

## 科学研究費助成事業 研究成果報告書

平成 26 年 6 月 12 日現在

機関番号：14301

研究種目：挑戦的萌芽研究

研究期間：2012～2013

課題番号：24650221

研究課題名(和文)光ポンピング原子磁気センサによるMEGと新原理NMFD-fMRIへの挑戦

研究課題名(英文)A feasibility study on novel MEG and NMFD-fMRI with optically pumped atomic magnetometers

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) 2,900,000円、(間接経費) 870,000円

研究成果の概要(和文)：本研究は超伝導量子干渉素子を凌ぐ新たな超高感度光ポンピング原子磁気センサ(OPAM)によるMEG計測の実現と、MEGで捉えられる磁場を新原理の神経磁場依存(NMFD)-fMRIとして捉えることに挑戦することを目的として実施した。その結果、OPAMの感度をMEG計測可能なレベルまで向上させることができ、実際にヒトを対象とした計測を実施し、開眼閉眼切り替えに伴う8-13Hzにおける事象関連脱同期の計測に成功した。さらに、NMFD-fMRIに関してシミュレーションとファントムを用いた原理検証実験を行い、振動磁場によるMR信号が変化を確認し、NMFD-fMRIの実現可能性を示した。

研究成果の概要(英文)：Optically pumped atomic magnetometers (OPAMs) have the intrinsic advantage of not requiring cryogenic cooling. Therefore, OPAMs are currently expected to overtake SQUIDs. In this study, we tackle to develop novel MEG and fMRI using the OPAM. First, we tried to improve the sensitivities of the OPAM and could make it possible to reach its sensitivity capable for measure measuring biomagnetic fields. Subsequently, we demonstrated to measure not only magnetocardiograms (MCGs) but also magnetoencephalograms (MEGs). Meanwhile, we also carried out theoretical and experimental studies on a MRI with spin-lock sequence, which has potential to detect neural magnetic field dependent (NMFD) changes in MR signal intensities as fMRI. In this study, we could observe the secondary magnetic resonance occurring between the spin-lock pulses and oscillating magnetic fields with a loop coil phantom. In addition, we figured out that magnetic fields of approximately 200 pT could be detected.

研究分野：総合領域

科研費の分科・細目：脳神経科学・融合脳計測科学

キーワード：原子磁気センサ MEG fMRI

### 1. 研究開始当初の背景

ヒトの高次脳機能に関する謎の解明は科学の進展に大きく寄与することはもとより、認知症や統合失調症といった精神疾患の診断・治療をはじめ医療や福祉にとっても大きな意義がある。この高次脳機能に關与する極めて複雑な脳内プロセスを探るには、時々刻々変化する脳神経活動を非侵襲的に計測・解析・可視化する“脳機能イメージング”が有用である。脳機能イメージングは、脳神経活動に伴って発生する電気・磁気信号を計測する方法と脳神経活動に伴って変化する血行動態を計測する方法に大別される。前者には脳磁図(MEG)と脳波 (EEG)、後者にはポジトロン断層撮像法 (PET)、fMRI、近赤外分光法 (NIRS) がある。

この中で、MEG は高い時空間分解能が長所であり、脳機能イメージングの極めて有用なツールの一つである。一方、MEG では活動源の推定に逆問題解析が必要であり空間分解能の高い機能的磁気共鳴画像法 (fMRI) との融合が望ましい。また、従来 MEG 計測には超伝導量子干渉素子 (SQUID) が用いられてきたが、液体ヘリウムによって冷却する必要があるため、装置ならびにその維持が高額になることが問題である。

一方、現在用いられている fMRI では、脳神経活動に伴い、その活動部位近傍において血液中の酸素化ヘモグロビン濃度が増加し、脱酸素化ヘモグロビン濃度は減少するという血行動態を捉える計測原理が用いられている。酸素化ヘモグロビンは反磁性体、脱酸素化ヘモグロビンは常磁性体であるため MRI システム内での均一な静磁場強度が変化し、それが MR 信号強度に反映される。これにより局所的な脳神経活動を MRI により間接的に計測する事ができる。この MR 信号変化は、Blood Oxygenation Level に依存 (Depend) して変化するので、その頭文字をとって BOLD 信号と名付けられている。しかし、この BOLD-fMRI は、脳神経活動によって間接的に生じる秒単位で変化する血行動態を計測するため時間分解能が低く時間特性に基づくダイナミクスを捉えることには適していない。

