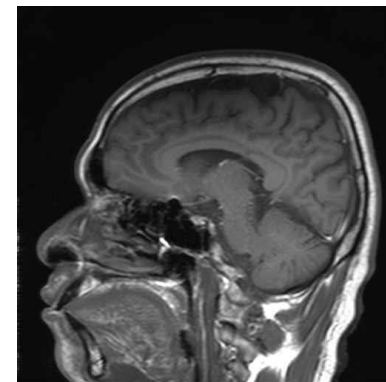


筑波大学
University of Tsukuba



My brain

MRIを用いた生体試料などの 高分解能イメージングの現状

筑波大学数理物質系

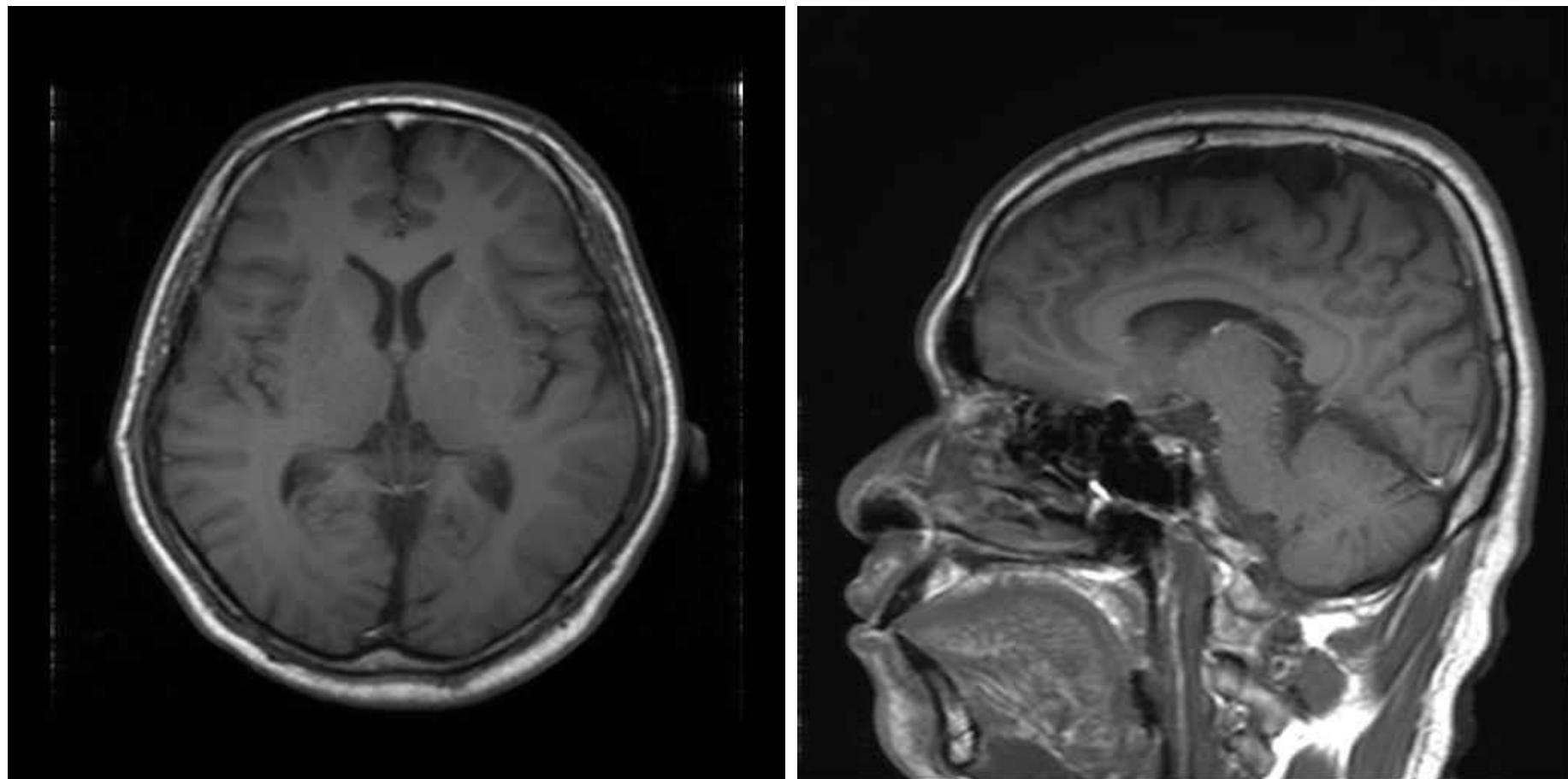
物理工学域 巨瀬 勝美

テラヘルツ分光部会シンポジウム(2013-10-28)

講演の内容

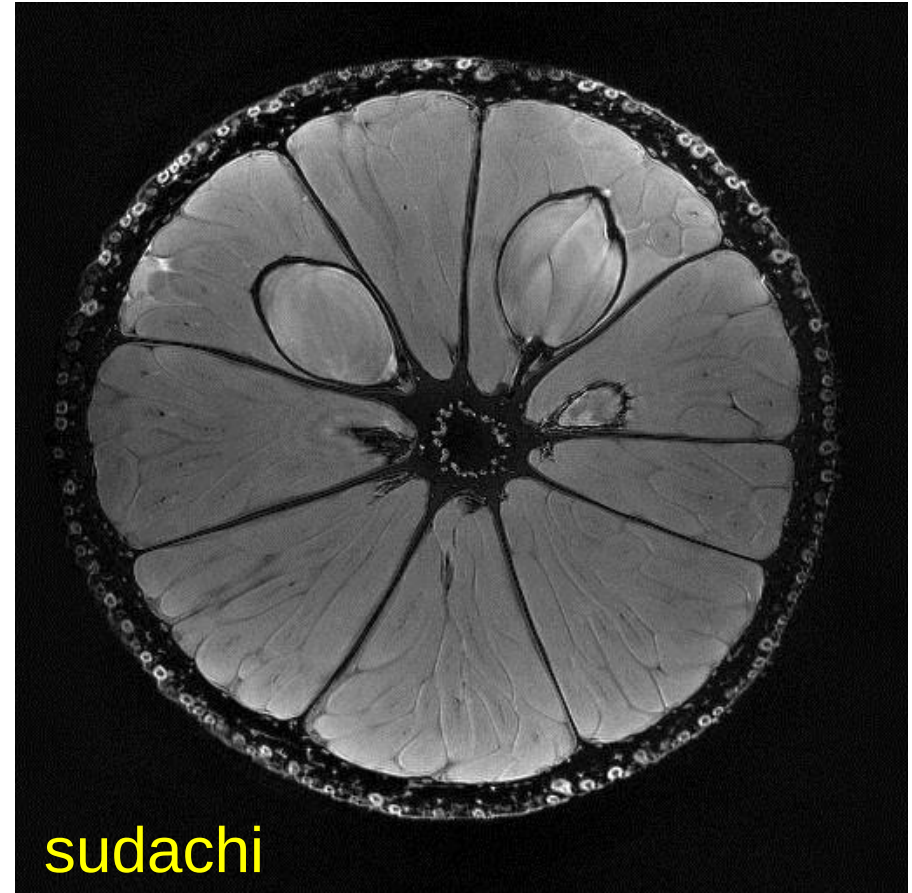
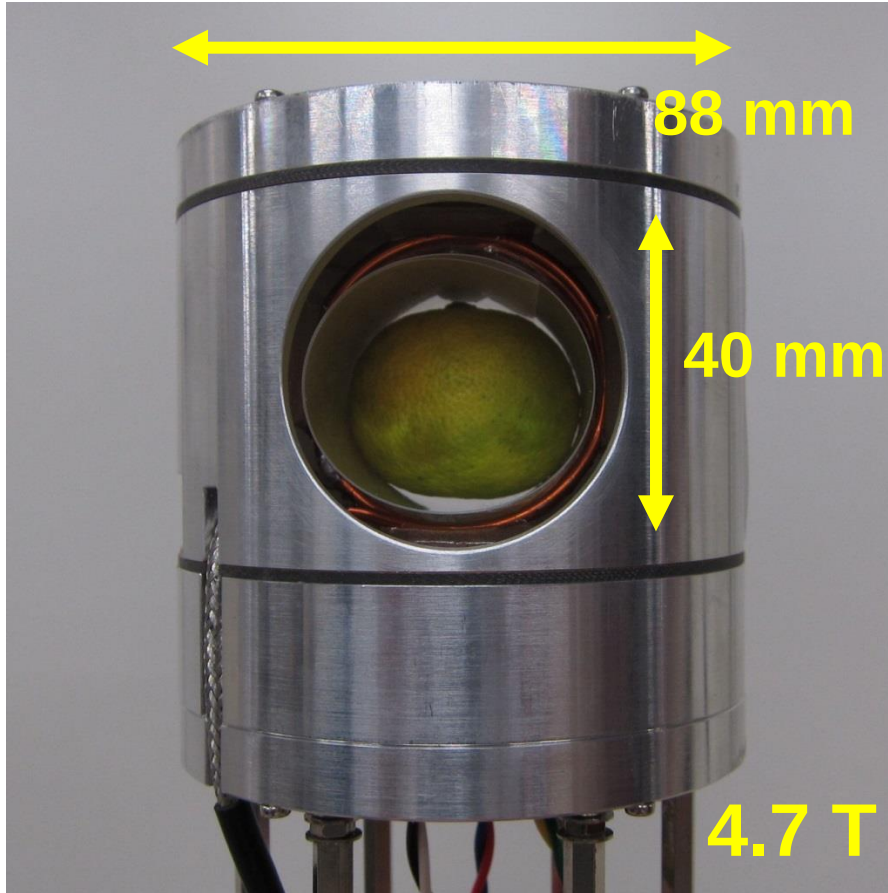
1. Introduction
2. MRIの原理
3. MRIにおける空間分解能
4. MRIにおける画像コントラスト
5. MRI装置
6. MR microscopy画像
7. むすび

典型的MR画像(1): 人体用MRI



T1W images, transverse and sagittal section at **3T**

典型的MR画像(2): MR microscope



3DSE, TR = 800ms, TE = 20ms, NEX = 1, FOV = (40.96mm)³,
Matrix = 512 × 512 × 128, Voxel size = 80μm × 80 μm × 320 μm

MRIとは？



超伝導磁石を用いたMRI(東芝MS)



永久磁石を用いたMRI(日立メディコ)

磁気共鳴イメージング (Magnetic Resonance Imaging) の略. 装置自身もMRIと呼ぶ. **水**や**脂肪**に含まれる**水素原子核**の分布を, **NMR**現象を利用して画像化する装置. 国内で約**6,000台**が普及している.

MRIの特徴

1. 放射線被曝がなく安全に人体内部の構造を描出できる。高周波磁場と変動磁場に規制。吸引事故はある
2. 軟部組織の画像コントラストに優れ、頭部、脊髄、関節など骨に囲まれた部位では最優先の手法
3. 分子のマクロ・ミクロな運動に関する情報により、体内組織の物理的・化学的情報を描出できる：血管や体液の分布や流れ、分子拡散の可視化
4. 脳機能計測：血液の局所的な磁化率変化を観測。神経科学における革命的手法

NMR/MRIの歴史

1946年 BlochらとPurcellらがNMRを発見

 1952年 NMRに対しノーベル物理学賞：X線に約50年遅れる

→ 1973年 LauterburがMRIの提案：NMR発見後27年

1975年 Ernstらがフーリエ変換法を用いたMRI法を提案

→ 1980年～ MRI臨床試験, 実用化開始

1990年 functional MRI(脳機能画像法)の原理発見

 1991年 Ernst, NMRにおける業績によりノーベル化学賞を受賞

 2002年 Würtllich, NMRによるタンパク質解析法の研究により,
ノーベル化学賞を受賞(田中耕一氏と同時)

 2003年 Lauterbur, Mansfield, MRIの開発により,
ノーベル医学生理学賞を受賞(X線CTは, 1979年)

2009年 小川誠二先生がノーベル医学生理学賞の有力候補に

↑
27年
↓

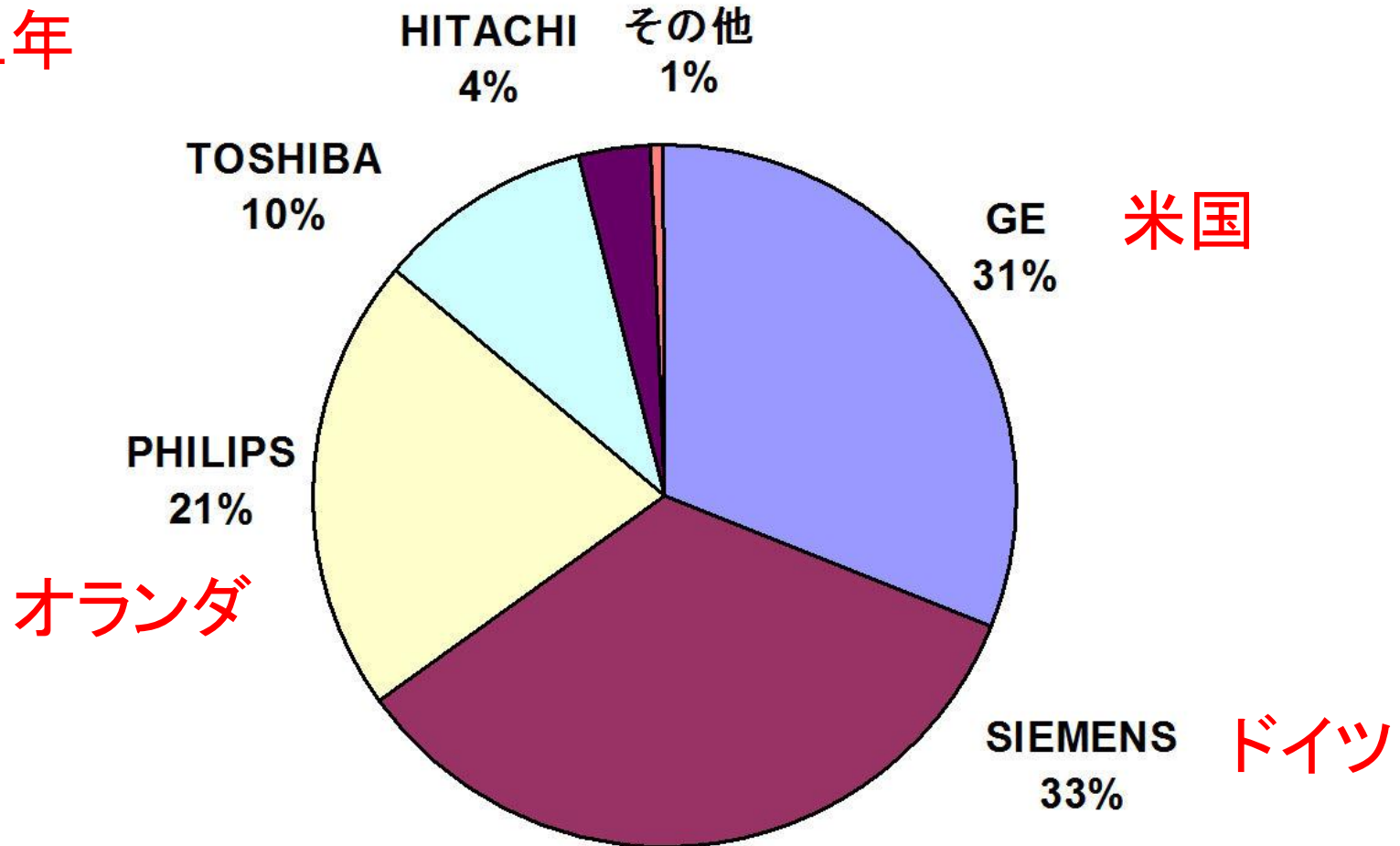
2003年ノーベル医学生理学賞:MRIに関する発見



Sir Peter Mansfield	Paul Lauterbur
Nottingham University	University of Illinois
Physicist	Chemist

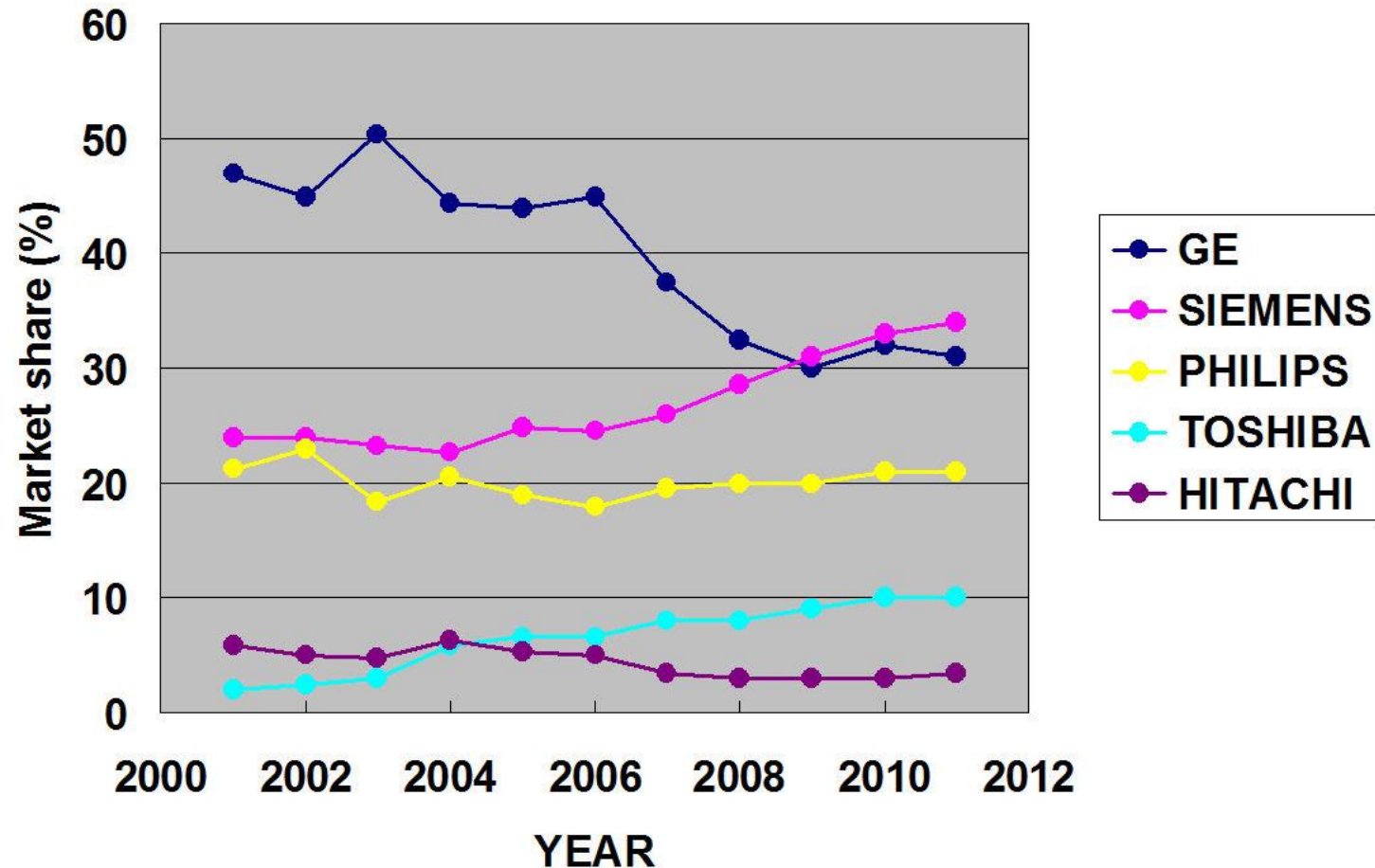
MRIの世界市場(1)

2011年



約3,000億円／年, Big3+日本2社(14%)の5社独占
人体全身用MRIが作れるのは, 世界で4カ国のみ

MRIの世界市場(2)



