

令和 2 年 5 月 25 日現在

機関番号：10101

研究種目：基盤研究(S)

研究期間：2015～2019

課題番号：15H05737

研究課題名（和文）X線レーザー回折による生細胞ダイナミクス

研究課題名（英文）Cell dynamics studied by X-ray laser diffraction

研究代表者

西野 吉則（Nishino, Yoshinori）

北海道大学・電子科学研究所・教授

研究者番号：40392063

交付決定額（研究期間全体）：（直接経費） 153,900,000円

研究成果の概要（和文）：X線自由電子レーザー（XFEL）イメージングにより、未解明の部分が多い原核細胞の細胞分裂のナノダイナミクスや高度好熱菌の多倍性など、基礎微生物学に資する成果を得た。また、乳製品の加熱殺菌、金ナノ粒子を用いたがんのフォトサーマル治療、インフルエンザウィルス、ドラッグデリバリー、電気自動車用電池材料などに関連した幅広い応用研究を展開した。さらに、分子レベルのXFELイメージングに向けた技術開発にも取り組んだ。

研究成果の学術的意義や社会的意義

従来生きた状態での観察が難しかったバクテリア細胞のナノレベルの構造を、X線自由電子レーザー（XFEL）を用いて観察し、細胞の最も基本的な現象である細胞分裂や、細胞が遺伝情報を複数コピー持つ多倍性など基礎微生物学に貢献する直接的な画像を得た。また、XFELが溶液中の試料を放射線損傷なく高コントラストでナノイメージングできるという他にはないユニークな特長を活かして、食品、医療、自動車産業などへの応用研究を進めた。

研究成果の概要（英文）：Through X-ray free electron laser (XFEL) imaging, we obtained results that contribute to basic microbiology, such as the nano-scale dynamics of prokaryotic cell division and the polyploidy of extreme thermophiles. Our XFEL imaging studies are also extended to a wide range of applied research including heat sterilization of dairy products, photothermal treatment of cancer cells using gold nanoparticles, influenza virus, drug delivery, and battery materials for electric vehicles. We also worked on technological development for molecular-level XFEL imaging.

研究分野：量子ビーム科学

キーワード：X線自由電子レーザー コヒーレントX線イメージング 細胞 微生物

様式 C - 19、F - 19 - 1、Z - 19 (共通)

1. 研究開始当初の背景

X線自由電子レーザー (XFEL) はフェムト秒という極めて短いパルス幅を持つ、強力で質の高いX線である。この特徴を利用すると、試料が放射線損傷を受ける前の、一瞬の姿を捕らえることができる。高分解能バイオイメージングでは、従来、電子顕微鏡でもX線顕微鏡でも、試料の放射線損傷が分解能を制限してきた。XFELを用いることにより、バイオイメージングにおける放射線損傷による分解能限界を初めて打ち破ることができる。質の高いコヒーレントX線は、また、対物レンズを必要としない、計算機を用いた位相回復によるコヒーレント回折イメージング (CDI) を可能にする。X線領域では高倍率の対物レンズの作製は困難なため、対物レンズを必要としない CDI は極めて有効である。CDI は定量的に位相をイメージングでき、X線にとって透明な生物試料も高いコントラストでナノイメージングできる。

本研究課題に参加する研究者らは、パルス状コヒーレントX線溶液散乱 (PCXSS) 法と名付けた試料環境を制御したコヒーレント回折法を構築し、XFEL を用いて生きた細胞をナノレベルでスナップショットイメージングすることに世界で初めて成功した (T. Kimura *et al.*, *Nature Commun.* (2014))。PCXSS 測定では、生きた細胞を真空中で保持するために、独自開発したマイクロ液体封入アレイ (MLEA) を用いる。

2. 研究の目的

超短パルス XFEL は、X線による生細胞ナノイメージングを可能にする。XFEL 測定では、シングルショットで試料は破壊されてしまうため、一つの細胞を時系列でイメージングすることはできない。そこで、細胞の状態を同期させ、異なる状態の細胞をイメージングすることにより、生きた細胞のナノレベルダイナミクスの観察を目指す。さらに、産業用材料を含めた物質材料のイメージングや XFEL イメージング技術の高度化にも取り組む。

