

令和 6 年 6 月 21 日現在

機関番号：16101

研究種目：基盤研究(B)（一般）

研究期間：2021～2023

課題番号：21H01965

研究課題名（和文）機能性材料を対象とした室温超高感度NMR

研究課題名（英文）Triplet-DNP of functional material at room temperature

研究代表者

犬飼 宗弘（INUKAI, Munehiro）

徳島大学・大学院社会産業理工学研究部（理工学域）・准教授

研究者番号：60537124

交付決定額（研究期間全体）：（直接経費） 13,800,000円

研究成果の概要（和文）：本研究は、室温で超高感度NMRを可能とするトリプレットDNPに注目し、機能性材料のトリプレットDNP解析を可能とする手法、材料、装置開発と応用を研究目的とする。目的を達成するために、「1. 高分解能トリプレットDNPの開発と粉末試料の高偏極化」と「2. トリプレットDNPマトリクスの開発と機能性材料への応用」に取り組んだ。1に関してはTDNPと高分解能固体NMRを組み合わせた高分解能トリプレットDNPの装置開発に取り組んだ。2に関しては、共晶や共結晶などの有機結晶に注目することで、トリプレットDNPマトリクスを開発した。

研究成果の学術的意義や社会的意義

核スピンの振る舞いを見るNMRやMRIの検出感度は、核スピンの向きの揃い具合（偏極率）に比例する。一般的な偏極率は極めて低く、より高度なNMRやMRI測定、例えば微小な腫瘍のMRI検出、などは困難である。極低温で核スピンの向きを揃える動的核偏極（DNP）と呼ばれる方法が盛んに研究されているが、高価な装置や液体ヘリウムなどの寒剤がネックとなり、広く社会に普及していない。本研究により、室温でDNPができる分子の種類が増えた。将来、本研究が提案する共結晶化技術とMRIを組み合わせることで、従来法では困難であった精密ながんの診断や治療判定を可能とする超高感度MRIが期待される。

研究成果の概要（英文）：This research focuses on triplet DNP, which enable ultra-sensitive NMR at room temperature. The research objectives are to develop methods, materials and equipment to enable triplet DNP analysis of functional materials and their applications. In order to achieve the objectives, we worked on "1. development of high-resolution triplet DNP" and "2. development of triplet DNP matrices and their application to functional materials". With regard to 1, we worked on the development of a high-resolution triplet DNP instrument combining TDNP and high-resolution solid-state NMR. With regard to 2, the triplet DNP matrix was developed by focusing on organic crystals such as eutectic and cocrystals.

研究分野：物理化学

キーワード：固体NMR DNP

## 様式 C - 19、F - 19 - 1 (共通)

### 1. 研究開始当初の背景

水素・メタン・アンモニア等のエネルギー利用、二酸化炭素の排出削減、エネルギー蓄積技術などの環境やエネルギーの諸問題を解決する革新的な機能性固体材料(ポーラス材料、イオン伝導体、固体触媒など)の創出において、固体材料の構造や運動を原子・分子レベルで計測し、機能との相関を明らかにすることは、極めて重要である。固体 NMR は、分子構造、局所構造、加えて幅広い周波数(10<sup>-12</sup>~10 s)の運動性を調べることができる。また X 線では計測が難しい水素やリチウムなどの軽元素の測定が出来る点も特記すべき特徴である。一方で、他の分光学的分析手段に比べて信号強度が低いといった感度面にも問題がある。感度に関する問題を解決する手法として、動的核偏極法(DNP)が注目されている。ラジカル分子を微量添加した試料を予め用意し、極低温(100 K 以下)環境下でラジカル分子内の電子スピンの偏り(偏極)を核スピんに転写することで、感度を 20~200 倍(積算時間を 1/400~1/40000)に向上させることが可能となる。しかしながら、極低温における構造解析が主な応用先であり、室温での構造や運動の解析は困難である。

