

平成 26 年 6 月 6 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：24655010

研究課題名(和文)多核MRIによる非破壊元素分析

研究課題名(英文)Nondestructive elemental analysis by multi-nuclear MRI

研究代表者

武田 和行 (Takeda, Kazuyuki)

京都大学・理学(系)研究科(研究院)・講師

研究者番号：20379308

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 2,400,000円、(間接経費) 720,000円

研究成果の概要(和文)：本研究課題の目的は、定量的な多核MRIを実現することにある。非破壊というMRIの特徴を踏襲しつつ、一般的な水素原子核(プロトン： ^1H)だけでなく、磁気モーメントを有する様々な同位体の空間分布および存在比率を定量的に分析可能にすることにより、既存の様々な分析手段を補完し、将来的には生物学・医学・工業化学等の複数の分野で新展開をもたらすことをめざした。本研究課題では主に、(i)自作MRIシステムの開発、および(ii)磁場可変無冷媒超伝導電磁石における磁場分布の均一化、に注力して研究開発を行い、これらを達成することにより、定量的多核MRIの実現の具体的な見通しを立てることが出来るに至った。

研究成果の概要(英文)：The purpose of this project is to realize Magnetic Resonance Imaging (MRI) of various isotopes of interest, and do it in such a way that their relative abundances are also captured. Eventually, the project is expected to contribute various fields including medicine, biology, chemistry, materials sciences, industry, and so on. In this project, we have developed (i) an MRI system consisting of field-gradient coils, field gradient current drivers, an MRI probe, and an MRI spectrometer, and (ii) a new approach to correct magnetic-field inhomogeneities using paramagnetic shim pieces, which works over a wide range of magnetic fields. By completing these tasks, we have established prospect for our final goal of realizing quantitative multi-nuclear MRI.

研究分野：化学

科研費の分科・細目：物理化学

キーワード：MRI 元素分析 非破壊測定

1. 研究開始当初の背景

(1) 核磁気共鳴画像法 (Magnetic Resonance Imaging: MRI) は、物体中に含まれる原子核スピンの分布を可視化することができる、強力な画像診断法である。MRI は非破壊での測定が可能であるため、生体や工業材料への応用に威力を発揮している。現在諸分野で応用されている MRI の対象は、ほとんどがプロトン (水素原子核: ^1H) に限られている。一方で近年、研究開発の現場では MRI を ^1H 以外の様々な原子核種へ応用する試みが報告されている。たとえば、生体内のナトリウムやカリウムの分布を、 ^{23}Na 核や ^{39}K 核の MRI を行うことで可視化して、癌の病理学的理解を深める試みや、無機材料における核の分布や輸送現象の研究が挙げられる。

(2) これらの先行研究により、非破壊で諸元素の空間分布を測定する可能性が開かれた。一方、生体組織の診断や材料の分析の観点からすれば、測定物における諸元素の空間的分布だけでなく、濃度が決定できることが望ましい。しかし現行の MRI システムにおいては、定量的な測定が困難である。その原因は、ほぼ全ての現行の MRI システムが固定した磁場を用いている点にある。核磁気共鳴において異なる核種、すなわち異なる元素にアクセスするためには、同位体に固有な共鳴条件を満たす周波数のラジオ波を扱う必要がある。しかし、ラジオ波回路の特性は周波数に強く依存するため、異なる核種の信号強度から、相対的な存在比を算出するのは難しい。

(3) 研究代表者はこれまでに、核磁気共鳴 (Nuclear Magnetic Resonance: NMR) を用いた元素分析の手法を確立した。ここでは従来の発想を転換し、ラジオ波の周波数を固定して、代わりに静磁場強度を変化させて複数の核種の共鳴条件を順番に満たしつつ測定を行うことで、ハードウェアの周波数依存性に起因する曖昧さを排除し、定量的な測定をかのうにした。今回このアイデアを NMR から MRI に拡張することにより、上記の多核 MRI の定量性に関する問題点を克服することが出来ると考えるに至った。

