

**科学研究費助成事業 研究成果報告書**

平成 29 年 6 月 1 日現在

機関番号：82401

研究種目：若手研究(B)

研究期間：2014～2016

課題番号：26870852

研究課題名(和文) X線単粒子構造解析の礎となる信号雑音比の悪い回折像の類似性判定に関する研究

研究課題名(英文) Study for a similarity detection algorithm between very noisy diffraction patterns from XFEL

研究代表者

徳久 淳師 (Tokuhisa, Atsushi)

国立研究開発法人理化学研究所・計算科学研究機構・研究員

研究者番号：60455300

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 2,900,000円

研究成果の概要(和文)：生体単粒子構造解析において高分解能解析を実現するには量子雑音に埋もれたピクセル信号を有効信号として扱うことが必須となる。本研究では高分解能解析の実現の鍵となる、回折像類似性判定法の自動化と改善を行った。2値分類解析に対する性能評価を行うことで、アルゴリズムにおける重要なパラメータ値の最適化を行い、低計算コストを実現する事前解析法を開発した。加えて、低計算コストを実現する事前解析と高精度化を実現する本解析と組み合わせることで、全体としての計算コストを抑えつつ高精度で類似度を求めるアルゴリズムの構築を目指した。両者を組み合わせる際に重要となる切り替え波数値を解明した。

研究成果の概要(英文)：In order to realize single particle diffraction imaging with high resolution, it is needed to extract useful signal from noisy diffraction pattern. In this research, we developed and improved an automatic algorithm to detect similarity between pairs of coherent diffraction patterns from an orientation-unknown single particle. We developed a Pre-Analysis step with optimized parameters to realize low computational cost by performing an efficiency evaluation based on ROC curves. We also aimed to construct multi steps similarity detection algorithm by combing with Pre-Analysis step and Main-Analysis step to realize similarity detection algorithm with the high-performance and low computational cost. We elucidated the switching wave-number between Pre-Analysis step and Main-Analysis step.

研究分野：計算構造生物学

キーワード：類似性判定法 X線回折像 生体高分子 実験条件 X線自由電子レーザー 単粒子構造解析 XFEL CDI

## 1. 研究開始当初の背景

2015年3月、日本において第4世代放射光施設であるX線自由電子レーザー(XFEL)の共用が開始された。XFELからはX線とレーザーの性質を合せ持つ質の良い光を得ることができる。このXFEL光を用いることで、試料の結晶化の必要がない、単粒子構造解析の実現を期待することができる。XFEL単粒子構造解析では、孤立系の単粒子試料に対してX線を照射し、2次元検出器によって回折像を取得する。生体高分子は軽元素により構成される為単粒子試料の散乱能は低く、得られる回折像の信号雑音比は悪い。また、試料の3次元構造を得るには、あらゆる分子方位からの多数の回折像データセットが必要となるが、研究開発当初においては実験的にそのような完備なデータセットを得ることは難しい。このような特性をもつ回折像データセットから、試料分子の立体構造情報を得るには、回折像の類似性を判定する手法が重要な役割を果たす。

## 2. 研究の目的

信号雑音比の悪い不完備な回折像を最大限活用する為、本研究では高分解能構造解析の実現の鍵となる、回折像類似性判定法のさらなる高精度化・高感度化・高効率化を目指した。我々が開発を進める相関図を用いた回折像類似判定法を高度化し、単粒子構造解析における基盤技術の一つである回折像分類器の確立を研究目的とする。この目的を達成する為、下記に示す5つの具体的課題を遂行した。

【課題1】感度と精度の向上を目指し類似性判定法のパラメータ最適化を行う。

【課題2】類似性判定における計算コストを削減する為事前解析法を開発する。

【課題3】実データ解析へ向け検出器の不感領域の影響を調査する。

上記3つの申請研究課題に加えて、次に示す後発的課題2つを遂行した。2つの後発的課題に関しては、現在も研究開発を継続している。

【後発課題1】類似性判定アルゴリズムのマルチステップ化。

【後発課題2】XFEL テンプレートマッチング法の開発。

## 3. 研究の方法

独自に開発した回折像分類シミュレータと科研費により導入した回折像分類シミュレーションサーバ及びHPCI計算機資源を用いることで上記課題をシミュレーションにより検討した。回折像分類シミュレータは、4つの主要部分である、(1)回折像シミュレーション(2)回折像円状変換(3)類似性数値化(4)2値分類と性能評価、からなり各部を使用目的に応じて変更することで上記課題を遂行した。

