

平成 28 年 5 月 19 日現在

機関番号：17102

研究種目：挑戦的萌芽研究

研究期間：2014～2015

課題番号：26630188

研究課題名(和文)冷却コイルとSQUIDピコボルトメータを用いた磁気ナノバイオイメージング法の開発

研究課題名(英文)Magnetic particle imaging using cooled pickup coil and SQUID pico-voltmeter

研究代表者

圓福 敬二 (ENPUKU, KEIJI)

九州大学・超伝導システム科学研究センター・教授

研究者番号：20150493

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)：本研究では、体内に集積した磁気ナノ粒子の位置と量を検出するためのイメージングシステムを開発した。最初に、冷却コイルとSQUIDピコボルトメータを用いて雑音磁界が9 fT(単位周波数当り)の高感度測定システムを開発した。また、粒子検出の際の空間分解能を高めるため、傾斜磁場(0.2 T/m)を用いた検出システムを開発し、磁気粒子からの高精度な磁界マップの取得を可能にした。さらに、得られた磁界マップから磁気ナノ粒子の位置を高精度に推定するためのデータ解析法を開発した。この手法を用いて、深さ50 mmの位置にある2つの磁気粒子サンプルを空間分解能10 mm程度で明瞭に識別することに成功した。

研究成果の概要(英文)：We have developed a measurement system utilizing a cooled pickup coil and a SQUID pico-voltmeter for magnetic particle imaging (MPI). The magnetic field noise spectrum of the system was as low as 9 fT at the measurement frequency of 9 kHz. The spatial resolution in MPI was improved by using a gradient field of 0.2 T/m. Using the developed system, we obtained a clear contour map of the signal field from the magnetic particles. Then, the field map was analyzed to estimate the position of magnetic particles. We demonstrated the detection of two MNPs samples located at the depth of 50 mm below the sensor with a spatial resolution of about 10 mm.

研究分野：電気電子工学・計測工学

キーワード：SQUIDセンサ 高温超伝導 ピコボルトメータ 磁気粒子イメージング 冷却コイル 磁気センサ

### 1. 研究開始当初の背景

ナノメータサイズの磁気微粒子を高分子で被覆し、その表面に検査抗体を結合したものは磁気マーカーと呼ばれており、種々のバイオ応用への研究がなされている。その中の一つが、体内に集積した磁気粒子の位置と量を検出して疾患の体内診断を行う磁気粒子イメージングである。本検査法は、従来手法にはない多くの利点を有するため、その研究開発が精力的に行われている。

しかしながら、磁気粒子イメージングの実用化のためにはまだ多くの課題を解決する必要がある。特に、深部にある磁気粒子の高精度な検出がまだ困難であり、この問題を解決するためには、イメージングシステムを高性能化し、磁気粒子検出の際の検出感度と空間分解能を高める必要がある。

### 2. 研究の目的

本研究では、微量な磁気粒子を高感度かつ高い空間分解能で検出できる磁気粒子イメージング法を開発する。すなわち、磁気粒子からの磁気信号は距離の3乗で減衰するため、深部の磁気粒子を検出するためにはピコテスラ程度の微弱磁界を検出する必要がある。このため、高感度な磁気センサシステムを開発する。また、磁気ナノ粒子からの磁気信号は距離とともに空間的に広く広がるため、深部になるほど磁気粒子の位置推定精度が劣化する。この問題を解決するため、傾斜磁界を用いた測定法、及び計測した磁界マップから磁気粒子の位置を高精度に推定するためのイメージング法を開発する。最後に、磁気粒子のイメージング実験を行い、開発した手法の有効性を示す。

### 3. 研究の方法

本研究では、高感度かつ高い空間分解能を持つ磁気粒子イメージングシステムを以下の方法により開発する。

(1)冷却コイルとSQUIDピコボルトメータを組み合わせた高感度な磁気センサシステムを開発する。また、共振回路を用いた狭帯域な計測システムとし、信号周波数成分を高精度に検出する。これにより、ピコテスラ程度の微弱磁界を高いSN比で測定することを可能にする。

(2)傾斜磁場を用いた検出システムを開発する。これにより、磁気粒子検出の際の空間分解能を高める。また、測定した信号磁界のマップから磁気粒子の位置を高精度に推定するためのイメージング法を開発する。

### 4. 研究成果

#### (1) 高感度磁気センサシステム

図1に開発した測定システムの写真を示す。励起コイルによって $f = 3$  kHzの励起磁界を発生させ、磁気粒子サンプル(Resovist)を磁化する。この時、磁気粒子の非線形磁化特性により、磁気粒子からは第3高調波成分( $f =$

