

科学研究費助成事業（科学研究費補助金）研究成果報告書

平成 24 年 5 月 28 日現在

機関番号：24402
 研究種目：基盤研究（C）
 研究期間：平成 21 年度 ～ 平成 23 年度
 課題番号：21591855
 研究課題名（和文） 低磁場 MRI と脳磁図の同時測定による頭蓋内疾患の病態解明に関する基礎研究
 研究課題名（英文） Simultaneous measurement for brain disease by the combined system of Low field Magnetic resonance images and micro Magnetoencephalogram
 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・准教授
 研究者番号：50295705

研究成果の概要（和文）：本研究では、従来の受動的な SQUID 磁気センシング（MEG）と測定対象に磁気的な変調（低磁場）を負荷することで検出できる能動的センシング（MRI）を同時に行なうことが目的である。我々は、そのために小動物の脳磁場測定装置を組み込んだ低磁場 MRI の開発を行った。脳磁場測定装置で、微小なてんかんラットから異常脳波や誘発脳磁場を測定することを完成させた。そして低磁場 MRI で水とオイルの T1 信号を検出し、さらにその 2 つを分離することに成功した。この結果は、2 次元画像化につながるものである。

研究成果の概要（英文）：This study aims to establish the simultaneous measurement of MEG and MRI combined system by the passive and active sensing of SQUID. We are now developing a low field MRI system which can be integrated with the MEG system for small animals. This micro SQUID MEG system could detect femtotesla magnetic fields of epileptic spike and evoked potential in rat brains. The SQUID MRI could detect the T1 signal of water and lipid in low field magnetic field, furthermore clearly separate these two signals. This result leads to construct 2D imaging by low field MRI.

交付決定額

（金額単位：円）

	直接経費	間接経費	合計
2009 年度	2,200,000	660,000	2,860,000
2010 年度	600,000	180,000	780,000
2011 年度	800,000	240,000	1,040,000
年度			
年度			
総計	3,600,000	1,080,000	4,680,000

研究分野：医歯薬学

科研費の分科・細目：外科系臨床医学・脳神経外科学

キーワード：神経科学、脳神経疾患、MEG、MRI、SQUID

1. 研究開始当初の背景

脳機能を調べる手段として、神経の生化学的反応や血流や酸素の変化をもとにした循環代謝を調べる手法と、神経細胞の電気活動を研究する神経生理学的手法がある。臨床に

おいては前者では MRI を用いた functional study や SPECT, PET を用いた分子機能イメージング、後者としては誘発電位、脳波、脳磁場の測定（MEG: magnetoencephalography）がある。一方、基礎研究においては実験動物

を犠牲せず経時的に観察可能な方法として micro PET (positron emission tomography) が開発されているが、神経生理学的手法で動物を長期生存させたまま実験、研究するのは困難であった。我々は、この点をカバーできるものとして小型 MEG の開発に着手し実験を始め、小動物の脳磁場を簡便に測定できる装置を開発した。現在までに実験小動物としてラットを用い、比較的単純である視覚や聴覚の誘発反応の検出と疾患モデルとしてのてんかんラットにおいて異常の脳磁場の検出を行った。

一方脳機能測定においてはその空間的局在が必要となる。fMRI はいうまでもなく MEG や PET で検出された機能情報を MRI による形態情報と合成し表現することは重要であり一般的に確立された手法である。しかし、小動物では脳からの MEG 信号検出が可能であっても信号源を予測することは困難であり今までは不可能であった。

そこで形態情報としての MRI を MEG と同時に測定できる方法を考案した。MEG には SQUID といわれる超伝導干渉装置がありセンサーコイルで検出した微小磁場をこの SQUID で増幅させる仕組みになっている。この SQUID の超高感度の磁場検出能をもった SQUID を MRI のアンテナとすることで超低磁場でのイメージングが可能となる。これが確立されると簡便に機能的形態情報を得ることができる。

