

科学研究費助成事業 研究成果報告書

平成 27 年 6 月 3 日現在

機関番号：14301

研究種目：基盤研究(A)

研究期間：2012～2014

課題番号：24240081

研究課題名(和文) 高感度原子磁気センサを用いた超低磁場マルチモダリティMRIシステムの開発

研究課題名(英文) Development of a multimodal ULF-MRI system with a highly sensitive atomic magnetometer

研究代表者

小林 哲生 (Kobayashi, Tetsuo)

京都大学・工学(系)研究科(研究院)・教授

研究者番号：40175336

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 21,100,000円

研究成果の概要(和文)：本研究では、神経・精神疾患などの診断支援や治療効果を定量的に評価できる新規医用イメージングシステムの開発を目的として、超高感度な光ポンピング原子磁気センサ(OPAM)の深化とモジュール化、ならびにこのセンサによるMRI撮像を超低磁場で実現し他の様々な計測手法とのマルチモダリティ計測を可能とするシステムに関する研究を行った。OPAMについてはK原子とRb原子のハイブリッド型により高い空間的均一性を実現できることを示し、さらに新たな多点同時計測法を開発した。また、モジュール型OPAMによるMR信号の直接計測手法の提案を行い数値実験によりその妥当性を示すなど多くの成果を挙げる事ができた

研究成果の概要(英文)：In this study, we investigated on a multimodal ultra-low field MRI (ULF-MRI) system with optically pumped atomic magnetometers (OPAMs) as magnetic sensors to measure biomagnetic fields and MR signals. First, we carried out theoretical and experimental experiments on a K-Rb hybrid-type OPAM and demonstrate that the hybrid OPAM enabled to increase spatial homogeneity. In addition, we proposed a new method enabling simultaneous multi-location measurements by using the hybrid OPAM. Meanwhile, we proposed a new method for directly detecting magnetic resonance (MR) signals using a module-type OPAM in ULF-MRI. For the direct detection, we newly designed an actively shielded bias-field tuning coil to match the resonant frequencies between MR signals and OPAM. The results of numerical analyses indicate that actively shielded bias-field tuning coil can be designed to match the resonant frequencies of MR signals indicating its feasibility as an MR sensor toward a multimodal ULF-MRI.

研究分野：生体医工学

キーワード：超低磁場 MRI 原子磁気センサ EEG MEG 眼球運動

1. 研究開始当初の背景

従来の MRI は超伝導磁石により高磁場を印加するシステムが主流であり、現在、国内の病院において臨床に用いられている MRI システムは 1.5T あるいは 3T といった高磁場を印加して画像を取得するものが殆どである。また、近年さらに 7T の MRI 装置も基礎研究に使われ始めているが、磁場強度の大きいシステムは大型化、高価格化が否めず大学病院や地域の拠点病院などの大病院でなければ中々導入が困難なものとなっている。加えて高磁場装置では撮像の際に強い勾配磁場を印加するため、磁場の人体への安全性にも大きな注意を払う必要が生じて来ている。そこで近年、超伝導量子干渉素子(SQUID)を用いた 10mT 以下の超低磁場環境で MRI を撮像するシステムの開発が進められている。しかし、SQUID は超伝導磁石同様、液体ヘリウムによって冷却しながら使用する必要があるが、液体ヘリウム自体の価格が高騰していることもあり低価格化が困難であり、かつ冷却装置の必要性が小型化にとっては障害となっている。

2. 研究の目的

上記の問題点を解決すべく、本研究では、アルカリ金属原子を光によって励起することによって電子スピン偏極を生じさせ、直線偏光レーザーが磁気光学回転する際の回転角を計測する事により超高感度な磁気計測を可能とする光ポンピング原子磁気センサ (Optically Pumped Atomic Magnetometer: 以下、OPAM と略す) を SQUID に代わるセンサとして用いることにより液体ヘリウムなどの冷媒なしに脳磁図、脳波、眼球運動計測といった他の計測手法と融合可能な超低磁場マルチモダリティ MRI システムを開発することを目的とした。また、臨床応用へ向けて、特に認知症をはじめとする中枢神経系の疾患の診断支援や治療効果の定量的な評価が行えるシステムを目指した。

