

[研究助成 (A)]

ダイヤモンドスピン偏極増幅器による人体分子 MRI の実現

Realization of human body molecule MRI by formation of diamond spin polarization amplifier

2221005



研究代表者

量子科学技術研究開発機構
量子生命科学研究所

主任研究員

石 綿 整

[研究の目的]

核磁気共鳴イメージング (MRI) は人体解析技術としてあらゆる疾病・疾患の原理解明に大きく貢献してきた。しかし、検出される分子のシグナル (偏極) が微弱であるため検出可能な分子が高濃度に生体内に存在する水分子に限られている。これまで分子のシグナルを増強する手法として、偏極分子やナノ構造を用いた動的核偏極法 (DNP) に関する研究が行われてきた。しかし、理想の偏極源として高い偏極率を長い時間保持する材料が存在せず、目的分子を偏極する理想材料の開発が必要である。ダイヤモンド中の NV センタは固体量子センサの中で最も高い磁気感度を室温で有し、高い偏極率を長い時間保持することが可能である。そこで本研究では高密度 NV センタを表面近傍に生成し、表面化学修飾と組み合わせることにより、超高感度分子 MRI に向けたダイヤモンドスピン偏極増幅器を開発する。次世代量子材料であるダイヤモンドを利用し、既存の医療デバイスの応用を促進することで人間と機械の調和を促進する。本研究を遂行することにより、MRI による体内分子計測システムの実現に向けた初期技術を開発し、創薬・病状早期発見などの医療応用を実現する。

[研究の内容, 成果]

1. MRI の課題とダイヤモンド中の NV センタ

核磁気共鳴イメージング (MRI) は、非侵襲 (体を傷つけることなく) な体内計測が可能であるため、医療現場で広く用いられている画像診断技術である。通常は生体内に豊富に存在する水や脂質を画像として取得し、臓器や異物の形や大きさを見て診断を行う。MRI は様々な分子を画像化することで人体における疾患解析に応用可能だが、検出感度に大きな制約が存在することで多様な応用の実現が困難である。MRI における分子検出では生体内分子が有する核スピンの偏極 (スピンの向きの偏り) が利用されており、この偏極は熱偏極により物理的に定義され、室温において非常に小さい値を持ち MRI 計測の感度の限界を決定している。例えば、体内での MRI を用いた腫瘍状態解析と疾患診断の実現には、熱偏極により決定する低い偏極率を改善することが必要である。この問題を解決する技術として動的核超偏極法 (DNP 法) が注目されている。この技術は、高い偏極率を有する分子を用いて観測対象分子に偏極を転写し、MRI 感度を向上させる量子操作技術である。MRI 感度の向上に向けて操作技術は確立しているが、理想の偏極源の追求が課題であり、高い偏極率を長い時間保持する材料が必要とされている。

ダイヤモンド固体中に存在する NV センタは電子スピンを用いた量子センサである。NV センタの電子スピンは室温において長いコヒーレンス時間を有する。また、マイクロ波によるスピン状態制御、光照射によるスピン状態の初期化と読み出しが可能である。1 nm 程度の非常に小さい量子センサであり、観測対象から 10 nm 以下の領域に配置することで他の技術では室温・生体環境では不可能であった \sim (5 nm)³ 程度の体積からの NMR 計測による単一タンパク質解析や、単一分子が有する電子スピン検出による DNA 検出が可能であり、非常に高感度な次世代量子技術として注目されている。



図1 超高感度分子 MRI の実現

本研究では NV センタ特有の高い偏極率を長い時間保持する特徴を利用し、この高感度量子センサを計測でなく偏極材として利用する。高密度 NV センタを表面近傍に生成し、表面化学修飾と組み合わせることで目的分子との距離を極限まで短くし、ダイヤモンドスピン偏極増幅器を開発する。新しい偏極材料を利用し、超高感度分子 MRI を実現することで既存の医療デバイスの応用を促進し、人間と機械の調和を促進する。