### ・回折像シミュレーション

回折像期待値は構造モデルの原子座標から次式により求めた。

$$s(\mathbf{k}) = I_i r_{CE}^2 \omega |F(\mathbf{k})|^2$$

ここで、 $I_i$ は入射X線強度密度であり photons/pulse/mm<sup>2</sup>で表す。 $r_{CE}$ は古典電子半径を表す。 $F(\mathbf{k})$ は構造因子であり、波数 $\mathbf{k}$ は散乱角 $\xi=2\theta$ を用いて次式で与えられる。

$$k = \frac{2}{\lambda} \sin \frac{\xi}{2}$$

$\omega$ は画素あたりの立体角であり入射X線波長 $\lambda$ 、分子径 $L$ および1次元あたりのオーバーサンプリング比 $\sigma$ により次式で表される。

$$\omega = \left(\frac{\lambda}{\sigma L}\right)^2$$

### ・回折像円状変換

上式で得られた2次元格子上的画素値を元に、回折像を円上化して、さらに回折像のフーリエ変換値を求めておくことで、後の相関計算の高速化を行なった。

### ・類似性の数値化(相関計算)

1対のコヒーレント回折像の図柄の類似性を計る方法として、我々が開発した相関図を用いた方法を使用した。この方法では、1対の回折像の相関値 $c_{ij}$ を散乱角 $\xi$ と回折像中心を中心とした回転角 $\alpha$ の関数として次式で求める。

$$c_{ij}(\xi, \alpha) = \frac{\Psi_{ij}(\xi, \alpha)}{\bar{s}_i(\xi)\bar{s}_j(\xi)} - 1,$$

$$\Psi_{ij}(\xi, \alpha) = \frac{1}{N_\xi} \sum_{l=0}^{N_\xi-1} s_i\left(\xi, \frac{2\pi l}{N_\xi}\right) s_j\left(\xi, \frac{2\pi l}{N_\xi} + \alpha\right)$$

$$\bar{s}_i(\xi) = \frac{1}{N_\xi} \sum_{l=0}^{N_\xi-1} s_i\left(\xi, \frac{2\pi l}{N_\xi}\right)$$

ここで、 $s$ は観測光子数、 $\bar{s}$ は光子数期待値、 $\lambda$ は入射X線波長、 $N_\xi$ は同心円上の画素の離散数をそれぞれあらわす。また、 $k_c$ は波数空間における相関長であり、分子サイズの逆数の長さをもつ。

我々の方法では、量子雑音の影響を低減し、シグナルを増強するために相関値 $c_{ij}$ を波数方向と $\alpha$ 方向に積分した積分相関値 $I_{c,ij}$ を次式により求める。

$$I_{c,ij}(k_{up}, \alpha) = \int_0^{\xi_{up}} i_{c,ij}(\xi, \alpha) \sin \xi d\xi$$

$$= \lambda^2 \int_0^{k_{up}} i_{c,ij}(k, \alpha) k dk$$

$$i_{c,ij}(k, \alpha) = \frac{2\pi}{N_\xi} \sum_{\Delta\alpha=-\eta k_c/k}^{\eta k_c/k} c_{ij}(\xi, \alpha + \Delta\alpha)$$

