

# 理化学研究所

## ニュース

No. 89

November 1986

### 核 磁 気 共 鳴

はじめに

核磁気共鳴（Nuclear Magnetic Resonance、以下 NMR という）というと、最近では NMRCT を思い浮かべる人が多いであろう。医学方面の人はこれを MRI（Magnetic Resonance Imaging）と呼んでいる。MRI の装置は今年の5月現在、日本全体で40台になったという。アメリカでは3000台を越えたと言われている。X線CTに比べてはるかに障害が少ないこと、骨に邪魔されないので骨髄中の腫瘍等には絶対的に有効であるとされている。また、将来は画像に現れた病巣の性質も解るようになると思われるので、さらに発展することが期待されている。

しかし、本稿では NMR の医療への応用に関してではなく、化学合成品、天然物質、生体成分などの有機化合物の構造解析等に利用される高分解能 NMR について、最近の進歩とその有効性および応用例について述べてみたい。

#### NMR の原理

NMR は磁場中における原子核の核スピンの電磁波との相互作用であり、電磁波の吸収または放

出を検出する。静磁場  $B_0$ （テラスまたはガウス）の中に磁スピンを持つ核をおくと、高周波磁場  $f$ （ヘルツ Hz）の周波数で共鳴する現象であり、これらは

$$2\pi f = \gamma B_0$$

という関係にある。 $\gamma$  は磁気回転比と呼び、核種によって異なる。

一般に100 MHz（メガヘルツ、 $10^6$ ）の装置とか400 MHzの装置というのは水素核（ $^1\text{H}$ ）の共鳴周波数を表している。100 MHz の場合は磁場強度は2.75テスラ、400 MHz では9.4テスラである。炭素核（ $^{13}\text{C}$ ）の場合は $^1\text{H}$ 核の約1/4の周波数で共鳴する。

NMR が今日ほど有機化合物の構造解析に使われるようになったのは、共鳴周波数の微妙な違いが核の微細な磁気的環境の違いを反映する、言い換えれば、ある基準物質の共鳴周波数と試料の共鳴周波数とのズレ（化学シフトとよび PPM 単位）が解ると、その試料分子の性質や分子構造が解るからである。有機化合物は分子の骨格が主に炭素原子と水素原子とから成っているので $^1\text{H}$ 核と $^{13}\text{C}$ 核を対象にしたNMRが最も多く使われる。



例えば、メチル基 ( $\text{CH}_3-$ ) の $^1\text{H}$ とフェニル基 ( $\text{C}_6\text{H}_5-$ ) の $^1\text{H}$ はそれぞれ特定の範囲にシグナルが現われる。同じメチル基でも結合様式によって化学シフトが違ってくる。また、その積分強度は水素の数に比例する。メチル基とフェニル基では3:5の比で $^1\text{H}$ が観測される。化学シフトの範囲は $^1\text{H}$ で10 PPM,  $^{13}\text{C}$ では220 PPMの範囲内にほとんど入ってしまう。

次に重要なパラメータはスピン結合定数 (Hz) である。これは核同士の結合電子を媒介とした相互作用を表している。各々の化学シフトの位置に出たシグナルはスピン結合定数の大きさとスピン結合する相手の数によって分裂する。スピン結合定数の大きさは核と核の種類, 核同士の立体的な配座等によって変わる。 $^1\text{H}-\text{C}-^1\text{H}$ では8~15 Hz,  $^1\text{H}-^{13}\text{C}$ では125~220 Hzである。スピン結合定数は測定する磁場によって変わらない。

この他に緩和時間という NMR で重要なパラメータがある。緩和を抜きに NMR を語れない位重要な現象であるが、本稿の範囲としては、緩和時間から分子全体の運動や分子各部分の運動状態がわかるという程度にとどめておきたい。

### NMR装置の変遷

理化学研究所において、初めて NMR の装置 (40MHz) を購入したのは1961年のことである。以来、共同利用機器委員会が調査をするたびに上位を占め、NMR を利用しない研究者から「また NMR か」となかば恨みをこめて言われている。ここで、機器の発達を省みつつ、なぜ次々と新しい装置を備えてきたか“弁明”を含めて述べてみたい。

