

高分解能 12 チャンネル SQUID 磁束計を用いたラットの生体磁気計測

Measurement of the Biomagnetic Fields of Rats by Using
a 12 Channel High-Resolution DC-SQUID Magnetometer

内田誠也・伊良皆啓治・洪 炳喆・後藤恵一・上野照剛

東京大学大学院医学系研究科医用生体工学講座, 東京都文京区本郷 7-3-1 (〒113-0033)

S. Uchida, K. Iramina, B. Hong, K. Goto, and S. Ueno

Department of Biomedical Engineering, Graduate School of Medicine, University of Tokyo,
7-3-1 Hongo, Bunkyo-ku, Tokyo 113-0033

We measured the auditory and visual evoked magnetic fields of rats, using a high-resolution dc-SQUID magnetometer with 12 channels. The specifications of our system are as follows: pick-up coils 5 mm in diameter located on a 7.5-mm grid, 15-mm base-line of the gradiometer, one-turn pick-up coil, 5-mm distance between the pick-up coil and the outside surface of the dewar, and 100-fT/ $\sqrt{\text{Hz}}$ field resolution. The rats, responses to auditory and visual stimulation were observed. Auditory signals appeared at 34 ms, and the intensities of the magnetic fields were approximately 500 fT. Visual signals appeared at 60 ms, and their intensities were about 1 pT. Consequently, the system used in this study is useful for physiological studies of small animals.

Key words: high-resolution dc-SQUID, visual stimulation, auditory stimulation, rats, biomagnetic fields

1. はじめに

SQUID 磁束計の開発により, 脳機能解明に向けた多くの研究が行われている。特に SQUID 磁束計を多チャンネル化し, 頭の広い範囲からの脳磁図を同時に測定することが可能となり, ヒトの高次脳機能の研究に加速がついてきた。得られた脳磁図データから脳内の電源を推定するために単一の電流双極子の電源仮定することが多く用いられる。しかし, 高次脳機能の電源推定においては, 複雑な脳活動を表現するため, 複数の電流双極子仮定や広がりをもった電源分布の仮定^{1), 2)}が必要である。しかし, 広がりをもった電源の研究は少なく, そのような電源が実際にどのような脳磁図をつくるかといった対応も検討されていない。そのためには, 対象を動物にし, 脳の破壊, 電源の埋め込みなどによってさまざまなモデルをつくり, 複雑な脳磁図発生機構を調べる必要がある。

SQUID 磁束計の最適な感度を得るためのピックアップコイルの直径はコイルと電源間の距離と同程度がよいとの報告がある³⁾。従来の SQUID 磁束計はヒトを対象にしたものが多いため, ピックアップコイルの直径が 15~20 mm である。しかし, 小動物の脳はヒトより小さいため, ピックアップコイルの形状も小さくなる。よって小動物の磁場計測には高空間分解能の SQUID 磁束計が必要となる。

このような高空間分解能 SQUID 磁束計を用いた生体磁気計測の研究について, Wikswo^{4), 5)} や Okada^{6), 7)} らが 4 チャンネ

ル高分解能 SQUID 磁束計を用いて, 脳のスライスや筋肉の *in vitro* な神経活動を報告している。本研究では, 12 チャンネル高分解能 SQUID 磁束計⁸⁾を用いてラットの視覚および聴覚刺激された誘発脳磁図を計測した。

2. 装置およびシールドルーム

この高分解能 SQUID 磁束計 (セイコー電子工業(株)製) のピックアップコイルは, 直径 5 mm の 12 個のコイルが中心間の距離 7.5 mm 離れて Fig. 1 のように格子状に配置されている。デューワの底面の距離が 5 mm であり, ピックアップコイルはベースライン 15 mm の 1 次微分型であり, コイルの巻き数は 1 ターンである。計測は, 1 mm 厚のパーマロイ 5 層, 0.035 mm 厚の銅箔 1 層の構造からなる磁気シールドルーム ((株)竹中工務店製作) 内で行われた。シールドの特性は, 静磁場が 200 nT 以下, 0.1 Hz で 20 分の 1, 10 Hz で 70 分の 1 である。

3. 対 象

Wister 系の牡ラット (平均体重: 230 g, 5 匹) を Urethan

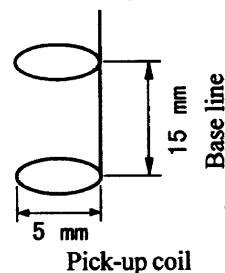
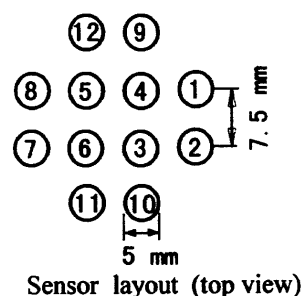


Fig. 1 Sensor layout and pick-up coil of a 12-channel high-resolution SQUID system.

