

定量 NMR の普及と標準化



山 崎 太 一

1 定量 NMR

1.1 背景

核磁気共鳴 (NMR) は有機化学において、主に分子構造解析などの定性分析に広く用いられてきた。NMR による構造解析では、検出されるシグナルの化学シフト値、カップリングや分子内積分比などの情報から分子構造を推定することができるため、有機合成や天然物有機化学等の分野における定性分析において必要不可欠な分析法の一つである。一方、分子内の積分比はおおむね原子数比を示すことも広く知られていたものの、通常の測定条件では正確な積分比を示さないことから定量分析には向いていないと考えられていた。しかし近年、NMR を用いた正確な定量分析法に関する検討が行われるようになり、定量分析のための測定条件を設定することで、分子内のみならず分子間における積分比を正確に示すことができるようになったことから、簡便に国際単位系 (SI) へのトレーサビリティを確保できる定量分析法として注目を集め、普及してきた。ここでは、定量 NMR の普及と標準化における最近の動向について報告する。

1.2 定量 NMR の普及

分析化学における定量分析では通常、試料中の対象物質と同一の標準物質が必要であり、濃度既知の標準物質と対象物質の応答比から定量値が得られる。このため、正しい定量値を得るためには、正しい濃度が付されている標準物質が必要となる。分析結果の信頼性を確保するためには、SI にトレーサブルな値が付与されている標準物質を用いることが理想であり、これまでは、凝固点降下法、滴定法などの一次標準測定法またはそれに準ずる方法によって、値と不確かさが付与された標準物質が求められていた。しかし、これらの評価には時間とコストがかかるため、幅広い分析対象物質に対応するには限

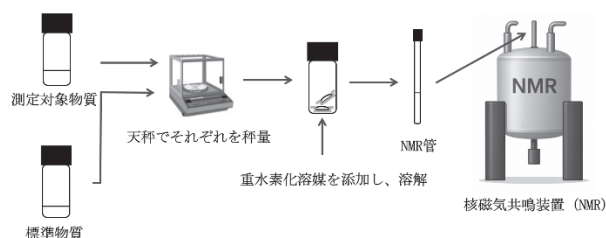


図 1 内標準法による定量 NMR の手順の例

界があった。一方、定量 NMR は、図 1 に示すように単純な手順で実施することができ、標準物質が入手できないような分析対象物質に対しても簡便に SI トレーサビリティを確保することができる。これは、化学分析において革新的であり、原子核の物質質量 (mol) で定量可能な一次標準測定 (比率) 法としてのポテンシャルを持つ分析法として近年非常に注目されている。定量 NMR の有用性が報告¹⁾されて以降、定量 NMR を用いた分析に関する報告事例は急増している。

1.3 拡がる適用範囲

定量 NMR による測定対象は、有機低分子の純度評価だけではなく、不純物定量、標準液濃度の直接評価や混合物の成分分析などにも広がっている。また、測定核種もフッ素やリンなどの多核種へ広がることで、適用可能な分析対象物質がさらに拡張している²⁾³⁾。

高精度なデータ解析だけではなく、デジタルリファレンスによる自動化⁴⁾や多変量解析⁵⁾によるシグナル抽出などによる定量分析も報告されている。また、データベースや量子計算の活用による定量 NMR のデジタル化も進められている。これらの展開は定量 NMR の特異な分析特性によるものであり、原子核を測定対象とすることで化学物質の種類を限定しないことや NMR スペクトルを創造する計算科学によるシミュレーションが以前から実施されていたという基盤があることに起因している。

2 標準化

2.1 国内のコミュニティと標準化

国内では、定量 NMR を普及させることを目的に、産業技術総合研究所計量標準総合センター (NMIJ) から 2012 年度に定量 NMR クラブが発足した。また、2018 年にはさらなる進歩と普及のために日本定量 NMR 研究会が設立され、最新の技術開発や事例について報告、議論されている。

定量 NMR は、分析対象物質と同一の標準物質を利用することが難しい製薬業界等で重要な定量技術として普及してきており、公定法としての整備も精力的に進められてきた。国内では、食品添加物公定書、日本薬局方や JIS K0138:2018 に収載されている。これらは、主に分析