### 2. 研究の目的

本研究では、SQUID を凌ぐ新たな超高感度な磁気センサとして光ポンピング原子磁気センサ (Optically Pumped Atomic Magnetometer: 以下 OPAM) を開発し、それにより液体ヘリウムといった冷媒なしに MEG 計測の実現を目指す。さらに、MEG で捉えられる神経磁場を MRI と用いて直接計測するという新原理の fMRI を実現するため、主に撮像方法について、シミュレーションとファントムを用いた原理検証実験により基礎的知見を得る事を目的とした。

### 3. 研究の方法

まず最初に、本研究のコア技術となる

OPAM についてその原理と特長を簡単に説明し、その後、OPAM の高感度化ならびにモジュール化、MEG 計測、新原理の fMRI に向けたシミュレーションとファントム実験の具体的方法を述べる。

#### 3.1 OPAM の原理と特長

光ポンピングとは、近接した 2 つのエネルギー準位における電子の占拠数に光を用いて (近年では円偏光のレーザーを使用) 大きな差を作る方法で、1950 年にフランスの Kastler が提案し、1966 年にはノーベル物理学賞を授与されている。円偏光レーザーにより光ポンピングされたアルカリ金属原子はスピン偏極し、そこに印加される磁場が直線偏光の偏光面を回転させるため、この回転角を計測することにより磁場を検出できる。このセンサの計測原理は古くから知られていたが、近年になってスピン交換衝突に伴うスピン偏極の緩和レートが小さくなる条件を満たせばセンサの感度が  $10^{-16}$  T / Hz<sup>1/2</sup> Hz オーダまで到達可能であるという報告がなされ OPAM に大きな期待が寄せられている。

OPAM は測定体積が小さくても十分な感度を保つことが期待でき、多チャンネル化により高い空間分解能を持った磁場計測が可能になると予想され原理的に  $10^{-17}$  T / Hz<sup>1/2</sup> オーダの感度が期待でき、かつ冷却装置を必要としない。

#### 3.2 OPAM の高感度化とモジュール化

初年度は、OPAM の高感度化を主に研究を進めた。そのため図 1 に示す計測システムを構築し基礎実験を行った。

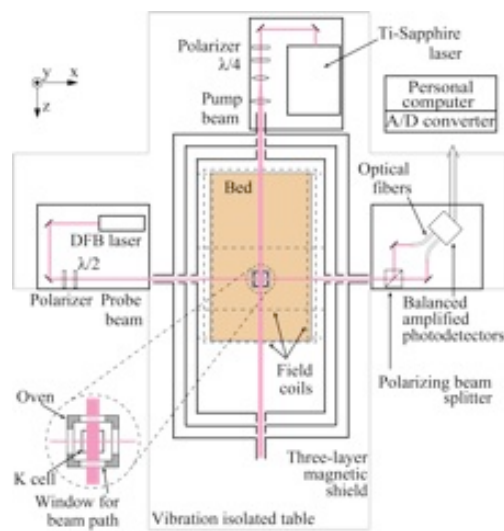


図 1 計測システムの概要

この計測システムでは、3 層磁気シールドボックス内において、K 原子あるいは Rb 原子単体と He、N<sub>2</sub> を混合した緩衝ガスを封入したガラスセルに、円偏光されたポンプレーザーを封入原子の D1 遷移の共鳴波長に調整し

照射する。さらに、D1 共鳴波長から若干離調させ、直線偏光されたプローブレーザーを直交方向から照射することによりプローブレーザーの偏光面が計測対象の磁場強度に応じて角度  $\phi$  だけ回転する。プローブレーザーはセルを透過後、偏光ビームスプリッターを用いて P 偏光成分と S 偏光成分に分けられる。それぞれの成分をフォトダイオードで検知し、差動増幅して得られる電気信号は偏光面の回転角  $\phi$  に比例する。従って差動増幅の電気信号から計測対象磁場の大きさが得られる。この実験により高感度化のための実験パラメータに関する基礎的知見を得ることができた。

その後、K 原子と Rb 原子という 2 種類のアルカリ金属を混合したハイブリッド型により、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 原子のスピンの偏極を 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均一度を向上させ OPAM の高感度化に関する基礎データを得た。

