

巻：16

発行年：2008

最初と最後の頁：4-8

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。

研究成果の刊行に関する一覧表レイアウト (参考)

書籍

著者氏名	論文タイトル名	書籍全体の編集者名	書籍名	出版社名	出版地	出版年	ページ
該当無し							

雑誌

発表者氏名	論文タイトル名	発表誌名	巻号	ページ	出版年
上野智弘、福山秀直	超高感度MRI 顕微鏡	炎症と免疫	16	4-8	2008
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	14 T MRI 顕微鏡の開発	第13 回NMR マイクロイメージング研究会要旨集	13	37-38	2009
T, Ueno, S. Kanayama, M. Inukai, S. Urayama, K. Takeda, N. Sugimoto, and H. Fukuyama	Development of 14.1 T MR Microscope	Molecular Imaging and Biology	12 (suppl.)	S255-S256	2010
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	14 T MRI 顕微鏡の開発	第37 回日本共鳴磁気医学会大会講演要旨集	29	195	2009
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	14.1 T MRI 顕微鏡を用いたメダカの3D 可視化	信学技報	109	361-366	2010
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	14.1 T MRI 顕微鏡を用いたメダカの3D 可視化	低温物質科学研究センター誌	16	未定	2010
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	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	再生医療	9 (suppl.)	245	2010

「超高感度MRI 顕微鏡」

上野智弘、福山秀直

炎症と免疫, Vol. 16, 4-8, (2008)

超高感度 MRI 顕微鏡

上野智弘* 福山秀直**

MRI 顕微鏡は生体細胞の組成や機能を可視化するために、ミクロンオーダーの解像度を目指して開発が進められてきた。この解像度を達成するためには、機器の超高感度化による信号雑音比の向上と 10 T/m 程度の強力な磁場勾配の開発が必要不可欠であった。このため、高磁場化が進み、マイクロコイルとよばれる小さなコイルを用いた小さな共鳴回路と、小さいが強力な磁場勾配コイルで構成されるような形態をとるようになっていく。現状ではまだ実験機に近いが、開発が進み、光学顕微鏡のような形で MRI 顕微鏡が導入されることが期待される。

はじめに

平成 17 年医療施設調査によると、日本の一般病院 (9,026 施設) における MRI の保有台数は 3,878 台、一般診療所 (97,442 施設) において 1,250 台となっている。この保有台数の多さからも、医療における MRI の重要性は推察される。こうした診療用 MRI にくらべ、MRI 顕微鏡という機器は、まだ開発途上にあり、一般病院などで導入されるに至っていない。これは、MRI 顕微鏡が生体細胞中の組成や機能を非破壊・非侵襲的に可視化することをその最終目標としており、診療用 MRI と装置形態・必要技術が大きく異なるた

めである。MRI 顕微鏡に最終的に必要とされる解像度は、生体細胞の典型的な大きさ 10~100 μm を考慮すれば、 $(1 \mu\text{m})^3$ 程度となる。診療用 MRI における典型的な解像度 $(1 \text{ mm})^3$ と比較すれば、voxel の体積として 9 桁の向上が MRI 顕微鏡に要求されていることになる。この超高感度を実現するために、MRI 顕微鏡では、高磁場、高磁場勾配、マイクロコイルなどが用いられ、診療用 MRI と別の装置として位置づけられている。

本稿において、診療用 MRI にくらべ 9 桁もの超高感度を達成しようとしている MRI 顕微鏡における原理的・技術的側面や開発の現状について概説する。

1. MRI の基本原理

均一磁場 H_0 中でプロトンの核磁気共鳴 (NMR) をおこなえば、周波数 $\omega_0 = \gamma \cdot H_0$ (ω_0 : 共鳴周波数, γ : 磁気回転比), 位相 ϕ_0 をもつプロトンの総量に比例する大きさの信号が得られる。磁場勾配 G を一定時間と一定時間加えた状態で NMR をおこなうことで、場所 r に存在するプロトン $\rho(r)$ の位置情報を、共鳴周波数 $\omega_0 + \omega(r) = \gamma H_0 + \gamma G \cdot r$

【キーワード】

MRI 顕微鏡

高磁場

高磁場勾配

マイクロコイル

高解像度

* UENO Tomohiro/京都大学大学院医学研究科人間健康科学系専攻

** FUKUYAMA Hidenao/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

(frequency encoding), 位相 $\phi(r) = \phi_0 + t_{enc} \gamma G \cdot r$ (phase encoding) から得ることができる。磁場勾配 G を加えることで、周波数や位相を場所の関数とし、2次元、3次元的に位置情報を構成することにより、プロトンの密度分布 $\rho(r)$ を MRI 画像として得ることができる。緩和時間、スピン拡散係数などの物理定数の場所における違いが大きく現れるように NMR をおこなえば、単純なプロトンの密度分布 $\rho(r)$ だけでなく、物理定数の分布の重みを付けた画像 (T_1 強調画像, T_2 強調画像, 拡散強調画像など) を得ることもできる。

