

戦略プロポーザル

「機能解明を目指す実環境下動的計測の革新 ～次世代オペランド計測～」紹介

2021年7月6日

JST 研究開発戦略センター (CRDS)
ナノテクノロジー・材料ユニット 赤木 浩

CRDS 「次世代オペランド」
チーム

曽根 純一, 赤木 浩, 魚住まどか, 大山みづほ, 尾山 宏次,
嶋田 義皓, 眞子 隆志, 伊藤 聡, 佐藤 勝昭, 八巻 徹也, 佐々木達也

本プロポーザルの概要

研究開発を実施する意義

- 近年の**環境・エネルギー問題への対応**として、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・製造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。**計測技術・計測装置の著しい技術進展**もあり、優れた研究成果が得られつつある状況。
- 現状のオペランド計測は、材料・デバイスの機能解明に直接的に迫る情報を提供できておらず、さらには適用対象が限定的で、**必ずしも喫緊の社会的課題に適用できていない**。
- 上記のオペランド計測に対する**期待と現状とのギャップ**を解消し、材料やデバイスの**機能解明のための情報を提供しうる**、さらには**バイオ分野など他の広範な研究分野にも展開しうる「次世代オペランド計測」**の確立が求められている。
- 「次世代オペランド計測」を実現・活用することで、広範な科学技術分野における**事象の深い解析・理解**を実現。
- 当該分野における研究開発での先行を図るとともに、動的な機能計測から産み出される新しい科学技術の知見を通じて、**我が国産業の国際的な高い競争力**につなげていくことを目指す。

研究開発課題

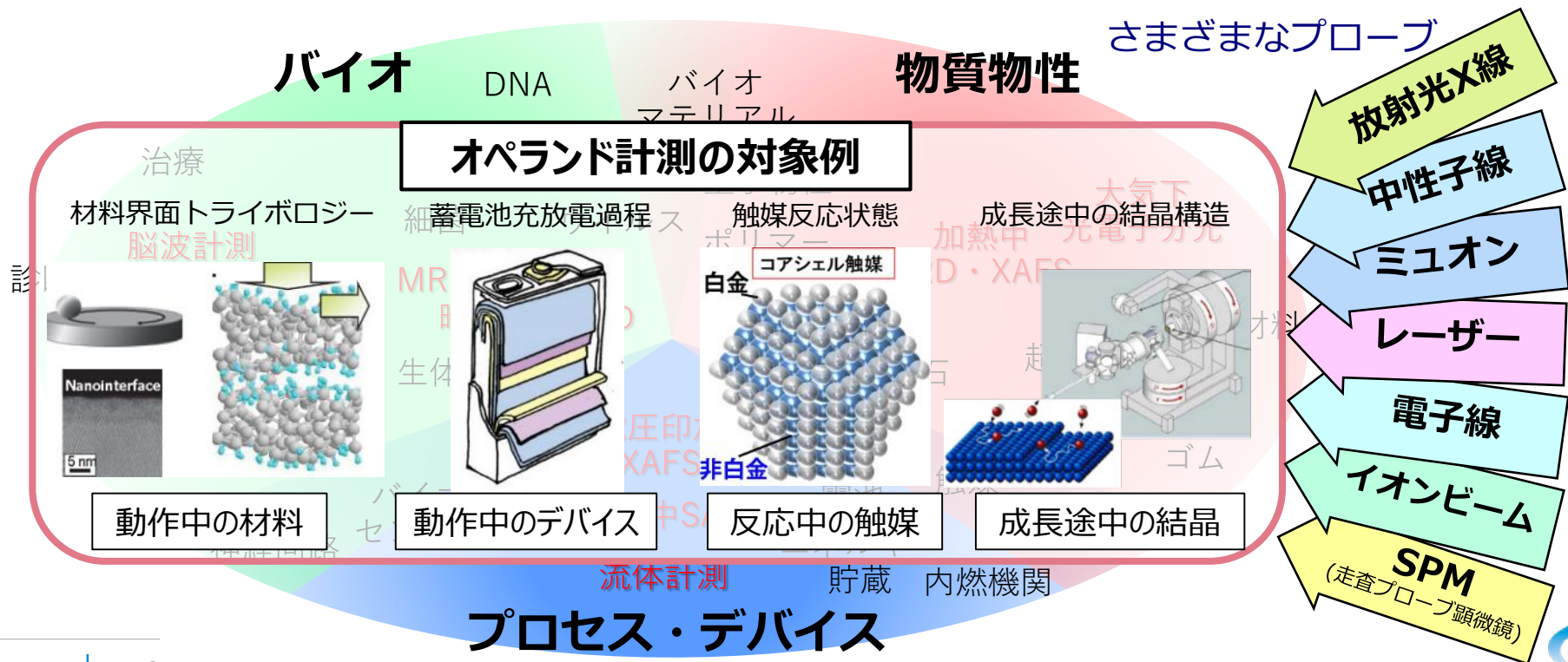
- ① 研究開発ニーズに合致した**最適な「モデル環境」**の開発、② **複合的計測システム**の構築と、スケール間をつなぐ**計測・データ科学技術**の開発、③ **高い計測分解能**（時間・空間・エネルギーなど）の計測装置・技術の開発、④ **データ科学に立脚した計測技術**の開発

