

スピン物理の応用

立石 健一郎

理化学研究所

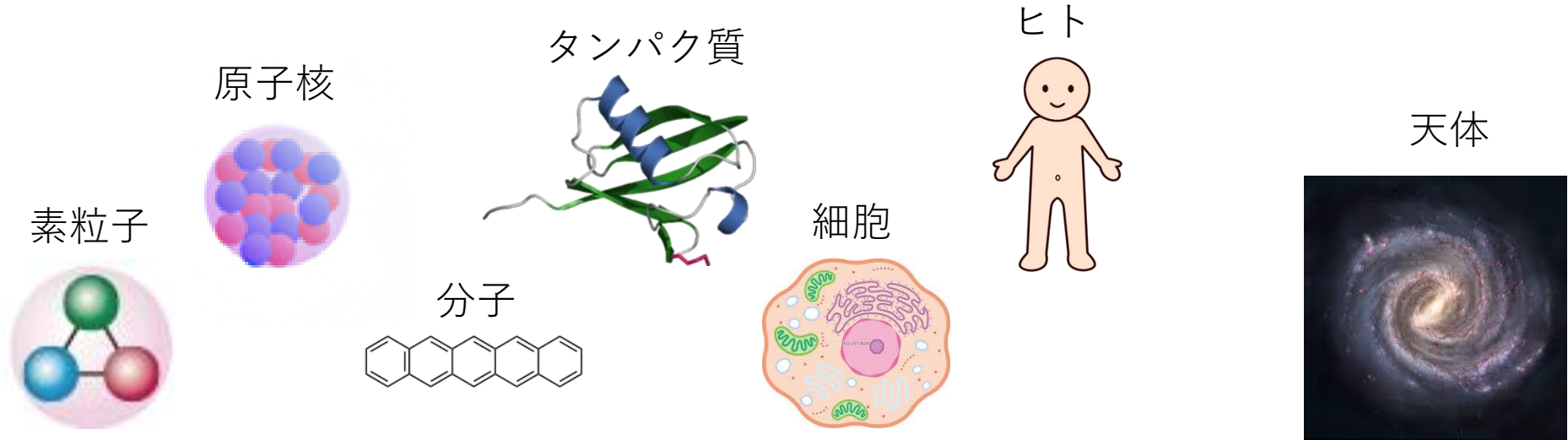
開拓研究本部

(兼) 仁科加速器科学研究センター

日本のスピン物理学の展望@島根

2021年2月23日

核スピンの応用



核磁気共鳴分光法
NMR (Nuclear Magnetic Resonance)

化学：化学分析（物質の同定）
生物：立体構造解析

核磁気共鳴画像法
MRI (Magnetic Resonance Imaging)

医学：画像診断

磁気共鳴に関するノーベル賞

1952年

物理学賞



E. M. Purcell



F. Bloch

「核磁気の精密な測定における新しい方法の開発とそれについての発見」

1991年

化学賞



R. R. Ernst

「高分解能のNMR開発への貢献」

2002年

化学賞



K. Wüthrich

「生体高分子の同定および構造解析のための手法の開発」

2003年

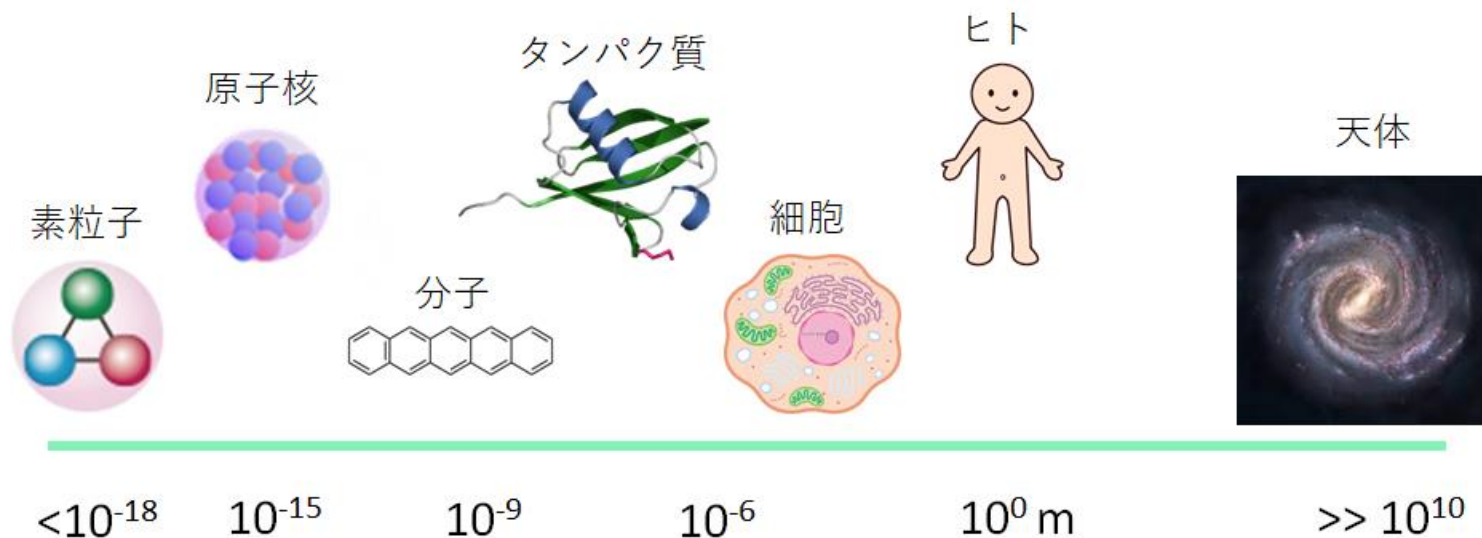
生理学・
医学賞学賞



P. Lauterbur P. Mansfield

「核磁気共鳴画像法に関する発見」

- NMRを用いた**化学**分析
 - 基本原理（化学シフト、Jカップリング）
 - 物質同定、立体構造解析
- MRIを用いた**医療**診断
 - 基本原理と超偏極技術
 - 代謝イメージングを用いた「がん診断」
- 最先端**工学**の粋を集めたNMR装置群
 - 固体NMRシステム
 - 超電導磁石、DNP-MAS、クライオプローブ



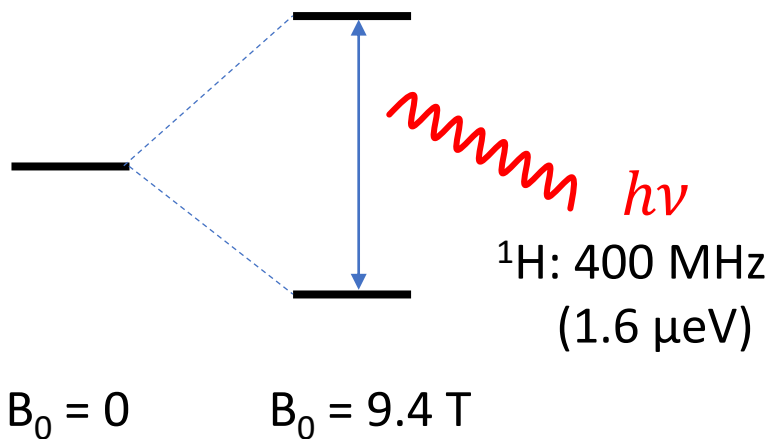
高分解能NMR分光

- 磁場：9.4 ~ 22.3 T（超電導磁石）
- 観測核
スピン1/2: ^1H , ^{13}C , ^{15}N , ^{19}F ...
四極子相互作用がない
天然存在比が大きい ^1H : 99.985%, ^{19}F : 100%
同位体置換 ^{13}C : 1.1% → 98%, ^{15}N : 0.37% → 98%
- 測定試料：溶液（例：砂糖 → 砂糖水）
双極子作用をキャンセルするため



高分解能NMR測定の実験条件

磁場均一度 $< 0.1\% (10^{-3})$



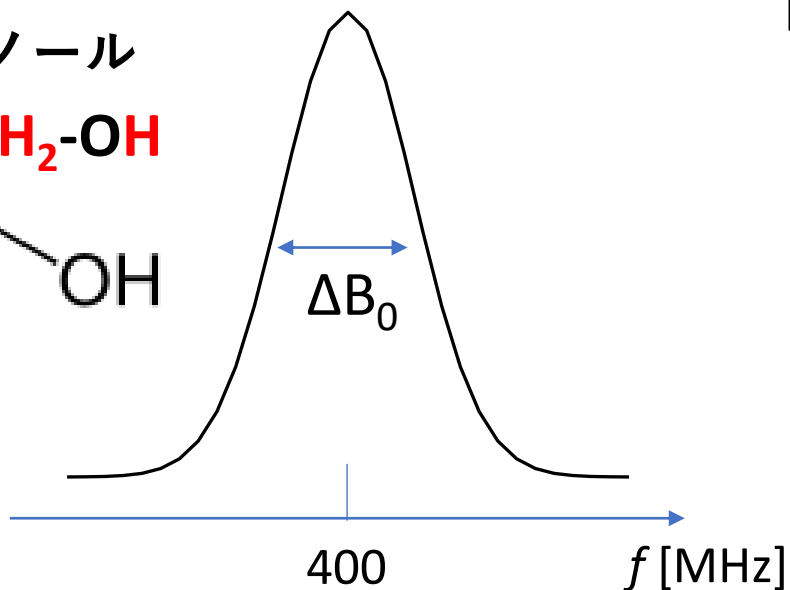
$$\mathcal{H} = \gamma B_0 I_z$$

γ : 磁気回転比 [MHz/T]

B_0 : 外部磁場 [T]

