

戦略的創造研究推進事業 CREST
研究領域「量子状態の高度な制御に基づく革新的
量子技術基盤の創出」
研究課題「室温超核偏極と量子符号化による超高
感度生体 MRI/NMR」

研究終了報告書

研究期間 2016年 10月～2022年 3月

研究代表者：北川 勝浩
(大阪大学大学院基礎工学研究科
教授)

§ 1 研究実施の概要

(1) 実施概要

光励起によって生成した電子スピンの三重項状態を利用した動的核偏極(トリプレット DNP)によって NMR/MRI の感度を飛躍的に向上させることを目的とし研究を行った。トリプレット DNP によって核スピンの向きを揃える初期化、その初期化された状態を維持するための量子鈍感符号化、観たい量の高感度な検出を行う量子敏感符号化を量子技術の 3 つの柱として研究を行った。

NMR/MRI への応用には、高偏極化させた固体試料を溶解し、溶液状態にして実験を行う必要がある。固体試料の溶解条件を探索し、NMR 応用では酵素反応のリアルタイム測定が可能な実験系を構築した。11.7 テスラにおいて、 ^{13}C スピン信号を 220 倍に増大させることに成功した。MRI 応用では、吉岡グループと北川グループは、マウスに高偏極化試料を注入するシステムを構築し、高速イメージングシーケンスの最適化によってマウスの腹腔における高感度化 MRI 画像の取得に成功した。またガルバノミラーを用いた試料へのレーザー照射位置走査による高偏極化試料の大容量化や安価な高出力光源の開発を行った。

高偏極化した試料の緩和を抑制するために、量子鈍感符号化の研究を行った。溶液中の分子の核スピンの緩和について、これまで剛体球モデルで理論的に計算されていたものを、分子動力学法を用いて溶媒との相互作用をより詳細に取り込んだ高精度な緩和時間計算法を確立した。この手法を用いることで、高価な同位体ラベルを必要とする位置選択的に同位体置換された分子を合成する前に、合成すべき分子をスクリーニングする指針を与えることができる。また高偏極化した試料において、シングレット状態を生成することでスピン格子緩和時間と比較して、長寿命化されていることを実験的に示した。また複数のスピンのエンタングルした量子敏感符号化状態でセンシングを行い、復号化した後にスピン増幅を用いる方法を考案し、これにより、感度をスピン数の 2 乗のオーダーで向上できることを理論的に示した。これによって、これまで致死量ギリギリまで投与しても感度が低くて信号が見えなかった分子の代謝も可視化できるようになると期待される。

In-vitro 超高感度 NMR では、 ^{13}C スピンに同位体置換した分子を用いて 11.7 テスラの熱平衡状態と比較して 220 倍の高感度化を実現した。また高偏極源となるペンタセン分子がドーブ可能な安息香酸と共晶が形成できるサリチル酸等の分子の高偏極化に成功した。この共晶法による新規な試料作製によってトリプレット DNP によって高偏極化が可能な分子種を大幅に増やすことに成功した。シングレット状態の長寿命化実験や共晶実験において、森田グループが位置選択的に同位体置換した分子を用いている。安息香酸を用いた実験ではシクロデキストリンとの分子間相互作用を測定し、量子鈍感符号化した状態がセンシングフェーズにおいては、相互作用に対して敏感な状態であることが分かった。高偏極化したサリチル酸では、人血清アルブミンとの分子間相互作用を化学シフトの変化から読み取れることを示した。

トリプレット DNP において高偏極化可能な分子種を増やすために、ペンタセンより会合しにくく、均一分散が可能な可溶性ペンタセン前駆体を用いた溶解法で試料作製を行った。可溶性ペンタセン前駆体は固化後に加熱することでペンタセンへと変化する。この手法を用いたサンプルでトリプレット DNP 実験を行った結果、0.4T の熱平衡信号に対して 100 倍程度の高偏極化を実現した。また DPSO がペンタセンを取り込める新たなガラス溶媒となりえることを見出した。この新たなホスト分子に Covid-19 の治療薬候補分子を添加して、トリプレット DNP を行った。ガラス化のために液体窒素での冷却を必要としたが、0.4T の熱平衡信号と比較して 440 倍の高感度化に成功した。

(2) 顕著な成果

<優れた基礎研究としての成果>

1.

概要:

これまで固体状態での測定のみであったトリプレット DNP 研究において、NMR/MRI への応用のために、高偏極化後に溶解し、溶液状態での測定が可能な実験系を NMR、MRI それぞれの系で開発した。溶解での信号低下が、ほぼないことを明らかにし、リアルタイム測定への基礎基盤技術を確立した。NMR への応用においては国際学術誌の表紙に選ばれた。

2.

概要:

分子動力学計算および量子化学計算を用いて、核スピンの縦緩和時間及びシングレット状態の緩和時間を計算するプログラムを作成し、それぞれの緩和時間を実験値と同程度のオーダーで予測することに成功した。特に、水素核スピンの緩和に対しては溶媒分子との相互作用の影響が大きいことを明らかにした。本プログラムを用いることで、溶解 DNP の応用に用いる同位体置換分子を作成する前に核スピン緩和時間を予測することが可能になり、分子設計の指針を与えることができる。

3.

概要:

高偏極代謝イメージング応用において、さらに感度を向上させる方法として、複数のスピンのエンタングルした量子敏感符号化状態でセンシングを行い、復号化した後にスピン増幅を用いる方法を考案し、これにより、感度をスピン数の2乗のオーダーで向上できることを示した。これまで致死量ギリギリまで投与しても感度が低くて信号が見えなかった分子の代謝も可視化できるようになり、応用範囲を大きく広げることが期待できる。

<科学技術イノベーションに大きく寄与する成果>

1.

