

イオン泳動効果のMRI テンソル表示

疋島 啓吾^{*,**}・本間 一弘^{*}・早水紀久子^{*}・相原 雄一^{***}
沼野 智一^{**}・新田 尚隆^{*}・八木 一夫^{**}

Tensorial Representation of Ionophoresis Effects by MRI

Keigo HIKISHIMA,^{*,**} Kazuhiro HOMMA,^{*} Kikuko HAYAMIZU,^{*} Yuichi AIHARA,^{***}
Tomokazu NUMANO,^{**} Naotaka NITTA,^{*} Kazuo YAGI^{**}

Abstract The goal of this study is to make active or passive electrical characteristics of biological systems visible by magnetic resonance imaging (MRI). As a starting investigation, we visualized a precise flow effected by ionophoresis. We used CuSO₄ doped water (25 mM) electrolytes in an ionophoresis cell composed of a pair of horizontal copper electrodes. An evaluation of ion drift, we made by MR diffusion tensor imaging method. The impressed voltage was 0.0–0.5 V, and the current density at that time increased monotonously was 0.00–1.06 mA/cm². With increasing current density, higher values of drift diffusion coefficient (DDC) induced by the electric field were observed.

The diffusion tensor ellipsoid in current density of 1.06 mA/cm² was successfully visualized as the effects of ion drift induced by the electric field. By applying this method to biological systems, it has a possibility to make functional electrical characteristics visible.

Keywords: MRI, Ionophoresis, Diffusion tensor analysis.

1. はじめに

核磁気共鳴 (Nuclear Magnetic Resonance; NMR) における Spin-Echo (SE) 法は Fig. 1 に示した Radio Frequency (RF) パルスを 90°- τ -180°- τ -echo というパルス系列を照射することによってエコー信号を観測する。この 180° RF パルスの両側にパルス磁場勾配である Motion Probing Gradient (MPG) を付加することにより観測核の拡散運動を計測することが可能である。NMR を用いた拡散計測法は非破壊的にサンプルの自己拡散係数を取得できる有用性から様々な研究がなされており、その 1 つに電圧印加時におけるイオンのドリフト運動を観測するイオン泳動 NMR [2, 3] がある。またドリフト分布を評価するために Magnetic

Resonance Imaging (MRI) 装置を用いてイオン泳動の影響を可視化する研究 [4–6] が行われており材料物性の観点からキャラクタリゼーションの 1 つとして重要である。

イオン泳動 MRI においては金属塩を溶解した水溶液を対電極存在下で観測する。もし電場が大きく、電気分解が生じる場合にはイオン濃度勾配に沿った拡散過程が観測できる。電気分解を引き起こさない電圧印加では、電場によって誘発される泳動過程を測定でき、金属イオンあるいは陰イオンに水和したプロトン挙動を観測することになる。

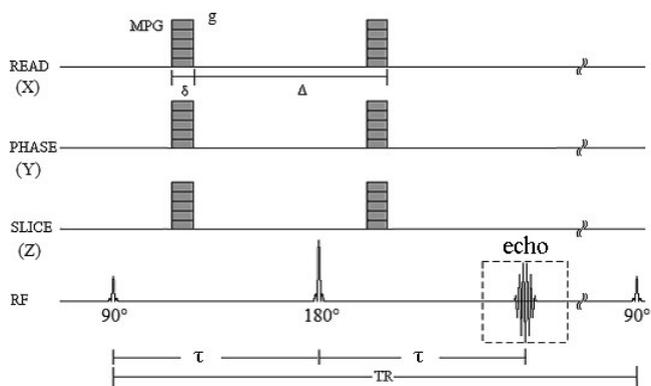


図 1 3次元拡散信号計測のパルスシーケンス
Fig. 1 Pulse sequences for the acquisition of the three-dimensional diffusion signals.

生体医工学シンポジウム 2007 発表 (2006 年 9 月, 札幌)
2007 年 8 月 2 日受付, 2007 年 10 月 11 日改訂
Received August 2, 2007; revised October 11, 2007.

