

令和 4 年 5 月 25 日現在

機関番号：14301

研究種目：挑戦的研究（萌芽）

研究期間：2020～2021

課題番号：20K21560

研究課題名（和文）超高感度な光学的磁気センサによる新原理の次世代ニューロイメージングへの挑戦

研究課題名（英文）Challenge to a novel next generation neuroimaging system with super-high-sensitivity optical magnetic sensors

研究代表者

小林 哲生（Kobayashi, Tetsuo）

京都大学・工学研究科・教授

研究者番号：40175336

交付決定額（研究期間全体）：（直接経費） 4,900,000円

研究成果の概要（和文）：本研究では、超高感度かつ長寿命の小型光ポンピング原子磁気センサ(OPM)モジュールを開発に成功し、開眼閉眼に伴う波帯の事象関連脱同期と視覚誘発脳磁界の多チャンネル計測を達成した。さらに、OPMをMR信号計測用受信センサとして用いることにより感度向上させる超低磁場MRIのプロトタイプを試作しMR画像の取得に成功した。加えて、0.3T低磁場MRI装置を用い、頭部を模したファントムを用いた新原理fMRIの実験的・理論的検証を行い、新原理fMRIの実現可能性を示し、MEGとの同時計測を可能とする次世代のニューロイメージングへの実現に道筋をつけ研究を完結した。

研究成果の学術的意義や社会的意義

本研究によって開発した超高感度の光学的磁気センサをMR信号検出に用いることで脳磁図と機能的MRI情報の同時計測が可能な融合一体化したシステムは、通常の形態画像の取得も可能であることから、従来の別装置間の位置合わせの誤差を低減できるメリットも大きい。本研究が目指したこの次世代のニューロイメージングシステムでは、さらにボクセルベースで磁場の位相情報に基づくfunctional connectivityの直接計測も可能であり、その潜在的な高時空間分解能によって、高次脳機能のメカニズムの解明や精神・神経疾患の診断支援といった臨床応用により健康社会の実現に大きな貢献することが期待できる。

研究成果の概要（英文）：In this research, we succeeded in developing a super-sensitive and long-life compact optically pumped atomic magnetometer (OPM) module, and achieved measurements of event-related desynchronization in  $\alpha$ -wave band associated with eyes open and closed as well as multi-channel measurements of visually evoked magnetic fields. Furthermore, we made a prototype of an ultra-low field MRI that improves sensitivity by using OPM as a receiving sensor for MR signal measurements, and succeeded in acquiring MR images. In addition, using a 0.3T low magnetic field MRI scanner, we carried out experimental and theoretical verification of the new fMRI using a phantom that imitated the head, demonstrate the feasibility of the new fMRI. With these results, we have paved the way for the realization of next-generation neuroimaging that enables simultaneous measurement of MEG and fMRI.

研究分野：脳計測科学、電気電子工学、認知神経科学

キーワード：光ポンピング 原子磁気センサ MRI 神経磁場 MEG

## 1. 研究開始当初の背景

近年、ヒトの高次脳機能のメカニズムを解明し、さらに神経・精神疾患の克服や新たな産業の創出に結びつけることを目指す脳研究のビッグプロジェクトが米国、EU、日本などの主要先進国で相次いで始められ、その動きは世界各国に広がっている。この背景には、アルツハイマー病などの認知症に代表される神経・精神疾患患者が今後益々増加することが予想され、疾患の早期発見などにより医療費を抑えたいという財政上の事情に加え、非侵襲的な脳機能計測法が急速な進展を遂げたことがある。

本研究の代表者は、2006年に、光ポンピング原子磁気センサ (Optically pumped atomic magnetometer: OPM) と呼ばれる超高感度な磁気センサの開発を産学連携研究により開始し、これまでこのセンサをコアとしたイノベーティブな脳機能の計測・イメージングシステムの実現を目指して研究・開発を行ってきた。

OPMは、光ポンピング法により生成したアルカリ金属原子のスピン偏極を用いて極微弱な磁場の計測を可能とする光学的磁気センサである。この光ポンピングをアルカリ金属原子に対して行い磁気センサとして用いる原理は、1957年に報告されていたが感度が低く、その用途は限られ極微弱な磁場を検出する必要がある生体磁気計測、中でも脳磁図 (MEG) には使用できないものと考えられていた。しかし、2000年代に入り超伝導量子干渉素子 (SQUID) と同レベル以上の超高感度が達成できることが報告され、その後盛んに研究・開発が行われてきた。

