

科学研究費助成事業 研究成果報告書

平成 28 年 6 月 1 日現在

機関番号：34419
研究種目：基盤研究(C) (一般)
研究期間：2013～2015
課題番号：25420406
研究課題名(和文) 超低磁場を用いた機能的MRIマイクロスコーピー

研究課題名(英文) Functional MRI microscopy in ultra-low field

研究代表者

廿日出 好 (HATSUKADE, Yoshimi)

近畿大学・工学部・准教授

研究者番号：90339713

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 4,000,000円

研究成果の概要(和文)：本研究の目的は機能的MRIマイクロスコーピーという新しい画像化技術の実現可能性検討である。そこでその基礎となる超低磁場NMR/MRI装置・技術の開発を行った。超低磁場ではNMR/MRI信号が微弱かつ低周波数となるため、低周波数で高感度特性を有するSQUID磁気センサを用いた装置を開発した。本装置により超低磁場になるほどNMR信号強度は増大し、信号線幅は減少すること、また磁場勾配印加により超低磁場でMRIが計測できることを示した。これを通常環境中で実現する可能性の検討のため、通常環境中で動作するHTS-SQUIDを開発し、電磁波シールドと磁気シールドを組み合わせたノイズキャンセル技術を開発した。

研究成果の概要(英文)：We aimed to develop an ultra-low-field (ULF) NMR/MRI system, which will be basis of functional MRI microscopy in the future. In this study, an ultra-sensitive SQUID magnetic sensor, which has extremely high sensitivity in low frequency range, which correspond to Larmor frequency in ULF, was used in the ULF NMR/MRI system. Using the system, we showed that the signal amplitude and line width of NMR signal in ULF increased and decreased with the static field intensity, respectively. Achievement of MRI in ULF was also demonstrated. We also studied possibility of realization of ULF NMR/MRI in normal environment, by combining robust SQUID and noise cancelling techniques.

研究分野：計測工学

キーワード：超低磁場 NMR MRI SQUID 磁場耐性 ノイズ除去

1. 研究開始当初の背景

近年、iPS 細胞など人工培養細胞に注目が集まっており、再生医療や筋疾患治療、次世代アクチュエータなどを目指した培養心筋・培養筋肉に関する生体医工学およびバイオマテリアルの研究が精力的に進められている。このような研究では、培養細胞分化の進行度を定量的に判断・把握する必要がある。低侵襲で経時的に細胞分化を評価する方法として、針電極による細胞膜電位の計測を行う方法などが提案されているが、完全非侵襲ではなく、電極を刺入した細胞のみ検査可能であった。一方、我々は、培養細胞活動の非侵襲検出のため、液体窒素(沸点 77 K)で動作する最も高感度な磁気センサである超伝導量子干渉素子(SQUID)を応用した、培養心筋細胞由来の磁気計測の提案を行ってきた。しかし、これまでのところ、ラットの心臓活動由来の磁場計測には成功したが、培養心筋細胞由来の磁場の検出にはいたっていなかった。

一方、SQUID 磁気センサを用いた超低磁場 NMR/MRI が近年注目されている。これは μT レベルの微弱な静磁場中で NMR/MRI を計測する技術であり、水素プロトン ^1H のラーモア周波数が数 kHz、線幅が数 Hz 以下となる微弱な NMR/MRI 信号の受信器として、低周波数帯でも超高感度な SQUID 磁気センサを用いることが提案されている。この超低磁場 NMR/MRI において、さらに弱い nT レベルの磁場を培養細胞に印加した場合を考える。培養細胞活動由来の低周波数微弱磁場は DC パルスの信号か、数 Hz ~ 数 100Hz の低周波数信号になると推定される。申請者は、これらの細胞活動由来の磁気が、細胞もしくは周囲の培養液のプロトン NMR 周波数を変調、もしくは励起パルスとして NMR 信号を発生させる可能性に気がついた。このような超低磁場による SQUID-NMR/MRI が実現すれば将来的には機能的マイクロ MRI などへの応用・発展が考えられる。