* 産業技術総合研究所

National Institute of Advanced Industrial Science and Technology

** 首都大学東京保健科学研究科放射線学専攻

Graduate School of Health Science, Tokyo Metropolitan University

*** サムスン研究所エネルギーチーム

Energy Team, Samsung Yokohama Research Institute

プロトンの挙動をMRIによって観測することで、イオンドリフトを間接的に捉えることが可能である。

近年、拡散MRIでは生体内微細構造中に存在する水分子の拡散を計測し、テンソル解析による構造解析に用いられている[7]。拡散テンソル解析によって得られる固有ベクトル成分と固有値成分 (eigen-vector, eigen-value) から作成した楕円体モデルは拡散の空間的な方向性、大きさを有しており異方性を確認する表示法として非常に有用なモデルとなっている。よって当手法をイオン動態解析に適応させ解析する手法とした。

これまでイオン泳動法における水溶液中イオン移動挙動の3次元的分布の観測を行った例は知られていない。本研究ではテンソル解析を電圧印加した水溶液系のプロトン観測に適用することでイオン泳動を可視化し、本手法の有効性を検証することを目的とした。

2. 理論—拡散計測およびテンソル解析—

NMRによって計測できる拡散係数 D は Fig. 1 におけるMPGを規定するパラメータ (MPG強度: g , MPG印加時間: δ , 拡散時間: Δ) より Stejskal Tanner[1]の式(1)から算出される。

$$\ln\left(\frac{S}{S_0}\right) = -\gamma^2 g^2 \delta^2 \left(\Delta - \frac{\delta}{3}\right) D \quad (1)$$

ここで S, S_0 はそれぞれ MPG を印加した際の信号強度と MPG を印加しない際の信号強度である。 γ はプロトンの核磁気回転比であり、 $(-\delta/3)$ は MPG 印加時間 δ がデルタ関数と成らないことによる補正項である。本報告では電圧を印加して測定するため、算出される拡散係数 D は実効拡散時間 $(\Delta - \delta/3)$ に依存するため実効拡散時間を固定したうえで、取り扱いをイオンドリフトの影響を受けた拡散係数としてドリフト拡散係数 (drift diffusion coefficient ;

DDC) と定義しておく[8]。

イオンドリフトの影響を受けた拡散現象は空間的に方向依存性を有すると考えられ、拡散方向の算出には一般にテンソル解析が用いられる。テンソル解析は式(2)左の行列、最低3行3列の対称行列 (2階テンソル) から計算することができる。

$$\begin{pmatrix} D_{xx} & D_{xy} & D_{xz} \\ D_{xy} & D_{yy} & D_{yz} \\ D_{xz} & D_{yz} & D_{zz} \end{pmatrix} \xrightarrow{\text{対角化}} \begin{pmatrix} \lambda_1 & 0 & 0 \\ 0 & \lambda_2 & 0 \\ 0 & 0 & \lambda_3 \end{pmatrix} \quad (2)$$

ここで拡散係数 D の添え字 (x, y, z) は MRI 座標を軸とした MPG の印加軸方向である。式(2)左は対称行列であるためテンソル解析には最低6つの拡散係数 $D_{xx, xy, xz, yy, yz, zz}$ を求める必要がある。また MPG の印加軸方向は Fig. 1 の X, Y, Z 軸における MPG の強度比率で決定され、 Fig. 2 (a) のような立方八面体の頂点座標などを用いる。取得した対称行列は対角化が可能であり、得られた対角成分 $\lambda_1, \lambda_2, \lambda_3$ は ($\lambda_1 \geq \lambda_2 \geq \lambda_3$) は固有値と呼ばれる。対角化された座標系 (X', Y', Z') はテンソル楕円体の基本軸に一致する (Fig. 2 (b))。各基本軸の固有値は拡散係数を表す。

またイオン泳動によって生じる拡散係数の異方性の強さを表す指標に Fractional Anisotropy (FA) がある。FA は、

$$FA = \sqrt{\frac{3}{2} \frac{\sqrt{(\lambda_1 - \bar{\lambda})^2 + (\lambda_2 - \bar{\lambda})^2 + (\lambda_3 - \bar{\lambda})^2}}{\lambda_1^2 + \lambda_2^2 + \lambda_3^2}}$$

$$\bar{\lambda} = \frac{\lambda_1 + \lambda_2 + \lambda_3}{3}$$

FA は 0 から 1 の値を取り、拡散が方向性を有しない (テンソル楕円体が球状となる) 場合 0、拡散がある1方向のみに存在する (テンソル楕円体が直線状となる) 場合 1 の値を有する。

