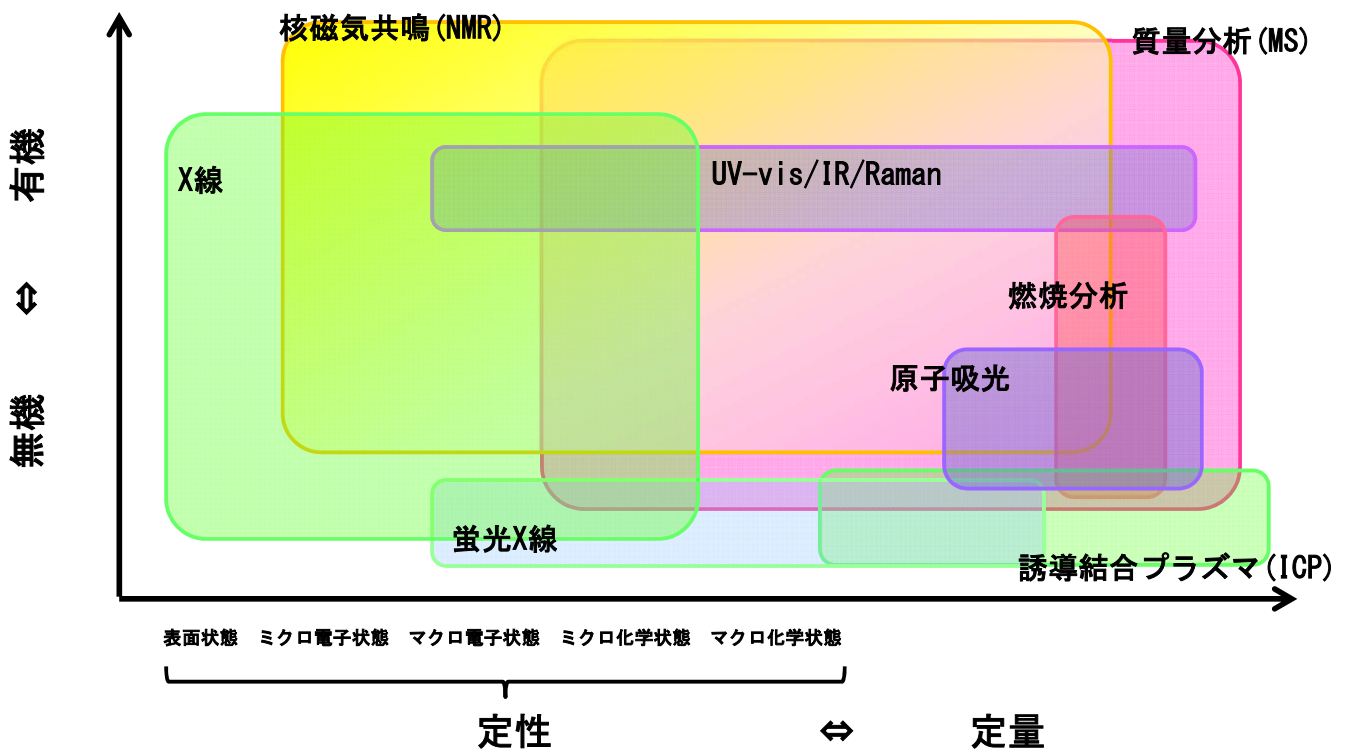
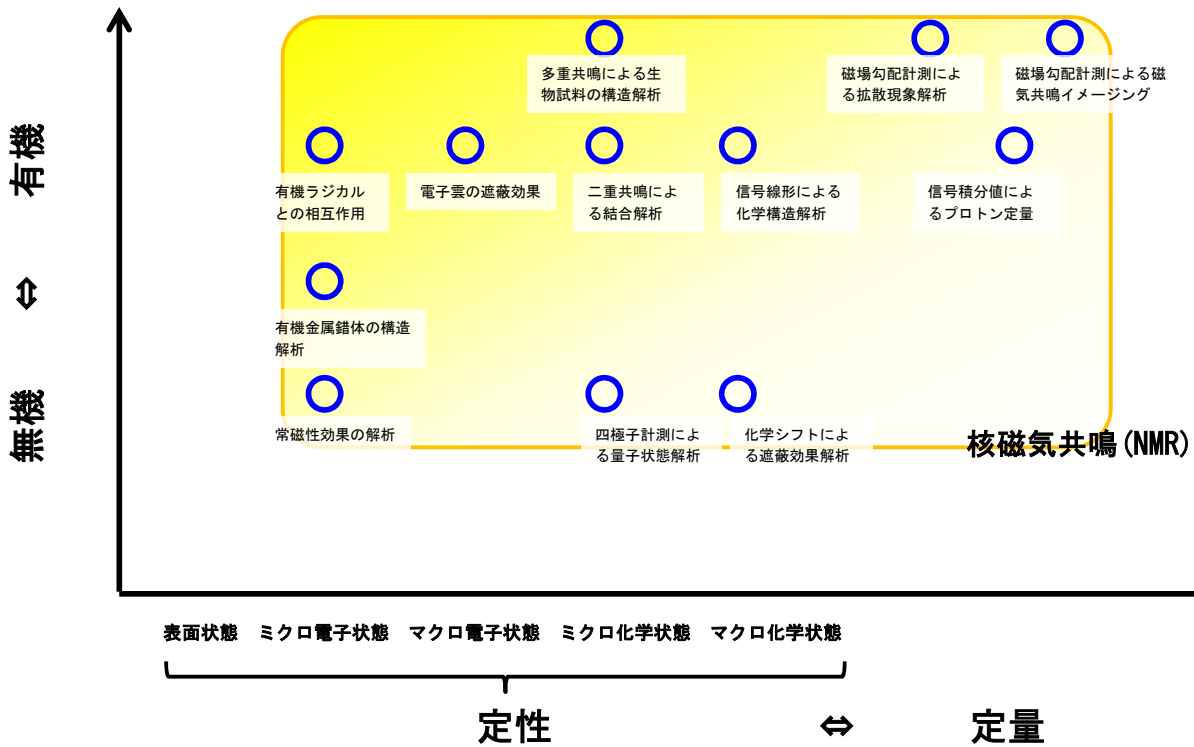