2. 研究の目的

(1) 本課題では、定量的な多核 MRI を実現することを研究の目的に設定した。非破壊測定という MRI の特徴を踏襲しつつ、さらに定量性という付加価値をもたらすことにより、既存の様々な分析手段を補完し、将来的には生物学・医学・工業化学等の複数の分野で新展開をもたらすことを期待して研究を開始するに至った。

3. 研究の方法

(1) はじめに、磁場可変型多核 MRI シス

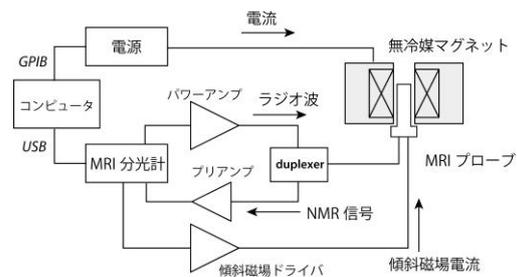


図1：磁場可変多核 MRI システムのブロック図。

テムの開発に着手した。システムが必要とする主要なハードウェアは以下の4点である：

- ・磁場可変マグネット
- ・傾斜磁場用電流ドライバ
- ・MRI 分光計
- ・MRI プローブ

システムの概要を図1に示す。

(2) 磁場可変マグネット：

申請者が既に保有している無冷媒超電導電磁石を使用する計画を立てた。この磁石は磁場を上限7テスラまで変化させることができる。また、冷凍機により超電導状態を保持するため、高価な液体ヘリウムを必要としない特徴がある。ただし、磁場の均一度が核磁気共鳴に用いる磁場としては決して十分ではなかった。したがって磁場の均一度を正確に測定して、補正するための研究開発を行うことにした。

(3) 傾斜磁場用電流ドライバ：

MRI で必要となる、x,y,z 方向の傾斜磁場を生成するために、瞬間的に 30 アンペア程度の電流を供給するドライバ回路を3セット製作する計画を立てた。パワーオペアンプを用いて定電流回路を構成することによって、所要となる仕様を満たす装置を開発することにした。

(4) MRI 分光計：

研究代表者は以前の研究の過程で、新しい設計思想にもとづく NMR 分光計を開発した経緯がある。この分光計は、超小型 (ラップトップサイズ) でありながら、市販の最新型の NMR 分光計と同等の性能を有している。また、柔軟に装置の改変を行うことを前提とした設計になっている。本研究課題ではこの NMR 分光計を、MRI 実験を行うことができるように改造することにした。必要となった機能は、x,y,z 方向に傾斜磁場パルスを印画するための、3チャンネルの独立した波形生成回路であった。

(5) MRI プローブ：

本課題では試料として、 1cm^3 程度のサイズのものを選定した。よって直径約 10mm の試料

コイルを備えた MRI プロブの製作を計画した。共振回路とともに、3軸方向の磁場勾配コイルを組み込んだ、MRI 実験を行うことが出来るプロブの製作を計画した。

4. 研究成果

(1) 図2の上段に示した写真は、本研究課題の開始時点において研究代表者が既に開発を完了していた磁場可変多核 NMR システムの外観である。本研究課題では NMR 分光計に機能拡張を施して、3チャンネル傾斜磁場パルス信号生成回路を実装した。その装置を図2の下段に示してある。

