

科学研究費助成事業 研究成果報告書

令和 2 年 6 月 2 日現在

機関番号：34419
研究種目：基盤研究(C) (一般)
研究期間：2016～2019
課題番号：16K10796
研究課題名(和文) 超低磁場MRIの開発と分子イメージング技術を用いた頭蓋内疾患への応用基礎研究

研究課題名(英文) Development of ultra-low magnetic field MRI and basic research applied to intracranial disease using molecular imaging technology

研究代表者
露口 尚弘 (TSUYUGUCHI, Naohiro)
近畿大学・大学病院・准教授

研究者番号：50295705
交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,700,000円

研究成果の概要(和文)：超低磁場MRI SQUIDシステムで、ファントムの2次元イメージを得られたが、ラットでは頭部の描出できる程度で十分な描出できなかった。さらに解像度の高い画像の検出を試みたが熱の発生がSQUIDの性能を落とすため十分な結果が得られなかった。このシステムを用いた画像化の限界と考えられた。そこでシミュレーションを行い理論的に問題ないことを確かめた。代謝画像については、新規PET製剤の製品化が遅れているためデータを得ることができなかった。そのため代謝画像から得ようとしていた脳ネットワークをコヒーレンスに置き換え虚部コヒーレンスの有用性を証明した。

研究成果の学術的意義や社会的意義

MRIやMEGは1990年代に臨床に多く使われ始め、以後、コンピューター技術の発展に伴い、検査装置や解析ソフトの改良に伴い現在ではほぼ確立された技術である。本研究は、今までの技術をベースに別の視点から従来の生体の解剖学構造画像や機能画像に新しい情報を付け加えようとする試みである。新しい診断法の開発とコスト削減も視野にいれた研究で、社会的インパクトが強いものとする。臨床に応用するにはハード的な困難さがあり、今後のさらなる技術開発が必要である。

研究成果の概要(英文)：The SQUID ultra-low magnetic field MRI system enabled two-dimensional imaging of the phantom, but it was not possible to obtain sufficient results with the brain of the rat to visualize the head. Attempts were made to detect images with higher resolution, but sufficient results could not be obtained because heat generation deteriorates the performance of SQUID. It was considered to be the limit of imaging using this system. Therefore, simulations were performed to confirm that imaging with low-field MRI has no theoretical problem. Data on metabolic images could not be obtained because the commercialization of new PET products was delayed. Therefore, we replaced the brain network we were trying to obtain from metabolic images with coherence. We proved that imaginary part coherence is useful for network analysis.

研究分野：神経生理

キーワード：超低磁場MRI マイクロMEG 代謝画像 脳神経ネットワーク コヒーレンス

様式 C - 19、F - 19 - 1、Z - 19 (共通)

1. 研究開始当初の背景

神経系疾患における研究は、MRI、PET、MEG など様々な画像解析装置にて発展してきた。さらにこれらの従来ある方法を基礎に新たな診断ツールを開発することを目的として本研究を組み立てた。

MRI は高磁場を負荷することで断層画像を検出する方法で、一方 MEG は環境磁場を可能な限り低減する必要がある。この相反する仕組みを同時に測定することは困難と考えられたが、MEG に装備された SQUID を超高感度アンテナとして利用することで MRI における傾斜磁場を極力押さえることが可能になる。MEG には SQUID といわれる超伝導干渉装置があり、センサーコイルで検出した微小磁場をこの SQUID で増幅させる仕組みになっている。この SQUID を MRI のアンテナとして利用することで超低磁場でのイメージングが可能となる。さらに 1 ミリテスラ以下の超低磁場下の磁気共鳴現象では、各物質の水分子プロトンの縦緩和時間の分散が拡大するという特質がある。これを生体組織内で観察する技術は、超早期の腫瘍を検出できる装置の開発につながる。一般的な MRI では永久磁石による 100 ~ 数百 mT の磁場を利用する方法や、超伝導磁石による数 T の磁場を利用する方法が採用されている。これに対し、数十 μ T 程度の磁場中で計測する超低磁場 MRI (ultra-low field MRI: ULF-MRI) が、新しい MRI として注目されている。

2. 研究の目的

ULF-MRI の利点の一つに、脳磁計などの生体磁気計測装置との親和性の高さがあり、大阪市大では金沢工業大学と共同で小動物用生体磁場計測装置をベースとした ULF-MRI に関する研究開発を進めてきた。

