

200912002A

厚生労働科学研究費補助金

医療機器開発推進研究事業

超高解像度MRI顕微鏡の開発

平成21年度 総括研究報告書

研究代表者 福山 秀直

平成22(2010)年 5月

厚生労働科学研究費補助金

医療機器開発推進研究事業

超高解像度MRI顕微鏡の開発

平成21年度 総括研究報告書

研究代表者 福山 秀直

平成22(2010)年 5月

目 次

I. 総括研究報告		
超高解像度MRI顕微鏡の開発	-----	1
福山秀直		
II. 分担研究報告		
1. MRI顕微鏡プローブの開発	-----	16
上野智弘、武田和行、土井信昭、広瀬量一		
2. MRI顕微鏡システムの開発	-----	27
上野智弘、杉本直三		
3. MRI顕微鏡による小型魚類の撮像	-----	36
上野智弘、杉本直三		
(資料) 修士論文「MRI顕微鏡用RFコイル・傾斜磁場コイル一体型プローブ の開発とメダカの3D撮像への適用」金山翔一郎		
III. 研究成果の刊行に関する一覧表	-----	115
IV. 研究成果の刊行物・別刷	-----	116

超高解像度 MRI 顕微鏡の開発

主任研究者 福山 秀直 京都大学大学院医学研究科 教授

研究要旨

本年度は、開発最終年度として、MRI 顕微鏡において、解像度 20 ミクロンの達成を目標に開発を行なった。研究開発の体制は、大別して、1.MRI 顕微鏡プローブの開発、2.MRI 顕微鏡システムの開発、3.MRI 顕微鏡による小型魚類の撮像の 3 つで行なった。1.MRI 顕微鏡プローブの開発では、本年度は、傾斜磁場強度の向上、送受信 NMR コイルの共鳴回路における Q 値の向上、安定度の向上を中心に行なった。最大傾斜磁場強度が x 方向 3.6T/m、y 方向 2.7T/m、z 方向 3.0T/m となり、3 倍程度の改善が得られた。送受信 NMR コイルのコンパクト化を図り、Q 値が 120 となり、2 倍程度昨年度に比べ改善された。また、MRI 顕微鏡プローブの構造の安定化により、プロトタイプ機における数日の稼働時間に比べ、半年以上の稼働時間を有するものが開発できた。2.MRI 顕微鏡システムの開発では、システム制御において、昨年度に比べ、スピンエコー法によるパルスシーケンス設定でのパラメータを増やし、より細かい設定を可能とした。画像再構成において、大量のデータの読み込みと出力画像の FOV の変更を可能とさせた。3.MRI 顕微鏡による小型魚類の撮像では、MRI 顕微鏡により、解像度 20 ミクロンによるメダカの 3 次元画像の撮像に成功した。また、撮像時間をプロトタイプ機における 70 時間から 22 時間へと短縮することができた。がん抑制遺伝子を変異させたメダカと野生型メダカの画像を比較することにより、表現型の違いが明らかとなった。以上のように、本年度の開発計画の目標であった解像度 20 ミクロンの達成はなされた。しかし、当初掲げていた MRI 顕微鏡の最終目標である病理組織摘出後に凍結せず非破壊で MRI 撮像を行なうためには、大電流／高電圧の電源開発／シーケンス開発など更なる開発が必要であることが分かった。

分担研究者氏名・所属機関名及び所属機関における職名

分担研究者 上野 智弘 京都大学大学院医学研究科 助教
分担研究者 杉本 直三 京都大学大学院医学研究科 教授
分担研究者 武田 和行 京都大学大学院理学研究科 講師
分担研究者 土井 信昭 株式会社 サムウエイ 主査
分担研究者 広瀬 量一 株式会社 ジャパンスーパーコンダクタテクノロジー 部長

A. 研究目的

本開発課題においては、当初、生検組織の病理観察や摘出組織内へのDDSの薬剤分布の検査等を、摘出後即座に凍結せず非破壊で行うための、超高解像度、超高感度MRI顕微鏡を開発することを目標として掲げていた。しかし、最終年度における研究開発費の削減に伴い、当初予定していた傾斜磁場コイルを大電流／高電圧で駆動することができる傾斜磁場電源の開発を断念せざるを得なかった。そこで、開発2年目までに導入されている主設備に対し、RFコイルと傾斜磁場コイルの最適化を行い、MRI顕微鏡における性能向上を図ることとした。性能向上の目標としては、現行の動物用MRIと比較しても最高レベルに属する空間解像度20ミクロンの達成を生体において目指すこととした。実際、人工物においては撮像対象を制御できるため、高い空間解像度での撮像が可能となる。しかし、生体においては、生体組織の多様性により、高い空間解像度が実現できていないのである。撮像対象となる生体としては、脊椎動物のモデル生物であり、発生学やガンの疫学などでも重要な役割を果たしているメダカを選定した。メダカは通常用いられているゼブラフィッシュに比べ小型で、遺伝子の量も少なく、また環境の変化にも強い。さらに、ゲノムプロジェクトにより遺伝子解析も進んでおり、ゼブラフィッシュとの系統距離を用いて、進化などの問題にも用いられている。特に京都大学大学院医学研究科放射線遺伝学教室において、遺伝子破壊によるガンを発生するメダカの作成が行なわれていた。本年度においては、脊椎動物のモデル生物であるメダカにおいて、空間解像度20ミクロンの達成を目指し、メダカにおけるガンの発生／転移メカニズムの解析をMRI顕微鏡により行なうこととした。

B. 研究方法

研究目的の項で掲げた本年度の目標の達成のために、研究開発の体制は、大別して、1. MRI顕微鏡プローブの開発、2. MRI顕微鏡システムの開発、3. MRI顕微鏡による小型魚類の撮像の3つで行なった。

