



Title	磁性粒子を用いた認知症診断手法の研究
Author(s)	野村, 航大
Citation	大阪大学, 2024, 博士論文
Version Type	VoR
URL	https://doi.org/10.18910/98797
rights	
Note	

The University of Osaka Institutional Knowledge Archive : OUKA

<https://ir.library.osaka-u.ac.jp/>

The University of Osaka

博士学位論文

磁性粒子を用いた認知症診断手法の研究

野村 航大

2024年7月

大阪大学大学院工学研究科

目次

第 1 章	緒言	1
1.1	磁性粒子を用いた認知症診断技術	1
1.2	磁性粒子イメージング	3
1.2.1	磁性粒子イメージングの基本原理	3
1.2.2	コイルを用いた磁性粒子信号検出	5
1.3	研究目的	6
1.4	本学位論文の構成	7
第 2 章	磁性粒子イメージング装置の開発	10
2.1	緒言	10
2.2	高感度なマウスサイズ低周波数 MPI 装置	11
2.3	システム関数影響に関する考察	24
2.4	イメージング性能評価	26
2.5	結言	26
第 3 章	磁気特性を用いた粒子弁別手法の開発	28
3.1	緒言	28
3.2	磁性粒子の緩和時間	28
3.3	緩和時間差を用いた粒子弁別	29
3.3.1	ロックインアンプの原理	29
3.3.2	粒子径の異なる磁性粒子の弁別	31
3.3.3	粒子状態の異なる磁性粒子の弁別	32
3.4	結果	34
3.4.1	粒子径の異なる磁性粒子の弁別	34
3.4.2	粒子状態の異なる磁性粒子の弁別	40
3.5	結言	43
第 4 章	認知症診断技術の実用化に向けた検討	45
4.1	緒言	45
4.2	ヒト頭部サイズ磁性粒子イメージング装置の開発	45
4.2.1	傾斜磁場コイル	45
4.2.2	交流励磁コイルおよび受信コイル	48

4.2.3	コイルアセンブリ結果.....	50
4.3	イメージング性能評価試験.....	50
4.3.1	ヒト頭部サイズファントム	50
4.3.2	ヒト頭部サイズファントムのイメージング結果	51
4.4	結言.....	52
第 5 章	総括.....	54
5.1	本研究の目的と成果.....	54
5.2	本研究の意義.....	54
謝辞	58
Appendix A	Aβ 診断用磁性粒子の開発	63
A.1	磁性粒子の合成.....	63
A.2	モデルマウスへの経鼻投与試験	64

第1章 緒言

1.1 磁性粒子を用いた認知症診断技術

高齢化社会を迎える現代において、根本的な治療法がない認知症は大きな社会問題として世界的に認識されている。認知症の患者数は国内においても 2025 年には 730 万人に上るとされ、その約 6 割をアルツハイマー病(Alzheimer's Disease、以下 AD)が占める(Figure 1-1)。AD は発症後の根治が難しく、発症前の診断及び予防が必要である。

AD 発症メカニズムとしてアミロイド β (以下 $A\beta$)仮説が有力視されており(Figure 1-2)、2023 年には国内でも $A\beta$ の蓄積を抑制することによる AD 治療薬の国内承認がなされた[2-3]。 $A\beta$ 仮説では、AD の初期病理において $A\beta$ が脳に蓄積するとされている。それを画像化する方法として PET イメージング(PiB-PET 等のアミロイド PET)が知られている[4-6]。しかし、PET 装置は放射性同位体をトレーサとして用いるため簡易検査としての活用が難しい。放射性同位体は 1 日以下の半減期であるものが多く使用期限が非常に短い上に、大型の薬剤製造設備が必要であることなどから AD 発症前の簡便な画像診断として広く普及するのは難しい。また、AD のスクリーニング検査としては $A\beta$ の血液検査が知られているが、脳内画像診断はできない[7]。血液検査のみの診断での薬剤投与は推奨されておらず、脳内画像診断が必要とされる[8]。

これらの課題を解決するために筆者は $A\beta$ 蓄積の脳内分布を放射性薬剤なしで簡便に可視化できる装置として、磁性粒子イメージング(Magnetic Particle Imaging、以下 MPI)の原理を応用した画像診断装置の開発を推進してきた。アミロイド PET のトレーサを放射性同位体からナノオーダーの磁性粒子に置き換え、経鼻投与した磁性粒子を独自の高感度磁気計測技術を適用して画像診断する手法である (Figure 1-3) [9]。MPI は 2005 年に Bernhard Gleich らによって基本原理に関する論文が *Nature* に投稿された比較的新しい画像診断のモダリティである[10]。

本論文では、筆者が研究開発したマウスサイズ低周波 MPI 装置、磁性粒子の磁気特性を用いた弁別処理手法およびヒト頭部サイズ MPI 装置の開発成果について述べる。本技術はヒト頭部を対象とした MPI 装置の大径化を目標とした開発であり、世界的に標準使用される周波数に対して低周波数を用いることで装置コストおよびサイズを低減しながら独自の技術で感度向上を実現している。本技術が他の脳疾患やがんの診断にも適用できるだけでなく、高感度 MPI 開発で培った基盤技術が、医用診断以外にも工業的な非破壊検査などに大きく貢献できる可能性を示した。

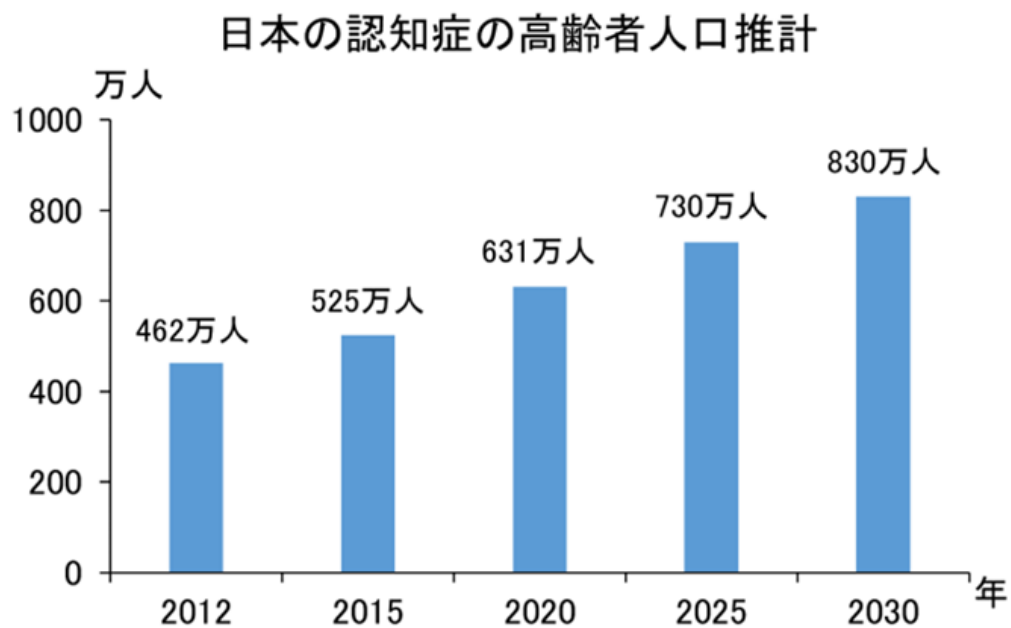


Figure 1-1 日本の認知症の高齢者人口推計(各年齢の認知症有病率が上昇する場合の将来推計)[1]

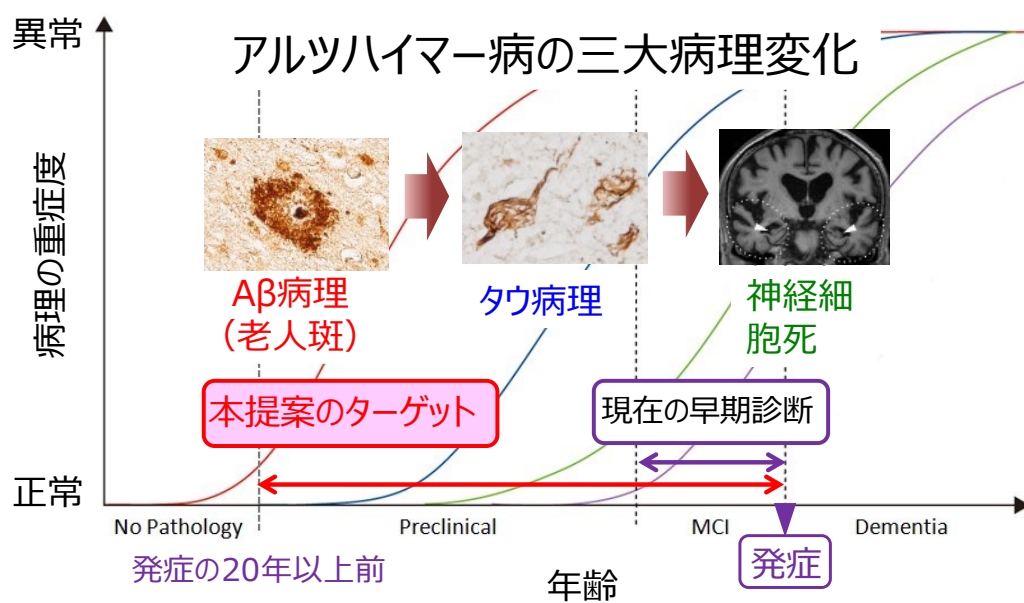


Figure 1-2 Aβ仮説にもとづく三大病理変化

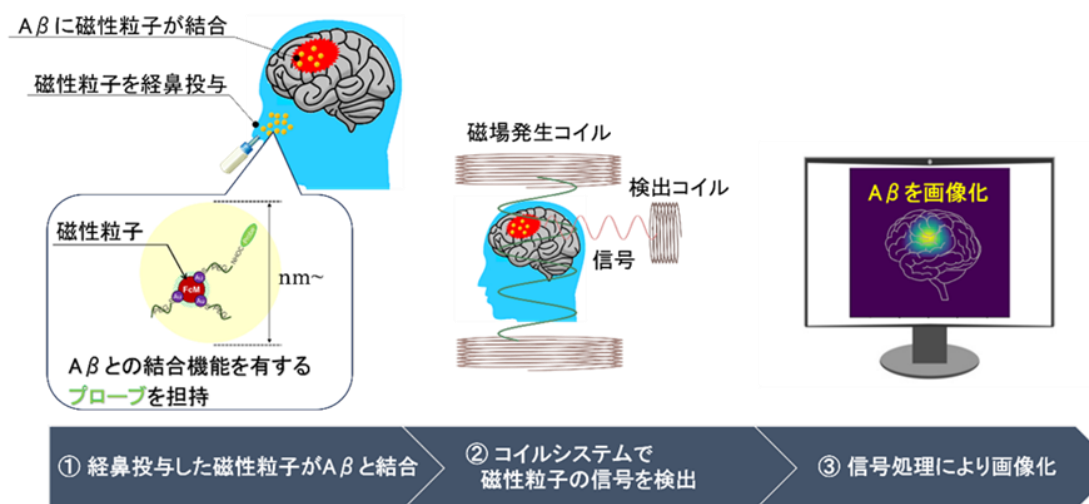


Figure 1-3 磁性粒子イメージングの原理を用いたAβ蓄積の画像診断方法

1.2 磁性粒子イメージング

1.2.1 磁性粒子イメージングの基本原則

MPI は磁性粒子の外部磁場に対する非線形磁化応答を検知し磁性粒子分布をイメージングする手法である[10]。

磁性粒子が外部から交流磁場を印加されると、粒子の磁化は振動を生じる。磁性粒子の磁気特性(M-H 曲線)が Figure 1-4に示すような非線形な特性を有する場合、磁化が振動することで磁束密度が変化する。この磁束密度の変化を磁気センサ等で検出することにより磁性粒子の検出を行う。また、強い静磁場を印加すると、磁性粒子は静磁場の磁場強度増加とともに磁化も増加し、ある磁場以上では一定の値に漸近する(磁気飽和)。したがって、外部から交流磁場を付与されても磁気飽和した磁性粒子の磁化は変化が小さい。すなわち、無磁場領域もしくは近傍に存在する磁性粒子からの磁気信号を選択的に検出することが可能となる。MPI は静磁場の分布もしくはサンプルを走査することにより、磁性粒子の空間分布をイメージングする手法である。本論文では MPI 装置の高感度化に向けて、センサの設計を行うための信号検出原理に関する理論式について説明を行う。

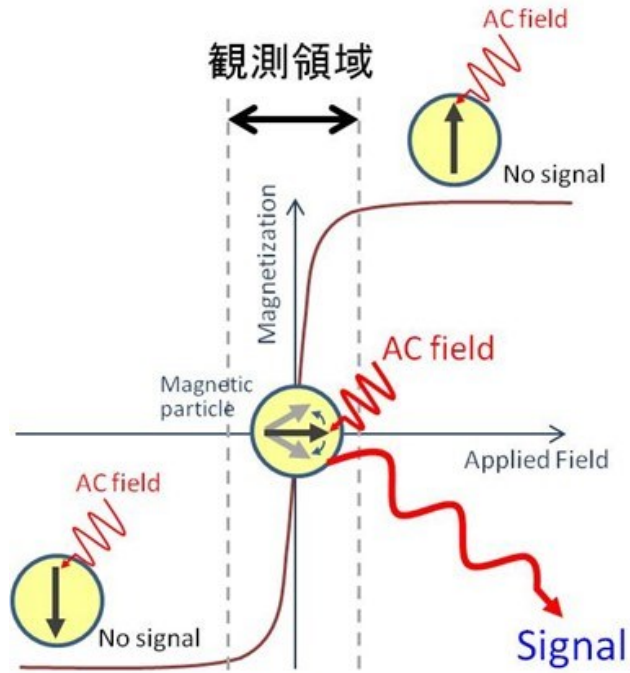


Figure 1-4 MPIの原理概要図

磁化の大きさ M は外部磁場 H の大きさに依存して決まる。

$$M = M(H) \quad (1.1)$$

また、磁性粒子同士の相互作用が無く独立に振舞う場合、 $M(H)$ は Langevin 関数で近似できることが知られている[10]。磁気モーメント m 、単位体積当たりの粒子数 c 、真空の透磁率 μ_0 、ボルツマン係数 k_B 、粒子の温度 T_p とすると、磁化 $M(H)$ は以下の関係で示される。

$$M(H) = cm\mathcal{L}(\beta H) \quad (1.2)$$

$$\beta \equiv \frac{\mu_0 m}{k_B T_p} \quad (1.3)$$

$$\mathcal{L}(\xi) \equiv \begin{cases} \left(\cosh(\xi) - \frac{1}{\xi} \right) & , \xi \neq 0 \\ 0 & , \xi = 0 \end{cases} \quad (1.4)$$

感度 $\mathbf{p}_R(\mathbf{r})$ を有するセンサで検出する誘導電圧 $u_p(t)$ は式(2.5)で示すように磁化 $\mathbf{M}(\mathbf{r}, t)$ の時間変化の大きさに比例する。

$$u_p(t) = -\mu_0 \int \mathbf{p}_R(\mathbf{r}) \cdot \frac{\partial \mathbf{M}(\mathbf{r}, t)}{\partial t} d^3r \quad (1.5)$$

したがって、粒子の磁化変化とセンサ構造による感度は比例関係である。磁性粒子の磁化すなわち磁性粒子量と信号の線形性を活用することで磁性粒子量を定量的に評価することが可能なイメージング手法である。

1.2.2 コイルを用いた磁性粒子信号検出

一般に微小信号計測の上で MI センサや SQUID 等の高感度磁気センサの使用は有効であるが、MPI はその原理上、MPI 信号よりもはるかに大きな外部磁場の影響を何らかの方法で取り除く必要がある[11-12]。

筆者は、特性の等しい2つのピックアップコイルを差動方式で接続し、片方のピックアップコイル内に磁性粒子サンプルを配置し、磁性粒子信号を取得する「グラジオメータ」を磁気センサとして採用した[13]。

巻線密度 n のコイルを用いた場合、コイルを貫く磁束を Φ とすると、コイル両端に誘導される誘導電力 V は以下の式で示される。

$$V = -n \frac{d\Phi(\vec{r}, t)}{dt} \quad (1.6)$$

$$V = -n \frac{d}{dt} \int B_z(\vec{r}, t) dS \quad (1.7)$$

次に、MPI 装置の基本構成であるグラジオメータで生じる電圧を検出する場合の検出信号 V_p について記述する。

各ピックアップコイルに生じる電圧を V_{p1}, V_{p2} とすると検出される検出信号 V_p は以下のようにならえられる。

$$V_p = V_{p1} + V_{p2} \quad (1.8)$$

外部交流磁場を $H(\vec{r}, t)$ 、サンプルの磁化を $M(\vec{r}, t)$ とすると式(1.7)およびピックアップコイル内の外部交流磁場がコイルの対称性から等しいとすると以下のように検出信号 V_p は与えられる。

$$\begin{aligned}
V_{p1} &= -n \frac{d}{dt} \int \mu_0 \{H(\vec{r}, t) + M(\vec{r}, t)\} dS \\
V_{p2} &= - \left[-n \frac{d}{dt} \int \mu_0 \{H(\vec{r}, t)\} dS \right] \\
V_p &= -n \frac{d}{dt} \int \mu_0 M(\vec{r}, t) dS
\end{aligned} \tag{1.9}$$

式(1.9)からグラジオメータを構成するピックアップコイルの特性が理想的に等しくなる場合、外部交流磁場からの信号(ノイズ成分)をキャンセルし、微小な信号であるサンプルの磁化変化のみを検出することが可能となる。また、本構成の計測系はピックアップコイルの電気特性にばらつきが小さいこと(ノイズ低減)、コイルの巻線密度が高いこと(信号強度の増強)により高感度化を図ることができる。

1.3 研究目的

MPI の研究開発は、欧州および米国を中心に精力的に実施されており、小動物向けの非臨床試験用の装置は欧州企業と米国の大学発ベンチャー企業の 2 社から製品化されている[14-15]。多くの研究機関でヒトをターゲットとした装置開発が行われてきたが実用化に至った例はない。筆者がターゲットとする AD 診断を例にすると、実用化の必須条件はヒトの頭部より装置のボア径が大きいことである。日本における高齢者の頭部サイズから要求される交流励磁装置のコイル径を単純に計算し、MPI で一般的に使用される 25 kHz の周波数で励磁しようとする電源容量が数 MVA クラスの交流電源が必要となる(Figure 1-5)。交流電源の負荷はコイルのインダクタンスに比例し、インダクタンスはコイル径の 2 乗に比例することから装置を大径化することによって装置にかかる電源負荷が増大するからである。電源容量の増大以外にも発熱などの熱的な課題など多くの工業的な課題が生じる[16-18]。一方で、高い励磁周波数を用いたほうが、磁性粒子からの信号強度や検出感度が高まることから装置負荷と感度はトレードオフの関係にある。

そこで筆者は、大径化する際に生じる工業的な課題を鑑みて、電源負荷や発熱等を低減し、実現性の高い装置構成(電源系および冷却系が市販品で調達できること)での設計を行い、装置試作からイメージング実証までの開発に取り組んだ。電源負荷を低減するため、交流励磁周波数 1 kHz 以下に抑えながらイメージングを実現する、コイル配置および信号処理手法を主とした開発に取り組んだ。

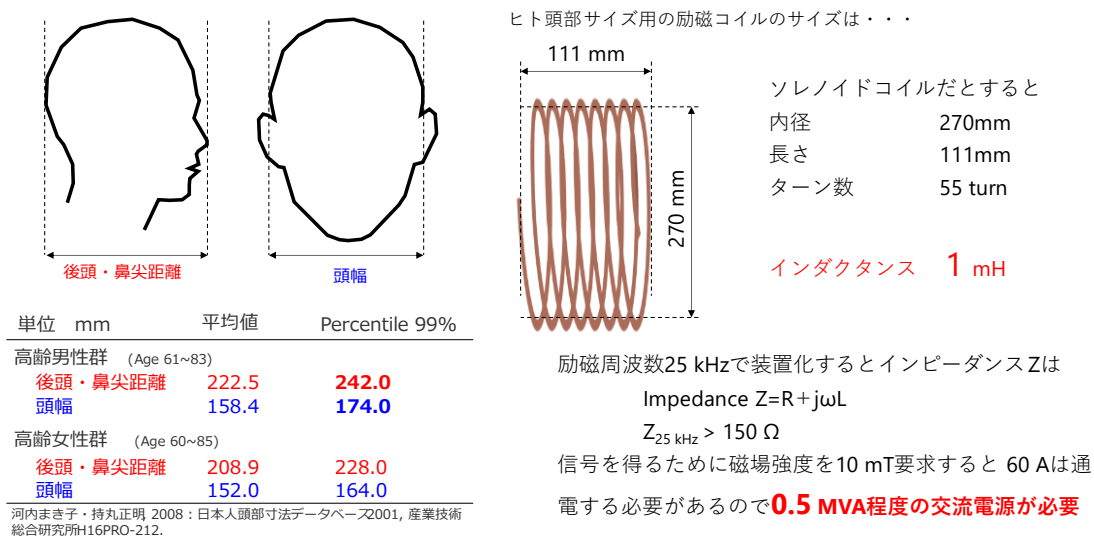


Figure 1-5 日本人頭部サイズの統計とMPIのヒト頭部適用に関する課題感

1.4 本学位論文の構成

第1章では、緒言として認知症の社会動向と発症までのプロセスについて述べながら、診断技術の現状課題から筆者が提唱する磁性粒子を用いた診断技術コンセプトについて述べた。アルツハイマー型認知症の原因物質であるA β に結合集積する磁性粒子を用いたアルツハイマー型認知症の診断コンセプトについて説明し、磁性粒子イメージングの基本原則についても詳述した。それらを踏まえた上で、本論文の目的および研究の構成を提示した。

第2章では、磁性粒子イメージングの原理検証用に試作したマウスサイズを撮像可能な高感度なMPI装置の設計結果および性能評価結果について述べる。ヒト頭部サイズのファントム撮像可能な大径化を視野に入れて、1 kHz以下の低周波数帯での磁気信号検出することを目的とし、電磁場解析を用いて装置設計を行った。考案した独自のコイル配置を採用したMPI装置の有用性を実験的に検証する。

第3章では、生体内において浮遊する磁性粒子とターゲットに結合する磁性粒子を弁別する手法について開発した結果を述べる。磁性粒子投与後の生体内では、ターゲットに結合した粒子以外にも生体内組織で浮遊する粒子が混在することが懸念される。第2章で開発した装置を用いることで磁性粒子の磁気的特性の1つである緩和時間に関する情報を分解能高く取得することができる。緩和時間は、磁性粒子の種類や周辺状態に依存する。筆者が開発した緩和時間差を活用した粒子弁別手法について、2つの実験により有用性を検証する。コア粒径の異なる2種類の磁性粒子を用いて、緩和時間差による弁別原理の基礎実証を行った。次に、筆者が開発したA β 専用の磁性粒子を用いて、A β への結合状態に対する緩和時間差を活用して磁性粒子状態の弁別への有用性を検証する。

第4章では、ヒトへの応用を実現するために、マウスサイズ用装置の仕様を基に、ヒト頭部サイズのファントムが撮像可能な装置を開発した結果を述べる。大型化に伴い、磁場の生成および走査をすべて電磁石で実現するため、新たに傾斜磁場生成用の大型コイルを電磁場解析により設計した。世界で初となる低周波数帯でのヒト頭部サイズの撮像結果および装置設計結果について詳述する。

第5章では、上記を総括し、本学位論文の結論を述べる。

参考文献

1. 二宮 利治. 日本における認知症の高齢者人口の将来推計に関する研究. 厚生労働省. 2015.
2. 中央社会保険医療協議会. 中央社会保険医療協議会 総会(第556回). 厚生労働省. 2023.
3. S. S. Eteghad, B. Sabermarouf et al., Amyloid-beta: a crucial factor in Alzheimer's disease, *Med. Princ. Pract.*, **24**: 1-10 (2015). doi: 10.1159/000369101.
4. R. C. Mohs, D. Knopman et al., Development of cognitive instruments for use in clinical trials of antidementia drugs: additions to the Alzheimer's Disease Assessment Scale that broaden its scope, *Alzheimer Disease & Associated Disorders*, **11**, 13-21 (1997).
5. J. Wang, V. Logovinsky et al., ADCOMS: a composite clinical outcome for prodromal Alzheimer's disease trials, *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry*, **87**(9): 993-9 (2016). doi: 10.1136/jnnp-2015-312383.
6. D. Galasko, D. Bennett et al., An inventory to assess activities of daily living for clinical trials in Alzheimer's disease, *Alzheimer Disease & Associated Disorders*, **11** (Suppl 2): S33-9 (1997).
7. A. Nakamura, N. Kaneko et al., High performance plasma amyloid- β biomarkers for Alzheimer's disease, *Nature*, **554**(7691), 249-254 (2018). doi: 10.1038/nature25456.
8. Cedars Sinai. "Can a Blood Test Detect Alzheimer's Disease". Cedars Sinai HP. <https://www.cedars-sinai.org/newsroom/can-a-blood-test-detect-alzheimers-disease/> (As of July 4, 2024).
9. S. Tonooka, K. Nomura, T. Matsuda, K. Yamauchi, T. Tomiyama, T. Umeda, S. Seino, T. Sakane, S. Katsumi, T. Kiwa, A. Izawa: Kokai Tokkyo Koho JP 2021-018763 (2021).
10. B. Gleich, J. Weizenecker, Tomographic imaging using the nonlinear response of magnetic particles, *Nature*, **435**, 1214-1217 (2005).
11. M. Graeser, T. Knopp, M. Gruttner, T. F. Sattel, and T. M. Buzug, Analog receive signal processing for magnetic particle imaging, *Med. Phys.*, vol. **40**, Issue 4, 042303 (2013). doi: 10.1118/1.4794482.

