

(19) 日本国特許庁(JP)

(12) 特 許 公 報(B2)

(11) 特許番号

特許第4319641号
(P4319641)

(45) 発行日 平成21年8月26日(2009.8.26)

(24) 登録日 平成21年6月5日(2009.6.5)

(51) Int.Cl. F I
GO 1 R 33/32 (2006.01)
 GO 1 N 24/04 5 1 O F
 GO 1 N 24/04 5 1 O B
 GO 1 N 24/04 5 1 O G

請求項の数 13 (全 16 頁)

<p>(21) 出願番号 特願2005-114214 (P2005-114214) (22) 出願日 平成17年4月12日(2005.4.12) (65) 公開番号 特開2006-292560 (P2006-292560A) (43) 公開日 平成18年10月26日(2006.10.26) 審査請求日 平成19年4月26日(2007.4.26)</p> <p>(出願人による申告)平成16年度文部科学省、新方式NMR分析技術の開発(新方式NMRシステム技術の開発)委託研究、産業再生法第30条の適用を受けるもの</p>	<p>(73) 特許権者 000005108 株式会社日立製作所 東京都千代田区丸の内一丁目6番6号 (74) 代理人 110000350 ポレール特許業務法人 (74) 代理人 100068504 弁理士 小川 勝男 (74) 代理人 100086656 弁理士 田中 恭助 (74) 代理人 100094352 弁理士 佐々木 孝 (72) 発明者 朴 ミンソク 茨城県日立市大みか町七丁目1番1号 株式会社日立製作所 日立研究所内</p>
--	--

最終頁に続く

(54) 【発明の名称】 NMR装置及びその測定方法

(57) 【特許請求の範囲】

【請求項1】

マグネットと、プローブと、計測コンソールからなるNMR装置において、
 前記マグネットに2つ以上の孔を設け、その中で少なくとも2つの孔が互いに直交し、
 前記互いに直交する孔のうち1つの孔であるプローブ挿入ボアがマグネットを貫通するよ
 うに成し、前記プローブは試料受入孔と信号検出コイルからなる測定空間をプローブ中心
 線に対して垂直に設け、前記互いに直交する孔のうち前記プローブ挿入ボアに直交する他
 の1つの孔を試料挿入ボアとし、前記マグネットを貫通する前記プローブ挿入ボアの両端
 から2つの前記プローブを挿入するように構成し、前記試料挿入ボアに試料挿入の有無を
 検出するセンサーを設け、前記プローブが前記プローブ挿入ボア内で移動するための移動
 装置を前記プローブと前記マグネットに取り付けると共に、

10

前記プローブ挿入ボアと直交する前記試料挿入ボアに試料管導入出用のガス流路を設け
、前記試料管導入出用のガス流路は前記プローブ中心線より片側のみに形成し、前記試料
挿入ボアに試料回転及び試料導入出用のガス流路を設け、かつ前記プローブの少なくとも
1つには、その外周部に1つ若しくは複数の溝を設け、シムコイルの給電線および温度調
整用ガスを挿通させることを特徴とするNMR装置。

【請求項2】

マグネットと、プローブと、計測コンソールからなるNMR装置の測定方法において、
 前記NMR装置に請求項1に記載のNMR装置を設け、前記測定空間を切り替えて測定
 する場合に、試料管が前記プローブの試料受入孔に挿入されているかを監視し、試料管が

20

挿入されていない時に前記プローブを移動することを特徴とする NMR 装置の測定方法。

【請求項 3】

請求項 2 において、試料管がプローブの試料受入孔に挿入されている場合に、前記試料管をプローブの試料受入孔外に排出する操作と、プローブ間の衝突を回避する順番でプローブの切替えを行う操作と、前記試料管を新たなプローブの試料受入孔中に挿入する操作とを順に行うことを特徴とする NMR 装置の測定方法。

【請求項 4】

請求項 1 において、前記プローブ挿入ボアの片側から挿入されるプローブは試料受入孔と信号検出コイルからなる測定空間をプローブ中心線に対して垂直方向に 2 つ以上設けることを特徴とする NMR 装置。

10

【請求項 5】

請求項 4 において、前記信号検出コイルの少なくとも 1 つを摂氏 0 度以下に冷却するための機構を前記プローブに設けることを特徴とする NMR 装置。

【請求項 6】

請求項 4 において、前記プローブが前記プローブ挿入ボア内で移動するための移動装置を前記プローブと前記マグネットに取り付けることを特徴とする NMR 装置。

【請求項 7】

マグネットと、プローブと、計測コンソールからなる NMR 装置の測定方法において、前記 NMR 装置に請求項 1 に記載の NMR 装置を設け、前記測定空間を切り替えて測定する場合に、試料管が前記プローブの試料受入孔に挿入されているかを監視し、試料管が挿入されている場合は当該試料管を一旦、前記試料受入孔外に排出し、その後前記プローブを移動して新たな測定空間の試料受入孔に前記試料管を挿入することを特徴とする NMR 装置の測定方法。

20

【請求項 8】

請求項 1 において、前記プローブは試料受入孔と信号検出コイルからなる複数の測定空間をプローブ中心線に対して垂直方向に設けるように構成したことを特徴とする NMR 装置。

【請求項 9】

請求項 8 において、前記プローブが前記プローブ挿入ボア内で移動するための移動装置を前記プローブと前記マグネットに取り付けることを特徴とする NMR 装置。

30

【請求項 10】

マグネットと、プローブと、計測コンソールからなる NMR 装置において、前記マグネットに 2 つ以上の孔を設け、その中で少なくとも 2 つの孔が互いに直交し、前記互いに直交する孔のうち 1 つの孔であるプローブ挿入ボアがマグネットを貫通するように成し、前記プローブは試料受入孔と信号検出コイルからなる測定空間をプローブ中心線に対して垂直に設け、前記互いに直交する孔のうち前記プローブ挿入ボアに直交する他の 1 つの孔を試料挿入ボアとし、前記マグネットを貫通する前記プローブ挿入ボアの両端から 2 つの前記プローブを挿入するように構成し、前記試料挿入ボアに試料挿入の有無を検出するセンサーを設け、前記プローブが前記プローブ挿入ボア内で移動するための移動装置を前記プローブと前記マグネットに取り付けると共に、

40

前記プローブは試料受入孔と信号検出用コイルから成る第 1 の測定空間をプローブ中心線に対し垂直方向に設けると共に、別の信号検出用コイルから成る第 2 の測定空間を設け、第 1 の測定空間と第 2 の測定空間を流路で連結し、第 1 の測定空間に挿入した試料受入孔に前記試料挿入ボアから挿入される試料を第 2 の測定空間でも測定可能に構成したことを特徴とする NMR 装置。

