

200912002B

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19年度～21年度 総合研究報告書

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 19 年度～21 年度 総合研究報告書

研究代表者 福山 秀直

平成 22 (2010) 年 5 月

総合研究報告書目次レイアウト (参考)

目 次	
I. 総合研究報告 超高分解像度MRI顕微鏡の開発 福山秀直	----- 1
II. 研究成果の刊行に関する一覧表	----- 41
III. 研究成果の刊行物・別刷	----- 42

## 超高解像度 MRI 顕微鏡の開発

研究代表者 福山 秀直 京都大学大学院医学研究科 教授

### 研究要旨

本研究では、超高解像度MRI顕微鏡を開発し、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達成することが目的である。

開発初年度である2007年度においては、MRI顕微鏡開発の基盤となる大型機器の開発と実験室の整備を行った。これと並行して、京都大学大学院医学研究科附属高次脳機能総合研究センター保有のヒト用3TのMRIを用いて、ex-vivo環境の構築に対し、検討を加えた。

開発2年目である2008年度においては、整備されたMRI顕微鏡開発の基盤をもとに、MRI顕微鏡のプロトタイプ機の開発を行なった。

開発最終年度である2009年度は、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。これは、2008年度に必要と考えられた強力な高速電流電源システムの開発に対する予算措置が見送られたため、現有設備での対応となったためである。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、2009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2008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、2008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。

2009 年度の開発計画の目標と同時に本研究の目的であった解像度 20 ミクロンの達成はなされた。

#### 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	土井 信昭	株式会社 サムウェイ	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	
分担研究者	武田 和行	京都大学大学院理学研究科	講師	(2008 年～2009 年度)
分担研究者	杉本 直三	京都大学大学院医学研究科	教授	(2008 年～2009 年度)
分担研究者	浦山 慎一	京都大学大学院医学研究科	助教	(2007 年～2008 年度)
分担研究者	松原 明	京都大学低温物質科学研究センター	准教授	(2007 年～2008 年度)
分担研究者	犬飼 宗弘	京都大学大学院医学研究科	研究員	(2008 年度)
分担研究者	塩田 浩平	京都大学大学院医学研究科	教授	(2008 年度)
分担研究者	澤本 伸克	京都大学大学院医学研究科	助教	(2007 年度)
分担研究者	高橋 良輔	京都大学大学院医学研究科	教授	(2007 年度)

-----

## A. 研究目的

本研究では、超高解像度MRI顕微鏡を開発し、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達成することが目的である。

開発初年度の2007年度においては、MRI顕微鏡開発の基盤となる大型機器の開発と実験室の整備を目標とした。大型機器としては、14.1T静磁場マグネット、600MHzNMRスペクトロメータである。また、これらの大型機器を設置し、MRI顕微鏡開発と研究を行う実験室の整備を行う必要があった。これに並行して、京都大学大学院医学研究科附属高次脳機能総合研究センター保有のヒト用3TのMRIを用いて、最終段階のMRI顕微鏡において必要とされるex-vivo環境とは何かを検討する必要があった。さらに、高解像度化に伴う信号雑音比の低下が予測されるため、小型前置増幅器の開発も実験室が指導する前に必要となった。

開発2年目の2008年度においては、2007年度に整備されたMRI顕微鏡開発の基盤をもとに、MRI顕微鏡のプロトタイプ機の開発を行なうことを目標に定めた。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。2008年度におけるMRI顕微鏡のプロトタイプ機の開発に当たり、主要システムをRFコイル、傾斜磁場コイル、制御システムの3つに分け、各々を分担して開発を行なうこととした。MRI顕微鏡のプロトタイプ機を用いて、2007年度のex-vivo環境の研究を踏まえて、in-vitroの撮像実験を行なうこととした。

開発最終年度の2009年度においては、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。そのため、当初目標として掲げていた、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断念した。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

2007年度：

目標に掲げたMRI顕微鏡開発の基盤となる大型機器の開発と実験室の整備を達成するために、1. 実験室の整備、2. 14.1T静磁場マグネットの開発、3. 600MHzNMRスペクトロメータの開発に分かれて、それぞれ分担研究を行うこととした。さらに、実験室を整備している間（使用すべき実験室が使用できない期間）に、4. 小型前置増幅器の開発、京都大学大学院医学研究科附属高次脳機能総合研究センター保有の3Tヒト用MRIを用いて、5. ex-vivo環境構築に関する検討を行った。

### 1. 実験室の整備

MRI顕微鏡の構成は、静磁場コイル、NMRスペクトロメータ、傾斜磁場コイル、RF送信コイル、RF受信コイルに大別できる。それぞれの部分を安全に開発・試験・調整を行なうことのできる場所の整備を行う。また、完成したMRI顕微鏡の研究・診断機器への応用を図れるように場所を整備する。

