

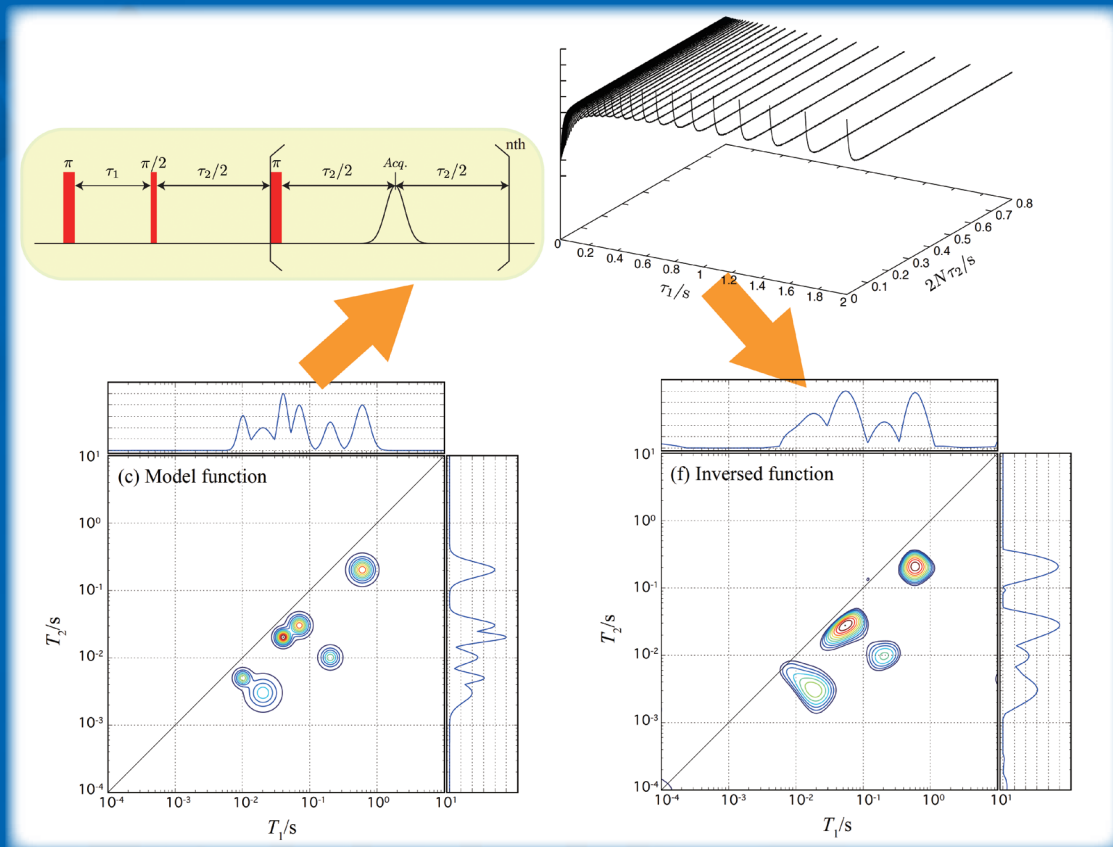
NMR

Vol.9

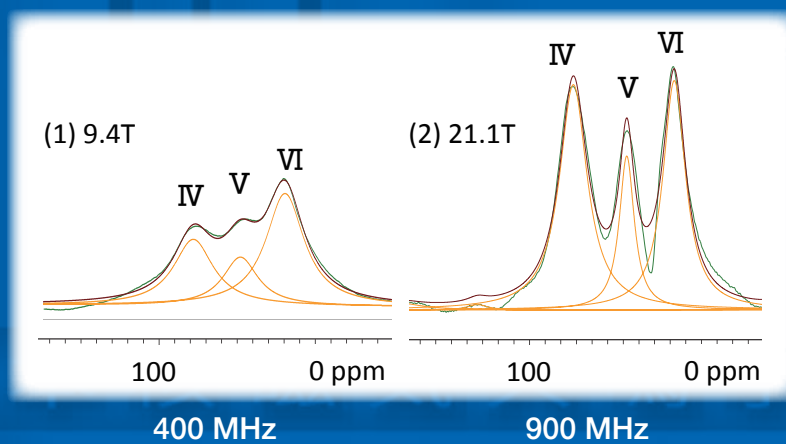
<http://www.nmrj.jp>

December 2018

BULLETIN OF THE NUCLEAR MAGNETIC RESONANCE SOCIETY OF JAPAN



反転回復法とスピネコーを組み合わせたパルス系列で得られる減衰信号を逆ラプラス変換した結果 (f)。モデル関数 (c) をよく再現している。



アルミ含有原料の固体 ^{27}Al NMR スペクトル。
各ピークの数字は配位数を示す。



表紙の図

(上段)：反転回復法とスピンエコーを組み合わせたパルス系列で得られる減衰信号を逆ラプラス変換した結果 (f)。モデル関数 (c) をよく再現している。

(下段)：アルミ含有原料の固体²⁷Al NMR スペクトル。各ピークの数字は配位数を示す。

積水化学工業株式会社 高機能プラスチックカンパニー 開発研究所 技術融合チーム 日下 康成

NMR

BULLETIN OF THE NUCLEAR
MAGNETIC RESONANCE SOCIETY OF JAPAN

Vol. **9**

December 2018

日本核磁気共鳴学会
The Nuclear Magnetic Resonance Society of Japan

●会長メッセージ	
日本核磁気共鳴学会第9期会長の就任にあたり	5
加藤 晃一	
●追悼抄	
追悼：藤原鎮男先生－自由闊達な発想に基づく研究を貫いた生涯－	6
日本核磁気共鳴学会	
●解 説	
構造訂正された化合物の構造解析に学ぶ	8
越野 広雪	
2次の非線形動的帯磁率によるオーバーハウザー効果の検討	16
戸田 充、藤井 裕	
●トピックス	
Electro-Mechano-Optical (EMO) NMRの研究開発	32
武田 和行	
Pure shift NMRを理解するための応用測定法概説	35
堤 遊	
●若手ポスター賞選考経緯報告	
第56回NMR討論会(2017)若手ポスター賞について	50
最優秀若手ポスター賞 (JEOL RESONANCE 賞)	
高磁場極低温下のMAS-DNP固体NMRにより誘起された超偏極核磁化のスピンの相関成分の観測	52
杉下 友晃、深澤 隼、松木 陽、藤原 敏道	
優秀若手ポスター賞 (大陽日酸賞)	
双極子およびJ相互作用を利用した固体NMRによるCdSeクラスターのリガンド-表面結合の定量測定法	54
栗原 拓也、野田 泰斗、竹腰 清乃理	
若手ポスター賞 (2社合同賞)	
¹³ C検出法によるアルギニン側鎖のNMR信号検出およびイオン化状態の同定	58
吉村 優一、Nur Alia Oktaviani、米澤 健人、上久保 裕生、Frans A. A. Mulder	
マルチドメインタンパク質のドメインダイナミクスが持つ機能上の役割の解明	
－SAXSとNMR(RDC/PRE/CSP)による統合的アンサンブル構造解析－	60
川崎 亮祐、Jie-rong Huang、Yun-Tzai Cloud Lee、柄尾 尚哉、Shang-Te Danny Hsu、楯 真一	
拡散NMRと誘電分光法を用いたマウス臓器の水分子ダイナミクス解析	62
川口 翼、青山 剛志、齋藤 徹哉、喜多 理王、新屋敷 直木、八木 原晋、福崎 稔、増田 治史	
in-cell NMRなど困難な実験系を対象としたアミノ酸選択的安定同位体標識法	64
葛西 卓磨、樋口 佳恵、猪股 晃介、木川 隆則	
ヒト培養細胞中の蛋白質の3D三重共鳴NMR測定	66
鴨志田 一、池谷 鉄兵、三島 正規、伊藤 隆	
フラッシュランプを用いたコンパクト triplet-DNP 装置の開発	70
高橋 慶伍、根来 誠、鷹峰 洸太、一条 直規、香川 晃徳、北川 勝浩	
オプトメカニクスを用いたNMR信号の光変換実験の最適化	72
富永 雄介、長坂 健太郎、宇佐見 康二、竹腰 清乃理、武田 和行	
●NMR史点描	
科学者人生における運命、偶然、選択と自己実現	74
寺尾 武彦	

●海外学会報告	
若手研究者渡航費助成金について	78
ICMRBS 2018 participation report	80
Nur Alia Oktaviani	
XXVIII ICMRBS 参加報告書	82
山置 佑大	
255 th ACS National Meeting の参加報告書	83
西村 明生	
ICMRBS 2018 参加報告書	85
藤浪 大輔	
●技術レポート	
NMR 高磁場化の歴史と永久電流1.3 GHz NMR の開発	87
前田 秀明、下山 淳一、柳澤 吉紀	
●NMR 便利帳	
二次元ラプラス逆変換プログラム	92
大窪 貴洋	
●NMR 研究室便り	
沖縄科学技術大学院大学 機器分析セクション	99
山内 一夫	
福井大学工学部 生体分子化学研究室	103
鈴木 悠	
東洋ゴム工業株式会社 中央研究所	107
宇川 仁太	
積水化学工業株式会社 高機能プラスチックカンパニー 先端技術センター 評価分析テクノロジープラットフォーム	110
日下 康成	
●若手NMR研究会便り	
グリーンピアせとうちで開催された第19回若手NMR研究会便り	113
川崎 亮祐	
●NMR学会からのお知らせ	
1. 日本核磁気共鳴学会の決定事項	116
2. 第57回NMR 討論会 (2018)	118
3. ニュースレターの記録	120
4. 日本核磁気共鳴学会規約	122
5. 日本核磁気共鳴学会機関誌投稿規程	126
6. 賛助会員名簿	128
7. 日本核磁気共鳴学会機関誌編集委員会委員名簿 (2018-2019年度)	129
8. 編集後記	130

日本核磁気共鳴学会第9期会長の就任にあたり

日本核磁気共鳴学会会長

加藤 晃一

kkatonmr@ims.ac.jp

日本核磁気共鳴学会第9期会長就任にあたりご挨拶申し上げます。

本学会は、前身となるNMR討論会を含めると60年近い歴史を背負っております。この間にNMRコミュニティを取り巻く環境は大きく変わってきています。特に、国際化を含めたダイバーシティの推進、次世代を担う若手の育成、産業界をはじめとする社会との連携などにかんして取り組むかが、多くの学会に共通する課題となっています。そうしたなかで、本学会は様々な活動を通じてこれらに着実に取り組み、NMR研究の発展に大きく貢献してきました。そのかいあって、我が国のNMRコミュニティの国際的存在感はますます高まっていることを実感いたします。実際、本学会の支援のもと一昨年夏に京都で開催した第27回生体系磁気共鳴国際会議(ICMRBS 2016)は大き

な成功をおさめ、2021年に大阪で開催予定の国際磁気共鳴学会(ISMAR)の学術集会とアジア太平洋NMRシンポジウム(AP NMR)の開催支援活動も既に始まっております。その一方で、最近の日本の大学等における研究環境は、かならずしも恵まれた方向に推移しているとは言えない状況です。こうしたなかで、NMRコミュニティの拠り所としての本学会の役割は今後いっそう重要なものとなると思います。

微力ではありますが、NMRを愛する・学ぶ・使うすべての会員の皆様にとって魅力的な学会となりますよう力を尽くしていく所存です。会員の皆様のご指導、ご支援をどうぞよろしくお願い申し上げます。

2018年4月1日

追悼：藤原鎮男先生 —自由闊達な発想に基づく研究を貫いた生涯—

日本核磁気共鳴学会

60年に渡り我が国の核磁気共鳴研究の歴史を紡いでこられたNMR討論会の創始者、藤原鎮男先生が2018年10月3日に98歳で逝去されました。この機会に、日本核磁気共鳴学会は先生の御業績の一端を本会員諸氏に紹介し、改めて哀悼の意を捧げます。

藤原先生は、戦後の混乱期にあった東京大学理学部において研究人生をスタートとし、学位論文「類縁元素の分離分析反応に関する研究」に対し日本化学会第二回進歩賞（1952年）を授与されました。この間、僅かに焼け残った研究資材を利用し、高周波滴定分析を手掛けられ、その成果は終戦直後の1945年に早くも報告されております^[1]。ご自身の回顧録によると、友人から電車の中で磁気共鳴現象の発見の話聞き、外部磁場存在下での高周波滴定との類似性に気づかれ、大学院四年生在学中に助教授として赴任することとなった、通信講習所の改組により1949年に設立された直後の電気通信大学において磁気共鳴を研究することを決心されたとのことです^[2]。このような直観的な発想から自由に研究分野を拡げることが先生の研究の基本的な特徴であったように思えます。

電通大における最初のNMR装置の組み立ては、戦後の混乱期のためにBlochやPurcell等の原著論文は入手できず、また磁石を作るための電解鉄や銅線も入手困難な状況下で、何とか工面した23万円（当時の公務員初任給は3,148円）の製作費で共同研究者の林昭一氏の手助けもあり1950年に完成した装置開発の苦勞譚は一読に値します^[2]。この手作り装置を用いて、Cu⁶³、Cu⁶⁵、Br⁷³、Br⁷⁵、In¹¹³等の同位元素の磁気能率を精密に測定することに成功し国際的にも評価されました^[3]。これらの値の一部はUS Atomic Energy Commissionの磁気能率表に採用されたことから、その精度が当時の国際水準を超えたものであったことを示しております^[4]。この成果はH. S. Gutowsky教授の目に留まり、イリノイ大学にお

ける永久磁石を用いた高分解能NMR装置開発プロジェクトに参画する機会を得ることができたとのことです（1953～55）。当時、Charles Holm、Tom Farrar氏等とともに製作した装置は1954年にスタンフォード大学のBloch研で開発されたばかりの試料回転装置を備えたために、高い分解能を示しました。1955年に帰国後、Gutowsky教授の許可のもとに、使用した永久磁石を含め全ての部品・機材をそのままに輸入し、科研費の助成を受け我が国初の27MHz高分解能NMR装置が電通大で再現したのは1957年のことでした。しかしながら、同時期にVarian社から電磁石を用いた高分解能40MHz NMR装置が市販され、更には56.4MHz、60MHz装置が相次いで開発され、更には60年代に入ると画期的な分析用60MHz装置（A-60）装置が発売されました。これを契機として、日本電子を含め世界的にもNMR装置の開発と研究が一挙に加速し、自作装置を用いる必要性はほぼ無くなりました。しかしながら、二年の歳月を掛けて我が国初の高分解能NMR装置開発から得られた貴重な経験が、日本のNMR研究の発展に果たした総合的な寄与は高く評価されます。

先生は米国より帰国後に「NMRの化学への応用をめざす研究グループ」を組織され、そのグループを中核として1960年に東京大学理学部に配置換えになられた後、第一回NMR討論会（「高分解能核磁気共鳴の化学への応用 第一回討論会」、1961年11月24～25日、於日本化学会）が発足しました。爾来、不慮の天災により開催中止となった第57回NMR討論会（2018、札幌）に至る約60年間、NMR討論会が我が国のNMR研究の中心となってきました。1961年当時、世界を見渡してもNMR研究に関する専門学会は殆どなく、米国のENC（Experimental NMR Conference）の第一回が1960年にClevelandで開催されたのとはほぼ同時期であることは、先生の先見の明のおかげでしょう。1961年の第一回NMR討論会におい

ては、藤原先生は清水博氏と「核磁気緩和 (X) 多スピン系の緩和」、また荒田洋治氏等と「アミノ酸のNMR」を発表されました^[5]。本討論会の講演発表に利用されたNMR装置は、既に市販の40～60 MHz装置が中心となっておりました。東京大学の藤原研究室におけるNMR研究は先生が定年退官される1980年迄、計算機を利用した測定技術の開発、生体系NMR研究、ESRを用いた *in vivo* NMR等多岐にわたりNMR討論会を中心に連続と続けられましたが、この間の歴史は先生自身が二度の特別講演で詳しく述べておられます^[6,7]。

藤原先生は日本のNMR研究の国際化にも多大な貢献を果たされました。荒田氏らと共同で行ったアミノ酸の配座解析に関する研究は国際的にも興味をもたれ、O. Jardetzky, R. Shulman, M. Cohnの三氏が共同して開催した第一回 生体系磁気共鳴国際会議 (The 1st International Conference on Magnetic Resonance in Biological Systems; ICMRBS, Boston, 1964) における招待講演に招かれ、その縁で第九回生体系磁気共鳴国際会議 (奈良, 1978) を宮沢辰雄・大西俊一氏とともに開催することになりました。ICMRBSは、その後1998年 (東京)、及び2016年 (京都) と二回に渡り招致に成功し、日本の生体系NMR研究の振興に大きな役割を果たしたことはご承知の通りです。また、1965年には藤原先生が中心となりThe 1st NMR Symposium (1965.9.1～3, 東京) を主催し、当時のNMR研究をリードしていた多くの著名な研究者を海外から招待し、日本の若手研究者に大きなインパクトを与えました。本会議は、その後、紆余曲折を経て、シカゴ大学のDaniel Fiat氏によりISMAR (International Society of Magnetic Resonance) として設立され、1971年からはISMAR国際会議として定期的に (現在は偶数年にICMRBS、奇数年にISMARが) 開催されるようになりました。ISMAR国際会議誕生の端緒となった1965年の会議から数えて、56年の歳月を経て2021年に大阪でISMARが開催されることになりましたが、本学会としてはその誕生に多大な貢献をされた藤原先生の功績を思い感慨深いものがあります。

藤原先生は生涯に渡り分析化学者としての矜持を持たれ、溶液内における分子やイオンに関する“状態分析”が常に興味の中心にありました。特に、溶液中のイオンや分子等の溶質に許容される空間を、溶質周囲の異方性と、それらが分子運動により平均化され分光特性が等方的となる境界

を分子空間という概念で判別しようと試みられました。定年後、千葉大学に移られた後、西本氏と共著で「溶液の構造とNMR (分子空間)」は本学会における最後の研究発表となりましたが、先生にとっては大変重要な成果であるとの位置づけでした^[8]。分子空間という概念は必ずしも広く認知されることはありませんでしたが、NMR (分光特性) と生体系 (多様な溶質-溶媒系) は、分子空間という概念により全て統合的に融合され理解され得るとの先生の信念は揺らぐことはありませんでした^[7]。

このように、先生の多彩な御研究の足跡を振り返ると、忘れてはならないもう一つの側面があります。それは「情報学」に関する興味です。1960年代後半から計算機応用を主旨とする専門分野“情報化学”が一挙に発展する中で、先生のNMR研究は徐々に情報学の広範な領域に含まれる情報生産の一手段としての位置づけになってきたように思われます^[9,10]。藤原先生のご理解では「分子空間」概念には膨大に生み出される「数値情報」や多種多様な「用語」が混然と一体となり、情報学との出会いが「人間の思考の原点に触れさせてくれた」との思いにつながっているのでしょう^[10]。誠に闊達な思考を巡らせ、自由奔放に研究人生を心より楽しまれたことと思い、心よりご冥福をお祈り致します。

参考文献

- [1] 「高周波分析法により銅グリシン錯体の組成の研究」、中埜・藤原・岡村、東大輻射研究報告 No. 4, 24 (1945).
- [2] 電気通信大学の黎明期 (8)「我が国初のNMR分光器」(2008/10/08).
- [3] “Chemical Analysis by the Measurements of Nuclear Moment”, S. Fujiwara, *Bull. Chem. Soc., Japan*, 24, 116(1951); 「核磁気共鳴吸収の化学への応用 [1]」、藤原・林、電気通信大学学報 No. 3, 101 (1952).
- [4] A Table of Nuclear Moment, Ed., H.E. Wälichli, Oak Ridge Res. Lan., *US Atomic Energy Commission* (1952).
- [5] 高分解能核磁気共鳴の化学への応用 第一回討論会要旨 (1961).
- [6] 第20回NMR討論会 (東京, 1981.11.9～11) 特別講演「NMRと30年」
- [7] 第34回NMR討論会 (筑波, 1995.10.31～11.2日) 特別講演「NMR 50年: 一つの歩み: A Sketch of NMR 50 Years in Japan」.
- [8] 第22回NMR討論会 要旨集 (京都, 1983.11.14～16).
- [9] 「情報化学」事始め *CICSJ Bulletin*, 2005, 23(3), 112-113.
- [10] 一学徒の「情報学」の軌跡 “A Locus in Information Research Drawn by One Chemist”, 情報知識学会誌 Vol. 18, No. 5 20周年記念特別号 390-411 (2008).

構造訂正された化合物の構造解析に学ぶ

国立研究開発法人理化学研究所 環境資源科学研究センター

越野 広雪

koshino@riken.jp

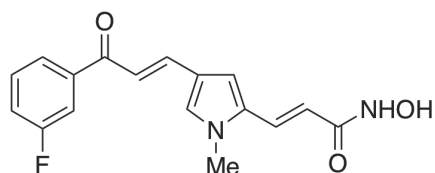
はじめに

天然有機化合物の単離構造解析、化学合成された化合物の構造決定などの大部分はルーチン化した機器分析によって行われている。その中心はNMR、MSおよびX線単結晶構造解析であるが、なかでも結晶化が不要なNMRは有機化合物全般の構造解析に有用で、NMRから得られる情報の質と量から構造解析の根拠になる主要な分析手法である。不斉炭素が隣接する化合物や環構造を有する化合物では、NMRを用いて相対配置を含む立体化学まで決定することが常法であるが、NMRを中心に行われた構造決定には、後に構造訂正が報告された事例は少なくなく、間違っただけの報告が未訂正のまま数多く存在する。天然有機化合物の構造の多様性とも関連するが、構造解析の間違いも多種多様である。この解説では、よくある構造解析の間違いや、NMRを用いた構造解析で注意すべき事項など、構造訂正された化合物の構造解析で共通するような事項を取り上げ、どこに問題があり、何に気を付けるべきなのか解説する。

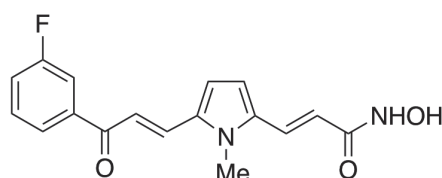
HDAC 阻害剤 MC1568

NMRを用いた構造解析での間違いには、類似した間違いが数多く存在する。その背景には、

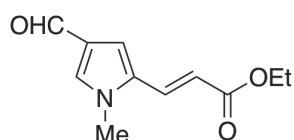
NMRデータの帰属の部分的な一致は同じ部分構造の存在を意味するため、間違っただけのデータとの比較により新たに間違っただけの構造を推定することによって連鎖的に引き起こされることがある。合成化合物でも合成中間体の構造決定を間違えて、合成最終物の構造の根拠が合成中間体に依存している場合、数多くの類縁体の構造が間違ってしまうことがある。一例としてHDAC (Histone Deacetylase) 阻害剤であるMC1568の例を紹介する。このMC1568は多数の試薬メーカーで市販されているが、所内の研究者から活性のないロットがあるので構造を確認して欲しいという依頼がこの化合物との出会いであった。2種類の試料を預かって分析したところ、一つは別の特異性のあるHDAC阻害剤で、一つはMC1568と一致するように思える結果であったが、最初に見た試薬のカタログの構造とは置換様式が異なっていた。合成の論文にも同じ構造式(1)が報告されていたが^[1]、自分で測定したデータでは、ピロール環のカップリング定数 $J=4.0\text{ Hz}$ とN-メチル基からのHMBCによる相関から置換基の位置はピロール環の2位と4位の(1)ではなく、2位と5位に側鎖が置換している構造(2)を示唆していた。そこで改めて文献検索をすると合成の論文から9年後、自分で解析した2015年の前の年に論文で訂正さ



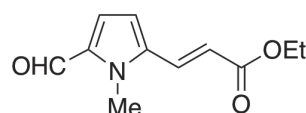
MC1568 (original) (1)



MC1568 (revised) (2)



(original) (3)



(revised) (4)

れていた^[2]。改良合成を行なって合成中間体の構造を確認したら構造式(3)ではなく(4)であり、その根拠の一つとして、ピロール環の $^4J_{H_3,H_5}$ は約1.5 Hzで、観測された4.5 Hzは $^3J_{H_3,H_4}$ に帰属できることを理由にあげている^[2]。元の文献^[1]では芳香環側の側鎖を中心に40種以上の同族体を合成しており、全て構造訂正されることになる。化学合成したとしても、その構造決定の根拠が正しくなければ間違った報告になるのは当然である。興味深いことにMC1568は市販の試薬なので各メーカーがカタログにその構造式を掲載しているが、未だに間違った構造式をHPに掲載している例が幾つもある^[3]。阻害剤を利用する研究者に構造の間違いを見いだすことを期待してはいないが、間違った構造はなかなか訂正されない事例として紹介しておく。

(3Z)-2-Methyl-3-penten-2-ol の部分構造

間違った構造解析が類縁体の構造解析を誤らせる例として、(3Z)-2-methyl-3-penten-2-ol の部分構造を持つ化合物(5)の構造訂正を紹介する^[4]。この部分構造を持つ天然物の ^{13}C NMRデータを調べるとZ体とE体ではほぼ同じシフト値が報告されており矛盾しているのは明らかであったが、信頼できるZ体のデータが存在しなかったため、標品として(23Z)-cycloart-23-ene-3 β ,25-diol (6)と23E体(7)を合成した。NMRデータを比較すると ^1H でも ^{13}C NMRでも容易に区別でき、(3Z)-2-methyl-3-penten-2-ol (5)の部分構造を持つ幾つかの天然物の構造を全てZ体からE体に構造訂正すべきことを報告した^[4]。二置換の二重結合の立体化学E、Zを決定する方法としてビシナルの 3J 値で決定することはNMRを用いた構造解析の初学者でも知っているべき知識であり、何故構造を間違ったのか不思議に思われるかもしれない。理由はE体の2-methyl-3-penten-2-olの部分構造を持つ化合物を重クロロホルム中で ^1H NMRを測定する

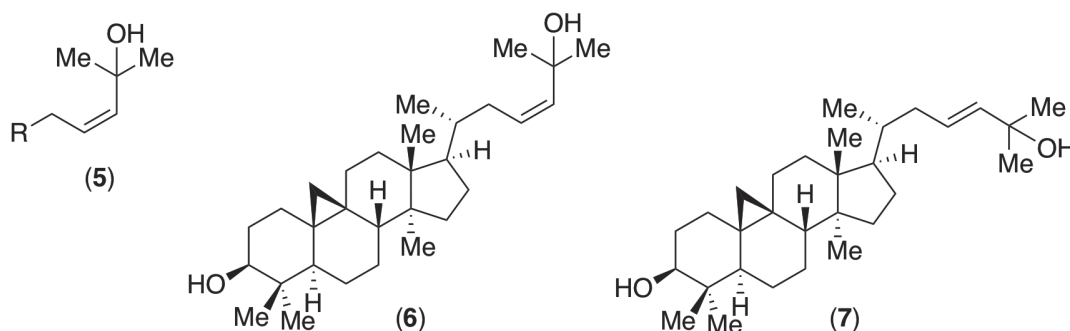
と二つのオレフィンプロトンの信号が重なり、正確な 3J 値を直接読めないのだが、見た目の分裂パターンから小さな 3J 値を読み取ってしまいZ体と帰属したことによる。その後はその論文を引用し、 ^1H も ^{13}C NMRもその部分はよく一致するので、間違った構造解析が幾つも出てきてしまったという事例である。文献検索すればE体の部分構造を持つ化合物のデータも見つかるので、比較すれば立体化学が異なるのにNMRデータが一致することはないので、立体化学を検討し直せば間違っていることはないと思われるが、構造の新規性が別の部分にある場合などは見逃してしまう可能性はある。このように信号が重なって 3J 値を読めない場合には、シンプルな方法であるが、測定溶媒を変えると信号が分離してくる場合が多い。 ^1H の信号の分離が悪くても ^{13}C の信号が区別できる場合には、デカップリング無しでHSQCを J 値が読める分解能で測定する方法がある^[5]。本来は ^{13}C NMRの比較で十分なのだが、参照する論文が間違っていないか判断しなければならないので、文献検索と文献値との比較は慎重に行う必要がある。

Thelephantin G と同族体

天然有機化合物には

terphenyl

骨格を有し様々なエステルが置換している化合物がある。Vialinin A (8)を構造決定した際、エステルの置換位置に関する異性体であるgambajunin D (9)とE (10)をエステル基の分子内エステル交換反応によって相互に異性化する平衡混合物として同定した^[6]。同族体の論文検索をその当時に行った結果、多くの化合物がgambajunin E (10)と同様に様々なエステル基がパラ置換になった化合物が混合物ではなく単品として単離構造決定されていた^[7]。それらの化合物はパラ置換ではなく、vialinin A (8)と同様なオルト置換の異性体と容易に予測できたが、証明するために、エステ



ル部分が *p*-hydroxybenzoate である thelephantin G の提案構造であるパラ置換体 (11) とオルト置換体 (12) を全合成し、詳細に ^{13}C NMR の比較を行った^[8]。その結果、天然物はオルト置換体であり、合成したパラ置換体はメタ置換体との混合物であった。オルトとパラ置換体の ^{13}C NMR は微妙ではあるが明確に区別可能で、多くのパラ置換のジエステル化合物の天然物はオルト置換体に構造訂正すべきであることを指摘した^[8]。同様にジアセテート体である kynapcin-12 も合成と NMR の解析によってパラ置換体 (13) からオルト置換体 (14) に構造訂正した^[9]。一連の化合物をオルトジエステル体に構造訂正してみると、関連化合物であるジベンゾフラン骨格でパラ置換のジアセテート体 polyozellin (15) の構造を確認する必要がある^[10]。両異性体を全合成し、polyozellin の構造は最初の提案構造からオルト置換の化合物 (16) に構造訂正できた^[11]。この化合物は韓国のグループとの共同研究で構造決定したものだが、当時は置換様式をパラかオルトかを NMR で決定するのは困難であった。現在であれば高感度な装置を利用して INADEQUATE などの測定で解析したいところだが^[12]、当時の装置で良い結果は得られなかった。置換様式の決定は、polyozellin をテトラメチル体に誘導した化合物 (17) と別途既知物質の thelephoric acid のテトラメチル体 (18) から還元的条件でのアセチル化によって化合物 (17) へ誘導し、同じ化合物が得られたという内容であった^[10]。問題はどこにあったのか、以下のように推定している。置換様式の決定が難しいのは polyozellin と同様なので、化合物 (17) も化合物 (18) も単独の解析で構造決定されてはいないので、根拠は既知物質である thelephoric acid 及びそのテトラメチル体 (18) になる。これらがパラキノンではなくオルトキノンの異性体である可能性も考える必要もあるが、キノンを還元した際にできるヒドロキノンがベンゾフランを巻き直してカテコール型のオルト置換体 (19) に異性化する可能性があると考えている^[11, 13]。一般論として、構造決定の手法の一つに既知物質と関連付けできるような誘導体に変換する方法があるが、各反応のステップで異性化などが起こらないことが前提になる。もし異性化が起こり得る反応であれば生成物の構造解析を明確に行う必要がある。どこかの過程で予想外のことが起こると最終的な結論が

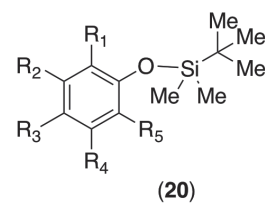
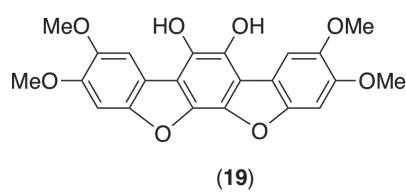
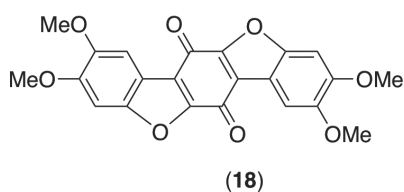
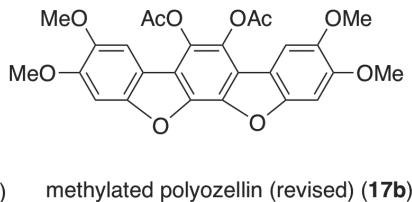
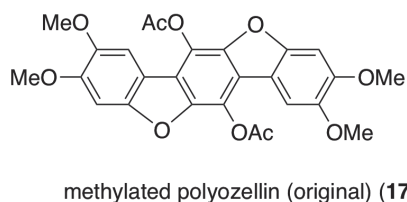
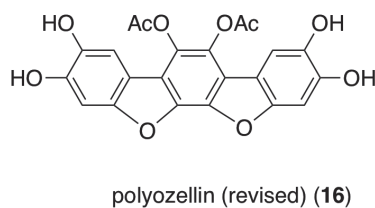
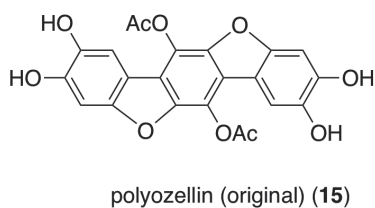
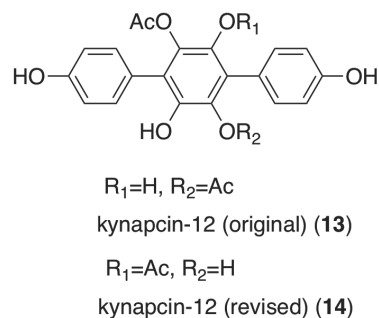
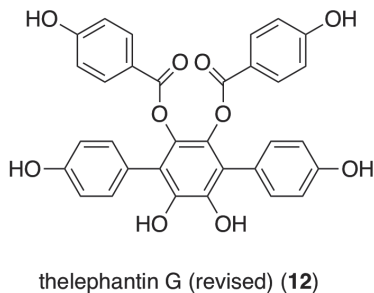
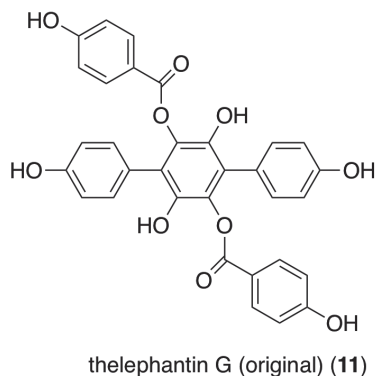
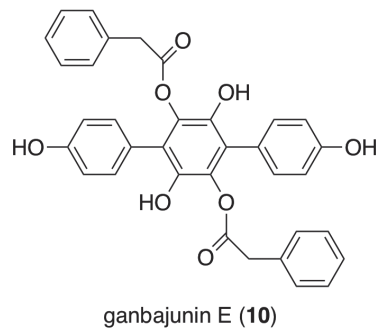
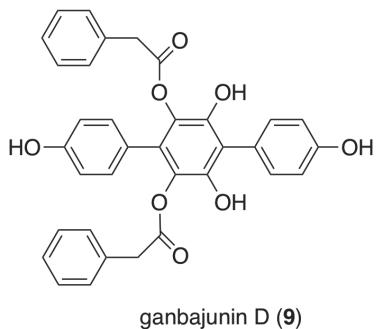
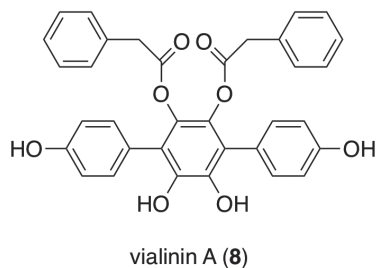
異なってくるので、これもまた注意すべき事項としたい。

蛇足ではあるが、六置換ベンゼンなどで置換基にメチル基などのアルキル基などの HMBC で相関を得るのが容易なものが存在しないとベンゼン環部分の帰属や構造解析は極めて困難になる。そのような問題意識からフェノールの水酸基を合成の保護基である *t*-butyldimethylsilyl エーテル (20) に誘導し、 ^1H -(^{29}Si)- ^{13}C のロングレンジ相関を天然存在比の試料で 2D NMR として観測する手法を 10 年以上前に開発した^[14]。この手の 3 重共鳴の測定ができるプローブを持っているところは少なくあまり普及はしていないが、 $^1J_{\text{Si,C}} = 2.5\text{ Hz}$ の条件で 9H 分のシングレットの *t*-butyl 基から元のフェノールの付け根 ($^2J_{\text{Si,C}}$) 及びそのオルト位の炭素との相関 ($^3J_{\text{Si,C}}$) が得られ、 $^1J_{\text{Si,C}} = 1.5\text{ Hz}$ の条件では $^4J_{\text{Si,C}}$ 及び $^5J_{\text{Si,C}}$ の相関も得られる有用な手法なので併せて紹介しておく^[14]。

Aldingenin A - D

分子式が異なる構造訂正の事例として、*Laurencia* 属の紅藻から単離構造決定された aldingenin A (21) - D (24) の例を紹介したい^[15, 16]。構造訂正の詳細は論文^[17, 18]を参照してほしいが、訂正された構造式 (25) - (28) と比較すると、ハロゲンの数が元の提唱されたものでは、臭素が一つであるが、訂正された構造では塩素が一つに臭素が二つで大きな矛盾があった。質量分析としては EI-MS の結果に基づいて分子式推定がなされていたが、この矛盾を論理的に説明することはできない。構造訂正を報告する際にも、審査の段階で当然議論になった。EI-MS のフラグメンテーションとしてハロゲンが HCl や HBr として脱離することは予想できても酸素の数が多くなることが説明できないからである。不純物の存在が提案された分子式に関連するイオンの観測につながった可能性は考えられるが、それを証明できないため、構造訂正の議論には必要以上に NMR データを丁寧に説明する必要があった。

Aldingenin B (22) は Crimmins らのグループで全合成され合成品は天然物と NMR データが一致しないことが明らかにされ^[19]、Kutateladze らは aldingenin A のスピン結合定数等を解析し天然物の構造の矛盾を指摘した^[20]。我々は aldingenin C (23) の全合成を行い、合成品と天然物が一致しないことを証明し、CAST/CNMR



システムの検索機能を活用し^[21]、既知物質の caespitol (27) と一致することを明らかにした^[17]。同時に aldingenin D (24) も既知物質の 5-(S)-acetoxycaesptol (28) と NMR データは一致し構造訂正した。Aldingenin A (21) と B (22) に関しても訂正構造は予想できたが、こちらはどちらも新規物質になるため、参照できる実データが存在しなかった。その後共同研究をはじめ、Kutateladze から J 値の評価をするために caespitol の生データを持っていないか問い合わせがあった。その際に、aldingenin A (21) と B (22) の構

造訂正に関する提案を行った。構造を提案するので計算化学的に証明してほしいという内容である。Kutateladze と Crimmins はすでに構造訂正に向けて様々な構造に関する検討を行っていたが、それらの構造と重ならないことが前提で共同研究をすることになった。こちらから提案した訂正構造は最終的結論にある構造であり、MS の結果の矛盾が議論になったが、天然物の NMR データは計算化学的に得られた予測結果と良い一致を示し、その他考慮すべき立体異性体などを網羅的に評価して最終的な結論に至った^[18]。この間、¹H

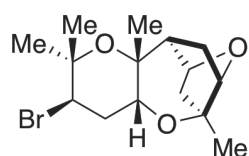
NMRで塩素の結合した炭素上にあるメチル基の化学シフトは訂正された aldingenin 類で 1.57-1.93 ppm で、水酸基やエーテル酸素の結合した炭素上のメチル基 0.80 – 1.49 ppm よりも明確に低磁場に観測されることなども補助的な根拠として利用した^[18]。

訂正構造と最初の天然物の提唱された構造を比較して、両者を区別する NMR 的な解析方法は如何なるものであろうか。エーテル環の存在は、H-C-O-C の相関を HMBC 法で観測可能であるが、元の天然物の 2D NMR データ、特に生データがないと再解析は難しい。塩素置換基の存在を証明する方法に ³⁵Cl、³⁷Cl の置換基の効果を ¹³C NMR でみる方法がある。塩素が置換していると 3 : 1 の比率で ¹³C の信号は分裂するが、存在を証明したい場合以外にこの小さなシフトを観測できる条件で ¹³C NMR を測定しないかもしれない。水酸基は条件によって OH の信号を ¹H NMR で観測できるし、条件検討として溶媒を変更することも有効である。また、水酸基を D 交換して、¹³C NMR で D のアイソトープ効果によるシフト変化を捉えることもできる。

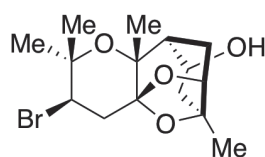
データベースに基づく CAST/CNMR システム^[21-23]では既知物質や同じ部分構造が存在するとシフト予測や構造推定が可能であったが、計算化学では計算して評価する構造が別途必要になる。推定分子式が異なる場合に、正解構造を初期構造として選ぶことは無いので、分子式の制限にとられない柔軟な候補構造の提案が必要になる。Aldingenin A-D の訂正構造を生合成的な構造変化で見ると、C (27) の 5 位が酸化されて水酸基が導入されると A (25) になる。A (25) のテトラヒドロピラン環上の水酸基が酸化されるとケトン体 (26a) になり、5 位の水酸基とアセタールを形成して B (26) になる。また A (25) の水酸基がアセチル化されると D (28) になるので、いずれも可能性の高い関連化合物と理解できる。

その他の構造訂正

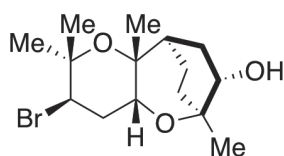
最近 NMR の生データが重要であるという主張をまとめた総説に 70 名以上の共著者の一人として参加した^[24]。その総説でも多くの構造訂正が取り上げられ、元の天然物の再解析などに生データが重要であることや、広く一般に NMR の生



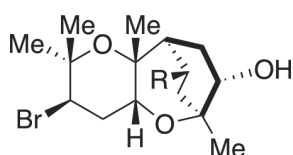
aldingenin A (original) (21)



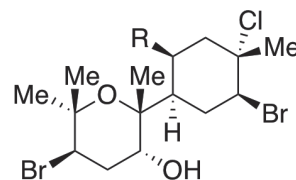
aldingenin B (original) (22)



aldingenin C (original) (23)



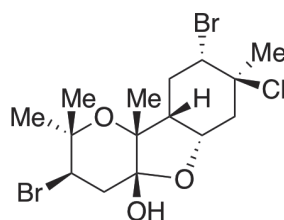
R = OAc
aldingenin D (original) (24)



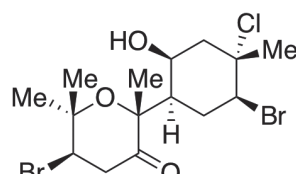
R = OH aldingenin A (revised)
5-(S)-hydroxycaespitol (25)

R = H aldingenin C (revised)
caespitol (27)

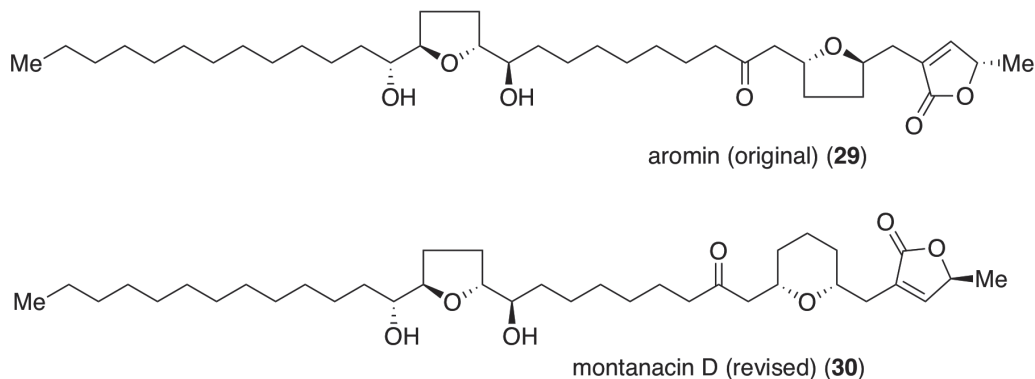
R = OAc aldingenin D (revised)
5-(S)-acetyoxycarpitol (28)



aldingenin B (revised) (26)



keto-form (26a)



データの重要性について議論されている。そこでは、長鎖のアセトゲニンに属する **aromin (29)** の構造訂正について紹介し、 ^{13}C NMRでメチレン炭素の帰属の重要性に関する話題を提供した。構造解析において帰属が疎かにされがちなメチレン炭素であるが、全合成した **aromin** の最初の提案構造^[25]と構造訂正した構造 **montanacin D (30)**^[26]ではメチレン炭素の領域を比較すると明確な違いが認められた。一方、**aromin** の天然物の報告^[27]では31.1–31.9 ppmに3本のメチレン炭素が存在すると表に記載されているが、正確な帰属だけでなくその化学シフトも分からない状況である。さらに **montanacin D** の天然物の論文^[28]では23.4–31.9 ppmに13本の信号が存在すると示されているが実際の化学シフト値は明らかではない。このような状況で、合成した化合物と天然物のNMRデータの比較は困難である。このような場合に天然物のNMRの生データが提供されれば比較、さらに構造訂正が容易になることは明らかである。

その他、著者の関わった構造訂正研究では pyrrolizidine アルカロイド **pochonicine**^[29]、9員環及び10員環エーテルを鎖状に訂正した **phomopsin A**^[30]と **B**^[31]、**eremophilane** 骨格のセスキテルペンで5員環エーテルをジオール構造に訂正した **peribysin C**と **D**^[32]、9員環ラクトンから6員環エーテルとカルボン酸に訂正した **botcinolide** 及び関連化合物^[33]、 ^1H - ^{15}N HMBCを活用して窒素と酸素の結合位置を訂正した **tetrapetalone A**^[34] などがある。最近では著者らが開発し最近公開した^[35] CAST/CNMR システムの ^{13}C NMR 化学シフト予測 (CAST/CNMR Chemical Shift Predictor)^[22, 23]とシフト値から部分構造検索と分子構造を推定する (CAST/CNMR Structure Elucidator)^[21]の機能を活用し、構造訂正研究を行っている^[36, 37]。特に新規物質として報告されているが実際は既知物質であった化合物などに関する構造訂正は、シフト

値からの部分構造検索で完全一致する二種類の構造が見つかることで可能である。

他のグループの構造訂正では、Kutateladzeらは **aldingenin A, B** の構造訂正後にハロゲン化されたテルペノイドを含む多く化合物のNMRデータを評価し、幾つかの化合物の訂正を報告している^[38]。DFTを利用した計算化学での予測は近年より高精度になってきており、トリキナン(5員環が3連続した骨格のトリシクロペントノイド)の構造を90個ほど評価し、14%ほどの構造訂正を行っている^[39]。その中に自分が共著者になっている論文^[40]を見て驚いたが、構造訂正されている **hirustenol E** の元論文の ^{13}C NMRデータを見た瞬間にエポキシドのシフト値から少なくとも平面構造は間違っていることに気が付き愕然とした^[41]。彼らは今年になって3員環エポキシドを中心にオキシラン骨格を有する多くの天然物の構造訂正を報告している^[42]。立体化学の議論に彼らの計算化学的手法は有効である。同様な構造訂正は他にも多く、ワイタノライドに関して ^{13}C NMRの比較をX線結晶構造解析や2D NMRなどで構造を明確にした化合物を基準に行い29種の化合物の構造訂正を報告した例もある^[43]。その他、**zamamistatin**^[44]や **ardimerin**^[45]のようにESI-MSの利用が増えてから $[2\text{M} + \text{H}]^+$ などのクラスターイオンから2倍の分子量で構造を推定し、間違った構造を報告する例が増えてきている。それ以外の構造訂正にも学ぶことは多いので、最近の構造訂正に関しては総説を参照していただきたい^[24, 46, 47]。

おわりに

分子式が異なる構造訂正の事例では、NMRと共にMSのデータもしくはその解釈に間違いが見られる。分子式の決定において、MSとNMRは相補的な関係にあるが、何を根拠に分子式を決定

したのか、全てのデータに矛盾がないか構造決定の過程で常に考える必要がある。構造解析において、分子式の情報は不可欠であるが、間違った分子式から正解構造を導き出すのは一般に極めて困難である。思い込みや先入観に囚われないで、構造解析に取り組むことが重要である。

一方で提唱された化学構造は新規であり類縁体も皆無な場合において、実はその化合物のスペクトルデータが既知物質と一致し構造訂正される事例もある。本質的には得られた実測データの解釈に問題があるのだが、NMRデータによる既知物質の検索を行うことが困難な為に、推定した構造式あるいは部分構造での類似性検索によって新規性を調べた場合に、提案構造が新規であれば、実際は既知物質であっても、新規化合物であるという結論になってしまう。論文審査において、構造決定の矛盾を指摘することができれば、間違った構造は報告されずに済むはずだが、原稿に記載されたデータやサポーティングインフォメーションに掲載されているスペクトルデータのみで構造解析の矛盾を指摘するのは一般的には困難である。何故なら提唱された構造に合わせて説明されるNMRデータは、明確な矛盾がない限り、結構妥当に思ってしまう。よくある矛盾するデータとしては ^1H あるいは ^{13}C NMRの化学シフト値、スピン結合定数、NOE相関などの解釈がある。化学シフト値の予測は加成則、データベースの活用、DFTなどによる計算化学などが有効であるが、直感的にはどうしても類縁体との比較がよく行われる。すなわち似た部分構造は似たNMRスペクトルを与えるというNMRの特徴を活かした基本的なアプローチになる。本解説が間違った構造解析に正しい構造解析が駆逐されないための一助となれば幸いである。

参考文献

- [1] A. Mai et al, *J. Med. Chem.*, **2005**, *48*, 3344-3353.
- [2] C. L. Fleming, T. D. Ashton, V. Gaur, S. L. McGee, and F. M. Pfeffer, *J. Med. Chem.*, **2014**, *57*, 1132-1135.
- [3] 2018年10月1日の時点で間違った構造を掲載しているHP
 - a) <http://www.adooq.com/mc1568.html>
 - b) <http://www.selleck.co.jp/products/MC1568.html>
 - c) <https://www.axonmedchem.com/product/1707>
 - d) <https://www.caymanchem.com/product/16265>
 - e) <https://www.apexbt.com/mc1568.html>
 - f) <http://bpsbioscience.com/mc1568>
 - g) <https://www.scbt.com/scbt/ja/product/mc-1568-852475-26-4>
 - h) https://www.biomol.com/product_MC1568.html?aRelated=BPS-27761
 - i) <http://www.glpbio.com/mc1568.html>
- [4] S. Takahashi, H. Satoh, Y. Hongo, and H. Koshino, *J. Org. Chem.*, **2007**, *72*, 4578-4581.
- [5] N. A. Herman, S. J. Kim, J. S. Li, W. Cai, H. Koshino, and W. Zhang, *Nat. Commun.*, **2017**, *8*, 1514.
- [6] C. Xie, H. Koshino, Y. Esumi, S. Takahashi, K. Yoshikawa, and N. Abe, *Biosci. Biotechnol. Biochem.*, **2005**, *69*, 2326-2332.
- [7] Z.-Y. Zhou and J.-K. Liu, *Nat. Prod. Rep.*, **2010**, *27*, 1531-1570.
- [8] Y. Q. Ye, H. Koshino, J. Onose, C. Negishi, K. Yoshikawa, N. Abe, and S. Takahashi, *J. Org. Chem.*, **2009**, *74*, 4642-4645.
- [9] S. Takahashi, A. Yoshida, S. Uesugi, Y. Hongo, K. Kimura, K. Matsuoka, and H. Koshino, *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, **2014**, *24*, 3373-3376.
- [10] J.-S. Hwang, K.-S. Song, W.-G. Kim, T.-H. Lee, H. Koshino, and I.-D. Yoo, *J. Antibiot.*, **1997**, *50*, 773-777.
- [11] S. Takahashi, T. Kawano, N. Nakajima, Y. Suda, N. Usukhbayar, K. Kimura, and H. Koshino, *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, **2018**, *28*, 930-933.
- [12] R. Liu, Y.-N. Wang, B.-J. Xie, and Q. Pan, *Helv. Chim. Acta*, **2015**, *98*, 1075-1078.
- [13] I. Nagasawa, A. Kaneko, T. Suzuki, K. Nishio, K. Kinoshita, M. Shiro, and K. Koyama, *J. Nat. Prod.*, **2014**, *77*, 963-968.
- [14] M. Malon, S. Takahashi, and H. Koshino, *Tetrahedron Lett.*, **2007**, *48*, 7586-7590.
- [15] L. R. de Cavalho, M. T. Fujii, N. F. Roque, M. J. Kato, and J. H. G. Lago, *Tetrahedron Lett.*, **2003**, *44*, 2637-2640.
- [16] L. R. de Cavalho, M. T. Fujii, N. F. Roque, and J. H. G. Lago, *Phytochemistry*, **2006**, *67*, 1331-1335.
- [17] S. Takahashi, M. Yasuda, T. Nakamura, K. Hatano, K. Matsuoka, and H. Koshino, *J. Org. Chem.*, **2014**, *79*, 9373-9380.
- [18] O. A. Mukhina, H. Koshino, M. T. Crimmins, and A. G. Kutateladze, *Tetrahedron Lett.*, **2015**, *56*, 4900-4903.
- [19] M. T. Crimmins and C. O. Hughes, *Org. Lett.*, **2012**, *14*, 2168-2171.
- [20] A. G. Kutateladze and O. A. Mukhina, *J. Org. Chem.*, **2014**, *79*, 8397-8406.
- [21] S. Koichi, M. Arisaka, H. Koshino, A. Aoki, S. Iwata, T. Uno, and H. Satoh, *J. Chem. Inf. Model.*, **2014**, *54*, 1027-1035.
- [22] H. Satoh, H. Koshino, J. Uzawa, and T. Nakata, *Tetrahedron*, **2003**, *59*, 4539-4547.
- [23] H. Satoh, H. Koshino, T. Uno, S. Koichi, S. Iwata, and T. Nakata, *Tetrahedron*, **2005**, *61*, 7431-7437.
- [24] J. B. McAlpine, G. F. Pauli, et al, *Nat. Prod. Rep.*, **2018**, <http://dx.doi.org/10.1039/C7NP00064B>
- [25] S. Takahashi, D. Satoh, M. Hayashi, K. Takahashi, K. Yamaguchi, T. Nakamura, and H. Koshino, *J. Org. Chem.*, **2016**, *81*, 11222-11234.
- [26] S. Takahashi, Y. Hongo, Y. Tsukagoshi, and H. Koshino, *Org. Lett.*, **2008**, *10*, 4223-4226.
- [27] D. Alfonso, T. Colman-Saizarbitoria, G.-X. Zhao, G. Shi, Q. Ye, J. T. Schwedler, and J. L. McLaughlin, *Tetrahedron*, **1996**, *52*, 4215-4224.
- [28] L.-Q. Wang, N. Nakamura, M. R. Meselhy, M. Hattori, W.-M. Zhao, K.-F. Cheng, R.-Z. Yang, and G. W.

- Qin, *Chem. Pharm. Bull.*, **2000**, *48*, 1109-1113.
- [29] Y. Kitamura, H. Koshino, T. Nakamura, A. Tsuchiya, T. Nitoda, H. Kanzaki, K. Matsuoka, and S. Takahashi, *Tetrahedron Lett.*, **2013**, *54*, 1456-1459.
- [30] S. Takahashi, Y. Akita, T. Nakamura, and H. Koshino, *Tetrahedron Asymmetry*, **2012**, *23*, 952-958.
- [31] Y. Izuchi, H. Koshino, Y. Hongo, N. Kanomata, and S. Takahashi, *Org. Lett.*, **2011**, *13*, 3360-3363.
- [32] H. Koshino, H. Satoh, T. Yamada, and Y. Esumi, *Tetrahedron Lett.*, **2006**, *47*, 4623-4626.
- [33] H. Tani, H. Koshino, E. Sakuno, H. G. Cutler, and H. Nakajima, *J. Nat. Prod.*, **2006**, *69*, 722-725.
- [34] T. Komoda, Y. Sugiyama, N. Abe, M. Imachi, H. Hirota, H. Koshino, and A. Hirota, *Tetrahedron Lett.*, **2003**, *44*, 7417-7419.
- [35] 越野広雪、朝倉克夫、栗本智充、小市俊悟、佐藤寛子、第57回NMR討論会講演要旨集、**2018**, 202-203.
- [36] 越野広雪、小市俊悟、佐藤寛子、第55回NMR討論会講演要旨集、**2016**, 54-55.
- [37] 越野広雪、栗澤尚瑛、木村賢一、小市俊悟、佐藤寛子、第56回NMR討論会講演要旨集、**2017**, 38-39.
- [38] A. G. Kutateladze and D. S. Reddy, *J. Org. Chem.*, **2017**, *82*, 3368-3381.
- [39] A. G. Kutateladze and D. M. Kuznetsov, *J. Org. Chem.*, **2017**, *82*, 10795-10802.
- [40] N.-H. Yoo, J.-P. Kim, B.-S. Yun, I.-J. Ryoo, I.-K. Lee, E.-S. Yoon, H. Koshino, and I.-D. Yoo, *J. Antibiot.*, **2006**, *59*, 110-113.
- [41] 教訓として補足説明をする。古い資料を確認すると、3種の化合物のうち、hirustenol Fという硫黄が含まれたやや珍しい化合物の解析を担当した。Hirustenol Eの正しい平面構造を解析した簡単なメモは残っていたので、その後の解析を共同研究者に任せて投稿時の確認を怠ったのが原因のようである。構造解析を頼まれる読者には、自分が解析した以外の化合物も数多く投稿論文には含まれることがあると思われる。自分自身と共著者のためにも自分の関わった論文原稿は直接担当した以外の部分も投稿論文の審査のように注意深く確認することが大事である。
- [42] A. G. Kutateladze, D. M. Kuznetsov, A. A. Belohlazkina, and T. Holt, *J. Org. Chem.*, **2018**, *83*, 8341-8352.
- [43] H. Zhang and B. N. Timmermann, *J. Nat. Prod.*, **2016**, *79*, 732-742.
- [44] M. Kita, Y. Tsunematsu, I. Hayakawa, and H. Kigoshi, *Tetrahedron Lett.*, **2008**, *49*, 5383-5384.
- [45] R. Nakayama, E.-M. Tanzer, T. Kusumi, K. Ohmori, and K. Suzuki, *Helv. Chim. Acta*, **2016**, *99*, 944-960.
- [46] T. L. Suyama, W. H. Gerwick, and K. L. McPhail, *Bioorg. Med. Chem.*, **2011**, *19*, 6675, 6701.
- [47] B. K. Chhetri, S. Lovoie, A. M. Sweeney-Jones, and J. Kubanek, *Nat. Prod. Rep.*, **2018**, *35*, 514-531.



