

令和 2 年 6 月 10 日現在

機関番号：12601

研究種目：若手研究(A)

研究期間：2016～2019

課題番号：16H05989

研究課題名(和文)破壊計測用マイクロ流路による液中反応X線レーザーイメージング

研究課題名(英文)Development of Microliquid Environmental Cells for X-ray Laser Diffraction Imaging

研究代表者

木村 隆志(Kimura, Takashi)

東京大学・大学院工学系研究科(工学部)・特任助教

研究者番号：50531472

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 19,600,000円

研究成果の概要(和文)：本研究では、溶液中ナノ試料を高分解能に観察することを目標に、X線自由電子レーザー(X-ray free-electron laser : XFEL)を利用したコヒーレント回折イメージング法と、マイクロ流体デバイスによる液中反応制御技術を組み合わせた新たな顕微法を開発することを目指した。本顕微法開発のために必要なXFEL用マイクロ流体デバイスを作製し、その高度化に取り組むとともに、兵庫県播磨のXFEL施設SACLAを利用した溶液中試料のイメージング実験を行った。フェムト秒XFELのシングルパルス計測により、ナノ粒子構造の10 nm弱分解能でのイメージングに成功した。

研究成果の学術的意義や社会的意義

従来の顕微イメージング技術によりナノサイズ試料を液中観察する際には、様々な困難が存在する。例えば一般的に、光学顕微鏡では可視光を利用しているために波長による分解能の制限があり、電子顕微鏡では乾燥や染色といった前処理の必要性や電子線による試料の損傷が伴う。X線自由電子レーザーとマイクロ流体デバイスを組み合わせるイメージングの可能性を開拓する本研究成果により、こうした従来手法による問題点を克服した新たな液中試料観察ツールを提供可能になり、化学や生物学や様々な領域においてこれまでにない新たな知見を得る端緒になる。

研究成果の概要(英文)：We developed microfluidic environmental cells for femtosecond coherent diffraction imaging, which can observe sample imaging in solution. We proposed and developed a novel design of a microfluidic device for destructive X-ray free-electron laser (XFEL) measurement and performed a demonstration experiment at the Japanese XFEL facility, SACLA. The measured sample for the demonstration was the mixture of gold nanoparticles with two different diameters dispersed in solution. Each gold nanoparticles were modified with small molecules electrically complementary to each other. We obtained the reconstructed image of the assembly of the gold nanoparticles at about sub-10-nm resolution by numerical phase recovery from a measured diffraction pattern. The reconstruction demonstrates the successful imaging of the gold nanoparticle assembly in the microfluidic environmental cell.

研究分野：X線光学

キーワード：X線光学 X線自由電子レーザー マイクロ流路 コヒーレント回折イメージング X線ミラー

様式 C-19、F-19-1、Z-19 (共通)

1. 研究開始当初の背景

科学上重要な現象には、溶液中においてのみ反応が生じるものが多数存在する。溶媒は物質の保持・拡散を通じて反応を促進させる役割を果たし、生物学においては、液体が生命の存在の必須条件であると言われるように、溶媒のあるなしが死活的に重要な意味を持つ。こうした溶媒中での反応を観察するとき、新世代の X 線光源である X 線自由電子レーザー(X-ray free-electron laser:XFEL)の登場は、従来手法ではイメージング困難な対象物を観察可能にするブレイクスルーとなる可能性を秘めている。XFEL は、波長が Å レベルの硬 X 線のレーザーでありかつ、試料構造が破壊される時間スケールよりも短い数フェムト秒のパルス幅を持つ[R. Neutze, et al., Nature. 406(2000) 75]という、これまでの X 線光源とは大きく異なった特徴を有している。そのため、XFEL を利用したイメージングでは、可視光の顕微鏡を上回る高空間分解能を実現しながら、放射線損傷や試料固定といった電子顕微鏡で問題となる要因を排除して、溶液中試料を自然な状態のまま観察することが可能になる。

2. 研究の目的

本研究では、この XFEL の特徴を活用した溶液中試料のイメージングと、マイクロ液体デバイスによる反応制御技術を組み合わせることにより、ナノ構造体の自己組織化などの動的な構造変化を観察可能な、新たな X 線顕微イメージング法を開発することを目指した。

