

令和 3 年 6 月 22 日現在

機関番号：15101

研究種目：基盤研究(B)（一般）

研究期間：2018～2020

課題番号：18H01841

研究課題名（和文）高磁場MRIを用いた超高感度リアルタイムMRSプローブ

研究課題名（英文）Ultra-sensitive real-time MRS probe using high-field MRI

研究代表者

松永 忠雄（MATSUNAGA, Tadao）

鳥取大学・工学部・准教授

研究者番号：00396540

交付決定額（研究期間全体）：（直接経費） 7,500,000円

研究成果の概要（和文）：体腔内にMRI受信コイルを挿入し、撮像することで高分解能なMRIが実現できる。さらに高磁場MRIを用いることでさらに高解像度イメージングやバイオイメージングが可能となる。本研究においては11.7テスラの磁場強度をもつMRI装置を用いることを想定し、MRI用コイルを設計し、独自開発した非平面微細加工技術を用いて試作した。試作したコイルは高磁場MRIでも利用できる自己共振周波数700MHzの小型MRIであった。

研究成果の学術的意義や社会的意義

当該研究により実現できる超高分解能なMRIはこれまで解明できていない体内深部における早期がんの発見につながるだけでなく、生体の神経活動などリアルタイムバイオイメージングの実現にもつながる。この様に医療デバイスだけでなく、生体内部における生理学的な減少を解明する取組であり、非平面微細加工技術や小型実装技術がブレークスルー技術である。

研究成果の概要（英文）：An intraluminal magnetic resonance imaging (MRI) probe holds promise to achieve a higher resolution image of a small pathological lesion than conventional external probes. Such an intraluminal probe requires precise resonant frequency tuning to 500 MHz and impedance matching to 50 Ω , if used for instance in a 11.7-T scanner which can realize a real-time bio-imaging. Designed coil which has higher self-resonance frequency has been fabricated utilizing our developed non-planar photofabrication techniques, and an electrical characteristic has been evaluated. Measured self-resonant frequency of the MRI coil was around 800 MHz and it is higher enough to realize a higher resolution MRI.

研究分野：医工学

キーワード：MRI MRS MEMS リアルタイムバイオイメージング 非平面微細加工技術

1. 研究開始当初の背景

MRI (Magnetic Resonance Imaging) はX線CT、超音波エコー、PET (Positron Emission Tomography) など他の断層撮像モダリティと比較して高い軟部組織の識別能、計測量の多様性、空間領域の任意選択性において優れており、放射線被曝もない。タンパク質の有機系高分子化合物などの分子構造解析などにも優れている。一方、臨床研究においては再生医療や遺伝子治療におけるモニタリングの目的で、また、研究用途においては神経系や免疫系のように統合された生体システムの機能解明のために、脳機能のようなヒトの体のダイナミックな機能解明の目的で、MRイメージング技術によるバイオイメージング・分子イメージングの研究が盛んに行なわれている。MRIでは原子核（最も一般的なものはプロトン（ $1H$ ））の共鳴信号をRFコイルで受信するが、分子イメージでは、分子中の原子核の磁場付近に存在する原子核によって作られる磁場の影響により、同じ原子核であっても周囲の環境によりわずかに共鳴周波数の違いが生じ（chemical shift）、その周波数シフトの大きさと信号強度から生体内の分子の種類・成分などを調べることができる。一般の撮像や分子イメージングでは、体外RFコイルにより核磁気共鳴信号を受信するため、体深部における微小な領域の信号の検出効率には限界がある。生体組織との接触面に体内RFコイルを装備することにより、近傍組織の断層構造を高分解能で抽出することができる。図1に体腔内MRIの概念図を示す。この原理を用いる利点は、受信コイルとの距離に比例して減衰する核磁気共鳴信号を高感度で受信できることによる高いSNR (Signal-Noise-Ratio) の実現だけでなく、撮像時間の短縮も可能になる。高いSNRは高い空間分解能のchemical shiftの検出を可能にし、撮像時間の短縮は生体内でのバイオイメージングを可能にする。特に小動物に対して行なわれているバイオイメージングは7 Teslaや11.7 Teslaといった高磁場MRIにより行われている。しかしながら、内径15 mmから10 mm程度の送受信兼用のコイルしか実現されておらず、いずれも動物の体外からのMRIおよびMRSであることから、小動物用の直径2 mm以下の細径かつ高磁場下で使用可能な体腔内MRSプローブの実現により核磁気共鳴信号の減衰が無く、生体のリアルタイムに近いMRI、およびMRSが可能になる。近年、臨床用MRIにおいても3 Teslaなどへ高磁場化が進んでおり、研究における生体機能解明だけでなく、本技術は動物実験用MRIだけでなく臨床用MRI、MRSへも応用でき、広く普及する基盤技術である。

