

## 科学研究費助成事業 研究成果報告書

平成 30 年 6 月 8 日現在

機関番号：14401

研究種目：若手研究(A)

研究期間：2014～2017

課題番号：26702007

研究課題名(和文)核四極子共鳴を用いた可搬型不正薬物・偽造医薬品検知装置の開発

研究課題名(英文)Development of portable illegal &amp; counterfeit drug detection apparatus using nuclear quadrupole resonance

研究代表者

赤羽 英夫 (Akaba, Hideo)

大阪大学・基礎工学研究科・准教授

研究者番号：00552077

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 11,200,000円

研究成果の概要(和文)：微量結晶粉末(10～100mg)の物質同定を可能にする小型NQR検査装置の開発を目指し、二重共鳴法を用いた高感度化技術の開発に挑戦した。高磁場で分極した水素原子核スピンの磁化を窒素原子核スピンの移動させることで、窒素原子核からのNQR信号が増大するか検証を行った。磁化の移動には、サンプルを高磁場からゼロ磁場に移す必要があるため、磁力を用いたサンプル移動機構を試作した。また、低インピーダンス送受信回路を備えた小型NQR装置とその制御プログラムの開発を行った。その結果、窒素原子を含む複数の医薬品原料(100mg以下)からNQR信号を検出することに成功した。

研究成果の概要(英文)：The goal of the present work was developing a high sensitivity NQR acquisition method using the double resonance aiming at the development of a compact NQR inspection device enabling material identification of crystal powder samples (10 to 100 mg). We verified whether the NQR signal from the nitrogen nucleus increases as the magnetization of the hydrogen nuclear spin polarized in the high magnetic field transferred to the nitrogen nucleus spin. For the magnetization transfer, it is necessary to transfer the sample from a high magnetic field to a zero magnetic field, so we fabricated a sample moving mechanism using magnetic force. We also developed a compact NQR spectrometer with a low impedance transceiver circuit and its control program. As a result, we succeeded in detecting the NQR signal from pharmaceutical raw materials containing nitrogen atoms (100 mg or less).

研究分野：センシング工学

キーワード：磁気共鳴 核四極子共鳴 NQR 交差分極

1. 研究開始当初の背景

偽造医薬品は世界市場の10%程度を占め、世界規模な問題となっており、抗生物質、抗マラリア剤、抗がん剤、解熱剤、ステロイドなどの医薬品で偽造が行われているとの報告がある。それらは、有効成分を必要量含有していないものや、効果の無い物質、危険物質が当該医薬品に含有されているなどである。これらを検知する持ち運び可能な既存の方法として、分子振動スペクトルを測定し、物質同定するものがある。しかし、光を用いているため、パッケージに梱包されたものは検査することができず、また錠剤内部の有効成分を非破壊で検査することは、原理的に難しい。有効成分を含んでいない偽造医薬品は、従来の方法で判別可能ではあるが、有効成分はあるが必要量を含んでいない場合には、その判定が難しくなる。これらの問題に、原理的に適応できる技術として核四極共鳴(NQR)がある。

NQRは、核磁気共鳴(NMR)と同様に、交流磁場による核スピンの共鳴現象を利用して核スピンを検出する方法である。しかし、NMRとは異なり、外部からの静磁場印加を必要とせず、電気四極子モーメントを持つ原子核が結晶中に存在する場合に測定することができる。大きな磁石を必要としないことから、小型で持ち運び可能な装置の開発が可能である。核スピンの1以上の原子核は、電気四極子モーメントを持ち、内部の電場勾配によりエネルギー準位差を生じる。原子核は、その準位差にエネルギーが等しい電磁波に共鳴すること、また内部電場勾配は物質により固有であることから、NQRを用いて物質同定を行うことが可能である。ほとんどの不正薬物や医薬品は、核スピンの1となる窒素原子核を含むため、NQRを用いた検査方法の対象となる。窒素原子核を対象としたNQRの特徴は、共鳴する交流磁場の周波数が0.5~5MHz程度と低く物質透過性が高いため、体内を含む様々な隠匿事例において対象物質の検知が原理的に可能である。しかし、現状では検出感度が低いため、実用化されておらず、検出感度の向上が課題となっている。

2. 研究の目的

本研究の目的は、微量結晶粉末(10~100mg)の物質同定を可能にする高感度核四極子共鳴(NQR)装置を開発することである。その対象は、不正薬物、偽物医薬品等に含まれる窒素原子核である。物質同定することで、不正薬物や偽物医薬品の摘発に用いることができる。しかし、磁気共鳴法の一つであるNQRは、その測定周波数が0.5~5MHzと低く、また固体であることか

