

PRESS RELEASE (2021/12/24)

硬くて柔らかいナノ多孔性材料が実現する室温核偏極  
～医療で用いられるMRIの高感度化を目指した技術を開発～

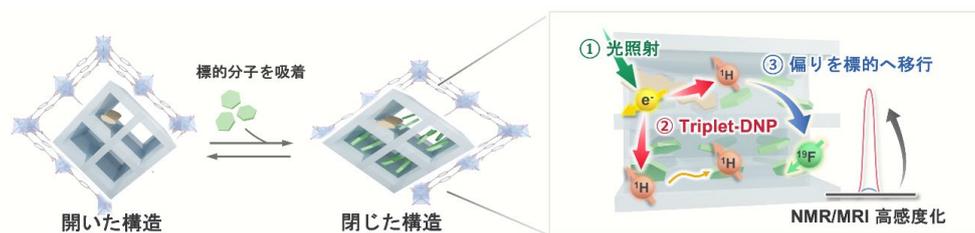
化学分野や医療現場で活躍している核磁気共鳴 (NMR) 分光法<sup>\*1</sup> や磁気共鳴画像法 (MRI) <sup>\*2</sup> は、物質が持つ原子の微小な磁石の性質 (核スピン) を利用し、そこから放出・吸収される電磁波を観測することで、私達の体を画像化したり生体分子の構造を調べたりしています。しかし、これらの方法は感度が非常に低く、MRI では人体に膨大に存在する水分子の検出に限られていることもあり、がんや代謝に関わるさまざまな分子を画像化することはこれまで困難でした。

今回、九州大学大学院工学研究院 (楊井伸浩教授、君塚信夫教授)、同大学大学院工学府博士課程の藤原才也大学院生と理化学研究所開拓研究本部・仁科加速器科学研究センター (立石健一郎研究員、上坂友洋主任研究員・室長) の研究グループは、硬さ (結晶性) と柔らかさ (構造変化) を併せ持つユニークなナノ多孔性材料に着目し、これに取り込んだ分子を用いることで、NMR や MRI の感度を室温で数十倍にも向上できる技術を見出しました。

NMR や MRI で感度を向上するには、観測したい分子が持つ多数の核スピンの方向を同じ方向に揃え、「核偏極」と呼ばれる核スピンの向きを大きくする必要があります<sup>\*3</sup>。そのためには、人工的に作り出した大きな核偏極を観測したい分子へ移す過程がありますが、分子の動きを固体のように止める必要があるため、従来は極低温 (−150°C以下) で行っていました。研究グループは、ナノ多孔性材料の細孔構造が観測したい分子に対して柔軟にフィットする性質に着目し、ナノ多孔性材料を介して、室温で観測したい分子に大きな核偏極を効率よく移すことに初めて成功しました。

今回実証された柔軟な多孔性結晶の応用は、材料化学の分野で培われた細孔構造制御と組み合わせることで、今後さまざまな分子の高感度核磁気共鳴観測を可能にする量子技術に繋がると期待されます。

本研究成果は、2021 年 12 月 22 日 (水) にドイツの国際学術誌「Angewandte Chemie International Edition」にオンライン掲載されました。また、本研究は、JST さきがけ「量子技術を適用した生命科学基盤の創出」(JPMJPR18GB)、日本学術振興会科学研究費 (JP19J21421, JP20H02713, JP20K21211, JP20H05676, JP21J13049)、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。



(参考図) 吸着した標的分子に細孔構造をフィットさせて核スピンの偏りを移行、NMR/MRI 信号が増感される。

研究者からひとこと

2018 年にナノ多孔性材料の高核偏極化に成功して以来、その偏極をゲスト分子に移すことに挑戦し続けてきました。今回、「結晶なのに柔らかい」というユニークな多孔性材料を用いることで遂にこの目的を達成しました。今後はより多様な生体分子の高感度化に繋げていきたいと考えています。



楊井伸浩



藤原才也

## ❖ 研究背景

この世のあらゆる物質はたくさんの原子が集まり結びつくことによってできており、さらにその原子は電子と核から構成されています。核には原子の特徴を決めるいくつかの性質がありますが、その一つに核スピンと呼ばれる微小な磁石のような性質があります。この原子が持つ微小な磁石の振る舞いを静磁場下で電磁波の吸収・放出から観測することで、分子や物質の構造について原子レベルで情報を得ることができます。この技術は化学の分野では核磁気共鳴（NMR）分光法、医療の現場では磁気共鳴画像法（MRI）として応用され、それぞれの現場で欠かせない役割を果たしています。