(0.4 mg/100 g (20%)) で麻酔したのち、頭部を固定して計測した。

ラットの片方の瞳孔を検査用散瞳点眼剤（ミドリンP, 参天製薬(株)）用いて開かせて光刺激した。一方の目はアイマスクで光刺激を防いだ。

4. 視覚および聴覚刺激条件

ラットは、強さ 105 dB, 刺激持続時間 10 ms の 3 kHz パースト音を刺激間隔 2 Hz で刺激された。音源はシールドルーム外に置かれ、聴覚刺激は、直径 9 mm, 内径 4 mm, 全長 2 m のシリコンチューブを通して行われた。

視覚刺激について、刺激間隔 1 秒のフラッシュ光で片眼を刺激した。光源はシールドルーム外に置かれ、視覚刺激は直径 15 mm の光ファイバーケーブルを通して行われた。ラットと光ファイバーケーブルの先端の距離は 10 cm であった。同時に網膜電位が計測され、電極は治験・臨床用 ERG 電極 AE 型（京都コンタクト(株)）であった。

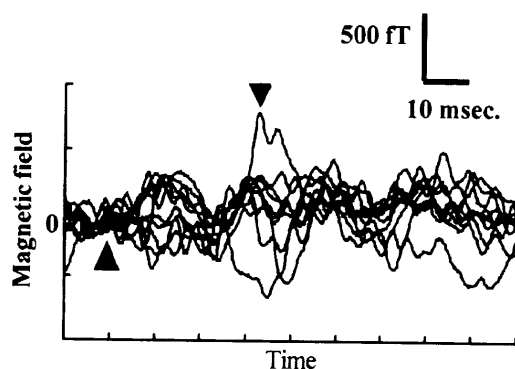
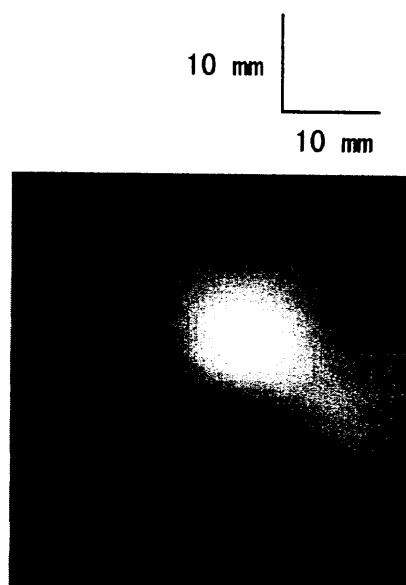
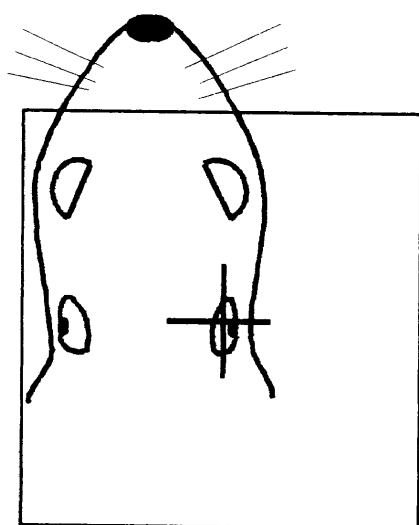


Fig. 2 Waveform of the auditory evoked magnetic field of a rat (4000 averages).



-750 fT 750 fT

Fig. 3 Mapping of the auditory evoked magnetic field of a rat, with a 40 ms latency.

