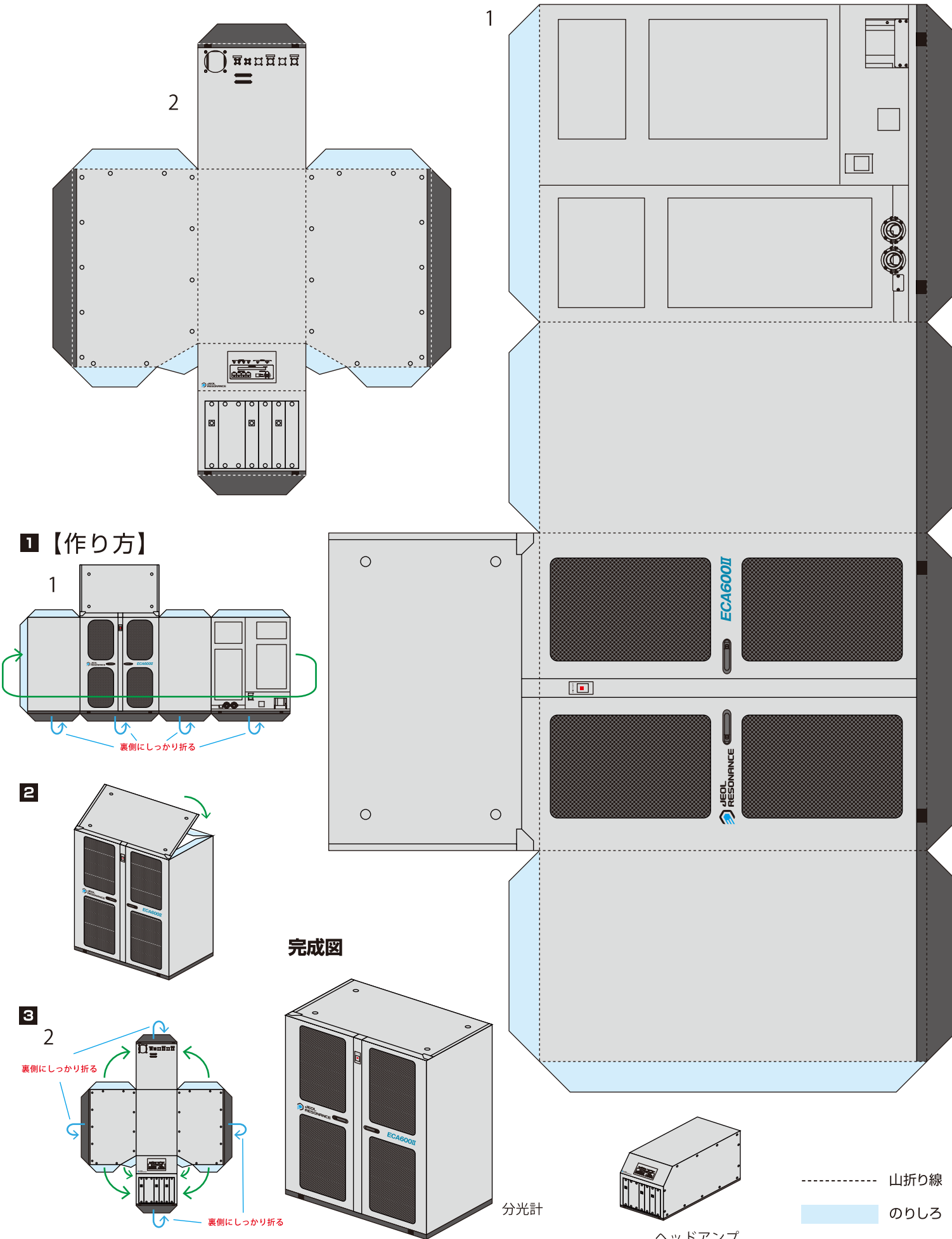


ECA600 II 分光計・ヘッドアンプ ペーパークラフト

■ 用意する道具 ハサミ、カッターナイフ、接着剤（木工用推奨）、接着剤をのりしろに塗るための爪楊枝、ピンセット



キョウメイ

2013
Summer
Vol.005

contents

開発秘話

「世界初 ヘリウム補充が不要な NMR 装置 実用化への道」

研究室の紹介 「Hello! Labo」 国立医薬品食品衛生研究所

Information

NMR 講習会スケジュール

机に飾ろう！ NMR 装置ペーパークラフト「ECA600II 分光計・ヘッドアンプ」

■ アプリケーションノート ■

- 液体ヘリウムの補充は不要！！ ゼロボイルオフ 超伝導マグネット
- Diffusion フィルターの利用（低分子由来の信号の低減）
- T₂ フィルター、T_{1ρ} フィルターの利用（高分子由来の信号の低減）
- オイル中の抗酸化性成分の測定