越野 広雪 (こしの・ひろゆき)

1985年 北海道大学農学部農芸化学科卒業
 1990年 北海道大学大学院農学研究科博士課程修了
 1990年 理化学研究所・基礎科学特別研究員
 1992年 理化学研究所・分子構造解析室・研究員
 2000年 理化学研究所・分子構造解析室・室長
 2003年 独立行政法人理化学研究所・物質構造解析チーム・チームリーダー
 (この間、改組で所属名称は数回変更)
 2015年 国立研究開発法人理化学研究所・環境資源科学研究センター・
 技術基盤部門・分子構造解析ユニット・ユニットリーダー
 現在に至る

2次の非線形動的帯磁率による オーバーハウザー効果の検討

¹福井大学・遠赤外領域開発研究センター、²(株)JEOL RESONANCE・技術部

戸田 充^{1,2}、藤井 裕¹

1. はじめに

Shenの“The principles of nonlinear optics”^[1]は、非線形光学の分野で多く引用されている名著である。Introductionは、“Physics would be dull and life most unfulfilling if all physical phenomena around us were linear. Fortunately, we are living in a nonlinear world. While linearization beautifies physics, nonlinearity provides excitement in physics.”という平易な文章から始まる。しかし2、3頁後は、数式のみが理解を手助けする水先案内人であり、読み進むのに骨が折れる。

我々は、確かに非線形現象で溢れた自然環境の中で暮らしている。海に囲まれた島国では、冬の季節などに浜辺に出かけてみれば、遠く離れた異国の領海で発達した位相の揃った非線形波が、うねりとなって押し寄せる光景を目にする事が出来る。こうした非線形現象を記述する数学はこの100年間に大きく進展したが、元来内包する現象の多彩さを考慮すれば、非線形科学は未開な領域が広い。

オーバーハウザー効果(あるいは動的核偏極)は、試料の微妙な化学状態にもその振舞いが大きく左右されるが、試料を冷却して核スピン系のエントロピーを減少させる、あるいはESR光源の高出力を試料に照射して電子スピン系を飽和させるなど、“熱”がしばしば重要な実験条件である。これらの技術は結果的に、汎用のNMR装置に多くの実験装置を付加するが、特にミリ波を超えてサブミリ波の領域で、電子スピンと核スピン間に動的核偏極の効果を得るには、“ジャイロトロン”など、特殊な光源が必要になる^[2~5]。

核スピン系は熱平衡状態において“ボルツマン分布”するので、核磁化が平衡状態と大きく異なる動的核偏極は、非平衡状態である。だが、例えばパルス照射して核スピン系を飽和すれば、ボルツマン分布に緩和するまでの時間も非平衡状態である。しかしエネルギーを与えられて核スピン系が高温状態になり、磁化が減少するのは理解しやすいが、動的核偏極において核磁化が増大しているのは、直観的には理解が難しい。

1970~80年代にかけて非線形、非平衡の話題が盛んだった折り、プリゴジンの“散逸構造論”^[6]とハーケンの“シナジェティクス”^[7]は、初学者にもよくその名がよく知られた概念になった。動的核偏極という現象を調べると、いずれの概念も、この問題を理解する上で不可欠な視点を提起している事に気が付く。本論文においては、非平衡熱力学的現象を分析するために研究・開発された既知の概念、手法を用いて、この現象を検討した結果を報告する。

2. 非平衡熱力学的特徴

2.1 マイクロ波の照射強度に依存した磁気共鳴現象の変化

動的核偏極がもっとも悩ましいのは、核スピン系のエネルギー準位と比べて3桁以上もエネルギーが違い、本来相互作用しないはずのESR周波数の電磁波の照射強度によって、NMR信号の振幅が大きくなる、あるいは反転する点にある。一桁程度の違いなら有得でも、3~4桁も違えば、エネルギー保存の観点からして相互作用しないと考えるのが常識的である。オーバーハウザーが最初に理論を提示した時、深い“懐疑”で迎えられたとスリクターの著書には記述されている^[8]が、物理学会の常識として、容易に受け入れ難い主張だった点については、十分に正当であるようだ。実験結果が理論を追随するに伴い、そうした空気は払拭されたい。

図1に、ESR周波数のマイクロ波の照射出力に依存して起きる、電子スピン・核スピン結合系の共鳴

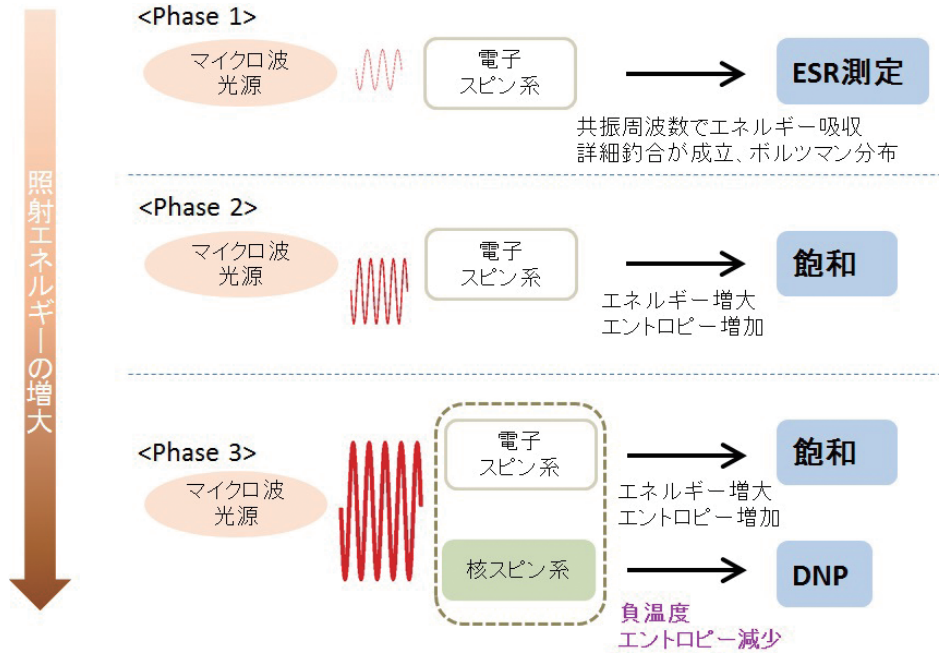


図1 ESR周波数のマイクロ波の照射出力に依存した、電子スピン・核スピン結合系の共鳴現象の変化。

現象の変化をまとめる。

点線で分けた上段を熱平衡系近傍のPhase1、ESRが飽和する非平衡状態の中段をPhase2、動的核偏極 (DNP) が出現する非平衡状態をPhase3とする。NMR信号の振幅が伸び縮みする、反転するという事は、核スピン系が試料環境と異なる温度になる、あるいは負温度が実現することを意味している。負温度は、レーザーの3、4準位系で特定の2準位の反転分布を説明する為の概念であるが、核スピン系だけに限ってみれば2準位系の定常状態で実現しているというのは、(電子スピン系が介在しているにせよ) 大変興味深い。

2.2 核スピン系におけるエントロピーの低下

図1で最も劇的な共鳴現象の変化は、Phase2からPhase3に移行するときのDNPの出現である。電子スピン系が飽和しているのはPhase2もPhase3も変わらないが、Phase3においてはエントロピーが減少しているので、孤立系に対するエントロピー増大の法則

$$\frac{d_i S}{dt} > 0, \quad (1)$$

が核スピン系には適用できない(もちろん、核スピン系は電子スピン系と結合した状態で外界とつながり、マイクロ波照射の影響を受けていることから、孤立系ではない)。

次に、 dS/dt を開放系としての核スピン系のエントロピーの時間変化、 $d_i S/dt$ を内部エントロピーの時間変化、 $d_e S/dt$ を外から流れ込むエントロピー流速として、非平衡開放系でよく知られている以下の

$$\frac{dS}{dt} = \frac{d_i S}{dt} + \frac{d_e S}{dt}, \quad (2)$$

を核スピン系に適用できるか検討する。非平衡熱力学の観点からすれば、 $d_i S/dt$ は正だが、 $d_e S/dt$ は正でも負でもよい。実験において照射するマイクロ波の強度を上げていくと、電子スピン系の飽和(または長命の準定常状態)が達成されて余ったエネルギー(エントロピー)が核スピン系に流れ込んでくる。それが、ある閾値を越えた時に、核磁化の振幅が変化し始める。つまり、式(2)を前節Phase3の核スピン系の状態に当てはめれば、いわゆるBuild-up timeと言われる状態においては、式(3)で表される状態が実現する。

$$\left| \frac{d_i S}{dt} \right| < \left| \frac{d_e S}{dt} \right|, \quad \frac{d_e S}{dt} < 0. \quad (3)$$

十分に時間が経過したのちには、出力に応じた一定の値（定常状態）に至る。

2.3 散逸構造

筆者らも学部時代に講義を聴講した蔵本先生は著書^[9]に、“エントロピーがたえず外部世界に排出され続ける限り駆動力は維持され、システムは平衡から離れた状態を保つことができます。そこに生じる様々な形や運動を、プリゴジンは散逸構造と名付けたのです”と、記している。そうした散逸構造の視点から、動的核偏極が出現している時の核スピン系の磁化を、第一近似として式(4)のように表す。

$$\langle I_z \rangle = \langle I_z \rangle_{eq} + \langle I_z \rangle_{diss}. \quad (4)$$

$\langle I_z \rangle_{eq}$ は、ボルツマン分布で定まる熱平衡状態の磁化である。一方、 $\langle I_z \rangle_{diss}$ は動的核偏極により生じる非平衡開放系に特有な“散逸構造的な磁化”として、添え字を“ $eq \rightarrow diss$ ”とした。すると、この動的磁化（あるいは散逸磁化）の振幅の振る舞いは、横軸をマイクロ波の出力、縦軸を動的磁化の絶対値として、**図2**のような概念図に示す事が出来る。

このように図示すると、温度変化などによって磁化が生じる相転移現象とよく似た図が得られるが、マイクロ波の出力に依存して磁化が発生して対称性が低下する事は、秩序・無秩序転移である非平衡相転移が起きて、散逸的な“構造”が発生している事である。また、“散逸磁化”が生じ始めるマイクロ波の出力の閾値“ P_{DNP} ”は非平衡相転移の観点からは、“分岐”と言い換えられる。

だが問題は、何故、周波数のまるで違う電磁波の照射強度を変えただけで、核スピンの磁化が発生するのか、という点である。強いエネルギー流が生じる中で何が起り、核スピン系に影響を与えるのか明らかにするには、この力学系に特有な現象を検討しなければならない。

たとえば天体力学における惑星の運動などは、研究者は惑星を質点として扱い、エネルギーの散逸が無い保存力学系として、運動を議論することが多い。惑星探査衛星の軌道を考えれば、最終目的地の終端条件から、衛星打ち上げ時の初期条件を定めることができる。これに対し、我々が今扱っているのは、エントロピー生成を伴う非平衡開放系における、無数の原子・分子が織り成す集団的挙動である。そうした散逸力学系においては、非線形性が容易に発達するため、線形重ね合わせの前提が成り立たず、一つ一つの原子・分子の初期状態からその後の時間発展を予想するようなやり方は、現実にそぐわない。そうした系においてはむしろ注目する非線形性によって成長し、他の多くの自由度を“隷属”させ、系の振る舞いを支配することに成る特定の自由度のみを議論する方が容易である。ハーケンは、このような機構を隷属原理とよび、“シナジェティクス”の概念を発展させた。

2.4 モードの出現

ハーケンの著書の7章“自己体制化”の導入部^[10]に、“長命の系は短命の系を奴隷化する”という和訳があるが、この言葉は動的核偏極に見られる特徴をよく表している。詳細な説明は省く（詳しくは3.1節）

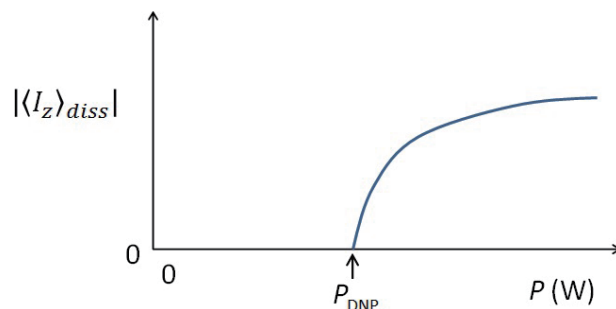


図2 横軸は照射するマイクロ波の出力、縦軸を動的磁化の絶対値 ($|\langle I_z \rangle_{diss}|$) とする。出力のある閾値“ P_{DNP} ”において秩序・無秩序転移が起き、動的磁化が出現する。

が、**図3**において左の四角形の辺にある矢印は、NMRとESR周波数におけるスピンの系と熱浴との詳細釣り合いが、熱平衡状態ではお互いに独立に進む事を示している。電子スピンと核スピンでは、エネルギー差も異なるが、熱平衡状態では電子スピン緩和が核スピン緩和と比較して速すぎる為に、非線形性による対角方向の“電子スピン・核スピン結合系”が生じても短命であり、核スピン系への影響は無視できる。

一方で、オーバーハウザー効果が起きる際には、核スピン系とは独立に振る舞っていた電子スピン系が飽和して長命となり、これにつれて電子スピン・核スピン結合系も緩和時間が長くなる。短命だった系が長命になり、ある閾値を超えれば、核スピン系は“電子スピンと核スピン間の非線形結合によるモード”の影響を受けた緩和現象を示し、それに応じて磁化が変化する。

“シナジェティクス”の観点からすれば、オーバーハウザー効果とは、“ESR周波数のマイクロ波照射により電子スピン系が飽和するような非平衡状態で、電子スピンと核スピンの非線形結合によるなかなか減衰しない(長命な)不安定モードが発達し、断熱近似で解ける(短命な)安定モードを隷属する”現象であると言える。

2.5 磁気共鳴の非線形応答

以上、オーバーハウザー効果にみられる現象の特徴を整理して、直観的には、散逸力学系において発達する非線形現象として捉えられる事を示した。磁気共鳴現象における非線形応答については、強磁性共鳴の二次高調波^[11]、マグノンのカオス^[12~14]などの研究が知られているが、しかし、多くの磁気共鳴の研究者が接するのは、線形応答の現象である。

一方で、大変近い研究分野として光学では、2倍周波、和周波、差周波など、数多くの非線形応答の研究が行われ、産業への応用も華やかである。そして、非線形光学応答の基本原理解を説明するには、密度行列の方法が用いられるのが通例で、熱浴への緩和、遷移の寿命など、磁気共鳴で馴染深い概念も考慮される。それもそのはずで、先だって引用した名著の著者Shenを指導したのは、かのBloembergenである。

Bloembergenが提案した三準位レーザーについての著名な論文の要約は実に、“The Overhauser effect may be used in the spin multiplet of certain paramagnetic ions to obtain a negative absorption or stimulated emission at microwave frequencies^[15].”と始まる。また、Bloembergenは、“For me, the NMR concepts have been most helpful in understanding nonlinear problems in optics. The rapid development of laser physics and the interaction of coherent optical radiation with matter owe a great deal to concepts that initially arise in magnetic resonance research.”とさえ述べている^[16]。蔵本によれば、“1970年代の初頭と言えば、非線形現象の科学はまだ荒れ地に小道が切れ切れに散在する程度の未開拓な分野”^[9]だったが、非線形現象の科学という“荒れ地”に、レーザーの世界へと広がる“小道”を最初に整備した磁気共鳴の研究者の背景にオーバーハウザー効果があったとすれば、そこで発展した手法を磁気共鳴の研究にフィードバックするのは、ごく自然な成り行きである。

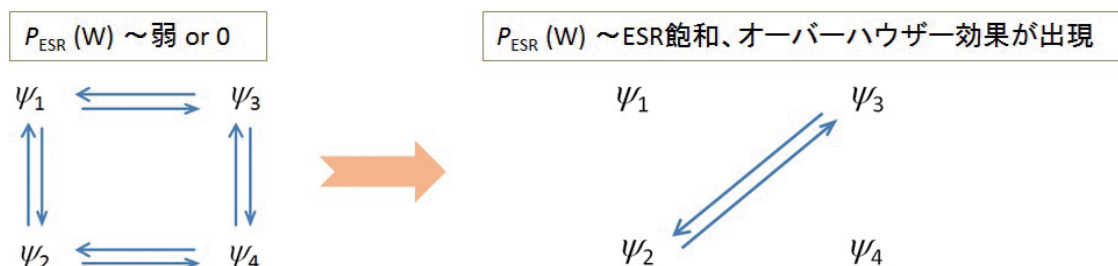


図3 状態 ψ_1 から状態 ψ_4 が作る四角形の辺上の矢印は、横方向の矢印がNMR周波数の遷移、縦方向の矢印がESR周波数の遷移を示すものとする(状態 $\psi_{1\sim 4}$ は、3.1節図4で示す様に、電子スピン・核スピンの2スピン系のゼーマン状態の $|1/2, 1/2\rangle, \dots, | -1/2, -1/2\rangle$ に対応する)。非線形性によって生じる電子スピン・核スピン結合系の遷移を示す対角方向の矢印は、熱平衡近傍では、左図の様に無視できる。しかし熱平衡から遠い、電子スピン系が飽和した状態においては、右図の様にモードが発達してオーバーハウザー効果が出現する。

また、どのような新しい問題に直面しても、よく使い慣れた道具を選ぶ方が適切な場合も多い。筆者らは元々物性物理の研究分野において、核磁気共鳴の緩和現象を調べる研究者であったが、スピンゆらぎの現象を表現するには、“動的帯磁率”が有効な物理量である^[17-20]。スピン系においてある周波数のゆらぎが増大する事は、その周波数の動的帯磁率の増大で表される。

そこで、磁気共鳴の線形応答が飽和する過程で、如何にして非線形現象が発達するかを考えるために、あまり聞き慣れない言葉ではあるが、動的帯磁率の非線形応答、すなわち“非線形動的帯磁率”を検討する事にした。次章以降においては、オーバーハウザー効果の主要因となる核スピンと電子スピンによる2次の非線形結合項（フェルミ接触項）に起因する非線形動的帯磁率と、そのような式で表されるゆらぎの性質について検討する。

3. 電子スピン・核スピン結合モードの評価

3.1 2次の非線形動的帯磁率の導出

\mathcal{H} としては、磁場下でNMR周波数、ESR周波数の電磁波を照射された、 $S = 1/2$ 、 $I = 1/2$ の量子数からなる、電子スピン・核スピン結合系を考える。ハミルトニアン \mathcal{H} を式(5)に示すように、ゼーマン項(\mathcal{H}_Z)、静磁場と垂直な成分の振動磁場に基づく摂動項(\mathcal{H}_{int})、超微細相互作用による摂動項(\mathcal{H}_A 、双極子相互作用の影響は考えない)、周囲の熱浴によるランダムな摂動項(\mathcal{H}_{random})の和で表す。

$$\mathcal{H} = \mathcal{H}_Z + \mathcal{H}_{int} + \mathcal{H}_A + \mathcal{H}_{random}, \quad (5)$$

$$\mathcal{H}_Z = \hbar\gamma_e H_0 S_z - \hbar\gamma_n H_0 I_z, \quad (6)$$

$$\begin{aligned} \mathcal{H}_{int} &= \mathcal{H}_{int}(\omega_j) + \mathcal{H}_{int}(\omega_k) \\ &= \frac{\gamma_e \hbar}{2} \cdot \{S_+ H_{1k} e^{-i\omega_k t} + S_- H_{1k} e^{i\omega_k t}\} - \frac{\gamma_n \hbar}{2} \cdot \{I_+ H_{1j} e^{-i\omega_j t} + I_- H_{1j} e^{i\omega_j t}\}, \end{aligned} \quad (7)$$

$$\mathcal{H}_A = \mathcal{H}_A^z + \mathcal{H}_A^\pm = AS^z I^z + A(S^+ I^- + S^- I^+)/2. \quad (8)$$

図4に、エネルギーダイアグラムを示す(ただし、 $|\hbar\gamma_n H_0| > |A|$ 、 $\gamma_n < 0$)。

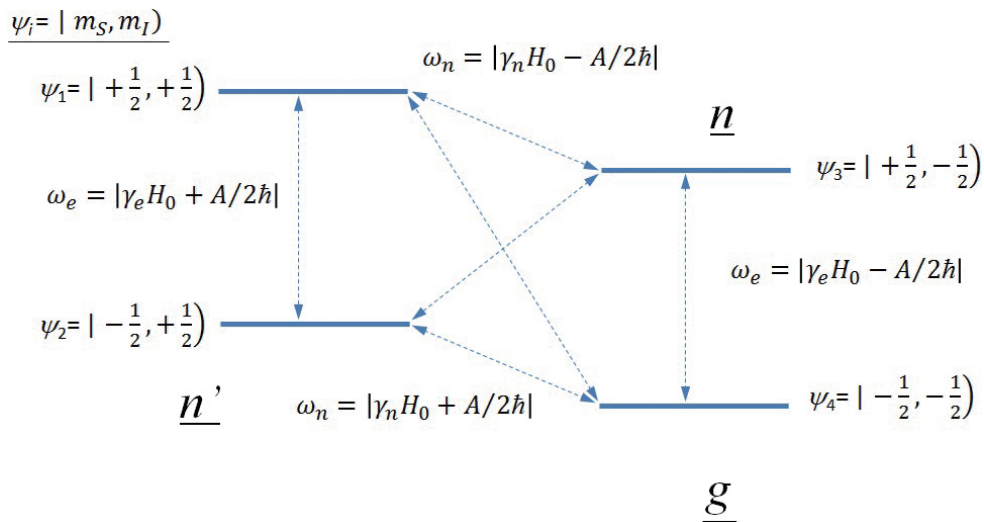


図4 フェルミ接触項を含む電子スピン・核スピン結合系のエネルギーダイアグラム。基底状態をgとして、励起状態のn, n'と区別する。

オーバーハウザー効果は電子スピンに対してだけの照射で起こる現象であるが、熱平衡状態における核磁化のボルツマン分布を決定するような、格子からのNMR周波数の自然放出があつて、さらにESRで飽和している電子スピン系から格子に遷移するエネルギーによる自然放射の増加分も含めて、擬似的に弱いNMR照射があると考え。図4で示される様な系に、 ν 方向に分極した外場 $H_{1j}^\nu(\omega_j)$ と ξ 方向に分極した外場 $H_{1k}^\xi(\omega_k)$ を照射した時に、 μ 方向に生じる2次の非線形磁化 M_i^μ を考えると、 M_i^μ は $\chi_{ijk}^{(2)}$ ($\omega_i = \omega_j + \omega_k$)を用いて、

$$\text{Tr} \langle M_i^\mu \rho^{(2)}(\omega_i = \omega_j + \omega_k) \rangle \equiv \chi_{\mu\nu\xi}^{(2)}(\omega_i = \omega_j + \omega_k) H_{1j}^\nu(\omega_j) H_{1k}^\xi(\omega_k), \quad (9)$$

と表される。照射する外場が弱い場合、NMRとESR遷移に加えてフェルミ接触項 $A(S^+I^- + S^-I^+)$ を含んだ、3つの遷移が連続して起きる過程は高次の摂動項であり、この影響がまともに議論されることは少ないが、オーバーハウザー効果が生じるような場合には、式(9)のような過程を考える事が本質的に重要になる。

静磁場に垂直方向に振動磁場 $H_{1j}(\omega_j)$ と $H_{1k}(\omega_k)$ が同時に系に照射された時、たとえば $\omega_j \approx \omega_n$ 、 $\omega_k \approx \omega_e$ のケースを考えると、照射によって促進される遷移は、図4では、準位1-4間と準位2-3間の遷移である。しかし、フェルミ接触項には、 AS^+I^+ などのFlip-flip過程の項が無いので、振動磁場に応答する項としては、準位1-4間の遷移は無視できる。一方で、Flip-flop過程の準位2-3間の遷移は、フェルミ接触項によって定常的に存在するので、振動磁場に応答する遷移として期待できる。そうした遷移に対応する2次の密度行列は $\omega_n - \omega_{n'} \equiv \omega_{nn'}$ 、 $\Gamma_{nn'}$ を緩和定数(詳細は付録Aの式(A.14))、 $n, n' \neq g$ として、

$$\rho_{nn'}^{(2)}(\omega_j + \omega_k) = \frac{1}{(\omega_j + \omega_k - \omega_{nn'} + i\Gamma_{nn'})} \sum_{n''} \left\{ \begin{aligned} & [\mathcal{H}_{int}(\omega_j)]_{nn''} \frac{[\mathcal{H}_{int}(\omega_k)]_{n''n'}}{\hbar(\omega_k - \omega_{n''n'} + i\Gamma_{n''n'})} (\rho_{n'n'}^{(0)} - \rho_{n''n''}^{(0)}) \\ & + [\mathcal{H}_{int}(\omega_k)]_{nn''} \frac{[\mathcal{H}_{int}(\omega_j)]_{n''n'}}{\hbar(\omega_j - \omega_{n''n'} + i\Gamma_{n''n'})} (\rho_{n'n'}^{(0)} - \rho_{n''n''}^{(0)}) \\ & - \frac{[\mathcal{H}_{int}(\omega_k)]_{nn''}}{\hbar(\omega_k - \omega_{nn''} + i\Gamma_{nn''})} (\rho_{n''n''}^{(0)} - \rho_{nn}^{(0)}) [\mathcal{H}_{int}(\omega_j)]_{n''n'} \\ & - \frac{[\mathcal{H}_{int}(\omega_j)]_{nn''}}{\hbar(\omega_j - \omega_{nn''} + i\Gamma_{nn''})} (\rho_{n''n''}^{(0)} - \rho_{nn}^{(0)}) [\mathcal{H}_{int}(\omega_k)]_{n''n'} \end{aligned} \right\}, \quad (10)$$

と与えられる(付録Aの式(A.31)より)。式(10)を考えると $n'' = 1, 4$ の組み合わせがあるが、基底状態を含む過程は重要視されるので、 $n'' = 4$ ($=g$)として、 $n'' = 1$ の場合を無視できるものとする。 $n'' = g$ として式(10)に代入すると、式(11)が導かれる。

$$\begin{aligned}
 & \rho_{nn'}^{(2)}(\omega_j + \omega_k) \\
 &= \frac{1}{(\omega_j + \omega_k - \omega_{nn'} + i \Gamma_{nn'})} \\
 & \cdot \left\{ \begin{aligned}
 & [\mathcal{H}_{int}(\omega_j)]_{ng} \frac{[\mathcal{H}_{int}(\omega_k)]_{gn'}}{\hbar(\omega_k - \omega_{gn'} + i \Gamma_{gn'})} (\rho_{n'n'}^{(0)} - \rho_{gg}^{(0)}) \\
 & + [\mathcal{H}_{int}(\omega_k)]_{ng} \frac{[\mathcal{H}_{int}(\omega_j)]_{gn'}}{\hbar(\omega_j - \omega_{gn'} + i \Gamma_{gn'})} (\rho_{n'n'}^{(0)} - \rho_{gg}^{(0)}) \\
 & - \frac{[\mathcal{H}_{int}(\omega_k)]_{ng}}{\hbar(\omega_k - \omega_{ng} + i \Gamma_{ng})} (\rho_{gg}^{(0)} - \rho_{nn}^{(0)}) [\mathcal{H}_{int}(\omega_j)]_{gn'} \\
 & - \frac{[\mathcal{H}_{int}(\omega_j)]_{ng}}{\hbar(\omega_j - \omega_{ng} + i \Gamma_{ng})} (\rho_{gg}^{(0)} - \rho_{nn}^{(0)}) [\mathcal{H}_{int}(\omega_k)]_{gn'}
 \end{aligned} \right\}. \quad (11)
 \end{aligned}$$

式 (11) の (n, n', g) の可能な組み合わせは、 $(n, n', g) = (2, 3, 4), (3, 2, 4)$ である。この条件で \mathcal{H}_{int} を挿入して、 $\langle I_- \rangle_{24} = 0$ 、 $\langle S_+ \rangle_{43} = 0$ 、 $-\omega_{43} = \omega_{34}$ 、 $-\omega_{42} = \omega_{24}$ などを考慮すれば、以下の密度行列が得られる。

$$\begin{aligned}
 & \rho_{23}^{(2)}(\omega_j + \omega_k) = \frac{1}{(\omega_j + \omega_k - \omega_{23} + i \Gamma_{23})} \\
 & \cdot \left\{ \begin{aligned}
 & [\mathcal{H}_{int}(\omega_j)]_{24} \frac{[\mathcal{H}_{int}(\omega_k)]_{43}}{\hbar(\omega_k - \omega_{43} + i \Gamma_{43})} (\rho_{33}^{(0)} - \rho_{44}^{(0)}) \\
 & - \frac{[\mathcal{H}_{int}(\omega_j)]_{24}}{\hbar(\omega_j - \omega_{24} + i \Gamma_{24})} (\rho_{44}^{(0)} - \rho_{22}^{(0)}) [\mathcal{H}_{int}(\omega_k)]_{43}
 \end{aligned} \right\} \\
 &= \frac{\langle I_+ \rangle_{24} \cdot \langle S_- \rangle_{43}}{(\omega_j + \omega_k - \omega_{23} + i \Gamma_{23})} \\
 & \cdot \left\{ \begin{aligned}
 & \frac{1}{\hbar(\omega_k + \omega_{34} + i \Gamma_{43})} \cdot (\rho_{44}^{(0)} - \rho_{33}^{(0)}) + \frac{1}{\hbar(\omega_j - \omega_{24} + i \Gamma_{24})} \\
 & \cdot (\rho_{44}^{(0)} - \rho_{22}^{(0)})
 \end{aligned} \right\} \\
 & \cdot \frac{\gamma_n \gamma_e \hbar^2}{4} H_{1j} e^{-i\omega_j t} H_{1k} e^{i\omega_k t}. \quad (12)
 \end{aligned}$$

$$\begin{aligned}
\rho_{32}^{(2)}(\omega_j + \omega_k) &= \frac{1}{(\omega_j + \omega_k - \omega_{32} + i\Gamma_{32})} \\
&\cdot \left\{ [\mathcal{H}_{int}(\omega_k)]_{34} \frac{[\mathcal{H}_{int}(\omega_j)]_{42}}{\hbar(\omega_j - \omega_{42} + i\Gamma_{42})} (\rho_{22}^{(0)} - \rho_{44}^{(0)}) \right. \\
&\quad \left. - \frac{[\mathcal{H}_{int}(\omega_k)]_{34}}{\hbar(\omega_k - \omega_{34} + i\Gamma_{34})} (\rho_{44}^{(0)} - \rho_{33}^{(0)}) [\mathcal{H}_{int}(\omega_j)]_{42} \right\} \\
&= \frac{\langle S_+ \rangle_{34} \cdot \langle I_- \rangle_{42}}{(\omega_j + \omega_k - \omega_{32} + i\Gamma_{32})} \\
&\cdot \left\{ \frac{1}{\hbar(\omega_j + \omega_{24} + i\Gamma_{42})} \cdot (\rho_{44}^{(0)} - \rho_{22}^{(0)}) + \frac{1}{\hbar(\omega_k - \omega_{34} + i\Gamma_{34})} \right. \\
&\quad \left. \cdot (\rho_{44}^{(0)} - \rho_{33}^{(0)}) \right\} \\
&\cdot \frac{\gamma_n \gamma_e \hbar^2}{4} H_{1j} e^{i\omega_j t} H_{1k} e^{-i\omega_k t}. \tag{13}
\end{aligned}$$

$(\mu, \nu, \xi) = (\pm, +, -), (\mp, -, +)$ として、式(9)より $H_{1j}^+(\omega_j) H_{1k}^-(\omega_k) = H_{1j} e^{-i\omega_j t} H_{1k} e^{i\omega_k t}$ 、
 $H_{1j}^-(\omega_j) H_{1k}^+(\omega_k) = H_{1j} e^{i\omega_j t} H_{1k} e^{-i\omega_k t}$ に応答する $\chi_{\mu\nu\xi}^{(2)}(\omega_i = \omega_j + \omega_k)$ を求めれば、

$$\begin{aligned}
\chi_{\pm\mp-}^{(2)}(\omega_j + \omega_k) &\equiv \frac{\langle AS^+I^- \rangle_{32} \rho_{23}^{(2)}(\omega_j + \omega_k)}{H_{1j} e^{-i\omega_j t} H_{1k} e^{i\omega_k t}} \\
&= \frac{A \langle S^+I^- \rangle_{32} \cdot \langle I_+ \rangle_{24} \cdot \langle S_- \rangle_{43}}{(\omega_j + \omega_k - \omega_{23} + i\Gamma_{23})} \cdot \frac{\gamma_n \gamma_e \hbar^2}{4} \\
&\cdot \left\{ \frac{1}{\hbar(\omega_k + \omega_{34} + i\Gamma_{43})} \cdot (\rho_{44}^{(0)} - \rho_{33}^{(0)}) \right. \\
&\quad \left. + \frac{1}{\hbar(\omega_j - \omega_{24} + i\Gamma_{24})} \cdot (\rho_{44}^{(0)} - \rho_{22}^{(0)}) \right\}, \tag{14}
\end{aligned}$$

$$\begin{aligned}
\chi_{\mp\pm+}^{(2)}(\omega_j + \omega_k) &\equiv \frac{\langle AS^-I^+ \rangle_{23} \rho_{32}^{(2)}(\omega_j + \omega_k)}{H_{1j} e^{i\omega_j t} H_{1k} e^{-i\omega_k t}} \\
&= \frac{A \langle S^-I^+ \rangle_{23} \cdot \langle S_+ \rangle_{34} \cdot \langle I_- \rangle_{42}}{(\omega_j + \omega_k - \omega_{32} + i\Gamma_{32})} \cdot \frac{\gamma_n \gamma_e \hbar^2}{4} \\
&\cdot \left\{ \frac{1}{\hbar(\omega_j + \omega_{24} + i\Gamma_{42})} \cdot (\rho_{44}^{(0)} - \rho_{22}^{(0)}) + \frac{1}{\hbar(\omega_k - \omega_{34} + i\Gamma_{34})} \right. \\
&\quad \left. \cdot (\rho_{44}^{(0)} - \rho_{33}^{(0)}) \right\}, \tag{15}
\end{aligned}$$

となり、非線形磁化の動的帯磁率が得られる。

文献(1)に倣って、**図5**にファインマン図でこれらの過程を表す。**図5 (a, b)**は、基底状態 $|4\rangle\langle 4|$ から始まり、式(12)で表される遷移過程の第一項と第二項を表し、**図5 (c, d)**は、式(13)で表される遷移過程の第一項と第二項を表す。下から上に時間発展を考え、矢印の向きは光子の吸収と放出を区別する。二つの遷移を経て、スピン系が ω_{23} あるいは ω_{32} の周波数の光子を吸収する過程が描かれている。

3.2 非線形ゆらぎの安定性

以上、非線形動的帯磁率を2次のオーダーで導出し、オーバーハウザー効果に関連する主要な項を示した。この式(14)と式(15)で表される揺らぎに対して ω_{24} と ω_{34} の周波数の照射があるときのスピン系の振る舞いを考える。実験では、周波数の符号は区別しないので、関心のある極値周辺の振舞いのみ着目すれば、定数を除いて、

$$\chi_{\pm+-}^{(2)}(\omega_{24} + \omega_{43}) \propto \frac{1}{\Gamma_{23}} \cdot \left\{ \frac{1}{\Gamma_{43}} \cdot (\rho_{44}^{(0)} - \rho_{33}^{(0)}) + \frac{1}{\Gamma_{24}} \cdot (\rho_{44}^{(0)} - \rho_{22}^{(0)}) \right\}, \quad (16)$$

$$\chi_{\mp-+}^{(2)}(\omega_{34} + \omega_{42}) \propto \frac{1}{\Gamma_{32}} \cdot \left\{ \frac{1}{\Gamma_{42}} \cdot (\rho_{44}^{(0)} - \rho_{22}^{(0)}) + \frac{1}{\Gamma_{34}} \cdot (\rho_{44}^{(0)} - \rho_{33}^{(0)}) \right\}, \quad (17)$$

と、非線形揺らぎは減衰定数と密度行列の積で表される。例えば式(17)においては、照射出力が弱く、電子スピン緩和が核スピン緩和に比べて2~3桁速い熱平衡近傍では、電子スピンと核スピンの相関は短く、 Γ_{32} は Γ_{34} と同じオーダーであり、 Γ_{42} に比べれば一般的にかなり大きい。そうした状況では、熱平衡状態の電子スピン磁化に相当する $(\rho_{44}^{(0)} - \rho_{33}^{(0)})$ の分母にかかる Γ_{34} の影響と合わせて、この非線形動的帯磁率は小さいことが予想できる。非線形揺らぎは発達する事が無く、無視してよいであろう。

しかし、電子スピン系が飽和に至るような強度の外場を ω_{34} の周波数で照射すれば、電子スピン緩和時間が長くなり、その逆数の Γ_{34} は小さくなる。そして Γ_{34} が Γ_{42} 程度になる状況では、式(16)と式(17)は、以下の式に近似できる。

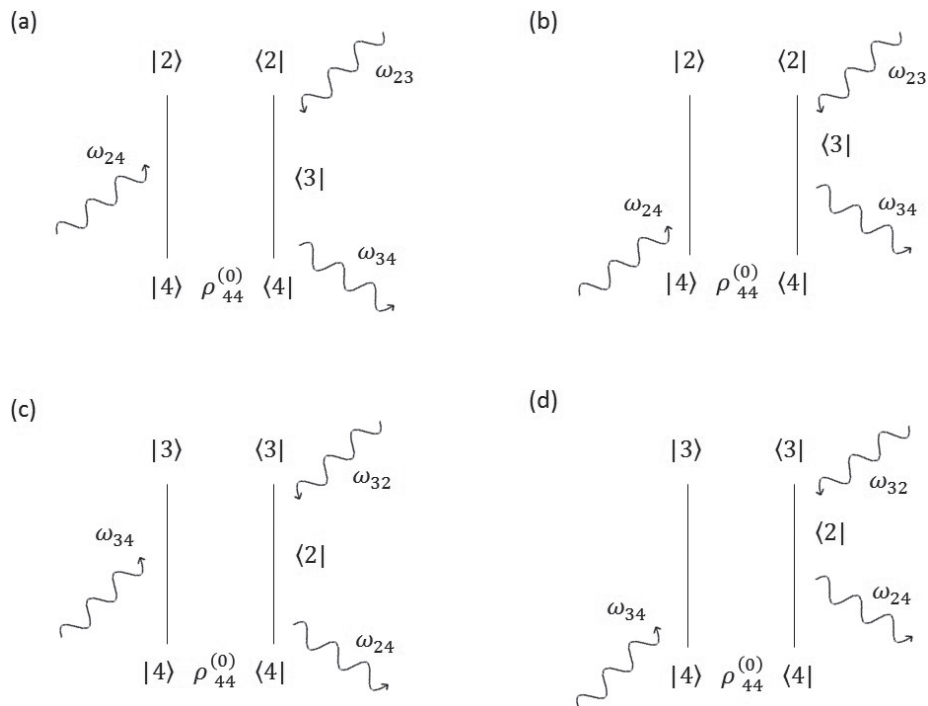


図5 式(12)、式(13)で表される密度行列が示す遷移過程。基底状態 $|4\rangle\langle 4|$ から始まって、下から上方向に、遷移の時系列を並べる。(a)、(b)はそれぞれ式(12)の右辺第一項、第二項の遷移に対応し、(c)、(d)はそれぞれ式(13)の右辺第一項、第二項の遷移に対応する。

$$\chi_{\pm+-}^{(2)}(\omega_{24} + \omega_{43}) \propto \frac{1}{\Gamma_{23}} \cdot \left\{ \frac{1}{\Gamma_{43}} \cdot (\rho_{44}^{(0)} - \rho_{33}^{(0)}) \right\}, \quad (18)$$

$$\chi_{\mp-+}^{(2)}(\omega_{34} + \omega_{42}) \propto \frac{1}{\Gamma_{32}} \cdot \left\{ \frac{1}{\Gamma_{34}} \cdot (\rho_{44}^{(0)} - \rho_{33}^{(0)}) \right\}. \quad (19)$$

例えば式(19)は、 Γ_{34} と Γ_{32} が同程度であれば、 $\Gamma_{34}, \Gamma_{32} \approx \Gamma \sim 0$ の時 Γ^{-2} のオーダーで、平衡状態の電子スピンの磁化($\rho_{44}^{(0)} - \rho_{33}^{(0)}$)が、2次の非線形ゆらぎに大きく影響してくることを示している。すなわち、電子スピン緩和時間が長くなれば、準位2-3間の非線形ゆらぎは著しく増大する。式(18)も同様に議論できる。

一方で、どれだけ電子スピン系の緩和時間が長くなっても、核スピン緩和時間を上回れば、 Γ_{42} や Γ_{24} が Γ_{32}, Γ_{23} の下限を決めてしまう。この核スピン緩和の効果は、一般的に漏洩パラメーターとして評価され、オーバーハウザー効果の理論的な限界値を定める。

4. 終わりに

以上、密度行列の方法によって、オーバーハウザー効果が出現する系の非線形動的帯磁率を検討し、照射するESR周波数のRF強度、電子スピンの飽和状態によっては、電子スピンの磁化を反映した2次の非線形動的帯磁率が大きく増大し、他の遷移を隷属させるモードに成長し得る事を確認した。こうしたゆらぎの記述は、Abragamの教科書などにおいて定性的には述べられていた^[21]が、本稿においては、非線形動的帯磁率と絡めて、振る舞いを議論した。

現実の実験系では、この非線形応答と、飽和する線形応答、また、核スピン緩和などの競合で、非線形モードが十分に支配的にならない事も考えられる。また、たとえば、温度が高くなれば、基底状態を含んだ遷移だけではなく、励起状態間の多様な遷移が発達して、非線形モードの発達を抑制するかもしれない。非線形性が支配的になる中で、モードの競合を定量的に判断するのは、それ自体が困難な作業であるので、今回の議論の範囲外とした。

本研究は、十数年にわたる福井大学遠赤外領域開発研究センターのスタッフの多大なるご支援の下、多くの研究者の方々と交流させて頂く中で、発展させる事が出来ました。ここに感謝いたします。

付録 A. スピン系の非線形応答の定式化

A. 1 密度行列の方法

文献 [1] に倣い、密度行列演算子を

$$\rho = \overline{|\psi\rangle\langle\psi|} \quad (\text{A.1})$$

と置き、物理量 M のアンサンブル平均を

$$\langle M \rangle = \overline{\langle\psi|M|\psi\rangle} = \text{Tr}(\rho M) \quad (\text{A.2})$$

とする。固有状態 $|n\rangle$ を基底ベクトルとして、線形和 $|\Psi\rangle = \sum_n a_n |n\rangle$ で状態関数が与えられていれば、 $\rho_{nn} \equiv \langle n|\rho|n\rangle = \overline{|a_n|^2}$ は、状態 $|n\rangle$ の占有数である。 $n \neq n'$ の条件で、非対角項の $\rho_{nn'} \equiv \langle n|\rho|n'\rangle = \overline{a_n a_n^*}$ は、状態 $|n\rangle$ と $|n'\rangle$ 間の混合状態があるときにノンゼロである。

ハミルトニアン \mathcal{H} の下での ρ の時間発展を、以下の Liouville の式で示す。

$$\frac{\partial \rho}{\partial t} = \frac{1}{i\hbar} [\mathcal{H}, \rho]. \quad (\text{A.3})$$

\mathcal{H} としては、 $S=1/2$ 、 $I=1/2$ からなる、磁場下で NMR 周波数、ESR 周波数の電磁波を照射された電子スピン・核スピン結合系を考える。ハミルトニアン \mathcal{H} を式 (A.4) に示すように、ゼーマン項 (\mathcal{H}_Z)、静磁場と垂直な成分の振動磁場に基づく摂動項 (\mathcal{H}_{int})、超微細相互作用による摂動項 (\mathcal{H}_A 、双極子相互作用の影響は考えない)、周囲の熱浴によるランダムな摂動項 (\mathcal{H}_{random}) の和で表す。

$$\mathcal{H} = \mathcal{H}_Z + \mathcal{H}_{int} + \mathcal{H}_A + \mathcal{H}_{random}, \quad (\text{A.4})$$

ただし、

$$\mathcal{H}_Z = \hbar\gamma_e H_0 S_z - \hbar\gamma_n H_0 I_z, \quad (\text{A.5})$$

$$\begin{aligned} \mathcal{H}_{int} &= \mathcal{H}_{int}(\omega_j) + \mathcal{H}_{int}(\omega_k) \\ &= \frac{\gamma_e \hbar}{2} \cdot \{S_+ H_{1k} e^{-i\omega_k t} + S_- H_{1k} e^{i\omega_k t}\} - \frac{\gamma_n \hbar}{2} \cdot \{I_+ H_{1j} e^{-i\omega_j t} + I_- H_{1j} e^{i\omega_j t}\}, \end{aligned} \quad (\text{A.6})$$

$$\mathcal{H}_A = \mathcal{H}_A^z + \mathcal{H}_A^\pm = AS^z I^z + A(S^+ I^- + S^- I^+)/2, \quad (\text{A.7})$$

とする。 $\rho(t)$ の時間発展を考え、式 (A.3) に式 (A.4) を適用する際には、格子 (熱浴) へのエネルギー緩和を分けて扱い、

$$\frac{\partial \rho}{\partial t} = \frac{1}{i\hbar} [\mathcal{H}_Z + \mathcal{H}_{int} + \mathcal{H}_A, \rho] + \left(\frac{\partial \rho}{\partial t}\right)_{relax}, \quad (\text{A.8})$$

$$\left(\frac{\partial \rho}{\partial t}\right)_{relax} = \frac{1}{i\hbar} [\mathcal{H}_{random}, \rho], \quad (\text{A.9})$$

と置く。 $(\partial \rho / \partial t)_{relax}$ は、熱浴との相互作用で誘引される遷移による占有数の変化を考える。 $W_{n \rightarrow n'}$ を状態 $|n\rangle$ から状態 $|n'\rangle$ への熱的な遷移とすると、状態 $|n\rangle$ の占有数の時間変化は、以下のマスター方程式で表される。

$$\left(\frac{\partial \rho_{nn}}{\partial t}\right)_{relax} = \sum_{n'} [W_{n' \rightarrow n} \rho_{nn'} - W_{n \rightarrow n'} \rho_{nn}]. \quad (\text{A.10})$$

$\rho^{(0)}$ を熱平衡状態における密度行列演算子とすれば、

$$\frac{\partial \rho_{nn}^{(0)}}{\partial t} = \sum_{n'} [W_{n' \rightarrow n} \rho_{nn'}^{(0)} - W_{n \rightarrow n'} \rho_{nn}^{(0)}] = 0, \quad (\text{A.11})$$

であり、式 (A.10) と式 (A.11) の差より

$$\frac{\partial [(\rho_{nn})_{relax} - \rho_{nn}^{(0)}]}{\partial t} = \sum_{n'} [W_{n' \rightarrow n} (\rho_{nn'} - \rho_{nn'}^{(0)}) - W_{n \rightarrow n'} (\rho_{nn} - \rho_{nn}^{(0)})]. \quad (\text{A.12})$$

式 (A.12) で定まる占有数の時間変化は、多くの場合、縦緩和時間 (T_1) を用いて以下の式で近似される。

$$\frac{\partial [(\rho_{nn})_{relax} - \rho_{nn}^{(0)}]}{\partial t} = \frac{\partial (\rho_{nn} - \rho_{nn}^{(0)})_{relax}}{\partial t} = -(T_1)_{nn}^{-1} (\rho_{nn} - \rho_{nn}^{(0)}). \quad (\text{A.13})$$

非対角項の緩和は複雑であるが、メカニズムによらず、指数関数的にゼロに近づくと仮定する。

$$\left(\frac{\partial \rho_{nn'}}{\partial t}\right)_{relax} = -\Gamma_{nn'} \rho_{nn'}, \quad \Gamma_{nn'} = \Gamma_{n'n} = (T_2)_{nn'}^{-1}. \quad (\text{A.14})$$

\mathcal{H}_Z , \mathcal{H}_A , \mathcal{H}_{int} , $(\partial \rho / \partial t)_{relax}$ などが分かれば、上式を用いて、Liouville 方程式から物理量 M の運動を考える事が出来るが、“定常状態”のみを扱う事にする。

A.2 摂動展開の方法

非線形動的帯磁率を導出するために、摂動展開の方法を用いる。密度行列 $\rho(t)$ を、電磁場との相互作用の回数に従って、

$$\rho = \rho^{(0)} + \rho^{(1)} + \rho^{(2)} + \dots, \quad (\text{A.15})$$

$$\langle \mathbf{M} \rangle = \langle \mathbf{M}^{(0)} \rangle + \langle \mathbf{M}^{(1)} \rangle + \langle \mathbf{M}^{(2)} \rangle + \dots, \quad (\text{A.16})$$

$$\langle \mathbf{M}^{(\alpha)} \rangle = \text{Tr} \langle \rho^{(\alpha)} \mathbf{M} \rangle, \quad (\text{A.17})$$

と展開する。例として、熱平衡状態における密度行列演算子である零次の項 $\rho^{(0)}$ を考えると、振動磁場、超微細相互作用も考慮しない静磁場の下で、

$$\langle M_z \rangle \equiv \hbar \gamma_e \langle S_z \rangle - \hbar \gamma_n \langle I_z \rangle = \text{Tr} (\hbar \gamma_e S_z \rho_e^{(0)}) - \text{Tr} (\hbar \gamma_n I_z \rho_n^{(0)}) \neq 0, \quad (\text{A.18})$$

$$\langle M_x \rangle = \langle M_y \rangle = 0. \quad (\text{A.19})$$

次に ρ と振動磁場の相互作用の一次の項 $\rho^{(1)}$ を考える。例として、非摂動項が \mathcal{H}_Z 、式 (A.6) で示され

た振動磁場の項 \mathcal{H}_{int} が摂動項の場合を考える。式 (A.3) の Liouville 方程式に $\rho^{(0)}$ と $\rho^{(1)}$ 、 $\mathcal{H}_Z + \mathcal{H}_{int}$ まで入れて、

$$\frac{\partial (\rho^{(0)} + \rho^{(1)})}{\partial t} = \frac{1}{i\hbar} [(\mathcal{H}_Z + \mathcal{H}_{int}, \rho^{(0)} + \rho^{(1)})] + \left(\frac{\partial (\rho^{(0)} + \rho^{(1)})}{\partial t} \right)_{relax}. \quad (\text{A.20})$$

\mathcal{H}_{int} に関して0次と2次の成分を無視して、同じ1次の次数の項のみを集めれば、

$$\frac{\partial \rho^{(1)}}{\partial t} = \frac{1}{i\hbar} [(\mathcal{H}_Z, \rho^{(1)}) + (\mathcal{H}_{int}, \rho^{(0)})] + \left(\frac{\partial \rho^{(1)}}{\partial t} \right)_{relax}. \quad (\text{A.21})$$

密度行列演算子がフーリエ級数に展開できると考え、

$$\rho^{(\alpha)} = \sum_j \rho^{(\alpha)}(\omega_j), \quad \partial \rho^{(\alpha)}(\omega_j) / \partial t = -i\omega_j \rho^{(\alpha)}(\omega_j). \quad (\text{A.22})$$

非摂動項 \mathcal{H}_Z による固有エネルギーを E_n 、状態間エネルギーを $\hbar\omega_{nn'} = E_n - E_{n'}$ 、演算子の行列表現を $A_{nn'} \equiv \langle n | A | n' \rangle$ とすれば、式 (A.21) を展開して、 $\rho^{(1)}$ と $\rho^{(0)}$ の関係式を得る。

$$\begin{aligned} -i\omega_j \rho_{nn'}^{(1)}(\omega_j) &= \frac{1}{i\hbar} (E_n \rho_{nn'}^{(1)}(\omega_j) - \rho_{nn'}^{(1)}(\omega_j) E_{n'}) + \frac{1}{i\hbar} [\mathcal{H}_{int}(\omega_j)]_{nn'} (\rho_{n'n'}^{(0)} - \rho_{nn}^{(0)}) \\ &\quad - \Gamma_{nn'} \rho_{nn'}^{(1)}(\omega_j), \end{aligned} \quad (\text{A.23})$$

$$\hbar(\omega_j - \omega_{nn'} + i\Gamma_{nn'}) \rho_{nn'}^{(1)}(\omega_j) = [\mathcal{H}_{int}(\omega_j)]_{nn'} (\rho_{n'n'}^{(0)} - \rho_{nn}^{(0)}), \quad (\text{A.24})$$

$$\rho_{nn'}^{(1)}(\omega_j) = \frac{[\mathcal{H}_{int}(\omega_j)]_{nn'}}{\hbar(\omega_j - \omega_{nn'} + i\Gamma_{nn'})} (\rho_{n'n'}^{(0)} - \rho_{nn}^{(0)}). \quad (\text{A.25})$$

この式は、振動磁場に対する磁化の線形応答項を与える。

A.3 2次の非線形応答

以上の例を元に、摂動展開の方法における、 ω_j と ω_k の二次の摂動に対する非線形応答の密度行列 $\rho_{nn'}^{(2)}(\omega_j + \omega_k)$ を検討する。線形応答の例では、 \mathcal{H}_A の項は \mathcal{H}_A^Z の小さな寄与しかないので考慮しなかったが、非線形応答まで検討すれば、 \mathcal{H}_A の項は核心となるので、式 (A.7) の様に、超微細相互作用 \mathcal{H}_A を \mathcal{H}_A^Z 項と \mathcal{H}_A^\pm 項に分けて、 \mathcal{H}_A^Z は \mathcal{H}_Z と共に非摂動項として、 \mathcal{H}_A^\pm は準位間遷移に相当するので、摂動項として、 $\mathcal{H}_{int}(\omega_j)$ と同様に扱う事にする。

振動磁場の項による影響を二次の非線形応答の範囲まで拡張すれば、密度行列演算子の時間発展方程式は以下の式で表すことが出来る。

$$\begin{aligned} & \frac{\partial(\rho^{(0)} + \rho^{(1)} + \rho^{(2)})}{\partial t} \\ &= \frac{1}{i\hbar} \cdot [\mathcal{H}_Z + \mathcal{H}_A^Z + \mathcal{H}_A^\pm + \mathcal{H}_{int}(\omega_j) + \mathcal{H}_{int}(\omega_k), \rho^{(0)} + \rho^{(1)} + \rho^{(2)}] \\ &+ \left(\frac{\partial(\rho^{(0)} + \rho^{(1)} + \rho^{(2)})}{\partial t} \right)_{relax}. \quad (\text{A.26}) \end{aligned}$$

式 (A.26) の右辺を展開すると、 \mathcal{H}_{int} に関して様々な次数の項が生じる。摂動という観点からすれば、たとえば、 \mathcal{H}_A^\pm 項と $\rho^{(0)}$ の積は2次であるが、 \mathcal{H}_{int} に関して言えば0次である。 \mathcal{H}_{int} に関して0次と1次、そして3次の項を無視して2次の成分のみに着目して、摂動の次数を揃えれば、式 (A.6)、式 (A.7)、式 (A.25) により式 (A.27) を得る。

$$\frac{\partial \rho^{(2)}}{\partial t} = \frac{1}{i\hbar} \left[(\mathcal{H}_Z + \mathcal{H}_A^Z, \rho^{(2)}) + (\mathcal{H}_{int}(\omega_j) + \mathcal{H}_{int}(\omega_k), \rho^{(1)}) \right] + \left(\frac{\partial \rho^{(2)}}{\partial t} \right)_{relax}. \quad (\text{A.27})$$

式 (A.22) で左辺を展開し $\omega = \omega_j + \omega_k$ とすれば、 $\rho^{(2)}$ については $\omega_i = \omega_j + \omega_k$ 、 $\rho^{(1)}$ については ω_j と ω_k があることを考慮して式 (A.28) を得る。

$$\begin{aligned} & -i(\omega_j + \omega_k) \rho_{nn'}^{(2)}(\omega_j + \omega_k) \\ &= \frac{1}{i\hbar} (E_n \rho_{nn'}^{(2)}(\omega_j) - \rho_{nn'}^{(2)}(\omega_j) E_{n'}) - \Gamma_{nn'} \rho_{nn'}^{(2)}(\omega_j) \\ &+ \frac{1}{i\hbar} \sum_{n''} \left\{ [\mathcal{H}_{int}(\omega_j)]_{nn''} \rho_{n''n'}^{(1)}(\omega_k) + [\mathcal{H}_{int}(\omega_k)]_{nn''} \rho_{n''n'}^{(1)}(\omega_j) \right. \\ &\left. - \rho_{nn''}^{(1)}(\omega_k) [\mathcal{H}_{int}(\omega_j)]_{n''n'} - \rho_{nn''}^{(1)}(\omega_j) [\mathcal{H}_{int}(\omega_k)]_{n''n'} \right\}. \quad (\text{A.28}) \end{aligned}$$

$\rho_{nn'}^{(2)}(\omega_j + \omega_k)$ の項を左辺にまとめ、両辺を $(\omega_j + \omega_k - \omega_{nn'} + i\Gamma_{nn'})$ で割れば、 $\rho^{(2)}$ と $\rho^{(1)}$ の関係式 (A.29) を得る。

$$\begin{aligned} & \rho_{nn'}^{(2)}(\omega_j + \omega_k) \\ &= \frac{1}{(\omega_j + \omega_k - \omega_{nn'} + i\Gamma_{nn'})} \\ &\cdot \sum_{n''} \left\{ [\mathcal{H}_{int}(\omega_j)]_{nn''} \rho_{n''n'}^{(1)}(\omega_k) + [\mathcal{H}_{int}(\omega_k)]_{nn''} \rho_{n''n'}^{(1)}(\omega_j) \right. \\ &\left. - \rho_{nn''}^{(1)}(\omega_k) [\mathcal{H}_{int}(\omega_j)]_{n''n'} - \rho_{nn''}^{(1)}(\omega_j) [\mathcal{H}_{int}(\omega_k)]_{n''n'} \right\}. \quad (\text{A.29}) \end{aligned}$$

n 、 n' 、 n'' の関係を整理するために、基底状態を g として、これを含む項 ($\rho_{ng}^{(2)}$ 、 $\rho_{gn}^{(2)}$) と、含まない項 ($\rho_{nn'}^{(2)}$ 、 $n, n' \neq g$) とに分けて、

$$\begin{aligned}
 \langle M_i^{(2)}(\omega_i = \omega_j + \omega_k) \rangle &= \text{Tr} \langle M_i \rho^{(2)}(\omega_i = \omega_j + \omega_k) \rangle \\
 &= \sum_{n \neq g} \left\{ \langle M_i \rangle_{gn} \rho_{ng}^{(2)}(\omega_i = \omega_j + \omega_k) + \langle M_i \rangle_{ng} \rho_{gn}^{(2)}(\omega_i = \omega_j + \omega_k) \right\} \\
 &+ \sum_{n', n' \neq g} \langle M_i \rangle_{n'n} \rho_{nn'}^{(2)}(\omega_i = \omega_j + \omega_k), \quad (\text{A.30})
 \end{aligned}$$

とおく。 $\rho^{(2)}(\omega_i = \omega_j + \omega_k)$ の各項を展開して、式 (A.30) を評価すれば長くなるが、式 (A.29) に式 (A.25) を適用すれば、以下の式を得る。

$$\begin{aligned}
 \rho_{nn'}^{(2)}(\omega_j + \omega_k) &= \frac{1}{(\omega_j + \omega_k - \omega_{nn'} + i \Gamma_{nn'})} \\
 &\cdot \sum_{n''} \left\{ [\mathcal{H}_{int}(\omega_j)]_{nn''} \rho_{n''n'}^{(1)}(\omega_k) + [\mathcal{H}_{int}(\omega_k)]_{nn''} \rho_{n''n'}^{(1)}(\omega_j) \right. \\
 &\quad \left. - \rho_{nn''}^{(1)}(\omega_k) [\mathcal{H}_{int}(\omega_j)]_{n''n'} - \rho_{nn''}^{(1)}(\omega_j) [\mathcal{H}_{int}(\omega_k)]_{n''n'} \right\} \\
 &= \frac{1}{(\omega_j + \omega_k - \omega_{nn'} + i \Gamma_{nn'})} \\
 &\cdot \sum_{n''} \left\{ \begin{aligned} &[\mathcal{H}_{int}(\omega_j)]_{nn''} \frac{[\mathcal{H}_{int}(\omega_k)]_{n''n'}}{\hbar(\omega_k - \omega_{n''n'} + i \Gamma_{n''n'})} (\rho_{n'n'}^{(0)} - \rho_{n''n''}^{(0)}) \\ &+ [\mathcal{H}_{int}(\omega_k)]_{nn''} \frac{[\mathcal{H}_{int}(\omega_j)]_{n''n'}}{\hbar(\omega_j - \omega_{n''n'} + i \Gamma_{n''n'})} (\rho_{n'n'}^{(0)} - \rho_{n''n''}^{(0)}) \\ &- \frac{[\mathcal{H}_{int}(\omega_k)]_{nn''}}{\hbar(\omega_k - \omega_{nn''} + i \Gamma_{nn''})} (\rho_{n''n''}^{(0)} - \rho_{nn}^{(0)}) [\mathcal{H}_{int}(\omega_j)]_{n''n'} \\ &- \frac{[\mathcal{H}_{int}(\omega_j)]_{nn''}}{\hbar(\omega_j - \omega_{nn''} + i \Gamma_{nn''})} (\rho_{n''n''}^{(0)} - \rho_{nn}^{(0)}) [\mathcal{H}_{int}(\omega_k)]_{n''n'} \end{aligned} \right\}. \quad (\text{A.31})
 \end{aligned}$$

$\rho_{gn}^{(2)}(\omega_j + \omega_k)$ 、 $\rho_{ng}^{(2)}(\omega_j + \omega_k)$ についても同様に求められる。

引用文献

- [1] Shen, Y. R., (1984) *The Principles of Nonlinear Optics*. John Wiley & Sons, New York.

参考文献

- [2] Becerra, L. R., Gerfen, G.J., Bellew, B.F., Bryant, J.A., Hall, D. A., Inati, S. J., Weber, R.T., Un, S., Prisner, T. F., Mcdermott, A.E., Fishbein, K. W., Kreisler, K.E., Temkin, R. J., Singel, D. J., and Griffin, R.G., (1995) A Spectrometer for Dynamic Nuclear Polarization and Electron Paramagnetic Resonance at High Frequencies. *J. Magn. Reson. Series A*, **117**(1), 28-40.
- [3] Bajaj, V. S., Hornstein, M. K., Kreisler, K. E., Sirigiri, J. R., Woskov, P. P., Mak-Jurkauskas, M. L., Herzfeld, J., Temkin, R. J., and Griffin, R. G., (2007) 250 GHz CW Gyrotron Oscillator for Dynamic Nuclear Polarization in Biological Solid State NMR. *J. Magn. Reson.*, **189**(2), 251-279.
- [4] Matsuki, Y., Takahashi, H., Ueda, K., Idehara, T., Ogawa, I., Toda, M., Akutsu, H., and Fujiwara, T., (2010) Dynamic nuclear polarization experiments at 14.1 T for solid-state NMR. *Phys. Chem. Chem. Phys.*, **12**, 5799-5803.
- [5] Matsuki, Y., Ueda, K., Idehara, T., Ikeda, R., Ogawa, I., Nakamura, S., Toda, M., Anai, T., and Fujiwara, T., (2012) Helium-cooling and -spinning dynamic nuclear polarization for sensitivity-enhanced solid-state NMR at 14 T and 30 K. *J. Magn. Reson.*, **225**, 1-9.
- [6] Glandsdorff, P., and Prigogine, I., (1971) *Thermodynamic Theory of Structure, Stability and Fluctua-*

- tions. Wiley-Interscience, London.
- [7] Haken, H., (1983) Synergetics: An introduction: Nonequilibrium Phase Transitions and Self-Organization in Physics, Chemistry, and Biology. 3rd ed., New York, Springer-Verlag.
- [8] Slichter, C.P., (1989) Principles of Magnetic Resonance. 3rd ed., Springer-Verlag, p. 249.
- [9] 蔵本由紀 (2007) 非線形科学. 集英社新書, p. 35, 2 回目の引用については p. 24.
- [10] H. ハーケン (1980) 協同現象の数理—物理、生物、化学的系における自律形成. 東海大学出版会, p. 222.
- [11] Suhl, N., (1957) Proposal for a Ferromagnetic Amplifier in the Microwave Range. *Phys. Rev.* **106**, 384-385.
- [12] Mino, M., and Yamazaki, H., (1986) Characterization of Chaotic States of Parallel-Pumped Magnons in Yttrium Ion Garnet. *J. Phys. Soc. Jpn.* **55**, 4168-4171.
- [13] 山崎比登志 (1990) 非線形磁気共鳴. 数理科学, **321**, 49-55.
- [14] Mino, M., Mitsudo, S., and Yamazaki, H., (1990) Transition to Chaotic State in Spin-Wave Turbulence. *J. Magn. Magn. Mater.* **90-91**, 781-782.
- [15] Bloembergen, N., (1956) Proposal for a New Type Solid State Maser. *Phys. Rev.* **104**, 324-327.
- [16] Bloembergen, N., (1994) Retrospective Comments on Magnetic Resonance and Relaxation. *Concepts in Magnetic Resonance*, **6**(3), 185-192.
- [17] Toda, M., Goto, T., Chiba, M., Adachi, K., and Suzuki, N., (1999) Softening Effect of Magnetic Excitation on Nuclear Spin-Lattice Relaxation of ^{133}Cs in Singlet-Ground-State Magnet CsFeCl_3 . *J. Phys. Soc. Jpn.* **68**, No. 3, 2210-2213.
- [18] Toda, M., Goto, T., Chiba, M., and Suzuki, N., (2002) Study of Magnetic Excitation in Singlet-Ground-State Magnets CsFeCl_3 and RbFeCl_3 by Nuclear Magnetic Relaxation. *J. Phys. Soc. Jpn.* **71**, No. 3, 930-942.
- [19] Fujii, Y., Goto, T., Oyamada, A., Okuno, T., and Awaga, K., (2000) Nuclear Magnetic Relaxation of ^1H in the Organic Radical Salts $m\text{-MPYNN}^+ \cdot \text{ClO}_4^-$ and $m\text{-MPYNN}^+ \cdot \text{BF}_4^-$. *J. Phys. Soc. Jpn.* **69**, No. 5, 1294-1297.
- [20] Fujii, Y., Hashimoto, H., Mori, A., Tanaka, A., Chiba, M., Hosokoshi, Y., Inoue, K., Yamamoto, Y., and Hori, H., (2005) Nuclear Magnetic Relaxation of Proton in Organic Radical Antiferromagnet BI-PNNBNO around Critical Field Region. *Progress of Theoretical Physics Supplement*, **159**, 118-122.
- [21] A. アブラガム (1966) 核の磁性 (下), 吉岡書店, p. 418-420.