1. MRI顕微鏡プローブの開発

MRI顕微鏡の主要なシステム構成は静磁場マグネット、NMRシステム、傾斜磁場制御システム、RFコイルと傾斜磁場コイルである。特に、RFコイルと傾斜磁場コイルはMRI顕微鏡プローブとも言えるような一体型のものであり、京都大学において自作している。大きな設備投資をせずに、今年度の目標である空間解像度20ミクロンの達成を行なうためには、既存の傾斜磁場用電源の出力にMRI顕微鏡プローブを最適化する形で、傾斜磁場強度の増強を図るのがよい。そこで、現有の傾斜磁場用電源であるKEPCO社製BOP20-20 (20V/20A) に対し、傾斜磁場強度が最大となるように傾斜磁場コイルのターン数と形状を調整することとした。プロトタイプ機では、3次元撮像を1回行うと傾斜磁場コイルの断線等が生じていた。傾斜磁場コイルを作成する際に、プロトタイプ機における課題であった耐久性の確保を行なうこととした。プロトタイプ機の耐久性の不足は、14.1Tの高磁場中で、傾斜磁場コイルに大電流を流すと大きな力がコイルとコイルのボビンに加わり、さらに3次元撮像を行なうと、何万回もの大きな揺れも加わるということに起因していた。そこで、何万回もの大きな揺れによる金属疲労や大きな力に耐える構造を開発するために、傾斜磁場コイルのボビン材料の選定、コイルの固定法、電流導入法などに検討を加えた。また、RFコイルの共鳴回路のQ値が向上すれば、信号雑音比が向上するため、傾斜磁場コイルの開発とともに、共鳴回路を改良することで、Q値の向上を図った。RFコイルの共鳴回路のQ値は、回路の電力ロスによっている。共鳴回路における浮遊のキャパシタンス成分などを減らすために、共鳴回路の構造をコンパクト化し、配線に平角線を用いるなどにより、RFコイルの共鳴回路の開発を行なうこととした。

2. MRI顕微鏡システムの開発

MRI顕微鏡システムは、傾斜磁場システムの制御とNMRシステムの制御からなる信号取得時におけるシステム制御と得られた信号を画像化する画像再構成の2つに大別できる。1つ目のシステム制御においては、NMRシステムがVisual Basicをベースに構築され、傾斜磁場システムがLabVIEWをベースに構築されている。MRI顕微鏡プローブの開発による傾斜磁場強度の向上に伴い、傾斜磁場を効率よく印加することで、拡散の影響を軽減させることができる。傾斜磁場システムを改善させて目標解像度20ミクロンを達成することを目指した。昨年度に比べ、スピンエコー法によるパルスシーケンス設定でのパラメータを増やし、傾斜磁場強度の増加に対応して、より細かい設定が可能となるようにした。また、傾斜磁場強度の増加に伴うリングングの影響を軽減させるために、矩形から台形へと傾斜磁場パルスを変更した。2つ目の画像再構成においては、高解像度化に伴うFOVの増加に対応するため、大量のデータの読み込みと書き出しが可能となるように再構成プログラムに変更を加える必要がある。また、3次元画像再構成における出力画像のFOVの変更を可能とさせた。

3. MRI顕微鏡による小型魚類の撮像

MRI顕微鏡プローブの開発とMRI顕微鏡システムの開発に平行して、MRI顕微鏡における生体組織の撮像を行なうこととした。対象としては、MRI顕微鏡プローブで撮像可能である外径5mmのNMR管に入れることができるものを選択する必要がある。そこで、脊椎動物のモデル生物であるメダカを撮像対象として

選択した。メダカは小型魚類のモデル生物として有名なゼブラフィッシュよりも小型で、ゲノムサイズも小さく、また、環境変化にも強い。そのため、近年、発生生物学や進化生物学、遺伝学に加え、ガン等の成人に多い病気のモデル生物としても注目を浴びている。特に、京都大学大学院医学研究科放射線遺伝学教室において、がん抑制遺伝子であるp53遺伝子をノックアウトしたメダカが作成されていた。MRI顕微鏡により、野生型とp53変異型における表現型の違いを画像化することで、ガンの発生過程や転移過程などについて調べることにした。同時に、本年度の目標である解像度20ミクロンの達成をするために、撮像試料の準備について研究する必要がある。特にMRI顕微鏡プローブで発生する強力な傾斜磁場による傾斜磁場コイルの振動が柔らかい部分を持つ生体試料の撮像時にも影響すると考えられる。そこで、生体試料のNMR管内での動きを抑えるために、パラフィンにて物理的にNMR管内に固定するを行なった。その際に、通常のパラフィンでは融解温度が60度以上と高く、NMR管内への固定時に生体試料のタンパク質の変成を生んでしまう恐れがある。そのため、融点の低い（ -40 度）のパラフィンを用いることにした。MRI顕微鏡プローブの開発とMRI顕微鏡システムの開発によっても、3次元撮像には長時間要してしまっているため、撮像時における自己消化による生体の変成の影響が存在すると考えられる。そこで、メダカの4%PFAによる固定を行ない、固定の影響と状態変化の影響について、3次元撮像を行なって調べた。特に、固定されたメダカを用いて、撮像パラメータの調整とそれによる解像度の更なる向上に着いても取り組んだ。

（倫理面への配慮）

本研究課題において使用した小型魚類であるメダカにおいても、その撮像時においては、必要な個体に対してのみ安楽死させ、不要な殺傷は行なわないように配慮した。

C. 研究結果

研究方法で挙げたように、1. MRI顕微鏡プローブの開発、2. MRI顕微鏡システムの開発、3. MRI顕微鏡による小型魚類の撮像の3つに分かれた研究開発の体制で研究目標の達成を目指した。結果として、メダカの3次元撮像において、20ミクロンの解像度と達成することに成功した。さらに、20ミクロンの3次元画像により、がん抑制遺伝子p53を変異させたメダカと野生型メダカにおける違いが明確になった。以下に、3つの研究開発における結果を詳述する。