2. 信号検出上の解像度

MRI では磁場勾配 G をかけることで、場所の違いが信号の周波数や位相の違いになって現れることを用いて画像化している。そのため、MRI の解像度は周波数や位相の違いをどれだけ正確に検出できるかと等価である。信号の取り込み時間 T_{acq} が有限であり、識別できる最小の位相差 $\Delta\phi$ が π であるので、信号検出過程で解像度の制限が加わる。信号取り込み時間 T_{acq} では、 $\Delta\omega = \pi/T_{acq}$ が区別できる最小の周波数差であるので、識別可能な2点間の距離 Δr (解像度) は $\gamma G \cdot \Delta r = \pi/T_{acq}$ となる。また、位相においても同様で、解像度 Δr は $\gamma G \cdot \Delta r t_{enc} = \pi$ となる。解像度と磁場勾配は、 $\Delta r \propto G^{-1}$ の関係があることがわかる。ここで、十分な信号雑音比があると仮定すれば、 $G = 0.1 \text{ T/m}$, $T_{acq} = 0.1 \text{ s}$ を用いることで、周波数差の測定より $\Delta r \approx 1 \mu\text{m}$ が得られる。

3. 超高感度化

実際の測定においては、雑音の問題から逃れることができない。解像度が向上するに従い、1 voxel 中に存在する核スピンの数 ($\rho(r) \Delta v$: $\Delta v = \Delta r^3$) が減少する。解像度にかかわらず雑音 (n) は存在し、高い解像度では 1 voxel からの信号が雑音に埋もれてしまう。画像の見やすさ、きれいさの主要素である信号雑音比 $\rho(r) \Delta v/n$ が解像度

Δr^3 に比例しており、高解像度を得るためには高い信号雑音比が必要となる。

信号雑音比を向上させるためには、大別して3つのやり方がある。信号そのものを大きくするやり方、信号を効率よく取り出すやり方、雑音を小さくするやり方である。

1 voxel の信号は、向きの異なる核スピンの向きの統計平均である磁化 M の時間変化率を観測したものである。とくにプロトンの場合、アップスピンとダウンスピンの2つの向きであるので、1 voxel 中にアップが N_+ 個、ダウンが N_- 個あれば、磁化は $M \propto (N_+ - N_-)/(N_+ + N_-)$ となる。また磁化の時間変化率 \dot{M} は、磁化 M が磁場中で歳差運動をすることで生じ、共鳴周波数 ω_0 に比例している。磁化 M と共鳴周波数 ω_0 は磁場に比例しているため、1 voxel の信号の大きさは H_0^2 (H_0 : 磁場) に比例することになる。高磁場を用いることによって、信号強度を高めることができるのである。しかし、高磁場においては雑音も大きくなる。信号を検出する共鳴回路において、回路の雑音が大きい場合は $n \propto H_0^{0.25}$ となり、試料自体の雑音が大きい場合は $n \propto H_0^{0.5}$ となっている。結果として、高磁場にすることによって信号雑音比を $H_0^{1.75 \sim 1.5}$ で高めることができるのである。

NMR/MRI では、磁化 M を磁場中で歳差運動させることで信号検出コイルに電圧を発生させ、その電圧を観測している。効率よく電圧を発生させるためには、コイルが磁化 M の近くに存在したほうがよい。1 voxel あたりのコイルの体積に占める割合を高めることで信号検出感度が向上する。つまり小さなコイル (マイクロコイル) を用いて、感度の向上を測ることができる。さまざまな形状のコイルが存在するが、ソレノイド型が最も高い感度をもつ。コイルの直径を d , 長さを h とし、直径と長さの比 h/d を固定すれば、 d^{-1} で信号雑音比が改善される ($d \leq 100 \mu\text{m}$ では $d^{-1/2}$)。より小さいコイルで高い信号雑音比が実現されるのである。

信号検出コイルや増幅器を冷却することによって、熱雑音を減らすことができる。また、冷却により、信号検出コイルの抵抗を小さくし、回路のQ値を向上できる。簡単には信号が共鳴回路でQ値倍されるので、信号雑音比が改善される。冷却以外では、信号の加算平均が最も多く取られる手法である。信号雑音比をn倍するためには、 n^2 回の加算平均が必要となり、 n^2 倍撮影時間がかかる。そのため、MRIにおける雑音を大きく減らすことは困難である。

4. スピンの乱れ

これまでの議論においては、スピンの緩和や動きを無視している。実際は、信号測定中に voxel 内にあるスピンの運動に乱れが生じ、 $1\mu\text{m}$ という解像度は達成できていない。