第1に装置の高磁場化について述べる必要がある。NMR 装置が市販された1960年頃は40 MHzの装置で磁石はほとんどが電磁石であった。まもなく60 MHzの装置が市場にではじめ、1965年頃には電磁石として最高の100 MHzの装置が市販された。大容量で安定なトランジスターが作られるに至って NMR 装置もコンパクトになり、有機化学者の手元に置いておけるものが作られるようになった。

理化学研究所においては、1965年60 MHz,

1970年100 MHz, 1976年100 MHz (Fourier Transform NMR 以下 FT-NMR という) と、ほぼ、5年毎に新しい装置を購入してきたことになる。

100 MHz を越える装置として登場したのが超伝導磁石を使った装置である。液体ヘリウムで電気抵抗がゼロになる金属 ( $\text{NbTi}$ ,  $\text{Nb}_3\text{Sn}$ ) を用いてコイルを作って液体ヘリウム中におく。最初に電源をつないで所定の磁場になるように電流を流した後、電源を取り去ってしまう。あとは液体ヘリウムとそのまわりの液体窒素を一定量以下にならないように補給していれば2年くらいはそのまま良い。理化学研究所に超伝導磁石を用いた400 MHz の FT-NMR 装置が購入されたのは1980年度であった。

このように、次から次により高磁場の装置を購入してきたが、その必要性を考えてみたい。その最も大きな理由は感度の問題である。NMR はその他の分光機器にくらべ感度の悪いことが最大の欠点であるが、他の条件を一定にすると、感度は磁場強度の $3/2$ 乗に比例する。種々の効果もプラスされて、ほぼ2乗に比例するので磁場が強いほど感度が良いことになる。もう一つの理由は化学シフトとスピン結合定数の関係から磁場が高いほどスペクトルの分離が良くなることである。化学シフトは核の磁気的環境によるが、あくまでもある基準物質に対する比 ( $\Delta B/B_0$  または  $\Delta f/f_0$ ) である。したがって、どんな磁場で測っても化学シフトとしては同じだが、その差を周波数で表せば、高い磁場または高い周波数で測定した方が差は大きくなる。一方、スピン結合定数は物質固有の値を持っており測定周波数とは関係しない。また、ほとんどのシグナルはスピン結合定数をもって分裂しているため、低い磁場または低い周波数の装置では重なりあってしまう。磁場が高くなるとシグナルが分離するので、磁場の高い装置ほど複雑な化合物でもスペクトルを解析できるようになる。

NMR 装置の変遷について、第2に述べなければならぬことは、パルスフーリエ変換法の導入である。これ以前の有機化学者の使う装置は、一定の周波数で磁場を変えて測定する磁場掃引法や



一定の磁場で周波数を変えて測定する周波数掃引法が一般的であった。これらは、弱いラジオ波で丁度共鳴条件にあった化学シフトの信号のみを検出する方法である。全共鳴領域を掃引するには約5分はかかる。

これに対して、パルスフーリエ変換法では強い強度のラジオ波で化学シフトの異なる核スピンを一遍に励起し、核スピから誘起される信号(時間の関数)をフーリエ変換して周波数または磁場の関数としてスペクトルを得る方法である。パルスによる応答は数秒程度なので積算効率はけた違いに良くなる。パルス法やフーリエ変換はそれぞれ自体既に確立された方法論であったが、エレクトロニクスの飛躍的な発展によって出現したミニコンを用いるに至ってパルスフーリエ変換法のNMRへの利用が急速に発展した。この方法の出現によって、時間当りの感度が大幅に向上したばかりでなく、パルスというものの性格から、様々な核スピンを操作できるようになって測定法が大幅に開発され、超伝導磁石を使ったFT-NMR装置となるに及んで、NMRスペクトルからの分子構造に関する情報が著しく増加した。

#### 測定法の発展と応用

理化学研究所におけるNMRの利用は、その殆んどの場合が有機化合物の構造解析のためである。それが化学的に合成された化合物であることも、天然から単離精製された化合物であることも、生体成分であることもある。これらの化合物のNMRを測定する場合に、そのスペクトルに大きな影響を及ぼす要因は、化合物の構造の複雑さと試料の量である。