5. 聴覚脳磁図の測定結果

Fig. 2 は、左耳を刺激し、右耳の直上にデューワー底面の中心を置いて測定したときのラットの脳磁図であり、Fig. 3 は潜時 40 ms の脳磁場の分布図である。脳磁図の信号は、High Pass 1 Hz, Low Pass 100 Hz で処理され、4000 回加算平均

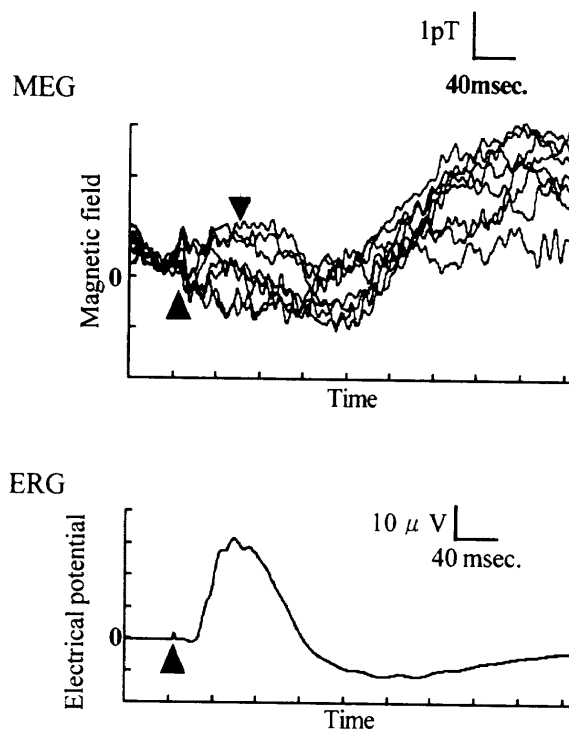


Fig. 4 Waveforms of the visual evoked magnetic field (1000 averages) and the electroretinogram (200 averages) for the same rat.

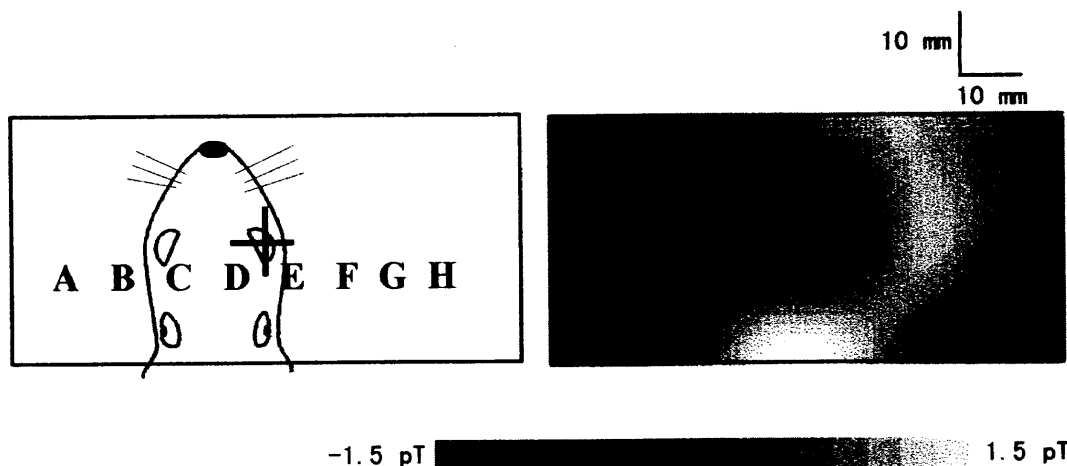


Fig. 5 Mapping of the auditory evoked magnetic field of a rat, with a 60 ns latency.

した。三角印は音がラットの耳に到達した時間である。ただし、チューブ中を音が伝達するため、約 6 ms 遅れてラットの耳に到達することを考慮してある。

今回の計測では、音が鳴り始めてから 40 ms 後に約 500 fT の信号が観測された。脳磁場の分布図より、右耳の前方に湧き出しピーク、後方に吸い込みのピーク現れ、間隔は約 15 mm であった。その結果より、単一電流双極子を仮定したところ、右耳の外耳道より深さ約 3 mm のところに電流源が 95% の精度で推測された。

6. 視覚脳磁図の測定結果

ラットの右前方より光を当て、眼球の直上および左方向へ 15 mm、右方向へ 15 mm 移動して計測した。Fig. 4 の上の図は Fig. 5 における部位 A, B, C, D, E, F, G, H におけるラットの視覚脳磁図、Fig. 4 の下の図は網膜電位、Fig. 5 潜時 60 ms の脳磁場の分布図である。視覚脳磁図の信号は、High Pass 1 Hz, Low Pass 100 Hz で処理され、1000 回加算平均した。三角印は刺激の始まりを示す。網膜電位の信号は、High Pass 0.1 Hz, Low Pass 100 Hz で処理され、200 回加算平均した。ただし、網膜電位と視覚脳磁図は同時計測できなかったために、脳膜電位を計測した直後、視覚脳磁図を計測した。

