大型放射光施設とその生物科学研究への利用

植木龍夫*

日本原子力研究所と理化学研究所は、科学技術庁の強力な支援の下に、第三世代の硬X線領域の放射光を発生させる施設の建設を進めてきた。英語名“Super Photon ring-8 GeV”からとって SPring-8 と呼ばれる大型放射光施設は、兵庫県西部の播磨科学公園都市に設置され、平成9年の秋からはその一般供用が開始される予定である。ここでは、SPring-8 施設の概要と生物科学分野での利用などを中心に概説しよう。

放射光とは

放射光とは、原子物理、核物理や素粒子物理などの有力な研究手段である電子加速器などで、荷電粒子が円運動する際に偏向電磁石から接線方向に放射される電磁波（光）である（図1）。加速器実験の側から見ると、電子などのエネルギーが光として浪費されることを意味するから、邪魔者である。放射光は1940年代に発見されたが、その性質が明らかになるにつれて科学技術の研究にとって大変重要であることがわかってきた。

放射光は宇宙にもあり、星雲の磁場によって曲げられた電子などから発生した放射光も観測されている。荷電粒子が遅い速度で運動していると、エネルギーの低い（長波長の）光を放射するが、光速に近い速度で運動する粒子は指向性の良い高エネルギーのX線を大量に放射する。放射光の主な性質は、

- ・輝度が高い（明るい光）
- ・指向性が良い（非常にシャープな光）
- ・赤外線から硬X線領域までの連続スペクトル
- ・偏光特性をもつ
- ・パルス光である

SPring-8 Facility and Scientific Program in Biological and Medical Use
* Tatzuo UEKI, 日本原子力研究所・理化学研究所大型放射光施設計画推進共同チーム

などである。

放射光研究は、当初加速器施設の一部を使わせてもらって利用が始められ（第一世代）、次いでつくばの高エネルギー物理学研究所に設置された放射光実験施設（フォトンファクトリー）のように放射光専用施設（第二世代）が建設された。この放射光を利用すると、物質や生命の世界を詳しく調べることが可能となり、高速度で進行する化学反応や生物の機能などを時々刻々と観察できる。また、高エネルギーの放射光を使うと、原子や分子といった微細構造をはっきりと捉えることも可能となる（図2の光の波長と物質の大きさとの対比を参照のこと）。

建設の進む大型放射光施設（SPring-8）は第三世代の放射光施設と呼ばれ、以下のような特徴もっている。

図1 ■ 放射光発生原理

光速近くまで加速された非常に高いエネルギーをもった電子や陽電子の軌道を電磁石によって曲げると、接線方向に放射光が発生する。

光 の 名 称	ラジ オ波	マイ クロ 波	遠 赤 外 線	赤 外 線	可 視 光	紫 外 線	極 紫 外 線	軟 X 線	硬 X 線	ガン マ 線
レーザー光の利用範囲										
放射光の利用範囲										
光 の 波 長	(m) 100	1	10^{-2}	10^{-4}	10^{-6}	10^{-8}	10^{-10}	10^{-12}	10^{-14}	10^{-16}
		100 (ミリ)	10 (ミリ)	1 (ミクロン)	100 (ミクロン)	10 (ミクロン)	1000 (オングストローム)	100 (オングストローム)	10 (オングストローム)	1 (オングストローム)
物 質 の 名 称	建機	人動	昆	微	細ウ	タ大	小原			
	物械	間物	虫	生	イル	きバ	さい			
				物	胞ス	いク	分			
						質	子			
						子	核			
							子			

図 2 ■ 光の名称，その波長範囲と対応する物質
放射光の光（電磁波）スペクトルのエネルギーが広域であることに注目されたい。

大型放射光施設 (SPring-8)

硬X線光源の第三世代放射光施設は挿入光源*を主体とする施設であり，日本をはじめ，ヨーロッパおよびアメリカにおいて建設されている．ヨーロッパ放射光施設（ESRF，グルノーブル（仏））ではすでになりの数のビームライン建設も終了し，利用研究に使用され始めている．アメリカ計画はAPS（アルゴンヌ）と呼ばれ，1995年春には初ビームが見られた．日本の計画は原研・理研大型放射光施設計画（SPring-8，播磨）で，蓄積リングのエネルギーは8 GeV（80 億電子ボルト）と最も高いが，供用開始は1997年になる．

