軟 X 線顕微鏡の発達

矢田 慶治
篠原 邦夫
東京都臨床医学総合研究所

Developments in soft x-ray microscopy which has unique advantages in observation of biological samples are reviewed. Some types of the x-ray microscopes have now resolution better than $0.1 \mu\text{m}$, exceeding that of light microscope, and are capable of quick imaging of rather thick ($1-10 \mu\text{m}$) hydrated samples with x-rays in the region of water window ($2.3-4.3\text{nm}$). Future problems related to radiation damage and thermal diffusion in observation of hydrated sample are briefly introduced.

x-ray microscope/soft x-rays

1. はじめに

X 線顕微鏡は、数10年にわたって、その可能性が論じられ、種々の方式のものが試みられてきたが、ここ10数年来、急速な発達をとげた。それは軟 X 線に対する有効な結像素子としてのフレネルゾーンプレート、反射鏡などの開発、放射光による強力な X 線源の利用、軟 X 線の検出媒体及び検出方式の改善など超微細加工技術に代表される科学技術の総合的な発達の結果といえると思う。

現在、分解能に関しては光学顕微鏡をかなり凌駕する 50nm に達し、水の中の試料の撮影も可能になった。このように、生物の生きたままの微細構造の観察、構成元素のマッピングなどの特徴を備えるという永年の夢が次第に現実のものとなり、改めてその真価が、大きな期待とともに問われている。

X 線顕微鏡のここに至る発達を反映して、これまで、国際会議が定期的なもの、それ以外のものを含めて数回もたれ、それぞれプロシーディングスが刊行されているほか¹⁾⁻⁵⁾、我が国でもここ数年間に多くの解説記事が書かれている⁶⁾⁻¹¹⁾。ここでは幾分の重複を覚悟して、X 線顕微鏡の発達の流れ、望まれる理由、各種 X 線顕微鏡の開発の現状、今後の問題等について述べてみる。

2. 発達の流れ

1895年 Röntgen が X 線を発見した年に X 線による顕微鏡の可能性が Röntgen 自身によって論じられ、彼は、X 線の屈折が極めて小さく、レンズで X 線をフォーカスできないので難しいだろうと述べたといわれている。しかし、その半年後には密着法で植物試料の内部構造が拡大して観察され、1920年台にはよく研磨した鏡面にすれすれに入射した X 線が全反射を起こすことが知られ、1940年台には、全反射を利用した高分解能 X 線顕微鏡の試みが行われた¹²⁾。

他方、X 線より2年遅れて発見された電子には、電子レンズという極めて好都合なデバイスが考案され、電子顕微鏡が急速な発展をとげるとともに、集束した電子線によって、強度の強い微小 X 線源が得られるようになって、投影 X 線顕微鏡の考えが1930年代に提案された。1950年頃には光学顕微鏡より幾分解能のよいものが作られ¹³⁾、工学、医学、生物学の分野でかなりの成果が得られた^{14), 15)}。しかし、この方式は X 線強度の点で 0.1nm 前後の比較的硬い X 線はよいが、 1nm 以上の軟 X 線は強度不足で、像の直接観察ができないのと露出に数分以上かかるため、光学顕微鏡の分解能を超える比較的安価な唯一の X 線顕微鏡法であったにもかかわらず、それ程大きな発展が見られないままに過ぎた。

1960年台の後半に入って、X 線用のフレネルゾーンプレート (FZP) が開発されるに及んで新しい可能性が生まれた。FZP は、可視光に対する結像素子としてよく知られていたが、それを X 線に利用すること

Developments in Soft X-Ray Microscopy

Keiji YADA and Kunio SHINOHARA

Tokyo Metropolitan Institute of Medical Science

図 1. X 線顕微鏡用に作られた初期の FZP¹⁶⁾.