12. K. Murase, T. Konishi, Y. Takeuchi, H. Takata, and S. Saito, Experimental and simulation studies on the behavior of signal harmonics in magnetic particle imaging, *Radiol. Phys. Technol.*, vol. **6**, pages 399-414 (2013).
13. P. Karp, D. Duret, Unidirectional magnetic gradiometers, *J. Appl. Phys.*, **51**, 1267-1272 (1980).
14. BRUKER. "前臨床 MPI". BRUKER HP. <https://www.bruker.com/ja/products-and-solutions/preclinical-imaging/mpi.html> (As of July 4, 2024).
15. MAGNETIC INSIGHT. "Momentum CT". MAGNETIC INSIGHT HP. <https://www.magneticinsight.com/hardware/> (As of July 4, 2024).
16. E. E. mason, C. Z. Cooley et al., Design analysis of an MPI human functional brain scanner, *International Journal on Magnetic Particle Imaging*, vol. **3**(1): 1703008 (2017). doi: 10.18416/ijmpi.2017.1703008.
17. K. Nomura, K. Yamauchi, M. Washino, T. Matsuda, Y. Okada, Y. Susumu et al., Evaluation of magnetic properties of magnetic nanoparticles in buffer solution for magnetic particle imaging, *Trans. Magn. Soc. Jpn.*, Special Issues, vol. **6**(2), 116-120 (2022).
18. K. Nomura, M. Washino et al., Magnetic-Particle-Discrimination Method Using Difference of Relaxation Time for Magnetic Particle Imaging, *IEEE MAGNETICS LETTERS*, vol. **14**, (2023).

第2章 磁性粒子イメージング装置の開発

2.1 緒言

本章では、マウスサイズのファントムを撮像可能とする MPI 装置の設計試作結果と磁性粒子ファントムを用いたイメージング性能の評価結果について報告する。磁性粒子を用いた認知症診断コンセプトを検証するためにモデルマウスを撮像可能なボア径と FOV(Field of View)を有する装置の構造およびシステムの設計試作を行った。磁性粒子イメージング装置は、信号取得領域である無磁場領域の形状によって以下の2つに分類される。信号取得領域の形状および領域走査の方法の違いを Figure 2-1 に示す。

- FFP(Field-free-point)方式：対向したパンケーキコイルなどを用いて点状の無磁場領域を形成する方式[1]。計測断面上を塗りつぶすように点状の信号取得領域を走査する。
- FFL(Field-free Line)方式：対向したレーストラックコイルなどを用いて線状のゼロ磁場領域を形成する方式[2-4]。計測断面上を線上の信号取得領域を1次元走査と回転走査を行う。

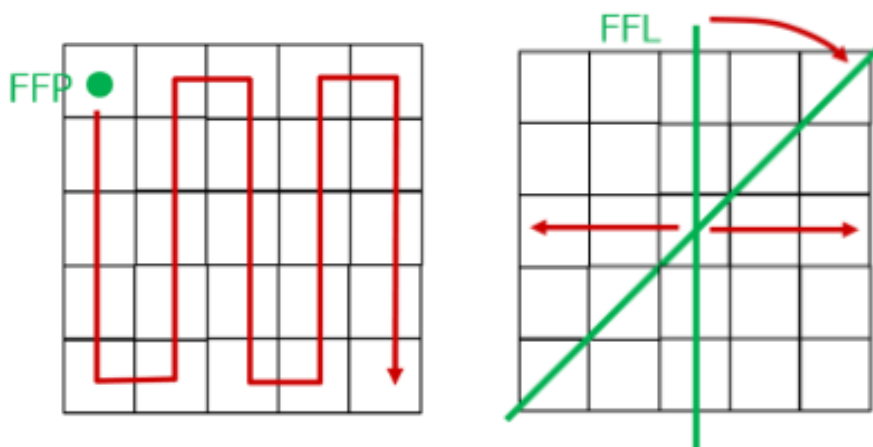


Figure 2-1 信号取得領域形状毎の走査方法を示す概念図

FFL 方式は FFP 方式と比較して信号取得領域が広く、検出される信号強度が高い[4]。しかし、FFL 方式は線状にゼロ磁場領域を形成する必要があるため FFP 方式よりも広範に磁場を生成する必要がある。そのために傾斜磁場を生成するために必要となる電磁石が無磁場領域を延伸する方向に大型化する。

MPI 装置は磁場勾配が大きいほど再構成画像の空間分解能は高くなる[1]。そのため、磁場勾配は可能な限り大きいことが理想的であるが、磁場勾配の大きさと電磁石のサイズはトレードオフの関係にあり、両者のバランスを取った設計が重要となる。

ヒト頭部サイズ MPI 装置が目標とするミリメートルオーダーの空間分解能(PET と同程

度)を実現するために必要な磁場勾配を検討した内容について記す。

2.2 高感度なマウスサイズ低周波数 MPI 装置

MPI 装置に用いられるセンサ形式は、1.2 節に記述した通り、一般的にコイルを組み合わせたグラジオメータを用いることが一般的である。グラジオメータは、構成するコイルの軸方向の磁場変化を取得する。そのため、交流磁場を印加する方向とグラジオメータのコイル軸は同方向となるように、交流励磁コイルを配置する必要がある。Figure 2-2 に、筆者が、一般的に採用されるコイル配置で試作した MPI 装置の外観図と、機器構成を示すダイアグラムを示す。グラジオメータは、電気特性および形状も等しいコイル対を逆相に接続する構成であり、グラジオメータを構成する 2 つのコイルを交流磁場分布に対して対称配置とする最も単純な装置構成で試作している。また、FFL は、永久磁石とコの字のヨークを組み合わせたマグネットを対向配置にすることで形成している(Figure 2-3)。

MPI の空間感度分布は粒子の磁化曲線、励起磁場分布、勾配磁場分布、受信コイルの感度分布を統合したシステム関数と呼ばれる空間分布関数で示すことができる。システム関数の取得方法としては、理論計算により導出する計算的方法と点状の標準サンプルを一点一点スキャンして測定する実験的方法の 2 つが存在する[5]。

FFL 方式の MPI において、交流励磁コイルと FFL の配置は Figure 2-4 に示す 2 通りの構成が考えられる。交流励磁コイルの励磁方向と FFL が垂直および平行となる配置をそれぞれ Perp. Config. (Perpendicular Configuration)および Para. Config. (Parallel Configuration)と称することとする。これらの配置は、交流磁場が FFL と干渉する方向が異なるためシステム関数に差異が生じるだけでなく、可能なコイル配置に制約が生じることから信号検出の感度や信号処理手法に大きな影響を与える。本節では、システム関数の影響および電磁場解析によるコイル検出感度影響を評価することで設計試作した MPI 装置について詳述する。

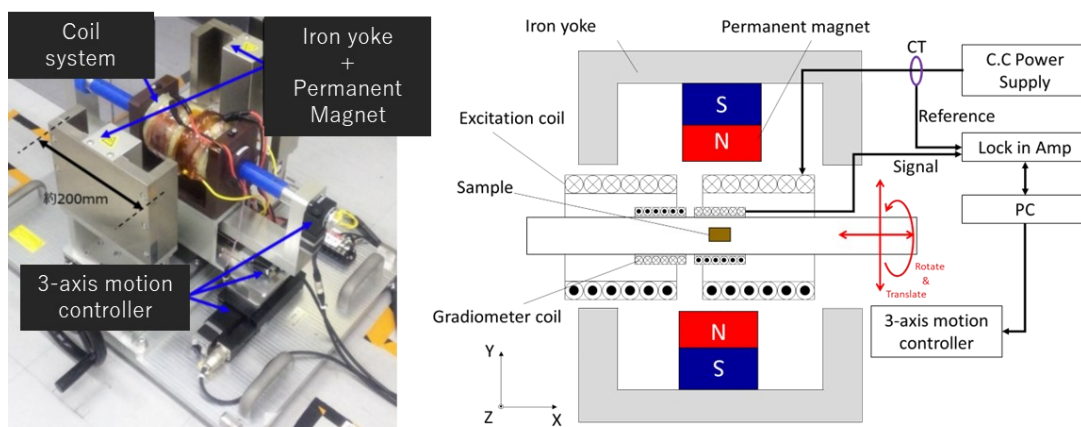


Figure 2-2 第一試作MPI装置 (左) 外観写真、(右) システムダイアグラム

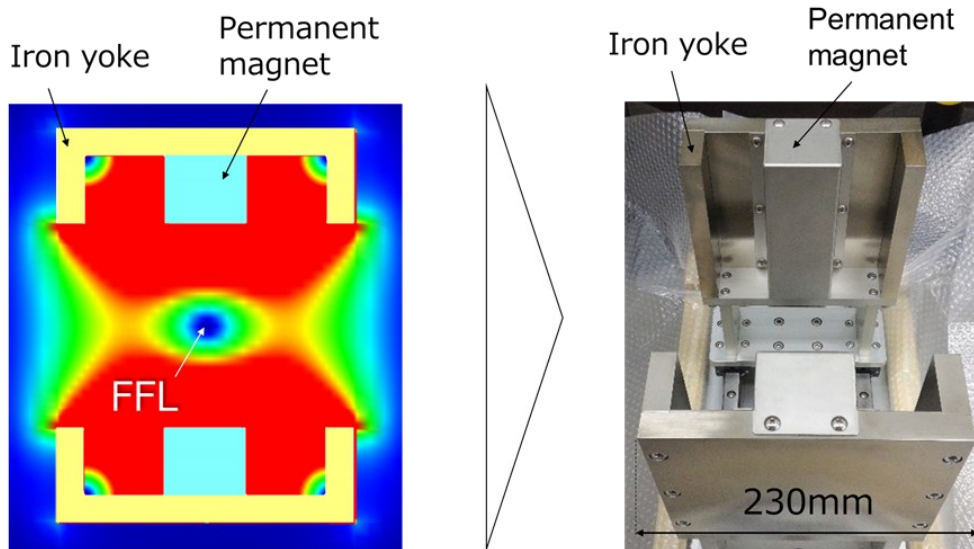


Figure 2-3 FFL生成用マグネット(左) 電磁場解析結果、(右) 外観写真

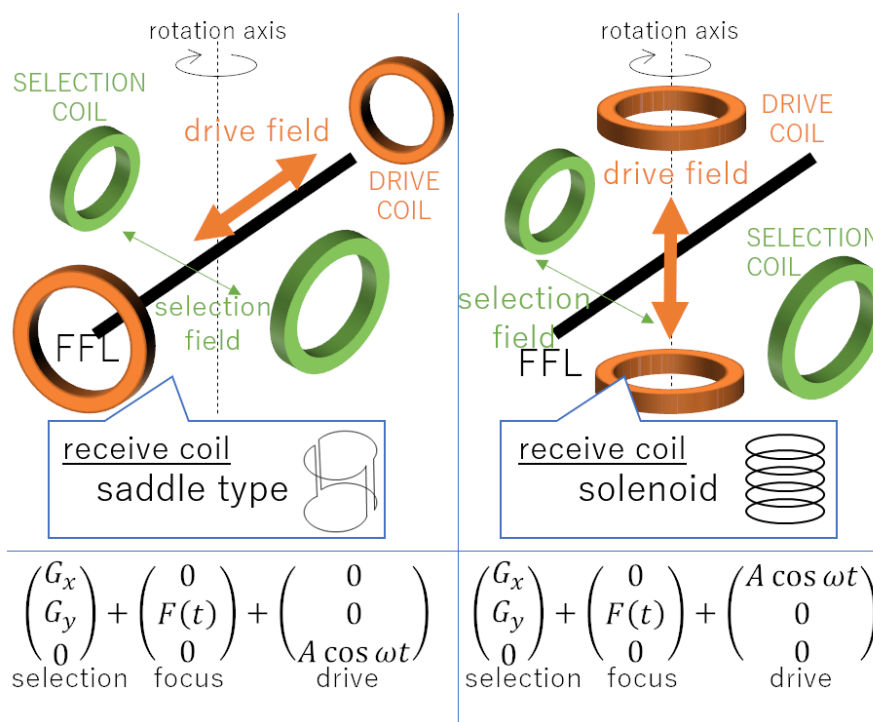


Figure 2-4 MPI装置におけるコイル配置

2.2.1 システム関数の理論計算

1.2 節に詳述したグラジオメータの信号電圧を示す式(1.5)より、磁性粒子の分布関数を $c(\mathbf{r})$ 、磁性粒子の磁気モーメントを $\mathbf{m}(\mathbf{r}, t)$ とすると

$$u_p(t) = -\mu_0 \int \mathbf{p}_R(\mathbf{r}) \cdot \frac{\partial}{\partial t} c(\mathbf{r}) \bar{\mathbf{m}}(\mathbf{r}, t) d^3r \quad (2.1)$$

$$\mathbf{M}(\mathbf{r}, t) = c(\mathbf{r}) \bar{\mathbf{m}}(\mathbf{r}, t) \quad (2.2)$$

磁気モーメント $\bar{\mathbf{m}}(\mathbf{r}, t)$ は磁性粒子の特性と外部磁場にのみ依存するため $\bar{\mathbf{m}}(\mathbf{r}, t) = \bar{\mathbf{m}}(\mathbf{H}(\mathbf{r}, t), t) \cdot \hat{\mathbf{e}}_H$ として、式(2.2)は次式となる。

$$u_p(t) = -\mu_0 \int c(\mathbf{r}) \mathbf{p}_R(\mathbf{r}) \cdot \frac{\partial \bar{\mathbf{m}}(\mathbf{H}(\mathbf{r}, t), t) \cdot \hat{\mathbf{e}}_H}{\partial t} d^3r \quad (2.3)$$

$$u_p(t) = \int s(\mathbf{r}, t) c(\mathbf{r}) d^3r \quad (2.4)$$

$$s(\mathbf{r}, t) = -\mu_0 \mathbf{p}_R(\mathbf{r}) \cdot \frac{\partial \bar{\mathbf{m}}(\mathbf{r}, t)}{\partial t} \quad (2.5)$$

$s(\mathbf{r}, t)$ は時間ドメインにおけるシステム関数として定義しシステム関数の影響を評価する。システム関数の周波数ドメインにおける k 次成分のシステム関数 $\hat{s}_k(\mathbf{r})$ は、式(2.5)をフーリエ変換することで次式のように示すことができる。 T_R は交流励磁場の基本波の周期である。

$$\hat{s}_k(\mathbf{r}) = \frac{1}{T_R} \int_0^{T_R} s(\mathbf{r}, t) e^{-2\pi i k t / T_R} dt \quad (2.6)$$

$$\hat{s}_k(\mathbf{r}) = -\frac{\mu_0}{T_R} \int_0^{T_R} \mathbf{p}_R(\mathbf{r}) \cdot \frac{\partial \bar{\mathbf{m}}(\mathbf{r}, t)}{\partial t} e^{-2\pi i k t / T_R} dt \quad (2.7)$$

FFL に対して平行な方向に交流磁場を印加する Para. Config. におけるシステム関数について検討する。FFL と交流磁場の印加方向が Z 方向に平行とすると印加する交流磁場は $\mathbf{H}_{drive} = (0, 0, A \cos \omega t)$ で示す。FFL の勾配磁場が G T/m であるとする、マクスウェル方程式を満たすために傾斜磁場は $\mathbf{H}_G = (-Gx, Gy, 0)$ で示される。磁性粒子に印加される磁場 \mathbf{H} は以下のように定義される。

$$\mathbf{H} = \mathbf{H}_{drive} + \mathbf{H}_G = \begin{bmatrix} -Gx \\ Gy \\ A \cos \omega t \end{bmatrix} \quad (2.8)$$

$$|\mathbf{H}| = \sqrt{G^2(x^2 + y^2) + (A \cos \omega t)^2} \quad (2.9)$$

$$\hat{e}_H = \frac{\mathbf{H}}{|\mathbf{H}|} \quad (2.10)$$

磁性粒子の飽和磁気モーメントを $\bar{\mathbf{m}}^s$ と仮定すると、磁場 \mathbf{H} における平均磁気モーメント $\bar{\mathbf{m}}$ は Langevin 関数を用いて以下のように示すことができる。

$$\bar{\mathbf{m}}(\mathbf{r}, t) = \bar{\mathbf{m}}(|\mathbf{H}(\mathbf{r}, t)|, t) \cdot \hat{e}_H(\mathbf{r}, t) \rightarrow \bar{m}_s \mathcal{L}(\beta |\mathbf{H}(\mathbf{r}, t)|) \hat{e}_H(\mathbf{r}, t) \quad (2.11)$$

検出コイルの感度方向が Z 方向であるためシステム関数は式(2.5)～(2.10)を用いて次式で記述できる。

$$\begin{aligned} s(\mathbf{r}, t) &= -\mu_0 \mathbf{p}_R(\mathbf{r}) \cdot \frac{\partial \bar{\mathbf{m}}(\mathbf{r}, t)}{\partial t} \\ &= -\mu_0 \mathbf{p}_R(\mathbf{r}) \cdot \frac{\partial \bar{\mathbf{m}}(|\mathbf{H}(\mathbf{r}, t)|, t) \cdot \hat{e}_H(\mathbf{r}, t)}{\partial t} \end{aligned} \quad (2.12)$$

$$\begin{aligned} &= -\mu_0 p_R \bar{m}_s \frac{\partial}{\partial t} \left[\frac{\mathcal{L}(\beta \sqrt{G^2(x^2 + y^2) + (A \cos \omega t)^2}) A \cos \omega t}{\sqrt{G^2(x^2 + y^2) + (A \cos \omega t)^2}} \right] \\ \hat{s}_k(\mathbf{r}) &= \hat{s}_k(x, y) = \frac{1}{T_R} \int_0^{T_R} s(\mathbf{r}, t) e^{-2\pi i k t / T_R} dt \end{aligned} \quad (2.13)$$

式(2.13)は Z 方向に依存せず、FFL からの距離 $\rho (= \sqrt{x^2 + y^2})$ に依存することがわかる。従って FFL からの距離 ρ を用いて展開すると次式のように示すことができる。

$$\begin{aligned} \hat{s}_k(\rho) &= -\frac{\mu_0 p_R \bar{m}_s}{T_R} \int_0^{T_R} dt e^{-2\pi i k t / T_R} \frac{\partial}{\partial t} \left[\frac{\mathcal{L}(\beta \sqrt{G^2 \rho^2 + (A \cos \omega t)^2}) A \cos \omega t}{\sqrt{G^2 \rho^2 + (A \cos \omega t)^2}} \right] \\ &= -\frac{2\pi i k \mu_0 p_R \bar{m}_s}{T_R} \int_0^{T_R} \frac{dt}{T_R} e^{-2\pi i k t / T_R} \left[\frac{\mathcal{L}(\beta \sqrt{G^2 \rho^2 + (A \cos \omega t)^2}) A \cos \omega t}{\sqrt{G^2 \rho^2 + (A \cos \omega t)^2}} \right] \end{aligned} \quad (2.14)$$

Figure 2-5 は $A = 16 \text{ mT}$, $G = 3 \text{ T/m}$ の条件で第 3 次高調波信号($k=3$)のシステム関数の 2 次元分布を計算した結果を示す。Figure 2-6 は、 $Y = 0$ または $X = 0$ における各次数($k = 1, 3, 5$)のシステム関数の 1 次元分布を示す。

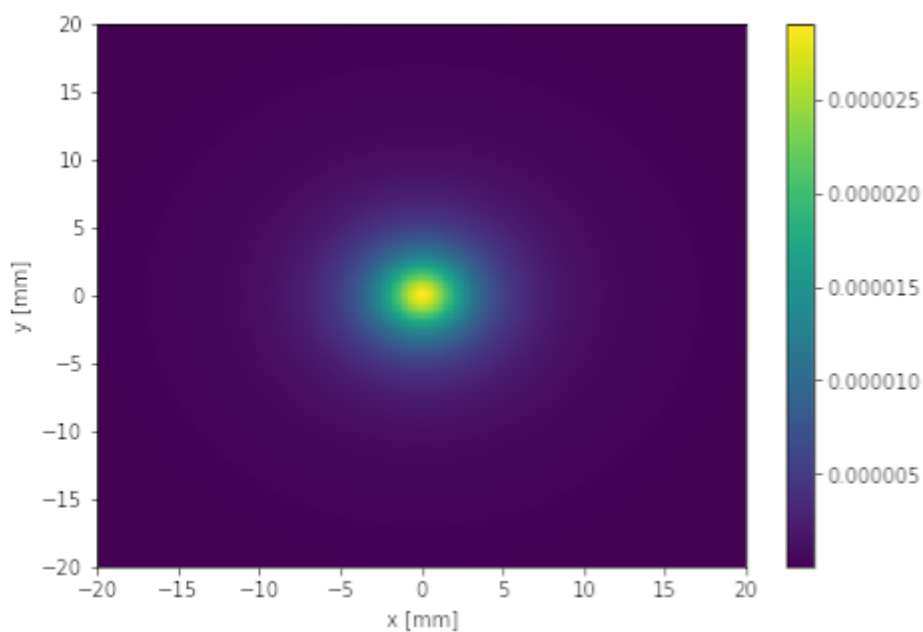


Figure 2-5 Para. Config. 第3次高調波信号のシステム関数の2次元分布

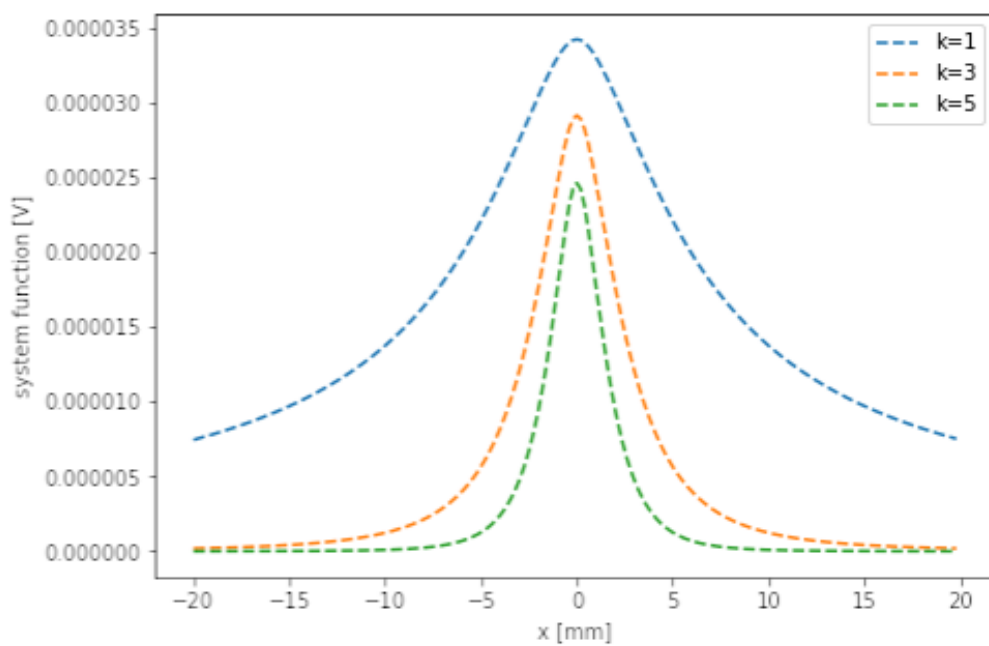


Figure 2-6 Para. Config. 奇数次高調波信号のシステム関数の1次元分布

次にFFLに対して垂直方向に交流磁場を印加するPerp. Config. におけるシステム関数について検討する。交流磁場をX方向に印加すると、交流磁場は $\mathbf{H}_{drive} = (A \cos \omega t, 0, 0)$ で記述できる。Para. Config. と同様にFFLの勾配磁場が G T/mであるとする、マクスウェル方程式を満たすために傾斜磁場は $\mathbf{H}_G = (-Gx, Gy, 0)$ で示される。磁性粒子に印加される磁場 \mathbf{H} は以下のように定義される。

$$\mathbf{H} = \mathbf{H}_{drive} + \mathbf{H}_G = \begin{bmatrix} -Gx + A \cos \omega t \\ Gy \\ 0 \end{bmatrix} \quad (2.15)$$

$$|\mathbf{H}| = \sqrt{G^2(x^2 + y^2) + (A \cos \omega t)^2 - 2GAx \cos \omega t} \quad (2.16)$$

$$\hat{\mathbf{e}}_H = \frac{\mathbf{H}}{|\mathbf{H}|} \quad (2.17)$$

検出コイルの感度方向がX方向であるためシステム関数は式(2.15)～(2.17)を用いて次式で記述できる。

$$\begin{aligned} s(\mathbf{r}, t) &= -\mu_0 \mathbf{p}_R(\mathbf{r}) \cdot \frac{\partial \bar{\mathbf{m}}(\mathbf{r}, t)}{\partial t} \\ &= -\mu_0 \mathbf{p}_R(\mathbf{r}) \cdot \frac{\partial \bar{\mathbf{m}}(|\mathbf{H}(\mathbf{r}, t)|, t) \cdot \hat{\mathbf{e}}_H(\mathbf{r}, t)}{\partial t} \end{aligned} \quad (2.18)$$

$$\begin{aligned} &= -\mu_0 p_R \bar{m}_S \frac{\partial}{\partial t} \left[\frac{\mathcal{L} \left(\beta \sqrt{G^2(x^2 + y^2) + (A \cos \omega t)^2 - 2GAx \cos \omega t} \right) (-Gx + A \cos \omega t)}{\sqrt{G^2(x^2 + y^2) + (A \cos \omega t)^2 - 2GAx \cos \omega t}} \right] \\ \hat{s}_k(\mathbf{r}) &= \hat{s}_k(x, y) = \frac{1}{T_R} \int_0^{T_R} s(\mathbf{r}, t) e^{-2\pi i k t / T_R} dt \end{aligned} \quad (2.19)$$

