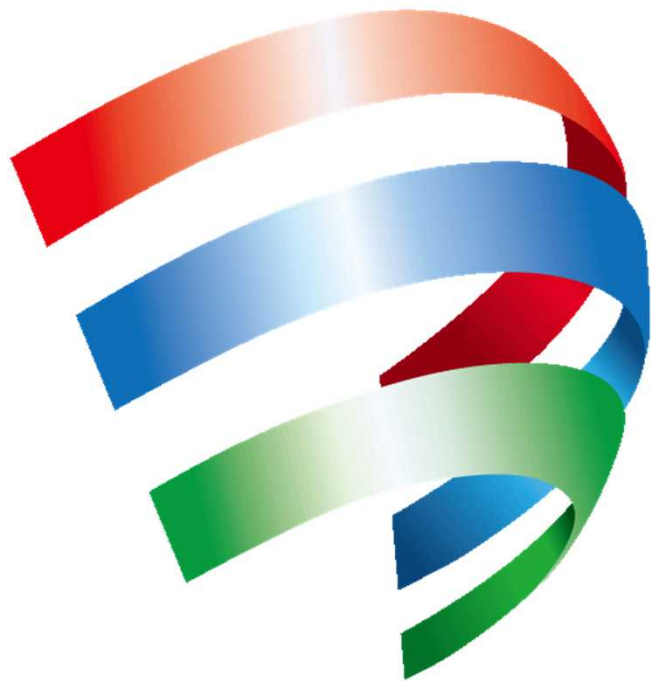




NMR共用プラットフォームの 取組・成果と新たな展開



NMR
P L A T F O R M

文部科学省先端研究基盤共用促進事業
シンポジウム2020
2021年1月27日（水）
オンライン開催

NMR共用プラットフォーム
代表



（国立研究開発法人理化学研究所）

木川 隆則

NMR共用プラットフォーム(NMR-PF)

さまざまな研究領域での利用が進むNMRを産学官へ共用してイノベーション創出を加速し、他の取組や施策と連携協力関係を築きながら、研究開発を促進し人材育成を支える仕組みを構築し、これを国内外へと発展させることを目指す。

【協力機関】

JEOL(日本電子)
ブルカー



- ①設備高度化
- ②教育活動
- ③セミナー・講習会開催の協力について連携



理化学研究所
NMR施設
(代表機関)
共用対象:13台



- ◇ パイプライン(試料調製から構造解析まで)
- ◇ 高温超伝導技術、安定同位体標識技術、動的構造解析技術
- ◇ 国際連携、独自開発機器の共用



北海道大学
先端NMRファシリティ NMR装置
共用対象:4台



- ◇ 人材育成プログラム
- ◇ オープンエデュケーションセンター
- ◇ グローバルファシリティセンター
- 装置実習NMR教育コース、ICT教材NMR教育コース、両コースの有機的連携と単位化・技術認定制度の整備



大阪大学
蛋白質研究所 NMR装置群
共用対象:9台



- ◇ 共同利用・共同研究拠点
- ◇ 超高感度DNP装置技術
- ◇ データベース、広報・ポータルサイト



横浜市立大学
NMR装置群
共用対象:4台



- ◇ 製薬企業との連携
- ◇ 新技術開発、LC-NMR技術、相互作用解析技術
- ◇ コンソーシアム形成、WS、シンポジウム開催

【他施設・機関との連携強化】

- ・「連携」枠活用による施策間連携
- ・他PF、学会、コミュニティ等との連携強化
- ・国際コミュニティとの連携構築

【支援体制の拡充】

- ・高度技術支援者をNMR-PFへ配置・育成し、「最先端利用開発」の利用枠をNMR-PFで運用。今後の得られた成果を「利用」に展開する。

【人材育成活動】

- ・NMRの基礎から応用まで幅広い知識と技術の習得を目指す
- ・一般ユーザーから専門ユーザーまで広く対応
- ・ICT教材の活用・技術実習による相乗的教育効果
- ・単位取得、技術認定制度の整備
- ・PFを通じたキャリアパスの確立

共用体制の整備(1)

NMR-PFポータルサイト <http://nmrpf.jp/>



年度	H28	H29	H30	H31/R1
アクセス	251,079	259,795	398,975	302,605



【コンテンツ】
情報提供
 事業概要・詳細
 施設情報(横断検索機能あり)
 利用案内
 利用課題情報・利用事例
 イベント、ニュース
 コンテンツ
 教育教材
ワンストップサービス窓口
 利用申し込み
 問い合わせ

運営体制

「運営委員会」(実施機関関係者で構成)

「課題選定委員会」(外部有識者、関係者で構成; 諮問委員会機能を有する)

を設置

支援体制

NMR技術・利用に精通した実施機関所属の教員、研究者、技術者が事業に参加。利用支援、技術指導、技術高度化、利用相談等を担う

機関	理研	横浜市大	阪大	北大	計
人数(本事業雇用)	26(6)	7(5)	11(4)	6(0)	50(15)

