

3. 寄稿

3.1 構造情報視覚化のインパクト

青柳 忍

2011年は、良くも悪くも筆者にとって生涯忘れられない年となった。前年の年末に本研究科への採用が決まった喜びも束の間、年が明けた元日に私の父が急逝し、その一方で、7月には私の三男が誕生した。父の直接的な死因は急性膵炎である。膵臓（すいぞう）は五臓六腑にも含まれない、あまり注目されることのない臓器である。しかしその役割は極めて重要で、三大栄養素（タンパク質、脂肪、炭水化物）の全てを消化できる強力な消化酵素を分泌し、膵液として小腸（十二指腸）へ送り込む。膵液に含まれる消化酵素は、十二指腸へ分泌される直前で胆のう（肝臓）から送られてきた胆汁と混ざることによって初めて活性化される。もしこの活性化した膵液が膵臓に逆流すると、自身で分泌した消化酵素によって膵臓は消化され、炎症を起こし、酷い場合には周辺の臓器も含めて壊死にまで至る。これが急性膵炎である。もちろん活性化した膵液が膵臓へ逆流することは通常あり得ない。筆者の父の場合、胆のうから排出された胆石が十二指腸への膵液の出口をせき止めたことによって、それが起きてしまったようである。胆石は、胆のう内でコレステロールなどが結晶化したものである。胆のうで濃縮された胆汁に含まれるコレステロールは、過飽和状態になると結晶（胆石）として析出し、ゆっくりと成長する。筆者はこれまで、結晶、特にその内部構造の美しさに魅かれ、研究を続けてきたが、まさかコレステロールの結晶が、父の命を奪う原因になろうとは思ひもしなかった。

結晶の特徴は、そこに含まれる膨大な数の原子や分子が、様々な対称性を持って周期配列している点にある。コレステロール分子1個の大きさは1 nm程度にすぎないが、分子間力によって高密度に凝集することで1 mm以上の大きさの結晶に成長し得る。このときアボガドロ数(6×10^{23})に匹敵する膨大な数の原子が結晶に含まれることになる。結晶内の原子や分子の配列（結晶構造）を、直接肉眼で観測することは決してできない。しかし結晶は、その膨大な数の原子の周期配列のために、その周期と同程度の波長を持つ波動に対して、極めて強い干渉効果を与える。この干渉効果を利用することで、結晶内の原子や分子の配列を高精度に視覚化できる。ここで言う波動とは、X線、中性子線、電子線などを指し、X線を使う手法はX線回折、X線結晶構造解析などと呼ばれよく知られている。筆者はこれまで主にX線を用いて、様々な固体の結晶構造を詳細に調べてきた。固体の物理的性質（物性）は、その結晶構造と密接に関連しているため、固体物理の研究において、結晶構造の精密決定は欠かせない。地球上には鉱物からタンパク質までありとあらゆる結晶が存在するが、近年筆者は内包フラーレンを主な測定対象として研究を行ってきた。

フラーレンは、 C_{60} に代表されるかご状の炭素分子の総称である。 C_{70} 、 C_{82} など、炭素数が60以外のフラーレンも存在し、一般には C_{2n} と表記される。1985年、現フロリダ州立大学教授のハロルド・クロトーらはグラファイトのレーザー蒸発によって、炭素60個からなるクラスターが選択的に生成されることを発見した。彼らは炭素原子が切頂二十面体型（サッカーボール型、図1参照）に集まった炭素クラスターを考案し、すぐさま論文を*Nature*誌に発表した（1996年ノーベル化学賞）[1]。その後、大量合成法の発見を経て、1991年によくその分子構造がX線結晶構造解析によって明らかにされた[2]。切頂二十面体型の C_{60} は12個の5員環と20個の6員環で形成され、60個の炭素は対称性の観点からはすべて等価である。また C_{60} は5回、3回、2回の対称性を持ち、最も高い対称性（ I_h 対称）を持つ分子として知られる。