スピンの運動の乱れは、核スピン同士が相互作用するスピン-スピン緩和（緩和時間： T_2 ）、スピンが動き回るスピン拡散や流れ、振動、磁場の不均一性によるものがある。スピン-スピン緩和により、信号の線幅が $1/\pi T_2$ に広がってしまう。これは、緩和によって信号採取中に信号が指数関数的に減衰してしまうために起こる。また、同様の減衰が磁場の不均一性によっても起こる。スピン-スピン緩和と磁場の不均一性による減衰をあわせて、その緩和時間を T_2^* とよぶ。このとき、信号の線幅は $1/\pi T_2^*$ に広がる。MRIではスピン-スピン緩和（ T_2 ）は、 $\Delta r = 1/\pi\gamma G T_2$ という解像度の制限を生む。さらに、MRI顕微鏡では、高磁場を用いることによって、試料中の透磁率の違い（とくに異なる組織の境界で局所的な磁場勾配が生じる）が大きくなり、また強力な磁場勾配Gのため、 $10\sim 100\text{ms}$ ある T_2 が数ms程度の T_2^* に変化してしまう。つまり、解像度は $\Delta r = 1/\pi\gamma G T_2^*$ となるが、解像度と磁場勾配は $\Delta r \propto G^{-1}$ の関係を保っている。

高い解像度ではスピン拡散の影響が大きくなる。拡散係数Dをもつスピンは、磁場勾配のもと、時

間 t_{enc} のあいだに平均距離 $\sqrt{2Dt_{enc}}$ を移動する。生体細胞では典型的に $D = 1 \times 10^{-9}\text{m}^2/\text{s}$ であり、磁場勾配をかける時間を $t_{enc} = 10\text{ms}$ とすれば、スピン拡散により、 $4.5\mu\text{m}$ の距離をスピンの移動する。つまり、解像度は $4.5\mu\text{m}$ 以上となってしまふ。スピン拡散の影響を抑え、解像度 Δr を向上させるために、磁場勾配をかける時間 t_{enc} を短くし、強力な磁場勾配Gをかけなければならない。このとき、解像度と磁場勾配には $\Delta r \propto G^{-1/3}$ の関係が成り立つ。

このようにスピンの乱れ（ T_2 、 T_2^* 、D）による解像度の低下は、磁場勾配Gを強くかけることで抑制できる。このことから、MRI顕微鏡の実現には、超高感度化による信号雑音比の向上と、磁場勾配の強力化が必要不可欠であることがわかる。

5. KAISTでの取り組み

2001年に、Leeら¹⁾が内径 $275\mu\text{m}$ のチューブの中の外径 $110\mu\text{m}$ の2本の毛細管を撮影し、 $1 \times 1(\mu\text{m})^2$ の2次元解像度（voxel体積： $75\mu\text{m}^3$ ）を得たとの報告をおこなった。彼らは、 14.1T の高磁場を用い、約 11T/m のグレイ型の磁場勾配を作成している。直径 12.8mm の共鳴回路の中心に直径 $500\mu\text{m}$ の信号検出コイルを巻いている。スピン拡散の影響を抑えるために、低い拡散係数をもつ油を内径 $275\mu\text{m}$ のチューブの中に満たしている。撮影時間は56分である。図1にその画像を示す。

Leeらは同じ実験環境のもとで、毛細管以外にもゲラニウムの葉幹の画像を $50\mu\text{m}$ スライス、 $2 \times 2(\mu\text{m})^2$ の2次元解像度で得たと報告している。このときの撮影時間は56分である。図2にその画像を示す。Leeらによる $1 \times 1(\mu\text{m})^2$ という解像度は、今なお2次元解像度の記録となっている。

6. オハイオ州立大学での取り組み

2000年に、Seeberら²⁾は3軸方向に 15T/m 以

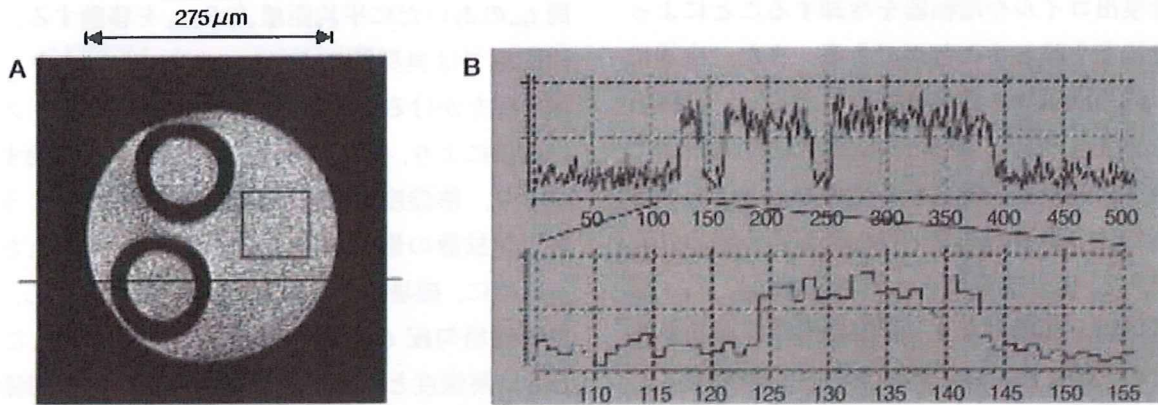


図 1. 2本の毛細管の画像と信号強度分布 (Lee SC *et al.*, 2001¹⁾より引用)

A : 画像サイズは 512 pixels × 512 pixels. 画像中の四角で囲まれた領域での信号雑音比は 4.6.
 B : A の横線上の信号強度分布の全体(上図, 512 点)とその拡大図(下図).

