

科学研究費助成事業（学術研究助成基金助成金）研究成果報告書

平成25年 6月 5日現在

機関番号：33302

研究種目：挑戦的萌芽研究

研究期間：2011～2012

課題番号：23650221

研究課題名（和文） 超低磁場核磁気共鳴画像装置による脳機能情報取得の実現

研究課題名（英文） Feasibility study of an Ultra Low-field functional Magnetic Resonance Imaging system (ULF-fMRI)

研究代表者

樋口 正法 (HIGUCHI MASANORI)

金沢工業大学・先端電子技術応用研究所・教授

研究者番号：50288271

研究成果の概要（和文）：近年超伝導センサを用いた超低磁場核磁気共鳴画像装置が注目されている。本装置は形態情報だけではなく、脳神経活動の様子（機能情報）を画像化できる可能性を秘めている。本装置の実現化において、核磁気共鳴信号の低周波化が画像再構成などの際に問題となる。この課題を解決する方法として、低周波の信号を扱いやすい周波数に変換する非対称スピネコー法を提案した。実験的に試験・評価を行い、提案手法の有効性を確認した。

研究成果の概要（英文）：Recently, many studies of ultra low-field magnetic resonance imaging by using superconducting sensors have been reported. This brand-new technology has a potential to obtain functional information of a human brain (ULF-fMRI). A problem is that the frequency of the nuclear magnetic resonance (NMR) signal becomes extremely low and this causes difficulties to reconstruct images. We proposed a method to transform such extremely low frequency to more practical frequency by using the asymmetry spin echo method. By performing NMR experiments, we confirmed that the proposed method works properly.

交付決定額

（金額単位：円）

	直接経費	間接経費	合 計
交付決定額	2,800,000	840,000	3,640,000

研究分野：生体磁気計測

科研費の分科・細目：脳神経科学・融合脳計測科学

キーワード：超低磁場核磁気共鳴画像装置、機能的 MRI、脳機能情報、ULF-fMRI、スピネコー法、NMR、SQUID、脳神経活動

1. 研究開始当初の背景

近年 SQUID を用いた超低磁場核磁気共鳴画像装置（ULF-MRI: Ultra Low-Field Magnetic Resonance Imaging）が注目されている。本装置は形態情報だけではなく、超低磁場化により脳神経活動による微弱磁場変化が核磁気共鳴現象に影響を及ぼし、これにより脳神経活動の様子（機能情報）を画像化できる可能性を秘めている（超低磁場機能的核磁気共鳴画像装置：ULF-fMRI、ffunctional）。

核磁気共鳴現象は静磁場中において RF パル

ス等で倒された水素原子などのスピンのラモアの式で決まる周波数で歳差運動をして元に戻る現象（FID: Free Induction Decay）であるが、静磁場が変化した場合、FID 信号も影響を受ける。この静磁場が低磁場化により脳神経活動による磁場変化に対して無視できなくなった場合、その FID 信号は脳神経活動に伴う磁場によって影響を受けたものとなり、これを計測することにより脳機能情報を得ることが可能となる。

ところで、機能的核磁気共鳴画像装置(fMRI)として静磁場が 1.5T 以上の高磁場を利用し

たものがすでに実用化されている。これは小川等の発見による BOLD (Blood Oxygen Level Dependent) 効果を利用したもので、脳賦活時の血液中のデオキシヘモグロビンの濃度低下が磁化率減少を引き起こし、これにより T2 強調画像において信号増大が起きるというメカニズムである。従って、通常の高磁場 fMRI は主に血流量の変化 (hemodynamics) を観測しているのに対し、ULF-fMRI は神経活動そのものを反映した量を観測できる特徴を有する。

脳機能情報を取得する装置として脳磁計 (MEG) も実用化され広く用いられてきているが、これは主に頭表に対し水平方向を向いた神経活動のみを計測するもので、頭表に対して垂直方向を向いた神経活動は原理上計測できない。これに対して ULF-fMRI は MEG ではこの頭表に対して垂直方向を向いた神経活動の計測も可能である。

本研究はこのような各種脳機能計測装置が抱えていた欠点を補い、脳機能解明研究を飛躍的に発展させることができるものと期待される。

2. 研究の目的

ULF-fMRI 実現化の課題として、超低磁場中での勾配磁場の精度の問題や共鳴信号の低周波化に伴う周波数分解精度の問題などが考えられる。例えば、静磁場を $1\mu\text{T}$ とした場合その核磁気共鳴周波数は約 43Hz となる。離散フーリエ変換を用いる場合その周波数分解能は時間長の逆数になるため、 0.1Hz の周波数分解を得るためには 10s の時間長が必要である。データ数が足りない場合、不足分に 0 を入れて必要な時間長にする手法が用いられるが、その場合データ長に対応する窓関数が適用されているものと考えることができ、窓関数によるスペクトルの広がりとは避けることはできない。