京都大学大学院医学研究科人間健康科学系専攻の北棟地階に、建物の耐震補強工事に合わせ、MRI顕微鏡室としてスペースの拡張をし、必要とされる室内の整備も行なった。耐震補強工事の本来の終了予定は、平成20年2月末であったため、開発に遅れが生じないよう大学施設部と交渉し、MRI顕微鏡室のみ他の工事予定より完成を早める必要があった。静磁場コイルの3トンの重量を支えるための床の強化が必要であった。また、静磁場コイルは超伝導コイルであり、冷媒として液体ヘリウム/液体窒素を必要とする。静磁場コイルがクエンチした場合に、大量のヘリウムガスが部屋に放出され、窒息の恐れが生じる。そこで、クエンチ時の大量のヘリウムガスを室外へ放出するためのクエンチダクトの設置が必要とされた。測定機器の安定化のために、安定度の高い室温制御がなされる必要があった。その際に、静磁場コイルを揺らすことのないよう、風向きに注意する必要があった。開発機器や測定機器のための電源（単相3線100V/200V、3相4線200V）の新設を行なう必要があった。

### 2. 14.1T静磁場マグネットの開発

非凍結病理検査などのMRI顕微鏡の臨床応用や細胞レベルでの生体機能の非侵襲可視化などの研究応用を考える上で、撮像対象である細胞・組織の生理学的状態を保つことは必要不可欠である。そのため、撮像時においても穏やかに緩衝溶液を流すなどにより、生理学的状態の維持を行わなければならない。また、試料の取り替えがスムーズに行なえなければ、生理学的状態が乱されることになる。そこで、生理学的状態の維持が可能となるような静磁場コイルの開発が必要となる。

静磁場コイルの中に挿入して用いられる傾斜磁場コイルのパルスの磁場の変動により、金属部分には渦電流が誘発される。この渦電流により磁場のエネルギー損失が起り、傾斜磁場において、オーバーシュートや磁場プロファイルに高次の項が出現することになる。この渦電流の発生を抑えるように静磁場コイル側を設計しておく必要がある。通常、高磁場NMRのための静磁場コイルは縦型であり、ボアが鉛直方向となっている。高磁場を形成するために、ボアが細長くなっており、試料に緩衝溶液を流す際、重

力の影響を強く受ける。そこで、通常の縦型の静磁場コイルを横置きに設計変更し、緩衝溶液の流れを制御しやすくした。同時に、水平ボアを用いることで、緩衝溶液を抜くことなく、試料の取り替えのできるシステムの構築が可能となった。

傾斜磁場コイルによる渦電流の発生を抑えるため、通常のスUSから強化プラスチック（FRP）に変更を行った。

静磁場コイルを横置きに室内の架台上に設置を行うため、振動防止のエアダンパー、冷媒の保持のためのデュワーの設計変更、架台の設計を行なった。また、静磁場コイルの漏れ磁場による他の実験室との干渉を抑えるため、スーパーセルフシールドを採用した。

### 3. 600MHzNMRスペクトロメータの開発

NMRスペクトロメータは、RFパルスの送受信を行なうとともに、撮像シーケンスにおける傾斜磁場の時間同期を図る役目をもつ。また、送信コイルと受信コイルのアクティブデカップルを実現するためのピンダイオードの制御も合わせて行なう必要がある。また、MRI顕微鏡においては、撮像対象付近での磁場強度変化測定や温度測定を撮像シーケンスに同期して行なう予定である。さらに、周波数空間においても実空間においても、送信RFパルスの強度分布が均一である条件を作るようにするため、1 kW程度の出力が必要とされる。600MHzの高周波（磁場強度14.1 Tにおけるプロトンの共鳴周波数）において、これらの条件を満たすNMRスペクトロメータを設計／開発しなければならない。

撮像シーケンスの開発環境を自由度高く構築できる必要がある。

要求される様々な時間同期を位相のずれなどを排除した形で行なうためには、信号のアナログ処理部とデジタル処理部が完全にコヒーレントである必要がある。そこで、デジタル処理部のADボードとパルサーボードにアナログ処理部の基準クロック（20MHz）を外部入力できるようにして、基準クロックを合わせた。さらに、基準クロックに時間同期させたパルサーボードを追加することにより、必要とされるタイミングをTTL出力させた。オールソリッドステート化して、電力増幅を行なうことで600MHzの高周波においても高速パルス増幅器として高直線性・低歪みをもたせた。さらにハイブリット方式により、1 kWの高出力を達成した。

RF出力側にADボードを設置することで、種々のパルス波形の出力を可能とさせた。

開発環境として、VisualBasicを用い、GUIの実現を可能とさせた。

### 4. 小型前置増幅器の開発

本研究では、最高空間解像度  $10\mu\text{m}$  を目指しているが、この時のボクセルサイズは通常のMRI撮像と比較して百万分の1程度であるため、得られる信号は非常に微弱となる。その微弱な信号強度を、信号処理機器が取り扱える電圧レベルまで増幅するのがプリアンプである。