I_z : 角運動量演算子

エタノール
 $\text{CH}_3\text{-CH}_2\text{-OH}$



高分解能NMR測定の実理

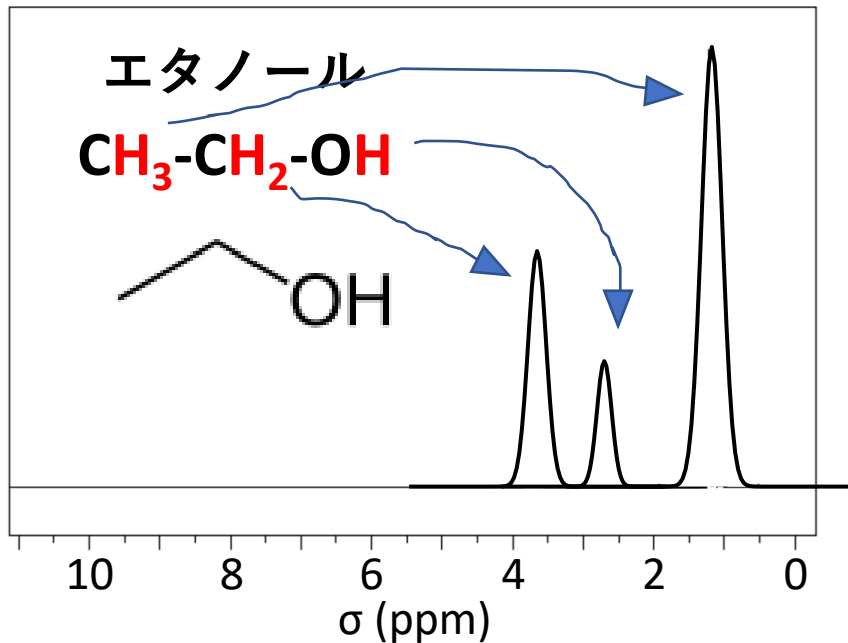
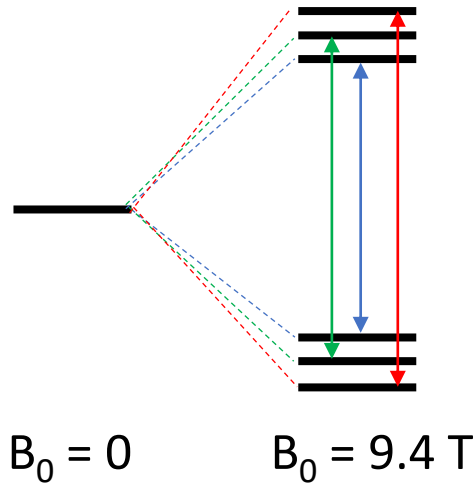
磁場均一度 < ppm (10⁻⁶)

$$\mathcal{H} = \gamma B_0 (1 - \sigma) I_z$$

γ : 磁気回転比 [MHz/T]

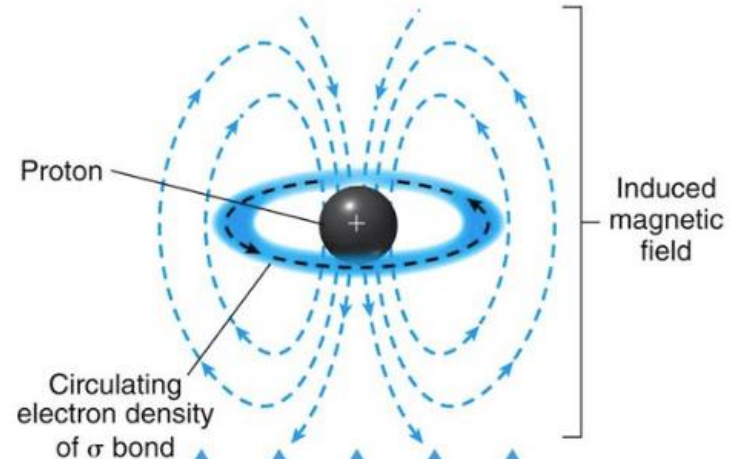
B_0 : 外部磁場 [T]

σ : 化学シフト [ppm]



I_z : 角運動量演算子

化学シフト：電子雲による外部磁場の遮蔽



高分解能NMR測定の実験的課題

磁場均一度 < ppb (10^{-9})

$$\mathcal{H} = \gamma B_0 (1 - \sigma) I_z + J I_z S_z$$

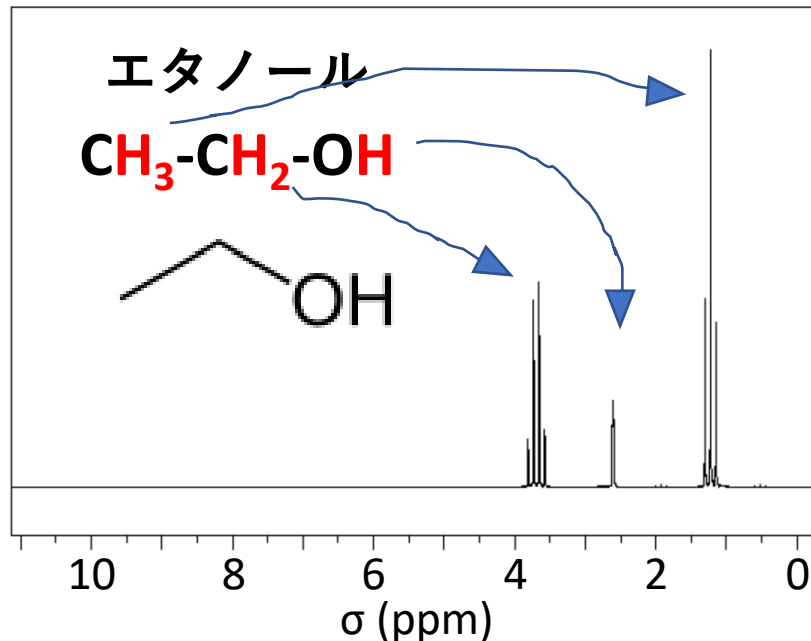
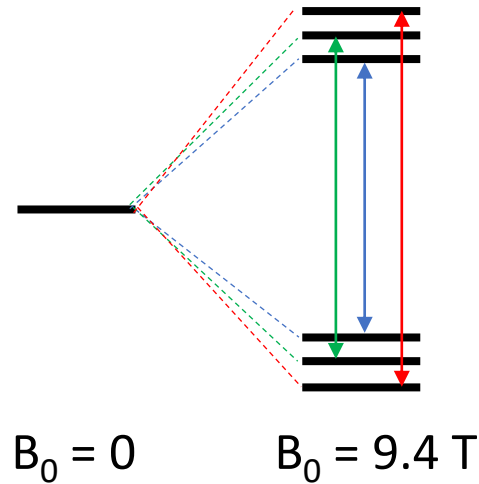
γ : 磁気回転比 [MHz/T]

B_0 : 外部磁場 [T]

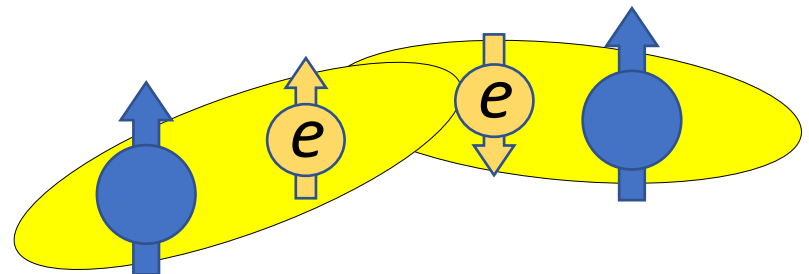
σ : 化学シフト [ppm]

J : スピン間相互作用強度 [Hz]
(Jカップリング)

I_z, S_z : 角運動量演算子



化学シフト：電子雲による外部磁場の遮蔽
Jカップリング：電子雲を介したスピン間
相互作用



化学シフト一覧

^1H NMR化学シフト

カルボン酸 $-\text{COOH}$

フェノール $-\text{OH}$

アルコール $-\text{OH}$

チオール $-\text{SH}$

アミン $-\text{NH}_2$

アルデヒド $-\text{CHO}$

複素芳香環 $=\text{CH}$

芳香環 (ベンゼンなど)

