

(19)日本国特許庁(JP)

(12)特許公報(B2)

(11)特許番号
特許第7237373号
(P7237373)

(45)発行日 令和5年3月13日(2023.3.13)

(24)登録日 令和5年3月3日(2023.3.3)

(51)国際特許分類

F I

G 0 1 N 23/20025(2018.01) G 0 1 N 23/20025

G 0 1 N 23/205(2018.01) G 0 1 N 23/205

G 0 1 N 23/207(2018.01) G 0 1 N 23/207

請求項の数 7 (全17頁)

(21)出願番号	特願2020-557644(P2020-557644)	(73)特許権者	000250339
(86)(22)出願日	令和1年11月21日(2019.11.21)		株式会社リガク
(86)国際出願番号	PCT/JP2019/045689		東京都昭島市松原町3丁目9番12号
(87)国際公開番号	WO2020/105720	(74)代理人	100114258
(87)国際公開日	令和2年5月28日(2020.5.28)		弁理士 福地 武雄
審査請求日	令和4年1月12日(2022.1.12)	(74)代理人	100125391
(31)優先権主張番号	特願2018-218756(P2018-218756)		弁理士 白川 洋一
(32)優先日	平成30年11月22日(2018.11.22)	(72)発明者	佐藤 孝
(33)優先権主張国・地域又は機関	日本国(JP)		東京都昭島市松原町3丁目9番12号
			株式会社リガク内
		審査官	嶋田 行志

最終頁に続く

(54)【発明の名称】 単結晶X線構造解析装置および試料ホルダ取り付け装置

(57)【特許請求の範囲】

【請求項1】

物質の構造解析を行う単結晶X線構造解析装置に試料を保持する試料ホルダを取り付ける試料ホルダ取り付け装置であって、

着脱可能なアプリケーションに装着されて提供された前記試料ホルダを、前記単結晶X線構造解析装置のゴニオメータに、前記試料ホルダを前記アプリケーションから取り外した状態で取り付ける試料ホルダ取付け機構を備え、

前記試料ホルダは、前記ゴニオメータの先端部に着脱可能に形成された基台部と、前記基台部に設けられ、内部に形成された複数の微細孔に前記試料を吸蔵可能な細孔性錯体結晶を取り付けられる保持部とを有し、

前記アプリケーションは、前記試料ホルダが嵌入される収納空間を有し、

前記試料ホルダ取付け機構は、前記試料ホルダを前記アプリケーションから取り外し、前記ゴニオメータに取り付けることができる試料ホルダ把持部を有し、

前記細孔性錯体結晶は、前記試料ホルダが前記ゴニオメータに取り付けられた状態で、前記試料ホルダのX線照射部からのX線が照射される位置に固定されていることを特徴とする試料ホルダ取り付け装置。

【請求項2】

請求項1に記載の試料ホルダ取り付け装置において、

前記試料ホルダ把持部は、前記試料ホルダを把持した状態で回転可能であり、前記アプリケーションに収容された状態とは上下が逆転した状態で、前記試料ホルダを前記ゴニオメー

タに取り付けられることを特徴とする試料ホルダ取り付け装置。

【請求項 3】

請求項 1 または請求項 2 に記載の試料ホルダ取り付け装置において、
前記試料ホルダ把持部は、前記基台部を保持／解放でき、前記基台部の外周を保持して前記試料ホルダを前記アプリケーションから取り外し、前記ゴニオメータへ取り付けることを可能にすることを特徴とする試料ホルダ取り付け装置。

【請求項 4】

請求項 1 から請求項 3 のいずれか一項に記載の試料ホルダ取り付け装置において、
前記試料ホルダ取付け機構は、前記アプリケーションを把持するアプリケーション把持部と、を
備え、

前記試料ホルダ把持部または前記アプリケーション把持部の少なくとも一方は、前記試料ホルダ把持部が前記試料ホルダを把持した状態で、前記アプリケーション把持部が把持している前記アプリケーションから前記試料ホルダを取り外す方向に移動可能であることを特徴とする試料ホルダ取り付け装置。

【請求項 5】

請求項 1 から 4 のいずれか一項に記載の試料ホルダ取り付け装置において、
前記試料ホルダ把持部は、前記試料ホルダの前記細孔性錯体結晶を取り付けたピン状の保持部の延長方向に移動可能であることを特徴とする試料ホルダ取り付け装置。

【請求項 6】

請求項 1 から 5 のいずれか一項に記載の試料ホルダ取り付け装置において、
前記試料ホルダ把持部は、前記試料ホルダを把持した状態で、前記ゴニオメータの試料ホルダ取付け位置に前記試料ホルダを取り付ける方向に移動可能であることを特徴とする試料ホルダ取り付け装置。

【請求項 7】

物質の構造解析を行う単結晶 X 線構造解析装置であって、
X 線を発生する X 線源と、
前記試料ホルダと、
前記試料ホルダを取り付けて回転するゴニオメータと、
前記ゴニオメータに取り付けられた前記試料ホルダに保持された前記試料に対して前記 X 線源からの X 線を照射する X 線照射部と、
前記試料により回折又は散乱された X 線を検出して測定する X 線検出測定部と、
前記 X 線検出測定部に検出された回折又は散乱 X 線に基づいて前記試料の構造解析を行う構造解析部と、

請求項 1 から請求項 6 のいずれか一項に記載の試料ホルダ取り付け装置と、を備えることを特徴とする単結晶 X 線構造解析装置。

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0001】

本発明は、材料の構造をその原子や分子の配列などのミクロな集合構造によって解析することを可能にする次世代の単結晶 X 線構造解析装置に関し、特に、解析する対象となる単結晶試料の装置への搭載をも含めた単結晶 X 線構造解析装置および試料ホルダ取り付け装置の構成に関する。

【背景技術】

【0002】

新たなデバイスや材料の研究開発では、日常的に材料の合成、材料の評価、それに基づいた次の研究方針の決定が行なわれている。短期間に材料開発を行うための X 線回折を用いた物質の構造解析では、目的の材料の機能・物性を実現する物質構造を効率良く探索するために、構造解析を効率的に行うことを可能とする物質の構造解析を中心とした物質構造の探索方法とそれに用いる X 線構造解析は必要不可欠である。

【0003】

しかし、当該手法で得られた結果に基づいて構造解析を行うことは、X線の専門家でなければ難しかった。そのため、X線の専門家でなくても構造解析を行うことができるX線構造解析システムが求められていた。その中でも、特に、以下の特許文献1にも知られるように、単結晶X線構造解析は、正確で精度の高い分子の立体構造を得ることができる手法として注目されている。

【0004】

他方、この単結晶X線構造解析には、試料を結晶化して単結晶を用意しなければならないという大きな制約があった。しかしながら、以下の非特許文献1や2、更には、特許文献2にも知られるように、「結晶スポンジ」と呼ばれる材料（例えば、直径0.5nmから1nmの細孔が無数に開いた細孔性錯体結晶）の開発によって、結晶化しない液体状化合物や結晶化を行うに足る量を確保できない試料なども含め、単結晶X線構造解析を広く適用することが可能となっている。

10

【先行技術文献】

【特許文献】

【0005】

【文献】特開2007-3394号公報

再公表特許WO2016/017770号公報

【非特許文献】

【0006】

【文献】Makoto Fujita; X-ray analysis on the nanogram to microgram scale using porous complexes; Nature 495, 461-466; 28 March 2013

20

Hoshino et al. (2016), The updated crystalline sponge method IUCrJ, 3, 139-151

【発明の概要】

【発明が解決しようとする課題】

【0007】

しかしながら、上述した結晶スポンジを利用した従来技術になる単結晶X線構造解析では、各種の装置によって分離された数ng～数μg程度の極微量の試料を寸法100μm程度の極微小で脆弱（fragile）な結晶スポンジの骨格内に吸蔵する工程と共に、更に、この試料を吸蔵した極微小な結晶スポンジを取り出し、器具に取り付け、単結晶X線構造解析装置内のX線照射位置に搭載するという微細で緻密な作業を伴う工程を、迅速かつ正確に行うことを必要とする。なお、これらの短時間で微細かつ緻密な作業は、結晶スポンジに吸蔵した後の試料の測定結果に多大な影響を及ぼすこととなり、非常に重要な作業となる。

