

コアファシリティ重点運用機器「AVANCE NEO 500 MHz NMR」の 事例紹介と共用 NMR での取り組み紹介について

○沢田義治、鳥居実恵、尾山公一、高濱謙太郎、古賀和司

名古屋大学全学技術センター分析・物質技術支援室 組成分析・構造解析技術グループ

概要

令和 3 年度に「先端研究基盤競争促進事業（コアファシリティ構築支援プログラム）」に採択された東海国立大学機構では、汎用性が高く重要性の高い研究設備・機器を広く機構内外で共用できる体制の構築を進めている。コアファシリティの重点運用機器は技術職員が主体となって運用し、稼働時間の全てを学内外への共用に充てている。その 1 機種として、核磁気共鳴装置「AVANCE NEO 500 MHz NMR(以下、AVANCE NEO 500)」が 2021 年度に導入された。本装置は最新の分光器とプローブを複数備えていることにより固体から液体まで測定対象範囲が広いという特徴を有し、様々な分野に活用することのできる研究に極めて有用な汎用研究機器である。また、機器担当の技術職員は現場スタッフとしても技術相談等のマネジメントを担当するコアファシリティアドミニストレータ（CFA）としても他の CFA とともに連携し、充実した研究支援を継続的に実施している。その結果、順調に利用実績を伸ばし、研究支援の成果をあげている。これらについて報告する。

1. コアファシリティ重点運用機器の紹介

東海国立大学機構は令和 3 年度に文部科学省「先端研究基盤共用促進事業（コアファシリティ構築支援プログラム）」に採択され、コアファシリティ化を進めている。コアファシリティ構築支援プログラムは、大学・研究機関が組織として継続的に、優れた研究設備・機器を戦略的に整備・活用し、全ての研究者がより研究に打ち込める環境を実現するために、新たな共用システムの成果を発展させ、研究機関全体の研究基盤として戦略的に導入・更新・共用する仕組みを強化（コアファシリティ化）するとともに、研究設備・機器のサポート・維持管理に必要不可欠な技術職員の組織的な育成・確保に取り組んでいく事業である^[1]。現在、コアファシリティ重点運用機器として 5 台の装置が導入されており、これらの装置は、名古屋大学全学技術センターが管理運用する装置として技術職員が主体となって運用し、稼働時間のほぼ全てを共用に供されている。これらの中で、AVANCE NEO 500 は、重点運用機器の 1 台として 2021 年度に導入された。現在までの成果を報告する。（図 1）



図 1 AVANCE NEO 500 MHz NMR

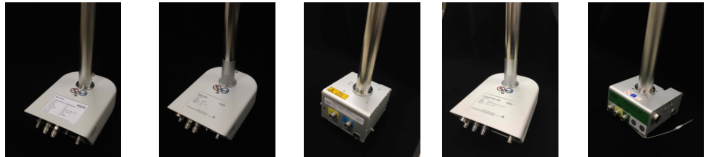
2. コアファシリティアドミニストレーター(CFA)の紹介

東海国立大学機構コアファシリティの最大の特徴は、技術職員から選任した CFA を設置しマネジメント担当者とすることで、コアファシリティにおける戦略的な研究基盤マネジメント業務を行っていることにある。CFA は、博士の学位を有する技術職員若しくはそれと同等の能力を有する技術職員から選任され、技術職員としての専門的な知識や技術に基づいて様々な研究支援を行っている。CFA の業務は、技術支援をコーディネートするための技術相談、コアファシリティの利活用推進、コアファシリティの運営及び整備等に関する研究基盤戦略策定、学外へのアウトリーチ活動、採択機関同士の連携等であり、いずれもコアファシリティの根幹に関わる重要業務である。