低磁場 MRI の臨床応用の可能性と脳活動(脳磁場)の同時測定、さらに解剖画像を基本としたネットワーク機能の解明を目的とした。

3. 研究の方法

これまでに試作した ULF-MRI 装置を用い、マウスやラットの頭部からの MR 信号の検出に成功した。しかし、十分な解像度が得られず、このシステムでは困難であることがわかった。そこで、研究の方向を変更しヒト用の脳磁計に ULF-MRI 装置を組み合わせることを想定し、理論的な問題点について評価するためイメージングや発生される磁場分布に関するシミュレーションをおこなった。

(1) ULF SQUID-MR の測定

1 チャンネル低磁場 MRI (プロトタイプ) で測定をおこなった。SQUID センサー (検出コイル) をはさんで、分極磁場コイル、静磁場コイル、3 次元の傾斜磁場コイルを組み込み、装置をさらに改良し各種サンプルを測定した。

(2) ULF SQUID-MRI による MEG の測定

画像データと脳磁データを同時測定できるシステムを検討した。

(3) 脳腫瘍モデル

分子イメージング技術である micro PET を用いた測定を計画した。

(4) SQUID MRI に関するシミュレーション解析

2015 年に開発した超低磁場 MRI 用シミュレーションソフトウェア [小山大介、樋口正法、上原弦. 超低磁場 MRI 用シミュレーションソフトウェアの開発. 電気学会研究会資料 MBE-15-100, 2015] を利用し、脳磁計の SQUID センサを利用してヒト頭部の ULF-MRI 計測を行った場合に取得される MR 画像を数値計算により作成する。

ヒト頭部のモデルは 0.2T MRI 装置で取得した頭部 MRI データを利用して作成した。画像の白黒はプロトン密度の強弱を 256 段階 (8 ビット相当) で示したものである。最大値を密度係数 1 として正規化し、ボクセルごとにプロトン密度を計算した。したがって、実際のプロトン密度とは異なる値となっている。元の MR データからは緩和時間を定めることができなかったため、一律で 200 ms としモデルボクセルの大きさは元の MRI データと同じく $2.8 \times 2.8 \times 6.25$ mm とした。

ULF-MRI 計測の静磁場はこれまで開発してきた装置と同じく 33 μ T とし、不均一性は考慮しないことにした

(5) 融合イメージングにおけるネットワーク解析に関する数学的評価

ネットワークをコヒーレンスに基づいて解析し有用な手段を検討する。解析データはヒト脳磁図の神経活動のデジタル信号波形を用いた。

$$\frac{\langle \sigma_T(f) \sigma_S^*(f) \rangle}{\sqrt{\langle |\sigma_T(f)|^2 \rangle \langle |\sigma_S(f)|^2 \rangle}}$$

神経活動の相互作用によって生じるコヒーレンスは上式でしめされ、常識複素平面上のベクトルで表され、その強さは実部 (real part) および虚部 (imaginary part) を含むベクトルの大きさ (magnitude coherence, MC) で示される。2 つの測定点でタイムラグがない同期している状態では外部からの雑音などの各センサデータに共通した誤差因子が入り込み、これにより偽のコヒーレンスが生じてしまう可能性がある。このような偽のコヒーレンスはタイムラグがない共通因子の相関により生じる実部コヒーレンスの影響が大きい。この影響を除去するためコ

ヒーレンスの虚数部分のみを用いれば、脳活動の互いに相関を反映した成分のみを取り出すことが可能である。

4. 研究成果

(1) サンプルとしてラットの脳実質およびヒトグリオーマと転移性脳腫の T1 緩和時間(図 1)が測定でき、ファントムの 2 次元画像(図 2)、およびラット脳 の 2D 画像がえられた(図 3)。しかし、解像度の面で十分なデータではなかった。
 (2) ULF SQUID-MRI による MEG の測定では、動物用 MEG 装置単独ではてんかん波の検出は可能であったが、融合させた MRI の装置では、温度の上昇で MEG 測定が困難であった。

