

超高感度な光学的磁気センサを用いた新たな ニューロイメージングへ向けて

小林 哲生

京都大学 大学院工学研究科
〒615-8510 京都市西京区京都大学桂
tetsuo@kuee.kyoto-u.ac.jp

1. はじめに

宇宙や生命の起源などと並んで、認知、記憶、創造性、意識といったヒト高次脳機能のメカニズムは人類に残された極めて難解な謎の一つであり、その解明は多くの科学者が挑み続けてきた夢である。2013年は、この夢を実現し、さらに精神・神経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2つのビッグプロジェクトがヨーロッパ(Human Brain Project)とアメリカ合衆国(BRAIN Initiative)で相次いで開始され、脳研究にとって新たな時代の幕開けの年となった。

我が国でも翌年の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」が開始された。これらのビッグプロジェクトが始められるに至った背景には、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が近年急速な進展を遂げたことが大きく関係している。

しかし、現状では各ニューロイメージング手法には計測原理に由来する避けられない弱点と限界があり、単独の手法により、時空間的に変動する高次脳機能の複雑な仕組みを解明することにはまだ多くの解決すべき課題が残されている。そのため、時間分解能と空間分解能の共に優れた新たなニューロイメージング手法の開発

が待望されている。

筆者は、光ポンピング原子磁気センサ(Optically pumped atomic magnetometer: OPAM)と呼ばれる超高感度な磁気センサの開発を産学連携研究として2006年に開始し、現在このセンサをコアとした新たなニューロイメージングシステムを目指して研究を進めている。本稿では、まず現在用いられているニューロイメージング手法の概略と課題を簡単に述べた後、脳神経活動に伴って発生する磁場(以下、脳神経磁場)のOPAMを用いた計測とイメージングの試みについて今後の展望も含めて概説する。

2. ニューロイメージングの現状と課題

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(EEG)と脳磁図(MEG)、後者には機能的磁気共鳴画像法(fMRI)、近赤外分光法(NIRS)がある。

近年、高次脳機能の解明という視点から、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による神経線維束のTractographyを組み合わせることで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。したがってMEG計測には高感度の磁気センサが必須であり、現在、MEGにはグラジオメータ型での計測感度が 10^{-15} T/Hz^{1/2}オーダの超伝導量子干渉素子(SQUID)が用いられている。

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いため高精度で信号源推定が可能である¹⁾。

MEGの逆問題解析は自発律動を対象とするものと、加算平均して得られる事象関連(誘発)応答を対象とするものに大別できる。事象関連応答の信号源推定には、大きく分けて2種類の手法が使用されている。一つは、信号源を少数の等価電流ダイポール(ECD)と仮定し、その位置と向き、ECDモーメントの大きさを求める方法である。もう一つは、空間フィルタ法(ビームフォーマ)である。

ECDを探索する手法は、少数の局所的な神経活動が予想される場合、もしくは信号源の数やおおよその場所が限定でき、互いに十分離れている場合に有効である。例えば、早い潜時における一次聴覚野や一次視覚野といった感覚野にある信号源を推定する際には誤差2~3mmの精度で求められる。しかし、近接した複数の

活動源がある場合には、計測データのS/Nや信号の同期性にもよるが推定精度は低下し必ずしも推定がうまく行かず、空間フィルタ法や次に述べるfMRTとの統合解析が必要となる²⁾。

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。このMR信号変化は、blood oxygenation level dependであるその頭文字をとってBOLD信号と名づけられている。以下、これをBOLD-fMRIと呼ぶ。

BOLD-fMRIでは脳全体を一辺数mm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。一方、BOLF-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

従来MEG計測に使用されてきたSQUIDは、液体ヘリウムにより極低温状態にして動作させる必要があり、そのため装置自体や維持費が高額でMEGシステムの普及を妨げている1つの要因となっている。そこで近年、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磁場を測定するOPAM³⁻⁵⁾に注目が集まっている。

