

平成 30 年 6 月 25 日現在

機関番号：33302

研究種目：若手研究(B)

研究期間：2015～2017

課題番号：15K21469

研究課題名(和文)MRIの新展開：超低磁場MRIのための実用的計測手法の構築

研究課題名(英文)Novel development in MRI: practical technique for ultra-low field MRI

研究代表者

小山 大介(Oyama, Daisuke)

金沢工業大学・先端電子技術応用研究所・准教授

研究者番号：60569888

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 2,900,000円

研究成果の概要(和文)：核磁気共鳴画像(MRI)の新しい計測手法として近年、超低磁場MRIが注目されている。本研究ではより実用的な計測手法の構築を目指した開発を実施した。

地磁気程度の計測磁場を使う超低磁場MRI計測では検出される信号が極めて微弱であるため、SQUIDと呼ばれる超伝導を利用した磁気センサが用いられてきた。本研究ではより簡便に計測が可能な手法の確立を目指し、室温で使用可能なインダクションコイルによる信号検出器を開発した。また、簡易的な磁気シールドボックス内においてMRI計測(画像取得、緩和時間計測)実験を行い、超低磁場MRI計測システムの実現可能性を示した。

研究成果の概要(英文)：Ultra-low field magnetic resonance imaging (ULF-MRI) is receiving increased attention as a novel measurement of MRI in the recent decade. The purpose of this study is to build a practical measurement technique of ULF-MRI.

The nuclear magnetic resonance (NMR) signal in the ultra-low magnetic field is extremely weak, so that the superconducting resonance quantum interference device (SQUID) sensor has been employed for signal detection. In this study, we developed a detection system based on an induction coil which can be used at room temperature. The feasibility of the practical ULF-MRI system were demonstrated by some MRI measurements including imaging and T1 relaxation time measurements.

研究分野：磁気計測

キーワード：MRI 超低磁場 シミュレーション インダクションコイル 縦緩和時間計測

1. 研究開始当初の背景

磁気共鳴画像 (MRI) は最も広く知られている医用画像のひとつであり、現代の医療においては無くてはならない診断装置となっている。一般的な MRI は数テスラの高磁場を利用する計測手法として知られている。近年、その 100 万分の 1 程度の磁場を利用する「超低磁場 MRI」が提案され、注目を浴びている。その特長として、主に以下の 3 点が期待されている。

生体組織の違いを鮮明に表現

超低磁場下では、MRI のパラメータのひとつである「縦緩和時間 (T_1 時間)」の組織による違いが大きくなる。これを利用し、腫瘍細胞の高感度イメージングや定量的判断が可能になると期待されている (Busch, 2012 など)。現在のがん検診は病理検査や X 線、内視鏡などの形態による画像診断に頼っているが、超低磁場 MRI を利用した腫瘍細胞診断ができるようになれば、時間のかかる病理検査のスクリーニングができるようになる。また、非侵襲的に生体内の腫瘍細胞を弁別できれば、がん検査にかかるコストや手間を減らすことができ、検査の効率化につながる。

脳神経活動の直接的イメージング

従来の functional MRI は脳活動に伴う血流量の変化を検出していたため、間接的な脳神経活動の画像化であった。一方、静磁場を低くすることによって脳神経活動に伴って生じる磁気信号の影響が無視できなくなると考えられている。この現象を積極的に利用した脳神経活動を直接的にイメージングするまったく新しい手法として、超低磁場 functional MRI が提案されている (樋口, 2010 / Kraus, 2008)。

安全性・汎用性

従来の MRI は高磁場を必要とするため、金属を身に着けた患者 (被験者) の計測が困難である。安全のために金属や磁性体を近づけないように注意する必要もある。また、他の計測装置との同時計測に対して高磁場 MRI では大きなアーチファクトが問題になる。超低磁場 MRI では使用する磁場強度が小さいため、上記のような影響が少なく、安全性や他の計測装置との高相性などによる利点大きい。

2. 研究の目的

しかし、上記のような大きい期待を背負いながらも、実用に対して有効であることを示すような成果を出すことに苦戦していた。まだ発展途上の計測技術であり、安定して継続的な実験ができるほどの計測手法・装置が確立されていないことが要因であった。本研究では特に下記の課題を解決し、超低磁場 MRI 計測手法を確立することを目的とする。

