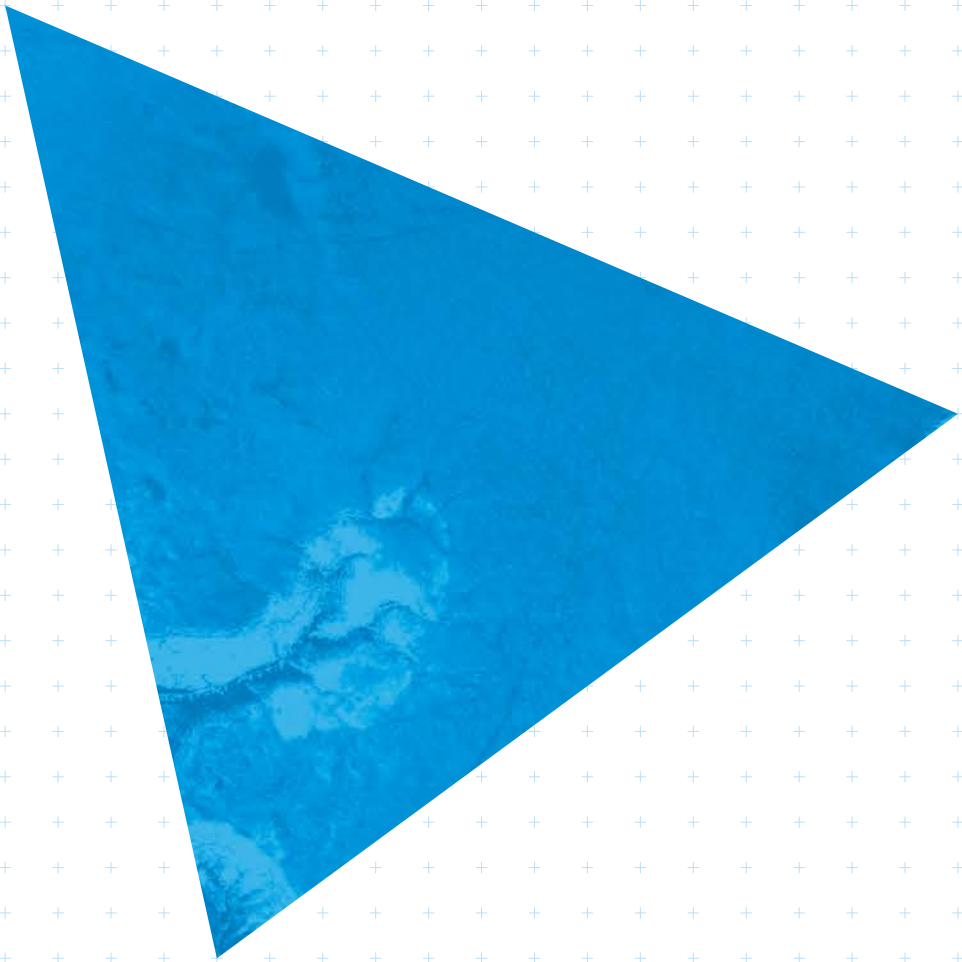
ワークショップ報告書
CRDS-FY2020-WR-11

科学技術未来戦略ワークショップ報告書

次世代オペランド計測

～機能計測による新しい科学技術へ～

2020 年 11 月 25 日（水）・12 月 2 日（水）開催



国立研究開発法人科学技術振興機構
研究開発戦略センター

エグゼクティブサマリー

本報告書は、国立研究開発法人科学技術振興機構（JST）研究開発戦略センター（CRDS）が令和２年11月25日、12月２日の２日間に渡って開催した科学技術未来戦略ワークショップ「次世代オペランド計測～機能計測による新しい科学技術へ～」に関するものである。

計測は科学の母、と言われるが、現代社会においては科学の発展のみにとどまらず、社会の諸問題の解決のための母であることが求められる。近年の環境・エネルギー問題への対応として、触媒や二次電池などを含む材料やデバイスの高機能化が目標とされ、使用環境、動作環境下での時間変化を追跡するオペランド計測が急速に発展してきた。計測技術やハード面の著しい技術進展もあり、優れた研究成果が挙がっている状況である。

しかし、オペランド計測の本来持つポテンシャルが充分に発揮されているわけではない。現状のオペランド計測にはいくつか問題点があり、必ずしも喫緊の社会問題の解決ニーズに応えられていない。例えば、ナノスケールでの計測が実用サイズでの機能に結びついていない、計測のモデル環境が必ずしも実環境とうまく合っていない、計測の空間・時間分解能が不十分、得られたデータから機能改善に必要な材料特性を得るプロセスが複雑、などである。これら、ニーズとシーズ間の「ギャップ」が存在することによって、必ずしも計測対象の機能解明に十分に踏み込めていなかった。さらに、オペランド計測の対象分野が限られている。このような背景を踏まえ、CRDSでは、現状のオペランド計測が持つギャップを解消し、材料やデバイスの機能を解明するための情報を提供しうる、さらには他の材料やデバイス、加えてバイオ・ライフサイエンス分野なども含め、広範な領域にも展開しうる「次世代オペランド計測」技術の確立を重要テーマの１つとして掲げ、その推進方策を検討している。

本ワークショップでは、研究開発ニーズを持つ企業に所属する専門家（セッション1）、計測技術シーズを持つ大学・国立研究所に所属する専門家（セッション2）、ニーズとシーズをつなぐ業務を日常的に行う計測サービス企業・機器メーカー所属の専門家（セッション3）からの話題提供をもとに、ニーズとシーズの間をいかにつなぐか、について議論した。さらに、最先端のオペランド計測技術開発に従事する研究者（セッション4、5）からの話題提供をもとに、「次世代型」のオペランド計測の方向性や将来像、実現のために解決すべき課題について議論し、次世代オペランド計測技術の構築に向けた重要課題の抽出を図った。また、CRDSが事前調査を通じて用意した仮説に基づいて議論をおこない、研究開発課題の推進方策などについて検討した。CRDSによる仮説は次の３つである。

【仮説１】多様な社会的課題に早急に対応するため、ニーズに応えうる次世代型のオペランド計測が必要である。これにより、材料・デバイスだけでなくバイオなど他の広範な分野において、事象の深い解析・理解による技術革新を通じた産業競争力の強化を図るとともに、新しい科学分野（次世代オペランド科学）の創出を図る。

【仮説２】「次世代オペランド計測」の実現のためには、以下の４つの課題を推進することが有効である。①複合的計測システムの構築、②必要に応じ最適な「モデル環境」の開発、③高い計測分解能の計測装置・技術の開発、④データ科学に立脚した計測技術の開発

【仮説３】仮説２で挙げた４つの課題を協調的に推進するためには、以下３つの観点からの取り組みが有効である。 I. 分野融合・連携、II. 人材育成、III. ユーザーの利便性を考慮した計測・解析システム構築

セッション１～５での話題提供、および仮説をもとにおこなわれた総合討論のまとめを以下に示す。

「セッション１　研究開発ニーズ」においては、オペランド計測の活用が期待される研究開発ニーズ側からの視点で、ライフ・ヘルスケア、高分子材料、化学製品製造分野における研究開発の動向や課題、計測シーズ側への期待について紹介があった。

「セッション２　計測技術シーズ」においては、オペランド計測の技術シーズ側からの視点で、放射光、レーザー光、走査型プローブ顕微鏡を活用したオペランド計測の研究開発の動向や課題、研究開発ニーズの期待にどうこたえるか、について紹介があった。

「セッション３　計測サービス企業」においては、ニーズとシーズをつなぐ業務を日常的に行う計測サービス企業の立場から、自動車産業応用、Ｘ線分析装置開発と応用、電子顕微鏡装置開発と応用におけるオペランド計測の活用事例の紹介、さらに計測技術シーズをどのように研究開発ニーズにつなげるべきか、について紹介があった。

「セッション４　新しい計測技術シーズ①」「セッション５　新しい計測技術シーズ②」においては、各研究分野でオペランド計測技術開発に従事する研究者から、最先端技術の現状と「次世代」に向けての方向性、解決すべき課題について紹介があった。

総合討論では、まず、オペランド計測の目指すべき方向性として「ニーズに応えうる『次世代型』オペランド計測」は妥当、との共通認識が得られた。「次世代オペランド計測」を早期に実現するための課題として、実環境に即したモデル環境の構築、複合的な計測システム構築と階層スケール間をつなぐデータ科学、分解能の極限を目指す計測装置の開発、などが挙げられた。高分解能での時間変化を追跡する「次世代オペランド計測」では、発生する大量の計測データの処理を効率化するためのデータ科学技術が不可欠との指摘もあった。また、研究開発を進める上での重要な視点として、いかにシーズ側とニーズ側の間をつなぐか、いかに計測技術と情報科学の分野融合を進めるか、いかにオペランド計測に携わる人材を育成するか、などが重要との意見があった。さらに、ユーザーを増やすためのユーザーフレンドリーな計測技術の開発も必要な視点、との意見もあった。「次世代オペランド計測」を実現する方策については、分野融合・連携、人材育成、ユーザーの利便性を考慮した計測・解析システム構築などについて議論が行われた。

本ワークショップでの議論を踏まえてCRDSでは、今後国として重点的に推進すべき研究開発領域、具体的な研究開発課題を検討し、研究開発の推進方法を含めて戦略プロポーザルを作成し、関係府省や関連する産業界・学会等へ提案する予定である。

目次

1 ｜ 開催挨拶・ワークショップの趣旨 …… 1

1．1 開催挨拶
曽根 純一（JST-CRDS）…… 1

1．2 ワークショップの趣旨
赤木 浩（JST-CRDS）…… 2

2 ｜ セッション１ 研究開発ニーズ …… 4

2．1 ライフ・ヘルスケア分野における
研究開発ニーズと計測シーズ
長我部 信行（日立製作所）…… 4

2．2 タイヤゴム開発におけるオペランド計測と
京コンピュータ活用、計測シーズ側への期待
岸本 浩通（住友ゴム工業）…… 10

2．3 化学製品製造におけるオペランド計測と
計測シーズ側への期待
松野 信也（旭化成）…… 16

3 ｜ セッション２ 計測技術シーズ …… 22

3．1 研究開発を DX 化へ導く、
放射光オペランド計測の課題と展望
高田 昌樹（東北大学）…… 22

3．2 レーザー光によるオペランド計測、
およびニーズにどう応えるか
三沢 和彦（東京農工大学）…… 28

3．3 SPM によるオペランドナノ計測の紹介、
およびニーズにどう応えるか
藤田 大介（NIMS）…… 34

4 ｜ セッション 3　計測サービス企業 …… 40

4．1　量子ビームオペランド計測のニーズとシーズを
どうつなぐか
今井 英人（日産アーク）…… 40

4．2　X 線計測機器メーカーの技術シーズと計測の進化への期待
伊藤 和輝（リガク）…… 46

4．3　電子顕微鏡における時間分解能観察とレーザー光導入
沢田 英敬（日本電子）…… 52

5 ｜ セッション 4　新しい計測技術シーズ① …… 57

5．1　X 線、SEM などによる電池のマルチスケール - オペランド
計測（＋シミュレーション）と「次世代」の方向性
井上 元（九州大学）…… 57

5．2　放射光による結晶成長のオペランド計測と
「次世代」の方向性
佐々木 拓生（QST）…… 61

5．3　接着界面のオペランド計測と「次世代」の方向性
田中 敬二（九州大学）…… 65

6 ｜ セッション 5　新しい計測技術シーズ② …… 69

6．1　透過型電子顕微鏡による触媒のオペランド計測と今後
橋本 綾子（NIMS）…… 69

6．2　液中 AFM による界面現象や生命現象のオペランド計測と
「次世代」の方向性
福間 剛士（金沢大学）…… 73

6．3　中性子溶液散乱法によるタンパク質ダイナミクスの
オペランド計測と「新世代中性子構造生物学」の方向性
井上 倫太郎（京都大学）…… 77

7 ｜ 総合討論
ファシリテータ：佐藤 勝昭（JST-CRDS ／東京農工大学）…… 81

7．1　論点 1「ニーズに応えうる次世代オペランド計測が必要か？」…… 81
7．2　論点 2「重要な開発テーマは何か？」…… 83
7．3　論点 3「次世代オペランド計測のために有効な取り組み（施策など）は？」…… 86

8 ｜ 閉会挨拶
曽根 純一（JST-CRDS）…… 89

付録 …… 90
付録 1　開催趣旨・プログラム …… 90
付録 2　参加者一覧 …… 93

1 ｜ 開催挨拶・ワークショップの趣旨

1.1 開催挨拶

曽根 純一（JST-CRDS）

最初に、本ワークショップを企画した思いを簡単に述べる。皆さんご存じのとおり、最近の集中豪雨に見られるように温暖化に伴う異常気象、その根底にあるエネルギー環境問題などに立ち向かう新たな材料技術が必要になる。また、COVID-19の猛威によって加速されるデジタル革命の流れ、これはスマートセンサーロボット、自動運転、遠隔操作、そういったものを可能にする新たなデバイスが必要になってきている。これらを実現するために、新たな高機能の材料あるいはデバイスへの要求は高まる一方である。

その要求に応えるためには、それらの使用環境あるいは動作環境下での、物理的、化学的あるいは生化学的なふるまいを明らかにする必要がある。その知見に基づいて、材料・デバイスの機能に直接的に迫り、開発を促進させたいという要望がある。我々CRDSはこれに応えるのがオペランド計測と認識している。既に触媒や電池などの分野で、動的な化学反応を見る手法としていくつかの成果が生まれている。

しかし、オペランド計測の実力というのはそのようなもので収まるはずがない。使用される計測技術そのものの進歩や、そこから生まれる膨大なデータ・情報の解析により、さらには適用分野が大きく広がることにより、今後大きく発展し、材料デバイス開発のニーズに直接的に応えていく大きな潮流になるだろう。

本日は、オペランド計測の先端分野で実際に研究開発に関与されている先生方に集まっていただき、オペランド計測の可能性を徹底的に議論し、その可能性を現実のものにする方策を明らかにしたい。また、同時に計測はマザー・オブ・サイエンスと言われる。本日の議論の中で、オペランド計測がどんな新しい科学分野を切り開きつつあるのか、それらに触れることができたら最高である。 JSTとしては、本日の議論をベースに皆さんからいただいた知識、情報、さらに知恵を集めて、国への研究開発提言に結びつけていきたい。

1.2 ワークショップの趣旨

赤木 浩（JST-CRDS）

計測は科学の母と言われるが、現代社会においては科学の発展のみにとどまらず、社会の諸問題の解決のための母であることが求められる。近年の環境・エネルギー問題への対応として、触媒や二次電池などを含む材料やデバイスの高機能化が目標とされ、使用環境・動作環境下での時間変化を追跡するオペランド計測が急速に発展してきた。計測技術やハード面の著しい技術進展もあり、優れた研究成果が挙がっている状況である。

しかし、現状のオペランド計測にはいくつか問題点があり、必ずしも喫緊の社会問題の解決ニーズに応えられていない。例えば、ナノスケールでの計測が実用サイズでの機能に結びついていない、計測のモデル環境が必ずしも実環境とうまく合っていない、計測の空間・時間分解能が不十分、得られたデータから機能改善に必要な材料特性を得るプロセスが複雑、などの問題点があり、現状、オペランド計測の対象分野が限られている（図1-2-1）。

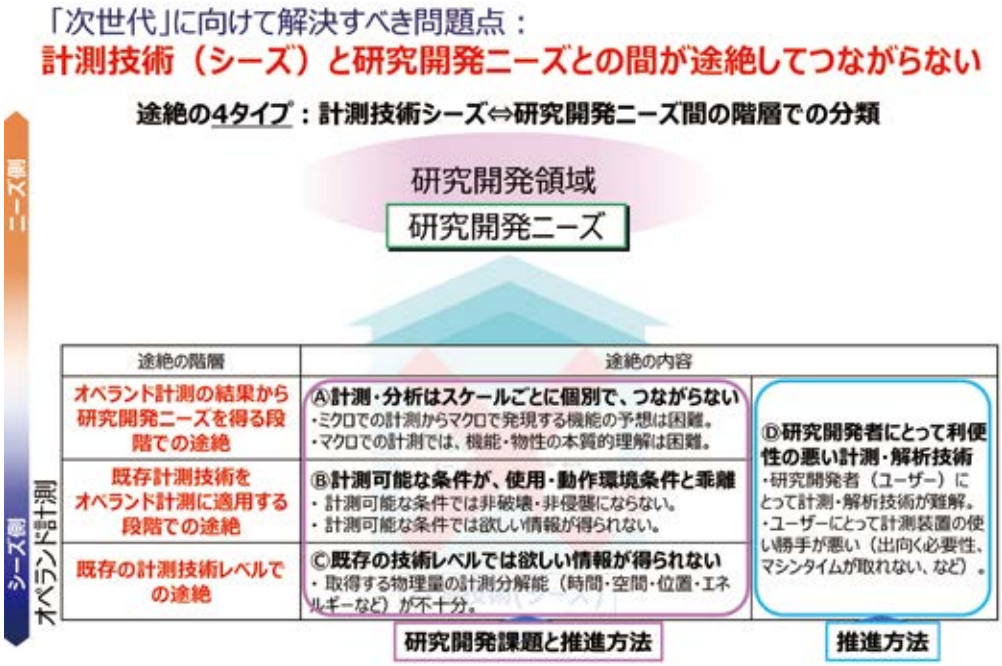


図1-2-1　　現状のオペランド計測の問題点

これらを解決するために、我々CRDSは「次世代オペランド計測」を提案する。スケールを超えた複合的な計測システムの構築、必要に応じて最適なモデル環境開発、高い計測分解能の計測装置・技術の開発、データ科学に立脚した計測技術の開発、などの研究開発課題がある。それらを解決することを通じて、オペランド計測の適用範囲をこれまで対象外であったライフサイエンスにまで広げ、社会的課題の解決ニーズに応えると

いうことを目指すべきではないか。

本ワークショップでは、次世代オペランド計測を実現するための科学的・技術的課題や、その課題を効率よく解決するための推進方策について議論させていただき、より有効な研究開発戦略を策定したい。図1-2-2に、我々CRDSが考えている仮説を示す。この仮説が正しいかどうか、本ワークショップで検証を行いたい。それについてご議論いただき、修正案を得た上で、最終的に提言書にまとめる。

仮説の内容について説明する。仮説1は、多様な社会的な課題に早急に対応するためにニーズに応えうる次世代型のオペランド計測が必要である。これにより、材料・デバイスのみならず、バイオなど広範な分野において事象の深い解析・理解による技術革新を通じた産業競争力の強化を図るとともに、新しい科学分野の創出を図る。

仮説2は、次世代オペランド計測の実現のためには、以下の4つの課題を推進することが有効である。

①複合的な計測システムの構築

②必要に応じて最適なモデル環境の開発

③高い計測分解能の計測装置・技術の開発

④データ科学に立脚した計測技術の開発

仮説3は、上記の4つの課題を協調的に推進するために、以下の3つの観点からの取組が有効である。

I. 分野融合・連携

II. 人材育成

III. ユーザーの利便性を考慮した計測解析システム構築

その結果、次世代オペランド計測が早期に実現する、と我々CRDSは考えている。本当にこれが正しいか、ご議論いただきたい。

仮説→検証（本WS）→修正案を得たい

仮説 1	多様な社会的課題に早急に対応するため、ニーズに応えうる次世代型のオペランド計測が必要。これにより、材料・デバイスだけでなくバイオなど他の広範な分野において、事象の深い解析・理解による技術革新を通じた産業競争力の強化を図るとともに、新しい科学分野の創出を図る。
仮説 2	「次世代オペランド計測」の実現のためには、以下の4つの課題を推進することが有効。 ①複合的計測システムの構築、②必要に応じ最適な「モデル環境」の開発、③高い計測分解能の計測装置・技術の開発、④データ科学に立脚した計測技術の開発
仮説 3	上記４つの課題を協調的に推進するためには、以下3つの観点からの取り組みが有効。 I. 分野融合・連携、II. 人材育成、III. ユーザーの利便性を考慮した計測・解析システム構築 その結果、「次世代オペランド計測」が早期に実現する。

図1-2-2　本ワークショップで明らかにする仮説

2 ｜ セッション1　研究開発ニーズ

2.1 ライフ・ヘルスケア分野における研究開発ニーズと計測シーズ

長我部 信行（日立製作所）

現在私は、旧「先端計測分析技術・機器開発プログラム」を引き継ぐ計測を中心としたプログラムであるJST未来社会創造事業「共通基盤」領域の運営統括を務めている。所属企業では、ヘルスケア、家電、自動車部品等、ライフ事業の戦略を担当しているが、元々の専門は電子顕微鏡による物性研究である。これまでの経歴をふまえ、ライフ・ヘルスケア分野も含めたオペランド計測に対するニーズ、シーズについて述べる。

ライフ・ヘルスケア分野が解決する社会課題はSDGsの17のゴール、169のターゲットに深く関わっている（図2-1-1）。特に2番目のゴール「飢餓をゼロに」に関しては、人口は50年で倍以上に増えているが、耕地面積は増えていない。豊かな土壌は得るのが難しく、そうでない土壌でも育つ作物が必要である。加えて、3番目のゴール「すべての人に健康と福祉を」に関し、治療薬は日々進歩しているが未だに疾患の95%には治療薬がない。認知症や、非常に数が少ない希少疾患などがその例である。

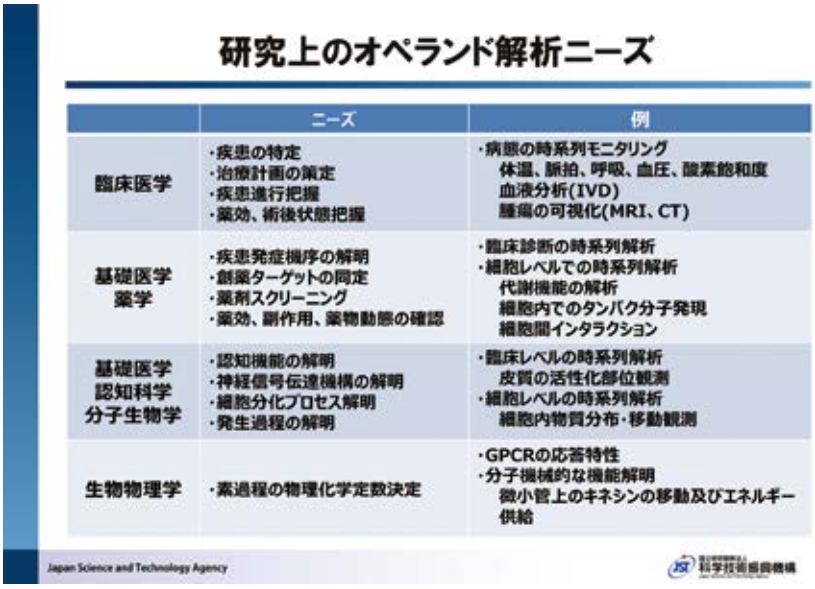
図2-1-1　　ライフ・ヘルスケア分野が解決する社会課題

産業分野で見ても、非常に大きなインパクトがある（図2-1-2）。農業全体としてはグローバルな市場規模は約500兆円、その中でも遺伝子組換作物は全耕地の13%ほどで作付されている。製薬の市場規模は120兆円であり、遺伝子組換製剤は20兆円程度、抗体医薬品は9兆円ほどでそれぞれ開発や発見から10年で薬が上市されている。さらに、モデルナやファイザー、ビオンテックなどがコロナワクチンとして出している遺伝子、mRNAなどを使った医薬品が登場してきている状況である。畜産業では食肉の市場規模が100兆円あり、遺伝子育種が進んでおり、また、医薬品以外の微生物利用産業では、伝統的なみそ、しょうゆから燃料まで多くの出口が存在する。

図 2-1-2　　ライフ・ヘルスケア分野の産業概観

オペランドへのニーズは、臨床医学から生物物理、分子生物学まで非常に幅広くあり、時空間で９桁（メートル～ナノメートル、日～マイクロ秒）以上のダイナミックレンジがある。ダイナミックレンジの広がりは大きく、各学問領域での研究ニーズは異なっている。

図2-1-3に各学問領域におけるニーズを示す。臨床医学では目の前の患者を救うため、生体を生きたまま解析する必要がある。体温などを時系列で観察する、あるいは血液を採ってサンプリング、分析し、その時系列を見る、MRI（核磁気共鳴イメージング）やCT（コンピュータ・トモグラフィ）などで現象を可視化するなどの例が挙げられる。



研究上のオペランド解析ニーズ

	ニーズ	例
臨床医学	・疾患の特定 ・治療計画の策定 ・疾患進行把握 ・薬効、術後状態把握	・病態の時系列モニタリング 体温、脈拍、呼吸、血圧、酸素飽和度 血液分析(IVD) 腫瘍の可視化(MRI、CT)
基礎医学 薬学	・疾患発症機序の解明 ・創薬ターゲットの同定 ・薬剤スクリーニング ・薬効、副作用、薬物動態の確認	・臨床診断の時系列解析 ・細胞レベルでの時系列解析 代謝機能の解析 細胞内でのタンパク分子発現 細胞間インタラクション
基礎医学 認知科学 分子生物学	・認知機能の解明 ・神経信号伝達機構の解明 ・細胞分化プロセス解明 ・発生過程の解明	・臨床レベルの時系列解析 皮質の活性化部位観測 ・細胞レベルの時系列解析 細胞内物質分布・移動観測
生物物理学	・素過程の物理化学定数決定	・GPCRの応答特性 ・分子機械的な機能解明 微小管上のキネシンの移動及びエネルギー供給

図 2-1-3　　研究上のオペランド解析ニーズ

基礎医学では対象が細胞にまで広がり、疾患が発生するメカニズムの解明、あるいはそれに対する薬ターゲットの同定、薬剤をスクリーニングして副作用を確認する、などのニーズがある。

最下段の生物物理では、様々な細胞の中の分子と分子がどのような相互作用をするのか、素過程の物理化学定数決定のニーズがあり、その解明が臨床医学につながる。例えばGタンパク質共役受容体（GPCR）などのタンパクの応答時間や、微小管上のキネシンの動きやエネルギー需給などの分子機械的な機能解明などがある。

本分野の計測・分析の特徴として、第一に、どの生体分子も主に炭素、水素、酸素などから構成され、マクロな分子の識別が非常に難しい点が挙げられる。塩基配列、あるいは精製分離計測（液体クロマトグラフ、質量分析計等）などで物質が同定できる。第二に、オペランド解析には蛍光マーカーが活用できる。体の非常に深いところでは難しいが、浅いところでは、最初オワンクラゲで見つかった緑色蛍光タンパク質、その他にも青、シアン、高感度緑色蛍光タンパク質など多様な色のマーカーが使用可能である。蛍光標識ヌクレオチド（FISH）も活用できる。古くは放射性同位元素だったが、最近は蛍光タンパクでオペランド解析をしている。

第三に、個々の計測・分析でアクセスできる時空間はさほど広くないため、その計測・分析対象の存在する環境の違いを意識する事が重要である。一例として、図2-1-4に大腸菌内の細胞内模式図を示す。細胞内の分子密度は5%から40%と言われている。密度は1リットル当たり400グラムであり、非常に多くのタンパク分子や核酸が詰まっている。

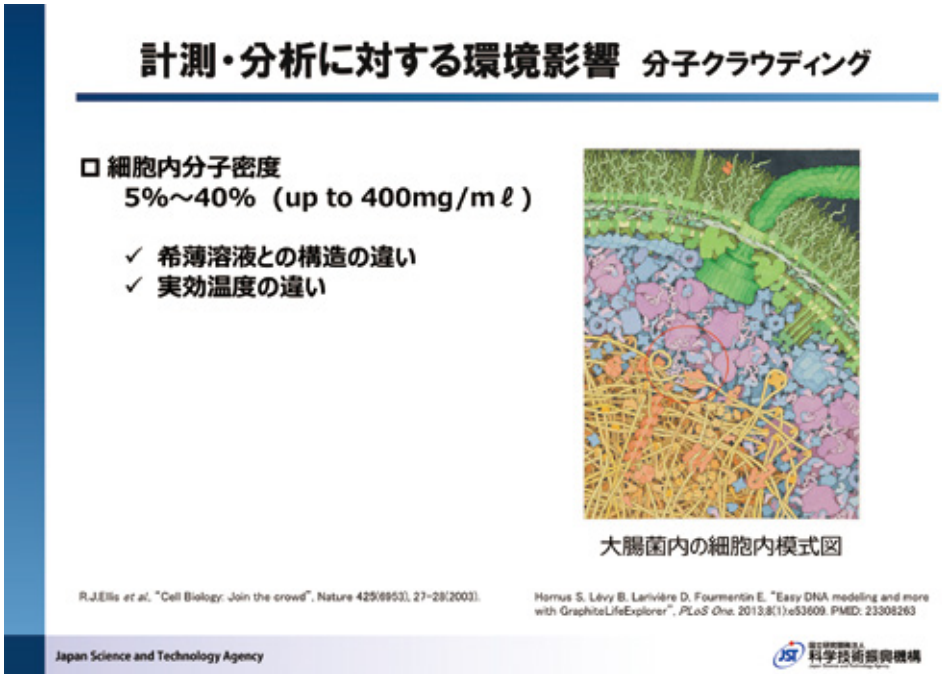


図2-1-4　　大腸菌内の細胞内模式図

希薄溶液とは構造が違い、それぞれの分子の実効温度は4,000度ぐらいともいわれている。非常に物質が近寄っているためにポテンシャルの谷があり、その中で振動すると恐らく室温より高い4,000度、エネルギーにすると0.1 eVになり、分子クラウディングと呼ばれている。

本分野のオペランド解析を、今までのニーズとシーズに基づき図2-1-5に分類した。図中下部の丸が、生物そのものを丸ごとオペランド解析する領域である。ライフの分野では「in vivo」と呼称することが多く、無侵襲あるいは低侵襲で、生体そのもののオペランド解析をする。

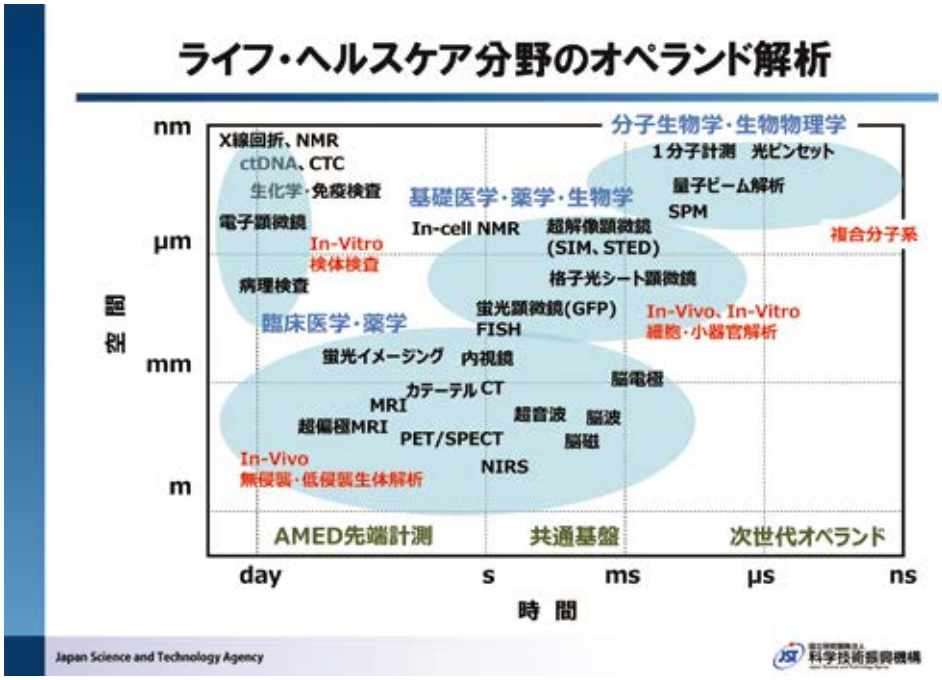


図2-1-5　　研究上のオペランド解析ニーズ

図2-1-5の左上の丸の領域では、空間的には分子オーダーの観測を行い、サンプリングし時系列の動きを見る。「体外診断用医薬品（IVD、In Vitro Diagnostics）」と呼ばれる検体検査である。採取した血液中のCirculating Tumor DNA（ctDNA、がん細胞等の腫瘍から血中にしみ出したDNA）の観察や、健康診断などで馴染みのある血糖値や尿酸値などの生化学免疫分析、がんマーカー、あるいは蛍光顕微鏡、切片の電子顕微鏡観察などがin vitroの検体検査に含まれる。

時間軸で秒からミリ秒、空間でマイクロメートルほどの領域では、細胞あるいは細胞を培養し細胞を定量分析してからオペランド計測を行う。In vitroと呼ばれることもあるが、多くはin vivo解析と呼ばれる。学問分野としては基礎医学、薬学、生物学にあたる。この分野では前述のように蛍光標識を使ったオペランド解析が集中的に行われている。蛍光顕微鏡法あるいはFISH法と呼ばれる方法である。特に数年前にノーベル賞の対象となった超解像顕微鏡ではSIMやSTEDなど様々な手法が提案されており、回折限界以上の解像度で蛍光分子を1分子計測する方法が盛んに行われている。格子光シート顕微鏡では、基本的には蛍光標識したタンパクあるいは遺伝子を時系列的に追っていく。NMRに対する期待もある。In-cell NMRと呼ばれ、通常精製してNMRにかけ構造解析をするところ、先程の例のように、非常に混沌とした環境セルの中で測定をする試みに期待が集まっている。

図2-1-5の右上、高空間分解能で、複合分子系で原子・分子のプロセスを見る領域では、SPM（走査型プローブ顕微鏡）などで精力的に新しい生物物理の解明が試みられている。1分子計測、あるいは分子を操

作する上で光ピンセットの技術が効いていると思われる。さらに、本領域では量子ビーム解析も期待される技術である。

国の施策としては、AMED医療分野研究成果展開事業（先端計測分析技術・機器開発プログラム）が臨床的な領域、私が運営統括を務めているJST未来社会創造事業「共通基盤」領域は細胞、一部、ヒトの体そのものを対象としている。JST戦略的創造研究推進事業CREST・さきがけ「計測技術と高度情報処理の融合によるインテリジェント計測・解析手法の開発と応用」もおおよそ同じ領域を対象としている。従って個人的には、より小さい、ナノ秒からマイクロ秒の領域に挑むことを次世代オペランド解析に期待している。

最後にオペランド解析への期待をまとめる（図2-1-6）。まず、生物物理学的には細胞の中の分子・原子の相互作用やその定数は現状未開拓の領域である。その解明は臨床医学に反映され、役に立つと期待される。

第二に、これは分野に依らないが、どの研究分野のニーズを満たすオペランド解析なのか、明確にするよう注意しなければならない。例えば単一細胞解析は盛んだが、必ずしも臨床ニーズにはあまり役に立たない。細胞には個性が多くあり、1つの細胞だけを精緻に測っても、臨床的な診断や治療計画に結びつかないためである。非常に多くの単一細胞解析をハイスループットで行い、データ処理ができて臨床応用も開拓できるようになれば別ではある。一方で生物物理学的には大いに役立つため、しっかり取り組む必要がある。

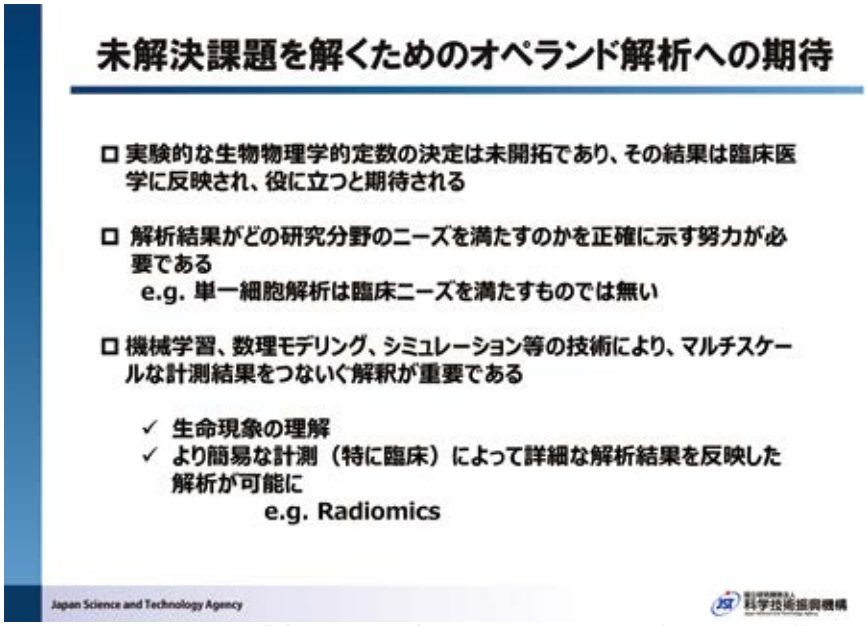


図2-1-6　　未解決課題を解くためのオペランド解析への期待

第三に、マルチスケールになるため、計測結果をどうつなぐかを考えることが同時に必要である。機械学習、数理モデリング、シミュレーション等の技術を用い、マルチスケールな計測結果をつないで解釈することが求められる。マクロな計測とナノスケールで計測した解析結果との相関を取り、深い洞察を得る試みも現在行われている。例えばラジオミクスと呼ばれる領域では、MRIやCTのような放射線診断により、その診断画像とゲノム解析、たんぱくの解析で得た洞察に相関をつけ、1枚のMRI画像の特徴で深い診断を行うことを目指している。シミュレーションも技術進展しているが、1つの細胞全部を分子動力学法で解くことは現状できていない。現在「富岳」を用いて挑戦されており、そこをつなぐ数理モデリングも計測と同様に発展が期待される。

【質疑応答】

Q：ナノ秒、ナノメートルあたりの領域に注力すべきと指摘された。我々が重要と考えているマルチスケールとはどうつながるか。

A：ナノ秒、ナノメートルスケールである複合分子系における理解はあまり進んでおらず、今後研究開発が必要な領域であると認識している。特に量子ビームに適しているのはこの領域である。 in vivoでもMRI、CT、スペクトル分析、PET（ポジトロン断層法）など、手法が多岐にわたるので、量子ビームが革命を起こすと期待している。

一方、既に盛んに研究されているスケールの大きな領域と、ナノメートルスケールで行われている研究がつながっていないのは事実である。アプローチとしてはシミュレーションが重要であり、「富岳」を用いた１細胞全体の分子動力学計算などが試みられている。加えて、大きなスケールで物事を結びつけるには、数理モデルが随分強力である。数理研究者、シミュレーション研究者、計測研究者が一体となって全体像をつくるという営みが必要だと考えている。

Q：細胞内は非常に複雑ということだが、計測が困難になると感じた。実体に迫る有効なアプローチや指針などあれば教えて欲しい。

A：うまく複合分子系を抽出して、シミュレーションや数理モデルでつなぐアプローチが一番現実的ではないかと考える。

2.2 タイヤゴム開発におけるオペランド計測と京コンピュータ活用、計測シーズ側への期待

岸本 浩通（住友ゴム工業）

タイヤゴムに求められる性能はますます高度化しており、安全性に関わるグリップ性能、環境に関係する低燃費性能、強度や省資源に貢献する耐摩耗性能などの向上が求められている。しかし、これらの性能は相反関係にあり、１つの性能を向上させると他の性能が低下するという関係にある。この三大性能の全ての向上を実現する次世代技術の開発のためには、ゴムの内部構造を知り、コントロールしなければならない。

しかし内部構造を調べるといっても単純ではない。タイヤゴムは骨格であるポリマーにゴムを補強するためのナノ粒子であるフィラー、引っ張っても戻る性質を与えるための硫黄架橋剤、ゴムの機能を変える添加剤など、十数種類以上の材料からつくられた複雑な系であるため、構造を調べることが非常に難しい。