推進方法

- I. 新たな科学の開拓や社会的課題の解決に向けた**分野融合・連携**、II. 計測インフォマティクスの導入による**データ科学プラットフォーム化**、III. **人材育成・確保**、IV. ユーザーの利便性を考慮した**計測・解析システム構築**

オペランド計測の定義と現状

- **オペランド計測**とは、**実際の使用環境・動作環境・製造環境下での物質内・生体内の化学・物理・生物学的な動的現象の機能解明**を目的とした計測のこと。
- 「**オペランド (Operando)**」という言葉はラテン語で“operating”, “working”の意味を持ち、**2002年ごろ触媒研究で使われ始めた**。
- 環境・エネルギー問題の観点から、触媒材料、電池などのエネルギーデバイスの新規開発や高機能化への強いニーズ（研究開発ニーズ）がある。これらのニーズに対応できる計測技術としてオペランド計測が大きな技術潮流になってきた。



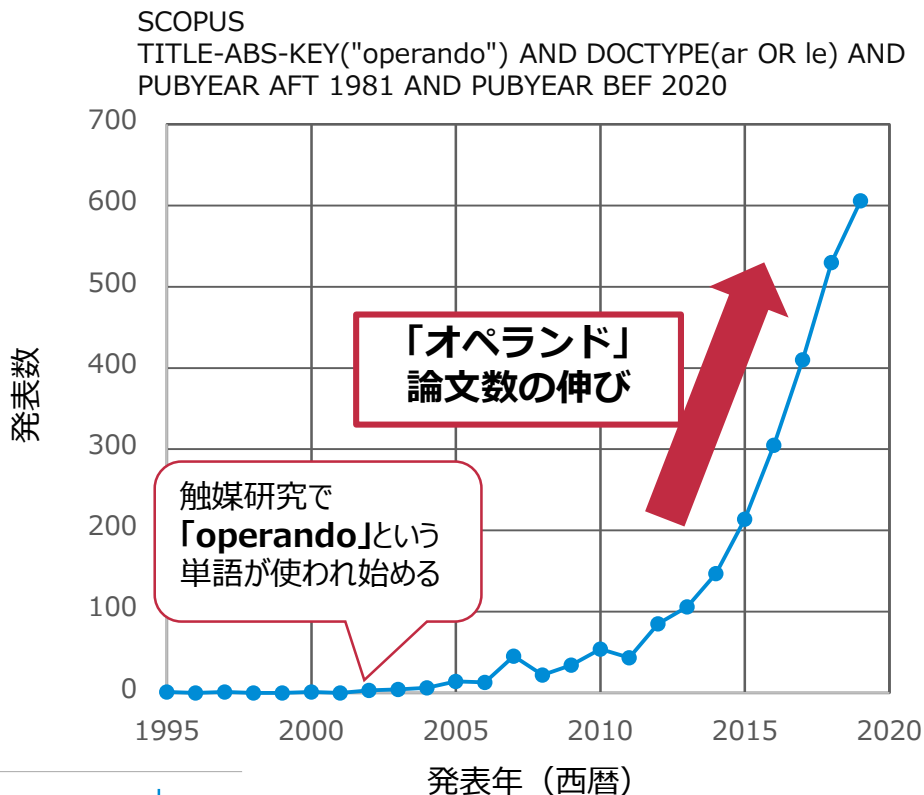
オペランド計測の研究開発動向

- 2010年以降、**環境・エネルギー問題への注目**。解決策としての「電池」「エネルギー変換（触媒）」などの**高機能化**を求める**研究開発ニーズの高まり**。
- 国際的に**オペランド計測への注目が急速に高まっている**状況。
 - ➔ 「operando」に関する論文数の急激な伸び
 - ➔ 主要国際学会での「オペランド計測」への注目

なぜ今、「次世代」
オペランド計測？

オペランド計測は既に
盛り上がっている。

「オペランド」をタイトルに含む論文数の推移



主要国際学会での「オペランド」(および「その場」)への注目

ゴードン会議 (隔年開催) :

- 「環境ナノテクノロジー」(2011年発足)
2017年、2019年 会議概要に**その場計測に注目**するとの記載。ディスカッションセッションを設定。
- 「液相電子顕微鏡」(2020年発足)
会議概要に**その場計測を主要ターゲット**とするとの記載。「液体イオンバッテリー材料の**その場顕微鏡測定**」のセッションを設定。

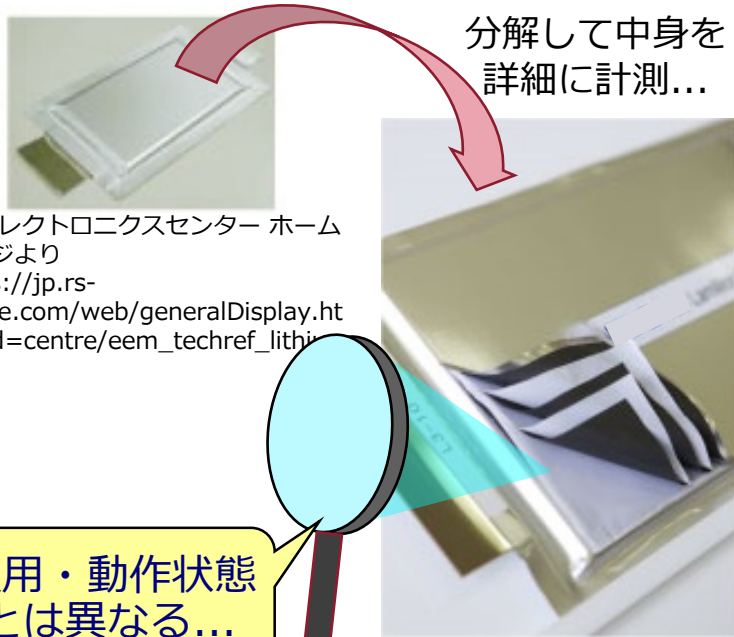
Materials Research Society (毎年春秋開催) :