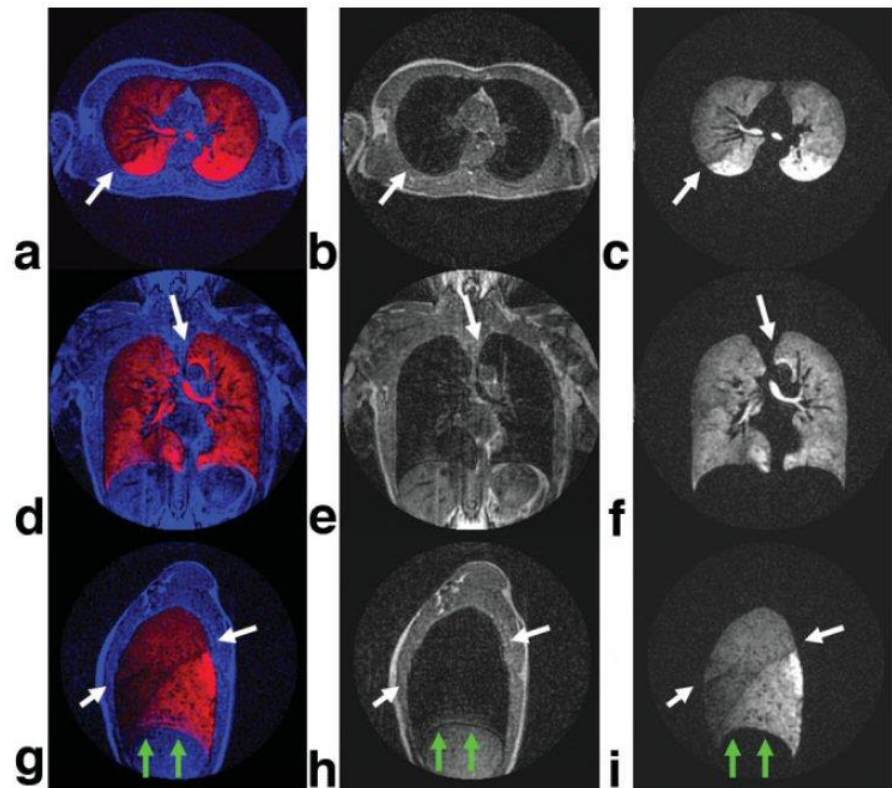
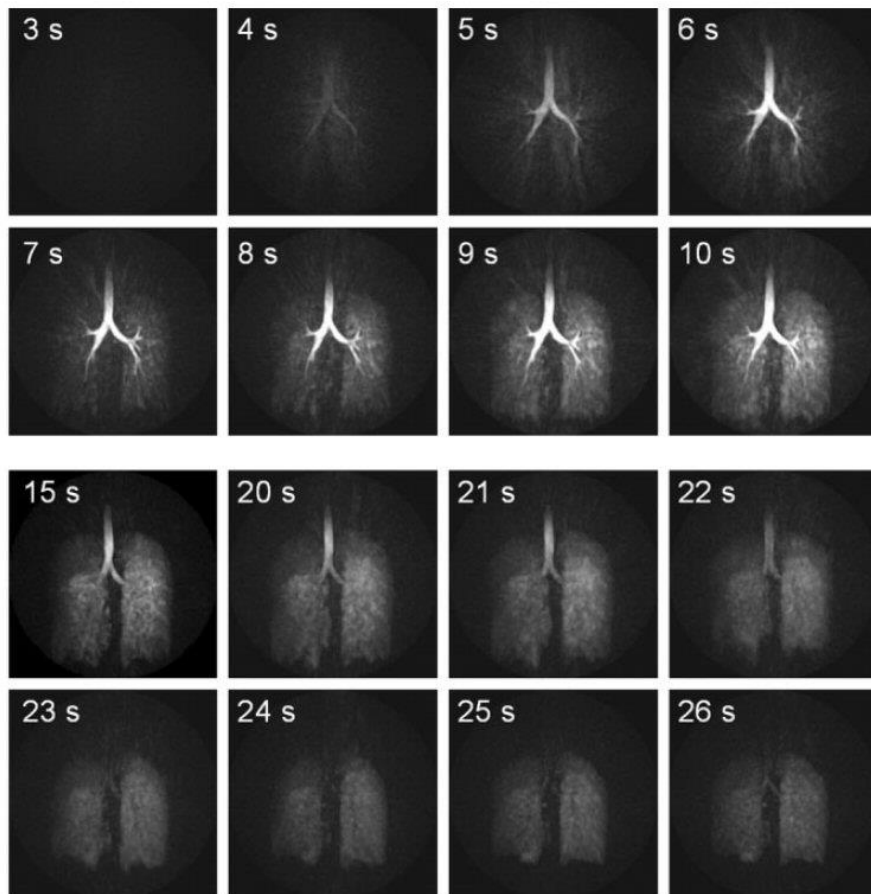
GE一人勝ちの状態からSiemensが逆転(米国拠点大学での交代)
東芝はこの10年で4倍増. 永久磁石中心の日立はシェア半減

MRIで使われる原子核種

核種	スピン量子数	共鳴周波数(MHz/T)	天然存在比(%)
^1H	1/2	42.6	99.985
^{19}F	1/2	40.1	100
→ ^3He	1/2	32.4	-
^{31}P	1/2	17.2	100
^{129}Xe	1/2	11.8	26.44
→ ^{23}Na	3/2	11.3	100
→ ^{13}C	1/2	10.7	1.108
^2H	1	6.54	0.015
→ ^{17}O	5/2	5.77	0.037

実用的なレベルでイメージングに使用されるのは **^1H のみ**

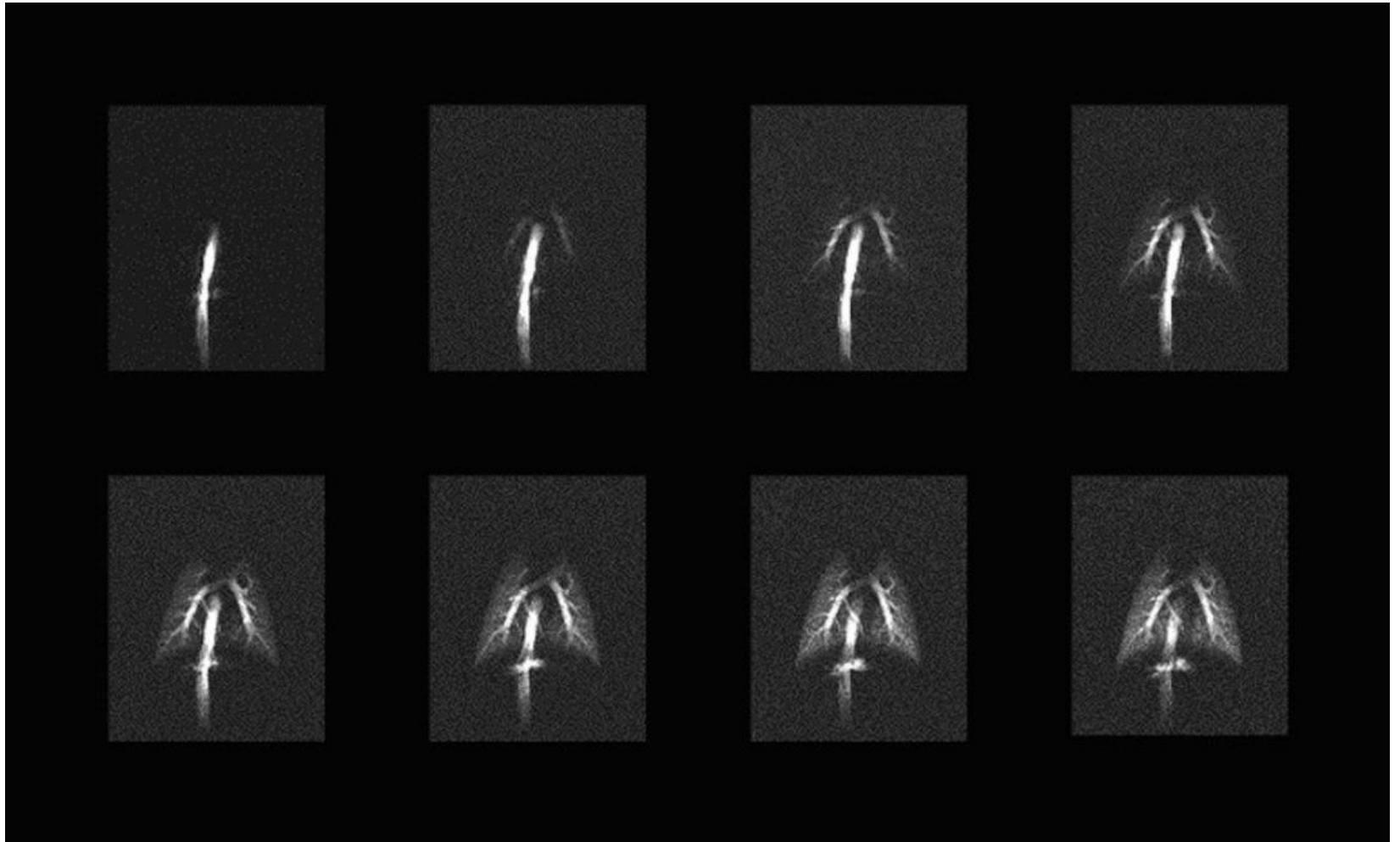
hyperpolarized ^3He のMR画像



^1H 画像と ^3He の合成画像(左)

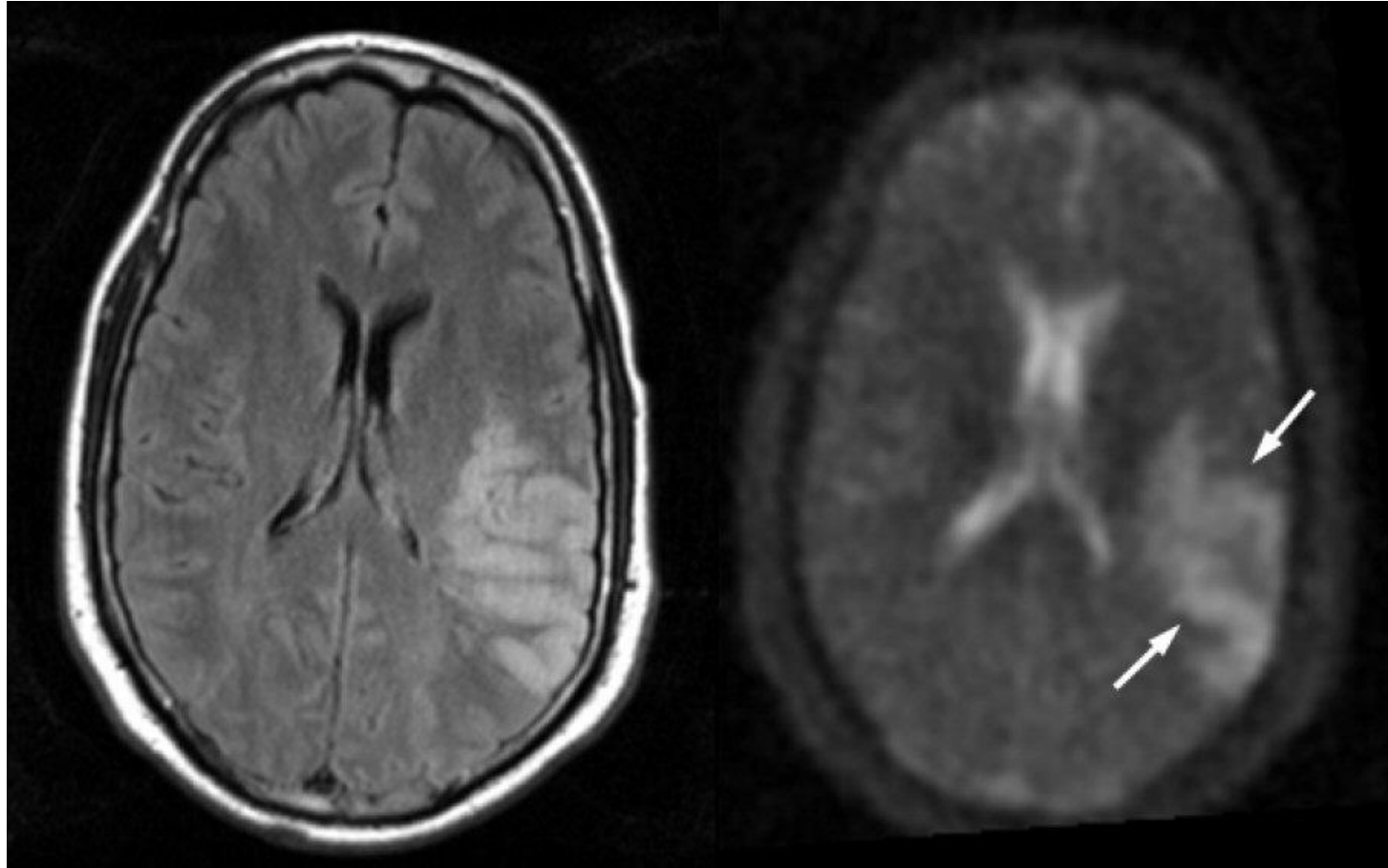
超偏極 ^3He ガス吸入における時間分解最大値投影(MIP)像. 1~9秒までは吸入期. 10~21秒は呼吸停止期. 22~25秒は呼気期.
J. H. Holmes et al. Magn. Reson. Med. 59:1062-1071(2008).

hyperpolarized ^{13}C のMR画像



大腿静脈より1ml/sで静注後に1秒毎に撮像(Yorkshire pig).
M. Ishii et al. Magn. Reson. Med. 57:459-463 (2007).

^{23}Na (NA=100%) のMR画像

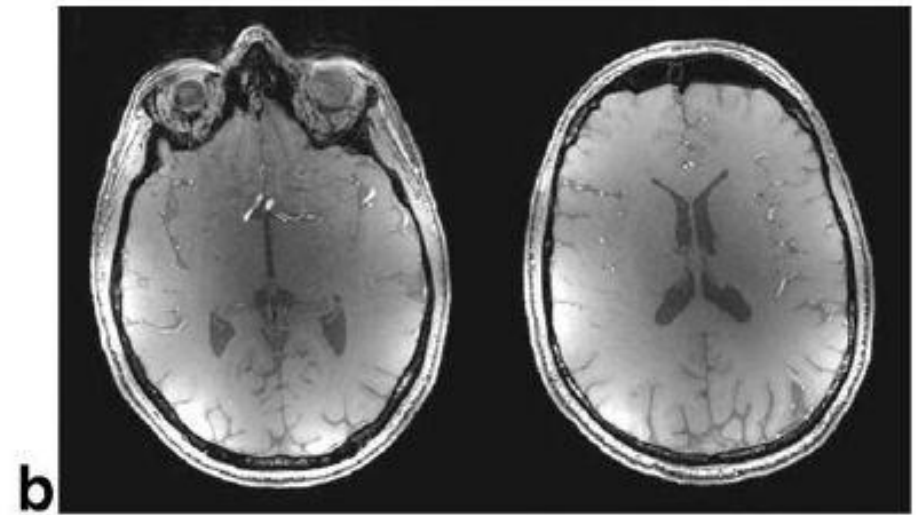
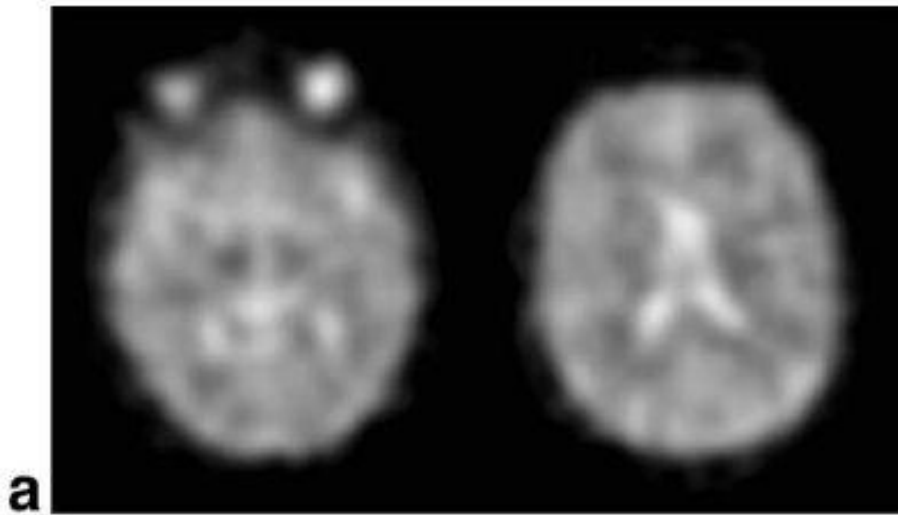


1.5Tにおける ^1H -FLAIR像 4.7Tにおける ^{23}Na 像(発作24時間後)
R. Bammer, ISMRM2008 weekend course

^{17}O (NA=0.037%) のMR画像

^{17}O

^1H



7 TにおけるNatural abundanceの ^{17}O 像(左)と ^1H (右)

共鳴周波数は40.8MHzと300MHz

Hoffmann et al. MRM, 2011.

生体内存在量と天然存在比の両方が大きくないと実用的でない！

講演の内容

1. Introduction

2. MRIの原理

3. MRIにおける空間分解能

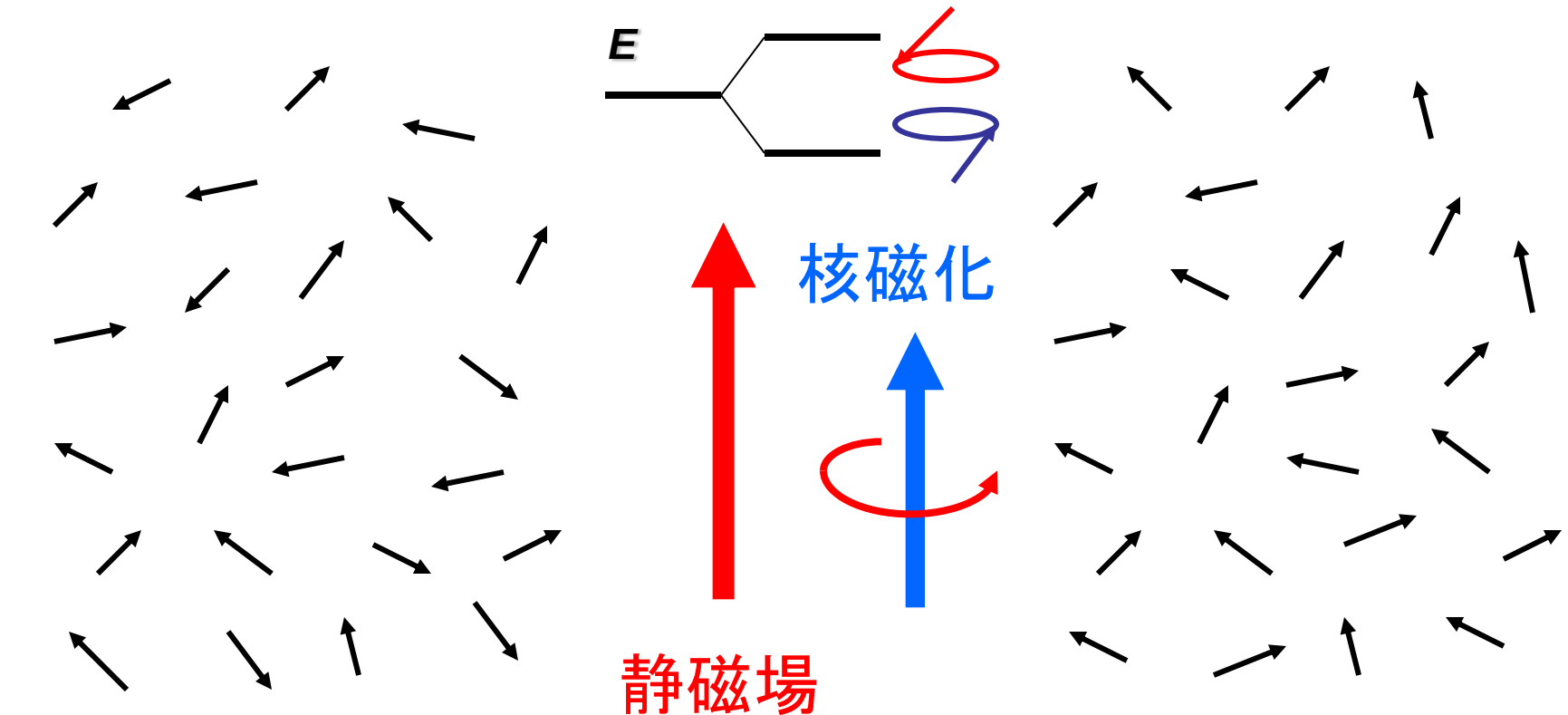
4. MRIにおける画像コントラスト

5. MRI装置

6. MR microscopy画像

7. むすび

核磁化の生成(古典的な見方)



