

科学研究費助成事業 研究成果報告書

平成 28 年 5 月 31 日現在

機関番号：14401

研究種目：挑戦的萌芽研究

研究期間：2014～2015

課題番号：26630184

研究課題名(和文) 生体用低磁場EPR/MRI融合イメージング技術の開発

研究課題名(英文) Development of low field EPR/NMR co-imaging system for biological samples

研究代表者

赤羽 英夫 (AKABA, Hideo)

大阪大学・基礎工学研究科・准教授

研究者番号：00552077

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,000,000円

研究成果の概要(和文)：小動物用750MHz電子スピン共鳴イメージング(EPR)用の磁気回路を用い、低磁場(27mT)核磁気共鳴イメージング(MRI)を可能にする要素技術の開発を行った。高インダクタンス(数mH)を有する勾配コイルを駆動できる定電流電源を製作し、50us程度の応答を有するグラジエントパルスの生成が可能となった。また、EPRプローブの外側にNMRプローブを配置することで、サンプルを移動させることなく、NMR信号が取得できることを示し、その結果、EPR画像とMRI画像を同じ磁気回路を用いて計測することに成功した。

研究成果の概要(英文)：The purpose of the present work was developing a compact low field magnetic resonance imaging (MRI) system running on a same magnetic circuit used for a 750 MHz CW electron paramagnetic resonance imaging (EPR) system. A current source to drive a high inductance gradient coil of ~ a few mH with the response time of ~ 50 us was developed. We demonstrated that nuclear magnetic resonance (NMR) signal acquisition was possible without the interference of an EPR probe by setting a NMR probe located outside the EPR probe. Low field EPR/NMR co-imaging of a test sample was succeeded using the same magnetic circuit without moving the sample.

研究分野：センシング工学

キーワード：磁気共鳴イメージング 低磁場MRI 生体EPRイメージング

1. 研究開始当初の背景

生体内における活性酸素やフリーラジカルに起因する酸化還元反応は、がん、脳梗塞などの生活習慣病と関連していることが示唆されている。そのため、生体組織の酸化還元能を評価することは、これらの病気を解明する上で重要である。代表者らは、生体用電子スピン共鳴イメージング (EPRI) 装置を開発し、マウス頭部におけるフリーラジカルを 10 秒間隔で可視化することに成功し、脳内における酸化還元能の評価を進めている(例えば、H.G. Fujii *et al.*, *Magn. Reson. Imag.* 31, 130-138, 2013)。現状では、高磁場 MRI による解剖学的な画像に EPRI 画像を重ねることで、フリーラジカルの存在箇所を可視化している。しかし、高価な高磁場 MRI の導入が必要となるため、多くの研究者が EPRI を使える状況にはなっていない。一方、磁気回路と送受信プローブを併用した融合型 EPRI/MRI は、この問題を解決することができるが、低磁場 MRI 技術の低ノイズ化が必要なため、これまで国内外において実現していない。

2. 研究の目的

本研究の目的は、小動物用 750MHz 電子スピン共鳴イメージング(EPRI)用の磁気回路を用いて、低磁場(27mT)核磁気共鳴イメージング(MRI)を可能にする要素技術を開発することである。現状では、別々の装置でイメージングを行い、高磁場 MRI で取得した解剖学的な画像を重ねることで特定分子の存在箇所を可視化している。しかし、MRI の導入コストが高く、EPRI イメージング(生体内酸化還元能、酸素濃度、pH 等の可視化)を用いた研究の普及を妨げている。そこで、EPRI と MRI の装置を融合(磁気回路・送受信プローブの併用)することで、低コスト化を目指す。本研究では、特に低磁場 MRI の低ノイズ化に重点を置き、低磁場 EPRI/MRI 融合技術の確立に挑戦した。

3. 研究の方法

本研究課題は 3 つのサブプロジェクトから構成されている。

(1) EPRI/MRI 融合イメージング用プローブの開発

EPRI 用 750MHz Multi-coil parallel-gap resonator (H. Sato-Akaba *et al.*, *J. Magn. Reson.* 193, 191-198)をベースにし、その周囲にソレノイドコイル($\phi 27.5$ mm x 30 mm, L ~40 mH at 1.15 MHz)を配置する簡単な構造を当初採用した。NMR 周波数は、1.15MHz となるため、プローブに用いるコイルを構成する巻き線にリッツ線を使用した。プローブのノイズ特性は、ベクトルシグナルアナライザを用いて評価した。NMR プローブの共振特性は、EPR プローブの影響を殆ど受けないことが、ノイズ測定により分かった。一方、EPR プローブの共振特性は、多大に影響を受ける