- 「**その場およびオペランド計測**」のセッションを**2018年より**秋会議で連続して設定(2021年秋も設定)。

オペランド計測の例 (リチウムイオン二次電池の長寿命化)

非オペランド計測(例)

対象を知るために、
対象を分解して中身を計測

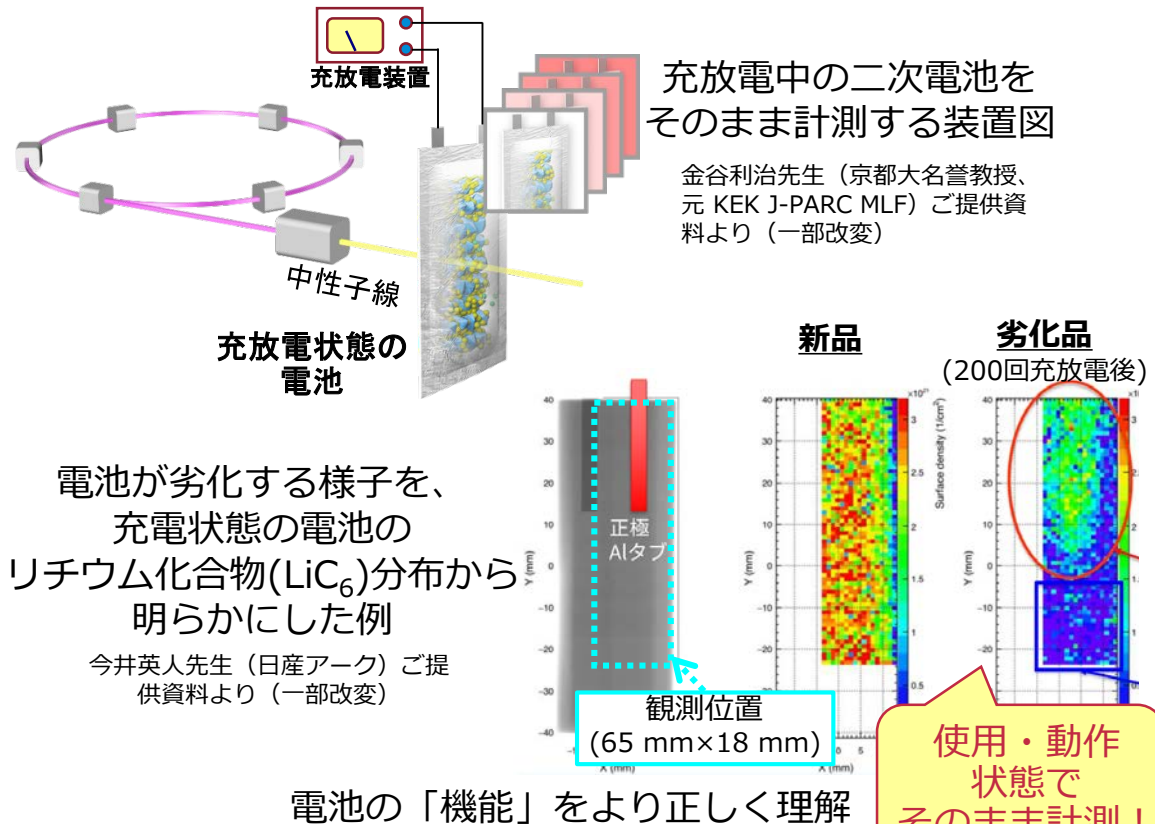


電池の「機能」の理解に直接的にはつながりにくい

長寿命化につなげにくい

オペランド計測(例)

使用・動作中の対象をそのまま計測



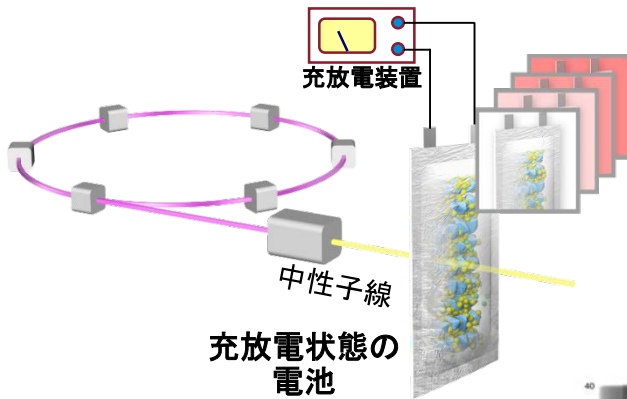
長寿命化につなげやすい

現状のオペランド計測と「次世代」の方向性

(マテリアル分野の例：リチウムイオン二次電池の長寿命化)

現状のオペランド計測(例)

動作中の電池の内部をそのまま計測 (1mm分解能)
(充放電中の電池のリチウム化合物(LiC₆)分布から、劣化機構を解明する試み)