2. ダイヤモンド固体中のスピン操作

ダイヤモンド結晶中には NV センタ以外にも主に二つのスピンが存在している。炭素で構成されるダイヤモンド結晶には炭素の天然存在比に対応した炭素の同位体¹³Cが存在し、その比率は約 1% 程度である。また、ダイヤモンド結晶中の NV センタ形成には NV センタの N (窒素) に対応する窒素を導入する必要があるが、その窒素のうち 9 割以上が NV センタでなく P1 センタ (置換窒素) の状態を形成する。P1

センタは電子スピンを持っており、窒素と超微細相互作用している。これまでダイヤモンド結晶中でのスピン偏極は¹³C を利用した報告が主である。そこで本研究では P1 センタを偏極ターゲットとして検出・操作する手法を確立し、NV センタを用いた DNP 法の実現に向けて量子操作を確立する。

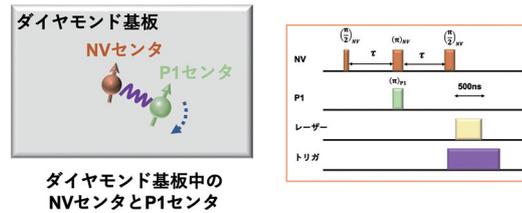


図2 DEER を用いた P1 制御

図2に NV センタを利用した P1 センタの検出法を示す。NV センタに対する操作に同期する形で P1 センタの電子スピンの操作を並行して行う。NV センタにはスピンエコー法を実装する、同時に P1 センタに π パルスを与えることで P1 センタのスピン位相を反転し、P1 センタの量子操作を NV センタの量子状態に反映させる。P1 センタの電子スピン操作に用いるラジオ波の周波数を変更しながら上記操作を行うことで、P1 センタの電子スピン状態に対応する周波数において P1 センタと NV センタの相互作用を変化させる。本研究では NV センタを用いてこの変化を検出する。二つの電子スピンの状態に対して行うこのような量子操作は二重電子電子共鳴 (Double Electron Electron Resonance (DEER)) と呼ばれている。図3に DEER により NV センタにおいて検出さ

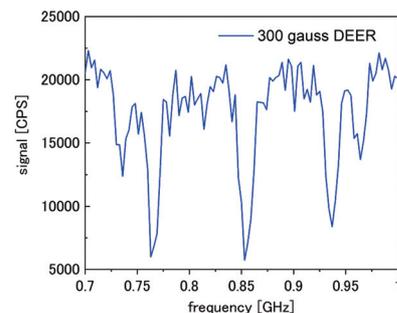


図3 検出された P1 DEER スペクトラム

れた P1 スペクトラムを示す。

P1 センタに存在する電子スピンは近傍の窒素 (N14) に起因する核スピンと超微細相互作用 (Hyperfine coupling) しており, 検出された P1 センタのスペクトラムには¹⁴N 核スピンに由来した超微細相互作用が観測されている。検出されたスペクトラムにおける P1 センタの超微細結合を定量的に評価するために P1 センタの電子スピンと¹⁴N の核スピンに対応するハミルトニアンを定義し, 量子計算を行った結果を図 4 に示す。

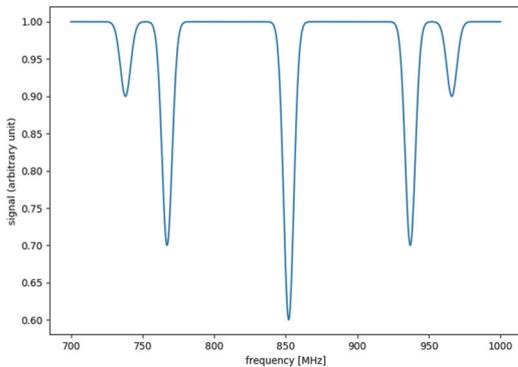


図 4 量子計算された P1 DEER スペクトラム

量子計算の結果と今回計測された結果は完全に一致しており, 今回の手法を用いて P1 センタを操作し, NV センタを用いて P1 センタを検出したことが確認された。量子計算では NV センタにおいて検出された磁場の値を利用し, ダイヤモンド結晶中 (111) 方向に磁場が印加している状況を考慮している。過去の実験結果から, NV センタは (111) 等価方向にのみ存在することを仮定している。

