

## 科学研究費助成事業 研究成果報告書

平成 28 年 6 月 7 日現在

機関番号：14301

研究種目：挑戦的萌芽研究

研究期間：2014～2015

課題番号：26560466

研究課題名(和文) 光学的手法による超高感度原子磁気センサを用いた新原理脳機能計測への挑戦

研究課題名(英文) Studies on novel measurement methods of brain functions with optical super-sensitive 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) 2,800,000円

研究成果の概要(和文)：本研究では、超高感度な光ポンピング原子磁気センサ(OPAM)を開発し、神経活動に伴って発生する脳磁図(MEG)の計測を実現すると共に、この神経磁場をMRIにより計測する新原理のfMRIを開発することを目的として研究を行った。OPAMの高感度化に関して光学的差動型計測の提案により必要な環境磁気雑音の達成を実現できた。続いて、モジュール型OPAMのプロトタイプ製作し、視覚誘発脳磁界の計測に成功した。一方、神経磁場を想定したファントム実験とブロッホ方程式の数値解析により新原理のfMRIの実現可能性を高磁場(7T)と低磁場(0.3T)のMRIの両方で実証することに成功した。

研究成果の概要(英文)：The goal of this study was to develop super-sensitive optically pumped atomic magnetometers to measure magnetoencephalograms (MEGs) and to propose a new principle of functional MRI as well. First, we could successfully increase the sensitivity of optically pumped atomic magnetometers (OPAMs) with our newly developed optical gradiometers, in which the differential output of two distinct measurement areas inside a glass cell was obtained directly via the magneto-optical rotation of one probe beam. Next, we fabricated novel module type OPAMs and could measure visually evoked magnetic fields with them. Furthermore, we 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 and could measure alternating very small magnetic fields in a biological phantom with high (7T) and low (0.3T) MRIs. The results were validated by numerical calculations based on the Bloch.

研究分野：脳機能イメージング

キーワード：光ポンピング 原子磁気センサ 神経磁場 MEG fMRI

### 1. 研究開始当初の背景

認知、言語、意識、創造性といったヒトの高次脳機能に関する謎の解明は神経科学・医療・工学など様々な分野に大きな貢献が期待できる。この高次脳機能研究においては、大脳皮質に存在する神経細胞の活動を非侵襲的に捉える“脳機能計測”が極めて重要な役割を担っている。現在、この脳機能計測法には計測原理の異なる複数の方法が用いられているが、各方法には計測原理に由来する長所と短所が存在する。

脳機能計測法の中で、神経細胞の電気的な活動に伴って発生する極微弱な磁場（神経磁場）を捉える脳磁図（MEG）は、高い時空間分解能が特長であり、脳機能のダイナミクスを解明する上で大きな期待が寄せられている。従来の脳磁図(MEG)計測においては、その感度が  $1 \text{ fT/Hz}^{1/2}$  オーダの感度を有する SQUID(超伝導量子干渉素子)が使用されてきた。しかし、SQUID は液体 He により極低温状態にして動作させる必要があり、近年の液体 He の価格高騰も相まって維持費が高くなるという問題があることがその普及を妨げている。

一方、脳機能計測法の中で機能的 MRI がその空間分解能の高さから、最もにおいては、用いられる現在の MRI 装置においては、磁気共鳴信号の検出に RF 誘導コイル（ピックアップコイル）を用いており、磁気共鳴周波数が高いほど信号が大きくなる。ここで、磁気共鳴周波数は撮像対象となる生体に印加する静磁場強度に比例する。従って、ピックアップコイルを検出に用いる限り信号強度を大きくするためには印加する静磁場強度を大きくすることになる。このため、現在は 3T や 7T といった高磁場 MRI 装置が用いられている。しかし、3T や 7T といった大きな静磁場強度の発生には超伝導磁石が必要であり、MEG 装置同様、コストや維持費が高くなる。また、静磁場強度の増大に伴い勾配磁場も大きくなり、その変動に伴い人体に誘導される電流の健康への影響が懸念される。このため、近年、超低磁場 MRI (ULF-MRI) に期待が寄せられている。

