

生体観察のためのコンパクト MRI システム

Compact MRI System Integrating Micro RF and Gradient Coil for Biological Observation

精密工学専攻 30号 土屋大
Dai Tsuchiya

1. 研究の背景と目的

MRI(Magnetic Resonance Imaging)とは核磁気共鳴現象を用いた撮像法のことです。内部構造を非侵襲的に観察できる装置として広く利用されています。近年、MRIは医療の現場だけでなく、植物や小動物など内部構造を画像化することで、より小さな生体の観察に応用する試みが行われています⁽¹⁾。微小試料を識別するためには、空間分解能の向上が求められる。MRI装置における計測画像の分解能を向上させるためには、静磁場強度の強化、計測感度の向上、勾配磁場強度の向上が必要である。そこで我々の研究室ではRFマイクロコイルを試作することで、計測感度の向上を実現してきた⁽²⁾。これに対して、勾配磁場強度の向上には、勾配磁場コイルに大電流を流すこと、コイルの巻き数を増加させること、上下面のコイル間隔を近づけることが必要とされる⁽³⁾。そのため、微小試料を計測対象としたとき、コイルを小型化し、上下面のコイル間隔を低減することが、勾配磁場強度の向上に有効となる。そこで私は勾配磁場マイクロコイルの研究を進めてきた⁽⁴⁾。しかし、生体に適したマイクロコイルの研究はほとんど行われておらず、我々も生体に適したマイクロコイルの研究に取り組みはじめたところである⁽⁵⁾。

アフリカツメガエルの胚の観察にMRIが応用された報告がある⁽⁶⁾。アフリカツメガエルの胚は直径約1.2mmと比較的サイズが大きく胚操作が容易なため、生物学において広く使用されている⁽⁷⁾。しかし、両性類の胚は不透明な分子なため、生きた状態の観察は顕微鏡を用いた胚の表層のみに限られていた⁽⁸⁾。そこで静磁場強度11.7Tの超伝導磁石を用いたMRI画像計測により、生きた状態の胚における内部構造の観察を実現した⁽⁶⁾。使用したRFコイルは銅線をガラスキャピラリの周囲に巻き付けたソレノイドコイルを用い、胚の試料容器としての機能も持っている。しかし、計測対象をコイルの内部に配置し保存しているため、胚の表層の観察は困難であった。

そこで、本研究では勾配磁場マイクロコイル、生体観察チップにより構成されるコンパクトMRIシステムを構築し、胚の内部構造及び外部構造の非侵襲的観察を実現する。

2. 提案するシステムの概要

提案するコンパクトMRIシステムはFig. 1に示すように勾配磁場マイクロコイル、生体観察チップで構成される。勾配磁場マイクロコイルはX、Y軸方向の勾配磁場を生成するために長方形のコイルを4つ組み合わせた平行四線コイル、Z軸方向には円形のコイルを上下に2つ並べたマクスウェルペアコイルにより3つのコイルで構成される。空間的に複雑な構造を持つが、フレキシブルコイルと治具を組み合わせることで、コイルの小型化が可能である。これにより、勾配磁場マイクロコイルは高い勾配磁場を生成する。また、生体観察チップはRFコイル、試料容器、スライド機構を組み合わせ試作した。計測対象に応じて、試料容器を変更することで異種の胚の観察に応用することができる。

Fig. 2にコンパクトMRIシステムのコンセプト、Fig. 3に生体観察チップの概略を示す。計測対象である両生類の胚

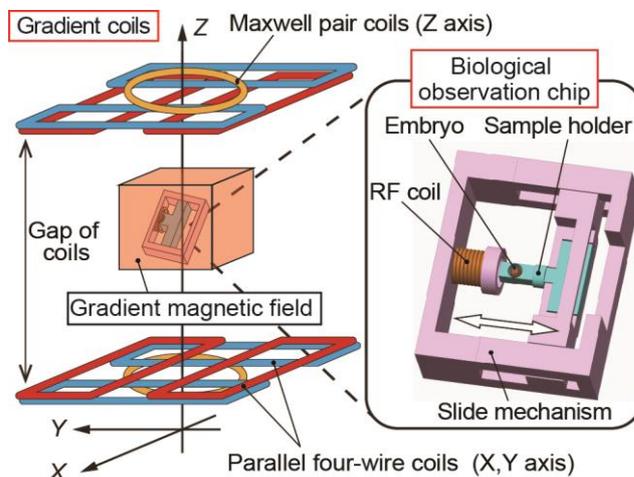


Fig. 1 Schematics of a compact MRI system.