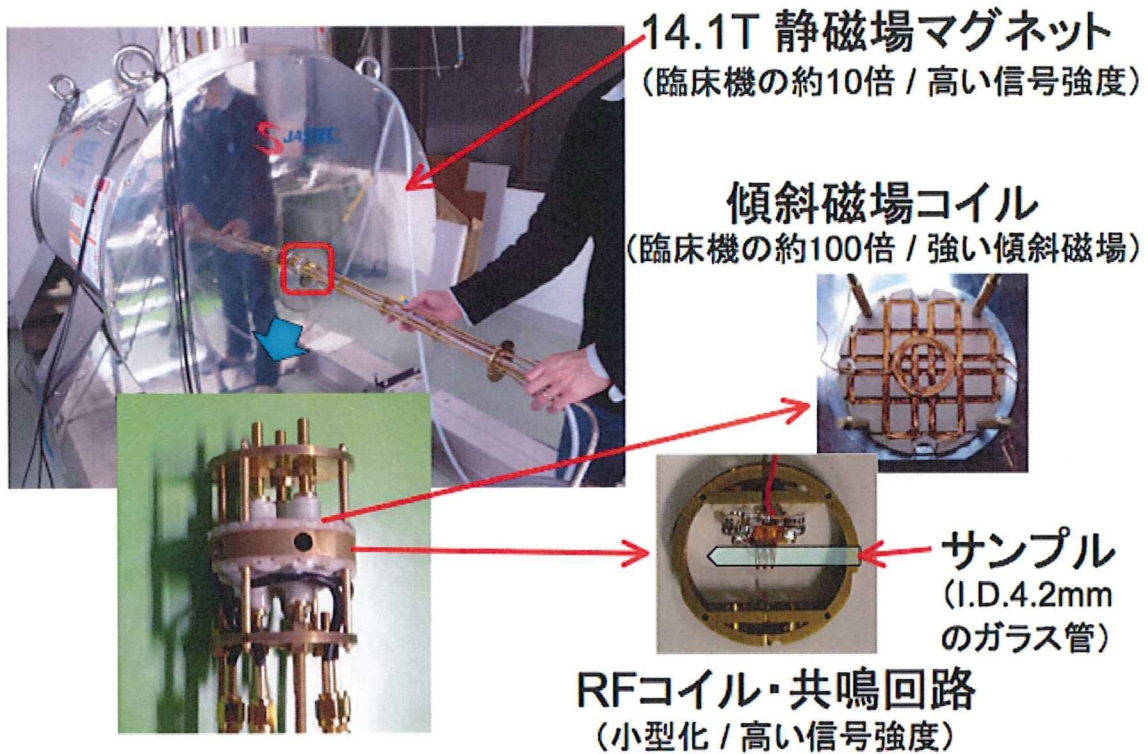
1. MRI顕微鏡プローブの開発：

傾斜磁場コイルの電源に対する最適化、配線の安定化により、目標として設定した最大傾斜磁場強度3T/mを達成することができた。また、送受信NMRコイルのコンパクト化をさらに行なうことで、Q値の向上が図られた。さらに、MRI顕微鏡プローブにおける配線の非磁性エポキシ接着剤による固定、SMAコネクタとセミリジット同軸の導入、傾斜磁場コイルのボビンへの強化プラスチックの使用により、MRI顕微鏡

プローブの安定稼働が達成された。

以下に、開発されたMRI顕微鏡プローブの概要を示す。

MRI顕微鏡装置の概要



上図左上には、ボア径48mmの水平ボアを持つ14.1T静磁場マグネットが見える。これに開発したMRI顕微鏡プローブを挿入して、MRI顕微鏡による撮像を行なう。上図左下にMRI顕微鏡プローブのRFコイルと傾斜磁場コイルの組み合わさった先端部の拡大写真が示されている。RFコイル／共鳴回路の部分を平面型傾斜磁場コイルの2枚のプレートが挟み込むような形となっている。上図右中、右下に傾斜磁場コイル、RFコイル／共鳴回路の分解写真が示されている。傾斜磁場コイルは最終的にはPEEKのボビンに巻かれ（上図右中の写真は、コイルを片側のボビンに巻き終わった状態である）、非磁性エポキシ樹脂にて固定される。その後、G10の振動止と接着されて、上図左下のようにRFコイル／共鳴回路と組み合わされる。上図右下のRFコイル／共鳴回路は中央にサンプルを入れた外径5mmのNMRガラス管を挿入し、NMRガラス管中央にある試料の信号を観測する。

2. MRI顕微鏡システムの開発：

システム制御において、昨年度開発した傾斜磁場制御プログラムに改良を加え、パルスシーケンス設定に柔軟性を持たせた。また、傾斜磁場強度の増加に伴うリングングの影響を軽減させるために、矩形から台形へと傾斜磁場パルスを変更した。画像再構成において、高解像度化に伴うFOVの拡大のため、大量

のデータの読み込みと出力画像のFOVの変更を可能とした。
以下に、開発されたMRI顕微鏡システムの制御画面を示す。

Execute Procedure
Field Setting
Edit Procedure
Display Waveform
Loop Plot
Linear Plot
FTP Plot

OSCILLO
Pulser Settings
Frequency
Setup

FWD(W) 132
BMD(W) 1

EM

Message
1170712 Found D/A DATAES 071022CLKS5MHz=127MHz=26214
1170712 1MHzLevel=0
1170712 1MHzLevel=0
1170712 1MHzLevel=0
1170712 1MHzLevel=0
1170712 1MHzLevel=0

TRANSMITTER
FREQUENCY 600.408200
OUTPUT LEVEL 750
RF ON

RECEIVER
RX GAIN(dB) 3
LRF(KHz) 350.0KHz
PHASE(deg) 0.0

Execute Procedure
Output folder [C:\80042010\8E21XA8042010_372_1]
Filename 030402010_11