多様な利用枠

様々なニーズに応えるため、企業やアカデミアなど利用者や知的財産の公開有無などの条件に合わせた利用形態を設定

利用枠	利用料金	成果公開の有無	利用対象者	実施機関
「一般ユーザー」枠(機関毎申請) 4機関それぞれに特色のあるNMR設備を幅広く共用するために、機関毎に設定	無償	成果公開	制約あり	
「最先端利用開発」枠 NMR技術領域の拡大発展に寄与する、最先端のNMR設備を利用した先端的かつ新規の測定技術の開発や、プラットフォーム全体における測定技術の向上等を目指した課題のために設定	有償	成果公開	どなたでも利用可	
	有償	成果非公開	どなたでも利用可	
最先端利用開発	無償	成果公開	どなたでも利用可	

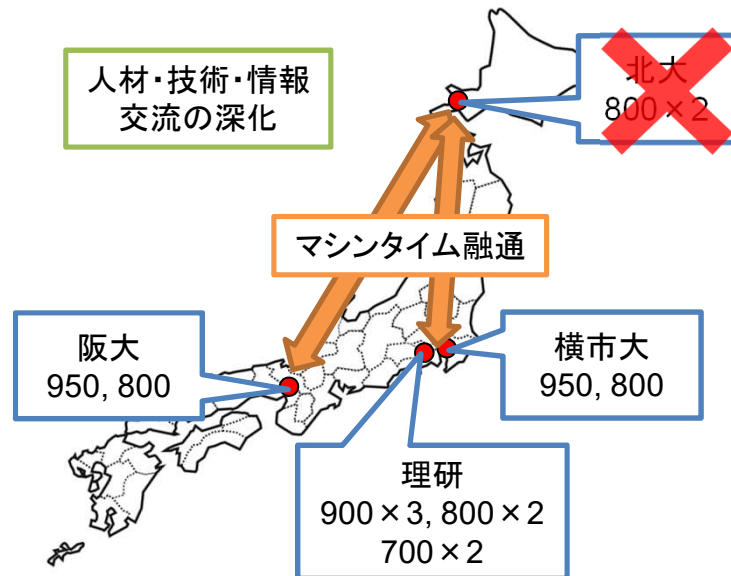
共用体制の整備(2)

被災等による運用障害に対する相互支援



H30年9月6日明け方に発生した北海道胆振東部地震とそれが引き起こした長期間停電の影響により、北大NMR施設の800MHz装置2台のNMR磁石は稼働不能になった。

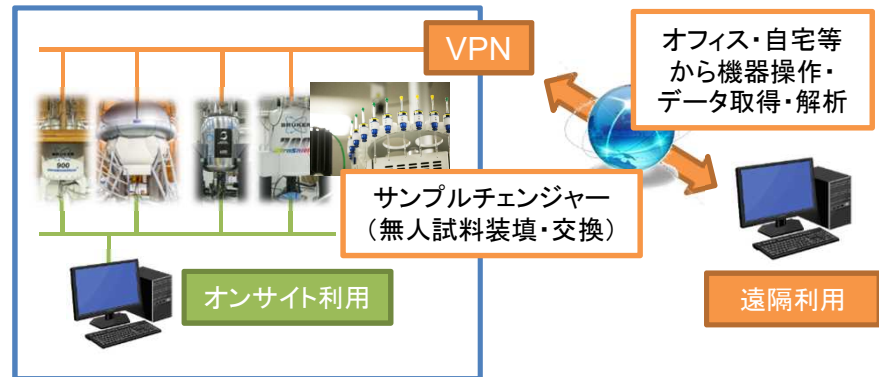
- 北大以外の3機関による支援を開始(H30年10月)。
- 高磁場装置(≥700MHz)のマシントイム融通を中心とした支援策を実施。
- 北大の教育研究共用体制の継続を可能とした。
- 直接的な人材・技術・情報交流が通常時よりさらに深く進み、想定以上の成果あり。



新たな時代に対応した利用形式

- 働き方改革のための労働生産性向上、長時間労働の是正、柔軟な働き方への対応
- ポストCOVID-19での活動・移動制限下での施設利用促進方策
- 理研利用者アンケート(2020年夏実施)でも遠隔利用環境整備の強い要望

遠隔化・自動化技術の導入・活用



遠隔操作利用実績

	H30	H31/R1	R2(4-10月)
理研	-	1件/7日	3件/22日
横市大	4件/69日	3件/129日	2件/149日
阪大	-	14件/27日	3件/17日
北大	-	-	準備中

技術の高度化(1)

1.3GHzNMR開発(理研)

- 高温超電導線技術(独自)による次世代NMR開発
- コンパクト1.05GHz、世界最高磁場1.3GHz開発
- JST先端計測、Sイノベ等で基盤開発技術
- JST未来社会創造事業(H30-)
- 住友電工、日本電子等と連携
- 開発完了後に共用予定



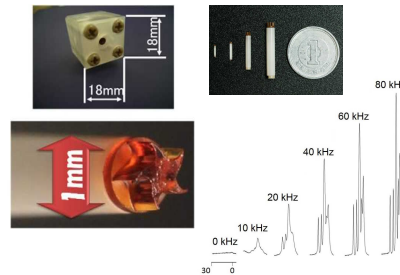
DNP法によるNMR高度化技術開発(阪大)

