総 説

核磁気共鳴の最近の進歩

今 成 司

日本電子(株)(〒196 東京都昭島市武蔵野 3-1-2)

Recent Progress of Nuclear Magnetic Resonance

Mamoru IMANARI

Japan Electronic Optics Laboratory (JEOL)

(3-1-2, Musashino, Akishima-shi, 〒196)

New NMR techniques have proliferated during the past 10 years. In the techniques, two dimensional NMR has been used as routine technique for structure analysis of unknown compounds.

High resolution NMR of solid become familiar and give the information of the structure and morphology of solid materials. NMR imaging has been rapidly developed and applied to new medical application field.

This article will introduce outline of the technical situation and some applications for each item, and discuss about future prospects of NMR.

序 言

核磁気共鳴(NMR)は有機化合物の構造情報を得る手段として高分解能 NMR を中心に発展してきたがここ 10 年あまりの間に構造情報を得る手法の進歩もさることながら、全く別な応用面へも発展してきている。それらの中で特に急速に発展したのは二次元 NMR, 固体高分解能 NMR, NMR イメージング(MRI)の三分野である。二次元 NMR の進歩は元来一次元スペクトルより得ていた化合物の構造に関する情報〔ケミカルシフト(δ)やスピン-スピン結合定数(J)〕をより正確に得ることができるようになったと同時に情報を種々分離する能力を持ったために複雑な化合物の構造解析を可能にした。

固体高分解能 NMR の進歩は従来信号幅の中にうずもれていた構造に関する情報を観測することを可能にした。その結果、固体特有の構造情報のみならず物性に関する情報も NMR から得られるようになってきている。

生体内の水の分布を画像化する NMR イメージング(MRI)の発展は臨床病理への NMR の応用を可能にした。従来 X 線 CT で観測していた生体の断層映像は生体内の固い部分を主体とした像であるが、NMR によって得られる断層映像は生体内の軟らかい部分から得られる像である。従って、NMR イメージングは X 線 CT と相補する観点からも臨床医学において有用な武器となり

つつある。

上記のような NMR の進歩の原動力になっているのはやはりコンピュータの進歩と超伝導磁石の進歩である。コンピュータの進歩は膨大なデータを短時間で処理し、かつ様々な形で表現することを可能にした。超伝導磁石の進歩は高磁場の NMR を実用的なものにしたことにより NMR の S/N と分解能を飛躍的に向上させた。図-1に 90 MHz, 270 MHz, 500 MHz で測定したショウノウの ^1H NMR スペクトルを示す。これらのスペクトルの比較により、磁場強度による分解能差は一目瞭然である。

また超伝導磁石は人間を入れるような大きな磁場を作ることも可能にしたことも忘れてはならない。それにより人体用の NMR イメージングの発展を促進させたと言っても過言ではないからである。

ここでは NMR における技術的な進歩と残された課題、今後の動向を個人的な見解も含めて紹介する。

1 パルス技術の発展と二次元 NMR

1970 年代になって急速に発展してきたフーリエ変換 NMR (FTNMR) により NMR は大きく変化した。

従来連続波(CW)を用いて観測していた方法に代わりパルスを用いた FTNMR は飛躍的な感度の向上を達成し得たため、 ^1H 以外の核 特に ^{13}C の測定が容易になったことは有機化合物の構造解析に多大の貢献をしている。

