



HOKKAIDO UNIVERSITY

Title	Micro-MRIを用いたMRE(Magnetic Resonance Elastography)による動的粘弾性計測
Author(s)	鈴木, 逸人
Degree Grantor	北海道大学
Degree Name	博士(工学)
Dissertation Number	甲第12020号
Issue Date	2015-09-25
DOI	https://doi.org/10.14943/doctoral.k12020
Doc URL	https://hdl.handle.net/2115/64940
Type	doctoral thesis
File Information	Hayato_Suzuki.pdf



Micro-MRI を用いた MRE (Magnetic
Resonance Elastography) による
動的粘弾性計測

Dynamic Viscoelasticity Measurement by
Magnetic Resonance Elastography using
Micro-MRI

平成 27 年 9 月

北海道大学大学院工学院
人間機械システムデザイン専攻

鈴木 逸人

目 次

第 1 章	緒 言	1
1・1	背 景	1
1・2	本研究の目的	5
1・3	本論文の構成	6
第 2 章	MRE 計測方法	7
2・1	MRI 測定理論	7
2・1・1	核磁気共鳴	7
2・1・2	NMR 信号	9
2・1・3	核磁気励起と核磁気緩和	11
2・1・4	線形勾配磁場	14
2・1・5	フーリエイメージング法	15
2・2	MRE 計測の概要	18
2・3	撮影シーケンス	20
2・4	変位計算方法	23
2・5	弾性率計算方法	27
2・6	加振方法	32
2・7	MRE 計測例	37
2・8	まとめ	41

第3章	micro-MRI を用いた MRE システム	42
3・1	micro-MRI	42
3・2	加振機構	45
3・3	計測方法	49
3・4	まとめ	53
第4章	アガロースゲルの動的粘弾性計測	54
4・1	背景と目的	54
4・2	実験方法	56
4・2・1	計測理論	56
4・2・2	試験片	59
4・2・3	計測条件	61
4・3	実験結果	63
4・4	考 察	71
4・5	まとめ	77
第5章	ゼラチンゲルの動的粘弾性計測	78
5・1	背景と目的	78
5・2	実験方法	80
5・2・1	試験片	80
5・2・2	計測条件	82
5・3	実験結果	83

5・4 考 察	89
5・5 まとめ	93
第6章 臓器試験片の動的粘弾性計測	94
6・1 背景と目的	94
6・2 実験方法	96
6・2・1 試験片	96
6・2・2 計測条件	98
6・3 実験結果	99
6・3・1 ブタ肝臓	99
6・3・2 ウシ骨格筋	104
6・4 考 察	107
6・4・1 ブタ肝臓	107
6・4・2 ウシ骨格筋	111
6・5 まとめ	114
第7章 結 言	115
参考文献	118
謝 辞	130

第 1 章 緒 言

1・1 背 景

Magnetic resonance elastography (MRE) は、加振しながら臓器や組織を MRI 撮影することで非侵襲に硬さや動的粘弾性分布を計測する手法である (Muthupillai et al., 1995). 疾病の多くは、臓器や組織の硬さが変化する。臨床では、手指の感覚により得た臓器や組織の硬さ変化から疾病の有無や状態を診断する触診が一般的に用いられてきた。触診は、感覚的に硬さ変化を得るため定性的な診断方法であり、また、組織や臓器に直接触れる必要があるため手術中を除き臓器深部や骨格に覆われた部位では診断が難しい。画像診断は、MRI や X 線 CT, レントゲンで取得した画像により病変組織の位置や状態を判断するが、画像のみで判断ができない場合、確実な診断を行うため生検などの侵襲的な検査方法が必要となる。触診と画像診断は、どちらも臨床で長い間用いられてきた一般的な診断方法であるが、非侵襲かつ定量的に疾病の有無や状態を判断可能な手法があれば、診断精度が向上し、疾病の早期発見や予後の向上が期待できる。MRE は、MRI を用いて臓器や組織の形状と機械的特性を同時に取得することで、非侵襲かつ定量的に診断を行う新たな手法として期待されている。

臨床応用に向け、ヒト臓器や組織に対して MRE 計測が試みられてきた。Rouvière らは、肝臓の硬さを MRE 計測し、繊維症の診断へ利用する可能性を論じた (Rouvière et al., 2006)。Venkatesh らは、MRE 計測により肝臓の腫瘍組織と正常組織の硬さの違いを示した (Venkatesh et al., 2008)。Sinkus らは、がんによる乳房の硬さ変化の MRE 計測を試みた (Sinkus et al., 2000)。Basford らは、MRE 計測により骨格筋の硬さの計測を試みた (Basford et al., 2002)。

肝臓，乳房，骨格筋のように体表面に近い臓器だけではなく，直接触れることが難しい骨格内の臓器への適用も試みられた．McCracken らは，脳の MRE 計測方法を検討した（McCracken et al., 2005）．また，肺，血管，腎臓，前立腺，関節軟骨，脾臓に関しても MRE 計測を行うため基礎検討が行われてきた（Shah et al., 2004; Goss et al., 2006; Woodrum et al., 2006; Lopez et al., 2008; Talwalkar et al., 2009; Sahebjavaher et al., 2013）．さらに，臓器や組織が粘弾性体であることに注目し，その動的粘弾性の MRE 計測が試みられた．Klatt らは，肝臓，骨格筋に対して複数の加振周波数で MRE 計測を行い，得られた動的粘弾性特性をバネとダッシュポットを用いて表現される粘弾性モデルにフィッティングすることでせん断弾性率と粘性係数を得る方法を提案した（Klatt et al., 2007）．Sinkus らは，乳房の正常組織と癌組織の動的粘弾性の MRE 計測を試みた（Sinkus et al., 2005a）．

これまで，*in vivo* での MRE 計測は，正常な臓器や組織と他の診断方法で疾病の状態を確認した臓器や組織に対して，これらの硬さや動的粘弾性の違いを確認してきた．しかし，計測精度や計測値の妥当性に関する検討が不十分なように思われ，疾病の状態が未知の臓器や組織に対して MRE で得た硬さや動的粘弾性から診断を行う明確な判断基準が定まっていない．計測精度や計測値の妥当性について検討するため，*in vitro* での MRE 計測が必要である．

従来，軟組織の動的粘弾性計測には，レオメータなどが用いられた（Liu and Bilston, 2000; Kiss et al., 2004; Chen, et al., 2004; Valtorta et al., 2006）．MRE で計測した動的粘弾性特性の妥当性を評価するため，軟組織試験片を MRE と動的粘弾性計測装置で計測し，これらの計測値の関係について検討が行われた．Klatt らは，肝臓試験片を MRE とレオメータで計測し，これらの動的粘弾性特性の周波数依存

性が同様の傾向を示すことを確認した (Klatt et al., 2010a). Okamoto らは, 加振周波数 200 Hz まで計測可能な振動せん断試験装置を開発し, 加振周波数 100~400 Hz において MRE 計測を行い, これらの計測で得た粘弾性特性の周波数依存性が類似する傾向を示すことを報告した (Okamoto et al., 2011). さらに, *in vitro* で MRE 計測を行うことにより, 動的粘弾性特性と疾病の状態の関係について詳細に検討する方法が提案された. Ronot らは, 繊維症ラットの肝臓試験片を高周波数で加振するための加振方法を開発し, 肝繊維症の各ステージで動的粘弾性特性が異なることを報告した (Ronot et al., 2014). 疾病の定量的な診断基準として動的粘弾性特性を用いるには, 高精度に MRE 計測を行い, 判断基準となる値を知る必要がある. MRE 計測の高精度化には, 加振方法や計測条件について *in vitro* での検討が重要である.

MRE 計測の精度向上において, 計測対象に振動を伝搬させる加振機構は重要な機器である. これまで, 様々な加振機構が提案された. Muthupillai らは, MRI ガントリ内に設置したコイルを MRI 撮影時の磁場変化により振動させる加振機構を用いた (Muthupillai et al., 1995). Bishop らは, このコイルを用いた加振方法に基づき乳房専用の加振機構を開発した (Bishop et al., 1998). Chan らは, ピエゾ素子に取り付けた針を計測対象に差し込み, 内部から加振する方法を提案した (Chan et al., 2006). Clayton らは, ピエゾ素子を用いることで加振機構を小さくし, 小動物の脳専用の加振機構を開発した (Clayton et al., 2011). コイルやピエゾ素子は, 加振機構の小型化が可能な一方, MRI ガントリ内に設置するため磁場への干渉を防ぐ工夫が必要であった (Tse et al., 2009). そこで, ガントリ外部の振動発生源から計測対象に振動を伝達する加振方法が開発された. Yin らは, MRI ガントリ外部から空気圧を用いて膜

を振動させることで計測対象を加振する機構を提案した (Yin et al., 2007). この空気圧を用いた加振機構は, 計測対象表面の形状に合わせて振動膜を設置することが可能であるので, 主にヒト臓器の計測に用いられてきた (Glaser et al., 2012). また, 振動発生源から計測対象まで棒を用いて振動を伝達する加振方法も提案された (Sack et al., 2008). しかし, これらの加振機構は, 計測対象内部に伝搬する波の振幅が数十 μm と非常に小さいという問題点があった

筆者らは, 弾性棒を用いて計測対象を最大加振周波数 250 Hz, 最大加振振幅 0.5 mm の縦波で加振する弾性棒型縦波加振機構を開発し, 小型・低磁場で一般的な MRI と同等の空間分解能を有する micro-MRI を用いて動的粘弾性分布を計測する MRE システムを提案した (Tadano et al., 2012). このシステムは, MRE 計測の基礎検討を行う実験機としてだけでなく, 粘弾性体の材料物性を計測する材料試験機として応用できる.

MRE 計測は, レオメータ等の従来の動的粘弾性計測装置で用いられてきた加振周波数 0.1~数十 Hz の領域に対して, 数十~数百 Hz における動的粘弾性特性を計測できる. 従来の動的粘弾性装置が厚さ 5 mm 程度の試験片に限られていたのに対して, MRE 計測では数十倍の大きさの計測対象について検討できる. さらに, 従来の動的粘弾性計測装置では計測することが難しい分布計測を行うことができる. 動的粘弾性を高精度に MRE 計測することが可能となれば, 医療・福祉機器の設計や食品の評価, シミュレーションに用いる物性値など様々な技術へ応用が期待できる. これまで, 材料試験機として MRE 計測を使用した例はなく, micro-MRI を用いた MRE システムにおいて加振方法や加振条件が動的粘弾性に与える影響や試験片形状, 試験片の設置方法, MRI の撮影パラメータ, などについて詳細に検討する必要がある.

1・2 本研究の目的

本研究は、micro-MRI を用いた MRE システムをソフトウェアの動的粘弾性計測装置として応用し、高分子ゲルや臓器がどのような値を示すのか、また、どのような動的粘弾性特性を示すのかについて明らかにする。

そのため、一様な硬さを有する高分子ゲル試験片の動的粘弾性と静的弾性率、加振振幅、加振周波数との関係を明らかにする。また、硬さの異なる2種複合材料からなる試験片の動的粘弾性分布を計測し、硬さの違いがどのように検出されるのかについて、一様な硬さを有する試験片と比較を行う。さらに、本手法を臓器試験片に応用し、その動的粘弾性特性を調査する。

高分子ゲルとしてアガロースゲルとゼラチンゲルを用いて、その動的粘弾性特性を本システムで MRE 計測する。試験片全体が加振されていることを確認し、動的粘弾性分布を計測する。動的粘弾性と加振周波数、加振振幅、試験片硬さの関係について検討する。また、2種類の硬さの異なるゲルからなる複層型試験片を用いて、それぞれのゲルの動的粘弾性特性について検討する。アガロースゲルとゼラチンゲルの計測結果から、試験片材料による動的粘弾性特性の違いを計測可能であるか検討する。

臓器試験片としてブタ肝臓とウシ骨格筋試験片を計測する。自重で変形するほど軟らかい肝臓のような臓器試験片を効率的に加振するためゲルに包埋して動的粘弾性を計測する方法を提案し、この効果を検証する。繊維組織を有する試験片を計測する場合、繊維方向に対する加振方向が動的粘弾性特性に影響を与える可能性がある。本研究では、ウシ骨格筋試験片を繊維方向と繊維直交方向に対して縦波加振を行い、加振方向が動的粘弾性特性に与える影響について検討する。

1・3 本論文の構成

本論文は全7章で構成されており、各章の概要は以下のとおりである。

第1章では、本論文の統括的な序論として、研究の背景および目的について述べる。

第2章では、MREの測定原理とこれまで報告された主な加振方法および弾性率計算方法を整理し、それぞれの特徴について述べる。また、これらの方法の計測例を示す。

第3章では、micro-MRIを用いたMREシステムの概要について述べる。また、本研究の計測方法について述べる。

第4章では、micro-MRIを用いたMREシステムでアガロースゲルの動的粘弾性を計測し、試験片の静的弾性率、加振振幅、加振周波数に対する傾向について述べる。

第5章では、ゼラチンゲルの動的粘弾性特性を計測する。アガロースゲルとゼラチンゲルの計測結果を比較し、材料による動的粘弾性の違いを本システムで計測可能であるか検討する。また、複層型試験片について、その動的粘弾性特性がどのように計測されるのかについて述べる。

第6章では、本システムを用いて臓器試験片の動的粘弾性計測を行う。自重で変形するほど軟らかい軟組織を効率よく加振するため、ゲルに包埋してMRE計測を行う手法を提案する。ブタ肝臓試験片を用いて提案手法の有効性を検証する。また、繊維性を有する軟組織としてウシ骨格筋試験片のMRE計測を行い、繊維方向と繊維直交方向に縦波加振した場合の動的粘弾性特性を計測する。

第7章では、結論として本研究で得られた結果を総括し、今後の課題や展望について述べる。

第2章 MRE 計測方法

本章では，MRE の測定原理およびこれまで報告された主な加振機構，弾性率計算方法について整理し，その特徴を述べる．MRE の測定原理は，MRI の測定理論をもとに構築されたため，MRI 測定理論についても整理する．

2・1 MRI 測定理論

2・1・1 核磁気共鳴

Magnetic Resonance Imaging (MRI) は，磁気共鳴イメージングの略称である．MRI は，核磁気共鳴 (Nuclear Magnetic Resonance; NMR) を利用して物体の空間的構造を計測する手法である．原子核は，自転運動に相当するスピン核運動量と，磁気モーメントを持つ．磁気モーメントは，原子核の種類により決まる磁気回転比と核スピンの大きさにより決定される (巨瀬，2004)．原子核の磁気モーメントは，通常は図 2-1(a)に示すようにランダムな方向を向いており，そのベクトル和 $\mathbf{M}$ は互いに打消しあうためゼロとなる．しかし，静磁場 $\mathbf{H}_0$ を加えると図 2-1(b)に示すように一部が磁場方向に整列する．整列した磁場は合成され，核磁化ベクトル $\mathbf{M}_0$ が生じる．核磁化ベクトル $\mathbf{M}_0$ は，磁気回転比 γ と磁気モーメント $\mathbf{J}_0$ を用いて式(2-1)で表される．

$$\mathbf{M}_0 = \gamma \mathbf{J}_0 \quad (2.1)$$

静磁場 $\mathbf{H}_0$ を加えるとゼーマン相互作用により，原子核のエネルギー準位は等間隔に分離する．このとき，エネルギーレベルは，外部より電磁波エネルギー $\hbar\omega_0$ ($\hbar$ はプランク定数を 2π で割ったもの) を吸収することで遷移し，式(2.2)を満たすとき電磁波エネルギーの吸収が行われる．

$$\omega_0 = \gamma H_0 \quad (2.2)$$

このとき, ω_0 は共鳴周波数と呼ばれる. エネルギー準位が下の準位から上の準位へ遷移することを励起と呼ぶ. また, 原子核スピンの共鳴周波数の電磁波からエネルギーを受け取り, 励起することを核磁気共鳴と呼ぶ.

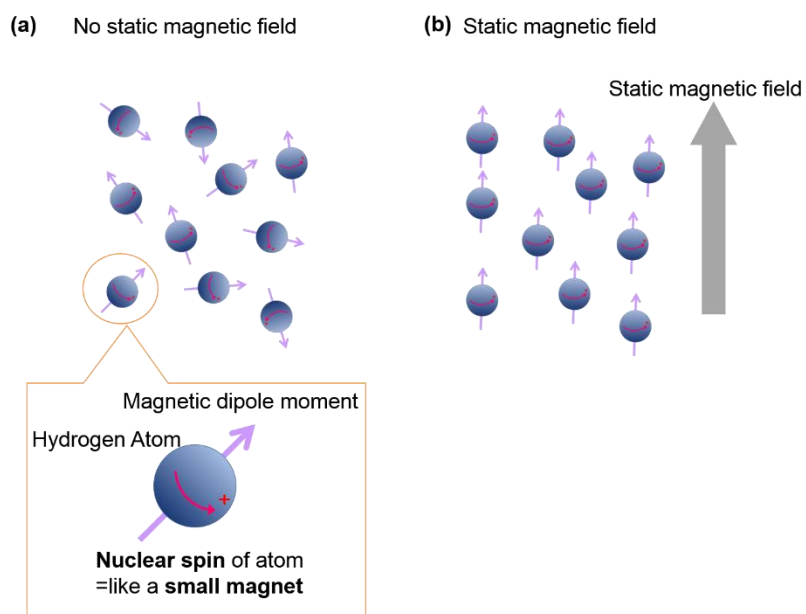


Fig. 2-1 (a) Directions of magnetic dipole moment in hydrogen atoms are random without static magnetic field. (b) Direction of the magnetic moments are aligned with static magnetic field.

2・1・2 NMR 信号

図 2-2 に示すように核磁化 $\mathbf{M}_0$ が，外部から与えられたエネルギーにより静磁場の方向から傾いたとする．核磁化 $\mathbf{M}_0$ には，核磁化を静磁場の方向に向けようとする力に起因するトルクが作用する．核磁化には，スピン角運動量 $\mathbf{J}_0$ が伴っているために，スピン角運動量の時間変化は，

$$\frac{d\mathbf{J}_0}{dt} = \mathbf{M}_0 \times \mathbf{H}_0 = \gamma \mathbf{J}_0 \times \mathbf{H}_0 \quad (2.3)$$

となる． $\mathbf{J}_0 = (J_x, J_y, J_z)$ ， $\mathbf{H}_0 = (0, 0, H_0)$ とおくと式(2.3)は，

$$\begin{cases} \frac{dJ_x}{dt} = \gamma J_y H_0 \\ \frac{dJ_y}{dt} = -\gamma J_x H_0 \\ \frac{dJ_z}{dt} = 0 \end{cases} \quad (2.4)$$

となる． J_{xy} を xy 面内の角運動量の大きさのとき，スピン核運動量の各成分は，式(2-5)で表される．

$$\begin{aligned} J_x &= J_{xy} \cos \omega t \\ J_y &= J_{xy} \sin \omega t \\ J_z &= \text{const} \end{aligned} \quad (2.5)$$

ただし， $\omega = \gamma H_0$ とした．式(2.3)からわかるように核磁化ベクトル $\mathbf{M}_0$ と静磁場 $\mathbf{H}_0$ は一定の角度を保った回転運動をする（図 2-2）．このような回転運動はラーモア歳差運動と呼ばれる．また，角周波数 ω はラーモア角周波数と呼ばれる．この回転運動に伴い時間的に振動する磁束が発生する．コイルを用いると電磁誘導により，この運動を電気信号として検出することができる．検出された電気信号は NMR 信号と呼ばれる．

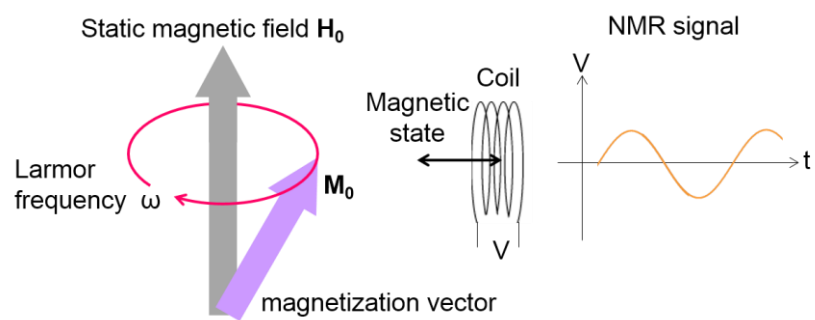


Fig. 2-2 Larmor precession and NMR signal of nuclear magnetization in static magnetic field.

2・1・3 核磁気励起と核磁気緩和

核磁場を静磁場から傾けるには、ラーモア周波数 ω で z 軸の周りに回転する回転磁場を用いる。x-y 面内において角速度 γH_0 で、核磁化ベクトルの歳差運動と同じ方向に回転する磁場 H_1 を印加する。この磁場は、核磁化ベクトルに対して静磁場と垂直な面で回転するトルクを与える。印加された回転磁場は、核磁化ベクトルを z 軸から離すような回転運動を発生させる。回転磁場を印加し続けると核磁化ベクトルは励起され、 z 軸の周りの歳差運動を行いながら z 軸から傾いて倒れていく（図 2-3）。

核磁化ベクトルの運動は、 z 軸周りの歳差運動と z 軸から離れていく 2 種類の運動が同時に発生する。そのため、NMR では静止座標系に対してラーモア周波数 ω で回転する回転座標系を用いる。回転磁場の強度を H_1 とすると、核磁化ベクトルは、回転系で回転磁場の周りに角速度 γH_1 で回転する。回転磁場を印加する時間を τ として、核磁化ベクトルが z 軸となす角 θ とおくと、 $\theta = \gamma H_1 \tau$ となる。 θ はフリップ角と呼ばれる。 $\theta = \pi/2, \pi$ となるように、パルス状に磁場を印加したとき、それぞれのパルスは 90° パルス、 180° パルスと呼ばれる。

試料全体に 90° パルスで励起を行うと、試料の各部分の核磁化ベクトルはそれぞれの磁場強度に比例したラーモア周波数で歳差運動を始める。これにより、励起直後は同じ方向にあった各部分の核磁化ベクトルは、周波数の違いにより位相がばらばらになっていく。この結果、NMR 信号は時間とともに減衰していく。このような減衰していく NMR 信号は自由誘導減衰（Free Induction Decay; FID）と呼ばれる。FID 信号がゼロとなった後、 180° パルスを印加し、位相を反転させることで試料全体の核磁化ベクトルを回復させることができる。このとき得られる信号は、スピンエコーと呼ばれる。この信号を用いた撮影方法は、スピ

ンエコー法と呼ばれる。

核磁化ベクトルと静磁場が平行の 때가最もエネルギーが低い状態にある。つまり， 90° パルスで励起された状態は，最初の平衡状態よりもエネルギーが高い状態にあるので平衡状態に戻っていく。このような励起された原子核の核磁気モーメントが電磁波を放出して下の準位に遷移することを緩和と呼ぶ。特に縦磁化の緩和のことを縦緩和と呼ぶ。このとき，静磁場方向の核磁化ベクトルの大きさを M_z ，平衡状態での核磁化ベクトルの大きさを M_0 ， 90° パルスを励起してからの時間を t とすると，

$$M_z(t) = M_0 \left\{ 1 - \exp\left(-\frac{t}{T_1}\right) \right\} \quad (2.6)$$

と表すことができる。 T_1 は，縦緩和時間と呼ばれる時定数である（図 2-3）。

スピンエコーのピーク強度は，FID の最初の信号強度に比べて減衰する。これは，核スピンの相互作用により横磁化が減衰するためであり，横磁化 M_{xy} は式(2.7)となる。

$$M_{xy}(t) = M_0 \left\{ 1 - \exp\left(-\frac{\tau}{T_2}\right) \right\} \quad (2.7)$$

τ は 90° パルスと 180° パルスの間隔， M_0 は時刻 0 における横磁化の大きさ， T_2 は横緩和時間と呼ばれる時定数である（図 2-3）。

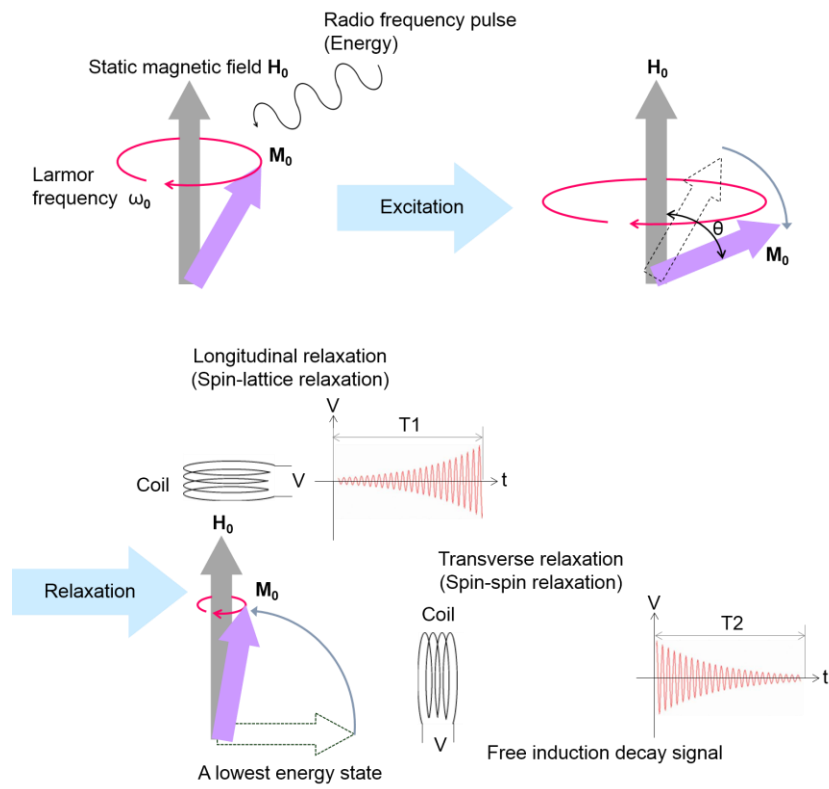


Fig. 2-3 Free induction decay of NMR signal is triggered by excitation and relaxation process.