## ・ 2 値分類と性能評価

全ての対に対して相関計算を行うことで、 $I_{c,ij}(k_{up}, \alpha)$  値の分布を得る。この分布に対し閾値を与えることにより類似・非類似に 2 値分類を行う。性能評価を行うにあたり、閾値は次式により  $Z$  をパラメータとして与えた。

$$I_{c,ij,thr}(Z) = \mu_{I_{c,ij}} + Z \cdot \sigma_{I_{c,ij}}$$

$\mu_{I_{c,ij}}$  は全体の分布より求めた、 $I_{c,ij}(k_{up}, \alpha)$  の平均値であり、 $\sigma_{I_{c,ij}}$  は標準偏差値を表す。事前解析における 2 値分類の性能を評価するため、感度と偽陽性度を用いた ROC (Receiver Operating Characteristic) 解析を行った。類似性判定結果と答えの分布図 ( $\beta_{ij}$  値、 $I_{c,ij}$  値) を  $I_{c,ij}$  値と  $\beta_{ij}$  値により 4 つの領域 (True Positive, Fail Positive, Fail Negative, True Negative) に分類する。 $\beta_{ij}$  は波数空間において、一对の Ewald 球の中心座標と原点のなす角度を表す。 $\beta_{ij}$  角が零度である場合、一对の回折像は入射 X 線軸に対する回折自由度  $\alpha$  を除くと、同じ分子方位において測定されたことを示す。ここで、Positive (陽性) とは閾値よりも高い  $I_{c,ij}$  値を持つ対である。Negative (陰性) とは与えた閾値よりも低い  $I_{c,ij}$  値を持つ対である。選択した対の実際の答えとの関係性を示す True (真)、Fail (偽) の判定は  $\beta_{ij,bd}$  を境に行なった。ROC 解析を行うにあたり感度と偽陽性度は、シミュレーションによって得ることができる答えを含む詳細量により次式により定義した。

$$\text{感度: } P_{TP}(Z) = \frac{N_{TP}(Z)}{N_{low}}$$

$$\text{疑陽性度: } P_{FP}(Z) = \frac{N_{FP}(Z)}{N_{high}}$$

$N_{TP}(Z)$  は True Positive に属する対の数を表し、 $N_{FP}(Z)$  は Fail Negative に属する対の数を表す。 $N_{low}$  は類似対と判定したい目的の角度  $\beta_{ij,bd}$  よりも小さな  $\beta_{ij}$  を持つ対の数を表す。 $N_{high}$  は  $\beta_{ij,bd}$  よりも大きな  $\beta_{ij}$  を持つ対の数を表す。感度を Y 軸、疑陽性度 X 軸として描いたものが ROC 曲線であり、曲線下部の面積である AUC 値 (Area Under the Curve) を用いることで、分類性能を 1 つの数値として表現した。AUC 値が 1 に近いほど分類性能が高いことを表す。また、ROC 図において (0, 1) からの距離を Cost 関数とした。Cost 関数がゼロに近いほど分類器としての損失が少ないことを表す。

計算の一部は、京コンピュータ若手人材育成課題 (課題番号 hp140121、課題代表: 徳久淳師) 及び、日本の XFEL 施設である SACL A に付属する mini-K の HPCI 計算資源 (mini-K) を用いることで計算の効率化を計った。HPCI 資源を用いる際には、(3) に関してはハイブリッド MPI による並列化を行ったソフトウェアを用いた。並列化は京コンピュータ利用者向け公開ソフトウェア Carp を用

いて実装した。(1) 及び (2) に関しては自動並列化を行うことで高速化を行った。5 つの課題で遂行した研究方法を各々に対して示す。

### 【課題 1】類似性判定法のパラメータ最適化

一般性の高いパラメータの最適化法の構築を目指し、分子サイズの異なる 3 つの分子、リゾチーム (60 Å)、アルデヒド酸化還元酵素 (100 Å)、70s-Ribosome (270 Å) を用いて重要な二つのパラメータの最適化を進めた。様々な入射 X 線強度密度のもと、次に示す 2 つの変数  $\eta$  (相関図における同心円方向の積分幅) 及び、 $k_{up}$  (波数方向積分の上限波数) のパラメータサーベイを行い、ROC 曲線を求めることで、AUC 値と Cost 関数により性能評価を行ない、グローバルパラメータとしてトータル性能の高いパラメータ値を推定した。