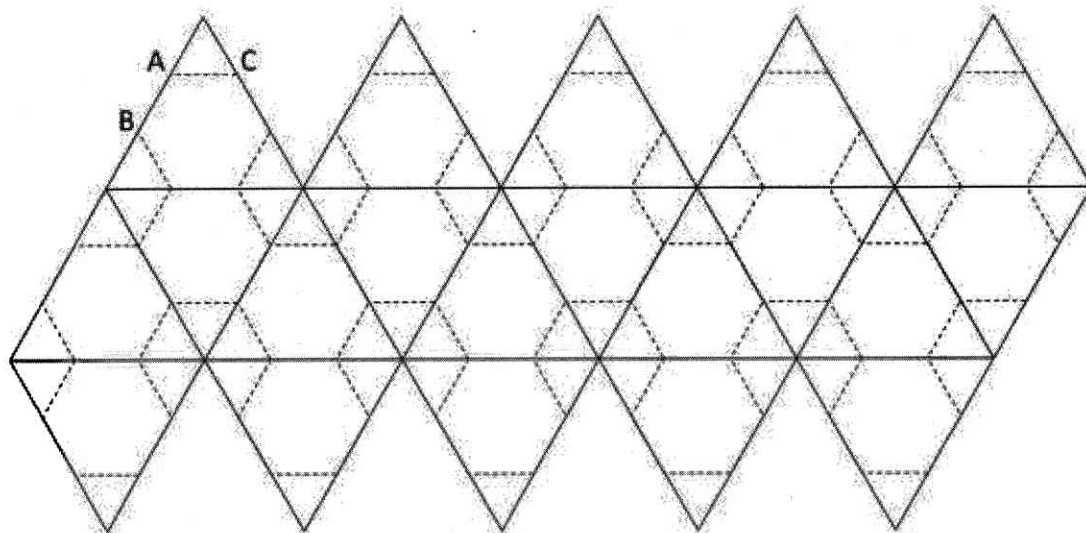


図 1 正二十面体の展開図 (実線)。破線部分も切り取ると切頂二十面体の展開図になる。破線で切り取った時に得られる二種類の線分 AB と AC の長さ(炭素原子間距離)は、 C_{60} ではそれぞれ 0.140 nm と 0.145 nm であることが X 線結晶構造解析によって分かっている。

フラーレンは分子内に空洞を持ち、原子や分子を内包することができる。まず 1991 年に、ランタン金属原子を 1 個内包したフラーレン $La@C_{82}$ が最初に生成、抽出された[3]。ここで @マークは、La 原子が C_{82} 分子に内包されていることを意味する。現名古屋大学教授の篠原久典は、いち早く金属内包フラーレンに注目し、金属原子が複数個内包されたフラーレンなど[4]、新奇な金属内包フラーレンの生成に次々に成功した。しかし、本当に金属原子がフラーレンに内包されているかについて、決定的な証拠は、当時なかった。また、金属原子が内包されていたとして、どのように内包されているのだろうか。金属内包フラーレンは、収量が極めて微量であることに加えて、結晶化しにくい。またフラーレンは球状であるがために結晶内で回転しやすく、分子構造以前に分子配向すら決定できないという事態に陥りやすい。

1995 年、現理化学研究所主任研究員の高田昌樹は篠原らと共同で、高輝度なシンクロトロン放射光を用いた粉末 X 線回折と、最大エントロピー法 (MEM) を用いた新しいデータ解析手法を駆使することで、 $Y@C_{82}$ に対してイットリウム金属原子の内包を証明した[5]。Y 原子は、炭素ケージに内側からへばりつくように内包されていた。MEM は、情報理論から発展したモデル推定法で、今日ではスペクトル解析や画像処理などに幅広く利用されている。MEM の結晶構造解析への適用は 1980 年代に始まり、現名古屋大学名誉教授の坂田誠によって 1990 年に実践的な手法として確立された[6]。筆者は岡山大学の大学院生だったとき (1998~2002)、現広島大学教授の黒岩芳弘の指導の下、坂田、高田両氏との共同研究により、強誘電性酸化物に対して放射光と MEM を用いた精密結晶構造解析を行った。この研究によって筆者は博士 (理学) の学位を取得し、その後大型放射光施設 SPring-8 (兵庫県) で高田の部下 (PD) として (2002~2003)、名古屋大学で坂田の助手、助教として (2004~2007)、両先生の下で研究できたことは大変幸運であった。ここで少し、筆者の研究の基盤となっている、放射光と MEM について紹介する。

