

科学研究費助成事業 研究成果報告書

平成 28 年 6 月 6 日現在

機関番号：24402

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2012～2015

課題番号：24592140

研究課題名(和文) 低磁場MRI脳磁図融合装置の開発と臨床応用を目指した基礎研究

研究課題名(英文) Development of Ultra low field MRI combined MEG aimed at clinical application

研究代表者

露口 尚弘 (Tsuyuguchi, Naohiro)

大阪市立大学・大学院医学研究科・非常勤講師

研究者番号：50295705

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 4,000,000円

研究成果の概要(和文)：本研究では、超低磁場MRIの臨床応用を念頭においた基礎実験をおこなうことと、小型脳磁場測定装置の性能向上とその融合の可能性を評価するのが目的である。脳磁場測定装置では、センサーの位置、シールドの強化などハードの改良により微小なラット脳からの信号を明瞭に検出することに成功した。超低磁場MRIでは、in vitroで腫瘍細胞(神経膠腫、腎癌)にたいし異なるT1緩和時間を検出でき、in vivoではラット脳を2Dで撮像が可能であった。しかし3D画像のための十分な空間分解能は得るには至らなかった。小型脳磁図装置と超低磁場MRIを独立して評価研究し融合装置開発の前段階まですすめることができた。

研究成果の概要(英文)：The purpose of this study is to perform a basic experiment aiming clinical application of ultra-low magnetic field MRI, and further to evaluate the potential of performance improvement and its fusion of micro magnetoencephalography(MEG). In micro MEG, hardware improvements, such as reducing the distance between brain surface and sensor coil and strengthening of the shield, led to successful be clearly detect the magnetic signal from the small rat brain. In vitro, the ultra-low field MRI could detect different T1 relaxation times for tumor cells (glioma and renal cell carcinoma). In vivo, it was able to capture 2D images of rat brain. But it did not lead to obtain sufficient spatial resolution for the 3D image. To assess independently micro MEG and ultra-low field MRI, we were able to promote the study of fusion device development to the previous step.

研究分野：神経生理学、脳神経外科学、医学工学

キーワード：超低磁場MRI 脳磁図 SQUID

1. 研究開始当初の背景

疾患の基礎研究は病理組織研究や遺伝子解析など疾患動物モデルを使用する基礎実験が重要となっている。一方様々な計測装置を用いた画像解析の分野ではヒト対象の臨床研究が先行している。それは実験室レベルでの小型装置の開発が技術的に困難なためである。しかしこのようなシステムが構築できれば、挑戦的な研究での試行錯誤が可能になり、臨床応用への確実な礎になる。

脳磁場測定

(MEG:magnetoencephalography)は、脳機能マッピングやてんかんの診断などヒトを対象とした研究に使用されており、最近では脳梗塞、脳腫瘍など対象分野が広がられている。病変部やその周囲の背景活動の変化や局所的異常電気信号の解析により、代謝の変化や神経機能の可塑性について客観的に評価できることが指摘されている。我々も脳虚血における徐波変動と循環代謝の変化についての報告をした(Sakamoto S, Tanaka H, Tsuyuguchi N, et al. Neuroimage. 49(1):488-97 2010)。しかし、徐波活動を含めた神経の電気生理学的信号が、どこに由来するかは確証できておらず、ヒトの脳に深部電極を刺しモニタリングすることは倫理的に問題がある。実験用動物を用いると脳に埋め込んだ電極と MEG の信号から、起源とそのひろがりを検証することができるが、モデル動物用の神経ネットワーク研究に利用できる実験的装置は実用化されていなかった。そこで我々は小動物の生体磁場計測装置開発により生体信号計測の高度化効率化をすすめてきた。そして9チャンネルマイクロ MEG (mMEG) 装置を完成させ、ラット脳の視覚や聴覚の誘発反応の検出とてんかんラットにおける異常の脳磁場の検出を可能にした(J. Kawai, Y. Adachi, N. Tsuyuguchi et al. International Congress Series, 1300, 570-573, 2007)。

