

PRESS RELEASE (2023/10/25)

## 高核偏極化のための高性能な色素分子の開発に成功

～高感度 MRI 癌診断の実現に向け大きく前進～

## ポイント

- ① 光励起三重項電子スピンを用いた動的核偏極法による NMR, MRI の高感度化のためには、観測対象をガラス材料中にドープすることが望ましい。
- ② 偏極源の電子構造に着目した分子設計により光励起三重項の偏極状態を制御し、分子配向がランダムになるガラス材料中で過去最高値となる約 14,000 倍（従来に比べて 5 倍）の NMR の高感度化を達成した。
- ③ 高感度な MRI 癌診断への応用に繋がることが期待される。

## 概要

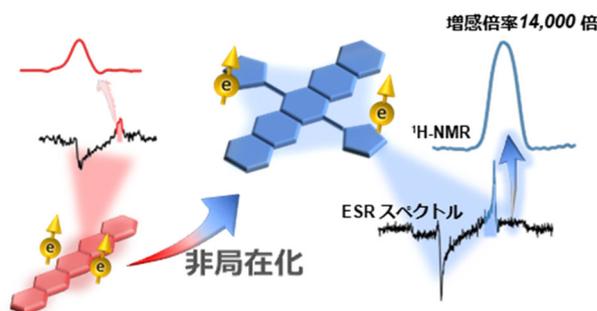
核磁気共鳴分光法 (NMR)<sup>\*1</sup> や磁気共鳴イメージング (MRI)<sup>\*2</sup> は非破壊・非侵襲な分光法であり、現代の化学や医療分野では欠かすことのできない技術です。一方で、NMR や MRI は感度が低く、特に MRI ではその観測対象が体内に多量に存在する水分子に限られ、応用範囲の拡大を妨げています。そのため、NMR や MRI を高感度化する手法として、色素分子の光励起三重項電子スピンを用いた動的核偏極法 (triplet-DNP)<sup>\*3</sup> が注目されています。

今回、九州大学大学院工学研究院の坂本啓太大学院生、濱地智之大学院生、楊井伸浩准教授、京都大学理学研究科の御代川克輝大学院生、倉重佑輝准教授、理化学研究所開拓研究本部及び仁科加速器科学研究センターの立石健一郎研究員、上坂友洋主任研究員の研究グループは、応用上重要なガラス材料中での triplet-DNP において過去最高値となる約 14,000 倍の NMR の感度向上を達成しました。

これまで NMR の感度を実用レベルまで向上させるには単結晶を用いて偏極源となる色素分子の配向を揃える必要がありました。しかし、単結晶材料には観測対象のプローブ分子をドープできないため NMR や MRI への応用は困難でした。本研究では有機色素分子の電子構造に着目した分子開発により、ガラス材料中においてランダム配向であっても実用レベルの NMR 増感が得られることを初めて実証しました。また量子化学計算による理論解析を行うことで、理想的な色素分子の設計指針を構築することにも成功しました。

今回の成果により、これまで実用化に向け大きな障壁となっていたプローブ分子への偏極移行を高効率で行うことができるようになるため、MRI 癌診断などへの応用に繋がると期待されます。

本研究成果は、2023 年 10 月 23 日（現地時間）に米国科学アカデミー紀要の国際学術誌「Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America」にオンライン掲載されました。



(参考図) ESR スペクトルの先鋭化による triplet-DNP の高効率化

## 楊井准教授・倉重准教授からひとこと：

今回の研究成果で非常に重要な点は、実用的な高核偏極化のためにどのように偏極源をデザインすれば良いかという方針が明らかになったことです。これは実験と理論の研究者が密に連携することで初めて可能となりました。今後更に性能を高め、実用化に向けて研究を進めてまいります。

## 【研究の背景】

核磁気共鳴法（NMR）や磁気共鳴イメージング（MRI）は磁場中における核スピンのラジオ波との共鳴現象を利用した分光法であり、非破壊・非侵襲な分析、診断手法として応用されています。しかし、通常の測定条件下では  $\alpha$  スピンと  $\beta$  スピンの数の差（スピン偏極率）は全体のわずか約 0.001% と非常に低く、感度が低いことが問題となっています（図 1）。

NMR や MRI の感度を上げる技術として動的核偏極法（DNP）<sup>\*4</sup> があります。DNP では、電子スピンの高い偏極率を核スピンへ移行することによって核スピンの高偏極状態を形成し、NMR の感度を飛躍的に向上させることができます。特に、光励起三重項電子スピンを利用した triplet-DNP は穏和な条件下で DNP を実行することができます。しかし、これまで高効率な triplet-DNP のためには巨大な単結晶試料を用い、偏極源の色素分子を磁場に対して精密に配向させる必要がありました。単結晶試料には観測したいプローブ分子をドーブできないため、triplet-DNP によるプローブ分子の高核偏極化は困難であり、NMR や MRI を用いた医療や創薬への応用に向けて大きな障壁となっていました。

