

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。

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

目次

第1章	序論	2
	1. 背景	2
	2. 目的	2
第2章	MRI 顕微鏡システムの概要	3
第3章	RF コイル・傾斜磁場コイル一体型プローブの開発	10
	1. RF コイル部の設計思想	10
	2. RF コイル部の性能評価	11
	(1) 共鳴回路の Q 値	
	(2) RF コイル内の磁場均一度	
	3. 傾斜磁場コイル部の設計思想	12
	4. 傾斜磁場コイル部の性能評価	20
	(1) 抵抗値	
	(2) 傾斜磁場強度	
	5. 安定性の改善	25
	6. 考察	28
	(1) 空間解像度	
第4章	メダカの 3D 可視化	29
	1. 試料作製	29
	2. 撮像方法	29
	3. アブラハヤの撮像・結果	29
	4. メダカ (wild) の撮像・結果	33
	5. 考察	40
	(1) 脂肪のケミカルシフトと解像度評価	
	(2) アーチファクト	
	(3) 基礎医学への応用 ; メダカ (knock out) の撮像	
	(4) 化学固定による画像への影響	
第5章	結論	53
	文献	53
	謝辞	53
	付録	54

第1章 序論

1. 背景

最初の MRI による生体単細胞の観測は、1986 年の Aguayo らによるアフリカツメガエルの卵子の可視化である[1]。これが高い空間分解能を持ち、光学顕微鏡のような形で用いることのできる MRI “MRI 顕微鏡” の開発の最初の報告である。その後、静磁場の高磁場化、磁場勾配の強化、コイルの小型化を主たる方針として、MRI 顕微鏡の開発が進められた。2001 年に Lee らにより $1\ \mu\text{m} \times 1\ \mu\text{m} \times 75\ \mu\text{m}$ [2]、2002 年に Ciobanu らによって $3.7\ \mu\text{m} \times 3.3\ \mu\text{m} \times 3.3\ \mu\text{m}$ の空間解像度が達成された[3]。しかし、この解像度はファントムの画像により評価されたものである。2009 年に Flint らによる解像度 $(4.7\ \mu\text{m})^3$ での神経細胞の可視化が報告されている[4]。こうした MRI 顕微鏡における空間解像度の向上には目覚ましいものがあるが、3D 撮像には数十時間を要している。このため、これらの MRI 顕微鏡は形態学的な研究に限られていた。

MRI 顕微鏡の時間分解能が向上すれば、これまででないダイナミックな生体からの情報を 3D 画像として得ることができる。撮像の対象として、魚類などの脊椎動物の小型モデル生物が考えられ、発生や脳神経系の活動、ガンなどの病態、老化などの基礎生物医学の問題において有益な知見が得られると考えられる。

2. 目的

高い空間分解能と時間分解能を持ち、生体をダイナミックに 3D 可視化できる MRI 顕微鏡に必要かつ重要となる部分のハードウェア開発を行うこととした。その第一段階として本研究ではまず空間分解能の高い MRI 顕微鏡のための装置開発を行うこととした。

高い分解能を達成するにはハードウェアとして、信号の送受信コイルである RF コイルの高い信号雑音比と、装置の分解能を左右する傾斜磁場を強くかけられる傾斜磁場コイルが必要である(付録(1))。今回はこの RF コイルと傾斜磁場コイルの開発を行うこととした。

開発にあたって、RF コイル傾斜磁場コイル一体型プローブの先行機 (Fig.) が開発されており、これの改良から取り組むこととした。

先行機の RF コイル部の Q 値は 70、傾斜磁場強度はおおよそ 1T/m で空間解像度は $(50\ \mu\text{m})^3$ である。

具体的な性能の目標値は、RF コイルの信号雑音比に影響するパラメータである Q 値は 100、傾斜磁場コイルの強度は、多くの細胞レベルの MRI 顕微鏡装置で用いられている 3T/m とした。

また先行機は傾斜磁場コイルにて大電流を高速にオンオフすることによって生じるローレンツ力による物理的な衝撃に耐えられず頻繁に故障していた。よって安定した稼働を行えるようにすることも目標とした。

さらに、この装置を用いて実際に小型の実験動物であるメダカの撮像を行うことも行う。

第2章 MRI 顕微鏡システムの概要

MRI 顕微鏡システムの概要を説明するにあたってまず MRI の原理を簡単に述べる。原子核は核スピンにより磁石の性質を持つ。しかし、それぞれのスピンの向きはランダムであり全体としてはキャンセルされるため磁化を発生しない。ここに外部から強い静磁場を作用させると、核スピンの持つ磁化は磁場をかけた向きにわずかにそろろう。これにより、全体として磁場をかけた向きに巨視的磁化ができる。

この核磁化に特定の周波数のラジオ波 (RF パルス) を照射することにより、静磁場方向から傾けると、核磁化は、静磁場方向を軸として歳差運動を行う。この周波数はラーモア周波数と呼ばれ、各原子核に固有の周波数であり静磁場の強さに比例する。

RF パルスの照射を止めると徐々に定常状態に戻る。この際にラーモア周波数と同じ周波数を持つ信号を原子核は発する。

ここで、この発せられた信号を受信コイルで受信し利用するのだがこのままでは各々の原子核から発せられた信号がどこから来たものか認識できない。そこで、静磁場とは別に距離に比例した強度を持つ磁場 (傾斜磁場) をかける。傾斜磁場によって原子核の位相や周波数が増える。実際に観測するのは受信コイルの感度領域全体の原子核からの信号の合成波であるため、得られた信号に対してフーリエ変換を行うことで個々の位置の信号に分解し、画像化する。