を提案したのはスミソニアン天体観測所にいた A. V. Baez で、波長の短い X 線に対する図 1 に示す微細な FZP を最初に作ったのはチュービンゲン大学の Möllenstedt のグループである。彼等は、光学的な FZP を電子光学的に縮小し、電子線があたって生じた導伝性をもつ汚れの部分に電気メッキで金をつける方法を取り、それを用いて植物細胞の顕微鏡像を得た。また、天体からの X 線を対象にする X 線望遠鏡の可能性も示した^{17), 18)}。これが大きな刺激となって、より微細な高精度の FZP の製作が、ゲッチンゲン大学、キングズカレッジ、IBM などでも試みられ、最近では、半導体のマイクロファブリケーション技術の発達に伴って、後述のように、空間分解能 30nm に達するものが実現されるようになった。日本でも、FZP 製作の研究が阪大、NTT、ニコンなどで試みられた。

一方、1970年代に開発されたシンクロトロン放射光 (SR) からの強力な軟 X 線を光源とすることによってこれら FZP を用いて比較的短時間で拡大像を撮影することがはじめて可能となった。何故なら、FZP は寸法的に極めて小さいうえに、結像に与る X 線は 10% 前後と極めて効率が小さいからである。幾つかの X 線源の輝度を比較すると、SR は在来の X 線管球より bending magnet を用いるもので 4-5 桁、undulator を用いると更に 3-4 桁高い¹⁸⁾。このように波長を選択できる強力な X 線源と FZP の結像素子の組合せによって、分解能は 50nm 程度に達し、雰囲気試料室の開発も行われて水の中の試料も観察できるようになった。

X 線源に関しては、極めて小型の直径 1 乃至 5 m の円軌道をもつ幾つかのシンクロトロンの開発も実現した¹⁹⁾。また、レーザープラズマを X 線源とする小型の X 線顕微鏡も開発され、成果がはじめてい²⁰⁻²²⁾。

FZP による結像方式以外のものも平行して進歩を示しており、例えば密着法は 1970 年台の後半から分解

能が飛躍的に向上し²³⁾、また、高性能の光源の開発に伴って、X 線ホログラフィーによる高分解能、3 次元観察の可能性も示された。

3. X 線顕微鏡が望まれる理由

X 線顕微鏡は、当初 X 線の強い透過力と波長が短いことから電子顕微鏡よりも厚い試料の内部構造が鮮明に見られるであろうことが期待されたが、軟 X 線と物質との相互作用、特に生物試料とのそれが研究されるにつれて、生物試料の観察に極めて有用なことが明らかになった。生物を構成する代表的な元素の X

図 2. 軟 X 線領域における種々の物質の吸収係数の波長依存性。

線の吸収端は1-10nmの波長範囲にある。図2は、それらが、水、蛋白質、核酸のような分子を作った時の吸収を示す。water windowと呼ばれる波長2.3~4.3nmの範囲では水(酸素)の吸収が極めて低いにもかかわらず、核酸や蛋白質の吸収は高いので、水による吸収を最小限にして水中の試料も観察できる。また、同一視野をwater windowをはさむ1-10nmの領域で、波長を適当に選択して撮影すれば構成元素の違いをコントラストの違いとして観察できるし、吸収端のすぐ下とすぐ上の波長のX線を使った像の差をとると、他に多種の元素を含む試料であっても、その吸収端に対応する元素だけによる像を得ることができる。最近の画素による電気的な記録装置では、強度の加減のような処理は容易にできるので、電子顕微鏡ほど分解能は良くないが、波長の選択により特定元素の分布、時間的な消長などを観察できることが、大きな特徴として望まれている。

4. 各種軟X線顕微鏡

現在開発されている軟X線顕微鏡には、試料を透過したX線を検出する透過型X線顕微鏡のほかに、X線照射による2次特性X線である蛍光X線、あるいは2次電子を検出する方式のものがあるが、ここでは透過型のものに限って述べる。

表1は透過型X線顕微鏡を分類したものであるが、各方法は結像に用いる光学素子の違いや観察像の検出方式の違いでわけることができる。分解能は現在達成されているレベルを記したが、将来は10nm程度まで達成されると予測されている。X線源として成果が報告されているものをあげたが、それぞれ特徴があるので、目的に応じて使い分けられることになるであろう。

4-1 X線密着顕微法

前述のように、最も早くから応用された密着法(contact microradiographyとも呼ばれる)は、検出器として従来微粒子の銀塩フィルムが使われ、その分解能は1 μ m程度が限界であったが、1976年にFederら²³⁾によってホトレジストのポリメチルメタクリレート(PMMA)が使われ、X線照射、現像後に走査電子顕微鏡や透過電子顕微鏡で観察することで10nm程度に分解能が向上した。

