

心磁図の空間フィルタによる電流源推定における分析領域の検討

岩井守生¹, 小林宏一郎¹, 孫文旭²

¹ 岩手大学理工学部 ² 近畿大学工学部

Consideration of analysis area of current source estimation by spatial filter in MCG.

Morio Iwai¹, Koichiro Kobayashi¹, Wenxu Sun²

¹Faculty of Science and Engineering, Iwate University, Iwate 020-8551, Japan

²Department of Engineering, Kinki University, Hiroshima 739-2116, Japan

はじめに

心磁図は、心疾患の診断に有効であり、近年臨床研究において注目されている、特に、心磁図は人体の透磁率が一定であることなどから、心筋内の電流分布の推定に有用である。現在多くの場合、空間フィルタ法を用いて心筋内の電流源推定が行われている。算出方法の違いにより、様々な手法が提案されているが、本研究では、再構成磁場精度が高く、過剰な広がりや抑制可能な eLORETA 法¹⁾を採用した。従来は、観測点と解析点の関係を考慮し、可能な限り小さな解析領域にすることで、推定精度を向上させてきた²⁾。しかし、広がりを持った電流源では、広がりが正しく表現できず、推定解が歪むことが考えられる。そこで心臓の大きさより大きい解析領域を設定することで推定解が歪まないのではないかと考えた。この考えを検討すべく、解析領域の大きさを変更することによる推定解の影響を検討した。

検討方法

従来通りの心臓の大きさ (xy 平面 120mm 四方) の解析空間 (解析点: 1440 点) に対して、xy 平面 180mm 四方の大きさの解析空間 (解析点: 3240 点)、xy 平面 240mm 四方の大きさの解析空間 (解析点: 5760 点) を新たに定義し、これら 3 つの解析領域の eLORETA による電流源の推定精度を比較した。本検討では実計測心磁図の R 波ピーク時の計測磁場を用いた (日立製の 64ch SQUID 磁束計を用いた³⁾)。比較項目は推定電流最大値の 80% 以上のボクセル数、GOF (Goodness Of Fit)、CT 画像を用いた推定解の大きさの比較である。

検討結果

3 つの解析領域を比較した結果、ボクセル数は解析点が多くなることにより、解析領域を大きくすることで推定解が広がることが分かった。次に、GOF に関しては、すべての解析領域で 0.99 を超えており、GOF では影響がないことが分かった。最後に、CT 画像との比較について、従来の解析領域では推定解が 2 つに分かれており、正しい位置に推定されていないが、拡張した解析領域では大きさ・位置ともにおおむね正しく推定された。これらの結果より広がりのある電流源を推定する場合は、対象よりも大きい解析領域を設ける必要があることが分かったため報告する。

表 1. 検討結果 (ボクセル数・GOF)

解析領域	従来法	提案法 1(xy 平面 180mm 四方)	提案法 2(xy 平面 240mm 四方)
ボクセル数	179	233	305
GOF	0.99	0.99	0.99

参考文献

- 1) R. D. Pascual-Marqui. "Discrete, 3D distributed, linear imaging methods of electric neuronal activity. Part 1: exact, zero error localization.", arXiv :0710.3341 [math-ph], vol. 1, pp. 1-16, Oct. 2007.
- 2) W. Sun and K. Kobayashi. "Simulation of extended source localization using sLORETA method for magnetocardiography," *J. Mag. Soc. Japan*, vol. 41, pp. 75-80, 2017.
- 3) H. Kanzaki et al., "A new screening method to diagnose coronary artery disease using multichannel magnetocardiogram and simple exercise," *Basic Res. Cardiol.*, vol. 98, no. 2, pp. 124-132, 2003.

超低磁場下における分極磁場パルスを用いない磁気共鳴信号計測

小山大介¹, 柴田眞輔²
(¹金沢工業大学, ²株式会社リコー)

Detection of Magnetic Resonance Signal without Prepolarization Technique in Ultra-low Magnetic Field

Daisuke Oyama¹, and Shinsuke Shibata²

(¹Kanazawa Institute of Technology, ²RICOH Company, Ltd.)

