

学 位 論 文 題 名

Development of SQUID systems and
biomagnetic applications

(SQUID システムの開発と生体磁気計測への応用)

学位論文内容の要旨

生体の活動に伴い生体組織の細胞内外を流れるイオン電流は、生体外部に検出可能な大きさの磁界を生成する。脳波(EEG)や心電図(ECG)と異なり、磁界は電流媒体の伝導度の分布に依存しないことから、生体磁気の計測は脳や心臓の電氣的活動に関して高い空間精度（数ミリメートル）と時間精度（1ミリ秒）をもつ有益な情報を提供する。さらに、非接触・無侵襲で生体に影響を与えないという利点がある。

生体磁気計測は、多チャンネル SQUID システムを使い磁気シールド室のなかで行われる。全頭型多チャンネル SQUID の開発が世界的規模で行われ、現在、脳磁図(MEG)計測への応用が臨床医療や脳科学研究で展開されている。しかし、システムの規模が大きいため初期コストや維持費が高く、広汎な普及を妨げている。したがって、使い易く低コストでの中規模多チャンネル SQUID の開発が望まれている。このような観点から、本研究は、接線磁界を検出する中規模 SQUID の開発とその生体磁気への応用、とくに MCG と MEG 計測に焦点を当てたものである。

本論文は以下のように7章から成る。

第1章では、生体磁気計測システムの概略を述べ本研究の目的を示している。

第2章では、生体磁気の発生の機序と検出方法、および生体磁気計測の応用分野について概説している。

第3章では本研究で使用した低温超伝導体 SQUID と高温超伝導体 SQUID の作製方法、構造、電氣的特性などについて述べている。さらに、生体磁気信号の計測によりそれらの性能を評価している。

第4章では、著者らが開発した SQUID システムの概要について記述している。高温超伝導体 SQUID と低温超伝導体 SQUID を使った中規模システムを試作しており、それぞれ 16 チャンネル直結型グラジオメータシステムと 40 チャンネル平面型グラジオメータシステムを構成している。

第5章と6章は、上記の中規模 SQUID システムを使って行った信号源解析と生体磁気計測に関するものである。まず、第5章では 40 チャンネルグラジオメータが検出する接線方向磁界により信号源を推定する方法について述べている。単一電流双極子法では、聴覚誘発

N1m 反応を計測して推定した電流双極子源がMR 画像上ではシルビウス裂内の聴覚皮質にあること、さらに繰り返し行った測定では、標準偏差 3.3 mm 系統誤差 3.0 mm の精度で推定できることを確認している。これらの結果は、非球状導体である頭部内を流れる体積電流の接線成分磁界に与える影響が、側頭部の聴覚活動の信号源推定では大きな誤差にならないことを示している。

40 チャンネルシステムを使った信号源解析では、心疾患患者（WPW 症候群）に対して計測した MCG データを使い、Minimum Norm 法（MNE）を適用して空間的に広がった電流源分布を推定する手法を確立している。手術の前後で推定を行い、WPW に特有な伝導路による異常電流分布の存在を確認している。また、中規模 SQUID システムにおいては被験者にわたる磁界データの平均化が有用であると指摘し、MNE による電流源推定を使った方法を新たに開発している。すなわち、MNE 法で推定した電流分布から仮想的な標準計測面上の磁界を計算し、異なる被験者の磁界データを同一計測面の磁界として総平均する方法である。さらに、この方法で得た総平均磁界から活動源位置の被験者平均を計算できることをシミュレーションで示している。実測データによる例では、標準脳画像上に活動源位置を重ねることで解剖学的な位置が推定できることを示している。

第6章では、40 チャンネル SQUID システムを用いた MEG と MCG の計測と解析に関する研究を述べている。MEG 計測では、ヒトの高次機能である言語機能研究への適用を図り、はハングル語文章の文末語である動詞を意味のないし文法的に逸脱させた文章に対する MEG 反応を計測している。上記の総平均磁界と標準脳表示法を使い、意味や文法の処理に関連した反応の同定と活動部位の推定を行っている。その結果、従来の EEG 研究で観測されている意味処理にともなう N400、文法処理にともなう LAN、両者に関連する P600 の各反応を MEG 信号として同定し、それらの脳活動部位をそれぞれ聴覚野近傍、前頭前野下部、側頭中央部に推定している。

また、40 チャンネル SQUID システムを実験動物研究に適用する試みとして、心筋梗塞モデルラットの MCG 計測を行っている。すなわち、左冠動脈を狭窄して心筋梗塞を形成した後に、3 週にわたり MCG 計測を継続し、ST セグメントの上昇、異常 Q 波、T 波の逆転など特異的な波形異常を観測している。これらの特徴は ECG などの他の方法では観測が困難なものもあり、MCG の心機能研究や臨床応用への有用性を示唆している。

