが得られるようになってきているが、特に動きの大きな分子複合体などに関しては解像度が低いことが多い。計算シミュレーションは原子レベルの詳細な情報を与えるが、扱えるサイズや時間スケールに限界がある。

これらの手法にはそれぞれの強みと弱みがあり、それらを組み合わせることでこそ生体分子に関する新しい情報を得ることができる。この発表では結晶学と顕微鏡学と計算科学の協奏の例として二つの話題提供をしたい。

X 線結晶構造と電子顕微鏡データを活用した構造モデリング EM では分子を特定の機能状態で観測することが結晶解析よりはしやすいことが利点である。そこで、すでに得られている結晶構造を利用して EM で観測した構造にあうモデルを作るハイブリッドモデリングが行われている。我々はこれまで分子動力学シミュレーションを用いて分子の結晶構造か

ら EM データにあう構造モデルを作るためのアルゴリズムとプログラムの開発に取り組んできた。この紹介と最近のアルゴリズムの進展について紹介する。

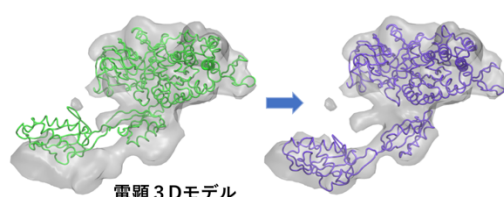


図 1: EM マップへの原子構造フィッティング

冷却の X 線結晶構造への影響のシミュレーションによる評価 現在通常の X 線結晶構造解析は radiation damage を減らすために結晶を冷却して行われる。しかし、その冷却がどのように結晶内のタンパク質の構造に影響しているかはよく分かっていない。今回、低温と常温での結晶データの比較が行われている DHFR について、京コンピューターを用いた大規模分子動力学シミュレーションを行って冷却の影響を原子レベルで評価する試みを行った。得られた計算結果は実験データを合致しており、そこからさらに、構造解析では捉え切れていない構造の多様性などについて議論することができる。

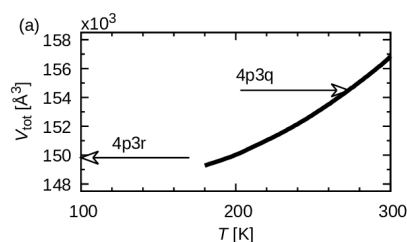


図 2 計算した体積の温度依存性と実験データ

SC-4

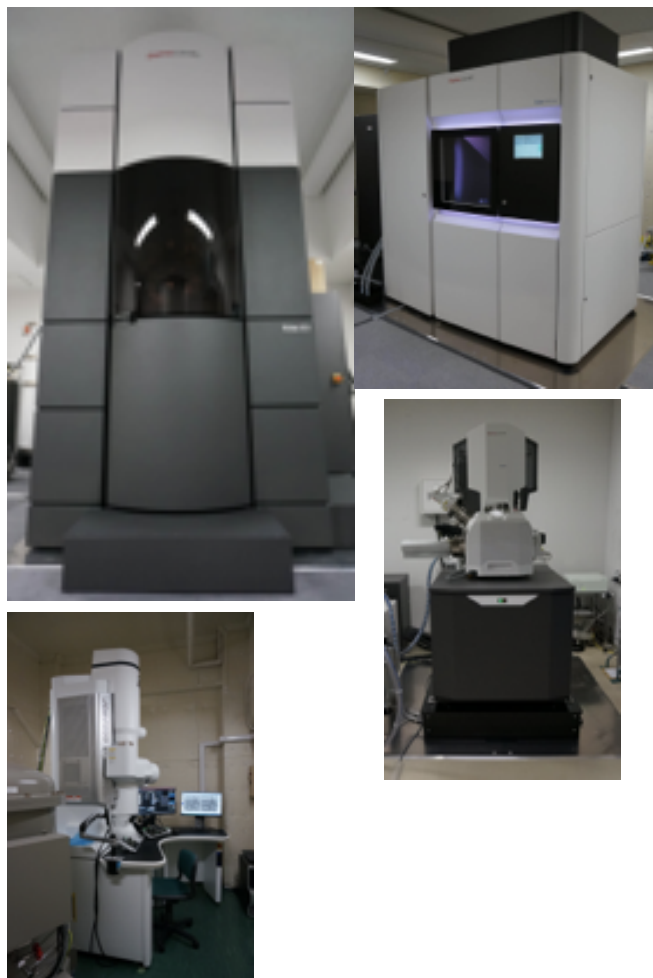
クライオ電顕による構造生物学に必要なこと

○吉川 雅英

(東京大学・大学院・医学系研究科・生体構造学分野)