はじめに

μT から mT 程度の静磁場を利用する磁気共鳴画像 (MRI: Magnetic resonance imaging) として, 超低磁場 MRI の開発が進められている. 著者らはこれまでに卓上サイズのコイルセットで構成される小型超低磁場 MRI システムの開発を進めてきた¹⁾. このシステムでは静磁場強度を数十 μT としており, 信号強度増幅とスピン向きを制御することを目的として分極磁場パルスを用いていた. しかし分極磁場パルスの使用は装置の大型化や計測時間の増長につながるといった不利益も招いていた. そこで本研究では分極磁場パルスを使用しない超低磁場 MRI システムの実現を目的として, 静磁場強度を約 1 mT とした MRI 計測システムを作製し, 磁気共鳴(MR: Magnetic resonance) 信号計測実験を実施した.

超低磁場 MRI 用コイルセット

Fig. 1 に本研究で開発した超低磁場 MRI 用コイルセットの概要を示す. Y 方向の静磁場発生用コイル(B_0 コイル) として Merritt コイル²⁾ を基にコイルを設計し, 222 回巻きの静磁場コイルを製作した. 1 A の電流を印加した際に発生する中心磁束密度は 0.6 mT であった. また, スピンを倒すための X 方向の交流磁場を発生させるコイル (RF コイル) を B_0 コイルの側面に配置した.

磁気共鳴信号 (MR 信号) を検出するための誘導コイルを B_0 コイルおよび RF コイルの中央に置き, MR 信号の Z 方向成分を検出するようにした. 検出コイルは外径 39 mm , 内径 29 mm , 高さ 29 mm の円筒形をしており, 巻数は 660 回である. 計測試料は円筒形のコイルの中に置かれる.

磁気共鳴信号計測実験

製作したコイルセットで MR 信号を観測可能であることを示すため, プラスチック容器に入れた 11.4 g の水を対象とした計測実験を実施した. B_0 コイルに 1.48 A の電流を印加し, 0.88 mT の静磁場を発生させた. 計測にはエコー時間を 10 ms としたスピンエコーシーケンスを用いた.

Fig. 2 に観測されたエコー信号を示す. 比較のため, 試料無しの場合に観測された波形も重畳して描いている. いずれも 500 回の加算平均波形である. 試料ありの場合に指数関数的に減衰する 37.7 kHz の信号が観測されており, エコー信号であるが分かる. 作製したコイルセットにより, 約 1 mT 下において分極磁場パルスを使わずにエコー信号を観測可能であることが確認できた.

謝辞

本研究の一部は, 科研費 (20K12680) の助成を受けて実施した.

参考文献

- 1) D. Oyama et al., *IEEE Trans. Magn.*, **53**, 5100504, 2017.
- 2) R. Merritt et al., *Rev. Sci. Instrum.*, **54** (7), 879-882, 1983.

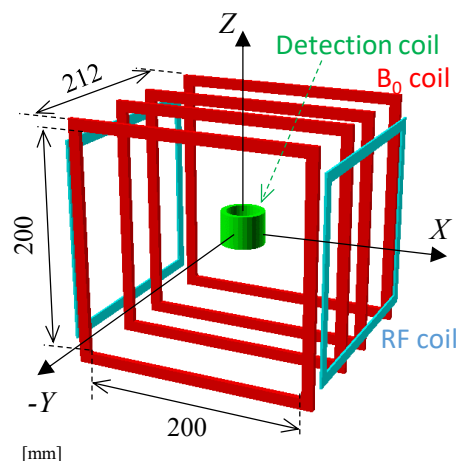


Fig. 1. Coil set of our ULF-MRI system.