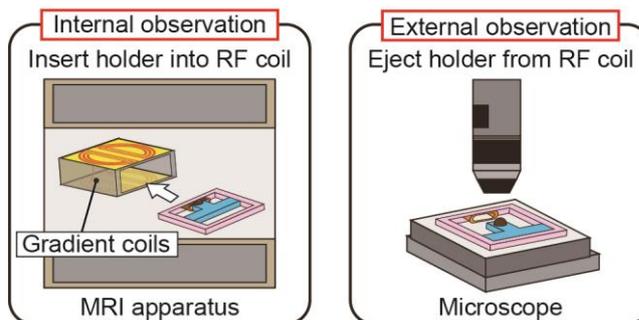


Fig. 2 Concept of the compact MRI system.

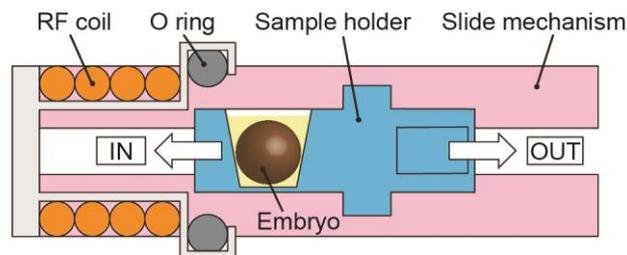


Fig. 3 Schematics of the biological observation chip.

を保持した試料容器はスライド機構により、再現性高くかつ容易にRFコイルの中心に出し入れすることができる。ここで、胚の乾燥を防ぐためRFコイルにはOリングを用いたシール部が設けてある。試料容器とはめ合うことで、胚の外気との接触を防ぐことが可能である。RFコイルから試料容器を抜去した状態では、顕微鏡下で胚の表層の観察を行うことができる。また、試料容器をRFコイルに挿入した状態では、勾配磁場マイクロコイルと組み合わせることで、勾配磁場の中央に胚を配置でき、高分解能なMRI画像計測を可能とする。そのため、胚の内部構造の観察を行うことができる。以上より、両性類の胚の内部構造及び外部構造の非侵襲的観察が可能である。

3. システムの設計・試作

3.1 システムの設計

本研究では、静磁場強度 2.0 T の永久磁石を使用し、計測対象として直径約 1.2 mm と直径約 1.6 mm の両生類の胚を用いる。そのため、勾配磁場コイルは抵抗値が 1.0 Ω 以下となるように設計を行った。そこで、平行四線コイルは巻き数 4 として、15×36 mm² の長方形をベースとした半月形状とした。また、マクスウェルペアコイルは巻き数 5 として直径 17 mm の円形形状とした。それぞれのコイルは上下面のコイル間隔を 15 mm、導線幅 600 μm、導線間隔 350 μm とした。生体観察チップの大きさは勾配磁場コイルに挿入した時に、計測対象と RF コイルが勾配磁場コイルの中央に配置されるように 23×29×8 mm³ にした。また、RF コイルは巻き数 10、コイル長さ 4 mm のソレノイドコイルとした。