30

【0008】

このことから、本発明は、上述した従来技術における問題点に鑑みて達成されたものであり、その目的は、特に、X線構造解析の専門知識がなくても、本発明により提案される試料ホルダの利用を含めて、結晶スポンジによる単結晶X線構造解析における試料を吸蔵した極微小で脆弱（fragile）な結晶スポンジを取り出して装置内のX線照射位置に搭載する作業を、迅速に、かつ、確実かつ容易に行うことを可能とする、換言すれば、歩留まり良くかつ効率的で、汎用性に優れ、かつ、試料ホルダの搭載の自動化を含むユーザフレンドリーな単結晶X線構造解析装置を提供することにある。

40

【課題を解決するための手段】

【0009】

（1）物質の構造解析を行う単結晶X線構造解析装置に試料を保持する試料ホルダを取り付ける試料ホルダ取り付け装置であって、着脱可能なアプリケーションに装着されて提供された前記試料ホルダを、前記単結晶X線構造解析装置のゴニオメータに、前記試料ホルダを前記アプリケーションから取り外した状態で取り付ける試料ホルダ取付け機構を備え、前記試料ホルダは、内部に形成された複数の微細孔に前記試料を吸蔵可能な細孔性錯体結晶を含み、前記細孔性錯体結晶は、前記試料ホルダが前記ゴニオメータに取り付けられた状態で、前記試料ホルダの前記X線照射部からのX線が照射される位置に固定されていること

50

を特徴としている。

【 0 0 1 0 】

(2) また、本発明の試料ホルダ取り付け装置において、前記試料ホルダ取付け機構は、前記試料ホルダを把持する試料ホルダ把持部と、前記アプリケーションを把持するアプリケーション把持部と、を備え、前記試料ホルダ把持部または前記アプリケーション把持部の少なくとも一方は、前記試料ホルダ把持部が前記試料ホルダを把持した状態で、前記アプリケーション把持部が把持している前記アプリケーションから前記試料ホルダを取り外す方向に移動可能であることを特徴としている。

【 0 0 1 1 】

(3) また、本発明の試料ホルダ取り付け装置において、前記試料ホルダ把持部は、前記試料ホルダの前記細孔性錯体結晶を取り付けたピン状の保持部の延長方向に移動可能であることを特徴としている。

10

【 0 0 1 2 】

(4) また、本発明の試料ホルダ取り付け装置において、前記試料ホルダ把持部は、前記試料ホルダを把持した状態で、回転可能であることを特徴としている。

【 0 0 1 3 】

(5) また、本発明の試料ホルダ取り付け装置において、前記試料ホルダ把持部は、前記試料ホルダを把持した状態で、前記ゴニオメータの試料ホルダ取付け位置に前記試料ホルダを取り付ける方向に移動可能であることを特徴としている。

【 0 0 1 4 】

20

(6) また、本発明の単結晶 X 線構造解析装置は、物質の構造解析を行う単結晶 X 線構造解析装置であって、X 線を発生する X 線源と、前記試料ホルダと、前記試料ホルダを取り付けて回転するゴニオメータと、前記ゴニオメータに取り付けられた前記試料ホルダに保持された前記試料に対して前記 X 線源からの X 線を照射する X 線照射部と、前記試料により回折又は散乱された X 線を検出して測定する X 線検出測定部と、前記 X 線検出測定部に検出された回折又は散乱 X 線に基づいて前記試料の構造解析を行なう構造解析部と、(1) から (4) のいずれか一項に記載の試料ホルダ取り付け装置と、を備えることを特徴としている。

【発明の効果】

【 0 0 1 5 】

30

上述した本発明によれば、本発明により提案される試料ホルダやアプリケーションと共に、その取付け機構を利用することにより、迅速性も必要とされる従来の緻密でかつ微細な作業を伴わず、微量の試料を吸蔵させた後の極微小で脆弱 (fragile) な結晶スポンジへ試料の吸蔵とその後の装置への搭載等を含む一連の作業を、迅速に、かつ確実かつ容易に行うことが出来る、換言すれば、歩留まり良くかつ効率的で、汎用性にも優れ、かつ、試料ホルダの搭載の自動化を含むユーザフレンドリな単結晶 X 線構造解析装置が提供される。このことから、結晶スポンジによる単結晶 X 線構造解析を容易に利用可能にして、広く普及させることが可能となる。

【図面の簡単な説明】

【 0 0 1 6 】

40

【図 1】本発明の一実施の形態になる単結晶 X 線回折装置を備えた単結晶 X 線構造解析装置の全体構成を示す図である。

【図 2】上記単結晶 X 線回折装置の構成を示す図である。

【図 3】上記単結晶 X 線構造解析装置内部の電気的構成を示すブロック図である。

【図 4】上記単結晶 X 線構造解析装置により得られる X R D S パターン又はイメージを示す写真を含む図である。

【図 5】上記単結晶 X 線構造解析装置において X 線回折データ測定・処理ソフトウェアを実行した画面の一例を示す写真を含む図である。

【図 6】上記単結晶 X 線構造解析装置の構造解析プログラムを用いて作成した分子モデルを表示した画面を含む図である。

50

【図 7】上記単結晶 X 線回折装置のゴニオメータを中心にした構造の一例を示す写真を含む図である。

【図 8】上記ゴニオメータに取り付ける試料ホルダの全体構成を示す斜視図である。

【図 9】上記ゴニオメータに取り付ける試料ホルダの断面図である。

【図 10】上記試料ホルダをセットとして提供する場合の状態の一例を示す図である。

【図 11】試料ホルダを用いた単結晶 X 線構造解析方法の一例を示すフロー図である。

【図 12】上記単結晶 X 線構造解析方法において用いられる前処理装置の構成一例を示す図である。

【図 13】上記単結晶 X 線解析装置において試料ホルダをアプリケーションから取り外してゴニオメータに搭載する試料ホルダ取外し / 搭載機構の構成の一例を示す概念図である。

【図 14】上記試料ホルダ取外し / 搭載機構による取外し / 搭載動作の一例を示す動作説明図である。

【図 15】上記試料ホルダ取外し / 搭載機構による他の取外し / 搭載動作を示す動作説明図である。

【発明を実施するための形態】

【0017】

以下、本発明の一実施の形態になる、結晶スポンジを利用した単結晶 X 線構造解析装置について、添付の図面を参照しながら、詳細に説明する。なお、本出願において「A または B」の表現は、「A および B の少なくとも一方」を意味し、A および B がありえないという特段の事情がない限り「A および B」を含む。

【0018】

添付の図 1 には、本発明の一実施の形態になる、単結晶 X 線回折装置を含む単結晶 X 線構造解析装置の全体外観構成が示されており、図からも明らかなように、単結晶 X 線構造解析装置 1 は、冷却装置や X 線発生電源部を格納した基台 4 と、その基台 4 の上に載置された防 X 線カバー 6 とを有する。

【0019】

防 X 線カバー 6 は、単結晶 X 線回折装置 9 を包囲するケーシング 7 及びそのケーシング 7 の前面に設けられた扉 8 等を有する。ケーシング 7 の前面に設けられた扉 8 は開くことができ、この開いた状態で内部の単結晶 X 線回折装置 9 に対して種々の操作を行うことができる。なお、図に示す本実施形態は、後にも述べる結晶スポンジを利用して物質の構造解析を行う単結晶 X 線回折装置 9 を含んだ単結晶 X 線構造解析装置 1 である。

【0020】

単結晶 X 線回折装置 9 は、図 2 にも示すように、X 線管 11 及びゴニオメータ 12 を有する。X 線管 11 は、ここでは図示しないが、フィラメントと、フィラメントに対向して配置されたターゲット（「対陰極」とも言う）と、それらを気密に格納するケーシングとを有し、このフィラメントは、図 1 の基台 4 に格納された X 線発生電源部によって通電されて発熱して熱電子を放出する。また、フィラメントとターゲットとの間には X 線発生電源部によって高電圧が印加され、フィラメントから放出された熱電子が高電圧によって加速されてターゲットに衝突する。この衝突領域が X 線焦点を形成し、この X 線焦点から X 線が発生して発散する。より詳細には、この X 線管 11 は、ここでは図示しないが、マイクロフォーカス管と多層膜集光ミラー等の光学素子を含んで構成されており、より高い輝度のビームを照射することが可能であり、また、Cu、Mo や Ag などの線源から選択可能となっている。上記に例示するように、フィラメントと、フィラメントに対向して配置されたターゲットと、それらを気密に格納するケーシングが、X 線源として機能し、マイクロフォーカス管と多層膜集光ミラー等の光学素子を含む X 線照射のための構成が X 線照射部として機能する。