プロトンスピンス系: $\chi = 4 \times 10^{-9} \text{ (MKSA)}$

$H_0 = 0$

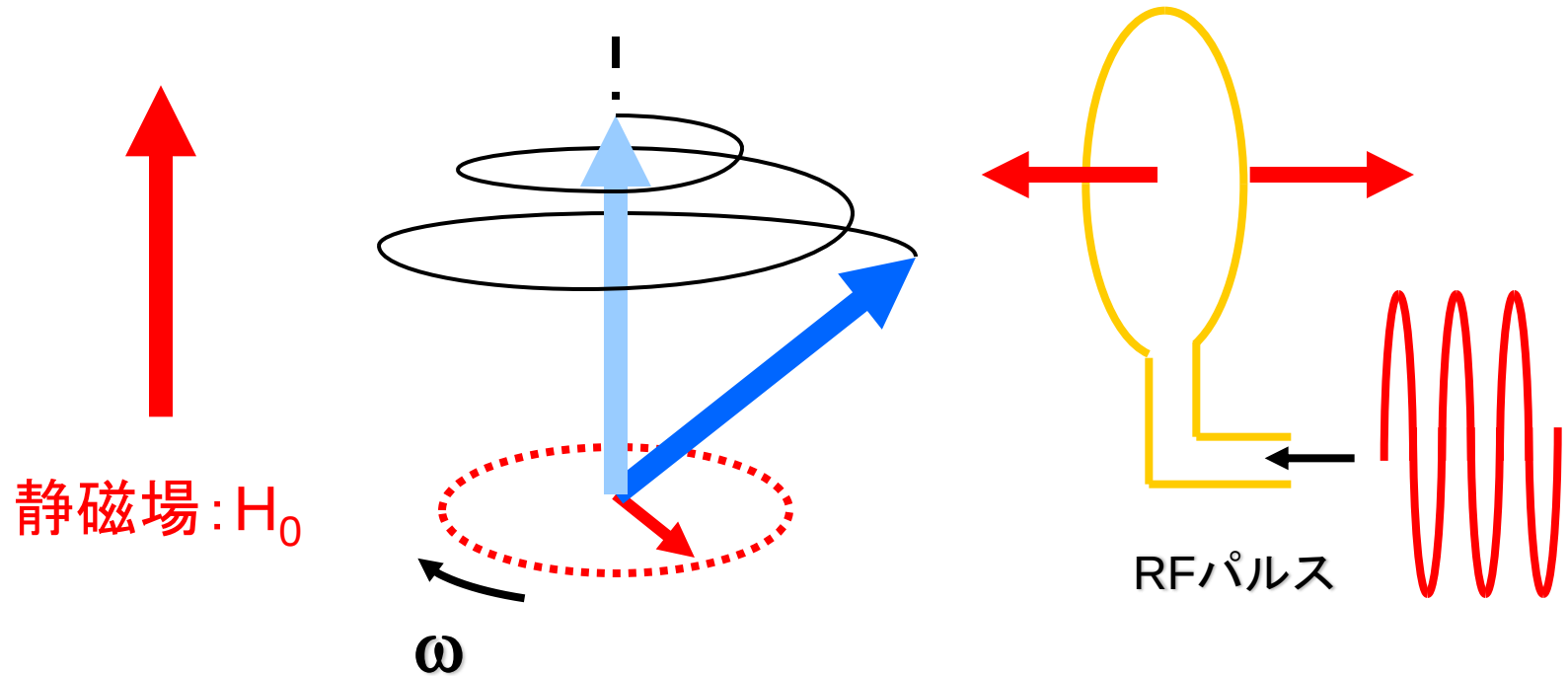
核スピンはランダムな方向

$H_0 \neq 0$

わずかに静磁場方向にそろう

横磁化の生成とNMR信号：回転磁場の印加

$$\omega = -\gamma H_0 : \text{ラーモアの式}$$



歳差運動の周波数と同じ周波数の回転磁場を加えると、トルクを受けて核磁化が倒れる

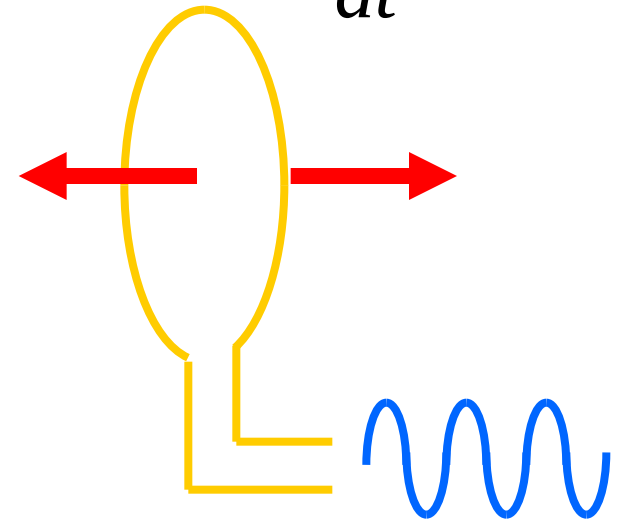
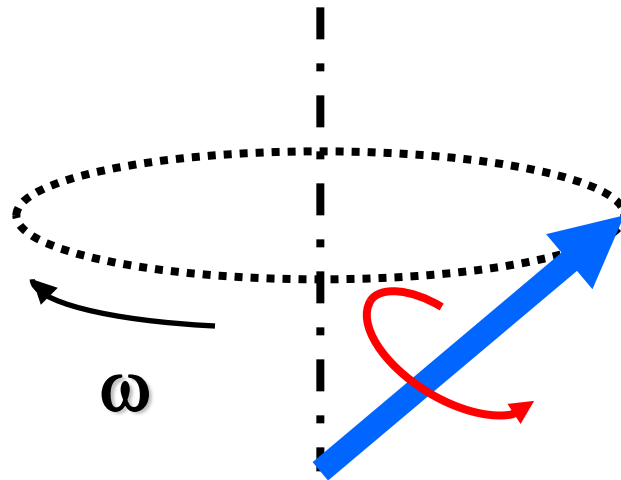
回転磁場を切ると、核磁化は、自由に歳差運動して、周囲に変動する磁場を生成し、コイルにNMR信号を誘起する

核磁化の歳差運動

$$\omega = -\gamma H_0 : \text{ラーモアの式}$$

$$V = -\frac{d\Phi}{dt}$$

↑
静磁場: H_0



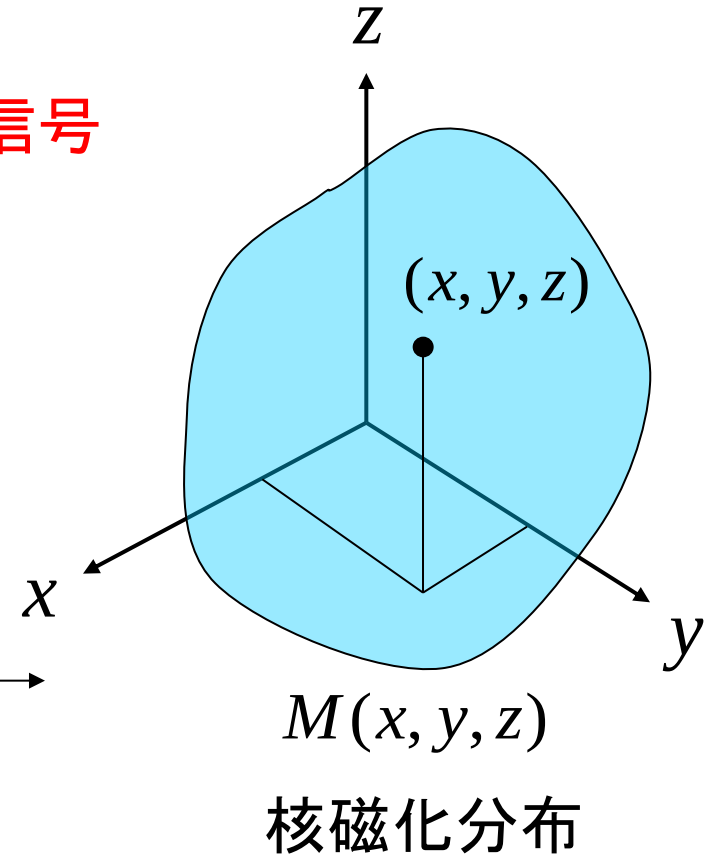
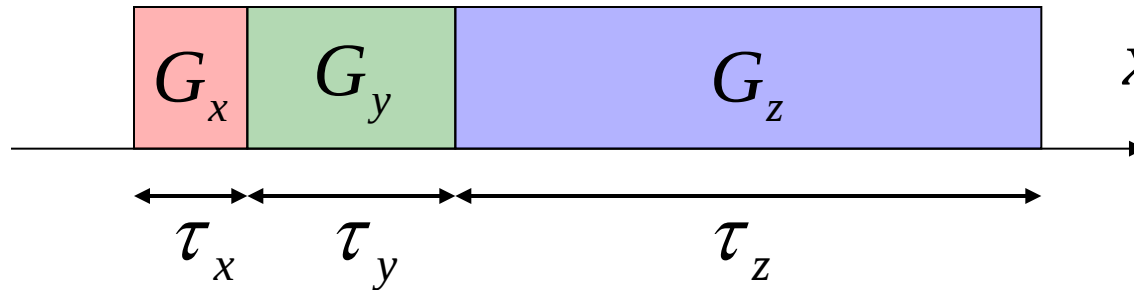
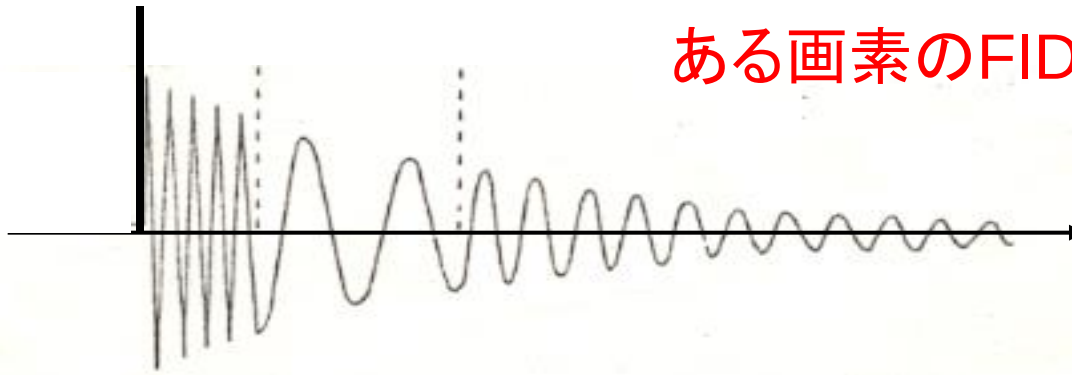
NMR signal

静磁場 H_0 の中で、何らかの方法で、核磁化を静磁場方向から傾けると、核磁化は、静磁場の周りに、静磁場強度に比例した周波数で歳差運動する。核磁化は、周囲に振動する磁場を生み出すので、コイルで誘導電圧を検出することができる。

フーリエ・イメージングの原理

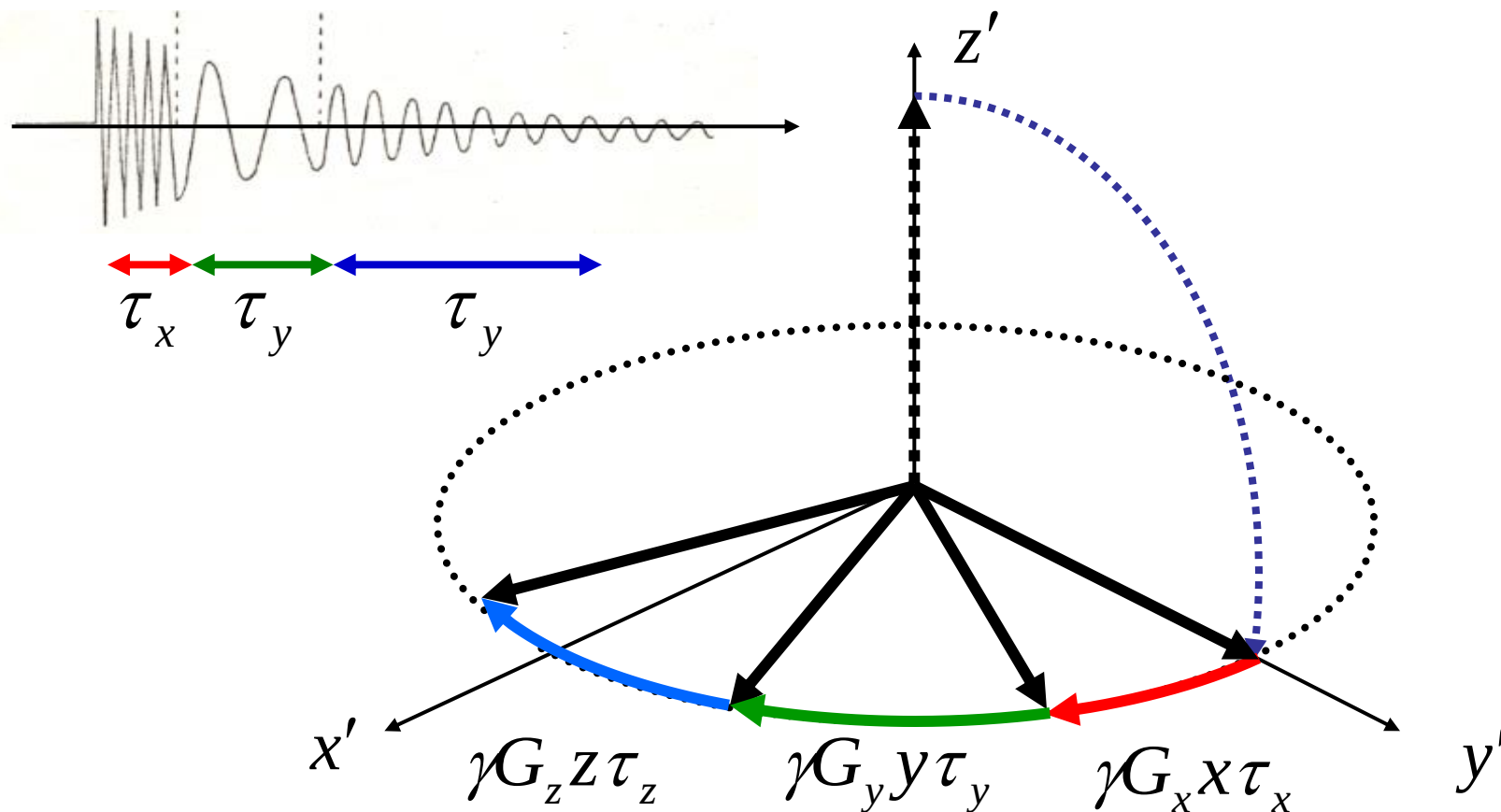
90°パルス

ある画素のFID信号



90パルスでFIDを発生させた後に、3軸の勾配磁場を τ_x τ_y τ_z だけ印加して、**NMR信号を変調**する。1975年Ernstが提案。2DNMRの最初の実施例

勾配磁場による核磁化の位相変化



点 (x, y, z) にある核磁化に、勾配磁場を次々に加えると、核磁化の位相は、

$$\phi(x, y, z) = -\gamma G_x x \tau_x - \gamma G_y y \tau_y - \gamma G_z z \tau_z \quad \text{となる.}$$

核磁化分布とNMR信号の関係

NMR信号は、核磁化の大きさにその位相項 $\exp(i\phi)$ を乗じて加え合わせたものとなる(歳差運動を検出しているため):

$$\begin{aligned} S(\tau_x, \tau_y, \tau_z) &= \iiint M(x, y, z) \exp(i\phi(x, y, z)) dx dy dz \\ &= \iiint M(x, y, z) \exp(-i\gamma G_x x \tau_x - i\gamma G_y y \tau_y - i\gamma G_z z \tau_z) dx dy dz \end{aligned}$$

$$k_x = \frac{\gamma G_x \tau_x}{2\pi} \quad k_y = \frac{\gamma G_y \tau_y}{2\pi} \quad k_z = \frac{\gamma G_z \tau_z}{2\pi} \quad \text{とおくと,}$$

$$S(k_x, k_y, k_z) = \iiint M(x, y, z) \exp(-i2\pi k_x x - i2\pi k_y y - i2\pi k_z z) dx dy dz$$

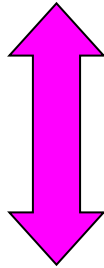
となる. このように, NMR信号は、核磁化分布のフーリエ変換として表される.

フーリエ変換による画像再構成

これより、核磁化分布 $M(x,y,z)$ は、NMR信号から、多次元逆フーリエ変換を用いて再構成されることが分かる。

$$S(k_x, k_y, k_z) = \iiint M(x, y, z) \exp(-i2\pi k_x x - i2\pi k_y y - i2\pi k_z z) dx dy dz$$

NMR信号

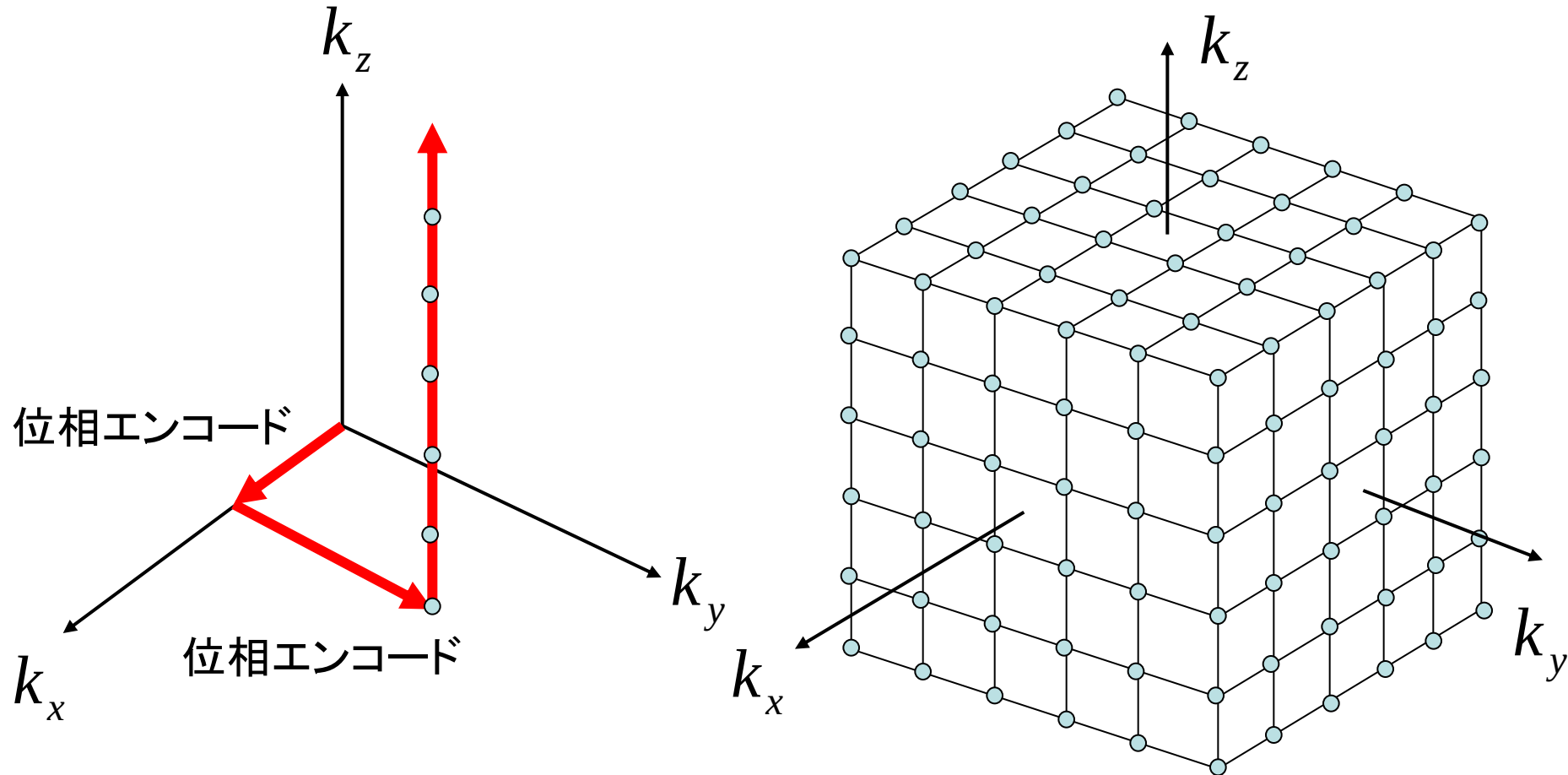


三次元フーリエ変換

$$M(x, y, z) = \iiint S(k_x, k_y, k_z) \exp(i2\pi k_x x + i2\pi k_y y + i2\pi k_z z) dk_x dk_y dk_z$$