ら信号強度が微弱であり、これまで微量分析技術としては実用化されていない。本研究では新しい技術を開発することにより、現段階では実現していない微量結晶粉末(10~100mg)の検出が可能な感度を有する持ち運び可能な高感度NQR計測装置の開発に挑戦した。

3. 研究の方法

本研究課題は3つのサブプロジェクトから構成されている。

(1)NMR-NQR二重共鳴法を用いた高感度化：対象とするサンプルに含まれる水素原子核スピンを高磁場下で分極し、その後水素原子核スピンの磁化を窒素原子核スピンの移動させる。窒素原子核スピンの磁化の検出には、ゼロ磁場下においてNQR法を用いて行った。磁化を水素原子核スピンの移動させるには、水素原子核スピンのラーモア周波数と窒素原子核スピンのNQR周波数が一致する必要があり、磁場を高速に変化させることにより、水素原子核スピンのラーモア周波数を変化させることで達成することができる。ただし、磁場を電氣的に制御するより、サンプルを磁場が異なる場所に移動させる方が簡易なため、サンプル移動機構を備えたNQR計測装置の開発を行った。図1にその概略を示す。

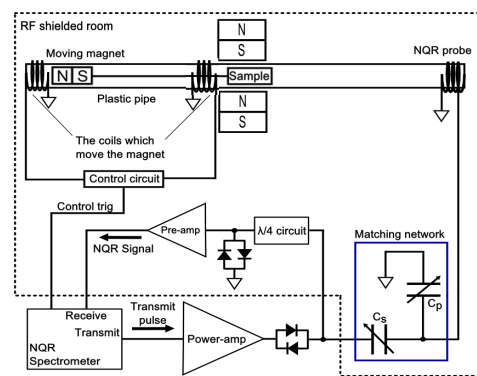


図1 サンプル移動機構を備えたパルスNQR計測装置

初年度は、高磁場として市販ハードディスクに内蔵されている磁気回路を用いたが、より大きな磁場が必要なため、2個の小型ネオジウム永久磁石を用い、互いに向かい合わせることにより、磁極間距離6.2mmの中央に設置したサンプルに磁場を1Tまで印加することができる構造を採用した(図2参照)。

NQR測定に用いたシーケンスは、物質の緩和時間により異なるため、物質毎に最適化を行った。例えば、本研究で用いたメタホルミン塩酸塩の場合について図3に示す。

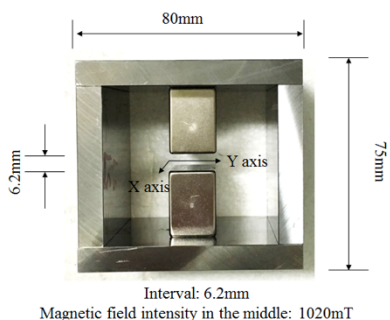


図2 水素原子核スピン分極用の磁気回路

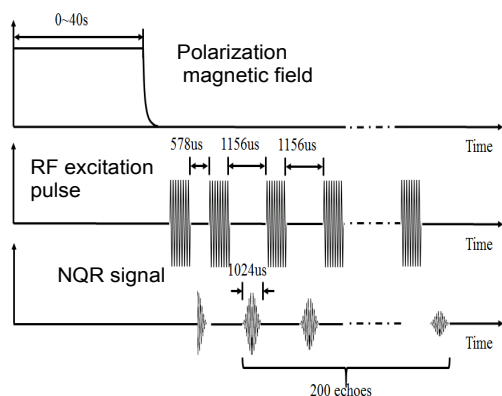


図3 交差分極によるNQR計測シーケンスと取得信号の概要

(2) 可搬型NQR装置の開発: サブプロジェクト(1)で開発した高感度化技術をコンパクトに設計し、小型NQR装置に組み込むことで、高感度な可搬型NQR装置を開発した。評価は、二重共鳴による信号増幅度が大きかったメタホルミン塩酸塩を用いて行った。