3. 方 法

イオン泳動観測のために印加電圧一定の下、電流密度が

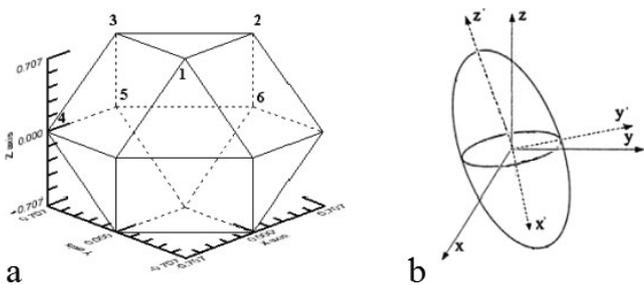


図2 (a) テンソル解析のための運動検出傾斜磁場 (MPG) のエンコードパターン。方向は立方八面体半球の6頂点を用いた。(b) 装置座標軸 (XYZ), 拡散テンソル座標軸 (X'Y'Z') と異方性の楕円体近似

Fig. 2 (a) A scheme of MPG encoding for tensor analysis. The directions can be obtained from the 6 vertices (1-6) of a Cuboctahedral hemisphere. (b) An ellipsoidal approximation of directional anisotropy. The coordinate systems of MR magnet and diffusion tensor ellipsoid are given by (XYZ) and (X'Y'Z'), respectively.

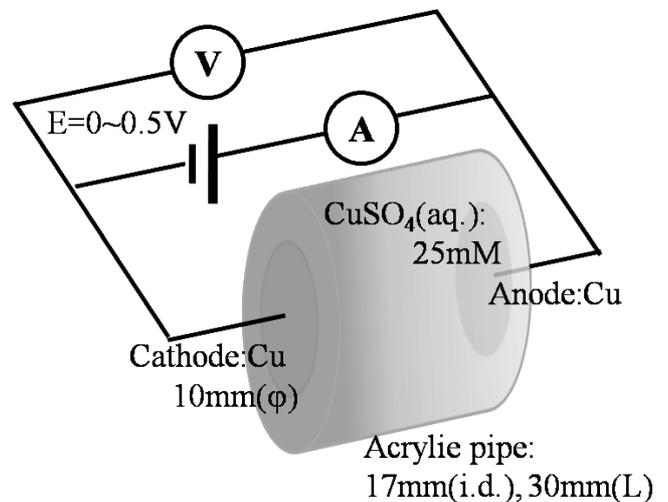


図3 電気泳動セルの概要
Fig. 3 Schematics of an ionophoresis cell.

定常となるノンブロッキングセルを用いた。Fig. 3 のように内径 17 mm のアクリルパイプに電解質として硫酸銅 (CuSO₄, 水溶液中では完全解離して Cu²⁺ と SO₄²⁻ になり, 両イオンとも水和する.) をドープした水溶液 (25 mM, ¹HNMR の T₁ 値: 96.6 ms, T₂ 値 39.4 ms) と, 両電極に Cu (99.9%) をそれぞれ使用した。T₁ 値と T₂ 値の測定は分析用 NMR 装置 Tecmag 製 Apollo-NTNMR を用いて 270.17 MHz, 30°C で行った。銅金属片は直径 10 mm, 厚さ 2 mm で, Fig. 3 のようにアクリルパイプ端の中央に張り付けた。電極間距離は 30 mm とした。印加電圧 0~0.5 V とし, 水の電気分解が起こらない電圧レベルで観測した。MRI の測定では静磁場の Z 軸方向と印加電圧方向が一致するようにセルを設置した。硫酸銅水溶液を室温に長時間放置し 23.1°C の安定状態で測定を開始した。本実験結果に対する Joule 熱の影響を調べるため, 測定時間である 6 分間, 印加電圧 0.5 V 下の水温変化, 電流密度変化を経時的に観測した。結果水温の変動は 23.05 ± 0.08°C, 電流密度が 1.06 mA/cm² 一定であり測定値上ほぼ変化が認められなかった。

MRI 装置は 2.0 Tesla Biospec 20/30 システム (BRUKER) を用い, RF パルス送受信コイルは内径 30 mm のサドルコイル (高島製作所) を使用した。撮像条件は Diffusion Weighted SE, TR/TE: 500 ms/42.7 ms, FOV: 40 × 40 mm², Matrix: 64 × 64, MPG 間隔 (Δ)/印加時間 (δ): 20 ms/9.4 ms。MPG の出力は 0~90 mT/m の 4 段階変化, MPG の印加軸は電圧印加方向に平行な Z 軸および直行する X 軸とした。イオンドリフトのテンソル計算のため使用した 6 方向の MPG 印加軸座標, 順番は Fig. 2(a) に示す立方八面体の半球の頂点の座標と数字の順である。テンソル解析及び楕円体モデルのポリゴン表示には IDL (ITT)