アルケン $=\text{CH}$

$=\text{CH}_2$

アルコール $\text{O}-\text{CH}$

$\text{O}-\text{CH}_2$

$\text{O}-\text{CH}_3$

アルキン $-\text{C}\equiv\text{H}$

$\text{N}-\text{CH}_3$

$\text{S}-\text{CH}_3$

芳香環- CH_3

$-\text{CO}-\text{CH}_2-$

$-\text{CH}_2-$

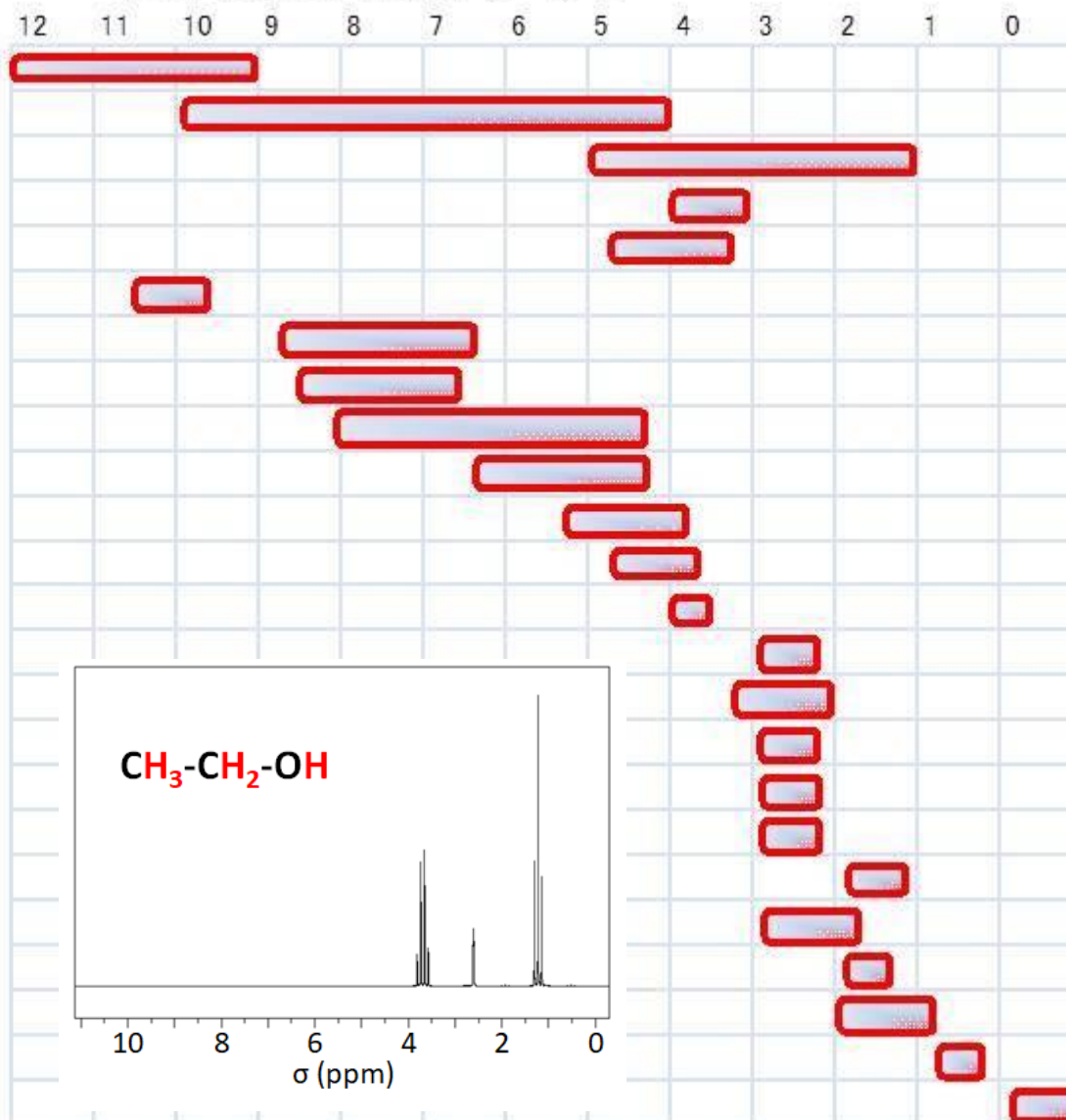
$-\text{CO}-\text{CH}_3$

$=\text{CH}-\text{CH}_3$

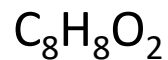
$-\text{CH}_2-\text{CH}_3$

シクロプロピル

$\text{Si, Li, Al, \dots} -\text{CH}_3$



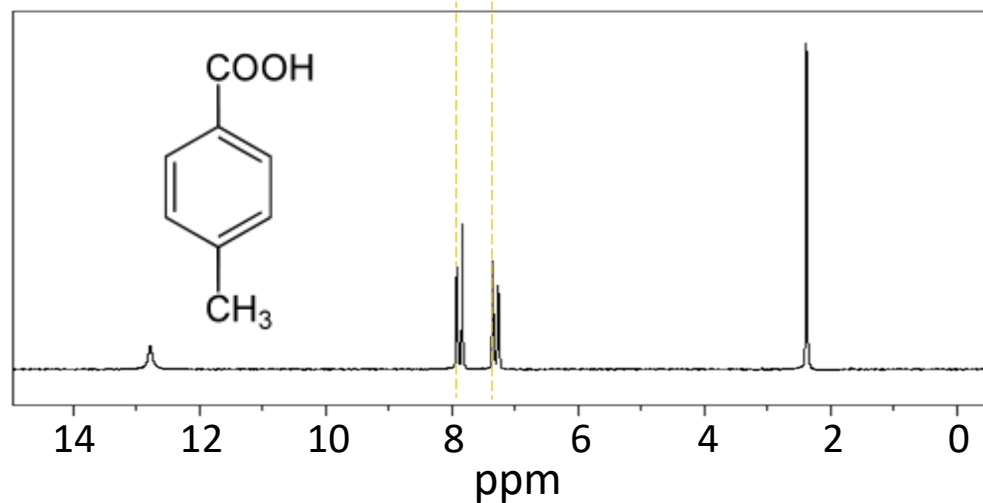
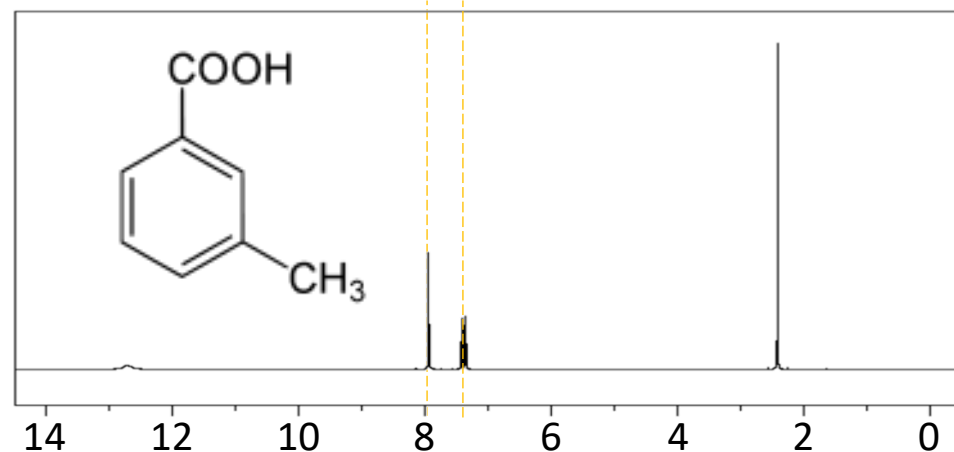
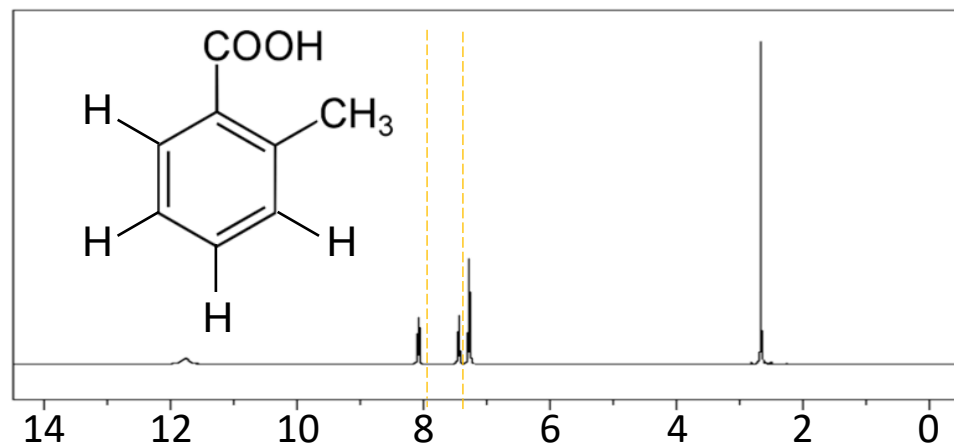
測定例



トルイル酸

^1H NMR測定：

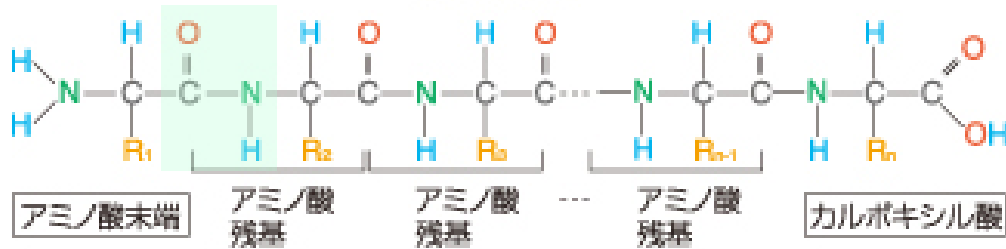
化学シフト・Jカップリングを
精密に計測することによって、
3種類に異性体を識別可能