本研究では、14.1 テスラという超高磁場MRI装置に用いるために共鳴周波数が高くなり、受信コイルとアンプを接続するケーブルの伝送損失が大きくなるので、プリアンプは可能な限り受信コイルの側



に接続する必要がある。そのため、48 mm のボア内に設置可能な超小型プリアンプを独自に開発した。

プリアンプの要求性能としては、1. コイルへの搭載が可能な程度に小型であること、2. 使用する周波数において雑音指数 (NF) が最小であること、3. すべての使用部品に強磁性体を含まないこと、の3点が挙げられる。

また課題としては、1. 使用する部品点数を最小化する・使用する部品を小型化する、2. 現在最も NF 特性の優れた増幅素子を調査し使用する、3. コンデンサ・抵抗器の電極に磁性体 (Ni 等) を含まないものを選択すること、4. 磁気コアを使用しないこと、が挙げられる。

上記を基に設計したプリアンプの回路図を図に示す。設計に当たって検討した点は以下の通りである。

1. 回路部品点数を少なくするため、使用周波数において発振防止保証回路などの付属回路を要しない増幅素子を選定した。2. 電源回路は体積の大きな安定器素子を使用せず、Zener Diode を応用した定電圧回路を設計した (MR 装置から供給されるプリアンプ用電源の安定性が高いことを前提に簡単な回路を用いることが出来る)。3. 増幅素子として現在最も低雑音で利得の高い HEMT (High Electron Mobility Transister) を用いた。4. 非磁性化を実現するためすべてのコイルを手巻きとし、磁気コアの使用を避けた。5. コンデンサ・抵抗器などはニッケル電極を用いていない部品を選定した。6. 入力回路に可変コンデンサを用い、入力回路のインピーダンスを調整して、HEMT が最も低雑音で動作する条件を実現できる構成とした。

ガラスエポキシ基板上に回路パターンを形成し、部品を搭載した。小型化を図り非磁性化を確実にするため、コネクタを用いず基板にケーブルを直接半田付けすることとした。シールドケースは錫メッキ銅板を板金加工して作成した。

## 5. ex-vivo環境構築

本研究で開発を試みている14.1テスラMRI顕微鏡では、ex vivo撮像を行うことを想定している。しかしながら、MRI装置内でのex vivo撮像環境は、その目的と使用する機器環境によって異なる。また我々はその経験を有していない。3年間の研究期間で、MRI顕微鏡で画像撮像が可能となるのは、早くも2年度目の後半であるため、平成19年度では、現有の3テスラ全身用MRI装置を用いて、MRI装置内でのex vivo環境構築のための初期検討を行った。

3テスラ全身MRI用に、直径20 mmのヘルムホルツ型送受信コイルを作製した。また、ヘルムホルツ型の二つのリングコイルの間には10 mmのギャップがあるため、部材の厚みを差し引いた8 mm厚の空間に隙間なく納まるシャーレを作製した。シャーレ設計時は、撮像対象組織をシャーレ内にできたコイル感度の均一な直径10 mm、厚さ5 mmの空間に入れ、信号収集を行うことを想定した。加えて、対象組織がシャーレ内でできるだけ長く生きながらえるよう、十分に酸素を溶解させたリンゲル溶液を毎分数十mlの割合でシャーレ内に流し込むこと、静磁場均一性を保つために、シャーレ内に気泡が生じないようにすること、などを考慮した。またMR撮像時の大きな振動がコイルや撮像対象に影響を与えないため、木製の櫓を組んで、作製したコイルなどがMRI装置と直接接触しないようにした。

撮像対象としては、細胞のviabilityをMR信号の変化から推定することを想定して、幼若マウスの脳スライス（大きさ5 mm程度、厚み0.1～0.5 mm程度）を選択した。使用する3テスラ装置では、開発するMRI顕微鏡と比較して十分な信号ノイズ比が期待できないため、複数の脳スライスを1枚ずつネットに載せ、積み重ねることにより、信号ノイズ比の向上を図った。

## 2008年度：

2007年度の成果を踏まえ、MRI顕微鏡のプロトタイプ機の開発を行なうための分担研究体制を取った。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。主要システムである1. RFコイル、2. 傾斜磁場コイル、3. 制御システムを分担研究として行なった。さらに、2007年度のex-vivo環境の研究を発展させた、4. MRI顕微鏡のプロトタイプ機によるin-vitroの撮像実験を行なった。

### 1. RFコイル

600MHzの共振回路に、LC共振回路を採用した。共振回路は、MRI送受信コイル、共振回路を50オームにインピーダンス整合を取るインピーダンス整合コンデンサ、共振回路を600MHzで共振させるための同調コンデンサ、バランスコンデンサから構成されている。これは、1. MRI送受信コイルへ電力を効率よく送信できる、2. 水素原子核が放射した信号を効率よく検出できる、3. コイル内からの信号検出感度の均一性の向上のためである。MRI送受信コイルには、高感度ソレノイドコイルを用いた。