3. 研究の方法

XFEL によるイメージングは、独自構築した PCXSS 法を用いて、SACLA にて行う。試料溶液を封入する MLEA は、フォトリソグラフィ技術により北大で自作する。独自開発した MLEA 組立装置を用いて MLEA に試料溶液を封入し、SACLA のコヒーレントX線回折測定用試料チャンバーに設置する。集光した XFEL のシングルパルスで MLEA 内の試料を次々に照射し、試料からのコヒーレントX線回折 (CXD) パターンを SACLA で開発されたマルチポート CCD (MPCCD) で計測する。計測した CXD パターンに反復的位相回復法を適用し、試料像を再構成する。再構成計算や数値シミュレーションには、SACLA の高性能計算 (HPC) サーバを用いる他、スーパーコンピュータ「京」も活用する。

細胞を同期させる同調培養や試料温度制御、およびケージド化合物を利用したフラッシュ・フォトリソスを実現するための技術や装置を新たに構築する。細胞等の試料の事前評価には、各種の顕微鏡を活用する。

4. 研究成果

(1) 同調培養による細胞周期イメージング

細胞分裂は、細胞の最も基本的な現象であり、その過程を通して遺伝情報が2つの娘細胞に分配される。真核細胞では、遺伝情報を担う DNA はコンパクトに折りたたまれて、細胞分裂の間期では球状の核が形成され、分裂期では棒状の染色体が形成される。一方、バクテリアなどの原核細胞では、形が定まった核や染色体は存在せず、不定形の核様体が形成される。原核細胞の細胞分裂について、特に染色体分配の機構は未解明の部分が多く、断片的に得られた知見によって、さまざまなモデルが提唱されているのが現状である。これはバクテリア細胞のサイズが小さく、内部構造の可視化が困難であることが一因に挙げられる。そこで、細胞分裂の各段階で核様体がどのような構造をもち、DNA が娘細胞に分配されるかを、XFEL を用いて放射線損傷なくナノレベルでイメージングする研究を進めた。

本研究で用いた試料は、バクテリアの中でも群を抜いて小さい、体長約 600 nm の *Microbacterium terricola* である。XFEL での観察に先立ち、*M. terricola* の細胞周期を同調させる手法を開発した。これまで同調培養の技術が確立しているバクテリアは、バクテリアの中でも圧倒的に研究が進められている大腸菌 (グラム陰性菌) のみであり、*M. terricola* (グラム陽性菌) の同調培養技術の開発は、それ自身で生物学的な意義がある。バクテリアは、アミノ酸からタンパク質を合成しながら細胞分裂を進める。しかし、アミノ酸が欠乏した場合、緊縮応答を引き起こし DNA 複製開始の直前で細胞周期が停止することが大腸菌に対する先行研究で示されている。本研究では、アミノ酸の一つであるセリンの類似化合物であるセリンヒドロキサマート (SHX) を培地に添加することにより、*M. terricola* に対して緊縮応答を引き起こすことに成功した。SHX を培地から取り除くとセリンへの競合阻害が無くなり、細胞周期は再スタートした。PicoGreen で二重鎖 DNA を染色した細胞に対してフローサイトメーターを用いて DNA 量を評価して見積もった *M. terricola* の同調率は 62% であった。これは、大腸菌の同調率の記録である 73% に迫る極めて良い値である。

SACLA において、細胞周期の各段階の *M. terricola* 細胞を MLEA 中に生きたまま封入し、PCXSS 測定を行った。計測した CXD パターンに位相回復計算を適用することにより、細胞伸長と核様体移動の関係に知見を与える画像を得た。

(2) 食品の加熱殺菌に関連した温度制御バクテリア細胞イメージング

食品の鮮度を保つための加熱殺菌に関連して、温度制御したバクテリア細胞の PCXSS 測定を行った。本研究では、乳製品中に生息する *Microbacterium lacticum* を試料として用いた。高温での殺菌は効果的であるが、同時にタンパク質が熱変性を引き起こし、食品本来の風味が失われてしまう。このため、低温で十分な殺菌効果のある技術が求められている。

