

傾斜磁場と高調波測定法を用いた磁気ナノ粒子イメージングシステムの開発

白, 石

九州大学大学院システム情報科学府電気電子工学専攻 : 博士後期課程

北原, 大輝

九州大学大学院システム情報科学府電気電子工学専攻 : 修士課程

廣川, 愛生

九州大学大学院システム情報科学府電気電子工学専攻 : 修士課程

吉田, 敬

九州大学大学院システム情報科学府電気システム工学部門 : 准教授

他

<https://doi.org/10.15017/1468075>

出版情報 : 九州大学大学院システム情報科学紀要. 19 (1), pp.7-12, 2014-01-24. 九州大学大学院システム情報科学府電気システム工学部門

バージョン :

権利関係 :

傾斜磁場と高調波測定法を用いた磁気ナノ粒子イメージングシステムの開発

白石*・北原 大輝**・廣川 愛生**・吉田 敬***・円福 敬二***

Magnetic Particle Imaging System Utilizing Orthogonal Gradient Field and Harmonic Signal Detection

Shi BAI, Daiki KITAHARA, Aiki HIROKAWA, Takashi YOSHIDA and Keiji ENPUKU

(Received November 20, 2013)

Abstract: We developed a magnetic particle imaging (MPI) system using harmonic signal detection. To improve the spatial resolution, we added an orthogonal gradient magnetic field to MPI system. Two adjacent magnetic nanoparticle samples were detected using the second and third harmonic signals, which were generated from the nonlinear magnetization of particles. We found that the spatial resolution significantly improved by using the gradient magnetic field in each case without affecting the strength of the signals. Two samples, which located at distance of $Z = 28$ mm with separation of $\delta = 20$ mm, were clearly identified. Since the second harmonic signal showed complicated behavior when distance Z changed, third-harmonic signal detection is suitable for the MPI application.

Keywords: MPI, Gradient magnetic field, FFP, Harmonic signals

1. はじめに

磁気マーカーは Fig. 1(a) に示すような複数の磁気ナノ粒子を高分子で被覆した磁気/高分子の複合粒子であり、その表面に疾患細胞と結合できる抗体が結合されている。この磁気マーカーを利用した疾患の体内診断技術として、磁気ナノ粒子イメージング (Magnetic Particle Imaging, MPI) が注目されている。本方法では、患部に集積された磁気マーカーを体外から励起磁界を印加して磁化し、その磁化信号を検出することにより疾患の量と分布などを把握する¹⁻⁷。MPI は高い検出感度を持つと同時に非常に安全なシステム⁸であり、新たな体内造影技術として期待されている。

我々の先行研究では、50 mm 深部にある 100 μg の磁気マーカーを検出できる MP システムを構築した^{9,10}。このシステムは通常の体内診断に十分な感度を持っているが、磁気マーカーからの信号が空間的に広く分布するため、磁気マーカーの位置推定の際の空間分解能が低い、特に多箇所からの信号に対応難いという問題があった。その他の MPI に関する先行研究にも同じような問題が生じている^{11,12}。このため、磁気マーカーを検出する際の空間分解能を高めることが MPI システムの開発に重要な課題となっている。

そこで、本研究では高い空間分解能をもつ MPI システムを開発することを目指した。その改善策として、磁気ナノ粒子を励起する磁界に加えて、空間的に直線的に変化する

る直流磁場 (傾斜磁場) を用いる方法を採用した。この方法では、直流磁場がゼロとなる場所の信号が強調されて観測されるため、この性質を利用することにより磁気ナノ粒子の位置推定の空間分解能を高めることが出来る。最初に、交流励起磁界に直交または平行方向の直流磁界を加えたときの、磁気ナノ粒子から発生する高調波信号の振る舞いを調べた。この結果に基づいて、適当な傾斜磁場を持つ MPI システムを構築した。その後、第三高調波と第二高調波成分を利用した信号検出実験を行い、それぞれの高調波信号を利用するメリットを比較した。

2. 傾斜磁界と FFP

Fig. 1(c) に示すように、磁気ナノ粒子の磁化特性は非線形性を示す^{13,14}。磁気ナノ粒子を励起する磁界 H_{exc} の増加に従って磁気ナノ粒子の磁化 M も強くなる一方、限界を超えるるとほぼ飽和状態となる。