図-1 共鳴周波数の違いによる ^1H NMR スペクトル

一方では種々のパルス技法が考案され、測定方法も種々改良されてきた。それらの中で INEPT¹⁾ や DEPT²⁾ の出現が特に注目される。もともと INEPT や DEPT は ^{13}C や ^{15}N などの感度の悪い核の感度を向上させるために ^1H の磁化を ^{13}C や ^{15}N に移す測定方法である。ところが、 ^{13}C と ^1H とのスピンスピン結合によって、 CH_3 、 CH_2 、 CH の ^{13}C の信号はそれぞれ 4 重線、3 重線、2 重線に分裂するため、分裂に基づく信号の位相差を利用して、 CH 、 CH_2 、 CH_3 の区別できることが判明した。そのため INEPT や DEPT は CH 、 CH_2 、 CH_3 の判別方法として使用されるようになってきた。通常 ^{13}C のスペクトルは ^1H のスピンスピン結合による分裂のため複雑なスペクトルになることを避ける目的で ^1H をデカップルした状態で観測されている。従って、 ^{13}C のスペクトルは各信号が単一線になり比較的単純なスペクトルになるが、反面信号の帰属が困難になる。そのため、INEPT や DEPT が考案される以前はオフレゾナンスデカップルにより ^1H とのスピンスピン結合をわずかに残すことにより、信号の分裂の状態によって、 CH 、 CH_2 、 CH_3 を判別していた。ところが、INEPT や DEPT の出現により、 ^{13}C の信号は ^1H をデカップルされた単一線の状態では CH 、 CH_2 、 CH_3 の判別ができるようになったのである。従ってかなり複雑なスペクトルにおいても容易に CH 、 CH_2 、 CH_3 の区別ができるようになった。

DEPT においては条件を変えて測定した複数のスペクトルを編集することによって CH や CH_2 や CH_3 のみのスペクトルを作ることにも可能である³⁾。図-2 に

図-2 ショウノウの ^{13}C DEPT スペクトル

ショウノウの DEPT スペクトルを示す。

パルス技術の中で最も注目されるのは二次元 NMR である。この方法は 1971 年に Jeener によって最初に提案され、その後 Ernst や Freeman 達のグループによって 1970 年代の後半までかかって種々の基本的な方法が確立された。現在では構造解析の常とう（套）手段になっている。二次元 NMR の基本的な時間系列は

のようにになっている⁴⁾。展開時間 (t_1) と検出時間 (t_2) の関数として観測されたスペクトル群 $F(t_1, t_2)$ を t_1 と t_2 で順次フーリエ変換することにより $F(\omega_1, \omega_2)$ なる二次元のスペクトルが得られる。通常この時間は NMR の励起パルスやその位相の組み合わせにより作り出されている。従ってパルスや位相組み合わせにより種々の二次元スペクトルが考案され、実用化されている。主な二次元のパルス系列を図-3 に示す。

J 分解二次元スペクトル⁵⁾

これは NMR のスペクトルに含まれている主な構造情報である化学シフト (δ) とスピンスピン結合定数 (J) とを分離し、二次元のそれぞれのスペクトル軸に表す方法である。この方法には同種核間の J 分解二次元と異種核間の J 分解二次元⁵⁾ がある。このスペクトルにおいては化学シフトとスピン結合定数 (J) とがそれぞれ f_2 軸と f_1 軸に分離されて観測されるため、一次元スペクトルでは複雑に重なりあったスペクトルであってもスピン結合定数 (J) を容易に読み取ることができる。また f_2 軸から 45° 傾いた方向へ投影したスペクトルはスピンスピン結合のない単純なスペクトルになるため、信号の先端が化学シフトに一致する。しかしながら、 J 分解二次元は NMR 信号の位相情報を残して表現できる観測方法でないため、コンピュータで処理する段

図-3 主な二次元 NMR のパルス系列

階で信号強度に対する精度は失われている。従って二次元に表示された信号強度はもとの信号強度を忠実に表現しているわけでないで、信号の積分強度から定量性を論じることはできない。

相関二次元スペクトル (COSY) ⁴⁾

これはスピンスピン結合をしているスピンスピン間の相関信号を得る方法である。図-4 にショウノウの ^1H の COSY スペクトルを示す。対角線上のスペクトルは一次元スペクトルと同一スペクトルとなり、非対角線上の信号はスピンスピン結合を持つ信号間に現れるクロスピークと呼ばれる相関信号である。従って相関信号によ