- 従来比1,000倍感度のDNP(動的核分極)技術(独自)
- JST先端計測で開発開始
- ユーザーへ本格的共用
- 当初より日本電子と連携、製品化実現
- 米国UCサンタバーバラ校に初号機納入済



超高速MAS測定法の開発(理研)

- 高速マジック角試料回転(MAS)により感度大幅増
- 微量試料量での計測実現
- 微量蛋白質、電池材料、歯科系課題等
- JST未来社会創造事業
- 日本電子との共同研究



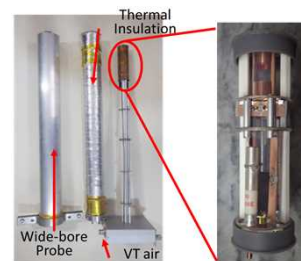
フロー型高磁場NMRの開発(横市大)

- 化合物同定・化学反応追跡に適したフロー型
- 高磁場装置(950MHz)
- ユーザーへ共用中
- 製薬・化学企業による利用



¹²⁹Xe測定検出器の開発(理研)

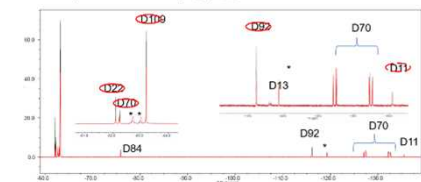
- 燃料中の高圧気体を直接観測
- JST先端計測で開発した技術(国際特許出願済)を活用
- Brukerとの共同研究
- ユーザーへ共用実績あり



国際特許出願済
(WO2020054686A1)

¹⁹Fスクリーニング用ライブラリ(横市大)

- 薬剤探索に適した73化合物から構成
- ¹⁹F測定検出器・オートサンプラーの利用
- ユーザーへ共用中
- 製薬企業が利用



技術の高度化(2)

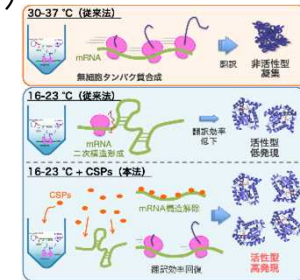
NMRメタボロミクス技術(北大)

- 生体試料からの安定なメタボライト抽出技術の開発
- 腸内菌叢解析受託分析企業と共同研究 特許出願準備中
- 国内40以上の企業が参画の JST COIプロジェクト北海道 母子コホート研究に活用



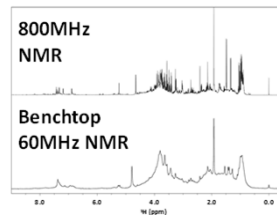
難発現蛋白質の合成法(理研)

- 試験管内蛋白質合成技術(独自)
- JST A-STEP等で開発した 技術が基盤
- 大陽日酸との共同研究、 製品化準備中
- 国際特許出願済
- ユーザーへ共用開始



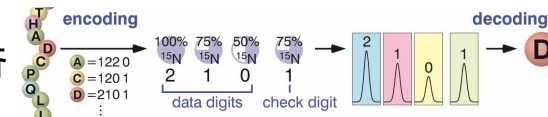
冷媒不要卓上NMR開発(北大)

- コロナ対応で冷媒不要の卓上NMRの注目が高まる
- 卓上NMRのメタボロミクスへの応用の検討
- 高度性能卓上NMR開発・販売の Magritek社・中山商事との 共同研究開始
- 高分解能装置での蓄積データー を利用し機械学習で解析



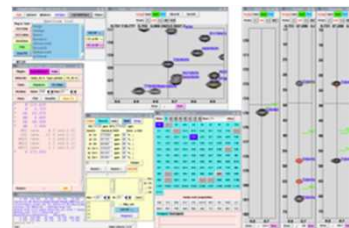
蛋白質安定同位体標識技術 (理研)

- 先端的情報科学技術との融合による迅速解析手法
- 科研費・新学術の成果が基盤
- 大陽日酸へ技術供与、製品化準備中
- 国内特許取得、 国際特許出願済
- ユーザー共用中



NMR解析プラットフォーム MagRO(阪大・理研)

- NMR自動信号帰属と蛋白質構造決定の完全自動化
- スペクトル解析構造決定期間を 数か月から1日へ高速化
- 深層学習AIによる NMR信号自動検出
- 網羅的NMR構造決定の実績
- ユーザーに部分公開中



- ワンストップサービス体制の構築により、利用情報の共有が進む。(除: 成果占有利用)
- 「課題選定委員会」において採択審査、中間評価、最終評価を実施。進捗状況、問題点を把握し助言。ユーザーニーズの拾い上げにも役立つ。
- 製薬企業等、情報秘匿に厳格な利用者がいるため、データ共有には取り組まず。[今後の課題]

人材育成

ICT教育・実習プログラム(北大)

- ・教育・学び直しやPF機関専門スタッフの育成
- ・学生、分野外研究者、企業研究者、を主対象
- ・北大・オープンエデュケーションセンター(OEC)の教育リソース(システム・人材)を活用
- ・ICT教材と装置実習コースの組み合わせ
- ・高い教育効果あり
- ・COVID-19禍で重要性再認識
- ・【課題】ポストCOVID-19に相応しい実習実施形態