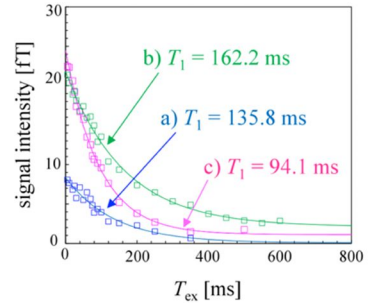


図 1 T1時間計測結果. 各近似曲線の時定数がT1時間に相当する。組織によりT1時間が異なる。
 a)正常脳実質 b)グリオーマ c)転移性腫瘍

(3) 脳腫瘍モデル

PET 薬剤は $[^{18}\text{F}]$ -FDG を用いた脳腫瘍モデルの micro PET での脳代謝画像を撮像した(図 4)が、 $[^{18}\text{F}]$ をもちいた合成アミノ酸剤の市販のおくれで入手出来ないことと、院内サイクロトロン故障廃棄によりアイソトープ入手出来なかった。

(4) イメージングに関するシミュレーション

図 5 にシミュレーションに使用した脳磁場計のセンサ位置を示す。脳磁計は 160 チャンネルの SQUID センサで構成されるが(青色)、計算時間を短縮するため、9 チャンネルのセンサを抜粋して(橙色)シミュレーションをおこなった。なお、各センサは同軸 1 次グラジオメータで構成されている。今回は円形のピックアップコイルを 1 点の観測点として近似し、

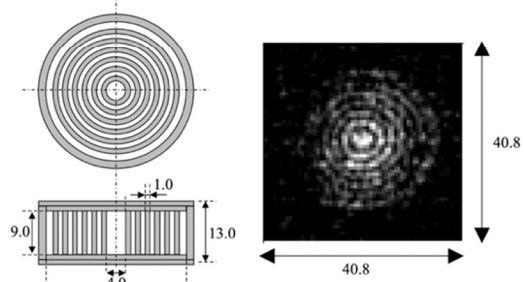


図2 同心円ファントム 1 mm 厚の同心円の水溶液試料

ベースライン長だけ離れた 2 点の磁場勾配を計算することで、検出される磁気信号とした。また、今回のシミュレーションでは実際のプロトン密度を想定できておらず、S/N の議論は意味がないが、計算の都合により、十分に小さい量のノイズデータを計算で得られた MR 信号データに重畳させた。図 6 にシミュレーションで得られた画像を示す。# はセンサ番号、slice は得られた 3 次元画像のうちのスライス番号を示している。

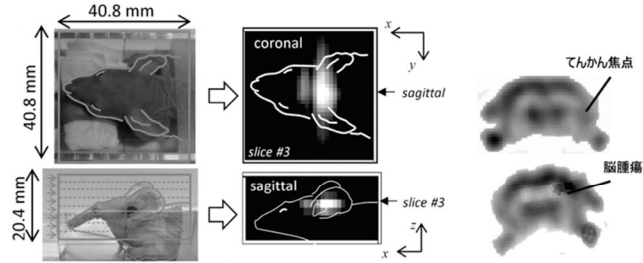


図3 超低磁場下(33mT)におけるマウス頭部のMRI

図4 microPET-FDG ラット脳脳腫瘍は軽度集積を認める。

センサに近い部分だけではあるものの、頭部形状を示す画像が得られていることが分かる。これらの画像を組み合わせることによって、頭部全体の形体情報が得られると期待できる。

(5) 融合イメージングにおけるネットワーク解析に関する数学的評価(図 7)

虚部コヒーレンスでは低ガンマ帯域での後方言語野、高ガンマ帯域での運動野における反応の描出が明瞭である。また、シード周囲の反応は検出されない。ベクトルの大きさコヒーレンスではシード周囲の反応が顕著に描出されている。虚部コヒーレンスの有用性が示された。

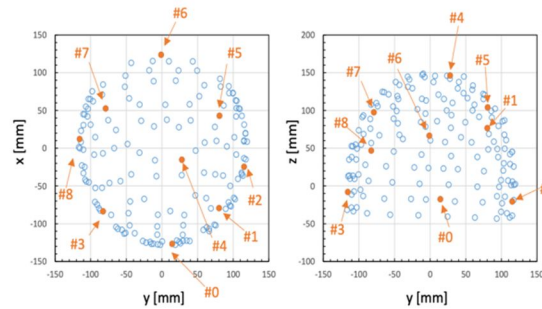


図5 シミュレーションに利用した脳磁計センサ

当初のシミュレーションでは、小型 SQUID センサで計測された MR 画像では、センサ近傍の信号しか検出することができず、頭部全体の画像を得ることができないことが分かった。そのためさらに、各センサで得たデータを合成し、頭部全体の画像を得るためのソフトウェアを開発し、その検証をおこなった。