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

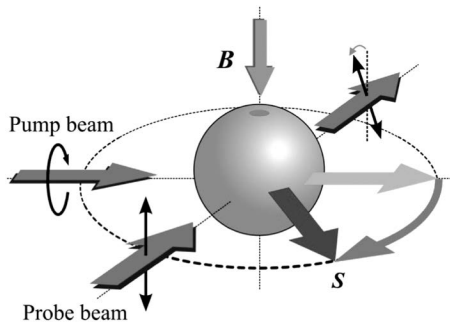


図1 OPAMの原理図。

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。ここではポンプ用レーザー、プローブ用レーザーの2つの直交するレーザーを用いるポンプ-プローブ型OPAM（図1）について磁場計測の原理を説明する。

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（K, Rb, Csなど）に円偏光のレーザー光をあて、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。そこに印加される磁場 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ー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。

このセンサの計測原理は古くから知られていたが、近年になってスピン交換衝突に伴うスピン偏極の緩和レートが小さくなる条件を満たせばセンサの感度が $10^{-16} \text{T/Hz}^{1/2} \text{Hz}$ オーダまで到達可能であるという報告がなされ^{6,7)} OPAMに大きな期待が寄せられている。

OPAMは測定体積が小さくても十分な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と予想され原理的に $10^{-17} \text{T/Hz}^{1/2} \text{オーダ}$ の感度が期待でき、かつ冷却装置を必要としない。

OPAMは、すでにMCGを中心にした生体磁気計測、核磁気共鳴(NMR)信号の検出や磁気共鳴画像(MRI)への応用が行われており、OPAMを用いた生体磁気計測においては、我々



図2 モジュール型OPAMの外観。底面積 64cm^2 、高さ 19cm 程度の円筒型で、カリウムを封入した立方体ガラスセルを有す。

もこれまでヒトのMCG計測結果を報告し^{8,9)}、またハイブリッドセルによる高感度化⁹⁾やモジュール化¹⁰⁾等に関する研究・開発を進めている。

4. OPAMによるMEG

OPAMを用いたMEG計測については、2006年にPrinceton大学のProf. Romalisのグループが世界で初めて報告し¹¹⁾、続いて2012年にNISTとPTBが共同研究として¹²⁾、さらに2013年にWisconsin大学のProf. Wakaiらが報告¹³⁾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、開眼閉眼切り替え時の α 波帯(8~13 Hz)における事象関連脱同期(ERD)¹⁴⁾や視覚刺激や聴覚刺激に対する事象関連脳計測に成功している。

計測に用いたモジュール型OPAMの外観を図2に示す。底面積 64cm^2 、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立方体ガラスセルを有している。被験者にピープ音を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、8~13 Hzのバンドパスフィルタをかけ、さらに8sごとに切り出したデータの分散からERDを得た。

また、常時閉眼状態での脳神経磁場も比較の

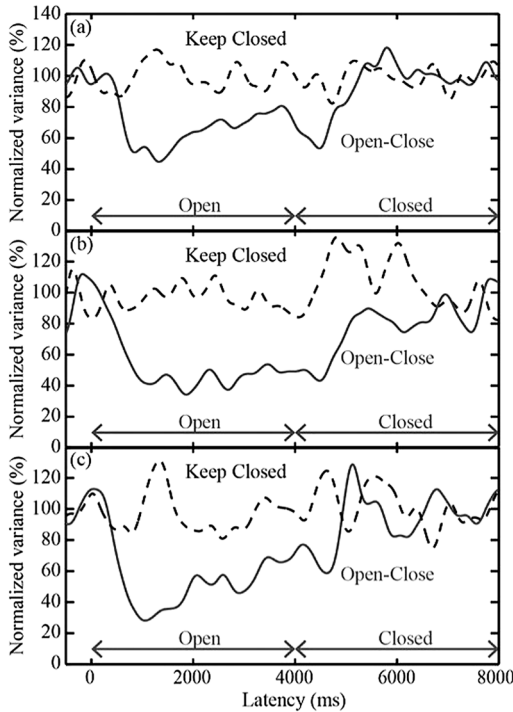


図3 開眼閉眼実験（実線）および常時閉眼実験（破線）のERD波形。(a) OPAMモジュールの計測結果。(b) SQUIDマグネトメータの計測結果。(c) SQUIDグラジオメータの計測結果。