そこで、信号検出時の静磁場を大きくし信号を高周波化する手法を考案した (特許第 4803768 号)。これは分極磁場 (核磁化) 遮断直後の静磁場を $1\mu\text{T}$ 以下の超低磁場にして神経活動による磁場でスピンを磁場修飾し、その後極性を反転した静磁場を加える時に高磁場の静磁場にするものである。観測されるエコー信号は高周波であり、かつ神経活動の磁場変化の影響を受けたものとなる。分極磁場遮断直後の低静磁場期間内に目的とする脳活動がおきるように刺激やタスクを与えるタイミングを調整する。通常の高磁場 fMRI と同様に、刺激なしもしくはコントロールタスク時の画像データとの差をとることによって機能情報を画像化する。本研究では、この非対称スピネコー法の原理確認を行い、ULF-fMRI の実現可能性について検討する。

3. 研究の方法

核磁気共鳴現象実験システムを構築し、これを用いて試験・評価を行った。信号検出センサとして最終的には SQUID 磁束計を用いることを想定しているが、外部磁気ノイズの影響や磁束トラップの問題など核磁気共鳴現象とは別の SQUID 磁束計固有の問題が発生することが予測される。そこで、これらの問題点を考慮する必要のない多重コイルを用いた実験システムを構築した。図 1 に実験システムの構成図を示す。平成 23 年度では静磁場として地磁気を用いていたため本来の意味でのスピネコー法ではなかったが、平成 24 年度は磁気シールドルーム内でヘルムホルツコイルによる静磁場反転によるスピネコー法が可能となり、明瞭にエコー信号を観測することができるようになった。図 2 にマルチエコーの観測例を示す。図に示すように、核磁化磁場遮断直後の FID 信号は急速に減衰するが、その後に出現する各エコーのピーク値はより長い時定数を持って減衰する。前者は主に静磁場の不均一による横磁化の減衰によるもの ($T2^*$ 緩和) であり、後者が本来の横緩和 ($T2$ 緩和) を表現するものである。

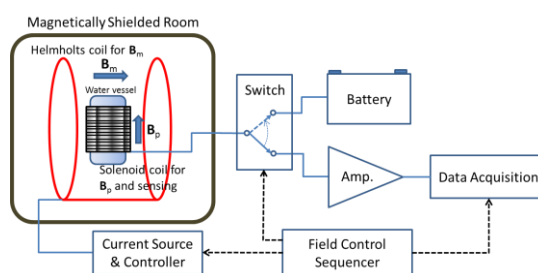


図 1 核磁気共鳴現象実験システム

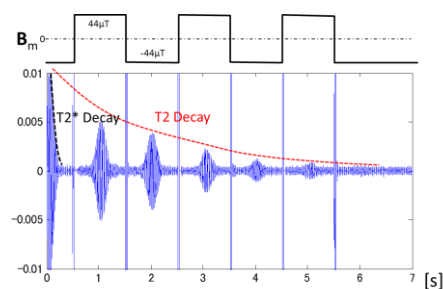


図 2 マルチエコー観測例

4. 研究成果

核磁化磁場遮断直後の静磁場 ($B1$) とその後の反転磁場 ($B2$) の磁場強度が異なる非対称スピネコーの実施例を図 3 に示す。 $B1$ において、検出コイルの感度帯域ではないため波形レベルでは確認は難しいが、スペクトル解

析では磁場強度（ $20\mu\text{T}$ ）に対応する周波数（ 851Hz ）にピークを認めることができた。B2 においては時間波形でも明瞭にエコーを認めることができ、またそのスペクトルも磁場強度（ $44\mu\text{T}$ ）に対応する周波数のところ（ 1873Hz ）にピークが認められた。

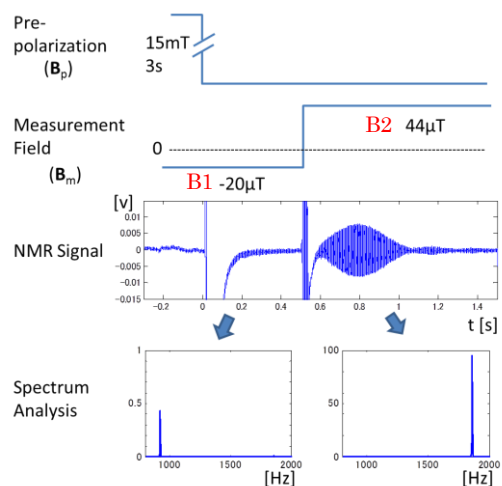


図3 非対称スピネコー法実施例

エコーの出現するタイミングは、通常のスピネコー法の場合（ $B1=B2$ ）、 90° 度パルスから 180° 度パルスまでの時間の2倍である。本実験装置においても磁場反転までの時間（ T_{inv} ）をいろいろ変えてエコーの出現時間（ T_E ）を調べた結果、図4に示すようにその傾向が確かめられた。非対称スピネコー法の場合、 $B1$ と $B2$ の大きさの比率により出現タイミングが変化する。図5に示すように $B2$ が $B1$ より小さい場合、エコーの出現タイミングは短縮される。逆に、 $B2$ が大きい場合には延長される。その関係は、 $T'_{E/2} = (B1/B2) * T_{\text{inv}}$ となる。