XFEL での観察に先立ち、PCXSS 測定用の試料温度制御装置を開発した(図1)。諸外国の XFEL 施設で行われているコヒーレント X 線回折測定では、インジェクターを用いて打ち出した飛翔した試料を主に測定しており、試料温度の制御は困難である。このため、本開発は、独自構築した PCXSS 法が新たな可能性を切り開く技術と言える。本装置では、ペルチェ素子を利用して、-25 ~ 90 の範囲で試料温度を調整できる。

XFEL 実験での温度条件を決めるため、様々な温度における *M. lacticum* の生存率を培養実験により評価した。*M. lacticum* の至適温度である 30 で培養した細胞の増殖率と、5 分間 50~80 の温度ショックを与えた後 30 で培養した細胞の増殖率の違いから、温度ショックによる細胞の生存率の低下を見積もった。その結果、55~60 付近で *M. lacticum* の生存率が急激に低下することが判明した。

次に、温度制御した *M. lacticum* に対して、SACLA において PCXSS 測定を行った。その結果、*M. lacticum* は 70 以下では多くの細胞が溶菌せずその形を保つことが示された。以上より、60~70 に細胞を保つことにより、十分な殺菌効果が得られ、かつ食品の品質の低下を引き起こす *M. lacticum* 細胞の溶菌を防げることが示された。

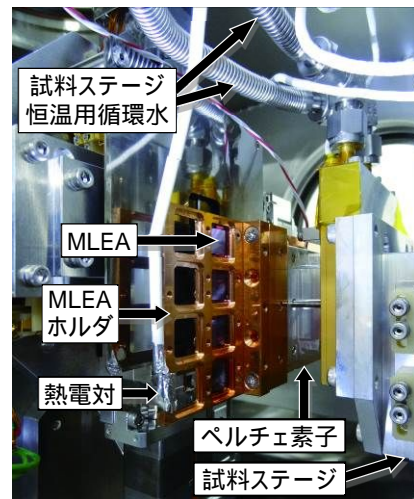


図1 試料温度制御装置

(3) がん治療用 pH 応答性金ナノ粒子の液中ダイナミクス観察

がんのフォトサーマル治療用に近年開発された pH 応答性金ナノ粒子に対し、材料設計最適化に求められるが未解明の凝集・分散過程を、PCXSS 法とポンプ・プローブ法を組み合わせる研究を行った。試料は直径 15 nm の金ナノ粒子の表面をアニオンとカチオンの両方で修飾した MC-GNPs (Mixed-Charge Gold Nano-Particles) である。この粒子は pH4~7 で凝集し、それ以外の pH では分散する。がん細胞近傍の pH が正常細胞よりも低い pH6~7 であることを利用して、がん組織に特異的に金ナノ粒子を凝集させ、近赤外光照射による熱でがん組織を選択的に死滅させる設計である(図2)。

ポンプ・プローブ PCXSS 測定は、新規に開発したポンプ・プローブ計測に対応したコヒーレント X 線回折測定用試料チャンバーである MAXIC-II (2017A 期より供用開始) を用いた。MLEA 内の試料に、ポンプ光およびプローブ光を干渉なく同軸で照射する光学設計を行い実装した(図3)。ここで、ポンプ光が X 線センサー (MPCCD) に入射しないように、アキシコンレンズと XFEL 光軸上の穴あきミラーを用いた。MC-GNPs 溶液にケージドプロトンを混合し、ポンプ光である波長可変ナノ秒レーザー (波長: 365 nm) を照射することで pH を 7 から 3 まで低下させて、MC-GNPs の反応を開始させた。プローブ光には XFEL (波長: 0.3 nm) を用いた。

ポンプ・プローブ計測の結果、pH 低下に伴い、金ナノ粒子凝集体や短距離相関構造 (数個の金ナノ粒子の結合体) が、ナノ秒のスケールで、個々の金ナノ粒子がバラバラになった状態に分散することが示された。また、想定外の現象として、ポンプ光照射後およそ 100 ミリ秒以降で、