以降、式(2.23)と同様にしてシステム関数を計算することができる。A = 16 mT, G = 3 T/m の条件で第3次高調波信号(k=3)のシステム関数の2次元分布を計算した結果を示す。Figure 2-7 は、Y=0 または X=0 における各次数(k=1, 3, 5)のシステム関数の1次元分布を示す。

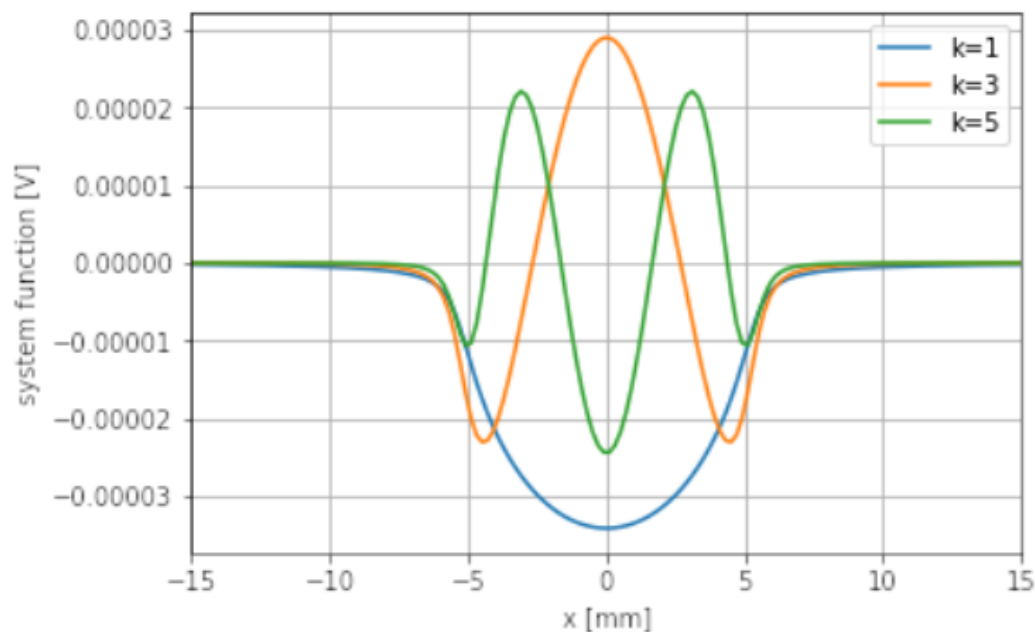


Figure 2-7 Perp. Config. 奇数次高調波信号のシステム関数の1次元分布

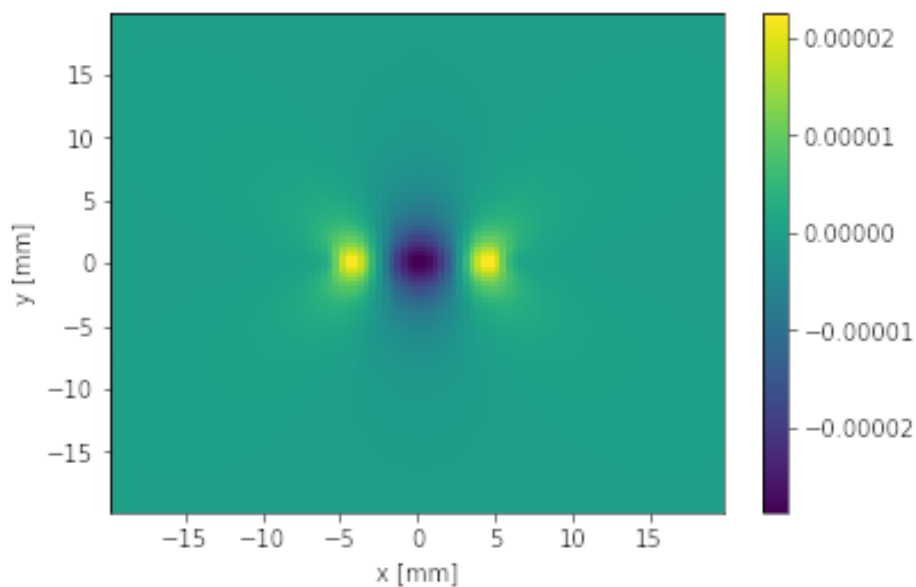


Figure 2-8 Perp. Config. 第3次高調波信号のシステム関数の2次元分布

単純ソレノイドを同軸に2個逆相で接続したグラジオメータを用いた **Perp. Config.** が一般的に用いられることが多い、Figure 2-8 に示すように、**Perp. Config.** はシステム関数の XY 平面上に位相が反転する感度分布を有しているため交流励磁方向に磁性粒子が広く分布するようなターゲットを診断する場合に検出信号が低下することが懸念される。解決策としては高次高調波の信号を取得することが考えられるが、信号強度は高次高調波になるほど

低下することから現実的には困難である。一方、Para. Config. では交流励磁場による FFL との干渉が生じないため Perp. Config. とは異なりシステム関数の位相は揃っている (Figure 2-6)。磁性粒子が広く分布するようなターゲットに対しても感度低下が生じず、少なくとも 1 種類の高調波信号 (例えば第 3 次のみ) を取得するだけで再構成が可能である。

鼻腔投与による生体内への磁性粒子移行率は低いことが想定され、脳内に移行した微量の磁性粒子に対する感度向上が最優先課題である。そこで、筆者は信号取得領域が広く微小な磁性粒子に対しても感度を高めることに有利な Para. Config. を採用しコイル設計を検討した。

Para. Config. を成立させるための交流励磁コイルとグラジオメータのコイル配置コンセプトを Figure 2-9 に示す。Figure 2-9 に示すように交流励磁コイルの軸と FFL が同軸に存在し、測定対象に対して相対的に回転走査が必要となるため単純ソレノイドの構造を採用できない。そこで、内側のコイルペアを受信系、外側のコイルペアをキャンセル系として組み合わせた 2 対のペアコイルで構成するグラジオメータを考案した。

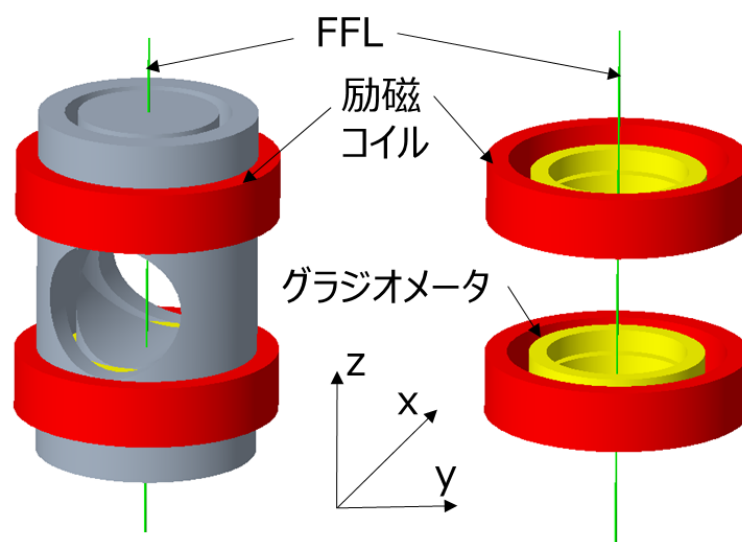


Figure 2-9 Para. Config. コイルコンセプト

2.2.2 交流励磁コイル

交流励磁コイルの磁場分布はシステム関数に影響を与えるため FOV 領域内においては強度分布が均一であることが望ましい。筆者は、直径 30 mm のボア径に対して磁場均一度を高めるためにヘルムホルツコイル構造を採用し電磁場解析によるコイル設計を行った。電磁場解析には、汎用磁場計算ソフトウェア (OPERA-3D) を用いて、コイル形状と同等の電流分布から Biot-Savart 積分によって磁場分布の計算を行った。既存の傾斜磁場用永久磁石の制約からコイル径の最大径、ボア径の大きさからヘルムホルツコイルを構成するペアコイルの間隔の最小距離が決まる。電流密度の上限を空冷可能で溶損しないための閾値として 3 A/mm^2 を設けた。各制約を満たしながら交流磁場強度を 10 mT 以上かつ FOV 領域での

均一度を $\pm 5\%$ を満たすコイル構造を設計した。設計したコイルの諸元を Table 2-1 に示す。本コイル構造における磁場強度分布解析結果を Figure 2-10 に示す。Figure 2-11 にコイル軸方向と垂直方向の磁場強度分布解析結果を示す。設計したコイル諸元から試作した交流励磁コイルの外観図を Figure 2-12 に示す。

Table 2-1 交流励磁コイルのコイル諸元

	Perp. config.	Para. config.
Inner dia. (mm)	80	60
Outer dia. (mm)	120	110
Length (mm)	140	17
Turn number	150	80
Wire (mm)	5×2	4×1
Number of Coils	1 (solenoid coil)	2 (Helmholtz coil)
Coils distance (mm)	—	56

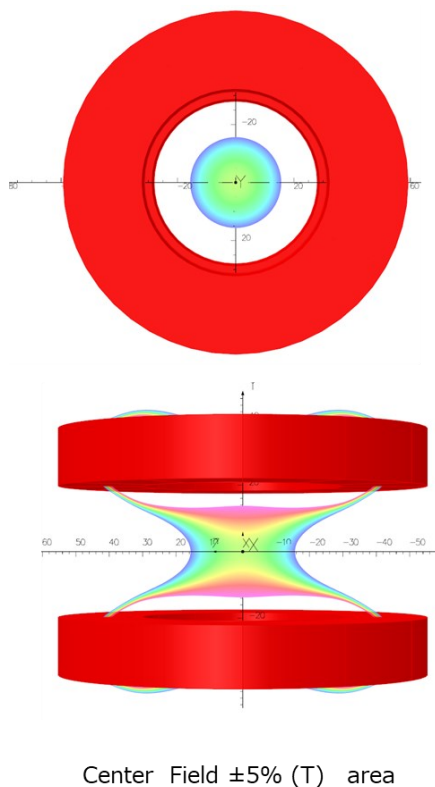


Figure 2-10 交流励磁コイル解析モデルと磁場強度分布

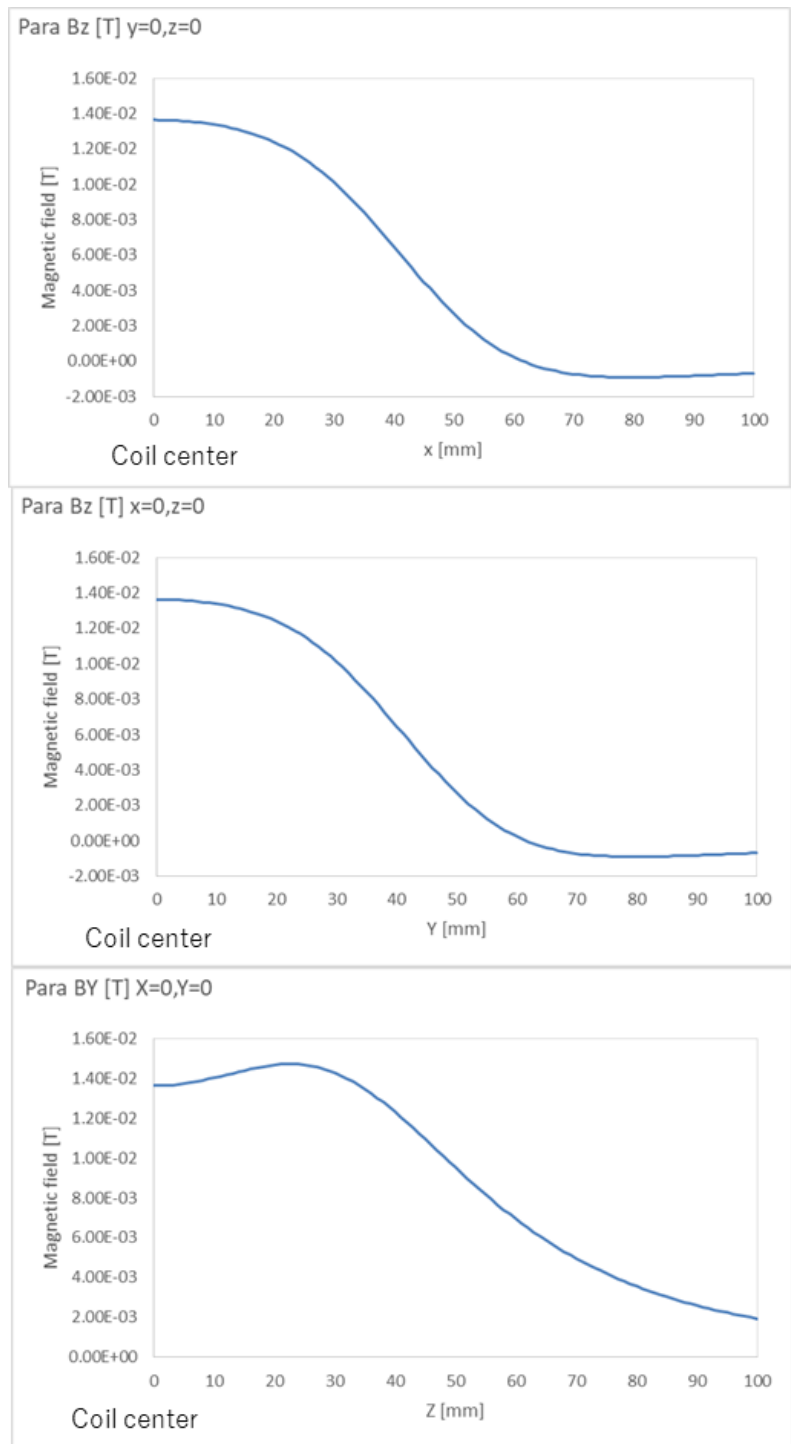


Figure 2-11 交流励磁コイルの磁場強度解析結果

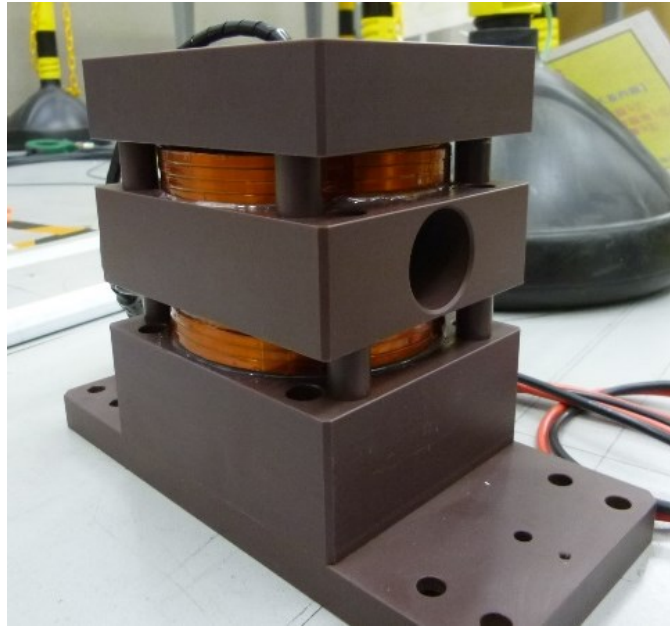


Figure 2-12 Para. Config. 交流励磁コイルの試作機外観写真

2.2.3 グラジオメータ

交流励磁コイルと励磁場分布と同様にグラジオメータの感度分布はシステム関数に影響を与えるため FOV 領域内においては強度分布が均一であることが望ましい。先述した交流励磁コイルの構造からグラジオメータを構成するコイルの外径の制約が生じる。感度分布はコイルが作る磁場とその磁場を生成するに寄与した電流の可逆性から、励磁場分布を計算することで評価することとした。本コンセプトのグラジオメータにおいて重要となるのは、受信系となる内側コイルとキャンセル系となる外側コイルが交流磁場に対しては鎖交磁束が等しく、感度領域の磁場変化に対して差を生じるような配置とすることである。内側コイルペアは感度分布が均一となるようヘルムホルツコイル構造を採用した。同形状のコイルを外側に配置し内側コイルペアとは逆相に直列に接続されたコイルモデルにて電磁場解析を行った。FOV 領域での均一度を $\pm 10\%$ を満たすコイル構造を設計したコイル緒元を Table 2-2 に示す。本コイル構造における磁場強度分布解析結果を Figure 2-13 に示す。Figure 2-14 にコイル軸方向と垂直方向の磁場強度分布解析結果を示す。

励磁場分布の電磁場解析結果から、感度の均一性を高めたコイル配置の概略仕様を決定した。グラジオメータの設計において重要な検討項目として交流磁場起因の信号をキャンセルする性能を評価する必要がある。設計した交流励磁コイルとグラジオメータをアセンブリしたモデルを作成し、交流励磁コイルからの交流磁場で生じる誘導起電力を電磁場解析にて計算しコイル配置の最適化を行った。グラジオメータの内側コイルは制約条件を満たしながらコイル間距離が最短であることが望ましいため、外側コイル対のコイル間距離をパラメータとして誘導起電力が最小となる距離を評価した。Figure 2-15 に電磁場解析に用いたモデルと誘導起電力の算出結果を示す。電磁場解析結果からコイル間距離が 62.285

mm(製造時の限界交差 0.05 mm を加味)を最適解として選定しグラジオメータを設計した (Figure 2-16)。

Table 2-2 グラジオメータのコイル諸元

	Perp. config.	Para. config.
Inner dia. (mm)	40	50
Outer dia. (mm)	60	34
Length (mm)	36	5
Turn number	3600	2000
Wire (mm)	φ 0.1	φ 0.1
Number of Coils	2	4
Coils distance (mm)	51~56	34, 46

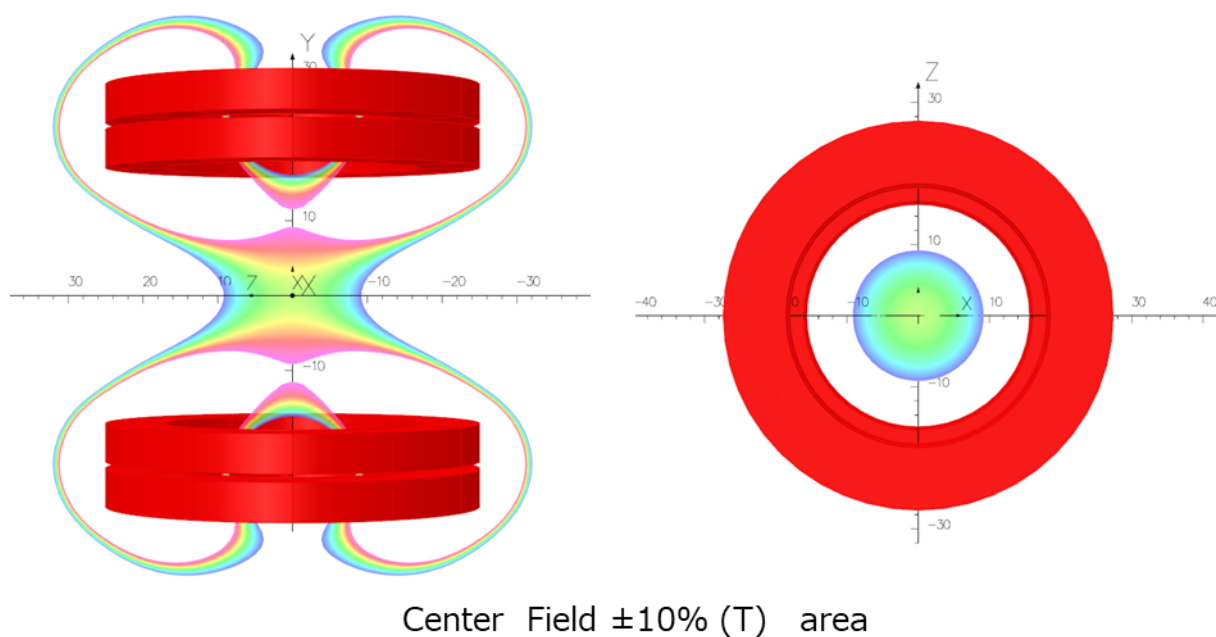


Figure 2-13 グラジオメータ解析モデルと磁場強度分布

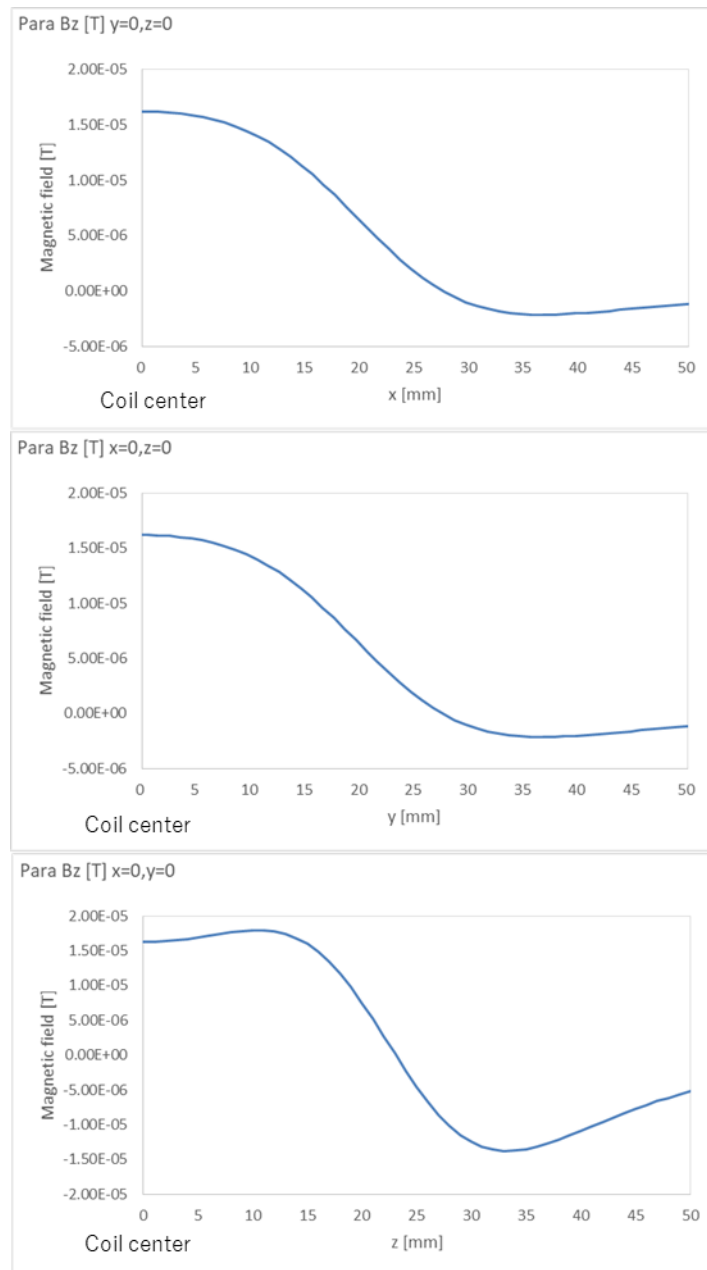


Figure 2-14 グラジオメータの感度解析結果

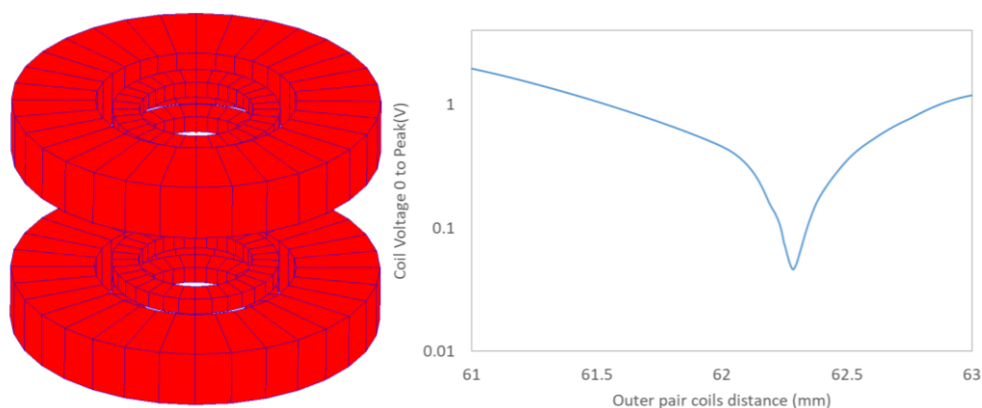


Figure 2-15 (左)Para. Config. コイルアセンブリモデル、(右)グラジオメータの誘導起電力評価解析結果

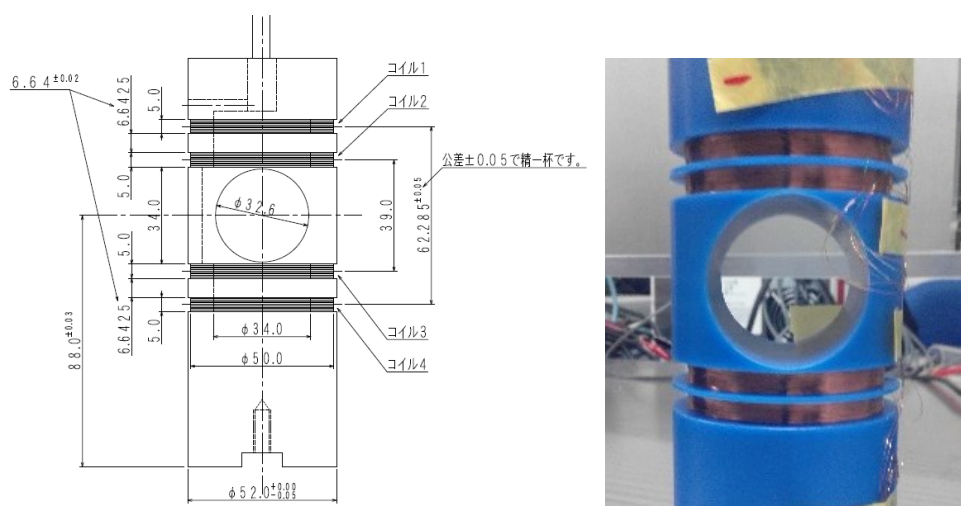


Figure 2-16 Para. Config. グラジオメータ(左) 図面、(右) コイル樹脂含侵前の外観写真

2.3 システム関数影響に関する考察

試作したコイルを組み込んだ小動物用 MPI 装置の外観写真と機器構成のダイアグラムを Figure 2-17 に示す。先述したシステム関数による感度分布について実験的に評価するため、 $\phi 2 \text{ mm} \times 8 \text{ mm}$ (磁性粒子体積 $25.0 \text{ } \mu\text{L}$) の円柱状に磁性粒子を封入したサンプルを各コイル配置(Figure 2-2, Figure 2-16)の MPI 装置を用いて X 方向にサンプルをスキャンした結果を Figure 2-18 に示す。封入した磁性粒子は、MRI の造影剤として臨床応用されており、また MPI の造影剤としても数多くの研究で採用されている Resovist®(富士フイルム富山化学株式会社)を用いた。印加した交流磁場の周波数は 500 Hz 、交流磁場強度の振幅は 19 mT の条件で、傾斜磁場は 1 T/m と 2 T/m の 2 条件で取得した。結果、数値計算結果の通り、Para. Config.