3. AVANCE NEO 500 の紹介、利用実績、利用促進

3.1 AVANCE NEO 500 の紹介

核磁気共鳴装置（NMR）は主に、強磁場を発生するマグネット(SCM)、NMR 信号の送受信を行う分光器、サンプルに対しパルスを与え受け取るプローブから構成され、操作 PC により測定が行われる。本稿作成者が担当している AVANCE NEO 500 は、分光器は 2 チャンネルしかないが、後に紹介する拡散係数測定を可能とする高出力アンプを装備している。この Ascend シリーズ NMR の SCM は、漏洩磁場が横方向で 0.6 m 以内に遮蔽され、ヘリウム(He)の自然蒸発が非常に抑えられたマグネットである。また本装置の最大の特徴は測定対象が固体、液体、半固体と多岐に渡ることにある。固体 NMR の測定では、4 mm、1.3 mm のサンプルローターを使用することで最大 67 kHz のマジックアングルスピンニング(MAS)をかけることができる。液体用プローブの低周波側では ^{109}Ag までを対象とし、固体-液体の中間的な半固体サンプルでも専用プローブ(HR-MAS probe)により高感度かつ高分解能で測定が可能である。さらに拡散係数測定では、最大勾配磁場強度 1,700 G/cm をかけることができる。前述の特徴を有することから重点運用機器の中で、固体、液体、半固体サンプルの原子核を対象として非破壊で分析ができる唯一の装置であり、導入から 3 年間の間に徐々に装置の存在が知られるようになり、これに比例して成果も上昇してきた。



	iProbe CPMAS	iProbe HRMAS	1.3 mm DVT	iProbe Smart	DIFFBB
検出器	4 mm	4 mm	1.3 mm	5 mm	5 mm
形状	固体	半固体	固体	溶液	各種
核種	^1H , ^{19}F , ^{31}P - ^{15}N	^1H , ^{13}C , ^2H	^1H , ^{19}F , ^{31}P - ^{15}N	^1H , ^{19}F - ^{199}Hg , ^{17}O - ^{109}Ag	^1H , ^{19}F , ^{31}P - ^{15}N
勾配磁場強度		50 G/cm		50 G/cm	1,700 G/cm
温度範囲	-80 - 200 °C	-20 - 80 °C	-30 - 70 °C	-150 - 150 °C	-40 - 150 °C

図 2 AVANCE NEO 500 MHz NMR で使用可能なプローブ

3.2 利用実績

本稿作成者は 2023 年に着任したが、現場技術者として、また CFA としても他の CFA と連携して学内外の研究にコミットし本装置を使用した測定に結びつけ研究支援を行っている。その結果、利用開始した 2022 年度は利用グループ数が 4 件だったが、2024 度は 13 件へと増加し、現在では利用件数は 100 件を超えるようになった。図 3 の部局毎に色分けした利用実績推移から分かるように利用グループ数は決して多くないが、利用件数が多いことからリピートして利用されていることがよく分かる。また、東海国立大学機構のコアファシリティ重点運用機器ということで、同じ機構内であることからアクセスのしやすい岐阜大学からの利用が伸びつつあることが分かる。さらに、この図 3 には反映されていないが、複数の民間企業からの利用もあり、外部利用の実績も形成しつつある。

3.3 利用促進の取り組み

AVANCE NEO 500 の CFA と連携した利用促進の取り組みには次のようなものがある。まず、測定事例を「アプリケーションノート」や「Data Report」として取りまとめて東海国立大学機構統括技術センターのホームページに掲載し、メールによる配信、SNS を使用した宣伝を行なっていることがあげられる。また、東海国立大学機構設備・機器共用システム(TESS)に装置情報を掲載し、装置の認知向上に努めている。これらにより NMR を利用した測定に関する問い合わせが増加し、実際の利用増加につながっている。実際の依頼測定業務の中での取り組みでは、研究者との技術相談や議論を大切にして、研究に必要とされる測定を十分に理解して測定を遂行し、必要ならば構造解析のサポートを行う手厚い研究者支援を実施している。