9 kHz)の信号磁界が発生する。この信号磁界を検出コイルで捕捉し、その後 SQUID ピコボルトメータで検出するシステムとなっている。

図に示す様に、検出コイルは熱雑音の影響を低減するため液体窒素により、 $T = 77$  Kに冷却している。熱雑音による検出コイルからの雑音電圧スペクトルは

$$S_v = 4k_B T R \quad (1)$$

で与えられる。ここで、 $R$ は検出コイルの抵抗である。

$T = 77$  Kでは抵抗 $R$ の値は室温( $T = 300$  K)に比べて1/6程度に減少する。従って、(1)式より、コイルを $T = 77$  Kに冷却することにより雑音電圧スペクトル $S_v$ の値は室温に比べて1/23になる。このため、検出コイルの低雑音化が可能になる。

本測定システムでは磁気粒子からの第3高調波成分を検出している。このため、検出コイルにコンデンサを結合して共振回路を構成し、第3高調波成分を高感度に検出している。図2に測定システムの磁界雑音スペクトルの測定結果を示す。共振型の読み出し方式となっているので、図に示す様に、共振周波数で磁界雑音は最小値を示す。共振周波数での雑音磁界は $9$  fT/Hz $^{1/2}$ となっており、高感度な計測システムを開発する事が出来た。なお、図の実線は理論値であり、設計通りの性能が得られている。

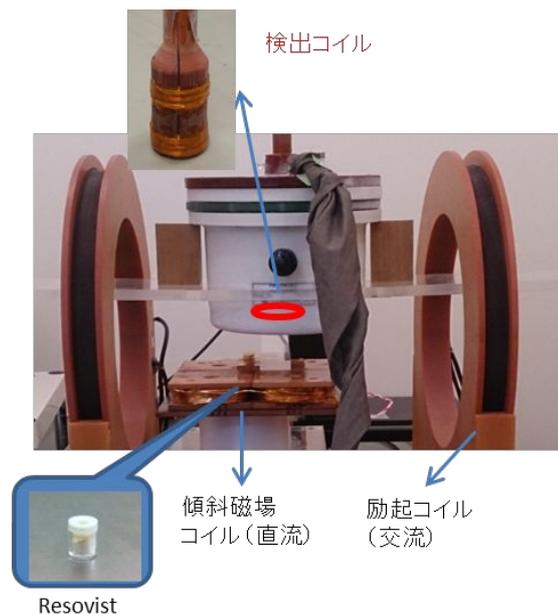


図1. 磁気粒子イメージングシステム。磁気粒子励起用の励起コイル、信号磁界測定用の冷却検出コイル、及び、磁気粒子検出の空間分解能を高めるための傾斜磁場コイルからなる。

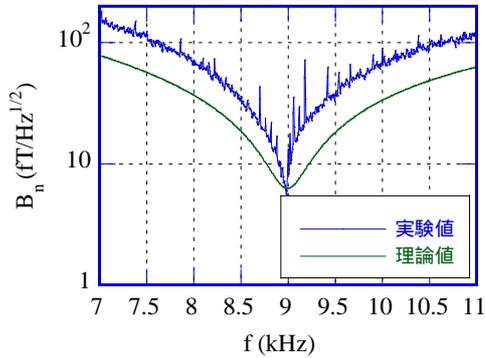


図2 . 測定システムの磁界雑音スペクトル。

## (2) 磁気粒子イメージング

### 検出感度

最初に開発したシステムでどの程度の微量な磁気粒子サンプルが検出出来るかを調べた。実験では、励起コイルにより実効値 1.6 mT、周波数 2.9 kHz の励起磁界を磁気粒子サンプルに印加し、その時に発生する第3高調波 (8.7 kHz) の信号を測定した。なお、磁気粒子は検出コイルから 50 mm の下部に設置した。

図3に測定結果を示す。図の横軸は磁気粒子の重さ  $w$  であり、縦軸は検出した磁気信号  $B_s$  を示している。図に示す様に、両者には良い比例関係が得られており、 $1 \mu\text{g}$  の微量な磁気粒子の検出が可能である。なお、 $1 \mu\text{g}$  の時の磁気信号はピコテスラ以下の微弱なものとなるが、開発したシステムにより微弱磁界を高精度に測定できている。

なお、磁気粒子からの磁気信号は距離の3乗で減衰することが知られている。従って、粒子の検出感度は検出コイルからの距離に依存することを注意しておく。例えば、距離が半分になれば検出出来る磁気粒子の重さは  $1/8$  となる。一方、距離が2倍になれば、検出出来る磁気粒子の重さは8倍となる。