### 【課題 2】事前解析法の開発

事前解析法として低波数領域の回折像を用いた方法を検討した。低波数領域においては相関線に加え、180° 反対側にも高い相関値を持つシャドーが出現する。シャドーは 3 次元回折強度関数が持つ点対称性に由来し、2 次元回折像の低波数領域においても近似的に点対称性がみられることに由来する。このため相関線に比べて、シャドーが長くなることは無い。事前解析においては相関線とシャドー両者の寄与を足し合わせた双対類似度 (Dual similarity score) を求めることで相関線の出現を同定するための感度向上を目指した。

### 【課題 3】検出器の不感領域の影響を調査

検出器の不感領域のモデルとして、より一般性の高い回折像の中心部分が欠損したモデルを用いた。実際の検出器では検出器の種類により、欠損部位は異なっており個別の対応が必要となる。一方、いずれの検出器においてもビームストップが置かれた中心部分は一般に欠損が見られる。本研究では一般性の高い部位に注目し、中心欠損部位の大きさと入射 X 線強度密度をパラメータとして、類似判定シミュレーションを行うことで、アルゴリズムに与える影響を調査した。対象として 70s-Ribosome を用い、中心部位欠損領域を模倣した 2 種類 (Mask30, Mask60) の回折像を再現した。

### 【後発課題 1】類似性判定アルゴリズムのマルチステップ化の検討

開発した事前判定法と本解析を組み合わせたマルチステップアルゴリズムを構築することで、全体としての計算コストを抑えつつ、高い精度で類似度を求めることを期待できる。事前解析法では類似対であることを示す相関線が出現する対を同定することを目的とし、本解析において精度の高い類似度を算出する。事前解析により類似クラスに分類した対に対してのみ、高計算コストの本解析を行うことでより高精度で類似度を求め、低類似クラスと高類似クラスの 2 値分類を行

う手法を構築する。本研究では、事前解析と主解析を切り替える最適な波数について検討した結果を報告する。

## 【後発課題2】XFEL テンプレートマッチング法の開発

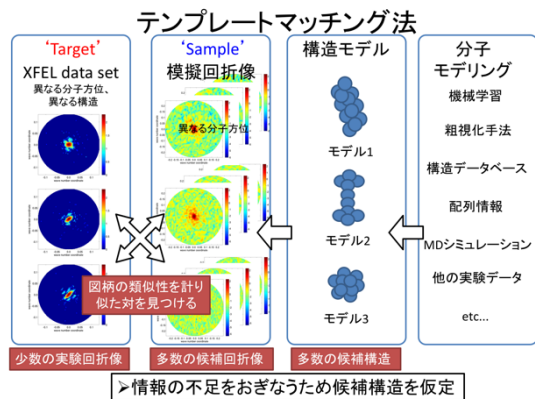


図 1. テンプレートマッチング法

テンプレートマッチング法の概要を図 1 に示す。この方法では回折像データセットの情報の不足を補うために候補構造モデルを仮定する。構造未知・分子方位未知の実験データに対応する Target 回折像と、候補構造モデルから生成した様々な分子方位からなる Sample 回折像群の類似性を計ることで図柄が似た対を探索する。Target 回折像と似た像が見つければ、Sample 回折像からモデル構造に立ち戻ることによって構造情報を抽出することができる。本研究では 70s-Ribosome を対象とした。Target 構造を 1 つ決め、正しい構造を含む複数の候補構造モデルを準備した。1 つの候補構造モデルから 20,480 枚の Sample 回折像を生成した。複数の候補構造から準備した多数の Sample 回折像のなかから、正しい分子方位と正しい構造情報を持つ回折像を量子雑音下において選択できるかどうか調べた。具体的には、Target 回折像と Sample 回折像の直積集合要素に対して、類似性判定アルゴリズムにより類似性を判定した。先述のとおり、今の場合候補構造モデルあたり 20,480 枚の sample 回折像を準備する。このため、Target 回折像 1 枚に対して、候補構造モデルあたり 20,480 個の  $I_c$  値を得る。その中で最も高い値を示した  $I_c$  値をその Target 回折像に対する候補構造モデルの類似度 (Similarity Score) として定義した。

