

氏 名（本籍）	た な か ゆ う ほ 田 中 勇 帆（埼玉県）
学 位 の 種 類	博士（工学）
学 位 記 番 号	甲第 1045 号
学位授与の日付	2020 年 3 月 17 日
学位授与の要件	学位規則第 4 条第 1 項該当
学 位 論 文 題 目	指数関数成分の性質を利用した DOSY 測定 データ行列の行列分解手法に関する研究

論 文 審 査 委 員	（主査）教授 古川 利博
	教授 八嶋 弘幸 教授 谷口 行信
	嘱託教授 宮部 博史 教授 池口 徹
元千葉工業大学 工学部 電気電子情報工学科	教授 久保田 一
株式会社 JOEL RESONANCE	中尾 朋喜

論文内容の要旨

今日、分子の構造や性質を解明するための分析技術が様々な分野において活用されている。いくつかある分析技術の中でも、分析対象の分子を破壊することなく分析可能な分析法として核磁気共鳴分光法（NMR 分光法, Nuclear magnetic resonance spectroscopy）と呼ばれる手法が注目されている。NMR 分光法は測定対象中の原子核と電磁波の相互作用によって生じる FID（Free induction decay）信号の特徴から分析を行うが、測定用コイルの熱雑音などの外乱によって FID 信号が歪むため、分析の前に信号を処理することが必要不可欠となる。信号処理の精度が分析精度に大きく影響するため、近年、様々な信号処理の知見を用いた精度向上の研究が行われている。本論文では、NMR 分光法を用いた分析法の中でも DOSY（Diffusion ordered 2D NMR spectroscopy）と呼ばれる分析法に着目し、DOSY 測定データの処理手法に関する課題を解決した。

本論文第 2 章では、NMR 分光法と DOSY の説明と DOSY 測定データの数理モデル及び従来手法の特徴について述べる。NMR 分光法は静磁場中の測定試料に電磁波を照射して測定される FID 信号のスペクトルの形状から分子構造を同定する。DOSY では、勾配磁場強度を変えた NMR 測定を複数回行い得られた複数の FID 信号から分子の拡散特性を表す指数減衰信号とスペクトルを二種類の信号へと分離して分析する。この処理は測定した複数の FID 信号のスペクトルを並べて行列としたときに、分子ごとの指数減衰信号を並べた行列と分子ごとのスペクトルを並べた行列の二つの行列へと分解する行列分解問題として定

式化される。したがって、DOSY のデータ処理ではこの行列分解問題を解くことが目的となる。本論文では便宜上、FID 信号のスペクトルを並べた行列を観測行列、指数減衰信号を並べた行列を DOSY 曲線行列、分子ごとのスペクトルを並べた行列をスペクトル行列と呼ぶ。また、分子ごとの指数減衰信号をその分子の DOSY 曲線と呼ぶ。

DOSY の行列分解問題を解くための手法は大きく分けて繰り返し最適化に基づく手法と方程式を直接的に解く手法の 2 種類に分類される。繰り返し最適化に基づく手法は、適当な DOSY 曲線行列とスペクトル行列の初期値を繰り返し更新することで、最適な近似解を求める手法である。この手法は特徴として、適切な初期値を用いることで DOSY 曲線行列とスペクトル行列を高精度に推定することが可能である。しかしながら欠点として、全ての測定データに対して有効な初期値は提案されておらず、初期値によっては解が発散してしまう問題が挙げられる。また、繰り返し解を更新するため、推定に要する時間は長くなるという欠点も有する。他方、方程式を直接的に解く手法は、観測行列の数理モデル式から導出される関係式を直接的に解くことで、一度の計算で解を求める手法となっている。この手法では、方程式を直接的に解いて推定を行うため、初期値などを必要としない利点を持つ。また、方程式を解くのは一度だけであるため、繰り返し最適化に基づく手法よりも高速に推定することが可能である。以上の利点より、繰り返し最適化に基づく手法の初期値の計算にも用いられている。しかしながら、この手法では理想的な信号モデルを仮定するため、雑音などにより測定データがモデルから大きく逸脱した場合には推定精度が悪化する欠点を有する。

方程式を直接的に解く手法は繰り返し最適化に基づく手法の初期値の計算に用いられることから、方程式を直接的に解く手法の改良は繰り返し最適化に基づく手法の改善につながると考えられる。従って、本論文では方程式を直接的に解く手法に着目し、その実用的な問題の改善に取り組んだ。