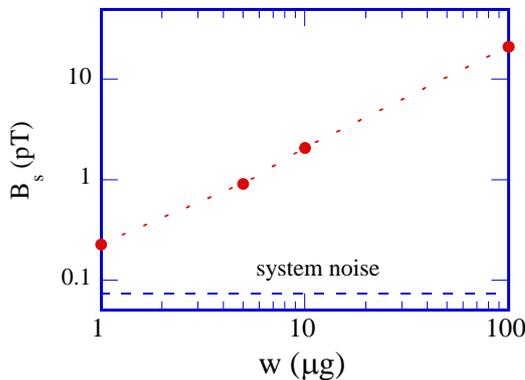


図3 . 磁気粒子の重さと信号の関係。磁気粒子は検出コイルから 50 mm の下部に設置。

### 空間分解能

磁気粒子検出の際の空間分解能を高めるため、図1に示す様に傾斜磁場コイルを用いている。傾斜コイルは勾配  $0.2 \text{ T/m}$  で空間的に変化する直流磁界(傾斜磁場)を発生する。磁気粒子からの第3高調波信号は、傾斜磁界がゼロになる点にある磁気粒子から選択的に発生するという特長がある。この特長を利用することにより磁気粒子検出の際の空間分解能を高めることが出来る。

図4に傾斜磁界の効果を示す。一つの磁気粒子サンプルからの信号磁界のマップを示す。図に示す様に、傾斜磁界を用いない場合には磁界マップはブロードになる。このため、磁界マップから磁気粒子の位置を特定することが困難になる。これに対して傾斜磁場を用いると磁界マップはシャープになり、磁気粒子の位置特定が可能となる。

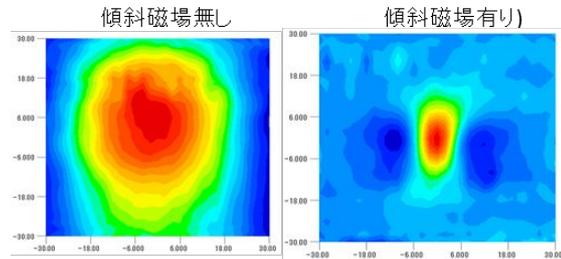


図4 . 傾斜磁場の効果。傾斜磁場の有無による磁界マップの変化。

次に、磁気粒子検出の空間分解能を更に高めるため、測定した磁界マップから、磁気粒子の分布を推定するイメージング法を開発した。特異値分解法と呼ばれる数学的手法を用いて、測定した磁界マップから磁気粒子の分布を再構成した。

図5に二つの磁気粒子サンプルを測定した結果を示す。図5(a)に示す様に重さが  $10 \mu\text{g}$  と  $3 \mu\text{g}$  の二つの磁気粒子サンプルを間隔  $15 \text{ mm}$  離して設置した。検出コイルとの距離は  $50 \text{ mm}$  である。この磁気粒子サンプルからの磁界マップを測定し、その結果を解析して磁気粒子の濃度分布を再構成した結果である。図に示す様に、二つの磁気粒子を明瞭に識別することが出来ている。

図5(b)は  $y = 0$  での濃度分布の  $x$  軸方向の分布を示す。図に示す様に、濃度のピーク値の比は  $1:0.3$  となっており、サンプルの重さの比と一致する。この事は、磁気粒子サンプルの位置と重さを正確に評価できていることを示している。

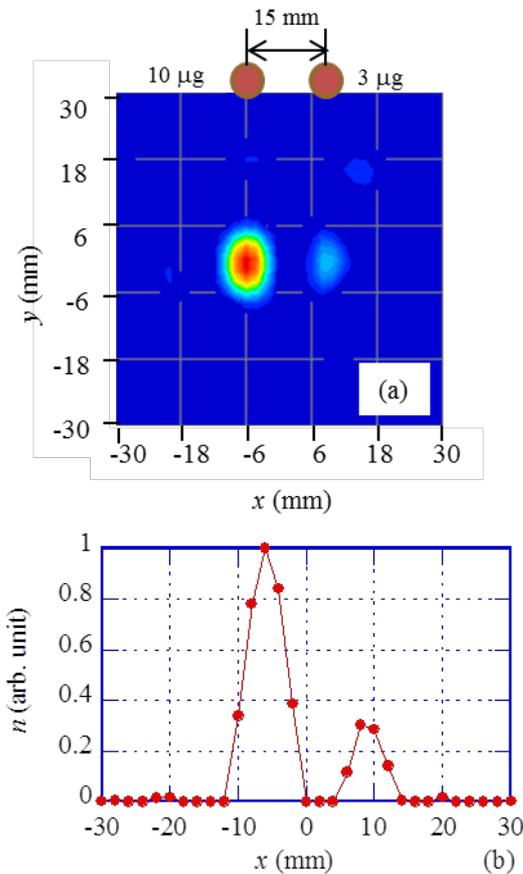


図5 . 二つの磁気粒子サンプルのイメージング。(a)磁界マップから再構成した磁気粒子濃度の2次元分布。(b)  $y=0$  での  $x$  軸方向の濃度分布。