### 2. 傾斜磁場コイル

現在、臨床用MRIにおいては、傾斜磁場の線形領域の拡大のために、ロバート・ターナーが提唱したターゲットフィールド法が多くの場合、採用されている。さらに、傾斜磁場のスイッチングの際の渦電流の発生を抑えるため、アクティブシールド法を採用し、傾斜磁場を生み出すコイルと離して、逆向きの傾斜磁場を発生させるコイルを設置するというを行なっている。また、静磁場コイルの限られたスペースである円筒ボアの中の空間を有効に活用するために、円筒形のボビン（傾斜磁場勾配コイルを巻き付けて、物理的にコイルを空間上に固定するもの）が用いられている。しかし、ターゲットフィールド法は別名、指紋パターンと呼ばれることから分かるように、指紋のように複雑な巻き線の構造を持っている。さらに、アクティブシールドを行なうには、同様の構造のカウンターとして機能する傾斜磁場コイルを設置する必要がある。

本分担研究においては、まず、MRI顕微鏡のプロトタイプ機を開発し、本研究課題の最終目標である10ミクロンの解像度を得るためには、相互依存するシステム要件の最適な解は何かについて考察を行なうために、構造が単純で工作しやすい傾斜磁場コイルのデザインである長方形型とマクスウェルペアをプロトタイプ機のものとして採用した。その際に、円筒形のボビンにコイルを巻くことは非常に困難を伴うため、向かい合う2枚の平面から構成される平面型のボビンデザインを採用することにした。

平面型のボビンを用いた長方形型コイルとマクスウェルペアの傾斜磁場コイルのデザインには、静磁場の方向とボビン面の法線方向が平行であるものと、垂直であるものの2種類存在する。本分担研究においては、開発速度を上げるためにも、永久磁石の磁場均一度の補正に用いられている静磁場の方向とボビン面の法線方向が平行である形のものを採用した。z軸を静磁場 (B0) の方向 (円筒ボアの中心軸方向) とすると、マクスウェルペアが、z方向の $G_z = \partial B_0 / \partial z$ となる傾斜磁場を生成し、長方形型コイル (平行4線デザイン) が、x方向、y方向 (静磁場方向に直交する向き、円筒ボアの半径方向) のそれぞれ、 $G_x = \partial B_0 / \partial x$ 、 $G_y = \partial B_0 / \partial y$ となる傾斜磁場を生成することになる。

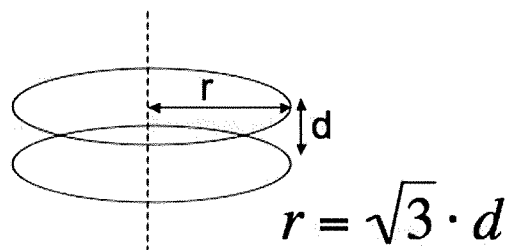
マクスウェルペア：

2つの平面のボビンにそれぞれ反対向きに巻かれた2つの円形のコイル (マクスウェルペア) が、z方向の傾斜磁場 $G_z$ を作り出す。2つの円形コイルは対称性から、2つの円の中心を結ぶ中心ラインがボビンの法線方向を向き、同一半径 $r$ を持つ。2つの平面の間の距離を $d$ とおくと、磁場の2次成分 ( $\partial G_z / \partial z = \partial^2 B_0 / \partial z^2$ ) をキャンセルして、均一な線形の傾斜磁場を作り出すには、 $r = \sqrt{3} \cdot d$ の関係を持つ必要がある (Fig. 1)。

このときの傾斜磁場強度の強さは、

$$G_z \approx 0.64 \frac{\mu_0 i N}{r^2}$$

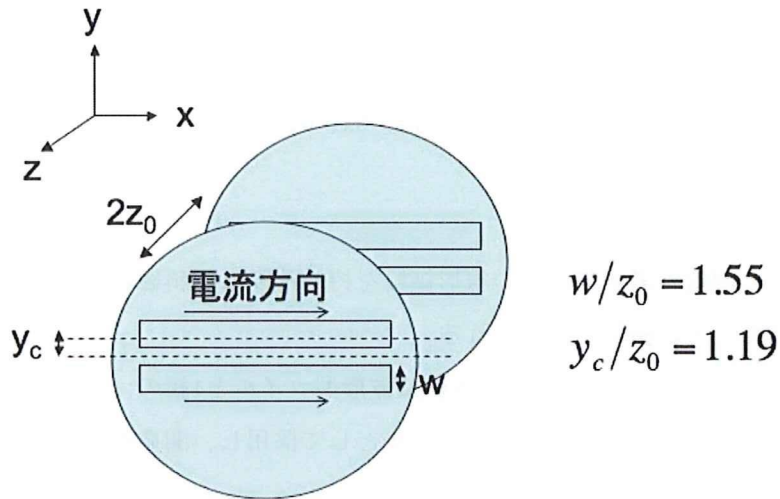
と計算される。ここで、 $i$ は1ワイヤ当たりの電流値で、 $N$ がそれぞれの円形コイルにおけるコイルの巻き数である。このマクスウェルペアの形状における傾斜磁場の線形領域 (5%以内) は、傾斜磁場コイルの中心から半径 $0.6r$ の領域と計算される。