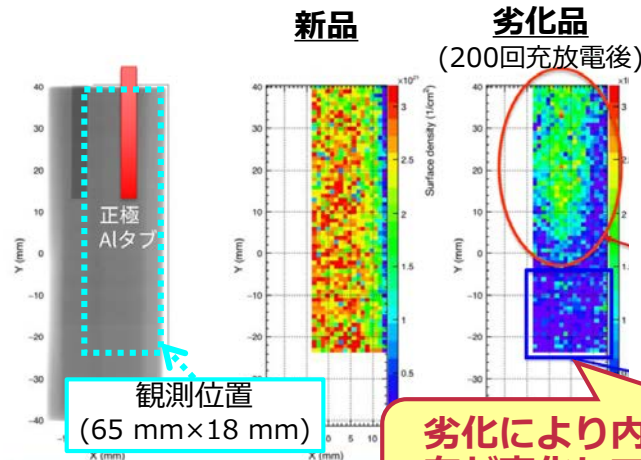


充放電中の電池内部をそのまま計測する装置図

金谷利治先生 (京都大名誉教授、元 KEK J-PARC MLF) ご提供資料より (一部改変)

充電状態 (4.2V) の電池内部を計測した例 (1mm分解能)

今井英人先生 (日産アーク) ご提供資料より (一部改変)



分布変化の詳しい原因は不明...

機能の核心に迫る

「次世代」オペランド計測(例)

劣化の詳細な理解につながる

より詳しい情報が取得できる計測

(界面反応、イオン移動の様子など) 動作中電池の内部の動的な詳細情報

計測技術への期待

電池の機能 (寿命) 解明!

長寿命 (高機能) の電池の開発を加速!

「次世代」の方向性

(バイオ分野の例：神経変性疾患の発症機構の解明)

アルツハイマー病、パーキンソン病、筋萎縮性側索硬化症 (ALS) ...

生体組織

- ・脆い
- ・多くの夾雑物

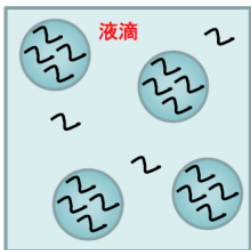
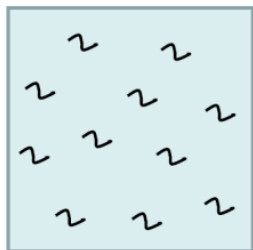
現状

細胞

均一溶液(一相)

液-液相分離

相分離溶液(二相)



マイクロな液滴の生成

JST-CRDS ワークショップ報告書「アトミック・セル・ダイナミクス ～細胞内機能素子の動的構造・局在・数量と機能の相関（因果）の解明と革新的技術開発～」より

平衡

均一相



液-液相分離(LLPS)

平衡の崩れ

タンパク質が凝集して脳内に蓄積 → 発症

液-液相分離の機構が不明...

既存のオペランド計測では不十分...

機能の核心に迫る
・バイオ分野への適用

「次世代」オペランド計測(例)



細胞内分子レベルの動的情報が取得できる高度な計測

生きたままの生体組織(脆い、多くの夾雑物、液中)での計測

計測技術への期待

細胞、細胞内高次複合体(オルガネラ、超分子複合体)の機能解明!

創薬・医療などへの貢献も期待

現状のオペランド計測と「次世代」の定義

現状

現状のオペランド計測

- ・機能解明に直結していない
- ・適用先が特定の材料・デバイス分野に限定

ギャップの解消

期待

「次世代」オペランド計測

- ・機能の核心に迫れる計測
- ・広範な分野・領域に適用しうる計測

新しい科学
技術の創出

産業競争力の向上

「次世代」に向けて解決すべき問題点：

期待と現状とのギャップ (4タイプ)