NMR/MRI の検出感度は、静磁場下で核スピンの向きがどれだけ偏っているかの状態（核偏極）に比例します。しかし通常の室温条件では、およそ 10 万個の核スピンを用意して初めて 1 個の差ができるほど核スピンの向きの偏りは小さく、これにより NMR/MRI は他の分光法と比較して非常に感度が低いという問題を抱えています。このことから、例えば MRI では人体に膨大に存在する水分子を構成する  $^1\text{H}$  核スピンの検出に限定されており、がんや代謝に関わる分子を画像化することは困難とされてきました。

そこで、核偏極を大きくするための手法の一つとして、分子の光励起三重項状態に現れる電子スピンの偏りを核スピンへと移行する動的核偏極法（triplet-DNP）<sup>\*4</sup> が、特に室温付近で NMR/MRI 感度を向上できる技術として注目されてきました（図 1）。しかし従来の triplet-DNP では、核偏極を材料中に室温で溜め込むことは出来ても、溜め込んだ核偏極を実際に観測したい分子へ移すことは難しく、移行の効率を高めるために低温条件（ $-150^\circ\text{C}$ 以下）で分子の動きを固定しなければならないという課題がありました。

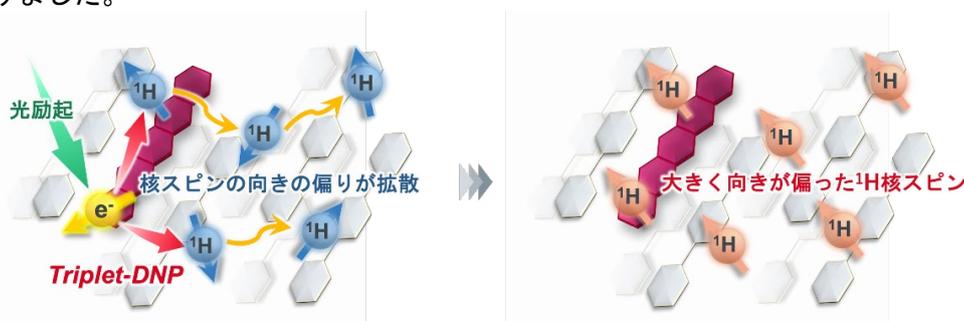


図 1. Triplet-DNP <sup>\*4</sup> によって結晶材料中に  $^1\text{H}$  核スピンの向きの偏りがつくられる様子。

## ❖ 内容

そこで今回の研究では、核偏極を溜め込むための頑丈な構造を持ちながら、導入した分子に合わせ柔軟に構造を変化させられる多孔性結晶を利用し、細孔内に取り込んだ分子を上手く固定して NMR/MRI 感度を室温付近で向上できるナノ多孔性材料を開発しました。

多孔性金属錯体（MOF）は金属イオンと有機配位子で構成される均一なナノ細孔を持つ多孔性材料であり、これらの構成要素を変えることで自在に細孔サイズや吸着特性を設計できるため注目を集めてきました。MOF には従来のゼオライトや活性炭などの多孔性物質とは異なり、結晶性でありながら柔軟な構造を持つものが存在します。

本研究では、電子スピンの向きの偏りを人工的に作り出す分子（偏極源）と柔軟な構造を持つ MOF を互いの物性を維持しながら上手く組み合わせることで、triplet-DNP によりスピンの向きの偏りを電子からゲスト分子の核へと移行しうる新たな材料の作製に成功しました（図 2(a)）。MOF の細孔中にゲスト分子として抗がん剤のフルオロウラシルを導入したところ、MOF が結晶構造を柔軟に変化させてフルオロウラシルにフィットすることで、室温であるにも関わらずフルオロウラシルの動きを固定することが出来ました。実際に光を照射することで材料中に光励起三重項の電子偏極を作り出し、triplet-DNP によって  $^1\text{H}$  核スピンの核偏極に変換して蓄えた後、さらにゲスト分子であるフルオロウラシルの  $^{19}\text{F}$  核へと核偏極を移行したところ、約 30 倍の  $^{19}\text{F}$  核 NMR 信号の増感を達成しました（図 2(b)）。

