

(12) 特許協力条約に基づいて公開された国際出願

(19) 世界知的所有権機関
国際事務局

(43) 国際公開日
2021年2月11日(11.02.2021)



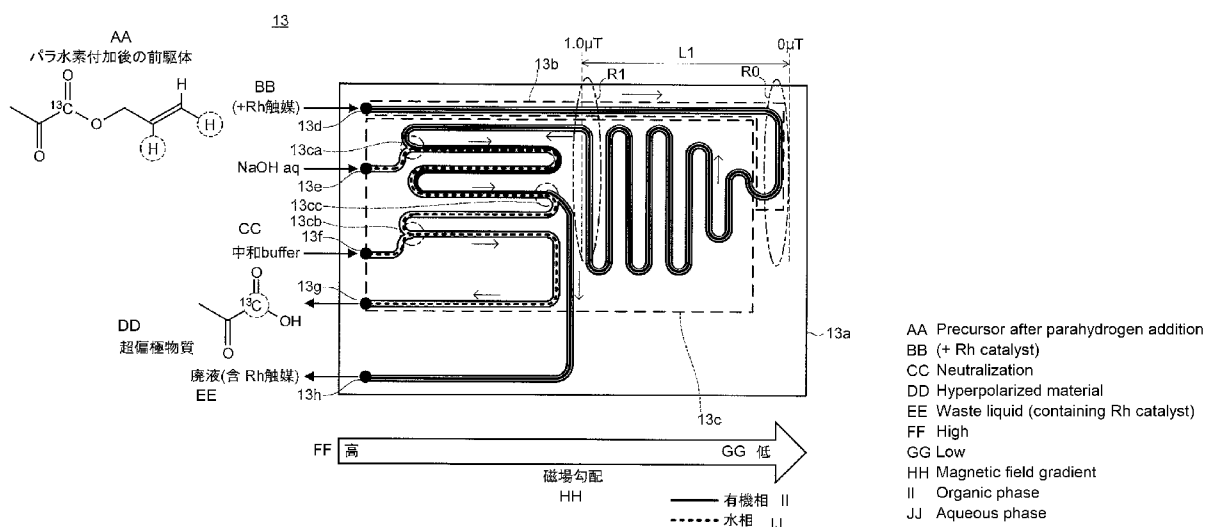
(10) 国際公開番号

WO 2021/025105 A1

- (51) 国際特許分類:
G01R 33/30 (2006.01) G01N 24/00 (2006.01)
- (21) 国際出願番号: PCT/JP2020/030152
- (22) 国際出願日: 2020年8月6日(06.08.2020)
- (25) 国際出願の言語: 日本語
- (26) 国際公開の言語: 日本語
- (30) 優先権データ:
特願 2019-144537 2019年8月6日(06.08.2019) JP
- (71) 出願人: 国立大学法人北海道大学(NATIONAL UNIVERSITY CORPORATION HOKKAIDO UNIVERSITY) [JP/JP]; 〒0600808 北海道札幌市北区北8条西5丁目 Hokkaido (JP).
- (72) 発明者: 松元 慎吾 (MATSUMOTO, Shingo); 〒0600808 北海道札幌市北区北8条西5丁目 国立大学法人北海道大学内 Hokkaido (JP). スチュアート ニール(STEWART, Neil); 〒0600808 北海道札幌市北区北8条西5丁目 国立大学法人北海道大学内 Hokkaido (JP). 内尾 佳貴(UCHIO, Yoshiki); 〒0600808 北海道札幌市北区北8条西5丁目 国立大学法人北海道大学内 Hokkaido (JP).
- (74) 代理人: 特許業務法人鷲田国際特許事務所 (WASHIDA & ASSOCIATES); 〒1600023 東京都新宿区西新宿1-23-7 新宿ファーストウェスト8階 Tokyo (JP).

(54) Title: POLARIZATION-TRANSFER APPARATUS, AND MICROFLUIDIC DEVICE

(54) 発明の名称: 分極転移装置、及びマイクロ流路デバイス



(57) Abstract: This polarization-transfer apparatus (1), which induces hyperpolarization with respect to a precursor containing ^{13}C nuclei or ^{15}N nuclei, has a microfluidic device (13) in which the precursor is guided in a magnetic shield (11) such that the strength of the magnetic field acting on the precursor monotonically decreases from approximately $1\ \mu\text{T}$ to zero magnetic field, and then the precursor is guided in the magnetic shield (11) such that the strength of the magnetic field acting on the precursor monotonically increases from zero magnetic field to approximately $1\ \mu\text{T}$.

(57) 要約: ^{13}C 核又は ^{15}N 核を含有する前駆体に対して超偏極を誘起する分極転移装置(1)であって、前駆体に作用する磁界の強度が略 $1\ \mu\text{T}$ からゼロ磁場まで単調減少するように、磁気シールド(11)内で前駆体を案内した後、前駆体に作用する磁界の強度がゼロ磁場から略 $1\ \mu\text{T}$ まで単調増加するように、磁気シールド(11)内で前駆体を案内するマイクロ流路デバイス(13)を有する。

WO 2021/025105 A1

(81) 指定国(表示のない限り、全ての種類の国内保護が可能): AE, AG, AL, AM, AO, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BH, BN, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CL, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DJ, DK, DM, DO, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, GT, HN, HR, HU, ID, IL, IN, IR, IS, IT, JO, JP, KE, KG, KH, KN, KP, KR, KW, KZ, LA, LC, LK, LR, LS, LU, LY, MA, MD, ME, MG, MK, MN, MW, MX, MY, MZ, NA, NG, NI, NO, NZ, OM, PA, PE, PG, PH, PL, PT, QA, RO, RS, RU, RW, SA, SC, SD, SE, SG, SK, SL, ST, SV, SY, TH, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, WS, ZA, ZM, ZW.

(84) 指定国(表示のない限り、全ての種類の広域保護が可能): ARIPO (BW, GH, GM, KE, LR, LS, MW, MZ, NA, RW, SD, SL, ST, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), ユーラシア (AM, AZ, BY, KG, KZ, RU, TJ, TM), ヨーロッパ (AL, AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HR, HU, IE, IS, IT, LT, LU, LV, MC, MK, MT, NL, NO, PL, PT, RO, RS, SE, SI, SK, SM, TR), OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, KM, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

添付公開書類 :

一 国際調査報告 (条約第21条(3))

明 細 書

発明の名称：分極転移装置、及びマイクロ流路デバイス

技術分野

[0001] 本開示は、分極転移装置、及びマイクロ流路デバイスに関する。

背景技術

[0002] 核磁気共鳴 (Nuclear Magnetic Resonance : NMR) 分光法の測定感度を向上させる技術として、パラ水素誘起分極法 (Parahydrogen Induced Polarization : 以下、「PHIP法」) や動的核偏極法 (Dynamic Nuclear Polarization : 以下、「DNP法」) 等が知られている。

[0003] この種のPHIP法やDNP法は、化合物中に存在する ^1H 核、 ^{13}C 核又は ^{15}N 核等に対して超偏極を誘起することで、 ^1H 核、 ^{13}C 核又は ^{15}N 核等の核磁気共鳴の感度を大幅に改善する技術である。

[0004] 特に、PHIP法は、常温で且つ短時間で、 ^{13}C 核や ^{15}N 核に対して超偏極を誘起することができるため、極低温 (例えば、マイナス 270°C) という環境が必要で、且つ、長時間を要するDNP法に代わる技術として、注目されている (例えば、特許文献1、非特許文献1、非特許文献2、及び非特許文献3を参照)。

[0005] 図1は、PHIP法の概要について説明する図である。図2は、PHIP法において、前駆体に対して作用させる磁場変動のパターンについて説明する図である。尚、ここでは、「Magnetic Field Cycle型PHIP法 (以下、MFC型PHIP法)」と称される手法について説明する。

[0006] PHIP法においては、まず、 ^{13}C 核や ^{15}N 核の標識を備えた前駆体 (例えば、炭素多重結合を有する有機化合物) に対してパラ水素を付加する。この際、前駆体中のパラ水素由来の ^1H 核には、核偏極が生じる。

[0007] MFC型PHIP法では、かかる状態で、前駆体に対して、図2に示すような磁場変動を作用させることによって、パラ水素由来の ^1H 核に生じている

核偏極を ^{13}C 核や ^{15}N 核に分極転移する。これにより、 ^{13}C 核や ^{15}N 核の標識に超偏極を生じた物質（以下、「超偏極物質」とも称する）を生成することができる。

[0008] 図2に示す磁場変動のパターンは、前駆体に作用させる磁界の強度（磁束密度の強度を表す。以下同じ）を、パラ水素と混合後の時間 $\tau 1$ で、地磁気（略 $50\ \mu\text{T}$ の地球上の磁界強度を表す。以下同じ）から略 $1\ \mu\text{T}$ まで変化させ、続く時間 $\tau 2$ で、略 $1\ \mu\text{T}$ からゼロ磁場（ゼロT付近の磁界強度を表す。以下同じ）に急速に（即ち、非断熱的に）変化させることを表す。そして、時間 $\tau 2$ の後、時間 $\tau 3$ で、ゼロ磁場から略 $1\ \mu\text{T}$ までは緩やかに（即ち、断熱的に）磁界強度を戻し、続く略 $1\ \mu\text{T}$ から地磁場までは、時間 $\tau 4$ で急速に戻す。

[0009] MFC型PHIP法においては、時間 $\tau 2$ で略 $1\ \mu\text{T}$ からゼロ磁場付近に急速に変化させることにより、前駆体のパラ水素由来の ^1H 核と ^{13}C 核等との間でスピンの混同状態が生じ、時間 $\tau 3$ 及び $\tau 4$ でゼロ磁場から地磁気に緩やかに変化させることにより、スピンの再配列と共に ^1H 核から ^{13}C 核に分極転移が起こると推測されている。

[0010] 尚、MFC型PHIP法においては、特に、略 $1\ \mu\text{T}$ と略ゼロTとの間の磁場変動のパターンが、超偏極物質の核スピン偏極率（前駆体の集合体において、標識となる ^{13}C 核や ^{15}N 核が偏極している度合いを意味する。以下同じ）に大きな影響を与える。

先行技術文献

特許文献

[0011] 特許文献1：米国特許出願公開第2015/217262号明細書

非特許文献

[0012] 非特許文献1：Francesca Reineri, et al. "Para Hydrogen Induced Polarization of ^{13}C carboxylate resonance in acetate and pyruvate", NATURE COMMUNICATIONS, 2015, doi:10.1038/ncomms6858, ("URL:https://www.nature.com/articles/ncomms6858.pdf")

非特許文献2：Milton L. Truong, et al. "15N Hyperpolarization by Reversible Exchange Using SABRE-SHEATH", J. Phys. Chem. C 2015, 119, 8786-8797, ("URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4419867/pdf/jp5b01799.pdf>")

非特許文献3：Neil J. Stewart, et al. "Long-range heteronuclear J-coupling constants in esters: Implications for 13C metabolic MRI by side-arm parahydrogen-induced polarization.", J. Magn. Reson. 2018, 296, 85-92, ("URL: <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S1090780718302131?via%3Dihub>")

発明の概要

発明が解決しようとする課題

[0013] ところで、従来技術に係るMFC型PHIP法においては、前駆体に作用させる磁場の制御が、経験則に基づく手作業等で行われている。そのため、従来技術に係るMFC型PHIP法においては、生成される超偏極物質の核スピン偏極率にばらつきが大きいという問題がある。加えて、超偏極物質を大量に生成するため、超偏極物質の生成の自動化を可能とする装置の要請もある。

[0014] このような背景から、本出願の発明者らは、パラ水素混合装置にてパラ水素が付加された前駆体を、チューブを用いて、ゼロ磁場領域が形成された磁気シールド内で、ガイドすることにより、当該前駆体に超偏極が誘導された物質を連続的に生成する手法を試みた。しかしながら、かかる手法では、超偏極物質の核スピン偏極率が十分に得られないという課題に直面した。

[0015] 本開示は、上記問題点に鑑みてなされたもので、高い核スピン偏極率を有する超偏極物質を、安定的かつ連続的に生成し得る分極転移装置を提供することを目的とする。

課題を解決するための手段

[0016] 前述した課題を解決する主たる本開示は、

^{13}C 核又は ^{15}N 核を含有する前駆体に対して超偏極を誘起する分極転移装

置であって、

自身が囲繞する空間内に、ゼロ磁場の領域を含む磁場勾配を生成する磁場調節コイルと、

パラ水素混合装置と接続された状態で前記空間内に配設され、前記パラ水素混合装置にてパラ水素が付加又は混合された前記前駆体を前記空間内で案内するマイクロ流路デバイスと、

を備え、

前記マイクロ流路デバイスは、

前記前駆体に作用する磁界の強度が第1変化速度で略 $1\ \mu\text{T}$ からゼロ磁場まで単調減少するように、前記磁場勾配に沿って前記前駆体を案内した後、前記前駆体に作用する磁界の強度が第2変化速度でゼロ磁場から略 $1\ \mu\text{T}$ まで単調増加するように、前記磁場勾配に沿って前記前駆体を案内するマイクロ流路を有し、

前記第1変化速度は、前記第2変化速度よりも大きい、
分極転移装置である。

発明の効果

[0017] 本開示に係る分極転移装置によれば、高い核スピン偏極率を有する超偏極物質を、安定的に生成することが可能である。

図面の簡単な説明

[0018] [図1]PHIP法の概要について説明する図

[図2]PHIP法において、前駆体に対して作用させる磁場変動のパターンについて説明する図

[図3]一実施形態に係る超偏極物質製造システムの全体構成の一例を示す図

[図4]一実施形態に係る磁気シールドの構成（図4A）、磁気シールド内の磁場調節コイルの構成（図4B）、及び磁気シールド内の磁気分布（図4C）の一例を示す図

[図5]一実施形態に係るマイクロ流路デバイスの構成の一例を示す図

[図6]マイクロ流路を用いることによる前駆体の水素化率の変化を示す図

[図7]一実施形態に係る量子統計力学シミュレーションのシミュレーション結果の一例を示す図

[図8]図7のシミュレーション結果に基づいて設計したマイクロ流路デバイスの中を通過する際に、前駆体に作用される磁場変動パターンを示す図

[図9]一実施形態に係る分極転移装置にて、パラ水素付加後の $[1-^{13}\text{C}]$ ピルビン酸アシルに対して磁場変動を作用させた際の ^{13}C 核の核スピン偏極率の時間的变化を示す図