3. 研究の方法

初年度は、システムのコア技術となる OPAM について、我々のグループが世界に先駆けて提案した K 原子と Rb 原子を混合したハイブリッド型による高感度化に主眼において研究を進めた。このハイブリッド型原子磁気センサは、K 原子を直接ポンピングする代わりに Rb 原子をポンピングし、Rb 原子のスピン偏極を K 原子と Rb 原子のスピン交換衝突により K 原子に移すことにより計測系のノイズ低減を行うことができるという特徴を有している。初年度は、このハイブリッド型センサ作成の諸条件、最適なレーザーのパワーなどを理論と実験の両面から検討した。図 1 は、この実験における、ハイブリッド OPAM を含む光学系を示す。また、図 2 は、ハイブリッド型 OPAM に用いられる K 原子と Rb 原子を封入したガラスセルである。

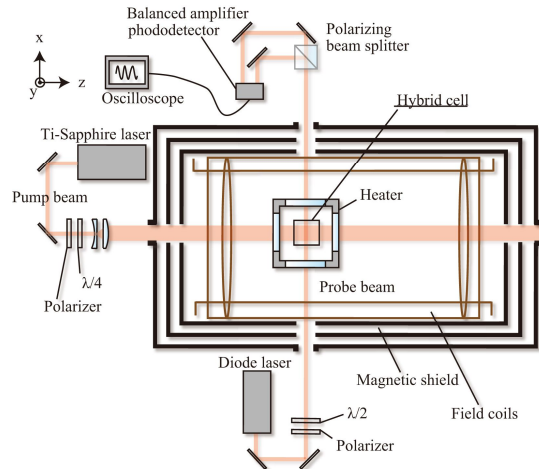


図 1 実験系の概略



図 2 実験に用いた一辺 5cm の立方体の K-Rb ハイブリッドセル

本研究では MRI 撮像を超低磁場で実現し、他の様々な計測手法とのマルチモダリティ計測を可能とするシステムを実現することによって認知症などの高次脳機能に関わる疾患の診断支援や治療効果を定量評価可能なシステムを目指している。

その第一歩として視覚認知課題遂行時の脳神経活動などに基づいて定量評価・診断支援に寄与したいと考え、初年度から眼球運動と同時に計測された脳磁図や脳波に基づき大脳皮質活動を推定する新たな解析手法開発を開始した。

次年度は、初年度に引き続き超低磁場 MRI の鍵となる K 原子と Rb 原子を混合したハイブリッド型の OPAM の高感度化と、感度の空間的均一性の向上に関する検討を進めた。K 原子と Rb 原子を封入する一辺の大きさが 5cm 立方体型 OPAM ガラスセル(図 2)を用いシミュレーションと実測の両面から検討を進めた。

次年度はまた、MRI や脳磁図との同時計測可能な多チャネルの脳波計を導入し、超低磁場マルチモダリティ MRI に必要な異なるモダリティから得られる計測データを統合的に解析し時間・空間分解能の共に優れる神経活動部位の推定手法の開発を行った。

さらに、OPAM による超低磁場 MRI の実現に向けて、MR 信号検出と MR 画像撮像シーケンスに関してシミュレーションによる検討を実施した。

最終年度は、K 原子と Rb 原子を混合した

ハイブリッド型の OPAM のさらなる性能向上に関する研究を進めた。特に、スピン偏極の空間的均一性向上に向け、スピン偏極の振る舞いを記述する光学的プロッホ方程式に基づくシミュレーションによる検討を行った。

さらに最終年度は、OPAM による MR 信号の直接計測手法の検討を進めると共に、超低磁場 MRI により超偏極キセノンガスをイメージングすることを目的とした撮像パルスシーケンスについても検討を行った。最後に、高次脳機能を反映する神経活動を捉えることを目的に視覚刺激の呈示時における誘発応答の計測を試みた。