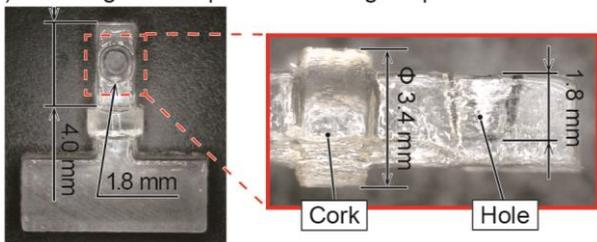
3.2 生体観察チップの試作

生体観察チップの試作プロセスを Fig. 4 に示す。3D プリンタを用いて試料容器、スライド機構の部品を試作した。Fig. 4(a) に出力した試料容器を示す。コイルに挿入される凸形状の先端は 2×2×4 mm³ の直方体で、胚を保持するため、直径 1.8 mm、深さ 1.8 mm の溝がある。また、直径 3.4 mm、高さ 1.5 mm の栓を設けており、O リングと密着させることで外気との接触を防ぐことができる。次に、Fig. 4(b) に出力したスライド機構の部品を示す。スライド機構は 3 つの部品を組み合わせることで試作される。機構の内面には中空円柱を設けており、銅線を巻き付けることで RF コイルを形成する。また、内径 3.2 mm の O リングを RF コイルの端面に設けた溝に取り付け、シール部を形成する。最後に、RF コイルを受信回路に実装し、生体観察チップが完成する。

3.3 勾配磁場マイクロコイルの試作

勾配磁場マイクロコイルの試作プロセスを Fig. 5 に示す。コイル配線の試作には Cu/ポリイミド/Cu の 3 層フレキシブル基板を用いた。基板の厚さは Cu 層が 12 μm、ポリイミド層が 25 μm である。まず、基板にフォトリソを塗布し、露光・現像を行いコイル配線のパターンニングを行った。次に表裏の Cu 層のエッチングを行い、コイル配線を試作した。その後、表面と裏面の配線をはんだ付けにより接続した。試作したコイル配線を Fig. 5(a) に示す。また、配線に Cu めっきを行うことで、抵抗値の低減を行った。次に Fig. 5(b) に示すように、コイル配線を U の字に折り曲げ、3D プリンタで

(a) Modeling the sample holder using 3D printer.



(b) Assembling the slide mechanism.

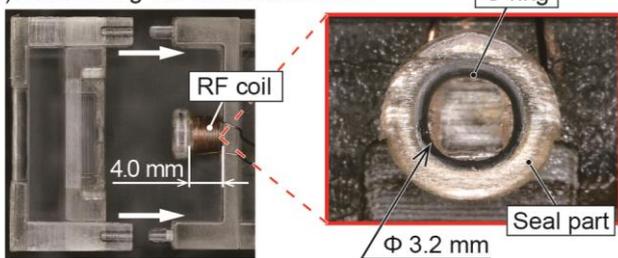
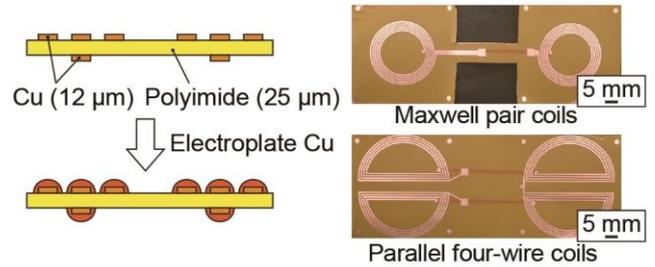
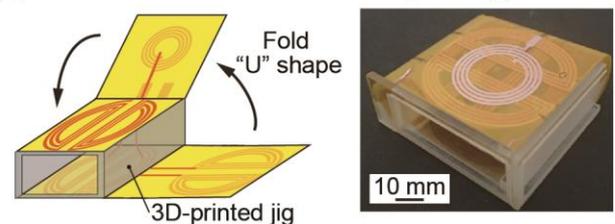


Fig. 4 The fabrication of the biological observation chip.

(a) Use flexible substrate (Cu/ Polyimide/Cu) and pattern Cu layer to make coil wirings.



(b) Assemble flexible substrates to 3D-printed jig.



(c) Fixed coil wirings by using epoxy resin and insert electromagnetic shield into gradient coils.

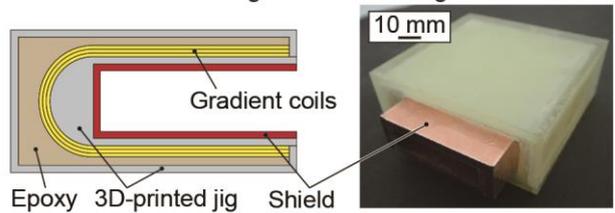


Fig. 5 The fabrication process of the micro gradient coils.