では信号強度はすべて同位相に検出されることを確認した。一方で、**Perp. Config.** でも数値計算結果の通り、X 軸方向に逆相に信号が検出されることを確認した。**Para. Config.** は、傾斜磁場強度が高くなるにつれて分解能が向上、また第 3 次高調波よりも第 5 次高調波は信号強度が低下するが分解能が向上することも確認した。**Perp. Config.** でも同様の傾向がみられるが、傾斜磁場強度が高くなるにつれて逆相に感度を有する間隔も狭まることから磁性粒子が広範囲に分布するターゲットに対して信号検出感度が低下することが懸念された。

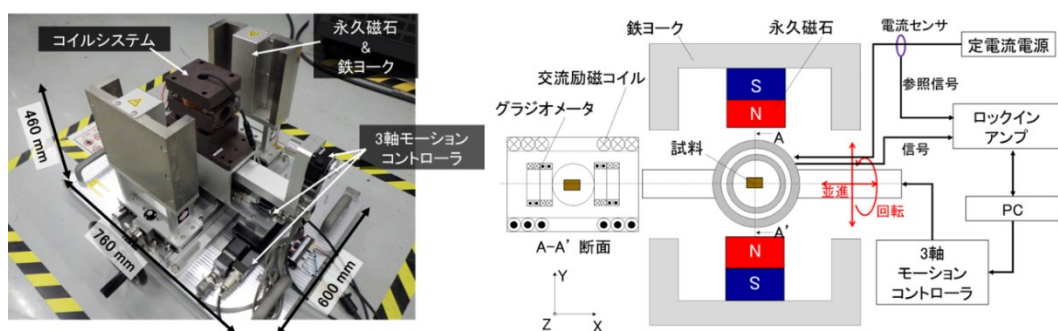


Figure 2-17 Para. Config. MPI装置(左) 外観写真、(右) システムダイアグラム

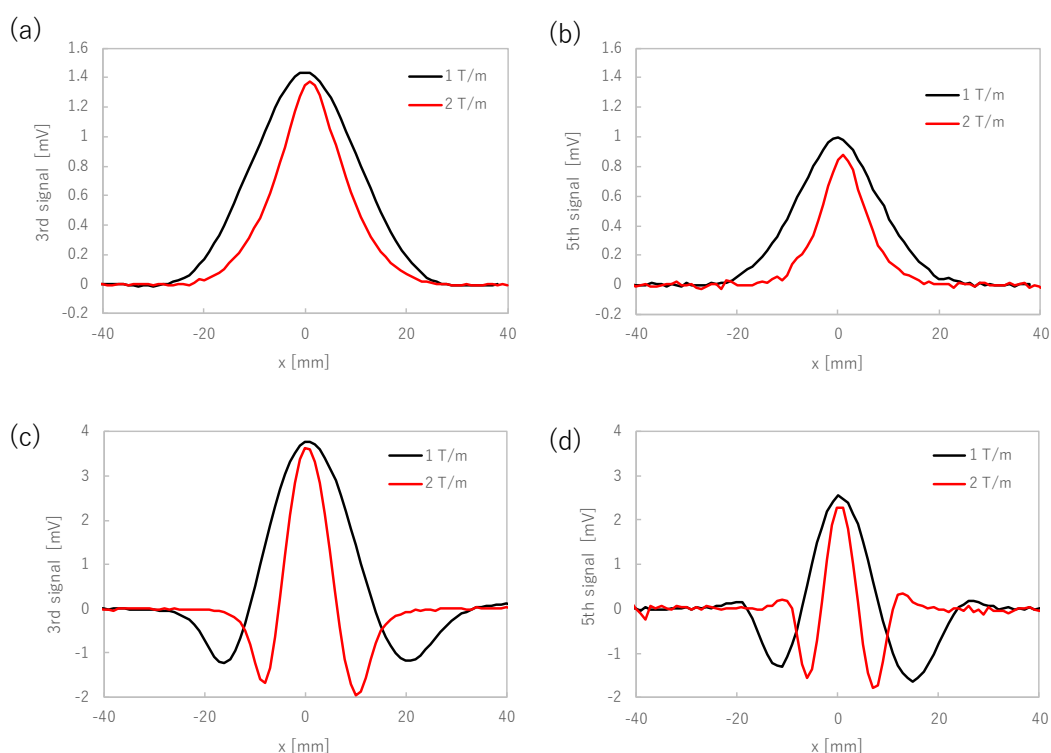


Figure 2-18 システム関数 1 次元分布評価結果 (a) Para. Config. 第3次高調波信号、(b) Para. Config. 第5次高調波信号、(c) Perp. Config. 第3次高調波信号、(d) Perp. Config. 第5次高調波信号

2.4 イメージング性能評価

Para. Config. の MPI 装置を用いてイメージング性能の評価を行う。使用したファントム、取得したサイノグラムおよび画像再構成結果を Figure 2-19 に示す。システム関数の評価試験と同様に磁性粒子には Resovist[®]を用いた。励磁周波数 500 Hz、磁場強度の振幅 19 mT の条件で、直径の異なる 3 種類の磁性粒子ファントムを同時にイメージングすることで分解能および信号検出感度の評価を行った。サイノグラム上では、2つのファントムから検出されたと考えられる 2 筋の信号線のみが目視することができた。システム関数を考慮した画像再構成処理を行うことにより、サイノグラム上では明確に確認できなかった直径 2 mm のファントムの信号も画像として描写することに成功した。

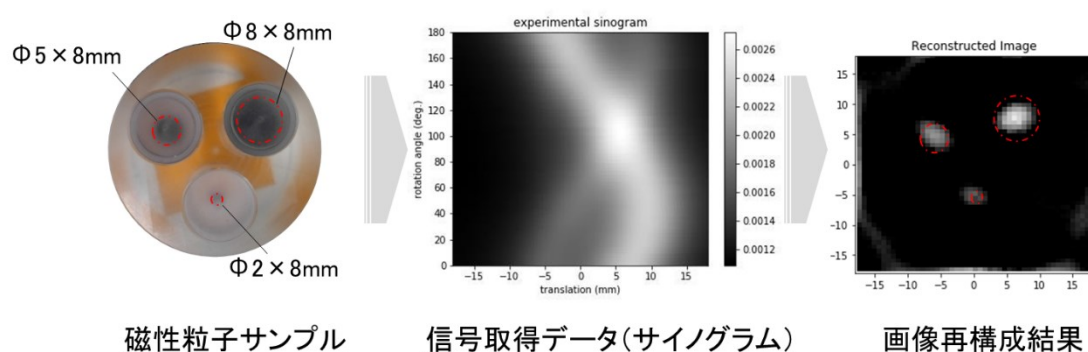


Figure 2-19 Para. Config. MPI装置のイメージング評価試験のファントム外観写真、信号取得結果および画像再構成結果

2.5 結言

本章では、磁性粒子イメージング装置の高感度化に向けたコイル設計試作および評価結果について詳述した。FFL とコイルの配置によりシステム関数を与える影響を加味して従来にないコイル配置の MPI 装置を開発し、直径 2 mm 程度のサンプルまでイメージングできる低周波数 MPI 装置の開発に成功した。これにより、25 kHz の励磁周波数を用いるよりも約 50 分の 1 程度まで電源容量を削減できる見込みを得た。本結果は、MPI 装置構造に関する重要な開発成果として特許出願し権利化を行った。Figure 2-20 に権利化した特許の代表図を示す[6]。

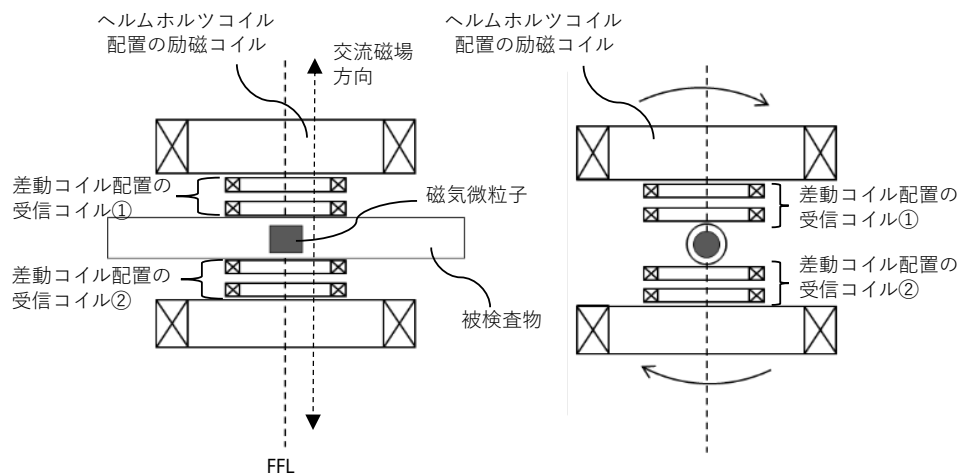


Figure 2-20 Para. Config. MPI装置の構造基本特許代表図

参考文献

1. B. Gleich, J. Weizenecker, Tomographic imaging using the nonlinear response of magnetic particles, *Nature*, **435**, 1214-1217 (2005).
2. T. Knopp, M. Erbe, S. Biederer, T. F. Sattel, and T. M. Buzug, Efficient generation of a magnetic field-free line, *Med. Phys.*, vol. **37**, Issue 7Part1, 3538-3584 (2010). doi: 10.1118/1.3447726.
3. T. Knopp, T. F. Sattel, S. Biederer, and T. M. Buzug, Field-free line formation in a magnetic field, *J. Phys. A: Math. Theor.*, **43**, 012002 (2010). doi: 10.1088/1751-8113/43/1/012002.
4. K. Murase, S. Hiratsuka et al., Development of a system for magnetic particle imaging using neodymium magnets and gradiometer, *Jpn. J. Appl. Phys.*, **53**, 067001 (2014). doi: 10.7567/JJAP.53.067001.
5. Tobias Knopp, Thorsten M. Buzug: Magnetic Particle Imaging (Springer, Deutschland, 2012).
6. K. Nomura, T. Matsuda, K. Yamauchi, M. Masaomi: Kokai Tokkyo Koho JP 2024-016705 (2024).

第3章 磁気特性を用いた粒子弁別手法の開発

3.1 緒言

筆者が提案する AD 診断のコンセプトは、磁性粒子が鼻腔を通過し、せき髄液の流れによって脳内流入し、 $A\beta$ の凝集組織へ到達するプロセスを検討した。せき髄液中の磁性粒子は、即座に排出されることなく脳内に滞留することが懸念された。脳内には、 $A\beta$ の凝集組織に結合している磁性粒子だけでなく、せき髄液中を浮遊する磁性粒子が存在した場合、2種類の磁性粒子を弁別することが重要となる。筆者は、磁性粒子の外部磁場応答の時間特性（磁気緩和時間）に着目し、磁性粒子の状態や磁気特性の違いを弁別する信号処理手法を開発した。

本章では、磁気緩和時間に関する物理現象の説明、開発した装置を用いた信号位相の取得原理および位相情報を用いた弁別手法について詳述する。コア粒径が明確な 2 種類の磁性粒子を用いて信号取得およびイメージング評価を行い、開発した信号処理手法の基本原理の検証を行った[1]。筆者が開発した AD 診断用の磁性粒子を用いて、 $A\beta$ 凝集組織への結合状態弁別に対する有用性評価も行った[2]。

3.2 磁性粒子の緩和時間

磁性粒子に交流磁場を印加した時の磁化応答は、粒子内での磁気モーメントの回転によるネール磁気緩和(τ_N)と溶液中での粒子自身の回転によるブラウン磁気緩和(τ_B)で決定される[3]。磁気緩和時間(τ_E)は、前述の 2 種類の緩和時間より以下の式で表すことができる[3-4]。

$$\tau_N = \tau_0 \exp(\pi K d_c^3 / 6 k_B T) \quad (3.1)$$

$$\tau_B = \pi \eta d_H^3 / 2 k_B T \quad (3.2)$$

$$\tau_E = \tau_N \tau_B / (\tau_N + \tau_B) \quad (3.3)$$

ここで、 d_c , d_H はそれぞれ磁性粒子のコア粒径および流体力学的粒径、 η は溶媒の粘度、 K は磁気異方性エネルギー定数、 k_B はボルツマン定数、 T は絶対温度を表す。MPI 装置が検出する高調波信号は、粒子状態が同じ、すなわち d_c, d_H が同じ場合、緩和時間が等しいことから開発した MPI 装置が算出する信号位相に変化は生じない。一方、MPI 装置が検出する高調波信号強度は、磁性粒子の磁化総量に比例することが報告されている[5]。

認知症原因物質である $A\beta$ に結合した磁性粒子は、見かけの流体力学的直径を増加させることが想定され、緩和時間が増加すると考えられる。信号強度とともに緩和時間の差を検出できれば、磁性粒子を識別することができ、著者はロックイン増幅器を用いて磁性粒子の緩和時間を位相として検出・判別する方法を開発した [1-2]。

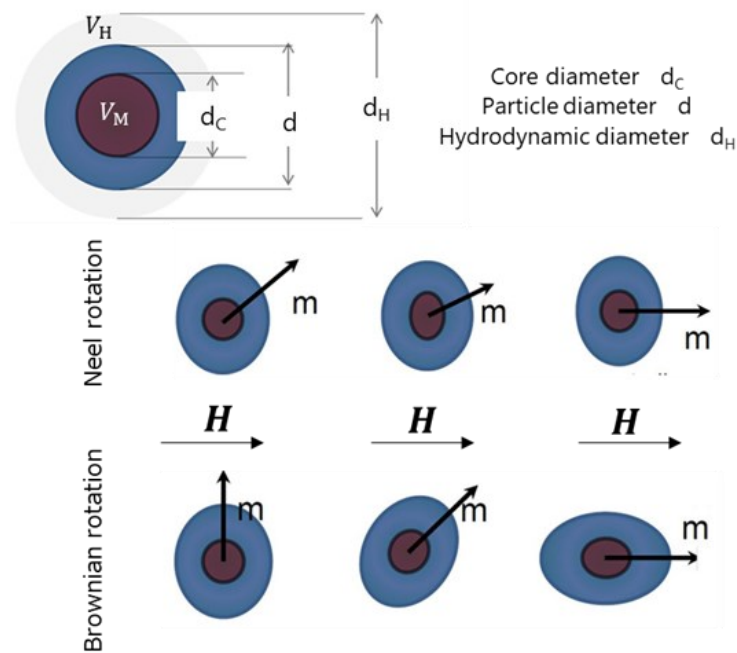


Figure 3-1 磁性粒子における 2 つの緩和現象を説明する概念図

3.3 緩和時間差を用いた粒子弁別

3.3.1 ロックインアンプの原理

ロックインアンプは、角周波数 $\omega_S = 2\pi f_S$ をもつ周期的信号の振幅 R と位相 θ を、測定信号と参照信号を比較して測定する技術である。この技術は、位相敏感検波 (Phase Sensitive Detection、以下 PSD) と呼ばれる。Figure 3-2 にロックインアンプの概念図を示す、ロックインアンプは、帯域フィルタによる信号分離をミキサーとローパスフィルタという手段を用いて行う。入力信号 $V_S(t)$ をそれぞれが同じ角速度 ω_S で回転する長さ $R/\sqrt{2}$ を持つ複素平面上の 2 つのベクトルの和として表記すると以下のように示される。

$$\begin{aligned} V_S(t) &= \sqrt{2}R \cdot \cos(\omega_S t + \theta) \\ &= \frac{R}{\sqrt{2}} e^{+i(\omega_S t + \theta)} + \frac{R}{\sqrt{2}} e^{-i(\omega_S t + \theta)} \end{aligned} \quad (3.4)$$

ミキサーは、入力信号 $V_S(t)$ に参照信号 $V_r(t) = \sqrt{2} e^{-i\omega_r t}$ を乗算する。乗算されて得られる複素信号 $Z(t)$ は次式で与えられる。

$$\begin{aligned} Z(t) &= X(t) + iY(t) = V_S(t) \cdot V_r(t) \\ &= R[e^{i\{(\omega_S - \omega_r)t + \theta\}} + e^{-i\{(\omega_S + \omega_r)t + \theta\}}] \end{aligned} \quad (3.5)$$

ローパスフィルタを用いると高速回転する項 $|\omega_s + \omega_r| \rightarrow \langle e^{-i\{\omega_s + \omega_r\}t + \theta} \rangle = 0$ は取り除かれる。また、参照信号と等しい周波数 $\omega_s = \omega_r$ の計測信号成分に対しては以下のように単純化される。

$$\begin{aligned} Z(t) &= R \cdot e^{i\theta} \\ X &= \text{Re}(Z) = R \cos \theta \\ Y &= \text{Im}(Z) = R \sin \theta \end{aligned} \quad (3.6)$$

ロックインアンプの出力として、位相遅延 θ と、参照信号と等しい周波数の検出信号の強度を得ることができる。ロックインアンプは参照信号の周波数と位相に基づいて信号を検出する。参照信号が外部基準信号の場合、内部発振器は位相同期ループにより外部基準信号に同期した正弦波を生成する。内部発振器には高調波を発生させる機能があり、参照信号の高調波にあたる信号を検出することもできる。MPI の信号としては、第 3 次高調波信号は基本波を除く奇数高調波信号の中で最大であるため、信号検出に一般的に使用される。

ロックインアンプを用いた位相測定は、磁性粒子からの信号応答だけでなく、装置の計測系の信号伝搬特性にも依存する。そのため、磁性粒子の緩和時間による位相変化だけを絶対値として評価することは困難である[6]。一方、測定系の構成を変えずに異なる磁性粒子の信号を比較すると、磁性粒子の緩和時間に起因する位相変化を評価できるため、位相差と参照信号の周波数から相対的に緩和時間差を評価することができる。基準となる磁性粒子の信号位相を θ としたとき、評価対象の磁性粒子の信号位相 θ' と θ との緩和時間差 $\Delta\tau$ および位相差 $\Delta\theta$ は次式で表される。

$$\Delta\tau = -\frac{\Delta\theta}{360(\omega_r/2\pi)} = -\frac{\theta' - \theta}{360f_r} \quad (3.7)$$

ここで測定した位相差は、 360° の周期条件で表されるため、緩和時間差が一周期以上発生すると適切に評価できない。MPI で一般的に使用されている周波数 25 kHz の第 3 次高調波を使用した場合、一周期は 13 μsec 程度であり、磁性粒子の緩和時間に漸近するため評価が困難である。一方、筆者が開発した MPI 装置は、約 500 Hz の交流磁場を使用し、第 3 次高調波の一周期が磁性粒子の磁気緩和時間（約 600 μsec ）より十分長いことから緩和時間差を位相差で評価することができる[1-2]。

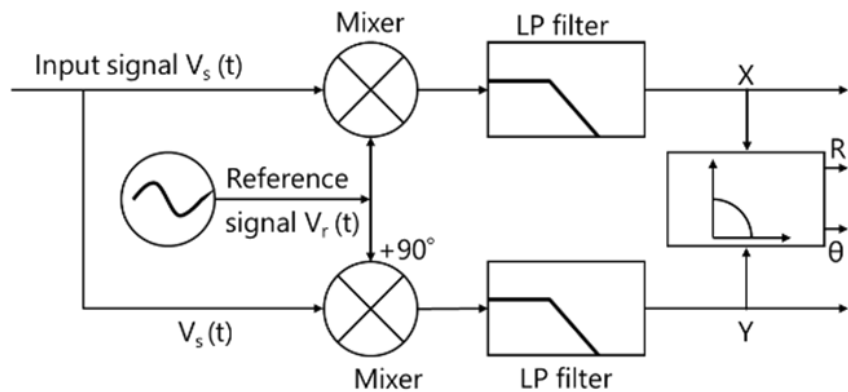


Figure 3-2 ロックインアンプの原理を示す簡易ダイアグラム

3.3.2 粒子径の異なる磁性粒子の弁別

磁性粒子の緩和時間の周波数依存性などの特性を正しく得るため、MRI 用の造影剤として市販されている Resovist[®]と粒径が明確にされた2つの磁性粒子サンプルを使用した。Resovist[®]は γ -Fe₂O₃粒子で、コア粒径が $\phi 5 \sim 10$ nmの範囲にあり、流体力学的粒径は $\phi 75$ nmである[7-8]。Sigma-Aldrich社が市販しているコア粒径が $\phi 15$ nmと $\phi 25$ nmの磁性粒子サンプルを用いて評価に用いた。コア粒径が $\phi 25$ nmの磁性粒子のTEM観察結果をFigure 3-3に示す。試験にはFigure 3-4に示す3つのサンプルを用いた。測定試料は鉄量が450 μ gとなるように封入する体積を調整している(Sigma-Aldrich社製粒子は450 μ L、Resovist[®]は16.1 μ L)。各磁性粒子サンプルのMHカーブ測定結果をFigure 3-5に示す。今回の励起磁場範囲では、Resovist[®]の直流磁化が最大であった。