4. 研究成果

本研究では、その成果を次章の発表論文に記載の通り多くの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、その中の主要な研究成果の概要を述べる。

4.1 ハイブリッド型 OPAM の深化

本研究で開発を目指したマルチモダリティ超低磁場 MRI の実現には、なによりそのコアとなる磁気センサである OPAM の高性能化が不可欠である。上記のように本研究では我々のオリジナルである K 原子と Rb 原子を用いたハイブリッド型 OPAM について、シミュレーションと実測の両面から検討し、従来の単一原子を用いる OPAM に比べ我々が独自に開発したハイブリッド型 OPAM の方が感度の空間的均一度が高く広い計測領域において高感度が図れることを示すことができた。図3は、このハイブリッドセルの高感度化のためにセル内に封入する K 原子と Rb 原子の密度比の最適値を実験的に検証した結果である。

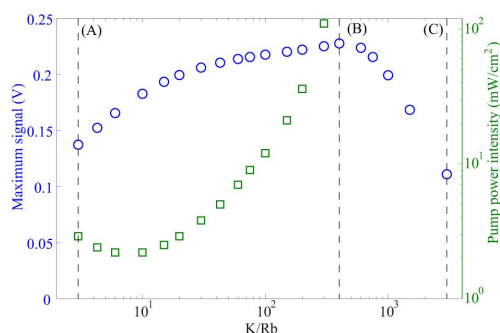


図3 ハイブリッドセルにおける K と Rb の密度比に依存した信号変化

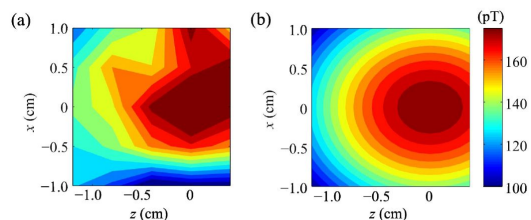


図4 ハイブリッド OPAM による磁場分布計測結果(a)と理論値 (b)

この最適値はセルの温度やレーザー光強度などの条件によって変化するが、その比は約 300 ~ 400 で最適となることが分かった。その後、このハイブリッド型 OPAM を用いた生体ファントムを用いた磁場分布計測を実施し、理論値との良い一致が得られその有効性を示す事ができた(図4)。さらに、このハイブリッド型 OPAM におけるスピン偏極の空間的均一性向上に向けて実施したスピン偏極のシミュレーションにより、スピン偏極の高い空間的均一性を実現できることを示した。また、このハイブリッド型原子磁気センサを用いた一つのセル内における多点同時計測法を提案し、特許を出願中である。

4.2 OPAM を用いた MR 信号計測

本研究では、超低磁場 MRI システムの実現に向けて、OPAM による MR 信号の遠隔計測手法と直接計測手法の2つについて検討を行った。ここでは、OPAM による MR 信号の直接計測手法に関する成果を述べる。

本研究では、モジュール型 OPAM を用いた MR 信号の直接計測を目指し、アクティブシールド型減磁コイルの設計を行った。また、そのときの磁場分布解析を行った。MR 信号を直接、高感度で検出するためには、試料(プロトン)とセンサセルの共鳴周波数を一致させ、それらの周辺の磁場の一様性を向上させる必要がある。それらの条件を満たすアクティブシールド型減磁コイルの形状を検討した。さらにその条件下で、MR 信号の計測可能性について検討した。

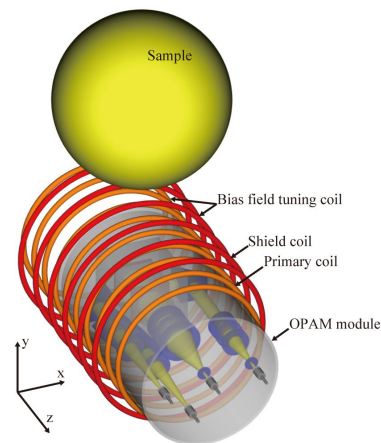


図5 アクティブシールド型減磁コイルをモジュール型 OPAM 周囲に配置する MR 信号計測の概念図。

アクティブシールド型減磁コイルを設計にはターゲットフィールド法と流れ関数法を用いた。図5に、アクティブシールド型減磁コイルをモジュール型 OPAM 周囲に配置する MR 信号計測の概念図を示す。このような配置にすることでこれにより OPAM と試料とカリウムの共鳴周波数を一致させることが可能となる。図6は、アクティブシールド型減磁コ

