

画像計測時の温度上昇を抑制可能な灌流機構を持つマイクロ MRI システム A micro MRI system with a perfusion mechanism for preventing temperature rise during image measurement

精密工学専攻 38号 柴大河
Taiga Shiba

1. 研究背景と目的

アフリカツメガエル(*Xenopus*)は胚の直径が約 1.2 mm と比較的大きいことから生物学の分野で使用される実験動物であり、その内部構造の観察は発生生物学や再生医療の分野で必要とされている。しかし、アフリカツメガエルの胚の内部構造の観察では、胚が不透明な分子であることから胚をスライスしたのち、電子顕微鏡で観察するものが多く、胚の内部構造を非侵襲的に観察することは困難である。そこで核磁気共鳴画像法(Magnetic Resonance Imaging : MRI)を使用し、非侵襲的に胚の内部構造の観察を目的としたシステムの研究が行われている⁽¹⁾⁽²⁾。アフリカツメガエルの胚のような微小生体の MRI 観察では、内部構造の識別をするために高い分解能をもつ画像を取得するだけでなく、コイルからの発熱が生体へ与える熱や乾燥のダメージを考慮する必要がある。Fig.1 に通常の MRI での微小生体の観察と提案するマイクロ MRI システムを使用し、温度上昇を抑制しながら画像計測した場合の比較を示す。胚へのダメージは発生を阻害し、胚の生命維持の観点から問題となるため、微小生体への熱や乾燥のダメージを考慮した MRI 画像計測システムを構築する必要がある。しかし、そのようなシステムは生体試料の保持、温度管理、受信コイルの作製などに課題がある⁽³⁾⁻⁽⁵⁾。

そこで、本研究では MRI 画像計測中に微小生体を熱と乾燥のダメージから守りながら高い SNR を持つ MRI 画像計測を可能にする MRI 画像計測用チップを持つマイクロ MRI システムを提案する。

2. 提案するシステムの概要

提案するマイクロ MRI システムは Fig.2 に示すように、画像計測用チップと灌流システムで構成される。画像計測用チップはポリジメチルシロキサン(Polydimethylsiloxane: PDMS)で作製した灌流用チップと 3D プリンタで作製した治具に銅配線を巻き付けた RF コイルから構成される。灌流機構をもつ MRI システムでの画像計測では、水流による画像計測対象の動きが問題となる。そこで、提案するマイクロ MRI システムでは灌流用チップに計測対象用のチャンバーを作製することで、計測対象の移動による影響を低減する。RF コイルは灌流用チップに適した長方形断面を持つことでコイル径を減少し、断面積の大きい配線を使用することで低抵抗なコイルを作製することで高い信号対雑音比(SNR: Signal to Noise Ratio)を持つ画像計測を可能にする。この灌流用チップと RF コイルを組み合わせた画像計測用チップを用いることで灌流機構による生体への熱と乾燥のダメージ抑制しながら、高い SNR を持つ MRI 画像計測を実現する。