ために計測し開眼に伴うERDを捉えることができた¹⁴⁾。図3(a)は、OPAMで計測したERD、図3(b)は、比較するため、全頭型のSQUID-MEGシステム(Neuromag VectorviewTM)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。また、図3(c)には、図3(b)と同じ位置におけるグラジオメータのERDを示す。いずれの結果からも開眼後1000ms付近で分散値が減衰するERDが捉えられている。

5. 脳神経磁場を捉える新たなfMRI

近年、MRIの高い空間分解能を活かし、かつ脳神経細胞の変化を直接計測するための手法として脳神経磁場をMRIによって捉える新たな試みに期待が高まっている。それはスピロックシーケンスと呼ばれるMR撮像シーケ

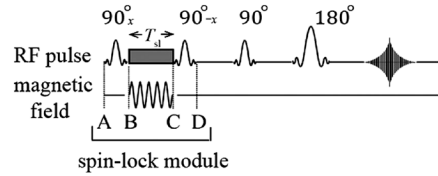


図4 スピロックシーケンス。前半A～Dのスピロック部分と後半のスピエコー部分からなる。B～Cのスピロック磁場印加時間 T_{sl} に交流電流が印加されたとき、発生している交流磁場を検出することができる。

スを用いるものである^{19,20)}。スピロックシーケンスは、図4に示すようなスピエコーシーケンスの前に 90° パルス、スピロックパルス、 -90° パルスからなるスピロックモジュールを付加した撮像方法である。

スピロックパルスの大きさを撮像したい脳神経磁場の周波数と同じラーモア周波数を持つように調整することで、両者の間に二次的な磁気共鳴現象を発生させ、MR信号を変化させることができる。すなわち、振動する脳神経磁場が生じる場合にのみMR信号を低下させ脳神経活動の指標とすることができる。すなわち脳神経磁場に依存したMR信号変化に基づいた新たな原理のfMRI (Neural-magnetic-field-dependent fMRI: NMFD-fMRI)が期待できる。

我々は、このNMFD-fMRIの実現に向けて、Bloch方程式に基づいたシミュレーションおよびファントム実験により、スピロックパルスと外部より印加される振動磁場との間に磁気共鳴現象が起こった場合、磁化のz成分 M_z が減少し、それゆえ、最終的に得られるMR信号も低下することが確認できた²¹⁾。

図5にスピロックモジュール部分における磁化の振る舞いをシミュレートした結果を示す。測定対象である生理食塩水に振動磁場が印加されていない場合(図5上)と印加されている場合(図5下)のどちらにおいても、1つ目の 90° パルスが印加されると M_z はx-y平面に倒されている。ここで、測定対象に振動磁場が印加されていない場合、スピロックパルスが印加されている間、磁化はx-y平面上に留まった

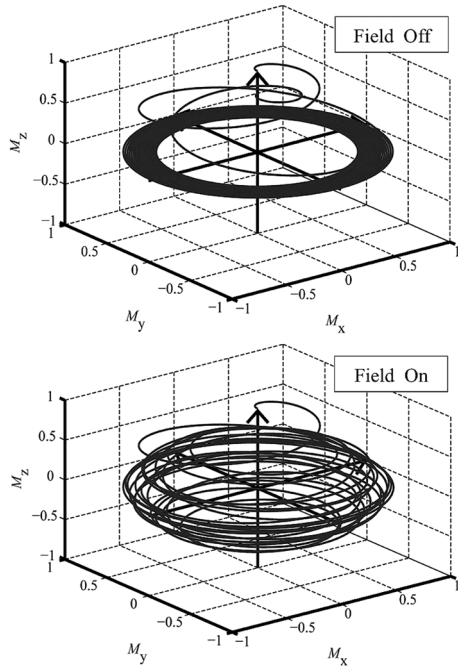


図5 スピンロックモジュール部分における磁化の振る舞いをシミュレートした結果. 測定対象に振動磁場が印加されていない場合(上)と振動磁場が印加されている場合(下).

後, 2つ目の -90° パルスによってz軸に戻されている. 一方, 振動磁場が印加されている場合は, 1つ目の 90° パルスによって磁化がx-yに倒された後, 二次的な磁気共鳴現象が生じ, 磁化はz軸方向に関しても振動を始める. そのため, スピンロックパルス印加中はT1 ρ 緩和の影響だけでなく, z軸方向に関する振動の影響も受け, 2つ目の -90° パルス後の M_z が減少する. すなわち, 振動する脳神経磁場によりMR信号低下が起こる.