イルの設計の際に設定したモジュール型 OPAM とアクティブシールド型減磁コイルの配置図ならびに z 軸方向の目標磁場 B_z であるシミュレーションの結果、センサセル・試料に印加される磁場の一様性に関しては、図 7 に示す様にアクティブシールド型減磁コイルを用いることで、用いない時よりも向上させることができることを示すことができた。

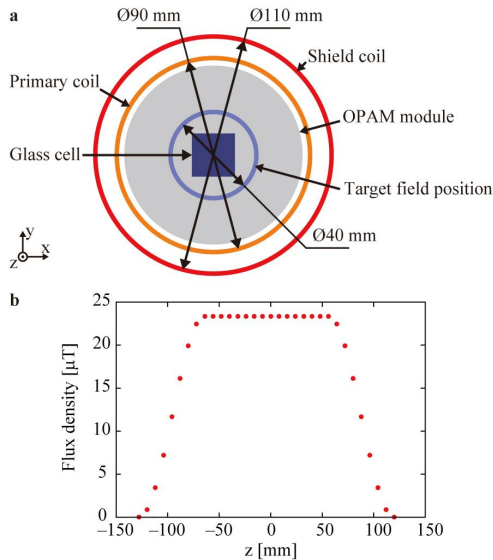


図 6 (a)計算のための OPAM とクティブシールド型減磁コイルの配置図。(b)z 軸方向の目標磁場 B_z

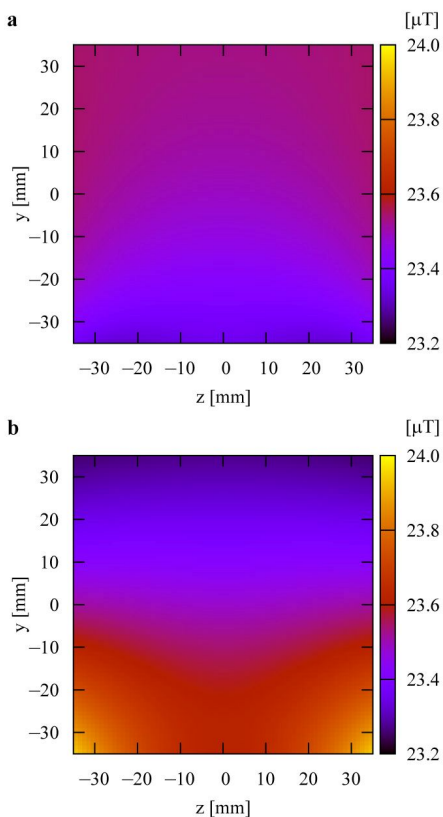


図 7 シールドコイルがないときの(a)試料載置領域、(b)センサセル載置領域の B_z の磁場強度マップ

本研究ではさらに、OPAM をセンサとした超低磁場 MRI により超偏極キセノンガスをイメージングすることを目的として、新たな撮像パルスシーケンスである SWIFT 法に関して理論的な検討を進め、シミュレーションによりその実現可能性を示す事ができた。

加えて、OPAM による超低磁場 MRI の実現において撮像時間の短縮のため圧縮センシングの有効性を示すことができた。

4.3 モジュール型 OPAM と脳磁図計測

本研究では OPAM を用いた MEG 計測の実現に向けて、モジュール型 OPAM の高感度化と小型化を図り、このモジュール型 OPAM を用いて、開眼閉眼切り替え時の α 波帯(8-13 Hz)における事象関連脱同期(ERD) や視覚刺激や聴覚刺激に対する事象関連脳磁界(ERF) 計測に成功している。