戸田 充 (とだ・みつる)

1995年、京都大学理学部卒業。2000年、京都大学博士(人間・環境学)。京都大学原子炉実験所、高エネルギー加速器研究機構・物質材料科学研究所、福井大学遠赤外領域開発研究センターの研究員を経て2007年、日本電子株式会社入社。現在に至る。



藤井 裕 (ふじい・ゆたか)

1995年、京都大学理学部卒業。2001年、京都大学博士(人間・環境学)。京都大学文部技官、福井大学工学部助手を経て、2006年、福井大学遠赤外領域開発研究センター助教授。2007年より同准教授。現在に至る。NMRおよびESR装置開発、磁気共鳴技術を用いた量子スピン系等の磁性の研究に従事。

Electro-Mechano-Optical (EMO) NMRの 研究開発

京都大学大学院理学研究科

武田 和行

takezo@kuchem.kyoto-u.ac.jp

背景

光学（オプティクス）と力学（メカニクス）が融合した分野であるオプトメカニクスでは、光-機械ハイブリッド実験系の量子的振る舞いの研究が行われています。さらに、オプトメカニクス系に電気（エレクトロニクス）も融合して、電気-機械-光ハイブリッド系を用いて電気信号を光に変換する技術も開発されました^[1]。電気信号の検出に比べて、光の測定は非常に低雑音で行うことができるため、電気信号を扱う様々な分野において計測の感度を劇的に向上する可能性が示されました。この研究報告に大変感銘を受け、いつかこれをNMRに適用しよう、と決めたのがこの研究の始まりです。

原理

オプトメカニクスの研究のために(!) 機械振動のQ値が高い窒化ケイ素の薄膜振動子が市販されています。電気信号の光変換は、薄膜振動子に金属層を作成して、キャパシタの電極かつ光共振器の鏡として用いるのがポイントです。キャパシタ電極間に電圧が生じると、各電極に異符号の電荷が生じ、電極間にクーロン引力が生じます。もし電極がリジッドなら何もおきないところが薄膜では、クーロン力により太鼓の膜の如く変位します。すると、電極間の距離が変化するためにキャパシタの容量が変化します。こうして、「電気」と「機械」に相互作用が発生します。すなわち、電気

信号は薄膜の変位に転写することができます。さらにミラーとしても機能する薄膜の変位は光共振器の長さをも変化させます。光共振器にレーザー光を照射すると、出てくる光も電気信号を転写する形で変調を受けます。つまり、「電気」→「機械」→「光」という順番で信号が変換されます。この原理をNMRの信号検出に応用したのがElectro-Mechano-Optical (EMO) NMRです(図1)^[2]。

EMO NMRのアイデア自体が面白いのはさておき、EMO NMRに何か重要なことはあるでしょうか？ 主に二点あります。まず第一に、信号の伝播に伴う雑音の混入のメカニズムが通常のNMRとは異なる点です。通常、ラジオ周波数のNMR信号は低雑音増幅器を用いて増幅してから受信機に送られます。この増幅の過程では多かれ少なかれ必ず雑音が混入します。一方EMO NMRでは信号が2つの段階を経て光に変換されます。すなわち、「電気」→「機械」→「光」です。ここでは雑音の混入源となるのは薄膜の熱振動で、これも光信号に転写されることとなります。ただし熱振動は「機械」→「光」の1段階のみを経て光信号に乗ってきます。したがって、「電気」→「機械」の変換効率を高くすることができれば、最終的に光検出される信号において、薄膜の熱振動の影響は相対的に小さくなります。われわれは、(少々難しいが) 現実的に構築可能なEMO NMRの実験セットアップで、通常のNMRの感度を凌駕する測定を行うことが可能であると試算しています。

そしてもうひとつ重要なのは、レーザー光が冷却に利用可能な点にあります。レーザーで加熱できるのはよく知られているかもしれませんが、オプトメカニクスを駆使すると、なんと逆に光の放射圧を利用してレーザーで冷却ができるのです！ そのカラクリは光共振器の長さを変えて、赤色側に離調(detuning)した上でレーザーを照射することにあります。こうすると、熱振動でたまたま

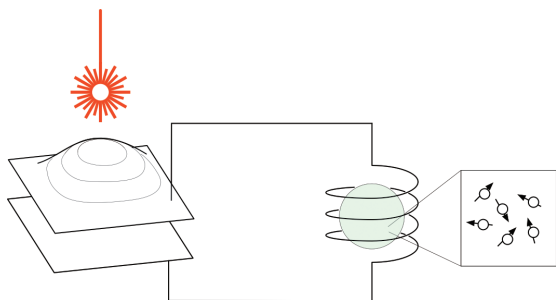


図1 EMO NMRの概念図

薄膜が(照射方向からみて)遠ざかる方向に運動しているときに、光共振器が共振点に近づくために共振器内に存在する光子の数が増えます。その結果、薄膜が反跳で戻ってくるときに光子から受け取る逆向きの運動量が増加して熱振動が減衰します。逆に、熱振動でたまたま薄膜が近づくときには、光共振器が共振点から遠ざかり光子数が減少して、反跳の際に薄膜が光子から受け取る運動量は減少します。こうして薄膜の熱振動のエネルギーは吸い取られ、薄膜が冷えていきます。このレーザー冷却の効果を薄膜だけではなく、さらに電気回路にまで伝えられる可能性も示唆されています^[3]。われわれは、将来クライオプローブと相補的な役割を果たすことを夢見つつ、レーザー冷却のNMRへの適用可能性も検討しています。そしてさらにレーザー冷却効果を核スピンのまで伝えることができるのか!?つまり電子スピンの頼らないDNPがはたして可能なのか!?考え中です。

開発

開発にはNorcada社製の窒化ケイ素薄膜を使用しました。薄膜のサイズは 0.5×0.5 mm、厚みは50 nmです。ここに直径0.46 mmの円形状に金を蒸着し(図2)、別途用意した対向電極に約1 μ mのギャップを設けて積み上げてキャパシタを製作しました。

また、蒸着金属をミラーとして用いて、ファブリ・ペロー共振器を構築しました。光源として、波長1,064 nmの狭帯域レーザーを用いました。典型的な光共振器への入射光強度は1 mWです。空気抵抗を避けるために薄膜は光学窓を備えた真空チャンバーの内部に設置しました。薄膜キャパシタは、ハーメチックポートを用いて外部と電気的に接続できるようにして、NMR共振回路を構成するようにしました。

実験

当初の実験では、薄膜キャパシタから延びる配線の長さを最小限にとどめるため、公称1テスラの永久磁石を真空チャンバーの真横に設置して、水の ^1H NMR信号の光変換を試みました。図3に、光学定盤上に構築したEMO NMR実験システムを示します。ここに薄膜モジュールを格納した真空チャンバー、光学機器、永久磁石、共振回路等が所狭しと設置されています。永久磁石内には送信用のサドルコイルと受信用のソレノイド

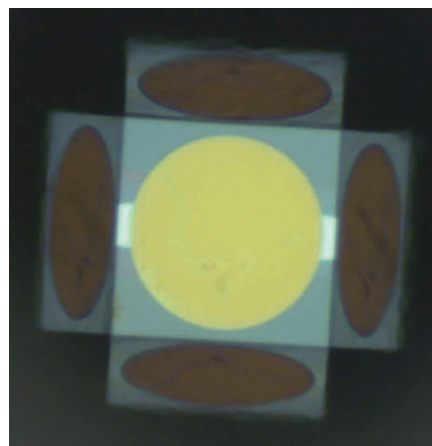


図2 直径0.46 mmの円形に金蒸着した0.5 mm角の窒化ケイ素薄膜の拡大写真。上下左右の楕円は円形のパーンの周囲のSi枠への映り込み。

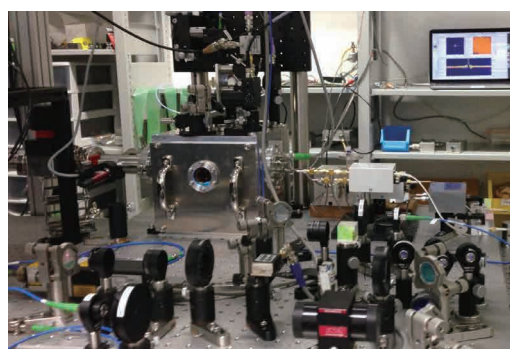


図3 EMO NMR実験の様子

コイルを互いに直交させて配置しました。送信コイルは表面実装のトリマキャパシタを用いて、また受信コイルは薄膜キャパシタとパネルマウントトリマキャパシタを用いて共振回路を構成しました。共振周波数は実際の ^1H のラーモア周波数に応じて両回路ともに ~ 42.74 MHzに設定しました。典型的な送受信回路間のアイソレーションは -22 dBでした。

また薄膜の機械振動の周波数は蒸着金属の重量に依存して180 kHz \sim 440 kHzの間の値になることを確認しました。42 MHz帯域のラジオ周波数信号を薄膜の振動に変換するためには、別途駆動信号が必要になります。駆動信号は、周波数を ^1H ラーモア周波数と薄膜の機械振動周波数の和あるいは差に設定し、受信回路のポートに与えました。つまり、通常の実験ではNMR信号を取り出すために用いられる回路のポートを、EMO NMRでは駆動信号を与えるために用いました。駆動信号の存在下で受信回路に発生した(NMR)信号は、薄膜の変位に転写されます。よって光共振器からはね返ってきたレーザー光をフォトディテクタで検出すると、その強度はNMR信号を転

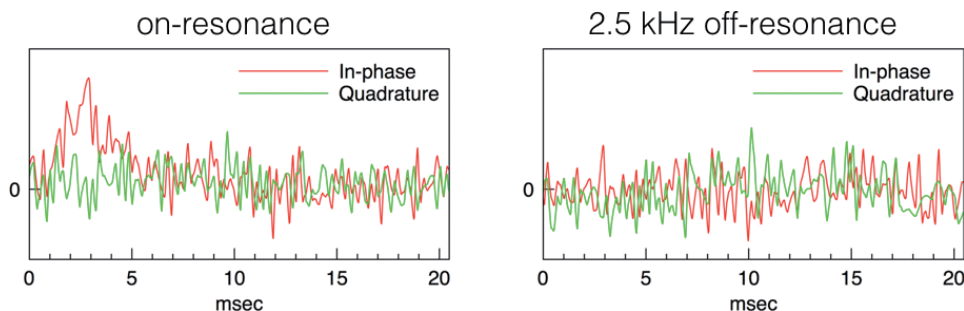


図4 (左) EMO NMR法で検出した水の ^1H スピンエコー。(右) 比較のため、永久磁石のボア内に埋め込んだコイルに電流をかけて磁場をずらして2.5 kHzオフレゾナンス状態で同一実験を行った結果。

写する形で変調されることとなります。また、励起パルス照射時には駆動信号の周波数をジャンプさせて故意にずらすことで、励起パルス信号が薄膜の運動に影響を与えないようにしました。

図4に記念すべき初のEMO NMR信号^[2]を示します。その感度はまだひどく低いです(笑)。それでも初の成功の瞬間は、信号が全く出せない長期間の泥沼状態(注:それはそれで楽しかった)を突破して、少なくとも信号が出せる状態にまで持ってこられたことに変な感動しました。今後実験システムを改良して感度を上げていき、いずれは通常のNMRの感度を凌駕するEMO NMRの実現と応用をめざして日々研究を続けています。

今後の展望

今回のようなコンパクト永久磁石ではなく、超電導マグネットを用いてEMO NMRを実践するために、超電導マグネットのボア内に収まるような薄膜キャパシタモジュールを開発中です。これを用いてEMO NMRを固体NMRやMRI実験に適用していく予定です。また並行して、NMRプローブ回路のレーザー冷却の可能性を探っています。

謝辞

この研究は多くの研究仲間に支えていただいています。特に、宇佐見康二氏(東大先端研)の牙えわたる頭脳と惜しめない尽力なくしては一步も

プロジェクトを進めることができなかったのは間違いありません。また、少々クレイジーなアイデアに付き合ってくれた山田和彦氏(高知大)、高橋雅人氏(理研)、齊藤敦氏(山形大)、岩瀬英治氏(早稲田大)にも感謝。Jacob Taylor氏(NIST/Univ. of Maryland)、Patrice Bertet氏(SPEC/CEA Saclay)からはスピン-共振器カップリングとレーザー冷却に関して多大にインスパイアされました。また元学生の長坂健太郎氏(東大先端研)には大活躍してもらいました。そして現学生の富永雄介氏(京大)は日々奮闘中です。

この研究は、JST先端計測分析技術・機器開発プログラム(代表:山田和彦氏)の援助のもと行われました。

References

- [1] T. Bagci, A. Simonsen, S. Schmid, L.G. Villanueva, E. Zeuthen, J. Appel, J.M. Taylor, A. Sørensen, K. Usami, A. Schliesser, E.S. Polzik, Optical detection of radio waves through a nanomechanical transducer, *Nature*. 507 (2014) 81–85. doi:10.1038/nature13029.
- [2] K. Takeda, K. Nagasaka, A. Noguchi, R. Yamazaki, Y. Nakamura, E. Iwase, J.M. Taylor, K. Usami, Electro-mechano-optical detection of nuclear magnetic resonance, *Optica*. 5 (2018) 152. doi:10.1364/OPTICA.5.000152.
- [3] J.M. Taylor, A.S. Sørensen, C.M. Marcus, E.S. Polzik, Laser Cooling and Optical Detection of Excitations in a LC Electrical Circuit, *Phys. Rev. Lett.* 107 (2011) 273601. doi:10.1103/PhysRevLett.107.273601.



武田 和行 (たけだ・かずゆき)

2000年3月 京都大学大学院理学研究科博士後期課程 研究指導認定退学
 2000年4月 JST CREST 研究員
 2003年7月 京都大学博士(理学)学位取得
 2004年4月 大阪大学大学院基礎工学研究科 COE特任助手
 2004年10月 大阪大学大学院基礎工学研究科 助手
 2007年9月 京都大学大学院理学研究科 化学専攻 講師
 2015年11月 京都大学大学院理学研究科 化学専攻 准教授

Pure shift NMR を理解するための応用測定法概説

ブルカージャパン株式会社

堤 遊

Yu.Tsutsumi@bruker.com

はじめに

同種核Jカップリングで複雑に重なりあい、信号の分離が困難な ^1H NMRスペクトルを広帯域にデカップリングできる pure shiftの手法は、溶液の高分解能NMRの様々なパルスシーケンスに応用できる汎用的な手法として注目を浴びている。実際、2000年代中頃より急速に発達してきた pure shift NMRの測定技術には、様々な応用が見られ、2010年以降は関連論文の掲載件数も数倍に増加して来ている (Figure 1)。そのような背景の中、日本核磁気共鳴学会誌NMR 第8号 (2017年) に掲載された「Pure shift NMRを理解するためのZangger-Sterk法とPSYCHE法入門」では、より多くの人がこの手法を活用できるようにと、Zangger-Sterk (ZS) 法^[1]とPSYCHE法^[2]を使い、 ^1H の同種核デカップリングを実現するための方法論の基本的な部分について解説をした。ZS法やPSYCHE法のパルスシーケンスは一見複雑であるが (Figure 2 (A) および (B))、基本的な機能は化学シフトと同時に同種核Jカップリングをリフォーカスするスピンエコーに過ぎず、使い方がわかれば他のパルスシーケンスと組み合わせることはそれほど難しくはない。一方で、前号ではこのような測定の組み合わせなどの応用的な話題にあまり紙面を割くことが出来なかった。そこで本稿では pure shiftをつかった応用的な測定として、pure shift二次元測定とPSYCHE法やZS法を改善するために提案されている手法を取り上げて解説していきたい。

Pure shift 二次元 NMR

一次元のスペクトルだけでは化合物の構造などについて得られる情報は少なく、まして pure shiftでJカップリングが消えた状態ではなおさらである。そのため当然ながら、pure shift NMRも多次元測定に適用することで初めて、構造解析などの実際の実用に対して有効となる。溶液の高分解能NMRで一般的によく使われるCOSY、TOCSY、NOESY、HSQCなどの測定はそれぞれ pure shift化がおこなわれており、複数の実装が共存する測定手法も存在するが、今回はその中で代表的なものについて紹介していく。

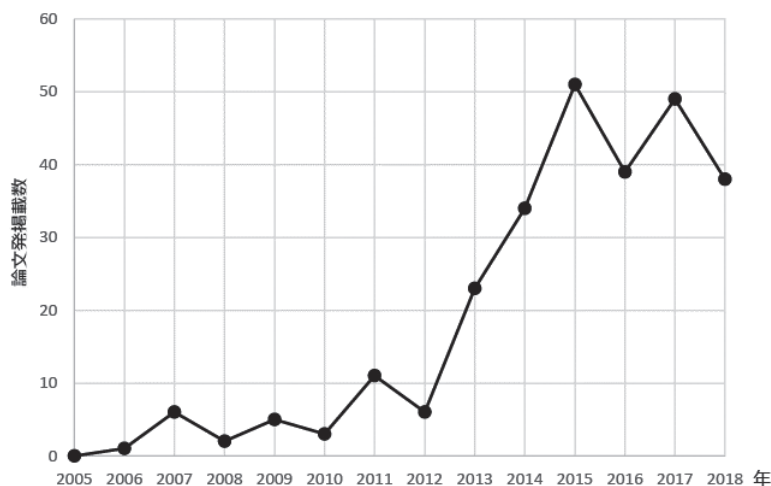


Figure 1 Pure shift NMR関連論文の掲載数の年次推移。2018年9月現在でGoogle Scholar (<https://scholar.google.com>) を使った検索結果。

前述のようにPSYCHE法やZS法は、単純なスピネコーに過ぎないため、他のシーケンスと容易に組み合わせられる。この代表的なものがPSYCHE-TOCSY^[3]とPSYCHE-NOESY^[4]である。それぞれのパルスシーケンスをFigure 3に示す。TOCSYやNOESYをpure shift化するにあたり、F₂軸（直接観測軸）とF₁軸（間接観測軸）双方向の軸をpure shift化させることが望ましいが、F₂軸をPSYCHE法やZS法を使い、FID取り込み中リアルタイムにpure shift化させること（real-time pure shift）はデータの質を考えるとデメリットもある。これはFigure 2の(C)のreal-time ZS法のパルスシーケンスに見られるように、real-timeのFID取り込みではブロック間のdelayが長くなり、T₂緩和等の影響を強く受けるためである。また、擬似三次元測定状にFIDを取り込むことも出来るが、この場合は積算の間での度重なる待ち時間により時間のロスがとても大きい。そこでTOCSYやNOESYなどは対称なスペクトルに

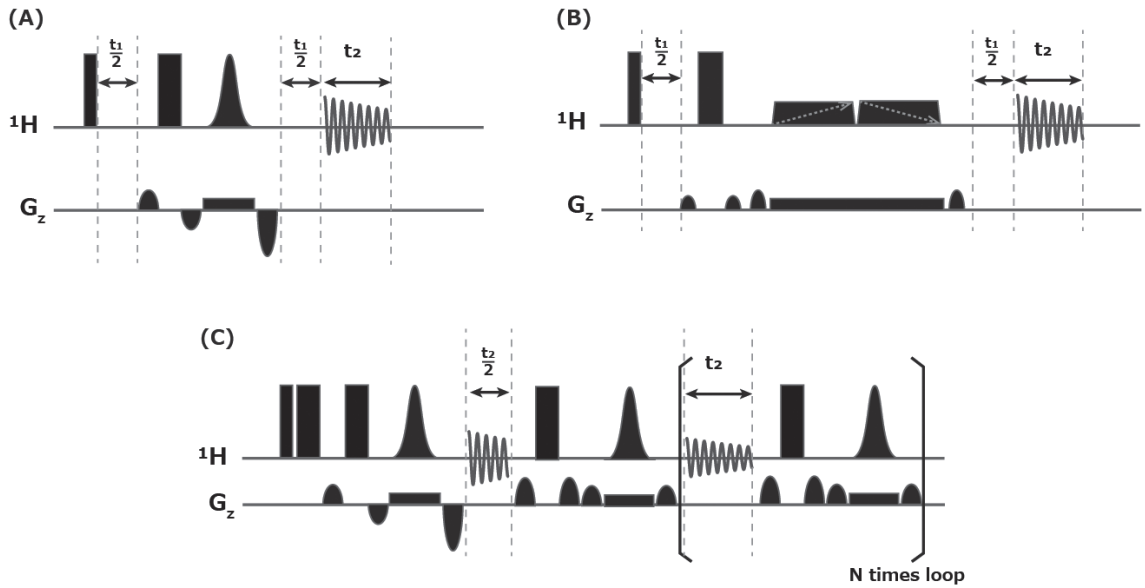


Figure 2 Zangger-Sterk法およびPSYCHE法のパルスシーケンス。(A) Zangger-Sterk法、(B) PSYCHE法、(C) real-time Zangger-Sterk法。細い長方形は90°パルス、太い長方形は180°パルス、ガウス状の曲線は特に記載のない限りは選択的180°パルス、矢印付き台形はadiabaticパルスであり、矢印の向きは掃引方向を表す。

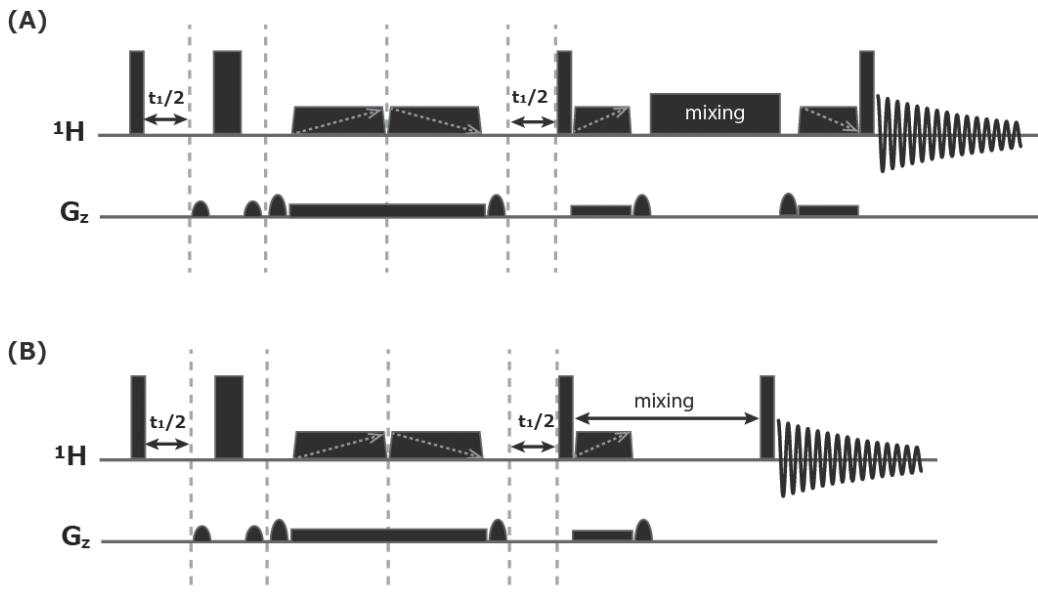


Figure 3 PSYCHE-TOCSYおよびPSYCHE-NOESYのパルスシーケンス。t₁の展開時間中にPSYCHEを差込みJカップリングをリフォーカスさせている。F₂軸をデカップルするためにはFIDの取り込み中にPSYCHEを差し込む形になるが、感度低下やアーティファクトの発生が大きいため、一般的にはあまりおこなわれない。その代わりにt₂軸方向にcovariance処理を適用して、F₁軸、F₂軸双方向ともデカップルしたスペクトルを作る。

なることを利用して、 F_1 軸のみをPSYCHEにより pure shift 化させ、 F_2 軸方向は covariance で処理することで F_2 - F_1 両軸とも pure shift となったスペクトルを得る。Covariance 法^[5]は従来は、 F_1 軸方向に適用することで、間接観測軸のポイント数を減らしつつもデジタル分解能をあげることを目的としていたが、pure shift の場合には使用目的は逆になり、 F_1 軸を高分解能に測定し、 F_2 軸の低分解能を補うために covariance を使う。このため F_1 軸方向のデジタル分解能が高いことが前提となり、測定時間は一般的に従来法に比べて長くかかるが、効果はてき面である (Figure 4)。

現在ではPSYCHEのほうがZSよりも使いやすいという認識のためあまり一般的ではないが、PSYCHEのリフォーカスに相当する部分をZSに置き換えれば容易にZS-TOCSYやZS-NOESYを作るとは可能である。このようにPSYCHEやZSはJカップリングをリフォーカスさせるコンポーネントに過

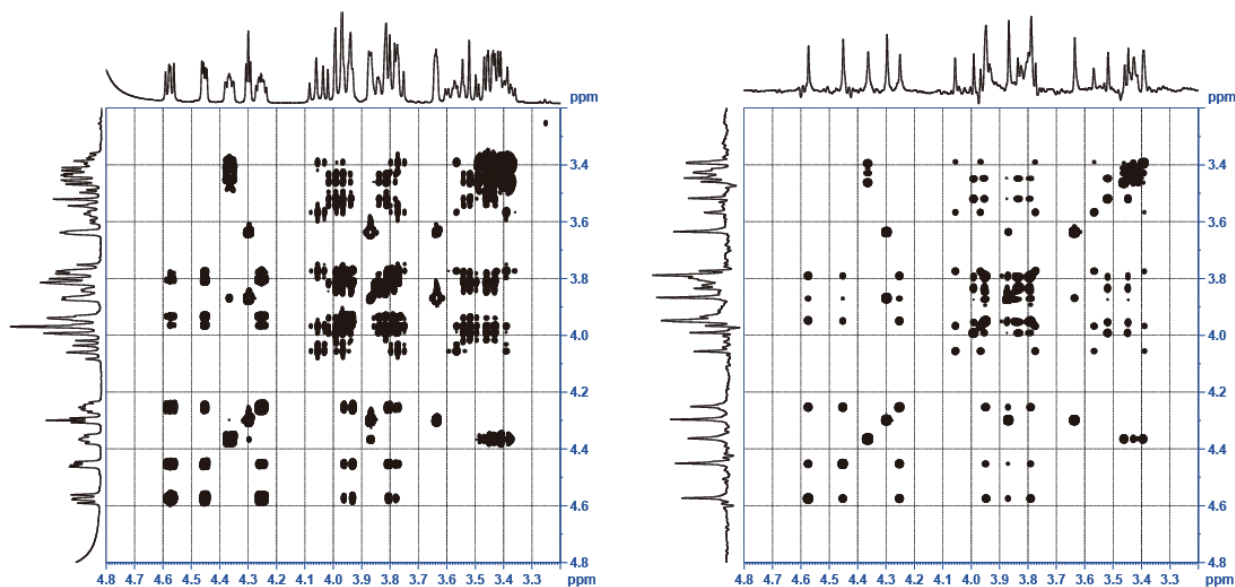


Figure 4 従来のTOCSY (左) と covariance 処理をしたPSYCHE-TOCSYの比較。サンプルは D_2O 中のParomomycin^[1]。PSYCHEは 2048×1024 pnt、積算回数4回で測定。測定時間は4時間。PSYCHE-TOCSYでは t_2 軸に沿って covariance をとるため、 F_1 軸で分解能が決まる。このため t_1 軸には十分なポイントが必要であり必然的に測定時間は長くなる。

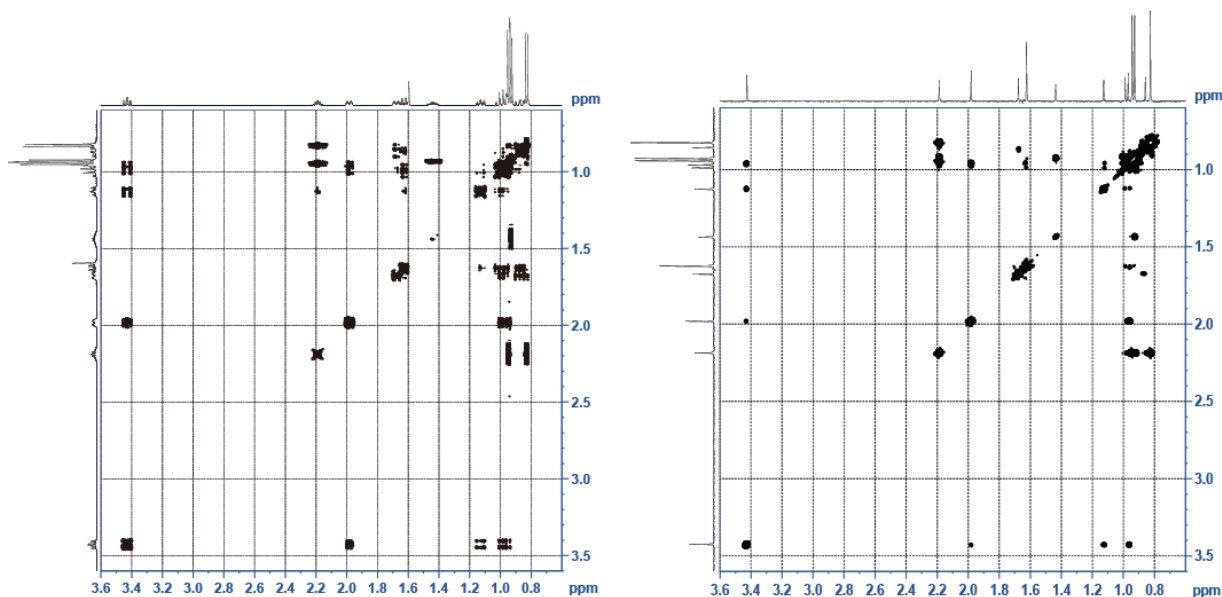


Figure 5 従来のDQF-COSY (左) と covariance 処理をしたCT-COSYの比較。サンプルは $CDCl_3$ 中のメントール。CT-COSYでは一部信号が見えなくなっていることがわかる。CT-COSYは 2048×1024 pnt、積算回数8回で測定。測定時間は7.5時間。CT-COSYでは F_1 軸で分解能が決まるため、必然的に測定時間は長くなる。この点は同じく covariance を使うPSYCHE-TOCSYとPSYCHE-NOESYと同じである。CT-COSYでは一部相関が出ていないことと covariance 処理によるわずかなアーティファクトが出ていることもわかる。

ぎないので、 t_1 展開時間の中心にこれらのコンポーネントを入れればさまざまところで使える。同じ発想でPSYCHE-ROESYも存在するがここでは紹介にとどめる^[6]。

先ほどPSYCHEやZSは容易にさまざまな測定の t_1 展開期と組み合わせることができると書いたが、COSYと組み合わせることは簡単にはできない。これはCOSYが t_1 期に化学シフトの展開とJカップリングを介した磁化移動が時間を共有するためである。このためCOSYの t_1 展開期にPSYCHEなどを入れては磁化移動が起きず、交差ピークが観測されない。また、通常のコSYはFID取り込み時(t_2 展開期)ではanti-phaseの信号になるため、そのままではFID取り込み時にZS法やPSYCHE法などを使ったreal-time pure shiftを適用することも出来ない。この問題を克服するために、二通りのpure shift COSYが現在までに提案されている。一つ目がconstant time COSY^[7]で F_1 軸をデカップリングした後、 F_2 軸方向にcovariance法を適用し、pure shiftスペクトルとする方法である。Constant time COSY自体は古くから知られている測定であるが、covarianceを組み合わせた F_2 - F_1 双方向pure shift COSYが報告されたのは比較的近年においてである^[8]。二つ目が、CLIP-COSY (Clean In-Phase COSY)^[9]によりin-phaseのコSYを測定し、FID取り込み時にreal-time pure shiftを適用した後、 F_1 軸方向にcovariance処理を適用し、 F_2 - F_1 双方向にpure shiftなスペクトルを得る方法である^[10]。どちらの手法も交差ピークの出方に影響があるパラメータが存在するために適切な調整が難しく、従来法のコSYほどは汎用的には使えないが、有用な測定手法である。

まずconstant time COSYについて見ていくが、このパルスシーケンスは一般的なものであるため、本稿では特に解説せず、測定結果のみをFigure 5に示す。測定原理に興味がある方には、教科書を参考にされたい^[11]。しかしconstant time COSYではJカップリングの発展を一定に保つため(そのためデカップリングできるわけであるが)、カップリングの大きさによっては十分に磁化移動が起きない。また ^1H - ^1H のJカップリング値が大きな分布を持つことにより、すべての相関信号を一度の測定で得ることができない場合が多い。このためconstant timeを変えた複数の測定をする必要がある場合が多く、手間がかかる測定となる。

PS-CLIP-COSYは、constant time COSYとは逆に F_2 側をFID取り込み中にreal time ZSを適用することで同種核デカップリングされたスペクトルを測定する手法である。しかし、 F_2 側をデカップリングするためには、通常のコSYのようにanti-phaseでFIDを取り込んでではなく、取り込み前までに信号をin-phaseにしておく必要がある。PS-CLIP-COSYでは、zero quantum filter (ZQF)^[12]とperfect echo^[13]を使うことでこれを実現する。このPS-CLIP-COSYのパルスシーケンスをFigure 6に示す。

PS-CLIP-COSYの詳細については参考文献に説明を譲るが、少しでも測定をする上での注意点を説明する。この測定では、対角ピークを作るコヒーレンスと交差ピークをつくるコヒーレンスにそれぞれ $\cos^2(\pi J\Delta)$ と $\sin^2(\pi J\Delta)$ が係数として掛かる。このためパラメータ Δ の設定の仕方により、Jカップリング定数の大きさ依存的に交差ピークの信号の現れ方が変わり、 Δ の値によっては現れない交差ピーク

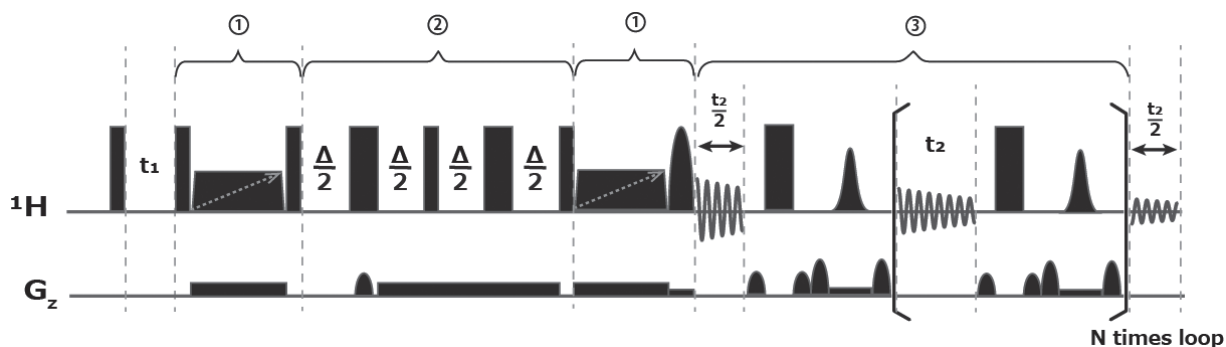


Figure 6 PS-CLIP-COSYのパルスシーケンス。大きく分けて3つの部品で構成されている。①ZQC-filter、②perfect echo、③real time Zangger-Sterkホモデカップリング。原著論文にしたがいreal timeホモデカップリングにはZS法を使っているが、PSYCHEによる実装でもかまわない。ZS法を使った実装は参考文献[10]のSupplementary Informationに掲載されている。ZQC-filterは t_1 展開期中につくられるanti-phase項を消し、従来のCOSYとは違い t_1 期には磁化移動は起こらない。続くperfect echoのブロックでin-phaseからin-phaseに磁化移動を行い、さらに続く2回目のZQC-filterでperfect echo中にできた不要なanti-phase項を消去する。

がある。とくに交差ピーク項に掛かる係数は $\sin^2(\pi J\Delta)$ であるため、小さなカップリングに対して信号の立ち上がりが遅い。これにより、測定対象によっては単一の Δ で幅広いJカップリングの値に対してすべての相関を得ることが難しく、 Δ を変えて複数のスペクトルを取る必要がある。 Δ が大きいほど小さいカップリング由来の交差ピークが強調されるが、逆に大きいカップリング由来の信号がでない状況が見られるようになる^[14]。実践的にはまず $\Delta = 15 \sim 30$ ms程度で数点振ってみて測定するのが良いであろう。

また、PSYCHE-TOCSYの項目でも触れたが、FID取り込み中にホモデカップリングを施し、 F_2 軸をpure shiftにするとデータの質の低下が見られる。PS-CLIP-COSYも例に漏れず t_1 ノイズやデカップリングサイドバンドなどのアーティファクトが観測されやすい測定である。実際にこの測定でcovariance処理に耐えられるデータを測定するのは難易度が高く、根気よくパラメータを調整する必要がある。

二次元異種核相関測定の pure shift 化

ここまでは ^1H の同種核相関スペクトルについて述べたが化合物を帰属する上では ^1H - ^{13}C や ^1H - ^{15}N などの異種核相関スペクトルも必要になる。溶液での二次元異種核相関スペクトルの代表ともいえるHSQCもpure shift化されており、このためにはBIRDデカップリングを使ったBIRD-HSQCが使われることが多い。BIRD (Bilinear Rotation Decoupling) 法^[15]を使ったone shot同種核ホモデカップリングの基本的な考え方はFrydmanらによって提案され^[16]、後にMorrisらによりHSQCに適用された^[17,18]。BIRD法を使うメリットはZS法やPSYCHE法を使った場合と比べて感度低下が少ないことである。 ^1H の1Dや同種核相関に比べると感度が格段に低い異種核相関測定では、感度低下は大きな問題であるため、この点は非常に重要になる。ただしBIRDによるデカップリングには制限があるため、ある程度理屈を理解して使う必要がある。この原理を説明するためにBIRD-HSQCのパルスシーケンスをFigure 7に示す。

ここに示すようにBIRD-HSQCは通常のHSQC測定の取り込み部分にBIRDによるリフォーカスブロックを挿入したパルスシーケンスである。BIRDはそのBilinear Rotation Decouplingという名前のとおり元々はデカップリングのために提案されたパルスシーケンスであるが、一般的には ^1H 観測の異種核相関測定において ^{12}C や ^{14}N などに直接結合した ^1H 由来の不要磁化を消すBIRD filter^[19]としての使われ方のほうがなじみがあると思われる。いずれの使われ方においてもBIRDの働きは、 ^{12}C (もしくは ^{14}N など)に直接結合した ^1H を ^{13}C (もしくは ^{15}N など)に直接結合した ^1H と区別して選択的に反転させることである。このようなBIRDパルス列の作用を簡単に説明したい。BIRD-HSQCからBIRDの部分抜き出して単純化するとFigure 8のように描くことができる。

ここで ^{13}C に結合した ^1H の \hat{H}_x 、 \hat{H}_y 、 \hat{H}_z の各磁化の動きを考えると、これらはBIRDにより次のような振る舞いを見せる。

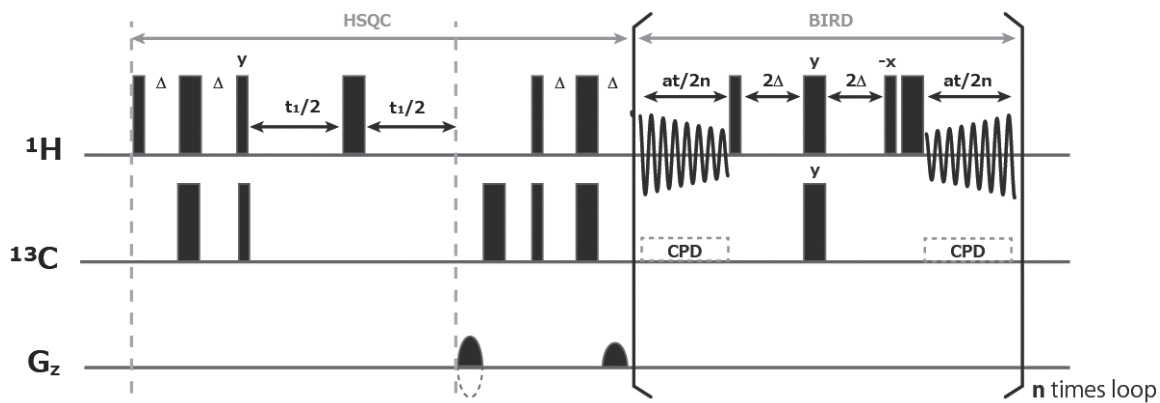


Figure 7 BIRD-HSQCのパルスシーケンス。前半は通常のgradient-HSQC。後半はFIDをブロック単位で取り込みながら間にBIRDパルスによるrefocusを入れている。これを必要な回数(n)ループして最終的に必要なデジタル分解能のデータを取得する。

$$\begin{aligned}
\hat{H}_x &\xrightarrow{H_{90^\circ x}} \hat{H}_x \xrightarrow{2\Delta} 2\hat{H}_y\hat{C}_z \xrightarrow{H_{180^\circ y} + C_{180^\circ y}} -2\hat{H}_y\hat{C}_z \xrightarrow{2\Delta} \hat{H}_x \xrightarrow{H_{90^\circ x}} \hat{H}_x \\
\hat{H}_y &\xrightarrow{H_{90^\circ x}} \hat{H}_z \xrightarrow{2\Delta} \hat{H}_z \xrightarrow{H_{180^\circ y} + C_{180^\circ y}} -\hat{H}_z \xrightarrow{2\Delta} -\hat{H}_z \xrightarrow{H_{90^\circ x}} \hat{H}_y \\
\hat{H}_z &\xrightarrow{H_{90^\circ x}} -\hat{H}_y \xrightarrow{2\Delta} 2\hat{H}_x\hat{C}_z \xrightarrow{H_{180^\circ y} + C_{180^\circ y}} 2\hat{H}_x\hat{C}_z \xrightarrow{2\Delta} \hat{H}_y \xrightarrow{H_{90^\circ x}} \hat{H}_z
\end{aligned}$$

このことからBIRDは ^{13}C に結合した ^1H に対してはなにも作用しないことがわかる。一方で ^{12}C に結合した ^1H の \hat{H}_x 、 \hat{H}_y 、 \hat{H}_z の各磁化はBIRDにより次のような振る舞いを見せる。

$$\begin{aligned}
\hat{H}_x &\xrightarrow{H_{90^\circ x}} \hat{H}_x \xrightarrow{2\Delta} \hat{H}_x \xrightarrow{H_{180^\circ y} + C_{180^\circ y}} -\hat{H}_x \xrightarrow{2\Delta} -\hat{H}_x \xrightarrow{H_{90^\circ x}} -\hat{H}_x \\
\hat{H}_y &\xrightarrow{H_{90^\circ x}} \hat{H}_z \xrightarrow{2\Delta} \hat{H}_z \xrightarrow{H_{180^\circ y} + C_{180^\circ y}} -\hat{H}_z \xrightarrow{2\Delta} -\hat{H}_z \xrightarrow{H_{90^\circ x}} -\hat{H}_y \\
\hat{H}_z &\xrightarrow{H_{90^\circ x}} -\hat{H}_y \xrightarrow{2\Delta} -\hat{H}_y \xrightarrow{H_{180^\circ y} + C_{180^\circ y}} -\hat{H}_y \xrightarrow{2\Delta} -\hat{H}_y \xrightarrow{H_{90^\circ x}} -\hat{H}_z
\end{aligned}$$

この場合BIRDは 180°y パルスと同様に作用する。これにより確かに ^{12}C に結合した ^1H のみ選択的に反転できるパルス列になっていることがわかる。

HSQCでは観測対象となる ^1H は ^{13}C に直接結合しているが、天然同位体比では ^{13}C どうしが隣り合う確率が低いため、この ^1H と隣り合いカップリングする ^1H は、ほぼ必ず ^{12}C に結合していることになる。このためBIRDを使うことで、HSQCで観測される ^1H とカップリングするほぼすべての ^1H を選択的に反転させることができる。これをスピネコーを利用してreal-time ZS法 [Figure 2 (C)] のようにFID取り込み中にデカップリングを施す。このように測定したBIRD-HSQCの測定結果を Figure 9 にしめす。

BIRD法は、ZS法やPSYCHE法のようにコヒーレンスのうちの一部を選択するような手法でないため、基本的には感度低下のペナルティがないデカップリング手法であるが、欠点としてgeminalカップリングはデカップルできない。これはBIRDの原理からわかるように、geminalな ^1H は同じ ^{13}C に結合していることから当然のことである。このようにBIRD-HSQCはすべての場合においてpure shiftスペクトルが得られるわけではないが、容易に測定できるため比較的よく使われる手法である。

さて、ここまでのところ、さまざまなデカップリング手法を通して ^1H -1D、COSY、TOCSY、NOESY、ROESY、HSQCのpure shift化について解説してきた。しかし低分子有機化合物の構造解析をするうえで必須となるHMBCはまだ登場していない。実はHMBCについては実用的に使えるpure shift測定がまだ報告されていない。本稿で解説したZS法、PSYCHE法、BIRD法などは一般的なHMBCに適用することはできない。これは2つの理由による。一つ目の理由は、HMBCが取り込み直前に ^1H - ^1H

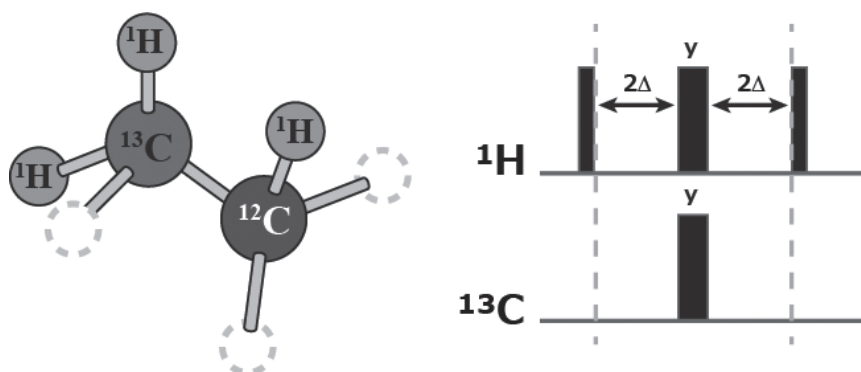


Figure 8 BIRDデカップリング(右)は ^{12}C に付いた ^1H を反転させ、 ^{13}C に付いた ^1H をそのままにする。このため ^{13}C に付いた ^1H と隣り合う ^{12}C に付いた ^1H との間の ^1H - ^1H カップリングはなくなるが、geminalな ^1H 同士のカップリングは消せない。

のJカップリングに対してin phaseになっていないためである。二つ目の理由は、HMBCで観測されるのは ^{12}C に結合している ^1H になるためBIRDデカップリングが使えないことである。これはHMBCに限った問題ではなく、HSQC-TOCSYのようなリレー相関の測定についても同様である。

このような理由のため、これまでに紹介してきたpure shift化の手法はHMBCには適用できず、既報のpure shift HMBCは、J分解測定とHMBCを組み合わせたtilted-HMBCだけである^[20]。この測定は、かなり難易度が高く実用的には難があるが、参考までに紹介したい。

Tilted-HMBCの測定原理は単純である。HMBCの開始時に ^1H に磁化がある状態でJ分解測定のブロックを挿入し変調をかけ(t_1 期)、その後 ^{13}C に磁化移動しHMBCを測定する(t_2 期、 t_3 期)。測定の完了したデータは3軸ともフーリエ変換したのち F_1 - F_3 平面上で 45° のtilt処理を加えたのち、 F_2 - F_3 平面の投影を取るとpure shiftのHMBCスペクトルが得られる。この操作をFigure 10にしめす。またdipropylene glycolでの測定結果の例をFigure 11にしめす。

Tilted-HMBCの問題は3次元測定であるために測定時間がかかることと、tilt処理によるアーティファクトが生じることである。さらに F_1 軸(J分解測定軸)に十分にポイント数がとれないとデカップリング能力が低く、十分にポイント数を取ると測定時間が長くなる。また処理が特殊であることも使いづらさの一因となる。一方できっちりと測定すればデカップリング能力は高く、時間当たりの感度低下がみられない。

PSYCHE 法における改善点

最後に発展的な話題として、PSYCHE法の改善を試みた応用測定を二つほど取り上げて解説していきたい。PSYCHE法は、本質的に感度が低いというZS法の欠点を改善したが、アーティファクトフリーなpure shift一次元スペクトルを得るためにはまだまだ解決すべき問題がある。このような問題のうち、strong coupling由来のアーティファクトとデカップリングサイドバンドを、TSE-PSYCHE (Triple Spin

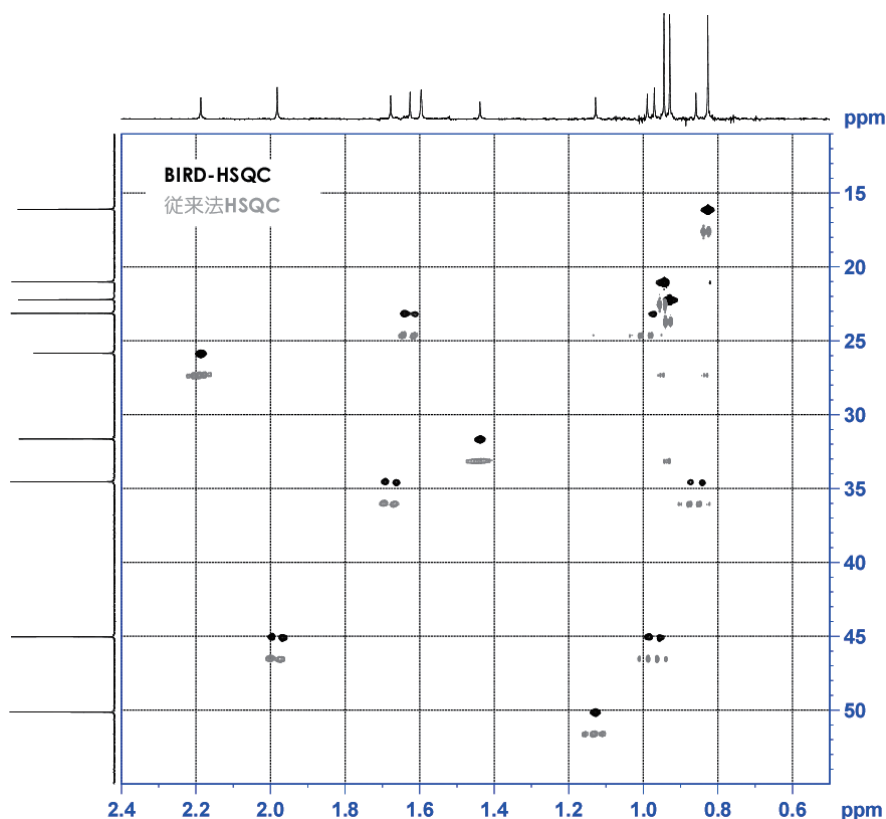


Figure 9 BIRD-HSQC (黒)と従来法のHSQC (灰)を重ね合わせて比較するとデカップリングの程度がわかりやすい。一部の信号がデカップリングされないままになっているが、これらはgeminal couplingのある信号である。サンプルは CDCl_3 中のメントール。BIRD-HSQCでは 2048×512 の測定をブロックサイズ16 pntで測定した。

Echo PSYCHE)^[21] と SAPHIRE (Sideband Averaging by Periodic Phase Incrementation of Residual J Evolution)^[22] という測定法がそれぞれ改善している。

TSE-PSYCHEはPSYCHEの180°ハードパルス由来のstrong couplingアーティファクトを抑制する。Strong couplingしているスピン間では180°パルスでもわずかに磁化移動が起こるため (Appendix 参照)、PSYCHE法の180°パルスを境に前の $t_1/2$ 期と後の $t_1/2$ 期で異なる周波数で回転する磁化が作られ、結果としてstrong couplingをしている2つのスピンの平均の周波数にアーティファクトが観測される (Figure 12)。Figure 13に示すように、TSE-PSYCHEのパルスシーケンスは、通常のPSYCHEではハードパルスを使っている180°パルスをgradientと組み合わせたadiabatic pulseで置き換え、さらに同じgradientとadiabatic pulseの組み合わせをもう1つPSYCHEブロックの後ろに入れ、2つのspin echoを追加している。これで都合3つのspin echoからなるシーケンスであるためにtriple spin echo (TSE) の名前がついている。

このTSE-PSYCHEの元になっているのはKeelerらによるstrong couplingを抑制したJ分解測定である^[23] (Figure 14 (B) および (C))。前述したようにstrong couplingのあるスピン系では180°パルスをは

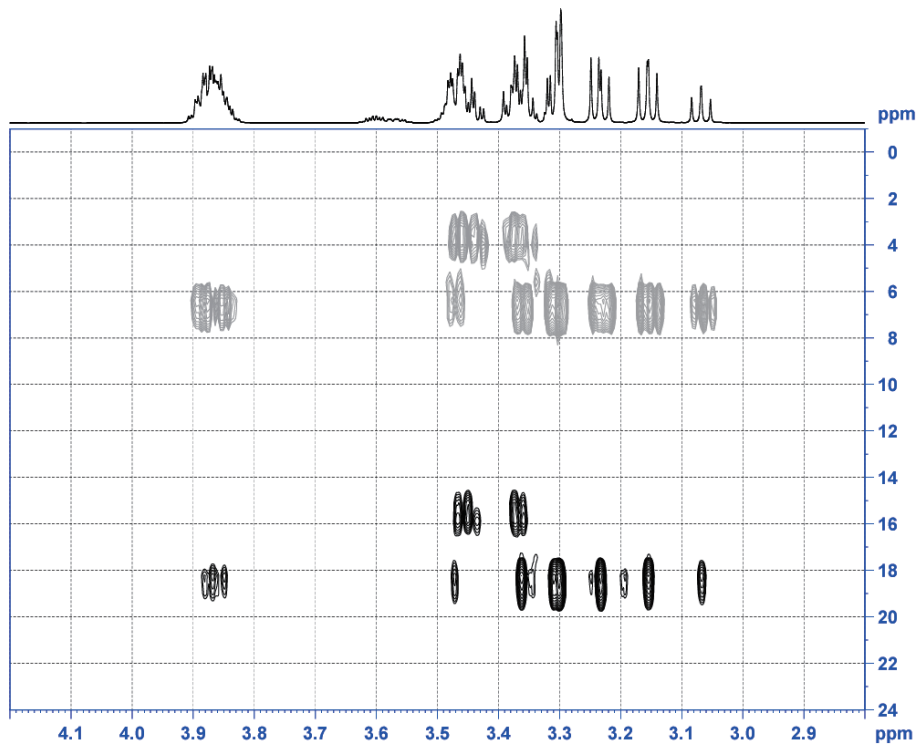


Figure 11 CDCl₃中のdipropylene glycolのtilted HMBCスペクトル。1024×128×64ポイント、8回積算で32時間の測定。しかし分解能はまだだである。

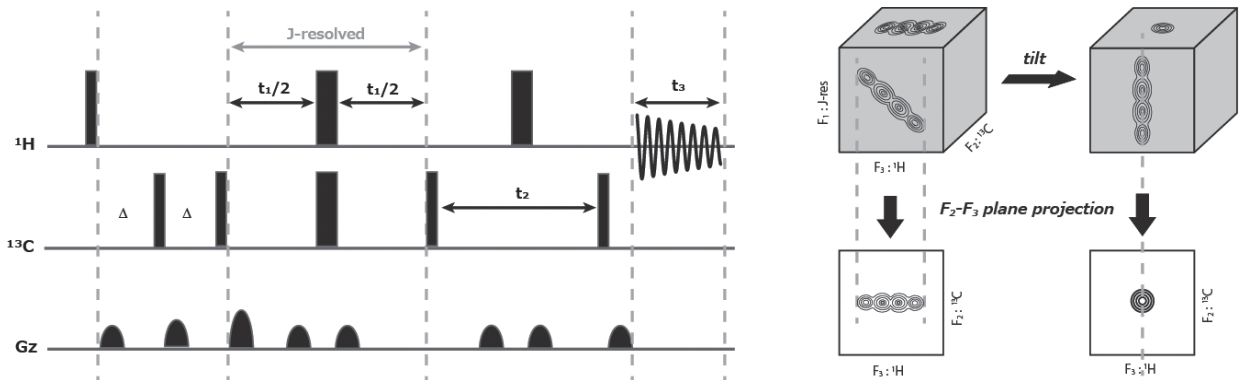


Figure 10 tilted HMBCのパルスシーケンス (左) とデータ処理 (右)。パルスシーケンスは単純にJ分解測定の後ろにHMBCが付いた形になっている。データ処理はF₃-F₂平面をF₁軸に沿ってずらしていく (tiltする) 処理が必要になる。このような処理は一般的ではないため、自分でプログラムを組む必要がある^{[2][3]}。

さんで磁化移動が起こるため、通常のJ分解測定 (Figure 14 (A)) の t_1 時間で化学シフトがリフォーカスせず、化学シフトの差の周波数で発展し続ける。このためJ分解測定ではFigure 15のようなアーティファクトが観測される。Figure 14の (B) シーケンスは、 180° パルスのタイミング (α の値) を積算ごとにずらすことでこのアーティファクトを消す。

このJ分解測定に必要な磁化は、二つの 180° パルスのどちらによっても磁化移動が起きない磁化である。Coherence Transfer Pathway (CTP) を見ればわかるように、このような磁化は一つ目の 180° パルス (①) と二つ目の 180° パルス (②) が与えられたときにコヒーレンスオーダの符号が逆になるため、 α の値によらず二つの 180° パルスで化学シフトがリフォーカスする。一方でアーティファクトになる磁化は、二つの 180° パルスのどちらかによって磁化移動する磁化である。これらは一つ目の 180° パルス (①) と二つ目の 180° パルス (②) が与えられるときに同じコヒーレンスオーダが維持されるため、完全にはリフォーカスせず、 α の値によってリフォーカスする量が異なる。このため1つの t_1 の値について α を変化させながら積算すれば位相の異なる成分を足し合わせて消すことが出来る。最後に両方の 180° パルスで磁化移動する磁化も考えることが出来るが、strong coupling factor θ (cf. Appendix) が小さい

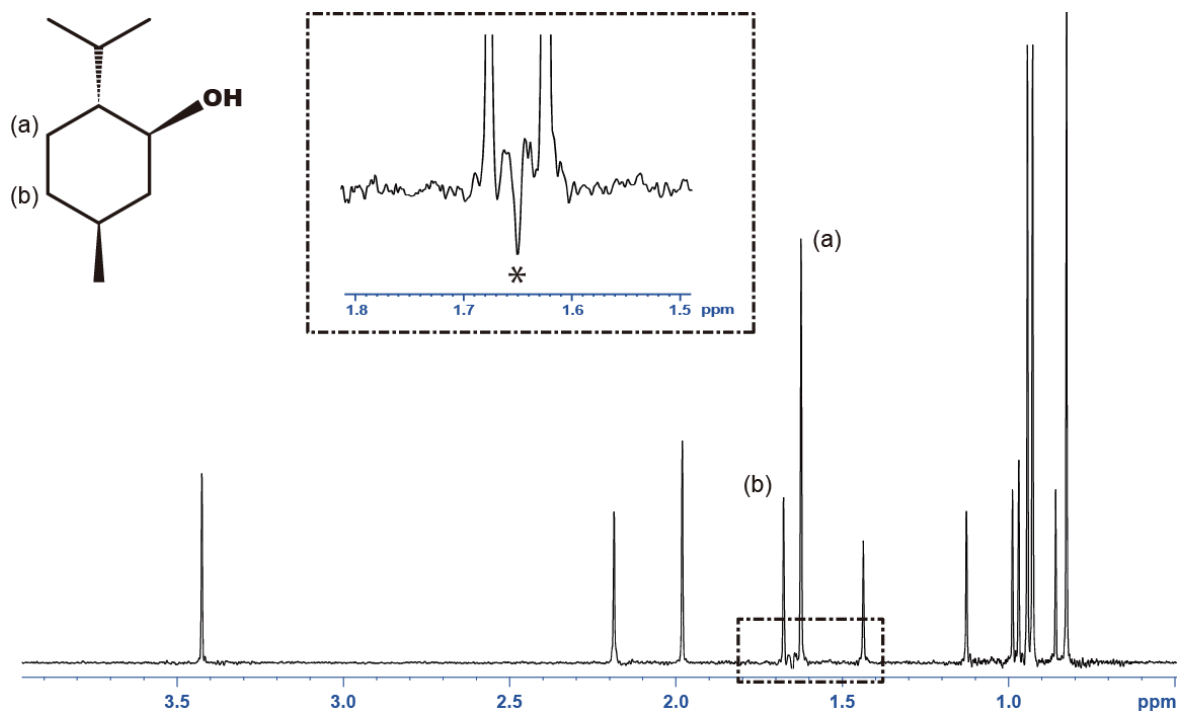


Figure 12 PSYCHE法でホモデカップリングされたメントールの 1H 一次元スペクトルの全体図および部分拡大図 (点線内)。1.65 ppmにメントールの4位 (b) と5位 (a) の間に見られる strong coupling 由来のアーティファクト (図中*) が強く観測される。

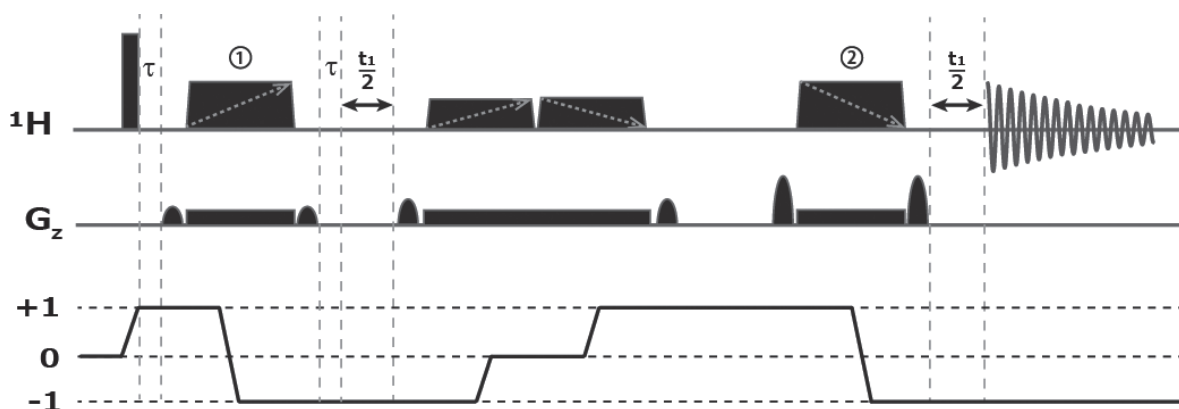


Figure 13 TSE-PSYCHEのパルスシーケンス。 τ はFID取り込み後のどの時点でJカップリングをリフォーカスさせるかを調整するためのパラメータ。Strong coupling アーティファクトを消すために使われる refocusing adiabatic pulse ①と②は掃引方向が逆になることに注意する。

ときにこれらの磁化はわずかにしか作られないため、ほとんど無視することが出来る。

さらにこの (B) のシーケンスの strong coupling アーティファクト抑制を1回の積算でおこなうのが (C) のシーケンスである。このシーケンスでは gradient と組み合わせた adiabatic pulse を使うことで試料管の Z 軸上の位置に応じて異なる α を与え、試料全体としてアーティファクト成分を打ち消す。このあたりの gradient と adiabatic pulse の組み合わせは基本的に ZQF と同じ原理であるため詳細については文献を参考にされたい^[12]。

ここで説明した (C) の strong coupling アーティファクト抑制はそのまま PSYCHE に組み込むことが

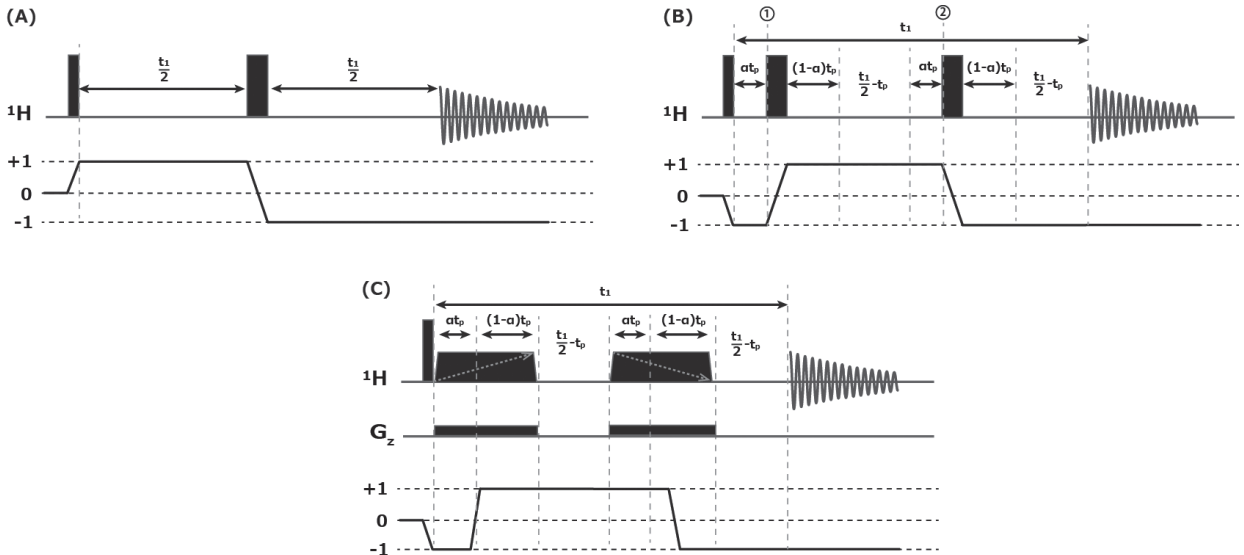


Figure 14 (A) 通常のJ分解測定のパルスシーケンス。(B) 複数回積算で strong coupling アーティファクトを抑制するパルスシーケンス。CTPは strong coupling のないスピンの通る経路を示している。Strong coupling のある場合には①と②の 180° パルスの時点でコヒーレンスオーダが変わらず、不要な信号を作り出す。このようなアーティファクトは①と②の2回のスピンエコーで信号がリフォーカスしないため、 t_1 点あたり複数の α で測定を繰り返し、積算することで抑制することが出来る。(C) グラジエントと adiabatic pulse を組み合わせることで (B) のシーケンスにおける異なる α の測定を空間分割して一度に実行する。感度的に得をすることは無いが、不要な積算時間を取らずに済む^[4, 5]。

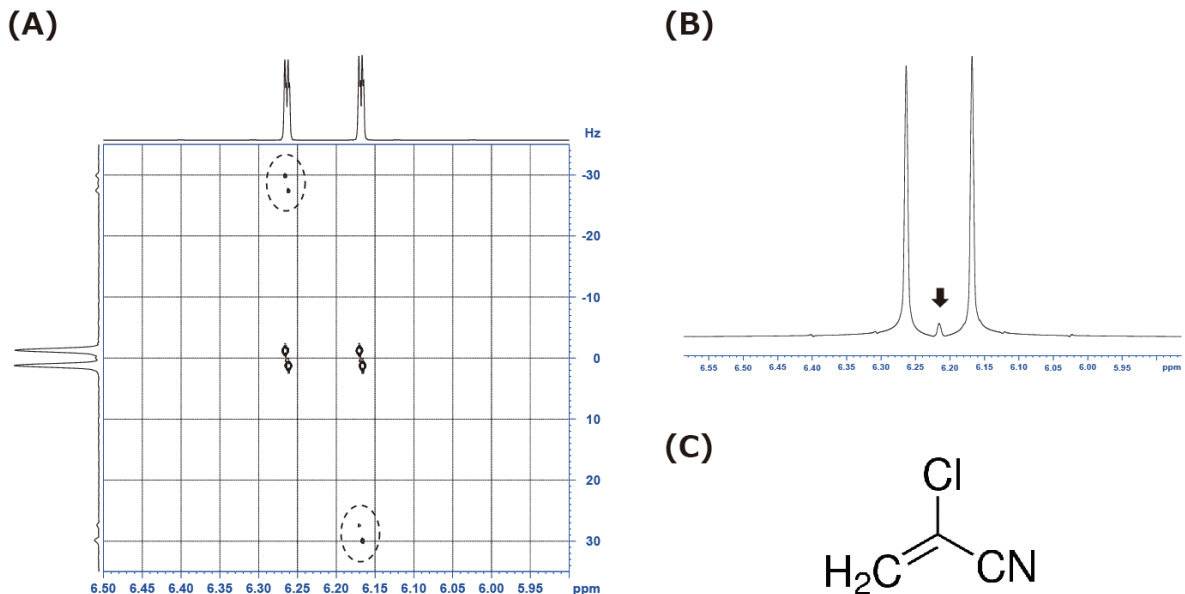


Figure 15 2-Chloroacrylonitrile の J 分解測定における Strong coupling アーティファクト。(A) 二次元スペクトル上のアーティファクトを点線で示す。アーティファクトは F_1 方向にケミカルシフト差分離れた位置に観測される。(B) 二次元スペクトルを tilt 処理したのちに F_1 軸対称化し、 F_1 軸方向の投影をとった一次元スペクトル。アーティファクトは下向き矢印で示す。アーティファクトは二つの主信号の中間地点に観測される。(C) 2-Chloroacrylonitrile の構造式。