SPIN ECHO IMAGE
AVE # VA 1
AVE COUNTER VB 2
REP TIME [S] VC 0.1
180 LEVEL VD 750
90/180 810TH VE 8.2
STEP # VF 85538
STEP COUNTER VG 85537
DUMMY # VH 5
YL VL 0

Execute
Cancel
Stop
Clear Waveform
Display Waveform
Linear Plot
Loop Plot
FTP Plot

Pulser remapping
Pulser/Bitcode

Hard Bit no.	Name	V Bit no.	Hard Bit no.
0	TXGate	1	
1	2/DPSCK/RECV GATE/AUX1	32	
2	3/DPSCK	3	
3	4/DPSCK2	4	
4	5/Power Level/AUX2/HL	33	
5	6/Oscill. Trigger	6	
6	7/Mem/AUX3	7	

Use remapping

Append Pulse

Label	V Bit no	From	offset	length	No
AUX1	16	Start DUS	0US	1MS	0
AUX2	17	1stPulse	3US	0US	
AUX3	34	1stPulse	0US	0US	
AUX4	35	Start DUS	0US	0US	
AUX5	36	Start DUS	0US	0US	
AUX6	37	Start DUS	0US	0US	
AUX7	38	Start DUS	0US	0US	
AUX8	39	Start DUS	0US	0US	
AUX9	40	Start DUS	0US	0US	
AUX10	41	1stPulse	0US	0US	

Label V Bit no. offset length No

Measurement Data
500US/DIV 500mV/DIV Count:1
Cos 0°
500US/DIV 500mV/DIV Count:1
Sin 0°

SPI: 0US
EDPT: 0.989044S
GND: 0UV

PulseCond Restore

RF Board Setting
V offset DUV
COS SIN
OK

Clock Frequency 4.168888888888887
Clock Selection External
Acquisition 4096
Sampling 4.168888888888887
Sample time 0.9890393939393939
FT Resolution 1.0174Hz

Response Pulses

stop	width(μs)	height(μs)	width(μs)	height(μs)
1	170	160	135	
2	1845	10	10	
3	185	10	10	
4	185	256	256	
5	123	123	123	

Response Pulses (0/2010) (Amplitude/FPGA Target)

stop	width(μs)	height(μs)	width(μs)	height(μs)
1	170	160	135	
2	1845	10	10	
3	185	10	10	
4	185	256	256	
5	123	123	123	

RF Board Setting

Output
C Single
e Double
f Double

1st Pulse
width 2.0US
height 200US
offset -200US

2nd Pulse
width 2.0US
height 90US

Int. Time
C 0S
C 1S
C 2S
e 40

上図中段中央のPulserAllocationと上図下段中央のAD Board SettingはNMRシステムの設定パネルである。通常の使用時には表に出していない。上図上段右のNMR measurement programが、NMRの制御を行なうメインとなっており、そこから、上図上段中央RF Modulator Settingを通じてRF周波数と出力の設定、上図中段右のPulserよりRFパルスのシーケンス設定、上図中段左のExecute procedureより、パルスの繰り返し設定を決めて、NMRシーケンス設定を行なう。得られたデータは随時Measurement Dataに表示される。上図中段右のLabVIEWによるプログラムでse03012010 (FOGA).viにおいて傾斜磁場システムの制御を行なう。傾斜磁場の立ち上がり時間とリンギングを考慮して、ramp time (立ち上がり時間)として台形の傾斜磁場出力パルスの設定が可能となっている。

3. MRI顕微鏡による小型魚類の撮像：

MRI顕微鏡によって、脊椎動物のモデル生物である小型魚類のうちメダカを中心に撮像を行なった。メダカをNMR管にパラフィンにて物理的に固定することにより、20ミクロンの解像度によるメダカの3次元画像の撮像に成功した。また、信号雑音比が向上したため、撮像時間をプロトタイプ機における70時間から22時間へと短縮することができた。さらに、がん抑制遺伝子p53を変異させたメダカと野生型メダカを撮像し、野生型と変異型の表現型の違いが明らかとなった。