り隣接スピンスピン間の相対的な信号位置を知ることができ、かつその隣接スピンスピンを次々とたどればスピンスピン結合のネットワークがわかるため、化合物の平面構造が組み立てられることになる。しかしながら現実にはスペクトルが複雑であるため信号の判別ができなかったり、窒素や酸素を含む化合物ではスピンスピン結合のネットワークがつかなくなったりして、 ^1H の COSY スペクトルのみでは分子構造を組み立てることが不可能な場合が多い。

この相関二次元 NMR においても異種核間スピンスピン結合を利用した異種核間相関スペクトルも観測される。例として H-C COSY スペクトルを図-5 に示す。この

図-4 ショウノウの H-H COSY スペクトル

図-5 ショウノウのH-C COSY スペクトル

二次元スペクトルからは炭素に直接結合している ^1H の信号位置や一つの炭素に結合している二個以上の ^1H が NMR 的に等価か、非等価か、などの情報を得ることができる。

またこれら H-H COSY や H-C COSY の測定において遠隔スピン結合 (long range スピン結合) を強調した測定方法もある。この long range COSY スペクトルによって隣接炭素に結合した ^1H と ^{13}C との相関やさらに遠隔の炭素に結合した ^1H と ^{13}C との相関を知ることができる。従って H-H COSY や H-C COSY, long range H-C COSY より得られたスピン結合のネットワークの情報を総合することにより、炭化水素化合物の平面構造のかかなりの部分が組み立てられることになる。

NOE 二次元スペクトル (NOESY)⁶⁾

NOESY はスピン間の距離の情報を得ることのできる測定法として重要である。NOE とは核オーバーハウザー効果 (Nuclear Overhauser Effect) のことで、核間の磁気双極子相互作用により、一方のスピンを作る磁化に変化があると、磁気双極子相互作用のあるもう一方のスピンを作る磁化に変化が伝わる効果である。その磁化の変化量の伝わる大きさはスピン間の距離の 6 乗に反比例している。NOE の測定は一次元 NMR スペクトルにおいても分子の立体構造の情報を得る手段として重要な測定法の一つである。FTNMR においても磁化を変化させたスペクトルと変化させない平衡状態のスペクトルとの差をとり変化量のみを観測する差 NOE の測定は重要な測定法の一つとして定着している。NOESY は分子全体のスピン間の相対的な距離情報を得る手段として考案された二次元 NMR である。特にタンパク質のように高分子で複雑な一次元 NMR スペクトルを与える化合物においては一次元差 NOE スペクトルを観測する

a) NMR データから distant geometry 法によって求められた。b) X 線解析から求められた立体構造。

図-6 テンダミスタットの立体構造

ことは不可能である。従ってこのような化合物にとって NOESY はスピン間の距離情報を得る唯一の方法として、非常に重要な測定法である。NOESY からスピン間の距離情報が多くのプロトンについて得られるなら分子の三次元構造の組み立ても可能になる。この NOESY の情報から分子の立体構造を組み立てるアルゴリズムを distance geometry と言い、溶液中の分子の立体構造を決める方法として最近非常に注目されている。この計算方法も色々あり、現在、DADAS⁷⁾、AMBER⁸⁾、GROMOS⁹⁾、CHARMAN¹⁰⁾、PROTEAN¹¹⁾ などの計算方法が提案されている。図-6 に NMR の情報から distance geometry 法を用いて決めたテンダミスタットの立体構造¹²⁾ とそれとは全く別なグループが X 線解析¹³⁾ で決めた立体構造とを対比して示す。両者とも非常に似た構造を示している。

その他にも二次元 NMR の方法は数多くある。例えば炭素のつながりの情報を得るための ^{13}C - ^{13}C の相関を観測する INADEQUATE 法¹⁴⁾、 ^1H のスピン系の連鎖を観測する Relayed COSY¹⁵⁾、や HOHAHA¹⁶⁾、回転座標系内での NOE の情報を得る ROESY¹⁷⁾、さらには ^1H を観測して H-C COSY と同様の情報を感度良く得る HMQC¹⁸⁾ や HMBC¹⁸⁾ など多くの二次元 NMR 法が実用化されている。

