

令和 6 年 6 月 17 日現在

機関番号：14401

研究種目：挑戦的研究（萌芽）

研究期間：2021～2023

課題番号：21K18980

研究課題名（和文）超偏極キセノンNMRの頑強化と持続可能化および新素材開発基盤技術としての新展開

研究課題名（英文）Enhancement of robustness and sustainability of hyperpolarized xenon NMR and novel establishments as a fundamental technology for the development of new materials

研究代表者

木村 敦臣（Kimura, Atsuomi）

大阪大学・大学院医学系研究科・准教授

研究者番号：70303972

交付決定額（研究期間全体）：（直接経費） 4,800,000円

研究成果の概要（和文）：我々が開発した「循環型超偏極キセノン生成装置」をもとに、高分子の自由体積を評価する方法の新規開発を目標として装置の改良とNMR基本手法の開発を行い、新素材としての生体材料に適用し良好な成果を得た。装置の改良では偏極装置の頑強化・長寿命化を促進した。129Xe信号を更に高感度で検出するためhyper-CEST法の導入を行い、通常の超偏極キセノン NMRでは観察できない高分子に取り込まれたキセノンの信号も観察可能とできた。熱可塑性ポリウレタン、絹フィブロイン、セルロースナノファイバーへの適用を行い、自由体積として求めた空洞径が妥当であることを確認し、本研究で開発した方法論の妥当性を確認した。

研究成果の学術的意義や社会的意義

頑強で持続可能な超偏極キセノン装置の開発により当該装置の脆弱性と煩雑性が解決され、近年急騰する希ガス原料消費量の大幅削減が実現し、超偏極装置の汎用化と普及への基盤が整い、今後、学術的に大きな発展が期待できる。

高分子の自由体積は強度・軽量度・柔軟性・保温性からガス等の透過性・触媒能など幅広い物性や機能に重要である。本研究の成果は、NMRにより簡便に汎用的に自由体積を評価する基礎技術を提案するものであり、今後、高分子の繊維・フィルム・樹脂等はじめ、医療用・ナノテク・エネルギー関連の複合材料等において、新素材開発の強力な基盤技術が構築でき、「もの造り」に関連する学術分野の新発展につながる。

研究成果の概要（英文）：In order to develop new methodology for the determination of free volume in polymers, our recirculating hyperpolarized 129Xe production system is improved for robustness and sustainability and NMR basic techniques are exploited. Our new methodology, which incorporated hyper-CEST method after the introduction of stopped-flow and subtraction modes, has succeeded in detecting the hidden signal which is impossible to observe because of the low SN ratio in the ordinary hyperpolarized 129Xe NMR spectra. The new methodology has been successfully applied to new biomaterials such as cellulose nanofiber and silk fibroin together with the standard sample of thermoplastic polyurethane. From the analysis of detailed saturation frequency dependence, the chemical shifts of hidden signals are successfully determined to give reasonable values for the size of free volume in cellulose nanofiber and silk fibroin. Application on thermoplastic polyurethane also supported our methodology.

研究分野：分析化学

キーワード：超偏極キセノンNMR 超偏極キセノン生成装置の改良 高分子自由体積 stopped-flow hyper-CEST Cellulose Nanofiber Silk Fibroin 熱可塑性ポリウレタン 新素材解析

科研費による研究は、研究者の自覚と責任において実施するものです。そのため、研究の実施や研究成果の公表等については、国の要請等に基づくものではなく、その研究成果に関する見解や責任は、研究者個人に帰属します。

1. 研究開始当初の背景

NMR および MRI の分野で超偏極技術が注目を集めている。超偏極とはスピンの状態が著しく偏った状態を指し、飛躍的な感度向上を意味する。超偏極希ガスの場合、10 万倍近い感度向上が期待でき、化学分析や医学領域で応用が図られている。化学分析では、ゼオライト等の細孔微粒子の素材評価に適用され、医学分野では、超偏極キセノン MRI が COPD など難治性肺疾患の最新画像診断法として進展している。

このような状況に対して、申請者は独自の研究開発に注力し、他に類を見ない連続フロー型超偏極キセノン生成装置を開発することに成功した。現在では、8 万 4 千倍にも感度増強した超偏極キセノンを供給でき、世界的にトップレベルの製造技術を確立している。