第一に構造が複雑な場合にはそのスペクトルにおいてシグナルができるだけ分離している方が解析し易い。特に $^1\text{H}$ -NMRの場合にシグナルが重なることが多い。前述のように、より高磁場の装置で測定した方がシグナルの分離が良いので、スペクトルの解析には圧倒的に有利である。一例として、図1にアセチル化グルコースを100 MHz及び400 MHzの装置で同一濃度の条件下で測定した $^1\text{H}$ -NMRを示す。上下のスペクトルを比較すれば、高磁場で測定した場合のシグナル

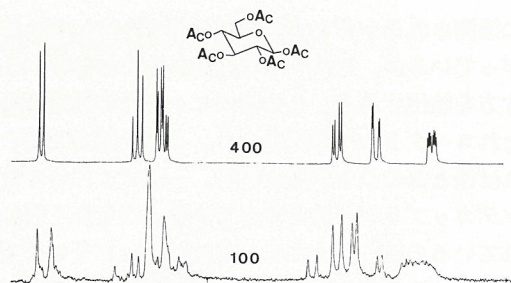


図1 アセチルグルコースの $^1\text{H}$ -NMRスペクトル(溶媒:重クロロホルム)

の分離の良さがよく判るであろう。分離した一つの $^1\text{H}$ に由来するシグナルから得られる構造に関する情報は計り知れないほど有用である。

次に試料の量についての問題であるが、このことは言換えると測定感度の問題である。感度の良い装置で測定すれば、より少量の試料で良いスペクトルが得られる。前述のようにFT法の導入によって測定感度を著しく向上させることが可能になり、より高磁場のFT-NMR装置によって更に飛躍的に感度の向上がもたらされた。400 MHzの装置によれば、数百マイクログラムから数ミリグラムの試料量で $^1\text{H}$ -NMRスペクトルを得ることができる。このことは特に天然物を扱う研究にとっては重大な意味を持っている。すなわち、天然から少量の生理活性物質しか得られない場合でも、NMRスペクトルから構造上の重要な情報を手に入れることができるからである。

また $^{13}\text{C}$ -NMRの場合は測定感度がもともと悪いために、測定に長時間を必要とするが、より高磁場のFT-NMRの装置を用いることにより時間を短縮させることができる。試料量も数ミリグラム以上あれば400 MHzの装置を利用すれば測定可能である。 $^{13}\text{C}$ -NMRスペクトルによって有機化合物の炭素原子の性質についての多くの知見が得られるので、構造解析上必須のものである。

一つの有機化合物の化学構造を明らかにするためには、様々な測定法を駆使して、可能なかぎりスペクトルから情報を収集することが必要である。測定法に関して先ず述べなければならぬことは二重共鳴法の発展についてである。各化学シフト



に観測されるシグナルはスピン結合を介してつながっているが、この一方を共鳴させておきながら片方を検出すると、この核スピン同士の関係は断たれスペクトルは単純化する。これを順次観測すれば核と核のつながりが判る。一般にこれをスピンデカップリング法と呼んでいる。最も多く使われているのは $^1\text{H}$ と $^1\text{H}$ のスピンデカップリングであるが、この方法も基本的には $^1\text{H}$ のシグナルが分離していなければ有効に使えないので、高磁場で測定するほど有利である。また $^{13}\text{C}$ -NMRでは $^1\text{H}$ の全共鳴領域をデカップリングして、化合物中の各炭素原子につきそれぞれ一本のシグナルを与える完全デカップリング法や、各炭素のシグナルが何個の水素と結合しているかを判別するオフレゾナンス法なども一般的な方法である。

また $^1\text{H}$ 同士のスピンデカップリング法では分子中の炭素骨格の途中に四級炭素や窒素、酸素などのヘテロ原子が存在すると、そこで情報が途切れてしまう。そこで考案された方法が筆者らが確立したLong-range Selective Proton Decoupling (LSPD)法で、2~3個の共有結合を介したスピン結合、すなわち $^1\text{H}-\text{C}-\text{X}-^{13}\text{C}$ のスピン結合をデカップリングする方法である。これらの方法を用いて分子中の炭素、水素のつながりを明らかにしてゆく。

その他、多くの測定法が開発されているが、最近なお新しい方法が次々と工夫されているのが現状である。それらのうち現在画期的に発展している二次元NMR法について触れておきたい。