密着法の長所は、光学系が単純で、操作が容易にもかかわらず高分解能が得られる点にあるが、一方、同一試料を何回も観察して波長依存性のような比較をすることはできない。また露光後の処理が複雑な点も問題である。この2点を補う方法として期待できるのがズーム管の利用²⁴⁾であるが、分解能は0.2~0.3 μ mでレジストに及ばない。密着法には本質的な制限として、試料によるフレネル回折のボケの影響がある。このボケは、X線の波長を λ 、試料から検出体までの距離を a とすれば $d_F=(a\lambda)^{1/2}$ と表わされ、厚さ1 μ m、波長2.5nmの場合、分解能は50nm程度になり、あまり厚い試料の観察には向かない。

図3はShinoharaら²⁵⁾による無固定無染色の乾燥ヒト染色体の密着顕微法で得られた像である。X線露光、現像後のレプリカを透過電子顕微鏡で観察しているので、拡大像bで黒い影に囲まれた白い部分が試料の実体に相当する。この部分の計測から、染色体の単位構造であるnucleosomeとsuperbeadsに相当していることが知られた²⁵⁾。

水溶液中の生物試料の観察も試みられている。レーザプラズマX線を使ったウニの精子の観察²⁶⁾やヒト染色体の観察の例^{10), 27)}がある。ヒト染色体試料を

表1. 軟X線顕微鏡の種類

方法	光学系または検出法	達成分解能(nm)	X線源*
密着法	レジスト	10	SR, PX, XL
	ズーム管	200	SR
投影法	写真フィルム, CCD	80	SEM-X
結像法	フレネルゾーンプレート	50	SR, PX, XL
	斜入射鏡(Wolter型)	100	SR, PX
	多層膜反射鏡(Schwarzschild型)	500	PX
走査法	フレネルゾーンプレート	50	SR
	斜入射鏡(Wolter型)	300	SR
ホログラフィー	レジスト	100	SR, XL
	CCD	100	SR

*線源の略称: SR, 放射光; PX, プラズマX線; XL, X線レーザ; SEM-X, 走査型電子顕微鏡で電子を集束して発生させた点X線源

図3. ヒト染色体の引き伸ばされた部分の X 線像 (透過電子顕微鏡による観察). (b)は(a)の矢印の部分の拡大²⁵⁾.

PMMA 上にのせ、乾燥する前に S_iN の薄膜を窓材とする試料槽 (水の層の厚さ $1\sim5\mu m$) に封入して、レーザプラズマ X 線 (スポット径 $100\mu m$) の露光を行ったもので、乾燥状態の像と非常によく似た nucleosome に相当する構造が確認された。

4-2 投影 X 線顕微鏡

試料を X 線の点光源の近くに置いて、透過 X 線の拡大像を得る原理的に最も簡単な方法である。1939年に Ardenne と Marton が独立に電子光学的に電子ビームをしぼってターゲットに当てれば、 $1\mu m$ 以下の強い X 線源が得られることを提案し、さらに Cosslett は薄い透過型のターゲット方式がすぐれていることを提案して実際の装置を開発した。1955年には、Nixon がターゲットが真空窓をかねるタイプのもので直接倍率 $100\sim500$ 、分解能 $100\sim200nm$ を得た¹³⁾。

この方法による分解能は、X 線源の大きさの他に、試料のエッジで起こるフレネル回折が関係する。容易に理解できるように、X 線源は望む分解能より小さくする必要がある。他方のフレネル回折は密着法でも問

題になる要因であるが、投影法でのフレネル回折による像のボケは、ターゲットと試料までの距離を b 、波長を λ とすると近似的に、 $d_F \approx (b\lambda)^{1/2}$ で表わされる。生物試料には $1nm$ 程度以上の軟 X 線が必要とされるので、 $0.1\mu m$ より良い分解能を $1nm$ の X 線で得ようとする、試料をターゲットに $10\mu m$ 以下に近づけなければならない。強度の問題を別にすれば、電子線を $10nm$ 以下にしぼることは比較的容易なので、フレネル回折の方がむしろ厳しい制限である。