計測に用いたモジュール型 OPAM の外観と内部構造を図 8 に示す。底面積 64 cm^2 、高さ 19 cm 程度の円筒型であり、内部にセンサ本体となるカリウムを封入した立方体ガラスセルを有している。

脳磁図の計測は、図 9 に示す実験系において、被験者にピープ音 4 秒ごとに与え、その度に開眼と閉眼を繰り返してもらい、その後、後頭部の視覚野近傍に配置したモジュール型 OPAM で 800 秒間行った。その後、8-13Hz のバンドパスフィルタをかけ、さらに 8s 毎に切り出したデータの分散から ERD を得た。

また、常時閉眼状態での脳神経磁場も比較のために計測し、開眼に伴う ERD を捉える事ができ。図 10(a)には、OPAM で計測した ERD、図 10(b)には、比較するため、全頭型の SQUID-MEG システム(Neuromag, Vectorview) のマグネトメータを用いて計測した ERD である。

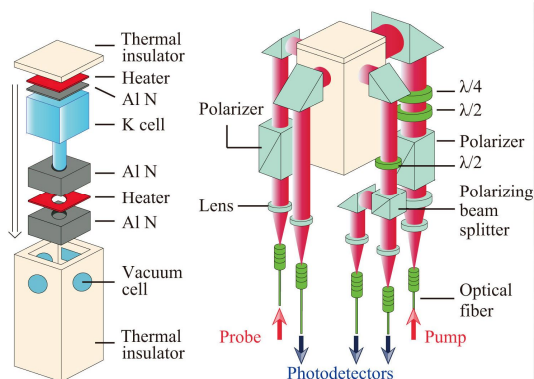


図 8 モジュール型 OPAM の外観(上段)と内部構造(下段)。

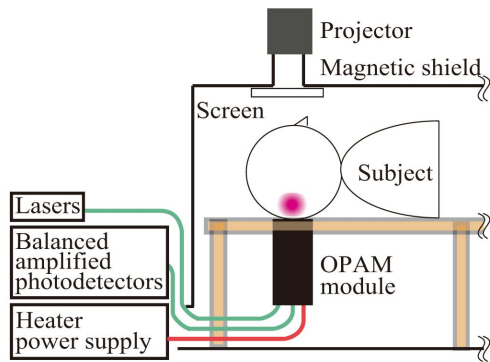


図9 モジュール型 OPAM を用いた脳磁図計測の実験系.

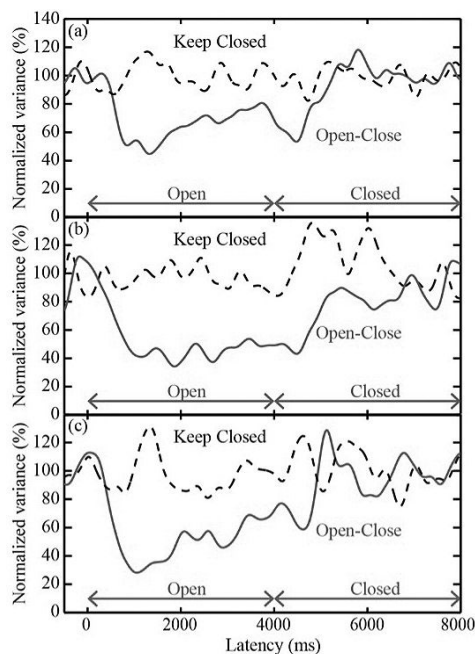


図10 開眼閉眼実験(実線)及び常時閉眼実験(破線)のERD波形.

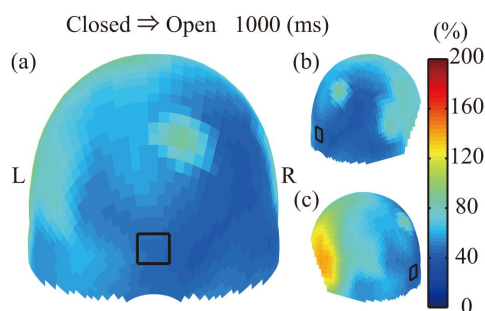


図11 SQUID マグネトメータによる磁場分布の計測結果.閉眼から開眼に交替後1000msでのERDの分布を後頭(a),右側頭(b),左側頭(c)から描いている.