### 2. 研究の目的

本研究では、従来用いられて来た SQUID に代わる超高感度を光学的手法により達成可能な磁気センサとして注目されている光ポンピング原子磁気センサ (optically pumped atomic magnetometer: OPAM) について、高感度なモジュール型センサを開発し、脳磁図(MEG)として知られている、ヒトの大脳皮質に存在する神経活動に伴って発生する磁場（神経磁場）の計測を実現することを目的とした。さらに、この神経磁場を磁気共鳴画像 (MRI) を用いて計測する新原理の機能的 MRI (fMRI) を開発することを目的とした。

従って、従来用いられて来た SQUID が必

要としていた液体 He による冷却を不要とすることから、低価格かつ個人毎の頭部にフィットさせることの可能なフレキシブルな新たな MEG 計測と新原理の fMRI 計測の両者を実現可能とするイノベティブな脳機能イメージング融合システムの開発に世界に先駆けて挑戦するものである。

### 3. 研究の方法

まず、本研究においてキーテクノロジーとなる光ポンピング原子磁気センサについてその原理を簡単に説明する。

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原子の占拠数に光を用いて大きな差を作る方法である。そのために一方の準位からの光の吸収を他方の準位より大きくする。2 つの準位がゼーマン準位の場合には、レーザ光を円偏光にする事で一方の準位のみから光吸収が可能になる。

本研究ではポンプ用レーザ、プローブ用レーザの 2 つの直交するレーザを用いるポンプ-プローブ型 OPAM (図 1) の高感度化を試みた。この OPAM において、ガラスのセルに封入された気体の状態にあるアルカリ金属原子 (K, Rb) に円偏光のレーザ光をあて、光ポンピングさせることによってスピン偏極  $S$  を生じさせる。そこに印加される磁場  $B$  によりスピン偏極がトルクを受けて回転し、円偏光レーザと直交する方向でアルカリ金属原子にあてられたプローブレザの直線偏光面がスピン偏極のプローブ方向成分による磁気光学効果により回転する角度を計測するという原理で動作する。

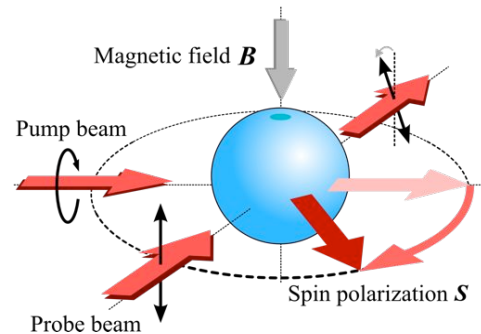


図 1 OPAM の原理図. 図の中心に模式的に示したアルカリ金属蒸気にも円偏光のポンプレザ光と直線偏光のプローブレザ光が直交して照射され、そこに加わる磁場を直線偏光面の回転角により計測する。

本研究では、まず原子磁気センサの感度を理論限界に近づけるべく、K原子とRb原子のハイブリッド型によるセンサの高感度化を中心に研究を進めた。続いて、小型で可動なセンサとするためモジュール化を進めた。次に、このモジュール化された原子磁気センサを用いてMEGの計測を行った。このMEG計測は図2に示すミューメタル3層の磁気シールドボックス内に構築した計測系を用いて行った。



図2 OPAMを用いたMEG計測システムの外観. 磁気シールドボックス内には非磁性のベットが設置されている.

次に、神経磁場に基づく新原理のfMRIに関する実験的・理論的検討を行った。我々は先行研究において7Tの動物用MRI装置を用いたファントム実験により、低周波数の微弱な振動磁場が計測できることを、確認・報告していたが、高磁場MRIでは、ヒトを対象とした計測においてBOLD効果による信号変化が混在してしまう懸念も想定される。そこで本研究では、図3に示すヒト用の0.3 T-MRI装置(日立製 AIRIS Vento)での実験により、スピロック撮像法による神経磁場計測の可能性を検討した。

本研究では、ループコイル型ファントムによる実験を行い、スピロック撮像法の際の磁化の挙動をシミュレーションした結果と比較することで、0.3 T-MRI装置におけるスピロック撮像法の有用性を確認した。



図3 実験に用いた永久磁石型0.3T-オープンMRI装置

#### 4. 研究成果

まず、我々のオリジナルの方式である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原子磁気センサの性能向上を進めた。ブロッホ方程式に基づく詳細なシミュレーションを行い、ハイブリッド型原子磁気センサによりスピンの高