試作した 3 次元治具を用い立体的に組み上げた。この工程を X 軸、Y 軸、Z 軸の順に行いコイル全体を形成し、エポキシ樹脂でコイル配線の固定を行った。最後に、勾配磁場コイルの小型化による渦電流の影響を低減するために、コイル内部に銅箔テープで試作した局所電磁シールドを挿入した。Fig. 5(c) に試作した勾配磁場マイクロコイルを示す。

4. 実験

4.1 RF コイルの電気特性計測

試作した RF コイルの電気特性を評価するため、MRI 装置の共鳴周波数である 85.8 MHz におけるインダクタンスと抵抗値の計測を行った。Fig. 6 に示すように、インダクタンスは 318 nH、抵抗値は 1.25 Ω、であった。以上より、RF コイルとして十分高い特性を持っていることが確認できた。

4.2 勾配磁場マイクロコイルの電気特性計測

試作した勾配磁場マイクロコイルの電気特性を評価する

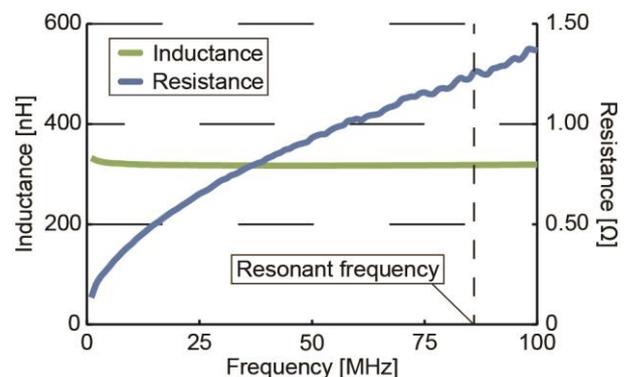


Fig. 6 Characteristics of the micro RF coil.

ため、インダクタンスと抵抗値の計測を行った。コイルのインダクタンスは X, Y, Z 軸がそれぞれ 199, 193, 166 nH, 低抵抗は 0.71, 0.81, 0.59 Ω であった。計測結果より、隣接した配線は短絡せずに十分にめっきを行うことができ、1.0 Ω より低い値となった。以上より、試作した勾配磁場マイクロコイルは使用可能であると判断した。

次にコイルの勾配磁場強度を評価するために、MRI 画像計測を行い、計測画像の画素サイズと印加電流から勾配磁場効率を算出した。勾配磁場強度は印加電流と勾配磁場効率に比例するため、勾配磁場効率が高いほど勾配磁場強度を向上させることができる。実験のセットアップを Fig. 7 に示す。計測対象には直径 4 mm の油球を用いた。ここで、RF コイルには巻き数 9、直径 4.5 mm のソレノイドコイルを使用した。また、比較用コイルとして小型 MRI 装置に内蔵されていた勾配磁場コイルを用いた。撮像条件としてスピンエコー法を使用し、TR = 1000 msec, TE = 12 msec の条件で行い、最大出力 10 A の勾配磁場電源を用いた。勾配磁場マイクロコイルによる計測画像を Fig. 8(a)(b), 内蔵コイルによる計測画像を Fig. 8(c) に示す。このとき、それぞれの勾配磁場コイルに印加した電流値と算出した画素サイズを Table 1 に示す。計測結果より、勾配磁場マイクロコイルは 3.74 A の印加電流で画素サイズ 50 \times 50 μm^2 の高分解能を実現している。また、画素サイズ 100 \times 100 μm^2 の画像計測には、試作したマイクロ

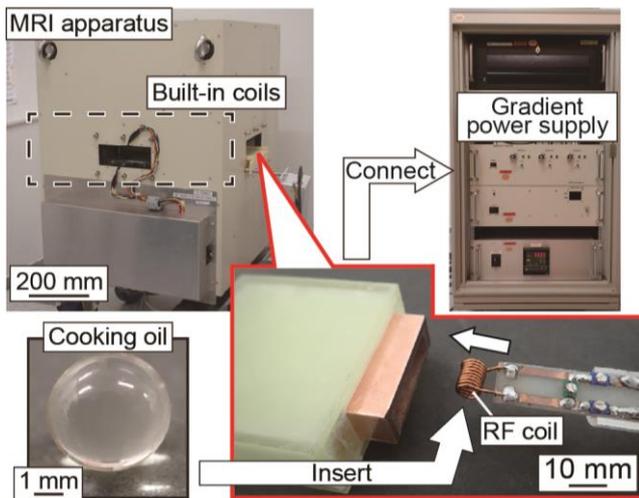


Fig. 7 Experimental setup of the measuring gradient magnetic field efficiency.