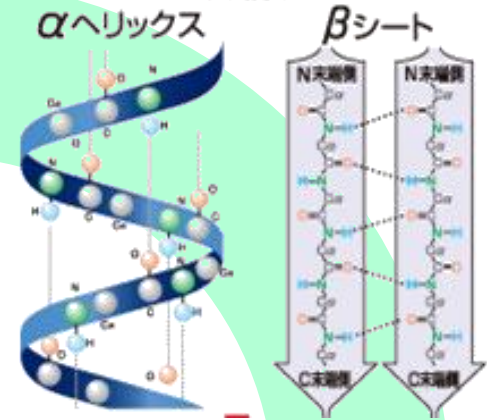
タンパク質の立体構造

「機能」は「構造」に由来する（構造生物学）

一次構造（配列）



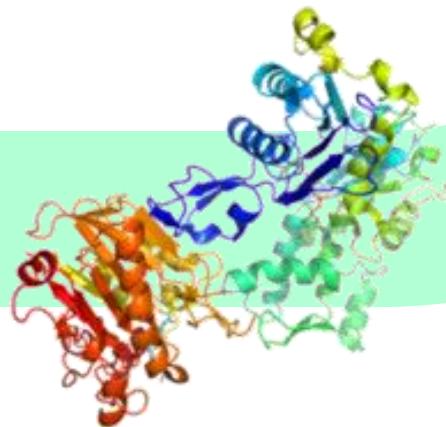
二次構造



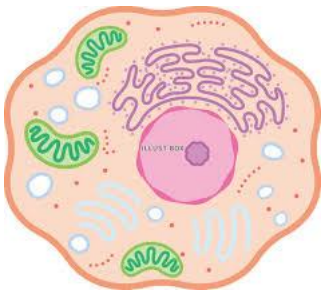
三次構造（立体構造）



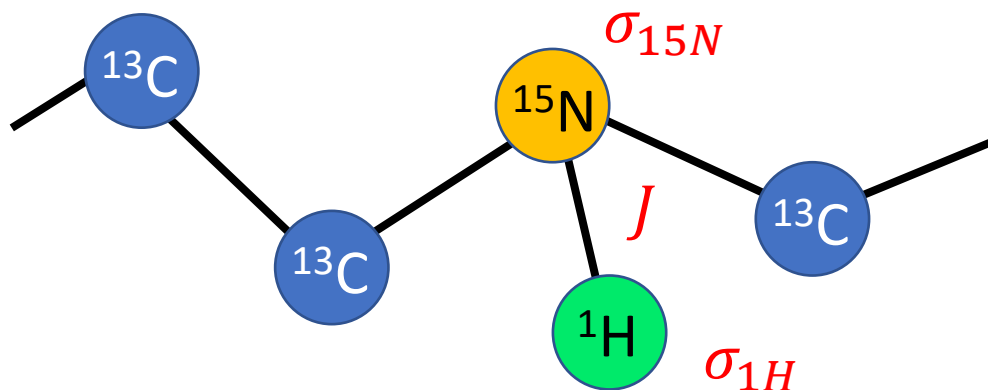
四次構造（タンパク間相互作用）



生命活動

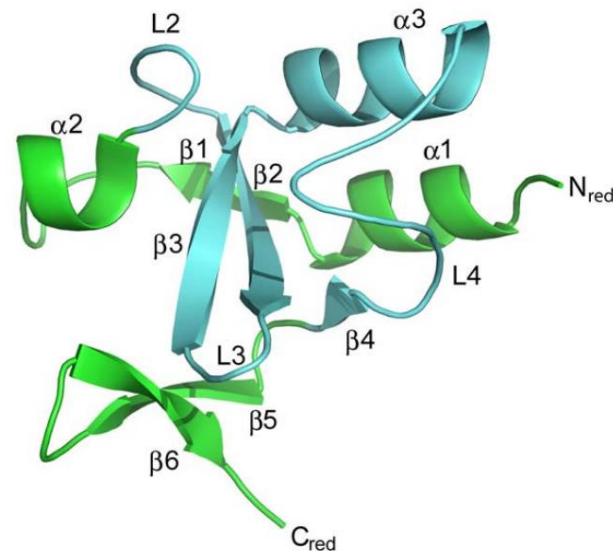
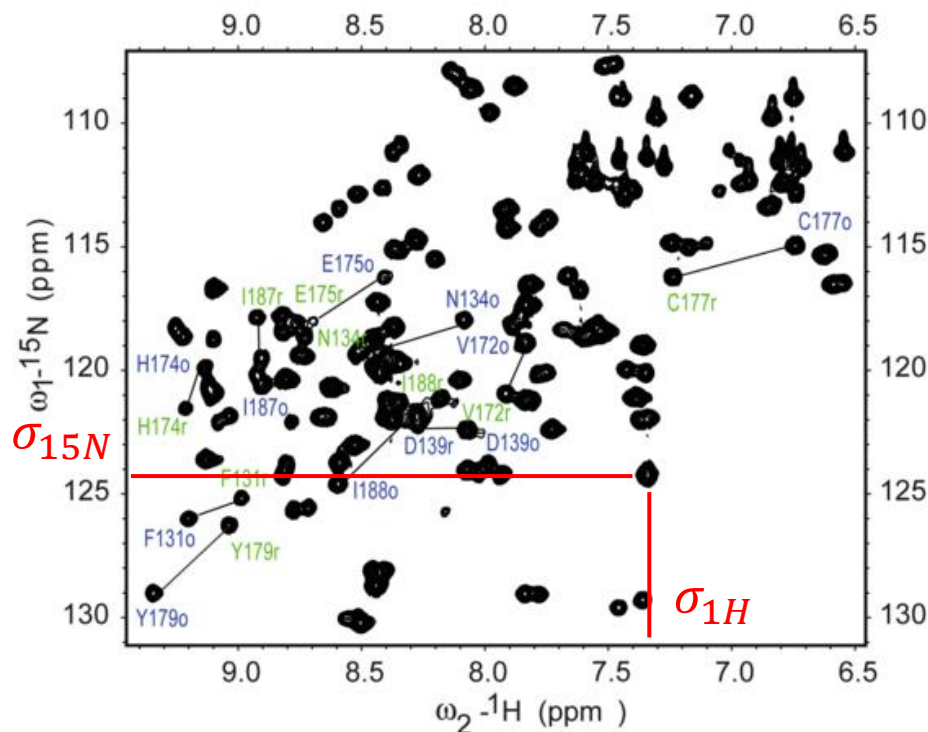


NMRを用いた立体構造解析

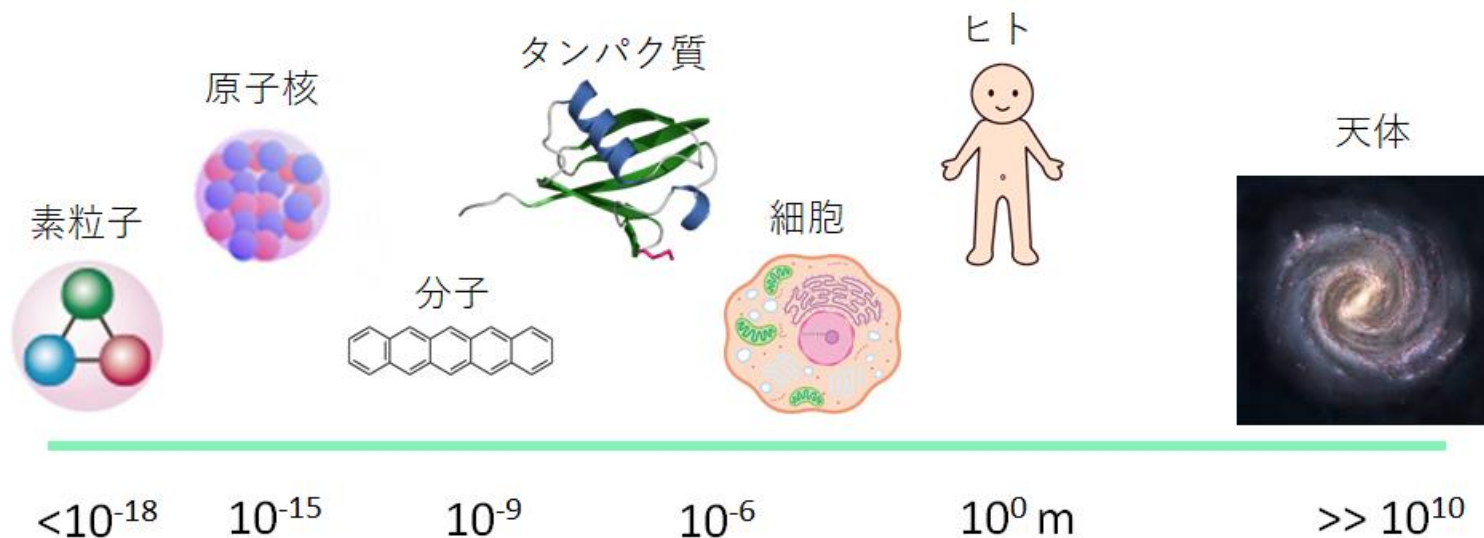


化学シフトやJカップリングを測定し、スピン間の相関を調べることで信号を帰属し、立体構造を決定する

→ 多次元NMR法



- NMRを用いた化学分析
 - 基本原理（化学シフト、Jカップリング）
 - 物質同定、立体構造解析
- MRIを用いた**医療**診断
 - 基本原理と超偏極技術
 - 代謝イメージングを用いた「がん診断」
- 最先端工学の粋を集めたNMR装置群
 - 固体NMRシステム
 - 超電導磁石、DNP-MAS、クライオプローブ

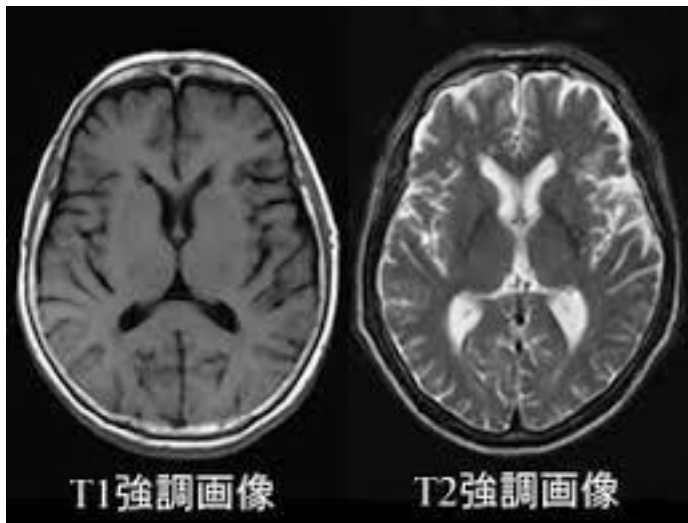
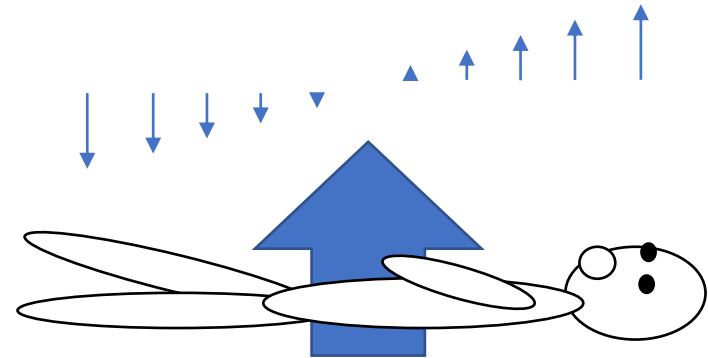


MRI (Magnetic Resonance Imaging)



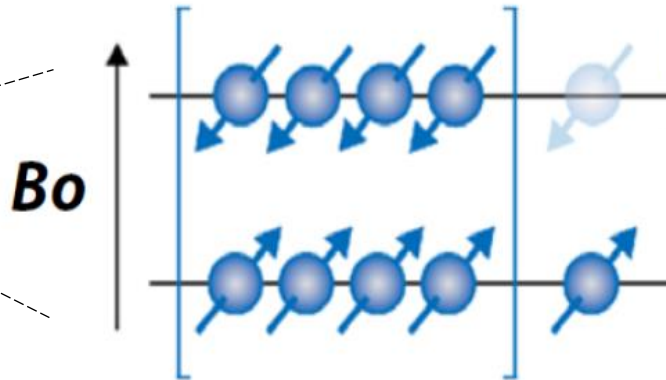
- 磁場：1.5, 3 T
- 生体中の ^1H （基本的には水）を観測
- 共鳴周波数の違い = 位置

$$B_{ext} = B_0 + B_{(x,y,z)}$$



- T_1 強調画像
 - 白：脂肪、黒：水
- T_2 強調画像
 - 白：水、黒：脂肪
- 造影剤（Gdなど、緩和時間を変化させる）を使用することもある

NMR/MRIの感度は非常に悪い



ゼーマンエネルギー

$$E = h\nu = 400 \text{ MHz @ } 9.4 \text{ T} \\ (1.6 \text{ } \mu\text{eV})$$

熱エネルギー

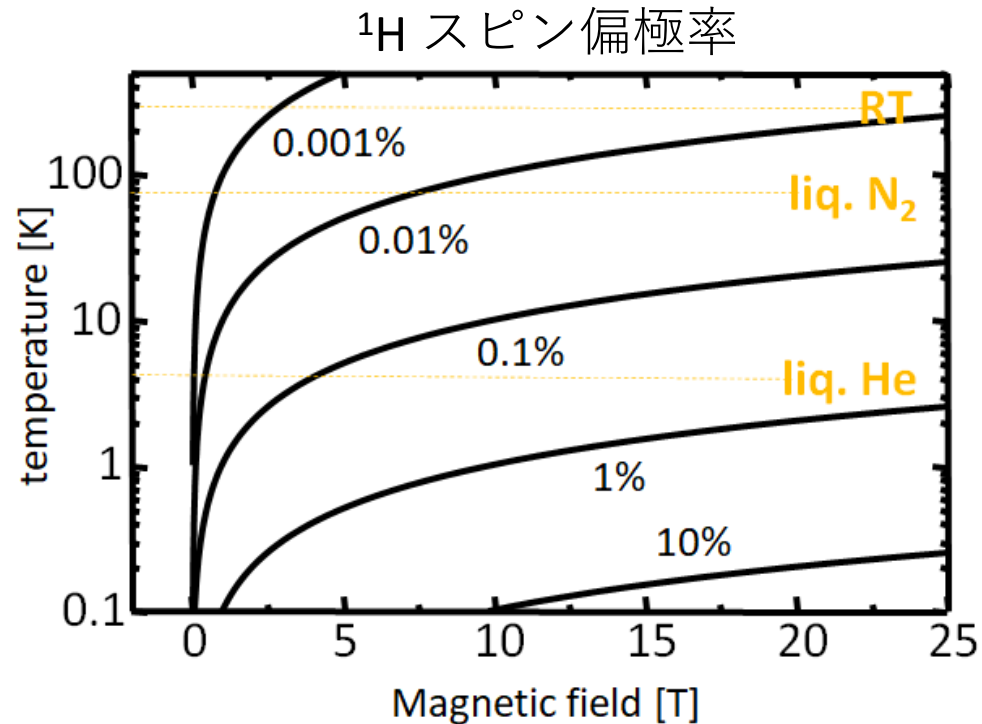
$$E = kT = 300 \text{ K} \\ (39 \text{ meV})$$