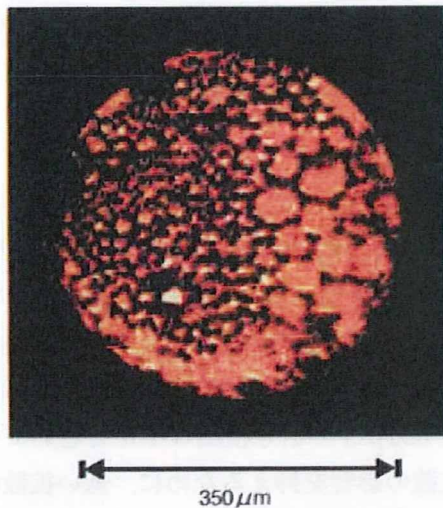


図 2. ゲラニウムの莖幹の画像 (Lee SC *et al.*, 2001¹⁾より引用)

上の磁場勾配を $(0.6 \text{ mm})^3$ の領域で発生させ、熱を 330 W に抑えることができる磁場勾配コイルを開発した。また、コイルのインダクタンスを非常に小さくし、10~20 μs での高速スイッチングを可能としている。2002 年、Ciobanu ら³⁾が、内径 53 μm のマイクロ毛細管中の直径 39 μm の蛍光ポリマービーズを可視化し、解像度は 1 voxel である $3.7 \mu\text{m} \times 3.3 \mu\text{m} \times 3.3 \mu\text{m} \approx 40 \times 10^{-15} \text{ l}$ であったと報告した。彼らは 9 T の磁場、5.8 T/m

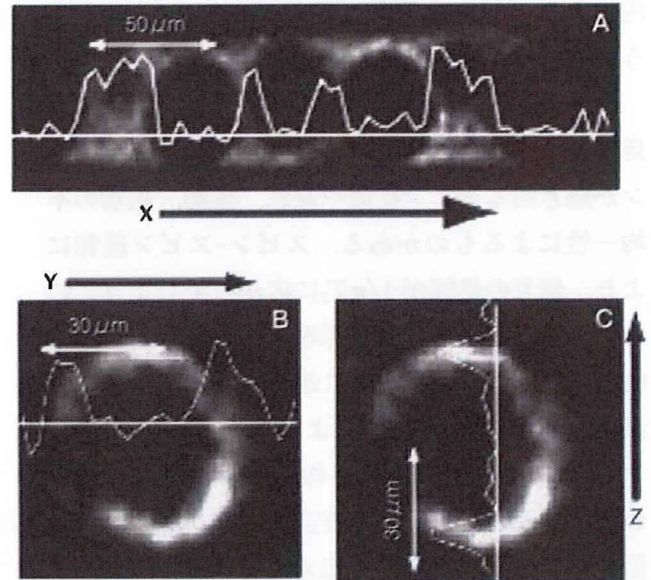


図 3. 毛細管中の蛍光ポリマービーズの MRI 画像 (Ciobanu L *et al.*, 2002³⁾より引用)

毛細管の円筒軸方向を X 軸、水平円筒断面方向を Y 軸、磁場方向 (鉛直方向) を Z 軸としている。画像中のグラフが画像横断面の信号強度を示している。

の磁場勾配 (Seeber らのものと同型) を用いている。直径 100 μm という非常に小さな信号検出コイルを作成した。また、 T_1 を短く抑えるためにマイクロ毛細管中に硝酸銅を混ぜた水を入れている。彼らの 3次元解像度が最も高いものとなっている。1枚の撮影時間は 70 分程度である。図 3 に得ら

れた画像を示す。2004年には Ciobanu ら⁴⁾は同じ手法を用いて、生体単細胞（ゾウリムシ、アオミドロ）の可視化にも成功している。

おわりに

MRI 顕微鏡は、生体細胞中の組成や機能を非破壊・非侵襲的に可視化することを目標に、超高感度化を図り発展してきている。しかし、実験機としての色彩が強く、臨床への応用にまで至っていない。また、解像度の向上がこれまでと同様に進むとは考えにくい。だが、非侵襲的に組織の違いや機能を見分ける MRI の重要性が顕微鏡として失われた訳ではない。2007 年度より、京都大学においても 14.1T の横置き超伝導磁石を導入し、究極の解像度よりも臨床応用への道が開けるよう

