

(19) 世界知的所有権機関
国際事務局



(43) 国際公開日
2005 年 12 月 8 日 (08.12.2005)

PCT

(10) 国際公開番号
WO 2005/116608 A1

(51) 国際特許分類: G01N 1/28, 23/20
(21) 国際出願番号: PCT/JP2005/010288
(22) 国際出願日: 2005 年 5 月 30 日 (30.05.2005)
(25) 国際出願の言語: 日本語
(26) 国際公開の言語: 日本語
(30) 優先権データ:
特願2004-162405 2004 年 5 月 31 日 (31.05.2004) JP
(71) 出願人 (米国を除く全ての指定国について): 株式会社
ニコン (NIKON CORPORATION) [JP/JP]; 〒1008331
東京都千代田区丸の内三丁目 2 番 3 号 Tokyo (JP).

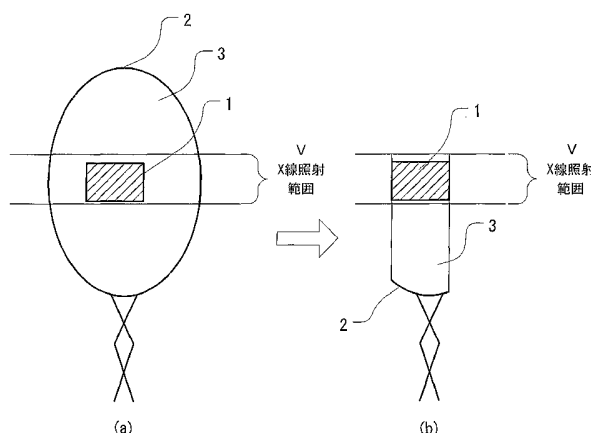
佐々木 孝友 (SASAKI, Takatomo) [JP/JP]; 〒5650824
大阪府吹田市山田西 2 - 8 - A 9 - 3 1 0 Osaka
(JP). 森 勇介 (MORI, Yusuke) [JP/JP]; 〒5760033 大
阪府交野市私市 8 - 1 6 - 9 Osaka (JP). 高野 和文
(TAKANO, Kazufumi) [JP/JP]; 〒5650862 大阪府吹田
市津雲台 3 - 4 - A 2 4 - 4 0 4 Osaka (JP). 井上 豪
(INOUE, Tsuyoshi) [JP/JP]; 〒5600002 大阪府豊中市
西緑丘 3 - 2 5 - 2 7 Osaka (JP). 松村 浩由 (MAT-
SUMURA, Hiroyoshi) [JP/JP]; 〒5670805 大阪府茨木
市橋の内 2 - 7 オークタウン東茨木 2 - 4 0 3 Os-
aka (JP).

(71) 出願人 および
(72) 発明者: 安達 宏昭 (ADACHI, Hiroaki) [JP/JP]; 〒
5620045 大阪府箕面市瀬川 1 - 2 0 - 1 7 Osaka (JP).

[続葉有]

(54) Title: METHOD OF PREPARING SPECIMEN FOR ESTIMATION OF CRYSTAL PROPERTY AND METHOD OF ESTI-
MATING CRYSTAL PROPERTY

(54) 発明の名称: 結晶の特性評価用試料の作製方法及び特性評価方法



V RANGE IRRADIATED WITH X-RAY

(57) Abstract: Referring to view (a), organic crystal (1) together with culture solution (3) used in growing thereof is ladled up by means of looped holder (2) and retained in the holder (2) by means of the surface tension of the culture solution (3). In this form, the organic crystal (1) and the culture solution are frozen, and within the range of X-ray irradiation, the culture solution (3) and holder (2) at portions lying in front of and behind the organic crystal are cut off by ultraviolet irradiation (see view (b)). Although in the figure the culture solution (3) and holder (2) at portions lying above the organic crystal (1) are also removed, these portions are not necessarily to be removed. As a result, in the region of X-ray transmission, any influence upon X-ray of the culture solution (3) and holder (2) lying in front of and behind the organic crystal can be avoided, so that noise reduction in X-ray diffractometry can be attained.

(57) 要約: (a) に示すように、有機結晶 1 は、その育成に使用した培養液 3 と共に、ループ状ホルダー 2 により掬い取られ、培養液 3 の表面張力によりホルダー 2 内に保持される。この状態で、有機結晶 1 と培養液を凍結し、X 線照射範囲中の、有機結晶の前後にあるホルダー 2 と培養液 3 を、紫外光を照射することによって切断して除去する (b)。図におい

[続葉有]



(72) 発明者; および

(75) 発明者/出願人 (米国についてのみ): 北野 博史 (KI-TANO, Hiroshi) [JP/JP]; 〒1008331 東京都千代田区丸の内三丁目 2 番 3 号 株式会社ニコン内 Tokyo (JP).

(74) 代理人: 細江 利昭 (HOSOE, Toshiaki); 〒2210822 神奈川県横浜市神奈川区西神奈川一丁目 3 番 6 号 コーポフジ 6 0 5 Kanagawa (JP).

(81) 指定国 (表示のない限り、全ての種類の国内保護が可能): AE, AG, AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KM, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX, MZ, NA, NG, NI, NO, NZ, OM, PG, PH, PL, PT, RO, RU, SC,

SD, SE, SG, SK, SL, SM, SY, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, YU, ZA, ZM, ZW.