[図10]一実施形態に係る分極転移装置により励起し、1.5 T MRI装置で測定した超偏極 $[1-^{13}\text{C}]$ ピルビン酸の ^{13}C -NMRスペクトルを示す図

[図11]図10の超偏極 $[1-^{13}\text{C}]$ ピルビン酸を代謝プローブとして用いて、腫瘍ホモジネートとの反応状態を観察した際に得られた ^{13}C -NMRスペクトルを示す図

[図12]一実施形態に係る分極転移装置により励起し、1.5 T MRI装置で測定した超偏極 $[1-^{13}\text{C}]$ フマル酸の ^{13}C -NMRスペクトルを示す図

[図13]変形例1に係るマイクロ流路デバイスの構成を示す図

[図14]変形例2に係るマイクロ流路デバイスの構成を示す図

発明を実施するための形態

[0019] 以下に添付図面を参照しながら、本開示の好適な実施形態について詳細に説明する。尚、本明細書及び図面において、実質的に同一の機能を有する構成要素については、同一の符号を付することにより重複説明を省略する。

[0020] [超偏極物質製造システムの全体構成について]

以下、図3を参照して、一実施形態に係る分極転移装置、及び当該分極転移装置を含む超偏極物質製造システムの全体構成について説明する。

[0021] 図3は、超偏極物質製造システムUの全体構成の一例を示す図である。

[0022] 超偏極物質製造システムUは、分極転移装置1、前駆体供給源2、塩基性溶液供給源3、中和溶液供給源4、ポンプ5、パラ水素混合装置6、及び、回収容器7を備えている。

- [0023] 分極転移装置 1 は、パラ水素混合装置 6 から送出されるパラ水素付加後の前駆体に対して、上記した MFC 型 PHIP 法の原理に則した磁場変動（以下、「磁場変動」と略称する）を作用させ、当該前駆体に超偏極を誘起する。
- [0024] 前駆体供給源 2 は、超偏極を誘起する対象となる前駆体を、パラ水素混合装置 6 に対して供給する。本実施形態では、 ^{13}C 核を有する不飽和ピルビン酸を前駆体として用いている。尚、前駆体供給源 2 は、例えば、当該前駆体を、溶媒（ここでは、クロロホルム (CHCl_3)) 中に含有させて、当該前駆体にパラ水素付加反応を誘起するための水素化触媒（ここでは、ロジウム系錯体）と共に、パラ水素混合装置 6 に対して供給する。
- [0025] 但し、前駆体としては、 ^{13}C 核の標識又は ^{15}N 核の標識を有する任意の不飽和の有機化合物（炭素多重結合を有する有機化合物を意味する。以下同じ）を用いることができる。尚、 ^{13}C 核の標識又は ^{15}N 核の標識は、炭素多重結合から数結合の範囲内に存在することが望ましい。
- [0026] 前駆体として用いられる有機化合物としては、例えば、分子内に炭素多重結合を含むフマル酸やヒドロキシエチルアクリレート、ピルビン酸、乳酸、 α ケトグルタル酸、アミノ酸、グルタミン、有機酸、アシル化合物、脂肪酸に不飽和結合を持つビニルアルコール、又は、2-プロピニルアルコールをエステル結合により結合したもの等を用いることができる。より具体的には、 ^{13}C 核の標識を有する有機化合物としては、例えば、所定位置の ^{12}C 核を ^{13}C 核に置換したピルビン酸 2-プロピニルやエチルアクリレート等が挙げられる。又、 ^{15}N 核の標識を有する有機化合物としては、 ^{14}N 核を ^{15}N 核に置換したピリミジンやピリジン等が挙げられる。
- [0027] 尚、溶媒は、クロロホルム等の有機系溶媒に代えて、メタノール等のアルコール類や水等であってもよい。
- [0028] 塩基性溶液供給源 3 は、超偏極が生じた前駆体を加水分解するための塩基性溶液を、分極転移装置 1 に対して供給する。塩基性溶液供給源 3 が供給する塩基性溶液としては、例えば、水酸化ナトリウム (NaOH) 水溶液が用

いられる。

[0029] 中和溶液供給源 4 は、超偏極が生じた前駆体を含有する溶液の中和を行うための中和溶液を、分極転移装置 1 に対して供給する。中和溶液供給源 4 が供給する中和溶液としては、例えば、塩酸 (HCl) が用いられる。

[0030] ポンプ 5 は、前駆体供給源 2、塩基性溶液供給源 3 及び中和溶液供給源 4 それぞれに接続されている。そして、ポンプ 5 は、前駆体供給源 2、塩基性溶液供給源 3 及び中和溶液供給源 4 それぞれの溶液送出動作の駆動源を構成する。ポンプ 5 は、パラ水素や空気、窒素やアルゴンなどの不活性ガスの高圧ガスを溶液送出動作の駆動源として用いても良い。

[0031] パラ水素混合装置 6 は、前駆体供給源 2 から供給される前駆体とパラ水素ガスを混合する。これにより、前駆体に、当該前駆体の炭素多重結合の位置に、パラ水素由来の¹H核が結合するパラ水素付加反応が開始する。

[0032] パラ水素混合装置 6 が前駆体とパラ水素を混合する手法は、公知の任意の手法であってよい (例えば、特許文献 1 を参照)。パラ水素混合装置 6 は、例えば、反応チャンバに、前駆体と水素化触媒 (例えば、ロジウム系錯体) を含む溶液を噴霧状態で導入すると共に、パラ水素を高圧で導入することで、前駆体に対してパラ水素を付加する。

[0033] パラ水素混合装置 6 は、パラ水素が付加された前駆体 (又は、前駆体とパラ水素ガスとが混合した状態の溶液) を、チューブ等を介して、略一定の流速で、分極転移装置 1 のマイクロ流路デバイス 13 に対して送り出す。

[0034] [分極転移装置の構成について]

次に、図 3 乃至図 5 を参照して、本実施形態に係る分極転移装置 1 の構成について、詳述する。

[0035] 分極転移装置 1 は、磁気シールド 11、磁場調節コイル 12、及び、マイクロ流路デバイス 13 を備えている。

[0036] 図 4 は、磁気シールド 11 の構成 (図 4 A)、磁気シールド 11 内の磁場調節コイル 12 の構成 (図 4 B)、及び磁気シールド 11 内に作成される傾斜磁場分布 (図 4 C) の一例を示す図である。

- [0037] 図5は、マイクロ流路デバイス13の構成の一例を示す図である。
- [0038] 磁気シールド11は、内部空間を外部から磁氣的に遮蔽する。磁気シールド11としては、例えば、 μ メタルや軟鉄等の透磁率の高い素材が用いられる。
- [0039] 磁気シールド11の形状は、任意であるが、例えば、略円筒形状を呈している（図4Aを参照）。
- [0040] 磁場調節コイル12は、磁気シールド11内に、ゼロT付近の磁界強度（ゼロ磁場）の領域（図3中には、点線で囲んだ領域R0で表す。以下、「ゼロ磁場領域R0」と称する）を含む傾斜磁場を生成する。
- [0041] 磁場調節コイル12としては、より好適には、磁気シールド11内のX方向、Y方向及びZ方向の3方向それぞれにおいて、ゼロ磁場領域R0を囲繞する3軸の磁場調節コイルが用いられる（図4Bを参照）。尚、磁場調節コイル12は、例えば、制御装置（図示せず）によって、磁気シールド11内の磁場を検出する3軸磁気センサ（図示せず）を用いて、磁気シールド11内の磁場分布が変動しないようにフィードバック制御されている。
- [0042] 磁場調節コイル12によって生成し得るゼロ磁場領域R0は、通常、磁気シールド11内の中心の局所的な領域である。磁気シールド11内の磁気分布は、例えば、磁気シールド11内の略中心領域がゼロ磁場となり、中心領域から上方又は左右の壁部側に離れるにつれて、ゼロ磁場（例えば、略0.1 μ T）から地磁気（例えば、略50 μ T）に段階的に変化したものとなる（図4Cを参照）。この傾斜磁場の傾きは磁場調節コイルに流す電流値により制御できる。
- [0043] 磁場調節コイル12が生成するゼロ磁場の状態とは、少なくともX方向、Y方向及びZ方向の3方向それぞれの磁界強度が150 nTよりも小さい状態、より好適には、50 nTよりも小さい状態を意味する。
- [0044] マイクロ流路デバイス13は、パラ水素混合装置6と接続された状態で磁気シールド11内に配設され、当該パラ水素混合装置6にてパラ水素ガスと混合された前駆体を、磁気シールド11内で案内する。

- [0045] マイクロ流路デバイス13は、基板13aと、当該基板13a内に形成されたマイクロ流路13b、13cと、当該基板13a内に形成された入出力ポート13d~13hとを有している。
- [0046] 基板13aは、例えば、ガラス基板、ステンレス基板、又は樹脂基板である。尚、基板13aは、典型的には、磁気シールド11内の磁界の作用を受ける程度の透磁率を有する素材によって構成されている。
- [0047] 入出力ポート13d~13hは、第1入力ポート13d、第2入力ポート13e、第3入力ポート13f、第1出力ポート13g、及び、第2出力ポート13hを含む。
- [0048] ここで、第1入力ポート13dは、例えば、チューブ、好ましくは内径200 μ m以下のチューブによりパラ水素混合装置6と接続され、パラ水素混合装置6から送出される前駆体を、マイクロ流路デバイス13内に取り込む。第2入力ポート13eは、例えば、チューブにより塩基性溶液供給源3と接続され、塩基性溶液供給源3から送出される塩基性溶液を、マイクロ流路デバイス13内に取り込む。第3入力ポート13fは、例えば、チューブにより中和溶液供給源4と接続され、中和溶液供給源4から送出される中和溶液を、マイクロ流路デバイス13内に取り込む。
- [0049] 第1出力ポート13gは、例えば、チューブにより回収容器7と接続され、超偏極が生じた前駆体を、マイクロ流路デバイス13外に排出する。第2出力ポート13hは、例えば、前駆体が含有されていた溶液のうち、有機系溶媒のみが分離された不要な分離液を、マイクロ流路デバイス13外に排出する。
- [0050] マイクロ流路13b、13cは、磁気シールド11内で前駆体を案内するマイクロ流路である。マイクロ流路13b、13cは、例えば、基板13aの面内に形成された溝径が2mm以下且つ深さが1mm以下、好ましくは溝径が500 μ m以下で且つ深さが250 μ m以下の溝によって構成されている。尚、当該溝は、基板13aの上面に形成されたカバー（図示せず）によって被覆されている。

- [0051] マイクロ流路13b、13cは、第1入力ポート13d（ここでは、地磁気付近の領域）から延在し、パラ水素混合装置6から送出される前駆体をゼロ磁場領域R0に案内する引き込み部13bと、引き込み部13bと連続して形成され、引き込み部13bにてゼロ磁場領域R0に案内された前駆体を、第1出力ポート13g（ここでは、地磁気付近の領域）まで案内する引き出し部13cとを含む。
- [0052] マイクロ流路13b、13cは、前駆体がマイクロ流路13b、13cを通流する過程で、当該前駆体に対して、上記したMFC型PHIP法の原理に則した磁場変動を作用させ、当該前駆体に超偏極を誘起するように形成されている。典型的には、引き込み部13bは、自身を通流する前駆体に作用する磁界の強度が略 $1\mu\text{T}$ からゼロ磁場まで急速に単調減少するように、磁気シールド11内で前駆体を案内する。そして、引き出し部13cは、自身を通流する前駆体に作用する磁界の強度がゼロ磁場から略 $1\mu\text{T}$ まで緩やかに単調増加するように、磁気シールド11内で、前駆体を案内する。
- [0053] マイクロ流路13b、13cは、磁気シールド11内の磁場分布にあわせて設計が行われている。引き込み部13bは、典型的には、磁気シールド11内の略 $1\mu\text{T}$ の位置R1からゼロ磁場領域R0まで、傾斜磁場に沿って直線状に前駆体を案内し、引き出し部13cは、磁気シールド11内のゼロ磁場領域R0から略 $1\mu\text{T}$ の位置R1まで、傾斜磁場に沿って迂回（即ち、蛇行）しながら前駆体を案内する。これによって、前駆体に対して作用する磁界を、急速に（即ち、非断熱的に）略 $1\mu\text{T}$ からゼロ磁場まで変化させた後、緩やかに（即ち、断熱的に）ゼロ磁場から略 $1\mu\text{T}$ まで変化させる。
- [0054] 尚、マイクロ流路13b、13cのうち、前駆体に作用する磁界の強度が略 $1\mu\text{T}$ とゼロ磁場の間の領域（図5のL1の領域）が、分極転移の核スピンの偏極率に特に影響を与える分極転移誘導領域L1に相当するため、ここでは、ゼロ磁場と略 $1\mu\text{T}$ との間の磁場変動についてのみ言及している。但し、好ましくは、引き込み部13bは、自身を通流する前駆体に作用する磁界の強度が地磁気からゼロ磁場まで急速に単調減少するように、磁気シールド

11内で前駆体を案内する。そして、引き出し部13cは、自身を通流する前駆体に作用する磁界の強度がゼロ磁場から略 $1\mu\text{T}$ までは緩やかに単調増加するように、続く略 $1\mu\text{T}$ から地磁気までは急速に単調増加するように磁気シールド11内で、前駆体を案内する。

[0055] ここで、図6を参照して、磁気シールド11内で前駆体を案内する流路として、マイクロ流路を用いることによる前駆体の超偏極誘起への影響について、説明する。

[0056] 図6は、マイクロ流路を用いることによる前駆体の水素化率の変化を示す図である。図6が示す前駆体の水素化率は、パラ水素混合装置6から排出されたパラ水素が混合又は付加された前駆体を、磁気シールド11内で地磁気的位置からゼロ磁場的位置まで案内したときに測定により得られた水素化率（ここでは、前駆体が分極転移する前の状態で測定された前駆体の水素化率）を表す。