【0021】

また、ゴニオメータ 12 は、解析すべき試料 S を支持すると共に、試料 S の X 線入射点を通る試料軸線を中心として回転可能とする回転台 16 と、回転台 16 のまわりに配置されて試料軸線を中心として回転可能な 2 回転台 17 とを有する。なお、試料 S

10

20

30

40

50

は、本実施形態の場合、後にも詳述する試料ホルダ 250 の一部に予め取り付けられた結晶スポンジの内部に吸蔵されている。ゴニオメータ 12 の基台 18 の内部には、上述した回転台 16 及び 2 回転台 17 を駆動するための駆動装置（図示せず）が格納されており、これらの駆動装置によって駆動されて、回転台 16 は所定の角速度で間欠的又は連続的に回転し、いわゆる 2 回転する。また、これらの駆動装置によって駆動されて 2 回転台 17 は間欠的又は連続的に回転し、いわゆる 2 回転する。上記の駆動装置は任意の構造によって構成できるが、例えば、ウォームとウォームホイールとを含んで構成される動力伝達構造によって構成できる。

【0022】

ゴニオメータ 12 の外周の一部には X 線検出器 22 が載置されており、この X 線検出器 22 は、例えば、CCD 型や CMOS 型の 2 次元ピクセル検出器、ハイブリッド型ピクセル検出器などによって構成される。なお、X 線検出測定部は、試料により回折又は散乱された X 線を検出して測定する構成を指し、X 線検出器 22 およびこれを制御する制御部を含む。

10

【0023】

単結晶 X 線回折装置 9 は、以上のように構成されているので、試料 S は、ゴニオメータ 12 の 2 回転台 16 の 2 回転によって試料軸線を中心として 2 回転する。この試料 S が 2 回転する間、X 線管 11 内の X 線焦点から発生して試料 S へ向けられる X 線は所定の角度で試料 S に入射して回折・発散する。即ち、試料 S へ入射する X 線の入射角度は試料 S の 2 回転に応じて変化する。

【0024】

20

試料 S に入射する X 線の入射角度と結晶格子面との間でブラッグの回折条件が満足されると、その試料 S から回折 X 線が発生する。この回折 X 線は X 線検出器 22 に受光されてその X 線強度が測定される。以上により、入射 X 線に対する X 線検出器 22 の角度、すなわち回折角度に対応する回折 X 線の強度が測定され、この測定結果から試料 S に関する結晶構造等が解析される。

【0025】

続いて、図 3 (A) は、上記単結晶 X 線構造解析装置における制御部 110 を構成する電氣的な内部構成の詳細の一例を示す。なお、本発明が以下に述べる実施形態に限定されるものでないことは、もちろんである。

【0026】

30

この単結晶 X 線構造解析装置 1 は、上述した内部構成を含んでおり、更に、適宜の物質を試料として測定を行う測定装置 102 と、キーボード、マウス等によって構成される入力装置 103 と、表示手段としての画像表示装置 104 と、解析結果を印刷して出力するための手段としてのプリンタ 106 と、CPU (Central Processing Unit) 107 と、RAM (Random Access Memory) 108 と、ROM (Read Only Memory) 109 と、外部記憶媒体としてのハードディスク 111 などを有する。これらの要素はバス 112 によって電氣的に相互につながれている。

【0027】

画像表示装置 104 は、CRT ディスプレイ、液晶ディスプレイ等といった画像表示機器によって構成されており、画像制御回路 113 によって生成される画像信号に従って画面上に画像を表示する。画像制御回路 113 はこれに入力される画像データに基づいて画像信号を生成する。画像制御回路 113 に入力される画像データは、CPU 107、RAM 108、ROM 109 及びハードディスク 111 を含んで構成されるコンピュータによって実現される各種の演算手段の働きによって形成される。プリンタ 106 は、インクプロッタ、ドットプリンタ、インクジェットプリンタ、静電転写プリンタ、その他任意の構造の印刷用機器を用いることができる。なお、ハードディスク 111 は、光磁気ディスク、半導体メモリ、その他、任意の構造の記憶媒体によって構成することもできる。

40

【0028】

ハードディスク 111 の内部には、単結晶 X 線構造解析装置 1 の全般的な動作を司る分析用アプリケーションソフト 116 と、測定装置 102 を用いた測定処理の動作を司る測

50

定用アプリケーションソフト 117 と、画像表示装置 104 を用いた表示処理の動作を司る表示用アプリケーションソフト 118 とが格納されている。これらのアプリケーションソフトは、必要に応じてハードディスク 111 から読み出されて RAM 108 へ転送された後に所定の機能を実現する。

【0029】

この単結晶 X 線構造解析装置 1 は、更に、上記測定装置 102 によって得られた測定データを含めた各種の測定結果を記憶するための、例えば、クラウド領域に置かれたデータベースも含んでいる。図の例では、後にも説明するが、上記の測定装置 102 によって得られた X R D S イメージデータを格納する X R D S 情報データベース 120、顕微鏡により得られた実測イメージを格納する顕微鏡イメージデータベース 130、更には、例えば、X R F やラマン光線等、X 線以外の分析により得られた測定結果や、物性情報を格納するその他分析データベース 140 が示されている。なお、これらのデータベースは、必ずしも、単結晶 X 線構造解析装置 1 の内部に搭載される必要はなく、例えば、外部に設けられてネットワーク 150 等を介して相互に通信可能に接続されてもよい。このようにして、単結晶 X 線構造解析装置 1 は、X 線検出測定部により、測定装置 102 を用いた測定処理の動作を制御するとともに、試料により回折又は散乱された X 線を検出することで得られた測定データを含めた各種の測定結果を受け取り、管理する。また、構造解析部により、試料により回折又は散乱された X 線を検出することで得られた測定データを含めた各種の測定結果に基づいて試料の構造解析を行なう。

【0030】

データファイル内に複数の測定データを記憶するためのファイル管理方法としては、個々の測定データを個別のファイル内に格納する方法も考えられるが、本実施形態では、図 3 (B) に示すように、複数の測定データを 1 つのデータファイル内に連続して格納することとしている。なお、図 3 (B) において「条件」と記載された記憶領域は、測定データが得られたときの装置情報および測定条件を含む各種の情報を記憶するための領域である。

【0031】

このような測定条件としては、(1) 測定対象物質名、(2) 測定装置の種類、(3) 測定温度範囲、(4) 測定開始時刻、(5) 測定終了時刻、(6) 測定角度範囲、(7) 走査移動系の移動速度、(8) 走査条件、(9) 試料に入射する X 線の種類、(10) 試料高温装置等といったアタッチメントを使ったか否か、その他、各種の条件が考えられる。

【0032】

X R D S (X-ray Diffraction and Scattering) パターン又はイメージ (図 4 を参照) は、上記測定装置 102 を構成する X 線検出器 22 の 2 次元空間である平面上で受け取られた X 線を、当該検出器を構成する平面状に配列された画素毎に受光 / 蓄積して、その強度を測定することにより得られるものである。例えば、X 線検出器 22 の各画素毎に、積分によって受光した X 線の強度を検出することによれば、 r と θ の 2 次元空間上のパターン又はイメージが得られる。

【0033】

< 測定用アプリケーションソフト >

照射される X 線に対する対象材料による X 線の回折や散乱によって得られる観測空間上の X R D S パターン又はイメージは、対象材料の実空間における電子密度分布の情報を反映している。しかしながら、X R D S パターンは、 r と θ の 2 次元空間であり、3 次元空間である対象材料の実空間における対称性を直接的に表現するものではない。そのため、一般的に、現存の X R D S イメージだけでは、材料を構成する原子や分子の (空間) 配列を特定することは困難であり、X 線構造解析の専門知識を必要とする。そのため、本実施例では、上述した測定用アプリケーションソフトを採用して自動化を図っている。

【0034】

その一例として、図 5 (A) 及び (B) にその実行画面を示すように、単結晶構造解析のためのプラットフォームである「CrysAlis^{Pro}」と呼ばれる X 線回折データ測定・処理