### 2. 研究の目的

本研究は、室温で超高感度 NMR を可能とするトリプレット DNP に注目し、機能性材料のトリプレット DNP 解析を可能とする手法、材料、装置開発と応用を研究目的とする。

### 3. 研究の方法

目的を達成するために、「(1). 高分解能トリプレット DNP の開発と粉末試料の高偏極化」と「(2). トリプレット DNP マトリクスの開発と機能性材料への応用」に取り組んだ。

### 4. 研究成果

#### (1). 高分解能 TDNP NMR の開発と粉末試料の高偏極化

TDNP と高分解能固体 NMR を組み合わせた高分解能トリプレット DNP の装置開発に取り組んだ。高分解能固体 NMR 法として、NMR 試料管を磁場方向から 54.7° (マジック角)傾けて、数 kHz 以上の速さで回転(Magic Angle Spinning: MAS)させながら NMR 測定する MAS NMR に注目した。

市販の試料回転モジュール(直径 1.6 mm 試料管の高速回転(40 kHz)が可能)の内部に、NMR コイル(銀線、外径 2.6 mm, 内径 1.8 mm)、誘電体共振器(誘電率 45、外径 5 mm, 内径 1.8mm)を組み込んだトリプレット DNP MAS NMR プローブを開発した。スピニングモジュールに入れる共振器は、トリプレット DNP 装置の共振器同様、電界磁界シミュレーターを用いてシミュレーションを行ってから作製した。作製した共振器は、箱型の構造をしており、内部には 2 つの筒型の誘電体(比誘電率 45)が取り付けられている。試料管を共振器内部に挿入するため、共振器の両側部には穴が空いており、誘電体の穴と一直線上に並んでいる。磁界シミュレーションでは、この共振器の共鳴周波数は 11.5 GHz であり、Q 値は約 1300 であった。中心部での磁界(TE011 モード)は、およそ 400 A/m であった。実際に作製した共振器でも共振が確認でき、そちらでは、共鳴周波数は 12.4 GHz、Q 値はおよそ 490 であった。試料回転にも成功し、最大 30 kHz の試料回転を確認した。装置開発に成功した後に、トリプレット DNP NMR 実験に取り組んだものの、実験途中でサファイア製の回転試料管を破損した。その後、サファイア管を製作するものの、安定に高速回転せず、本実験を完了することはできなかった。

#### (2). TDNP マトリクスの開発と機能性材料への応用

##### . 共晶マトリクスを活用した生体関連分子の室温超偏極<sup>[1]</sup>

本研究では、共晶法を用いたトリプレット DNP に注目し、試料合成や構造解析を行い、生体に関わる分子を含む共晶の<sup>1</sup>H NMR 信号の高偏極化に成功したと同時に、共晶法を広く応用するために偏極拡散過程の考察を行った。偏極源であるペンタセンを分散させた安息香酸とエリスリトール、コハク酸、カフェインとの共晶を合成した。XRD 測定では重水素化安息香酸とターゲット分子のそれぞれ 2 つの結晶相から組み上がる共晶であることを確認した。また、DSC 測定からは共晶を示唆する低融点シフトを確認した。さらに、UV-vis 測定により、共晶においてペンタセンがターゲット分子の結晶相ではなく、重水素化安息香酸の結晶相中にのみ分散されていると予想した。これら共晶のトリプレット DNP を行い、<sup>1</sup>H NMR 信号を増強させ、d5-安息香酸+コハク酸に関しては 800 倍の測定感度向上を確認でき、室温で生体に関わる分子の高偏極化に成功した。

