

大学の研究・動向

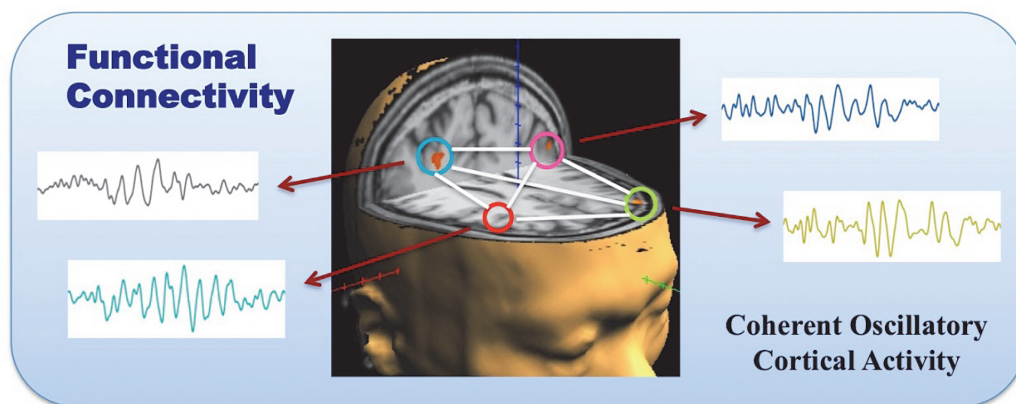
超高感度な光学的磁気センサをコア技術として 新たなニューロイメージングへ挑む

電気工学専攻・生体医工学講座・生体機能工学分野
教授 小林 哲生

1. はじめに

ヒトの高次脳機能の解明と神経・精神疾患の克服や新たな産業の創出に結びつけることを目指すビッグ研究プロジェクトが、2013年にアメリカ合衆国とEUで相次いで開始された。我が国でも、2014年にこの高次脳機能のメカニズム解明のため、その基盤を構築することを目的として「**革新的技術による脳機能ネットワークの全容解明プロジェクト**（以降、**革新脳プロジェクト**）」が開始された。当研究室は、この革新脳プロジェクトに臨床研究総括チームの一員として参加し、東大、阪大、広島大などの精神神経科の研究者と連携して、統合失調症を含む複数の精神疾患患者の拡散MRIの臨床データを対象とした白質神経線維の解析などにより、疾患横断的・疾患特異的な病態神経回路を同定することを目指して研究を進めている。

近年、脳のビッグ研究プロジェクトが主要先進国で相次いで始められるに至った背景には、各国において高齢化社会の到来に伴い、アルツハイマー病などの認知症に代表される神経・精神疾患患者が今後益々増加することが予想され、疾患の早期発見や新薬の開発などにより医療費を抑えたいという財政上の事情がある。一方、科学技術という側面からは、非侵襲的にヒトの脳神経活動を計測・解析・可視化するニューロイメージング手法、中でもMRIを用いた脳機能と白質神経線維の計測・解析技術が、近年急速な進展を遂げたことがプロジェクトの大きな原動力となっている。



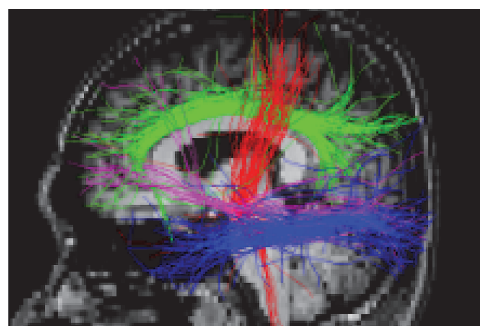
当研究室では、2004年に生体機能工学分野として研究室が発足して以来、脳機能研究を最も重要な研究テーマと位置づけ、このニューロイメージングの先進的な技術開発を進めてきた (**Human Brain Mapping, 2015**)。脳機能ネットワークの解明には、脳内の複数部位のニューロンの活動を非侵襲的に計測し上図の概念図に示す様な、複数の脳内部位間の機能的な結合を調べ、合わせてニューロン間の

物理的接合情報を計測するといった手法を用いて行く必要がある。本稿では、まずニューロイメージングの現状と課題を述べた後、当研究室がこれまで、世界を先導してきた超高感度な光ポンピング原子磁気センサ (Optically pumped atomic magnetometer: OPAM) 研究と小型モジュール化したこの磁気センサをコア技術とする新たなニューロイメージングへの取り組みについて紹介する。