また,図10(c)には,図10(b)と同じ位置におけるグラジオメータのERDを示す.全ての

結果において開眼後1000ms付近で分散値が減衰するERDが捉えられている.

図11は,SQUID-MEGシステムのマグネトメータを用いて計測したセンサ面での磁場分布を示しており,図中の四角が外後頭隆起点(Inion)に最も近いモジュール型OPAMで計測した位置である.

最後に,高次脳機能を反映する神経活動を捉えることを目的に視覚刺激の呈示時における誘発応答の計測に挑戦し,原子磁気センサを用いた脳磁図と脳波の同時計測を始めて実現した.

5. 主な発表論文等

(雑誌論文)(計31件)

1. N. Mizutani, K. Okano, K. Ban, S. Ichihara, Akira Terao and Tetsuo Kobayashi: "A plateau in the sensitivity of a compact optically pumped atomic magnetometer module", *AP advances*, Vol.4, 057132-1-7 (2014) DOI: 10.1063/1.4880498 査読有
2. Y. Ito, H. Ohnishi, K. Kamada, T. Kobayashi: "Measurements of magnetic field distributions with an optically pumped K-Rb hybrid atomic Magnetometer", *IEEE Transactions on Magnetics*, Vol.50, No.11, 4006903 (3 pages) (2014) DOI: 10.1109/TMAG.2014.2329856 査読有
3. T. Oida, M. Tsuchida and T. Kobayashi: "Actively shielded bias field tuning coil for optically pumped atomic magnetometer toward ultra-low field MRI", *IEEE Sensors Journal*, Vol.15, No.3, pp.1732-1737 (2015) DOI: 10.1109/JSEN.2014.2365011 査読有
4. K. Kamada, D. Sato, Y. Ito, H. Natsukawa, K. Okano, N. Mizutani and T. Kobayashi: "Human MEG measurements with a newly developed compact module of high-sensitivity atomic magnetometer", *Japanese Journal of Applied Physics*, Vol.54, (2015) 026601-5 DOI: 10.7567/JJAP.54.026601 査読有
5. Y. Kaga, T. Oida and T. Kobayashi: "Hyperpolarized xenon imaging with SWIFT approach in ultra-low field MRI: A simulation study", *Advanced Biomedical Engineering*, Vol.4, pp.42-47 (2015) DOI: 10.14326/abe.4.42 査読有
6. K. Kamada, Y. Ito, S. Ichihara, N. Mizutani and T. Kobayashi: "Noise reduction and signal-to-noise ratio improvement of atomic magnetometers with optical gradiometer configurations", *Optics Express*, Vol.23, Iss.5, pp.6976-6987 (2015) DOI: 10.1364/OE.23.006976 査読有
7. A. Terao, K. Ban, S. Ichihara, N. Mizutani and T. Kobayashi: "Highly responsive AC scalar atomic magnetometer with long relaxation time", *Physical Review A*, Vol.88, 063413 (6 pages), (2013) DOI:10.1103/PhysRevA.88.063413 査読有

8. H. Kawaguchi, T. Kume and T. Kobayashi: “A background EEG removal method combining PCA with multivariate empirical mode decomposition for event-related potential measurements”, IEEJ Transactions on Electrical and Electronic Engineering, Vol.8, No.S-1, S53-S60 (2013) DOI: 10.1002/tee.21918 査読有
9. S. Nagahara, M. Ueno and T.Kobayashi: “Spin-lock imaging for neurmagnetic field-dependent fMRI: Simulations and phantom studies”, Advanced Biomedical Engineering, Vol.2, pp.63-71 (2013) DOI: http://doi.org/10.14326/abe.2.63 査読有

〔学会発表〕(計 3 9 件)