網膜電位について、60 ms 付近に負のピークが現れ、視覚脳磁図については、40 ms から 80 ms 付近にかけて、極性の反転が見られた。脳磁場の分布図の結果より、右眼球の右方向に湧き出しのピーク、左方向に吸い込みのピークが現れた。

7. 考 察

山田ら⁷⁾が脳表面に銀ボール電極を置き、ラットの聴性誘発反応を記録した。その結果、外耳道より 2~3 mm 前方の頭頂骨と側頭鱗の境界直下において、潜時 15 ms の陰性波が報告されている。本研究における計測では、ラットの耳に音が到達して、約 34 ms 後に約 500 fT の信号が観測され、右耳の外耳道より深さ約 3 mm のところに電流源が推測された。潜時および電流源の位置の若干の相違があった。その原因として、ラットの個体差および位置決め精度、麻酔の種類に問題があると考

えられる。

ラットの視覚誘発電位について、潜時約 20 ms に陽性、35 ms 後に陰性、潜時 45 ms に陽性、105 ms に陰性の電位が後頭部で観測されている⁸⁾。視覚脳磁図については、脳磁図から得られた潜時が網膜電位とほぼ一致しており、網膜磁場が観測されたと考えられる。視覚脳磁図と網膜磁場はほぼ同じ潜時で出現し、網膜磁場が広域に渡って影響している。

また、眼球付近のデータを抽出し、単一電源推定を行ったところ、眼球の位置とほぼ同じ位置に相関係数 75% で推測された。相関係数の低さは、網膜の電源の単一電極子の非適合と視覚脳磁図と網膜磁場の混在などによると考えられる。今後広がりをもった電源推定モデルを用い、視覚脳磁図の電源を推定したい。

以上の結果より、ラットなどの小動物の脳磁場研究において、高分解能 SQUID 磁束計が有効なツールなることが示唆された。

謝 辞 稿を終えるにあたり、ご指導を賜りました東京大学耳鼻科の加我君孝教授に深く感謝します。

文 献

- 1) K. Iramina, K. Ueno, and S. Ueno: *J. Appl. Phys.*, **75**, 7168 (1994).
- 2) K. Iramina, K. Ueno, and S. Ueno: *IEEE Trans. Magn.*, **31**, 4265 (1995).
- 3) J. P. Wikswo: *Adv. Cryogenic Eng.*, **33**, 107 (1988).
- 4) D. S. Buchanan, D. B. Crum, D. Cox, and J. P. Wikswo: *Advances in Biomagnetism*, p. 677, ed. by S. J. Williamson, M. Hoke, G. Stroink, and M. Kotani (Plenum Press, New York, 1986).
- 5) J. P. Wikswo, R. N. Friedman, A. W. Kilroy, J. M. van Egeraat, and D. S. Buchanan: *Advances in Biomagnetism*, p. 681, ed. by S. J. Williamson, M. Hoke, G. Stroink, and M. Kotani (Plenum Press, New York, 1989).
- 6) Y. C. Okada, S. Kyuhou, A. Lahteenmaki, and C. Xu: *Biomagnetism: Clinical Aspects*, pp. 375-383, ed. by M. Hoke, A. N. Erne, Y. C. Okada, and G. L. Romani (Elsevier Science Publishers B. V., Amsterdam, 1992).
- 7) S. Kyuhou and Y. C. Okada: *J. Neurophysiol.*, **70**, 2665 (1993).

- 8) 伊良皆啓治, N. Chaiyapoj, 中西徳昌, 後藤恵一, 上野照剛, 小田原成計, 中山 哲, 茅根一夫, 山崎慶太: 日本応用磁気学会誌, **21**, 805 (1997).
- 9) K. Yamada, N. Furuya, and K. Kaga: *Audiology Japan*, **40**, 643 (1997).
- 10) D. S. Barth, N. Goldberg, B. Brett, and S. Di: *Brain Research*, **678**, 177 (1995).

1997 年 10 月 27 日受理, 1998 年 2 月 2 日採録