

明会や NMR 設備群の見学会も催される。装置の利用方法については、利用者の知的財産の公開の有無や事業上の都合を十分に加味し、ニーズに合わせた様々な形態が設定されている。横浜市立大学では 2000 年頃から、地域の企業との共同研究開発を推進する JST（国立研究開発法人科学技術振興機構）主催の「横浜市地域結集型共同研究事業」に取り組んだ経緯があり、民間との研究設備共有の駆け出し的存在となっている。

〈 ^1H 共鳴周波数 950 MHz 溶液 NMR 装置と LC-NMR への応用〉

日本で稼働している NMR 装置としては最高水準の性能である。NMR は高い磁場であるほど感度と分解能が向上することから、日本、欧州、米国で競うように大型の NMR 用超伝導磁石の開発が進んでいる。一般的に NMR の性能を磁場の大きさに対応する ^1H 共鳴周波数として表す習慣があり、本稿でも以降、これに習った記載をするが、現在では 1 GHz に手が届きつつ超える勢いである。NMR の高性能化に期待し開発を支えているのは主にタンパク質や核酸（DNA や RNA）の立体構造を研究する構造生物学の分野である。NMR を用いた構造生物学においては、観測対象となる分子を微生物などによるタンパク質生産システムを用いて ^{13}C 核、 ^{15}N 核など NMR 観測可能な核種でラベルし、 ^1H 、 ^{13}C 、 ^{15}N それぞれの原子間の J 結合や ^1H 核間の NOE を詳細に解析する。この時、分子量が大きいほどシグナル同士の重なりが顕著になり、かつ解析に必要な濃度を達成するための試料量が増加することから、より高性能な装置が求められる。西村研究室においても分子生物学、特に転写因子やクロマチンなど、DNA から遺伝情報が読み取られる際に起こるタンパク質と DNA との分子認識について研究を続けてきた。NMR は、これら構造生物学の要請に^{こた}えるように高性能化したわけであるが、横浜市立大学「NMR 共用プラットフォーム」ならではの NMR の活用方法として、2013 年より 950 MHz の NMR 装置を活用した LC-NMR を提案している。これまでの LC-NMR は主に 500 MHz の NMR 装置によるシステムが用いられおり、医薬品中の不純物や食品中の有効成分など、いわゆる複雑系試料について応用されてきた。しかし、NMR の検出感度は MS に比べ低く、LC-NMR としてはあまり普及しなかった背景がある。西村研究室では NMR の感度問題を早くから意識しており、2006 年には当時の最高水準の 700 MHz の NMR を用いて LC-NMR を実現するなど、特に産業界を対象とした NMR 活用の推進に積極的に取り組んできた。NMR の進歩といえば磁石の大型化に注目が集まるが、それ以外にも、分光計本体の高性能化や、冷却した He ガスを用いて NMR 送受信コイルのみを極低温にすることで熱ノイズを除去するクライオプローブの実用化など



写真 3 温度可変サンプルチェンジャー付 800 MHz NMR 装置

画期的な技術開発があった。これにより、旧来の 500 MHz の NMR 装置に比べ現行の 950 MHz の感度は約 27 倍に向上している。LC-NMR の新しい境地が開けてきたといえる。

〈温度可変サンプルチェンジャー付 800 MHz NMR 装置〉

横浜市立大学では他にもユニークな NMR 装置を有しており、800 MHz の装置には温度調節が可能なオートサンプルチェンジャーを備えている（写真 3）。ガラス管の NMR サンプルが 480 本収まるものであり、NMR 磁石の上部に大きく張り出すように恒温槽が設置されている。例えば、尿や血液など多数の検体を扱う場合に有効で、こちらも産業応用に適した仕様といえるだろう。単離精製された試料に対し一〜三次元 NMR の各種スペクトルを取得し構造解析を行う従来の使い方に加え、近年では NMR スペクトルをパターンとして捉え、多数の検体を測定し多変量解析を行うメタボロミクス研究も盛んである。磁石の大型化、およびクライオプローブなど革新的な周辺技術の進歩が NMR の高感度化を進めスルーット性を押し上げており、NMR メタボロミクス研究は今後より一層盛んになることだろう。