通常のNMRスペクトルでは磁場または周波数を横軸に、共鳴吸収の強度を縦軸にしたスペクトルを観測してきた。二次元NMR法はパルスの組合せによって、横軸と縦軸をスピン結合を介して化学シフトと化学シフト、化学シフトとスピン結合定数、などに表現する方法である。測定方法を選択することによって、 $^1\text{H}-^1\text{H}$ 、 $^1\text{H}-^{13}\text{C}$ 、 $^{13}\text{C}-^{31}\text{P}$ 、 $^1\text{H}-^{31}\text{P}$ 、などの核間の結合関係をそれぞれ一つのスペクトルから読み取ることができる。

図2は理化学研究所抗生物質研究室において放線菌の培養液から単離、構造決定された抗生物質カチオノマイシンの $^{13}\text{C}-^{13}\text{C}$ シフト相関二次元

NMRスペクトルである。試料としては生合成的に $^{13}\text{C}$ ラベル前駆体を用いて調製された $^{13}\text{C}$ 含量の多い抗生物質を使用した。横軸、縦軸共に $^{13}\text{C}$ の化学シフトを表している。このスペクトルを解析することによって、この化合物の炭素骨格の大部分の結合を知ることができる。

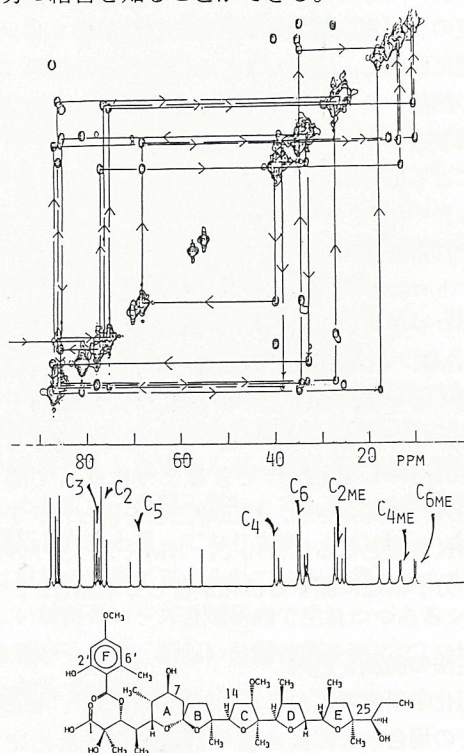


図2 カチオノマイシンの構造と $^{13}\text{C}-^{13}\text{C}$ シフト相関二次元NMRスペクトル

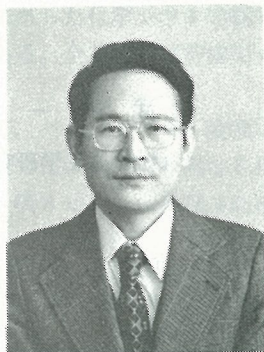
代わりに

これまで述べたことでは、紙面の都合上NMRの機能についての全てを説明できないので、いくつかの重要な応用面についてを割愛せざるを得なかった。しかし、NMRが有機化合物の構造決定のためにどれほど有用であるかということは判るであろう。今年度(昭和61年度)に更に500 MHz FT-NMR装置が購入されることが決定されている。このことは、如何に我々が高磁場のNMRを研究のための強力な武器としているかを裏付けていると言えるであろう。

抗生物質研究室 技師 鷗沢 洵  
副主任研究員 浦本 昌和



## 新主任研究員紹介



飯塚 哲太郎  
(無機化学研究室)

私は東大理学部飯田研究室で固体物理学（フェライトの磁性）を専攻中、有機物特に蛋白質中の金属イオンの磁性と生理機能の関連に興味を持ち阪大基礎工学部に昭和40年ごろ新設された小谷正雄先生の研究室に入れていただき、ヘモグロビンの研究を開始した。