10

20

30

40

50

ソフトウェアを搭載し、予備測定、測定条件の設定、本測定、データ処理などを実行する。更には、「AutoChem」と呼ばれる自動構造解析プラグインを搭載することにより、X線回折データ収集と並行して、構造解析および構造の精密化を実行する。そして、図6にも示す「Olex²」と呼ばれる構造解析プログラムにより、空間群決定から位相決定、分子モデルの構築と修正、構造の精密化、最終レポート、CIFファイルの作成を行う。

【0035】

以上、単結晶X線構造解析装置1の全体構造やその機能について述べたが、以下には、特に、本発明に係る結晶スポンジと、それに関連する装置や器具について、添付の図面を参照しながら詳細に述べる。

【0036】

<結晶スポンジ>

上述したように、内部に直径0.5nmから1nmの細孔が無数に開いた、寸法が数10 μ m～数100 μ m程度の極微小で脆弱(fragile)な細孔性錯体結晶である「結晶スポンジ」と呼ばれる材料の開発によって、単結晶X線構造解析は、結晶化しない液体状化合物や、或いは、結晶化を行うに足る量が確保できない数ng～数 μ gの極微量の試料なども含め、広く適用することが可能となっている。

【0037】

しかしながら、現状においては、上述した結晶スポンジの骨格内への試料の結晶化である吸蔵(post-crystallization)を行うためには、各種の前処理(分離)装置によって分離された数ng～数 μ g程度の極微量の試料を、既に述べたように、容器内において、シクロヘキサン等の保存溶媒(キャリア)に含浸して提供される外径100 μ m程度の極微小で脆弱(fragile)な結晶スポンジの骨格内に吸蔵させる工程が必要となる。更には、その後、この試料を吸蔵した極微小で脆弱(fragile)な取り扱い難い結晶スポンジを、迅速に(結晶スポンジが乾燥により破壊されない程度の短い時間で)、容器から取り出し、単結晶X線回折装置内のX線照射位置に、より具体的には、ゴニオメータ12の試料軸(所謂、ゴニオヘッドピン)の先端部に、センタリングを行いながら正確に搭載する工程を必要とする。これらの工程は、X線構造解析の専門知識の有無に関わらず、作業者に非常な緻密性を要求する微細で、かつ、迅速性をも要求する作業であり、結晶スポンジに吸蔵した後の試料の測定結果に多大な影響を及ぼすこととなる。即ち、これらの作業が極微小な結晶スポンジを利用した単結晶X線構造解析を歩留まりの悪いものとしており、このことが、結晶スポンジを利用した単結晶X線構造解析が広く利用されることから阻害される一因ともなっている。

【0038】

本発明は、上述したような発明者の知見に基づいて達成されたものであり、極微小で脆弱(fragile)な結晶スポンジによる単結晶X線構造解析を、以下に述べる結晶スポンジ用試料ホルダ(単に、試料ホルダともいう)やその取扱い(操作)器具であるアプリケーションと共に、以下にも述べる試料ホルダ取付け機構を用いることにより、迅速に、確実かつ容易に行うことを可能とするものであり、換言すれば、歩留まり良くかつ効率的で、汎用性に優れ、かつ、ユーザフレンドリな単結晶X線構造解析装置を実現するものである。即ち、本発明に係る次世代の単結晶X線構造解析装置では、極微量な試料Sを吸蔵した極微小で脆弱(fragile)な結晶スポンジを用意すると共に、更には、当該試料S(結晶スポンジ)を吸蔵容器から取り出して、結晶スポンジが乾燥により破壊されない程度の短時間で、迅速に、ゴニオメータ12の先端部の所定位置に、正確かつ迅速に取り付けなければならないという、大きな制約があるが、特に、汎用性にも優れた試料ホルダの搭載の自動化を含むユーザフレンドリな装置を実現するためには、かかる作業を、高度な専門知識や作業の緻密性を要求せずに、迅速かつ容易に実行可能なものとする必要がある。

【0039】

本発明は、かかる課題を解消し、即ち、極微小で脆弱(fragile)な取り扱い難い結晶スポンジを使用しながらも、当該結晶スポンジに吸蔵した試料の装置への搭載作業をも含め、誰でも、迅速かつ確実かつ容易に、歩留まり良く効率的で、ユーザフレンドリに行うこ

10

20

30

40

50

とが可能で、かつ、汎用性にも優れた単結晶 X 線構造解析を行うための装置や方法、更には、そのための器具を提供するものであり、以下に詳述する。

【 0 0 4 0 】

図 7 (A) は、ゴニオメータ 1 2 の先端部を拡大して示しており、この図では、本発明により提案される解析すべき試料を吸蔵する結晶スポンジ 2 0 0 をその先端部に予め取り付け付けた器具である、図 7 (B) に拡大図を示した、所謂、試料ホルダ 2 5 0 が、ゴニオメータ 1 2 の先端部のゴニオヘッド 1 2 1 に取り付けられる (マウントされる) 様子を示している。なお、この試料ホルダ 2 5 0 は、例えば、磁力などを利用した取付け / 位置決め機構によって、ゴニオメータ 1 2 の先端部のゴニオヘッド 1 2 1 に対して着脱可能で、かつ、誰でも正確な位置に容易かつ高精度に取り付けることが可能となっている。

10

【 0 0 4 1 】

< 結晶スポンジ用試料ホルダとアプリケーション >

図 8 は、上述した試料ホルダ 2 5 0 の全体斜視図を、そして、図 9 はその断面を示している。試料ホルダ 2 5 0 は、ゴニオメータ 1 2 の先端部のゴニオヘッド 1 2 1 (図 7 (A) 参照) に取り付けられる金属等からなる円盤状又は円錐状のホルダの基台部 2 5 1 には、ピン (円柱) 状の試料保持部 (以下、単に保持部ともいう) 2 5 2 (所謂、ゴニオヘッドピンに対応する) が、その一方の面 (図では下面) の中央部に植立されており、かつ、このピン状の保持部 2 5 2 の先端の所定の位置には、上述した解析すべき試料を吸蔵するための結晶スポンジ 2 0 0 が、予め試料ホルダ 2 5 0 と一体に取り付けて固定されている。また、円盤状の基台部 2 5 1 の他の面 (図では上面) には、図示しないマグネット等の位置決め機構等が設けられている。この位置決め機構により試料ホルダ 2 5 0 は、ゴニオメータ 1 2 の先端部に着脱自在に取り付けられる。

20

【 0 0 4 2 】

また、図 8 および図 9 には、試料ホルダ 2 5 0 と共に使用されて、当該試料ホルダに予め取り付けられた結晶スポンジ 2 0 0 に試料を吸蔵させるための取扱い (操作) 器具である、所謂、アプリケーション 3 0 0 が示されている。このアプリケーション 3 0 0 は、例えば、ガラスや樹脂や金属等の透明又は不透明な部材で形成されており、その内部には、上記の試料ホルダ 2 5 0 を収納するための収納空間 3 0 1 が形成されており、更に、その上部には、試料ホルダ 2 5 0 を嵌入し、かつ、取り出すための開口部 3 0 2 が形成されている。

【 0 0 4 3 】

30

更に、アプリケーション 3 0 0 の開口部 3 0 2 の一部には、その内部の収納空間 3 0 1 に試料ホルダ 2 5 0 を収納した状態で外部から気密に保たれるよう、例えば、シール部 (図 9 中に斜線部で示す) が設けられている。他方、試料ホルダ 2 5 0 の基台部 2 5 1 には、アプリケーション 3 0 0 の内部 (収納空間 3 0 1) に位置する結晶スポンジ 2 0 0 に対して解析すべき試料を導入するための一对の貫通した細孔 2 5 3、2 5 3 が形成されている。細孔 2 5 3、2 5 3 は、試料導入構造の好ましい一例であり、その他の構造も採られうる。なお、図示しないが、これらの細孔 2 5 3、2 5 3 にもシール部が設けられており、これにより、図にも示すように、試料を結晶スポンジ 2 0 0 に導入するための試料導入管 (以下、単に導入管ともいう) 2 5 4、2 5 4 が当該細孔 2 5 3、2 5 3 に挿入された状態でも、アプリケーション 3 0 0 内部の収納空間 3 0 1 は気密状態に保たれる。

