

令和 4 年 4 月 22 日現在

機関番号：17102  
研究種目：若手研究  
研究期間：2019～2021  
課題番号：19K14996  
研究課題名（和文）人体内診断に向けたマルチセンサー磁気計測による磁気マーカーイメージング法の開発  
  
研究課題名（英文）Development of magnetic marker imaging method using magnetic sensor array for diagnosis inside human body  
  
研究代表者  
笹山 瑛由（Sasayama, Teruyoshi）  
  
九州大学・システム情報科学研究所・准教授  
  
研究者番号：60636249  
交付決定額（研究期間全体）：（直接経費） 3,300,000円

研究成果の概要（和文）：磁気ナノ粒子を含有した磁気マーカーを体内の疾患部に蓄積させ、その位置と量を体表面から検出し可視化する磁気粒子イメージング技術は、新しい体内医療診断技術としてその開発が期待されている。本研究ではまず、マルチセンサー磁気計測による磁気マーカーの検出をするためのハードウェアを開発した。次に、その磁気計測データの信号処理（ソフトウェア）の高度化を行った。その結果、強い交流励起磁界からの影響を抑制しながら、磁気マーカーから発生した非常に微弱な磁気信号を計測できるシステムが完成した。

#### 研究成果の学術的意義や社会的意義

強い交流励起磁界による磁気ナノ粒子サンプルの磁化と、そのような環境下で、磁気マーカーから生ずる非常に微弱な磁気信号をマルチセンサーによって検出できる手法を考案し、そのことを理論的のみならず実験的に示すことができた。また、そのマルチセンサーの信号処理技術を高度化することによって、深い位置での磁気マーカーの位置推定ができることを実証した。このことは、人体の深い位置にある疾患部を検出できることを示唆している。

研究成果の概要（英文）：The magnetic nanoparticle imaging that detects and visualizes the magnetic marker, which contains magnetic nanoparticles, from the surface of the body is a promising medical modality by accumulating the markers at disease sites inside the body. In this study, we have developed a hardware to detect the magnetic marker by measuring the magnetic field with magnetic sensor array. Subsequently, we have improved signal processing method, that is, software, for the magnetic data. We developed the system that can suppress the effect from strong AC exciting magnetic field and measure very small magnetic signal from the magnetic marker.

研究分野：計測工学

キーワード：磁気計測 磁気マーカー 磁性ナノ粒子 磁気粒子イメージング 逆問題 空間フィルタ マルチセンサー

### 1. 研究開始当初の背景

ナノメートルサイズの強磁性体(磁気ナノ粒子)を高分子で被覆し、その表面に検査試薬や薬剤等を結合したものは磁気マーカーと呼ばれている。この磁気マーカーを体内の疾患部に蓄積させ、その位置と量を体表面から検出し可視化するイメージング技術は、新しい体内診断技術としてその開発が期待されている。一方、従来の磁気マーカーのイメージング手法の一つである磁気粒子イメージング(MPI)ではその磁気マーカーの位置特定をするために、原理的に非常に強い傾斜磁場(1~2 T/m程度)が必要となる。それゆえ、必然的に狭い空間でしか動作せず、現在の磁気ナノ粒子イメージングシステムの研究は、多くはラット等の小動物用であり、人体には従来技術のままでは物理限界により適用できない。

### 2. 研究の目的

本研究では、脳波・脳磁計測における脳活動場所の推定(逆問題解析)技術を取り入れた、マルチセンサー磁気計測による磁気マーカーイメージングシステム(磁気ナノ粒子トモグラフィ: **Magnetic Nanoparticle Tomography; MNT**)を開発する。それにより、傾斜磁場を用いずとも高感度かつ高空間分解化を達成させ、人体サイズでも磁気ナノ粒子のイメージングができる手法の開発を行う。そのための交流の高磁場生成システムの開発と、その高磁場中でも微弱磁場変動が計測できるシステムの開発を行う。また、マルチセンサーの信号処理技術の高度化を行う。

### 3. 研究の方法

#### (1) 交流高磁場生成システムと微弱磁場計測システムの開発

脳波・脳磁計測の場合、神経活動により磁気信号が自発的に生成されるが、磁気ナノ粒子は自発的には発生せず、外部磁場によりいったん磁化する必要がある。特に、人体深部(概ね50 mm)の場合、高磁場(数 mT オーダ)を生成する必要がある。さらに、磁気マーカーの磁化特性の非線形性より生ずる高調波磁場(本研究では第3高調波に限定)を検出するためには、励磁磁場は低ひずみの正弦波磁場である必要がある。