を使用した。

4. 結 果

印加電圧を 0~0.5 V と増加した際, 電流密度は 0.00~1.06 mA/cm² と単調増加を示した。Fig. 4 に電流密度の増加に伴う印加電圧方向に平行 (Z 軸) 及び垂直 (X 軸) に MPG を印加した際の DDC map を表示した。印加電圧と

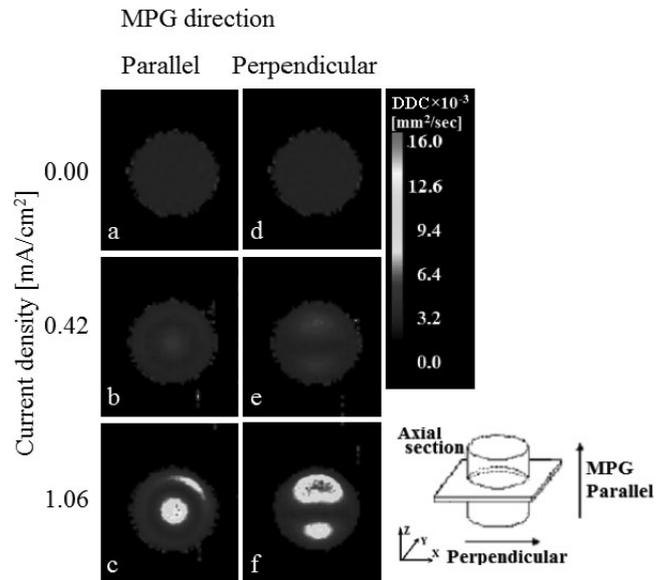


図 4 電流密度が 0.00~1.06 mA/cm² における電気泳動セルの DDC axial 像 (a, b, c) と coronal 像 (d, e, f)。スライス厚 3 mm, 画像分解能 0.625 mm/pixel

Fig. 4 The DDC maps of an axial section of the ionophoresis cell for the parallel ((a),(b),(c)) and perpendicular ((d),(e),(f)) directions in current density of 0.00~1.06 mA/cm². The spatial resolution is 0.625 mm/pixel with a slice thickness of 3 mm.

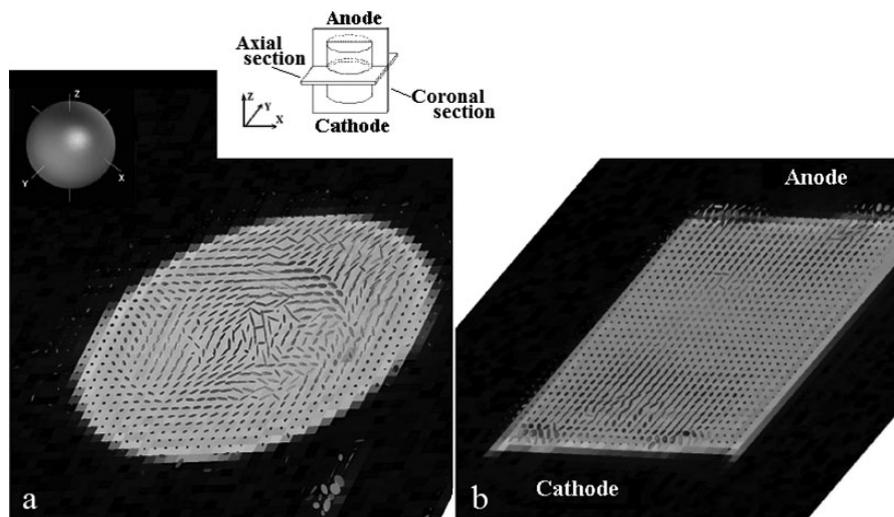


図 5 電流密度 1.06 mA/cm² における電気泳動セルの Axial 断面 (a), Coronal 断面 (b) におけるテンソル楕円体モデル像

Fig. 5 Tensor ellipsoid model of (a) axial and (b) coronal sections of the ionophoresis cell in current density of 1.06 mA/cm².