[0057] 図6の「マイクロ流路無」のグラフは、前駆体を案内する流路として、従来技術に係るチューブを用いた場合の前駆体の水素化率を表し、図6の「マイクロ流路使用」のグラフは、前駆体を案内する流路として、本実施形態に係るマイクロ流路デバイス13を用いた場合の前駆体の水素化率を表している。

[0058] 本願の発明者らの知見によると、磁気シールド11内で、ホースを用いて前駆体を案内した場合、前駆体に対して十分に超偏極を誘起させることができなかった。これは、ホースを用いる場合、パラ水素混合装置6においてパラ水素付加反応が完結してから磁気シールド内に案内する必要があるため長い反応時間が必要となり、混合直後に付加したパラ水素由来の ^1H 超偏極が、水素付加反応中や磁気シールド11内でゼロ磁場領域 R_0 へ案内されるまでの間に、前駆体の周囲に存在する溶媒に依存した磁気緩和（時定数は約30秒）により急速に減衰するためであると考えられる。

[0059] この点、本実施形態に係るマイクロ流路デバイス13においては、マイクロ流路（引き込み部13b及び引き出し部13c）にて前駆体を案内するこ

とにより、パラ水素が未付加状態でパラ水素混合装置6から前駆体を排出しても、かかる前駆体が引き込み部13bを通流する過程で、混合したパラ水素の付加反応が急速に完結する。これは、分子拡散に依存する化学反応の反応時間が拡散距離の二乗に比例し、拡散距離が数百 μm 以下となるマイクロ流路の中では、パラ水素付加反応が効率的に進行するためである。これにより、パラ水素と前駆体の混合開始から水素付加反応が完結し、ゼロ磁場領域R0に案内されるまでの時間($\tau_1 + \tau_2$)が著しく短縮され、結果として ^1H 核から ^{13}C 核への分極転移を誘起する前の、パラ水素由来の超偏極 ^1H 核の磁気緩和による偏極率のロスを抑制することができる。

[0060] 又、本実施形態に係るマイクロ流路デバイス13内部においては、前駆体が占める単位容積に対するマイクロ流路の壁面の表面積の割合が著しく高くなり、相対的に前駆体の周囲に存在する溶媒に起因する磁気緩和が抑制されると考えられる。これにより、ゼロ磁場領域R0に到達した段階でのパラ水素由来の ^1H 核の偏極率が高く維持され、続く ^{13}C 核への分極転移により高い ^{13}C 核の超偏極を誘起できると考えられる。

[0061] 本実施形態に係るマイクロ流路デバイス13は、上記した前駆体に超偏極を誘起する分極転移誘導領域L1に加えて、当該分極転移誘導領域L1の下流側に、超偏極が生じた前駆体に対して化学プロセスを行う領域を有している。これによって、超偏極が生じた前駆体の溶液を、即座に、NMR分光法の試薬（例えば、MRI診断用の造影剤やトレーサー）に適合した状態に変化させる。

[0062] 具体的には、超偏極が生じた前駆体に対して化学プロセスを行う領域は、引き出し部13cのうち、分極転移誘導領域L1の下流側（即ち、前駆体に作用する磁界の強度が略 $1\mu\text{T}$ 以上の領域）において、形成されている。

[0063] 引き出し部13cは、分極転移誘導領域L1の下流側において、第1混合部13ca、第2混合部13cb、及び分離部13ccを有している。そして、引き出し部13cは、超偏極が生じた前駆体を、第1混合部13ca、第2混合部13cb、及び分離部13ccを経由させた後、第1出力ポート

13gに排出する。

[0064] 第1混合部13caは、超偏極が生じた前駆体を含有する溶液に対して、当該前駆体の加水分解を行うための塩基性溶液を混合する。尚、塩基性溶液は、塩基性溶液供給源3から送出された溶液であり、第2入力ポート13eを介して、第1混合部13caに供給されている。

[0065] 第1混合部13caにて塩基性溶液が混合された後、超偏極が生じた前駆体は、引き出し部13c内を案内される過程で加水分解される。そして、超偏極が生じた前駆体は、加水分解により、当該前駆体中のパラ水素が付加された結合部分（例えば、パラ水素が付加されたカルボン酸エステルのアルコール側鎖）が除去され、カルボン酸へと変化する。本実施形態では、超偏極が生じたピルビン酸アリル ($\text{CH}_3\text{-CO-C}^*\text{O-CH}_2\text{-CH=CH}_2$)（化学式中の*は標識である ^{13}C 核を表す。以下同じ）が、塩基性溶液（ここでは、水酸化ナトリウム）により、ピルビン酸ナトリウム ($\text{CH}_3\text{-CO-C}^*\text{O-ONa}$) とアリルアルコール ($\text{CH}_2\text{=CH-CH}_2\text{-OH}$) に加水分解することになる。

[0066] マイクロ流路内では、一般に、粘性力が慣性力よりも支配的となり、液体の流れは層流となる。そのため、引き出し部13c内で有機系溶媒（ここでは、クロロホルム）と水系溶媒（ここでは、塩化ナトリウム）とは、互いに混合することなく通流し、両溶媒間における超偏極が生じた前駆体の分子輸送は分子拡散のみに依存することとなる。つまり、有機系溶媒内に含まれる超偏極が生じた前駆体は、有機系溶媒と水系溶媒との界面で加水分解しながら、徐々に水系溶媒に移動することになる。特に、本実施形態に係る超偏極が生じた前駆体たるピルビン酸ナトリウム ($\text{CH}_3\text{-CO-C}^*\text{O-ONa}$) は、親水性のカルボキシル基を有しているため、水系溶媒側に容易に移動する。

[0067] 第2混合部13cbは、超偏極が生じた前駆体を含有する溶液に対して、当該溶液を中和するための中和溶液を混合する。尚、中和溶液は、中和溶液供給源4から送出された溶液であり、第3入力ポート13fを介して、第2混合部13cbに供給されている。

[0068] 第2混合部13cbにて中和溶液が混合された後、超偏極が生じた前駆体

は、引き出し部 13c 内を案内される過程で中和される。本実施形態では、超偏極したピルビン酸ナトリウム ($\text{CH}_3\text{-CO-C}^*\text{O-ONa}$) が、引き出し部 13c 内を案内される過程で、中和溶液（ここでは、塩酸）により中和され、超偏極ピルビン酸 ($\text{CH}_3\text{-CO-C}^*\text{O-OH}$) に変化することになる。

[0069] 分離部 13cc は、第 1 混合部 13ca の下流側の領域において、超偏極が生じた前駆体を含有する溶液から有機系溶媒（ここでは、クロロホルム）を分離する。第 1 混合部 13ca の下流側の領域においては、当該前駆体は、有機系溶媒（ここでは、クロロホルム）から水系溶媒（ここでは、水酸化ナトリウム水溶液）に移動した状態となっており、この時点では、有機系溶媒は、超偏極が生じた前駆体を含まない廃液である。そこで、マイクロ流路デバイス 13 は、分離部 13cc にて、前駆体を含有する溶媒から有機系溶媒を分離し、当該有機系溶媒を第 2 出力ポート 13h に排出する。

[0070] この際、有機系溶媒内に含まれる水素化触媒（ここでは、ロジウム系触媒）は、水に難溶性のため、有機系溶媒から水系溶媒に拡散することなく、有機系溶媒と共に第 2 出力ポート 13h に排出されることになる。

[0071] このようにして、第 1 出力ポート 13g からは、不純物が除去された超偏極物質が排出され、当該超偏極物質は、回収容器 7 に回収される。そして、その後に NMR 分光法の試薬（例えば、MRI 診断用の造影剤やトレーサー）に用いられることになる。

[0072] 尚、本実施形態に係る分極転移装置 1 は、上記と同様の構成を有するマイクロ流路デバイス 13 を複数備え、これら複数のマイクロ流路デバイス 13 によって、当該分極転移装置 1 にて生成する超偏極物質の生成量の増大を図っている。

[0073] [マイクロ流路デバイスの設計について]

次に、図 7～図 10 を参照して、分極転移装置 1 のマイクロ流路デバイス 13 の設計手法の一例について、詳述する。

[0074] MFC 型 PHIP 法において ^1H 核から ^{13}C 核に分極転移が起こる原理に鑑みると、前駆体においてより多量の分極転移を誘起するための最適な磁場変

動のパターンは、前駆体の化学構造、及びパラ水素を付加する前駆体中の位置に依拠する。

[0075] かかる観点から、マイクロ流路デバイス13は、前駆体の化学構造及びパラ水素を付加する前駆体中の位置に基づいて、設計されるのが望ましい。前駆体に作用させる最適な磁場変動のパターンは、典型的には、量子統計力学シミュレーションを用いて算出することが可能である。

[0076] マイクロ流路デバイス13の設計パラメータとしては、例えば、引き込み部13b及び引き出し部13cを通流する前駆体の流速、引き込み部13b及び引き出し部13cの溝径、及び、引き出し部13cの蛇行態様等が挙げられる。

[0077] 尚、 ^1H 核から ^{13}C 核への分極転移の度合いを決定する要素としては、磁場変動パターンにおける、地磁気から略 $1\ \mu\text{T}$ まで変化させる際の時間 τ_1 、略 $1\ \mu\text{T}$ からゼロ磁場まで変化させる際の時間 τ_2 、時間 τ_2 に続くゼロ磁場状態での待機時間、ゼロ磁場から略 $1\ \mu\text{T}$ まで変化させる際の時間 τ_3 、及び、略 $1\ \mu\text{T}$ から地磁気まで変化させる際の時間 τ_4 等が挙げられる。

[0078] 但し、量子統計力学シミュレーションに基づく経験則から、時間 $\tau_3 + \tau_4$ の時間幅（特に、ゼロ磁場から略 $1\ \mu\text{T}$ までの時間幅 τ_3 ）が、他の要素に比較して、 ^1H 核から ^{13}C 核への分極転移の度合いへの影響が大きいため、時間 $\tau_3 + \tau_4$ の時間幅の最適化が行えれば十分である。

[0079] 量子統計力学シミュレーションを用いた最適な磁場変動のパターンの決定方法は、以下の通りである。

[0080] まず、パラ水素付加後の前駆体において、当該パラ水素由来の ^1H 核のスピンの初期状態を、次式(1)のように、密度行列 σ により表す。尚、式(1)は、プロダクトオペレータ法による表現方法である。

[0081] [数1]

$$\bar{\sigma}_{\text{earth}} = \frac{E}{4} - I_z^H I_z^{H'} - \bar{a}_1^{\text{earth}} (I_x^H I_x^{H'} + I_y^H I_y^{H'}) - \bar{a}_4^{\text{earth}} (I_z^H I_z^X - I_z^{H'} I_z^X) \quad \dots(1)$$

但し、第1項は単位演算子、第2項と第3項は $\text{H}-\text{H}'$ のスピ演算子、第4項は $\text{H}-^{13}\text{C}$ 核及び $\text{H}'-^{13}\text{C}$ 核それぞれのスピン-スピン相互作用成

分のスピン演算子、を表す。尚、 n スピン系の場合、式(1)は、 2^n 次正方形行列となる。

[0082] 次に、パラ水素付加後の前駆体において、パラ水素由来の ^1H 核のスピン成分、 ^{13}C 核のスピン成分、及び、これらの磁氣的結合(J結合とも称される)のスピン成分を、次式(2)のように、ハミルトニアン H により表す。尚、この際、様々な磁場変動パターンのハミルトニアン H を準備する。

[0083] [数2]

$$H = -\nu_H(I_z^H + I_z^{H'}) - \nu_C I_z^C + J_{AA'}(\hat{I}_x^H \hat{I}_x^{H'} + \hat{I}_y^H \hat{I}_y^{H'} + \hat{I}_z^H \hat{I}_z^{H'}) \\ + J_{AX}(\hat{I}_x^H \hat{I}_x^{H'} + \hat{I}_y^H \hat{I}_y^{H'} + \hat{I}_z^H \hat{I}_z^{H'}) + J_{AX'}(\hat{I}_x^{H'} \hat{I}_x^H + \hat{I}_y^{H'} \hat{I}_y^H + \hat{I}_z^{H'} \hat{I}_z^H) \quad \dots(2)$$

但し、式(2)において、第1項(周波数 ν_H が付された項)は地磁気方向の磁界によるパラ水素のスピン成分、第2項(周波数 ν_C が付された項)は地磁気方向の磁界による ^{13}C 核のスピン成分、第3項(J結合係数 $J_{AA'}$ が付された項)は $\text{H}-\text{H}'$ 間のスピンスピン相互作用成分、第4項(J結合係数 J_{AX} が付された項)は $\text{H}-^{13}\text{C}$ 間のスピンスピン相互作用成分、第5項(J結合係数 $J_{AX'}$ が付された項)は $\text{H}'-^{13}\text{C}$ 間のスピンスピン相互作用成分、を表す。

[0084] 本実施形態では、式(2)において、第1項の ν_H (= ^1H 核の磁気回転比 $\gamma_H \times$ 地磁気方向の磁界 $B / 2\pi$)及び第2項の ν_C (= ^{13}C 核の磁気回転比 $\gamma_C \times$ 地磁気方向の磁界 $B / 2\pi$)に対して、様々な磁場変動パターンを入力することで、様々な磁場変動パターンのハミルトニアン H を準備している。尚、本実施形態では、磁場変動パターン中のゼロ磁場から地磁気まで変化させる際の時間 $\tau_3 + \tau_4$ の時間幅のみを変更している。

[0085] 次に、密度行列 σ (式(1)を参照)に対してハミルトニアン H (式(2)を参照)を作用させ、次式(3)のように、前駆体に対して磁場変動を作用させた際の ^{13}C 核の核スピン偏極率(即ち、 ^1H 核から ^{13}C 核への分極転移の度合い)の期待値(= trace)を算出する。尚、かかる ^{13}C 核の核スピン偏極率の時間的变化は、公知のリウヴィル方程式($d\rho/dt = i/h [\sigma, H]$)等を用いて、密度行列 σ の時間発展として算出することができ

る。

[0086] [数3]

$$\text{trace}(I_z^X, \sigma_{final}) \dots (3)$$

但し、 I_z^X は、 ^{13}C 核のスピンの演算子を表す。

[0087] このようにして、様々な磁場変動パターンについて、 ^{13}C 核の核スピン偏極率の期待値を算出する。そして、 ^{13}C 核の核スピン偏極率の期待値が最大となる磁場変動パターンを、最適な磁場変動パターンとして選択する。