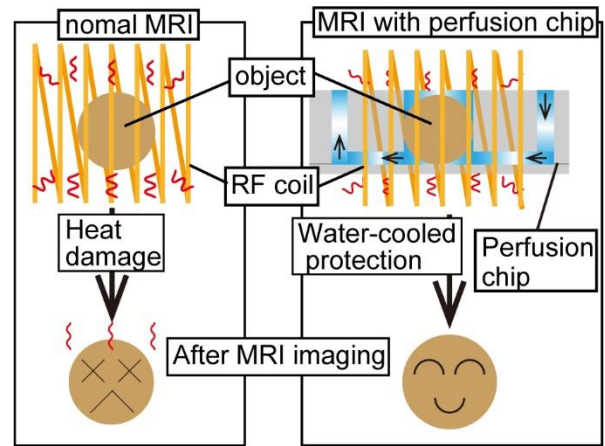


Fig. 1 Suppression of temperature rise by perfusion chip

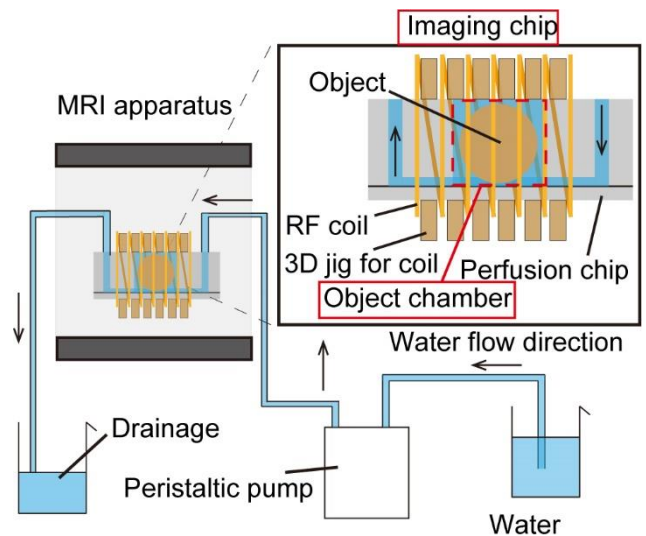


Fig. 2 Over view of micro MRI system

3. システムの設計・試作

3.1 RF コイルの設計試作

Fig.3 に治具とコイルの概略を示す。3D プリンタで出力した治具に銅線を巻き付け、RF コイルを作製した。RF コイルは配線太さ 0.5 mm、巻き数 7 巻き、治具の断面は直径 6 mm の油脂球画像計測に用いる灌流用チップ挿入のため 7 mm × 12 mm で作製した。RF コイルの作製では高い SNR 画像計測を実現するために灌流用チップと組み合わせが可能な形でコイル径が最小になるよう設計した。また、Q 値が 100 以上となり、低発熱なコイルを作製するため、抵抗値を低下させる必要があり、そのため断面積の大きい配線を使用した。

3.2 灌流用チップの設計と試作

Fig. 4(a)に灌流用チップの設計値を示す. 流路の長さ 25 mm は RF コイルの配線太さと巻き数から灌流用の inlet と outlet にコネクタを接続可能な値として決定した. 画像計測対象チャンパー部分の穴の大きさは直径 6 mm の油脂球を撮像対象と想定し直径を 8 mm に決定した. チップの横幅 12 mm と高さ 7 mm は RF コイルの断面から決定した.

灌流用チップの寸法, 試作した灌流用チップの外観と着色した水を使用した動作確認の様子を Fig. 4(b)に示す. 灌流用チップは計測対象挿入後に開口部をシリコンテープで塞ぎ, コネクタを用いてチューブと接続することで灌流機構の動作を実現する.

3.3 画像計測用チップの試作

作製した灌流用チップと RF コイルを組み合わせた画像計測用チップ作製の様子を Fig. 5 に示す.

画像計測用チップは灌流用チップを RF コイルへ挿入した後, 灌流用チップとチューブをコネクタで接続することにより, 画像計測と灌流の動作を可能にした.