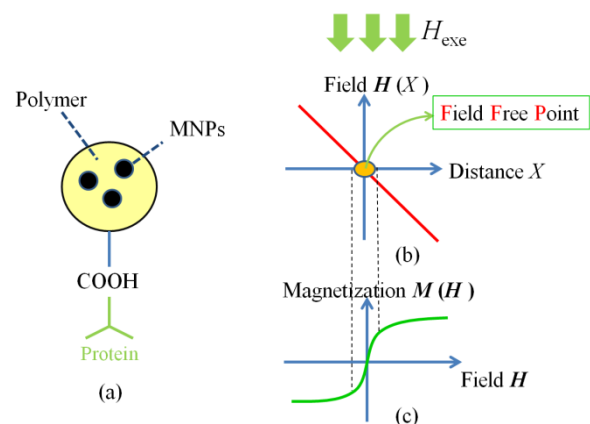


Fig. 1 (a) Magnetic marker (b) Gradient magnetic field and FFP; (c) Magnetization curve of MNP.

平成 25 年 11 月 20 日受付

* 電気電子工学専攻博士後期課程

** 電気電子工学専攻修士課程

*** 電気システム工学部門

そこで、Fig. 1(b) に示すように、中心がゼロで距離に従って磁場強度も急激に変化する傾斜磁場 H_{off} を加えた場合には、中心部 ($H_{\text{off}}=0$) 付近でしか信号が出なくなる。この中心部の領域は通常 FFP (Field Free Point) と呼ばれる。この傾斜磁場と FFP の利用により、MPI システムの空間分解能を高めることが可能となる。なお、本研究では、傾斜磁場を直流磁場とした。

3. 高調波信号測定実験

3.1 実験装置

本章では、適当な傾斜磁場を構成するために、交流の励起磁場 H_{ac} と同時に直流磁界 H_{dc} をサンプルに印加したときの高調波信号の様子を調べた。 H_{ac} と H_{dc} の向きとしては、両者が平行 ($H_{\text{ac}}//H_{\text{dc}}$) の場合と直交する ($H_{\text{ac}}\perp H_{\text{dc}}$) 場合の両方を調べた。

Fig. 2 は高調波信号測定用の実験装置である。まず中心部にあるソレノイドコイルを用いて交流の励起磁界 (H_{ac}) を発生させる。この励起コイルに直流電流を重畳させれば、励起磁界と平行な直流磁界 (H_{dc}) を発生することが出来る。この場合には、 $H_{\text{ac}}//H_{\text{dc}}$ となる。一方、Fig. 2 に示す二つの対向したコイルに同方向な直流電流を流せば、 H_{ac} と直交した直流磁界 H_{dc} をサンプルに印加することが出来、 $H_{\text{ac}}\perp H_{\text{dc}}$ となる。

サンプルとしては $100\ \mu\text{g}$ の MS1 (市販の MR 造影剤 Resovist の粒子径が大きいもの) を用いた。また、サンプルを置く場所において、ソレノイドコイルが作る磁場は $4\ \text{mT/A}$ 、対向したコイルが作る磁場は $4.5\ \text{mT/A}$ である。

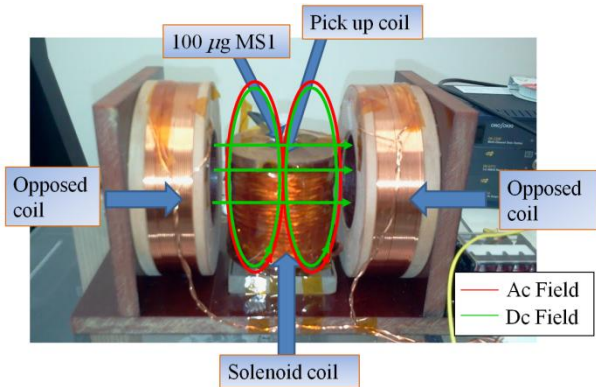


Fig. 2 Experiment setup for harmonic signal measurement.