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多点同時計測法を提案すると共に実測によりその有効性を示す事ができた。

#### 4.1 光学的差動計測による高感度化

OPAMの高感度に向けた一つの戦略として、我々は環境磁場ノイズを抑制する新たな方法を検討し、OPAMに適した光学的に差動計測を行う光学的グラジオメータを提案した。光学的グラジオメータではセル内の2ヶ所の計測位置における磁場の差を1本のプローブ光の磁気光学回転角に直接反映させる。そのため光ファイバを利用した受光部においても磁場ノイズ低減効果が期待でき、かつ小型化に適した構造である。

光学的グラジオメータの概念図を図4に示す。1本のプローブ光を2ヶ所の計測位置に通過させた後、ポラリメータで受光する。上下の計測位置で生じる磁気光学回転角をそれぞれ $\theta_{Upper}$ 、 $\theta_{Lower}$ とすると、A点で0であった偏光面の角度は、B点では $\theta_{Lower}$ となる。高さを変えるため90度ずつ2回反射したC点における偏光面の角度はB点と等しい。上下の計測位置の磁場が同一である場合、 $\theta_{Upper}$ と $\theta_{Lower}$ の大きさは等しくなるが、光ポンピング及び磁場によって生じるスピン偏極のx方向成分 $S_x$ の向きに対し上下の計測位置を通過するプローブ光の進行方向が異なるため、偏光面の回転は打ち消しあう。一方、上下の計測位置の磁場が異なる場合には $\theta_{Upper}$ と $\theta_{Lower}$ の大きさが異なるため、回転角 $\theta_{Diff} = \theta_{Upper} - \theta_{Lower}$ となり、上下の磁場の差を磁気光学回転角に直接反映させることができる。この光学的グラジオメータにより10 Hzで9.3 fT<sub>rms</sub>/Hz<sup>1/2</sup>の感度が得られた。

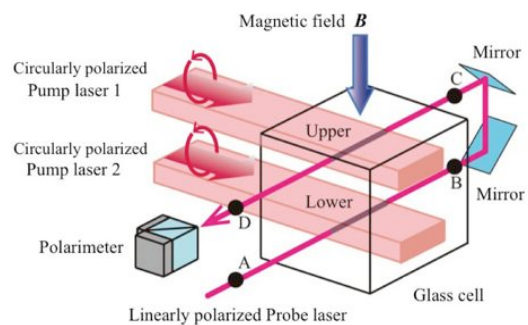


図4 光学的グラジオメータの構成

#### 4.2 多チャンネル化とモジュール化

OPAMの多チャンネル化には小さなセルを1チャンネルとしてそれをアレイ化する方法と大きなセル内に複数のビーム交差部を作り、各交差部を1チャンネルとして複数点同時計測を図る2つの方法がある。図5は、本研究で製作したK原子を用いた1chモジュール型OPAMのプロトタイプである。

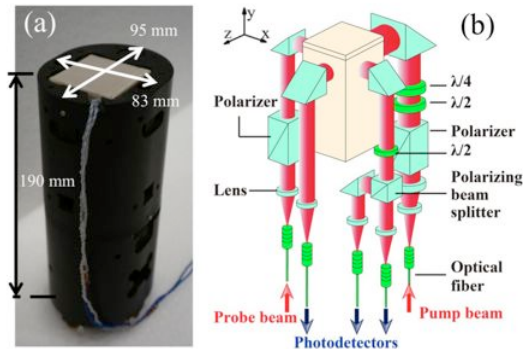


図5 モジュール型 OPAM の外観(a)と内部構造(b). 内部にカリウムを封入した立方体ガラスセルを有す。

本研究では、さらにモジュール型 OPAM の多チャンネル化を進め、4 箇所同時計測を可能とする K 原子を使用したポンプ・プローブ構成の小型 4ch モジュールのプロトタイプの実験を達成できた。

#### 4.3 モジュール型 OPAM を用いた MEG 計測

次に、上記のモジュール型 OPAM を用いて、MEG 計測の中でも、自発律動に比べ信号が小さく検出が難しい誘発応答の計測を試みた。なお、この実験においては、既存の SQUID をセンサとする全頭型 MEG 装置による計測との比較検討を行い、実験結果の信頼性の検証も行った。