投影法での像コントラストは、X 線ターゲットの材料と加速電圧に依存するので、表 2 に示すように、試料に応じて適当に選択する必要がある⁷⁾。生物試料に十分なコントラストをつけ、かつ充分高い強度が得られるものとして Ge ターゲットを $10kV$ で励起し、 $1.05nm$ の L 線を用いるのが適しているが、この程度

図4. 投影 X 線顕微鏡に改装した SEM の試料室に装着した真空カメラ²⁸⁾。

表 2. 生物試料に適したターゲットと電圧

試料	波長(nm)	ターゲット	電圧(kV)	雰囲気
硬組織 骨, 歯, 昆虫	0.1-0.3	W, Au, Ti	30-20	空気
中間, 混合組織 植物細胞 神経 (染色)	0.3-0.7	Ti, Sc, Ta, Si	20-10	He, 真空
軟組織 培養細胞 筋肉	0.7-1.0	Au, Al, Ta Ge	10-8	He, 真空

の波長では空気中での減衰が無視できないのでHe雰囲気にするか或いは真空にする必要がある²⁸⁾。図4は市販の走査電顕に真空カメラを取付けて投影X線顕微鏡としたもの²⁸⁾、図5は、Geターゲット、10kVで得られた銀染色をしたラットのニューロンで、 $0.1\mu\text{m}$ より少し細い80nm位のspineのくきが見られる。図6は、ホルムバル膜上で培養し、ホルムアルデヒドで固定、臨界点乾燥をしたHeLa細胞の像を光学顕微鏡像と比較して示したものである。

投影法は現在ではX線強度が充分大きくとれないという欠点があるが、将来的に電子源、電子レンズなどの電子光学的な改善、X線検出器の改善によって、焦点深度が深く立体観察ができる、視野が広いという利点を生かした実験室的装置としての役割を果たすであろう。画像処理によってフレネル回折の影響を軽減できれば、さらに分解能を向上することができよう。

4-3 結像法と走査法

軟X線用のFZPを用いて結像できるという Möllenstedt¹⁶⁾らによる先鞭に続いてFZPの作製法、その他の光学系について多くの試みが行われた。ゲッティング大学²⁹⁾のSchmahlらは、電子線描画法と電気メッキ法を組合せた技術でFZPを製作し²⁹⁾、結像型のX線顕微鏡を組立てた³⁰⁾。キングズカレッジでは電子線描画によるカーボンの汚れを利用して³¹⁾³²⁾、IBMもLawrence Berkley Laboratoryと共同で電子線描画法によるFZPの開発を行ってきたが、

最近作られた最も高分解能のFZPを図7左に示す³³⁾。最小帯巾が30nm、厚みが60nmの金製のもので、これを用いてゲッティング大学のグループが実験した結果、図7右に示すような30nmの分解能を示す像を得てい

図5. 銀染色をしたラットの海馬(100-200 μm 厚)の切片に見られるニューロン, Geターゲット, 10kV, 30分, 真空カメラ.

図6. グルタルアルデヒドで固定し、臨界点乾燥したHeLa細胞. 左光顕像, 右X線像, Geターゲット, 10kV, 真空カメラ.

図 7. 電子線描画と金メッキで作られた30nmの最小線幅をもつFZP(左)と放射状テスト試料のX線顕微鏡像(右), 右図の円は半径2 μmで, そこでは約100nmの間隔をもつ. 分解している最小幅は約30nm³³⁾.

る.

金製のFZPは溝以外の部分はX線を吸収する考えで作られていて, 入射線 I_0 と特定の回折線の強度 I との比 I/I_0 (groove efficiency) は約10%で大変小さい. これに対して, 軽い元素でFZPを作り, 必要な位相差は与えるが, 全面にX線を通すことによって groove efficiencyを増加する考えも試みられている. Ge³⁴⁾とNi³⁵⁾が有望視され, 2倍程度の効率増が期待されている.

反射対物鏡として, X線の全反射を利用する Wolter型と多層膜によって直入射を可能にした Schwarzschild型がある. これらは色収差をもたない利点がある. 研磨技術の向上により Wolter型では0.1 μmを切る分解能が得られるようになった²²⁾. Schwarzschild型は多くの光量を有効に利用できる可能性があるが, 多層膜の波長依存性から, water window よりもかなり長波長側 (≥ 4.4 nm) でのみ実用的な反射率が得られている.

