

平成 30 年 6 月 20 日現在

機関番号：32641

研究種目：若手研究(A)

研究期間：2014～2017

課題番号：26709015

研究課題名(和文)高感度マイクロ立体コイルによる細胞計測用MRIの研究

研究課題名(英文)High sensitive 3D micro coil for MRI imaging of a cell

研究代表者

土肥 徹次(Dohi, Tetsuji)

中央大学・理工学部・准教授

研究者番号：20447436

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 18,200,000円

研究成果の概要(和文)：本研究では、小型MRI装置による微小試料計測に適した小型・高性能なMRI信号受信コイルと勾配磁場マイクロコイルを試作し、さらに、これらを統合したコンパクトMRIシステムを構築した。MRI信号受信コイルとして、ねじ形状コイル、双円錐型コイル、ばね形状コイルを試作し、高感度なMRI信号計測を実現した。また、フレキシブル基板上的コイル配線を3次元治具へ固定する方法により、従来より10倍以上高い効率を持つ勾配磁場マイクロコイルを実現し、位置合わせ機構を含めコンパクトMRIシステムとして統合した。その結果、分解能50 μm でのMRI画像計測を実現し、卵母細胞などの微小構造のMRI画像計測を実現した。

研究成果の概要(英文)：In this study, we fabricated high sensitive micro RF coils for small samples and high efficiency micro gradient coils for small magnetic resonance imaging (MRI) apparatus. As a high sensitive micro RF coil, screw shaped micro coils, bicone-shaped micro coils, and spring shaped micro coils were fabricated. By assembling flexible Cu/polyimide substrate onto 3D printed jigs, we fabricated gradient micro coils for a compact MRI system. Since the gradient magnetic field efficiency was 10 times stronger than the hand-winding coils, high resolution MRI image can be expected.

Then the micro RF coils, the gradient micro coils, and an alignment mechanism were integrated as a compact MRI system. As a result, MRI images with voxel size of 50 μm were realized, and we could take MRI images of small samples such as a Xenopus oocyte.

研究分野：マイクロ・ナノバイオ医療デバイス

キーワード：MEMS・NEMS マイクロコイル 核磁気共鳴画像(MRI) マイクロ・ナノメカトロニクス マイクロセンサー

1. 研究開始当初の背景

近年、iPS 細胞を中心に、組織・細胞の機能や仕組みを解明し、再生医療や創薬などへ発展させる試みがなされている。しかし、「in vivo」での計測には主に光が使われており、光の波長による空間分解能の限界や、生体組織による光の吸収のため、組織深部の観察や計測は困難である。また、蛍光標識を利用した共焦点顕微鏡による1分子計測も行われているが、薄くスライスしたサンプルでしか計測できないなど、「生きたまま」の組織・細胞の計測は困難であった。

一方、MRI (Magnetic Resonance Imaging) は非侵襲な 3 次元計測・診断装置として幅広く利用されている。この MRI を高分解能化することで、組織・細胞の経時的な変化を計測できないかと考えた。しかし、核磁気共鳴信号は微弱なため信号の SN 比 (Signal to Noise Ratio) が低く、高い空間分解能での計測が困難であり、また計測時間が長いという問題がある。従来、MRI 信号の SN 比向上は、静磁場を強化する方法が主流であったが、静磁場の強化による分解能向上は限界が近いといわれている。

これに対し、MRI 信号受信コイルの感度を向上することで、高い空間分解能での画像計測が試みられている。その中でも、信号受信コイルを小型化し、計測対象との距離を近づけることによる高感度化によって、従来の医療用 MRI では計測できなかった高分解能画像計測が実現しており、植物内部の微小構造の MRI 画像計測も実現している。しかし、細胞の MRI 画像計測を行うにはサブ μm ～数 μm の空間分解能が必要であり、これらの研究ではそのために必要な信号受信感度は実現できておらず、信号計測部の特性の更なる向上が必要な状況である。