図6に、視覚誘発脳磁界計測に用いたチェッカーボード刺激を示す。このチェッカーボードの反転を1試行とし、左右視野についてそれぞれ300試行分のデータを取得し、データに対してフィルタリング及び加算平均の処理を行った。

その結果、4ch モジュール型 OPAM により、左視野もしくは右視野刺激に伴う視覚誘発応答が確認され、視覚野のレチノトピックな特性に応じた応答の極性反転を捉えることに成功した。これは本 4ch モジュール型 OPAM が生体磁気計測に適用可能であることを示すものである。

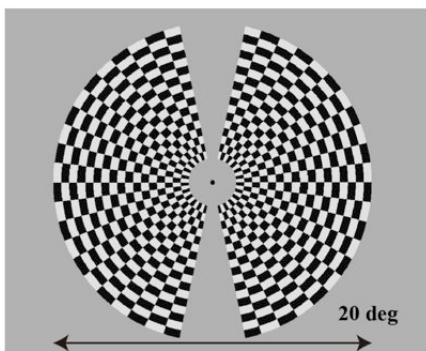


図6 実験に用いたチェッカーボード刺激

#### 4.4 新原理の神経磁場依存型 fMRI

本研究では、さらに神経磁場により神経細胞の含まれる MR ボクセルの磁気共鳴信号変化を直接捉える新原理の fMRI 計測に関して、理論と実測によりその実現可能性を実証することを旨とする研究を進めた。

初年度には、動物用の 7T 高磁場 MRI 装置(Bruker 社製 BioSpin)を用いて、スピロックシーケンスを利用することで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 信号が変化することを確認した。この 7T-MRI によるループコイルファントムを用いた実験では、スピロック周波数 100 Hz において、実際の撮像によって得られる MR 信号が周期的に振動することを確認した。一方、ダイポールファントムを用いた実験では、ファントム内に 2 つダイポール電極を設置した場合において、複数の信号源のコヒーレントな振動磁場を検出できることを実証した。

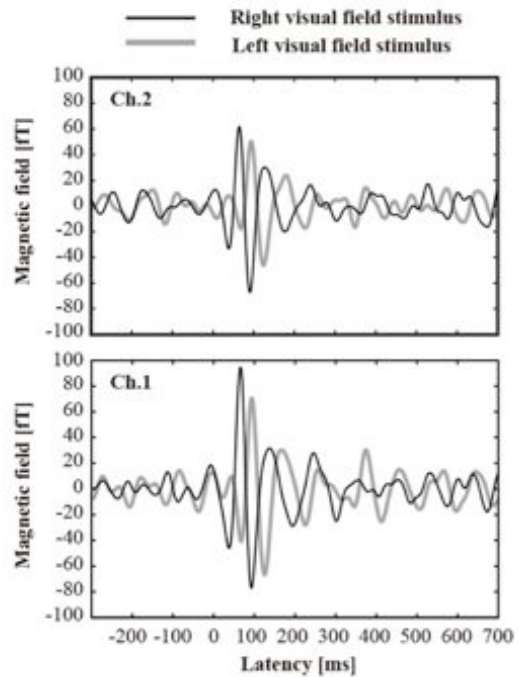


図7 4ch モジュール型 OPAM による視覚誘発脳磁界の計測結果の一例。

次年度はこの結果を受けて、ヒト用の 0.3T-MRI 装置を用い、神経磁場を想定した強度と周波数を可変にできるファントムを作成し、ブロッホ方程式の数値解析と合わせたファントム実験を行った。図8は、実験により得られたスピロック周波数が 100, 80, 50, 15Hz の夫々に対して振動磁場は off の値で規格化した計測対象振動磁場 on 時の周波数依存性を示す。この結果から、0.3T の低磁場 MRI を用いても、低周波数の磁場を計測できることが示された。

実際の神経磁場計測を考えた場合、今後さらに計測できる磁場強度の限界を明らかにする必要がある。また、撮像時間の短縮につ

いても検討を行うなど課題も残っているものの、低磁場 MRI を用いた場合には従来の fMRI の計測原理となっている磁化率効果による信号変化の可能性は排除できることから、本研究で得られた結果は神経磁場を直接捉える新原理の fMRI の実現可能性を実証するものであると言う事ができる。