タイヤゴム内部を拡大して見ると、シリカ粒子などの３次元ネットワーク構造、ポリマー間を橋架けする硫黄架橋構造、特異な性質を示すシリカ界面ポリマー、シリカとポリマーの結合、が存在しており、内部構造は非常に複雑な階層構造を形成している（図2-2-1）。さらにタイヤゴムは固体のように見えるが、実は分子が運動しており、各素材が複雑に絡み合って運動することで機能を発現しているのがゴムということになる。つまり、構造と分子の運動がタイヤゴム性能に密接に関係しているということである。

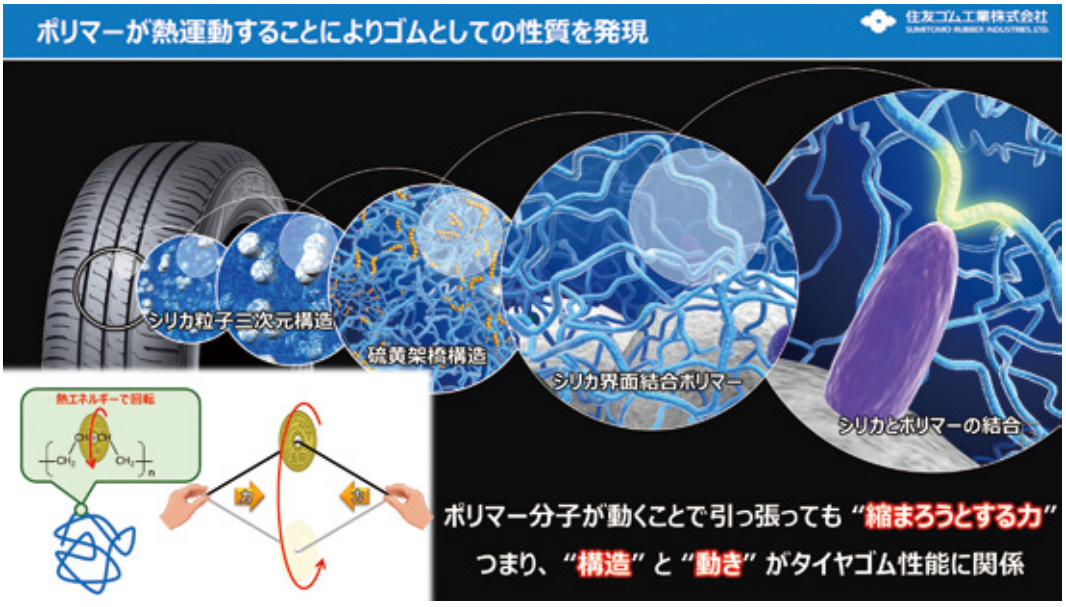


図2-2-1　　タイヤゴムの階層構造とポリマー分子の熱運動

例えばタイヤの燃費とグリップ性能は、粘弾性特性をコントロールすることによって決まり、粘弾性特性はポリマーの絡み合い、セグメント運動、主鎖の運動、側鎖といった分子の運動が関係してくる。したがって構造が生み出す応答特性、「ダイナミクス」が非常に重要となる。このような運動は、一般的には外場を与える

ことで分子からの応答特性の計測で情報を得るが、分子の動きをダイレクトに計測できれば非常に多くの情報を得ることが可能となる。つまり、オペランド計測はなくてはならないものとなっている。

次に、タイヤの性能とゴムの時空間階層構造について説明する。ゴムの内部構造は、時間と空間スケールで階層構造を形成している。経験的に分かっているタイヤ性能をマッピングすると図2-2-2のようになる。例えば材料構造のスケール側だけを調べて制御しようとしても、あるスケールの範囲内ではグリップ性能、摩耗性能、燃費性能に影響が出てしまい、切り分けてコントロールすることが難しくなる。一方、時間スケール側で見ると、グリップ性能と燃費性能はコントロールできるかもしれないということになる。しかし、複雑な時空間階層構造を解析することは困難であるため、我々はマルチプローブ・マルチ計測によるタイヤゴムの高機能化の研究を行ってきた。

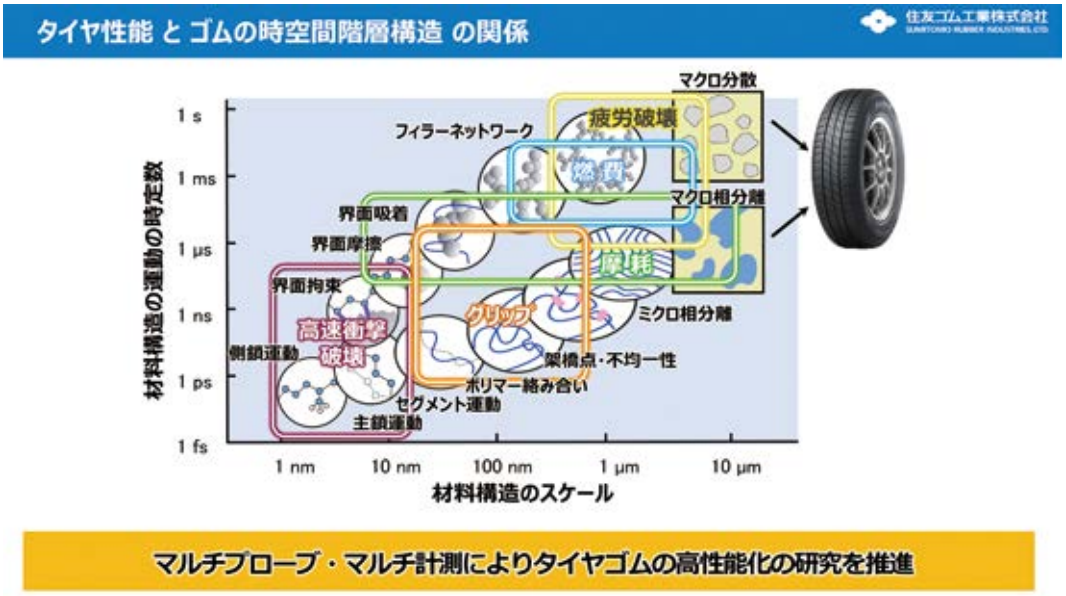


図2-2-2　　タイヤ性能とゴムの時空間階層構造の関係

マルチプローブとして、X線と中性子線の性質の違いをうまく活用することでゴムの内部構造を分けて見ることができる。 SPring-8のX線を照射すると補強材や架橋剤がよく見える。一方、中性子線を用いるとポリマーや結合剤がよく見える。 X線と中性子線を使うことで、複雑なゴム内部構造を詳細に調べることが可能となる。

活用事例として2つ紹介する。1つ目は、SPring-8を活用し、試料と検出器を160メートル離すことでゴム内部のシリカ粒子の3次元構造変化について調べた研究例である（図2-2-3）。ゴムを変形させながら小角X線散乱画像を取得して解析することに加え、スーパーコンピュータを活用して3次元構造やゴムを変形した際にシリカの3次元構造がどのように変化するのかということを調べることによって、低燃費性能とグリップ性能の向上につなげることができた。

次に、J-PARCの中性子を活用した事例を紹介する（図2-2-4）。シリカ粒子とゴム分子は水と油の関係にあるが、シリカ粒子の分散性とゴムの強度を向上させるために結合剤を用いている。昔からシリカ表面に吸着したポリマーは非常に特殊な挙動を示すと言われているが、実際にシリカに吸着したポリマーに中性子を照射

し、ポリマーに当たった中性子の速度変化を調べた結果、この結合剤の分子の長さを変えることで吸着ポリマーの運動性が変化することが分かった。

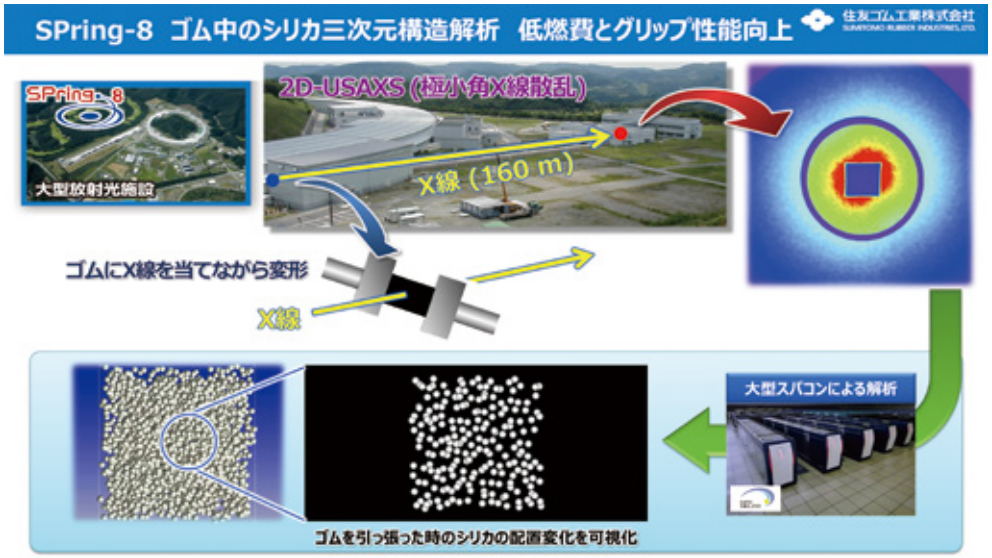


図 2-2-3　　SPring-8 によるゴム中シリカ三次元構造解析で低燃費とグリップ性能向上を実現

このようにマルチプローブ、マルチ計測で多くのデータが得られるようになってきた。さらに、ラボの分析装置も高度化が進み、非常に多くの角度からゴム材料の研究を進めることが可能となってきた。しかし、おのおのの計測データをパッチワーク的に結びつけて人の頭で考えられるのかというと限界があり、材料開発の難し

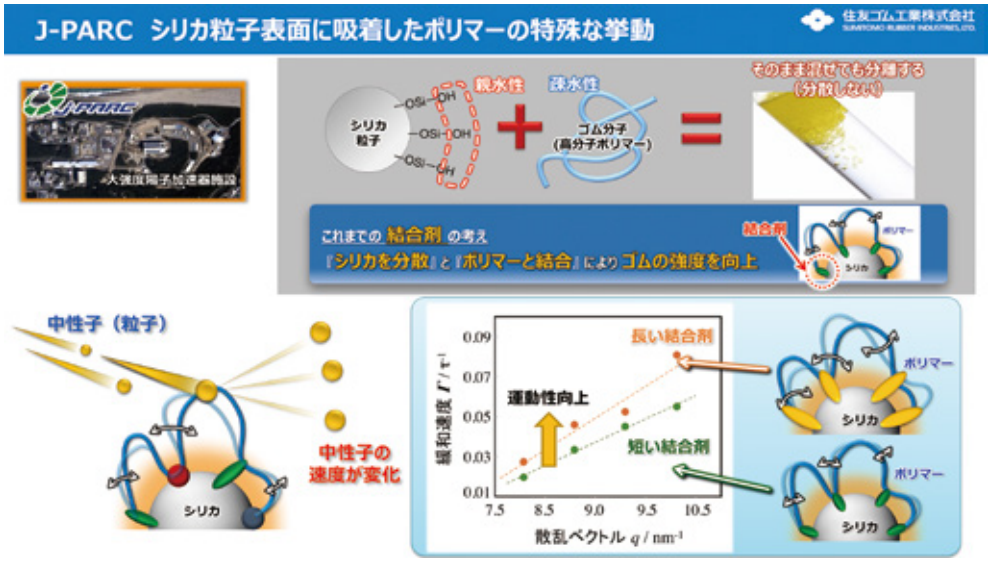


図 2-2-4　　J-PARC によるポリマー運動解析でシリカ粒子表面に吸着したポリマーの挙動を解明

さも同時に経験してきた。そこで、我々が着目したのが大規模分子シミュレーションの活用である。先端施設や分析装置で精密に計測したデータを用いてシミュレーションモデルを構築し、京スパコンを活用して統合的に理解しようという試みである。

実際にゴムを変形したときに内部で何が起こっているのかを調べた事例では、京コンピュータを使うことで、最初はシリカ表面で破壊が生じ、ポリマー部分に破壊が伝播していく様子を捉えることに初めて成功した。そのシミュレーションの一部を拡大したものが図2-2-5である。結合剤は、短過ぎても長過ぎても破壊が起きてしまい、破壊を抑制するためには結合剤の長さを最適値にする必要があることが分かった。これは想像もしていなかった結果であった。従来だと10%程度、耐摩耗性能が向上すれば良い方であったが、得られたデータを活用して新フレキシブル結合剤を開発することで、一気に51%も耐摩耗性能を向上させることに成功した。

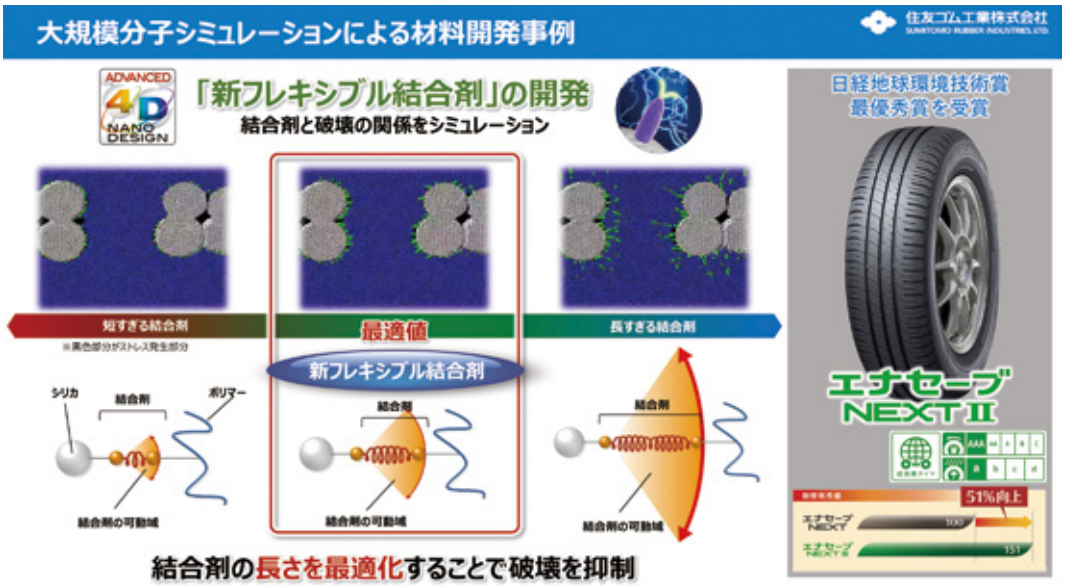


図2-2-5　　大規模分子シミュレーションによる高機能材料開発

さらに、最近ではAIの活用も進めている。使用前後の電子顕微鏡画像と物性を学習させることで、ゴム内部のどこで劣化が起こっているのか推測できるようになりつつある。 AIから得られたヒントにより、中型放射光施設SAGA-LS、X線自由電子レーザーSACLAを活用し、劣化や破壊の原因を解析した。この成果から従来にない新しいポリマーをタイヤに採用することに成功し、昨年、前のモデルよりも2.5倍ブレーキ性能が長持ちし、変化しにくいタイヤを開発することに成功した。

今後、複合計測、データ科学に期待することを説明する。実際の使用時は、熱や変形といった単一の現象によって劣化・疲労・破壊という問題が起きるのではなく、複合的な要因で起きる。それを熱あるいは変形、と要因を分けて解析していては、真実は理解できない。SPring-8-IIが実現し、X線輝度が100倍になれば複合的な条件下でのオペランド計測が広がり、様々な分野での劣化、疲労、破壊という共通課題を解決する1つの有力な手法になると思われる。

また、欠かせないのがデータ科学である。材料の高度化が進むとわずかな変化が機能を大きく変えてしま

い、その変化を捉えたくても材料中のいろんな情報に埋もれてしまう。データ科学を駆使することで、人では発見できなかった変化を捉えたり、各スケールでの計測データを統合した解釈ができたりするようになると、材料分野の発展に大きく貢献すると考えられる。

また、シミュレーションに期待することとして、京コンピュータでは大きな空間スケールの計算は可能となったが、時間スケールは限界がある。そのため、現在でも見られない領域は他のシミュレーションの技術を応用しながら、パッチワーク的に解析して材料開発を進めている。このような空間・時間スケールの問題が解決できれば、材料開発の飛躍的な進展が期待できる。

今後の期待だが、実使用状態での構造変化に加え、化学状態変化を捉える複合計測システムはますます必要となり、それに加えてデータ科学が重要となってくる。埋もれた情報をいかに取り出すのか、人が発見できない変化を捉える技術、各データを統合して解析する解析技術などが必要になってくると思われる。

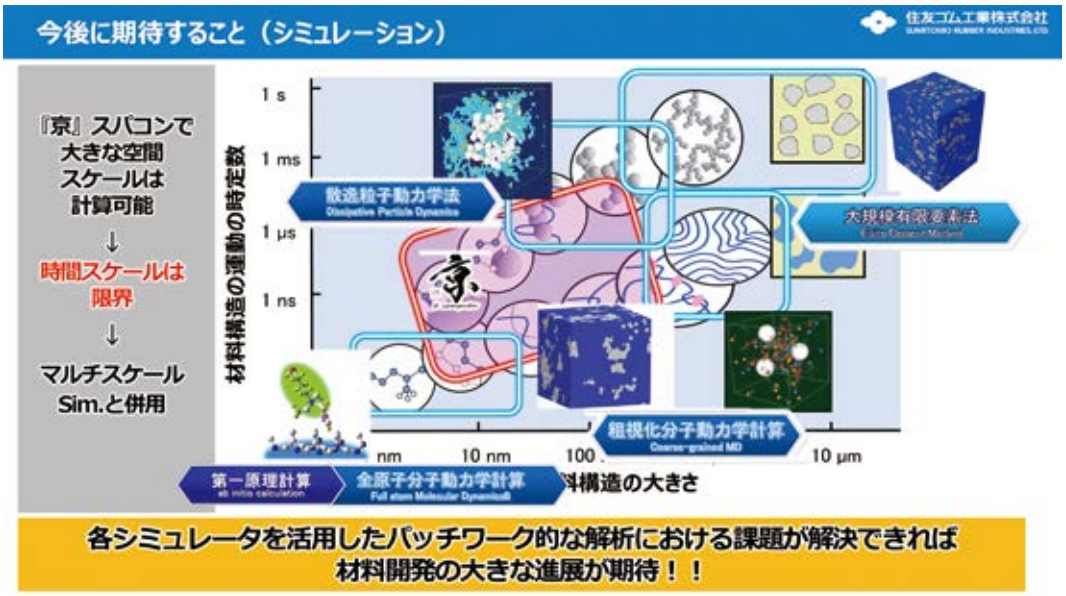


図 2-2-6　今後に期待すること

【質疑応答】

Q：このような基礎的な研究手段、つまり、シーズをニーズから見つけるのは大変難しいと思うが、どんなふうにして見つけたのか。

A：最初はシーズだけがあって、ニーズにつなげていくのに非常に苦労した。やってみることでアイデアが生まれ、これまで分かっているようで分かっていなかったことがよく見えてきた。当社ではその部分をもっと掘り下げる活動をしてきた。好例はダイナミクス計測で中性子を使った研究である。中性子線を使っても得られるものが何かさっぱり分からず、周囲にも理解されなかった。しかし実際にカップリング剤や結合剤の長さを変えたシリカ粒子表面のポリマーに中性子線を照射すると、ポリマーに当たった中性子の速度が変わり、吸着ポリマーの運動性が変わることが分かることで材料のヒントが得られ、一気に開発が進んだ。

Q：独自のモデリングやソフトウエアを開発しなければ、構造のダイナミクスから疲労、破壊、変形、など

複雑な構造変化を解明する手法は無いと思われる。 AIを活用しようとしても、出来合いのAIのソフトが使えるのかも疑問である。どのようにソフトウエア開発、あるいはどのような発想でモデリングを実施しているのか。

A：我々独自にはシミュレーションソフトをつくっておらず、ベンダーとの協業などで開発している。ただし、そのソフトウエアの性能が問題解決につながらない場合は、大学の先生のアドバイスをもとに改良を加えることもある。 AI開発も同様であり、データサイエンティストが多くいるわけでは無いので、大学との共同研究として、AIへの要望を説明しながら共同開発しているのが現状である。

Q：各時間・空間領域でさまざまな要素技術や、シミュレーション、測定など、多くの結果が得られている。次はこれを統合化する何かが必要である、という提案と理解してよいか。

A：そのとおりである。

Q：統合化に関して、AI的なデータサイエンスが重要、ということか。

A：データサイエンス的なアプローチで、それぞれ得られているデータを統合して解釈することが進めば、さらに一段、二段と材料開発が進むと考えている。

Q：現状、実験もしくは計算で、要素的なところ、特に各空間・時間のスケールに関して十分な技術がすでにある、という理解か。

A：実験の方ではまだ埋められていないところもあるが、おおむね埋まりつつあるように思っている。1つの課題は、いつでも使えるような定常状態にはなっていないものがあるという点である。例えば、SPring-8では特殊な実験を行う場合、それに応じた実験装置を組み立てて計測する必要がある。

Q：計測で3次元的な動きをビジュアル化して見せることが可能になったことで、例えば社内の研究開発追加予算の獲得につながったり、他部門の方々への説得材料として利用できるようになったことで次の研究に繋がったりしたのではないかと想像するが、いかがか。

A：まさしくそのとおりである。当社では材料研究者が実施してきたが、多くの企業ではSPring-8やJ-PARCの活用は分析部門が引き受けている場合が多いと思う。実際にビジュアル化することによって、真に問題を抱えている材料開発部隊、研究部隊等の人間を巻き込むことができると思う。それによってさらに研究を加速できると考える。

2.3 化学製品製造におけるオペランド計測と計測シーズ側への期待

松野 信也（旭化成）

今日は過去のオペランド計測、その場計測の例を2つほど紹介し、今後のオペランド計測への期待について話をする。

2005年頃、当時はオペランドという言葉はなかったが、社内でその場計測の必要性について話をした。例えば材料があり、それをあるプロセスを使って製品を作って、それが使われる。そのとき原料の分析や製品の分析はやっていたが、製造プロセスがブラックボックスであり、これを解明したく、相分離とか延伸とか水熱合成などを始めたいという話をした。それから、使用状態として機能が発現している場でどうなっているかということは、製品を改良していく上ではもう1つ重要であり、これが今のオペランドと思っている。そのときにちょうどSPring-8が始まっており、強いX線を使えば非接触、非破壊で同じ試料を追跡できるという話をした。

図2-3-1は例の1つであり、軽量気泡コンクリート（ALC）は、水と石とセメントを混ぜて成形し、それをオートクレーブの中で180度とか190度の飽和水蒸気で養生してできる製品である。それがオートクレーブの中でどのようなことが起こっているかを見たいということである。

その水熱反応を見るために、オートクレーブの環境を再現できるようなセルをつくった（図2-3-2）。飽和水蒸気の状態を再現して、原料がどのような変化をするかということを刻々と見ていくことを行った。2次元の検出器を使い、データを取った（図2-3-3）。このときに一番苦労したのは100回やって100回同じ反応が起こるような、再現性のあるものをつくることである。

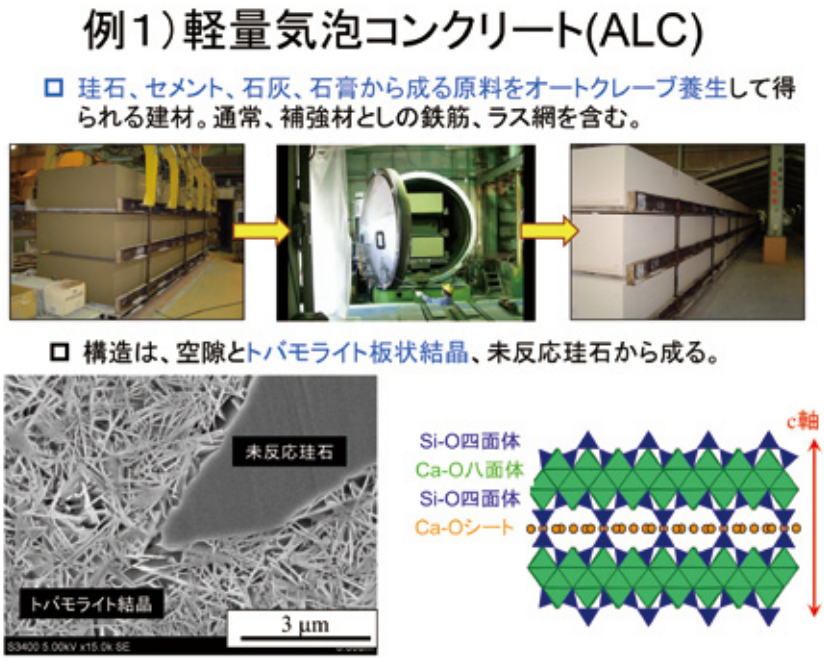


図2-3-1　　軽量気泡コンクリートの製造過程

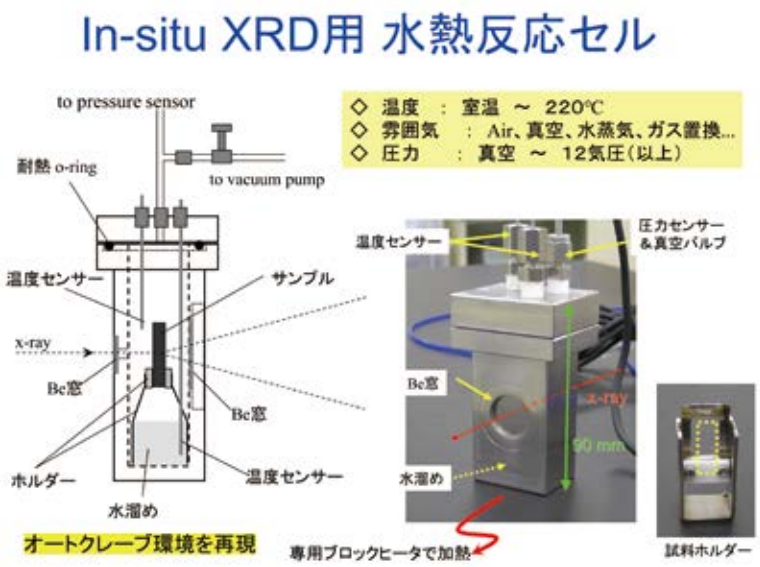


図 2-3-2　　その場計測用セル

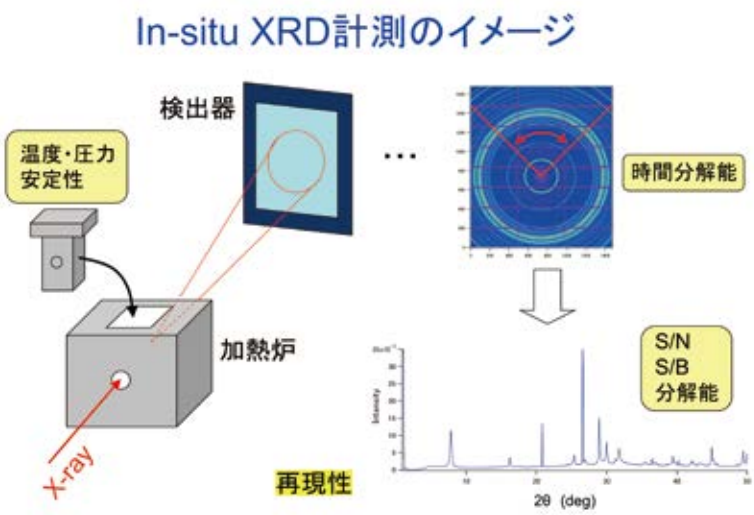


図 2-3-3　　その場計測（XRD）のイメージ

どんなタイミングでどんな結晶構造のものができるのか、を刻々と調べることができるようになった。試料を単純化して酸化カルシウムとシリカと水だけでも反応は起こるので、単純な系でも実験を行って、それが理解を深めることにつながった。

図 2-3-4 は各鉱物の時間変化で、黄色で囲ってある水酸化カルシウムと黒の石英の原料、これが反応して減っていき、一旦、カルシウムシリケードハイドレート（C-S-H）ゲルになっていく。それが徐々にトバモライトに結晶化していくタイミングなど、反応の様子がよく分かるようになった。

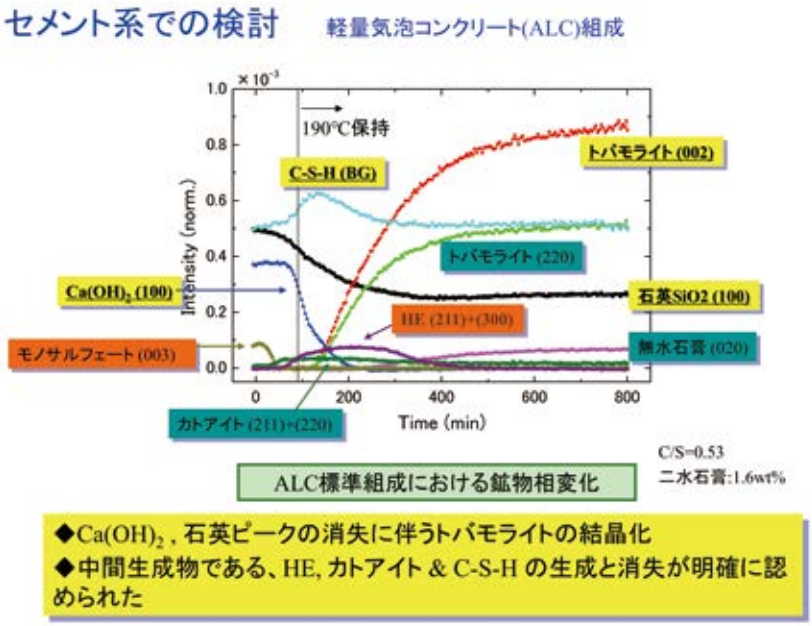


図 2-3-4　　水熱反応における鉱物相変化

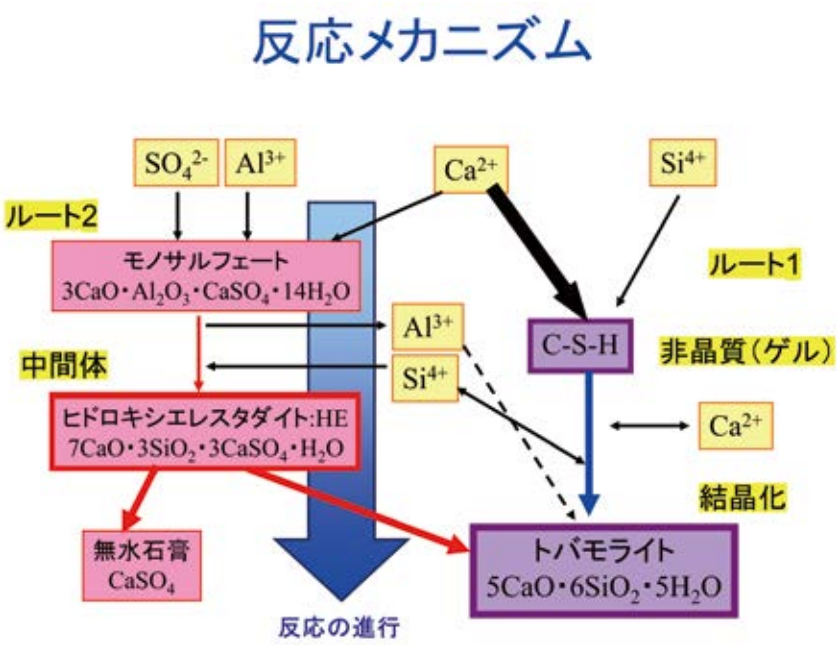


図 2-3-5　　ALCの水熱反応の反応メカニズム

図2-3-5のルート１が通常考えられる、カルシウムとシリカから非晶質ができて、それが結晶化していくルートである。もう１つのルートがあって、途中でモノサルフェートという鉱物ができて、それがヒドロキシエレス

タダイトという中間体に変わって、また、それがトバモライトになっていく。このようなルートもあるということが明確になった。

もう１つの例が再生セルロースの繊維の紡糸過程を見る実験である。コットンが原料であり、その種子の周りについている産毛状のものを溶かし、それからセルロースの繊維をつくっている。その工程を再現した模式図が図2-3-6である。セルロースの原料を銅・アンモニア水溶液に溶かして、それを水の中に通していくと、アンモニアが抜けて相分離し、セルロースの糸ができてくる。この様子を実際に見るために、実際の工場と同じような紡糸機を設置してＸ線を当てて、その散乱を見ることを行った。試料からの散乱Ｘ線が真空パスを通過し、それを右側の検出器で捉えた。

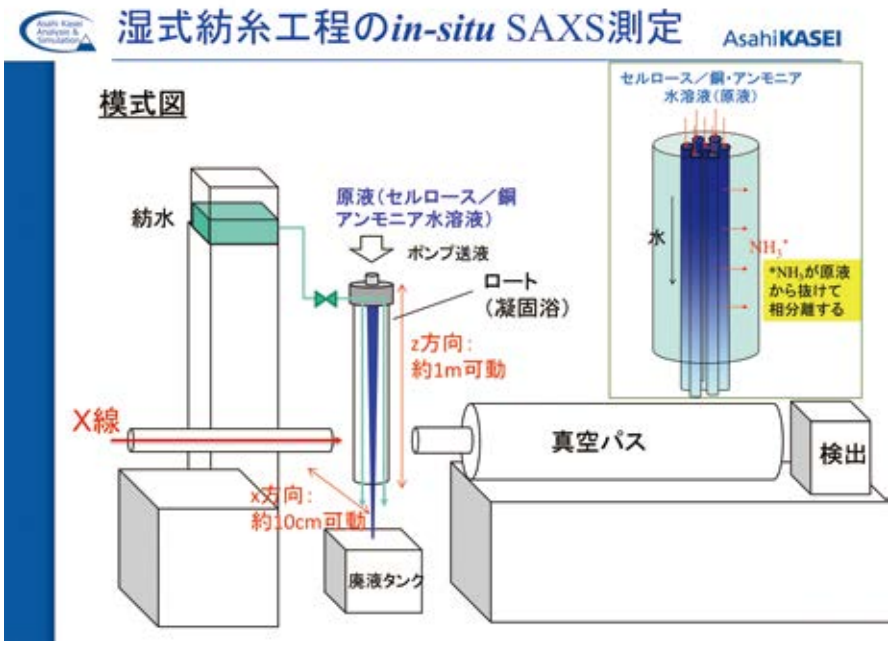


図2-3-6　　湿式紡糸工程のその場計測

ここまでが今までやってきたオペランド、いわゆるその場計測だが、今、考えているのは図2-3-7に示すような、もう少し複雑な現象として電池や電解などの電気化学的現象を見ることである。食塩の電気分解で水酸化ナトリウムや塩素を作るときの状態で電極の触媒がどうなっているか、どう変化していくのかなどを知りたい。同時に、ナトリウムイオンだけを通すイオン交換膜の中をナトリウムイオンがどのように通っていくのかが見たい。電極の触媒はミリのオーダーでどうなっているのか、どう変化するのか、あるいはナノ、結晶レベルでどう変化していくのか、そういうことを一緒に知りたいと考えている。触媒もイオン交換膜もできれば同時に観測するのが望ましい。その経時変化、時間変化、それから、変化は場所によって違うのかなどを知りたいと考えている。できれば実際の現場での真のオペランドが良いが、それが難しければモデル化する。その際に注意しなければいけないことは、モデル化してよい部分と、そうでない部分があり、どういうふうにモデル化するかが非常に大事である。環境としては泡が発生している液中で行うことが必要である。

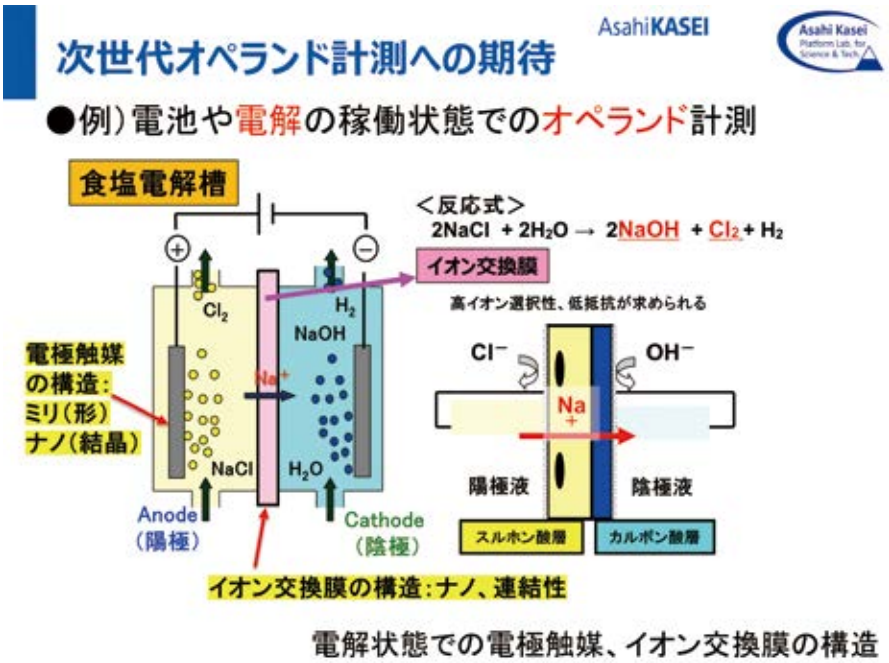


図 2-3-7　　次世代オペランドへの期待：電気化学

最後にまとめる。実際と同じ環境下、それを再現しているかどうか、再現性があるか、それから、複数の測定を同時にできるかとかなどが次世代オペランド計測に期待しているところである（図 2-3-8）。

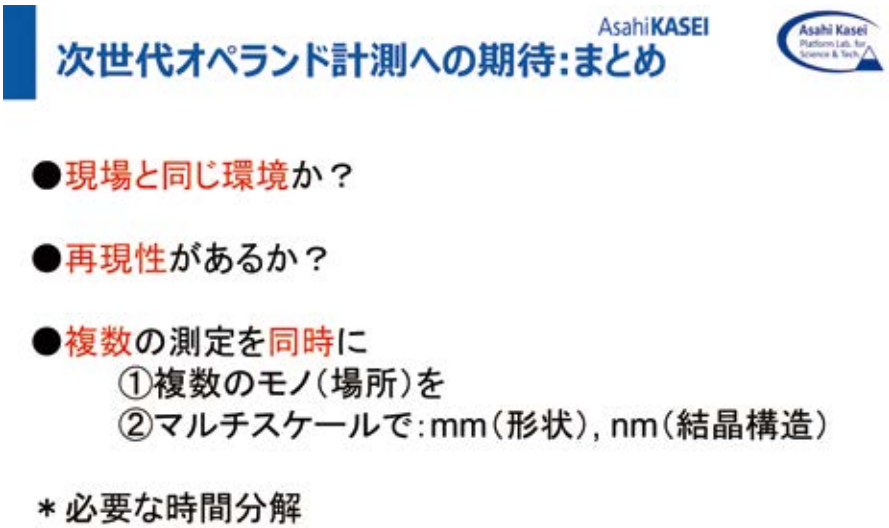


図 2-3-8　　次世代オペランド計測への期待：まとめ

【質疑応答】

Q：紡糸の例がどの程度、モデル環境として本当の場合と同じなのか、違うのか。

A：全く工場と同じようなことはできないので、起こっていることを損なわない範囲で単純化している。例えば糸の本数など。液の濃度は変えず反応に影響がない範囲で、計測に問題がないような単純化をしている。本当は現場でできれば良いが、それはなかなか難しいので、現場で起こっている反応をいかに単純なセル、装置で再現するかがポイントである。

Q：電池についてはどうか。

A：電気化学はこれから。どのようなセルを創って、単純化するかというところで今、苦労している。

Q：電池での計測はイメージング的なものと思うが、空間・時間分解能としてどのくらいのスケールを想定しているか、どのくらいのスケールまで分かると、実際の開発で生かせるのか。