2・1・4 線形勾配磁場

NMR 信号は，原子核の磁性を示す磁化ベクトルが緩和するときに放出する電磁波であり，すでに述べた緩和時間や核スピンの密度など多くの情報を含んでいる（巨瀬，2004）．NMR 信号に含まれるこのような情報は，NMR パラメータと呼ばれている．MRI は NMR 信号に位置情報を付加し NMR パラメータの空間分布を求め画像として表示する方法である．位置情報を付加するために静磁場に加えて，勾配磁場が用いられる．

磁場ベクトル $\mathbf{H}=(H_x, H_y, H_z)$ に対して，磁場の局所的変化を表す量である磁場勾配テンソル $\mathbf{G}_{ij}$ は式(2.8)で定義される．

$$\mathbf{G}_{ij} = \begin{pmatrix} \frac{\partial H_x}{\partial x} & \frac{\partial H_x}{\partial y} & \frac{\partial H_x}{\partial z} \\ \frac{\partial H_y}{\partial x} & \frac{\partial H_y}{\partial y} & \frac{\partial H_y}{\partial z} \\ \frac{\partial H_z}{\partial x} & \frac{\partial H_z}{\partial y} & \frac{\partial H_z}{\partial z} \end{pmatrix} \quad (2.8)$$

Maxwell の方程式より，式(2.8)の対角成分の和はゼロである．また， $\mathbf{G}_{ij}=\mathbf{G}_{ji}$ となるので，勾配磁場テンソルは対称テンソルとなる．MRI では，測定対象に均一な静磁場（ z 方向）と， x ， y ， z 方向に静磁場が直線的に変化するような勾配磁場を用いる．つまり $\partial H_x / \partial x$ ， $\partial H_z / \partial y$ ， $\partial H_z / \partial z$ の 3 個の成分を用い，磁場勾配ベクトル $\mathbf{G}=(G_x, G_y, G_z)$ と定義される．

2・1・5 フーリエイメージング法

一様な静磁場 H_0 中の核磁化分布 $M(x, y, z)$ に対して、 90° パルスを印加して横磁化を発生させる。直後に G_x, G_y, G_z を t_x, t_y, t_z 期間だけ加えたときの核磁化の振る舞いを考える。 $\omega_0 = \gamma H_0$ で回転する回転系において、核磁化 $M(x, y, z)$ の歳差運動の角周波数変化 $\Delta\omega(x, y, z)$ は、式(2.9)で表される (巨瀬, 2004)。

$$\begin{aligned}\Delta\omega(x, y, z) &= \gamma G_x x & (0 < t < t_x) \\ &= \gamma G_y y & (t_x < t < t_x + t_y) \\ &= \gamma G_z z & (t_x + t_y < t < t_x + t_y + t_z)\end{aligned}\quad (2.9)$$

$M(x, y, z)$ の歳差運動の位相 $\phi(x, y, z, t)$ は、それぞれの歳差運動による位相変化を足し合わせたものになるので式(2.10)で表される。

$$\phi(x, y, z, t) = \gamma G_x x t_x + \gamma G_y y t_y + \gamma G_z z t_z \quad (2.10)$$

磁場勾配によって各位置における核磁化の位相が変化する (図 2-4)。 $t = t_x + t_y + t_z$ において回転座標系における核磁化の状態を表す検波後の NMR 信号 $S(t)$ は、 T_2 の効果を見捨てると、式(2.11)で表される (巨瀬, 2004)。

$$\begin{aligned}S(t) &= \iiint M(x, y, z) \exp[i\gamma(G_x x t_x + G_y y t_y + G_z z t_z)] dx dy dz \\ &= \iiint M(x, y, z) \exp(ik_x t_x + ik_y t_y + ik_z t_z) dx dy dz\end{aligned}\quad (2.11)$$

ただし、 $k_x = \gamma G_x t_x$, $k_y = \gamma G_y t_y$, $k_z = \gamma G_z t_z$ とおいた。式(2.11)より、観測される NMR 信号は、 $M(x, y, z)$ の三次元フーリエ変換になっている。 $M(x, y, z)$ を求めるには、 k_x, k_y, k_z 空間 (k 空間) のある領域において NMR 信号を計測する (巨瀬, 2004)。式(2.11)にあるような領域のデータを求めるには G_x, G_y, G_z の符号を変化させてデータ計測を行う。この方法は、2 種類の磁場勾配 (G_x, G_y) で核磁化の位相を変調し、残

りの磁場勾配 G_z を印加しながら NMR 信号を観測する (金森ら, 2011). この位相変調の操作は, 位相エンコードと呼ばれている. フーリエイメージングは, 核磁化の位相に各位置の情報を勾配磁場でエンコードすることである. このエンコードにより NMR 信号が核磁化分布のフーリエ変換と同様の式で表されるため, 核磁化分布は逆フーリエ変換によって求められる (図 2-5). 一般的に k 空間中では, 中心部から画像のコントラスト, 輪郭, ノイズの順にデータが格納される.

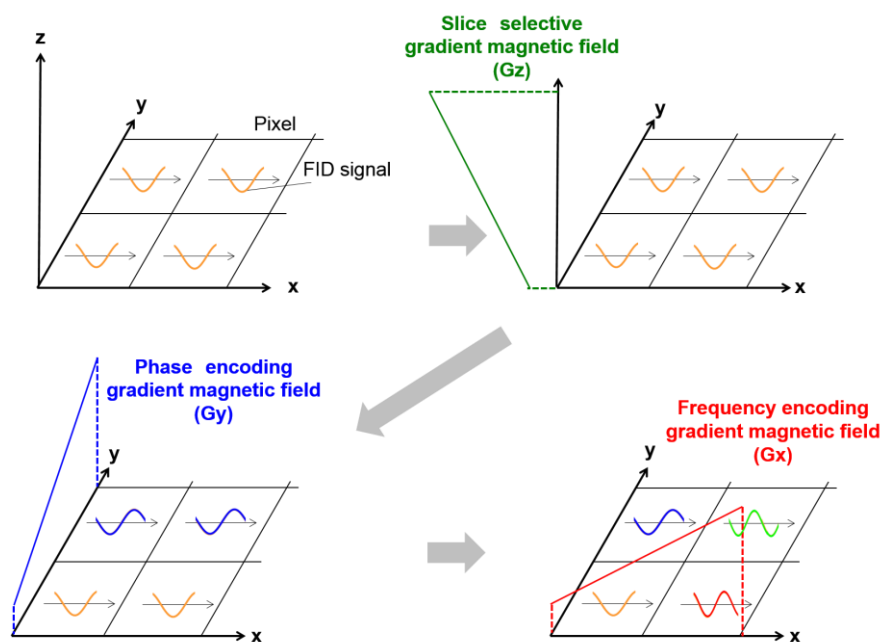


Fig. 2-4 The MR signals in each pixels is positioned by gradient magnetic field.

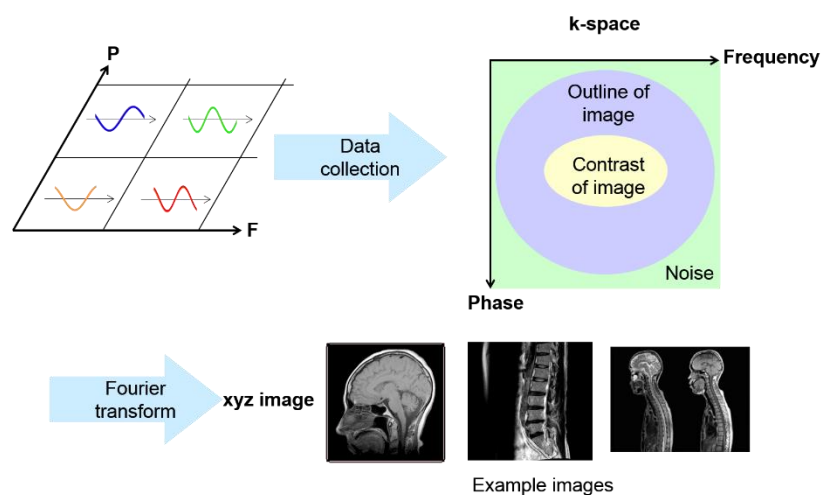


Fig. 2-5 Imaging process.

2・2 MRE 計測の概要

MRE 計測は、NMR 信号の位相変化を用いたイメージング手法から発展した (Muthupillai et al., 1995). NMR 信号の位相変化とピクセル内の核磁化ベクトルの移動量との関係は、磁気共鳴血管撮影法 (Magnetic Resonance Angiography; MRA) の基礎理論として臨床応用がなされている。MRA は、血液が勾配磁場中を一定時間に流れた移動量から速度を計算し画像化するため一方向に勾配磁場を印加する。一方、MRE は、核磁化ベクトルの勾配磁場中の移動が往復運動となるため、移動に合わせて勾配磁場を反転させる必要がある。図 2-6 に MRE 計測のフローチャートを示す。MRE 計測では、加振機構で設定した周波数と MRI 装置で印加する勾配磁場の反転周期を同期して制御する。この制御には、MRI 装置を作成シーケンスに基づき作動させる必要がある。シーケンスに関しては 2・3 節で述べる。データにノイズ除去、位相調整を施した後に NMR 信号の位相分布が得られる。位相分布には、核磁化ベクトルが勾配磁場中を周期的に移動したことにより生じた位相変化の分布が表される。この位相変化と変位は比例関係にあることが知られており、位相変化から変位を計算することができる (Muthupillai et al., 1995)。この変位の計算方法については、2・4 節で述べる。計測の際に 2 種類以上の周波数を混在して加振を行った場合、計測される変位分布は、勾配磁場の反転と同じ周波数で生じた変位のみが選択的に計測される (Muthupillai et al., 1996)。この変位分布の空間分解能は、撮影領域内の各場所で発生する NMR 信号の位相変化から変位が計算されるため MRI の撮影分解能と一致する。得られた変位分布から弾性率を計算する。この弾性率の計算方法については、2・5 節で述べる。

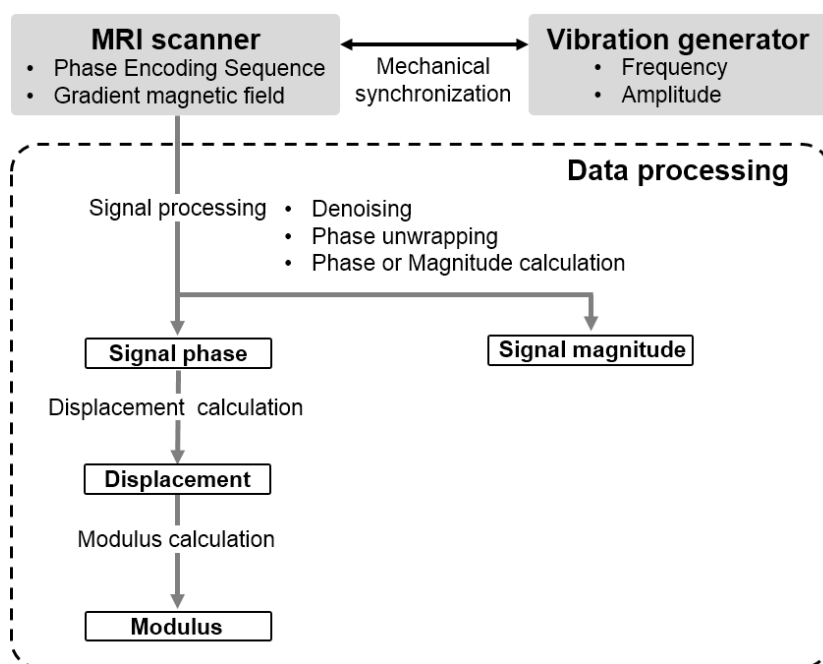


Fig. 2-6 Flowchart of MRE measurement.

2・3 撮影シーケンス

MRE 計測の撮影シーケンスは、通常用いられる MRI 撮影シーケンスに加振周波数と同じ周波数で各方向に勾配が反転する磁場 (Motion Sensitizing Gradient; MSG) を追加して作成する (Muthupillai et al., 1995). 図 2-7 に MRI 撮影方法の一つであるスピンエコー法に MSG を追加した MRE シーケンスのタイムテーブルを示す. 始めに, 核磁化ベクトルのフリップ角を 90° とするための 90° パルス (図 2-7 中 RF) を印加すると同時にスライス位置を決定するための勾配磁場 G_{slice} を印加する. G_{slice} , G_{phase} , G_{Readout} の各方向は, 実空間の x , y , z 方向を任意に設定することができる. G_{slice} , G_{phase} , G_{Readout} はそれぞれ測定対象の画像取得位置に対して厚み方向, 位相エンコード方向, 周波数エンコード方向となる. この時, 外部からの振動 F が任意の一方向に振幅 A , 周波数 f で加えられているものとする. 90° パルスと 180° パルスの間に MSG を G_{slice} , G_{phase} , G_{Readout} の任意の方向に加振周波数と同じ周波数で正負が反転するように印加する. 以降は通常の MRI 撮影と同じ方法でデータを収集する. 印加時間を一定として勾配磁場の大きさを少しずつ変化させることにより位相エンコードを行い, エコー信号の発生タイミングに合わせて G_{Readout} を印加する. このとき, 90° パルスからスピンエコーまでの時間は TE (echo time ; エコー時間), パルス系列の繰り返し時間 (repetition time) は TR と呼ばれる. TE, TR は, MRI 撮影において測定対象のコントラストを決定するパラメータである. TE と TR を不適切に選択すると, 適切なコントラストが得られないので測定対象に応じて適切な数値を選ぶ必要がある (巨瀬, 2004). これらのパラメータは, 経験的に適切な値が決定される. ただし, スピンエコー法を用いた MRE 計測の場合は, TE/2 時間に MSG を

印加する必要があるため加振周波数により最短の TE が制限される．例えば 50 Hz で加振を行う場合，MSG の 1 回の周期は 20 ms となる．このため，少なくとも TE は 40 ms 以上となる．グラディエントエコー（GE）法やエコープランナーイメージング（EPI）法など他の手法を用いる場合は，より短い TE を使用することができる．表 2-1 にこれまで報告された MRE 計測の TE, TR の一例を示す．MSG の印加回数が増加するほどシグナル強度が増加するため信号ノイズ比が向上するが，加振周波数と使用する MRI 撮影装置に依存して TE, TR とともに印加可能な回数も制限されるため，それぞれの MRE 計測システムにより適切な値を選択する必要がある．特に，低周波数で加振を行う際には TE との関係に注意が必要である．

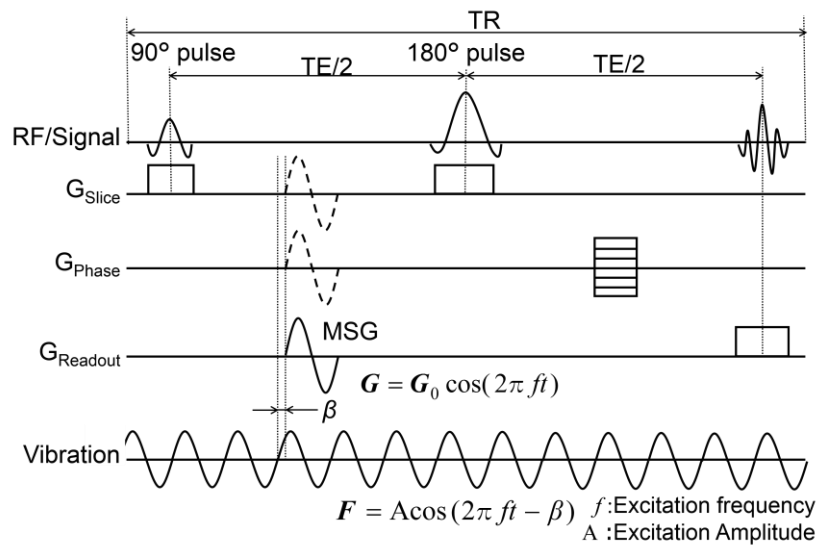


Fig. 2-7 Typical MRE plus sequence based on spin-echo sequence of MRI. A standard spin-echo MR imaging sequence was modified by the addition of sinusoidal motion-sensitizing gradients that oscillate at the frequency of vibration. This figure shows harmonic motion-sensitizing gradients in the readout direction. The dashed lines indicate that motion-sensitizing gradients could also be applied in other directions.

Table 2-1 Typical values of echo time (TE) and repetition time (TR) of MRE measurement based on spin echo (SE), echo planer imaging (EPI) and gradient echo (GE) sequence in literature.

References	Application	Frequency [Hz]	Base	TE [ms]	TR [ms]
Murphy et al., 2011	Brain	60	EPI	61.3	1500
Sinkus et al., 2007	Brest	85	SE	47	412
Asbach et al., 2010	Liver	64	SE	500	64
Clayton et al., 2011	Brain	600-1800	SE	27.5	1000
Okamoto et al., 2011	Gel	100-400	GE	13.75	200

2・4 変位計算方法

MRI は、前節で述べたように静磁場中で発生した核磁化に勾配磁場を印加することで位置情報を付加し、画像化する。このとき、核磁化ベクトルは歳差運動をしており、その位相は印加した勾配磁場の大きさによって変化する。計測対象が静止している場合、勾配磁場でその位置情報のみを付与して画像化する。一方、外部からの加振により計測対象内部に振動が伝搬し定常状態となっている場合、局所領域では周期的な変位が生じている。図 2-8 に勾配磁場中を移動した核磁化ベクトルの位相変化の模式図を示す。静磁場中の核磁化ベクトルは、同じ位相で歳差運動をしている。この歳差運動の位相は、勾配磁場中を移動した距離に比例して変化する。勾配磁場の高い方向に移動した核磁化ベクトルは位相が進み、一方、低い方向に移動したものは、高い方向と比較して位相の進み方が小さい。これが加振周波数の一周期中において繰り返されることにより、MSG 印加前後において、空間的な変位に比例して位相が変化する。局所領域の位置ベクトル $\mathbf{r}$ を初期位置ベクトル $\mathbf{r}_0$ と変位ベクトル $\mathbf{u}$ を用いて $\mathbf{r}=\mathbf{r}_0+\mathbf{u}$ と表されるものとする。ただし、変位ベクトル ξ は最大変位を $\mathbf{u}$ として $\xi=\mathbf{u}\cos(\omega t-\mathbf{k}\cdot\mathbf{r}_0+\beta)$ となるものとする。 ω , $\mathbf{k}$, β は、それぞれ加振周波数、波数ベクトル、加振位相に対する位相遅れである。勾配磁場ベクトル $\mathbf{G}$ を最大磁場強度 $\mathbf{G}_0$ として $\mathbf{G}=\mathbf{G}_0\cos(\omega t)$ となるように印加するとき、NMR 信号の位相ベクトル ϕ は式 (2.12) で表される (Muthupillai et al., 1995)。

$$\phi(\mathbf{r}_0, \beta) = \gamma \int_0^{2\pi N/\omega} (\mathbf{G} \cdot \mathbf{r}) dt = \frac{\gamma \pi N (\mathbf{G}_0 \cdot \mathbf{u})}{\omega} \cos(\mathbf{k} \cdot \mathbf{r}_0 + \beta) \quad (2.12)$$

γ , N はそれぞれ磁気回転比、MSG のサイクル数である。式(2.12)より、変位ベクトル $\mathbf{u}$ は NMR 信号の位相ベクトル

ル ϕ を用いて式(2.13)から求めることができる (Okamoto et al., 2011).

$$\mathbf{u} = \frac{\omega}{2\gamma\pi N\mathbf{G}_0} \phi = \frac{f}{\gamma N\mathbf{G}_0} \phi \quad (2.13)$$

ただし, $\omega=2\pi f$ を用いた.

動的粘弾性計測では, 計測対象外部から与えられる強制変位に対する応答遅れによって粘弾性を定義する. 計測対象が完全弾性体だと仮定すると, 変位は加振位相と同じ位相となる. 一方, 粘弾性体は弾性と粘性の性質により加振位相と $0 \sim \pi/2$ 位相がずれて変位が発生する. このときの変位は, 位相遅れ 0 における変位と位相遅れ $\pi/2$ における変位の重ね合わせにより表される. これらの位相遅れ時刻における変位をそれぞれ実部, 虚部とした複素数を用いて定義した変位が複素変位である. MRE 計測では, 動的粘弾性を得るため複素変位を用いる (Klatt et al., 2007). このとき実部変位と虚部変位は, それぞれ位相遅れ β が 0 , $\pi/2$ の時に計測される NMR 信号の位相変化から計算するため式(2.13)は, 複素変位を用いて式(2.14)となる.

$$\mathbf{u} = \mathbf{u}_{\beta=0} + i\mathbf{u}_{\beta=\frac{\pi}{2}} = \frac{f}{\gamma N\mathbf{G}_0} \left(\phi_{\beta=0} + i\phi_{\beta=\frac{\pi}{2}} \right) \quad (2.14)$$

せん断弾性率のみを計測する場合は, 式(2.13)に示したように $\beta=0$ における変位分布から計算することができる. 一方, 粘弾性を計測する場合には変位を取得する方向に対し $\beta=0$, $\pi/2$ の少なくとも 2 回の変位計測が必要である. また, $\beta=\pi$, $3\pi/2$ における位相分布を取得し, $\beta=0$, $\pi/2$ におけるデータのノイズ除去と信号増幅を行う手法も用いられた (Tadano et al., 2012). この時, 式(2.14)は $\beta=\pi$, $3\pi/2$ の位相を用いて式(2.15)となる (Jiang and Nakamura 2011).

$$\begin{aligned}
\mathbf{u} &= \mathbf{u}_{\beta=0} + i\mathbf{u}_{\beta=\frac{\pi}{2}} \\
&= \frac{f}{\gamma N \mathbf{G}_0} \left\{ (\boldsymbol{\varphi}_{\beta=0} - \boldsymbol{\varphi}_{\beta=\pi}) + i \left(\boldsymbol{\varphi}_{\beta=\frac{\pi}{2}} - \boldsymbol{\varphi}_{\beta=\frac{3\pi}{2}} \right) \right\} \quad (2.15)
\end{aligned}$$

各方向に対して 4 回の変位計測を必要とするため MRE 計測の時間は長くなるが，低磁場で行う計測や MSG を 1 回のみ印加する場合に信号ノイズ比を向上させる方法である．

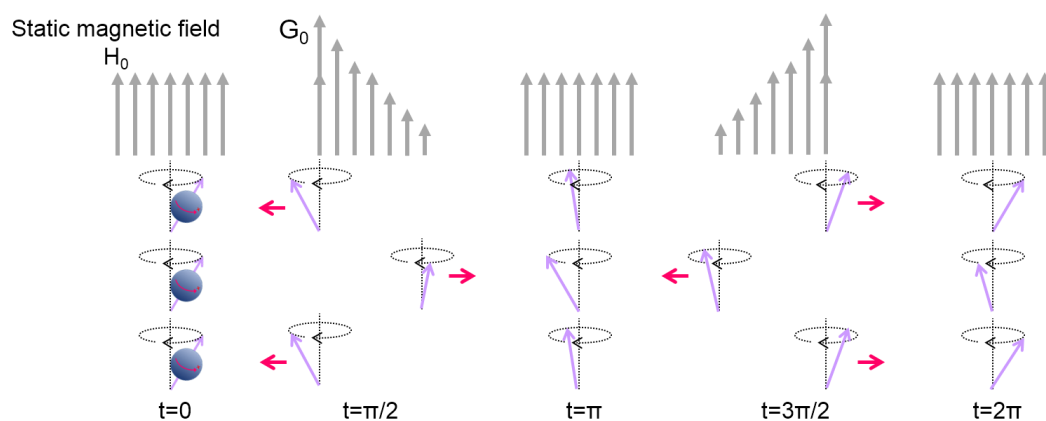


Fig. 2-8 Illustration of phase changing using MRE. The three arrows and circles represent three individual pixels and the arrows position on the circle represents the phase of a spin at a particular time. The five columns represent a complete cycle of vibration. The amount of phase that a spin accumulates at a given time is directly proportional to the magnetic field strength at that point. Thus, at $t=\pi/2$, the upper and lower spins accrue more phase than the middle spin because they have been displaced by vibration into a higher magnetic field. At $t=3\pi/2$, the spins are displaced in the opposite direction; however, the gradient field has also switched direction and the upper and lower spins again accrue more phase than the middle spin.

2・5 弾性率計算方法

本節では、変位分布からせん断弾性率または粘性係数、貯蔵せん断弾性率、損失せん断弾性率を計算する方法について整理し、それぞれの計算方法の特徴を述べる。

MRE 計測により得られる弾性率は、せん断弾性率に限られる。縦波の波長は数 m と MRI の撮影範囲と比較して非常に長いため、その影響を無視できるためである (Manduca et al., 2001)。計算手法の多くは、非圧縮等方性、線形弾性または線形粘弾性を仮定する。近年では、等方性を横等方性として異方性材料への適用も試みられている。図 2-9 に主な弾性率計算手法を示す。MRE 計測が提案された当時から用いられてきた波長からせん断弾性率を計算する手法では、せん断弾性率 μ と加振周波数 f 、伝搬した波の空間波長 λ の関係式である式(2.16)が用いられた (Muthupillai et al, 1995; Bishop et al., 1998; Kruse et al., 2000; Basford et al., 2002)。

$$\mu = \rho(f\lambda)^2 \quad (2.16)$$

ρ は計測対象の密度であるが、軟組織またはゲルを対象とした場合、その値は 1 g/cm^3 として計算されてきた (Glaser et al., 2012)。この手法は、1 波長内に存在する物質は均一であることを仮定して計算する。波長から弾性率を求めるため、高周波数で加振を行い、伝搬波の波長が短くなるほど空間分解能が向上する。しかし、波長から計測面内の弾性率を求めるため分布計測には適さない手法であった。変位分布から直接的に弾性率を計算するため式(2.17)で示される微小体積における変位を用いたつり合い方程式からせん断弾性率を計算する手法が提案された (Manduca et al., 2001)。

$$\mu \nabla^2 \mathbf{u} = -\rho \omega^2 \mathbf{u} \quad (2.17)$$

式(2.17)を μ について解くと式(2.18)が得られる (Oliphant et al., 2001)。

$$\mu = -\frac{\rho\omega^2 \mathbf{u}}{\nabla^2 \mathbf{u}} \quad (2.18)$$

この手法は、弾性率分布を計算可能であるが分母に空間微分を含むため変位分布内での急激な分布変化やノイズの影響により解が発散する。他にせん断弾性率分布を計算する手法には、局所的なフーリエ変換により得た空間の波数を用いる Local frequency estimation (LFE)がある (Manduca et al., 2001)。LFE 法は、ノイズ耐性が強く、弾性率分布計測が可能な手法である (Manduca et al., 2003)。せん断弾性率を求める手法は、変位分布画像を最低 1 回取得することで簡単に計算が可能であるため臨床応用に向けた検討に多く用いられてきた (Glaser et al., 2012)。

近年では、動的粘弾性を計算する手法が提案された。計測対象の粘弾性を加振位相に対する変位の応答遅れにより定義し、位相遅れが 0 と $\pi/2$ の時点で計測した変位をそれぞれ実部、虚部とする複素変位が用いられる (Sinkus et al., 2005a)。このとき、式(2.17)のせん断弾性率を複素せん断弾性率 G^* に拡張して考えることができる (Vappou et al., 2006)。複素せん断弾性率は貯蔵せん断弾性率（実部）と損失せん断弾性率（虚部）で構成され、それぞれ弾性と粘性を表す。貯蔵せん断弾性率 G' と損失せん断弾性率 G'' を用いて式(2.17)を表すと式(2.19)となる (Clayton et al., 2011)。

$$(G' + iG'')\nabla^2 \mathbf{u} = -\rho\omega^2 \mathbf{u} \quad (2.19)$$

式(2.19)を解くことで局所的な G' および G'' を計算できることから、この手法は分布を求める場合に適した計算手法である。また、周波数に依存する G' および G'' から図 2-10

に示すようなバネとダッシュポットで記述される粘弾性モデルを用いることで式(2.20)に示すような周波数に依存しない材料定数であるせん断弾性率と粘性係数を計算できる (Klatt et al., 2007).

$$G^* = G' + iG'' = \begin{cases} \mu + i\omega\eta & \text{(Voigt)} \\ \frac{i\omega\eta\mu}{\mu + i\omega\eta} & \text{(Maxwell)} \\ \frac{\mu + i\omega\eta}{\mu_1\mu_2 + i\omega\eta(\mu_1 + \mu_2)} & \text{(Zener)} \\ \mu_2 + \frac{i\omega\eta}{\mu_2} & \text{(Fractional Zener)} \\ \mu_1 + \frac{\mu_2 \left(\frac{i\omega\eta}{\mu_2} \right)^\alpha}{1 + \left(\frac{i\omega\eta}{\mu_2} \right)^\alpha} & \end{cases} \quad (2.20)$$

この手法は、シミュレーションモデルに用いる材料物性値を求めるために有効である。しかし、複数の周波数から求めた G' 、 G'' からフィッティングを行うため、計算値はモデルと G' および G'' の精度に依存する。計測対象毎に適切なモデルを検討する必要がある、正確な G' および G'' を求める必要がある。一方、 G' および G'' は計測条件が同じであれば計測対象の動的粘弾性を直接比較することができる。MRE 計測により動的粘弾性特性を評価するためには、まずモデルに依存しない G' 、 G'' を用いて評価することが重要である。

これまでの計算手法は等方性を仮定していたが、筋のように異方性を持つ計測対象についても計算手法が提案されてきた。Qin らは、異方性弾性、等方性粘性、局所均一を仮定した方程式を解くことで繊維方向と繊維直交方向のせん断弾性率と粘性係数を求める方法を提案した (Qin et al., 2013)。変位分布から弾性率を計算するので分布計測が可能であるが、内部の等方性を持つ領域については計算することが困難であった。異方性を持つ材料もしくは組織の各方向の動的粘弾性計測は、今後さらに検討が必

要である．

以上のように，様々な計算手法が提案されてきた．計測対象および MRE 計測を使用する目的に合わせて適切な計算方法を用いる必要がある．

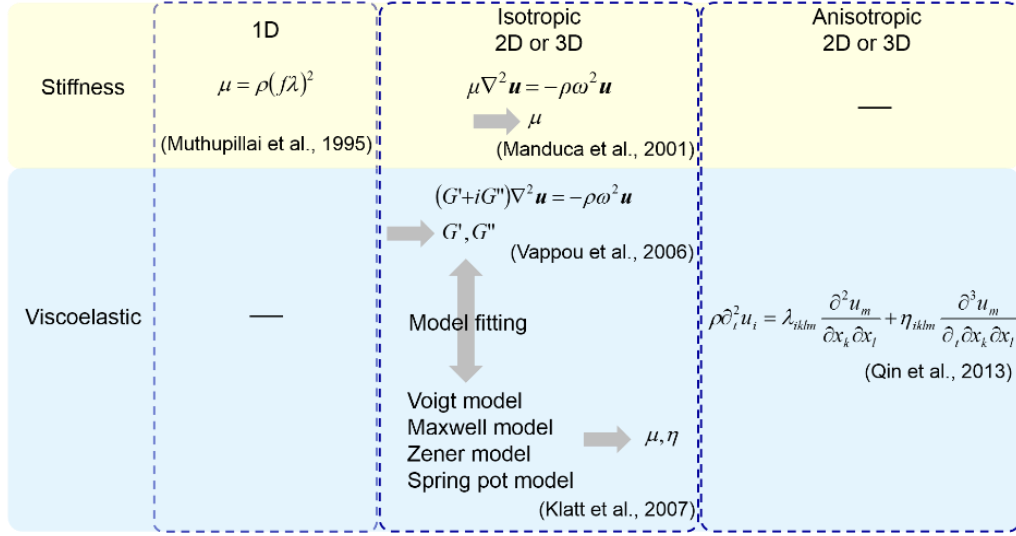


Fig. 2-9 Typical equations to calculate modulus, which means shear modulus μ , viscous modulus η , storage shear modulus G' and loss shear modulus G'' , using MRE studies. ρ , f , λ , u , ω , λ_{iklm} , and η_{iklm} are density, excitation frequency, wave length, displacement, angular frequency, elasticity tensor, and viscosity tensor, respectively.