以上の原理より、MRI に必要な装置は、静磁場を作り出す静磁場マグネット、RF パルスの照射と信号の受信を行う RF コイル、RF パルスの照射系列 (パルスシーケンス) を制御する装置、RF パルスを作り出すパワーアンプ、信号を受信し位相情報などを取り出す装置、傾斜磁場を作り出す傾斜磁場コイル、傾斜磁場コイルに電流を出力するアンプ、傾斜磁場系列を制御する装置がある。

MRI 顕微鏡と一般の MRI で必要な装置は同じだが、第1章の目的にも述べたがそれぞれに求められるスペックが異なってくる。

実際に使用した MRI 顕微鏡のシステム構成のダイアグラムを Fig.1 に示す。NMR 分光計 (Fig.1 (B)) にてパルスシーケンスを制御できる。そこから出力される RF パルスはパワーアンプ (Fig.1 (B)) にて増幅され、RF コイル (Fig.1 (E)) へと供給される。また、傾斜磁場制御は PXI モジュールと FPGA ボードを用いて行った。PXI モジュールが NMR 分光計の 10 MHz 基準クロックを参照し、さらに FPGA ボードに供給することで、NMR 分光計に対しシステムを同期させた。FPGA ボードからのアナログ電圧より、傾斜磁場の電流値を制御している。NMR 分光計のパルサからパルスシーケンスのトリガーを供給し、FPGA ボードからの制御電圧の出力のタイミングをとり、傾斜磁場シーケンスを実行した。傾斜磁場コイル用の電流アンプは FPGA ボードからの入力電圧を受けて傾斜磁場コイルへ増幅された電流を出力した (Fig.1 (D))。検体からの NMR 信号は、RF コイル (Fig.1 (E)) にて受信され、プリアンプ (Fig.1 (B)) へと入力されて増幅される。そして信号が高められた状

態でNMR分光計 (Fig.1 (B)) にて検波される。

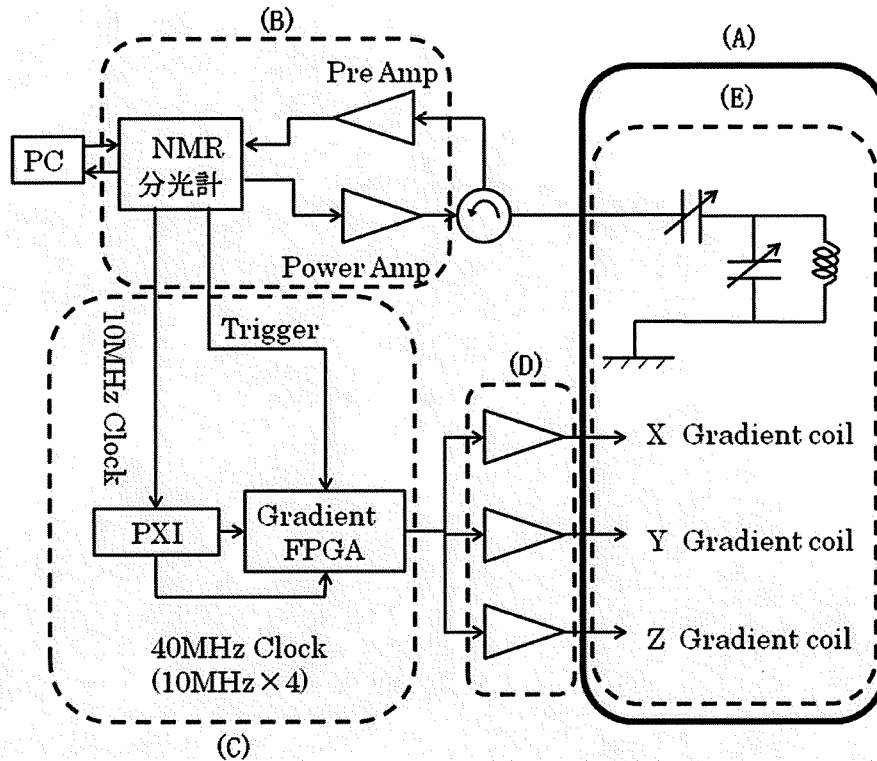


Fig.1 システムのブロックダイアグラム

(A) 静磁場マグネット (B) NMR分光システム (C) 傾斜磁場制御システム (D) 傾斜磁場用電流アンプ
(E) RFコイル・傾斜磁場コイル一体型プローブ (自作)

以下にそれぞれの装置の写真と仕様を示す。

(A) 静磁場マグネット

ボア径 48mm の JASTEC 製静磁場マグネットを用いた。仕様は磁場強度 14.1 T、磁場均一度 1ppm/10mmdsv 以下である (Fig.2)。生体にストレスの少ない状態での撮像が可能となる水平ボアを採用した。また傾斜磁場のスイッチングによる渦電流を抑制するために、強化プラスチックである FRP 製のボアへと変更した。