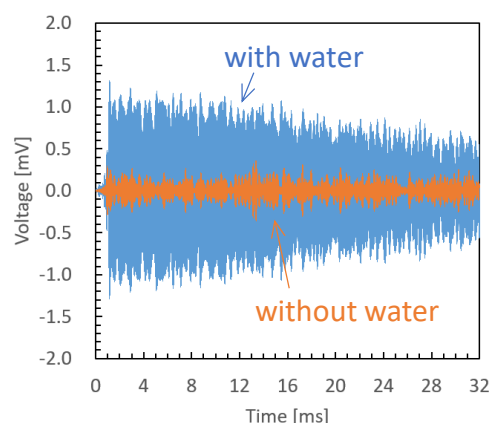


Fig. 2. Recorded signal with and without a water phantom.

ヒト子宮肉腫細胞株の多剤耐性の有無において 60 Hz 交流磁界が抗がん剤作用へ与える影響の違い

芝木玲生¹, 柿川真紀子¹, 山田外史²
(¹金沢大学, ²公立小松大学)

Differential effects of 60 Hz magnetic fields on anticancer drug potency in human uterine sarcoma cell lines with and without multidrug resistance
R.Shibaki¹, M.Kakikawa¹, S.Yamada²
(¹Kanazawa University, ²Komatsu University)

はじめに

本研究室ではこれまで、ヒト肺がん細胞株 A549 およびヒト肝がん細胞株 HepG2 において、交流磁界による抗がん剤作用の増強を確認した。現段階ではこのメカニズムには不明な点が多い。しかし、外部刺激により細胞膜に存在する膜電位と膜タンパク質の構造が変化するとされており、また磁界により細胞膜に含まれるタンパク質の構造が変化するという報告もある。この理由から、磁界が抗がん剤の取り込み・排出に関わる膜タンパク質に影響を与え、結果として抗がん剤作用が増強した可能性が考えられる。

先行研究において、ヒト子宮肉腫細胞株 MES-SA では交流磁界曝露によって細胞膜電位が増加したが、同じ由来の多剤耐性細胞株 MES-SA/Dx5 では膜電位への影響はなかった。MES-SA/Dx5 は抗がん剤を細胞外へ排出する P-glycoprotein と呼ばれる膜タンパク質が過剰に発現している細胞である。そこで、本研究では多剤耐性に焦点を当て、MES-SA と MES-SA/Dx5 において、交流磁界が抗がん剤作用に与える影響について、生存率を指標として評価することを目的とした。

がん細胞における抗がん剤作用への交流磁界影響の測定方法

交流磁界の条件は周波数 60 Hz, 磁束密度 50 mT とした。抗がん剤は, daunorubicin, doxorubicin, etoposide, cisplatin の 4 種類を使用した。MES-SA/Dx5 の各抗がん剤に対する耐性率はそれぞれ異なっている。磁界曝露群(MF + drug)には抗がん剤と磁界を, 非曝露群(drug only)には同濃度の抗がん剤のみを添加し, それぞれ 0.5-4 h 反応させ, 生存率を測定した。両群の生存率を比較することで, 抗がん剤作用に対する交流磁界影響および抗がん剤の耐性率による交流磁界影響を評価した。

がん細胞における抗がん剤作用への交流磁界影響の結果

MES-SA および MES-SA/Dx5 に対して, 抗がん剤 daunorubicin を使用した実験結果をそれぞれ Fig.1, 2 に示す。グラフの縦軸は非曝露群に対する曝露群の細胞生存率の相対比, 横軸は反応時間を表している。実験結果から, MES-SA ではすべての反応時間で非曝露群に比べて曝露群の細胞生存率が約 40 % 低下し, 特に反応時間 1 h では最大で約 56.4 % 低下した。なお, この結果は複数回の実験により再現性があり, また統計分析によってすべての反応時間で有意差が認められた。一方, MES-SA/Dx5 では MES-SA と比較すると磁界影響は小さいが, 反応時間 0.5 h において最大で約 12.1 %, 非曝露群に比べて曝露群の細胞生存率が有意に低下した。なお, この結果は複数回の実験により再現性があり, また統計分析によって反応時間 0.5, 2 h で有意差が認められた。その他の抗がん剤作用の磁界影響に関する結果と MES-SA と MES-SA/Dx5 の磁界影響の違いに対する考察は口頭発表で述べる。