XFEL による計測では、数フェムト秒の超短パルス幅によって放射線損傷のないイメージングが可能になるものの、XFEL パルスが通過した後に計測試料はクーロン爆発によって破壊されてしまう。そのため、同一試料の反応過程を追うタイムラプス計測を、XFEL によって行なうことは困難である。申請者はこの問題点を、多数のレーンをもつチップ上に集積した、XFEL による破壊計測を前提としたマイクロ液体デバイスを使用することによって解決可能なのではないかと考えた。

3. 研究の方法

本研究で提案した破壊計測型マイクロ液体デバイスを図 1 に示す。マイクロ液体デバイスは、溶液試料の反応条件を正確に制御しながら実験が行うことができるため、近年様々な分野で研究開発が行われている。破壊計測型マイクロ液体デバイスは、溶媒による XFEL の散乱・吸収を低減するために数 μm 厚の狭小な溶液層を保持する構造になっており、レーン途中にある X 線照射窓部（2枚の窒化ケイ素薄膜で溶液層を閉じ込めている）から XFEL を照射し、試料からの回折 X 線を検出できるようになっている。

マイクロ液体デバイスは、申請者所有のリソグラフィシステムとともに、東京大学浅野キャンパス武田先端知クリーンルーム施設所有の半導体プロセス装置群を利用して作製を行った。従来の 4 倍程度以上の大面積のチップを利用し、さらに作製プロセスを改善することにより、マイクロ液体デ

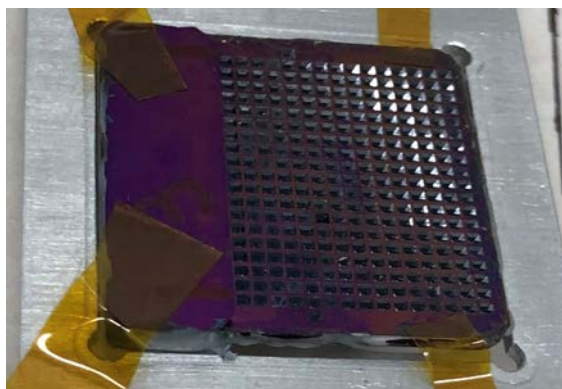


図 1 本研究で開発を行った XFEL 計測用マイクロ液体デバイスの外観。デバイス左側が溶液保持部、右側が X 線照射窓。

バイス構造を洗練・最適化し、溶液試料保持・導入機構を追加した。

試料の可視化手段としては、コヒーレント回折イメージング法(Coherent Diffraction Imaging: CDI) [J. Miao et al., Nature, **400**(1999), 342] を採用し、10 nm 以下の高空間分解能イメージングの実現を目指した。CDI は、試料のコヒーレント X 線回折パターンを元に、反復的な位相回復計算を行うことで試料像を求める手法であり、X 線顕微鏡で従来問題となっていた結像光学素子の作製精度に依存しない、高分解能イメージングを行うことが可能になる。

4. 研究成果

XFEL によるイメージング実験は兵庫県播磨の XFEL 施設 SACLA の硬 X 線ビームラインである BL 2 において行い、理化学研究所や高輝度光科学研究センターと共同開発を行った高分解能コヒーレント回折イメージング装置 MAXIC-S [T. Koyama, et al., Microsc. Microanal. **24**(1), 294, (2018).] を利用した。図 2 に示す MAXIC-S では、大 NA の多層膜集光ミラーを利用し光子密度で数十倍を実現しており、従来と比較してより微小な試料からの回折 X 線を広角領域まで検出することが可能である。利用した X 線のエネルギーは 4.0 keV であり、二次元検出器までの距離を 0.32 m と近接させることによって、空間分解能として最高 2 nm まで実現可能な光学系となっている。