しかし、異常信号の同定の観点から磁気共鳴画像 (MRI) による 3 次元的位置情報が必要になる。臨床では、マーカーコイルという複数の磁場発信装置を装着し、その位置情報と MRI の解剖画像を融合することで磁場データを表現するが、小動物脳のような小さな測定対象にこの手法は使えない。そこで形態情報を取得するために MRI 信号を同じ装置で検出することでこの問題が解決されと考え超低磁場の MRI の開発に着目した。

磁気共鳴画像 (MRI) は、現代の医療において不可欠な診断装置となっている。

一般的な MRI は数テスラの高磁場を利用する計測手法として知られている。近年、その 100 万分の 1 程度の磁場を利用する超低磁場 MRI が提案され、注目を浴びている。その特長として、生体組織の違いを鮮明に表現できる可能性があげられる。超低磁場下では、MRI のパラメータの一つである縦緩和時間 (T1) の組織による違いが大きくなる。これを利用し、腫瘍細胞の高感度イメージングや定量的判別が可能になると期待されている (Busch, 2012 など)。病変の最終診断は病理検査であるが、超低磁場 MRI (ULF-MRI: ultra low field MRI) を利用した腫瘍細胞診断が可能になれば、侵襲的手術をすることなく微視的な検査が可能となる。次に MRI の汎用性と低コスト化があげられる。従来の MRI は高磁場を必要とするため、安全面やアーチファクトの関係で金属のある被験者の計測が困難である。ULF-MRI では使用する磁場強度が非常に小さいため、上記のような影響が少なく、安全性や他の計測装置との高相性などによる利点が多い。

このような ULF-MRI は MEG に装備された SQUID を超高感度アンテナとして利用し MRI における傾斜磁場を極力押さえることが実現可能となる。以上の背景のもと、2つのモダリティの融合を目指して、我々は現在までの研究で mMEG を完成させ(図 1)、ULF-MRI の 1 チャンネルプロトタイプ制作し研究を開始した。

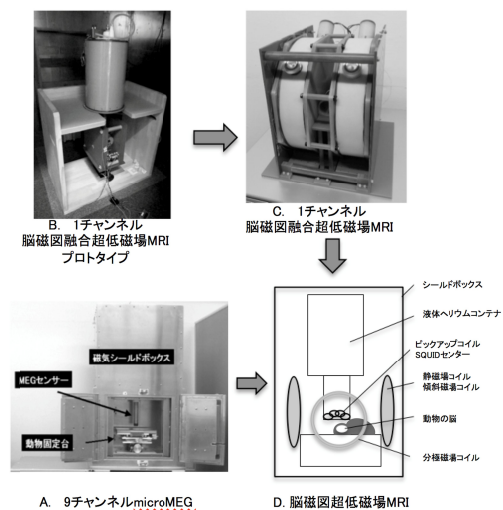


図 1

2. 研究の目的

実験用の ULF-MRI と mMEG のコンビネーションシステムの構築を行い、小型動物の脳の解剖画像と電気生理学的情報を検出する。多チャンネル mMEG を用いて病態ラット脳磁場の変化を測定し、その起源を

追跡する。すなわち単純なファントムを用い低磁場 MRI の信号を2次元化し、いままで小型 MEG と低磁場 MRI が別々であったものを一つのシステムに組み込むのが最終の目的となる。この研究では

mMEG において雑音を除去するハードおよびソフトのシステムを構築する。

ULF-MRI において実際に室温動作が可能であるか、信号検出はできるかどうかを試み、SN (信号雑音比) に優れた高感度な磁気センサーの開発と計測に適したパルスシーケンサを探す。

3. 研究の方法

小動物の生体磁場計測装置と低磁場 MRI 装置おのおの単独で測定を行った。

1) ULF-MRI の制作

測定には外界の磁場雑音を遮断するためシールドが必要であるため、本装置は磁気シールドルーム内に解析用コンピューターと磁気シールドボックスおよび SQUID センサーの一体型小型 mMEG が配置されておりシールドルームとシールドボックスの2重磁場遮蔽構造を呈している。また超伝導を実現するため SQUID は常に液体ヘリウムで絶対零度近くまで冷却されている。従来使用していた磁気シールドルームやパルスシーケンサ、超伝導磁気センサーを用いて動作確認実験を行うことで効率的に研究を進める。この磁場発生コイルはマウスなどの小動物または直径 30 mm 程度のシャーレ内の試料を計測対象として製作した。