2. 研究の目的

この研究のテーマは、①システム一体型小型 MEG を用いてラットの脳磁場を再現性よく安定に測定できること、てんかんラットの脳磁場の変化を測定することと、②システム一体型小型 MEG に組み込んだ低磁場 SQUID-MRI でラット脳を画像化することである。

そのため本研究期間での達成目標は、①てんかん波および誘発磁場の安定した検出を達成することと、②低磁場 SQUID-MRI のプロトタイプの改良とファントム実験およびラット脳の画像検出を達成することである。

右図はシステム概念図でシールドボックス内には液体ヘリウムの容器 (Dewar) と下端の SQUID センサーからなる脳磁計があり、その測定領域をカバーするように静磁場と傾斜磁場用のコイルが設定されている。

3. 研究の方法

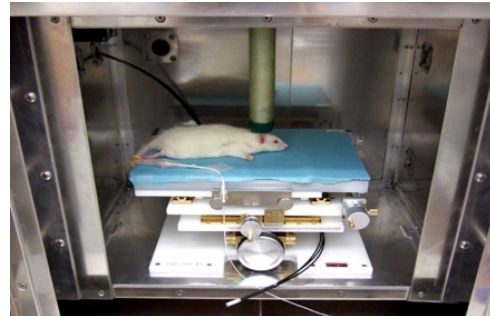
以前開発したシステムでは安定したラット脳磁場が得られずモニタリングするまでには至らなかった。今回は新しく磁気シールドボックスと MEG センサーおよび移動式動物

固定台を開発し使用する。

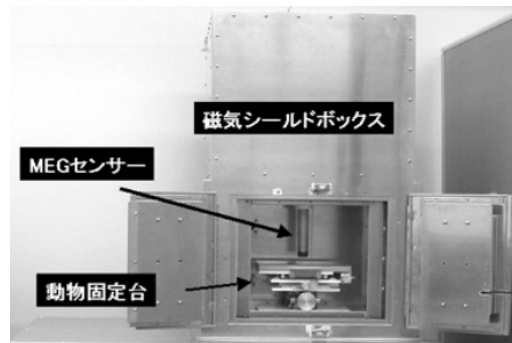
動物用小型 MEG による脳磁場の測定担当：足立義昭、高見俊宏、露口尚弘、

MEG は高感度の磁場測定装置であるため外界の磁場雑音を遮断するためシールドが必要である。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。

装置：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超伝導緩衝装置 (SQUID) センサーの一体型小型 MEG 測定装置 (下図) 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。



内部に 1 チャンネルのセンサーコイルの直径が 2.5mm その中心間隔が 2.75mm の 9 チャンネルマルチセンサーが設置されている (下図)。



ラット固定用移動ステージ (Fig. 3) は、XYZ で 0.5mm の精度で移動させることができる。刺激装置は日本光電製のものを使用する。大阪市立大学の備品を使用する。

液体ヘリウムは 2 日で 1.5 リットルの消費があり消費されれば任意時マニュアルで補給する。

実験動物：ラット (Adult male Sprague Dawley) 200-300g

麻酔：ラットの尾静脈にカテーテルを挿入し、propofol にて静脈麻酔を行う。我々の経験では、ネンプターールとキシラジン+ケタミンの腹腔内投与による麻酔は、深度の調整が困難で、かつ誘発磁場の反応を十分に認めない。

また、microPET での代謝測定に際して propofol 麻酔が他の麻酔に比して脳の代謝が比較的保たれることを我々の施設から報告しているため、この研究においての動物実験に関しては propofol 静脈麻酔を採用することとする。体温は 37.0 度に保つ。

検査方法：麻酔されたラットをシールド内の動物ステージに固定し頭部 MEG センサーを密着させる。

(1) 体性感覚誘発磁界 (Somatosensory Evoked Field :SEF)

ラットの上肢 (正中神経) および下肢 (座骨神経) の末梢神経を刺激し脳からの反応を加算し体性感覚誘発磁界を測定する。

刺激パターンと刺激強度などの条件をかえ一次感覚野から信号が強く再現性がよい条件 (刺激頻度、刺激の種類、刺激の強さなど) を求める。一次反応にたいする波形の形、振幅、潜時を求める。