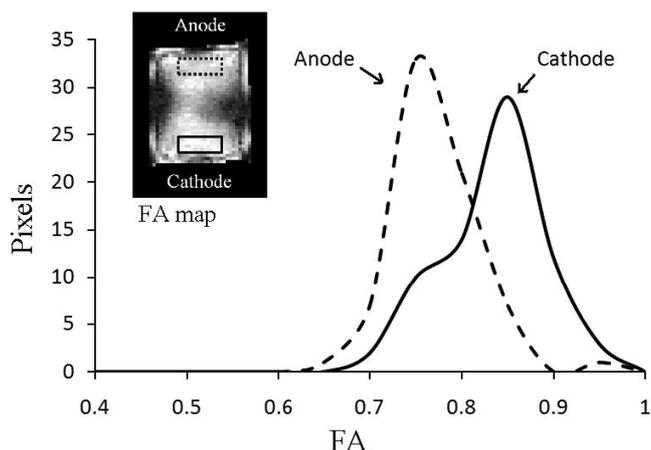


図6 電気泳動セル内の陽極，陰極側におけるFAヒストグラム。ROIはFAマップのように陽極，陰極側に設定した
Fig. 6 Fractional Anisotropy (FA) histogram for anode and cathode side in the ionophoresis cell. The ROI were set on the anode and cathode side as the FA map.

平行な方向の拡散計測 (Fig. 4(a-c)) において，電場が存在しない DDC map (Fig. 4(a)) を基準にして電流密度の増加に伴う視覚的に中心領域に局限した DDC の増強領域が観察された。電流密度が最大である 1.06 mA/cm² 時 (Fig. 4(c)) では中心領域の増強のみならず，外縁においても若干大きな DDC の増強が観察された。一方，X 方向の拡散計測 (Fig. 4(d-f)) では電流密度の増加に伴い，Z 方向の DDC map とは異なる増強領域が観察された。

Fig. 5 にテンソル解析によって得られた拡散楕円体モデルを表示した。観測断面はそれぞれセルの中心部を通る Axial 断面と Coronal 断面である。拡散異方性の強さを方向によって Z 軸：青，X 軸：赤，Y 軸：緑色に対応したカラー表示で示した。Fig. 5(a) の拡散楕円体モデルより Axial 断面では中心領域において Z 軸方向への強い異方性が観察され，その近接周囲では渦状の複雑な対流が存在する。また Fig. 5(b) の Coronal 断面ではセルの両端の中央部に設置した電極周辺において Z 軸方向の強い異方性が観察された。

また Anode 側，Cathode 側の電極付近にそれぞれ ROI を設定し拡散テンソル楕円体が有する異方性を調べた。異方性はそれぞれ 0.748 ± 0.045 ， 0.808 ± 0.054 と Cathode 側がより強い異方性を有する FA の極性を示した (Fig. 6)。

5. 考 察

電場におかれた流体中における物質の移動は大きくイオン泳動 (ドリフト)，自己拡散，熱の不均一性から生じる対流の 3 種類ある。ドリフトは電場によってイオンに働く静電気引力のために起こる移動。拡散は熱運動による自己拡散とさらに電極反応に伴う濃度 j 勾配 (Chemical potential の差) 強制拡散。対流はセル内に生じる温度分布の不均一性に起因する。MRI のようにプロトンをマーカーとして観

測する方法では，水和しているプロトンは電場によるイオン泳動に伴いイオンの水和圏とバルクの水との交換をしながら金属イオン，陰イオンのドリフトに従ってセル内を循環する。その拡散運動が DDC map として観測されることとなる。

ドリフトは通常電流線が存在する領域，ここでは電極がセル両端の中心部に局限して設置していることから電流線はセル中心を通る領域に存在すると予想される。電流密度の増加によって引き起こされた中心部領域の Z 軸方向の DDC 増強は主に銅イオンの Anode 側から Cathode 側へのドリフトが強く影響している。外縁に観察される DDC の増強は閉鎖系であるセル内において銅イオンのドリフトに起因した水分子の循環する流れと考えられる。また X 軸方向の DDC の増強領域は印加電圧と直交する方向への拡散性であり，テンソル解析によって得られた Fig. 5(a) では同様な領域を含む中心部周囲で渦巻き状の DDC 楕円体が観測でき，より詳細な方向性を示す。これは中心部に存在する電流線の影響によって生じる磁界の発生によるイオン挙動と考えられる。イオンの拡散については異方性が最も強い領域である電極周辺で主に観測される。電極付近における銅の酸化還元によって生じる銅イオンの濃度勾配により印加電圧方向への強制拡散が起こる。電極において異方性の極性を有しておりに Cathode における銅イオンの還元・析出，Anode では電極の酸化に伴う銅イオンの生成，およびスルホン酸イオンの分極集積など，電極の酸化還元反応によって異なる濃度勾配が形成され拡散異方性に影響を与えていると考えられる。またこれらには重力の影響も加味される [9]。