2) ULF-MRI の測定

模擬資料の MRI 計測(ファントム計測)

3 連シャーレおよび同心円状シャーレに NiCl₂ 水溶液を封入して装置に留置した。

腫瘍細胞の T1 緩和時間計測 (in vitro 腫瘍の計測)

対象は病理組織診断のため提出された組織(患者の同意を得たもの) a) 腫瘍組織が含まれていなかった脳組織(腫瘍摘出のため摘除された部分) b) 神経膠腫(グリオーマ) c) 腎臓がんからの転移脳腫瘍と認められた組織片である。大きさはそれぞれ a) 0.2 g、b) 0.8 g、c) 0.7 g (いずれも 5 ~ 10 mm 程度)であった。それぞれシャーレに入れて測定した。

小動物(マウス頭部)の MRI 計測 (in vivo 計測)

小動物における in vivo での腫瘍細胞画像化の第一歩として、超低磁場下におけるマウスの MRI 計測をおこなった。また、信号位置の確認のため超低磁場 MRI 計測の直後に永久磁石型 MRI 装置 (0.2 T) により

画像を取得して比較を行った。

マウスの腹腔内に麻酔薬を投与し、装置に固定し計測した。30 分の計測時間中、体温の低下や体動がないかをモニタリングした。

脳腫瘍を移植した小動物(マウス頭部)の MRI 計測 (in vivo 計測)

対象は右大脳半球にヒト由来グリオーマ株を移植したヌード マウスとし麻酔導入後頭部がコイル中心になるように固定し計測を行った。この観測された信号を3次元フーリエ変換演算によって2D 構成、脳位置の確認のため超低磁場 MRI 計測直後に、0.2T MRI 装置 (0.2 T, GE Signa Profile) により撮像した。

実験動物: 第 12-20 週齢無胸腺ヌードマウス (*Foxn1^{nu}/Foxn1^{nu}*)

腫瘍細胞株: 確立されたヒト由来神経膠腫細胞株である U251 に対し、Luciferase 遺伝子を遺伝子組み換えにより導入された細胞株 (U251/Luc) を使用。

異種間腫瘍移植: 線条体に 2 μL の PBS に浮遊させた 2.5×10^4 個の U251/Luc を移植。

測定: 移植約 2 週間後、ULF-MRI にて脳腫瘍モデルラットの脳画像を撮像し、腫瘍を抽出するとともに、パラメーター(主に T1) を計算する。

3) 小型 MEG の計測

小型脳磁図装置を改良、9 チャンネルの検出コイルに 1 チャンネルのレファレンスコイルを配置した。デュア内のセンサコイルの位置できるだけ低くし想定対象物までの距離を設定した。

ラットてんかんモデルの作成と計測

測定: 定位手術装置にてラットの海馬にカイニン酸を注入し部分てんかんモデルを作成する。自発脳磁場を測定しててんかんのスパイク波の検出をおこなう。

4. 研究成果

1) ULF-MRI mMEG の制作、改良

ULF-MRI はコイルの発熱を抑えるさらに信号を検知するピックアップコイルの形状を軽度変更した。mMEG ではセンサーコイルの位置を変え、リファレンスコイルも適当な位置にセットした。量測定装置とも感度が向上した。

2) ULF-MRI の測定

模擬資料の MRI 計測(ファントム計測)

同心円状シャーレに NiCl₂ 水溶液を封入して装置に留置した。図 2 は 1mm 厚・間隔の同心円状の壁に水溶液を封入した試料の撮像結果である。1 mm の壁と水溶液を区別する