我々が日常取る食事は、最終的に酸化分解され生体エネルギー（ATP）を生み出したり、生体に必要な物質に変換される。そのプロセスでヘム蛋白質は、酸素担体（ヘモグロビン）、電子伝達体（チトクロム）、酸化酵素（チトクロムオキシターゼ）、酸素添加酵素（チトクロムP450）として重要な作用を受け持ち、しかも酸素と深く関わっている。一方生体内に細菌が侵入すると、白血球（好中球など）がこれを貪食し、酸素を種々の活性酸素（ $O_2^-$ ,  $H_2O_2$ ,  $HO\cdot$ ）に変換し殺菌

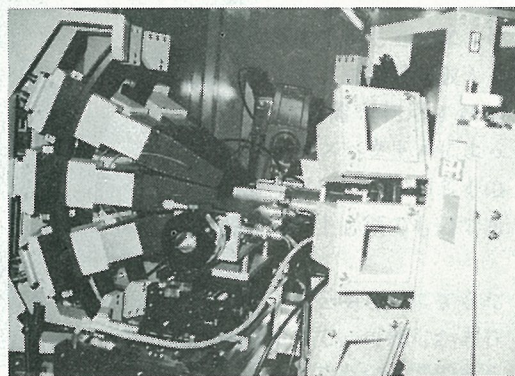
を行う。活性酸素産生にもヘム蛋白質（チトクロム  $b_{558}$ ）が関与し酸素の一電子還元を行う。

私の研究はヘモグロビンの磁性から出発し、慶大医学部に転じて以後、チトクロムP450などの酵素を各種分子分光学的手法や反応動力学的手法により研究して来た。また白血球を用いた細胞レベルの研究も3年ほど前から開始している。

私自身理学部物理出身で、誠に狭い視野の研究から出発したが、始めに生物物理という境界領域に転向したことが幸いし、より広い分野と接触することになった。しかもヘム蛋白質は、生化学、錯体化学、生物無機・有機化学、光化学、合成化学など化学諸分野を始め医学・薬学にまで関連している。これら各分野との共同研究を通じて得た私自身の体験を今後理研での蛋白質研究に生かしたいと考えている。皆様の御支援を御願います。

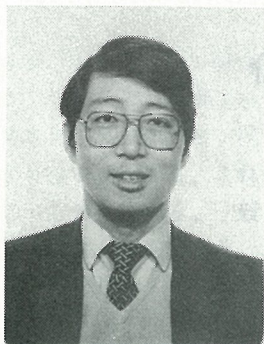


高エネルギー物理学研究所SOR施設におけるEXAFSステーションにて



蛍光EXAFS測定装置（電総研・大柳氏の設計によるもの）





武内 一夫

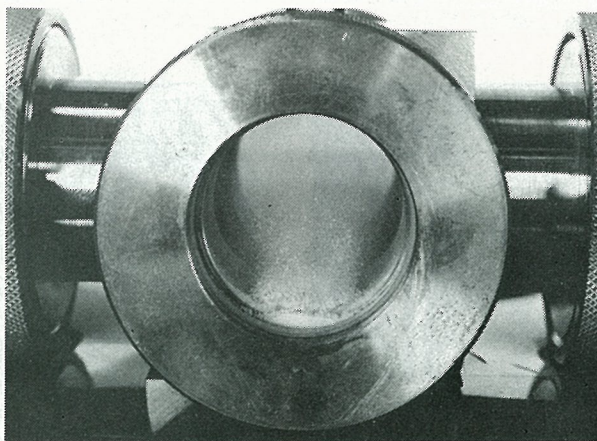
(粉粒体工学研究室)

ふとしたきっかけで、先輩に案内され理研を見学に来たのが9年ほど前のことだと記憶しております。当時出来て間もないレーザーグループの実験をみせていただき、大学にはないすばらしい装置が動いている様子に驚いておりましたら、流動研究員をやらないかとお誘いをうけました。この時は、軽い気持ちで始めましたレーザー同位体分離の研究でしたが、その後所員（化学工学研究室、後にレーザーグループ所属）になってからも今日まで続けることができました。対象とするアイソトープはトリチウムからウランまで扱っていますが、一貫して基礎的な現象の把握からその現象の工学的な記述、モデル化、さらに装置設計やスケールアップ、プロセス評価に至る過程を研究できたと思っております。

