

NMR ユーザーズミーティング 参加報告

西村 真弓

工学系技術支援室 分析・物質技術系

はじめに

工学研究科ではバリアン社製 NMR 装置を複数台有しており、これは物質の分析や同定を目的とした研究者からのニーズが高い機器である。この装置の保守・メンテナンスを当技術職員が担当していることもあり、NMR を使用した研究活動の講演を聴き NMR スペクトルから得られる情報およびそのデータの取扱いや解析手法についての知識を得ることを目的としてミーティングに参加した。その内容について報告する。

1. 開催詳細について

平成 22 年 10 月 13 日に千里ライフサイエンスセンター(大阪府豊中市新千里東町 1 丁目 4-2)においてアジレント・テクノロジーグループ バリアン・テクノロジーズ・ジャパン・リミテッド主催のもとに開催された。プログラムは以下 1)~9)の通りである。

1) Agilent/Varian代表の挨拶

バリアン・テクノロジーズ・ジャパン・リミテッド 日本支社長 岩瀬 壽

アジレント・テクノロジー株式会社取締役ライフサイエンス・化学分析本部長 合田 豊治

2) 拡散測定プログラムの新しい機能について

科学機器本部 串田 克彦

3) オートメーションスイート

科学機器本部 栗田 順一

4) 営業からのご案内

科学機器本部 営業部

5) 測ってみましょう！固体多核NMR

科学機器本部 芦田 淳

6) 測ってみましょう！生体多核MRS

科学機器本部 栗林 秀人

7) 特別講演 製剤研究における固体NMRの利用：結晶多形、溶媒和物、塩形成の判定と定量 塩野義製薬株式会社 創薬探索研究所 製剤物性グループ 菊池 純子 先生

8) 特別講演 合成高分子の溶液NMRスペクトルの多変量解析：

徳島大学 ソシオテクノサイエンス研究部 右手 浩一 先生

9) 特別講演 MRI：生体計測から分子シメージングまで

滋賀医科大学 MR医学総合研究センター 犬伏 俊郎 先生

2. 内容概略

1) Agilent/Varian代表のご挨拶

バリアン社が2010年11月1日付でアジレント・テクノロジー株式会社に統合されることとなった。

2) 拡散測定プログラムの新しい機能について

分子の拡散を測定するDOSY測定の紹介であった。測定エラーを減少させるためのNUG補正

(空間不均一性補正)の有効性を示し、一成分解析に対して多成分指数関数解析におけるシグナル分離の良好性を示す。このプログラムは比較的新しいソフトウェアVnmrJ3.0の400MRにのみ導入されている。

3) オートメーションスイート

高速かつ安定したオート測定が可能な製品群を総称してオートメーションスイートと呼んでおり、ソフトウェアのVnmrJ3.0、装置本体マグネットの 400-MR System、オートサンプラー 7510/7600-AS 型、オートチューンプローブであるoneNMR Probe などについて紹介した。

4) 営業からのご案内

統合に伴い、本社所在地/電話番号/FAX番号の連絡および各個人のメールアドレスが @varianinc.comから @agilent.comになるなど、変更点を紹介した。

5) 測ってみましょう！固体多核NMR

NMRの優れた特徴の一つとして合成高分子、生体高分子、ガラス、触媒、エネルギー材料など多彩な試料に含まれる様々な核種を測定対象とすることがあげられ、多角的な解析が可能である。参考までに、過去1年間の依頼測定の対象核種は、 ^{13}C , ^1H , ^{19}F で7割程度を占めていた。これらの測定の際には、測定核種に最適化されたパルス幅等のパラメータが必要となるので、固体NMRとして扱われることの多い、あるいは今後測定の機会の増える多核種(^1H , ^{13}C 以外)について解説した。