開発秘話

世界初 ヘリウム補充が不要な NMR 装置 実用化への道

ヘリウムが消えた!?

2012年12月、ガス業者の倉庫からヘリウムが消えた。原因は、アメリカで起きたヘリウムガスプラントの不具合だ。主要供給元である BLM（米国土地管理局）とエクソンモービル社で装置の定期検査が長期化すると時を同じくして機材が不具合を起こし、供給量が絶対的に不足してしまったのだ。



技術部 統括部長 末松浩人

影響は思いのほか大きかった。ヘリウムは、NMR や MRI など、超伝導マグネットを利用する検査装置にとってなくてはならない物質だ。MRI では気化したヘリウムを冷却して再度液化する仕組みを実装した装置が登場しているが、より精緻な分析装置である NMR では、まだ実現できないでいた。

技術部統括部長 末松浩人は焦っていた。日本唯一の NMR メーカーである JEOL RESONANCE は、2011年の4月から気化したヘリウムを再度液化し、ヘリウムの補充を必要としない超伝導マグネットの開発を進めていた。当初の予定では 2012 年度早々にも発売できる予定だったのだが、

あと一步のところまで、1年近く足踏みが続いていた。

考えられる方法はすべて試した。だが、どうしてもうまくいかない。時間ばかりが過ぎていくなかで、ヘリウム不足は日増しに切迫していく。

「それは、ないんじゃないか」
「まあ、いいよ。やってみよう」

何度目かわからない会議の席で、スタッフの一人から出された新しいアイデア。とても望みがあるようには思えなかった。しかし、このときチームは、正解の一步手前まで近づいていた。



2013年5月、JEOL RESONANCE は、世界初となるゼロボイルオフ超伝導マグネットを用いた NMR システムの実用化に成功しました。ヘリウムの供給不安を払拭する画期的な装置「ZB シリーズ」誕生までの軌跡を追います。

続きは Web で
<http://www.j-resonance.com/products/story/>

研究室の紹介

Hello! Labo

国立医薬品食品衛生研究所

国立医薬品食品衛生研究所(National Institute of Health Sciences)は、明治7年(1874年)に医薬品試験機関としての官営の東京司薬場として発足した、わが国で最も古い国立試験研究機関です。

「人と社会に貢献する、レギュラトリーサイエンス」



国立医薬品食品衛生研究所
薬品部/生薬部(兼任)
部長/薬学博士 合田幸広様

平成9年7月、医薬品等の承認審査等薬事行政全般の見直しに対応し、国立衛生試験所から国立医薬品食品衛生研究所(以下 国立衛研)に改称しました。

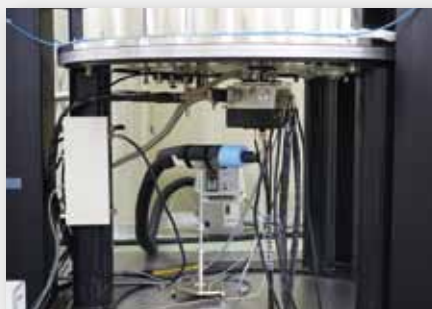
国立衛研は、医薬品や食品のほか、生活環境中に存在する多くの化学物質について、その品質、安全性及び有効性を正しく評価するための試験・研究や調査を行っています。それらの成果は、主に厚生行政に反映され、国民の健康と生活環境を維持・向上させることに役立っています。また世界的な視野に立った活力ある試験・研究を行うとともに、関連分野における国際協力を支える機関としての責任を果たしています。