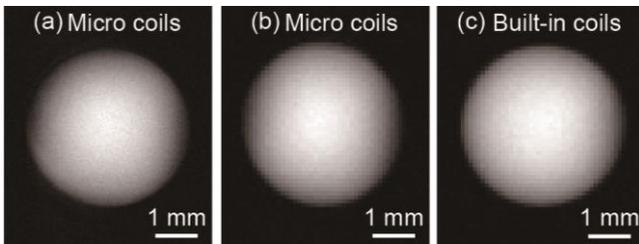


Fig. 8 The MRI images of cooking oil.

Table 1 The pixel size and applied current to the gradient coils.

	Micro coils		Built-in coils
	(a)	(b)	(c)
Applied current [A]	3.74	1.87	8.70
Pixel size [μm^2]	50 \times 50	100 \times 100	100 \times 100

コイルは印加電流 1.87 A と小さい印加電流で実現しているのに対し、内蔵コイルは印加電流 8.70 A と大きな印加電流を必要とした。次に、計測画像より算出した勾配磁場効率を Fig. 9 に示す。マイクロコイルの勾配磁場効率は X 軸が 24.6 mT/m/A, 25.5 mT/m/A, 32.7 mT/m/A となった。マイクロコイルの勾配磁場効率は内蔵コイルと比較して約 4.9 倍となった。以上より、勾配磁場マイクロコイルにより高い勾配磁場を生成でき、高分解能な MRI 画像計測を可能とした。

4.3 MRI 画像計測実験

局所電磁シールドによるノイズの低減効果を評価するために、シールドの有無による MRI 画像計測を行い、計測画像より SNR を算出した。撮像条件として、スピンエコー法を使用し、TR = 1000 msec, TE = 12 msec, 画素サイズ 100 \times 100 μm^2 の条件で行った。シールド有りの計測画像を Fig. 10(a), シールドなしの計測画像を Fig. 10(b) に示す。計測画像から SNR を算出した結果、シールド有りの SNR は 120.4, シールドなしの SNR は 35.4 となった。シールド有りの SNR は約 3.4 倍高い値となり、渦電流によるノイズの低減を確認した。

次に計測領域の確保を評価するために、計測画像から歪み率を算出した。計測対象として Fig. 11(a) に示すように、1 mm 角の水溶性樹脂を格子状に配置したファントムを試作した。計測画像を Fig. 11(b) に示す。実測の幅と画像上の幅の割合を歪み率とし、算出した。歪み率のまとめを Table 2 に示す。計測結果より、画像中央における 4 つのボックスは歪み率 10% 以内に収まった。これはフレキシブルコイルと治具を組み合わせることで、高精度に配線を形成できたと考えられる。

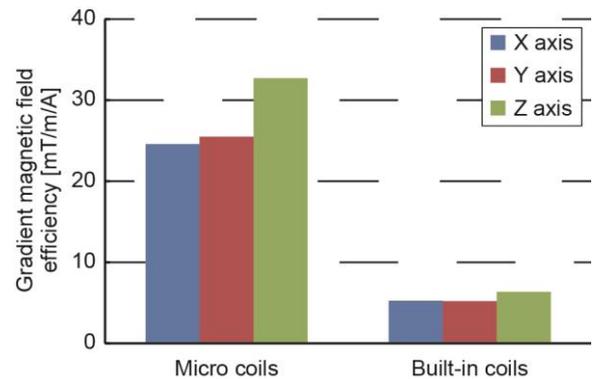


Fig. 9 Efficiency of the gradient coils.

