

MR microscopyによる 生体試料の三次元微細構造計測

筑波大学 数理物質系 物理工学域 教授 巨瀬 勝美



（国内で約6,000台）、日常的な診療に不可欠なものとなっている。これらのいわゆる臨床用MRIにおいては、画像の分解能は1 mm前後である。これに対し、100 μm 以上の分解能（100 μm 以下の画素サイズ）を実現したものがMR microscopy (MRM)である。MRMを実現する装置は、NMR顕微鏡と呼ばれたことがあるが、誤解を招くこともあり、日本語でもMR

1 はじめに
MRI(磁気共鳴イメージング)装置は、医療施設に広く普及しており

microscopeという言葉が広く使われている。本稿では、MRMを実現する典型的なシステムと撮像例を紹介し、その現状を紹介したい。

2 装置

図1に、私の研究室で開発したMRM装置の一例を示す。MRMを実現するには、単位体積あたりの高いSN比を実現するため、本装置では、9.4 Tの縦型高磁場超伝導磁石と、図2に示すような感度の高いRF（高周波）コイルを使用している。図1の黄色いテープで床面に示している領域は、管理区域となる5 Gauss (0.5 mT) の領域であり、磁石中心から半径1 mの範



図1 9.4T MR microscopeの全景

著者略歴

1981年 東京大学大学院理学系研究科物理学専攻博士課程修了
1981年 東京芝浦電気(株) 総合研究所研究員
1986年 筑波大学物理工学系講師
1994年 筑波大学物理工学系助教授
2001年 筑波大学物理工学系教授、現在に至る

主な学会活動

日本磁気共鳴医学会(評議員、理事、会長(2014年~))
International Society for Magnetic Resonance in Medicine
Division of Spatially Resolved Magnetic Resonance, Ampere Society (vice president)
NMRマイクロイメージング研究会創設メンバー・世話人
日本物理学会
日本骨粗鬆症学会



図2 RF probeの例 (内径は12.5 mm)

まれるのに対し、MRMでは、少し時間がかかっても、スライスの連続性と高いSN比が確保できる3D imagingが好ましいからである。すなわち、我々は、しばしば、等方的な (isotropic) な3D imagingと非等方的な3D imagingを、試料と撮像の目的によって使い分けている。

このように、画素の設定法の他に大切な要素は、画像マトリクス数と画像コントラストである。最近の臨床機では、任意の数の画像マトリクス数に対応しているが、逆に画像の管理が複雑になるので、我々は、画像再構成演算が高速なこともあり（画像再構成は、高速フーリエ変換 (FFT) で行われ、我々は画像再構成プログラムも自作している）、後の例で見ると、1辺の画素数が2のべき乗 (64, 128, 256, 512, 1024) となるようにしている。この画素数は、画像のSN比と測定時間を決定づけるが、可視化した部分のSN比が10~20程度になるような、できるだけ大きな画素数を設定している。

MRMにおける画像コントラストは、原子核密度 (プロトン密度)、縦緩和時間 (T_1)、横緩和時間 (T_2)、 T_2^* 、拡散係数 (テンソル)、磁化率分布、ケミカルシフトなど、さまざまなNMRパラメータ (いわゆる内部パラメータ) と、TR、TE (エコー時間)、MPG (動き検出勾配磁場) などの撮像パルスシーケンスのパラメータ (外部パラメータ) が複雑に関与する。よって、特定の内部パラメータが大きく関与するような画像である T_1 強調画像、 T_2 強調画像、 T_2^* 強調画

囲に収まっており、これが装置の設置スペースとなる。

NMR分光計では、NMR用試験管を磁石の上方より静磁場に平行に挿入するため、通常、鞍型コイルが使われるが、図2に示すソレノイドコイルは、同一の口径では、鞍型コイルに比べ約3倍SN比が高いとされている¹⁾。ただし、試料の出し入れが面倒なこともあり、市販のMRM装置では、鞍型コイルが使われることが多い。我々も、鉛直に長い試料に関しては、鞍型コイルと、鞍型コイルよりも均一なRF磁場が得られるバードケージコイルを使用している。

最近のNMR分光計では、勾配磁場コイルが装備されていることも多いようなので、通常の分光計でも、MRMは実施可能と思われるが、MRMを研究目的として実施しているグループは、別途イメージングキットを導入している例が多いようである。我々が開発した図1に示す装置において、超伝導磁石は、NMR分光計用のものを使用しているが、室温二次シムコイル、勾配磁場

コイル²⁾、RFコイルは、基本的には研究室で開発したものであり、デジタルMRIトランシーバー³⁾を始めとするエレクトロニクス部分は、国内メーカーから各ユニットを個別に導入したものである。

3 測定手法

MRMにおける撮像には、大きく分けて、二次元的撮像法 (2D imaging) と三次元的撮像法 (3D imaging) がある。見解は分かれるかも知れないが、我々は、2D imagingを実施する際も、臨床機で行われているようなマルチスライス法ではなく、画像マトリクスが非等方的な (スライス方向に画素サイズが大きい) 3D imagingを使用している。その理由は、臨床機では、撮像対象が患者であり、限られた時間 (概ね30分以内) に多数の種類の画像を取得する必要があるため、 T_1 回復の影響を受けるシーケンスの繰り返し時間 (TR) を待つことなく他の断面を励起できるマルチスライス法が好