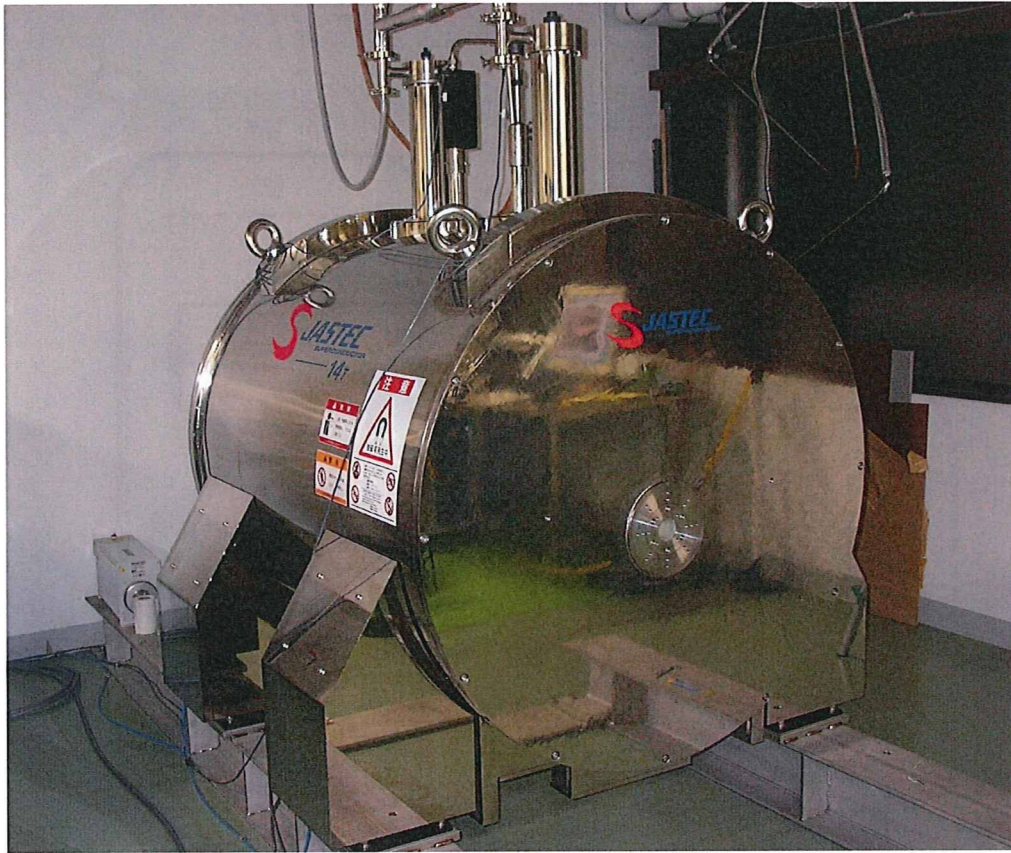


Fig.2 静磁場マグネット

(B) NMR 分光システム

THAMWAY 製の NMR 分光計 (Fig.3) ・パワーアンプ (Fig.4) ・プリアンプ (Fig.5) を用いた。動作周波数は 600MHz、パワーアンプの出力は 1kW である。