国立衛研では、厚生労働省内の共同利用型機器として、核磁気共鳴装置(以下 NMR 装置)6機、質量分析装置10機、ラボラトリー情報管理システム(LIMS)サーバー1機、X線構造解析装置1機などが設置され、厚生労働省の研究者を中心に使用されています。

国立衛研では、科学技術の進歩によって生み出されたものを、有効性や安全性を見据えて、真に国民の利益にかなうように調整するためのサイエンス「レギュラトリーサイエンス」の活発な展開を目指しています。

国民全体の利益に直接的に関与する研究では、多くの場合、結論が出るまでの時間が、研究上、重要なファクターとなります。例えば、いわゆる「脱法ハーブ」含有成分の検出やニセ薬(無承認無許可医薬品)の摘発、アレルギー性を持つ特定原材料の検出など、常に時間を意識した研究が行われています。従って、機器の高感度化による、準備/分析期間の短縮は、最優先で考慮され、最先端機器の整備を行っています。

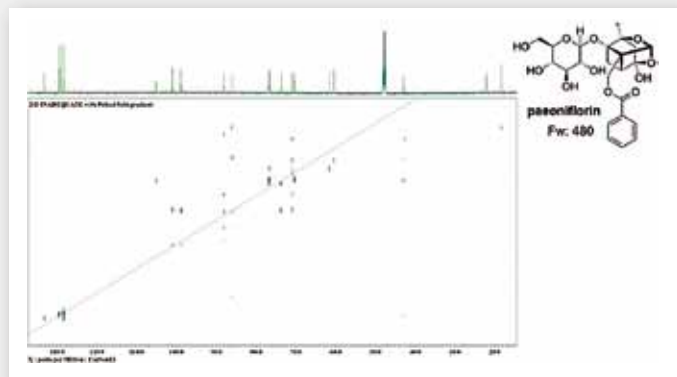
最近整備された最先端機器として、JEOL RESONANCE 社製の極低温プローブ「UltraCOOL プローブ」付きの800MHz NMR があります。本機器は、 ^{13}C 核の感度が3600以上ありますが、本機器を利用すると、 ^{13}C - ^{13}C の結合を直接的に明らかにする INADEQUATE 測定が、下の結果で明らかなように10mgの試料で現実的なものとなります。



UltraCOOL プローブを装着した800MHz NMR 装置

この試料(生薬の有効成分で分子量480)では、43時間でほとんどすべての直接結合が観測されていますが、同じ測定を従来のプローブでおこなった場合、25倍の1075時間(45日間)に及ぶ非現実的積算が必要になります。

このような高感度な機器の導入で、違法薬物についての構造決定の時間が圧倒的に短縮され、迅速な法令/通知が可能となっています。



^{13}C 2D-INADEQUATE 800MHz, 10 mg paeoniflorin in CD_3OD , 512 scans (約43h)

また、いわゆる「脱法ハーブ」に添加された合成カンナビノイド類等の成分は、非常に活性が強いものも多く、研究者の安全性を考えると、多量の成分の取り扱いには注意が必要となります。しかし、機器が高感度化されれば、単離量も僅かですむこととなります。

国立衛研では、定量 NMR の公的規格への応用についても、積極的に研究展開を行っています。定量 NMR は、第16改正日本薬局方第二追補において、正式採用されることになっています。

ここで紹介した事例は、国立衛研の共同利用型機器を利用した研究のほんの一部ですが、これからも、これらの機器は、人と社会に貢献する「レギュラトリーサイエンス」の重要なツールとして活躍することになります。



用賀にある国立医薬品食品衛生研究所

弊社の納入装置
NMR装置
ECA800 2機、ECA600 2機
(共同利用機器として)
MS装置
DART-TOF/MS、JMS-MS700
(共同利用機器として)
など、多数納入されています。

Information

核磁気共鳴装置 講習会スケジュール

弊社では製品をご採用いただいたお客様に装置の性能をフルに発揮していただけるよう定期的に講習を行っております。お客様の多様なニーズに合うように豊富なコースが準備されており、効果的に必要な知識・技能を修得していただくことができます。