次年度は、上記した OPAM の高感度化について特に差分計測の適用効果を中心に継続して実施すると共に、光ファイバー、波長板などの次年度光学系、ヒーターを一体化した原子磁気センサのモジュール化を中心に研究を行った。

### 3.2 OPAM による MEG 計測

MEG 計測には上記のモジュール型 OPAM を用いた。その外観を図 2 に示す。サイズは底面積  $64 \text{ cm}^2$ 、高さ  $19 \text{ cm}$  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。

MEG 計測のため、被験者にビーブ音 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、その間、後頭部の視覚野近傍に配置したモジュール型 OPAM で脳神経磁場を 800 秒間計測した。

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 を捉える事ができた。

### 3.3 脳神経磁場を捉える新たな fMRI

次年度は、さらに神経活動によって発生する磁場（神経磁場）により神経の含まれる MR ボクセルの磁気共鳴信号変化を直接捉える新原理の神経磁場依存 (neural magnetic field dependent: NMFD) 型 fMRI 計測に関する基礎的検討を行った。

神経磁場を MRI によって直接計測しようとする試みはこれまでもあったが、既存の高磁場 MRI ではプロトンの磁気共鳴周波数は数十 MHz であり、神経磁場にはその周波数帯の成分はなく、磁気共鳴信号に変化が生ずる機序は神経磁場強度自体による静磁場強度の変化に対応した共鳴周波数

シフトまたはディフェージングということになるが、3T の静磁場に対し神経近傍の磁場は大きく見積もっても 10 桁以上小さく、共鳴周波数シフトもしくはディフェージングではほとんど信号変化は期待できない。



図 2 モジュール型 OPAM の外観。底面積  $64 \text{ cm}^2$ 、高さ  $19 \text{ cm}$  程度の円筒型で、カリウムを封入した立方体ガラスセルを有す。

一方、OPAM で実現可能な超低磁場 MRI では、磁気共鳴周波数が数 kHz 以下となり、神経磁場に十分含まれる周波数となる。従って神経磁場による磁気共鳴によってマクロの磁化が倒れ MR 信号が変化するという新原理で機能的 MRI が実現可能であると考えられる。しかし、現在実験に利用できる超低磁場 MRI は未完であることから、本研究では NMFD-fMRI の実現可能性を検証するため 7T 動物用 MRI を用いて検討を行う事とした。

この高磁場 MRI による研究には、スピンロックシーケンスと呼ばれる MR 撮像シーケンスを用いた。スピンロックシーケンスは、図 3 に示す様なスピンエコーシーケンスの前に  $90^\circ$  パルス、スピンロックパルス、 $-90^\circ$  パルスからなるスピンロックモジュールを付加した撮像方法である。

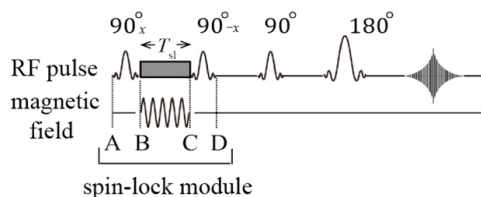


図 3 スピンロックシーケンス。前半 A~D のスピンロック部分と後半のスピンエコー部分からなる。B~C のスピンロック磁場印加時間  $T_{sl}$  に交流電流が印加されたとき、発生している交流磁場を検出することができる。

スピンロックパルスの大きさを撮像したい脳神経磁場の周波数と同じラーモア周波数を持つように調整することで、両者の間に二次的な磁気共鳴現象を発生させ、MR 信号



を変化させることができる。すなわち、振動する脳神経磁場が生じる場合のみ MR 信号を低下させ脳神経活動の指標とすることができる。すなわち脳神経磁場に依存した MR 信号変化に基づいた新たな原理の fMRI (NMFD-fMRI) が期待できる。

我々は、この NMFD-fMRI の実現に向けて、Bloch 方程式に基づいたシミュレーション及びファントム実験により、スピンロックパルスと外部より印加される振動磁場との間に磁気共鳴現象が起こった場合、磁化の z 成分  $M_z$  は減少し、それゆえ、最終的に得られる MR 信号も低下することが確認できた。

#### 4. 研究成果

研究方法の項で記載の通り、平成 24 年度は、OPAM の高感度化のための基礎実験から開始し、アルカリ金属である K 原子単体、Bb 原子単体のそれぞれの場合について計測を行った。その後、K 原子と Rb 原子という 2 種類のアルカリ金属を混合したハイブリッド型により、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 OPAM の高感度化に関する新たな幾つかの知見を得る事ができた。