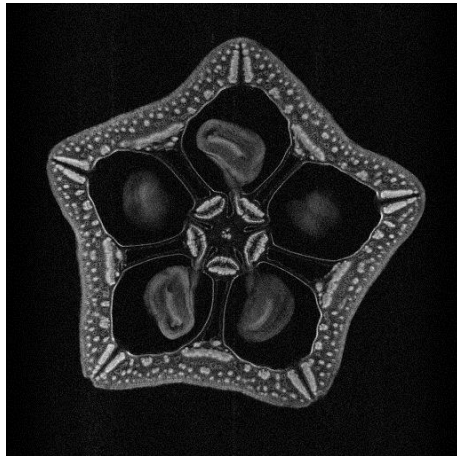
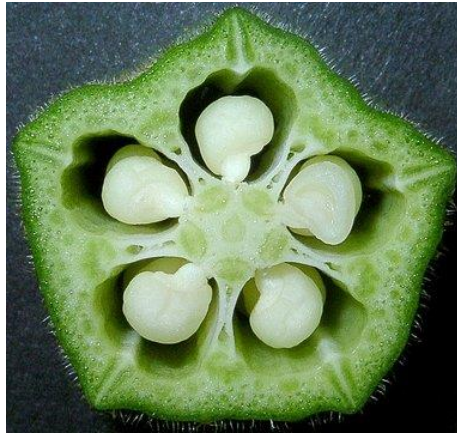
核磁化分布

フーリエ・イメージングにおけるデータサンプリング

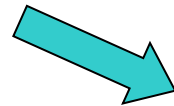


三次元撮像では、二つの勾配磁場 (G_x と G_y) で位相エンコードを行い、その後もう一つの勾配磁場 (G_z) を加えながら、データサンプリングを行う。必要なすべてのデータが取得できたら、三次元逆フーリエ変換によって画像再構成を行う。

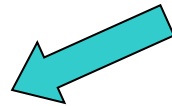
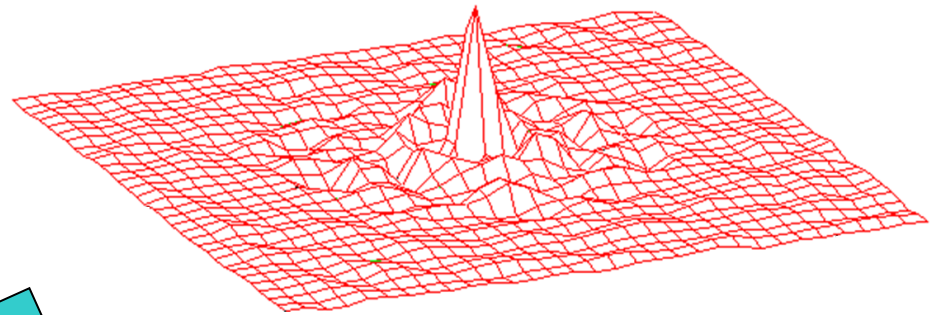
フーリエ・イメージングの原理(総括)



撮像: 物理的プロセスによるFourier変換



H_0 H_1 G_x G_y G_z



NMR信号

再構成: 数学的プロセスによるFourier変換

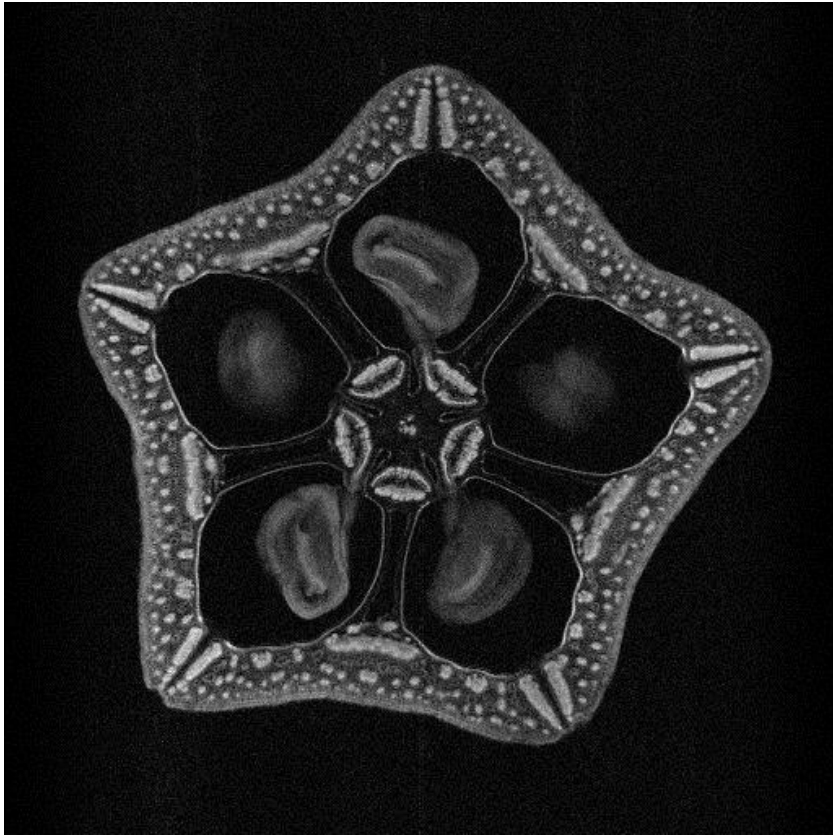
FFT: 高速フーリエ変換を使用

均一静磁場中でRF磁場と勾配磁場によって生成したNMR信号を,
多次元フーリエ変換することによって画像再構成を行う.

講演の内容

1. Introduction
2. MRIの原理
3. MRIにおける空間分解能
4. MRIにおける画像コントラスト
5. MRI装置
6. MR microscopy画像
7. むすび

画像の性質：分解能とコントラスト



オクラ：40 μ m分解能，T2強調画像

画像の分解能：

どこまで空間的に分解できるか？
どのような小さい構造まで観察できるか？

画像のコントラスト：

画像の明るさ(画素値)は，どのような要素によって，どのように決定されているか？

MRIにおける空間分解能（1）

MR画像はデジタル画像であるので、画素サイズが空間分解能の下限である。

また、空間分解能が画素サイズに一致するためには、二つの条件、すなわち

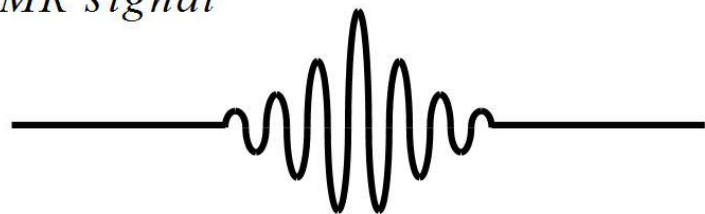
- (1) NMRの共鳴線幅 $\Delta f < \text{画素あたりの周波数帯域 } 1/T_x$
- (2) 画素あたりのSNRが6以上

を満たさなければならない（ただし、motionやdiffusionの影響は除く）。

MRIにおける空間分解能 (2)

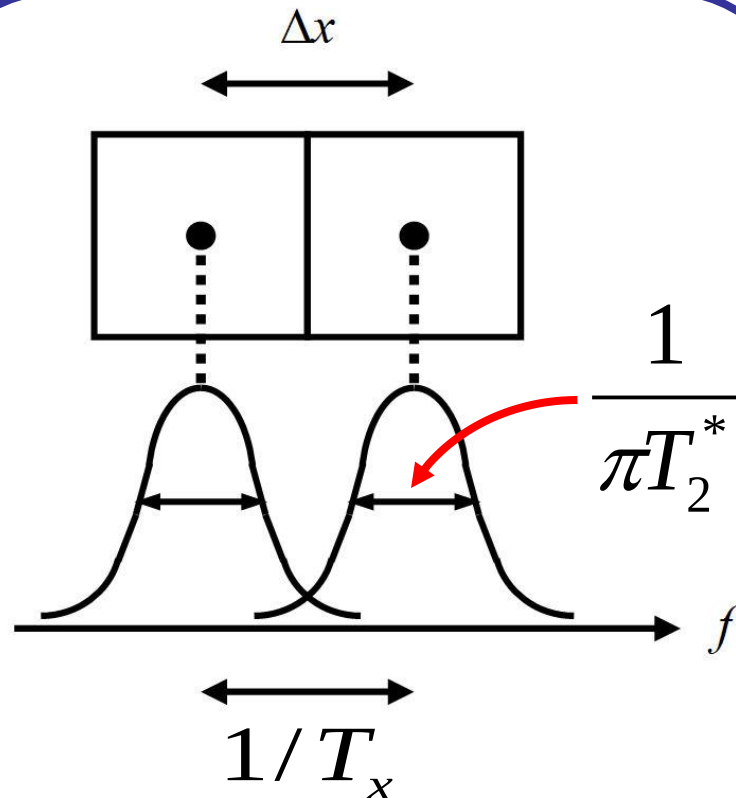
共鳴線幅 ($1/\pi T_2^*$) < 画素あたりの帯域 ($1/T_x = \gamma G_x \Delta x / 2\pi$)

NMR signal



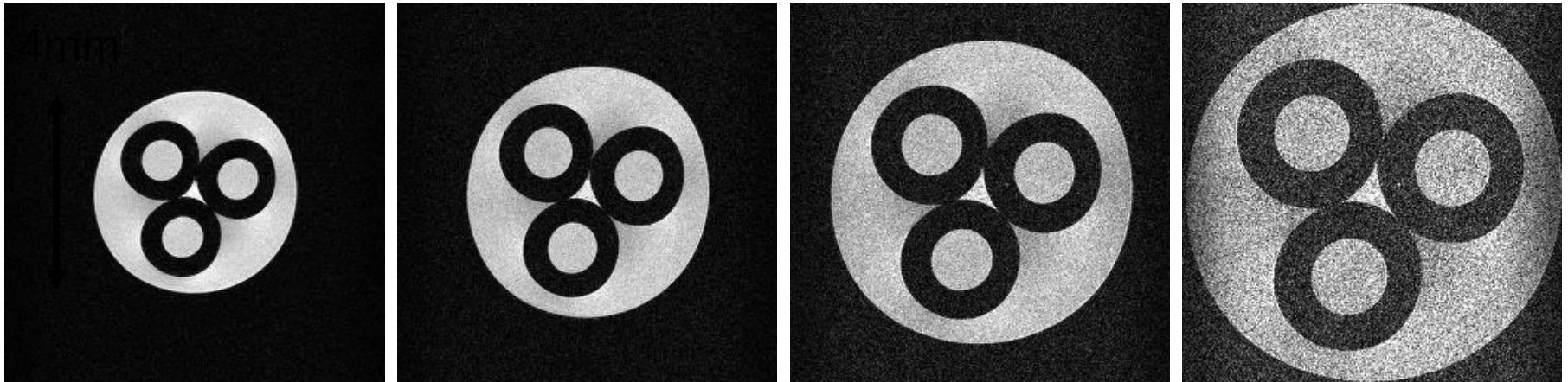
T_x

data acquisition time



$T_x < \pi T_2^*$ がより T_x の上限が決まる. また, $\Delta x = 2\pi/(\gamma G_x T_x)$ より, 画素サイズを小さくするためには, 勾配磁場強度 G_x の増大が必要.

MRIにおける空間分解能 (3)



30 μm^2

25 μm^2

20 μm^2

16 μm^2

画素サイズ小, SNR低

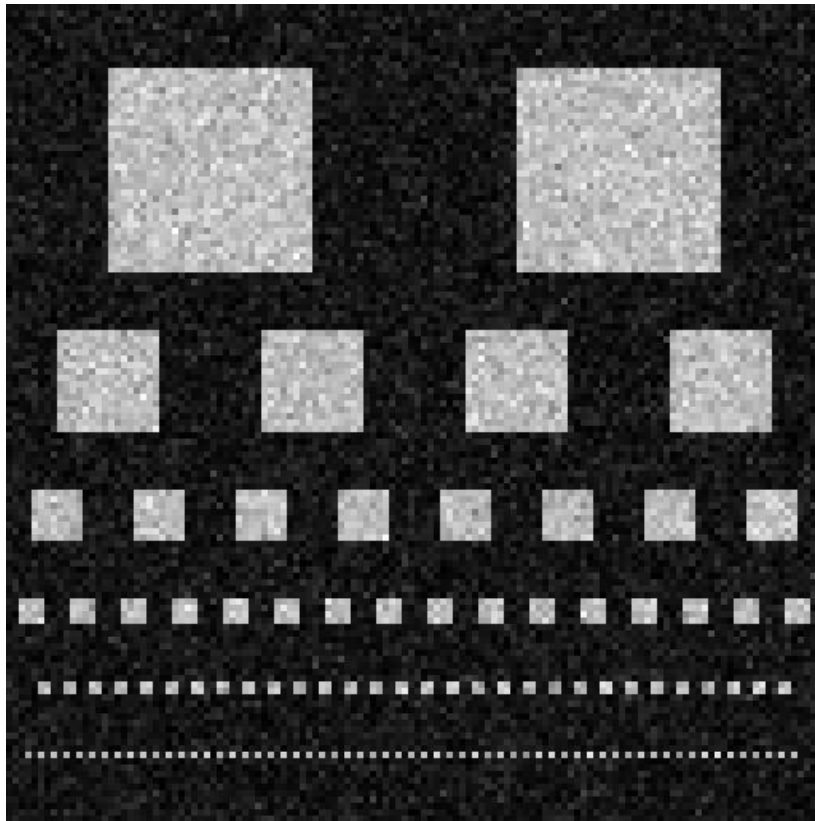
G

信号観測時間 T_x を一定とし, 勾配磁場強度を増大して, 画素サイズを小さくすると, 画素あたりの信号強度が画素サイズに比例して低下し, ノイズにより, 試料の形状などが認識できなくなる.

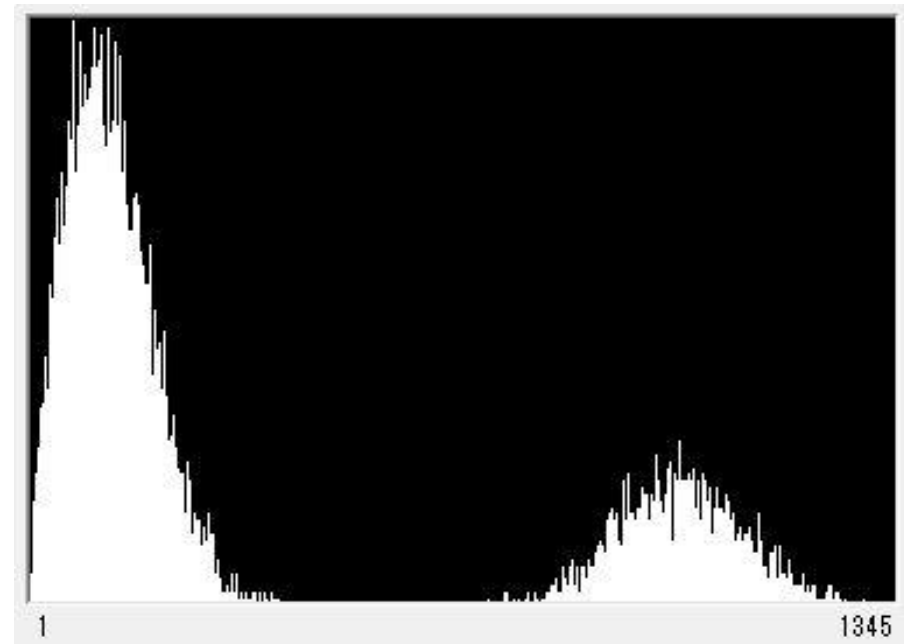
その限界は？

MRIにおける空間分解能(4)

画素あたりのSNRが5以上 (Rose criterion) ?



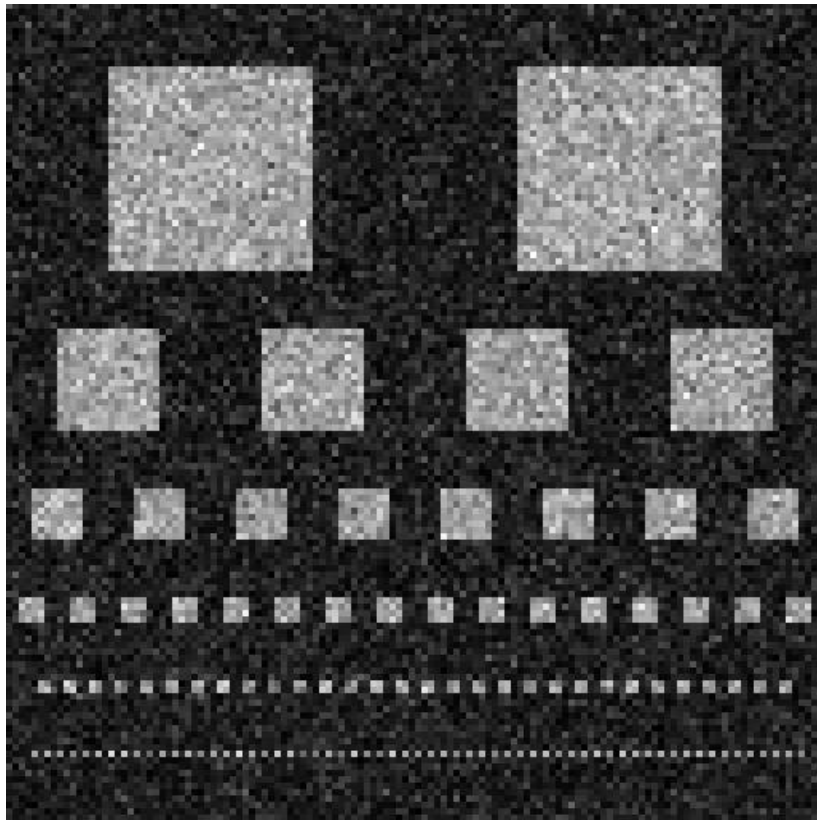
SNR = 10.2



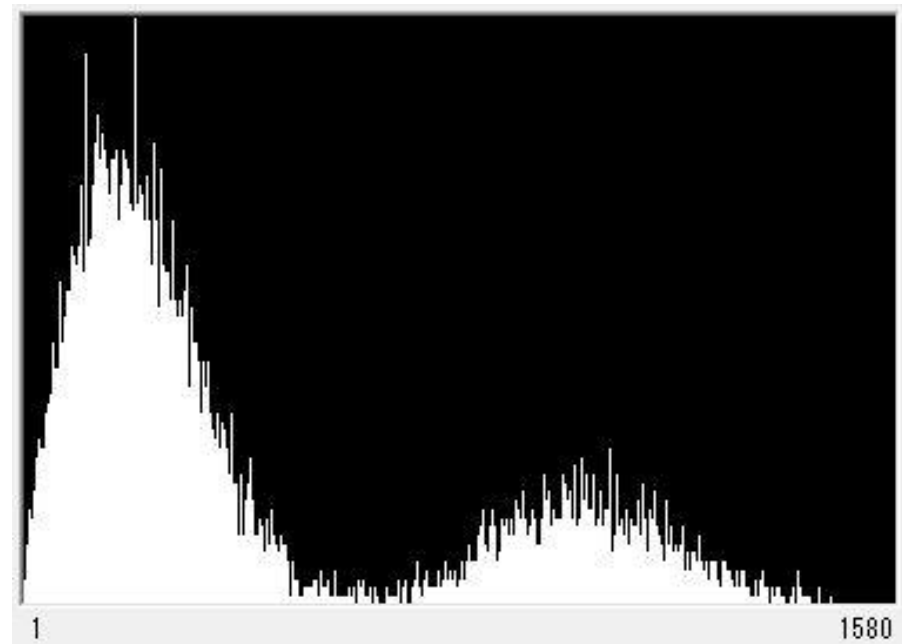
histogram

MRIにおける空間分解能(5)

画素あたりのSNRが5以上 (Rose criterion) ?