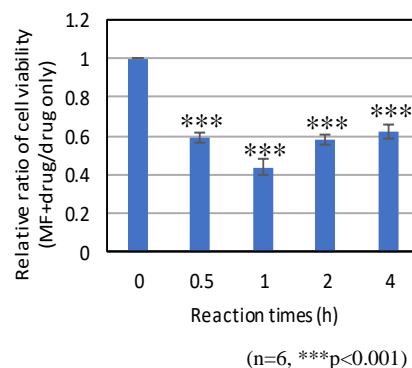


Fig.1 MF effect of daunorubicin on MES-SA cells

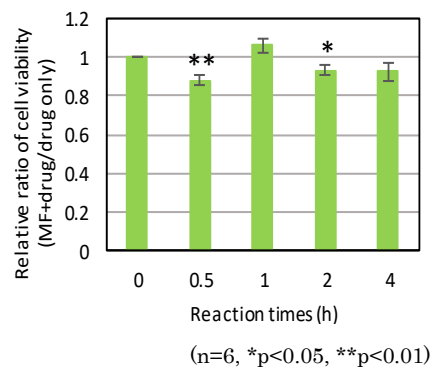


Fig.2 MF effect of daunorubicin on MES-SA/Dx5 cells

静電集積法による磁気ハイパーサーミア用 球状(La, Sr)MnO₃ 発熱体の作製

山田恭輔¹、清野智史¹、藤枝俊¹、横井敦史²、Tan Wai Kian²、武藤浩行²、中川貴¹
(¹大阪大学、²豊橋技術科学大学)

Preparation of spherical (La, Sr)MnO₃ heating mediator for magnetic hyperthermia
by electrostatic adsorption

K. Yamada¹, S. Seino¹, S. Fujieda¹, A. Yokoi², W. K. Tan², H. Muto², T. Nakagawa¹
(¹Osaka University, ²Toyohashi University of Technology)

1. 研究背景

磁気ハイパーサーミアとは、体外から印加した交流磁場によって発熱する発熱体を、体内に集積あるいは挿入して、発熱体周辺のみを選択的に加温し、がん組織のみを殺傷する治療法である。この発熱体には、印加磁場の強度に到達温度が依存しないこと、発熱特性が印加磁場の向きに依存しないこと、注射器によって体内に挿入可能であることが求められる。これらの条件を満たす発熱体として、組成が(La, Sr)MnO₃(以下LSMO)であり、アルギン酸ゲル化法での100-500 μmの顆粒試料の作製が報告されているが、球状試料の合成には至っていない。そこで、本研究では原料粉末を球形集積する技術である静電集積法に注目し²⁾、LSMO球状試料の作製を行った結果について報告する。

2. 実験方法

LSMO球状試料を作製するために、まず、均一な組成の試料の生成、及び微細な粉末試料の生成が期待できる錯体重合法によってLSMO粉末を作製した³⁾。続いて、このLSMO粉末を出発原料に静電集積法³⁾によって球状粉末集合体を作製する。表面電荷調整では、LSMO粉末を界面活性剤であるSDCを用いて分散させた後、ポリカチオンとしてPDDAを積層させゼータ電位を正(+48 mV)に、さらにポリアニオンとしてPSSを交互に積層することにより、ゼータ電位を負(-13 mV)に調整した。これらの2種のサスペンションを所定の体積比率で混合し、4 rpm、7日間の回転・攪拌処理を行うことによりLSMO球状粉末集合体を得た。最後に、このLSMO球状粉末集合体に大気中1250 °C、10 hの熱処理を加え焼結体を得た。

3. 結果と考察

錯体重合法によって作製したLSMO粉末は、SEM観察から粒径100 nm程度であった。この粉末試料から静電集積法によって作製した球状粉末集合体は非常に脆く、SEM観察はできなかった。この脆い球状試料を熱処理で焼結させた結果、ハンドリングが容易な硬さの粒子となった。熱処理後のLSMO球状試料のSEM像をFig.1に示す。この粒子の長軸の長さは242 μm、短軸の長さは220 μmであった。長軸に対する短軸の比は1.10であり、比較的高い真球度を有する。ほかの球状試料についてもほぼ同様の形状が得られている。また、この球状試料の密度は、LSMOの理論密度の80%であり、圧粉成形体ではないにも関わらず比較的高い密度を実現できた。

