

---

# NMR による生命分子研究へのスパース

## モデリングの活用

木川隆則 *Takanori Kigawa*

所属：国立研究開発法人理化学研究所  
生命システム研究センター

1.

### ○略歴

平成 6 年 東京大学大学院理学系研究科生物化学専攻 博士課程修了、博士（理学）

平成 6 年 理化学研究所細胞情報伝達研究室 研究員

平成 13 年 理化学研究所ゲノム科学総合研究センター チームリーダー

平成 20 年 理化学研究所生命分子システム基盤研究領域 副領域長

平成 25 年 理化学研究所生命システム研究センター チームリーダー

### ○講演概要

原子核を観測する分光法である核磁気共鳴法(NMR)は、非侵襲・非破壊に分子の構造や動態を調べることができる汎用性の高い計測手法である。液体、固体、気体、ゲル、生体組織、生体自身など様々な試料を計測でき、構造だけではなく、絶対量、相互作用、運動性・動態など有用な情報が得られるため、化学・農学、生命科学・医薬品、食品・日用品開発、材料科学、分析・診断といった幅広い分野で利用されている。NMR法の発展には、超伝導技術による磁石の高磁場化や低雑音検出器の実用化などハードウェア技術の進展とともに、パルス・フーリエ変換(FT)法、多次元測定法など、ソフトウェア面での測定技術の進展が大きく寄与し(これらを開発した R.R Ernst 博士はその功績により 1991 年ノーベル化学賞を受賞)、これら技術の進展によりタンパク質等の複雑な分子の解析も可能となってきた。

原子の情報(化学結合、距離、配座、運動など)を詳細に与える多次元測定法は、分子の構造や動態の解析に必須な手法となっている。実際の計測においては、図1に示すように、パルスシーケンスの最後に核1(例えば  $^1\text{H}$ )の磁化の時間発展を観測する(直接観測軸)。一方、核2( $^1\text{H}$ ,  $^{15}\text{N}$ ,  $^{13}\text{C}$ 等)軸の時間軸データは、パルスシーケンス中の待ち時間( $t_1$ )を変えながら測定することで間接的に観測する(間接観測軸)。全体の測定時間と間接観測軸点数は比例関係にあり、3次元以上の測定では観測点数は合計数千点以上になることから、数日以上を費やすことも多い。

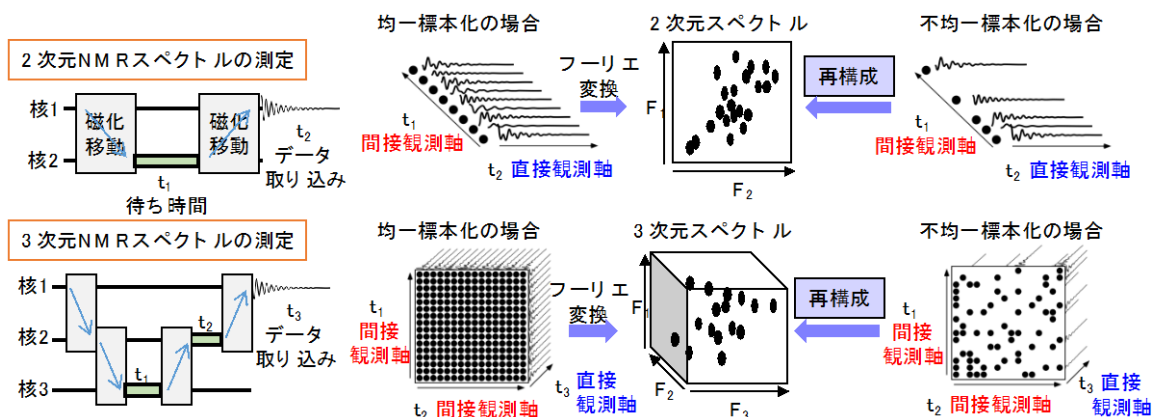


図1. 多次元 NMR の測定とスペクトルへの変換

一般的な NMR 測定では、Nyquist 定理に基づき等時間間隔で標本化(均一標本化)して得た時間軸データを離散 FT して周波数軸スペクトルを得る。これに対して、間接観測軸を間引いて観測点数を減らして観測することにより、測定時間を短縮する手法を、不均一標本化(non-uniform sampling)と呼ぶ。間引き観測された時間軸データはそのままで FT できないため、何らかの方法で欠測点の値を予想したうえでフーリエ変換をおこなう、時間軸データを満たすスペクトルを予想する、など何らかの方法で再構成する必要があり、様々な手

