

PRESS RELEASE (2022/09/21)

新しい核偏極リレー法により「水の高核偏極化」に成功
～薬物スクリーニングや細胞内のタンパク質解析への道～

ポイント

- ① 室温で水を高核偏極化できれば NMR や MRI の検出感度向上につながるが、これまでは困難だった。
- ② ナノサイズの有機結晶から水へ核スピンの偏極を移行する「核偏極リレー」により、室温でも水の NMR 信号*¹ を熱平衡状態と比較して 2 倍以上向上することに成功した。
- ③ 室温で高偏極状態にした水を利用し、その偏極状態を様々な生体分子に移すことは、タンパク質と薬物の相互作用や生きた細胞中でのタンパク質解析を可能にする技術への重要な一歩となる。

概要

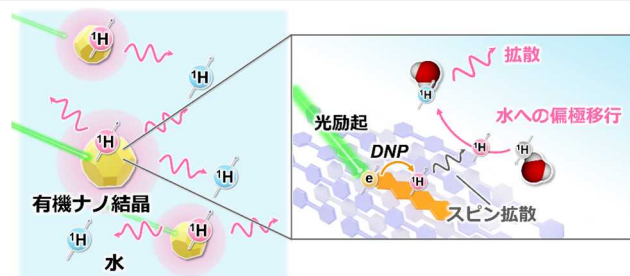
核磁気共鳴分光法 (NMR)*¹ や磁気共鳴イメージング (MRI)*² は、化学や医療など幅広い分野で利用される技術です。それらの技術では物質内の原子が持つ核スピンを利用し、分子に関する情報を観測しています。しかし、観測に利用できる核スピンの数が非常に少ないことから得られる信号も極めて弱いことが課題となっていました。特に MRI では主に体内に多量に存在する水分子の信号を利用していますが、温和な条件下では、そのわずかな核スピン (0.001%程度) しか利用できていません。

今回、九州大学大学院工学研究院の楊井伸浩准教授、君塚信夫教授、同大学大学院工学府の松本尚士大学院生、西村亘生大学院生、理研-JEOL 連携センター及び株式会社 JEOL RESONANCE の西山裕介ユニットリーダー、理化学研究所開拓研究本部及び仁科加速器科学研究センターの上坂友洋主任研究員、立石健一郎研究員の研究グループは、室温で水の NMR 信号強度を向上させる新たな手法を開発しました。

NMR や MRI の検出感度を向上させるには、原子が有する核スピンの向きを揃えた高偏極状態を作り出す必要があります。そのため、これまで電子スピンの偏極を直接水分子の核スピンへ移す戦略がとられてきましたが、極低温 (-150°C以下) での測定や、測定に悪影響を及ぼすラジカル分子を加えることが必要でした。研究グループはナノサイズの有機結晶内で生成した電子スピンを核スピンへ移し、その結晶内で蓄積した核偏極を水分子へ移す「核偏極リレー」によって、初めて室温で水分子を高偏極状態にすることに成功しました。

今回実証された新たな技術は、室温で様々な生体分子に対する連続的な NMR/MRI 感度向上につながり、薬物スクリーニングや細胞内タンパク質構造解析の新しい手法開発として期待されます。

本研究成果は、2022 年 9 月 15 日 (木) に米国化学会の国際学術誌「Journal of the American Chemical Society」にオンライン掲載されました。



(参考図) ナノ結晶から水分子への核偏極リレー。

研究者からひとこと：

結晶を偏極する例は数多くありますが、その偏極を液体に移した例はありませんでした。本当にできるか分からない中で研究を続け、遂に 0 を 1 にすることができました。不可能ではないことが分かったので、今後は更なる感度向上に取り組んでいきます。

【研究の背景と経緯】

物質を構成する原子や分子は核スピと呼ばれる磁石のような性質を持っています。この性質を利用して、磁場中で電磁波を照射することで観測対象にダメージを与えることなく分子に関する情報を得ることができるのが核磁気共鳴 (NMR) や磁気共鳴イメージング (MRI) です。しかし、NMR/MRI で検出できる核スピンの数は、温和な条件下では 10 万個に 1 個 (0.001%) と非常に少ないため、そこから得られる信号が弱いことが課題となっています。