A：例えば電極については、本当は全部（ミリからナノまで）を見たいが、取りあえず、一番下のところ（ナノのところ）が知りたい。いわゆる結晶構造レベルの変化である。実際はもっと大きい変化も起こっているので、性能にはそれも効いてくるが、それらを一緒にマルチスケールで見るというのはなかなか難しいのではないか。

Q：製品の性能向上に一番効くから原子レベルという理解で良いか。あるいは一番見やすいからという理解か。

A：微妙なところである。性能に効くということもあるが、この辺であれば見やすいのかなという気持ちもある。原子レベルの変化として、例えばある元素の化学状態が変わってくる場合、性能に効いてくるので、まずは見たい。

Q：電解反応のオペランドは量産のプロセスで起きていることを全部見ることは不可能。ただ、電気化学反応の計測は電池も含めて共通的なところがあると思う。ミクロで何が起きているのか、その次はマクロなスケールでの場所による揺らぎなどがあると思う。計測手法として、例えばミクロの場合についてもＸ線を使っているという理解でよいか。計測技術として、ミクロ、マクロ両面から要望があれば聞きたい。

A：主にＸ線を使って計測しようとしている。電気化学反応を見るために、最初から各人が新たにオペランドセルをつくるのではなく、共通的なものが準備されていて、それを我々がモディファイするような形で使えるとありがたい。

C：共通する技術課題なので、プラットフォームのようなものをつくっておき、計測する対象に応じてカスタマイズして各企業の方あるいは研究者が使っていける、そういう環境が欲しいということと理解した。

3 ｜ セッション2　計測技術シーズ

3.1 研究開発をDX化へ導く、放射光オペランド計測の課題と展望

高田 昌樹（東北大学）

本日申し上げたいことは次の4つのことである。

- □ オペランド計測は、可視化により、仮説検証サイクルを高速化
- □ 可視化はデータ科学との融合で、オペランド計測の情報抽出能が向上
- □ 可視化が非専門家の参画と研究開発のDX化を加速
- □ 情報量の爆発的拡大で、ネットワーク、IoTの高度化が急務

オペランド計測は可視化が進むと、仮説検証サイクルはさらに高速化する。それは、放射光のコヒーレンスが高くなると、マルチスケールでの可視化が可能になるからである。これをオペランド計測に活用していくことで、オペランド計測はマイクロメートルレベルの組織構造とナノレベルの原子配列構造がデータ科学と融合し、より深化することが求められる。もともと機能をつかさどるのは、組織構造と原子配列の情報および化学状態の情報の協奏であり、可視化されたデータに含まれているそれらの情報を、オペランドで抽出することが可能になるからである。また可視化によって計測データがイメージ化されることにより、ものづくりの専門家と計測の専門家との協働が容易になり、応用分野は飛躍的に増えていくであろう。そのことが、さらに分野融合を産学で促していく。そのためには研究開発における計測のDX化を加速することが急務である。一番の課題は、可視化された画像データによる情報量の爆発的な拡大への対応になるであろう。画像を構成する画素自身もメタデータとなるので、ネットワークやIoT（Internet of Things、モノのインターネット）によるデータ転送の高速化も急務となる。これが申し上げたいことである。

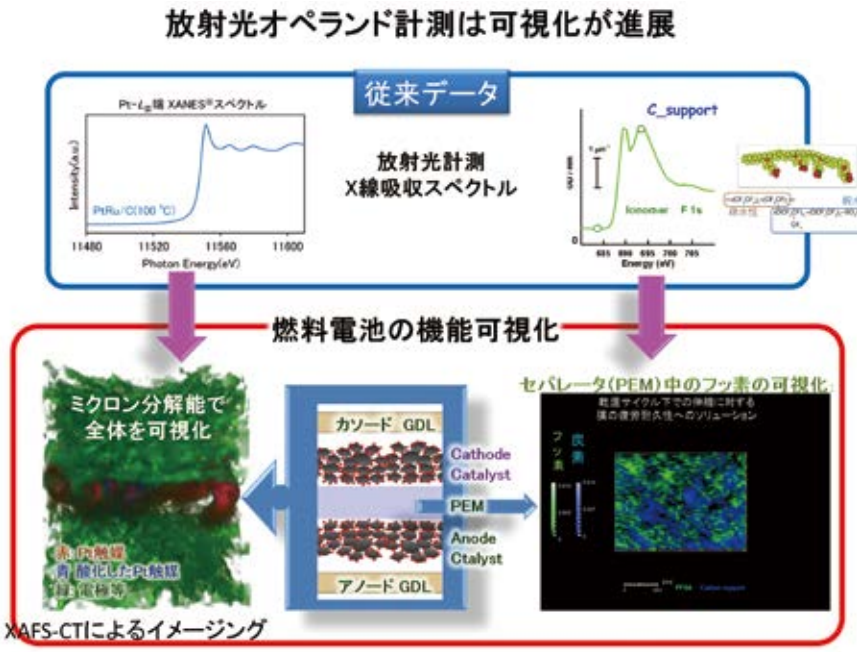


図3-1-1　　放射光オペランドで進展する可視化

例えば放射光オペランド計測は、図3-1-1上図のようなスペクトルデータであったのが、下図のようにCTと組み合わせて、可視化データとなり始めている。燃料電池のカソード（負極）部分が緑、赤いところは触媒のプラチナ、部分的に青みがかっているところはプラチナが酸化した領域である。このようなイメージで可視化することにより、ものづくりの専門家と計測が直結していくことになる。

図3-1-2は、理研 放射光科学総合研究センター 可視化物質科学研究グループ（2014-2018年）のチームリーダーである唯美津木先生によって成功したオペランド計測の可視化である。反応の時間・空間のブラックボックス、これをその場で開けていくということで、発電している電池セル内の触媒の状態を可視化できることを示した成果である。海外でもバッテリー研究は、ここ数年、オペランド計測が盛んにおこなわれており、蛍光イメージングなどを取り入れた可視化の成果が発表されるようになってきた。この例では、CT-XAFS（X線吸収微細構造）で燃料電池のプラチナとコバルト触媒の分布を可視化した（図3-1-2）。発電前と発電・加速劣化試験後で、それぞれプラチナ触媒の分布、コバルト触媒の分布、酸化数が変化している様子が画像データで得られている。どんな現象が起こっているかを知るためには、目的に応じてどのように画像を処理して情報を抽出していくかが課題になってくる。

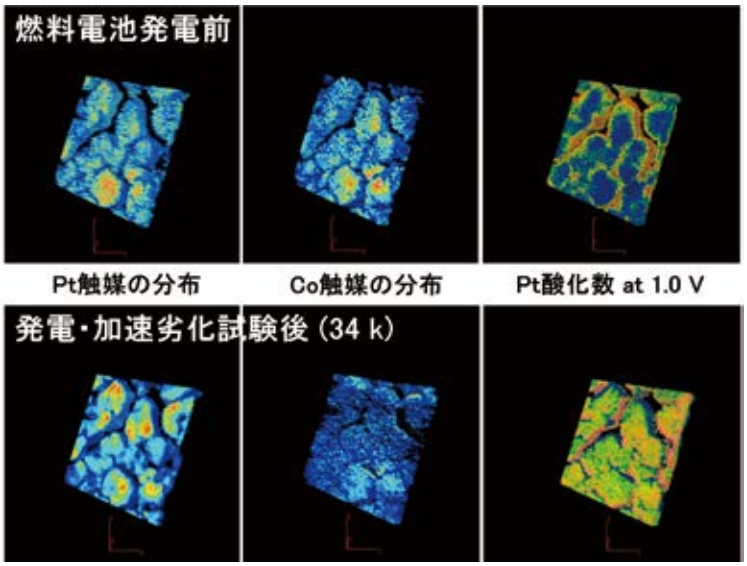


図3-1-2　燃料電池の加速劣化試験前後のPt-Co合金触媒のオペランドイメージング

このような画像データは、個々の画素の情報そのものをビッグデータとして、機械学習と融合させることが可能になる。加速劣化試験でのプラチナとコバルトの挙動、プラチナ分布と酸化度合いの相関、空隙などの組織構造とどう関わっているか、などを機械学習で解析する。その結果、溶出したプラチナは空隙部の周辺に集まりやすい、プラチナの量にほとんど変化がないことから空隙近傍に局所的に分布しているなど、特徴を抽出することが可能になる。今まで平均情報としてのスペクトルデータでしか計測されなかった情報が、材料の組織構造との精緻な関係を明らかにすることができる。そして組織構造と関連づけられれば、コバルトの凝集箇所がコバルト溶出の傾向とつながっていることがわかってくる。特徴抽出することによって原因が見えてくるため、電極の触媒の劣化がどこで起こるかを予測することできるのではないか、と提言されている。

このように放射光の計測技術の可視化への新しい分野への応用が、この数年、特にこの1～2年、急激に広がっている。フランス・グルノーブルにあるESRFというEUの大型放射光施設（6GeV）は、2020年に次世代型の加速器にアップグレードを完了し、光源性能を桁違いに向上させた。このアップグレードは、我が国の次世代放射光施設が採用しているのと基本的な考え方は同じである。アップグレード完了直後の2020年より企業がグループを組んで電池開発研究を加速している。グループには様々なベンチャーを入れて、オペランド計測をやるために10年計画を立てて進めている。

日本でもSPring-8で産業利用が展開されているが、海外の放射光施設では産業界との連携が個別の計測ではなく、戦略的な連携が非常に強くなっている。産業界からの課題で、オペランド計測、可視化計測への要望が非常に強くなっている。最近、産業界の成果の発信が目立つDiamond Light Source（英国）にあるJEEP（Joint Engineering, Environmental, and Processing）ビームラインでは、企業が学術と一緒になって製造プロセスなどのオペランド計測に挑戦している。

例えば、JEEPビームラインでは、冶金のリサイクルプロセスの計測も行われている。電磁流体中での凝固過程をミクロスケールで実観測するという、今までにないテーマの挑戦が高速トモグラフィによって行われている。得られた3次元CT動画は、炉内の電磁攪拌をオンにしたときに、磁場の渦が樹枝状結晶の組織の発生を防いでいるのを明瞭に可視化している。電磁流体ダイナミクスによってその結果が変わってくるが、計算機シミュレーションとの比較検討により、最適な条件を予測することができるようになるはずである。近年、リサイクル技術の開発への放射光計測の応用事例が増えている。そのような社会的課題に関わる分野にまでオペランド計測に対する要望が高まっており、これまで先行していた計算科学によるシミュレーションとの連携ができるレベルに分解能・精度が追い付いてきたことが背景にあると思われる。

米国のAPSという放射光施設からは、CO_2固定化の研究への放射光計測の応用例も報告されている。砂岩帯の中に超臨界状態のCO_2のマイクロバブルを注入して固定化するための技術開発への応用研究である。実験室の装置でマイクロCTをやると、砂岩帯材料のイメージングの分解能は350マイクロメートル程度であるが、放射光では4.4マイクロメートルとなり、マイクロバブルのサイズとほぼ同程度の分解能にすることができる。 CO_2のマイクロバブルが砂岩帯に浸透していく様子をCTにより可視化された観測結果と、砂岩帯のCT画像をモデルとする計算機シミュレーションとの結果をデータ同化により再現性を高めることにより、マイクロバブルのCO_2が固定化されるための条件を知ることができるようになるであろう。

今後、このような可視化・イメージング技術はオペランド計測の重要な方向性となっていく。加速器の性能が上がって光源性能の1つであるコヒーレンスが高くなることにより、応用はますます増えていくであろう（図3-1-3）。放射光の位相がそろっていない、コヒーレントでない放射光で得られた散乱データには、不均一な構造の詳細な情報は消えてしまい（ハローパターン）、平均的な情報に限定される。よって、そのデータに基づいて平均構造のモデルを検討することになる。しかし、コヒーレントな放射光では位相がそろっているため、不均一な構造の情報が、光の干渉の結果として、細かな斑点のパターン（スペックルパターン）として観測される。それが、これまでの放射光では見えなかった不均一な構造の情報が可視化される仕組みである。不均一な構造のダイナミクスの観測がスペックルパターンの動きとして観測できるようになる。このスペックルパターンは不均一構造の情報を反映したものであり、情報理論で逆問題を解くことにより試料の不均一構造の画像を再構成できる。この得られた画像は、モデルを仮定したものではなく一義的に得られる実験結果であるため、仮説検証サイクルを高速化することができる。

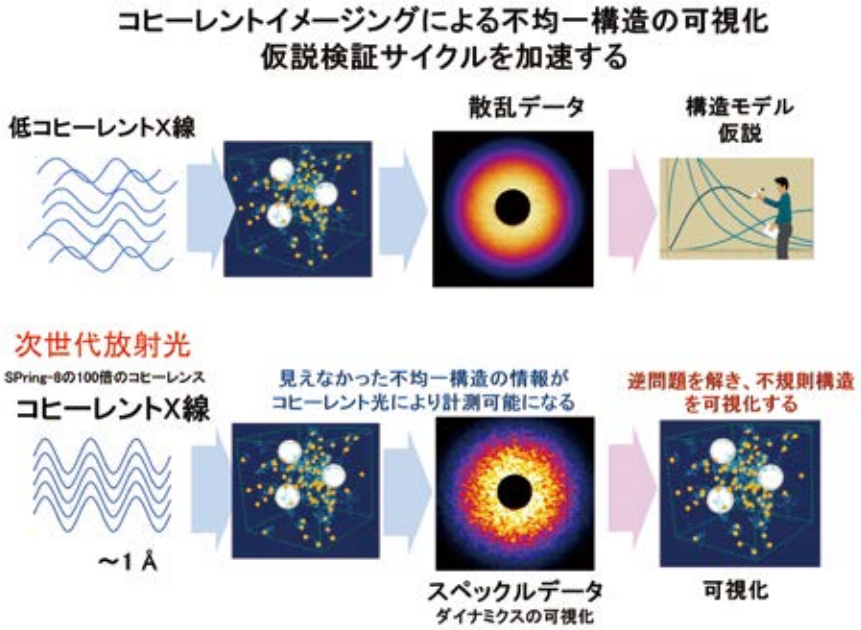


図3-1-3　　コヒーレントX線イメージングによる不均一構造の可視化

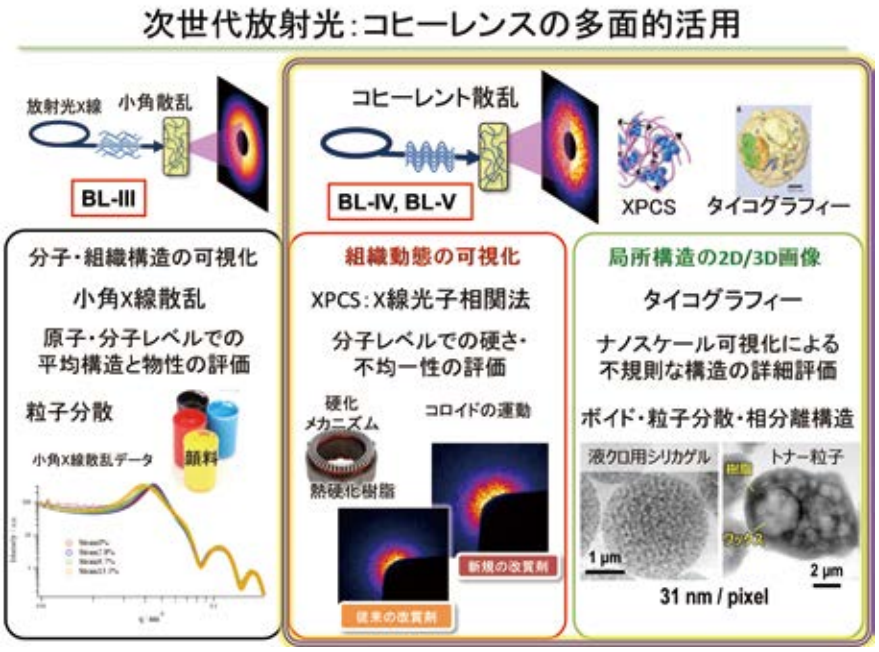


図3-1-4　　コヒーレンスの多面的活用

そのことを、これまでの事例を基に示したのが図3-1-4である。左下のグラフが、小角散乱によって得られたハローパターンの強度分布である。その分布のわずかな強度変化から材料を構成する成分の分散などの情報を得ることができる。しかし、コヒーレントな光を使うことにより情報量は一気に増加する。中央は住友ゴ

ム工業の岸本浩通先生による、タイヤゴムのフィラーのダイナミクスの観測成果である。コヒーレント散乱実験を行ってＸ線光子相関法で解析したものである。散乱の動画を見ると、一方はゆっくりで、もう一方は速く動いており、フィラーの動きがタイヤゴムに用いられた改質剤によって大きく異なっていることがわかる。このイメージの逆問題を解くと、今まではコントラストが弱くＸ線によるイメージングが困難であったシリカゲルやトナーの粒子も、このように非破壊で精緻なナノスケールの分解能の画像が得られる（図3-1-4の右下写真）。このようにコヒーレントＸ線は、放射光観測の役割を飛躍的に拡大する。時間で変化する個々のスペックルパターンを、逆問題を解いて再構成画像を得ることにより、ダイナミクスを実像の映像としてみることができる、という世界がそう遠くない時期に生まれてくる。そうなると、画像から映像へデータ量がさらに次元を上げて爆発的に増えることになる。

図3-1-5は東北大の高橋幸生先生が、エネルギーを変えながら化学状態の分布を13ナノメートルの分解能で観察したものである。触媒中の酸化が拡散する様子がセリウムイオンの価数の分布の変化を３次元でとらえることによって明らかにされた成果である。２次元画像でとらえた化学反応の断片の集合体が９万点のビッグデータとして得られるが、３次元で観測すると2,700万点という途方もないビッグデータを一度の観測で得ることになる。新たなデータ科学との融合の展開である。

今、建設中の次世代放射光でSPring-8のスループットを100倍に上げて、ご紹介したようなオペランド計測をやっていくと、年間60ペタバイトという膨大なデータが生まれてくる。これはスマホ365万台分のデータになる。

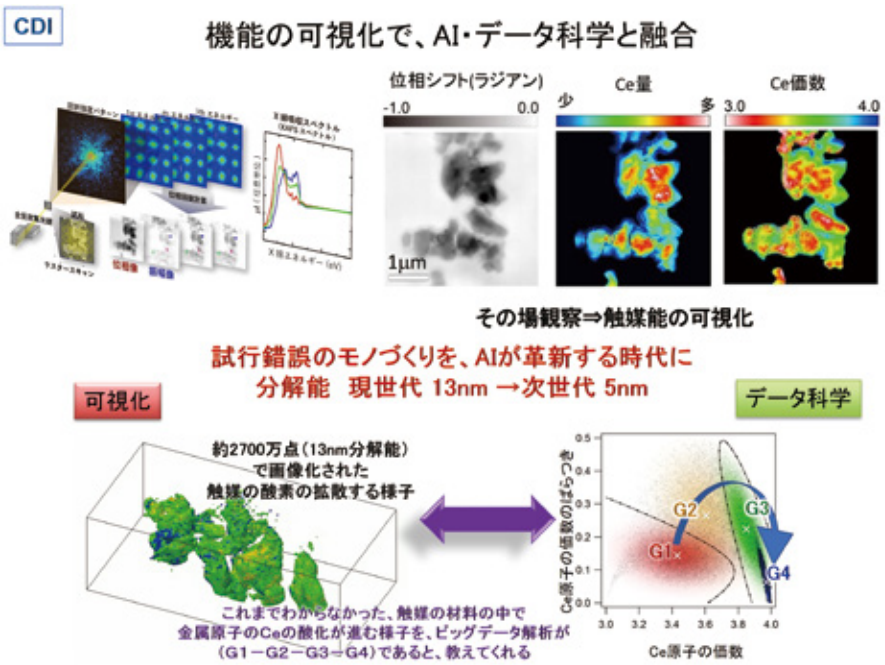


図3-1-5　　オペランド計測の可視化によるAI・データ科学との融合

最後に申し上げたいのは、立ち上げている次世代放射光施設では、メインとブランチに分岐してビームラインを構成する方式を採用している点である。ブランチのところはDXでルーチン計測の促進をはかり、マスターの方はユーザーが独自のベンチ、オペランド計測装置をプラグ・アンド・プレイで入れて、計測できるシステムを構築する準備を進めている。

企業からも新たな課題が出てくると考えている。それを解決するためには、中国など海外での物量によるデータ科学やAIの研究開発戦略の後追いではなく、我が国が得意とする放射光や電子顕微鏡の最先端性を活用した可視化計測を軸に、産業界、学術、非専門家を巻き込んで、AI・データ科学による探索、計算科学による予測、開発機能の評価、製品への実装を実現することが必要である。そして、持続可能な循環を産み出す、戦略的なエコサイクルの構築をすることが急務である。そのときにカギを握る課題の1つが、膨大なデータを扱い、爆発的な情報量を整理するためのDX化である。

【質疑応答】

Q：メイン・ブランチという概念と、ベンチによってユーザーに提供するという仕組みを、もう少し説明頂きたい。

A：高度なことをやるビームラインをメインビームライン、ルーチン計測をするものをブランチビームラインとする。メインでは、試料周りを独自の温度制御、引張試験機など実験環境を制御する計測ベンチを入れて実際の製造プロセスをナノビームで計測できるようにする。

学術的には、いろいろな計測手法が使えるようにしたい。例えば超臨界の製造プロセスをオペランド計測することも可能にしたい。また、こういうスペースをつくることで、ほかの計測法、レーザー計測なども一緒に組み合わせるマルチモーダルの計測が可能になる。

Q：マルチモーダルにしていかないとスケールの連続性などが得られないと思うが、そのための設備は整備される予定はあるか。

A：計測ベンチの中で整備していただきたい。計画当初は、赤外光のビームラインもつくりたいとも考えたが、計測ベンチに含む形式で進めていくことにした。赤外プローブや電子ビームのプローブは今ではコンパクトになっており、個別にベンチに持ち込む方がマルチモーダル計測の機会が向上し、コストも下がると考えている。

Q：X線の世界でオペランド計測は非常に先鋭的に進んでいる。一方で特徴がX線と類似している中性子線に対して、先頭に立ってオペランド計測の分野を牽引するX線の立場で、要望を聞かせて欲しい。

A：放射光施設での実験に参画している企業には電子顕微鏡や中性子も紹介している。中性子は特に透過能が高いので、大きいスケールでの透過像は中性子でしか見られない。中性子でなければ決定的に計測できないのはプロトンである。プロトンの動態を知ることはバイオ分野やマテリアル分野で極めて重要であり、中性子は欠かせないプローブである。プロトンを対象としたオペランド計測は、今後検討が必要である。放射光で全てはできない。さまざまなプローブを、相補的に組み合わせていくことが大事である。

3.2 レーザー光によるオペランド計測、およびニーズにどう応えるか

三沢 和彦（東京農工大学）

これまでの話は主に放射光で固体材料を対象にした話が多かったが、ここではレーザー光によるオペランド計測で、ライフサイエンス分野でのニーズにどう応えるか、という我々のチャレンジの様子をお伝えしたい。

レーザーの先端技術について触れる前に、ニーズに応えるという観点からイノベーションについて考えたい。日本では「イノベーション」というと皆技術の話ばかりしている、と海外からは見られている。イノベーションという言葉は経済学者・シュンペーターによるが、我々の利用し得るいろいろな物や力の結合を変えること、新結合がイノベーションであると言っている。ここで注意すべきは、新結合を構成する個々の要素は新しくなくても構わない、新しくなければならないのは「組み合わせ」であるという点だ。

我々のようにシーズ技術を開発している側では、割と技術が独り歩きしていることが多いが、チャンピオンデータを出すことは必ずしもイノベーションにはつながらない。技術革新は、それだけではイノベーションとは言えない、と言われている。例えば、蒸気エンジンは技術革新だけれども、イノベーションではない。蒸気機関車を用いた鉄道というシステムができたときに経済が動き、それがイノベーションであるというふうに考えられる。

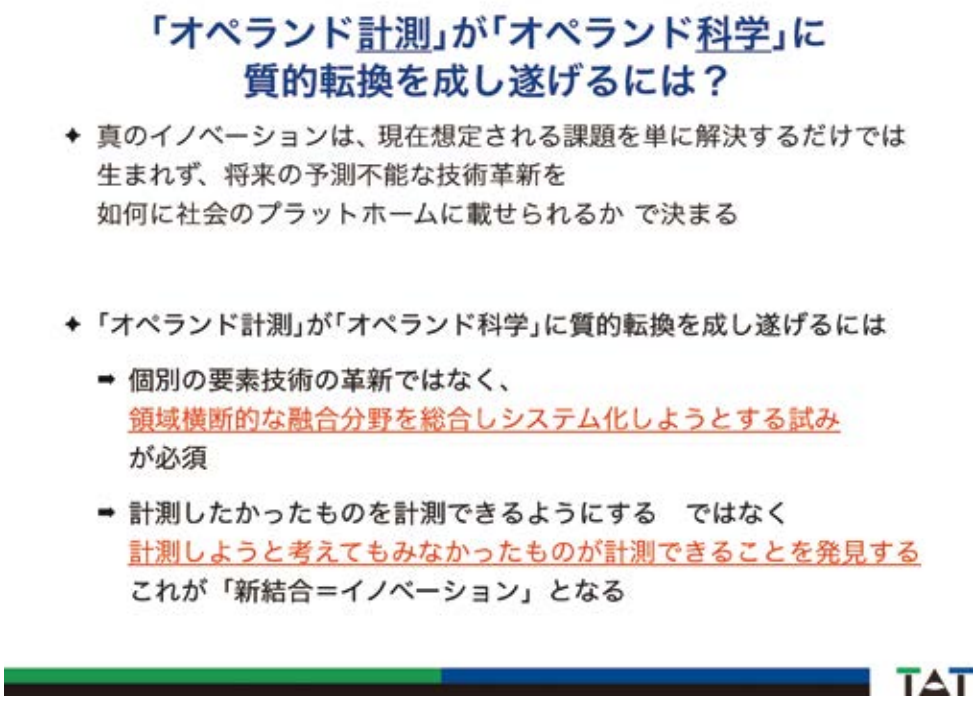


図 3-2-1　「オペランド計測」が「オペランド科学」に質的転換を成し遂げるには？

図 3-2-1 に示したとおり、今日の主題である「オペランド計測」が「オペランド科学」に質的転換を成し遂げるにも、要素技術の革新ではなく領域横断的な取り組みにより融合分野を統合し、システム化するという試

みが必須であると考えている。そして、計測シーズ技術開発の側から申し上げると、ニーズに応えるだけでなく、シーズ側が一歩先に進んで、それまで計測しようと考えてもみなかったものがこのシーズを使うと計測できる、ということを提示してゆくことが重要だろう。ここに、新たな組み合わせとしてのイノベーションがあると考えている。以上のような観点で、ここからは主にレーザー光に絞って事例を紹介する。

レーザー光イメージングがほかの生体イメージングよりも優れている点は、空間分解能と時間分解能の高さである。そして、ラマンという方法を使うと無標識で、しかも分子構造をその場で同定しながら画像化できるということが挙げられる。生きた細胞組織中に存在する分子の構造を、もちろん、無標識・非破壊・非接触で解析可能である。また、ベッドサイドや検診で簡便に利用できる可能性も秘めている。

光と言っても蛍光CT、光音響、ラマン散乱など様々な手法があるが、中でも私が採用しているラマン散乱イメージングという方法は、分子構造が同定でき、分子濃度の定量もできる。しかも無標識で可能ということが重要だ。繰り返しになるが、生きた細胞組織中に存在する分子の構造を無標識・非破壊・非接触で解析可能という部分が、ライフサイエンスにおけるオペランド計測で重要だと考える。 CRDSの俯瞰報告書では、日本は最先端分野では、米国、欧州の２番手であるものの、複数の要素技術をシステム化することは不得手という手厳しい指摘があった。

図3-2-2　　農工大OPERAの概要

我々はOPERAという産学共創プラットフォーム事業に幹事機関として参画している（図3-2-2）。これは健康医療サービスへのニーズに対して、生命科学と獣医学の研究領域においてキーテクノロジーを開発するチャレンジである。現在、企業コンソーシアムには27社が参加している。ミッションとしては、まず、設定したキーテクノロジーについて、既存の産業分野で共同研究を推進するということがある。２つ目のミッションとして光

科学分野における農工大独自の最先端の技術がある。これが生体関連小分子の無標識・非破壊・非接触検出技術である。これをオープンイノベーションの骨格として、その他のキーテクノロジーと組み合わせて広範な実用化を狙っている。

もう1つ重要なのは、一橋大学のイノベーション研究センターと共同で、創生した技術を国際標準化して新たなマーケットを創出するという、社会科学的な研究を組み合わせているという点である。領域横断的な融合分野をシステム化し、産業構造に大きな変革をもたらすことを狙っている。同時に、そのコンソーシアムの中で、若手研究者、大学院生に新たな学術的、科学技術的挑戦を奨励する育成システムを構築している。

多分野協働・コンソーシアムの中心はもちろんラマン散乱を用いた光イメージング技術であるが、他のキーテクノロジーとの境界領域で「何を可視化すべきか」というターゲット物質を設定している。例えば、吸入麻酔薬、匂い分子、ステロイド、脂肪酸、蛍光性関連物質、外用薬剤など、様々なターゲット物質がある（図3-2-3）。

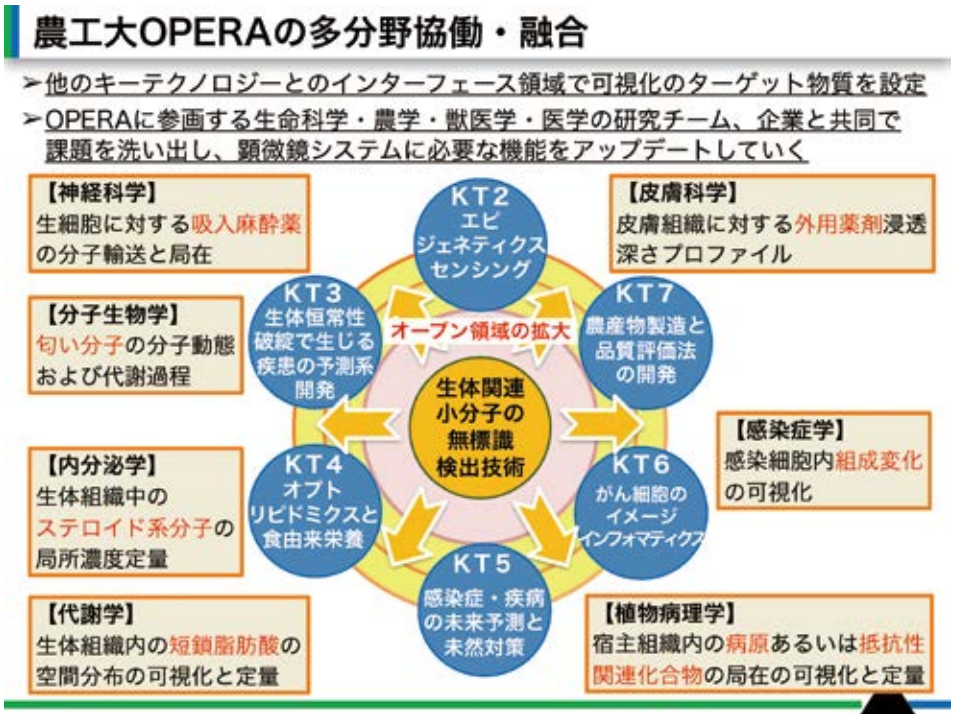


図3-2-3　　農工大OPERA他分野協働・融合

OPERAに参画する各研究チームは、企業と協働で何がターゲット物質として新たに設定し得るかというニーズ探索を徹底的に行う。そして、そのニーズにカスタマイズする形で光イメージングシステムに必要な機能をアップデートする、というフィードバックを行っている。

コンソーシアムには、神経科学、分子生物学、皮膚科学、感染症学、植物病理学、内分泌学、代謝学と、多数の学術分野が集結している。おのおのは1つの大きな分野を形成しているが、光計測技術がコア技術となることで、それらの分野統合・協働を促進するという狙いがある。これは、違う分野の知見を別の分野の新たな知見として組み合わせていく、この新たな組み合わせをイノベーションにしていく、そういう試みである。

各学術領域におけるユーザー目線ではこれまで計測しようと思わなかったものが、新しい技術によって計測対象となり得る、ということが探索されていく仕組みになっている。

具体例を示す。図3-2-4に示したのはマウスの腸間膜という組織で、左側の写真の黒い塊は脂肪の塊だ。これに鎮痛消炎剤サリチル酸メチルと、それを皮膚に吸収させるための経皮吸収促進剤との2つを混ぜて滴下する。そうすると、実は脂溶性薬剤と水溶性・親水性の経皮吸収剤とが、組織の中で二層分離するのである。このことを我々は世界で初めて画像化に成功した。ここでは、それぞれの成分の定量濃度によって疑似的に赤と緑に着色している。脂肪分にサリチル酸メチルが凝集し、経皮吸収促進剤は速やかに脂肪の塊の外側に排出されていくということが分かった。

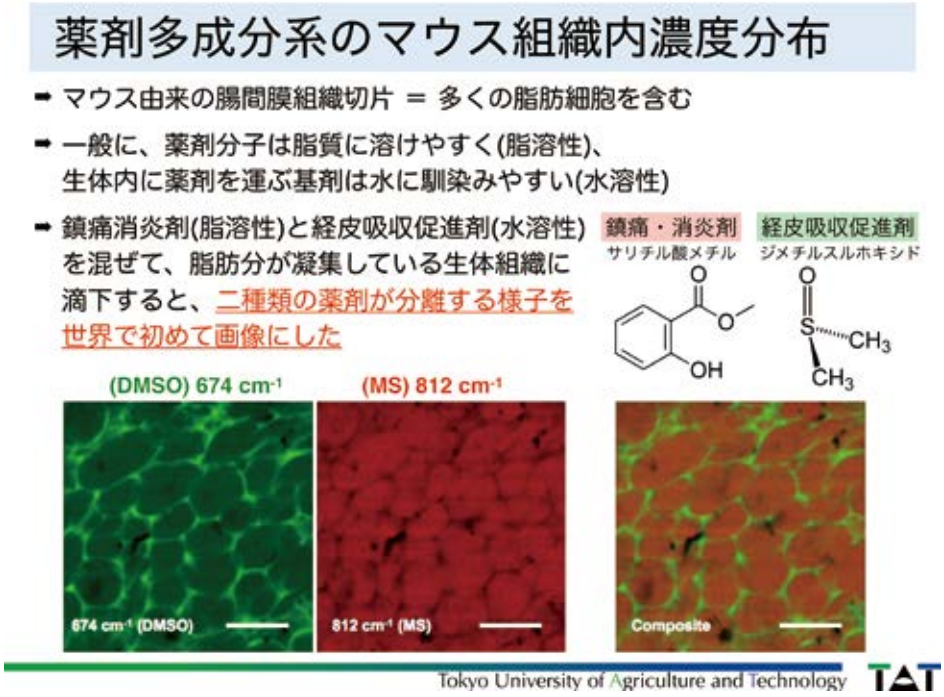


図3-2-4　　薬剤多成分系のマウス組織内濃度分布

これに加えて、無標識・非破壊・非接触計測という特徴を活かし、薬剤動態を時々刻々と追うことができる。時系列の画像が撮れるということだ。例として、ある化粧品メーカーと行った薬剤浸透イメージングについての共同研究の結果を示す（図3-2-5）。まず皮膚の表面に保湿成分の水溶液を滴下する。角質層の上に乗っている緑色に疑似的に着色されているのが保湿成分、薬効成分のある薬剤である。これが時間とともに角質の表面から角質層に入っていって、さらにその下の表皮の部分までは入っていないという様子が無標識・非破壊・非接触で、しかも動態として追えた。

最後に一橋大学と共同で進めている標準化およびマーケットの開拓について触れたい。一橋大学は医療機関や動物病院などを含め様々な分野の専門家に聞き取り調査を行い、何が見えるとどのような診断治療の方法につながるか、調査した。その結果、我々が持っているコア技術は、必ずしもそれぞれの専門家にとって身近なものではないということが分かった。現在は様々な学会で「こんなものが見える」「こんなものを見てはど

うか」というようなことを口コミで展開し、最終的にはデファクト標準化するという戦略を取っている。従って、開発済みの製品の標準化や、性能の標準化というのは実は後回しにしている。むしろ、ユーザービリティや、どんなものが使えるかというようなニーズ側の視点で標準化していくという戦略を取っている。

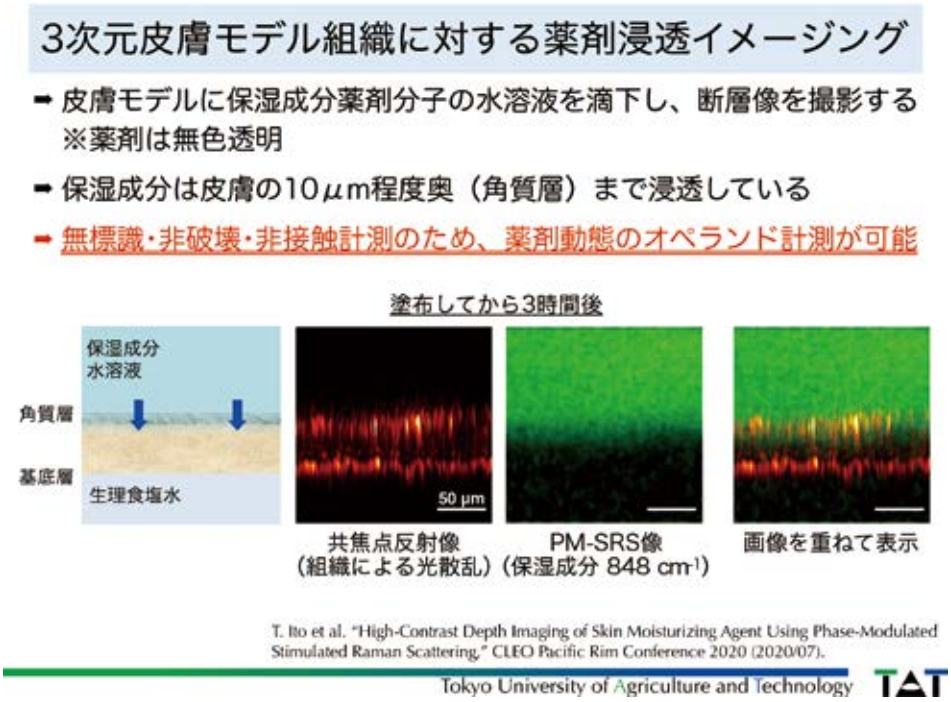


図 3-2-5　　3次元皮膚モデル組織に対する薬剤浸透イメージング

【質疑応答】

Q：ライフサイエンスへの展開では光の可能性はすごく大きいと思う。いわゆるin vivoとin vitroなどあるが、複雑な現象の解析にはin vivoでの観測では難しい部分があり、モデル環境でin vitroが重要だろうと考える。光には2光子や偏光、表面プラズモンなど様々なことが可能だと思うが、in vivoではなくin vitroの場合にはどのような新しい技術があるのか。

A：大変重要な指摘と思う。まず、in vivo、特に臨床の現場で治療などに使う際に一番問題になるのが光の透過性である。オペランドで放射光やX線が多用されるのは、この透過性に非常にメリットがあるということを反映している。レーザー光を用いる場合、内視鏡やカテーテルなどで体内に導入する必要があり、ここが治療上の問題となる。in vitroについては、創薬や化粧品などの分野に最初のニーズがある。例としては先ほどの皮膚モデル系を使った実験が挙げられる。創薬、あるいは予防診断技術の部分で大いに活用できそうである。 in vivo、in vitroの両方とも、目的によりまだまだやるべきことが沢山あると考えている。