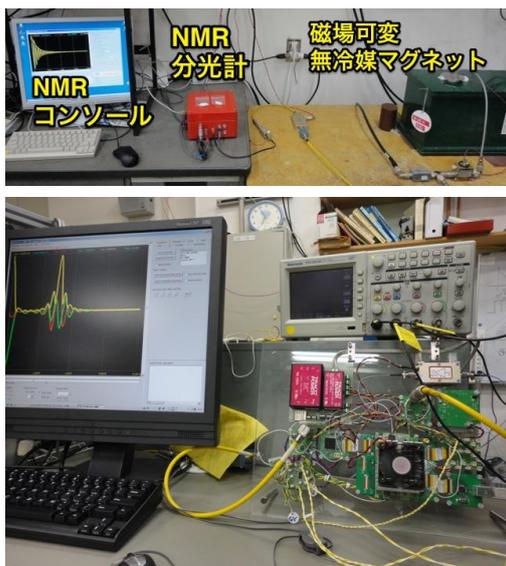


図2：磁場可変多核 MRI システム。上段に示した、磁場可変多核 NMR システムを拡張して、3チャンネル傾斜磁場パルス信号生成機能を追加した MRI 分光計を開発した（下段）。

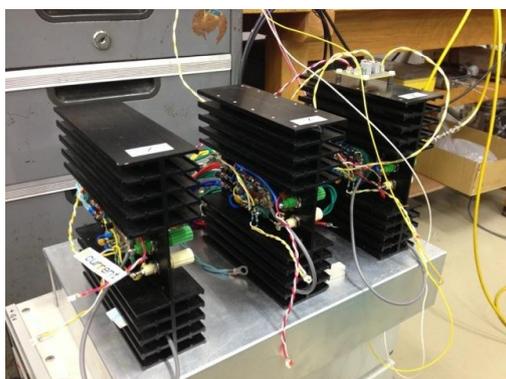


図3：傾斜磁場パルス発生用、3チャンネル電流ドライバ装置の外観。それぞれにパワーオペアンプ PA-05A を使用してあり、回路全体は、放熱用のヒートシンク（黒色部分）に固定してある。

(2) MRI 実験においては、傾斜磁場パルス信号を増幅して、信号電圧に比例した電流を駆動する必要がある。必要となる電流値は数十アンペアに及ぶこともある。本研究課題では、パワーオペアンプ PA-05A (Apex 社) を用いて、3つの独立した電流駆動回路を設計・製作した。その外観を図3に示す。

(3) MRI 実験を行うためのプロブは、NMR 全般に必要な試料コイルとラジオ波共振に回路に加えて、x, y, z 方向に独立に傾斜磁場を印画するための傾斜磁場コイルが必要となる。本研究課題では、数種類のプロブを試作した。その一例を図4に示す。



図4：自作 MRI プロブ。

(4) 上記の自作システムが MRI 実験の実用に耐えうるものかどうかを実証するために、研究代表者所属の研究室が所有する、化学分析 NMR 用の、固定磁場超電導磁石を用いて装置の動作テストを行った。この固定磁場超電導磁石は発生する磁場の均一度すなわち NMR スペクトルの分解能が ppm オーダーと高く、しいては MRI 画像の空間分解能も優れていると期待できたため、磁場均一度「以外の」システム上の問題点を明らかにするために実験を行うことにした。

(5) 図5に、7テスラ（固定）超電導磁石を用いて行った、プロトン (^1H) MRI 実験結果の一例を示す。ここで用いた試料はスーパーマーケット食品売場で購入した、釜揚げシラスの頭部である。図に示す通り、撮像画像はシラスの形状をとらえており、自作の MRI システムは意図した通り動作することを確認した。シラスの他にも、植物の茎や果物でも撮像実験を行うことに成功した。

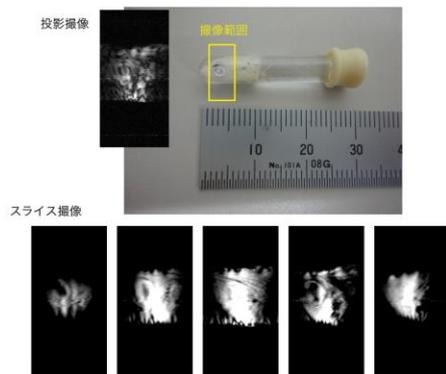


図5：釜揚げシラスの¹H MRI 撮像結果。
上段の写真に示すように、シラスの頭部を試験管に挿入し黄色枠部分をターゲットに撮像実験を行った。下段に示すのはスライス選択画像。上段左は投影画像。