超偏極キセノン NMR はその高感度の特徴から、化学素材分析のような分析化学の分野で大きな発展が期待されるが、実際には、バイオセンサーのような一部の素材解析への応用が進んでいるのみであり、大きな研究の広がりが見られないのが実情である。

高分子への適用についても、いわゆる High Free Volume Polymer (自由体積の大きな高分子) 以外では、超偏極キセノンを利用しても高分子中に取り込まれた ^{129}Xe NMR の信号の取得が容易ではないことが多く、超偏極キセノン NMR の適用拡大の壁となっている。

超偏極キセノンガスの生成は SEOP 法によるのが簡便で有効であるが、長期性能の維持と安定化に問題が多く、また、ごく最近の希ガスの市場価格急騰による研究費枯渇の問題も大きくクローズアップされて来た。我々は完全密閉型の装置の開発とキセノンガス循環方式の導入により、これらの問題を基本的に回避できる見通しを得ており、本課題では超偏極装置の更なる性能向上を終えた後は、幅広く超偏極キセノンガスの分析化学的な応用面を開拓することに専念できる環境にある。

2. 研究の目的

超偏極キセノン生成装置の長時間使用に伴う性能劣化を徹底的に防止し「装置の頑強化・持続可能化」を計り、Xe ガス消費量を劇的に削減し資源節約による SDGs にかなった装置として完成させる。次に、この装置の特徴を生かして化学分析・素材解析における画期的な新展開の途を拓き、汎用化と普及の基盤を構築する。具体的には以下の通りである。

1) 超偏極キセノン生成装置の更なる性能向上について。

5~10 倍の長寿命化として数百時間を上回る運用時間の確保を目指す (頑強化・持続可能化の実現)。

2) 超偏極キセノンの用途開拓について。

高分子の自由体積評価法としての基本手法の確立を目指し、陽電子消滅寿命法 (PALS) より簡便な代替手法の開発を目指す。

3) 生体材料開発への応用について。

絹フィブロインの力学特性や機能の改善を目的として、自由体積評価を行い、いわゆるコンポジット (複合材料) における添加物効果を自由体積変化から評価する方法の提案を検討する。

3. 研究の方法

1) 超偏極キセノン生成装置の更なる性能向上について。

超偏極装置の頑強化・持続可能化について、セル窓の汚染防止およびセル周辺の温度分布の設定などにより目標を実現する。

2) 超偏極キセノンの用途開拓について。

高分子の自由体積評価を目的とし、Dual Mode Sorption Model (DMS モデル) による詳しい圧力依存性を解析することを追求するほか、超偏極 MRI 実験ですでに導入している飽和回復法や CSSR 法のような新しいパルス系列を利用した新しい測定法の導入を検討する。

3) 生体材料開発への応用について。

人工血管素材として注目されている絹フィブロインについて、コンポジット作製の基礎研究として種々の添加物を加えたフィルムを作製し、その自由体積評価を超偏極キセノン NMR からを行い、物性値や動物への適用結果と比較検討する。

4. 研究成果

1) 超偏極装置の頑強化・持続可能化について。

セル窓の Rb 蒸気付着による汚染を避けるため窓付近を高温に保持する工夫を施し、これによりセル交換の間隔を 3~5 倍に延長することが出来た。さらに偏極セルの上部を室温に冷却することも採り入れた。これらにより、偏極ガスの信号強度の減衰定数を半分までに減少させ頑強化・持続可能化

に役立てることが出来た。現状では 200 ~ 300 時間程度の長寿命化を達成できた。偏極セルの上部を 50 程度まで下げることにより、さらなる性能の向上が予想されたが、低温恒温循環槽の導入には新たな予算措置を必要とするため、今回は見送らざるを得なかった。

