

## 科学研究費助成事業 研究成果報告書

平成 28 年 6 月 20 日現在

機関番号：84502

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2013～2015

課題番号：25400438

研究課題名(和文) コヒーレントX線イメージングのための位相回復法の深化

研究課題名(英文) Reconsideration of phase retrieval method for coherent X-ray diffraction imaging

研究代表者

城地 保昌 (Joti, Yasumasa)

公益財団法人高輝度光科学研究センター・XFEL利用研究推進室・副主幹研究員

研究者番号：30360415

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,800,000円

研究成果の概要(和文)：X線自由電子レーザー(XFEL)施設SACLAの利用実験の一つに非結晶粒子をナノメートル分解能でイメージングするコヒーレント回折イメージングがある。CDIでは、レンズの代わりにコンピュータによる繰り返し計算により像再生するが、従来の計算手法はノイズやデータ欠損の影響を大きく受ける。本研究では、実験データから確からしい試料像を再生する計算法の開発を行うとともに、その手法を大量データに対して実行するための基盤システムを開発した。さらに、開発した手法をSACLAの利用実験で検証した。

研究成果の概要(英文)：X-ray free electron lasers (XFELs) permit non-crystalline biological samples to be imaged with coherent diffraction imaging (CDI). The iterative computational methods, such as the hybrid input-output (HIO) algorithm, have been proposed to recover the phase information from the diffraction intensity. These methods are often unstable in the presence of noise and missing region in the diffraction pattern. We propose a protocol to reconstruct a reliable image of the sample. Numerical and experimental studies demonstrate the effectiveness of our method.

研究分野：計算生物物理学

キーワード：コヒーレント回折イメージング 位相回復 X線レーザー データ解析

## 1. 研究開始当初の背景

生命現象を理解するには、構成要素である生体粒子の立体構造を捉えることが不可欠である。X線自由電子レーザー(XFEL)を利用したコヒーレントX線回折イメージング(CXDI)は、10ナノメートルからマイクロメートルのスケールで起こる生命現象を高解像度で解き明かすポテンシャルをもつ。

CXDIでは、実験回折パターンでは失われている位相情報を、実空間および逆空間拘束を同時に満たす解を探索する問題として、コンピュータ上の反復計算により回復する。その計算アルゴリズムとして、Fienupにより開発されたHIO法とその変法(RAARなど)が広く利用されている。HIO法は、回折パターンが理想的な(解が存在する)場合には強力な手法であるが、ノイズや欠損領域を含む(解が存在しない)場合には不安定になることがあるので、利用者はその点を注意する必要がある。

## 2. 研究の目的

本研究は、ノイズや欠損領域を含む実験回折パターンから最も確からしい試料の電子密度分布を再生する位相回復法の提案を目的とする。さらに、その手法を利用した大量データ解析基盤の整備をする。

## 3. 研究の方法

### (1) データセットと位相回復手段の検討

モデル構造から回折パターンをシミュレートし、その際にノイズや欠損領域を、程度を変えて付加したものを複数作成して、解析データセットとした。

解析データセットに対して、Shrink-wrapを組み合わせたHIO法・RAAR法などを、条件を変えて適用することで、安定な位相回復が実現できる条件を探索した。さらに、位相回復計算の別法の開発も検討した。

### (2) 実験での検証

上記の結果を踏まえ、XFEL施設SACLAでの利用実験を計画し、検証を行った。

## 4. 研究成果

課題期間中に次の成果を得た。

### (1) 位相回復結果への統計解析の導入

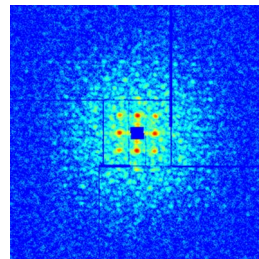
HIO法やRAAR法などの位相回復法では、初期位相をランダムに与える。通常の解析では、初期位相を変えて複数回の位相回復を実行し、その平均イメージを解析結果とする。ノイズや欠損領域が含まれる実験データでは、初期位相に応じて多様な実イメージが再生されるため、単純な平均をとるだけでなく、統計処理により位相回復結果を評価すべきである。そのために再生画像間の相関係数を