図 8 にシミュレーションに使用した SQUID センサの位置を示す。ここでは簡単のため、青○で示した全 160 チャンネルのうち、赤○で示した後頭部の 30 チャンネル分を使用したシミュレーション結果について紹介する。また、計算時間短縮のため、YZ 平面における 2 次元計測シーケンスを用いたシミュレーションとした。

そして、各センサで得た波形データを画像化する前に平均化し、画像再構成することで全体の画

像を得るソフトウェアを用いると図9の画像が得られた。各センサのデータを合成することによって取得できる像の範囲を拡大できることが分かる。

図10に160チャンネルすべてのセンサで得られるMR信号を平均化したデータから得た頭部画像を示す。図9で示した30チャンネルの結果に比べて画像化された領域が広がっていることが確認できるが、頭頂部付近および側頭部付近の信号が弱くなっていた。単独のSQUIDセンサでは頭部全体を画像化することは難しいが、複数のセンサで取得したデータを合成することで頭部全体の画像を得られることが確認できた。

また、信号処理における相互のコヒーレンスを求める場合、虚部コヒーレンスの有用性が確かめられたことが大きな成果と考えられた。

SQUIDセンサーによる低磁場MRIの画像化は理論上ヒト脳の検査に応用出来る可能性が残されているが、現状の解像度を求めるにはまだ多くの問題がある。ハードの開発とコストの関係を鑑み研究の方向性を決める必要性がある。

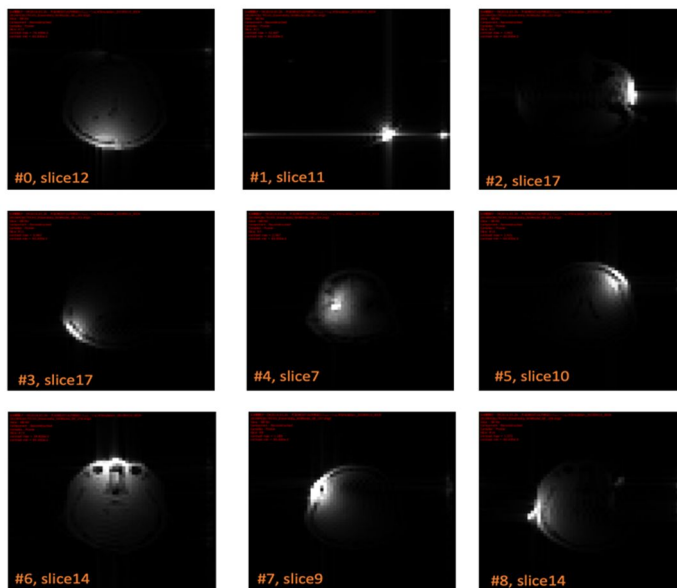


図6 シミュレーション結果 (抜粋)