2. 研究の目的

以上の背景より、nT レベルの超低磁場 NMR を培養細胞に適用した機能的 MRI マイクロスコープの実現可能性を明らかにすることを本研究の目的とした。nT レベルの静磁場を用いる場合、プロトンのラーモア周波数は数 ~ 数 100 Hz となる。この帯域には環境中の商用周波数(50 Hz か 60 Hz) やその高調波数、もしくは地磁気の変動など磁気雑音が存在する。そこで、高感度特性を有するフラックスゲート磁束計(以下 FG)を用いた磁気シールド、および電磁波シールドを組み合わせた電磁シールド技術などの開発・評価を行う。これら電磁・磁気シールド技術を、現在開発中の μT レベルの超低磁場 NMR システムに適用、また勾配磁場を導入し、超低磁場 MRI システ

ムの実現可能性についても検討を行う。

3. 研究の方法

まず、上記超低磁場 MRI マイクロスコープの基礎となる超低磁場 NMR 装置および技術の開発を行った(図 1)。マイクロおよびサブマイクロテスラオーダーの超低磁場では、NMR/MRI 信号が微弱かつ低周波数となるため、低周波数で約 $100 \text{ fT/Hz}^{1/2}$ の高感度特性を有する高温超伝導(High Temperature Superconductor, HTS) SQUID を磁気センサとして用いた。プロトン ^1H の多く含まれる水をサンプルとし、5~100 μT の静磁場中で ^1H -NMR の自由誘導減衰(Free Induction Decay, FID) 信号の計測を行った。また、超低磁場における微弱な NMR 信号を増大する必要があったため、磁場勾配補償により静磁場中の不均一の補正を行った。

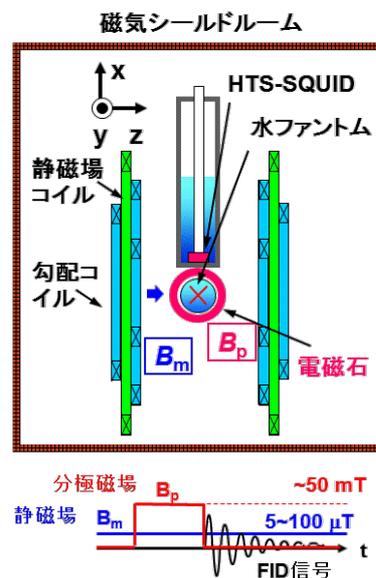


図 1 (上) 高温超伝導 (HTS) SQUID をセンサに用いた超低磁場 NMR 装置。(下) 前分極磁場を用いたパルスシーケンス。

また研究機関中に大学を異動したため(2014年4月)、まずは HTS-SQUID 磁気センサの動作確認、および実験環境の磁気ノイズの計測を行った。この結果、約 $40 \sim 50 \mu\text{T}$ の地磁気に加え、大学内の Wifi 基地局から送受信される電磁波の存在が確認され、SQUID センサの動作に大きな影響を与えることが明らかになった。そこで電磁波シールドを併用した磁気シールド技術の開発を検討した。ここでは約 10 pT の感度を有するフラックスゲート磁束計を用い、高感度な環境磁気計測およびシールド技術を開発した。また電磁波シールドとして特殊な電磁シールド布で計測装置全体を覆うことで、電磁シールドのない状況より約 1 桁ノイズを低減した。電磁波の影響を低減するため、センサの差動式について検討した。また SQUID 磁気センサを通常環境中で動作させるため、高温超伝導 (HTS) 薄膜をフリップチップ構造で積層した、磁場

耐性度の高い新しい SQUID 磁気センサを開発した(図2)。これらの技術を組み合わせることで、通常環境中でも超低磁場 NMR/MRI 装置が動作する可能性を示した。