この様に数多く実用化されている二次元 NMR の方法の中から目的に応じた方法を使い分けることにより分子の構造に関する詳細な情報を得ることができる。

2 固体高分解能 NMR

固体の場合は分子運動が制限されているために隣接スピン間の磁気双極子相互作用や化学シフトの異方性により信号幅が広がる。そのため分子の構造情報を与える化学シフトやスピンスピン結合による微細構造は信号幅の中に隠れてしまい観測することができない。磁気双極

a) ^1H をデカップルした ^{13}C スペクトル. b) ^1H デカップルとMAS (Magic Angle Spinning) を行ったスペクトル. c) 溶液のスペクトル

図-7 ショ糖の固体 ^{13}C MNR スペクトル

図-8 ポリエチレンの固体高分解能 ^{13}C スペクトル

子相互作用には同種核間の相互作用と異種核間の相互作用がある。現在実用化されているのは異種核間の磁気双極子相互作用を消して高分解能を得る方法であり、 ^{15}N 、 ^{29}Si 、 ^{13}C などの観測に適用されている。

^{13}C の場合、天然存在率が1.1%と少ないから ^{13}C 同士が隣接する確率は非常に小さいため同種核間の磁気双極子相互作用は無視できる。従って、信号幅を広げている要因は隣接 ^1H との磁気双極子相互作用と化学シフトの異方性である。そこで ^1H からの磁気双極子相互作用を除くために信号幅より大きい高周波磁場を作る共鳴周波数で ^1H を照射する(デカップル)。さらに化学シフトの異方性による信号幅の広がりを除くために磁場方向に対して $54^\circ 44'$ 傾いた軸を中心に高速で回転する(Magic Angle Spinning, MAS)ことによって高分解能スペクトルを得ることができる。通常 ^{13}C の固体の高分解NMRの測定の場合は ^{13}C の感度を上げるために ^1H の磁化を ^{13}C に移す交差分極(Cross Polarization)の手法も併用されている。

図-7にショ糖の固体と液体の ^{13}C スペクトルを示す。図-7-aは ^1H をデカップルした ^{13}C スペクトルである。化学シフトの異方性による信号幅の広がりが残っているため個々の ^{13}C の信号は分離して観測されてい

図-9 ケイ酸塩 ^{29}Si の化学シフト分布

図-10 シリカゲルの ^{29}Si NMR スペクトル

ない。図-7-bは ^1H のデカップルとMagic Angle Spinningを併用したスペクトルである。液体で観測される信号(図-8-c)に相当する信号はすべて分離して観測されている。

固体高分解能NMRは合成高分子のキャラクタリゼーション、溶媒に溶けない化合物の構造研究、無機塩や触媒などの構造解析など種々の方面に応用されつつある。

例えば高密度ポリエチレンの固体高分解能の ^{13}C NMRスペクトル(図-8)¹⁹⁾の場合、エチレンの信号が結晶部分と非結晶部分に分かれて観測されている。

無機塩への応用としては ^{29}Si の測定例がある。ケイ酸塩の場合、ケイ素原子のまわりの酸素を共有するケイ素の数により、 Q^0 (ネソケイ酸塩)、 Q^1 (ソロケイ酸塩)、 Q^2 (イノケイ酸塩)、 Q^3 (フィロケイ酸塩)、 Q^4 (テクトケイ酸塩)と分類されている。 ^{29}Si のNMRでは $\text{Q}^0 \sim \text{Q}^4$ の ^{29}Si の化学シフトが図-9のように分かれている²⁰⁾。代表的なケイ酸塩であるシリカゲルの ^{29}Si のスペクトルは図-10に示すように Q^2 、 Q^3 、 Q^4 に相当する信号が観測される。従って Q^2 、 Q^3 、 Q^4 の信号強度から表面の状態などの知見を得ることができる。触媒として知られているゼオライトで代表されるケイ酸塩においても Si-O-Al の数により ^{29}Si の化学シフトに差がある。そのためゼオライトの ^{29}Si のスペクトルはSiのまわりのAlの数に応じて分離したスペクトルになる。図-11に合成ゼオライトの ^{29}Si のスペクトルを示す。このスペクトル強度や信号の形からゼオライト中のAlの含有量や構造に関する情報を得ることができる²⁰⁾。