4 核磁気共鳴装置における業務、連携の紹介

名古屋大学では NMR は 40 台程度稼働している。技術職員が管理する NMR の現場で行われている連携の事例をいくつか報告する。本稿作成者は、配置部局の生命農学研究科での活動を主軸としているが、他部局で運用される NMR の管理も担当している。まず、若手職員との連携を紹介する。創薬研究科で共用されている 3 台の 400 MHz の定期的な寒剤充填業務を若手技術職員とともに複数人で連携して担当し、急なトラブルや定期的なメンテナンスも業務依頼ベースで行っている。これにより、若手職員は、自部局に設置された装置以外に、異なるメーカーや機種 of 装置に触れることが可能となり知見を深めることが出来ていると考えられる。また、学部の垣根を超えて共同作業を行うことで、若手職員の全学的な視野を養うことにも貢献していると考えられる。次に、配置部局での装置に関する連携事例を報告する。本年度、配置部局のクライオプローブを有する NMR の低温を維持するのに必須のチラーが故障した。通常の修理では 300 万円以上の高額な費用がかかるところ、名古屋大学全学技術センターの各所に所属する技術職員と連携、協力してその費用を 100 万円以上削減して装置復旧に繋げることができた。装置維持に関する費用の削減に貢献できた好事例であると考えられる。三つ目として、学部間をまたいだ技術職員のコラボレーションによる測定の事例を示す。NMR を主たる担当とする職員は複数の部局に渡るが、担当する装置は少しずつ異なる。この状況を利用して、管理運営に有用な情報を得ることが出来ればよいと考えた。今回紹介するのは、メーカー、マグネットのサイズ、装置の製作年の違いにより、測定感度やピークの観測のされ方の違いを検証し、装置の購入や使用目的に応じた装置の利用方法の参考にするデータの収集である。測定サンプルには、嗜好品であるコーヒーをサンプルとして使用し、技術職員で協力して測定結果がどのようなようになるかを比較検討した。様々な測定結果のうち図 4 に、400 MHz と 500 MHz の 2 種類マグネットサイズで世界の主要な NMR 製造メーカーで

ある日本電子とブルカーの 2 社の装置を使って比較したスペクトルを示す。これらのスペクトルからは、旧型の NMR では、軽水の大きなピークに埋もれプレサチュレーションやウォーターゲート等の水消しによる $^1\text{H-NMR}$ 測定をせねば検出できなかった小さなピークが、新型の NMR では容易に検出できるようになっていることが判明した。これらの検証により、ルーチン測定と感度を必要とする測定では装置の使い分けが重要であることが再認識でき、また、装置によってどの程度の感度差があるかということを実際のデータとして得ることができた。