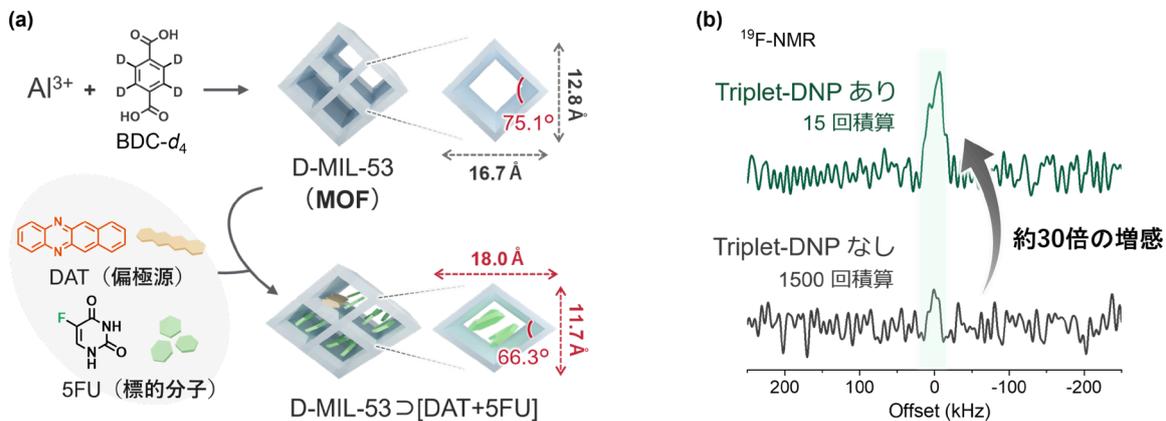


図 2. (a) 作製したナノ多孔性材料と、標的導入前後の構造変化。(b) Triplet-DNP で三重項電子スピンの偏りを  $^1\text{H}$  核スピンの偏りに変換して蓄え、さらに導入した分子の  $^{19}\text{F}$  核へと移行すると、室温付近で  $^{19}\text{F}$ -NMR 信号の増感が確認された。

### ❖ 効果と今後の展望

本研究で新しく DNP 分野への応用が示された柔軟な多孔性結晶は、化学の分野で近年盛んに研究されてきた材料であり、これまでにさまざまなゲストの導入もしくは温度や圧力、光などといった物理的な刺激に応じた構造制御が報告されています。これらの知見を組み合わせることによって、創薬や医療の現場で興味を持たれる様々な生体分子の高感度 NMR/MRI 観測を可能にする新たな DNP 材料の開発に繋がることが期待されます。

### ❖ 用語解説

#### \*1) 核磁気共鳴 (Nuclear Magnetic Resonance, NMR) 分光法

$^1\text{H}$  核や  $^{19}\text{F}$  核スピンの集合を静磁場下に置くと、磁場の方向に対して平行、反平行の向きをとる 2 つの状態に分かれます (図 3)。このとき、2 つの状態間のエネルギー差に対応する周波数のラジオ波を照射すると、核スピンの向きが反転する核磁気共鳴 (NMR) 現象が現れます。NMR 分光法はこのとき吸収されるラジオ波の周波数が核を取り巻く化学的環境に応じて変化することを利用して物質の構造や運動性を原子レベルで解析する分析法です。

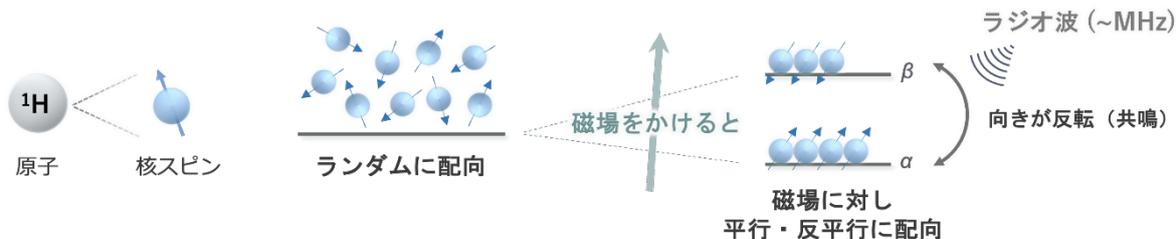


図 3.  $^1\text{H}$  核スピンの静磁場下あり/なしにおける配向の変化と共鳴。

#### \*2) 磁気共鳴画像法 (Magnetic Resonance Imaging, MRI)

ラジオ波と共鳴してそのエネルギーを吸収した核スピンは、再び元の状態に緩和するまでの時間が核スピンを取り巻く環境によって異なります。このことを利用し、その緩和にかかる時間の違いを画像化する手法です。人体を非侵襲的に検査できる有力な手法の一つとして医療現場で応用されています。

\*3) 核スピンの向きの偏りと NMR/MRI 感度

NMR/MRI では核スピンの向きを反転させる際の信号を取得するため、対象とする物質や分子を構成する核スピンの向きの偏り（核偏極）が大きいほど測定感度は向上します（図 4）。