な MRI 顕微鏡の開発を開始している。さまざまな MRI 顕微鏡の開発が進み、光学顕微鏡のような形で MRI 顕微鏡が導入されることが期待される。

文 献

- 1) Lee SC *et al* : One micrometer resolution NMR microscopy. *J Magn Reson* **150** : 207-213, 2001
- 2) Seeber DA *et al* : Triaxial magnetic field gradient system for microcoil magnetic resonance imaging. *Rev Sci Instrum* **71** : 4263-4272, 2000
- 3) Ciobanu L *et al* : 3D MR microscopy with resolution 3.7 μm by 3.3 μm by 3.3 μm . *J Magn Reson* **158** : 178-182, 2002
- 4) Ciobanu L *et al* : 3D micron-scale MRI of single biological cells. *Solid State NMR* **25** : 138-141, 2004

「14 T MRI 顕微鏡の開発」

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

第13 回NMR マイクロイメージング研究会要旨集, Vol. 13, 37-38, (2009)

14T MRI 顕微鏡の開発

¹金山翔一郎 ¹上野智弘 ²犬飼宗弘 ¹浦山慎一

²武田和行 ¹杉本直三 ¹福山秀直

¹京都大学大学院医学研究科 ²京都大学大学院理学研究科

背景 最初の MRI による生体細胞の観測は、1986 年に Aguayo らによって 9.5T の静磁場を用いて行われた[1]。その後、磁場勾配の強化や、1voxel の信号感度を向上させるためコイルを小型化することなどにより解像度の向上が図られ、2次元の撮像では、2001年に Lee らにより $1\ \mu\text{m} \times 1\ \mu\text{m} \times 75\ \mu\text{m}$ [2]、3次元では 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]。最近では、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が[4]、これまでの MRI 顕微鏡では測定には数時間を要するため、その応用は形態学的な研究に限られている。

目的 本研究では空間分解能が($10\ \mu\text{m}$)³であり、時間分解能も高い MRI 顕微鏡の開発を行い、生体組織中の組成や機能を可視化することを目標としている。短時間の測定で高い分解能を達成するにあたっては、感度の低さが一番の障害となる。NMR の信号強度は、静磁場強度とともに増大するため、14.1 T の高い静磁場マグネットを用いて MRI のシステムを構築し、感度を向上させることを目指している。さらに高速撮像シーケンスの応用により、高い空間分解能を保ったまま臨床機と同程度の時間分解能を目指す。この MRI 顕微鏡を用いて、魚類などのモデル生物における発生や脳神経系の活動について研究を行う。また、非凍結病理検査への応用も考えている。

システムの構成 プロトタイプとして、Fig.1 に示すようなシステムを構築した。

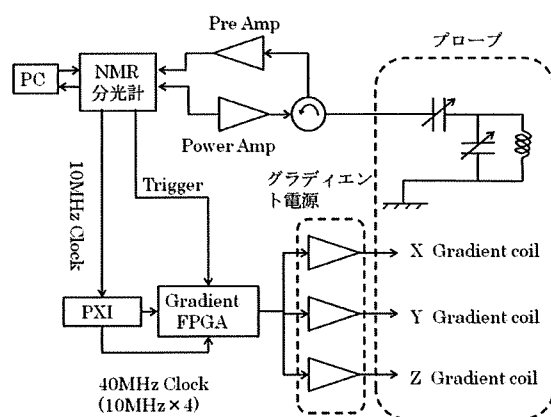


Fig.1 システムのブロックダイアグラム

1: 静磁場マグネット JASTEC 製で 14.1 T、ボア径が 48mm である。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。またグラディエントの渦電流の抑制をするために、FRP のボアへと変更した。

2: プローブ プローブは本研究のためにすべて自作した。送受信コイルには、線径 1mm の銅線による内径 5 mm、幅 5 mm、3 ターンのソレノイドコイルを採用した。プロトンスピンの共鳴周波数である 600 MHz でマッチングを調整した共鳴回路における Q 値は 70 であった。また、

試料体積にわたる磁場均一度は 0.3ppm であった。

また、グラディエントコイルとして平面型の x、y、z 各コイルを FRP の同一ボビン上に巻いた。

得られたグラディエント強度はそれぞれ、 $G_x = 0.29 \text{ T/(m}\cdot\text{A)}$ 、 $G_y = 0.20 \text{ T/(m}\cdot\text{A)}$ 、 $G_z = 0.17 \text{ T/(m}\cdot\text{A)}$ 、最大のグラディエント強度は、グラディエント用電源の最大出力が $\pm 20\text{V}$ 、 $\pm 20\text{A}$ なので、それぞれ $G_x = 1.4 \text{ T/m}$ (4.76A)、 $G_y = 0.94 \text{ T/m}$ (4.76A)、 $G_z = 2.5 \text{ T/m}$ (14.3A)となった。