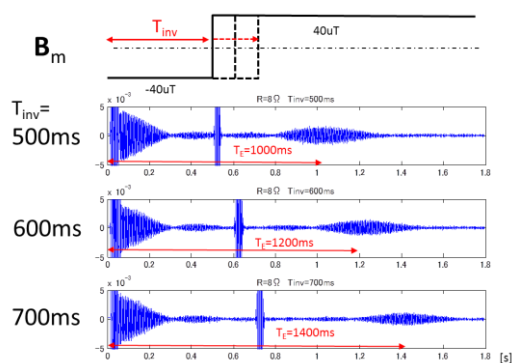


図4 スピネコー法におけるエコーの出現タイミング

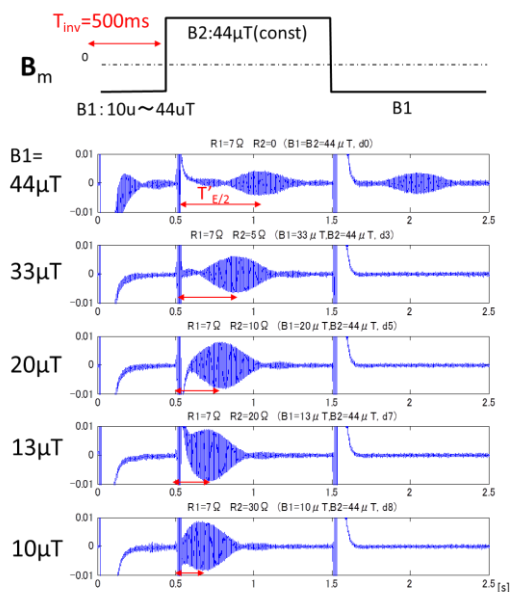
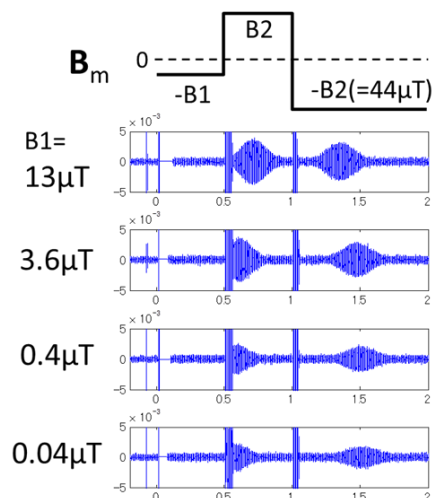
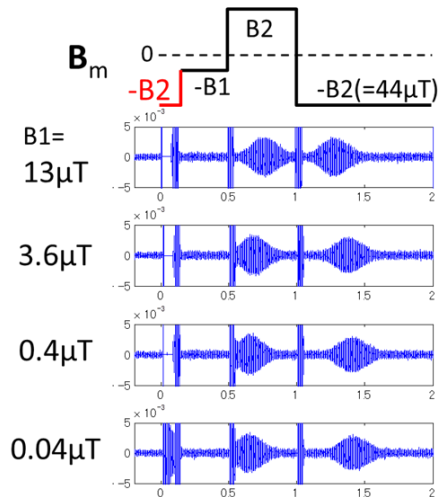


図5 非対称スピネコー法におけるエコー出現タイミング

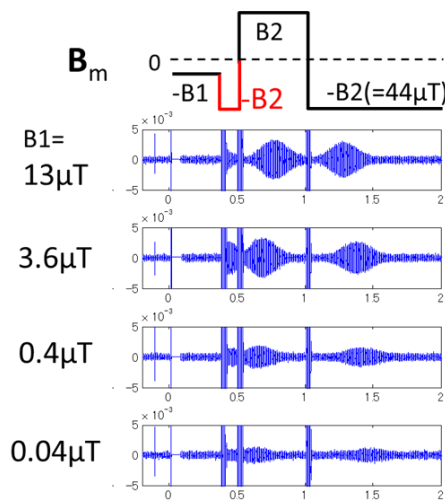
原理的には、 $B1$ を小さくしていくとエコーの出現タイミングが短縮され、 $T2$ 緩和の早いところとなるので、振幅は大きくなる。しかし本研究においては、 $B1$ があまり小さくなると図6(a)に示すようにエコー振幅が小さくなる結果となった（ $B1=0.4\mu\text{T}$ および $0.04\mu\text{T}$ ）。これは、核磁化磁場遮断直後の静磁場が小さすぎると 90° 度パルスになりにくいものと思われる。そこで図6(b)に示すように、核磁化磁場遮断直後、ある程度大きめの磁場にしてから磁場を小さくするとエコーの振幅を大きくすることができる。この磁場は核磁化磁場遮断直後に加えるのが有効であり、図6(c)に示すように後になるとその効果はない。