そこで、大きな励磁コイルにキャパシタを接続して共振回路とした、高磁場かつ低ひずみの励磁システムを開発を行った(図1)。大きな励磁コイルに対し交流を通電すると、高い電圧が生じるといった問題が生ずる。そこで、その励磁コイルを何段かに分割し、コイルと共振用キャパシタとを交互に直列接続するといった工夫を行った。

大きな交流励磁コイルの中に、複数の小さな検出コイルをアレイ状に多数配置している。強い交流励起磁界の高磁場(数 mT オーダ)を検出コイルで受けるため、その影響を抑制する必要がある。一方、磁気マーカーからの微弱な高調波磁場信号(数~数 10pT オーダ前後)を検出する必要がある。交流励起用のコイルと、検出コイルは直交に配置しているため、理想上は鎖交磁束が0である。しかしながら、機械的精度の限界から若干直接磁界が鎖交する。その磁束を補償する方法として、図2に示すようなD/Aコンバータを用いてその直接磁界を補償するシステムを考案し、その効果を検証した。

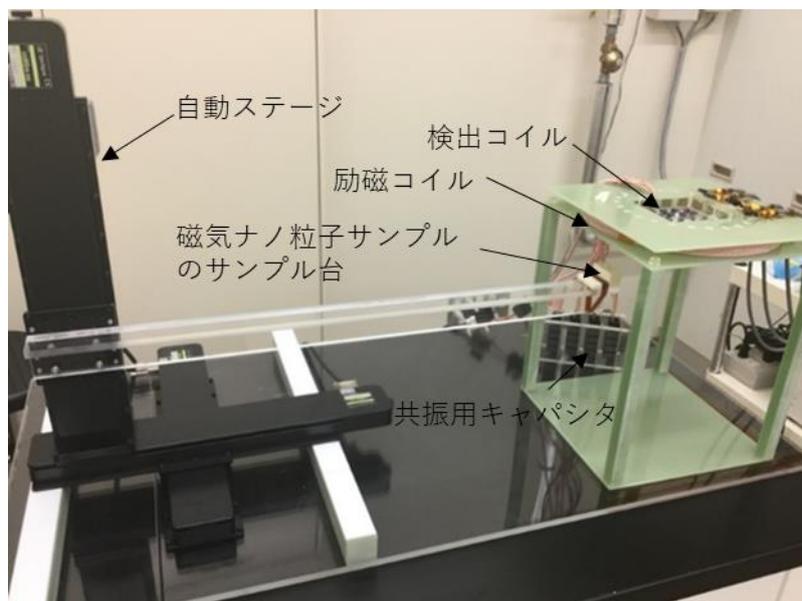


図1 磁気ナノ粒子トモグラフィシステムの実機

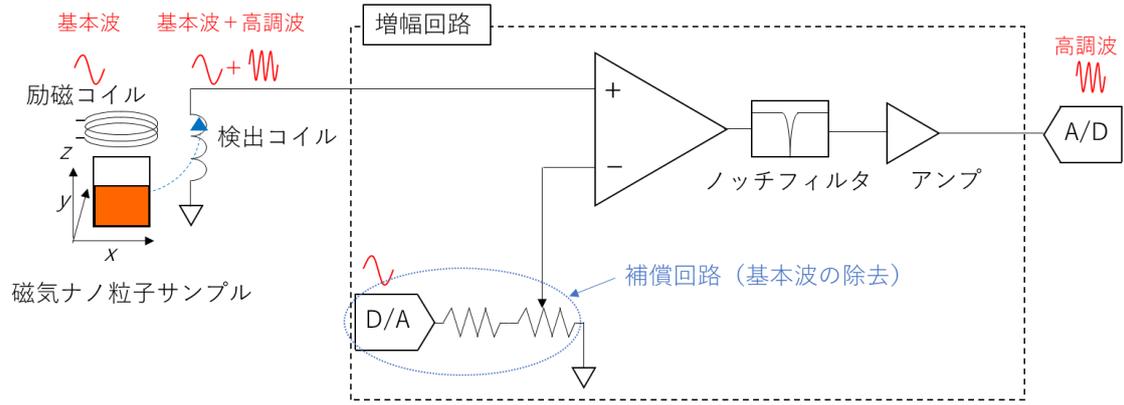


図2 D/Aコンバータを用いた励磁コイルからの直接磁界の補償法

(2) マルチセンサーを用いた信号処理技術（逆問題解析）の高度化

従来のMPIの研究では、次式のような最小二乗法、あるいは、非負制約条件を加えた非負最小二乗法（NNLS (Non-negative least squares) 法）により逆問題解析を行うことが一般的であった。

$$\hat{\mathbf{c}} = \underset{\mathbf{c}}{\operatorname{argmin}} \|\mathbf{A}\mathbf{c} - \mathbf{v}\|^2 + \lambda \|\mathbf{c}\|^2 \quad (1)$$