【請求項 11】

請求項 10 において、前記信号検出用コイルの少なくとも 1 つを摂氏 0 度以下に冷却させるための機構を前記プローブに設けることを特徴とする NMR 装置。

【請求項 12】

請求項 11 において、前記第 1 の測定空間に挿入される試料は試料容器に内包され、前

50

記試料容器は前記試料受入孔に挿入された時に開放する弁を有することを特徴とする NMR 装置。

【請求項 13】

マグネットと、プローブと、計測コンソールからなる NMR 装置の測定方法において、前記 NMR 装置に請求項 10 に記載の NMR 装置を設け、前記第 1 の測定空間と第 2 の測定空間から同時または切り替えて NMR 信号を取得することを特徴とする NMR 装置の測定方法。

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0001】

本発明は、NMR (Nuclear Magnetic Resonance) 装置に係わり、特に、低温プローブを備えた NMR 分析装置とその測定方法に関する。

【背景技術】

【0002】

NMR 測定において雑音に対する信号の比 (以下 S/N 比) は極めて重要であり、近年 S/N 比を向上させるための手段として、低温プローブが用いられている。一般的に言われる低温プローブとはプローブに関する回路を超電導化し、20 K 程度の低温のヘリウムガスによってリアンプを含めてプローブ内部を冷却する方式のプローブをいい、超電導体としては酸化物超電導体が用いられる。低温プローブに関する技術は、例えば、特許文献 1 に開示されている。

【0003】

もし、低温プローブとその他のプローブを同時に若しくは迅速に切替えて使うことができれば、新たな測定が可能となる大きな利点がある。例えば、非特許文献 1 に記載されているように、NMR マイクロイメージングと高分解能 NMR スペクトル測定を同時に若しくは短い時間内に同じ磁場環境内で実現できる。この測定は、生体のように時間と共に変化する場合、特に有利である。

【0004】

低温プローブとその他のプローブとの迅速な切替えは、上記の新たな測定方法の他に、既存の測定方法を適用する上でも有益である。低温プローブは S/N 比で利点を有するが、低温プローブでは適切ではない場合もある。この代表的な例を挙げると、非特許文献 2 記載のイメージング測定、非特許文献 3 記載の導電性溶媒を用いる測定などである。このような測定を行うためには、低温プローブから各測定に適切なプローブに切替ええて行う必要がある。また、研究目的で研究機関が特殊なプローブを自作する場合も多く、低温プローブとその他のプローブとの切り替えが出来れば益々有益である。

【0005】

しかしながら、高精度の超電導回路と真空冷却システムを備えた低温プローブはマグネット挿入出時に機械的、熱的、電氣的破損の危険性が高く、ユーザーによる低温プローブの取替えは困難である。更に、低温プローブをマグネットに挿入出する場合は、安全上プローブの温度を室温に上げて行う必要があるため、低温プローブの挿入出は通常 2 日以上を要する作業となっている。

【0006】

このように、低温プローブの取替えには困難が伴い、低温プローブとその他のプローブを迅速に切替えて使うことは現状の NMR 装置に置いては不可能に近い。そのため、低温プローブとその他のプローブを組み合わせ、同時にまたは短時間に切替えて使うことにより得られる、NMR マイクロイメージングと高分解能 NMR スペクトル測定など、前記測定方法の利点は現状の NMR 装置では実現できない。

【0007】

低温プローブ取替えの困難は、また、ユーザー負担の増加も招いている。前述した低温プローブでは適切ではない測定を行うため、低温プローブを導入した研究機関のほとんどがマグネット 1 台を低温プローブ専用として使い、その他のプローブが必要な場合に備え

10

20

30

40

50

てマグネットをもう1台導入している。マグネット2台を運用する現状は、マグネットの購入費用、維持管理のコスト、設置空間などの面で研究機関にとって多大な負担となっている。

【0008】

従来技術の特許文献2は、汎用性の高いプローブを用い複数の試料を同時に測定することを課題とし、その課題を解決する手段として2つのプローブを同時に若しくは交互に使うNMR装置を開示している。しかし、特許文献2で開示したNMR装置は、プローブを挿入した状態では試料管を交換することができないため、試料管を用いない測定にしか使えない。バイオ研究の大部分において、試料管を使ったNMR測定は欠かすことのできない要求であるため、試料管を使えないことは極めて重大な限界である。

10

【0009】

従来技術の特許文献3は、ソレノイド状の検出コイルを有するプローブを挿入した状態で試料管の導出入を可能にすることを課題とし、その課題を解決する手段として十字の貫通孔を有するマグネット構造を開示している。しかし、特許文献3で開示したNMR装置は、貫通孔の片側からシムコイルへの給電線と試料温度調整用ガスを取り出すため、貫通孔の両側からプローブを挿入することはできない。そのため、特許文献3によれば、貫通孔の片側は光導入の経路として使われる。

【0010】

【特許文献1】米国特許5,689,187号公報

【特許文献2】特開2003-270313号公報

【特許文献3】特開2004-309208号公報

【特許文献4】特公平6-40125号公報

【非特許文献1】Samuel C. Grant, Nanci R. Aiken, H. Daniel Plant, Stephen Gibbs, Thomas H. Mareci, Andrew G. Webb, and Stephen J. Blackband, NMR Spectroscopy of Single Neurons, Magnetic Resonance in Medicine, Vol. 33, 19~22項、2000年

【非特許文献2】Paul T. Callaghan, Principles of Nuclear Magnetic Resonance Microscopy, Oxford University Press (1993)

【非特許文献3】Peter F. Flynn, Debra L. Mattiello, Howard D. W. Hill, and A. Joshua Wand, Optimal Use of Cryogenic Probe Technology in NMR Studies of Proteins, Journal of the American Chemical Society, Vol. 122, 4823~4824項、2000年

【発明の開示】

【発明が解決しようとする課題】

【0011】

本発明が解決しようとする課題は、1台のマグネットで試料管に挿入された試料に対し、低温プローブを用いた測定とその他のプローブを用い同時に、若しくは迅速に切替えて測定できるNMR装置を提供することである。

40

【0012】

低温プローブとその他のプローブを組み合わせることで用いられるNMR測定の利点を実現し、更に2台のマグネットを運用することによるユーザーの負担を軽減する。このための一つの方法は、1台のマグネットで試料管に入った試料に対し低温プローブを用いた測定とその他のプローブを用いた測定が同時に、若しくは迅速に切替えて行えるNMR装置を提供することである。