大型放射光施設計画は，1986年に理研で始められたエネルギーが6 GeV（60 億電子ボルト）

* 挿入光源： 電子を円運動させるための偏向電磁石から放射光は発生する．軌道の直線部に，多数の磁極で構成される永久磁石群や超伝導電磁石群からなる装置を設置すると，電子が蛇行運動してより高輝度，高エネルギーの放射光が発生する．この装置を挿入光源と呼ぶ．

図 3 ■ 大型放射光施設の概要 (a) と実際の施設の全容 (b)
施設は入射器として線型加速器とシンクロトロンをもち，80 億電子ボルトの電子/陽電子を蓄積リングに供給する．(b) 図の蓄積リングからの中尺および長尺ビームラインの配置が見て取れよう．長尺ビームライン（長さ 1 km）から施設の大きさがわかる．

の蓄積リング設計研究にさかのぼることができる。1991年からは、原研・理研大型放射光施設計画推進共同チームの下で建物の建設が開始された。加速器は、線型加速器とブースターシンクロトロンからなる入射器と蓄積リングとから構成される(図3)。

光を発生する蓄積リングは、電子/陽電子を加速するための周長1,436mのビームトンネルと利用研究を行なう実験ホールおよび実験準備室などをもつ。その設計パラメーターは、

電子/陽電子エネルギー	8 GeV
ビーム電流	100 mA
エミッタンス*1	5.6 nm・rad

などで代表される。エネルギーの高さは挿入光源からかなり高いエネルギーの光が(アンジュレーター*2の基本波で20 keV以上)放射されることが可能であることを示し、エミッタンスの小さな値は鋭い光の放射(高い輝度)が得られることを意味している。このように、第三世代の硬X線放射光施設は挿入光源、特にアンジュレーターが主体の施設である。8 GeVの蓄積リングの偏向電磁石から放射されるビームの角度広がり*3はおおよそ60 μ radであるが、アンジュレーターからの光は20 μ rad以下とはるかに鋭い。なお、平行光線として喧伝されているヘリウムネオン・ガスレーザーの発散角は1 mradもあり、アンジュレーター光の発散角の小ささをご理解いただよう。

さらに、電子/陽電子ビームの大きさ(断面積)は、第二世代のマシンに比べるとずっと小さい。この光源から放射される光は、アンジュレーターの場合、輝度として表現すると 10^{19} 光量子/秒にも達する。そのスペクトルを図4に示しておこう(なお、輝度の定義は単位光源面積および単位発散立体角で規格化されたもので、実験ステーションで得られる光量子数そのものではないことを注

図4 ■ 大型放射光施設から放射される電磁波のエネルギーと明るさ(輝度)

最近の新しい設計ではアンジュレーター光の輝度は 10^{19} を越えている。偏向電磁石からの光も強力であるが、ウィグラー光は高エネルギー領域でずっと明るい。

意しておく。輝度の数字ほどでもないが、第三世代の放射光光源は、第二世代の光源に比べると2桁くらい多くの全線束光量子数(全フラックス)が得られる。太陽光と比較して、そのエネルギー領域に格段の差があり、ずっと明るい光源であることがわかる。

SPring-8 にどのようなビームラインが設置されるか

大型放射光施設には61本のビームラインが建設される。光源の種類別に表わすと、38個所に挿入光源を設置する予定である。そのうち34個所には4.5mの標準長の挿入光源が置かれ、4個所にはずっと長い挿入光源が設置できるようになっている。また、偏向電磁石を光源とするビー

*1 エミッタンス: 電子ビームの断面積と放射される光の角度の広がり積で与えられる。エミッタンスはリングの構造やビームの振動的な運動に依存した量であるが、この量が小さいことは光の輝度が高いことに対応する。