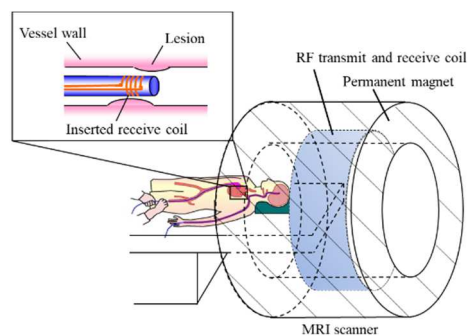


図1. 体腔内MRI概念図

2. 研究の目的

本研究では、直径2 mm以下のカテーテル形状に実装された高磁場核磁気共鳴イメージング（以後、MRIと称す）(500 MHz)装置で使用可能な体腔内MRSプローブを開発することを最終目標とする。独自に開発した非平面微細加工技術によりNMR受信コイル、および受信回路を直径2 mm以下のカテーテル形状に実装し、小動物の直腸や消化管へ挿入することで、これまでに無い高い空間分解能と高速イメージングを可能にする。高

分解能、高画質撮像の可能性を考慮し、7 Tesla、もしくは11.7 Tesla-MRIでの適用を目的として開発を進める。

高磁場MRIで用いられるRFコイルは実験動物の「表面」に装着するものは実用化されており、内径15 mm以上だとMillipede型が主に使用され、内径10 mmのものはサドル形状とソレノイド形状のものが使用されているが、体腔内にRFコイルを挿入、固定し撮像できるものは実現されていない。これまでのバイオイメーキングでは摘出組織や病変動物の撮像を目的とした場合、リアルタイム性は失われるが撮像時間を長くすれば撮像回数を増加し平均化処理によりSNRを上げることができ、結果撮像分解能は上げることが可能であった。しかし、脳機能計測や、神経系や免疫系のように統合された生体システムの機能解明には代謝反応のリアルタイムな撮像が必要不可欠である。核磁気共鳴信号をSNRが高い状態で受信するには撮像目標である組織近傍で信号を受信すれば減衰無く受信できるが、コイルの微細化、可変周波数同調、および可変インピーダンスマッチングで構成される受信回路を細径に実装することが不可能であった。当該研究では、独自に開発した非平面微細加工技術を用い、直径2 mm以下の細径でありながら複雑な形状をもつNMR受信コイルを作製し、非平面形状への実装を実現することで、これまでに無い高磁場用体腔内MRSプローブを開発する。

3. 研究の方法

当該研究は既に世界で行われている生体機能イメージングのデバイスとして提案することも重要な目的の一つであるため、本研究実現の糸口を見だし、実証することを目指し、当該研究においては以下の開発項目を挙げる。

(1) 高周波用核磁気共鳴信号受信用コイルの設計と作製

11.7 Teslaにおけるプロトンのラーモア周波数は500 MHzとなるため、従来開発を進めてきたコイル構造では自己共振周波数が低く、500 MHz以下となってしまう。自己共振を高く保ちつつ、検出感度向上のため、多ループ化を多層配線技術により実現し、コイルピッチ、配線の厚さ、ループ形状、および層間絶縁材料、その厚さなどの最適化を行う。これらのパラメータは、コイル共振特性と検出能力に大きく影響するため、コイルの試作・評価結果から設計にフィードバックすることでコイル形状の最適化を図る。

(2) コイル、および受信回路の細径パッケージングによるMRSプローブの作製

生体内へ挿入するMRSプローブには、生体内で周波数調整(500 MHz)、およびインピーダンス整合(50 Ω)を行う必要があるため、可変容量を用いた受信回路を作製し、さらに構造設計した核磁気共鳴信号受信コイルとともに直径2 mm以下の円筒形状にパッケージングする必要がある。従来の高磁場サドルコイルやソレノイドコイルではおおよそ1.0~12 pF程度の可変容量を用いており、当該研究ではダイオード型可変容量を用いて作製する。MR規格に合う可変容量が無い場合は、半導体微細加工技術により自作する。

(3) 撮像評価

試作したプローブを用い、プローブのSNRやQ値などの基本特性を評価した上で、摘出組織のMRSの評価を行い、リアルタイムバイオイメーキングのための最適なシーケンスを見いだす。コイル設計に改善点があれば、構造設計にフィードバックし、再試作を行う。最終的に必要最小限な小動物を用いた動物実験により実証実験を行う。