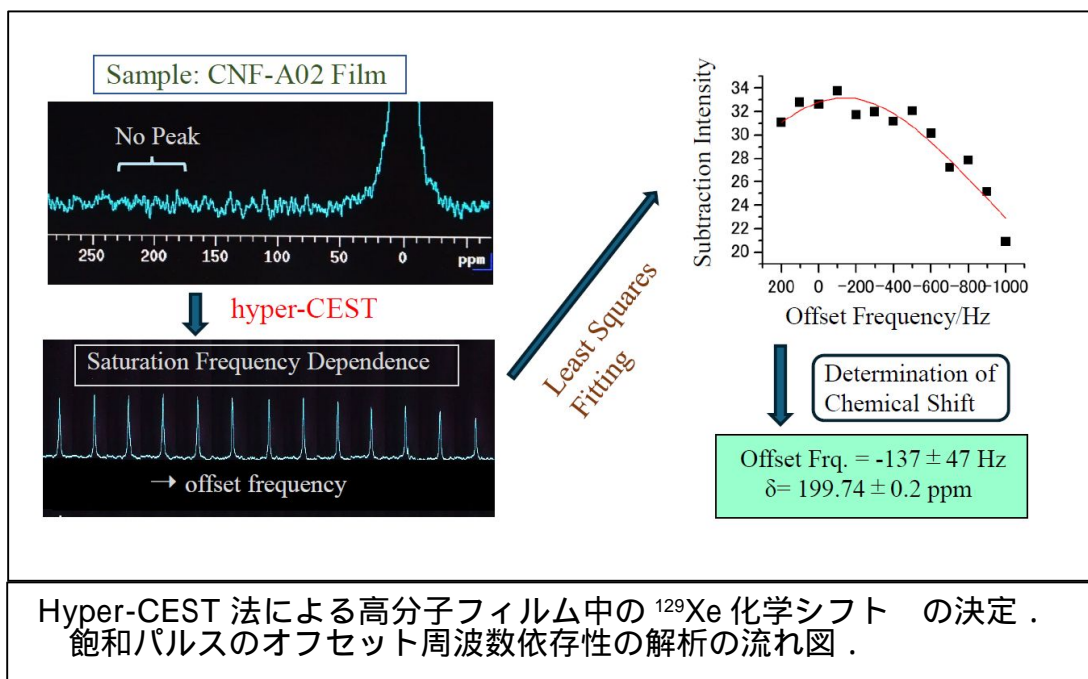
2) 高分子の自由体積評価法としての用途開拓について。

DMS モデルの適用は、3気圧程度以下の圧力範囲では測定値(化学シフトや信号強度)の変化量が少なく、通常は 10 気圧以上の高圧で実施される DMS モデルの適用は、ここで目的とする超偏極キセノン NMR による詳細で広汎な試料への研究展開では、難しいことが分かり、それ以上の追求を見送ることとした。逆に、1 気圧程度以下の低圧では、簡単な DMS モデルの検証から、高分子組織自身に溶け込んだキセノンガスの寄与が 20 ~ 30%より小さいことが分かり、超偏極を利用した 1 気圧以下の低圧測定では自由体積評価が DMS モデルに依らずに行える可能性が考えられた。以下のデータではこの前提で検討を行った。

もう一つの問題として、いわゆる High Free Volume Polymer 以外では超偏極キセノンを利用して、高分子中に取り込まれた ^{129}Xe NMR の信号の取得が容易でないことから、もう一段のキセノン NMR の感度向上が必要と考えられた。そこで、新たに hyper-CEST 法(Chemically Exchanging Saturation Transfer using hyperpolarized nuclei)の導入を行った。

2) - 1. hyper-CEST 法による高分子フィルムの自由体積評価法の開発について。

まず、新しいパルス系列 sh2SatSub の開発を行った。この特徴は、Stopped Flow 方式の導入により安定した信号観察が可能なこと、飽和パルスの数を自由に設定できること、飽和パルスの帯域幅も適度に設定できること、差スペクトル方式で超偏極信号の長期的変動を抑制できること、等である。これにより、通常の超偏極スペクトル測定では確認できなかった弱い信号を十分な SN 値をもって観察することができた。この信号の飽和周波数依存性の詳しい解析から、化学シフトを決定することが出来た(下図参照)。