## 4. 研究成果

遂行した 5 つの課題で得られた研究成果を各々に対して示す。

### 【課題 1】類似性判定法のパラメータ最適化

相関長  $k_c$  を基準に  $\alpha$  方向の積分幅に対してパラメータサーベイを行い、性能指標を用いることで、最適な  $\eta$  値を求めた。低波数領域においては  $\eta=1$  が、高波数領域においては  $\eta=3$  が適しているという結果を得た。以降の解析ではこの値を採用し計算を行った。また、波数方向積分の上限波数  $k_{up}$  についてもパラメータサーベイを行った。分子サイズ、

入射 X 線強度密度に応じて適した積分上限波数は異なるという結果をえた。そこで、得られた実験データ (回折像) から相関値の分散値  $\sigma_c(k)$  を指標とすることで、適した上限波数を推定する方法を構築した。構築した方法では後に示す結果から、 $\sigma_c(k)$  はおよそ 2 となる波数が、適した上限波数上限波数  $k_{up}$  に対応することがわかった。

### 【課題 2】事前解析法の開発

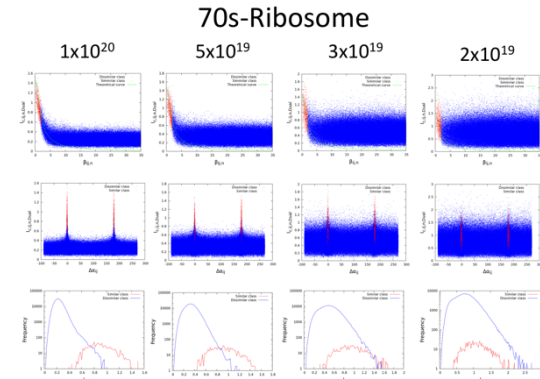


図 2. 入射 X 線強度密度依存性

図 2 に 70s-Ribosome の  $I_{c,ij,n,Dual}(\vec{k})$  の分布の入射 X 線強度依存性の例を示す。上図 ( $\beta_{ij,n}$  値,  $I_{c,ij,n,Dual}$  値)、中図 ( $\Delta\alpha_{ij}$  値,  $I_{c,ij,n,Dual}$  値)、下図  $I_{c,ij,n,Dual}$  値のヒストグラム図を示した。類似クラスに属する対を赤色で、非類似クラスに属する対を青色の点で示した。ヒストグラム図を見ると、入射 X 線強度密度が十分な場合類似クラスと非類似クラスの分布の重なりが小さいため、適当な閾値を与えることにより一定の精度で両者を分類することが可能である。一方、入射 X 線強度密度が下がるにつれ、量子雑音の影響により、類似クラスと非類似クラスのヒストグラム図の重なりが大きくなり始める。さらに入射 X 線強度密度を下げると、もはや類似クラスのヒストグラム図は非類似クラスのヒストグラム図に比べて優位に高い位置にはなくなる。その結果、ある入射 X 線強度密度を下回ると、類似クラスと非類似クラスを  $I_{c,ij,n,Dual}$  値により分類することは不可能となる。この入射 X 線強度密度の下限が、事前解析可能かどうかの境界の入射 X 線強度密度となる。

図 2 上図に示した  $I_{c,ij,n,Dual}$  値のヒストグラム図の入射 X 線強度依存性に注目する。赤のヒストグラムが青のヒストグラムに完全に埋もれていることから、70s-Ribosome の場合  $2 \times 10^{19}$  [photons/pulse/mm<sup>2</sup>] 以下においては事前解析を行うことが難しいことがわかる。同様にアルデヒド酸化還元酵素の場合  $7 \times 10^{20}$  [photons/pulse/mm<sup>2</sup>]、Lysozyme の場合  $2 \times 10^{21}$  [photons/pulse/mm<sup>2</sup>] 以下では事前解析を行うことが難しい。