出来る。これがTSE-PSYCHEである。あらためてFigure 13のシーケンスを見ると、中心のPSYCHEブロックの前後にstrong couplingアーティファクト抑制のスピネコーが入っているのがわかる。実装する際に注意が必要なのは二つ目のスピネコーの掃引の向きが逆になることである。これはFigure 13のCTPを見ればわかるように元のFigure 14の(C)とは異なり必要な磁化が一つ目の180°パルス(①)と二つ目の180°パルス(②)が与えられるときに同じコヒーレンスオーダの変化をとるからである。この測定結果をFigure 15にしめす。

TSE-PSYCHEは通常のPSYCHEをそのまま置き換えることが出来るため、他のシーケンスと組み合わせることができ、汎用性は高い。しかしFigure 16に見られるように通常のPSYCHEと比較すると明確な感度低下が見られる。これは数十msに及ぶスピネコーを2つ追加するために拡散による効果が現れやすいためだと考えられる。特に今回測定例として使用した2-Chloroacrylonitrileのような低分子では、この効果は現れやすいため注意が必要であろう。

SAPPHIREはpure shift法全般の問題であるデカップリングサイドバンドの対策をしたシーケンスであり、PSYCHEだけではなくZSにも応用できる手法である。Pure shift法におけるデカップリングサイドバンドは、 t_1 の1ステップごとに取り込まれるFIDのブロック内でのJモジュレーションに起因する。これはpure shiftの測定を行う際に、Jカップリングが完全にリフォーカスしたFIDの最初の1点ずつを理想的にサンプリングするのではなく、現実的な測定時間で測定を終わらせるために t_1 のステップごとにブロック単位でFIDを取り込むことに起因する^[24]。SAPPHIRE法は、化学シフトの位相は同じであるが、Jのモジュレーションが異なる複数のFIDを測定し、足し合わせることでJのモジュレーションだけを相殺して、サイドバンドを消す。このシーケンスをFigure 17にしめす。SAPPHIREのシーケンスもTSE-PSYCHE同様に複数のスピネコーからなるが、PSYCHEブロック(Figure 17の②)の前後に配置されているスピネコー①と③のdelay(τ_1 と τ_3)が同じ長さであるため、化学シフトはFIDの取り込み開始点でリフォーカスしている。一方で τ_1 と τ_3 の値を適切に調整することで、Jカップリングをリフォーカスさせる機能を持っているPSYCHEブロック(②)の前後の時間に差をつけ、FID取り込

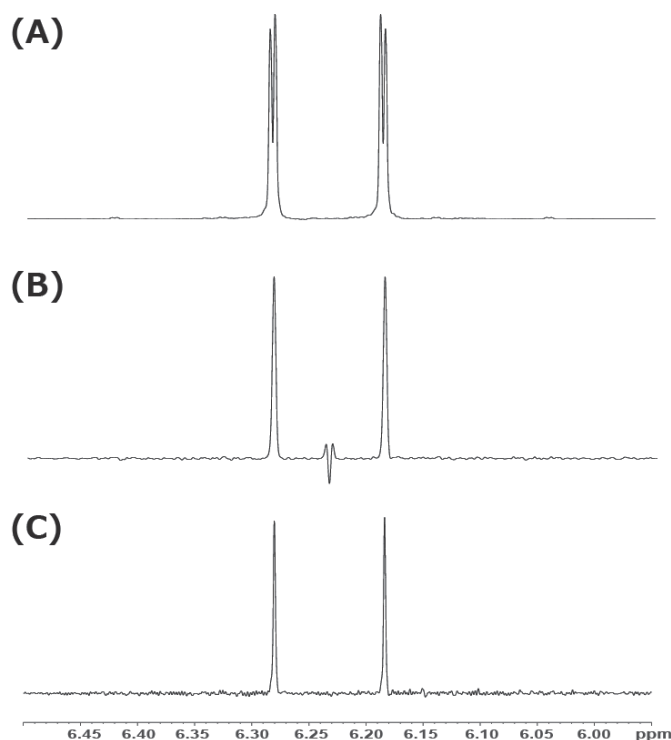


Figure 16 2-ChloroacrylonitrileのTSE-PSYCHEの測定結果と従来法の比較。(A) 通常の1D ^1H スペクトル。(B) PSYCHEでホモデカップリングされたスペクトル。(C) TSE-PSYCHEによりstrong couplingアーティファクト抑制されたPSYCHEスペクトル。TSEのadiabatic pulseは20msを使用。PSYCHEのパルスは30msを使用し、15°パルス相当のB1を使用。TSE-PSYCHEは通常のPSYCHEに比べると複数の長いスピネコーによりS/Nが低下している。

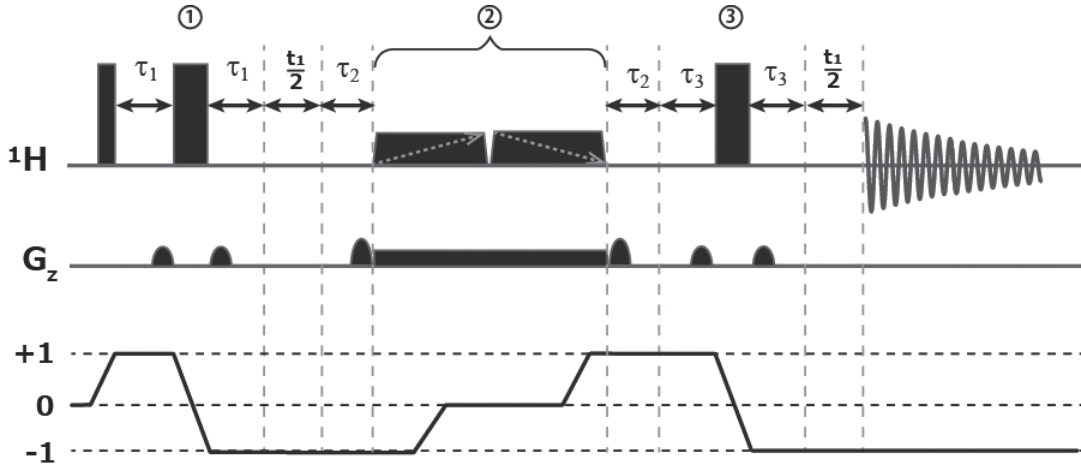


Figure 17 SAPHIREのパルスシーケンス。PSYCHEブロックの前後にスピンエコーを挿入することで、FID取り込み開始時点でのJカップリングモジュレーションの位相を意図的にずらせるようにしている。 t_1 一点あたりに、複数の $\Delta\tau$ で測定し、積算することでJカップリングによるモジュレーションを打ち消す。 τ_2 は最初の 90° パルスからFID取り込み開始までの時点が、どの τ_1 、 τ_3 であったとしても同じになるように調整される。このようにすることで T_2 緩和の影響をなくす。

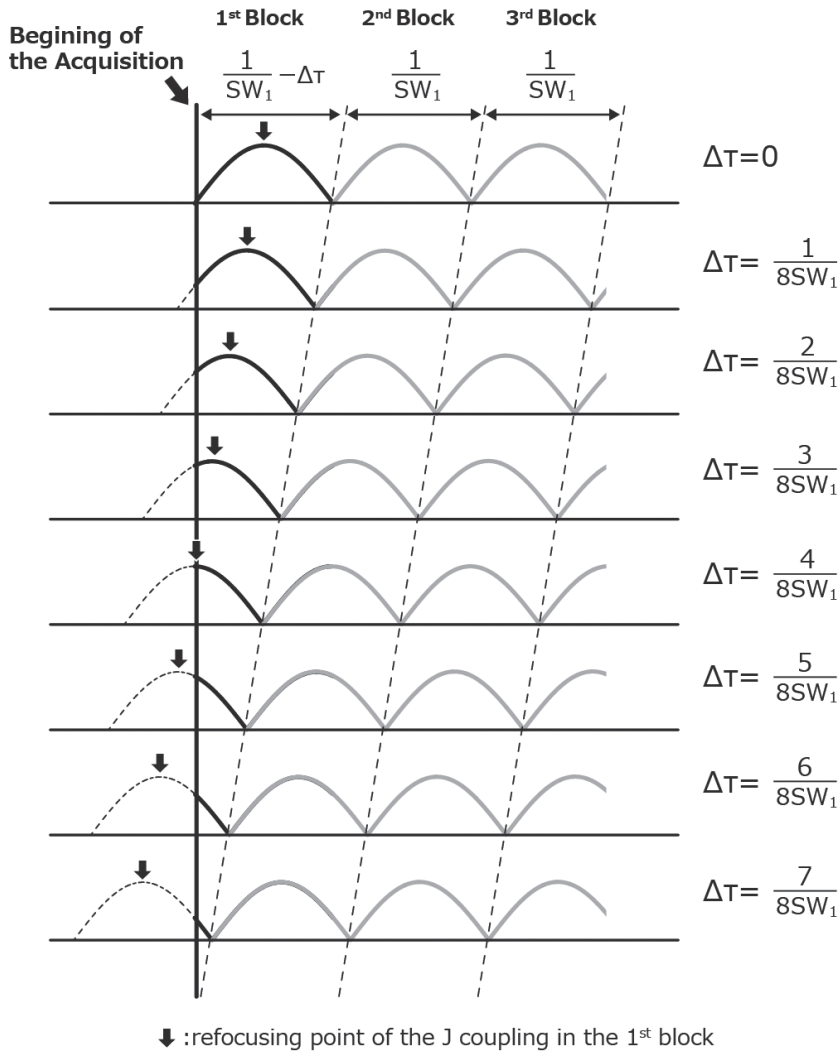


Figure 18 SAPHIREのFID取り込みを示す模式図。1つの t_1 ステップあたり、複数の $\Delta\tau$ で測定する。この図では $1/SW_1$ のステップで8点の $\Delta\tau$ をとっている。 $1/SW_1$ はブロックとしてまとめて取り込むFIDの時間幅を示し、 SW_1 ごとにサイドバンドが現れる。 $\Delta\tau$ の値により、1st BlockにおいてJカップリングがリフォーカスする位置が変わる(下向き矢印)。 t_1 が共通で $\Delta\tau$ のみが異なるFIDどうしでは、ケミカルシフトの位相がすべて同じ(足し合わさる)が、掛かっているJカップリングのモジュレーションがすべて違う(足し合わせると消える^{[6,7])}。

み開始前後のどの位置でJカップリングがリフォーカスするかを調整することが出来る。例えば $\tau_1 = 1/(4SW_1)$ 、 $\tau_3 = 0$ とすればJカップリングはFID取り込み後 $1/(2SW_1)$ でリフォーカスするが、 $\tau_1 = 0$ 、 $\tau_3 = 1/(4SW_1)$ とすればFID取り込み前 $1/(2SW_1)$ でリフォーカスする。そこで τ_1 と τ_3 を $\Delta\tau = 1/(N \cdot SW_1)$ のステップサイズで変化させていき、各 $\Delta\tau$ で取り込む最初のFIDブロックの長さを $1/SW_1 \cdot \Delta\tau$ とすることで、 $\Delta\tau$ ごとにJモジュレーションの位相だけが異なるFIDをつくる事が出来る。これを模式的に **Figure 18** に示す。このようにして得られたJモジュレーションの位相が異なるFIDを足し合わせることで、Jモジュレーションが打ち消しあってFIDを構成できる。データ処理のためには1つ目のFIDを適切な長さに調整した上で、FIDのブロックをつなぎ合わせ、その後 $\Delta\tau$ の異なる各FIDを足し合わせる必要がある。この様な処理には原著論文の著者のウェブサイト^[25] でプログラムが配布されているのでこれらを使うのが簡単であろう。この測定結果を **Figure 19** に示す。SAPPHIRE法は、通常のPSYCHE法やZS法に必要とされる位相回しのほかに、 t_1 一点あたりに複数の $\Delta\tau$ (4~8点程度) を測定しなければいけないために、最低測定時間が長くなる。しかし、これらのFIDは加算されるために、時間あたりの感度は通常のPSYCHE法やZS法と同程度になる。

最後に

2回にわたり pure shift と呼ばれる溶液高分解能NMRにおける同種核デカップリングの手法について解説してきた。Pure shift は近年測定手法の開発も進み、登場初期に提案されていた基本的なZSやPSYCHEのパルスシーケンスに比べてだいぶ使いやすくなっているように感じる。一方で、pure shiftを実現するために使われる手法は、古典的な溶液NMRの手法とは少し毛色の違うパルス列やデータ処理をつかうことになり、はじめて触れる人はパラメータの設定や調整のしかたがわからずに戸惑うこともあるかもしれない。かく言う自分も新しいパルスシーケンスが出るたびにそれらを試し、パラメータの意味に悩み、実装に躓き、データ処理に戸惑うということを繰り返してきた。この文章はその経験をもとに書き上げたものであり、新しく pure shift の手法をはじめようと思う方々が引っかけやすいところを抑えたつもりである。また教育的な意味であえて冗長に書いた部分もある。この2回の連載がそういった方々の手法の理解の一助となれば幸甚である。最後にではあるが、測定やディスカッションで協力してくださった同僚の平野桐子博士(ブルカージャパン株式会社アプリケーション部)に感謝の意を表す。

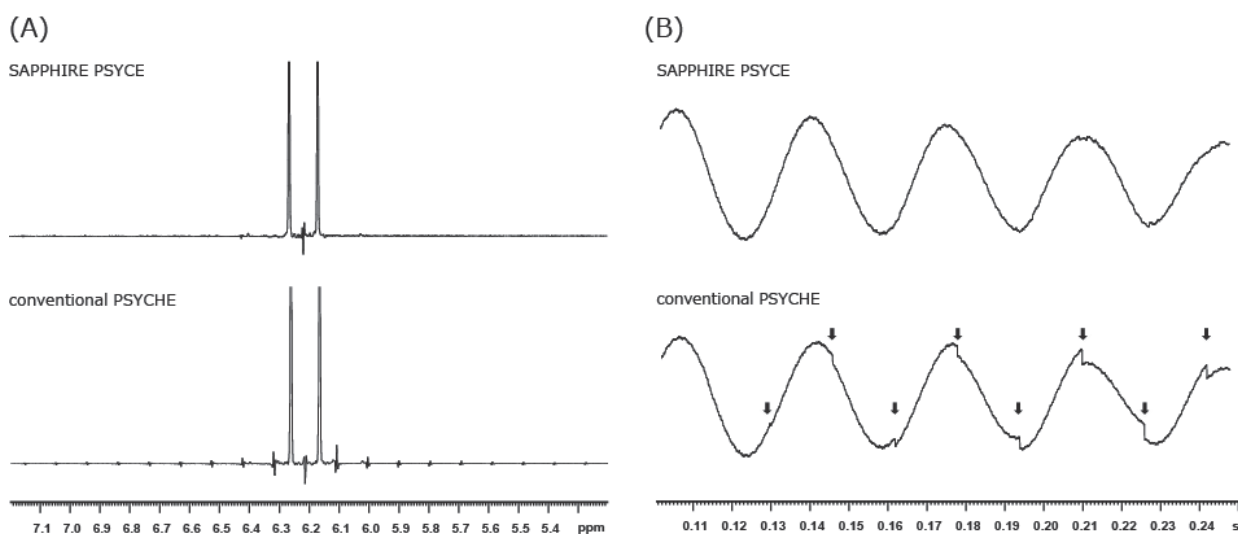


Figure 19 SAPHIRE PSYCHEと従来法のPSYCHEの比較。サンプルは2-Chloroacrylonitrile。PSYCHEは16msのブロックサイズを128点測定し、SAPHIREはさらに8点の異なる $\Delta\tau$ をとり、平均化を行った。スペクトル (A) では従来法のPSYCHEに比べてSAPHIREではサイドバンドが減少しているのがわかる。またFID (B) では16msごとのブロックのつなぎ目での不連続なポイント(下向き矢印)がSAPHIREではほとんど見られない。

Appendix

ここでは Strong coupling したスピン系に 180° パルスを照射したときに磁化移動が起きる理由について説明する。まず Strong coupling のある 2 スピン系について考える。このスピン系のハミルトニアンは次の (A1) 式の形をとる。

$$\hat{H}_{sc} = \Omega_1 \hat{I}_{1z} + \Omega_2 \hat{I}_{2z} + 2\pi J \hat{I}_1 \cdot \hat{I}_2 \quad \dots (A1)$$

このとき、 \hat{H}_{sc} の固有関数 (strong coupling 基底; $|1\rangle, |2\rangle, |3\rangle, |4\rangle$) はカップリングのないスピン系の固有関数 (Zeeman 基底) の積 ($|\alpha\alpha\rangle, |\alpha\beta\rangle, |\beta\alpha\rangle, |\beta\beta\rangle$) を使って次のように表すことができる。

$$\left. \begin{aligned} |1\rangle &= |\alpha\alpha\rangle \\ |2\rangle &= \cos\theta |\alpha\beta\rangle - \sin\theta |\beta\alpha\rangle \\ |3\rangle &= \sin\theta |\alpha\beta\rangle + \cos\theta |\beta\alpha\rangle \\ |4\rangle &= |\beta\beta\rangle \end{aligned} \right\} \dots (A2)$$

ここで θ は strong coupling ファクターと呼ばれ、

$$\tan 2\theta = \frac{2\pi J}{\Omega_1 - \Omega_2}$$

で定義される。Zeeman 基底から Strong coupling 基底への基底変換については一般的な NMR の教科書に説明を譲る。

さて、このとき strong coupling 基底を基底としたオペレータがパルスでどう変化するかを見てみる。例えば、strong coupling 基底における single element オペレータ $[I_{1\beta} I_{2+}]_{sc} = |3\rangle\langle 4|$ が表すコヒーレンスに 180° パルスを作用させると次のように変化する。まず、 $[I_{1\beta} I_{2+}]_{sc}$ をゼーマン基底 ($|\alpha\alpha\rangle, |\alpha\beta\rangle, |\beta\alpha\rangle, |\beta\beta\rangle$) のオペレータ $I_{1+} I_{2\beta}$ と $I_{1\beta} I_{2+}$ を使って表す。

$$\begin{aligned} [I_{1\beta} I_{2+}]_{sc} &= |3\rangle\langle 4| \\ &= (\sin\theta |\alpha\beta\rangle + \cos\theta |\beta\alpha\rangle)\langle\beta\beta| \\ &= \sin\theta |\alpha\beta\rangle\langle\beta\beta| + \cos\theta |\beta\alpha\rangle\langle\beta\beta| \\ &= \sin\theta I_{1+} I_{2\beta} + \cos\theta I_{1\beta} I_{2+} \quad \dots (A3) \end{aligned}$$

この (A3) に 180° パルスを作用させると、

$$\begin{aligned} [I_{1\beta} I_{2+}]_{sc} &\xrightarrow{180^\circ_x} \sin\theta I_{1-} I_{2\alpha} + \cos\theta I_{1\alpha} I_{2-} \\ &= \sin\theta |\beta\alpha\rangle\langle\alpha\alpha| + \cos\theta |\alpha\beta\rangle\langle\alpha\alpha| \\ &= (\sin\theta |\beta\alpha\rangle + \cos\theta |\alpha\beta\rangle)\langle\alpha\alpha| \\ &= (\cos 2\theta |2\rangle + \sin 2\theta |3\rangle)\langle 1| \quad (\because (A2)) \\ &= \cos 2\theta [I_{1\alpha} I_{2-}]_{sc} + \sin 2\theta [I_{1-} I_{2\alpha}]_{sc} \end{aligned}$$

となり、 $\sin 2\theta$ 分磁化移動が起こったことがわかる。他のコヒーレンスについても同様であり、strong coupling のあるスピン系では strong coupling ファクター θ の大きさに応じて磁化移動が起きる。

参考文献

- [1] Zangger K. and Sterk H. (1997) Homonuclear Broadband-decoupled NMR spectra. *J. Magn. Reson.* 124,486-489
- [2] Foroozandeh M., Adams R.W., Meharry N.J., Jeanerat D., Nilsson M. and Morris G.A. (2014) Ultra-high-resolution NMR spectroscopy. *Angew. Chem. Int. Ed.* 53, 6990-6992
- [3] Foroozandeh M., Adams R.W., Nilsson M. and Morris G.A. (2014) Ultrahigh-resolution total cor-

- relation spectroscopy. *J. Am. Chem. Soc.* 136, 11867-11869
- [4] Ying J., Roche J. and Bax A. (2014) Homonuclear decoupling for enhancing resolution and sensitivity in NOE and RDC measurements of peptides and protein. *J. Magn. Reson.* 241, 97-102
- [5] Brüschweiler R1, Zhang F. (2004) Theory of covariance nuclear magnetic resonance spectroscopy. *J. Chem Phys.* 120 (11), 5253-60
- [6] Procházková E., Kolmer A., Ilgen J., Schwab M., Kaltschnee L., Fredersdorf M., Schmidts V., Wende R.C., Schreiner P.R., Thiele C.M. (2016) Uncovering Key Structural Features of an Enantioselective Peptide-Catalyzed Acylation Utilizing Advanced NMR Techniques. *Angew. Chem. Int. Ed.* 55 (51), 15754-15759
- [7] Girvin M.E. (1994) Increased Sensitivity of COSY Spectra by Use of Constant-Time t_1 Periods. *J. Magn. Reson. Ser. A.* 108, 99-102
- [8] Aguilar J.A, Colbourne A.A., Cassani J., Nilsson M. and Morris G.A. (2012) Decoupling two-dimensional NMR spectroscopy in both dimensions: Pure shift NOESY and COSY. *Angew. Chem. Int. Ed.* 51, 6460-6463
- [9] Koos M.R.M, Kummerlçwe G., Kaltschnee L, Thiele C.M., Luy B. CLIP-COSY: AClean In-Phase Experiment for the Rapid Acquisition of COSY-type Correlations. (2016) *Angew. Chem. Int. Ed.*, 55, 7655-7659
- [10] Kakita V.M.R., Bharatam J. (2018) Real - time homonuclear broadband decoupled pure shift COSY. *Magn Reson Chem.* 56 (10), 1-6
- [11] 例えば“200 and More NMR Experiments (WEILY-VCH 2004)”などが詳しい。
- [12] Thrippleton M.J., Keeler J., (2003) Elimination of zero-quantum interference in two-dimensional NMR spectra. *Angew Chem Int Ed* 42(33), 3938-3941
- [13] Takegoshi K., Ogura K., Hikichi K., (1989) A perfect spin echo in a weakly homonuclear J-coupled two spin- system. *J. Magn. Reson.* 84 (3), 611-615
- [14] もう少し正確に言うと、 $\sin^2(\pi J \Delta)$ は0と1の間を行き来する関数であるため、値が0付近になるようなJカップリングの値を持つ相関が観測されなくなる。
- [15] Garbow J. R., Weitekamp D. P., Pines A., (1982) Bilinear rotation decoupling of homonuclear scalar interactions. *Chem. Phys. Lett.*, (93), 504-509
- [16] Lupulescu A1, Olsen GL, Frydman L. (2012) Toward single-shot pure-shift solution 1H NMR by trains of BIRD-based homonuclear decoupling. *J. Magn. Reson.* 218, 141-146
- [17] Sakhaii P., Hasse B. and Bermel W. (2009) Experimental access to HSQC spectra decoupled in all frequency dimensions. *J. Magn. Reson.* 199, 192-198
- [18] Paudel L., W. Adams R.W., Király P., Aguilar J.A., Foroozandeh M., Cliff M.J., Nilsson M., Sándor P., Waltho J.P and Morris G.A. (2013) Simultaneously enhancing spectral resolution and sensitivity in heteronuclear correlation NMR spectroscopy. *Angew. Chem. Int. Ed.* 52, 11616-11619
- [19] Uhrin D., Liptaj T., Kover K.E. (1993) Modified BIRD Pulses and Design of Heteronuclear Pulse Sequences. *J. Magn. Reson.*, 101, 41.
- [20] Sakhaii P1, Haase B, Bermel W., (2013) Broadband homodecoupled heteronuclear multiple bond correlation spectroscopy. *J. Magn. Reson.* 228, 125-129
- [21] Foroozandeh M., Adams R.W., Kiraly P., Nilsson M., Morris G.A. Measuring couplings in crowded NMR spectra: pure shift NMR with multiplet analysis. (2015) *Chem. Commun.*, 51, 15410-15413
- [22] Moutzouri P., Chen Y., Foroozandeh M., Kiraly P., Phillips A.R., Coombes S.R., Nilsson M., Morris G.A. Ultraclean pure shift NMR. (2017) *Chem. Commun.*, 53, 10188-10191
- [23] Thrippleton M.J., Edden R.A.E., Keeler J. (2005) Suppression of strong coupling artefacts in J-spectra. *J. Magn. Reson.*, 174, 97-109
- [24] ZS法やPSYCHE法でのFIDの取り込み方については前号『Pure shift NMRを理解するためのZangger-Sterk法とPSYCHE法入門』を参照されたい。
- [25] <https://www.nmr.chemistry.manchester.ac.uk/?q=node/426>よりSAPPHIREのパルスプログラムとデータ処理用のプログラムをダウンロードすることができる。



堤 遊 (つつみ・ゆう)

1998年 東京理科大学基礎工学部生物工学科 卒業
 2000年 東京理科大学大学院基礎工学研究科生物工学専攻博士前期課程 修了
 2003年3月 東京理科大学大学院基礎工学研究科生物工学専攻博士後期課程 単位満了退学
 2003年4月 科学技術振興機構CREST研究員 着任
 2003年9月 東京理科大学大学院基礎工学研究科生物工学専攻において博士号(工学)取得
 2005年 日本電子株式会社 入社
 2013年 ブルカー・ジャパン株式会社 入社 (2018年にブルカー・バイオスピン株式会社から社名変更)

現在に至る

第56回NMR討論会(2017)若手ポスター賞について

今年度の『若手ポスター賞』は、特に優秀な発表に与えられる副賞『JEOL RESONANCE 賞』と『大陽日酸賞』に加え、若手ポスター賞へはJEOL RESONANCE社と大陽日酸社からのご厚志による二社合同賞として副賞を授与いたしました。

若手ポスター賞の歴史や応募資格など、詳しくは第56回NMR討論会(2017)のホームページ「若手ポスター賞」(<http://www.nmrj.jp/NMR2017/poster.html>)を御参照下さい。

今回は32名の応募がありました。研究内容や評価者の人数などを考慮し、応募者を固体系と溶液系の2つのグループに分けました。評価者を利益背反にならないように振り分け、グループ毎に日本核磁気共鳴学会の評議員5名が、規定の選考方針に基づいて応募者の発表を5点満点で採点しました。また、採点結果の各グループの平均点の差が0.5点以上の場合はグループ間調整をすることにしていたましたが、今回は必要ありませんでした。

最優秀若手ポスター賞1名を選び、賞状を授与し、副賞としてJEOL RESONANCE賞12万円と記念の楯を贈りました。ついで、優秀若手ポスター賞1名に賞状を授与し、副賞として大陽日酸賞6万円と記念の楯を贈りました。さらに7名の若手ポスター賞受賞者を選び、副賞として二社合同賞3万円を学会長より贈りました。



竹腰NMR学会会長、杉下 友晃、穴井 孝弘*、 栗原 拓也、竹腰NMR学会会長



吉村、葛西、川崎、鴨志田、高橋、川口、竹腰会長、栗原、杉下、冨永

*：株式会社JEOL RESONANCE代表取締役社長

■最優秀若手ポスター賞 (JEOL RESONANCE 賞)

杉下 友晃 (大阪大学 蛋白質研究所)

「高磁場極低温下の MAS-DNP 固体 NMR により誘起された超偏極核磁化のスピンの相関項成分の観測」

■優秀若手ポスター賞 (大陽日酸賞)

栗原 拓也 (京都大学大学院 理学研究科)

「双極子および J 相互作用を利用した固体 NMR による CdSe クラスターのリガンド-表面結合の定量測定法」

■若手ポスター賞 (2 社合同賞)

吉村 優一 (オーフス大学)

「 ^{13}C 検出法によるアルギニン側鎖の NMR 信号検出およびイオン化状態の同定」

川崎 亮祐 (広島大学 理学研究科)

「マルチドメインタンパク質のドメインダイナミクスが持つ機能上の役割の解明- SAXS と NMR (RDC/PRE/CSP) による統合的アンサンブル構造解析-」

川口 翼 (東海大学大学院 総合理工学研究科)

「拡散 NMR と誘電分光法を用いたマウス臓器の水分子ダイナミクス解析」

葛西 卓磨 (理化学研究所 生命システム研究センター)

「in-cell NMR など困難な実験系を対象としたアミノ酸選択的安定同位体標識法」

鴨志田 一 (首都大学東京 大学院 理工学研究科)

「ヒト培養細胞中の蛋白質の 3D 三重共鳴 NMR 測定」

高橋 慶伍 (大阪大学大学院 基礎工学研究科)

「フラッシュランプを用いたコンパクト triplet-DNP 装置の開発」

富永 雄介 (京都大学大学院 理学研究科)

「オプトメカニクスを用いた NMR 信号の光変換実験の最適化」

各賞担当理事 浅野敦志、藤原敏道、神田大輔

P56

高磁場極低温下のMAS-DNP固体NMRにより誘起された超偏極核磁化のスピンの相関項成分の観測

○杉下友晃¹, 深澤隼¹, 松木陽¹, 藤原敏道¹¹大阪大学・蛋白質研究所**Observation of spin correlated component in hyperpolarized nuclear magnetization induced by MAS-DNP solid-state NMR under a high magnetic field and an ultra-low temperature**○Tomoaki Sugishita¹, Jun Fukazawa¹, Yoh Matsuki¹, and Toshimichi Fujiwara¹¹Institute for Protein Research, Osaka University, Osaka, Japan.

Recently, we have obtained nuclear hyperpolarization at a spin temperature much lower than 1 K by dynamic nuclear polarization (DNP) under a high magnetic field 16.4 T and a low temperature 30 K. As a result, the hyperpolarized state provided a spin correlated state in addition to the linear polarization given by the high temperature approximation. In this study, we will discuss pulse NMR experiments under magic-angle spinning for observing this spin correlated component and its application to the measurement of the absolute proton polarization through ¹³C-NMR.

通常、NMR で扱う核ゼーマンエネルギーおよびラジオ波の周波数は小さく、ボルツマン分布に従って両準位のスピンの占有数比は室温下では非常に小さい。それゆえ、平衡状態の密度演算子

$$\rho_{\text{eq}}^I = \frac{1}{Z} \exp\left(-\frac{\hat{H}_0}{kT_I}\right) = \frac{1}{Z} \left(1 + \frac{\hbar\omega_I}{kT_I} I_z + \dots\right) \quad (1)$$

において指数関数展開後、¹H ゼーマンエネルギーが温度因子に比べて極めて小さいため、NMR では一般的に密度演算子として一次項のみを残すという高温近似がなされる。ここで、(1)の Z は分配関数、 T_I はスピン温度、 ω_I は I スピンの周波数を示している。しかし、近年は高磁場動的核分極 (DNP) 法の発展や極低温の達成により超偏極条件下での測定が行えるようになり、MAS-NMR 測定でもスピン温度 T_I をゼーマン項に匹敵するほどの低温にすることが可能となった。その結果、もはや高温近似は成り立たず、高次項を無視することができなくなっている。

今、2 スピン系 IS の平衡状態の密度演算子を考えると、これは完全な形で以下のように書ける。

$$\rho_{\text{eq}}^{IS} = \text{Tr}\{I_z\rho\}I_z + \text{Tr}\{S_z\rho\}S_z + \text{Tr}\{2I_zS_z\rho\}2I_zS_z + \text{Tr}\left\{\frac{1}{2}E\rho\right\}\frac{1}{2}E \quad (2)$$

ただし、 $\rho = (1/Z)\exp(-\hat{H}_0^I/kT_I - \hat{H}_0^S/kT_S)$ である。通常偏極下では ¹³C 一次項 S_z の寄与 $\text{Tr}\{S_z\rho\}$ と比較してスピン相関項 $2I_zS_z$ の寄与 $\text{Tr}\{2I_zS_z\rho\}$ は一万分の一以下に過ぎないため、高温近似によってスピン相関項を無視できる。しかし、超偏極下では $\text{Tr}\{2I_zS_z\rho\}$ は $\text{Tr}\{S_z\rho\}$ の数%程度にすることが可能で、スペクトル上に現れるはずである。

本研究では、まず超偏極磁化におけるスピン相関項の観測を行った。また次のような式に従って、¹³C 一次項とスピン相関項のピーク強度比から ¹H のスピン偏極率を得ることができる[1]。

$$\text{Tr}\{2I_zS_z\rho\}/\text{Tr}\{S_z\rho\} = 2\text{Tr}\{I_z\rho\} \quad (3)$$

従来、DNP 偏極率はサブミリ波照射の on/off 時のピーク強度比から推定されてきたが、このような方法で得られる値はラジカルの常磁性の影響によって一部のシグナル強度が弱くなったり消え固体NMR, 動的核分極 (DNP), 超偏極

○すぎしたともあき, ふかざわじゅん, まつきよう, ふじわらとしみち

たりしてしまっていることを考慮しておらず、純粋な熱平衡状態の磁化を反映しているとは言い難い。そこで、今回の手法が ^1H の絶対偏極率を正確、かつ直接測定できるような手法になり得るか検討した。

【実験】

一次項由来のピーク強度とスピン相関項由来のピーク強度を比較する必要があるため、これらのスペクトルを別々に得られるようなパルスプログラム (Fig. 1.) を作成した。また、スペクトル・シミュレーション (Fig. 2.) の結果から、スピン相関項の観測にはCH系が最も適していることが示されたため、 ^{13}C - ^1H 系をもつ 2 - ^{13}C 標識L-アラニンを試料として用いた。超偏極条件下の測定には当研究室で開発した電子スピン共鳴周波数460 GHz- ^1H 共鳴周波数700 MHzの固体DNP-NMR装置と閉回路ヘリウム冷却MASプローブシステム[2]を利用した。

【結果と考察】

35 Kの極低温下において高磁場MAS-DNP-NMR法によって得られた従来法から見積もったスピン分極の増大率は約1000倍であった (スピン温度約330 mK相当)。この超偏極を達成した条件で上述の試料の測定を行った。その結果、スペクトル上に通常偏極下では出現しなかったanti-phase形のピークが出現した。このピークはスペクトル上の交差分極 (CP) パルスの有無やパルス間の待ち時間に関わらず同じ線形で出現した。このことから、CP期間の ^{13}C - ^1H 双極子相互作用によるスピン秩序やパルス間の相互作用によって現れたピークではないことが確認された。また、 ^1H 磁化が飽和パルスによって消えているときにはシグナルは得られず、 ^1H 磁化の成長と同期してピーク強度は強くなり、定常状態に至るとともに安定した。以上から、この測定において本研究の目的であるスピン相関項の寄与が観測されたものと考えられる。

相関項由来のピークと一次項由来のピークについて、その強度比から得られた ^1H 偏極率は約5%であった。この値は、スピン温度330 mK時における ^{13}C 観測の磁化一次項に対する相関項の寄与率5.1%とよい一致をみせた。以上から、この指標は偏極率の評価に利用できる新規手法であることが示された。

【References】

- [1] B. Vuichoud et al. (2015) *J. Magn. Reson.*, **260**, 127-135.
[2] Y. Matsuki et al. (2016) *J. Magn. Reson.*, **264**, 107-115.

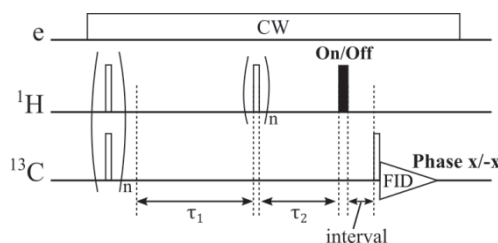


Fig. 1. Pulse sequence for observing the spin correlated component.

The black rectangle denotes a 180° pulse. Acquisition phase is inverted synchronously with on/off of the ^1H 180° pulse. The ^{13}C magnetization is recovered during τ_1 and ^1H hyperpolarization is created under DNP during τ_2 following the saturation. Alternatively, the ^{13}C magnetization can be prepared by cross-polarization from ^1H to improve the signal sensitivity.

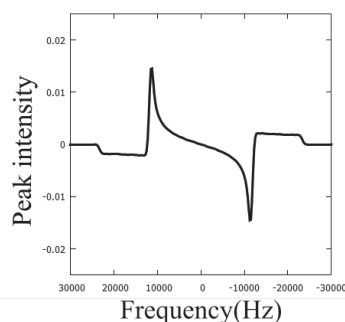


Fig. 2. Spectrum simulated for a ^{13}C - ^1H system.

Spectrum due to the anti-phase term $2I_zS_z$ evolving under ^1H - ^{13}C heteronuclear dipolar spin Hamiltonian. (This simulation does not take MAS into account.)

P72

双極子および J 相互作用を利用した固体 NMR による CdSe クラスターのリガンド-表面結合の定量測定法

○栗原 拓也, 野田 泰斗, 竹腰 清乃理

京都大学大学院理学研究科

Dipolar and J interaction-based quantitative solid-state NMR for ligand-surface bond in CdSe nanoclusters

○Takuya Kurihara, Yasuto Noda, and K. Takegoshi

Division of Chemistry, Graduate School of Science, Kyoto University

The optoelectronic properties of semiconductor nanoparticles (NPs) are influenced by ligand-surface bonds, and thus characterization of the bonds is essential for applications of NPs. In this work, cysteine-capped CdSe nanoclusters are studied by J - and dipolar-correlated solid-state NMR experiments. To quantitatively examine the presence of the ligand-surface chemical bond and the bond length, J -single quantum filtered and rotational-echo double-resonance NMR techniques are applied, revealing that ~43% of the amines of the ligand-cysteine coordinate to the surface cadmium with the bond length of $\lesssim 2.47 \text{ \AA}$, while ~11% of them are located nearby the surface without forming the bond.

1. 序論

溶媒中で有機分子をリガンド (保護基) に用いて合成される半導体ナノ粒子は、発光材料や太陽電池、ナノデバイスなどへの応用に向け研究されている。その物性には、有機分子の官能基と無機元素が相互作用する粒子の表面・界面の構造が大きく影響することが知られている。そのため、例えば異なる官能基を持つ複数種類の有機分子をリガンドに用いて発光効率を向上させる試みや、複数官能基を持つ有機分子をリガンドとした粒子をナノエレクトロニクスへと使用する研究などが行われている。こうした研究では、どの官能基が粒子表面のどの無機元素へ配位しているかを明らかにし、物性と結び付けることが非常に重要となる。単結晶 X 線法は強力な構造解析手法だが、半導体ナノ粒子は単結晶を得ることが困難である。そのため分光法により構造解析が行われるが、これまでにリガンド-粒子表面の化学結合の存在が直接的かつ定量的に明らかにされたことはなかった。

本研究では固体 NMR を用いてナノ粒子のリガンド-表面結合を定量的に解析する方法を考案し、システインをリガンドとした CdSe クラスター (CdSe-Cys) に対して実際に適用した^[1]。システインは3つの官能基 (S^- , NH_2 , COO^-) を持ち、CdSe-Cys では S^- が表面 Cd と結合しているのに加え、 NH_2 も Cd へと配位している可能性があることが赤外分光法から主張されている^[2]。我々はこれまでに NMR 活性な同位体で濃縮された CdSe-Cys の合成・固体化法を確立して固体 NMR による構造解析を行っており、 ^{15}N - ^{113}Cd CP/MAS 測定では全体のうち一部のシステインの NH_2 が Cd へ配位している可能性を見出している^[3]。このアミノ基と粒子表面との化学結合について、本研究では J 相互作用および双極子相互作用を利用した ^{15}N - ^{113}Cd および ^{15}N - ^{77}Se 相関 NMR 実験により解析を行った。

定量固体 NMR, 化学結合, 半導体ナノ粒子

○くりはら たくや, のだ やすと, たけごし きよのり

2. 理論

錯体では化学シフトがリガンドの結合角度に依存することが知られている^[4]。ナノ粒子ではリガンドが配向しておらず、このため化学シフトが分布してピーク同士が重なり合い広幅化することから、化学シフトから原子の化学状態を議論することが困難な場合が多い。実際に CdSe-Cys でも ¹⁵N スペクトルに観測されるのは左右非対称な 1 本のピークである^[3]。そこで、以下の 2 種類の方法をナノ粒子表面の NMR 測定に相補的に適用することで、化学結合の有無や結合形成の割合、結合長の解明を可能にする。

2.1. *J*-single quantum filtered (*J*-1QF) 法^[5]

Figure 1a に示す *J*-1QF 法では、広幅な 1 本のピークのうち *S* 核と化学結合した *I* 核による成分のみを観測することができる。そのシグナル強度 I_{IS} は τ に対し

$$I_{IS} \propto N_{IS} \sin^2(\pi J_{IS} \tau) \exp(-2\tau/T_2) \quad (1)$$

に従って変化することが知られている。 J_{IS} は *I*-*S* 間の *J* 結合定数、 N_{IS} は 1 個の *S* 核と結合した *I* 核の個数である。一方、ピーク全体の強度 I_{full} はスピンエコー法において τ に対して

$$I_{full} \propto N_{full} \exp(-2\tau/T_2) \quad (2)$$

と表される。 N_{full} は *I* 核の総数である。したがって、式(1)において $\sin^2(\pi J_{IS} \tau) = 1$ となる $\tau = 1/(2J_{IS})$ にて *J*-1QF 法とスピンエコー法の両実験を行い、得られたシグナル強度を比較することで、 $I_{IS}/I_{full} = N_{IS}/N_{full}$ より *I* 核全体のうち *S* 核と結合しているものの割合を明らかにできる。

2.2. Rotational-echo double-resonance (REDOR) 法^[6]

REDOR 法 (Fig. 1b) では、*S* 核へのパルス照射を有りおよび無しとした 1 組の実験より得られる *I* 核のシグナル強度 S_i および S_0 から、 $\Delta S/S_0 = (S_0 - S_i)/S_0$ を求める。 $\Delta S/S_0$ の τ_d に対する変化は *I*-*S* 間の双極子結合定数 $D = \mu_0 \gamma_I \gamma_S \hbar / 4\pi r^3$ の大きさに依存するため、実験から D を明らかにすることで *I*-*S* 核間距離 r を求めることができる。ここで、測定対象となる *I*-*S* 2 スピン系に核間距離が近いものと遠いものの 2 種類が混在する場合、 ΔS は

$$\Delta S = f \Delta S^{close} + (1 - f) \Delta S^{far} \quad (3)$$

と表される。 f は *I* 核全体のうち *S* 核と近接しているものの割合である。*S* 核から遠い *I* 核の *I*-*S* 双極子相互作用が非常に弱く、 $\Delta S^{far} \sim 0$ と見なせると仮定すると、 $\Delta S/S_0$ は第 1 種ベッセル関数 J_a を用いて

$$\frac{\Delta S}{S_0} = f \left[1 - \frac{\sqrt{2}\pi}{4} J_{1/4}(\sqrt{2}D\tau_d) J_{-1/4}(\sqrt{2}D\tau_d) \right] \quad (4)$$

のように表すことができる。これに従って実験結果の解析を行うことで、*I* 核全体のうち *S* 核に近接するものの割合およびその核間距離を明らかにできる。

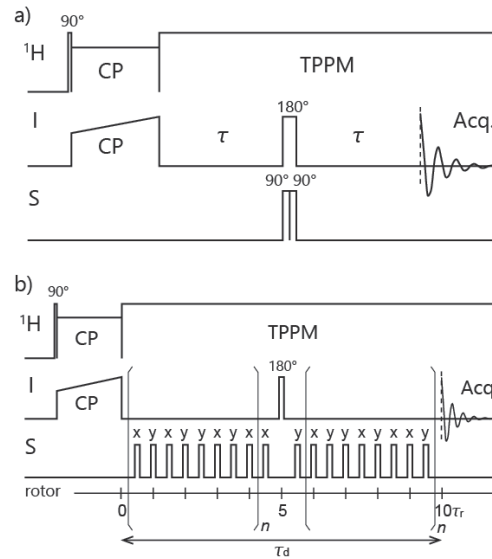


Fig. 1. Pulse sequences for (a) *J*-1QF and (b) REDOR experiments.

3. 実験方法

CdSe-Cys の合成・固体化は、金属 ^{113}Cd (93.35%)、 ^{77}Se 粉末(99.2%)、L-システイン (^{15}N , 98%) を原料に用いて、以前我々が確立した方法により行った^[3]。固体 NMR 測定は 9.4 T 磁場 (^1H 400.2 MHz, ^{113}Cd 88.8 MHz, ^{77}Se 76.3 MHz, ^{15}N 40.6 MHz) にて、3.2 mm 三重共鳴 T3 MAS プロブを用いて MAS 10 kHz で行った。REDOR 実験において、 ^{113}Cd へ照射する π パルスはシグナルの線幅 (~ 20 kHz) を考慮して $60^\circ\text{-}300^\circ\text{-}60^\circ$ 複合 π パルス^[7]を用いた。

4. 結果・考察

4.1. $^{15}\text{N}\text{-}\{^{113}\text{Cd}$ or $^{77}\text{Se}\}$ J -1QF NMR

Figure 2 に ^{15}N スピンエコー、 $^{15}\text{N}\text{-}^{113}\text{Cd}$ J -1QF、および $^{15}\text{N}\text{-}^{77}\text{Se}$ J -1QF スペクトルを示す。シグナルの有無により、システインのアミノ基はクラスター表面の Cd へと化学結合しており、一方 Se とは結合していないことが判明した。半導体ナノ粒子におけるリガンド-表面結合の存在を分光法で直接的に観測したのは本研究が初である。

続いて Cd と結合するアミノ基の割合の解析を行った。スピンエコー実験におけるシグナルの τ 依存性より ^{15}N シグナルの T_2 を 10.8 ms、また J -1QF 実験におけるシグナルの τ 依存性より $^{15}\text{N}\text{-}^{113}\text{Cd}$ の J 結合定数を 58.5 Hz と得ており、ここから上記 2.1. に従い $\tau = 1/(2J) = 8.55$ ms において ^{15}N スピンエコーおよび $^{15}\text{N}\text{-}^{113}\text{Cd}$ J -1QF 測定を行った。Fig. 2 のスペクトルはどちらも $\tau = 8.55$ ms で測定されたものであり、両者のシグナルの面積強度より $I_{\text{Ncd}}/I_{\text{full}} = 0.400 (\pm 0.007)$ と得た。 ^{113}Cd の同位体濃縮率を考慮し、 $\sim 43\%$ のシステインのアミノ基が Cd へ配位していると結論付けた。

^{15}N スピンエコーと $^{15}\text{N}\text{-}^{113}\text{Cd}$ J -1QF スペクトルでピークの形状にあまり差がないが、これは先述のようにリガンドの表面に対する配向によって化学シフトに分布が生じ、 ^{113}Cd と結合を持つ ^{15}N のピークと持たないピークが重なり合っているためと考えられる。観測されたピークの線幅はおおよそ 660 Hz だが、 T_2 から計算される真の線幅は 29.5 Hz であり、このことはリガンドが配向しておらず化学シフトに分布が生じていることを裏付けるとともに、一見 T_2 が短そうなシグナルへの J -1QF 法の適用を可能にしている。

4.2. $^{15}\text{N}\text{-}\{^{113}\text{Cd}\}$ REDOR NMR

Figure 3 に REDOR 実験の結果および双極子結合定数 D を変数として計算した式(4)の曲線を示す。 $D = 180$ Hz、 $f = 0.5$ として計算した曲線が実験結果とよく合ったことから、 $^{15}\text{N}\text{-}^{113}\text{Cd}$ 間の平均距離を 2.47 Å、 ^{113}Cd の同位体濃縮率を考慮してシステイン全体のうち Cd に近接したアミノ基の割合を $\sim 54\%$ と得た。この割合は J -1QF 実験で得た値 ($\sim 43\%$) と比べ $\sim 11\%$ 大きい。REDOR 実験から明らかになる割合は化学結合

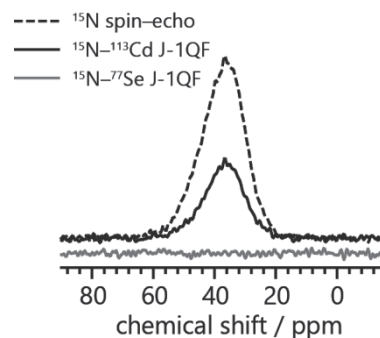


Fig. 2. ^{15}N spin-echo, $^{15}\text{N}\text{-}^{113}\text{Cd}$ J -1QF, and $^{15}\text{N}\text{-}^{77}\text{Se}$ J -1QF spectra acquired with $\tau = 8.55$, 8.55, and 10 ms, respectively.

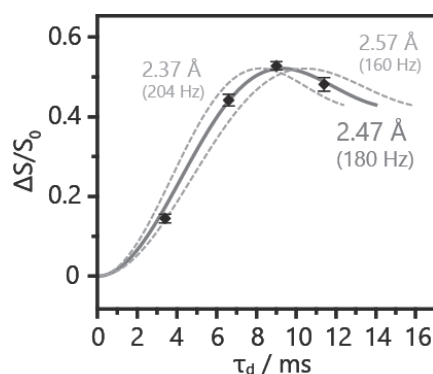


Fig. 3. Experimental $^{15}\text{N}\text{-}^{113}\text{Cd}$ REDOR fractions and calculated REDOR curves.

の有無に関わらず Cd と近接しているかどうかで決まることから、Cd と結合を形成せずにクラスター表面付近に位置するアミノ基が~11%存在していると予想される。Cd に近接したアミノ基のうち 2 割程度が結合を形成しておらず、その核間距離が N-Cd 結合長より長い可能性が高いことを考慮すると、真の結合長は測定された核間平均距離 2.47 Å より短いと考えられる。

4.3. CdSe-Cys における N-Cd 結合の考察

通常、 J 結合の大きさから結合距離を推測することは困難だが、本研究で扱った ^{15}N - ^{113}Cd J 結合に関しては、Eichele らが明らかにした ^{14}N - ^{113}Cd J 結合定数が結合長の増加に伴い単調減少する傾向^[8]を基に、CdSe-Cys における N-Cd 結合長を推測することができた。この Eichele らの研究と、CdSe-Cys の ^{15}N - ^{113}Cd J 結合定数を ^{15}N と ^{14}N の磁気回転比の比 $\gamma_{14\text{N}}/\gamma_{15\text{N}} \sim 0.7$ でスケールして得た ^{14}N - ^{113}Cd J 結合定数 41 Hz より、CdSe-Cys の N-Cd 結合長は大体 2.35-2.45 Å の範囲にあると見積もられた。4.2.において、REDOR 実験の結果に対し J -1QF 実験で得た結合の割合を基に行った結合長の考察は妥当であったと考えられる。この値は N-Cd 結合の距離としては長めであり、CdSe-Cys における N-Cd 結合は強いものではないとわかる。このことは、CdSe-Cys では全てのシステインの S が表面 Cd に結合しているのに対し、アミノ基は半分以上 (~57%) が結合を形成していないという結果と対応している。以上のように、化学結合の解析においては J -1QF 実験のような J 相互作用を利用した定量測定を相補的に組み合わせる行うことが重要だと言える。

5. 結論

本研究ではナノ粒子におけるリガンド-表面結合の解析を行うため、 J 相互作用を利用した J -1QF 法および双極子相互作用を利用した REDOR 法を組み合わせた固体 NMR による定量測定法を考案し、CdSe-Cys に対し適用した。その結果、CdSe-Cys では全体のうち約 43%のシステインのアミノ基が 2.47 Å 弱の結合長で表面 Cd へ配位していること、また化学結合を持たずに表面付近に位置するアミノ基も約 11%存在することが明らかとなった。更にナノ粒子表面における化学結合の解析において、双極子相互作用を利用した距離測定だけでなく、 J 相互作用を用いた結合の直接的な観測を相補的に行うことの重要性が示された。このように、ナノ粒子のリガンド-表面結合に対する有効な定量的解析方法を提案することができた。

6. 参考文献

- [1] T. Kurihara et al., J. Phys. Chem. Lett. 8 (2017) 2555.
- [2] Y.-S. Park et al., ACS Nano 4 (2010) 121.
- [3] 栗原ら, 第 54 回 NMR 討論会 (2015), P70.
- [4] G. S. H. Lee et al., Inorg. Chem. 32 (1993) 66.
- [5] D. Sakellariou et al., J. Magn. Reson. 151 (2001) 40.
- [6] K. T. Muller et al., Chem. Phys. Lett. 242 (1995) 535.
- [7] A. J. Shaka and A. Pines, J. Magn. Reson. 71 (1987) 495.
- [8] K. Eichele and R. E. Wasylshen, Inorg. Chem. 33 (1994) 2766.

7. 謝辞

本研究は JSPS 科研費 25888009 および JP16H06440 の助成を受けて実施された。

P10

 ^{13}C 検出法によるアルギニン側鎖のNMR信号検出およびイオン化状態の同定

○吉村 優一¹, Nur Alia Oktaviani², 米澤 健人³, 上久保 裕生³, Frans A. A. Mulder^{1,2}

1 オーフス大学・Interdisciplinary Nanoscience Center (iNANO) and Department of Chemistry

2 フローニンゲン大学・Groningen Biomolecular Sciences and Biotechnology Institute

3 奈良先端科学技術大学院大学・物質創成科学研究科

 ^{13}C -detected NMR spectroscopy for probing arginine side-chains and determining their ionization states

○Yuichi Yoshimura¹, Nur Alia Oktaaviani², Kento Yonezawa³, Hironari Kamikubo³, Frans A. A. Mulder^{1,2}

¹ Interdisciplinary Nanoscience Center (iNANO) and Department of Chemistry, Aarhus University

² Groningen Biomolecular Sciences and Biotechnology Institute, University of Groningen

³ Graduate School of Materials Science, Nara Institute of Science and Technology

We present a ^{13}C -detected NMR experiment for probing individual arginine residues in proteins notwithstanding the presence of chemical and conformational exchange effects. Arginine head group $^{15}\text{N}^{\eta}$ and $^{15}\text{N}^{\epsilon}$ chemical shifts are correlated with that of the directly attached $^{13}\text{C}^{\zeta}$. The number of protons in the arginine head group can be obtained directly from the ^{15}N - ^1H scalar coupling splitting pattern. We applied this method to unambiguously determine the ionization state of the R52 side chain in the photoactive yellow protein from *Halorhodospira halophila*. Although only three H^{η} atoms were previously identified by neutron crystallography, we show here that R52 is predominantly protonated in solution.

Because of the unique potential of the arginine head group (Fig. 1) to form multiple hydrogen bonds, arginine is a key component of protein-protein interfaces and interactions between protein and nucleic acid molecules. Arginine also functions as a charge carrier in photoreceptor proteins and ion channels. Arginine in proteins rarely exists in its

deprotonated state due to its strongly basic character. Photoactive yellow protein (PYP), a photoreceptor protein from *Halorhodospira halophila*, contains two arginine residues, R52 and R124, and knowledge of the ionization state of R52, which functions as a gateway in the reaction center of PYP, is important for understanding the energetics of the photo cycle. Although the nuclear density indicated that R52 was deprotonated,¹ subsequent electrostatics calculations proposed that R52 is protonated.² This controversy therefore calls for unambiguous determination of the charge state of R52 through experiments.

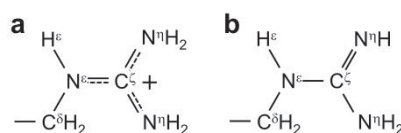


Fig. 1. Structure of the guanidinium (a) and guanidino (b) forms of arginine.

^{13}C direct detection, ^{15}N - ^1H spin-spin coupling, cross polarization

○よしむら ゆういち, おくたふいあに ありあ, よねざわ けんと, かみくぼ ひろなり, むるだ
一 ふらんす

NMR experiments relying on ^1H detection are compromised by exchange broadening effects. The 2D ^{15}N - ^1H HSQC spectrum for the arginine head groups for PYP (Figure 2a) could be interpreted to mean that the two $^{15}\text{N}^{\eta}$ and the four $^1\text{H}^{\eta}$ for R52 chemical shifts are all averaged, indicating that the partly buried R52 in the protein would rotate faster than the solvent-exposed R124. This conclusion is incorrect, and the correct conclusion can only be reached using data from a novel ^{13}C -detected NMR experiment as shown below.

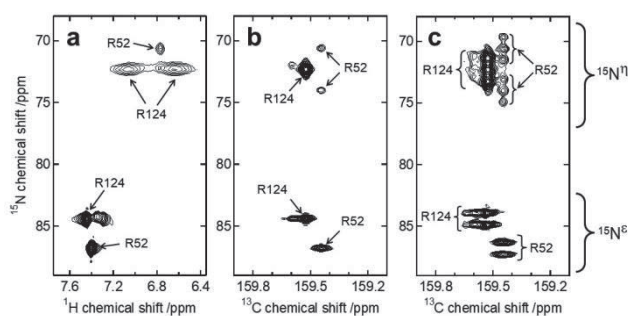


Fig. 2. Probing the arginine head groups of PYP. (a) ^{15}N - ^1H HSQC spectrum of PYP. (b, c) ^1H -decoupled (b) and ^1H -coupled (c) $^{15}\text{N}^{\eta/\epsilon}$ - $^{13}\text{C}^{\zeta}$ correlation spectra of PYP.

In the new 2D NMR experiment, the head group $^{15}\text{N}^{\eta/\epsilon}$ chemical shifts are correlated with the directly attached $^{13}\text{C}^{\zeta}$ chemical shift.³ Briefly, the magnetization transfer can be described as $^1\text{H}^{\eta/\epsilon} \rightarrow ^{15}\text{N}^{\eta/\epsilon}(t_1) \rightarrow ^{13}\text{C}^{\zeta}(t_2)$. The use of cross polarization for the simultaneous transfer of polarization from the $^{15}\text{N}^{\eta/\epsilon}$ spins to $^{13}\text{C}^{\zeta}$ is crucial to mitigate coherence losses due to chemical exchange processes. Figure 2b shows the arginine $^{15}\text{N}^{\eta/\epsilon}$ - $^{13}\text{C}^{\zeta}$ correlation spectrum for PYP. In contrast to the ^{15}N - ^1H HSQC spectrum, two $^{15}\text{N}^{\eta}$ signals are detected for R52 at 74.0 and 70.6 ppm. The observation of separate $^{15}\text{N}^{\eta}$ resonances indicates that the R52 side chain displays impeded mobility. R124, on the other hand, rotates faster, leading to a single averaged peak. It is now clear that the single peak observed for R52 in the ^{15}N - ^1H HSQC spectrum (Fig. 2a) corresponds to only one of the amino groups, while the other resonance is not detected.

Although conformational and chemical exchange precludes direct $^1\text{H}^{\eta}$ detection, a count of the number of protons can nevertheless be made if exchange with the solvent is slow enough to observe ^{15}N - ^1H spin-spin couplings. Figure 2c shows a 2D arginine $^{15}\text{N}^{\eta/\epsilon}$ - $^{13}\text{C}^{\zeta}$ correlation spectrum measured in the absence of ^1H decoupling during the ^{15}N chemical shift encoding period. In the ^1H -coupled spectrum, all signals for $^{15}\text{N}^{\eta}$ show triplets due to two simultaneous ^{15}N - ^1H couplings per nitrogen. Our experimental data demonstrate the presence of four $^1\text{H}^{\eta}$ protons for R52, indicating that the cationic form prevails in solution. Although neutron crystallography identified only three $^1\text{H}^{\eta}$ atoms for R52,¹ a reconciliation may lie in intrinsic differences in the protein structure of the solution and solid states. In summary, we show that the charge states of individual arginine side chains in proteins are accessible by the ^{13}C -detected NMR experiments presented herein.

References

- (1) Yamaguchi, S., Kamikubo, H., Kurihara, K., Kuroki, R., Niimura, N., Shimizu, N., Yamazaki, Y., Kataoka, M. (2009) Low-Barrier Hydrogen Bond in Photoactive Yellow Protein. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 106, 440–444.
- (2) Saito, K., Ishikita, H. (2012) Energetics of Short Hydrogen Bonds in Photoactive Yellow Protein. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 109, 167–172.
- (3) Yoshimura, Y., Oktaviani, N. A., Yonezawa, K., Kamikubo, H., Mulder, F. A. A. (2017) Unambiguous Determination of Protein Arginine Ionization States in Solution by NMR Spectroscopy. *Angew. Chem. Int. Ed.*, 56, 239–242.

P30

マルチドメインタンパク質のドメインダイナミクスが持つ機能上の役割の解明
—SAXSとNMR(RDC/PRE/CSP)による統合的アンサンブル構造解析—

○川崎 亮祐¹, Jie-rong Huang², Yun-Tzai Cloud Lee³, 柄尾 尚哉⁴,
Shang-Te Danny Hsu³, 楯 真一^{1,4}

¹広島大学・理学研究科・数理分子生命理学専攻

²台湾国立陽明大學・生化暨分子生物學研究所

³中央研究院・生物化學所

⁴広島大学・クロマチン動態数理研究拠点(RcMcD)

Functional significance of the inter-domain dynamics tethered by intrinsically disordered region (IDR) revealed by the ensemble structure analysis using RDC, PRE, CSP and SAXS

○Ryosuke Kawasaki¹, Jie-rong Huang², Yun-Tzai Cloud Lee³, Naoya Tochio⁴, Shang-Te Danny Hsu³, Shin-ichi Tate^{1,4}

¹Department of Mathematical and Life Sciences, Graduate School of Science, Hiroshima University

²Institute of Biochemistry and Molecular Biology, National Yang Ming University

³Institute of Biological Chemistry, Academia Sinica

⁴Research Center for the Mathematics on Chromatin Live Dynamics (RcMcD), Hiroshima University

Intrinsically disordered regions (IDRs) are easily found in multidomain proteins as tethering them. Peptidyl Prolyl Isomerase, Pin1, is one of them; two functional domains are linked by flexible linker-IDR. We previously revealed substrate binding affinity enhancement mechanism; the substrate is kept by migrating between two functional domains. This mechanism makes us perceive the importance of inter-domain dynamics for protein function. In this study, we corrected inter-domain dynamic conformational information using SAXS and NMR, paramagnetic relaxation enhancement (PRE) and residual dipolar coupling (RDC). According to these experimental data, we determine the dynamic ensemble structure. In this presentation, I discuss the relation between inter-domain dynamics and protein function.

生体内に存在する機能性タンパク質の中には、複数の安定な立体構造を持つ機能性ドメインが、天然変性領域 (Intrinsically disordered region, IDR) により繋げられた構造を持つものがしばしば見受けられる。本発表で研究対象としている酵素Pin1も、2つの安定な立体構造を持つ機能性ドメインが、リンカーIDRで繋げられた構造を有している(Figure1)。酵素活性ドメインに比べて基質結合ドメインの結合能がはるかに強いことが分かっている。これらの機能性ドメインがIDRにより繋げられることで、空間的にドメイン同士が近接し、酵素ドメインから基質結合ドメインが基質を奪うことで、結合阻害

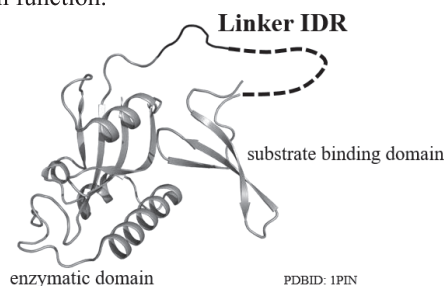


Figure1: Pin1 has enzymatic domain and substrate binding domain, and these are linked by linker IDR.

天然変性領域 (IDR) , ドメインダイナミクス, 統合的アンサンブル構造解析

○かわさき りょうすけ, ジーロン ファン, ユンツァイ “クラウド” リー, とちお なおや,
シャンテ “ダニー” スー, たて しんいち

的に機能するということが直感できる。しかし以前の研究から、基質が2つのドメイン間で相互的に移行し基質を分子内で保持することで、分子全体の結合能を向上させる機構が明らかになった。このことから、柔軟なリンカーIDRで繋がられた2つの機能性ドメインの動的な空間配置が、溶液中で完全にランダムな状態ではなく、リンカーIDRにより動的構造中でも機能的に重要な空間配置を制御していることが示唆された。

そこで本研究では、マルチドメインタンパク質Pin1のドメイン間の動的構造を、NMRを用いた常磁性緩和誘導(PRE) (Figure2), 残余双極子カップリング(RDC) (Figure3)と、小角X線散乱(SAXS) (Figure4)の測定により実験情報を収集し、ランダム構築した構造プールから実験情報に基づいて構造を取捨選択することで、2つのドメイン間の動的アンサンブル構造を決定した[1,2,3].