さらに、セルの作成の諸条件、最適なレーザーのパワーなどを理論と実験の両面から明らかにする事ができたことは大きな成果である。

また、MEG や MRI 計測を実用化に近づけることを目指した OPAM の小型化に向け、光ファイバー、波長板などの光学系、ヒーターを一体化した OPAM のモジュール化に着手した。まず MEG 計測の前段階として磁場強度が 2 桁大きいヒト心磁図 (MCG) の計測を行った後、MEG 計測に向けてファントム実験を行った。測定した MCG は呼吸などに起因するノイズや電源ノイズ等が含まれるため、周波数特性を考慮した上、0.5~50 Hz のバンドパスフィルタをかけて補正を行った。得られた信号より約 0.8 秒間隔の規則正しい心拍が観測された。10 秒間の計測時間に観測された 13 心拍を重ね合わせ、拡大したものを図 4 に示す。

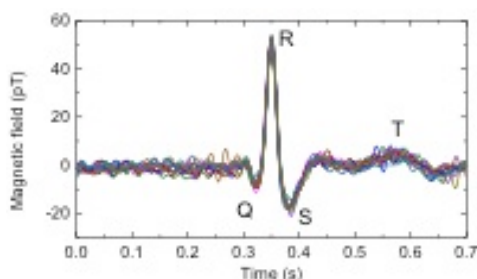


図 4 ハイブリッド型 OPAM による MCG 波形 (13 波形を重ね)。

さらに、神経活動によって発生する磁場 (神経磁場) により神経に含まれる MR ボクセルの磁気共鳴信号変化を直接捉える新原理の神経磁場依存 (neural magnetic field dependent: NMFD) 型 fMRI 計測に向けた理論とファントム実験を開始し有益な知見が得られた。

平成 25 年度は、前年度に引き続き、K と Rb の 2 種類のアルカリ金属原子を混合したハイブリッドセルによる OPAM の高感度化を継続すると共に、モジュール型 OPAM による生体磁気計測を進めた。その結果、モジュール型 OPAM の感度を 10Hz において 20 fT/Hz<sup>1/2</sup> というヒトの脳神経活動に伴う極微弱な磁場を頭部外から計測することが可能であるレベルまで向上させることができた。

その後、このモジュール型 OPAM を用いて実際にヒトを対象とした脳神経磁場計測を実施し、図 5 に示す様に開眼閉眼切り替え時の  $\alpha$  波帯 (8-13 Hz) における事象関連脱同期脳磁場の計測に成功した。図より分かる通り、常時閉眼の場合と異なり、開眼閉眼切り替え時の MEG では開眼時で大きく信号強度が低下し、閉眼時には信号強度が回復する事象関連脱同期 (ERD) と呼ばれる脳活動に伴う現象を観測することができた。これにより、我々のセンサの MEG 計測への応用可能性を実証できたと結論づけられる。

平成 25 年度は、さらに神経磁場により神経に含まれる MR ボクセルの磁気共鳴信号変化を直接捉える新原理の NMFD-fMRI 計測に向けた理論とファントム実験を実施した。本方法はスピンロック撮像法で用いられる MRI のパルスと神経磁場などの振動磁場との間に生じる磁気共鳴現象を利用するものである。