<http://nmrpf.jp/education.html>

その他取組

- ・学部生・大学院生の教育・研究指導
4機関合計で100名/年
最先端装置・技術・人材に直接触れる機会の提供
NMR関連研究室、企業へも人材輩出
- ・セミナー等主催、共催、協賛

年度	H28	H29	H30	H31	R2	計
実施回数	32	23	24	20	4	103

※実機を使った講習会を各機関で開催。

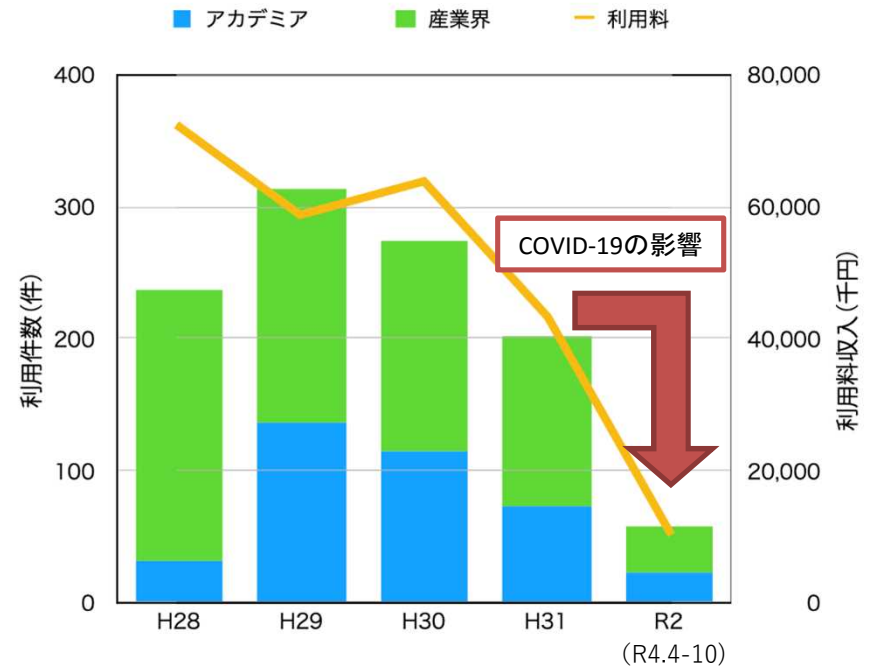
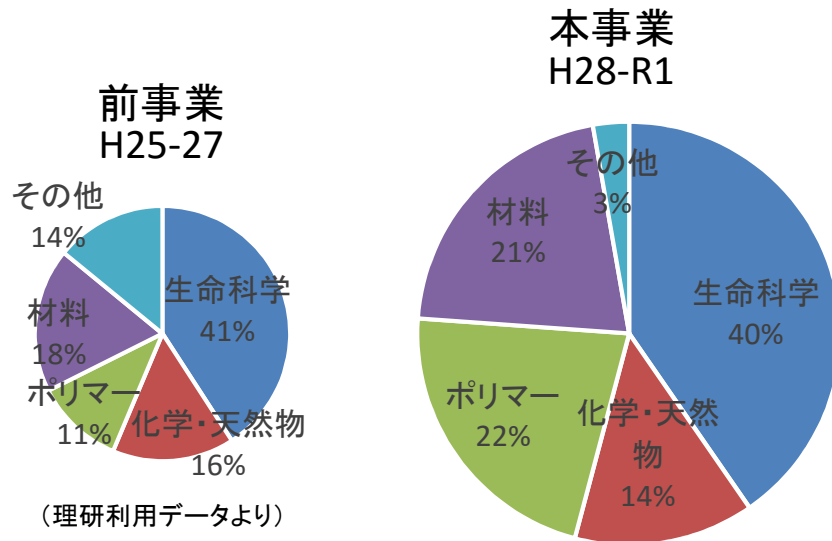
※R2年度はコロナ禍で開催進まず。10月より主にハイブリッド・オンライン開催を開始。

- ・スタッフのスキル向上・キャリア形成
協力機関と連携し、技術専門職向け講習会開催により、測定スキル向上を企図。
- ・測定技術ライセンス制度(阪大)
講習と試験に基づき技術レベルを判定し、補助無しでの超高磁場NMR使用を認定する制度により、利用者の技術習熟を促進。
- ・スタートアップ等の支援
若手等の利用支援のため、短期トライアル利用制度設置、科研費等外部資金での利用料支払対応。

利用の拡大・進展

利用成果指標	旧事業	現事業 (R1末時点)
論文数	33報/年	84報/年
Top 10%割合 (cf. 日本平均8.4%)	7%	14.9%
有償利用件数	138 (H27)	214 (平均)
利用料収入(千円)	41,922	59,587 (平均)

利用分野拡大
生命科学以外の分野(特にポリマー・材料)が進展



利用促進拡大方策

- 共同研究、受託研究の推進
理研:7件、阪大37件、北大9件
- 年会費制の会員制民間利用制度(横市大)

