

科学研究費助成事業 研究成果報告書

平成 29 年 6 月 2 日現在

機関番号：33302

研究種目：挑戦的萌芽研究

研究期間：2015～2016

課題番号：15K14003

研究課題名(和文)細胞活動による磁場分布を測定する方法の研究

研究課題名(英文) Investigation of vibrating sample magnetometry toward cellular activity imaging by room-temperature magnetometers

研究代表者

足立 善昭 (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

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 2,200,000円

研究成果の概要(和文)：磁気インピーダンスセンサや直交型フラックスゲートなどの室温動作磁気センサを適用して細胞活動に由来する微弱磁場の検出を目指す研究開発を行った。細胞磁場は微弱で、現行の室温動作磁気センサで検出するには磁場分解能が不十分である。そこで、試料に微小振動を与え、磁場信号に変調を加えて、1/f雑音と環境磁場雑音を低減する機械的変調を組み合わせて、磁気イメージングを行う手法を開発した。変調周波数の2倍高調波成分に着目することによって、空間分解能の向上ができた。また、16chのプロープを開発し、細胞活動由来の磁場検出を想定して時間変化する磁場の機械的変調によるイメージングについても実証した。

研究成果の概要(英文)：An imaging method for weak magnetic field distribution using room-temperature (RT) magnetic sensors such as magnetic impedance sensors or orthogonal-type fluxgate magnetometers was developed. To improve the magnetic field resolution of the RT sensors, especially in the low-frequency band, we implemented the idea of vibrating sample magnetometry for the measurement system. When a minute mechanical vibration was given to the sample and magnetic signals modulated by the vibration frequency was detected, the effects of 1/f noise of the sensor and the environmental low-frequency band noise were suppressed and a weak magnetic charge distribution was obtained without magnetic shielding. Furthermore, the spatial resolution was improved when the signals were demodulated at the secondary harmonic frequency of the vibration. The sub-nano tesla magnetic imaging by RT sensors was successfully established. A multi-channel probe provided the transient of the magnetic image of time-variant current.

研究分野：微小磁場計測

キーワード：計測システム 微小磁場計測

1. 研究開始当初の背景

進展の著しい再生医療技術には *in-vitro* での細胞の培養、分化などの操作が不可欠である。しかし、それらの操作は各ラボで独自に確立された経験に頼ることが多く、これらの操作をより確実にを行うための何らかの物理指標が必要とされている。細胞膜のイオンチャンネルを電荷が通過することによって、細胞内外に電流が生じ、それに伴って微弱な磁場が発生する。イオンチャンネルの発現や制御は細胞の種類や活性度に応じて異なるため、発生する磁場もそれらを反映したものとなる。したがって、この細胞膜の電気的な活動に伴う微弱な磁場を検出できれば、原理的に無侵襲、非接触かつリアルタイムに情報が得られる理想的な細胞評価手法となる。

実用化されているもっとも高感度な磁束計は超電導量子干渉素子(SQUID)磁束計で、細胞の活動に伴って発生する微弱な磁場を検出したという報告もある。しかし、SQUIDでの測定は、センサの超電導状態を保つ必要があるため、極低温容器の中で動作させなければならない。このため、試料からの距離が遠くならざるをえない。また、極低温を作り出すためのランニングコストや取り扱いの観点からも敷居の高いセンサである。

一方、近年、高感度化が進んでいる磁気インピーダンス(MI)センサや直交型フラックスゲートなどの磁気センサは、感度と分解能は SQUID に劣るものの、室温で動作するため、センサを極限まで試料に近づけることができ、ランニングコストも安価である。

このような室温で動作する磁気センサを用いて細胞の電気的な活動に伴って発生する磁場を検出できれば、再生医療の研究開発に携わるラボにとって、容易に導入できる無侵襲かつ非接触の細胞活性の評価手法として磁場計測が有効になる。室温動作磁気センサそのものの感度と分解能の向上は、一朝一夕に実現できないが、測定試料を機械的に揺動して信号に変調を加えるなど、測定方法を工夫することによって、信号雑音比の向上が期待できると考えた。