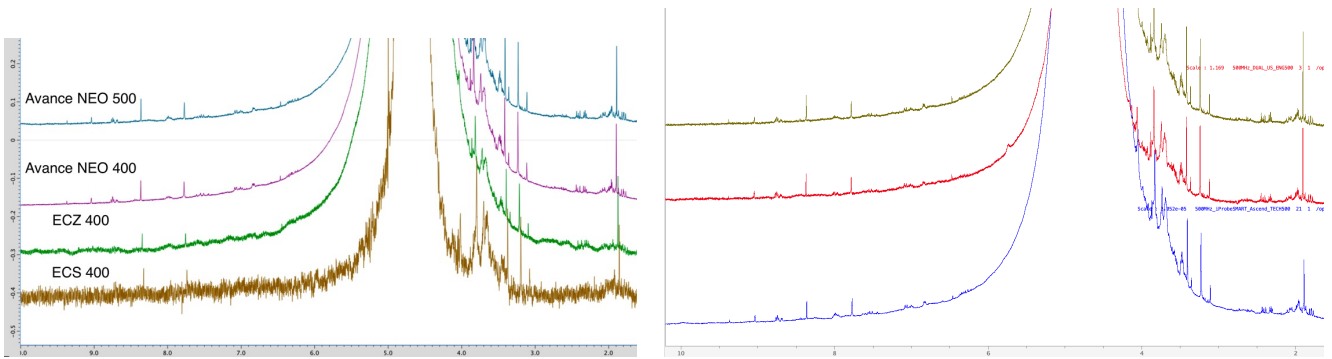


図 4 様々な 400, 500 MHz NMR によるコーヒーサンプルの $^1\text{H-NMR}$ 比較

5 固体 NMR のしくみ

前述のような NMR による分析は伝統的に有機構造解析に用いられることが多く、溶液 NMR 測定が 95% を占めると言われてきた。しかし、特にここ 20 年は固体 NMR による結果も必要とされるが増えてきており、AVANCE NEO 500 に寄せられる技術相談も無機物だけでなく、無機-有機のハイブリットサンプルであることが多いため固体 NMR の実際を少し紹介したい。NMR 現象は強磁場のない状況では原子核は自由回転をするためにエネルギーの差を生じず NMR 現象を検出することはできない。しかし、強力な外部磁場を与えることで磁場に対して原子核が並ぶことでごくわずかなエネルギー差を生じる。ここに、エネルギーギャップを埋める電磁波を与えることにより、吸収が起こり平衡状態に戻る過程を得ることで NMR スペクトルをとることができる。ところが、これは溶液 NMR では核の自由運動が理想的な状態であるために、固体 NMR では通用しない。つまり、強力な外部磁場を与えても固体物質を構成する例えば結晶の塊は塊 1 つずつの磁荷の集団として作用し、理想的なエネルギー差を生み出すことができない。そこで現在までの固体 NMR の発展の中でマジックアングルスピニング(MAS)と呼ばれる手法が開発されてきた。すなわち、立方体の対角頂点方向に中心を傾けて高速回転をすることにより固体をあたかも溶液のように振る舞わせる手法である。実際にグリシンをサンプルとして用いて固体 $^{13}\text{C-NMR}$ 測

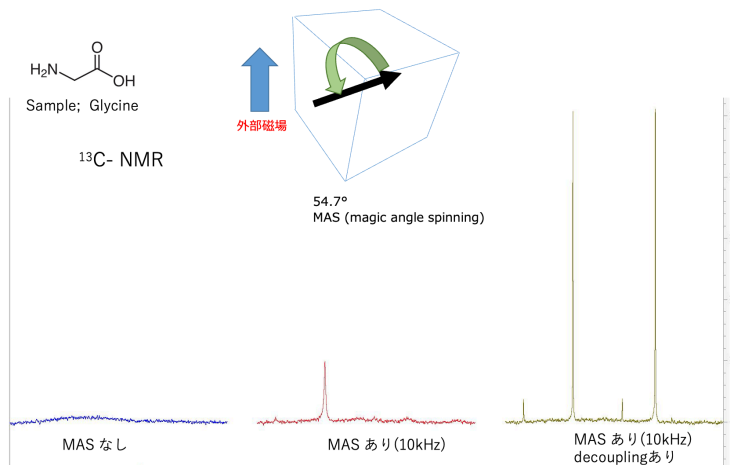


図 5 固体 NMR における MAS の効果

定を行った。MAS 無し、つまり 0 Hz の静置状態における測定ではほとんどがノイズで非常にわかりにくく、ごくわずかな感度かつブロードシグナルを得るに過ぎない。しかし、10 kHz の MAS をかけることにより低磁場側のカルボニルカーボン(^{13}C)を検出しやすくなっていることが確認できた。そこで、更なる感度増強として近傍にあるプロトン(^1H)のデカップリングを行ったことによりさらに S/N 比が良くなり、良好な解析を行うことができる結果が得られた。カルボニルピークに対して両サイドに現れている小さなピークは 10 kHz の MAS によるスピニングサイドバンド(SSB)である。ここで紹介した 3 測定は装置のデフォルト設定ではあるが、全て同じ積算回数にて実施したものである。

6 測定事例の紹介

AVANCDE NEO 500 の固体測定の事例を紹介する。まず、1.3 mm DVT probe を用いた高速 MAS 測定の事例である(図 6)。4mm iProbe CP-MAS probe を使用して、フッ素含有無機物質を 10 kHz の MAS にて測定すると下段のように 10 kHz ごとにスピニングサイドバンド(SSB)が生じる。この結果ではほぼ、SSB のみを得ることになり、およそ解析することが不可能である。

例えばこのプローブの Kel-F キャップを用いた最大 MAS である 14 kHz による測定でも SSB が 14 kHz ごとになるのみで結果のクオリティに大きな差はない。しかし、上段のように 1.3 mm DVT probe を用い 40 kHz の MAS を与えて測定すると SSB は 25 ppm のメインピークに対して 40 kHz ごとに SSB が現れ、-80 ppm や -150 ppm 付近に小さなピークがあることが分かってくる。これは高速 MAS を与えて初めて分かることである。