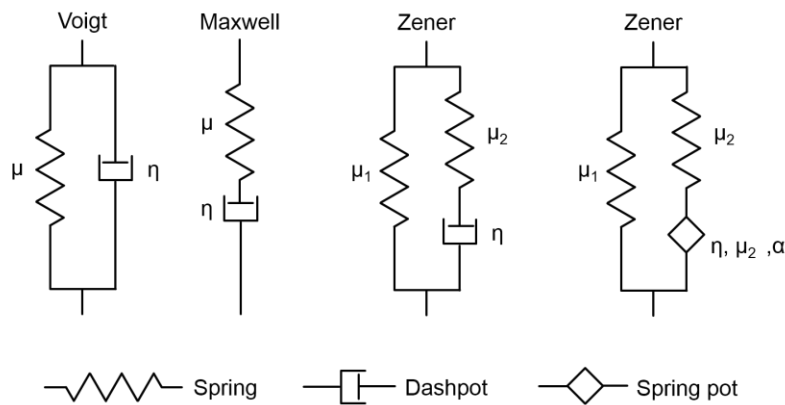


Fig. 2-10 Typical viscoelastic model for MRE measurement.

2・6 加振方法

本節では、これまで報告された加振方法について整理し、それぞれの特徴について述べる。

加振機構は、振動発生源の種類によって大きく分けることができる。発生源の種類として、空気圧型、磁力と電力によってコイルを振動させる動電スピーカー型、MRI ガントリ内に設置したコイルを振動させるコイル型、ピエゾ素子の変形を利用したピエゾ型がある。図 2-11 に空気圧型、動電スピーカー型、コイル型、ピエゾ型のそれぞれの例を示す。

空気圧型は、振動発生源で生じさせた圧力をホース内の空気を通して振動膜に伝えて計測対象を加振する (Yin et al., 2007)。臨床機では MRI 本体が設置されている室外から空気圧を制御する。ホースを用いて振動を伝播するため計測対象に対する振動膜の設置位置の自由度が高く、ヒト臓器の検討で多く用いられてきた (Venkatesh et al., 2008; Chen et al., 2011; Mariappan et al., 2011; Murphy et al., 2011; Kolipaka et al., 2011; Sahebjavaher et al., 2013; Chamarthi et al., 2014; Hirsch et al., 2014)。加振方向は、振動膜を圧力波で振動させるので縦波となる。空気圧を用いるため加振力が弱く、また、加振周波数は 100 Hz 以下である。

動電スピーカー型は、振動発生源に磁石を用いるため、MRI 本体と干渉しない十分離れた位置に発生源を設置する必要がある。振動発生源から計測対象までの振動伝達には非磁性体の棒が用いられる。加振力が強く、500 Hz 程度までの加振周波数を設定できることから脳や骨格筋に用いられてきた (Kruse et al., 2007; Talwalkar et al., 2009; Klatt et al., 2010b; Vappou et al., 2007; Riek et al., 2011; Garteiser et al., 2012)。

空気圧型および動電スピーカー型は、MRI 装置とパルス

シーケンスにより周波数の同期を行う。MRI 撮影シーケンスに加振開始トリガを組み込み、加振開始時刻を設定するため MRI 装置と加振機の同期が比較的容易である (Tse et al., 2009)。また、加振周波数と加振振幅のキャリブレーションを MRI 装置外で行うことができるため、加速度センサや変位計を用いて出力を確認することができる。

コイル型は、MRI ガントリ内に通電したコイルを設置し、勾配磁場によって引き起こされる磁場変動によってコイルを振動させる。振動源を MRI 装置内に設置できることから、MRI 撮影に用いる既存の器具に付随させることができる。最大振幅は、コイルの大きさや勾配磁場の強度に依存する。使用可能な加振周波数は最大 1200 Hz まで報告例がある。作製費用が廉価であり、脳、乳房、血管、軟骨、腎臓、肝臓、骨格筋、などの計測に用いられてきた (Sinkus et al., 2000; McKnight et al., 2002; Shah et al., 2004; McCracken et al., 2005; Sinkus et al., 2005a; Bensamoun et al., 2006; Woodrum et al., 2006; Sinkus et al., 2007; Hamhaber et al., 2007; Atay et al., 2008; Green et al., 2008; Lopez et al., 2008; Zhang et al., 2011; Green et al., 2013; Reiter et al., 2014)。

ピエゾ型は、MRI ガントリ内に設置したピエゾ素子に電圧を与えることで素子を変形させ棒や針などで計測対象を加振する。外部電源と MRI 装置を同期させ制御する。加振力は強く、周波数も 2000 Hz 程度まで設定可能であるので高周波数での加振を必要とする小動物の計測に主に用いられた (Clayton et al., 2011; Feng et al., 2013)。

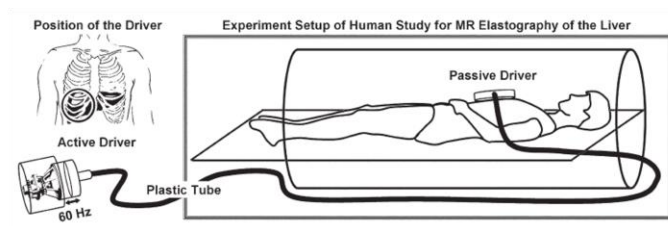
コイル型とピエゾ型は、振動発生源と計測対象との距離が短く、加振機構を単純にすることができる一方、MRI ガントリ内で使用するため、電磁波による計測ノイズを抑制するための工夫が必要である。

表 2-2 にこれまで報告された加振方法に対する計測対象、加振周波数、加振振幅の例を示す。ヒト臓器に関しては、

25～150 Hz 程度の周波数が用いられてきた。また，ラットなどの小動物を MRE 計測する場合には，数百 Hz の加振周波数において計測が行われた。加振振幅をパラメータとして MRE 計測を行った例はない。

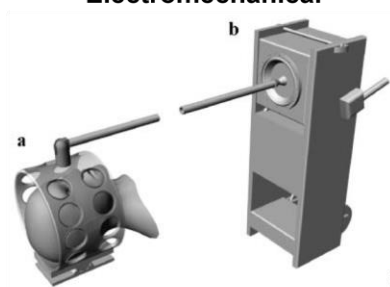
計測対象を加振する波には，縦波と横波がある。一般的に縦波は，横波と比較して振動伝搬範囲が広がる。しかし，加振力が弱い場合，縦波加振において振動伝搬範囲が狭くなることがある。さらに，計測対象表面に対する加振機構の形状によって振動伝搬状態が異なる。加振機構先端が計測対象に対して小さい場合，波は放射状に伝搬する。また，大きい場合は平面波が伝搬する。加振に用いる波の種類と加振機構先端により振動伝搬の特性が変化するため，計測対象の大きさや種類により基礎的な検討が必要である。

Pneumatic



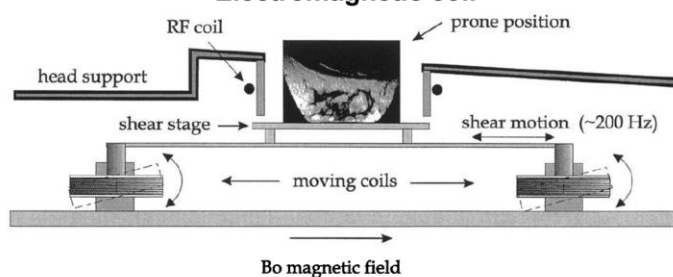
Yin et al., 2007

Electromechanical



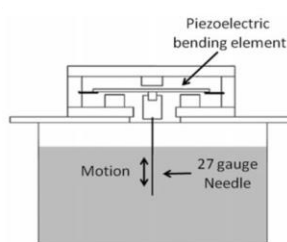
Sack et al., 2008

Electromagnetic coil



Bishop et al., 1998

Piezoelectric



Chan et al., 2006

Fig. 2-11 Typical mechanical excitation systems for MRE measurement. These figures was reprinted from Yin et al., 2007, Sack et al., 2008, Bishop et al., 2008, Chan et al., 2006, respectively.

Table 2-2 Application and excitation frequency amplitude in each actuator type.

Actuator	Application	Frequency (Hz)	Amplitude (mm)	References
Coil	Brain (human)	80	0.12	McCracken et al., 2005
	Brest (human)	100	0.15	McKnight et al., 2002
	Kidney (porcine)	100-300	0.1	Kruse et al., 2000
	Liver (bovine)	200-1200	-	Reiter et al., 2014
Piezo	Spleen (human)	50	0.18	Hirsch et al., 2014
	Brain (ferret)	400-800	0.1	Feng et al., 2013
	Brain (mouse)	600-1800	0.001	Clayton et al., 2011
Pneumatic	Brain (human)	60	-	Murphy et al., 2011
	Liver (human)	60	-	Yin et al., 2007
	Myocardium (porcine)	80	-	Kolipaka et al., 2011
Electromechanical	Liver (human)	50	-	Garteiser et al., 2012
	Muscle (human)	25-62.5	0.05	Klatt et al., 2010
	Brain (human)	80-140	0.01	Vappou et al., 2007
	Liver (bovine)	100-800	0.01	Riek et al., 2011

2・7 MRE 計測例

本節では、これまで述べてきた加振方法、弾性率計算方法を用いた計測例を整理し、計測対象と加振条件、弾性率について述べる。

これまで、ヒト脳 (McCracken et al., 2005; Hamhaber et al., 2007; Kruse et al., 2008; Sack et al., 2008; Murphy et al., 2011; Vappou et al., 2007; Green et al., 2008; Zhang et al., 2011), マウス脳 (Atay et al., 2008; Clayton et al., 2011), ウシ脳試験片 (Riek et al., 2011; Feng et al., 2013), ヒト乳房 (Sinkus et al., 2000; McKnight et al., 2002; Sinkus et al., 2005a; Sinkus et al., 2005b; Sinkus et al., 2007), ブタ心臓 (Kolipaka et al., 2011), ラットおよびブタ腎臓試験片 (Kruse et al., 2000; Shah et al., 2004), ヒト肝臓 (Yin et al., 2007; Venkatesh et al., 2008; Klatt et al., 2010a; Garteiser et al., 2012; Chamarthi et al., 2014), ウシ肝臓試験片 (Riek et al., 2011; Reiter et al., 2014), ヒト肺 (Mariappan et al., 2011), ヒト骨格筋 (Klatt et al., 2010b; Green et al., 2013), ウシ骨格筋試験片 (Riek et al., 2011), ヒト前立腺 (Sahebjavaher et al., 2013), ヒト脾臓 (Talwalkar et al., 2009; Hirsch et al., 2014) などの MRE 計測が試みられた。特に、肝臓、乳房に関しては体表から近く、がんや繊維症といった明確に組織硬さが変化する疾病の罹患率が高いことから計測例が多く報告されてきた。加振機構や計測装置の性能を評価するためファントムの計測も行われてきた (Glaser et al., 2003; Ringleb et al., 2005; Maderwald et al., 2006; Vappou et al., 2006)。

表 2-3 に計測対象毎にこれまで報告されたせん断弾性率、加振周波数、加振振幅の例を示す。多くの軟組織のせん断弾性率は、10 kPa 以下の値が報告された。また、表 2-4 にこれまで報告された貯蔵せん断弾性率 G' 、損失せん断弾

性率 G'' と加振周波数，加振振幅の例を示す．軟組織の G' は，最大数十 kPa であった．また， G'' は最大 10 kPa 程度であった．以上のように，MRE 計測で対象となる軟組織のせん断弾性率および G' ， G'' は，最大数十 kPa のオーダーであった．

Table 2-3 Typical values of shear modulus in each organ measured by MRE.

Applications		Frequency [Hz]	Amplitude [mm]	Shear modulus [kPa]	References
Brain	Human	80	0.12	5.3	McCracken et al., 2005
		83	0.5	3.5	Hamhaber et al., 2007
		100	-	5.2	Kruse et al., 2007
		25-50	0.3-0.5	1.2-1.6	Sack et al., 2008
		60	-	3.1	Murphy et al., 2011
Brest	Human	60	0.01	3.5	Sinkus et al., 2000
		100	0.15	8.0	McKnight et al., 2002
		65	-	0.9	Sinkus et al., 2005b
Kidney	Porcine	100-300	-	2.1-4.4	Kruse et al., 2000
	Rat	300	-	3.9	Shah et al., 2004
Liver	Human	60	-	2.9	Chamarthi et al., 2014
		60	-	3.3	Chen et al., 2011
		60	-	10.1	Venkatesh et al., 2008
Lung	Human	50	-	1.8	Mariappan et al., 2011
Muscle	Human	90	-	3.7	Green et al., 2013
Spleen	Human	50	-	2.3	Hirsch et al., 2014
		60	-	5.6	Talwalkar et al., 2009

Table 2-4 Typical values of G' and G'' in each organ measured by MRE.

Application		Frequency [Hz]	Amplitude [mm]	G' [kPa]	G'' [kPa]	References
Brain	Human	90	0.03	3.1	2.5	Green et al., 2008
	Human	80	-	2.3	1.1	Zhang et al., 2011
	Porcine	80-140	0.01	1.1-1.2	0.9-1.1	Vappou et al., 2007
	Mouse	600-1800	0.001	2.2-13.6	0.4-2.8	Clayton et al., 2011
	Calf	100-600	0.01	1.9-4.6	1.6-2.3	Riek et al., 2011
	Ferret	400-800	0.1	3.1-7.3	1.0-2.2	Feng et al., 2013
Brest	Human	85	-	6.6	0.3	Sinkus et al., 2007
Liver	Human	25-62.5	-	0.3-0.4	0.1-0.2	Klatt et al., 2010a
	Bovine	100-800	0.01	1.4-4.9	0.7-1.6	Riek et al., 2011
Muscle	Human	25-62.5	-	0.8-2.0	0.3-0.7	Klatt et al., 2010
	Bovine	200-800	0.01	11.9-34.0	2.9-11.6	Riek et al., 2011b

2・8 まとめ

本章では，MRE 計測方法について MRI 測定理論，変位計算方法，弾性率計算方法を整理した．これまで用いられてきた加振機構および弾性率計算方法を整理し，これらの特徴を述べた．また，軟組織に対する MRE 計測例において加振方法，加振周波数，加振振幅，弾性率について整理した．

第3章 micro-MRI を用いた MRE システム

本章では, micro-MRI を用いた MRE システムについて, MRI 装置と加振機構の特徴を整理し, また, MRI 装置と加振機構の同期制御方法, 試験片の設置方法, 弾性棒の設置方法, 計測位置について述べる.

3・1 micro-MRI

本研究では, MRI 装置として micro-MRI (MR Technology 社製, Compact scan) を用いた (図 3-1). micro-MRI は, 前腕や小動物, 食品等を MRI 撮影するため開発され, 永久磁石を用いた静磁場強度 0.3 T のオープンタイプ MRI 装置である. RF コイルはソレノイド型である. 表 3-1 に本装置の諸元を示す. 臨床等で用いられる一般的な MRI 装置の多くは, 静磁場強度が 1.5 T から 3.0 T である. これらの装置において, 磁性体もしくは磁場に反応する電子機器等の進入を禁止する区域である 5 ガウス領域は MRI ガントリの開口方向に 4~5 m である. つまり, 最低でも 10 × 10 m 程度の磁場遮蔽を施した専用の部屋が必要である. 一方, micro-MRI は, 低磁場強度であるため 5 ガウス領域は MRI ガントリの開口方向に 200 mm 程度であり, 磁場遮蔽を施した部屋は必要ない. このため, コントローラを含め 2 × 2 m 程度の空間に設置して使用可能である.

micro-MRI の最大撮影範囲は, ガントリ内の 280 × 125 × 65 mm である. 一般的に MRI の空間分解能は, 撮影空間の大きさとピクセルの分割数によって決まる. micro-MRI の撮影可能空間は通常の MRI 装置よりも小さく, 同じ分割数を設定可能である. MRI 撮影空間の分割数は経験的に 128, 256, 512 pixel にすることが多い. MRI 撮影は, 分割数を小さくするほど撮影時間が長くなり, 生体を撮影する

場合には体動によるアーチファクトが起こる可能性が高くなる．一般的な MRI 装置は，撮影平面内の空間分解能が 0.5 mm/pixel から 5 mm/pixel 程度に設定される．micro-MRI の空間分解能は，測定断面を 256×128 pixel に分割し， 1.2×1.2 mm/pixel となる．

micro-MRI は，永久磁石を使用し，磁場遮蔽を必要としないため，運用に必要な専門知識および使用環境の制限が一般的な MRI 装置と比較して少ない．一般的な MRI は生体測定に適した調整がされ，超電導磁石を用いているため定期的にメンテナンスが必要であり，運用に専門的な知識を要する．一方，micro-MRI は，実験室レベルで運用可能であり，簡便な実験環境を提供することが可能である．

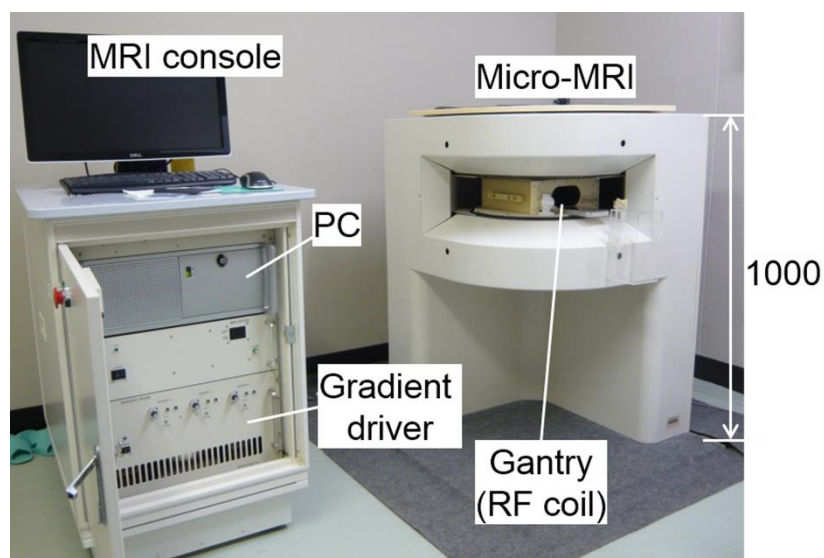


Fig. 3-1 micro-MRI scanner (750 × 750 × 1000 mm) and console.

Table 3-1 Specification of micro-MRI device.

Static magnetic field	0.3T
Magnet type	Permanent magnet
Gantry size	280 × 125 × 65 mm
Magnetic homogeneity space	SR50 mm
Gradient magnetic field (G_x , G_y , G_z)	18, 18, 28 mT/m

3・2 加振機構

本節では、本研究で用いた弾性棒を用いた縦波加振機構の構成および特徴について述べる。

本研究で用いた加振機構は、加振力が強く、振動伝搬範囲が横波と比較して広い縦波を用いて高周波数、高振幅で加振可能な装置を目指して開発された (Tadano et al., 2012)。同じ縦波を用いる空気圧型は、振動発生源で生じた縦波を計測対象表面に設置した膜を振動させることで伝搬させるため加振力が弱く、振幅も数十 μm と小さい。加振振幅を大きくし、計測対象内部で発生する振動の伝搬状態を明瞭にすることで MRE 計測の精度向上が期待できる。また、棒を用いた動電型加振機構は、これまで横波による加振が行われてきた。一般的に横波は、縦波と比較して振動減衰が大きく、計測対象表面に振動を伝達させるための機構が必要である。これまで、弾性棒を用いて計測対象表面から縦波加振を行った MRE 計測例は報告されていない。

図 3-2(a)に本研究で用いた動電型の振動発生装置、コントローラ、アンプ、空冷装置 (旭製作所製, C-5010 D-master) を示す。また、振動発生装置の諸元を表 3-2 に示す。振動発生装置の大きさは $300 \times 300 \times 300 \text{ mm}$ である。本研究で用いた micro-MRI のコイル開口部は、 $125 \times 65 \text{ mm}$ とガントリサイズが一般的な MRI 装置より小さくピエゾやコイル型、空気圧型などの加振機構を設置することが難しい。本加振機構は、振動発生源からガントリ内に設置した計測対象に数十 μm 以上の振幅で加振し、狭いガントリ開口部で使用可能な弾性棒を用いて振動を伝達させた。弾性棒は、外径 10 mm 、内径 8 mm のガラス繊維強化プラスチック (Glass fiber reinforced plastics; GFRP) 製の中空棒を用い、先端の一方に直径 8 mm 、長さ 20 mm のアクリル棒を挿入し、試験片表面との接触面とした。弾性棒他端に冶具を取

付け、振動発生装置にねじ締結した（図 3-2(b)）．GFRP パイプの振動方向に対する弾性率 E および密度 ρ はそれぞれ 31 GPa, 1.8 g/cm³ であった．GFRP パイプの共振周波数 f_n は、パイプの長さを L として式(3.1)を用いて求めることができる（Tadano et al., 2012）．

$$f_n = \frac{2n+1}{4L} \sqrt{\frac{E}{\rho}} \quad (n = 0, 1, 2, \dots) \quad (3.1)$$

図 3-3 にパイプ長さに対する共振周波数の計算結果を示す．2 m における共振周波数 f_0 は、519 Hz である．振動発生源の最大周波数である 500 Hz まで共振をせずに使用可能であり、振動発生源と MRI 装置が干渉しない長さとするため、パイプ長さを 2 m とした．

弾性棒では、振動発生装置で発生させた変位が先端で増幅される．弾性棒両端において位相差が発生せず、弾性棒先端において変位が増幅されることを確認するため、両端の変位を加速度計により計測した（図 3-4(a)）．振動発生源の振動波形は、ファンクションジェネレーター（エヌエフ回路設計ブロック社製，WF1974）により制御した．図 3-4(b)に加振周波数 250 Hz における加速度の計測結果を示す．弾性棒両端において位相差が発生しないことを確認した（Tadano et al., 2012）．図 3-4(c)に振動発生源の振幅に対する弾性棒先端の振幅の比を示す．加振周波数 50～250 Hz において弾性棒先端の振幅が増幅されていることを確認した．弾性棒先端の振幅をレーザー変位計により計測し、加速度計を用いた計測値とレーザー変位計の計測値が同じ値となることを確認した．この結果、加振周波数 50～250 Hz において最大振幅が 0.5 mm 以上となった．また、300 Hz 以降では最大振幅が 0.5 mm より小さくなった．以上より、本加振機構の設定可能な加振周波数、加振振幅は、それぞれ 50～250 Hz, 0.1～0.5 mm とした．

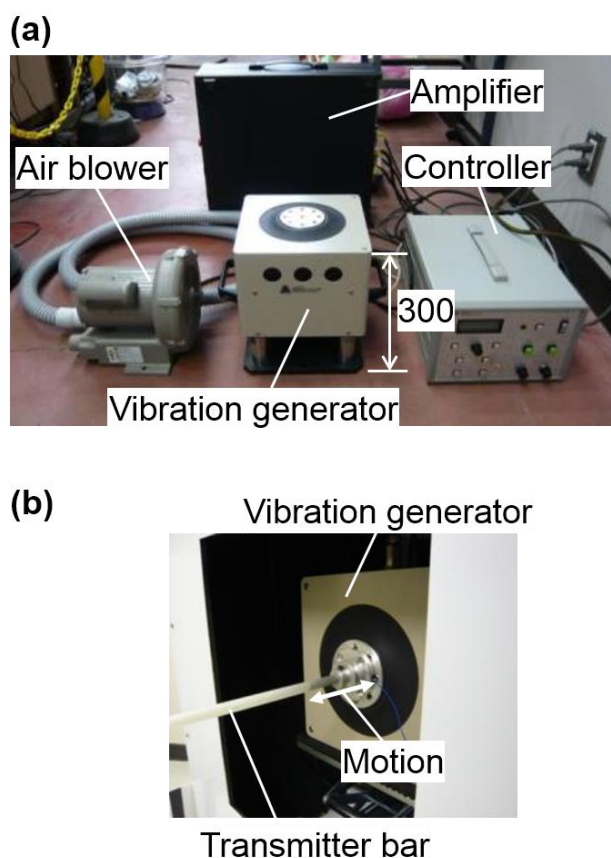


Fig. 3-2 (a) Longitudinal vibration generator system. The vibration generator ($300 \times 300 \times 300$ mm) was electrodynamic type. Air blower cooled the vibration generator. (b) Transmitter bar was screwed into the vibration generator.

Table 3-2 Specification of vibration generator.

Actuation type	Electrodynamic
Frequency	1-500 Hz
Amplitude	0-15 mm p-p
Max load	490 N
Acceleration	544 m/s^2

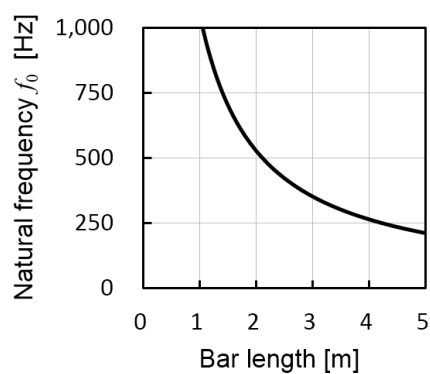


Fig. 3-3 Natural frequency f_0 of transmitter bar under longitudinal vibration.