ことが分かった。そのため、最終的には、EPRI/MRI 融合イメージング用プローブとして、MRI 計測時に計測対象や、装置を移動させることなく、NMR プローブを EPR プローブに重ねる方法を採用した。

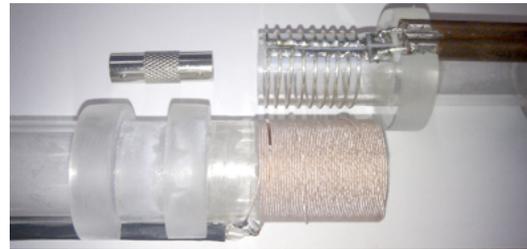


図 1 リッツ線からなるソレノイド型 NMR プローブと Multi-coil parallel-gap EPR プローブ。EPR プローブの外側に NMR プローブを重ねることで、NMR を計測することができる。

NMR プローブは、直列共振回路を構成することで、NMR 周波数(1.15MHz)に帯域を合わせている。また、低ノイズな受信回路を構築するために、一般的な 50Ω 送受信システムではなく、低インピーダンスな NMR 送受信システムを新たに開発した。NMR プローブを構成する直列共振回路の Q 値は 100 程度となった。

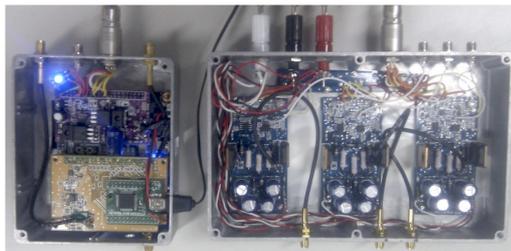


図 2 MRI 制御装置(左側)と磁場勾配用定電流電源(右側)。MRI 制御装置は、FPGA 開発ボード、送信用 D 級アンプ、受信用低ノイズアンプ、アナログ-デジタル変換回路等から構成されている。

(2) 勾配磁場用電源の開発

EPRI/MRI において同じ磁場勾配電源を用いることにより、装置の簡略化と低ノイズ化を目指し、FPGA 開発ボード(Terasic 社製、DE0-nano)を用いて制御する勾配磁場用電流電源の開発を行った。図 2 に開発した勾配磁場用電流電源を示している。16bit 2Msps デジタル-アナログコンバータ IC (Texas Instruments 社製 DAC8811)を用い、FPGA により生成した勾配用デジタル信号をアナログ電圧信号に変換し、高電圧オペアンプ (Linear Technology 社製 LTC6090)と電流出力用の高耐圧トランジスタを組み合わせた電圧電流変換回路である。3 次元方向の磁場勾配を生成するために、3 個の回路を並列に配置した。装置を駆動する電源として、 $\pm 60V$ の市販の直流電源を用いた。また、永久磁石に隣接する勾配コイルのインダクタンスが数 mH と大きくなることから、数十 μs の応答を達成するために、25Ω の抵抗を出力段に追加し、高インダクタンスを有する勾配コイルを駆動できるようにした。

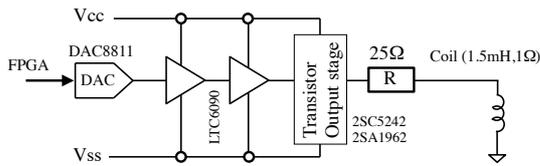


図3 磁場勾配用低電流回路の概略図。

(3)MRI コンソールと制御ソフトウェアの開発

MRI コンソールは、NMR コンソールに勾配磁場制御機能を追加改良し製作した。低磁場MRI では、信号強度が低いため、信号強度を積算する効果のある放射線状に投影データを取得する Radial 3D Gradient echo シーケンスを用いた。また、信号対ノイズ比を高めるため、投影数の増加、繰り返し時間の短縮を行った。そのため、すべての勾配シーケンスや、取得データを FPGA 上に記憶させるのは難しいため、投影毎にデータ転送を可能にすべく、高速 USB I/O IC (FTDI 社製 FT2232H) を用いた高速データ通信回路とその制御ソフトウェアを開発した。ソフトウェアの開発には、アップル社製 Xcode (USB-PC 間のデータ通信)、National Instruments 社製 LabVIEW(GUI とデータ処理)、Altera 社製 Quartus II (FPGA プログラミング)を用いて行うことで、短期に制御ソフトウェアの開発を行った。

