

科学研究費助成事業 研究成果報告書

平成 30 年 6 月 8 日現在

機関番号：14301

研究種目：挑戦的萌芽研究

研究期間：2016～2017

課題番号：16K13114

研究課題名(和文) 神経磁場を超高感度な光学的磁気センサで捉える新たな脳機能計測への挑戦

研究課題名(英文) Challenge to a novel measurement method of brain functions by detecting neural magnetic fields with ultra-high-sensitivity optical magnetic sensors

研究代表者

小林 哲生 (Kobayashi, Tetsuo)

京都大学・工学研究科・教授

研究者番号：40175336

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 2,700,000円

研究成果の概要(和文)：本研究では、脳神経活動に伴って発生する極微弱な磁場を計測する新たな脳機能計測に向け、K原子とRb原子を混合した多チャンネルの光ポンピング原子磁気センサの開発を行い、4 mm間隔という高密度での磁場分布計測を達成した。また、新たなスピンロックMR撮像シーケンスを開発し、振動磁場を直接MR信号変化として捉え、さらに初期位相によるコントラスト変化から機能的結合計測への応用可能性を示した。

研究成果の概要(英文)：Towards novel measurement methods of neural activities based on tiny magnetic fields generated from them, we fabricated a high-sensitivity multi-channel optically pumped atomic magnetometer with a K-Rb hybrid cell. We demonstrate that high-density measurements of the magnetic field distributions with the interval of 4 mm could be achieved. Meanwhile, we developed a spin-lock MR sequence and were able to detect oscillatory magnetic fields directly with is as the change in MR signals. In addition, we showed the possibility of the direct measurement of functional connectivity based on MR signal contrasts depending on initial phases.

研究分野：脳計測科学

キーワード：脳機能 原子磁気センサ MEG fMRI

1. 研究開始当初の背景

脳神経活動に伴って発生する極微弱な磁場を計測する脳磁図(MEG)は高い時空間分解能が長所であり、脳機能イメージングの極めて有用なツールの一つである。従来の MEG 計測においては、超伝導量子干渉素子 (superconducting quantum interference device: SQUID)が磁気センサとして使用されてきた。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、機能的 MRI に用いられる現在の 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。

2. 研究の目的

本研究では、SQUID を凌ぐ新たな超高感度光ポンピング原子磁気センサ (Optically pumped atomic magnetometer: OPAM) の小型化・多チャンネル化を行い、簡便な MEG 計測を実現する。さらに、MRI の高い空間分解能を活かし、脳神経活動により発生する磁場を新原理の神経磁場依存(NMFD)-fMRI として直接計測することに挑戦する。

3. 研究の方法

(1) ハイブリッド型原子磁気センサの検討
 本研究では、我々の研究グループがこれまで世界に先駆けて開発した 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 OPAM を用いた MEG 計測に向けて、その感度と多チャンネル化に向けた理論的・実験的検討を進めた。OPAM には、様々なタイプのもものが提案されている。その中で最も感度の高い計測が可能なポンプ用レーザー、プローブ用レーザーの 2 つを直交させた配置であるポンプ-プローブ型 OPAM である。我々は、MEG の多点同時計測法の一つとして、ガラスセル内に複数の計測点を設定することにより多チャンネル化を図る方式について独自に多チャンネル計測のプローブ光検出方法を進めた。図 1 に、ポンプ-プローブ型 K-Rb ハイブリッド OPAM の計測原理の模式図を示す。ガラスのセルに封入された気体の

状態にあるポンプ原子の D1 遷移共鳴波長に調整した円偏光のポンプ光を z 軸方向から照射すると、ポンプ原子が光ポンピングされ、z 軸方向にスピン偏極 S が生じる。次に、スピン交換衝突により、ハイブリッド OPAM ではポンプ原子のスピンがプローブ原子に移行する。さらに、y 軸方向に計測対象磁場 B を印加すると、スピン偏極 S がトルクを受け z-x 平面上で歳差運動することにより x 軸方向成分が生じる。この状態で、プローブ原子の D1 遷移共鳴波長から少し離調した直線偏光のプローブ光を x 軸方向から照射すると、磁気光学回転によりプローブ光の偏光面が回転する。この回転角 θ が十分小さいときスピン偏極 S の x 軸方向成分に比例しているため、偏光ビームスプリッタと 2 つのフォトディテクタ、差動増幅器からなるポラリメータ型のプローブ光検出器により回転角 θ を検出することで、y 軸方向に印加された磁場 B を間接的に計測することができる。