最後に、第7章では本研究で得られた結果の結論を述べている。

学位論文審査の要旨

主 査 教 授 栗 城 眞 也
副 査 教 授 三 田 村 好 矩
副 査 教 授 山 本 克 之
副 査 教 授 河 原 剛 一

学 位 論 文 題 名

Development of SQUID systems and biomagnetic applications

(SQUID システムの開発と生体磁気計測への応用)

全頭型多チャンネル SQUID の開発が世界的規模で行われ、現在、脳磁図(MEG)計測への応用が臨床医療や脳科学研究で展開されている。しかし、システムの規模が大きいため初期コストや維持費が高く、広汎な普及を妨げている。したがって、使い易く低コストでの中規模多チャンネル SQUID の開発が望まれている。本論文は、このような観点から製作の容易な接線磁界検出型 SQUID に焦点を当て、中規模システムの開発、および MCG と MEG 計測への応用に関して研究を行ったものである。

本論文では、まず、生体磁気計測システムの概略、目的を述べ、つぎに生体磁気の発生の機序と検出方法、および生体磁気計測の応用分野について概説している。また、計測システムの基礎となる SQUID については、低温超伝導体 SQUID と高温超伝導体 SQUID の作製方法、構造、電気的特性などについて述べ、生体磁気信号の計測によりそれらの性能を評価している。システムの開発に関しては、上記の高温超伝導体 SQUID と低温超伝導体 SQUID を使った中規模システムを試作しており、それぞれ 16 チャンネル直結型マグネトメータシステムと 40 チャンネル平面型グラジオメータシステムを構築している。

中規模 SQUID システムの開発ののち、著者はそれらを使って信号源解析と生体磁気計測に研究を展開している。まず、40 チャンネルグラジオメータが検出する接線方向磁界により信号源を推定する方法を独自に開発した。単一電流双極子法では、聴覚誘発 N1m 反応を計測して推定した電流双極子源が、MR 画像上ではシルビウス裂内の聴覚皮質にあること、さらに繰り返し行った測定では、標準偏差 3.3 mm、系統誤差 3.0 mm の精度で推定できることを確認し、システムの有効性を示している。これらの結果は、非球状導体である頭部内を流れる体積電流の接線成分磁界に与える影響が、側頭部の聴覚活動の信号源推定では大きな誤差にならないことを初めて示したものである。すなわち、製作の容易な接線磁界検出平面型グラジオメータが従来の軸型コイルに匹敵する性能を持つことを実証しており、中規模

SQUID システムの発展にとって重要な指針を与えている。

40 チャンネルシステムを使った信号源解析では、心疾患患者（WPW 症候群）に対して計測した MCG データを使い、Minimum Norm 法（MNE）を適用して空間的に広がった電流源分布を推定する手法を確立している。手術の前後で推定を行い、WPW に特有な伝導路による異常電流分布の存在を確認している。また、被験者にわたる磁界データの平均化が有用であると指摘し、MNE による電流源推定を使った方法を新たに開発している。すなわち、MNE 法で推定した電流分布から仮想的な標準計測面上の磁界を計算し、異なる被験者の磁界データを同一計測面の磁界として総平均する方法である。さらに、この方法で得た総平均磁界から活動源位置の被験者平均を計算できることをシミュレーションで示し、実測データによる例では、標準脳画像上に活動源位置を重ねることで解剖学的な位置が推定できることを示している。この MNE を使う平均化法は、中規模 SQUID システムにより頭部全体のデータを収録する方法の開発を意味し、現在の全頭型大規模 SQUID に相当する計測が可能であることを示す有用な技術である。

著者はさらに、40 チャンネル SQUID システムを用いた MEG と MCG の計測と解析に関する研究を述べている。MEG 計測では、ヒトの高次機能である言語機能計測への適用を図り、ハングル語文章の文末語である動詞を意味のないし文法的に逸脱させた文に対する MEG 反応を計測している。上記の総平均磁界と標準脳表示法を使い、意味や文法の処理に関連した反応の同定と活動部位の推定を行った。その結果、従来の EEG 研究で観測されている意味処理にともなう N400、文法処理にともなう LAN、両者に関連する P600 の各反応を MEG 信号として同定し、それらの脳活動部位をそれぞれ聴覚野近傍、前頭前野下部、側頭中央部に推定している。これらの成果は、EEG の言語関連反応に対応した MEG 活動を初めて同定したものである。

これを要するに、著者は、接線磁界検出型中規模 SQUID システムの開発と MCG, MEG 信号の計測、解析を行い、中規模 SQUID の有用性、信号源解析法、聴覚野活動に関して新知見を得たものであり、生体工学に対して貢献するところ大なるものがある。よって著者は、北海道大学博士（工学）の学位を授与される資格あるものと認める。