2. 研究の目的

本研究は、組織・細胞の μm オーダの経時的な変化を生きたままの状態での計測するために、 μm オーダの空間分解能を持つ細胞計測用 MRI の実現を目的とする。このため、MEMS (Micro Electro Mechanical Systems) 技術により 3 次元的に設計した、微小高感度な MRI 信号計測コイルと、勾配磁場発生コイルを試作する。これにより、微弱な核磁気共鳴信号を高い SN 比で計測可能となり、高解像度な MRI 画像計測を実現する。さらに、小動物用の小型 MRI 装置に接続した画像計測実験を通じて試作コイルや周辺回路、傾斜磁場発生装置の改良を行い、高分解能な MRI 画像計測を実現する。

3. 研究の方法

本研究では、細胞計測用 MRI の実現を目指す試みとして、主に①微小試料計測に適した MRI 信号受信コイル (マイクロ RF コイル) の実現と、②小型 MRI 装置に適した高性能な勾配磁場マイクロコイルの実現、および、これらを統合した③コンパクト MRI システムの構築と高分解能画像計測の 3 項目を中心に研究を実施した。

(1) 微小試料計測用マイクロ RF コイルの実現

細胞計測用の高分解能 MRI を実現するため

には、MRI 信号計測における SNR の関係と、そのトレードオフについて検討する必要がある。

$$SNR = \frac{\xi_0}{\xi_N} \propto \frac{\omega_0 B_1 M \exp(j\omega_0 t)}{\sqrt{4kTR_c \Delta\omega_0}} \propto \frac{\omega_0^2 V_m N}{T^{\frac{3}{2}} d R_c^{\frac{1}{2}} \Delta\omega_0^{\frac{1}{2}}} \dots (1)$$

式(1)は MRI で計測される SNR について数式化したものである。この式より MRI で計測される信号の SNR は、周波数の 2 乗、計測対象の体積、巻き数の 1 乗に比例し、温度の 1.5 乗、コイル直径の 1 乗とコイル抵抗の 0.5 乗に反比例することがわかる。このことより、SNR の向上には、コイル直径を小さくし、巻き数を増加させ、抵抗値を減少することが有効であることが分かる。

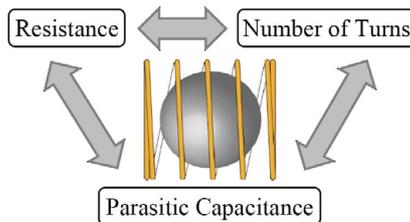


図 1 MRI 信号計測におけるトレードオフ

MRI 信号を計測するコイル設計について、それぞれのパラメータが独立して変更できるならば容易に高性能なコイルを実現できるが、実際にはコイル直径、巻き数、抵抗値は、互いに影響してしまい、トレードオフの関係にあり、さらに、コイルの寄生容量も考慮する必要がある。この関係を図 1 に示す。コイルの巻き数を増加させる場合、コイルの配線間隔が狭くなるため寄生容量が増加し、またコイル配線の断面積を小さくする必要があるため、抵抗値が上昇してしまう。一方、抵抗値を低減する場合、コイルの断面積を大きくする必要があり、その結果巻き数を減らすことや、寄生容量の増加につながる。同様に寄生容量を低減させる場合には、巻き数減少と抵抗値増加が生じてしまう。このトレードオフの関係は単純なソレノイドコイル形状では不可避であるが、立体的な構造を工夫することで解消できる。そこで、本研究では、巻き数と抵抗値のトレードオフを解消するためのねじ形状コイルの試作を行い、さらに、寄生容量の影響を考慮した双円錐型マイクロコイル、および、さらなる抵抗値低減を目指したばね形状マイクロコイルの試作を行い、高感度な MRI 信号受信コイルの実現を行った。

ねじ形状への真空蒸着によるマイクロコイル

まず始めに、巻き数増加と抵抗値低減のトレードオフ解消を目指し、ねじ形状への真空蒸着によるマイクロコイルを試作した。コイルの概略を図 2 に、試作プロセスを図 3 に示す。このコイルは、ねじ形状構造のねじ山の片側のみを導通部としたソレノイド形状のコイルとなっている。