(3) 高速周波数掃引連続波法を用いたNQR検出法の開発: 磁気共鳴現象を用いたNQR信号の検出には、連続波法とパルス法がある。連続法は、周波数を掃引しながら、磁気共鳴を観測することができるため、NQR信号が未同定な物質に対して、NQR周波数を探索する用途に使うことができる。しかし、不正薬物や、爆発物などの物質探知には、パルス法に比べ感度が劣るため用いられていない。本研究では、高速周波数掃引による連続波法の検出感度向上の可能性を検証するために、アンテナの周波数が電子的に調整可能なNQR装置の開発を行った。

#### 4. 研究成果

##### (1) 二重共鳴法を用いた高感度化

水素原子核スピンの分極を窒素原子核スピんに効率良く移動させるには、サンプルを素早く(水素原子核スピンの縦緩和時間に比べ)ゼロ磁場下に移動させる必要があり、リニ

アシャフト・サンプル移動機構の駆動電源回路を最適化し、移動時間160ms程度での安定したサンプルの移動を実現した。その結果、二重共鳴法を用いることによりNQR信号強度は、解熱剤であるアセトアミノフェンの場合7倍、経口糖尿病治療薬であるメタホルミン塩酸塩の場合17倍、医薬原料であるジェチルアミン塩酸塩の場合9.1倍にそれぞれ増加し、目標としていた100mgグラム以下での検出が可能となった。

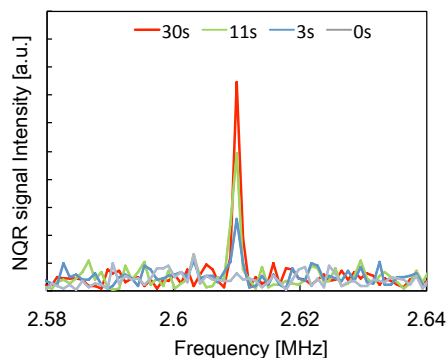


図4 事前の分極時間を変化させた場合におけるメタホルミン塩酸塩66mgからのNQR信号

##### (2) 可搬型NQR装置の開発:

平成27年度までは、市販のNMR制御装置を用いて、送信パルス波形の生成と、受信信号の位相検波をすることにより、NQR信号を検出していたが、可搬型のNQR装置を開発するにあたり、バッテリー駆動型のNQR制御装置の設計とテストを行った。開発したNQR装置は、NQRシーケンスの生成と受信信号の信号処理を行うField programmable array (FPGA, アルテラ社製 CYCLONE V)からなる制御ボード、送信パルス制御信号から出力インピーダンスが低い送信パルス生成するD級アンプ送信ボード、アンテナから受信された信号に対して帯域外のノイズを低減する帯域通過型フィルタとシリアルADCからなる受信ボード、受信用前段トランスインピーダンスアンプ付き低インピーダンス送受信切替ボード、送受信用コイルプローブから構成している。また、NQR信号強度を増大させるため、サンプルを高磁場下に一定時間保持し、その後、ゼロ磁場下に移動させるサンプル移動機構とその駆動回路を再度設計することにより、自作NQR装置から制御できるように改良した(図5参照)。

送信用のD級アンプとして、ハーフブリッジ構造を採用し、従来の50Ω送信アンプに比べ、より小さい駆動電圧で大きな電圧をコイルプローブに印加できるようになった。その結果、送受信切替回路に含まれる受信アンプや切替素子の保護電圧を約10倍程度下げることが可能となり、耐電圧が低い小型で高性能な電子部品の使用が可能となった。また、

FPGA 上に Altera 社の Nios II プロセッサを構築することで、PC 制御が不要な小型 NQR 装置の試作をすすめ、NQR 信号検出シーケンスの一つである Strong off-resonance comb (SORC)シーケンスの実装を試みた。