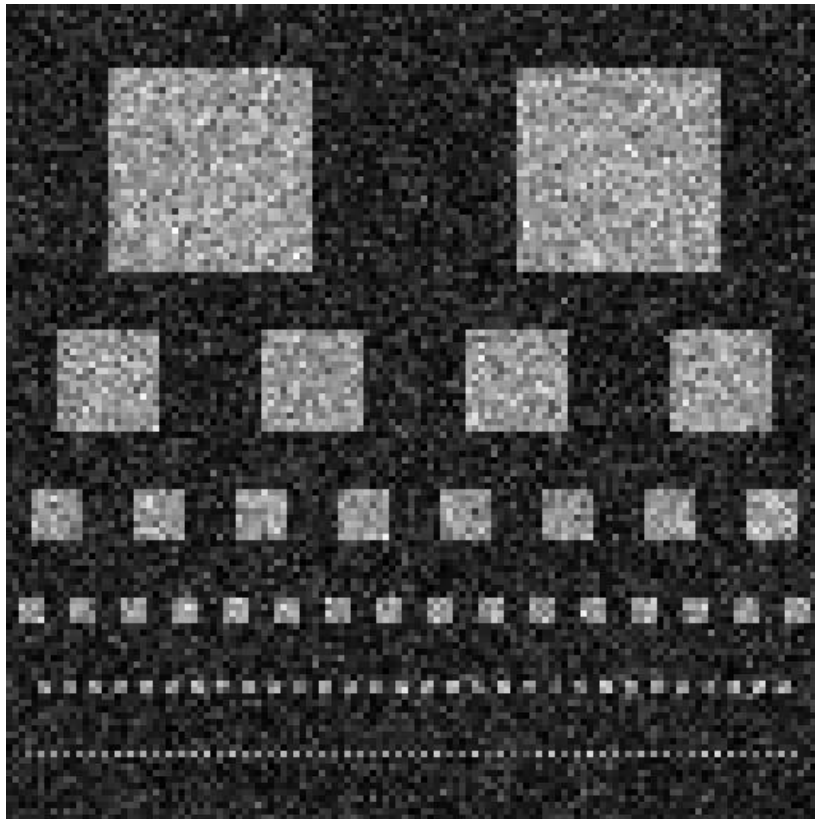
SNR = 6.0



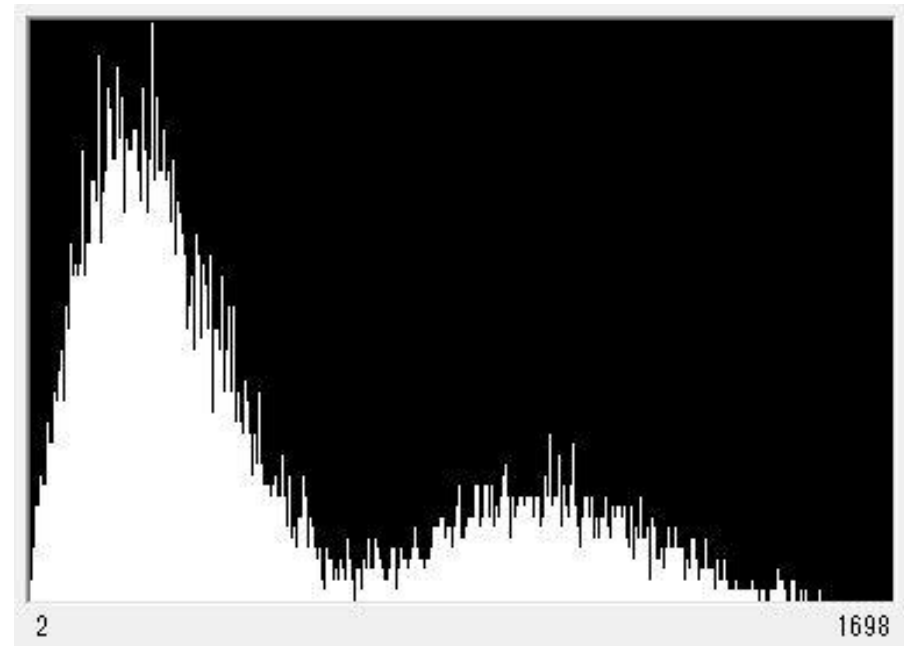
histogram

MRIにおける空間分解能(6)

画素あたりのSNRが5以上 (Rose criterion) ?



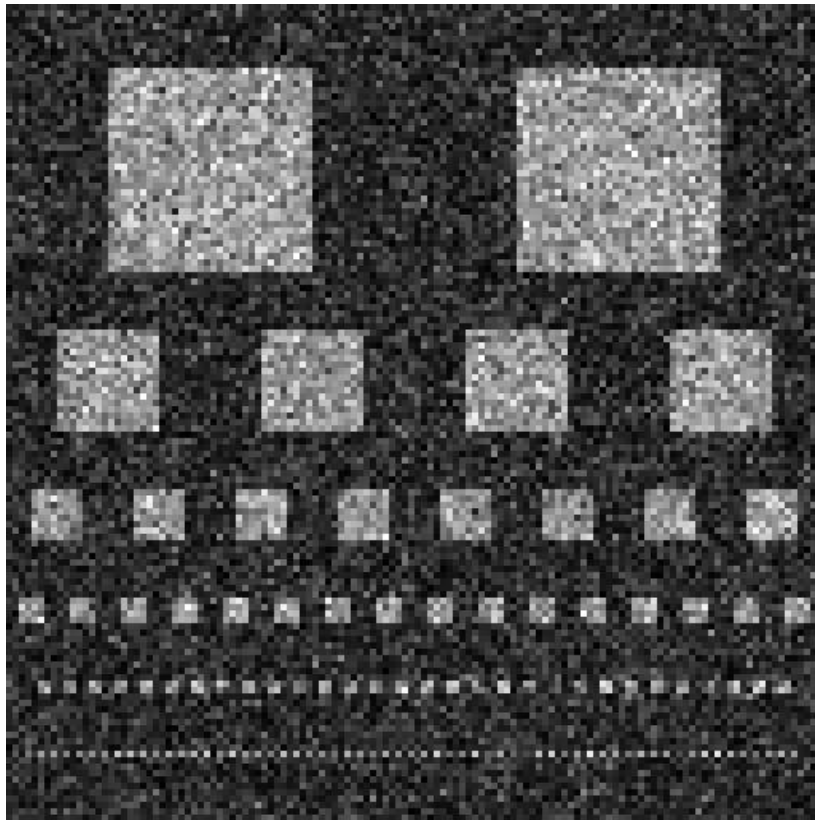
SNR = 5.1



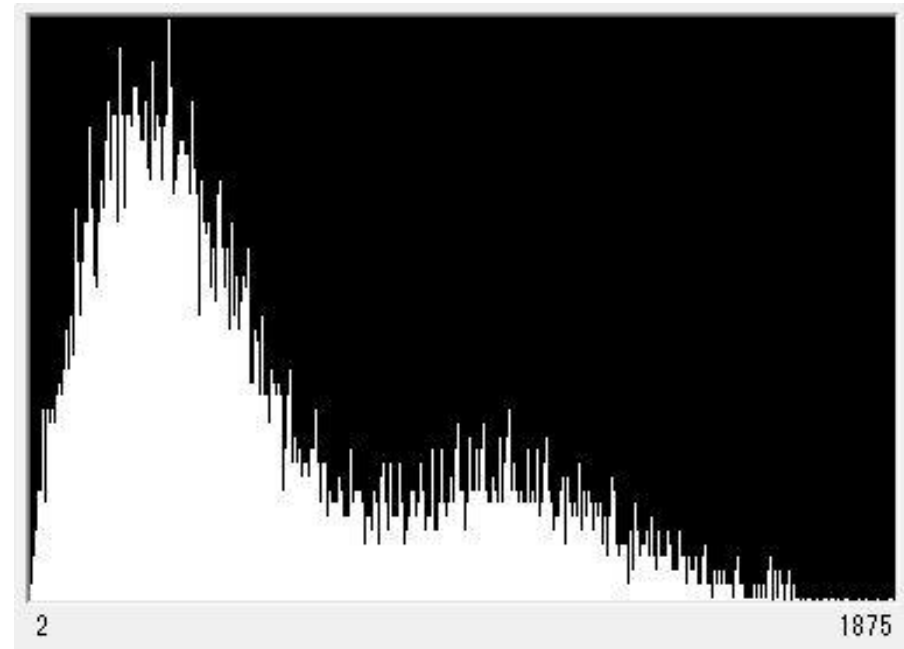
histogram

MRIにおける空間分解能(7)

画素あたりのSNRが5以上 (Rose criterion) ?



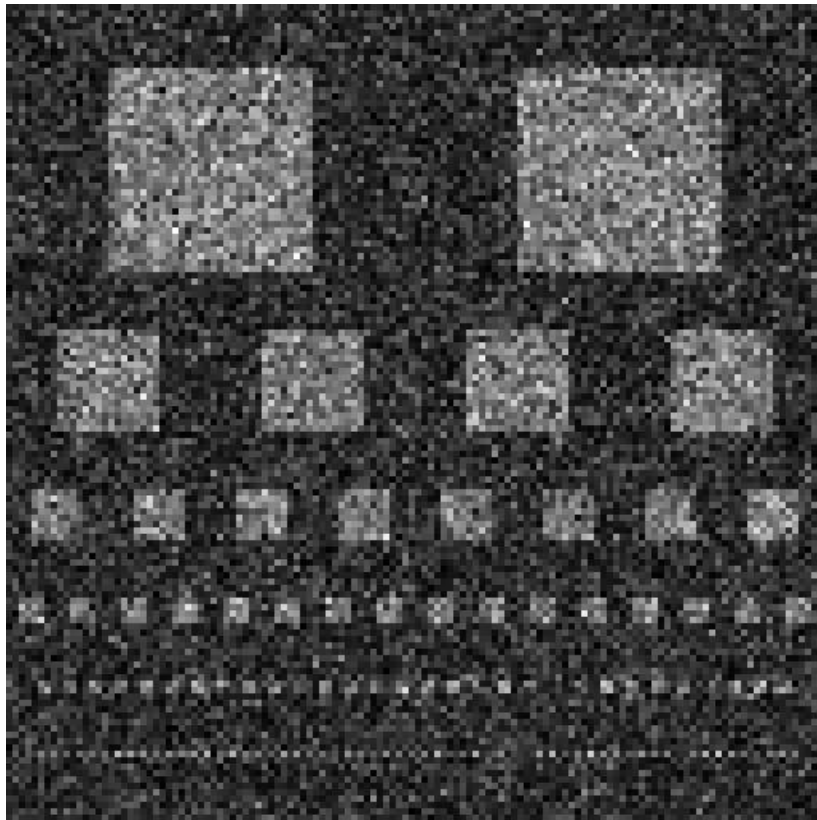
SNR = 4.1



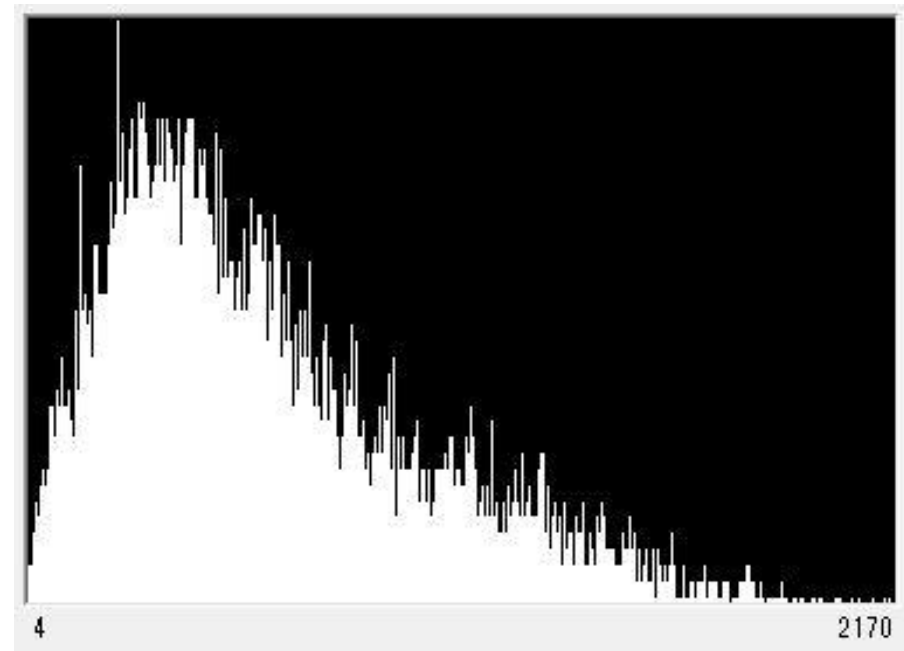
histogram

MRIにおける空間分解能(8)

画素あたりのSNRが5以上 (Rose criterion) ?



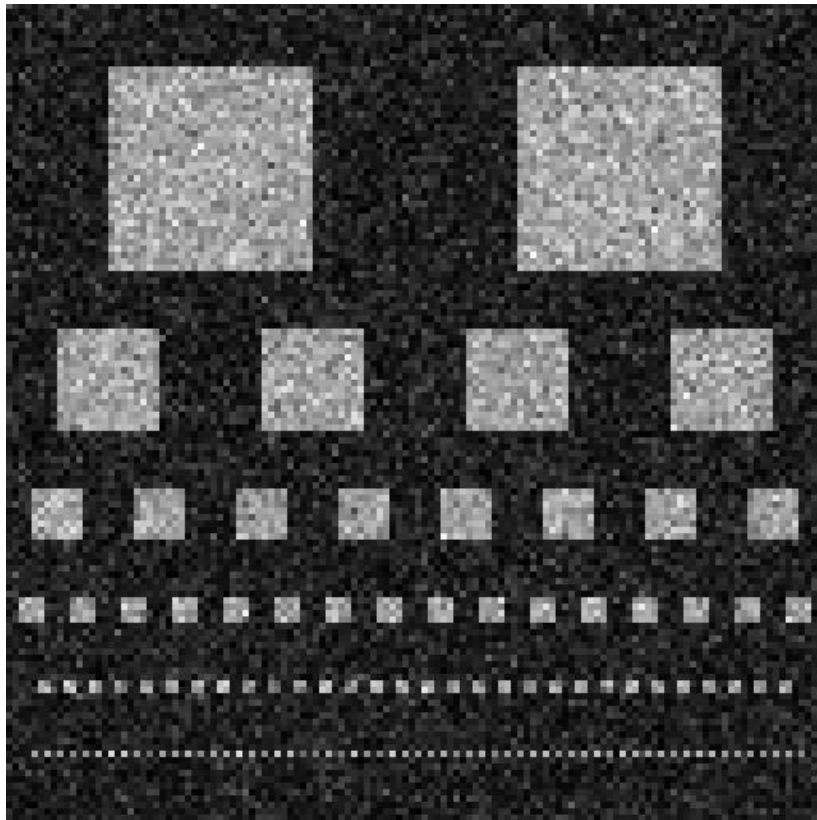
SNR = 3.2



histogram

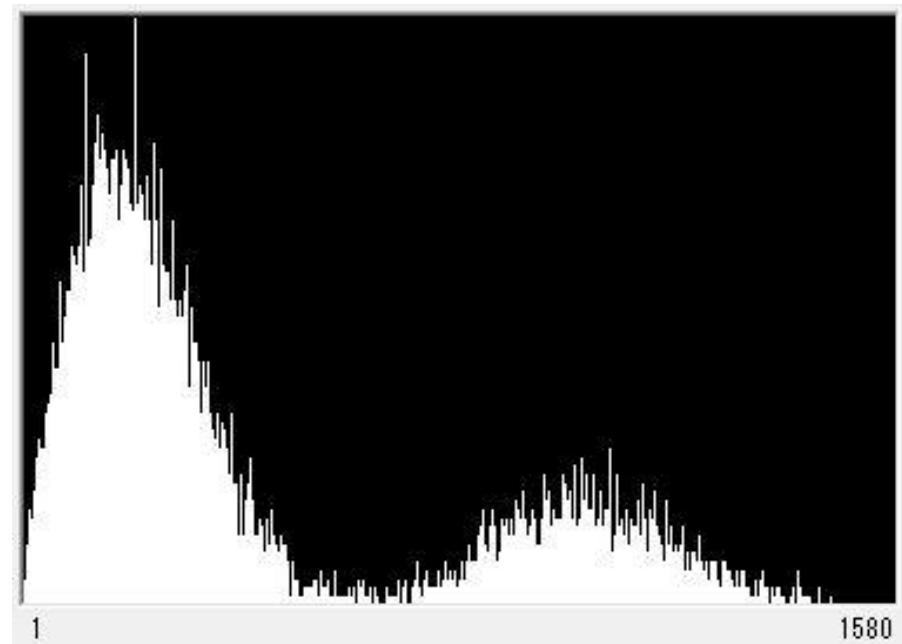
MRIにおける空間分解能(9)

画素あたりのSNR/CNRが6以上 (Kose criterion)



SNR = 6.0

ガウス分布は $\pm 3\sigma$ で99.7%



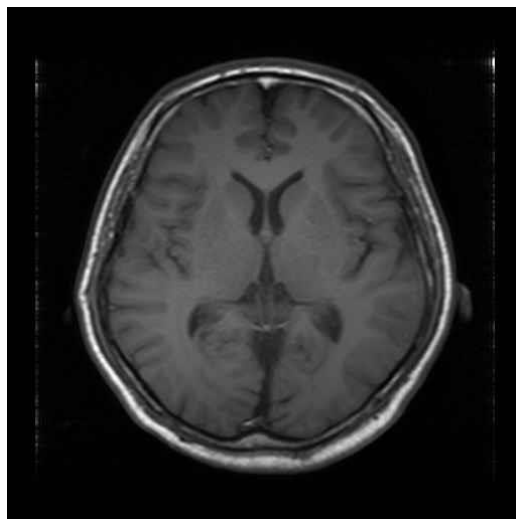
histogram

講演の内容

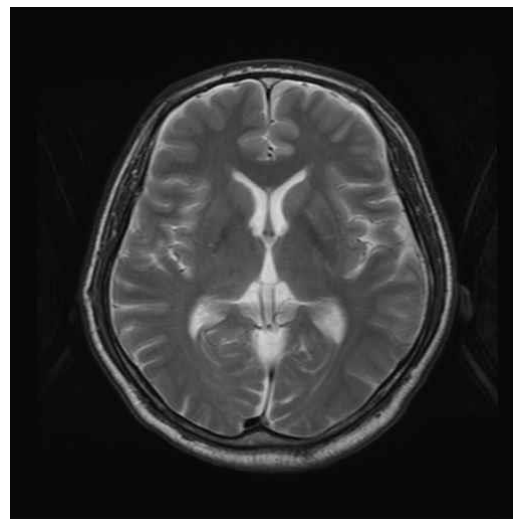
1. Introduction
2. MRIの原理
3. MRIにおける空間分解能
4. MRIにおける画像コントラスト
5. MRI装置
6. MR microscopy画像
7. むすび

MRIにおける画像コントラスト

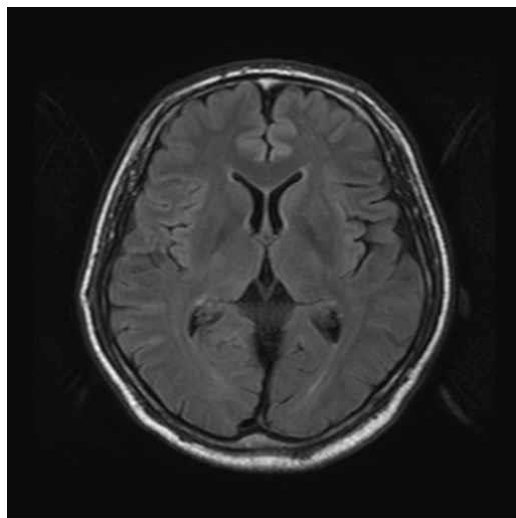
T_1 強調画像



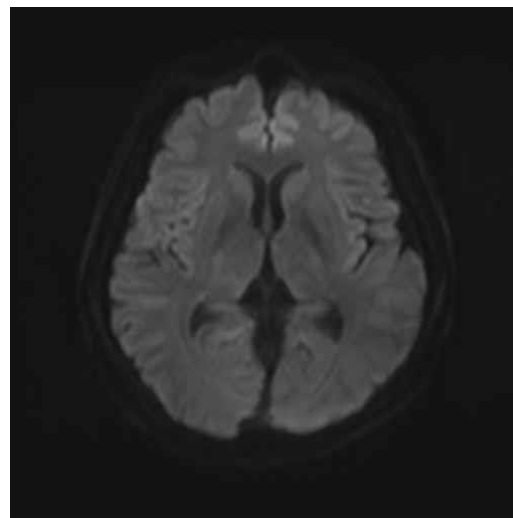
T_2 強調画像



髄液抑制
反転回復法
(FLAIR)