## 2. 研究の目的

ヒトの高次脳機能のメカニズムを解明し、さらに神経・精神新疾患の定量的診断に結びつけるため、非侵襲的に脳神経活動を計測する様々なニューロイメージング手法が開発されてきた。この中で、脳神経活動に伴って発生する極微弱な磁場 (神経磁場) を計測する脳磁図 (MEG) は、高い時空間分解能が長所であり脳機能計測の極めて有用なツールである。

本研究では、従来用いられてきた超伝導量子干渉素子 (SQUID) に代わる超高感度の光ポンピング原子磁気センサ (OPM) を開発し、それによって多チャンネル脳磁図 (MEG) 計測を実現することを目的とした。さらに、この OPM を用いて神経磁場を磁気共鳴信号変化として直接捉える新原理の機能的 fMRI (fmRI) を実現し、MEG との同時計測を可能とする次世代のニューロイメージングへの道を拓くことを最終的なゴールに設定した。

## 3. 研究の方法

初年度は、まず我々が世界に先駆けて開発してきた K と Rb の2種類のアルカリ金属原子蒸気を混合したハイブリッド型 OPM による MEG の多チャンネル同時計測に向けて、理論的・実験的検討を進めた。MEG では、通常脳内の信号源推定のために多チャンネル同時計測を行うが、センサ特性の揃った小型 OPM モジュールを複数用意することが困難である。本研究では、一つのセンサセル内に複数の計測点を設けることによりセンサ特性の揃えた K-Rb ハイブリッド型 OPM を用い、開眼閉眼による  $\alpha$  波帯の事象関連脱同期と、聴覚誘発脳磁界の10点同時計測を実施し、ハイブリッド型 OPM による多チャンネル MEG 同時計測の有用性を示した。

以上と並行して、新原理の fmRI の実現に向け、永久磁石型の 0.3T-低磁場 MRI 装置を用いた原理検証の検討を進めた。この新たな fmRI は、MRI 撮像シーケンスの一つであるスピンロックシーケンスを適用し、スピンロック用に印加する静磁場によって生ずる2次的核磁気共鳴現象を利用することで極低周波数の神経磁場を捉えようとするものである。本研究では、頭部を模したファントムを用いた実験的・理論的検証を行い、脳神経磁場の直接計測の実現可能性を示した。

最終年度は、まず光ファイバや光学系などを一体化した小型の OPM モジュールの開発に注力し、浜松ホトニクス株式会社との共同研究により SQUID と同等以上の超高感度ながら長寿命の小型 OPM モジュールを開発することに成功した。さらに、この OPM モジュールを複数個用いたアレイにより開眼閉眼に伴う  $\alpha$  波帯の事象関連脱同期と視覚誘発脳磁界の多チャンネル計測を達成できた。加えて初年度から開発を進めた一つのセル内に複数の計測点を設けることによりセンサ特性の揃った K-Rb ハイブリッド型 OPM による、聴覚誘発ならびに視覚誘発脳磁界の多チャンネル同時計測も実施し、OPM を用いた2つの異なる方式による多チャンネル MEG 同時計測の実証と有用性を示すことができたことは大きな成果である。

以上と並行して、最終年度には、神経磁場による2次的共鳴現象を新たな計測原理とする fmRI と MEG との同時計測の実現に向け、OPM を既存の RF コイルに代わる MR 信号計測用受診センサとして用いることにより感度向上させる超低磁場 MRI の開発を進め、プロトタイプによる MR 画像の取得に成功した。加えて、初年度に引き続き永久磁石型の 0.3T-低磁場 MRI 装置を用い、頭部を模したファントムを用いた新原理 fmRI の実験的・理論的検証を行い、低磁場および超低磁場 MRI による新原理 fmRI の実現可能性を示し研究を完結した。

#### 4. 研究成果

本研究では、その成果を次章の主な発表論文等に記載の通り原著論文などにより公表済みである。詳細については個別の論文を参照頂きたい。ここでは、その中からスピンロックシーケンス（撮像法）を用いた新原理の fMRI における計測対象磁場方向に依存する信号変化に関して、低磁場 MRI を用いたファントム実験とシミュレーションにより得られた研究成果 (Sogabe, et al., Journal of Magnetic Resonance, Vol. 321, 2020) を中心に、本研究によって得られた新たな知見を述べる。