# 核磁気共鳴

## 機器分析手法の比較



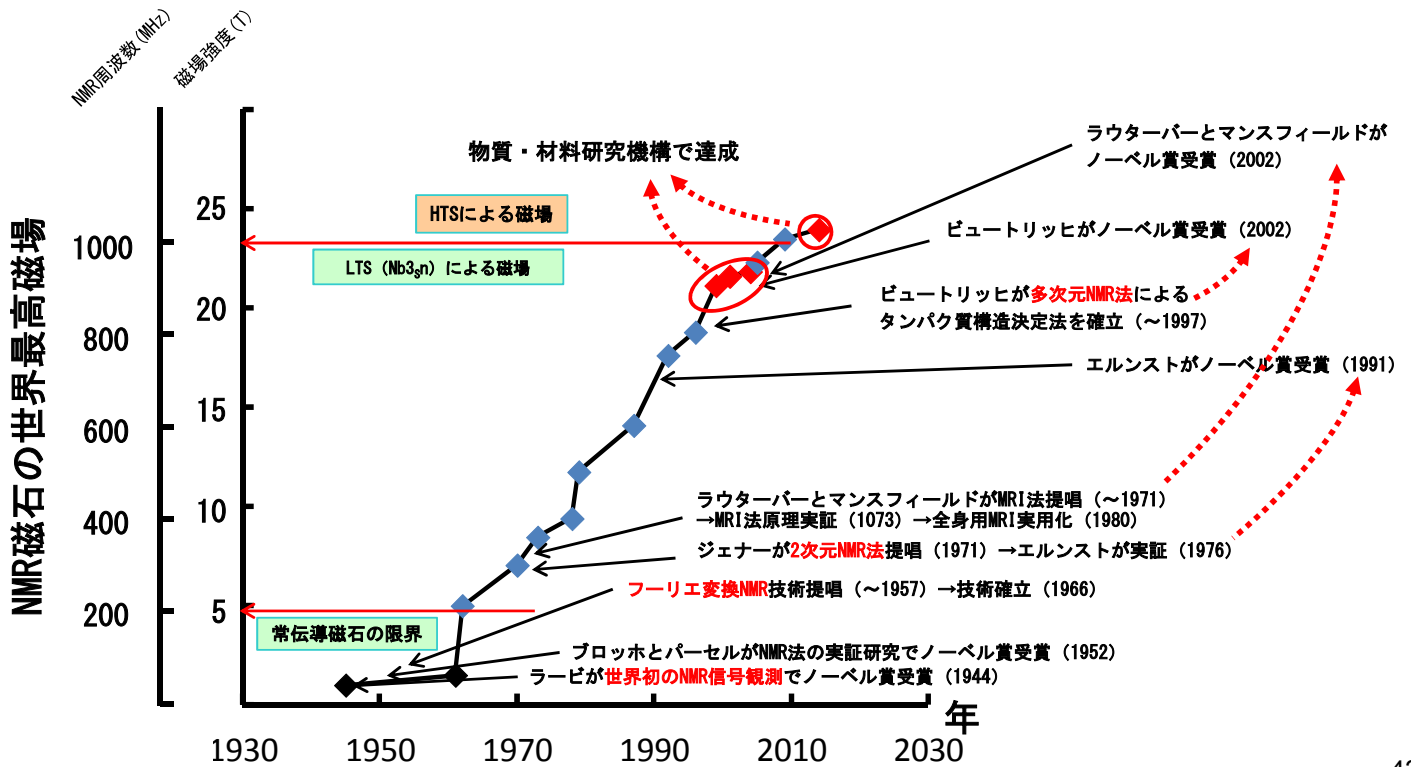
# 機器分析手法の比較



# 核磁気共鳴分野技術俯瞰図



# 核磁気共鳴と技術変遷



42

# 核磁気共鳴

## 基本原理

- ・ 静磁場中对象試料を置くことでゼーマン分裂現象を起こし、その分裂に相当する高周波エネルギーを照射する。
- ・ ゼーマン分裂に相当するエネルギーが吸収され、そのエネルギーが高周波として放出される。
- ・ 放出された高周波を検出し、周波数変換することで対象の信号周波数を解析する。
- ・ 高周波吸収から検出までの過程で高周波や磁場へ変調を付与することで、化学状態や形態情報などを付加情報として取得する。

## 効果が期待できる研究分野

- ・ 有機化学 (合成化学、天然物化学、錯体化学)、生化学 (構造生物学、分子生物学、植物科学、食品化学、脂質工学、糖鎖工学)
- ・ 無機化学 (材料化学、結晶学)、形態解析 (建築、材料)、量子コンピューター
- ・ 医科学 (抗体医薬、代謝、組織形態研究)

## 産業応用が期待される分野

- ・ 化学工業 (ファインケミカル、化粧品、香料、洗剤、高分子、接着剤)
- ・ 各種機械 (無機材料開発、高分子材料開発、電池開発、電子デバイス開発)
- ・ バイオ/低分子医薬品開発 (医薬品生理活性発現の機構解析、バイオ医薬品副作用の活性部位解析、バイオ/低分子医薬品の修飾部位検討)
- ・ 医科学 (代謝、組織形態研究)

## 必要となる要素技術

- ・ 高速化に関連する要素技術 (高温超伝導材料開発、高温超伝導材料生産技術、超伝導接合、高電圧制御、磁場補正技術、テラヘルツ照射/制御技術、自動試料搬送、微小試料高速回転技術、極低温検出技術、高周波高速制御技術、離散データ解析技術、自動調整/最適化)
- ・ ユーザビリティに関連する要素技術 (定量、自動試料搬送、自動調整/最適化、高安定性、ワイドボア超伝導磁石、小型化、可搬性)
- ・ 高分解能化に関する要素技術 (高温超伝導材料開発、高温超伝導材料生産技術、超伝導接合、高電圧制御、磁場補正技術、微小試料高速回転技術、高周波高速制御技術、離散データ解析技術)

## 今後開発が期待される技術・システム

- ・ 超高磁場による高感度化 ・ 高均一磁場補正技術による高感度化 ・ 動的核偏極 (DNP) 技術による高感度化 ・ 高速回転技術による高感度化
- ・ 極低温検出による高感度化 ・ 高周波高速制御による磁化遷移高効率化 ・ 圧縮センシングおよび非線形解析による高効率サンプリング技術
- ・ 自動計測/自動解析システム ・ 広範囲試料を対象としたワイドボアシステム ・ 可搬型システム