1. Y. Ito, H. Ohnishi, K. Kamada and T. Kobayashi: “Measurements of magnetic field distributions with an optically pumped K-Rb hybrid atomic magnetometer”, Intermag 2014, (Dresden, Germany, 2014, 5.4-8)
2. T. Oida, M. Tsuchida and T. Kobayashi: “Actively shielded bias magnetic field tuning coil for optically pumped atomic magnetometer toward direct MR signal detection in ultra-low field MRI”, ISMRM 2014, (Miran, Italy, 2014, 5.10-16)
3. Tetsuo Kobayashi: “Kyoto Univ./Canon Joint Research Project: Development of Atomic Magnetometers towards New Biomagnetic Imaging Systems” Biomag2014 Satellite Workshop in Halifax (Halifax, Canada, 2014.8.24) 招待講演
4. 小林哲生: “Atomic magnetometer の開発とその MEG 計測への応用”, 第 29 回日本生体磁気学会大会 (大阪、2014.5.29-30) 招待講演
5. 小林哲生: “光ポンピング原子磁気センサ:新たな MEG と MRI を目指して”, 第 53 回日本生体医工学会学会大会 (仙台、2014.6.24-26) 招待講演
6. 小林哲生: “光ポンピング原子磁気センサの基礎と脳磁図・MR 信号計測”, 東北大学スピニクス研究会 (仙台、2015.3.19) 特別講演
7. T. Oida, M. Tsuchida and T. Kobayashi: “Active magnetic shielded cancelling coils for rirect detection of MR signals with atomic magnetometer in ultra-low field MRI”, ISMRM 2013, (Saltlake City, USA, 2013, 4.20-26)
8. Y. Ito, D. Sato, K. Kamada and T. Kobayashi: “Biomagnetic fileld measurements with an optically pumped atomic magnetometer using a hybrid cell of K and Rb atoms”, International Conference on Basic and Clinical Multimodal Imaging (Geneva, Switzerland, 2013.9.5-8)
9. K. Kamada, D. Sato, Y. Ito, K.Okano, N. Mizutani and T.Kobayashi: “A phantom study toward MEG measurements by a newly

developed compact module of atomic magnetometer”, International Conference on Basic and Clinical Multimodal Imaging (Geneva, 2013.9.5-8)

- 10 T. Kobayashi, K. Akamatsu and H. Natsukawa: “Cortical neural activities associated with binocular rivalry: An EEG-fMRI integrative study”, 35th Annual Internationa Conference of the EEE Engineering in Medicine and Biology Society (Osaka, 2013.7.3-7) 招待講演
11. 小林哲生: “光ポンピング原子磁気センサ:その基礎と生体磁気・MR 信号計測への応用”, 第 28 回日本生体磁気学会 (新潟、2013.6.7-8) 招待講演
12. T. Kobayashi, T. Oida, H. Natsukawa, K. Okano and N. Mizutani: “NMR signal detection with a portable optically pumped atomic magnetometer module”, 5th Asia-Pacific NMR Symposium (Brisbane, Australia, 2013, 10.27-31)
13. T. Kobayashi, Y. Ito, H. Ohnishi, K. Kamada and T.Oida: “A K-Rb hybrid optically pumped atomic magnetometer toward ultra-low field multimodal MRI systems”, 5th International Conference on Non-invasive Brain Stimulation (Leipzig, Germany, 2013, 3.19-21)

〔産業財産権〕

出願状況 (計 1 件)

名称: ポンプ光変調による磁場分布計測方法
 発明者: 小林哲生, 伊藤陽介, 市原直,
水谷夏彦

権利者: 同上

種類: 特許権

番号: 特願 2014-175881

出願年月日: 2014/08/29

国内外の別: 国内

〔その他〕

ホームページ等

http://bfe.kuee.kyoto-u.ac.jp/publications03.html

6. 研究組織

(1) 研究代表者

小林 哲生 (KOBAYASHI TETSUO)

京都大学・大学院工学研究科・教授

研究者番号: 40175336

(2) 連携研究者

笈田武範 (OIDA TAKENORI)

京都大学・大学院工学研究科・助教

研究者番号: 70447910

伊藤陽介 (ITO YOSUKE)

京都大学・大学院工学研究科・助教

研究者番号: 20589189