2. ニューロイメージング

現在一般に用いられているニューロイメージング手法は、脳神経活動に伴う電磁気量を計測する方法と脳神経活動に伴って変化する血行動態を計測する方法に大別される。前者には脳波 (Electroencephalography : EEG) と脳磁図 (Magnetoencephalography : MEG)、機能的磁気共鳴画像 (functional MRI: fMRI)、近赤外分光法 (NIRS) がある。近年、高次脳機能の解明という観点から、時間分解能の高い EEG または MEG と空間分解能の高い fMRI を相補的に用いることで動的なイメージングや機能的結合を明らかにし、さらに拡散 MRI による神経線維束追跡法を組み合わせることで下図のような大脳皮質における物理的結合やネットワークを明らかにするという方向に研究・開発が進んでいる。本稿では紙数の制限から、以下では新たなニューロイメージングに向けて MEG と fMRI に絞って述べる。

大脳皮質に存在する錐体細胞と呼ばれるニューロンの樹状突起は大脳皮質表面にほぼ垂直に整列しており、シナプス後電位によって樹状突起内に電流が流れ、その電流の向きに対して右ネジの法則により磁場が発生する。この磁場とニューロン外の分布電流によって発生する逆向きの磁場の差分として脳神経磁場を計測するのが MEG である。この脳神経磁場の大きさは 10^{13} T (テスラ) のオーダーと地磁気 ($10^4 \sim 10^5$ T) に比べ約 1 億分の 1 と極めて微弱である。



MEG の計測データには同時に複数部位で発生する脳神経磁場と共に磁気ノイズも重畳するため複雑な磁場分布となる。そこで、MEG 計測ではセンサ面での磁場分布から、信号源の位置、方向、大きさを推定する逆問題解析を行うのが一般的である。MEG は時空間分解能の高さが長所であり、頭部の各組織の比透磁率がほぼ 1 であることから EEG と異なり計測される磁場分布が頭部組織の影響を受けにくいため高精度で信号源推定が可能である。

一方、fMRI は MRI を用いて脳神経活動を計測する方法である。現在用いられている fMRI では、脳神経活動に伴い、その活動部位近傍において血液中の酸素化ヘモグロビン濃度が増加し、脱酸素化ヘモグロビン濃度は減少するという血行動態を捉えるという計測原理が用いられている。酸素化ヘモグロビンは反磁性体、脱酸素化ヘモグロビンは常磁性体であるため MRI システム内での均一な静磁場強度が変化し、それが MR 信号強度に反映される。これにより局所的な脳神経活動を MRI により間接的に計測する事ができる。fMRI では脳全体を一辺 2 ~ 3mm のサイズのボクセル単位でその活動を捉えることができるため、脳の複数の部位が関与する高次機能を調べる際に、活動部位を特定することに大きな威力を発揮する。しかし、fMRI は、脳神経活動によって間接的に生じる秒単位で変化する血行動態を計測するため時間分解能が低く時間特性に基づくダイナミクスを捉えることには適していない。

3. 光ポンピング原子磁気センサ (OPAM)

OPAM とは、光ポンピング法により生成したアルカリ金属原子のスピン偏極を用いて極微弱な磁場の計測を可能とする光学的磁気センサである。ここで、光ポンピング法とは、近接した 2 つのエネルギー準位における電子の占拠数に光を用いて (近年では円偏光のレーザを使用) 大きな差を作る方法で、

1950年にフランスのKastlerが提案し、1966年にはノーベル物理学賞を授与されている。

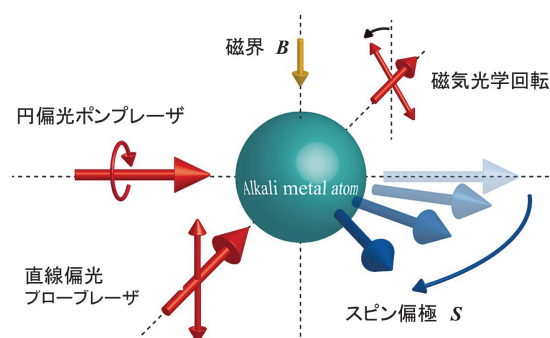
この光ポンピングをアルカリ金属原子に対して行い磁気センサとして用いる原理も1957年に既に報告されていたが感度が低く、その用途は限られ極微弱な磁場を検出する必要のある生体磁気計測、中でもMEGには使用できないものと考えられていた。しかし、新たな世紀に入り1 fT/Hz^{1/2}オーダの感度を有する超伝導量子干渉素子(SQUID)と同レベルあるいはSQUIDを凌ぐ超高感度がOPAMにより達成できることが報告され、現在盛んに研究・開発が行われている。