Q：国際標準化戦略について、デファクト（事実上の）標準で行くのか、それともデジュール（国際標準化機関などで制定された）標準で行くのか。

A：一橋大学としてはデファクト一本に絞るという戦略をとっている。というのも、まだまだ、コアとなる技

術が粗削りであり、どこまで使い物になるか分からない状態だからである。5年、10年先に使えるかもしれない、という技術を市場に展開する初期段階に注力している。いきなりデジュールでいくと、使い物にならないということで他国の関連分野からはじかれるリスクがある。

C：VAMAS（バマス）というスキームがあるので利用を検討されると良い。このスキームは国際標準化の前の段階の研究段階で世界の各国との共同的なネットワークを使った試験研究を行える枠組みである。

Q：イノベーションには新しい組合せが非常に重要で、そのためには農工大の産学協創のようなシステムが必要だ、という理解でよいか。

A：大学のミッションとして先端研究・技術シーズを高めるということがあるのは間違いないが、それが必ずしもイノベーションに結びついていない、という問題意識がある。また、最先端技術をどのユーザーにどのニーズで使ってもらえるかという探索を、技術シーズの開発者自らがやらなければいけない、という問題意識が大学全体に存在している。そのため、今日紹介したようなシステムづくりをした。

　最先端技術を開発しているシーズの側からすると、あえてスペックを落としてでもニーズを満たすようにカスタマイズしなければならない、というジレンマに陥る。そのときには、一方ではチャンピオンデータのような尖った技術開発をするのと同時に、常にマーケットに向けたカスタマイズということを意識しないといけない。そこの部分を組織的に行う取り組みが必須だという感触を持っている。

Q：スペックを落とす、落とさない、という話では、最先端の研究者は世界トップを目指すのが最優先の目標、というところがあり、評価する側としても世界最高スペックのものが出ると評価しやすいと思う。しかし、それだけではなく評価基準としても別のスケールを用意するという考えか。

A：その通りである。私のCRESTで世界最先端技術の追求をしていたところ、「先端計測」プログラムでその鼻をへし折られた。見たいものが見えなければ、どんなに高いスペックでも有効に使い切ることができないので、社会実装の観点からは意味がないのだという位にまで私の心に響いた。最先端のチャンピオンデータを持っているという自負はあるが、それをさらに生かすためにはもう1つの評価軸を一人の研究者の中にも持たなければならない。私は、そこから最先端技術の開発とニーズ志向のカスタマイズとの両方を並行して進めて、OPERAの統括に至った。

3.3 SPMによるオペランドナノ計測の紹介、および ニーズにどう応えるか

藤田 大介（NIMS）

この講演では、最初にオペランドナノ計測の先駆け的な位置づけの研究を1つ紹介し、それからニーズへの対応ということで2つの事例を紹介したいと考えている。1つ目は全固体リチウムイオン電池の計測事例、2つ目は光を当てながら計測する次世代太陽電池の事例で、それらの紹介の後に、最後に今後の展望とまとめを述べる。

2001年から2004年まで、科学技術振興調整費先導的研究という事業が行われ、そこで「アクティブ・ナノ計測基盤技術の確立」というタイトルのプロジェクトがあった。ここで目指したものは、測定する場に対して、アクティブ操作により環境を制御しながら高精度なナノ計測を行って、材料の多次元的な情報を時間分解で収集する手法の開発である。この手法のことを、当時は「アクティブ・ナノ計測」と名付けたが、これは現在のオペランド計測とよく似た発想であり、この新しい概念の計測技術の開発というのを20年ほど前に遂行していたのである。

この試みは、我々にとって興味がある機能や物性が発現する環境場を作り上げて、そこで計測を行おうとしたものである。色々な種類の場がある中でも、20年前に我々が特に狙っていたのが極限的な環境であった。もちろん、色々な光の照射場や、電子ビーム、イオン、それから応力などといった通常の場も作ったが、それらが複合された極限環境下でのナノ計測、それで機能と物性を明らかにしたいというのが目的であった。

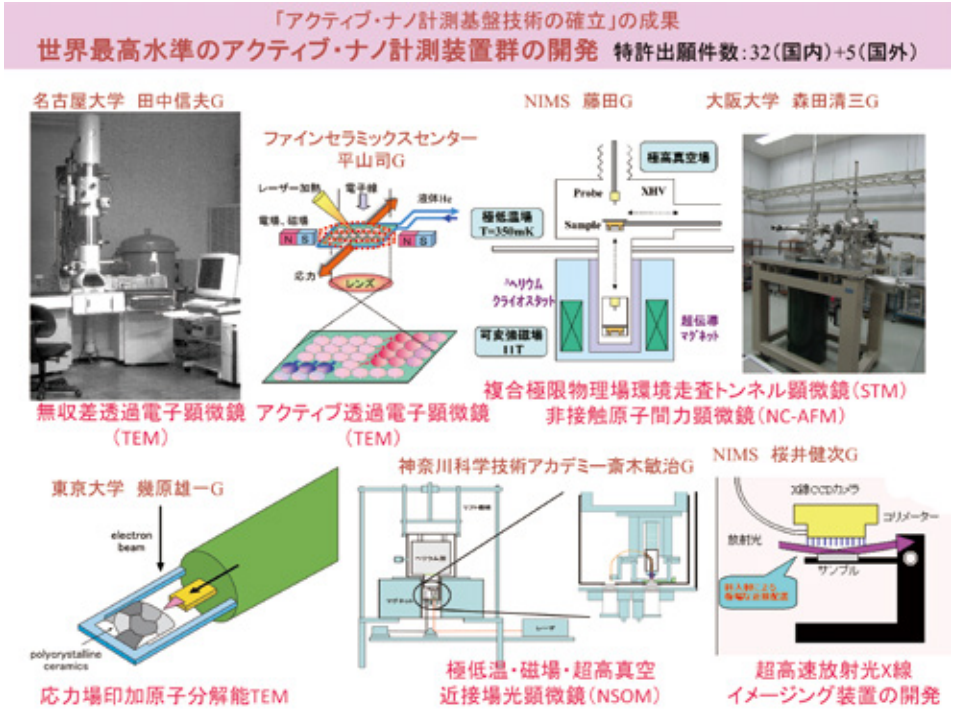


図3-3-1　「アクティブナノ計測」の成果例

当時の成果を１枚にまとめたものが図3-3-1である。今から20年ほど前のものだが、名古屋大学の田中信夫グループの収差補正電子顕微鏡は、おそらく日本初の収差補正電子顕微鏡であり、このプロジェクトでその開発、導入に成功した。また、東大の幾原雄一グループによる応力場を材料に与えながらの原子分解能電子顕微鏡観察、我々のグループによる極低温強磁場、極高真空といった複合極限場環境下での原子分解能走査トンネル顕微鏡、阪大の森田清三グループの非接触原子間力顕微鏡のほか、光を使った顕微鏡、放射光を使った顕微鏡なども含まれており、当時はオペランド計測という言葉はなかったものの、さまざまな技術開発をよく似た発想で進めていたということがわかる。こういったさまざまな場を制御しながら計測するということと、今日の主題であるオペランド計測というのは非常によくマッチしていたと考えている。

今から十数年ほど前から環境エネルギーに対するニーズが高まってきており、我々もエネルギーデバイスに対する計測技術を開発しようということで、特に電池、さらに電池の中でも全固体のリチウムイオンバッテリーのオペランド計測にターゲットを定めた。特に、電池なので、内部の界面の中での実際の電位がどう動いているかを、充放電プロセスの中で観察するための開発を進めてきた。

１つ目の話題は、全固体リチウムバッテリーの内部、断面を切り出してオペランドでナノスケールの電位を計測しようというものである。そこに使ったのは走査型プローブ顕微鏡の中の１つであるケルビンプローブフォース顕微鏡（KPFM）で、最近は動作中の電池の内部を観測するという論文をいくつか投稿している。

なぜ電池の観測をやらなければいけないのか、その理由は以下の通りである。世界のEV（電気自動車）のマーケット拡大は指数関数的で、急激に伸びてきている。その伸びの半分ぐらいは中国によるもので、次にヨーロッパ、それからアメリカと続く。日本のEVに関するマーケットサイズというのは、その他の国々に含まれるぐらい小さなものになっている。つまり、それだけ世界のEVマーケットは大きいということになる。

その中で一番重要なパーツが電池である。電池の開発というのは非常に重要で、トヨタが３年前に自社のEV戦略として掲げたのが、電池を全固体化するということであった。車載電池の全固体化にはいくつもの利点があるが、一番大きな点は、電解質が有機液体で作られている既存のリチウムイオンバッテリーはある程度の危険性がある、ということである。十数年前まではコンピュータで使われていた電池の液漏れ事故などがあったが、有機電解液の可燃性のために安全性の問題があった。電池を全固体化できると高密度化も期待できるし、さらに重要なのは劣化が非常に少ないため、長寿命化も期待できるということである。

我々は、特に全固体のリチウムイオンバッテリーの計測をオペランドで行おうとしたが、そのためには色々な手法が考えられた。我々は界面を見ようと思っているが、それに限ってもさまざまな手法がある。例えば元素、リチウムそのものを見ようとする場合には、走査型TOF-SIMS（飛行時間型二次イオン質量分析）イメージングを使ってリチウム自体の動きを見ていくこともできるし、リチウムのオージェ電子ピークを観測した走査型オージェ電子顕微鏡を使ってリチウムの動きを追うこともできる。それから、X線光電分光やラマン顕微鏡、あるいは、ヘリウムイオン顕微鏡のような新しい顕微鏡も使うことができる。そうしたさまざまな手法の中で、我々が最も成功したのが電位を計測するためのケルビンプローブフォース顕微鏡であった。以下では、その結果について説明する。

ケルビンプローブフォース顕微鏡は、探針と表面との間の静電気力を検出する顕微鏡であり、接触電位差（Contact Potential Difference、CPD）をマッピングできる。CPDは表面の仕事関数プラス実際の内部電位、その両方を足し合わせたものが測定される。我々が測ろうとしているのは内部電位である。

我々が自作している装置では、FPGA（フィールドプログラマブルゲートアレイ）を利用してKPFMの制御システムを開発しており、これは静電気力の勾配の検出をするものである。図3-3-2に示すのはグラフェンの画像で、グラフェンの単層、２層、３層、で、それぞれそれ仕事関数が異なるため、このようにCPD（電位像）

としてきれいに可視化できる。この２層部分と３層部分の間の境界のラインプロファイルを取ると、右下グラフが実測したものだが、７ナノメートル程度の空間分解能で電位の計測ができていることがわかる。この技術を利用すると、実際に全固体のリチウムバッテリーを充放電させながら、例えばリチウムイオンの出入りに応じた正極部分の電位変化というものを追うことができる。

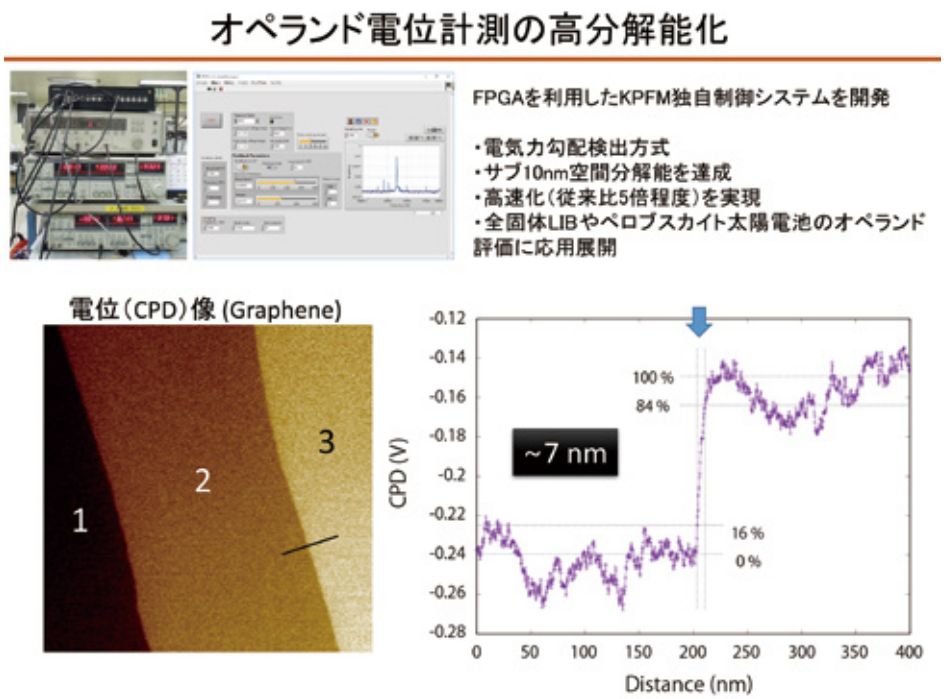


図3-3-2　　自作KPFM制御系でのグラフェンの電位（CPD）計測

電池の測定事例を紹介する前に重要な前処理技術について説明する。全ての測定とサンプルの調整は不活性ガスであるアルゴンガス雰囲気中、もしくは真空中でやる必要がある。サンプル内部を見たいので、まず電池を切り出す必要がある。電池の切り出し作業はアルゴン雰囲気中で行い、断面の研磨には電子顕微鏡の試料調整で用いられるクロスセクションポリシャー（CP）を使ってアルゴンイオンによるエッチングを行い、鏡面断面をつくり出す。さらに、SPM（走査型プローブ顕微鏡）測定自体もアルゴン雰囲気中のグローブボックス中で行う。

測定全体をまとめたのが図3-3-3である。大気非暴露環境で切断、断面出しを行い、グローブボックス中で充放電させながら計測する。左下図はTOF-SIMS計測の結果であるが、全く同じ試料での実験をTOF-SIMSでも行っていて、こちらでは実際に充放電しながらリチウムイオンが出入りするところを可視化できる。

今日、紹介したいのは右図のケルビンプローブフォース顕微鏡の結果である。使った全固体電池の正極の部分は複合正極と呼ばれ、活物質と集電体、固体電解質が複合材料として形成されている。その部分の充電前、充電後の電位分布、さらにサイクリックボルタメトリーを行いながら、電位を計測することができる。正極の中での各活物質、固体電解質、集電体のパラジウム、そういった部位の電位が、電圧をかけるとどう変わるか、をナノスケールで可視化できる。このような計測結果が製品開発にフィードバックされて、性能の向

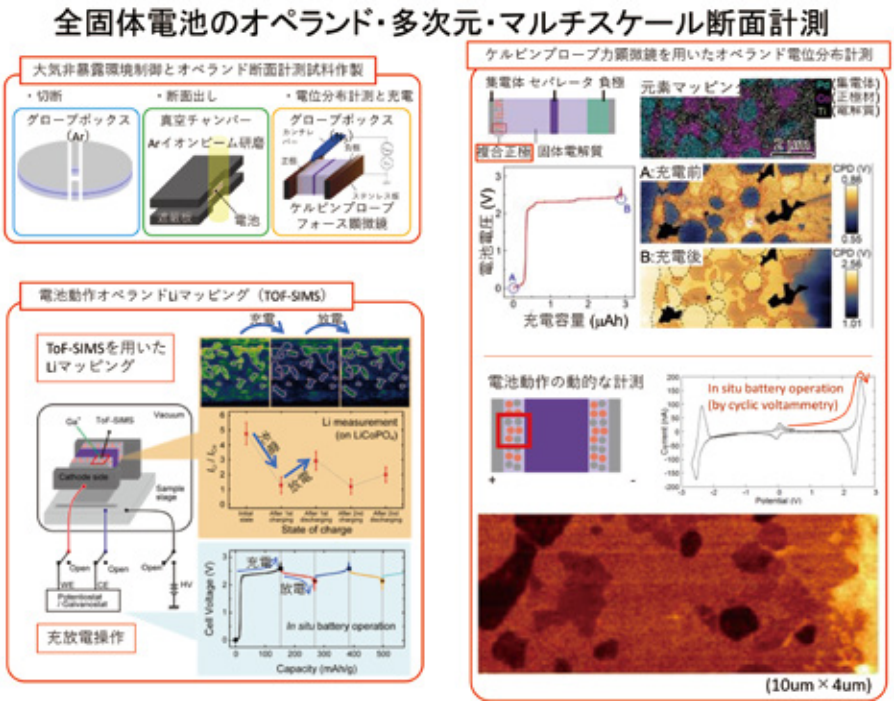


図3-3-3　全固体電池のオペランド計測

上に結びつくだろうと考える。

最後に、光照射下での次世代太陽電池のオペランドSPMの話を簡単に紹介する。我々は、NIMS（物質・材料研究機構）で開発したペロブスカイトの太陽電池や多重量子井戸を使った次世代型太陽電池などの断面に光を当てながら、つまり発電させながら、ケルビンプローブフォース顕微鏡で電位を可視化するという成果もあげている。

断面出しについては、試料がウェハの上に形成されているため、基板のへき開を使って原子レベルで平坦な面がつくり出せる。光を当てる工夫が必要だが、断面を出した後で横からレーザーで光を入れてあげて発電させる方法をとった。発電させながらセル断面内で電位の計測を行うというものである。

1つだけ論文の紹介をすると、NIMSで開発された変換効率20%台と高性能のペロブスカイト太陽電池に関する結果で、2種類の異なったデザインのペロブスカイト太陽電池を作成し、実際に光を当てながらどの部位で電位が変わるかを観察したものである。作り方、すなわち、デザインによってどの部位で電荷が発生・分離されているかを可視化することができている。今までは、どこの部位で実際に電荷が分離しているか、といった点はよく分からなかったが、この方法を使えば実際の発電過程でどこの部位で電位が変化しているかが見える。これも、次世代太陽電池の創製プロセスにフィードバックできるということになる。

以上をまとめるとともに、今後の展望を述べる。例えば、全固体電池に対してオペランド計測を行えば、ナノメートルスケールの分解能でマルチスケールの計測ができ、なおかつ同時にいろんな物理量の計測もできるため、実際に得られるのはビッグデータとなる（図3-3-4）。ギガバイトクラスから将来的にはテラバイトクラスまでいくだろうと考えている。これにインフォマティクスを応用すれば、ビッグデータから埋もれた情報、人間の力では見つけ出せないような埋もれた情報が抽出できると期待している。なおかつ多次元のデータセットがあることから、この中から特徴量の抽出をすると、実際にデバイスの性能を決めているメカニズムとその位

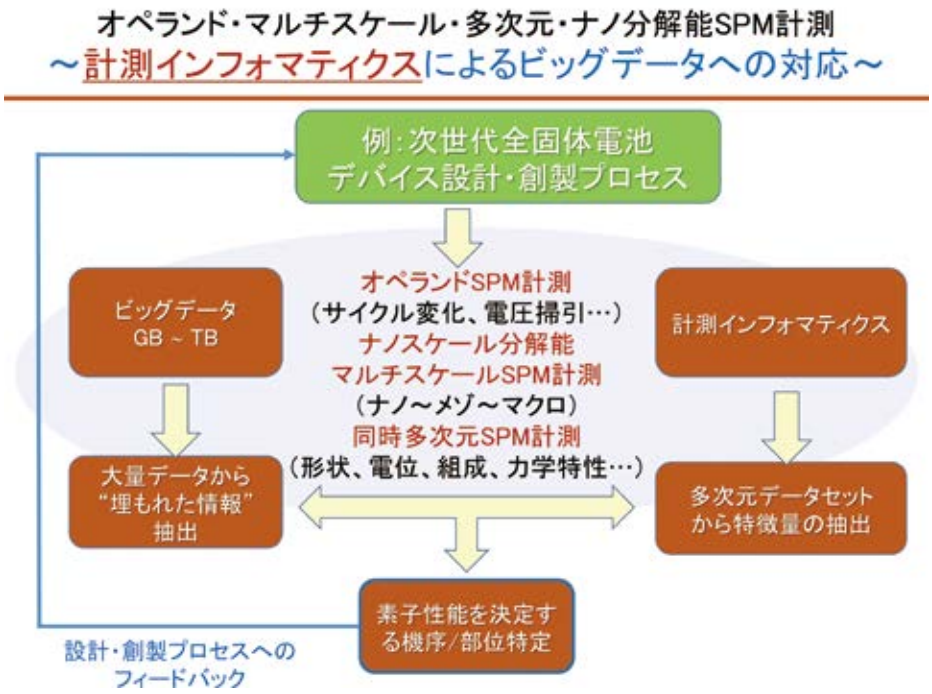


図 3-3-4　　計測インフォマティクスによるビッグデータへの対応

置、部位が特定できる可能性がある。これができると、まさに設計・デザインと、創製のプロセスへのフィードバックが容易になるだろうと期待する。

オペランドナノSPMの利点は、材料素子の特に界面での機能メカニズムを可視化できる点にある。そのため、次世代デバイスのイノベーションのキーテクノロジーだと考える。また、これはビッグデータをどんどん生み出す計測技術でもあって、インフォマティクスを活用できる余地がある。なおかつ、デジタルトランスフォーメーション（DX）という概念も非常に重要で、すでにクライオ電子顕微鏡などでも実用化されたロボット化技術も非常に重要である。加えて、リモート、遠隔操作、こういったものも組み合わせていくと、まさに設計・創製プロセスへのフィードバック自体をハイスループットで行える、効率化できると考えており、オペランド科学と言えるような大きな領域までの発展が期待できる。

【質疑応答】

Q：SPMと電子顕微鏡の組み合わせもやっているのか。

A：電子顕微鏡とSPMをもちろん相補的に使えるし、SPMと他の計測、例えば中性子や放射光などとも組み合わせができる。また、光学顕微鏡やラマン顕微鏡などとも相補的に組み合わせることで、ナノメートルからミリメートルまでカバーできるような顕微鏡ができると考えている。

Q：電池の内部のポテンシャルをケルビンプローブフォース顕微鏡でみているが、どういう情報がどういうふうに出てくるのか。

A：活物質、固体電解質、集電体が、充放電中に電位が変わるかがわかる。電位というのはリチウムイオンの出入りを示しているので、リチウムイオンがどう出入りしているかというのが見える。活物質の中でもちゃんと機能している部分もあれば、反応が遅い部分もあるが、それらがきちんと区別できるし、界

面の電気二重層の大きさ、幅、などの評価にも使える。さらにケルビンプローブは電位を見ているが、もう1つ別のプローブ顕微鏡を使えば界面抵抗の計測もできる。いくつかのプローブ顕微鏡を組み合わせれば、界面抵抗も含めたマッピングが可能になる。

Q：最後のところでロボット化とか遠隔化、といった自動化の話が出たが、これは、サンプルを切り出すところが一番難しいのではないか。そういうサンプルの準備のところまで自動化は可能なのか。

A：その通りである。切断などのサンプルの調整が肝になる。一番手間がかかる行程がCPで鏡面断面を作るところだが、ロボット化、遠隔操作するなら、これも全部含めてやったほうが良い。そのようにしてハイスループット化しなければいけないと考えている。

4 ｜ セッション3　計測サービス企業

4.1 量子ビームオペランド計測のニーズとシーズをどうつなぐか

今井 英人（日産アーク）

計測企業の立場から講演したい。オペランド科学への期待として、まずは産業界の視点で、オペランド計測の意義と取り組みを説明する。ポイントは、バリューチェーンに沿った研究開発フェーズがあり、それによってオペランド計測への関心事と期待が異なっている点である。特に弊社で扱っているリチウムイオン二次電池あるいは燃料電池を例に、この点について具体的な説明をしていく。次に、弊社で行っている量子ビームオペランド計測として、モデル系あるいはリアル系を中心に扱った対極の例を紹介する。産業界の最終的出口はやはりリアルな複雑系であるので、それに向けたオペランド計測アプローチについても紹介する。最後に、量子ビームオペランド計測の課題と今後への期待として、高度なオペランド計測とシミュレーションの融合、産業競争力の強化に必要な産業界のコミットメントについて述べる。

弊社では、ラボの分析に加えて、SPring-8やJ-PARC、京コンピュータなどを使った高度な先端解析にも取り組んでいる。自動車会社からスピンアウトした分析会社であるため、素材だけでなく、これを組み上げたエンジンやバッテリー、さらにそれらが組み上がった車自体まで、図4-1-1に示すような様々な階層の解析対象がある。最近の自動車業界の関心事が知能化、電動化、軽量化と言われる中、主にオペランド科学に関連しているのは電動化であり、リチウムイオン電池、燃料電池や新しいモーターなどが対象である。また軽量化という観点では、タフポリマーやマルチマテリアルなどの複雑系材料もオペランド計測の対象として取り扱っている。

図4-1-1　　クルマの全てを解き明かす材料分析

こうした複雑なデバイスの中で生じる複雑な現象の解析を行っていく中で、通常のラボの分析装置ではやはり限界があるため、放射光や中性子、ナノスケールのプローブとしての環境制御型SPMやクライオ電顕、ラマン分光や赤外振動分光などの手法を用いた様々なオペランド計測を行っている。また、得られた計測結果と、大規模コンピュータを使ったシミュレーション、インフォマティクスを併せることで、産業界のニーズに応えている。最近では、研究開発部門だけではなく、生産技術や市場品質に対応した部門でも、このような高度解析技術は活用され始めている。

図4-1-2は製造業における製品開発プロセスである。まず、原理発明を行う研究フェーズであり、そこで「すばらしいものだ」と分かると次は材料最適化のための先行開発である。ここでOKとなると、実際にデバイスに組み込んで製品に向けた動き、すなわちデバイスの設計・最適化に進む。デバイス構造が決定すると、製品化と安全・信頼性の確認を進める量産技術のフェーズに入り、マーケットに出ていった後は品質管理、不具合対応が出てくる。この中で、材料最適化、デバイス最適化には非常に膨大な試行錯誤による検証が必要であり、ここにオペランド計測を使いながら効率的に進めていくニーズがある。

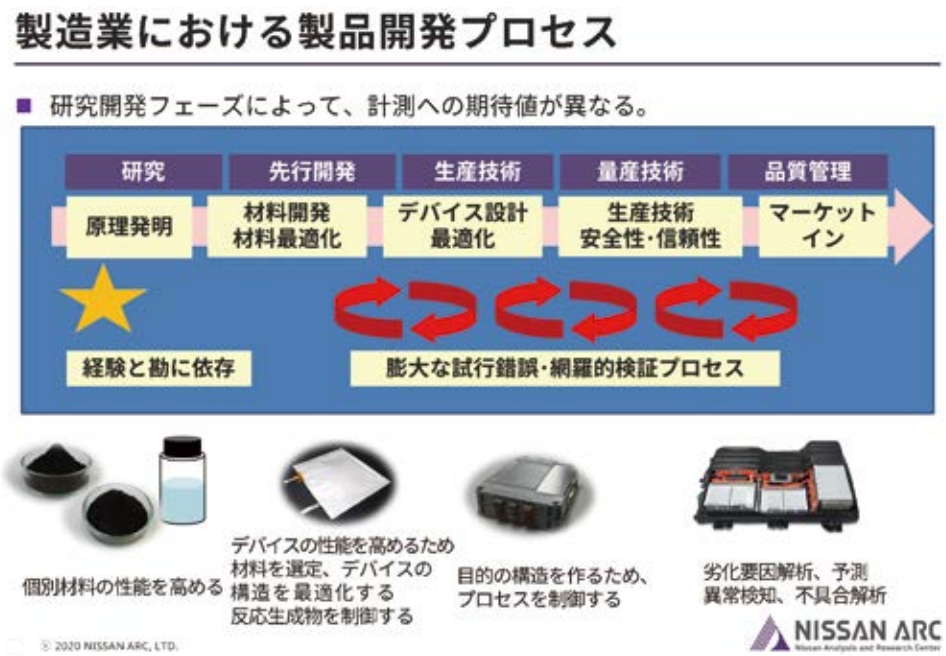


図4-1-2　　製造業における製品開発プロセス

リチウムイオン二次電池を例にとると、まず優れた性能を持つ個別材料の開発が行われ、ここでは材料そのものの性能を高めるためのオペランド計測が必要になる。材料が出来上がると、今度は電極や電池の構造にした上で性能を最大化するような研究開発が進められ、そこでは、デバイスに組み込まれ、デバイスの動作条件下における各材料の機能・性能発現を見るオペランド計測が重要となる。そして、目的の構造を安定的に作り上げていくための研究に進み、最適化されたデバイス構造を作る生産プロセスの課題を可視化するオペランド計測のニーズもある。最終的な製品では、構成デバイスにおける劣化プロセスや要因の解析、異常の検知や不具合解析という品質管理フェーズのニーズに応えるオペランド計測もある。

研究から品質管理までのフェーズによって、計測において扱う情報の量と種類が大きく変化する。研究のフェーズでは材料を対象とするので、その構造と機能といった特性データを扱うのに対し、次のフェーズではデバイスの構造と機能も見ながら材料特性も扱うので、情報の量と種類が増えてくる。さらに生産・量産フェーズでは、そこに生産プロセスの情報が加わり、市場化後にはお客様による様々な動作モードに合わせてどのように変化していくのかという市場データも扱う。つまり、下流に向かうに従って扱う情報量が増えてきて、そのための計測技術や関連する学術領域も異なる。

ここでは材料／デバイスの階層的なオペランド解析が必要な例として、リチウムイオン電池の電極構造を示す。リチウムイオン電池では、リチウムイオンが活物質から出たり入ったりすることが基本原理であるが、実際の電池では活物質だけ動作するのではなく、電極には電気伝導性を保つために導電性の助剤が入っていたり、それを固定するためのバインダーや電解質が入っていたりする。こうした複雑な構造体の中で、それぞれの材料がどういう役割をしているのか、活物質の機能を最大化するためにどう配置されたらいいのか、といったことが問題になってくる。したがって、個々の材料を見ることはもちろん重要であるが、電池として性能を上げるために、全体の状態を把握しながら個別に見ていくことが必要になる。半導体デバイスとは違い、電池の場合にはこのような非常に不均一な構造を持っているので、こうした不均一性の中で見たい情報をオペランド計測していくことが求められており、その意味で非常にハードルの高い課題と考えている。

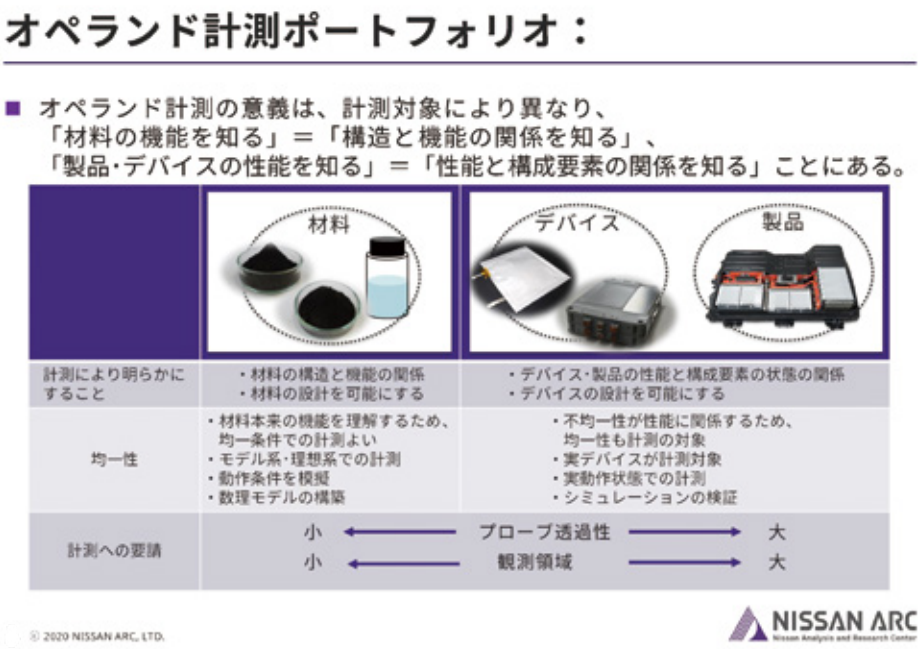


図4-1-3　　オペランド計測ポートフォリオ

では次に、これらの課題に対するアプローチを紹介する。図4-1-3は我々のオペランド計測ポートフォリオである。先ほど説明したように、材料とデバイス、製品によってそれぞれ計測の対象が異なる。材料の場合は主にその材料の本質的な特性を扱うので、均一条件下でモデル系・理想系の性能が大事であり、それを取得できるオペランド計測が求められ、計測側に有利なセルを利用する。一方、デバイスと製品では、ありのまま

の性能が大事であるため、計測条件としては多少不利になったとしても、真の作動状態を維持しながらオペランド計測する。

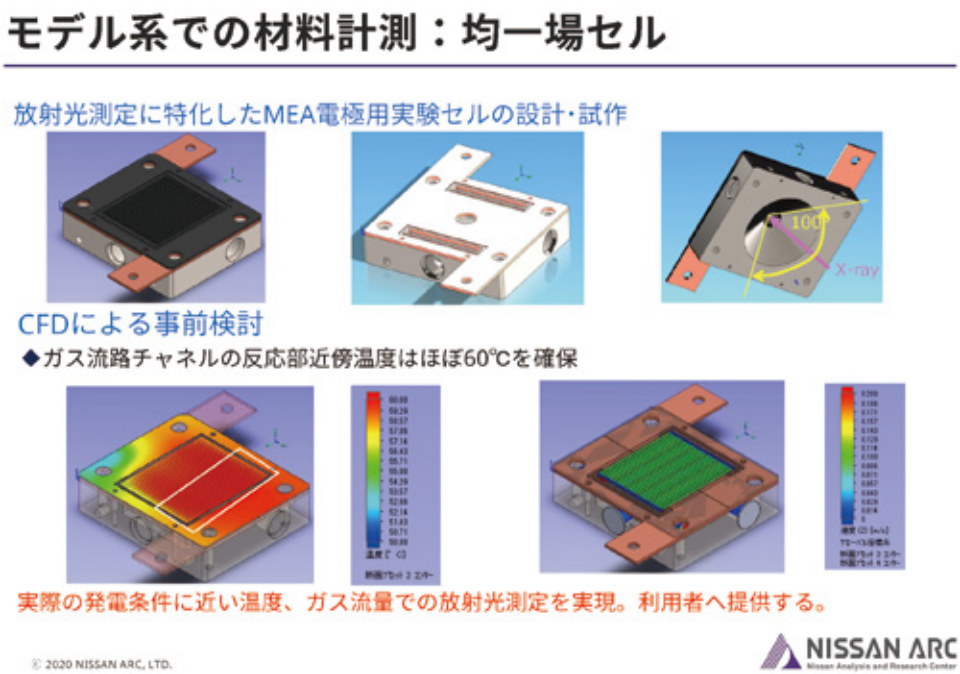


図 4-1-4　　均一場セルを用いたモデル系での材料計測

材料に対するモデル系での計測の例として、燃料電池の材料評価に用いる条件を均一に揃えるために使っているセル、いわゆる均一場セルの例を図 4-1-4 に示す。燃料電池の一部を模擬したものの、発電時には発熱により温度の分布が生じてしまうという問題があったので、それを解消するためにガス流路などを工夫して均一の温度で反応が起こるように開発したセルもある。これが利用者に提供され、様々な複雑現象の解析を目的としたオペランド計測が行われている。重要なのは、このようなセル開発の取り組みが産業界共同で進められ、同じ条件のセルを用い、各社横並びで評価が行われている点である。

次に製品レベルでのオペランド解析の事例を紹介する。市販の実用電池、例えばリチウムイオン電池では、ステンレス（SUS）製の筐体の中に、アルミニウム集電箔の両側に合剤を貼り付けた電極シートが円筒状に巻かれた状態で入っており、それを電池の状態のまま非破壊で解析したいというニーズもある。 SPring-8 の高エネルギーＸ線は、電池の SUS 製外装缶を透過することが可能であり、その侵入深さに応じて回折ピークを分離して取得するという非破壊の内部解析の技術が、下流側のニーズに応えるオペランド計測に応用されている。また、リチウムイオン電池で避けられないサイクル劣化の要因を観測したいというニーズに応えるため、共焦点Ｘ線回折の利用も試みている。ここでは、20 マイクロメートル程度に限定した共焦点領域からのブラッグピークを観測することで、空間的に分解されたＸ線回折パターンが得られる。これにより、リチウムイオン挿入・脱離で変化する活物質の格子定数を充放電状態で可視化した結果、円筒型電池の内側から外側まで任意の場所における電極反応の状態が明らかになった。従来からの解体分析による間接的評価から電池内反

応の空間不均一性はよく知られていたが、劣化過程を電池全体の平均情報でなく、電極における個々の場所からの情報として取得できたことは非常に重要である。

実際、電池内では多くの反応分布が生じているものの、その要因は多種多様である。例えば、活物質の割れが進行したり、活物質表面に電気的な絶縁層が形成されたり、電解液の分解により被膜（固体-電解質界面層（SEI））ができたりしたことが原因で抵抗が上昇し、反応分布が生じることがある。これらは現象の一面を切り取っているに過ぎず、その要因を分析するのは実はそう簡単ではない。オペランド計測による要因解析は非常に複雑で目下の課題である。

生産・品質管理を含めた我々の電池解析には、非常に多数のメニューがある。複雑な現象をよりスマートに理解するため、オペランド計測に様々なシミュレーション技術をうまく組み合わせ、多種多様な情報を取得できるようにすることが我々の挑戦の１つである。もう１つの挑戦は、既存の計測技術を改善してオペランド計測に応用することである。ここではクライオ電子顕微鏡の例を示す。通常の電子顕微鏡で燃料電池の触媒層を観察すると、高真空下で乾燥試料を対象とするため、触媒層中のアイオノマー（イオン性高分子凝集体）が収縮した状態で像が得られる。しかし、加湿による実作動下では、水によりアイオノマーは膨潤しているので、真空中で観察した構造では、正しく性能を理解することができない。加湿環境下でアイオノマーが膨潤した状態を液体エタンの温度まで急激に凍結（クエンチ）してクライオ電子顕微鏡で観察すると全く違った像になる。このようなオペランド計測で得られた触媒層の構造は、層内の酸素透過率やプロトン伝導性などに大きく影響を及ぼすので、シミュレーション技術を正しく組み合わせるという観点でも非常に重要である。オペランド計測自体の強化が不可欠であることを示す例である。

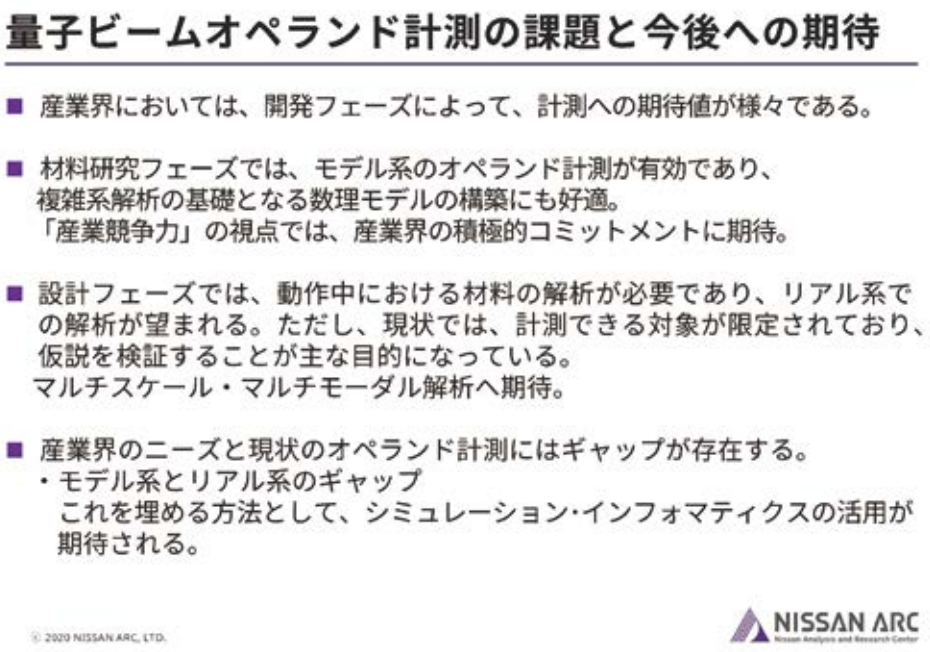


図 4-1-5　　量子ビームオペランド計測の課題と今後への期待

量子ビームオペランド計測の課題と今後への期待を図4-1-5にまとめる。まず、産業界においては、製品開発に至るまでのプロセスによって計測技術への期待は非常に様々である。また、材料の研究フェーズでは、モデル系のオペランド計測が非常に有効であり、複雑系解析の基礎となる数理モデルの構築にも好適と考えられる。ただし、均一場セルのようなモデル系の構築においては、産業競争力という視点、産業出口との整合性という観点で産業界からの積極的コミットメントが必要である。さらに、設計・最適化のフェーズでは動作中における材料解析、リアル系の解析が大事である。現状では計測対象が限定されており、一面を切り取っているに過ぎないので、多様な要因を解析するためにマルチスケールあるいはマルチモーダルの解析が期待される。この意味で、産業界ニーズと現状のオペランド計測の間にはギャップが存在している。リアル系とモデル系のギャップを埋めるために、シミュレーションやインフォマティクスの活用が必要である。