6) 測ってみましょう！生体多核MRS

NMRスペクトル法のことを医学の分野ではMRスペクトロスコピー(MRS)と呼ぶ。 ^1H MRSが最も広く応用されているが、 ^1H 以外の生体多核MRSも幅広く応用されており、本講演ではその紹介と実際に動物の測定を行う為の手順の説明、および測定に欠かすことのできないサーフェスコイルの使用法を紹介した。サーフェスコイルは直下の深さがほぼコイル半径に等しい体積のNMR信号を得ることができるため、正確な位置決定のためにあらかじめMRIを取得しておく必要があった。

7) 特別講演 製剤研究における固体NMRの利用：結晶多形、溶媒和物、塩形成の判定と定量

製剤研究領域で重要な結晶多形・塩形成検討の分析手段として、粉末X線やラマン、IR、熱分析などが一般的だが、近年固体NMRでも短時間でより精度の良い測定が可能となってきており、結晶形の違いや別の結晶形の混入の判断が困難だった化合物が固体NMRで迅速で正確な判断を行うことができるようになった。添加物が含まれていてもシグナルの確認は容易であり、アモルファスの見極め、微量サンプルの測定でも有利な点が多い。一般的な薬物を例に、製剤研究における固体NMRの基礎的な利用方法と有用性について紹介した。

8) 特別講演 合成高分子の溶液NMRスペクトルの多変量解析：

合成高分子の測定に多変量解析を組み合わせた研究報告としてラマンや示差走査熱量分析、固体NMRなどの先例があるが、筆者は ^1H NMRスペクトルの多変量解析によって日本茶や薬用植物

の品質評価に利用できることを紹介した。例えば2元共重合体の場合、それぞれの単独重合体、混合物、組成・収率が異なる共重合体のサンプルを30種程度NMRで測定したものをヒストグラム化し主成分分析という手法を行って分類されたシグナル情報はモノマー連鎖の不連続性に対応することがわかった。また、上記のデータを検量用データとして部分最小二乗回帰を行うと共重合体の組成と相関があることがわかった。NMRスペクトルに多変量解析を用いる目的は、複雑なシグナルの帰属を行うことなく、モノマー連鎖や立体規則性に関する定量的情報を得ることにあるとし、例をあげて紹介した。

9) 特別講演 MRI：生体計測から分子イメージングまで

画像診断用MRでは人体中の水分子の水素原子核によるMR信号から画像を構築するが、この水分子が病態を鋭敏に反映するとは必ずしもいえず、それらに直接関与する特定の化学物質を検出し、その化学反応動態を追跡する方が効果的と言える。そのための標識剤、造影剤の改良も進んできている。生体MRではブドウ糖を投与されたラットの頭部を観察し、ブドウ糖グルタミン酸へと代謝される様子が画像化され、術中監視用MR装置を用いるとリアルタイムで治療部位のMR画像が撮影され腫瘍への針の進入部位の特定が可能となり、他にも温熱療法中の患部のMR温度画像を得ることができた。

終わりに

当分析室管理のNMR装置では分子の拡散を測定できる環境ではないものの、 ^1H と ^{13}C の双方を感度良く測定できるオートチューンプローブの開発や、オートサンプラー装置が改良されサンプル外れや重複挿入などの問題点が解決できたという技術的な発展は有意義な知見であった。臨床分野において多核測定を有利にするサーフェスコイルの改良やMR画像の活躍、造影剤の開発によって術者にとって診断・術式を行いやすくなったという環境は異分野ということもあり新鮮な知見であった。特に、製剤研究における固体NMRの活躍には興味をひかれ、結晶多形のみならず純度の判別や添加物の影響が小さいことが利用できることを学んだ。比較対象としてラマン分光法や熱分析法が挙げられていたこともあり、今後結晶多形やアモルファス状態を検討する時にはラマン法や熱分析法だけではなく固体NMR法も有効であるということを実際に比較して確かめることについて今後の検討課題の一つとしていきたいと思う。

謝辞

本ミーティングの講義を担当して頂いた先生方ならびに企画・運営して頂いた皆様に心より感謝致します。