対象物質の基準となる試薬の純度評価についての規格であり、定量 NMR が多種多様化する分析対象物質における基準となる試薬の純度を簡便に評価できることが、標準化が進められている主要因と考えられる。さらに、定量 NMR とクロマトグラフィーを組み合わせた相対モル感度 (RMS) 法⁶⁾が JAS 0031:2025 に制定されている。

2.2 定量 NMR の国際動向

欧米を中心に定量 NMR に特化した国際学会も精力的に開催されている (表 1)。特定の分析法かつ定量分析という限定されたテーマの国際学会が毎年開催されている大きな理由として、定量 NMR が重要な技術であるという共通認識が広がっているためと考えられる。

表 1 定量 NMR に関する国際学会

学会名	開催時期	開催国
qNMR Summit	2016 年 10 月	アメリカ
qNMR Summit	2017 年 3 月	ドイツ
qNMR day	2017 年 11 月	イタリア
qNMR Summit	2018 年 1 月	日本 (東京)
qNMR Summit	2018 年 10 月	ドイツ
qNMR Summit	2019 年 10 月	アメリカ
qNMR Summit	2021 年 10 月	オンライン
qNMR Summit	2023 年 3 月	スペイン
qNMR Summit	2024 年 8 月	アメリカ
qNMR Summit in Europe	2024 年 9 月	スイス
qNMR Summit	2025 年 6 月	カナダ

2.3 国際規格

定量 NMR の国際規格として、ISO 24583:2022 も発行されている。この規格は、JIS と同様に有機化合物の純度測定法の一般要求事項に関するものである。この十数年で定量 NMR の技術開発が進むだけでなく、標準化が急速に進んでいることから本技術の分析化学における重要性が分かる。また、国際規格が議論された TC35/WG24 では、日本で JAS として規格化された RMS 法の国際規格化が議論されている。このように、定量 NMR は信頼性の高い定量分析法の一つとして国際的にも普及してきたことが分かる。

3 ま と め

近年、化学分析における分析結果の信頼性確保は重要視されてきている。その中で、SI トレーサビリティを簡便に確保できる分析法として、定量 NMR が注目され、急速に普及してきた。さらには、JIS や ISO などの規格化を中心に標準化も進められてきた。定量 NMR は、多種多様化する分析対象物質へも迅速に対応できる分析法であるため、さらなるアプリケーションの展開だけでは

なく、自動化やデジタル化が進むことで、化学分析分野でさらなる新展開が期待される技術と考えられる。

文 献

- 1) T. Saito, T. Ihara, M. Koike, S. Kinugasa, Y. Fujimine, K. Nose, T. Hirai : *Accred. Qual. Assur.*, **14**, 79 (2009).
- 2) M. Weber, C. Hellriegel, A. Rueck, J. Wuethrich, P. Jenks, M. Obkircher : *Anal. Bioanal. Chem.*, **22**,407 (11):3115 (2014).
- 3) R. Rigger, A. Ruck, C. Hellriegel, R. Sauermoser, F. Morf, K. Breittrick and M. Obskircher : *J. AOAC Int.*, **100**(5), 1365 (2017).
- 4) ChemisTwin®・デジタルリファレンスマテリアル, <https://www.sigmaaldrich.com/JP/ja/services/software-and-digital-platforms/digital-reference-materials?msocid=13c49e98908a65c13bfe8a059162648b>, (Accessed 2025 6 30).
- 5) qGSD – quantitative Global Spectral Deconvolution, (Mestrelab Resaearch, 2024), <https://resources.mestrelab.com/qgsd-quantitative-global-spectral-deconvolution/>, (Accessed 2025 6 30).
- 6) M. Takahashi, Y. Nishizaki, N. Sugimoto, K. Sato, K. Inoue : *J. Chromatogr. A.*, **1555**, 45 (2018).



山崎 太一 (Yamazaki Taichi)

国立研究開発法人産業技術総合研究所物質計測標準研究部門 (〒305-8563 茨城県つくば市梅園 1-1-1)。筑波大学数理物質科学研究科。博士前期。《現在の研究テーマ》有機化合物の精確な定量分析と標準開発—定量 NMR を用いた分析技術の開発。《趣味》ディズニー、スキューバダイビング。
E-mail : t-yamazaki@aist.go.jp