ことができ、本装置により 1 mm の分解能での撮像が可能であることが分かった。

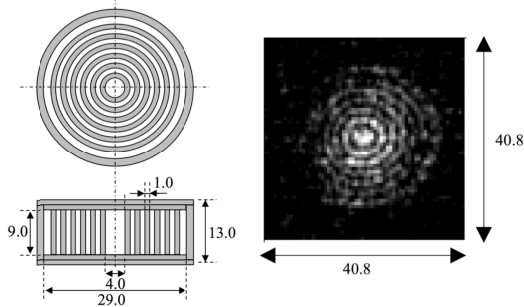


図 4 同心円ファントム 1 mm 厚の同心円の水溶液試料

腫瘍細胞の T1 緩和時間計測 (in vitro 腫瘍の計測)

異なる三つの生体組織の T1 時間計測結果 (650 μ T 印加時) を示す。図中に示したように異なる T1 時間を得ることができた。0.2g 程度の組織片からの信号を検出できた。

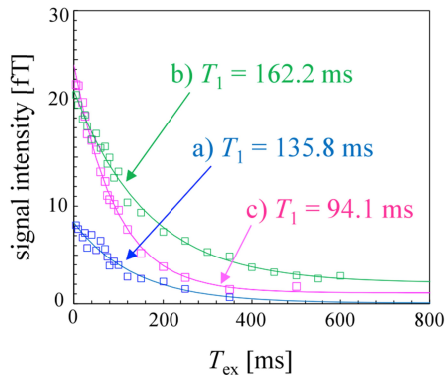


図 3 T1 時間計測結果 . 各近似曲線の時定数が T1 時間に相当する . a) 正常脳実質 b) グリオーマ c) 転移性腫瘍

T1 緩和時間マッピング (ファントム計測)

図 4 中央はベースとなる MR 画像であり、右図は T1 緩和時間のカラーマップである。青色は T1 緩和時間が長い部分、赤色は T1 緩和時間が短い部分を示しており、三つの水溶液の T1 緩和時間を区別することができ T1 緩和時間毎に色分けした画像を提示することが可能となった。

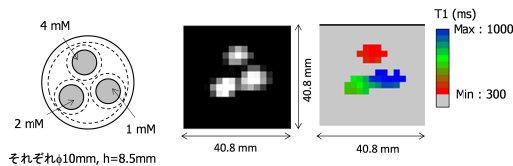


図 4 NiCl_2 水溶液 (1mM, 2mM, 4mM) の T1 時間マッピング . (左) 水溶液ファントム、(中央) MR 画像、(右) T1 時間マップ . 画像はいずれも 16 pixel \times 16 pixel

小動物 (マウス頭部) の MRI 計測 (in vivo 計測)

図 5 左はマウスの写真、右が 3 次元計測した MR 画像である。左の写真からマウスの輪郭を抽出し、MR 画像に重畳して描画している。超低磁場において検出した MR 信号が、マウスの脳の位置と同じ位置から得られていることが分かった。

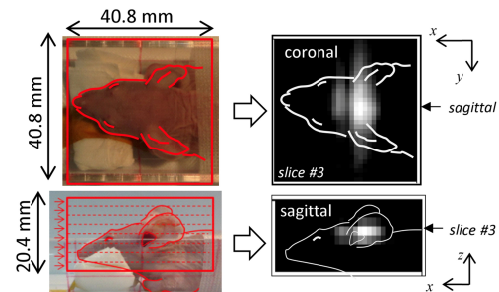


図 5

脳腫瘍を移植した小動物 (マウス頭部) の MRI 計測 (in vivo 計測)

移植した腫瘍の位置は明瞭に検出できず、十分な解像度がえられなかった。

3) 小型 MEG の計測

装置の改良 (出力信号から雑音を差し引く、センサー対象間の縮小、シールドボックスの強化など) により検出感度が上昇した。

図 6 のごとく微弱なラットてんかん波を検出可能である。しかし、焦点の同定までには至っていない。

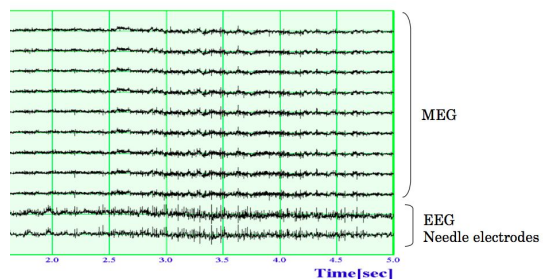


図 6 ラットのとんかん波

下 2 つ波形は脳に埋め込んだ電極波形

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)