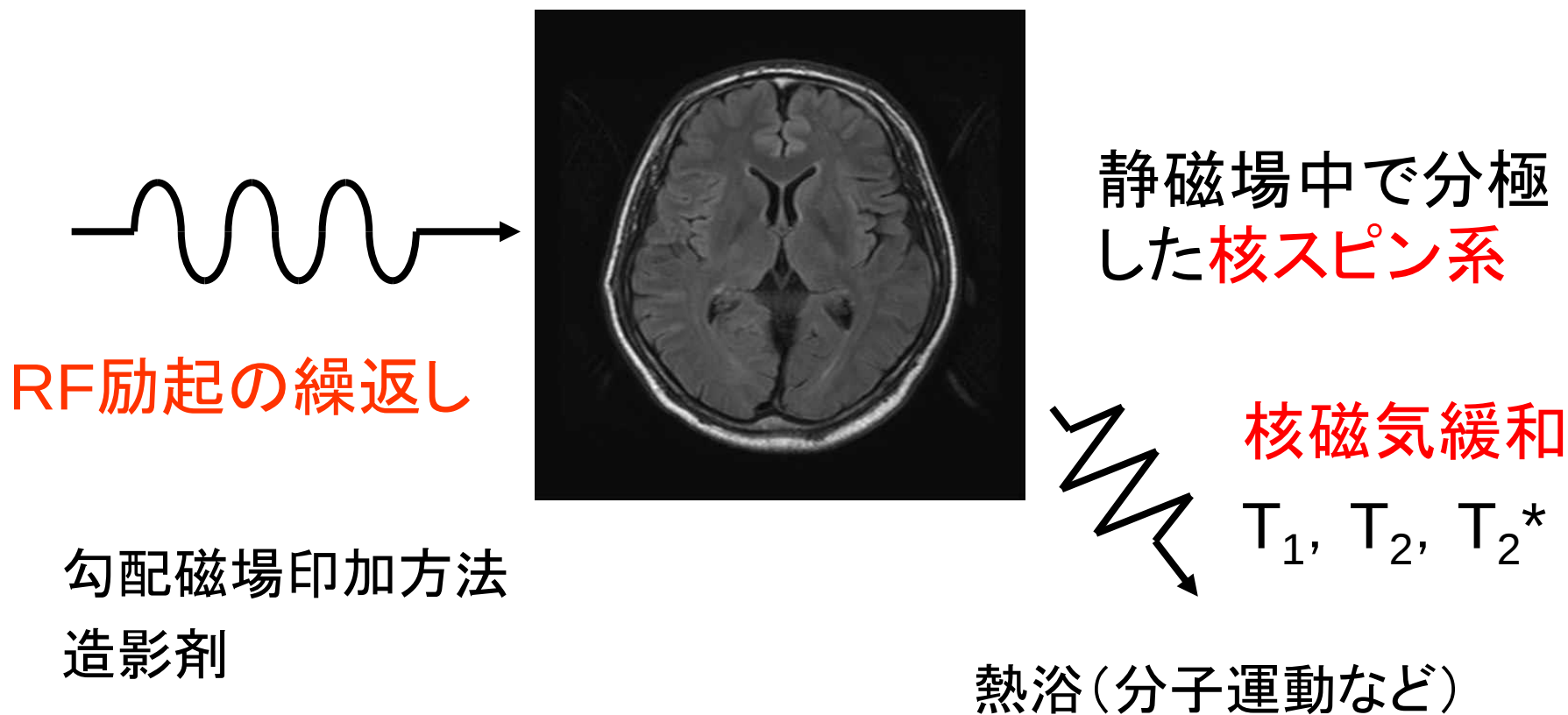


拡散強調画像



多様な画像コントラストを作り出すことができる。

画像コントラスト(画素強度分布)の実体？



MR画像の実体は、パルス系列により(定常的・動的に)作られる核磁化の横方向成分の分布である

画像コントラストを決定するパラメタ

内部パラメタ(内因性要素)

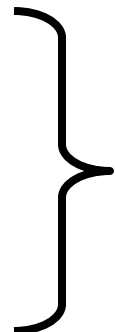
被写体の性質によるもの。生体は複雑な構造と機能をもっているが、これらのうち、核スピンの影響を及ぼす要素が内部パラメタとなる。

外部パラメタ(外因性要素)

撮像手法、パルスシーケンスなどによるもの。RFパルス、勾配磁場波形、静磁場強度(変化)、造影剤など、外部より核スピンの与える作用が、外部パラメタとなる。

内部パラメタ(内因性要素)

ρ : 原子核(プロトン)密度
 T_1 : 縦緩和時間
 T_2 : 横緩和時間



基本要素

T_2^* : 局所的磁場(磁化率・密度)の不均一性
流れ(血流, 毛細血管の流れ)
分子拡散係数(テンソル)
交差緩和時間

外部パラメタ(外因性要素)

TR: シーケンスの繰り返し時間

TE: エコー時間

TI: 反転時間(反転回復法の場合)

FA: フリップアングル

MPG: 動き検出勾配磁場(流れや拡散に影響)

Bまたは**H:** 静磁場強度

パルスシーケンスの実装法(磁化のコヒーレンス)
造影剤の性質・投与方法など

スピンエコー撮像法における画像コントラスト

$$I(x, y) = k\rho(x, y) \left\{ 1 - \exp\left(-\frac{TR}{T_1(x, y)}\right) \right\} \exp\left(-\frac{TE}{T_2(x, y)}\right)$$

密度項 × **T₁項** × **T₂項**

$I(x, y)$: 画素強度

$\rho(x, y)$: 原子核スピン密度 (プロトン密度)

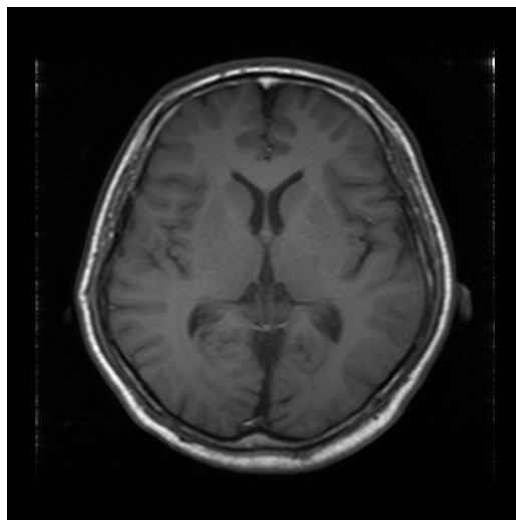
$T_1(x, y)$: 縦緩和時間

$T_2(x, y)$: 横緩和時間

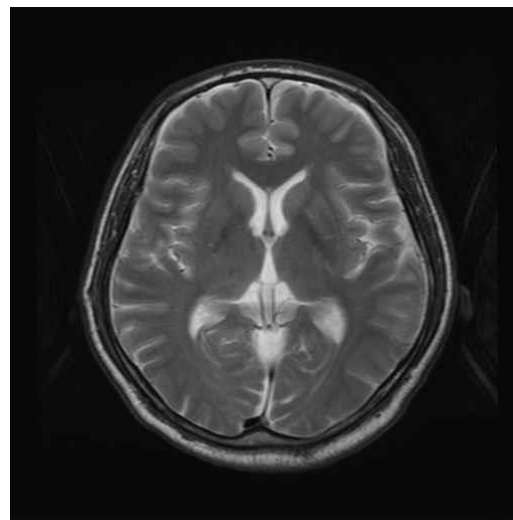
画素強度は、 ρ , T_1 , T_2 , TR , TE の5個のパラメタで表されるが、 $\frac{T_1}{TR}$ は TR との比、 $\frac{T_2}{TE}$ は TE との比が重要となる。

MRIにおける画像コントラスト(再)

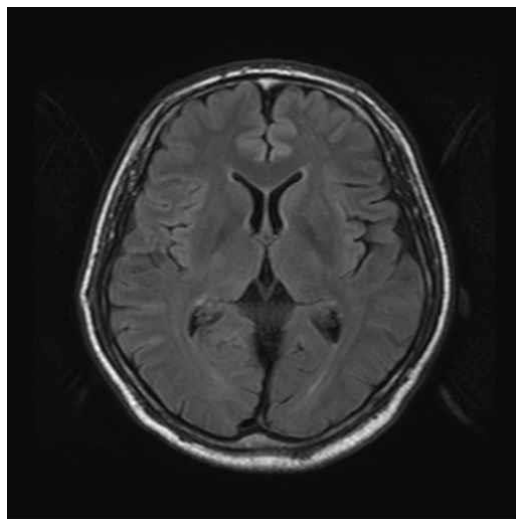
T₁強調画像



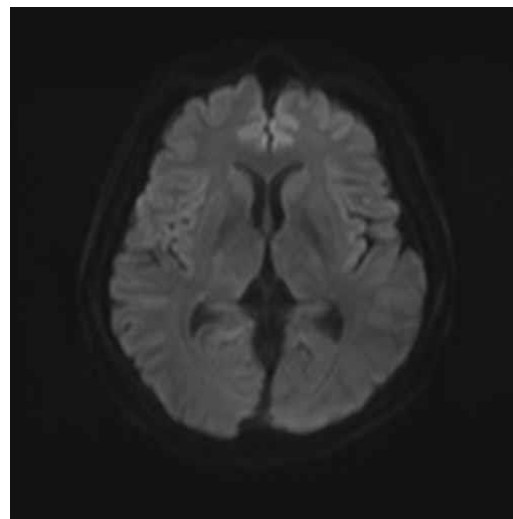
T₂強調画像



髄液抑制
反転回復法
(FLAIR)

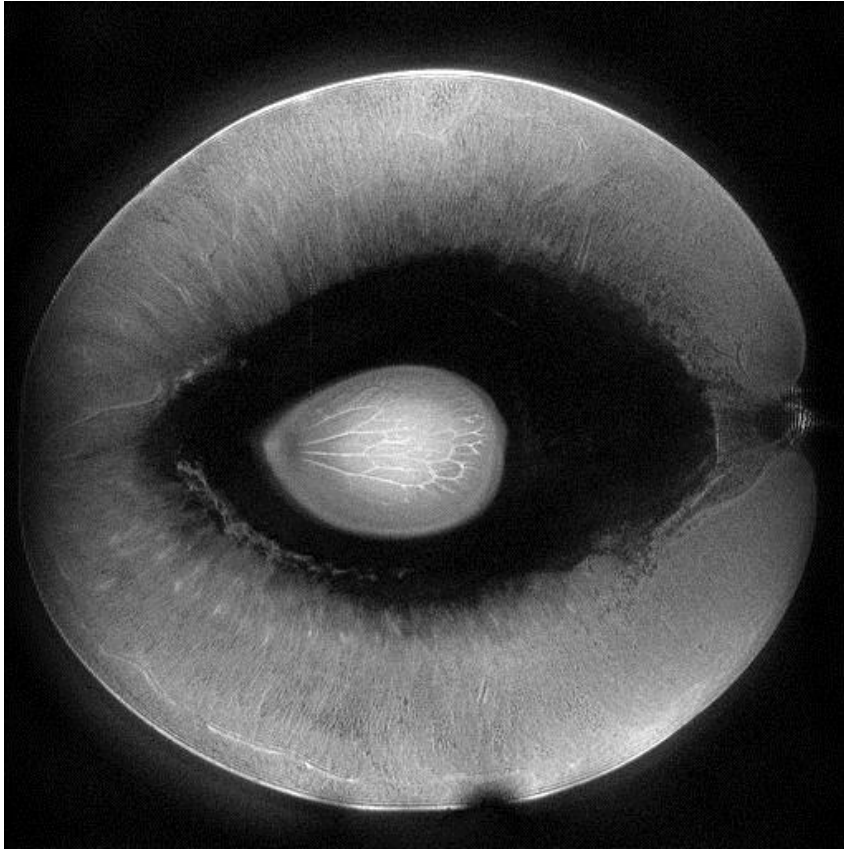


拡散強調画像

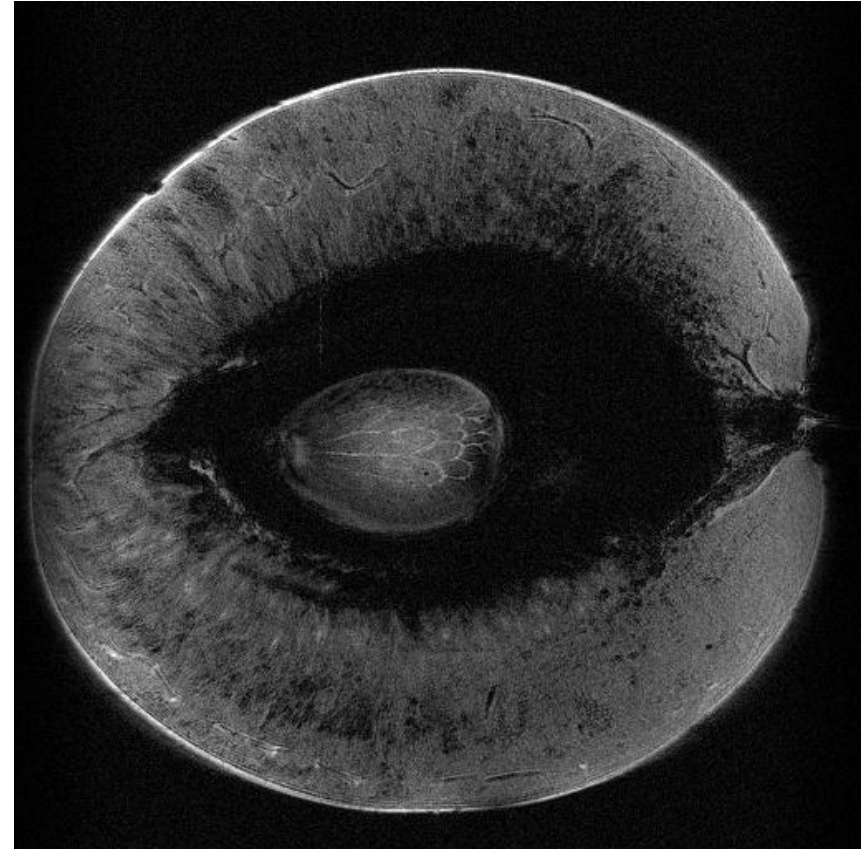


多様な画像コントラストを作り出すことができる.

画像コントラストの例: prune at 4.7 T



3DSE, TR=200ms, TE=20ms, NEX=3
FOV=(40.96 mm)³, Matrix=512×512×128



3DGE, TR=200ms, TE=6ms, NEX=1
FOV=(40.96 mm)³, Matrix=512×512×128

グラジエントエコー画像は、磁化率分布を反映した微細構造を描出

講演の内容

1. Introduction
2. MRIの原理
3. MRIにおける空間分解能
4. MRIにおける画像コントラスト
5. MRI装置
6. MR microscopy画像
7. むすび

MRI装置の種類

臨床用には、**人体全身用MRI**が広く使われているが、それも含めて、以下のような、多様なMRIが使用されている

1. 人体全身用MRI
2. 小動物用MRI
3. MR Microscope
4. 永久磁石を用いたコンパクトMRI

人体全身用MRI



超伝導磁石を用いたMRI(東芝MS)



永久磁石を用いたMRI(日立メディコ)

超伝導磁石を用いた円筒型ボアを有するMRI(静磁場強度は1.5~3T)と, C型永久磁石を用いたオープン型MRI(静磁場強度は0.2~0.4T)が普及している.

小動物用MRI(1)



超伝導磁石小動物用MRI
4.7T~16.4T
Varian-Agilent



永久磁石マウス用MRI 1.0T
(東京大学医科学研究所) MRTe製
世界初の商用永久磁石マウス用MRI

小動物用MRI(2)