(84) 指定国 (表示のない限り、全ての種類の広域保護が可能): ARIPO (BW, GH, GM, KE, LS, MW, MZ, NA, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), ユーラシア (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), ヨーロッパ (AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HU, IE, IS, IT, LT, LU, MC, NL, PL, PT, RO, SE, SI, SK, TR), OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

添付公開書類:

— 国際調査報告書

2 文字コード及び他の略語については、定期発行される各 PCT ガゼットの巻頭に掲載されている「コードと略語のガイダンスノート」を参照。

ては、有機結晶 1 の上方にあるホルダー 2 と培養液 3 も除去しているが、この部分は必ずしも除去する必要はない。このようにすることにより、X 線通過領域中の、有機結晶の前後にあるホルダー 2 と培養液 3 により X 線が影響を受けることが無くなるので、X 線回折におけるノイズが低減する。

明 細 書

結晶の特性評価用試料の作製方法及び特性評価方法

技術分野

本発明は、有機結晶、特に高分子結晶の特性を評価するときに用いる試料の作製方法、及び、この方法により作製された試料を用いた結晶の

5 特性評価方法に関するものである。

背景技術

近年、無機材料の特性を上回る高機能、高性能を有する有機材料の研究が注目され、次世代有機デバイスの開発が行われている。そのためには、新しい有機材料の開発が必要不可欠であり、応用化学などの分野では、新規合成した材料の結晶化を行い、X線結晶構造解析により分子立体構造を決定してその機能を推測する。また、結晶をデバイス化する際には、結晶品質をはじめとする様々な物理特性、結晶表面の状態などを正確に評価する必要がある。一方、プロテオームと呼ばれるポストゲノム研究が盛んになっており、特に注目されるのが、タンパク質の3次元構造を解き明かそうとする研究であり、構造ゲノム科学と呼ばれている。タンパク質の構造や機能解析は、生命科学における重要な研究分野であり、病気の治療や創薬に直結し、生命現象の解明につながる成果が期待されるが、その構造解析のためにはタンパク質の結晶が必要となる。このように、種々の有機材料の特性を評価するために、その材料の結晶が

10

15

20

幅広く使用される。

多くの有機材料は、良質な単結晶を得るための結晶化条件および育成条件が確立していないため、結晶の析出制御や、その後の成長制御が非

常に困難である。そのため、理想的な単結晶のみを成長させることが難しく、多結晶化したり、欠陥を伴った結晶が得られたりする場合があります、そのままでは結晶の特性評価に使用できないようなものも含まれている。また、無機結晶や有機低分子結晶の育成と同様に、分子構造と育成条件を反映した形状の結晶が育成されるため、結晶形状が測定に不適な場合もある。

例えば、結晶の特性評価の一つである X 線結晶構造解析を行う際には、通常、育成容器中の結晶を取り出し、結晶ホルダーにより保持して、X 線回折装置のステージ上に配置し、X 線の照射を行う。その際、有機結晶は操作や結晶品質の維持が難しいため、結晶ホルダー中に保持された結晶は測定に適した理想的な単結晶ではない場合や、結晶ホルダーごと結晶を凍結させて低温状態で測定する場合がある。具体的には、結晶ホルダー中に複数の単結晶が含まれている場合や、結晶ホルダー中の結晶が欠陥を含む場合、液化窒素などを噴きつけながら測定する場合などである。このような環境下で測定を行うと、測定対象物以外の物質の中を X 線が透過することになり、X 線の一部がこれらの物質により吸収され減衰するうえ、測定対象物以外から反射が測定データに含まれるという問題点がある。

20 発明の開示

本発明はこのような問題点を解決するためになされたもので、有機結晶の特性評価に使用する試料において、測定精度低下の要因となる特性評価を行う結晶以外の物質を除去したり、測定に影響を与えないようにする特性評価用試料の作製方法、及びこの試料を用いた結晶の特性評価方法を提供することを目的とする。

前記目的を達成するための第1の発明は、有機結晶の特性評価に用いる試料の作製方法であって、前記有機結晶を保持手段により保持した後、評価対象となる有機結晶の近傍に存在する評価対象以外の物質の少なくとも一部を、紫外光を照射することにより、除去、改質、又は微細化することを特徴とするものである。

本発明においては、結晶および保持手段を含む前記試料のうち、評価対象の近傍に存在する前記特性評価における精度低下の要因となる評価対象以外の物質を、紫外光を照射することにより、除去、改質、又は微細化するようにしている。本明細書及び特許請求の範囲において、「改質」とは、例えば結晶を非晶質にすること等により、特性評価に与える影響を少なくすることを言う。また「評価対象以外の物質」とは、評価対象となる有機結晶の近傍に存在する評価対象以外の有機結晶、保持手段、付着物などを含む物質全般のことをいう。ただし、周囲に存在する気体はこれに属さない。また、「微細化」とは、結晶を微細化して特性評価に与える影響を少なくすることを言う。なお、ここで、「特性評価」とは、いわゆる周知の物理的、化学的、機械的な特性評価全般を含む概念である。前述のように、有機結晶を成長させる際には、理想的な単結晶を成長させるのが難しいため、結晶ホルダー中に複数の単結晶が含まれている場合や、結晶ホルダー中の結晶が欠陥を含む場合などがある。またタンパク質などの水や有機塩などの結晶育成溶液を含んだ状態で凍結させて結晶を保持する場合、結晶の周りにある凍結した溶液は測定には不要な存在である。本発明によれば、このようにして、前記結晶および保持手段を含む試料のうち、評価対象以外の物質が結晶の特性評価結果に与える影響を低減しているので、精度の良い特性評価が可能である。また、結晶表面を露出させることにより、表面もしくは表面層を正確に評価することができる。

本発明において紫外光を使用しているのは、光子エネルギーの大きい紫外光を使用することにより、化学結合を容易に切断することができるので、除去、改質を容易に行うことができるからである。又、粉碎は、光の照射によりアブレーションが起こり、その衝撃で光を照射した部分の周りの物質が機械的に壊れることにより発生するが、この場合にも、光子エネルギーの大きい紫外光を使用することが好ましいからである。

前記目的を達成するための第2の発明は、前記第1の発明であって、前記有機結晶の特性評価が、放射線の回折現象を利用した有機結晶の特性評価であり、前記紫外光を照射する領域の少なくとも一部が、前記放射線が前記試料を通過する部分であることを特徴とするものである。