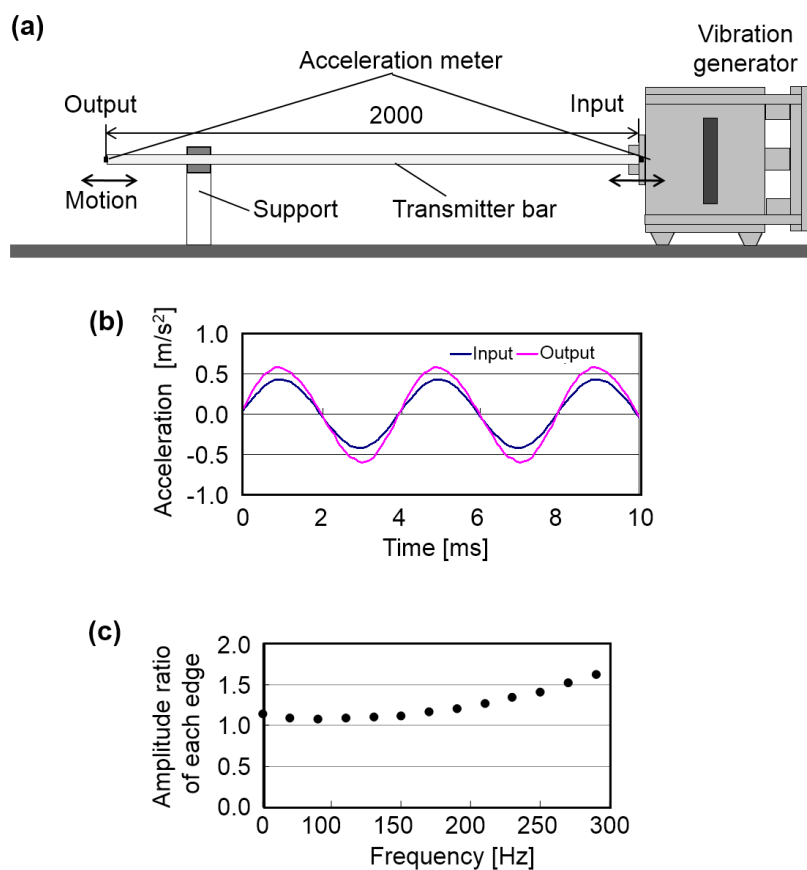


Fig. 3-4 Vibration characteristics of bar transmission system, (a) experimental setup, (b) wave pattern at base (input) and specimen contact side edge (output) at 250 Hz, (c) amplitude ratio of each edge from 50 to 300 Hz. Modified from Tadano et al., 2012.

3・3 計測方法

本節では、micro-MRI を用いた MRE システムの計測方法について述べる。

図 3-5 に本研究で用いた計測装置を示す。micro-MRI は、コンソール内に設置されたコンピュータと勾配磁場制御装置によりコントロールした。コンピュータで撮影シーケンスを読み込み、勾配磁場制御装置に指令を与え、信号の送受信を行った。ファンクションジェネレーターを用いて加振機の周波数、振幅、作動時間を制御した。加振波形が sin 波形となるようにファンクションジェネレーターで制御した。本研究では、試験片のない状態で事前に計測した弾性棒先端の振幅を加振振幅と表記した。勾配磁場制御装置から送信されたパルス信号をファンクションジェネレーターで受信し、振動開始を制御した。加振機から弾性棒を介してガントリ内に設置した試験片に縦波加振を行った。試験片は、計測中の乾燥を防ぐため厚さ 15 μm の薄く変形しやすいラップフィルムで包んだ。試験片をガントリ底面中央にゴム製のシートに乗せ設置し、その摩擦で試験片が移動しないようにした。試験片底面は固定され、他面は自由となるものとした。試験片に対する弾性棒の設置位置および MRE 計測面を図 3-6(a)に示す。弾性棒先端は、試験片 y-z 面の中心に、弾性棒を試験片表面に 1 mm 押し込むように設置し、その状態から加振を行った。弾性棒先端は、計測中に試験片表面に離れることなく接触しているものとした。最大振幅 0.5 mm で x 方向に加振を行った。計測面は、試験片高さの半分に位置する x-y 断面とした。また、本研究では 1 断面の計測を行った。表 3-3 に本研究の MRI 撮影条件を示す。MRI 撮影のスライス厚は 1.8 mm とした。MRE 計測面を含むガントリ内の x-y 断面を 256 $\times$ 128 pixel で計測した。このとき、MRI 撮影の空間分解能

は、 $1.2 \times 1.2 \times 1.8 \text{ mm}$ とした。撮影シーケンスは、スピンエコーシーケンスを用いて MSG を印加するように作成した。変位は、動的粘弾性を計測するため、加振位相に対して MSG 位相を 0 , $\pi/2$ 遅らせて印加し取得した NMR 信号から計算した。加振以外により発生する NMR 信号の位相変化を除去するため、加振位相に対して MSG 位相を π , $3\pi/2$ 遅らせて印加し取得した NMR 信号を用いた。TE と TR は、それぞれ 59 ms , 400 ms とした。本研究では、縦波加振により計測対象内部で発生した横波が引き起こす計測面内の各方向の変位を計測した (図 3-6(b))。1 回の撮影時間は、約 10 分間であった。本研究で行った計測は、すべて本節に示した計測方法で行った。

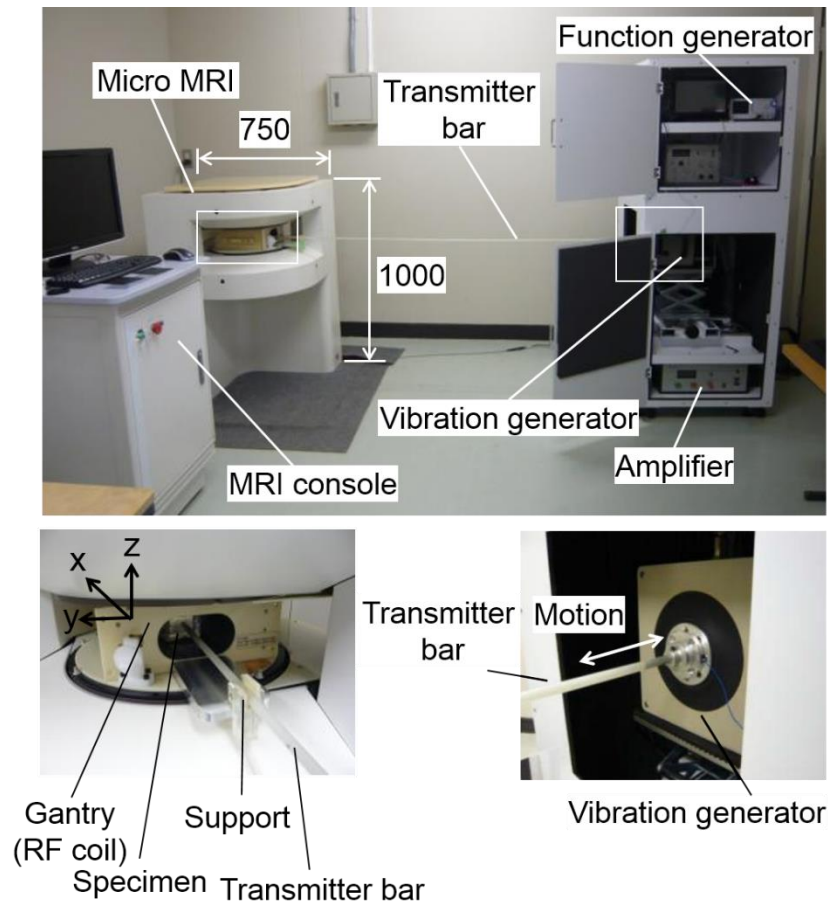


Fig. 3-5 MRE measurement system based on micro-MRI and an excitation system with a transmitter bar. Modified from Tadano et al., 2012.

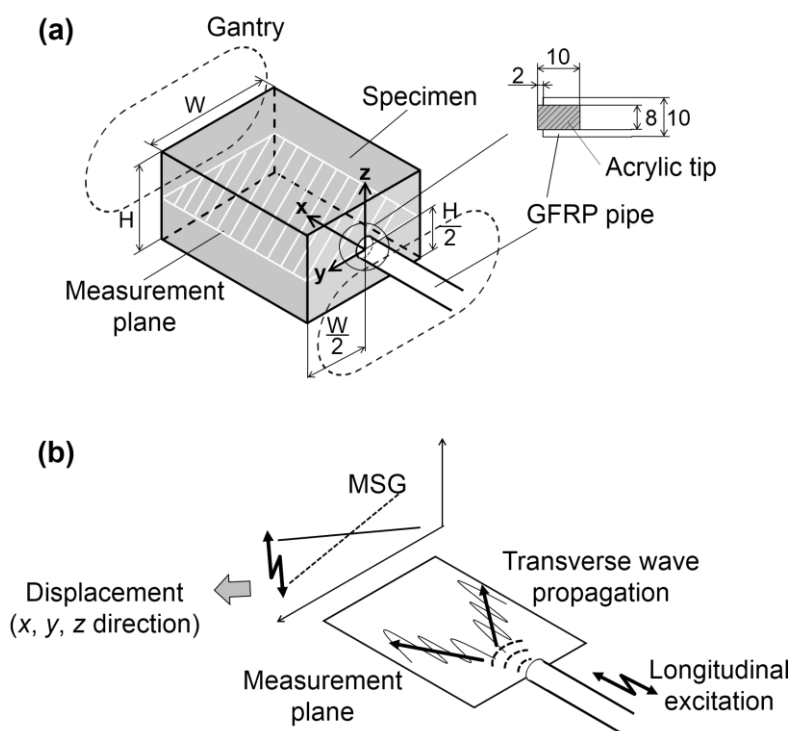


Fig. 3-6 (a) Specimen setting in micro-MRI gantry and transmitter shape. (b) The bar transmitter vibrated the specimen by longitudinal excitation for x direction. Transverse wave propagate through the measurement plane. Gradient magnetic field for each direction vibrated at the same frequency of mechanical excitation.

Table 3-3 Specification of MR imaging.

MRI sequence	Spin echo
TE	59 msec
TR	400 msec
Resolution	1.2 mm/pixel
Imaging size (x, y)	256 × 128 pixel
Slice thickness	1.8 mm

3・4 まとめ

本章では，micro-MRI を用いた MRE システムの特徴を述べた．また，本研究の計測方法について述べた．

第4章 アガロースゲルの動的粘弾性計測

4・1 背景と目的

MRE は、臓器や組織の硬さを非侵襲に計測するため開発された手法である (Muthupillai et al., 1995). これまで、MRE の応用例として、肝臓、肺、乳房、脳、骨格筋が臨床用 MRI を用いて *in vivo* で計測され、疾病による組織硬さの変化と計測結果の関係が議論されてきた (Basford et al., 2002; Sinkus et al., 2005b; Goss et al., 2006; Kruse et al., 2008; Venkatesh et al., 2008). MRE 計測では、臓器や組織内に伝搬した横波により引き起こされた変位分布から硬さを計算する (Muthupillai et al., 1995). これまで、計測対象となる臓器や組織に応じて様々な計測方法が提案され、提案法の妥当性を検証するためゲル材料の MRE 計測が行われてきた (Hamhaber et al., 2003; Atay et al., 2008; Mariappan et al., 2009, 2010; Perreard et al., 2010; Okamoto et al., 2011).

臓器や軟組織は、粘弾性特性を有する. これまで、臨床用 MRI を用いて *in vivo* で脳の動的粘弾性の MRE 計測が試みられてきた. (Green et al., 2008; Sack et al., 2008; Streitberger et al., 2011; Clayton et al., 2011). また、肝臓の動的粘弾性特性が MRE 計測され、臨床応用に向けた検討がされてきた (Asbach et al., 2008; Klatt et al., 2010a).

筆者らは、静磁場強度 0.3 T の micro-MRI と加振周波数および加振振幅をそれぞれ 50~250 Hz, 0.1~0.5 mm の範囲で設定可能な弾性棒型縦波加振機構により micro-MRI を用いた MRE システムを開発した (Tadano et al., 2012). 本システムを用いて加振周波数 62.5, 125, 250 Hz, 加振振幅 0.1, 0.2, 0.3, 0.4, 0.5 mm において 1.2 wt% アガロースゲル内部の振動伝搬が計測可能であることを確認した (Tadano et al., 2012). しかし、計測面内の各場所で求め

た動的粘弾性の標準偏差 (s.d.) が大きく、計算手法に改善の余地があった。そこで、Jiang らは、変位場を積分して動的粘弾性を計算することでの計測面内のばらつきを低減する手法を提案した (Jiang and Nakamura, 2011)。本システムとこの弾性率計算手法が高分子材料や軟組織の動的粘弾性特性の MRE 計測に適用可能であるか検討する必要がある。

そこで、本研究では micro-MRI を用いた MRE システムにより加振周波数 50, 100, 150, 200, 250 Hz, 加振振幅 0.1, 0.3, 0.5 mm において 5 種類の異なる硬さのアガロースゲルの動的粘弾性を計測する。加振条件が動的粘弾性特性に与える影響について検討する。さらに、2 種類の硬さの異なるアガロースゲルで作製した複層型試験片について動的粘弾性分布を計測する。

4・2 実験方法

4・2・1 計測理論

本研究では、動的粘弾性特性として貯蔵せん断弾性率 G' と損失せん断弾性率 G'' を計測した。2・3節で述べたように、 G' および G'' を計算するため加振位相に対して位相遅れが $0, \pi/2$ における変位をそれぞれ実部、虚部とした複素変位を用いた。本研究では x, y, z 方向の変位を計測し、複素変位ベクトル $\mathbf{u}$ とした。複素変位は、式(2.15)を用いて計算した (Tadano et al., 2012)。非圧縮等方性、局所均一および線形粘弾性を仮定した粘弾性体の微小体積におけるつり合い方程式は、複素変位ベクトル $\mathbf{u}$ を用いて式(4.1)となる (Clayton et al, 2011)。

$$(G' + iG'')\Delta\mathbf{u} + \rho(2\pi f)^2\mathbf{u} = 0 \quad (4.1)$$

ρ, f はそれぞれ密度、加振周波数を表す。式(4.1)を解き、 G' および G'' を求めるため積分法を用いた (Jiang and Nakamura, 2011)。式(4.1)の複素共役を求めると式(4.2)となる。

$$(G' - iG'')\overline{\Delta\mathbf{u}} + \rho(2\pi f)^2\overline{\mathbf{u}} = 0 \quad (4.2)$$

式(4.2)に $\mathbf{u}$ を乗じた後、計測面内における領域 D で積分することで式(4.2)から式(4.3)を得る。

$$G' - iG'' = -\rho(2\pi f)^2 \left(\frac{\int_D |\mathbf{u}|^2 dx dy}{\int_D \mathbf{u} \Delta \mathbf{u} dx dy} \right) \quad (4.3)$$

G' および G'' は、それぞれ以下の式で表される。

$$G' = -\rho(2\pi f)^2 \operatorname{Re} \left(\frac{\int_D |\mathbf{u}|^2 dx dy}{\int_D \mathbf{u} \Delta \mathbf{u} dx dy} \right) \quad (4.4)$$

$$G'' = \rho(2\pi f)^2 \operatorname{Im} \left(\frac{\int_D |\mathbf{u}|^2 dx dy}{\int_D \mathbf{u} \Delta \mathbf{u} dx dy} \right) \quad (4.5)$$

図 4-1 に本研究における MRE 計測のフローチャートを示す. NMR 信号の位相変化から変位を計算し, Lavrent'ev regularization scheme (Xu and Liu, 2010) によりノイズ除去を行った. 式(4.4)および式(4.5)により各ピクセルの G' , G'' を計算して分布を得た. 得られた G' , G'' 分布に Total variation image reconstruction method (Dahl et al., 2010) によるスムージングを行った.

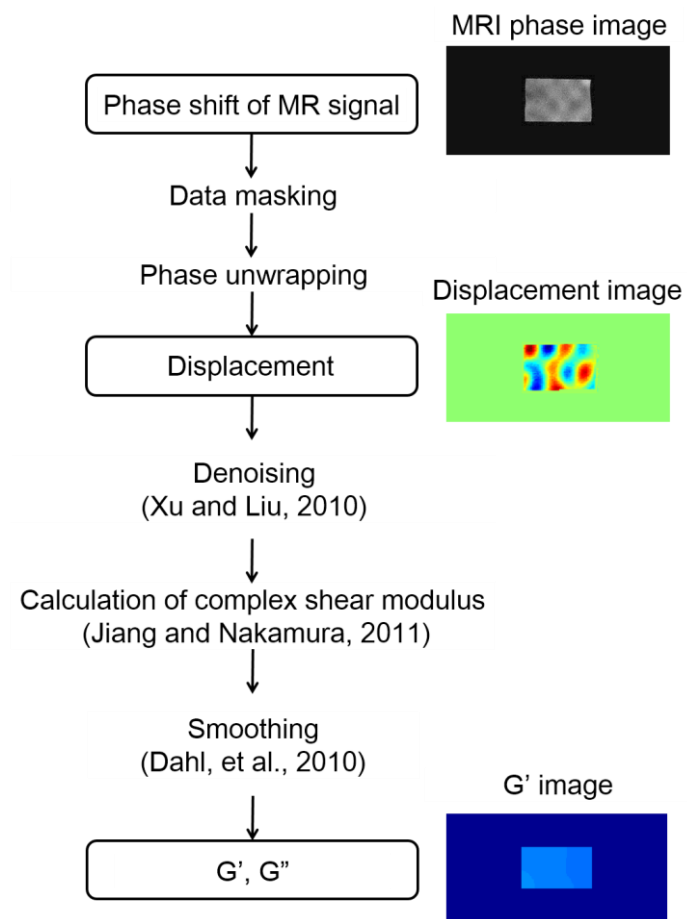


Fig. 4-1 The process of the MRE analysis in this study.

4・2・2 試験片

試験片には、アガロース粉末（関東化学社製，01099-11）と蒸留水により作製したアガロースゲルを用いた。図 4-2 に本研究で計測した 4 種類の試験片形状を示す。試験片は、アガロース水溶液を 100 °C まで加熱し、プラスチック製容器に流し込み、4 °C の冷蔵庫で冷却しゲル化させた。試験片寸法は、90 × 70 × 50 mm とした。アガロースゲルは、アガロース濃度が高いほど硬くなる。本研究では、アガロース水溶液中に含まれるアガロース粉末の質量パーセント濃度（wt%）を用いて各アガロースゲル試験片を表記した。試験片 Type A を単層型と呼び、0.6, 0.8, 1.2, 1.6, 2.0 wt% の 5 種類の硬さのアガロースゲルを用いた（図 4-2）。それぞれの硬さで各 3 個の試験片を作製し、MRE 計測を行った。MRE 計測を行った後、それぞれの試験片より直径 15 mm, 高さ 10 mm の試験片を 3 個ずつ切り出し、圧縮試験を行った。圧縮試験は、万能材料試験機（Instron Co., Ltd. 製，model 4411）を用いて直径 30 mm の圧子で最大ひずみ 20 %，圧縮速度 1 mm/min で行った。応力-ひずみ関係において 5 %ひずみと 15 %ひずみのデータから得た傾きから弾性率を求めた。0.6, 0.8, 1.2, 1.6, 2.0 wt% アガロースゲル試験片の弾性率 E は、それぞれ 10.0 ± 1.1 kPa, 17.9 ± 2.4 kPa, 38.6 ± 7.1 kPa, 54.8 ± 8.7 kPa, 89.1 ± 16.8 kPa（ $n=9$ ）となった。試験片 Type B, C, D を本研究では複層型と呼び、単層型で最も硬さの異なる組み合わせである 0.6 wt% と 2.0 wt% アガロースゲルにより作製した（図 4-2）。複層型試験片は、2.0 wt% アガロースゲルを作製した後に、30 °C 以下まで冷却した 0.6 wt% アガロース溶液を容器に流し込み作製した。Type B, C, D それぞれ 3 個の試験片を作製し、MRE 計測を行った。

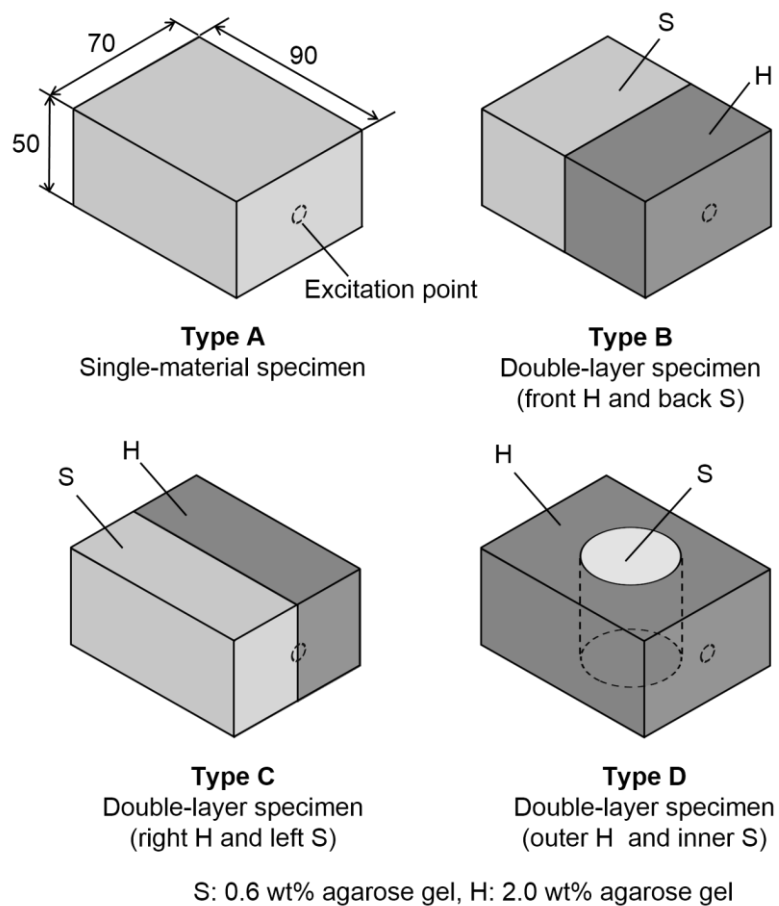


Fig. 4-2 Four kinds of agarose gel specimens. Single-material specimens (type A) had five kinds of stiffness (agarose concentrations of 0.6, 0.8, 1.2, 1.6, and 2.0 wt%). Double-layer specimens (type B-D) were composed of 0.6 wt% and 2.0 wt% gels. Circle of broken line indicate excitation point.

4・2・3 計測条件

計測面および加振位置，試験片の拘束条件は，3・3節で述べた通りである．加振条件は，Type A 試験片に対して加振周波数 50, 100, 150, 200, 250 Hz, 振幅 0.1, 0.3, 0.5 mm とした．Type B, C, D に対しては，加振周波数 50, 100, 150, 200, 250 Hz, 加振振幅 0.5 mm とした．計測中の室温は， $22 \pm 2^\circ\text{C}$ であった．領域 D の大きさは，計測面内の標準偏差の変化が最小となる領域の大きさを調べ， 5×5 pixel (6×6 mm) とした (図 4-3)．アガロースゲルは水分含有量が高いので密度 ρ を 1.0 g/cm^3 として G' および G'' を計算した．Lavrent'ev regularization scheme のフィルタリングパラメータは，0.5 とした．試験片は，冷蔵庫より取り出した後，計測室内に 2 時間置き，温度が上昇しなくなった後に計測を行った．計測前後で試験片表面の温度を測定し， 3°C 以上の温度上昇がないことを確認した．本研究では，単層型 (Type A) 各試験片の G' , G'' の代表値を計測面内の平均値とした．複層型 (Type B, C, D) 各試験片の G' , G'' の代表値は，MRI 画像より境界を抽出し，計測面内の 0.6 wt%, 2.0 wt% の各領域の計測点の平均値とした．計測面の周辺 2 pixel は，領域 D に計測面外の場所を含むため，代表値を求めるための平均計算には使用せず， G' , G'' 分布画像ではゼロとした．

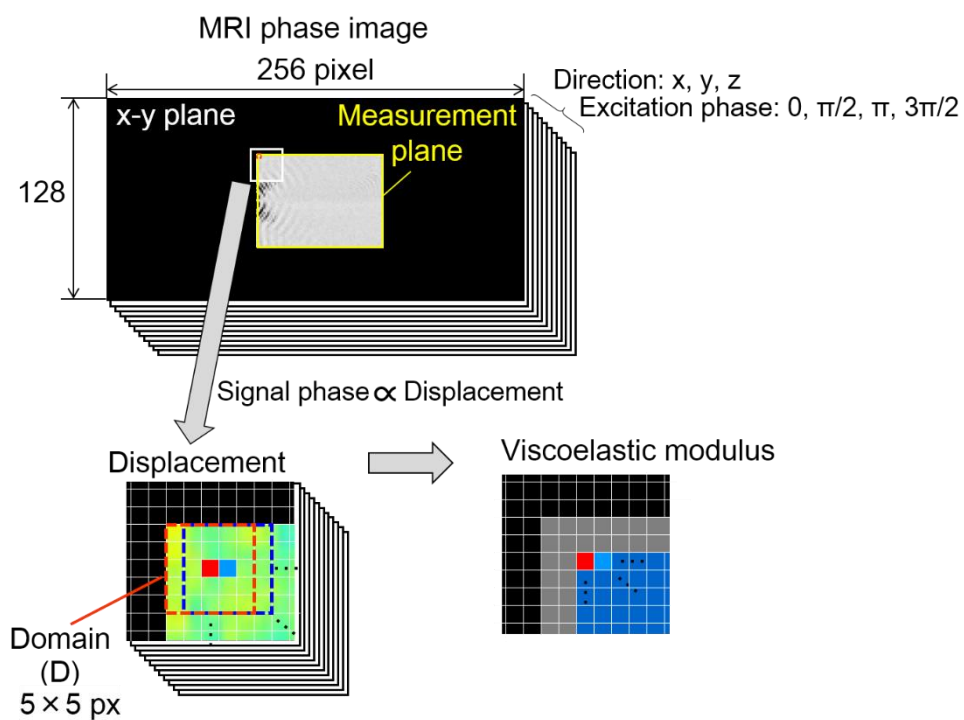


Fig. 4-3 MRI phase images were measured at each direction of MSG and four excitation phase. Viscoelastic modulus of each pixel was calculated from 5×5 pixel in the displacement field.

4・3 実験結果

図 4-4 に加振周波数 50, 250 Hz, 加振振幅 0.1, 0.5 mm における 0.6 wt%, 2.0 wt% アガロースゲルの変位分布の計測例を示す. また, 図 4-5 に加振周波数 50~250 加振振幅 0.1, 0.5 mm における 0.6 wt%, 2.0 wt% アガロースゲルの G' , G'' 分布の計測例を示す. 分布画像下部の数値は, 計測面内の平均値および標準偏差である. 硬いアガロースゲルほど伝播波の波長が長くなり, 高周波数で加振するほど波長が短くなった. 加振振幅が大きくなるほど計測面内の変位分布が明瞭となった.

図 4-6 に加振周波数 250 Hz, 加振振幅 0.1, 0.3, 0.5 mm における G' , G'' を示す. 図 4-6 に示した値とエラーバーは, 各濃度 3 個の試験片における代表値の平均と標準偏差である. G' は静的弾性率に従い増加した. また, G' が加振振幅に依存して増加した. 各濃度の計測値に対する近似直線の傾きは, それぞれ 7.1 kPa/mm (0.6 wt%), 6.5 kPa/mm (0.8 wt%), 22.0 kPa/mm (1.2 wt%), 23.3 kPa/mm (1.6 wt%), 29.2 kPa/mm (2.0 wt%) となった. 1.2, 1.6, 2.0 wt% アガロースゲルの G' は, 0.6, 0.8 wt% と比べて加振振幅に対する依存性が大きくなった. 0.6 wt% の近似直線の傾きに対して 2.0 wt% では, 4.1 倍となった. 高振幅で加振することで, 静的弾性率が異なるアガロースゲルを判別しやすくなることがわかった.