## その他の波及効果

- ・ 質量分析計等の他の分子スペクトル計測機器との連携システム

43

# 高感度化による高速化



# 圧縮センシングによる高速化





# 必要となる要素技術(高速化1)

## 高感度化による高速化

### 超高磁場化による高感度化

NMR信号強度は静磁場の7/4乗に比例して向上し、他の向上技術とあわせた効果を期待することができる。(四極子については7/4乗以上の効果が期待できる。)

また、高温超伝導材料による高均一度超電導磁石の製造技術は日本のチームが世界を先導している。

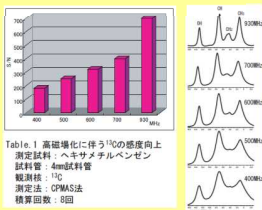
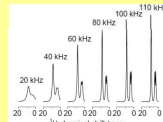


Table 1 高磁場化に伴う<sup>13</sup>Cの感度向上  
測定試料: ヘキサメチルベンゼン  
試料管: 4mm試料管  
観測核: <sup>13</sup>C  
測定法: OPMAS法  
積算回数: 90回

※(株)JEOL RESONANCEアプリケーションノートより抜粋

### 試料高速回転による高感度化

試料の高速回転により固体試料由来の異方性を消去することが可能で、信号を先鋭にすることで感度の高い信号として観測することができる。



※(株)JEOL RESONANCEアプリケーションノートより抜粋

### 熱雑音低減による高感度化

NMR信号は高周波コイルで検出されるが、高周波コイルを極低温下におくことで熱雑音を低減することができ、相対的にNMR信号の検出感度を向上させることができる。

ただし、対象試料近傍は室温におくことが望まれ、検出コイルから対象試料の間で200度以上の断熱を必要とする。

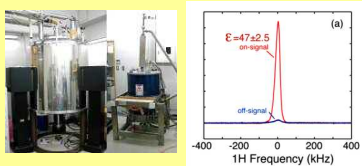


※JST戦略的イノベーション創出推進プログラム成果より

### DNPによる高感度化

NMRの基本感度はゼーマン分裂のエネルギー差に依存するが、極低温における電子スピンのゼーマン分裂のエネルギー差が原子の核スピンの数万倍であることを利用してNMRの感度を向上させることが原理的に可能である。

この手法を実現するには電子スピンを励起するためのテラヘルツ照射・制御技術や試料の温度制御技術が必要になる。

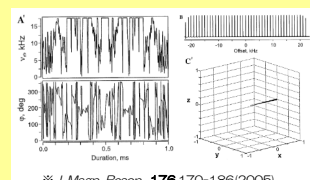


※文科省「先端研究施設共用促進事業」全国先端研究施設共用促進事業連携シンポジウム(2012年)より抜粋

### 広帯域対応に対応した高速制御による高効率磁化励起

NMR信号の高周波数化に伴い、高周波の観測・照射帯域の広帯域化を実現するパルス系列やハードウェアの高速制御が必要になる。

先端的なパルス系列の実行には高速変調、多重ループや再帰呼び出しなどの命令実行が必要で、さらにナノ秒程度の時間分解能で高周波パルス及び勾配磁場パルスを連続出力することが求められる。



※J. Magn. Reson., 176, 170-186(2005)

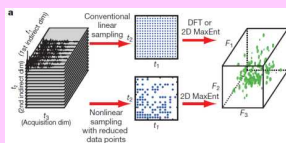


# 必要となる要素技術(高速化2、高分解能化、ユーザビリティ)

## 圧縮センシングによるサンプリング高速化

より多くの情報を収集可能な多次元測定法を実行するには、間接観測軸のポイント数に応じた計測時間が必要であるが、近年では周波数情報の抽出に適した圧縮センシングを行うことでより短時間での

情報収集が可能となってきた。この圧縮センシングを実用化には、効率的なサンプリングスケジュールのシミュレーションや、非等間隔の離散データに対する解析手法などの技術確立が求められている。



※Nature, 458, 102-106 (2009)  
DOI:10.1038/nature07814

## 超高磁場化による高分解能化

NMR信号の分布範囲は静磁場強度に比例するが、各信号の線幅は大きく変化しない。したがって、静磁場強度が大きくなると信号の分離度が高くなり、より小さな周波数シフトの違いを観測することが可能になる。

よって、より高磁場の装置で計測した方が高分解能の情報を得ることが可能である。



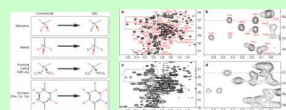
※物質・材料研究機構プレスリリース資料より抜粋

## 同位体標識技術による高分解能化

NMRは高分子量のものへ計測対象が広がっているが、特に分子量数十万の膜タンパク質の計測技術の重要性が増している。

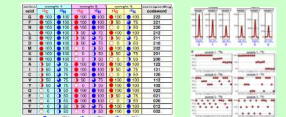
このような高分子量生体試料の計測を行う際は信号の重なりを減らす特殊な同位体標識技術が有効である。タンパク質の特殊な同位体標識には、有機合成/生合成による特殊同位体標識リード化合物の合成や無細胞合成のような同位体標識リード化合物をタンパク質へ導入する技術が必要になる。

### 立体並列同位体標識(SAIL)法による観測信号の簡素化



※Nature 440(2),52-57(2006)  
DOI:10.1038/nature04525

### 符号化標識技術(SiCode)による信号帰属



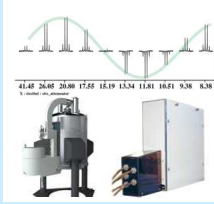
※J. Biomol. NMR 63,213-221(2015)  
DOI:10.1007/s10858-015-9978-8



# 必要となる要素技術(高分解能化、ユーザビリティ、標準化)

## ユーザビリティ (試料自動搬送、自動調整、自動解析)

近年、有機合成や生合成の手法が効率化されたことでNMRでも大量の試料の計測が求められる。大量の処理を効率的に行うには、試料搬送の高速化や自動化、同調回路や磁場均一度の自動調整、計測データの自動処理やデータベースとの連携動作などの技術開発が必要であり、装置により得られる結果が常に安定した質であることを保証・維持するための機能が求められる。