利用した画像分類手法を開発した。その手法を実験データの位相回復結果に適用し、最も数が多いグループの平均像を解析結果とすることで、確からしい試料像を得ることに成功した(T. Kimura, Y. Joti, et al., 2014)。ここでは、HIO法に比べてノイズに強いRAAR法を利用した。

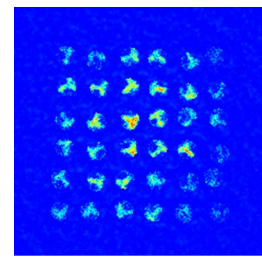
### (2) 回折パターンに基づく初期サポート設定

回折パターンの中心付近にある欠損領域は、位相回復の大きな妨げとなる。回折パターンから事前に試料の概形が類推できる場合には、そのことを初期サポート設定に反映されることが有効であることが分かった(T. Kimura, Y. Joti, et al., 2014)。その知見を次の研究にも役立てた。

確実な位相回復を実現するために、試料からの回折強度を増強することを目的として、粒子を2次元に規則的に配置することを検討した。計算機シミュレーションにより、回折強度の増強機構を確認し、さらに、SACLAのXFEL利用実験により2次元配列させたモデル粒子からのシグナル取得に成功した(下図左)。シミュレーション解析結果から、規則的な配列に起因するブラッグ様点の位置情報を位相回復計算の初期サポート設定に反映させることで、安定な解析結果が得られることが分かり、実験データでその位相回復手法が有効であることが確認できた(下図右)。結果を投稿準備中である。



T字型粒子規則配列から  
の実験回折パターン



初期サポートの工夫により  
実現した再構成像

### (3) 並列フレームワークの導入

大量データを効率的に解析するためには、複数計算ノードを利用した並列パイプライン処理と、単一計算ノードで動作する解析プログラムとを、分離して実行するための汎用フレームワークをSACLAのデータ解析環境に導入・最適化した。これにより、ユーザーは、解析アルゴリズムの開発のみに注力することができる。さらに、その結果を、回折パターンの特徴量に基づきK-meansもしくはGMM法により画像分類する処理に適用し、その自動解析を実現した(Y. Joti et al., 2015)。

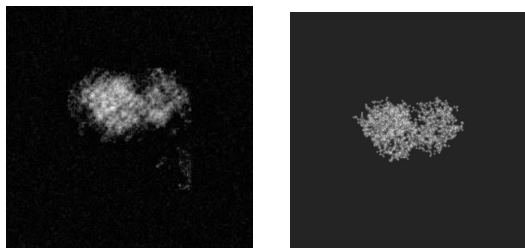
### (4) 位相回復計算の別法の提案

HIO法やRAAR法などの位相回復計算は、実空間、逆空間拘束を満たす2つの射影演算子 $P_a, P_b$ に基づく演算子 $f(P_a, P_b)$ を電子密度分布に反復的に作用させて解を収束させる計算

として理解できる。βを調節パラメータとして、HIO法では、 $f(P_a, P_b) = P_a P_b + (1 - P_a)(1 - \beta P_b)$ 、RAAR法では、 $f(P_a, P_b) = P_a P_b + (1 - P_a)(\beta + (2\beta - 1)P_b)$ である。前述の通り、このような手法は、実験データが理想的な場合は収束が保証され非常に強力であるが、ノイズや欠損領域がある場合は不安定になる場合がある。本研究では、これらの手法の別法として、実空間および逆空間拘束を満たす場合に最小値をとる次の目的関数を導入し、その最小化問題として位相回復を行う手法を考案した。

$$\Delta(\{f_{xy}\}) = \frac{1}{2} \sum_{uv \in Obs} \left( \sqrt{I_{obs}^{uv}} - \sqrt{I_{cal}^{uv}} \right)^2 + \frac{C}{2} \sum_{xy \in Sup} f_{xy}^2$$