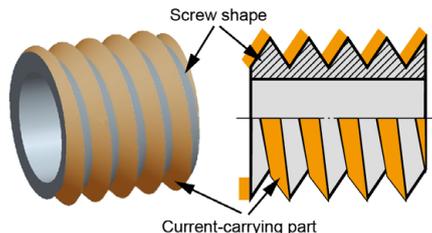


図 2 真空蒸着によるねじ形状マイクロコイル

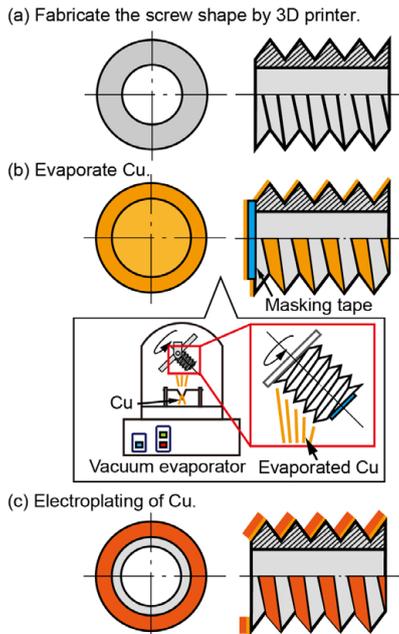


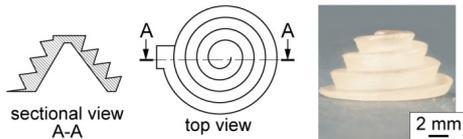
図3 ねじ形状コイルの試作プロセス

コイルの試作は、まずねじ形状物を 3D プリントにより出力する。次に、ねじ形状物に対して真空蒸着を行うが、ねじ形状物の中心軸が蒸着源である Cu に対して傾斜するように試料台を配置し、試料台を回転させながら蒸着を行った。最後に蒸着した Cu に対してめっきを行い、導線断面積を増加させた。

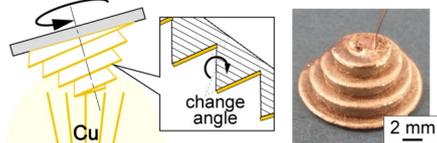
寄生容量低減のための双円錐型マイクロコイル
 マイクロコイルの巻き数と抵抗値のトレードオフの関係解消に引き続き、巻き数・抵抗と寄生容量のトレードオフ解消を目指して双円錐型マイクロコイルの試作を行った。双円錐型マイクロコイルの試作プロセスを図 4 に示す。

コイルの試作は、まず 3D プリントを用いて 1 対の段差螺旋構造を出力する。次に、段差螺旋構造を傾斜調節可能な回転ステージに固定し、

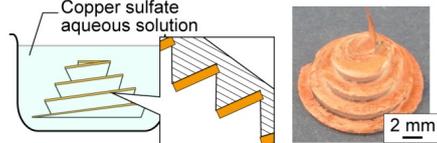
1. Make the 3D printed stepped helical structures.



2. Vacuum evaporate Cu on the structure.



3. Electroplate Cu.



4. Connect to two cone-shaped coils.

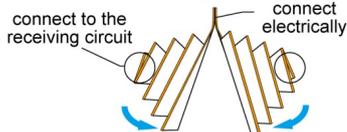


図4 双円錐型マイクロコイルの試作プロセス

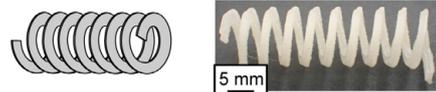
Cu を真空蒸着する。斜めに固定し回転させることにより、主にコイル配線となる上面部に Cu を蒸着させることができる。その後、Cu の電気めっきを行い、配線の膜厚を増加させコイルの抵抗値を低減した。最後に、試作した 2 つの円錐型コイルを接続することによって双円錐型マイクロコイルを完成させる。

このコイルの特徴として、段差螺旋構造の上面部の幅、側面部の傾斜角度は 3D プリントで出力するため容易に変更可能であり、そのためコイルの線幅も任意の長さで設定することができる。また、この方法はねじ形状コイルと比較して、コイルの配線間で導線が重なる線幅であっても試作することが可能である。これにより、従来はめっきすることでしか抵抗値を下げることはできなかったが、線幅を増加させることでも可能となり、抵抗値低減と寄生容量低減を両立できる。