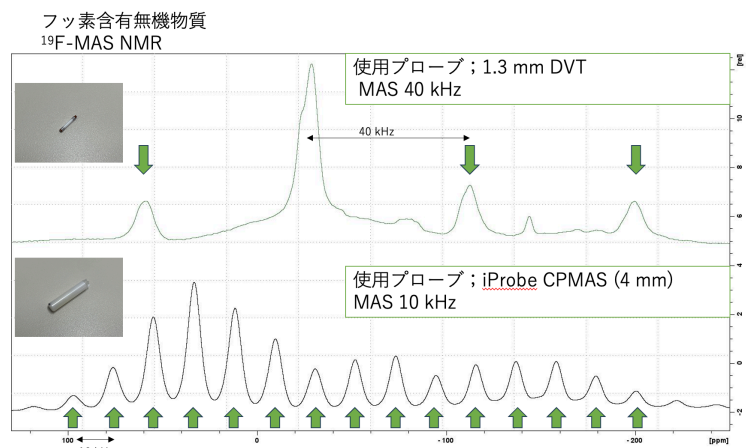


図 6 2.4 mm(下段), 1.3 mm(上段) MAS NMR 比較

次に、4 mm iProbe MAS probe を使用して ^{29}Si -MAS NMR を測定した(図 7)。まず、DP-MAS 測定により定量性のある測定を行ったところ、 ^{29}Si の Q サイト由来のピークの他に -110 ppm 付近にプローブ由来のバックグラウンド(BG)信号を検出した(図 7 下段)。

BG 信号として ^{29}Si が検出されてしまうのは、プローブに温度可変測定を可能にするための Si を含む材料を使用しているからである。そこで TRIP^[2]と呼ばれる測定を行うと上段のようなスペクトルを得ることができる(図 7 上段)。この測定では、前述のプローブの材質に起因する Si のバックグラウンドピークをパルス当てることにより消失させることができ、かつ DP-MAS NMR の主目的たる定量性

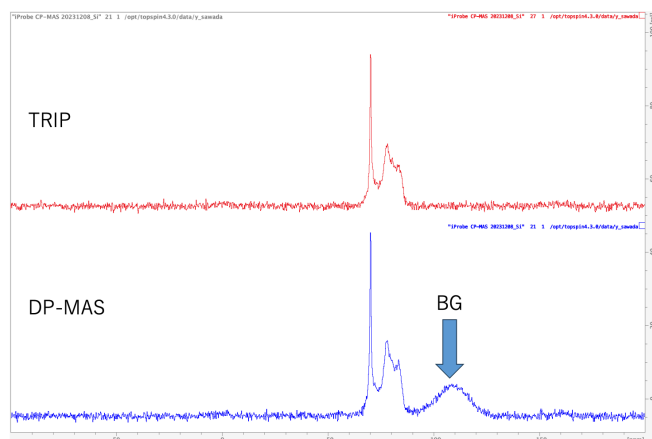


図 7 ^{29}Si のバックグラウンド消去測定

の高い測定を行うことができる。

最後に、半固体 iProbe HR-MAS probe, 固体 iProbe MAS probe, 溶液 iProbe SMART probe を比較した測定の結果を紹介する。サンプルは日本酒の製造時に出る酒粕である。今回は名古屋大学で開発された「なごみ桜」の酒粕を用いた。このサンプルに少量の重水を加えてできるだけ均一になるようにした。図 8 の最下段右の写真のように固体と液体が混ざり「ドロっ」とした様子になる。まず、溶液用の iProbe SMART probe を使用して、重溶媒ロック、 ^1H 核のチューニング、シム調整を行なって測定を行った。予想していた通り検出したピークは全てブロードなピークを得るに留まった。通常、このようなサンプルを溶液 NMR に供するのは御法度である。御法度と言われるのは溶液 NMR の解析で非常に重要な分解能が得られずカップリングコンスタントの情報や正確なケミカルシフトの情報を得ることができないためである。次に、半固体の状態の酒粕のようなサンプルを固体プローブを用いて測定した時にどのようなデータが得られるかに興味を持って固体用の iProbe MAS probe を用いて測定を試みた。その結果、溶液 NMR で得られた感度や分解能とほぼ変わらない ^1H -NMR データが得られた。最後に、半固体用の iProbe HR-MAS probe を用いて、5 kHz の MAS、重溶媒ロック、 ^1H 核チューニング、シム調整の上 ^1H -MAS NMR を測定した。他の NMR プローブを用いた時の結果と異なり、高分解能かつ高感度で結果を得ることができた。日本酒製造の過程では糖化によるグルコース生成、発酵によるエタノール生成がなされることから、グルコースの α と β の平衡異性体とエタノール由来のピークが検出されていることが分かる。3 種類のプローブの測定結果を比較することで、溶液プローブと固体プローブ得られたスペクトルでも相当するケミカルシフトが検出できることを確認することができた。