### 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 5 件)

森下 学, 辻田 祐也, 牟田 雅浩, 笹山 瑛由, 吉田 敬, 松尾 政晃, 円福 敬二, 「二つの検出コイルを用いた磁気粒子イメージングにおける深さ位置の推定」, 電子情報通信学会技術報告, SCE2016-01, pp.47-52 (2016), 査読なし。  
 S. Bai, A. Hirokawa, K. Tanabe, T. Sasayama, T. Yoshida, and K. Enpuku, “Narrowband Magnetic Particle Imaging Utilizing Electric Scanning of Field Free Point”, IEEE Trans. Magn., vol. 51, 7113848 (2015) 査読有り。  
K. Enpuku, T. Miyazaki, M. Morishita, Y. Tsujita, M. Matsuo, S. Bai, T. Sasayama and T. Yoshida, “Narrowband magnetic particle imaging using cooled pickup coil and gradient field”, Jpn. J. Appl. Phys. vol. 54, 57002 (2015), 査読有り。  
 T. Morishige, T. Mihaya, S. Bai, T.

Miyazai, T. Yoshida, M. Matsuo, and K. Enpuku, “Highly sensitive magnetic nanoparticle imaging using cooled-Cu/HTS-superconductor pickup coils”, IEEE Trans. Appl. Supercond., vol. 24, 1800105 (2014), 査読有り。

宮崎 貴史, 森下 学, 辻田 祐也, 笹山 瑛由, 吉田 敬, 松尾 政晃, 円福 敬二, 「冷却検出コイルと傾斜磁場を用いた磁気粒子イメージングシステムの開発」, 電子情報通信学会技術報告, SCE2015-01, pp.37-42 (2014), 査読なし。

〔学会発表〕(計 8 件)

辻田 祐也, 森下 学, 牟田 雅浩, 笹山 瑛由, 円福 敬二, 「二つの検出コイルを用いた磁気ナノ粒子分布の3次元画像化」, 応用物理学会, 2016.3.20, 東京工業大学 (東京)

森下 学, 辻田 裕也, 笹山 瑛由, 円福 敬二, 「磁気粒子イメージングにおける深さ位置の推定」, 応用物理学会, 2015.9.14, 名古屋国際会議場 (名古屋)

M. Morishita, T. Miyazaki, Y. Tsujita, T. Sasayama, and K. Enpuku, “Narrowband Magnetic Particle Imaging Using Cooled Pickup Coil and Third Harmonic Detection”, Int. Superconductive Electronics Conf. (ISEC2015) 2015. 7.7, Nagoya, (Japan).  
 S. Bai, A. Hirokawa, K. Tanabe, T. Sasayama, T. Yoshida, and K. Enpuku “Narrowband Magnetic Particle Imaging Utilizing Electric Scanning of Field Free Point”, International Magnetic Conference (INTERMAG 2015), 2015. 5.3, Beijing (China).

森下 学, 宮崎 貴史, 辻田 裕也, 笹山 瑛由, 円福 敬二, 「傾斜磁場を用いた磁気粒子イメージングシステムの開発」, 応用物理学会, 2015.3.12, 東海大学 (神奈川)

宮崎 貴史, 森下 学, 辻田 祐也, 笹山 瑛由, 吉田 敬, 松尾 政晃, 円福 敬二, 「冷却検出コイルと傾斜磁場を用いた磁気粒子イメージングシステムの開発」, 電子情報通信学会 超伝導エレクトロニクス研究会, 2015.1.22, 機械振興会館 (東京)

宮崎 貴史, 森下 学, 吉田 敬, 松尾 政晃, 円福 敬二, 「磁気粒子イメージング用の高感度交流磁場計測システムの開発」, 応用物理学会, 2014.9.19, 北海道大学 (札幌)

K. Enpuku, T. Miyazaki, M. Morishita, and T. Yoshida, “Magnetic Nanoparticle Imaging Utilizing Cooled Pickup Coil”, Applied

Superconductivity Conference. (ASC  
2014), 2014.8.12, Charlotte (USA).

〔図書〕(計 0件)

〔産業財産権〕  
出願状況(計 0件)

取得状況(計0件)

〔その他〕

ホームページ等

<http://www.sc.kyushu-u.ac.jp/~enlab/>

## 6. 研究組織

### (1)研究代表者

圓福 敬二 (ENPUKU KEIJI)  
九州大学・超伝導システム科学研究セン  
ター・教授  
研究者番号：20150493

### (2)研究分担者

吉田 敬 (YOSHISA TAKASHI)  
九州大学・システム情報科学研究院・助教  
研究者番号：30380588