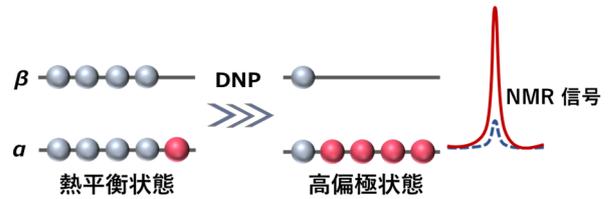


図 1 DNP による高核偏極化。DNP によって熱平衡状態の低い核スピン偏極率を向上させることで、増大した NMR 信号が得られる。

## 【研究の内容と成果】

今回の研究では、応用上重要なガラス材料中であっても効果的な偏極移行を可能にする新規偏極源分子を開発し、ガラス材料中での triplet-DNP において過去最高値となる約 14,000 倍の NMR の感度向上を達成しました。さらに、量子化学計算を用いて偏極源分子の光励起状態やスピン偏極三重項状態への遷移過程を解析することで、理想的な偏極源分子の設計指針を構築することに成功しました。

ガラス材料中のように偏極源分子の配向が磁場に対してランダムになる場合、三重項電子スピンの電子スピン共鳴（ESR）<sup>\*5</sup> 線幅は約 100 mT に広がります。一方で、triplet-DNP では三重項電子スピンから核スピンへ偏極を移すために利用できる磁場範囲は 10 mT に限られます。その結果、ガラス材料中では一部の配向の三重項電子スピンしか triplet-DNP に利用できないため、その効率は大きく低下してしまいます。

そこで、本共同研究グループはガラス材料中での triplet-DNP の高効率化に向けて、三重項電子スピン間の双極子相互作用を小さくすることで、ESR 線幅を先鋭化することができることに着目しました。そこで、これまで triplet-DNP で用いられてきたペンタセンに置換基を導入し、電子スピンを非局在化させることで電子スピン間の双極子相互作用を低下させる分子設計を行いました。一連のペンタセン誘導体を合成・評価した結果、特にチエニル基を導入したジチエニルペンタセン（DTP）で ESR 線幅の先鋭化に成功しました。DTP を用いた triplet-DNP により、従来よりも 5 倍高いガラス材料の高核偏極化に成功しました。

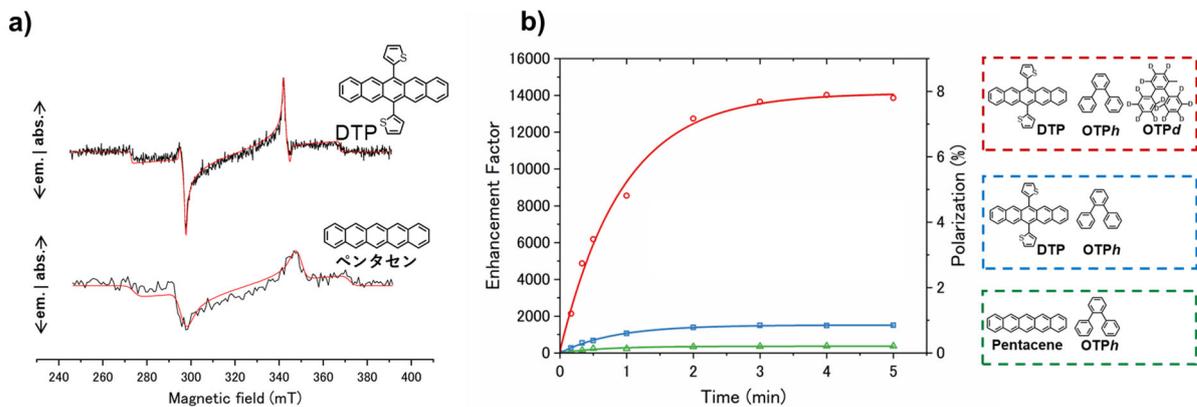


図 2 a. 偏極源の光励起三重項電子スピに基づく ESR スペクトル。従来の偏極源であるペンタセンと比較して、新規偏極源 DTP は先鋭な ESR スペクトルを示した。b. Triplet-DNP を行った後の  $^1\text{H}$ -NMR 信号の増感倍率。ガラス材料として *o*-ターフェニル (OTP) を用いた。重水素化したマトリックス (OTP*d*) では、5 分間 triplet-DNP を行うことで約 14,000 倍に増強した NMR シグナルが観測された。

### 【今後の展開】

ガラス材料中での高核偏極化により、多様なプローブ分子の超核偏極が可能となります。生体分子や薬剤を高核偏極化することで高感度 MRI による癌イメージングやドラッグスクリーニングなどの診断手法を提供することが期待されます。