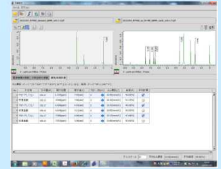
※(株)JEOL RESONANCEアプリケーションノートより抜粋

## ユーザビリティ (低発熱)

シミュレーション技術が進歩したことにより、電圧と電流を適切に印加することが設計的に可能になっている。この技術により誘電損失を抑えた低発熱な高周波コイルを開発することができ、対象試料の範囲を広げることができる。

## ユーザビリティ (定量)、標準化

近年、薬局方における公定法の一つとしてNMRによる定量法が収載された。このような日常的に必要な作業は自動化による省力化が求められており、ソフトウェアに対する要求が非常に増えている。



※(株)JEOL RESONANCEアプリケーションノートより抜粋

## ユーザビリティ (ワイドボア磁石、可搬型磁石)

ワイドボア磁石を構成したNMRシステムでは、一般的なNMRシステムよりも大きな試料の計測が可能である。また、検出器周辺の空間が広いので、試料へ刺激をする機構などを組み込むことも可能になる。



※(株)エム・アール・テクノロジー製品紹介より抜粋

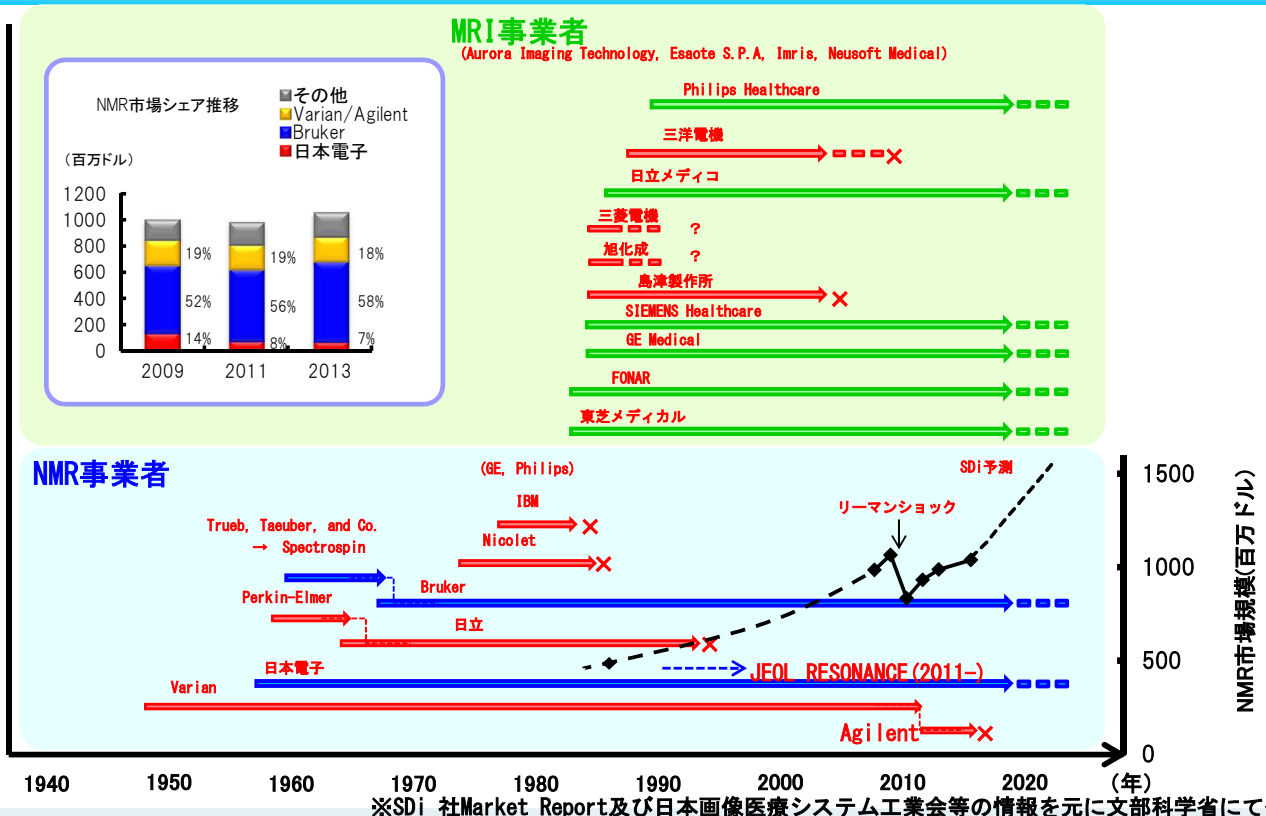
一方、永久磁石などのコンパクトな磁石を構成したNMRシステムは計測対象がある場所へシステムを移動することができ、オンサイトでの計測や短期間の計測などの使用形態にあわせて対応が可能になる。

## 標準化

近年のNMRハイスルーフト化に伴い、出力データが大量に得られるようになった。このような状況では効率よくデータ解析を行うためのデータベース連携や、解析プラットフォームの共通化などが求められる。