OPAMは、既に生体磁気計測をはじめ、核磁気共鳴画像(NMR)信号の検出や磁気共鳴画像(MRI)といった生体医工学分野への応用が開始されており、さらに重力波の検出などの基礎物理学研究や極微弱な磁場を計測することが要求される様々な応用分野の進展に大きく貢献することが期待されている。

現在、OPAMには様々なタイプのものが提案されている。当研究室では、その中で最も感度の高い計測が可能なポンプ用レーザー、プローブ用レーザーの2つを直交させた配置である右図に示すポンプ-プローブ型OPAM(以下、単にOPAMと呼ぶ)を開発しており、このOPAMについて、その計測原理を説明する。

OPAMの感度にはスピンの緩和時間の長さに関わっており、緩和時間が長いほど感度が高くなる。このスピン緩和時間を決める一因としてスピン交換衝突があるが、スピン交換衝突に伴う緩和が実効的になくなるような条件(Spin-exchange-relaxation-free: SERF条件)を満たせばセンサの感度が10¹⁶ T / Hz^{1/2}オーダまで到達可能であることが2002年に実験的に示された。従って、SERF条件を満たすポンプ-プローブ型が最も高感度のOPAMである。OPAMは、測定体積が小さくても高い感度を保つことが期待でき、多チャンネル化により高い空間分解能を持った磁場計測が可能になる。理論的に10¹⁷ T / Hz^{1/2}オーダの感度が期待できる。

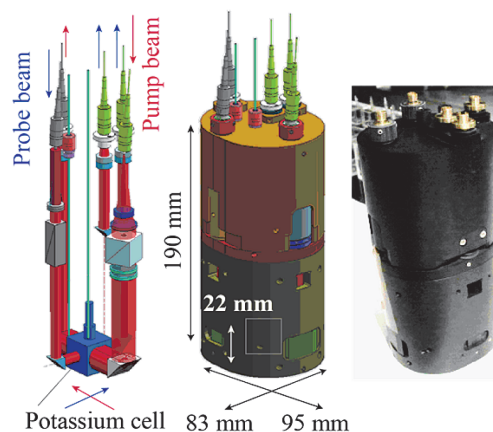
OPAMでは、まずガラスのセルに封入された気体の状態にあるアルカリ金属原子に円偏光のレーザーをあて、光ポンピングさせることによってスピン偏極Sを生じさせる。この状態で、印加される磁場Bによりスピン偏極がトルクを受けて回転し、円偏光レーザーと直交する方向でアルカリ金属原子にあてられたプローブレザの直線偏光面がスピン偏極のプローブ方向成分による磁気光学効果により回転する角度を計測するという原理で動作する。なお、印加磁場と回転角との関係はセル内部の温度やポンプレーザー強度、プローブレザ波長、アルカリ金属原子の種類などの計測条件によって変化する。Kの場合では、数十pT以下の磁場においては印加磁場と回転角は比例しているとみなせ、1fTの磁場に対する回転角は約0.4 μradである。



4. OPAMによるMEG計測

OPAMを用いたMEG計測については、これまでPrinceton大学、PTB & NIST、Wisconsin大学の各研究グループが報告している。我々もOPAMを用いたMEG計測の実現に向けて、モジュール型のOPAMの高感度化と小型化を図り、このモジュール型OPAMを用いて、MEG計測に成功している。

右図に、我々がMEG計測用に開発したモジュール型OPAMを示す。このモジュール型OPAMでは、ガラスセ



ル、光ファイバ、光学系、ヒーター、断熱材などが一体となっており、底面積 64cm²、高さ 19cm 程度の円筒型であり、内部にセンサ本体となるカリウムを封入した一辺 2cm の立方体ガラスセルを有している。