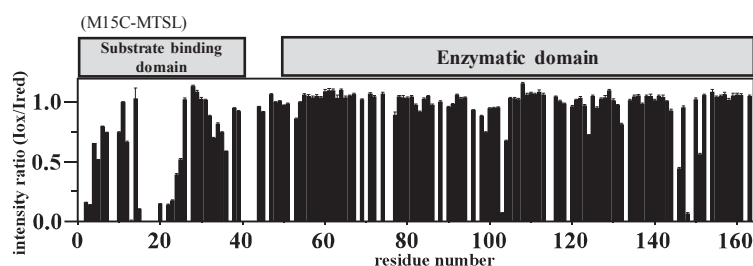


Figure2: PRE measurement

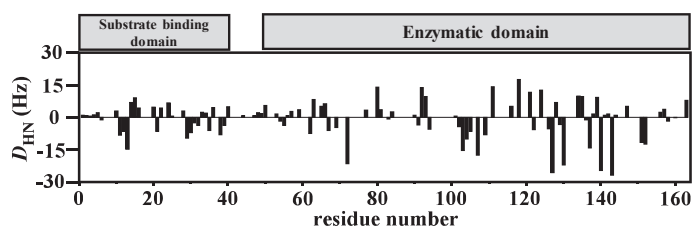


Figure3: RDC measurement

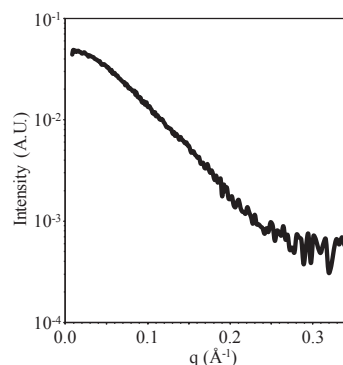


Figure4: SAXS measurement

この結果、安定な立体構造を持たないIDRで繋がられているにも関わらず、2つの機能性ドメインの相対的な空間配置には明らかに複数の局在パターンが見られた。この動的構造中で最適化されている局在パターンが、酵素Pin1の基質結合能や酵素活性を制御していることが考察できる。

発表では、動的アンサンブル構造決定に用いた各種測定の詳細と合わせて、酵素Pin1の動的構造のリンカーIDRによる制御の、タンパク質機能への役割について議論する。

References

- [1] Salmon, L., et al., NMR characterization of long-range order in intrinsically disordered proteins. *J Am Chem Soc*, 2010. 132(24): p. 8407-18
- [2] Jensen, M.R., et al., Exploring free-energy landscapes of intrinsically disordered proteins at atomic resolution using NMR spectroscopy. *Chem Rev*, 2014. 114(13): p. 6632-60.
- [3] Nodet, G., et al., Quantitative description of backbone conformational sampling of unfolded proteins at amino acid resolution from NMR residual dipolar couplings. *J Am Chem Soc*, 2009. 131(49): p. 17908-18.

P52

拡散NMRと誘電分光法を用いたマウス臓器の水分子ダイナミクス解析

○川口翼¹, 青山剛志², 齋藤徹哉², 喜多理王², 新屋敷直木², 八木原晋², 福崎稔³, 増田治史⁴

¹東海大学大学院総合理工学研究科

²東海大学理学部物理学科

³東海大学熊本教養教育センター

⁴東海大学医学部生体構造機能学

Molecular Dynamics of Water in Mouse Organs Analyzed by Means of NMR Diffusometry and Dielectric Spectroscopy

○Tsubasa Kawaguchi¹, Tsuyoshi Aoyama², Tetsuya Saito², Rio Kita², Naoki Shinyashiki², Shin Yagihara², Minoru Fukuzaki³, Haruchika Masuda⁴

¹Graduate School of Science and Technology, Tokai University

²Department of Physics, School of Science, Tokai University

³Kumamoto Liberal Arts Education Center, Tokai University

⁴Department of Physiology, Division of Basic Medicine, Tokai University School of Medicine

The dynamics of water structures of mouse organs; liver, heart, spleen, and kidney were observed by Dielectric Spectroscopy (DS) and NMR diffusometry. Control and disease model mice were prepared for the samples. The dielectric relaxation time τ evaluating mobility of water molecules indicates a significant difference between the control and disease groups. However, there was no difference among respective organs for the control group. On the contrary, the diffusion coefficient did not show any differences between control and disease, but it did show difference between organs. These results were considered to reflect the characteristic spatial scale of each measurement technique. The dynamical water structures were also quantitatively analyzed by means of the fractal concept and Ryabov's expression, and different water structures between control and disease organs were suggested. Further consideration to conjugate DS and NMR data will be discussed in the session.

生体は多量の水を含み、水が動的に生体物質と相互作用をとることで様々な機能を発現する。逆に言えば、水の"動的構造"を解析することができれば、生体の評価を行えると期待されるが、直接水のダイナミクスを観測することは実験的に難しいこともあり、これまで十分な理解がなされていない。誘電分光法は水などの構成分子が永久双極子モーメントを持つ物質に電場を印加することにより、分子回転に起因するダイナミクスを誘電緩和過程として観測する手法である。一般に、水の特徴的な緩和は常温でGHz域(ピコ秒域)に現れることが知られており、Time Domain Reflectometry (TDR)法などの手法で水の回転ダイナミクスを直接観測することができる。また最近では、得られた緩和パラメータからフラクタル次元の概念を取り入れた解析¹⁾を用いることで、定量的な水構造評価を行える。一方で、拡散NMR法では分子の並進拡散係数を測定することができる。本研究ではTDR法による誘電分光とPFG-STE法²⁾による拡散NMR法を複合的に用いることで、マウス臓器内の水構造解析を行い、病態の識別を検討する。

水分子ダイナミクス, NMR Diffusometry, 誘電分光法

○かわぐちつばさ, あおやまつよし, さいとうてつや, きたりお, しんやしきなおき, やぎはらしん, ふくざきみのる, ますだはるちか

測定試料として、健常および炎症疾患(敗血症)モデルマウス(8週齢 種別: C57BL/6J オス、測定前日に LPS 20 mg/kg BodyWeight 投与)の2群および水素水(Aquela)または脱気水を飲水させて育てた2群の計4群のマウスをそれぞれ10個体用いた。致死量の麻酔下に、心腔内穿刺による脱血後、心臓、肝臓、腎臓、脾臓を摘出し測定を行なった。誘電分光法では摘出直後に臓器に直接電極を接触させることで、NMRでは2mm径のガラスキャピラリーに裁断した臓器を詰め込むことで測定を行なった。なお、本実験は東海大学が定める「動物実験計画書」を提出し承認を受けた(承認番号:141077)。

得られた誘電緩和曲線に対し、以下に示す Cole-Cole式³⁾を用いたカーブフィッティングを行い、誘電緩和パラメータを算出した。

$$\varepsilon^* = \varepsilon_\infty + \frac{\Delta\varepsilon}{1+(j\omega\tau)^\beta} \quad (0 < \beta \leq 1) \quad (1)$$

ここで、 ε^* 、 ε_∞ 、 j 、 ω はそれぞれ複素誘電率、光学領域における誘電率、虚数単位、角周波数である。また、 $\Delta\varepsilon$ 、 τ 、 β は緩和強度、緩和時間、緩和時間分布パラメータであり、それぞれ水分量、運動に要する平均時間と不均一性を表している。Fig. 1にそれぞれの条件における水の緩和時間を示す。各プロット、エラーバーはそれぞれ10個体の平均値、標準偏差である。健常群と疾患群間で有意な差が認められたが、水素水の有無では有意差は認められなかった。興味深いことに、健常群では臓器間の緩和時間に有意差は認められなかった一方で、拡散係数は臓器間で有意に異なる値を示した。これは、NMRと誘電分光の各測定手法の観測時空間スケールの大小に起因する結果を表しているためと考えられる。

さらに水構造の違いを定量的に議論するため、Fig. 2に示す τ と β の関係から健常群・疾患群それぞれに対し以下に示すRyabovの式¹⁾を用いてフラクタル次元 d_G を求めた。

$$\beta = \frac{d_G \ln(\tau\omega_s)}{2 \ln(\tau/\tau_0)} \quad (2)$$

ここで、 ω_s 、 τ_0 はそれぞれ分子拡散の特性周波数、カットオフ時間である。健常・疾患群ではそれぞれ有意に異なるフラクタル次元が得られたことから、病態による水構造の違いが検出されたと言える。発表では拡散係数も加え、相補的な水構造解析に迫る。

References

- (1) Ryabov, Y. E., Feldman, Y., Shinyashiki, N., and Yagihara, S. (2002) *J. Chem. Phys.*, 116(19), 8610-8615.
- (2) Tanner, J. E. (1970) *J. Chem. Phys.*, 52(5), 2523-2526.
- (3) Cole, K. S., and Cole, R. H. (1941) *J. Chem. Phys.*, 9(4), 341-351.

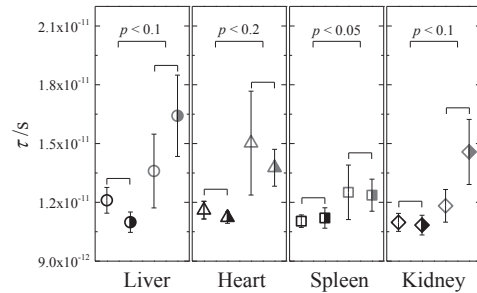


Fig. 1. The relaxation time of water for organs. Black and red plots represent control and disease groups, respectively. Half-filled plots represent hydrogen-water intaking sample. The error-bars are standard deviation for 10 samples.

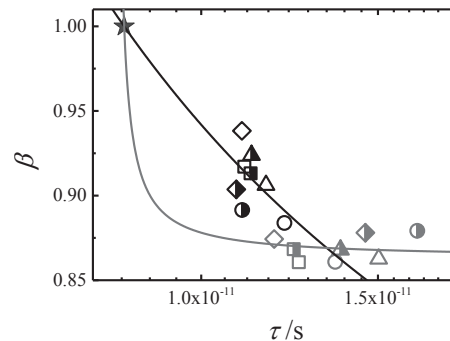


Fig. 2. The τ - β diagram for mouse organs. The blue star plot represents pure water and other plot assignments are same with those in figure 1. Black and red lines show trajectories for the fractal analysis for control and disease samples with the fractal dimension of 0.87 and 1.73, respectively.

P78

in-cell NMRなど困難な実験系を対象としたアミノ酸選択的安定同位体標識法

○葛西卓磨^{1,2}, 樋口佳恵¹, 猪股晃介¹, 木川隆則^{1,3}¹理化学研究所・生命システム研究センター²JST・さきがけ³東京工業大学・情報理工学院

Amino-acid selective isotope labeling for challenging systems such as in-cell NMR

○Takuma Kasai^{1,2}, Kae Higuchi¹, Kohsuke Inomata¹, Takanori Kigawa^{1,3}¹RIKEN Quantitative Biology Center²PRESTO, JST³School of Computing, Tokyo Institute of Technology

Amino-acid selective isotope labeling (AASIL) is a useful method to help main-chain assignment in challenging situations. We have developed a combinatorial labeling method, Stable isotope encoding (SiCode), inspired by information sciences. It regards AASIL as an encoding-and-decoding process, in which the amino-acid information is encoded to the isotope labeling pattern and decoded from the observed NMR spectra. To apply SiCode to low signal-to-noise-ratio (SNR) systems such as in-cell NMR, we introduced the optimal design of the labeling pattern for the robust amino-acid discrimination; the compensation of differences between samples such as experimental variances in protein incorporation or the numbers of cells; and the model-based analysis to retrieve amino-acid information from low-SNR spectra using prior knowledges of the amino-acid sequence and the labeling pattern.

アミノ酸選択的安定同位体標識法は、タンパク質の主鎖シグナル帰属にとって重要な手掛かりとなるアミノ酸型の情報をもたらす。このため、3次元三重共鳴測定による連鎖帰属の補助に用いることや、共有結合したカルボニル炭素とアミド窒素を検出するデュアル選択標識によって特定のアミノ酸の並び由来のシグナルを帰属することが可能であり、主鎖帰属が困難な場合に有用である。単純な選択標識法では1種類の選択標識体を1種類のアミノ酸に対応させるため、多種類の選択標識体が必要であったが、アミノ酸を選択標識体の組み合わせに対応させることで必要な選択標識体の数を減らす組み合わせ選択標識法が、多くのグループから提案されている。

我々は、選択標識法を「アミノ酸の情報を安定同位体標識に符号化し、NMRスペクトルから復号するもの」とみなすことで、情報科学の知見を活用し、必要な選択標識体の数を従来法よりも減らしたり、ノイズ耐性を向上させたりすることのできる「符号化標識法 (Stable isotope encoding; SiCode)」を考案した¹。本法は、安定同位体標識の有無の組み合わせだけで情報を表現するのではなく、中間の標識率をも活用して多くの情報量を保持させ、スペクトルを定量的に解析することでその情報を取り出すものである。このような特徴から、人間の目だけでは判断が難しいシグナルからであっても計算機を活用して情報を引き出すことができる。主鎖帰属が困難な実験系のひとつであるin-cell NMRに本法を適用するため、S/N比の低い条件でもなるべく正確な情報を得るための以下の3つの工夫を導入した。

アミノ酸選択的安定同位体標識法, 符号化標識法, in-cell NMR

○かさいたくま, ひぐちかえ, いのまたこうすけ, きがわたかのり

①ノイズに強い標識パターン設計

符号化標識法においては、各アミノ酸に対応させる標識率が、符号理論における「符号語」に相当する。ノイズに強い符号とするためには、符号語どうしの情報学的距離がなるべく離れるように設計するのがよい¹。本研究で対象にしたヒトユビキチン変異体(L8A, I44A, V70A)にはシステインおよびトリプトファン残基がないため、残りの18種類のアミノ酸に対応する各符号語間の情報学的距離がなるべく離れるよう、シミュレーテッドアニーリング(SA)法を用いて標識パターンを最適化した(Fig. 1)。

②標識体間の実験誤差の補正

生細胞中のタンパク質を観測するin-cell NMRでは、細胞へのタンパク質導入量・細胞数・試料の均一さなどがばらつくため、通常のin vitro NMRに比べ、実験誤差による試料間の強度差が大きく、その補正が重要となる。符号化標識法では、タンパク質そのもののシグナルを利用して誤差補正をおこなっている。従来は¹⁵N化学シフトから容易に判別できるグリシン残基のシグナルを用いていたが¹、少数のシグナルのみに依存するこの方法は、S/N比が低い場合にはノイズの影響を受けやすいため、グリシン以外のアミノ酸残基も含めた多くのシグナルを利用することが望ましい。しかし、誤差補正とアミノ酸判別は相互に依存している。そこで、SA法により、誤差補正值と各シグナルのアミノ酸を同時推定する手法を開発し、より正確な補正ができるようになった。

③モデル選択によるアミノ酸情報取得

従来の符号化標識法では、NMRスペクトルからシグナル強度を取得し、標識率を逆算し、標識率の近いアミノ酸を選ぶという方法でアミノ酸判別をおこなっていた¹。しかし、S/N比が低い場合やシグナルの重なりがある場合にはそもそも正確なシグナル強度を取得すること自体が難しい。そこで、既知の標識パターンとアミノ酸配列から、観測される強度比のモデルを網羅的に生成し、観測されたスペクトルをもっともよく説明するモデルを選択することで、アミノ酸の情報を取得することとした。この方法なら、標識パターンとアミノ酸配列の事前知識を利用してデータを解釈しているため、S/N比が低い状況でもより正しい情報が得られるからである(Fig. 2)。連続変数と離散変数からなる高次元のパラメータ空間における大域的最適化を必要とするため、レプリカ交換モンテカルロ法によりこれを実現した²。

	sample 1		sample 2		sample 3		sample 4	
	¹³ C	¹⁵ N	¹³ C	¹⁵ N	¹³ C	¹⁵ N	¹³ C	¹⁵ N
G	100.0	100.0	100.0	100.0	100.0	100.0	100.0	100.0
K	100.0	100.0	100.0	100.0	100.0	100.0	0.0	50.0
Q	100.0	100.0	79.0	89.5	0.0	50.0	100.0	100.0
L	0.0	50.0	100.0	100.0	100.0	79.0	89.5	100.0
I	79.0	89.5	0.0	50.0	100.0	100.0	100.0	100.0
T	100.0	100.0	37.0	68.5	50.4	75.2	51.8	75.9
M	50.4	75.2	100.0	100.0	37.0	68.5	51.8	75.9
Y	37.0	68.5	50.4	75.2	100.0	100.0	51.8	75.9
E	100.0	100.0	81.2	90.6	0.0	50.0	0.0	50.0
A	0.0	50.0	100.0	100.0	81.2	90.6	0.0	50.0
R	81.2	90.6	0.0	50.0	100.0	100.0	0.0	50.0
S	81.2	90.6	0.0	50.0	0.0	50.0	100.0	100.0
D	0.0	50.0	81.2	90.6	0.0	50.0	100.0	100.0
N	0.0	50.0	0.0	50.0	81.2	90.6	100.0	100.0
V	100.0	100.0	0.0	50.0	0.0	50.0	0.0	50.0
F	0.0	50.0	100.0	100.0	0.0	50.0	0.0	50.0
P	0.0	0.0	0.0	0.0	100.0	100.0	0.0	0.0
H	0.0	50.0	0.0	50.0	0.0	50.0	100.0	100.0

Fig. 1. The labeling pattern optimized for Ubiquitin mutant protein.

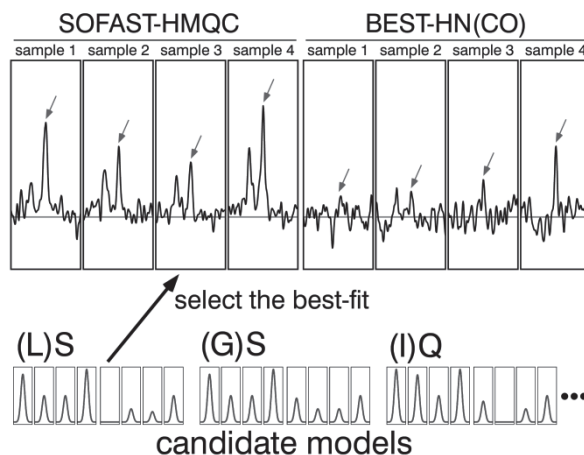


Fig. 2. Successful decoding of the amino-acid information from (L)S57 signal with the low-SNR in-cell NMR spectra of Ubiquitin mutant protein.

References

- (1) Kasai, T., Koshiba, S., Yokoyama, J., and Kigawa, T. (2015) *J. Biomol. NMR* 63, 213-221.
- (2) Kasai, T., Nagata, K., Okada, M., and Kigawa, T. (2016) *J. Phys. Conf. Ser.* 699, 012003.

P80

ヒト培養細胞中の蛋白質の 3D 三重共鳴 NMR 測定

○鴨志田 一^{1,2}, 池谷 鉄兵^{1,2}, 三島 正規^{1,2}, 伊藤 隆^{1,2}¹首都大学東京 大学院理工学研究科, ²CREST/JST

3D triple-resonance NMR study of proteins in human cultured cells

○Hajime kamoshida^{1,2}, Teppei Ikeya^{1,2}, Masaki Mishima^{1,2} and Yutaka Ito^{1,2}¹Department of Chemistry, Tokyo Metropolitan University, Japan, ²CREST/JST

Developments of elemental methodologies in in-cell NMR spectroscopy have allowed us to study a lot of proteins inside living human cultured cells. However the low concentration of target proteins which are incorporated into the cells from outside as well as the short lifetime of cells in NMR tubes have so far prevented us from performing high resolution 3D NMR experiments, such as 3D triple-resonance NMR spectra and 3D NOESY spectra. In this study, we have used *Streptococcus* protein G B1 domain, *T.thermophilus* HB8 TTHA1718, human ubiquitin with L8A/I44A/V70A mutations, and human calbindin D_{9k} (P47M+C80) as the model proteins and cultured HeLa.S3 cells as host cells. For 3D HNCA experiment in HeLa.S3 cells, TROSY-HNCA on ²H/¹³C/¹⁵N-labelled samples showed better S/N ratio compared to conventional, BEST- and BEST-TROSY-HNCA on ¹³C/¹⁵N-labelled samples. Further, by using an altered version of the bioreactor system without mebiol gel-fixing of cells, we succeeded in measuring 3D ¹⁵N separated-NOESY spectra of GB1 in HeLa.S3 cells with good S/N ratio.

【序論】

生きた細胞内は多種多様の蛋白質, 核酸, 脂質, 低分子で非常に混み合っているため, このような環境 (macromolecular crowding) では, その中に存在する生体高分子の挙動に少なからず影響を与えることが示唆されている. 従って, 生きた細胞の中の生体高分子の生物活性, 動態をその場 (*in situ*) で解析することは, 当該分子の「真の性質」を理解するうえで非常に重要である. NMR は非侵襲性の特徴を持つため, 生きた細胞中に含まれる蛋白質や DNA/RNA などの生体高分子についても解析可能である. 今日, NMR を用いた細胞内環境における生体高分子の解析 (in-cell NMR) は, 原子分解能レベルで立体構造やダイナミクスの情報を得ることができる方法の1つとして注目されている.

ヒト培養細胞を用いた in-cell NMR では, 細胞内で安定同位体標識蛋白質を発現させる手法または精製した標識蛋白質を細胞外から導入する手法が報告され, 以前に比べ要素技術の進展により様々な蛋白質の導入が可能になってきた. しかし, これらの手法を用いて蛋白質を導入した場合でも, 達成できる蛋白質の細胞内濃度は依然として低く, 結果として3次元 NMR 測定のような長時間を要する測定法を使った詳細な解析は不可能であった. また, NMR 試料管内に詰めた細胞試料は培地を消費し枯渇していくため, 安定に長時間の in-cell NMR 測定を行うためには bioreactor システム [1]のような方法が必要不可欠である.

そこで本研究では, モデル蛋白質を用いて, ヒト培養細胞への導入手法の比較・検討を行い, その後, 従来感度の問題から解析可能なクオリティーのスペクトルの取得が不可能であった, 三重共鳴 3次元 NMR スペクトルの取得を目指し, 様々な要素技術の改良・最適化を行った. さらに, 後述する NMR 試

 In-cell NMR, electroporation, backbone resonance assignment, bioreactor system

○かもしたはじめ, いけやてつぺい, みしままさき, いたうゆたか

験管を改良した新しい bioreactor システムを用いることで、感度的にさらに困難と考えられた 3D ^{15}N separated-NOESY 測定も行った。

【実験・結果】

ヒト培養細胞としては、浮遊培養が可能で、NMR 試料管中での生存率が HeLa 細胞よりも良好な HeLa.S3 細胞を用いた。細胞内に導入するモデル蛋白質としては、連鎖球菌 protein G B1 ドメイン (GB1)、高度好熱菌 TTHA1718、ヒト calbindin $\text{D}_{9\text{k}}$ 、ヒト ubiquitin L8A/I44A/V70A 変異体を用いた。細胞内への導入法としては、電気穿孔法を選択し、invitrogen 社の Neon 装置を用いてプロトコルの確立および種々の導入条件を検討した。NMR データの取得は H/C/N cryoprobe を装着した Bruker Avance-II 600MHz 装置を用い、nonlinear sampling による測定時間の短縮を行った。データ処理は Azara v.2.8 および QME ソフトウェアを用いた。NMR スペクトルの解析は CcpNmr Analysis v.2.2 ソフトウェアを用いた。

導入条件を検討した結果、4 種の蛋白質の中で最も良好な結果が得られた GB1 を最初の指標として用いることにした。この際の電気穿孔の条件は 1700 V/20 msec/1 pulse であった。次に in-cell NMR 測定後の生存率が 80%以上であること、および細胞外へのモデル蛋白質の漏れ出しが無視できるほど小さいことを条件として、測定可能な時間を最大でも 7 時間とした。Fig. 1 には、約 40 分の測定時間で取得した HeLa.S3 細胞中の GB1 の 2D ^1H - ^{15}N SOFAST-HMQC スペクトルを示した。

次に、上記の電気穿孔条件を用いて、蛋白質主鎖 NMR シグナルの帰属を行うために 3D HNCA 測定を試みた。In-cell NMR 測定では、細胞質内の粘性やクラウディング効果などの影響で、 ^1H 、 ^{15}N 核の横緩和時間が著しく減少し、非常に幅広化したシグナルを与えることが知られている。また HNCA 測定では、同様の影響による ^{13}C 核の急速な緩和も問題になることが予想された。したがって、in-cell NMR 測定に最適化された測定法を検討する必要がある。そこで、通常の HNCA (water flip back タイプ、以下 wfb-HNCA と表記) に加え、BEST-HNCA、TROSY-HNCA、BEST 法と TROSY 法を組み合わせた BEST-TROSY HNCA の 4 種の測定法を比較して検討した。BEST-HNCA は、選択励起された ^1H 核の T_1 が短いことを利用して繰り返し時間を大幅に短縮することで積算回数を増大させる SOFAST-HMQC のアイデアを HNCA に適用したものである。wfb-HNCA、BEST-HNCA、BEST-TROSY-HNCA の測定のためには、 $^{13}\text{C}/^{15}\text{N}$ 標識した GB1 を HeLa.S3 細胞に導入した試料を調製した。それぞれの試料に導入された $^{13}\text{C}/^{15}\text{N}$ -GB1 の細胞内濃度は約 $155\mu\text{M}$ (wfb-HNCA)、約 $165\mu\text{M}$ (BEST-HNCA)、約 $150\mu\text{M}$ (BEST-TROSY-HNCA) と推定された。一方で TROSY-HNCA の測定のためには、 $^2\text{H}/^{13}\text{C}/^{15}\text{N}$ 標識した GB1 を HeLa.S3 細胞に導入した試料を調製した。導入された

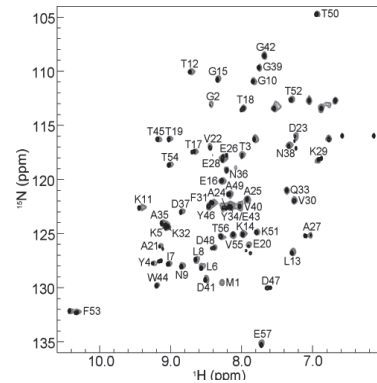


Fig. 1. Overlay of 2D ^1H - ^{15}N SOFAST-HMQC spectrum of GB1 in HeLa.S3 cells (grey) and 2D ^1H - ^{15}N HSQC spectrum of GB1 in vitro (black).

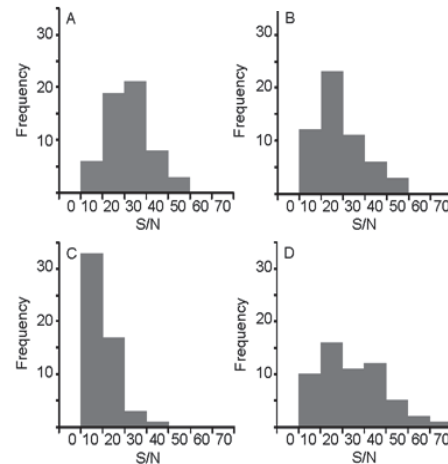


Fig. 2. Histograms of normalized signal to noise (S/N) ratio of cross peaks due to intra-residue correlation in 3D wfb-HNCA (A), 3D BEST-HNCA (B), 3D BEST-TROSY HNCA (C) and 3D TROSY-HNCA (D) spectra of GB1 in HeLa.S3 cells. $^{13}\text{C}/^{15}\text{N}$ -labelled GB1 samples were incorporated for wfb-HNCA, BEST-HNCA and BEST-TROSY-HNCA experiments, while $^2\text{H}/^{13}\text{C}/^{15}\text{N}$ -labelled GB1 was incorporated for the TROSY-HNCA experiment.

$^2\text{H}/^{13}\text{C}/^{15}\text{N}$ -GB1 の細胞内濃度は約 $60\mu\text{M}$ と推定された。BEST-HNCA および BEST-TROSY-HNCA 測定には 0.5 s の繰り返し時間を用いた。これに対して、wfb-HNCA には 1.0 s の繰り返し時間を、また TROSY-HNCA には 1.5 s の繰り返し時間を用いた。それぞれの測定の積算回数は、4 種の 3D NMR の測定時間がほぼ同一となるように設定した。また、4 種の測定とも、nonlinear sampling によって $16 (^{13}\text{C}) \times 12 (^{15}\text{N})$ のサンプリング空間からランダムに $1/8$ のサンプリングポイントを選択した同一のサンプリング・スケジュールを利用した。

4 種の実験とも良好な 3D NMR スペクトルが観測された。ただし、スペクトルの S/N 比を実際に細胞に導入できた蛋白質の細胞内濃度で正規化して解析したところ、 $^2\text{H}/^{13}\text{C}/^{15}\text{N}$ 標識した GB1 を導入して得られた TROSY-HNCA スペクトルの感度が 1 番良いことが明らかになった (Fig. 2)。一方で、BEST-HNCA では期待された感度上昇が得られなかった。この原因についてはいくつか考えられるが、現在検証実験を計画中である。

以上の結果を受けて、GB1 の主鎖 NMR シグナル帰属のための以降の実験には、 $^2\text{H}/^{13}\text{C}/^{15}\text{N}$ 標識試料を用いた TROSY 系の測定を用いることとした。そこで、TROSY-HNCA に加えて、TROSY-HN(CO)CA, TROSY-HN(CA)CO, TROSY-HNCO の測定を行い、解析を行った結果、主鎖 $^1\text{H}/^{13}\text{C}/^{15}\text{N}$ シグナルの 95% 以上の帰属に成功した (Fig. 3)。真核細胞内蛋白質の主鎖 NMR シグナルは、通常 *in vitro* の帰属結果から出現位置を指標にしてコピーすることで行われ、三重共鳴 3D NMR を用いた厳密な帰属は、私たちの研究グループが Sf9 細胞中で行ったものが唯一である。したがって、本結果は動物細胞内蛋白質の主鎖 NMR シグナルの厳密な帰属例として世界初の事例となる。

TTHA1718 についても同様に電気穿孔法の条件検討を行い、1700 V/15 msec/1 pulse の条件で最良な結果を得た (Fig. 4)。この条件を用いて $^2\text{H}/^{13}\text{C}/^{15}\text{N}$ 標識 TTHA1718 を HeLa.S3 細胞に導入し、後述する bioreactor システムを用いて TROSY-HNCA, TROSY-HN(CO)CA, TROSY-HN(CA)CO, TROSY-HNCO の測定を行った結果、*in vitro* の結果を参考に、80% 以上の帰属に成功した (Fig. 5)。

calbindin D_{9k} および ubiquitin L8A/I44A/V70A 変異体についても同様の実験を行い、良好な 3D TROSY-HNCO スペクトルの測定に成功した。スペクトルおよび解析結果については紙面上、ポスターで紹介する。

次に、NOE 由来の距離情報の取得を目的として、最適化した細胞内導入条件を用いて ^{15}N 標識した GB1 を HeLa.S3 細胞に導入し、3D ^{15}N -separated NOESY 測定を行った。しかし、良好な 3D NOESY スペクトルの取得には至らなかった。そこで、NMR 試料管内の細胞寿命を延ばし、測定時間のさらなる延長を行うために、bioreactor システムの利用を試みた。Kubo らが報告した bioreactor システ

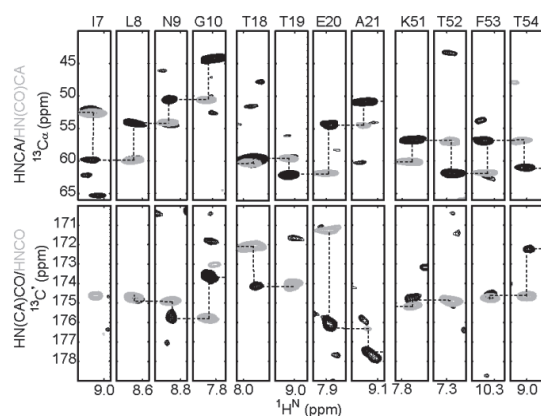


Fig. 3. Selected $^1\text{H}/^{13}\text{C}$ strips extracted from the 3D TROSY-HNCA (black) and TROSY-HN(CO)CA (grey) spectra (overlaid, upper panel) and the 3D TROSY-HN(CA)CO (black) and TROSY-HNCO (grey) spectra (overlaid lower panel) of $^2\text{H}/^{13}\text{C}/^{15}\text{N}$ -labelled GB1 in HeLa.S3 cells. Each strip corresponds to the ^{15}N frequency of the residue indicated. Sequential connectivities are represented by dashed lines.

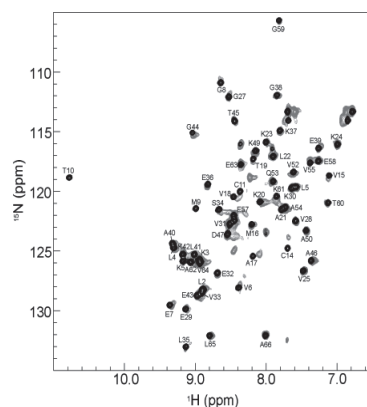


Fig. 4. Overlay of 2D $^1\text{H}/^{15}\text{N}$ SOFAST-HMQC spectrum of TTHA1718 in HeLa.S3 cells (grey) and 2D $^1\text{H}/^{15}\text{N}$ HSQC spectrum of TTHA1718 *in vitro* (black).

ムは、メビオールゲルという熱可逆性ハイドロゲルを細胞と懸濁し、表面積を増やすためにコイル状に巻いてNMR 試料管の底部に固定する。そしてNMR 試料管内に新鮮な培地を送り続けることで、細胞寿命を著しく伸ばすことに成功している[2]。

しかし、メビオールゲルと細胞を懸濁すると、試料管中の細胞数が顕著に希釈されてしまい、細胞寿命は増大されるものの、NMR 測定感度が損なわれてしまうという問題があった。そこで、メビオールゲルによる細胞の固定を行わないbioreactor システムの可能性を検討した。まずNMR 試料管の設計・試作を行い、具体的には、従来のシゲミ社製 5mm 対称式 NMR 管の底に、シゲミ社製 4mm 対称式 NMR 管を加工した細胞試料容器を導入した。この細胞試料容器の上部には細孔があり、パストールピペットを挿入して新鮮な培地を供給する。この新しい方法を用いて条件検討を行った結果、流速を従来の 3 mL/hr から 0.25 mL/hr に、測定温度を 37°C から 25°C に変えることで、細胞寿命の延命が達成できた(GB1, calbindin D_{9k}, ubiquitin L8A/I44A/V70A 変異体に関しては 24 時間以上, TTHA1718 に関しては 48 時間以上)。

この新しいbioreactor システムを用い、¹⁵N 標識した GB1 を HeLa.S3 細胞に導入して in-cell NMR 測定を行った結果、今までは不可能であった、良好な 3D ¹⁵N-separated NOESY スペクトルの測定に成功した。(Fig. 6) このことは、ヒト培養細胞中の蛋白質について、NOE 由来の距離情報の取得が可能であることを示している。

【展望】

今後は、ヒト培養細胞中の蛋白質の側鎖 NMR シグナルの帰属法の確立、3D ¹³C-separated NOESY の測定などを試み、生きたヒト培養細胞内における蛋白質の立体構造解析の可能性を模索していく予定である。

【参考文献】

- [1] Danielsson, J. *et al. Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.* **112**, 12402 (2015)
[2] Kubo, S. *et al. Angew. Chem. Int. Ed.* **52**, 1208 (2013).

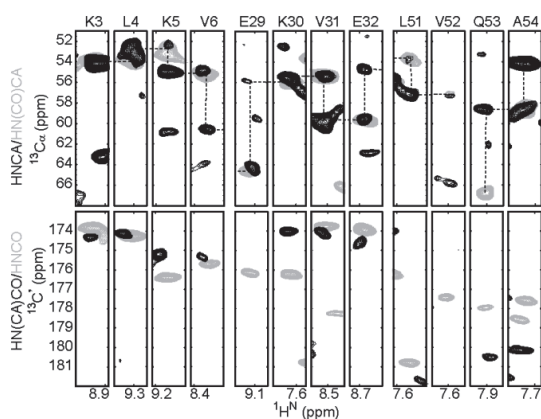


Fig. 5. Selected ¹H-¹³C strips extracted from the 3D TROSY-HNCA (black) and TROSY-HN(CO)CA (grey) spectra (overlaid, upper panel) and the 3D TROSY-HN(CA)CO (black) and TROSY-HNCO (grey) spectra (overlaid lower panel) of ²H/¹³C/¹⁵N-labelled TTHA1718 in HeLa.S3 cells. Each strip corresponds to the ¹⁵N frequency of the residue indicated. Sequential connectivities are represented by dashed lines.

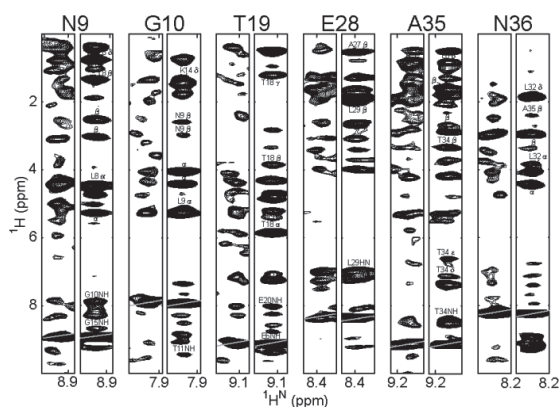


Fig. 6. Selected ¹H-¹H cross-sections extracted from the 3D ¹⁵N-separated NOESY spectrum of GB1 in HeLa.S3 cells, which was acquired using the bioreactor system. Each strip corresponds to the ¹⁵N frequency of the residue indicated. For comparison, the corresponding strip from the 3D ¹⁵N-separated NOESY spectrum of GB1 in vitro is presented on the right side of each in-cell strips.

P92

フラッシュランプを用いたコンパクトtriplet-DNP装置の開発

○高橋慶伍¹, 根来誠^{1,2}, 鷹峰洸太¹, 一条直規¹, 香川晃徳¹, 北川勝浩¹¹大阪大学大学院・基礎工学研究科²JST・さきがけ

Compact triplet-DNP instrumentation using a flashlamp

○Keigo Takahashi¹, Makoto Negoro^{1,2}, Kouta Takamine¹, Naoki Ichijo¹, Akinori Kagawa¹, Masahiro Kitagawa¹¹Department of Systems Innovation, Graduate School of Engineering Science, Osaka University²JST・PRESTO

Dynamic nuclear polarization using photo-excited triplet electrons (triplet-DNP) is a means of transferring spin polarization from electrons in photo-excited triplet states to nuclear spin by irradiating microwave. High polarization of nuclear spin can be obtained even at room temperature by triplet-DNP. However, expensive and large lasers have been used for photo-excitation. In this study, we have developed compact triplet-DNP instrumentation using a flashlamp, and we have succeeded in achieving a high polarization of ¹H spins in powder sample of benzoic acid doped with pentacene. The demonstration of hyperpolarization with compact (ca. 1 m³) instrumentation is an important step to expand the range of the applications of triplet-DNP.

動的核偏極 (DNP) とは不対電子が少量存在するサンプルにマイクロ波を照射して電子スピンの偏極率を移すことで、核スピンの偏極率を高める手法である。従来、電子スピンを高偏極化するために液体窒素温度以下の極低温下で熱平衡化させるため、大型な装置が必要であった。光励起三重項状態を用いた動的核偏極 (triplet-DNP) は、ペンタセン分子を少量ドーブしたサンプルにおいてその光励起三重項状態の電子を偏極源に用いる (Fig.1)。この電子は磁場や温度によらず高偏極なスピン状態であるため、従来のDNPに比べ、室温でも核スピンの高偏極率を得られるという利点がある。これまで我々は、光励起源としてパルス色素レーザーを使用し、室温下で核スピンの高偏極化に成功してきた [1]。しかし、このような高価で大型なレーザーはtriplet-DNPの応用を広げていく上での制限となっており、安価でコンパクトなtriplet-DNP装置が望まれている。

本研究では、光励起源として色素レーザー (590nm) の代わりにキセノンフラッシュランプ (200nm ~ 1100nm) を用いたtriplet-DNP装置を開発し、実験を行った。開発したtriplet-DNP装置概形図を Fig.2Aに示す。フラッシュランプから出た光はフィルターにより450nm以下をカットされた後、集動的核偏極 光励起三重項状態 フラッシュランプ

○ たかはしけいご、ねごろまこと、たかみねこうた、いちじょうなおき、かがわあきのり、きたがわまさひろ

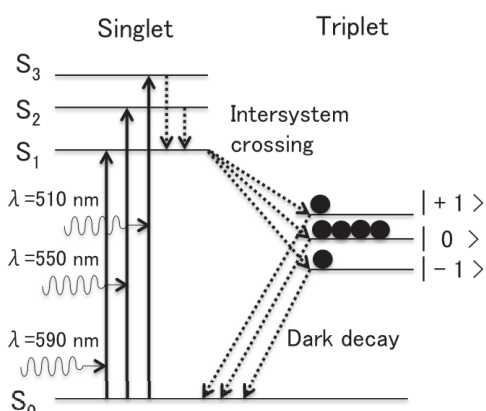


Fig. 1. Energy diagram of pentacene.

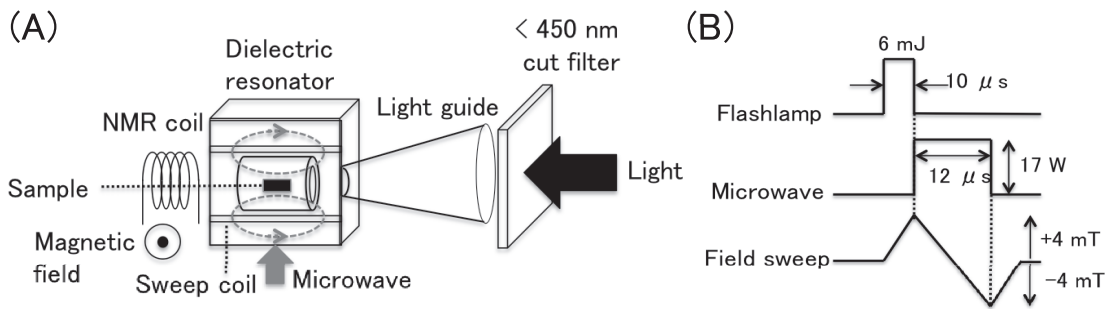


Fig. 2. Triplet-DNP instrumentation (A) and sequence (B).

光管を経てキャビティ内のサンプルへと照射される。その後磁場掃引を行いながらマイクロ波照射を繰り返すことでDNPを行い (Fig.2B)、サンプルを移動させNMRコイルで観測する。誘電体共振器を用いることで従来よりもキャビティを小型化し、磁極間の狭い永久磁石でもtriplet-DNPを行えるように設計した。このtriplet-DNP装置は 1m^3 程度のスペースしか取らない。サンプルにはペンタセンを $0.01\text{mol}\%$ ドープした安息香酸粉末を使用した。ペンタセンドープ安息香酸の吸光スペクトルから $450\text{nm}\sim 600\text{nm}$ にかけて光を吸収することを確認した。

この試料を用いて、キセノンフラッシュランプ励起によるtriplet-DNPを行い、安息香酸粉末の ^1H スピンの高偏極化に成功した (Fig.3)。フラッシュランプのパルス幅は $10\ \mu\text{s}$ 、集光管先端での光エネルギーは $6\text{mJ}/\text{pulse}$ である。静磁場は 0.4T 、室温にて実験を行った。繰り返し周波数 50Hz において到達偏極率は 0.036% となり、熱平衡状態に比べ 280 倍の偏極率を達成した。また比較実験としてパルス幅 $1\ \mu\text{s}$ 、 $10\text{mJ}/\text{pulse}$ 、 590nm の色素レーザーを用いて [1]、繰り返し周波数 30Hz 、誘電体共振器でtriplet-DNPを行い、 0.12% の偏極率が得られた。フラッシュランプ励起による到達偏極率は従来の色素レーザー励起に比べ $1/3.5$ となった。またフラッシュランプの繰り返し周波数を 30Hz にしたところ、比は $1/4.2$ となった。フラッシュランプ色素レーザーで励起した際の三重項電子のパルスESR信号強度を測定したところ、その比は $1/3.5$ であった。フラッシュランプと色素レーザーの到達偏極率の差について、また、フラッシュランプでより高い偏極率を達成する手段については当日に議論したい。本研究でフラッシュランプを用いたコンパクトな装置で高偏極化可能であることを示したことは、triplet-DNPの応用を広げる大きな一歩である。

本研究はJST CRESTの支援によって行われた。

References

- [1] K. Tateishi, M. Negoro, S. Nishida, A. Kagawa, Y. Morita, and M. Kitagawa, Room temperature hyperpolarization of nuclear spins in bulk, *PNAS* **111**, 7527, (2014)
- [2] J. Breeze, K-J. Tan, B. Richards, J. Sathian, M. Oxborrow, N. M. Alford, Enhanced magnetic Purcell effect in room-temperature masers, *Nature communications* **6**, 6215, (2015)

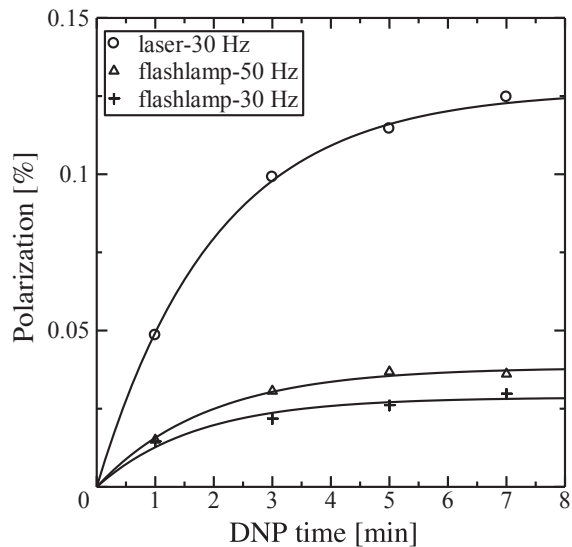


Fig. 3. Polarization buildup curves using laser and flashlamp.

P94

オプトメカニクスを用いたNMR信号の光変換実験の最適化

○富永雄介¹, 長坂健太郎², 宇佐見康二², 竹腰清乃理¹, 武田和行¹¹京都大学大学院 理学研究科²東京大学 先端科学技術研究センター

Optimization of the conversion of NMR signals to light using optomechanics

○Yusuke Tominaga¹, Kentaro Nagasaka², Koji Usami², Kiyonori Takegoshi¹, Kazuyuki Takeda¹¹Division of Chemistry, Graduate School of Science, Kyoto University²Research Center for Advanced Science and Technology (RCAST), The University of Tokyo

Electro-mechano-optical (EMO) NMR detection, a scheme for converting NMR signals from radio-frequency to optical regimes, was reported recently. In EMO NMR, a high-tensile, metal-coated silicon nitride membrane interfaces the electrical detection circuit and an optical cavity through the electro-mechanical and the opto-mechanical couplings. The sensitivity of EMO NMR can be higher than that of the conventional electrical NMR detection. So far, however, the sensitivity of experimental EMO NMR was much lower than expected. In this work, we improved the design of the membrane capacitor, built another EMO NMR system from scratch, and successfully acquired signals with such sensitivity that exceeds that of the conventional electric approach.

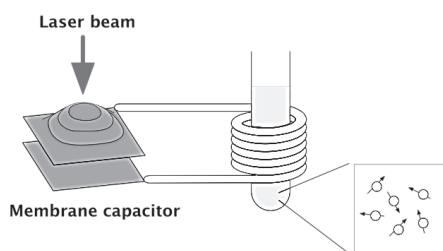


Fig. 1. Conceptual picture of the EMO NMR detection scheme.

The electromotive force due to nuclear induction causes oscillation of the electrode of a membrane capacitor. In turn, the membrane displacement is probed by light.

1. 背景

最近、オプトメカニクスを利用し、ラジオ波であるNMR信号を光に変換するEMO NMR (Electro-mechano-optical NMR) の方法が報告された[1]。光変換は、薄膜振動子に蒸着した金属を、NMR受信共振回路のキャパシタ電極として、かつ光学鏡としても機能させることによって、核磁化による起電力を薄膜の振動に変換し、さらに薄膜の変位を光で読み出すことによって実現する (Fig. 1)。EMO NMRは、従来の電気的なNMR信号検出法よりも高感度を達成できる可能性が示唆されているものの、これまでのところ、感度的な優位性は得られていない。本研究では、従来法を上回る感度の実現と応用を目指し、改良したEMO NMRシステムを構築し、実験を行った。

2. EMO NMRシステムの設計と製作

¹H NMR信号の取得を目指して、1 Tの永久磁石を用いてEMO NMRシステムを構築した。その模式図をFig. 2に示す。500 μm角、厚み50 nmの窒化ケイ素薄膜 (Norcada社製) 上に直径450 μm、厚み50 nmの円形アルミニウム層を蒸着した。ガラス基板に対向電極パターンを蒸着し、ここに

光検出, 薄膜振動子, オプトメカニクス

○とみながゆうすけ, ながさかけんたろう, うさみこうじ, たけごしきよのり, たけだかずゆき

薄膜を800 nmのギャップをあけて乗せて固定してキャパシタを製作した (Fig. 2 (b), (c))。また同時に、薄膜上のアルミニウム層を平面鏡として用いて、球面凹ミラーと組み合わせて波長1064 nm用のファブリー・ペロー光共振器を構築した。光共振器は、薄膜の大きさに対してレーザーの径が十分小さくなるように集光したうえで、レーザーの波面の曲率が凹ミラーの曲率と一致するように計算を行うことで設計した。組み立てた後もピエゾ素子を用いて共振器長を微調整することができるようにした。空気による薄膜の振動の減衰を防ぐために、薄膜を自作の真空チャンバー内に保持し、ハーメチックコネクタと光学窓を用いて電氣的及び光学的に外界と結合できるようにした。薄膜キャパシタをNMR受信共振回路に組み込み、NMR信号の励起のために必要なラジオ波パルスの照射は、受信コイルに直交したサドルコイル (Fig. 2中には見やすくするため非記載) によって行えるようにした。

光共振器に波長1064 nmのレーザー光を照射し、返ってくる光の強度をスペクトル解析することにより、薄膜の固有振動数 $\omega_m/2\pi$ が435 kHz、Q値が~4000であることを確認した。また、磁場中に設置したコイルに0.1 M硫酸銅水溶液3 mm³が入った試験管を挿入し、通常の (電氣的) NMR法により、42.8 MHzで水の¹H信号が得られることを確認した。

¹Hのラーモア周波数 $\omega_0 = 2\pi \cdot 42.8$ MHzと薄膜の固有振動数 $\omega_m = 2\pi \cdot 435$ kHzの和もしくは差の周波数 $\omega_D = \omega_0 \pm \omega_m$ の駆動信号をLC回路に入力することで、電気-機械結合が誘起される。これにより、NMR信号、すなわち横磁化の歳差運動により共振回路に発生する起電力が薄膜振動子のモードを励振する。実験中は常時、光共振器にレーザー光を入射させている。NMR信号の発生

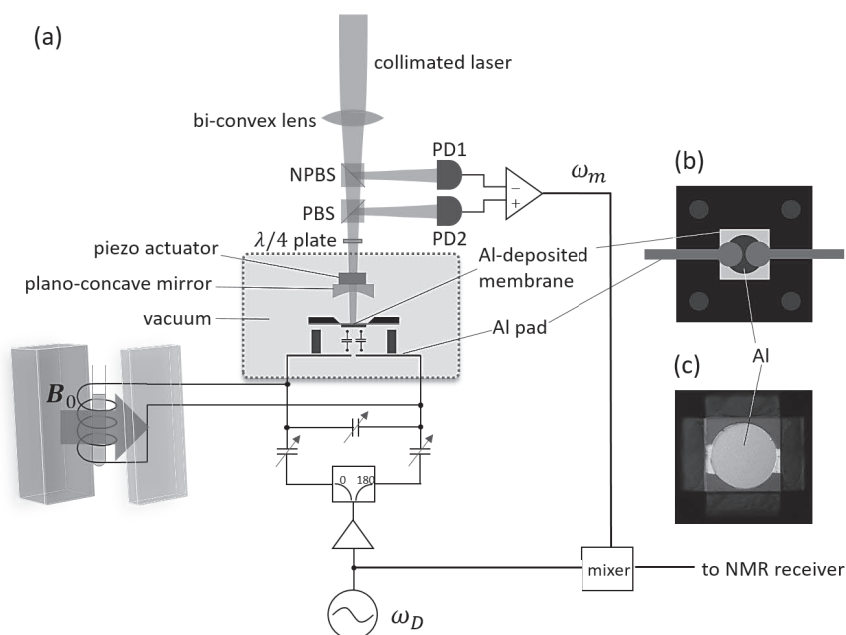


Fig. 2. Experimental setup for EMO NMR signal detection.

(a) The Al-deposited Si₃N₄ membrane oscillator interfaces the electrical part and the optical part of the system. The drive signal, set at frequency $\omega_D = \omega_0 \pm \omega_m$, is applied to induce the electro-mechanical coupling. Optical measurement of the displacement of the membrane, is performed differentially using a pair of photo-detectors. The photo-detected signal is then mixed with a reference signal at the drive frequency, and sent to the receiver of the NMR spectrometer. Abbreviations are as follows; NPBS: non-polarizing beam splitter, PBS: polarizing beam splitter, PD: photo-detector. (b) Schematic drawing and (c) photograph of the membrane capacitor.

科学者人生における運命、偶然、選択と自己実現

京都大学

寺尾 武彦

terao@beige.plala.or.jp

コロンビア大学ビジネススクールの心理学者 Iyenger 教授は、“人生は、運命、偶然、選択という3つの観点で語ることができる。このうち、運命と偶然は我々がコントロールできないものであり、選択こそが人生を切り開く力となる”と言う^[1]。彼女は、インドからの移民の子として1969年にカナダで生まれ、一家がアメリカに移住した3歳の時、眼の病気を患い、高校に上がる頃には視力を失った。シーク教徒の厳格な教義に従って厳しく育てられたが、自由の国アメリカの教育を受けながら、自分で選ぶことこそ力になると気づき、自らの人生を切り開くとともに、「選択」をテーマに研究を行なうに至った。

分子線NMRを開発したRabi (1898～1988) は、Iyengerに近い人生を歩んだ。彼は東欧で、無学で貧しいユダヤ人夫婦の長男として誕生した。翌年、一家はユダヤ人に対する激しい迫害から逃れるために米国に移住し、ユダヤ人をはじめ、おびただしい数の移民集団がひしめき合っているニューヨークのスラム街で暮らし始めた。そこは超過密状態、深刻な貧困、貧しい食事、不衛生な環境など劣悪な条件の下で様々な病気が蔓延していた。彼らは露骨に差別行為をされることも珍しくなかった。幼少期のRabiは、この過酷な状況の下で戒律の厳しいユダヤ正教の影響を色濃く受けて育ち、読む本といえば聖書だけ、関心の対象は神のみだった。Rabiは、この何の希望も持てそうにない閉塞した社会の中から、自らの選択で神の支配から抜け出し、ユダヤ人社会からも飛びだし、自らの手で運命を切り開き、偉大な科学者に上り詰めた。

選択は人生にとって重要なだけでなく、研究を行なう上でももちろん決定的な影響力をもつ。NMR史上もっとも大きな選択を行なったのはBloch (1905～1983) であろう。Blochは誕生したばかりの量子力学を金属に適用し、その電気伝導性のメカニズムを解明するという歴史的成果を

挙げて23歳でPhDを取得して以来、超伝導、強磁性、阻止能、コンプトン効果、放射的オージェ効果などに関して、次々と後世に残る成果を上げて時代の寵児となった理論家だった。一方、当時の核物理学の世界では、1932年に中性子と重陽子が発見され、1933年にはSternにより陽子と重陽子の磁気能率が測定された。両者の磁気能率の大きさに明らかな差があった。Blochは、この差は中性子が担うのだろうか、と当初から考えていた。Diracは電子スピンの存在を電子が電荷を持っていることの直接的結果として導いた。したがって無電荷の中性子が磁気モーメントを持つなら、それはまったく異なったオリジンを持つことになる。このため、Blochは中性子の磁気能率の存在を直接的に実験で証明し、その大きさを測定することが、物理学全体を見渡して現時点でもっとも重要な課題だと考えた。1935年夏、29歳のとき、彼はこの信念を再確認し、研究方向を大転換する決心をする。固体物理学から核物理学に分野を転回したばかりでなく、理論家から実験家に転身したのだ。この大胆な選択を成功させてしまうのだから恐れ入る。中性子の磁気能率の測定精度はフリップ・コイル法による磁場測定の精度で制限されたが、Blochは中性子の磁気能率を精度良く決定するために、磁場を高精度で測定する方法を考え始めた。その結果、彼はNMRを発見したのである。

選択は人生にとっても科学研究にとっても非常に重要な役割を果たすが、偶然もまた、少なくとも科学研究においては選択に勝るとも劣らない重要性をもつ。それは、偶然は選択では得られない力を秘めているからだ。科学史上、偶然起きた想定外の出来事から大発見がなされた例は数多く存在する。生物は突然変異という偶然によって進化してきたが、科学においてもまた、セレンディピティと呼ばれる偶然がその発展に大きく貢献してきた。“偶然は必然に対する邪魔者ではなく、世

界を作り出す本質的な要素である”^[2]のだ。

NMR史において、偶然がもたらした最大の成果はHahn (1921 ~ 2016) によるスピネコーの発見であろう。それは学位論文を提出して間もない1949年の夏の終わりごろ、Hahnがパルス法を確立する直前のことであった。彼はRFパルスを用いながらもCW法(連続波法)で T_1 を測定していた: 静磁場は60Hzの正弦波で変調し、半周期の幅をもつ弱いRFパルスを、磁場がパルスの真中で共鳴点を通過するように照射する; 熱平衡状態でこのパルスを加えると磁化は断熱通過により反転する; t 秒後に同じパルスを加え、 T_1 による磁化の回復をパルスの照射中にCW法で観測する。こうして観測はCW法であるが、後のパルス法による反転回復法と同じ精度で T_1 の測定を可能にした。このように T_1 測定のためにRFパルスを二つ加えたことにより、たまたまスピネコーを発見することになる布石が打たれた。さらに大した理由もなく、RF強度を上げ、パルス幅を短くしたことにより、たまたまスピネコーを発見する条件が満たされた。こうして幅の短いパルスを用いて T_1 を測定していたある日、妙に対称的に見える信号がパルスのかかかってないところに現れた。Hahnはそれを本物の信号だとは認めず、ゲート回路の誤動作によるスプリアス信号とみなして装置を蹴飛ばした。するとその厄介な信号が消えたのでほっと一息ついた。しかしながら、その気に食わない信号は数日後再び現れた。今度はその不可解な信号をさまざまやり方で調べた。60Hzの変調が混乱を招いていることに気付いてそれを取り除いた。その信号の大きさはパルスの強度とパルス幅にはっきりした依存性を示した。エコーのすべての特徴が、非常に驚くHahnの眼前に次々と姿を現した。こうして彼がスピネコーと名付けた新しい現象が発見された。スピネコーの発見は、その直後の同じくHahnによる90°パルスの発見とともに、パルス法の確立をもたらした、NMRの世界を一変させた。他方、基礎物理学の立場においては、スピネコーは、可逆的パラドックス¹の最初の例証となった。スピネコーは、きわめて予見しがたい現象であり、それ以前には類似の物理現象は見当たらない。セレンディピティでなければ発見はきわめて困難だったろう。

セレンディピティは決して“棚から牡丹餅”ではない。偶然がもたらす恩恵に浴するには、それ

を享受できるに十分な能力をもち、かつ享受できる位置にいないといけない。Pasteurの言葉を借りれば、“偶然は準備のできている者にのみ微笑む”²のである。しかし、準備のできていないものに偶然が微笑むことはないとしても、準備を十分しているからといって微笑んでくれる偶然に出くわすとは限らない; リンゴは都合よく木から落ちてくれはしないのだ。一生に一度でもHahnのように素晴らしい偶然に出会う人は千人に一人もいないかもしれない。それでは、ほとんどの人にとって偶然は何の効果も与えないのかというと、私はそんなことはないと思う。我々は、会議でAさんが隣に座った、実験中に装置が誤動作を起こした、など毎日無数の偶然にさらされている。大半の偶然は特に意味を持たないかもしれないが、なかにはきわめてまれに大発見に繋がる大きな偶然もある一方で、本人が特に意識しないくらいのアシストをする偶然が時々起こっている可能性もあるのではないだろうか。選択も同様に、一生を決するような大きな選択がある一方で、ランチする店を決めるとか、読む論文を選ぶとか、我々は毎日毎日数え切れない小さな選択をしている。なかには目標に向かっていくらかでも前進するか、あるいはそのきっかけを与える選択も含まれていることだろう。

我々は、このように日々数えきれないほどの偶然と選択の海の中で生きている。偶然はそれに対処する選択を伴い、選択はしばしば偶然を内包している。こうして、多くの場合、両者の連鎖が生じる。選択は自分の意思で動く行為であり、偶然はいわば神の意思で動かされる出来事である。選択で動き回る範囲は限られるが、偶然により思わぬ方向に動かされると、眼前に想像もしなかった世界が展開する。しかし、偶然ばかりではどこへ飛んで行くかわからない; 選択による方向の制御も必要だ。どちらも負の効果をもたらすこともあるが、具体的なテーマについて日頃から考え抜いている人、目標を達成したいという想いが強い人は、偶然の出来事に対して、ポジティブな効果が現れる方向に自発的反応を示し、選択に際しても目標の実現に近づく方向を選ぶ可能性が高いだろう。その結果、偶然と選択の海の中から素晴らしい創造の軌跡を紡ぎ出すのではないかと私は考えている。

このラインに沿った創造の物語をNMR史から拾うことはできない。軌跡を紡ぐ小さな偶然と選

択のエピソードが現在まで残っていないからだ。そこで、次のフィクションを考えてみることにする：

朝、大学に出勤しようとして家を出ると、雨が降っていた（小さな偶然）。そこで、いつもは電車の駅まで歩いているが、バスに乗ることにした（偶然に対処する小さな選択）。車中でA教授に会った（選択に内包されていた偶然）。今研究しているテーマの新たな展開に、A教授の最近の研究がひょっとすると役立つかも知れないと思って話を向けてみる（偶然に応じた選択）。詳細については最近雑誌に発表した解説記事を読むように勧められる（予期していなかったという意味ではこれも偶然）。大学に着いて、日頃はチェックしていないその雑誌をパラパラめくってみる（偶然に応じた選択）。すると、別の記事に目が留まった；そこに扱われている物質は、今までまったく頭に浮かばなかったが、自分の研究の応用にぴったりではないか（選択の結果生じたかなり大きな偶然）。検討してみた結果、その物質に応用してみることにする（偶然に応える大きめの選択）。

本人は特に意識しないだろうが、このように選択と偶然の連鎖が生じる。研究へのモチベーションの高い人は、車中でA教授に聞いてみるなど、自然にさまざまな機会を利用しようとする；また、別の記事に目が留まるなど、アンテナが研ぎ澄まされていて突然の幸運を見逃さない。この応用研究が大きな発見に繋がったとして、研究のきっかけを尋ねられたとすると、“雑誌をパラパラめくっていると…”からしか答えないだろう。それ以前のことは本人も忘れてしまうだろう。しかし、実際には、もしその日、雨が降っていなければ、この研究は無かったのだ。もしその日、晴れていれば、別のストーリーが展開しただろう。どういう偶然が起こり、どのような選択をするかによって、可能性の道は無限に枝分かれしていく。モチベーションが高くて、いつも自分のやりたいことで頭をいっぱいにしていて人ほど、チャンスや偶然をキャッチして味方につけることができ、成功の可能性がより高い道を進んでいくのだろう。一つ一つの偶然・選択の効果はたとえ小さくても、累積効果であるとき道が大きく開けることもあるだろう。

では、その高いモチベーションとはどういうものであるだろうか。心理学によれば、モチベーション

（動機付け）には、義務、強制、称賛、榮譽などによってもたらされる外発的動機付けと、好奇心や興味、あるいは、あるべき姿に成長したい、自分の限界に挑戦したい、人類に貢献できる研究をしたい、などの自己実現欲求によってもたらされる内発的動機付けがあり、後者のほうが前者よりも自己に潜在する可能性を引きだす上でより有効であるという（ただし、両者は両立しうる）。

歴史的な研究を成し遂げた科学者たちの人生を調べると、彼らは類いまれな才能とともに、きわめて高い自己実現欲求を生得的に備えているように思えてならない。その高い自己実現欲求が、たとえRabiのように負の運命をも背負って誕生したとしてもそこから這い上がる力を与え、学習期間にはどん欲に知識を吸収しようとする強い動機付けを与えるのだろう。科学者になれば、“あるべき姿”の水準がきわめて高い故に生半可な課題には決して手を出さない；学問的にきわめて重要だと確信できる問題を、妥協を許さず探し求める（この過程にも選択と偶然がからむ）。いったんテーマを決めると、研究条件が悪かろうが、周囲が反対しようが、困難にぶつかろうが、目標を達成するまでしゃにむに頑張り続ける；その情熱の傾け方たるや、まさに“半端ない”。偶然も選択もおのずと味方する。彼らは、自己実現欲求が高いが故に、特に意識しなくても自然にこのような行動様式を取るものと思われる。

そこまでの能力と自己実現欲求をもたない運命の下に生まれた多くの研究者にとっても、テーマの選択はもちろんきわめて重要な問題である。もし、どうしてもやり遂げたい、という欲求が体の奥底から湧き出てくるようなテーマを見出すことができれば、たとえ条件の整わない研究環境にあっても頑張れるだろうし、もし、偶然と選択の連鎖のよい風が吹けば、自分の能力を超えた自己実現が達成されることもありうるだろう。どういう運命の下に生まれたとしても、自己実現したい姿を明確にし、それに向けて最善を尽くすことが、より良く生きることに繋がることは間違いなからう。そのためにも、日々訪れる偶然と選択の間いかけに対する対応を疎かにしないように心掛けたい。研究者人生のあり方を問えば、つまるところ、それは人としていかに良く生きるかという問題に帰着する。論文はその著者の生き方の一つの表現といえる。

注 釈

- 1 Boltzmannは気体分子運動論を用いて、マクロな系の不可逆性を導き出したと主張(H定理)した。しかし、Loschmidtは“全粒子の速度の方向を一斉に反転した場合には、系は元の状態に戻るはずであり(可逆的パラドックス)、H定理にはどこかに間違いがあるはずだ”と反論した。以来、時間対称性をもつ力学等の基礎法則を用いて不可逆過程が説明できるのかという問題は、多くの視点から研究されているが、現在も完全には解決されていない。スピンエコーは(角)速度の反転による可逆過程が実際に起こることを示した最初の実験である。
- 2 32歳の若さで新設大学の学長となったPasteurが記念式典のスピーチで、Oerstedのエピソードを引き合いに出して言った言葉。Oerstedは講義中に実験

を見せようとして電池から導線に電流を流すスイッチを入れたときに、たまたまそばに置いてあった方位磁石の針が北の方向から動くことに気付いた。このことから彼は電流の磁気作用を発見した。この発見は単なる幸運というわけではなく、Oerstedは数年前から電気と磁気の関係を示す証拠を探していたのである。

引用文献

- [1] シーナ・アイエンガー著、櫻井祐子訳(2010)「選択の科学」文芸春秋.
- [2] 竹内啓(2010)「偶然とは何か—その積極的意味」岩波.