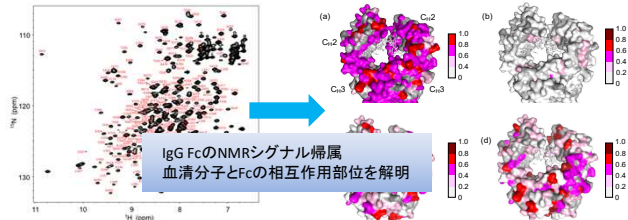
年度	H28	H29	H30	H31/R1
正会員	1件/10日	-	2件/44日	-
特例会員	3件/20日	5件/36日	2件/17日	1件/7日

- 大口利用契約(北大)
- 「補助無し利用」+「測定技術ライセンス」(阪大)
- トライアル利用(理研、北大)

利用成果(1)

NMRによる複合糖質の構造解析技術の開拓

自然科学研究機構(利用機関:理研)

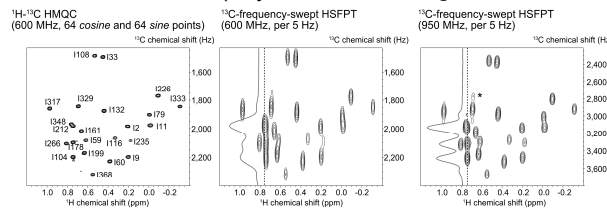


900MHz装置等の高磁場NMR装置を利用して得られた研究成果は、糖鎖修飾の生物学的意義を探究する学理の深化をもたらすと同時に、抗体医薬をはじめ糖鎖修飾を伴う多くのバイオ医薬品の研究開発にも資するものと期待される。

動的構造解析に基づくG蛋白質共役型受容体を介したシグナル伝達メカニズムの解明

東京大学(利用機関:横市大)

単位時間当たりの感度を増大させるheteronuclear single field polarization transfer (HSFPT) 法を開発し、950 MHzの装置を用いてHSFPTスペクトルを測定した結果、均一標識MBPのイソイロイシン残基のメチル基のシグナルも分離して観測可能であることが示された (Toyama et al, J. Magn. Reson. 2019)。



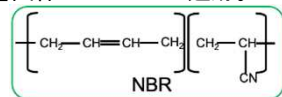
600 MHz (中) および950 MHz (右) の装置で測定した、一連のMBPのHSFPTスペクトルの等高線プロット

ガスレギュレーター-diaphragmのNBRの劣化解析/ ガス配管内部シール用ポリウレタンの劣化解析

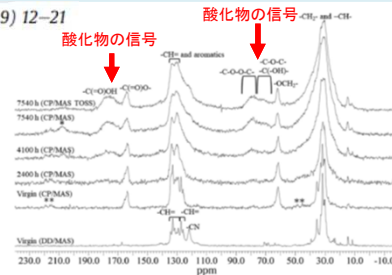
東京ガス株式会社(利用機関:理研)

K. Numata et al / Polymer Degradation and Stability 162 (2019) 12–21

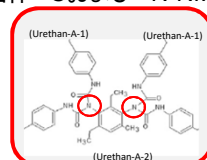
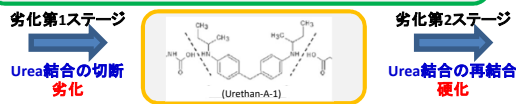
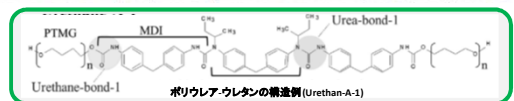
NBRの熱劣化試験で得られた試料を固体13C-NMRで追跡。



ポリマーの架橋や酸化、主鎖の切断を含む複雑な熱劣化メカニズムの全容を解明。



K. Numata et al. / Polymer Degradation and Stability 172 (2020) 109052

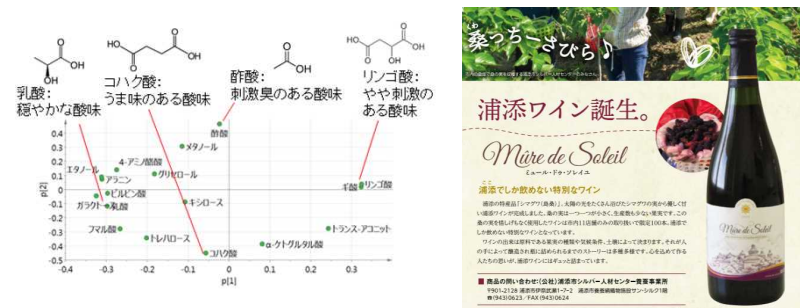


劣化はurea結合部分で起こり、物性変化の各ステージで起こる主要な反応メカニズムを固体NMRにより解明

NMRメタボロミクスの食品工業への応用

沖縄県浦添市(利用機関:北大)

- 沖縄県浦添市特産シマグワ果実ワインの原料及び発酵条件の評価にNMRメタボロミクスを活用
- 開発期間の大幅な短縮により商品化に成功



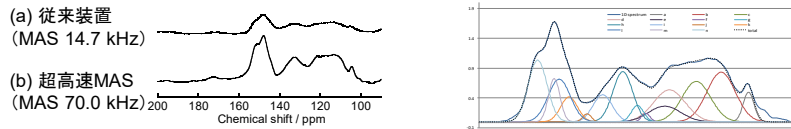
多変量解析による成分検討と市販化した商品

利用成果(2)