- 場所：日本電子株式会社
本社・昭島製作所 開発館
- 時間：9：30～17：00

講習会のお申込み

JEOL RESONANCE ホームページ内、NMR 講習会のページからお申込みください。

<https://www.j-resonance.com/support/nmr/schedule/>

JEOL RESONANCE

販促チーム

TEL 0120-653-300

Email jri-training@j-resonance.com

NMR 定期講習 日程のお知らせ

初級コース			
NMR ビギナーズコース	(1日)	10/22(火)	
構造解析初級コース	(1日)	10/23(水)	

基本コース			
溶液 NMR 基本 1st コース (Delta Ver.4)	(2日間)	8/20(火)～8/21(水) 10/1(火)～10/2(水) 12/11(水)～12/12(木)	
溶液 NMR 基本 1st コース (Delta Ver.5)	(2日間)	9/10(火)～9/11(水) 11/6(水)～11/7(木)	
溶液 NMR 基本 2nd コース (Delta Ver.4)	(1日)	8/22(木)、10/3(木)、12/13(金)	
溶液 NMR 基本 2nd コース (Delta Ver.5)	(1日)	9/12(木)、11/8(金)	
固体 NMR 基本 コース (Delta Ver.4)	(2日間)	8/26(月)～8/27(火) 11/25(月)～11/26(火)	
固体 NMR 基本 コース (Delta Ver.5)	(2日間)	7/24(水)～7/25(木) 11/28(木)～11/29(金)	

応用コース			
NOESY (1D & 2D) コース (Delta Ver.4 & Ver.5)	(1日)	10/10(木)	
qNMR コース (Delta Ver.4 & Ver.5)	(1日)	8/29(木)	
多核 NMR 測定 コース (Delta Ver.4 & Ver.5)	(2日間)	9/26(木)～9/27(金)	
拡散係数測定&DOSY コース (Delta Ver.4)	(1日)	7/11(木)	
拡散係数測定&DOSY コース (Delta Ver.5)	(1日)	7/9(火)、12/4(水)	
固体緩和時間測定&ROSY コース (Delta Ver.5)	(1日)	8/7(水)	

メンテナンスコース			
メンテナンス コース (Delta Ver.4)	(1日)	12/17(火)	
メンテナンス コース (Delta Ver.5)	(1日)	12/19(木)	

- * 初級コースは座学みの講習です。装置に依存しないので、JEOL 以外の装置のユーザの方や、装置をお持ちでない方も、ご参加頂けます。
- * 溶液 NMR 基本 1st コースでは、Delta の使い方の説明と実習を行います。
- * 溶液 NMR 基本 2nd コース・応用コース・固体コースは、溶液 NMR 基本 1st コースを受講された後のご参加をお勧めします。
- * コース名に (Delta Ver.4 & Ver.5) とあるものは、Ver.4 と Ver.5 の講習を合同で行います。
- * 講習内容について詳しくは、弊社ホームページをご覧ください。

講習会の感想

拡散係数測定 & DOSYコース(V4)を受講 明日からDOSYを使ってみます

非常にわかりやすく教えてもらえました。理論も実習もとてもよかったです。明日からにもDOSYを使用してみたいです。

材料メーカー K・S様

固体NMR基本コース(V5)を受講 不安が解消

固体ははじめて着手するので、基礎からいねいに教えていただけて、不安が解消されました。

材料メーカー R・T様



オイル中の抗酸化性成分の測定 ビタミンEラジカルの短時間積算測定

近年様々な機能性食用油が販売されています。今回、抗酸化性が高いとされるオリーブ油とアマニ油をESRにて測定し、ビタミンEラジカル（VE・ラジカル）を検出した例を紹介します。

試料に室温で紫外線（UV）を照射しながら短時間掃引で積算しました。10回の連続測定を設定し、2~7回目でUV照射して自動保存モードで取り込みました。測定条件は次の通りです。
Sweep Time:5s, Accumulation:4, Time Const.:0.01s, Magnetic Field:336±5mT, Microwave Power:5mW, Mod Width:0.25mT, Amplitude:2000,

得られたスペクトルを図1, 2に示しました。いずれも照射により、g=2.0049を中心とする7本線が観測されました。これは、図3に構造を示したVE・ラジカルの、オルト位の2つのメチル基の水素の核スピンの由来すると解釈されます*。VE・ラジカルは照射とともに生成しますが、照射停止後は速やかに消失したことから、極めて短寿命であると考えられます。