線形な傾斜磁場  $G_z$  ためのマクスウェルペアの形状。

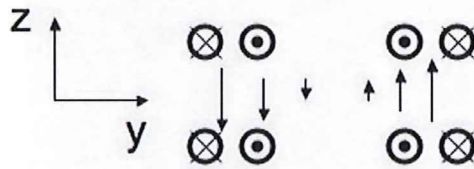
長方形型コイル：

長方形型コイルは、ボビンの2枚の平面のそれぞれに長方形型にコイルが巻かれている構造を取る。Fig. 2にそのブロック図を示す。



長方形型コイルの形状。G<sub>y</sub>が高い線形性を持つような配置になっている。

Fig. 2において、水色で示されているものが2枚の平面で構成されるボビンである。ボビン上の2つの長方形がコイルに対応する。平面の法線方向をz軸にとり、長方形の長手方向がy軸、短軸方向がx軸としている。電流の向きは、Fig. 2に示されているように同一平面上の長方形コイルの外側の2ラインが同じとなっている。このコイル配置により、長方形型コイルの中心付近においては、Fig. 3中の矢印で示されるような磁場が生成される。



長方形型コイルの作る傾斜磁場。図中の丸が電流の向きを示している。

Fig. 3から分かるように、Fig. 2の長方形型コイルは、z軸方向の磁場で、y軸に沿って線形に大きさが変化するy軸方向の傾斜磁場G<sub>y</sub>を作る。このことより、x軸方向の傾斜磁場G<sub>x</sub>を生成するためには、Fig. 2のコイル配置を90°だけ、xy平面において回転させればよいことが分かる。ここで、Fig. 3においては、長方形型コイルの長軸が十分に長いと仮定している。この仮定は、これ以降も用いられている。

Fig. 2において示されるような長方形型コイルが、高い線形性を持ったG<sub>y</sub>を作り出すためには、マクスウェルペアの場合と同様に、磁場の2次成分 ( $\partial G_y / \partial y = \partial^2 B_0 / \partial y^2$ ) をキャンセルしなければならない。Fig. 2において、ボビンの2枚の平面間の距離をz<sub>0</sub>、長方形型コイルの1つの長方形の短軸の長さをw、1つの平面の中心から1つの長方形の中心までの距離をy<sub>c</sub>とおけば、w/z<sub>0</sub>=1.55、y<sub>c</sub>/z<sub>0</sub>=1.19のとき、磁場の2次成

分をキャンセルして、最も強い傾斜磁場（2次成分をキャンセルする配置には2つの解がある）を作ることができる。

Fig. 2の配置をした長方形型コイルの傾斜磁場強度は、 $G_x$ 、 $G_y$ ともに

$$G_x = G_y \approx 0.46 \frac{\mu_0 i N}{z_0^2}$$

と計算される。このとき、傾斜磁場が5%以内の線形領域を持つ範囲は傾斜磁場コイルの幾何学的中心と同じ中心を持つ1辺 $0.4z_0$ の立方体領域と計算される。

この最適化された幾何学的パラメータを持つ2組の長方形型コイルと1組のマクスウェルペアを持つ平面型傾斜磁場コイルをプロトタイプ機の傾斜磁場コイルとして採用し、開発を行なった。

### 3. 制御システム

RFコイルや傾斜磁場コイル以外のMRI顕微鏡のプロトタイプ機におけるシステムの構成要素は、静磁場マグネット、NMRスペクトロメータ、FPGAモジュール、傾斜磁場用高速電流アンプである。以下にその構成要素について説明する。



静磁場マグネット。静磁場強度  
14.1 T、FRP製の48 mm径の水平ボアを採用。

#### 静磁場マグネット：

通常の高磁場NMR用静磁場コイルは、ボアが鉛直方向である縦型をしている。ボア径の小さい方が高磁場を発生しやすい。そのため、採用した14.1 Tという高磁場用マグネットは細長いボアをしている。生体を重力に逆らってボア内に設置することは、生体の状況を変化させ、非侵襲的に撮像するという観点からも好ましくない。また、生体組織等の撮影に際しても、緩衝溶液を流すなど、生体組織を生きた状態に近い形で撮影するための試料へのアクセスが重力の影響を強く受ける。そこで、通常の高磁場の静磁