MRI で用いられるスピンロック撮像法は振動的な微小磁場を計測可能な手法であり、スピンロック軸方向成分の磁化を検出する。一般に、MR 信号強度は静磁場強度  $B_0$  に比例するため、低磁場や超低磁場 MRI は高磁場 MRI と比べて SNR が低い。しかし、低磁場および超低磁場 MRI は高磁場 MRI と比較して低コスト、低 SAR かつ事故の危険性が少ないというメリットを有する。このため、大病院だけでなく小規模のクリニックにも普及して行くことが期待される。

本研究では、0.3 T-MRI を用いたファントム実験と数値シミュレーションを行うことで、計測対象磁場の方向がスピンロック撮像法で取得される信号に及ぼす影響を明らかにした。

##### (1) パルスシーケンスと磁化ダイナミクス

撮像に用いたパルスシーケンスを図 1 A に示す。このパルスシーケンスでは、preparation シーケンスの後に高速撮像法の一つである SE-EPI シーケンスが挿入されている。図 1 B-F は磁化ダイナミクスである。静磁場方向に存在する熱平衡磁化 (図 1 B) は、 $-y'$  軸方向に  $90^\circ$  パルスを印加することで  $z'$  軸から  $x'$  軸へと倒れる (図 1 C)。次に、スピンロックパルス  $B_{sl}$  が磁化と同方向に印加される。一般的なスピンロックシーケンスでは、磁化はスピンロック軸方向にロックされ、スピンロック時間  $t_{sl}$  中の磁気緩和 (T1ρ 緩和) により減衰する。しかし、スピンロック周波数  $f_{sl}$  と振動磁場周波数  $f_{os}$  が等しい際は、磁化と振動磁場  $B_{os}$  の間に 2 次的な核磁気共鳴が発生し、磁化はスピンロック軸を中心にスピンロック周波数  $f_{sl}$  で歳差運動をして  $-z'$  軸方向へと倒れて行く。ここで、スピンロック軸を中心に振動磁場の角周波数  $\omega_{os}$  で回転する 2 次回転座標系 ( $x'', y'', z''$ ) を導入すると、スピンロック中の磁化は  $x''$  軸方向から  $-z''$  軸方向に倒れるように見える (図 1 D)。