固体高分解能NMRは測定の際に、隣接 ^1H の磁化

図-11 合成ゼオライトの ^{29}Si のNMRスペクトル 図-12 レートリプトファンの固体高分解能 ^{15}N NMRスペクトル

を交差分極により観測核に移す方法²¹⁾を使用しているため、 ^{15}N のように非常に感度が悪い液体のNMRで観測困難な核も比較的簡単に観測することができる。図-12にレートリプトファンの ^{15}N の固体高分解能スペクトルを示す。これは1000回の積算の結果得られたスペクトルである。

以上のように固体高分解能NMRの応用面は増々広がってきており、固体特有の情報が得られるようになってきている。しかしながら信号の帰属に関する手法がまだ確立されていないため、固体特有のスペクトルが観測されてもその情報を生かしきれていない面も多い、例えば図-13に示すセドロールの ^{13}C のスペクトルのように、固体と液体では全く異なったスペクトルになる。液体のスペクトルは図-13-bのように信号は帰属されるが固体のスペクトルにおいては帰属の方法が確立されていない、等方平均の化学シフトは液体の化学シフトと同じであると解釈できるから液体のスペクトルから多くの信号は帰属できるが、二本に分裂した信号も多く観測されているので完全に帰属することは困難である。また固

a) 固体高分解能スペクトル, b) 重クロロホルム溶液のスペクトル

図-13 セドロールの ^{13}C NMRスペクトル。

体のスペクトル中のいくつかの信号が分裂している点においてもその理由が明確になっていない。このように固体特有のスペクトルの解釈についても今後の課題となっている。

また固体高分解能NMRの測定技術においても今なお色々な方法が試みられている。例えば Magic Angle Spinning と多重パルスを組み合わせて ^1H の固体高分解能スペクトルを観測する CRAMPS, 二次元NMRの手法を用い展開時間の間のみ回転軸を変えることにより二次元スペクトルの一軸(f_1 軸)に化学シフトの異方性の情報を表現する SASS²²⁾, 回転軸を変えることにより核四極子モーメントの影響を平均化する VASS²⁴⁾, VASS と MAS を組み合わせた Double Angle Spinning (DAS)²³⁾ など色々な方法が試みられている。これらの方法も将来次々と実用化されるであろう。

3 NMR イメージと *in vivo* での測定

NMR 技術の最近の進歩の中で最もポピュラーなのは NMR イメージング (MRI) であろう。NMR イメージングの方法は Lauterber によって 1973 年²³⁾に最初に報告されている。その後 10 年あまりの間に急速に技術が進み、大きな磁石の中に人間を入れて、人体の断層映像を観測できるまでになってきている。現在では臨床医学への応用も盛んで X 線 CT (Computer Tomography) と相補するまでになっている。

測定の原理は磁場勾配のある静磁場内の各点の核スピンの共鳴周波数が異なることに基いている。一定磁場勾配内での各部の共鳴周波数を位置情報とし、各点における信号強度を二次元平面に地図と同様に表示することにより断層映像を作っている。現在実用化されているのは ^1H の NMR 信号密度を映像化する方法である。測定の方法としては X 線 CT と同様に多方向からの投影スペクトルを再生する PR 法 (Projection reconstruction)^{25), 26)} と Spin warp 法²⁷⁾に代表されるパルス磁場勾配と RF パルスの組み合わせによる二次元 NMR の手法を用いる測定法がある。

PR 法においては必要な分解能の断層像を得るため 1° ステップで 180° までの各方向からの投影スペクトルが必要となる。Spin Warp 法においても 128 個もしくは 256 個の一次元スペクトルから断層映像を作る。しかも NMR 現象には緩和現象があるため、観測パルスの繰り返し時間をあまり短くすることができない。そのため、Spin Warp 法などでは一回の観測の間に数か所の断層映像を観測するなどの工夫がされている。