[0088] 図7は、本実施形態に係る量子統計力学シミュレーションのシミュレーション結果の一例を示す図である。

[0089] 図7の各グラフLa～Ldは、前駆体に作用させる複数の磁場変動パターンそれぞれについて、上式(3)で算出された前駆体中の ^{13}C 核の核スピン偏極率の時間的变化を表している。図7において、縦軸は各タイミングにおける ^{13}C 核の核スピン偏極率の期待値(=trace)を表す。横軸は、磁場変動パターンにおけるゼロ磁場から磁界強度の上昇を開始させるタイミングをスタートとして、当該タイミングからの経過時間[msec]を表す。

[0090] 図7の各グラフLa～Ldは、以下のように、前駆体に作用させる磁場変動パターンのうち、ゼロ磁場から地磁気まで変化させる際の時間 $\tau_3 + \tau_4$ の時間幅(即ち、前駆体に作用させる磁界の強度の変化速度)のみが異なっている。

グラフLa(二点鎖線): 時間 $\tau_3 + \tau_4$ の時間幅が略500msec

グラフLb(一点鎖線): 時間 $\tau_3 + \tau_4$ の時間幅が略1500msec

グラフLc(実線): 時間 $\tau_3 + \tau_4$ の時間幅が略4000msec

グラフLd(点線): 時間 $\tau_3 + \tau_4$ の時間幅が略5000msec

[0091] 図7から、グラフLcにおいて、 ^{13}C 核の核スピン偏極率の絶対値が、最も大きくなることが分かる。従って、この場合、マイクロ流路デバイス13は、グラフLcの磁場変動パターン(実線、時間 $\tau_3 + \tau_4$ の時間幅: 略4000msec)が、引き出し部13cを通流する過程で前駆体に作用するように設計される。

[0092] 図8は、図7のシミュレーション結果に基づいて設計したマイクロ流路デバイス13の中を通過する際に、前駆体に作用される磁場変動パターンを示す図である。尚、図8の横軸は、前駆体がマイクロ流路デバイス13の第1入力ポート13dに到達したタイミングをスタートとして、当該タイミングからの前駆体の通流時間[msec]を表す。又、図8の縦軸は、当該タイミングにおいて前駆体に作用する磁界の強度[μT]を表す。図8の縦軸のマイナスの磁界強度は、磁界の方向が逆転している状態を表す。

[0093] つまり、この場合、図8に示す磁場変動パターンを受けるように、磁気シールド11内の磁場分布を考慮して、マイクロ流路デバイス13の引き込み部13b及び引き出し部13cを通流する前駆体の流速、引き込み部13b及び引き出し部13cの溝径、及び、引き出し部13cの蛇行態様を、設計すればよい。尚、図5には、この磁場変動パターンを受けるように設計されたマイクロ流路デバイス13を図示した。

[0094] 図9は、本実施形態に係る分極転移装置1にて、パラ水素付加後の[$1-^{13}\text{C}$]ピルビン酸アシルに対して磁場変動を作用させた際の ^{13}C 核の核スピン偏極率の時間的変化を示す図である。尚、図9に示す ^{13}C 核の核スピン偏極率の時間的変化は、磁気緩和による偏極率の減衰速度も考慮して、量子統計力学シミュレーションにより算出されたものである。

[0095] 図10は、本実施形態に係る分極転移装置1にて生成した超偏極[$1-^{13}\text{C}$]ピルビン酸の ^{13}C -NMRスペクトルを、1.5T MRI装置で測定した測定結果を示す図である。

[0096] 図11は、図10の超偏極[$1-^{13}\text{C}$]ピルビン酸を代謝プローブとして用いて、腫瘍ホモジネートとの反応状態を観察した際に得られた ^{13}C -NMRスペクトルを示す図である。尚、ピルビン酸は正常組織では主にミトコンドリアの酸化的リン酸化により水と二酸化炭素へと代謝されるが、癌組織ではピルビン酸脱水素酵素の抑制と乳酸脱水素酵素の活性化により乳酸への代謝フラックスが亢進する。

[0097] 図11では、 ^{13}C -NMRスペクトル中に、乳酸に相当するピークが鮮明

に観察されていることが分かる。これは、本実施形態に係る分極転移装置 1 にて生成した超偏極 [1-¹³C] ピルビン酸を代謝プローブとして用いることで、癌組織にて、ピルビン酸が代謝され、乳酸が生成されていく過程をリアルタイムに計測できることを意味する。

[0098] 図 1 2 は、本実施形態に係る分極転移装置 1 にて、ピルビン酸に代えてフマル酸を前駆体として用いた場合の超偏極の状態を観察した図である。図 1 2 では、超偏極 [1-¹³C] フマル酸の¹³C-NMR スペクトルを、1.5 T MRI 装置で測定した測定結果を示している。図 1 2 から、前駆体としてフマル酸を用いた場合にも、本実施形態に係る分極転移装置 1 にて、高い核スピン偏極率を超偏極物質を生成することができることが分かる。

[0099] マイクロ流路デバイス 1 3 は、上記したように、前駆体物質の化学構造及びパラ水素を付加する前駆体中の位置等が異なる毎に、量子統計力学シミュレーションを用いて、設計されるのが望ましい。

[0100] 但し、種々の前駆体についての量子統計力学シミュレーションに基づく知見及び従来技術から、分極転移を誘起するためのある程度の共通の一般的傾向が得られている。従って、マイクロ流路デバイス 1 3 は、少なくとも当該一般的傾向に則して設計されてもよい。

[0101] 具体的には、引き込み部 1 3 b は、例えば、前駆体に作用させる磁界強度を略 1 μT からゼロ磁場まで下げる時間が 200 ミリ秒よりも小さくなるように、より好適には、50 ミリ秒よりも小さくなるように設計される。換言すると、引き込み部 1 3 b は、前駆体が磁気シールド 1 1 内の略 1 μT の位置 R 1 からゼロ磁場領域 R 0 までを通過する時間が、200 ミリ秒よりも小さく、より好適には、50 ミリ秒よりも小さくなるように設計される。

[0102] 尚、引き込み部 1 3 b は、例えば、前駆体をゼロ磁場領域 R 0 まで案内した後、前駆体がゼロ磁場領域 R 0 で所定時間（例えば、50 ミリ秒程度）待機するように、構成されていてもよい。但し、ゼロ磁場における待機時間は、核スピン偏極率への影響が小さい。従って、マイクロ流路デバイス 1 3 の設計において、かかる待機時間を設けるか否かは、任意である。

[0103] 又、引き出し部13cは、例えば、前駆体に作用させる磁界強度をゼロ磁場から略 $1\mu\text{T}$ に戻す時間が、例えば、0.5秒以上で、且つ、20秒以下となるように設計される。換言すると、引き出し部13cは、前駆体が磁気シールド11内のゼロ磁場領域R0から略 $1\mu\text{T}$ の位置R1までを通過する時間が、0.5秒以上で、且つ、20秒以下となるように設計されている。

[0104] 但し、ゼロ磁場から略 $1\mu\text{T}$ に戻す際の最適な時間は、特に前駆体の物質に依拠するため、引き出し部13cは、前駆体の物質毎（即ち、前駆体の物質、及びパラ水素を付加する前駆体中の位置）に設計されるのが望ましい。例えば、前駆体がピルビン酸2-プロピニルの場合、ゼロ磁場から略 $1\mu\text{T}$ に戻す時間は、4.5秒以上で且つ5.5秒以下に設定するのが望ましい。又、例えば、前駆体がエチルアクリレートの場合、ゼロ磁場から略 $1\mu\text{T}$ に戻す時間は、1.0秒以上で、且つ、2.0秒以下に設定するのが望ましい。

[0105] 尚、ここでは、引き込み部13b及び引き出し部13cの分極転移誘導領域L1（略 $1\mu\text{T}$ とゼロ磁場との間の領域）における設計態様のみを示したが、引き込み部13bが前駆体を地磁気領域からゼロ磁場領域R0まで案内する際の通過時間、及び、引き出し部13cが前駆体をゼロ磁場領域R0から地磁気領域まで案内する際の通過時間の全過程の最適化を行ってもよい。

[0106] 又、前駆体に共通する一般的特性を考慮して、ゼロ磁場から略 $1\mu\text{T}$ に戻す時間のみが異なるマイクロ流路デバイス13を複数種類準備しておき、使用する前駆体に応じて、使用するマイクロ流路デバイス13を選択するようにしてもよい。

[0107] [効果]

以上のように、本実施形態に係る分極転移装置1によれば、磁場の変動制御を行うことなく、マイクロ流路デバイス13にて前駆体を案内する過程で、当該前駆体に対して理想的な磁場変動を作用させ、前駆体の ^{13}C 核又は ^{15}N 核に対して超偏極を誘起することが可能である。又、本実施形態に係る分極転移装置1によれば、マイクロ流路デバイス13にて前駆体を案内する過

程で、当該前駆体に対するパラ水素の付加反応を促進することが可能である。これによって、高い核スピン偏極率を有する超偏極物質を、安定的に生成することが可能である。

[0108] 又、本実施形態に係る分極転移装置 1 によれば、マイクロ流路デバイス 1 3 にて、分極転移プロセスと化学プロセスとを一貫して実施することが可能である。これによって、前駆体に超偏極を誘起してから、NMR 分光法の試薬（例えば、MRI 診断用の造影剤やトレーサー）として利用するまでの時間を短縮することが可能である。尚、前駆体に超偏極が生じた状態は、短時間（例えば、5 分程度）しか継続しないため、前駆体に超偏極を誘起してから、NMR 分光法の試薬として利用するまでの時間の短縮は、実用的観点からは、極めて有用である。

[0109] （変形例 1）

図 1 3 は、変形例 1 に係るマイクロ流路デバイス 1 3 の構成を示す図である。

[0110] 本変形例に係るマイクロ流路デバイス 1 3 は、前駆体の通流方向における磁場勾配を調整する磁性体膜 1 3 i を有している点で、上記実施形態に係るマイクロ流路デバイス 1 3 と相違する。

[0111] 上記実施形態に係るマイクロ流路デバイス 1 3 では、磁気シールド 1 1 内の単位距離当たりの磁場変動が小さく、前駆体がマイクロ流路デバイス 1 3 内を通流する過程で受ける磁場変動の速度を、当該前駆体に超偏極を誘起するために好適な速度に設定できない場合がある。

[0112] 磁性体膜 1 3 i は、かかる場合に、マイクロ流路デバイス 1 3（特に、分極転移誘導領域 L 1）内の前駆体の通流方向における磁場勾配を調整するべく、配設される。尚、磁性体膜 1 3 i は、例えば、マイクロ流路デバイス 1 3 の基板 1 3 a の上面を被覆するように配設される。

[0113] 磁性体膜 1 3 i としては、引き込み部 1 3 b 及び引き出し部 1 3 c の延在方向に沿った方向（図 1 3 の左右方向）のみに、磁界を生成する異方性磁性体膜が用いられるのが望ましい。尚、磁性体膜 1 3 i の材料としては、例え

ば、鉄系の材料が用いられる。但し、磁性体膜 13 i としては、等方性磁性体膜が用いられてもよい。

[0114] 以上のように、本変形例に係るマイクロ流路デバイス 13 によれば、前駆体がマイクロ流路デバイス 13 内を通流する過程で受ける磁場変動を、前駆体に超偏極を誘起するためにより最適に設定することが可能となる。

[0115] (変形例 2)

図 14 は、変形例 2 に係るマイクロ流路デバイス 13 の構成を示す図である。

[0116] 本実施形態では、パラ水素混合装置 6 からゼロ磁場領域 R0 への案内と磁場変動を与えるプロセスのみにマイクロ流路デバイス 13 を使用することで、分極転移プロセスと化学プロセスとを分離して実施することが可能である。分極転移後の化学プロセスは、一般的なフロー合成用のデバイスを利用することもできる。

[0117] 変形例 2 に係るマイクロ流路デバイス 13 は、引き出し部 13 c に、第 1 混合部 13 c a、第 2 混合部 13 c b、及び分離部 13 c c を有しておらず、引き出し部 13 c の分極転移誘導領域 L1 を通過した前駆体（超偏極が生じた前駆体）を、そのまま第 1 出力ポート 13 g から排出する。本変形例においては、この超偏極が生じた前駆体は、マイクロ流路デバイス 13 外に設けられたエステル加水分解反応容器 8 及び中和反応容器 9 に順に送り出され、当該エステル加水分解反応容器 8 及び中和反応容器 9 にて、エステル加水分解及び中和反応が行われた後、回収容器 7 に回収されることになる。

[0118] 尚、マイクロ流路デバイス 13 も、基板に溝を掘る代わりに、内径 500 μm 以下、より望ましくは 200 μm 以下の樹脂または金属のチューブを磁気シールド 11 内に配置してマイクロ流路デバイス 13 を形成してもよい。

[0119] (変形例 3)

分極転移装置 1 で生成した超偏極物質は、回収容器 7 に代えて、インラインフィルターで夾雑物を除去した後、直接、インジェクタに排出されてもよい。そして、インジェクタから排出される超偏極物質を、そのまま患者に投

与してもよい。これによって、超偏極物質を外気に曝すことなく、患者に投与することができるため、衛生面においても好適である。

[0120] (変形例4)

分極転移装置1は、磁気シールド11を使用せずに、磁場調節コイル12のみでゼロ磁場領域R0を含む磁場勾配を生成してもよい。

[0121] 磁気シールド11を用いた場合、磁場調節コイル12を用いて、磁気シールド11内の中心領域の磁場強度をゼロにすれば、自然と磁気シールド11の中心領域から端部に向かって磁場勾配を生成することができる。一方で、磁気シールド11は、分極転移装置1の装置の大型を招くという問題もある。

[0122] この点、例えば、磁場調節コイル12を、消磁コイルと反ヘルムホルツコイルのセットで構成することで、磁気シールド11を用いることなく、当該磁場調節コイル12が囲繞する空間内に、ゼロ磁場領域R0を含む磁場勾配を生成することが可能である。かかる態様においては、例えば、消磁コイルで、当該空間に地磁気を打ち消してゼロ磁場領域を生成しつつ、反ヘルムホルツコイルで、当該空間に磁場勾配を生成する。