本研究では Bloch 方程式に基づくシミュレーションにより磁化の時間的な振る舞いを詳細に明らかにすると共に MR 信号が変化することを確かめた。

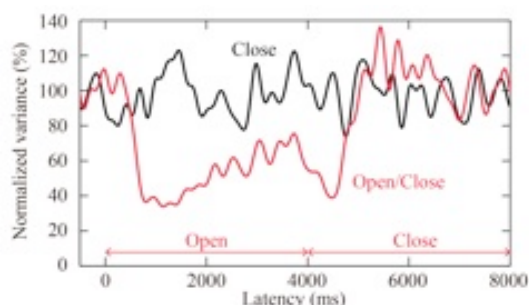


図 5  $\alpha$  波帯のバンドパスフィルタを適用後、開眼閉眼 1 回ずつを 1 セットとし 100 セットに対して求めた分散の時間変化である。

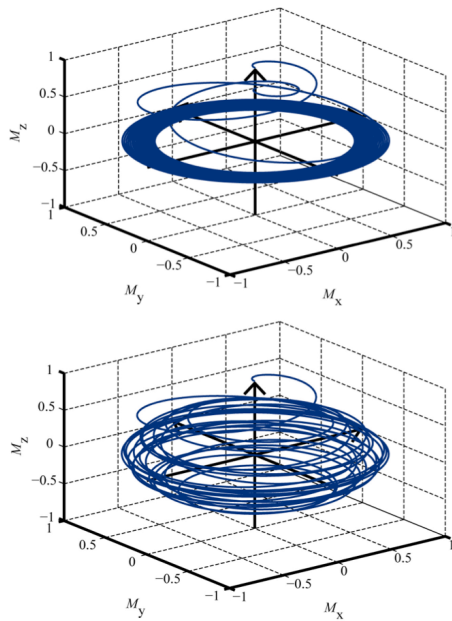


図 6 スピンロックモジュール部分における磁化の振る舞いをシミュレートした結果。振動磁場が印加されていない場合(上)と振動磁場が印加されている場合(下)。



図 7 動物用 7 T の MRI システム。

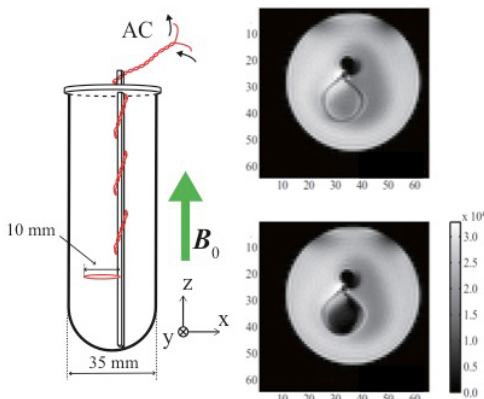


図 8 撮像実験に用いたファントムとスピロック周波数が 100 Hz の際の撮像結果。半径 5.0 mm のループコイルをプラスチック棒に固定したファントム(左)のコイルを含む水平断面を撮像。振動磁場を印加していない場合(右上)。信号磁場を印加した場合の撮像結果(右下)。

次に、図 7 に示す動物用 7 T の MRI システム (BioSpin, Bruker) を用いて、シミュレーションが示す二次的な磁気共鳴現象により MR 信号が低下する現象を実験的に検証した。脳神経磁場を模した振動磁場を発生させるループコイルを生理食塩水で満たしたファントム中に配置し(図 8 左)、振動磁場の有無に応じてループコイル内で MR 信号が変化する様子を捉えることができた(図 8 右)。続いて印加する磁場強度を変化させて実験を繰り返し、さらに統計解析を行うことで 200 pT 程度の微小な振動磁場が検出可能であることが確認できた。これらの結果は、NMFD-fMRI 実現可能性を示しており本研究の大きな成果である。

## 5. 主な発表論文等

[雑誌論文] (計 16 件)

1. Keigo Kamada, Yosuke Ito, Tetsuo Kobayashi: "Human MCG measurements with high-sensitivity potassium atomic magnetometer", *Physiological Measurement*, Vol.33, pp.1063-1071 (2012) DOI: 10.1088/0967-3334/33/6/1063 査読有
2. Yosuke Ito, Hiroyuki Ohnishi, Keigo Kamada and Tetsuo Kobayashi: "Effect of spatial homogeneity of spin polarization on magnetic field response of an optically pumped atomic magnetometer using a hybrid cell of K and Rb atoms", *IEEE Trans. Magnetics*, Vol.48, No.11, pp.3715-3718 (2012) DOI: 10.1109/TMAG.2012.2199966 査読有
3. Natsuhiko Mizutani and Tetsuo Kobayashi: "Magnetic field vector detection in frequency domain with an optical pumping atomic magnetometer with two probe beams", *IEEE Trans. Magnetics*, Vol.48, No.11, pp.4096-4099 (2012) DOI: 10.1109/TMAG.2012.2200657 査読有
4. Yosuke Ito, Hiroyuki Ohnishi, Keigo Kamada and Tetsuo Kobayashi: "Development of optically pumped atomic magnetometer using a K-Rb hybrid cell and its application to magnetocardiography", *AIP advances*, Vol.2, 032127-1-5 (2012) <http://dx.doi.org/10.1063/1.4742847> 査読有
5. Takenori Oida, Masahiro Tshuchida and Tetsuo Kobayashi: "Direct detection of magnetic resonance signals in ultra-low field MRI using a optically pumped atomic magnetometer", *IEEE Trans. Magnetics*, Vol.48, No.11, pp.2877-2880 (2012) DOI: 10.1109/TMAG.2012.2199469 査読有
6. Shizue Nagahara, Masahito Ueno and Tetsuo Kobayashi: "Spin-lock imaging for neural magnetic-field-dependent fMRI: Simulations and phantom studies", *Advanced Biomedical Engineering*, Vol.2, pp.63-71 (2013) [https://www.jstage.jst.go.jp/article/abe/2/0/2\\_63/p](https://www.jstage.jst.go.jp/article/abe/2/0/2_63/p)