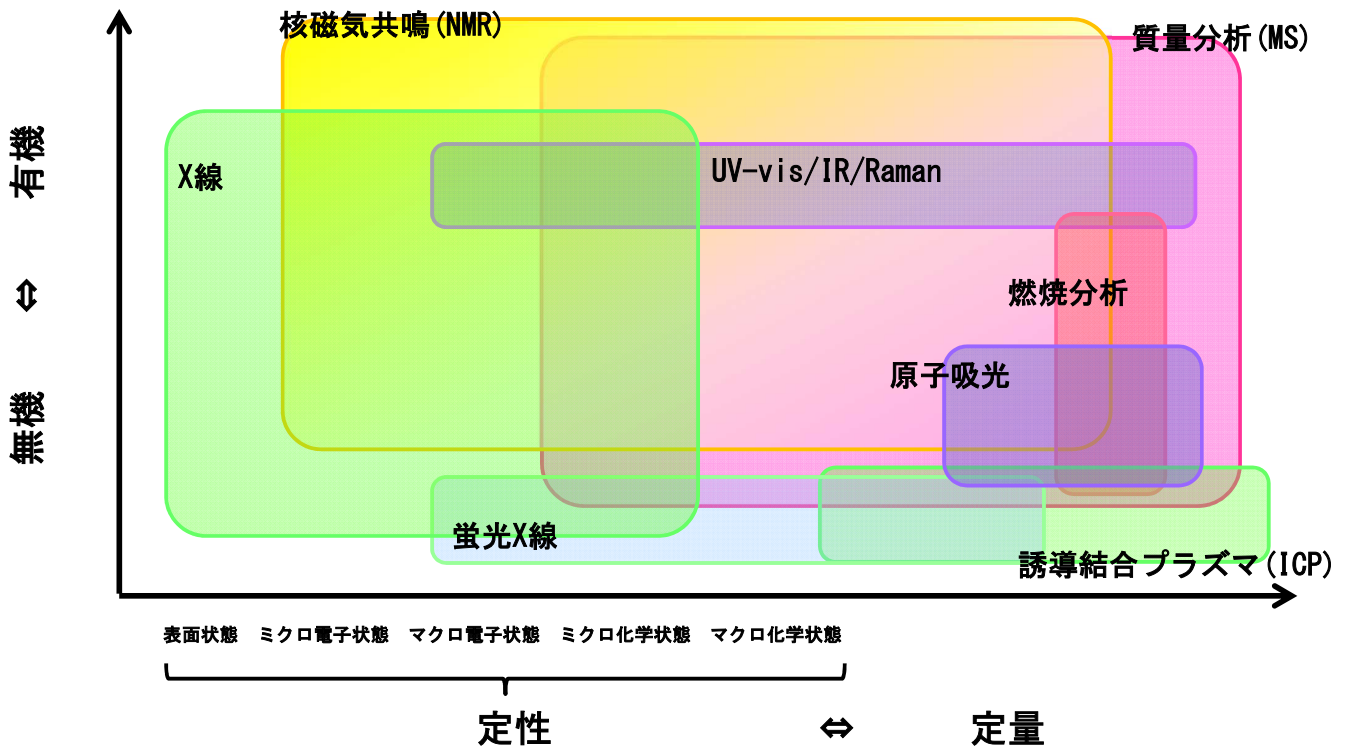
※European Commissionが生導するResearch Infrastructures Programmeの一環としてハイオNMRに関するアカデミア発ソフトウェアをプラットフォーム化するWe-nmrプロジェクトが実施されている。(図はWeNMRウェブサイトのプロジェクト紹介公開資料より抜粋)