NMR イメージングは、X 線 CT に対して以下のようないくつかのすぐれた特徴を持っている。

- 1) 軟組織を画像化している。
- 2) 磁場勾配のかけ方により縦、横、斜め、いずれの方向の画像をも作ることができる。
- 3) NMR 現象特有の緩和時間 (T_1 , T_2) を用いることにより、組織の物性を反映する像が得られる。
- 4) X 線を用いないため生体に無害である。

その反面、大きな磁石を使用するため、周囲に対する磁場の影響があり、心臓のペースメーカーを持っている人には危険、近くに磁性のある計測器を近づけられない

図-14 ラットの頭部の ^1H NMR による断層映像

図-15 サーフェスコイルによって観測されたラット頭部の ^{31}P NMR スペクトル

図-16 アオキの木の ^1H NMR による断層映像

い、液体ヘリウムを用いる磁石では維持費が高く手間がかかるなどの問題点もある。図-14にラットの頭部の断層映像を示す。

一方映像からではなく、生体内の局所の NMR スペクトルを観測することによるエネルギー代謝に関する研究も進んでいる。

この方面の仕事はサーフェスコイルを用いて局所の NMR スペクトルを観測することで進められている。観測核としては ^{31}P が中心である。 ^{31}P は天然存在率が 100% のため NMR としては感度が良く、組織内に 1 mM 程度存在すると観測可能である。図-15 にラットの頭部の ^{31}P NMR スペクトルを示す。ATP、クレアチンリン酸、無機リン酸が明りょうに観測されている。このスペクトルから新陳代謝が悪くなると ATP が減少し無機リン酸が増加することが明確に観測できる。また NMR 信号の飽和を用い、クレアチンリン酸の信号のみを飽和させるとその飽和現象が ATP に移る速度 (saturation transfer) を測定することができるため生体内のエネルギー代謝速度に関する知見なども得ることができる。このようなエネルギー代謝の研究を小動物を用いて実施することは薬理効果や臓器移植に関する基礎実験として重要視されている。

NMR イメージングの技術は固体物質の断層映像²⁸⁾を得ることに応用されつつある。図-16 にアオキの木の ^1H の断層映像を示す。これは木の中の水分の分布を観測しているため年輪などの組織が比較的明りょうに観測されている。しかしながら、一般に固体の場合、NMR の信号幅は非常に広い、従って十分な分解能を得るためには 100 G/cm 以上の大きな磁場勾配が必要になる。もちろん信号幅の狭い成分のみを断層映像とする場合は小さな磁場勾配で良いが、少なくとも 10 G/cm 程度の磁場勾配は実用性から考えて必要であろう。これは現在実用化されている生体用 NMR イメージングで用いられている磁場勾配の 10 倍から 100 倍以上大きな磁場勾配となる。このような大きな磁場勾配を on-off することは外部静磁場との相互作用があり技術的な困難さを伴う、そのため、物質の NMR イメージングは実験的には種々試みられているが、実用化の段階には至っていない。

お わ り に

ここまで、構造解析としての NMR、固体の高分解能 NMR、NMR イメージングの現状について紹介してきた。しかしながら NMR の技術面の進歩はまだまだ止まることを知らない勢いで続いている。世界中の多くの研究者や技術者が色々な目的で研究開発を続けている。NMR は研究開発を続ける価値を持っているのである。磁場においても、磁場が強くなれば強くなるほど