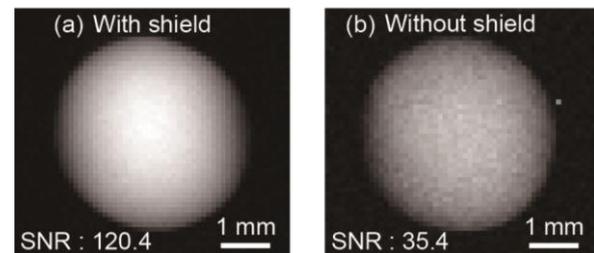


Fig. 10 Measurement image for noise comparison.

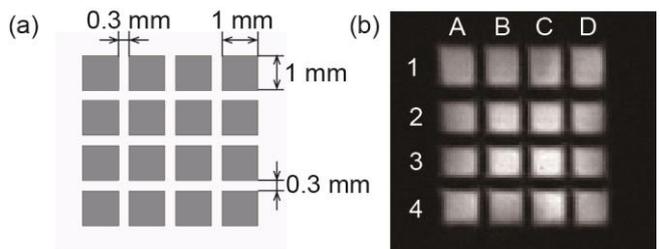


Fig. 11 Grid-like phantom and measurement image.

Table 2 Measurement result of distortion rate. (%)

	A	B	C	D
1 st	29.17	25.00	25.69	27.08
2 nd	11.11	2.78	3.47	8.33
3 rd	14.58	0.69	3.47	18.75
4 th	2.08	7.64	12.50	11.11

以上より、生体観察チップを用いることで、勾配磁場コイルの中央に計測対象を配置できるため、直径 1.2 mm と直径 1.6 mm の胚に対して十分な計測領域を確保できた。

4.4 胚の観察

試作したシステムの有効性を示すために、両生類の胚の観察を行った。計測対象には直径約 1.2 mm のアフリカツメガエルの胚、直径 1.6 mm のイペリアトゲイモリの胚を用いた。Fig. 12(a)に外部構造の観察のセットアップを示す。マイクロスコープ(VHX-6000, キーエンス社製)を用いた。Fig. 12(b)に内部構造の観察のセットアップを示す。生体観察チップを勾配磁場マイクロコイルに挿入し、MRI 画像計測を行った。撮像条件として、スピンエコー法を使用し、TR = 1000 msec, TE = 12 msec, 画素サイズ $50 \times 50 \mu\text{m}^2$ の条件で行った。アフリカツメガエルの観察画像を Fig. 13, イペリアトゲイモリの観察画像を Fig. 14 に示す。計測結果より、3D プリンタで試作した試料容器で胚を保持したまま、表層を観察することができた。また、MRI 画像ではノイズが多少あるが、細胞が乾燥をすることなく、形状を確認することができた。以上より、胚の内部構造及び外部構造を非侵襲的に観察することができた。

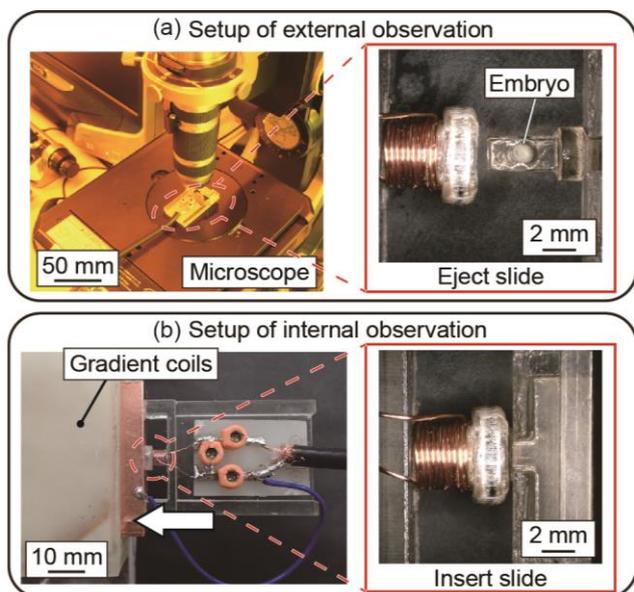


Fig. 12 Experimental setup for using the system.