寺尾 武彦(てらお・たけひこ)

1966年、京都大学理学部物理学科卒業。1973年、京都大学理学博士。1975年、京都大学理学部(化学科)講師。同助教授、同教授を経て、1995年、京都大学大学院理学研究科教授。2005年、定年退職、京都大学名誉教授。2008年、ISMAR Fellow。2011年、日本核磁気共鳴学会名誉会員。

若手研究者渡航費助成金について

NMR学会では、NMR研究を行う若手研究者が海外で行われる国際会議(学会・シンポジウム等)で自分の研究成果を発表する場合、あるいはNMR practical course等の測定・解析技術の実践を学ぶための学術集会へ出席する場合の渡航費を補助します。NMR関連会議等の他、生物・化学・物理系、材料・高分子系など基礎科学から応用科学の海外国際会議等のNMR関連研究発表への渡航助成についても広く募集します。

◆応募資格

- ・応募時に会費納入済みの日本核磁気共鳴学会会員であり35歳以下であること。
- ・大学院生、博士研究員、およびそれに準ずる者であること。
- ・他の旅費補助金を受けていないこと(本助成金で足りない部分を研究室等で補填することは可)。
- ・所属する研究室において選考を経た後、同じ国際会議に対して1名のみ応募可。

◆応募方法(詳細は学会ホームページ(<http://www.nmrj.jp/index.php>)をご覧ください。)

1. 応募書類

- ・若手研究者渡航費助成金応募申請書(様式指定、推薦理由、応募理由を記入のこと)
- ・略歴(様式自由)
- ・学会発表、論文リスト(様式自由)
- ・参加予定の国際会議の発表要旨

以上の書類を電子メールに添付(PDF形式あるいはWord形式)して送付すること。

2. 応募期間

国際会議の開催時期に応じて、年に3回募集を行う。

(A) 7-10月開催の学会は4月10日-5月31日を募集期間とする。

(B) 11-2月開催の学会は8月1日-9月15日を募集期間とする。

(C) 3-6月開催の学会は前年の12月1日-1月15日を募集期間とする。

3. 応募書類送付先

若手研究者渡航費助成金選考委員長 池上 貴久 (ikegamit@yokohama-cu.ac.jp)

◆選考方法

若手研究者渡航費助成金選考委員会において、応募締切日までに受け付けた応募者からA、B、C各期に若干名の援助金受領者を選考し、各応募締切日から1カ月以内に、その結果を会長名で本人宛てに通知します。また受領者はNMR討論会において賞状をもって顕彰します。採択件数は年間5名程度。

◆助成額

助成額：1件あたり10万円

助成金の贈呈は参加報告書(下記参照)提出後となります。

◆報告の義務

援助金受領者は参加した国際会議等の参加報告書（書式はNMRニューズレターの投稿規定に従うこと）を帰国後1ヶ月以内に選考委員長宛に提出してください。NMRニューズレター、機関誌および学会ホームページで参加報告書を公開します。

◆過去の本助成金採択者

平成30年に開催の学会に参加した助成金採択者

西村明生 東京農工大学・工学部・産学官連携研究員

255th ACS National Meeting (New Orleans, 2018.3.18–3.22)

山置佑大 京都大学・エネルギー理工学研究所・博士研究員

28th ICMRBS (Dublin, 2018.8.19–8.24)

藤浪大輔 九州大学・生体防御医学研究所・学術研究員

28th ICMRBS (Dublin, 2018.8.19–8.24)

Oktaviani Nur Alia 理化学研究所・環境資源科学研究センター・研究員

28th ICMRBS (Dublin, 2018.8.19–8.24)

若手研究者渡航費助成金選考委員 池上貴久、嶋田一夫、浅野敦志

ICMRBS 2018 participation report

Postdoctoral researcher, RIKEN Center for Sustainable Resource Sciences

Nur Alia Oktaviani

nuralia.oktaviani@riken.jp

I participated in the XXVIII International Conference on Magnetic Resonance in Biological System (ICMRBS) in Dublin, which was held from August 19-24, 2018. This travel was partially supported by young researchers travel expenses subsidy from Nuclear Magnetic Resonance Society of Japan. In this opportunity, I presented a poster, which exhibited my research about a spider silk protein in RIKEN. My poster (number: P255) had a title: Conformation and dynamics of soluble prefibrillar repetitive domain of spider dragline silk proteins: insights into β -sheet formation.

Spider dragline silks are fibrous proteins, which are well known for their superior mechanical properties, biodegradability and biocompatibility. These proteins consist of conserved N-terminal (NTD) and C-terminal (CTD) domains separated by a long repetitive domain. The repetitive domain mainly consists of polyalanine region (4-12 alanine residues) and glycine-rich region (-GGX-, where X can be Y, L, Q, P). In silk fiber, the polyalanine region forms β -sheet structure, which is a key structure underlying strong mechanical properties of spider silk (Keten, S, et al. *Nat. Mater.*,

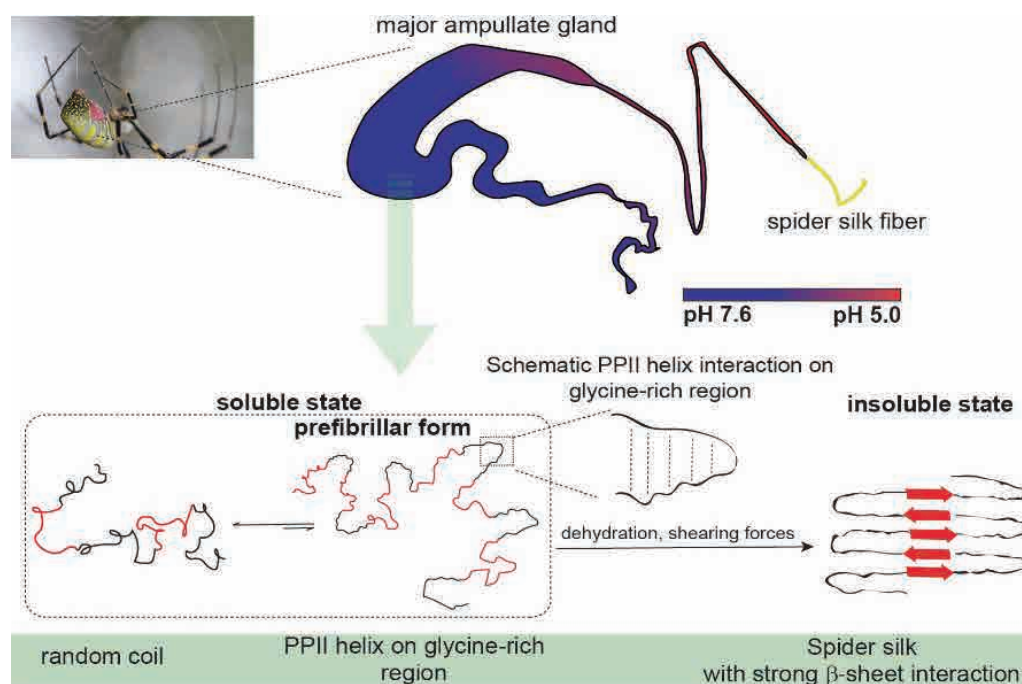


Figure 1 Schematic illustration of proposed mechanism of β -sheet formation of spider dragline silk protein. Spider gland display pH-gradient. Two major populations of spider dragline silk proteins: random coil, and PPII helix in the glycine-rich region present in soluble form. The presence of the PPII helix in the glycine-rich region is proposed as a soluble prefibrillar form of spider dragline silk. Conformation of repetitive domain is pH-independent. The polyalanine region is shown in red, and the glycine-rich region is shown in black. Schematic illustration of PPII helix interaction in the glycine-rich region is shown in the box. In response to dehydration, shearing forces, this prefibrillar form will generate spider dragline fibers through strong β -sheet interactions

2010).

Before spinning, spider silk proteins (spidroins) are stored at high concentration in the spinning dope and they are transformed into insoluble fiber after passing pH- and ions-gradient across the spider gland. Spinning dope contains high concentration of chaotropic ions (Mg^{2+} , Na^+ , Cl^-) and pH in this region is close to neutral (pH ~7), while closer to spinning duct, chaotropic ion concentrations and pH decrease (pH ~5) and kosmotropic ion (PO_4^{3-}) concentration increases (Andersson, M, et al, PLOS Biol, 2014; Knight, D.P and Vollrath, Naturewissenschaften, 2001). NTD and CTD of spidroin display strong pH-dependence and are essential for controlling the pH-dependent of fiber assembly (Askarieh G, et al, Nature, 2010; Hagn F et al, Nature, 2010). Despite the essential role of NTD and CTD in spider silk self-assembly, conformation and dynamics of the soluble repetitive domain, which dominate the length of protein chain, at different pH and ions are still poorly understood.

In this study, I reported the conformation and dynamics of soluble repetitive domain of *Nephila clavipes* spider dragline silk in different repeat units, pH, temperature, and ions using solution-state NMR, far-UV circular dichroism (far-UV CD) and vibrational circular dichroism (VCD). At pH 7 and temperature 10°C, the soluble repetitive domain of spider dragline silk consist of two major populations, which are ~65% random coil and ~24%

PPII helix. PPII helix conformation is distributed over the glycine-rich region, which showed more limited flexibility compared to polyalanine region. The PPII helix in the glycine-rich region is proposed as a soluble prefibrillar, which can subsequently undergo intramolecular interaction by forming reverse turn (Figure 1) (Oktaviani, N.A et al, Nat. Commun, 2018; Adzhubei, A. A. & Sternberg, M. J. E, J. Mol. Biol, 1993). Contrary to CTD and NTD, conformation of soluble repetitive domain is pH independent, indicating that the prefibrillar form of the repetitive domain is not influenced by pH (Oktaviani, N.A et al, Nat. Commun, 2018). Furthermore, our NMR data also demonstrated that chaotropic ions prevent intra- and inter-molecular interactions, which explains the role of chaotropic ions in improving the solubility of spidroin. In contrast, in the presence of high concentration of kosmotropic ion (PO_4^{3-}), the hydrogen bond interaction in the glycine-rich region is promoted. This finding is supported by slower motion of local dynamics of the repetitive domain in the presence of high concentration of phosphate buffer. Together, our study provides the insight into β -sheet formation of spider silk protein.

It was a great opportunity for me to attend this conference because I could share my research progress and at the same time, I could learn about many recent progress from NMR society, which could give me some ideas for my future research.



Nur Alia Oktaviani

XXVIII ICMRBS 参加報告書

京都大学エネルギー理工学研究所 博士研究員

山置 佑大

yyamaoki@iae.kyoto-u.ac.jp

この度、平成30年度 第1回 若手研究者渡航費助成金のご支援をいただき、8月19日から24日にかけてアイルランドのダブリンにて開催されたXXVIII International Conference on Magnetic Resonance in Biological Systems (ICMRBS)に参加させていただきました。今回、このような機会をいただき、日本核磁気共鳴学会会長である加藤晃一先生、若手研究者渡航費助成金に関して細やかに対応してくださいました池上貴久先生をはじめ、今回の学会参加に関してご支援くださいました日本核磁気共鳴学会関係者の皆様に厚く御礼申し上げます。開催地であるダブリンは気温が20℃前後であり、酷暑の日本に比べ非常に快適な環境の下で勉強させて頂くことができました。

本学会において私は、“Observation of imino proton signals of DNA and RNA introduced inside the living human cells by using in-cell NMR spectroscopy”という題目でポスター発表をさせ

ていただきました。生きた細胞内において生体高分子の構造、ダイナミクス、安定性および活性などを評価する手法としてin-cell NMR法が開発されてきました。これまでの報告は主に蛋白質が対象とされてきました。一方で、核酸を対象としたin-cell NMR法の報告は非常に限られており、ほとんどがアフリカツメガエルの卵母細胞を用いた系でした。今回我々は、毒素蛋白質ストレプトリシンO (SLO) を用いてヒト生細胞内に核酸を導入しました。そして、ヒト生細胞内において核酸のイミノプロトンシグナルを観測し、細胞内における核酸の塩基対形成について報告しました。発表では多くの方々と議論させていただき、様々なコメントを頂くことができました。内在性巨大分子との相互作用により特定の構造モチーフの観測が困難であるという課題に関し、考えられる相互作用分子の候補についてや他の核酸配列を用いることで改善する可能性についてなど、具体的な議論もさせていただくことができ、大変有意義な学会となりました。

本学会では100を超える口頭発表と300を超えるポスター発表があり、非常に興味深い内容ばかりでした。特に核酸の固体NMRに関し、構造解析やin-cell NMRへの応用など研究状況を知る良い機会となり、刺激的な学会となりました。本学会の参加により得た経験、知見を活かし、本研究のより一層の発展に向けて精進する所存です。

参考文献

- [1] Yamaoki *et al.*, (2018) *Phys. Chem. Chem. Phys.*, **20**, 2982-2985.

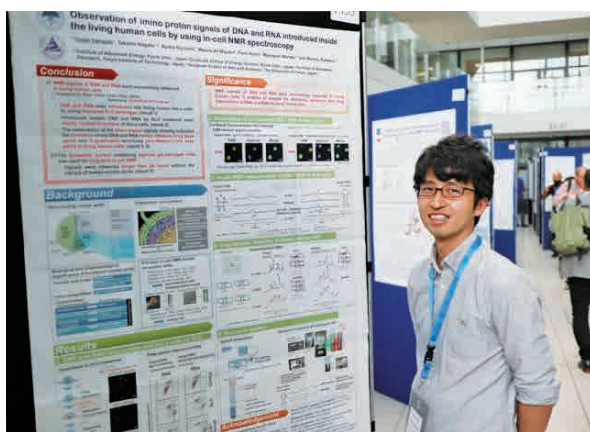


写真 ポスター会場にて

255th ACS National Meetingの参加報告書

東京農工大学 工学部 朝倉研究室 産学官連携研究員

西村 明生

この度、2018年3月18～22日の4日間、255th ACS National Meetingに日本核磁気共鳴学会様の若手研究者渡航助成金のご支援によって参加させていただきましたので、報告いたします。

本学会が開催されたアメリカ合衆国・ルイジアナ州の州都であるニューオリンズは、ジャズ発祥の地であり音楽の文化に溢れた土地柄で、あちこちで音楽の演奏が行われている大変賑やかな街でした。気候的には東京とほとんど変わらないように感じました。

私はDivision of Polymer Chemistry, Inc. (POLY) 提供のテクニカルセッション“Structure and Dynamics of Materials via NMR Methods”に出席し、“Effect of Water on the Structure and Dynamics of [3-¹³C] Ser, [3-¹³C]Tyr and [3-¹³C]Ala-Bombyx mori Silk Fibroin Studied with ¹³C Solid-State NMR”というタイトルでのポスター発表、ならびに“NMR of Silk”というタイトルでのオーラル発表を行いました。

私の発表時間のほかは同テクニカルセッションの聴講をしていました。オーラル発表の聴講の中で、動的核偏極 (DNP) 法を用いた研究の報告がいくつかなされていました(例えば、University of Grenoble AlpesのGaël De Paëpe博士、京都大学の梶典弘教授)。天然存在比のサン

プルであっても短時間で良いS/Nの信号が得られ、かつラベルサンプルと比較して近接核のカップリングがほぼ無いため遠距離の核間距離の情報を得られるというDNP法の利点が報告されました。

University of SouthamptonのMarcel Utz教授による報告では、マイクロ流路中のサンプルをNMRで測定する試みが報告されており、生体中の環境を模したマイクロ流路中でのサンプルをNMRによる精密構造解析ができるという今後期待される測定方法であると感じました。私個人としてもマイクロ流路を用いた研究を博士課程時代にレンヌ第一大学にてPascal Panizza教授の下で行っており、NMRに関する研究報告で再びこのテーマに再会することができて嬉しく思いました。

私のポスター発表の内容は、家蚕絹フィブロイン (SF) の構造とダイナミクスの水による影響を固体NMRを用いて解析し、含水の方法による影響の違い、SF-水系の異なるダイナミクスを持つ水の存在、繊維ならびにスポンジにおける水が構造に与える影響を明らかにしたもので、この研究の一部は2018年1月に論文として出版されています [A. Nishimura, et al., Biomacromolecules

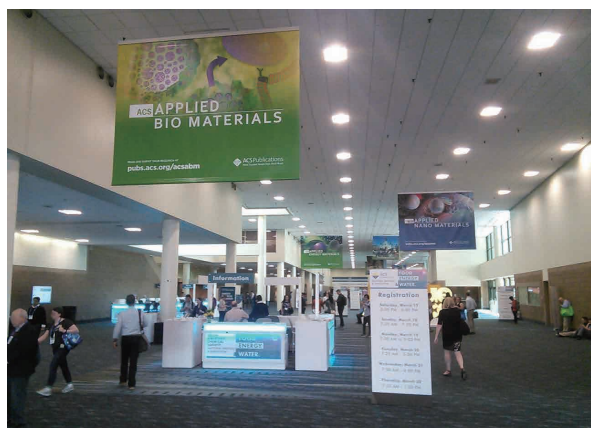


写真1 受付会場の様子

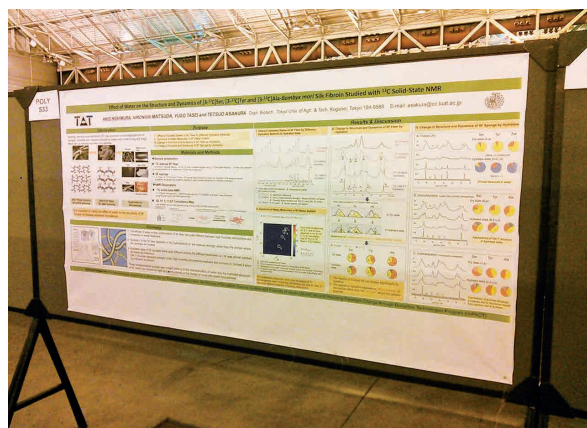


写真2 ポスター発表の様子

19(2), 563-575 (2018)]. 当日のポスター発表は、夕方の6時から8時までの時間で発表を行いました。8時を過ぎるまで途切れることなく発表を聴いてくださる方がいらっしゃったため、充実した発表となりました。家蚕に ^{13}C ラベルしたアミノ酸を加えた飼料を経口投与していることに、大変興味を持たれました。NMRの測定条件、 T_1 - T_2 緩和時間分布の算出方法などの方法論的なことから、絹スポンジはどのような応用があるか等の応用に関する質問を多くいただきました。発表内容中の結果と考察については、よく納得していただくことができました。

私のオーラル発表の内容は、クモの絹について、結晶部のポリアラニンのパッキングの決定、ならびに非晶部の残基の位置ごとのいくつかの2次構造の分率を決定したもので、前者の結晶部の内容は2018年1月に論文として出版されており [T. Asakura, et al., *Macromolecules*, 51(3), 1058-1068 (2018)], 後者の非晶部の内容は現在投稿中です。当日の発表では、25分の発表と質問時間込みの持ち時間をほぼすべてを使って発表を行い、質問時間では説明をし忘れてしまったサンプル調整の点の質問を同じくクモの絹の研究を行っている San Diego State University の Gregory P. Holland 博士から受けました。幸いにも聴講いただいた方々からは、研究の目的、結果、考察ならびに結論が大変明瞭な発表ですばらしかった等の良い評価をいただきました。同じセッション内で Holland 博士の発表も聴講して、休憩時間中にも直接お話することもでき、彼らの測定手法、計算

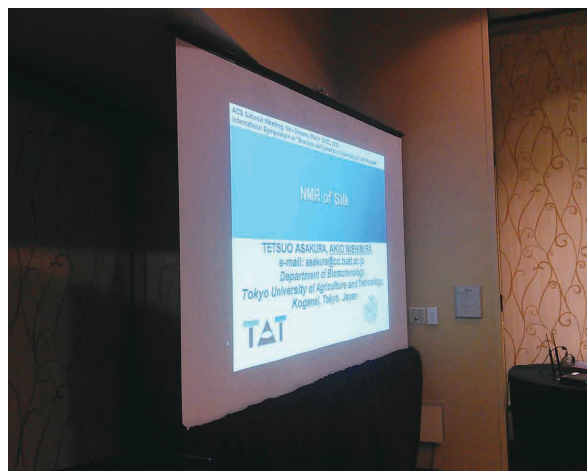


写真3 オーラル発表の様子

手法、使用しているソフトウェア、ならびにそれらの方法から得られている結果など、クモ絹に関する研究の最新の動向を知ることができました。

全体を通して、ポスターとオーラルの2報の研究発表により私たちの研究成果を世界の研究者に発信できたのはもちろんのこと、研究者との情報交換や交流を行うことができ、大変充実し有意義な学会になりました。この学会で得られた知見や交流を今後に活かしていきたいと思っております。

最後になりますが、基金設立にご尽力くださいました故京極好正先生、故阿久津政明様、ご遺族の方々、貴重な海外での学会参加のご支援をいただきました。日本核磁気共鳴学会会長・竹腰清乃里先生、若手研究者渡航費助成金選考委員長・池上貴久先生ならびに関係者の皆様に厚く御礼を申し上げます。

ICMRBS 2018参加報告書

九州大学 生体防御医学研究所 学術研究員

藤浪 大輔

fujinami@bioreg.kyushu-u.ac.jp

この度2018年8月19～24日の間アイルランド・ダブリンで開催されたXXVIII International Conference on Magnetic Resonance in Biological Systems (ICMRBS 2018) に平成30年度第1回若手研究者渡航費助成金の支援を受けて参加させていただきました。このような機会を与えていただき、故京極好正先生とご家族の皆様、LAシステムズ社故阿久津政明様とご家族の皆様、日本核磁気共鳴学会関係者の皆様に心より感謝申し上げます。

日本はユーラシア大陸の極東にある島国ですが、アイルランドはユーラシア大陸の極西に浮かぶ島国です。アイルランドの首都ダブリンはアイリッシュ海に面した港町で(対岸にはイギリス・リバプールがあります)、北海道よりもやや高緯度に位置します。ジメジメした灼熱地獄の日本の夏とは違って変わりダブリンの夏は涼しくカラッとしていて快適で良いコンディションで学会に臨むことができました。本学会では100以上の口頭講演と300以上のポスター発表が行われました。その中で、IDPやアミロイド線維形成に関する発表が目立ちました。カルボニル ^{13}C 直接観測NMR法をIDPに応用し、IDPにある複数のリン酸化サイトのリン酸化効率をリアルタイムにモニター

した発表は印象的でした(フランスCNRS、FX Theillet先生の発表)。この手法はIDPなどアミドプロトンと水との交換速度が速い試料(^1H - ^{15}N HSQCは低感度)の測定に向いているとのことで、濃度 $50\mu\text{M}$ 以下、 $\text{pH}>7.0$ の条件でもリン酸化セリンの主鎖シグナルが綺麗に観測できていました。 ^1H コイルが内巻き inverse プローブでも高感度で測定できるとのことです。ほかにも液-液相分離に関係するタンパク質相互作用を調べた発表(アメリカ St. Jude Children's Research Hospital、T Mittag先生)などが印象的でした。一流の研究者がNMRでしか得ることができないユニークなデータを武器に、生命現象の謎に立ち向かう姿に圧倒されました。

私は“The lantibiotic Nukacin ISK-1 exists in an equilibrium between active and inactive lipid-II binding states” という題目でポスター発表を行いました。モノスルフィド結合含有抗菌ペプチドである nukacin ISK-1 (27残基) は細胞壁前駆体である lipid II に結合し、細胞壁の生合成を阻害することで抗菌活性を発揮します。本研究では溶液NMRによる nukacin ISK-1 の構造決定と lipid II との相互作用解析を行いました。その結果 nukacin ISK-1 は溶液中でモノスルフィド結合のトポロ



写真 学会が行われた University College Dublin の O'Reilly Hall。水鳥が気持ちよさそうに泳いでいました。

ジーが異なる2種類の構造を取り、片方の構造のみがlipid IIに対して結合を示すことを見出しました(コンフォメーションセレクション)。lipid IIとの結合は疎水性アミノ酸パッチによるイソプレニル基への結合と分子間水素結合によるピロリン酸への結合の二つの相互作用により担われていることを明らかにしました。また、EXSYの実験から溶液中で2種類の構造が秒オーダーで化学交換していることを明らかにしました。発表では7人の先生に発表を聴いていただき有意義な議論を

交わすことができました。特に、lipid IIに結合しない構造にある nukacin ISK-1の生物学的意義についての質問を多く頂きました。残念ながらポスター賞をもらうことはできませんでしたが、英語での発表や議論は非常にいい経験になりました(人生初、英語での夢も見ました)。今後はもっと多くの人に聴きに来てもらえるように研究内容の発展、ポスターのレイアウトの工夫などを行う必要があります。

NMR高磁場化の歴史と 永久電流1.3 GHz NMRの開発

科学技術振興機構¹、理化学研究所²、青山学院大学³

前田 秀明^{1,2}、下山 淳一³、柳澤 吉紀²

hideaki.maeda@riken.jp

1. はじめに

NMR磁石は超電導コイルを液体ヘリウムで冷却し、永久電流で磁場を作る装置です。市販の装置では、1GHzが最強です。さらに高い磁場を作る努力が払われていますが、1GHzより先には進めない状況です。なぜ1GHzが壁になっているのでしょうか？ここでは、この理由とこれをクリアする方法について解説します。次に、この目的のために2017年度から始まった、科学技術振興機構（JST）未来社会創造事業大規模プロジェクトによる「永久電流モードの1.3GHz NMRの開発」について解説します。

2. 従来技術による NMR 磁石

NMR磁石には次の3つの性能が要求されます。

- (イ) 強い中心磁場
- (ロ) 時間的に安定な磁場
- (ハ) 空間的に均一な磁場

NMR磁石は図1のソレノイドコイルを組み合わせて作ります。コイル中心における磁場（z方向成分）は次の式で表すことができます。

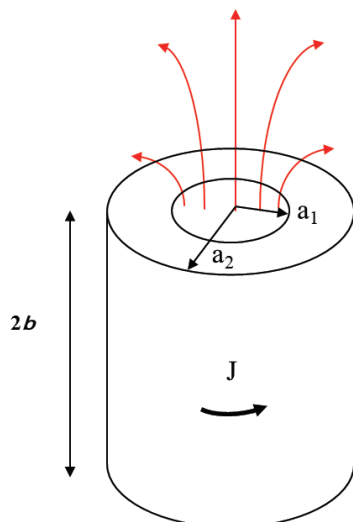


図1 ソレノイドコイルの形状と発生する磁場（赤の曲線）

$$B_z(0) = Jb\mu_0 \ln \left(\frac{a_2 + \sqrt{a_2^2 + b^2}}{a_1 + \sqrt{a_1^2 + b^2}} \right) \quad (1)$$

a_1 はコイルの内半径、 a_2 は外半径、 $2b$ は長さ、 J はコイルの電流密度、 μ_0 は真空の透磁率です。電流密度は、コイルの単位断面積あたりに流れる電流のことです。コイルが同じ形状なら、中心磁場は電流密度に比例します。超電導線材では銅ワイヤの100倍の電流密度を流せますから、超電導線材でコイルを作れば、同じ形状のコイルでも銅ワイヤの場合の100倍の磁場を発生できます。これが、超電導線材が使用される理由です。

NMRの感度と分解能は磁場により向上するので、NMRでは高磁場への強い要求があります。初期のNMR装置では強磁性体を用いていました。60年代になると、当時開発されたばかりのニオブチタン超電導線材が利用されるようになりました。この線材は10テスラ以下の磁場でしか使えないので、400MHzが限界でした。1980年代には、太刀川恭治等（金属材料技術研究所、現在の物質・材料研究機構）^[1]により、10テスラ以上の磁場でも使用できるニオブ3スズ線材が実用化され、500MHz以上のNMRが製品化されました。1990年代になると、超流動ヘリウムを使って2ケルビンに冷却する技術が普及し、800MHzを超える磁場が実現しました。現在、900MHz以上のNMR装置が、世界で50台以上稼働しています。市販品としては、1GHz（23.5テスラ）が最強です。ニオブ3スズ線材は、25テスラ（1.06GHzに対応）以下でしか超電導性を保てないので、おおむね1GHzが、磁場の限界になっています。

3. 高温超電導線材を用いた

1.02 GHz NMR 磁石

ニオブチタン線材やニオブ3スズ線材は、超電導を保てる温度が20ケルビン以下に限られるの

で低温超電導線材と呼ばれます。1986年にスイスのBednorzとMüller (IBMチューリッヒ研究所)により高温超電導材料が発見され、その後、液体窒素中(77ケルビン)でも使用できる材料が出現しました^[2]。高温超電導材料は多層構造を持ち、超電導電流はCu-O層を選択的に流れます。実用的な高温超電導材料には、ビスマス系と希土類系があります。ビスマス系は、わが国の前田弘等(金属材料技術研究所、現在の物質・材料研究機構)^[3]が発見しました。発見から30年を経て、両材料ともに線材化が進んでいます。線材はいずれも、幅が4~5mm、厚さが数百マイクロンのテープ形状をしています。

図2に、低温超電導線材と高温超電導線材に流せる電流密度(臨界電流密度と呼びます)を比較して示します^[4~5]。横軸は磁場の強さです。低温超電導線材の場合には、22テスラを超えると超電導電流密度が急激に減少します。一方、高

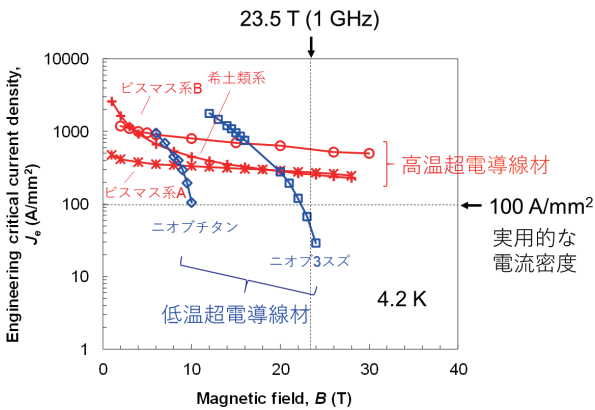


図2 低温超電導線材と高温超電導線材に流すことができる電流密度(臨界電流密度)の比較。高温超電導線材は希土類系と2種類のビスマス系A、Bについて示しています^[4-5]

温超電導線材では、30テスラ以上でも実用的な超電導電流密度($>100\text{A/mm}^2$)を保持します。従って、「高温超電導線材を用いれば、原理的には2GHz NMR磁石(47テスラ)も可能である」ことがお分かり頂けると思います。

実際には、高温超電導磁石技術は十分に成熟していないので、1GHzを超えるNMRを実現するのは容易ではありません。多くの技術課題を解決しながら進める必要があります^[6]。私たちは、2015年に物質・材料研究機構を中心としたオールジャパンのチームで、世界に先駆けてビスマス系高温超電導線材を用いた1.02GHz NMR磁石を開発することに成功しました^[7~8]。直流電源で通電することで、低温超電導コイルが850MHz、高温超電導コイルが150MHzを発生します。電源、シムやロックの高度化により、高分解能NMRスペクトルを取得しました。図3に膜タンパク質の2次元固体NMRスペクトル(DARR)を示します^[8]。

この開発により、次の課題が明らかになりました。

- a) 高温超電導線材は薄いテープ状なので、精密な巻き線が難しい。
- b) 磁場発生時に線材に大きな力が加わるので、線材特性が劣化し易い。
- c) 線材のテープ面を磁場が貫くと超電導渦電流が発生し、磁場の時間変化や空間的な不均一性を生じる。
- d) 通電モードでの運転は、素人には取り扱いがむずかしい。

課題を残した開発でしたが、世界で初めて高温超電導線材を用いて1GHzを超えるNMR装置を

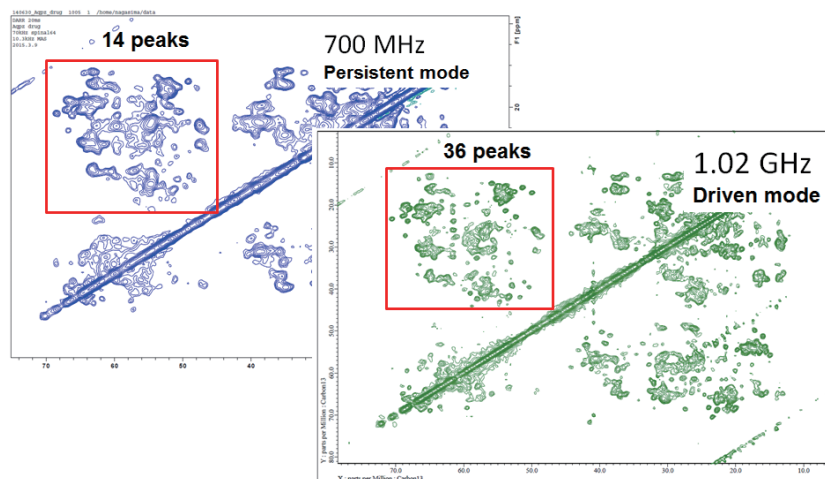


図3 1.02 GHz NMRにより所得したアクアポリン-Zの2次元固体NMR(DARR)。文献[8]から引用

開発した意義が評価され、文部科学大臣表彰を始め多くの賞を頂きました。ただし、1.02GHzは必ずしも十分な磁場強度とは言えず、更なる高磁場化が望まれる結果でした。

4. 永久電流 1.3 GHz NMR の開発

私たちは更なる高磁場化にむけて舵を切りました。科学技術振興機構 (JST) は、2017年度から未来社会創造事業を始めました。この事業では、産業界や社会のニーズを踏まえた目標を設定し、実用化までを検証していきます。我々は大規模プロジェクト型に応募し、「高温超電導線材接合技術の超高磁場NMRと鉄道き電線への社会実装」が採択されました。提案の概要を図4に示します。「高温超電導線材の接合技術」をコアに、「1.3GHz超高磁場NMR磁石の永久電流化」と「鉄道用の超電導ケーブルの接合技術」を実現していきます。

本稿では、このプロジェクトの中で「超電導接合と永久電流1.3GHz NMRの開発」について説明します。最初の4年間で高温超電導線材の超電導接合技術を開発し、次の4年間でこれを永久電

流1.3GHz NMR (30.5テスラ) に実装します。最後の2年間で、この磁石によるNMR計測により、接合の特性やNMRへの適用性を検証します。全体の開発予算は約40億円です。開発には18機関が参加し、4共同研究グループで分担します。グループ構成と参加機関を図5に示しました。前田が、研究開発代表者 (PM) を務めます。

(1) 高温超電導線材の超電導接合技術

2014年にParkら (高麗大)^[9] が高温超電導線材の超電導接合を発明し、世界的に大きなセンセーションを巻き起こしました。その後、わが国を中心に超電導接合技術は驚異的なスピードで進展しています。私たちの提案はこの流れを先取りしており、超電導接合において世界的なリーダーシップをとっています^[10]。既に、超電導接合を実装した小さな高温超電導コイルにより、永久電流を実証しました^[10]。図6に、コイルに45アンペアを流した後の液体窒素中での磁場減衰を示します。液体窒素中であるにも関わらず、数日間に亘りコイルの磁場が減衰していないのは驚くべきことです。現在さらに、接合を実装した中磁場NMR磁石の開発を始めたところです。

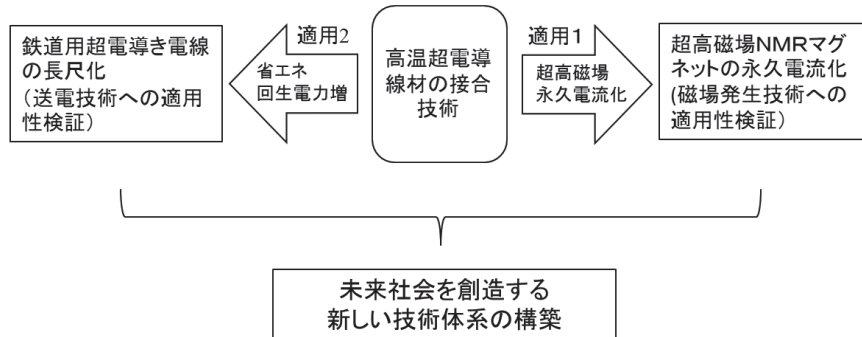


図4 未来社会創造大規模プロジェクトへの研究開発提案の全体像

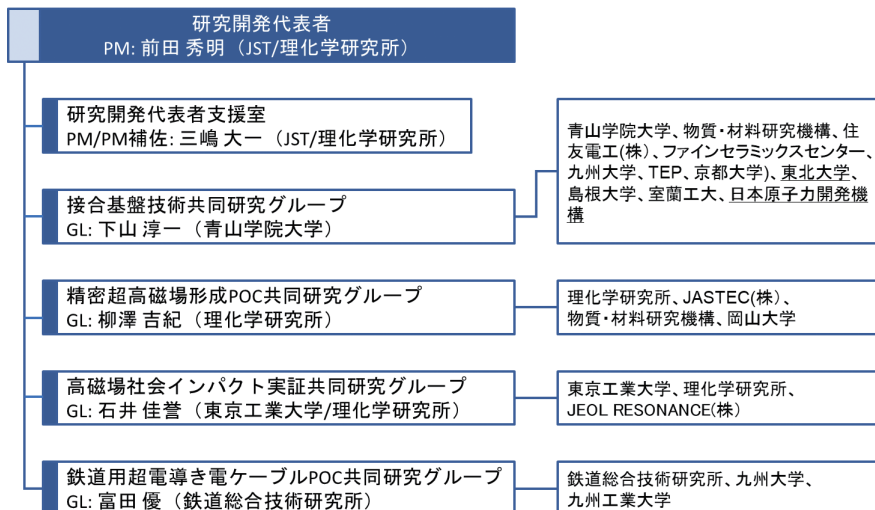


図5 研究開発提案の実施体制と参加機関

(2) 30テスラの超高磁場形成技術

30テスラ磁場の形成にも困難が伴います。世界的にみても、昨年(2017年)初めて、米国国立高磁場研究所が30テスラを超える磁場の形成に成功しました^[11]。高温超電導線材の高性能化、電磁力による線材劣化、クエンチなど多くの課題があります。当初の4年間で、モデルコイルなどを通じて高磁場形成技術を構築していく予定です。

(3) 永久電流1.3 GHz NMR磁石の製作

開発5年目以降に、高温超電導線材の接合技術と30テスラ形成技術を組み合わせて永久電流モードの1.3 GHz NMR (30.5テスラ)磁石を製作します。液体ヘリウムで冷却し、低温超電導コイルが ~ 350 MHz、高温超電導コイルが ~ 950 MHzを発生します。磁石は2024年度に完成し、理化学研究所(横浜)に設置して評価します。

(4) NMR計測技術と社会インパクト

1.02 GHz NMR磁石では、高温超電導コイルが作る磁場は150 MHzでした。一方、1.3 GHz NMR磁石では、高温超電導コイルが ~ 950 MHzの磁場を発生します。従って、後者では前者に比べて高温超電導コイルの影響が飛躍的に大きくなります。そこで、両者の中間として、別に用意した高温超電導磁石で磁場補正技術を開発することにしました。これは、JST戦略的イノベーション推進プログラムで製作したコンパクト・タイプの800 MHz級NMRで、高温超電導コイルが420 MHzの磁場を発生します。

完成した1.3 GHz超高磁場NMRを用いて社会的インパクトの大きいアウトカムを創出することも大切な目標です。ターゲットとして注目してい

るのは、アミロイド β ^[12]や膜タンパク質などです。固体NMRは技術の進歩が急ですが、従来の装置では感度や分解能が不十分でした。1.3 GHzの強力な磁場を活用し、超高感度固体プローブや新しいパルス・シーケンス^[13]を開発することにより、微量のタンパク質で十分な構造情報を取得できる技術の形成をめざします。

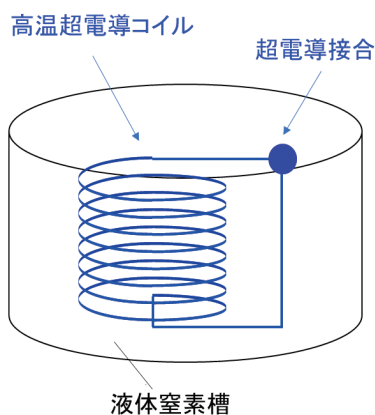
5. おわりに

「高温超電導線材と超電導接合技術」の急速な進展に伴い、超高磁場NMR、超コンパクトNMR、液体ヘリウムレスNMRなど、これまで予想もできなかった新しいNMRの世界が開きつつあります。私たちは、この流れを加速し、NMRのパラダイムシフトを起こすことをめざしています。さらに、これらの成果を幅広い磁場発生技術に適用し、未来社会を創造する新しい技術体系を構築していきます。

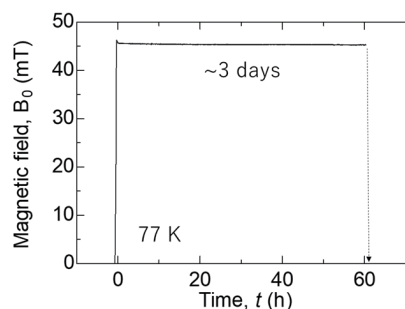
なお、1.02 GHz NMRはJST先端計測分析技術・機器開発プログラム、小型800 MHz級NMRはJST戦略的イノベーション推進プログラム、1.3 GHz NMRはJST未来社会創造事業、JPMJMI17A2の支援を受けたものです。

文 献

- [1] 太刀川恭治 (1975) 化合物極細多芯線の開発, 低温工学 **10**, 124-133.
- [2] The Nobel Prize in Physics 1987. NobelPrize.org. Nobel Media AB 2018. Sun. 23 Sep 2018. <https://www.nobelprize.org/prizes/physics/1987/summary/>
- [3] Maeda, H., Tanaka, Y., Fukutomi, M. and Asano, T, (1988) A New High- T_c Oxide Superconductor without a Rare Earth Element, *Japanese Journal of Applied Physics* **27-2A**, L209.



(a)



(b)

図6 (a) 液体窒素中での高温超電導コイルの永久電流試験装置。(b) 永久電流磁場は3日間にわたり一定です

- [4] Larbalestier, D. C., Jiang, J., Trociewitz, U. A., Kametani, F., Scheuerlein, C., Dalban-Canassy, M., Matras, M., Chen, P., Craig, N. C., Lee, P. J. and Hellstrom E. E., (2014) Isotropic round-wire multifilament cuprate superconductor for generation of magnetic fields above 30 T, *Nature materials*, **13**(4), 375-381.
- [5] Nishijima, G., Matsumoto, S., Hashi, K., Ohki, S., Goto, A., Noguchi, T., Sakai, S., and Shimizu, T. (2016) Operation of 1020-MHz NMR superconducting magnet, *IEEE Transactions on Applied Superconductivity*, **26**(4), 4303007-1.
- [6] Maeda, H. and Yanagisawa, Y., (2014) Recent developments in high-temperature superconducting magnet technology (review), *IEEE Trans. Appl. Supercond.* **24**, 1-12.
- [7] Hashi, K., Ohki, S., Matsumoto, S., Nishijima, G., Goto, A., Deguchi, K., Yamada, K., Noguchi, T., Sakai, S., Takahashi, M., Yanagisawa, Y., Iguchi, S., Yamazaki, T., Maeda, H., Tanaka, R., Nemoto, T., Suematsu, H., Miki, T., Saito, K., and Shimizu T., (2015) Achievement of 1020MHz NMR, *J. Mag. Res.* **256**, 30-33.
- [8] Maeda, H., Yamazaki, T., Nishiyama, Y., Hamada, M., Hashi, K., Shimizu, T., Suematsu H., and Yanagisawa, Y., (2016) Development of Super-high-field NMR Operated Beyond 1 GHz Using High-temperature Superconducting Coils, *eMagRes* **5**, 1109-1120.
- [9] Park, Y., Lee, M., Ann, H., Choi, Y. H., and Lee, H., (2014) A superconducting joint for GdBa₂Cu₃O_{7- δ} -coated conductors, *NPG Asia Materials* **6**, e98.
- [10] Ohki, K., Nagaishi, T., Kato, T., Yokoe, D., Hirayama, T., Ikuhara, Y., Ueno, T., Yamagishi, K., Takao, T., Piao, R., Maeda, H., and Yanagisawa, Y., (2017) Fabrication, microstructure and persistent current measurement of an intermediate grown superconducting (iGS) joint between REBCO-coated conductors, *Supercond. Sci. Technol.* **30**, 115017.
- [11] 32T all-superconducting magnet (National High Magnetic Field Laboratory, USA)
<https://nationalmaglab.org/magnet-development/magnet-science-technology/magnet-projects/32-tesla-scm>
- [12] Xiao, Y., Ma, B., McElheny, D., Parthasarathy, S., Long, F., Hoshi, M., Nussinov, R. and Ishii, Y., (2015) A β (1-42) fibril structure illuminates self-recognition and replication of amyloid in Alzheimer's disease, *Nature structural & molecular biology* **22**, 499-505.
- [13] Ishii, Y., Wickramasinghe, Y., Matsuda, I., Endo, Y., Ishi, Y., Nishiyama, Y., Nemoto, T., Kamihara, T., (2018) Progress in proton-detected solid-state NMR (SSNMR): Super-fast 2D SSNMR collection for nano-mole-scale proteins, *Journal of Magnetic Resonance* **286**, 99-109.



前田 秀明 (まえだ・ひであき)

1975年 早稲田大学大学院理工学研究科修士課程修了
 1975年 株式会社東芝総合研究所入社
 1981年 米国マサチューセッツ工科大学客員研究員
 1996年 株式会社東芝重電技術研究所部長
 2002年 理化学研究所ゲノム科学総合研究センターチームリーダー
 2013年 理化学研究所ライフサイエンス技術基盤研究センター NMR施設長
 2018年 科学技術振興機構 プログラムマネージャー



下山 淳一 (しもやま・じゅんいち)

1988年 東京大学大学院工学研究科修士課程修了
 1988年 旭硝子株式会社入社
 1993年 東京大学工学部助手
 1998年 東京大学工学部講師
 1999年 東京大学工学部助教授
 2015年 青山学院大学 理工学部教授



柳澤 吉紀 (やなぎさわ・よしのり)

2012年 千葉大学大学院工学研究科博士後期課程修了
 2012年 日本学術振興会特別研究員
 2012年 理化学研究所客員研究員
 2013年 理化学研究所基礎科学特別研究員
 2013年 千葉大学大学院工学研究科特任助教
 2016年 理化学研究所ユニットリーダー
 2018年 理化学研究所チームリーダー

二次元ラプラス逆変換プログラム

千葉大学大学院工学研究院

大窪 貴洋

ohkubo.takahiro@faculty.chiba-u.jp

1 はじめに

材料研究や成分分析で、スピン-格子緩和時間 (T_1) やスピン-スピン緩和時間 (T_2) または自己拡散係数 (D) のような物性パラメータを評価することが行われる。このような測定では、特定のパルスシーケンスにより得られる信号強度を、モデルとなる指数関数でフィッティングすることより行われる。物性パラメータが単成分の場合、自然対数をとれば線形問題になるので、実験データから容易に物性パラメータを評価することができる。一方、物性パラメータが N 個の多成分になった場合、観測される信号 $M(\tau)$ は、 N 成分の重畳として観測される。たとえばスピンエコー実験の場合、以下のような $M(\tau)$ となる。

$$M(\tau) = \sum_i^N M_i(0) \exp\left(-\frac{\tau}{T_{2,i}}\right) \quad (1)$$

ここで、 $M_i(0)$ と $T_{2,i}$ は、 i 成分の存在量と T_2 である。 N 個の $M_i(0)$ と $T_{2,i}$ を決めるためには、適当な初期値を与えて最小二乗法等の非線形フィッティングより行う。このような多変数フィッティングは、NMR 装置のソフトウェアに付属していることが多く比較的容易に行うことができる。明確な理由がある場合を除いて、成分数 N や $M_i(0)$ と $T_{2,i}$ の初期値は適当に決められて解析が行われ、“2 成分でよくフィットできた” とか “2 成分だとうまくフィットできないので 3 成分が正しい” というような解釈のもと $M_i(0)$ と $T_{2,i}$ が決められる。このような解析は手軽に行える一方、次のような問題がある。(1) 成分数 N を増やせばフィッティングは良くなるため、 N の決定に意義が乏しい。(2) T_2 が離散的でなく、広く分布しているような場合、式 (1) で $M(\tau)$ を表現できない。特に (2) については、緩和時間を利用した多成分の化成品成分や細孔径分布をもつ多孔質材料中の液体の解析で顕著になると考えられる。例えば正規分布した 1 つだけの緩和時間分布は、2 成分を仮定したフィッティングで良くフィットできて、本来 1 成分の緩和時間からなる材料を 2 成分からなると誤って解析してしまう¹⁾。(2) の問題を解決する解として、式 (1) を T_2 の分布関数 $P(T_2)$ を導入して解析する。

$$M(\tau) = \int_0^\infty P(T_2) \exp\left(-\frac{\tau}{T_2}\right) dT_2 \quad (2)$$

式 (2) はラプラス変換そのものであるから、 $M(\tau)$ をラプラス逆変換して $P(T_2)$ を得ることができれば、ピークの数と面積から N と成分比を得ることができる。ラプラス逆変換処理でよく用いられる方法は CONTIN 法^{2, 3)} である。CONTIN 法のプログラムは、使用ライセンスが緩いことから NMR 装置のソフトウェアに組み込まれていることが多く、ユーザーは容易に利用することができる。一方、本稿で紹介する式 (2) の一次元のラプラス逆変換を拡張した二次元逆ラプラス変換処理は、自由に利用できるプログラムが配布されていない。例えば、 T_1 や T_2 、拡散係数等の指数関数減衰型のパラメータでエンコードして観測した 2 次元計測データから 2 つのパラメータからなる分布を二次元ラプラス逆変換から求めることができれば、より詳細な材料研究や成分分析に貢献できる。本稿では、このような解析で必要となる二次元ラプラス逆変換を行うために開発したプログラムの処理内容と概要を述べる。

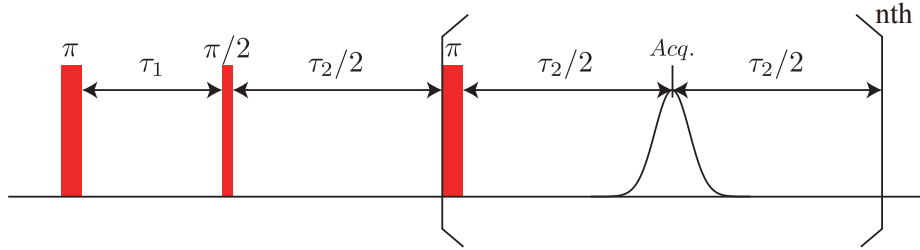


図1 反転回復法とスピネコーを組み合わせると T_1 と T_2 でエンコードした時間ドメインのNMR信号を観測するパルスシーケンス¹²⁾。

2 解析処理

2.1 問題の定式化

図1に示す反転回復法とスピネコーを組み合わせたパルスシーケンスで回復時間 τ_1 とエコー時間 τ_2 からなる時間ドメインの二次元データを考える。 T_1 と T_2 を変数とする2次元の密度関数 $F(T_1, T_2)$ を定義すると、観測される信号は2次元ラプラス変換として書き下せる。

$$M(\tau_1, \tau_2) = \int_{T_{1,\min}}^{T_{1,\max}} \int_{T_{2,\min}}^{T_{2,\max}} F(T_1, T_2) \left[1 - 2 \exp\left(-\frac{\tau_1}{T_1}\right) \right] \exp\left(-\frac{\tau_2}{T_2}\right) dT_2 dT_1 + \epsilon(\tau_1, \tau_2) \quad (3)$$

T_1 と T_2 を N_1 と N_2 ポイントで離散化して、 τ_1 と τ_2 の計測ポイントを N_x と N_y とする。式(3)は行列で書き直すことができる。

$$M = K_1 F K_2^T + \epsilon \quad (4)$$

ϵ は白色ノイズ、 K_1 と K_2 は以下のような $(N_x \times N_1)$ と $(N_y \times N_2)$ の行列となる。

$$K_1 = \begin{pmatrix} 1 - 2 \exp\left(-\frac{\tau_{1,1}}{T_{1,1}}\right) & \cdots & 1 - 2 \exp\left(-\frac{\tau_{1,1}}{T_{1,N_1}}\right) \\ \vdots & \ddots & \vdots \\ 1 - 2 \exp\left(-\frac{\tau_{1,N_x}}{T_{1,1}}\right) & \cdots & 1 - 2 \exp\left(-\frac{\tau_{1,N_x}}{T_{1,N_1}}\right) \end{pmatrix} \quad (5)$$

$$K_2 = \begin{pmatrix} \exp\left(-\frac{\tau_{2,1}}{T_{2,1}}\right) & \cdots & \exp\left(-\frac{\tau_{2,1}}{T_{2,N_2}}\right) \\ \vdots & \ddots & \vdots \\ \exp\left(-\frac{\tau_{2,N_y}}{T_{2,1}}\right) & \cdots & \exp\left(-\frac{\tau_{2,N_y}}{T_{2,N_2}}\right) \end{pmatrix} \quad (6)$$

M と ϵ は $(N_x \times N_y)$ の行列となる。式(4)は K_1 と K_2 のクロネッカー積により、 $K_0 = K_1 \otimes K_2$ を定義し、 M と ϵ について τ_1 と τ_2 の順番で並べた縦ベクトルにすれば1次元問題に換算できる。

$$M = K_0 F + \epsilon \quad (7)$$

しかし、 τ_1 のポイント数として $N_x = 32$ 、 τ_2 のポイント数として $N_y = 1000$ 、 T_1 と T_2 の離散化をそれぞれ $N_1 = N_2 = 100$ とすると、 K_0 は 32000×10000 の密で巨大な行列となる。CONTIN法のように F の2回微分を求めて K_0 を使った繰り返し演算を行う場合、一般的なデスクトップコンピュータを用いて解を得ることは現実的ではない。Venkataramananらは K_1 と K_2 の特異値分解を利用してデータ圧縮を行い、smoothing項として $\alpha \|F\|$ を用いたアルゴリズムを示している⁴⁾。このアルゴリズムでの最小化関数 χ は、

$$\chi = \|M - K_1 F K_2^T\|^2 + \alpha \|F\|^2 \quad (8)$$

ここで、 K_1 と K_2 を特異値分解することによってデータの圧縮を行う。

$$K_1 = U_1 \Sigma_1 V_1^T \quad (9)$$

$$K_2 = U_2 \Sigma_2 V_2^T \quad (10)$$

Σ_1 と Σ_2 は対角行列で Σ_1 と Σ_2 のそれぞれの要素の最大値を Σ_1^{\max} と Σ_2^{\max} とすると、 $\Sigma_{1,i} < S_{\text{factor}} \cdot \Sigma_1^{\max}$ および $\Sigma_{2,i} < S_{\text{factor}} \cdot \Sigma_2^{\max}$ を満たす要素を 0 とすることでサイズを減らし行列の近似を行う。特異値分解で近似を行った $U_1, U_2, \Sigma_1, \Sigma_2, V_1$ および V_2 を用いて

$$\tilde{M} = U_1^T M U_2 \quad (11)$$

$$\tilde{K}_1 = \Sigma_1 V_1^T \quad (12)$$

$$\tilde{K}_2 = \Sigma_2 V_2^T \quad (13)$$

とする。 \tilde{K}_1 と \tilde{K}_2 の行列サイズは $N_x \times s_1$ と $N_y \times s_2$ に近似されている。最小化するための評価関数は式 (8) のように書ける。

$$\chi = \|\tilde{M} - \tilde{K}_1 F \tilde{K}_2^T\|^2 + \alpha \|F\|^2 \quad (14)$$

\tilde{K}_1 と \tilde{K}_2 のクロネッカー積 $\tilde{K}_0 = \tilde{K}_1 \otimes \tilde{K}_2$ を用いて、 $F_i \geq 0$ の制限下で式 (15) を最小化する F を求めれば良い。

$$\chi = \|\tilde{M} - \tilde{K}_0 F\|^2 + \alpha \|F\|^2 \quad (15)$$

2.2 ラプラス逆変換

F の非負の制限下で式 (15) を最小化する F を求めるため、不等式制限付きの最適化問題を解くため Kuhn-Tucker 条件を用いる。

$$\nabla \chi(F_i) = 0 \quad (F_i > 0) \quad (16)$$

$$\nabla \chi(F_i) \geq 0 \quad (F_i = 0) \quad (17)$$

式 (15) の F_i による微分は

$$\frac{\partial \chi}{\partial F_i} = \tilde{K}_{0,i}^T (\tilde{K}_0 F - \tilde{M}) + \alpha F_i \quad (F_i > 0) \quad (18)$$

Kuhn-Tucker 条件より

$$\alpha F_i = -\tilde{K}_{0,i}^T (\tilde{K}_0 F - \tilde{M}) \quad (F_i > 0) \quad (19)$$

$$F_i = \tilde{K}_{0,i}^T c_r \quad (20)$$

ここで、

$$c_r = -\frac{1}{\alpha} (\tilde{K}_0 F - \tilde{M}) \quad (21)$$

よって式 (20) を満たす F を繰り返し演算によって求めることで解を得ることができる。しかし、この計算は丸め誤差により式 (20) の右辺が発散することで安定な解を得ることが難しいことが知られている。Butler らは、ヘビサイド関数による評価式を用いることで、発散を回避する手法を報告した⁵⁾。最小化する評価式は、

$$\chi(c_r) = \frac{1}{2} c_r^T (G(c_r) + \alpha I) c_r - c_r^T \tilde{M} \quad (22)$$

$G(c_r)$ はヘビサイド関数 $H(\cdot)$ を使って

$$G(c_r) = \tilde{K}_0 \begin{pmatrix} H(\tilde{K}_{0,1}^T c_r) & 0 & \cdots & 0 \\ 0 & H(\tilde{K}_{0,2}^T c_r) & \cdots & 0 \\ \vdots & \vdots & \ddots & \vdots \\ 0 & 0 & \cdots & H(\tilde{K}_{0,N_x \times N_y}^T c_r) \end{pmatrix} \tilde{K}_0^T \quad (23)$$

$\chi(c_r)$ は F の二次関数として定義されていることからニュートン法により c_r を求め F を得る。式 (22) の 1 階および 2 階微分は、

$$\nabla \chi(c_r) = (G(c_r) + \alpha I) c_r - \tilde{M} \quad (24)$$

$$\nabla \nabla \chi(c_r) = G(c_r) + \alpha I \quad (25)$$

よって適当な c_r の初期値から以下の式で c_r^{i+1} を求め $\chi(c_r)$ を評価する繰り返し演算を行う。

$|\chi(c_r^{i+1}) - \chi(c_r^i)|$ が 0 になるよう繰り返し演算を行って F を得る。最適な α は圧縮によるノイズとバランスするはずであるから、

$$\frac{\|\tilde{M} - \tilde{K}_0 F\|^2}{s_1 s_2} = \frac{\alpha^2 \|c_r\|^2}{N_x N_y} \quad (26)$$

の関係により、 α_{opt} を更新する。よって適当な α で式 (22) を最小化した c_r を求め、さらに得られた c_r から最適な α_{opt} を求める繰り返し演算によって F と α を収束させて解を得る。

2.3 プログラム概要

ラプラス変換処理を行うプログラムは 2012 年頃に作成し、高分子材料^{6, 7, 8)} や土壌⁹⁾、セメント材料¹⁰⁾ の空隙構造を解析するために使用している。プログラムは C 言語で作成しており、線形代数計算は Basic Linear Algebra Subprograms (BLAS) と Linear Algebra PACKage (LAPACK) をリンクしている。インテルが有償で提供している Math Kernel Library をリンクするのがもっとも早いですが、フリーの OpenBLAS でも十分な速度で計算が可能である。なお、最近の CPU は複数のコアを搭載しており、マルチスレッドで計算できる。また一次元のラプラス逆変換は、CONTIN 法や N 成分、非負拘束最小二乗法による解析を Python で作成したプログラムを interface として実行し、結果のプロットまで複数の方法で解析した結果を比較できるようにしている¹¹⁾。

データタイプとして、 T_2 、 T_1 、ガウス関数型の減衰 T_{2g} および拡散測定 of データに対応するようデータタイプを選択できる。式 (26) による α の決定法も根拠が乏しいことから、複数の方法で α を決定したり特定の α を指定して解析することもできる。また特異値分解によるデータ圧縮率や、パラメータ空間の範囲や離散化数等をオプションで指定できる。

当初、プログラムはソースコードを含めて全て web 上で公開予定であったが大窪の怠慢で公開に至っていない。現在、配布希望のあった研究室 (国内 5、海外 1) にプログラムを提供して使ってもらっている。研究目的で商業利用でなければ、特に制限なく配布するので希望者があれば連絡して頂ければ幸いである。

3 解析シミュレーション

2013 年の NMR 討論会にて、測定ノイズや圧縮率が解に与える影響について考察したので、ここではもう少し複雑なモデル関数から信号を作成し、開発したプログラムで正しく解析できるか検討してみる。パルスシーケンスとして、図 1 のパルスシーケンス¹²⁾ を使って測定した信号を合成し二次元ラプラス逆変換を行いオリジナルの関数を再現できるか検討した。

条件は、 τ_1 として 100 μs から 2 s まで \log_{10} スペースで 64 ポイント、 τ_2 は 200 μs で $n\text{th} = 4000$ ポイントのエコーシグナルをモデル関数から合成した。次に最大強度に対して 1% の白色ノイズを印加し

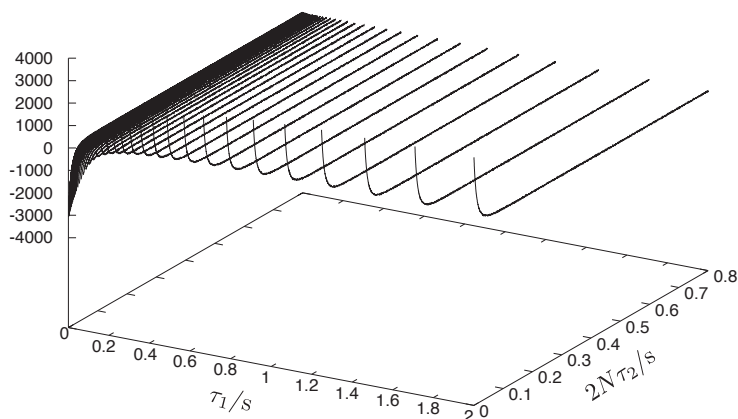


図2 T_1 - T_2 モデル分布から生成した減衰信号データ。

て解析用 NMR シグナルとした。 T_1 と T_2 を $100 \mu\text{s}$ から 10 s の範囲で 200 ポイントで離散化して解析を行った。図 2 は合成した信号の一例を示す。図 3 はモデル分布関数 ((a), (b) および (c)) と合成シグナルのラプラス逆変換から求めた分布関数 ((d), (e) および (f)) を示す。モデル関数が (a) のような楕円形においても、関数形をよく再現している。一方、楕円形とガウス関数が隣接したモデル関数 (b) の場合、解析から得られた (e) はややモデル関数から崩れた線形となった。このように、隣接するピークの存在で線形が影響を受ける。多数のピークが存在するモデル関数 (c) の解析結果 (f) では、ピークがブロードニングしているが、元の関数の線形を再現している。なお本稿で紹介したモデル関数の解析結果は、信号の S/N や α の決定法に大きく依存することに留意する必要がある。

このようにラプラス逆変換を利用した NMR の解析は、原理的に元の関数を解析的に再現することができない。その一方、元の関数の特徴を十分にとらえた解を得ることができることから、利用者が解析法の特徴を理解しつつ解析結果を解釈できれば有用な方法の 1 つになり得ると考えられる。

参考文献

- 1) 大窪 貴洋, ラプラス逆変換と分析化学 (2014), ぶんせき **11** 639–640.
- 2) Provencher, S., A constrained regularization method for inverting data represented by linear algebraic or integral equations (1982), *Comput. Phys. Comm.* **27** 213–227.
- 3) Provencher, S., CONTIN: A general purpose constrained regularization program for inverting noisy linear algebraic and integral equations (1982), *Comput. Phys. Comm.* **27** 229–242.
- 4) Venkataramanan, L., Song, Y.Q., and Hurlimann, M.D., Solving Fredholm integrals of the first kind with tensor product structure in 2 and 2.5 dimensions (2002), *IEEE T. Signal. Proces.* **50** 1017–1026.
- 5) Butler, J., Reeds, J., and Dawson, S., Estimating solutions of first kind integral equations with nonnegative constraints and optimal smoothing (1981), *SIAM J. Numer. Anal.* **18** 381–397.
- 6) Ohkubo, T., Ohira, A., and Iwadate, Y., Deconvolution and Estimation of Water Diffusion in Sulfonated Polyethersulfone Membranes Using Diffusion-Weighted Inversion Recovery. (2012), *J. Phys. Chem. Lett.* **3** 1030–1034.
- 7) Kametani, S., Sekine, S., Ohkubo, T., Hirano, T., Ute, K., Cheng, H., and Asakura, T., NMR studies of water dynamics during sol-to-gel transition of poly (N-isopropylacrylamide) in concentrated aqueous solution (2017), *Polymer* **109** 287–296.
- 8) Asakura, T., Endo, M., Tasei, Y., Ohkubo, T., and Hiraoki, T., Hydration of Bombyx mori silk

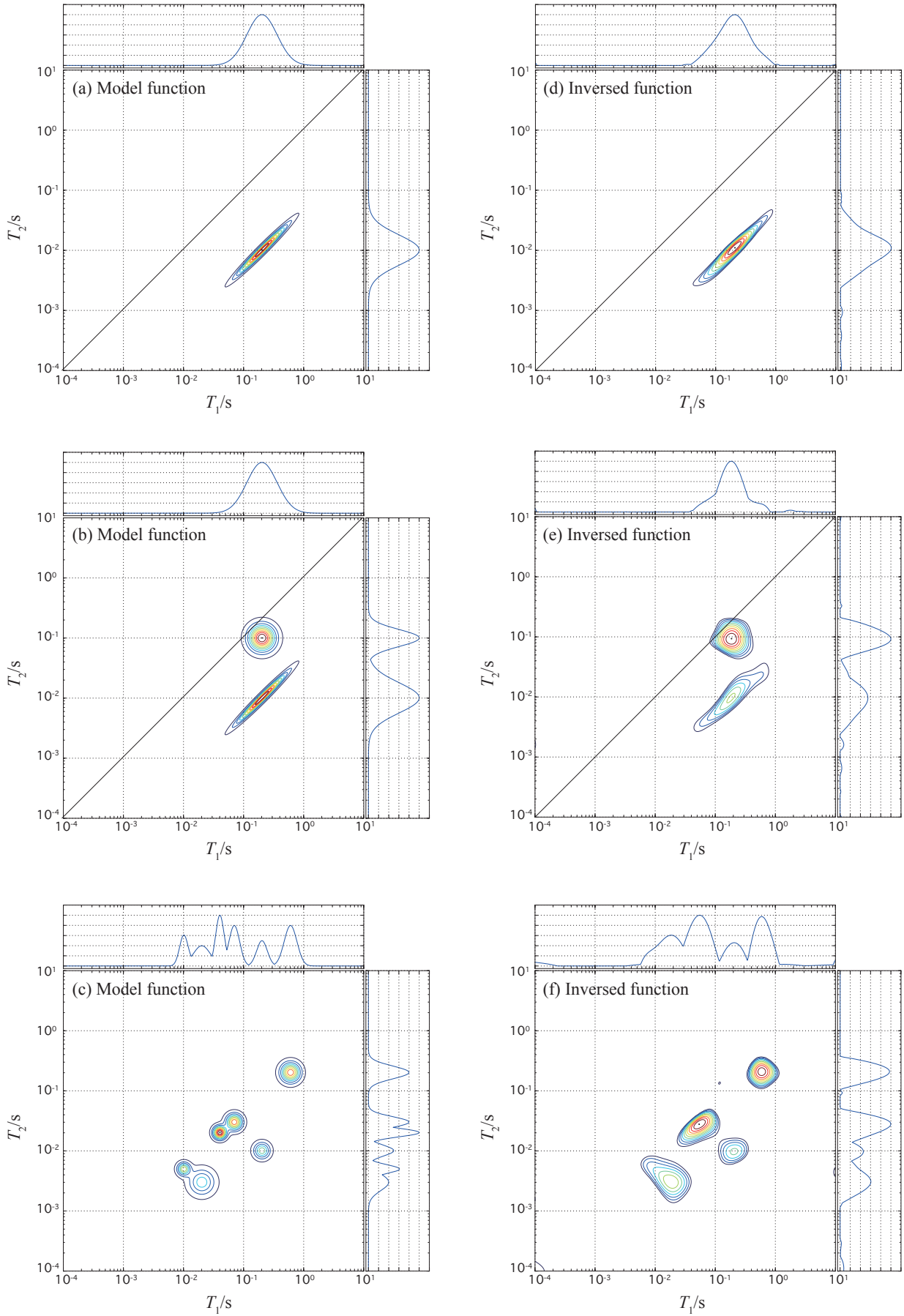


図3 T_1 - T_2 モデル分布関数 ((a), (b), (c)) と合成したNMRシグナルの二次元ラプラス逆変換から求めた T_1 - T_2 分布関数 ((d), (e), (f))。

- cocoon, silk sericin and silk fibroin and their interactions with water as studied by ^{13}C NMR and ^2H NMR relaxation (2017), *J. Mater. Chem. B* **5** 1624–1632.
- 9) Ohkubo, T., Ibaraki, M., Tachi, Y., and Iwadate, Y., Pore distribution of water-saturated compacted clay using nmr relaxometry and freezing temperature depression; effects of density and salt concentration (2016), *Appl. Clay Sci.* **123** 148–155.
- 10) 古瀬 佑馬, 高橋 貴文, 田中 徹, 大窪 貴洋, ^1H 核磁気共鳴法によるセメント中の微細空隙構造の経時的観察 (2013), *コンクリート工学論文集* **24** 67–73.
- 11) 指数型減衰データのラプラス逆変換処理. <http://chem.tf.chiba-u.jp/gacb10/software.files.decay2distr/readme.html> (Accessed: 2018-09-30).
- 12) Song, Y.Q., Venkataramanan, L., Hürlimann, M., Flaum, M., Frulla, P., and Straley, C., T1–T2 correlation spectra obtained using a fast two-dimensional Laplace inversion (2002), *J. Magn. Reson* **154** 261–268.