以下に、典型的な野生型メダカの3次元画像の一部を示す。

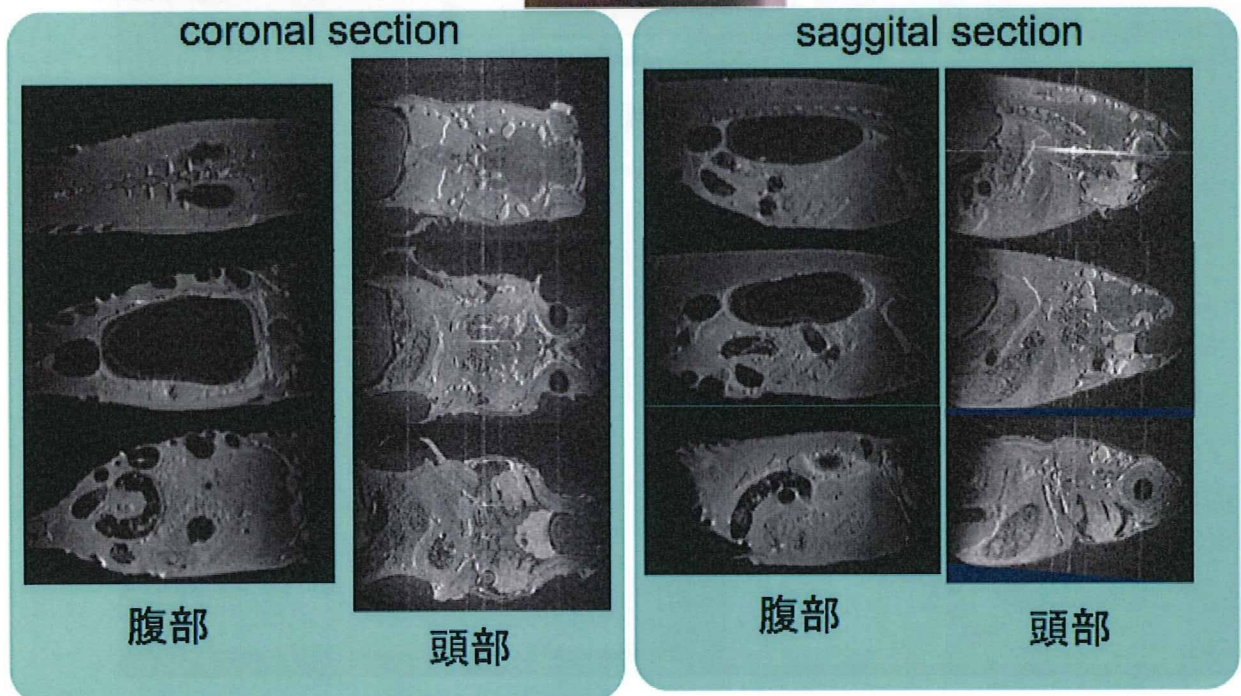
MRI顕微鏡の3D画像

解像度 = $(20\mu\text{m})^3$
撮像時間 = 22時間



4mm

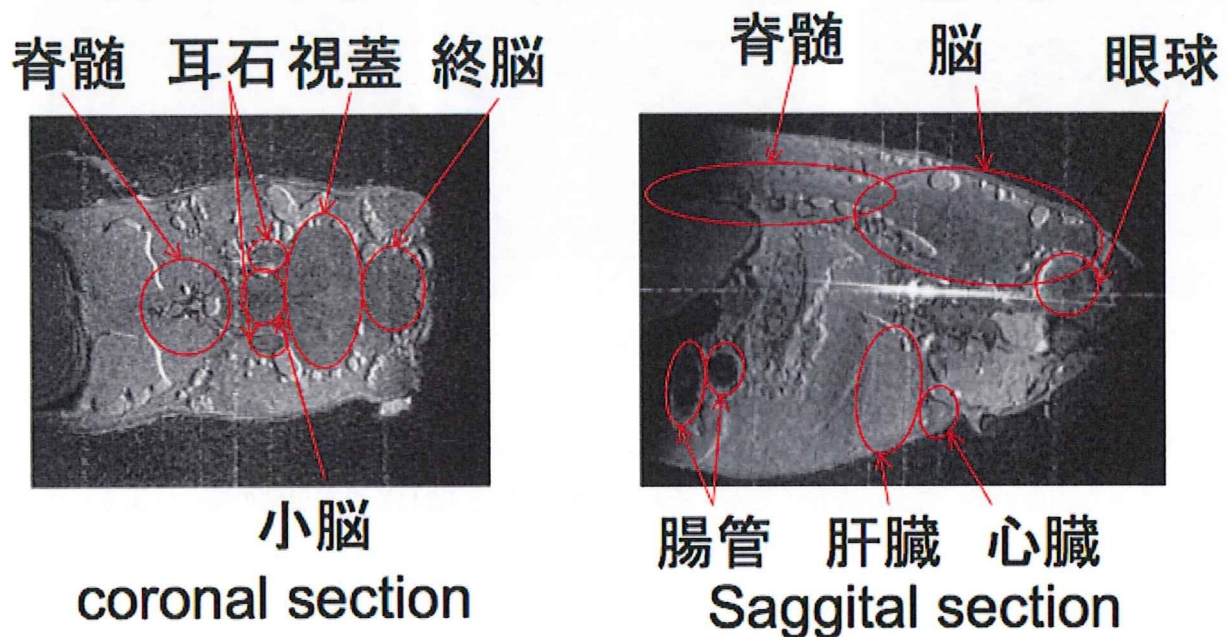
メダカ(WT)



上図は、得られた野生型のメダカの3次元画像より、メダカの解剖学的特徴をもとに、coronal section と saggital section に合うように画像を3次的に回転させ、それぞれの断面を切り出したものである。また、撮像時間の関係から、腹部と頭部は別々の個体を用いて撮像されている。