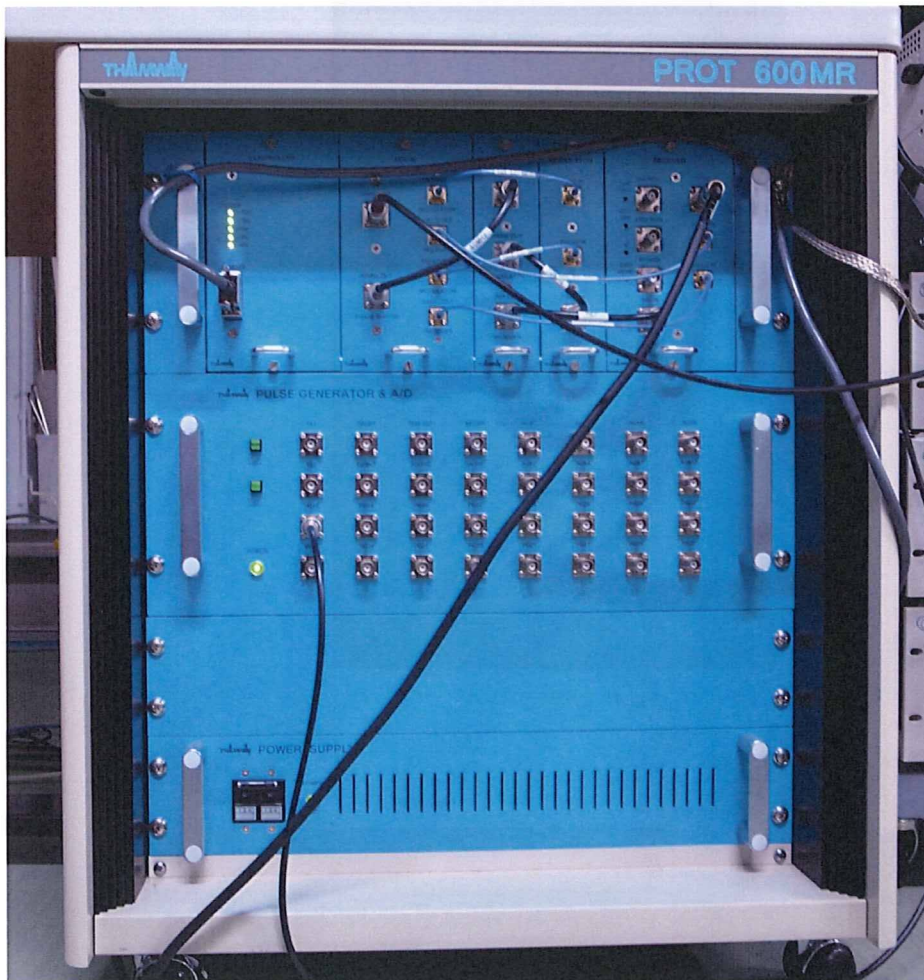


Fig.3 NMR 分光計



Fig.4 パワーアンプ



Fig.5 プリアンプ

(C) 傾斜磁場制御システム

National Instruments 製の PXI モジュール (Fig.6) と FPGA ボード (Fig.7) を用いて傾斜磁場制御を行った。

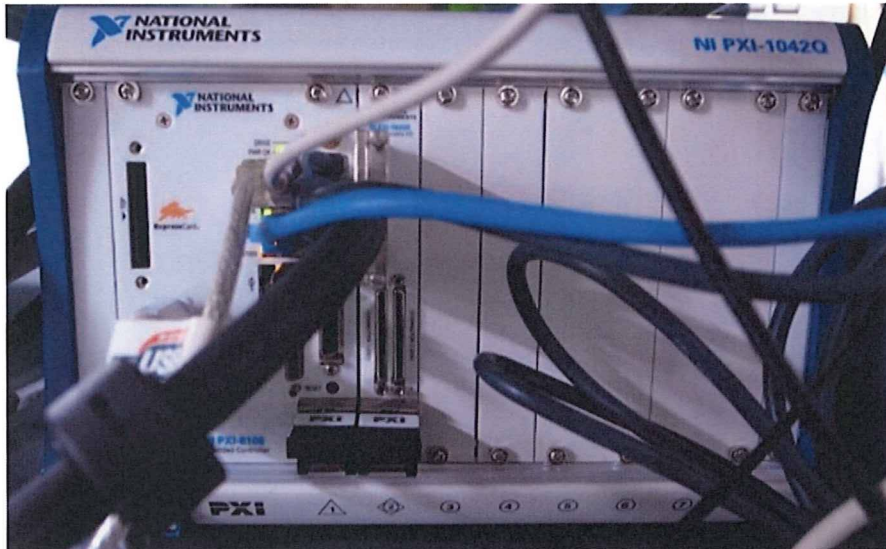


Fig.6 PXI モジュール

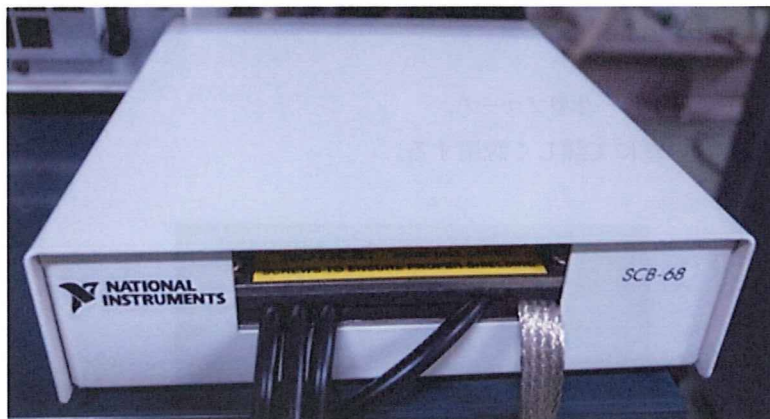


Fig.7 FPGA ボード

(D) 傾斜磁場用電流アンプ

Kepeco 製のものを用了 (Fig.8)。最大出力電圧は $\pm 20\text{V}$ 、最大出力電流は $\pm 20\text{A}$ 、立ち上がり速度は $35\mu\text{sec}$ である。

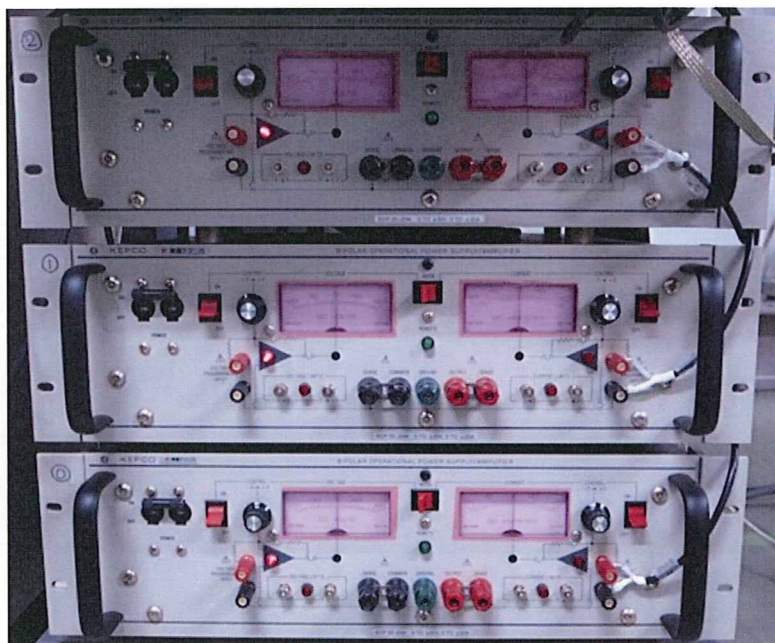


Fig.8 傾斜磁場用電流アンプ

(E) RF コイル・傾斜磁場コイル一体型プローブ

自作した (Fig.9)。次の章にて詳しく説明する。

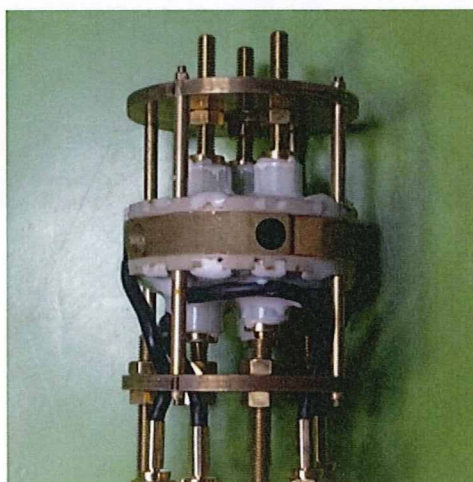


Fig.9 RF コイル・傾斜磁場コイル一体型プローブ

第3章 RF コイル・傾斜磁場コイル一体型プローブの開発

1. RF コイル部の設計

ソレノイドコイルの両端にセラミックコンデンサを設置し、バランス回路にすることでQ値の向上を図っている (Fig.10)。また、配線には厚み 0.05mm の銅板を用いた。これは、動作周波数 600MHz 付近での表皮効果による導体内部のインピーダンスの増加による回路のQ値の悪化を防ぐ狙いがある。また、これにより回路をよりコンパクトに設計することも可能となりQ値の向上につながる (Fig.11)。