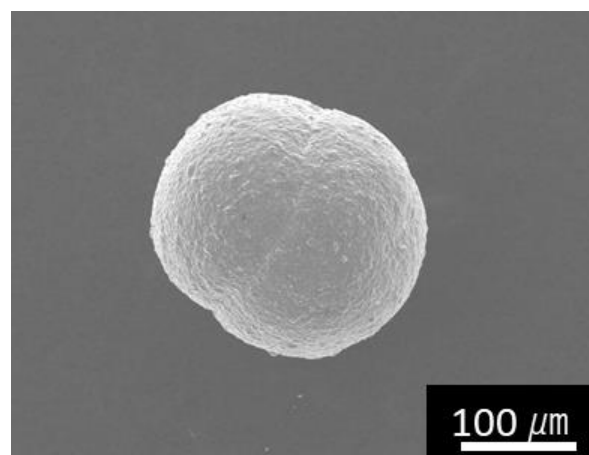


Fig.1 : SEM image of LSMO spherical sample after annealing

参考文献

- 1) 赤井勇樹 他, 第39回日本磁気学会学術講演会, (2015) 9aE-2.
- 2) W. K. Tan, *et.al.*, *Nanoscale Research Letters*, **14**, (2019) 297.
- 3) M. Horiki *et.al.*, *J. Magn. Soc. Jpn.* **35**, (2011) 22-26.

シリカ被覆磁性ナノ粒子の磁気発熱量評価

木村 優介、櫻井 淳平、秦 誠一、岡 智絵美
(名古屋大学)

Evaluation of magnetic heating efficiency of silica-coated magnetic nanoparticles

Y. Kimura, J. Sakurai, S. Hata, C. Oka
(Nagoya Univ.)

はじめに

磁性ナノ粒子の交流磁場下における磁気発熱はがん磁気温熱療法などで注目されている。磁気発熱応用では、発熱量予測に基づいた磁性ナノ粒子複合体設計が求められるが、磁性ナノ粒子の磁気発熱量を正確に予測する方法はまだない。そこで我々は、発熱量理論式では考慮されていないが、実際の粒子間では生じている、粒子間磁氣的相互作用に着目した。本研究では、磁氣的相互作用を変化させその影響を解明することを目的に、磁性ナノ粒子を異なる膜厚でシリカ被覆し、発熱量を評価した結果を報告する。

実験方法

磁性ナノ粒子として、共沈法により合成したマグネタイトナノ粒子（平均粒径 9.9 nm）を用いた。磁性ナノ粒子のシリカ被覆は、オルトケイ酸テトラエチル（TEOS）を磁性ナノ粒子分散エタノール水溶液に超音波処理下で添加し実施した。異なるシリカ被覆量の試料を得るために TEOS 添加量を変化させシリカ被覆を行った。シリカ被覆量の指標として、シリカ被覆磁性ナノ粒子中のシリカと磁性ナノ粒子の質量比を ICP-AES 測定結果から算出した。発熱量測定はシリカ被覆または未被覆磁性ナノ粒子に交流磁場 ($f=2.0$ MHz、 $H=4.0, 3.0$ kA/m) を印加し実施した。試料の比熱容量は DSC 測定から得られた値を用いた。

実験結果

Fig. 1 にシリカ被覆磁性ナノ粒子の TEM 画像、Fig. 2 に発熱量測定結果を示す。TEOS の添加量調節により、磁性ナノ粒子に対するシリカの質量比が 1.15、2.07 である試料が得られた。シリカ被覆量増加に伴い発熱量が増加することから、磁氣的相互作用の減少により発熱量が増加することを確認した。作製した磁性ナノ粒子は単磁区構造であると予想されるので、1つの粒子は磁気双極子としての働きをもち、粒子間には磁気双極子間相互作用が働くと考えられる。磁気双極子間相互作用は、双極子間距離の 3 乗に反比例した負のポテンシャルエネルギーで記述される¹⁾。つまりシリカ被覆粒子では、粒子間距離の増加に伴い磁気双極子間相互作用による負のポテンシャルエネルギーが減少し、磁気モーメントの回転に消費されるエネルギーが低下し、発熱量が増加したと推測する。