3.2 信号測定実験

Fig. 2 の実験装置を用いて、交流磁場を実効値 $1\ \text{mT}$ 、周波数 $1\ \text{kHz}$ に固定し、直流磁場だけをゼロから増加していった時の基本波、第二高調波及び第三高調波信号を測定し

た。Fig. 3 は $H_{\text{ac}}//H_{\text{dc}}$ 、Fig. 4 は $H_{\text{ac}}\perp H_{\text{dc}}$ における実験結果を示している。

図に示すように、 H_{ac} と H_{dc} の関係に関わらず、基本波の信号の強さは他の高調波成分に対して大きい。しかしながら、基本波を用いた場合には励起磁場の干渉の影響が大きいため、MPI の応用には基本波は適当でない^{9,10}。これに対して、高調波を用いた場合には信号磁界と励起磁界を周波数帯で分離できるため、励起磁界の干渉の影響が少ない。このため、本研究では第二、第三高調波を用いることにした。

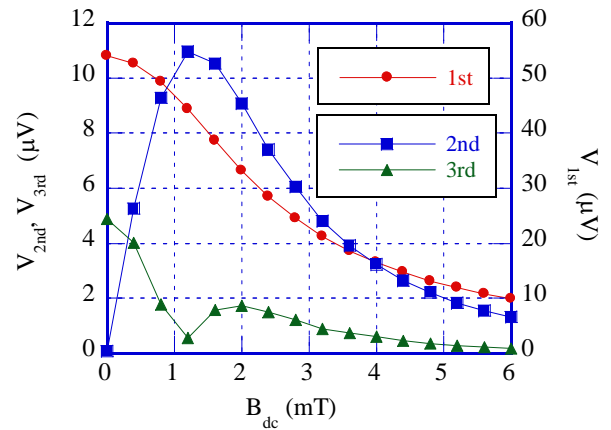


Fig. 3 The harmonic signals when $H_{\text{ac}}//H_{\text{dc}}$.

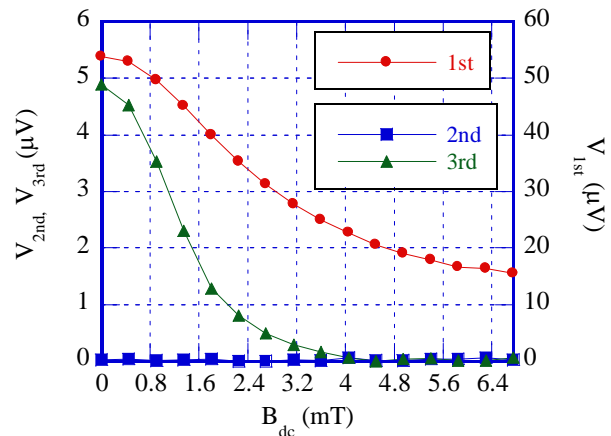


Fig. 4 The harmonic signals when $H_{\text{ac}}\perp H_{\text{dc}}$.

第二高調波を見ると、 $H_{\text{ac}}//H_{\text{dc}}$ の場合は、Fig. 3 に示すように直流磁界が $1.2\ \text{mT}$ の時が最大となり、直流磁場がそれよりも強くなると信号強度は次第に抑制されている。一方、 $H_{\text{ac}}\perp H_{\text{dc}}$ の場合は、Fig. 4 に示すように直流磁場に関わらず信号は常にゼロとなった。いずれの場合も、第二高調波信号は直流磁場がゼロのとき、すなわち FFP の場所での信号強度はゼロである。このため、第二高調波を用いる場合には、傾斜磁場の他に励起磁場に定常直流成分を加えなければならない。しかし、傾斜磁場(平行または直交方向)

も直流磁場であるので、傾斜磁場と励起磁場の直流成分の干渉が複雑な問題となる。この問題の詳細については、4.3 節で述べる。

第二高調波と違い、第三高調波は $H_{ac} // H_{dc}$ の場合も、 $H_{ac} \perp H_{dc}$ の場合も、直流磁場がゼロの場合で一番強い信号を示した。即ち、FFP の場所で最も強い信号が発生することになる。 $H_{ac} // H_{dc}$ の場合は、Fig. 3 に示すように 1.2 mT の直流磁場をかけたときに、第三高調波信号はほぼゼロに抑えられた。しかし、直流磁場が 1.2 mT を超えると信号がまた増加し、二個目のピークが出てきた。即ち、FFP から離れたある場所でも信号が多少出るようになる。このため、特にサンプルの個数が多い場合には信号の振る舞いが複雑になる。