高分解能固体 MAS NMR を用いた縦緩和時間測定では、共晶中の安息香酸 (偏極相) とターゲット分子の  $^1\text{H}$  の縦緩和時間の均一化が確認できた。超高速 MAS NMR 条件下では、 $^1\text{H}$ - $^1\text{H}$  双極子カップリングが抑制されるため、スピン拡散が遅くなる。よって縦緩和時間の均一化は、スピン拡散が遅い状態でも共晶中の磁化が均一にスピン拡散していることを示唆しており、共晶中において、縦緩和時間の間は偏極相からターゲット分子の結晶相へ磁化が拡散可能ということが明らかとなった。また、2D 交換  $^1\text{H}$  MAS NMR 測定により、重水素化安息香酸とターゲット分子間で磁化移動を示すクロスピークが確認できた。これは磁化交換時間内でのスピン拡散で偏極相とターゲット分子の結晶相が磁化を移動可能な距離で共晶を形成していることを示唆している。これらのことから、共晶法を用いたトリプレット DNP による偏極機構は、ペンタセンが偏極相にしか分散していないのにも関わらず、その偏極相がトリプレット DNP により偏極された後、スピン拡散によりターゲット分子の結晶相へその偏極が移動し、共晶全体が偏極されるということが判明した (図 1)。

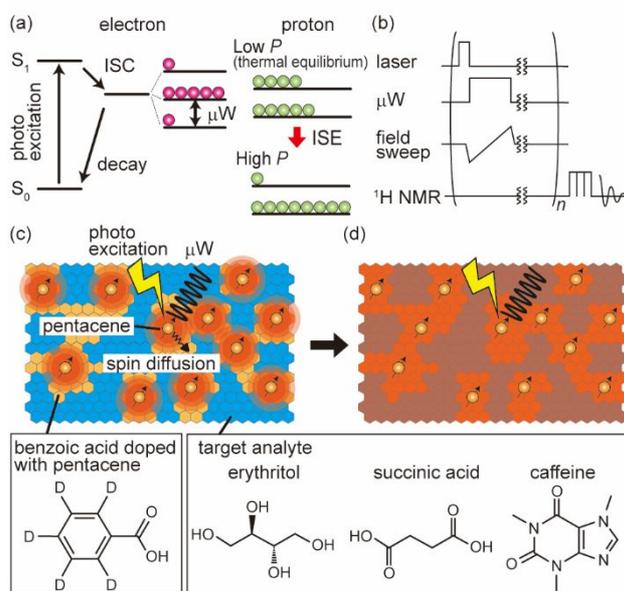


図 1. 共晶内のスピン偏極

この後、スピン拡散によりターゲット分子の結晶相へその偏極が移動し、共晶全体が偏極されることが判明した (図 1)。

### 超分子シントンに注目した共結晶マトリクスの開発<sup>[2]</sup>

トリプレット DNP を用いて、高い偏極を得るには、偏極源を固体中に分散させ、偏極が緩和するまでに固体中で十分拡散させることが重要となる。しかしながら、固体の緩和時間は、固体固有の値であり、室温では総じて短い。加えて、ペンタセンなどの偏極源が添加できる固体材料も限られている。本研究では、上記の緩和時間と偏極源の均一添加に関する課題を同時に解決し、薬剤などの低分子有機物全般のトリプレット DNP を可能とする方法として、共結晶の超分子シントンに注目する。

2 種類以上の有機分子から組み上がる共結晶は、超分子シントンと呼ばれる水素結合を基本骨格として組み上がる。カルボキシル基やアミド基のシントンは 6 角形になり、それぞれ芳香環を有した場合、ペンタセンと形状と長さが近くなるため、置換することで結晶構造中への添加が可能である。具体的に、共結晶 (salicylic acid-benzamide (SA-BAm), salicylic acid-picolinamide (SA-PAm), 3-nitrobenzoic acid-benzamide (NBA-BAm)、また MRI 分子プローブを含む共結晶 (urea-nicotinamide (U-NAm), succinic acid-nicotinamide (SuA-NAm)) の結晶構造を維持したまま、偏極源のペンタセン添加に成功した (図 2)。また室温でのトリプレット DNP に成功し、SA-BAm と SA-PAm に関しては、溶解トリプレット DNP にも成功した。提案する偏極マトリクスは幅広い有機分子へ応用することが可能であり、他にも benzoic acid-4-methylbenzamide, (BA-MeBAm), salicylic acid-4-methylbenzamide (SA-MeBAm), benzoic acid-3-nitrobenzoic acid (BA-NBA), 3-hydroxybenzoic acid-salicylamide (HBA-SBAm), and succinic acid-pyrazinamide (SUA-PNAm) などに適用可能である。