【質疑応答】

Q：SPring-8を使った電池解析における時間スケールはどのくらいか。あらかじめ得たシミュレーションの結果と得られた測定値はその時間スケールで合致しているのか。

A：対象のリチウムイオン電池は実用電池なので、1時間で充電といったスケールである。したがって、観測の時間スケールもその程度である。一方、シミュレーションに必要な多くのパラメータのうちオペランド計測で得られるものは1つ、2つだけで、これ以外のものは他から得たパラメータを入力しシミュレーションしている。

Q：リアル系とモデル系のギャップを埋めるのにシミュレーションやインフォマティクスが必要だというが、リアル系、つまり実験でシミュレーションモデルを改良するぐらい十分なデータがとれるのか。問題にもよると思うが、全般的にどうか。

A：現状のオペランド計測は、やはり仮説検証型で進めることが多いので、1つの仮説に沿ってデータを取得する。その意味では圧倒的にデータ不足である。したがって、予想される様々な素材や構造に関する情報をもっと増やしていく、つなげていく必要がある。それが次世代のオペランド科学と思っている。

Q：円筒型電池そのものを見るのはやはり難しく、モデル系を考えないといけないのか。

A：現状では計測技術に様々な制約があって、電池をそのまま見ようとすると、やはり透過能力が必要になる。 SEIを見るための光電子分光分析など、透過能力を活かした計測ができない場合には確かにモデル系を作る必要がある。ただし、モデル系とリアル系をどうつないでいくのかが大事になる。 SEIの例で言うと、マルチモーダルで計測していく中で、光電子分光分析で得られた情報が透過能力の高いプローブによる他の計測にも含まれている可能性があり、それを検出しながら全体の情報を拾えないかと考えている。

Q：計測ごとに見えるものが変わってくるから多種多様な技術が必要だという点について、複数の装置を1セットにできると、より理解が深まる可能性があるのか。

A：そのとおりである。複合計測への期待は大きい。例えば、触媒粒子の大きさが変わっていく過程はX線回折でもX線小角散乱でも計測でき、これらの複数計測からの情報を組み合わせることで解釈の度合いが格段に上がってくると考えられる。

4.2 X線計測機器メーカーの技術シーズと計測の進化への期待

伊藤 和輝（リガク）

まず構造スケールと観測・観察手段について簡単に紹介し、最近開発したX線回折・散乱データの実空間モデルの推定について述べる。その後、実験室系のX線分析装置で行われているオペランド計測の事例を3つ紹介する。

X線分析装置はオングストローム（0.1ナノメートル）から数十マイクロメートルまで、原子・分子、結晶格子、積層ラメラ、球晶、繊維・樹脂などのマクロな構造まで測定できる。原子・分子の観察には広角X線散乱（XRD）が用いられ、ナノからメゾスコピック構造領域は小角散乱（SAXS）という手法で観察されることが多い。それ以上の大きな構造では極小角散乱（USAXS）や、サブ・マイクロメートルの構造スケールからはX線顕微鏡も実験室で使用できる。これらの手法を組み合わせることにより、幅広いスケールの構造観察が可能となる。ただし、1マイクロメートル以下では逆空間、いわゆる回折や散乱という手法を用いて観察しているため、1マイクロメートル以上のイメージングとどのように観察結果を比較・対照するかが大きな課題となっている。

この構造スケールに時間のスケールを加えると、時間と構造スケールの関係性は直線となる（図4-2-1）。小さいものは速く動き、大きいものはゆっくり動く。また、これまでに議論されてきた秒から分などの時間スケールよりさらに遅い、日や年といった遅いダイナミクスも存在すると考えられている。例えば金属組織の時効過程や食品の発酵過程などの遅いプロセスでは「スローオペランド計測」と呼べるニーズもある。これらの構造の階層間の関係性理解は非常に重要である。

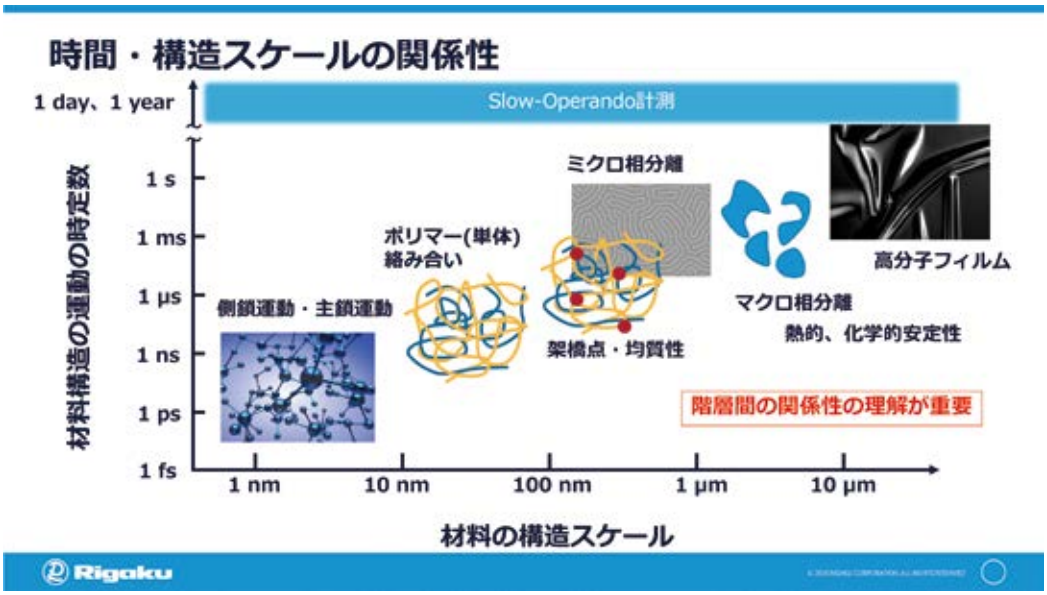


図4-2-1　　時間スケールと構造スケールの関係性

一般的には、X線回折や散乱で得られるデータは散乱強度分布である。しかし、実際に欲しい情報は実空間の構造情報である電子密度分布である。散乱強度分布は逆空間の計測値であり、電子密度分布を計測値から一足飛びには導出できない。これが回折法や散乱法の「位相問題」と呼ばれる問題である。解決手段の1つとして、SACLA、SPring-8他のコヒーレント光を用いたコヒーレントX線回折イメージング法があるが、一般的にはコヒーレント光は実験室では使えないため、位相問題は常に内在している。

この問題の解決に向け、弊社ではX線回折・散乱データから実空間構造モデルの推定手法であるリバースモンテカルロ（RMC）法を用いて、不均質な構造の「似顔絵」作りに挑んでいる。まず、実空間にて初期構造モデルを作り、その構造モデルから計算された散乱強度を、実際に測定された散乱強度と比較しながら、その差を小さくするように構造モデルを修正し、構造推定を行う。試行錯誤の手法ではあるが、未知変数が条件数より大きい場合にも適用でき、解の探索空間が広く、大域的極小解を得やすい、という特徴を持つ。

一例として、中にナノスケールの空孔があるような材料の可視化に応用したケースを紹介する。使用したシリカエアロゲルは無色透明な材料だが、中にはナノスケールの空孔があり、その空孔に様々なものが捕獲される。宇宙空間からちりを持ち帰るなどのミッションにもエアロゲルが使われている。実際に得られた構造モデルは3次元構造であり、これを初期構造として物性シミュレーションなどを行うことが可能となる。本例では、一辺0.3マイクロメートルの立方体、粒子数約12万個のRMC計算をデスクトップPCにて実施した。

得られた構造モデルを45ナノメートル幅でスライス、100ナノメートル角の画像を切り出し、TEM（透過電子顕微鏡）の写真と直接比較した。図4-2-2のように、右のTEM像と空孔の空き具合や複雑性、連結性・ネットワーク性が非常によく似ていることが分かる。このように得られた構造モデルと実空間観察像において、不均一性や連結性・ネットワーク性の構造特徴の定性的な議論が可能なことがわかった。ただし、これら2つの異なる手法で得られた同質データを、観測データや解析データと相互比較できるような仕掛けが必要である。

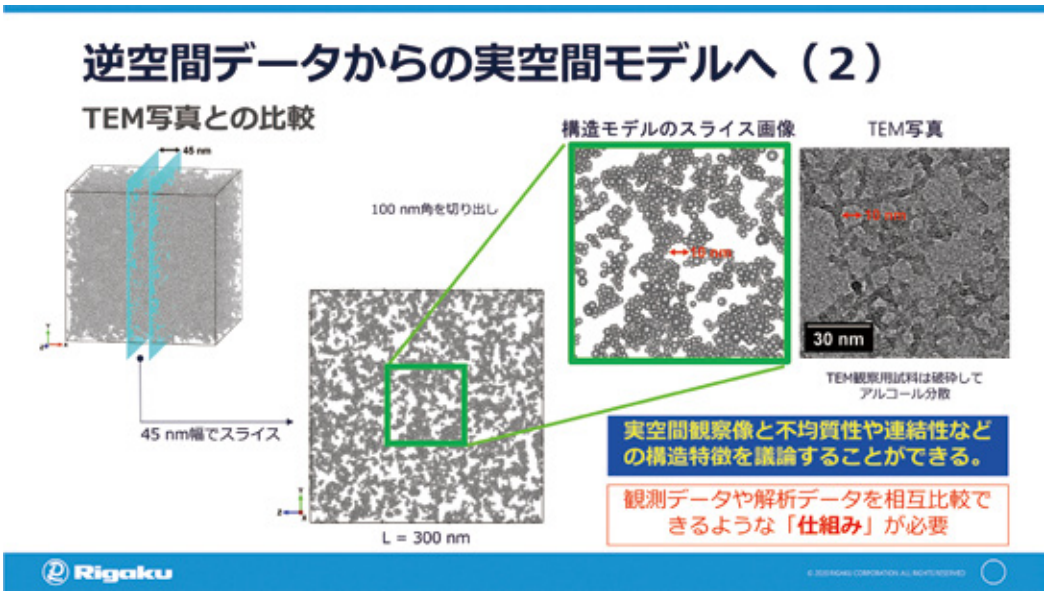


図4-2-2　　実空間構造モデルとTEM像との比較

さらに、構造特徴量の１つに空隙があるが、空隙を可視化し空隙サイズを数え上げると、図4-2-3の右側の赤いヒストグラムになる。ガス吸着測定装置で得られた空孔径サイズ分布を黒で示した。異なる手法で同じ構造特徴量を算出すると、他の分析手法との比較は容易になる。

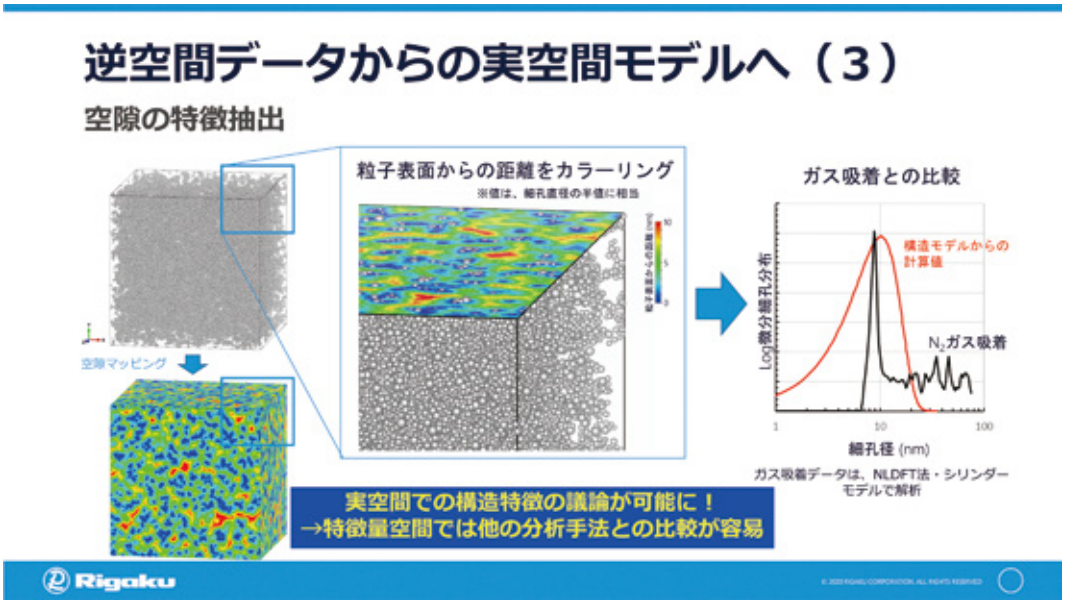


図4-2-3　　実空間構造モデルとガス吸着データとの細孔径の比較

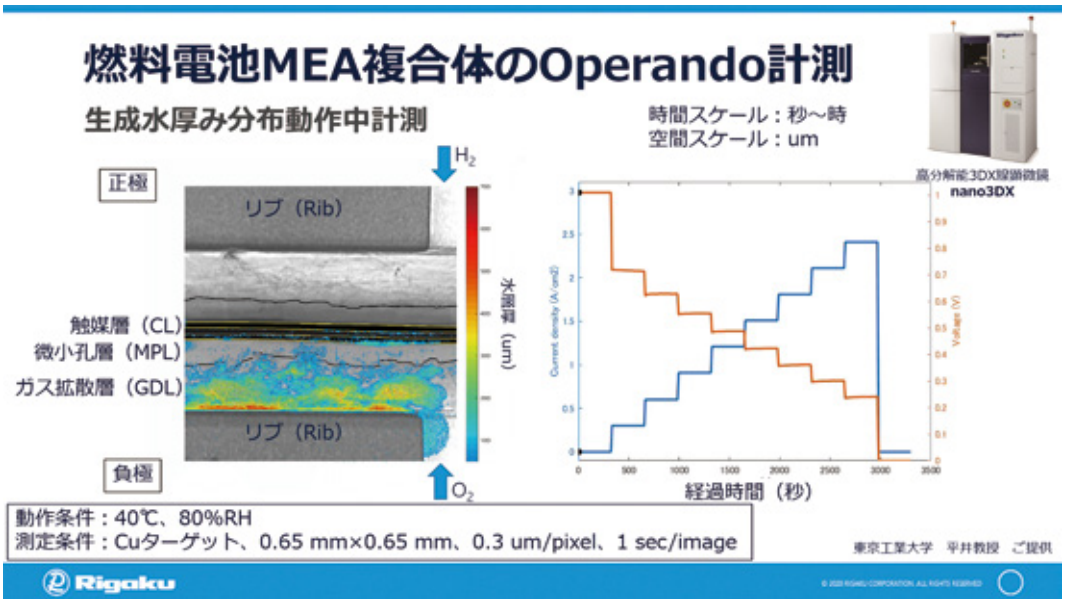


図4-2-4　　燃料電池MEA複合体のオペランド計測

次に、オペランド計測の事例をいくつか紹介する。燃料電池は、空気中の酸素を使用し、水素を燃料として水を排出するクリーンな次世代電源として有望視されている。しかし、未だ様々な技術開発を必要としており精力的に研究開発が行われている。燃料電池を実際に発電させると電池内部には水が生じる。その水が外から入ってくる酸素の通りを邪魔し、出力を低下させることが問題視されている。

発電中に生成される水をリアルタイムにイメージングした例（東京工業大学・平井秀一郎教授、ご提供）が図4-2-4である。右側グラフの青線のように出力を上げると、内部電位は赤線のように下がる。左側は1秒ごと0.3マイクロメートルのピクセルサイズで得たリアルタイムのレントゲン像である。画像中に見えているのは水で、奥行き方向の厚みを青から赤で示している。赤いほど水層が厚く、大きな邪魔になっている。このように燃料電池動作中の水の発生が可視化できた。

他方、リチウムイオン電池では、充放電挙動や構造解析と組み合わせたオペランド計測が実験室で行われている。また、正極材の合成時におけるリートベルト法を用いた結晶構造解析や、加熱時の正極材合成過程のその場観察などがある。

電池のオペランド計測のニーズが高まるに従って、弊社でも反射光学系や透過光学系に適合した電池セルやラミネートセルを開発している。一例として、正極NMC（ニッケル・マンガン・コバルト）と負極グラファイトのリチウムイオン電池の測定データを図4-2-5に示す。

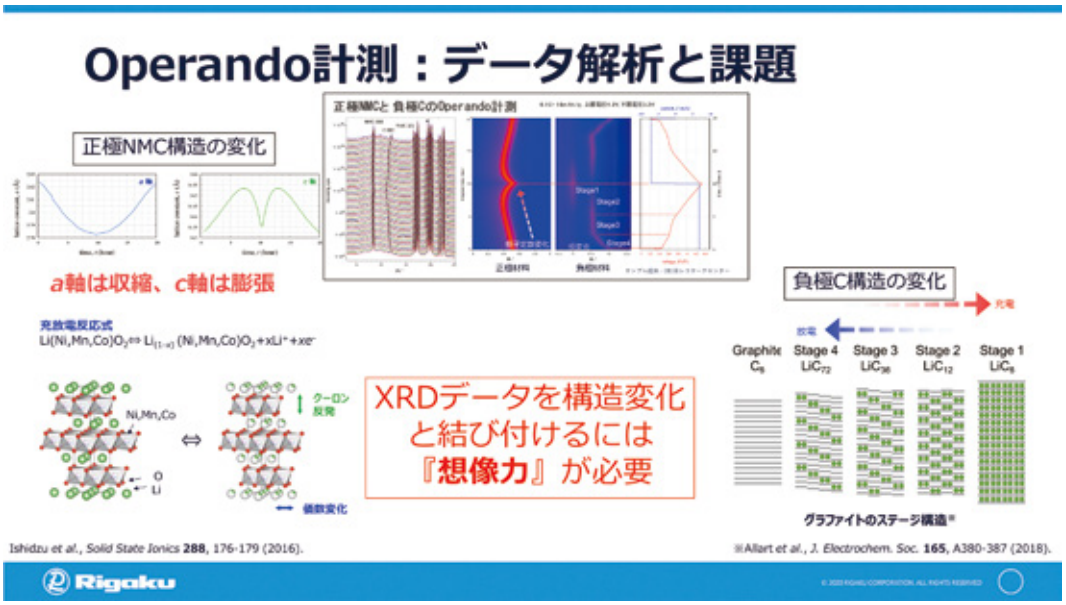


図4-2-5　　正極NMC、負極Cのリチウムイオン電池のオペランド計測

0から始めて10時間充電し、さらに10時間かけて放電する。回折データでは分かりにくいため、1つ1つ相同定し、正極材と負極材の構造変化を分離して解析する。充放電過程において正極材は結晶の*a*軸方向に収縮し、*c*軸方向に膨張する。負極材ではグラファイトの層間にリチウムを挟み膨潤するような構造変化も観察されている。しかしながら、このようなXRDデータの変化を構造変化と結びつけるには「想像力」が必要である。

最後に、「スローオペランド計測」の例として、チーズの熟成過程について紹介する。チーズの深みのある

味を出すためには年単位での熟成が必要であり、熟成過程における内部構造変化は未解明である。北海道大学・大沼正人教授がモッツァレラチーズの熟成過程を22か月まで観察したところ、内部に非常に小さなナノ構造の変化が確認できた。現在も研究途中である。また、熟成の初期過程の観察も行われている。チーズの原料となる凝固物であるカードを製造後2時間以内に測定開始し、24時間連続測定する。さらに、そこに塩を加え、熟成を始めて熟成初期過程も連続測定する。すると数日間で内部構造の劇的な変化が観察された。これも1つのオペランド計測であると考えており、マルチプローブ観察のアプローチが必要なテーマとして、動的粘弾性測定などを行いながら鋭意研究を進めている。

本講演では実験室系X線分析装置によるマルチスケール構造計測の可能性について紹介した。X線回折・散乱データから実空間構造を推定する「逆問題」については、RMCを用いた「似顔絵」作りの例を紹介した。解析データとイメージングによる観察データの比較、オペランド計測結果の解釈の自動化など、X線計測手法の高度化余地はまだあると考える。また、今回は紹介できなかったがマルチモーダルな計測も多方面に活用でき、ニーズ側の掘り下げも必要である。さらに、オペランド計測結果の理解には、静的な測定による始状態・終状態の深い理解が必要不可欠である。

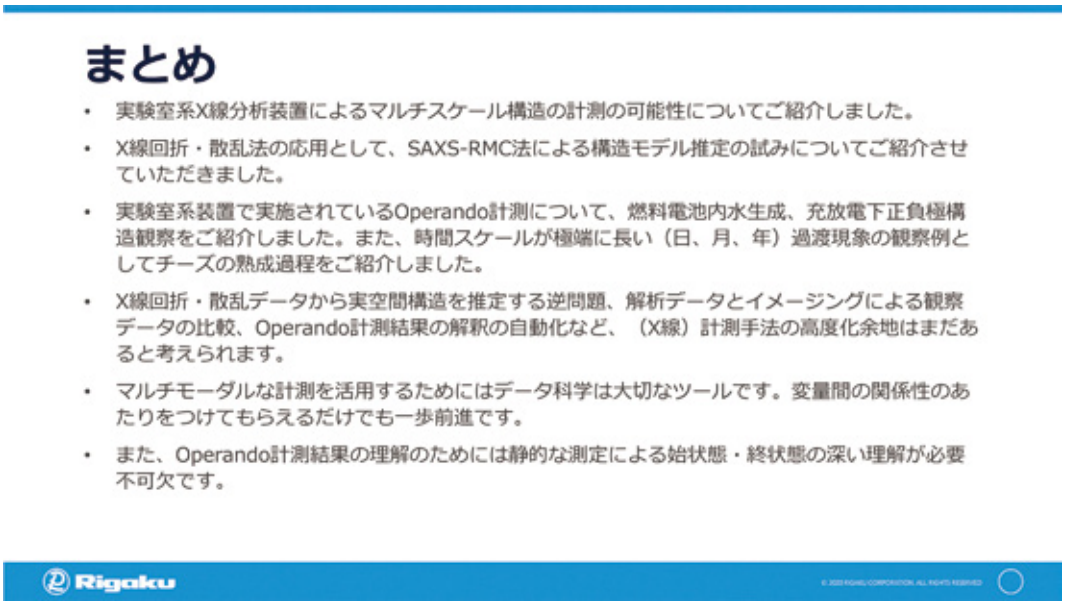


図4-2-6　　まとめ

【質疑応答】

Q：スローオペランド計測ではサンプルへのX線の影響が無視できないのではないか。

A：実験室系X線装置は低線量照射であり、放射線ダメージは小さい。むしろナイーブな系に適している。

Q：X線回折スペクトルからの構造推定にリバースモンテカルロ法を用いているが、スペクトルと構造が1対1対応していない可能性があるのではないか。何らかの制約を入れ、絞り込みを行っているのか。

A：敢えて構造の「似顔絵」と呼称している。つまり何らかの構造的な特徴はとらえているが、正確な答えではない、とする立場である。試行を多数回繰り返すことによってその平均構造を観察し、それぞれが持つ構造特徴が他の手法と一致すればそれは確からしいという間接的な証明しか常にできない。構

造の制約条件を多くかけても同じような構造が得られるということで、モデルの信頼性を担保するしかないのが現状である。

Q：シーズとニーズのどちらを先に考えているか。

A：計測は先端化・高精度化により得られる情報量が増えるため、技術志向メーカーとしてシーズは追う必要がある。他方で、ビジネスとしてはニーズがなければ成立せず、顧客からのフィードバックをマーケットからのニーズとしてとらえ、両輪で進めている。

Q：チーズの場合のような、結晶構造を持たないソフトな材料の計測に特有のＸ線手法、あるいはＸ線以外のものも含め、必要となる技術はあるか。

A：１つの可能性が、リバースモンテカルロ法による不均質構造の可視化だと考える。これは結晶構造を考えなくてよい。ただし、構成物が分からないとシミュレーションができない。チーズの研究では、その構成物を探している状況である。

4.3 電子顕微鏡における時間分解能観察とレーザー光導入

沢田 英敬（日本電子）

最近の電子顕微鏡は、窒化ガリウム標準試料において50ピコメートルを切るような高い空間分解能が達成できている。単層カーボンナノチューブのような2次元材料や、リチウム、水素、酸素といった軽元素も、原子1個ずつ観察できる。さらに最近、高感度X線検出器の開発が活発になっており、非常に高い立体角、高い取り込み角による高感度検出が進んでいる。検出立体角を大きくするために、SDDと言われるエネルギー分散型X線分析装置（EDS）の素子サイズを、従来の30平方ミリメートル程度から100平方ミリメートルに大きくした。

セラミックスをEDSマッピングすると、粒界にイットリウムが偏析している様子を中低倍で簡単に観察でき（図4-3-1）、また結晶材料では、原子カラムを化学的に分析することも可能になっている（図4-3-2）。 EDSと顕微鏡の分解能が上がることで、原子分解能の分析が可能になっている。さらに、コアシェル構造と言われる、外側にパラジウム層がある非常に壊れやすい計測対象であっても、検出感度が高いために30ピコアンペアという少ない電子照射量で観察できるので、このような構造を壊さずに、また外側のコアシェル構造も明確に観察できる。これも、大立体角であるために低いダメージでの計測が可能ということである。

MEMS（Micro Electro Mechanical Systems）技術を用いた特殊な加熱ホルダーとの組合せにより、加熱をしながらEDS観察も行っている。薄膜の中に試料が配置されており、ガスを高圧にすることも可能である。非常に高い検出立体角であるため、EDS計測が可能である。温度を変えながら計測することで、例えば金と酸化鉄の系ではEDSスペクトル形状の変化が見えた。さらに、検出面積を158平方ミリメートルに大きくし、装置のアップグレードにつれて、現在は2ステラジアンを超える検出立体角を実現している。

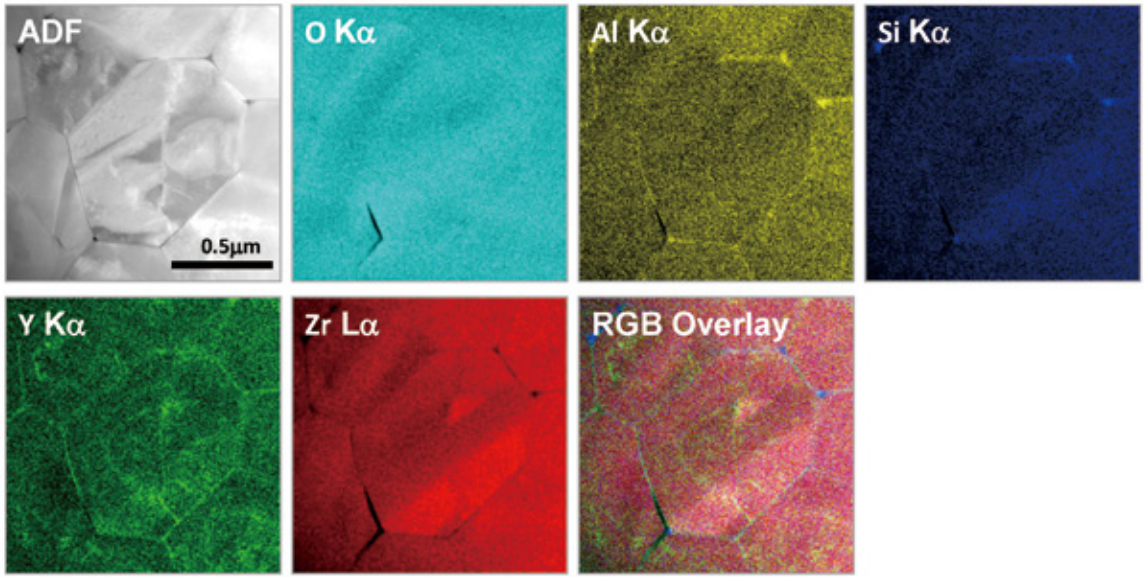


図4-3-1　セラミック材料を対象としたEDSマッピングの例。（加速電圧 160kV、512×512ピクセル。電流 645 pA、200フレーム積算。取得時間 30分。）

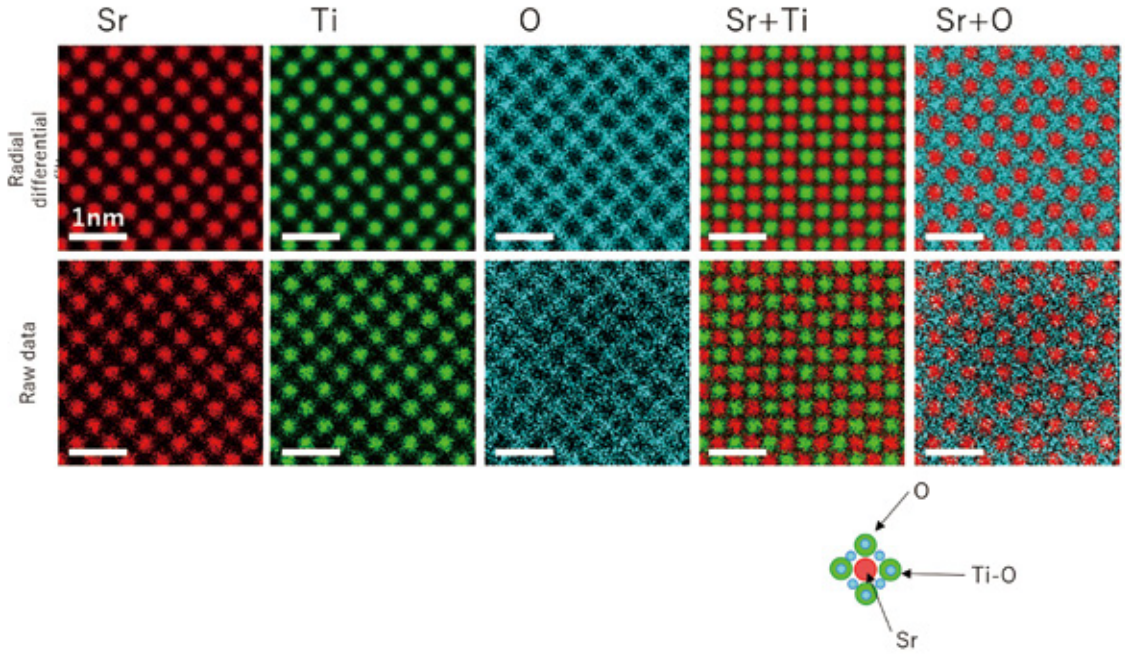


図 4-3-2　　$SrTiO_3$ 結晶を対象とした原子分解能 EDS マッピング。（加速電圧 80kV、128 × 128 ピクセル。電流 150pA。）

電子顕微鏡の観察技術は非常に高度になっているが、最近我々は、レーザーを導入するという仕組みを開発した（図 4-3-3）。レーザーによって光反応を見たい、加熱したいというユーザーの声に応えるために作った仕組みである。

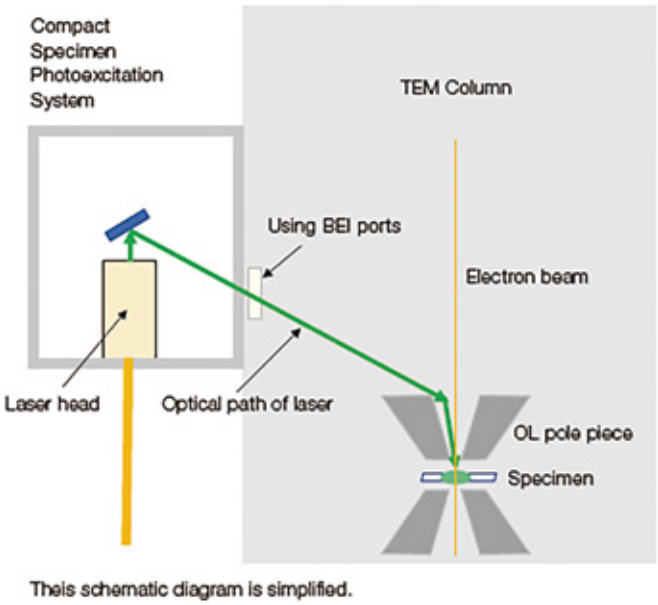


図 4-3-3　　電子顕微鏡のレーザー導入システム

電子顕微鏡の塔（カラム）の横に小さい箱を設け、そこにレーザーヘッドを入れる。多段のミラーを置き、ポールピース（pole piece）と呼ばれるパーツの上部に小さいミラーを置き、試料の真上からレーザーを当てる。そのミラーに穴が開いていることで、穴の部分から電子顕微鏡の電子が通る。これによって正確に見たいところにレーザーを照射することができ、レーザー強度も変えられ、パルス状にもできる。視野の位置にターゲットを置きレーザーを照射すると、熱によって膜が溶けている様子が観察できる（図4-3-4）。また、レーザーを弱くすれば単なる加熱にも用いることもできる。いろいろな種類のレーザーを用いることが可能で、光反応を始め、さまざまな観察ができる。

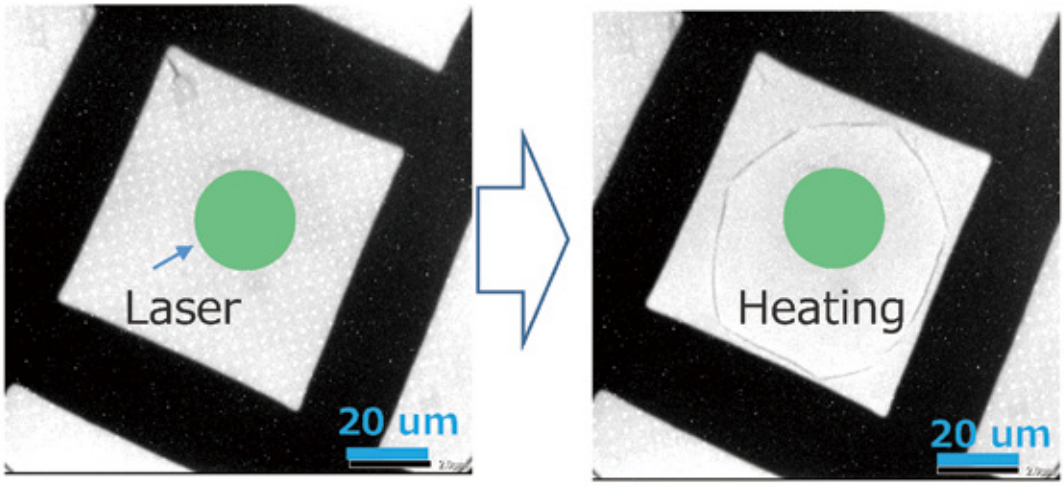


図4-3-4　　レーザー照射によりカーボン薄膜に穴を空けた例。レーザーの出力は1000mWで、照射時間は1秒間

続いて合金が溶ける様子を観察した実験を紹介する（図4-3-5）。通常の電子顕微鏡の場合、加熱ホルダーなどを用いないと加熱はできない。今回は577 nmの波長のレーザーを使って加熱を試みた。通常のホルダーをセットし、レーザーをオンにした瞬間に加熱が始まる。徐々にレーザーのパワーを上げると、レーザーの熱により表面の銀の領域が溶け、加熱により溶解が始まっている様子が観察できる。通常、加熱ホルダーでなければできない実験が、普通のホルダーで行うことが可能となる。

徐々にパワーを上げると、表面にあるもう少し融点の高い層が溶け始め、さらにレーザーのパワーを上げると、内部にあるコバルト層が溶ける。さらに、3,000℃近い融点がある炭化タングステン層の部分も溶け出して変化する。融点とパワーの関係をグラフにすると、ほぼ線形の関係にあることが分かる（図4-3-5右上グラフ）。通常の加熱ホルダーは800℃程度から1,000℃強までしか加熱できないが、このレーザー法を用いると融点が3,000℃近いものまで溶かすことが可能である。光反応だけではなく加熱に使えることで、今後、その場観察にいろいろな適用ができると期待している。分野としては、光コンピュータや触媒、太陽電池などへの活用を期待している。

どのように高速な撮像を実現するかについて述べる。電子顕微鏡では磁場をかけて電子照射をオンからオフにする、ブランキングと呼ばれる技術が使われるが、その切り替えスピードは、通常の磁場型コイルの場合、2ミリ秒程度のスピードでしかないため、高速な撮像を実現することができない。最近、我々は、静電シャッ

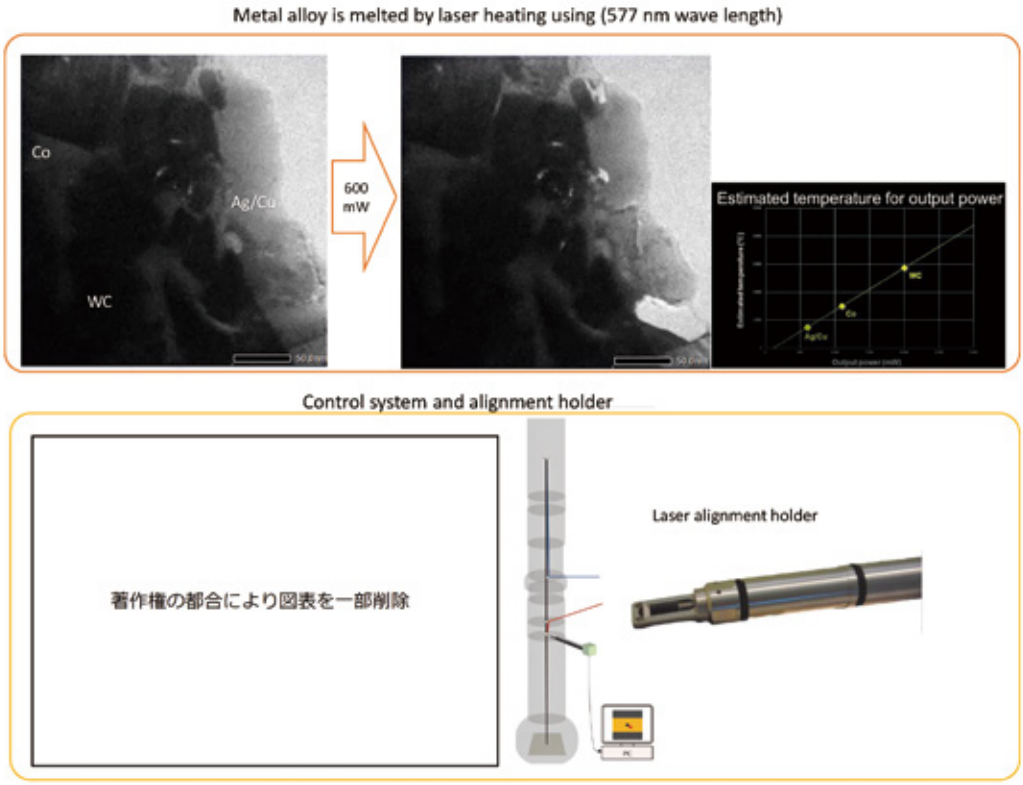


図 4-3-5　　合金（銀、銅、タングステン、コバルト）が溶ける様子を観察した実験

ターを設置した高速ブランキングシステムを開発した。これによって、50ナノ秒の時間分解能での切り替えが可能となった。操作の手順は、まずブランキングで電子をオフにしておき、電子を瞬間だけオンにして電子を照射し、その後またブランキングすると、シングルショットと呼ばれる電子のパケットができ、これを用いて動画を撮影することができる。静電シャッターとパルスレーザーを用いることで、マイクロ秒からサブマイクロ秒程度の観察を試みている。