次に、中図 ( $\Delta\alpha_{ij}$  値,  $I_{c,ij,n,Dual}$  値) の入射 X 線強度依存性に注目する。類似クラスを表す赤い点の分布が  $\Delta\alpha_{ij}$  値=0 度、180 度近傍に集まって分布している。この傾向は、事前解析を行うことが難しい入射 X 線強度密

度においても保たれている。このことは、真の相関線が存在する類似クラスに属する対においては、ある程度低い入射 X 線強度密度においても相関線方向をほぼ正しく推定することができることを示している。この理由により、 $\Delta \alpha_{ij}$  値を陽に扱うことなく  $\beta_{ij,n}$  値によって正解・不正解を定義し評価を行うこととした。

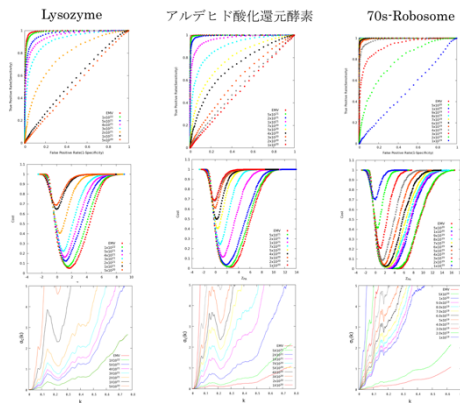


図 3. ROC 解析の入射 X 線強度密度依存性

各入射 X 線強度密度において事前解析の成績を明らかにするため、ROC 解析の結果を 3 つの分子毎に図 3 に示した。左よりリゾチーム、アルデヒド酸化還元酵素、70s-Ribosome と示した。上図より、ROC 曲線、Cost 曲線、相関値の標準偏差値である  $\sigma_c$  を示した。ヒストグラム図より判定した事前解析を行うことが可能か可能で無いかの境界となる入射 X 線強度密度における AUC 値はおおよそ 0.9 という値であった。この時の Cost 関数の値はおおよそ 0.2 であった。3 つの分子に対する全ての入射 X 線強度密度における、(AUC 値 v. s.  $\sigma_c$ )、(Cost v. s.  $\sigma_c$ ) から、AUC 値が 0.9 となる  $\sigma_c$  と、Cost 関数が 0.2 となる  $\sigma_c$  の値はおおよそ 2 であることがわかった。つまり、類似性判定アルゴリズムは  $\sigma_c = 2$  まで機能し、 $\sigma_c = 2$  となる波数が適した上限波数となる。

【課題 3】検出器不感領域の影響調査

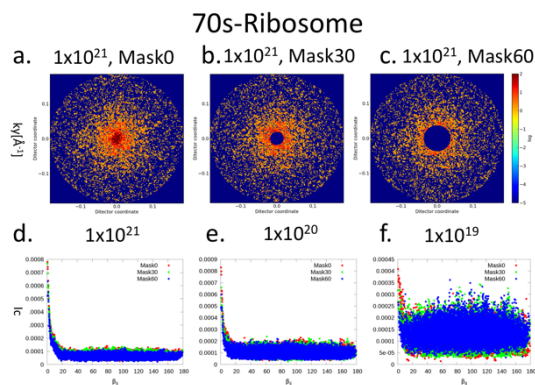


図 4. 欠損シミュレーション結果

図 4 に 70s-Ribosome の検出器不感領域を模倣した回折像及び、相関計算の結果を示す。入射 X 線強度密度が  $1 \times 10^{21}$  [photons/pulse/mm<sup>2</sup>] の場合について、左より Mask0, Mask30, Mask60 の回折像を示し

