

高次高調波シード型軟X線自由電子レーザー

山内 薫 (化学専攻 教授),

岩崎 純史 (超高速強光子場科学研究センター 特任助教)

超短パルスレーザー光によって軟X線領域の高次高調波を発生させ、理化学研究所が開発したX線自由電子レーザープロトタイプ機にシード光として導入することによって、高次高調波シード光の強度を650倍に増幅した。これは、軟X線領域における世界初のシード型自由電子レーザー光源であり、そのフルコヒーレントかつ高強度という利点を生かした新しい光科学研究を可能とするものである。この成果は、東京大学、理化学研究所をはじめとする日本の光科学の拠点機関の協力によって達成された。

今日の光科学研究は、コヒーレンスの高いレーザー光源の出現によって、大きく進展した。なかでも超短パルスレーザー光源の開発は、高い尖頭出力を可能とし、多光子過程の研究を格段に進展させた。しかし、真空紫外から軟X線にかけての短波長領域では、光源の強度が弱いために、このような非線形光学過程の研究は十分には行われていない。

超短パルスレーザーの高次高調波によって軟X線領域(100 - 10 nm)のパルス光を発生させることも可能となってきた。しかし、その強度は十分では無く、2光子吸収の実験が行われているものの、その例は限られている。

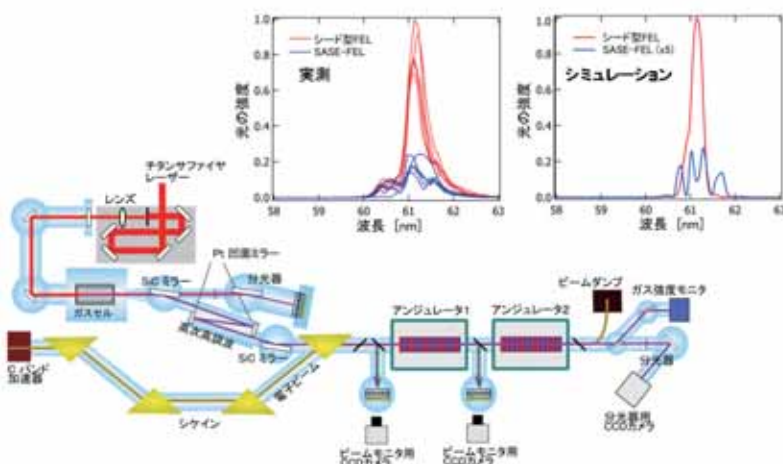
一方、軟X線領域の高強度光は、自由電子レーザー(Free Electron Laser: FEL)によっても発生させることができる。このFELでは、光速近くまで電子を加速させ、その電子を磁石を周期的に配列したアンジュレータ内を周期的に蛇行させることによって、広い波長領域の高強度光を発生させる。その強度は、軟X線領域においては、超短パルス光による高次高調波よりも3桁以上も大きい。

ところが、このFEL光は、自然放出光を増幅するタイプのものであり、その時間コヒーレンスが低いという問題がある。つまり、発生するパルス光の強度は高いものの、パルス毎に時間的な強度プロファイルが揺らぎ、それに伴って、パルス毎に波長プロファイルも揺らぐため、光照射に伴う非線形光学現象の解釈を難しいものとしてしまう。

そこで、我々はこのFEL光のもつ高強度という特徴と、高次高調波のもつ高い時間コヒーレンスの両方の性質を兼ね備えた光を発生させるために、FELに外部から時間コヒーレンスの高いパルス種光(シード光)を導入し、FELによってそれを増幅した。装置の概要は図に示す通りである。超短パルスレーザー装置および高強度高次高調波発生装置は、理化学研究所・原子力研究開発機構と共同で製作したものであり、その出力は、理化学研究所播磨研究所のXFELプロトタイプ(SCSS: SPring-8 Compact SASE Source)の真空アンジュレータ部に導入されている。得られた出力パルスのスペクトル図を図の上中央に図示した。我々は、波長61.3 nmのシード光の強度を650倍に増幅することに成功した。図の上左図はシミュレーションの結果である。

我々は、日本が独自に発展させてきた加速器技術と超短パルスレーザー技術を組み合わせることによって、軟X線領域において世界で初めてFELのシード化を達成した。そして、このシード化FEL光を用いて、軟X線領域の多光子過程の研究を開始した。本成果は、T. Togashi *et al.*, *Optics Express* 19, 317 (2011) に掲載された。

(2011年1月12日プレスリリース)



シード化FEL光発生装置の概要とシード型FEL光の実測スペクトルとシミュレーションの比較(赤:シード高次高調波のある場合,青:シード高次高調波のない場合)。実測スペクトルでは、単一ショット毎に測定した複数のスペクトルデータを重ねて図示している。シード光を導入することによってFEL光の強度は約5倍増強している。