3: グラディエント制御 NMR 分光計の 10 MHz 基準クロックで、FPGA ボードと PXI モジュールを同期させた。NMR 分光計のパルサートリガーにより、FPGA ボードから制御電圧をグラディエント用電源に出力し、グラディエントシーケンスを実行した。

ファントム撮像 水で満たされた外径 5 mm、内径 4.2 mm の NMR 管の中に、外径 1.0 mm、内径 0.6 mm のガラス管 (pyrex 管) を 11 本入れたものをスピネコー法により (TR: 6 sec、TE: 2 m sec、スライスなし) 2D 投影像を撮影した。Fig.2 に得られた画像を示す。画像サイズは 4096×256 で、Fig.2 ではそのうちガラス管の部分を示している。撮像時間は 25 分で、 $1 \text{ pixel} = (26 \mu\text{m})^2$ であった。

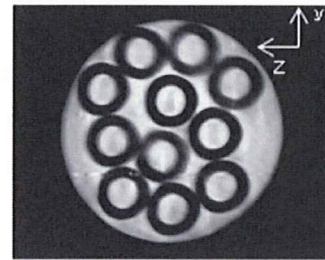


Fig.2 NMR管中のガラス管の画像

解像度 解像度に影響を与えるパラメータに、磁場の不均一性や信号取り込み時間、そして拡散の影響がある。磁場の不均一性による解像度の限界は、現状得られた不均一性を用いて、 $G_r = 1 \text{ T/m}$ として計算すると、 $\Delta r = 0.3 \text{ ppm} \cdot 600 \text{ MHz} / \{ (\gamma / 2\pi) \cdot G_r \} \sim 4.2 \mu\text{m}$ となる。また、信号取り込み時間が長いほど分解能をあげられるが、その上限は T_2 で与えられ、生体では組織間の透磁率の違いにより、 $T_2 \sim$ 数 ms となる。たとえば $T_2 \sim 5 \text{ ms}$ とすると、 $\Delta r = 2 / \gamma G_r T_2 \sim 1.5 \mu\text{m}$ となり、 T_2 は本研究の目標分解能である $10 \mu\text{m}$ と比べるとおよそ一桁違うため大きな影響はない。さらに拡散により、スピンのランダムウォークするため、拡散係数 D_s を $2.5 \times 10^{-1} \text{ m}^2/\text{s}$ とすると、 $\Delta r = \sqrt{6 D_s T_2} = 8.6 \mu\text{m}$ となる。加えて、拡散による信号減衰が $\exp(-\alpha \gamma^2 G_r^2 D_s t^3)$ となる (α はシーケンスによる)。そのため、信号取得時間が制限され、信号減衰による解像度の限界は $\Delta r = (8\alpha D_s / \gamma G_r)^{1/3} \sim 3.7 \mu\text{m}$ となる ($\alpha = 2/3$ とした)。これらの要因を加味しても、 $10 \mu\text{m}$ という目標の空間分解能は達成し得る領域にあるといえる。実際は雑音や受信系のダイナミックレンジの制限などを考慮して感度を最適化する必要がある。時間分解能を向上させると空間解像度は犠牲になるが、これも感度の最適化で解決していきたい。

結論 14.1 T の静磁場を用いた顕微鏡としての MRI のプロトタイプを作成した。プロトタイプを用いて、ファントムの撮像を行った。プロトタイプ機の調整を行い、解像度の議論を踏まえた上で、高解像度化、高速化を試みる。

参考文献

- [1] Aguayo JB, et al : Nuclear magnetic resonance imaging of a single cell. Nature 322 : 190-191, 1986.
- [2] Lee SC, et al : One micrometer resolution NMR microscopy. J Magn Reson 150 : 207-213, 2001.
- [3] Ciobanu L, et al : 3D MR microscopy with resolution $3.7 \mu\text{m}$ by $3.3 \mu\text{m}$ by $3.3 \mu\text{m}$. J Magn Reson 158 : 178-182, 2002.
- [4] Flint J et al : Magnetic resonance microscopy of mammalian neurons. NeuroImage 46 : 1037-1040, 2009

「Development of 14.1 T MR Microscope」

T. Ueno, S. Kanayama, M. Inukai, S. Urayama,

K. Takeda, N. Sugimoto, and H. Fukuyama

Molecular Imaging and Biology, Vol.12 (suppl.), S255-S256, (2010)

Presentation Number **1055**

Poster Session 2b: Imaging Methodology and Instrumentation
September 25, 2009 / 16:00-17:30 / Room: 513