法がこれまでに提案されている (Orekhov VY, et al., Angew Chem-Int Edit., 2011, 50: 5556; Nietlispach D, et al., Angew Chem-Int Edit., 2011, 50: 6548; Frydman F, et al., J. Mag. Reson., 2011, 209: 342; Wagner G, et al., J. Biomol. NMR, 2012, 52, 315; Ito Y, et al., Biochem. Biophys. Res. Commun., 2015, 457: 200; Ying, J et al., J. Biomol. NMR, 2016, 223: 164; 他)。

これらの提案手法では、再構成手法として最大エントロピー法(MaxEnt)や圧縮センシング(CS)等が主に用いられているが、特に CS は、装置メーカーがソフトウェアに組み込んでいることもあり広く用いられている。図 2 で示すように、NMR では時間軸の観測データと周波数軸のスペクトルは互いにフーリエ変換の関係にあり、不均一標本化データからのスペクトル再構成は決定すべきスペクトル上の点の数よりも観測点の数

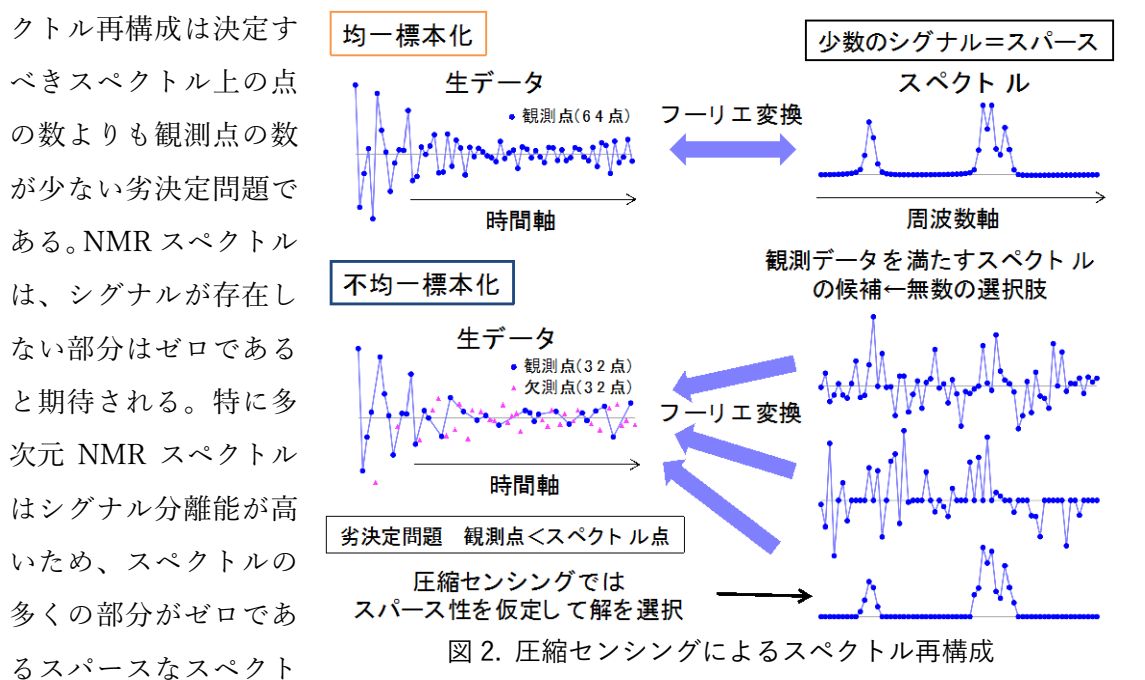


図 2. 圧縮センシングによるスペクトル再構成

ルとなると期待される。CS による再構成では、このスパース性を利用している。

我々は、茨城大の竹田、東工大の小淵、樺島らと共同で、圧縮センシングの解法アルゴリズムのひとつである IRLS(iterative reweighted least squares)を用いたスペクトル再構成法を開発した (図 3)。この方法は、正則化項を、重み $W$ つきの $x^2$ の項に書き換え、 $W$ と $x$ を交互に繰り返し求めることで収束させて求解するものである。 $l_1$ 正則化項のみならず、 $l_0$ 正則化項であっても近似的に計算できることや、正則化項の重みが自動的に決定されることなどのメリットがある。我々が開発したプログラムと、CS を用いたプログラム mddNMR (Orekhov VY, et al., Angew Chem-Int Edit., 2011, 50: 5556) の比較をおこなった (図 3)。一般的に NMR スペクトルの再構成は、S/N 比が高く、スパース性が高く、欠測点が少ないほど容易である。3次元 HNC0 スペクトルをわずか 3.1%(30 点)の観測データから再構成