参考文献

1) Stefano Giovanazzi et al., Physical Review Letters, **89**, 130401(2002)

謝辞

本研究は科研費 (21K14512) の助成を受けたものである。

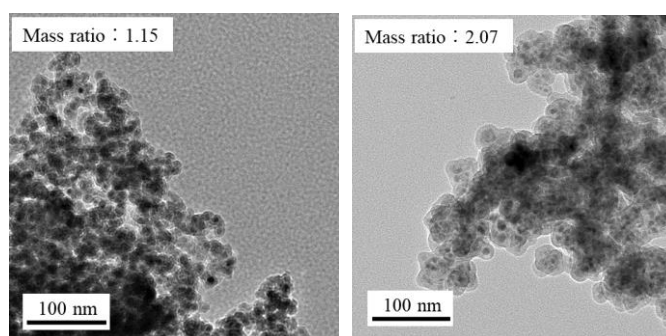


Fig. 1 TEM images of silica-coated magnetic nanoparticles

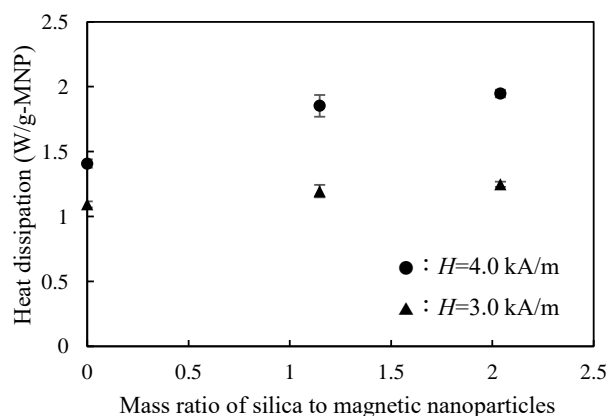


Fig. 2 Effect of mass ratio of silica to magnetic nanoparticles (MNPs) on heat dissipation

磁気ハイパーサーミア用 PID 加熱制御システムの開発

鹿野 晃弘, トンタット ロイ, 桑波田 晃弘, 薮上 信
(東北大学)

Development of PID-based Automatic Temperature Control System for Magnetic Hyperthermia
Akihiro Shikano, Loi Tonthat, Akihiro Kuwahata, Shin Yabukami
(Tohoku Univ.)

1. はじめに

磁気ハイパーサーミア (MH: Magnetic Hyperthermia) において, 生体に投与された磁性体の発熱による温度上昇はがん治療への有効性が確認されているが [1], 過度な加熱は正常組織に対してもダメージを与え, 侵襲性を高めてしまう. そのため, 治療中のがん組織の正確な温度計測と定温加熱制御は重要な技術である. 本研究では, リアルタイム温度計測と PID 制御による定温加熱制御システムの開発と原理実証 [2] について報告する.

2. システム構築と実験方法

Fig. 1 に開発した MH システムの構成を示す. 本システムは, チラー (FLOWMAX, Miller Electric), 誘導加熱電源 (EasyHeat 2.4 kW, Ambrell), 光ファイバー温度計 (FL-2000, 安立計器), PC で構成される. 温度計測を基に, LabVIEW 2020 (National Instruments) を用いた PID 制御によって, コイルに流す電流を制御し, 治療に必要な温度を維持できる. がん加熱治療のためのコイルは, 内径 70 mm, 外径 85 mm, ピッチ 7 mm の 2 巻である. 260 kHz の電流 300 A を流したときのコイル中心における磁界強度は 11.5 kA/m であり, 磁界強度と周波数の積は生物医学的な制限の $5 \times 10^9 \text{ Am}^{-1}\text{s}^{-1}$ [3] 未満であるため, 生体への影響はない.