大窪 貴洋 (おおくぼ・たかひろ)

2000年 千葉大学工学部機能材料工学科卒業

2005年 東京工業大学大学院理工学研究科 修了 (工学博士)

2005年4月～2007年9月 日本原子力研究開発機構 地層処分研究開発部門

2007年10月～2010年3月 産業技術総合研究所 固体高分子形燃料電池基盤研究センター

2010年4月～2015年3月 千葉大学大学院工学研究科共生応用化学専攻助教

2015年4月～2017年3月 千葉大学大学院工学研究科共生応用化学専攻准教授 (昇任)

2017年4月～ 千葉大学大学院工学研究院総合工学講座准教授 (改組による配置変え)

沖縄科学技術大学院大学 機器分析セクション

沖縄科学技術大学院大学 機器分析セクション

山内 一夫

kazuo.yamauchi@oist.jp

1. はじめに

沖縄科学技術大学院大学 (OIST) は2009年に公布された「沖縄科学技術大学院大学学園法」に基づき2011年に設立された、“私立”の大学院大学です。OISTはスタート時点から通常の大学や大学院大学と違いきさつであるため、随所に他大学と違うところがあります。まず、私立大学は国からうける大学運営の補助金の割合を研究経費は2/3以下、経常経費は1/2以下とするなどの規定がありますが、OISTでは法律の特例条項によりその制限をなくし、結果として内閣府の沖縄振興予算で運営されています。このため、国立大学法人よりはある程度の自由度を持ちながらも国と沖縄の方針に沿った研究・教育がなされていくことが求められています。建学の基本理念として、沖縄科学技術大学院大学学園法の第一条にも書かれているように、「国際的に卓越した科学技術に関する教育研究の推進を図り、もって沖縄の振興及び自立的発展並びに世界の科学技術の発展に寄与する」というのを掲げており、まだ十分ではないもののこの理念に向かおうとしています。

キャンパス(図1)は沖縄本島の中でもトップのリゾート地である恩納村に構え、現在のところ約60人の教員、500人近いポスドクを含む研究員、150人ほどの学生が在籍しています。我々のような全学的研究のためスタッフ100人ほどが研究支援を行い、OIST全体の研究が円滑に行える



図1 OIST全景と沖縄の海と空 (写真提供元: OIST)

ように構成されています。建物も人数もまだ拡大ステージにあり、最終的には現在の3~4倍の規模になることが計画されています。大学での公式言語は英語を用い、約半分が外国人で占められています(学生は半分以上が外国人)。さらに日本人の中では沖縄出身の人が半分、本土からの人が半分となっており、新設大学ということもあり日本の大学の雰囲気とはかなり違うものとなっています。

2. 新設科学技術大学と NMR

OISTに私が赴任してきたのは2017年であるため、まだ1年ほどしか経っていません。前述のように、日本においてOISTは特殊な大学であるように捉えられがちですが、2000年以降世界中でこのような「何もないところに国費を大規模に投入してトップの科学技術大学を作る」というのはブームで、OISTもその一例です。例えばサウジアラビアのKing Abdullah University of Science and Technology、カザフスタンのNazarbayev University、ロシアのSkolkovo Institute of Science and Technology、UAEのKhalifa University of Science and Technology、さらにはカタール、マレーシア、モロッコなどでも同様なプロジェクトが進んでいます。すべての大学は非常に似たコンセプトと目的で設立され、運営が行われています。

このような新規科学技術大学では、NMRをはじめとする研究のコアをなす装置は研究基盤を支える機器として重要視されています。しかしながら、何もないところに大学を作るため、NMRのような大型研究機器を導入し運営するノウハウが地場にはありません。また、即座に研究成果が要求される新規科学技術大学ではモノの研究(新規物質の開発、発見など)が中心となり、NMRなど装置を中心としたキャラクターゼーションや手法の研究を行う者は稀となっています。

そこで大型研究機器は各研究室が所有するというのではなく共通機器として管理運営し、そのためのスタッフも配置するという「コア・ファシリティ」という考え方が主流になってきています。各研究室はモノに対して研究を行い、モノの分析やキャラクターゼーション、さらにそれに関係する方法論の研究や装置開発の研究は「コア・ファシリティ」が行うという住み分けになっています。従来の大学の研究施設以上に積極的に研究にコミットする体制で全学的に貢献し方針を決定するため、各研究室のニーズのみならず大学全体のニーズと将来を左右する高度なマネジメントが必要とされています。

3. NMR core lab, King Abdullah University of Science and Technology

赴任してから1年で体制を構築中であるOISTの紹介の前に、「コア・ファシリティ」の例として前職のKing Abdullah University of Science and Technology (KAUST) のケースを紹介させていただきます(図2)。前述のように新設の科学技術大学は多くつくられており、総じて“KAUST model”と言われることもあり、現在のOISTもこ

のモデルに沿っている部分も多くあります。直観的に言うと、KAUSTの規模(予算、敷地、クオリティなど)はOISTの10倍以上で、NMR core LabもNMR 11台とESR 1台の装置を私を含む4人で管理運営していました。

表1に示すように購入当時最高磁場の950 MHz、市販としては世界初の900 MHz WB、500 MHz SWB、アジア初の400 MHz DNPなどを有する施設です。「コア・ファシリティ」として“装置管理と将来計画”、“トレーニング”、“依頼測定”、“研究開発”を柱として運営し、その結果、毎月1,500~2,000サンプルの測定、稼働率としては(24時間/7日ベースで)60~80%の使用率を記録していました。

このような大規模施設であり、さらにメーカーのサポートが受けにくい場所であることから、特徴的な装置管理を行ってきました。まずは、自前でHeの回収と液化装置を持つのは当然のこととして行っていました。装置は同一メーカーにすることで故障個所の確認を行いやすくし、また、スペアパーツも一通りそろえておき、故障が発生した場合は自分で交換することを行ってきました。さらに、メーカーが行うクライオプローブのコー



図2 KAUSTのNMR core Lab. (Bruker社製AVANCE III 950 MHzをはじめとする11台のNMR: 詳細は表1参照)

表1 KAUST NMR core Lab. のNMR装置

Liquid State NMR	Solid State NMR
AVANCE III 950 MHz	AVANCE III 900 MHz WB (H, X, Y)
AVANCE III 700 MHz with SampleJet automatic sample changer	AVANCE III 600 MHz WB (H, F, X, Y)
AVANCE III 600 MHz with B-ACS 60 automatic sample changer	AVANCE III 400 MHz WB (H, X, Y)
AVANCE III 500 MHz	AVANCE III 400 MHz WB (H, X)
AVANCE III 400 MHz with B-ACS 60 automatic sample changer	
Imaging NMR	Solid State DNP-NMR
AVANCE III 500 MHz SWB (vertical magnet)	AVANCE III HD 400 MHz WB (H, X, Y) with 263 GHz Gyrotron

ルドヘッドの交換を含む定期メンテナンスの一部も自分たちで行って来ました。このため、保守契約などは全く入らずこれほど大規模にも関わらず運営費用としては非常に安価に抑えることができました。

また、研究が分業化してしまう「コア・ファシリティ」体制では研究者はNMRに興味を薄れてしまい、測定はおろかスペクトルの解析も「コア・ファシリティ」に任せ“依頼測定”に頼りたいという傾向が出てきます。教育機関である大学としてトレーニングコースを積極的に開催し、通常のルーチン測定は研究者自身に行ってもらい、高度な実験の場合のみ“依頼測定”、さらにチャレンジングなものは“共同研究開発”として行ってきました。課金制度も“依頼測定”の場合は通常使用料金に人件費を上乗せ、逆に“共同研究開発”の場合は使用料金を研究者と「コア・ファシリティ」で折半して研究者にも有利になるようにし、「コア・ファシリティ」の研究モチベーション維持と技術向上を目指すことができました^[1,2]。

4. Instrumental Analysis Section, Okinawa Institute of Science and Technology

OISTはKAUSTとほぼ同じ時期に設立されていますが、私が所属するInstrumental Analysis Section (機器分析セクション)は改組により2016年度に誕生しました(図3、4)。OISTは非常に小規模なバイオ系の大学院としてスタートしたため、始めはバイオ系の研究支援が最も必要とされていましたが、大学の規模が大きくなるにつれ、研究支援だけでなく「コア・ファシリティ」化を視野に入れ、NMRやMSなどの大型の分析機器を全学的にサポートする組織形成されました。とはいえ、現在も分析機器ではないバイオ系の装置



図3 OISTの共通機器NMR (JEOL社製ECZR 600 MHzとECZS 400 MHz)

や全学的な基盤研究装置(遠心機、冷凍庫など)のサポートも継続している状態です。そのため、現在、NMRとMSを二本柱として「コア・ファシリティ」体制に移れるように組織化とルール作りを行っているところです。

「コア・ファシリティ」としてサポートする装置は高分解能MS 8台、NMR 2台、ESR 1台、その他の分析機器(DSC、CD、分光光度計など)14台、バイオ系の機器としてフローサイトメーター10台、サンプル調製装置6台という装置のラインナップで、4人のテクニカルスタッフと1人の事務スタッフ、そして私の体制で行っています。基本的には“KAUST model”での管理運営を目指していますが、OISTならではのローカルルールで管理運営するべきところもあります。これらは、「何もないところに国費を大規模に投入した小規模なバイオ系の大学院」から始まったことに起因する部分が多く見られます。

その一例がMSとNMR関係に見られます。OISTでは現在のところ残念ながらNMRは分析機器の主流にはなっていません。そのため装置数も少ないですし高度な装置もなく、ほぼルーチン



図4 OISTの共通機器MS (Thermo Fisher社製Orbitrap Fusion Lumosをはじめとする8台のMS)

測定用として使われている溶液と固体用600MHzと溶液用400MHzのみが共用装置として導入されており、化学系の研究を行う幾つかの研究室により合成確認用として使われています。ルーチン測定が主なため稼働率は70%ほどで低くはありませんが、逆に、このことが高度な測定を行うためのマシンタイムが確保できないという状況を作ってしまう。また、ルーチン測定は装置の数が増えてもそれに伴いサンプル数も増えるので、「いたちごっこ」になることはどこのNMR施設でも課題となるところです。さらに、NMR装置は導入に時間とコストとインフラが必要ですが、感度が低くデータ解析が必要で明確な結果がすぐに出ないと考えられ、大学サイドからも研究者サイドからもMSの方が「使える装置」として評価が高い状況です。実際、近年のMS装置の高感度・高分解能化を含む装置の発展やコンピュータやデータベースの利用によるシステム化は研究者のニーズに沿ったものであることは否定できない状況です。そのためOISTで多くの研究者がいるバイオ系の課題に関しては機器分析といえはMSという状況になってしまっています。

5. これから

機器分析セクションにある装置で研究者が高度な研究を行い科学技術の発展に寄与することが大学から我々に課せられたミッションです。そのため、私とスタッフにはより多くの高度な機器の管理運営とより手厚いサポートを行っていくことが求められ、“装置の使用時間”、“トレーニング数”、“依頼測定数”、“論文の謝辞の数”などが評価基準となります。しかしながら、私は「コア・

ファシリティ」としてそれ以上の物である“共同研究開発”にも力を入れて他にはない独自の技術を開発してそれを大学や社会に還元する必要があると考えています。

NMRに携わってきた私としては、OIST内外でNMRの有用性を示す努力を常に行わなければならないと痛切に感じています。KAUSTのようなNMRが優遇された状況は稀で、OISTでのNMRの状況は機器分析の分野におけるNMRの典型的な立場を表していると思います。このような中で、NMRの地位を回復するためオリジナリティのあるNMRの装置開発や手法開発を通して新たな提案を行い、科学の中でNMRを再興させたいと考えています。

沖縄の何もないところに作った新しい大学であるOISTが目標として掲げる「国際的に卓越した科学技術大学」になるためには既存の大学とは違った独自のアプローチをする必要があります。そのため、研究基盤を支えるNMRなどの分析機器もありきたりの方法だけでなく独自の装置と方法を生み出すことが求められます。このような点からもOISTでNMRを再興させることが、OISTと沖縄を振興させる鍵になるのではないかと考えています。

引用文献

- [1] Bhunia, M. K., Yamauchi, K., Takanebe, K. (2014) Harvesting Solar Light with Crystalline Carbon Nitrides for Efficient Photocatalytic Hydrogen Evolution *Angew. Chem. Int. Ed.* **53**, 11001-11005.
- [2] Zhang, L., Yamauchi, K., Li Z., Zhang X., Ma H., Ge S. (2017) Novel understanding of calcium silicate hydrate from dilute hydration *Cement Concrete Res.* **99**, 95-105.



山内 一夫 (やまうち・かずお)

1994年 - 2000年 日本ブルーカー株式会社、アプリケーション部、応用研究員
 2001年 博士(工学) 東京工業大学 理工学研究科 物質科学専攻
 2001年 - 2004年 University of Nijmegen, Solid State NMR, Post-doctoral Researcher
 2004年 - 2010年 東京農工大学、工学研究院、助教
 2010年 - 2014年 King Abdullah University of Science and Technology, Imaging and Characterization Core lab, Senior Research Scientist / Lead
 2014年 - 2015年 Nazarbayev University, School of Science and Technology, Assistant Professor
 2017年 - 沖縄科学技術大学院大学、機器分析セクション、セクションリーダー

福井大学工学部 生体分子化学研究室

福井大学テニユアトラック推進本部

鈴木 悠

suzukiyu@u-fukui.ac.jp

福井大学文京キャンパスの NMR 設備

福井大学は工学部・教育学部・国際地域学部のある文京キャンパスと、医学部のある松岡キャンパス、附属国際原子力工学研究所のある敦賀キャンパスからなります。私の所属する工学部には、NMR装置が3台設置されています。JEOL RESONANCE社製ECA600IIとECX500は産学連携本部オープンR&Dファシリティ所属、AL300は工学部所属となっています。オープンR&Dファシリティ(図1)は、大型測定機器を学内外にオープンにして活用し、地域企業と大学が連携して研究開発を推進するための施設です。NMRのほかに、ESR、質量分析装置、X線回折装置、走査電子顕微鏡、透過電子顕微鏡などの構造解析装置から、高感度マイクロファイバー引張り試験機、粘弾性測定装置、複合材界面特性評価装置、角度分解絶対反射率測定装置、細孔分布測定装置など、繊維などの材料解析に有用な分析装置も多数設置されています。県内企業の利用も多く、福井県工業技術センターとともに地元企業の分析センターの役割も担っています。

ECA600IIとECX500は5年前、AL300は14年前

に導入されました。私は4年半前に福井大学に着任したため、着任後すぐにピカピカのECA600IIとECX500を使用することができました。これらのNMR装置は、主に工学部に所属する10名前後の教員とその所属学生が使用しており、運用形態は以下のようになっています。AL300は基本的に学生が一次元 ^1H NMRのルーチン測定で使用しており、大学院生と、大学院に進学予定の学部4年生でNMR講習会を受けた学生が使用できます。事前予約は不可で、空いていれば測定できるという使い方をしていました。一方、ECA600IIとECX500は、教員と、教員の許可を得た大学院生が使用します。ECA600IIは溶液固体兼用、ECX500は溶液専用でオートサンブラが設置されており、これらの装置は予約可能で、マシナタイムはgoogleカレンダーで管理しています。ECX500はHXプローブがセットされ、 ^1H , ^{13}C , ^{19}F , ^{31}P 等の一次元測定が主に行われています。ECA600IIは、溶液用プローブは5mmプローブと10mmプローブ、固体用プローブは、1mm, 3.2mm, 8mmのHXMASプローブがあり、主に固体NMR測定や各種二次元測定、DOSY測定など



図1 福井大学オープンR&Dファシリティ所属のECA600IIとECX500
右側のECX500から壁に向かって出ている管がヘリウム回収ライン



図2 液体ヘリウムの回収ラインとガスバッグ。ガスバッグがいっぱいになると、地下に埋め込まれた回収ラインを通して超低温物性実験施設に自動転送される

の特殊測定に使用されています。

寒剤に関しては、キャンパス内に液体ヘリウムおよび液体窒素を製造している超低温物性実験施設があり、そこから供給を受けています。各NMR装置にはヘリウム回収ラインが設置されており、ガスバッグに貯め、一定量たまと自動的に寒剤施設に送られるシステムとなっています(図2)。液体窒素は、ECX500は液体窒素蒸発抑制装置NR-50が設置されており、ECA600IIは液体窒素自動供給装置NS-200から週に1回自動充填されるよう設定されています。AL300は設置されている部屋が離れているため、NS200からタンクに汲み出して週に1度手動で供給しています。

研究紹介

次に、福井大学のNMR装置を用いて行った研究の一部を紹介させていただきます。

無機材料と生体高分子材料のハイブリッド材料創成において、界面の接着は重要な課題であり、この解決策のひとつとして、無機材料表面に特異的に結合するペプチドの探索と利用が行われています。無機材料結合ペプチドは、タンパク質やDNA、ウイルスといった生体物質の自己凝集能を利用したボトムアップ型のナノデバイス構築や、インプラント材表面の生物機能化といった様々な分野での利用が期待されます。これらペ

チドの結合能・材料選択性とペプチド配列との関係性が理解できれば、目的に応じたペプチドの設計が可能になりますが、現状では、構成アミノ酸の種類だけでなく配列が重要であると示唆されるものの、両者の関係性についてはよくわかっていません。そこで、6残基からなるチタン結合ペプチド(アミノ酸配列: Arg-Lys-Leu-Pro-Asp-Ala, Ti-binding peptide: TBP)^[1]を用い、無機材料結合ペプチドの結合様式をNMRを用いて検討しました。

チタン表面は水中で水分子と反応して酸化され、 Ti-O^- , Ti-OH , Ti-OH_2^+ の状態にあります。そこで、入手しやすい酸化チタンナノ粒子を用いて水分散系でのTBPと TiO_2 の相互作用を評価しました。 TiO_2 表面と特異的に相互作用するTBP中のアミノ酸残基を、saturation transfer difference法(STD法)^[2]を用いて検討しました。STD法はもともと、巨大レセプター分子に結合するリガンドの結合部位を特定するために開発された方法です。レセプターに選択的飽和パルスを与えると、結合したリガンドに負のNOEが伝わり、遊離したリガンドを観測すると、負のNOEの蓄積により結合部位はピーク強度が低下します。選択的飽和パルスを与えないリファレンススペクトル(実際は、レセプターシグナルから離れた位置に選択的飽和パルスを与える: オフレゾナンス測定)か

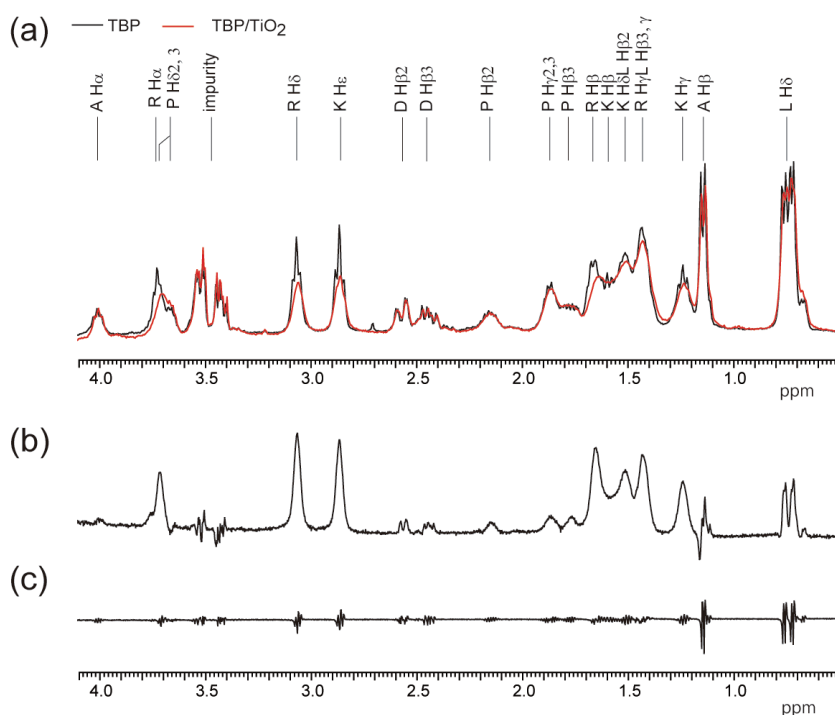


図3 (a) TBPのみとTBP/ TiO_2 混合試料の1D ^1H NMRスペクトルの重ね合わせ、(b) TBP/ TiO_2 混合試料の1D STD NMRスペクトル、(c) TBPのみの1D STD NMRスペクトル

ら選択的飽和パルスを与えたスペクトル（オンレゾナンス測定）を引くと、ピーク強度が低下した部分だけが残り、結合部位が特定されます。本実験では、レセプターの代わりに水分子の磁化を飽和させることにより、TiO₂表面の吸着水と特異的に相互作用するペプチド残基を検討しました。

図3に、TBP/TiO₂混合試料の1D¹H NMRスペクトル (a) とSTDスペクトル (b) を示します。また、(c) に示すようにTBPのみではSTDが起これないことを確かめました。TBP/TiO₂試料の1D¹Hスペクトル (a) とSTDスペクトル (b) を比較し、分離可能な各ピークについて1D¹Hピーク強度でノーマライズしたSTDピーク強度を求めました。そこで、STDファクターからTBPのプロトンとTiO₂表面の相対的な近接情報の評価を行います。STDファクター (A_{std}) は、 $A_{\text{std}} = (I_0 - I_{\text{sat}}) / I_0 = I_{\text{std}} / I_0$ で求められ、 I_0 はオフレゾナンス測定 (-10 ppm) のシグナル強度、 I_{sat} はオンレゾナンス測定 (4.7 ppm) のシグナル強度です。ここで、結合状態のTBPプロトンの飽和はフリー状態の縦緩和時間 T_1 に影響を受けるため^[4]、TBPプロトン間の T_1 の違いを考慮に入れる必要があります。短い飽和時間は T_1 バイアスの影響は小さく

押さえられるが、STDの感度が大幅に減少し、それにより測定誤差が生じ、結果的にSTDの定量的な評価が難しくなります。そこで、誤った解釈を防ぐためにSTDビルドアップカーブの使用が提案されています (図4 (a))。

STDビルドアップカーブの初期勾配は、以下の式に飽和カーブをフィッティングして求められます。 $A_{\text{std}} = A_{\text{max}} (1 - \exp(-K_{\text{sat}} \times t_{\text{sat}}))$ 。ここで、 A_{std} は飽和時間 t_{sat} のときのSTDファクター、 A_{max} はSTDファクターの最大値、 K_{sat} は飽和定数です。 K_{sat} と A_{max} を掛けるとビルドアップカーブの初期勾配が求まり、これは、 T_1 バイアスなしのSTD強度に相当し、STD₀で表します。STD₀は比較のために、最も大きいSTD₀をもつArg1 H δ を100としてノーマライズしたSTD₀を図4 (b) のペプチド構造に示します。で、Arg1 H δ とLys2 H ϵ は高いSTD₀値、100%と91%を示し、一方で、C末端側のLeu3 ~ Ala6の¹Hは小さな値(9 ~ 25%)を示しました。この結果から、N末端Arg1とLys2の側鎖はTiO₂表面の吸着水と接触しており、他の残基、特にC末端のAla6は表面からもっとも離れていることが、今回の結果から示唆されました。このように、ナノ粒子分散系にお

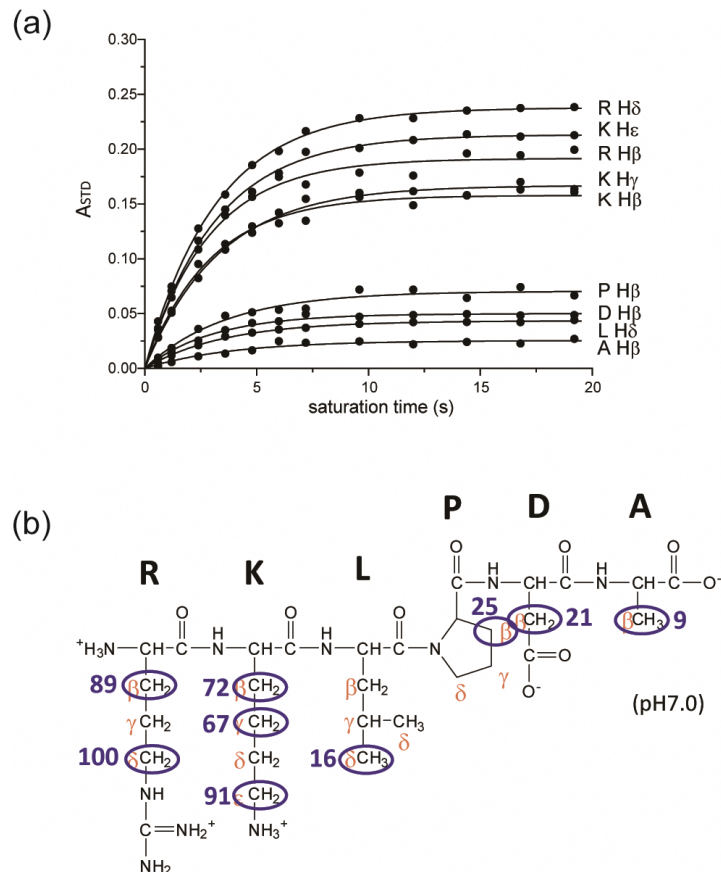


図4 (a) TBP/TiO₂混合試料のSTDビルドアップカーブ、(b) ペプチドの各プロトンのSTD₀値

いて、STD法を適用することでナノ粒子表面へのペプチド結合部位が決定できることが示されました。TBP-TiO₂系においては、結合部位はArg1とLys2であり、Arg側鎖のグアニジノ基(NH₂⁺)とLys側鎖のアミノ基(NH₃⁺)のプラス電荷とTiO₂表面に表出するTi-O⁻のマイナス電荷との静電的相互作用が支配的であることが明らかとなりました^[3]。さらに、同様の評価をTBPとシリカナノ粒子(SiO₂)で行ったところ、SiO₂はTiO₂とは吸着部位が異なり、Arg1に加え、C末端側残基Asp5も相互作用していることがわかり、複数の無機材料に結合能を示すペプチドは無機材料の種類により結合部位が異なることが示されました^[4]。

おわりに

福井大学工学部には専任の装置管理者がいないため、NMRの管理運営は使用する教員が力を合わせて行っています。これまで、前田史郎先生が長らく管理責任者を務めておられましたが、今年度でご退職のため、現在、装置の不具合への対処法などを折に触れ受け継いでいるところです。ま

た、管理負担が特定の教員に集中しないよう、教員内でトラブル対処法などを広く共有できるような仕組みを検討しています。

最後になりますが、装置の不具合や困った時など、メーカーのアプリの方々、サービスの方々、そしてコールセンターの方々には日々大変お世話になっております。この場をお借りしてお礼申し上げます。

参考文献

- [1] Sano, K. I., Shiba, K. (2003) A hexapeptide motif that electrostatically binds to the surface of titanium. *J. Am. Chem. Soc.* 125, 14234-14235.
- [2] Mayer, M., Meyer, B. (2001) Group epitope mapping by saturation transfer difference NMR to identify segments of a ligand in direct contact with a protein receptor. *J. Am. Chem. Soc.* 123, 6108-6117.
- [3] Suzuki, Y., Shindo, H., Asakura, T. (2016) Structure and dynamic properties of a Ti-binding peptide bound to TiO₂ nanoparticles as accessed by H¹ NMR spectroscopy. *J. Phys. Chem B* 120, 4600-4607.
- [4] Suzuki, Y., Shindo, H., (2018) Binding sites and structure of peptides bound to SiO₂ nanoparticles studied by solution NMR spectroscopy. *Polymer J.* 50, 989-996.



鈴木 悠 (すずき・ゆう)

2010年3月 東京農工大学大学院工学府生命工学専攻 修了 博士(工学)

2010年4月 東京農工大学大学院工学府 特任助教

2013年4月 東京農工大学大学院工学府 助教

2014年4月 福井大学テニユアトラック推進本部 講師 現在に至る

東洋ゴム工業株式会社 中央研究所

東洋ゴム工業株式会社 中央研究所 第一研究部 分析グループ

宇川 仁太

ukawa@toyo-rubber.co.jp

東洋ゴム工業株式会社は1945年、時代の要請に応えるべく、タイヤ・ゴム製品を製造するメーカーとして誕生し、以来、70有余年にわたり、たゆまず技術革新を積み重ね、社会の変化や進化をとらえた製品を世界中のお客様にお届けしてきました。現在、当社はグループ従業員数をはじめ、連結売上高、営業利益ともに海外比率が過半を占め、現在、グローバルに業容の拡大とブランドステータスの向上を図っているところであります。2019年には「TOYO TIRE株式会社」と社名を変更し、タイヤ事業を核とした企業として新たなスタートを切ることになっております。

中央研究所は兵庫県川西市の東洋ゴム基盤技術センター内にあります。第一研究部は中央研究所内の組織で、材料技術、加工技術、分析技術の研究開発を行うグループがあり、私はそのなかの1つ、分析グループに所属しております。当グループは生産部門、開発部門、研究部門など各部門か

ら来るさまざまな依頼分析に対応しながら、分析技術開発も行うのが主な業務となっております。一見するとただの黒い塊であるゴム配合物は、原料ゴムに多種の薬品を混ぜこみ、加硫を行ったものでありますので、実は非常に複雑な組成となっております。この複雑な黒い塊の中身を少しずつ解きほぐし、分析の力で「見える」ようにするのが当グループの使命でもあります。グループメンバーは各種の分析機器を利用して、日々知恵を出しながら業務を行っておりますが、私はNMRを用いた依頼分析対応および分析手法開発が主な業務であります。当グループではNMR装置を2台所有しており、それぞれ溶液NMRおよび固体NMRとして利用しております。溶液NMR装置、固体NMR装置いずれにもサンプルチェンジャーも設置しておりますので、長時間積算が必要な複数の測定を行う場合も終夜で測定を行うなど、時間の有効利用ができます。固体用プローブは大容量に対応した7mmと低周波数核でチューニングできるようにカスタマイズした4mmを使い分けております(図1)。本稿ではこれらのプローブを用いた固体NMR測定、特に多核固体NMRを用いたNMRの活用例をいくつか紹介させていただきます。

タイヤに求められる性能は燃費性、耐久性、ブレーキ性能など多岐にわたりますが、これらの特性は一つを良くすると別の一つが悪くなることが多く、すべての特性を両立するのは非常に難しいものです。これらの両立を高次元で達成することが、研究開発における大きな課題となっております。

ゴム材料の研究開発における重要な要素の一つに「加硫」があります。加硫は天然ゴムや合成ゴムなどのゴム分子鎖同士を硫黄で架橋することにより3次元網目構造を形成する工程ですが、ゴム配合物内で起きる加硫反応および架橋構造がゴム材料の特性に大きな影響を与えますの



図1 400 MHz固体NMRシステム

で、これらの反応や構造を調べることが、より良い製品を作るためには非常に重要なこととなります。しかしながら、加硫反応は複数の薬品が関わる複雑な反応であり、反応機構がいまだに明らかになったとはいえません。

加硫反応を固体³³S-NMRおよび⁶⁷Zn-NMRを用いて解析した事例を次に示します^[1,2]。ゴムの加硫は、原料ゴムに硫黄、加硫促進剤、酸化亜鉛(ZnO)、ステアリン酸などの薬品を加えてミキサーで混合したゴム配合物を、所定の形状に加工された金型内で熱プレスにより加熱することで行われます。本研究では感度の低い³³Sおよび⁶⁷Zn-NMRスペクトルを得るため、³³Sエンリッチの硫黄、⁶⁷Znエンリッチの酸化亜鉛を用いました。図2に加硫時間を変えたゴム配合物の固体³³S-NMRスペクトルを示します。³³Sをエンリッチした硫黄を配合したにもかかわらず加硫前の配合物からは信号が得られませんでした。これは硫黄が大きな四極子相互作用を持つことにより線幅が非常に広がるためです。しかし加硫を行うと信号

が現れ、これは加硫反応によって生成する硫化亜鉛(ZnS)によるものであることがわかりました。硫化亜鉛は四極子相互作用が比較的小さいため、³³S-NMRで信号が得られたのです。加硫時間を長くすると信号強度の増大により硫化亜鉛の量が増えていくことがわかりました。次に、図3に固体⁶⁷Zn-NMRスペクトルを示します。加硫前の配合物では酸化亜鉛が検出されましたが、加硫反応が進むにしたがい酸化亜鉛の信号強度が減少していきました。これは加硫反応により酸化亜鉛が消費されていることを示しております。また、酸化亜鉛は加硫反応においてまずステアリン酸と反応すると考えられますので、この挙動については¹³C-NMRを用いて解析を行いました。図4に固体¹³C-NMRスペクトルを示します。ステアリン酸のカルボニル基は181 ppm付近に現れますが、ステアリン酸亜鉛のカルボニル基は185 ppm付近に現れます。¹³C-NMRより加硫反応が進むことによってステアリン酸がステアリン酸亜鉛に変化していることが読み取れます。³³S-NMR, ⁶⁷Zn-NMR,

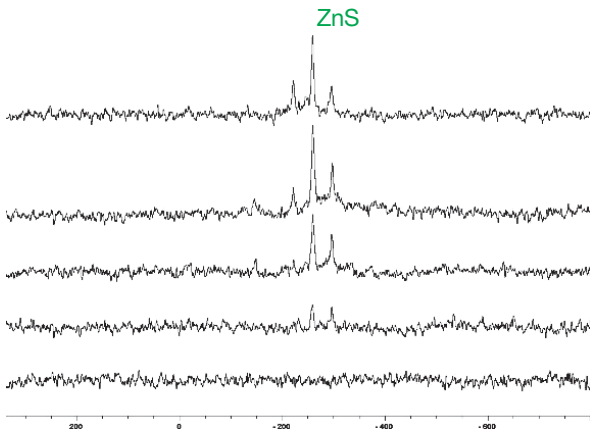


図2 加硫時間を変えたゴム配合物の固体³³S-NMRスペクトル

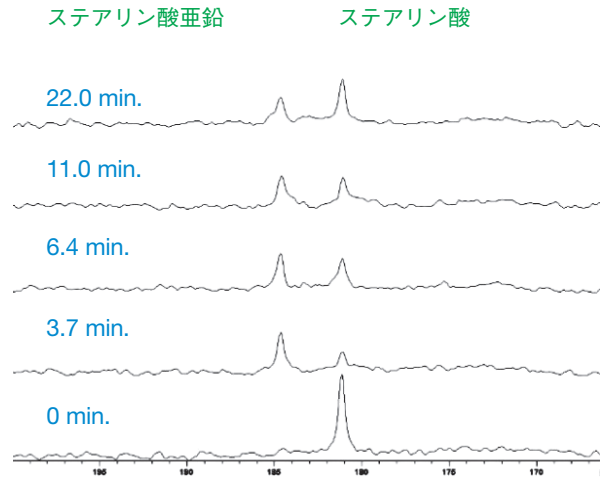


図4 加硫時間を変えたゴム配合物の固体¹³C-NMRスペクトル

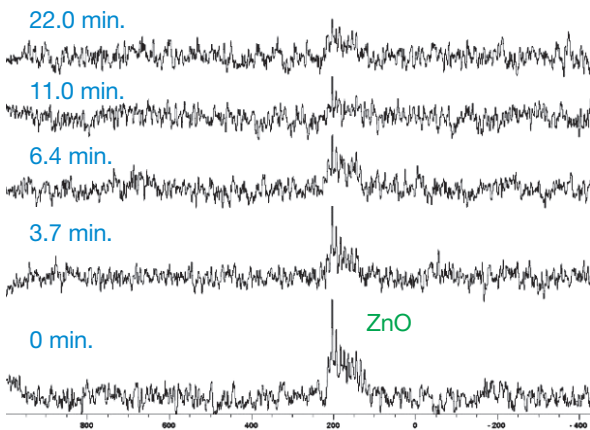


図3 加硫時間を変えたゴム配合物の固体⁶⁷Zn-NMRスペクトル

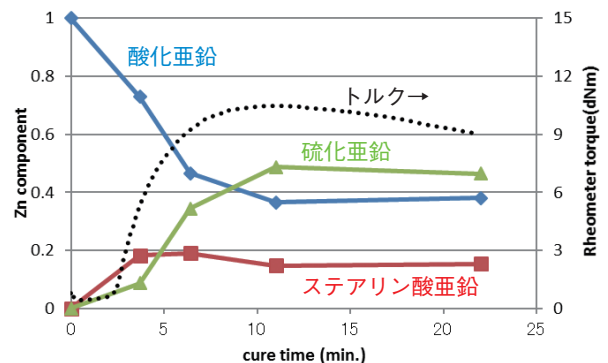


図5 固体³³S, ⁶⁷Zn, ¹³C-NMRスペクトルより求めた加硫反応時間とZn組成の関係

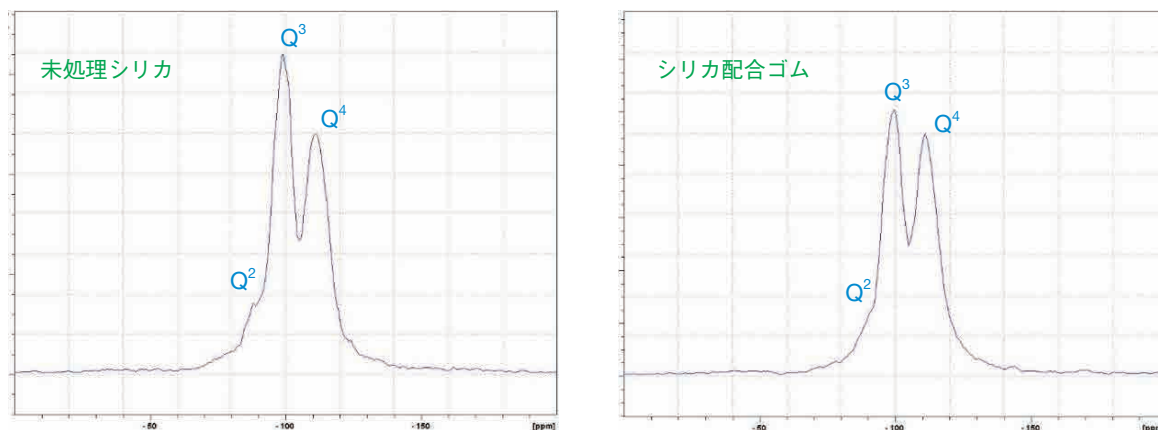


図6 シリカおよびシリカ配合ゴムの固体 ^{29}Si -NMRスペクトル

^{13}C -NMRと3つの核種の固体NMRスペクトルより得られた情報を組み合わせることにより、図5のように加硫反応における酸化亜鉛→ステアリン酸亜鉛→硫化亜鉛と進む反応を定量的に把握することができるようになりました。多成分で複雑な反応であることから、見るのが難しいと言われている加硫反応について、その一部を見ることができるようになりました。

ゴム材料の研究開発におけるもう一つ重要な要素として、「充填剤」があります。ゴム用の充填剤にはカーボンブラックまたはシリカが多く用いられますが、この充填剤とゴムの相互作用をコントロールすることがとても重要になります。この相互作用は充填剤の分散度などに影響を与えることから、タイヤの燃費性能などに大きく関わってきます。充填剤としてシリカを用いる場合、比較的親水性の高いシリカを疎水性の高いゴムマトリックス中に分散させるため、シランカップリング剤を配合します。混合中にシリカとシランカップリング剤が反応することで、シリカ粒子表面が疎水性になり、ゴムマトリックス中での分散度が高まるのです。この反応を解析するため固体 ^{29}Si -NMRを用いました。そのスペクトルを図6に示します^[3]。未処理シリカと比較して、ゴム、シラ

ンカップリング剤と混合したシリカでは Q^3 や Q^2 の強度が減少していることがわかります。これによりシリカとシランカップリング剤の反応量を見積もることができるようになりました。

本稿では弊社でのNMRの活用事例を紹介させていただきました。NMRは潜在能力の高い装置であり、高度に使いこなそうとすると難易度が高くなり、壁にぶつかることもあります。難しい測定にもチャレンジしたいと思わせる面白さを持っているのもNMRの特徴であると思います。その潜在能力を少しでも引き出して、これまで見えなかったものが「見える」ようにしていくため、今後も研究開発を進めたいと考えております。

引用文献

- [1] 宇川仁太 (2015) 固体高分解能 ^{33}S および ^{67}Zn -NMRによるゴム材料の構造解析. 第54回NMR討論会, P73.
- [2] Ukawa, J., (2016) Analysis of rubber materials by multinuclear solid state NMR, The International Rubber Conference 2016, P-39.
- [3] 宇川仁太 (2012) シリカ充填ゴムにおけるシランカップリング剤の反応量評価法および反応量が物性に与える影響. 第23回エラストマー討論会, B-18.



宇川 仁太 (うかわ・じんた)

1997年3月 大阪市立大学大学院工学研究科応用科学専攻修士課程 修了

1997年4月 東洋ゴム工業株式会社 入社

2007年3月 長岡技術科学大学大学院工学研究科物質材料工学専攻博士課程 修了

現在 東洋ゴム工業株式会社 中央研究所 第一研究部

積水化学工業株式会社 高機能プラスチックカンパニー 先端技術センター 評価分析テクノロジープラットフォーム

積水化学工業株式会社 高機能プラスチックカンパニー 開発研究所 技術融合チーム

日下 康成

kusaka@sekisui.com

1. はじめに

積水化学工業は、1947年に「積水産業株式会社」として誕生し、初の国産射出成形機を用いて、当時は新しい素材であった、「プラスチック」の成形・加工メーカーとして成長してきました。社名の「積水」とは、中国最古の兵法書『孫子』にある言葉「勝者の民を戦わしむるや、積水を千仞の谿に決するがときは形なり」に由来し、事業活動をするうえで、十分に分析・研究、準備をしてから、万全の状態での勢いをもって勝者の戦いをすることが大切であるという意味でして、そもそも「分析・研究」する重要性が社名に入っている会社です。現在、積水化学は幅広い事業を展開し、幅広く世の中に貢献しており、それだけに、分析部署には幅の広い対応力が求められることとなります。

私の所属する高機能プラスチックカンパニーは中間素材事業を担っており、「素材」という面から、世の中を快適に、便利にしています。また、世界No.1シェアの製品が大きく分けて7種類もあり、世界中にいる競合たちを相手に戦っている事業となります。

2. NMR 室の構築

続いては我々のNMR室についてのご紹介と少し自己紹介をいたします。

学生時代を振り返りますと、NMRを用いた構造解析の面白さに触れたのは、京都大学化学研究所の梶弘典先生のご指導のもと、固体NMRを用いた金属酸化物クラスターや高分子、さらには有機ELの錯体材料の高次構造解析や分子運動に関するデータを取得していた時でした^[1~3]。その後、2005年に積水化学に入社して以来、電子材料やLED向けコンジット材料の開発に関わり^[4,5]、研究から生産技術、技術サービスと、一連のものづくりのプロセスに携わることができました。そして、ある時期からNMRを中心とする分析技術の強化に課題意識を持ち、「手を挙げて」（弊社特有の言い回しでしょうか）異動を申し出た結果、2012年に分析の部署への異動が実現しました。それ以降、NMR技術の強化およびNMRを活用したソリューションの提供を開始しました。最初是一台の400MHzの日本電子製の装置を固体・液体両方に活用しておりましたが、とにかく開発への貢献を増やし続けて、現在では、**図1**に示すように、元の装置の分光計の強化と高分子材料の¹³C測定やケイ素樹脂の²⁹Si測定⁶⁾などに有用な8mmプローブや¹H測定や少量サンプルに有用な1mmプローブなど、プローブの種類を充実させた固体専用機に加え、**図2**に示すようなBruker社製のAVANCE 400溶液専用機、Bruker社製パルスNMR mini-specを備えたNMR専用部

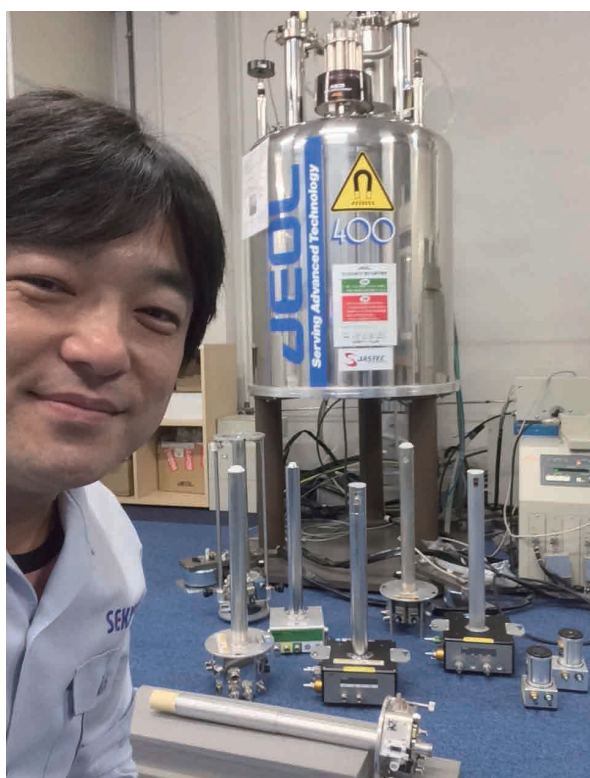


図1 筆者とNMRのプローブコレクション



図2 NMR室の概観と保有装置。左からBruker製mini-spec、中央が高感度プローブ付きAVANCE III 溶液NMR、右がJEOL RESONANCE製ECZ400

屋を立ち上げることができました。

3. 評価分析テクノロジープラットフォーム

積水化学では、様々な高機能プラスチック製品を世に送っておりますが、冒頭でも述べたように、それらの機能の発現メカニズムを明らかにすることが重視され、それ自体がものづくりのプロセスの一つと考えられます。

その重要なプロセスの大きな部分を担うのが、評価分析テクノロジープラットフォーム (TPF) です。筆者の所属する開発研究所先端技術センターではTPFの強化活動を担っており、研究所で注力しているいくつかのTPFの中で「基盤」に位置づけられるのが評価分析TPFとなります。筆者は2015年度より評価分析TPFリーダーに着任し、NMRを中心とした基盤となる分析技術強化に加え、開発課題の解決に必要となる、下記の新たな3つの技術分野の導入・強化に取り組んできました。

①多変量解析技術、②画像解析技術の導入と強化、③シミュレーションと分析技術とのコラボレーション

これらの技術を多くの開発テーマに活用することで様々な課題を解決することができました。

例えば、ある製品ではようやく世に出ようとしているタイミングで、機能発現メカニズムの一つがわかっていないことが問題となっており、この

メカニズムを解明できないことには、市場投入に関わる種々の戦略が立てられないということで、私がメカニズム解明を担当することとなりました。調べていくうちに、種々の分析手法を組み合わせた多面的な仮説検証が必要であることが明らかになり、オール分析チームで対応する必要性がありました。そのときに、一次構造から高次構造までを分析できるNMRは多くの分析データの中心にあり、これを組み合わせることで、メカニズムの解明に成功し、無事製品が世に出て行くのを見送ることができました。

また、固体NMR法を用いた例として、ある開発製品において、原料であるアルミ含有化合物の前処理工程により品質がバラつく問題解決の案件がありました。この原因を調べるために、社内保有のECX-400を用いて固体 ^{27}Al NMR法による構造解析を実施した。その結果、図3の(1)のようなスペクトルから、アルミの配位数が物性に影響を与えている目星を付けることはできました。しかし、低分解能であるためにピーク分離が不十分で、完全な相関を捉えるには至りませんでした。そこで、アルミの配位数の定量精度を向上させるため、理化学研究所保有の900 MHzの高磁場NMR装置 (JEOL RESONANCE製ECZ 900) の活用を試みました。その結果、図3の(2)のようなピークの分解能が高いスペクトルを得ることができ、ピーク分離による成分の定量精度が飛躍的に

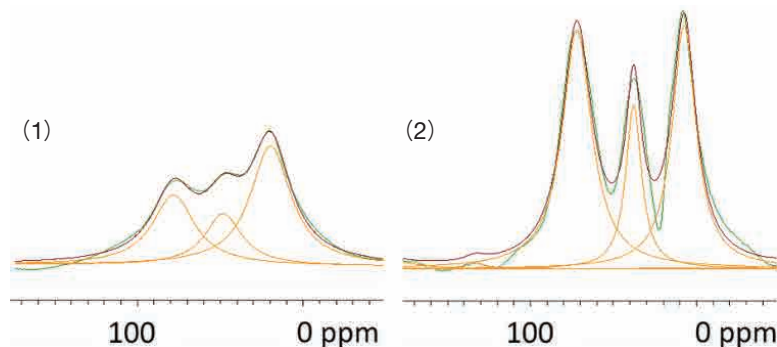


図3 アルミ含有原料の固体 ^{27}Al NMRスペクトル。左は ^1H 周波数400 MHz、右は900 MHzでそれぞれ測定した。各ピークの数字は配位数。

向上し、バラツキ原因の特定に至ったことがあります。まだ開発案件のため、内容の開示が限定的で恐縮ですが、この結果を受け、原料の管理すべき項目を設定することができ、現在ユーザー向けの開発ステージに進むことができます。

多くの製造業に関わる企業では評価・分析の部署は縁の下の力持ちとして、様々な部署から頼りにされることが多いと思います。もちろんそれぞれが企業競争力となり、事業戦略に密接に関連することは言うまでもありません。さらに、これからの激化する国際競争の中における日本の企業内分析部署のあり方を、分析に関連する学会等の共通の場所で議論できればと思います。

謝 辞

高磁場NMRの測定は、文部科学省 先端研究基盤共用促進事業 NMR共用プラットフォームにおける課題申請を経て、理化学研究所の林 文晶氏に協力いただきました。感謝申し上げます。

参考文献

- [1] Kaji, H., Kusaka, Y., Onoyama G., and Horii, F., (2005) Relationships between light-emitting properties and different isomers in polymorphs of tris(8-hydroxyquinoline) aluminum(III) (Alq3) analyzed by solid-state ^{27}Al NMR and density functional theory (DFT) calculations. *Jpn. J. Appl. Phys.* **44**, 3706-3711.
- [2] Kaji, H., Kusaka, Y., Onoyama G., and Horii, F., (2006) CP/MAS ^{13}C NMR characterization of the isomeric states and intermolecular packing in tris(8-hydroxyquinoline) aluminum(III) (Alq3) *J. Am. Chem. Soc.* **128**, 4292-4297.
- [3] Nishiyama, Y., Fukushima, T., Takami, K., Kusaka, Y., Yamazaki, T. and Kaji, H., (2009) Characterization of local structures in amorphous and crystalline tris(8-hydroxyquinoline) aluminum(III) (Alq3) by solid-state ^{27}Al MQMAS NMR spectroscopy. *Chem. Phys. Lett.* **471**, 80-84.
- [4] Kusaka, Y., Nakasuga, A., Matsukawa, K., Murakami, S., Ohkura, K., Kikkawa, Y., et al., (2007) Novel Positive Type Photosensitive Insulating Materials by Organic/ Inorganic Hybrid Technologies as a Passivation Layer on TFT LCDs. *Issue SID Symposium Digest of Technical Papers* **1**, 377.
- [5] Kusaka, Y., Nakamura, S., Azuma, K., Sasaki, T., Unate, T., Nakatani, Y., Nakasuga, A., Matsukawa, K., Watanabe, N., Naito, H. and Kaji, H., (2008) Relationship between resistivity and structure of photosensitive organic silsesquioxanes by impedance Spectroscopy and solid-state ^{29}Si nuclear magnetic resonance. *Jpn. J. Appl. Phys.* **47**, 1377-1381.
- [6] Maeda, D., Matsukawa, K., Kusaka, Y. and Kaneko, Y., (2018) Preparation of a Soluble Polysilsesquioxane Containing Macrocyclic Structure and Capture of Palladium Ion. *Polymer Journal*, in press.