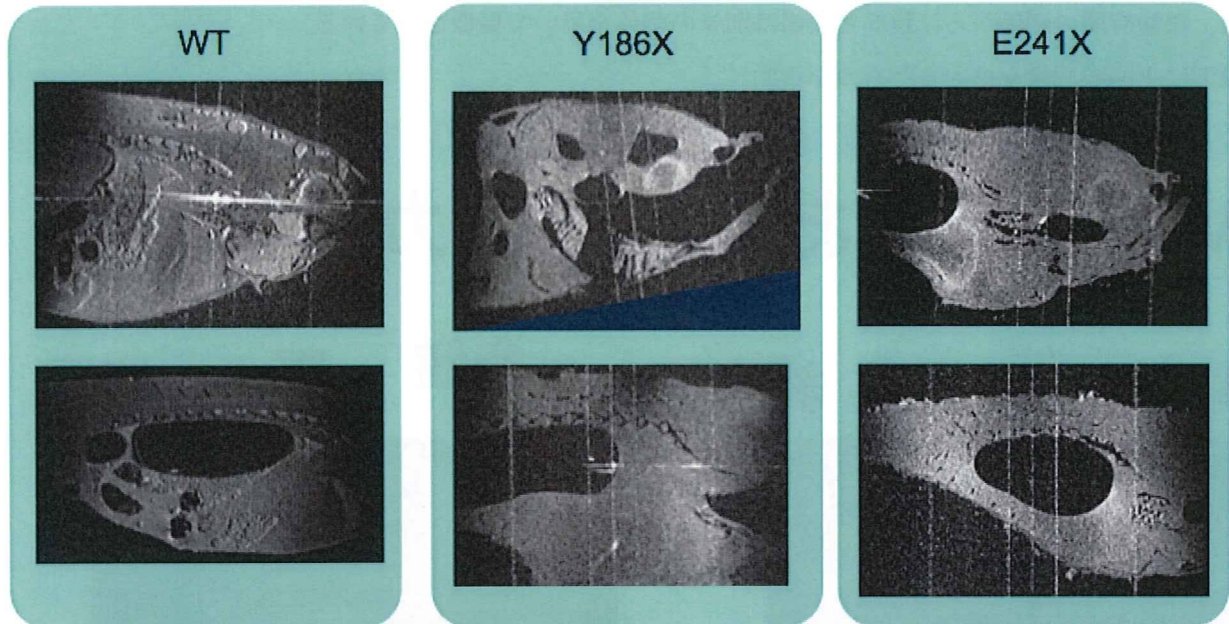
以下に上図の画像を拡大したものを示す。

MRI画像におけるメダカの解剖学



上図は、野生型メダカの頭部の coronal section と saggital section の拡大図になる。図中に示されているように、coronal section では、脊椎、耳石、視蓋、終脳、小脳の臓器が見て取れ、saggital section においては、脊椎、脳、眼球、心臓、肝臓、腸管などが明確に見て取ることができる。しかし、がん抑制遺伝子である p53 をノックアウトした変異型のメダカでは、野生型のようにはっきりとした臓器を見分けることに困難を生じた。以下に変異型のメダカ (KO) と野生型のメダカ (WT) の画像の比較を示す。京都大学大学院医学研究科放射線遺伝学教室において作成された p53 変異型メダカには変異の入り方から2種類存在し、Y186X と E241X と呼んでいる。今回用いたものは、ホモ型の Y186X と E241X のメダカである。図中の縦の列が右から野生型 (WT)、Y186X と E241X のメダカの saggital section の画像を示している。WT の画像と同様に、解剖学的特徴をもとに、得られた3次元画像を3次元回転させることで saggital section を得ている。図の上段が頭部、下段が腹部を示している。KO のメダカは、頭部と腹部では同一の個体を用いて撮像している。自己融解の影響を少なくするため、腹部から撮像している。

WTとKOとの比較



画像から分かるように、WTとKOの画像に大きな違いが生じている。WTとKOの比較においては、組織としての脂肪がWTよりKOの方が少ないように見える。また、KOの方が、組織コントラストが低く、さらには腸管を確認することができない。KOの比較においては、Y186Xの頭部の画像のみに穴があいたような画像の黒い部分が存在するが、それが、Y186XとE241Xの表現型の違いによるものかは結論できていない。

D. 考察

本年度の目標である生体組織の3次元的可視化における解像度20ミクロンの達成は、メダカを用いた撮像によって成し遂げられた。また、メダカの撮像において、野生型のものとはp53の変異型のものとの違いが明らかとなった。さらなる空間解像度の向上や、時間分解能の向上、アーティファクトの問題などについて3つの研究体制に基づき、考察を加える。

1. MRI顕微鏡プローブの開発：

3軸方向に対し、3 T/mの傾斜磁場強度が発生する傾斜磁場コイルを開発した。しかし、更なる空間解像度向上のためには、より強力な傾斜磁場勾配の発生が必要となる。そのためには、本年度において、導入を見送った傾斜磁場出力パルスの生成を行なう高速電流電源システムの開発が重要となる。また、メダカ等を生きたまま撮像する必要があるため、試料へのアクセスが限られるような平面型の傾斜磁場コイルのデザインから、筒型に変更する必要がある。筒型の場合には静磁場のボアのアクセス軸を有効に用いることができる。現在の画像に見られる線状のアーティファクトは、傾斜磁場強度のない位置か

らの信号をひろってしまうことに起因していると考えられる。そのため、傾斜磁場強度の向上のためだけでなく、線形領域の拡大を行なうためにも、高速電流電源システムの開発が必要であり、また、ターゲットフィールド法などの採用が必要とされるであろう。RF コイル／共鳴回路に関しても、空間解像度、時間分解能向上のために更なる感度の向上が必要とされると考えられる。その場合に、現在のシングルコイルでは、感度の均一度や感度自体に限界があるために、大きな Tx コイルと小さな Rx コイルの2つのコイルによる共鳴回路を形成する必要がある。これは、結果的に FOV を狭くすることになるが、解像度向上に対して、時間短縮の効果も生むと考えられる。小さくなった FOV を補うために、Tx コイルのみを用いた降格の撮影という手法も考えられる。また、傾斜磁場や RF 磁場の不均一性からの画像の歪みについても定量的な測定を積み上げる必要がある。

2.MRI 顕微鏡システムの開発：

台形傾斜磁場出力パルスの導入により、傾斜磁場出力の立ち上がり立ち下がりにおけるリングングの問題が軽減された。しかし、十分ではないので、更なるリングング防止のために、リングングに対してカウンターに効くパルス波形の生成を行なう必要があると考えられる。また、現在の撮像シーケンスはスピネコー法に限っても、決まった方向の2次元投影か3次元撮像しか行なうことができない。そこで、撮像シーケンスの多様化を図るべく、スライス、任意断面の2次元投影などといった撮像が可能となるように傾斜磁場システムの構築を図る必要がある。現在の時間分解能の足かせになっているのは、信号取り込み時における PC の介入である。この問題を解決するためには、AD ボード上で全て処理するか、PC 上での書き込み方法を高速化するなどが考えられる。

3.MRI 顕微鏡による小型魚類の撮像：

メダカにおける野生型と2種類の p53 変異型の3次元撮像により、p53 の発現の違いによるメダカの内部状態の違いが明らかになった。さらに、ガンの発生／転移メカニズムの理解につなげるためには、撮像法の改良が重要になると考えられる。現在は安楽死させたメダカをそのまま撮像することが主である。この場合、撮像時における自己融解による影響を免れることができない。そこで、組織固定法と MRI 顕微鏡を組み合わせることが必要と考えられる。その際に、固定法により、タンパク質の架橋／凝固／脱水などによる組織の状態、固定の速度や強度が異なるため、様々な固定法を比較検討する必要がある。さらには、p53 変異型の特異的な状態が発現されているとすれば、それを残すような固定法を考える必要がある。また、固定したメダカの MRI 画像と同一の個体から切片を作り、比較検討を加えることによって、撮像パラメータの最適化も行う必要がある。固定だけでなく、メダカを麻酔状態におき、生きたまま撮像することによって、同一個体の経時変化についても画像化する必要がある。また、氷等で気絶させている間に2次元スライス画像によって撮像することにも全体の撮像時間を短くして、時間分解能を高くした画像が得られるという利点があると考えられる。また、現在は静磁場の不均一度が高いため、様々なパラメータをふって、T1 強調画像、T2 強調画像、拡散強調画像などのコントラストの高い画像