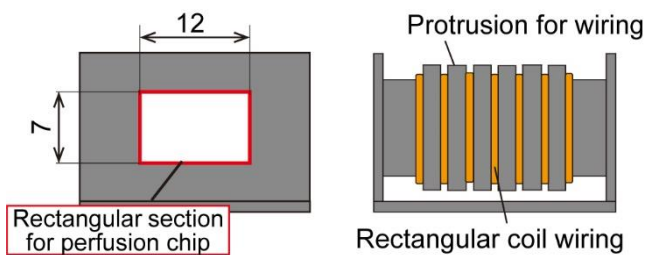


Fig. 3 RF coil with 3D jig

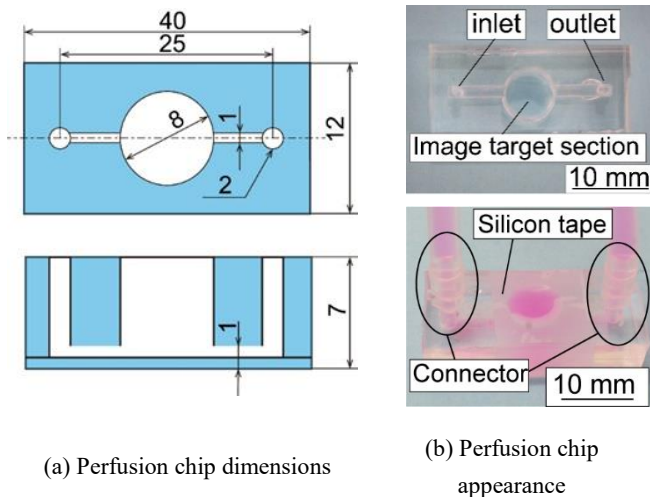


Fig. 4 Fabrication of the perfusion chip

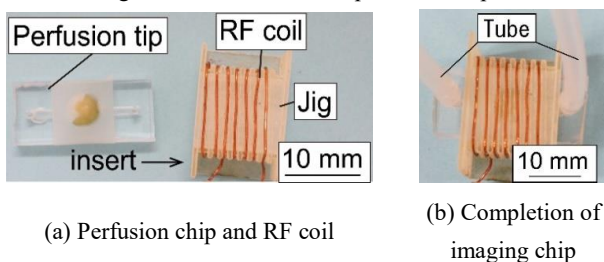


Fig. 5 Overview of imaging chip

4. 実験

画像計測用チップの性能を評価するために RF コイルの電気特性を計測し, 次にコイルの発熱を評価するために内部の温度計測を行った. そして, 灌流用チップの温度上昇抑制効果の評価を目的に, ホットプレート上での灌流用チップ温度変化を計測した. 最後に画像計測用チップの性能を評価するために MRI 画像計測より SNR を算出した.

4.1 電気計測実験

実験で計測した RF コイルの電気特性を Table 1 に示す. Table 1 より, 作製したコイルは抵抗が 0.55Ω であることから, MRI 画像計測に有用で発熱の少ないコイルであると判断した. これはコイル配線の断面積を大きくしたことが原因として考えられる. また, コイルの Q 値が 100 以上であることから, このコイルを使用することで十分に高い SNR を持つ画像計測が可能であると判断した. 抵抗値を低減したことによりコイルの Q 値が 100 以上になったと考えた.

Table 1 Electrical characteristics of the RF coil

Inductance [nH]	654
Self-resonant frequency [MHz]	231
Resistance [Ω]	0.55
Parasitic capacitance [pF]	0.72
Q factor [-]	127.3

4.2 RF コイル内部の温度計測実験

作製した RF コイルによる発熱を評価するため, コイル内部の温度計測実験を行った. 実験ではアルコール温度計を使用し画像計測時に 5 分ごとに温度計の数値を読み取ることで内部の温度とした. 実験のセットアップを Fig. 6 に示す. 作製した治具は画像計測用チップと同じ条件のコイル配線を持つ. また, 治具は温度計の位置決めパーツを持っており, 常に同じ位置の温度計測を実現することで温度読み取りによって温度計を出し入れする影響を低減する.

計測したコイル内部の温度変化を Fig. 7 に示す. MRI 装置の永久磁石の温度調整機能の温度は $30.0 \text{ }^\circ\text{C}$ であり, 実験開始時に室温の $29.1 \text{ }^\circ\text{C}$ であったコイル内部温度も 5 分後に $30.0 \text{ }^\circ\text{C}$ に近い値が計測されている. その後, コイル内部の温度は時間経過により上昇し 1 時間後に $30.6 \text{ }^\circ\text{C}$ となることが確認された.