図 4-7 に加振振幅 0.5 mm, 加振周波数 50, 100, 150, 200, 250 Hz における G' , G'' を示す. 図 4-7 に示した値とエラーバーは, 各濃度 3 個の試験片における代表値の平均と標準偏差である. G' は, 加振周波数に対して増加した. 各濃度の計測値に対する近似直線の傾きは, それぞれ 0.028 kPa/Hz (0.6 wt%), 0.021 kPa/Hz (0.8 wt%), 0.063 kPa/Hz (1.2 wt%), 0.063 kPa/Hz (1.6 wt%), 0.087 kPa/Hz

(2.0 wt%) となった。加振振幅に対する傾向と同様に、1.2, 1.6, 2.0 wt%アガロースゲルの G' は、0.6, 0.8 wt%と比べて加振周波数に対する依存性が大きくなった。2.0 wt%アガロースゲルの近似直線の傾きは、0.6 wt%の 3.1 倍となった。本研究で計測した加振条件においてすべての試験片の G'' は非常に小さな値 (0.1 ± 0.2 kPa) となった。

貯蔵せん断弾性率 G' (kPa) と弾性率 E (kPa) 加振周波数 f (Hz), 振幅 a (mm) の関係を多重線形回帰により求め、式(4.6)を得た ($R^2=0.64$, $p>0.001$)。

$$G' = 0.03E + 0.04f + 13.8a - 4.28 \quad (4.6)$$

G' は試験片の静的弾性率、加振振幅、加振周波数に依存性して増加することがわかった。

図 4-8 に加振周波数 250 Hz , 加振振幅 0.5 mm における Type B, C, D 試験片の各方向の変位, G' , G'' 分布および MRI 画像を示す。変位分布画像では、0.6, 2.0 wt%アガロースゲルの各領域で異なる波長の波が伝搬した。図 4-9(a) に MRI 画像から抽出した G' 分布の 0.6 wt%, 2.0 wt%アガロースゲル各領域を示す。図 4-9(b)に、加振周波数 50, 250 Hz における Type B, C, D 各試験片 3 個の 0.6 wt%および 2.0 wt%アガロースゲル領域における G' の代表値の平均と標準偏差を示す。加振周波数 50 Hz では、0.6wt%と 2.0 wt%アガロースゲル間で差を確認できなかった。一方、加振周波数 250 Hz では、Type B, C, D の 0.6 wt%と 2.0 wt%領域間で異なる G' が計測され、単層型 (Type A) 0.6 wt%ゲルと複層型 (Type B, C, D) の 0.6 wt%ゲルの G' の差は、0.9 kPa 以内となりほぼ同様となった。2.0 wt%ゲルにおいては、0.6 wt%よりも Type B, C, D と Type A の差が大きくなった。単層型と複層型における 2.0 wt%ゲルの G' の差は、最大で 7.8 kPa (Type D), 最小で 3.6 kPa (Type B) となった。

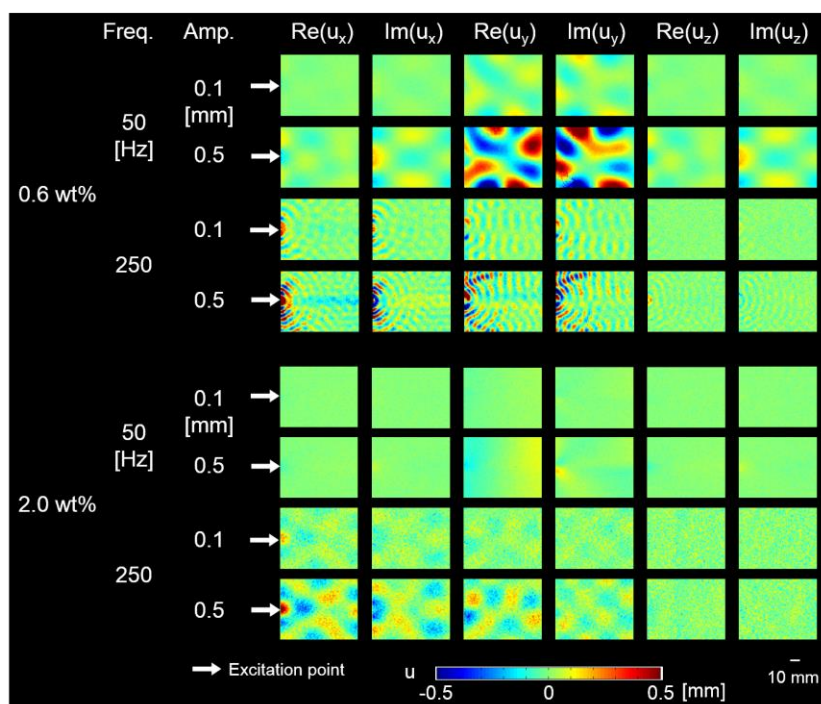


Fig. 4-4 Typical images of displacements in the Type A specimen. The size of images corresponds to the specimen size (75×60 pixel). The images of displacement were obtained at frequency of 50 and 250 Hz at amplitude of 0.1 and 0.5 mm. The left side of the images was excited.

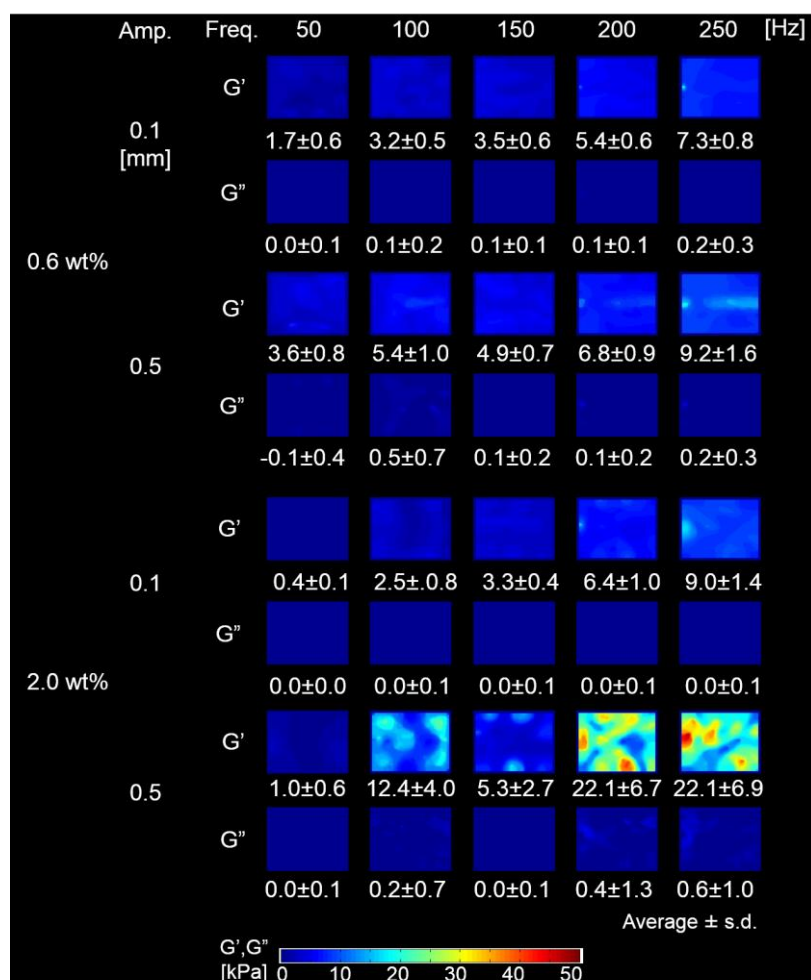


Fig. 4-5 Typical images of G' , and G'' in the Type A specimen.

The size of images corresponds to the specimen size (75×60 pixel). The G' and G'' images were obtained in excitation frequency of 50-250 Hz at amplitude of 0.1 and 0.5 mm. The values described below the image indicate the average and standard deviation (s.d.) in the measurement plane.

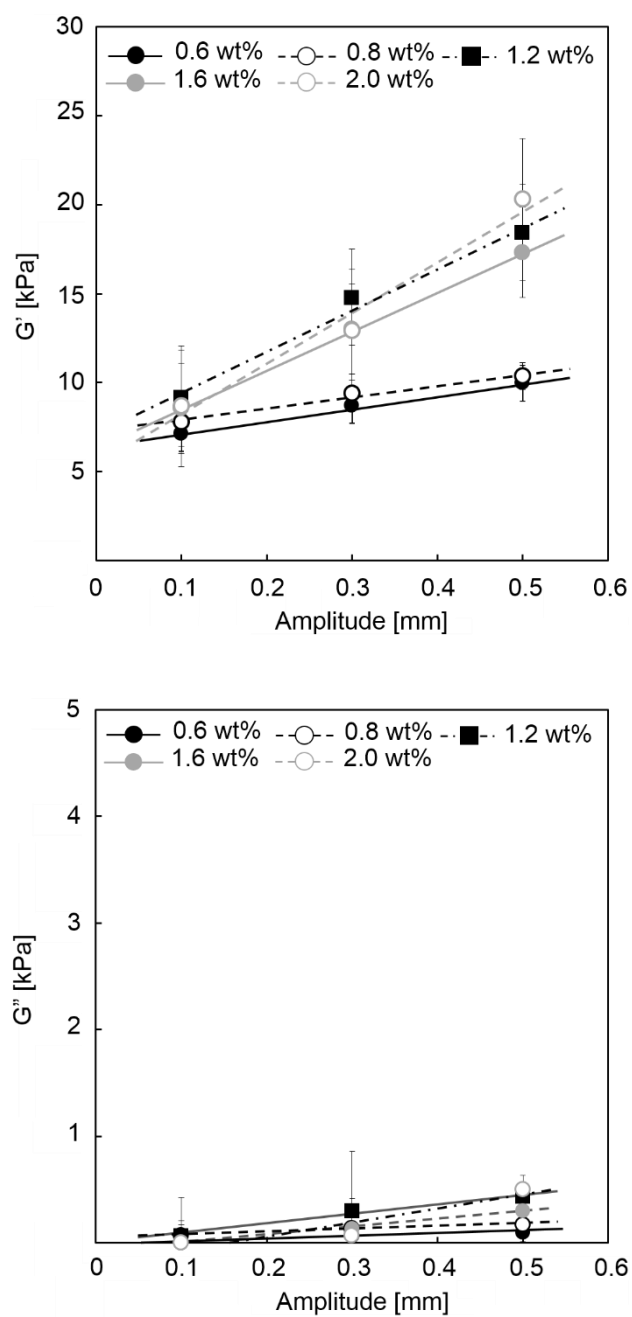


Fig. 4-6 Values of G' and G'' in the amplitudes (0.1–0.5 mm) at the frequency of 250 Hz. The dots and error bars indicate the average and standard deviation of three specimens in each condition, respectively.

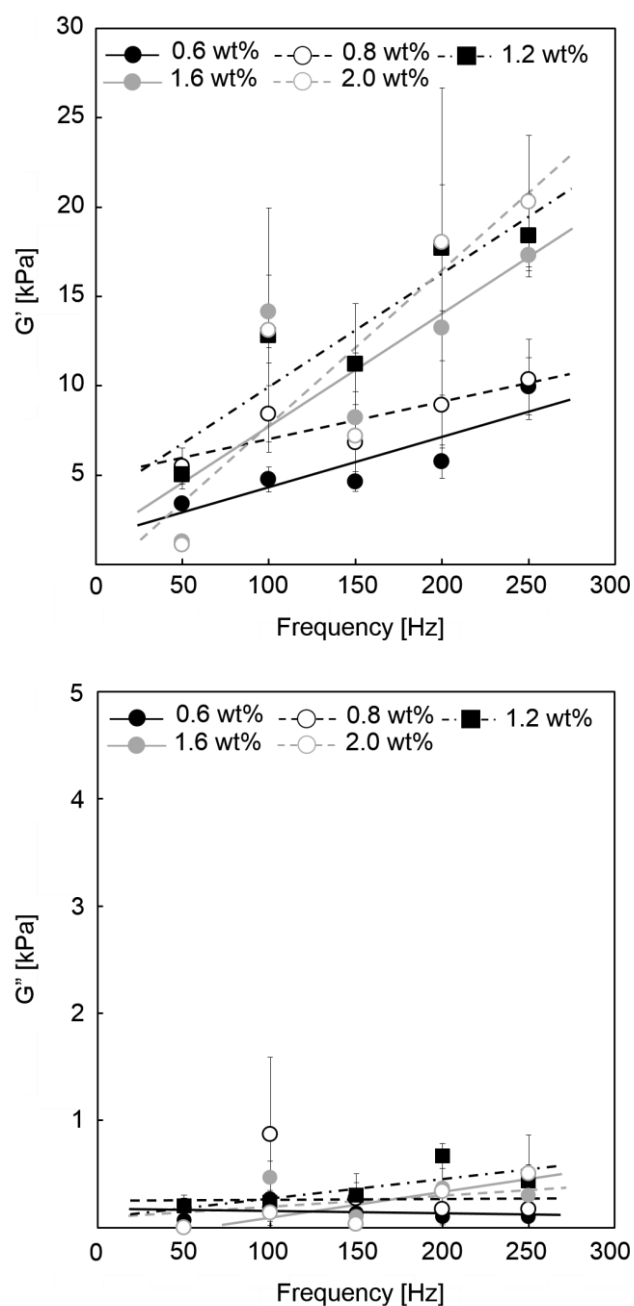


Fig. 4-7 Values of G' and G'' in the frequency (50–250 Hz) at the amplitude of 0.5 mm. The dots and error bars indicate the average and standard deviation of three specimens in each condition, respectively. The determination coefficient R^2 of G' was 0.76 (0.6 wt%), 0.73 (0.8 wt%), 0.85 (1.2 wt%), 0.74 (1.6 wt%), and 0.78 (2.0 wt%).

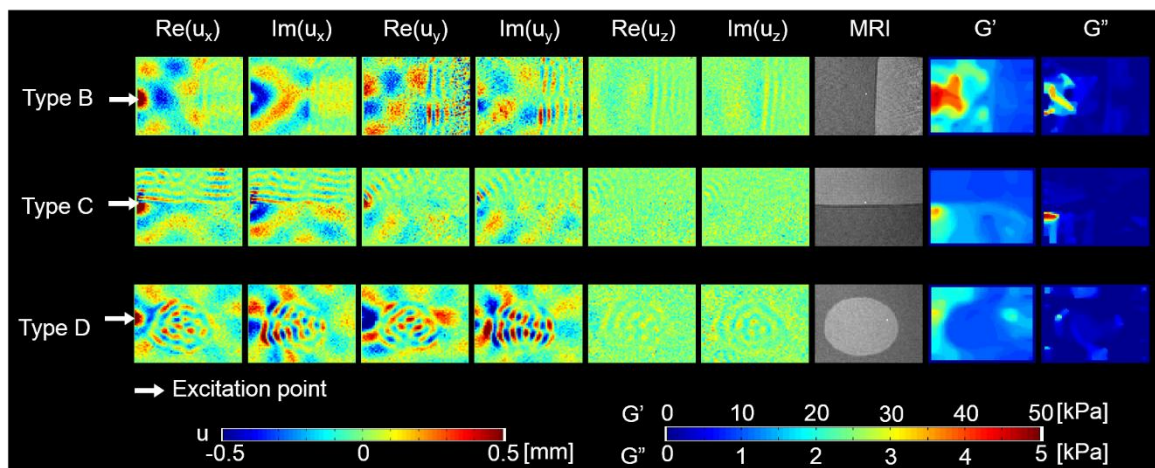


Fig. 4-8 Typical images of displacements, G' , G'' , and MRI in the type B-D specimens at frequency of 250 Hz and amplitude of 0.5 mm. The size of images corresponds to the specimen size (75×60 pixel).

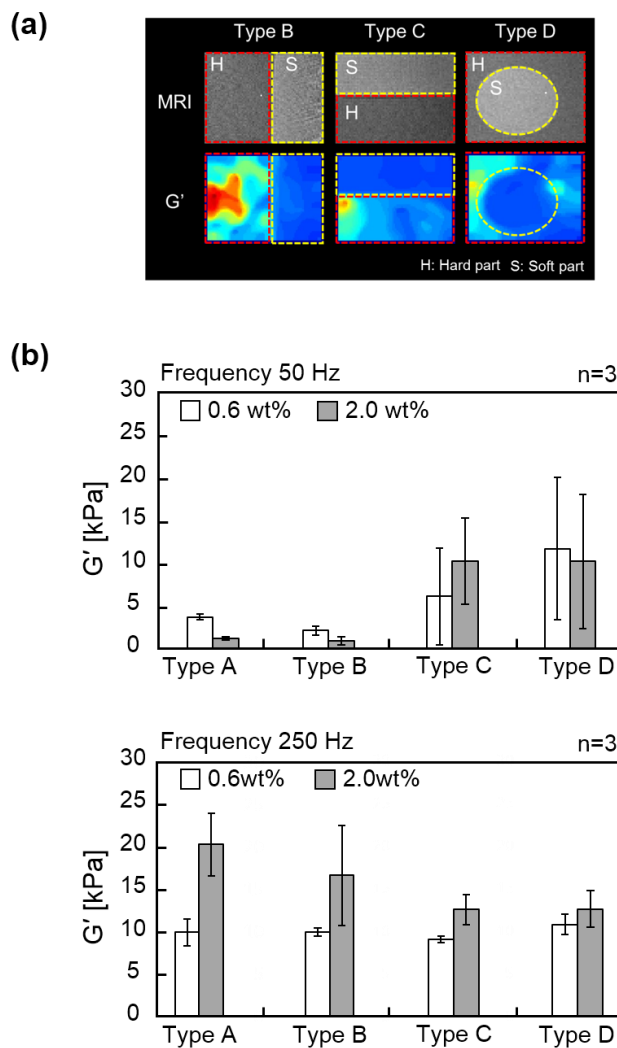


Fig. 4-9 (a) Typical MRI and G' images of type B-D specimens at the excitation frequency of 250 Hz and amplitude of 0.5 mm. The dash lines indicated in the G' image were traced using the interface of the gels appeared in the MRI images. (b) The average and standard deviation of G' in three specimens of type A-D at the excitation frequency of 50 and 250 Hz at the amplitude of 0.5 mm.

4・4 考 察

本研究では、micro-MRI を用いた MRE システムにより加振周波数 50, 100, 150, 200, 250 Hz, 加振振幅 0.1, 0.3, 0.5 mm において 0.6, 0.8, 1.2, 1.6, 2.0 wt% 単層型アガロースゲルの G' , G'' を計測した。また, 0.6 wt% と 2.0 wt% アガロースゲルにより作製した 3 種類の複層型アガロースゲル試験片の動的粘弾性計測を行った。

図 4-4 に示したように, 加振周波数 50, 250 Hz, 加振振幅 0.1, 0.5 mm の条件下で計測面全体に振動が伝搬した。本研究で用いた他の条件においても同様に計測面内の全体に振動が伝搬した。本 MRE システムは, 0.6~2.0 wt% アガロースゲルにおいて計測面内全体の変位分布を計測することができた。これは, アガロースゲルの粘性が低いため高周波数, 低振幅においても振動が伝搬したと考えられる。実際に, 本研究のすべての条件において G'' は G' よりも非常に小さい値となった。

加振周波数 250 Hz, 加振振幅 0.5 mm において 1.2 wt% アガロースゲルの G' の平均値は, 18.4 ± 2.3 kPa ($n=3$) であった。このとき, 各試験片の計測面内における G' の標準偏差の平均値は, 3.1 ± 0.3 kPa ($n=3$) となった。一方, Tadano et al., 2012 で計測された 1 個の 1.2 wt% ゲルの計測面内における G' は, 17.4 ± 13.5 kPa であった。計測面内における G' のばらつきは, 本研究で用いた積分法 (Jiang and Nakamura 2011) により低減することができた。

本研究では, 0.6~2.0 wt% の 5 種類の硬さのアガロースゲルの MRE 計測を行い, 加振条件と G' , G'' の関係を検討した。図 4-6, 図 4-7, 式(4.6)に示したように G' はアガロースゲルの静的弾性率, 加振周波数, 加振振幅に依存して増加した。Riek らの報告では, 加振周波数 100~800 Hz においてゼラチンゲルの G' が加振周波数に依存して増加し

た (Riek et al., 2011). Feng らの報告では, 加振周波数 400 ~ 800 Hz においてフェレットの脳の G' , G'' を *in vivo* で MRE 計測し, 複素せん断弾性率が周波数に依存して増加した (Feng et al., 2013). 本研究と同一の加振方法, 加振条件でアガロースゲルの MRE 計測を行った例はないため, これまで報告された G' , G'' と直接比較できないが, 本研究でも 0.6 ~ 2.0 wt% アガロースゲルの G' が加振周波数に依存して増加し, G'' が G' よりも非常に小さい値となった. 以上より, 本 MRE システムにより動的粘弾性計測が可能であり, 静的弾性率 10.0 ~ 89.1 kPa のアガロースゲルの G' , G'' を示した.

本研究では, 加振周波数 50 ~ 250 Hz, 加振振幅 0.1 ~ 0.5 mm において, 0.6 ~ 2.0 wt% アガロースゲル各試験片の G' , G'' の代表値を計測面内の平均値として加振条件による影響を検討した. 平均値を用いることで, 加振振幅, 加振周波数に対するアガロースゲルの動的粘弾性特性の傾向を得ることができた. 図 4-10 に各加振周波数および各加振振幅において 0.6, 2.0 wt% アガロースゲルの計測面内の G' の代表値で標準偏差 (s.d.) を除した値の一例を示す. 加振周波数の増加に伴い, 計測面内のばらつきが減少することがわかった. 式(4.4)に示したように, 本手法では Δu を用いて G' を計算した. 変位分布の 1 ピクセルの Δu を計算するため周辺 4 点を用いる. 伝搬する波長が領域 D の大きさよりも非常に長い場合, Δu を計算する際にノイズの影響が大きくなる. 加振周波数が低く, 伝搬波長が長い場合, 領域 D 内において計測誤差を多く含む Δu が増加したため計測面内の G' のばらつきが大きくなったと考えられる.

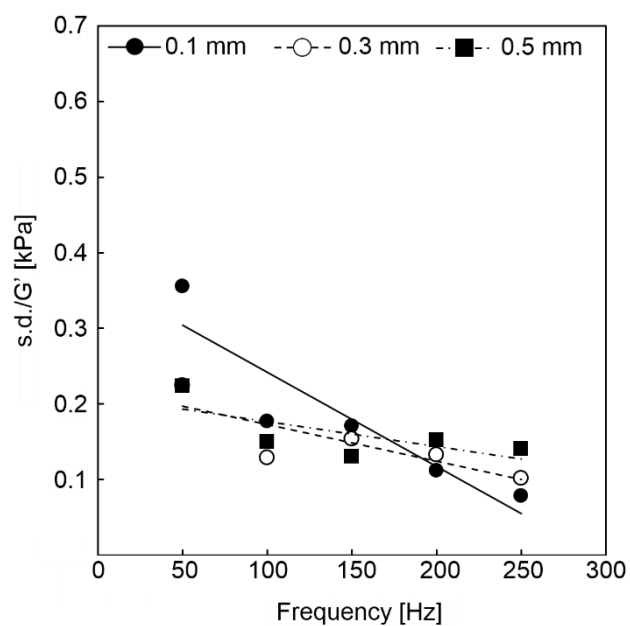
図 4-11 に 0.6 wt% ゲルの u_x 分布の上辺から下辺に対して 1/4 の位置の伝搬波形の例を示す. 加振振幅 0.5 mm の波形と比較して 0.1 mm の波形にノイズが多く, 波形が不安定であった. 図 4-6 に示すように, 高振幅ほど静的弾性

率の異なる試験片の G' の差がより明確になった。加振位置から最も遠方である波形右端の振幅は、加振振幅 0.1 mm, 0.5 mm でそれぞれ 0.07 mm, 0.01 mm であった。これまでの報告では、最大変位は数十 μm であった (Mariappan et al., 2010)。本 MRE システムは、これまで報告された加振方法と同等かそれ以上の大きな変位を計測面内全体に伝搬させることが可能であった。高振幅ほど静的弾性率が異なるゲルが認識しやすくなり、振動伝搬状態がより明確に測定され、計測精度が向上することを示した。

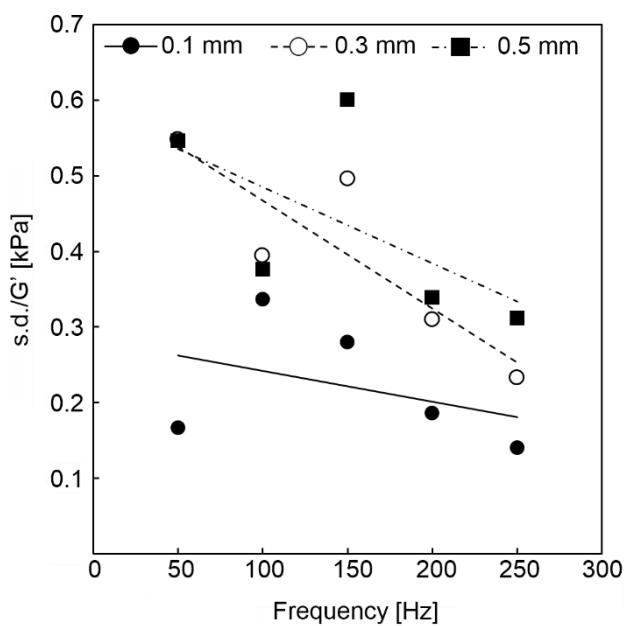
複層型アガロースゲル試験片では、図 4-8 に示したように、0.6wt%, 2.0 wt%アガロースゲルの各領域において波長の異なる振動伝搬状態が計測された。0.6 wt%領域における波長は、2.0 wt%領域の波長より明らかに短くなった。それぞれの領域における振動伝搬のパターンは、単層型における同一加振条件での伝搬パターンと同様であった。 G' 分布の接合面は、MRI 画像の接合面とおおよそ同じ位置となった。分布を評価するためには、2.0 wt%領域のように硬い領域の検出方法やノイズ除去手法などの検討が必要である。各領域の G' は、高い周波数ほど領域間の差が明確になった。加振周波数 250 Hz における複層型の 0.6 wt%ゲル領域における G' の値は、単層型の値とほぼ一致した。しかし、2.0 wt%領域では Type B, C, D でそれぞれ異なる値となり、単層型とも異なる値となった。Perreard らは、加振位置と 2 つ以上のゲルを組み合わせで作製した試験片のせん断弾性率の関係について検討し、加振位置が振動伝搬状態に影響を与えることを報告した。(Perreard et al., 2010)。加振位置や試験片と弾性棒の接触方法を検討することで、複層型試験片の 2.0 wt%領域のように硬い領域についても動的粘弾性特性を検出可能となると思われる。

本章では高分子ゲルの例としてアガロースゲルの G' , G'' を計測した。 G' は試験片の静的弾性率、加振周波数、加

振振幅に依存して増加した．これは，式(4.1)～(4.5)の連続体理論式が正しいと仮定した場合の結果である．これらの理論式は種々の仮定の元で成立するが，本理論式を用いて計測結果から動的粘弾性を求めることができた．計測面内における G' のばらつきは，NMR 信号を計測する際に生じたノイズ，波の伝搬状態，試験片の不均一さ，などに依存すると考えられる．本研究では， x - y 断面の 1 断面のみに注目して検討した．本研究では，底面からの反射波の影響が少なく，最も振動伝搬状態が安定していると考えられる x - y 断面について検討した．



(a) 0.6 wt% agarose gel



(b) 2.0 wt% agarose gel

Fig. 4-10 Typical values of $s.d./G'$ in (a)0.6 and (b)2.0 wt% agarose gels at each excitation amplitude. These dots indicate average of three specimens in 0.6 and 2.0 wt% agarose gels.