本発明においては、特性評価に用いる放射線が通過する部分に存在する前記評価対象以外の物質が測定結果に与える影響を低減しているので、照射する放射線の吸収が抑制され、また、散乱によるノイズが低減し、精度の良い特性評価が可能である。なお、本明細書及び特許請求の範囲でいう放射線には、X線、電子線、中性子線などが含まれる。放射線の回折現象を利用した特性評価としては、結晶構造解析や、X線トポグラフィなどが挙げられる。

前記目的を達成するための第3の発明は、前記第2の発明であって、前記有機結晶の特性評価が、結晶構造解析であることを特徴とするものである。

結晶構造解析においては、放射光が通過する部分に存在する評価対象の有機結晶以外の物質は、基本的に全て測定精度低下の要因となるものであり、本発明を適用することにより、高い精度で構造解析を実施することができる。また、試料中に複数の有機結晶が含まれていると構造解析を行うことができない場合があるが、評価対象とする結晶以外の不要な結晶に対して紫外光を照射することにより、不要な結晶からの影響を

排除して、所望の構造解析を行うことができる。

前記目的を達成するための第4の発明は、前記第1の発明であって、前記有機結晶に接触あるいは近接させるプローブを用いた有機結晶の表面あるいは内部状態の特性評価であり、前記紫外光を照射することにより、前記有機結晶の表面を露出させることを特徴とするものである。

有機結晶の特性評価において、プローブを評価対象に接触あるいは近接させて特性評価を行う場合は、評価対象となる有機結晶が露出していないと正確な特性評価を実施できない場合がある。本発明においては、評価対象となる有機結晶の近傍に存在する評価対象以外の物質を、紫外光を照射することにより除去しているので、所望の評価を行うことができる。このような、プローブを用いた特性評価の例としては、走査型トンネル顕微鏡や原子間力顕微鏡をはじめとする走査型プローブ顕微鏡などが挙げられる。紫外光を用いる理由は、前記第1の発明の説明において説明した理由と同じである。

前記目的を達成するための第5の発明は、前記第1の発明であって、前記有機結晶の特性評価が、電磁波の吸収、干渉、あるいは散乱を利用した有機結晶の特性評価であり、前記紫外光を照射する領域の少なくとも一部が、前記電磁波が前記試料を通過する部分であることを特徴とするものである。

本発明においては、特性評価に使用する電磁波が通過する部分に存在する評価対象以外の物質を、紫外光を照射することにより、除去、改質、又は微細化しているので、これらの物質が測定結果に与える影響を少なくすることができ、結晶の特性を精度よく評価することが可能である。このような、電磁波を用いた特性評価の例としては、吸収スペクトル測定やフォトルミネッセンス測定などが挙げられる。紫外光を用いる理由は、前記第1の発明の説明において説明した理由と同じである。

前記目的を達成するための第6の発明は、前記第1の発明から第5の発明のいずれかであって、前記紫外光が、紫外レーザー光であることを特徴とするものである。

5 紫外レーザー光を使用することにより、高い照射照度を得ることができ、除去、改質、又は微細化を容易に行うことができる。又、照射位置を高精度で制御することができるので、目的の場所のみに作用を与えることができる。

前記目的を達成するための第7の発明は、前記第6の発明であって、前記紫外レーザー光が、パルス幅が100ns以下の短パルス紫外レーザー光である10 ことを特徴とするものである。

物質の除去を行う場合には、前述のように紫外光を用いて化学結合を切断することにより除去を行うが、その場合に、併せて熱が発生すると、評価対象とする有機結晶を損傷させる恐れがある。パルス幅が100ns以下の短パルス紫外レーザー光を用いれば、熱の発生を抑制することができ、15 周辺部位へ大きな損傷を与えることなく物質の除去を行うことができる。

又、物質の粉碎を行う場合には、アブレーションによって発生した衝撃により、照射部分の周りの物質を機械的に壊わして粉碎を行う。よって、局所的に大きな衝撃を与えることができる光を用いることが望ましく、パルス幅が短く、かつ、エネルギー密度の高い紫外光を使用することが20 好ましい。

前記目的を達成するための第8の発明は、前記第1の発明から第7の発明のいずれかであって、前記有機結晶が、樹脂、タンパク質、糖類、脂質、有機超分子錯体および核酸のうち、少なくとも一つの結晶であることを特徴とするものである。

25 前記第1の発明から第7の発明は、高品質な単結晶の成長が特に困難で、かつ結晶が破損しやすい高分子結晶の物理特性を評価する場合に特

に適した方法である。

前記目的を達成するための第 9 の発明は、前記第 1 の発明から第 8 の発明のうちいずれかの結晶の特性評価用試料の作製方法によって製造された特性評価用試料を用いて、結晶の特性評価を行うことを特徴とする

5 結晶の特性評価方法である。

本発明においては、評価対象物以外の物質による影響を抑制して有機結晶の特性評価を行うことができ、その結果、より正確な評価結果を得ることができる。

10 図面の簡単な説明

図 1 は、本発明の第 1 の実施の形態の例を模式的に示す図である。

図 2 は、本発明の第 2 の実施の形態の例を模式的に示す図である。

図 3 は、本発明の第 1 の実施例の結果と写真を示す図である。

図 4 は、本発明の第 2 の実施例の結果と写真を示す図である。

15

発明を実施するための最良の形態

以下、本発明の実施の形態の例を、図を用いて説明する。図 1 は、本発明の第 1 の実施の形態の例を模式的に示す図である。(a)に示すように、特性評価を行う際に、有機結晶 1 は、その育成に使用した培養液 3 と共に、ループ状のホルダー 2 により掬い取られ、培養液 3 の表面張力によりホルダー 2 内に保持される。この状態で、有機結晶 1 と培養液を凍結し、有機結晶の前後にあるホルダー 2 と培養液 3 を、紫外光を照射することによって除去する (b)。図においては、有機結晶 1 の上方にあるホルダー 2 と培養液 3 も除去しているが、この部分は必ずしも除去する必要はない。