*2 アンジュレーター: 多数の永久磁石を規則正しく配列させた磁気回路の中を電子ビームが通過すると、電子の軌道は何回も蛇行させられてその都度放射光を発生する。これらの放射光は重なり合って非常に強く干渉する。その結果、特定のエネルギーの光が高い輝度で得られる。このような放射光を得るための装置をアンジュレーターといい、第三世代放射光施設では主要な光源となる。

*3 角度広がり: 電子が光速に近い速度で運動していると、放射光は非常に狭い角度範囲に放射される。この値は、電子のエネルギーの逆数に比例する。

ムラインが 23 個所に建設される予定である。

挿入光源は、主としてその輝度の高さを生かしたアンジュレータ[＊]が設置される予定であるが、高エネルギーおよびその連続スペクトル性を生かした実験を行なうためにウイグラーも建設され、あわせて先端的・挑戦的な研究が推進されよう。

偏向電磁石光源は、挿入光源ほどの際だった特徴をもっているわけではないが、連続スペクトル性と高強度（高フラックス）を生かして、どちらかという[＊]と汎用測定装置と組み合わせて用いられることが多いと考えられる。

蓄積リング棟内の実験ホールでは、外壁沿いの通路までにおおよそ 80 m のビームラインを設置することが可能である。61 本のビームラインのうち 49 本はこの“標準長”のものとなる。蓄積リング棟には、さらに、300 m の“中尺”のビームライン 9 本および 3 本の 1,000 m の“長尺”ビームラインを設置できるように蓄積リングおよび地形が整えられている（図 3-b）。これらのビームラインの利用の内訳は、

共同利用ビームライン	30 本以上
特定利用ビームライン（大学、研究所、企業などで建設費を自ら調達し、自前で建設、“専有”して利用する）	10～20 本程度
施設者用ビームライン	未定

となっている。

共同利用ビームライン（共用施設）とは、施設内外の研究者の建設提案を受けて原研・理研の責任で設計・製作するものである。完成後には、国内外の研究者に広く開放され、研究課題申請に基づいて利用が行なわれる。利用のスタイルは、つくばのフォトンファクトリーの共同利用を想定するとよい。平成 9 年度中には 10 本の共同利用ビームラインが建設され、共同利用に供されること

[＊]（財）高輝度光科学研究センター：大型放射光施設を核として産・官・学の緊密な連携の下に、高輝度放射光に関する研究開発を行なうとともに、それを管理運営し、国内外の研究者の共同利用に供する役割をもった機関。

表 1 ■平成 9 年度までに建設される 10 本の共同利用ビームライン

生体高分子結晶構造解析	蛋白質などの立体構造解析のルーチン化
高エネルギー非弾性散乱	磁気コンプトン散乱による物性研究
核共鳴散乱	核共鳴散乱光源の開発とその応用
軟 X 線固体分光	固体表面近傍の電子状態と原子配置
高圧構造物性	超高圧、低温、磁場下での構造物性と新現象
生体分析	生体や凝縮系の物理・化学的分析
軟 X 線光化学	高分解能分光法による原子・分子の物理と光化学
結晶構造解析	高エネルギー・高強度を利用した構造と相転移解析
高温構造物性	高エネルギー白色 X 線を使った高温下の凝縮系の研究
広域 X 線吸収微細構造	X 線吸収スペクトルによる局所構造研究

となっている（表 1 参照）。

一方、特定利用ビームライン（専用施設）は、大学、研究所、地方自治体や企業など特定の機関からの建設・設置希望計画に対して、（財）高輝度光科学研究センター[＊]での審査を経て、提案した機関の費用負担に基づいて建設・利用されるものである。ただし、挿入光源の建設については加速器への影響を考慮し、センターと協議、協力して建設することとなっており、また基幹チャンネルなどの建設に関しては共同利用ビームラインに設けた標準規格などに従い、センターの指導・協力の下で建設される。建設終了後、提案者が一定期間、専有して利用することとなる。

その他、原研および理研はその研究所固有の研究を推進するためにビームラインを建設することとなっている。また、建設主体である共同チームがビーム診断や研究開発などの目的のために使用するビームラインの建設もなされよう。

