

動的核偏極を用いた元素選択磁気共鳴力顕微鏡の開発

Element-selective magnetic resonance force microscopy using dynamic nuclear polarization

(日本物理学会推薦)

代表研究者 神戸大学

大道 英二

Kobe University

Eiji OHMACHI

Nuclear magnetic resonance (NMR) imaging by magnetic resonance force microscopy (MRFM) has been a novel experimental technique to obtain nano-scale spatial resolution of NMR signals. Currently, proton (^1H) is the main nuclear species in NMR imaging due to the limited sensitivity. However, more information would be obtained if more different nuclear species were experimentally detected. For instance, NMR detection of ^{13}C is difficult due to their small natural abundance of only 1 %, though carbon is one of most important constituents of organic molecules.

In this study, we focus on dynamic nuclear polarization (DNP) to improve the sensitivity of NMR detection in MRFM measurements. DNP transfers high polarization of electron spins to nuclear spins by millimeter-wave irradiation, and DNP-enhanced NMR measurement technique is developed to make NMR detection of various nuclear species other than proton possible. For this purpose, we will introduce a high-power millimeter-wave amplifier and develop a DNP-enhanced NMR technique in MRFM measurements to detect ^{13}C and ^{19}F nuclear species, which are known to play important roles in the research fields of biology and chemistry.

研究目的

近年、高感度な磁気共鳴測定法として、カンチレバーを用いた磁気共鳴力顕微鏡 (magnetic resonance force microscopy: MRFM) が注目を集めている。この方法では磁気共鳴吸収に伴う試料の磁化変化をカンチレバー働く微小な力の変化として高感度に検出する。微小な磁気チップ付きカンチレバーを空間的に走査することにより、ナノメートルレベルの空間分解能を持った磁気共鳴イメージングが可能となっている。原理的には核磁気共鳴 (NMR)、電子スピン共鳴 (ESR) のいずれも MRFM により信号検出が可能である。

NMR 測定では核種毎に異なる磁気回転比を持っているために、同じ測定磁場でも周波数を変えることで選択的に核種を選択できることが大きな利点に挙げられる。そのため、様々な核種に対して MRFM 測定が可能になれば、得られる情報量が飛躍的に増大する。しかし、これまでの MRFM における NMR

測定では、測定感度の理由から検出できる核種が主にプロトン (^1H) 核に限られてきた。そのため、これまで MRFM 測定において、複数種の核種について NMR イメージングを行った報告例は存在しない。

本研究ではこの問題を解決するため、動的核偏極 (dynamic nuclear polarization :DNP) を用いた MRFM 測定の大幅な高感度化を目指す。この手法では、電子スピン系の高いスピン偏極率をミリ波照射により核スピン系に移行することで NMR の検出感度を数百倍に増強することができる。申請者はこれまでに 50-1200 GHz の広い周波数領域の電磁波を用いてカンチレバーによる高周波 ESR 測定に成功している。この卓越したミリ波技術と NMR 測定を組み合わせることで、DNP 増強 MRFM 装置を実現したいと考えている。

対象となる核種としては ^1H 核に加えて、 ^{13}C 核や ^{19}F 核の検出が期待される。前者は有機分子骨格の主要構成元素であり、生化学的にも重要性が高い核種

である。しかし、 ^{13}C 核は天然存在比が 1.1%と低く、検出感度的に検出が容易ではない。また、 ^{19}F 核は生体中には通常存在しないことから、ある特定部位と選択的に結合させることで高いコントラストを得ることができる反面、絶対的な核スピン数が少ないことから高感度な測定が求められる。

研究経過

本研究では、まず NMR 信号検出系の開発から行った。電子スピンの比べて 3 桁程度磁気モーメントが小さい核スピンの場合、ESR 測定に比べて高い信号検出感度が必要になる。また、核スピンの場合、低温では一般に緩和時間がカンチレバーの振動周期よりも十分に長くなるため、通常の強度変調の方法が使えない。そのため、本研究では *Adiabatic cyclic inversion* と呼ばれる手法により NMR 信号検出を試みた。この方法では、試料に印加する RF の周波数を共鳴周波数の上下で周期的に掃引し、*Adiabatic rapid passage* により断熱的にスピン反転させることでカンチレバーの周波数を変調させるという方法である。

本研究では、試料をカンチレバー上に載せた状態で測定を行い、RF の印加にはカンチレバーの直近に銅線で巻いた 1 巻きのコイルを配置した。また、RF 信号強度、RF 周波数を外部から制御するためのパルスシーケンス発生器を FPGA ベースで構築した。また、ミリ波についても増幅通倍器 (AMC) と 20 GHz 発振器を組み合わせたミリ波光学系を構築した。本助成により導入したパワーアンプを用いることで 94 GHz 帯で 500 mW 程度の高出力を実現した。また、DNP 測定では RF 信号との間で高速のオンオフが必要となるため、PIN ダイオードスイッチを用いた数十ナノ秒でのミリ波パルス生成回路を構築した。