〈サンプル回収機能付フロープローブ型 700 MHz NMR 装置〉

一方、隣接する 700 MHz の装置はこれまで LC-NMR として活用されてきた経緯があり、通常の溶液 NMR プローブに加え、HPLC 用のインジェクターを用いたフロープローブが用意されている。本装置のユニークな点は、サンプルを回収する仕組みを備えていることである。例えば、創薬において標的となるタンパク質に対し様々な化合物との相互作用を調べる場合、タンパク質の特定のアミノ酸残基のみを ^{13}C 、 ^{15}N でラベルすることがある。特に、アミノ酸側鎖を選択的にラベルする

SAIL法（立体整列同位体標識法；stereo-array isotope labeling method）はシグナルの混雑を軽減する画期的な方法であり高分子量タンパク質の解析時に用いられることがあるが、試料は高価になる。スクリーニング的な実験をする場合、多量の試料を使用することから試料回収の可否は重要な問題である。この回収システムは、横浜市立大学で開発されたものであり、これまでの「NMR 共用プラットフォーム」における産学連携のノウハウが活かされている。

〈固体 NMR〉

NMR では固体試料も扱うことができる。繊維など合成高分子の構造と物性に関する研究で広く用いられており、例えば低分子化合物の場合、結晶形に関する情報が得られる。結晶形を調べることは医薬製剤開発において溶解性や安定性を制御する点で重要である。固体 NMR の場合、溶液 NMR とは異なる特別な周辺機器が必要となる。固体試料では、溶液に比べ分子運動性が制限されていることから、 ^1H 核間の強い双極子相互作用と化学シフトの異方性によるシグナルの広幅化が起こる。溶液 NMR 用の試料管に粉末を詰めて測定してもシグナルが検出されないのは、シグナルの線幅がベースラインと同程度かそれ以上に広幅化していることに依る。固体 NMR 測定時には、試料をジルコニア製の特別な試料管に詰め磁場に沿って 54.7° に傾け、数 kHz から数十 kHz で回転させる。これはマジック角回転（MAS: magic angle spinning）と呼ばれ、分子運動性を人為的に与えシグナルの先鋭化を行う仕組みである。先の 950 MHz の装置は、プローブを交換することで固体 NMR の測定も可能である。60 kHz を超える高性能 MAS 装置を備えており、従来の装置では困難であった固体試料の ^1H の二次元測定にも対応している。すなわち、溶解せずに結晶形など物性を保ったまま構造解析が可能ということである。

〈おわりに〉

掲載した 900 MHz の NMR 装置（写真 4）を見て、お気付きの方もいらっしゃると思う。この NMR 装置は福山雅治氏主演の人気ドラマ「ガリレオ」にも登場した装置である。NMR 室に入ると福山雅治氏のポスターが迎えてくれ、この時点で筆者らは興奮状態であった（ド



写真 4 ドラマ「ガリレオ」に登場した 900 MHz NMR 装置

ラマ内では双子のテレパシーを証明するための実験装置として登場していたように記憶している）。しかし、NMR 装置はそれ以上に興味深かった。900 MHz の外観がロボットのようなであったり、従来の NMR 装置の概念を覆す大きさであったり、漏えい磁場がほとんど無い自己遮蔽型磁石の NMR 装置が三つ並んで同室に設置されていたり（写真 2）、驚きの連続であった。

今回の研究室訪問では、高度な NMR 設備と技術の提供に加え、人材の育成に重要な任務を担っていることに感銘を受けた。維持・管理が難しく、高額な NMR については、このような機関を活用することで、より高度な技術に携われるチャンスが広がり、技術者には非常に有り難い機関であると感じた。また、より高磁場 NMR 装置の開発が進む一方、数十 MHz の低磁場型のポータブル NMR 装置の存在など、NMR のさらなる将来性も感じることができた。最後に、ご多忙中にもかかわらず、丁寧にご案内頂いた西村先生、栗田先生、平尾先生をはじめ、同研究室の皆さまに感謝申し上げます。

東芝ナノアナリシス(株)化学分析技術センター
櫻井都子,
味の素(株)イノベーション研究所
上林弥生・山口秀幸