25

このようにすることにより、有機結晶の前後にあるホルダー 2 と培養

液 3 による影響を受けることが無くなるので、特性評価における悪影響が低減する。

切断、除去の方法は、切断する線に沿って、紫外光を照射して走査し、アブレーションにより切断すること、あるいは除去したい部分すべてに
5 紫外光を照射してアブレーションにより除去すること、などによって行う。その際、紫外光としては紫外レーザー光を用いることが好ましく、かつ、パルス幅が 100ns 以下の短パルス紫外レーザー光を用いることが好ましいことは前述のとおりである。なお、本発明の実施の形態、及び実施例においては、培養液 3 とホルダー 2 が請求の範囲及び発明の開示の欄
10 における「保持手段」に対応する。

図 2 は、本発明の第 2 の実施の形態の例を模式的に示す図である。
(a) に示すように、有機結晶 1 は、その育成に使用した培養液 3 と共に、ループ状のホルダー 2 により掬い取られ、培養液 3 の表面張力によりホルダー 2 内に保持される。そのとき、測定対象以外の有機結晶 4 が
15 同時に掬い取られ、評価領域に入っている。このような状態で特性評価を行っても、得られる結果は有機結晶 1 と有機結晶 4 からの情報が重積したものとなるため、正確な評価ができない場合がある。これは、有機結晶 4 が測定対象である有機結晶 1 と同じ有機結晶であっても、異なる有機結晶、さらには異物であっても同じである。

20 この状態で、有機結晶 1、4 と培養液を凍結し、測定対象以外の有機結晶 4 を、紫外光を照射することによって除去する (b)。この場合は、縦の切断線に沿って紫外光を照射し、有機結晶 1 の後側にあるホルダー 2、培養液 3 も、有機結晶 4 と共に除去している。一方、有機結晶 1 の前側にあるホルダー 2、培養液 3 は除去しないで残している。その意味
25 では、第 1 の実施の形態の方が、より正確な評価結果が得られるが、ホルダー 2、培養液 3 の、測定への影響が少ない場合には、これでも十分

である。

なお、第 2 の実施の形態においては、ホルダー 2 と培養液 3 を切断することにより、測定対象以外の有機結晶 4 を除去しているが、有機結晶 4 に紫外光を照射することにより、有機結晶 4 を改質したり、微細化したりして、特性評価に影響を与えないようにしてもよい。

特に有機結晶 1 が生体高分子結晶である場合、培養液 3 としてよく用いられる物質として、グリセロール、エチレングリコール、ポリエチレングリコール、メチルペンタジオール、パラフィンオイル、パラトンオイルなどを含んだ液が挙げられるが、いずれも適切な紫外光を照射することにより、これら培養液を除去することが可能である。培養液 3 は上記物質に限定されることなく、照射する紫外光が吸収される物質であれば、本明細書に記載の技術を適応可能である。

(実施例 1)

本発明における特性評価用試料の作製方法を適用して、有機結晶の一つであるタンパク質結晶の X 線結晶構造解析を行った。育成したタンパク質結晶（卵白リゾチーム結晶）を、パラトンオイルからなる培養液と共にホルダーで掬い取り、 -150°C 以下に凍結させた状態で、卵白リゾチーム結晶の周囲に沿って紫外レーザ照射による除去を行って、X 線照射領域の物質を除去し、除去前後における X 線回折結果を比較した。

除去のための照射装置の光源として、波長 1547nm のファイバー光源の第八高調波発生による短パルス紫外レーザを使用した。出力光の波長は 193nm 、パルス幅は 1ns であり、メカニカルシャッターを通過した後、2 枚の光学ガルバノミラーで紫外光を反射させ、合成石英レンズで試料に集光照射した。照射面における光密度は $50\text{mJ}/\text{cm}^2$ 、スポット径は $20\mu\text{m}$ とし、ガルバノミラーを回転させることにより、レーザ照射位置を

変化させた。

X線結晶構造解析の結果を、結晶の写真と共に図3に示す。図3において、写真で「before」と書かれているものは、卵白リゾチーム結晶をホルダーで掬い取って凍結させた状態を示す。「After(1)」と書かれたものは、紫外レーザー光照射により、卵白リゾチーム結晶の周りを除去中の様子
5 を示すものである。「After(2)」と書かれたものは、卵白リゾチーム結晶の周りの培養液をほぼ除去した上で結晶を球形状に加工したもの、「After(3)」と書かれたものは、さらに結晶に対して追加工を行って、残存する結晶部位を少なくしたものである。

10 これら、「before」の状態、「After(2)」の状態、「After(3)」の状態で、それぞれX線回折を行った結果を、図3中に示す。図3中で、写真の右側に書かれているのが、X線回折に使用したX線発生器、検出器、温度、検出器までの距離、開き角、照射時間である。

写真の下側に書かれているのが、X線回折の結果であり、「before」の状態、「After(2)」の状態、「After(3)」における Space Group (空間群)、
15 Cell dimensions (格子常数)、Resolution limit (分解能)、Total of observations (測定された全ての反射の数)、No. of unique observation (独立な反射の数)、Completeness (データの完全性)、Rmerge (データ精度)、Estimated mosaicity (結晶のモザイク性) 及び I/σ (回折
20 の強度) を示している。

レーザー加工により格子常数が変化していないということは、加工により測定対象物の結晶構造が変化していないことを意味し、望ましい結果である。又、分解能は小さいほど良いが、加工によりこの値がほとんど変化していないということは、加工により測定対象物の結晶構造が変化
25 していないことを意味し、望ましい結果である。同様に、測定された全ての反射の数、独立な反射の数、データの完全性が、加工によりほとん