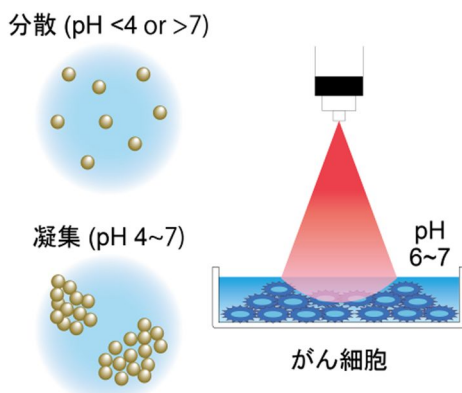


図2 がんのフォトサーマル治療の概念図

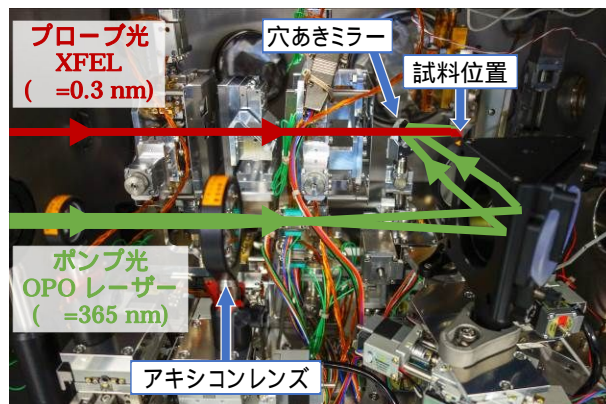


図3 ポンプ・プローブ PCXSS 測定時の試料チャンバー (MAXIC-II) 内部の光学系

ポンプ光誘起の金ナノ粒子の温度上昇によるものと解釈できる金ナノ粒子の一部再凝集が観察された。本研究により、MC-GNPs の凝集・分散ダイナミクスに関して、従来調べられてきた pH 依存性に加えて、温度依存性の存在が示唆された。温度上昇による金ナノ粒子の凝集は、フォトサーマル治療においては正常細胞のダメージにも繋がるため、この点も考慮した材料開発が今後求められる。

(4) モデル生物である高度好熱菌 *Thermus thermophilus* のイメージング

モデル生物とは普遍的な生命現象の研究に用いられる生物であり、モデル生物に対して XFEL の実験系を確立することは、広範な生命科学研究を展開する上で極めて重要な意義がある。本研究では、遺伝情報学やシステム生物学のモデル生物になっている高度好熱菌 *T. thermophilus* に対する PCXSS 測定を進めた。*T. thermophilus* は、遺伝子操作系が確立されているなどバイオテクノロジーにも応用範囲が広い。

PCXSS 測定用の試料調製の過程で、微量金属類を添加した培地を用いて、塩濃度や培養器や空気栓を調節することで、*T. thermophilus* HB27 細胞の大きさが通常の 3 分の 1 程度にまで短くなる新現象を発見した。細胞の形態や大きさは分類の基準の一つとされる重要な性質であり、細胞の大きさが遺伝子进行操作せずに安定的に短縮されたことは、微生物学的な一般理解を覆す極めて興味深い発見である。通常 *T. thermophilus* と短い *T. thermophilus* とでは、ポリアミン組成が大きく変化していることも判明した。ポリアミン組成の変化が、細胞を縮める因子なのか、それに付随する現象なのかは現状分かっていないが、微生物のサイズや形態を決定する基本原理に繋がる知見として興味深い。

SACLA において、短い *T. thermophilus* HB27 に対して PCXSS 測定を行った。イメージングの結果、細胞内に電子密度が高い複数の領域が観察され、それらが個々の核様体であると解釈できる。

(5) ヘテロダイン干渉シグナル増強によるインフルエンザウィルスのイメージング

結晶化されていない微小な生物試料の X 線散乱能は極めて小さく、散乱シグナルが検出限界を下回ると観察できなくなる。この困難を克服する試みとして、弱散乱体である試料粒子と強散乱体である金ナノ粒子のヘテロダイン干渉を利用したシグナル増強を XFEL における生物試料イメージングに初めて適用し、インフルエンザウィルスの PCXSS 測定を行った (C. F. Huang *et al.*, AIP Adv. (2020))。