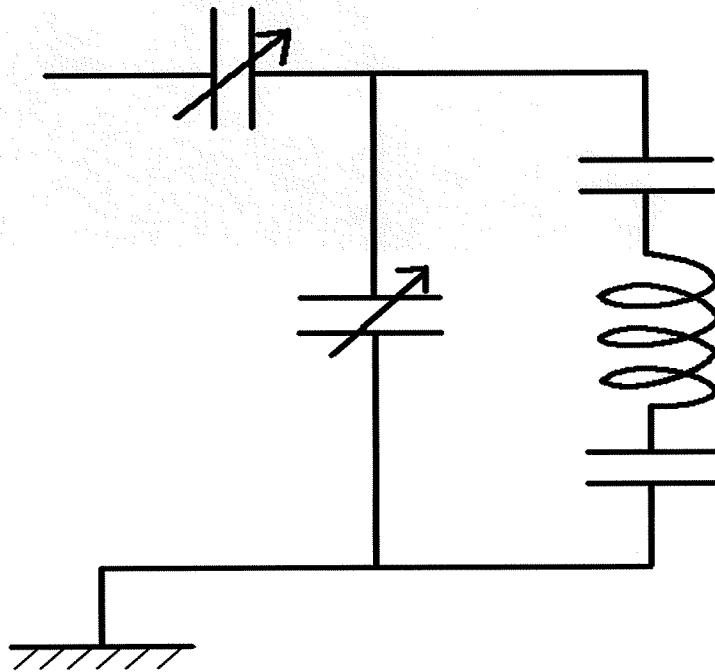


Fig.10 共鳴回路の回路図

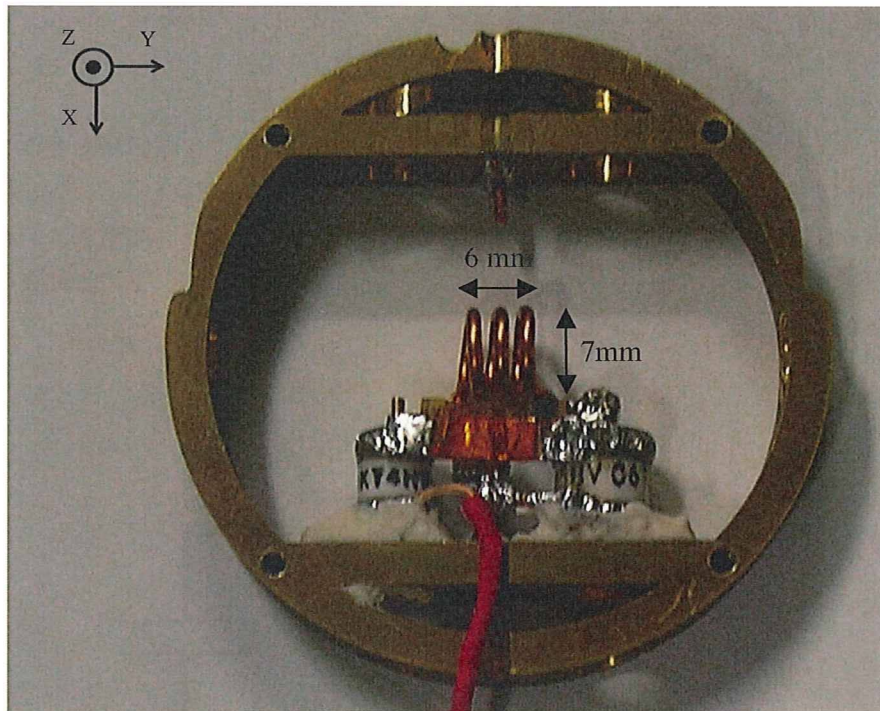


Fig.11 製作した RF コイル

2. RF コイル部の性能評価

(1) 共鳴回路の Q 値

以下の Fig.12 は共鳴回路の反射を見た S パラメータのグラフである。最小値が 14.1T での水素原子の共鳴周波数である 600.409MHz 付近にチューンとマッチングを調整した。この状態で、ベースラインから-3dB にある 2 点 (Fig.12 の M1、M3) と最小値 (Fig.12 の M2) を用いて Q 値は以下のように求まった。