放射光とは、光速に近い速度で加速された電子などの荷電粒子を、磁場によるローレンツ力で行進方向を変化させたときに放射される電磁波 (X 線) のことである。放射光施設は一般に、電子を加速するための線形加速器とシンクロトロン、加速した電子を周回運動させて放射光を取り出す円形の蓄積リングから成る。放射光は蓄積リング中の電子軌道の接線方向に放射されるが、電子の速度が光速に近いほど (エネルギーが高いほど)、そこから発生する放射光の指向性 (輝度) とエネルギー (波長の逆数) が高くなり、より微細な構造を、より明瞭に視覚化できるようにな

る。ただし、その分電子の軌道半径が大きくなるため、施設は巨大化する。筆者がよく利用する SPring-8 (蓄積リング周長 1,436 m) は、世界最大の電子加速エネルギー (8 GeV) を持ち、世界最高輝度の高エネルギー X 線を発生することができる。SPring-8 は 1997 年に利用が開始されたが、筆者は幸運にも大学院生だった 1998 年に、いち早く SPring-8 の放射光を利用した X 線回折実験を始める機会に恵まれた。

X 線回折実験により得られる X 線回折パターンは、実は結晶内の電子密度分布 $\rho(\mathbf{r})$ のフーリエ変換像に対応する。従って X 線回折パターンから $\rho(\mathbf{r})$ のフーリエ係数 (結晶構造因子) $F(\mathbf{k})$ を求めて、逆フーリエ変換を施せば $\rho(\mathbf{r})$ が得られる。しかしながら、 $\rho(\mathbf{r})$ は無限フーリエ級数で表されるため、たとえ放射光を利用したとしても、有限の実験データから $\rho(\mathbf{r})$ を完全に再構成することはできない。この問題に対して MEM は有効な解決策を与える。MEM では情報エントロピーが最大になる解を求める。 $\rho(\mathbf{r})$ に対する情報エントロピー H は次式で与えられる。

$$H = - \sum_{\mathbf{r}} \rho(\mathbf{r}) \ln \rho(\mathbf{r}) \quad (1)$$

このとき H が最大になる条件は $\rho(\mathbf{r}) = \text{一定}$ (平均電子密度) であるが、いま求めたい $\rho(\mathbf{r})$ は測定で得られた $F(\mathbf{k})$ を測定誤差範囲内で満たさなければならない。そこで、無数に考えられる $F(\mathbf{k})$ を満たす $\rho(\mathbf{r})$ のうち、情報エントロピーが最大になる $\rho(\mathbf{r})$ を求める。逆フーリエ変換では測定で得られていない $F(\mathbf{k})$ をゼロと仮定するが、MEM では測定で得られていない $F(\mathbf{k})$ を最も情報バイアスの少ない値として推定をする。その結果、MEM では逆フーリエ変換に比べて高分解能な $\rho(\mathbf{r})$ が得られる。以上の理由から、SPring-8 の放射光を用いた X 線回折と MEM を組み合わせることで、ごく微量な金属内包フラーレンの結晶試料に対しても、高精度な構造視覚化が可能となった。電子密度分布という形で視覚化された分子像は、金属原子内包のなによりの証明となった。

金属内包フラーレンの研究は、当初、炭素数が 60 よりも大きい C_{82} などの高次フラーレンに対して進められてきた。金属原子を内包していない空のフラーレンでは、 C_{60} は、 C_{82} などその他の炭素数のフラーレンに比べて、圧倒的に安定で生成されやすい。ところが、金属原子を内包した C_{60} は、反応性が高い上にあらゆる溶媒に対して不溶であり、抽出・単離が基本的にできない。そのため、金属原子を内包した C_{60} の研究は遅々として進んでこなかった。そのような中、現イデア・インターナショナル株式会社代表取締役の笠間泰彦は、2002 年ごろから長年に渡る格闘の末、独自の手法によりリチウム内包フラーレン $Li@C_{60}$ の大規模合成と単離に成功した。