【0013】

50

低温プローブは感度が高い反面、多くの制約を持つことが知られている。例えば、試料の塩濃度と導電性が低いこと、投入パワーが低いこと、受信されるNMR信号が小さいことがある。この条件を満たすことのできない多くの試料や測定方法においては、常温のプローブを使うことが好ましい。また、試料によっては、感度の高い低温プローブと、制約のないその他のプローブとを組み合わせることでNMR測定を実施することで新たな情報を得ることもできる。

【0014】

本発明の目的は、上記従来技術の課題に鑑み、低温プローブとその他のプローブを組み合わせることで同時または短時間に切替えることにより、高機能かつ高精度な測定を実現するNMR装置と測定方法を提供することにある。また、2台のマグネットを運用することによるユーザーの負担を軽減することにある。

10

【課題を解決するための手段】

【0015】

上記課題を解決する本発明の構成を説明する。

【0016】

マグネットとプローブと計測コンソールからなるNMR装置において、前記マグネットに2つ以上の孔を設け、その中で少なくとも2つの孔が互いに直交し、前記互いに直交する孔のうち1つの孔をプローブ挿入ボアとして前記マグネットを貫通するように成し、前記プローブは試料受入孔と信号検出コイルからなる測定空間をプローブ中心線に対して垂直に設けられ、前記互いに直交する孔のうち前記プローブ挿入ボアに直交する他の1つの孔を試料挿入ボアとし、前記マグネットを貫通する前記プローブ挿入ボアの両端から2つの前記プローブを挿入するように構成した。

20

【0017】

また、前記プローブ挿入ボアに直行する前記マグネットの孔の1つ（以下、試料管導入ボア）に試料管導入用のガス流路を形成し、しかも、プローブ挿入ボアのプローブ中心線に対し片側だけに形成した。

【0018】

また、前記プローブには1つ若しくは複数の溝を設け、シムコイルの給電線および温度調整用ガスを通させるようにした。

【0019】

更に、前記プローブの少なくとも1つに、信号検出用コイルを摂氏0度以下に冷却させるための機構を設けた。

30

【0020】

また、プローブをマグネットの中で移動させるための移動装置をプローブとマグネットに取り付けた。

【0021】

また、プローブの試料受入孔に試料管が挿入されているかを監視するセンサーを設け、試料管が挿入されていない時にのみプローブ移動装置が動作するようにした。

【0022】

また、プローブの位置を検出するセンサーを前記プローブ移動装置に設け、2つのプローブ間の衝突を回避した。

40

【0023】

前記課題を解決する本発明の別の構成として、マグネットとプローブと計測コンソールからなるNMR装置において、前記マグネットに2つ以上の孔を設け、その中で少なくとも2つの孔が互いに直交し、前記互いに直交する孔の1つであるプローブ挿入ボアがマグネットを貫通するようにし、前記プローブは試料受入孔と信号検出コイルからなる測定空間をそのプローブ中心線に対し垂直に2つ以上設ける。

【0024】

前記課題を解決する本発明の更に別の構成は、マグネットとプローブと計測コンソールからなるNMR装置において、前記マグネットに2つ以上の孔を設け、その中で少なく

50

も2つの孔が互いに直交し、前記互いに直交する孔のうち1つであるプローブ挿入ボアがマグネットを貫通するようにし、前記プローブは試料受入孔と信号検出コイルからなる第1の測定空間をそのプローブ中心線に対し垂直に2つ以上設けると共に、別の信号検出コイルからなる第2の測定空間を前記プローブ内に設け、第1の測定空間と第2の測定空間を流路で連結し、第1の測定空間に挿入した試料容器中の試料を第2の測定空間でも測定可能にした。

【発明の効果】

【0025】

本発明により、1台のマグネットです料管に入った試料に対し低温プローブを用いた測定とその他のプローブを用いた測定が同時に若しくは迅速に切替えて行えるNMR装置を提供することができ、高機能かつ高精度の新しいNMR測定が可能になる。

10

【0026】

例えば、NMRマイクロイメージングと高分解能NMRスペクトル測定を同じ磁場環境内で同時に若しくは短い時間内に実現できる。この測定は生体のように時間と共に変化する場、特に有利である。また、2台のマグネットを運用することによるユーザーの負担を軽減することができる。

【発明を実施するための最良の形態】

【0027】

本発明のNMR装置は、静磁場中に置かれた試料内の所定の原子核にRFパルスを印加して、その所定時間後に発生するNMR信号を検出する分析装置である。図2に、NMR装置の概念図を示す。ユーザーコンピュータ1は、測定の指示を送受信器12に出し、送受信器12から測定結果を受信し画面に表示する。送受信器12は送受切替え回路5を介し、ラジオ周波数(Radio Frequency、以下RF)信号を超電導マグネット6に挿入されたプローブ7に送信し、プローブ中に置かれた試料の原子核に照射する。前記原子核から発せられる自由誘導減衰信号(FID信号)はプローブ7により検出され、送受切替え回路5を介し前置増幅器8で増幅される。増幅されたFID信号は送受信器12で処理され、ユーザーコンピュータ1で表示される。

20

【0028】

送受信器12は、測定全般を実時間制御する制御コンピュータ2、送信RF信号を生成する高周波送信器3、送信RF信号を増幅する電力増幅器4を有する。また、前置増幅器8からのFID信号の周波数変換と増幅を行う受信器9、FID信号をデジタル・データに変換するアナログ/デジタル変換器10、デジタル化されたFID信号を処理するデジタル信号処理器11を有して構成される。

30

【0029】

本発明では、試料管に入った試料に対し特性の異なる複数のプローブコイルを用いた測定を、一台のマグネットで、しかも少ない手間と短い時間で実施できるNMR装置を実現した。以下、本発明の複数の実施例について説明する。

【実施例1】

【0030】

図1は、特性の異なる複数のプローブコイルを実装するNMR装置の構成を示す構成図である。マグネット6は互いに直交する2つの孔28, 29を有する。その中でマグネットが作る静磁場に平行するプローブ挿入ボア29の両側からプローブ7と7'を挿入し、前記静磁場に垂直方向の試料挿入ボア28から試料管14を挿入する。

40

【0031】

以下では、マグネットの試料挿入ボア28による試料管挿入に適した位置にあるプローブをプローブA、適してない位置にあるプローブをプローブBとする。図1の例では、プローブ7がプローブA、プローブ7'がプローブBである。プローブAとBは各々プローブ移動装置13と13'によりプローブ挿入ボア29に沿って移動でき、少ない手間と短い所要時間で切替えて使うことができる。プローブAとBは各々送受切替え回路5と5'に繋がる。送受信器12から出力されたRF信号は、スイッチ15を介し、測定に適した