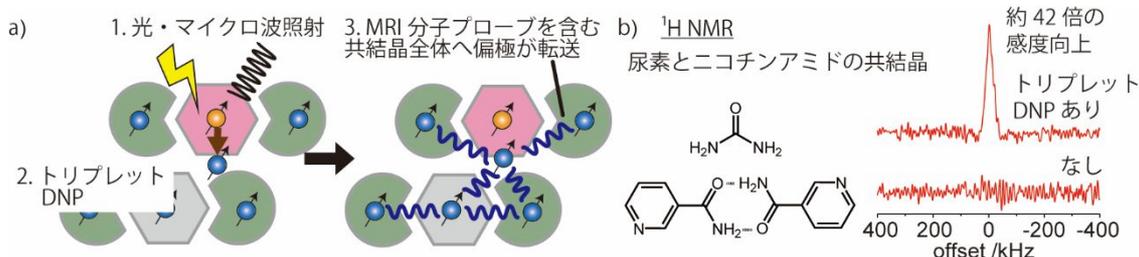


図 2. 共結晶マトリクスによるターゲット分子のスピン偏極

### 文献

[1] Haruki Sato, Koichiro Miyanishi\*, Makoto Negoro, Akinori Kagawa, Yusuke Nishiyama, Satoshi Horike, Koichi Nakamura, and Munehiro Inukai\*  
*J. Phys. Chem. Lett.* 2023, 14, 19, 4560-4564

[2] Munehiro Inukai\*, Haruki Sato, Koichiro Miyanishi\*, Makoto Negoro, Akinori Kagawa, Yuta Hori, Yasuteru Shigeta, Takuya Kurihara, and Koichi Nakamura  
*J. Am. Chem. Soc.* 2024, in press

## 5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計2件（うち査読付論文 2件/うち国際共著 0件/うちオープンアクセス 0件）

1. 著者名 Sato Haruki, Miyanishi Koichiro, Negoro Makoto, Kagawa Akinori, Nishiyama Yusuke, Horike Satoshi, Nakamura Koichi, Inukai Munehiro	4. 巻 14
2. 論文標題 Hyperpolarization of Biomolecules in Eutectic Crystals at Room Temperature Using Photoexcited Electrons	5. 発行年 2023年
3. 雑誌名 The Journal of Physical Chemistry Letters	6. 最初と最後の頁 4560 ~ 4564
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1021/acs.jpcllett.3c00622	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Inukai Munehiro, Sato Haruki, Miyanishi Koichiro, Negoro Makoto, Kagawa Akinori, Hori Yuta, Shigeta Yasuteru, Kurihara Takuya, Nakamura Koichi	4. 巻 146
2. 論文標題 Cocrystalline Matrices for Hyperpolarization at Room Temperature Using Photoexcited Electrons	5. 発行年 2024年
3. 雑誌名 Journal of the American Chemical Society	6. 最初と最後の頁 14539 ~ 14545
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1021/jacs.4c01050	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

〔学会発表〕 計10件（うち招待講演 3件/うち国際学会 3件）

1. 発表者名 犬飼宗弘
2. 発表標題 共晶・混晶のトリプレットDNP
3. 学会等名 DNP研究会（招待講演）
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 佐藤晴紀, 宮西孝一郎, 根来誠, 香川晃徳, 西山祐介, 中村浩一, 犬飼宗弘
2. 発表標題 共晶法による生体分子のTriplet DNP
3. 学会等名 第61回NMR討論会
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 犬飼宗弘
2. 発表標題 共晶を利用した生体分子の室温DNP
3. 学会等名 金沢固体NMRセミナー2022(招待講演)
4. 発表年 2023年