(6) 以上のように、自作のシステムを用いて通常の固定磁場下におけるMRI実験が出来るようになった。次の目標は、磁場可変無冷媒超電導電磁石を用いたMRIを実現することとなった。最大の問題点は、固定磁場超電導電磁石に比べて、磁場均一度が低いことにある。まず、磁石のボア内の磁場の分布を測

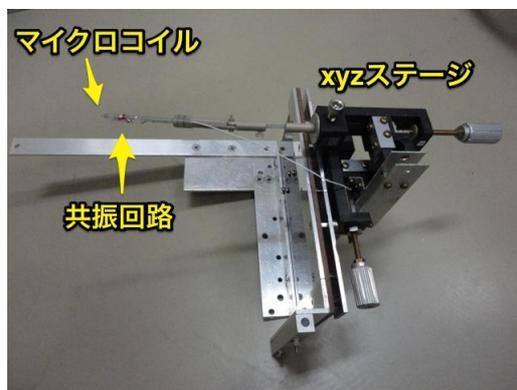


図6：磁場分布測定用NMRプローブ。

定することから着手した。図6に示すのは、磁場分布測定のために開発した、ステージ付きのNMRプローブである。直径0.4mmの超小型コイル(マイクロコイル)を用い、トリマコンデンサと組み合わせて共振回路を構成した。共振の周波数は84MHzに設定した。また、コイルの位置を非磁性のxyzステージで微調整出来るようになっている。コイル内にパラフィンを入れ、パラフィン内のプロトンNMRを測定し、その共鳴周波数から当該位置における磁場を正確に知ることができる。

(7) この装置を用いて、無冷媒マグネット内の磁場分布を、x y方向に±5mm、z方向

に±3mmの範囲にわたって計測した(図7)。その結果、当該領域内において磁場が

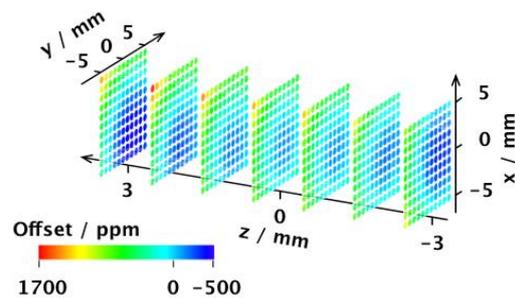


図7：本研究課題で仕様した磁場可変無冷媒超電導電磁石内の磁場分布の測定結果。図6に示した磁場測定用プロトンNMRプローブを用いて、NMR信号の周波数から磁場を決定した。x y方向には0.5mm刻み、z方向には1mm刻みでマイクロコイルを移動させながら測定を行い、計841ヶ所の磁場分布を測定した。

1000ppm以上にわたって分布していることを見出した。この磁石を用いてMRI実験を行うためには、磁場補正を行い、均一度を2桁程度向上させることが必要であると判断した。しかも、あらゆる磁石の電流値すなわちあらゆる磁場の設定値においても均一度を補正しなければ、本研究課題を先にすすめることができないと判断し、広範囲の磁場設定値で機能する、磁場補正を行う装置(シム)の開発を開始するに至った。

(8) 磁場補正を行う既存のシム装置は大別して電流シムと鉄シムの2通りある：どちらの方策も確立されてはいるものの、従来は固定磁場下における使用を前提としている。本研究では、広範囲にわたって変化する磁場下で機能するシムが必要であった。そこで研究代表者は、常磁性の小片を組み合わせた新しいシムを考案・開発した。