50

位置に置かれたプローブ（以下、プローブ A）に繋がった送受切替え回路 5 へ送信される。

【 0 0 3 2 】

一方、プローブ A で検出された F I D 信号は、送受切替え回路 5 から前置増幅器 8 で増幅された後にスイッチ 1 5 を介し送受信器 1 2 に受信される。F I D 信号が前置増幅器 8 を経由してスイッチ 1 5 を通過する構成により、スイッチ 1 5 による S / N の劣化は最小化できる。

【 0 0 3 3 】

図 1 で示した構成の他に、送受切替え回路 5 と前置増幅器 8 を 1 つに統合するとともに、スイッチ 1 5 を送受切替え回路 5 とプローブ A および B の間に配置する構成も可能である。この構成は装置構成が単純になる長所を持つため、S / N の劣化が問題にならない場合に有効である。雑音指数の小さいスイッチ 1 5 を用いることができれば、この構成は更に有効であることは言うまでもない。

10

【 0 0 3 4 】

図 3 は、本発明の実施例 1 によるプローブ切替えにおける主な手順を示すフローチャートである。また、図 4 は、図 3 に示した手順の中で試料管とプローブの状態を示す概念図である。

【 0 0 3 5 】

プローブ切替え開始時、N M R 装置は試料管 1 4 がプローブ A の試料受入孔の中に存在するか感知し（1 0 1）、試料管の有無を記憶装置に記録する。図 4（a）は試料管 1 4 が試料受入孔中に存在する状態を示す。試料管 1 4 が存在する場合は（1 0 2）、試料管排出手段を用い試料管 1 4 をプローブ A の試料受入孔外に排出する（1 0 3）。試料管排出後の状態を図 4（b）に示す。試料管排出手段は、例えば、試料導入出用ガス、非磁性のロボット・アームなどがある。

20

【 0 0 3 6 】

試料管が存在しなかった場合もしくは試料管排出が終了したら、プローブ A を移動させる（1 0 4）。次にプローブ B を、その試料受入孔とマグネットの試料挿入ボア 2 8 が一致するように、移動させる（1 0 5）。2 つのプローブ間の距離は、各プローブ筐体の長さや測定空間の電氣的、磁氣的、熱的、流体力学的カップリングを考慮して決める。

【 0 0 3 7 】

図 4（c）にプローブ A と B の移動が終了した後の状態を示す。この状態では、前記の定義によりプローブ 7' が新たなプローブ A となり、プローブ 7 が新たなプローブ B となる。

30

【 0 0 3 8 】

次に、記憶装置の記録を参照し、初期状態で試料管が挿入されてあった場合（1 0 6）は、新たなプローブ A に前記試料管排出手段を用いて試料管 1 4 を挿入し（1 0 7）、プローブ切替え手順を終了する。図 4（d）に新たなプローブ A に試料管を挿入した後の状態を示す。もし、初期状態で試料管が挿入されてなかった場合は、試料管を挿入することなく、プローブ B の移動が終了した時点でプローブ切替え手順を終了する。ただし、最後の試料管挿入操作は、ユーザーの指示により初期状態での試料管有無に係わらず実施是非を決めることができる。

40

【 0 0 3 9 】

プローブ切替え操作は、ユーザーが図 2 に示したユーザーコンピュータ 1 を経由し制御コンピュータ 2 にプローブ切替えを指示することにより開始される。この指示はユーザーがインタラクティブに行うか、予め用意したプログラムにより行うことができる。なお、プローブ切替え操作の終了は制御コンピュータ 2 により確認され、予めユーザーにより設定された次の操作を行うことができる。例えば、新たなプローブを用いた測定を自動的に開始することができる。

【 0 0 4 0 】

図 5 は、実施例 1 によるプローブおよびマグネットの詳細を示す断面図である。マグネ

50

ット6は互いに直交する試料挿入ボア28とプローブ挿入ボア29を有する。また、試料挿入ボア28の対面には温度調整用ガス導入ボア26がある。

【0041】

温度調整用ガス導入ボア26と試料挿入ボア28およびプローブ挿入ボア29が交差する領域は、マグネット6が作る静磁場が最も強くなる磁場中心領域であり、NMR測定はこの磁場中心領域で行われる。磁場中心領域の付近には電磁石の役割をするシムコイル31を配置し、シムコイル31に流す電流量を変えることで磁場の均一性を向上させる。シムコイル31に電流を供給するため、シムコイル給電線32をプローブ挿入ボア29の縁側を通じてマグネット6の外部まで引き出す。

【0042】

プローブ挿入ボア29の両側からプローブA(7)とプローブB(7')を挿入する。図5の例では、プローブAがプローブコイル21を低温容器27の中に格納した低温プローブであるが、プローブAは低温プローブでなくてもよい。プローブAとBは、プローブ取り付け装置13、13'を介してマグネット6に取り付けられる。プローブ取り付け装置13の機能は後述する。

【0043】

プローブAの試料受入孔18はマグネットの試料挿入ボア28と一致して、試料挿入ボア28から試料管14が挿入される。ここで、試料受入孔18はプローブの中心線に対し垂直方向に形成されている。

【0044】

試料管14には試料導入出と試料回転のためにスピナ20が取付けられる。スピナ20に隣接して軸受け16を設置する。軸受け16は、試料挿入ボア28の外縁に設けられた試料駆動用ガス流路17を通じて送られる試料駆動用ガスをスピナ20に向けて噴出し、試料の導入出と回転を実現する。

【0045】

試料駆動用ガス流路17はプローブ挿入ボア29に対し片側(図では上側)だけに形成し、プローブ挿入ボア29内におけるプローブ移動状況とは関係なく試料駆動を保証する。この構成により、プローブ移動中に試料管14を試料挿入ボア28の中で安定に保つことができるので、試料管14を試料挿入ボア28の外部に取り出す場合に比べ、単純な装置構成で効率的な測定が可能になる。

【0046】

軸受け16の近くに配置された試料管センサー19は、図3に示した試料管有無感知操作を行う。

【0047】

プローブA(7)とB(7')は各々プローブ挿入ボア29に直交する試料受入孔18と18'を有し、試料受入孔18と18'の周辺にはプローブ筐体を間に挟んでプローブコイル21と21'が配置される。図5に示す例ではプローブ7と7'が各々1つのソレノイド型プローブコイルを有している。実装可能なプローブコイルの形状は鞍型か鳥籠型もしくはその変形型なども良い。また、プローブコイルの数を2つ以上にしてもよい。

【0048】

プローブコイル21と21'は調整回路22と22'に各々繋がる。調整回路22と22'はプローブコイル21と21'の特性インピーダンスと共鳴周波数を予め決めた値に合わせる機能を持つ。調整回路22と22'は同軸ケーブル23と23'を通じて外部接続端子24と24'に繋がる。図1に示した送受切替え回路5、5'は外部接続端子24および24'に連結される。低温プローブであるプローブAは、調整回路22と外部接続端子24の間に、低温前置増幅器25を有する。