生命科学の発展において、顕微鏡は非常に重要な役割を担ってきました。細胞が発見されたのは光学顕微鏡のおかげです。2014年には超解像蛍光顕微鏡の開発に対してノーベル化学賞が授与されました。そして、2017年にはクライオ電子顕微鏡に対してノーベル化学賞が授与されました。そしてクライオ電顕によって得られる構造は今や生物学・医学に不可欠な情報となっています。

クライオ電子顕微鏡の手法は、幾つかありますが、中でも single particle analysis (単粒子解析法) は結晶化をしなくても生体分子の構造を原子分解能または、それに近い解像度で解く事が出来る手法として、これまで X 線結晶解析を主に使っていた構造生物学の研究者に注目されています。しかし、非常に薄い氷に比較的高い密度で、目的のタンパク質を凍結するという点で、結晶化とは異なった、条件の試行錯誤が必要になります。AMED 創薬等ライフサイエンス研究支援基盤事業により、共用施設としてクライオ電子顕微鏡が整備されつつありますが、我々の研究結果を紹介しながら、結晶学者 (正確には、タンパク質などの生体分子の構造を解きたい人) が、クライオ電子顕微鏡で構造を解くために何が必要なのか?をお話したいと考えています。



2017 年度末にAMED創薬等先端技術支援基盤プラットフォーム授業によって導入された電子顕微鏡群。左上より、Titan Krios (300KV, K3 カメラ), Talos Arctica (200KV, K2 カメラ)、Aquilos (FIB-SEM)、日本電子 JEM-F200

超分子複合体のクライオ電子顕微鏡単粒子解析

○宮崎直幸
(阪大蛋白研)

生命活動はゲノムにコードされたタンパク質が主に担っており、生命機能を理解するには、それらタンパク質の機能を解明することは必須である。特に、タンパク質の原子構造情報は、タンパク質の機能を詳細に理解するうえで、非常に重要である。これまで、タンパク質の原子構造を決定するには、主に X 線結晶構造解析法が用いられてきた。しかし、良質な結晶を得るには、広範な結晶化条件を探索する必要があり、数 mg の高純度（一般的には 95%以上）のタンパク質が必要となることが多い。そのため、精製や結晶化が困難な超分子複合体の構造解析は、あまり進んでいなかった。ところが、近年クライオ電顕単粒子解析が急速に発展し、状況が大きく変わってきた。このクライオ電顕単粒子解析の近年の発展は目覚ましく、2013 年に膜タンパク質（TRPV1 チャンネル）の構造が近原子分解能で決定されて以降、分子量が 100 kDa 以下の比較的小さなタンパク質も含めてさまざまなタンパク質の原子構造が決定されてきた。特に、少量の試料で構造解析できることもあり、試料調製が難しい膜タンパク質や超分子複合体の構造解析に威力を発揮している。例えば、Phycobilisome や Spliceosome など非常に巨大な超分子複合体の構造解析も実際におこなわれている。我々も、このクライオ電顕単粒子解析法を用いて、これまで解析が困難だった超分子複合体の構造解析を

進めている。代表的なものでは、粒子サイズが約 90 nm にもなる黄色ブドウ球菌ファージ S13' の解析がある。ファージは、ゲノムを収納する頭部と宿主認識およびゲノムの宿主への注入に関わる尾部から構成されている。特に尾部は非常に複雑な構造をしており、ファージ S13' では、少なくとも 6 種類のタンパク質から構成され、尾部だけでも約 5 MDa にもなる超分子複合体である。また、頭部と尾部の間および尾部内部においても対称性のミスマッチが存在し、ファージ全体では完全に非対称な構造をしているため、構造解析は非常に困難である。実際、このような超分子複合体の構造解析では、これまでは、2 つ以上の相補的な手法を組み合わせ合わせたハイブリッドアプローチによる解析がおこなわれてきた。例えば、クライオ電顕法で低分解能の全体構造を決定し、それに X 線結晶構造解析法で決定した構成要素のタンパク質の原子モデルを当てはめ、疑似の原子モデルを構築して解析していた。今回、我々は、クライオ電顕単粒子解析法のみで、このように複雑な超分子複合体の原子モデルを直接決定することに成功した。このファージに加え、最近我々が構造解析したものを中心に、クライオ電顕単粒子解析で可能となってきた超分子複合体の構造解析に関して本発表では紹介したい。