ど変化していないと言うことは、加工により測定対象物の結晶構造が変化していないことを意味し、望ましい結果である。

これに対し、データ精度、結晶のモザイク性の値は、「before」の状態よりも、「After(2)」の状態、「After(3)」の方が小さくなっている。これらの値は、小さいほど、解析結果の信頼性が高いことを意味するものであり、加工により測定対象物の周りの物質を除去した結果、信頼性の高いデータが得られたことを表している。

また、レーザ加工により回折の強度が小さくなっているが、これは解析対象となる結晶の大きさが加工により小さくなっているためであり、妥当な結果である。

(実施例 2)

本発明における特性評価用試料の作製方法を適用して、タンパク質結晶の X 線結晶構造解析を行った。測定対象物である卵白リゾチーム結晶をホルダーで掬い取った状態で、2 つの卵白リゾチーム結晶が密着して X 線の透過領域に存在する状態となったときに、紫外光照射により、測定対象としない卵白リゾチーム結晶を除去して測定を行った。この結果を、結晶の写真と共に図 4 に示す。

図 4 における上段中央の写真は、ホルダーで掬い取られた結晶の状態を示し、上段左側には、その様子を模式的に図示している。実施例 1 と同様の紫外光照射装置を用いて、ホルダーごと縦に切断を行い、測定対象としない卵白リゾチーム結晶を除去した。上段右側の写真が除去後の状態を示すものであり、下段の左側の写真が、除去前の結晶の状態、下段の右側の写真が除去後の結晶の状態を示すものである。下段の写真をみると分かるように、加工の際に、測定対象とされる卵白リゾチーム結晶の一部も一緒に除去されている。

使用した X 線発生器等のデータを、写真の右側に示し、写真の下側に

はX線回折のデータを示す。Twin と記されているのが加工前で有機結晶が2つ存在する状態でのデータ、Detwin と記されているのが、加工により測定対象物でない有機結晶を取り除いた場合のデータである。

- 5 Twin の場合は、二つの結晶からの回折が重積したパターンとなって構造解析が行えなかったのに対し、Detwin の場合には、一つの単結晶からのX線回折パターンが得られるため、データの解析が問題なく実施できている。

請 求 の 範 囲

1. 有機結晶の特性評価に用いる試料の作製方法であって、前記有機結晶を保持手段により保持した後、評価対象となる有機結晶の近傍に存在
5 する評価対象以外の物質の少なくとも一部を、紫外光を照射することにより、除去、改質、又は微細化することを特徴とする結晶の特性評価用試料の作製方法。
2. 前記有機結晶の特性評価が、放射線の回折現象を利用した有機結晶の特性評価であり、前記紫外光を照射する領域の少なくとも一部が、
10 前記放射線が前記試料を通過する部分であることを特徴とする請求の範囲第1項に記載の結晶の特性評価用試料の作製方法。
3. 前記有機結晶の特性評価が、結晶構造解析であることを特徴とする請求の範囲第2項に記載の結晶の特性評価用試料の作製方法。
4. 前記有機結晶の特性評価が、前記有機結晶に接触あるいは近接さ
15 せるプローブを用いた有機結晶の表面あるいは内部状態の特性評価であり、前記紫外光を照射することにより、前記有機結晶の表面を露出させることを特徴とする請求の範囲第1項に記載の結晶の特性評価用試料の作製方法。
5. 前記有機結晶の特性評価が、電磁波の吸収、干渉、あるいは散乱
20 を利用した有機結晶の特性評価であり、前記紫外光を照射する領域の少なくとも一部が、前記電磁波が前記試料を通過する部分であることを特徴とする請求の範囲第1項に記載の結晶の特性評価用試料の作製方法。
6. 前記紫外光が、紫外レーザー光であることを特徴とする請求の範囲第1項に記載の結晶の特性評価用試料の作製方法。
- 25 7. 前記紫外レーザー光が、パルス幅が 100ns 以下の短パルス紫外レーザー光であることを特徴とする請求の範囲第6項に記載の結晶の特性評価

用試料の作製方法。

8. 前記有機結晶が、樹脂、タンパク質、糖類、脂質、有機超分子錯体および核酸のうち、少なくとも一つの結晶であることを特徴とする請求の範囲第1項に記載の結晶の特性評価用試料の作製方法。