このモジュール型 OPAM を用いて、被験者にピープ音 4 秒ごとに与え、その度に開眼と閉眼を繰り返してもらい、その間、後頭部の視覚野近傍に配置したモジュール型 OPAM で脳神経磁場を 800 秒間計測した。その後、8-13Hz のバンドパスフィルタをかけ、さらに 8s 毎に切り出したデータの分散から**事象関連脱同期 (ERD)**を得た。また、常時閉眼状態での脳神経磁場も比較のために計測し開眼に伴う ERD を捉える事ができた (**JJAP, 2015**)。

右上図は、モジュール型 OPAM で計測した ERD、右下図は、比較のため、全頭型の SQUID-MEG システム (Neuromag 社) を用いて計測した ERD であり、102ch のマグネトメータで計測した結果の中で、外後頭隆起点 (Inion) に最も近い位置での結果を示す。いずれの結果からも開眼後 1000 ms 付近で分散値が減衰する ERD が捉えられている。

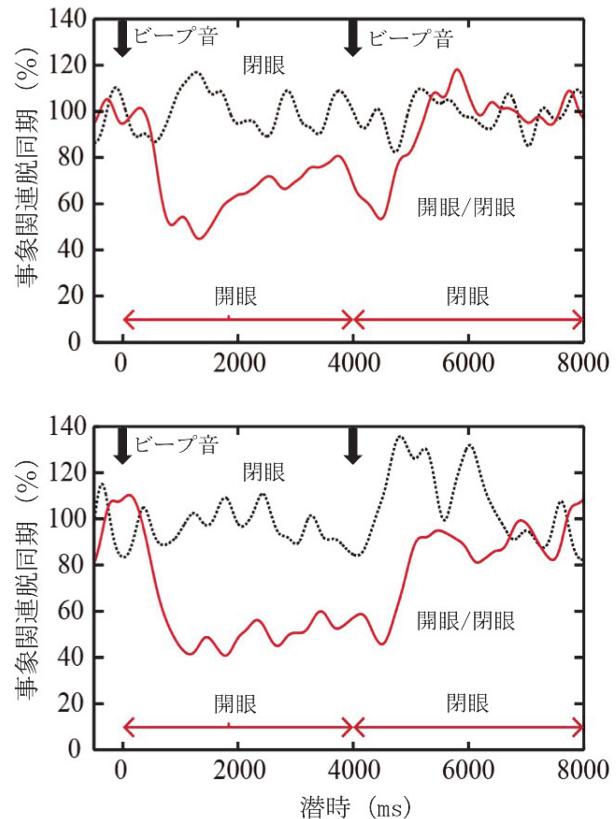
我々は、さらに、このモジュール型 OPAM を用いた左右視野に呈示したチェッカーボード刺激に対する**視覚誘発脳磁界 (VEF)**の計測にも成功している。なお、OPAM を用いた生体磁気計測については、以上に紹介した MCG, MEG の他にも、我々の研究室ではさらに脊髄を伝搬する活動電位を起源とする脊髄図 (MSG) の計測に関しても現在研究を進めている。

OPAM を用いた生体磁気計測システムの実用化や製品化に向けて、さらなる高感度化と多チャンネル化が求められる。そこで、当研究室では、環境磁場ノイズを抑制する新たな方法として OPAM に適した光学的に差動計測を行う**光学的グラジオメータ**を提案した。光学的グラジオメータではセル内の 2ヶ所の計測位置における磁場の差を 1本のプローブ光の磁気光学回転角に直接反映させる。そのため光ファイバを利用した受光部においても磁場ノイズ低減効果が期待でき、かつ小型化に適した構造である。光学的グラジオメータは、1本のプローブ光を 2ヶ所の計測位置に通過させた後、ポラリメータで受光する。この光学的グラジオメータにより 10 Hz において 9.3 fT/Hz^{1/2} の感度が達成され既に報告済みである (**Optics Express, 2015**)。

OPAM の多チャンネル化については、小さなセルを 1チャンネルとしてそれをアレイ化する方法と大きなセル内に複数のビーム交差点を作り、各交差点を 1チャンネルとして複数点同時計測を図る 2つの方法がある。当研究室ではこの両方法について現在検討を進めているが、特に後者の一つの大きなセルを用いる場合には、当研究室が提案した K と Bb といった 2種類のアルカリ金属原子を同時に封入したハイブリッド型 OPAM (**Optics Express, 2016**) がチャンネル間の特性の均一化に有利である。