図 3 に SACLA のフェムト秒シングルパルス XFEL により計測した、3 種類のナノ粒子試料のコヒーレント X 線回折パターンを示す。球状とロッド状のナノ粒子表面には、プラス・マイナスの電荷を持った分子を修飾しており、液中で混合することによりナノ粒子構造体を形成する。こうしたナノ粒子構造体は、表面増強ラマン散乱やドラッグデリバリーシステムといった用途への応用が想定されており、液中での構造を観察することによって、より効率的な試料作製が可能になりうる。球状とロッド状の粒子に特徴的なコヒーレント X 線回折パターンを検出し、またそれぞれの特徴を有するデータを再構成することにより、結合したナノ構造体をおよそ 10 nm 弱の高空間分解能でイメージング可能なことを確認した。

本研究はほぼ当初の目的を達成し、今後より複雑な液中反応を観察可能な技術としての発展を目指していく。

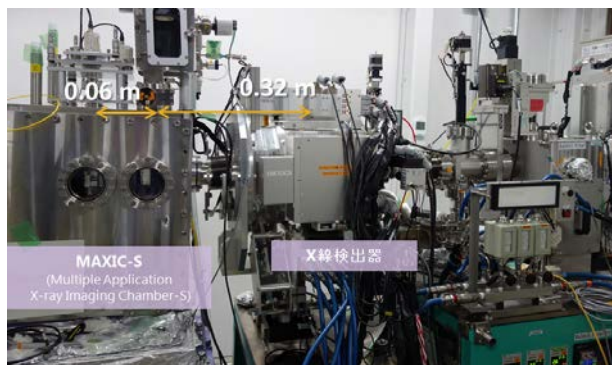


図 2 SACLA での実験に使用した高分解能コヒーレント回折イメージング装置 MAXIC-S

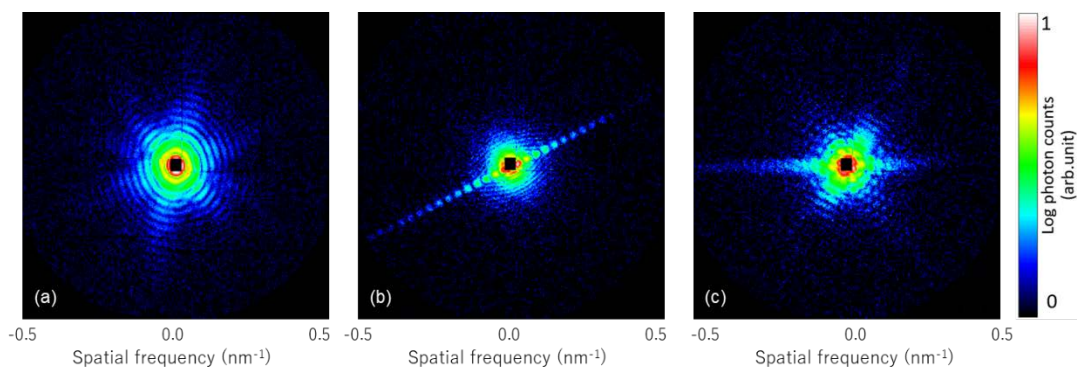


図 3 フェムト秒のシングルパルス XFEL により計測したコヒーレント X 線回折パターン。
(a) 球状ナノ粒子 (b) ロッド状ナノ粒子 (c) (a)と(b)を混合したナノ粒子集合体。

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計5件（うち査読付論文 3件/うち国際共著 3件/うちオープンアクセス 0件）