データ集積条件 sampling frequency:5000Hz, band pass filter:1-500Hz

刺激条件 強度:5mA 頻度:2Hz 加算回数:4000回

刺激条件 種類:tone and burst 強度:80-100db 周波数:4000Hz 潜時:50ms 頻度:0.5Hz 加算回数:1000回

(2) 聴覚誘発磁界 (Auditory Evoked Field :AEF) (図 4: 縦線に反応がみられる) box 内に引き込められた air tube を耳介のそばで固定する。一次反応にたいする波形の形、振幅、潜時を求める。(Fig. 4:10-20ms あたりに 50fT ほどの誘発磁界を認める。日本生体磁気学会誌 Vol. 18 1 148-149 露口ら)

データ集積条件:sampling frequency:5000Hz, band pass filter: 1-500Hz

刺激条件 種類:tone and burst 強度:80-100db 周波数:4000Hz 潜時:50ms 頻度:0.5Hz 加算回数:1000回

(3) 視覚誘発磁界 (Visual Evoked Field :VEF) (図 5: 縦線に反応がみられる) box 内に引き込められた光ファイバーケーブルを眼のそばで固定する。一次反応にたいする波形の形、振幅、潜時を求める。

(Figure:50-80ms あたりに 50fT ほどの誘発磁界を認める)

データ集積条件 sampling frequency:5000Hz, band pass filter:1-500Hz

刺激条件 種類:Flush 頻度:2Hz 加算回数:2000回

(4) てんかん波 担当:服部英司 (図 6: 脳内電極における EEG の反応がみられ、同時に MEG においてもわずかに反応がみられる) てんかんラットを作成する。カイニン酸を

10mg/kg の腹腔投与してんかんを誘発する。てんかんが起きるようになった時まず腹腔麻酔で眠らせた後静脈ラインを確保し propofol に切り替える。その後自発脳磁場を測定してんかんのスパイク波検出をおこなう。収録時間は 1 分を 1 セットとする。

データ集積条件 sampling frequency:2000Hz, band pass filter:1-500Hz

(1), (2), (3)における潜時、振幅は個体差が大きいと予想できるが、一年目の研究では n が 10 ほどの測定を行いアベレージを算出し標準値を計算する。(4)では波形が得られることが重要で低信号検出における MEG の信頼性を評価する (n は 10 とする)。

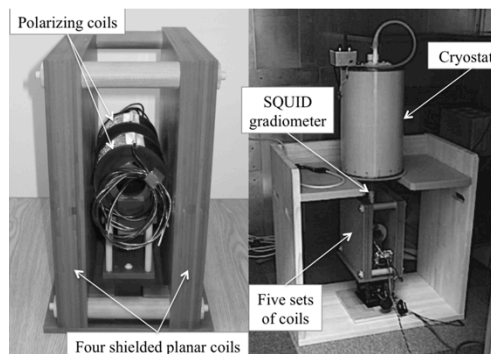
低磁場 SQUID-MRI の開発

金沢工業大学にあるプロトタイプを改良し試作をする。同時にこのセンシング方法についての最適なイメージングの技術を開発する。周波数域やスルーレートやダイナミックレンジなどの仕様を抽出する。同時にこのセンシング方法についての最適なイメージングの技術を開発する。