偏極率：核スピアンサンブルにおける
上向き/下向きスピンの比率

$$P = \frac{N_{\uparrow} - N_{\downarrow}}{N_{\uparrow} + N_{\downarrow}}$$

熱平衡状態では、（ボルツマン分布）

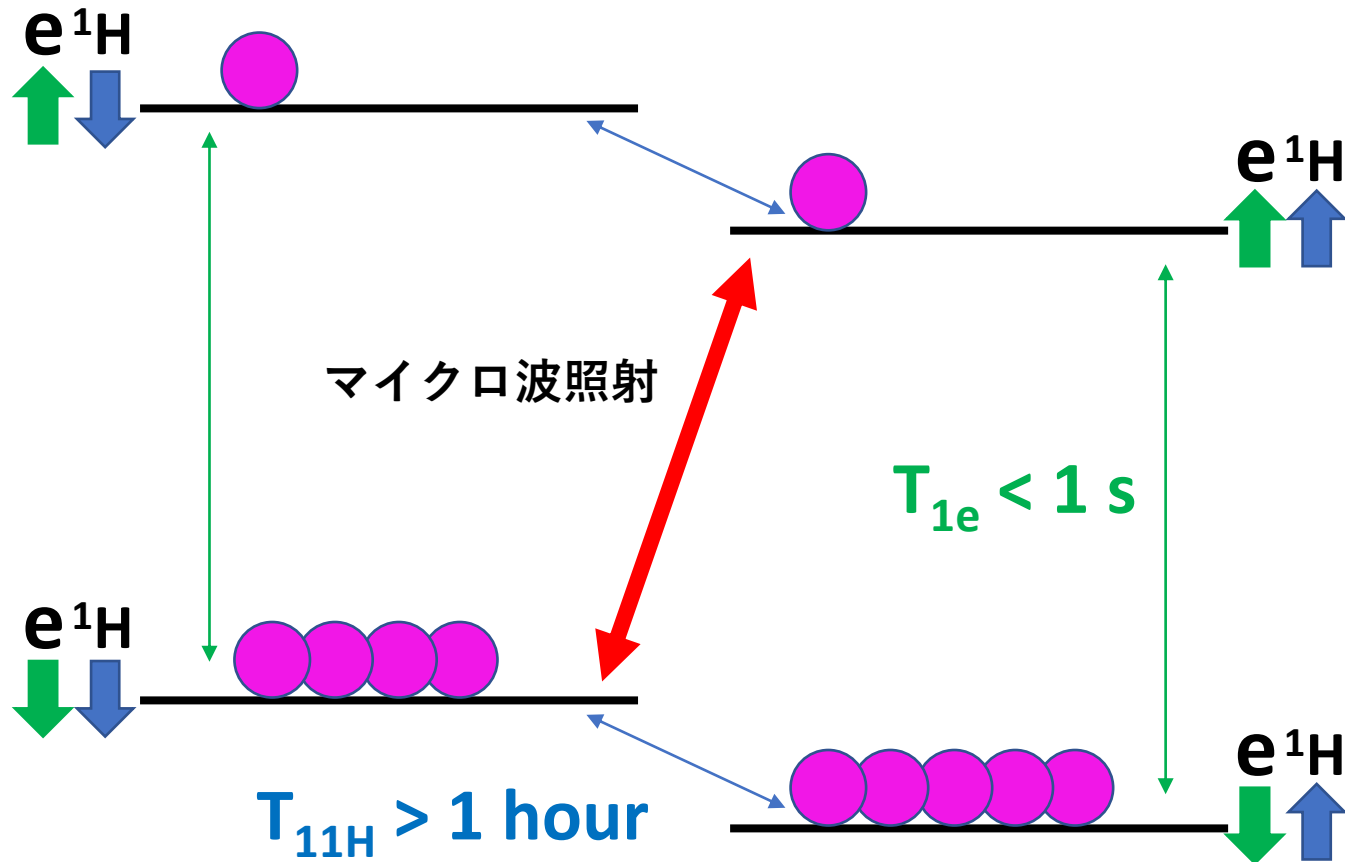
$$P = \tanh \frac{\gamma \hbar B_0}{2kT}$$



核偏極法－動的核偏極(DNP: Dynamic Nuclear Polarization)

- 偏極対象にラジカル（不対電子を持つ分子）を混ぜ込む
- 偏極率(3.35 T, 1.4K)：電子92%, ^1H 0.24%
- マイクロ波照射を用いて、電子の偏極率を核へ移行する

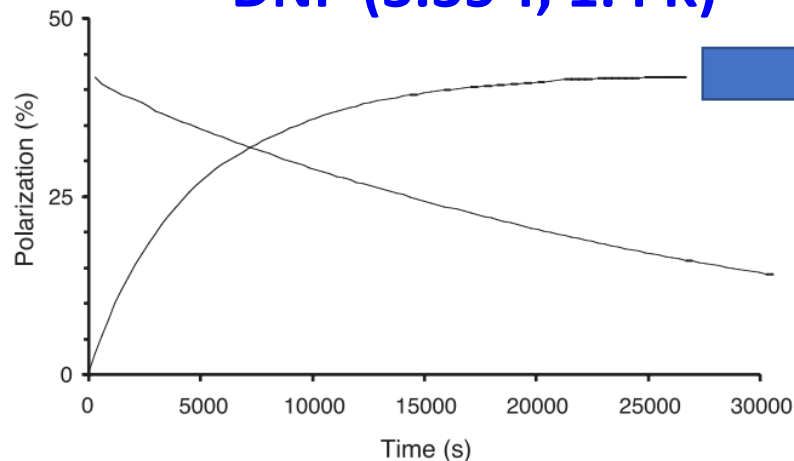
$$P = \tanh \frac{\gamma \hbar B_0}{2kT}$$



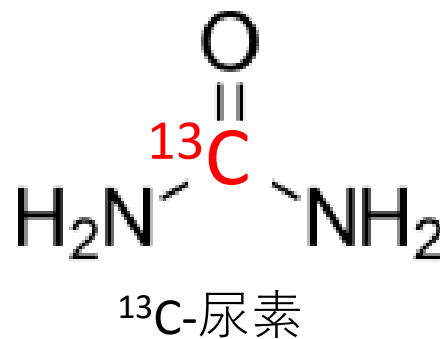
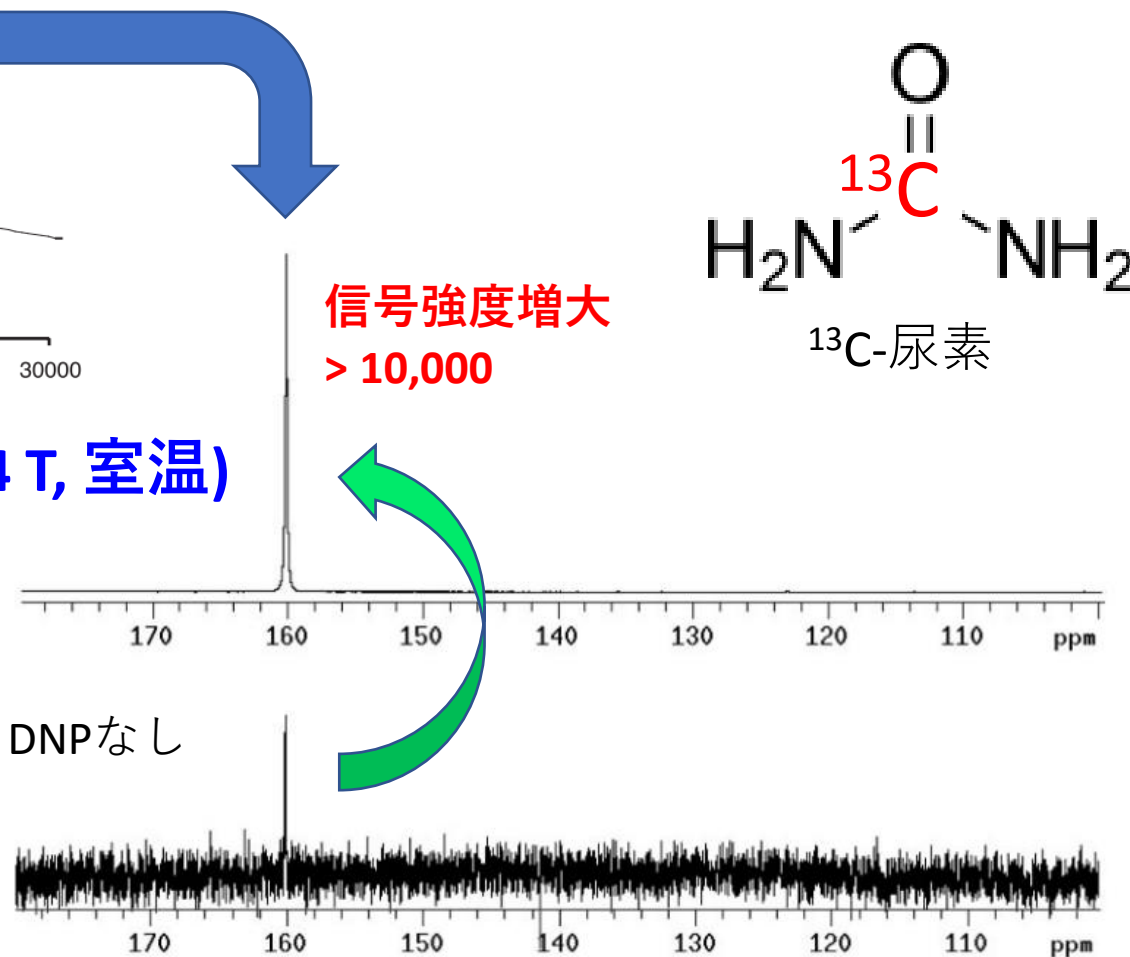
Dissolution-DNP

- DNP装置内の偏極試料を偏極したまま取り出す
- 熱水をDNP装置に注ぎ込み、急速溶解させる

DNP (3.35 T, 1.4 K)