$$Q = M2 / (M3 - M1) = 600.4082 / (602.3000 - 598.3200) \approx 151$$

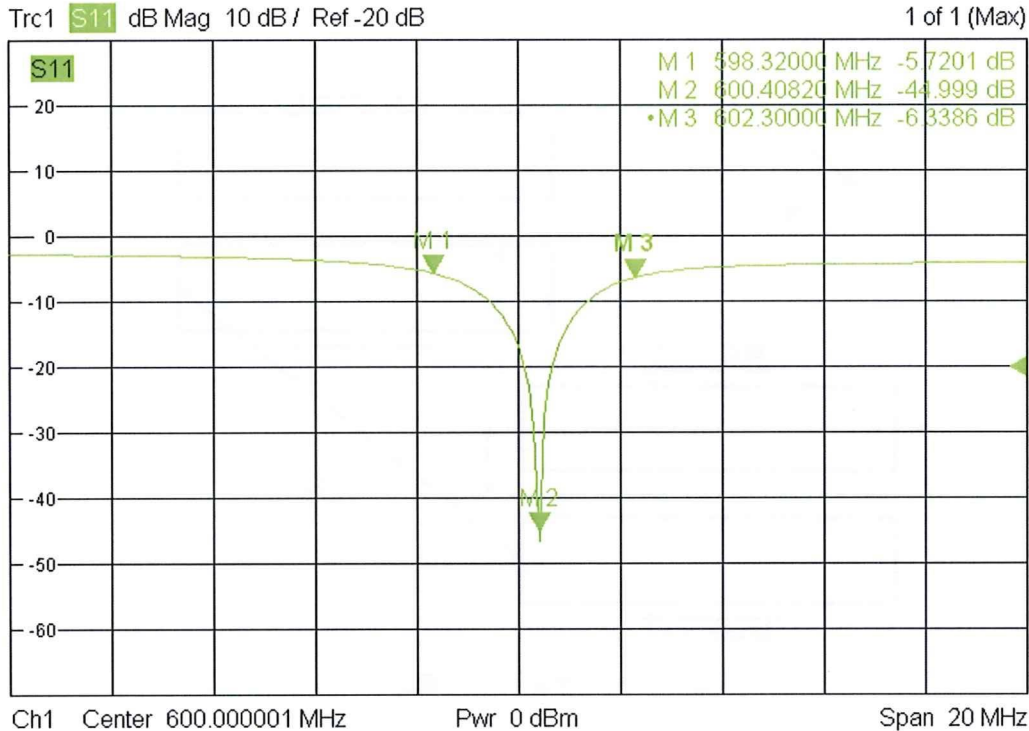


Fig.12 共鳴回路の s パラメータ

3. 傾斜磁場コイルの設計思想

第1章の目的でも述べたように、高解像度の達成には強力かつ試料体積にわたり十分に高い磁場均一度を持つ傾斜磁場強度が必要となる。今回、筒型もしくはターゲットフィールド法を用いた傾斜磁場コイルよりも比較的製作が容易かつ傾斜磁場強度も比較して劣らない平面型の傾斜磁場コイルを採用した。

また、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 コイルがちょうど収まるように傾斜磁場コイルの間の距離をとることとした。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しようとする。

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。

4. 傾斜磁場コイルの設計

静磁場の方向に平行な向きを Z、検体の向きすなわち RF コイルの作りだす磁場と平行な向きを Y、それと直交する向きを X とする。Z コイルにはマクスウェルペアコイルを、X、Y 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 Fig.13 のように ω 、 Y_C 、 Z_0 を置き、 $Y_C/Z_0=1.19$ 、 $\omega/Z_0=1.55$ 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[6]。

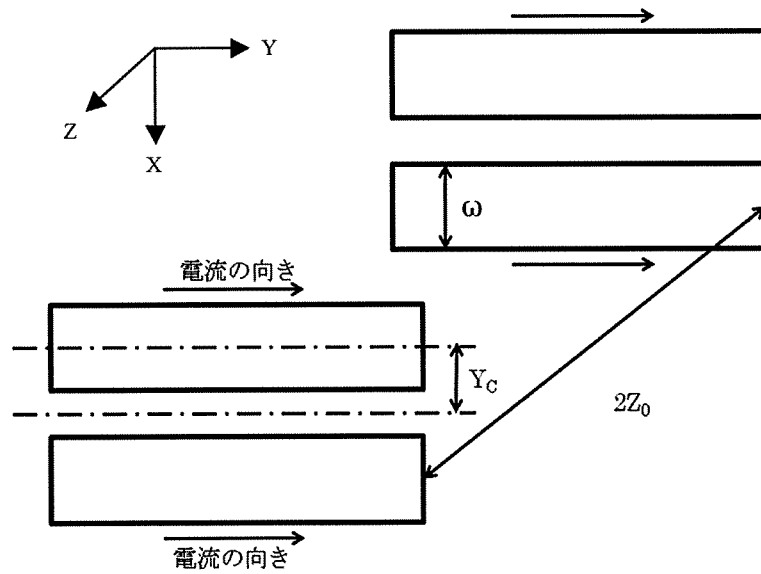


Fig.13 平行4線型コイルの概念図

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。

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

また、マクスウェルペアコイルについては、Fig.14 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れる設計とすることができる。

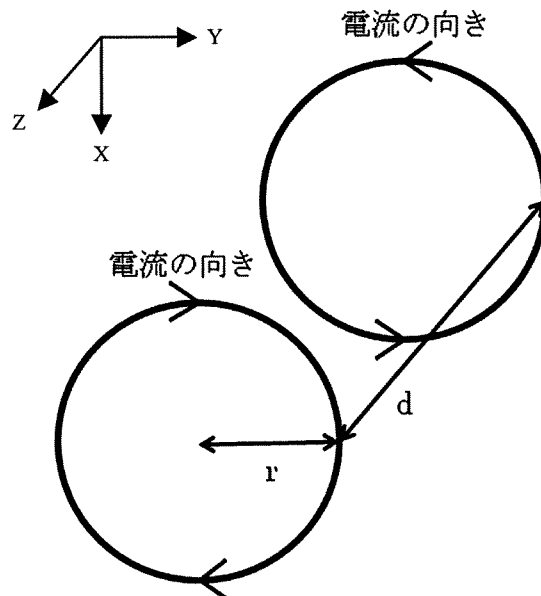


Fig.14 マクスウェルペアコイルの概念図

また、その時得られる傾斜磁場強度 G_z は以下の様に表すことができる。

$$G_z \approx 0.64 \mu_0 i N / r^2 \quad (2)$$

ここで(1)、(2)より、 Z_0 及び r の 2 乗で傾斜磁場強度が変化することが分かる。そのため、強い傾斜磁場強度を得るためには Z_0 及び r になるべく小さくなる設計とする必要がある。そこで、RF コイルと傾斜磁場コイルを一体型のもので設計することで Z_0 及び r を最小としたいと考えた。また、(1)、(2)より傾斜磁場強度は i と N に比例することが分かる。そのため、 i と N が最大となるような設計が必要となる。

ここで、 N を増やすとコイルに使用する線材の総延長 L が長くなり R が大きくなる。または使用する線材の断面積 A が小さくなることでコイルの抵抗値 R が上昇する。また、傾斜磁場用電流アンプには出力の限界があるため、オームの法則によって R によって i が制限される。傾斜磁場用電流アンプの最大出力電圧は $\pm 20V$ 、最大出力電流は $\pm 20A$ なので、オームの法則より、 $R \leq 1$ の時に電流 i の最大出力を使うことが可能となる。