が得られていない。そこで、MRI 顕微鏡プローブ/MRI 顕微鏡システムとも連動して、静磁場の均一度を高め、異なる種類の組織コントラストが得られるようにする必要があると考えられる。

F. 結論

開発最終年である本年度は、3 つの研究体制（MRI 顕微鏡プローブの開発、MRI 顕微鏡システムの開発、MRI 顕微鏡による小型魚類の撮像）に基づき、開発を行なった。MRI 顕微鏡により、22 時間での解像度 20 ミクロンによるメダカの 3 次元画像の撮像に成功した。また、がん抑制遺伝子 p53 を変異させたメダカと野生型メダカの画像を比較することにより、p53 の発現の違いによるメダカの内部の違いが明らかとなった。これにより、開発を行なってきた MRI 顕微鏡の基礎医学/基礎生物学の分野における有用性が示唆されたと考えられる。臨床応用や基礎医学/基礎生物学における有効性を高めるためにも、更なる空間解像度の向上と時間分解能の向上が必要と考えられる。

G. 研究発表

1. 論文発表

著者名：金山翔一郎、上野智弘、犬飼宗弘、浦山慎一、武田和行、杉本直三、福山秀直

論文標題：14 T MRI 顕微鏡の開発

雑誌名：第 13 回 NMR マイクロイメージング研究会要旨集

査読の有無：無

巻：13

発行年：2009

最初と最後の頁：37-38

著者名：Tomohiro Ueno, Shoichiro Kanayama, Munehiro Inukai, Shin-ichi Urayama, Kazuyuki Takeda, Naozo Sugimoto, and Hidenao Fukuyama

論文標題：Development of 14.1 T MR Microscope

雑誌名：Molecular Imaging and Biology

査読の有無：有

巻：vol.12 supplement 1

発行年：2010

最初と最後の頁：S255-S256

著者名：金山翔一郎、上野智弘、犬飼宗弘、浦山慎一、武田和行、杉本直三、福山秀直

論文標題：14 T MRI 顕微鏡の開発

雑誌名：第 37 回日本共鳴磁気医学会大会講演要旨集

査読の有無：無

巻：29

発行年：2009

最初と最後の頁：195

著者名：金山翔一郎、桑原航、上野智弘、浦山慎一、波多野直也、杉本直三、福山秀直

論文標題：

雑誌名：信学技報

査読の有無：無

巻：109

発行年：2010

最初と最後の頁：361-366

著者名：金山翔一郎、桑原航、上野智弘、浦山慎一、波多野直也、杉本直三、福山秀直

論文標題：14 1 T MRI 顕微鏡を用いたメダカの 3D 可視化

雑誌名：低温物質科学研究センター誌

査読の有無：無

巻：16

発行年：2010（6月号）

最初と最後の頁：未定

著者名：金山翔一郎、桑原航、上野智弘、浦山慎一、波多野直也、杉本直三、福山秀直

論文標題：生体組織構造の 3D 可視化のための高分解能 MRI 顕微鏡の開発

雑誌名：再生医療

査読の有無：有

巻：vol.9 suppl.

発行年：2010

最初と最後の頁：245

2. 学会発表

発表者名：金山翔一郎、上野智弘、犬飼宗弘、浦山慎一、武田和行、杉本直三、福山秀直

発表表題：14 T MRI 顕微鏡の開発

学会名等：第 13 回 NMR マイクロイメージング研究会

発表年月日：平成 21 年 7 月 25 日

発表場所：東京

発表者名：Tomohiro Ueno, Shoichiro Kanayama, Munehiro Inukai, Shin-ichi Urayama,
Kazuyuki Takeda, Naozo Sugimoto, and Hidenao Fukuyama