カンチレバーの固有振動数測定はファイバー光学系を用いた Fabry-Perot 干渉計と PLL 回路により検出した。すなわち、カンチレバー直下にファイバー端面を配置し、カンチレバー背面とファイバー端面で Fabry-Perot 干渉計を構成し、その干渉強度の変化としてカンチレバーの機械的な変位を検出する。測定には通信波長帯 1550 nm の光学素子を用いた。Fabry-Perot 干渉計ではキャビティ長の長さを最適化するために通常はピエゾ素子を用いることが多いが、本研究では波長可変レーザーを用いることで実効的なキャビティ長の調節を行った。機械的な駆動部品

をなくすことで省スペースかつ低ドリフトの測定系を構築することができる。カンチレバーの固有振動数は、市販の Phase-locked-loop (PLL) 装置により検出した。カンチレバーが常に固有振動数で振動するようにカンチレバー直下のバイモルフ素子を PLL からの出力信号で励振した。その結果、変位検出感度として 1 pm 程度、周波数検出感度としては 1 mHz 程度という高い検出感度を達成することに成功した。

本研究では、実際に上述の構築した信号検出系を用いて ^1H 核の NMR 信号の検出を 4.2 K において試みた。その結果、様々な測定条件において測定を行ったが最終的に NMR 信号の検出には至らなかった。考察の結果、測定に用いた市販のカンチレバーではバネ定数が大きく、NMR 信号の検出に必要な力検出感度に到達できなかったという結論に至った。そのため、より高い検出感度をもった検出器による微小な力測定が必要であることが分かった。

本研究では、この問題の解決方法として、2 つの方法により解決策を探った。まず、市販のカンチレバーでは得ることができない超低バネ定数の極薄カンチレバーを自作する方法が挙げられる。実際に、市販のカンチレバーでは低温下で使用できるカンチレバーの厚さは 2 μm 程度であり、より薄いカンチレバーの導入が望まれる。カンチレバーのバネ定数は厚さの 3 乗に比例することから、厚さ 200 nm のカンチレバーが実現できれば、バネ定数は 3 桁小さくなる。

そのため、本研究では Silicon-on-insulator (SOI) 基板と呼ばれる 3 層基板を用いてカンチレバーの自作を行った。本研究ではフォトリソグラフィ、ドライ/ウェットエッチング、真空蒸着等の微細加工技術を駆使して、カスタムカンチレバーの作製を行った。カンチレバー厚さが 2 μm のものについては再現性良くカンチレバーを作製することに成功した。実際にピエゾ抵抗検出型、Fabry-Perot 干渉計検出型など複数の検出方法に対応したカンチレバーの作製にも成功し、強磁場・低温下において高周波 ESR 信号の検出に成功した。更なる高感度化にはカンチレバーの厚さをさらに薄くする必要がある。そのため、厚さ 300 nm のカンチレバーについても加工条件の最適化を進め、試作品の作製にも成功した。今後、300 nm 極薄カンチレバーを実際の測定へと応用することで、更なる高感度化が期待される。また、最近、簡易電子線描画装置が研究室に導入された。この装

置を用いることでサブミクロン構造体の作製も可能になるため、カンチレバーの先端に微小磁気チップを取り付けるためのプロセス開発にも着手している。

もう一つの高感度化の方法として、本研究ではカンチレバーに加え、新たにナノメンブレンを用いた信号検出に着目した。ナノメンブレンとはトランポリン型の形状をした薄い板状の構造体のことである。本研究では厚さが 100 nm 程度の薄い SiN_x 膜に着目した。ナノメンブレンは板状の構造をしているため、棒状のカンチレバーに比べて形状変化の対称性が高く、また、薄いことから非常に高感度な測定が可能である。本研究ではメンブレン上に磁場勾配を発生させるための微小磁性体を載せ、その上方に測定対象となる試料を配置する方法で測定を行った。メンブレンの機械的変位は従来通り、光ファイバー光学系を用いた Fabry-Perot 干渉計方式により測定を行った。

まずは構築した測定系の評価を行うために、DPPH や MgO : Mn²⁺ といった ESR 標準試料の測定を行った。光源としてはガン発振器に加え後進行波管 (BWO) を用いた。ガン発振器は固定周波数ながらも強い電磁波強度を得ることができる。200 GHz 以上の周波数領域で使用する BWO は離散的ながらも周波数可変であり、300 GHz 付近でも 1 mW 程度の高出力を得ることができる光源である。本研究では 10 T を超える磁場領域において常磁性共鳴に起因する非常に明瞭かつシャープな ESR 信号の観測に成功した。このような高磁場領域で力検出による磁気共鳴信号が得られたのは本研究が初めてである。これは、力に対しメンブレンが垂直に変位するため、ファブリー・ペロー干渉計の信号強度変化が試料の磁化過程に影響されにくくなったことが原因に挙げられる。

また、ナノメンブレンを用いた測定の大きな成果として金属タンパク質の凍結溶液試料における ESR 信号検出が挙げられる。従来、カンチレバーを用いた方法では溶液のような液体試料はカンチレバー上に載せることが困難であった。また、測定感度の面からもスピン濃度の薄い試料の測定は極めて困難であった。ナノメンブレンを用いることで溶液試料の搭載が容易になり、初めて金属タンパク質の一種であるミオグロビン (分子量約 18000) 溶液のパウダーパターン信号を初めて観測することに成功した。この試料では、ゼロ磁場分裂と呼ばれる大きなエネ