NMR や MRI の検出感度を向上させるには高偏極状態と呼ばれる、核スピンの向きを揃えて検出できる核スピンの数を増やした状態にする必要があります。高偏極状態を作り出すために、電子スピンの偏極を核スピンへと移す動的核偏極 (DNP)^{*3} が注目を集めています。特に生体内に多量に存在する水分子を高偏極状態にできれば、その偏極状態を様々なガンや代謝に関係する生体分子に移すことができるため、盛んに研究が行われています。しかし電子のスピンの偏極を直接水分子に移すには、 -150°C 以下の極低温での測定や、測定に悪影響を及ぼすラジカル分子を加えることが必要となっていました。

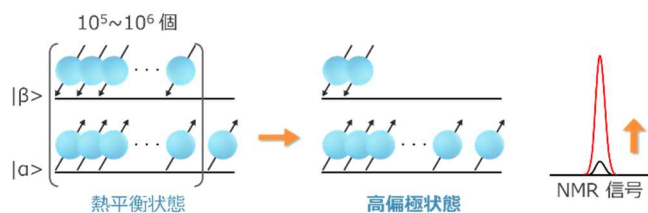


図 1. 核スピンは磁場中で 2 つの状態をとる。通常 (熱平衡状態) はその差は 10 万個に 1 つしかないために検出できる NMR 信号は弱いですが、向きを揃えて核偏極状態を作り出すと検出できる核スピンの増加し、NMR 信号が増強する。

【研究の内容と成果】

研究グループではこれまで光励起三重項の電子スピンを利用した triplet-DNP^{*4} について研究を行っており、電子スピン偏極源を導入することにより、多数の分子が集まって結晶を形成している様々な有機結晶の核偏極を報告してきました。今回この知見を応用し、有機結晶中の核偏極を水分子へ移行する「核偏極リレー」という新たな手法を見出し、水を室温で高核偏極状態にすることに成功しました (参考図)。

結晶中の核偏極を効率的に水に移すために、まず結晶の大きさに着目しました。結晶サイズが小さくなると結晶の単位体積あたりの表面積が大きくなるため、水分子と接触する面積、すなわち核偏極リレーに利用できる面積を増大できると考えました。更にナノサイズの有機結晶を作製することができる再沈殿法を利用し、大きさの異なる有機ナノ結晶を作製して解析することで、結晶サイズと水分子に対する核偏極リレー効率の関係を明らかにしました。

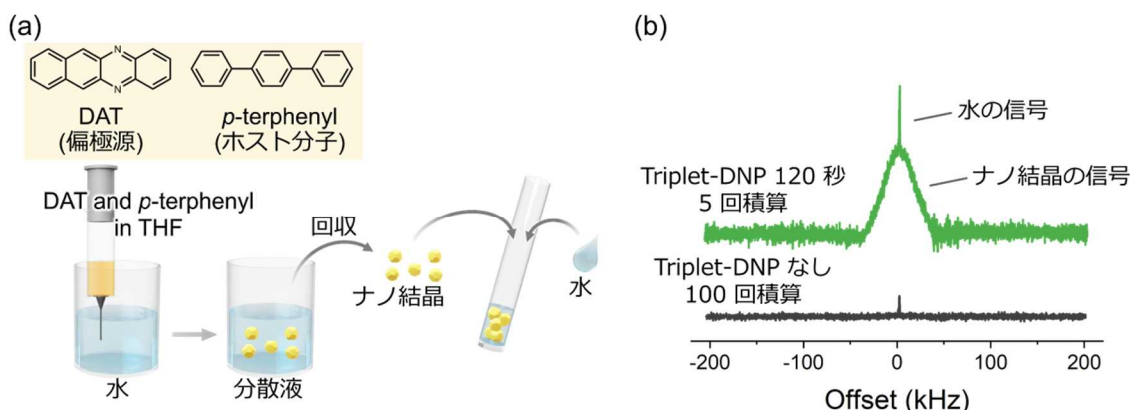


図 2. (a)測定に用いた有機結晶の作製方法 (再沈殿法)。有機溶媒に溶解させた偏極源とホスト分子を水中に注入して結晶分散液を得た後、ナノサイズの有機結晶を回収し、水と混合した。(b) triplet-DNP により三重項電子スピンの偏極をナノ結晶中の核スピンへ移行し、ナノ結晶から水へ核偏極が移ることで、線幅の広いナノ結晶の NMR 信号に加えて、線幅の狭い水の NMR 信号も DNP を行わなかった熱平衡状態と比較して信号強度の増強が観測された。