【0049】

図6は、実施例1によるプローブとプローブ移動装置を示す断面図である。プローブ7'(プローブ7も同じ)は、図5に示したシムコイル31に挿入される部分と挿入されない部分とで直径が異なる。シムコイル31に挿入されない部分には2つ若しくはそれ以上

10

20

30

40

50

のプローブ溝 4 2 があり、プローブ溝 4 2 を通してシムコイル給電線 3 2 をマグネットの外部に引き出す。プローブ溝 4 2 は、温度調整用ガスボア 2 6 と試料駆動用ガス流路 2 8 からプローブ挿入ボア 2 9 に入るガスをマグネット 6 の外部に排出する機能も果たす。プローブ支持部 4 1 は、プローブ 7 ' がプローブ挿入ボア 2 9 の中で、ぶれることを防止するガイドである。なお、プローブ溝 4 2 はプローブ 7 と 7 ' の 1 つだけに設けてもよいし、2 つに設けてもよい。

【 0 0 5 0 】

プローブ移動装置 1 3 は取り付け用板状材 3 4 を用いてマグネット 6 と取り付けられる。プローブ 7 ' (プローブ 7 も同じ) はプローブ固定部 3 7 でプローブ移動装置 1 3 に取り付けられる。取り付け用板状材 3 4 はプローブ移動レール 3 5 でプローブ移動装置本体 3 6 と繋がっている。プローブ移動レール 3 5 はプローブ固定部 3 7 を貫通し、プローブ固定部 3 7 はプローブ 7 ' を取り付け、プローブ移動レール 3 5 に沿って移動することができる。プローブ固定部 3 7 にはプローブ駆動軸 3 8 が固定されていて、プローブ固定部 3 7 とプローブ移動装置本体 3 6 との間隔はプローブ駆動軸 3 8 を用いて調整できる。プローブ駆動軸 3 8 を調整するプローブ駆動部 3 9 はプローブ移動装置本体 3 6 に設定される。プローブ移動装置本体 3 6 には、また、プローブ位置検出センサー 4 0 も実装される。

10

【 0 0 5 1 】

図 7 は、本発明の実施例 1 を用いた測定方法の 1 例を示すフローチャートである。低温プローブとイメージング用常温プローブを用い、プローブ (若しくはコイル) を短時間に切替えながら交互に測定する。なお、図中の「コイル切替え」の部分は本発明の実施例 2 の構成に係わることであり後述する。

20

【 0 0 5 2 】

図 7 に示した測定方法は、例えば、メタボロミクス (metabolomics) やメタボノミクス (metabonomics) などの生体試料を用いた研究に応用できる。常温プローブを用いるイメージングにより、細胞内の特定部位における代謝物の濃度を測定し、素早く低温プローブに切替えて低い濃度の代謝物を測定する。時間と共に変化する生体の特性から、イメージングと分光は、できるだけ短い時間内にまた同じ環境で行うことが望ましい。このように、本発明は上記のような応用に極めて適している。なお、生体試料の他にも、時間と共に変化する試料であって試料中の物質分布と分光スペクトルを取る場合において、本発明の測定方法が有効であることは言うまでもない。

30

【 0 0 5 3 】

図 8 は、本発明の実施例 1 を用いた別の測定方法を示すフローチャートである。プローブは、低感度核測定用の低温プローブと水素 (1H) 核測定用の常温プローブを用いる。低感度核とは、例えば、炭素同位体 (13C) 核、窒素同位体 (15N) 核などがある。上記のプローブを切替えながら交互に測定する。このような測定方法は、低感度核の FID 信号と 1H 核の FID 信号を取得する測定方法として有効である。この測定方法は、特に、尿などの生体代謝物の測定でその効果が大きい。

【 0 0 5 4 】

13C や 15N などは自然存在量が少なく、FID 信号の強度を上げるために試料中の 12C や 14N を 13C や 15N に置換する同位体置換手法が使われる。しかし、尿などの生体代謝物を測定する場合は、前記同位体置換手法は使わずに少ない自然存在量のまま測定することが多い。このため、感度の高い低温プローブが好まれる。本発明の測定方法によれば、尿などの体液を試料管に入れ、2 つの特性の異なるプローブで交互に測定を行うことで、より多量の情報を得ることができる。

40

【 0 0 5 5 】

例として示した 13C は低温プローブで、 1H は常温プローブで測定する構成である。弱い 13C の FID 信号は低温プローブで測定する一方、強い 1H の FID 信号は常温プローブで測定することで radiation damping を避けることができる。Radiation damping は、FID 信号によりプローブコイルに誘導された電

50

流が大きい場合、その電流が更に試料核に影響を与え核スピンの運動を乱す現象であり、特に低温プローブで ^1H 核を測定する際に現れ NMR 測定に悪影響を与える。試料が生体代謝物であるため、 ^{13}C の測定と ^1H の測定は、できるだけ短時間内に同じ環境で行うことが好ましい。本発明の NMR 装置および測定方法を用いることで、この条件は満たされる。

【0056】

実施例1の別の形として、マグネット6が複数の試料挿入ボア28を有する構成がある。この構成の場合、複数の試料挿入ボア28はプローブ挿入ボア29の軸に向けて放射状に配置される。複数の試料挿入ボア28を有するこの構成では、試料挿入ボア毎に異なる試料管を挿入しておき、プローブをプローブ挿入ボア29に挿入した状態で回転させること

10

【実施例2】

【0057】

次に、複数のプローブコイルを実装すると言う、本発明の目的を達成する別の実施例を説明する。

【0058】

図9は実施例2による NMR 装置の構成図である。試料挿入ボア28とプローブ挿入ボア29を有するマグネット6に、プローブ挿入ボア29の片側からプローブ7を挿入する。プローブ7は、試料受入孔18を2つ若しくは3つ以上有し、試料受入孔18の方向はマグネット6が作る静磁場に垂直の方向である。以下では、マグネットの試料挿入ボア28による試料管挿入に適した位置にあるプローブコイルをコイルA、適してない位置にある全てのプローブコイルをコイルBとする。

20

【0059】

プローブコイルAの切替えは、プローブ7に取り付けたプローブ移動装置13により、少ない手間と短い所要時間で実現できる。コイル切替えの手順は、図3に示した実施例1の手順から“プローブA移動”と“プローブB移動”を統合し“プローブ移動”にすれば良い。

【0060】

なお、送受切替え回路5からユーザーコンピュータ1までの NMR 装置の構成は、実施例1による構成と等しい。図1に示したようにスイッチ15を別途設けてもよいことは言うまでもない。また、図7と図8で提示した実施例1による測定方法は実施例2でも同様に適用できる。