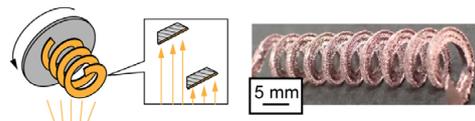
抵抗値低減のためのばね形状マイクロコイル

抵抗値をできる限り低く試作する手法の確立として、MRI 信号計測用マイクロ RF コイルを試作する。試作プロセスを図 5 に示す。

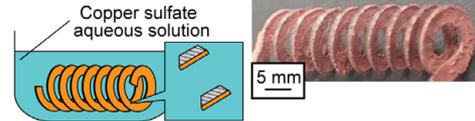
(1) Make the spring-shaped structure by 3D printer



(2) Vacuum evaporate Cu onto the structure



(3) Electroplate Cu



(4) Compress and insert into the jig

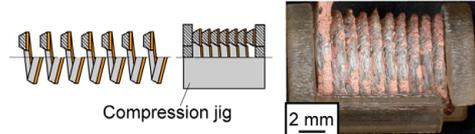


図5 ばね形状マイクロコイルの試作プロセス

ばね形状マイクロコイルは円板型の形状が複数枚重なった構造をしており、コイル線幅を容易に増加可能であるため、大幅な抵抗値低減が期待できる構造となっている。このような立体構造を持ったマイクロコイルの試作は MEMS プロセスでは困難であるため、3D プリントにより伸ばした状態のばね形状を出力し、片側に銅配線を蒸着・めっき後に圧縮することで試作した。これより、線幅が広く、単位長さ辺りの巻き数が多い、高感度・低ノイズな RF コイル実現を目指した。

(2) 小型 MRI 用勾配磁場マイクロコイルの実現

MRI 装置において、勾配磁場コイルは電流を印加することで静磁場空間の磁場を変化させ、画像化する計測対象の断面を選択する役割を持つ。勾配磁場強度は、磁場を発生させる対となるコイルのコイル間隔の 2 乗に反比例し、巻き数と電流に比例する。従来、この勾配磁場コイ

ルとして手巻き勾配磁場コイルが利用されてきたが、試作精度が低く、巻数増加が困難であり、小型化することが難しかった。

そこで、本研究では勾配磁場コイルとして、X軸、Y軸方向は長方形のコイルを4つ組み合わせた平行4線コイルを、Z軸方向は円形コイルを上下に2つ並べたマクスウェルペアコイルを利用する。これらのコイルは平面的に試作することができるため MEMS 技術との相性も良く、小型化が容易であり、また巻数の増加も容易である。

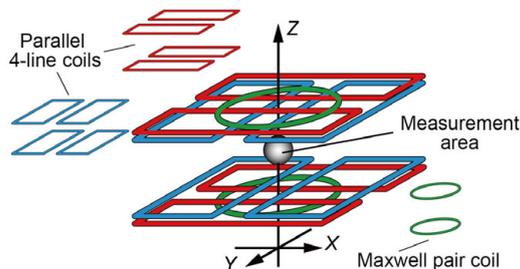


図 6 勾配磁場マイクロコイルの構成

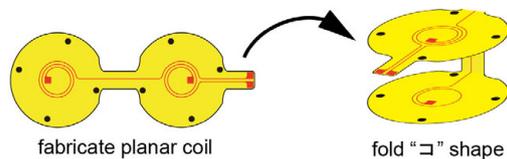


図 7 勾配磁場コイルの折り曲げ

勾配磁場マイクロコイルの試作は、ポリイミド銅のフレキシブル基板にコイル配線を加工する。次に、フレキシブル基板を“コ”の字に折り曲げ、3D プリントで試作した治具に固定することで、平面型の勾配磁場マイクロコイルを試作した。

(3)コンパクトMRIシステムによる高分解能画像計測

ここまで試作してきた、①マイクロ RF コイル、②勾配磁場マイクロコイルに加え、位置合調節機構を統合することにより、③コンパクト MRI システムの試作を行った。概略を図 8 に示す。

コンパクト MRI システムの勾配磁場マイクロコイルとしては、円形の外形を持った平行 4 線コイルとマクスウェルペアコイルを組み合わせたものを使用し、マイクロ RF コイルとしては、フレキシブル基板を 3 次元治具に巻き付けて試作する分割コイルを使用することとした。また、計測試料、マイクロ RF コイル、勾配磁場マイクロコイルを、