- 5 9. 請求の範囲第1項に記載の結晶の特性評価用試料の作製方法によって製造された試料を用いて、結晶の特性評価を行うことを特徴とする有機結晶の特性評価方法。

図 1

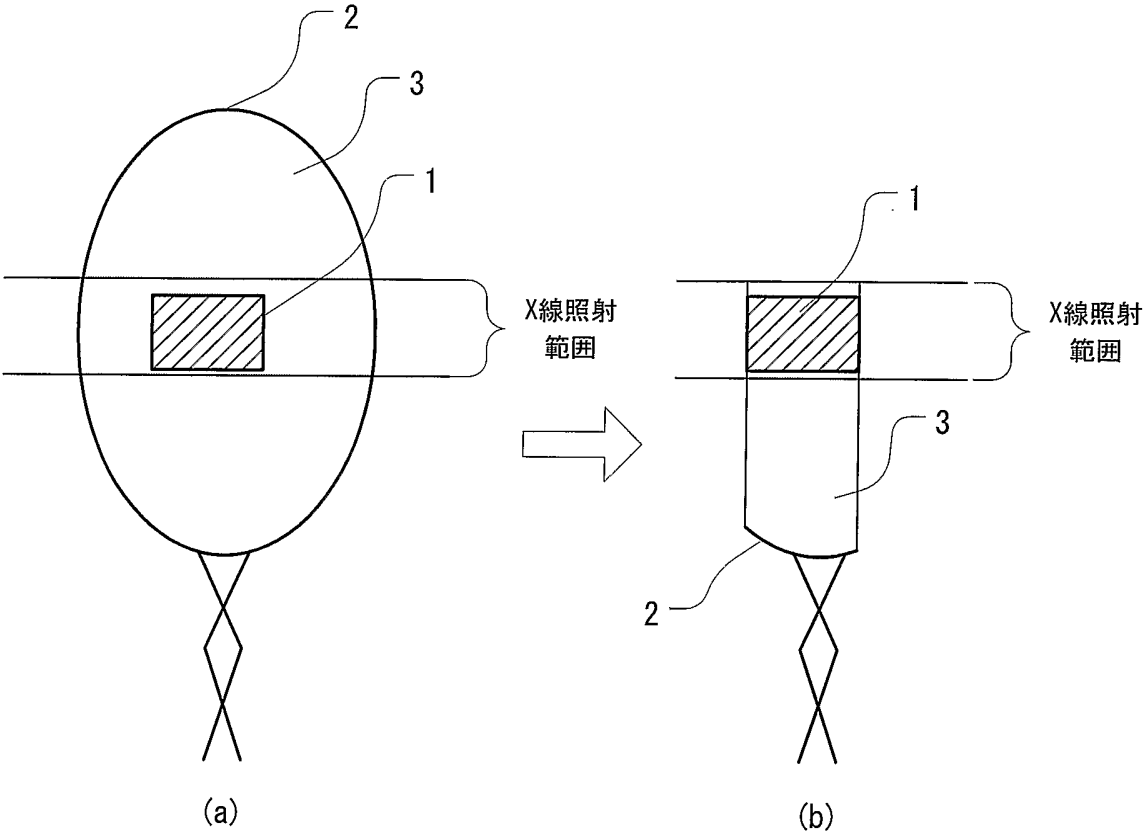


図 2

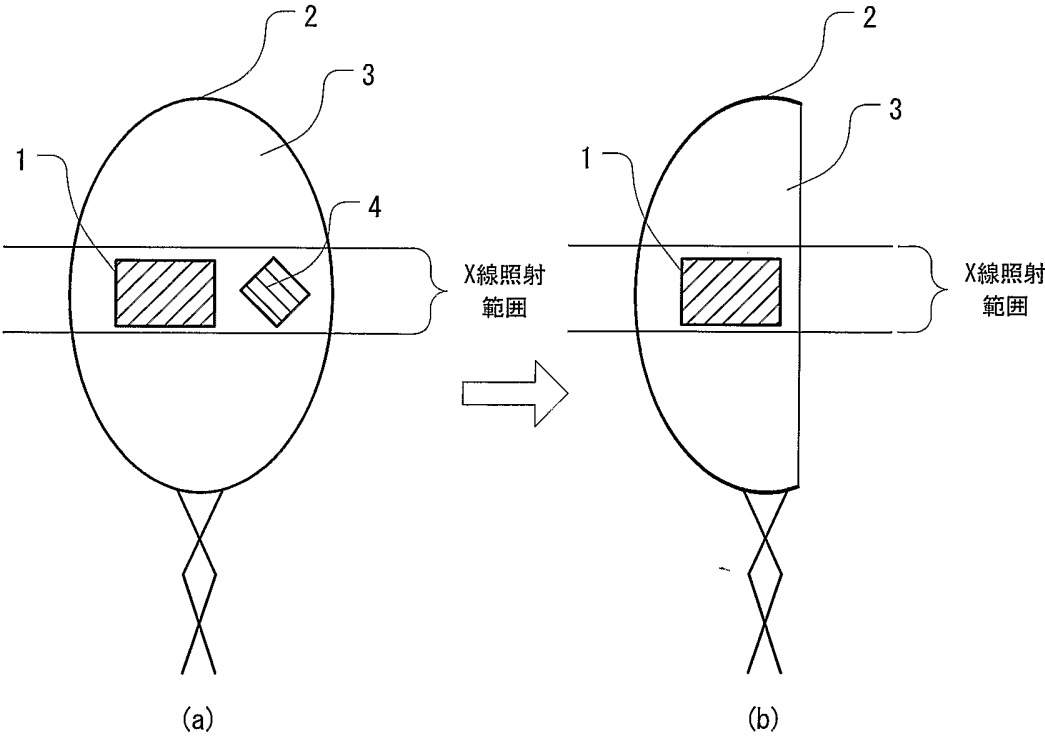
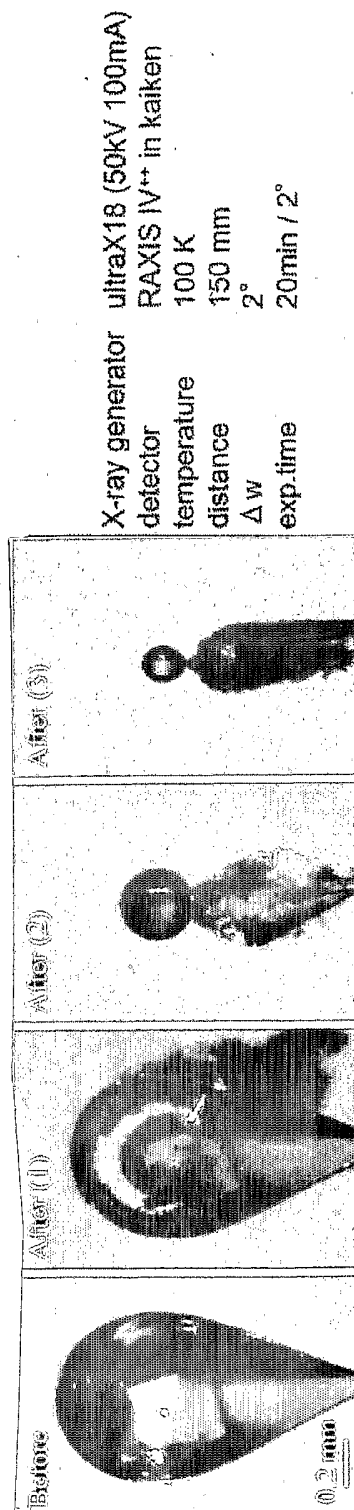