13CO₂で育成した樹木細胞壁の超高速MAS-NMRによる定量的構造解析

名古屋大学(利用機関:理研)

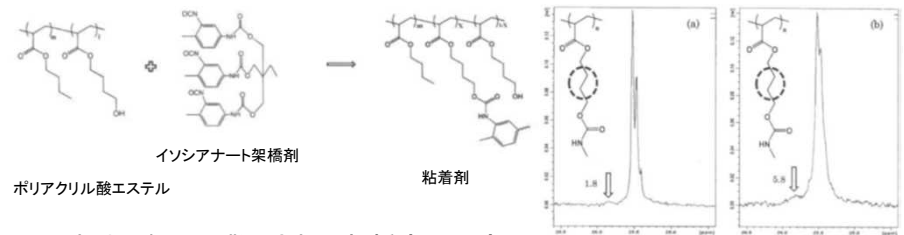
定量分析に耐えるスペクトルの取得が困難であったリグニン(植物細胞壁の主成分の1つ)に対し、超高速MAS-NMRを適用し、定量的構造解析を実施



酵素糖化残差リグニンのDD/MASスペクトル
 Fig. 1 (b)のピークフィッティング結果
 液体NMR分析および既存データベースに基づいて初期パラメータを決定し、ピークフィッティング解析を行い、液体NMR分析への前処理過程における一部結合の開裂を定量的に評価することができた。

何回かはがせるタイプの接着剤の架橋部位をNMRで観測に成功

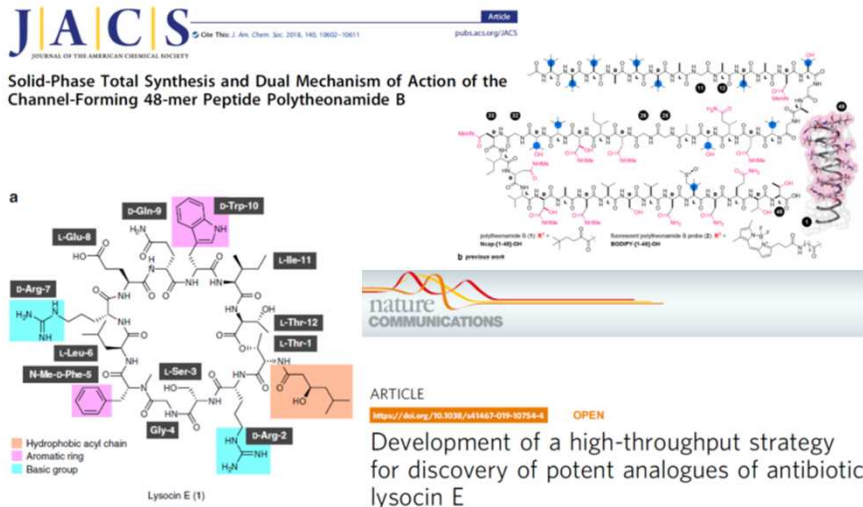
リンテック株式会社(利用機関:理研)



- これまで観測困難とされた架橋度の測定に、高感度cryo-DCHプローブを用い成功。
 - 反応物の架橋度と接着物性との相関を調べることで、製品開発に役立てることができた。
- 架橋度の異なる接着剤の架橋部位の13C-NMR例

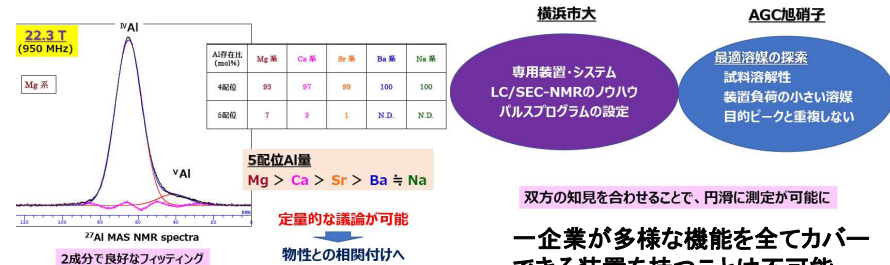
全合成ポリセオナミドの構造確認/全合成抗生剤リソシンEの構造確認

東京大学(利用機関:理研)



高磁場高感度プローブを活用したガラス構造解析・ポリマー組成解析

旭硝子株式会社(利用機関:横市大)



双方の知見を合わせることで、円滑に測定が可能に
 一企業が多様な機能を全てカバーできる装置を持つことは不可能

NMR共用PFの「専用装置・システム・測定・ノウハウ」と旭硝子の知見を組み合わせる事で迅速に新規の分析が可能になり、製品開発が加速。

利用成果(3)

被災支援・特別枠による研究教育活動

(利用機関: 北大)

- ・2018年北海道肝振東部地震で被災
- ・復旧までの期間NMR共用プラットフォームが支援
- ・1年以上の教育環境の悪化と研究の停滞を回避
- ・他機関職員との技術交流という想定以上の効果