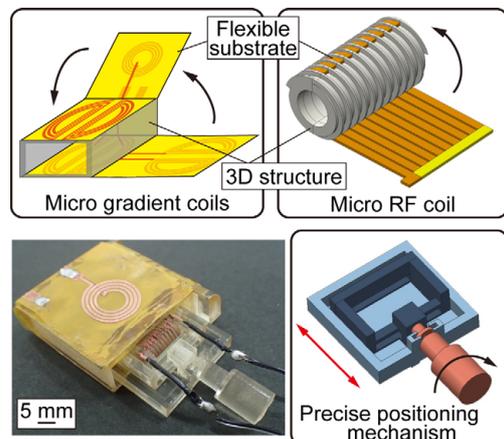


図 8 コンパクト MRI システムの概略

MRI 装置の中心付近で適切に位置合わせができるように、位置合わせ調節機構と組み合わせたコンパクト MRI システムとした。このコンパクト MRI システムを小型 MRI 装置に導入し、細胞 MRI としての評価を行った。

4. 研究成果

研究方法に記載したように、本課題では①微小試料計測用マイクロ RF コイルの実現と、②小型 MRI 装置に適した高性能な勾配磁場マイクロコイルの実現、および、これらを統合した③コンパクト MRI システムによる高分解能画像計測の 3 項目の研究を行い、下記の研究成果を得た。

(1)微小試料計測用マイクロ RF コイルの実現

MRI 信号計測用マイクロ RF コイルとして、ねじ形状マイクロコイル、双円錐型マイクロコイル、ばね形状マイクロコイルを試作し、高感度な MRI 画像計測を実現した。結果を以下に示す。

ねじ形状への真空蒸着によるマイクロコイル

図 3 に示した試作プロセスを用いてねじ形状マイクロコイルを試作した。試作したマイクロコイルの写真を図 9 に示す。このコイルは 4.7 T の静磁場強度を持つ MRI で利用するため、コイル直径 5.2 mm、長さ 6 mm、導線幅 1.5 mm、導線厚さ 20 μm とし、コイルの巻き数は 6、8、10、12 の 4 種類を試作した。また、比較用の手巻きコイルも試作し、共鳴周波数である 202 MHz における抵抗値をネットワークアナライザで計測した。図 10 に抵抗値の計測結果を示す。巻き数 6、8、10、12 のマイクロコイルの抵抗値は、それぞれ 0.98 Ω 、1.5 Ω 、2.0 Ω 、2.9 Ω であったのに対し、手巻きコイルは 0.87 Ω 、2.2 Ω 、3.9 Ω 、6.2 Ω であった。巻き数 6 のコイルにおいては、手巻きコイルの抵抗値の方が 0.11 Ω 低い、巻き数が 8、10、12 のコイルではマイクロコイル

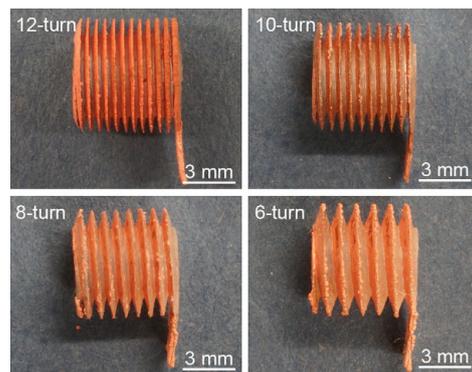


図 9 試作したねじ形状マイクロコイル

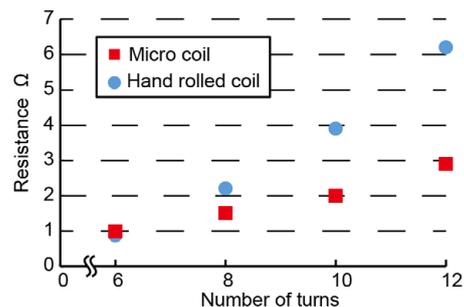


図 10 ねじ形状マイクロコイルの抵抗値

の抵抗値の方がそれぞれ 0.7Ω , 1.9Ω , 3.3Ω 低くなった。これは、マイクロコイルは巻き数の増加によらず導線断面積が一定であるためであり、試作コイルは巻き数を増やしても抵抗値が増加し難いコイルであることが確認できた。