超伝導磁石小動物用MRI
4.7T~16.4T
Bruker社



永久磁石マウス用MRI 2.0T
by Haishi, Sugiyama, Aoki
最高磁場の永久磁石マウス用MRI

MR microscope

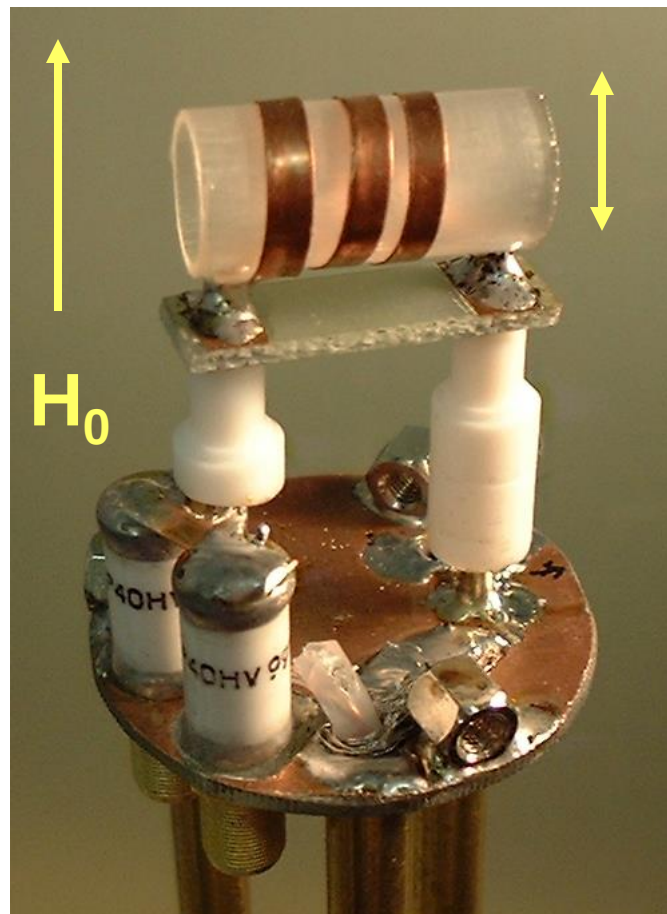


4.7T超伝導磁石を用いたMR microscope



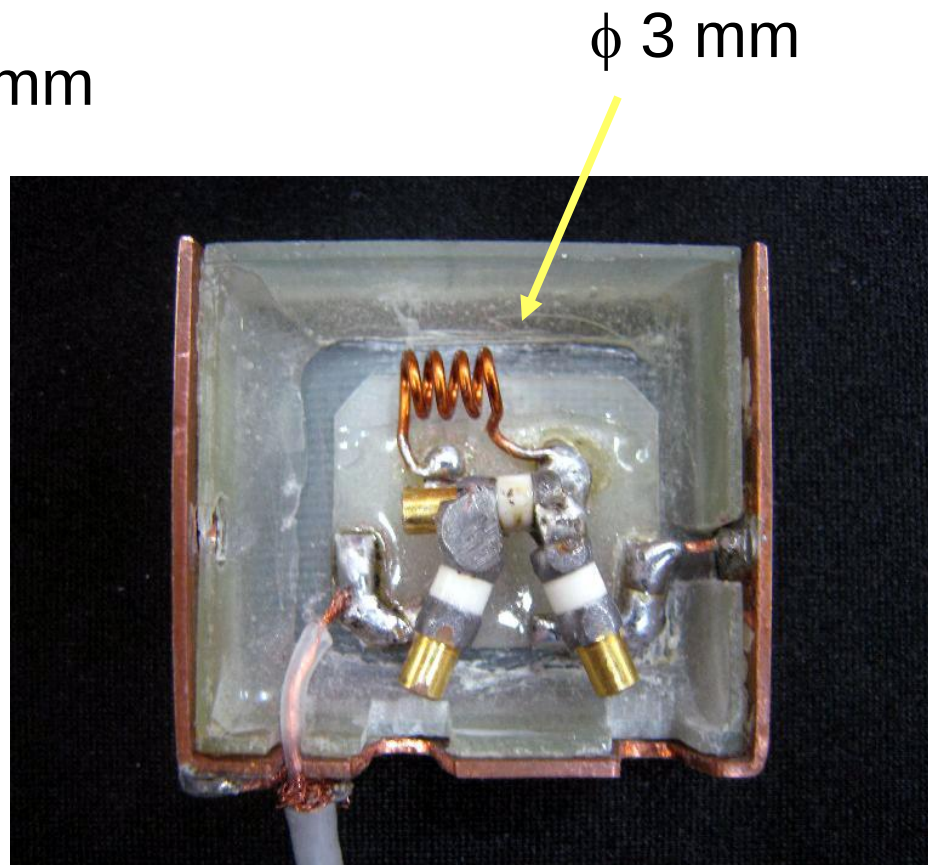
9.4T超伝導磁石

RF probe



$\phi 10 \text{ mm}$

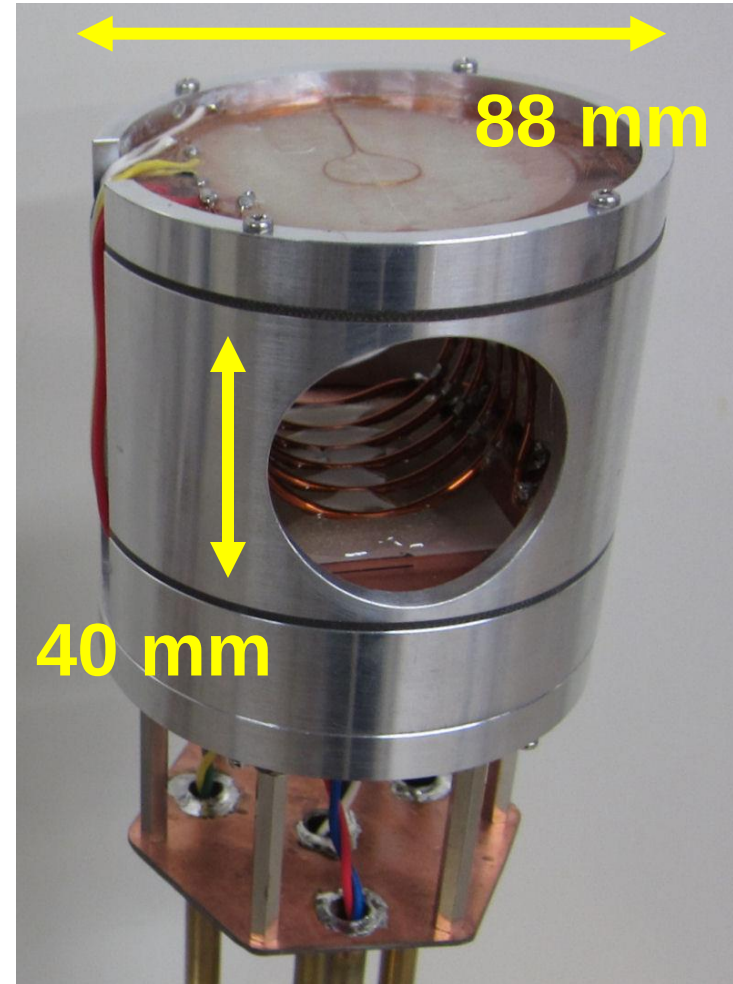
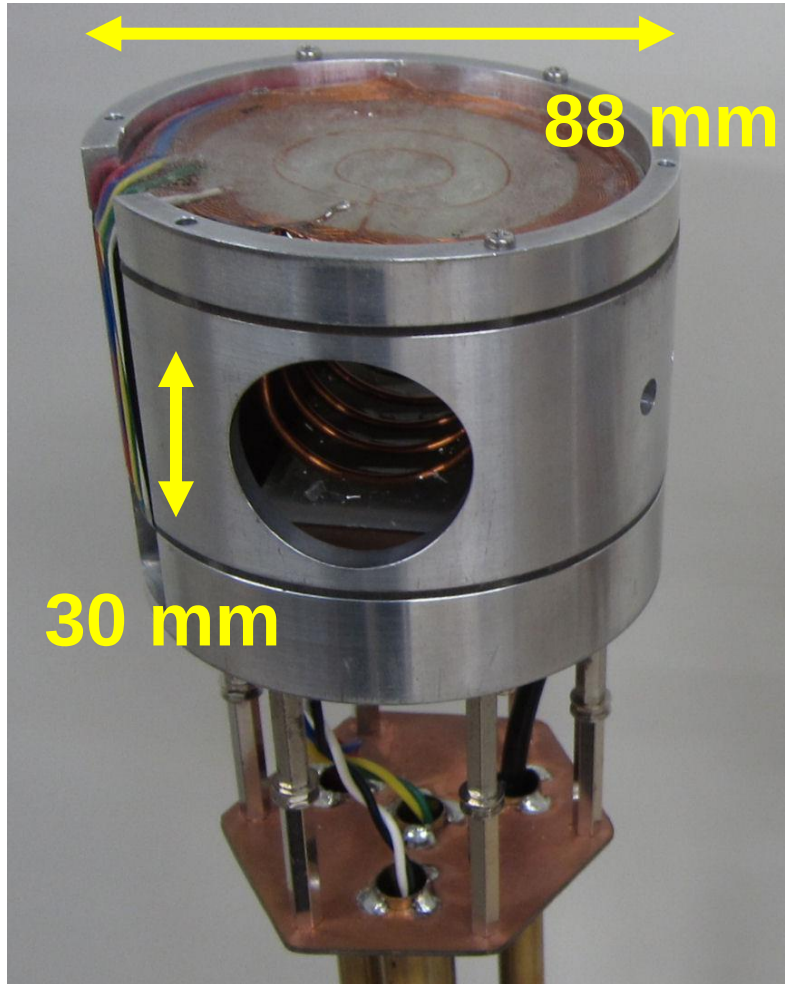
200 MHz (4.7 T)



400 MHz (9.4 T)

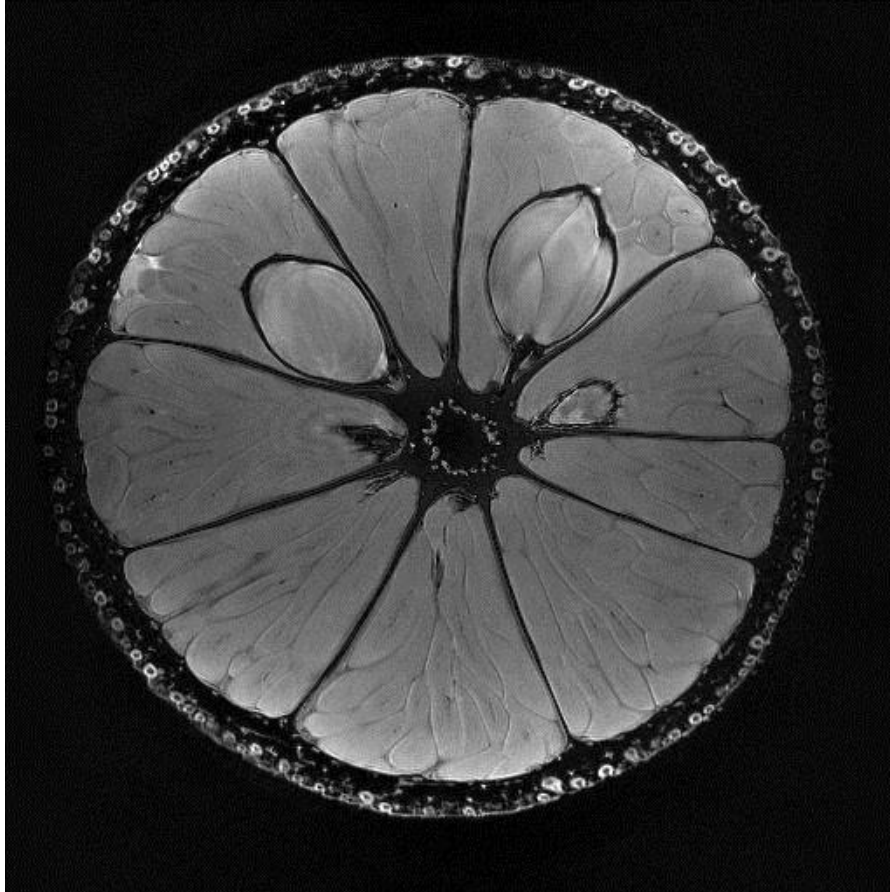
小さな径のRFコイルを使用する : $\text{SNR} \propto 1/R^{1.5}$

MR microscope用大口径プローブ

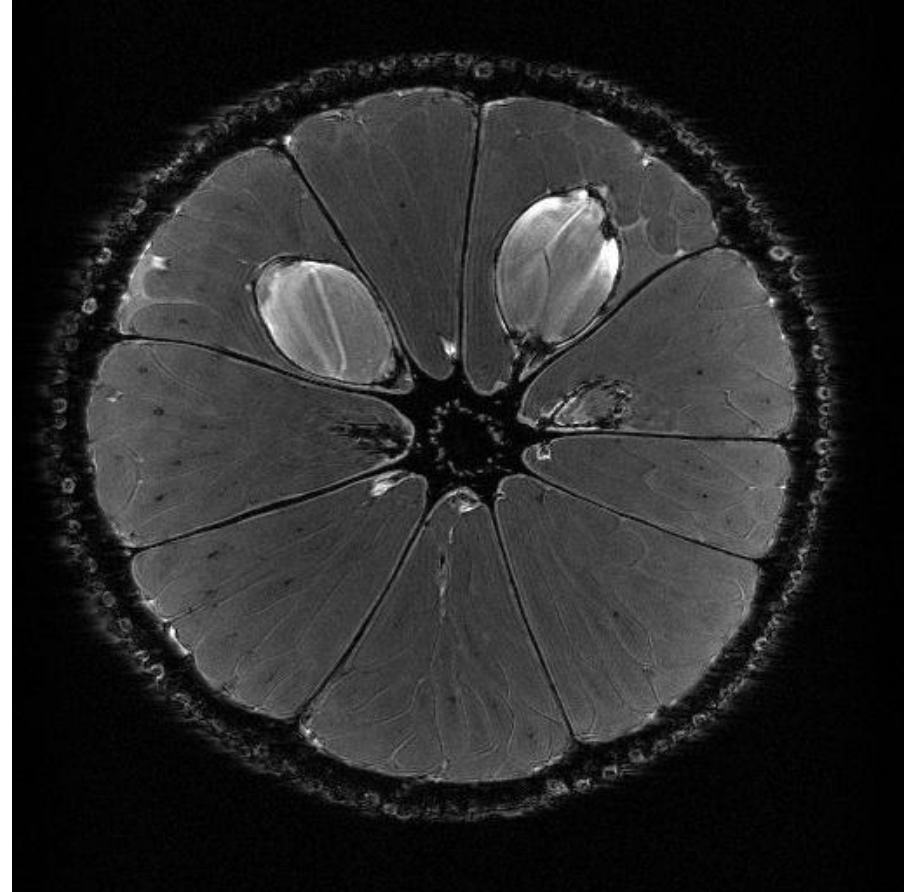


ソレノイドRFコイルを用いた勾配磁場プローブ(堀賀他)

MR microscope



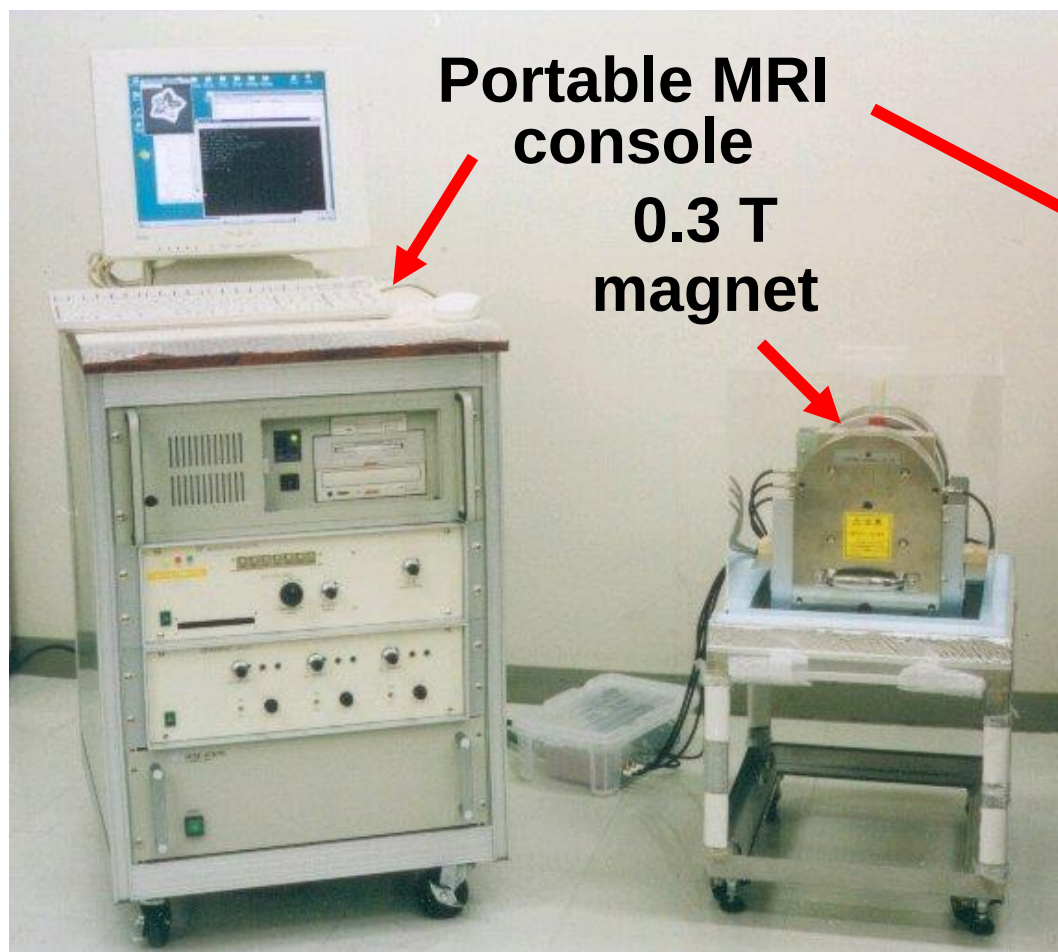
3DSE, TR=800ms, TE=20ms, NEX=1
FOV=(40.96 mm)³, Matrix=512×512×128



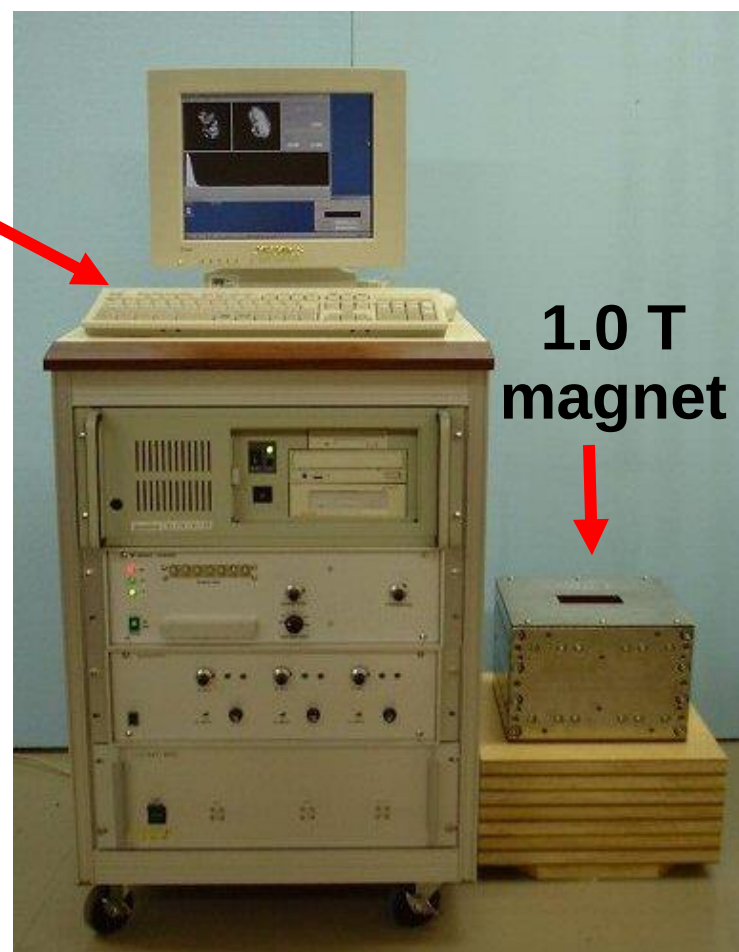
3DGE, TR=200ms, TE=6ms, NEX=4
FOV=(40.96 mm)³, Matrix=512×512×128

スピンエコーとグラジエントエコーによる画像(40mm probe)

永久磁石を用いたコンパクトMRI



Constructed in 1998



Constructed in 2000

ポータブルMRIコンソールと小型永久磁石磁気回路の
有機的組み合わせによる小型MRI

永久磁石を用いたコンパクトMRIの特長

1. コンパクト

どのような場所にも設置可能

2. オープン性

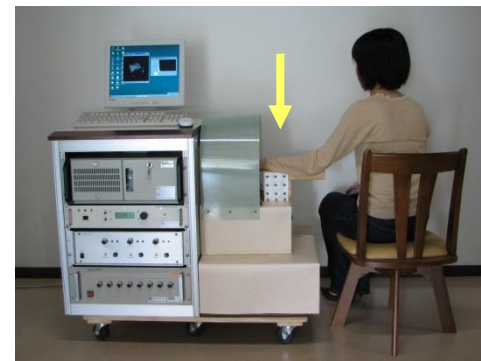
サンプルへのアクセスが容易

3. ポータブル性

どのような場所へも移動可能

設置環境を選ばない

屋内／屋外， 高温／低温



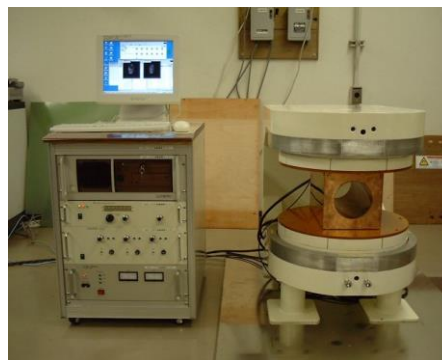
永久磁石を用いたコンパクトMRI



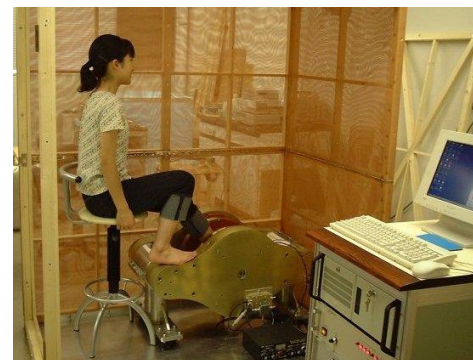
1998:MR microscope



1998:Portable MRI



2000:Salmon MRI



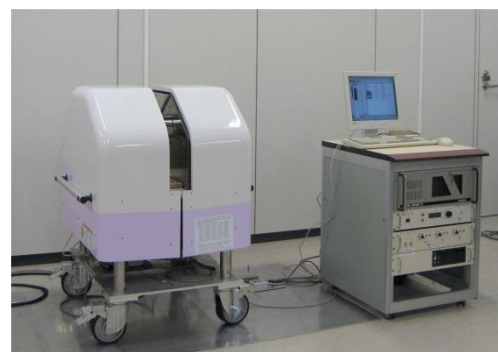
2001:Heel MRI



2003:Mouse MRI



2006:Finger MRI



2006:Wrist MRI



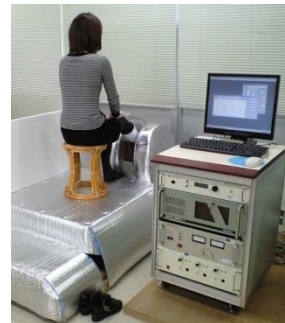
2006:Plant MRI



2006:Cold room MRI



2005:Hand MRI



2008:Heel MRI



2008:Clinical MRI !