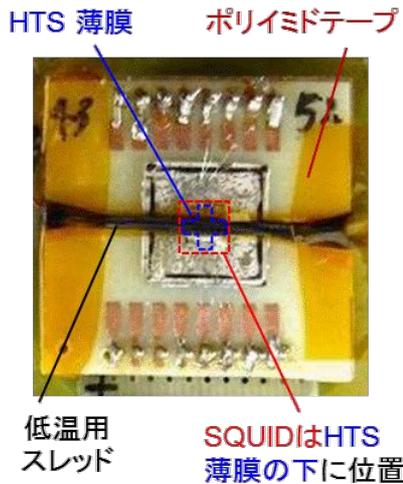


図2 HTS 薄膜を超伝導シールドとしてフリップチップ構造で積層した HTS-SQUID マグネットメータ

4. 研究成果

まず、図1に示すような HTS-SQUID をセンサに用いた超低磁場 NMR 装置を磁気シールドルーム内に構築した。ここでは静磁場として μT オーダーの磁場を印加し、信号強度が比例する前分極磁場には約 30 ~ 50 mT を印加した。分極磁場は一定時間印加してプロトンを分極させ、断熱的に急激に減衰させることでスピンを発生させる。その時に発生する FID 信号を SQUID で計測した。測定結果の一例として図3に $19\mu\text{T}$ の静磁場中での NMR 信号の測定結果を示す。図に示すようにラーモア周波数は約 814 Hz となっており、信号強度は 247 fT、線幅は 1.5 Hz が得られている。これらは HTS-SQUID を用いることでのみ計測可能なパラメータとなっている。

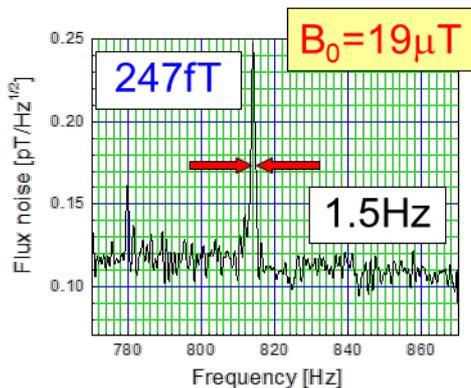


図3 約 $19\mu\text{T}$ の微弱静磁場中で計測した ^1H プロトンの NMR 信号計測結果。1pT 未満の超微弱信号を SQUID-NMR 装置で、線幅 1.5Hz で計測することができた。

次に、静磁場強度を変化させて、静磁場とラーモア周波数、および信号強度と信号線幅の関係を図4のように明らかにした。図に示すように、静磁場強度が小さくなるほど信号強度は増加し、周波数分解能も向上した。これは、不均一磁場強度が静磁場強度に比例しているからである。これにより、さらに微弱な nT オーダーの静磁場中での NMR/MRI 計測の可能性が示唆された。

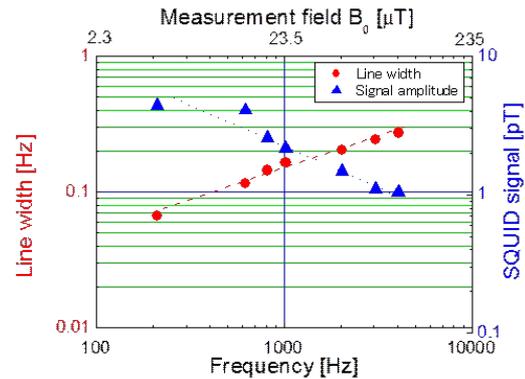


図4 静磁場とラーモア周波数、および信号強度と信号線幅の関係。静磁場強度が小さくなるほど信号強度は増加し、周波数分解能も向上する。

超低磁場の場合、環境磁場のもつ不均一磁場が同じでも、静磁場を小さくしていくと相対的に静磁場に対する不均一度は増加していく。そこで、図1に示す勾配コイルを用いて不均一磁場を補償し、さらに線幅の減少および T_2 緩和時間の増大を試みた。約 $44.8\mu\text{T}$ の静磁場中でのプロトン計測において、勾配コイルによる磁場補償を行わない場合と行った場合で、測定結果の比較を行った。この結果を図5に示す。補償を行わない場合に得られた T_2 緩和時間 1.3 s に対して、補償を行った場合、 T_2 緩和時間は 2.2 s まで増大した。これによりさらなる線幅の減少も見込まれる。このように、磁場均一性補正により NMR 信号の強度および信号継続時間が増加し、NMR 信号の強度増大と高分解能化が可能なが分かった。