5. 超低磁場 MRI と神経磁場イメージングに向けて

近年、MRI の最前線ではハードウェア面でも高磁場化やパラレルイメージングによる高分解能化など



が図られている。一方、新たな展開として、超低磁場 MRI にも関心が高まってきている。現在、当研究室では電気系専攻の実験室に学内共同利用装置として設置された右上の写真に示す 0.3T - 低磁場 MRI 装置（日立、AIRIS Vento）を用いて、神経磁場をスピロックシーケンスにより MRI 信号変化として直接捉える新原理の fMRI の実現に向けて、理論と実験の両面から検討を進めている。

この研究と併行して、我々はモジュール型 OPAM をセンサとし、前節で紹介した MEG などの生体磁気信号の同時計測も可能なマルチモーダルな超低磁場 MRI システムの実現を目指して研究・開発を進めてきた。OPAM のように低周波数帯域で超高感度な磁気センサを用いれば静磁場強度が $1\mu\text{T} \sim 1\text{mT}$ で MRI を撮像可能な超低磁場 MRI の実現も可能であり、形態と機能の同時計測可能な高次生体磁気イメージングシステムの実現へと繋がる基盤技術としてその開発・実用化に大きな期待が集まっている。

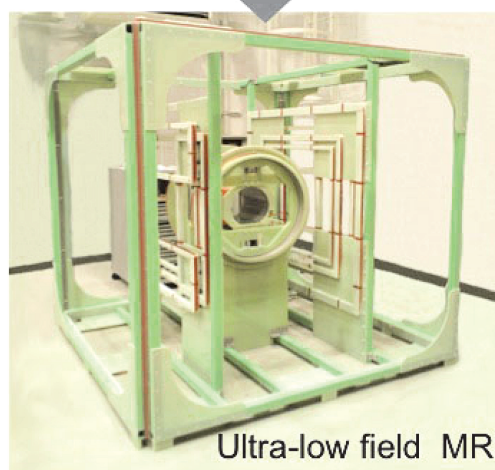
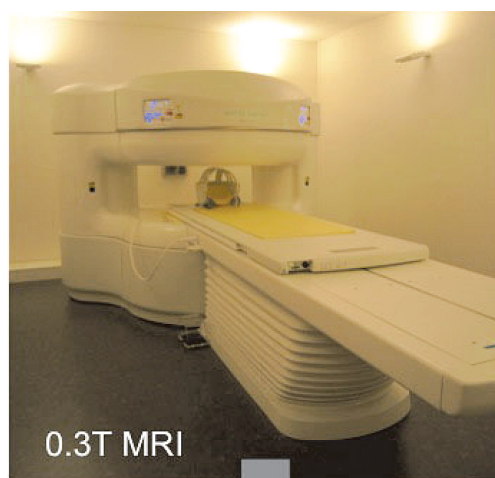
2016 年には、水冷型の pre-polarized コイル、2 次微分型の入力側コイルを備えたフラックストランスフォーマ、モジュール型 OPAM を組み合わせた新たな超低磁場 MRI システムのプロトタイプ機を設計・試作し、ラーモア周波数 5kHz（静磁場強度：約 $117.5\mu\text{T}$ ）において、NMR 信号の計測と MRI の撮像に成功した（*Journal of Magnetic Resonance*, 2017）。現在、さらに我々の研究室で独自に設計・製作したモジュール型 OPAM を受信センサとして用いる静磁場（数百 μT ）と 3 軸勾配磁場を印加可能な超低磁場 MRI (ULF-MRI) コイルシステム（右下写真）を用いて神経磁場を直接計測可能な新たな fMRI を実現すべく、磁気シールド内に配置したこのコイルシステムを用いて、磁気共鳴信号検出のために磁場制御のための高速撮像可能なパルスシーケンスの開発を進めている。

超低磁場 MRI は、磁化率アーティファクトが小さくできることや、T1 強調コントラストが高く腫瘍を高コントラストで表出できるといった高磁場 MRI にはない多くの長所を有している。また、OPAM をセンサとする超低磁場 MRI は、装置の小型・低価格が図れるメリットがあることから、近所のクリニックなどへの普及が容易で、さらに検診車に搭載することも可能であり、その実用化によって各種疾患のスクリーニングや早期発見に寄与することが期待される。