最後に、時間分解能型電子顕微鏡を紹介する。試料にパルスレーザーを照射するとともに、チップにもレーザーを照射してパケット状の光電子を発生させ、それを加速して試料に当てることで画像を得る。この時間を少しずらしてストロボスコピックで撮影すると、ピコ秒（100電子以下）から20ナノ秒（10^8～10^9電子程度）での時間分解観察が可能である。

【質疑応答】

Q：通常の加熱ホルダーでの1,000℃とレーザー光加熱の1,000℃というのは全く同じ状況か。3,000℃の場合も、温度ホルダーの延長線上とレーザーによる加熱は全く同じだと考えてよいか。

A：2つほど相違点がある。1つは、レーザーの場合、照射している領域が50マイクロメートル程度と非常に小さく、周りが冷めた状態になっているのに対し、加熱ホルダーの場合は全体的に加熱されている。もう1つは、レーザー光の場合、吸収率に依存して温度が変わる。この2点以外は同じであると認識している。

Q：例えば1,000℃付近でその2つの実験における相違が結果として見られるのか。

Ａ：測定対象の融点に基づいて温度をキャリブレーションしているが、実際に違うか否か、詳細な議論はこれから行いたい。

Ｑ：ピコ秒、ナノ秒といった高い時間分解能を達成するときに、従来性能を全く犠牲にすることなく測定することは可能なのか。例えば電子ビームのクオリティなど、何か犠牲にするのか。

Ａ：犠牲になっているものがかなりある。１つは空間分解能がかなり低下する。今、電子顕微鏡は１オングストロームを切る分解能を持っているが、時間分解計測ではナノメートルレベルの分解能にとどまっている。その理由は、非常に時間の狭い中にたくさんの電子を打ち込むからである。エネルギー分解能が、通常では0.3電子ボルト～１電子ボルトぐらいのものが10電子ボルトや100電子ボルトぐらいにまで広がってしまう。これが、分解能を悪化させる１つの原因である。

5 ｜ セッション4　新しい計測技術シーズ①

5.1 X線、SEMなどによる電池のマルチスケール-オペランド計測（＋シミュレーション）と「次世代」の方向性」

井上 元（九州大学）

私の専門は電池分野の数値シミュレーションであるが、日頃よりX線やSEM（走査型電子顕微鏡）での計測を行っており、本日は「マルチスケール」「モデル環境構築」「データ科学」をキーワードに、オペランド計測に関する取り組みと意見を述べたい。

これまで化学工学分野の流体工学、反応工学、プロセスシステム工学の研究室におり、その中でもシミュレーション、数値モデリング、データ科学を基に電池研究を進めてきた。

電池開発は材料作製、電極作製、性能評価の繰り返しにより行われているが、我々は実材料・実計測と並行して、各種数値シミュレーション技術を活用している。このようなデジタルツインのアプローチで新規電池材料を生かす電池設計技術、そして計測技術と計算科学の融合による材料から電池化の橋渡しをモットーに研究をしている。具体的には、NIMS（物質・材料研究機構）のナノプラットフォーム機器であるFIB-SEM（集束イオンビーム・走査型電子顕微鏡複合装置）を用いた触媒層3D構造取得により、燃料電池の律速要因解明を行っている。また、触媒層の凝集構造形成機構の理論構築と物質輸送連成解析を富岳プロジェクトの中で推進している。その他、リチウムイオン電池、全固体電池、空気電池を研究の対象として、計算手法の応用に取り組んでいる。また、電極構造や構成粒子の画像データを蓄積し、機械学習による理想構造設計や性能予測を行っている。以上のように、複雑構造内の反応輸送現象解明に取り組んでいる。

オペランド計測に関しては、これまで燃料電池内部の液水滞留状態の把握のために、中性子イメージングにより厚さ方向の液水分布を取得し、また、液水分布のプロファイルを数値計算により明らかにすることも行っている。また、X線CTにより内部液水の蒸発挙動を取得し、二相流シミュレーションとの比較を行っている。これらの研究を通じて、発電時の液水滞留箇所の把握や液水による酸素拡散阻害を低減する構造の指針提案を行っている。

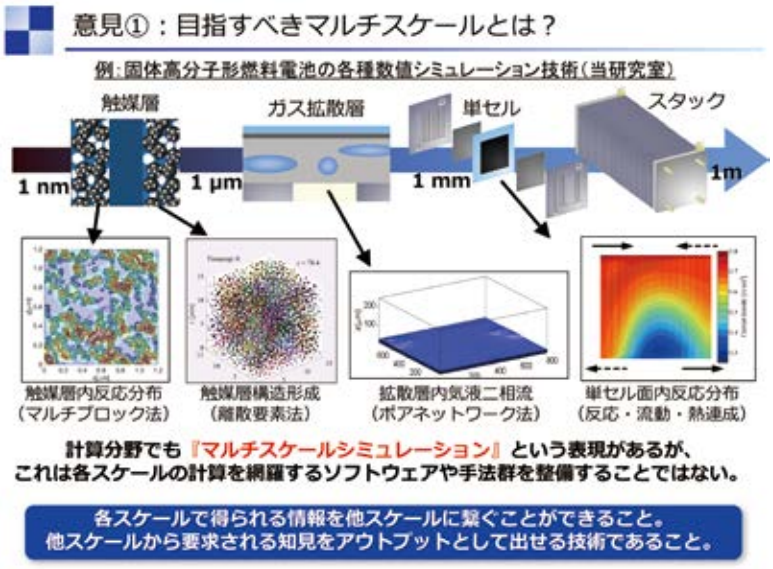


図5-1-1　　目指すべきマルチスケール

リチウムイオン電池に関しては、さきがけの相界面のプロジェクトにてシミュレーション技術開発に取り組んだ。その検証として、光学系の計測を行い、黒鉛のインターカレーションに伴う色変化をコンフォーカルの共焦点顕微鏡で観察して輝度変化を抽出し、そこから反応速度分布のプロファイルを得ている。充電に伴い、黒鉛の構造に依存して可視光として色変化が確認できる。またこれを基に5分割された領域で反応速度を求め、また、理論式から導出されたこちらの電極モデル式を適用し、良好に一致することを確認している。

ここからは、今回の次世代オペランド科学に向けて自身の考えを述べたい。図5-1-1は当研究室で行ってきた固体高分子形燃料電池の各種数値シミュレーション技術である。これらは対象スケールも異なり、数ナノメートルからメートルまでの範囲をおよそカバーできている。しかし、これをもってマルチスケールシミュレーションを行っているとは考えていない。マルチスケールとは、例えば触媒層の情報を拡散層計算につなげるなど、各スケールで得られる情報を他のスケールにつなぐことができること、そして他のスケールから要求される知見をアウトプットとして出せることと考えている。

同じ触媒材料を用いても、触媒層形成プロセスに依存して酸素濃度過電圧に差異があることが報告されている。そこで、理論検討により酸素拡散性に影響する空隙部屈曲度が要因であると考えられ、次にFIB-SEMを用いた3D構造を取得し、酸素拡散性の計算を行った。これにより、理論限界より拡散性が1桁低く、また、電解質であるアイオノマーの細孔閉塞と孤立細孔が要因であることが分かった。これらの知見を得て、材料開発に展開していく。我々の研究ではないが、ここ最近、ミクロメゾスケールから得られる物質輸送の特性から、アイオノマーの付着の操作の最適化が重要だという検討がなされている。このように、マルチスケールによる理解のためにはスケール間をつなぐ方法論が必要と考えている。そして、そこから必要な計測条件が定まると言える。

次にモデル環境構築に関して、ポイントとして観察視野、周囲条件、使用材料、観察時間が挙げられる（図

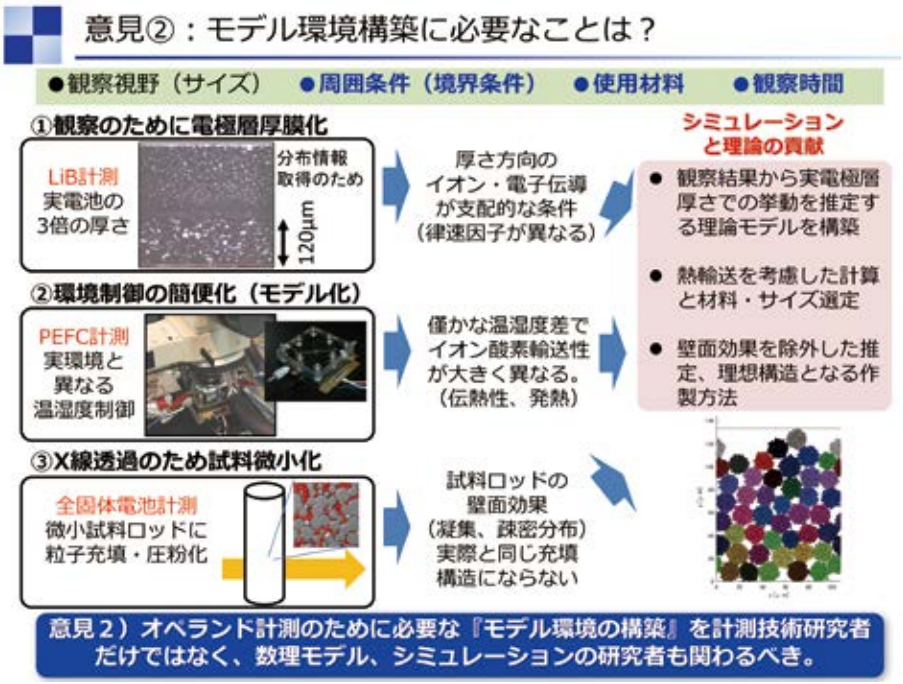


図5-1-2　　モデル環境構築に必要なこと

5-1-2）。微小構造に着目するだけなら視野は問題ないが、構造固有のモルフォロジー情報である屈曲度を求めるとなると、統計的に有意なものにするために、それなりの視野が必要になる。この点で、X線透過性や空間分解能と競合することになり、これらの観点から最適な観察視野を考える必要がある。また電池の研究でも、分布情報取得のために実電池の3倍の電極層の厚さにしたり、観察箇所の確保のために実環境と異なる温湿度制御に結果的になってしまったり、X線透過のために試料を微小化したりしている。これらから予想される懸念点として、厚さ方向のイオン・電子伝導性が律速な状態になってしまうことや、温湿度環境が必ずしも実環境と同じにならない、また、ここ最近特に注目しているのが全固体の評価で、試料ロットが微小化されると壁面に粒子が凝集・疎密化して、実際と同じ充填構造にならないといったことが考えられる。

これらについて、環境を構築することも大事であるが、シミュレーションと理論の貢献も大事と考えている。このような観察結果から得られる実電極層厚さでの挙動を推定する理論モデル、また、シミュレーションを使った材料・サイズ選定、また、壁面効果を除外した推定モデルを構築することが必要になる。

最後に、新たなデータ科学とオペランド計測の融合についての考えである。オペランド計測の画像から潜在的な特徴を抽出するデータ駆動型の研究は既に行われており、材料開発への貢献につながっていると考えている。一方で、メゾスケールの反応移動現象解明に数値シミュレーション、オペランド計測、データ科学をどう融合させるかについては、まだ確立されていないと考えている。

近年、物理法則に基づいた深層学習であるPINN―Physics-informed neural networkが提案されており、これが1つポイントと考えている。例えば電池の場合は、非常に複雑な偏微分方程式を解く必要があるが、これに関連して、流動場を対象に流体力学式とニューラルネットの連携による研究成果が発表されている。著者らは頸動脈の動脈瘤内流動現象を対象に、数値シミュレーションで濃度場と流動場の情報を蓄積し、そしてニューラルネットと組み合わせている。微分方程式により物理モデルを組み合わせていて、要は原理原則に沿うものにしている。そしてオペランド計測による濃度分布により、その画像から流動場をリアルタイムに推定す

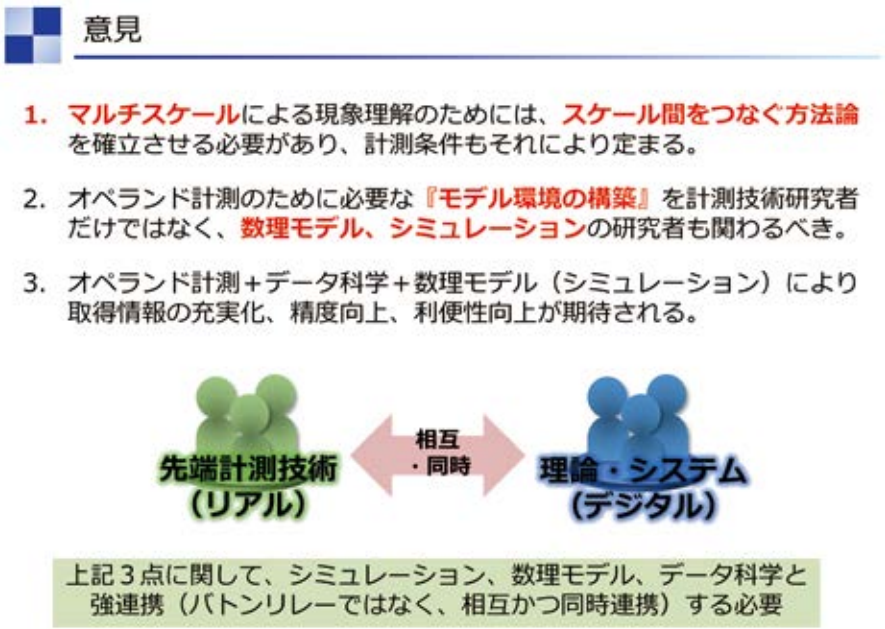


図5-1-3　　まとめ（意見）

るという手法を提案している。このように、オペランド計測とデータ科学にさらに数理モデルが加わることで、取得情報の充実化、精度向上、利便性向上が期待されると言える。現在、当研究室でもPINNを構築している。

以上、次世代オペランド科学に向けて、この3つを意見として述べた（図5-1-3）。この3点に関して、シミュレーション、数値モデル、データ科学と強連携することが重要であると考えている。

【質疑応答】

Q：PINNについてもう少し説明をしてほしい。

A：入力情報としては時間と位置、X、Y、Zに対して、求めるものは濃度場と流動場、速度が普通のニューラルネットであるが、ここから微分項を出して、その微分項で組み合わせた流体力学的な、基盤となる方程式としてナビエ・ストークス式がある。これを後ろでつけて、誤差をミニマムにするようにつくり上げていくという形になっている。すなわち、物理モデルを必ず満足する方向に働く、完全なデータ駆動型とは少し違うものになる。電池の研究ではこのようなイオン電流、電子電流、さらにはリチウムの濃度拡散、これらの微分方程式はもう基盤であり、それを組み合わせた中で、これと同様に電極内のリチウム濃度分布をオペランドで計測することができたら、自動的にシミュレーションをリアルタイムで推定することができると考えている。今、それにトライしている段階である。

Q：このような方向は、世界的にかなり研究が出てきているのか。

A：まだである。偏微分方程式とカップリングさせた論文が発表されたのが2020年であり、PINN自体も3年前ぐらいに、もっとシンプルな微分方程式の形で出たばかりの状況である。

Q：イオンの伝播とか拡散など、物理的な制約式がはっきり分かっているときはそれを入れて機械学習すれば良いが、オペランド計測で対象を一般的に考えたときは、物理的な式の制約が使えないもの、特に生物みたいなものを扱う場合は使えない。このような機械学習の方法を使う場合、他にどういったアプローチがあるか。

A：今までは機械学習を一切使わずに、ボトムアップ的にシミュレーションを行ってきた。そのときに必要になってくるのが各種材料の物性であり、その物性取得に関して、材料のデータベースの研究者と連携することが必要と考える。モデルを構築するにはコンセプトが必要なのと、それを構成する材料の情報がとれるかにかかっていると思う。

5.2 放射光による結晶成長のオペランド計測と「次世代」の方向性

佐々木 拓生（QST）

私たちの身の回りでは半導体を使った光または電子の様々なデバイスが活躍しているが、それらのデバイスはランダムな原子が規則正しく配列する結晶成長からスタートする。そしてプロセス、デバイスという道のりを経て実証に至る。これまでのオペランド計測は、主にデバイスとか実証が中心であったが、私が専門としている結晶成長やプロセスのオペランド計測も、製品開発の一連の流れの中で今後、重要な役割を果たすものと考えている。

結晶成長中のオペランド計測にも様々な手法がある。もともとは、反射高速電子線回折に代表される成長モニタリングが代表的なものであった。これは成長をモニタリングするという意味合いが強い。しかしながら、放射光が登場し、放射光の特徴を生かすことで結晶成長中の歪みや結晶性が時系列で追えるようになった。そして、成長のモニタリングから成長ダイナミクスの研究に発展している（図5-2-1）。

図5-2-1　　結晶成長のオペランド計測

放射光施設において、半導体を成長する装置とX線回折計が一体化したシステムを利用することで、試料基板上に原料を供給しながら放射光X線を照射し、X線回折をリアルタイムで計測することができる。

例として、ガリウムヒ素（GaAs）結晶の基板上に格子定数の大きいインジウムガリウムヒ素（InGaAs）結晶の薄膜を成長すると、インジウムガリウムヒ素からの回折ピークが現れ、成長が進むにつれて回折ピークの位置または形状が連続的に変化していく。これは最初、インジウムガリウムヒ素薄膜はガリウムヒ素の基板

に対して歪んでいるが、膜厚が増えていくと歪みが耐えきれなくなり、途中から転位と呼ばれる欠陥が入って歪みが緩和していくことを意味している。その様子がリアルタイムに計測できた。

次に、最近のQST（量子科学技術研究開発機構）の取り組みについて紹介する。これまでの測定で、結晶成長とともに回折ピークが連続的に動いていく様子が見られたが、この回折ピークはいわゆるブラッグ反射と呼ばれるもので、結晶内部の比較的散乱強度が強いものであった。しかし、最近では散乱強度が非常に弱い表面からの散乱もオペランド計測できるようになっている（図5-2-2）。

窒化ガリウム（GaN）結晶の成長表面は、液体状のガリウムが表面に堆積し、およそ2原子層程度の秩序構造を形成していると言われてきたが、実験的にその秩序構造は観測されていなかった。我々は、散乱強度は弱いが表面に極めて敏感なCTR散乱というものをオペランド計測することに成功し、液体ガリウムが表面で形成する秩序構造を原子レベルで決定することができた。さらに、分子動力学シミュレーションを用いてこの実験結果の妥当性を証明した。

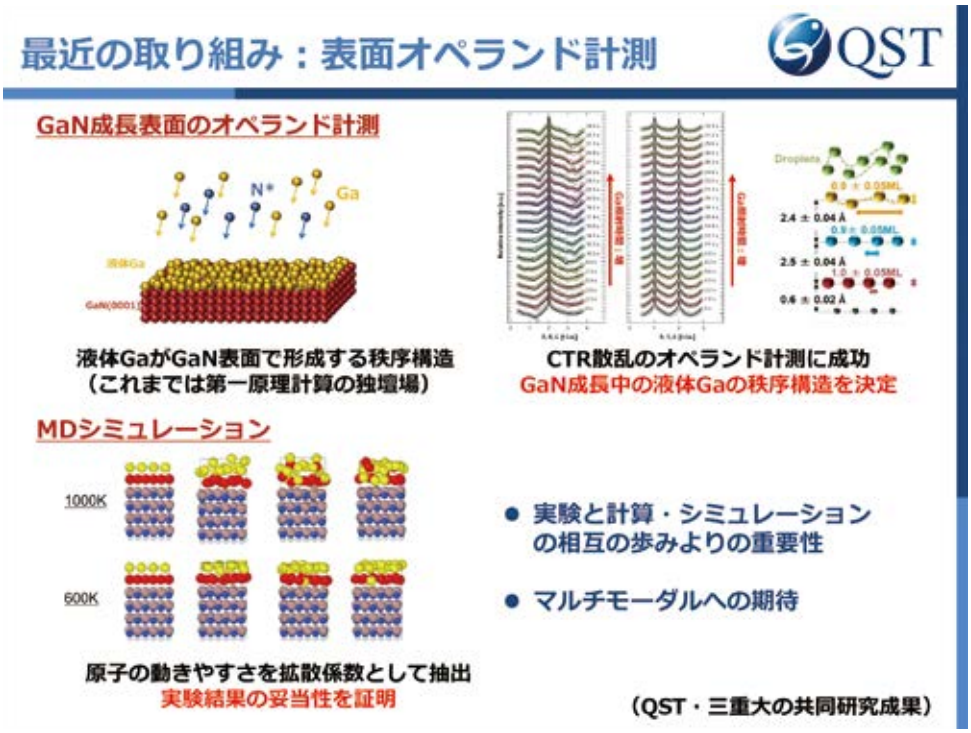


図5-2-2　　最近の取り組み：表面オペランド計測

このように、実験とシミュレーションの融合は力を発揮しているが、現状では、定性的な理解にとどまっている。具体的には、時間のスケールにまだ大きな乖離がある。実験ではミリ秒オーダーでの観測になるが、シミュレーションではナノ秒からピコ秒オーダーの計算が現実的である。将来的には実験とシミュレーションが互いに歩み寄ることにより、同時に様々なプレーヤーを適材適所うまく活用することで、結晶成長のダイナミクスの理解が一層進むことを期待する。

他の取り組みとしては、オペランド計測と機械学習の融合を目指している。これまで紹介したデータは、マ

イクロメートルオーダーのＸ線が照射された領域でのオペランド計測の結果である。我々は、より小さいナノメートルオーダーでの計測もしているが、一方で、より広い範囲に対するオペランド計測も目指している。そのためには試料を面内で移動させる必要があるが、そこに機械学習を取り入れた自動計測プログラムを実装した。これまでは、絨毯爆撃的に等間隔に試料を移動させて計測し、マッピングしていたものを、試料の特徴を反映した適応的マッピングを行うことで、測定時間を短縮することを実現した（図5-2-3）。将来的にはミリメートルスケールや、もっと大きなウェハスケールのオペランド計測への期待もできる。

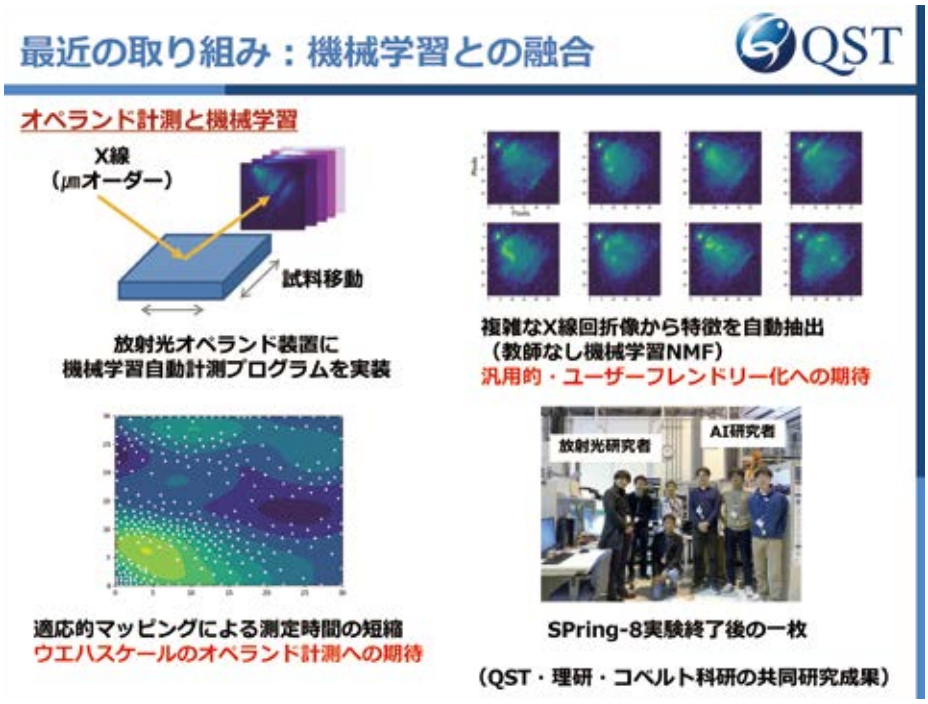


図5-2-3　　最近の取り組み：機械学習との融合

そのほか、２次元画像のＸ線回折像には結晶に関する様々な情報が含まれているが、かなり複雑で解析には専門知識が必要であった。そこで、教師なし機械学習を用いることにより自動的に歪みや結晶性、結晶の傾きといった特徴を抽出することに成功した。将来的には、これまで放射光の専門家だけが職人的に行ってきたことを、より汎用的でユーザーフレンドリーな開発につなげていければと考えている。

最後に、簡単に海外の動向を紹介する（図5-2-4）。１つはアメリカの放射光施設APSで、結晶成長オペランドとコヒーレントＸ線を利用した研究である。窒化ガリウム結晶を成長中にコヒーレントＸ線を用いて光子相関の分光測定を行うと、成長表面で原子層レベルの島が徐々にくっつき１層を形成していく様子、これを結晶成長の分野ではレイヤー・バイ・レイヤーと言うが、それを実空間で可視化することに成功している。これが最新の計測技術の流れである。そのほか、中型の放射光施設が中心であるが、材料や成長方法、そして実験装置のサイズが多種多様化していることがもう１つの流れだと考えている。

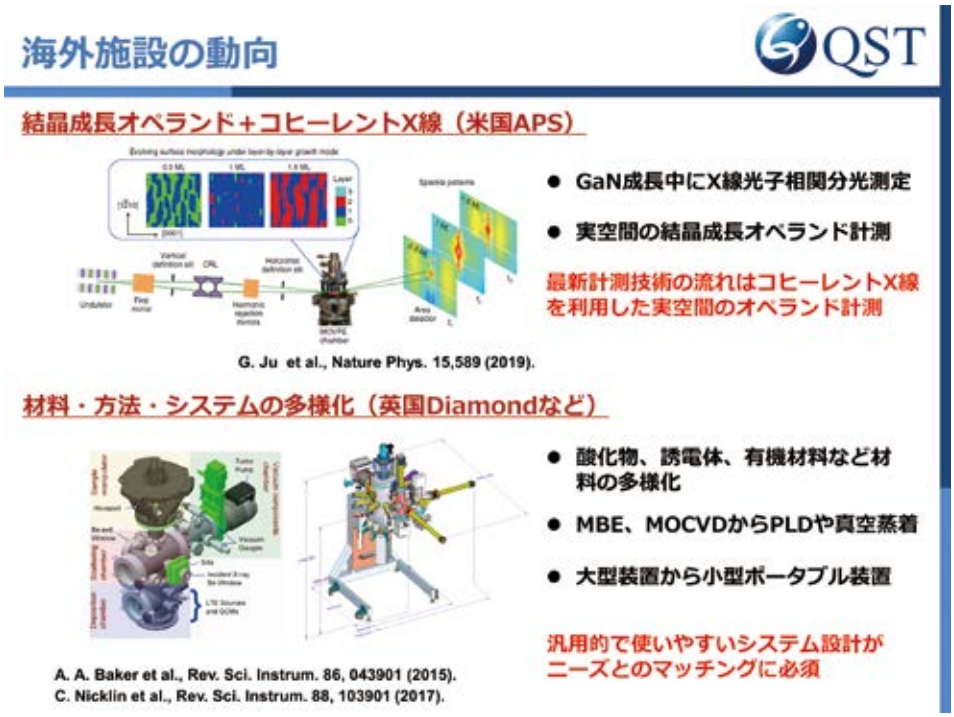


図 5-2-4　　海外施設の動向

【質疑応答】

Q：結晶成長の理論では、コヒーレント成長する臨界膜厚というのはある程度計算されているが、先ほどのようなオペランド計測で、そういう理論の検証は行われているか。

A：行っている。結晶成長中のオペランド計測によって判明した臨界膜厚は、理論値よりも厚いことが分かった。実験結果に対して考察することで結晶成長の理解が少しずつ進んでいる状況である。

Q：米国の例も出ていたが、コヒーレント光を使うことで表面だけが観測できる、そのように理解してよいか。

A：コヒーレントＸ線自体は内部も観測できるが、紹介した実験に関しては成長表面すれすれにコヒーレントＸ線を入射して、表面での成長の様子を観測したという結果になる。表面に敏感なデータが得られる。

Q：コヒーレント光によって、普通の計測に比べて何ができるようになるのか。

A：これまで回折スポットとして見ていたものを、位相回復することによって実像として見ることができる。したがって、結晶成長の様子を逆格子ではなく実格子、実像としてリアルタイムで見ることができるのが大きな特徴になる。

5.3 接着界面のオペランド計測と「次世代」の方向性

田中 敬二（九州大学）

接着界面と和周波発生分光（SFG）ついて話す。オペランド計測では時定数と観測時間の関係が１つのキーポイントになるが、接着をSFGで観測すると時定数が非常に長くなり、時分割と言うのもおこがましいぐらいのタイムスケールになるので、ここでは主に接着界面全般の話をする。

高分子の鎖が絡み合いどんどん積み重なって接着界面をつくるのだが、このときオペランド計測で大事なことがいくつかあるのでそれを順に述べる。

まず、観たい現象の時定数と観測時間の比に注目したい。この比が１よりも非常に小さくないと変化が現れない。この比は化学工学の分野ではデボラ数と呼ばれている無次元数で、まずこれがオペランド計測の重要なポイントだろうと思う。高分子ポリマーは時定数が基本的には大きい。そのため、オペランド計測という今の流れに入る前に、時分割測定がやられている時代からの議論を振り返る必要がある。そして時空間スケールで小さい、分子スケールになっていけば当然時定数は短くなるので、この辺をどう考えるかが１つのポイントだと考えている。

２つ目は、オペランド計測では材料を観測するだけでなく、そこに何らかの外部刺激があることを想定している。そうすると、セルやアクセサリーなどの話がポイントになろうかと思う。ワーキングスペースが大きくてそのままアクセサリーをスポッと入れることができればよいが、真空系に入れるなどという話になると、そう簡単ではなくなる。ここが１つの大きなポイントになる。

それから３つ目として、実際には、やはり材料に埋もれたまま観たいということがある。そのときに、これをオペランドで計測するにはどうしたらいいのかを考える必要が出てくる。この１番、２番プラス３番となってくると、これはまた１つ大きな問題になるのではないかと思っている。

図 5-3-1　　界面マルチスケール４次元解析による革新的接着技術の構築

そういった中で、我々が進めているのが未来社会創造事業の大規模プロジェクト型「界面マルチスケール4次元解析」である（図5-3-1）。この4次元は3次元空間プラス時間1次元という意味である。マルチスケールなので対象となる材料は当然いろいろなものがあるが、多くの方がいろいろな界面の解析をやっている。これは当然オペランドとは切っても切れないところである。

ここでどういう解析をやっているかというと、図5-3-2に挙げたように、原子・官能基スケール、それからナノ、メゾ、最終的にはマクロスコピックという空間スケールで、かつ当然ながら時間依存性を考えていくのである。そのため、多くの研究が必然的にオペランドになっている。

測定は、なりふり構わずありとあらゆることをやっている。光源としては放射光や中性子もあり、分光法も顕微鏡も使う。また大きなスケールでは、疲労試験や破壊試験といったところまで含む。当然ながら1人ではできず、多くの方の協力を得て行っている。接着界面の解析を担当するグループには、放射光や中性子を使いながらオペランドをやっているグループも多い。

図5-3-2　　接着界面のマルチスケール解析

具体例としてSFGの実験結果を紹介する（図5-3-3）。接着剤と被着体の間にある界面を観るのだが、SFG分光法ではこの界面に並んでいる分子の配向状態が観測できる。これは振動分光、赤外分光とほぼ同じと考えて良い。図左下に示したようにポリメタクリル酸メチル（PMMA）の側鎖のCH_3が界面で並んでいる様子がイメージングできている。現在は、剥がしながらなど、さまざまな環境下でのイメージングに取り組んでいる。

また、ポリスチレンで3000～3100 cm^{-1}の振動エネルギーはフェニル基を観測していることになるが、この信号強度からポリスチレンの上にものをくっつけたときのフェニル基の配向の変化が追えることになる。接

着剤を塗ると、そこにポリスチレンの壁があるので化学構造が変わっていく様子が観えることになる。ただし、タイムスケールは50分などと極端に長く、これをオペランドと言うのかどうかは議論の余地があるかもしれない。

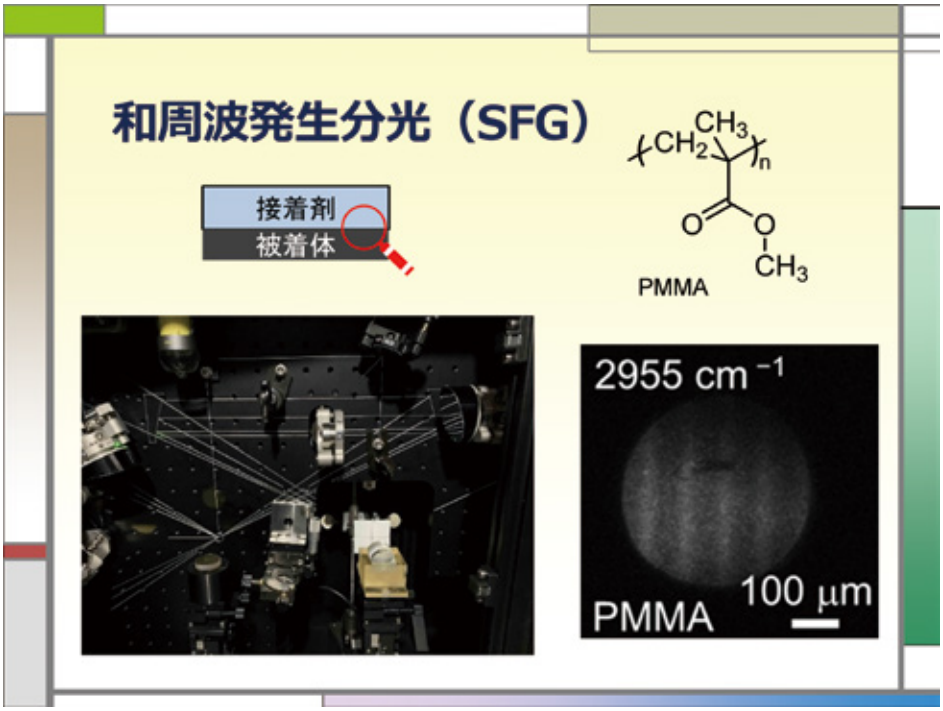


図5-3-3　　SFG分光による接着界面のイメージング

次に、原子間力顕微鏡（AFM）で分子を観測するという話である。研究コミュニティでは、長らくポリスチレンの1分子は観えないと言われていたが、実際には観測できる。ポリスチレンの鎖をシリコン（111）面に分散させ、溶媒蒸気を導入すると分子が動くのが観える。時間スケール的には秒単位で動いていくのが観え、界面がどのように形成されるのか、などを調べている。

最後に、透過電子顕微鏡（TEM）とのデジタルイメージ相関解析について話す。エポキシの中にシリカを分散させた複合材料系で、これをTEMの中で引っ張りながら測定を行う。そうすると、フィラーに当たると亀裂の進展が止まるが、このフィラーの周りで破壊が起こり、この亀裂がもう我慢できなくなって一気にクラックが走る様子を捉えることができる。亀裂はフィラーの間を擦り抜けていき、壊れるときは一気に壊れるのである。このようなフィラーのところで亀裂の進展が一旦止まり、それからフィラーがないところを亀裂が走っていく様子と力学物性との相関をとって、今、解析しているところである。

【質疑応答】

Q：次世代モビリティをつくるのに接着技術を、という話の詳しい説明が欲しい。具体的にはどういうことか。

A：現状、飛行機等にも接着剤は使われており、構造接着と呼ばれている分野である。ガチガチに固めて

強度を上げるという流れで、経産省主導のプロジェクトが多数ある。しかし、強度は出るがなぜくっつくか分からないとか、界面がどう壊れていくのか分からない、といったような問題がある。我々は、ここを理解しなくてはいけないと考えている。そこで、今進めているプロジェクトでは、壊れる過程を含め、いろいろな解析をオペランド計測する。そうして、壊れかけた界面を修復するような機能や、あるいはタフネスを上げる界面、ガチガチに固めておいて要らなくなったら壊す界面など、次世代の接着技術をつくることを考えている。

Q：複合材料の接着が非常に重要になってきている。飛行機でもCFRP（炭素繊維強化プラスチック）とどうつなげるのかが重要だろう。この辺の接着の原理は分かっているのか？

A：レシピという意味では、もう非常にエスタブリッシュされている。しかし、「なぜか」というのはやはりよく分かっていないのが現状だろうと理解している。

Q：その「なぜか」というあたりをオペランド計測で攻める方法はあるのか？

A：そこはやっていきたいと思っている。もちろんCFRPとエポキシ等の話はもう企業が絶対情報を出さないところである。したがって、企業と一緒に、完全クローズでやっていかないといけない。

Q：ニーズと社会的なインパクトについて伺いたい。接着の概念を広く捉えると、単に強い接着だけでなく、必要なときにうまく壊れるとか、あるいはきれいに壊れて環境に影響を与えないようなうまい分離の仕方なりの設計というのはできないのか。もしそういったことができれば環境に対して非常に重要なインパクトを与えると思われるが、どうか。

A：我々のプロジェクトでは基本的には壊さない方向で研究を進めている。一方で、未来社会創造事業の探索加速型には完全に剥がす方向のプロジェクトもある。

Q：ある方向だと壊れにくいが別の形でやると壊せる、というような方向性も考えられているか？

A：それもある。しかし、壊れるときに、やはりマイクロプラスチックが出るなどいろいろな話があり、やはりバイオベースに向かっていくのが１つの方向性である。やはり全てを満足する材料というのはなかなか難しく、今はそういうことも視野に入れながら、我々のところでは強くくっつけるほうをメインで研究している。

6 ｜ セッション5　新しい計測技術シーズ②

6.1 透過型電子顕微鏡による触媒のオペランド計測と今後

橋本 綾子（NIMS）

透過型電子顕微鏡（TEM）を用いた触媒のオペランド計測についてお話しする。2005年におけるオペランド計測の定義は、「真の触媒動作条件下で触媒の分光学的評価と触媒活性・選択性の測定を同時に行う手法」（松田巌ら「ISSPワークショップ 最先端オペランド観測で明らかになる物性科学」，物性研だより 第54巻 第4号 32－36ページ、2005年）であるが、その定義からすると、現状はまだ「その場観察」という状況である。 TEMの観察環境としては、10^{-5} パスカルオーダーの真空中であり、室温条件で暗所、といった条件下になる。実際の触媒動作条件に近い環境で観測するには観察環境の制御技術が必要になる。

「その場観察」という意味では、TEMが開発された当初から観察環境の制御技術への挑戦がなされていた。「その場観察」の論文数は2000年前後ぐらいにはそれなりにあって、その後、急速に伸びている（図6-1-1）。また、2012年時点でのそれぞれの観察「場」ごとの論文数を見ると、ガス雰囲気下や、加熱、液体中での観察も報告されている。