本技術の将来的な応用として、機能的 MRI マイクロスコーピーなどが考えられる。そこで、超低磁場中で MRI が計測できるように、上記勾配コイルにより静磁場に磁場勾配を与えて、FID 信号を計測することで、プロトン ^1H の MRI が計測できるかを調べた。細胞を模擬した水ファントムを用い、磁場勾配 $\pm 1.39\text{ nT/mm}$ をそれぞれ与えて MRI 信号を計測した。その結果を図6に示す。水ファントムは水を二つの領域に区分けしており、勾配磁場を印加しない場合は一つのピークを持つ NMR 信号が得られた。一方、勾配磁場を印加することにより、水の区分けに応じて二つのピークを有する MRI 信号を

計測することができた。また、二次元 MRI の計測にも成功し、本技術の MRI 応用の可能性を示すことができた。

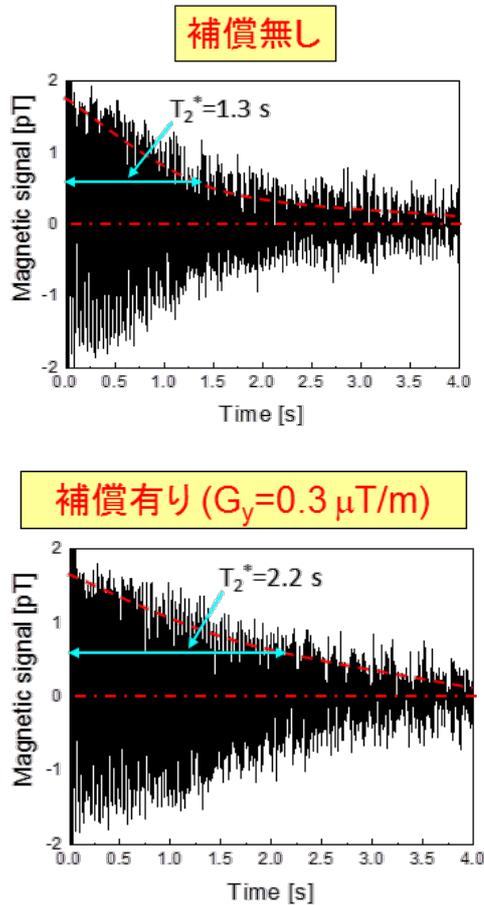


図5 (上) 勾配磁場補償を行わなかった場合のプロトン FID 信号計測結果。(下) $G_y=0.3 \mu\text{T/m}$ の勾配磁場補償を行なった場合のプロトン FID 信号計測結果。 T_2^* 緩和時間の増大が見られた。