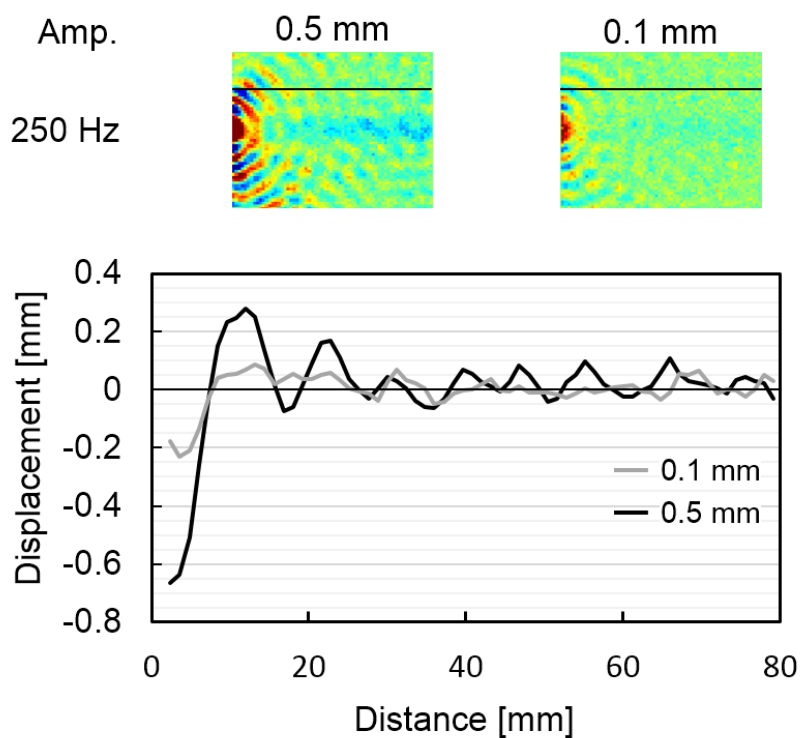


Fig. 4-11 Typical displacement plot of $\text{Re}(u_x)$ of 0.6 wt% agarose gel. The graph showed the x direction displacement of solid line in the images. The lines in the graph was calculated by moving average of five pixels. Distance was defined as the left edge of the solid line in the images to the right edge.

4・5 まとめ

本章では、micro-MRI を用いた MRE システムにより加振周波数 50, 100, 150, 200, 250 Hz, 加振振幅 0.1, 0.3, 0.5 mm において 0.6, 0.8, 1.2, 1.6, 2.0 wt% アガロースゲルの G' , G'' を示した。 G' の加振周波数依存性を確認した。高周波数, 高振幅で加振することで計測面内のばらつきが低減し, 静的弾性率の異なるゲルを認識しやすくなり, 計測精度が向上することを示した。複層型試験片についても本システムで動的粘弾性分布を計測することが可能であることを確認した。

第5章 ゼラチンゲルの動的粘弾性計測

5・1 背景と目的

MRE 計測は，ソフトマターの動的粘弾性を計測する方法として応用できる．MRE 計測の特徴として，分布計測を行い，2 種複合材料ではそれぞれの材料の動的粘弾性を計測することができる．これまで，ゲルや軟組織試験片の動的粘弾性計測には，レオメータなどが用いられてきた (Liu and Bilston, 2000; Kiss et al., 2004; Chen et al., 2004; Valtorta et al., 2006)．レオメータなどの動的粘弾性計測装置の試験片は，均一で高さ 5 mm 程度の薄い形状を用いる必要がある．一方，MRE 計測は，MRI で撮影することが可能で，振動が伝搬する試験片の大きさであれば動的粘弾性を計測できる．Vappou らは，厚さ 30 mm の試験片の動的粘弾性特性を計測するため，小型 MRI 装置を用いて試験片内に棒を挿入し加振を行う MRE 計測装置を開発した (Vappou et al., 2006)．MRE 計測は，従来の装置では計測することができない試験片の大きさ，加振周波数において動的粘弾性を検討できる．

前章では，micro-MRI を用いた MRE システムによりアガロースゲルの動的粘弾性を調査した．他の材料についても，本システムを用いて計測可能であるか検討する必要がある．

そこで，本章では，高分子ゲルとして硬さの異なる 5 種類のゼラチンゲルの動的粘弾性を計測する．ゼラチンゲルは，アガロースゲルに比べて粘性が高い材料であることが報告されている (Doyley et al., 2010)．micro-MRI を用いた MRE システムで加振周波数 50, 100, 150, 200, 250 Hz, 加振振幅 0.5 mm において 5, 7, 10, 12, 15 wt%ゼラチンゲルの動的粘弾性を調査する．また，アガロースゲルの

計測結果との比較を行い, 本システムを用いて種類の異なる材料の動的粘弾性特性が計測可能であるか検討する. さらに, 5 wt%と 15 wt%ゼラチンゲルにより作製した複層型試験片の動的粘弾性分布を計測し, どのようにそれぞれの動的粘弾性特性が計測されるのか明らかにする.

5・2 実験方法

5・2・1 試験片

本研究では, 3 種類のゼラチンゲル試験片に対して MRE 計測を行った. ゼラチンゲル試験片は, $90 \times 70 \times 50$ mm の直方体とし, 各 3 個作製した(図 5-1). ゼラチン粉末(Sigma-Aldrich. Co. LLC 製, G9391) を蒸留水に溶かした水溶液を 90°C まで加熱し, 水溶液をプラスチック製の容器に流し込み, 4°C の冷蔵庫内で冷却した. ゼラチンゲルは, ゼラチン濃度が高くなるほど硬くなる. 本研究では, ゼラチン水溶液中に含まれるゼラチン粉末の質量パーセント濃度 (wt%) を用いてゼラチンゲルを表記した. Type A (単層型試験片) は, 5, 7, 10, 12, 15 wt%ゼラチンゲルを用いて作製した. MRE 計測を行った後に Type A の各試験片から直径 15 mm $\times$ 高さ 10 mm の試験片を 3 個ずつ切り出し, 直径 30 mm の圧子を用いて最大ひずみ 20 %, 圧縮速度 1 mm/min で圧縮試験を行った. 応力-ひずみ関係において 5 %ひずみと 15 %ひずみのデータから得た傾きから弾性率を求めた. 5, 7, 10, 12, 15 wt%ゼラチンゲル試験片の弾性率は, それぞれ 4.9 ± 1.2 kPa, 5.9 ± 1.7 kPa, 10.9 ± 3.0 kPa, 17.1 ± 5.5 kPa, 27.8 ± 9.8 kPa ($n=9$) となった. Type B, C (複層型試験片) は, 単層型試験片の中で最も軟らかい 5 wt%と最も硬い 15 wt%ゼラチンゲルを組み合わせで作製した. 複層型ゼラチンゲル試験片は, 単層型試験片と同じプラスチック容器を用いて, 15 wt%ゼラチンゲルを作製した後に, 30°C に冷却した 5 wt%ゼラチン水溶液を容器に流し込み作製した. 容器から抜き出す際や計測中に, これらのゲルが分離することはない.

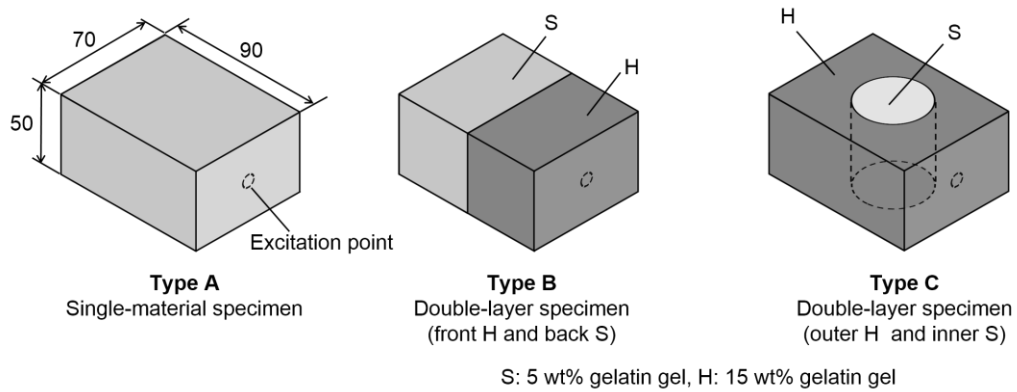


Fig. 5-1 Three kinds of gelatin gel specimens. Single-material specimens (type A) had five kinds of stiffness (gelatin concentrations of 5, 7, 10, 12, and 15 wt%). Double-layer specimens (type B and C) were composed of 5 wt% and 15 wt% gels. Circle of broken line indicate excitation point.

5・2・2 計測条件

試験片の拘束条件および弾性棒の接触位置、計測位置は、3・3節で述べたとおりである。加振周波数は、本 MRE システムの加振可能範囲内の 50, 100, 150, 200, 250 Hz とした。加振振幅は、4・4節で述べたように高振幅ほど計測精度が向上するため、本システムにおいて加振周波数 50 ~ 250 Hz で加振可能な最大振幅である 0.5 mm とした。計測中の室温は、 22 ± 2 °C であった。アガロースゲルと同様に計測前に試験片を室温環境下で 2 時間置き、MRE 計測を行った。MRE 計測前後において試験片の温度上昇は 3°C 以下であった。

本研究では、単層型の各試験片の G' 、 G'' の代表値を計測面内の平均値とした。複層型ゼラチンゲル (Type B, C) の各試験片の G' 、 G'' の代表値は、MRI 画像から 5 wt%, 15 wt%ゼラチンゲル領域を抽出し、各領域内の 5 wt%領域の計測点 (Type B: 2166 pixel, Type C: 1327 pixel) と 15 wt%領域の計測点 (Type B: 2184 pixel, Type C: 3023 pixel) の平均値とした。

5・3 実験結果

図 5-2(a)に単層型ゼラチンゲル試験片 (Type A) の計測例として, 加振周波数 50, 250 Hz における 5, 15 wt%ゼラチンゲルの変位分布画像を示す. 5 wt%ゼラチンゲル内部で生じた最大変位は, 50, 250 Hz においてそれぞれ 0.9, 1.7 mm となった. 15 wt%ゼラチンゲル内部で生じた最大変位は, 50, 250 Hz においてそれぞれ 0.4, 0.8 mm となった. 加振周波数および試験片の硬さにより伝搬波の波長が短くなることを確認した. 図 5-2(b)に加振周波数 50~250 Hz における 5 wt%, 15 wt%ゼラチンゲルの G' , G'' 分布の計測例を示す. G' , G'' 分布下の数値は, 計測面内の平均と標準偏差である. ゼラチンゲル試験片の静的弾性率, 加振周波数の増加に伴い, G' が増加した.

図 5-3 に加振周波数 50, 100, 150, 200, 250 Hz における Type A 各試験片の G' , G'' の代表値の平均と標準偏差を示す. G' は, 5~15 wt%すべての硬さにおいて加振周波数に伴い増加した. 単層型試験片の G' の近似直線の傾きは, それぞれ 0.030 kPa/Hz (5 wt%), 0.036 kPa/Hz (7 wt%), 0.036 kPa/Hz (10 wt%), 0.039 kPa/Hz (12 wt%), 0.035 kPa/Hz (15 wt%) となりほぼ同じ傾きとなった. また G'' は, すべての実験条件において G' に対して 5 %以下となった.

図 5-4 に複層型ゼラチンゲル試験片の計測例として, 加振周波数 50, 250 Hz における MRI 画像, 変位分布, G' および G'' 分布画像を示す. 図中の点線は, MRI 画像から取得した 5 wt%と 15 wt%ゼラチンゲルの接合面を示す. 点線で囲まれた領域が 5 wt%ゼラチンゲル領域である. 5 wt%ゼラチンゲル領域で 15 wt%ゼラチンゲル領域と比べ短い波長の波が伝搬した. Type B の 5, 15 wt%ゼラチンゲルの各領域内部で生じた最大変位は, 50 Hz においてそれぞれ 0.9, 0.4 mm となり, 250 Hz においてそれぞれ 0.2, 0.8 mm

となった．また，Type C の 5, 15 wt%ゼラチンゲルの各領域内部で生じた最大変位は，50 Hz においてそれぞれ 0.4 mm となり，250 Hz においてそれぞれ 0.4, 0.8 mm となった．加振周波数 50~250 Hz において，MRI 画像と同様に G' および G'' 分布についても，5 wt%, 15 wt%ゼラチンゲル領域に差が見られた．

図 5-5 に Type A, B, C 試験片各 3 個の 5 wt%, 15 wt%ゼラチンゲル領域における G' の代表値の平均と標準偏差を示す．Type B, C において 5 wt% および 15 wt%ゼラチンゲルの G' は，Type A と同様に加振周波数に依存して増加した．また，各加振周波数において Type A, B, C の 5 wt%, 15 wt%ゼラチンゲル領域それぞれの G' は，同様の値となった．このとき，Type A, B, C の 5 wt%ゼラチンゲル領域の G' は，加振周波数 50 Hz における Type A と Type C の差が最大であり，2.5 kPa であった．また，Type A, B, C の 15 wt%ゼラチンゲル領域の G' は，加振周波数 50Hz における Type A と Type C の差が最大であり，3.1 kPa であった．

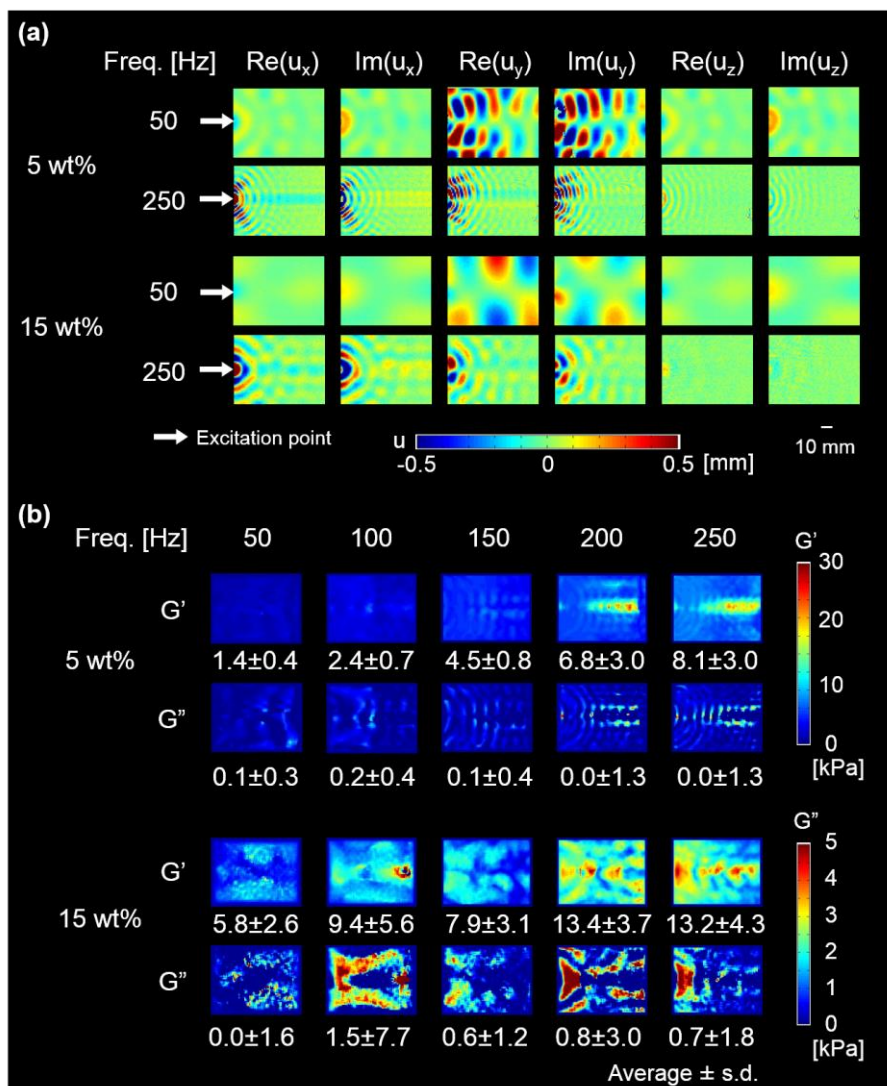


Fig. 5-2 Typical images of displacements, G' , and G'' in the type A specimen. The size of images corresponds to the specimen size (75×60 pixel). (a) The images of displacement were obtained at frequency of 50 and 250 Hz in amplitude of 0.5 mm. (b) The G' and G'' images were obtained at amplitude of 0.5 mm. The values described below the image indicate the average and standard deviation (s.d.) in the measurement plane.

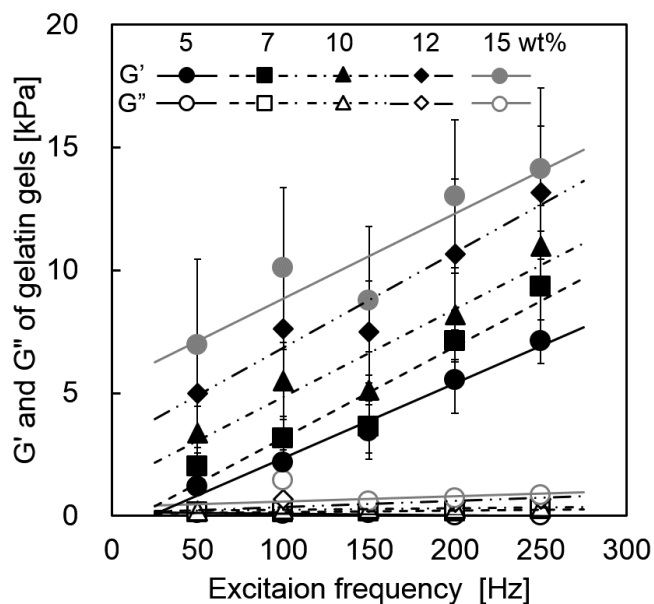


Fig. 5-3 Values of G' and G'' in the excitation frequencies (50–250 Hz) at the amplitude of 0.5 mm. The dots and error bars indicate the average and standard deviation of three specimens in each condition, respectively. The determination coefficient R^2 of G' was 0.98 (0.6 wt%), 0.92 (0.8 wt%), 0.9 (1.2 wt%), 0.94 (1.6 wt%), and 0.85 (2.0 wt%).

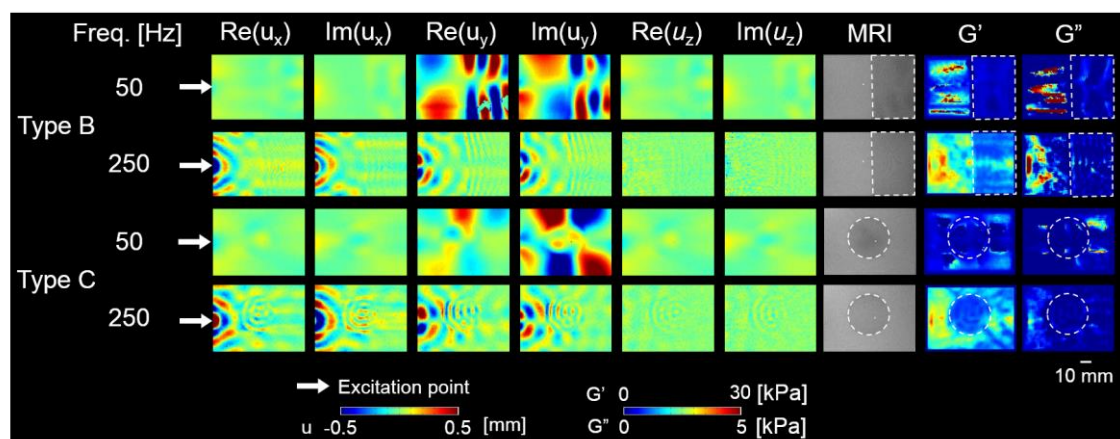


Fig. 5-4 Typical images of MRI magnitude, displacements, G' , and G'' in the measurement plane (75×60 pixel) of Type B and C gelatin specimens in the excitation frequency of 50 and 250 Hz. The area in the dashed line indicate the region of 5 wt% gelatin gel.

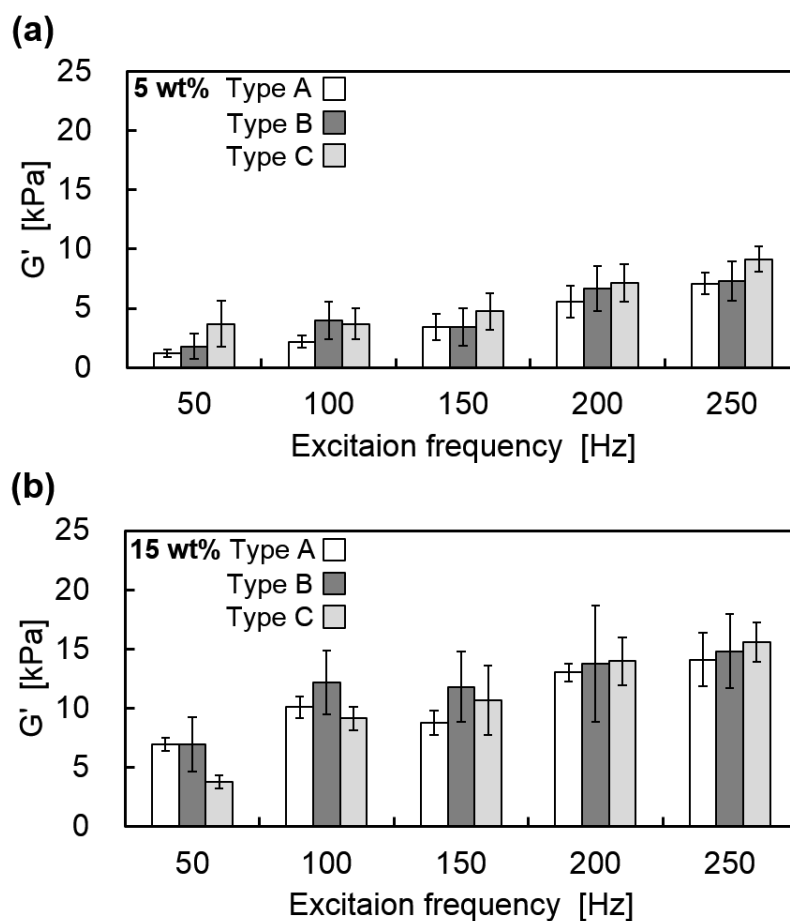


Fig. 5-5 G' of Type A-C specimens in (a) 5 wt% and (b) 15 wt% gelatin gels under each excitation frequency at amplitude of 0.5 mm. The values and error bars of Type A-C indicate the average and standard deviation of three specimens in each condition, respectively.

5・4 考 察

本研究では、加振周波数 50, 100, 150, 200, 250 Hz, 加振振幅 0.5 mm において、単層型 5, 7, 10, 12, 15 wt% ゼラチンゲルの動的粘弾性を示した。また、5 wt%ゼラチンゲルと 15wt%ゼラチンゲルにより作製した複層型試験片の G' , G'' を計測した。

単層型ゼラチンゲル (Type A) の 5~15 wt%において、アガロースゲルの計測結果と同様に最大変位は、加振振幅と同程度かそれ以上となった。Type A の 5~15 wt%において、 G' は加振周波数に依存して増加した (図 5-3)。また、 G'' は、すべての実験条件において G' に対して 5 %以下となった。Okamoto らは、2.8 wt%ゼラチンゲル(直径 45 mm, 長さ 50 mm) を加振周波数 100~400 Hz, 最大振幅 20 μ m で MRE 計測を行い、周波数に依存して G' が 1.2kPa (100 Hz) から 2.2 kPa (400 Hz) まで増加することを報告した (Okamoto et al., 2011)。本研究でも、加振周波数に対して G' が増加した。また、Doyley らの報告では、15 wt%ゼラチンゲルの 0~1000 Hz におけるマスターカーブを計測し、 G' および G'' の周波数依存性と G'' が G' の 10 %以下となった (Doyley, et al., 2010)。本手法と同一の加振方法、加振条件でゼラチンゲルの MRE 計測を行った例はないため、これまで報告された G' , G'' と直接比較できないが、本研究においても G' の周波数依存性や G'' が G' と比較して小さい値となる傾向が確認された。以上より、本システムで単層型ゼラチンゲル試験片の動的粘弾性を計測することが可能であり、静的弾性率 4.9~27.8 kPa のゼラチンゲルの G' , G'' を示した。

複層型ゼラチンゲル (Type B, C) において、5, 15 wt% の各領域内部で生じた最大変位は、単層型 (Type A) と同様に加振振幅と同程度かそれ以上となった。図 5-2 と図 5-

4を比較すると、複層型ゼラチンゲルの各領域に生じた変位の大きさと振動伝搬のパターンは、単層型の5, 15 wt%と同様であった。Type B, Cにおいて、Type Aと同様に試験片全体に振動が伝搬した。図5-5に示した同濃度、同加振周波数におけるType A, B, C試験片各3個の G' の代表値に対してKruskal-Wallis検定を行った。いずれの周波数においても $P>0.05$ となり、Type A, B, Cの間に有意差は認められなかった。 G'' は、Type Aの計測結果と同様に、 G' と比較して小さな値となった。図5-4に示したように、複層型試験片においても動的粘弾性分布を計測でき、図5-5に示すように各領域の G' はType Aと同じ値を示し、周波数依存性も確認できた。以上より、硬さの異なる2種類のゼラチンゲルより作製した複層型試験片において、各領域の動的粘弾性特性が単層型試験片と同じであることを明らかにした。

ゼラチンゲルは、アガロースゲルに比べて粘性が高い材料である(Doyle et al., 2010)。図5-6に静的弾性率が同じ値となった0.6 wt%アガロースゲル(弾性率10.0 kPa)と10 wt%ゼラチンゲル(弾性率10.9 kPa)の各3個の G' および G'' の代表値の平均と標準偏差を示す。各加振周波数における0.6 wt%アガロースゲルと10 wt%ゼラチンゲルの G' は、2.4 kPa以内の差となり、同じ値となった。一方、10 wt%ゼラチンゲルの G'' は、0.6 wt%アガロースゲルに対して平均2.4倍となった。静的弾性率が同じアガロースゲルとゼラチンゲルにおいて、 G' が同じ値となり、 G'' がゼラチンゲルの方が高いことがわかった。本システムを用いて、材料の種類により異なる動的粘弾性を計測可能であることを示した。

本研究では、 $90 \times 70 \times 50$ mmの5~15 wt%ゼラチンゲル試験片を加振周波数50~250 HzでMRE計測し、 G' 、 G'' を求めた。試験片サイズや加振周波数、加振振幅は、アガ

ロースゲルで検討した条件を用いた。複層型試験片の計測が可能であったことから、自立可能な硬さで計測面内に半波長以上の振動が伝搬する試験片サイズであれば、さらに小さな試験片についても検討できる可能性がある。本研究では、 x - y 断面の一断面について MRE 計測を行い、計測面内の平均値を用いることで加振条件が与える影響について検討した。試験片底面からの反射波の影響や加振位置による影響、高さ方向に硬さ分布を持つ試験片については、複数断面の計測が必要になると思われる。ゼラチンゲル試験片の濃度は、本研究で用いた試験片サイズにおいて自立可能な最低濃度からゼラチン水溶液が飽和しない最高濃度を用いた。

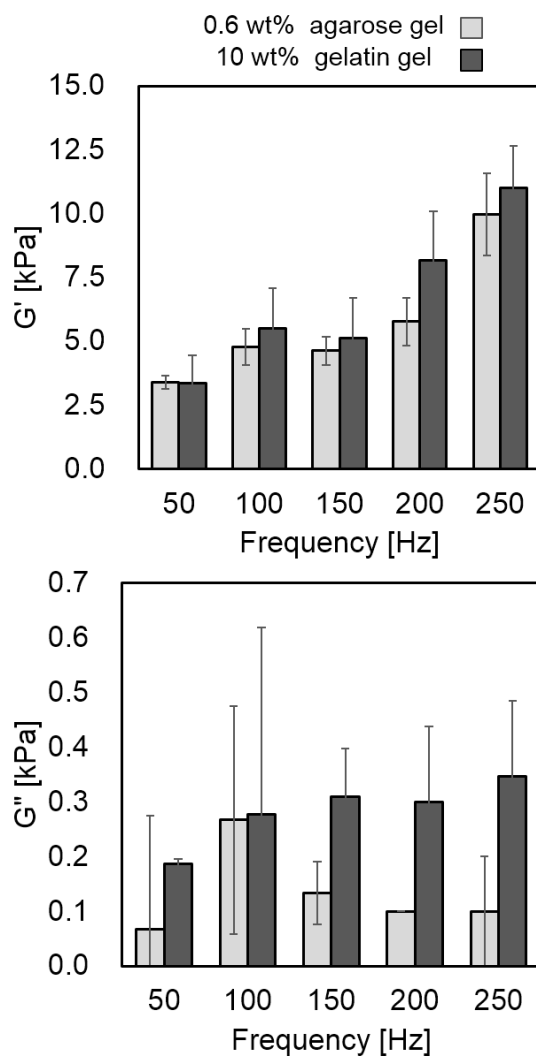


Fig. 5-6 Values of G' and G'' at 0.6 wt% agarose gel and 10 wt% gelatin gel under excitation frequency of 50-250 Hz at amplitude of 0.5 mm. The values and error bars indicate the average of three specimens, respectively.