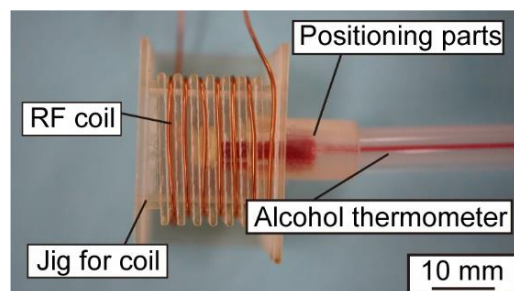


Fig. 6 Set up for temperature measurement in RF coil

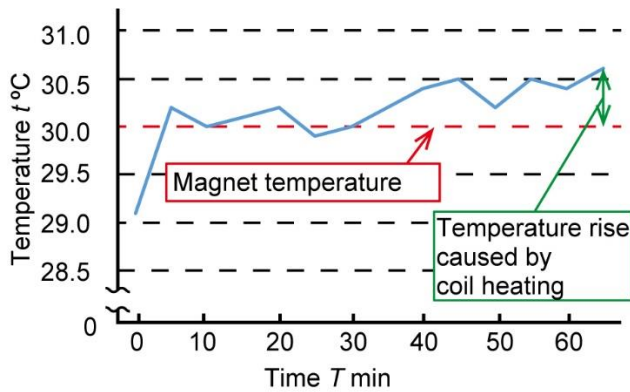


Fig. 7 Results of temperature measurement near coil

この温度上昇はコイルからの発熱によるものであると考えられる。

以上の結果よりコイルによる発熱がコイル内部の温度を0.6°C上昇させることが確認された。コイル断面積が大きく低抵抗なコイルを使用したことで画像計測時において低発熱なコイルを作製できたと判断した。

4.3 灌流用チップ動作時の温度計測実験

灌流用チップによる計測対象保持部における温度上昇抑制効果確認のため、ホットプレート上に灌流用チップを設置し計測対象保持部分における温度の時間変化を計測する実験を行った。実験の概略を Fig. 8、実際のセットアップを Fig. 9 に示す。温度計はシリコンテープにあけた穴から差し込みその後テープで固定した。40°Cに熱したホットプレート上に灌流用チップを設置し温度計測を行った。実験条件は送液なし、100 ml/h、700 ml/h の三種類で行い、送液に水温 25.1°C の水を使用した。5 分ごとの温度計測の結果を Fig. 10 に示す。

結果より、1 時間後の温度上昇は送液がない場合で 12.0°C、送液が 100 ml/h のとき 5.6°C、送液が 700 ml/h のときは 2.8°C となった。

以上の結果より、送液により温度上昇抑制効果が得られることを確認した。また、送液量が増加すると温度上昇抑制効果も増大することを確認した。これは送液量の増加により灌流機構の水流速度が上昇することで、水冷の効率が向上したことが原因として考えられる。

よって、作製した灌流用チップが温度上昇抑制に有効であること、灌流用チップによる排熱は 700 ml/h の送液時に最も効率的に行われていることを確認した。

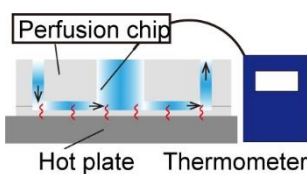


Fig. 8 Outline of measuring target holding area temperature

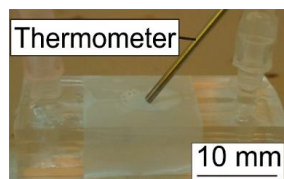


Fig. 9 Temperature measurement section

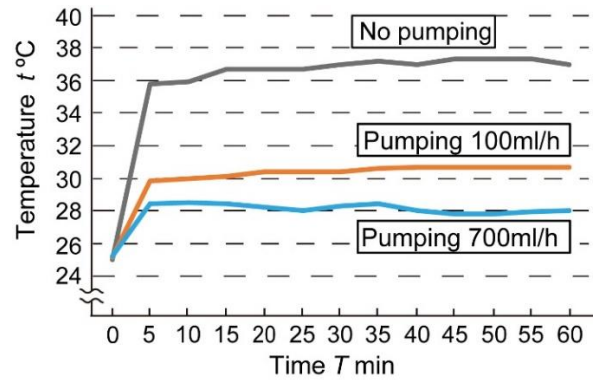


Fig. 10 Results of measuring target holding area temperature

4.4 画像計測実験

画像計測用チップの性能と灌流機構による送液が MRI 画像計測に与える影響を評価するため、油脂球の MRI 画像より SNR の算出を行った。画像計測は温度上昇抑制効果の検証実験と同様に送液なし、送液 100 ml/h、送液 700 ml/h の三種類の送液で実験を行った。Table 2 に MRI 画像計測の撮像条件を示す。油脂球のセットアップの様子を Fig. 11 に示す。送液の種類ごとの画像と SNR を Fig. 12 から Fig. 14 に示す。