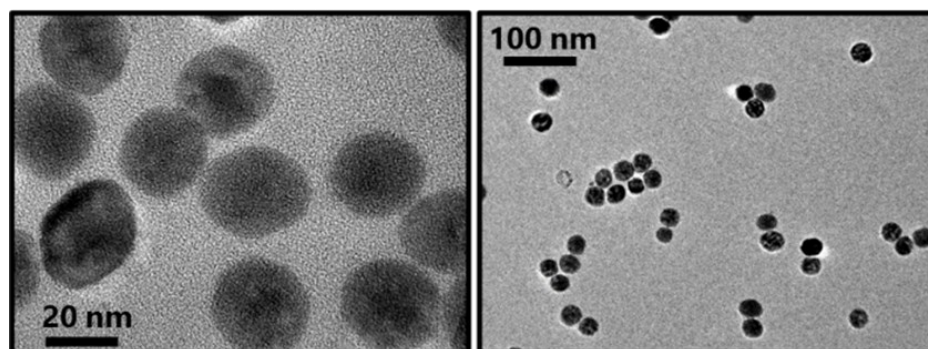


Figure 3-3 Sigma-Aldrich社のコア粒径25 nm磁性粒子のTEM観察結果

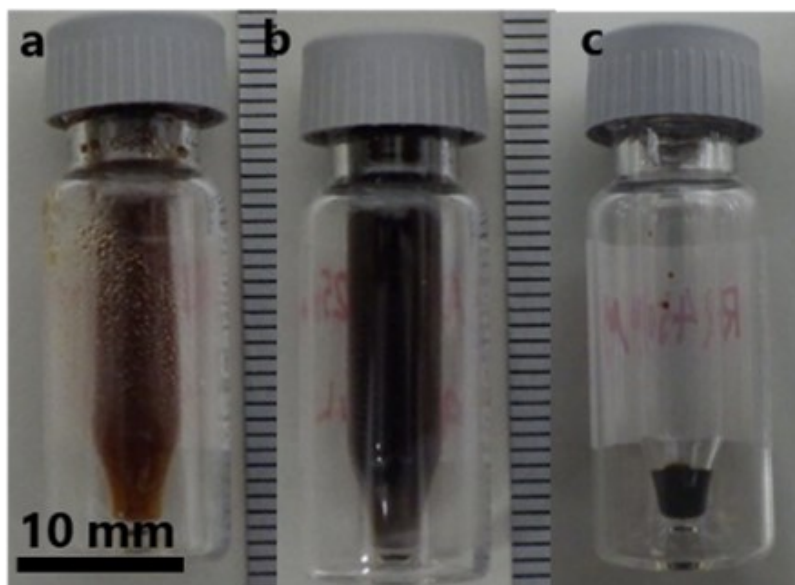


Figure 3-4 磁性粒子ファントムの外観写真: (a) Sigma-Aldrich社製コア粒径15 nm 磁性粒子、 (b) Sigma-Aldrich社製コア粒径25 nm 磁性粒子、 (c) Resovist®

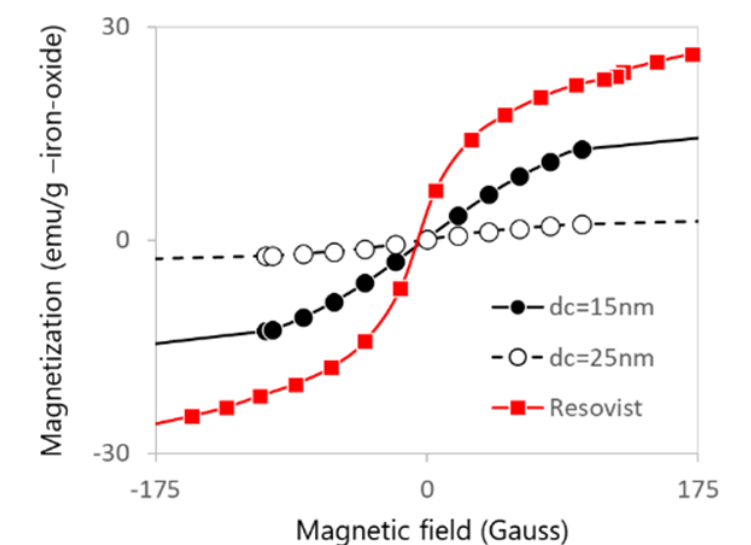


Figure 3-5 VSMによるMH曲線測定結果

3.3.3 粒子状態の異なる磁性粒子の弁別

開発したプローブ付磁性粒子は、マウス試験にて $A\beta$ の繊維状凝集体である老人斑へと集積することが実験的に確かめられている[7]。本磁性粒子を用いて開発した緩和時間差による磁性粒子結合状態を弁別する手法の有用性を評価した。開発したプローブ付磁性粒子のプローブとして用いた ABC595 は、繊維状の $A\beta$ が凝集しシート構造体になった状態に特異

的に結合する特性を有する。そのためサンプルとして、Amyloid β -Protein (Human, 1-42)(PEPTIDE INSTITUTE, INC.)にインキュベート等を行い繊維状凝集体の合成を行った。Figure 3-6 に合成した $A\beta$ 凝集体、プローブ付磁性粒子とそれらを混合したサンプルの外観写真を示す。 $A\beta$ 凝集体は目視でわずかに白く白濁しており、チオフラビン T 法によってシート構造体を形成していることを確認した[9]。合成した $A\beta$ 凝集体サンプルをプローブ付磁性粒子と混合すると、数分後には磁性粒子と共に沈殿を生じることを確認した。

Figure 3-6 に $A\beta$ 凝集体サンプルをプローブ付磁性粒子の混合後の凝集プロセスの概念図を示す。 $A\beta$ 凝集体は、紐状の $A\beta$ がシート状に凝集した構造をしており、完全に分散することはなく溶液中を浮遊していた (①)。プローブ付磁性粒子を混合すると、 $A\beta$ 凝集体サンプル中に磁性粒子は分散した (②)。混合後、 $A\beta$ 凝集体の隙間に磁性粒子に結合されたプローブが結合することによって沈殿が生じると考えた (③)。混合に用いたプローブ付磁性粒子は、鉄量が同等となるように調整を行った。混合物は磁性粒子が沈殿し、溶媒と完全に分離しているため MPI 装置中の傾斜磁場の影響によりファントム中を移動するためイメージング評価の再現性を損ねる。混合物内の沈殿物をアクリル製の別容器に封入しイメージング評価用ファントムとして用いた(Figure 3-6 (d))。 $A\beta$ 凝集体への混合有無のサンプルを用いて磁性粒子の状態変化による位相差と位相差弁別手法による弁別イメージング性能の評価を行った。

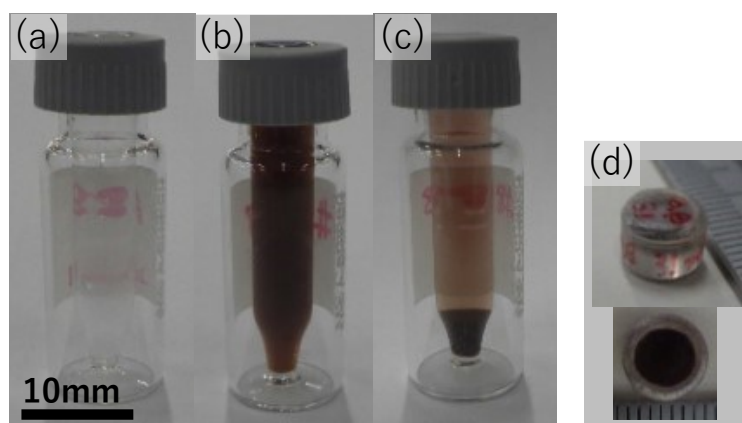


Figure 3-6 評価試験用サンプルの外観写真 (a) 合成した $A\beta$ 凝集体、(b) 濃度調整したプローブ付磁性粒子、(c) $A\beta$ 凝集体とプローブ付磁性粒子の混合物、(d)(c)の沈殿物を収集して封入したファントム

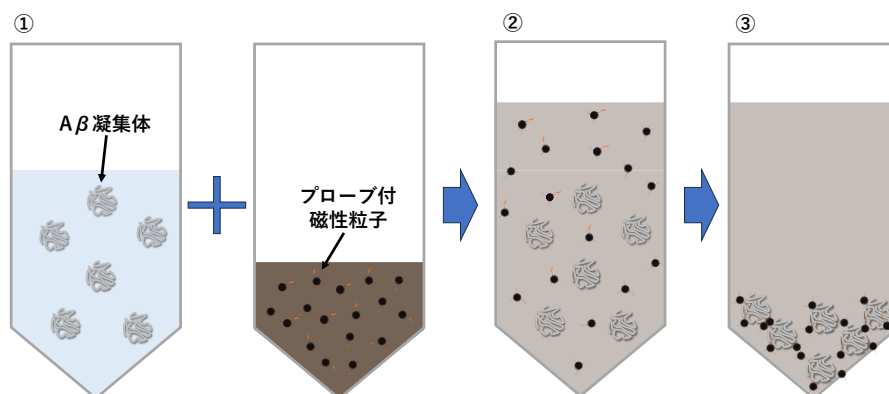


Figure 3-7 Aβ凝集体とプローブ付磁性粒子の結合および集積プロセス

3.4 結果

3.4.1 粒子径の異なる磁性粒子の弁別

磁性粒子試料を X 軸方向に走査して得られる MPI 信号のリサージュ曲線を Figure 3-8 に示す。位相差が磁性ナノ粒子の粒径によって差が生じていることを確認した。信号強度の周波数依存性を Figure 3-9 に示す。この周波数範囲では、信号強度は線形に増加することがわかった。

各サンプルの 300 Hz を基準とした位相差測定結果を Figure 3-10 (a) に示す。信号位相差に基づいて緩和時間差を計算した結果を Figure 3-10 (b) に示す。緩和時間差はすべての粒子で増加することを確認した。測定結果から評価した緩和時間差の周波数依存性は、周波数が高くなることによって磁気応答が遅延し緩和時間が増大する傾向と一致した。

コア粒径 $\phi 15$ nm の磁性粒子を基準として、粒子識別のための位相と緩和時間の差を評価した結果を Figure 3-11(a)(b) にそれぞれ示す。緩和時間差は励起周波数の増加と共に減少し、位相差は増大することを確認した。本装置の励磁可能な周波数帯では、1200 Hz を用いることで信号位相差が最大となり、粒子弁別に最適であると考えた。

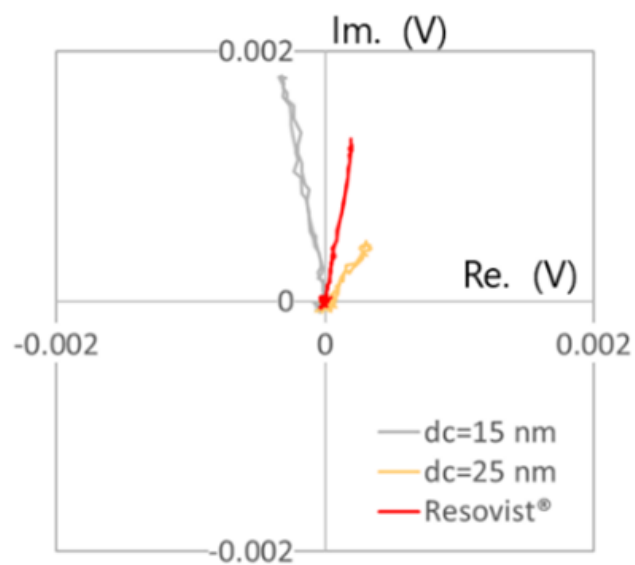


Figure 3-8 1200 Hzにおける第3次高調波信号のリサージュ曲線

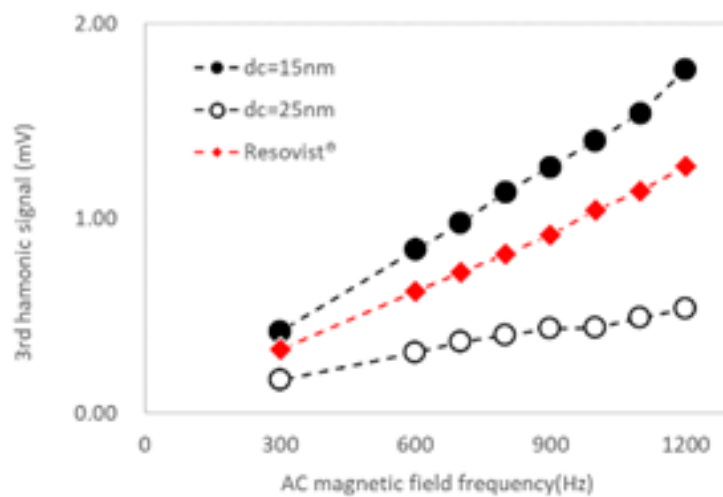


Figure 3-9 磁性粒子毎の信号強度周波数依存性測定結果

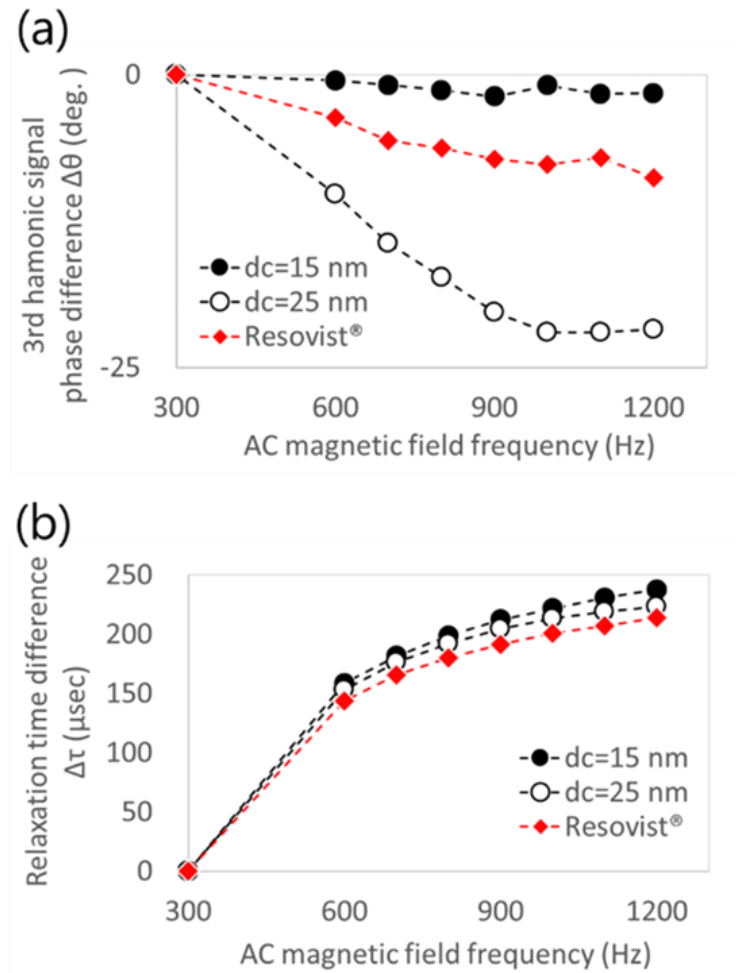


Figure 3-10 (a) 300 Hz を基準とした位相差の周波数依存性測定結果、(b) 300 Hz を基準とした位相差測定結果から算出した緩和時間差

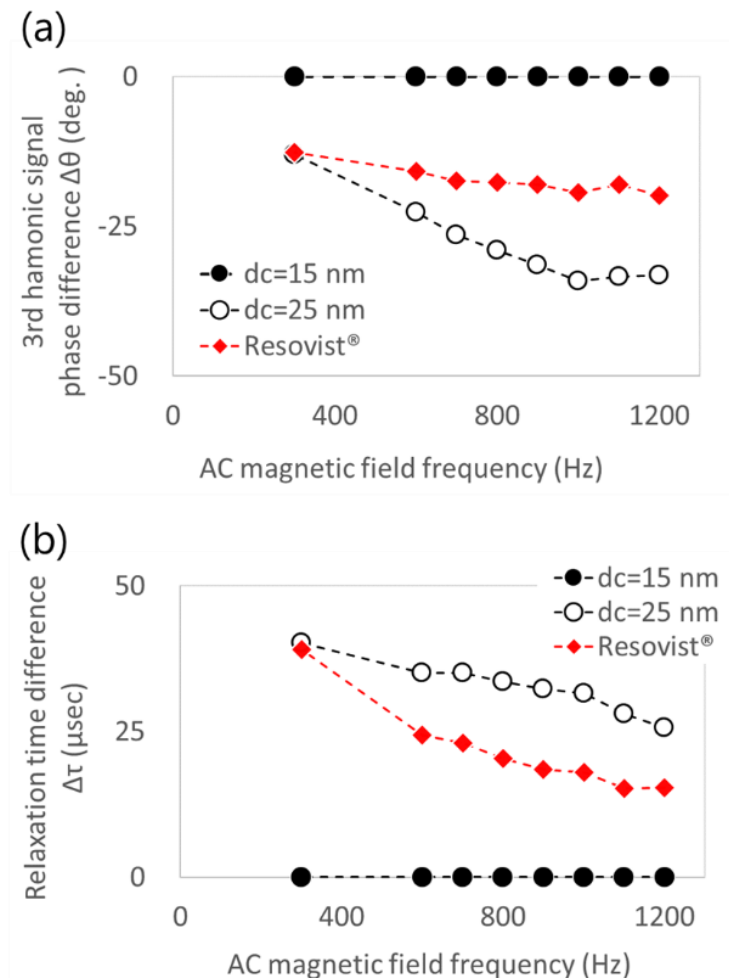


Figure 3-11 (a) コア粒径 ϕ 15 nm の磁性粒子を基準とした位相差の周波数依存性測定結果、
(b) コア粒径 ϕ 15 nm の磁性粒子を基準とした位相差測定結果から算出した緩和時間差

各磁性粒子サンプルからの第3次高調波信号の各位相角を計算した結果、コア粒径が ϕ 15 nm と ϕ 25 nm の磁性粒子は $\theta_{15\text{ nm}} = 100^\circ$ と $\theta_{25\text{ nm}} = 67^\circ$ である。測定した位相角から、抽出の対象となる磁性粒子の信号のみが実部成分を持つように回転角を算出した。コア粒径が ϕ 15 nm の磁性粒子に起因する信号だけを取り出す場合は、測定結果を $+23^\circ$ ローテーション処理すればよい(Figure 3-12 (a))。同様に、コア粒径が ϕ 25 nm の磁性粒子による信号だけを取り出す場合。測定結果を -10° ローテーション処理すればよい(Figure 3-12 (b))。

位相差を用いて磁性粒子を識別する方法の有効性を確認するために、2種類の磁性粒子を同時に測定し、識別できるかどうかを調べた。試験に用いた試料配置を Figure 3-13 に示す。走査によって得られた第3次高調波信号から得られたサイノグラムを Figure 3-14 (a)に示し、そのサイノグラムから得られた画像再構成結果を Figure 3-14 (b)に示す。2つの磁性粒子サンプルによって得られる信号は、2つの曲線を示し、画像再構成の結果2つのサンプルが配置どおりに描画されていることを確認した。

測定結果を抽出したい磁性粒子ごとに指定された角度でローテーション処理し、実部のみを用いて描画したサイノグラムを Figure 3-15 (a)(c)に示す。サイノグラムの結果から、位相差を利用した信号処理によって抽出したい磁性粒子の信号のみを弁別できることを確認した。各サイノグラムを用いた画像再構成結果を Figure 3-15 (b)(d)に示す。画像は抽出ターゲットの磁性粒子サンプルの位置にのみ残り、位相差を用いた磁性粒子の弁別方法は有効であることを確認した。

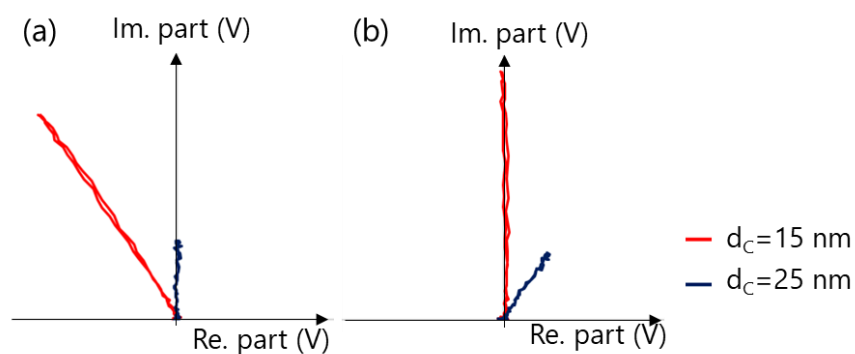


Figure 3-12 (a) +23°ローテーション処理したリサージュ曲線、(b) -10°ローテーション処理したリサージュ曲線

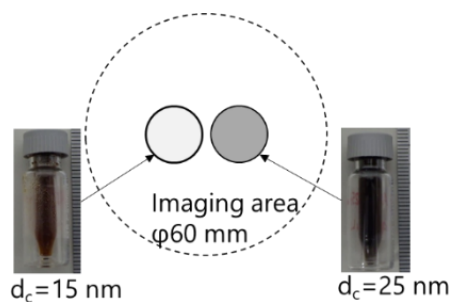


Figure 3-13 ファントム外観写真とイメージング評価試験時の配置を示す概要図

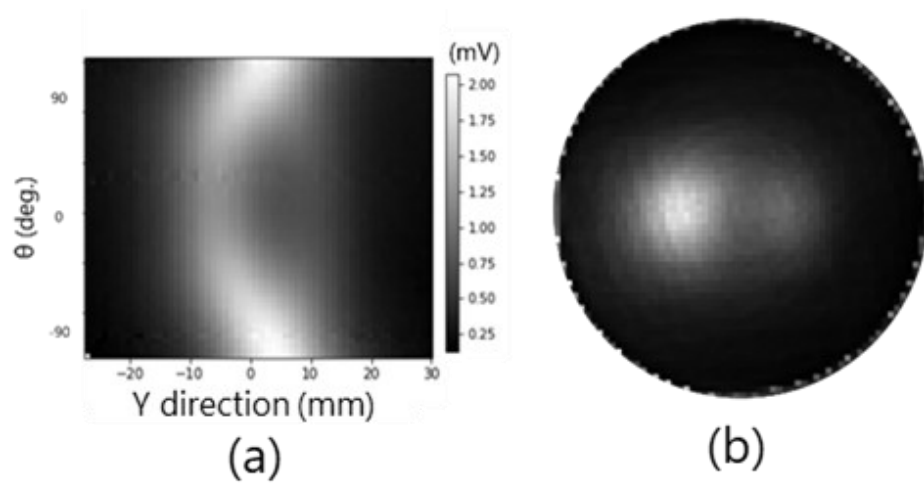


Figure 3-14 (a) 第3次高調波信号強度の計測結果、(b) 画像再構成結果

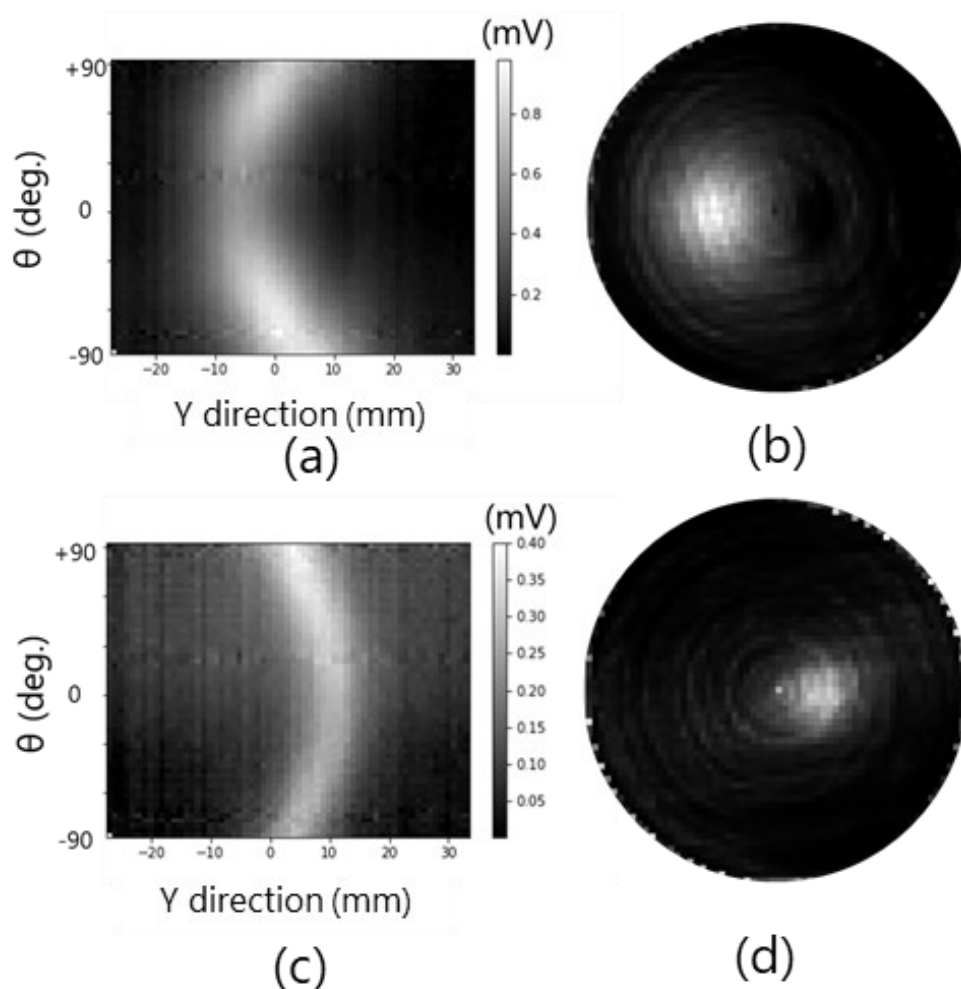


Figure 3-15 (a) 第3次高調波信号取得結果に +23°ローテーション処理を行い実部信号で描写したサイノグラム、(b) (a)のサイノグラムから画像再構成した結果、(c) 第3次高調波信号取得結果に -10°ローテーション処理を行い実部信号で描写したサイノグラム、(d) (c)のサイノグラムから画像再構成した結果