場コイルを横置きに設計変更し、生体を重力に逆らわず、また、緩衝溶液の流れを簡単に制御可能とさせた。同時に、水平ボアを用いることで、緩衝溶液を抜くことなく、試料の取り替えのできるシステムの構築が可能となった。傾斜磁場コイルによる渦電流の発生を抑えるため、通常のスUSから強化プラスチック (FRP) に変更を行った (上図)。

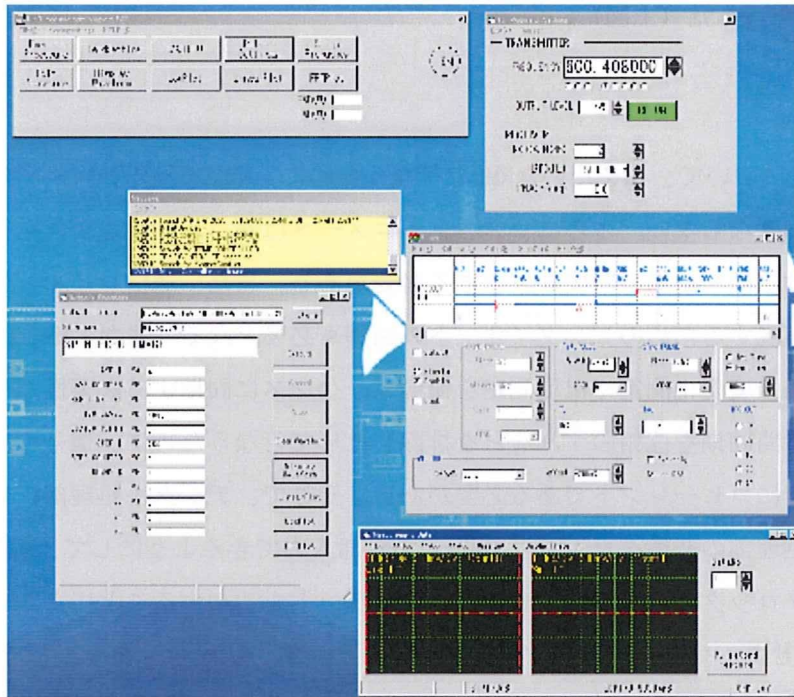
#### NMRスペクトロメータ :

14.1 Tの静磁場強度において、 $^1\text{H}$ を用いたNMRを行なうために、NMRスペクトロメータは、600 MHzの動作周波数を持たなければならない。さらに、スペクトロメータはRFパルスの送受信を行なうとともに、撮像シーケンスにおける傾斜磁場の時間同期を取る必要がある。また、送信コイルと受信コイルのアクティブデカップルを実現するためのピンダイオードの制御も必要となる。また、MRI顕微鏡においては、撮像対象付近での磁場強度変化測定や温度測定を撮像シーケンスに同期する必要性が生じると考えられる。そこで、様々な時間同期を位相のずれなどを排除した形で行なうために、信号のアナログ処理部とデジタル処理部が完全にコヒーレントである必要がある。そこで、デジタル処理部のADボードとパルサーボードにアナログ処理部の基準クロック (20MHz) を外部入力できるようにして、基準クロックを合わせた。さらに、基準クロックに時間同期させたパルサーボードを追加することにより、必要とされるタイミングをTTL出力させた。オールソリッドステート化して、電力増幅を行なうことで600 MHzの高周波においても高速パルス増幅器として高直線性・低歪みをもたせた。さらにハイブリット方式により、1 kWの高出力を達成した。さらにRF出力側にADボードを設置することで、種々のパルス波形の出力を可能とさせた (下図)。



NMR スペクトロメータ (写真上の青い装置)。左側が RF パワーアンプ (1kW)、右側が送受信系。中央にパルサーの出力が並んでいる (24ch)。

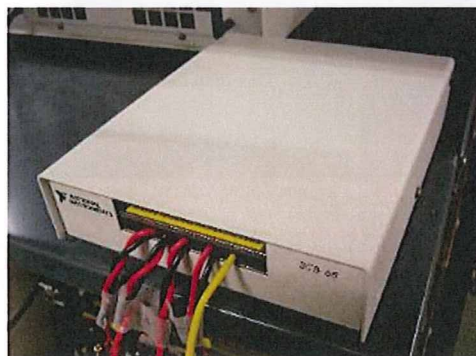
NMRスペクトロメータの動作を制御し、パルスシーケンスをMRI顕微鏡に則した形で開発する必要がある。MRI顕微鏡用に新たに付け加えられたハードウェアを組み込んだ形の開発環境を構築した。開発環境としては、VisualBasicを用い、GUI (Graphical User Interface) を実現させた (下図)。