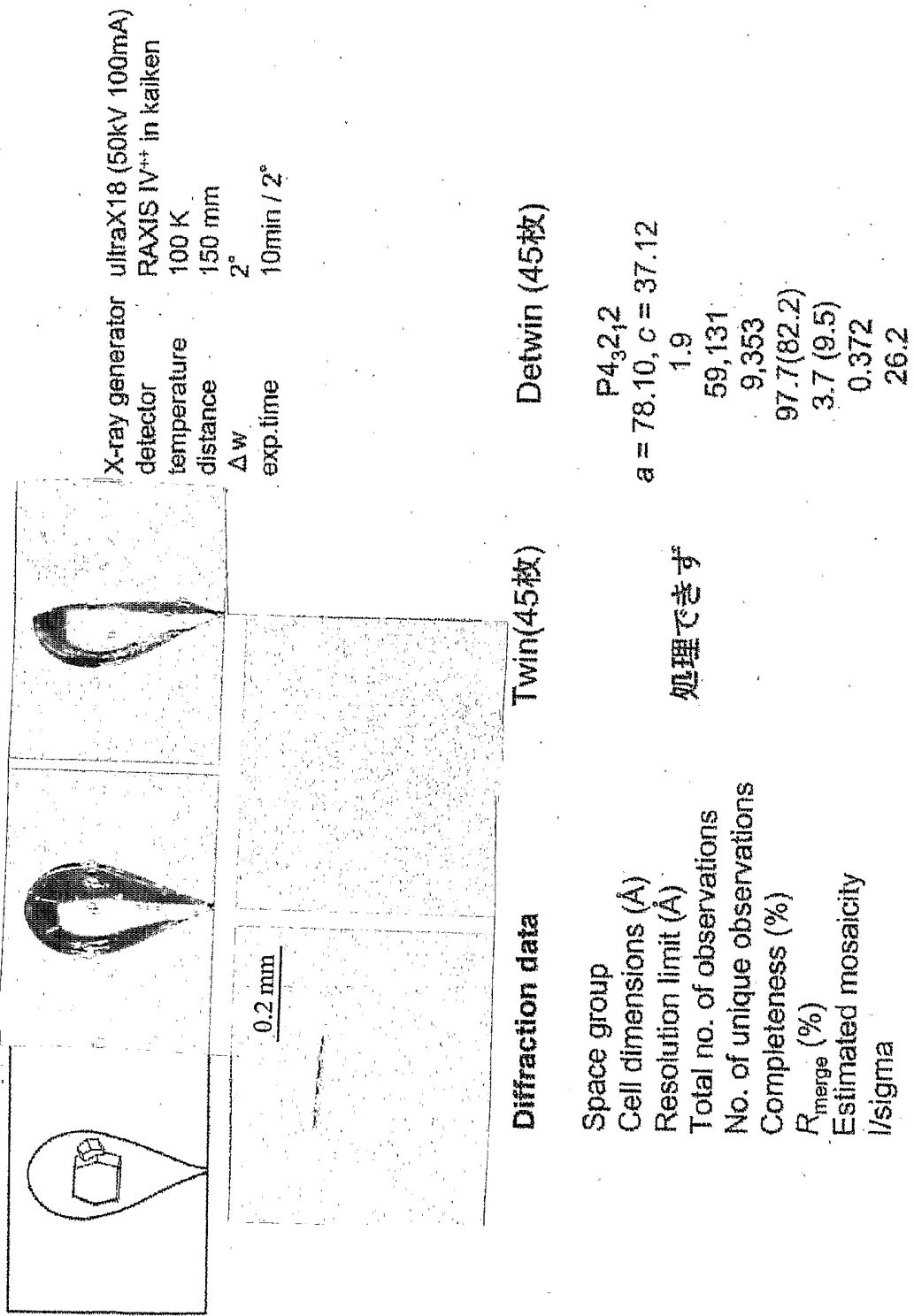
図 3



3/4

Diffraction data	Before	After(2)	After(3)
Space group	$P4_32_12$	$P4_32_12$	$P4_32_12$
Cell dimensions (Å)	$a = 77.39, c = 37.50$	$a = 77.39, c = 37.50$	$a = 77.41, c = 37.53$
Resolution limit (Å)	1.9	1.9	1.9
Total no. of observations	12,187	12,520	12,893
No. of unique observations	6,484	6,577	6,658
Completeness (%)	68.4(51.5)	69.4(52.0)	70.3(51.8)
R_{merge} (%)	4.2 (5.2)	3.1 (5.4)	3.3 (7.6)
Estimated mosaicity	0.356	0.313	0.271
I/σ	30.1	27.6	20.1

図 4



INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP2005/010288

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

Int.Cl.⁷ G01N1/28, G01N23/20

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

Int.Cl.⁷ G01N1/00-1/44, G01N23/00-23/227

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Jitsuyo Shinan Koho 1922-1996 Jitsuyo Shinan Toroku Koho 1996-2005
 Kokai Jitsuyo Shinan Koho 1971-2005 Toroku Jitsuyo Shinan Koho 1994-2005

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used)

JSTPlus (JOIS)

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X Y	Hiroshi KITANO, Protein Crystal Processing Using an Deep-UV Laser, Japanese Journal of Applied Physics, 15 January, 2004 (15.01.04), Vol.43, No.1A/B, pages L73 to L75, Abstract, page L74, left column, lines 4 to 8, 55 to 57; page L74, right column, lines 8 to 9; all drawings	1-3, 6-9 4-5
X Y	Atsutoshi MURAKAMI, Novel Approach To Process Protein Crystals Using Deep-UV Laser, The 5th International Symposium on Laser Precision Microfabrication, LPM2004 Koen Yokoshu (Symposium Program & Technical Digest), 11 May, 2004 (11.05.04), page 98, Session No.:30, Paper No. in Session: 30-P24	1-3, 6-9 4-5

☒ Further documents are listed in the continuation of Box C.☐ See patent family annex.