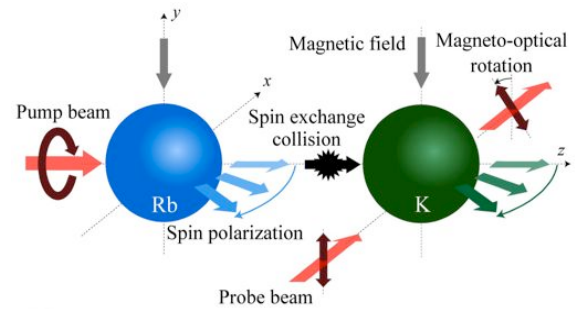


図 1 ポンプ-プローブ型 K-Rb ハイブリッド OPAM の計測原理。

(2) 新原理 NMFD-fMRI の検討

次に、本研究では脳神経活動から発生する磁場から直接 MRI によって神経活動を捉える新原理の NMFD-fMRI について、0.3T-MRI 装置を用いた新たなスピンロック撮像法の検討を行った。先行研究では、高磁場 MRI におけるスピンロック撮像法の検討がなされているが、高磁場では、生体への影響と共に、計測信号に BOLD 信号が混在することが懸念される。そのため、低磁場 MRI における計測が望ましい。本研究では、神経磁場に見立てた振動磁場をファントム内のループコイルで発生させ、0.3T のヒト用低磁場 MRI 装置を用いて撮像実験を行い、ブロッホ方程式に基づく計算結果と比較・検討した。

また、シミュレーションおよびファントム実験により、提案した新たなスピンロック撮像シーケンスに伴う磁化挙動の詳細な検討を行った。

4. 研究成果

(1) ハイブリッド型原子磁気センサの成果

まず、上記の方法 3.1 で述べたハイブリッド型原子磁気センサに関する検討の結果、K 原子と Rb 原子とを混合して稼働させる際に、

図2に示す様に、K原子の密度をRb原子の密度に対して数百倍にすることで感度の向上が期待できること等の新知見を得た。

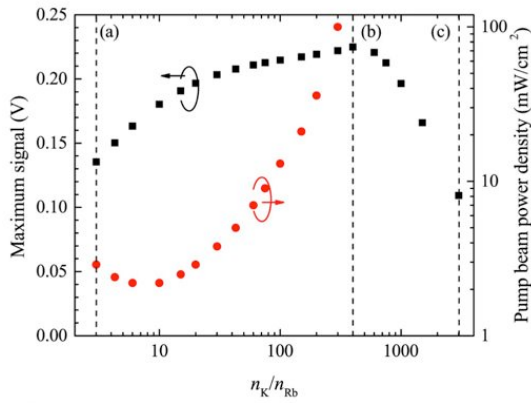


図2 ハイブリッド OPAM における信号強度ならびにポンプレーザーパワーの K 原子と Rb 原子の密度比依存性

高感度の多点計測にはセンサ密度を増やすことが重要となる。そこで本研究では、新たに小型のフォトダイオードを用いたセンサ密度 2.5 個/cm の 20ch のプローブ光検出器 (図3) と信号増幅器 (図4) を試作した。