分解能が向上し、かつ感度が上がる、従って高磁場を作る努力が続けられているのである、伝え聞くところによると、750 MHz や 900 MHz の NMR の開発に挑戦している人達もいるようである。また測定法も多くの研究者により工夫され続けられている。パルスの組み合わせによる必要な情報の選択や複雑に重なり合ったスペクトルの分離の方法など色々な測定方法が考察され実用化されてきている。特に二次元 NMR の分野においてはすでに三次元 NMR へと進んできている。三次元 NMR としてはすでに J 分解-COSY²⁹⁾、COSY-COSY³⁰⁾、NOESY-COSY³¹⁾、NOESY-HMQC³²⁾ などの実験例が報告されている。これらの実験目的はいずれも複雑なスペクトルを多次元に分離することにより NMR スペクトルからの分子の構造情報を容易に正確に取り出すことにある。従って、このような方法が実用化され、コンピュータでの表示や解析の方法が確立されてくると現在あきらめられていたような複雑な高分子化合物もより詳細な構造解析が可能になってくるであろう。しかしながら三次元 NMR の測定は二次元 NMR スペクトルを数十個～数百個取り込むことに相当するため非常に長い時間(数日間)を要する。従ってこの種の測定に対しては NMR 装置や設置環境に対する長時間の安定性が要求されてくる。そのため NMR スペクトルの次元を増す分光法に関しては実用上の面から限界がでてくるであろうが、時間や装置の安定性及び NMR の持つ緩和時間(特に信号の減衰)などを無視するといくらでも次元を増すことができる。従って、NMR スペクトルの情報分離の必要性に応じて三次元 NMR、四次元 NMR、といった多次元 NMR が実現する可能性がある。しかしながら複雑な化合物は高分子であることが多く一般には緩和時間(T_2)が短いことが多いため、その点からも実用的な限界がでてくるであろう。

固体 NMR においても高分解能化の方法として CRAMPS などの方法が盛んに試みられているため、近い将来実用化されてくるであろう。その他にも固体のままの構造や物性の情報を得たいとする要求が多くあるため、色々な技術開発が行われている、特に新素材の開発を行っている研究者からの固体 NMR に対する期待が多くあるため、核四重極に関係した NMR 技術が進むのではないかと予想される。

NMR イメージングとして現在臨床病理方面で実用化されているのは ^1H 密度のイメージングであるが、生体内で ^1H スペクトルを与える物質は水、脂肪、タンパク質など数多く存在している。現在はそれらの物質の重なりを映像化しているわけであるが、これらの物質を分離して映像化しようとする化学シフトイメージングの方法が試みられている。この方法が実用化されると、生体内組織に関するより詳細な情報を得ることができるよう

なるであろう。固体物質のイメージングにおいてもまだまだ測定方法の開発が進められている段階である。

以上のように NMR は多方面において実用化されて多くの実績を上げている分光法であると同時に将来においてもまだ多くの夢を与えてくれる分光法と言えよう。

(平成元年(1989)5月24日受理)