MRI (Magnetic Resonance Imaging) 造影剤として医薬品認可されている磁性ナノ流体のフェルカルボトラン (Resovist® 注, 共和クリティケア) 0.5 mL をマイクロチューブへ入れ, 2 巻コイル中心に設置し, 開発した定温加熱システムの性能を評価した. コイルにステップ状の電流を流した場合のフェルカルボトランの発熱応答を測定し, ジーグラ・ニコルス法 [4] を用いて, PID パラメータ $K_c = 29.87$, $T_i = 0.64 \text{ min}$, $T_d = 0.16 \text{ min}$ を決定した. これらの PID パラメータに基づき, 室温から治療温度 45 °C と 50 °C までの 600 秒間の加熱検証実験を実施した.

3. 結果

Fig. 2 に目標温度 45 °C と 50 °C における PID 定温加熱制御実験の温度変化を示す. フェルカルボトランの温度が目標温度の $\pm 2\%$ に収束するまでの整定時間 T_s は, それぞれ 194 秒, 208 秒であった. 目標温度を維持している 300 秒間における温度変化の標準偏差は, それぞれ $45 \pm 0.07 \text{ }^\circ\text{C}$, $50 \pm 0.10 \text{ }^\circ\text{C}$ である. これらの標準偏差は光ファイバー温度計の分解能の $0.10 \text{ }^\circ\text{C}$ 以下であるため, 治療温度を正確に制御することに成功した. 本システムを用いることで,

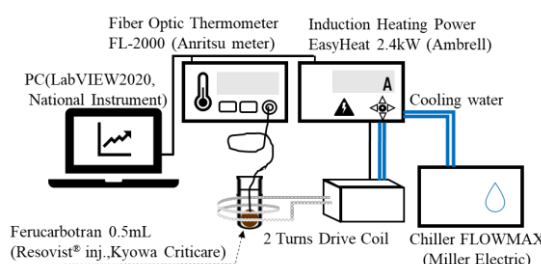


Fig. 1 PID-based automatic temperature control system for magnetic hyperthermia

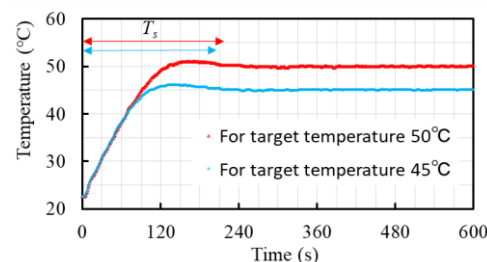


Fig. 2 Accurate temperature control of Resovist® 0.5 mL. モデリングが困難な *in vivo* の実験においても同様に, 様々ながん細胞株に合わせて治療温度を正確にコントロールできると考えられる.

4. まとめ

定温加熱制御を可能とする磁気ハイパーサーミアシステムを開発した. PID 制御を応用することで, がん治療に用いるフェルカルボトランの温度を, $45 \pm 0.07 \text{ }^\circ\text{C}$, $50 \pm 0.10 \text{ }^\circ\text{C}$ の高い安定性で制御することに成功した. 今後の予定として, がんモデルマウスを用いた動物実験を実施し, 本システムを用いて低侵襲にがんを治療できることを実証する.

謝辞

本研究の一部は, JSPS 科研費 (19K23597, 20K20210) および東北大学卓越大学院プログラムの助成を得たものである.

参考文献

- [1] A. S. Garanina *et al.* : *Nanomedicine: Nanotechnology, Biology and Medicine*, Vol.25, 102171 (2020).
- [2] A. Shikano *et al.* : *IEEJ Trans*, 16:807-809 (2021).
- [3] R. Hergt *et al.* : *Journal of Magnetism and Magnetic Materials*, 311(1):187-192 (2006).
- [4] Ziegler JG *et al.* : *Transactions of the ASME*, 64, 759-768 (1942)