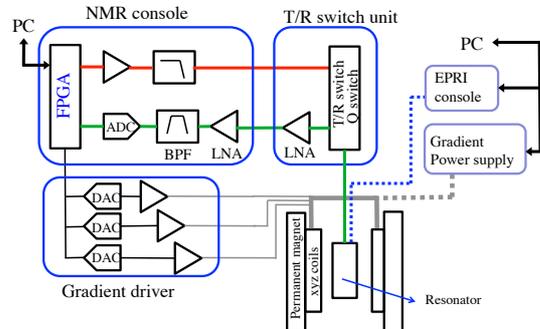


図4 低磁場 MRI 装置の構成

4. 研究成果

(1) EPRI/MRI 融合イメージング用プローブの開発

開発した NMR プローブのノイズスペクトルを図5に示す。ノイズスペクトルにピークが現れる原因は、プローブを構成する直列共振回路の共振点であること、及び、この部分において NMR プローブのインピーダンスが最小となり、共振回路の一部となっている受信トランスインピーダンスアンプのゲインが最大となる為である。EPR プローブの有無に関わらず、共振周波数やノイズスペクトルは殆ど変化していないことが分かった。このことから EPR プローブに NMR プローブが重なった構造において、NMR 信号が取得できることを示している。

ただし、EPR プローブの共振特性を示す反射特性 (S11 パラメータ) の結果より、EPR プローブの共振周波数は、多大に NMR プローブの影響を受けることが分かった。これは、NMR プローブに用いていたソレノイドコイルにより EPR プローブが有するインダクタンス成分を大きく変化させたためと推測できる。これらの結果より、EPRI 計測時は、NMR プローブを外し、MRI 計測時は EPR プローブを外すことなく計測できることを示している。

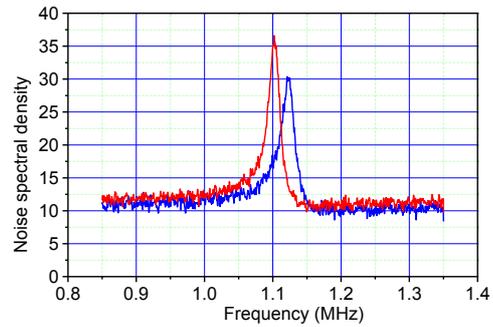


図5 NMR プローブのノイズスペクトラム: EPR プローブ無し(赤線)、EPR プローブあり(青線)

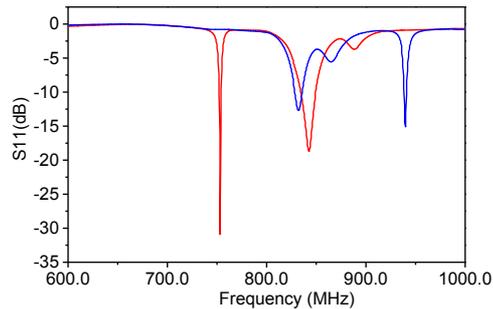


図6 EPR プローブの S11 スペクトル: NMR プローブ無し(赤線)、NMR プローブあり(青線)

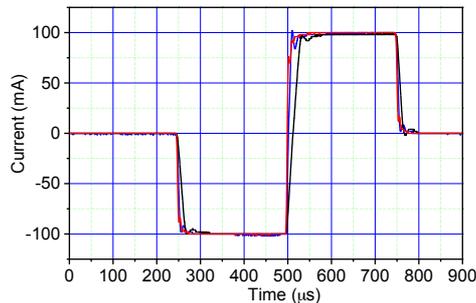


図7 高インダクタンスコイルを流したパルス状の電流波形。L = 0.35 mH (赤線), 1.5 mH(青線), 4 mH(黒線)。立ち上がり、立ち上がり、共に~50 μs 以内となっている。

(2) 勾配磁場用電源の開発

開発した勾配磁場用電源を用いて、3種類の異なるインダクタンスを有するコイル (0.35, 1.5, 4 mH) にパルス状の電流を流した場合における応答を図7に示している。コイル

に流れる電流は、 1Ω の抵抗をグラウンド側に付加し、電流により抵抗間に発生する電圧を計測することで算出した。全ての場合において、およそ $50\ \mu\text{s}$ 以内に安定な出力に達していることが分かる。また、X,Y,Z 勾配コイルにおいて、およそ $\pm 600\text{mA}$ まで電流を流すことが可能であった [図8参照]。