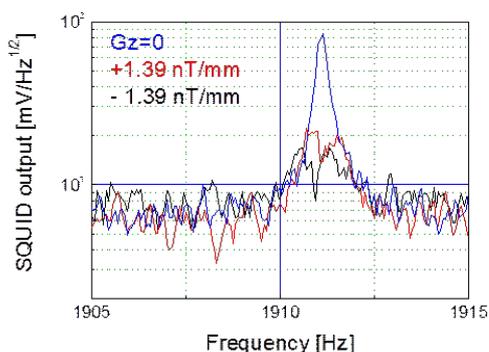


図6 勾配磁場印加による二つに区分けした水のプロトン 1H の MRI 信号計測結果。磁場勾配印加により、区分けに対応した二つのピークが計測された。

次に、磁気シールドルームがない状況で超低磁場 NMR/MRI の測定を可能とするため、通

常環境中での HTS-SQUID 磁気センサの動作確認、および通常環境の磁気ノイズの計測を行った。この結果、約 $40 \sim 50 \mu\text{T}$ の地磁気に加え、大学内の Wifi 基地局から送受信される電磁波の存在が確認され、SQUID センサの動作に大きな影響を与えることが明らかになった。そこで電磁波シールドを併用した磁気シールド技術の開発を検討した。ここでは約 100 pT の感度を有するフラックスゲート磁束計を用い、高感度な環境磁気計測およびシールド技術を開発した。ここでは、センサを二個用いて差動型とすることにより、電磁波ノイズの影響を低減する手法を適用した。センサ近傍に携帯電話を設置して、Wifi 通信を行い、センサと携帯電話の距離を変化させた場合のセンサノイズスペクトルを図 7 に示す。図に示すようにセンサ・携帯間距離を 100 mm 以上離せば、電磁波の発生していない状態とほぼ同等のノイズが得られることが示された。さらに電磁ノイズを減少させるため、電磁波シールドとして特殊な電磁シールド布で計測装置全体を覆った。これにより、電磁シールドのない状況より約 1 桁ノイズを低減することができた。

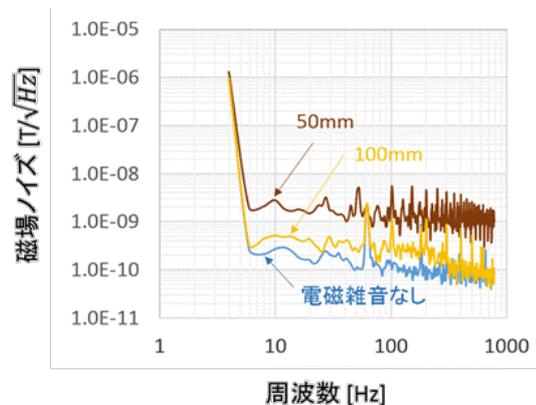


図7 携帯電話と Wifi 基地局で通信を行った際のセンサのノイズスペクトラム。センサを二個用い出力を差動型とすることで 100 mm 携帯電話を離して置けば通常のノイズレベルと同等になることを示した。

一方、通常環境中には電磁波以外にも地磁気や磁性体の移動に伴う低周波数磁場が存在し、これにより SQUID センサが安定に動作しない問題があった。そこで、図 8 に示す様な形状の、バイクリスタル粒界を持たないよう 4 個に分割した正方形のピックアップコイルが中央の SQUID リングと直接結合している HTS-SQUID マグネトメータを設計・作製した。ピックアップコイルは、線幅が $5 \mu\text{m}$ となるようスリットを設けたメッシュ構造となっており、液体窒素冷却時に約 $65 \mu\text{T}$ 以下の静磁場中で冷却しても量子磁束が薄膜にトラップされにくい構造とした。この素子に積層する HTS 薄膜として、十字型薄膜を超伝導シールドとして設計した。この薄膜をフリップチップ構造で図 8 に一

点破線で示した場所に積層すれば、SQUID リングとピックアップコイル間のスリットが薄膜によってカバーされる。この HTS 薄膜自体にも上記と同様のメッシュ構造を導入し、こちらも線幅を $5\mu\text{m}$ とした。これら素子と薄膜を、それぞれバイクリスタル SrTiO_3 (STO) 基板、およびノーマル STO 基板に $\text{YBa}_2\text{Cu}_3\text{O}_{7-x}$ (YBCO) 薄膜を 200nm 厚さで蒸着し、パターニング技術を用いて作製した。なお、比較のため、メッシュ構造を持たない同形状の HTS 薄膜も作製した。

作製した HTS-SQUID マグネトメータ単体、およびメッシュ構造をもつ HTS 薄膜・メッシュ構造を持たない HTS 薄膜をそれぞれ図 2 に示すようなフリップチップ構造で積層した。これらの SQUID に外部磁場を与えて通常環境中でも動作可能であるかを調べた。ここでは、SQUID の周辺に円形コイルを設置し、これに電源を接続して $1\sim 500\mu\text{T}$ の DC 磁場を SQUID に印加し、SQUID の臨界電流値 $2I_c$ を計測し、磁場に対する SQUID 臨界電流の安定性を調べた。図 9 に、DC 磁場印加中の、3 種の SQUID の $2I_c$ の計測結果を示す。SQUID 単体の場合、印加磁場強度の増加にしたがい $2I_c$ は減少したが、HTS 薄膜を積層した SQUID の場合、約 $140\mu\text{T}$ 以上の磁場が印加されるまで $2I_c$ の減少が抑制された。この結果、薄膜を積層した HTS-SQUID マグネトメータは、薄膜の超伝導シールド効果により環境磁場などの低磁場の低周波数変化による $2I_c$ の変化が抑制され、通常