するという厳しい条件において、mddNMR は全般的にシグナル強度の再現性が悪いのに対し、本法はシグナル強度をよく再現した。より S/N 比・スパース性が下がる 3 次元  $^{13}\text{C}$  NOESY スペクトルでは、mddNMR は強度の低いシグナルの再現性が悪いのに対し、本法はそのようなシグナルについてもよくシグナル強度を再現した。タンパク質の立体構造解析に用いられる NOESY スペクトルは、シグナル強度が原子間の距離の情報をもつので、シグナル強度の再現は大変重要である。上記の結果は、本法の優位性を示しており、より正確なスペクトル再構成、ひいては、より正確な生命分子情報の取得に役立つと期待される。

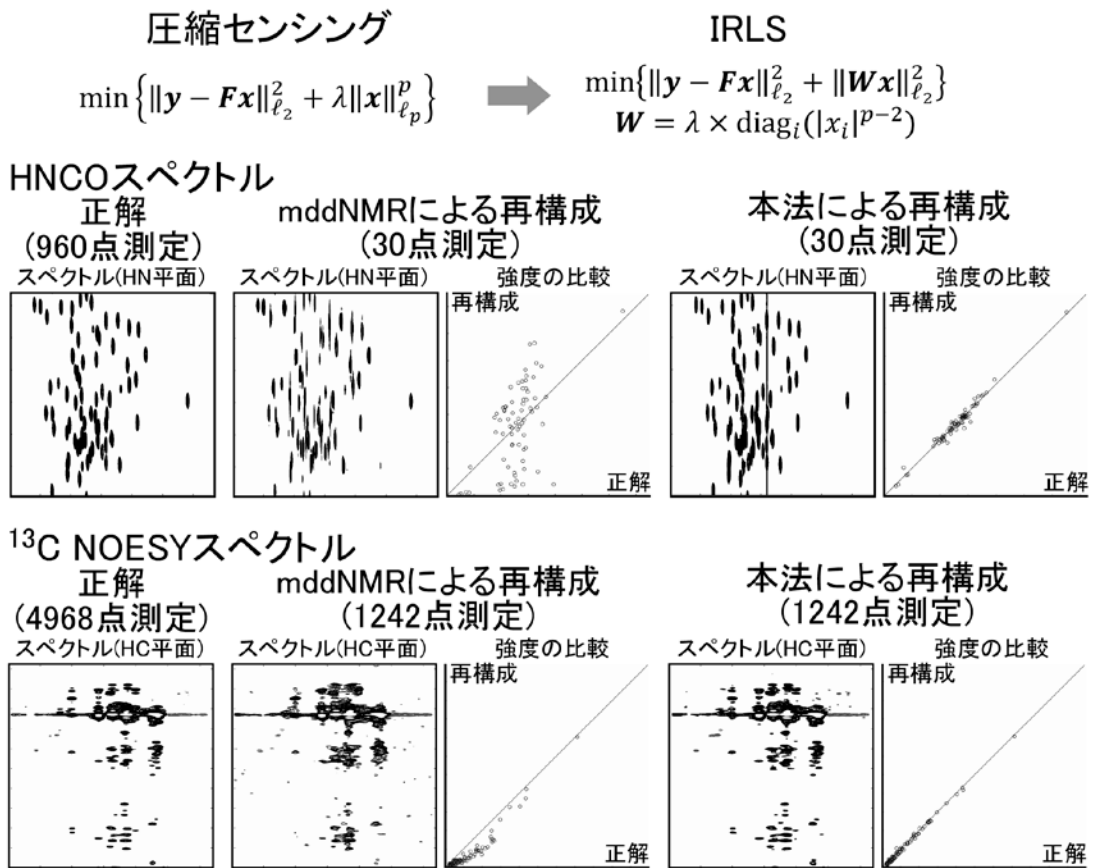


図3：IRLS を用いたスペクトル再構成

NMR スペクトルの再構成で用いられる手法は、同じ NMR 現象を利用する核磁気共鳴画像法 (MRI) にも活用でき、撮像の高分解能化・高速化をもたらし、医療全体の質向上への寄与が期待されている。さらに、画像と観測量が FT で結ばれる様々な計測への展開も可能であり、天文学分野など広範囲の計測分野への波及効果が期待できる。