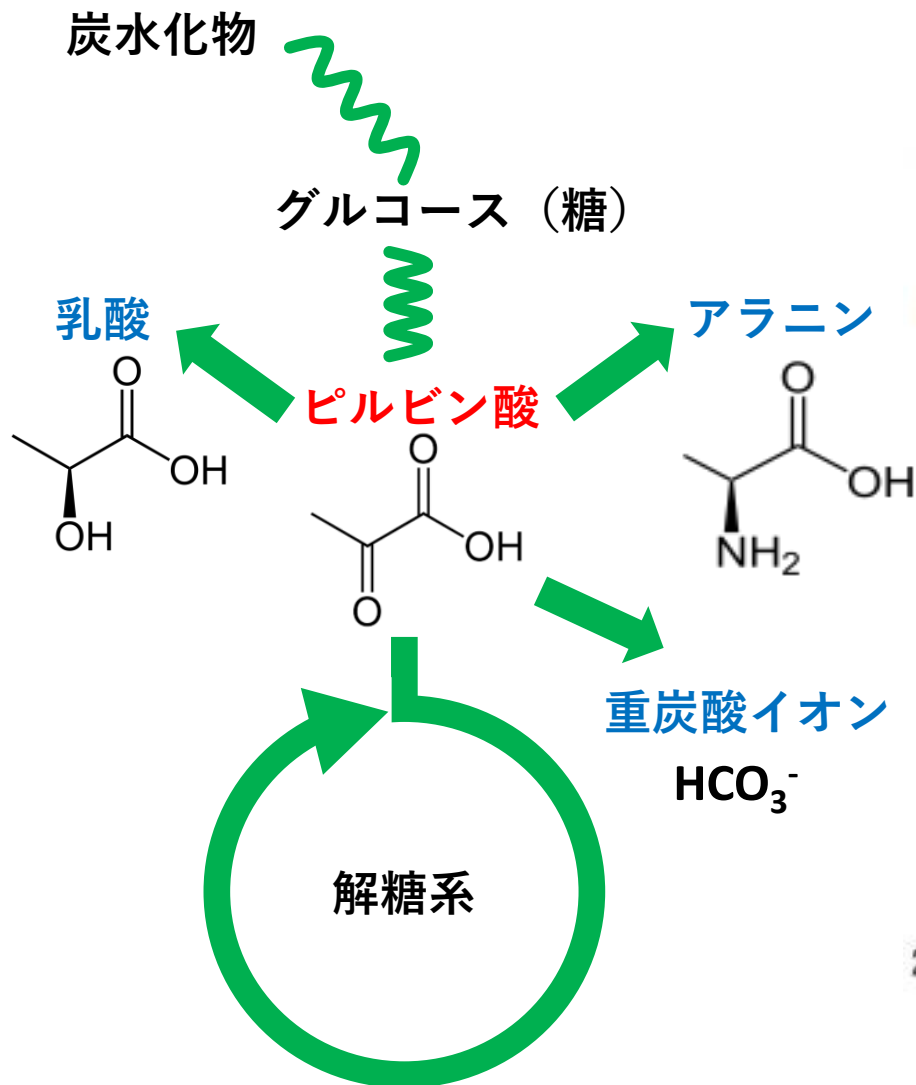


NMR (9.4 T, 室温)

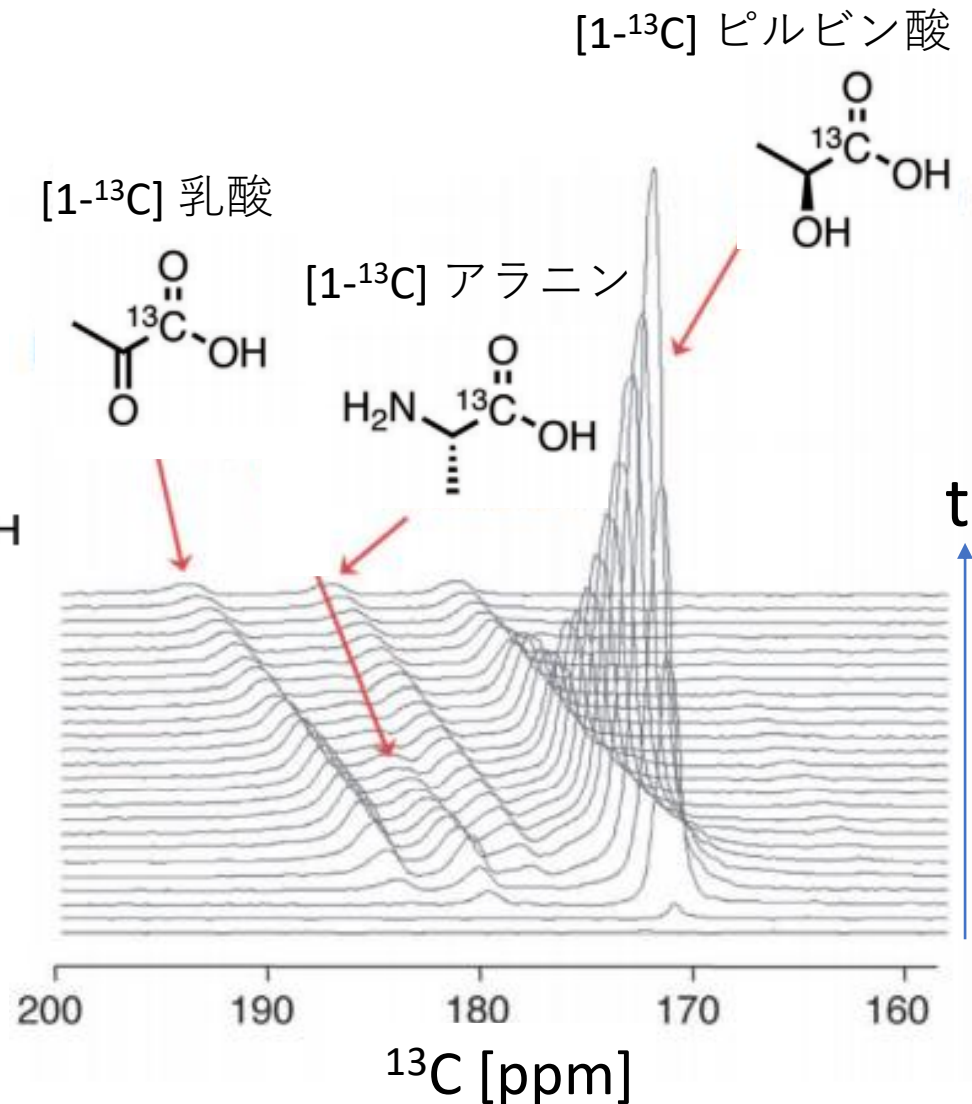


リアルタイム代謝イメージング

生体内でのエネルギー生成回路

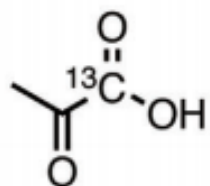


超偏極ピルビン酸の生体投与



がん診断のヒト臨床試験

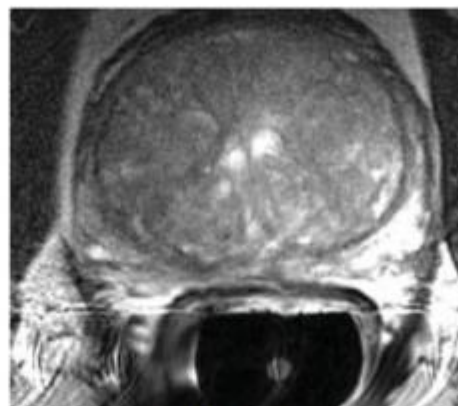
前立腺がん



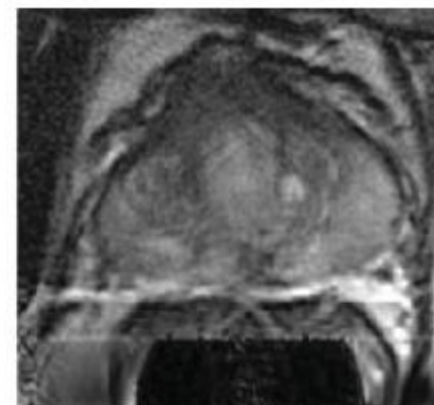
[1-¹³C] 乳酸



Patient B



Patient C



Patient D

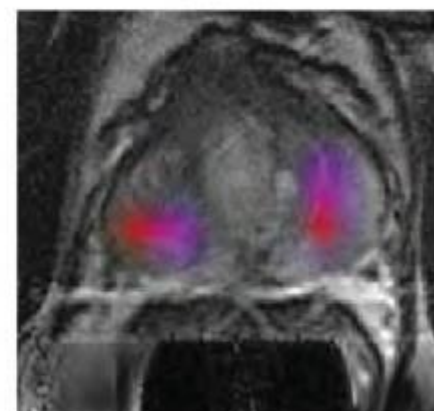
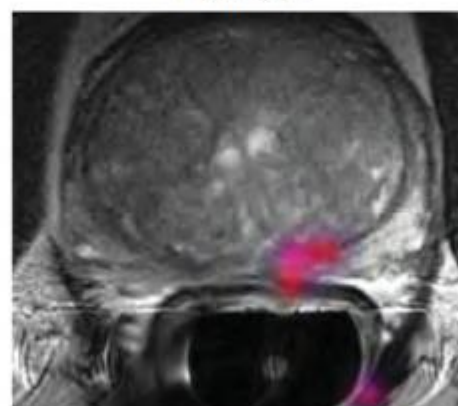
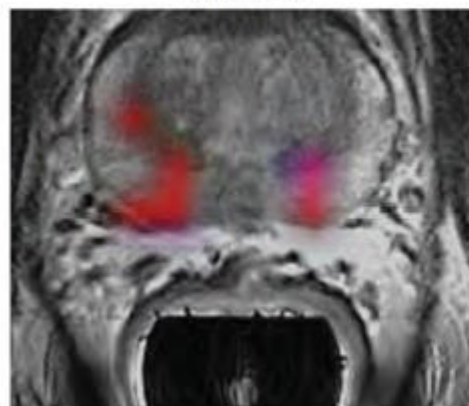
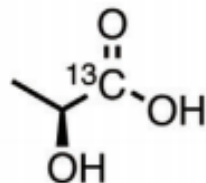
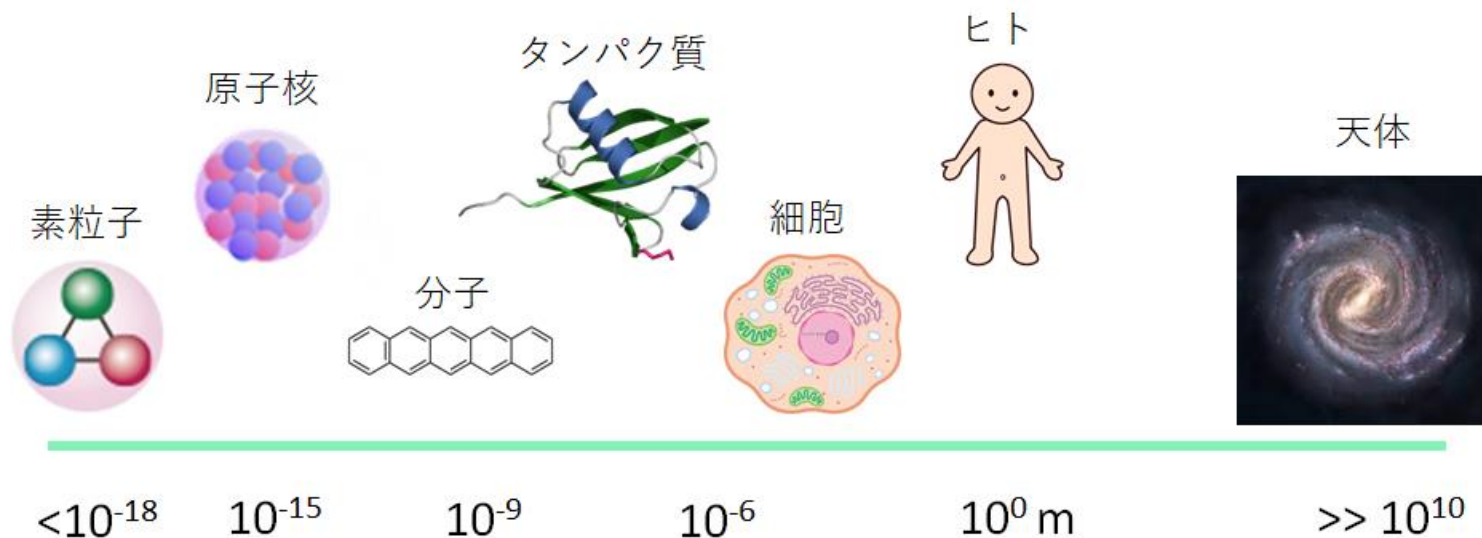