NMR スペクトロメータにおける GUI を用いた操作画面。Visual-Basic を元に行っている。

### FPGAモジュール

傾斜磁場コイルにあらかじめ決められたタイミングで、決められた強度の決められた長さのパルス状の電流 (一般的には、任意波形の電流) を流して、傾斜磁場制御を行なう必要がある。傾斜磁場制御の最終段にあたる高速電源アンプが上記の傾斜磁場シーケンスに沿った形でパルス状電流を発生できるように、制御信号を高速電流アンプに送らなければならない。高速電源アンプの種類によらない形での傾斜磁場制御を可能とするために、最も汎用性の高いアナログ電圧制御が可能となるFPGAモジュールを導入した (下図)。

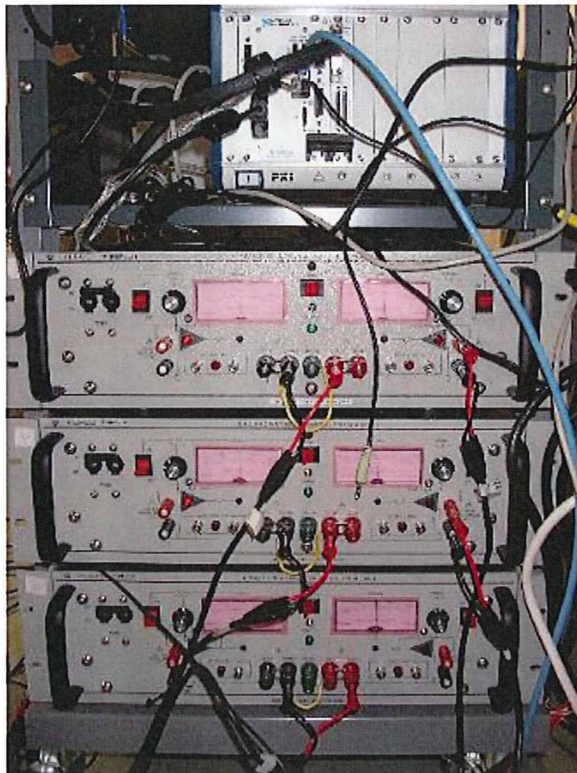


FPGA モジュールの出入力ボード。デジタル/アナログ電圧の出入力が可能となっている。

導入されたFPGAモジュールでは、アナログ入力8ch、アナログ出力8ch、デジタル入出力16chを持つ出力ボードとFPGAボード、FPGAボードを組み込んだPXIシステムより構成される。これにより、デジタル入力によってタイミングを受け、内部のD/Aボードにより生成した任意波形をアナログ出力から制御信号として取り出すことができる。FPGAモジュールのシステムは日本ナショナルインスツルメンツ社のLabViewにより開発することができる。

### 高速電流アンプ

傾斜磁場コイルにおいて、必要とされる傾斜磁場を発生させるために、制御信号に対応した電流を生成する必要がある。今後の高速撮像への発展を考慮して、既製品の中で最も高速に動作するKEPCO社製のBOP20-20のバイポーラ高速電源を導入した（下図）。傾斜磁場3方向に対応して3台のセットになっている。全面、もしくは背面におけるアンプの入力に制御信号を送ることで、アンプとして必要とする電流を任意波形で出力することができる。スペックは出力 $\pm 20\text{A}$ 、 $\pm 20\text{V}$ で、出力方形波における振幅の20%から80%までの上昇時間が $35\mu\text{sec}$ となっている。



傾斜磁場用高速電流アンプ。Kepco社製。傾斜磁場の3軸に対応して3台のセットである。アンプの上に制御用のPXIシステムが見える。

開発速度を優先させるために、NMRシステムにおいては、NMRスペクトロメータで開発初年度に構築されていたVisual-Basicベースのシステムを拡張させ、傾斜磁場制御システムにおいてはFPGAモジュールに標準に備わっているLabViewベースで行ない、2つのシステム間においてタイミングとクロックを受け渡しできるようにして、一体のMRI顕微鏡制御システムの構築を図る。また、傾斜磁場制御システムでは



、LabViewにおいて、傾斜磁場シーケンスをプログラムし、その制御信号を高速電流アンプに送ることで傾斜磁場コイルを駆動させる。

#### 4. MRI顕微鏡のプロトタイプ機によるin-vitroの撮像実験

プロトタイプ機では、送受信コイルに外径5mm、内径4.2mmの試験管（NMR管）を挿入し撮像を行なう。本年度では、その試験管に挿入可能で入手が容易なものとして、カタクチイワシの稚魚を撮像対象に選択した。稚魚は、撮像中に動くことのないようアガロース溶液とともに試験管に設置し、不均一磁場の原因となる気泡は入らないように注意しながら密封した。