4. 研究成果

当該研究における研究の方法（上記）に沿って、以下に研究成果を述べる。

(1) 高周波用核磁気共鳴信号受信用コイルの設計と作製

11.7 Tesla（ラーモア周波数:500 MHz）用細径高周波 MRI プローブのシミュレーションを用いた設計（学会発表 1 件）、および非平面微細加工技術を用いた高周波コイル試作（学会発表 1 件）を行った。高周波数に対応するコイルでは、寄生容量に大きく依存することが知られており、当該コイルにおいてはコイル配線が 2 層以上では実現が不可能であった。そのため単層コイルとする必要があるが、どうしてもコイル配線がクロス（重なって）してしまう箇所が問題となる。解決方法として、配線間厚みを $10\mu\text{m}$ 以上、配線の幅を $50\mu\text{m}$ 以下とすることで寄生容量を減らし、高周波用 MRI に対応可能な 800MHz 以上の自己共振周波数を実現できた。

(2) コイル、および受信回路の細径パッケージングによる MRS プローブの作製

上記で試作したコイルを用いて受信周波数 500MHz となるよう、チューニングとマッチングで構成される受信回路を組み込み、評価した。一方で受信回路の細径化については予定を変更した。実験動物用コイルは、マウスもしくはラット直腸内に設置する予定であることから、受信回路は体外でも問題なく設置できるためである。

(3) 撮像評価、その他

上記の通り、試作した受信コイルと撮像シーケンスなどを用い、2020 年より撮像実験を行う予定であったが、コイルの高周波化、受信回路実装実現の時期と、現地での撮像実験の時期が昨今の混乱と重なってしまい、撮像実験が難しい状況となった。一方で、当該研究期間においては高周波 MRI 装置を用いたリアルタイムバイオイメージングのシーケンスや撮像手法に関する研究は研究分担（吉岡ら）として成果を上げ（査読付論文 3 件）、また、細径コイルの実用化においては研究代表者に加え、国内医療従事者と国内医療機器メーカーとも連携し、ヒト用体腔内 MRI プローブの 1 次試作を行い、撮像実験準備により有効性を示す準備を進め、社会実装に向けた取組も行った。研究費配分期間は終了となるが、継続して当該研究の有用性を確認するためのデバイス設計、試作、および撮像シーケンスの考察、加えて上市に向けた取組は継続して行える体制は整えており、次年度以降で撮像実験などを行い、新たな成果を期待している。

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計6件（うち査読付論文 4件/うち国際共著 0件/うちオープンアクセス 3件）

1. 著者名 Tanoue M, Saito S, Takahashi Y, Araki R, Hashido T, Kioka H, Sakata Y, Yoshioka Y.	4. 巻 62
2. 論文標題 Amide proton transfer imaging of glioblastoma, neuroblastoma, and breast cancer cells on a 11.7 T magnetic resonance imaging system	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Mag Reson Imaging	6. 最初と最後の頁 181-190
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.mri.2019.07.005.	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 -
1. 著者名 松永忠雄	4. 巻 48
2. 論文標題 非平面微細加工技術と低侵襲体腔内イメージングデバイス	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 日本機械学会バイオエンジニアリング部門報	6. 最初と最後の頁 6-9
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 Maruyama K, Takayama Y, Sugisawa E, Yamanoi Y, Yokawa T, Kondo T, Ishibashi K, Sahoo BR, Takemura N, Mori Y, Kanemaru H, Kumagai Y, Martino MM, Yoshioka Y, Nishijo H, Tanaka H, Sasaki A, Ohno N, Iwakura Y, Moriyama Y, Nomura M, Akira S, Tominaga M.	4. 巻 6
2. 論文標題 The ATP Transporter VNUT Mediates Induction of Dectin-1-Triggered Candida Nociception	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 iScience	6. 最初と最後の頁 306-318
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.isci.2018.08.007	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 -
1. 著者名 Hosomi S, Watabe T, Mori Y, Koyama Y, Adachi S, Hoshi N, Ohnishi M, Ogura H, Yoshioka Y, Hatazawa J, Yamashita T, Shimazu T.	4. 巻 20
2. 論文標題 Inflammatory projections after focal brain injury trigger neuronal network disruption: An 18F-DPA714 PET study in mice	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Clinical	6. 最初と最後の頁 946-954
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.nicl.2018.09.031	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 -