Development of 14.1 T MR Microscope

Tomohiro Ueno¹, *Munehiro Inukai*², *Shin-ichi Urayama*¹, *Kazuyuki Takeda*², *Shouichirou Kanayama*¹, *Naozo Sugimoto*¹, *Hidenao Fukuyama*¹, ¹*Graduate School of Medicine, Kyoto University, Kyoto, Japan;* ²*Graduate School of Science, Kyoto University, Kyoto, Japan.*
Contact e-mail: ueno@hs.med.kyoto-u.ac.jp

We have been developing an MRI with very high spatial resolution, "MR Microscope", by using a 14.1 T NMR magnet. The MR Microscope is designed for visualizing small tissue in vitro and will be applicable for pathological tests without using cryo-sectioning and for molecular imaging. The target voxel size of the MR Microscope is $10\ \mu\text{m} \times 10\ \mu\text{m} \times 10\ \mu\text{m}$ in a $128 \times 128 \times 128$ matrix with moderate temporal resolution. In order to attain the goal, we installed the 14.1 T NMR magnet with 48 mm horizontal bore (Japan Superconductor Technology, Inc., Japan) and a 600 MHz NMR spectrometer with an 1 kW RF power amplifier (Thamway, Inc., Japan). As for gradient control system, we chose three 400 W high speed amplifiers (KEPCO, Inc., USA) which were driven by an FPGA module (National Instruments, Inc., USA). All other components such as an MRI probe (solenoid type Rx/Tx coil of ID 5 mm and 5 mm long), gradient coils (triaxial coils on parallel plane bobbins), were built by ourselves. With the above system, we could get less than 1ppm magnetic field homogeneity in the sample space, and 0.62 T/m, 0.56 T/m, 1.3 T/m gradient field strength for 3 orthogonal axes. The difference in the gradient fields was caused by the output voltage limitation of the gradient amplifiers. Using the ordinary spin echo sequence, we accomplished 50 μm resolution with 3D image of a dried young sardine, which was soaked in water beforehand and fixed in agar gel. We are trying to obtain higher spatial resolution by improving the MRI probe and the gradient coils. We will present our current status of the development.



2D slice extracted from 3D image of a dried young sardine in agar gel. The structure of the head, such as the eyeball, is clearly seen.

Disclosure of author financial interest or relationships:

T. Ueno, None; **M. Inukai**, None; **S. Urayama**, None; **K. Takeda**, None; **S. Kanayama**, None; **N. Sugimoto**, None; **H. Fukuyama**, None.

「14 T MRI 顕微鏡の開発」

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

第37 回日本共鳴磁気医学会大会講演要旨集, Vol. 29, 195, (2009)

14 T MRI 顕微鏡の開発

筆頭演者： 金山翔一郎（京都大学大学院医学研究科）

共同演者： 上野智弘 犬飼宗弘 浦山慎一 武田和行 杉本直三 福山秀直

MRI のうち空間解像度が $(100\mu\text{m})^3$ 以下のものを一般に MRI 顕微鏡と呼ぶ。最近では空間解像度 $(4.7\mu\text{m})^3$ を達成したとの報告もあるが、撮像には数時間から丸1日を要するのが現状である。本研究では時間分解能が高い状態で $(10\mu\text{m})^3$ 程度の空間分解能の達成を目標に MRI 顕微鏡の開発を行っている。空間解像度と時間分解能はトレードオフの関係にある。まず $(10\mu\text{m})^3$ を超える空間分解能の達成を図り、最終的に時間分解能を向上させても解像度を目標レベルに維持させる。高い空間解像度を達成するためには、高い信号雑音比 (S/N)を得ることが重要である。14.1 T (ボア径 48mm) の静磁場マグネットを用い NMR 信号強度を高めた状態で MRI 顕微鏡のプロトタイプ機の開発を行った (Fig.1)。高い S/N が得られる内径 5mm のソレノイド型の送受信コイルと平面型の xyz 方向のグラディエントコイルを一体型プローブとし、グラディエントコイルの設置距離を縮め強い磁場勾配を印加できる設計とした。外径 5 mm、内径 4.2 mm の NMR 管中のファントムとメダカの 2D 投影像 (ピクセルサイズ= $(26\mu\text{m})^2$) の撮像を行った(Fig.2)。今後さらに撮像実験を重ねて撮像パラメータを最適化し、ファントムによる 3次元画像での解像度の評価を行い、生体撮像時の磁場の歪みの増大と撮像時間短縮への対応を行いたい。また、強い磁場勾配の実現と高速シーケンスの応用を試みる。そのために必要なコイルの冷却システム、堅固な構造のプローブ、時間応答の速いアンプを導入してプロトタイプ機の改良を行う。