このたび兼務を命ぜられましたレーザーグループ内のレーザープロセス研究グループは旧仁科研

の伝統をひきついで旧同位元素研を出発点としております。現在このグループは分子法レーザーウラン濃縮の原理実証研究のまっただ中にあり、できるだけやく反応装置の開発をつうじて分子法の見通しを示したいと思っております。

一方、粉粒体工学研究室は大山義年先生、井上一郎先生と続いた、わが国の装置工学のバックボーンを作ってきた研究室から生れた研究室です。粉粒体工学という名称からはある程度脱皮する必要があるかもしれませんが、装置工学の伝統をやしとして、“分離工学”とでも言うべき新分野を開拓したいと思っております。いわゆるハイテクは材料の技術に支えられていると言われますが、新しい材料のニーズと理研内で生れつつあるシーズを結びつけて、新しい分離技術を育てていければと考えております。

レーザーで製造したUF<sub>6</sub>粉末  
(レーザープロセス研究グループ)





## かき捨て損ねた旅の恥

中国科学院の邱さんから突然電話をもらったのは10月末のある晩のことだった。訪中の折の酒席で僕が悪戯半分で作りかけた漢詩を書に仕立てて呉れたという。僕が甚く狼敗したのはいうまでもない。額の汗を拭って電話を切ったが、論文書きは頓挫してしまった。すこし落ち着かねばと目を閉じると、困惑した頭の中に中国旅行の情景が浮んできた。

宮島理事長に随行して中国を訪問したのは5月の半ば過ぎだった。北京人民大会堂での方毅副首相との会見、中国科学院との協定調印に列席した他、西安光机研究所、上海植物生理学研究所、昆明動物学研究所、同植物学研究所を見学する等、学術面での大切なイベントがたくさんあった訳だが、多少不謹慎なことに、僕にとって圧巻だったのは西安郊外の兵馬俑発掘現場と雲南の石林だった。

雲南はベトナム、ラオス、ビルマに接し、日本全土とほぼ同じ面積の巨大な省である。地形が高低の変化に富むので種々の気候が同居し、そのために中国全土に棲息する動物、植物種の7~9割が雲南省内で見られるという。中国のジーン・バンクともいうべき存在で、動物学、植物学の二大研究所が昆明に置かれたのは理にかなっている。昆明は省の南部、中越国境付近を走る北回帰線から北へ僅か200kmの高原の都市。案内書では工業都市だが、どことなくリゾートの雰囲気をもった味わいのある町である。観光に訪れる外国人も少なくない。

二つの研究所の見学を済ませた翌日、早朝の昆明を車で出発、ユーカリ並木の街道を東へ向う。中国は領土内に時差を設けていないので、朝の7時はまだ薄暗かった。通過する農村には日曜の市が立ち、驢馬や耕耘機が引く荷車、三輪トラック、夥しい数の自動車が道に溢れていた。どの車の荷台にも鮮やかな色の農産物が満載されている。僕達

の自動車は警笛を多用しながら荷車と自転車の雑踏をぬって疾走する。中国では自動車の優先権が保障されているとあってよい。

途中、国境の守備から帰還して来る中国軍部隊と幾度も擦れ違った。装甲車や砲車が色テープで化粧され、童顔の兵士達は紙花で胸を飾っている。村人達がプレゼントするのだろう。村の中心では熱烈歓迎と大書したゲートの下に子供達が並んで兵士に拍手を送る。平穏な田園風景と軍用車の行列はちょっと異様なコントラストで、中越国境の厳しい現実を思い知らされた。

水田地帯をぬけて道が丘陵に入ると土の色が一変して赤色となった。我々になじみの関東ロームと異なって紫を帯びており、水を含むと殆んど小豆色にみえる。紅壤と呼ぶラテライト性の土壤である。流亡しやすいのだろうか、随所に崩壊がみられ、多少貧しくなった緑の中を赤い亀裂が走る様はなかなか不気味である。紅壤の丘陵をつづら折りに上下すること3時間あまり、路傍に露岩が頻に現われると、そこが石林だった。