MRI顕微鏡では、2次元撮像ではスライス厚方向の空間分解能がスライス面内の分解能よりも大幅に低下するため、撮像方法は3次元スピネコー法を用いた。MRI顕微鏡では、その非常に強い傾斜磁場による拡散効果のため、信号が低下し信号雑音比が下がることが知られている。そこで今回は、その効果を抑えるために、asymmetric echo法を用いた。asymmetric echo法は各信号の読み取りに際し、読み取り傾斜磁場直前のdephase用傾斜磁場を短時間に抑えることにより、dephase開始からkスペース中心部分の読み取りまでの時間を短くして拡散効果を減少させる方法である。このとき、信号のピークが読み取り中心に来ないことから命名されており、信号雑音比は向上するが、コントラストは低下する。また、加えて、傾斜磁場立ち上げ時に生じる傾斜磁場強度の振動（リップル）を避けるため、dephase用傾斜磁場、読み取り傾斜磁場双方の生成時間をそれぞれ、前方向に200マイクロ秒ずつ延長した。

#### 2009 年度：

2009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回行く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う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、スピネ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管内に固定することを行なった。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

2007 年度：

5つの分担研究、1. 実験室の整備、2. 14.1T 静磁場マグネットの開発、3. 600MHzNMR スペクトロメータの開発、4. 小型前置増幅器の開発、5. ex-vivo 環境構築について、研究結果をまとめる。

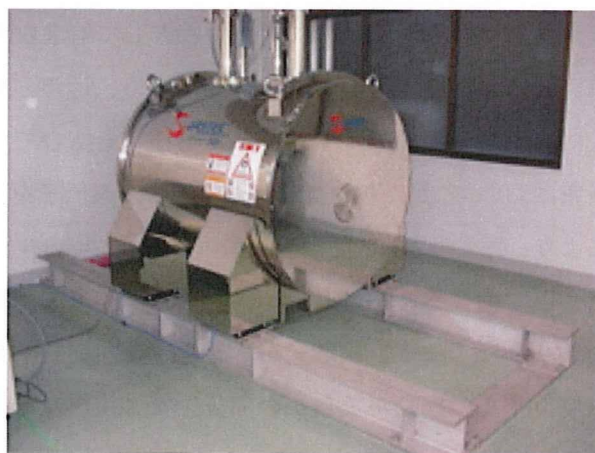
### 1. 実験室の整備

京都大学大学院医学研究科人間健康科学系専攻の中北棟地階のみ建物の耐震補修を早めて、平成19年8月末に部屋の補修工事を終了させた。床の強化は建物の構造梁に対し、静磁場コイルの荷重を載せるための架台を室内に設置することで行なった。以下に、(左)と完成された実験室に静磁場マグネットを設置した写真(右)を示す。

中北棟の工事の様子



設置された静磁場マグネット



クエンチダクトを北側窓上部に取り付け、ドライエリアにガスを放出するようにした。また、空調の向きは静磁場コイルのある北側を避け、東西と南のみとした。単相3線100V/200V3相4線200

Vの新設を行なった。以下に、新設されたクエンチダクトを示す。



設置されたクエンチダクト

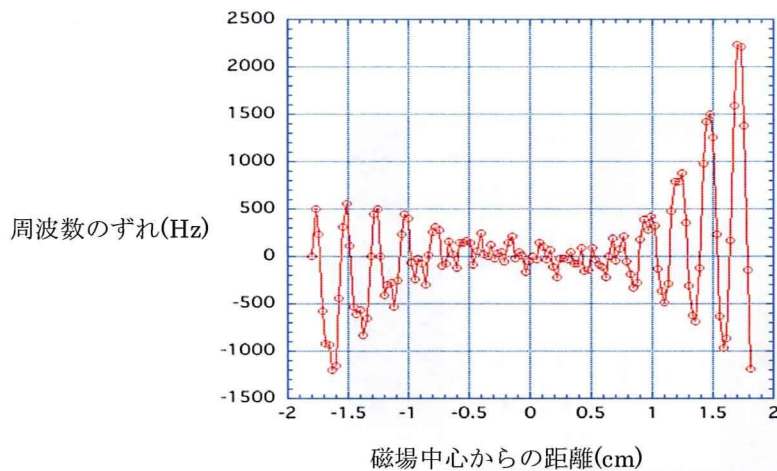
## 2. 14.1T 静磁場マグネットの開発

開発した静磁場マグネットをコールドシップし、MRI頭微鏡実験室に設置した。設置後、励磁し、2週間後に、磁場の補正を行なった。試験結果を以下に示す。

<定格磁場>14.09T(600MHz 1H)到達 (クエンチせず)

<磁場安定度> : 0.02ppm/hr 以下

<磁場均一度> :  $\Delta B$  peak to peak  $\pm 0.4$ ppm (測定結果のグラフを以下に示す)



磁場均一度の測定結果

<LHe 蒸発量> : 25ml/hr

<LN2 蒸発量> : 200ml/hr。

ボア内に若干の結露が発生した。開発したマグネットでは、FRPのプラスチックにボアの変更したため、ボアを通した熱伝導が悪くなっている。さらに、ボア径が48mmと小さく水平ボアを採用しているため、ボア内の空気の対流が阻害され、結露/氷の発生が起こったと考えられる。