(6) 無機材料の液中ナノイメージング

PCXSS 法は、溶液中でのみ構造を保ち機能を発揮する物質材料のイメージングにも効果的である。表面増強ラマン散乱やドラッグデリバリーにおける薬剤のキャリアなどへの応用に向けて開発されている各種の金ナノ粒子集合体に対して PCXSS 測定を行った (J. Wei *et al.*, J. Am. Chem. Soc. (2016))。

(7) PCXSS 法の産業応用研究

理化学研究所が 2014 年度より行っている SACLA 産学連携プログラム(2016 年度からは「SACLA 産業利用推進プログラム」)にトヨタ自動車(株)と共同で申請し(課題名「XFEL を用いた自動車用ナノマテリアルの形態や状態の把握」、課題代表者:西野吉則)、PCXSS 法の産業応用研究を進めた。まず、XFEL を用いた世界初の産学連携研究の成果として、自動車排ガスの浄化に用いられる三元触媒に対するコヒーレント回折イメージングの結果を論文発表した (R. Yoshida *et al.*, J. Phys. B (2015))。

さらに、電気自動車用の次世代の蓄電池として世界的に開発が進められている全固体電池の鍵を握る固体電解質 (SE: Solid Electrolyte) の PCXSS 法によるイメージングを行った。SE のガラスセラミクス粒子は、非晶質の海の中に結晶の島がある、いわゆる海島構造を持つと考えられている。ナノレベルの内部構造とリチウムイオン伝導率との関係の理解が、材料開発に求められるが、放射線損傷を受けやすい SE に対しては、電子顕微鏡による詳細なイメージングは困難であった。XFEL を用いて、放射線損傷のない硫化物 SE 試料本来の海島構造を捉えることに成功した。

(8) 分子レベルのイメージングに向けた取り組み

国内外の XFEL 利用による CDI 研究では、サブ 50 nm の生体粒子の姿を捉えることが実現出来ていない。XFEL を用いて分子レベルのイメージングを実現すべく、SACLA との共同研究により、XFEL 利用 CDI の世界的研究を牽引する基幹装置と位置付ける 100 nm 集光システムと試料チャンバーを一体化したナノビームコヒーレント回折イメージング装置 (MAXIC-S) を開発した (2018B 期より供用開始)。

XFEL での測定は破壊型であるが、再現可能な構造をもった生体粒子などに対しては、多数の粒子からのコヒーレント回折パターンを取得することにより、3D イメージングや新規の動的イメージングに道が開かれる。3D イメージングに関して、測定した多数の回折パターンから試料方位を決定し、3D イメージングを行う原理検証を三角柱形状の金ナノ粒子に対して行った。手法の開発においてはスーパーコンピュータ「京」を活用した(課題名「計算機実験を援用するXFEL バイオイメージング」、課題代表者：西野吉則)。

結晶化が困難な不安定な反応の中間状態などのイメージングを目指した分子レベルの生物ターゲットとして、リボソームおよび紫膜の PCXSS 測定を行った。リボソームは、生命現象の根幹を担う翻訳反応の中核である。紫膜は、高度好塩菌の細胞膜上で 2 次元結晶化した光駆動プロトンポンプタンパク質のバクテリオロドプシン(bR)である。bR は発色団としてレチナルを含んでおり、bR が光を吸収するとレチナルの異性化が起き、それを起因としてタンパク質の構造変化が起こる。ポンプ・プローブ PCXSS 測定により、生理条件に近い環境で bR の構造変化を捉えることを目指している。

また、生体膜に埋め込まれ活性を保った膜タンパク質の XFEL によるイメージングに向けて開発した試料セルに関する論文が、Phys. Chem. Chem. Phys. (PCCP)誌に掲載された。当該論文は、2019 PCCP HOT Articles に選出され、Inside Front Cover に採用された(図 4)。



図 4 生体膜に埋め込まれ活性を保った膜タンパク質の XFEL 観察に向けた試料セルに関する論文が PCCP 誌の Inside Front Cover に採用された。