# NMR/MRI事業者の変遷

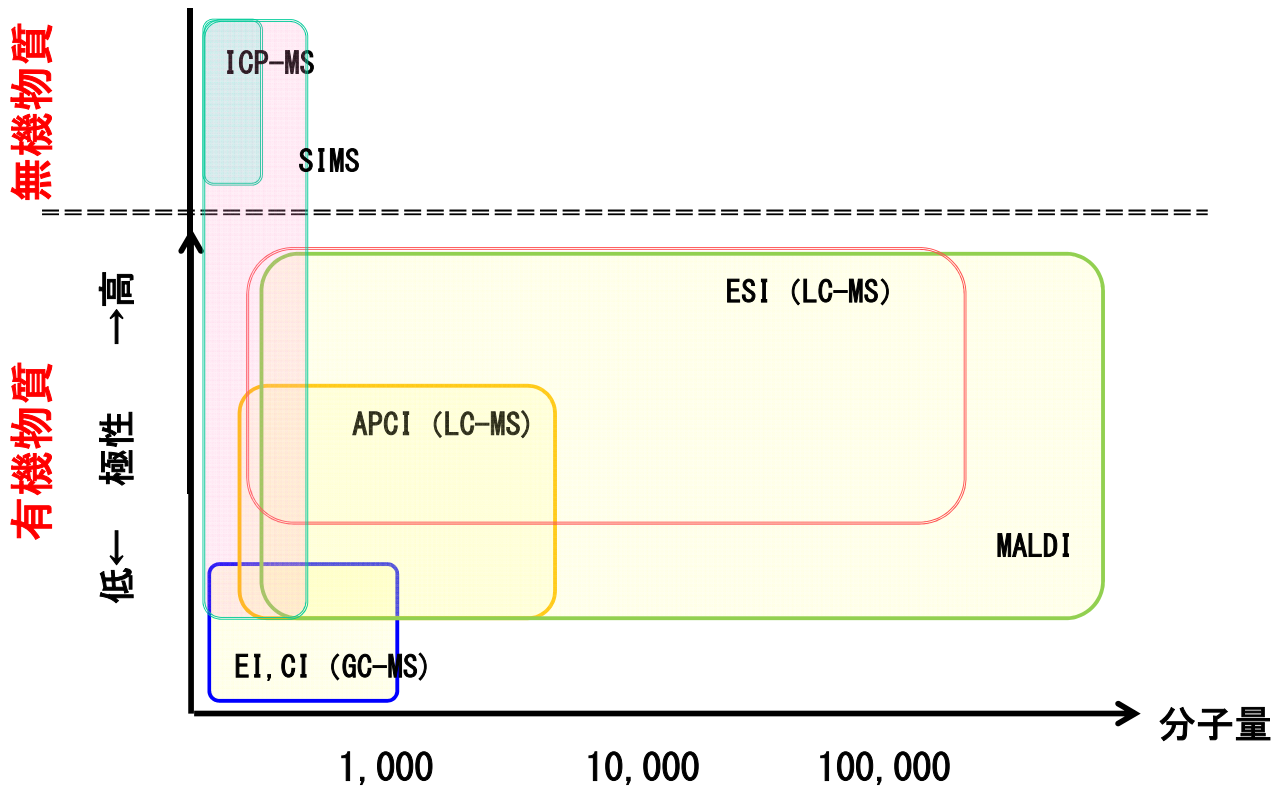


# 質量分析

## 機器分析手法の比較

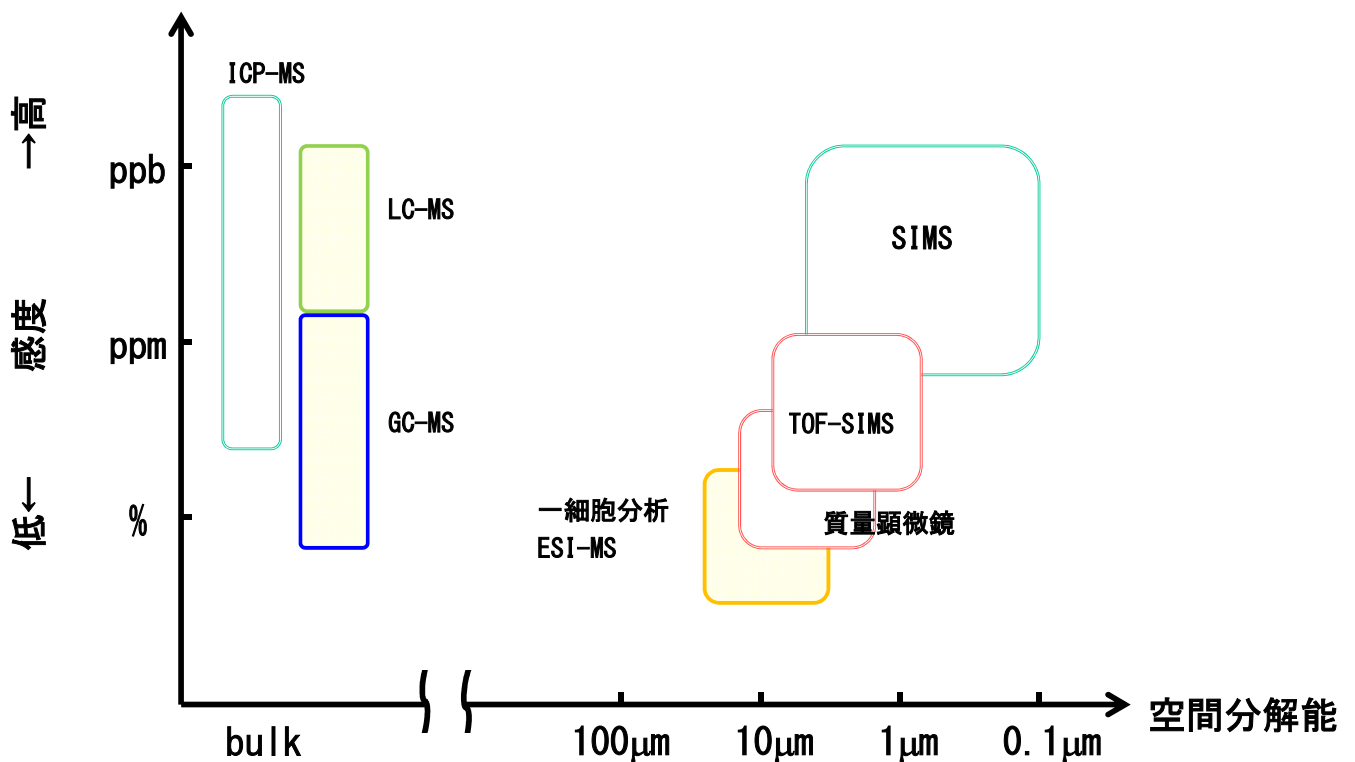


# 質量分析手法の分類



52

# 質量分析手法の分類



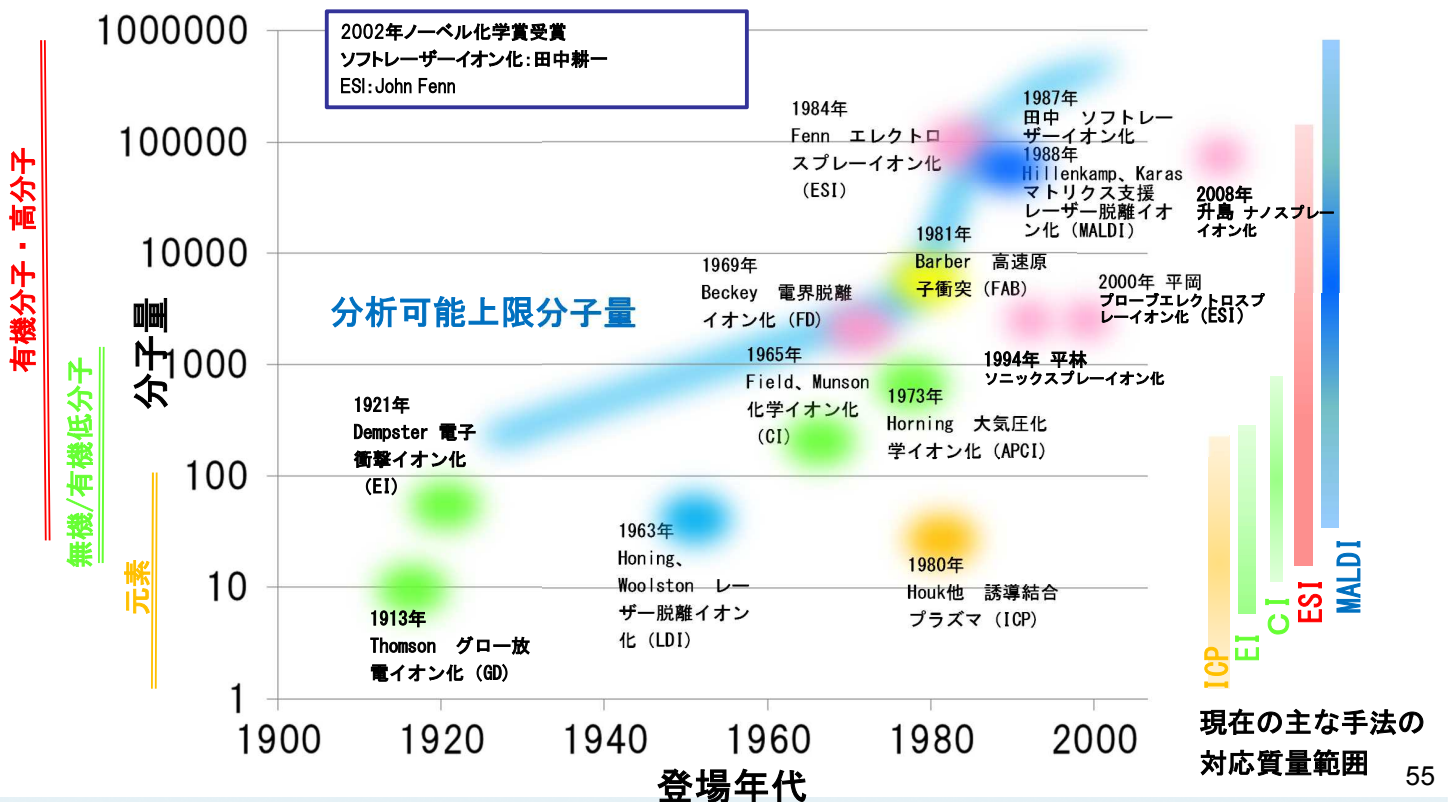
53



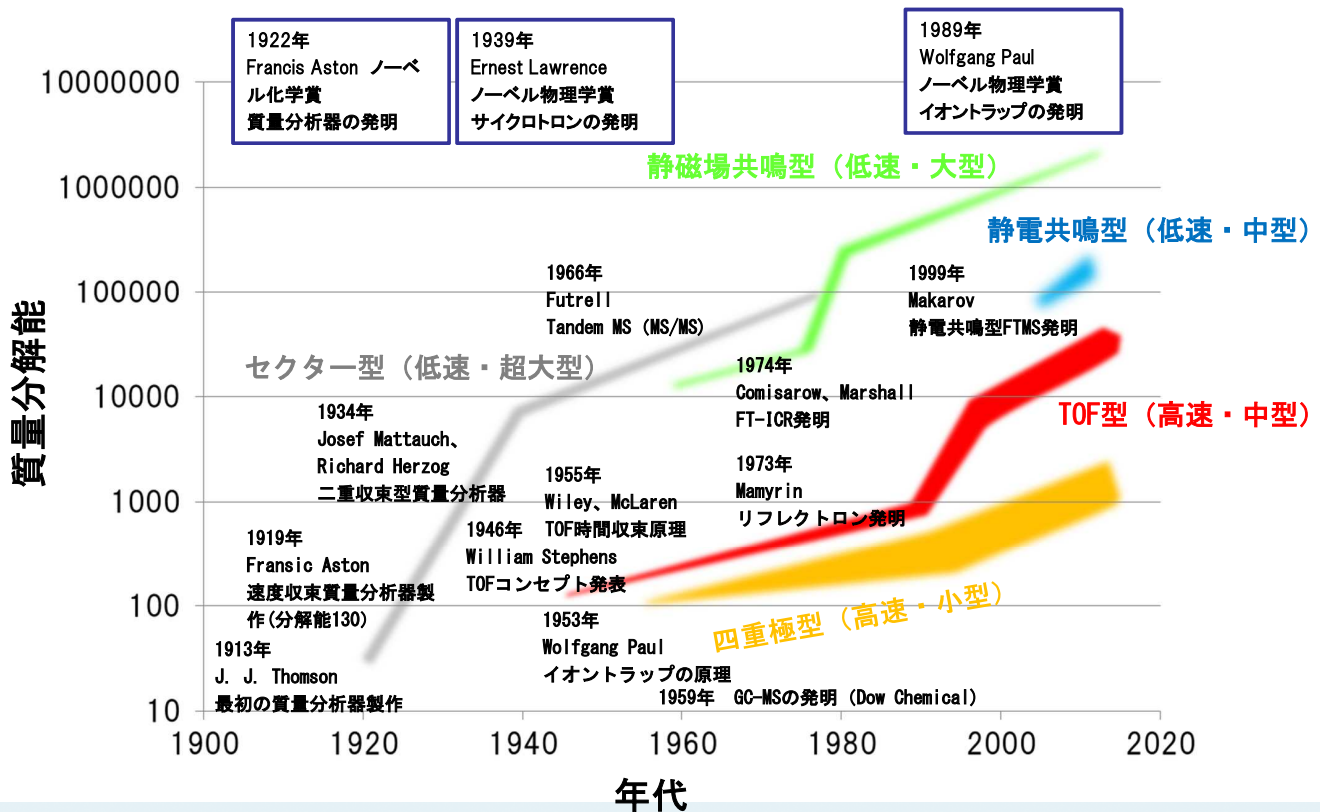
# 質量分析分野技術俯瞰図



## イオン化法・分析可能分子量と登場年代



# 質量分析方式と分解能の変遷



56



文部科学省

MINISTRY OF EDUCATION, CULTURE, SPORTS, SCIENCE AND TECHNOLOGY-JAPAN

# 質量分析

## 基本原理

- ・計測対象分子をイオン化する。
- ・イオン化した粒子を電場または磁場により質量で分離する。
- ・分離したイオンを検出する。

## 効果が期待できる研究分野

- ・有機化学 (合成化学、天然物化学、錯体化学)、生化学 (構造生物学、分子生物学、植物科学、食品化学、脂質工学、糖鎖工学)
- ・無機化学 (無機元素定量、同位体解析)、形態解析 (合成高分子、生体試料)