[0123] (その他の実施形態)

本発明は、上記実施形態に限らず、種々に変形態様が考えられる。

[0124] 上記実施形態では、マイクロ流路デバイス13の一例として、略一定の流速で前駆体を通流させる態様を示した。しかしながら、本発明のマイクロ流路デバイス13は、かかる態様に限らず、引き込み部13bの溝径と引き出し部13cの溝径とを異ならせることで、前駆体を通流させる流速を途中で変化させたりしてもよい。又、引き出し部13cにおいても、分極転移誘導領域L1の溝径と、分極転移誘導領域L1の下流側（即ち、前駆体に作用する磁界の強度が略 $1\mu\text{T}$ 以上の領域の溝径とを異ならせてもよい。

[0125] 又、上記実施形態では、マイクロ流路デバイス13の一例として、前駆体に対して分極転移を誘導する領域と、超偏極が生じた前駆体に対して化学プロセスを実施する領域と、が同一基板上に形成された態様を示した。しかし

ながら、本発明のマイクロ流路デバイス13は、かかる態様に限らず、前駆体に対して分極転移を誘導する領域と、超偏極が生じた前駆体に対して化学プロセスを実施する領域と、が3次元的に配置された態様であってもよい。

[0126] 例えば、マイクロ流路デバイス13は、内径500 μm 以下のPEEKチューブやPTFEチューブでマイクロ流路を形成したデバイスであってもよい。但し、チューブでマイクロ流路を形成する場合、基板上にマイクロ流路を形成する場合よりも、微細な流路配置が困難となることから、前駆体に作用させる磁界の強度プロファイルが最適化した流路構造や、分極転移プロセスと化学プロセスとを一貫して実施するような流路構造を取ることが困難となる。かかる観点から、マイクロ流路デバイス13のマイクロ流路は、図5に示したように、基板13上に形成されるのが好ましい。

[0127] 又、上記実施形態では、マイクロ流路デバイス13の一例として、前駆体を、地磁気領域とゼロ磁場領域との間で案内する態様を示した。しかしながら、上記したように、前駆体における超偏極の誘起は、主に略1 μT とゼロ磁場の間の磁場変動パターンに依拠する。そのため、本発明におけるマイクロ流路デバイス13は、前駆体に対して、略1 μT とゼロ磁場の間の磁場変動パターンを作用させる用途のみに使用されてもよい。換言すると、パラ水素混合装置6から送出される前駆体は、磁気シールド11外から磁気シールド11内の略1 μT の位置R1までは、ホースにより案内されてもよい。又、マイクロ流路デバイス13にてゼロ磁場から磁気シールド11内の略1 μT の位置R1まで案内された前駆体は、磁気シールド11内の略1 μT の位置R1からはホースにより磁気シールド11外に引き出されてもよい。

[0128] 以上、本発明の具体例を詳細に説明したが、これらは例示にすぎず、請求の範囲を限定するものではない。請求の範囲に記載の技術には、以上に例示した具体例を様々に変形、変更したものが含まれる。

[0129] 2019年8月6日出願の特願2019-144537の日本出願に含まれる明細書、図面および要約書の開示内容は、すべて本願に援用される。

産業上の利用可能性

[0130] 本開示に係る分極転移装置によれば、高い核スピン偏極率を有する超偏極物質を、安定的に生成することが可能である。

符号の説明

- [0131] U 超偏極物質製造システム
- 1 分極転移装置
 - 1 1 磁気シールド
 - 1 2 磁場調節コイル
 - 1 3 マイクロ流路デバイス
 - 1 3 a 基板
 - 1 3 b 引き込み部（マイクロ流路）
 - 1 3 c 引き出し部（マイクロ流路）
 - 1 3 c a 第1混合部
 - 1 3 c b 第2混合部
 - 1 3 c c 分離部
 - 1 3 d 第1入力ポート
 - 1 3 e 第2入力ポート
 - 1 3 f 第3入力ポート
 - 1 3 g 第1出力ポート
 - 1 3 h 第2出力ポート
 - 1 3 i 磁性体膜
 - 2 前駆体供給源
 - 3 塩基性溶液供給源
 - 4 中和溶液供給源
 - 5 ポンプ
 - 6 パラ水素混合装置
 - 7 回収容器
 - 8 エステル加水分解反応容器
 - 9 中和反応容器

- R 0 ゼロ磁場領域
- R 1 略 $1 \mu\text{T}$ の位置
- L 1 分極転移誘導領域

請求の範囲

- [請求項1] ^{13}C 核又は ^{15}N 核を含有する前駆体に対して超偏極を誘起する分極転移装置であって、
- 自身が囲繞する空間内に、ゼロ磁場の領域を含む磁場勾配を生成する磁場調節コイルと、
- パラ水素混合装置と接続された状態で前記空間内に配設され、前記パラ水素混合装置にてパラ水素が付加又は混合された前記前駆体を前記空間内で案内するマイクロ流路デバイスと、
- を備え、
- 前記マイクロ流路デバイスは、
- 前記前駆体に作用する磁界の強度が第1変化速度で略 $1\ \mu\text{T}$ からゼロ磁場まで単調減少するように、前記磁場勾配に沿って前記前駆体を案内した後、前記前駆体に作用する磁界の強度が第2変化速度でゼロ磁場から略 $1\ \mu\text{T}$ まで単調増加するように、前記磁場勾配に沿って前記前駆体を案内するマイクロ流路を有し、
- 前記第1変化速度は、前記第2変化速度よりも大きい、
- 分極転移装置。
- [請求項2] 前記マイクロ流路は、前記前駆体に作用する磁界の強度がゼロ磁場から略 $1\ \mu\text{T}$ まで単調増加するように、前記磁場勾配に沿って前記前駆体を案内した後、前記前駆体を含有する溶液に対して、前記前駆体の加水分解を行うための塩基性溶液を混合する第1混合部を有する、
- 請求項1に記載の分極転移装置。
- [請求項3] 前記マイクロ流路は、前記前駆体に作用する磁界の強度がゼロ磁場から略 $1\ \mu\text{T}$ まで単調増加するように、前記磁場勾配に沿って前記前駆体を案内した後、前記前駆体を含有する溶液に対して、当該溶液を中和するための中和溶液を混合する第2混合部を有する、
- 請求項2に記載の分極転移装置。
- [請求項4] 前記マイクロ流路は、前記第1混合部の下流側の領域において、前

記前駆体を含有する溶液から有機系溶媒を分離する分離部を有する、
請求項 2 に記載の分極転移装置。

[請求項5] 前記マイクロ流路デバイスは、前記前駆体の通流方向における磁場勾配を調整する磁性体膜を有する、
請求項 1 に記載の分極転移装置。

[請求項6] 前記マイクロ流路の溝径は、 $500\ \mu\text{m}$ 以下である、
請求項 1 に記載の分極転移装置。

[請求項7] 前記マイクロ流路は、前記前駆体に作用する磁界の強度が前記第 1 変化速度で略 $1\ \mu\text{T}$ からゼロ磁場まで単調減少するように、前記空間内の略 $1\ \mu\text{T}$ の位置からゼロ磁場の位置まで直線状に前記前駆体を案内する、
請求項 1 に記載の分極転移装置。

[請求項8] 前記マイクロ流路は、前記前駆体に作用する磁界の強度が前記第 2 変化速度でゼロ磁場から略 $1\ \mu\text{T}$ まで単調増加するように、前記空間内のゼロ磁場の位置から略 $1\ \mu\text{T}$ の位置まで蛇行しながら前記前駆体を案内する、
請求項 1 に記載の分極転移装置。

[請求項9] 前記マイクロ流路において前記前駆体に作用させる磁場変動のパターンは、前記前駆体の物質及びパラ水素が付加される前記前駆体中の位置に基づいて設定される、
請求項 1 に記載の分極転移装置。

[請求項10] 前記マイクロ流路において前記前駆体に作用させる磁場変動のパターンは、前記前駆体の物質及びパラ水素を付加する前記前駆体中の位置に基づいて、量子統計力学シミュレーションを用いて設定される、
請求項 9 に記載の分極転移装置。

[請求項11] 前記第 1 変化速度は、前記前駆体に作用させる磁界強度を略 $1\ \mu\text{T}$ からゼロ磁場まで低下させる時間が、 200 ミリ秒よりも小さくなる速度である、

請求項 1 に記載の分極転移装置。

[請求項12] 前記第 2 変化速度は、前記前駆体に作用させる磁界強度をゼロ磁場から略 $1 \mu\text{T}$ まで上昇させる時間が、0.5 秒以上で、且つ、20 秒以下の速度である、

請求項 1 に記載の分極転移装置。

[請求項13] 前記前駆体は、不飽和有機化合物である、

請求項 1 に記載の分極転移装置。

[請求項14] 前記マイクロ流路デバイスは、 ^{13}C 核又は ^{15}N 核が超偏極した前記前駆体を外部に送出するインジェクタに接続される、

請求項 1 に記載の分極転移装置。

[請求項15] 前記マイクロ流路は、前記前駆体に作用する磁界の強度が地磁気からゼロ磁場まで単調減少するように、前記磁場勾配に沿って前記前駆体を案内した後、前記前駆体に作用する磁界の強度がゼロ磁場から地磁気まで単調増加するように、前記磁場勾配に沿って前記前駆体を案内する、

請求項 1 に記載の分極転移装置。

[請求項16] 前記マイクロ流路は、前記マイクロ流路デバイスを構成する基板の面内に配設された溝により、形成されている、

請求項 1 に記載の分極転移装置。

[請求項17] 複数の前記マイクロ流路デバイスを備える、

請求項 1 に記載の分極転移装置。

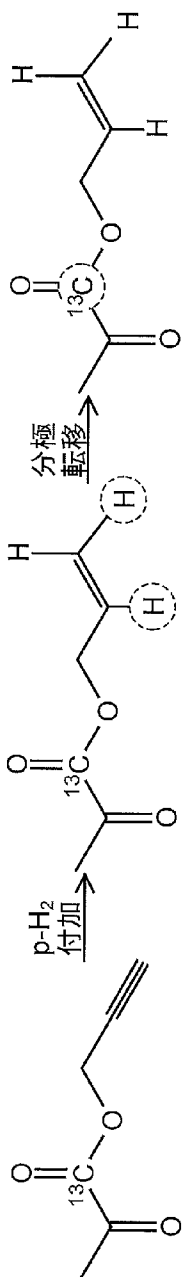
[請求項18] 前記空間を外部から磁氣的に遮蔽する磁気シールドを更に備える、

請求項 1 に記載の分極転移装置。

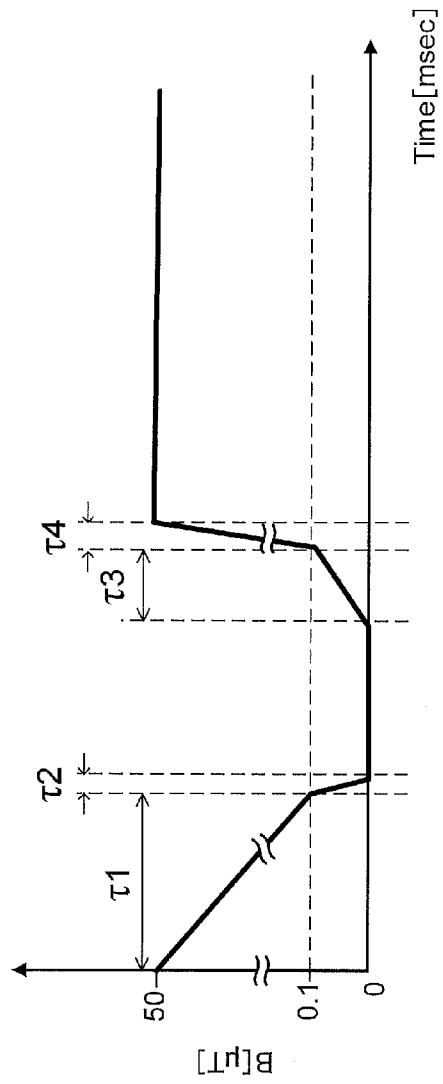
[請求項19] 請求項 1 に記載の分極転移装置に適用されるマイクロ流路デバイス

。

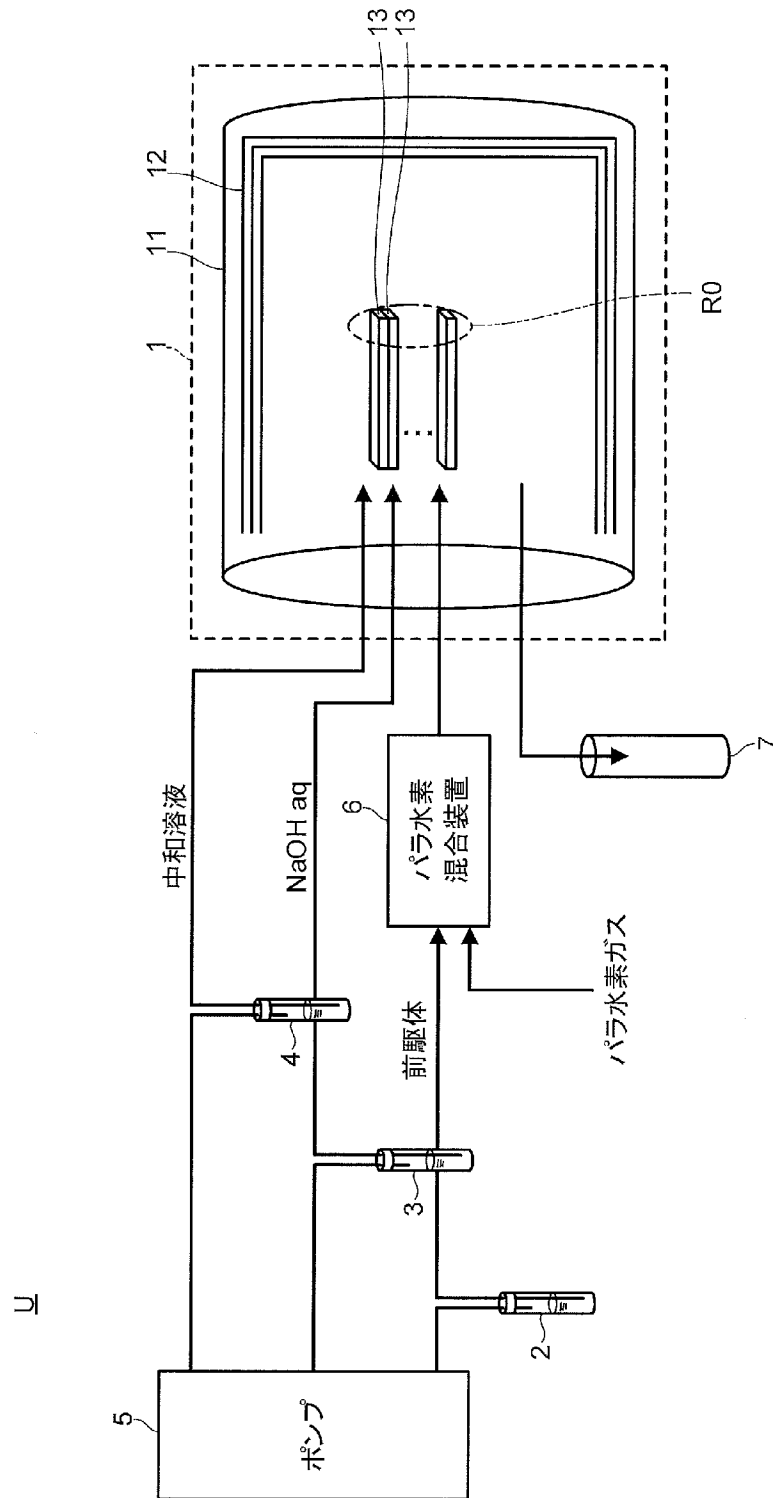
[図1]