本論文第 3 章では、データサイズの増加による処理時間の増加の問題に取り組み、提案した従来法よりも高速なアルゴリズムについて述べている。方程式を直接的に解く手法としてよく知られる DECRA(Direct exponential curve resolution algorithm) は、DOSY 曲線行列の列ベクトルが指数関数で減衰する系列としてモデル化されることから、行方向の差分によって形が変わらないという条件を用いて高精度に推定を行う。これらの処理の中で観測行列の特異値分解を行う必要があるため、サンプル点数が大きな観測行列に対しては処理時間が大幅に増加する。分解能を向上させたデータはより多くのサンプル点数を持ったため、DECRA の処理時間は長くなってしまふ。DECRA のアルゴリズムの解析により、計算量はサンプル点数の 2 乗のオーダーとなることを明らかにした。この問題に対して、観測行列をより小さい行列へと変形することで処理時間を高速化した手法を提案した。提案法では、まず DOSY 曲線行列の推定解を求め、それを用いてスペクトル行列の推定を行う。したがって、DOSY 曲線行列の推定が提案法の主要部となるが、これは列空間基底の推定と重みの計算の二つのステップによって行われる。列空間基底の推定では、測定データの数理モデルから観測行列の列空間と DOSY 曲線行列の列空間が一致するため、DOSY 曲線行列の各列ベクトルは観測行列の列空間基底の線形和によって表すことができること

を利用する．観測行列の列空間基底を推定するために，提案法では観測行列に後ろからそれ自身を転置した行列を掛けて得られる正方行列に対して固有値分解を行う．次に，DECRA と同様に，DOSY 曲線行列の列ベクトルは行方向の差分によって形が変わらないという条件を用いて列空間基底の重みを推定する．これは，DOSY 曲線行列に対する差分方程式を変形して得られる固有値問題を解くことで容易に推定が可能である．提案法では観測行列を自身の転置と掛けることで小さいサイズの正方行列へと変形してから処理を行うため，サンプル点数が非常に大きな測定データに対しても高速に推定解を得ることが可能である．提案法のアルゴリズムの解析により，提案法の計算量はサンプル点数の 1 乗のオーダーであり，DECRA よりも低いことを示している．また，シミュレーションデータと実データに対する実験によって，提案法は DECRA と同程度の推定精度を維持したまま，最大で 3000 倍近い高速化を実現することを示している．

本論文第 4 章では，測定ごとのピークずれによる推定精度の悪化の問題に取り組み，提案した前処理として自動的にずれを補正するアルゴリズムについて述べている．FID 信号のスペクトルはローレンツ波形の線形和モデルによって表現され，ローレンツ波形の個数，振幅，中心周波数，半値半幅は分子構造によって決定される．従って，磁場強度を変えた複数回の測定においてもその中心周波数は原理的には変わらない．しかしながら，実際には，試料の発熱などの要因によって，測定ごとに中心周波数がずれてしまう．DOSY のための行列分解手法は，磁場強度を変えた全ての測定により得られる信号のローレンツ波形の中心周波数は同じであることを前提としている．このため，中心周波数がずれている実際のデータに対しては推定精度が悪化する．特に，数理モデルとの適合性によって精度に大きく影響を受ける方程式を直接的に解く手法では，処理の途中で複素数が出てきてしまうなど推定が出来なくなることがある．これまでは目視によってずれを補正するなど，専門的な知識が必要となっていた．この問題に対して，測定データに対してローレンツ波形モデルの非線形フィッティングを行うことでずれを推定し自動で補正する手法を提案した．提案法では，まず FID 信号のスペクトルごとに最も低周波に位置するピークを切り取る．これらの部分データに対して非線形最適化問題を解いてローレンツ関数をフィッティングすることで，それぞれのスペクトルの相対的なずれの量を推定する．次に，得られたずれの量を用いてそれぞれのスペクトルを周波数軸上で平行移動することによって，ずれが除去された測定データの推定を行う．これにより，自動的に全てのピーク位置が合った DOSY データを得ることができる．提案法の有効性を示すため，実データを用いた実験を行った．実験では，専門家が補正したデータと提案法で補正したデータそれぞれを分離した結果を比較し，専門家が補正した場合と同じ分離結果が得られることを示している．

本論文第 5 章では，磁場の不均一性による推定精度の悪化の問題に取り組み，提案した不均一性を考慮した高速なアルゴリズムについて述べている．NMR 分光法では測定試料を囲むように配置されたコイルを用いて磁場の印加を行う．このとき，コイルの中央部分に位置する分子と端に位置する分子では，受ける磁場の強度がわずかに異なるため，FID 信号は不均一な磁場の下での相互作用によって発生する．先行研究によって，不均一な磁場の下で測定した DOSY データは，多項式をベキに持つ指数関数モデルによって DOSY 曲線