1. 著者名 西野吉則、木村隆志、鈴木明大、城地保昌、別所義隆	4. 巻 45(8)
2. 論文標題 SACLAを用いた環境制御ナノイメージング	5. 発行年 2017年
3. 雑誌名 レーザー研究	6. 最初と最後の頁 508-512
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） なし	査読の有無 無
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 該当する
1. 著者名 木村隆志	4. 巻 30(2)
2. 論文標題 X線自由電子レーザーによる溶液環境コヒーレント回折イメージング法の開発	5. 発行年 2017年
3. 雑誌名 放射光	6. 最初と最後の頁 98-101
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） なし	査読の有無 無
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -
1. 著者名 K. P. Khakurel, T. Kimura, H. Nakamori, T. Goto, S. Matsuyama, T. Sasaki, M. Takei, Y. Kohmura, T. Ishikawa, K. Yamauchi, and Y. Nishino	4. 巻 138(10)
2. 論文標題 Generation of apodized X-ray illumination and its application to scanning and diffraction microscopy.	5. 発行年 2016年
3. 雑誌名 Journal of the American Chemical Society	6. 最初と最後の頁 142-149
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） https://doi.org/10.1107/S1600577516017677	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -
1. 著者名 Akihiro Suzuki, Takashi Kimura, Ying Yang, Yoshiya Niida, Akiko Nishioka, Tatsuro Tachibana, Masashi Takei, Kensuke Tono, Makina Yabashi, Tetsuya Ishikawa, Tairo Oshima, Yoshitaka Bessho, Yasumasa Joti, Yoshinori Nishino	4. 巻 22
2. 論文標題 Design of a liquid cell toward three-dimensional imaging of unidirectionally-aligned particles in solution using X-ray free-electron lasers	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Physical Chemistry Chemical Physics	6. 最初と最後の頁 2622-2628
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） https://doi.org/10.1039/C9CP03658J	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 該当する

1. 著者名 Chi-Feng Huang, Wei-Hau Chang, Ting-Kuo Lee, Yasumasa Joti, Yoshinori Nishino, Takashi Kimura, Akihiro Suzuki, Yoshitaka Bessho, Tsung-Tse Lee, Mei-Chun Chen, Shun-Min Yang, Yeukuang Hwu, Shih-Hsin Huang, Po-Nan Li, Peilin Chen, Yung-Chieh Tseng, Che Ma, Tsui-Ling Hsu et al.	4. 巻 10
2. 論文標題 XFEL coherent diffraction imaging for weakly scattering particles using heterodyne interference	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 AIP Advances	6. 最初と最後の頁 055219-1-11
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) https://doi.org/10.1063/1.5129406	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 該当する

〔学会発表〕 計30件 (うち招待講演 6件 / うち国際学会 15件)