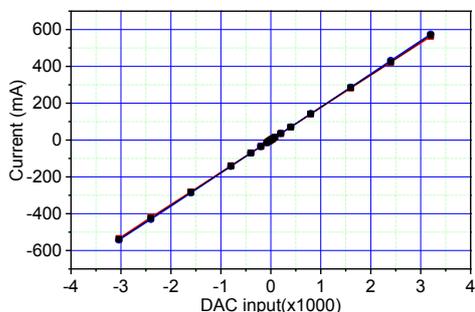


図 8 電流制御用のデジタル信号値と勾配コイルに流れた電流との関係。X 勾配コイル(青),Y 勾配コイル(黒),Z 勾配コイル(赤)

(3) EPRI/MRI 計測結果

開発した低磁場 MRI 制御装置と EPRI 用磁気回路を用いて、MRI 計測が可能であるかの実験を行った。サンプルには、PD-tempone-15N 水溶液 (5mM, 1.1 ml) と塩化ニッケル水溶液 (50mM, 0.75ml) を右図の亚克力からなるサンプルチューブの中に、それぞれ別々に挿入したものを用いた。MRI に用いたシーケンスは、3D radial gradient echo (投影数 246, 磁場勾配 0.11mT/cm , TR 100 ms, TE $140\ \mu\text{s}$, $\pi/2$ pulse 幅 $17\ \mu\text{s}$, 積算 16 回) であり、EPRI に用いたシーケンスは、3D radial projection sequence (投影数 181, 磁場勾配 $0.34\ \text{mT/cm}$, 磁場掃引時間 100 ms, 磁場掃引幅 2.29 mT, 変調磁場 $0.05\ \text{mT}$, 積算 10 回) である。画像再構成は共に、Filtered back projection 法を用いて行った。

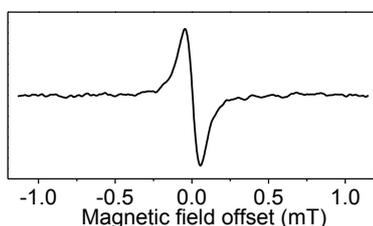
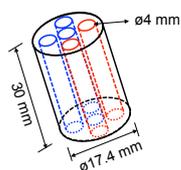


図 9 Single scan PD-tempone-15N EPR 信号

無勾配下において、積算無しでの PD-tempone-15N による EPR スペクトルを図 9 に示している。また、プロトン NMR Free induction decay 信号を図 10 に示している。これらの結果は、同一の磁気回路を用いて、EPR と NMR が計測できることを示している。

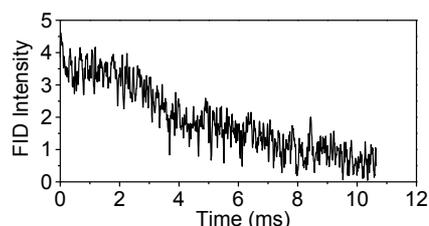


図 10 Single shot NMR Free induction 信号

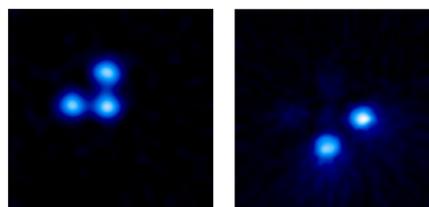


図 11 750MHz EPRI スライス 2D 画像(左)と 1.15 MHz MRI スライス 2D 画像(右)。

また、図 11 に MRI Radial 3D Gradient echo シーケンスと EPRI Radical 3D Gradient シーケンスを用いて取得し、2D スライス抜き出した画像を示している。EPRI 画像は、tempone 分子の分布を示している。MRI 画像は、TR を短く設定したため T1 強調画像となっており、塩化ニッケル水溶液中の水のみが画像として強調されている。以上の結果より、EPRI 用の磁気回路を使い、MRI を取得するという当初の目的を達成することができた。

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)

H. Sato-Akaba and H. Hirata: Development of low field MRI system running on the same magnetic circuit used for 750 MHz CW EPR imaging system. *Proc. Intl. Soc. Mag. Reson. Med.* 査読有り ; 23: 3112, 2015

[学会発表] (計 1 件)

H. Sato-Akaba and H. Hirata: Development of low field MRI system running on the same magnetic circuit used for 750 MHz CW EPR imaging system, ISMRM 23th Annual Meeting and Exhibition, 2015, Toronto, Canada

6. 研究組織

(1)研究代表者

赤羽 英夫 (AKABA Hideo)

大阪大学・基礎工学研究科・准教授
研究者番号 : 00552077

(2)連携研究者

平田 拓 (HIRATA Hiroshi)

北海道大学・情報科学研究科・教授
研究者番号 : 60250958