[図2]



[図3]



[図4]

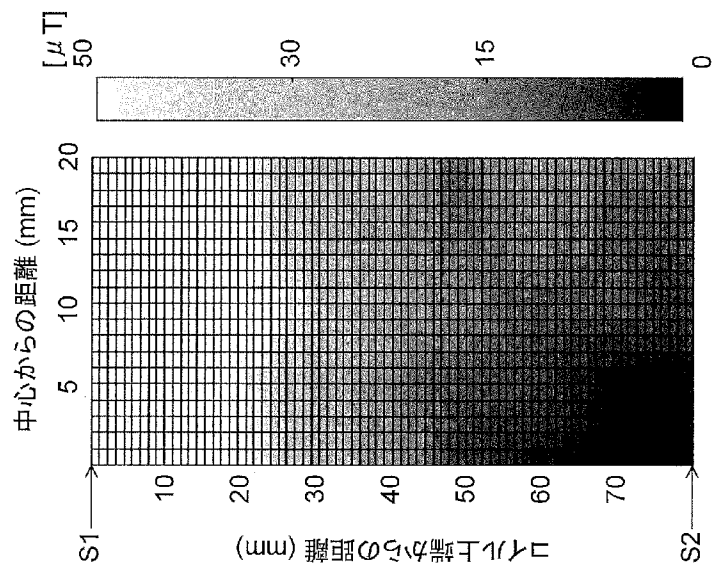


図4C

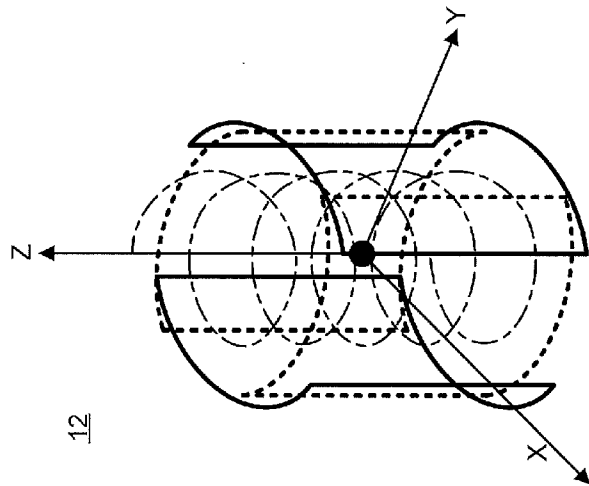


図4B

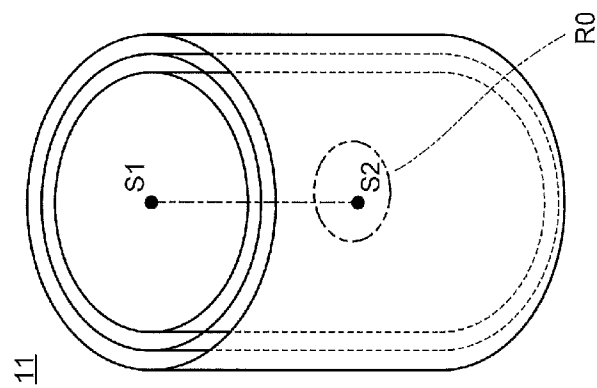
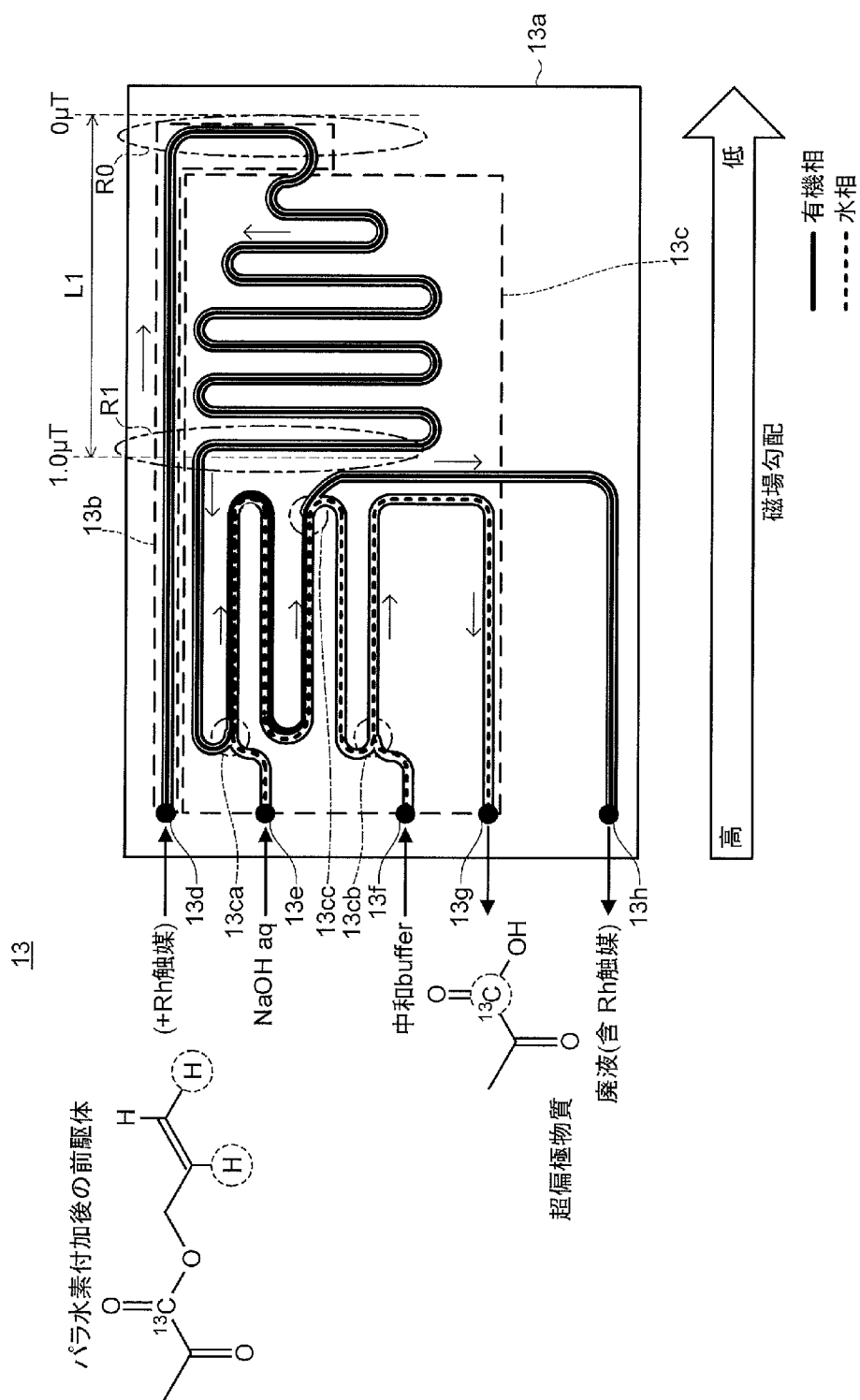
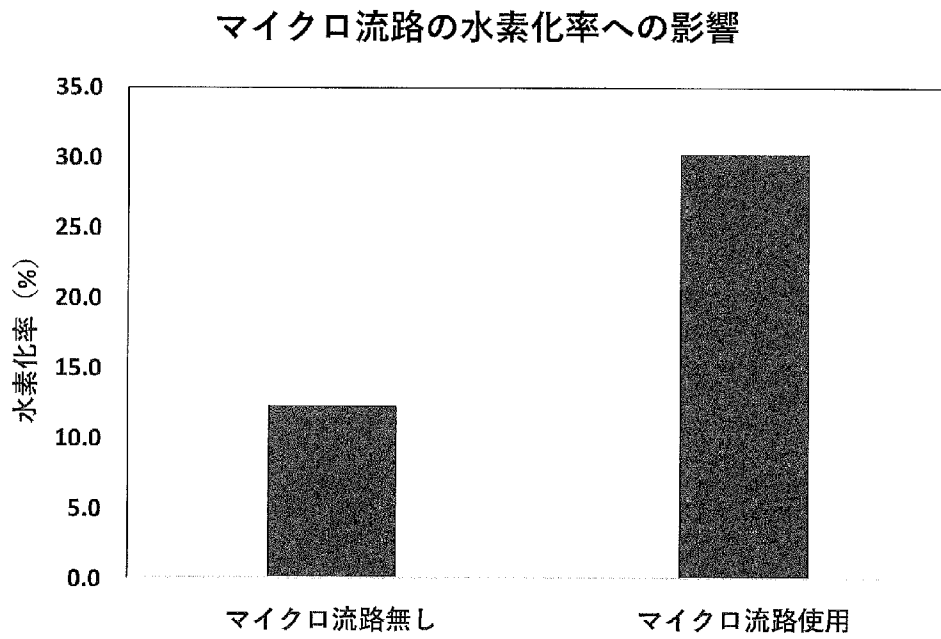


図4A

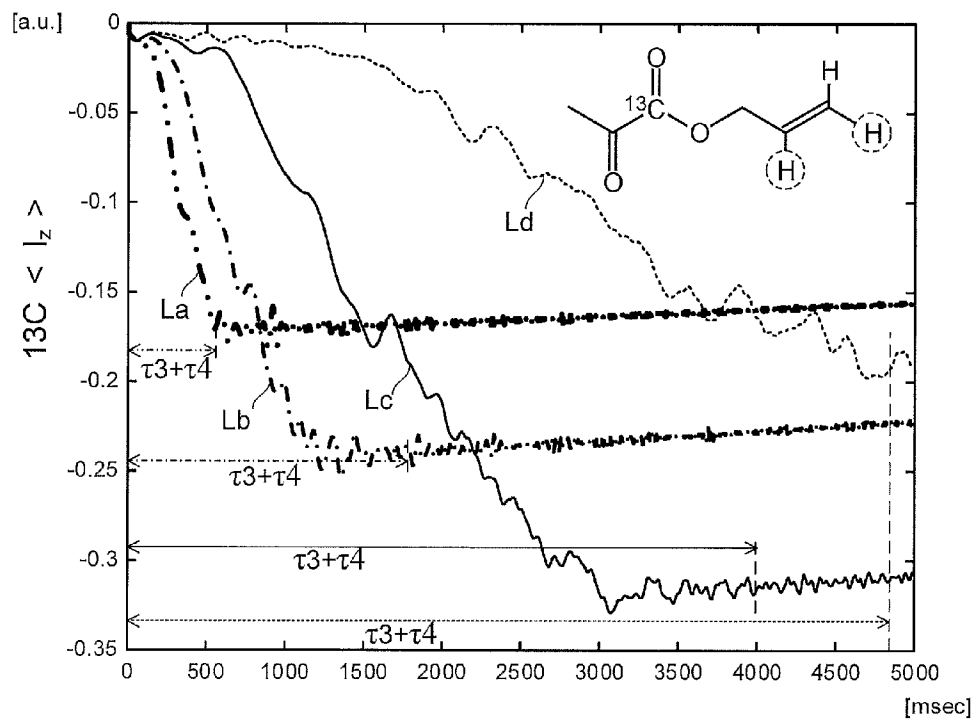
[図5]



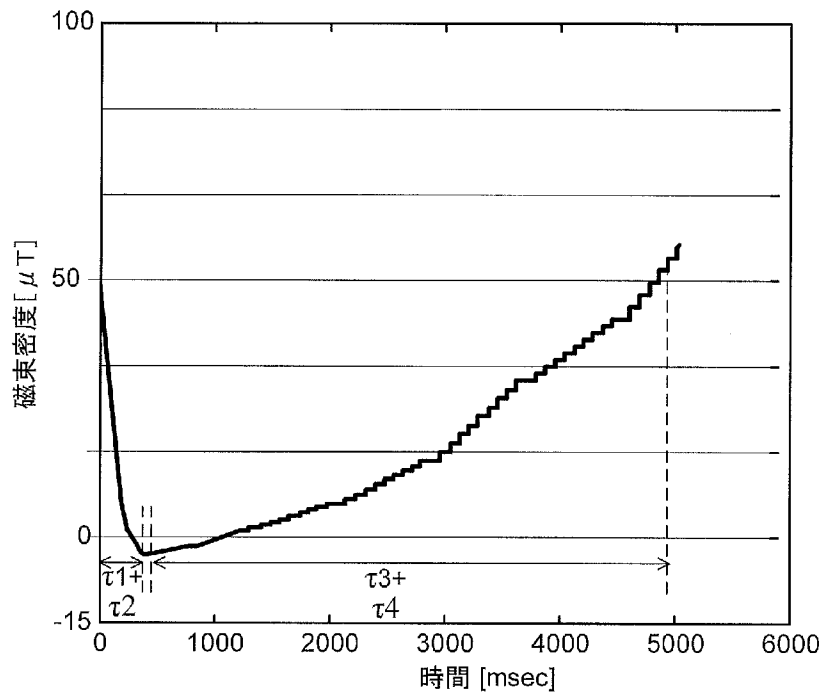
[図6]