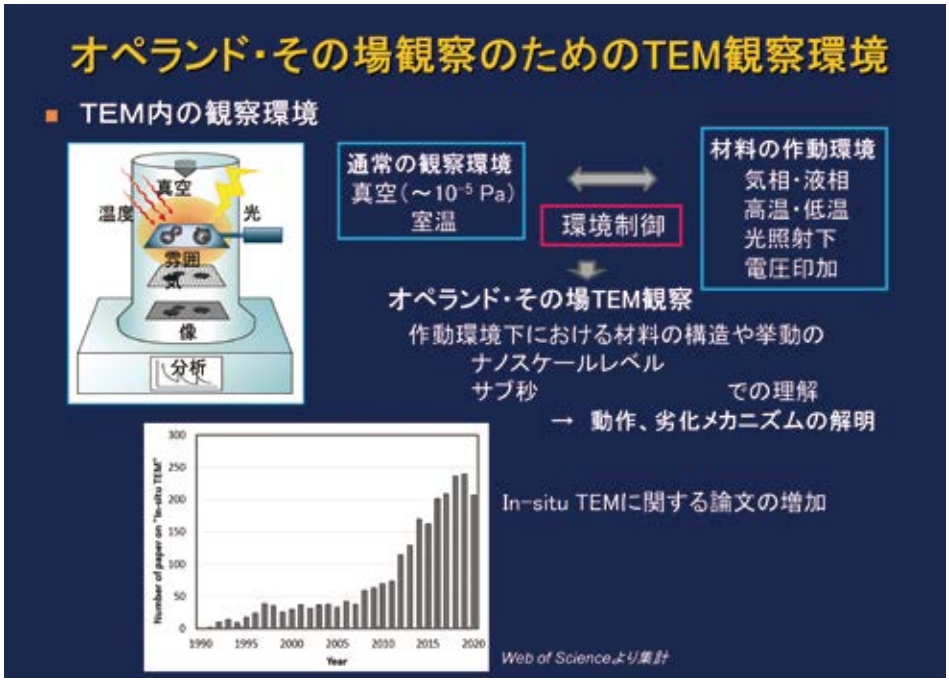


図6-1-1　　オペランド・その場観察のためのTEM観察環境について

ガス雰囲気下での制御技術について現状を紹介する。2つのタイプが市販化されている。1つはTEM本体に差動排気機構を取り付けたタイプで、電子線が通る軸上にオリフィスを複数設置して空間を区分けし、試料周りだけガス圧力を高くできる。もう1つは試料ホルダーを用いたタイプで、主に隔膜法が用いられる。電子線は通すがガスや液体を通さない薄い隔膜（主に窒化ケイ素）を試料の上下に設置し、試料周辺だけ大気圧のガスや液体の相がつくれる。微小な電子回路と機械要素を1つの基板上に組み込むMEMS技術の発展

があり、2つ目のタイプが発展してきている。世界では、3社のこのタイプの試料ホルダーが広く流通している。

このような技術を使った触媒反応の観察は1970年代には行われており、鉄触媒からのカーボンフィラメントの成長なども報告されている。2000年になると、収差補正機構などによってTEMの性能が向上し、ガス雰囲気下でのナノ粒子の形状の変化が原子分解能で観察できるようになった。さらに最近では、TEMだけではなく、走査型透過電子顕微鏡（STEM）など、他の技術を用いた分析なども併用されるようになってきた。

次に私の研究の紹介をする。私は触媒反応のためのその場観察システムの開発を行っている。2つのタイプ（TEM本体タイプと試料ホルダータイプ）の中間、試料ホルダーに差動排気機構を取り付けたものを開発している。その理由は、試料ホルダータイプの利点（既存のTEMが利用できる、開発が容易、試料周りのガス相の厚さを調節可能）を利用しつつ、隔膜法のデメリット（隔膜による像分解能の低下、電子エネルギー損失分光（EELS）を適用した場合のバックグラウンド信号の増大）が改善できると考え、試料ホルダーに差動排気機構を用いている。ただし、試料ホルダーを用いると試料サイズの制約がある。試料ホルダーは対物レンズの隙間に挿入するため、厚さ数ミリ以下にする必要がある。そのため、試料ホルダーサイズの制約がある。

実際の装置概略図を図6-1-2の左図に示す。少し圧力を上げられるようになり、観察環境としてはガス圧力を15パスカルまで、温度を1,000～1,200℃程度まで上げることができる。図6-1-2の右上図が試料ホルダー先端部の断面図で、オリフィスの間に試料を置く。右下が実際の写真で、MEMS技術を使ったヒーターチップ上に試料を乗せ、試料を加熱する。ガスノズルからガスを流し、試料の上下のオリフィスからガスが流出するが、試料の周辺だけ圧力を高くできる。圧力を測るため、MEMS技術を活用した圧力センサも搭載している。

この試料ホルダーを収差補正機構のついたTEMにセットすると、収差補正機構のために非常に高分解能で画像が得られる。グラフェン上の白金粒子の10パスカル酸素雰囲気・室温条件下での画像や、650℃のメタンドライリフォーミング反応下でのニッケル触媒の画像が、原子分解能で取得できる。

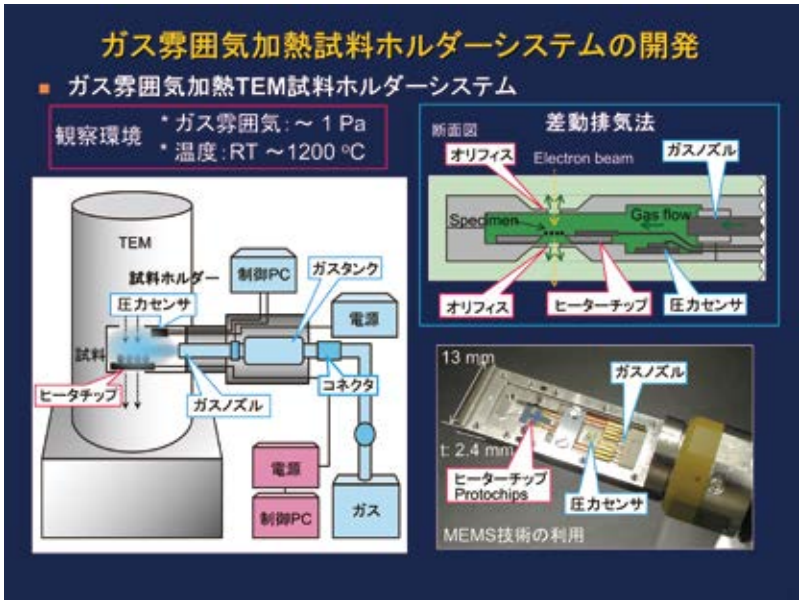


図6-1-2　　ガス雰囲気加熱試料ホルダーシステム

このシステムを使った応用例を紹介する。これはJSTさきがけ「革新的触媒の科学と創製」領域で行っている研究成果である。メタンを資源として有用な化学製品に変換するためのメタン転換触媒を研究している。メタンを反応させる反応経路にはいくつかあるが、メタンとCO_2で起きるドライリフォーミング反応を対象とし、ナノ相分離触媒を用いた。今回用いたナノ相分離触媒は、ニッケルと酸化イットリウムが混ざり合った構造の触媒である。従来型のものは酸化物の上にニッケル粒子を担持しているが、ナノ相分離触媒は初めにニッケルとイットリウムの合金をつくり、それをある条件で酸化することで、ニッケルと酸化イットリウムがナノレベルで混ざり合った構造が出来る。実際のナノ相分離触媒は数十マイクロメートル程度の粒子であり、集束イオンビーム（FIB）で粒子をカットすると、中心部分はナノレベルで相分離をしているが、表面部分はかなり大きなニッケル層と酸化イットリウムのマトリックス層があることがわかる。このマトリックス層におけるニッケル層とイットリウム層の界面と、今回注目したいナノ層分離触媒のナノ相、この2つに注目して観測した。

その場観察というと動画的な動きが期待されるが、この触媒は耐久性が高く、あまり動かず、見た目の形状は変化しない。しかし結合状態が変わる可能性があるのでEELSを用いた。真空状態、ガス雰囲気下で450℃、550℃、650℃の条件で組成分析を計測した。担持型はニッケルがかなり動いている。それに対し、ナノ相分離触媒は動きが少なく、ナノ相分離触媒はドライリフォーミング中でも安定していることが示された。同様に、EELSスペクトル中のニッケルのL3とL2のピークを解析することで酸化状態を調べた。その結果、担持型はかなり変化するのに対して、ナノ相分離触媒は安定していることが示された。これらの結果にほかの計測手法などをあわせて用い、ナノ相分離触媒の反応メカニズムを考察している。

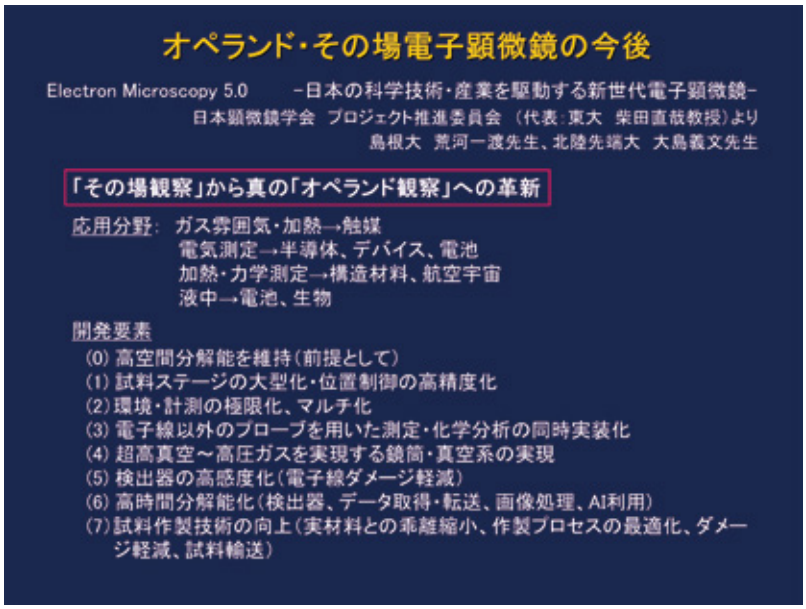


図6-1-3　　オペランド・その場電子顕微鏡の今後

一昨年、日本顕微鏡学会でプロジェクト推進委員会（12名）が発足した。そこで島根大の荒河先生と北陸大の大島先生と一緒にまとめた提言を紹介する。この提言の目的は、10年後のオペランド計測・その場観察の顕微鏡をどうしたいか、であり、その内容は、「その場観察」から産業界のニーズに応えうるような真の「オペランド観察」への革新が必要、というものになった。開発要素としては図6-1-3のようなものが挙げられる。

【質疑応答】

Q：触媒の反応を見るとなると時間分解能が大事になると思うが、高速撮影する場合、電子線の照射量が限定されて画質が悪くなってしまうことはないか。

A：時間分解能はカメラのスピードに依存し、最近進歩している。画質の良い画像を撮るとなると、一般的なカメラでは0.1秒ぐらいかかる。TEMの時間分解能はほかの手法に比べるとオーダーで劣っている。開発要素にもなっている。

Q：統計的なノイズ除去などのデータ解析手法も重要なのではないか。

A：動画を撮影すると膨大なデータ量となり、統計的なデータ解析は必要である。しかし、その必要性は感じているものの、まだ研究はあまり進んでいない。

Q：計測のマルチ化、化学分析の同時実装化という観点で電顕と組み合わせたい計測は何か。

A：マルチ化は問題意識を持っている。ただし、試料を薄片化するなどTEMではかなり試料が小さくなるため実材料との隔離がある。一方で、同じ電子顕微鏡でSEMになると比較的実材料に近い感じになる。この2つを統合出来ればよいが、まだそうはなっておらず、今後の課題である。

Q：触媒の形状変化と触媒の性能の関係性について、どの程度わかっているか。

A：オペランド計測を行いながら同時的に触媒反応を見た例は少なく、その場観察と触媒評価を照らし合わせて実際の使用環境下での触媒の形状がわかってきた状況である。ただ、それ以上の情報はまだ十分には得られていない。

Q：反応ガスの分析などをオペランド計測と同時に行っているのか。

A：私自身の計測では現状できていないが、ガスの分析も行っているところはある。

6.2 液中AFMによる界面現象や生命現象のオペランド計測と「次世代」の方向性

福間 剛士（金沢大学）

最初に原子間力顕微鏡（AFM）の原理を簡単に説明する。 AFMは、非常に鋭く尖った探針で試料表面の凹凸をなぞり、その軌跡から表面の形状を得る計測手法である。特徴としては、絶縁体を含む様々な材料の物性を直接計測できる、液中を含む様々な環境での動作が可能である、原子・分子スケールの分解能を持つ、ラベルフリーでの計測が可能である、そして様々な物性計測への応用が可能である、などの点が挙げられる。この中でも、ナノ計測で苦手なことが多い液中での絶縁体の計測が可能であることが重要で、それゆえに、液中で必ず測定しないといけないというニーズに応えるその場観察、オペランド計測への応用が期待される。

本講演のトピックを図6-2-1にまとめる。1990年代に研究された超高真空でのAFMに対して、2000年代に入って理想環境（真空）から実環境、すなわち液中や大気中で動作させようという動きが活発になった。恐らくこの流れはナノ計測全般に存在し、先ほどご紹介のあった電子顕微鏡では雰囲気中観察の技術開発があり、これと並行してAFMでは液中での原子分解能観察の研究が行われた。

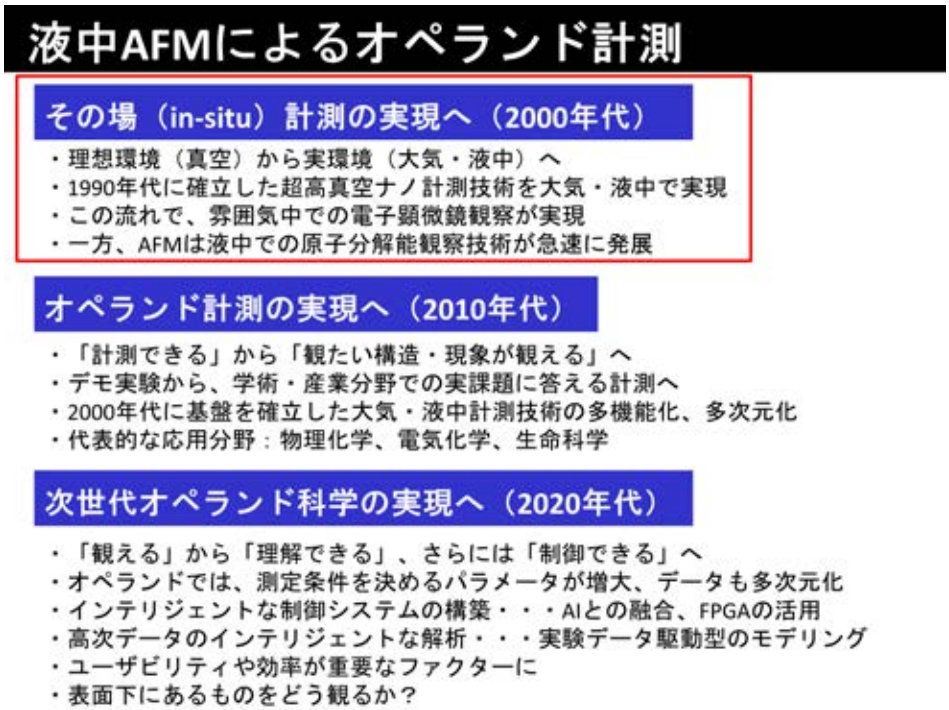


図6-2-1　　本講演のトピックのまとめ

超高真空中では、周波数変調原子間力顕微鏡FM-AFMを用いた原子・分子レベルの超高分解能計測が知られていたが、長年にわたってそれを液中で行うことはできなかった。そこで我々は、様々な装置開発を行い、2005年頃に世界で初めて液中でFM-AFMを使った原子・分子分解能観察に成功した。その後、脂質

やコレステロール、タンパク質集合体の表面にあるαヘリックスなど、これまで見ることのできなかった生体分子の構造をサブナノスケールで観察するのに応用した。それに加えて、従来のAFMは水平方向に探針を走査して2次元的な高さ分布図を取得するが、さらに縦方向にも、すなわち探針を3次元的に走査しながら、その間にかかる力をマッピングすることで、3次元的な水和構造計測も可能になった。

こういった潮流の中で、2010年代に入ると、「計測できる」から「観たい構造・現象が見える」、デモ実験から学術・産業分野での実課題に応える、というニーズが原子・分子レベルの計測に対しても出てきた。それまでに基盤を確立した大気・液中計測の技術にも、様々な応用分野に対応すべく多機能化、多次元化が求められるようになった。

まず、物理化学分野では、結晶成長・溶解に関する研究でのニーズが大きい。例えば、液中FM-AFMによる原子分解能でのイメージング速度を、1分／フレームから1秒／フレーム程度にまで高速化することで、ステップ端における原子レベルの挙動を直接観察できるようになった。これにより、これまで分かっていなかった中間状態の発見など、結晶成長、溶解メカニズムの解明につながった例もある。一方、3次元AFMも、イオン液体と電極の界面にバイアス電圧を印加しながら、リアルタイムにその構造変化を観察できるようになってきている。この事例のように、3次元の空間軸の他に、時間やバイアス電圧というプラスαの軸が加わり、それに対する依存性の研究が行われるようになった。

また電気化学分野では、ナノスケールの電位分布を計測するケルビンプローブ原子間力顕微鏡を改良し、それまで使われてきた大気、真空中だけでなく、液中でも利用可能にする技術を我々が2010年に開発した。これにより、金属の腐食反応や光触媒反応のような電気化学反応の分布をリアルタイム計測することが可能になった。従来、AFMによる表面のその場観察によりリアルタイムで形状を追跡していたが、電位分布の変化はこのような構造変化よりも早い段階に起き、反応のずっと後になって構造変化が起きることが分かった。この例でも、溶液置換、電位制御、光照射という、単に見るというところからプラスαの軸が加わっている。

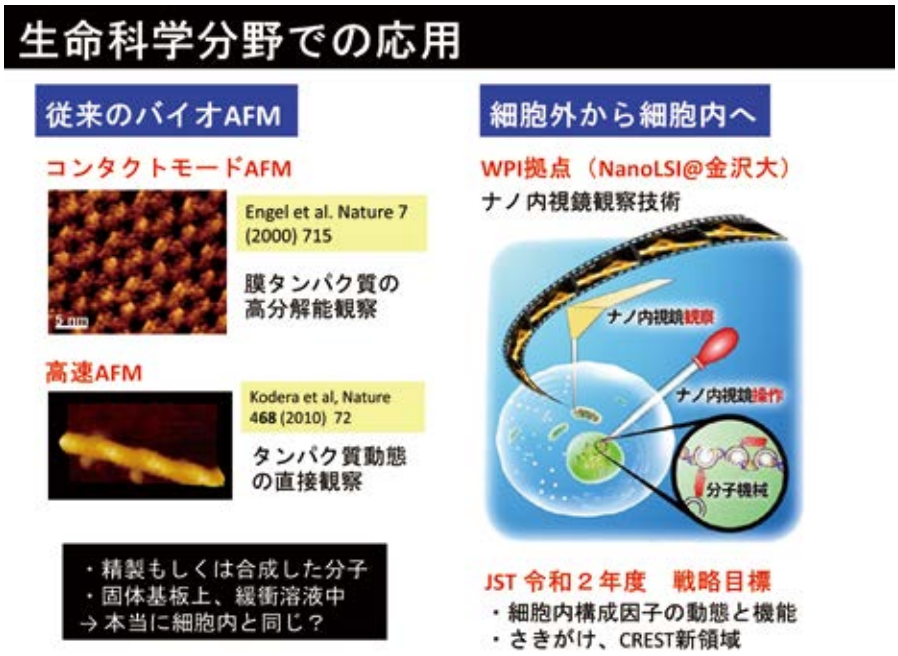


図6-2-2　　生命科学分野における応用

図6-2-2は生命科学分野への応用について示す。本分野では、液中が大前提で、従来からコンタクトモードAFMにより2次元結晶化した膜タンパク質等は観察できていたが、最近の高速AFMの開発により、動作中のタンパク質に対する構造変化の可視化が実現している。しかしながら、これらの例は、精製もしくは合成した生体分子を固体基板上で観察していることから、細胞内と同じ挙動を示しているのか、という疑問が常にあった。このため、バイオSPMの分野では世界的にも細胞外から細胞内、もしくは細胞表面での計測に重点が移っている。我々金沢大学のWPI拠点であるNanoLSIでは、非常に鋭く尖った探針を細胞の中に入れるナノ内視鏡観察技術によって内部構造の観察に挑戦している。一方、JSTでも令和2年度の戦略的創造研究推進事業として細胞内構成因子の動態と機能という新たな研究領域が立ち上がっている。

今後は、「計測できる」、「観たい構造、現象が観える」から「理解できる」、さらには「制御できる」という、まさにナノテクノロジー基本戦略の方向性に沿って研究開発が進むと考えている。オペランド計測では、測定条件を決めるためのパラメータは増大しデータも多次元化してくる。そういった中で、従来のような職人芸だけで対応するにも限界があり、インテリジェントな制御システムの構築、具体的にはAIとの融合、FPGA（書き換え可能な回路アレイ）の活用が重要になると考えている。また、高次データのインテリジェントな解析も必要である。これまではシミュレーションと実験を独立に行い比較してきたが、系の複雑化に伴い最近では合致しにくくなっている。そうすると、実験データを基にする実験データ駆動型のモデリングなども考えなくてはならない。さらに、このような大量パラメータや多次元化データに対して、ユーザビリティや効率が重要なファクターになる。

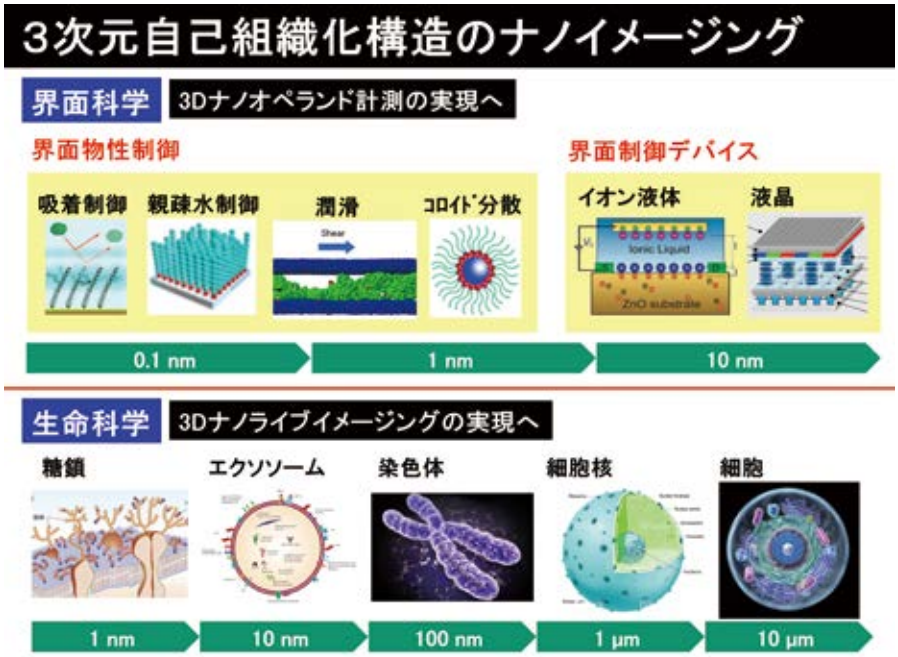


図6-2-3　　3次元自己組織化構造のナノイメージング

表面下に埋もれた構造、界面にどうアクセスするかが技術的課題であるとの認識の下、図6-2-3に示すように我々は3次元自己組織化構造のナノイメージングを次世代の研究開発と位置づけている。界面科学の分野

では、分子レベルの膜形成により様々な物性を制御することや、電界を印加した界面制御デバイスを創製することが重要になっている。このような厚みを持つ３次元構造の原子・分子レベル観察を実現する3Dナノオペランド計測が課題である。一方、生命科学の分野では、生体分子の自己組織化で形成された３次元構造が対象であり、これらをいかに3Dナノライブイメージングするかが残された課題である。

【質疑応答】

Q：AFMで言う「生きた状態」というのはどういうイメージなのか。つまり、活動中の生体内のように物質の出し入れがある状況を観察しているのか。

A：それは測定対象により異なる。タンパク質を見るときには、それが機能性を失っていない条件下であれば「生きた状態」である。一方の細胞では、研究対象としているその機能を損なわない環境下であれば「生きた状態」と認識される。

Q：２次元から３次元に展開するときに、越えるべき一番の障壁は何か。

A：AFMというのは表面構造の観察技術として開発されたので、厚みのない表面の観察は得意だが、厚み、深さがあると内部に針を挿入することになるので、そのために必要な細長いプローブの開発が課題になる。プローブの固さや細さ、先端径も考えないといけない。

Q：３次元の水和構造計測では、力学的な力を見ているが、非常に限られた情報から何か重要な情報を引き出すことは可能なのか、あるいは何か工夫が要るのか。

A：生命科学分野の細胞内イメージングにおいて重要な観点だと思う。AFMは探針で直接押して力学的物性を計測する唯一無二の方法であるが、力以外の必要な情報を得るために、他の手法との組合せが重要である。生命科学応用のためのAFMはほぼ間違いなく倒立型の顕微鏡と融合させ、組み合わせた形で用いられる。そのとき、分解能や観察スケールが大きく違うため、それらの座標軸をシームレスにつなぐための十分なユーザビリティを持った装置の開発が非常に重要になってくると考えている。

Q：高速と言うが、１枚の絵を撮るのにどれぐらいかかるのか。

A：現在、原子分解能で像を得る場合には、大体１秒～0.1秒ぐらいのオーダーである。分子の場合は走査線の数が100本以下なので、10ミリ秒のオーダーで観察できる。

6.3 中性子溶液散乱法によるタンパク質ダイナミクスのオペランド計測と「新世代中性子構造生物学」の方向性

井上 倫太郎（京都大学）

最初に、我々が考える生物学のオペランド計測について説明する。生理的環境下、すなわち溶液中においては、様々な生体分子が様々なダイナミクスを保持しており、それらのダイナミクスによって機能を発現していると考えられる。生物は、様々な階層スケールにおいて固有のダイナミクスを示し、我々はこのダイナミクスを測定することそのものが生物学のオペランド計測だと考える。

特に我々は、ナノマシンと称されるタンパク質およびタンパク質複合体のダイナミクス計測およびその解析を進め、研究を行っている。タンパク質ダイナミクスは機能と密接に関係しており、例えば、図6-3-1上図は上下2つのドメインから形成されるタンパク質であり、2つのドメインが蝶番的に動く運動をすることが報告されている。さらに、この蝶番的にドメインが動くことによって2つの基質、1,3BPGとADPの接近を許容し、最終的にADPからATPへの合成をアシストしている。すなわち、ダイナミクスの存在によって基質の合成反応を容易にしている。

別の例としては、制限分解酵素がある（図6-3-1下図）。2つのドメイン（緑色と黄緑色の部分）がちょうどはさみのように動くことで外来のDNAを捕まえ、DNAの二重鎖を切り裂くといった機能を持っている。すなわちダイナミクスがタンパク質の機能に貢献している。このようなタンパク質であるナノマシンのダイナミクス計測・解析によって、タンパク質の機能解明につながると考える。

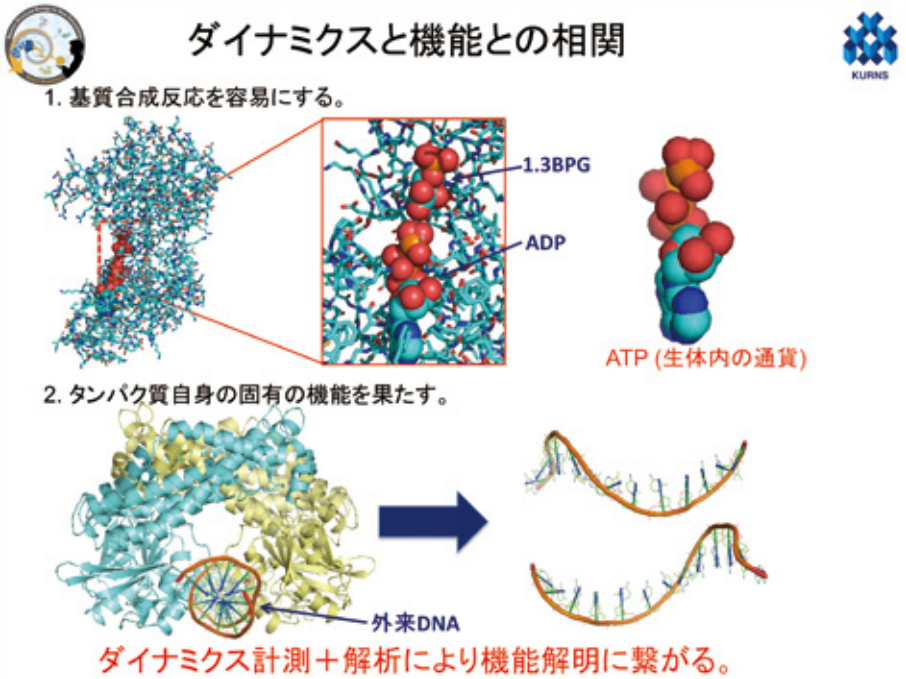


図6-3-1　　タンパク質のダイナミクスと機能との相関例

その一方で、タンパク質のオペランド計測には、主に2つのことが必要とされる。1つ目は、溶液中のダイナミクスの時空間スケールをきちんと網羅することである。非常に広い時空間スケールに、タンパク質のダイナミクスは存在している。加えて、各階層間のダイナミクスは非常に連携しており、共同的な運動を発現していると考えられる。すなわち、これらのダイナミクスの網羅的観測および各階層間の連携の理解が、測定において必要とされる。

2つ目の必要条件は、注目するタンパク質の選択的計測である。タンパク質のオペランド計測を進めるに当たり、単一のタンパク質しか存在しない系を測定対象とすることは考えにくい。タンパク質の複合体あるいは他の生体分子が共存する多成分系が、タンパク質のオペランド計測の格好のターゲットになると考えられる。そのような環境においては、特定のタンパク質のみを観測することが非常に重要である。

これら2つの測定条件を満たす測定手法として、我々は中性子散乱に注目した。1つ目の必要条件である、溶液中のダイナミクスの時空間スケールを網羅する方法として、中性子準弾性散乱法、中性子小角散乱法に注目する。この2つの測定手法をカップルさせることで、階層的なタンパク質のダイナミクスを網羅できる。加えて、各階層間での連携的なダイナミクスの解析も可能となる（図6-3-2）。

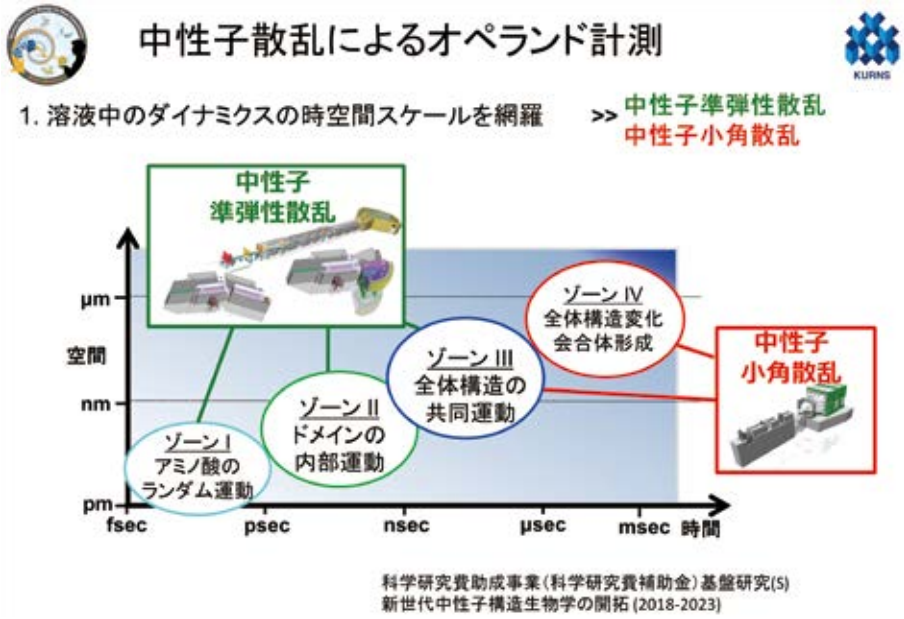


図6-3-2　　中性子散乱で網羅できる時空間スケール

2つ目の必要条件、注目するタンパク質の選択的計測に関しては、特に重水素化支援中性子散乱法という測定手法に着目した。中性子には軽水素と重水素を識別する能力があり、適切に重水素化あるいは軽水素化したサンプルを使うことによって、タンパク質の選択的な計測が多成分系においても可能となる。

本日は、これら2つの中性子散乱の測定技術を用いた、我々の最近の研究成果を紹介する。1つ目は、中性子準弾性散乱によるマルチドメインタンパク質のダイナミクス計測の結果である。解析を行うと、拡散定数のQ依存性、いわゆる空間依存性の結果を得られる。さらに実験条件と同じ条件で全原子の分子動力学（MD）シミュレーションを行うと、実験結果を良く再現した。さらにMDシミュレーション結果で得られたタ

ンパク質の運動を解析することで、どのような運動モードが支配的であるかの同定を行った。主成分分析により、３つのドメインから成るマルチドメインタンパク質の１つのドメインの運動が活性化していることが明らかになった。

しかし、この結果のみでは最終的な結論を得られない。そこで我々は、同じ系に対して重水素化支援中性子散乱法を適用した（図6-3-3）。重水素化支援中性子散乱法における１つの鍵は、75％重水素化したタンパク質は100％重水中で散乱的に不可視化することである。例えば、ある特定の部分だけのドメインの重水素率を75％、その他のドメインは軽水素としたヘテロドメイン重水素化タンパク質を、100％重水素中に溶解させて中性子散乱測定を行うと、可視化できる部分は軽水素化したドメインとなる。すなわち、注目するドメインのみの選択的計測が実現可能である。我々は、75％重水素化ドメインを入れる位置を変えた３種類のマルチドメインタンパク質を作製して100％重水素中で測定を行い、全原子ＭＤシミュレーションで得られた結果と比較すると、シミュレーションが実験結果を非常に良く再現した。さらに、中性子散乱と同様に同位体識別能が高いNMR計測を同じ試料に対して行った結果、やはり同じ特定のドメインの運動性が高いことが検証できた。

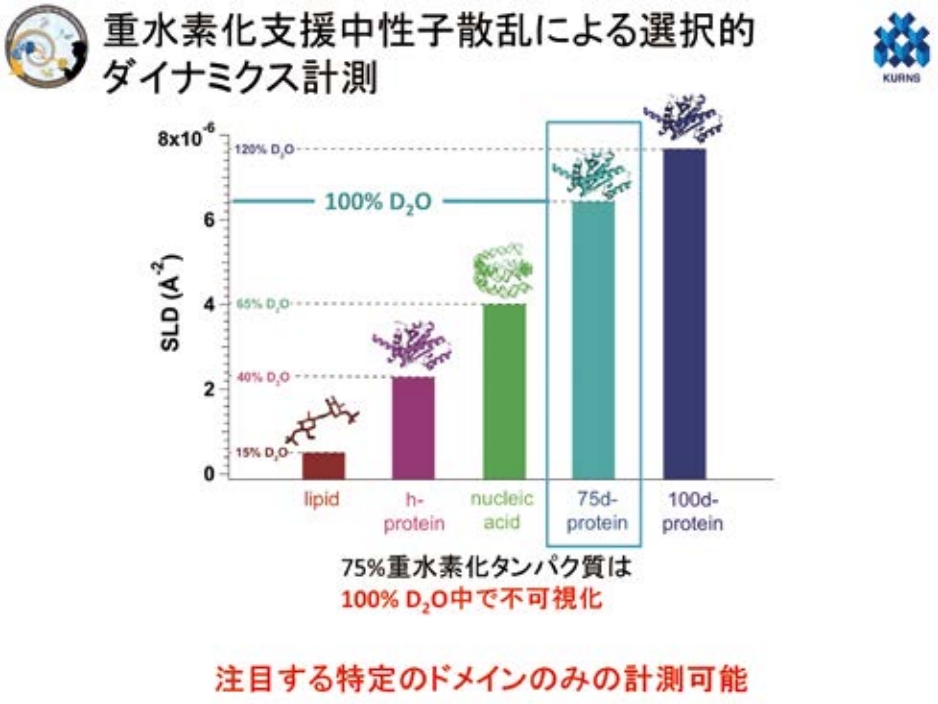


図6-3-3　　重水素化支援中性子散乱による選択的ダイナミクス計測

以上のように、中性子散乱および重水素化技術を用いて、溶液中のタンパク質のオペランド計測を行ってきた。この技術をさらに発展させた発展的オペランド計測も想定している。冒頭でもお話したが、細胞は非常にダイナミックであり、細胞の中では様々な生体高分子が非常に限られた空間で共存し、ダイナミックに動いている。このような環境下で、例えば特定の生体高分子を溶解させても、その分子のオペランド計測は困難を極める。そこで、重水素化技術を用いて細胞環境構築成分を全て重水素化し、さらに注目する成分だけを軽

水素化することで、目的のタンパク質の選択的なオペランド計測を実現できる。現在、非常に複雑な系におけるオペランド計測を実現するために、技術開発を進めている。

最後に、我々の研究グループの取り組みについて簡単に説明する。現在、中性子散乱を基軸として、主にタンパク質のオペランド計測を進めてきた。しかし、生物のオペランド計測を十分に行うためには、様々な時空間スケールでのダイナミクスを調べる必要がある。そのために、中性子散乱のみならずNMR、クライオ電子顕微鏡、計算機解析といった他の測定手法と連携構築を進めている。そして、現在の新世代中性子構造生物学から新世代統合生物学へと進めていき、その後、生物学のオペランド計測を進めていきたい。

【質疑応答】

Q：中性子溶液散乱法の利点は、水素の挙動が見える点にあると捉えて良いか。

A：水素が見えるのは利点であるが、中性子の一番の利点は、軽水素、重水素を識別できることである。それにより個を識別可能にする。もう１つは、中性子はＸ線に比べてエネルギーが低い点である。中性子のエネルギーは物質の熱揺らぎと同程度であり、タンパク質などのソフトマター系のダイナミクスを捉えやすいことが利点だと考える。

Q：タンパク質の狙ったところに重水素を特異的に結合させて、その部分の運動を他と分離して見ることはかなり自由にできると考えて良いか。

A：例えば、いくつかのドメインから成るタンパク質では、ドメインごとにまず培養する。重水素化したい部分は75％重水素化して培養する。その後、酵素反応によって自由につなげていくことができる。この技術は元々NMRで進められているものだが、まだ技術的に確立していないので、技術開発を進めていきたい。

Q：重水素を使う観点で、サンプル調整について限界はあるか。

A：基本的に重水素化できれば全て使える。中性子散乱はNMRと違って分子量の上限が無く、基本的に全て対応が可能である。

Q：分子やタンパク質の集団としての振動を見るのは、共鳴か何かを観測するということか。

A：中性子と物質とのエネルギー移動があるので、そのエネルギーのやり取りを観測することで、どのような運動モードがあるかを特定する。

Q：タンパク質はＸ線構造解析などの構造情報がなくても問題ないか。未知のタンパク質ではどうか。

A：MDシミュレーションなどの解析には、Ｘ線の結晶構造解析やクライオ電子顕微鏡計測などの構造情報が初期値として必要になる。最近では溶液散乱から初期構造を作ることができるが、詳しい構造情報があった方が精密な構造解析が可能になる。

Q：プロトンの挙動は追跡できるか。生体メカニズムで重要なプロトン移動を追いかけるなどは可能か。 Ｘ線では絶対に観測できない。

A：例えば特定の部分だけ軽水素化することはできるので、中性子の結晶構造解析などを使うと特定部分の水素の挙動は見える可能性があると考える。

7 ｜ 総合討論

ファシリテータ　佐藤 勝昭（JST-CRDS 特任フェロー）

招聘者の皆様には事前にアンケートをお送りして回答をいただいた。それをまとめたものを図7-1-1～図7-3-1に掲げる。各講演・質疑、招聘者への事前アンケート結果を踏まえて、論点1～3について総合討論を行った。以下に、総合討論でいただいた重要なコメントについて、論点ごとに整理して示す。