がん転移の原因タンパク質の立体構造

西増 弘志 (生物化学専攻 特任助教),
 濡木 理 (生物化学専攻 教授)

細胞は細胞膜上の受容体を介して外界からの情報を感知し選択的に応答する。リゾホスファチジン酸 (LPA) は細胞外酵素オートタキシン (ATX) によって生産されるシグナル伝達分子で、特異的な受容体に作用しさまざまな細胞応答をひき起こす。したがって、ATX は多岐にわたる生命現象に関与するいっぽうで、がんなどの疾患とも関係している。われわれは、ATX の立体構造を決定し、LPA 産生の分子メカニズムを原子レベルで解明した。本成果は、新規創薬の基盤となることも期待される。

オートタキシン (ATX) は悪性がん細胞の培養上精から単離された細胞遊走促進因子で、血中のリゾホスファチジルコリン (LPC) を加水分解してリゾホスファチジン酸 (LPA) を産生する細胞外酵素である。LPA はグリセロール骨格の 1 位または 2 位に脂肪酸を 3 位にリン酸基をもつ単純な構造をしたシグナル伝達分子 (脂質メディエーター) で、G タンパク質共役型受容体である LPA 受容体に作用し、細胞増殖、分化、遊走などさまざまな細胞応答を引き起こす。したがって、ATX は脳神経系の発達・分化、胎児期の血管形成、リンパ球のトラフィック、創傷治癒など多岐にわたる生命現象に関与する。そのいっぽうで、ATX の発現亢進は乳がん、肺がん、脳腫瘍などのがん、および、動脈硬化、肺線維症、神経因性疼痛などの疾患にも関係しており、ATX は創薬ターゲットとしても注目されている。しかし、ATX による LPA 産生の分子メカニズムはよく分かっていなかった。

今回、われわれは、マウスに由来する ATX の X 線結晶構造を解明した (図)。ATX は 2 つソマトメジン B 様ドメイン、触

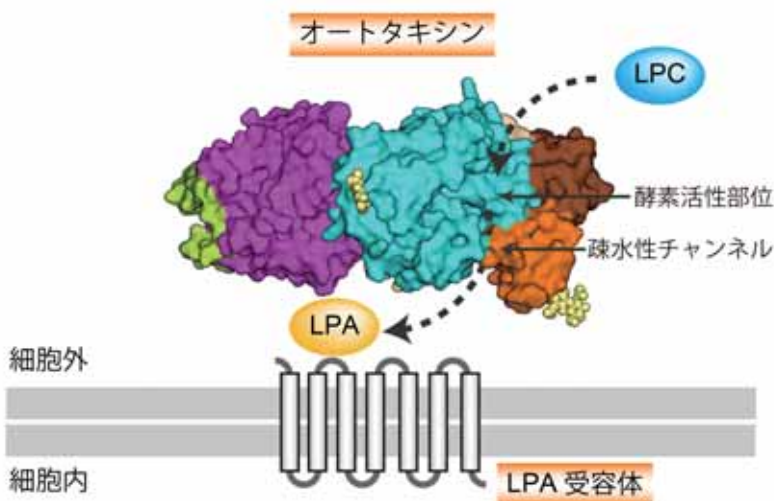
媒ドメイン、ヌクレアーゼ様ドメインの 4 つのドメイン構造からなり、それらは互いに密接に相互作用して 1 つの強固な構造体を形成していた。酵素活性部位には溶媒へ露出した疎水性ポケットが存在することから、ソマトメジン B 様ドメインとヌクレアーゼ様ドメインが触媒ドメインの両側から相互作用することによって疎水性ポケットの立体構造を保持していると考えられた。

ATX は鎖長と飽和度の異なる脂肪酸をもつ LPC を分解し対応する LPA を産生する。その基質認識メカニズムを理解するために、5 種類の異なる LPA が結合した状態の結晶構造を決定した。結晶構造中で LPA の脂肪酸部分はそれぞれ独自の形に折れ曲がって酵素活性部位の疎水性ポケットに結合していた。この結果から、LPC 基質の鎖長と飽和度に対する ATX の嗜好性を原子レベルで説明することができた。

さらに、予想外なことに、酵素活性部位につながる疎水性チャンネルの存在が明らかになった。変異体酵素の機能解析から、疎水性チャンネルが細胞遊走活性に重要なことが示唆された。以上の結果を総合し、ATX は単なる LPA 産生酵素では

なく LPA 輸送タンパク質としてもはたらき、酵素活性部位で産生された LPA は溶液中に遊離した後、LPA 受容体へ作用するのではなく、疎水性チャンネルをとって LPA 受容体へと受け渡されるモデルが提唱された (図)。本研究は、H. Nishimasu *et al.*, *Nature Struct. Mol. Biol.* **18**, 205 (2011) に掲載された。また、注目すべき論文として News & Views で紹介された。

(2011 年 1 月 17 日プレスリリース)



■ ATX による LPA 受容体の活性化モデル