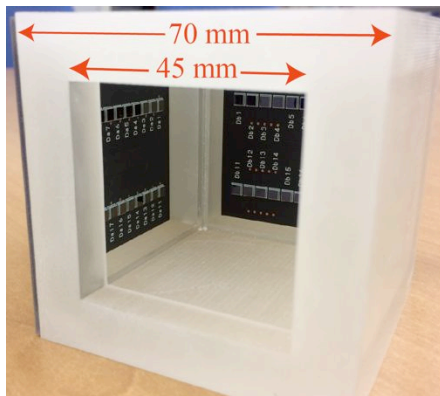


図3 20ch のプローブ光検出器

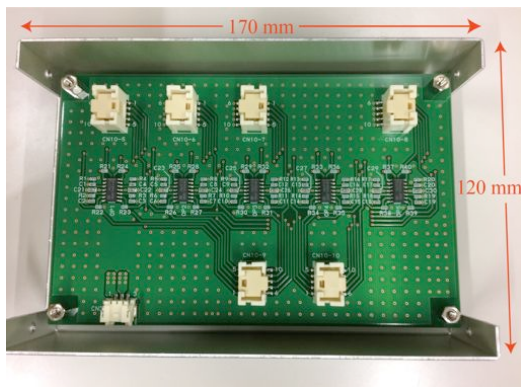


図4 20ch の信号増幅器の外観

図5は、我々がポンプ-プローブ型-OPAMを用いた生体磁気計測に用いたミュンヘン3層の磁気シールドボックスと光学系を含む実験系の概略である。ハイブリッドセルには一辺 50 mm の立方体パイレックスガラスセルを用いており、ポンプ原子として Rb、プローブ原子として K をそれぞれ 180°C 加熱時に $1.0 \times 10^{18} \text{ m}^{-3}$ 、 $1.6 \times 10^{19} \text{ m}^{-3}$ となるように封入している。計測対象磁場として、センサ位置の上方 60 mm に固定した直径 10 mm のループコイルに 0.4 mA、10 Hz の正弦波を印加した。各チャンネルの感度は 10 Hz においてチャンネル単体で 10-20 fT /Hz^{1/2} であった。図6は、ループコイルから発生する磁場分布の計算結果と 4 mm 間隔で配置されたポラリメータ型プローブ光検出器によって 100 (10 x 10) 点で計測された磁場分布を示す。ループコイル位置をマニュアルで変化させた際の位置ずれなどが原因で x 軸方向については歪みが見られるものの、4 mm 間隔という高密度で磁場分布が計測できることが実証できた。

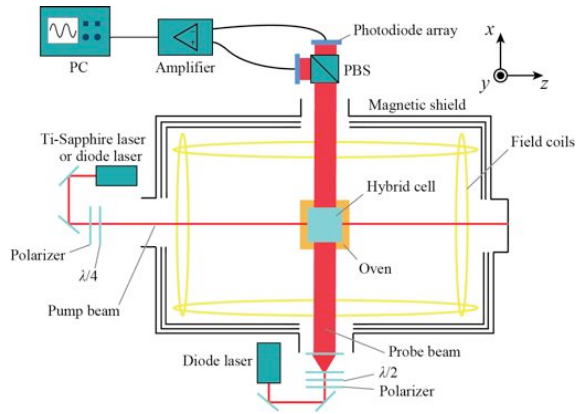


図5 ポンプ-プローブ型ハイブリッド OPAM を用いた実験系の模式図

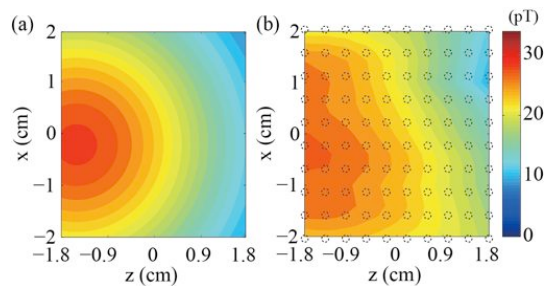


図6 (a) ループコイルから発生する磁場分布の計算結果と (b) ポンプ-プローブ型ハイブリッド OPAM を用いて 4 mm 間隔で配置されたポラリメータ型プローブ光検出器によって 10 x 10 点で計測された磁場分布