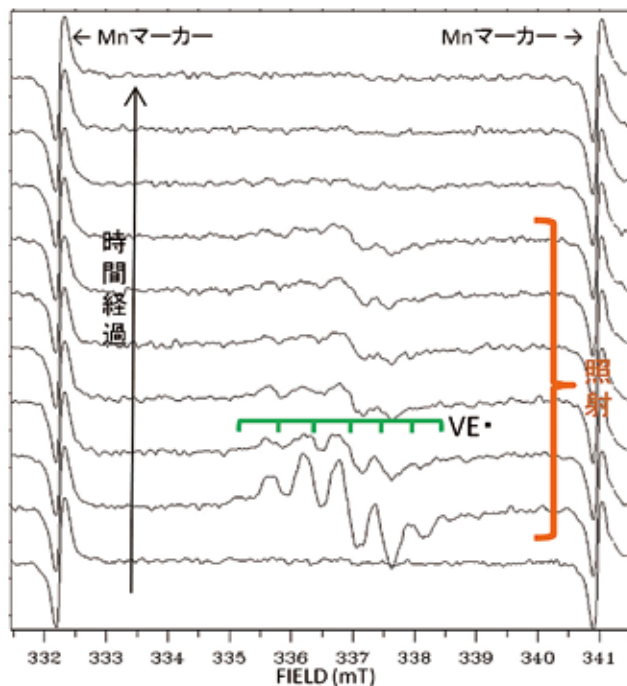


図1 オリーブ油にUV照射時の経時変化

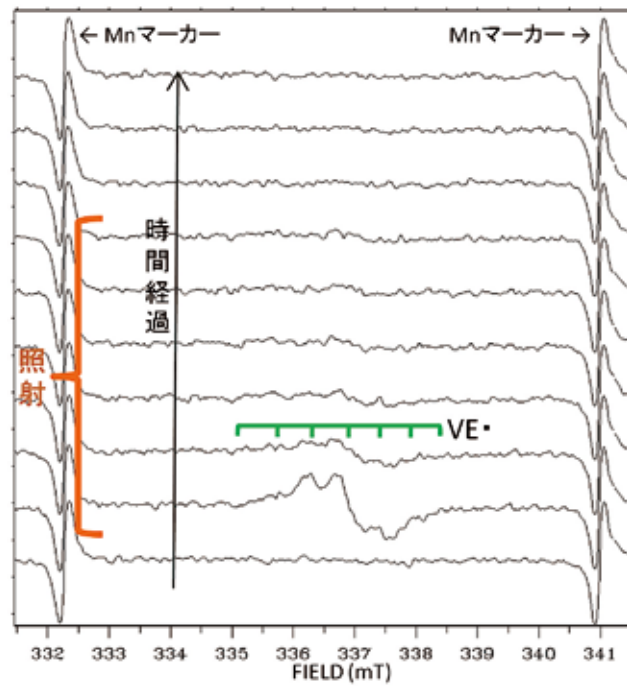


図2 アマニ油にUV照射時の経時変化

オリーブ油では明瞭なVE・ラジカルが検出されましたが、アマニ油では少量でした。オリーブ油にはVEをはじめとした抗酸化成分が含まれており、比較的酸化劣化しにくいとされています。

一方でアマニ油は、VEの含有量が少なく酸化劣化しやすいことが知られています。ここで観察されたVE・ラジカル量の違いは、こうしたVE量の差を反映している可能性があります。食用のみならず種々のオイル中の抗酸化成分を、精製することなく簡単に評価できることもESR法のメリットのひとつです。酸化劣化挙動の検討にご活用いただける分析法としてお勧めいたします。

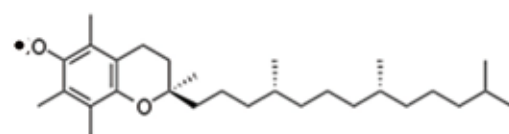


図3 VE・の構造

* : Reference: Sharma, M.K. and Buettner, G.R. Free Radic. Biol. Med. 14 649-653 1993