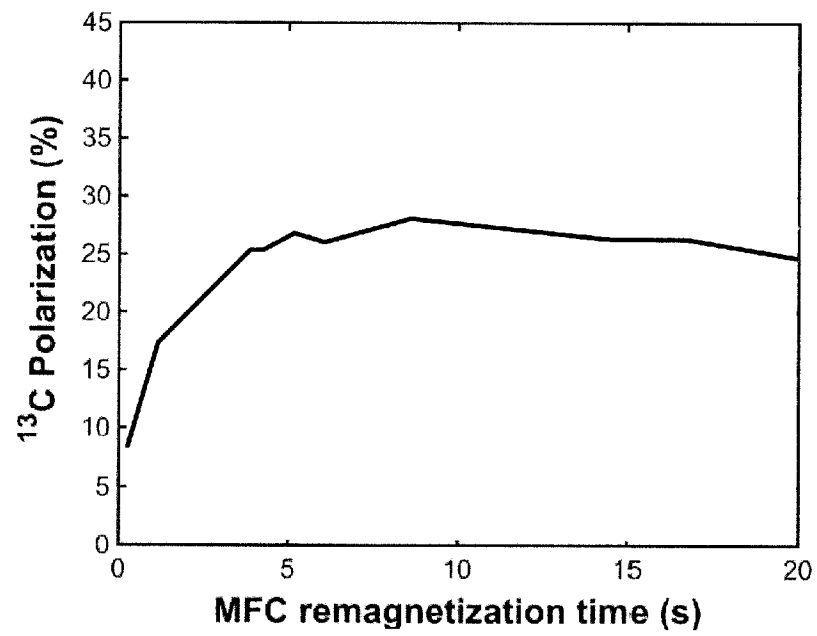
[図7]



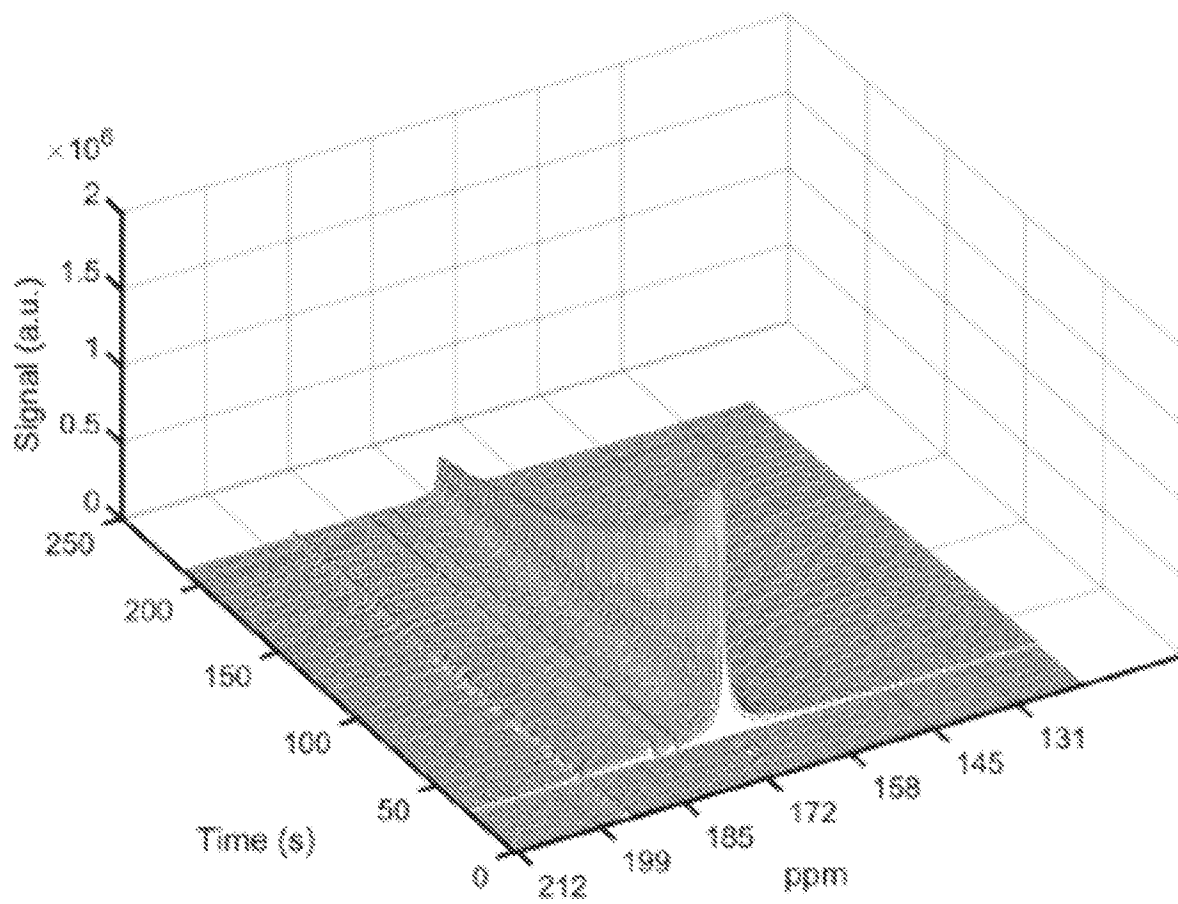
[図8]



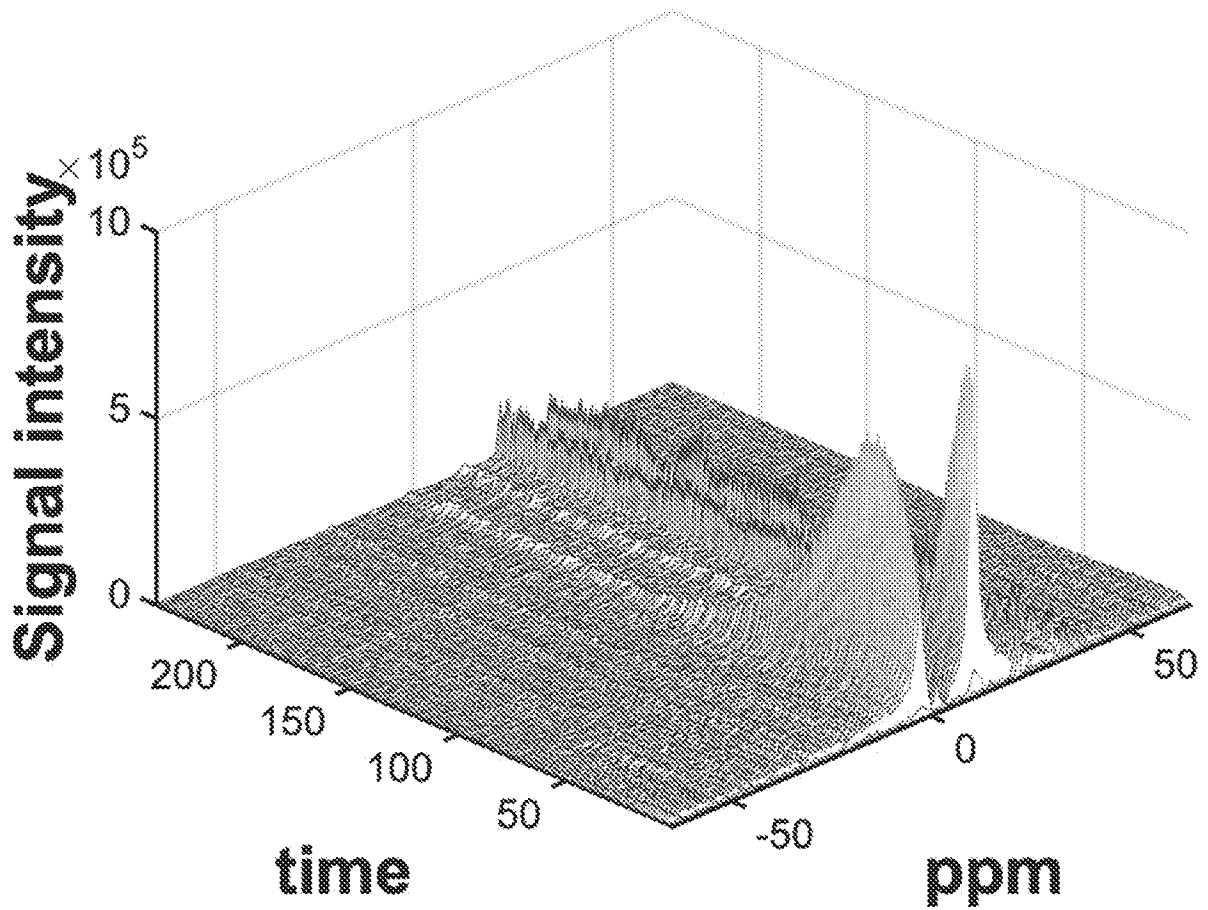
[圖9]



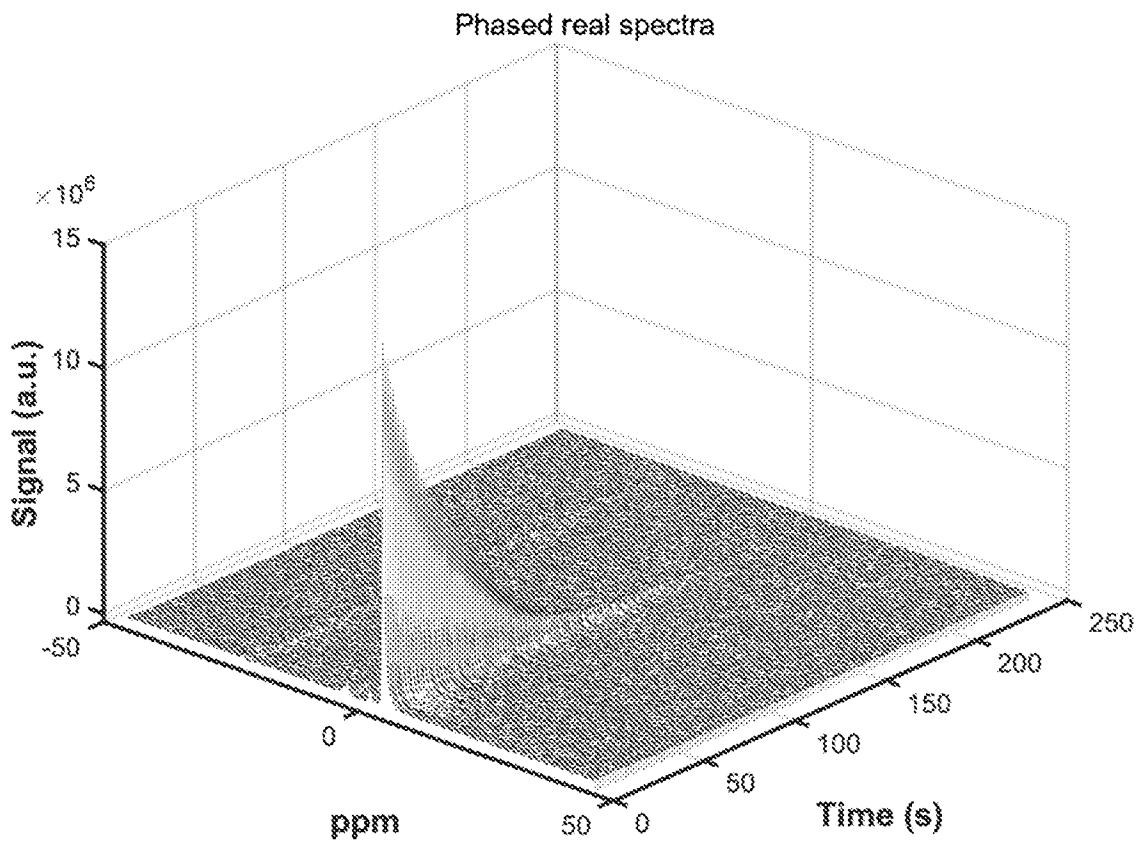
[10]