像、拡散強調画像などが使用されることが多い。また、複数のパルスシーケンスを用いて、内部パラメタを定量的に算出し、 T_1 分布、 T_2 分布、 T_2^* 分布、拡散係数分布、拡散テンソル分布などを求めることもある。

4 撮像結果

図3に、外径1.4 mm、内径1.0 mmのガラス製のキャピラリを束ねて、外径12 mm、内径10.5 mmのNMR用

試験管に挿入し、周囲を硫酸銅水溶液で満たして内径12.5 mmのRFコイル（図2）に入れ、3Dスピネコー法（TR=200 ms、TE=20 ms）で撮像した画像を示す。画像マトリクス数は $1024 \times 1024 \times 32$ 、表示した面に垂直な方向の画素サイズ（スライス厚）は0.8 mm、面内の画素サイズを、 $(12.5 \mu\text{m})^2$ 、 $(15 \mu\text{m})^2$ 、 $(20 \mu\text{m})^2$ 、そして $(25 \mu\text{m})^2$ と変化させて撮像した。微小なゴミや泡などによる

画素強度の不均一性が見られるが、左右方向（信号読み出し方向）のキャピラリの境界付近に、高強度で描出される水が認められ、これは、水分子の拡散が制限されて信号低下が抑制されたことによると思われる。このように、どのようなRFコイルを使用するか、また、どのように分子の拡散による信号低下を回避するかにもよるが、 $10 \mu\text{m}$ 程度の分解能を実現することは困難ではない。