Subject to

$$\mathbf{c} \geq 0 \quad (2)$$

ここで、 $\mathbf{v}$ は計測値（高調波信号）ベクトル、 $\mathbf{A}$ はシステム行列、 $\mathbf{c}$ は磁気ナノ粒子（磁気マーカー）の濃度ベクトル、ハット（ $\hat{\cdot}$ ）は推定量、 $\lambda$ は逆問題解析の解を安定化させるための正則化パラメータである。

一方、NNLS の場合は環境磁場ノイズの影響を受けやすく、本来磁気ナノ粒子がない場所にも磁気ナノ粒子があるものとして推定されてしまう（アーチファクト）といった問題が生じていた。そこで、磁気ナノ粒子トモグラフィシステムと同様、多チャンネル計測で計測ノイズが大きくても逆問題解析が安定的にできる手法が採用されている、脳波・脳磁計測における逆問題解析を導入することを考えた。

脳波・脳磁解析において、空間フィルタ法というものがある。これは、マルチセンサーによって、何かしらの空間的に分布して計測している時系列データ（電位分布や磁場分布の時系列データ）に対し適当な重みを乗ずる、つまり、空間フィルタを適用することで、特定の位置にどれぐらいの信号があるか（あるいは、量は分からないが、特定の位置に磁気ナノ粒子があるかないかのみ）判定する方法である。

本研究において検討した空間フィルタは、次式で表される、ミニマムバリエンス空間フィルタと呼ばれるものである。

$$\mathbf{w}(\mathbf{r}) = \frac{\mathbf{C}^{-1}\tilde{\mathbf{l}}(\mathbf{r})}{\tilde{\mathbf{l}}(\mathbf{r})^T \mathbf{C}^{-1}\tilde{\mathbf{l}}(\mathbf{r})} \quad (3)$$

where

$$\tilde{\mathbf{l}}(\mathbf{r}) = \frac{\mathbf{l}(\mathbf{r})}{\|\mathbf{l}(\mathbf{r})\|} \quad (2)$$

また、 $\mathbf{w}(\mathbf{r})$ はある特定の位置 $\mathbf{r}$ における信号を推定するための空間フィルタ、 $\mathbf{C}$ は計測共分散行列、 $\mathbf{l}(\mathbf{r})$ はリードフィールドベクトルと呼ばれるもので、システム行列 $\mathbf{A}$ の中の縦ベクトルに対応するものである。ミニマムバリエンス空間フィルタは、着目している位置からのバリエンス（分散の意味。数学的にはエネルギー（パワー）と等価）を維持しながら、他の位置からのバリエンスを最小（ミニマム）化するという条件から導出される空間フィルタである。この空間フィルタを用いて、着目する位置 $\mathbf{r}$ に磁気ナノ粒子サンプルがあるかないかを推定した。

#### 4. 研究成果

図3は、励磁コイルからの距離 50 mm 離れた位置にて、 $500 \mu\text{g-Fe}$  の磁気ナノ粒子サンプルを自動ステージで水平方向に動かした場合に検出コイルから得られる高調波信号を示しており、提案した直接磁界の補償法を適用する前と、適用した後の比較結果を示している。なお、矢印は検出コイルの軸の方向を示している。図より、提案した補償手法を適用したことによって、磁気ナノ粒子サンプルからの磁気信号が明瞭となっていることが分かる。