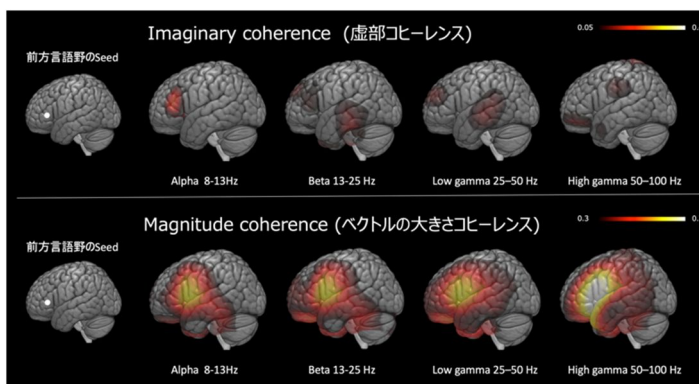


図7 前方言語野をシードとした課題のコヒーレンス
上: 虚部コヒーレンス
下: ベクトルの大きさコヒーレンス

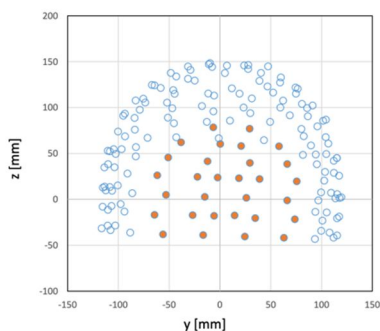


図8 シミュレーションに使用したセンサ位置

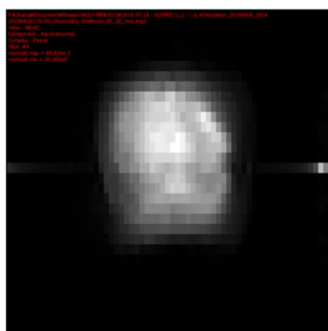


図9 平均データから再構成したMR画像

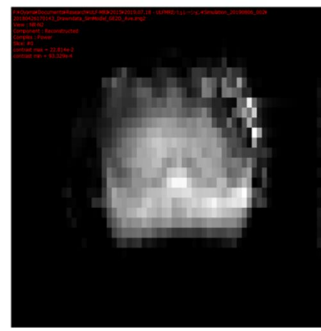


図10 160チャンネル分の平均データから再構成したMR画像

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計3件（うち査読付論文 3件/うち国際共著 0件/うちオープンアクセス 1件）

1. 著者名 Daisuke Oyama, Yoshiaki Adachi, Masanori Higuchi, Naohiro Tsuyuguchi, and Gen Uehara	4. 巻 53
2. 論文標題 Development of Compact Ultra-Low-Field MRI System Using an Induction Coil	5. 発行年 2017年
3. 雑誌名 IEEE Transactions on Magnetics	6. 最初と最後の頁 5100504
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） なし	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 露口尚弘 鎌田恭輔	4. 巻 35
2. 論文標題 体性感覚誘発磁場(SEF)	5. 発行年 2017年
3. 雑誌名 クリニカルニューロサイエンス	6. 最初と最後の頁 210-214
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） なし	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Naohiro Tsuyuguchi, Tomohiko Igasaki, Nobuki Murayama	4. 巻 1
2. 論文標題 Coherence analysis of language function using the spatial filter technique of the magnetoencephalography	5. 発行年 2017年
3. 雑誌名 Proceedings of the 10th Biomedical Engineering International Conference	6. 最初と最後の頁 15-19
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1109/BMEiCON.2017.8229101	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている（また、その予定である）	国際共著 -

〔学会発表〕 計4件（うち招待講演 1件/うち国際学会 3件）

1. 発表者名 Daisuke Oyama, Yoshiaki Adachi, Masanori Higuchi, Naohiro Tsuyuguchi, Gen Uehara
2. 発表標題 T1 Relaxation Time Measurement in Ultra-low Magnetic Field Using an Induction Coil
3. 学会等名 Biomagnetic Sendai（国際学会）
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 Daisuke Oyama, Yoshiaki Adachi, Masanori Higuchi, Naohiro Tsuyuguchi, and Gen Uehara
2. 発表標題 Development of Compact Ultra-Low-Field MRI System Using an Induction Coil
3. 学会等名 INTERMAG Europe 2017 (国際学会)
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 Daisuke Oyama
2. 発表標題 Sensing System for Magnetic Resonance Signal at Ultra-low Magnetic Field
3. 学会等名 International Workshop on Magnetic Bio-Sensing (招待講演) (国際学会)
4. 発表年 2016年

1. 発表者名 露口尚弘, 伊賀崎伴彦, 村山伸樹
2. 発表標題 脳磁図による神経回路網評価における振幅コヒーレンスと虚部コヒーレンスの差異
3. 学会等名 日本生体医工学会九州支部学術講演会
4. 発表年 2020年

〔図書〕 計0件

〔産業財産権〕

〔その他〕

-

6. 研究組織

	氏名 (ローマ字氏名) (研究者番号)	所属研究機関・部局・職 (機関番号)	備考
研究 分担者	小山 大介 (OYAMA Daisuke) (60569888)	金沢工業大学・先端電子技術応用研究所・准教授 (33302)	

6. 研究組織（つづき）

	氏名 (研究者番号)	所属研究機関・部局・職 (機関番号)	備考
研究 分 担 者	宇田 武弘 (UDA Takehiro) (70382116)	大阪市立大学・大学院医学研究科・講師 (24402)	
研究 分 担 者	足立 善昭 (ADACHI Yoshiaki) (80308585)	金沢工業大学・先端電子技術応用研究所・教授 (33302)	