図4に、セロリを乾燥しないようにプラスチックフィルムに包んで、内径12.5 mmのRFコイル（図2）に挿入して撮像した画像を示す。撮像シーケ

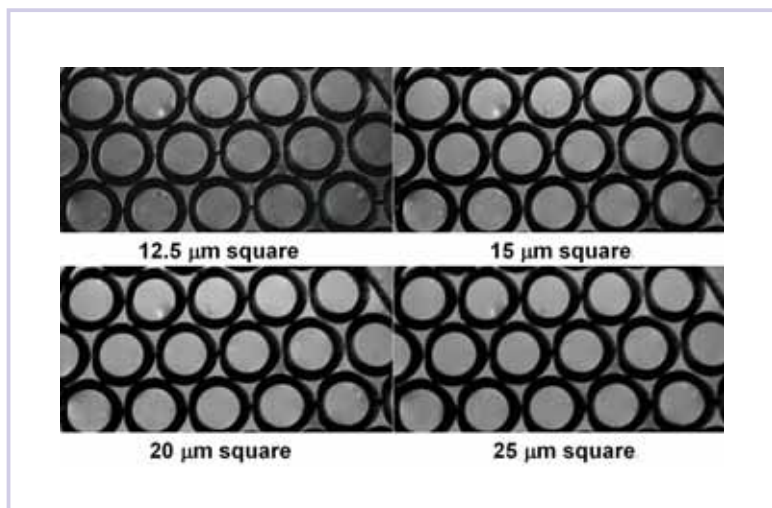


図3 ファントム画像の分解能の比較

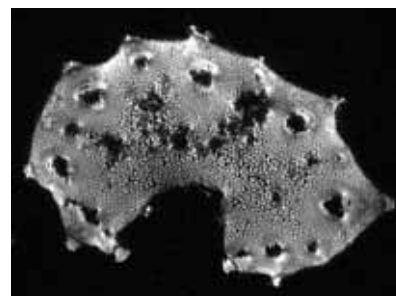


図4 セロリの画像（面内25 μm分解能）

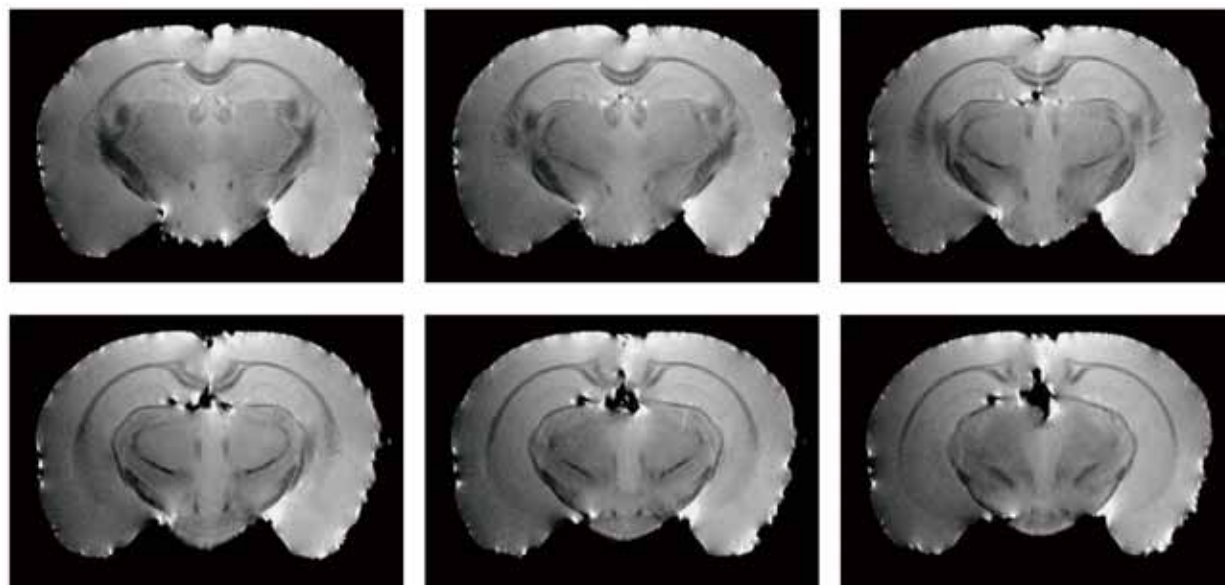


図5 マウス脳（面内25 μm分解能、200 μm間隔で連続的に表示）

ンスは、TR=400 ms, TE=16 ms, 画像マトリクス数512×1024×64画素, 画素サイズ(25 μm)²×200 μmの3Dスピネコー法であり, 撮像には3.6時間を要した。このように, 植物では, 二次元的構造を保った場合が多く, スライス厚方向に構造的変化の少ない方向を選ぶことにより, スライス面内の分解能を向上させてもSN比を低下させない方法も可能である。

図5に, 生後8週齢のマウス(雌)の摘出脳をホルマリン固定し, ホルマリン水溶液に浸した状態で, 濃度が1 mmolとなるようにGd-DPTA(MRI用造影剤)を加え, 数日後に取り出して, 図2のRFコイルで撮像した画像を示す。撮像シーケンスは, TR=800 ms, TE=16 ms, 画像マトリクス数512×1024×64画素, 画素サイズ(25 μm)²×200 μmの3Dスピネコー法であり, 撮像には7.3時間を要した。このように, 動物組織でも, 等方的な画素サイズではなく, 特定断面内での高い分解能を優先させ, スライス方向には面内画素サイズの数倍程度にする手法も有効である。また, この

ような場合には, 組織走行が, 画素強度のスライス方向への積分効果で可視化されることもある。

図6は, 図1に示した装置ではなく, 静磁場強度4.7 T, 室温開口径89 mmのワイドボア超伝導磁石を用い, 開口径が25 mmのソレノイドコイルプローブと平面型グラジエントコイル⁴⁾によって撮像したイチゴ(とちおとめ)の最大値投影(MIP: Maximum Intensity Projection)像である。撮像シーケンスは, TR=200 ms, TE=3.5 ms, 画像マトリクス数256³画素, 画素サイズ(120 μm)³の3Dグラジエントエコー法であり, 撮像には3.6時間を要した。このように, イチゴ内部の維管束がT₁強調像によって可視化されているが, これは, 維管束を構成する植物細胞のサイズが, 周囲の組織に比べて小さく, このためその維管束に含まれる水のプロトンのT₁が短縮したためと考えられている。

図7も同様に, 静磁場強度4.7 T, 室温開口径89 mmのワイドボア超伝導磁石を用い, 開口径が40 mmのソレノイドコイルプローブと平面型グラ

ジエントコイル⁴⁾によって撮像したペコロスの断層像である。撮像シーケンスは, TR=1000 ms, TE=40 ms, 画像マトリクス数1024×1024×64画素, 画素サイズ(40 μm)²×0.64 mmの3Dスピネコー法であり, 撮像には18.2時間を要した。このように, 面内の画素サイズとスライス厚は, 1:16であるが, サイズ変化の少ない部位を選ぶことにより, 面内分解能が向上した画像を取得することができる。

5 むすび

以上のように, 高磁場超伝導磁石と勾配磁場コイル, そして高い感度が得られるRFコイルを用い, 撮像方法を工夫することにより, 生体試料で有用な画像が得られることを示した。生体組織は, 豊富なプロトン在水分子の中に入れており, MRMによる可視化に適した試料ということができる。では, 無機・有機の材料への応用は可能だろうか? プロトンを豊富に含む液体を浸潤させることができ, それが液体と同等の線幅(最大数100 Hz程度)を示すものであれば, MRMの適用が有用な結果をもたらすのではないかと筆者は考えている。今後は, このような可能性も追求して行きたい。

文献

- 1) D. I. Hoult et al. J. Magn. Reson. 24: 71 (1976)
- 2) JST研究成果展開事業(先端計測分析技術・機器開発プログラム)「超高磁場NMRを活かすマウス用MRIユニットの開発」(チームリーダー: 坪師智之)による成果
- 3) Hashimoto S et al. Rev. Sci. Instrum. 83.: 053702 (2012)
- 4) Horiga M et al. Proc. ISMRM, Salt Lake City, 2013, p2712



図6 イチゴの最大値投影像



図7 ペコロスの断層像
(1024×1024画素)