スピンロックパルス印加終了後の磁化に対して  $y'$  軸方向に  $90^\circ$  パルスを

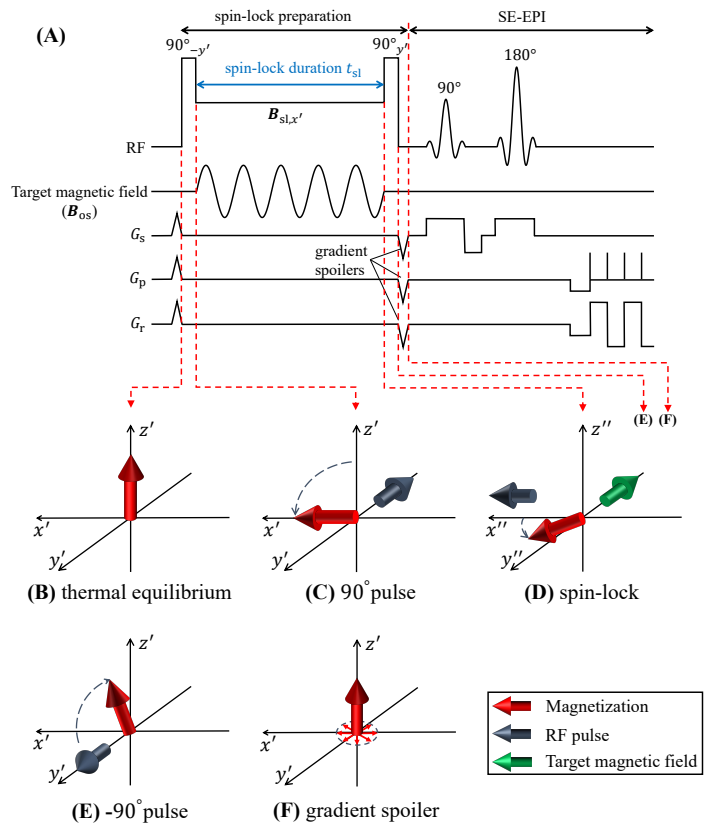


図 1 (A) スピンロック撮像のパルスシーケンス。(B)~(F) 磁化のダイナミクス。

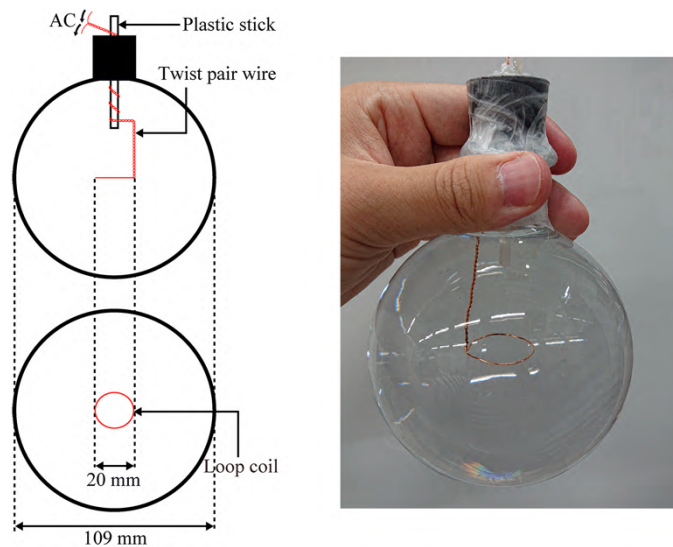


図 2 ファントムの模式図と写真。直径 20 mm のループコイルをファントム中心に設置。

印加することで、磁化をz軸方向へと戻す。(図1E)そして、最終的にはグラディエントスポイラーを印加することで縦磁化 $M_z$ のみを残した後に画像化を行う(図1F)。振動磁場 $B_{os}$ の有無でMR信号強度に変化が現れスピロック撮像法ではこの信号変化をもとに振動磁場を検出する。

## (2) 実験装置とファントム

実験には、0.3-T オープンMRI装置(日立, AIRIS Vento)を用いた。主なスキャンパラメータは、繰り返し時間(TR): 1500 ms、エコー時間(TE): 40.8 msであり、撮像範囲(FOV): 160 mm~160 mm、マトリックスサイズ: 64x64、スライス厚: 2.5 mm、撮像加算回数(NSA): 16、撮像方向はcoronalに設定し、ループコイルを含む1スライスを2Dで撮像した。これらのパラメータは、シミュレーションと実験で共通である。

ループコイルを内部に有するファントムを対象に撮像を行った。ファントムの外観を図2に示す。ファントムは直径109 mmの球状の丸底フラスコで作成した。ファントムには、生理食塩水(0.9% NaCl)と1.0 mMの造影剤マグネピストを充填したものを使用した。このファントムの磁気緩和時間はそれぞれ、 $T_1 = 122$  ms、 $T_2 = 155$  ms、 $T_{1\rho} = 116$  ms、 $T_{2\rho} = 137$  msである。

また、振動磁場を発生させるためにファントム内部に直径0.5 mmの被覆銅線で作成したループコイルを設置した。コイル直径は20 mmである。なお、被覆銅線は、ループコイル部以外の磁場による影響を排除するために撚り線にした。

## (3) 計測対象磁場方向に対する MR 信号変化の検討

計測対象である神経磁場の方向は大脳皮質の位置に応じて変化する。スピロック撮像法では、計測対象である振動磁場の全方向成分を検出できるわけではなく、理論的には、振動磁場 $B_{os}$ が実験室座標系において静磁場方向(z方向)から $\theta$ 傾いている際、スピロック撮像法に有効な振動磁場 $B_{os}$ は1次、2次回転座標系で $\cos \theta$ に従って減少する。

そこで、この検証のためBloch方程式を用いた数値シミュレーションとファントム実験を行った。ループコイル中心の振動磁場 $B_{os}$ の強さが220 nTになるようにループコイルに流す電流値を3.5 mAに設定した。また、振動磁場の周波数 $f_{os}$ は100 Hzに設定した。