1. 発表者名 Takashi Kimura
2. 発表標題 Radiation-Damage-Free Imaging of Solid Electrolytes for Lithium-Ion Batteries by Single-Shot Coherent Diffraction Imaging
3. 学会等名 International Conference on X-ray Optics and Applications 2018 (招待講演) (国際学会)
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 Hirokatsu Yumoto, Takahisa Koyama, Takashi Kimura, Akihiro Suzuki, Takashi Kameshima, Yasumasa Joti, Kensuke Tono, Naoya Tani, Tatsuro Tachibana, Yusuke Konishi, Yoshitaka Bessho, Yoshinori Nishino, Makina Yabashi, Haruhiko Ohashi
2. 発表標題 High-fluence x-ray focusing system for high-resolution coherent diffraction imaging at SACLA
3. 学会等名 International Conference on X-ray Optics and Applications 2018 (国際学会)
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 Yoshinori Nishino, Takashi Kimura, Akihiro Suzuki, Yasumasa Joti, Yoshitaka Bessho
2. 発表標題 Controlled Environment Nano-Imaging Free From Radiation Damage by X-Ray Laser Diffraction
3. 学会等名 2018 MRS Spring Meeting & Exhibit (国際学会)
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 Akihiro Suzuki, Takashi Kimura, Ryo Iida, Hideyuki Mitomo, Yasumasa Joti, Yoshitaka Bessho, Ken-ichi Niikura, Kuniharu Ijiro, Yoshinori Nishino
2. 発表標題 Imaging thermoresponsive gold nanoparticles in solution by X-ray laser diffraction
3. 学会等名 International Conference on X-ray Optics and Applications 2018 (国際学会)
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 Hirokatsu Yumoto, Takahisa Koyama, Takashi Kimura, Akihiro Suzuki, Takashi Kameshima, Yasumasa Joti, Kensuke Tono, Naoya Tani, Tatsuro Tachibana, Yusuke Konishi, Yoshitaka Bessho, Yoshinori Nishino, Makina Yabashi, Haruhiko Ohashi
2. 発表標題 High fluence X ray focusing optics for high resolution coherent diffractive imaging using X ray free electron laser
3. 学会等名 International Conference on Synchrotron Radiation Instrumentation 2018 (国際学会)
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 Takashi Kimura, Akihiro Suzuki, Yasumasa Joti, Yoshitaka, Bessho, Yoshinori Nishino
2. 発表標題 Direct Observation of Solid Electrolyte Nanoparticle for Lithium-Ion Secondary Batteries by Single-Shot Coherent Diffractive Imaging at SACLA
3. 学会等名 Cohernece 2018 (国際学会)
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 Akihiro Suzuki, Takashi Kimura, Yasumasa Joti, Yoshitaka, Bessho, Yoshinori Nishino
2. 発表標題 Recent Advances in XFEL-Based Coherent Diffractive Imaging at SACLA
3. 学会等名 Cohernece 2018 (招待講演) (国際学会)
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 Takahisa Koyama, Hirokatsu Yumoto, Takashi Kimura, Akihiro Suzuki, Takashi Kameshima, Yasumasa Joti, Kensuke Tono, Naoya Tani, Tatsuro Tachibana, Yusuke Konishi, Yoshitaka Bessho, Yoshinori Nishino, Makina Yabashi, Haruhiko Ohashi
2. 発表標題 Development of Multilayer Focusing Mirror System for XFEL CDI Experiments of Biological Particles
3. 学会等名 International Conference X-Ray Microscopy 2018 (国際学会)
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 木村隆志、鈴木明大、城地保昌、別所義隆、西野吉則
2. 発表標題 コヒーレント回折パターンの特徴抽出による X線自由電子レーザーイメージング高度化の試み
3. 学会等名 第十回放射光学会若手研究会
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 木村円香、鈴木明大、木村隆志、三友秀之、城地保昌、別所義隆、居城邦治、西野吉則
2. 発表標題 がん治療用pH応答ナノ粒子のX線レーザーによる液中ダイナミクス観察
3. 学会等名 第32回日本放射光学会年会・放射光科学合同シンポジウム
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 鈴木芳幸、鈴木明大、木村隆志、三友秀之、城地保昌、別所義隆、居城邦治、西野吉則
2. 発表標題 X線自由電子レーザーを用いたポンプ・プローブコヒーレント回折イメージング法の開発
3. 学会等名 第32回日本放射光学会年会・放射光科学合同シンポジウム
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 橋健朗、山崎憲慈、鈴木明大、木村隆志、三友秀之、城地保昌、別所義隆、郷原一寿、西野吉則
2. 発表標題 X線自由電子レーザーを用いたポンプ・プローブコヒーレント回折イメージング法の開発
3. 学会等名 第32回日本放射光学会年会・放射光科学合同シンポジウム
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Takashi Kimura, Akihiro Suzuki, Yasumasa Joti, Yoshitaka Bessho, Yoshinori Nishino
2. 発表標題 Development of Single-Shot Coherent Diffraction Imaging Technique with X-ray Free-Electron Laser for Structural Analysis of Solution Samples.
3. 学会等名 SACLA User's Meeting 2017 (招待講演) (国際学会)
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 Takashi Kimura, Akihiro Suzuki, Yasumasa Joti, Yoshitaka Bessho, Yoshinori Nishino
2. 発表標題 X-ray Laser Imaging of DNA-Bound Nanoparticles in Inkjet-Dispensed Mixed Solution
3. 学会等名 The 18th RIES-HOKUDAI International Symposium (国際学会)
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 木村 隆志, 鈴木 明大, 城地 保昌, 別所 義隆, 西野 吉則
2. 発表標題 インクジェット技術を利用した微量試料のX線自由電子レーザーイメージング手法の開発
3. 学会等名 第31回日本放射光学会年会・放射光科学合同シンポジウム
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 木村隆志、鈴木明大、城地保昌、別所義隆、西野吉則
2. 発表標題 パルス状コヒーレントX線溶液散乱計測用マイクロ流路型環境セルアレイの開発
3. 学会等名 精密工学会2018年度春季大会
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 木村 隆志, 鈴木 明大, 城地 保昌, 別所 義隆, 西野 吉則
2. 発表標題 超微細インクジェットを利用した微量混合液体試料のX線自由電子レーザーイメージング技術の開発
3. 学会等名 2017年度精密工学会秋季大会
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 Takashi Kimura, Akihiro Suzuki, Yasumasa Joti, Yasutaka Bessho, and Yoshinori Nishino
2. 発表標題 Development of Micrometer-sized Liquid Enclosure Chip for Imaging of Samples in Solution by Single-shot X-ray Laser Diffraction.
3. 学会等名 International Conference on X-ray Optics and Applications 2017
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 T. Kimura, A. Suzuki, Y. Joti, Y. Bessho, and Y. Nishino
2. 発表標題 -ray Free-electron Laser Diffraction Imaging of Solution Sample Using Micro-Liquid Enclosure Array
3. 学会等名 14th Conference of the Asian Crystallographic Association (招待講演) (国際学会)
4. 発表年 2016年