さらに P1 センタの量子操作と NV センタによる検出を検証するため P1 センタのラビ計測を P1 量子操作と NV センタでの検出により検証した。図 5 に P1 ラビ計測の結果を示す。P1 を操作するためのラジオ波の印加時間を変更させながら NV センタのコントラストへの影響をプロットしたものを図 5 に示した。P1 センタへのラジオ波の印加時間を変更することにより, P1 センタの量子操作による NV センタのコントラストの変化が明確に検出されており,

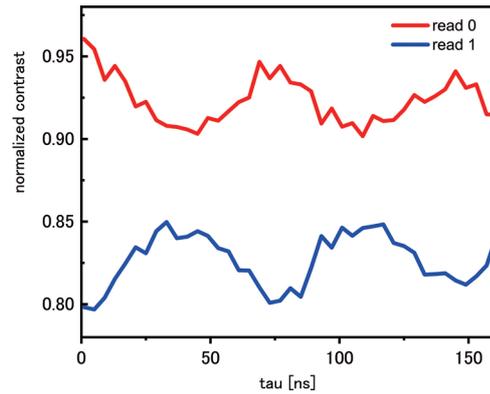


図 5 P1 操作に対応する P1 ラビ計測の結果

P1 センタの電子スピンの操作を NV センタにより検出されていることがわかる。

3. ダイヤモンド表面への化学修飾法の検証

NV センタ近傍に存在する電子スピン (P1 センタ) の操作を証明することで NV センタ近傍に存在する NV センタ以外のスピンの操作を証明した。

最終的な目的である表面に固定された分子への偏極を実現するため, ダイヤモンド表面への目的分子の化学的固定法を検証した。ダイヤモンド基板表面に酸素処理を行い, 表面の化学結合を X 線光電子分光法 (X-ray Photoelectron Spectroscopy (XPS)) を計測することで確認した。ダイヤモンド表面にはグラフファイトに対応する sp^2 成分, ダイヤモンドに対応する sp^3 成分だけでなく, ダイヤモンド表面に存在する炭素, 酸素, 水素は複雑な結合状態を示し, C-H_x, C-O-C 等様々な結合状態を取りうる。偏極標的分子の固定にはカルボキシル基 (-COOH) の生成が必須である。本研究ではダイヤモンド表面におけるカルボキシル基生成法の一つである硝酸と硫酸による熱混酸処理を 330°C で 1 時間行い, 表面状態を XPS にて検証することで化学修飾に必要なカルボキシル基の形成を確認した。

XPS によるダイヤモンド基板表面に存在する原子の検証をまずは 200–1200 eV の広範囲における XPS 計測により検証した結果を図 6

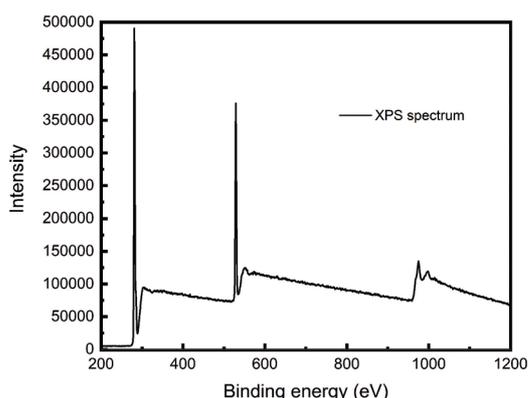


図6 XPSによるダイヤモンド表面の解析結果

に示す。スペクトラムから炭素に対応するC1sピークと酸素に対応するO1sピーク、酸素に対応するAugerピークの3つが観測されている。広範囲におけるXPS計測の計測結果からダイヤモンド表面が熱混酸処理により酸化していることが確認できる。