また、コイルのボビンの溝が大きくなると、溝の中心線にて電流の流路が直線近似されているため、直線近似性が悪くなる。これらの条件を考慮し、 L と A を最適化することで最大の i と N が得られるような設計とする。

また、距離の 2 乗に比例して傾斜磁場強度が小さくなる。よって、 X 、 Y 、 Z それぞれのコイルが同程度の傾斜磁場強度を持つようにするために Z コイルの上部からスペーサーまでの距離を $3mm$ とした。さらに、 XYZ 各コイルの層の厚みを $0.8mm$ とした。また、式(1)、(2)より同サイズのデザインではマクスウェルペアコイルが最も傾斜磁場強度が強いため Z コイルを最も RF コイルから離れた層に設置した。さらに、電流の直線近似性を保持するた

め、コイルの溝の幅を検体までの距離に近い X、Y コイルでは 2mm、一番遠い Z コイルでは 3mm とした。これにより、線材を巻くスペースが、X、Y コイルでは 2mm×0.8mm、Z コイルでは 3mm×0.8mm となった。

またスペーサーは、RF コイルの外径が 7 mm であることと傾斜磁場コイル間の距離を可能な限り近づけるため、高さを 8 mm とした。さらに材質は磁場に影響を与えず RF コイルのグラウンドとしても用いることができ、強度も十分な真鍮とした。Fig.15 にスペーサーの設計図面を示す。これら条件を、Fig.13、14 に適応して Fig.16 のような傾斜磁場コイルのボビンの設計図面を製作した。

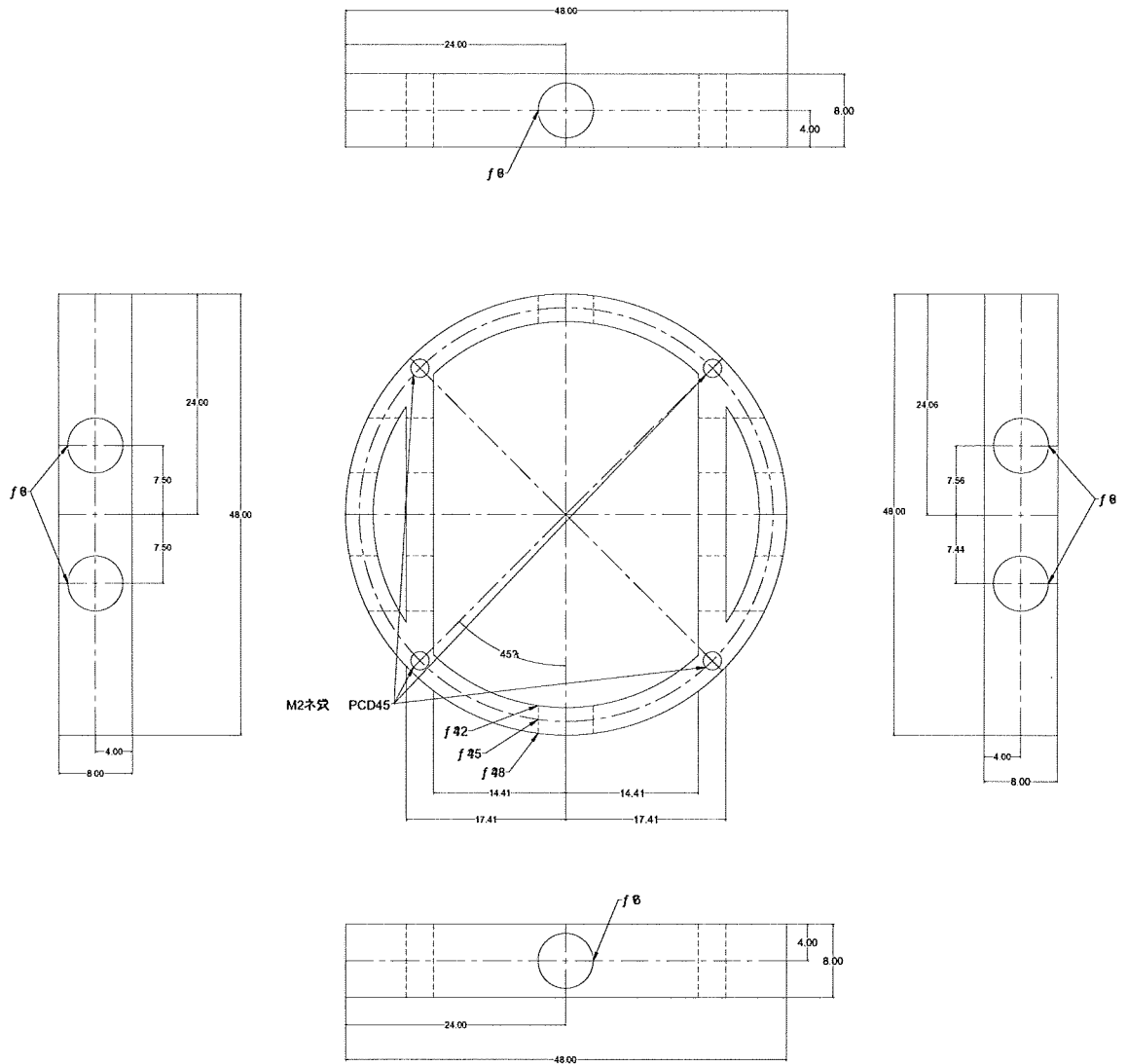


Fig.15 スパーサー図面

Fig.16 傾斜磁場コイル用ボビンの設計図面

先ほど述べたように、最大の傾斜磁場強度を実現するためには i と N を最大とする必要がある。 i を最大にするためには $R \leq 1$ である必要があるが、 N を増やすと R は増加する。そのため、 $R = 1$ となる設計の時最も強い傾斜磁場強度が得られることとなる。実際にコイルを巻く際には、GE のワニスを使用するためその分の厚みや作業誤差を考慮して、X、Y コイルは 1.8×0.75 m、Z コイルは $2.6 \text{ mm} \times 0.75 \text{ mm}$ の溝に収まるようにする。