一方、 $H_{ac} \perp H_{dc}$ の場合では、Fig. 4 に示すように第三高調波信号は直流磁界とともに単調に減少し、3.3 mT で第三高調波信号はほぼゼロに抑えられた。これ以上の直流磁界を加えても信号は出てこない。このため、信号を抑制する能力が $H_{ac} // H_{dc}$ の場合(一個目のピーク)より少し弱い、 $H_{ac} \perp H_{dc}$ の配置は第三高調波計測において合理的な測定方法となる。

4. 高調波による分解能測定実験

4.1 実験装置

前述の実験結果より、傾斜磁場を用いた MPI システムを Fig. 5 のように構築した。

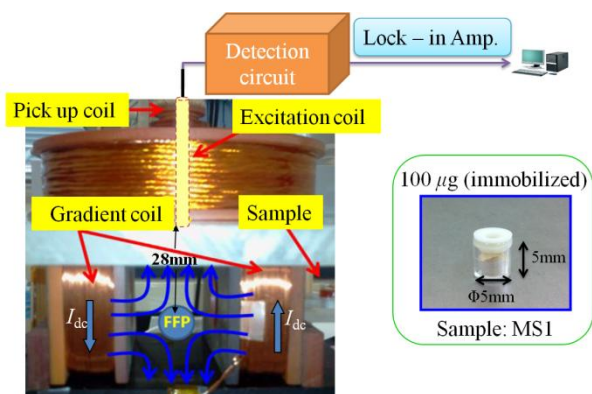


Fig. 5 MPI system using magnetic gradient field.

励起コイルは MPI システムの上部にあり、検出コイルは励起コイルの真ん中にある。Fig. 5 の下部にある二つのコイル(グラジエントコイル)は傾斜磁場を形成するコイルである。この二つのコイルの材質と巻き数は同様なので、逆向きの直流電流が流れると、磁気力線が Fig. 5 の青い矢のように生じて、検出コイルの真下 $z = 28 \text{ mm}$ のところで

FFP が形成される。その以外の場所では、FFP からの距離の増加に従って磁場も増加する。

すなわち、FFP 平面 ($z = 28 \text{ mm}$) では励起磁場 (z 方向) と直交する傾斜磁場 (x 方向) が形成される。この傾斜磁場の勾配(FFP を通る x 方向)をガウスメーターで測定した結果、直流電流 1 A のときは 1.4 mT/cm, 2 A のときは 2.8 mT/cm であった。

一方、FFP 平面以外では、Fig. 5 に示すように z 方向の傾斜磁場が生じ、励起磁界と平行な成分が生じることになる。このため、FFP 平面以外では平行磁界の影響を考慮する必要がある。

また、システムの検出部において、それぞれ第二高調波と第三高調波検出用の LC 共振回路を作って、検出コイルに接続した。励起磁界(交流成分)の周波数は 22.75 kHz と設定したので、第二高調波と第三高調波の検出回路の共振周波数をそれぞれ 45.50 kHz と 68.25 kHz にした。検出回路で検出した信号は Lock-in Amp. 経由でパソコンに記録した。

4.2 第三高調波による分解能測定実験

まず、第三高調波を使い分解能測定実験を行った。サンプルは先行研究で使っていた MS1 を 100 μg 用いており、容器の内径は 5 mm である。実験では、励起コイルに実効値 2.6 A, 周波数 22.75 kHz の交流電流を流して 1 mT の交流磁場(励起磁場)を発生させた。測定においては、サンプルを Fig. 5 に示す位置から 20 mm/sec のスピードで水平に左に移動させ、FFP を通して左側コイルの外側まで進んだ(全過程 6 秒)。この途中、検出コイルで検出した第三高調波信号を連続的に記録した。

Fig. 6 はグラジエントコイルに 0–2 A までの直流電流を流したときの実験結果である。グラジエントコイルに流す電流が 0 A の場合は、傾斜磁場が無い場合である。Fig. 6 に示すように、グラジエントコイルに流す電流を増加させて傾斜磁場の傾きを強くすると、磁気信号の幅が大幅に減少して行く。この結果は、空間分解能が改善されていることを示している。ただし、Fig. 6 の信号は全体的斜めになっていた。その原因は共振部の発熱の問題とおもわれるので、その改善を検討している。