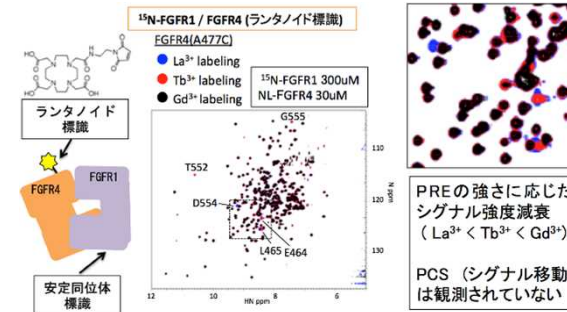


被災した北海道大学の高磁場800MHz装置

弱い結合の蛋白質複合体の構造解析手法の開発

熊本大学(利用機関: 北大)

- ・構造情報取得にランタノイドプローブ法を高度化
- ・La³⁺、Tb³⁺、Gd³⁺を利用しPREを観測
- ・得た長距離情報から複合体構造モデルを構築

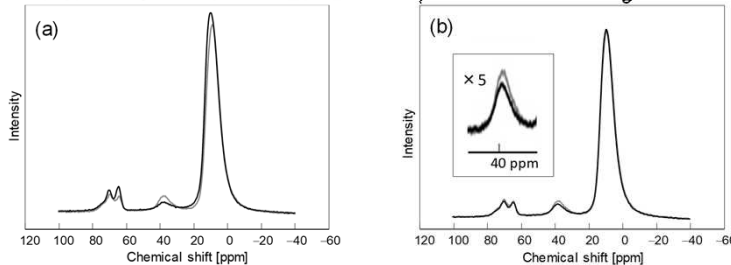


Tb³⁺によるPREの観測

複合アニオン化合物の解析技術の開発

京都大学(利用機関: 横市大)

Al₁₃ポリ酸が合成に用いる塩基によって色素アニオン分子吸着能が異なることが判明していたがその理由が不明であった。950 MHzマグネットでの¹H-²⁷Al MAS NMRスペクトルを定量的に得ることにより、Al₁₃の5配位アルミの量が合成時の塩基の種類に依存し(a)、また色素吸着後は5配位アルミが減少していた(b)。これらのことより、5配位のアルミがアニオン性色素の吸着量の原因であることを突き止めた(Kinoshita et al. Langmuir 2020)。

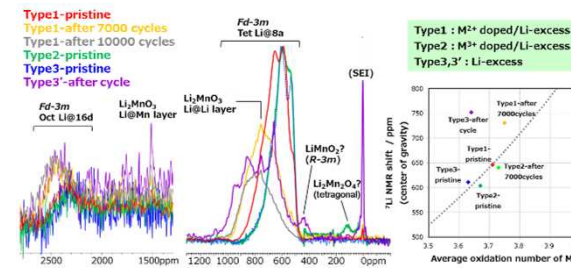


(a) I-NaOH-6.3-85 (黒色実線)とI-NH3-8.6-90 (灰色実線)と、(b) MO吸着前のI-NH3-8.6-90 (灰色実線)と吸着後(黒色実線)の²⁷Al固体NMRスペクトル。挿入図に5配位付近を拡大して示す。

MATPASS測定技術の電池電極材料評価への展開

東芝ナノアナリシス株式会社(利用機関: 北大)

- ・Liイオン二次電池の電極活物質材料の局所構造解析手法としてMATPASS法の利用を検討
- ・充放電・長期サイクル試験を行った正極合剤について容量劣化と局所構造変化との関連性を評価



スピネルMn系正極材の⁷Li MATPASS 解析結果

その他

国際的ネットワーク構築・コミュニティ形成

- 国際学会ICMRBSでセッション主催(PF)
- 欧州共用基盤INSTRUCTとの連携協力協議(PF)
- 米国NHFML, MIT, デラウェア大等と超高磁場NMR開発を中心とした連携(理研)
- 日印シンポ、米ENCでの超高磁場WS(理研、PF協賛)
- NMR創薬WS(米、豪、瑞、加、等)(横市大、PF協賛)
- 欧州共用NW iNEXT WSでPF間協力議論(阪大)
- 韓国KBSI清州1.2GHz装置導入に関する協力(阪大)
- 米国NMRデータベースBMRBと連携しアジア地区サイト運営(阪大)
- 国際共同研究(米、英、洪、中、星、等:各機関)多数。(各機関)
- OECD GSF・Science Europe WS “Optimising the Operation and Use of National Research Infrastructures”に専門家として参加・話題提供(理研)
- 天然物NMRシンポジウム(理研)、よこはまNMR(横市大)、蛋白研セミナー(阪大)、NMRセミナー(北大)

国際的ネットワーク構築・コミュニティ形成(続)

- 核磁気共鳴と電子スピン共鳴分野が合同年会開催(R1年、NMR 討論会・SEST2019 連合大会、理研)
- 上記分野の世界最大の国際会議ISMAR開催(R3年、ISMAR-APNMR2021、阪大)

政策連携

- 共共拠点(阪大)、#新たな共用システム導入支援・コアファシリティ構築支援(北大)、# PRISM(理研)、# AMED BINDS(阪大・横市大)
- # JST未来社会(理研)、JST先端計測(理研、阪大)、# JST A-STEP(阪大)等
- #:H28以降に参画