* Special categories of cited documents:

"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance

"E" earlier application or patent but published on or after the international filing date

"L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)

"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means

"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention

"X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone

"Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art

"&" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

18 August, 2005 (18.08.05)

Date of mailing of the international search report

20 September, 2005 (20.09.05)

Name and mailing address of the ISA/
 Japanese Patent Office

Authorized officer

Facsimile No.

Telephone No.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP2005/010288

C (Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
Y	JP 2003-337090 A (Ube Industries, Ltd.), 28 November, 2003 (28.11.03), Claims 1, 2, 5; Par. Nos. [0028], [0029] (Family: none)	4
Y	WO 2003/069318 A2 (TERAVIEW LTD.), 21 August, 2003 (21.08.03), Abstract; column 3, lines 4 to 13 & GB 2385415 A & AU 2003207316 A1 & EP 1474675 A2	5
P,X P,Y	Hiroshi KITANO, "Shigai Laser o Mochiita Tanpakushitsu Kessho no Kako", Journal of the Crystallographic Society of Japan, 31 August, 2004 (31.08.04), Vol.46, No.4, pages 292 to 296, full text, all drawings	1-3, 6-9 4-5
A	JP 2002-202229 A (Fuji Photo Film Co., Ltd.), 19 July, 2002 (19.07.02), & US 2002/0142412 A1 & US 6733987 B2	1-9
A	JP 2002-533718 A (MAGERLE Robert), 08 October, 2002 (08.10.02), & US 2001/0052257 A1 & EP 1144989 A1 & WO 2000/039569 A1 & DE 19859877 A1	4

A. 発明の属する分野の分類 (国際特許分類 (IPC)) Int.Cl. ⁷ G01N 1/28, G01N 23/20		
B. 調査を行った分野 調査を行った最小限資料 (国際特許分類 (IPC)) Int.Cl. ⁷ G01N 1/00-1/44, G01N 23/00-23/227		
最小限資料以外の資料で調査を行った分野に含まれるもの 日本国実用新案公報 1922-1996年 日本国公開実用新案公報 1971-2005年 日本国実用新案登録公報 1996-2005年 日本国登録実用新案公報 1994-2005年		
国際調査で使用した電子データベース (データベースの名称、調査に使用した用語) JSTPlus(JOIS)		
C. 関連すると認められる文献		
引用文献の カテゴリー*	引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	関連する 請求の範囲の番号
X Y	Hiroshi KITANO, Protein Crystal Processing Using a Deep-UV Laser, Japanese Journal of Applied Physics, 2004.01.15, Vol. 43, No. 1A/B, p. L73-L75, Abstract, 第 L 7 4 頁左欄第 4 行-第 8 行, 第 L 7 4 頁左欄第 5 5 行-第 5 7 行, 第 L 7 4 頁右欄第 8 行-第 9 行, 全図	1-3, 6-9 4-5
☒ C 欄の続きにも文献が列挙されている。 ☐ パテントファミリーに関する別紙を参照。		
* 引用文献のカテゴリー 「A」 特に関連のある文献ではなく、一般的技術水準を示すもの 「E」 国際出願日前の出願または特許であるが、国際出願日以後に公表されたもの 「L」 優先権主張に疑義を提起する文献又は他の文献の発行日若しくは他の特別な理由を確立するために引用する文献 (理由を付す) 「O」 口頭による開示、使用、展示等に言及する文献 「P」 国際出願日前で、かつ優先権の主張の基礎となる出願日の後に公表された文献 「T」 国際出願日又は優先日後に公表された文献であって出願と矛盾するものではなく、発明の原理又は理論の理解のために引用するもの 「X」 特に関連のある文献であって、当該文献のみで発明の新規性又は進歩性がないと考えられるもの 「Y」 特に関連のある文献であって、当該文献と他の 1 以上の文献との、当業者にとって自明である組合せによって進歩性がないと考えられるもの 「&」 同一パテントファミリー文献		
国際調査を完了した日 18.08.2005	国際調査報告の発送日 20.9.2005	
国際調査機関の名称及びあて先 日本国特許庁 (ISA/J P) 郵便番号 100-8915 東京都千代田区霞が関三丁目 4 番 3 号	特許庁審査官 (権限のある職員) 西村 直史 電話番号 03-3581-1101 内線 3252	2 J 3606

C (続き) . 関連すると認められる文献		
引用文献の カテゴリー*	引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	関連する 請求の範囲の番号
X Y	Atsutoshi MURAKAMI, Novel Approach To Process Protein Crystals Using Deep-UV Laser, The 5th International Symposium on Laser Precision Microfabrication, LPM2004 講演予稿集 (Symposium Program & Technical Digest), 2004.05.11, p.98, Session No.:30 Paper No in Session: 30-P24	1-3, 6-9 4-5
Y	JP 2003-337090 A (宇部興産株式会社) 2003.11.28, 請求項1, 2 及び5, 【0028】, 【0029】, (ファミリーなし)	4
Y	WO 2003/069318 A2 (TERAVIEW LIMITED) 2003.08.21, Abstract, 第3欄第4行-第13行 & GB 2385415 A & AU 2003207316 A1 & EP 1474675 A2	5
P, X P, Y	北野博史, 紫外レーザーを用いた蛋白質結晶の加工, 日本結晶学会誌, 2004.08.31, Vol. 46, NO. 4, p. 292-296, 全文, 全図	1-3, 6-9 4-5
A	JP 2002-202229 A (富士写真フイルム株式会社) 2002.07.19 & US 2002/0142412 A1 & US 6733987 B2	1-9
A	JP 2002-533718 A (マガール ロバート) 2002.10.08 & US 2001/0052257 A1 & EP 1144989 A1 & WO 2000/039569 A1 & DE 19859877 A1	4