[雑誌論文] (計 15 件)

Oyama D, Adachi Y, Yumoto M, Hashimoto I, Uehara G. Dry phantom for magnetoencephalography-Configuration, calibration, and contribution. J Neurosci Methods. 251:24-36. 2015[査読有]
DOI:10.1016/j.jneumeth.2015.05.004.
Adachi Y, Kawabata S, Sasano T,

- Haruta Y, Oyama D. Biomagnetic Measurement System for Supine Subjects with Expanded Sensor Array and Real-time Noise Reduction, Proceedings of 37th Annual International Conference of the IEEE EMBS (EMBC2015), 7071-7074, 2015. <http://emb.citengine.com/event/emb-c-2015/paper-details?pdID=5980>
Ikeda S, Shibata T, Nakano N, Okada R, Tsuyuguchi N, Ikeda K, Kato A. Neural decoding of single vowels during covert articulation using electrocorticography. *Front Hum Neurosci* 8:article25, 2014. [査読有]
DOI:10.3389/fnhum.2014.00125
Adachi Y, Higuchi M, Oyama D, Haruta Y, Kawabata S, Uehara G. Calibration for a Multichannel Magnetic Sensor Array of a Magnetospinography System. *IEEE Trans Mag*, vol. 50, no. 11, 5001304, 2014. [査読有]
DOI:10.1109/TMAG.2014.2326869
Oyama D, Hatta J, Miyamoto M, Adachi Y, Higuchi M, Kawai J, Fujihira J, Tsuyuguchi N, Uehara G. Investigation of Magnetic Interference Induced via Gradient Field Coils for Ultra-Low Field MRI systems. *Journal of Physics: Conference Series*, Vol. 507, 042030, 2014, <http://iopscience.iop.org/article/10.1088/1742-6596/507/4/042030/met>
Adachi Y, Oyama D, Kawai J, Kawabata S, Uehara G. Spinal cord evoked magnetic field measurement using a magnetospinography system equipped with a cryocooler. *Conf Proc IEEE Eng Med Biol Soc*. Vol. 2013 4426-4429 2013 [査読有]
DOI:10.1109/EMBC.2013.6610528
Adachi Y, Oyama D, Kawabata S, et al. Magnetospinography: instruments and application to functional imaging of spinal cords. *IEICE Trans. Electron.*, E96-C(3), 326-333, 2013 [査読有]
http://search.ieice.org/bin/summary.php?id=e96-c_3_326
Oyama D, Hatta J, Miyamoto M, Adachi Y, Kawai J, Higuchi M, Uehara G. Development of SQUID-Based Compact Low-Field MRI System, *IEEE Transactions on Applied Superconductivity*, Vol. 23, No. 3, 1601604 2013[査読有]
DOI:10.1109/TASC.2012.2236873
Uda T, Tsuyuguchi N, Okumura E, Shigihara Y, Nagata T, Terakawa Y, Sakamoto S, Ohata K. Extension of Quantifiable Modification of sLORETA for Induced Oscillatory Changes in Magnetoencephalograph. *Open Neuroimag J* 6:37-43, 2012[査読有]
DOI:10.2174/1874440001206010037
Ozaki I, Shiraishi H, Kamada K, Kameyama S, Tsuyuguchi N, Yumoto M, Watanabe Y, Hirata M, Ishii R, Iguchi Y, Kimura T, Takino R, Hashimoto I. Publication criteria for evoked magnetic fields of the human brain: A proposal. *Clin Neurophysiol* 123(11):2116-21,2012 [査読有]
DOI:10.1016/j.clinph.2012.06.008.
Uda T, Tsuyuguchi N, Okumura E, Sakamoto S, Morino M, Nagata T, Ikeda H, Kunihiro N, Takami T, Ohata. sLORETA-qm for interictal MEG epileptic spike analysis: comparison of location and quantity with equivalent dipole estimation. *Clin Neurophysiol* 123(8): 1496-1501, 2012 [査読有]
DOI:10.1016/j.clinph.2011.12.008
Miyamoto M, Hatta J, Oyama D, Kawai J, Adachi Y, Uehara G. Development of a SQUID-based low field NMR/MRI system. *Physics Procedia*, Vol. 36, pp.162-165 2012 [査読有]
10.1016/j.phpro.2012.06.064
Adachi Y, Oyama D, Uehara G, et al. Integration of a cryocooler into a SQUID magnetospinography system for reduction of liquid helium consumption. *Physics Procedia*, 36, 268-273, 2012. [査読有]
DOI:10.1016/j.phpro.2012.06.158
露口尚弘, 鎌田恭輔, 中里信和, 宇田武弘, 池田 英敏, 坂本真一, 尾崎勇, 井口義信, 平田雅之, 亀山茂樹, 石井良平, 白石秀明, 渡辺裕貴, 橋本勲. 脳磁図の臨床応用に関する文献レビュー(第2報) 虚血性脳血管障害, 臨床神経生理学, 査読有, Vol. 40,192-202 2012 [査読有]
<https://www.jstage.jst.go.jp/browse/jscn/-char/ja/>
Ishii S, Kawabata S, Adachi Y, Sekihara K, et al. Conductive neuromagnetic fields in the lumbar spinal canal, *Clin Neurophys*, 23, 1656-1661,2012. [査読有]