センサの課題

超低磁場 MRI は発生する磁気信号が極めて弱く、通常の MRI で使用される受信コイ

ルでの信号検出は難しい。そこで、超伝導量子干渉素子 (SQUID) と呼ばれる高感度な磁気センサが利用されている。しかし、素子の超伝導状態を保つために液体ヘリウムや液体窒素を使うため、装置の小型化や検出器の最適配置などに制約が多い。また、超伝導磁気センサはその高感度さゆえに、マイクロテスラ程度の大きさの磁場でも飽和状態に近づき、安定した計測が難しくなる。結果として超低磁場 MRI 自体の応用可能性が狭められ、研究の進展や将来の実用化を阻む原因となっていた。

パルスシーケンスとデータ解析手法

計測に必要なパルスシーケンスや取得したデータの解析ソフトウェアは高磁場 MRI と同じように設計されている場合がほとんどであり、信号の特性が異なる超低磁場 MRI に対して必ずしも最適化されてはいなかった。

装置設置場所に関する課題

極めて微弱な磁気を検出するためには、外乱ノイズを遮蔽するための磁気シールドルームが必要であった。磁気シールドルームは重さが数トン、価格が数千万円と、限られた研究環境でしか使用することができない。超低磁場 MRI の普及のためには実験室環境に左右されない実験システムの構築が必要である。

本研究では以上の三つの課題を解決し、安定して継続的な計測が可能な超低磁場 MRI 計測手法の構築を目指す。各項目において、室温動作可能、かつ高感度な磁気センサを開発し、超低磁場 MRI の信号を検出する。

超低磁場 MRI 計測に適したパルスシーケンスを開発する。

磁気シールドルームを用いずに普通の実験室環境で超低磁場 MRI 信号を検出する。を達成目標とした。

3. 研究の方法

以上の目的を達成するため、本研究では主に下記の 3 点に取り組んだ。

超低磁場 MRI 用シミュレーションソフトウェアの開発

これまでの超低磁場 MRI 装置開発に関する取り組みでは、試作と実験によるトライアンドエラーによる装置改良に頼っていた。そこで、より効率的に装置の開発を進めるために超低磁場 MRI 計測における信号発生と信号検出に関するシミュレーションソフトウェアを作成した。

磁気シールドボックスを用いた計測実験

超低磁場 MRI では、地磁気の影響を遮蔽するために磁気シールドが必要であり、これまでは 3 m 程の大きさの磁気シールドルームを利用していた。MRI 計測には均一な磁場空間が必要であり、また、パルス磁場によって磁気シールド壁内に流れる渦電流の影響を小さくするため、磁気シールドは MRI 装

置に対して相対的に大きいほうが望ましい。一方、磁気シールドルームはその大きさと重量のため、設置場所に制限がある。本研究ではより可搬式で簡便に利用が可能な 0.7 m 程の大きさの磁気シールドボックスで超低磁場 MRI 計測が可能であることを実証する。

検出コイルの開発

「2.研究の目的」でも述べたように、これまで超低磁場 MRI では信号検出のために SQUID センサを利用する方法が主流であった。超低磁場下で観測される MRI 信号は周波数が低く、その強度も小さいため、直流を含む広い周波数帯域で極めて高い周波数帯域を持つ SQUID が適していた。一方で SQUID は、パルス磁場を使用する MRI 計測においてロバスト性を保つことが難しい、冷媒保持のための真空容器の制約により信号検出部形状の自由度が低い、検出対象物とセンサの距離が離れるなどのデメリットもあった。そこで本研究では、超低磁場 MRI システムの使いやすさとロバストネス向上を目的として、インダクションコイルによる信号検出器を開発した。

4. 研究成果

本研究で得られた主な成果は以下の通りである。

(1) 超低磁場 MRI 用シミュレーションソフトウェアの開発

MRI は体内の水素原子から磁気共鳴現象によって生じた磁気信号を検出し、その密度分布を画像化する手法である。MRI の計測は信号の計測と、観測した信号を画像化する信号処理に大きく分けられる。一般に使用される高磁場 MRI のシミュレーションソフトウェアのほとんどは、信号処理に関するシミュレーションを行うものである。本研究では、超低磁場 MRI における信号観測に関するシミュレーションをおこなうソフトウェアを開発した。計算の手順は以下の通りである。