1. 著者名 吉岡芳親, 小林竜馬, 圓見純一郎, 木下学	4. 巻 106
2. 論文標題 超高磁場MRIと磁性粒子を用いた細胞可視化と細胞トラッキング	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 まぐね= Magnetism Japan	6. 最初と最後の頁 181-186
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 Takashi Hanzawa, Tadao Matsunaga, Tomoyuki Koike, Atsushi Kanno, Atsushi Masamune, Katsunori Iijima, Tooru Shimosegawa and Yoichi Haga	4. 巻 27
2. 論文標題 A new manometry device for evaluating the sphincter of Oddi using a fiber-optic pressure sensor	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Minimally Invasive Therapy & Allied Technologies	6. 最初と最後の頁 226-232
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 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 -

[学会発表] 計9件(うち招待講演 2件/うち国際学会 6件)

1. 発表者名 松永忠雄, 李 相錫, 鶴岡典子, 芳賀洋一
2. 発表標題 低侵襲医療デバイス作製のための非平面微細加工と実装技術
3. 学会等名 2019年度精密工学会秋季大会講演会(招待講演)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Tadao Matsunaga, Noriko Tsuruoka, Sang-Seok Lee, Yoichi Haga
2. 発表標題 Non-planar photofabrication techniques for minimally invasive medical devices
3. 学会等名 The 10th Japan-China-Korea Joint Conference on MEMS/NEMS(JCK MEMS2019)(招待講演)(国際学会)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Fujiwara S, Mori Y, de la Mora DM, Ogasawara K, Yoshioka Y
2. 発表標題 Intravoxel incoherent motion perfusion magnetic resonance imaging of water molecules in the rat cortex after common carotid artery occlusion at 11.7T.
3. 学会等名 Computer Assisted Radiology and Surgery 2019 (CARS2019) (国際学会)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Fujiwara S, Mori Y, de la Mora DM, Yoshida K, Ogasawara K, Yoshioka Y.
2. 発表標題 Detection of ischemic changes in the rat cortex after common carotid artery occlusion using intravoxel incoherent motion diffusion-weighted magnetic resonance imaging at 11.7T.
3. 学会等名 Brain & Brain PET 2019 (国際学会)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Namba T, Ogasawara K, Yoshioka Y, Sasaki M, Uwano I, Ishigaki D, Kobayashi M, Yoshida K, Fujiwara S, Terasaki K.
2. 発表標題 Feasibility of using apparent brain temperature map on proton magnetic resonance spectroscopy to detect hemodynamic abnormalities in patients with unilateral chronic major cerebral artery steno-occlusive disease.
3. 学会等名 The 10th Annual Scientific Symposium of Ultrahigh Field Magnetic Resonance. Max Delbrück Communications Center (MDC.C) (国際学会)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Fujiwara S, Mori Y, de la Mora DM, Yoshida K, Ogasawara K, Yoshioka Y.
2. 発表標題 Assessment of cerebral ischemic changes in rats using different diffusion-weighted signal models for intravoxel incoherent motion analysis at 11.7T
3. 学会等名 The 32nd International Congress and Exhibition on Computer Assisted Radiology (CAR) (国際学会)
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 坂井祐子, 青木嘉信, 藤原道夫, 藤川昭彦, 圓見純一郎, 吉岡芳親.
2. 発表標題 生殖発生毒性試験における磁気共鳴画像診断 (MRI) によるラット胎児の内臓検査能力の向上と課題
3. 学会等名 第45回日本毒性学会学術年会
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 Takahashi Y, Saito S, Kioka H, Takashima S, Sakata Y, Yoshioka Y.
2. 発表標題 In-vivo Creatine Chemical Exchange Saturation transfer (CrCEST) Imaging in a Mouse Model of Hindlimb Ischemia at 11.7 T-MRI
3. 学会等名 第3回 国際磁気共鳴医学会日本支部学術集会
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 Fujiwara S, Mori Y, de la Mora DM, Ogasawara K, Yoshioka Y.
2. 発表標題 Prediction of outcome in bilateral common carotid artery occlusion rats by intravoxel incoherent motion analysis at 11.7 Tesla.
3. 学会等名 European Stroke Conference 2018 (国際学会)
4. 発表年 2018年

〔図書〕 計0件

〔産業財産権〕

〔その他〕

-

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
研究 分担者	吉岡 芳親 (YOSHIOKA Yoshichika) (00174897)	大阪大学・生命機能研究科・特任教授 (常勤) (14401)	

6. 研究組織（つづき）

	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
研究分担者	芳賀 洋一 (HAGA Yoichi) (00282096)	東北大学・医工学研究科・教授 (11301)	
研究分担者	藤原 俊朗 (FUJIWARA Toshiro) (60405842)	岩手医科大学・医学部・助教 (31201)	
研究分担者	鶴岡 典子 (TSURUOKA Noriko) (70757632)	東北大学・工学研究科・助教 (11301)	

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