Fig. 6. Further representative examples of 3D single-time point MRSI data. The axial T₂-weighted images and overlays of hyperpolarized [1-¹³C]lactate/[1-¹³C]pyruvate are from the three patients labeled as B to D in Table 2. All three of the patients had biopsy-proven Gleason grade 3 + 3 prostate cancer and received the highest dose of hyperpolarized [1-¹³C]pyruvate (0.43 ml/kg). Patient B had a current PSA of 5.1 ng/ml, patient C had a PSA of 9.8 ng/ml, and patient D had a PSA of 1.9 ng/ml. The SNR and metabolite ratios in the regions highlighted in color on the image overlays are given in Table 2.

[1-¹³C] ピルビン酸



- NMRを用いた化学分析
 - 基本原理（化学シフト、Jカップリング）
 - 物質同定、立体構造解析
- MRIを用いた医療診断
 - 基本原理と超偏極技術
 - 代謝イメージングを用いた「がん診断」
- 最先端**工学**の粋を集めたNMR装置群
 - 固体NMRシステム
 - 超電導磁石、DNP-MAS、クライオプローブ



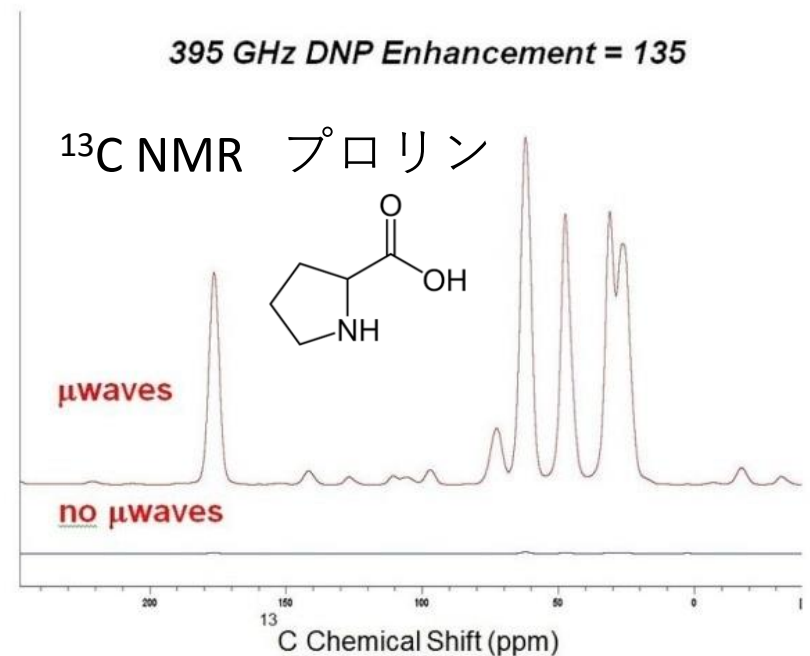
固体NMR + DNP 実験装置

固体NMR

- 磁場：9.4 ~ 22.3 T (超電導磁石)
- 観測核：スピン1/2: ^1H , ^{13}C , ^{15}N , ^{19}F ...
- 測定試料：固体 (例：砂糖 $\rightarrow$ 砂糖水)
双極子作用をキャンセルする必要がある
- Magic Angle Spinning (MAS) $\longrightarrow$ 高分解能測定のための標準装備

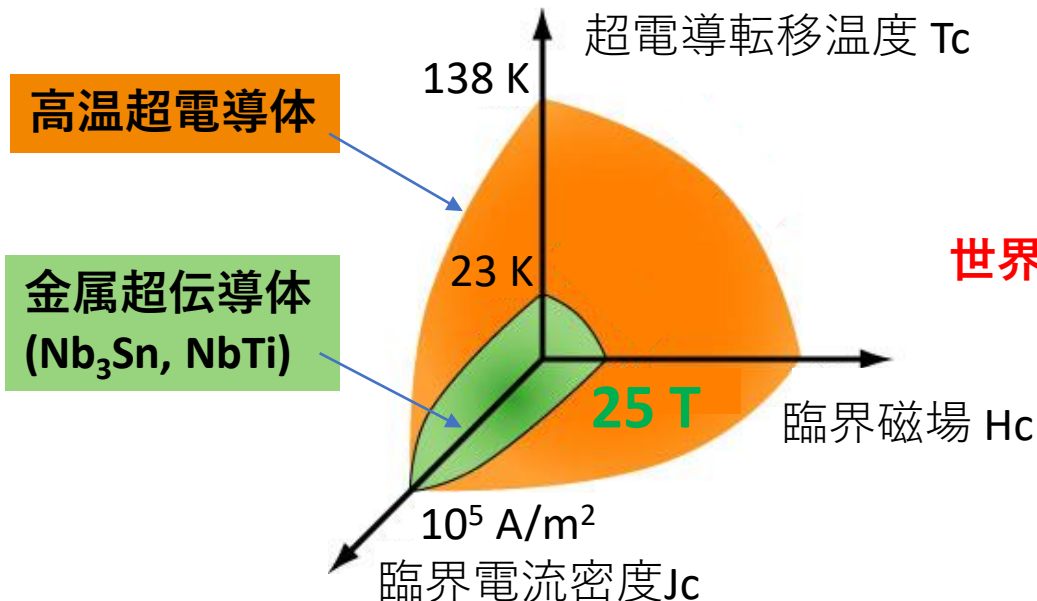
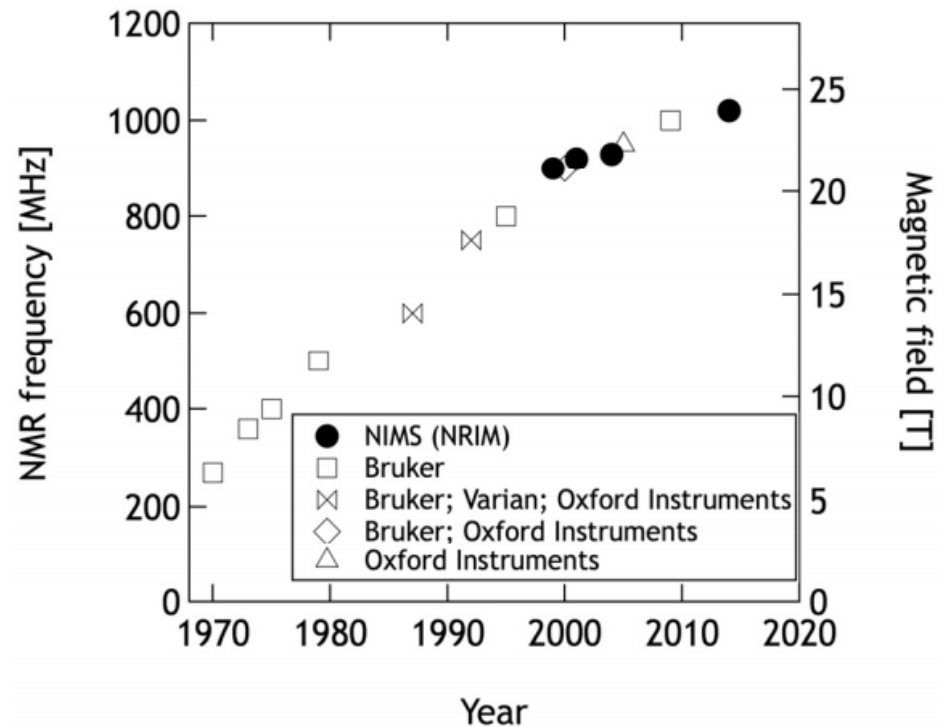
DNP

- THz光源 (263 GHz@ 9.4T, 526 GHz@ 18.8T) $\longrightarrow$ 高感度のために後付けされる



超電導磁石

- 磁場の強さは感度に直結する
NMRの感度 $\propto B^{3/2}$
- 金属超伝導体の限界
臨界磁場と臨界電流密度
- 高温超電導体を部分的に使用した
世界最大のNMR用超電導磁石(24 T)

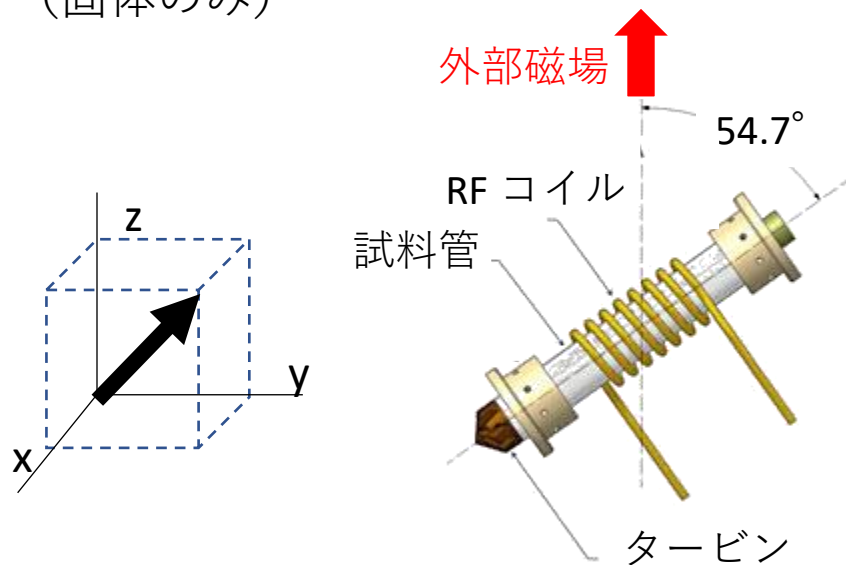


世界最高磁場(24 T)を達成 (NIMS, 2015年)