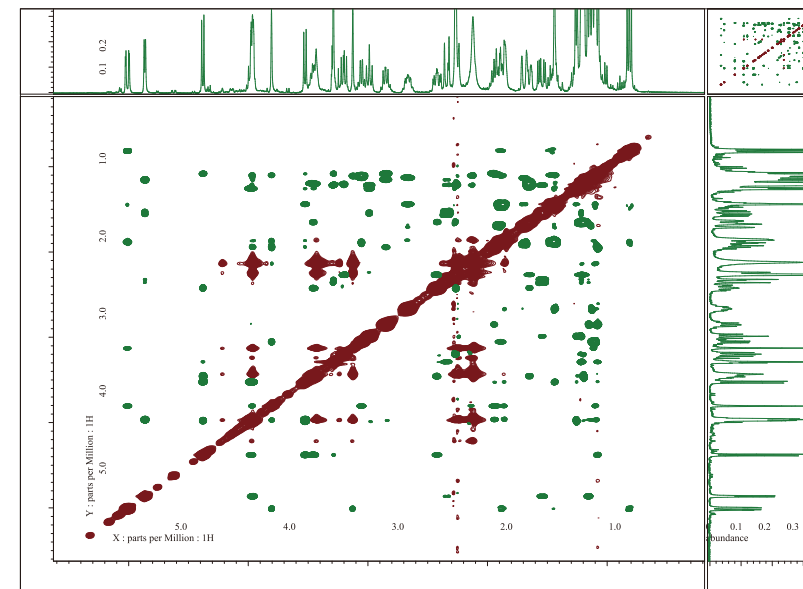
液体ヘリウムの補充は不要!! ゼロボイルオフ 超伝導マグネット

世界で初めて、冷媒の補充が不要な

ゼロボイルオフ 超伝導マグネットを用いたNMRシステム

を実用化しました。このマグネットは冷媒である液体ヘリウムを凝縮して循環させることで、超伝導マグネットの冷媒の蒸発を防いでいます。測定データのように、通常の超伝導マグネットと同様に様々な測定にお使いいただけます。

【測定データ】



¹H NOESY Erythromycin 16scans

【外観】



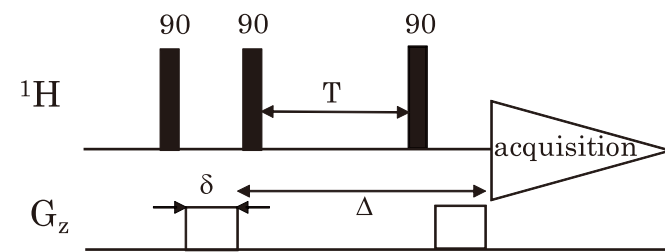
項目	仕様
液体ヘリウム槽全容量	157L
冷凍機停止時の保持時間	4日以上
液体窒素	使用せず

高分解能NMRでは、高磁場で非常に均一度の高い超伝導マグネットを使用しており、超伝導を保つためには液体ヘリウム温度でコイルを冷やす必要があります。近年、液体ヘリウムの価格は高騰しており、また地域によっては調達そのものが困難な場合もあります。そのため液体ヘリウムの充填間隔が長く、容量の少ない超伝導マグネットに対する要望が多く寄せられ、本製品の開発に至りました。