た (a, b, c).  $1 \times 10^{20}$ ,  $1 \times 10^{19}$  [photons/pulse/mm<sup>2</sup>] の場合も同様に欠損回折像を求め、類似性判定解析を行った。類似性判定結果を (d, e, f) に示す。赤点の分布が Mask0, 緑点の分布が Mask30, 青点の分布が Mask60 の類似性判定結果を示す。この結果を見ると、一般に Mask 領域が大きくなると、低  $\beta_{ij}$  をもつ積分相関値  $I_c$  が小さな値をとる。これは、中心部分が欠落することにより、積分相関値における積分範囲が狭まることに由来する。一方でその影響は限定的で、相関図を用いた類似性判定法は中心部分の画像に大きく引っ張られることはなく、中心部分が欠落した円環状の回折像からも、類似性を判定することが可能であることがわかった。 $1 \times 10^{20}$  [photons/pulse/mm<sup>2</sup>] の場合、Mask60 においても、低  $\beta_{ij}$  領域の対を  $I_c$  値に閾値を与えることで選択することができる。一方、 $1 \times 10^{19}$  [photons/pulse/mm<sup>2</sup>] の場合においては、Mask30 であってもその影響は小さくはなく、類似性判定に用いた円環状にはシグナルが来ていないことを示唆している。このような場合、試料と検出器の間隔を調整し円環状にシグナルが来るように調整することが必要となる。

【後発課題 1】類似性判定アルゴリズムのマルチステップ化

シャドーの実質的長さを  $k_{bd}$  とし、シャドー領域において波数の関数として積分相関値を求めその増分を見ることで、シャドーからの積分相関値への寄与が見込まれる波数の上限値  $k_{bd}$  の具体的な数値を求めた。結果、次式において  $\tau = 3.3$  でいずれの場合においても変曲点が見られた。量子雑音下においては他の波数においても変曲点が見られる場合があるが、 $\tau = 3.3$  における変曲点は量子雑音においても保存されていた。よって、シャドーの実質的長さは次式で与えられる。

$$k_{bd} = \sqrt{\frac{k_c}{\lambda} \tau^{1/4}}, \tau = 3.3$$

シャドーの実質的長さ  $k_{bd}$  よりも小さな波数領域を低波数領域と呼び、それよりも高い波数領域を高波数領域と呼ぶ。低波数領域では原理的に相関線とシャドーを区別することは難しいかあるいは不可能であり、両者を区別するには高波数領域を含んだ解析を行う必要がある。事前解析は  $k_{bd}$  よりも小さな低波数領域において解析を行い、類似クラスと非類似クラスの 2 値分類を行うことを目的とする。一方、本解析においては相関線とシャドーを区別することで類似クラスを高類似クラスと低類似クラスに分類することを目的に構築を進める。

また、事前判定法としては、上記低波数領域の回折像を用いた方法（事前判定法 1）の他、1 次元動径関数を用いた方法（事前判定法 2）の検討も並行して進めている。事前判定法 1 に比べ、事前判定法 2 がより大まかに高速に類似性を判定する方法であることがわかってきた。今後、2 つの事前判定法と