5・5 まとめ

本章では、micro-MRI を用いた MRE システムによりゼラチンゲルの動的粘弾性計測を行い、 G' の周波数依存性および G'' が G' の 10 %程度の小さな値になることを確認した。本システムで、単層型 5, 7, 10, 12, 15 wt%ゼラチンゲルの加振周波数 50, 100, 150, 200, 250 Hz, 加振振幅 0.5 mm における G' , G'' を示した。静的弾性率が同じ値となるアガロースゲルとゼラチンゲルでは、 G' が同じ値となり、 G'' がゼラチンゲルの方が大きくなることがわかった。異なる材料の粘弾性体について、その動的粘弾性特性の違いを本システムで計測できることを示した。さらに、複層型試験片において、それぞれの領域の動的粘弾性特性が、単層型と同じであることを示した。

第6章 臓器試験片の動的粘弾性計測

6・1 背景と目的

これまで、*in vivo* で肝臓、脳、乳房、骨格筋等の生体軟組織の MRE 計測が試みられてきた (Manduca et al., 2001; Basford et al., 2002; McKnight et al., 2002; Yin et al., 2007; Mariappan et al., 2010). これら *in vivo* による硬さや粘弾性特性に対する計測手法の検証や改良には、*in vitro* での MRE 計測が重要である (Kruse et al., 2000).

MRE では試験片全体に振動を伝搬させる必要があり、そのための加振方法に対する多くの検討が報告された. 空気圧やコイル等を用いた加振方法が提案され (Uffmann and Ladd, 2008), *in vitro* における脳、肝臓等の生体軟組織の MRE 計測に使用された (Sinkus et al., 2005b; Vappou et al., 2007; Klatt et al., 2007; Klatt et al., 2010a; Riek et al., 2011; Reiter et al., 2014). しかし、これらの報告例では、試験片内部で生じる最大変位は数十 μm 以下と非常に小さく、信号ノイズ比が低いという問題があった. (Manduca et al., 2001; Mariappan et al., 2010). そこで、Tadano らは、最大振幅 0.5 mm で加振可能な弾性棒型縦波加振機構と臨床用 MRI と比較して小型・低磁場で同等の空間分解能を有する micro-MRI を用いた MRE システムを開発した (Tadano et al., 2012). アガロースゲル試験片を周波数 50 ~ 250 Hz, 振幅 0.1 ~ 0.5 mm で加振した場合、試験片全体に数十 μm 以上の変位が伝搬し、アガロースゲルの動的粘弾性特性を本システムで計測できることを示した (Suzuki et al., 2015).

しかし、自重で変形するほど柔らかい生体軟組織の場合、振動減衰が大きいと、加振振幅に対して組織深部で生じる変位は小さくなることが予想される. 試験片全体に振動

を伝搬させるため、効率的に加振する方法をさらに検討する必要がある。

また、自重での変形は少ないが筋のように繊維組織を有する試験片では、本システムのように縦波加振を用いた場合、振動伝搬状態は、均一と見なせるゲルのような材料とは異なる。繊維方向に対して水平方向または垂直方向に対して縦波加振を行う場合、加振方向が動的粘弾性特性に影響を与える可能性がある。本システムで繊維組織の動的粘弾性特性を計測可能であるか検討する必要がある。

本章では、micro-MRI を用いた MRE システムの応用例として臓器試験片の動的粘弾性を計測可能であるか検討する。臓器試験片としてブタ肝臓試験片とウシ骨格筋試験片の動的粘弾性計測を行う。自重で変形するほど軟らかい臓器試験片を効率的に加振する方法として、ゼラチンゲルに包埋し加振する方法を提案する。ゼラチンゲルに包埋したブタ肝臓試験片の動的粘弾性を計測し、提案する加振方法の有効性を検証する。また、繊維組織の例としてウシ骨格筋の動的粘弾性計測を行う。繊維方向と繊維直交方向に縦波加振を行った場合に動的粘弾性特性が受ける影響を検討する。

6・2 実験方法

6・2・1 試験片

ブタ肝臓試験片は、冷蔵保存された食用ブタ肝臓の右葉より採取した。図 6-1(a)に示す 3 種類のブタ肝臓試験片を作製した。Type D は、厚さ 30 mm となる領域を右葉から採取し、 $150 \times 50 \times 30$ mm とした。Type E は、試験片左側にブタ肝臓が位置するよう 15 wt%ゼラチンゲルに包埋した。Type F は、ブタ肝臓が試験片中央に位置するよう 15 wt%ゼラチンゲルに包埋した。Type E, F の大きさは、 $70 \times 70 \times 50$ mm とした。この肝臓試験片は、Type D と同じ右葉から明らかに太い血管を避け、 $35 \times 35 \times 30$ mm の試験片を採取した。容器底部に作製した厚さ 10 mm の 15 wt%ゼラチンゲル上に肝臓試験片を配置した後に、 30°C に冷却したゼラチン水溶液を流し込み、 4°C 冷蔵庫内で冷却した。Type D, E, F は、それぞれ 1 個ずつ計測した。

ウシ骨格筋試験片は、冷凍保存された食用のウシ下腿筋群より採取した。筋腹が 30 mm となる筋より $60 \times 60 \times 30$ mm の 3 個の試験片を採取した（図 6-1(b)）、MRE 計測前に生理食塩水を含んだガーゼに試験片を包み、 4°C 冷蔵庫内で解凍した。解凍前後で試験片に明らかな寸法変化は見られなかった。MRE 計測を行った後、ウシ筋試験片の繊維方向および繊維直交方向からそれぞれ直径 13 mm × 高さ 3 mm の試験片を 3 個ずつ切り出し、直径 30 mm の圧子を用いて最大ひずみ 20 %、圧縮速度 1 mm/min で圧縮試験を行った。応力－ひずみ関係において 5 %ひずみと 15 %ひずみのデータから得た傾きから弾性率を求めた。

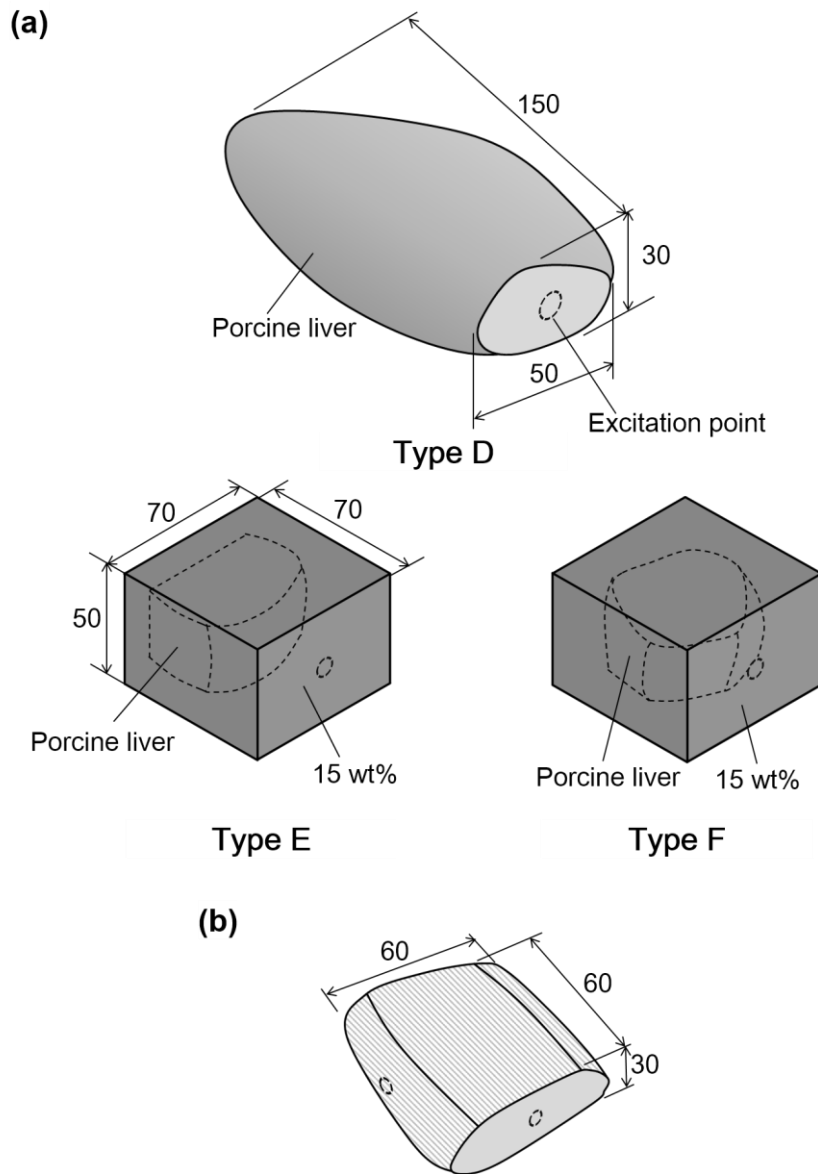


Fig. 6-1 Soft tissue specimens. Circles of broken line indicate excitation position. (a) Porcine liver specimens. Type E and F were embedded in 15 wt% gelatin gel. The porcine liver specimens of type E and F were positioned left side and center in the gelatin gel, respectively. (b) Bovine muscle specimen was vibrated for fiber direction or cross-fiber direction.

6・2・2 計測条件

試験片の設置方法および弾性棒の接触位置は、3・3節で述べたとおりである。ブタ肝臓試験片に対する加振周波数は、本 MRE システムの加振可能範囲内の 50, 100, 150, 200, 250 Hz とした。ウシ骨格筋臓試験片に対する加振周波数は、予備試験を行った結果 150 Hz 以上において振動が計測面に伝搬しなかったため 50, 62.5, 100, 125 Hz とした。加振振幅は、0.5 mm とした。ウシ骨格筋試験片は、繊維方向または繊維直交方向に加振した。計測中の室温は、 22 ± 2 °C であった。試験片表面において MRE 計測前後で温度を測定し、3 °C 以上の温度上昇がないことを確認した。ブタ肝臓試験片 (Type D, E, F) の各試験片の G' , G'' の代表値は、MRI 画像より境界を抽出し、計測面内の 15 wt% ゼラチンゲル領域の計測点 (Type E: 2007 pixel, Type F: 1869 pixel) とブタ肝臓領域の計測点 (Type D: 5972 pixel, Type E: 1357 pixel, Type F: 1495 pixel) の平均値とした。ウシ骨格筋各試験片の G' , G'' の代表値は、計測面 (2398 pixel) 内の平均値とした。

6・3 実験結果

6・3・1 ブタ肝臓

図 6-2 に加振周波数 50 Hz と 200 Hz における Type D 試験片の MRI 画像，変位分布， G' および G'' 分布画像の計測例を示す．加振周波数 50～250 Hz で Type D を加振した場合，試験片全体に波が伝搬することではなく， G' ， G'' は加振位置近傍以外においてほぼ 0 kPa となり，MRE 計測が困難であった．

図 6-3 にブタ肝臓試験片 Type E, F の MRI 画像，変位分布， G' および G'' 分布画像を示す．MRI 画像から抽出したブタ肝臓と 15 wt%ゼラチンゲルの境界を点線で示す．点線で囲まれた領域がブタ肝臓領域である．Type E, F では，加振周波数 50～250 Hz でゼラチンゲルおよびブタ肝臓試験片内部に波が伝搬した．このとき，Type E の肝臓領域内部で生じた最大変位は，50, 250 Hz でそれぞれ 0.5, 0.2 mm となった．また，Type F の肝臓領域内部で生じた最大変位は，50, 250 Hz でそれぞれ 0.7, 0.5 mm となった．

図 6-4 にゼラチンゲル Type A, B, C およびブタ肝臓試験片 Type E, F 各 3 個の 15 wt%ゼラチンゲル領域における G' の代表値の平均と標準偏差を示す．Type E, F において 15 wt%ゼラチンゲルの G' は，Type A, B, C と同様に加振周波数に依存して増加した．また，各加振周波数において Type A, B, C, E, F の G' は，同様の値となった．

図 6-5 に Type E, F それぞれのブタ肝臓領域の計測点 1357 pixel, 1495 pixel における G' および G'' の平均と標準偏差を示す．加振周波数 50～250 Hz において，Type E, F のブタ肝臓領域の G' は周波数に依存して増加し，いずれの周波数においても同様の値となった． G'' は， G' に対して平均 8.6 %であった．

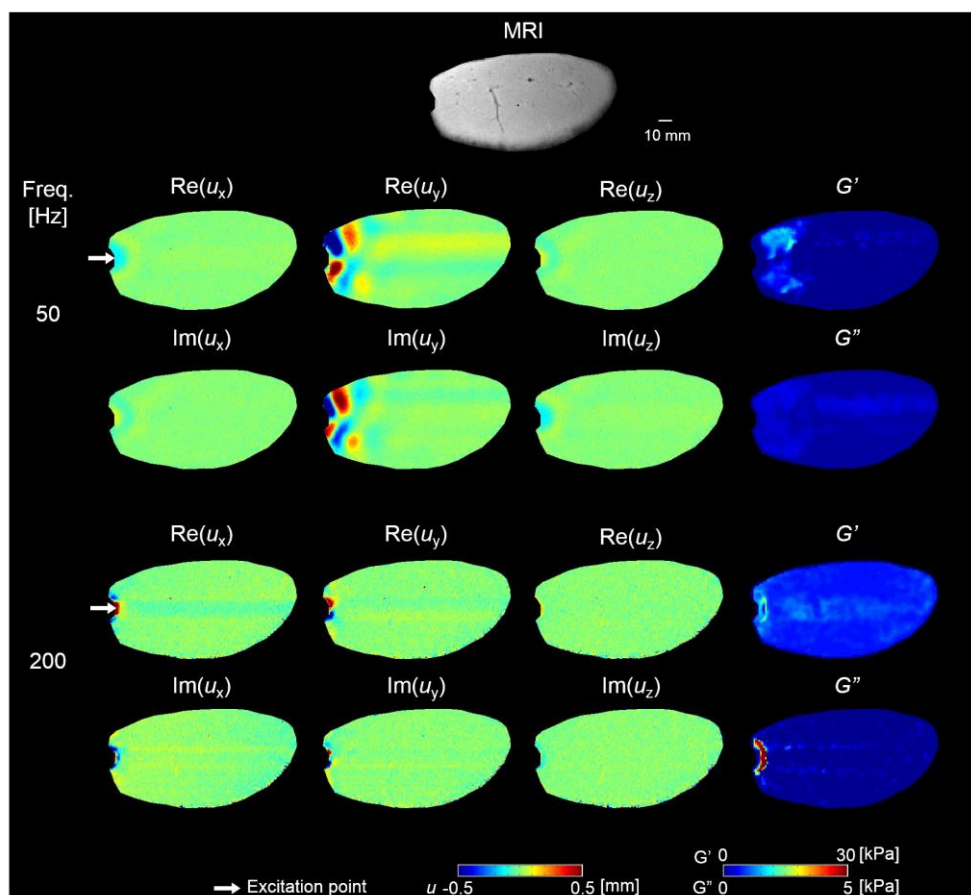


Fig. 6-2 Typical images of MRI magnitude, displacements, G' , and G'' of Type D specimen in the excitation frequency of 50 and 200 Hz at amplitude of 0.5 mm. The sizes of images in Type D corresponded to the specimen size of 125×40 pixel.

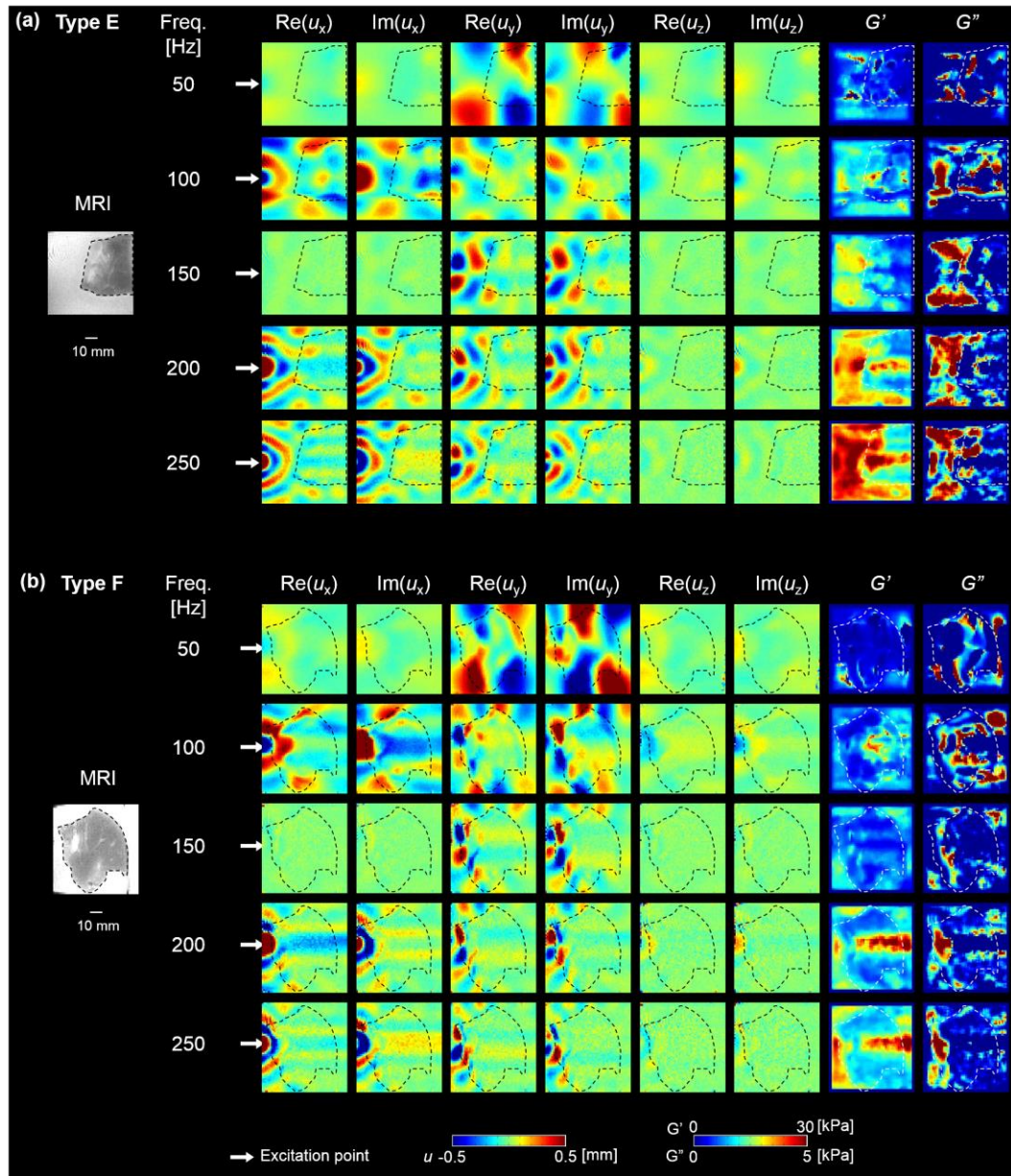


Fig. 6-3 The images of MRI magnitude, displacements, G' , and G'' of (a) Type E and (b) Type F specimen in the excitation frequency of 50-250 Hz. The size of images in Type E and Type F corresponded to the specimen size of 58×58 pixel, respectively. The area in the dashed line indicate the region of the porcine liver.

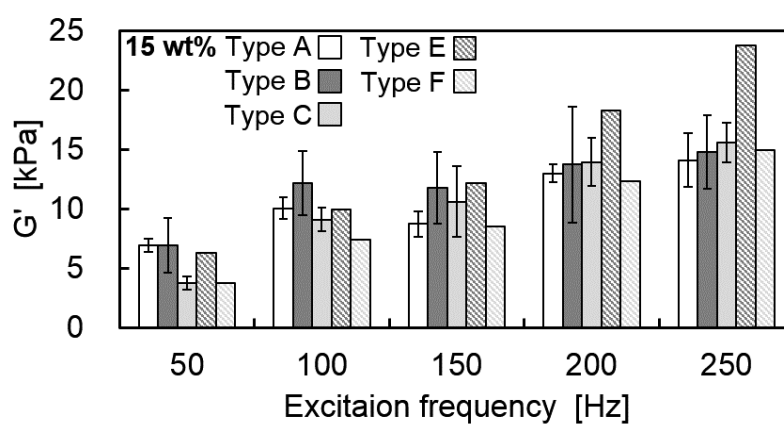


Fig. 6-4 G' of 15 wt% gelatin gel in Type A, B, C, E, and F specimens under each excitation frequency. The values and error bars of Type A-C indicate the average and standard deviation of three specimens in each condition, respectively.

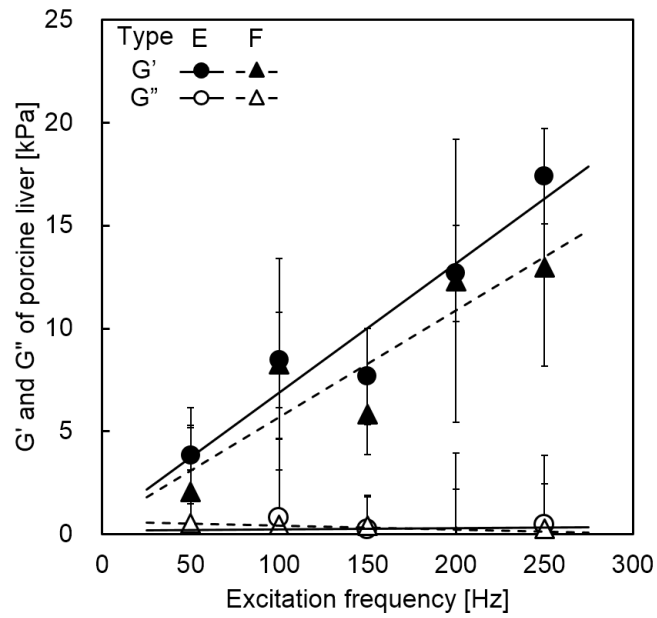


Fig. 6-5 G' and G'' of the porcine liver region in Type E and F specimens under the excitation frequencies of 50–250 Hz at the amplitude of 0.5 mm. The dots and error bars indicate the average and standard deviation at the measurement plane of porcine liver region (Type E of 1357 pixel and Type F of 1495 pixel), respectively.

6・3・2 ウシ骨格筋

図 6-6 にウシ骨格筋試験片の加振周波数 50～125 Hz における MRI 画像，変位分布， G' および G'' 分布画像の計測例を示す．加振周波数 50～125 Hz で振幅 10 μm 以上の振動が試験片全体に伝搬した．

繊維方向，繊維直交方向に圧縮試験を行った結果，静的弾性率はそれぞれ， $12.0 \pm 5.0 \text{ kPa}$ ， $15.6 \pm 4.5 \text{ kPa}$ ($n=9$) となった．

図 6-7 に加振周波数 50～250 Hz におけるウシ骨格筋試験片 3 個の G' および G'' の代表値の平均と標準偏差を示す． G' は，繊維方向加振と繊維直交方向加振どちらも加振周波数に依存して増加した．それぞれの加振方向における G'' の平均値は，いずれも $0.2 \pm 0.2 \text{ kPa}$ となった．

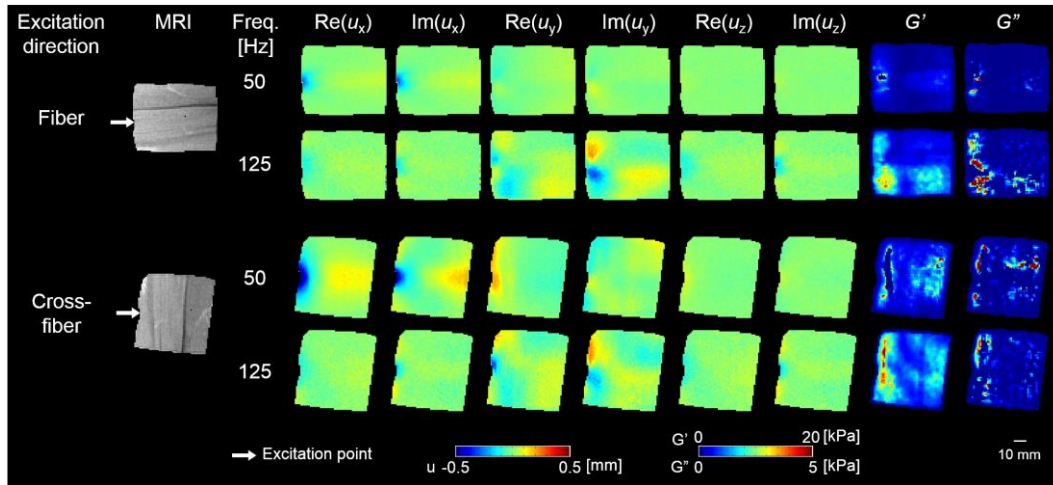


Fig. 6-6 Typical images of MRI magnitude, displacements, G' , and G'' of bovine muscle specimen in the excitation frequency of 50 and 125 Hz. The sizes of images in Type E and F corresponded to the specimen size of 50×50 pixel, respectively. The bar transmitter vibrated the bovine specimen by longitudinal wave for fiber or cross-fiber direction.

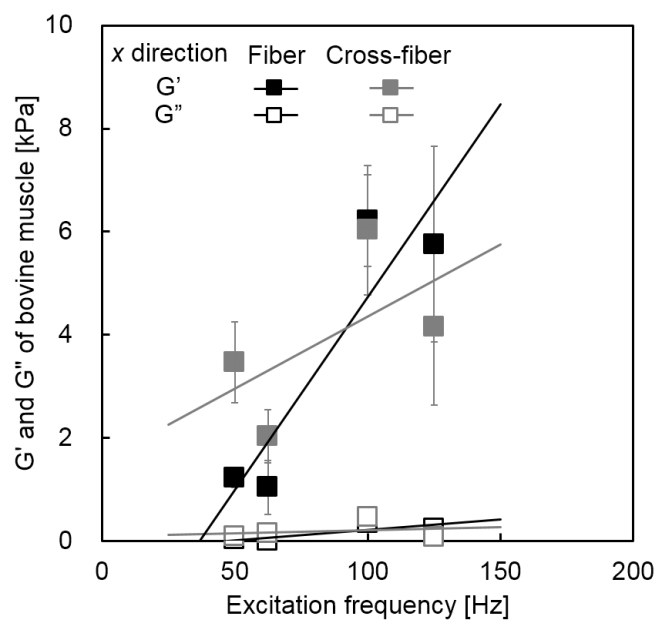


Fig. 6-7 G' and G'' of bovine muscle specimens under the excitation frequencies of 50–125 Hz at the amplitude of 0.5 mm. The dots and error bars indicate the average and standard deviation of three specimens in each condition, respectively.