現状

ギャップ

期待

ギャップの内容

Ⓐ 計測・分析はスケールごとに個別で、つながらない

- ・マイクロでの計測からマクロで発現する機能の予想は困難。
- ・マクロでの計測では、機能・物性の本質的理解は困難。

Ⓑ 計測対象が複雑、脆弱、不安定、特殊な環境下でのみ発現などのため、機能の本質に迫る計測が困難

- ・計測可能な条件では非破壊・非侵襲にならない。
- ・計測可能な条件では欲しい情報が得られない。

Ⓒ 既存の技術レベルでは機能の本質に迫れない

- ・取得する物理量（時間・空間・エネルギーなど）の計測分解能が不十分。

Ⓓ 研究開発者にとって利便性の悪い計測・解析技術

- ・研究開発者（ユーザー）にとって計測・解析技術が難解。
- ・ユーザーにとって計測装置の使い勝手が悪い（出向く必要性、マシンタイムが取れない、など）。

研究開発課題と推進方策

推進方策

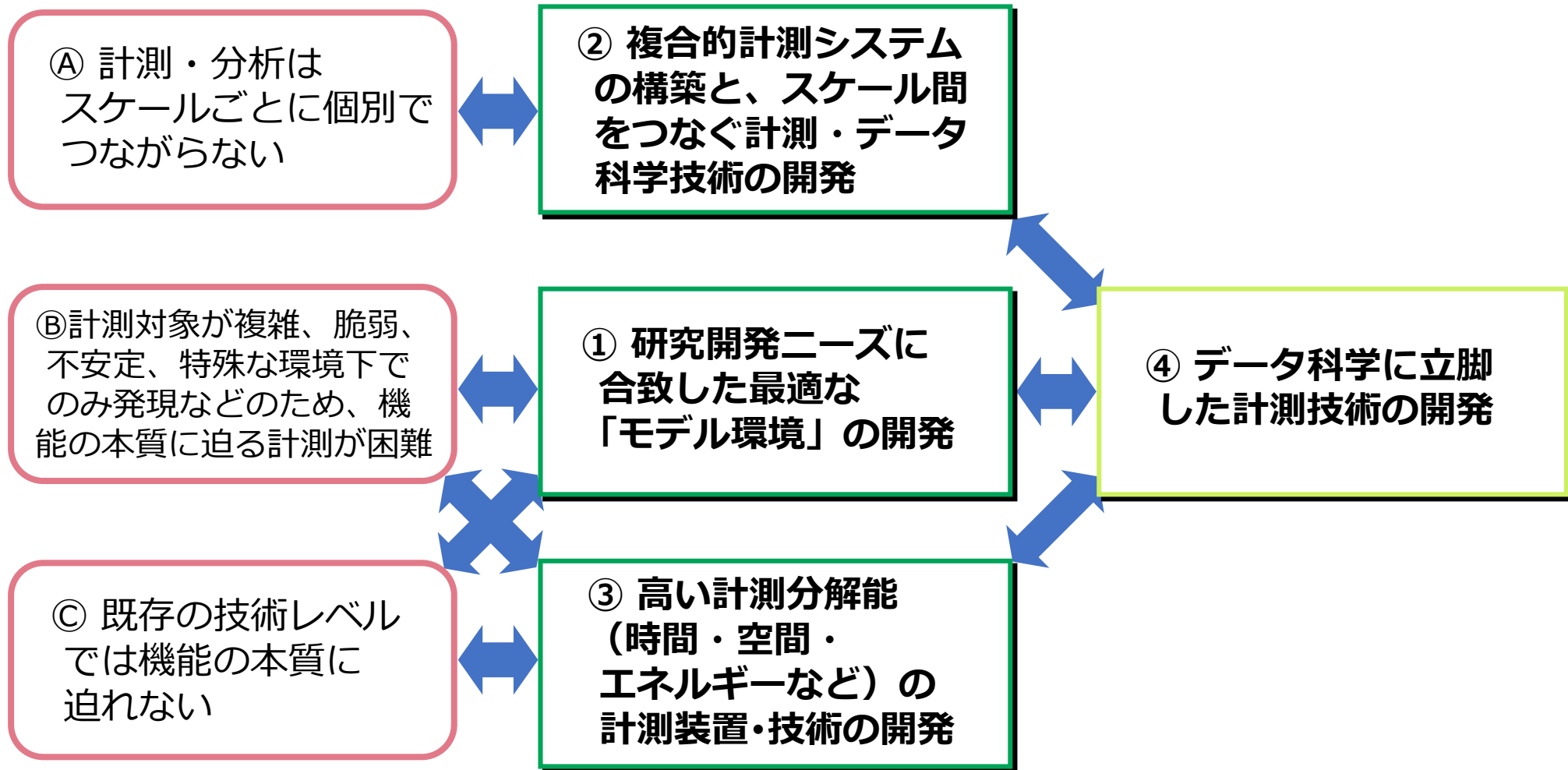
「次世代オペランド計測」を実現するために
取り組むべき**研究開発課題**

ギャップ①～③と研究開発課題の相関

ギャップの内容

研究開発課題
(計測技術)

研究開発課題
(データ科学技術)