30

【0061】

図10は、実施例2によるプローブおよびマグネットの詳細を示す断面図である。図5に示した実施例1の断面図との違いは、プローブ7の中に2つ以上のプローブコイルおよび付属回路が実装される点である。

【0062】

図10の構成において、プローブ7は2つのプローブコイル21と21'を有し、プローブコイル21は低温容器27の中に入れて摂氏0度以下に冷却される。プローブコイル21と21'には、各プローブコイルの特性インピーダンスと共鳴周波数を調整する調整回路22と22'が付属する。また、低温のプローブコイル21には低温前置増幅器25も付属する。

40

【0063】

低温プローブコイル21と常温プローブコイル21'を1つのプローブ7内に実装する場合、図示の如く低温プローブコイル21を常温プローブコイル21'よりプローブ挿入口に近くする構造が冷却機構の面で好ましい。

【0064】

実施例2による NMR 装置は実施例1にくらべて、プローブを挿入するために必要な空間が半分になる利点がある。実施例2による NMR 装置は、図9で明らかのように、プローブ挿入ボア29の片側にプローブ筐体の長さ以上の空間がマグネット6の外部にあれば

50

、プローブを挿入できる。一方、図1で示した実施例1によるNMR装置は、プローブ挿入ボアの両側にプローブ筐体の長さ以上の空間が必要である。従って、実施例2は実施例1よりも空間活用の面で利点がある。

【0065】

実施例2によるNMR装置はプローブ切替え手順においても、実施例1によるNMR装置より有利である。実施例1では、2つのプローブを切替えるため、図3に示したように、プローブ間の衝突を回避するため少なくとも2段階以上の移動操作が必要である。しかし、実施例2では、衝突の危険がないため、プローブ移動操作は最小1段階でも実現できる。

【0066】

実施例2によるNMR装置は、更に実装できるプローブコイルの数においても、実施例1によるNMR装置より有利である。実施例2のNMR装置は、プローブ内の実装方法により3つ以上のプローブコイルを実装できる。しかし、実施例1のNMR装置の如く、プローブコイル1個を実装したプローブを2個用いる場合は、実装できるプローブコイルは実装方法にかかわらず最大2個である。

【0067】

しかし、実施例2によるNMR装置は、プローブの内部構造が複雑になるため製作性の面で、実施例1によるNMR装置より不利である。

【0068】

特性の異なる複数のプローブコイルを一つのプローブ実装した実施例2と類似した構成は、特許文献4に開示されている。しかし、特許文献4記載の公知例はその目的と構成で実施例2と異なる。実施例2の目的は特性の異なるプローブコイルを迅速に切替えて用いることであり、特許文献4の目的である複数試料の同時測定とは異なる。

【0069】

また、実施例2は試料管の軸とプローブ中心線が平行しない。しかし、特許文献4は試料管の軸とプローブの軸とが平行する。このため、実施例2の構成では、複数のプローブコイル間に十分な距離を置くことができ、例えば低温プローブコイルと常温プローブコイルのように、特性の異なるプローブコイルを実装できる。また、プローブ移動装置により測定に用いるプローブコイルを磁場均一度のよい空間に簡単に移動させることができ、磁場均一度による実装空間の制約もない。一方、特許文献4の構成では、測定に必要な磁場均一度を有する空間の広さにより複数のプローブコイルを実装する空間が制約されるため、プローブコイル実装の面で実施例2に比べ不利である。また、特許文献4の図6に開示された構成は、プローブの直径がプローブコイル実装の制約条件として加わるため、実施例2に比べ、より不利である。

【実施例3】

【0070】

図11は、特性の異なる複数のプローブコイルを実装するという本発明の目的を達成する別の実施例を示す。実施例3は、図1および図9と比べると明らかであるように、実施例1と実施例2の構成を統合して実施したNMR装置である。

【0071】

試料挿入ボア28とプローブ挿入ボア29を有するマグネット6に、プローブ挿入ボア29の両側からプローブ7、7'を挿入する。プローブ7、7'は、試料受入孔18を2つ以上有し、試料受入孔18の方向はマグネット6が作る静磁場に垂直の方向である。

【0072】

実施例3は、プローブ内部構造を複雑にすることなく、より多くのプローブコイルを実装できる点で、実施例1および実施例2より有利である。実施例3によるNMR装置は、低温プローブコイルを用いる場合、特に有効である。低温プローブコイルを用いるためには、プローブコイルを冷却する構造をプローブ筐体内に実装する場合が多い。冷却構造を実装したプローブの内部に更に複数のプローブコイルとその調整回路を実装することは、不可能ではないが、困難である。低温プローブコイルを用いる場合は、2つのプローブを

10

20

30

40

50

プローブ挿入ボアに挿入するとよい。一方のプローブは1つの低温プローブコイルを実装した低温プローブとし、他方のプローブは複数の常温プローブコイルを実装すると、低温プローブコイルと常温プローブコイルを組み合わせた多様な測定が可能になる。

【0073】

一方、実施例3によるNMR装置はプローブ切替え手順において、プローブ間の衝突を回避するため図3に示したように、少なくとも2段階以上の移動操作が必要である。この点は、実施例2における操作より複雑であり、実施例3の不利な点である。

【実施例4】

【0074】

図12は、特性の異なる複数のプローブコイルを実装するという本発明の目的を達成する更に別の実施例を示す。

10

【0075】

試料挿入ボア28とプローブ挿入ボア29を有するマグネット6に、プローブ挿入ボア29の片側からプローブ7を挿入する。プローブ7は、マグネット6が作る静磁場に垂直の試料受入孔18を有する。プローブ7は、試料受入孔の他にフロー測定空間61を有し、試料受入孔18の底からフロー測定空間61の間は試料循環回路60により連結される。試料受入孔18に挿入された試料容器51の中にある試料は、試料受入孔18の周りに設けたプローブコイルを用いて測定される。また、試料容器51の中にある液状物質は試料循環回路60を用いて輸送されフロー測定空間61でも測定される。

【0076】

20

図13はプローブおよびマグネットの一部をより詳細に示す断面図である。実施例4の試料挿入ボア28は、マグネット6の磁場中心から離れた位置に設けられる。マグネット6の磁場中心には、フロー測定空間61を設ける。実施例4の構成によれば、プローブ7を移動させることなく、2つ以上のプローブコイルを用いた測定が同時的に可能である。

【0077】

試料受入孔18の周辺にはプローブコイル21'が設けられ、試料容器51の中にある試料52を測定する。試料受入孔18の底には試料進行流路54と試料帰還流路55が設けられ、試料容器51が挿入された際に試料容器51の底にある試料循環回路弁53と結合されて試料循環回路60を構成する。試料循環回路60は試料循環回路弁53と試料進行流路54、試料帰還流路55、試料循環器56により構成される。