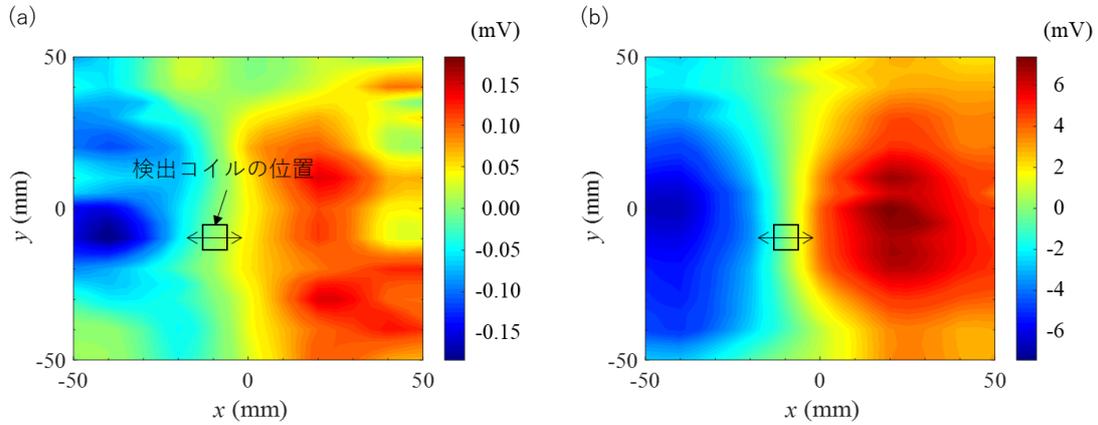


図3 磁気ナノ粒子からの高調波信号の比較  
(a) 直接磁界の補償法の適用前、(b)適用後

図4は、励磁コイルからの距離 25 mm 離れた位置に  $100 \mu\text{g-Fe}$  の磁気ナノ粒子サンプルを中央に配置した時に、従来の非負最小二乗法を用いて磁気ナノ粒子の位置を推定した結果と、新たに導入した空間フィルタ（ミニマムバリエーション空間フィルタ）を用いて位置を推定した結果を示している。図より、新手法の方が、ノイズが少なく位置推定ができていることが確認できる。ただし、当手法では、複数のサンプルを同時に検出できないほか、濃度を推定することが困難なため、従来法との使い分けが必要となる。

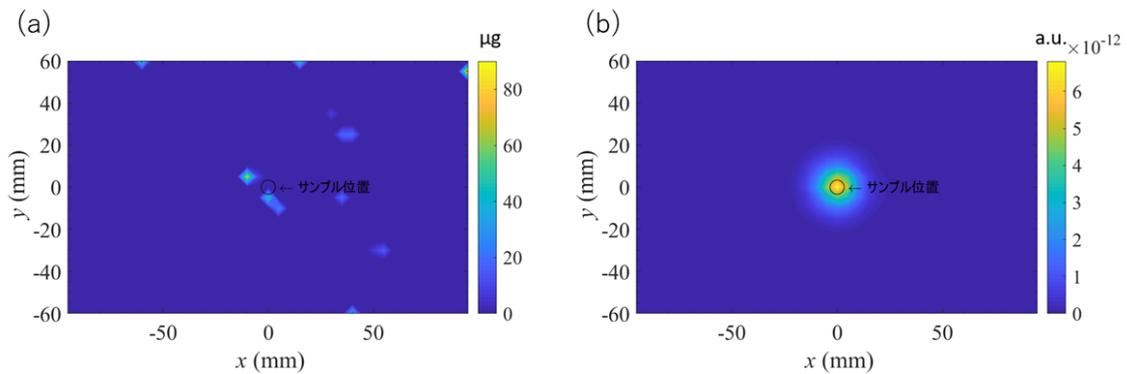


図4 逆問題解析手法による磁気ナノ粒子サンプルの推定結果の比較  
(a) 従来法 (NNLS 法)、(b)新手法 (空間フィルタ法)

## 5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計4件（うち査読付論文 2件/うち国際共著 0件/うちオープンアクセス 0件）

1. 著者名 Teruyoshi Sasayama, Takashi Yoshida, Keiji Enpuku	4. 巻 505
2. 論文標題 Two-dimensional magnetic nanoparticle imaging using multiple magnetic sensors based on amplitude modulation	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Journal of Magnetism and Magnetic Materials	6. 最初と最後の頁 166765 ~ 166765
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1016/j.jmmm.2020.166765	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Teruyoshi Sasayama, Naoki Okamura, Takashi Yoshida	4. 巻 57
2. 論文標題 Sensitivity Improvement of Magnetic Nanoparticle Imaging by Compensation With Digital-to-Analog Converter	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 IEEE Transactions on Magnetics	6. 最初と最後の頁 5300605 ~ 5300605
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1109/TMAG.2020.3014375	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Sasayama Teruyoshi, Yoshida Takashi, Enpuku Keiji	4. 巻 1
2. 論文標題 Spatial distribution imaging of magnetic nanoparticles using pickup coil array	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Proceedings of Joint European Magnetic Symposia (JEMS)	6. 最初と最後の頁 P10
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） なし	査読の有無 無
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 笹山 瑛由	4. 巻 MAG-20
2. 論文標題 電磁気計測による非破壊イメージング技術	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 電気学会技術研究報告	6. 最初と最後の頁 27 ~ 32
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） なし	査読の有無 無
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