研究開発ニーズに合致した最適な「モデル環境」の開発

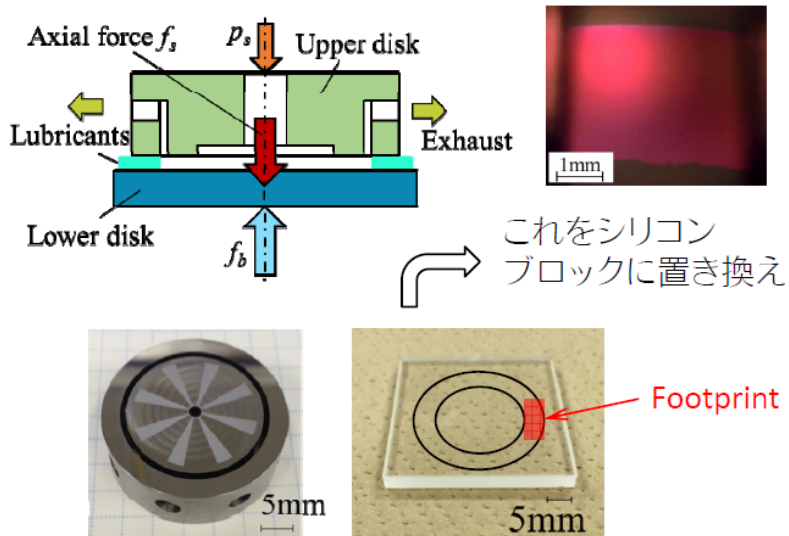
具体的な研究開発課題

- 機能に迫るための環境セル・ホルダー、加速試験手法などの開発

機能の情報
をうまく取得

「モデル環境」開発で欲しい機能の情報を取得する例（物質界面）

中性子透過素材を使った「モデル環境」で、境界潤滑層の情報を抽出することを実現



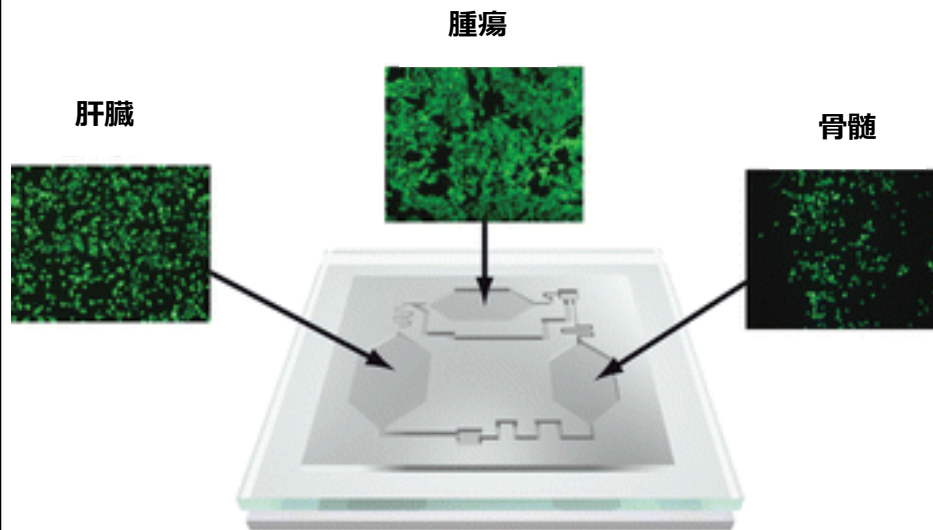
これをシリコン
ブロックに置き換え

境界潤滑層の情報を抽出するために、中性子透過材料（シリコンブロック）を使用した実験スキーム

同志社大（現京都大）・平山朋子 俯瞰WS「共通基盤科学技術（計測分析）- オペランド計測技術 -」（2018年3月10日）発表資料より

「モデル環境」開発で欲しい機能の情報を取得する例（生体内部）

三次元細胞培養したマイクロ流路の「モデル環境」で、人の臓器細胞の動作条件での計測を実現



薬剤に対する細胞応答および多臓器相互作用を計測するための、マイクロ流路内に三次元細胞培養された肝臓、腫瘍、骨髄細胞のイメージ

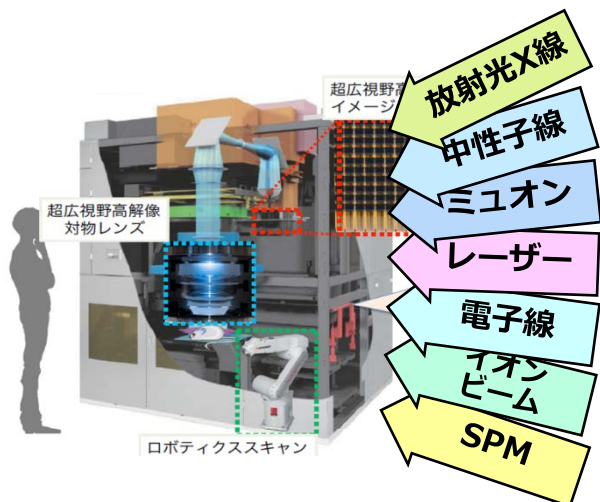
J.H. Sunga & M.L. Shuler, *Lab Chip* 9, 1385 (2009)