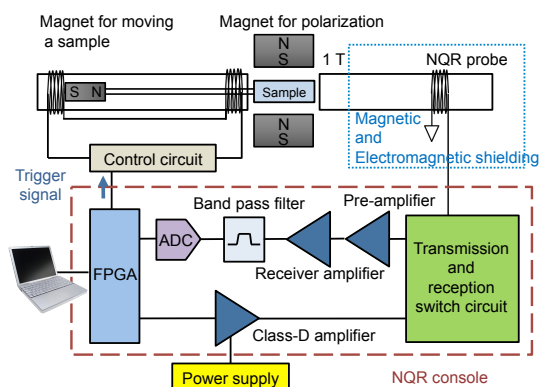


図 5 改良型サンプル移動機構と小型 NQR 計測装置の概略図

### (3) 高速周波数掃引連続波法を用いた NQR 検出法の開発

新たな NQR 信号検出方法として、高速周波数掃引を用いた NQR 装置の開発を進めた。高速周波数掃引を行うには、NQR 検出に用いるプローブの共振周波数を送信周波数に追従する必要があり、これまで実現していなかった。共振周波数の自動制御は、目的の周波数において  $50\Omega$  の抵抗とリアルタイムに比較することで行った。NQR プローブのインピーダンスが  $50\Omega$  になると、目的の周波数においてリアクタンス成分がゼロとなり、プローブがその周波数において共振していることを意味する。インピーダンスの比較にはブリッジ回路を用い、平衡状態からのずれを電流として検出することにより、NQR プローブのインピーダンスを  $50\Omega$  に制御することに成功した (図 6 参照)。NQR プローブのインピーダンスの調整には、2つの可変容量ダイオードを用い、逆バイアス電圧を印加することで行った。その制御信号は、平衡状態のずれにより生じる電流を高速 ADC で検出し、デジタル信号処理により抽出した振幅と位相情報から生成した。

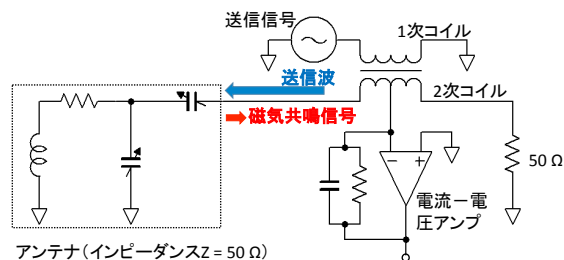


図 6 高速周波数掃引連続波法による磁気共鳴信号の検出回路

最後に、本研究では、結晶粉末(10~100 mg)を検出できる NQR 装置の開発を実施し、二重共鳴法を用いることにより NQR 信号強度は、解熱剤であるアセトアミノフェンの場合 7 倍、経口糖尿病治療薬であるメタホルミン塩酸塩の場合 17 倍、医薬原料であるジエチルアミン塩酸塩の場合 9 倍にそれぞれ増加し、目標としていた 100 mg グラム以下での検出が可能となった。

### 5. 主な発表論文等

[雑誌論文] (計 2 件)

① Hideo Sato-Akaba, Design and testing of a low impedance transceiver circuit for nitrogen-14 nuclear quadrupole resonance, Solid State Nuclear Magnetic Resonance, 63-64, 30-36, 2014

② Lorena Cardona, Yuji Miyato, Hideo Itozaki, Jovani Jimenez, Nelson Vanegas, Hideo Sato-Akaba, Remote Detection of Ammonium Nitrate by Nuclear Quadrupole Resonance using a Portable System, Applied Magnetic Resonance, 46, 295-307, 2014

[学会発表] (計 7 件)

① 韓 猛, 赤羽英夫, 糸崎 秀夫, 二重共鳴による核四極共鳴信号の高感度化, 第 76 回応用物理学会秋季学術講演会, 2015

② 大田垣祐衣, 大平龍太郎, 宮戸祐治, 赤羽英夫, ポータブル型核四極共鳴装置の開発, 第 77 回応用物理学会秋季学術講演会, 2016

③ 大田垣祐衣, 大平龍太郎, 宮戸祐治, 赤羽英夫, NQR 用低インピーダンス送受信回路の開発, 第 55 回 NMR 討論会, 2016

④ 大平龍太郎, 大田垣祐衣, 韓猛, 宮戸祐治, 赤羽英夫, NMR- NQR 二重共鳴法を用いた NQR 信号高感度化, 第 55 回 NMR 討論会, 2016

⑤ 赤羽英夫, 大田垣祐衣, 大平龍太郎, 宮戸祐治, 磁気共鳴法を用いた物質探知技術とその応用, 平成 29 年電気学会全国大会, 2017

⑥ 大田垣祐衣, 須崎滉平, 宮戸祐治, 赤羽英夫, 両電源駆動 D 級アンプを用いた可搬型核四極共鳴装置の開発, 第 78 回応用物理学会秋季学術講演会, 2017

⑦ 大田垣祐衣, 須崎滉平, 宮戸祐治, 赤羽英夫, 可搬型 NQR 装置の高出力化, 第 56 回 NMR 討論会, 2017

### 6. 研究組織

#### (1) 研究代表者

赤羽 英夫 (AKABA, Hideo)

大阪大学・基礎工学研究科・准教授

研究者番号: 00552077