【今後の展開】

高核偏極状態となった水を連続的に供給できる新しいシステムの開発が期待できます。例えば MRI での応用としては高偏極状態の水を生体に投与して画像の解像度の向上が期待できます。また NMR での応用としては高核偏極状態の水からタンパク質などの生体分子に高核偏極状態が移ることで、タンパク質と薬物の相互作用や細胞中のタンパク質の構造変化をリアルタイムで追跡することが可能になると期待されます。

【用語解説】

*1) 核磁気共鳴分光 (nuclear magnetic resonance : NMR) と NMR 信号

物質を構成する分子は原子が組み合わさってできており、原子は磁石のような核スピンを持つものがあります。核スピンは通常ランダムな配向を取っていますが、磁場中に置かれると二つの向きしか取ることができません。この二つの状態のエネルギーには差があり、そのエネルギー差に対応するラジオ波を照射すると核スピンの状態間を遷移します。核磁気共鳴分光 (NMR) では、このエネルギーの遷移過程を電気信号 (NMR 信号) として捉えています。核スピンの吸収するエネルギーは周りの環境に応じて異なっており、そのエネルギーの違いから分子に関する情報を得ることができます。

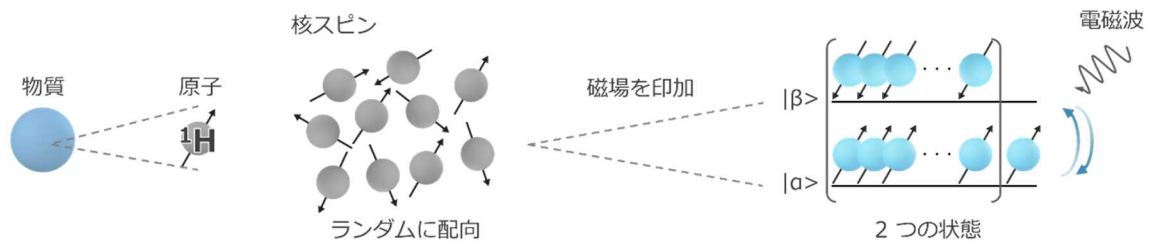


図 3 NMR の原理。磁場中で二つの状態に分裂した核スピンのエネルギー差に相当する電磁波を照射し、その吸収を信号として検出する。

*2) 磁気共鳴イメージング (magnetic resonance imaging : MRI)

ラジオ波を照射して状態が変化した後、核スピンは元の状態 (熱平衡状態) へ戻ります。戻るまでの時間は核スピンの置かれている環境によって異なります。この違いをコントラストとして画像化したものが磁気共鳴イメージング (MRI) です。MRI は人体に負担をかけずに体内の情報を得ることができるため、医療現場などで活躍しています。

*3) 動的核偏極 (dynamic nuclear polarization : DNP)

原子の周りをまわる電子は電子スピンを有しますが、電子スピンは核スピンよりも高い偏極率を持っています。この性質を利用して電子スピンの偏極を核スピンへ移行し、核偏極状態を生成する方法が動的核偏極 (DNP) です。

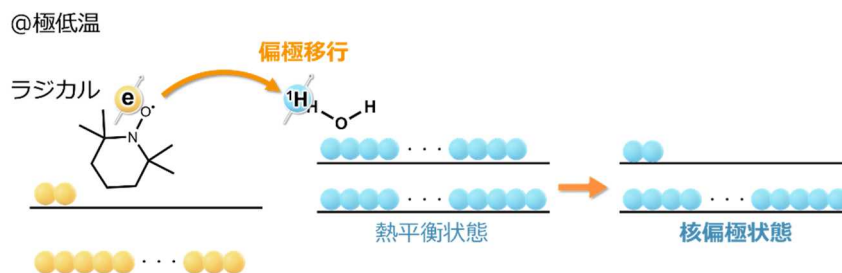


図 4. DNP のメカニズム。電子スピンの偏極を核スピンへ移行し、核偏極状態を作り出すことで NMR 信号を増強する。従来はラジカルを利用した DNP や、極低温での DNP が主流であった。