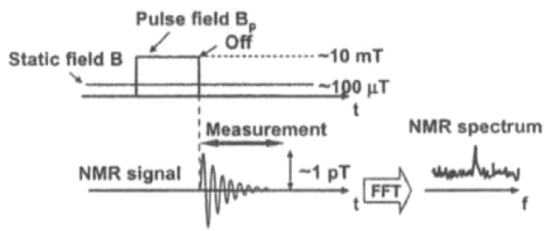
4. 研究成果

我々は現在までの研究で9チャンネル小型脳磁図測定装置を完成させ(図1-1)、また低磁場MRIのプロトタイプにおいて1チャンネル1次元の信号の検出を可能にした。

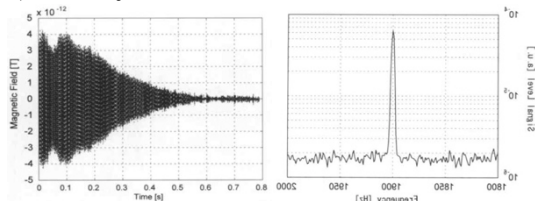
【低磁場 SQUID-MRI の設計と結果】



上図は導入された 1 チャンネル低磁場 MRI (プロトタイプ) SQUID センサー (検出コイル) をはさんで、分極磁場コイル、静磁場コイル、3次元の傾斜磁場コイルを組み込まれ、サンプルはその中央におかれる。まず水をサンプルとして NMR を測定し信号を得ることができた。次図はその原理であるが、 $10\mu\text{T}$ の静磁場を印可しておき、約 5 秒間の 17mT ほどのパルス磁場を印可する。それをオフにした後、SQUID で NMR 信号を計測し FFT 変換を行い NMR スペクトラムを得る。



下左図は、サンプルを水にした場合の発生した NMR 信号で、下右図は FFT 処理した結果である。

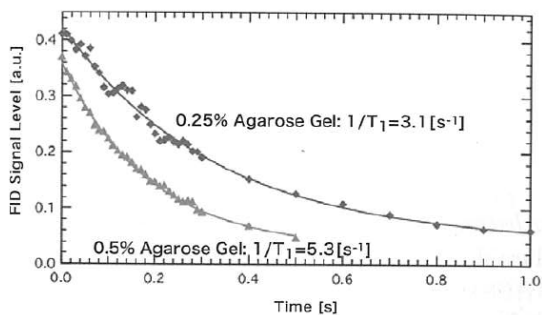


低磁場の MRI では異なる生体組織における T1 緩和時間がよく分離する。この特徴を新しい生体イメージング手法において採用するため、SN 比を良好にするためにシステム改良をおこなった。

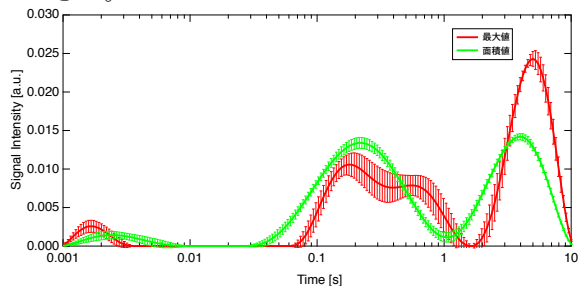
[水とオイルの混合試料の計測結果]

Bp 印加後に、印加時間を変化させながら Bp と同じ向きの比較的弱い磁場 Br をかけ、Br 印加後の FID 信号を記録した。

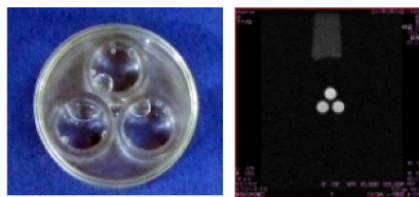
下図は測定対象を水とオイルのアガロースゲルとしその濃度により異なる T1 緩和時間が計測された。下図は、それぞれの減衰曲線である。