2. 研究の目的

本研究の目的は、従来、SQUID 磁束計でのみ計測可能だった細胞の活動に伴って発生する磁場を、室温で動作する磁気センサで測定し、細胞活性の評価指標とすることを目指す。その計測技術の基礎を確立することである。

現行の室温動作磁気センサ単体では、特に低周波領域の $1/f$ 雑音の影響が大きく、十分な磁場分解能が得られない。また、微小磁場計測では、外来の磁場雑音の影響も大きい。そこで、測定試料に機械的な振動を加えて、試料から発生する磁場信号に変調させ、 $1/f$ 雑音や外来磁場雑音の影響を抑制して、信号雑音比の向上を図る。本研究の短期的な目的は、この機械的変調型の磁気イメージング法

についての手法を確立し、原理実験と評価を行うことである。

3. 研究の方法

研究開発は3つのフェイズに分けて行った。第1のフェイズはプローブとして適用する室温磁気センサプローブについて検討である。まず、試料に近接させるのに的した構造で、かつ高分解能(低ノイズ)の磁気センサが実現できるアモルファス磁性体ワイヤコアの直交型フラックスゲートを適用したプローブを作成した。アモルファス磁性体ワイヤは市販の Co-Fe-Si-B 線材(ユニチカ AC-20/線径 $120 \mu\text{m}$, 比透磁率 $5,000 \sim 10,000$)を用いた。絶縁のため、ポリイミドチューブに挿入したのち、V字型に折り曲げ、内径 0.77 mm の100回巻の検出コイルに挿入した。図1に作成したプローブを示す。また、図2に本研究で作成したフラックスゲート駆動回路を示す。コアの励振にはバルクハウゼンノイズを低減するために直流バイアスを加えた周波数 100 kHz の正弦波電流を印加した。この場合、コアの B-H カーブの片側で励振させることになるため、検出信号は従来のフラックスゲートのように励振周波数の2倍波ではなく、基本波周波数で復調する。また、復調出力を2段の積分器を介して、検出コイルに磁場的にフィードバックすることにより、出力のダイナミックレンジと線型性の向上を図るフラックス・ロックド・ループ(FLL)回路を付加した。

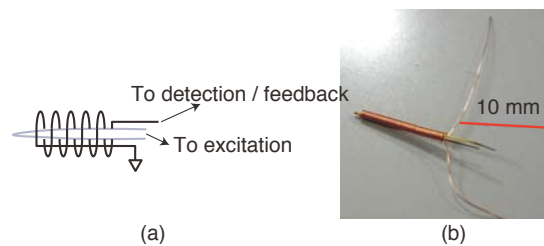


図1 作成したフラックスゲートプローブ (a) 模式図 (b) 外観写真

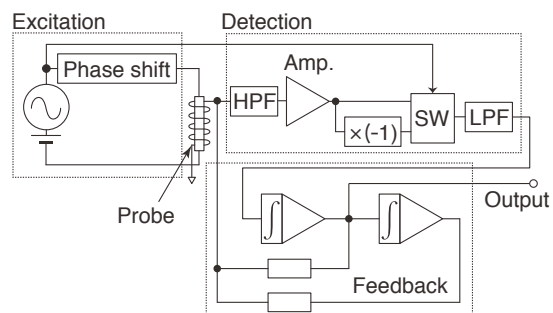


図2 基本波フラックスゲート駆動回路ブロックダイアグラム

そして、試料上を走査することなく2次元磁場分布を1ショットで得られるように、フラックスゲートプローブを 4×4 のマトリクス状に配置した多チャンネルのフラック

スゲートアレイを作成し、性能評価を行った。直交型フラックスゲートでは、励振コイルを使用せず、ワイヤコアに直接電流を印加して磁気飽和させるため、インダクタンスが小さく、多数のコアを直列接続して、単一の駆動回路で励振電流を容易に印加できる。

第2のフェイズは、室温動作磁気センサをプローブとした機械的変調型の磁気イメージングを構成し、実際にノイズを低減した磁気イメージングができることを実証することであった。数値実験によれば、試料に与えた振動の2倍高調波成分に着目することによって、より空間分解能の高いイメージングができることが示されている(図3)。また、測定時間を長くすれば、着目している周波数以外の雑音は測定時間の平方根に比例して小さくなる。これらを実験的に確認した。また、測定の安定性に着目して、市販の室温動作磁気センサである磁気インピーダンスセンサに改造を加えて、同様に機械的変調型の磁気イメージングに適用できるかどうか検証した。