計測空間を任意のボクセルで区切り、計測対象物（水など）が存在すると仮定するボクセルにスピンの体積密度 ρ を与える。計測対象物が無いボクセルでは $\rho = 0$ とする。

各ボクセルにおけるスピンを微小な等価磁気モーメントと仮定する。

本シミュレーションソフトウェアでは MRI 信号の検出に円形コイルを使用することを前提にし、等価磁気モーメントの存在によって生じる磁束のうち、円形コイルに鎖交する量を求め、検出信号とする。なお、円形コイルの大きさと位置、向きは任意に設定できるものとする。

超低磁場 MRI 計測におけるパルスシーケンスに従う磁場（分極磁場、静磁場、勾配磁場）の時間変化を定義し、印加磁場によって生じる等価磁気モーメントの大きさ・向きの変化を計算する。指定したサンプリング周波数に合わせて、全時刻におけるスピンの振る舞いと、伴って生じる磁気信号を計算する。

さらに、定義した検出用円形コイルで観測される時系列データを生成する。

計算された時系列データに信号処理を施し、画像を再構成する。なお、信号処理および画像再構成のプロセスは実際の実験時と共通である。

図 1 に 3 連シャーレ型のファントムに封入した水溶液のモデルを利用したシミュレーションの実行例を示す。(a)は計算モデルを示しており、計測領域を ± 25 mm の立方体空間、ボクセルの大きさを 0.5 mm の立方体として x, y, z 方向にそれぞれ 100 区切りで合計 100 万ボクセルを定義した。(b)および(c)は得られる MRI 信号波形を示しており、(b)は実際の計測実験で得られたデータ、(c)はシミュレーションによって得られた結果である。なお、撮像シーケンスはスピンエコー法とし、(b)と(c)は位相エンコード量をゼロとした場合に観測される波形である。(d)と(e)は得られた画像であり、同様に(d)実験データと(e)シミュレーション結果を示している。センサと対象物の距離の条件等の違いにより信号/雑音比に違いはあるが、シミュレーションによって実験と同様のエコー信号形状および画像が得られることを確認した。