1. 発表者名 Haruki Sato, Koichiro Miyanishi, Makoto Negoro, Akinori Kagawa, Koichi Nakamura, Munehiro Inukai
2. 発表標題 Hyperpolarized NMR for cocrystals at room temperature using photoexcited triplet-states electron spins
3. 学会等名 The 8th International Forum on Advanced Technologies 2022(国際学会)
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 佐藤晴紀、宮西孝一郎、根来誠、香川晃徳、中村浩一、犬飼宗弘
2. 発表標題 光励起三重項状態の電子スピンをを用いた混晶の室温核スピン超偏極
3. 学会等名 日本化学会第102回春季年会
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 安部聖竜、佐藤晴紀、宮西孝一郎、根来誠、香川 晃徳、中村浩一、犬飼宗弘
2. 発表標題 室温核スピン超偏極を可能とする共晶の構造解析
3. 学会等名 日本化学会第102回春季年会
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 犬飼宗弘
2. 発表標題 共結晶を活用したトリプレットDNPマトリクスの開発
3. 学会等名 第2回DNP研究会（招待講演）
4. 発表年 2024年

1. 発表者名 M. Inukai, H. Sato, K. Miyanishi, M. Negoro, A. Kagawa, Y. Nishiyama, K. Nakamura
2. 発表標題 Hyperpolarization of biomolecules in eutectic crystals at room temperature using photo-excited electron
3. 学会等名 IUCr 2023（国際学会）
4. 発表年 2024年

1. 発表者名 Munehiro Inukai, Haruki Sato, Koichiro Miyanishi, Makoto Negoro, Akinori Kagawa, Yusuke Nishiyama, Koichi Nakamura
2. 発表標題 Hyperpolarization of biomolecules in eutectic crystals at room temperature using photo-excited electron
3. 学会等名 EUROISMAR 2023（国際学会）
4. 発表年 2024年

1. 発表者名 犬飼宗弘, 佐藤晴紀, 宮西孝一郎, 根来誠, 香川晃徳, 中村浩一
2. 発表標題 共結晶の超分子シントンを活用した薬剤のトリプレットDNP
3. 学会等名 第62回NMR討論会
4. 発表年 2024年

〔図書〕 計0件

〔出願〕 計3件

産業財産権の名称 高偏極化対象物、並びに、その製造方法、高偏極化方法及び高偏極化装置	発明者 犬飼宗弘、佐藤晴紀、根来誠、宮西孝一郎、香川晃徳	権利者 徳島大学、大阪大学
産業財産権の種類、番号 特許、2023-034250	出願年 2023年	国内・外国の別 国内

産業財産権の名称 超分子シントンを利用した共結晶法のトリプレットDNPへの応用	発明者 犬飼宗弘、佐藤晴紀、宮西孝一郎、根来誠、香川晃徳	権利者 徳島大学、大阪大学
産業財産権の種類、番号 特許、2023-201230	出願年 2023年	国内・外国の別 国内

産業財産権の名称 高偏極化対象物、並びに、その製造方法、高偏極化方法及び高偏極化装置	発明者 犬飼宗弘、佐藤晴紀、根来誠、宮西孝一郎、香川晃徳	権利者 徳島大学、大阪大学
産業財産権の種類、番号 特許、PCT/JP2024/004455	出願年 2024年	国内・外国の別 外国

〔取得〕 計0件

〔その他〕

-

6. 研究組織

	氏名 (ローマ字氏名) (研究者番号)	所属研究機関・部局・職 (機関番号)	備考
研究分担者	香川 晃徳  (KAGAWA Akinori)  (70533701)	大阪大学・ヒューマンメタバース疾患研究拠点・特任准教授 (常勤)    (14401)	

7. 科研費を使用して開催した国際研究集会

〔国際研究集会〕 計0件

8. 本研究に関連して実施した国際共同研究の実施状況

共同研究相手国	相手方研究機関
---------	---------