FZPでX線を微少スポットに絞って試料にあて, 試料を走査する方式を kirzらはブルックヘブン国立研究所のNSLSに設置した³⁶⁾. この方式は試料を透過したX線を有効に検出するだけでなく, 入射X線の量を規準として, その割合を各画素の濃度として表現するので, コンピューターによる画像処理が容易に行える.

水中の試料を観察するための environmental cell も数ヶ所で開発され^{27), 37-41)}, 現在それらを用いて定常的に生物試料の観察が可能になっているのは上述の Schmahlらの結像型(ベルリンのBESSY)と Kirzらの走査型(ブルックヘブンNSLS)で, 多くの成果が得られつつあるが, そのうち幾つかのものを紹介する. 図8はユスリカの唾腺染色体をグルタルアルデヒドで固定し, 生理食塩水中で観察したものである⁴¹⁾. 光学顕微鏡では識別できない60-120nmの細い繊維構

図 8. 水溶液中のユスリカ唾腺染色体の結像型X線顕微鏡による像⁴¹⁾.

図 9. 水溶液中のソラマメ染色体の走査型X線顕微鏡による像⁴²⁾.

造が観察されている. 塩濃度が高く, 2価の陽イオンがあると帯状構造が変化することが観察された. 図9は走査型でとられた食塩水中のソラマメの根の先端の細胞の染色体をグルタルアルデヒドで固定しただけ

図10. 50nmの最小幅をもつテスト試料の走査電顕像(左), フーリエ変換ホログラム(波長3.4nm)(中), そのコンピュータによる再生像(右), 中心は0次光のノイズによって乱されている⁵⁰⁾.

のもので染色体の長さ太さなど形態の塩濃度依存性が調べられた⁴²⁾. また, 水溶液中では観察のためのX線照射を続けると明らかに識別できる程度に試料がやせ細っていくことが観察された⁴³⁾.

4-4 X線ホログラフィー

よく知られているように, ホログラフィーはもともと電子レンズの球面収差による制限を除いて, 電子顕微鏡の分解能を向上させるために Gabor が考案したが, 原理的に如何なる波動にも応用でき, 拡大レンズを必ずしも必要としないので, レンズがないと考えられていたX線でホログラフィーをという関心が1950年頃からもたれ⁴⁴⁾, X線管球からのX線, 微粒子乳剤の検出器で研究が始められ, 1970年台には青木⁴⁵⁾らが数 μm の分解能を得た. 一方, 約10nmの分解能をもつホトレジスト PMMA が軟X線に感度をもつことが見出され, 高輝度の undulator からのSR光の照射によるホログラム(レジスト)の表面凹凸を金属のシャドウイングを施してSEMもしくはTEMで読み取る方式が開発された^{46), 47)}. 最近では参照波を重ねるフーリエ変換型ホログラフィーで50nm程度の分解能で再生像が得られるようになった⁴⁸⁾. 図10はそれを示すもので, 左は50nmの最小幅をもつテスト試料の走査電顕像, 中央が波長3.4nmでのテスト試料のフーリエ変換ホログラム, 右は計算機による再生像である. 50nmの最小線幅まで分解されている. X線ホログラフィーの歴史は Jacobsen⁴⁹⁾によって, 最近の成果は Kirz ら⁵⁰⁾によってまとめられている. PMMAのホログラムの読取りに原子間力顕微鏡を使う試みもなされ, 感度の向上, ダイナミックレンジの拡大, 像解釈の容易さが期待されている⁵⁰⁾. X線レーザーによる試みも Lawrence Livermore 研究所で行われている⁵¹⁾.

5. 水溶液中の生物試料観察の問題点

X線顕微鏡による生物試料観察の場合, 観察に用いるX線による放射線損傷が無視できない. 軟X線は元素の軌道電子にエネルギーを渡すが, そのエネルギーは元素のイオン化に十分な量であり, その結果, その元素を構成要素としている分子の損傷を起こす. この吸収エネルギーの大きさの計算による推定値は, 厚さ2-10 μm の試料を3nmのX線で観察するとき, S/N比を5とすると, 10^4Gy (分解能が100nm)あるいは 10^7Gy (分解能10nm)程度となることが示された⁵²⁾. この値は電子顕微鏡の場合の千分の1に相当しているが⁵²⁾, 放射線損傷の立場から考えると非常に大きな値で, 10^4Gy の吸収線量のとき, 生き残る細胞は零に等しく, 修復できないDNAの二重鎖切断が細胞当たり 10^5 個も生ずる. このDNA傷害の量は200-300個の nucleosome に1個の傷害に相当する. まして 10^7Gy (分解能10nm)となれば, すべての nucleosome に傷害がある勘定となるが, この nucleosome の大きさは直径11nm, 高さ5nmの円板状である.