さらに CONTIN 解析で得た T1 の分布では面積値計算で 0 から 10 秒で 2 つのピークが得られた (下図)。すなわち、水とオイルが分離できた。

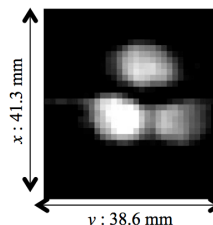


撮像実験において左下図のような NiCl₂ 水溶液を満したしたファントムを用いた。



by 0.2 T-MRI

右図がえられた 2D のイメージングである。



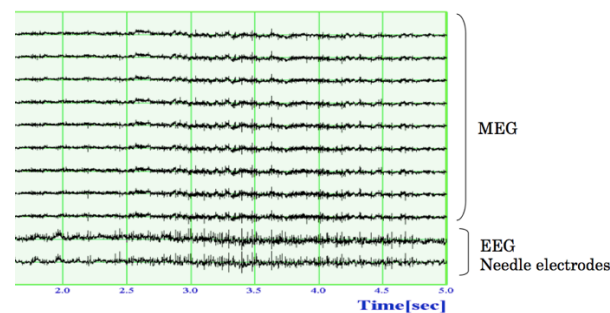
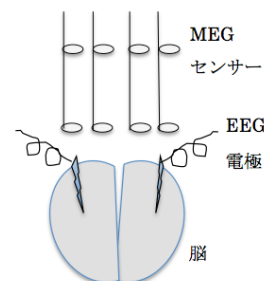
[小型 MEG の測定結果]

てんかん波 (右図) : 脳内に白金電極を刺入し 2 極の EEG と同時に MEG の測定をする)

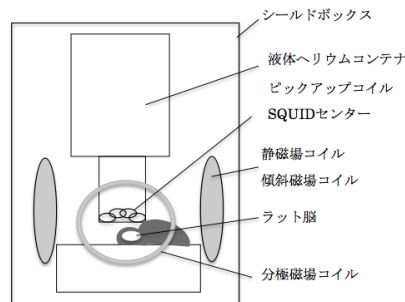
てんかんラットにて発作波を測定した。

a) カイニン酸を 10mg/kg の腹腔投与しててんかんを誘発する。b) 定位手術装置にて海馬に直接カイニン酸注入し局所てんかん源を作成する。a), b) ともにてんかんが起きるようになった時まず腹腔麻酔で眠らせた後静脈ラインを確保し propofol に切り替える。その後自発脳磁場を測定しててんかんのスパイク波検出をおこなった。

次図では下 2 段の EEG のスパイク波に同期して MEG の異常波が見られる。



以上の 2 つのシステムの癒合の設計をおこなった (下図)。



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 2 件)

① SQUID-Based Low Field MRI System for Small Animals. Junichi Hatta, Masakazu Miyamoto, Yoshiaki Adachi, Member, IEEE, Jun Kawai, Gen Uehara, and Hisashi Kado. IEEE TRANSACTIONS ON APPLIED SUPERCONDUCTIVITY, 21: 526-529 JUNE 2011

② Development of A SQUID-Based Low-Field NMR/MRI System Masakazu Miyamoto, Junichi Hatta, Daisuke Oyama, Yoshiaki Adachi, Jun Kawai, Gen Uehara, Takahiro Ohkubo
Physics Procedia, 00: 1-4, 2011

[学会発表] (計 4 件)

① Naohiro Tsuyuguchi, Yoshiaki Adachi, Takehiro Uda, Yoshihito Shigihara, Kenji Ohata, Jun Kawai, Gen Uehara
Measurement of Magnetic Evoked Field of brain activities in Rat using micro SQUID. 2010/03/29-04/02. International Conference on Biomagnetism 2010. Dubrinik, Croatia

② 宮本政和, 八田純一, 小山大介, 河合淳, 樋口正法, 足立善昭, 上原弦. SQUIDによる低磁場NMR/MRI計測の信号雑音比の改善. 第26回日本生体磁気学会大会, 2011/06/04, 福岡.

③ Naohiro Tsuyuguchi, Yoshiaki Adachi, Kenji Ohata, Nobuki Murayama. Measurement of Magnetic Field of brain activities in Rat using modified micro SQUID system. The 34th Annual Meeting of the Japan Neuroscience Society 2011/09/14-09/17
Yokohama

④ M. Miyamoto, J. Hatta, D. Oyama, Y. Adachi, J. Kawai, G. Uehara, T. Ohkubo,

Development of A SQUID-Based Low-Field NMR/MRI System. Superconductivity Centennial Conference, 2011/09/19, Hargue.

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・准教授
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・講師
研究者番号: 20305626

大畑 建治 (OHATA KENJI)

大阪市立大学・大学院医学研究科・教授
研究者番号: 70194264

足立 善昭 (ADACHI YOSHIAKI)

金沢工業大学・付属研究所

研究者番号: 80308586

(3) 連携研究者 なし