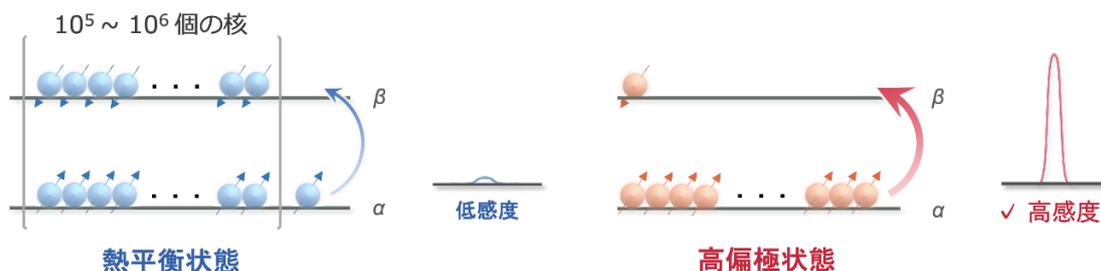


図 4. 核スピンの向きの偏りの大きさ（偏極率）と NMR/MRI 感度の関係。

\*4) 光励起三重項電子スピンを用いた動的核偏極法（triplet-DNP）

分子が光を吸収すると、エネルギーが低く最も安定した状態（基底一重項状態； $S_0$ ）からエネルギーの高い状態（励起一重項状態； $S_1$ ）へと電子の状態が変化し、その後項間交差と呼ばれる遷移を経て3つの副準位をもつ励起三重項状態（ $T_1$ ）となります。Triplet-DNPにおいて利用される偏極源と呼ばれる分子では、これら3つの副準位のうちある準位が優先的に生成され、室温において副準位間の電子スピンの数に大きな偏りが生まれます。この電子スピンの偏り（偏極）を核スピンへと移行することで、核スピンの向きの偏りが大きく（高偏極化）なり、NMR/MRI の感度が向上します（図 5）。

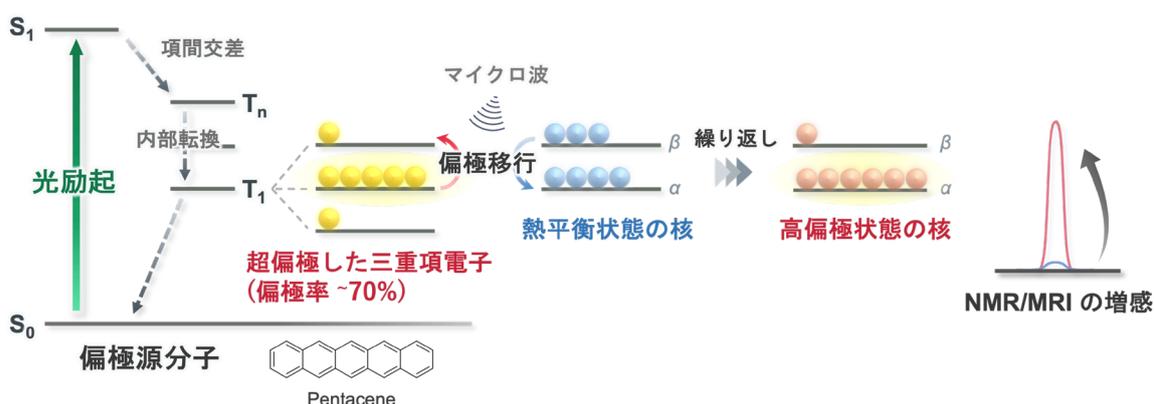


図 5. Triplet-DNP のメカニズム。ペンタセンに代表される特定の有機分子は、光を吸収し、励起一重項状態から項間交差を経て生成する三重項電子の分布に大きな偏り（偏極）を温度に関わらず生成することが知られている。この電子スピンの偏りを核へと移行することで、核スピンの向きの偏りの大きさを改善し NMR/MRI を増感できる。

❖ 論文情報

題目 : Triplet Dynamic Nuclear Polarization of Guest Molecules through Induced Fit in a Flexible Metal-Organic Framework  
(柔軟な多孔性金属錯体の誘導適合によるゲスト分子の triplet-DNP)

著者 : Saiya Fujiwara, Naoto Matsumoto, Koki Nishimura, Nobuo Kimizuka, Kenichiro Tateishi, Tomohiro Uesaka, and Nobuhiro Yanai  
(藤原才也, 松本尚士, 西村亘生, 君塚信夫, 立石健一郎, 上坂友洋, 楊井伸浩)

雑誌名 : Angewandte Chemie International Edition

DOI:10.1002/anie.202115792, 10.1002/ange.202115792

❖ 問い合わせ先

<研究に関すること>

楊井 伸浩 (ヤナイ ノブヒロ)

九州大学 大学院工学研究院 応用化学部門 准教授

TEL : 092-802-2836 FAX : 092-802-2838

Mail : yanai@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@jimu.kyushu-u.ac.jp

科学技術振興機構 広報課

TEL : 03-5214-8404 FAX: 03-5214-8432

Mail : jstkoho@jst.go.jp

理化学研究所 広報室 報道担当

Mail : ex-press@riken.jp

<JST 事業に関すること>

保田 睦子 (ヤスタ 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 : 03-3512-3526 FAX: 03-3222-2066

Mail : presto@jst.go.jp