6. むすび

本稿で紹介した OPAM は、その感度の高さからニューロイメージング分野に留まらず磁気計測に関連する様々な分野にイノベーションやパラダイムシフトを起こす大きな可能性を有している。また、脳科学という面から見ると、OPAM を共通のセンサとして用いる MRI と MEG などを融合一体化したマルチモーダルな新たなニューロイメージングシステムの実現は、多くの謎に包まれているヒトの高次脳機能のメカニズム解明と臨床応用に繋がるものである。

今後、モジュール型 OPAM のさらなる高感度化・小型化・多チャンネル化を図り、新たなニューロイメージングシステムの早期実現に向けて、オープンイノベーションによる企業との共同研究と国際的な連携



強化を推進して行きたい。

謝辞：本稿で紹介した研究内容は、平成 18 – 27 年度・文部科学省・科学技術振興調整費・先端融合領域イノベーション創出拠点の形成「高次生体イメージング先端テクノハブ」プロジェクトの助成により実施されたキヤノン株式会社との 10 年間の協同研究による成果、さらに文科省科研費・基盤研究 A (15H081813)・挑戦的萌芽研究 (16K13114)、平成 29-30 年度・中谷医工計測技術振興財団・特別研究助成などの補助を受けて現在遂行中の研究の成果である。付記して謝意を表す。

参考文献 (本稿に関連する著者らの主な論文・解説)

1. I. Hilschensch, et al.: "Remote detected low-field MRI using an optically pumped atomic magnetometer combined with a liquid cooled pre-polarization coil", *J. of Magnetic Resonance*, Vol.274, pp.89-94 (2017)
2. Y. Ito, et al.: "Optimal densities of alkali metal atoms in an optically pumped K-Rb hybrid atomic magnetometer considering spatial distribution of spin polarization", *Optics Express*, Vol.24, Iss.14, pp.15391-15402 (2016)
3. M. Tada, et al.: "Differential alterations of auditory gamma oscillatory responses between pre-onset high-risk individuals and first-episode schizophrenia", *Cerebral Cortex*, Vol.26, No.3, pp.1027-1035 (2016)
4. 小林哲生: "光ポンピング原子磁気センサ (解説)", *電気学会誌*, Vol.136, No.1, pp.26-29 (2016)
5. H. Natsukawa and T. Kobayashi: "Cortical activations associated with determination of depth order in motion transparency depth rivalry: A normalized integrative fMRI-MEG study", *Human Brain Mapping*, Vol.36, pp.3922-3934 (2015)
6. K. Kamada, et al.: "Noise reduction and signal-to-noise ratio improvement of atomic magnetometers with optical gradiometer configurations", *Optics Express*, Vol.23, Iss.5, pp.6976-6987 (2015)
7. T. Oida, et al.: "Actively shielded bias field tuning coil for optically pumped atomic magnetometer toward ultra-low field MRI", *IEEE Sensors Journal*, Vol.15, No.3, pp.1732-1737 (2015)
8. K. Kamada, et al.: "Human MEG measurements with a newly developed compact module of high-sensitivity atomic magnetometer", *JJAP*, Vol.54, (2015) 026601-5
9. N. Mizutani, et al.: "A plateau in the sensitivity of a compact optically pumped atomic magnetometer module", *AIP advances*, Vol.4, 057132-1-7 (2014)
10. 小林哲生: "脳神経磁場イメージングの新たな試み (解説)", *シミュレーション*, Vol.33, No.2, pp.18-23 (2014)
11. K. Terao, et al.: "Highly responsive AC scalar atomic magnetometer with long relaxation time", *Physical Review A*, Vol.88, 063413 (6 pages), (2013)
12. K. Kamada, et al.: "Human MCG measurements with high-sensitivity potassium atomic magnetometer", *Physiological Measurement*, Vol.33, pp.1063-1071 (2012)
13. T. Oida, et al.: "Detecting rotating magnetic fields using optically pumped atomic magnetometers for measuring ultra-low-field magnetic resonance signals", *J. of Magnetic Resonance*, Vol.217, pp.6-9 (2012)
14. T. Yamashita, et al.: "A thermal noise calculation method for precise estimation of signal-to-noise ratio of ULF-MRI", *J. of Magnetic Resonance*, Vol.215, pp.100-108 (2012)