空間分解能の改善の程度を具体的に調べるため、信号幅と傾斜磁場の関係を数値的に調べた。その結果を Table 1 に示した。Table 1 に示すように、傾斜磁場の増加とともに信号幅が減少し、傾斜磁場が 2.8 mT/cm (電流 2 A) のときには信号幅は傾斜磁場なしの場合の 1/2.3 であった。その結果、空間分解能が 2.3 倍改善されていることが分かる。傾斜磁場をもっと増強させれば、空間分解能をさらに高めることは可能である。

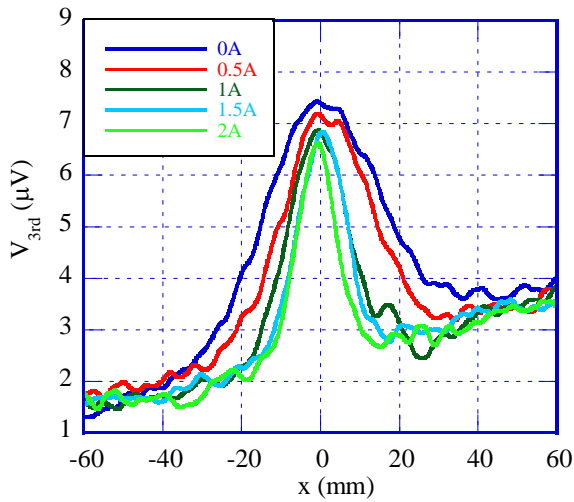


Fig. 6 Third harmonic signal when the sample is moved in x direction. The current supplied to the gradient coil is changed from 0 to 2 A.

Table 1 The peak and width of signals when the strength of the gradient magnetic field is changed.

Current (A)	Gradient (mT/cm)	Peak (μV)	Width (mm)
0	0	5.7300	76.3
0.5	0.7	5.58	64.0
1	1.4	5.68	48.0
1.5	2.0	5.43	40.7
2	2.8	5.22	32.7

なお、 $x = 0$ における信号のピーク値はグラジエントコイルに流す電流の増加により若干減少している。本来であれば、信号のピーク値は傾斜磁場に依存しないはずであり、この結果は実験の誤差と思われる。ただし、Table 1 で示したようにその影響は少ないことが分かる。

次に、二つのサンプルを使い、本システムが隣接した二個のサンプルを検出する際の有効性を調べた。傾斜磁場コイルに流す電流は $I_{\text{傾斜 dc}} = 2 \text{ A}$ とした。サンプル二個の実験なので、 $100 \mu\text{g MS1}$ のサンプルを二個使い、中心の距離 δ をそれぞれ 25, 20, 15 mm として実験を行った。

Fig. 7 の(a),(b),(c) はそれぞれの中心距離に対する実験結果を示している。 $\delta = 25 \text{ mm}$ のときは、二つのサンプルを明らかに識別できた。 $\delta = 20 \text{ mm}$ のときは、一番目の信号が半分程度落ちたところ二番目の信号が出てきたが、信号が二個ある判断には問題がなかった。しかし、 $\delta = 15 \text{ mm}$ のときは、二個のサンプルを明確には区別できていない。結局、第三高調波測定においては、本システムは中間距離 20 mm まで隣にある二個のサンプル($100 \mu\text{g MS1}$)を識別できた。

Fig. 8 は $\delta = 20 \text{ mm}$ の場合の第三高調波信号の xz 平面での磁界マップ図である ($z = 24\text{--}29 \text{ mm}$)。この図によると、隣にある二個のサンプルを鮮明に識別できている。z 方向の磁気信号について見ると、FFP 平面 ($z = 28 \text{ mm}$) で最も強い信号が得られている。しかしながら、 $z = 25 \text{ mm}$ の付近でも $z = 28 \text{ mm}$ の場合よりはかなり弱いもう一個のピークが出てきた。これは Z 方向の傾斜磁場は励起磁場と直交でなく、平行関係となっているからである。平行関係の交流・直流両磁場における第三高調波信号は Fig. 3 の曲線に従っているので、弱いピークが発生することになる。