図7に熱混酸処理を行ったダイヤモンド基板において検出されたXPSのC1sピーク解析

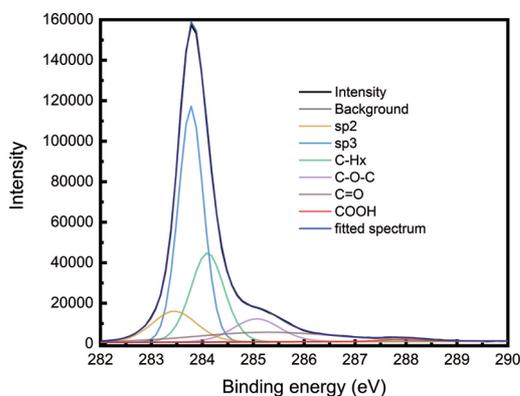


図7 XPSによるC1sピークの解析結果

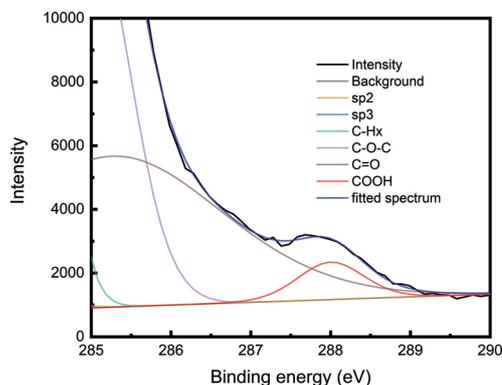


図8 C1sピークCOOH近傍の解析結果

結果を示す。COOHに対応するピークの強度は低いいため、COOH近傍のC1sピークスペクトラムを図8に示す。ダイヤモンド基板表面において観測されたC1sピークには sp^2 、 sp^3 、C-H_x、C-O-C、C=O、COOHに対応するピークが確認された。ピーク成分の対応にはX線によるダイヤモンドサンプルのチャージングの影響が考えられるため計測される結合エネルギーだけでは定量できない。そこで過去の参考文献における報告値を参考に sp^2 、 sp^3 に対応するピークを基準に相対的に結合エネルギーの値を評価することで決定している。

ピークフィッティングの結果得られたそれぞれのピーク値に対応する面積比を図9に示す。面積比としては1%と低い値ではあるがCOOHに対応するピークが観測されておりカルボキシル基の生成が確認出来る。このように熱混酸処理後のダイヤモンド基板表面をXPSにて解析することでダイヤモンド表面に分子固定の最初のプロセスとなるカルボキシル基の形成を確認した。

対応ピーク名称	sp2	sp3	C-Hx	C-O-C	C=O	COOH
面積比(%)	10.76	46.29	23.23	8.39	10.55	0.78

図9 C1sピークの解析結果

4. 今後の展望

これまでの研究成果によりダイヤモンド結晶中の量子操作によるNVセンタ近傍に存在する電子スピン(P1センタ)の操作を証明し、NVセンタ近傍に存在するNVセンタ以外のスピンの操作を証明した。また、ダイヤモンド表面に対する酸処理を行いXPSを用いて表面結合状態を解析することで表面への分子固定に必要なカルボキシル基の形成を確認した。今回の研究によりダイヤモンド中のスピン操作技術、ダイヤモンド表面の化学検証法が確立した。

今後カルボジイミド(EDC)架橋反応を行い偏極の目標となるタンパク質や分子をダイヤモンド表面に固定し、DNPを ^{13}C やP1センタを利用して行うことで目標分子の偏極率を検証

する必要がある。

本研究成果は今後 MRI における超高感度人体分子計測の重要な初期過程を証明するだけでなく、今後量子センサと生体分子の相互作用解

明に必須の技術である。量子計測を用いた生体分子の操作・検出は量子生体領域における発展が期待される。