MRI によりイオン泳動を観測した報告には既にキャピラリー内の電気浸透流の評価 [4] があり，印加電圧方向への放物型拡散分布を精度良く捉えている。また X, Y, Z の 3 方向における計測においても印加電圧と直交する成分に比し印加電圧方向への強い対流を観察することができる [6]。さらに今回我々は空間的な方向性を検出することを目的としてテンソル解析を用いることによってより詳細な対流の評価を可能とした。今後電流密度や電極形状を変化させた際の対流評価や，電解質のゲル化による対流の抑制によってより詳細なイオン泳動現象を可視化できる。本研究の最終的な目標は生体における電気特性の可視化である。MRI を用いた受動的な電気特性の検出において，これまで組織を通過する電流密度を観測する Current Density Imaging (CDI) [10]，また電圧印加によって膜機能亢進しイオン分布を観察した報告 [11] もある。さらに能動的な電気特性の検出として，神経活動に伴う軸索電流による影響の検出を目的とした基礎検討がある。磁界中における軸索電流に伴うローレンツ力の影響の可視化 [12]，電流の存在による磁界の変化の検出する方法が既に報告されている。これらのように受動的，能動的な生体内の電気変化では周辺マト

リックスにおけるイオン挙動の変化も予想され、本手法のように詳細なイオン挙動を観察する方法も生体の電気特性を可視化する手法の1つとして考えられる。

6. ま と め

硫酸銅水溶液をモデル系としてイオンドリフトに由来した水和水の拡散テンソル解析をMRI法により詳細な空間分布表示を観測した。イオン移動を可視化できる本手法を提案できる。今後、印加電圧、電極形状、電解質のゲル化等の多様な系に対して空間的なDDC変化を本手法により観察することで、より詳細なイオンドリフト現象を明らかにできる。

生体内の受動的、能動的電気特性の観測は現段階において魅力的なアプローチであるので今後の研究に期待したい。

謝辞 本研究は産業技術総合研究所において行った研究をまとめたものであり、科学技術振興機構 (JST) 重要課題解決型研究の推進プログラム『組織医工学における材料・組織評価法の確立』の援助の一部によった。

文 献

- Stejskal EO, Tanner JE: Spin diffusion measurements: Spin echoes in the presence of a time-dependent field gradient. *J. Chem. Phys.* **42**: 288-92, 1965.
- Holz M, Muller M: Direct measurement of single ionic drift velocities in electrolyte solutions. *An NMR Method. Ber Bunsenges Phys Chem.* **86**: 141-7, 1982.
- Holz M: Electrophoretic NMR. *Chemical Society Reviews.* **23**: 165-74, 1994.
- Manz B, Stilbs P, Jönsson B, Soderman O, Callaghan PT: NMR Imaging of the Time Evolution of Electroosmotic Flow in a Capillary. *J. Phy. Chem.* **99**: 11297-301, 1995.
- Manz B, Seymour JD, Callaghan PT: PGSE NMR Measurements of Convection in a Capillary. *J. Magn. Reson.* **125**: 153-8, 1997.
- Sekino M, Yamaguchi K, Iriguchi, Ueno S: Magnetic resonance imaging of fluid motion associated with electrodeposition processes. *IEEE Trans. Magn.* **39**: 3393-5, 2003.
- Basser PJ, Mattiello J, Le Bihan: MR diffusion tensor spectroscopy and imaging. *Biophys. J.* **66**: 259-67, 1994.
- Hayamizu K, Seki S, Miyashiro H, Kobayashi Y: Direct in Situ Observation of Dynamic Transport for Electrolyte Comparison by NMR Combined with Electrochemical Measurements. *J. Phy. Chem. B.* **110**: 22302-5, 2006.
- Duchanoy C, Lopicque F, Oduoza CF, Wragg AA: Mass transfer and free convection associated with electrodeposition at long narrow upward facing tracks. *Electrochim. Acta.* **46**: 433-41, 2000.
- Scott GC, Joy LG, Armstrong RL, Henkelman M: Sensitivity of magnetic-resonance current-density imaging. *J. Magn. Reson.* **97**: 235-54, 1992.
- Li, SK, Jeong EK and Hastings MS: Magnetic Resonance Imaging study of current and ionic delivery into the eye during transscleral and transcorneal iontophoresis. *IOVS.* **45**: 1224-31, 2004.