概要:

NMR/MRI への応用には様々なセンサー分子を高偏極化できるようにする必要がある。我々はペンタセンをドーブした安息香酸と、ペンタセンがドーブできないセンサー分子を混合した共晶において、センサー分子の高偏極化に世界で初めて成功した。これは当初計画で予定していなかった成果であり、これによりトリプレット DNP の NMR/MRI への応用可能性を飛躍的に広げる重要な成果である。

2.

概要:

いくつかの入力を教師データとして実際の量子系に入力し出力が望みのものとなるように量子回路をチューニングしながら、その最適な回路パラメーターを発見する「量子回路学習」と呼ばれるアルゴリズムを開発した。これは誤り訂正を用いない NISQ デバイス(ノイズあり中規模量子デバイス)での教師あり機械学習にも応用できるため、論文公開から3年で400件以上引用され、Scopus でトップ 1%論文となっている。公開からすぐさま IBM のチームが超伝導量子ビットで実験した論文は Nature に掲載された。Google の TensorFlow Quantum や Xanadu 社の PennyLane をはじめ、NISQ の標準メソッドとして搭載されており、国際的にも認知されている非常に重要な成果である。この成果に基づいて、2018 年2月に(株)QunaSys を起業した。

3.

概要:

ジフェニルスルホキシド(DPSO)がペンタセンを取り込める新たなガラス溶媒となりえることを見出した。ガラス溶媒は高偏極源となるペンタセン分子だけでなく、均一にセンサー分子を取り込めるため、トリプレット DNP の応用範囲を大幅に広げることが可能となる。この新たなホスト分子に感染症の治療薬分子を添加して、トリプレット DNP を行い、0.4T の熱平衡信号と比較して 440 倍の高感度化に成功した。

<代表的な論文>

1.

概要:

トリプレット DNP は従来の DNP より、低コスト・省スペースで核スピンの高偏極化が実現できる。我々はトリプレット DNP によってセンサー分子を高偏極化し、液体 NMR や MRI の代謝イメージングへ応用することを考えている。トリプレット DNP ではこれまで水に不溶な分子の固体試料のみで実現されていたが、それらの応用を実現するには、トリプレット DNP 後に試料を溶解する必要がある。このための実験装置を開発し、安息香酸の高偏極溶液 NMR 信号の取得に成功した。また、固体状態から液体状態へ溶解しても偏極率が保持されることがわかった。

(Journal of Magnetic Resonance, 309, 106623-1-6, 2019)

2.

概要:

トリプレット DNP によって高偏極化したパラクロロ安息香酸の ^1H スピンにラジオ波を照射し、長寿命化されたシングレット状態ペアを生成した。その分子を内包することができる β -シクロデキストリンとの分子間相互作用を緩和時間の変化から読み取る手法を提案し、実験的に示した。またその長寿命化された状態は分子間相互作用に対して敏感な状態であることを明らかにした。

(Quantum Science and Technology, 5, No. 2, 025004-1-7, 2020)

3.

概要:

トリプレット DNP では、優れた電子スピンの三重項状態特性を持っているペンタセン分子を高偏極源としているが、高偏極化可能なセンサー分子が限られていた。ペンタセンが添加可能な分子と共晶を形成させることで、新たなセンサー分子が高偏極化可能であることを見出した。また ^{13}C スピンを位置選択的に同位体置換したセンサー分子を合成し、 ^{13}C -NMR 信号の取得にも成功した。

(J. Phys. Chem. A, 122, 50, 9670-9675, 2018)

§2 研究実施体制

(1)研究チームの体制について

1 北川グループ

研究代表者:北川 勝浩 (大阪大学基礎工学研究科、教授)

研究項目

・室温超偏極と量子符号化による in vitro NMR と MRI の超高感度化

2 吉岡グループ

主たる共同研究者:吉岡芳親 (大阪大学・大学院生命機能研究科・特任教授(常勤))

・トリプレット DNP を用いた超高感度生体 MRI とその免疫学・生命科学への応用

3 森田グループ

主たる共同研究者: 森田 靖 (愛知工業大学工学部応用化学科 教授)

・位置選択的に同位体で修飾された光励起三重項分子、ホスト分子、センサー分子などの設計と化学合成

・ペンタセンドープ試料の作製法の改良

4 有川グループ

主たる共同研究者: 有川 安信 (大阪大学レーザー科学研究所、講師)

・高出力光源の開発

5 塚本グループ

主たる共同研究者: 塚本 眞幸 (名古屋大学大学院情報学研究科 講師)

・感染症治療薬の分子およびそれらの誘導体の室温超核偏極化のためのペンタセンドープ試料の作製

(2) 国内外の研究者や産業界等との連携によるネットワーク形成の状況について

ペンタセンと同様に電子スピンの三重項状態を利用した核スピンの高偏極化源としてダイヤモンド中の NV 中心が用いられている。我々の開発したトリプレット DNP の高偏極化装置を用いてバルクダイヤモンド中で ^{13}C スピンの高偏極化を行い、偏極移動メカニズムについて研究した。これは CREST 内では京都大学竹内繁樹教授との共同研究であり、またスイス ETH のグループとの国際共同研究である。

国内外の様々な研究者との連携ネットワークを構築し、10 を超える機関で共同研究グループを組織し、文科省 Q-LEAP 量子生命フラッグシッププロジェクトを開始している。このプロジェクトには、NMR 装置メーカー、量子符号化センサー分子の実用化を目指す企業、受託分析会社、製薬企業が参加している。