40

【 0 0 4 4 】

このような構成の試料ホルダ 2 5 0 によれば、又は、更にその取り扱い (操作) 器具であるアプリケーション 3 0 0 と一体化 (ユニット化) して提供することによって、当該試料ホルダ 2 5 0 の一部を構成するピン状の保持部 2 5 2 (ゴニオヘッドピンに対応) の先端部に取り付けた結晶スポンジ 2 0 0 を、破損し、或いは、試料ホルダ 2 5 0 から逸脱することなく、安全かつ容易に取り扱うことができる。即ち、極微量な試料を吸蔵した当該結晶スポンジ 2 0 0 を、従来のように吸蔵容器から単体で取り出されて損傷することなく、安全で簡単かつ容易に、かつ、乾燥により破壊されない程度の短時間で、迅速に、ゴニオヘッド 1 2 1 上に準備することができる。本実施例では、この試料の吸蔵が完了した試料ホルダ 2 5 0 を、アプリケーション 3 0 0 から取り外し、ゴニオメータ 1 2 の先端部のゴニオヘ

50

ッド１２１（図７（Ａ）を参照）に取り付ける。これにより、結晶スポンジ２００に吸蔵した当該試料Ｓは、高度な専門知識や緻密な作業を必要とすることなく、単結晶Ｘ線回折装置９内の所定の位置に容易に、正確かつ迅速に配置されることとなる。

【００４５】

また、解析すべき試料を結晶スポンジ２００に導入する際、以下にも一例を示す吸蔵装置（ソーキングマシン）を利用することにより、より具体的には、当該装置からの一对の試料導入管２５４、２５４を貫通した細孔２５３、２５３に挿入し、上述した極微小な結晶スポンジ２００に対して極微量な試料を導入して、必要な結晶スポンジ２００への吸蔵を行うことも可能である。また、試料ホルダ２５０は、その取扱い（操作）器具であるアプリケーション３００と共に一体化（ユニット化）し、更には、図１０にも示すように、解析作業に必要な数だけ揃えて箱状のケースに収納し、所謂、セットとして提供することも可能であろう。

10

【００４６】

< 結晶スポンジ用試料ホルダを用いた単結晶Ｘ線構造解析方法 >

続いて、結晶スポンジ２００が予め取り付けられた試料ホルダ２５０を用いることによって実行される単結晶Ｘ線構造解析方法について、以下に説明する。なお、試料ホルダ２５０とアプリケーション３００とは、上述したように、一体（ユニット）として、或いは、セットとして提供されてもよい。

【００４７】

図１１は、本発明の一実施例である、試料ホルダ２５０を用いた単結晶Ｘ線構造解析方法を概念化して示している。かかる方法では、上述したように、アプリケーション３００と共に一体（ユニット）で提供される試料ホルダ２５０に対し、極微量な試料を導入して、必要な吸蔵を行う。その際、上記の例では、試料ホルダ２５０をアプリケーション３００内に収納した状態で、試料ホルダ２５０に形成した一对の貫通した細孔２５３、２５３（図９を参照）に対して一对の試料導入管２５４、２５４を挿入することによって、試料を試料ホルダ２５０の先端に取り付けた結晶スポンジ２００に吸蔵させることができる。

20

【００４８】

より具体的には、図１２にも示すように、例えば、前処理装置４００を構成するＬＣ（液体クロマトグラフィ）４０１、ＧＣ（気体クロマトグラフィ）４０２、更には、ＳＦＣ（超臨界流体クロマトグラフィ）４０３やＣＥ（キャピラリー電気泳動）４０４等によって抽出された極微量な試料Ｓは、その担体（キャリア）と共に、各種の切替弁や調圧装置を備えて必要な条件（流量や圧力）で流体を供給する吸蔵装置（ソーキングマシン）５００を介して、試料ホルダ２５０の細孔２５３、２５３に挿入される一对の試料導入管２５４、２５４（図９を参照）に供給され、当該試料はアプリケーション３００内部の収納空間３０１に選択的に導入される。すなわち試料は、供給側配管から供給側の試料導入管２５４に送られ、供給側の試料導入管２５４の先端部分からアプリケーション３００の内部の試料ホルダ２５０に供給される。試料のみ、または試料と保存溶媒（キャリア）とが混合された溶液が、供給側の試料導入管２５４内を流れ供給される。このことにより、導入された当該極微量の試料Ｓは、アプリケーション３００の収納空間３０１内において、試料ホルダ２５０のピン状の保持部２５２の先端に取り付けた結晶スポンジ２００に接触して試料の吸蔵が行われる。なお、ここでの電気泳動装置は、キャピラリー電気泳動や等電点電気泳動等、種々の電気泳動装置を含む。吸蔵装置５００を用いる場合、試料が注入された状態で所定の時間が経過した後、排出側の試料導入管２５４から過剰な試料、または試料と保存溶媒（キャリア）とが混合された溶液が排出される。吸蔵装置５００を用いない場合、不要な保存溶媒（キャリア）または溶液が排出側の試料導入管２５４内を流れ排出される。したがって、排出側の試料導入管２５４には、試料が流れない場合がありうる。なお、気体や超臨界流体をキャリアとした場合には、試料を含んだキャリアが排出される。

30

40

【００４９】

そして、この吸蔵工程が完了した試料ホルダ２５０は、アプリケーション３００から取り外されて、単結晶Ｘ線回折装置９内の所定の位置、即ち、ゴニオメータ１２の先端部のゴニ

50

オヘッド 1 2 1 のゴニオヘッドピンの先端に対応する X 線管 1 1 からの X 線ビームが集光されて照射される位置に、例えば、以下にも述べる試料ホルダ取付け機構や上述した磁力等の位置決め機構を利用して、正確に取り付けられる。

【 0 0 5 0 】

< 試料ホルダ取付け機構 >

図 1 3 は、上述した吸蔵が完了した結晶スポンジ 2 0 0 を取り付けた試料ホルダ 2 5 0 を、アプリケーション 3 0 0 から取り外してゴニオメータ 1 2 の先端部のゴニオヘッド 1 2 1 に取り付ける（マウントする）ための試料ホルダ取付け機構 6 0 0 の構成の一例を示している。この試料ホルダ取付け機構 6 0 0 は、図にも示すように、互いに平行に配置され、かつ、互いに接近又は離反して移動して（図の矢印を参照）その間に試料ホルダ 2 5 0 の基台部 2 5 1 を保持 / 解放する一対の棒状の把持部 6 1 1、6 1 1 を含む試料ホルダ把持部 6 1 0 と、やはり、互いに平行に配置され、かつ、接近又は離反して移動可能で（図の矢印を参照）、その間にアプリケーション 3 0 0 を保持 / 解放する一対の棒状の部材 6 2 1、6 2 1 を含んだアプリケーション把持部 6 2 0 とを備えている。特に、前者の試料ホルダ把持部 6 1 0 は、図に矢印で示すように、更にそれ自体が回転すると共に、ゴニオメータ 1 2 のゴニオヘッド 1 2 1 に向かってその位置を移動することが可能に構成されている。なお、この試料ホルダ取付け機構 6 0 0 は、その機能から、単結晶 X 線回折装置 9 内のゴニオメータ 1 2 に近接した位置に配置されることが好ましいであろう。なお、試料ホルダ取付け機構 6 0 0 は、吸蔵装置 5 0 0 や吸蔵装置 5 0 0 と単結晶 X 線回折装置 9 との間など、単結晶 X 線回折装置 9 外に配置されてもよい。

【 0 0 5 1 】

そして、試料ホルダ把持部 6 1 0 により試料ホルダ 2 5 0 の基台部 2 5 1 を把持し、同時に、アプリケーション把持部 6 2 0 によりアプリケーション 3 0 0 を把持した後、図 1 4 にも矢印で示すように、試料ホルダ把持部 6 1 0 は、把持した試料ホルダ 2 5 0 をアプリケーション 3 0 0 から取り外す方向へ、例えば、ここでは垂直方向に、より具体的には、ピン状の保持部 2 5 2 の延長方向に沿って移動する。このことによれば、試料ホルダ 2 5 0 は、そのピン状の保持部 2 5 2 の先端に取り付けられた結晶スポンジ 2 0 0 がアプリケーション 3 0 0 の一部に当接して破損・逸脱されることなく、安全に、アプリケーション 3 0 0 から取り外すことができる。その後、試料ホルダ把持部 6 1 0 は、それ自体が回転する（図の矢印を参照）ことにより試料ホルダ 2 5 0 の上下に逆転した状態で、試料ホルダ 2 5 0 をゴニオメータ 1 2 のゴニオヘッド 1 2 1 の先端に取り付ける。