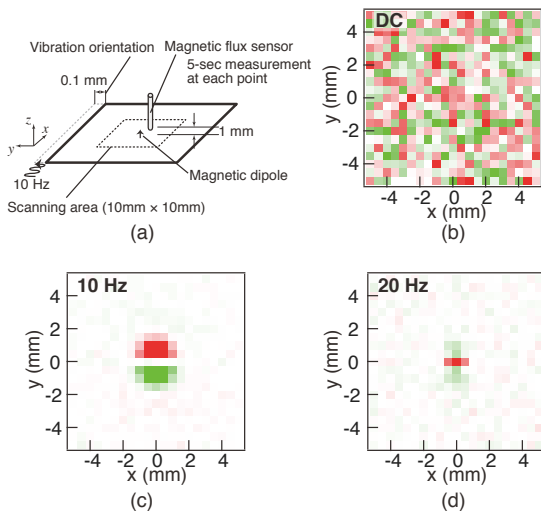


図3 機械的変調についての数値実験 (a) 数値実験に利用した実験系モデル (b) 変調を行わない場合 (c) 変調波の基本波成分によるイメージング (d) 変調波の2倍高調波成分によるイメージング

測定時間を長くすれば、機械的変調により信号雑音比が改善するが、測定対象が生きた細胞の場合は、測定にかけられる時間に限度がある。そこで、第3のフェイズとして、細胞活動由来の磁場をスキヤニングを行わずに多点で検出し、イメージングを行うことを想定して、ゆっくりと変動する微小電流が作る磁場分布を多チャンネルのプローブを用いて機械的変調を適用しながら検出した。プローブには、第1のフェイズで作成し、検証した多チャンネルのアモルファス磁性体ワイヤコアの直交型フラックスゲートアレイを用いた。

4. 研究成果

(1) 磁気プローブについて

作成したアモルファス磁性体ワイヤコアの直交型フラックスゲートをプリント基盤上に2.5 mm 間隔で4×4のマトリクス状に配置し(図4)、16chの多チャンネルフラックスゲートアレイとした時の感度と雑音スペクトラムを評価した。図5はその結果を図示したものである。図に示されるように16chとも特性の揃ったフラックスゲートアレイが得られた。また、機械的変調の適用を想定し、低周波成分をFLL回路で制限しているため、1/f 雑音が低減されている。

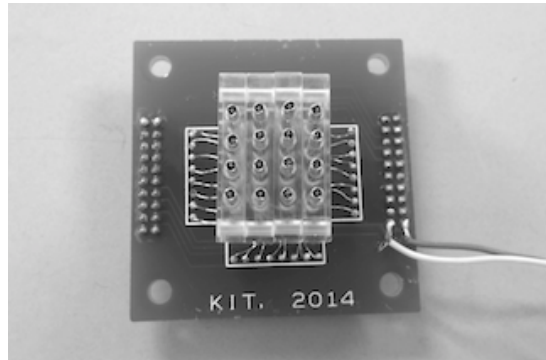


図4 16ch フラックスゲートアレイプローブの外観

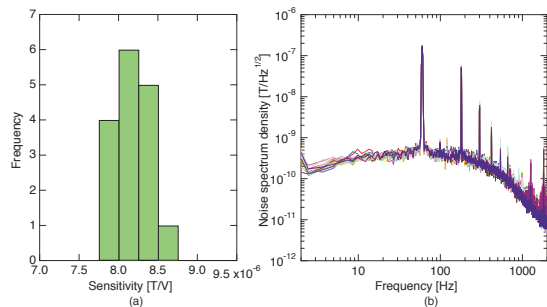


図5 (a) 16ch フラックスゲートアレイの感度ヒストグラム (b) 16ch フラックスゲートアレイの磁場分解能

(2) 機械的変調による微小磁気イメージング

図6に本研究で適用した機械的変調型磁気イメージングのための実験系を示す。ピエゾアクチュエータで微小振動を試料に加えるステージが、非磁性のX-Y自動ステージの上に配置されており、さらにその上に室温動作磁気センサによるプローブが鉛直方向の磁場成分を検出する向きに配置されている。プローブからの磁場信号とピエゾアクチュエータに印加する試料の励振信号は同時にデジタルデータ収録され、PCで処理される。このPCはX-Yステージの制御も兼ねる。プローブ先端と試料の距離は0.5 mmで、試料の周波数は実験系の固有振動数と重畳しない7 Hzとした。