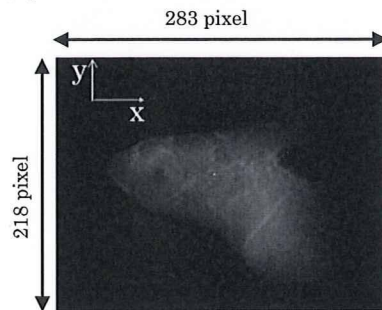
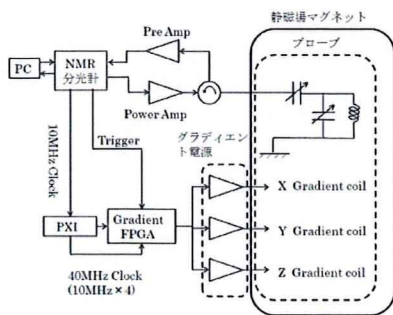
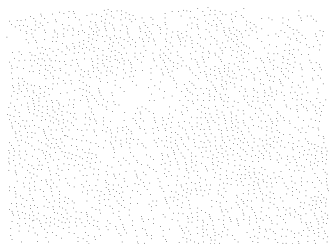


Fig.2 メダカの頭部
撮像条件 スピンエコー法
(TR:1.2sec、TE:2msec) ; 2D
投影像 ; 撮像時間 : 6分
取得画像 画像サイズ
=4096×256・1 pixel= $(26\mu\text{m})^2$

「14.1 T MRI 顕微鏡を用いたメダカの3D 可視化」

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
信学技報, Vol. 109, 361-366, (2010)



14.1T MRI 顕微鏡を用いたメダカの 3D 可視化

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[†]

[†] 京都大学大学院医学研究科 〒606-8507 京都市左京区聖護院川原町 53

[‡] 京都大学大学院工学研究科 〒606-8501 京都市左京区吉田本町

E-mail: †syouchirou@z04kensa.mbox.media.kyoto-u.ac.jp

あらまし 脊椎動物のモデル生物であるメダカ等の小型の生物の高解像度での撮像が可能な MRI 顕微鏡の開発を行っている。高い空間解像度を達成するためには、高い信号雑音比 (S/N) を得ることが重要である。14.1 T (ボア径 48mm) の静磁場マグネットを用い NMR 信号強度を高めた状態で MRI 顕微鏡のプロープの開発を行った。高い S/N が得られる内径 5mm のソレノイド型の送受信コイルと平面型の xyz 方向のグラディエントコイルを一体型プロープとし、グラディエントコイルの設置距離を縮め強い磁場勾配を印加できる設計とした。現段階ではメダカの撮像実験により、空間解像度(20 μm)³ という高解像度での撮像が可能となった。また、P53 ガン抑制遺伝子ノックアウトメダカとワイルドタイプとの形態比較によるガンの発現メカニズムの解析にも寄与すると考えられ、基礎医学にも有用であると考ええる。

キーワード MRI 顕微鏡, 高解像度, メダカ, P53 ガン抑制遺伝子

Visualization of the medaka by 14.1T MRI microscope

Shoichiro KANAYAMA[†] Wataru KUWABARA[†] Tomohiro UENO[†] Shin-ichi URAYAMA[†]

Naoya HATANO[‡] Naozo SUGIMOTO[†] and Hidenao FUKUYAMA[†]

[†] Graduate school of Medicine Kyoto University 53, Shogoin Kawahara-cho, Sakyo-ku, Kyoto, Kyoto, 606-8507 Japan

[‡] Graduate school of Engineering Kyoto University Yoshida Honmachi, Sakyo-ku, Kyoto, Kyoto, 606-8501 Japan

E-mail: †syouchirou@z04kensa.mbox.media.kyoto-u.ac.jp

Abstract We are developing MRI microscope that can take high spatial resolution images of small animals such as the medaka which is a model animal of vertebrata. It is important to acquire high signal to noise ratio for high spatial resolution. We developed probe for MRI microscope with 14.1T Superconductivity magnet to enhance NMR signal. We made plain X Y Z gradient coil and solenoid RF coil which has high signal to noise ratio in one component so that we can shorten distance of gradient coils and obtain strong gradient intensity. Now we can take image of the medaka with (20 μm)³ spatial resolution. Besides we can think that it can be useful to analyze mechanism of origin of cancer by morphological comparing knockout the medaka of P53 genes to wildtype the medaka. So we think it valuable for basic medicine.

Keyword MRI microscope, high spatial resolution, the medaka, P53 gene

1. 背景

最初の MRI による生体細胞の観測は、1986 年に Aguayo らによって 9.5 T の静磁場を用いて行われた[1]。その後、磁場勾配の強化や、1 voxel の信号感度を向上させるためコイルを小型化することなどにより解像度の向上が図られ、2 次元の撮像では、2001 年に Lee らにより 1 μm \times 1 μm \times 75 μm [2]、

3 次元では 2002 年に Ciobanu らによって 3.7 μm \times 3.3 μm \times 3.3 μm の空間解像度が達成された[3]。最近では、2009 年に Flint らによる解像度(4.7 μm)³ の神経細胞の可視化が報告されている[4]。しかし、これまでの MRI 顕微鏡では測定には数時間を要するため、それらの応用は形態学的な研究に限られている。