【 0 0 5 2 】

あるいは、図 1 5 にも示すように、試料ホルダ把持部 6 1 0（又はアプリケーション把持部 6 2 0）により基台部 2 5 1（又はアプリケーション 3 0 0）の外周を把持した状態でゴニオヘッド 1 2 1 の位置へ移動し、回転して、アプリケーション 3 0 0 と一体となっている試料ホルダ 2 5 0 をゴニオヘッド 1 2 1 上に搭載してもよい。なお、この場合には、その後、アプリケーション把持部 6 2 0 によりアプリケーション 3 0 0 の外周を把持し、同時に、試料ホルダ把持部 6 1 0 によって基台部 2 5 1 を把持して静止した状態で、アプリケーション把持部 6 2 0 が垂直方向に移動することにより、上記と同様に、結晶スポンジ 2 0 0 を、アプリケーション 3 0 0 の一部に当接して破損・逸脱することなく、安全に、アプリケーション 3 0 0 から取り外してゴニオヘッド 1 2 1 の先端に取り付けることができる。なお、上記では試料ホルダ把持部 6 1 0 及びアプリケーション把持部 6 2 0 は、それぞれ、一対の平行移動が可能な棒状の部材から構成されるところで説明したが、これらの把持部は、試料ホルダ又はアプリケーションを把持可能であればよく、その他、回転可能な部材によって構成されてもよく、或いは、所謂、ロボットアームのような把持手段（把持部）を採用して構成されてもよいことは、当業者であれば自明であろう。

【 0 0 5 3 】

このことによれば、ゴニオメータ 1 2 のゴニオヘッド 1 2 1 の先端に取り付けられる試料ホルダ 2 5 0 のピン状の保持部 2 5 2 の一部（先端）に取り付けられた結晶スポンジ 2 0 0 は、吸蔵が完了した後、試料ホルダ 2 5 0 をアプリケーション 3 0 0 から取り外す際にお

いても、その他の部位に当接して破損・逸脱されることなく、安全かつ迅速に、X線管11からのX線ビームが集光されて照射される位置に正確に配置されることとなる。換言すれば、結晶スポンジ200に吸蔵された試料は、正確に、かつ、迅速かつ安全に、X線回折装置9内の所定の位置に配置され、その後、単結晶X線回折装置によって当該試料Sからの回折X線の強度が測定されて、その結晶構造等が解析されることとなる。

【0054】

このように、本発明の試料ホルダ250やアプリケーション300、更には、試料ホルダ取付け機構600を利用することによれば、誰でも容易かつ安全に、極微量の試料を、試料ホルダ250に予め一体に取り付けられた極微小な寸法の結晶スポンジ200に吸蔵させると共に、その後、当該試料Sをゴニオメータ12に高精度で正確な位置に結晶スポンジが乾燥により破壊されない短時間で迅速に、かつ、安全に搭載することが可能となる。なお、その後、上述した単結晶X線回折装置9によって試料Sに所要の波長のX線を照射しながら対象材料によるX線の回折や散乱測定し、上述した単結晶X線構造解析装置を構成する測定用アプリケーションソフトにより構造解析を行って分子モデルの構築や最終レポートの作成等を行うことは現状と同様である。即ち、本実施例によれば、創薬や生命科学のみならず各種の材料研究の現場などにおいて、発見又は設計した新たな構造物の分子構造・集合構造（実空間）を、迅速、安全、かつ簡単に確認することが可能となる。

【0055】

以上に詳述したように、本発明によれば、新たに提案された試料ホルダやアプリケーション、更には、その取付け機構を利用することにより、X線構造解析の専門知識がなくても、極微小で脆弱（fragile）な結晶スポンジを利用した単結晶X線構造解析を、従来必要とされた緻密で微細な作業を伴わずに、迅速、確実かつ容易に行うことが出来る、換言すれば、結晶スポンジを利用した単結晶X線構造解析を、歩留まり良くかつ効率的に行うことが可能な、汎用性に優れ、かつ、試料ホルダの搭載の自動化を含むユーザフレンドリな単結晶X線構造解析装置が提供される。

【0056】

なお、以上には本発明の種々の実施例を説明したが、本発明は上記した実施例に限定されるものではなく様々な変形例が含まれる。例えば、上記した実施例は本発明を分かりやすく説明するためにシステム全体を詳細に説明したものであり、必ずしも説明した全ての構成を備えるものに限定されるものではない。また、ある実施例の構成の一部を他の実施例の構成に置き換えることが可能であり、またある実施例の構成に他の実施例の構成を加えることも可能であり、また、各実施例の構成の一部について、他の構成の追加・削除・置換をすることが可能であろう。

【0057】

本発明は、物質構造の探索方法やそれに用いるX線構造解析装置等において広く利用可能である。

【0058】

なお、本国際出願は、2018年11月22日に出願した日本国特許出願第2018-218756号に基づく優先権を主張するものであり、日本国特許出願第2018-218756号の全内容を本国際出願に援用する。

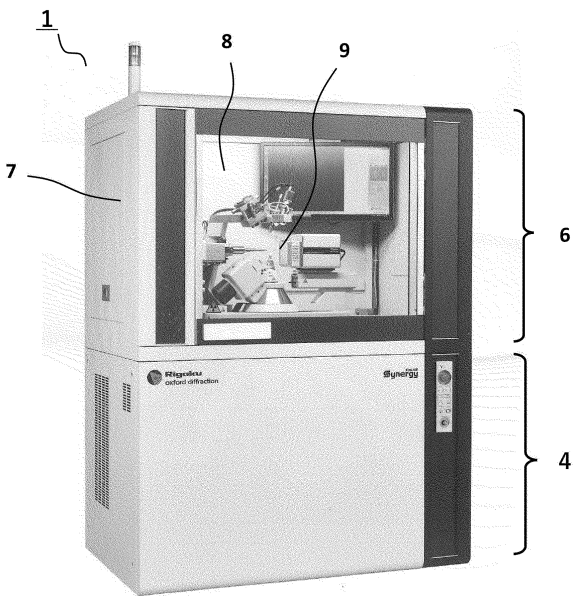
【符号の説明】

【0059】

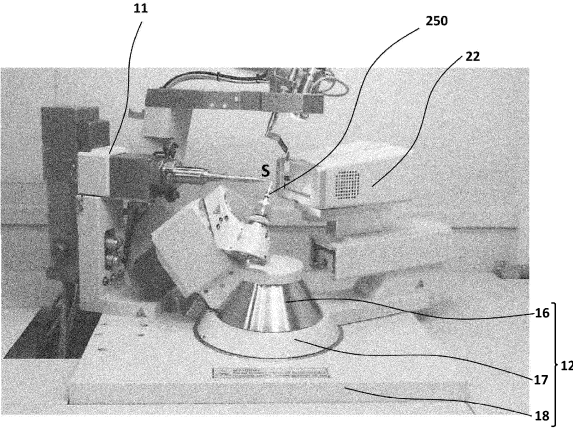
1...単結晶X線構造解析装置（全体）、9...単結晶X線回折装置、11...X線管、12...ゴニオメータ、22...X線検出器、102...測定装置、103...入力装置、104...画像表示装置、107...CPU、108...RAM、109...ROM、111...ハードディスク、116...分析用アプリケーションソフト、117...測定用アプリケーションソフト、121...ゴニオヘッド、250...試料ホルダ、200...結晶スポンジ、251...基台部、252...ピン状の保持部、253...細孔、254...試料導入管、300...アプリケーション、301...収納空間、302...開口部、600...試料ホルダ取付け機構、610...試料ホルダ把持部、620...アプリケーション把持部、611、621...把持部。