第1項は、構造因子の振幅の実験値と計算値の誤差を最小にする逆空間拘束である、第2項は、サポート外の電子密度をゼロにするための実空間拘束である。Cは最小化計算の調整定数である。この目的関数ではShrink-wrapも組み合わせることができる。ノイズ等を含めてシミュレートした回折パターンに適用したところ、答え(下図右)と近い試料像(下図左)を得ることができた。



この手法は、ノイズが深刻な場合にはHIO法やRAAR法に比べて安定に試料の概形を再現することができる。一方で、ノイズや欠損領域のない場合には、正しい解への収束はHIO法に比べて圧倒的に劣る。本研究では、実験データの質に応じて、射影演算子法(比較的ノイズに強いRAAR法を推奨)と最小化法の組み合わせにより解析することを提案する。

最小化計算による位相回復法は、さらに手法を洗練させ、その結果を学術誌に投稿予定である。

## 5. 主な発表論文等

(研究代表者、研究分担者及び連携研究者には下線)

[雑誌論文](計 10件)

J. Wei, K. Niikura, T. Higuchi, T. Kimura, H. Mitomo, H. Jinnai, Y. Joti, Y. Bessho, Y. Nishino, Y. Matsuo, and K. Ijro, *Yolk/Shell Assembly of Gold Nanoparticles by Size Segregation in Solution*, *J. Am. Chem. Soc.*, 138, 3274–3277, 2016, 査読有, doi: 10.1021/jacs.5b12456

西野吉則, 木村隆志, 城地保昌, 別所

義隆, X線レーザー回折による生きた細胞のナノイメージング, 月刊オプトロニクス 35, 48-52, 2016, 査読無

K. P. Khakurel, T. Kimura, Y. Joti, S. Matsuyama, K. Yamauchi and Y. Nishino, Coherent Diffraction Imaging of Non-isolated Object with Apodized Illumination, *Opt. Express*, 23, 28182-28190, 2015, 査読有, doi: 10.1364/OE.23.028182

R. Yoshida, H. Yamashige, M. Miura, T. Kimura, Y. Joti, Y. Bessho, M. Kuramoto, J. Yu, K. Khakurel, K. Tono, M. Yabashi T. Ishikawa and Y. Nishino, Extending the Potential of X-ray Free-Electron Laser to Industrial Applications - An Initiatory Attempt of Coherent Diffractive Imaging on Car-related Nanomaterials -, *J. Phys. B*, 48, 244008, 2015, 査読有, doi: 10.1088/0953-4075/48/24/244008

R. Iida, H. Kawamura, K. Niikura, T. Kimura, S. Sekiguchi, Y. Joti, Y. Bessho, H. Mitomo, Y. Nishino and K. Ijro, Synthesis of Janus-like Gold Nanoparticles with Hydrophilic/Hydrophobic Faces by Surface Ligand Exchange and their Self-Assemblies in Water, *Langmuir*, 31, 4054-4062, 2015, 査読有, doi: 10.1021/la504647z

Y. Joti, T. Kameshima, M. Yamaga, T. Sugimoto, K. Okada, T. Abe, Y. Furukawa, T. Ohata, R. Tanaka, T. Hatsui and M. Yabashi, Data acquisition system for X-ray free-electron laser experiments at SACLA, *J. Synchrotron Rad.*, 22, 571-576, 2015, 査読有, doi:10.1107/S1600577515004506

西野吉則, 木村隆志, 城地保昌, 別所義隆, X線自由電子レーザーによる生きた細胞のイメージング, 日本放射光学会誌「放射光」, 28(1), 18-24, 2015, 査読無

木村隆志, 城地保昌, 別所義隆, 西野吉則, フェムト秒X線レーザーによる溶液中の生きた細胞観察, 応用物理, 83(10), 830-833, 2014, 査読無

西野吉則, 木村隆志, 城地保昌, 別所義隆, X線レーザーによるナノレベルでの生きた細胞内部の観察, *Isotope News*, 723, 2014, 査読無