3.4.2 粒子状態の異なる磁性粒子の弁別

励磁周波数は 500 Hz、磁場強度は 35 mT_{p-p}、傾斜磁場強度は 1.5 T/m の条件でサンプルを X 軸方向に走査して得られる第 3 次高調波信号のリサージュ曲線を Figure 3-16 に示す。位相差が機能性磁性粒子の結合状態によって生じていることを確認した。混合前と混合後のサンプルの位相差はそれぞれ 91°と 73°であり結合有無により 18°の位相差が生じることを確認した。混合後のサンプルのリサージュ曲線は線形に変化していないが、これは混合サンプルに残留する結合していない 機能性磁性粒子の信号成分が混在することで生じていると考えた。

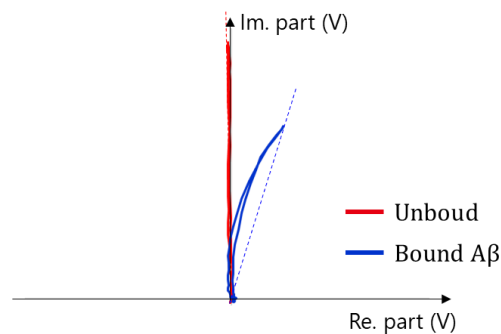


Figure 3-16 ファントムごとの第3次高調波取得結果のリサージュ曲線

測定した位相角から、抽出の対象となる磁性ナノ粒子の信号のみが実部成分を持つように回転角を算出した。結合状態の機能性磁性粒子に起因する信号だけを取り出す場合は、測定結果を -1° ローテーション処理すればよい(Figure 3-17 (a))。同様に、未結合状態の機能性磁性粒子による信号だけを取り出す場合、測定結果を $+17^\circ$ ローテーション処理すればよい(Figure 3-17 (b))。

位相差を用いて磁性粒子を識別する方法の有効性を確認するために、2種類のサンプルを同時に測定し、識別できるかどうかを調べた。試験に用いた試料配置を Figure 3-18 に示す。走査によって得られた第3次高調波信号から得られたサイノグラムを Figure 3-19 (a)に示し、そのサイノグラムから得られた画像再構成結果を Figure 3-19 (b)に示す。2つのサンプルによって得られる信号は、2つの曲線を示し、画像再構成の結果2つのサンプルが配置どおりに描画されていることを確認した。

測定結果を抽出したい磁性粒子ごとに指定された角度でローテーション処理し、実部のみを用いて描画したサイノグラムを Figure 3-20 (a)(c)に示す。サイノグラムの結果から、位相差を利用した信号処理によって結合状態の有無を弁別描写できることを確認した。各サイノグラムを用いた画像再構成結果を Figure 3-20 (b)(d)に示す。画像は抽出ターゲットの位置に残り、位相差を用いた磁性粒子の弁別方法は有効であったことを確認した。混合サンプルには、未結合状態の機能性磁性粒子を含むことから $+17^\circ$ ローテーション処理後のイメージング結果にも信号が生じていることが確認できた。

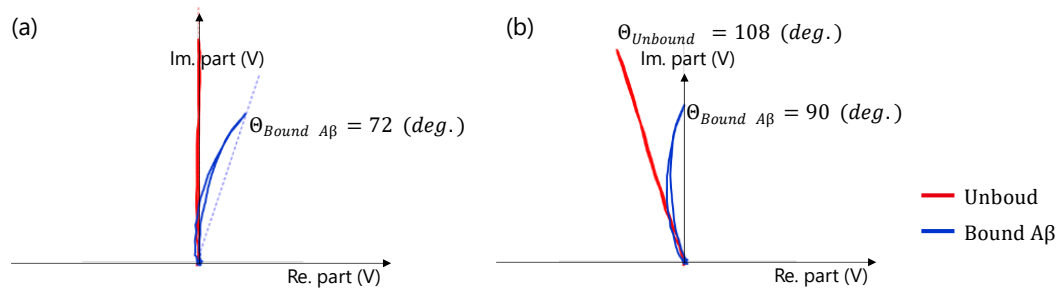


Figure 3-17 (a) -1° ローテーション処理したリサージュ曲線、(b) $+27^\circ$ ローテーション処理したリサージュ曲線

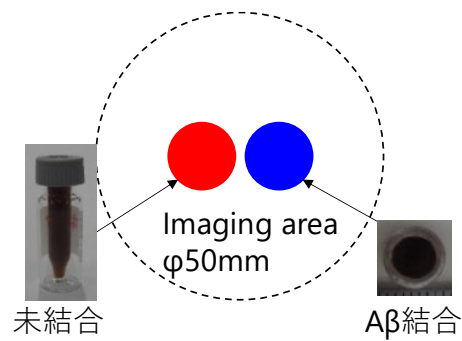


Figure 3-18 ファントム外観写真とイメージング評価試験時の配置を示す概要図

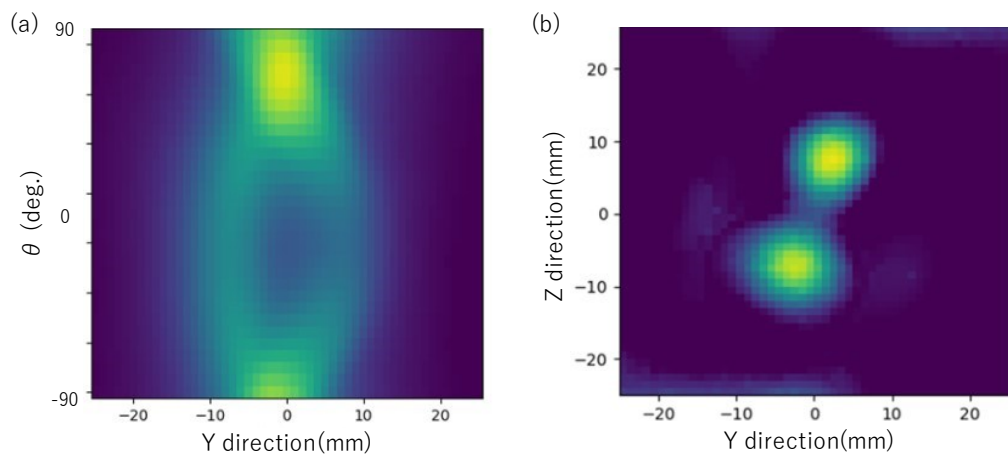


Figure 3-19 (a) 第3次高調波信号強度の計測結果、(b) 画像再構成結果

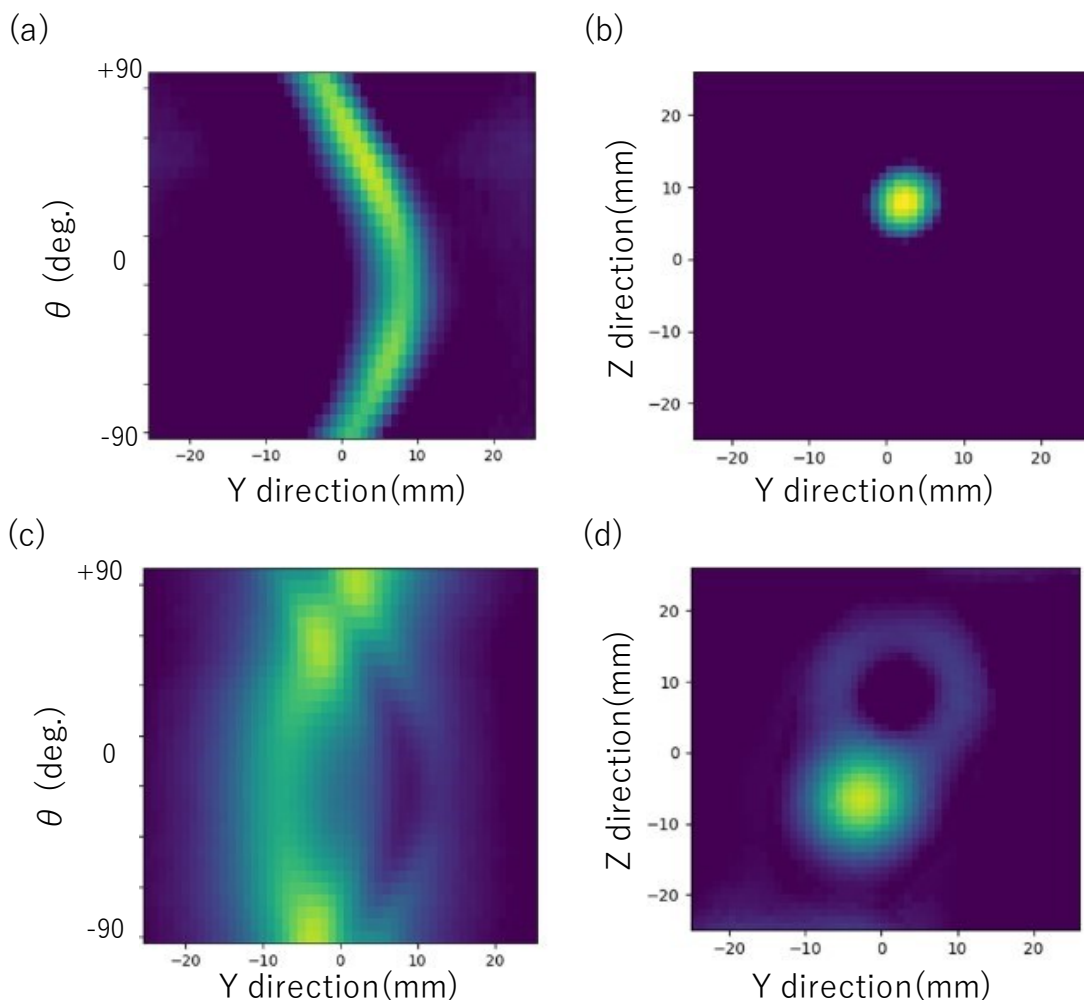


Figure 3-20 (a) 第3次高調波信号取得結果に -1° ローテーション処理を行い実部信号で描写したサイノグラム、(b) (a)のサイノグラムから画像再構成した結果、(c) 第3次高調波信号取得結果に $+27^\circ$ ローテーション処理を行い実部信号で描写したサイノグラム、(d) (c)のサイノグラムから画像再構成した結果

3.5 結言

緩和時間差を位相差として検出することで磁性粒子の状態を識別する方法を開発した。アルツハイマー型認知症の容態を示す脳内老人斑を模擬した $A\beta$ 繊維の凝集体を合成し、開発した機能性磁性粒子を混合することで脳内での結合状態を模擬するサンプルを試作した。プローブ付磁性粒子の結合状態による緩和時間差を位相差で評価できることを確認し、位相差を用いて弁別評価できることを確認した。

参考文献

1. K. Nomura, K. Yamauchi, M. Washino, T. Matsuda, Y. Okada, Y. Susumu et al., Evaluation of magnetic properties of magnetic nanoparticles in buffer solution for magnetic particle imaging, *Trans. Magn. Soc. Jpn.*, Special Issues, vol. **6**(2), 116-120, (2022).
2. K. Nomura, M. Washino et al., Magnetic-Particle-Discrimination Method Using Difference of Relaxation Time for Magnetic Particle Imaging, *IEEE MAGNETICS LETTERS*, vol. **14**, 8100105 (2023). doi: 10.1109/LMAG.2023.3243493.
3. W.F. Brown, Jr, Thermal Fluctuations of a Single-Domain Particle, *Phys. Rev.*, **130**, 1677 (1963).
4. T. Yoshida, T.Nakamura, O.Higashi, and K.Enpuku, Magnetic fractionation and characterization of magnetic nanoparticles for magnetic particle imaging, *Jpn. J. Appl. Phys.*, **57**, 080302 (2018). doi: 10.7567/JJAP.57.080302.
5. K. Murase, S. Hiratsuka et al., Development of a system for magnetic particle imaging using neodymium magnets and gradiometer, *Jpn. J. Appl. Phys.*, **53**, 067001 (2014). doi: 10.7567/JJAP.53.067001.
6. K. Umeo, Measurement of the Absolute Value of Specific Heat by Using AC-Calorimeter under High Pressure up to 10 GPa and Low Temperature down to 0.3 K, *High Press. Sci. Technol.*, vol. **25**, Issue 4, 283-291 (2015). doi: 10.4131/jshpreview.25.283.
7. T. Yoshida, S. Bai, A. Hirokawa, K. Tanabe, K. Enpuku, Effect of viscosity on harmonic signals from magnetic fluid, *J. Magn. Magn. Mater.*, **380**, 105-110 (2015). doi: 10.1016/j.jmmm.2014.10.044.
8. G. Shi, R. Takeda, B. S. Trisnanto, T. Yamada, S. Ota, Y. Takemura, Enhanced specific loss power from Resovist® achieved by aligning magnetic easy axes of nanoparticles for hyperthermia, *J. Magn. Magn. Mater.*, **473**, 148-154 (2019). doi:10.1016/j.jmmm.2018.10.070.
9. M. So et al., Monitoring amyloid fibril formation with thioflavin T fluorescence, *PSSJ Archives*, **13**, e097 (2020)

第4章 認知症診断技術の実用化に向けた検討

4.1 緒言

ヒト用の MPI システムが様々な研究機関で設計・開発されている[1-4]。MPI システムの大型化における大きな困難の一つは、磁場を形成するコイルに通電するための電源の容量が大きいことである。特に、磁性粒子から信号を励起するための交流磁場は一般に 25 kHz 程度であり、インピーダンス増加によって電源容量が大きくなる傾向にある。これまで開発した MPI システムを拡張することで、低周波数帯を活用することでインピーダンスの増加を低減しながら大径化することを目指している。

本章では、開発したヒト頭部サイズのファントムを 1 kHz 以下の低周波数で信号取得し、イメージングに成功したヒト頭部サイズ MPI 装置の開発成果について詳述する[5]。

4.2 ヒト頭部サイズ磁性粒子イメージング装置の開発

Figure 4-1 に試作したヒト頭部サイズ MPI 装置のシステムダイアグラムを示す。ヒト頭部サイズ MPI 装置は、線状の無磁場領域(FFL)を生成する傾斜磁場コイルと、交流磁場を印加する交流励磁コイルから構成される。2D 画像を撮像するには、FFL は FOV を横切って走査させる必要がある。FFL の生成と走査は同じコイルの通電量を変化させることでも可能だが、制御システムを簡素化するため FFL の生成と走査および補正する機能を分離するため合計 4 対のコイルを使用する。本節では、開発したヒト頭部サイズ MPI システムの設計試作結果について詳述する。

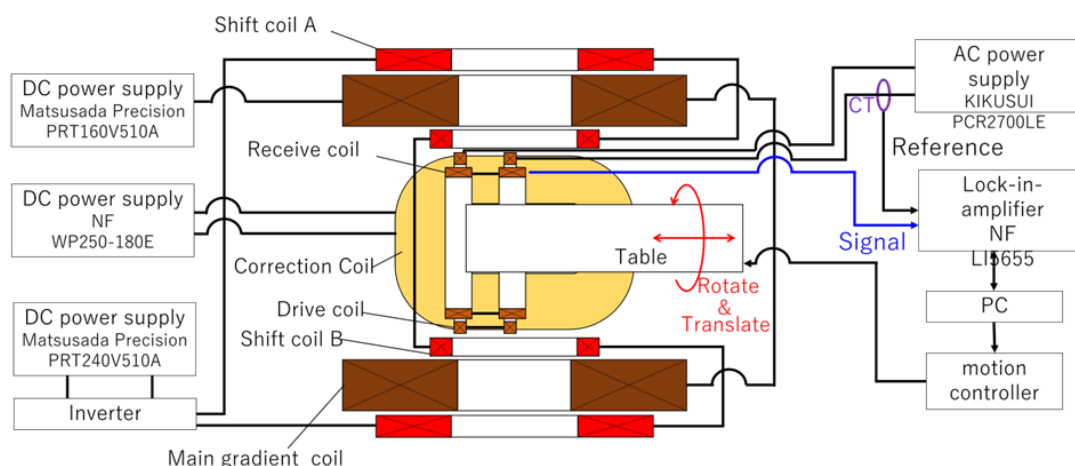


Figure 4-1 ヒト頭部サイズMPIのシステムダイアグラム

4.2.1 傾斜磁場コイル

主勾配コイルに定電流を流して FFL を形成し、2 組からなるシフトコイルに可変電流を流して FFL を走査することができる。FFL をヒトの頭部サイズに引き伸ばすと、永久磁石

を大量に使用しても電磁石に必要な電流は数百アンペアを超えると考えた[1]。そこで、シフトコイルと勾配コイルは水冷システムを採用することにした。シフトコイルと主勾配コイルは、 $12 \times 12 \text{ mm}^2$ と $13.5 \times 13.5 \text{ mm}^2$ の正方形断面を持つ中空導体で巻かれ、冷却水の流路となる直径 8 mm の中空流路が設けられている。143 ターンのレーストラックコイルで構成される主勾配コイルは、500 A の直流電流で 0.37 T/m の傾斜磁場を発生するように設計した。シフトコイルは、主勾配コイルを挟むように 2 対のコイルを配置することで FFL の走査を可能にした。外側(シフトコイル A)と内側(シフトコイル B)のコイルは、40 ターンと 12 ターンのレーストラックコイルで設計した。シフトコイルに流れる電流を -500 A から +500 A まで変化させることで、FFL の位置を走査できるよう設計した。Figure 4-3 はシフトコイルの電流量を 0 から 500 A まで変化させたときの磁場分布を示したものである。磁場分布計算結果から設計したコイルシステムの FOV は $\phi 180 \text{ mm}$ 程度であることを確認した。主勾配コイルは、FFL を走査させたときに最大電磁力が約 5 kN となることが計算結果から明らかになった。そのため、主勾配コイルとシフトコイルは、巻き線後に耐熱樹脂を含浸させ固化することによって機械強度を強化する構造を採用した(Figure 4-4)。シフトコイルは 1 体のレーストラックコイルで構成されるが、主勾配コイルは冷却系を並列化するために 3 体のレーストラックコイルを 1 体に樹脂含浸した。Figure 4-5 に主勾配コイルターミナル部の外観写真を示す。コイルに溶接された真鍮の配管から中空導体内に水を引き込む構造を採用した。主勾配コイルは、中空導体に直接溶接されたバスバーによって、3 体のレーストラックコイルの間を直列に接続した。主勾配コイルは最も高い熱を発生するが、約 600 Pa(冷却水総流量 $\sim 10 \text{ L/s}$)の条件での水冷効果により、出口温度と入口温度の差は 20 °C 以内に収まることを確認した。

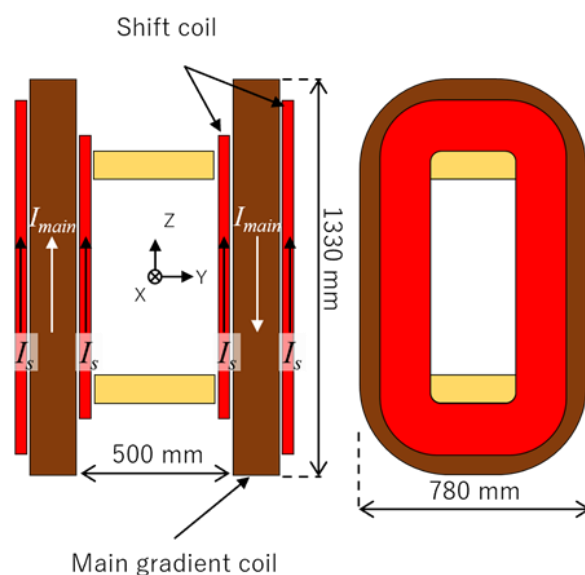


Figure 4-2 FFLスキャン用電磁石のコイルアセンブリ概要図

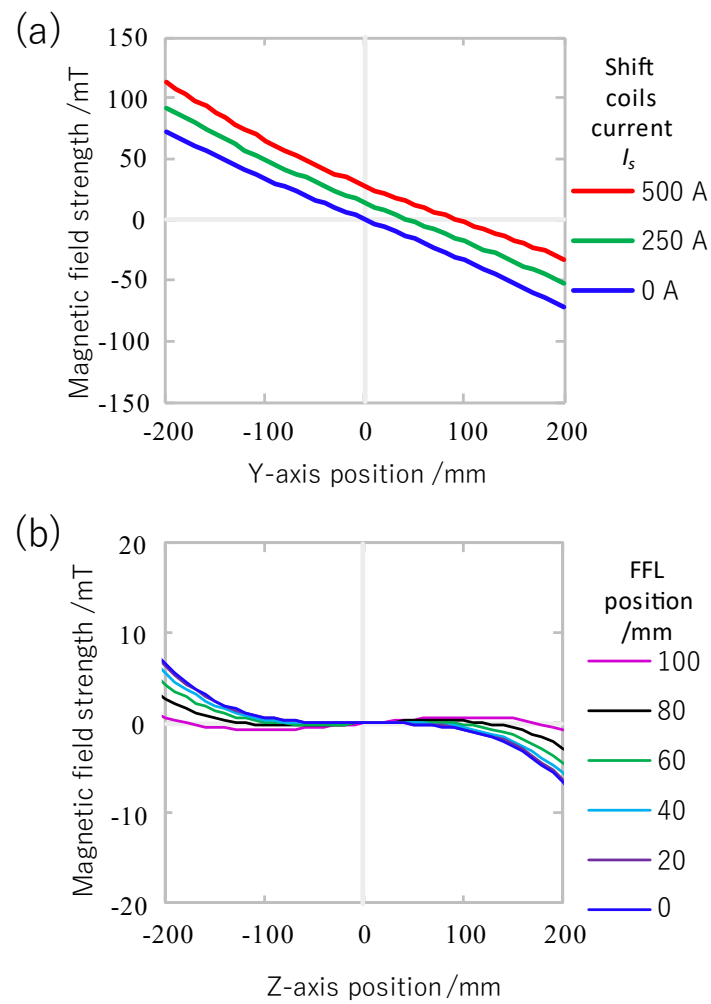


Figure 4-3 傾斜磁場コイルの磁場分布解析結果 (a) シフトコイル通電量変化による磁場分布計算結果、(b) 各FFL位置におけるZ方向磁場強度分布

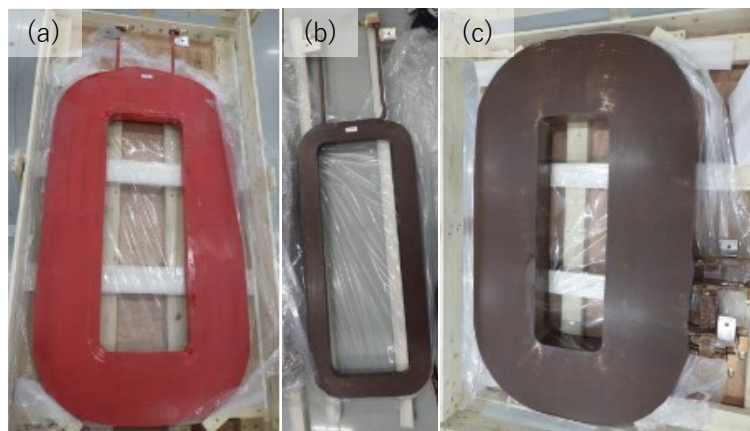


Figure 4-4 コイルの外観写真、(a) 外側に配置されるシフトコイル、(b) 内側に配置されるシフトコイル、(c) 主勾配コイル

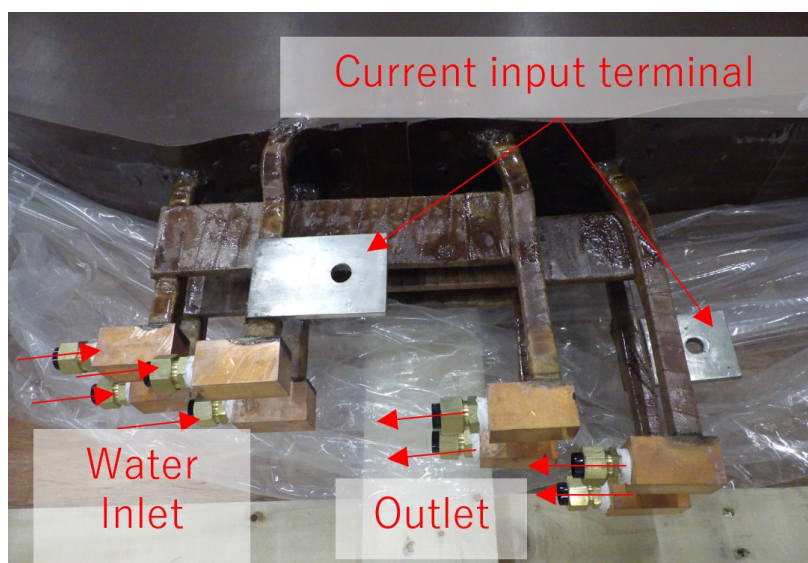


Figure 4-5 主勾配コイルターミナル部の外観写真

4.2.2 交流励磁コイルおよび受信コイル

Figure 4-6 に交流励磁コイルと受信コイルの CAD 図を示す。交流励磁コイルの内径は 350 mm であった。交流励磁コイルは、銅板を用いた間接水冷構造のパンケーキコイルを一对用いた。銅板は渦電流の発生を抑えるため、コイル周方向と 2 分割して配置されるように設計した。6 mm² の導体 2 本を並列接続導体しているため、500 Hz の交流電流を 140 Ap-p まで通電することができた。2 つのコイル(28 ターンで巻かれている)間の距離は連続的に調整することが可能で樹脂製のレール構造を用いることで軸ずれを防ぐ構造とした。ヘルムホルツ配置におけるコイルのインダクタンスは約 13 mH で、450 Vp-p の交流電圧で 20 mTp-p 以上の磁場が発生する設計とした(Figure 4-7)。