日下 康成 (くさか・やすなり)

2005年4月 積水化学工業株式会社高機能プラスチックカンパニー入社
 2012年3月まで 電子材料向けシリコン膜
 LED向け放熱樹脂材料の開発等
 2012年4月 評価分析グループに移動
 2015年3月 構造観察解析チーム (NMR・電子顕微鏡) マネージャー
 2016年4月 評価分析テクノロジープラットフォームリーダー
 2018年4月 先端技術センター技術融合チーム長

グリーンピアせとうちで開催された 第19回若手NMR研究会便り

広島大学大学院理学研究科数理分子生命理学専攻博士課程後期2年

川崎 亮祐

ryosuke-kawasaki@hiroshima-u.ac.jp

はじめに

2018年8月4日(土)～6日(月)の3日間で、日本核磁気共鳴学会の共催にて「第19回若手NMR研究会」が開催されました。若手NMR研究会は、毎年合宿形式で開催されており、全国から学生や若手の研究者が集まります。NMRを用いた研究の基礎から応用までを幅広く学ぶだけではなく、研究者同士の交流も目的としています。ここでは実行委員を代表して、今年度開催された研究会のご報告を致します。

開催までの道のり

今年の若手NMR研究会は、広島大学の吉村優一先生、徳島文理大学の服部良一先生、そして私を含めた3人を実行委員として開催されました。また会期中の実行においては、上記の実行委員に加え、広島大学・楯研究室の学生が担当しました。

今年の研究会は実行委員の意向により、より多くの若手研究者の方々にNMRを用いた先端研究を発表してもらい、活発な議論を交わす場としました。そのためできるだけ招待講演を含めた口頭発表を増やし、NMRに関わる測定試料作製から測定・解析に至る、様々な分野にて活躍されている若手研究者の方々に発表を依頼することとなり



写真1 グリーンピアせとうちの前にて撮影した集合写真

ました。多くの方々から講演の快諾をいただき、最終的に以下のようなプログラムに決定しました。(敬称略)

8月4日(土)

基礎講座 櫻井 一正 (近畿大学 先端技術総合研究所)

「フーリエ変換の直観的方法」

口頭発表

L01 武藤 梨沙 (福岡大学 理学部)

「ガリウム置換フェレドキシンと光化学系1複合体の構造解析」

L02 会津 貴大 (首都大学東京 大学院理学研究科)

「NMRを用いたシアノバクテリア由来GAFドメインの構造解析」

8月5日(日)

企業セミナー：ブルカーージャパン株式会社 (金場 哲平)

企業セミナー：日本電子株式会社 (小松 功典)

企業セミナー：株式会社シゲミ (室岡 太郎)

口頭発表

L03 斉尾 智英 (北海道大学 大学院理学研究院)

「NMRを用いた分子シャペロンの立体構造解析」

L04 三島 正規 (首都大学東京 大学院理学研究科)

「NMRでみる水素の振る舞い、ドメインの振る舞い」

L05 森本 大智 (京都大学 大学院工学研究科)

「高感度レオロジー NMR法の開発」

L06 山口 芳樹 (理化学研究所)

「糖鎖リガンドの動的構造とレクチン受容体との相互作用」

L07 幸福 裕 (東京大学 大学院薬学系研究科)

「昆虫細胞発現系における安定同位体標識とGPCRのNMR解析への応用」

- L08 谷中 冴子 (自然科学研究機構 分子科学研究所)
「部位選択的重水素化を活用した抗体の血清中での相互作用解析」
- L09 山口 拓実 (北陸先端科学技術大学院大学)
「常磁性効果を活用した糖鎖の動的構造解析」
- L10 高田 夢人 (首都大学東京 大学院理学研究科)
「タンパク質における水素結合経由の大きなスピン結合」
- L11 大木 出 (京都大学 化学研究所)
「スピン超偏極を使った生体高分子の溶液 NMR 高感度化技術について」
- L12 柚木 康弘 (名古屋市立大学 大学院薬学研究科)
「ATP加水分解による時計タンパク質間の相互作用の制御」
- L14 大樂 武範 (奥羽大学 薬学部)
「銀(I)を介したC-C塩基対のNMR分光学的構造解析」
- L15 高岡 洋輔 (東北大学 大学院理学研究科)
「ケミカルツールによるタンパク質の相互作用検出と制御」
- L16 関山 直孝 (京都大学 大学院理学研究科)
「翻訳開始因子eIF4Eを介した翻訳制御機構の構造学的解析」

今年の会場は、瀬戸内海を見渡せる「グリーンピアせとうち」(広島県呉市)と致しました。開催決定から多くの先生方にお声がけをさせていただき、その結果総勢57名の研究者・学生に参加いただくことができました。また多数の企業や学会から協賛や後援をいただきました。開催地の広島県呉市は、開催日の約1か月前に豪雨による災害に見舞われ、会場の付近で深刻な土砂崩れ等が発生したことから、直前で急遽集合場所の変更などが伴いましたが、無事開催することができました。

8月6日(月)

口頭発表

- L13 山置 佑大 (京都大学 エネルギー理工学研究科)
「In-cell NMR法を用いたヒト生細胞内環境下のDNAおよびRNAの解析」

会期中の様子

研究会初日に、集合場所へ参加者を迎えに行く



写真2 櫻井先生の基礎講座の様子

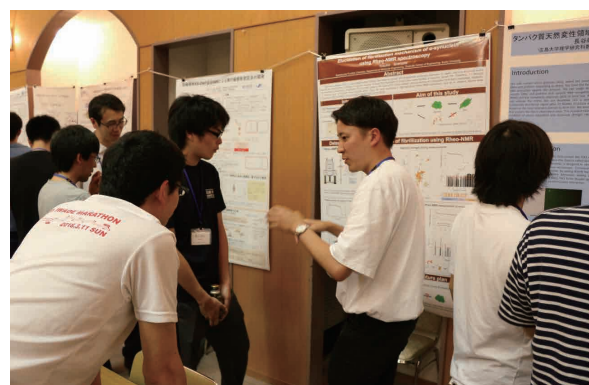


写真4 ポスター発表の様子



写真3 講演中の様子



写真5 懇親会の様子

バスの手違いで私が乗り遅れ、現地で誘導する人がいないという珍事が起きてしまいましたが、現地の参加者の皆様のお力添えのおかげで、なんとか参加者全員を会場までお送りすることができました。そのほかには特に大きなハプニングも起きることなく、スケジュール通り運営を行うことができました。

今年の研究会は、基礎講座として近畿大学の櫻井先生のご講演から始まりました。唐突な講演依頼にも関わらず、とても分かりやすい基礎的な講座をしていただきました。NMR初心者の人からすれば、おそらくフーリエ変換という言葉は聞いたことがあっても、実際それがどう使われているのか知らない人も多いと思います。櫻井先生の講演で、なぜフーリエ変換が必要なのか、いつも見ているNMRスペクトルが何なのか、フーリエ変換したあとに行う位相合わせとは何なのかなどが、タイトル通り「直観的」に理解することができました。

続いて、様々な若手研究者や学生による口頭発表が行われました。全体を通して、発表事項として「通常の学会では話せないような失敗話、ウラ話、Tipsなどを歓迎いたします」と記載してあったことから、実際に今最先端で研究を行っておられる研究者の方々から、実験や測定で苦労したことやその研究をするに至った経緯など、普段は聞くことがないであろう話を聞くことができました。研究者として刺激的な内容や、なかには思わず笑ってしまうような内容など様々で、とても濃密な講演を多数いただきました。研究内容も、同じNMRを用いる研究でも、測定試料や測定・解析手法を工夫するものから特殊な測定の開発まで様々で、専門分野を超えて活発な議論が展開されていました。夕食後に行われるポスター発表でも、学生を含む多くの発表が行われ、どのポスターの前でも白熱した議論が行われていました。同じNMRを用いる研究をしている者同士だからわかる研究内容の醍醐味、苦労話、知りたいテクニックなど、学会では味わえないような肩の力を抜いた話もできました。2日目の朝には協賛企業の中から3社の方に発表していただきました。普段使っている装置や器具の最新製品の紹介や実演、製作工程などをお話ししていただきました。

研究会は合宿形式で行われるため、研究者同士の交流も活発に行われています。初日の夕食後には恒例となっている研究室紹介が行われました。基本的には学生が紹介とそのスライド作成を行っており、アイデアとユーモアを凝らした“すれすれ”の発表に会場は盛り上がりました。それを皮切りにして、懇親会では学生も先生も関係なく、参加者全員が研究の議論から“すれすれ”な話まで、大いに盛り上がりました。本研究会にて新たな親交を深めた方々もおられるのではないのでしょうか。

第19回研究会を振り返って

第19回若手NMR研究会は、開催直前の災害により予定の変更など多数ございましたが、多くの方々のご協力の下で盛会のうちに終えることができました。今回の研究会は広島県で開催されましたが、結果として多くの方が遠方からの参加となりました。移動の時間や旅費のことを考え参加を見送られた方も多いのではないかと思いましたが、それでも総勢57名もの方に参加していただきました。ご講演いただいた方々、協賛企業や後援学会、また会場とさせていただいたグリーンピアせとうちの皆様、この場をお借りして心よりお礼申し上げます。

最後に、次回の第20回若手NMR研究会は名古屋市立大学 大学院薬学研究科 生命分子構造学分野の方が中心となり開催される予定となっております。この記事を読み、研究会に興味を持たれた方々が、参加、ご講演、告知等、それぞれの立場で当研究会にお力をお貸しいただけると幸いです。

第19回若手NMR研究会ホームページ
<http://www.rcmcd.hiroshima-u.ac.jp/wakatenmr2018/>

PS. このたびの第57回NMR討論会の開催地である北海道地方での地震により被災された方々に心よりお見舞い申し上げます。豪雨、台風、地震などの自然災害が相次ぎますが、皆さまの安全と被災地の一日も早い復興を心よりお祈り申し上げます。

日本核磁気共鳴学会の決定事項

2017年度 通常総会 議事次第

日時：2017年11月14日(火) 11:50～12:20

場所：首都大学東京 南大沢キャンパス

講堂大ホール

総会次第

1. 開会の辞
2. 会長挨拶
3. 第56回NMR討論会(2017)世話人挨拶
4. 事業報告
5. 2016年度収支決算の承認
6. 2017年度中間報告の承認
7. 2018年度収支予算案の承認
8. 2018年度役員を選任
9. 第57回NMR討論会(2018)世話人挨拶
10. その他
11. 閉会の辞

会員数

会員種別	2015年 9月30日	2016年 9月30日	2017年 9月30日
正会員	439	436	428
学生会員	158	147	125
名誉会員	12	12	12
賛助会員	8	8	7
合計	617	603	572

H29年度現役役員名簿

会長(H28-H29)

竹腰 清乃理 京都大学

理事(H28-H29 & H29-H30) 会長(*) 副会長(**)

竹腰清乃理* 京都大学

加藤 晃一** 自然科学研究機構

朝倉 哲郎 東京農工大学

浅野 敦志 防衛大学校

池上 貴久 横浜市立大学

伊藤 隆 首都大学東京

河合 剛太 千葉工業大学

神田 大輔 九州大学

内藤 晶 横浜国立大学

藤原 敏道 大阪大学

会計監査(H28-H29)

芦田 淳 (株)JEOL RESONANCE

林 文晶 理化学研究所

評議員(H29-H30)

浅野 敦志 防衛大学校

伊藤 隆 首都大学東京

河合 剛太 千葉工業大学

川村 出 横浜国立大学

木川 隆則 理化学研究所

菊地 淳 理化学研究所

北原 亮 立命館大学

神田 大輔 九州大学

佐藤 一 ブルカージャパン(株)

武田 和行 京都大学

朽尾 豪人 京都大学

西山 裕介 (株)JEOL RESONANCE

松木 陽 大阪大学

三島 正規 首都大学東京

村田 道雄 大阪大学

山田 和彦 高知大学

評議員(H28-H29)

朝倉 哲郎 東京農工大学

池上 貴久 横浜市立大学

大澤 匡範 慶應義塾大学

梶 弘典 京都大学

片平 正人 京都大学

加藤 晃一 自然科学研究機構

児嶋 長次郎 横浜国立大学

高橋 栄夫 横浜市立大学

竹腰清乃理 京都大学

楯 真一 広島大学

出村 誠 北海道大学

内藤 晶 横浜国立大学

野村 薫 (公財)サントリー生命科学財団

半沢 宏之 第一三共RDノバーレ(株)

廣明 秀一 名古屋大学
 藤原 敏道 大阪大学
 吉水 広明 名古屋工業大学

出、承認された。

評議員 (2018-2019)

池上 貴久	横浜市立大学
大木 進野	北陸先端科学技術大学院大学
大澤 匡範	慶應義塾大学
梶 弘典	京都大学
片平 正人	京都大学
加藤 晃一	自然科学研究機構
金橋 康二	新日鐵住金(株)
小林 直宏	大阪大学
嶋田 一夫	東京大学
竹内 恒	産業技術総合研究所
竹腰清乃理	京都大学
楯 真一	広島大学
堤 遊	ブルカージャパン(株)
出村 誠	北海道大学
栃尾 尚哉	帝京大学
西村 善文	横浜市立大学
野村 薫	サントリー生命科学財団
半沢 宏之	第一三共RDノバーレ(株)
廣明 秀一	名古屋大学

事業報告

I. 現時点での会員数

II. 活動報告と方針の提案

●2016年度

1. 第55回NMR討論会(2016)
2. 「日本核磁気共鳴学会 若手研究者渡航費助成金」の募集と選定
3. 会員サービスの推進
4. 学会機関誌7巻の発行
5. その他

●2017年度

1. 第56回NMR討論会(2017)
2. 「日本核磁気共鳴学会 若手研究者渡航費助成金」の募集と選定
3. 会員サービスの推進
4. 学会機関誌8巻の発行
5. その他

●2018年度(方針)

1. 第57回NMR討論会(2018)
2. 「日本核磁気共鳴学会 若手研究者渡航費助成金」の募集と選定
3. 会員サービスの推進
4. 学会機関誌9巻の発行
5. その他

会計監査(2018-2019)

鈴木 悠	福井大学
武藤 裕	武蔵野大学

11月15日(水)開催の新評議員会および新理事会にて、平成30年度(2018年度)選出の新評議員から新理事(追加分)が選出された結果、平成30年度の理事、会計監査は以下のように決定した。

2017年度 通常総会 議事録

- * 出席：参加者数(85名)と委任状受領者数(34名)の合計119名
- * 定足数[一般会員428名(2017年9月30日現在)]/5=85.6名
- * 資料に基づき全て承認された。
- * 2016年度収支決算について監査報告がなされた。
- * 来年度より学生会員の会費を1,000円に値下げすることが決定された。
- * 2021年に大阪で開催予定のISMARについて報告がなされた。

日本核磁気共鳴学会役員

平成30年度(2018年度)の評議員と会計監査が選

理事 会長(*) 副会長(**)

加藤 晃一*	自然科学研究機構	H30-H31
池上 貴久**	横浜市立大学	H30-H31
浅野 敦志	防衛大学校	H29-H30
伊藤 隆	首都大学東京	H29-H30
片平 正人	京都大学	H30-H31
河合 剛太	千葉工業大学	H29-H30
神田 大輔	九州大学	H29-H30
嶋田 一夫	東京大学	H30-H31
竹腰清乃理	京都大学	H30-H31

会計監査(2018-2019)

鈴木 悠	福井大学
武藤 裕	武蔵野大学

第57回NMR討論会 (2018)

日本核磁気共鳴学会は、第57回NMR討論会を初秋の札幌にて開催いたします(会場：札幌コンベンションセンター)。他学会の開催スケジュールの都合上、例年よりも約2ヶ月早い9月開催日程となりますが、北海道初秋の爽やかな気候の中で多くの発表と参加をお待ち申し上げます。

第57回NMR討論会では、例年通り一般演題(口頭・ポスター)、及び招待・特別講演が発表プログラムとなります。当学会では、若手研究者支援活動の一環として優れた若手研究者をエンカレッジするため、NMR討論会の発表者への『若手ポスター賞』を設けております。協賛企業によるご協力をいただき、受賞内容を充実させる取り組みも実施しております。対象は大学・研究所に限らず、企業等で活躍する若手も対象としております。学術・産業界の次代を担う若手研究者の多数の発表申し込みを期待しております。

会期中は協賛企業様の展示ブースもございます。会員相互の情報交流の場としてご利用ください。札幌コンベンションセンターではすべての会場が隣接しておりますので会場移動も容易となっております。

なおNMR討論会の会期前日には、例年通り、チュートリアルコースも開催いたします。学生・社会人およびNMR初学者の多数の参加をお待ちしております。

涼しい北海道でNMRに関するホットな討論をおこなったあとは、キリンビール園で美味しい料理と飲み物をご堪能いただけますよう、万全の準備で臨んでおります。

皆様のご参加をお待ちしております。

第57回NMR討論会世話人

出村 誠

(北海道大学大学院先端生命科学研究院)

会期：2018年9月18日(火)～20日(水)

※チュートリアルコースは9月17日(月)

会場：札幌コンベンションセンター

【重要】第57回NMR討論会の開催につきまして

2018年9月11日

会員 各位

日本核磁気共鳴学会 第9期会長 加藤 晃一
第57回NMR討論会 世話人 出村 誠

9月6日未明に第57回NMR討論会の開催地である北海道地方で、最大震度7の巨大地震が起こり、甚大な被害が発生いたしました。

被災された方々にお見舞い申し上げます。

日本核磁気共鳴学会では、理事会において札幌市の被災状況や、会場施設、および電力需給など情報収集を行いつつ、第57回NMR討論会の開催に向けて検討を重ね、以下のように決定しました。

開催地である札幌市では、現在、電力はほぼ開通していますが、20%節電が未達成で、今後、計画停電が実施される可能性が続いています。また物流も滞り、食料不足など、市民は不自由な生活を余儀なくされています。

会場となる札幌コンベンションセンターは、9月9日まで地域の避難場所として一部が利用されてきました。9月10日に、札幌市および施設運営会社による安全点検の対策が開始されました。その結果、9月10日19時の時点で、札幌市の見解は「同センターの大ホール等で天井施設の一部破損のため安全点検を専門業者に委託する必要がある、安全点検の実施は9月12日に検討する。そのため、各イベント利用の可能日は未定」の回答でありました。そのため、会期中の使用については、目途が立たない状況です。

このような状況を踏まえ、余震による被災等、参加者の安全を最優先に考え、また、被災地である北海道、札幌市、会場予定の札幌コンベンションセンターの混乱を避けるために、第57回NMR討論会(9月18日～20日)およびチュートリアルコース(9月17日)を中止することにいたしましたので、ご報告申し上げます。

なお、第57回NMR討論会要旨集は9月3日に発行済みで、会員の皆様には送付され、今後Web公開も予定されていることから、参加費の返金を行わないことにご理解いただけましたら幸いです。なお、発表者の方々の発表については、必要に応じて発表証明をお送り致します。

懇親会費は、会員各位のお申し出により、返金いたします。

その他、詳細の取り扱いについては、追って学会のホームページでご連絡申し上げます。ご理解ご協力いただけますようお願い申し上げます。

ニュースレターの記録

NMRニュースレターは核磁気共鳴学会会員相互のNMRに関する情報交換の場を提供するものです。会員サービスの一環として、会員からご投稿いただいたニュースレターを会員メーリングリストで配信するとともに、学会ホームページ (<http://www.nmrj.jp>) でもバックナンバーを公開いたします。配信内容は6ジャンルに分類しております。

1. 学会からのお知らせ・学会誌新着情報
2. 若手研究者渡航費助成
3. NMR討論会・チュートリアルコース (参加方法、若手ポスター賞応募方法など)
4. 共催事業・学会・会議等開催案内
5. 求人 (企業・研究機関など)
6. 研究支援情報 (施設利用、教科書、機器提供、実験アイデア・ティップス、ソフトウェアの公開等)

◎ニュースレターの受信設定 (会員個人登録情報の更新)

ニュースレターのメール配信をご希望の場合、会員専用ページからログインしていただき、個人登録メールアドレスの設定をお願いいたします。(受信メールアドレス変更設定も含む)

学会ホームページ <http://www.nmrj.jp> から「入会・会員ページ」→「会員専用ページ」を選択してください。

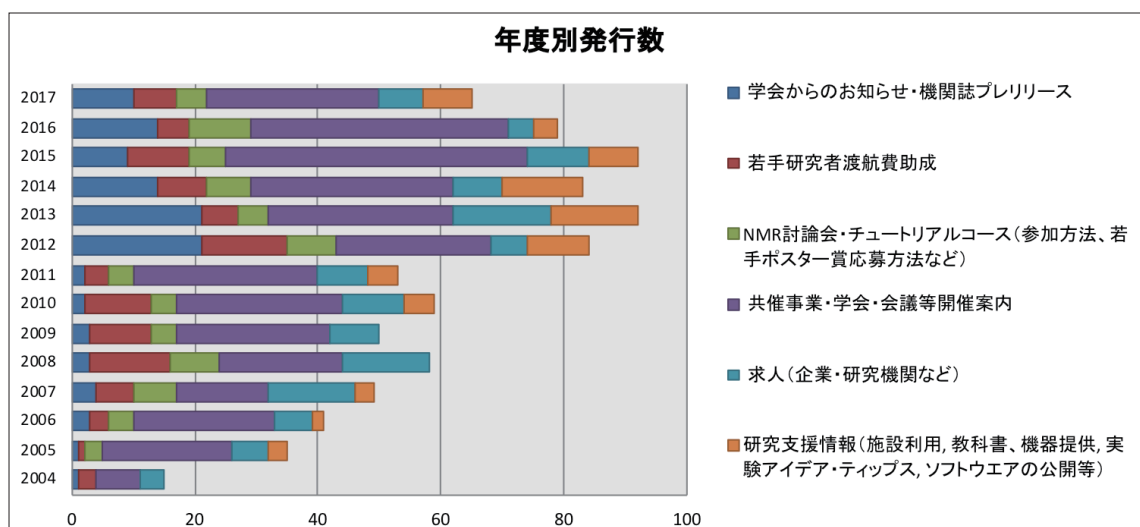
◎バックナンバーの閲覧方法

学会ホームページ <http://www.nmrj.jp> から「NMRニュースレター」→「バックナンバー」を選択してください。キーワード、発行日検索もできます。

◎記事の投稿方法について

会員からのニュースレターの投稿は随時受け付けております。原稿作成・投稿方法は、以下に掲載の「ニュースレター投稿規定」に従ってください。

ニュースレター No.798-864 (2017年4月～2018年3月)



ニュースレター投稿規定

本ニュースレターは日本核磁気共鳴学会会員相互のNMRに関する情報交換の場を提供するものです。会員からの情報提供(投稿)を随時受け付けます。お送りいただいた原稿は、原則として無審査で掲載しますが、NMRに無関係のものや公序良俗に反するなど本レターに不適切と理事会で判断したものは掲載不可とします。なお文責は投稿者にあり、本学会はレターの内容に起因するトラブルには一切責任を負わないものとします。

投稿ご希望の方は投稿規定をご覧いただき、原稿(PDF)を指定送付先(※)までお送りください。

[1] ニュースレターの内容について

▶学会からのお知らせ・学会誌新着情報

学会・学会事務局から会員への連絡事項。日本核磁気共鳴学会機関誌の新着情報。

▶若手研究者渡航費助成

若手研究者渡航費助成金(旧:京極記念基金)により参加された方の報告書。

▶NMR討論会・チュートリアルコース

NMR討論会の発表・参加案内。チュートリアルコースの参加案内。若手ポスター賞応募方法など

▶共催事業・学会・会議等開催案内

講演会・研究会のお知らせ。国際会議の開催案内、参加報告(内容・感想等)。研究室の訪問者による小規模セミナー等で部外者参加を歓迎される場合など。

▶求人

企業、研究機関等からの求人情報。博士研究員・教官等の公募案内。

▶研究支援情報

施設利用、教科書(※1)、機器提供(※2)、その他NMRに関する研究支援情報(※3)。

※1: 新刊書の書評、最近読んだ興味深い論文の紹介。

※2: 新製品情報(新製品の紹介は賛助会員に限らせて頂きます)。不用物品情報(譲り受け等の交渉に関しては直接本人同士でお願いします)。

※3: 実験上のちょっとしたアイデア・工夫・ティップス、ソフトウェアの公開、出版はしないが報告しておきたい興味深い実験結果・スペクトル、研究に関する報告等。ただし、本レターはプライオリティーを保証するものではありません。自己の責任においてご投稿ください。引用はニュースレター内では自由ですが、他所で引用されたい場合はご本人の了解を得て私信として引用してください。

[2] 原稿の書式について

▶原稿(PDF)の長さは原則としてA4半ページ程度までとします。ただし、研究に関する報告、国際学会参加報告については2ページまでとします。

▶書式: 1行目左端に日付(2009年4月1日なら2009/04/01と書いて下さい)。2行目にタイトルを書いて下さい。3行目に所属・名前を書いて下さい。一行あけ、5行目から本文を書き始めてください。フォントは角ゴシック体、サイズはタイトル16ポイント、他はすべて12ポイントとしてください。原稿(PDF)はそのまま本学会ホームページに掲載します。

▶送付: 原稿(PDF)はメール添付ファイルで指定送付先(※)へお送りください。メールのタイトルは”ニュースレター”としてください。

※指定送付先 kyoumei_postman@sci.hokudai.ac.jp (2017年4月1日から)

▶メールには原稿(PDF)を添付する以外に、メール本文には原稿の日付、タイトル、所属・名前をコピーし、一行あけて要約を記載してください。要約は会員メール案内用に使います(若干編集する場合があります)。

日本核磁気共鳴学会規約

日本核磁気共鳴学会会則

第1条 本会は、日本核磁気共鳴学会 (The Nuclear Magnetic Resonance Society of Japan) という。

第2条 本会は、核磁気共鳴に関する基礎・応用研究、並びに啓蒙・教育活動を推進し、我が国における核磁気共鳴研究の発展に寄与することを目的とする。

第3条 本会は、学術集会の開催、会報の発行、その他前条の目的を達成するために必要な事業を行う。

第4条 本会は、必要な地に支部を置くことができる。

第5条 本会の会員は一般会員、学生会員、賛助会員および名誉会員とする。

1. 一般会員および学生会員は核磁気共鳴に関する研究に従事、またはこれに関心を持つ個人であって、本会の目的に賛同し、定められた会費を納める者をいう。

2. 賛助会員は本会の目的に賛同し、定められた賛助会費1口以上を納める個人または団体をいう。

3. 名誉会員は、我が国の磁気共鳴研究に特に功勞のあった者から、理事会の推薦を経て総会の議決により決定する。

第6条 会員は本会の行う諸事業に参加し、本会が出版物を発行する際は配布を受けることができる。

第7条 会員として入会しようとする個人または団体は、細則に定められた手続きに従って申込み、会長の承認を得なければならない。

第8条 会員は別に定める会費を納めるものとする。ただし名誉会員はこれを要しない。原則として、毎年3月31日までに次年度の会費を納入するものとする。

第9条 会員は会長に届け出て退会することができる。会費を滞納した会員、または理事会で理由をあげて本会の会員として適当でないと決議された会員に関して、会長はそれらの者の会員資格を停止、あるいは除籍に処するすることができる。

第10条 本会には、次の役員（理事、評議員）および会計監査をおく。

1. 理事 10名以内（会長、副会長各1名を含む）
ただし、会長の理事任期が3年目になる場合は11名以内。

2. 評議員 35名以内（理事を含む）

3. 会計監査 2名

第11条 役員は一般会員の中から一般会員の投票により選出され、総会で承認を得るものとする。理事は役員との互選により決定する。会長、副会長は理事の互選による。会計監査は役員（理事、評議員）以外の一般会員の中から一般会員の投票により選出される。役員任期は2年とする。ただし、会長の任期は選出されてから2年とし、役員任期が3年となることを妨げない。会長は連続して再選されないものとする。ただし、非連続の再選はこれを妨げない。

第12条 会長は本会を代表して会務を総括する。

第13条 会長は理事会の承認を得て諸業務担当の幹事若干名をおくことができる。業務担当幹事は会長を助け、本会の運営にあたる。

第14条 副会長は会長を補佐し、会長が欠けたとき、または会長に事故があるときは会長の職務を代行する。

第15条 理事は理事会の審議に加わるほか、会長を助けて会務を執行する。

第16条 評議員は評議員会の審議に加わり、会の運営について評議する。また、理事会の諮問があった事項、その他必要と認める事項について助言する。

第17条 会議を分けて、総会、評議員会、理事会の3つとする。

第18条 総会を分けて、通常総会と臨時総会とし、会長がこれを召集してその議長となる。通常総会は毎年1回開催する。臨時総会は次の場合にこれを開く。

(1) 理事会が必要と認めた場合

(2) 一般会員の3分の1以上から議案を添えて請求があった場合

第19条 総会は一般会員の5分の1の出席により成立し、議事は出席者の過半数の同意を持って

決する。ただし、可否同数のときは議長がこれを決する。一般会員は総会における議決権の行使を他の出席者に書面をもって委任することができる。

第20条 評議員会は会長がこれを招集して議長となる。評議員会は年1回以上これを開く。ただし、理事会が必要と認めた場合はこれを開かなければならない。

第21条 評議員会は2分の1以上の出席がなければ開くことができない。ただし、出席者に書面をもって委任することができる。評議員会の議事は出席者の過半数の同意をもって決し、可否同数の場合は議長がこれを決する。

第22条 理事会は会長がこれを招集して議長となる。理事会は会則に定めてある事項ならびに総会および評議員会の執行について議決する。

第23条 理事会は3分の2以上の出席がなければ開くことができない。理事会の議事は出席者の過半数の同意をもって決し、可否同数の場合は議長がこれを決する。ただし、理事会に出席できない理事はあらかじめ通知された事項について書面をもって議決に加わることができる。理事会があらかじめ通知していない事項について可決した場合は、これを欠席理事に通知しその賛否を求め、理事会の決議とすることができる。

第24条 理事会は年1回以上開催するものとする。

第25条 本会の会計年度は4月1日に始まり、翌年3月31日に終わる。

第26条 本会則の施行についての細則は別に定め、その変更は理事会の議決を経る。

第27条 本会則の変更ならびに本会の解散は総会の議決を経る必要がある。

第28条 本会則は、2001年11月15日より施行する。

第29条 付 則

2004年4月から3年間は経過措置として、役員
の半数の任期を3年とすることができる。

2001年11月15日

日本核磁気共鳴学会総会議決

2002年4月1日

制定

2002年11月7日

改定

2003年11月26日

改定

2008年11月12日

第10条 評議員数、および第11条 会長の非
連続選出について

改定

2009年11月11日

第10条、第11条、第12条

改定

2016年11月17日

第11条

改定

2017年11月14日

第8条

改定

2018年9月18日

第8条

改定

細 則

第1章 会員

第1条 本会に入会を希望する者は、所定の入会
申込書に必要事項を記入し、会長に提出するも
のとする。

第2条 会員の会費は次の通りとする。

一般会員 年額 7,000円

学生会員 年額 1,000円

賛助会員 年間 一口以上 (一口 50,000円)

第2章 総会

第3条 総会の議案は会長が作成し、理事会の議
を経た後提出する。議案には前年度の事業内容
および収支決算、新年度の事業計画、および収
支予算を含むものとする。なお、一般会員の3
分の1以上の賛成を得て、理事会に提案があっ
た場合には、これを最も近い総会の議題としな
なければならない。

第4条 総会を開くときは、会長は予定された審
議事項の内容を一般会員にあらかじめ通告しな
なければならない。

第3章 役員を選出

第5条 毎年役員を半数を改選する。役員および
会計監査の候補者は次のものの中から一般会員
の投票によって選ぶ。

1. 立候補した一般会員

2. 一般会員が推薦した一般会員（以下会員推薦候補者）
3. 理事会が推薦した一般会員（以下理事会推薦候補者）
4. 会計監査と役員を兼ねることはできない。

第6条 役員および会計監査の投票は次のように行う。

1. 理事会は役員および会計監査の立候補者、および会員推薦候補者をつのり、理事会推薦候補者とともに一般会員に公示し、一般会員の投票により役員および会計監査候補者を選ぶ。
2. 会長は一般会員の中から2名を選んで選挙管理委員を委嘱する。選挙管理委員会は選挙事務を行い、一部を選挙管理委員会管理の下に業者に委託することができる。選挙管理委員は被選挙権を有する。
3. 役員は連続して3回まで、会計監査は連続して2回まで選出されることができる。それぞれ退任後2年間は同じ役職に就任することはできない。すでに、上記の選出回数に達した者の氏名は選挙要項に公告される。
4. 役員は得票者中の上位の者より順に改選定員数以内を選出、会計監査は得票者中の上位の者より順に2名を選出する。同数得票者については選挙要項に従って順位を定める。

第4章 幹事

第7条 会長は理事会の承認を得て、会員の中から、必要に応じて諸業務担当幹事を委嘱する。幹事の任期は1年とする。ただし、会長の任期内で延長を妨げない。

第5章 学会機関誌編集委員会

第8条 本学会に学会機関誌編集委員会をおく。

第9条

1. 学会機関誌編集委員長は会長が理事または評議員の中から指名し、理事会の承認をもって決定する。
2. 編集委員長が理事以外から選出された場合には、会長は第6条に基づき編集委員長を幹事に任命する。

第10条 学会機関誌編集委員は編集委員長が評議員から過半数を、残りを会員の中から指名し、理事会の承認をもって決定する。

第11条 学会機関誌編集委員会は定期的に学会機関誌を発行し、会員に情報を発信する。

第6章 事務所

第12条 本会の事務所は次のところにおく。

日本核磁気共鳴学会事務局 〒650-0034 神戸市中央区京町83番地 三宮センチュリービル3F (株)プロアクティブ内

第13条 年会費は(株)プロアクティブが指定する方法により納入するものとする。

第7章 細則の変更

第14条 本細則の変更は理事会の議決による。

第15条 本細則は、2001年11月15日よりこれを実施する。ただし、本会発足時、第1回の役員の選出および幹事の承認は総会で行うものとし、それらの任期は2004年3月31日までとする。

2001年11月15日

日本核磁気共鳴学会総会議決

2002年4月1日

制定

2002年11月6日

改定

2003年6月21日

改定

2003年11月25日

改定

2005年6月25日

改定

2007年5月12日

改定

2008年4月29日

第5条-3 非選出期間の設定ならびに文言の修正。

第11条 プロアクティブの移転に伴う住所の変更。

改定

2008年11月11日

第6条 幹事の選出、任期について

改定

2009年3月21日

第4条、第5条

改定

2012年11月7日

第5章 第7, 8, 9条 学会機関誌編集委員会の定義について追加

改定

2013年3月17日

第5章 第10条 学会機関誌編集委員の定義について追加

改定
2014年3月9日
第5章 第9条と第10条の内容を交換
改定
2017年11月13日
第11条 プロアクティブの移転に伴う住所の
変更。
改定
2018年7月21日
第1章 第2条 会費の定義について追加
改定
2018年7月21日
第5章 第9条および第10条の内容を修正追加
改訂

い候補者から、順次、会則第10条および細則
第5条によって定められた定数までの候補者を
当選とする。評議員、会計監査ともに当選圏内
にある者は前者の当選者とする。

2. 末位に得票数の等しい候補者が2名以上あった
ときは、選挙管理委員会はこれらを併記して理
事会に報告する。これらの候補者の当落は理事
会が決定する。

第11条 評議員会における理事の選挙は選挙担
当理事が管理する。新理事の被選挙権は次年度
役員に選ばれた評議員にのみある。選挙権は次
年度の全評議員にある。選挙は5名連記の無記
名投票によって行い、定数および次点を決定す
る。開票に当たっては被選挙権を有しない評議
員が立ち会う。

第12条 理事会における次期会長および次期副
会長の選挙は選挙担当理事が管理する。まず、
次期会長の選挙を行い、その結果を踏まえて次
期副会長選挙を行う。次期会長、次期副会長の
被選挙権、選挙権は次年度の全理事にある。た
だし、現会長は会則第11条に基づき次期会長
の被選挙権を持たない。副会長の任期は役員任
期内とする。その後任の副会長の任期は会長の
任期終了までとする。選挙は無記名投票によっ
て行う。開票は選挙担当以外の理事の立会いの
下に行う。

第13条 評議員および会計監査の選挙に関して
疑義を生じたときは、選挙管理委員会の合議に
よって決定し、理事会に報告するものとする。

2003年6月21日

制定

2009年3月21日

第6条、第10条

改定

第11条、第12条

追加

2009年7月11日

第13条

改定

2012年7月14日

第7、8条

改定

選挙要項

第1条 日本核磁気共鳴学会細則第3章に定める
役員および会計監査の選出が、円滑に行われる
ようこの要項を定める。

第2条 選挙管理委員会は役員および会計監査の
選挙を行うたびに設け、当選人を理事会へ
報告した時点で解散する。

第3条 選挙管理委員会は委員の互選により委員
長を定める。

第4条 選挙管理委員会は一般会員に対して役員
および会計監査選挙の告示を行う。

第5条 選挙管理委員会は役員および会計監査の
立候補者、および会員推薦候補者の受付を一般
会員に公示しなければならない。

第6条 役員および会計監査の候補者を推薦する
場合は、一般会員1名につき役員候補者は3名
以内、会計監査は1名を推薦することができる。
役員候補者は3名以上推薦のあった会員を
会員推薦役員候補者とする。

第7条 選挙管理委員会は、候補者の氏名、その
他必要な事項を掲載した候補者名簿を作成し、
これを選挙用ウェブサイト公表しなければならない。

第8条 投票は選挙用ウェブサイトで行う。投票
用候補者リストより、役員は10名以内、会計
監査は2名以内を選ぶ。

第9条 開票は、選挙管理委員会がこれを行う。

第10条

1. 評議員および会計監査は、得票数のもっとも多

日本核磁気共鳴学会機関誌投稿規程

(2014年9月30日改訂)

日本核磁気共鳴学会機関誌 (NMR学会誌) は、主にNMRに関する情報を公開し、会員の皆様の学術交流を目的とした会員サービスを提供します。会員の皆様からは、下に示す原稿の分類のうち、会長メッセージと巻頭エッセイを除外した原稿の投稿を歓迎します。また、解説、トピックス、技術レポートには、非会員の方からの投稿も受け付けます。ただし、投稿原稿の採択の可否は、編集委員の査読結果をもとに編集委員会で決定します。また、掲載された著作物の著作権は、本学会に帰属するものとします。

原稿は下に示す原稿作成要領を参考に作成し、NMR学会ホームページのトップページ (<http://www.nmrj.jp/index.php>) にあるNMR学会誌ページの原稿投稿フォームから投稿して下さい。図や表を他の文献から引用して使用する場合には、投稿前に著作権所有者から使用許可を得た上で、原稿投稿フォームから原稿と共に使用許可書 (PDF) を提出して下さい。

原稿の分類

●会長メッセージ

NMR学会会長からのメッセージ。2,000字以内、1ページ。

●巻頭エッセイ

主にNMR討論会特別講演者からの寄稿。NMR学会、NMR討論会との関わりなどについてのエッセイ。NMR討論会の講演要旨と同一でも可。2,000～4,000字、1～2ページ (図表を含む)。

●解説

著者の研究成果および関連分野の現状の分かりやすい解説。8,000～16,000字、4～8ページ (図、表を含む)。

●トピックス

数年以内に発展した新しいNMRの展開についてのミニレビュー。4,000～8,000字、2～4ページ (図、表を含む)。

●研究報告

会員が単著あるいは共著 (非会員でも可) で投稿するオリジナル研究報告。6,000～12,000字、3～6ページ (図、表を含む)。

●NMR基礎講座

主にNMR討論会のチュートリアル講演者などによるNMRの基礎の解説。4,000～10,000字、2～4ページ (図、表を含む)。

●技術レポート

NMRの装置や測定方法の開発に関するレポート。4,000～8,000字、2～4ページ (図、表を含む)。

●NMR便利帳

NMR実験に便利な装置 (ハードウェア) や実験方法・解析 (ソフトウェア) の工夫、安全衛生 (磁場、高圧、高電圧、酸欠、毒物劇物) などに関する分かりやすい解説。4,000～6,000字、2～3ページ (図、表を含む)。

●海外学会参加報告

主に、若手研究者渡航費助成金受領者による寄稿。NMRニューズレターとして公開される報告書でも可。会員からの寄稿も歓迎します。2,000～4,000字、1～2ページ (図、表を含む)。

●NMR研究室便り

主にNMRを使って研究を行っている大学や公的機関、企業の開発室が、研究テーマ、構成員、特徴など、研究室の内容を紹介する。2,000～6,000字、1～3ページ (図、表を含む)。

●若手NMR研究会だより

若手NMR研究会の主催者による研究会報告、参加者の報告、講演者の要旨の寄稿。4,000～8,000字、2～4ページ (図、表を含む)。

原稿作成要領

- ・和文は明朝体、英文はTimesのフォントを用い、表題は14ポイント、本文は12ポイントで、docまたはdocxファイルで作成してください。
- ・原稿は、表題、執筆者氏名・所属、本文、引用文献、表、図の順番にまとめ、1つのファイルとして提出して下さい。
- ・巻頭エッセイ、解説、トピックス、研究報告、NMR基礎講座、技術レポート、NMR便利帳の執筆者は、略歴と顔写真のファイルを提出してください。
- ・図は、TIF, JPG, PDFファイルで600dpi以上の

解像度で作成してください。

- ・図、表には、番号を付すと共に、それぞれの説明を記入してください。
 - ・引用文献は、次を参考にして書式を統一して下さい。
- 1) Javkhlantugs, N., Naito, A., and Ueda, K., (2011) Molecular dynamics simulation of bombolitin II in the dipalmitoylphosphatidylcholine

membrane bilayer. *Biophys. J.* **101**, 1212-1220.

- 2) 内藤 晶 (2011) 光センサータンパク質の情報伝達機能. 化学 **66**, 68-69.
- 3) Saito, H., Ando, I, and Naito, A. (2006) Solid State NMR Spectroscopy for Biopolymers. Principles and Applications. pp. 1-464, Springer, Dordrecht.

賛助会員名簿

ブルカージャパン 株式会社

株式会社 JEOL RESONANCE

大陽日酸 株式会社

株式会社 シゲミ

味の素 株式会社

ジャパン スーパーコンダクタ テクノロジー 株式会社 (JASTEC)

昭光サイエンス 株式会社

平成30年9月1日現在の本学会賛助会員は、上記の通りです。
本学会の事業への御賛助に対しまして、厚く御礼申し上げます。

日本核磁気共鳴学会機関誌編集委員会委員名簿 (2018-2019年度)

委員長	池上 貴久	横浜市立大学
副委員長	児嶋長次郎	横浜国立大学
	橋本 康博	旭化成
委員	浅野 敦志	防衛大学校
	三島 正規	首都大学東京
	野村 薫	サントリー生命科学財団
	北原 亮	立命館大学
	福士 江里	北海道大学
	村上 美和	京都大学
	西山 裕介	JEOL RESONANCE
	山田 和彦	高知大学
	川村 出	横浜国立大学
	小林 直宏	大阪大学
栃尾 尚哉	帝京大学	

編集後記

NMR学会の機関誌Vol.9をお届けいたします。

このたびは発刊がたいへん遅れてしまい、まことに申し訳ございませんでした。本来ですと11月に開かれるNMR討論会の前に発刊されるところですが、今年度は札幌での第57回NMR討論会が9月18日と通常より二ヶ月早くに予定されておりましたので、準備に気を緩めてしまったことが遅延の原因と深く反省しております。来年度のVol. 10からは遅れることのないよう注意いたします。

この札幌大会ですが、北海道胆振東部地震により現地での開催が実現しなかったことは非常に残念でした。周到に準備をされていた世話人の出村誠先生や実行委員の方々はさらに無念であったろうと思われます。この中止に伴い、NMR討論会の前日に行われるはずであったチュートリアルコースも中止となりました。そのため、このチュートリアルコースの講師が執筆することとなっていた「NMR基礎講座」が今回のVol. 9にはございません。また、若手ポスター賞の審査も今回はございませんでしたので、来年度のVol. 10には受賞者の要旨の頁が割愛されることとなります。その分を別の記事にて補い、当機関誌が常に豊富な情報を皆様にお届けできるように努力したいと思います。

このVol. 9より編集委員長を浅野敦志先生より受け継ぎました。予想以上にたいへんな仕事量で、これまでの編集委員や委員長が成し遂げられた成果に驚くばかりです。しかし、多くの方々のご協力によりVol. 9を発刊できるに至ったことを嬉しく存じます。

最後になりましたが、たいへん興味深い記事を寄稿して下さった著者の先生方、記事をきれいにフォーマットし校正して下さった株式会社クバプロの方々、郵送などにご協力いただいた事務局(株式会社プロアクティブ)の方々、広告掲載にて資金を援助して下さった企業様に、編集委員を代表しまして厚くお礼申し上げます。

2018年12月20日

核磁気共鳴学会誌 編集委員長 池上貴久

NMR

BULLETIN OF THE NUCLEAR
MAGNETIC RESONANCE SOCIETY OF JAPAN

Vol.9

2018年12月27日発行

発行：日本核磁気共鳴学会

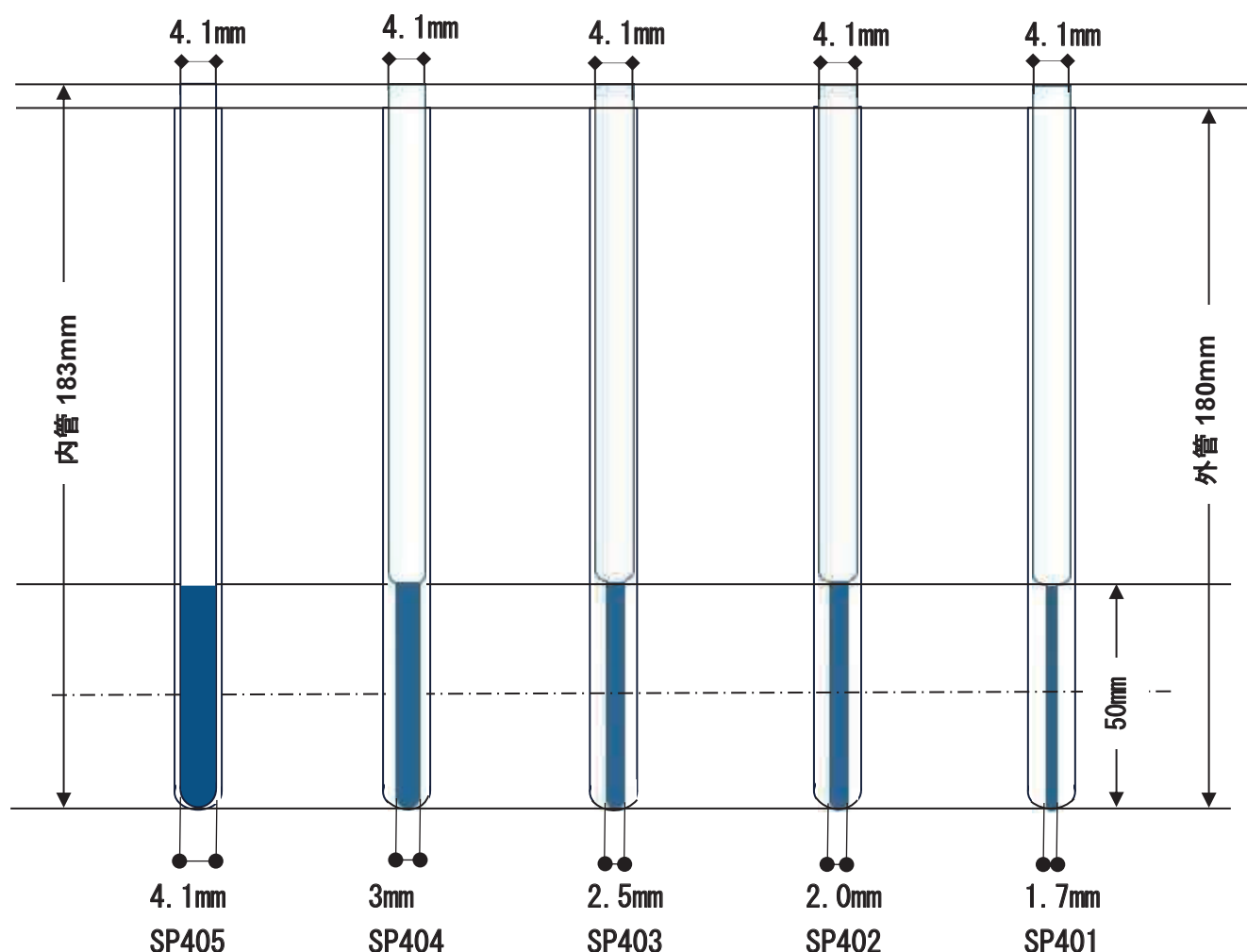
編集：NMR学会機関誌編集室 株式会社クバプロ
〒102-0072 東京都千代田区飯田橋3-11-15
TEL：03-3238-1689 FAX：03-3238-1837

5mmφ同軸NMRチューブセット

サンプルとロック溶媒を混合できないなどで、別々のガラスに分けて測定したい場合、同軸試料管を使用するとサンプルの出し入れなどで、煩わしさがありました。本セットを使用することで、パストツールが入れやすくなりました。また、スペーサは必要なく、5mmφ用のキャップをかぶせることができます。

通常の5mm管との組み合わせの他に、薄肉タイプの5mm管と組み合わせ外管内のボリュームを上げることができます。

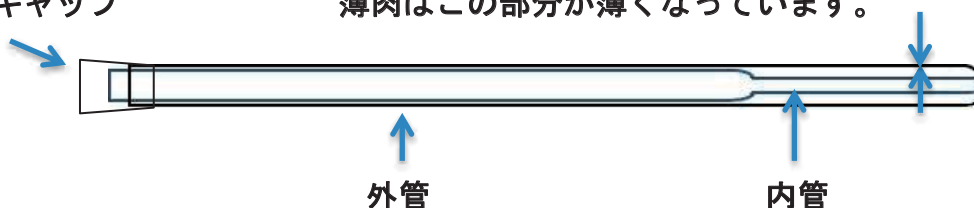
セット販売にいたしましたので、別々に購入する煩わしさがございません。



★内管・5mm外管・テフロンキャップで1セットです。

テフロンキャップ

薄肉はこの部分が薄くなっています。



★他メーカーの外管との挿入は内径寸法・公差が違うため保証いたしません。

無細胞タンパク質合成キット

Cell-Free Protein Expression Kit

理化学研究所の高度な無細胞タンパク質合成技術をキット化したしました。
大腸菌抽出液を用いており、抗体や膜タンパク質などをはじめ各種タンパク質を迅速・簡便に大量合成し、高効率に安定同位体標識できます。

無細胞くん[®] Start

New!

タンパク質合成キット

無細胞くん Start

■ 無細胞くんStart 特徴

発現量や可溶性の確認および条件検討用に小スケール反応を複数回行うための試薬、小型透析カップを含んでおります。無細胞くんSIキットをご使用される前に、無細胞タンパク質合成反応をお手軽にお試しいただけます。各種安定同位体標識アミノ酸（別売）と組み合わせてご使用いただくことで安定同位体標識タンパク質を合成できます。

2019年1月より発売を開始いたします。ご興味のある方は、お気軽にお問い合わせください。

製品名	数量	希望納入価格(円)
無細胞くんStart	1キット	28,000

■ 使用方法：テンプレートDNAとしては、T7プロモーターとリボソーム結合部位を含む市販のベクターに目的タンパク質の遺伝子をクローニングしたのを用います。また、PCRで調製した直鎖状DNAもご使用いただけます。詳しくは弊社までお問合せください。

国立研究開発法人 科学技術振興機構「産学共同シームレスイノベーション事業」の支援を受け、開発された製品です。

無細胞くん[®]



■ 無細胞くんSI SS 特徴

SS結合を持つ抗体やサイトカインなどの分泌系タンパク質合成専用キットです。任意の酸化条件を選択可能で、ジスルフィドイソメラーゼを含みます。

■ 無細胞くんSI 特徴

大量合成用のキットです。16時間でCATタンパク質を1キットにつき、約5 mg合成できます。

製品番号	製品名	数量	保存温度	希望納入価格(円)
A89-0126	無細胞くんSI SS	1キット (1mL反応×1回分)	-80℃	65,000
A29-0059	無細胞くんSI	1キット (1mL反応×1回分)	-80℃	55,000

無細胞くん用 安定同位体標識アミノ酸

■ SAIL メチル・芳香族選択標識

製品番号	製品名	数量	希望納入価格(円)
SAT2001	SAIL アミノ酸混合物水溶液	1mL	220,000
G07-0226	[δ - $^{13}\text{C}_2$, ^{2}H]Leu+ [γ - $^{13}\text{C}_3$, ^{2}H]Val + 18種重水素標識アミノ酸	1mL	120,000

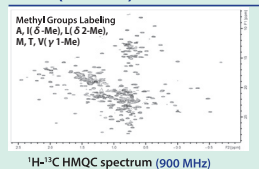
■ 各種安定同位体標識アミノ酸

製品番号	製品名	数量	希望納入価格(円)
A107-0144	アミノ酸混合物水溶液-UL-d	1mL	25,000
A39-0072	アミノ酸混合物水溶液-UL- ^{15}N	1mL	15,000
A41-0074	アミノ酸混合物水溶液-UL- ^{15}N ,d	1mL	18,000
A40-0073	アミノ酸混合物水溶液-UL- ^{13}C , ^{15}N	1mL	30,000
A42-0075	アミノ酸混合物水溶液-UL- ^{13}C , ^{15}N ,d	1mL	35,000
A91-0128	アミノ酸混合物水溶液-Lys,Arg-UL- ^{13}C , ^{15}N	1mL	20,000
A92-0129	アミノ酸混合物水溶液-Lys,Leu-UL- ^{13}C , ^{15}N	1mL	20,000
A108-0145	アミノ酸混合物水溶液-SeMet	1mL	12,000

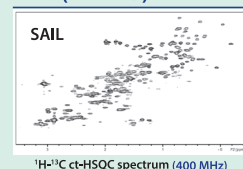
20種類のアミノ酸を含有しております。

NMRスペクトル

MSG (82 kDa)



RAS (22 kDa)

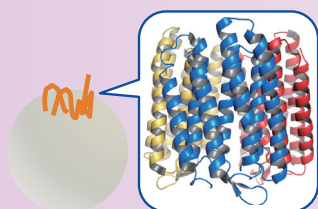


Sample Prepared by 1 Cell-Free kit

ご提供：国立大学法人 名古屋大学殿

New!

無細胞くん用 膜タンパク質合成用試薬



■ 特徴

膜タンパク質を発現しプロテオリボソームを形成するための界面活性剤・脂質サプリメントです。

製品名	数量	希望納入価格(円)
膜タンパク質合成用脂質溶液	1キット	30,000

発現例

Bacteriorhodopsin

Template DNA	No DNA		Bacteriorhodopsin			
Detergent (Internal solution)	-	-	Cho	CHA	Dig	Dch
Lipid (Internal solution)	-	-	PC	PC	PC	PC
kDa						
30						
20.1						

Purplish brown color represents proper folding of Bacteriorhodopsin.
PC, L- α -Phosphatidylcholine; Cho, Cholate; CHA, CHAPS; Dig, Digitonin;
Dch, Deoxycholate; Left lanes, total; Right lanes, supernatant



大陽日酸株式会社 SI事業部
〒142-8558 東京都品川区小山1-3-26 東洋Bldg.
Tel.03-5788-8550 (代表) Fax.03-5788-8710

●資料のご請求は、大陽日酸までお気軽にご用命ください。
メールアドレス Isotope.TNS@tn-sanso.co.jp
ホームページアドレス <https://stableisotope.tn-sanso.co.jp>

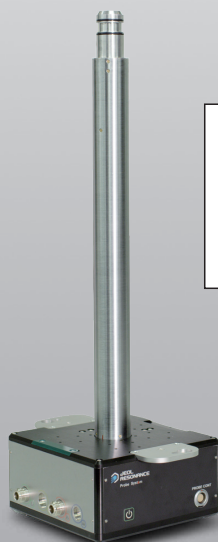


溶液 NMR の操作性を 固体 NMR の世界に!

Automated solid state NMR system

固体試料測定に溶液プローブの使い勝手と操作性をもたらす
新開発のAUTOMASプローブとローターキャリアーは、これまで
固体NMR測定にハードルを感じていた溶液NMRユーザーに
とってブレークスルーとなる画期的なシステムです。

既存のオートサンプルチェンジャーの機能と、溶液プローブと共通の
オートチューニングユニットが使える、溶液NMRのように固体NMRの
連続自動測定が可能です。オートサンプルチェンジャーやオート
チューニングユニットを各々に用意することなく、溶液と固体の試料
測定が行えます。



AUTOMAS プローブ

AUTOMAS PROBE



ローターキャリアー

ROTORCARRIER



本社・昭島製作所 〒196-8558 東京都昭島市武蔵野3-1-2 TEL:(042)543-1111(大代表) FAX:(042)546-3353
www.jeol.co.jp ISO 9001・ISO 14001 認証取得

JEOLグループは、「理科学・計測機器」「産業機器」「医用機器」の3つの事業ドメインにより事業を行っております。
【理科学・計測機器事業】電子光学機器・分析機器・計測検査機器 【産業機器事業】半導体関連機器・産業機器 【医用機器事業】医用機器

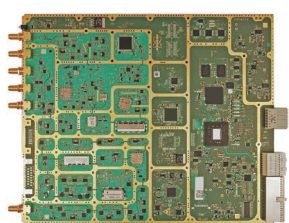
コンパクトモデルで 最高の性能を

AVANCE NEO Nanobay



実績のあるAVANCE NEOの実力と性能を 小型化された新パッケージでお届け

革新的なi-Probeと組み合わせることでAVANCE NEO NanoBayは、毎日のラボ業務にさえも最先端のNMR技術の恩恵をもたらしてくれます。ルーチン分析では、これまで以上に迅速で信頼性の高いチューニングやマッチングにより時間の短縮が実現し、研究用途では、NMRコンソールに組み込まれた精密なネットワークアナライザの機能を活用することで、スピノイズ測定やプローブのオーバーカップリングなどの新しい使い方を模索することができます。



- Onebay 型の AVANCE NEO と同じエレクトロニクスを使った最新鋭の NMR システム。
- 小型化によりスペースに制限があるラボでも容易に設置が可能。
- 送受信がそれぞれ 2 チャンネルの構成で、ルーチンから研究用とまであらゆる溶液の測定に対応。

400、500 MHz AVANCE NEO 用プローブ iProbe iProbe は幅広い核種に対して、フルオートで最大の感度を得ることができる汎用性を持ちます。フルオートで、 $^1\text{H}\{\text{X}\}$ および $\text{X}\{^1\text{H}\}$ の切り替え分析が可能で、また、AVANCE NEO 分光計と組み合わせることで、外付け RF フィルターなしでも最高の性能を発揮できます。



ブルカー・ジャパン株式会社

バイオスピ事業部
info.bb.io.jp@bruker.com
www.bruker.com

本社（横浜営業所）

〒221-0022 神奈川県横浜市神奈川区守屋町3-9
TEL : 045-444-1390

大阪営業所

〒532-0004 大阪府大阪市淀川区西宮原1-8-29 テラサキ第2ビル2F
TEL : 06-6394-8989

固体NMRアクセサリ

LAS

各種プローブ、ローター、サンプリングツール等を取り揃えています。

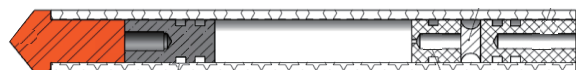
Revolution NMR, LLC

Equipment You Trust
From People You Know

Agilent/VarianおよびCMXプローブに完全互換



Agilent用MASローター
(1.2mm - 9.5mm)



液体サンプル測定用スペーサー



MASモジュール
(自作プローブ用)

ROTOTEC  SPINTEC

Brukerプローブに準拠



Bruker用MASローター
(2.5mm - 7mm)



Oリング付きMASキャップ
(左: Kel-F, 右: Vespel)



キャップリムーバー
(1.3mm - 4mm)

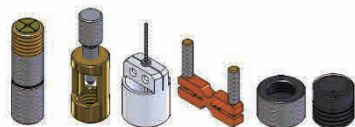
 PHOENIX NMR
Elevating your science

Agilent/Varian T3プローブの正統派後継機



MASコントローラー

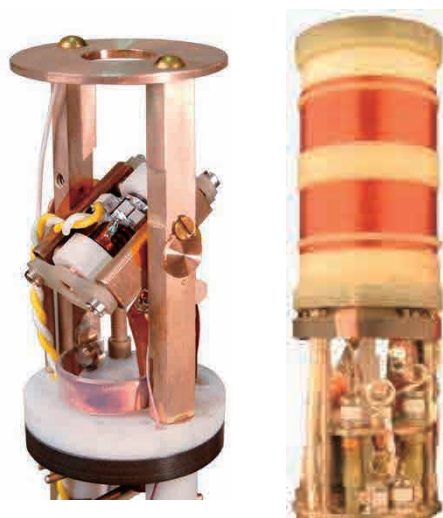
プローブヘッド



FastMASサンプリングツール

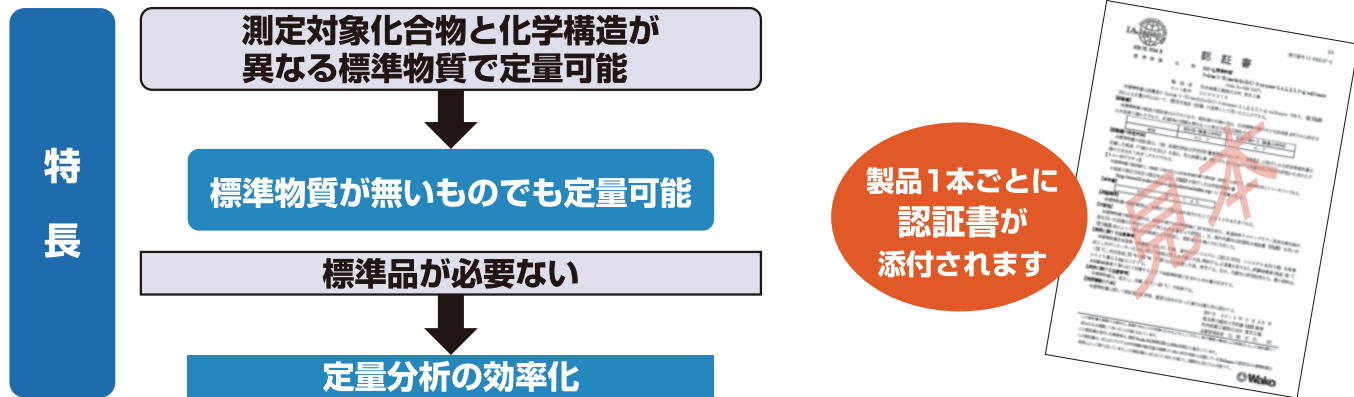
 DOTY
SCIENTIFIC

高温MASプローブ、Diffusionプローブ



定量NMR用 標準物質

NMRによる純度検定は、適切な国家標準品を用いることで国際単位系 (SI) へのトレーサビリティが容易に実現できるため高い信頼性を得ることが出来る分析法です。



(独)産業技術総合研究所 計量標準総合センター(NMIJ)のISO/IEC 17025に基づく純度校正サービスによって純度値が決定されます。

コードNo.	品名	規格	容量
024-17031	1,4-BTMSB- d_4 標準物質	TraceSure®	50mg
020-17033		TraceSure®	50mg×4
048-33271	ジメチルスルホン標準物質	TraceSure®	100mg
044-31671	DSS- d_6 標準物質	TraceSure®	50mg
040-31673		TraceSure®	50mg×4
135-17951	マレイン酸標準物質	TraceSure®	100mg
093-06731	定量NMR用内部標準物質セット (4種) 【セット内容】 ・1,4-BTMSB- d_4 (50mg×1) ・DSS- d_6 (50mg×1) ・ジメチルスルホン (100mg×1) ・マレイン酸 (100mg×1)	定量NMR用	1セット

【標準液】 内標準法及び外標準法として使用することができる標準液です。

コードNo.	品名	規格	容量
041-33641	DSS- d_6 標準液(500mg/L重水)	定量NMR用	1mL×5A
020-19211	1,4-BTMSB- d_4 標準液(500mg/L DMSO- d_6 溶液)	定量NMR用	1mL×5A

【標準品】 標準物質を用いて定量NMR法によって値付けされた標準品です(※含量値には不確かさがついてます)。

コードNo.	品名	規格	容量
207-20411	1,3,5-トリメトキシベンゼン標準品	定量NMR用	500 mg
204-20421	トリフェニルメタン標準品	定量NMR用	500 mg
028-19011	安息香酸標準品	定量NMR用	500 mg
166-27911	フタル酸水素カリウム標準品	定量NMR用	500 mg
046-34171	テレフタル酸ジメチル標準品	定量NMR用	500 mg

ご購入に際し製品情報(適用法規・保管条件など)のご確認は、当社総合カタログおよび検索サイト(siyaku.com)をご参照ください。



文部科学省
先端研究基盤共用促進事業（共用プラットフォーム形成支援プログラム）
NMR共用プラットフォーム ご利用案内

NMR共用プラットフォームでは、参画機関が保有する
NMR装置を産業界・アカデミアに開放しています。

**「最先端利用開発」利用枠
平成31年第1回公募**

公募期間：1月7日(火)～2月8日(金)

NMR技術領域の拡大発展に寄与する利用課題を対象とし、最先端のNMR装置を利用した先端的かつ新規の測定技術の開発や、NMR共用プラットフォーム全体における測定技術等の向上を目指した課題を募集します。

各機関の情報や、応募方法等の詳細は
Webサイトをご覧ください
URL：<http://nmrpf.jp/>

◆ご利用前の相談も随時、承ります。

NMR共用プラットフォーム

検索



各機関では、このほか独自の利用枠を設けております。

“最先端”装置・技術を核として、“開発”と“利用”を橋渡しし、“知”を蓄え“人”を育てます

日本のNMR研究開発の持続的な維持・発展を先導する技術プラットフォームとなることを目指します。
理化学研究所、横浜市立大学、大阪大学、北海道大学の4機関がプラットフォームを構築し、先端的なNMR設備を産官学の皆様に広くご利用いただくことを目的としています。

**NMRのプロフェッショナルが
豊富な経験に基づいて、皆様の研究をサポートいたします。**

◇実施機関紹介（装置一例） この他にも多種多様なNMR装置、NMRプローブを取り揃えております。

理化学研究所

世界最大規模のNMR装置集積台数を誇り、溶液・固体NMRにおけるアクセサリーの充実とNMR立体構造解析パイプラインで多様な試料測定に対応可能。



600MHz溶液NMR
DCH ¹³C高感度測定



900MHz固体NMR
高速MAS



NMR立体構造解析
パイプライン

横浜市立大学

世界最高レベルの共用装置：通常の溶液NMRに加えてLC-NMR、固体NMR、オートサンプラー測定により多くの企業の成果に活用された豊富な実績。



950MHz溶液NMR、
LC-NMR、固体NMR



800MHz溶液NMR
最大480本オートサンプラー



700MHz溶液LC-NMR
最大60本オートサンプラー

大阪大学

950MHz溶液NMRや700MHz固体DNP-NMRなど世界最大級・世界最高性能の装置群で、装置開発から創薬まで幅広くサポート。



700MHzDNP固体NMR
高速MAS



950MHz溶液NMR



400MHz溶液NMR
¹⁹Fスクリーニング

北海道大学

北日本最大のNMR施設として研究・産業分野の幅広いNMR測定のニーズに答えます。



800MHz溶液NMR
ランタニドプローブ



600MHz固体NMR
高速MAS、FG-MAS



装置実習、
教育プログラム

参画機関

- ◎代表機関 国立研究開発法人理化学研究所
- 実施機関 公立大学法人横浜市立大学
国立大学法人大阪大学
国立大学法人北海道大学
- 協力機関 日本電子株式会社、ブルカージャパン株式会社

NMR共用プラットフォームポータルサイト
URL：<http://nmrpf.jp/>

広告掲載一覧

(順不同)

株式会社 シゲミ

大陽日酸 株式会社

日本電子 株式会社

ブルカージャパン 株式会社

株式会社 エルエイシステムズ

富士フイルム和光純薬 株式会社

文部科学省 先端研究基盤共用促進事業
NMR共用プラットフォーム形成支援プログラム

本学会機関誌へのご賛助に対しまして、厚く御礼申し上げます。