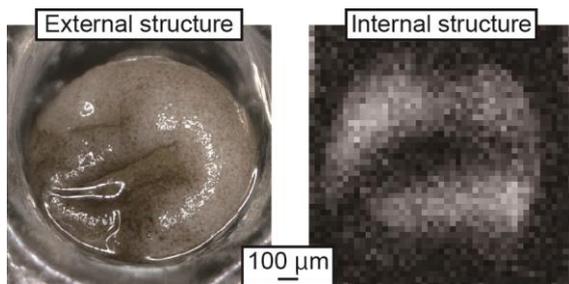


Fig. 13 Images of observation of Xenopus embryo.

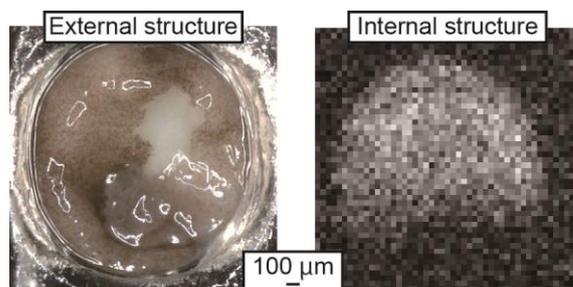


Fig. 14 Images of observation of Pleurodeles waltl embryo.

5. 結論

本研究では、勾配磁場マイクロコイル、生体観察チップにより構成されるコンパクト MRI システムを提案した。試作したシステムの大きさは $60 \times 57 \times 24 \text{ mm}^3$ である。勾配磁場マイクロの勾配磁場効率 X 軸が 24.6 mT/m/A, Y 軸が 25.5 mT/m/A, Z 軸が 32.7 mT/m/A であり、既存のコイルと比較して約 4.9 倍となった。そのため、高い勾配磁場の領域を形成でき、高分解能な MRI 画像計測を可能とした。また、計測画像より算出した SNR は 120, 画像中央における歪み率は約 2.6 % となった。最後に、アフリカツメガエルの胚とイペリアトゲイモリの胚を用いて観察を行った。マイクロスコープにより、胚の表層が確認できた。また、MRI 装置により画素サイズ $50 \times 50 \mu\text{m}^2$ の MRI 画像を計測し、内部構造を確認することができた。以上より、胚の内部構造及び外部構造の非侵襲的観察を実現した。

参考文献

- (1) Mème S., Joudiou N., Szeremeta F., Mispelter J., Louat F., Decoville M., Locker D. and Beloeil J. C., In vivo magnetic resonance microscopy of Drosophilae at 9.4 T, Magnetic Resonance Imaging, **31**-1 (2014) pp. 109-119.
- (2) Dohi T. and Yokoyama Y., A Low-resistance and Low-parasitic Capacitance Micro Coil for MRI Fabricated by Selective Deposition on 3D Stepped Helical Structures, IEEJ Transactions on Sensors and Micromachines, **137**-1 (2017) pp. 2-7.
- (3) Jin J., Electromagnetic Analysis and Design in Magnetic Resonance Imaging, CRC Press, New York (1998) pp. 87-89.
- (4) Tsuchiya D. and Dohi T., A compact magnetic resonance imaging system integrated micro RF and gradient coils for small sample measurement, Proceedings of IEEE Micro Electro Mechanical Systems (2018) pp. 426-429.
- (5) 曾俊皓, 土屋大, 堀正峻, 土肥徹次, 生体観測のための低ノイズな MRI 用マイクロコイル, 第 9 回マイクロ・ナノ工学シンポジウム講演論文集 (2018) 01pm1-PN-151.
- (6) Papan C., Boualt B., Velan S. S., Fraser S. E. and Jacobs R. E., Time-lapse Tracing of Mitotic Cell division in the Early Xenopus Embryo Using Microscopic MRI, Developmental Dynamics, **235**-11 (2006) pp. 3059-3062.
- (7) Wallingford J. B., Rowning B. A., Vogeli K. M., Rothbacher U., Fraser S. E. and Harland R. M., Dishevelled controls cell polarity during Xenopus gastrulation, Nature, **405**-6782 (2003) pp. 81-85.
- (8) Chalmers A. D., Strauss B. and Papalopulu N., Oriented cell divisions asymmetrically segregate aPKC and generate cell fate diversity in the early Xenopus embryo, Development, **130**-12 (2000) pp. 2657-2668.