*4) 光照射により生成する三重項電子スピン偏極を利用した DNP(triplet-DNP)

従来電子スピン偏極源として用いられてきたラジカルはNMR測定に悪影響を及ぼします。そこで、代わりとなる電子スピン偏極源として光を照射したときに生成する三重項状態の電子スピンを利用した DNP (triplet-DNP) が注目を集めています。分子は通常最も安定な基底状態と呼ばれる状態を取っています。分子は光を照射するとエネルギーを吸収して一重項励起状態と呼ばれる状態を取ります。この一重項状態は項間交差と呼ばれる遷移を経て三重項励起状態を生成します。この三重項励起状態は大きく偏極した電子スピンを持っており、この電子スピン偏極を利用した DNP が triplet-DNP です。

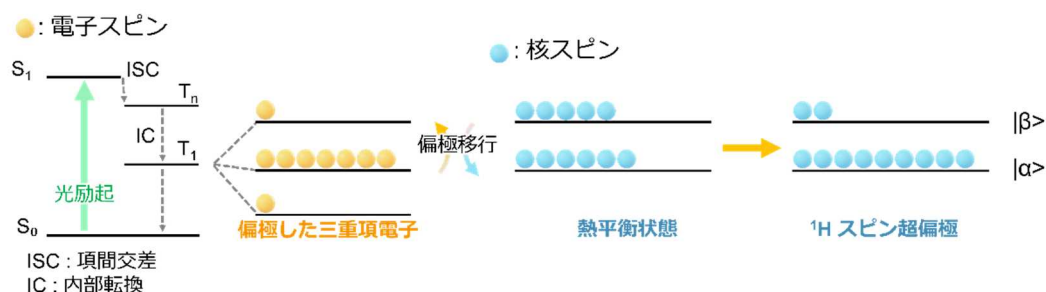


図 5. Triplet-DNP による核偏極のメカニズム。光の照射によって生成した偏極した三重項電子スピンをマイクロ波照射によって核スピンへ移行することで高核偏極状態を生成し、NMR を高感度化する。

【謝辞】

本研究の一部は JST さきがけ 「量子技術を適用した生命科学基盤の創出」 領域(JPMJPR18GB、研究課題名：超核偏極ナノ空間の創出に基づく高感度生体分子観測)、JST 創発的研究支援事業 (JPMJFR201Y、研究課題名：MRI・NMR の未来を担う「トリプレット超核偏極の材料化学」)、日本学術振興会科学研究費 (JP20H02713, JP20K21211, JP20H05676, JP21J13049)、新日本先進医療研究財団、積水化学 自然に学ぶものづくり研究助成プログラム、理研-九大科学技術ハブ共同研究プログラム、理化学研究所独創的研究課題「動的構造生物学」からの支援により行われました。

【論文情報】

掲載誌： Journal of the American Chemical Society

タイトル： Proton Hyperpolarization Relay from Nanocrystals to Liquid Water

ナノ結晶から水へのプロトン偏極リレー

著者名： Naoto Matsumoto, Koki Nishimura, Nobuo Kimizuka, Yusuke Nishiyama, Tenichiro Tateishi, Tomohiro Uesaka, Nobuhiro Yanai

(松本尚士、西村亘生、君塚信夫、西山裕介、立石健一郎、上坂友洋、楊井伸浩)

DOI： 10.1021/jacs.2c07518

【お問合せ先】

<研究に関すること>

九州大学 大学院工学研究院 応用化学部門 准教授 楊井 伸浩（ヤナイ ノブヒロ）

TEL：092-802-2836

Mail：yanai[at]mail.cstm.kyushu-u.ac.jp

<報道に関すること>

九州大学 広報室

TEL：092-802-2130 FAX：092-802-2139

Mail：koho[at]jimukyushu-u.ac.jp

理化学研究所 広報室 報道担当

Mail：ex-press[at]riken.jp

科学技術振興機構 広報課

TEL：03-5214-8404 FAX：03-5214-8432

Mail：jstkoho[at]jst.go.jp

<JST 事業に関すること>

保田 睦子（ヤスダ ムツコ）

科学技術振興機構 戦略研究推進部 ライフイノベーショングループ

TEL：03-3512-3524 FAX：03-3222-2064

Mail：presto[at]jst.go.jp