このように大きな放射線損傷を回避して真の生物構造を観察するためには, X線による傷害が形態変化となる前に観察を終了させるとよいであろう. その露出時間としては, 実験データの検討から, msec以下が提案されている. この構造変化の時間は主に損傷分子の熱拡散による移動に要する時間と考えられるが, 高い分解能で生物観察する場合には, 放射線損傷のあるなしに関わらず, 試料の水溶液中での熱拡散によるボケが問題となる. ちなみに10nmの粒子が熱拡散によって10nm移動する時間は10 μsec 以下と推定された⁵³⁾. 従って, 水溶液中の生物試料を高分解能で観察するには, レーザプラズマX線あるいはX線レー

ザが最適であろう。

一方、露光時間が短くなると、試料に吸収されるエネルギーによる断熱膨張の影響を考慮すべきであるという議論が提起されていて⁵⁴⁾、この影響をも回避するには数10psec 以下が望ましいとされている。

文 献

- Schmahl, G., Rudolph, D. (ed.) (1984) X-Ray Microscopy, Springer Series in Optical Science vol. 43, Springer-Verlag, Berlin.
- Sayre, D. et al (ed.) (1988) X-Ray Microscopy II, Springer Series in Optical Science vol. 56, Springer-Verlag, Berlin.
- Michette, A. G. et al (ed.) (1992) X-Ray Microscopy III, Springer Series in Optical Science vol. 67, Springer-Verlag, Berlin.
- Cheng, P. C. et al (ed.) (1987) X-ray Microscopy-Instrumentation and Biological Applications, Springer-Verlag, Berlin.
- Shinohara, K. et al (ed.) (1990) X-Ray Microscopy in Biology and Medicine, Japan Scientific Soc. Press, Tokyo/Springer-Verlag, Berlin.
- 木原 裕 (1990) 蛋白質核酸酵素 **35**, 2766-2769.
- 矢田慶治 (1991) 電子顕微鏡 **26**, 72-81.
- ハウエルズ, M. R., キルツ, J., セイヤー, D. (1991) 日経サイエンス **21**, 34-41.
- 富江敏尚他 (1992) 応用物理 **61**, 682-689.
- 篠原邦夫 (1992) レーザー研究 **20**, 46-54.
- 篠原邦夫 (1993) 放射光 **6**, 1-12.
- Kirkpatrick, P. Baez, A. V. (1948) *J. Opt. Soc. Amer.* **38**, 766-774.
- Nixon, W. C. (1955) *Proc. Roy. Soc. London*, **A232**, 475-484.
- Cosslett, V. E., Nixon, W. C. (1960) *X-Ray Microscopy*, Cambridge University Press.
- Hall, A. T. et al (1972) *X-Ray Microscopy in Clinical and Experimental Medicine*, Charles C. Thomas Publisher, Springfield, Illinois.
- Möllenstedt, G. et al (1963) *X-Ray Optics and X-Ray Microanalysis*, Academic Press, New York, 73-77.
- Bräuninger, H. et al (1972) *Proc. 6th Int. Cong. X-Ray Optics and Microanalysis*, (Shinoda, G., Kohra, K., Ichinokawa, T. eds.) University of Tokyo Press, 17-27.
- Krinsky, S. (1988) 文献2), 4-9.
- 中伏廣光 (1991) 日本物理学会 **46**, 221-223.
- Schmahl, G. et al (1992) 文献3), 66-69.
- Aritome, H., et al (1992) 文献3), 199-201.
- Aoki, S., Sudo, S. (1992) 文献3), 114-117.
- Feder, R. et al (1976) *J. Appl. Phys.* **47**, 1192-1193.
- Kinoshita, K. (1992) 文献3), 335-337.
- Shinohara, K. et al (1990) *J. Microsc.* **158**, 335-342.
- Tomie, T. et al (1991) *Science*, **252**, 691-693.
- Shinohara, K., et al (1992) 文献3), 347-349.
- Yada, K., Takahashi, S. (1989) *J. Electron Microsc.* **38**, 321-331.
- Bögli, V. et al (1988) 文献2), 80-87.
- Niemann, B. et al (1988) 文献2), 209-215.
- Buckley, C. J. et al (1988) 文献2), 88-94.
- Charalambous, P. S., Morris, D. (1992) 文献3), 79-82.
- Anderson, E. H., Kern, D. (1992) 文献3), 75-78.
- Thieme, J. et al (1992) 文献3), 83-86.
- David, C. (1992) 文献3), 87-89.
- Kirz, J., (1991) *Synchrotron Radiat. News* **4**(2), 17-22.
- Foster, G. H. et al (1992) 文献3), 344-346.
- Schneider, G., Niemann, B. (1992) 文献3), 350-354.
- Pine, J., Gilbert, J. R. (1992) 文献3), 384-387.
- Rudolph, D. et al (1992) 文献3), 392-396.
- Guttmann, P. et al (1992) 文献3), 404-407.
- Williams, S. et al (1992) 文献3), 408-412.
- Williams, S. et al (1993) *J. Microsc.* **170**, 155-165.
- Baez, A. V. (1952) *J. Opt. Soc. Am.* **42**, 756-762.
- Aoki, S., Kikuta, S. (1974) *Jpn. J. Appl. Phys.* **13**, 1385-1392.
- Jacobsen, C. et al (1988) 文献2), 253-262.
- Jacobsen, C. et al (1992) 文献3), 244-250.
- McNulty, I. et al (1992) 文献3), 251-254.
- Jacobsen, C. (1990) 文献5), 167-177.
- Kirz, J. et al (1992) *Rev. Sci. Instrum.* **63**(1), 557-563.
- Trebes, J. E., et al (1987) *Science*, **238**, 517-519.
- Sayre, D. et al (1977) *Ultramicroscopy* **2**, 337-349.
- Ito, A., Shinohara, K. (1992) *Cell Structure and Function* **17**, 209-212.
- London, R. A. et al (1989) *Appl. Opt.* **28**, 3397-3404.