【図面】

【図 1】



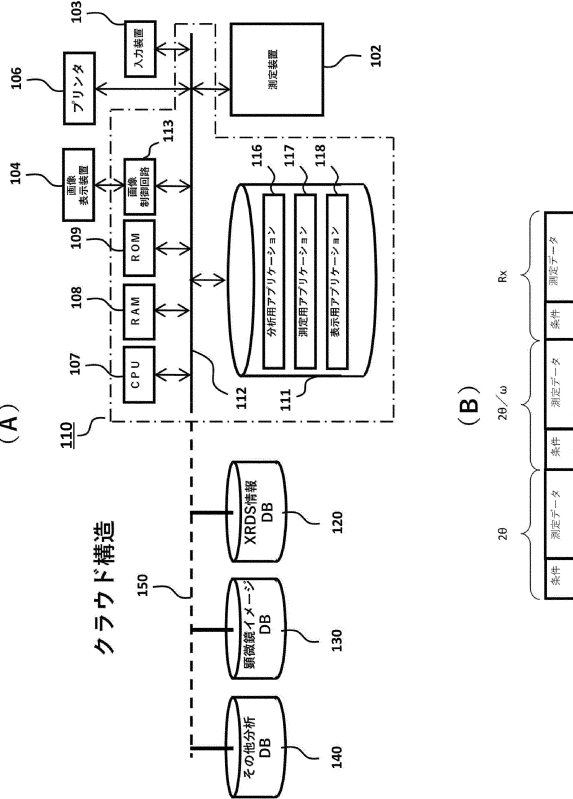
【図 2】



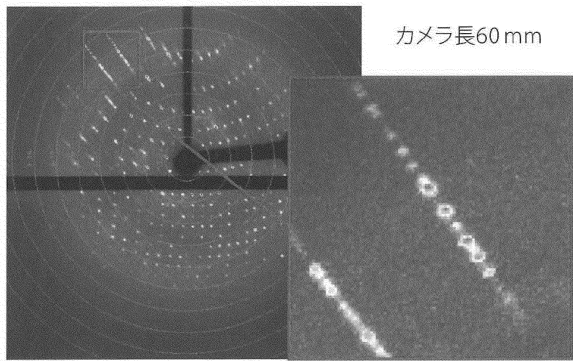
10

20

【図 3】



【図 4】

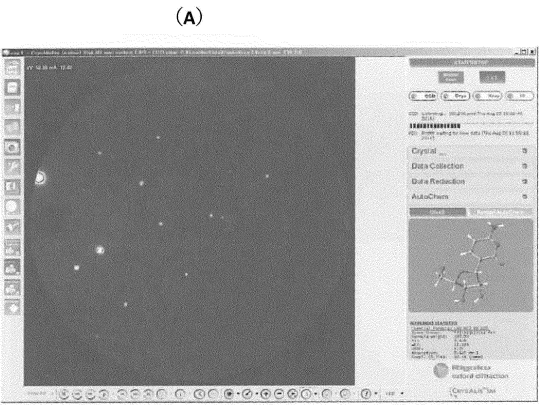


30

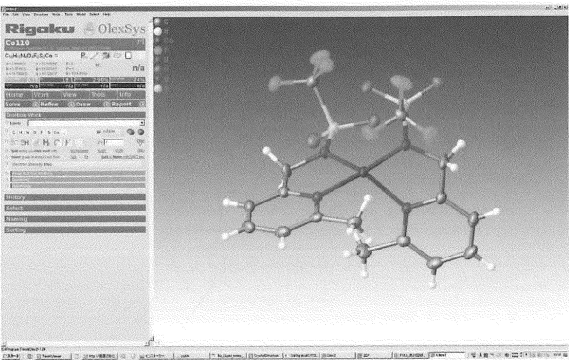
40

50

【図 5】

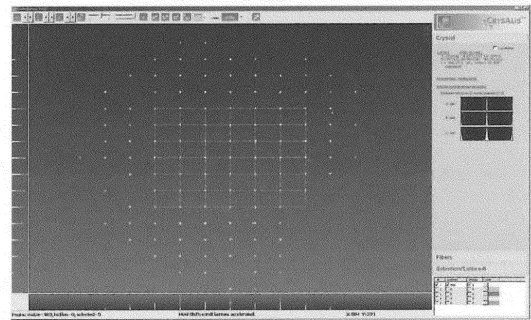


【図 6】



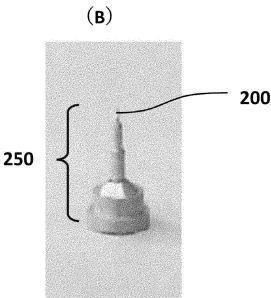
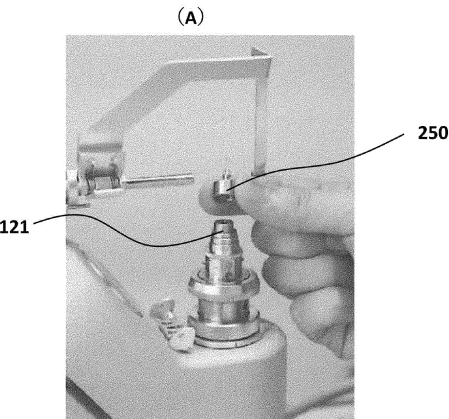
10

(B)