(2) 新原理 fMRI の成果

シミュレーション実験では図7に示す様に、提案撮像シーケンスが従来の撮像シーケンスに比べ、同強度の振動磁場に対して数倍

の信号変化率を有すること、また初期位相による信号変化の大きさから初期位相の推定も容易であることを示すことができた。

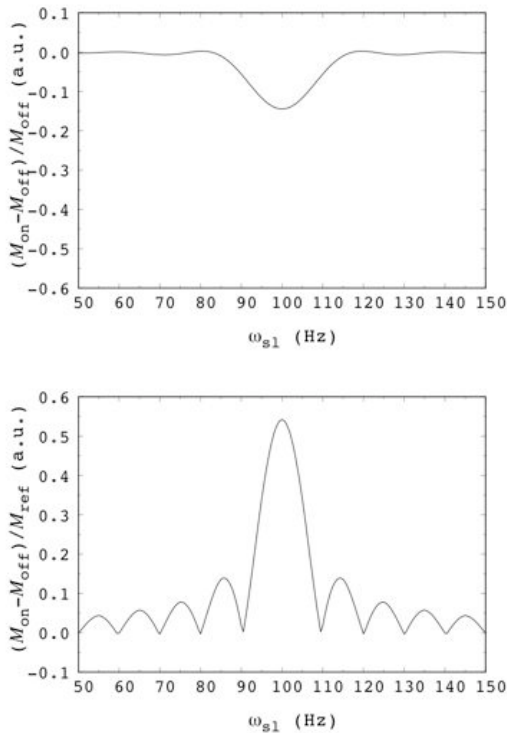


図7 100Hzの振動磁場に対する従来の撮像シーケンスによるMR信号変化(上)と提案した新たな撮像シーケンスによるMR信号変化(下)。

ファントム実験ではループコイル及びダイポール電極を内部に設置したファントムに脳神経磁場を模した振動磁場を発生させ0.3 T MRI装置を用いて計測を行った。ループコイルファントムを用いた実験では、100 Hzの振動磁場の初期位相によるMR信号の変化が従来の撮像シーケンスと比べて2倍以上であったことから、提案撮像シーケンスが機能的結合計測に有用なシーケンスであることが示された。

さらに、ダイポール電極ファントムを用いた計測では、初期位相によるコントラストを取ることに成功し機能的結合計測への応用可能性を示した。

5. 主な発表論文等

[雑誌論文] (計13件)

1. Kazumasa Nishi, Yosuke Ito and Tetsuo Kobayashi: “Development of a high-ensitivity multi-chaneel probe beam detector towards MEG measurements of amall animals with an optically pumped K-Rb hybrid atomic magnetometer”, *Optic Express*, Vol.26, No.2, pp.1988-1996 (2018) DOI: <https://doi.org/10.1364/OE.26.001988> 査読有

2. 小林哲生: ” SQUID & 光ポンピング原子磁気センサ”, *日本磁気学会誌*, Vol.13, No.3, pp.135-143 (2018)
3. Yuki Mamishin, Yosuke Ito and Tetsuo Kobayashi: “A novel method to accomplish simultaneous multilocation magnetic field measurements based on pump beam modulation of an atomic magnetometer”, *IEEE Trans. on Magnetics*, Vol.53, No.5, pp.1-6 (2017) DOI: 10.1109/TMAG.2017.2659649 査読有
4. 西 和将, 伊藤陽介, 小林哲生: ” 光ポンピング原子磁気センサによる小動物の脳磁図計測に向けたの高感度マルチチャンネルプローブ光検出器”, *電気学会マグネティックス研究会資料*, MAG-17-211, pp.1-6 (2017)
5. 伊藤陽介, 小林哲生: ” ラプラス変換を用いた光ポンピング原子磁気センサの過渡応答に関する検討”, *電気学会マグネティックス研究会資料*, MAG-17-224, pp.57-62 (2017)
6. 關祐亮, 上田博之, 伊藤陽介, 笈田武範, 谷口 陽, 小林哲生: “0.3T 低磁場 MRI を用いた機能的結合の直接計測に向けたスピロック撮像法:信号源における振動磁場の位相差が及ぼす影響の検討”, *電子情報通信学会技術研究報告*, Vol.117, No.360, MBE2017-63, pp.55 - 60(2017)
7. Yosuke Ito, Daichi Sato, Keigo Kamada and Tetsuo Kobayashi: “Optimal densities of alkali metal atoms in an optically pumped K-Rb hybrid atomic magnetometer considering spatial distribution of spin polazization”, *Optics Express*, Vol.24, Iss.14, pp.15391-15402 (2016) DOI: 10.1109/TMAG.2017.2659649 査読有
8. 關 祐亮, 伊藤陽介, 小林哲生: ” 低磁場 MRI による脳神経磁場計測実現に向けた基礎的検討”, *電子情報通信学会技術研究報告*, Vol.116, No.58, MBE2016-05, pp.13-18 (2016)
9. 小島史嵩, 伊藤 陽介, 小林哲生: ” 脳磁図計測に向けた原子磁気センサにおけるグラジオメータ構成法に応じたノイズ低減効果の検討”, *電子情報通信学会技術研究報告*, Vol.116, No.342, MBE2016-65, pp.47-52 (2016)
10. 馬見新友輝, 伊藤陽介, 小林哲生: ” ポンプ光変調による原子磁気センサを用いた複数点同時計測法:電気光学変調方式による2点同時計測に関する研究”, *電気学会マグネティックス研究会資料*, MAG-16-236, pp.81-86 (2016)

[学会発表] (計22件)

1. Tetsuo Kobayashi: ” Optically pumped atomic magnetometer”, *Satellite Symposium ”The Latest Sensor Technology and Expectation for Biomagnetic Field Measurement”* in