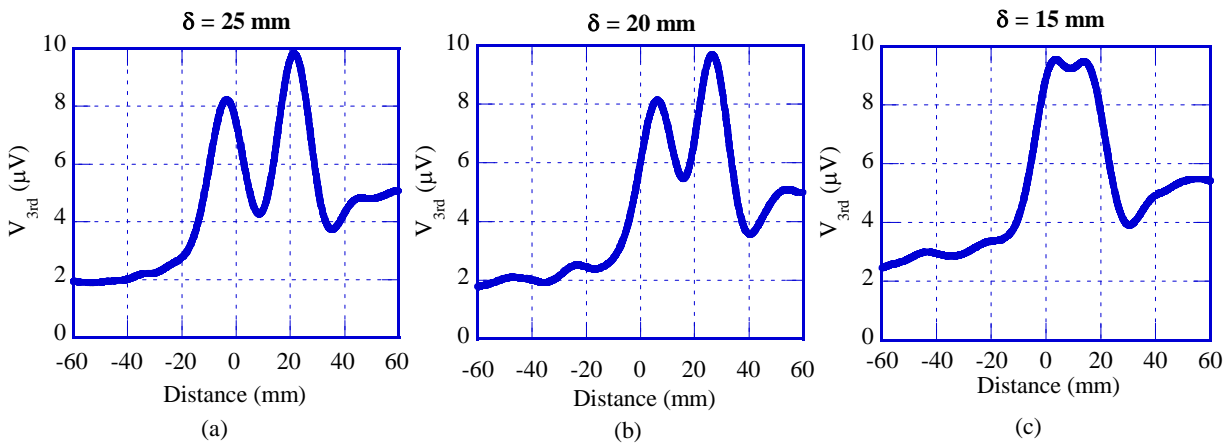


Fig. 7 Third harmonic signal from the two adjacent samples when the samples are moved in x direction. Spacing between the samples are (a) $\delta = 25 \text{ mm}$; (b) $\delta = 20 \text{ mm}$; (c) $\delta = 15 \text{ mm}$.

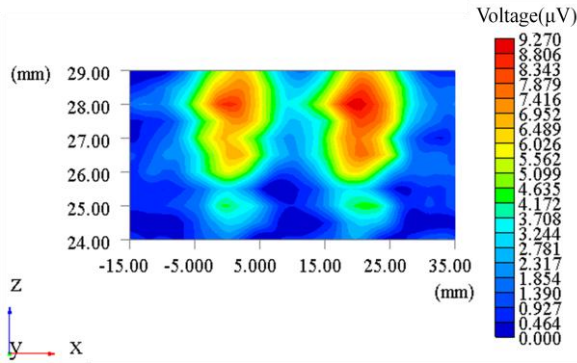


Fig. 8 Contour map of the magnetic field when the samples are scanned in the xz plane. Two samples are located with spacing of $\delta = 20$ mm.

4.3 第二高調波による分解能測定実験

本節では、第二高調波を使って空間分解能の測定実験を行った。第二高調波は第三高調波と違い、FFP で信号が得られるためには励起磁場に直流成分を加えなければならない。そのため、実験を行う際、励起コイルに実効値 2.6 A、周波数 27.25 kHz の交流電流 $I_{\text{励起 ac}}$ を流すと同時に 2.6 A の直流電流 $I_{\text{励起 dc}}$ を加えた^{9,10}、第三高調波測定と比べるために、傾斜磁場は前節で最も優れた分解能を示した 2.8 mT/cm ($I_{\text{傾斜 dc}} = 2$ A) にした。

最初に、FFP 平面 ($z = 28$ mm) でサンプルを x 方向に走査した場合について調べた。第三高調波と同様に 100 μg MS1 のサンプルを二個使い、中心の距離 δ をそれぞれ 25, 20, 15 mm として実験を行った。