2008 年より筆者は、笠間、篠原両氏と共同で、 $Li@C_{60}$ の分子構造決定を目指した研究を開始した。リチウムは電子を 3 つしか持たないため、一般に X 線回折でその電子密度分布を観測するのが困難な原子である。また当初、構造決定に十分な結晶性の高い単相の結晶が得られず、大変苦労した。結晶化条件の最適化と度重なる SPring-8 での測定の結果、ようやく構造視覚化に成功し、2010 年に論文を *Nature Chem.* 誌に発表した[7]。この研究により、金属原子を内包した C_{60} の単離と構造決定が、初めて達成された。クロトーらによる C_{60} の発見から、実に 25 年後の成果である。 C_{60} 内のリチウムは Li^+ 陽イオンとして、分子の外側の対陰イオンに引き寄せられるように内包されていた。筆者は 2011 年に本研究科に着任後、さらに対陰イオンを置換した $Li^+@C_{60}$ 結晶に対して詳細な分子構造の温度変化を調べ、*Angew. Chem. Int. Ed.* 誌に論文を発表した[8]。この実験では、 Li^+ 陽イオンの占有位置が、対陰イオンの種類や配置、温度によって大きく変化することを見出した。金属内包フラーレンで、このような現象が見出されたのは初めてのことである。この特性は、将来、単分子で駆動するセンサーやスイッチとして利用できるかもしれない。このことから現在では、 $Li^+@C_{60}$ の外場応答特性に興味を持ち、 $Li^+@C_{60}$ 結晶の誘電率測定や電場を印加した状態での X 線構造解析を進めているところである。

以上、内包フラーレンの X 線結晶構造解析を中心として、筆者の行っている研究について簡単に述べた。これまで SPring-8 の高輝度放射光を用いた X 線回折により、様々な結晶の構造解析を

飽きもせずに行ってきたが、どの実験においても、個々の結晶の構造を明らかにできたとき、必ず新たな発見と感動があった。直径 1 nm ほどの炭素ケージ内部の原子ですら、明瞭に視覚化できってしまうところに、この研究の醍醐味がある。とは言え、SPring-8 の利用が始まってからすでに 15 年ほどが経過している。最近日本国内では、大強度陽子加速器施設 J-PARC や、X 線自由電子レーザー SACLA が新たに稼働し始め、世界的に見ても、これら最新鋭の加速器施設を利用した新たな物質科学の研究領域が開拓されつつある。SACLA を使うことで、膜タンパク質のような結晶が得られない物質でも、単分子に対して構造視覚化が可能になると言われている。SPring-8 でも現在、大規模なアップグレード計画が検討されている。また、東日本大震災からの産業復興の拠点として、中型の高輝度放射光施設を東北地方に建設する計画もある。日本の加速器施設と、そこから発生する放射光・中性子ビームは世界に誇れるものである。筆者としては、それらを最大限有効に活用することで、時流に乗り遅れずに、先端的・独創的な研究成果を今後創出していきたいものである。最後に、本稿にご登場頂いた方々、本研究科の皆様を始めとして、筆者を今日まで導いて頂いたすべての方々に深く感謝を申し上げる。

参考文献

- [1] H. W. Kroto, J. R. Heath, S. C. O'Brien, R. F. Curl, R. E. Smalley, *Nature* **318** (1985) 162.
- [2] W. I. F. David, R. M. Ibberson, J. C. Matthewman, K. Prassides, T. J. S. Dennis, J. P. Hare, H.W. Kroto, R. Taylor, D. R. M. Walton, *Nature* **353** (1991) 147.
- [3] Y. Chai, T. Guo, C. Jin, R. E. Haufler, L. P. Felipe Chibante, J. Fure, L. Wang, J. M. Alford, R. E. Smalley, *J. Phys. Chem.* **95** (1991) 7564.
- [4] H. Shinohara, H. Sato, M. Ohkohchi, Y. Ando, T. Kodama, T. Shida, T. Kato, Y. Saito, *Nature* **357** (1992) 52.
- [5] M. Takata, B. Umeda, E. Nishibori, M. Sakata, Y. Saito, M. Ohno, H. Shinohara, *Nature* **377** (1995) 46.
- [6] M. Sakata, M. Sato, *Acta. Cryst. A* **46** (1990) 263.
- [7] S. Aoyagi, E. Nishibori, H. Sawa, K. Sugimoto, M. Takata, Y. Miyata, R. Kitaura, H. Shinohara, H. Okada, T. Sakai, Y. Ono, K. Kawachi, K. Yokoo, S. Ono, K. Omote, Y. Kasama, S. Ishikawa, T. Komuro, H. Tobita, *Nature Chem.* **2** (2010) 678.
- [8] S. Aoyagi, Y. Sado, E. Nishibori, H. Sawa, H. Okada, H. Tobita, Y. Kasama, R. Kitaura, H. Shinohara, *Angew. Chem. Int. Ed.* **51** (2012) 3377.