- Song AW, Takahashi AM: Displacement encoded imagine of small electric current. *Proc. Int. Soc. Mag. Reson. Med.* **8**, 2000.

疋島 啓吾 (ヒキシマ ケイゴ)

2005年東京都立保健科学大学大学院保健科学研究科修士課程修了。2006年産業技術総合研究所非常勤職員。現在首都大学東京大学院保健科学研究科博士後期課程在学中、慶應義塾大学医学部総合医科学研究センター特別研究助教。MRを用いた応用計測、医用画像処理に関する研究に従事。

国際磁気共鳴医学会、日本磁気共鳴医学会、日本放射線技術学会、等各会員。



本間 一弘 (ホンマ カズヒロ)

昭和51年工学院大学工学部電気工学科卒業。昭和53年同大学大学院修士課程修了。現在は独立行政法人産業技術総合研究所人間福祉医工学研究部門医用計測グループに所属し、東京大学医学部大学院および茨城県立医療大学の非常勤講師を兼任。医用画像工学(画像再構成、画像処理、画像表示)、MRI技術の研究に従事。

電子通信情報学会、日本医用画像工学会、日本磁気共鳴医学会、日本医学放射線学会などの会員。



早水 紀久子 (ハヤミズ キクコ)

1963年お茶の水女子大学理学部化学科卒業、工業技術院東京工業試験所入所、1970年東京大学論文博士の学位取得(理学博士)、1971年から1年間カナダ、アルバータ大学留学、2001年物質工学工業技術研究所を定年退職、2001年から独立行政法人産業技術総合研究所テクニカルスタッフ。専門はNMR一般で現在の研究テーマは電解質、特にイオン液体のイオン拡散と分子運動。

日本化学会、高分子学会、アメリカ化学会会員。



相原 雄一 (アイハラ ユウイチ)

1991年東海大学工学部工業化学科卒業。(株)ユアサコーポレーション入社。2001年三重大学より論文博士号取得(工学博士)。2003年に(株)サムスン横浜研究所に入社、専任研究員として現在に至る。リチウム電池を用途とした高分子固体電解質・非水電解質、燃料電池を用途とした高分子電解質に関する研究に従事。専門分野は電気化学。

高分子学会、米国電気化学会(ECS)の会員。



沼野 智一 (ヌmano トモカズ)

平成19年日本大学大学院理工学研究科博士後期課程。精密機械工学専攻修了。同年博士(工学)。平成8年医療法人社団圭春会小張総合病院診療放射線技師。平成15年(独)産業技術総合研究所非常勤職員。平成17年(公)首都大学東京健康福祉学部放射線学科助教。現在に至る。MRIパルスシーケンス開発などの研究に従事。



日本生体医工学会，日本磁気共鳴医学会，日本放射線技術学会，日本医学物理学会などの会員。

新田 尚隆 (ニッタ ナオタカ)

平成12年筑波大学大学院博士課程工学研究科修了。博士(工学)。同年同大学電子・情報工学系準研究員。平成14年同大学ベンチャー・ビジネス・ラボラトリー講師。平成16年独立行政法人産業技術総合研究所人間福祉医工学研究部門医用計測技術グループ研究員。現在に至る。超音波等を用いた医用生体計測の研究に従事。



日本生体医工学会，日本超音波医学会，電子情報通信学会，電気学会，IEEE，等各会員。

八木 一夫 (ヤギ カズオ)

東京理科大学理学部2部物理学科卒業。日本大学大学院理工学研究科電子工学専攻博士前期課程修了。名古屋大学工学博士。現在，公立大学法人首都大学東京 人間健康科学研究科 大学院教授併任。医用生体工学に関連した研究に従事。



日本機械学会，日本磁気共鳴医学会，日本医用画像工学会などの会員。