を表現することで十分に表せると報告されている。しかしながら、本論文第3章で提案した手法では、多項式をベキに持つ指数関数の差分方程式を直接的に解くことが出来ないため、不均一磁場の影響を受けた測定データに対しては推定精度が大きく劣化してしまう。この問題に対して、多項式をベキに持つ指数関数の差分方程式をマクローリン展開と一次関数による近似を行うことにより近似的に推定する手法を提案した。提案法では、一次関数による近似を行う際に適切な係数を事前に推定した DOSY 曲線の減衰率をもとに最小二乗法を用いて決定することで少ない近似誤差の推定を可能としている。シミュレーションデータを用いた実験によって、不均一磁場の影響を受けたデータに対しても、短い処理時間という特徴を維持したまま高い推定精度を達成できることを示した。また、不均一磁場の影響下でも高精度に推定可能な繰り返し最適化に基づく手法との比較も行い、処理時間が同程度であれば提案法がより高精度に推定可能であることも示している。

本論文第6章では、第3章、第4章、第5章のまとめと今後の課題について簡単に述べている。

論文審査の結果の要旨

本論文では、学長からの審査の付託を受けて、標記7名の審査委員で構成する審査委員会を組織し、提出された学位論文について審査を行った。

審査委員会では、学位申請者より学位論文の内容、あるいは前回審査における指摘事項に対する対応結果について説明し、その後、質疑応答を実施するとで、博士論文として満たすべき条件や必要な修正点を確認する、という形式で進めた。

以下、本論文の概要を述べる。

近年新しい化学製品を開発するために、それを構成する分子の特性を分析する技術が必要とされている。分子を分析する技術の中でも、物質を破壊することなく分析が可能な核磁気共鳴分光法 (nuclear magnetic resonance spectroscopy; NMR 分光法) と呼ばれる手法が注目を集めている。本論文では NMR 分光法による分析のための測定法として知られている DOSY (Diffusion ordered 2D NMR spectroscopy) について議論している。DOSY は測定時の磁場強度を変化させて測定した複数の FID (Free induction decay) 信号のスペクトルから、物質中に含まれる分子ごとの拡散特性と構造情報を分析する手法である。このとき、FID 信号のスペクトルを並べた観測行列から分子ごとの拡散特性を表す行列と構造情報を表す行列を推定する行列分解問題を解く処理が必要となる。

本論文では上記を鑑みて、従来手法の問題点を解決する3つの手法を提案している。本論文では第3章で、DOSY 測定行列の行列分解を効率的に行うために、信号モデルの差分方程式を利用することで、高精度かつ高速に行列分解を行う手法を提案している (以下、提案手法1)。これは観測信号の拡散特性を表す行列の性質に着目し、差分方程式と固有値分解を用いることで高速な行列分解を実現している。その結果、従来手法で要し

ていた演算量が N の二乗のオーダーであったのに対し、提案手法では N のオーダーに軽減されている。しかしながら、提案手法 1 では観測される信号が理想的な数理モデルに厳密に従うという仮定の下で方程式を解くため実際の測定信号に対しては推定精度が悪化してしまう。

そこで、第 4 章ではスペクトルの平行移動歪みによる精度悪化と磁場の不均一性による精度悪化の改善を行った（以下、提案手法 2）。

スペクトルの平行移動歪みとは、試料の発熱などにより FID 信号のスペクトルが持つ周波数成分が測定ごとに周波数軸上で平行移動する歪みである。この歪みによって仮定する信号モデルから逸脱するため、行列分解精度が悪化することから行列分解を行う前に手動での歪み除去が行われる。しかしながら、手動での補正では時間がかかるため効率的な分析が困難であるという問題がある。この問題に対して、信号モデルのフィッティングを用いることで自動的に歪みを補正する手法を提案し、一定の有効性を実現できた。

さらに、第 5 章では上記のスペクトルの平行移動歪みとは異なる歪みとして、磁場の空間的な不均一性による信号の歪みを考慮した手法の提案も行っている（以下、提案手法 3）。一般的に、測定信号には磁場の不均一性の影響が含まれるため、これを考慮した信号モデルに基づく行列分解法が必要となる。しかしながら、磁場の不均一性を考慮した信号モデルを用いた場合には方程式を高速に解くことが困難となってしまう。この問題に対して方程式を上手に近似することにより、磁場が不均一な場合の信号に対しても高速に行列分解が可能な手法を提案し、その有効性を確認している。

以上、本研究では DOSY の新しい行列分解法についての提案を行い、差分方程式と固有値分解を利用した高速な手法を提案した。また、磁場の不均一性やスペクトルの平行移動歪みなどの問題へも取り組み、実験によりその有効性を示した。

以上により、本論文は、博士（工学）の学位論文として十分に価値あるものと認められる。