※仕様および外観は予告なく変更されることがあります。

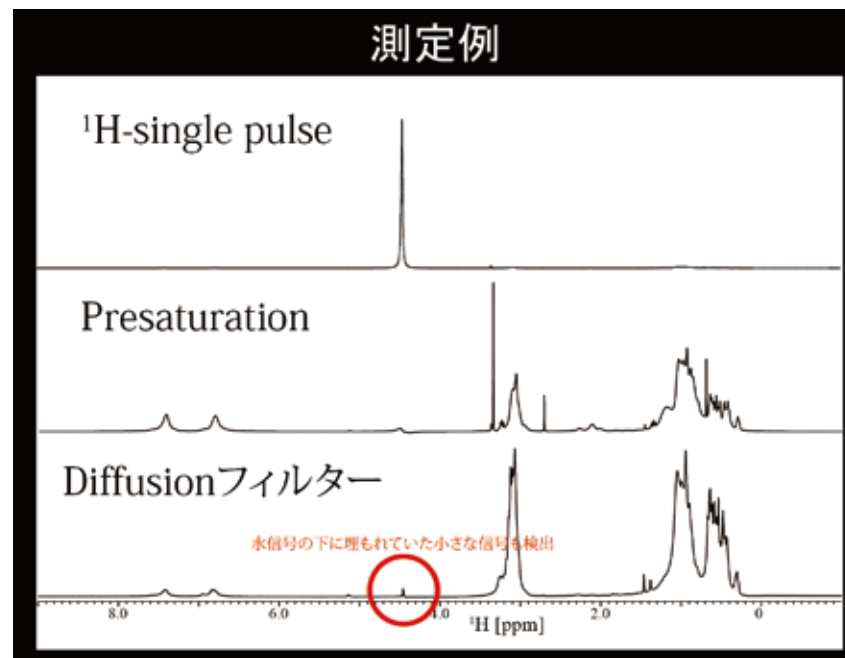
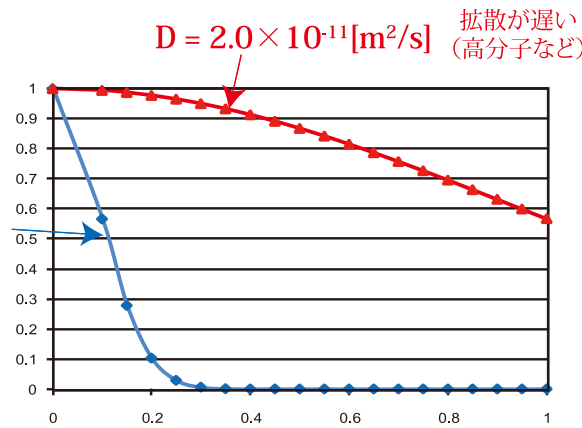
Diffusionフィルターの利用 (低分子由来の信号の低減)

混合試料の測定において、低分子など拡散係数の大きい成分由来の信号を低減させ、高分子などの拡散係数の小さい成分由来の信号を強調するのに用います。一番簡単な使用用途としては溶媒信号の除去が挙げられます。その他の溶媒信号除去の方法と比べて大きく異なる点は、溶媒信号付近の信号であっても拡散の遅い成分由来の信号は消えたりしない点です。



低分子など拡散係数の大きい成分由来の信号を低減させ、高分子などの拡散係数の小さい成分由来の信号を強調する。

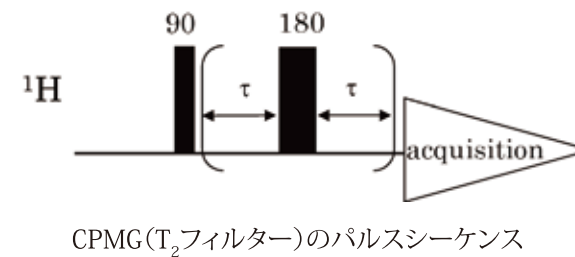
$D = 2.0 \times 10^{-9} [m^2/s]$
拡散が速い (低分子など)



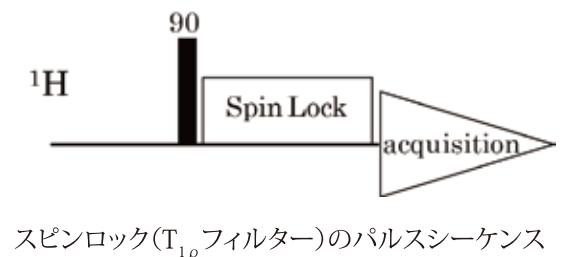
試料: 洗剤(原液)
装置: ECA600
Presaturation(水消し)
積算回数: 16回
Stimulated-Echo (Diffusionフィルター)
積算回数: 32回
拡散時間Δ: 0.1 [s]
磁場勾配パルス幅δ: 8 [ms]
磁場勾配強度G: 0.3 [T/m]

T₂フィルター、T_{1ρ}フィルターの利用 (高分子由来の信号の低減)

混合試料の測定において、高分子などT₂(またはT_{1ρ})の短い成分由来の信号を低減させ、低分子などのT₂(またはT_{1ρ})の長い信号を強調するのに用います。例えば、高分子材料に添加された添加剤などの解析に有効である他、プロテイン-リガンドの結合状態の解析 やメタボロミクスにおける血漿の解析 などに用いられています。