### 【用語解説】

#### (※1) 核磁気共鳴分光法 (NMR)

核スピンは磁場中でゼーマン効果により磁場に対して同じ方向と逆向きの方に分かれ、異なる 2 つのエネルギー状態 ( $\alpha$ ,  $\beta$ ) をとります。2 つのエネルギー状態間に共鳴するラジオ波を照射することで NMR 信号が得られます。このエネルギー差は分子の置かれている周辺環境によって異なることから、NMR によって分子の構造やダイナミクスを解析することができます。

#### (※2) 磁気共鳴イメージング (MRI)

MRI は NMR の原理を用いて生体内部の画像化を行う方法で、医療診断に使用される非侵襲的なイメージング技術の一つです。

#### (※3) 光励起三重項電子を利用した triplet-DNP

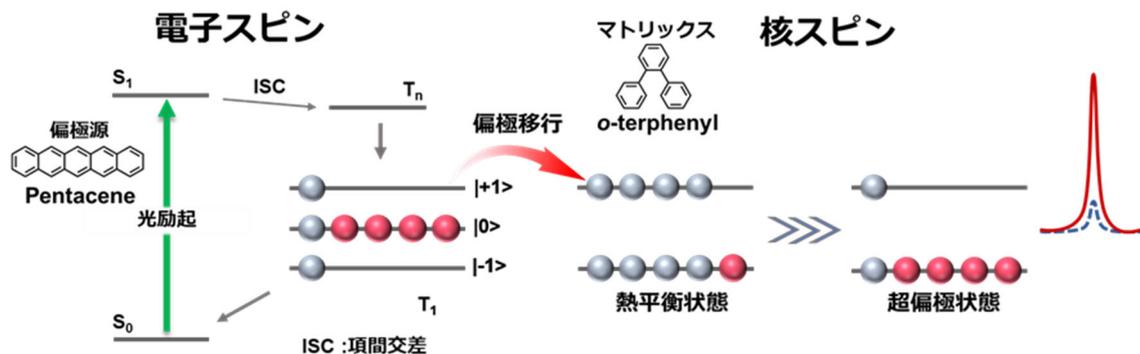


図 3. Triplet-DNP のスキーム。偏極源の光励起によって生成する励起三重項電子の偏極を核スピんに移すことで、超核偏極状態を生成する。

#### (※4) 動的核偏極法 (Dynamic Nuclear Polarization :DNP)

電子スピンは核スピンよりも高い偏極率を有します。電子スピンのマイクロ波を照射することで、核スピンへと偏極状態を移行し、高偏極状態の核スピンを形成することができます。その結果、NMR や MRI の感度を向上させることができます。

#### (※5) 電子スピン共鳴 (ESR)

ESR は磁場中でゼーマン分裂した電子スピンとマイクロ波の共鳴現象です。光励起三重項電子スピンの ESR スペクトルから三重項電子スピン間の双極子相互作用を解析することができます。

#### 【謝辞】

本研究の一部は、JST 創発的研究支援事業(JPMJFR201Y、研究課題名：MRI・NMR の未来を担う「トリプレット超核偏極の材料化学」, JPMJFR221R、研究課題名：相対論的多配置理論による光化学スピントロニクスの開拓)、日本学術振興会科学研究費 (JP20H02713, JP22K19051, JP22J21293, JP19H02675)、公益財団法人 村田学術振興財団、公益財団法人 光科学技術研究振興財団、九州大学エネルギー研究教育機構 (Q-PIT) のモジュール研究プログラム、理研-九大科学技術ハブ共同研究プログラム、科技ハブ産連本部 (RCSTI) からの支援により行われました。

#### 【論文情報】

掲載誌：Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America

タイトル：Polarizing agents beyond pentacene for efficient triplet dynamic nuclear polarization in glass matrices

(ガラス材料中での高効率な triplet-DNP に向けた偏極源開発)

著者名：坂本啓太・濱地智之・御代川克輝・立石健一郎・上坂友洋・倉重佑輝・楊井伸浩

DOI : 10.1073/pnas.2307926120

#### 【お問合せ先】

<研究に関すること>

九州大学 大学院工学研究院 応用化学部門 准教授 楊井 伸浩 (ヤナイ ノブヒロ)

TEL : 092-802-2836

Mail : yanai@mail.cstm.kyushu-u.ac.jp

<報道に関すること>

九州大学 広報課

TEL : 092-802-2130 FAX : 092-802-2139

Mail : koho@jimu.kyushu-u.ac.jp

京都大学 渉外部広報課国際広報室

TEL : 075-753-5727

FAX : 075-753-2094

Mail : comms@mail2.amd.kyoto-u.ac.jp

理化学研究所 広報室 報道担当

TEL : 050-3495-0247

Mail : ex-press@ml.riken.jp