ルギーギャップを持っており、ゼロ磁場分裂に起因する ESR 信号の検出には強磁場、高周波が必要不可欠である。そのため、本研究により凍結溶液試料の高分解可能 ESR 測定が可能になった。

また、従来、力検出磁気共鳴では不可能と考えられていた緩和時間の短い磁性体試料の ESR 信号検出にも成功した。この手法では直接、磁化の値を変調するのではなく、変調周波数の値を適当に調節することで実効的に試料温度を変調し、磁化を変調するという新しい検出法である。この方法は汎用性が高く、分子振動や格子振動といった磁気共鳴測定以外の測定法にも応用が可能である。

考察

カンチレバーを用いた NMR 測定に向けて、今後、さらなる高感度化が求められる。極薄カンチレバーでは、イメージング測定に向け先端に微小な磁気チップをつけた磁気チップ付きカンチレバーの作製を行うことを予定している。最近、導入した電子線描画装置は 100 ナノメートル程度の描画分解能があることから、カンチレバーの先端に微小な磁気チップをつける用途としては十分である。2 層電子線レジストを用いて微小な磁気チップをカンチレバーの堆積するための条件だけは完了しており、今後引き続き開発を継続していく。

また、厚さが 100 nm 程度しかない極薄のナノメンブレンは力検出磁気共鳴測定における新しい検出器の候補として期待される。ナノメンブレンを用いることで固体、溶液に関わらず磁気共鳴測定が可能になる。このことは、力検出磁気共鳴の適用範囲が大きく広がることを意味している。

今後も検出器であるカンチレバーやナノメンブレンを用いた高感度力検出のための技術開発を継続して行い、力検出による NMR 信号の検出さらにはイメージング開発へとつなげていきたいと考えている。

研究の発表

口頭発表

1. 大道英二、「マイクロカンチレバーを用いたテラヘルツ電子スピン共鳴測定とその応用」、テラヘルツ波科学技術と産業開拓 182 委員会第 30 回研究会、2017.2.3、大阪産業大学梅田サテライトキャンパス
2. E. Ohmichi, "Development of mechanically detected

- terahertz electron spin resonance technique”, Molecular Photo Research Center International Symposium "Recent Advances in Terahertz Molecular Science", 2017.3.10, Takigawa Memorial Hall, Kobe University
3. 岡本翔、大道英二、大久保晋、太田仁、「ヘムタンパク質モデル錯体ヘミンの多周波 ESR 測定」、日本物理学会 第 72 回年次大会、2017.3.17、大阪大学
 4. 大道英二、石村謙斗、岡本翔、高橋英幸、太田仁、「メンブレン型 piezo 抵抗センサーを用いた微小試料の磁気測定」、日本物理学会 第 72 回年次大会、2017.3.18、大阪大学
 5. 石村謙斗、岡本翔、高橋英幸、大道英二、太田仁、「メンブレン型 piezo 抵抗センサーを用いた高周波 ESR 測定法の開発」、日本物理学会 第 72 回年次大会、2017.3.18、大阪大学豊中キャンパス
 6. 高橋英幸、宮崎晃和、大道英二、太田仁、「magnet-on-cantilever 配置による力検出型テラヘルツ ESR 測定」、日本物理学会 2017 年秋季大会、2017.9.22、岩手大学
 7. E. Ohmichi, “Mechanically Detected Electron Paramagnetic Resonance Spectroscopy in the Terahertz Region”, 8th International THz-Bio Workshop (THz-Bio2017), Frascati, Italy 2017.10.5
 8. 大道英二、「機械的検出によるテラヘルツ電子スピン共鳴法の開発」、豊田理研ワークショップ「スピン秩序の動的光制御」、2017.10.19、トヨタ産業技術記念館
 9. 岡本翔、大道英二、大久保晋、江間文俊、小堀康博、太田仁、「強磁場・テラヘルツ領域におけるヘミンの精密 ESR 分光」、電子スピンサイエンス学会 2017 年会、2017.11.2、東京工業大学
 10. 高橋英幸、石村謙斗、岡本翔、大道英二、太田仁、「メンブレン型表面応力センサーを用いた力/トルク検出 ESR」、電子スピンサイエンス学会 2017 年会、2017.11.2、東京工業大学
 11. 岡本翔、高橋英幸、石村謙斗、大道英二、太田仁、「窒化シリコンナノメンブレンを用いた力検出テラヘルツ ESR 測定法の開発」、日本物理学会 第 73 回年次大会、2018.3.25、東京理科大学
- 誌上発表
1. Mechanically detected terahertz electron spin resonance using SOI-based thin piezoresistive microcantilevers, Eiji Ohmichi, Toshihiro Miki, Hidekazu Horie, Tsubasa Okamoto, Hideyuki Takahashi, Yoshinori Higashi, Shoichi Itoh, Hitoshi Ohta, *Journal of Magnetic Resonance* **287** (2018) 41-46.