また、配線の抵抗値や線材に含まれる不純物による影響を考慮してコイル本体だけで理論上 0.9Ω となる設計を目指した。ここで、 N は線材の断面積 A が同じ時に溝の中の線材の占有率が高いほど増える。コイル抵抗値を R 、銅の電気抵抗率 ρ を $1.68 \times 10^{-8} [\Omega \text{ m}]$ 、線材の導体径を $c[\text{m}]$ 、線材の外径を $a[\text{m}]$ 、線材の断面積を $A[\text{m}^2]$ 、コイル 1 周分の線材の長さの平均を L 、溝の幅 0.75 mm を W とする。

すると R は、

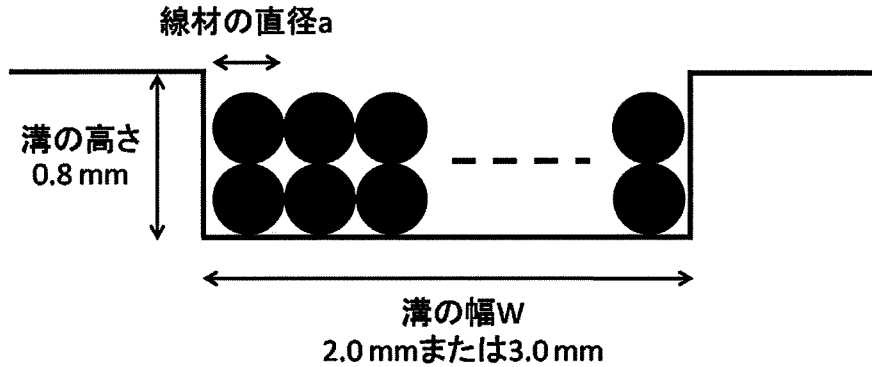


Fig.17 グラディエントコイルボビンの断面図

$$R = \rho LN/A = \rho LN/a^2 \quad (3)$$

と表せる。さらに、Fig.17 のように $2a \leq 0.75 \text{ mm} \leq 3a$ つまりボビンの溝に線材を2層巻ける場合を考える。ターン数 N は溝の幅 W と線材の外径 a を用いて以下の様に表せる。

$$N = 2 \lfloor W/a \rfloor \quad (4)$$

ここで、 $\lfloor \rfloor$ はガウス記号である。よって、(3)、(4)より R は、

$$R = \rho L \times 2 \lfloor W/a \rfloor / (c/2)^2 \pi \quad (5)$$

と表すことができる。Fig.16 を参照して X 、 Y 、 Z それぞれの L を求めて、 $L_X = 383 \text{ mm}$ 、 $L_Y = 379 \text{ mm}$ 、 $L_Z = 30.3 \pi \text{ mm}$ となった。求めた L とすでに分かっている数値を(5)に代入して X 、 Y 、 Z それぞれの R を式で表した。

$$R_X = \rho L_X \times 2 \lfloor W/a \rfloor / (a/2)^2 \pi = 1.64 \times 10^{-8} \times \lfloor 1.8 \times 10^{-3}/a \rfloor / c^2 \quad (6)$$

$$R_Y = \rho L_Y \times 2 \lfloor W/a \rfloor / (a/2)^2 \pi = 1.62 \times 10^{-8} \times \lfloor 1.8 \times 10^{-3}/a \rfloor / c^2 \quad (7)$$

$$R_Z = \rho L_Z \times 2 \lfloor W/a \rfloor / (a/2)^2 \pi = 4.07 \times 10^{-9} \times \lfloor 2.6 \times 10^{-3}/a \rfloor / c^2 \quad (8)$$

ここで、手配可能な線材に I ($a = 0.36 \text{ mm}$ 、 $c = 0.315 \text{ mm}$)、II ($a = 0.29 \text{ mm}$ 、 $c = 0.25 \text{ mm}$)、III ($a = 0.26 \text{ mm}$ 、 $c = 0.224 \text{ mm}$) があつた。これらは $2a \leq 0.75 \text{ mm} \leq 3a$ の条件に当てはまっているため、式(4)~(8)が適応できる。それぞれ代入すると、

I のとき、

$$N_X = N_Y = 2 \times \lfloor 1.8 \times 10^{-3}/a \rfloor = 10$$

$$N_Z = 2 \times \lfloor 2.6 \times 10^{-3}/a \rfloor = 14$$

$$R_X = 1.64 \times 10^{-8} \times \lfloor 1.8 \times 10^{-3}/a \rfloor / c^2 = 0.826 \Omega$$

$$R_Y = 1.62 \times 10^{-8} \times \lfloor 1.8 \times 10^{-3}/a \rfloor / c^2 = 0.816 \Omega$$

$$R_Z = 4.07 \times 10^{-9} \times \lfloor 2.6 \times 10^{-3}/a \rfloor / c^2 = 0.287 \Omega$$

II のとき、

$$N_X = N_Y = 2 \times \lfloor 1.8 \times 10^{-3}/a \rfloor = 12$$

$$N_Z = 2 \times \lfloor 2.6 \times 10^{-3}/a \rfloor = 16$$

$$R_X = 1.64 \times 10^{-8} \times \lfloor 1.8 \times 10^{-3}/a \rfloor / c^2 = 1.57 \Omega$$