(9) ズーム機能をもったコヒーレント回折イメージング技術の開発

4 つのアダプティブ全反射鏡を用いた X 線ズームレンズ光学系を構築した (S. Matsuyama *et al.*, Sci. Rep. (2016))。本光学系では、X 線強度の損失無しで、X 線ビームサイズを自由自在にマイクロからナノレベルまで変えることができる。これにより、実験施設が限られる XFEL において、実験装置を入れ替えることなく、視野を変えた多彩なイメージング測定を効率的に行うことができるようになる。また、この新規の光学系を用いて、独自提案した非走査型のアポダイズ照明コヒーレント回折イメージング法により、X 線集光スポットサイズよりも大きな試料の像再構成に成功した (K. Khakurel *et al.*, Opt. Express (2015), K. Khakurel *et al.*, J. Synchrotron Rad. (2017))。

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計31件（うち査読付論文 23件 / うち国際共著 15件 / うちオープンアクセス 13件）

1. 著者名 C. F. Huang, W. H. Chang, T. K. Lee, Y. Joti, Y. Nishino, T. Kimura, A. Suzuki, Y. Bessho, T. Lee, M. C. Chen, S. M. Yang, Y. K. Hwu, S. H. Huang, P. N. Li, P. Chen, Y. C. Tseng, C. Ma, T. L. Hsu, C. H. Wong, K. Tono, T. Ishikawa, and K. S. Liang	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 55219
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1063/1.5129406	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 該当する
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, and 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) 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 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, and Haruhiko Ohashi	4. 巻 24 (Suppl 2)
2. 論文標題 Development of Multilayer Focusing Mirror System for XFEL CDI Experiments of Biological Particles	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Microscopy and Microanalysis	6. 最初と最後の頁 294-295
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1017/S1431927618013818	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 Ryota Hidese, Ka Man Tse, Seigo Kimura, Eiichi Mizohata, Junso Fujita, Yuhei Horai, Naoki Umezawa, Tsunehiko Higuchi, Masaru Niitsu, Tairo Oshima, Tadayuki Imanaka, Tsuyoshi Inoue, and Shinsuke Fujiwara	4. 巻 284
2. 論文標題 Active site geometry of a novel aminopropyltransferase for biosynthesis of hyperthermophile-specific branched-chain polyamine	5. 発行年 2017年
3. 雑誌名 The FEBS Journal	6. 最初と最後の頁 3684-3701
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1111/febs.14262	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 -

1. 著者名 Krishna P. Khakurel, Takashi Kimura, Hiroki Nakamori, Takumi Goto, Satoshi Matsuyama, Tomoya Sasaki, Masashi Takei, Yoshiki Kohmura, Tetsuya Ishikawa, Kazuto Yamauchi, and Yoshinori Nishino	4. 巻 24
2. 論文標題 Generation of apodized X-ray illumination and its application to scanning and diffraction microscopy	5. 発行年 2017年
3. 雑誌名 Journal of Synchrotron Radiation	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) 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 Hiroyuki Hori, Yusuke Terui, Chisato Nakamoto, Chikako Iwashita, Anna Ochi, Kazunori Watanabe, and Tairo Oshima	4. 巻 159
2. 論文標題 Effects of polyamines from Thermus thermophilus, an extreme-thermophilic eubacterium, on tRNA methylation by tRNA (Gm18) methyltransferase (TrmH)	5. 発行年 2016年
3. 雑誌名 Journal of Biochemistry	6. 最初と最後の頁 509-517
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1093/jb/mvv130	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 Satoshi Matsuyama, Hiroki Nakamori, Takumi Goto, Takashi Kimura, Krishna P. Khakurel, Yoshiki Kohmura, Yasuhisa Sano, Makina Yabashi, Tetsuya Ishikawa, Yoshinori Nishino, and Kazuto Yamauchi	4. 巻 6
2. 論文標題 Nearly diffraction-limited X-ray focusing with variable-numerical-aperture focusing optical system based on four deformable mirrors	5. 発行年 2016年
3. 雑誌名 Scientific Reports	6. 最初と最後の頁 24801
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1038/srep24801	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 -