(9) 常磁性の物体が発現する磁化は、その物体が感じる外部磁場に比例する。したがって、もともとの磁場の分布をちょうど打ち消すように常磁性の小片を磁石内に配置することができれば、磁場均一度を向上させることができる。しかも、ある与えられた磁場下において正解となる常磁性小片の配置を見出すことができれば、常磁性磁化が磁場に比例する性質により、他のあらゆる磁場においても、磁場の不均一性を自動的に補正できるはずであると考えた。

(10) この常磁性シムという、新しい磁場補正のアイデアの実現可能性を示すために、

マグネットボアの軸方向（z 方向）における磁場分布の補正に着手した。z 方向の磁場分布を級数展開した結果、最も依存性が大きいのは二次の項であった。またこの場合には、図 8 左に示すような、常磁性のペレットを一对、試料を挟み込むように配置すれば効率的に磁場補正することができることを計算により見出した。ペレットの体積磁化率 (χ_v)、径 (R)、厚み (t)、間隔 (2d)、を検討し、図 8 右に示すような常磁性シムペレットを内蔵した NMR プロブを製作した。ペレットの材料には酸化ジスプロジウム (Dy_2O_3) の粉末を用い、臭化カリウム (KBr) 粉末と混合して磁化率を微調整した後にプレス成型した。

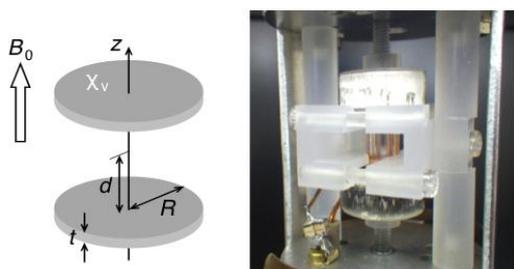


図 8：(左) 磁場分布 2 次項を効果的に補正することができる、常磁性シムペレット対のイラスト。体積磁化率 (χ_v)、径 (R)、厚み (t)、間隔 (2d) を変化させることで 2 次の係数を調整可能。(右) 製作した常磁性シムペレット内蔵 NMR プロブ。ペレットは酸化ジスプロジウムと臭化カリウムの混合物をプレス成型して製作した。ペレットの間にはサドルコイルが配置されており、56MHz の共振回路が構成されている。

(1 1) 常磁性シムが磁場の不均一性を補正し、かつ広範囲の磁場下で機能することを確かめるために、図 8 に示した NMR プロブを用いて、塩化リチウム、塩化ルビジウム、塩化スカンジウム混合水溶液を用いて、 ${}^7\text{Li}$ 、 ${}^{87}\text{Rb}$ 、および ${}^{45}\text{Sc}$ NMR 測定を行った。プローブの共振周波数は 56MHz に調整されており、 ${}^7\text{Li}$ 、 ${}^{87}\text{Rb}$ 、 ${}^{45}\text{Sc}$ のそれぞれの核種において 3.4 テスラ、4.0 テスラ、5.4 テスラで NMR 信号が現れた。

(1 2) 常磁性シムペレットを用いた時、図 9 の赤線で示されるスペクトルを取得した。比較のために、ペレットのみ取り除いて同一の測定を行った結果が青線で示してある。ここから分かるように、もともとは磁場分布に起因する、500ppm 超の線幅を持つ共鳴線が、常磁性シムを用いることにより、50ppm 程度

にまで高分解能化した。ここで三種の核種の NMR 測定を行うにあたって磁場を 3.4 テスラから 5.4 テスラまで、変化させているが、常磁性シムペレットの配置等は一切変化させずに測定をおこなった。つまり、常磁性シムの着想段階で期待していた、自動的に外部磁場に追従して自動的に磁場分布の補正が行われる性質を確かめることが出来た。また、三つのスペクトルの面積強度は、試料に含まれる ${}^7\text{Li}$ 、 ${}^{87}\text{Rb}$ 、 ${}^{45}\text{Sc}$ の濃度を反映していることも確認した。現在、常磁性シムと上記の MRI システムを組み合わせた定量的多核 MRI の実験を行う準備を進めている。