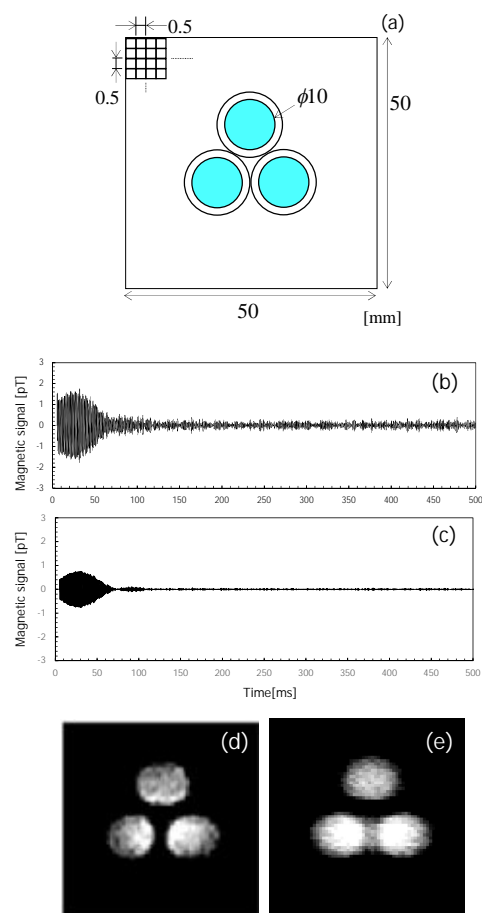


図 1 超低磁場 MRI 計測のシミュレーション例

(2) インダクションコイルを用いた信号検出器と超低磁場 MRI 計測

インダクションコイルと用いた検出器

室温で簡単に使用でき、かつ、高口バストネスな検出器として、インダクションコイルを用いた信号検出器を開発した。図 2 にインダクションコイルと検出器のブロック図を示す。インダクションコイルはこれまでに開発してきた SQUID による超低磁場 MRI 装置に組み合わせて使用することを前提とし、図に示すような大きさとした。また、当初の計画では小さい検出コイルを多数配置し、計測チャンネルを増やすことによって画質を向上させる手法を考えていたが、開発したシミュレーションソフトウェアを利用したシミュレーションにより、大きな検出コイルで計測対象物を覆うような形状にした方が全体からの信号を検出しやすく、高い画質が得られることがわかった。そこで、検出コイルは計測対象を包むようなソレノイド形状とした。感度向上のためにコンデンサを接続し、約 3 kHz の共振周波数を持たせた。この周波数は約 70 μT の静磁場中におかれた水素原子の共鳴周波数に相当する。検出した信号はアンプとバンドパスフィルタを介して A/D 変換器に入力される。本検出器における一様磁場に対する感度係数は 3 kHz で 871 pT/V となり、系の入力換算ノイズは約 17 fT/Hz^{1/2} となった。

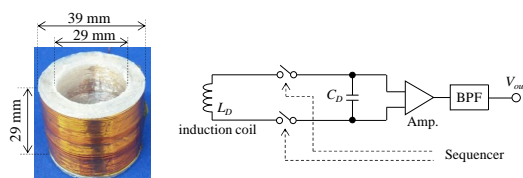


図 2 超低磁場 MRI 用に開発したインダクションコイルを用いた検出器

超低磁場 MRI 計測実験

インダクションコイルによる超低磁場 MRI 計測の実現可能性を検討するため、ファントムを用いた MRI 計測実験を行った。図 3 に示すような小瓶に水を入れたファントムを、インダクションコイル内に挿入した。これを、磁気シールドボックス内に設置した超低磁場 MRI 用磁場印加コイルセットの中央に置いて計測を行う。図 4 に磁気シールドボックスと磁場印加コイルセットの写真を示す。将来、本超低磁場 MRI 装置を小動物用脳磁計に組み合わせて使うことを想定し、小動物用脳磁計に使用されている磁気シールドボックスを利用した。

MRI 計測にはインダクションコイルおよびファントムを軸方向から写す 2 次元グラジエントエコー法を採用し、観測領域 30.2 mm を 32 ピクセルで表現するパルスシーケンスを設計した。加算平均回数は 8 回とし、

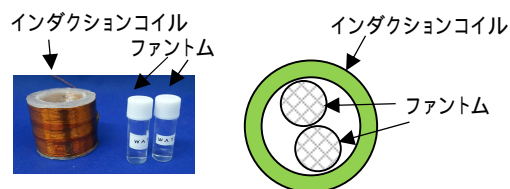


図 3 MRI 計測用のファントム

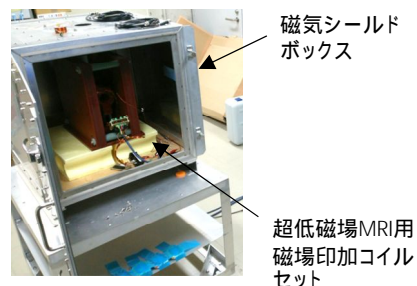


図 4 超低磁場 MRI 計測に使用した磁気シールドボックスと磁場印加コイルセット

計測時間は約 20 分であった。

図 5 に撮影した MR 画像を示す。中央に見えている二つの円が 2 本のファントム容器を示しており、図 3 で示したファントムの配置とも矛盾しない画像が得られた。SQUID を用いた場合に比べて信号/雑音比が十分ではないものの、インダクションコイルおよび磁気シールドボックスを利用した超低磁場 MRI 計測の実現可能性を示すことができた。

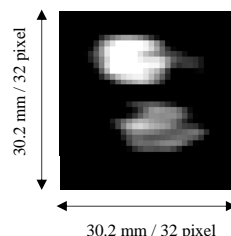


図 5 超低磁場 MRI 撮像結果

次に、本研究で開発したシステムが T₁ 緩和時間計測にも利用可能であることを示すため、塩化ニッケル水溶液を利用した T₁ 緩和時間計測実験をおこなった。濃度の異なる 3 種類の水溶液を容器に封入したサンプルを計測サンプルとした。

本実験では 13 mT の分極磁場を 3 秒間印加した後、これを 100 μT に弱めて t_{ex} 秒間印加し、分極磁場をゼロにする。その直後から信号を計測し、横軸を t_{ex} として観測信号の大きさをプロットした結果を図 6 に示す。なお、縦軸は正規化した信号強度を示している。