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

具体的な研究開発課題

- ・ 同一対象をマルチスケール・マルチプローブ計測する装置の開発
- ・ 異なるスケール間をつないで対象を理解する計測技術・理論計算の開発

機能の理解を実現

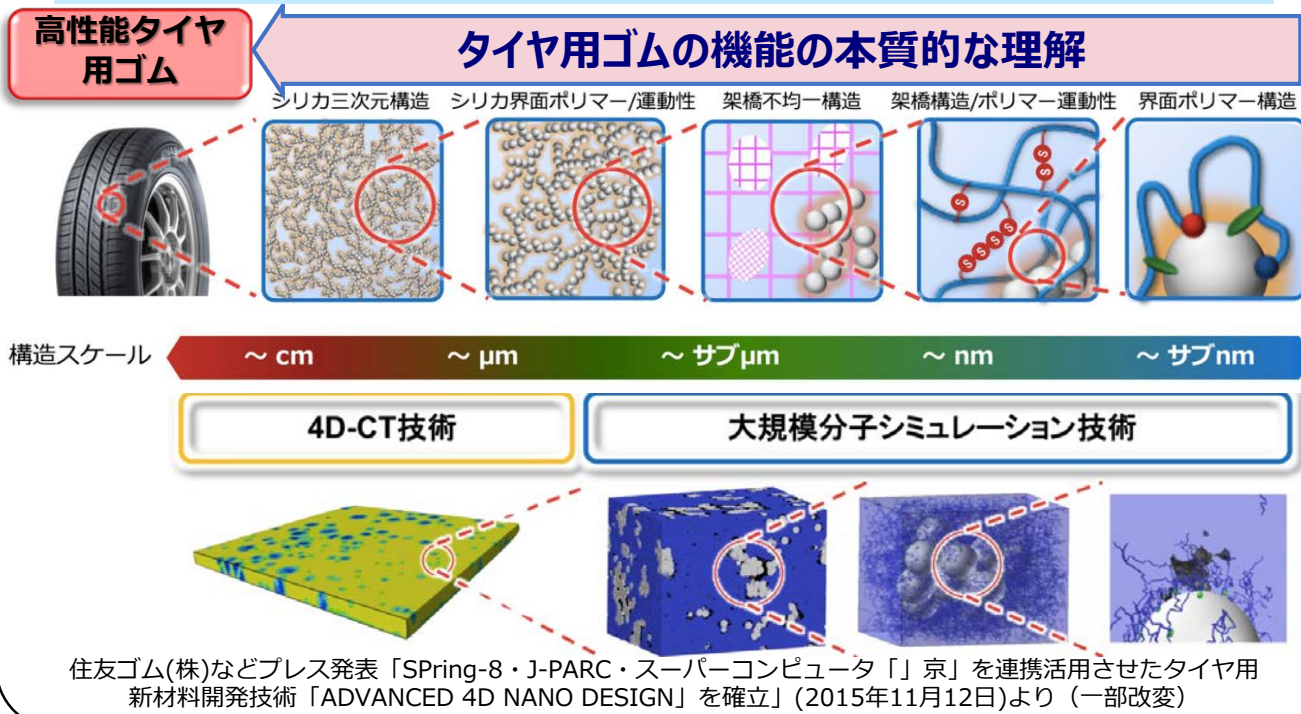


マルチスケール・マルチプローブ計測装置のイメージ

バイオ分野のマルチスケール (例)

- ・ nm スケール：分子～超分子複合体
- ・ μm スケール：細胞や細胞内組織
- ・ cm スケール：臓器や臓器間ネットワーク
- ・ m スケール：個体

マルチスケール・マルチプローブ計測と理論計算を組み合わせると、欲しい機能の情報を得る例(階層構造)



高い計測分解能（時間・空間・エネルギーなど）の計測装置・技術の開発

具体的な研究開発課題

- 既存技術より高い計測分解能を実現して機能に迫る計測手法の開発
- 複数プローブを併用して機能に迫る計測・解析手法の開発

新しい科学分野の創出

機能の理解を実現

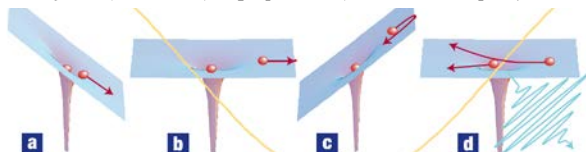
そもそも分解能が不十分

既存技術より高い計測分解能を実現する計測手法の開発で機能の情報を取得する例

超高速現象の情報を抽出するためにアト秒計測手法を開発

希ガス原子の電子再衝突過程をうまく利用してアト秒パルス発生を実現

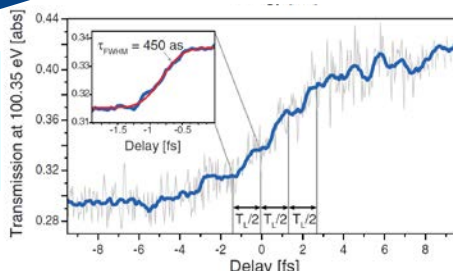
P.B. Corkum & F. Krausz, *Nat. Phys.* **3**, 381 (2007)



レーザー電場によって誘起される希ガス原子の電子再衝突過程

フェムト秒パルスで電子励起がシリコン内に起きる様子をアト秒パルスで観測

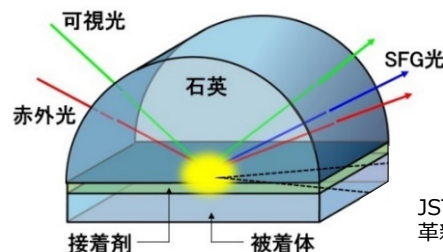
M. Schultze et al., *Nature* **346**, 1348 (2014)



アト秒パルス透過率（伝導帯の電子数に相当）の時間変化

既存手法の分解能は十分だが「オペラント」条件では分解能が低下

複数プローブの併用で物質内部の機能の情報を取得する例



界面部分だけで起きる光学的効果（和周波発生）を利用

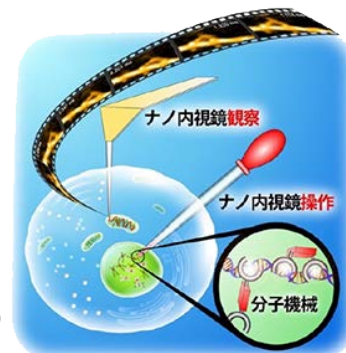
可視レーザー光と赤外レーザー光の同時照射で発生する和周波発生（SFG）を観測

JST未来社会創造事業「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」田中敬二グループホームページより