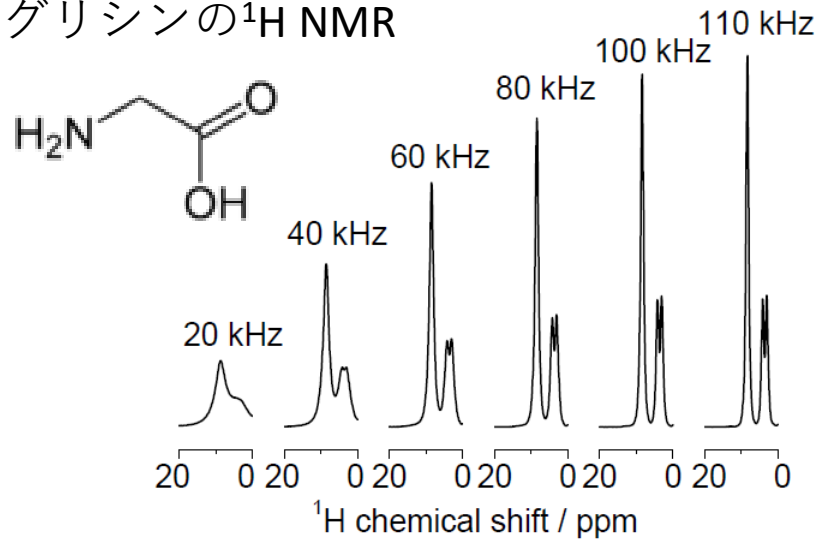


Magic Angle Spinning (MAS), クライオプローブ

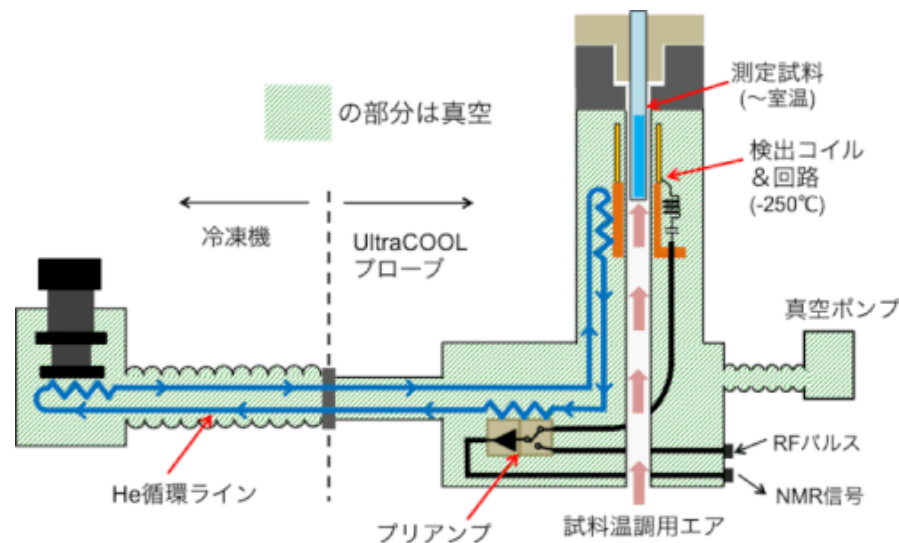
試料管を高速・等方回転させることによって、双極子相互作用を打ち消す
(固体のみ)



グリシンの ^1H NMR

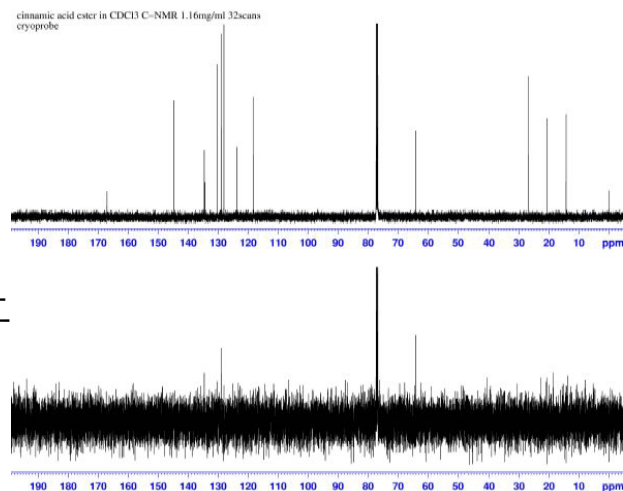


受信系を冷却することによって、
熱雑音を抑える
測定試料は室温、受信コイルは < 20 K



^{13}C NMR

SN 3倍以上



DNP-MAS

THz は最後の電波フロンティア

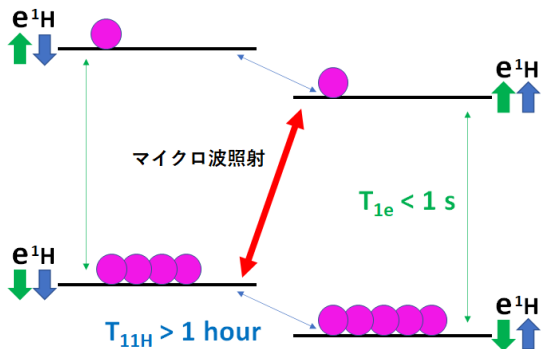
周波数

263 GHz@ 9.4T

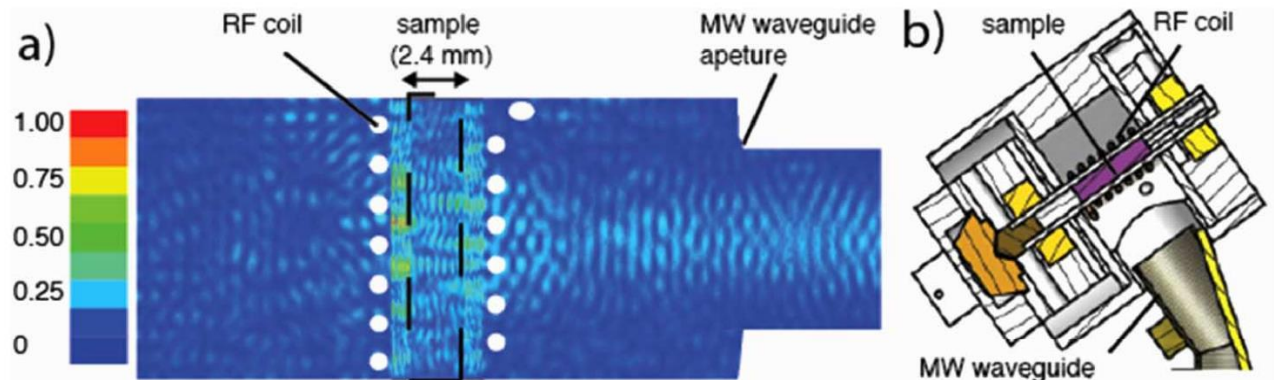
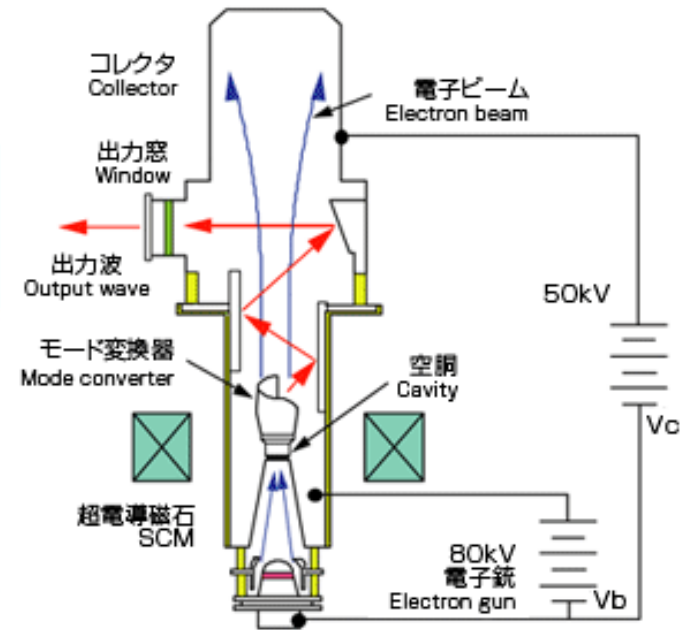
526 GHz@ 18.8T

パワー

> 10 W



ジャイロトロン発振器



↑ THz波

産業化への障壁「死の谷」

世界中にNMR装置は約 **2万台**、MRI装置は約 **3万台**

- ユーザビリティの向上

 - 全自動実験

 - オートチューニング

 - 実験 → データ解析

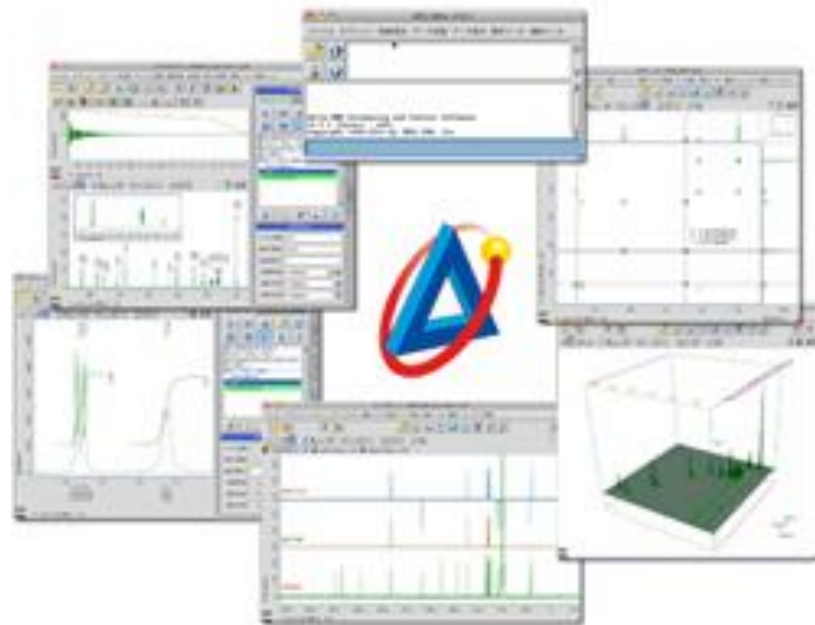
 - カスタマーサポートの充実

- 保守管理体制

 - 寒剤供給

 - 液体窒素 毎週

 - 液体ヘリウム 年2~3回



まとめ

- NMRを用いた**化学**分析
 - 基本原理（化学シフト、Jカップリング）
 - 物質同定、立体構造解析
- MRIを用いた**医療**診断
 - 基本原理と超偏極技術
 - 代謝イメージングを用いた「がん診断」
- 最先端**工学**の粋を集めたNMR装置群
 - 固体NMRシステム
 - 超電導磁石、DNP-MAS、クライオプローブ