文 献

- 1) G.A. Morris, R. Freeman, *J. Am. Chem. Soc.*, **101**, 760 (1979); D. P. Burum, R. R. Ernst, *J. Magn. Reson.*, **39**, 163(1980)
- 2) M. D. Doddrell, D. T. Pegg, M. R. Bendall, *J. Magn. Reson.*, **39**, 163 (1982); M. R. Bendall, D. T. Pegg, *J. Magn. Reson.*, **59**, 237 (1984)
- 3) M. R. Bendall, D. T. Pegg, *J. Magn. Reson.*, **53**, 272 (1983)
- 4) W. P. Aue, E. Bartholdi, R. R. Ernst, *J. Chem. Phys.*, **64**, 2229 (1976); A. Bax, "Two-Dimensional Nuclear Magnetic Resonance in Liquid", Delft University Press, Dordrecht (1982)
- 5) L. Muller, A. Kumar, R. R. Ernst, *J. Chem. Phys.*, **63**, 5490 (1975); G. Bodenhausen, R. Freeman, D. L. Turner, *J. Chem. Phys.*, **65**, 839 (1976)
- 6) S. Macura, R. R. Ernst, *Mol. Phys.*, **41**, 95 (1980)
- 7) W. Braun, N. Go, *J. Mol. Biol.*, **186**, 611 (1985)
- 8) P. Weiner, P. Kollman, *J. Comput. Chem.*, **2**, 287 (1981)
- 9) W. F. van Gasteren, H. J. C. Berendsen, *Biochem. Soc. Trans.*, **10**, 301 (1982)
- 10) R. A. Brooks, R. E. Brucoolieri, B. D. Olafson, D. J. States, S. Swaminathan, M. Karplus, *J. Comput. Chem.*, **4**, 189 (1983)
- 11) R. B. Altman, O. Jardetzky, *J. Biochem.*, **100**, 1403 (1986)
- 12) A. D. Kline, W. Braün, K. Wüthrich, *J. Mol. Biol.*, **189**, 377 (1986)
- 13) J. W. Pflugrath, G. Wiegand, R. Huber, L. Vertesy, *J. Mol. Biol.*, **189**, 383 (1986)
- 14) A. Bax, R. Freeman, S. P. Kempell, *J. Am. Chem. Soc.*, **102**, 4849 (1980); A. Bax, R. Freeman, *J. Am. Chem. Soc.*, **103**, 2102 (1981)
- 15) S. K. Sarka, A. Bax, *J. Magn. Reson.*, **63**, 512 (1985)
- 16) D. G. Davis, A. Bax, *J. Am. Chem. Soc.*, **107**, 2820, 7197 (1985)
- 17) A.A. Bothner-By, R.L. Stephens, Ju-mee Lee, C. D. Warren, R. W. Jeanloz, *J. Am. Chem. Soc.*, **106**, 811 (1984); A. Bax, D. G. Davis, *J. Magn. Reson.*, **63**, 207(1985); L. Braunschweiler, R. R. Ernst, *J. Magn. Reson.*, **53**, 521 (1983)
- 18) A. Bax, M. F. Sumer, *J. Am. Chem. Soc.*, **108**, 2093 (1986) A. Bax, S. Subramanian, *J. Magn. Reson.*, **67**, 565 (1986)
- 19) I. Ando, T. Yamanobe, T. Sorita, T. Komoto, H. Sato, K. Deguchi, M. Imanari, *Macromolecules*, **17**, 1955 (1984); W. L. Earl, D. L. Vander Hart, *Macromolecules*, **12**, 762 (1979)
- 20) J. Felshe, B. Ketter, R. L. Schmid, *Ihermochimica Acta*, **88**, 443 (1985); "Progress in Nuclear Magnetic Resonance Spectroscopy", Vol. 16, Pergamon Press, Berlin (1984)
- 21) M. Mehring, "High Resolution NMR Spectroscopy in Solids" Springer-Verlag, Berlin (1976)
- 22) A. Bax, N.M. Szeverenyi, C.E. Maciel, *J. Magn. Reson.*, **52**, 147 (1983)
- 23) A. Samoson, E. Lippmaa, A. Pines, *Mol. Phys.*, **65**, 1013 (1988)
- 24) E. Oldfield, R.J. Kirkpatrick, *Science*, **227**, 1537 (1985)
- 25) P. C. Lanterber, *Nature*, **242**, 190 (1973)
- 26) P. Mansfield, P.G. Morris "NMR Imaging in Biomedicine" Academic Press., New York (1982); P. Mansfield, I.L. Pykett, *J. Magn. Reson.*, **29**, 355 (1978)
- 27) A. Kumar, D. Welti, R. R. Ernst, *J. Magn. Reson.*, **18**, 69 (1975), W. A. Edelstein, J. M. S. Hutchison, G. Johnson, T. Gadpath, *Physics and Medicine in Biology*, **28**, 751 (1980)
- 28) J. M. Listerud, S. W. Sinton, G. P. Drohny, *Anal. Chem.*, **61**, 23 A (1989)
- 29) G. W. Vuister, R. Boelens, *J. Magn. Reson.*, **73**, 328 (1987)
- 30) C. Griesinger, O. W. Sørensen, R. R. Ernst, *J. Magn. Reson.*, **73**, 574 (1987)
- 31) R. Guillard, S.S. Gerges, A. Tabrad, P. Richard, M. A. El Borai, C. Lecomte, *J. Am. Chem. Soc.*, **109**, 7228 (1987)
- 32) D. Marion, L. K. Kay, S. W. Sparkes, D. A. Torchia, A. Bax, *J. Am. Chem. Soc.*, **111**, 1515 (1989)