Fig. 9 の (a), (b), (c) はそれぞれの δ に対する実験結果を示している。第三高調波に比べ、いずれの δ に対しても二

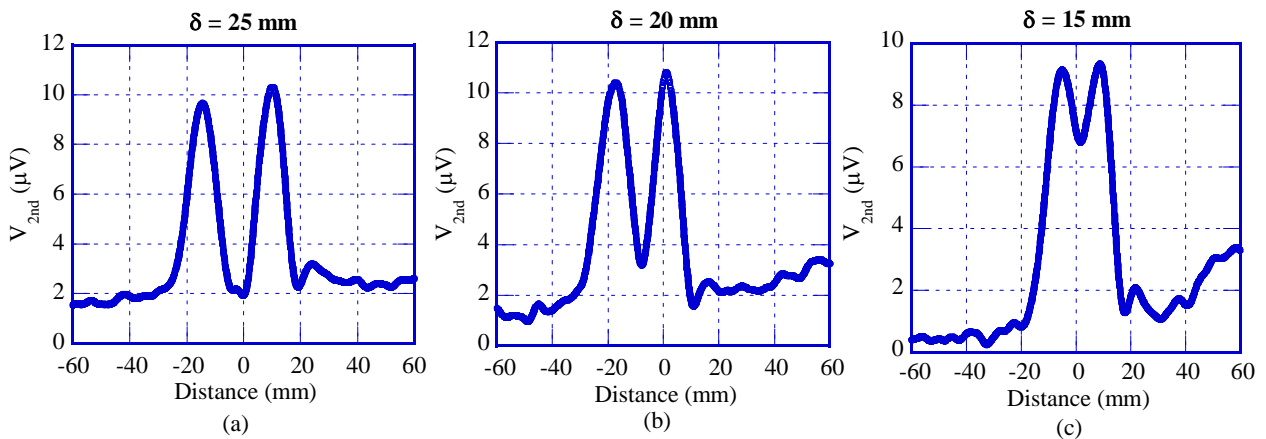


Fig. 9 Second harmonic signal from two adjacent samples when the samples are moved in x direction spacing between the samples are (a) $\delta = 25$ mm; (b) $\delta = 20$ mm; (c) $\delta = 15$ mm.

つのサンプルをより鮮明に識別できた。特に第三高調波測定でほとんど識別できなかった $\delta = 15$ mm の場合もサンプルは二個あることが明確に分かった。

この様に、FFP 平面においては第二高調波測定により高い空間分解能が得られた。しかしながら、第二高調波測定においては FFP 平面 ($z = 28$ mm) 以外の場所で以下のような問題が生じた。すなわち、**Fig. 5** に示すように本システムにおいては傾斜磁場 $H_{\text{傾斜 dc}}$ の z 成分は FFP 平面 ($z = 28$ mm) ではゼロとなるが、それ以外の z においては傾斜磁場の z 成分が発生する。この z 成分は z の関数となる。従って、 $H_{\text{励起 dc}}$ と $H_{\text{傾斜 dc}}$ の和となる実際の H_{dc} の z 成分は一定ではなく z とともに変化することになる。この事は、交流の励起磁界 (H_{ac}) と直流の磁界 ($H_{\text{励起 dc}} + H_{\text{傾斜 dc}}$) がサンプルに印加され、さらに、直流磁界が z とともに変化することを意味している。このような複雑な磁界となるため、FFP 平面以外の第二高調波信号は z に対して複雑な振る舞いを示す。

Fig. 10 に z の位置を 28 mm, 26 mm, 24 mm としてサンプルを X 方向に走査したときに観測された信号波形を示す。図に示すように、 $z = 28$ mm (FFP 平面) の場合は $x = 0$ の場所で最も強い信号が得られ、それ以外の場所では信号は単調に減少した。これに対して、 $z = 26$ mm のときは、信号の両端に擬似信号が出てきた。特に $z = 24$ mm のときには、二つのピークが観測され、あたかも 2 個のサンプルがあるような波形となった。

上述したように、第二高調波測定を用いた場合には FFP 平面では高い空間分解能が得られるが、FFP 平面以外では複雑な振る舞いを示す。このため、本システムにおいては第二高調波よりは第三高調波測定を用いる方が有効である。

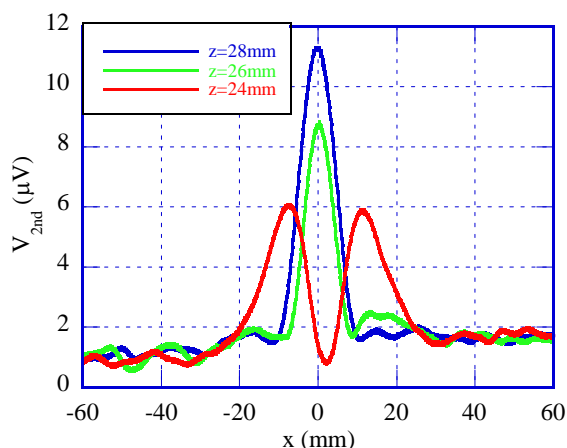


Fig. 10 Second harmonic signals when the sample is moved in the x direction. The results are shown for the case of three different distance z .