(a) FID 起動磁場なし



(b) FID 起動磁場あり



(c) FID 起動磁場を後で加えた場合

図 6 FID 起動磁場の効果

B1 中に外部磁場 (B_{add}) が加わった場合の結果を一部示す。これは神経活動による磁場が発生したことを想定しており、B1 を十分に小さくしたときにエコーが神経活動により影響を受けることを模擬するものである。図 7 において、B1 が大きいとき ($13 \mu T$) にはあまり影響を受けないが、小さいとき ($0.04 \mu T$) には最初のエコーが消失しているのが分かる。なお、変化の仕方は磁場の向きや強度、タイミング等によって変化する。なお、本データは静磁場に対して直交方向に磁場を加えたもので、静磁場と同じ方向では B1 の大きさの違いによる変化はほとんどない。以上の研究成果により、ULF-fMRI の実現可能性についてより確かなものとする事ができた。

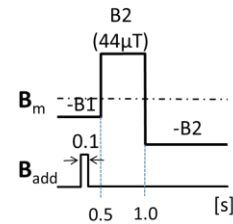


図 7 外部磁場によるエコー信号の変化

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 3 件)

(1) Masanori Higuchi, The Future Potential of an Ultra Low-field Functional Magnetic Resonance Imaging System (ULF-fMRI)、Superconductivity Web21、査読無、Winter、2012、p36-38

<http://www.istec.or.jp/web21/web21-E.html>

(2) 樋口正法、超低磁場機能的核磁気共鳴画像装置 (ULF-fMRI) の可能性、超電導 Web21、査読無、8 月号、2011、p13-15

<http://www.istec.or.jp/web21/web21.html>

(3) 樋口正法、小山大介、上原弦、賀戸久、超低磁場機能的核磁気共鳴画像装置の実現可能性、日本生体磁気学会論文誌、査読有、vol. 22, No. 2、2011、p31-36

〔学会発表〕(計 5 件)

(1) 樋口正法、小山大介、河合淳、上原弦、ULF-fMRI 基礎研究：非対称スピンエコー法のエコー信号特性、第 73 回応用物理学会学術講演会、2012 年 09 月 13 日、愛媛県松山市

(2) M. Higuchi, D. Oyama, Y. Adachi, G. Uehara, NMR experiments of the asymmetry spin echo technique for ultra low-field functional magnetic resonance imaging (ULF-fMRI)、18th International Conference on Biomagnetism、2012 年 08 月 29 日、フランス・パリ

(3) 樋口正法、超低磁場機能的核磁気共鳴画像装置(ULF-fMRI)の可能性について、日本学術振興会超伝導エレクトロニクス146委員会第89回研究会(招待講演)、2012年4月19日、東京学士会館

(4) Masanori Higuchi, Daisuke Oyama and Gen Uehara, Modified spin echo method for ultra low-field functional magnetic resonance imaging、Superconductivity Centennial Conference 2011、2011年9月19日、オランダ・ハーグ

(5) 樋口正法、小山大介、河合淳、上原 弦、ULF-fMRI のための静磁場制御シーケンスの実験的検証、第72回応用物理学会学術講演会、2011年9月1日、山形大学

〔図書〕(計0件)

〔産業財産権〕

○出願状況(計0件)

名称：
発明者：
権利者：
種類：
番号：
出願年月日：
国内外の別：

○取得状況(計1件)

名称：2重グラジオメータおよび脳磁場測定装置
発明者：樋口正法、河合淳、小山大介
権利者：同上
種類：特許
番号：5224486
取得年月日：2013年03月22日
国内外の別：国内

〔その他〕

ホームページ等
超低磁場核磁気共鳴画像装置(ULF-fMRI)の開発
http://www2.kanazawa-it.ac.jp/higuel/ulf_fmri.html

6. 研究組織

(1) 研究代表者

樋口 正法 (HIGUCHI MASANORI)
金沢工業大学・先端電子技術応用研究所・教授
研究者番号：50288271

(2) 研究分担者 ()

研究者番号：

(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
河合 淳 (KAWAI JUN)
金沢工業大学・先端電子技術応用研究所・教授
研究者番号：10468978