本解析を組み合わせた、3ステップアルゴリズムの構築も検討する予定にしている。

## 【後発課題2】XFEL テンプレートマッチング法の開発

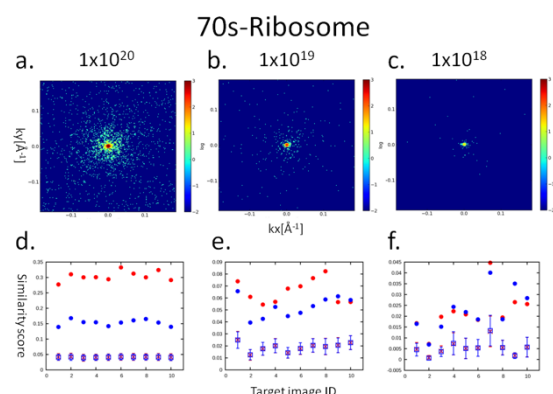


図4. 回折像とマッチングの結果

図4は70s-Ribosomeのマッチング結果を示している。入射X線強度密度は $1 \times 10^{20}$ 、 $1 \times 10^{19}$ 、 $1 \times 10^{18}$  [photons/pulse/mm<sup>2</sup>]とした。それぞれの入射X線強度密度において、Targetと同じ構造(正しい構造)および、RMSDで約4.8Å異なる構造(正しくない構造)の2種類の候補構造モデルに対するマッチング結果を示した(図4(d, e, f))。それぞれ、分子方位の異なる像に対応する、10枚のTarget回折像に対する類似度の分布を示している。 $1 \times 10^{20}$  [photons/pulse/mm<sup>2</sup>]の場合、赤点で示した正しい構造の類似度が、青点で示した正しくない構造から求めた類似度よりも高い値を示している。加えて $R_c$ 値の分散値を見ると、いずれの場合も小さな値を示した。このとき、選ばれたSample回折像の入射X線に対する分子方位を調べると、Target回折像の分子方位と良く一致していた。この傾向は $1 \times 10^{19}$  [photons/pulse/mm<sup>2</sup>]近傍まで維持される。一方、 $1 \times 10^{18}$  [photons/pulse/mm<sup>2</sup>]では、もはやこの傾向は見られなかった。このことは、70s-Ribosomeを用いた場合、量子雑音下において $1 \times 10^{19}$  [photons/pulse/mm<sup>2</sup>]以上で、RMSD差4.8Å程度の構造を区別可能であることを示している。この結果は、本研究により開発を進めてきた、量子雑音に強い類似性判定アルゴリズムを用いることで初めて達成することができる。またテンプレートマッチング法では、量子雑音の影響を含む、Targetと量子雑音の影響のないSampleの相関を取っているため、通常の相関計算に比べより低い入射X線強度で相関積算を実行できる利点がある。現在、粗視化技術を用いた効率の良いサンプリング法の検討を始めている。

### 5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕(計1件)

1. “Hybrid approach for structural modeling of biological systems from X-ray free electron laser diffraction patterns.” **Tokuhisa, A.**, Jonic, S., Florence, T., Miyashita, O., Journal of structural biology Volume 194, Issue 3, June, 325-

336 (2016). 査読あり doi: 10.1016/j.jsb.2016.03.009.

〔学会発表〕(計7件)

1. “Multistep similarity detection algorithm for single particle X-ray coherent diffraction imaging” **Tokuhisa, A.**, Miyashita, O., Tama, F., The 54th Annual Meeting of the Biophysical Society of Japan, 2016.11.27, つくば国際会議場(筑波・茨城県)

2. “A hybrid approach to extract structural information from a few coherent diffraction patterns obtained by XFEL” **徳久淳師**, 医薬基盤研究開発機構セミナー, 2016.4.18, 医薬基盤研究開発機構(彩都・大阪府)

3. “XFELによる単粒子構造解析へ向けて” **徳久淳師**, 第87回AICS café, 2016.4.13, 計算科学研究機構(神戸・兵庫県)

4. “XFELによる単粒子構造解析に向けて” **徳久淳師**, 郷信広, 第9回京阪奈計算生物物理学セミナー, 2016.3.17, 関西光科学研究所(木津・京都府)

5. “A hybrid approach to extract structural information from small number of 2D X-ray coherent diffraction patterns” **Tokuhisa, A.**, Jonic, S., Miyashita, O., Tama, F., The 6th AICS International Symposium, 2016.2.22, 計算科学研究機構(神戸・兵庫県)

6. “Examination of a new approach for single particle CXDI by use of computational structural models and the pattern matching on coherent X-ray diffractions” **Tokuhisa, A.**, The Second Project Report Meeting of the HPCI System Including K computer, 2015.10.26, 日本科学未来館(お台場・東京都)

7. “Computational algorithms to extract structural information from X-ray coherent diffractions” **Tokuhisa, A.**, Miyashita, O., Tama, F., The 53rd Annual Meeting of the Biophysical Society of Japan, 2015.9.13, 金沢大学(金沢・石川県) 口頭発表

〔その他〕

1. “Examination of a new approach for single particle CXDI by use of computational structural models and the pattern matching on coherent X-ray diffractions” **徳久淳師**, HPCI システム利用研究課題 京利用報告書(2015)

### 6. 研究組織

#### (1) 研究代表者

徳久 淳師 (TOKUHISA, Atsushi)

理化学研究所・計算科学研究機構・研究員  
研究者番号: 60455300

#### (4) 研究協力者

郷 信広 (GO, Nobuhiro)

京都大学・名誉教授