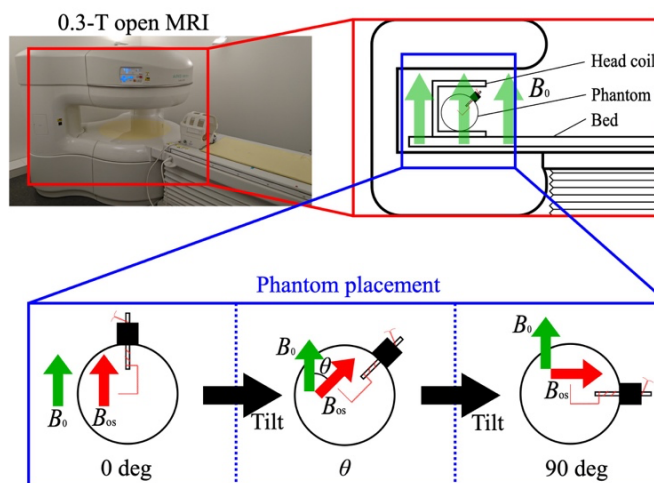


図3 ファントム実験の方法。計測対象振動磁場 $B_{os}$ が静磁場 $B_0$ と平行な状態から直交する状態にファントム傾斜角 $\theta$ を変化しながら撮像。

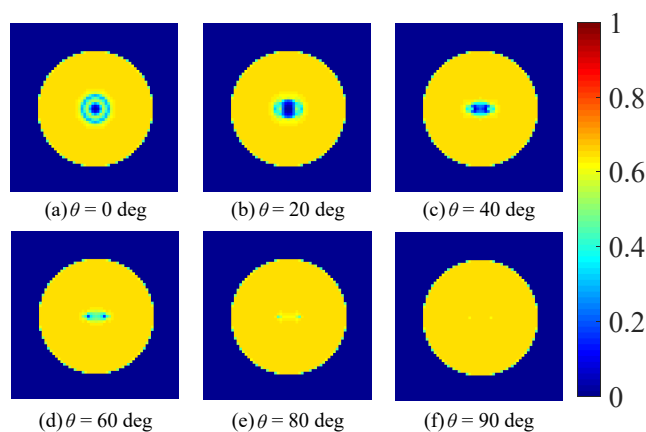


図4 シミュレーション画像。ファントム傾斜角 $\theta$ の増大に伴い信号変化率が減少。

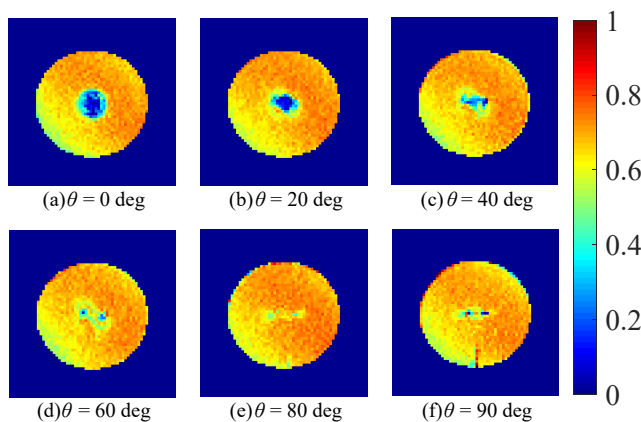


図5 実験画像。シミュレーション画像と同様に $\theta$ に伴い信号変化率が減少。



図3に、ファントム実験の方法を示す。ここで、振動磁場が静磁場 $B_0$ と平行な状態を0 deg、垂直な状態を90 deg と定義した。各撮像スキャンは、ファントムの角度 $\theta$ を増加させる毎に3回ずつ繰り返した。ファントムの傾斜角 $\theta$ は0、20、40、60、80、90 deg の6パターンで変化させた。実験では、強度画像から取得されるMR信号強度を信号変化率に算出するために、各スキャンにつき2枚の画像を取得した。すなわち、1枚目を基準となるT2画像、もう1枚をスピロック画像にし、スピロック画像のピクセル値( $S_{on}$ )をT2画像のピクセル値( $S_{ref}$ )で除算することで信号変化率( $S_{on}/S_{ref}$ )を算出した。撮像時間は2枚で51秒であり、この撮像を3回ずつ6通りの傾斜角で行い総撮像時間は15分18秒であった。