我々はまた, 実際に図6左上に示す動物用7TのMRIシステム(BioSpin, Bruker)を用いて, シミュレーションが示す二次的な磁気共鳴現象によりMR信号が低下する現象を実験的に検証した. 脳神経磁場を模した振動磁場を発生させる半径5mmのループコイルを生理食塩水で満たしたファントム中に配置し(図6左下), 振動磁場の有無に応じてループコイル内でMR信号が変化する様子を捉えることができた(図

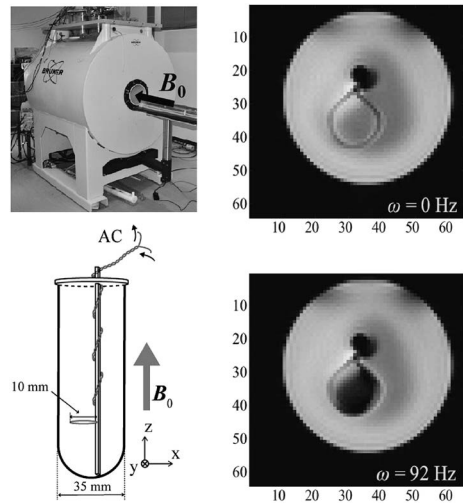


図6 撮像実験に用いたファントムとスピンロック周波数が92Hzの際の撮像結果. 半径5.0mmのループコイルをプラスチック棒に固定したファントム(左)のコイルを含む水平断面を撮像. 振動磁場を印加していない場合(右上). 信号磁場を印加した場合の撮像結果(右下).

6右). 続いて印加する磁場強度を変化させて実験を繰り返し, さらに統計解析を行うことで200pT程度の微小な振動磁場が検出可能であることが確認できた¹⁷⁾.

6. OPAMによるNMFD-fMRI

脳神経磁場がニューロン近傍で数百pT程度と想定できることから, スピンロックシーケンスを用いてNMFD-fMRIの実現が十分期待できる. しかし, 実際の生体を対象とした場合には振動磁場によるMR信号変化がBOLD効果によるMR信号変化に埋もれて観測できない可能性もある. その際は, BOLD効果とNMFD効果間のMR信号変化の時間特性の違いに注目し撮像時間を工夫するといった方法や, そもそもBOLD効果や磁化率アーチファクトの影響がほとんど現れないとされている超低磁場MRI(ultra-low field MRI: ULF-MRI)を利用するといった解決策が考えられる.

ULF-MRIは, 従来の高磁場MRIにおいて問題とされている勾配磁場変動に伴って人体に誘導される電流の健康影響などを回避するために

期待が寄せられており、SQUIDをMR信号検出に用いたULF-MRIの開発も行われている¹⁸⁾。

一方、我々はOPAMを用いたULF-MRI開発も進めており、このULF-MRIのラーモア周波数が脳神経磁場の周波数帯域である数Hz～数百Hzの範囲になるよう静磁場強度を設定することで、前章で述べたNMFD-fMRIをスピロックシーケンスなしで達成できる。さらにULF-MRIではMEGとの同時計測も可能であることから、時間分解能と空間分解能が共に高いニューロイメージングシステムの構築も可能で、目下その実現に向けて開発を進めている。

7. ま と め

OPAMによるMEGは、液体ヘリウムによる冷却が不要で、また複数のモジュール型OPAMを用いれば子供から大人まで頭部にフィットするフレキシブルなセンサ配置が実現可能であると言った多くの利点があり新たなニューロイメージング手法として大きな貢献が期待できる。

さらにOPAMをMR信号検出に用いるULF-MRIにより脳神経磁場を直接捉えるNMFD-fMRIについてもBOLD-fMRIに代わる新たなニューロイメージング手法として高次脳機能の解明につながる十分なポテンシャルを有している。今後、更なる基礎研究と共に早急な実用化研究の推進が望まれる。