T. Kimura, Y. Joti, A. Shibuya, C. Song, S. Kim, K. Tono, M. Yabashi, M. Tamakoshi, T. Moriya, T. Oshima, T. Ishikawa, Y. Bessho and Y. Nishino, Imaging live cell in micro-liquid enclosure by X-ray laser diffraction, *Nat. Commun.*, 5, 3052, 2014, 査読有, DOI: 10.1038/ncomms4052

[学会発表](計 10件)

木村隆志, 後藤遼平, 丸岡篤史, 城地保昌, 大島泰郎, 別所義隆, 西野吉則, X線自由電子レーザーによる溶液中試料ダイナミクス計測の試み, 第29回日本放射光学会年会放射光化学合同シンポジウ

ム(2016年1月9-11日, 東京大学柏の葉キャンパス、千葉県柏市)

後藤 遼平, 木村 隆志, 城地 保昌, 大島 泰郎, 別所 義隆, 西野 吉則, 生物試料イメージング実験における測定効率の向上, 第29回日本放射光学会年会放射光化学合同シンポジウム(2016年1月9-11日, 東京大学柏の葉キャンパス、千葉県柏市) 丸岡 篤史, 木村 隆志, 城地 保昌, 別所 義隆, 西野 吉則, X線レーザー回折イメージングによる溶液中試料の反応解析に向けたサンプルホルダーの改良, 第29回日本放射光学会年会放射光化学合同シンポジウム(2016年1月9-11日, 東京大学柏の葉キャンパス、千葉県柏市)

Y. Joti, Development of SFX and CDI methods for biological research at SACLA, Workshop on Kinetics of Enzymes and Molecular Machines (Aug 18-19, 2015, CSRC, Beijing, China)

木村 隆志, 城地 保昌, 別所 義隆, 西野 吉則, パルス状コヒーレント X線溶液散乱法による SACLA での溶液試料イメージング実験, 第28回日本放射光学会年会放射光化学合同シンポジウム(2015年1月10-12日, 立命館大学びわこ・くさつキャンパス、滋賀県草津市)

佐々木 智也, 木村 隆志, 城地 保昌, 別所 義隆, 西野 吉則, 多様な溶液内生物試料イメージングに向けたパルス状コヒーレント X線溶液散乱法の高度化, 第28回日本放射光学会年会放射光化学合同シンポジウム(2015年1月10-12日, 立命館大学びわこ・くさつキャンパス、滋賀県草津市)

高島 雄輝, 木村 隆志, 山崎 憲慈, 前原 洋祐, 城地 保昌, 別所 義隆, 郷原 一寿, 西野 吉則, グラフェン隔膜環境セルを用いたコヒーレント X線イメージング, 第28回日本放射光学会年会放射光化学合同シンポジウム(2015年1月10-12日, 立命館大学びわこ・くさつキャンパス、滋賀県草津市)

J. Yu, Y. Joti, T. Kimura, Y. Bessho, Y. Nishino, Simulating XFEL diffraction patterns of biomolecular complexes for pulsed coherent X-ray solution scattering, 第28回日本放射光学会年会放射光化学合同シンポジウム(2015年1月10-12日, 立命館大学びわこ・くさつキャンパス)

Y. Joti, Development of CDI and SFX experimental system at SACLA, MS-15, The 12th Conference of the Asian Crystallographic Association (Dec. 7-10, 2013, HKUST, Hong Kong)

城地 保昌, X線自由電子レーザーによる生体試料のコヒーレント回折イメージングの実現に向けて, 第13回日本蛋白質科学会年会ワークショップ「計算科学と計測科学の協働により明らかになる蛋白

質構造ダイナミクスの現状と将来」(2013年6月12-14日, とりぎん文化会館、鳥取県鳥取市)

〔その他〕

ホームページ等

<http://www.jasri.jp/organization/organization-research-section/XFEL.html>

## 6. 研究組織

### (1) 研究代表者

城地 保昌 (JOTI Yasumasa)

(公財)高輝度光科学研究センター・XFEL 利用研究推進室・副主幹研究員

研究者番号: 30360415