〔学会発表〕 計11件（うち招待講演 3件 / うち国際学会 4件）

1. 発表者名 Teruyoshi Sasayama, Naoki Okamura, Takashi Yoshida
2. 発表標題 Sensitivity Improvement of the Imaging of Magnetic Nanoparticle Distribution by Compensation Circuit with D/A Converter
3. 学会等名 Intermag 2020 (国際学会)
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 Teruyoshi Sasayama, Naoki Okamura, Takashi Yoshida
2. 発表標題 Improvement of sensitivity of magnetic nanoparticle imaging using pickup coil array for human-sized imaging
3. 学会等名 2020 ICME International Conference on Complex Medical and Engineering (国際学会)
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 岡村 直樹, 笹山 瑛由, 吉田 敬
2. 発表標題 D/Aコンバータを用いた直接磁場の補償による磁気ナノ粒子トモグラフィの位置推定精度の評価
3. 学会等名 電気・情報関係学会九州支部連合大会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 Teruyoshi Sasayama, Naoki Okamura, Takashi Yoshida
2. 発表標題 Application of EEG/MEG analytical methods to magnetic nanoparticle imaging
3. 学会等名 第44回 日本磁気学会学術講演会 (招待講演)
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 岡村 直樹, 笹山 瑛由, 吉田 敬
2. 発表標題 磁気ナノ粒子トモグラフィへのミニマムバリエーション空間フィルタの適用
3. 学会等名 電気学会全国大会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 笹山 瑛由
2. 発表標題 医療用磁気イメージングシステムの実用化に向けた高感度磁気センサアレイの実装法に関する検討
3. 学会等名 エレクトロニクス実装学会 春季講演大会 (招待講演)
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 Teruyoshi Sasayama, Takashi Yoshida, Keiji Enpuku
2. 発表標題 Spatial distribution imaging of magnetic nanoparticles using pickup coil array
3. 学会等名 Joint European Magnetic Symposia (JEMS) (国際学会)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 笹山 瑛由, 吉田 敬
2. 発表標題 磁気センサアレイによる磁気ナノ粒子トモグラフィの開発
3. 学会等名 日本磁気学会学術講演会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Teruyoshi Sasayama, Takashi Yoshida, Keiji Enpuku
2. 発表標題 2D Imaging of Magnetic Nanoparticles using Multiple Pickup Coils and Amplitude Modulation
3. 学会等名 International Workshop on Magnetic Bio-Sensing (国際学会)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 笹山 瑛由
2. 発表標題 磁気ナノ粒子の磁気特性計測およびイメージング
3. 学会等名 静岡大学ナノマテリアル応用研究会(Nano-MAP) 平成31年度 第5回 委員会 (招待講演)
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 笹山 瑛由
2. 発表標題 電磁気計測による非破壊イメージング技術
3. 学会等名 電気学会マグネティックス研究会
4. 発表年 2020年

〔図書〕 計0件

〔産業財産権〕

〔その他〕

九州大学-研究者情報[笹山 瑛由 (准教授) システム情報科学研究所電気システム工学部門] <a href="https://hyoka.ofc.kyushu-u.ac.jp/search/details/K005481/index.html">https://hyoka.ofc.kyushu-u.ac.jp/search/details/K005481/index.html</a> 先端磁気センシング研究室 笹山 瑛由 個人ページ <a href="https://www.sc.kyushu-u.ac.jp/~enlab/sasayama/research.html">https://www.sc.kyushu-u.ac.jp/~enlab/sasayama/research.html</a>
---

6. 研究組織

	氏名 (ローマ字氏名) (研究者番号)	所属研究機関・部局・職 (機関番号)	備考
--	---------------------------	-----------------------	----

7. 科研費を使用して開催した国際研究集会

〔国際研究集会〕 計0件

8. 本研究に関連して実施した国際共同研究の実施状況

共同研究相手国	相手方研究機関
---------	---------