1. 著者名 Jinjian Wei, Kenichi Niikura, Takeshi Higuchi, Takashi Kimura, Hideyuki Mitomo, Hiroshi Jinnai, Yasumasa Joti, Yoshitaka Bessho, Yoshinori Nishino, Yasutaka Matsuo, and Kuniharu Ijiro	4. 巻 138
2. 論文標題 Yolk/Shell Assembly of Gold Nanoparticles by Size Segregation in Solution	5. 発行年 2016年
3. 雑誌名 Journal of the American Chemical Society	6. 最初と最後の頁 3274-3277
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1021/jacs.5b12456	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 Rikiya Yoshida, Hisao Yamashige, Masahide Miura, Takashi Kimura, Yasumasa Joti, Yoshitaka Bessho, Mayumi Kuramoto, Jian Yu, Krishna Khakurel, Kensuke Tono, Makina Yabashi, Tetsuya Ishikawa, and Yoshinori Nishino	4. 巻 48
2. 論文標題 Extending the potential of x-ray free-electron lasers to industrial applications - an initiatory attempt at coherent diffractive imaging on car-related nanomaterials	5. 発行年 2015年
3. 雑誌名 Journal of Physics B: Atomic, Molecular and Optical Physics	6. 最初と最後の頁 244008
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1088/0953-4075/48/24/244008	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 Krishna P. Khakurel, Takashi Kimura, Yasumasa Joti, Satoshi Matsuyama, Kazuto Yamauchi, and Yoshinori Nishino	4. 巻 23
2. 論文標題 Coherent diffraction imaging of non-isolated object with apodized illumination	5. 発行年 2015年
3. 雑誌名 Optics Express	6. 最初と最後の頁 28182-28190
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1364/OE.23.028182	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている(また、その予定である)	国際共著 -

〔学会発表〕 計161件(うち招待講演 50件/うち国際学会 64件)

1. 発表者名 Yoshinori Nishino
2. 発表標題 Controlled Environment Nano-Imaging Free From Radiation Damage by X-ray Laser Diffraction
3. 学会等名 SHINE Forum 2019 (招待講演) (国際学会)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Yoshinori Nishino, Takashi Kimura, Akihiro Suzuki, Yasumasa Joti, and 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 (招待講演) (国際学会)
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 Yoshinori Nishino
2. 発表標題 Controlled Environment Nano-Imaging Free From Radiation Damage by X-ray Laser Diffraction
3. 学会等名 5th Ringberg Meeting on Structural Biology with FELs (招待講演) (国際学会)
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 Yoshinori Nishino
2. 発表標題 Controlled environment nano-imaging free from radiation damage by X-ray laser diffraction
3. 学会等名 UK Bio-XFEL single particle imaging workshop (招待講演) (国際学会)
4. 発表年 2016年

1. 発表者名 Yoshinori Nishino, Takashi Kimura, Yasumasa Joti, and Yoshitaka Bessho
2. 発表標題 Live cell nano-imaging free from radiation damage by using X-ray free-electron laser
3. 学会等名 The 9th Asia Oceania Forum for Synchrotron Radiation Research (AOFSSR 2015) (招待講演) (国際学会)
4. 発表年 2015年

〔図書〕 計2件

〔産業財産権〕

〔その他〕

北海道大学 電子科学研究所 コヒーレント光研究分野（西野吉則 研究室）
http://cxo-www.es.hokudai.ac.jp/

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
研究分担者	鈴木 明大 (Suzuki Akihiro) (20781850)	北海道大学・電子科学研究所・助教 (10101)	
研究分担者	大島 泰郎 (Oshima Tairo) (60167301)	東京薬科大学・生命科学部・名誉教授 (32659)	
研究分担者	木村 隆志 (Kimura Takashi) (50531472)	北海道大学・電子科学研究所・助教 (10101)	削除：2018年10月10日
研究協力者	別所 義隆 (Bessho Yoshitaka) (70242815)	国立研究開発法人理化学研究所・放射光科学研究センター・ 客員研究員 (82401)	
研究協力者	城地 保昌 (Joti Yasumasa) (30360415)	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・主幹研究員 (84502)	