民間活力の導入

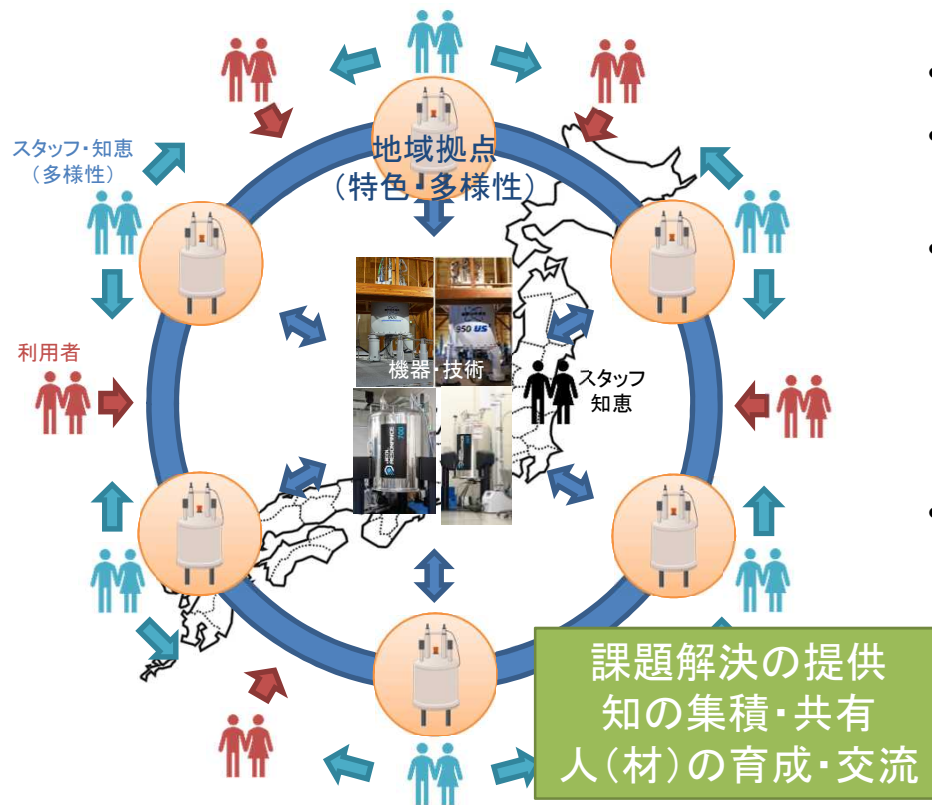
- 理研-JEOL連携センター
- 大阪大学 日本電子YOKOGUSHI協働研究所
- NMRメーカー・関連企業との共同研究(理研、阪大、北大)

顕在化してきた課題と今後の方策

課題	方策
<ul style="list-style-type: none"> • 多様な利用者層対応 <ul style="list-style-type: none"> • エントリーからハイエンドまで • 多様な利用分野対応 <ul style="list-style-type: none"> • 機器仕様(検出器、アクセサリ) • 技術・ノウハウ・スタッフの専門性 • 利用アクセスの便 • 知恵・職人芸・ノウハウの継承 • 多様な働き方対応 <ul style="list-style-type: none"> • WLB、WfH • 災害発生時の機能代替・補完 リスク分散 <div style="border: 1px solid red; padding: 5px; margin-top: 20px; display: inline-block;"> <p>COVID-19でより顕在化</p> </div>	<ul style="list-style-type: none"> • 拠点の全国展開 <ul style="list-style-type: none"> • 地域との接点 • 特色ある専門性 • 遠隔利用環境の更なる整備 <ul style="list-style-type: none"> • 遠隔操作・自動化推進 • リモート&オンサイト • 人材施策の強化 • 技術・知恵・人の交流強化 • データ利活用推進 <ul style="list-style-type: none"> • 暗黙知を形式知化

新たな展開

「装置利用」から「課題解決」へ
「知のつながり」創出による研究基盤の新展開



「知のつながり」の創出により、様々なユーザーが、地理的な制約を受けず、必要に応じて最適な研究者・技術者の支援を受けながら、最適な技術・機器・手法・知恵等を活用して、安心・安全にデータ取得・解析して課題解決できる共用体制を確立し、我が国全域の研究開発の促進・イノベーション創出に貢献。

- 遠隔化・自動化・IT技術の開発・導入・活用により機器・人材・技術・知見を有機的に連携（「知のつながり」）
- 地域との接点となる特色ある拠点整備
- 様々な地域・分野の「課題解決」を提供する先端的NMR研究基盤を全国的に展開
- 「装置利用」の提供から質的飛躍し、我が国全域の研究開発の促進・イノベーション創出に貢献
(対応経済規模・人口1.6倍(100km圏内))
- 拠点の全国展開・ネットワーク化
 - 提供機器・技術の増加・多様性強化
 - ユーザーアクセスの向上、ユーザー層拡大(エントリーレベルからハイエンドまでシームレスに)
 - 機器・技術・人・知恵の有機的連携
 - 利用分野の拡大、技術レベルの向上
 - 技術・知恵・職人芸(暗黙知)を集積・ディクショナリ化・共有(形式知化)、機械化・自動化を推進
 - 人材(育成)の高度化