やだ けいじ

昭和25年東北大学工学部卒業後、同科学計測研究所で電子顕微鏡の研究、1978年頃から投影 X 顕微鏡の研究を始める。1990年定年退職、現在東京都臨床医学総合研究所非常勤研究員、青森公立大学教授、趣味；テニス。

しのはら くにお

昭和41年早稲田大学理工学部応用物理学科卒，東京大学大学院医学系博士課程修了後，科学技術庁放射線医学総合研究所，神戸大学医学部助教授を経て，昭和58年より現在の東京都臨床医学総合研究所放射線医学研究部門室長。主として放射線による細胞傷害の研究を行ってきた。最近は加えてX線顕微鏡の生物学への応用を目指して研究を進めている。

FAX03-3823-2965

次 号 予 定 内 容

(Vol.33 No.5 / 通巻189号)

総 説

膜融合の蛍光顕微鏡による可視化解析.....	川崎 一則
水野 敬文
宮本 一則
細胞内イオン濃度と膜電位の同時測定による中枢単一ニューロンの動特性解析...	宮川 博義
リアルタイム直像解析システムによる <i>in situ</i> 酵素反応の速度論的解析.....	中江 良子
Peter J. Stoward
長期増強 (LTP) をめぐる最近の話題.....	谷藤 学
室温燐光とタンパク質のダイナミクス.....	甲斐 義幸

解 説

タンパク質の固体高分解 NMR	斎藤 肇
内藤 晶
辻 暁 |
|-----------------------|---------------------|

トピック

G 蛋白質の脂質修飾とその生理的役割.....	小亀 浩一
深田 吉孝
免疫機構のネットワークモデル.....	衛 作人

実験技術

バキュロウィルスベクターとした高度蛋白発現系.....	松浦 義治

談 話 室

ESR か EPR か	中川 公一
品川嘉也さんをしのんで.....	寺本 英