SPRing-8 を使って何を研究するか

光など電磁波は、身の回りの理科学機器を見てもわかるように、実験手法の中心に位置していることは言うまでもない。それは、光が計測用のプローブとして大変簡便であることもあるが、電磁波と物質の相互作用が多岐にわたっていることが大きな理由である。電磁波と物質の相互作用は基本的には散乱と吸収である。散乱には、入射および散乱 X 線のエネルギーが変わらない弾性散乱と変わる非弾性散乱がある。前者は結晶からの回折現象として現われ、回折・散乱法は生体高分子の結晶中や溶液中での構造研究の有力な手段である。

電磁波の物質による吸収効果は多くの研究手段に結びついている。光電吸収は物質の電子状態、表面の物性、化学分析や構造研究などの研究に使われる。たとえば、金属原子を含む蛋白質分子の場合、金属原子の X 線吸収端の前後の吸収スペクトルは XAFS (X-Ray Absorption Fine Structure) と呼ばれ、金属原子周辺の他の原子の配置に関する知見を与える。物質による吸収は、レントゲンによる X 線の発見の直後から医学診断に応用されたことでも有名である。さらに、電磁波の吸収は分子、細胞などに損傷を与えるが、光化学反応の分野では有力な方法である。

以下に、放射光の主に生物に関連した研究について簡単にふれよう。

原子・分子レベルの構造研究

結晶構造解析

ラウエによる結晶からの X 線の回折現象発見以来、X 線回折法は結晶中の原子の配列——三次元立体構造——解析のための最も有力な手段である。核酸の二重らせん構造の解析、ミオグロビンやヘモグロビンの結晶構造研究などで最初に実を結んだ生体高分子の原子レベルでの立体構造研究は、40 年たった今でも有力な手法であり、「プロテインデータバンク」には現在 3,000 を越える構造情報が登録されている。

X 線を使った結晶構造解析の原理は、光学顕微鏡や電子顕微鏡の原理にそって説明される。通

常、光学顕微鏡による結像の原理は幾何光学によって直観的に理解されているが、その空間分解能などを厳密に議論しようとする、波動光学的な背景が必要とされる。図 5 に示すように、レンズによる結像は 2 枚のレンズによる 2 段階のプロセスに分けて考えられる。やや専門的になってしまうけれども、波動光学的に表現すると、レンズ 1 の焦点面（回折像の位置）には照射された光の対象物体による散乱が、数学的な言葉でいうと“フーリエ変換”量として与えられる。これは物体から散乱された光波の振幅である。もしも、この焦点面にフィルムを置くと、散乱された光波の振幅の自乗、つまり光の散乱強度が記録される。光学の結像では、レンズ 1 の焦点面での散乱光はレンズ 2 によって再度“フーリエ変換”されて再生像を図のように結像することになる。

X 線回折法の場合、X 線を照射すると結晶を構成する原子から散乱された X 線が干渉してブラッグ反射を与えることは、多くの方が学生実験で経験されているであろう。このフィルム上に記録されたブラッグ反射は、図での回折 X 線の強度で、その位置と強度は結晶中で原子がどのように配置しているかを反映している。X 線では物体による屈折率が限りなく 1 に近いのでレンズは存在しないが、波長が非常に短いので回折強度をレンズなしに記録（フラウンホーファー回折という）できる。ところで、波動物理学の初歩的な知識によると、波の強度を記録することはその位相を失うこ

ともある。光学顕微鏡の場合、回折された光は記録されことなくレンズ 2 で結像される。X 線にはレンズが存在しないので、X 線の結像は回折された X 線の振幅と位相から電子計算機を使って行なわれる。X 線結晶構造解析の要は、古くから“位相問題”として知られるこの位相決定にある。

生体高分子を対象とした結晶構造解析の問題は、結晶化、データ収集、位相決定、電子密度

図 5 ■ 波動光学的な結像の概略

光学レンズによる結像は 2 段階の光学的なプロセスによって理解されている。

の計算およびペプチド鎖のトレースといった点である。このうち、放射光の利用によって、データ収集および位相決定問題に大きな進展が見られている。ここでは、あまり専門的にならないといった点から、主にデータ収集についての最近の進歩に説明を加えよう。