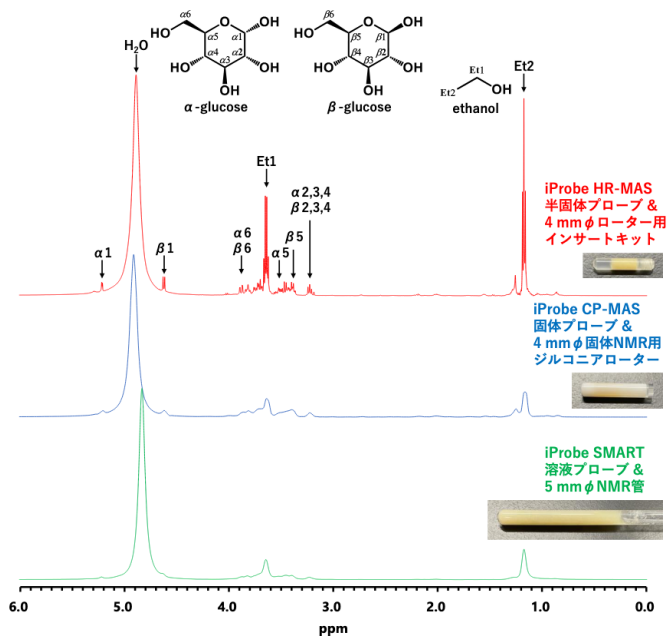


図 8 各プローブを用いた酒粕サンプルの測定

まとめ

AVANCE NEO 500 NMR は、2021 年度の導入からコアファシリティ重点運用機器に設定され、年々その利用実績を増加している。これは、現場職員と CFA が連携協力することで研究者の支援を行なっていることに起因する。利用グループ数の増加は、名古屋大学内や岐阜大学の研究者だけでなく機構外の企業利用者にリポートして使用されるようになったためである。利用が徐々に増えているのは、アプリケーションノート、データレポート及び TESS 等の情報発信から存在が知られるようになってきていることによるものと考えている。今後も新たなデータをアップロードしてこれらの中身を充実させ、現場職員と CFA の連携協力を大切にして業務を推進していきたい。

謝辞

本稿作成にあたりともに研究者の要望に対応している統括技術センター、CFA チームの西村 真弓 技師、後藤 伸太郎 技師、吉村 文孝 技師、アプリケーションノートやデータレポート作成および公開では中西 華代 博士、松浦 彩夏 広報担当技術職員、NMR 業務の管理運用メンテナンス連携では 中野 真紘 副技師、山田 莉緒 技術職員、杉本 真衣 技術職員、故障した NMR 修理では河合 ゆかり 技師、小川 直也 副技師、北村 繁幸 氏、情報技術支援室の大川 敏生 主席技師、加藤 俊之 技師、安全衛生技術支援室の松浪 有高 室長、装置開発技術支援室の福田 高宏 技師、本稿発表者の着任当初の装置トレーニングでは林 育生 技師、普段の測定のための条件検討用サンプルでは生物生体技術支援室の厚味 智子 主任技師に多大なるご協力をいただいた。さらに「なごみ桜」の酒粕サンプルは本学生命農学研究科の MATURANA Andres Daniel 准教授にご提供をいただいた。改めてお力添えくださった皆様に心よりお礼申し上げます。

参考文献

- [1] 令和 3 年度「先端研究基盤共用促進事業（コアファシリティ構築支援プログラム）」の公募について
文部科学省 https://www.mext.go.jp/b_menu/boshu/detail/mext_00113.html（2025 年 3 月 1 日最終閲覧）
- [2] *Journal of Magnetic Resonance*, **332**, 107067, (2021)., <https://doi.org/10.1016/j.jmr.2021.107067> (2025 年 3 月 1 日最終閲覧)