送液なしで計測した画像より得られた SNR が 26.42 であり、通常の MRI 画像と同様に十分高い数値であることから作製したコイルが高い SNR を実現可能であることを確認した。これは、画像計測対象である油脂球に適した灌流用チップとコイルを作製することで径が小さく低抵抗なコイルを作製したことによると考えた。次に送液 100 ml/h で計測した画像で SNR が 19.48 であったことから送液によって SNR が約 30% 低減することを確認した。これは灌流によって画像計測対象である油脂球に生じた動きが原因として考えられる。これより、計測対象用のチャンバーを灌流用チップに設けたが、動きを完全に制限できてはいないと考えられる。また、100 ml/h での画像は油脂球の周りにうつる白い影が 700 ml/h の画像より広い範囲で確認された。これは送液の水が映り込んだものと考えられる。このような違いが生じる原因として 100 ml/h の送液は 700 ml/h よりも水流が遅いため、励起した水の水素分子が画像にうつりこむが送液 700 ml/h ではその水が写るよりも早く排水されてしまっているためと考えられる。最後に 700 ml/h の計測画像で SNR が 19.54 であったことから送液による SNR の数値に違いは確認されなかった。

Table 2 Conditions for measuring MRI image

Sequence	Spin echo
Pixel size [$\mu\text{m} \times \mu\text{m}$]	100×100
Measurement object	Cooking oil
Time to repeat [ms]	1000
Time to echo [ms]	20
Average [times]	32
Measurement time [min]	68

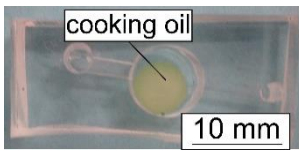


Fig. 11 Cooking oil setting

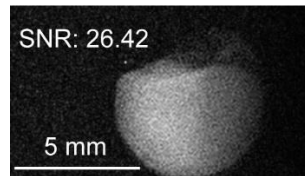


Fig. 12 Imaging results at no pumped liquid

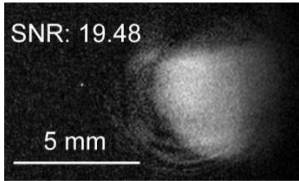


Fig. 13 Imaging results at 100 ml/h of pumped liquid

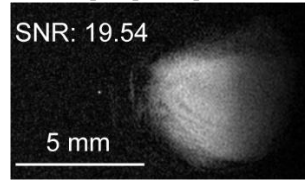


Fig. 14 Imaging results at 700 ml/h of pumped liquid

この結果より、送液量の違いによって生じる計測対象の動きに大きな違いはないと判断した。しかし、700 ml/h の画像は 100 ml/h の画像よりうつりこむ水が少なかったことから実際の画像計測では送液 700 ml/h による計測は 100 ml/h による計測よりも画像から内部構造の識別などが容易になると予想される。

以上の結果より、作製した画像計測用チップを使用すると、SNR が 30 % 低減するが、灌流を動作させながら高い SNR を持つ画像計測が可能であると判断した。高い SNR を持つ画像計測が可能になった原因として画像計測用チップに使用した RF コイルの径が小さく、抵抗値が低いことが考えられる。