7.1 論点1「ニーズに応えうる次世代オペランド計測が必要か？」

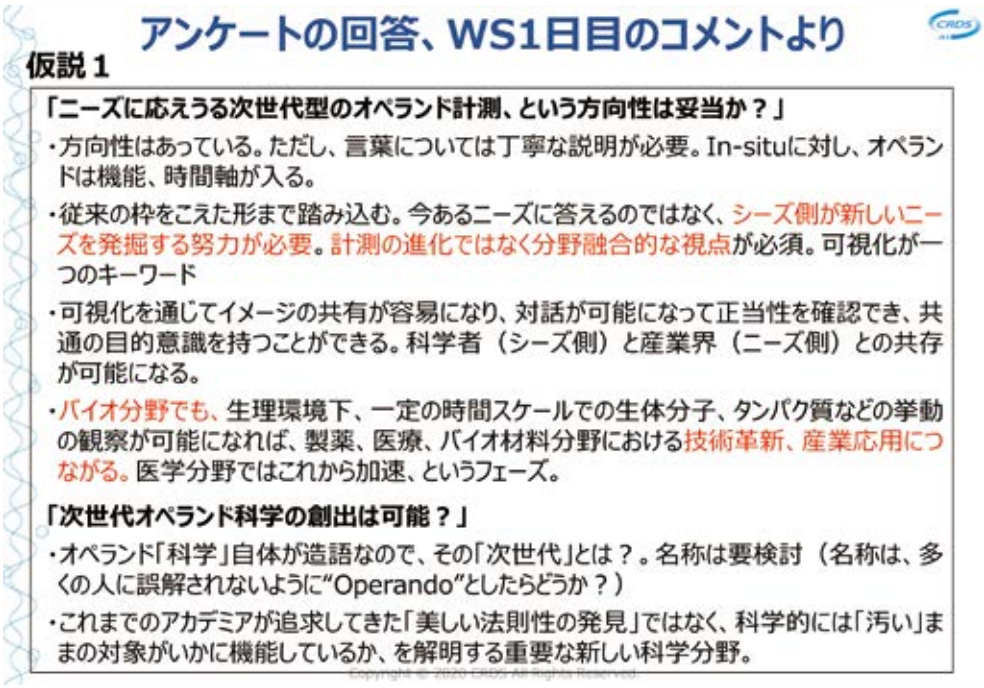


図7-1-1　　仮説１へのコメントのまとめ

計測シーズ側の取り組みだけでなく、研究開発ニーズ側が行うべき有効な取り組みは？　計測・分析サービス企業（および計測分析機器メーカー）には、どのように関わってもらうべきか？

・次世代放射光のビームラインでは、いろいろな分野でオペランド計測にチャレンジできる場を提供するとの方向で進めている。光のコヒーレンスを使った「可視化」が進むことによって、非専門家との距離が近くなるし、新しいサイエンスが必ず出てくる。そういった取り組みをどんどん進めていくような仕組みが重要である。

・ライフサイエンス系は燃料電池などデバイス・材料系と対象が異なるが、応用の視点では、高齢化社会における医療に貢献する、新薬開発に役立つ、あるいは病気の診断に役立つ、などを目指すのも大変重要である。医療分野への貢献として、新薬誕生とか革新的な治療の実現には非常に長い時間を要するので、例えば病気の診断マーカーの探索や病気のメカニズム解明など、基礎のところでオペランド計測技術は役立つのでは

ないか。ある程度早い時期からバイオ分野でのニーズを捉えた、オペランド計測技術の開発を進めていくほうが良い。必ずしも高い精度は必要なく、細胞内分子などの挙動を簡単に見られるようにしたい。

・新型コロナウイルス感染症拡大の状況下で、医療における「オペランド計測」の国民の理解やニーズは非常に高まっている。医療系、バイオサイエンス系は計測のニーズを持っているが、計測できないものだらけの状況である。だから、計測技術シーズを持つ側の技術や知恵を生かしていける分野である。

・ニーズ側としては「分かっていなかったことが分かるようになる」ことが大切であるが、そのためにはシーズ側の研究が進展していることが必要である。シーズの研究とニーズをいかにうまくマッチングするか、が重要で、論点１は非常に大切である。今まで「こんなものだろう」と思っていたところを、新しいシーズを知って突っ込んで真実を知ることがきっかけになって開発が進む。シーズがニーズを生み出すところが非常に大きい。

・シーズがニーズを生み出すというのは印象的だ。計測企業では、通常はユーザーのニーズからシーズを生み出しており、「卵が先かニワトリが先か」という議論になる。結論としては多分、両方が成熟していくことが必要で、シーズとニーズがマッチングしていく、そういうところで新しいものが生まれていくのだろう。このワークショップのように、シーズとニーズの意見をやり取りできるオープンな場があれば良いのではないか。

・放射光科学では日本が世界の最先端であるにもかかわらず、民間企業のほとんどの方は知らない。SPring-8やJ-PARCと言っても「何ですか？」という状況である。基礎生命科学分野で日本の大学の研究者が最先端の施設を使って国際的に重要な論文を発表しているが、その５割以上はアメリカで特許化されている。そのアメリカの特許を今度は日本の製薬メーカーが買って、あるいは製品を輸入して国内で販売している。日本国民の税金を使った研究成果が米国企業に特許化され、そして日本国民が支払っている健康保険料が医薬品を通じて米国企業に還元される、という構造になっている。日本の産業界としてサイエンスあるいは基礎科学に関するリテラシーをしっかり持って欲しいし、そういう場を作らねばならない。放射光施設とかJ-PARCが持つシーズを企業の方に「非常に重要だ。これが産業の構造を変えつつあるんだ。」と伝えられる人たちを養成していかないと、社会全体として最適な資源配分はできない。

・産業界側としては製品の中身や現象を理解したいので分析を行っている。電池を例にとると、解体して分析すると製品の動作情報が完全に失われているので、分析結果から現象を推論することが必要だが、放射光などによるオペランド計測を使うと対象を直接観察できるので、現象がよりクリアに把握でき、改善策が直ちに見出せるという利点がある。

7.2 論点2「重要な開発テーマは何か？」

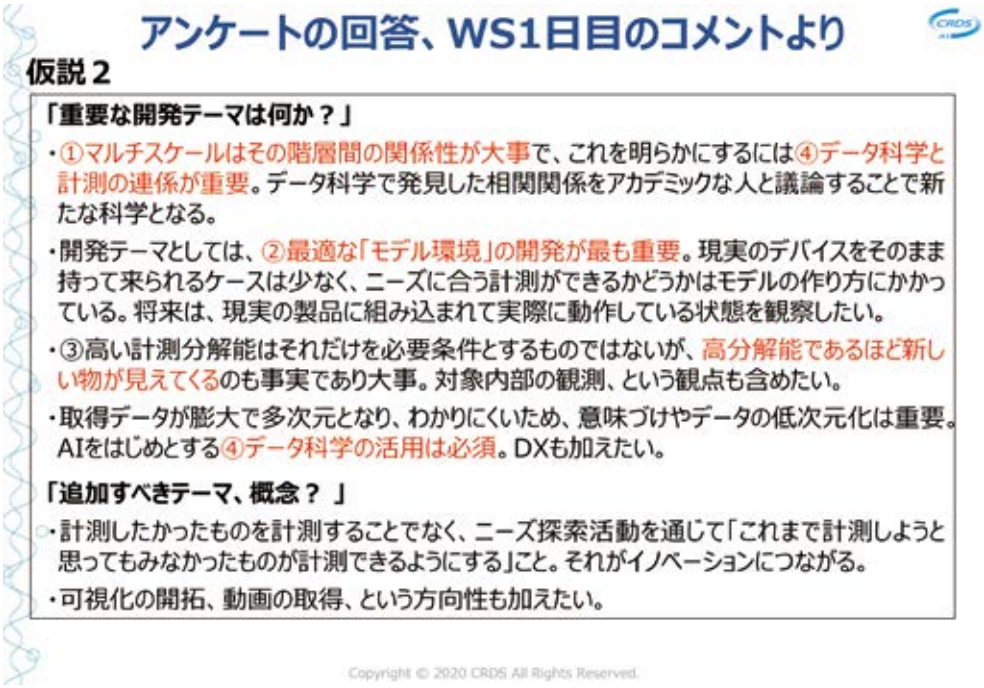


図7-2-1　　仮説２へのコメントのまとめ

①必要に応じ最適な「モデル環境」の開発

・TEMのオペランド計測用ホルダーは非常に小さいため、実材料は使うが、入れられるサンプルのサイズ感が実材料と全然違う。そのため、ニーズを満足するモデル環境かどうか、計測環境の妥当性の評価が重要な課題である。計測分野だけではなく、ニーズ側の実材料研究者の方との連携が必須だと考える。計測シーズ側としては、なるべく実環境や実材料に近いものを入れられるように努力を続けるが、計測条件が妥当かどうか、計測シーズ側では判断がつきかねるので、論点１にも絡むが、連携なしには良い計測はできないのではないか。

・電池セルの計測システムは、顧客とのやり取りの中でいろいろなアイデアを取り込み、要望に応える形で作っている。同様の形式で、連携して作っていくプロセスが必要だと考える。

・実際と全く同じ環境でオペランド計測することはできないので、何かを捨てなければならない。捨てる部分と捨ててはいけない部分をうまく選別しないといけない。その判断をするときや、モデル環境をつくるときに重要なのが、実際に物を作っている人と一緒に進めていく、という事である。そうでなければ良い環境は作れない。

②複合的計測システムの構築と、スケール間をつなぐ計測・データ科学技術の開発

・元来、材料がこれぐらいの性能が出るはずだ、という情報は必須である。材料が持っているポテンシャルに関する情報があり、それが現実的に発揮できているのかを知るために、オペランド計測が関与することで、

現実と理想的な状態との差異が分かる。次に、その要因にブレイクダウンすることで現象を理解でき、それをクリアできれば、デバイスシステムの性能向上につながる。

・スケール間をつなぐのはデータ科学技術でも未開拓分野である。違うスケール階層では計測情報の時間スケールが異なるため、現象が異なる。そのような共通に串刺しされていない、一見無関係に見えるデータ間の関係をデータ科学的にモデル化する技術は、情報科学分野でも研究が進んでいない。マルチスケール計測の分析技術、あるいは計測の情報処理技術の研究開発は今後注力すべき分野であり、情報科学の観点からも大きな課題である。

③高い計測分解能（時間・空間・3次元・エネルギーなど）の計測装置・技術の開発

・計測屋は極限計測を目指すべきだと思う。それにより、今まで見えなかったことが見えてくる。計測が「マザー・オブ・サイエンス」と言われる所以は、いろいろな現象を目で見てきたように理解できる、それにより、我々はいろいろな想像が働き、発想が生まれることがとても重要だからである。可視化によってどこまで見えるのか、それを追求するのは大変重要である。

・極限を見ていくのは、産業界にとっても非常に大切である。今までとれていなかったデータがとれるようになって初めて、気づいていなかったことに気づき、新しい知見となる。「シーズからニーズが出てくる」部分であり、非常に重要な観点だと思う。

・例えば可視化技術であるタイコグラフィ（コヒーレントな回折パターンから逆問題を解いてイメージを出すという手法）では、初期には純粋なコヒーレントビームだけ使うと光量が足りず、分解能が制限されていた。今ではコヒーレントではない部分も混ぜて光量を稼ぎ、なおかつ逆問題を解けるアルゴリズムが開発され、10 nmを切る高分解能に到達しつつある。一方、放射光光源の性能を上げることで高分解能を実現しようともしている。これらの取り組みで分解能を上げることにより「オペランド計測」を本当の意味でのサイエンスにすることは根幹であると思う。

・「高い計測分解能がないと何も見えない」というのは、そのとおりである。バイオメディカルイメージングでは、あまり計測の時間分解能を上げると、見たい対象ではなくその周辺にある生体組織の信号のほうが強くなってしまうことがある。オペランド計測では、見たいものだけを選んで見たくないものを捨てる必要があり、必ずしも高い計測分解能が有利に働くわけではない。ただし、それは高い計測分解能を持って初めて分かることでもある。一方で、計測分解能自体が自己目的化すると、オペランド計測から離れてしまうことがあるのは留意すべき点である。

・原子分解能やナノ分解能と、マルチスケール計測というのは両立すると考える。既に、高い分解能の装置と、マクロスケールが見えるような顕微鏡で同じ位置が見えるようにするという技術開発が実は進展している。ニーズがあれば、単一のプローブでも、マルチスケール計測と原子分解能が両立するような技術開発が進展していくと考える。2つが必ず両立する方向に向けて研究開発を進めていくのが良い。

④計測のDX化と、データ科学に立脚した計測技術の開発

・オペランド計測では、膨大なデータが計測装置から出力されることになる。計測データをいかにデータベース化し、タグ付けをして有効活用するか、という視点は重要である。さらに、5年後、10年後を見通すと、手元の計算機では情報解析ができなくなってくる。そうするとクラウドを介して計算ファシリティのサービスを企業が提供する時代が必ず来るが、日本の分析機器・計測機器企業には、その意識が極めて薄い。クラウドサービスの中に、種々の分析やデータ解析のプログラムなどを揃えて、クラウドを含めた総合的なデー

タ解析サービスを行う、という視点が必要になる時期が近いうちにやって来る。計測・分析サービス企業には、そういう観点からも関わっていただけるようにならないと、産業界とアカデミアが共同で研究を進めていくときに、本当のシナジー効果が出てこないのではないか。

・計測技術の進歩とともに解析技術も進歩しており、最先端の解析技術の取り込みが追いつきにくくなっている。計測企業としては、オープンな場での開発にどうコミットしていくかが難しい。そういう場があれば、計測技術についてはある程度クローズにしながら、解析部分は研究者コミュニティとコンセンサスを得た解析方法なり理論なりがベースになったものを使っていくという方向に、これから進んでいくのではないか。

・ナノテクプラットフォームでは、データのプラットフォーム化に努力している。計測や加工などの分野で出てくるデータは、プラットフォーム内の専門家がデータの共通的な取り扱いや、ストレージの方法について検討している。今後のビッグデータ化に対応したデータ取り扱いについてもニーズはあるので、それを解決するためにさまざまなことが進んでいくだろうと楽観的に考えている。

・次世代放射光でも、大体どれぐらいの量のデータが出てくるのかをシミュレーションしている。イメージングのビームラインを2本予定しており、年間72 ペタバイトくらいは出るだろうと予測している。データの圧縮技術などの検討も進めているが、少なくとも1年当たり大体2.4 ペタバイトのストレージは必要だろうと考えている。将来もっと増える可能性があるので、圧縮技術などの高度化も進めている。

・デバイスや計測ハードウェアにデータ科学あるいは情報科学の技術を導入することで初めて実現できる計測技術が増えている。例えば超解像処理では複数回の計測結果を合成するが、コンピュータ上で処理しなければならない。最新のＡＩを使ったアルゴリズムを必要とする計測技術がいろいろと出てきており、AI技術をいかに融合させていくかが大きな課題になるだろう。

・コンパクト化、という観点が重要になる。簡単な例で言うと、電子回路を冷却しないとノイズが多過ぎて使えない計測装置があったときに、ノイズに埋もれてしまった信号を情報処理で拾い出して冷却装置を不要にする、といったことも可能になってきている。そうなると冷却装置が不要になり、コンパクト化してコストも下がる。ローコスト化、コンパクト化は、高度かつ複雑な計測装置を考えていく上で重要な論点になるのではないか。

7.3 論点３
「次世代オペランド計測のために有効な取り組み（施策など）は？」

アンケートの回答、WS1日目のコメントより

仮説３

「次世代オペランド計測のために有効な取り組み（施策など）は？」

I. 分野融合・連携

- 分野融合は簡単ではない。産学連携と同様に小さいことからはじめて相互理解を進めるといった多段階で進められる仕組みが重要。時間をかけるとともに場を作ることが重要。
- ナノテクプラットフォームのような全般的計測研究を支援するシステム、これと融合させたオペランド科学を構築するのが重要。特に産業界のニーズを取り入れる。
- オペランド計測は使ってみて、新たな課題が発見されることで次の科学となる。オペランド計測を経験できる場をたくさんつくることが大事。
- 研究総括、チームリーダーの人選に大きく依存。

「分野融合を促すために加えるべき研究者、研究分野は？ 」

- 異なるバックグラウンドを持つ研究者の対話が重要で、これまで計測しようと考えなかった物を計測することで新たな発見がある。あなた作る人、私測る人ではいけない。
- 計測手法に詳しくないシステム屋を取り入れることによる新たなDXへの展開が期待される。
- シミュレーション、ジェンダーなど、異質の人を入れると分野融合が進む。

「次世代オペランド計測のために有効な取り組み（施策など）は？」

II. 人材育成

- 異なる分野と連携しつつユーザーの利便性を考慮した計測・解析システム構築を目指せる人材をどう育成するか？
- 情報科学系の人材育成が遅延。データ科学の人材育成が課題。
- CREST/さきがけ のセットでプロジェクトが走ると若手の成長につながる。
- アカデミア、産業界、国研が参加する中長期の人材育成型拠点形成プログラムが有効。

III. ユーザーの利便性を考慮した計測・解析システム構築

- ユーザーの利便性を考えた議論、持ち運びのための研究も排除しないのが重要。
- 装置のポータビリティを上げて、放射光施設以外の場所で使えるようにする方向性もある。むしろ、電子顕微鏡など他の計測装置との連係は必須。
- 装置のリモート化のニーズもある。ハイスループット化も。
- 市販化の際に企業中心で行う方が効率的／ユーザビリティを上げてインパクトある成果を提示するまでが開発者の仕事。そこまで行かないと企業は動かない。
- 計測装置の利便性が上がると、計測分野の人材が増えにくくなる。

Copyright © 2020 CRDS All Rights Reserved.

図 7-3-1　　仮説３へのコメントのまとめ

I. 分野融合・連携

・オープンデータとかオープンサイエンスという考えも、分野融合とか人材育成やシーズとニーズのマッチングに有効に働く。機械学習などが非常にポピュラーになってきているのは、ソースコードがかなりオープンになっていて、誰でも試せるという点が大きい。中性子や放射光データなどを試せる場があると非常に良い。

・ニーズとシーズが明確になっていて、誰がニーズを持っているか知らない、あるいはシーズを持っている人がどこにいるか分からない、という場合には、マッチングサイトとかファンド、場所をつくれば良いが、それだけではうまくいかない。過去の成功例を見ると、研究者側に「それはこういう研究とつながるんだよ」と話をつなげてくれる広い視野を持ったサポート役の先生が要る。分野融合に必要なのはコーディネータ、いわば経営者である。そういう意味のマネジメントなど制度的な議論も整えておかないと絵に描いた餅になりかねない。

・オープン、クローズの線引きをどうするかの問題が出てくる。オープンの部分はどんどん広がってより重要になってくる。非常に技術が高度化して、装置も高度化してくると、それを最高の形で使い切るノウハウや高度な人材が必要になってくる。研究を始める人が全ての装置を一からつくり上げることは不可能だし、非効率的である。出来上がった最高のレベルの装置をみんなが利用可能な状態にして、そこに新たな知識なり知恵を付加し、カスタマイズしていく、そういう仕組みにならないと科学技術はもたない。ソフトもオープンソースで、みんながメンテナンスやバージョンアップに参画するような形でないと発展が望めない。

　ところが、本当の最先端の研究開発は、高度な技術を駆使して新しい知恵を得る。これは研究者にとっては論文のタネだし、産業界にとっては競争力の源なのでクローズになる。一方でオープンにしていかないと、科学技術全体がもたない。それをどう切り分けて促進していくかがとても重要である。

II. 人材育成

・材料やデバイス分野の科学的な問題に興味を示す情報科学の研究者は少ない。計測分野の若くて柔軟な方々に、もっと情報科学を勉強してもらい、世界トップレベルの新しい計測技術をつくってもらう、というのが理想的な姿になるのではないか。こういう取り組みを支援するようなプログラムがあると良い。

・例えばJSTの未来社会創造事業のように、最初の１～２年は探索研究のようなものを設定し、情報科学の人と計測の方から、自分の問題意識でいいから両者のシナジーにつながるような提案をしてもらい、１～２年頑張ってもらった上で、統括などの監督の下で応募したグループ間の共同研究チームを最終的に作り、ステージゲートで本格研究に進めるような仕組みにしないと良いプロジェクトは出てこない。そこまでやらないと分野融合というのはなかなか育っていかない気がする。

III. ユーザーの利便性を考慮した計測・解析システム構築

・ユーザビリティという点は非常に重要で、計測装置が高度化すると、熟練するまでに長い期間が必要になっている。だんだん高度化してくると、自動化などユーザビリティを上げないとそもそも計測ができなくなってくる。研究室レベルでユーザビリティを上げて、ちゃんと見える形でインパクトのある成果を出さないと評価を得られず、注目もされず、予算も取れないし、企業も商品化してくれない。利便性を向上させるというのは今後重要になってくるだろう。

・「必要に応じ最適なモデル環境の開発」という研究開発課題は「ユーザーの必要に応じ」という意味だと認識される必要がある。ユーザーによって最適なモデル環境は違うはずなので、共用装置を管理している側が装置を１つ作って「これが最適なモデル環境ですよ」と用意して使ってもらう、というのではない。ユー

ザーに合わせて複数つくるのか、最適なものにチューンするのか、さまざまなやり方が考えられるが、それらを動的に対応していく必要がある。コストも人も時間もかかるので、その枠組みもはっきりさせておく必要がある。

・製薬会社や化学会社は500、600 MHzのNMR装置は持っているが、高価な700、800 MHzのNMRは買わず、文科省のNMRの研究開発プラットフォームを使うようになっている。その際の考え方は、成果を発表できるオープンの課題と、成果はクローズだが余計にお金を支払う成果占有型とに分けている。かなり基礎的なデータ取得については、オープンにして安く使おうとする。一方、クローズにするのは非常に価値がある場合で、利用料がちょっと高めでも、高額のお金をつぎ込んで800、900 MHzのNMRを買うことからすれば非常に安くすむ。そこで出てきた研究成果で基本特許を取る。そういう形のビジネスモデルはNMRの世界ではもう出来上がっている。

　逆に、研究開発プラットフォームに参加している大学の方は、そこから企業ニーズを知ることが出来る。そこから始まったのがNMRリモート計測や、オートサンプラーによるNMRを使ったスクリーニングである。出会いの場という意味では、プラットフォーム化も重要である。

・「オペランド計測」は敷居が高く感じるので、どのぐらい重要であるかということをうまく広報して欲しい。オペランド計測には時間軸が入っており、今までやってきたような複合的な測定をすると、こういうことができる、それから情報科学なども関与する、といったことを、分かりやすくアピールすることが重要だと感じる。

8 ｜ 閉会挨拶

曽根 純一（JST-CRDS）

2日間の討論を通じて、オペランドへの流れというのは、ある意味で必然の流れなのではないか、と強く思えてきた。日本の場合、計測は半導体の技術と一緒に成長してきた。半導体の技術は非常に清浄な超高真空の中で起きる現象を見る。そこで我々が見てきたものは静的な情報、それから部分的なものであった。その根源にあったのは、要素還元で全てを理解しようというコンセプトである。ところが、材料もデバイスもどんどん高度化・複合化し、計測に対する要求も厳しくなってきている。今、研究の対象になっているのは、半導体に比べたら十分ダーティな触媒や電池である。そういう環境で動作しているものを見る、すなわち非常に複雑なシステムを計測する、あるいは複雑な現象を計測する、しかもそれをあるがままに計測する、こういう大胆不敵な要求にどう応えていくか、そういうところに直面している。それは現段階ではとてもまともには応えられない。そうすると、どうしてもモデル環境みたいな、その現象の本質に迫るような状況をつくり出して、そこで何が起きているのかを見ていく、そういうことがすごく重要になってきていると認識しました。その過程で計測の人たちは、今まで計測だけで済んでいたところが機能のほうに踏み込んでいる。いろいろな化学反応がどう起きているのか、といった世界です。モデル環境をつくるにはニーズ側とのすり合わせが絶対に必要なので、計測を専門とする人たちもデバイス開発、そこに踏み込んでいくことで、より影響力、コミットメントを大きくするということだと思う。そういうチャンスと捉えたほうが良いのかもしれない。

このような複雑なシステムをどうハンドリングするかという意味では、データ科学、あるいは計算機シミュレーション、こういったものが当然重要になってくる。従って、オペランド計測の一連の流れは計測分野のさまざまな課題を集約している。あるいは今後の大きな方向、その時代的な必然なのではないのかなと、2日間の議論を通じて感じました。

付録

付録1 開催趣旨・プログラム

開催趣旨

JST 研究開発戦略センター（CRDS）は、科学技術に求められる社会的・経済的ニーズを踏まえて国として重点的に推進すべき研究領域や課題を俯瞰の視点から系統的に抽出し、その研究開発戦略を提言する公的シンクタンクとして活動しています。活動の過程において、研究開発動向の俯瞰を目的とした「俯瞰ワークショップ」や、重要テーマの研究開発戦略を議論する「科学技術未来戦略ワークショップ」などを開催してきました。本ワークショップ「次世代オペランド計測 ～機能計測による新しい科学技術へ～」は、上記科学技術未来戦略ワークショップの１つとして開催するものです。

計測は「科学の母」と言われますが、現代社会においては、科学の発展にとどまらず「社会の諸問題の解決のための母」であることが求められています。近年、環境・エネルギー問題への対応として、触媒、二次電池などにおいて、材料やデバイスの高機能化をめざして実際の使用環境・動作環境下での時間変化を追跡する「オペランド計測」が急速に進展してきました。実際、計測技術・ハード面の著しい技術進展もあり、優れた研究成果があがっています。

しかしながら、現状のオペランド計測には、いくつかの課題があり、必ずしも喫緊の社会課題の解決ニーズに応えていないと考えられています。例えば、ナノの計測が実用サイズの機能に結びついていない、計測のモデル環境が必ずしも実環境と合致しない、計測の空間・時間分解能が不十分、得られたデータから機能改善に必要な材料特性を得るプロセスが複雑などの課題があり、対象分野が限られています。

このような課題を解決するためCRDSでは「次世代オペランド計測」を提案します。スケールを超えた複合的計測システムの構築、必要に応じ最適な「モデル環境」の開発、高い計測分解能の計測装置・技術の開発、データ科学に立脚した計測技術の開発 などを通じて、オペランド計測の範囲をこれまで対象外であったライフサイエンスにまで広げ、国民の社会課題の解決ニーズに応えることを目指します。

なお、本ワークショップは非公開とさせていただきますが、ワークショップ開催後に CRDS では、ワークショップ報告書と、さらに研究開発戦略を提言書として取りまとめた戦略プロポーザルを発行する予定であり、いずれもCRDSのwebサイト上で公開する予定です。

プログラム （敬称略）

【第一日目】

開催日時：2020年11月25日（水）9:00～12:05

開催形式：リアル（TKP市ヶ谷カンファレンスセンター 8B）とオンライン（Zoom）をミックスした
ハイブリッド形式

9:00～ 9:05 開会挨拶 曽根 純一（JST-CRDS）

9:05～ 9:15 ワークショップの趣旨説明 赤木 浩（JST-CRDS）

セッション1 研究開発ニーズ

9:15～ 9:40 「ライフ・ヘルスケア分野における研究開発ニーズと計測シーズ」
長我部 信行（日立製作所）

9:40～10:05 「タイヤゴム開発におけるオペランド計測と京コンピュータ活用、計測シーズ側への期待」
岸本 浩通（住友ゴム工業）

10:05～10:30 「化学製品製造におけるオペランド計測と計測シーズ側への期待」
松野 信也（旭化成）

セッション2 計測技術シーズ

10:45～11:10 「研究開発をDX化へ導く、放射光オペランド計測の課題と展望」
高田 昌樹（東北大学）

11:10～11:35 「レーザー光によるオペランド計測、およびニーズにどう応えるか」
三沢 和彦（東京農工大学）

11:35～12:00 「SPMによるオペランドナノ計測の紹介、およびニーズにどう応えるか」
藤田 大介（NIMS）

12:00～12:05 挨拶 曽根 純一（JST-CRDS）

【第二日目】

開催日時：2020年12月2日（水）9:00～16:20

開催形式：リアル（TKP市ヶ谷カンファレンスセンター 8B）とオンライン（Zoom）をミックスした
ハイブリッド形式

9:00～ 9:05 挨拶 曽根 純一（JST-CRDS）

9:05～ 9:25 趣旨説明・セッション1,2の振り返り 赤木 浩 （JST-CRDS）

セッション3 計測サービス企業

9:25～ 9:50 「量子ビームオペランド計測のニーズとシーズをどうつなぐか」
今井 英人（日産アーク）

9:50～10:15 「X線計測機器メーカーの技術シーズと計測の進化への期待」
伊藤 和輝（リガク）

10:15～10:40 「電子顕微鏡における時間分解能観察とレーザー光導入」
沢田 英敬（日本電子）

セッション4 新しい計測技術シーズ①

10:55～11:10 「X線、SEMなどによる電池のマルチスケール-オペランド計測（+シミュレーション）と「次世代」の方向性」 井上 元（九州大学）

11:10～11:25 「放射光による結晶成長のオペランド計測と「次世代」の方向性」
佐々木 拓生（QST）

11:25～11:40 「接着界面のオペランド計測と「次世代」の方向性」
田中 敬二（九州大学）

セッション5 新しい計測技術シーズ②

13:30～13:45 「透過型電子顕微鏡による触媒のオペランド計測と今後」
橋本 綾子（NIMS）

13:45～14:00 「液中AFMによる界面現象や生命現象のオペランド計測と「次世代」の方向性」
福間 剛士（金沢大学）

14:00～14:15 「中性子溶液散乱法によるタンパク質ダイナミクスのオペランド計測と「新世代中性子構造生物学」の方向性」 井上 倫太郎（京都大学）

セッション6 総合討論

14:35～14:45 「論点整理」 赤木 浩（JST-CRDS）

14:45～16:15 総合討論（途中10分休憩）
ファシリテータ：佐藤 勝昭（JST-CRDS／東京農工大学）

論点：1) ニーズに応えうる次世代型のオペランド計測、という方向性は妥当か？
有効な取り組みは？
2) 重要な開発テーマは何か？ 追加すべきテーマ、概念は？
3) 次世代オペランド計測のために有効な取り組み（施策など）は？
4)「オペランド計測の研究開発の時間軸」は妥当か？

16:15～16:20 閉会挨拶 曽根 純一（JST-CRDS）

付録2 参加者一覧

（敬称略、所属・役職はワークショップ開催日時点のもの）

招聘識者（発表者）

・伊藤 和輝　（株）リガク　X線研究所　要素技術研究部　ソフトマター計測グループ　主任技師
・井上 元　九州大学　工学研究院　准教授
・井上 倫太郎　京都大学　複合原子力科学研究所　准教授
・今井 英人　（株）日産アーク　解析プラットフォーム開発部部長
・長我部 信行　（株）日立製作所　ライフ事業統括本部CSO 兼 企画本部長
・岸本 浩通　住友ゴム工業（株）　研究開発本部　分析センター　センター長
・佐々木 拓生　量子科学技術研究開発機構　放射光科学研究センター　主幹研究員
・沢田 英敬　日本電子（株）EM事業ユニット　副ユニット長
・高田 昌樹　東北大学　国際放射光イノベーション・スマート研究センター　教授
・田中 敬二　九州大学　工学研究院　教授
・橋本 綾子　物質・材料研究機構　先端材料解析研究拠点　主任研究員
・福間 剛士　金沢大学　ナノ生命科学研究所　所長、教授
・藤田 大介　物質・材料研究機構　先端材料解析研究拠点　拠点長
・松野 信也　旭化成（株）基盤技術研究所　主席研究員
・三沢 和彦　東京農工大学　工学研究院　工学研究院長、教授

招聘識者（コメンテータ）

・雨宮 慶幸　（公財）高輝度光科学研究センター　理事長
・大友 季哉　J-PARC 物質・生命科学ディビジョン長／高エネルギー加速器研究機構
物質構造科学研究所　教授
・桑田 耕太郎　東京都立大学　経済経営学部　教授
・瀬藤 光利　浜松医科大学　解剖学　教授　国際マスイメージングセンター　センター長
・西島 和三　持田製薬（株）医薬開発本部　フェロー、日本学術振興会　監事
・鷲尾 隆　大阪大学　産業科学研究所　教授

JST-CRDS 次世代オペランドチームメンバー

・曽根 純一　ナノテクノロジー・材料ユニット　上席フェロー
・赤木 浩　ナノテクノロジー・材料ユニット　フェロー／チームリーダー
・伊藤 聡　ナノテクノロジー・材料ユニット　特任フェロー／計算科学振興財団 チーフコーディネーター
・魚住 まどか　企画運営室　横断・融合担当　フェロー
・大山 みづほ　企画運営室　連携担当　フェロー／ナノテクノロジー・材料ユニット　フェロー
・尾山 宏次　環境・エネルギーユニット　フェロー
・佐々木 達也　JST産学連携展開部　主任調査員
・佐藤 勝昭　ナノテクノロジー・材料ユニット　特任フェロー／東京農工大学　名誉教授

・嶋田 義皓　　システム・情報科学技術ユニット　フェロー
・眞子 隆志　　ナノテクノロジー・材料ユニット　フェロー・ユニットリーダー
・八巻 徹也　　ナノテクノロジー・材料ユニット　特任フェロー
／量子科学技術研究開発機構高崎量子応用研究所　プロジェクトリーダー・上席研究員

関係府省・機関等

・木全 修一　　内閣府　政策統括官（科学技術・イノベーション担当）付　上席政策調査員
・萩谷 遥平　　文部科学省　科学技術・学術政策局　研究開発基盤課　量子研究推進室　室長補佐
・小原 史靖　　文部科学省　科学技術・学術政策局　研究開発基盤課　量子研究推進室
科学技術・学術行政調査員
・高田 慎一　　文部科学省　科学技術・学術政策局　研究開発基盤課　量子研究推進室
科学技術・学術行政調査員
・百合 庸介　　文部科学省　科学技術・学術政策局　研究開発基盤課　量子研究推進室
科学技術・学術行政調査員
・渡邉 真史　　文部科学省　科学技術・学術政策局　研究開発基盤課　量子研究推進室
科学技術・学術行政調査員
・平野 梨伊　　文部科学省　科学技術・学術政策局　研究開発基盤課　専門職
・今井 浩司　　国立研究開発法人新エネルギー・産業技術総合開発機構
技術戦略研究センター　研究員（主査）
・山下 勝　　国立研究開発法人新エネルギー・産業技術総合開発機構
技術戦略研究センター　主任研究員
・岡田 明彦　　国立研究開発法人新エネルギー・産業技術総合開発機構　技術戦略研究センター　研究員
・有沢 俊一　　国立研究開発法人物質・材料研究機構　経営企画部門　部門長
・伊藤 久義　　国立研究開発法人量子科学技術研究開発機構　量子ビーム科学部門　部門長
・秦野 歳久　　国立研究開発法人量子科学技術研究開発機構　量子ビーム科学部門
研究企画部　研究統括
・脇本 秀一　　国立研究開発法人日本原子力研究開発機構　事業計画総括部
イノベーション戦略室　次長
・小林 卓也　　国立研究開発法人日本原子力研究開発機構　事業計画総括部　研究主席
・川北 至信　　大学共同利用機関法人高エネルギー加速器研究機構
／国立研究開発法人日本原子力研究開発機構 中性子利用セクション　セクションリーダー

JST

・荒岡 礼　　CRDS　ナノテクノロジー・材料ユニット　フェロー
・永野 智己　　CRDS　ナノテクノロジー・材料ユニット　フェロー・総括ユニットリーダー／JST 研究監
・沼澤 修平　　CRDS　ナノテクノロジー・材料ユニット　フェロー
・馬場 寿夫　　CRDS　ナノテクノロジー・材料ユニット　フェロー
・福井 弘行　　CRDS　ナノテクノロジー・材料ユニット　フェロー
・宮下 哲　　CRDS　ナノテクノロジー・材料ユニット　フェロー

・渡邉 孝信　CRDS　ナノテクノロジー・材料ユニット　フェロー
・岩本 敏　CRDS　ナノテクノロジー・材料ユニット　特任フェロー
／東京大学　先端科学技術研究センター　教授
・川合 知二　CRDS　ナノテクノロジー・材料ユニット　特任フェロー
／大阪大学 産業科学研究所　特任教授
・清水 敏美　CRDS　ナノテクノロジー・材料ユニット　特任フェロー
／国立研究開発法人産業技術総合研究所　名誉リサーチャー
・本間 格　CRDS　ナノテクノロジー・材料ユニット　特任フェロー
／東北大学 多元物質科学研究所　教授
・宮薗 侑也　CRDS　ライフサイエンス・臨床医学ユニット　フェロー
・長谷川 景子　CRDS　環境・エネルギーユニット　フェロー
・長谷川 志保子　未来創造研究開発推進部　推進第１グループ　調査員
・西田 徹二　未来創造研究開発推進部　推進第２グループ　主任調査員
・板東 主貴　未来創造研究開発推進部　推進第２グループ　主任調査員
・川添 菜津子　未来創造研究開発推進部　推進第３グループ　主査
・小関 徳昭　未来創造研究開発推進部　推進第３グループ　主任調査員
・成瀬 英明　未来創造研究開発推進部　推進第３グループ　主任調査員
・宮田 英之　戦略研究推進部　研究評価グループ　主任調査員
・佐川 みすず　研究プロジェクト推進部　グリーンイノベーショングループ　主任調査員
・水本 邦彦　研究プロジェクト推進部　グリーンイノベーショングループ　主任調査員
・鈴木 信弘　研究プロジェクト推進部　ＩＣＴ／ライフイノベーショングループ　主任調査員

ワークショップ企画・報告書編纂メンバー

総括責任者	曽根 純一	上席フェロー	（ナノテクノロジー・材料ユニット）
リーダー	赤木 浩	フェロー	（ナノテクノロジー・材料ユニット）
メンバー	伊藤 聡	特任フェロー	（ナノテクノロジー・材料ユニット）
	魚住 まどか	フェロー	（企画運営室　横断・融合担当）
	大山 みづほ	フェロー	（企画運営室　連携担当 ／ナノテクノロジー・材料ユニット）
	尾山 宏次	フェロー	（環境・エネルギーユニット）
	佐々木 達也	主任調査員	（産学連携展開部先端計測グループ ／研究支援グループ）
	佐藤 勝昭	特任フェロー	（ナノテクノロジー・材料ユニット）
	嶋田 義皓	フェロー	（システム・情報科学技術ユニット）
	眞子 隆志	フェロー・ユニットリーダー	（ナノテクノロジー・材料ユニット）
	八巻 徹也	特任フェロー	（ナノテクノロジー・材料ユニット）

科学技術未来戦略ワークショップ報告書　　**CRDS-FY2020-WR-11**

次世代オペランド計測
～機能計測による新しい科学技術へ～

令和 3 年 3 月　March 2021
ISBN 978-4-88890-715-6

国立研究開発法人科学技術振興機構　研究開発戦略センター
Center for Research and Development Strategy, Japan Science and Technology Agency

〒102-0076 東京都千代田区五番町 7 K's 五番町
電話　03-5214-7481
E-mail　crds@jst.go.jp
https://www.jst.go.jp/crds/

本書は著作権法等によって著作権が保護された著作物です。
著作権法で認められた場合を除き、本書の全部又は一部を許可無く複写・複製することを禁じます。
引用を行う際は、必ず出典を記述願います。
This publication is protected by copyright law and international treaties.
No part of this publication may be copied or reproduced in any form or by any means without permission of JST, except to the extent permitted by applicable law.
Any quotations must be appropriately acknowledged.
If you wish to copy, reproduce, display or otherwise use this publication, please contact crds@jst.go.jp.

ISBN 978-4-88890-715-6

FOR THE FUTURE OF
SCIENCE AND
SOCIETY

https://www.jst.go.jp/crds/