df 査読有

7. Akira Terao, Kazuhiro Ban, Sunao Ichihara, Natsuhiko Mizutani and Tetsuo Kobayashi: “Highly responsive AC scalar atomic magnetometer with long relaxation time”, Physical Review A, Vol.88, 063413 (6 pages), (2013)  
DOI:<http://dx.doi.org/10.1103/PhysRevA.88.063413> 査読有

[学会発表] (計 3 3 件)

1. Tetsuo Kobayashi: “Toward ultra-low field multimodal MRI with atomic magnetometer”, 2012IEEE/ICME International Conference on Complex Medical Engineering, Kobe, 2012, 7.1-4)
2. Tetsuo Kobayashi, Yosuke Ito and Tekenori Oida : “Development of optically pumped atomic magnetometer toward ultra-low field multimodal MRI systems“, Biomag2012 (Paris, France, 2012, 8.26-30)
3. Kazuhisa Okano, Akira Terao, Kazuhiro Ban, Sunao Ichihara, Natsuhiko Mizutani and Tetsuo Kobayashi: “Development of high-sensitivity portable optically pumped atomic magnetometer with orthogonal pump and probe laser beams”, Sensor2012, (Taipei, Taiwan, 2012, 10.28-31)
4. Tetsuo Kobayashi, Yosuke Ito, Hiroyuki Ohnishi, Keigo Kamada and Tekenori Oida : “A K-Rb hybrid optically pumped atomic magnetometer toward ultra-low field multimodal MRI systems“, 5<sup>th</sup> International Conference on Non-invasive Brain Stimulation ( Leipzig, Germany, 2013, 3.19-21)
5. Takenori Oida, Masahiro Tsuchida and Tetsuo 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)
6. Shizue Nagahara and Tetsuo Kobayashi: “Bloch simulations towards direct detection of oscillating magnetic fields using MRI with spin-lock sequence”, 35<sup>th</sup> Annual International Conference of the EEE Engineering in Medicine and Biology Society (Osaka、2013.7.3-7)
7. Yosuke Ito, Hiroyuki Onishi, Keigo Kamada and Tetsuo Kobayashi: “Rate-equation approach to optimal density ratio of K-Rb hybrid cells for optically pumped atomic magnetometers”, 35<sup>th</sup> Annual International Conference of the EEE Engineering in Medicine and Biology Society (Osaka、2013.7.3-7)
8. Takenori Oida and Tetsuo Kobayashi: “Free induced decay MR signal measurements toward ultra-low field MRI with an optically

pumped atomic magnetometer”, 35<sup>th</sup> Annual International Conference of the EEE Engineering in Medicine and Biology Society (Osaka、2013.7.3-7)

9. Yosuke Ito, Daichi Sato, Keigo Kamada and Tetsuo Kobayashi: “Biomagnetic field 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)
10. Keigo Kamada, Daichi Sato, Yosuke Ito, Kazuhisa Okano, Natsuhiko Mizutani and Tetsuo 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)
11. Shizue Nagahara, Masahito Ueno and Tetsuo Kobayashi: “On an fMRI detecting oscillating neural magnetic fields toward fMRI-MEG combination”, International Conference on Basic and Clinical Multimodal Imaging (Geneva、2013.9.5-8)
12. Tetsuo Kobayashi, Takenori Oida, Hirokazu Natsukawa, Kazuhiro Okano and Natsuhiko Mizutani : “NMR signal detection with a portable optically pumped atomic magnetometer module “, 5<sup>th</sup> Asia-Pacific NMR Symposium (Brisbane, Australia, 2013, 10.27-31)
13. 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)

[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