通常の実験室での実験は、いわゆる“四軸型自動回折計”による測定から、高性能二次元回折像記録装置である“イメージングプレート”を装備した回折計へと移行している。その結果、たとえば理化学研究所に設置されている回折計では、24時間以内に一組の回折強度データを記録することは容易である。通常の構造解析には数組のデータセットが必要であるから、測定されたデータの質に基づく取舍選択などの点を加味すると、1~2週間でデータ収集が可能となっているといえる。

加速器からの放射光の寄生的利用が始められた当初から、生体高分子結晶構造解析での利用は精力的に取り組まれてきた。第三世代の放射光光源での利用研究としてますますこの分野の重要性が増しているようである。現在建設が進められている生体高分子結晶構造解析用の複数のビームラインでの評価では、1回の測定は1秒程度であり、一組のデータセットの収集は10分内外となるであろう。したがって、数時間内での全データ収集は、もはや実験の律速段階とはならず、他の問題

に集中できることを可能としている。もう一つの位相決定に関する問題でも、放射光では使用する波長を自由に選択できる特徴を生かして“多波長異常散乱回折法”(MAD, Multiple Wavelength Anomalous Diffraction)が提案され、解析的な位相決定を通じての電子密度の計算がなされるようになってきた。

表1に掲げた生体高分子結晶構造解析ビームラインでは、主に結晶構造解析を従来の解析法に従ってルーチン化して行うことを当面の目標としている。一方、後述の理研ビームラインでは、多波長異常散乱回折法による自動的な構造解析をめざす。

溶液散乱法(小角散乱法)

結晶中での構造解析は、原子レベルの立体構造を与える。この手法での問題は、周知のごとく、結晶化である。近年の結晶化技術の進歩は、その困難さを減らしてはいるものの、依然として厳然と存在している。X線小角散乱法は、水溶液中にある生体高分子の大きさや大まかな形状などを与える。得られる情報は結晶構造解析に比べものにならないくらい少ないが、結晶化の必要がないので簡便に粒子構造の概要が解析される。その原理は、結晶構造解析と同じである。水溶液中で、酵素反応や環境の変化に伴って分子の構造が大きく

図 6 ■ 理研ビームライン（構造生物学研究）の概略

ダイヤモンド単結晶によるビーム分岐技術を使ってビームを分岐し、蛋白質結晶構造解析実験ステーションと小角散乱実験ステーションは同時に並行して運転できるように設計されている。

変化するような場合には大変有効な手法である。近年、蛋白質分子の“折りたたみ”の構造面からの研究にも有効性が実証されつつある。

また、溶液散乱ではないが、小さい角度での回折像を対象とする繊維状物質に関する研究も活発に行なわれてきた。筋肉の収縮と並行した回折実験は、放射光利用の当初からの重要な研究課題であるが、現在でも精力的に行なわれている。

図6には建設中の理研ビームラインの概略を示す。このビームラインはダイヤモンド単結晶を使ったビーム（エネルギー）分岐技術を利用しようとするもので、1本のビームラインで複数の実験ステーションを同時に働かせようとするものである。このビームラインでは、構造生物学的研究を念頭に置いて、小角散乱およびMAD法を中心とする結晶構造解析法を駆使して構造研究を行なうことを意図している。

X線微細構造吸収法（XAFS）

X線吸収法は大変古くから知られている手法である。放射光の利用開始によって十分な強度をもった連続X線源が入手できるようになったことから、有効な研究手法として再登場した。生体高分子の場合、金属を含む分子の金属原子のX線吸収端前後の吸収を対象とする。吸収スペクトルの微細構造から、金属原子の周辺の原子の構造——距離、配位数およびその構造——が解析される。ヘム蛋白質など金属蛋白質の金属原子周辺の局所構造とそのリガンド結合時の構造の変化など、有用な研究成果が得られている。

イメージング

第三世代の放射光光源はアンジュレーターを主体とする施設である。ビームの鋭さ（小さな発散角）からいっても、その優れた可干渉性を利用した研究テーマの重要性が理解されよう。