4.5 実験結果考察

初めに、電気特性計測実験で作製した RF コイルが 0.55 Ω の抵抗値を持つことを確認した、これはコイル配線に断面積の大きい配線を使用したことで抵抗値が低減したと考えた。次に、Q 値が 100 以上であることから高い SNR を持つ画像計測が可能であることを確認した。これは抵抗値の低減により高い Q 値が得られたと考えた。その後、画像計測時の RF コイルの発熱を評価するために内部温度計測実験を行った。結果より MRI 画像計測時の画像計測対象部の温度が一時間後に 30.6 $^{\circ}\text{C}$ となり、実際の画像計測時の MRI 用永久磁石の温度変調機能の温度が 30 $^{\circ}\text{C}$ であることから、コイル発熱による内部温度の上昇は 0.6 $^{\circ}\text{C}$ であり、これより低抵抗なコイルを作製したことで発熱を抑えられたことを確認した。次に灌流用チップの温度上昇抑制効果の評価のためにホットプレート上に灌流用チップを設置した実験を行った。実験では灌流機構による温度上昇抑制効果、流量の増加により温度上昇抑制効果が増加することが確認された。これより流量増加により排熱の効率が向上することを確認した。最後に試作したマイクロ MRI システムの画像計測性能を評価するため、計測した画像から SNR を算出した。

送液による温度上昇抑制効果の評価実験と SNR 結果のまとめを Table 3 に示す。結果より、本実験で試作したマイクロ MRI システムでは送液 700 ml/h で高い温度上昇抑制効果と高

い SNR を持つ画像計測の両立が可能であると判断した。この高い SNR は作製した画像計測用チップが計測対象に適したコイル径で配線断面積の大きい低抵抗なコイルを持つことで可能になったと考えた。

Table 3 Temperature rise and SNR with pumping volume

	Temperature rise at 40 $^{\circ}\text{C}$ after 1hour [$^{\circ}\text{C}$]	SNR[-]
No pumping	12.0	26.42
100 ml/h of pumping	5.6	19.48
700 ml/h of pumping	2.8	19.54

5. 結論

本研究では微小生体試料を熱と乾燥のダメージから守りながら MRI 画像計測を可能にするため、灌流機構を持つ MRI 画像計測用チップを用いたマイクロ MRI システムを提案した。試作した画像計測用チップは灌流用チップと RF コイルの組み合わせからなる。ホットプレート上での温度計測実験で灌流用チップは 1 時間後の温度上昇が送液なし、送液 100 ml/h、送液 700 ml/h においてそれぞれ 12.0 $^{\circ}\text{C}$ 、5.6 $^{\circ}\text{C}$ 、2.8 $^{\circ}\text{C}$ であった。これより、灌流用チップを使用したとき、送液量が増加すると温度上昇抑制効果が増大することを確認した。油脂球を計測対象とした画像計測実験では、送液なし、送液 100 ml/h、送液 700 ml/h においてそれぞれ SNR が 26.42、19.48、19.54 であることから、試作した画像計測用チップでの画像計測は灌流により SNR の約 30 % の低下が認められるが内部構造の観察に十分な SNR を持つ MRI 画像計測が可能であることを確認した。

以上の結果より作製したマイクロ MRI システムが温度上昇と乾燥を抑制しながら高い SNR を持つ画像計測が可能になることを示した。また、提案システムにおいて送液を 700 ml/h にしたとき、温度上昇抑制効果が大きく高い SNR の画像計測を実現できると示した。

参考文献

- (1) S. Mème et al., "In vivo magnetic resonance microscopy of *Drosophila* at 9.4 T," *Magnetic Resonance Imaging*, **31-1** (2013), pp.109–119.
- (2) C. H. Lee, S. J. Blackband, and P. Fernandez-Funez, "Visualization of synaptic domains in the *Drosophila* brain by magnetic resonance microscopy at 10 micron isotropic resolution," *Sci Rep*, **5-1** (2015), p. 8920.
- (3) D. Tsuchiya and T. Dohi, "A compact magnetic resonance imaging system integrated micro RF and gradient coils for small sample measurement," in 2018 IEEE Micro Electro Mechanical Systems (MEMS), (2018), pp. 426–429.
- (4) E. Montinaro et al., "3D printed microchannels for sub-nL NMR spectroscopy," *PLoS ONE*, **13-5** (2018), p. e0192780.
- (5) A. D. Chalmers, B. Strauss, and N. Papalopulu, "Oriented cell divisions asymmetrically segregate aPKC and generate cell fate diversity in the early *Xenopus* embryo", *Development*, **130-12** (2003), pp. 2657–2668.