30

【0078】

試料容器51の中におかれた試料52から放出された液状物質は、試料循環回路弁53を通じて試料進行流路54に入る。試料進行流路54は低温容器27の中に置かれた低温プローブコイル21の中を通過する。液状物質が試料進行流路54の中で低温プローブコイル21を通過する際に、低温プローブコイル21を用いた測定が行われる。シムコイル31は、プローブコイル21と21'を囲んで配置される。液状物質は、試料循環回路60の動力を提供する試料循環器56の中で、試料帰還流路55に入り試料循環回路弁53を通じて試料容器51の中に戻る。試料循環器56は試料循環器制御線57により動力と制御信号を受けて、試料循環器端子58を通して外部と繋がる。

【0079】

40

なお、図12の試料循環回路60は閉回路であるが、帰還流路を持たず進行流路を流れた液状物質がそのままプローブ7の外部に排出される構成も可能である。マグネットの試料挿入ボア28には、外場導入機構59を取り付け試料52に自由に外場を与えることができる。外場は、例えば、光や化学物質、音波、超音波などがある。

【0080】

実施例4によるNMR装置の使用法の1つは薬物開発である。例えば、ネズミなどの生体試料を試料容器51に入れて試料挿入ボア28を通じてプローブの試料受入孔18に挿入する。そして、外場導入機構59を用い薬物を投与する。イメージング用コイルをプローブコイル21'として用いて生体試料中の薬物分布イメージを取得すると同時に、試料循環回路弁を通して輸送した生体試料の尿などの代謝物を低温コイル21で測定する。

50

このような測定方法を実施すれば、生体試料の中の薬物分布を得ると同時に、生体試料の代謝物中の物質質量を得ることが可能となり、薬物開発の効率を向上できる。

【0081】

実施例4によるNMR装置の使用方法の他の例は植物の代謝研究である。例えば、稲を試料52として試料容器51の中で栽培する。光や肥料などを外場導入機構59から与えながらイメージングと代謝物質のスペクトル測定を同時に行うことで、稲の生長メカニズムを分子生物学のレベルで捕らえることができる。

【0082】

本発明によれば、1台のマグネットに1以上のプローブコイルを設置した少なくとも2つ以上のプローブを挿入することができ、試料挿入の他に外場導入などにも利用できる試料挿入ポアを備える。これによって、NMR測定と他の測定、例えば質量分光や赤外線分光、クロマトグラフィとを同時に若しくは迅速に連動して行うような用途にも適用できる。

10

【図面の簡単な説明】

【0083】

【図1】本発明の実施例1によるNMR装置の構成図。

【図2】NMR装置の概念図。

【図3】本発明の実施例1によるプローブ切替え手順を示すフローチャート。

【図4】本発明の実施例1によるプローブ切替え中の状態を示す概念図。

【図5】本発明の実施例1によるプローブおよびマグネットを示す断面図。

20

【図6】本発明の実施例1によるプローブ移動装置とプローブの取り付け部を示す断面図。

【図7】本発明の実施例1による測定方法を示すフローチャート。

【図8】本発明の実施例1による別の測定方法を示すフローチャート。

【図9】本発明の実施例2によるNMR装置を示す構成図。

【図10】本発明の実施例2によるプローブおよびマグネットを示す断面図。

【図11】本発明の実施例3によるNMR装置を示す構成図。

【図12】本発明の実施例4によるNMR装置を示す構成図。

【図13】本発明の実施例4によるプローブおよびマグネットを示す断面図。

30

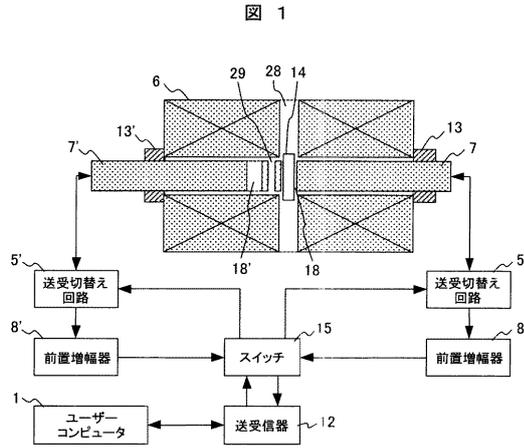
【符号の説明】

【0084】

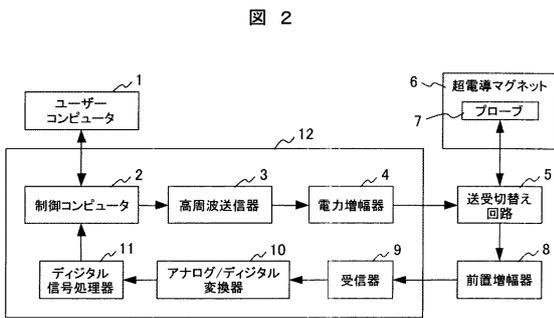
1...ユーザーコンピュータ、2...制御コンピュータ、3...高周波送信器、4...電力増幅器、5...送受切替え回路、6...超電導マグネット、7...プローブ、8...前置増幅器、9...受信器、10...アナログ/デジタル変換器、11...デジタル信号処理器、12...送受信器、13...プローブ移動装置、14...試料管、15...スイッチ、16...軸受け、17...試料駆動用ガス流路、18...試料受入孔、19...試料センサー、20...スピナ、21...プローブコイル、22...調整回路、23...同軸ケーブル、24...端子、25...低温前置増幅器、26...温度調整用ガス流路、27...低温容器、28...試料挿入ポア、29...プローブ挿入ポア、31...シムコイル、32...シムコイル給電線、34...プローブ移動装置取り付け用板状材、35...プローブ移動レール、36...プローブ移動装置本体、37...プローブ固定部、38...プローブ駆動軸、39...プローブ駆動部、40...プローブ位置検出センサー、41...プローブ支持部、42...プローブ溝、51...試料容器、52...試料、53...試料循環回路弁、54...試料進行流路、55...試料帰還流路、56...試料循環器、57...試料循環器制御線、58...試料循環器端子、59...外場導入機構、60...試料循環回路、61...フロー測定空間。