寄生容量低減のための双円錐型マイクロコイル

図 4 に示した試作プロセスにより、線幅 $1.0 \sim 2.0 \text{ mm}$ 、巻き数 $8 \sim 12$ 巻きの双円錐型マイクロコイルを試作した。試作したコイルの平均直径、長さはそれぞれ 6 mm , 10 mm とした。

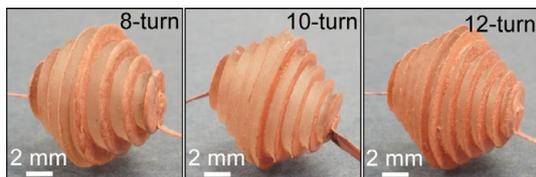


図 11 試作した双円錐型マイクロコイル

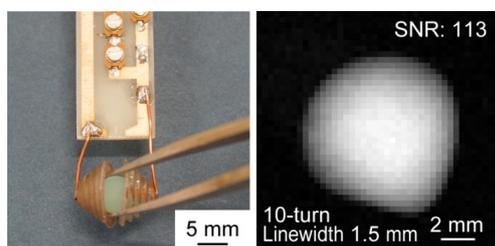


図 12 コイル内部への試料挿入と計測MRI画像

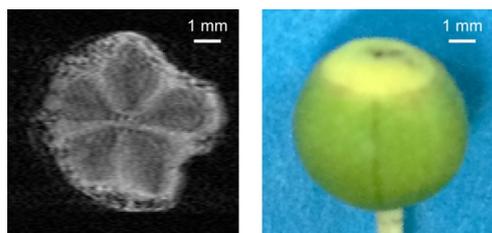


図 13 計測した植物の果実とそのMRI画像

線幅 1.0 mm , 1.5 mm , 2.0 mm の 10 巻のコイルの抵抗値は、 0.659Ω , 0.545Ω , 0.418Ω となった。線幅 1.5 mm の巻き数 8 巻, 10 巻, 12 巻のコイルの寄生容量はそれぞれ 0.575 pF , 0.606 pF , 0.671 pF となった。試作した双円錐型マイクロコイルを用いて MRI 画像計測実験を行った。SNR 計測を行った結果、線幅 1.0 mm , 1.5 mm , 2.0 mm の 10 巻のコイルは、 116 , 124 , 128 となり、線幅 1.5 mm の巻き数 8 巻, 10 巻, 12 巻は 118 , 113 , 93.7 となった。また、画素サイズ $100 \times 100 \times 200 \mu\text{m}^3$ において、果実を撮像し、内部構造が確認可能な MRI 画像を取得した。

以上より、受信コイルの線幅と巻き数を調節することで高 SNR な MRI 画像を取得することが可能となった。

抵抗値低減のためのばね形状マイクロコイル

ばね形状への真空蒸着により、内径 3.5 mm 、外径 7.5 mm 、コイル長さ 10 mm 、巻き数 10 の MRI 用マイクロコイルを試作した。ばね形状コイルと手巻きコイルの電気的特性を計測した結果、抵抗値は 2.30Ω と 2.77Ω となり抵抗値を 17% 低減できた。これより、提案した試作手法であるばね形状への真空蒸着と構造の圧縮によって、低抵抗なマイクロコイルを実現した。

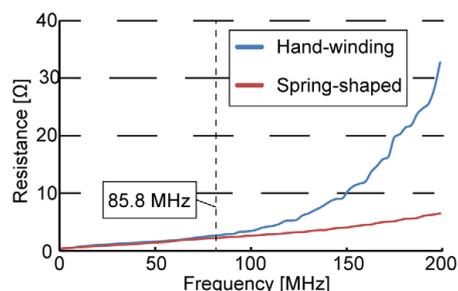


図 14 ばね形状マイクロコイルの抵抗値

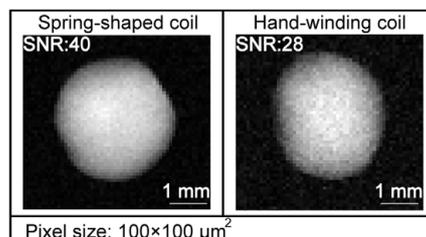


図 15 ばね形状コイルによる MRI 計測画像

また、ばね形状コイルによる MRI 画像計測実験を行った。図 15 に示すように、計測画像の SNR を算出した結果 40 となり、手巻きコイルと比較して約 1.4 倍となった。計測結果より、ばね形状マイクロコイルによって、低抵抗・低ノイズなものが実現できたことがわかる。