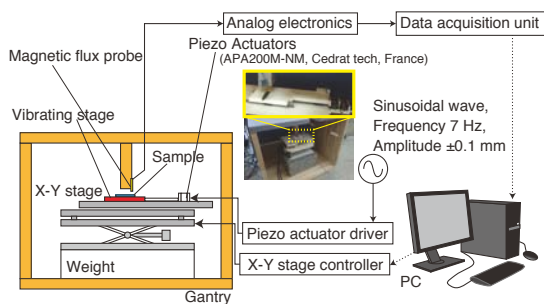


図 6 機械的変調型磁気イメージングの実験系

機械的に変調された磁場信号の検出するプローブとして、作成したアモルファス磁性体ワイヤコアの直交型フラックスゲートと市販の磁気インピーダンスセンサ（アイチマイクロインテリジェント，MI-CB-1DH-M-B）に試料を近づけられるように改造を施したものの2通りを試した。多チャンネル化に向いているのは、直交型フラックスゲートであるが、測定の安定性は磁気インピーダンスセンサの方が優れている。プローブとして、磁気インピーダンスセンサを用いた場合の機械的変調による磁気イメージングの結果を図7に示す。試料はMagneticsの「M」の字を4 mm×4 mmの大きさでコピー機で印字したものである。コピー機のトナーに含まれる磁性体により、磁気イメージングが可能となる。試料に印加した機械的振動の振幅は±0.1 mmとし、0.1 mm間隔でX-Yステージを動かし、それぞれの測定点で20秒のデータ収録を行い、周波数解析にて基本波成分と2倍高調波成分を抽出しプロットした。図7は磁気シールド外で磁気イメージングを行ったものであるが、外来雑音の影響が効果的に抑制できていることがわかる。さらに数値実験で得られた結果の通り、基本波成分によるプロットよりも2倍高調波成分に着目したプロットの方が空間分解能が改善できることも確認できた。

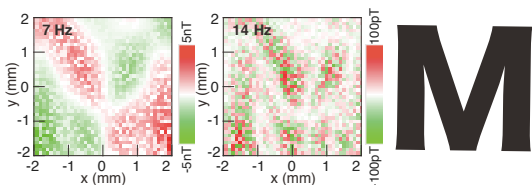


図 7 磁気インピーダンスセンサプローブによる磁気イメージング

(3) 変動磁場の磁気イメージング

細胞活動に由来する変動する磁場分布の機械的変調による検出を想定して、16chフラックスゲートアレイのプローブ下の振動ステージに直線状に配置した導線に交差電流を印加し、得られた信号を復調してもとの磁場信号の時間波形や空間分布を復元する実

験を行った。導線に流す電流は0.5 Hz正弦波とし、周波数、振幅がそれぞれ13 Hz、0.3 mmの微小振動を電流の方向と直交する方向に与えて、磁場信号の機械的変調を行った。

16chフラックスゲートアレイの各チャンネルで得られた信号を、微小振動の13 Hzで復調した信号波形を図8(a)に示す。図では、X方向が直線状電流の方向で、Y方向が振動方向になる。また、図8(a)の点線で示された時刻の信号強度を2次元平面にプロットしたものを図8(b)に示す。図8(a)、(b)からわかるように、電流の直上のセンサで比較的大きな信号が得られている。また、図8(a)の各波形の位相に着目すると全てのセンサ間で位相が等しい。このことから、電流の作る磁場分布の振動方向の空間的微分が検出されていると考えられる。