- Biomagnetic Sendai 2017 (Sendai, 2017.5.22-24)
2. Tetsuo Kobayashi : "Compact atomic magnetometer modules and their biomagnetic applications", Symposium "New Biomagnetic Sensors" in Biomagnetic Sendai 2017 (Sendai, 2017.5.22-24)
 3. Tetsuo Kobayashi : " Developments and perspectives of innovative neuroimaging technologies with optically pumped atomic magnetometers", Basic and Clinical Multimodal Imaging: BaCI2017 (Bern, Switzerland, 2017.8.9-10)
 4. Nishi Kazumasa, Yosuke Ito and Tetsuo Kobayashi: "A probe beam detection method towards multi-channel MEG measurements for small animals with optically pumped atomic magnetometers", Biomagnetic Sendai 2017 (Sendai, 2017.5.22-24)
 5. Sho Ito, Yosuke Ito and Tetsuo Kobayashi: "Control on bandwidth of an optically pumped atomic magnetometer by negative feedback", Biomagnetic Sendai 2017 (Sendai, 2017.5.22-24)
 6. Yosuke Ito, Yuki Mamishin and Tetsuo Kobayashi: "A simultaneous multi-location measurement method based on pump-beam modulation of atomic magnetometers by electro-optic modulation", 5th Workshop on Optically Pumped Magnetometer 2017 (WOPM-2017) (Fribourg, Switzerland, 2017.8.21-22)
 7. 上田博之、關祐亮、伊藤陽介、笈田武範、谷口 陽、小林哲生：“機能的 spin-lock 撮像法における磁化ダイナミクスの解析的な検討”、第 45 回日本磁気共鳴医学会大会(宇都宮、2017,9.14-16)
 8. 關祐亮、上田博之、伊藤陽介、笈田武範、谷口 陽、小林哲生：“0.3T 低磁場 MRI を用いた機能的結合の直接計測に向けたスピロック撮像法の検討”、第 45 回日本磁気共鳴医学会大会 (宇都宮 2017,9.14-16)
 9. 關祐亮、上田博之、伊藤陽介、小林哲生：“0.3T 低磁場 MRI におけるスピロック撮像法を用いた脳機能イメージング: 振動磁場の位相情報がもたらす影響の検討”、第 19 回日本ヒト脳機能マッピング学会(京都、2017,3.9-10)
 10. 上田博之、關祐亮、伊藤陽介、小林哲生：“0.3T 低磁場 MRI におけるスピロック撮像法を用いた脳機能イメージング: 脳神経磁場の検出限界に関する検討”、第 19 回日本ヒト脳機能マッピング学会(京都、2017,3.9-10)
 11. Tetsuo Kobayashi : "Advancements of Atomic Magnetometers and Optical Biomagnetic Imaging Systems", Workshop on ultra-low-field MRI (Deajeon, Korea, 2016.9.29)
 12. Tetsuo Kobayashi : "Development of compact OPMs towards innovative biomagnetic imaging systems", Biomag2016 Satellite Meeting on Optically-Pumped Magnetometers for Biomedical Applications (Seoul, Korea, 2016.10.1)
 13. Tetsuo Kobayashi : "Atomic magnetometer: Advancements and Perspectives for Optical Biomagnetic Imaging Systems", International Workshop on Magnetic Bio-Sensing (Fukuoka, 2016.10.12-14)
 14. Tetsuo Kobayashi : "Optically pumped atomic magnetometer and its application to neuroimaging", International Symposium on Applied Brain Science (Beijing, China, 2016.12.9-10)
 15. Yosuke Ito, Yuki Mamishin and Tetsuo Kobayashi: "Multi-channel optically pumped atomic magnetometers with modulated pump beams", International Workshop on Magnetic Bio-sensing (Fukuoka, 2016.10.12-14)
 16. 西 和将, 小島史嵩, 馬見新友輝, 伊藤陽介, 小林哲生：“光ポンピング原子磁気センサを用いた生体磁気計測に向けたのブロー光検出方法の検討”、第 31 回日本生体磁気学会大会(金沢、2016,6.9-10)
 17. 伊藤陽介、馬見新友輝、小島史嵩、小林哲生：“光ポンピング磁気センサによる生体磁気計測を目指した 3 次元磁場分布計測”、第 31 回日本生体磁気学会大会(金沢、2016,6.9-10)
- [図書] (計 1 件)
1. 小林哲生 (共著)：“生体情報センシングとヘルスケアの最新応用”、技術情報協会, pp.439-445 (2017, 6)
ISBN: 978-4-86104-661-2
- [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