CPMG(T₂フィルター)のパルスシーケンス

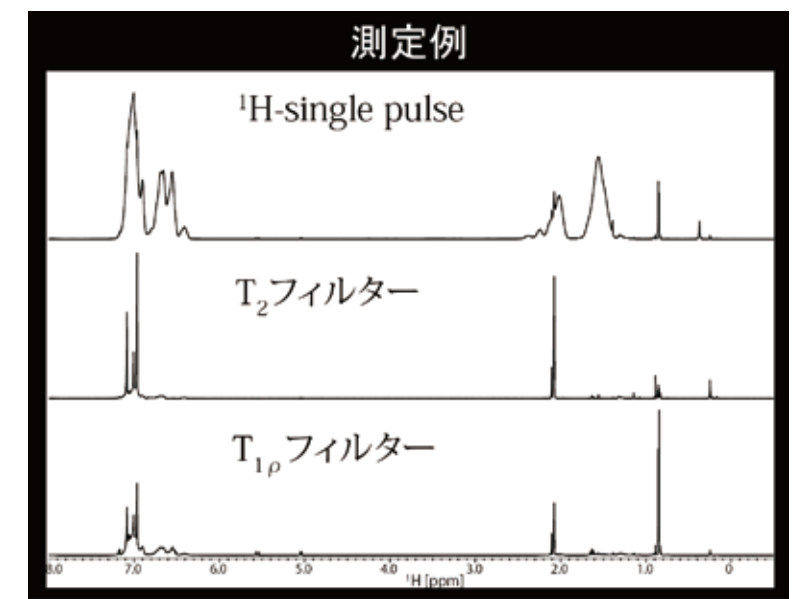
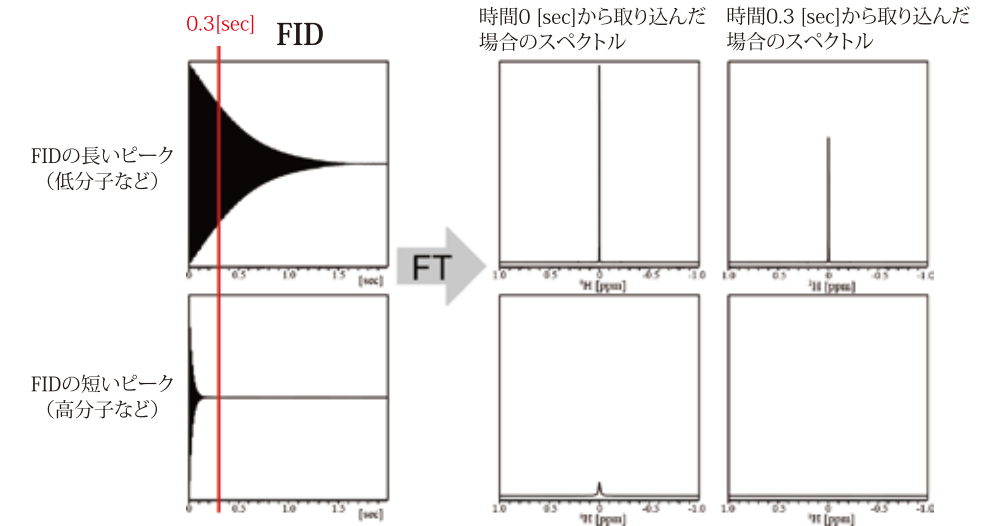


スピンのロック(T_{1ρ}フィルター)のパルスシーケンス

高分子由来のFIDが減衰して小さくなったところでデータを取り込む。

単に待ち時間を入れただけでは化学シフトやスピンスピンカップリングによる位相変調を受けてしまう。

エコーの繰り返しを行う方法(CPMG法)か、スピンのロックパルスを用いる。



試料: 発泡スチロール(toluene-d₃溶液)
装置: ECA600
CPMG(T₂フィルター)
積算回数: 64回
delay_list: 1.4 [s]
スピンのロック(T_{1ρ}フィルター)
積算回数: 32回
mix_time: 2.2 [s]