謝 辞 本稿で述べた研究には研究室の多くの学生とスタッフに協力を頂いた。また、文科省科研費補助金・挑戦的萌芽研究(26560466)、基盤研究A(24240081)並びに文科省先端融合領域イノベーション創出拠点形成プログラム「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を頂いた。付記して謝意を表す。

文 献

- 1) P. C. Hansen, M. L. Kringelbach and R. Salmelin (eds.): MEG: An introduction to methods, Oxford Univ. Press, Oxford, 2010.
- 2) H. Natsukawa and T. Kobayashi: Dynamic cortical activations associated with saccade execution: A normalized integrative fMRI-MEG study, *Advanced Biomedical Engineering*, **1**, 27–35, 2012.
- 3) D. Budker and M. Romalis: Optical magnetometry. *Nature Physics*, **3**, 227–234, 2007.
- 4) 小林哲生: 高感度光ポンピング原子磁気センサ. 応用物理, **80**, 211–215, 2011.
- 5) D. Budker and D. F. Jackson Kimball (eds.): *Optical magnetometry*. Cambridge Univ. Press, 2013.
- 6) J. C. Allred, R. N. Lyman, T. W. Kornack and M. V. Romalis: High-sensitivity atomic magnetometer unaffected by spin-exchange relaxation, *Physical Review Letters*, **89**, 130801, 2002.
- 7) I. K. Kominis, T. W. Kornack, J. C. Allred and M. V. Romalis: A subfemtotesla multichannel atomic magnetometer. *Nature*, **422**, 596–599, 2003.
- 8) K. Kamada, Y. Ito and T. Kobayashi: Human MCG measurements with high-sensitivity potassium atomic magnetometer. *Physiological Measurement*, **33**, 1063–1071, 2012.
- 9) Y. Ito, H. Ohnichi, K. Kamada and T. Kobayashi: Development of an optically pumped atomic magnetometer using a K-Rb hybrid cell and its application to magnetocardiography. *AIP Advances*, **2**, 032127-1-5, 2012.
- 10) K. Okano, A. Terao, K. Ban, S. Ichihara, N. Mizutani and T. Kobayashi: Development of high-sensitivity portable optically pumped atomic magnetometer with orthogonal pump and probe laser beams. *Proceedings of IEEE Sensors 2012*, 1–4, 2012.
- 11) H. Xia, A. Ben-Amar Baranga, D. Hoffman and M. V. Romalis: Magnetoencephalography with an atomic magnetometer. *Applied Physics Letters*, **89**, 211104, 2006.
- 12) T. H. Sander, J. Preusser, R. Mhaskar, J. Kitching, L. Trahms and S. Knappe:

- Magnetoencephalography with a chip-scale atomic magnetometer. *Biomedical Optics Express*, **3**, 981–990, 2012.
- 13) V. K. Shah and R. T. Wakai: A compact, high performance atomic magnetometer for biomedical applications. *Physics in Medicine and Biology*, **58**, 8153–8161, 2013.
 - 14) K. Kamada, D. Sato, Y. Ito, H. Natsukawa, K. Okano, N. Mizutani and T. Kobayashi: Human MEG measurements with a newly developed compact module of high-sensitivity atomic magnetometer. *Japanese Journal of Applied Physics*, **54**, 026601–5, 2015.
 - 15) T. Witzel, F. H. Lin, B. R. Rosen and L. L. Wald: Stimulus-induced Rotary Saturation (SIRS): A potential method for the detection of neuronal currents with MRI, *NeuroImage*, **42**, 1357–1365, 2008.
 - 16) N. Halpern-Manners, V. S. Bajaja, T. Z. Teisseyrea and A. Pinesa: Magnetic resonance imaging of oscillating electrical currents. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, **107**, 8519–8524, 2010.
 - 17) S. Nagahara, M. Ueno and T. Kobayashi: Spin-lock imaging for direct detection of oscillating magnetic fields with MRI: Simulations and phantom studies. *Advanced Biomedical Engineering*, **2**, 63–71, 2013.
 - 18) R. H. Kraus Jr., M. Espy, P. Magnelind and P. Volegov: *Ultra-low field nuclear magnetic resonance: A new MRI regime*. Oxford University Press, Oxford, 2014.