関節リウマチ診断用MRI



関節リウマチ診断用MRI(0.3 T):2008年11月医用機器認可

電動モバイルMRI



0.2T, ギャップ16cm磁石を用いた自走式MRI

講演の内容

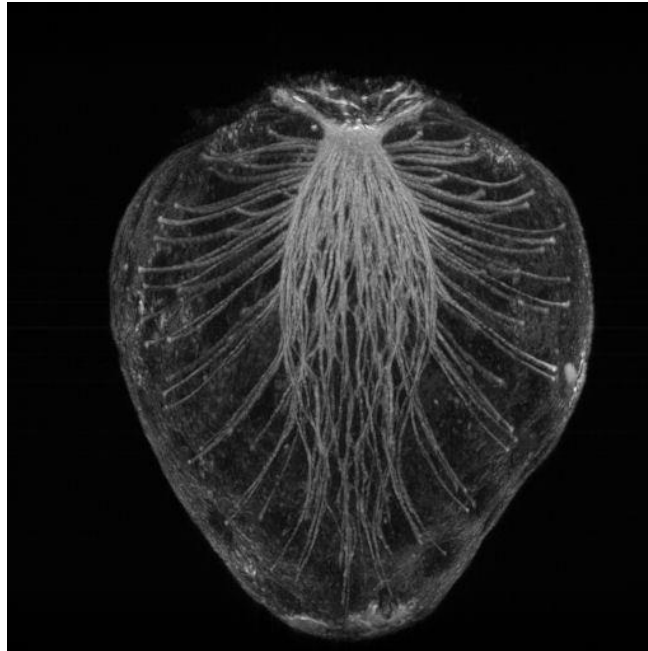
1. Introduction
2. MRIの原理
3. MRIにおける空間分解能
4. MRIにおける画像コントラスト
5. MRI装置
6. MR microscopy画像
7. むすび

4.7Tにおけるイチゴの撮像(256³撮像)



とちのおとめ

MIP



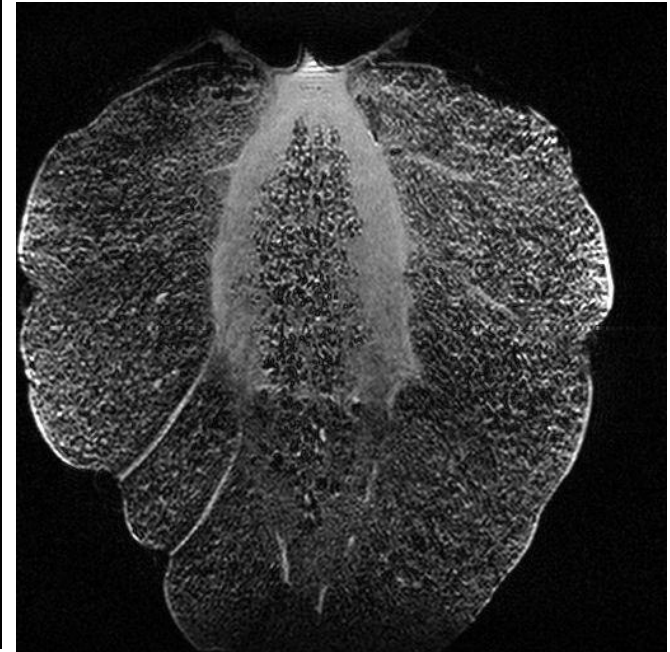
TR/TE=200ms/3.5ms

3DGRE, 256³

(125 μ m)³, 1NEX

維管束構造の可視化

Cross section



TR/TE=600ms/12ms

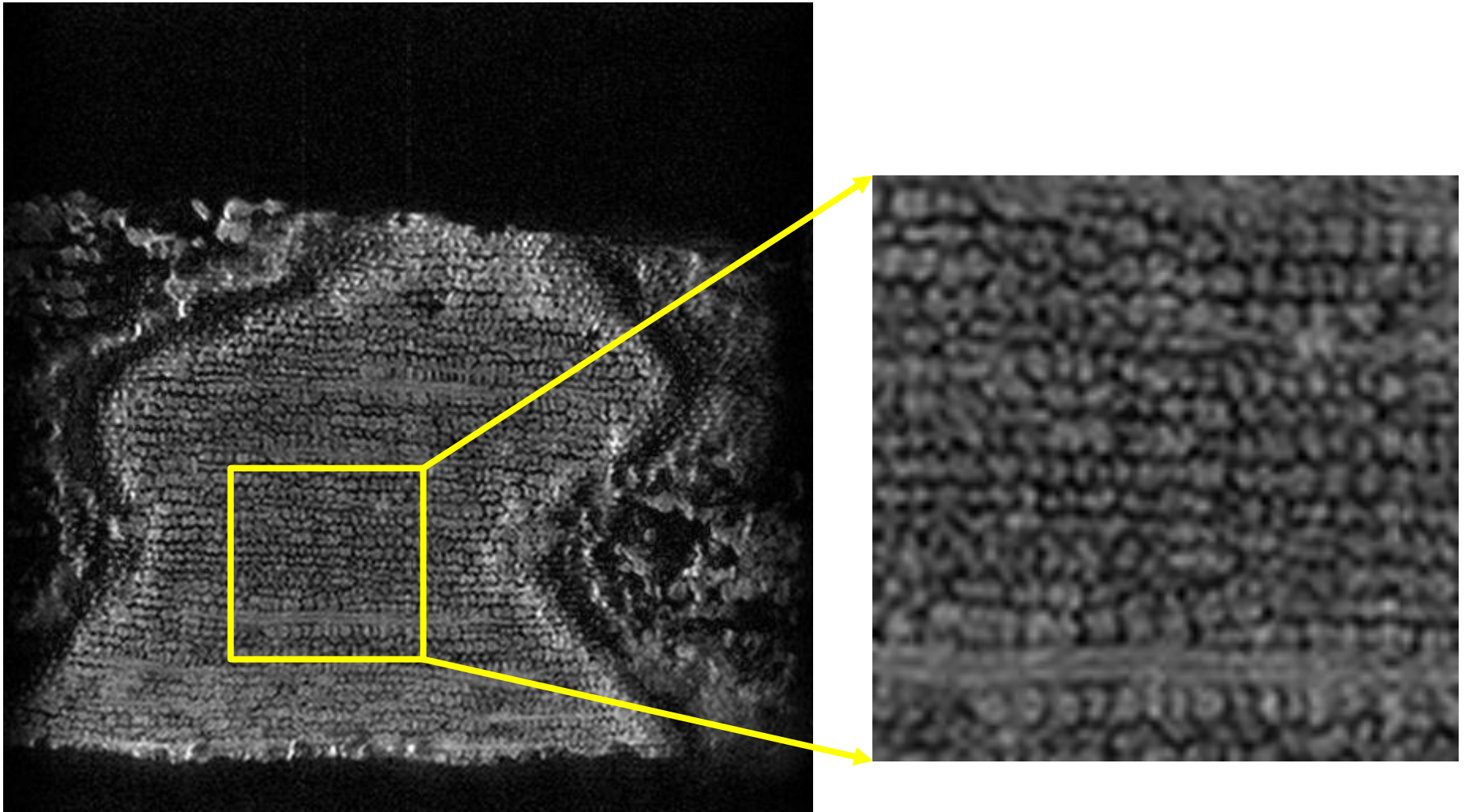
3DSE, 256³

(100 μ m)³, 1NEX

Porous structure

空気が沢山含まれる

4.7Tにおけるタマネギの撮像(256³撮像)



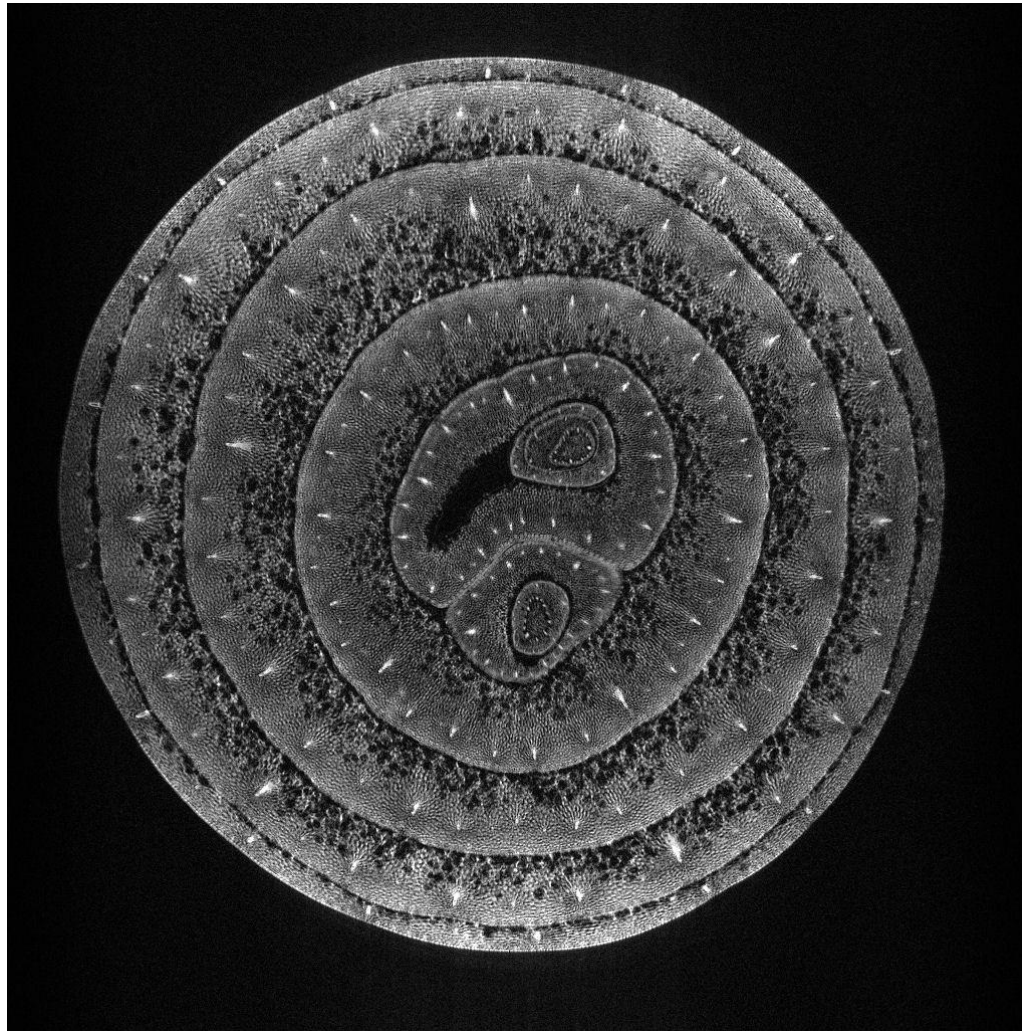
256×256 ×256 pixels, **(50 μm)³** voxel, (12.56 mm)³ FOV

4.7Tにおけるペコロスの撮像 ($1024^2 \times 64$ 撮像)



内径40mmのプローブを使用

4.7Tにおけるペコロスの撮像 ($1024^2 \times 64$ 撮像)



40.96 mm

$1024 \times 1024 \times 64$ pixels (40.96 mm^2 FOV), TR=800ms, TE=32ms

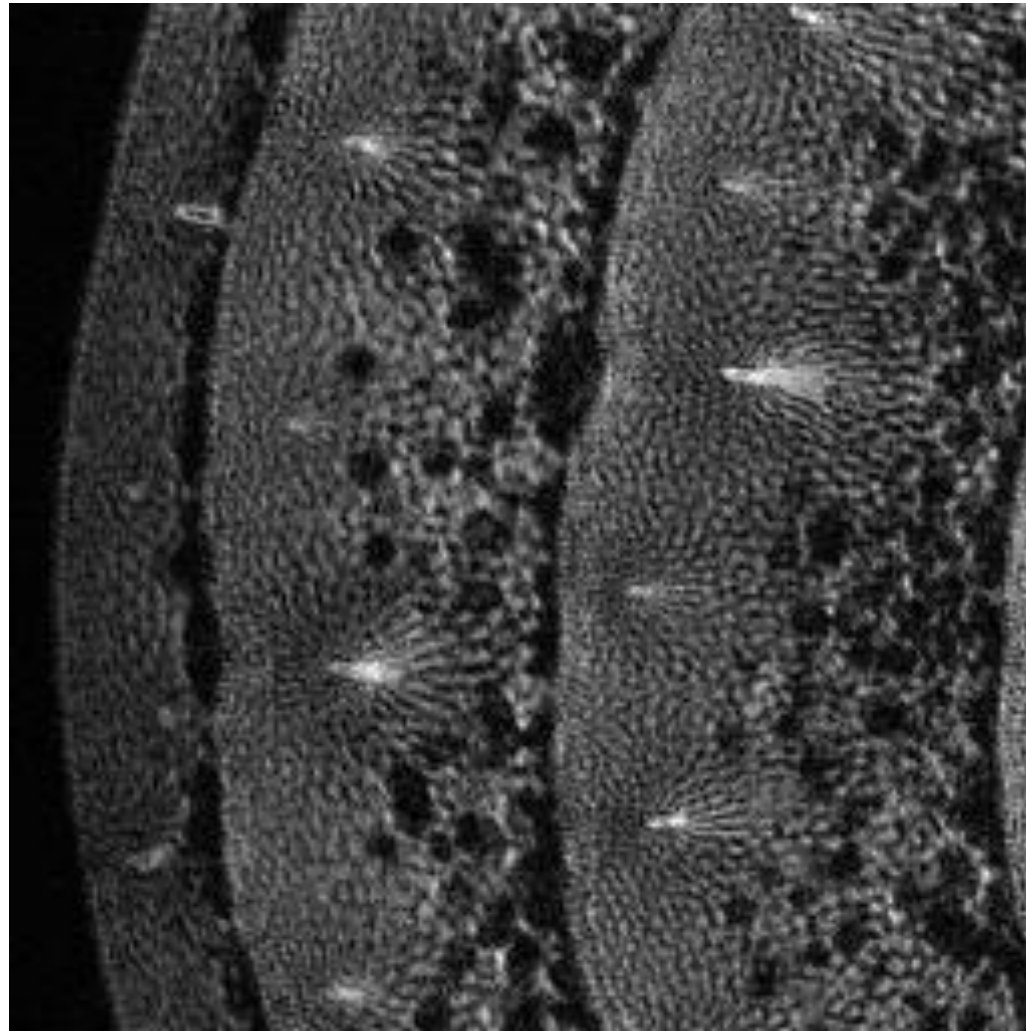
4.7Tにおけるペコロスの撮像 ($1024^2 \times 64$ 撮像)



20.48 mm

$1024 \times 1024 \times 64$ pixels (40.96 mm^2 FOV), TR=800ms, TE=32ms

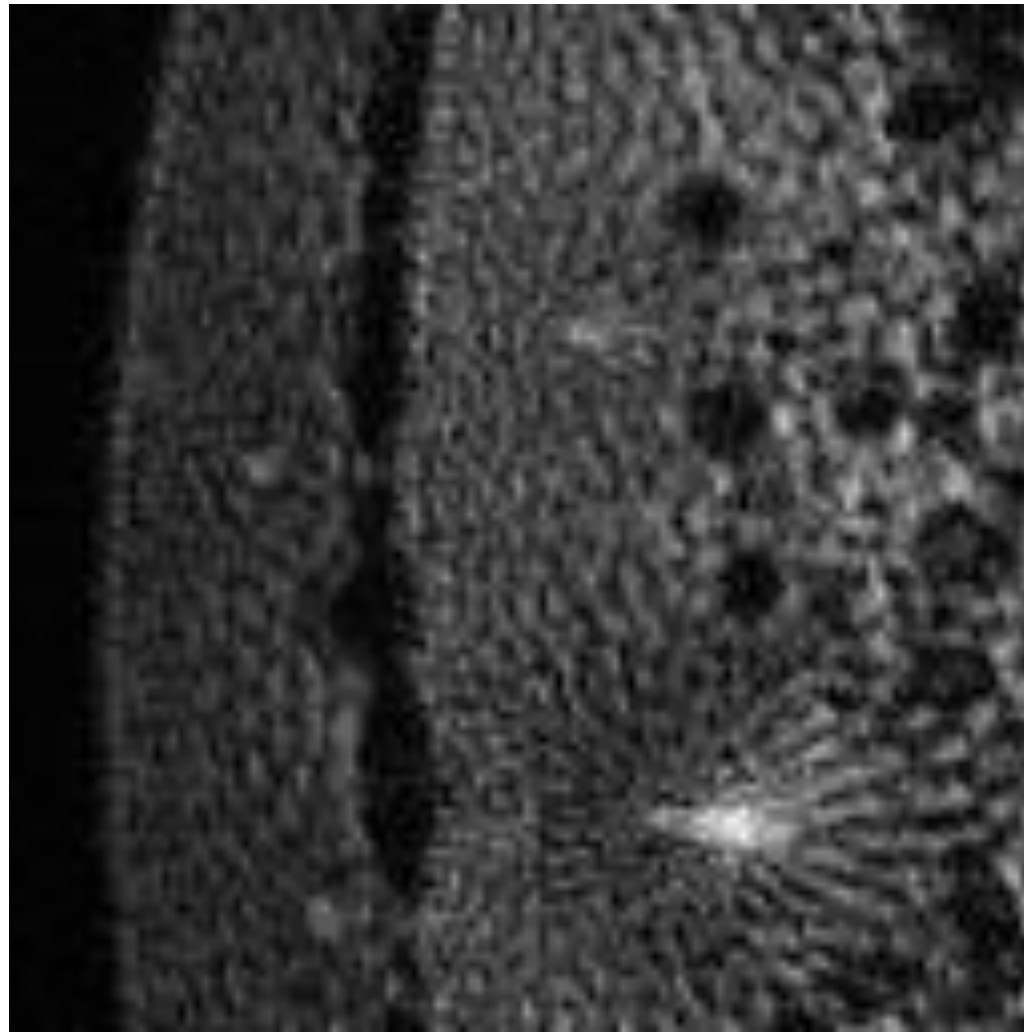
4.7Tにおけるペコロスの撮像 ($1024^2 \times 64$ 撮像)



10.24 mm

$1024 \times 1024 \times 64$ pixels (40.96 mm^2 FOV), TR=800ms, TE=32ms

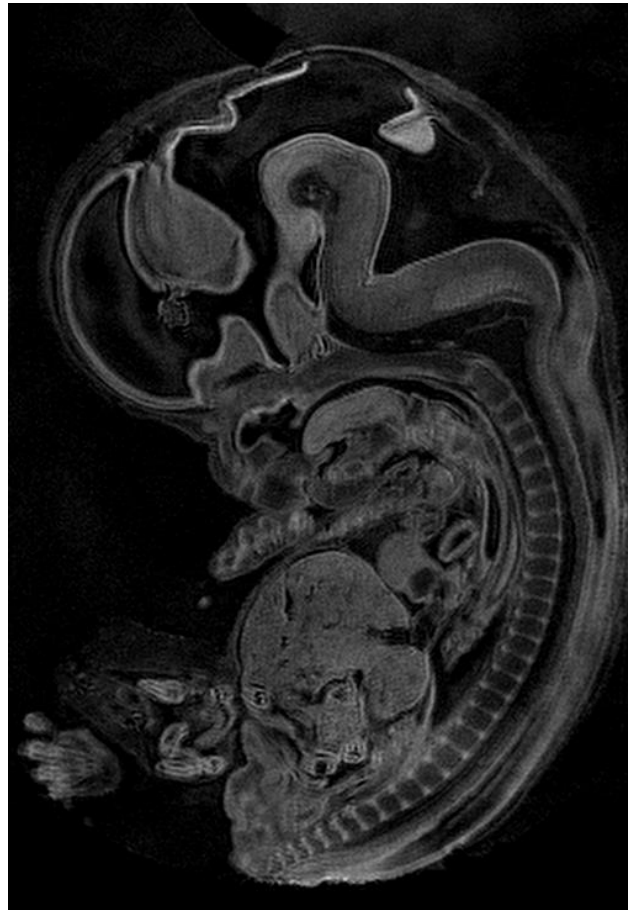
4.7Tにおけるペコロスの撮像 ($1024^2 \times 64$ 撮像)



5.12 mm

$1024 \times 1024 \times 64$ pixels (40.96 mm^2 FOV), TR=800ms, TE=32ms

3D High Resolution Imaging at 9.4T



化学固定ヒト胚子標本CS22(京都大学先天異常標本解析センター)

TR/TE=100ms/5ms, 3DGE, $256 \times 256 \times 512$, $(60\mu\text{m})^3$, 12NEX

講演の内容

1. Introduction
2. MRIの原理
3. MRIにおける空間分解能
4. MRIにおける画像コントラスト
5. MRI装置
6. MR microscopy画像
7. むすび

むすび

1. MRIの原理と現状などについて、**物理系の研究者の立場**からレビューした.
2. 水素原子核を多量に含む試料であれば、実験室で、**50 μ m立方**程度の三次元撮像が可能である.
3. 空間分解能の向上と、画像コントラストの改善の余地は大きく、今後、**装置の普及**に伴って、**応用分野**が拡大して行くものと期待される.

Thank you for attention!