X線顕微法

生物の機能を種々の段階で研究するとき、対象をその機能のレベルにあわせて“観る”，つまり構造を明らかにすることは基本的に重要である。

その構造とは、詳細な原子レベルから始まって極端には個体レベルまで含まれる。光学顕微鏡では、生きたままの生物を観ることができ、その分解能からいって識別できる大きさに限界があることはよく知られていることである。電子顕微鏡では十分な分解能があるが、“wet”な状態での観察の困難さ、生体試料のコントラストおよび電子線損傷の問題がある。

ところで、酸素原子と炭素原子のX線吸収端はおおよそ2と4 nm にあって、この特性はX線を使った生物の観察に生かすことができる。つまり、この領域のX線を使用すると水の吸収を避けて生物（炭素原子が主体）のコントラストを強調できることから、“wet”な状態の生物試料を数十nmといった高分解能で観察できる可能性があるということである。さらに、もしも干渉性の良いビームが得られると、X線ホログラフィーといった三次元的な結像手法が可能となり、もっと多くの構造情報から生物の機能を理解することが可能となろう。最近では、X線をマイクロビームに整形する多くの技術が開発されてきた。したがって、新しい結像（イメージング）法が生物研究に有効な情報をもたらすこととなるのは疑いない。

医学利用

放射光の利用のかなり初期から、医学分野における応用が取り上げられてきた。たとえば、近年の心臓疾患、冠動脈欠陥の診断——アンジオグラフィー——などへの応用である。いくつかの研究グループが、造影剤であるヨウ素原子のX線吸収端前後での撮像から血管の像を浮かび上がらせる差分造影法の開発に取り組んできたが、現場での使用も始められているようである。また、放射光光源は特定のエネルギーをもったX線ビームを取り出せるので、特定の単色X線を使ったトモグラフィー（断層撮影）は像の質の向上をもたらすので有効であろう。

医学利用というと、治療に関する問題に興味がある。まだ具体的な成果が上がっているとはいえないが、ある特定の原子のX線吸収端のビームを照射することにより、その原子からの光電子など

で周辺の悪性の組織を攻撃するといった方法などが提案されている。

おわりに

第二世代の放射光施設の利用が開始されたとき、我々は実験室のX線発生器と比べてその強度の利得に感動したものである。小角散乱実験では、実験室の発生器とライン光学系を組み合わせた測定器を比べると、およそ500倍の強度の利得をもたらした。実験データに複雑な補正を加える必要がなくなり、1回の測定時間は桁違いに短縮されたので、より希薄な濃度の水溶液を実験の対象とすることができるようになった。測定時間の短縮は、種々の水溶液の条件に置かれた生体高分子からの小角散乱実験による構造研究が容易となり、その結果生物学的に重要な構造と機能の関係など多くの成果が得られた。

蛋白質結晶の構造解析についても事情は同様である。短時間に質の良い、より高分解能のデータが得られるようになった。また、実験室のX線発生器を光源としたとき、金属原子としては低濃度である金属蛋白質のXAFS実験は困難であった。しかしながら、前述のように、放射光光源の出現によってはじめて本格的な実験が行なわれるようになり、ヘム蛋白質や光合成系のマンガン蛋白質などの局所構造研究が進展した。このような研究は、X線顕微鏡の開発なども含めて、基本的には連続スペクトルの活用はあるものの強度の利得を最大限に使ったものであるといえよう。

第三世代の大型放射光施設でのビームライン建設提案の多くは、やはり強度——全フラックス——を念頭に置いたものである。第三世代の研究課題をここで述べるとしても、所詮は筆者の第二世代施設の利用研究の延長上にしかないと思えるし、将来実現される第三世代光源を使って行なわれる新しい研究課題からほど遠いかもしれないので、ここでは新しい課題の掘り起こしにつながるとも思えないいくつかのキーワードを挙げるにとどめる。

第三世代の光源の特徴から、

- 高エネルギーX線

- ビームの干渉性
- 小さいエミッタンス
- 数十ピコ秒の単一バンチ

といったキーワードと結びつけられるような新しいサイエンスの展開が期待される。面白い研究課題の提案をお願いして筆を置くことにする。