- ・医科学 (抗体医薬、代謝、組織形態研究)

## 産業応用が期待される分野

- ・環境 (水、土壌、大気) ・食品 (農業、動物業、アレルギー ダイオキシン 機能性食品 産地偽装捜査) ・法医学 (乱用薬物)
- ・化学工業 (高分子、ナノ材料、ファインケミカル、高機能性材料、半導体、化粧品、香料、洗剤、接着剤、触媒)
- ・バイオ/低分子医薬品開発 (医薬品生理活性発現の機構解析/速度論解析) ・医科学 (代謝、組織形態研究、生体メカニズム)

## 必要となる要素技術

- MSとしての技術
- ・試料イオン化に関する要素技術 (イオン源、高電圧制御技術、ネブライザー)
  - ・イオン分離技術 (電磁場制御、高周波技術、精密加工、イオン検出器)
  - ・データ解析技術 (データベースサーチ、フラグメント解析、同位体解析、統計解析)
- 分析する上で必要な技術
- ・試料誘導体化に関する要素技術 (有機合成)
  - ・試料分離に関する要素技術 (GC, CE, LC, SFC)

## 今後開発が期待される技術・システム

- ・より広範囲の対象試料を扱うことができるイオン化技術
- ・より広範囲の質量範囲を高精度で、高速に分析するイオン分離分析技術
- ・ユーザビリティ (簡便な試料および装置の操作, 画一的な操作, 計測自動化, 解析自動化, データマイニング, ポータビリティ, 保守性など)