図4と図5に、シミュレーション画像と実験画像を示す。シミュレーション画像(a)から(f)から、ファントムの傾斜角が増加するにつれて、ループコイル近傍の信号変化率が減少し、最終的に90 degの状態ではループコイル内外で概ね同一の信号変化率になった。なお、シミュレーションでは $B_0$ 、 $B_1$ の不均一性は考慮しておらず、ループコイル外の信号変化率は概ね $T_{1\rho}$ 緩和に依存し、傾斜角によらず一定となった。

ファントム実験画像についても、ループコイルを支えるプラスチック棒とループコイルそのものが画像を乱しているものの、90 degの状態においてループコイル近傍においてシミュレーション画像と同様の傾向がみて取れる。しかし、シミュレーション画像と異なり、実験画像は $B_0$ 、 $B_1$ の不均一性の影響を受けて信号変化率が空間的に均一にはなっていないことが分かる。

シミュレーション結果と実験結果を比較するために、ループコイル中心に当たる1ピクセルの信号変化率を解析した結果を図6に示す。計測結果はシミュレーション曲線と良く一致した。また、振動磁場による信号変化率は、ファントム傾斜角が0 deg状態で最大で90 degに向かって $T_{1\rho}$ 緩和に基づく信号変化率と同程度まで減少して行くことが分かった。

上記の様に、新原理のfMRIでは磁化が計測対象となる振動神経磁場と2次回転座標系において核磁気共鳴を起こしMR信号強度が減衰することを利用する。この新たなfMRIの原理は静磁場強度が10mT以下の超低磁場MRIにも適用可能であることから、OPMを共通のセンサとしたMEGとfMRIを融合した次世代のニューロイメージングシステムの実現に繋がるものである。

今後、この新たなニューロイメージングシステムが実際に脳機能の基礎研究や臨床応用の現場に普及するためには、長期的かつグローバルな視野に立った本格的な産学連携プロジェクトの推進が望まれる。

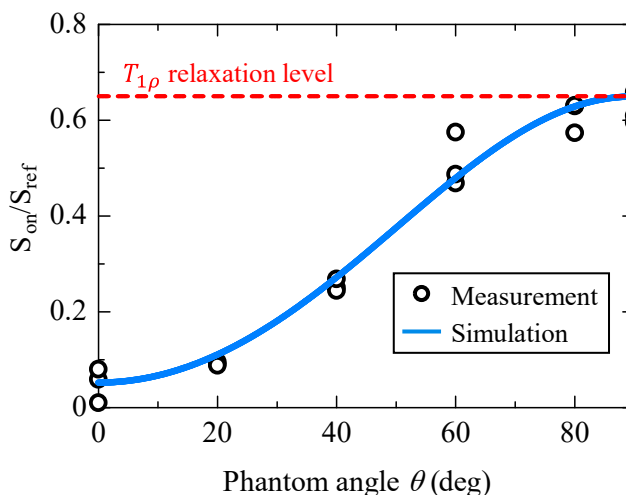


図6 ループコイル中心の1ピクセルにおける実験とシミュレーションの比較。ファントム傾斜度 $\theta$ に伴う信号変化率は両者で一致。

## 5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計7件（うち査読付論文 3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 Ueda Hiroyuki, Ito Yosuke, Oida Takenori, Taniguchi Yo, Kobayashi Tetsuo	4. 巻 319
2. 論文標題 Detection of tiny oscillatory magnetic fields using low-field MRI: A combined phantom and simulation study	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Journal of Magnetic Resonance	6. 最初と最後の頁 106828 ~ 106828
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.jmr.2020.106828	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 Sogabe Tomoyuki, Ueda Hiroyuki, Ito Yosuke, Taniguchi Yo, Kobayashi Tetsuo	4. 巻 321
2. 論文標題 Dependence of stimulus-induced rotary saturation on the direction of target oscillating magnetic fields: A phantom and simulation study	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Journal of Magnetic Resonance	6. 最初と最後の頁 106849 ~ 106849
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.jmr.2020.106849	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 Ueda Hiroyuki, Ito Yosuke, Oida Takenori, Taniguchi Yo, Kobayashi Tetsuo	4. 巻 324
2. 論文標題 Magnetic resonance imaging simulation with spin-lock preparations to detect tiny oscillatory magnetic fields	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Journal of Magnetic Resonance	6. 最初と最後の頁 106910 ~ 106910
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.jmr.2020.106910	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 大谷康介、伊藤陽介、小林哲生	4. 巻 MAG-120-125
2. 論文標題 ハイブリッド型光ポンピング磁気センサを用いた脳磁図の他チャネル同時計測	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 電気学会マグネティックス研究会資料	6. 最初と最後の頁 47-52
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 後藤達哉、伊藤陽介、小林哲生	4. 巻 MAG-120-126
2. 論文標題 地磁気環境下におけるスカラー型光ポンピング磁気センサの計測感度に関する理論的検討	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 電気学会マグネティックス研究会資料	6. 最初と最後の頁 53-58
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 小林哲生	4. 巻 33
2. 論文標題 光ポンピング原子磁気センサとその生体磁気計測・ULF-MRI・MPIへの応用	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 日本生体磁気学会誌	6. 最初と最後の頁 39-41
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 安田卓司、笈田武範、小林哲生	4. 巻 MI2020-2
2. 論文標題 超低磁場MRIの高速撮像に向けた検討 ~ 深層学習を用いた高分解能画像再構成 ~	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 電子情報通信学会技術研究報告	6. 最初と最後の頁 5-8
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10件 (うち招待講演 4件 / うち国際学会 9件)