探針を入れて細胞内部構造を観測

原子間力顕微鏡（AFM）を活用した細胞内部の3次元観測

福岡剛士先生（金沢大学）ご提供資料より



データ科学に立脚した計測技術の開発

次世代オペランド計測で重要な課題

具体的な研究開発課題

分解能が低下しやすいオペランド計測で重要

計測・解析の高度化に繋がるデータ科学技術の開発

- 高分解能化に繋がる**超解像技術**（スパースモデリングなど）3次元データ化を実現する**CT技術**などの**データ科学技術開発**

計測の高効率化に繋がるデータ科学技術の開発

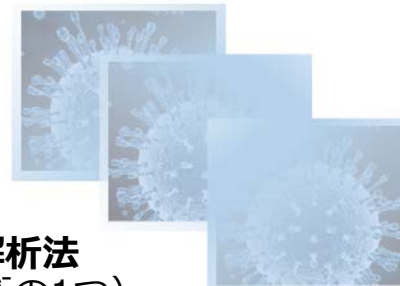
- 計測の**短時間化**を実現する**高速データ処理手法の開発**
- 過去の計測結果に基づいて次の計測の**最適条件を予測**することで、計測回数の**最小化**を実現する**データ科学技術の開発**
- データ同化**などを用いて**計測結果を高精度に予測**し、計測条件の絞り込みを行うことで計測回数を減らす**シミュレーション・モデル計算手法の開発**

解析の高効率化に繋がるデータ科学技術の開発

- 計測技術者・研究開発者のサポートに繋がる**統計的データ処理・計測データからの要点抽出・物理モデル構築の自動化**などの**データ科学技術の開発**
- データ解釈、解析結果の解釈などをサポートする**シミュレーション・モデル計算手法の開発**

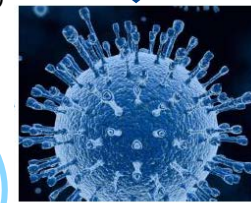
計測データの高度化を実現するデータ科学技術の例

複数の低解像度・2次元画像から高分解能・3次元情報を抽出



単粒子解析法
(超解像技術の1つ)
の概念図

鷲尾隆先生（大阪大）ご提供資料より（一部改変）



大量データ
(高分解・時間変化)
が発生する「次世代」
オペランド計測
で重要

「次世代オペランド計測」実現を
推進する**方策（施策など）**

「次世代」オペランド計測の推進方法（その1）

I. 新たな科学の開拓や社会的課題の解決に向けた分野融合・連携

- **計測技術分野間**（放射光、中性子、ミュオン、レーザー、電子線、イオンビーム、SPMなど）
- **計測技術×各研究開発分野**（デバイス、触媒・材料、バイオ・医療など）
- **計測技術×データ科学技術**（機械学習、AIなど）
- **計測技術×シミュレーション**（分子動力学法、モンテカルロ法、データ同化など）

（推進方法例）

⇒ ニーズとシーズをつなぐコーディネータを含む**研究開発プラットフォーム**や**広域リサーチリ
ンケージ**などの仕組み

⇒ **分野融合研究推進のためのファンド**（連携研究ファンド、マッチングファンドなど）創設・
活用

⇒ **異分野の研究開発者たちと集う場**（学会、ワークショップ、拠点など）の構築・活用

II. 計測インフォマティクスの導入によるデータ科学プラットフォーム化

- **データ科学技術の計測への積極活用**

（推進方法例）

⇒ **計測インフォマティクスに関わる大型プロジェクトを核とした、マテリアルズインフォマ
ティクス、バイオインフォマティクスなどの研究課題の強化・拡大**

⇒ **マテリアルDXプラットフォームと同期・連携したデータ科学を基軸とした取り組みの推進**

「次世代」オペランド計測の推進方法（その2）

III. 人材育成・確保

➤ 計測技術・データ科学技術分野の人材不足の解消

(推進方法例)

⇒ 計測技術者と計測ユーザーをつなぎ、人材育成といった役割を担える中長期の**人材育成型拠点プログラム**の創設・活用

⇒ **異分野の研究開発者たちと集う場**（学会、ワークショップ、拠点など）の構築・活用

⇒ 新規技術開発にチャレンジしやすくなる**評価基準**（論文数でない）の設定

⇒ 複数の研究開発領域が分かる人材を育成するための**複数学位取得を促進する評価方法**の設定

「次世代」オペランド計測の推進方法（その3）

ギャップ④「研究開発者にとって利便性の悪い計測・解析技術」を解決する推進方法



IV. ユーザーの利便性を考慮した計測・解析システム構築

➤ 研究開発者（ユーザー）が気軽に使え、計測と解析のハイスループット化を容易にする
自動計測・自動解析システム構築

➤ 海外を含む遠隔地ユーザーのアクセスを容易にする
リモート計測・解析システム構築
(推進方法例)

⇒ バックオフィスの機能を担う専任技術者などの人的資源の措置

⇒ リモートシステム構築のための予算措置や高速回線などのインフラ整備・維持のための予算措置

⇒ 新規のユーザーサービスを進める企業への支援

➤ **大学・研究機関～各研究室レベルで所有可能**で、研究開発ニーズ（条件変更、装置改良など）に対応しやすい**オペランド計測装置の開発**

(推進方法例)

⇒ 小・中規模のオペランド計測装置を開発するための新規ファンドの創設

海外ユーザーのためのリモート計測システムの例 (ITER遠隔実験センター)

ITER実験施設とITER遠隔実験センターを高速ネットワークで結び、日本の遠隔実験センターからITER参加極の研究者が、ITERの実験条件の提案、結果データ収集・保管・解析等を行う。



QST・国際核融合エネルギー研究センター (IFERC) ホームページ
https://www.fusion.qst.go.jp/research_contents2/BA/gaiyou_mokuteki/iferc.htmlより