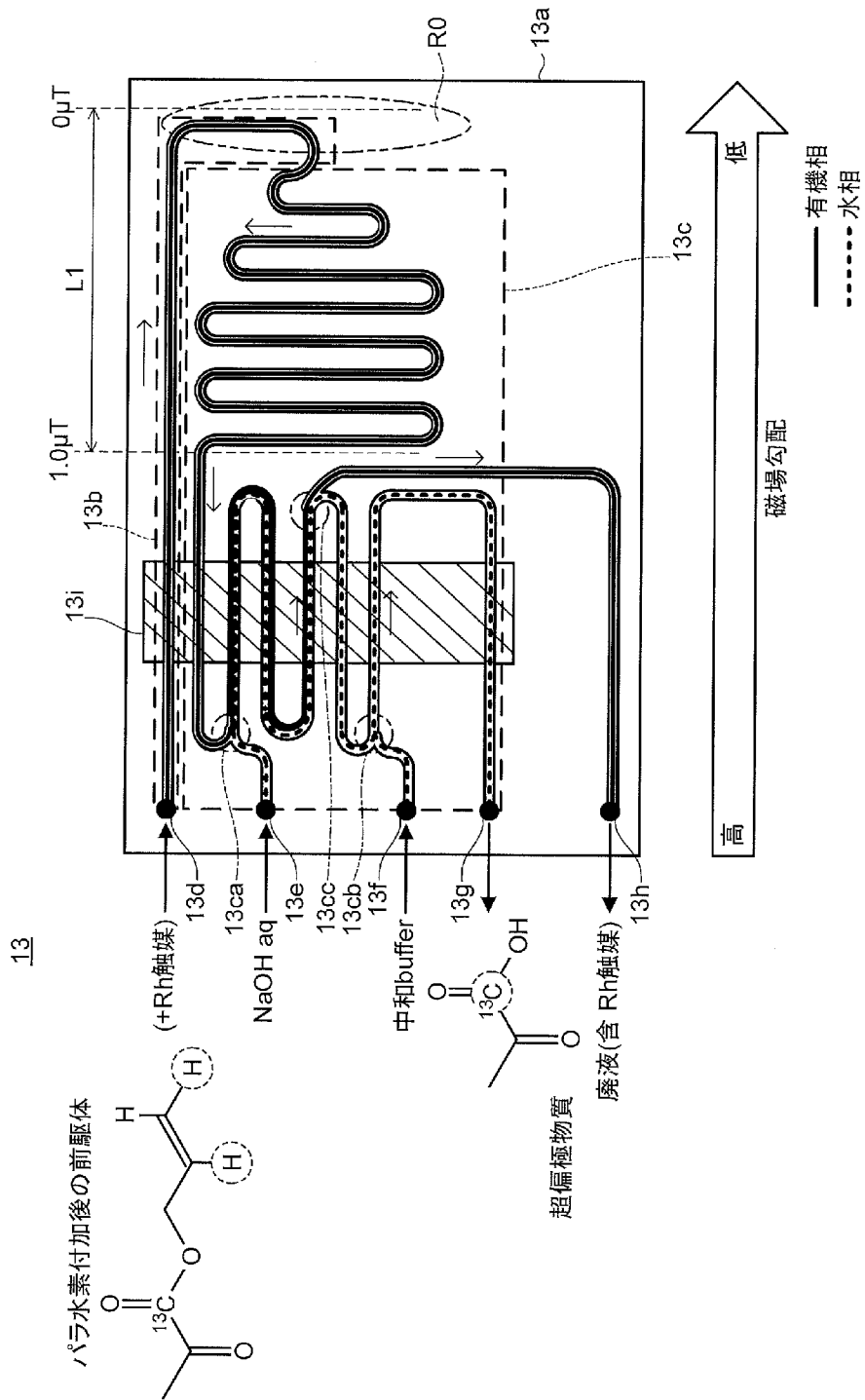
[圖11]



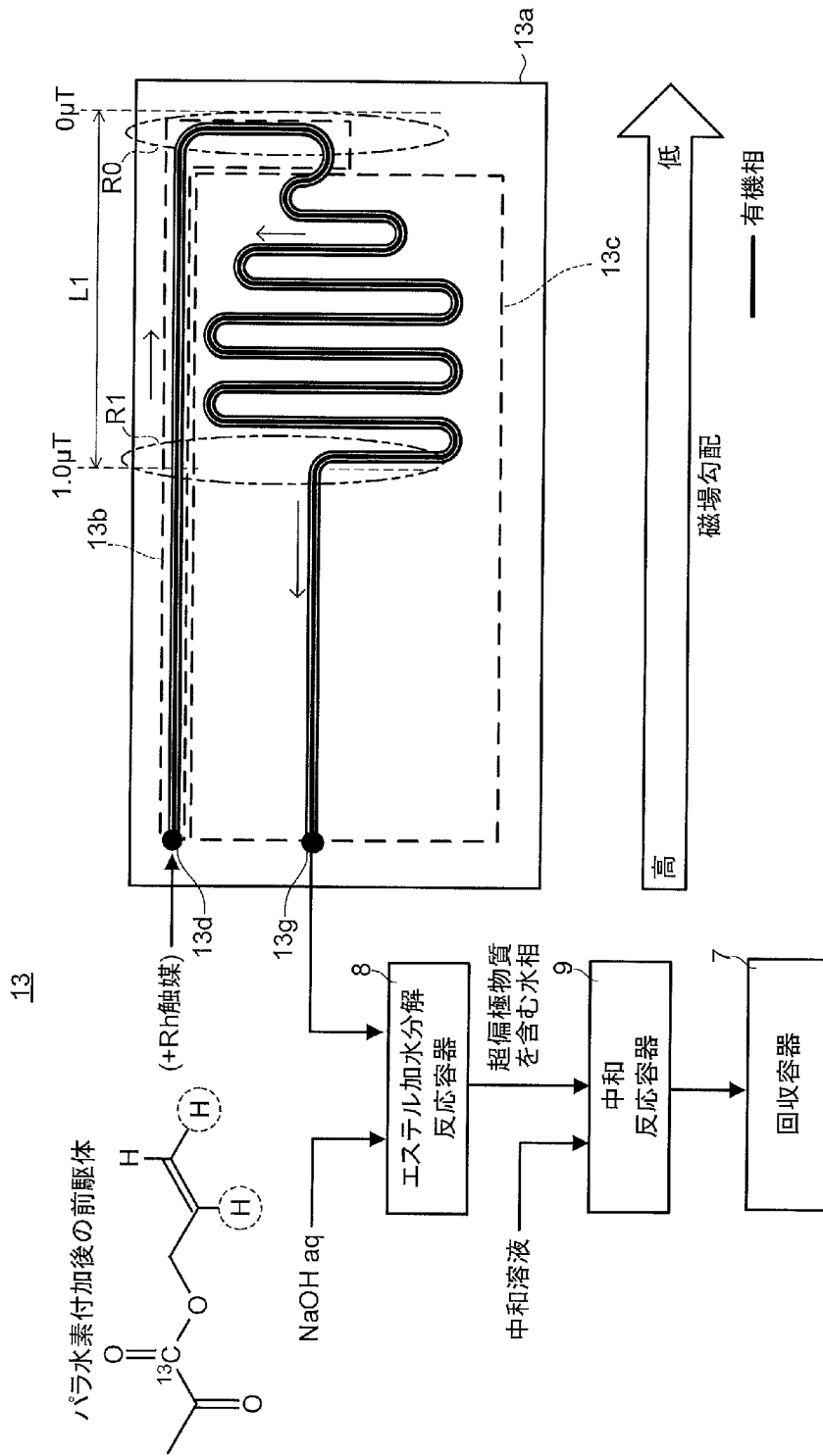
[圖12]



[図13]



[図14]



INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP2020/030152

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

G01R 33/30(2006.01)i; G01N 24/00(2006.01)i
 FI: G01N24/00 100B; G01R33/30

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

G01N24/00-24/14; G01R33/20-33/64

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Published examined utility model applications of Japan	1922-1996
Published unexamined utility model applications of Japan	1971-2020
Registered utility model specifications of Japan	1996-2020
Published registered utility model applications of Japan	1994-2020

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used)

JSTPlus/JMEDPlus (JDreamIII)

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	JP 2007-171155 A (JEOL LTD.) 05.07.2007 (2007-07-05) paragraphs [0027]-[0039], [0068], fig. 1, 5	1-
A	JP 2008-51799 A (JEOL LTD.) 06.03.2008 (2008-03-06) entire text, all drawings	1-19
A	US 2016/0169998 A1 (DUKE UNIVERSITY) 16.06.2016 (2016-06-16) entire text, all drawings	1-19
A	JP 2015-145853 A (MR TECHNOLOGY KK) 13.08.2015 (2015-08-13) entire text, all drawings	1-19
A	TRUONG, Milton L., "15N Hyperpolarization by Reversible Exchange Using SABRE-SHEATH", J.Phys.Chem.C, 2015, vol. 119, pp. 8786-8797, entire text, all drawings	1-19

Further documents are listed in the continuation of Box C. See patent family annex.

* Special categories of cited documents:	"I" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention
"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance	"X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone
"E" earlier application or patent but published on or after the international filing date	"Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art
"L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)	"&" document member of the same patent family
"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means	
"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed	

Date of the actual completion of the international search 02 October 2020 (02.10.2020)	Date of mailing of the international search report 13 October 2020 (13.10.2020)
---	--

Name and mailing address of the ISA/ Japan Patent Office 3-4-3, Kasumigaseki, Chiyoda-ku, Tokyo 100-8915, Japan	Authorized officer Telephone No.
--	---

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP2020/030152

C (Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	JP 2016-537329 A (BRACCO IMAGING SPA) 01.12.2016 (2016-12-01) entire text, all drawings	1-19
A	REINERI, Francesca, "ParaHydrogen Induced Polarization of ¹³ C carboxylate resonance in acetate and pyruvate", NATURE COMMUNICATIONS, 2015, vol. 6, no. 6858, pp. 1-6, entire text, all drawings	1-19
A	蛸島健介, パラ水素誘起分極法による ¹³ C 標識ピルビン酸の核偏極誘導技術の開発, 電子スピンスイェンス学会年会講演要旨集, 2017, vol. 56, pp. 188-189, entire text, all drawings, (TAKOSHIMA, Kensuke, "Parahydrogen induced polarization of ¹³ C labeled pyruvate", Lecture abstracts of the Society of Electron Spin Science and Technology)	1-19
A	福江優香, パラ水素誘起偏極法による磁場サイクル型 ¹³ C 励起装置の開発, Abstract. Annual Meeting of the NMR Society of Japan, 2018, vol.57, pp. 308-309, entire text, all drawings, non-official translation (FUKUE, Yuka, "Development of ¹³ C excitation system of field cycling type by parahydrogen-induced polarization technique")	1-19

INTERNATIONAL SEARCH REPORT
Information on patent family members

International application No.
PCT/JP2020/030152

Patent Documents referred in the Report	Publication Date	Patent Family	Publication Date
JP 2007-171155 A	05 Jul. 2007	US 2007/0148054 A1 paragraphs [0055]- [0066], [0092], fig. 1A-1C, 5 EP 1790411 A1	
JP 2008-51799 A	06 Mar. 2008	US 2008/0150534 A1 EP 1884792 A1	
US 2016/0169998 A1	16 Jun. 2016	(Family: none)	
JP 2015-145853 A	13 Aug. 2015	(Family: none)	
JP 2016-537329 A	01 Dec. 2016	US 2016/0263256 A1 WO 2015/063020 A1 EP 3063119 A1 CN 105683144 A	

A. 発明の属する分野の分類（国際特許分類（IPC）） G01R 33/30(2006.01)i; G01N 24/00(2006.01)i FI: G01N24/00 100B; G01R33/30		
B. 調査を行った分野 調査を行った最小限資料（国際特許分類（IPC）） G01N24/00-24/14; G01R33/20-33/64 最小限資料以外の資料で調査を行った分野に含まれるもの 日本国実用新案公報 1922-1996年 日本国公開実用新案公報 1971-2020年 日本国実用新案登録公報 1996-2020年 日本国登録実用新案公報 1994-2020年		
国際調査で使用した電子データベース（データベースの名称、調査に使用した用語） JSTPlus/JMEDPlus (JDreamII)		
C. 関連すると認められる文献		
引用文献の カテゴリー*	引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	関連する 請求項の番号
X	JP 2007-171155 A (日本電子株式会社) 05.07.2007 (2007-07-05) 段落 [0027] - [0039], [0068]、図1, 5	19
A	JP 2008-51799 A (日本電子株式会社) 06.03.2008 (2008-03-06) 全文、全図	1-19
A	US 2016/0169998 A1 (DUKE UNIVERSITY) 16.06.2016 (2016-06-16) 全文、全図	1-19
A	JP 2015-145853 A (株式会社エム・アール・テクノロジー) 13.08.2015 (2015-08-13) 全文、全図	1-19
A	TRUONG, Milton L., 15N Hyperpolarization by Reversible Exchange Using SABRE-SHEATH, J.Phys.Chem.C, 2015, Vol.119, pp.8786-8797 全文、全図	1-19
A	JP 2016-537329 A (ブラッコ・イメージング・ソシエタ・ペル・アチオニ) 01.12.2016 (2016-12-01) 全文、全図	1-19
<input checked="" type="checkbox"/> C欄の続きにも文献が列挙されている。 <input checked="" type="checkbox"/> パテントファミリーに関する別紙を参照。		
* 引用文献のカテゴリー	“T” 国際出願日又は優先日後に公表された文献であって出願と抵触するものではなく、発明の原理又は理論の理解のために引用するもの “A” 特に関連のある文献ではなく、一般的技術水準を示すもの “E” 国際出願日前の出願または特許であるが、国際出願日以後に公表されたもの “L” 優先権主張に疑義を提起する文献又は他の文献の発行日若しくは他の特別な理由を確立するために引用する文献（理由を付す） “O” 口頭による開示、使用、展示等に言及する文献 “P” 国際出願日前で、かつ優先権の主張の基礎となる出願の日の後に公表された文献	
国際調査を完了した日	02.10.2020	国際調査報告の発送日 13.10.2020
名称及びあて先 日本国特許庁 (ISA/JP) 〒100-8915 日本国 東京都千代田区霞が関三丁目4番3号	権限のある職員（特許庁審査官） 田中 洋介 2W 3009 電話番号 03-3581-1101 内線 3258	

C. 関連すると認められる文献		
引用文献の カテゴリ*	引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	関連する 請求項の番号
A	REINERI Francesca, ParaHydrogen Induced Polarization of ^{13}C carboxylate resonance in acetate and pyruvate, NATURE COMMUNICATIONS, 2015, Vol.6 No.6858, pp.1-6 全文、全図	1-19
A	蛸島健介, パラ水素誘起分極法による ^{13}C 標識ピルビン酸の核偏極誘導技術の開発, 電子スピンスイエンス学会年会講演要旨集, 2017, Vol.56, pp.188-189 全文、全図	1-19
A	福江優香, パラ水素誘起偏極法による磁場サイクル型 ^{13}C 励起装置の開発, Abstract, Annual Meeting of the NMR Society of Japan, 2018, Vol.57, pp.308-309 全文、全図	1-19

国際調査報告
 パテントファミリーに関する情報

国際出願番号

PCT/JP2020/030152

引用文献	公表日	パテントファミリー文献	公表日
JP 2007-171155 A	05.07.2007	US 2007/0148054 A1 pars. [0055]-[0066], [0092], figs. 1A-1C, 5 EP 1790411 A1	
JP 2008-51799 A	06.03.2008	US 2008/0150534 A1 EP 1884792 A1	
US 2016/0169998 A1	16.06.2016	(ファミリーなし)	
JP 2015-145853 A	13.08.2015	(ファミリーなし)	
JP 2016-537329 A	01.12.2016	US 2016/0263256 A1 WO 2015/063020 A1 EP 3063119 A1 CN 105683144 A	