いずれも指数関数的に信号が減少しており、計測データから最小二乗法によって時定数を計算した結果を表 1 に示す。SQUID を用いた計測結果と矛盾しない結果が得られ、

インダクションコイルと磁気シールドボックスを用いた超低磁場 MRI 計測装置が、 T_1 緩和時間計測にも使用できることを実証した。

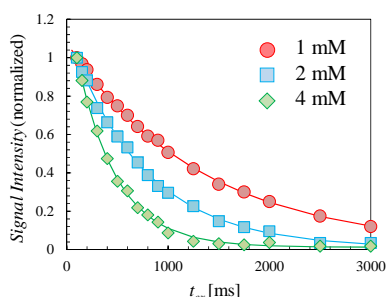


図 6 超低磁場 MRI 装置で計測した塩化ニッケル水溶液の T_1 緩和曲線

表 1 超低磁場 MRI 装置で計測した塩化ニッケル水溶液の T_1 緩和時間計測結果

	by the induction coil	by a SQUID
1 mM	1316	1406
2 mM	741	732
4 mM	390	362

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕(計 2 件)

D. Oyama, N. Tsuyuguchi, M. Higuchi, J. Kawai, M. Miyamoto, Y. Adachi, G. Uehara, “Measurement of Magnetic Resonance Signal from a Rat Head in Ultra-low Magnetic Field”, IEEE Proceedings for 15th International Superconductive Electronics Conference, 15721070 (2015) (査読有)

DOI: 10.1109/ISEC.2015.7383470

Daisuke Oyama, Yoshiaki Adachi, Masanori Higuchi, Naohiro Tsuyuguchi, and Gen Uehara, “Development of Compact Ultra-Low-Filed MRI System Using an Induction Coil”, IEEE Transactions on Magnetics, Vol. 53, No. 11, November 2017, 5100504 (査読有)

DOI: 10.1109/TMAG.2017.2709340

〔学会発表〕(計 6 件)

D. Oyama, N. Tsuyuguchi, M. Higuchi, J. Kawai, M. Miyamoto, Y. Adachi, G. Uehara, “Measurement of Magnetic Resonance Signal from a Rat Head in Ultra-low Magnetic Field”, The 15th International Superconductive Electronics Conference, SQ-P20, Nagoya, Japan, July 2015.

樋口正法, 小山大介, 上原弦, 「ULF-fMRI 基礎研究: MRI 装置を用いた

電流描画実験」, 第 76 回応用物理学会秋季学術講演会講演予稿集, 14a-PA3-26, 10-054, 名古屋市, 2015 年 9 月

小山大介, 樋口正法, 上原弦, 「超低磁場用 MRI シミュレーションソフトウェアの開発」, 電気学会研究会資料 医用・生体工学研究会 MBE-15-100, pp.7-11, 岩手県盛岡市, 2015 年 10 月

Daisuke Oyama, “Sensing system for magnetic resonance signal at ultra-low magnetic field”, International Workshop on Magnetic Bio-Sensing (IWMB), T2-1, Fukuoka Japan, October, 2016 (invited)

D. Oyama, Y. Adachi, M. Higuchi, N. Tsuyuguchi, and G. Uehara, “Development of Compact Ultra-Low-Field MRI System Using an Induction Coil”, INTERMAG Europe 2017, GM-12, April 2017, Dublin, Ireland

Daisuke Oyama, Yoshiaki Adachi, Masanori Higuchi, Naohiro Tsuyuguchi, Gen Uehara, “ T_1 relaxation time measurement in ultra-low magnetic field using an induction coil”, The Journal of Japan Biomagnetism and Bioelectromagnetics Society, Vol. 30, No. 1, 2017, Biomagnetic Sendai 2017, pp.158-159, May, 2017, Sendai, Japan.

6. 研究組織

(1) 研究代表者

小山 大介 (OYAMA, Daisuke)

金沢工業大学・先端電子技術応用研究所
・准教授

研究者番号: 60569888

(2) 研究協力者

露口 尚弘 (TSUYUGUCHI, Naohiro)

近畿大学・医学部・准教授

研究者番号: 50295705