## その他の波及効果

- ・対象試料が広範になり操作が自動化することによる他の分析機器との連携
- ・より高度なイオン化の制御によりイメージングの高精細化

57



文部科学省

MINISTRY OF EDUCATION, CULTURE, SPORTS, SCIENCE AND TECHNOLOGY-JAPAN

# 質量分析の高速高感度分析の必要性

## ＜未来における質量分析技術の適用分野予想＞

大分野	小分野	適用されるための開発課題
ライフサイエンス	バイオマーカー探索	・現在より高精度なマーカー開発を目指した、血液中に存在する <b>極微量</b> 物質の分析、未知物質同定 ・高精度な呼吸分析を目指した <b>高感度化</b>
	メタボローム・プロテオーム解析	・実験上、 <b>極微量</b> しか得られない貴重なサンプルの分析
	細胞解析	・再生医療に向けた品質管理のための、培養中の <b>極一部</b> の細胞や培養液の分析 ・細胞一個の <b>極微量</b> 分析
	イメージング	・分解能の向上、 <b>極微量</b> 物質の検出
医療	手術支援検査(術中での病理診断)	・手術中における <b>即時</b> の検査
	臨床検査	・免疫学的手法から質量分析法への転換に向けた <b>高感度化</b> ・がんやアルツハイマー病の高精度な診断に向けた <b>高感度化</b> ・ <b>多数</b> 検査
	微生物検査	・感染症の臨床現場での <b>即時</b> 対応の必要 ・ <b>極微量</b> 試料からの腸内フローラの検査
	健康診断	・病気になる前の「未病」状態の検出に向けた <b>高感度化</b> ・ <b>多数</b> の受診者からの検体の分析
創薬	薬物動態(抗体医薬など)	・ <b>極微量</b> な血中濃度測定。 <b>マイクロ</b> ドーズ試験、代謝による <b>微量未知物質</b> 同定
法医学	法中毒学	・現場で採取される <b>極微量</b> なサンプルの分析
セキュリティ	爆破物検査	・ <b>即時</b> 発見、 <b>多数</b> の人の中における当該物質所持検出の必要性
食品	違法薬物検査	・ <b>即時</b> 発見、 <b>多数</b> の人の中における当該物質所持検出の必要性、未知違法薬物物質の同定
	栄養による健康維持 品質管理	・食品成分、代謝等をOMICS解析。ヒトの健康状態(代謝、脳、胃腸の状態など)と関連付け。 <b>高感度化</b> 。 ・ <b>多数</b> の検査 ・「正常」と「異常」の比較検査から、味のばらつきの原因追究などへの複雑化に対応する <b>高感度化</b>
環境	産地偽装	・ブランド化戦略のための、食品の <b>極一部</b> を用いた分析
	居住空間検査 病院内安全検査	・快適な空間を作り出すための、匂いや有害物質などの <b>高感度</b> 検出 ・院内の病室、洗面所、薬剤室などの <b>極微量</b> な抗がん剤汚染の検出

58

## FIB-SIMS、TOF-SIMS、CIB-SIMSに関する開発必要項目

### マルチスケール質量分析

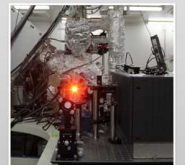
SIMSの空間分解能は一次イオンビーム径あるいは投影型質量分析計の光学収差により決定される。一次イオンビームのビームの微細化には、高輝度の一次イオン源(液体金属イオン源、ICPイオン源、電界放射希ガスイオン源)の開発が重要である。さらに微細ビーム径のとき分析に必要な高強度を得るためには収差補正機構の開発が有効である。以上の開発により10nmを超える空間分解能を持つ質量イメージングが期待できる。一方、mmスケールの領域を百nm分解能で分析するには、投影型質量分析計の適用が有効である。この二つの分析法の併用によりmmからnmにわたる6桁のマルチスケール質量イメージングが実現できる。



球面収差と色収差を補正する補正収差器を組み込んだ一次イオンコラム

### ソフトスパッタリング/ソフトポストイオン化

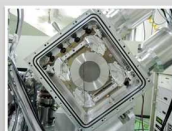
SIMSで従来用いられてきた一次イオン種によるスパッタリングは、試料を構成する分子を開裂させる。試料分子をそのままソフトイオン化するためにはクラスターイオンを一次ビームとして用いることが有効である。新しい高輝度のガスクラスターイオン源、液体クラスターイオン源、金属クラスターイオン源を開発し、試料中のたんぱく質を壊さないスパッタリング技術の開発が待たれる。また高質量分子イオンの二次イオン化率は非常に小さいことがわかっているので、ポストイオン化技術の開発が急務である。ポストイオン化の採用により感度が1万倍以上になる可能性がある。ポストイオン化法として、レーザーイオン化やプラズマイオン化が期待される。レーザーイオン化として、トンネルイオン化や共鳴イオン化の新技術が期待されている。



高強度フェムト秒レーザーによるポストイオン化

### 超高質量分解能/MS-MS/単一イオン計測

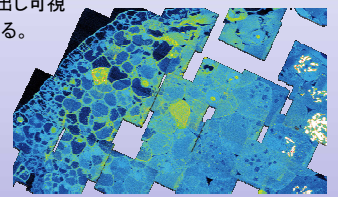
SIMS分析の質量分解能は従来、1万以下にとどまっていた。しかし、生物試料のペプチド・脂質・タンパク質や有用資源を含む試料のレアメタルの正確な分析をするためには、10万を超える超高質量分解能が必要である。このような超高質量分解能を持つ質量分析計として、多重周回型飛行時間質量分析計やオービトラップが開発されている。現在、このような超高質量分析計を備えたSIMSの開発が切望されている。さらに、質量分析計をMS-MS化することにより、高分子の構造解析ができるようになる。この時、問題となるのはイオン検出限界である。例えば、オービトラップでは $m/z$ あたり100イオンの検出が限界である。そのため単一イオン計測ができる超高感度の誘導電荷検出器の開発を同時に進める必要がある。また、1ピクセルあたりマイクロ秒の時間分解能を持つ二次元半導体イオン検出器を開発し多重周回型飛行時間質量分析計と組み合わせれば、超高速高感度の質量イメージングが可能になる可能性が高い。



多重周回型飛行時間質量分析計の内部構造

### ビッグデータ解析

マルチスケール質量分析による三次元質量イメージングにより100Gバイトを超える膨大な容量のデータが取得されるようにすると予想される。取得されたデータから有意な情報を抽出し可視化する画像処理技術が必須となる。また、共用によるデータの有効利用のため、計測手法や記録方法を標準化し、データベースの構築・活用を容易にする必要がある。また、得られた解析結果を評価するための基準を定める必要がある。



投影型質量イメージング技法により得られた菌根共生によるラン発芽時の栄養素移動を示す窒素同位体質量イメージング

62