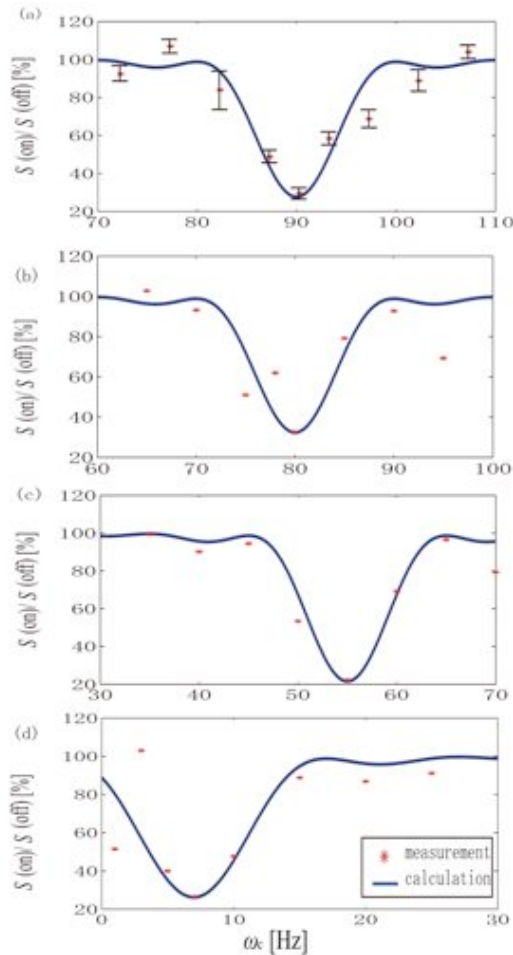


図 8 計測対象磁場周波数  $\omega_c$  依存性の計測および計算結果。(a) スピンロック周波数  $\omega_{sl} = 100$ 、(b)  $\omega_{sl} = 80$ 、(c)  $\omega_{sl} = 50$ 、(d)  $\omega_{sl} = 15$  Hz。(a) については、標準誤差による誤差範囲を加えている。

## 5. 主な発表論文等

[雑誌論文] (計 19 件)

1. Sunao Ichihara, Natsuhiko Mizutani, Yosuke Ito and Tetsuo Kobayashi: "Differential measurement using equalized response of optically pumped atomic magnetometers", IEEE Trans. on Magnetism, Vol.52, pp.1-9 (2016) DOI: 10.1109/TMAG.2016.2547364 査読有
2. 小林哲生: "光ポンピング原子磁気センサ", Vol.136, No.1, pp.26-29 (2016) DOI: <http://doi.org/10.1541/ieejjournal.136.26> 査読有

3. Keigo Kamada, Daichi Sato, Yosuke Ito, Hiroaki Natsukawa, Kazuhisa Okano, Natsuhiko Mizutani and Tetsuo 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
4. Keigo Kamada, Yosuke Ito, Sunao Ichihara, Natsuhiko Mizutani and Tetsuo 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
5. 小林哲生: "超高感度な光学的磁気センサを用いた新たなニューロイメージングに向けて", Vision, Vol.27, No.2, pp.73-79 (2015) 査読有
6. 夏川浩明、山本哲也、小林哲生: "モジュール型 4ch 光ポンピング原子磁気センサによる視覚誘発脳磁界計測", 電子情報通信学会技術研究報告, Vol.115, No.317, MBE2015-58, pp. 29-32 (2015) 査読無
7. Natsuhiko Mizutani, Kazuhisa Okano, Kazuhiro Ban, Sunao Ichihara, Akira Terao and Tetsuo Kobayashi: "A plateau in the sensitivity of a compact optically pumped atomic magnetometer module", AIP advances, Vol.4, 057132-1-7 (2014) DOI: 10.1063/1.4880498 査読有
8. Yosuke Ito, Hiroyuki Ohnishi, Keigo Kamada, Tetsuo Kobayashi: "Measurements of magnetic field distributions with an optically pumped K-Rb hybrid atomic Magnetometer", IEEE Transactions on Magnetism, Vol.50, No.11, 4006903 (3 pages) (2014) DOI: 10.1109/TMAG.2014.2329856 査読有
9. 小林哲生: "脳神経磁場イメージングの新たな試み" シミュレーション, Vol.33, No.2, pp.18-23 (2014) 査読有
10. 上野雅仁、伊藤陽介、小林哲生: "MRI を用いた脳神経磁場イメージング: 機能的結合計測に向けたシミュレーションとファントム実験", 電子情報通信学会技術研究報告, Vol.114, No.361, MBE2014-79, pp. 27-32 (2014)
11. 鎌田啓吾、伊藤陽介、夏川浩明、岡野一久、水谷夏彦、小林哲生: "原子磁気センサモジュールによる事象関連脱同期及び事象関連脳磁界の計測", 電子情報通信学会技術研究報告, Vol.114, No.258, MBE2014-57, pp.31-36 (2014)