(2) 小型 MRI 用勾配磁場マイクロコイルの実現

小型 MRI 装置に適した勾配磁場マイクロコイルを設計し、試作したものを図 16 に示す。フレキシブル基板に試作したコイル配線を“コ”の字形状に折り曲げ、3D プリンタで試作した治具に、X 軸、Y 軸、Z 軸の順にはめ込み、試作した。

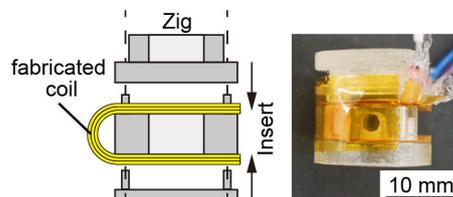


図 16 コイルの組立と試作した勾配磁場コイル

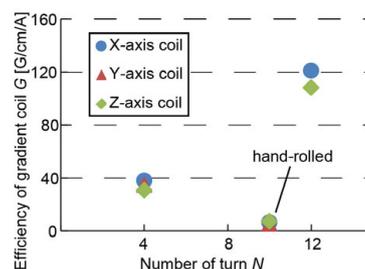


図 17 試作コイルの勾配磁場効率

試作したコイルの性能評価のため、直径 3 mm の油脂球の MRI 画像計測を行い、計測された画像からコイルの勾配磁場効率を算出した。結果を図 17 に示す。なお、勾配磁場コイルとして巻き数 4 , 8 , 12 巻きの 3 種類を試作し、また比較用に巻き数 10 の手巻きコイルも試作し、勾配磁場強度計測実験を行った。グラフより、手巻きコイルの勾配磁場効率が約 6.4 Gauss/cm/A であるのに対し、 4 巻きは 34.4 Gauss/cm/A と約 5.4 倍、 12 巻きは 115 Gauss/cm/A と約 18 倍高い効率を持ったコイルを実現することができた。

(3)コンパクトMRIシステムによる高分解能画像計測

最後に図 18 に示すように勾配磁場マイクロコイル, マイクロ RF コイル, 位置合わせ機構を組み合わせたコンパクト MRI システムの性能評価実験を行った. なお, 勾配磁場効率の比較用として, 手巻きコイル, 装置内蔵のコイルでも画像計測実験を行っている.

基礎特性実験を行った結果, マイクロ RF コイルは抵抗値 1.56Ω , 自己共振周波数 357 MHz であり, 勾配磁場マイクロコイルの磁場効率は X, Y, Z 軸でそれぞれ $62.8, 60.5, 50.2 \text{ mT/m/A}$ と, 高い性能を持っていることが確認できた. そのため, 試作したコンパクト MRI システムを利用することで, 図 19 に示すように画素サイズ $50 \times 50 \mu\text{m}^2$ での高分解能計測が容易に実現できることが確認できた. 最後に, 図 20 に示すように, 直径約 2 mm のアフリカツメガエルの卵細胞の MRI 画像計測を実現した. コイル性能のさらなる向上は必要であるが, 細胞を生きたままの状態で計測可能な「細胞 MRI」として, システムの可能性を示すことができた.