ここでは、hyper-CEST 法による信号増強は、熱可塑性ポリウレタン(TPU)による実験で、通常の超偏極測定に比べて 20 倍以上に上ると試算できた。

TPU についての 1 気圧の低圧での hyper-CEST 実験では、高分子中の自由体積として 0.53nm の空洞径が得られた。この値は PALS 法で測定された文献値 0.55nm と良い一致を示し、我々の測定法の妥当性が裏づけられた。

3) 生体材料開発への応用について。

人口血管素材として注目されている絹フィブロインについて、ゼラチンやポリウレタンなど種々の物質を混合したフィルムを作製し、超偏極キセノン NMR の通常測定での検討を行った。結果としては、信号強度の弱いことが多く、hyper-CEST 法の採用などによる更なる高感度の測定が必要なが認められた。

3) - 1. hyper-CEST 法の生体材料への適用。

絹フィブロインフィルムへの適用では、通常の超偏極キセノン NMR では確認が困難であった信号が、hyper-CEST 法の適用により、首尾よく観察され、絹フィブロインに取り込まれた Xe の化学シフトを決

定することが出来た。これにより、自由体積として 0.55 nm の空洞径が得られた。絹織物については 1.1nm を分布の頂点とする空洞の存在が報告されているが、その空洞は水で完全に埋まっており、Xe ガスが直接入ることは出来ない。但し、今回の実験では、試料の前処理として、高真空による乾燥を行っており、その段階で空洞中の水が飛散することにより、Xe の入る空洞ができたことも考えられる。

絹フィブロインに種々の添加物を加えたコンポジット試料への hyper-CEST の適用は、時間(マシンタイム)の関係で実行することはできなかった。

もう一つの試料として、セルロースナノファイバー (CNF) を取り上げた。CNF は国産新素材として食品から種々の産業製品や自動車まで適用が幅広く追及されている新素材である。

通常の超偏極 ^{129}Xe NMR では観察できなかった 200ppm 付近の信号が、ここで開発した hyper-CEST 法の適用で首尾よく観察できた(上図参照)。その結果は自由体積の空洞径として 0.53nm を示し、PALS 法による文献値 0.47 nm に匹敵する値が得られた。

以上の結果から、hyper-CEST を採り入れた超偏極キセノン NMR は、その高感度化により幅広い高分子試料について自由体積評価法として適用が期待できることが分かった。この成果は第 84 回分析化学討論会(2024 年 5 月 18, 19 日開催)で発表を行うとともに、Analytical Science 誌に投稿を済ませた(同 5 月 8 日)。分析化学討論会では実行委員会より「展望とトピックス」講演の選定を受けた。

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計1件（うち査読付論文 1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 FUJIWARA Hideaki, IMAI Hirohiko, ADACHI Yuko, KIMURA Atsuomi	4. 巻 37
2. 論文標題 Analysis of NMR Adsorption Isotherms of Zeolite ZSM-5: Adsorption Profiles Derived from the Pressure and Temperature Dependences of ¹²⁹ Xe NMR Chemical Shift and Signal Intensity	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Analytical Sciences	6. 最初と最後の頁 1803 ~ 1810
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.2116/analsci.21P202	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3件（うち招待講演 0件 / うち国際学会 1件）

1. 発表者名 Hideaki Fujiwara, Hirohiko Imai, Yuko Adachi, Atsuomi Kimura
2. 発表標題 Xe-NMR Study of Zeolites. How to enhance the Reliability Adsorption Properties determined by NMR experiments
3. 学会等名 22nd International Society of Magnetic Resonance Conference (国際学会)
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 藤原英明、今井宏彦、木村敦臣
2. 発表標題 循環型超偏極キセノンガス生成供給装置を利用したナノ細孔解析．セルロースナノファイバーについて
3. 学会等名 第62回NMR討論会
4. 発表年 2023年

1. 発表者名 藤原英明、今井宏彦、木村敦臣
2. 発表標題 超偏極キセノンNMR を利用した高分子材料の空洞特性評価の基礎実験． Stopped Flow hyper-CEST 法の開発と応用
3. 学会等名 第84回分析化学討論会
4. 発表年 2024年

〔図書〕 計0件

〔産業財産権〕

〔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
--	---------------------------	-----------------------	----

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
---------	---------