草原の中に突如として林立する石灰質の奇岩怪石、高さは30mを越えるだろう。3億年前の海底が隆起し侵蝕されて形成された奇観である。秋吉台の規模と密度を何十倍かに増巾した自然の大造形は、案内書の形容「天下一之奇観」に恥じない。雨中に遊歩道を辿れば、濡れて陰影を深めた岩峰が頭上を覆って空に窓をかけ、晴れて展望台に立てば、点々と光る緑の中から響く啼鳥に和して少数民族の少女が吹く口琴がきこえた。視界いっぱい溢れる岩と緑の天地に、僕は浩然の気を実感したと思ったのだった。

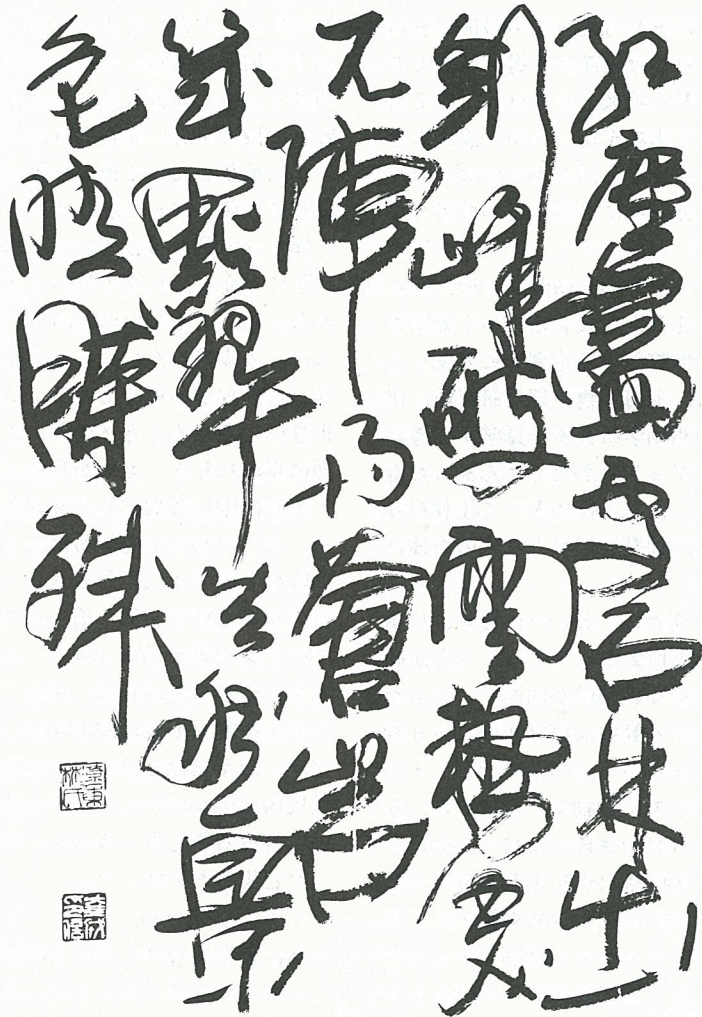
さて、事件が起ったのはその日の晩餐会の後である。茅台を賞味し過ぎた僕は、悪巫山戯の方もついでに度を過ぎてしまい、石林を漢詩に詠んでしまったのである。無論、漢文に造詣が深いはずはなく平も仄もない訳だから、拙劣・破廉恥な悪戯に過ぎないのだが、僕がたまたま暗誦していた幾つかの漢詩の中国語発音を邱さんに尋ねたこと、その中の一つが後日訪問した西安光机研究所の応接室に懸っていたことが、邱さんを刺激したらしい。邱さんの世話で専門家が添削・推敲し書家に頼んで出来上がったのが写真の書である。だからこ



これは僕の作ではなく、中日合作である。悪巫山戯の末の自業自得とはいえ、穴があったら這入りたい心境である。だが、邱さんに向けて有難迷惑というまい。中日友好の一助になるのなら、僕も恥のかきがいがあるというものだ。

今にして思えば、悪戯書を奪われるに任せたのが敗因である。いや、本当の敗因は茅台酒だろう。やはり、酒は禍の元である。

太陽光エネルギー科学研究グループ  
主任研究員 井上 頼直



理化学研究所ニュース No. 89, November 1986

発行日・昭和61年11月30日

編集責任者・中根良平

編集発行・理化学研究所

問合せ先・開発調査室（内線 2304）

〒351-01 埼玉県和光市広沢2番1号

電話（0484）-62-1111（代表）