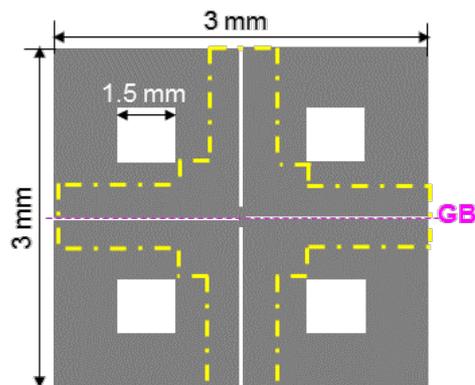


図 8 設計した磁場耐性の高い HTS-SQUID マグネトメータ。

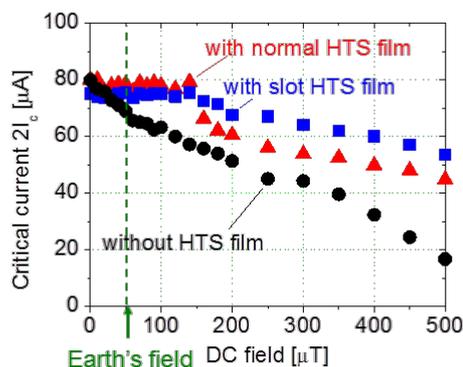


図 9 DC 磁場と SQUID 臨界電流 $2I_c$ の関係

環境中でも安定して動作することが示された。

さらに環境中に存在する地磁気などの静磁場の強度をゼロとして、超低磁場 NMR/MRI に印加する静磁場に影響を与えないようにするため、3 軸のフラックスゲート磁束計を用いて、計測した磁場に比例する電流を計測範囲周辺に設置した 3 軸ヘルムホルツ型コイルにフィードバックすることで、地磁気などの周辺環境の静磁場の影響をほぼゼロにする磁気シールド装置を構築した。本装置により、約 $40\mu\text{T}$ の地磁気は、3 成分とも約 20nT レベルに低減されることがわかった。これにより、通常環境中で、超低磁場 NMR/MRI の実現可能性が示された。

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 5 件)

- [1] Y. Hatsukade, K. Yoshida, T. Kage, T. Suzuki, S. Tanaka, “Robot-based NDE system using movable HTS-SQUID magnetometer covered with HTS film for use in unshielded environment”, IEEE Trans. Appl. Supercond., 査読有, Vol. 25, No. 3, p. 1601105, 2015
- [2] S. Tanaka, T. Ohtani1, Y. Uchida, T. Chigasaki, and Y. Hatsukade, “Metallic Contaminant Detection System using Multi-Channel Superconducting Quantum Interference Device (SQUID)”, Solid State Phenomena, 査読有, vol. 215, pp. 465-469, 2014.
- [3] 甘日出好, 吉田 圭介, 鹿毛 孝浩, 鈴木 健文, 田中 三郎, 「通常環境中で移動可能な HTS-SQUID マグネトメータの開発 - ロボット式非破壊検査装置への応用を目指して - 」, 低温工学, 査読有, 49 巻 8 号, pp. 439-445, 2014 年.
- [4] Y. Hatsukade, T. Abe, S. Tsunaki, M. Yamamoto, H. Murata, and S. Tanaka, “Application of ultra-low field HTS-SQUID NMR/MRI to contaminant detection in food”, IEEE Trans. Appl. Supercond., 査読有, Vol.23, No.3, p.1602204, 2013.
- [5] S. Fukumoto, S. Tsunaki, T. Chigasaki, Y. Hatsukade, and S. Tanaka, “ULF-NMR system using HTS-SQUID and permanent magnet”, Physica C, 査読有, Vol. 484, pp. 202-205, 2013.