受信コイルの内径(ボア径)は 300 mm。受信コイルは、200 ターンのシングルパンケーキコイル 2 個を逆相接続したグラジオメータである。信号検出感度の向上と低周波化を両立させるため、交流磁場コイルから直接誘導される信号(ノイズ)の影響を最小限に抑えるよう特別に設計されたコイル構造を開発した。受信コイルにもレール型スライド構造を採用し、交流励磁コイルとともに軸方向の位置を精密に調整することで、受信コイルにかかる交流磁場に起因する誘導電圧を効果的に低減し、ノイズの影響を最小限に抑えた。その結果、ヒトの脳と同程度の大きさのファントムから、1 kHz 以下の低周波数でも高感度に磁気信号を検出し、画像化することに成功した。

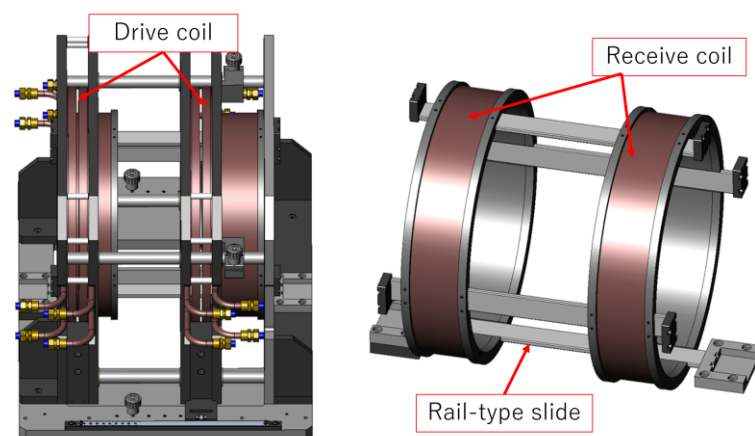
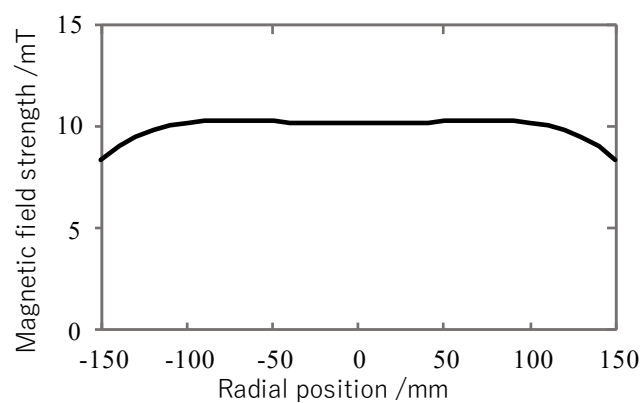


Figure 4-6 CAD図 (左) 交流励磁コイルと検出コイルをアセンブリした外観、(右) 受信コイル

(a)



(b)

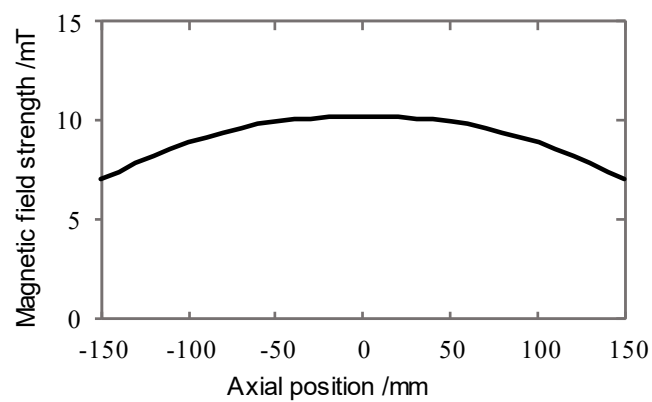


Figure 4-7 交流磁場コイルの磁場強度分布解析結果 (a)コイル間中心におけるラジアル方向の磁場強度分布、(b) コイル軸方向の磁場強度分布

4.2.3 コイルアセンブリ結果

Figure 4-8 は、上記のコイルを組み合わせて製作したヒト頭部サイズ MPI 装置の外観写真である。シフトコイルと主勾配コイルはアルミフレームで強固に固定され、コイル間に生じる最大 500 kN の電磁力に対しても振動等や変形が生じないことを確認した。交流励磁コイルと受信コイルはアルミフレームと一体化した構造で機械的に取り付けた。

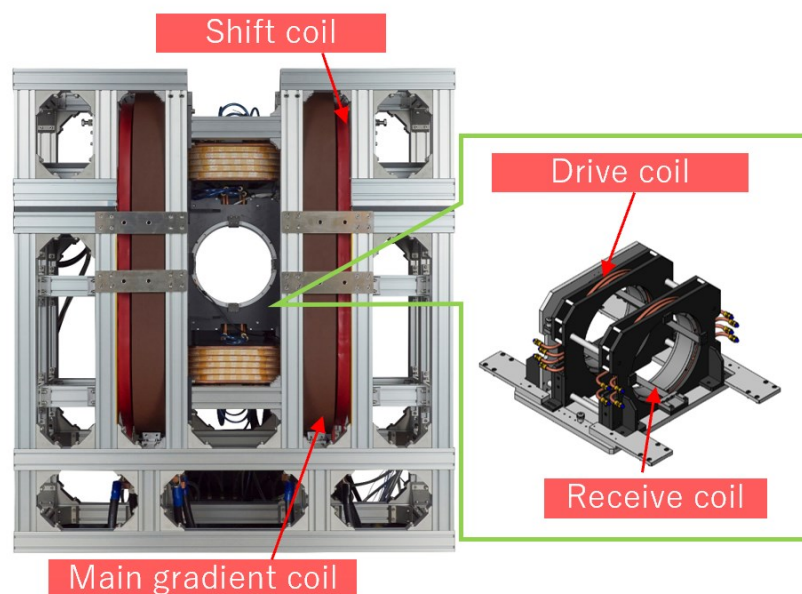


Figure 4-8 ヒト頭サイズMPI装置の外観写真

4.3 イメージング性能評価試験

4.3.1 ヒト頭部サイズファントム

磁性粒子サンプルによる画像再構成結果を以下に詳述する。磁性粒子は、MRI 造影剤に用いられる酸化鉄粒子であるフェルカルボトラン($\gamma\text{-Fe}_2\text{O}_3$ 、名糖産業(株)製)を用いた。Figure 4-9 に使用した磁性粒子の直流磁化特性の測定結果を示す。開発した装置の撮像性能を評価するため、150×140 mm の M 字型ファントムを作製した。Figure 4-10 に内径 6 mm のシリコンチューブに磁性粒子を封入し、ポリマーベースに M 字型に固定した M 字型ファントムの外観写真を示す。

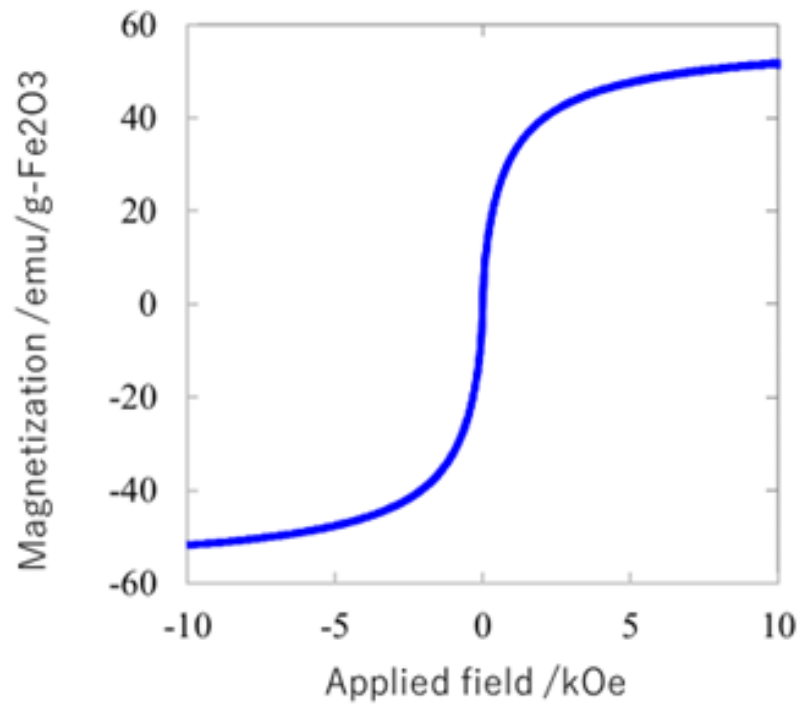


Figure 4-9 フェルカルボトラン(γ -Fe₂O₃, Meito Sangyo Co., Ltd.)の直流磁場特性

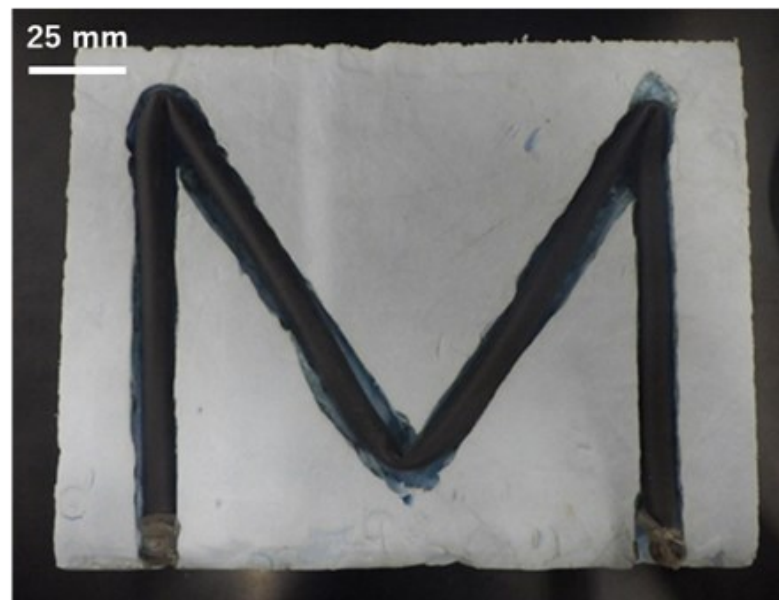


Figure 4-10 ヒト頭部サイズのM字型ファントム

4.3.2 ヒト頭部サイズファントムのイメージング結果

励起周波数 500 Hz、磁場強度 20 mTp-p を印加して取得した第 3 次高調波信号データを用いて画像再構成を行った。第 5 次高調波以上の信号は、測定時の電磁ノイズが大きく、画像

再構成が困難であった。Figure 4-11 (a)は、傾斜磁場強度 0.37 T/m で ± 500 A の FFL を動作させ、試料を 3° ピッチで機械的に回転させて検出信号を得た結果である。Figure 4-11 (b)は得られた第 3 次高調波信号のサイノグラムから再構成した画像である。

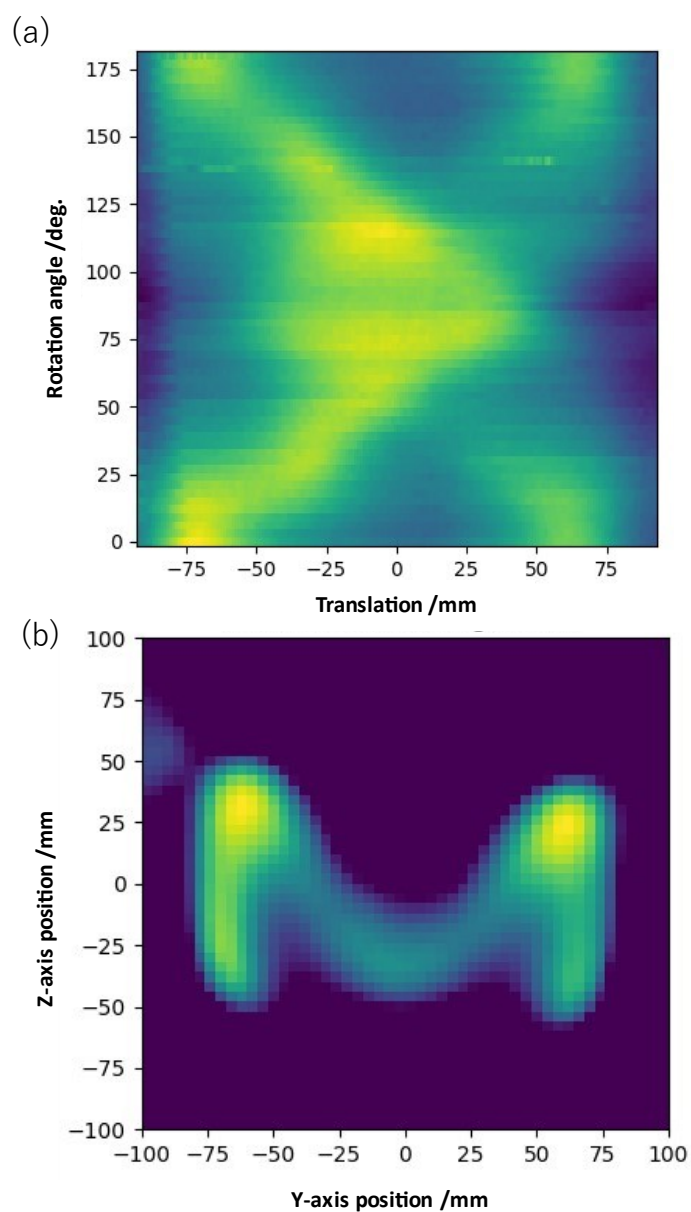


Figure 4-11 (a) 第3次高調波信号強度のサイノグラム；横軸はFFLの位置、縦軸はFFLとファントムとの相対角度、(b) 第3次高調波信号強度のサイノグラムから再構成した画像

4.4 結言

交流励磁周波数 500 Hz での運用を基準としたヒト頭部サイズ画像の診断が可能な MPI 装置を試作した。

交流励磁コイルに必要な有効電力は約 8 kW(500 Hz、50 Arms、160 Vrms)にまで抑えることに成功した。交流励磁コイルは、マウスサイズ装置で実績を有するヘルムホルツコイル配置を採用し、より精度よく調整ができるようにコイル同士を同軸上でスライドできる構造とした。また、本装置では受信コイルとキャンセルコイルも同様にレール上のスライド構造体で一体化することによりノイズ低減効果を高めることに成功した。キャンセルコイルおよび受信コイルの内径は 300 mm を達成し、日本人であれば 99 %の高齢者が頭部を収めることができるサイズを実現した。

傾斜磁場は最大で 0.37 T/m を印加することができ、500 A の直流通電が必要となる。500 A の通電負荷に耐えるため、傾斜磁場用のコイルにはホローコンダクタを採用した。最も熱負荷が高い傾斜磁場コイルには 13.5 mm 角の冷却水路を有するホローコンダクタを用いた。傾斜磁場を走査するための傾斜磁場走査コイルは傾斜磁場コイルを挟み込むように配置され、通電量を ± 500 A 変化させることで無磁場領域を ± 95 mm 走査することできる性能を有した。

磁性粒子を内径 6 mm のチューブに封入し、150 mm \times 140 mm の M 字型に配置したファントムを用いてイメージング性能を評価した。結果、MPI 信号を高感度に計測しファントム形状通りにイメージングできることを確認した。これにより、電源等の大容量化によって困難とされた MPI 装置のスケールアップを実現することができた(本装置のコイル通電に使用した電源の総電源容量は 102 kVA)。

参考文献

- 1 A. C. Barksdale, E. E. Mason et al., Shift coil assembly for a rotating permanent magnet FFL human-scale fMPI imager, *International Journal on Magnetic Particle Imaging.*, vol. **8**(1): 2203067 (2022).
- 2 E. Mattingly, E. E. Mason et al., Drive and receive coil design for a human-scale MPI system, *International Journal on Magnetic Particle Imaging*, vol. **8**(1): 2203075 (2022). doi: 10.18416/IJMPI.2022.2203075.
- 3 E. E. Mason, C. Z. Cooley et al., Design analysis of an MPI human functional brain scanner, *International Journal on Magnetic Particle Imaging.*, vol. **3**(1): 1703008 (2017). doi: 0.18416/ijmpi.2017.1703008.
- 4 I. Schmale, B. Gleich, O. Mende, and J. Borgert, On the design of human-size MPI drive-field generators using RF Litz wires, *International Workshop on Magnetic Particle Imaging*, p. 1 (2015).
- 5 K. Nomura, M. Washino et al., Development of human head size magnetic particle imaging system, *International Journal on Magnetic Particle Imaging*, vol. **10**(1): 240300 (2024). doi: 10.18416/IJMPI.2024.2403001.

第5章 総括

5.1 本研究の目的と成果

本論文では磁性粒子を用いてアルツハイマー型認知症を診断する技術について装置および磁性粒子の開発成果について報告した。

第2章ではMPIの原理において重要となるシステム関数に関する数値計算結果から最適なコイル配置コンセプトを検討した。検討したコンセプトを実現するため、電磁場解析を活用して従来にないコイル構造を設計および評価した。試作したMPI装置を従来方式と比較した結果、数値解析結果から想定された感度分布における課題を解消するだけでなく、高次高調波との組み合わせにより空間分解能を向上させることができる見込みを得た。

第3章ではA β の定量評価を実現するために、粒子状態の差によって生じる緩和時間差を利用して、それらを弁別する手法を開発した成果について報告した。粒子状態だけでなく、粒子径など緩和時間に影響を与えるパラメータの差分を検出できることを確認した。

第4章ではヒト頭部サイズのファントムを撮像可能なMPI装置の設計試作結果について報告した。小動物用MPI装置の低周波数帯における高感度化開発の成果を踏襲することで、電源容量を従来想定の50分の1程度に低減することができ、2024年5月現在においても世界に3台しかないヒト頭部サイズのファントムを撮像可能なMPI装置の開発に成功した。

5.2 本研究の意義

新たな医療機器の開発には安全性および有用性など多くの課題が存在する。磁性粒子の改良、ヒト頭部サイズMPI装置の高感度化、高分解能化を継続して行いA β イメージングの実証が今後の目標である。また、マウス等を用いた非臨床試験を通して、臨床医の意見を参考に、既存のPET画像との比較検証を行い、MPIによるA β イメージングの有効性があり、且つ診断コスト、装置製造コスト等を考慮した場合の事業性を検証することも必要である。

Figure 5-2 に特許マップを示す。MPIに関する特許は国内においてもフィリップス社が最多であり、コイル構造等の診断装置から、磁性粒子を用いた診断薬に関する特許まで幅広く特許出願がされていた。フィリップス社は、小動物用の臨床試験機事業をブルカー社に譲渡した経緯からその後の特許出願および研究開発の動向が激減した。本開発開始時から現在において他の研究グループからは新たな出願は見られなかったが、国際会議等における磁性粒子イメージング関連の発表は依然として盛況であり、今後海外の研究グループからの更なる出願も想定される。本開発で提案した磁性粒子を用いた認知症診断手法の基本特許から、開発した装置の特徴となるコイル構造、磁気計測手法、磁性粒子および画像化処理の手法まで特許出願を行うことで特許網を構築した。診断薬については、コア材料となる磁性粒子のAu修飾については従来の開発成果として大阪大学にて特許出願済であるが、本開発の成果として創出された、A β プローブが固定化された磁性粒子については、大阪大学より

本開発成果として特許出願した。

一方で、筆者は、磁性粒子を用いた画像診断装置の開発を通して、産官学連携により新たな基盤技術および成果を生み出すことができた(Figure 5-1)。今回の開発では、 $A\beta$ のイメージングをターゲットとした磁性粒子の開発を実施したが、プローブや磁性粒子を変更することにより、イメージングターゲットを変えるだけでなく磁性粒子自体を加熱源とした治療方法などへの応用も可能である[1-2]。

磁性粒子を混入することができれば様々な画像診断に応用できることから、インフラ等の非破壊検査、製品の品質検査などにも応用可能であると考えます。MPI 技術の有する広範な可能性を活かすため、筆者はリバースピッチイベントなどを活用し協業のアイデアを広く世の中に提示しながらソリューション提案も行っている[3]。

本論文では、磁性粒子を用いた新たな画像診断技術を活用した認知症診断技術の開発成果を紹介した。認知症診断用の磁性粒子、世界でも初となる低周波数 MPI 装置およびヒト頭部サイズのイメージング実現により本コンセプトの実現可能性を実証することができた。高齢化社会に伴い、認知症に対する対策は必須であり、国内では 2024 年 1 月 1 日に「認知症基本法」が施行された。「認知症基本法」に提示された未来像を具現化すべく、認知症の未病診断を実現する画像診断装置の創出に取り組んでいく所存である。



※ 三菱電機ニュースリリース(2023年9月5日)
ヒトの脳サイズの撮像が可能な「磁気粒子イメージング装置」を開発
アルツハイマー病発症前の画像検査の実現に向けて、小型電源で高感度なイメージングに世界で初めて成功

Figure 5-1 本開発にて得られた成果

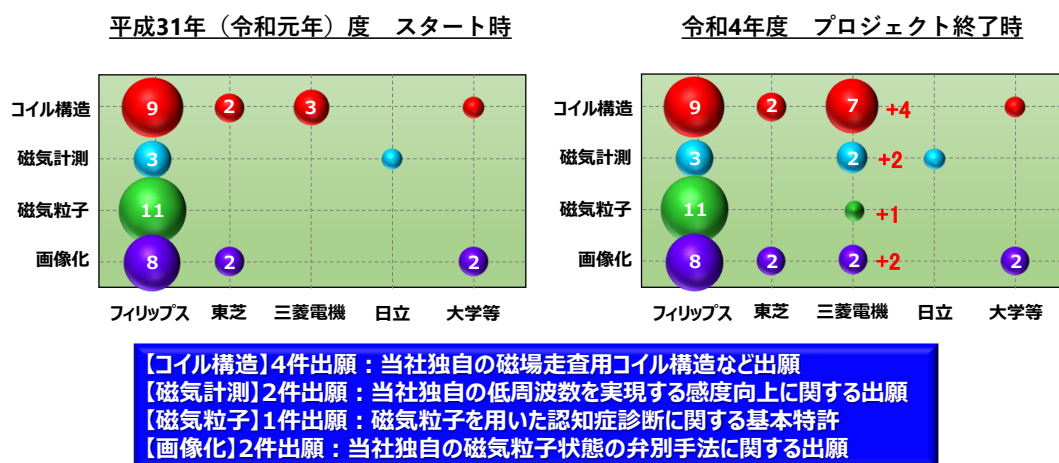


Figure 5-2 本開発前後での特許マップ変化

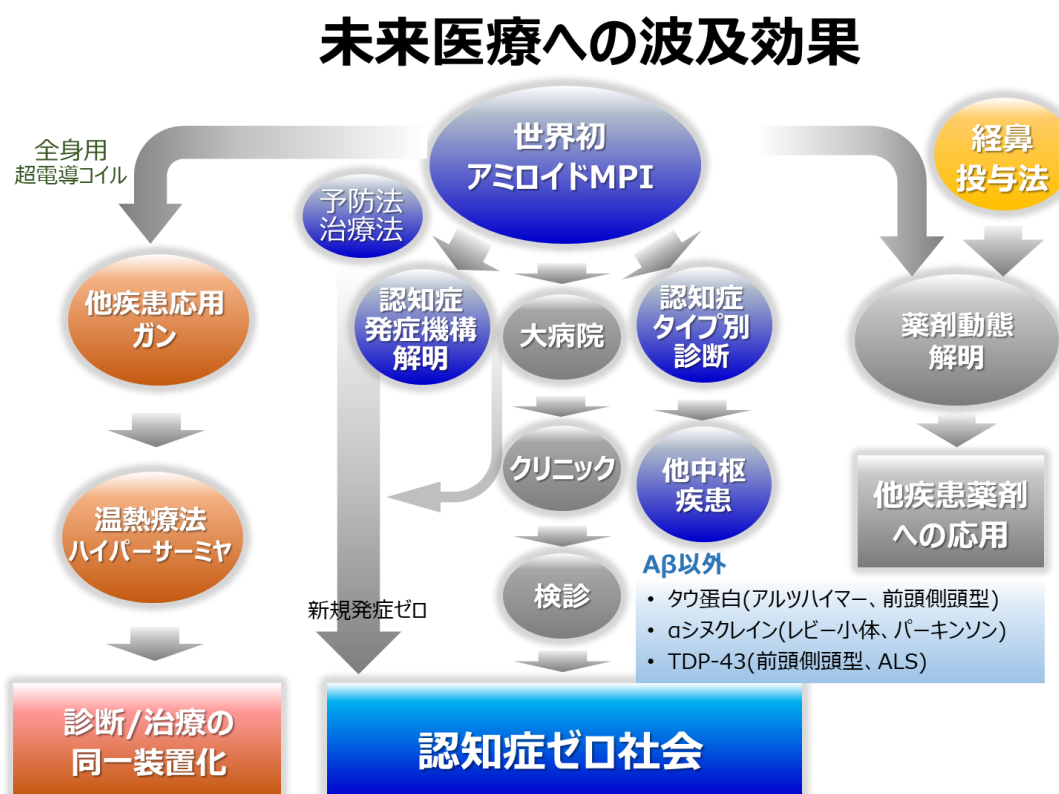


Figure 5-3 本開発成果の未来医療への波及効果

参考文献

- 1 A. Jordan, R. Scholz et al., Magnetic fluid hyperthermia (MFH): Cancer treatment with AC magnetic field induced excitation of biocompatible superparamagnetic nanoparticles, *Journal of Magnetism and Magnetic Materials*, **201**, Issue1-3, 413-419 (1999).
- 2 A. Neumann, K. Gräfe et al., Recent developments in magnetic particle imaging, *Journal of Magnetism and Magnetic Materials*, vol. **550**, 169037 (2022). doi: 10.1016/j.jmmm.2022.169037.
- 3 三菱電機株式会社. "製造企業リバーСПitch大会に三菱電機の従業員が登壇". 三菱電機 HP. <https://www.mitsubishielectric.co.jp/our-stories/articles/news-58/> (As of July 4, 2024).