<http://dx.doi.org/10.1016/j.clinph.2011.12.014>

[学会発表](計5件)

D. Oyama, N. Tsuyuguchi, M. Higuchi, J. Kawai, M. Miyamoto, Y. Adachi, G. Uehara. Measurement of Magnetic Resonance Signal from a Rat Head in Ultra- low Magnetic Field, 15th International Superconductive Electronics Conference. 2015年07月09日, Nagoya (Japan)

Naohiro Tsuyuguchi, Takehiro Uda¹, Hidetoshi Ikeda, et al. The clinical application of magnetoencephalography for stroke. ISACM meeting 2013. 2013年08月30日 Tokyo Dome Hotel, Sapporo, Japan

小山 大介、宮本政和、足立善昭、樋口正法、河合淳、藤平潤一、露口尚弘、上原弦。超低磁場MRI装置における傾斜磁場コイルから誘導される磁気ノイズの検証。第28回日本生体磁気学会(招待講演) 2013年06月07日朱鷺メッセ、新潟

Tsuyuguch N, Morino M, Ohata K. Comparison of interictal MEG with electrocorticogram in temporal lobe epilepsy. The 2012 Annual Meeting of the American Epilepsy Society 2012年12月01日 SanDiego (USA)

Naohiro Tsuyuguchi, Eiichi Okumura, Hidetoshi Ikeda, Noritsugu Kunihiro. Coherence analysis for language function using the spatial filter technique of magnetoencephalography, International Conference on Biomagnetism 2012 2012年8月28日 Paris(France)

[図書](計1件)

Naohiro Tsuyuguchi et al. Clinical Applications of Magnetoencephalography. Editors: Shozo Tobimatsu, Ryusuke Kakigi. Springer. 330(189-207) 2015

6. 研究組織

(1)研究代表者

露口 尚弘 (TSUYUGUCHI, Naohiro)
大阪市立大学・大学院医学研究科・非常勤講師
研究者番号：50295705

(2)研究分担者

高見 俊宏 (TAKAMI, Toshihiro)
大阪市立大学・大学院医学研究科・准教

授

研究者番号：20305626

足立 義昭 (ADACHI, Yoshiaki)

金沢工業大学・先端電子技術応用研究所・教授
研究者番号：80308585

(3)連携研究者

小山 大介 (OYAMA, Daisuke)

金沢工業大学・先端電子技術応用研究所・講師
研究者番号：60569888