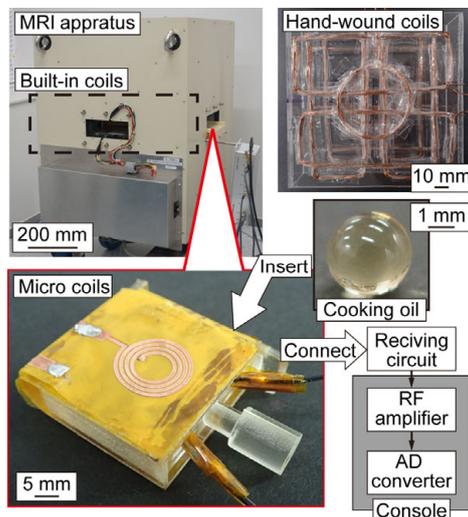


図 18 コンパクトMRIシステムの実験セットアップ

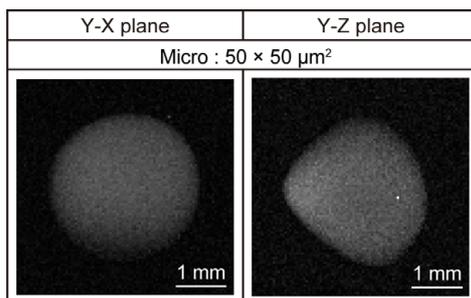


図 19 分解能 $50 \times 50 \mu\text{m}^2$ での画像計測結果

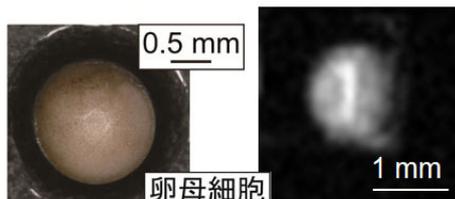


図 20 アフリカツメガエルの卵細胞のMRI画像

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 土肥徹次, MRI 画像計測へのマイクロファブリケーション応用, 電気学会論文誌 E, 査読無, vol. 137, no. 10, 2017, 307-313, DOI: 10.1541/ieejsmas.137.307
- ② T. Dohi, Y. Yokoyama, A low-resistance and low-parasitic capacitance micro coil for MRI fabricated by selective deposition on 3D stepped helical structures, 電気学会論文誌 E, 査読有, vol. 137, no. 1, 2017, 2-7, DOI: 10.1541/ieejsmas.137.2
- ③ T. Dohi, K. Murashige, A Micro Saddle Coil with Switchable Sensitivity for Local High-Resolution Imaging of Luminal Tissue, Micromachines, 査読有, vol. 7, no. 4, 2016, article no. 67(1-11), DOI: 10.3390/mi7040067

[学会発表] (計 27 件)

- ① D. Tsuchiya, T. Dohi, A compact magnetic resonance imaging system integrated micro RF and gradient coils for small sample measurement, *The 31th IEEE Int. Conf. on Micro Electro Mechanical Systems*, 2018, 426-429
- ② C.H. Tseng, K. Tanaka, T. Dohi, Low-resistance RF Micro Coil Fabricated by Selective Deposition on 3D Printed Spring-shaped Structure, *Int. Conf. on Biosensors, Bioelectronics, Biomedical devices, BioMEMS/NEMS & Applications 2017*, 2017, 30-31
- ③ 土屋大, 土肥徹次, 小型 MRI のための 3 次元治具を用いた勾配磁場マイクロコイル, 第 8 回マイクロナノ工学シンポジウム, 2017, 02pm2-PN-139(1-2)
- ④ Y. Yokoyama, T. Dohi, A low resistance and low parasitic capacitance micro coil for MRI fabricated by selective deposition on 3D printed stepped helical structures, *The 29th IEEE Int. Conf. on Micro Electro Mechanical Systems (MEMS '16)*, 2016, 477-480
- ⑤ 土肥徹次, 杉田慎悟, 高分解能 MRI のための平面型勾配磁場コイル, 電気学会バイオマイクロシステム研究会, 2015, 13-16 (BMS-15-012)
- ⑥ K. Murashige, T. Dohi, The Micro Saddle Coil with Switchable Sensitivity for Magnetic Resonance Imaging, *The 28th IEEE Int. Conf. on Micro Electro Mechanical Systems (MEMS '15)*, 2015, 674-677
- ⑦ 伊藤翼, 土肥徹次, ねじ形状への真空蒸着による高分解能 MRI 用マイクロコイル, 本生体医工学会関東支部若手研究者発表会 2014, 2014, 32(C-3-2)

6. 研究組織

(1)研究代表者

土肥 徹次 (Dohi Tetsuji)
中央大学・理工学部・准教授
研究者番号: 20447436