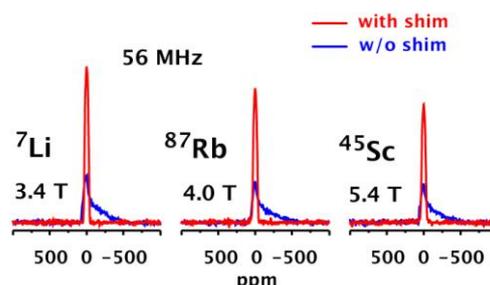


図 9：塩化リチウム・塩化ルビジウム・塩化スカンジウム混合水溶液を用いて、固定周波数 56MHz を用いて測定した ${}^7\text{Li}$ 、 ${}^{87}\text{Rb}$ 、 ${}^{45}\text{Sc}$ NMR スペクトル。測定磁場はそれぞれ 3.4、4.0、5.4 テスラ。赤線は最適化した常磁性シムを用いて取得したスペクトル。常磁性シムペレットを取り除いて同一の測定を行った結果が青線。

(1 3) 上記の開発・実験の成果は学会や論文で公表した。現時点においては、当初計画していた最終目標である磁場可変多核 MRI を実行するには至っておらず、残念ながら研究の目的を 100% 達成したとはいえない。しかしながら、

- ・MRI システムを構築して固定磁場で画像取得出来たこと、および、
 - ・可変磁場で均一度を向上する、常磁性シムという新手法を確立したこと
- で、研究の目的を遂行する見通しを立てることが出来た。課題期間終了後もこの研究を継続して、生物学・医学・工業化学等の複数の分野で新展開をもたらす定量的多核 MRI の研究開発を推進していくことを考えている。

5. 主な発表論文等

(研究代表者、研究分担者及び連携研究者には下線)

京都大学大学院理学研究科・講師
研究者番号：20379308

〔雑誌論文〕（計 2 件）

Kazuyuki Takeda, Naoki Ichijo, Yasuto Noda, K. Takegoshi, Elemental analysis by NMR, Journal of Magnetic Resonance 224 (2012) 48-52, doi:10.1016/j.jmr.2012.09.004

(2)研究分担者 なし

(3)連携研究者 なし

Yasuaki Terao, Osamu Ozaki, Chikara Ichihara, Shinya Kawashima, Takashi Hase, Hitoshi Kitaguchi, Shin-ichi Kobayashi, Ken-ichi Sato, Iwao Nakajima Nakajima, Naoki Oonishi, Michael Poole, Kazuyuki Takeda, Shi-ichi Urayama, Hidenao Fukuyama, Newly Designed 3 T MRI Magnet Wound With Bi-2223 Tape Conductors, IEEE Transaction on Applied Superconductivity, 23 (2013) 4400904. doi: 10.1109/TASC.2013.2239342.

〔学会発表〕（計 4 件）

一条直規、武田和行、野田泰斗、竹腰清乃理、NMRを用いた定量的元素分析、第51回NMR討論会、2012.11.8-10、名古屋

Kazuyuki Takeda, NMR elemental analysis / Homo- and heteronuclear covariance NMR spectroscopy / Development of an MRI system for human brain with a high-temperature superconducting magnet. 41st KMRS Symposium (招待講演), 2012.6.28-30, Jeju (Korea)

N. Ichijo, K. Takeda, Y. Noda, K. Takegoshi, Quantitative Elemental Analysis by NMR The 8th Alpine Conference on Solid-State NMR, 2013.9.8-12, Chamonix-Mont Blanc, France

一条直規、武田和行、竹腰清乃理、常磁性シム—可変磁場の空間的均一性の向上、第52回NMR討論会、2013年11月12日-14日、金沢

〔図書〕（計 0 件）

〔産業財産権〕

○出願状況（計 0 件）

○取得状況（計 0 件）

〔その他〕

ホームページ等

6. 研究組織

(1) 研究代表者

武田 和行 (TAKEDA KAZUYUKI)