謝辞

本論文を結ぶにあたり、終始ご丁寧なご指導を賜りました大阪大学大学院工学研究科ビジネスエンジニアリング専攻の中川貴教授に謹んで感謝の意を表します。中川貴教授には私が研究室に配属されて以来、常に親身に、常に適格に、暖かいご指導をいただきました。研究のイロハから論理の組み立て方、研究者としての心構え、実験手法をご教授いただくなかで、研究の厳しさと面白さの両面を学ぶことができました。ここに、深く感謝申し上げます。

本研究を遂行するにあたり、同専攻の清野智史准教授には、国家プロジェクトの遂行を中心に多大なる支援とご助言およびご指導を頂きました。ここに深謝の意を表します。

大阪大学大学院工学研究科ビジネスエンジニアリング専攻の中川・清野研究室の池畠博人氏、田邊瑞姫氏、西垣紘太氏、山下詩織氏には実験の遂行において多大なご協力を頂きました。厚く御礼申し上げます。

本研究は国立研究開発法人日本医療研究開発機構医療分野研究成果展開事業 先端計測分析技術・機器開発プログラム(課題番号JP20hm0102073、JP21hm0102073、JP22hm0102073)の支援を受けて行われた。付記して謝意を表します。

本論文の技術開発成果の一部は、このプロジェクトの参画機関である公立大学法人大阪(大阪公立大学大学院医学研究科：富山貴美先生)、国立大学法人大阪大学(大学院工学研究科：清野智史先生)、国立大学法人岡山大学(学術研究院ヘルスシステム統合科学学域：紀和利彦先生)、学校法人神戸薬科大学(製剤学研究室：坂根稔康先生)および日本メジフィジックス株式会社の支援を受けて実施された。関係各位に深く感謝申し上げます。

最後に、私が研究者として大望を抱いたきっかけとなる名と生を与え、そして身一つで育ててくれた母には、心より感謝の意を表し、今後大望成就することを誓い、ここに特記致します。

2024年5月8日

大阪大学大学院工学研究科
ビジネスエンジニアリング専攻
野村 航大

本研究に関する業績

学術論文（査読付）

1. **K. Nomura**, K. Yamauchi, M. Washino, T. Matsuda, Y. Okada, Y. Susumu et al., Evaluation of magnetic properties of magnetic nanoparticles in buffer solution for magnetic particle imaging, *Trans. Magn. Soc. Jpn.*, Special Issues, vol. **6**(2), 116-120 (2022).
doi:10.20819/msjtsj.22TR622.
2. **K. Nomura**, M. Washino et al., Magnetic-Particle-Discrimination Method Using Difference of Relaxation Time for Magnetic Particle Imaging, *IEEE MAGNETICS LETTERS*. vol. **14**, (2023).
doi:10.1109/LMAG.2023.3243493.
3. **K. Nomura**, M. Washino et al., Development of human head size magnetic particle imaging system, *International Journal on Magnetic Particle Imaging*, vol. **10**(1): 240300 (2024). doi: 10.18416/IJMPI.2024.2403001.

学会発表

1. **Nomura K**, Yamauchi K, Matsuda T, Okada Y, Susumu Y, Tonooka T & Sato S. “Dependence of Magnet Field Gradient on Spatial Resolution in MPI with Field-Free line” , World Molecular Imaging Congress Virtual 2020, 2020/10/7
2. 野村航大, 山内一輝, 鷺野将臣, 松田哲也, 岡田泰行, 進泰彰, 清野智史, 中川貴, 紀和利彦, 殿岡俊. 高感度磁性粒子イメージングのための磁性粒子の磁気特性の評価, 第 45 回日本磁気学会学術講演会, 2021/09/01
3. S. Seino, H. Ikehata, M. Tanabe, T. Umeda, T. Tomiyama, A. Tanaka, T. Sakane, T. Kiwa, M. Washino, **K. Nomura**, S. Tonooka and T. Nakagawa. “Preparation of Magnetic Nanoparticles for MPI Tracers Suitable for Intranasal Administration” , , 11th International Conference on Fine Particles Magnetism, 2022/10/16-21
4. **K. Nomura**, M. Washino, T. Matsuda, S. Tonooka, S. Seino, H. Yoshida, K. Nishigaki, T. Nakagawa and T. Kiwa, “Study of Magnetic Particle Discrimination Method Using Difference of Relaxation Time for Magnetic Particle Imaging”, 11th International Conference on Fine Particles Magnetism, 2022/10/16-21
5. **Kota Nomura**, “Development of in vitro magnetic particle imaging method using relaxation time difference”, Paper presented at: The 47th Annual Conference on MAGNETICS in Japan; 27 Sep 2023; Osaka University Toyonaka Campus.
6. **K. Nomura**, M. Washino, T. Matsuda, S. Tonooka, S. Seino, H. Yoshida, K. Nishigaki, T. Nakagawa and T. Kiwa, “Development of human head size Magnetic Particle Imaging system”, International Workshop on Magnetic Particle Imaging 2024, 2024/3/15

特許

No	発明の名称	出願人	出願番号	出願日	公開番号	公開日	登録番号	登録日
1	磁気微粒子イメージング装置	三菱電機株式会社	PCT/JP2020/016734	2022.04.16 (出願日)	W02021/210135	2022.10.21		
2	磁気微粒子イメージング装置	三菱電機株式会社	特願2020-556993	2020.10.15 (移行日)			特許第6844075号	2021.02.26
3	磁気微粒子イメージング装置	三菱電機株式会社	CN 202080099671.1	2022.10.11 (移行日)	CN 115943303	2023.04.07		
4	磁気微粒子イメージング装置	三菱電機株式会社	DE 11 2020 007 090	2022.10.10 (移行日)	DE 11 2020 007 090	2023.02.16		
5	磁気微粒子イメージング装置	三菱電機株式会社	US 17/912042	2022.09.16 (移行日)				
6	磁気微粒子イメージング装置	三菱電機株式会社	特願2021-067605	2021.04.13 (出願日)				
7	磁気微粒子イメージング装置	三菱電機株式会社	PCT/JP2022/015583	2022.03.29 (出願日)	W02022/220113	2022.10.20		
8	磁気微粒子イメージング装置	三菱電機株式会社	-- (CN 出願準備中)	2022.03.29 (出願日)				
9	磁気微粒子イメージング装置	三菱電機株式会社	-- (DE 出願準備中)	2022.03.29 (出願日)				
10	磁気微粒子イメージング装置	三菱電機株式会社	-- (JP 出願準備中)	2022.03.29 (出願日)				
11	磁気微粒子イメージング装置	三菱電機株式会社	-- (US 出願準備中)	2022.03.29 (出願日)				
12	検出方法、検出システム、プログラムおよび記録媒体	三菱電機株式会社	PCT/JP2021/016362	2021.04.22 (出願日)	W02022/224417	2022.10.27		
13	検出方法、検出システム、プログラムおよび記録媒体	三菱電機株式会社	特願2021-569120	2021.11.19 (移行日)			特許第7031085号	2022.02.25
14	検出方法、検出システム、プログラムおよび記録媒体	三菱電機株式会社	-- (CN 出願準備中)	2021.04.22 (出願日)				
15	検出方法、検出システム、プログラムおよび記録媒体	三菱電機株式会社	-- (DE 出願準備中)	2021.04.22 (出願日)				
16	検出方法、検出システム、プログラムおよび記録媒体	三菱電機株式会社	-- (US 出願準備中)	2021.04.22 (出願日)				
17	生体情報検出装置および生体情報検出方法	三菱電機株式会社	PCT/JP2021/018763	2021.05.18 (出願日)	W02022/244093	2022.11.24		
18	生体情報検出装置および生体情報検出方法	三菱電機株式会社	-- (CN 出願準備中)	2021.05.18 (出願日)				
19	生体情報検出装置および生体情報検出方法	三菱電機株式会社	-- (DE 出願準備中)	2021.05.18 (出願日)				
20	生体情報検出装置および生体情報	三菱電機株式会社	特願2023-522037	2023.06.06 (移行日)				

	報検出方法							
21	生体情報検出装置および生体情報検出方法	三菱電機株式会社	-- (US 出願準備中)	2021. 05. 18 (出願日)				
22	磁気微粒子イメージング装置	三菱電機株式会社	PCT/JP2021/033763	2021. 09. 14 (出願日)	W02023/042265	2023. 03. 23		
23	磁性粒子イメージング装置、磁性粒子イメージング方法、及び磁性粒子イメージングプログラム	三菱電機株式会社	PCT/JP2021/038198	2021. 10. 15 (出願日)	W02023/062810	2023. 04. 20		
24	磁性粒子イメージングシステムおよび磁性粒子イメージング方法	三菱電機株式会社	PCT/JP2022/010571	2022. 03. 10 (出願日)				
25	磁性粒子イメージングシステムおよび磁性粒子イメージング方法	三菱電機株式会社	特願 2022-563987	2022. 10. 20 (移行日)			特許第 7254258 号	2023. 03. 30
26	磁気微粒子イメージング装置	三菱電機株式会社	特願 2022-087523	2022. 05. 30 (出願日)				
27	磁気微粒子イメージング装置	三菱電機株式会社	PCT/JP2023/019885	2023. 05. 29 (出願日)				
28	磁性粒子イメージングシステム、磁性粒子イメージング方法、および磁性粒子イメージングプログラム	三菱電機株式会社	PCT/JP2022/031728	2022. 08. 23 (出願日)				
29	磁性粒子イメージングシステム、磁性粒子イメージング方法、および磁性粒子イメージングプログラム	三菱電機株式会社	-- (JP 出願準備中)	2022. 08. 23 (出願日)				
30	磁性粒子イメージング装置	三菱電機株式会社	特願 2023-090755	2023. 06. 01 (出願日)				
31	磁性粒子イメージング装置	三菱電機株式会社	-- (No. 30 を基礎とする PCT 出願準備中)	--				
32	検出方法、検出システム、プログラム及び記録媒体	三菱電機株式会社	特願 2023-090957	2023. 06. 01 (出願日)				
33	画像診断用磁気ナノ粒子及び画像診断用造影剤	国立大学法人 大阪大学	特願 2021-084023	2021. 05. 18 (出願日)				
34	画像診断用磁気ナノ粒子及び画像診断用造影剤	国立大学法人 大阪大学	PCT/JP2022/020104	2022. 05. 12 (出願日)	W02022/244680	2022. 11. 24		

本成果一部は以下に掲載された

「新聞：日本経済新聞（2023.9.7）[株式会社 日本経済新聞]」

「新聞：日刊工業新聞（2023.9.8）[株式会社 日刊工業新聞社]」

「新聞：神戸新聞 NEXT（2023.9.12） [株式会社神戸新聞社]」

「新聞：電波新聞デジタル（2023.9.27） [株式会社電波新聞社] 」

「ニュースサイト：時事メディカル（2023.9.7） [株式会社時事通信社] 」

「ニュースサイト：Med IT Tech（2023.9.7） [合同会社ソシオタンク] 」

「ニュースサイト：Medical Device Network（2023.9.7） [Verdict Media Limited] 」

「ニュースサイト：Bio Space（2023.9.7） [BioSpace, Inc.]」

「ニュースサイト：KSB 5ch（2023.9.8） [株式会社 瀬戸内海放送] 」

「ニュースサイト：MedImaging DAILY RADIOLOGY NEWS（2023.9.8） [Globetech Media] 」

「ニュースサイト：India Pharma Outlook（2023.9.8） [India Pharma Outlook] 」

「ニュースサイト：QLifePro医療ニュース（2023.9.8） [株式会社QLife] 」

「ニュースサイト：EEHERALD（2023.9.11） [EMITT Solutions] 」

「ニュースサイト：日経バイオテク（2023.9.11） [日経BP] 」

「ニュースサイト：Forbes JAPAN Web-News（2023.9.12） [リンクタイムズ株式会社] 」

「ニュースサイト：PR TIMES（2023.9.12） [株式会社PR TIMES] 」

「ニュースサイト：MONOist（2023.9.14） [アイティメディア株式会社] 」

広報発表

三菱電機株式会社, 国立大学法人岡山大学, 国立大学法人大阪大学. "ヒトの脳サイズの撮像が可能な「磁性粒子イメージング装置」を開発". 三菱電機. 2023

Appendix A Aβ 診断用磁性粒子の開発

A.1 磁性粒子の合成

プローブ分子が固定化された機能性磁性粒子の合成を行った。コアとなる磁性粒子として、名糖産業(株)のフェルカルボトラン磁気分離品(**FcM**)を使用した。大阪大学で開発された独自手法により、表面修飾の足場として金ナノ粒子の担持固定化を行った後、金と-SH基との相互作用を利用して PEG 修飾を行った。また PEG の逆末端の-NH₂ 基を介して、プローブである ABC595 の固定化を行った。適用したプロトコルを **Figure A-1** に示す。改善点として、粒子分散液を一度も乾燥させることなく、減圧濃縮法により濃縮する工程を確立した。この工程により精製工程における凝集リスクを回避することができる。合成した機能性磁性粒子(ABC595-PEG-AuFcM)について、分散液の外観および電子顕微鏡写真を **Figure A-2** に示す。電子顕微鏡観察において、磁性ナノ粒子と金ナノ粒子が複合化している様が見られている。減圧濃縮法の適切な運用により、濃度として 10.6 mg-Fe/mL の濃度まで濃縮することができた。水中での分散径(Hydrodynamic Size)は 90 nm。経鼻投与に適した粒子を得ることができたと言える。

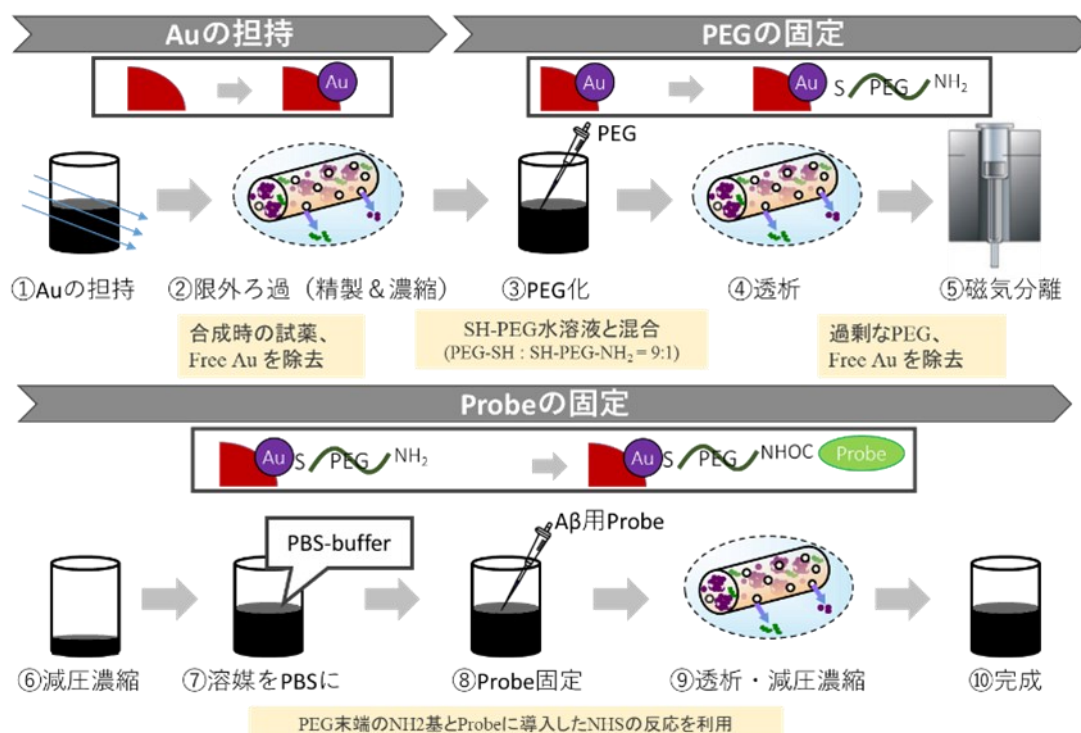


Figure A-1 表面修飾プロトコルのフロー図

ABC_PEG_AuFcM#8

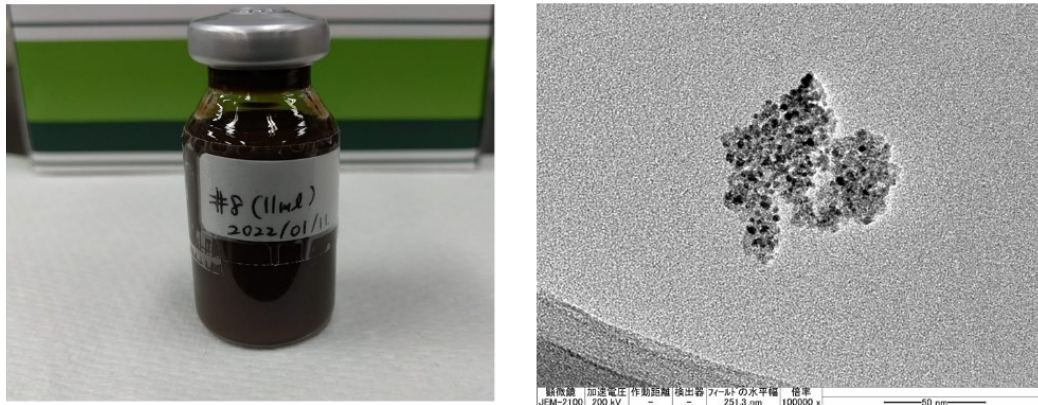


Figure A-2 ABC595修飾磁性粒子(#8)の外観(左)および電子顕微鏡写真(右)

A.2 モデルマウスへの経鼻投与試験

経鼻投与された機能性磁性粒子が脳に移行するか、脳に移行した磁性粒子が老人斑に結合するかを、モデルマウス(APP23 マウス、18 か月齢)を用いて調べた。脳に移行し老人斑に結合した機能性磁性粒子の検出は、抗 PEG 抗体と抗 A β 抗体を用いた蛍光二重染色と、磁性粒子のコア部分の鉄分子に反応して青く染まるベルリンブルー(BB)染色の2つの方法により行った。3.5 mg-Fe/mL の機能性磁性粒子(ABC595-PEG-AuFcM)懸濁液をモデルマウス(n=2)の鼻腔内に 20 μ L 投与し、投与 6 時間後に 4 %パラホルムアルデヒドで脳を還流固定した。脳を取り出し、パラフィン包埋して、切片を作製した。抗 PEG 染色では、粒子上の PEG を抗 PEG 抗体と FITC 標識 2 次抗体で、老人斑を抗 A β 抗体と Rhodamine 標識 2 次抗体で同時に可視化した。抗 PEG 染色の結果を Figure A-3 に示す。投与 1、2 は別固体で実施したもの、また非投与は機能性磁性粒子(ABC595-PEG-AuFcM)を投与していない結果である。投与 1、2 いずれにおいても赤色に見える老人斑に緑色に見える PEG が重なっていることが分かる。これは磁性粒子に固定された PEG が老人斑に結合していることを意味する。また、磁性粒子を投与していないサンプルでは PEG の存在は見られない。次に、BB 染色の結果を Figure A-4 に示す。機能性磁性粒子を投与した投与 1、2 では老人斑の存在する箇所が青色に染まり、老人斑に鉄が存在していることが分かる。一方、非投与のものは、老人斑の存在する場所に鉄は存在しないことが分かる。従って、老人斑に存在する鉄は経鼻投与された機能性磁性粒子のコア材料である酸化鉄由来のものであると考えられる。

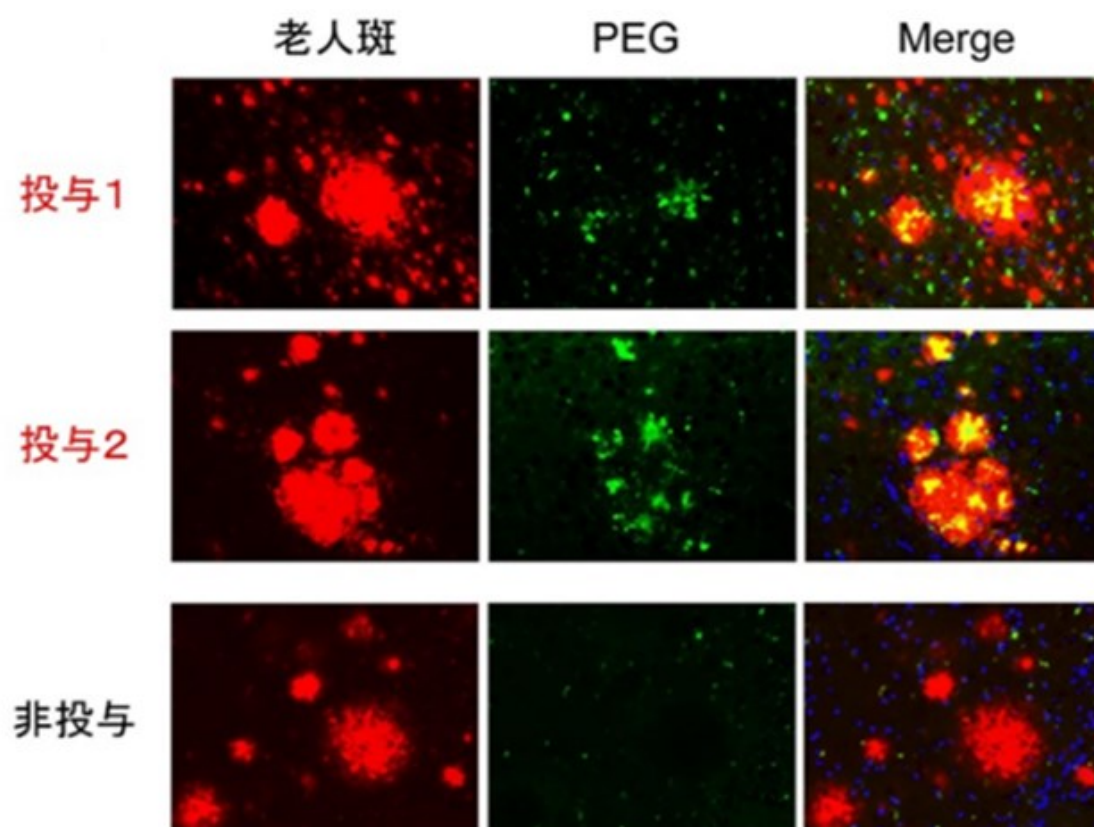


Figure A-3 経鼻投与された機能性磁性粒子の老人斑への結合(抗PEG染色)

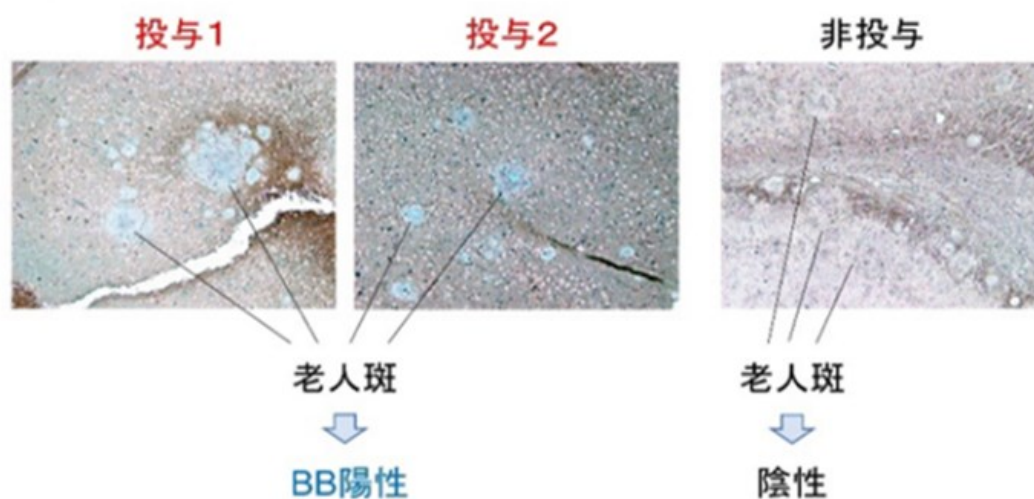


Figure A-4 経鼻投与された機能性磁性粒子の老人斑への結合(BB染色)