5. ま と め

本研究では、高調波信号測定による高分解能 MPI システムの構築を目指した。最初に、交流励起磁場と同時に直流磁場(平行と直交方向)をサンプルに印加したときの高調波信号特性を調べた。この結果を基に傾斜磁場を用いた MPI システムを試作し、その空間分解能を第三高調波と第二高調波をそれぞれ用いて実験した。いずれの場合も MPI システムの空間分解能を大幅に改善できた。しかしながら、第二高調波測定では FFP 平面以外での信号が複雑な振る舞いをするため、MPI への応用においては第三高調波測定が有効であると思われる。

参 考 文 献

- 1) J. Rahmer, J. Weizenecker, B. Gleich, and J. Borgert: *IEEE Trans. Med. Imaging*, Vol. 31, 1289(2012).
- 2) Q. A Pankhurst, N. T. K. Thanh, S. K. Hones, and J. Dobson: *J. Phys. D*, Vol. 42, 224001 (2009).
- 3) K. Enpuku, S. Nabekura, Y. Tsuji, S. Okada, M. Matsuo, A. Tsukamoto, T. Mizoguchi, and A. Kandori: *Physica C*, Vol. 469, pp. 1634-1637 (2009).
- 4) K. Enpuku, T. Morishige, T. Mihaya, T. Miyazai, M. Matsuo, S. Haku, and T. Yoshida: *Japanese Journal of Applied Physics*, Vol. 52, 087001 (2013).
- 5) S. H. Chung, A. Hoffmann, K. Guslienko, S. D. Bader, C. Liu, B. Kay, L. Makowski, and L.

- Chen: *J. Appl. Phys.*, Vol. 97, 10R101(2005).
- P. W. Goodwill and S. M. Conolly: *IEEE Trans. Med. Imaging*, Vol. 30, 1581(2011).
- 6) M. Abe, T. Ueda, T. Masaki, Y. Kitamoto, N. Matsushita, and H. Handa: *J. Phys.: Conf. Ser.*, Vol. 352, 012015 (2012).
- 7) E. U. Saritas, P. W. Goodwill, L. R. Croft, J. J. Konkle, K. Lu, B. Zheng, and S. M. Conolly: *J. Magn. Resonance*, Vol. 229, 116-26 (2013).
- 8) T. A. Salah, H. M. Saleh, and M. H. A. Kader: *Magnetic Nanoparticles from Fabrication to Clinical Applications*, chap. 22, pp. 557-573, Nguyen T. K. Thanh, (2012).
- 9) N. B. Othman, T. Tsubaki, D. Kitahara, T. Yoshida, K. Enpuku, and A. Kandori: *Journal of MSJ*, Vol. 37, pp.295-298 (2013).
- 10) N. B. Othman, T. Tsubaki, T. Yoshida, K. Enpuku, and A. Kandori: *IEEE Trans. Magn.*, Vol. 48, No. 11, pp. 3776-3779 (2012).
- 11) S. Ge, X. Shi, J.R. Baker, M. M. H. Banaszak, and B. G. Orr: *Phys. Med. Biol.* Vol. 54, N177-88 (2009).
- 12) P. W. Goodwill, and S. M. Conolly: *IEEE Trans. Med. Imaging*, Vol. 29, No. 11, pp. 1851-1859 (2010).
- 13) T. Yoshida, K. Ogawa, K. Enpuku, N. Usuki, and H. Kanzaki: *Jpn. J. Appl. Phys.*, Vol. 49, 053001 (2010).
- 14) B. Gleich, and J. Weizenecker: *Nature*, Vol. 435, pp. 1214-1217 (2005).