発表表題：Development of 14.1 T MR Microscope

学会名等：World Molecular Imaging Congress 2009

発表年月日：平成 21 年 9 月 25 日

発表場所：Montreal, Canada

発表者名：金山翔一郎、上野智弘、犬飼宗弘、浦山慎一、武田和行、杉本直三、福山秀直

発表表題：14 T MRI 顕微鏡の開発

学会名等：第 37 回日本共鳴磁気医学会大会

発表年月日：平成 21 年 10 月 2 日

発表場所：横浜市

発表者名：杉本直三、金山翔一郎、桑原航、上野智弘、浦山慎一、波多野直也、福山秀直

発表表題：MRI 顕微鏡によるメダカの 3D 可視化

学会名等：産学連携シンポジウム 2009

発表年月日：平成 21 年 12 月 25 日

発表場所：京都市

発表者名：金山翔一郎、桑原航、上野智弘、浦山慎一、波多野直也、杉本直三、福山秀直

発表表題：14.1 T MRI 顕微鏡を用いたメダカの 3D 可視化

学会名等：電子情報通信学会医用画像研究会

発表年月日：平成 22 年 1 月 29 日

発表場所：那覇市

発表者名：金山翔一郎、桑原航、上野智弘、浦山慎一、波多野直也、杉本直三、福山秀直

発表表題：14.1 T MRI 顕微鏡を用いたメダカの 3D 可視化

学会名等：京都大学低温物質科学研究センター第 8 回研究交流会

発表年月日：平成 22 年 3 月 15 日

発表場所：京都市

発表者名：金山翔一郎、桑原航、上野智弘、浦山慎一、波多野直也、谷口善仁、杉本直三、福山秀直

発表表題：生体組織構造の 3D 可視化のための高分解能 MRI 顕微鏡の開発

学会名等：第 9 回日本再生医療学会総会

発表年月日：平成 22 年 3 月 19 日

発表場所：広島市

H. 知的財産権の出願・登録状況（予定を含む。）

なし。

MRI 顕微鏡プローブの開発

分担研究者 上野 智弘 京都大学大学院医学研究科 助教

分担研究者 武田 和行 京都大学大学院理学研究科 講師

分担研究者 土井 信昭 株式会社 サムウエイ 主査

分担研究者 広瀬 量一 株式会社 ジャパンスーパーコンダクタテクノロジー 部長

研究要旨

MRI 顕微鏡プローブの開発として、主としてハードウェアの開発を行なった。特に、傾斜磁場強度の向上が図れるよう、現有の傾斜磁場出力パルス用の高速電流電源に対し、最適化した傾斜磁場コイルの開発を行なった。これにより、最大傾斜磁場強度が x 方向 3.6T/m、y 方向 2.7T/m、z 方向 3.0T/m となり、3 倍程度の改善が得られた。合わせて、RF コイル／共鳴回路の更なる小型化を図り、信号雑音比の向上に努めた。結果、Q 値が 120 となり、2 倍程度昨年度に比べ改善された。昨年度のプローブでは、故障が多く長時間の撮像には支障が生じていた。そこで、傾斜磁場コイルのボビンや接着剤の改善や、強固な構造体などの導入により、MRI 顕微鏡プローブの構造の安定化を図った。これにより、プロトタイプ機における数日の稼働時間に比べ、半年以上の稼働時間を有するものが開発できた。

A. 研究目的

開発最終年度に当たる本年度は、空間解像度20ミクロンの達成がプロジェクトの目標として設定されている。MRI顕微鏡プローブの開発として、主にハードウェアの開発を行なう。MRI顕微鏡プローブは傾斜磁場コイル、RFコイル／共鳴回路、静磁場用マグネットヘインサートの3つの部分からなる。高空間分解能達成のためには、強力な傾斜磁場と高い信号雑音比が重要である。そのため、本年度は、現有の高速電流アンプに傾斜磁場コイルを最適化させる形での傾斜磁場強度の向上を図ることが目的である。また、同時に、RFコイル／共鳴回路のコンパクト化を図り、共鳴回路のQ値を向上させ、結果として信号雑音比の向上を図る。さらに、昨年度開発されたMRI顕微鏡プローブでは、装置の安定度が悪く、長時間使用すると故障してしまっていた。そこで、本年度はインサート部の改良も図り、MRI顕微鏡プローブの安定化も合わせて目指すこととした。

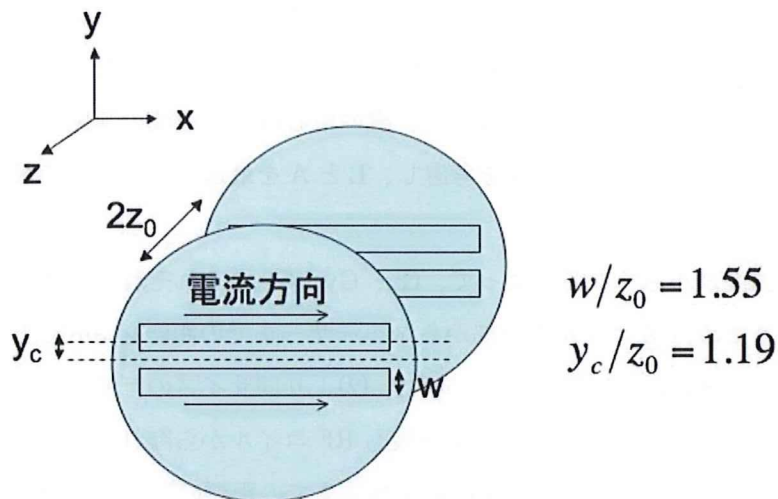
B. 研究方法

MRI顕微鏡プローブの大まかな3つの部分について、それぞれ方法をまとめる。

1. 傾斜磁場コイル：

昨年度のMRI顕微鏡プローブのデザインを踏まえ、平面型の傾斜磁場コイルをもとに現有の電流電源システムとの最適化を行った。一般に、上下の傾斜磁場コイル間の距離が狭くなるほどより強い傾斜磁場を印加できる。よって製作したRFコイルが収まるような傾斜磁場コイルの間の距離にした。また、傾斜磁場コイルには稼働時に大きな電流がながれることによる強いローレンツ力がかかる。これにより傾斜磁場コイルが振動したり変形したりする。これらを防止し、上下の傾斜磁場コイル間の距離を一定に保つために傾斜磁場コイル間にスペーサーを設置し、そこに傾斜磁場コイルを固定することとした。また、その中にRFコイルを設置・固定することでRFコイルとの位置合わせの必要もなくなる。

静磁場の方向に平行な向きをZ軸、RFコイルの作りだす磁場と平行な向きをY軸、それと直交する向きをX軸とする。Gzコイルにはマクスウェルペアコイルを、Gx、Gy方向には平行4線型コイルを採用した。平行4線型コイルは、以下のようにw、Yc、Z0を置き、Yc/Z0=1.19、w/Z0=1.55のときに最も磁場均一度が高い領域を広く取れる設計とすることができる。



また、その時の傾斜磁場強度 G_x 、 G_y は、真空の透磁率を μ_0 、電流強度を i 、コイルの巻き数を N とした時以下のように表せる。

$$G_x = G_y \approx 0.46 \mu_0 i N / Z_0^2 \quad (1)$$

マクスウェルペアコイルについては、以下のように r 、 d を置いた時、 $d = 3^{1/2}r$ の時に最も磁場均一度の高い領域が広く取ることができる。