40

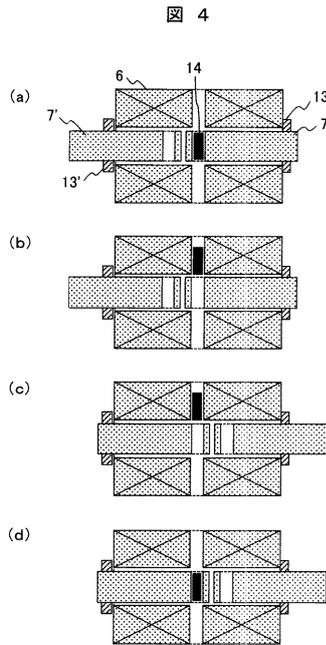
【図1】



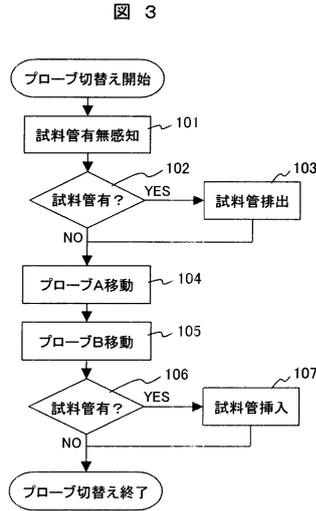
【図2】



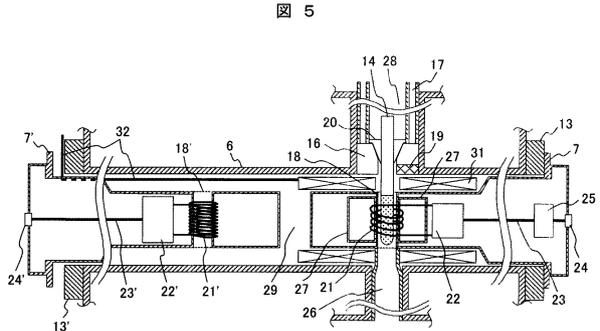
【図4】



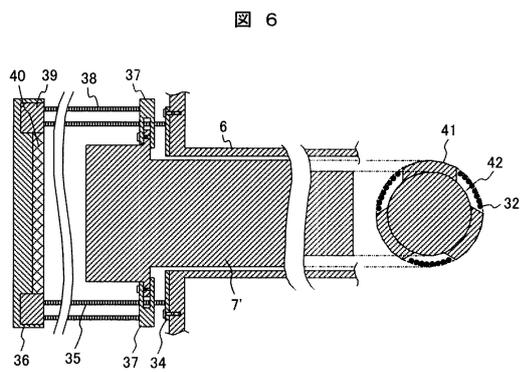
【図3】



【図5】

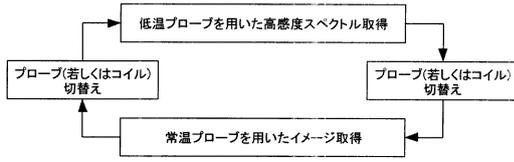


【図6】



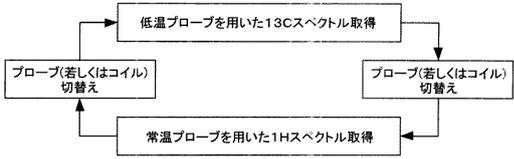
【図7】

図7



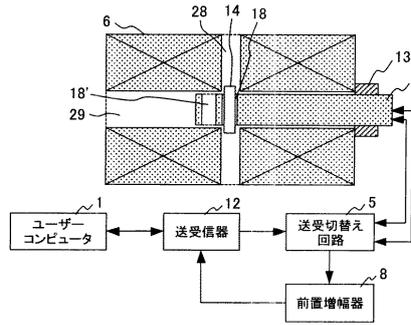
【図8】

図8



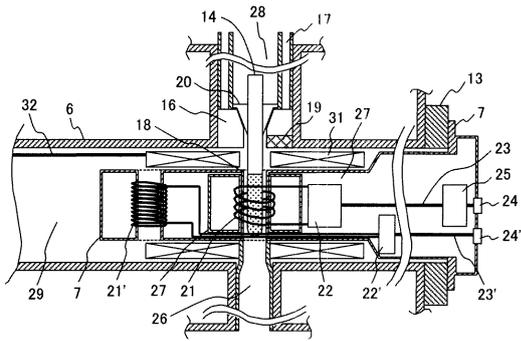
【図9】

図9



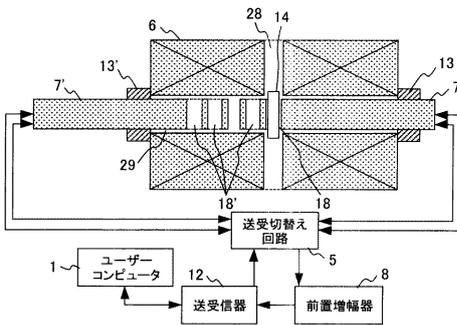
【図10】

図10



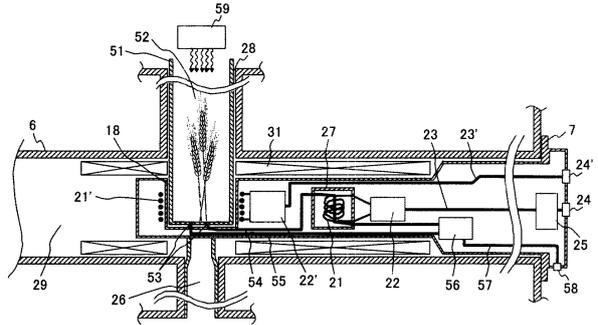
【図11】

図11



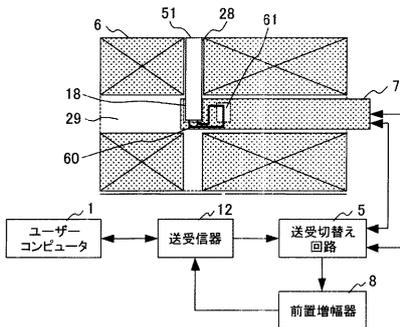
【図13】

図13



【図12】

図12



フロントページの続き

- (72)発明者 岡田 道哉
茨城県日立市大みか町七丁目1番1号 株式会社日立製作所 日立研究所内
- (72)発明者 和久田 毅
茨城県日立市大みか町七丁目1番1号 株式会社日立製作所 日立研究所内
- (72)発明者 福田 祐三
茨城県日立市大みか町七丁目1番1号 株式会社日立製作所 日立研究所内
- (72)発明者 羽原 秀太
茨城県日立市大みか町七丁目1番1号 株式会社日立製作所 日立研究所内

審査官 田中 洋介

- (56)参考文献 特開2004-309208(JP,A)
特開2003-270313(JP,A)
特開平05-264706(JP,A)
特開平05-323007(JP,A)
特開平10-307175(JP,A)
特開2005-030781(JP,A)

(58)調査した分野(Int.Cl., DB名)

G01N 24/00 - 24/14
G01R 33/20 - 33/64