1. 発表者名 Tetsuo Kobayashi
2. 発表標題 Development of ultra-sensitive optically pumped magnetometer towards next generation brain imaging
3. 学会等名 The 11th Asian Pacific Conference on Medical and Biological Engineering (招待講演) (国際学会)
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 小林哲生
2. 発表標題 光ポンピング原子磁気センサの基礎と次世代の脳機能計測
3. 学会等名 電子情報技術産業協会(JEITA)感性のセンシング・フィードバック技術分科会(招待講演)
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 Tetsuo Kobayashi
2. 発表標題 Optically Pumped Magnetometer: Advancements and Perspectives for Biomagnetic Neuroimaging
3. 学会等名 OIST Mini-Symposium for Quantum Sensors of Magnetic and Inertial Forces(招待講演)(国際学会)
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 Tetsuo Kobayashi
2. 発表標題 Biomagnetic neuroimaging with ultra-sensitive optically atomic magnetometers
3. 学会等名 International Joint Meeting 2020 in Kansai(招待講演)(国際学会)
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 Hiroyuki Ueda, Yosuke Ito, Takenori Oida, Yo Taniguchi and Tetsuo Kobayashi
2. 発表標題 Detection of tiny oscillatory magnetic fields toward low-field fMRI: A phantom and simulation study
3. 学会等名 ISMRM 28th Annual Meeting(国際学会)
4. 発表年 2020年



1. 発表者名 Hiroyuki Ueda, Yosuke Ito, Yo Taniguchi and Tetsuo Kobayashi
2. 発表標題 Spin-lock techniques toward low-field functional MRI
3. 学会等名 The 15th International Conference on Complex Medical Engineering CME2020 (国際学会)
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 Yosuke Ito and Tetsuo Kobayashi
2. 発表標題 Non-cryogenic magnetoencephalography with optically pumped magnetometers
3. 学会等名 The 15th International Conference on Complex Medical Engineering CME2020 (国際学会)
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 Hiroyuki Ueda, Yosuke Ito, Takenori Oida, Yo Taniguchi and Tetsuo Kobayashi
2. 発表標題 An MR imaging simulation study on spin-lock preparations
3. 学会等名 The 5th Annual Science Meeting of Japanese Chapter of ISMRM (国際学会)
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 Hiroyuki Ueda, Yosuke Ito, Takenori Oida, Yo Taniguchi and Tetsuo Kobayashi
2. 発表標題 On spin-lock preparations to detect neural magnetic fields toward low-field functional MRI
3. 学会等名 International Symposium on Creation of Advanced Photonics and Electronic Devices 2021 (国際学会)
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 Kazuki Namita, Yosuke Ito and Tetsuo Kobayashi
2. 発表標題 A vector measurement method with optically pumped magnetometers by varying pump beam direction
3. 学会等名 International Symposium on Creation of Advanced Photonics and Electronic Devices 2021 (国際学会)
4. 発表年 2021年

〔図書〕 計0件

〔産業財産権〕

〔その他〕

京都大学大学院工学研究科電気工学専攻生体機能工学分野 <a href="https://bfe.kuee.kyoto-u.ac.jp/publications.html">https://bfe.kuee.kyoto-u.ac.jp/publications.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
---------	---------