

## NMRにおけるイノベーション

菊地 淳

NMRは難解だし装置も大がかりで、扱い難い印象が一般的かもしれない。しかし最近では共有装置事業に申し込めば600–950 MHz級の高磁場装置を借用することもできるし、この高磁場開発自体も高温超電導材料のイノベーションで、1 GHz超の超高磁場装置や、現行の400 MHz装置レベルの大きさで2倍以上の磁場強度を達成できるとも言われている。つまり将来にわたってもNMRが分析機器のシェアを確保し続けることができればイノベーションは続き、新たな応用範囲が広がると期待できる(図1)。

しかし仮に共有装置事業に申し込んでも、磁場強度が高くなるほどマシンタイム予約は混雑してくるであろう。最新論文などを参考にすることで比較的簡単に計測時間を短縮できる手法として、NUS (non uniform sampling: 不均一サンプリング) 法の活用で多次元NMRのポイント数を通常の1/2–1/9程度とし、計測時間を大幅に軽減できる。国内でも活発に導入されており、Sakakibaraらは計測時間の大幅短縮の結果、生細胞内でタンパク質の立体構造決定を行うin-cell NMR法を*Nature*誌に報告した<sup>1)</sup>。

生体組織などの不均一かつ固形試料を計測できることもNMRの大きな特徴である。インタクトな組織内の代謝混合物計測には、試料管を静磁場に対して54.7°傾けて高速回転させ、シグナルを先鋭化させるMAS (magic angle spinning: マジック角回転) 法が多く用いられる。SakellariouらはMACS法という試料管内自体に検出コイルを導入し、コイルと試料との距離を極限まで縮めることで必要試料量を二桁軽減してnLオーダーの固形試料を計測できる技術を開発し、*Nature*誌に報告した<sup>2)</sup>。

さらに固体MAS法は、アミロイド凝集体や細胞膜、細胞壁といった不溶性の生体超分子複合体を計測できる特徴もある。一方で特に固体MAS法は、低感度という

弱点も有している。しかし、試料管がnLサイズになると100 kHz付近での超高速回転が可能となり、従来利用が少なかった<sup>1</sup>H検出型固体計測で高感度化する試みも盛んに報告されている。加えて静磁場中の核スピンの分裂エネルギー(ゼーマン分裂)より、さらにエネルギー準位の大きな分極化現象を利用できれば、桁違いの感度上昇を実現できる。すでにこのイノベーションに永年挑戦し市販装置まで流通している手法として、電子スピンから核スピンへのエネルギー遷移を用いるDNP (dynamic nuclear polarization: 動的核分極) 法がある。不溶性タンパク質や植物バイオマスの構造解析などで広く利用され始めている他、エネルギー遷移を利用するという特徴を活かした固体界面現象の解析にも成功している<sup>3)</sup>。こうした多様な分極化エネルギーを利用するイノベーションの中には、NMRの世界を大きく変える可能性を秘めているものもある。たとえば、ダイヤモンド窒素・空孔中心NVC (nitrogen-vacancy center) を用いた光検出磁気共鳴のような高感度化により、1分子NMRの可能性を拓く物理現象もある。他にもパラ位水素からのエネルギー遷移を利用するPHIP (para-hydrogen induced polarization: パラ水素誘導分極) 法の報告が目立ち始めている。PHIP法は最初の発見から10年経過し、感度上昇法の特性と併せて低磁場の超小型マグネットにおけるNMR信号計測への挑戦が始まっている。最近の*Nature Physics*誌での報告では、遂にゼロ磁場でのNMR観測が可能となっており<sup>4)</sup>、将来は冒頭で述べたような大掛かりな装置が当然ではなくなるかもしれない。

装置を小型化するという観点では、最近ではベンチャー企業からのベンチトップ型装置の市販化が目立つ。通常は化合物の構造解析用の60 MHzクラスが多いが、何と言っても低価格で電磁石マグネットである点は、メンテナンスの便利さなど魅力が多い<sup>5)</sup>。この場合も磁場強度を落とし小型化した多様な装置が開発されており、将来は個人の実験机上や健診車、さらには工業製品や農林水産物の品質管理などに、汎用性高く低価格な装置が活用される日が来るかもしれない。

本稿ではハード開発のイノベーションを中心に紹介した。“モノづくり”は工学の原点でもあり、本学会の関連研究に開発の一助となるシーズが埋もれていることに期待するためでもある。各種分析機器に海外製品が流通しがちでも、たとえば超伝導素材開発のように、国内優位な分野が多いことにも留意していきたい。

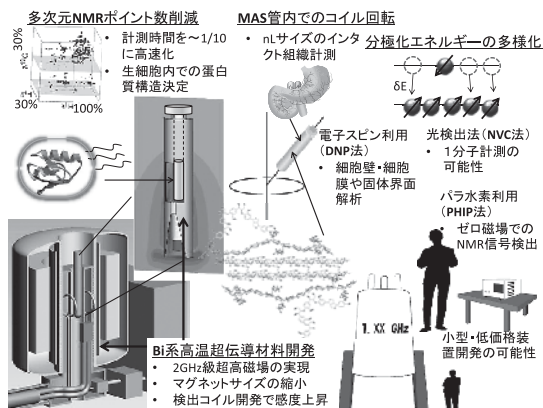


図1. 本稿で紹介するNMRイノベーションの概要

- 1) Sakakibara, D. *et al.*: *Nature*, **458**, 102 (2009).
- 2) Sakellariou, D. *et al.*: *Nature*, **447**, 694 (2007).
- 3) Griffin, R. G.: *Nature*, **468**, 381 (2010).
- 4) Theis, T. *et al.*: *Nat. Phys.*, **7**, 571 (2011).
- 5) Mitchell, J. *et al.*: *Prog. Nucl. Magn. Reson. Spectrosc.*, **76**, 1 (2014).