(学会発表)(計 9 件)

- [1] Y. Hatsukade, S. Tanaka, “NDE System Utilizing Robust HTS-SQUID Magnetometer for Use in Unshielded Environments”, European Conference on

- Applied Superconductivity 2015 (EUCAS2015), 3A-E-P-03, Sep. 9, 2015, Lyon (France).
- [2] **廿日出好**, 田中三郎, 「高磁場耐性 HTS-SQUID マグネットメータを用いた非破壊検査装置の開発」, 電子情報通信学会 超伝導エレクトロニクス研究会, 信学技報(IEICE Technical Report), Vol.114 No.406 SCE2014-57 pp.49-53, 2015年1月22日, 機械振興会館(東京都).
- [3] **廿日出好**, 鈴木健文, 田中三郎, 「高磁場耐性 HTS-SQUID の開発 - 非破壊検査への応用 - 」, 2014 年秋季低温工学・超電導学会, p.126, 2D-a03, 2014年11月6日, コラッセふくしま(福島県福島市).
- [4] **廿日出好**, 鈴木健文, 田中三郎, 「高磁場耐性 HTS-SQUID の開発 - SQUID 特性に関する研究 - 」, 2014 年秋季低温工学・超電導学会, p.125, 2D-a02, 2014年11月6日, コラッセふくしま(福島県福島市).
- [5] **Y. Hatsukade**, K. Yoshida, T. Kage, T. Suzuki, **S. Tanaka**, “Robot-based NDE system using movable HTS SQUID magnetometer covered with HTS film for use in unshielded environment”, Applied Superconductivity Conference 2014 (ASC2014), 3EPo1D-04, Aug. 13, 2014, Charlotte, (USA).
- [6] **S. Tanaka**, **Y. Hatsukade**, T. Ohtani and S. Suzuki, “Development of Metallic Contaminant Detection System using rf High-Tc SQUIDs for food inspection”, Applied Superconductivity Conference 2014 (ASC2014), 2EOr2A-04, Aug. 12, 2014, Charlotte, (USA).
- [7] 豊田裕智, 山本将彰, 綱木辰悟, 八田純一, **廿日出好**, 田中三郎, 「LC 共振器を用いた超低磁場 NMR/MRI に関する研究」, 2014 年第 61 回応用物理学会春季学術講演会 講演予稿集 DVD, p.11-133, 2014年3月18日, 東海大学(神奈川県平塚市).
- [8] 山本将彰, 綱木辰悟, 豊田裕智, 八田純一, **廿日出好**, 田中三郎, 「HTS-SQUID を用いた超低磁場 NMR/MRI 装置の食品検査応用」, 2014 年第 61 回応用物理学会春季学術講演会 講演予稿集 DVD, p.11-132, 2014年3月18日, 東海大学(神奈川県平塚市).
- [9] S. Tsunaki, M. Yamanoto, **Y. Hatsukade**, **S. Tanaka**, “Development of Contaminant Detection System Based on Ultra-Low Field NMR/MRI”, Abstract Book, 11th European Conference on Applied Superconductivity, p.770, 3P-EL1-08, Sep. 18, 2013, Genova (Italy).

〔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.hiro.kindai.ac.jp/faculty/electronic/laboratory/lab-10.html>

6. 研究組織

(1) 研究代表者

廿日出好 (HATSUKADE, Yoshimi)

近畿大学・工学部・准教授

研究者番号: 90339713

(2) 研究分担者

なし

(3) 連携研究者

田中 三郎 (TANAKA, Saburo)

豊橋技術科学大学・工学(系)研究科(研究院)・教授

研究者番号: 10271602

吉田 祥子 (YOSHIDA, Sachiko)

豊橋技術科学大学・工学(系)研究科(研究院)・講師

研究者番号: 40222393