[学会発表] (計 23 件)

1. Yosuke Ito, Yuki Mamishin, Daisuke Sato, Keigo Kamada and Tetsuo Kobayashi: "Simultaneous measurements of magnetic field distributions with an optically pumped

- K-Rb atomic magnetometer toward biomagnetic field measurements”, International Conference on Basic and Clinical Multimodal Imaging (BaCI2015) (Utrecht, The Netherlands. 2015, 9.1-5)
2. Tetsuo Kobayashi, Masahito Ueno and Yosuke Ito : ” Direct detection of oscillating magnetic fields with MRI toward functional connectivity measurements”, HBM2015 (Hawaii, 2015, 6.14-18)
  3. Hiroaki Natsukawa, Keigo Kamada, Tetsuya Yamamoto and Tetsuo Kobayashi : ” Measurements of human visual evoked fields using a compact atomic magnetometer module”, HBM2015 (Hawaii, 2015, 6.14-18)
  4. Tetsuo Kobayashi : ” Towards optical biomagnetic imaging systems”, The 3<sup>rd</sup> Workshop on Optically Pumped Magnetometry (Helsinki, Finland, 2015.10.9-10)
  5. Tetsuo Kobayashi : ”Optically pumped atomic magnetometer: Advancements and perspectives for biomagnetic imaging”, CME2015 (Kyoto, 2015, 6.18-21)
  6. 小野雅史, 夏川浩明, 山本哲也, 岡野一久, 寺尾 亮, 水谷夏彦, 小林哲生 : ” マルチチャンネルモジュール型光ポンピング原子磁気センサを用いた視覚誘発脳磁界計測”, 第18回日本ヒト脳機能マッピング学会(京都、2016, 3. 7-8)
  7. 山本哲也、夏川浩明、小林哲生 : ” 光ポンピング原子磁気センサによる視覚誘発応答計測時のノイズ低減：多チャンネル脳波計の併用”, 日本視覚学会 2016 年冬季大会 (東京、2016.1.20-22)
  8. 小林哲生 : ” 光学的生体磁気イメージングシステムの開発と展望”, 第30回日本生体磁気学会大会 (旭川、2015.6.5-6)
  9. 夏川浩明、鎌田啓吾、山本哲也、小林哲生 : ” モジュール型光ポンピング原子磁気センサによる視覚誘発脳磁界計測：SQUID 全頭型 MEG 計測との比較”, 第17回日本ヒト脳機能マッピング学会(大阪、2015, 7. 2-3)
  10. 上野雅仁、伊藤陽介, 小林哲生 : ” MRI を用いた脳神経磁場イメージング：機能的結合計測に向けたシミュレーションとファントム実験”, 第3回宮古島神経科学カンファレンス (宮古島、2015.11.20)
  11. Tetsuo Kobayashi : ” Development of Atomic Magnetometers towards New Biomagnetic Imaging Systems ” Biomag2014 Satellite Workshop in Halifax (Halifax, Canada, 2014.8.24)
  12. Yosuke Ito, Hiroyuki Ohnishi, Keigo Kamada and Tetsuo Kobayashi: “Measurements of magnetic field distributions with an optically pumped K-Rb hybrid atomic magnetometer”, Intermag 2014, (Dresden, Germany, 2014, 5.4-8)
  13. 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回日本生体医工学学会学会大会 (仙台、2014.6.24-26)
  14. 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)
- [その他]  
ホームページ等  
<http://bfe.kuee.kyoto-u.ac.jp/publications.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