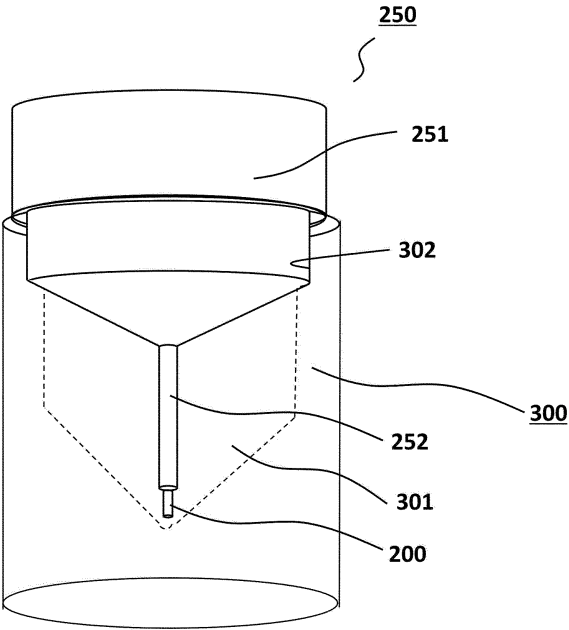


20

【図 7】



【図 8】

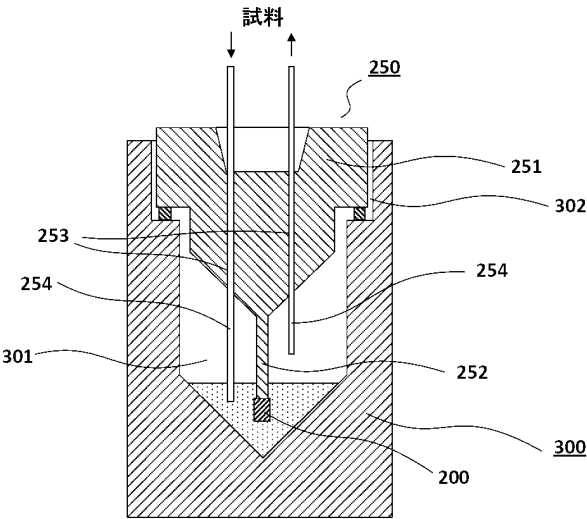


30

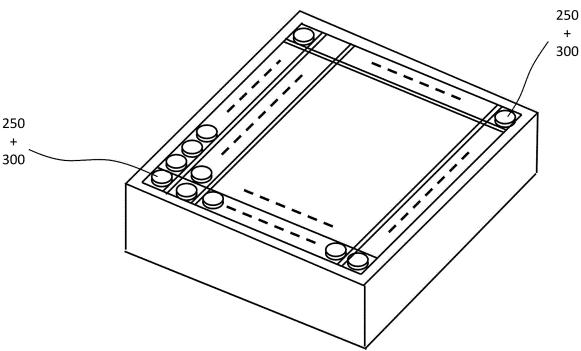
40

50

【図 9】

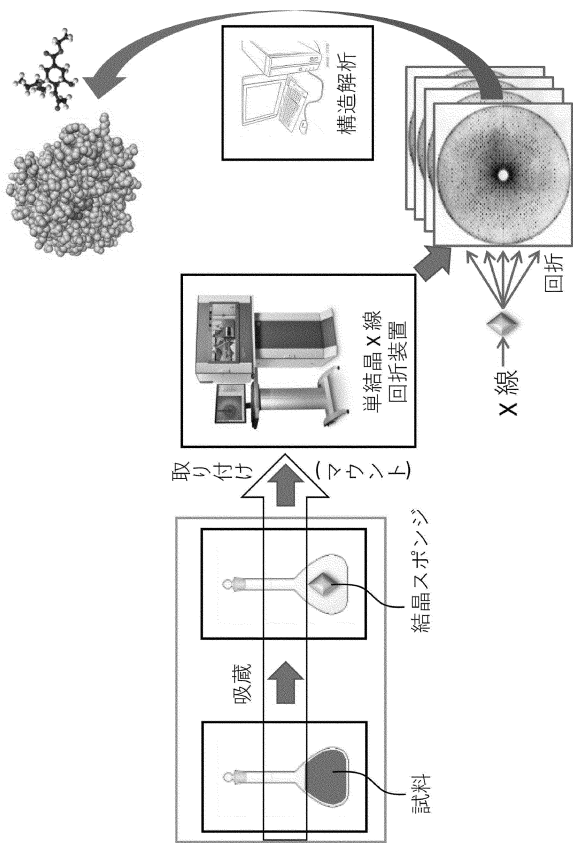


【図 10】

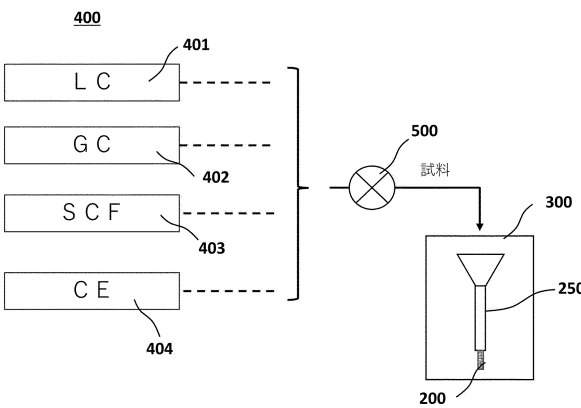


10

【図 11】



【図 12】



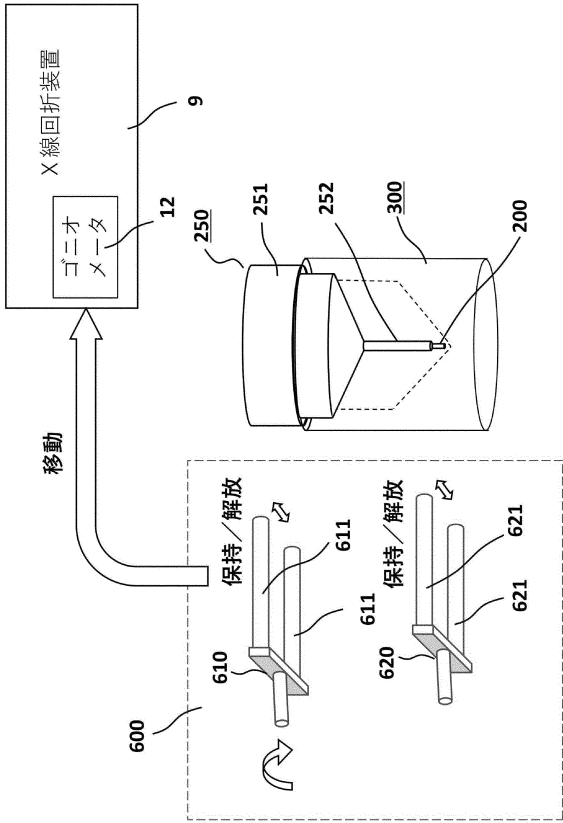
20

30

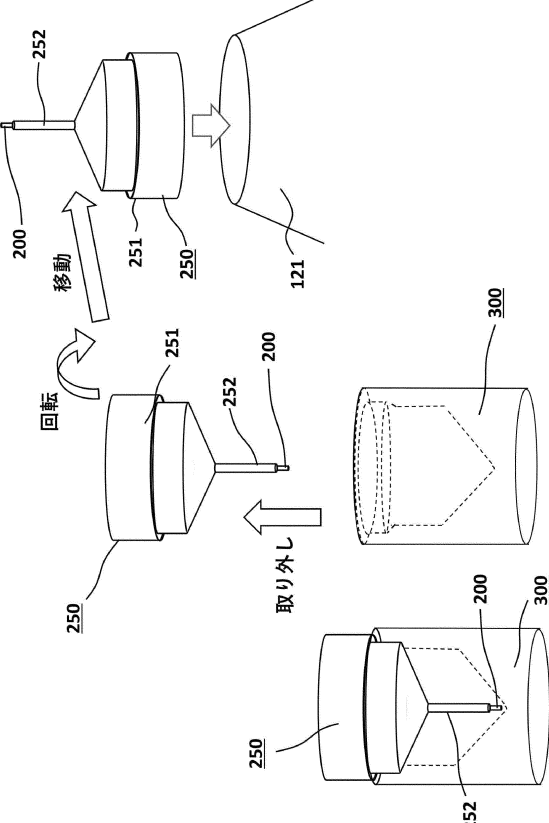
40

50

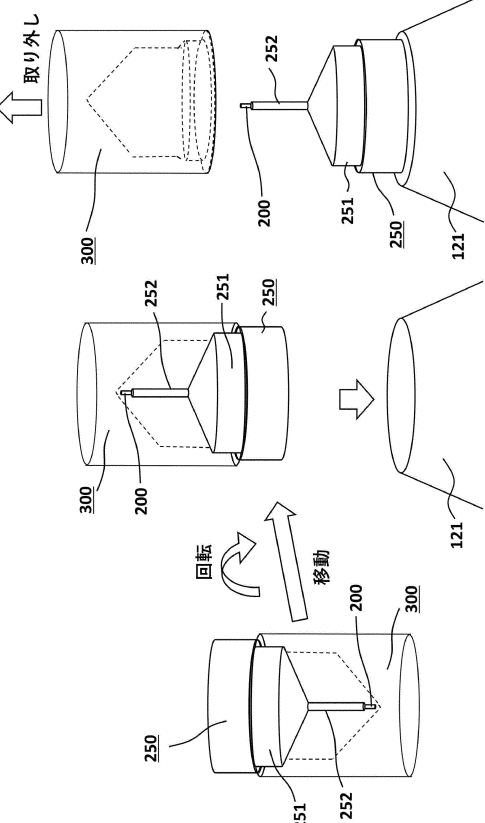
【図 1 3】



【図 1 4】



【図 1 5】



10

20

30

40

50

フロントページの続き

- (56)参考文献 米国特許出願公開第2005/0163280 (US, A1)
特開2018-155680 (JP, A)
国際公開第2014/038220 (WO, A1)
特開平11-304999 (JP, A)
特開2010-203843 (JP, A)
特開2010-286431 (JP, A)
米国特許出願公開第2011/0211674 (US, A1)
米国特許第07660389 (US, B1)
特開2003-139726 (JP, A)
X-ray analysis on the nanogram to microgram scale using porous complexes, NATURE, Macmillan Publishers Limited., 2013年03月28日, Vol. 495, pp. 461-466, doi: 10.1038/nature12527
放射光ビームラインにおける試料交換システムの開発, 第32回日本ロボット学会学術講演会, 2014年09月04日, RSJ2014AC1Q3-01
新しいナノサイエンス - 酸素分子を一行にならべる -, SPring-8 Information, 第8巻, 第6号, 日本, 2003年11月, 第406-412頁
多孔性配位高分子のナノ細孔に吸着した水素分子の直接観測, SPring-8 Information, 第10巻, 第1号, 2005年01月, 第24-29頁
粉末結晶による精密構造物性の研究, SPring-8 Information, 第11巻, 第4号, 日本, 2006年07月, 第202-219頁
放射光粉末回折法による先端材料の精密構造物性の研究, 応用物理, 第74巻, 第9号, 2005年09月, 第1201-1204頁
- (58)調査した分野 (Int.Cl., DB名)
G01N 23/00 - G01N 23/2276
JSTPlus/JST7580/JSTChina(JDreamIII)
Science Direct
ACS PUBLICATIONS
APS Journals
Nature
SCIENCE
Scitation
KAKEN