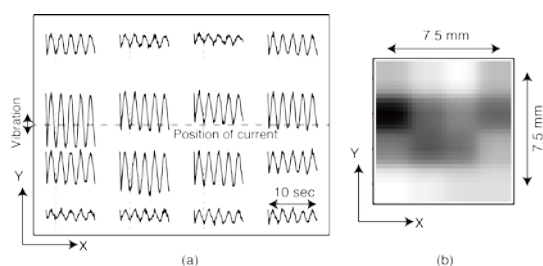


図 8 機械的変調による変動磁場の磁気イメージング (a) 各センサから得られる時間的波形 (b) 2次元磁場強度分布

(4) まとめ、今後の展開

本研究により、試料に微小振動を与えて、試料からの磁場に変調を加える機械的変調を適用することによって磁気シールド外でもセンサの1/f雑音と外来磁気雑音を抑制し、室温動作磁気センサを用いてサブナノテスラ程度の磁気イメージングが可能であることが示された。今回は培養細胞調達の都合もあり、細胞活動由来の磁場検出を試みるまでは至らなかったが、SQUIDを用いた先行研究で得られている細胞活動に由来する磁場の大きさが100 pT以上であることを考慮すると、測定時間をさらに長くかけることによって、磁場分解能という観点からは、室温動作磁気センサと機械的変調の組み合わせで検出可能になると予想される。しかし、本研究のフェイズ2で実施した方法では1点あたり5~20秒程度の時間がかかるため、測定時間に制限のある生体の磁場測定で、信号検出だけでなく磁気イメージングまで実施するには、やはりプローブの多チャンネル化が鍵となる。

本研究のフェイズ3では16chフラックスゲートアレイを用いて、ワンショットでの磁気イメージングの可能性について検証した。機械的変調された信号を、変調周波数を用いて「検波」することにより、もとの磁場信号の波形が復元できることが検証できた。また、空間分布は、振動方向に空間微分されたものとなるため、電流の直上でもっとも大きな信号が得られることとなる。

室温動作磁気センサは近年、大きく発展しており、研究室レベルでは多チャンネル磁気抵抗素子アレイの報告もある。それらは、センサ単体では特に低周波側の磁場分解能が不十分で、細胞活動由来の磁場を検出するのは困難ではあるが、本研究で検証した機械的変調と組み合わせることによって不十分な磁場分解能をアシストし、高空間分解能の磁気イメージングへ応用できる可能性がある。

また、本研究の副次的な応用として、機械的変調の実験系が、新しく開発される室温動作磁気センサのセンサ近傍での感度分布の試験に活用できる可能性が出てきた。室温動作磁気センサではコアに磁性体を用いたり、感度を向上させるために、磁性体のバルクを用いた集磁機構を付加したりするため、センサ近傍では検出される感度の向きが単一ではなく分布を持つ場合がある。そのような場合、あらかじめ磁場分布のわかっている微小な磁気モーメントをX-Yステージ上に配置して、機械的あるいは電気的な変調を与えながら、プローブ近傍でステージを走査することにより、プローブが磁場を感じる領域、すなわち感度分布を実測し、設計値と比較することができる。今後の展開として、このような感度分布測定の可能性についても、室温動作磁気センサの開発を進めている民間企業と協力して検証していく予定である。

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)

[雑誌論文] (計 1 件)

- (1) Yoshiaki Adachi, Daisuke Oyama, Sub-nano tesla magnetic imaging based on room-temperature magnetic flux sensors with vibrating sample magnetometry, AIP Advances, vol. 7, 056626, 2017.

[学会発表] (計 2 件)

- (1) 小山大介, 足立善昭, 上原弦, 室温磁気センサによる生体磁気計測システムの開発に向けたファントムの活用、電気学会マグネティクス研究会, 2016年3月7日、東北大学(宮城県仙台市)
- (2) Yoshiaki Adachi, Daisuke Oyama, Sun-nano Tesla Magnetic Imaging Based On Room-temperature Magnetic Flux Sensors with Vibrating Sample Magnetometry, 61st Annual Conference on Magnetism and Magnetic Materials, 2016年10月31日~11月4日, 米国・ニューオリンズ

6. 研究組織

(1) 研究代表者

足立 善昭 (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

(2) 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・准教授・
研究者番号：60569888

山口武志 (YAMAGUCHI, Takeshi)
金沢工業大学・
先端電子技術応用研究所・研究員・
研究者番号：20593437

キム ウッチョル (KIM, Wook-Cheol)
京都府立医科大学・准教授・
研究者番号：50244603