1. 発表者名 T. Kimura, Y. Joti, Y. Bessho, and Y. Nishino
2. 発表標題 Coherent Diffractive Imaging for Solution Samples by Femtosecond X-ray Laser
3. 学会等名 13th International Conference on X-ray Microscopy (XRM 2016) (国際学会)
4. 発表年 2016年

1. 発表者名 T. Kimura, Y. Joti, Y. Bessho, and Y. Nishino
2. 発表標題 Imaging Gold Nanoparticle Assembly in Solution by Femtosecond X-ray Laser
3. 学会等名 HOKUDAI-NCTU Joint Symposium on Nano, Photo and Bio Sciences in 2016 (国際学会)
4. 発表年 2016年

1. 発表者名 T. Kimura, A. Suzuki, Y. Joti, Y. Bessho, and Y. Nishino
2. 発表標題 Imaging of Self-Assembled Au Nanoparticle Structure in Solution by Femtosecond X-ray Laser
3. 学会等名 The 17th RIES-HOKUDAI INTERNATIONAL SYMPOSIUM (国際学会)
4. 発表年 2016年

1. 発表者名 木村隆志
2. 発表標題 X線自由電子レーザーによる溶液環境コヒーレント回折イメージング法の開発
3. 学会等名 第30回日本放射光学会年回放射光科学合同シンポジウム (招待講演)
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 木村隆志, 後藤遼平, 丸岡篤史, 大島泰郎, 城地保昌, 大島泰郎, 別所義隆, 西野吉則
2. 発表標題 液中試料ダイナミクスのフェムト秒X線レーザーによる計測の試み
3. 学会等名 第4回アライアンス若手研究交流会
4. 発表年 2016年

1. 発表者名 木村隆志
2. 発表標題 コヒーレント X 線光源を利用したイメージング技術の高度化
3. 学会等名 光科学技術研究会 (日本、東京)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Takashi Kimura
2. 発表標題 New Design of Environmental Cells for X-ray Laser Diffraction Imaging of Samples in Mixed Solution
3. 学会等名 X Ibero American Optics Meeting, XIII Latin American Meeting on Optics, Lasers and Applications, and Mexican Optics and Photonics Meeting 2019(Mexico, Cancun) (国際学会)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 木村隆志
2. 発表標題 コヒーレントX線光源を利用した新規イメージング技術の開発
3. 学会等名 LASORセミナー (日本、千葉) (招待講演)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 木村隆志
2. 発表標題 X線自由電子レーザーを用いたコヒーレント回折イメージングの高度化
3. 学会等名 第33回日本放射光学会年会・放射光科学合同シンポジウム（日本、愛知）
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 松本豊、江川悟、山口豪太、横前俊也、湯本博勝、小山貴久、大橋治彦、三村秀和、木村隆志
2. 発表標題 マイクロ流体デバイスを用いた液中試料X線計測技術の開発
3. 学会等名 精密工学会2020年度春季大会（日本、東京）
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 東駿吾、横前俊也、山口豪太、三村秀和、木村隆志
2. 発表標題 電鍍法とホログラフィック露光を組み合わせた新規光学素子開発に関する研究
3. 学会等名 精密工学会2020年度春季大会（日本、東京）
4. 発表年 2020年

〔図書〕 計0件

〔産業財産権〕

〔その他〕

-

6. 研究組織

氏名 (ローマ字氏名) (研究者番号)	所属研究機関・部局・職 (機関番号)	備考
---------------------------	-----------------------	----