6・4 考 察

6・4・1 ブタ肝臓

図 6-2 に示したように、ブタ肝臓をラップフィルムに包み込んだ状態 (Type D) では、試験片全体に波が伝搬せず、MRE 計測は困難であった。これは、肝臓試験片を加振できていないと考えられる。ラップフィルムに包み込んだことによる影響は考えられるが、本研究で使ったラップフィルムは厚さ 15 μm と非常に薄く、変形しやすいため振動伝搬に与えた影響は少ないと考えられる。肝臓のような自重で変形するほど軟らかい軟組織を計測するには、試験片の加振方法に工夫を要する。そこで本研究では、第 5 章で計測したゼラチンゲル試験片 Type A で加振位置から試験片深部までの振動減衰が最も少なかった 15 wt%ゼラチンゲルにブタ肝臓を包埋した Type E, F を検討した。図 6-3 に示したように、15 wt%ゼラチンゲルに包埋することで、振動伝搬範囲は試験片深部まで拡大した。図 6-4 および図 6-5 に示したように、Type E, F の 15 wt%ゼラチンゲル領域の G' とブタ肝臓領域の G' は、周波数に依存して増加した。5・4 節で示したように Type A, B, C の 15 wt%ゼラチンゲル各試験片における G' の代表値間に有意差は認められなかった。これらの平均と標準偏差 ($n=9$) は、各加振周波数において $5.8 \pm 2.6 \text{ kPa}$ (50 Hz), $10.5 \pm 2.6 \text{ kPa}$ (100 Hz), $10.4 \pm 2.9 \text{ kPa}$ (150 Hz), $13.6 \pm 3.1 \text{ kPa}$ (200 Hz), $14.8 \pm 2.5 \text{ kPa}$ (250 Hz) となった。これらの標準偏差内に Type E, F の 15 wt%ゼラチンゲル領域の G' の代表値は、おおよそ含まれた。計測面内の各計測点の G' は、NMR 信号を計測する際に生じたノイズ、波の伝搬状態の変化、試験片の不均一さ、などの影響によりばらつきが生じるが、Type A, B, C, E, F について 15 wt%ゼラチンゲルの G' の代表値はほぼ同じ値となった。200 Hz と 250 Hz の Type E

および 100 Hz の Type F の計測面内の G' に関して, Type A, B, C における 15 wt%ゼラチンゲルの G' に対して局所的に大きく異なる計測点が存在したため, Type E, F の各代表値は Type A, B, C の標準偏差内に含まれなかったと考えられる. Type A, B, C, E, F の 15wt%ゼラチンゲルの G' は, 加振周波数に対して増加し, 各加振周波数において同程度の値となることを確認した. 以上より, ブタ肝臓を 15 wt%ゼラチンゲルに包埋し大きな振幅で加振することで, 試験片全体に振動を伝搬させることができ, Type E, F のゼラチンゲルについて計測できたことからブタ肝臓の G' , G'' も計測可能であることを示した. このとき, 加振周波数 50~250 Hz においてブタ肝臓の G' , G'' は, それぞれ 9.1 ± 4.7 kPa, 0.3 ± 0.3 kPa となった.

表 6-1 に, レオメータまたは MRE により計測したブタおよびウシ肝臓試験片の G' 報告例と, 本研究で計測した Type F におけるブタ肝臓の G' の例を示す. 本研究で計測した G' は, これまでの研究と同程度の値を示した. 加振周波数 100~250 Hz で計測した G' は, これまで報告された値と比較して大きな値となった. これは, 加振振幅および試験片の固定方法が異なるためだと考えられる. 特に, これまでの報告例において最大 20 μm 程度の振幅で計測した値に対して, 本研究では加振振幅を 0.5 mm とした. 本システムを用いて 0.6~2.0 wt%アガロースゲルの粘弾性特性を計測した結果, 加振振幅 0.5 mm における G' は, 加振振幅 0.1 mm の値に対して 1.5~3 倍となった (Suzuki et al., 2015). 加振振幅にも依存して G' は増加するため, 加振振幅 0.5 mm で計測した本研究の G' は, これまで報告された非常に小さい加振振幅における計測結果と比較して大きな値になったと考えられる.

Riek らは, ウシ肝臓, ウシ筋, ウシ脳, ヒト繊維化肝臓をエッペンドルフチューブ内に充填し加振することで, 粘

弾性特性を MRE 計測した (Riek et al., 2011). しかし, 生体軟組織の試験片に圧縮ひずみが作用した場合, 計測値に大きな誤差が含まれるとの指摘もあり (Clarke et al., 2011), チューブ内の充填状態が粘弾性に影響を与える可能性がある. 一方, 本手法では, ゼラチンゲル上に配置した試験片にゼラチン水溶液を流し込み包埋しており, 試験片の変形は小さいと考えられる.

臓器試験片の包埋に 15 wt%ゼラチンゲルを用いたが, 他の軟組織の計測における最適な材料については今後の課題である. MRE 計測位置は, 加振位置と同じ高さとなる x - y 断面の 1 断面のみとし, 計測点の平均値を用いて G' , G'' の加振周波数に対する傾向を得た. 本研究では, MRE により *in vitro* で臓器試験片の動的粘弾性を計測する手法を提案した. MRI 装置の性能からこのまま *in vivo* の測定に応用はできない. 病変部位を含む試験片の計測は, 今後の課題である. G' , G'' は計測面内で分布が生じた. これは, NMR 信号を計測する際に生じたノイズ, 波の伝搬状態, 試験片の不均一さ, などが考えられる. 計測面内における詳細な分布については, 変位分布のノイズ除去方法等のデータ処理手法の検討がさらに必要である.

本研究では, 生体軟組織を効率的に加振するため 15 wt%ゼラチンゲルに包埋して MRE 計測を行う手法を提案した. ブタ肝臓を 15 wt%ゼラチンゲルに包埋した場合, 加振振幅と同程度かそれ以上の最大振幅の波が伝搬することを確認した. また, ゼラチンゲル領域の G' は単層型, 複層型ゼラチンゲルと同程度の値となり, ブタ肝臓領域の G' は周波数に依存して増加した. 以上より, 本 MRE システムを用いて加振周波数 50~250 Hz, 加振振幅 0.5 mm のブタ肝臓試験片の G' , G'' を示し, 本手法の有効性を示した.

Table 6-1 G' of porcine and bovine liver specimens measured by rheometer and MRE in the present and previous studies.

Test	References	Specimen	Frequency [Hz]	Strain amplitude [%]	Excitation amplitude [mm]	G' [kPa]
Rheometer	Marchesseau et al., 2010	Porcine	0.1	0.1	-	0.1
			4		-	0.1
	Liu and Bilston, 2000	Bovine	0.01	0.11	-	1.0
			20		-	4.3
	Klatt et al., 2010	Bovine	25	0.43	-	1.9
			62.5		-	3.0
MRE	Clarke et al., 2011	Bovine	120	-	0.02	1.7
	Riek et al., 2011	Bovine	100	-	0.01	1.4
			200	-		2.2
			300	-		2.4
	Present study (Type F)	Porcine	50	-	0.5	2.1
			250	-		13.0

6・4・2 ウシ骨格筋

本研究では、繊維組織の例としてウシ骨格筋試験片の動的粘弾性計測を行った。繊維方向および繊維直交方向に縦波加振を行い動的粘弾性特性に与える影響を検討した。

図 6-7 に示したように、本研究で計測したウシ骨格筋の G' は加振周波数に対して増加した。表 6-2 に、ウシ骨格筋試験片とヒト骨格筋の G' の計測例と、本研究で計測した G' を示す。これまでの報告例においても骨格筋の G' は加振周波数に対して増加した。また、本研究で計測した G' は、これまでの報告例と同程度の値となった。以上より、本システムでウシ骨格筋試験片の動的粘弾性特性を計測可能であった。

本研究において、50～125 Hz における G' の近似直線の傾きは、繊維方向、繊維直交方向に加振した場合それぞれ 0.027 kPa/Hz（繊維方向加振）、0.074 kPa/Hz（繊維直交方向加振）となった。繊維方向、繊維直交方向に圧縮試験を行った結果、弾性率はそれぞれ、 12.0 ± 5.0 kPa、 15.6 ± 4.5 kPa ($n=9$) となった。この圧縮試験の結果に t 検定を行った。 $p>0.05$ となり、統計的な有意差は認められなかった。Qin らは、ウシ骨格筋の繊維直交方向に横波加振で MRE 計測を行い、異方性を仮定した計算手法により繊維方向の貯蔵せん断弾性率が繊維直交方向の 2 倍程度になることを報告した (Qin et al., 2013)。動的なせん断変形を与えることで、筋組織の材料定数は、異方性を示すと考えられる。第 5 章で述べたように、10, 12 wt%ゼラチンゲル試験片の弾性率は、それぞれ 10.9 ± 3.0 kPa、 17.1 ± 5.5 kPa となり、ウシ骨格筋と同程度の値であった。加振周波数 50～250 Hz における 10 wt%、12 wt%ゼラチンゲルの G' の加振周波数に対する近似直線の傾きは、それぞれ 0.036 kPa/Hz、0.039 kPa/Hz であった (図 5-3)。ウシ骨格筋試験片の G' の加振周波数に対する傾きは、ゼラチンゲルと異なり、繊維方向

加振の場合の傾きが繊維直交方向加振の場合の 2.7 倍となった。これは、ウシ骨格筋試験片の繊維方向に対する加振方向の違いにより、動的粘弾性の周波数依存性に影響を与えたためだと考えられが、本研究で得た結果だけでは、繊維方向に対する加振方向により動的粘弾性特性が受ける影響についてすべてを明確に述べることはできない。今後、より高周波数で加振する方法を検討することで、この傾向はより明確になると考えられる。本研究では、これまで検討されていない、繊維組織を繊維方向に対して異なる方向から縦波加振した場合について、ウシ骨格筋の G' 、 G'' を示した。

本研究は、micro-MRI を用いた MRE システムにより加振周波数 50～125 Hz、加振振幅 0.5 mm においてウシ骨格筋の繊維方向と繊維直交方向に縦波加振を行った。より高周波数で試験片全体を振動させるためには、加振方法や振動発生源等について検討する必要がある。繊維方向に対する加振方向の角度が与える影響や病変により硬さ分布をもつ筋組織試験片の計測については、今後の課題である。計測面の詳細な分布については、変位分布のノイズ除去方法等のデータ処理手法の検討がさらに必要である。動的粘弾性特性の計算に異方性を仮定することで繊維性軟組織のより正確な材料定数を求めることができる可能性はあるが、計算手法、適応可能な計測対象等について今後さらに検討する必要がある。

Table 6-2 G' of bovine muscle specimens and human measured by MRE in the present and previous studies.

References	Sample	Frequency [Hz]	Excitation amplitude [mm]	G' [kPa]
Riek et al., 2011	Bovine (<i>in vitro</i>)	200	0.01	2.9
		300		4.7
		400		8.7
Klatt et al., 2010b	Human (<i>in vivo</i>)	50	-	0.5
		62.5		0.7
Present study	Bovine (<i>in vitro</i>)	50	0.5	1.2
		(excitation for fiber direction)		5.8
		(excitation for cross-fiber	0.5	3.5
		direction)		4.2

6・5 まとめ

本章では、臓器試験片としてブタ肝臓試験片とウシ骨格筋試験片の動的粘弾性を調査した。本システムで臓器試験片の動的粘弾性を計測可能であることを確認し、ブタ肝臓とウシ骨格筋の G' 、 G'' を示した。自重で変形するほど軟らかい臓器試験片をゼラチンゲルに包埋し加振することで試験片全体に振動が伝搬し、動的粘弾性特性を計測することができた。

第7章 結 言

本章では、これまでに述べた各章の内容を総括し、今後の課題や展望を含めて結言とする。

第1章では、本論文の統括的な序論として、研究の背景および目的について述べた。

第2章では、MRE の測定原理とこれまで報告された加振方法および弾性率計算手法を整理し、それぞれの特徴について述べた。

第3章では、micro-MRI を用いた MRE システムの概要について整理し、本研究の計測方法について述べた。

第4章では、加振周波数 50, 100, 150, 200, 250 Hz, 加振振幅 0.1, 0.3, 0.5 mm における 0.6~2.0 wt% のアガロースゲルの G' , G'' を示した。 G' の加振周波数依存性を確認し、高周波数、高振幅で加振することで計測面内のばらつきが低減し、静的弾性率の異なるゲルを認識しやすくなり、計測精度が向上することを示した。複層型試験片についても本システムで動的粘弾性分布を計測することが可能であることを確認した。

第5章では、本システムを用いて加振周波数 50, 100, 150, 200, 250 Hz, 加振振幅 0.5 mm における 5~15 wt% ゼラチンゲルの G' , G'' を示した。アガロースゲルとゼラチンゲルの G' , G'' を比較し、異なる物質の粘弾性体について、その動的粘弾性特性の違いを本システムにより計測できることを示した。さらに、5 wt% と 15 wt% ゼラチンゲルからなる複層型試験片において、同一濃度の単層型試験片と同じ動的粘弾性特性を示すことを明らかにした。

第6章では、本システムの応用例として臓器試験片の計測を行い、ブタ肝臓とウシ骨格筋の動的粘弾性特性を示した。また、自重で変形するほど軟らかい臓器試験片をゼラ

チンゲルに包埋し加振する手法を提案し、動的粘弾性分布およびゼラチンゲル、ブタ肝臓それぞれの動的粘弾性特性を計測可能であることを確認した。

第7章では、これまでに述べた各章の内容を総括し、今後の課題や展望を含めて結言とした。

以上のように、本研究では、micro-MRIを用いた MRE システムをソフトマターの動的粘弾性計測装置として応用し、高分子ゲルと臓器の動的粘弾性の値を示した。一様な硬さを有する高分子ゲル試験片の動的粘弾性は、静的弾性率、加振振幅、加振周波数に依存して増加することを明らかにし、また、高周波数で加振することで計測面内のばらつきが低減することがわかった。硬さの異なる高分子ゲルからなる試験片の動的粘弾性分布を本システムで計測可能であり、それぞれの領域の動的粘弾性特性が単層型試験片と同じであることを示した。さらに、本システムを臓器試験片に応用し、ブタ肝臓とウシ骨格筋の動的粘弾性特性を明らかにした。

本研究では、 G' 、 G'' を計測面内または各領域内の計測点の平均値として定義し、動的粘弾性特性の加振条件に対する傾向について検討した。一様な試験片の計測面内で分布が生じた原因を今後の課題として検討することで、各領域内の動的粘弾性分布について詳細に検討可能となるだろう。臓器試験片の計測で示したように、繊維性組織に関しては、より高周波数加振を行うことで、その動的粘弾性特性を検討することができる可能性がある。試験片の大きさは、単層型アガロースゲルおよびゼラチンゲルで $90 \times 70 \times 50 \text{ mm}$ とした。試験片の大きさと材料により振動伝搬のパターンと振動伝達範囲が異なる可能性はあるが、これらの関係については今後の課題である。本研究では、高さ方

向について一様な試験片の x - y 断面で動的粘弾性特性を検討した. 高さ方向に分布を有する試験片や臓器試験片のように内部で複雑な形状を有する場合は, 複数断面計測を行い 3 次元分布による評価が必要となる可能性がある. 複数断面計測については, その適用範囲, シーケンスの作成, 加振位置との関係を含め今後の課題である.

本研究は, ソフトマターの動的粘弾性分布計測を可能とした. ソフトマターで作製された構造物に関して形状を保持したまま使用環境と同じ条件でその動的粘弾性特性を計測する手法として発展することを期待する. また, 臓器試験片についても計測可能であることから, 人工臓器の設計, 機能評価に利用できる. 今後, 本システムの計測精度がさらに向上し, 動的粘弾性分布を計測可能な材料試験機として工業, 医療などの分野で広く用いられていくことを期待する.

参考文献

- Atay, S. M., Kroenke, C. D., Sabet, A., and Bayly, P. V, (2008), Measurement of the Dynamic Shear Modulus of Mouse Brain Tissue in Vivo by Magnetic Resonance Elastography., *Journal of Biomechanical Engineering*, 130(2), p.021013.
- Basford, J. R., Jenkyn, T. R., An, K.-N., Ehman, R. L., Heers, G., and Kaufman, K. R., (2002), Evaluation of Healthy and Diseased Muscle with Magnetic Resonance Elastography, *Archives of Physical Medicine and Rehabilitation*, 83(11), pp.1530–1536.
- Bensamoun, S. F., Ringleb, S. I., Littrell, L., Chen, Q., Brennan, M., Ehman, R. L., and An, K.-N., (2006), Determination of Thigh Muscle Stiffness Using Magnetic Resonance Elastography., *Journal of Magnetic Resonance Imaging*, 23(2), pp.242–247.
- Bishop, J., Poole, G., Leitch, M., and Plewes, D. B., (1998), Magnetic Resonance Imaging of Shear Wave Propagation in Excised Tissue., *Journal of Magnetic Resonance Imaging*, 8(6), pp.1257–1265.
- Chamarthi, S. K., Raterman, B., Mazumder, R., Michaels, A., Oza, V. M., Hanje, J., Bolster, B., Jin, N., White, R. D., and Kolipaka, A., (2014), Rapid Acquisition Technique for MR Elastography of the Liver, *Magnetic Resonance Imaging*, 32(6), pp.679–683.
- Chan, Q. C. C., Li, G., Ehman, R. L., Grimm, R. C., Li, R., and Yang, E. S., (2006), Needle Shear Wave Driver for Magnetic Resonance Elastography, *Magnetic Resonance in Medicine*, 55(5), pp.1175–1179.

- Chen, Q., Suki, B., and An, K.-N., (2004), Dynamic Mechanical Properties of Agarose Gels Modeled by a Fractional Derivative Model, *Journal of Biomechanical Engineering*, 126(5), pp.666–671.
- Chen, J., Talwalkar, J. A., Yin, M., Glaser, K. J., Sanderson, S. O., and Ehman, R. L., (2011), Early Detection of Nonalcoholic Steatohepatitis in Patients with Nonalcoholic Fatty Liver Disease by Using MR Elastography., *Radiology*, 259(3), pp.749–756.
- Clarke, E., Cheng, S., Green, M., Sinkus, R., Bilston, L. E., and Gandevia, S. C., (2011), Using Static Preload with Magnetic Resonance Elastography to Estimate Large Strain Viscoelastic Properties of Bovine Liver, *Journal of Biomechanics*, 44(3), pp.2461–2465.
- Clayton, E. H., Garbow, J. R., and Bayly, P. V, (2011), Frequency-Dependent Viscoelastic Parameters of Mouse Brain Tissue Estimated by MR Elastography., *Physics in Medicine and Biology*, 56(8), pp.2391–2406.
- Dahl, J., Hansen, P. C., Jensen, S. H., and Jensen, T. L., (2010), Algorithms and Software for Total Variation Image Reconstruction via First-Order Methods, *Numerical Algorithms*, 53(1), pp.67–92.
- Doyley, M. M., Perreard, I., Patterson, A. J., Weaver, J. B., and Paulsen, K. M., (2010), The Performance of Steady-State Harmonic Magnetic Resonance Elastography When Applied to Viscoelastic Materials., *Medical Physics*, 37(8), pp.3970–3979.
- Feng, Y., Clayton, E. H., Chang, Y., Okamoto, R. J., and Bayly, P. V, (2013), Viscoelastic Properties of the Ferret Brain Measured in Vivo at Multiple Frequencies by Magnetic

- Resonance Elastography, *Journal of Biomechanics*, 46(5), pp.863–870.
- Garteiser, P., Doblas, S., Daire, J.-L., Wagner, M., Leita, H., Vilgrain, V., Sinkus, R., and Van Beers, B. E., (2012), MR Elastography of Liver Tumours: Value of Viscoelastic Properties for Tumour Characterisation., *European Radiology*, 35(3), pp.582–586.
- Glaser, K. J., Felmlee, J. P., Manduca, A., and Ehman, R. L., (2003), Shear Stiffness Estimation Using Intravoxel Phase Dispersion in Magnetic Resonance Elastography, *Magnetic Resonance in Medicine*, 50(6), pp.1256–1265.
- Glaser, K. J., Manduca, A., and Ehman, R. L., (2012), Review of MR Elastography Applications and Recent Developments., *Journal of Magnetic Resonance Imaging*, 36(4), pp.757–774.
- Goss, B. C., McGee, K. P., Ehman, E. C., Manduca, A., and Ehman, R. L., (2006), Magnetic Resonance Elastography of the Lung: Technical Feasibility., *Magnetic Resonance in Medicine*, 56(5), pp.1060–1066.
- Green, M. A., Bilston, L. E., and Sinkus, R., (2008), In Vivo Brain Viscoelastic Properties Measured by Magnetic Resonance Elastography, *NMR in Biomedicine*, 21(7), pp.755–764.
- Green, M. A., Geng, G., Qin, E., Sinkus, R., Gandevia, S. C., and Bilston, L. E., (2013), Measuring Anisotropic Muscle Stiffness Properties Using Elastography, *NMR in Biomedicine*, 26(11), pp.1387–1394.
- Hamhaber, U., Grieshaber, F. A., Nagel, J. H., and Klose, U., (2003), Comparison of Quantitative Shear Wave MR-Elastography with Mechanical Compression Tests, *Magnetic Resonance in Medicine*, 49(1), pp.71–77.

- Hamhaber, U., Sack, I., Papazoglou, S., Rump, J., Klatt, D., and Braun, J., (2007), Three-Dimensional Analysis of Shear Wave Propagation Observed by in Vivo Magnetic Resonance Elastography of the Brain, *Acta Biomaterialia*, 3(1), pp.127–137.
- Hirsch, S., Guo, J., Reiter, R., Papazoglou, S., Kroencke, T., Braun, J., and Sack, I., (2014), MR Elastography of the Liver and the Spleen Using a Piezoelectric Driver, Single-Shot Wave-Field Acquisition, and Multifrequency Dual Parameter Reconstruction, *Magnetic Resonance in Medicine*, 71(1), pp.267–277.
- Jiang, Y., and Nakamura, G., (2011), Viscoelastic Properties of Soft Tissues in a Living Body Measured by MR Elastography, *Journal of Physics: Conference Series*, 290, p. 012006.
- Kiss, M. Z., Varghese, T., and Hall, T. J., (2004), Viscoelastic Characterization of in Vitro Canine Tissue, *Physics in Medicine and Biology*, 49(18), pp.4207–4218.
- Klatt, D., Hamhaber, U., Asbach, P., Braun, J., and Sack, I., (2007), Noninvasive Assessment of the Rheological Behavior of Human Organs Using Multifrequency MR Elastography: A Study of Brain and Liver Viscoelasticity., *Physics in Medicine and Biology*, 52(24), pp.7281–7294.
- Klatt, D., Friedrich, C., Korth, Y., Vogt, R., Braun, J., and Sack, I., (2010a), Viscoelastic Properties of Liver Measured by Oscillatory Rheometry and Multifrequency Magnetic Resonance Elastography, *Biorheology*, 47(2), pp.133–141.
- Klatt, D., Papazoglou, S., Braun, J., and Sack, I., (2010b), Viscoelasticity-Based MR Elastography of Skeletal Muscle., *Physics in Medicine and Biology*, 55(21), pp.6445–6459.

- Kolipaka, A., McGee, K. P., Manduca, A., Anavekar, N., Ehman, R. L., and Araoz, P. a, (2011), In Vivo Assessment of MR Elastography-Derived Effective End-Diastolic Myocardial Stiffness under Different Loading Conditions., *Journal of Magnetic Resonance Imaging*, 33(5), pp.1224–8.
- Kruse, S. A., Smith, J. A., Lawrence, A. J., Dresner, M. A., Manduca, A., Greenleaf, J. F., and Ehman, R. L., (2000), Tissue Characterization Using Magnetic Resonance Elastography : Preliminary Results, *Physics in Medicine and Biology*, 45(6), pp.1579–1590.
- Kruse, S. A., Rose, G. H., Glaser, K. J., Manduca, A., Felmlee, J. P., Jack, C. R., and Ehman, R. L., (2008), Magnetic Resonance Elastography of the Brain, *NeuroImage*, 39(1), pp.231–237.
- Liu, Z., and Bilston, L., (2000), On the Viscoelastic Character of Liver Tissue: Experiments and Modelling of the Linear Behaviour., *Biorheology*, 37(3), pp.191–201.
- Lopez, O., Amrami, K. K., Manduca, A., and Ehman, R. L., (2008), Characterization of the Dynamic Shear Properties of Hyaline Cartilage Using High-Frequency Dynamic MR Elastography, *Magnetic Resonance in Medicine*, 59(2), pp.356–364.
- Maderwald, S., Uffmann, K., Galbán, C. J., De Greiff, A., and Ladd, M. E., (2006), Accelerating MR Elastography: A Multiecho Phase-Contrast Gradient-Echo Sequence, *Journal of Magnetic Resonance Imaging*, 23(5), pp.774–780.
- Manduca, A., Oliphant, T. E., Dresner, M. A. A., Mahowald, J. L., Kruse, S. A., Amromin, E., Felmlee, J. P., Greenleaf, J. F., and Ehman, R. L., (2001), Magnetic Resonance

- Elastography: Non-Invasive Mapping of Tissue Elasticity, *Medical Image Analysis*, 5(4), pp.237–254.
- Manduca, A., Lake, D. S. S., Kruse, S. a, and Ehman, R. L., (2003), Spatio-Temporal Directional Filtering for Improved Inversion of MR Elastography Images, *Medical Image Analysis*, 7(4), pp.465–473.
- Marchesseau, S., Heimann, T., Chatelin, S., Willinger, R., and Delingette, H., (2010), Fast Porous Visco-Hyperelastic Soft Tissue Model for Surgery Simulation: Application to Liver Surgery, *Progress in Biophysics and Molecular Biology*, 103(2-3), pp.185–196.
- Mariappan, Y. K., Glaser, K. J., Manduca, A., Romano, A. J., Venkatesh, S. K., Yin, M., and Ehman, R. L., (2009), High-Frequency Mode Conversion Technique for Stiff Lesion Detection with Magnetic Resonance Elastography (MRE)., *Magnetic Resonance in Medicine*, 62(6), pp.1457–1465.
- Mariappan, Y., Glaser, K. J., and Ehman, R. L., (2010), Magnetic Resonance Elastography: A Review, *Clinical Anatomy*, 23(5), pp.497–511.
- Mariappan, Y. K., Glaser, K. J., Hubmayr, R. D., Manduca, A., Ehman, R. L., and McGee, K. P., (2011), MR Elastography of Human Lung Parenchyma: Technical Development, Theoretical Modeling and in Vivo Validation, *Journal of Magnetic Resonance Imaging*, 33(6), pp.1351–1361.
- McCracken, P. J., Manduca, A., Felmlee, J., and Ehman, R. L., (2005), Mechanical Transient-Based Magnetic Resonance Elastography, *Magnetic Resonance in Medicine*, 53(3), pp.628–639.
- McKnight, A. L., Kugel, J. L., Rossman, P. J., Manduca, A., Hartmann, L. C., and Ehman, R. L., (2002), MR

- Elastography of Breast Cancer: Preliminary Results, American Journal of Roentgenology, 178(6), pp.1411–1417.
- Murphy, M. C., Huston, J., Jack, C. R., Glaser, K. J., Manduca, A., Felmlee, J. P., and Ehman, R. L., (2011), Decreased Brain Stiffness in Alzheimer's Disease Determined by Magnetic Resonance Elastography, Journal of Magnetic Resonance Imaging, 34(3), pp.494–498.
- Muthupillai, R., Lomas, D. J., Rossman, P. J., Greenleaf, J. F., Manduca, A., and Ehman, R. L., (1995), Magnetic Resonance Elastography by Direct Visualization of Propagating Acoustic Strain Waves, Science, 269(5232), pp.1854–1857.
- Muthupillai, R., Rossman, P. J., Lomas, D. J., Greenleaf, J. F., Riederer, S. J., and Ehman, R. L., (1996), Magnetic Resonance Imaging of Transverse Acoustic Strain Waves., Magnetic Resonance in Medicine, 36(2), pp.266–274.
- Okamoto, R. J., Clayton, E. H., and Bayly, P. V, (2011), Viscoelastic Properties of Soft Gels: Comparison of Magnetic Resonance Elastography and Dynamic Shear Testing in the Shear Wave Regime, Physics in Medicine and Biology, 56(19), pp.6379–6400.
- Oliphant, T. E., Manduca, A., Ehman, R. L., and Greenleaf, J. F., (2001), Complex-Valued Stiffness Reconstruction for Magnetic Resonance Elastography by Algebraic Inversion of the Differential Equation, Magnetic Resonance in Medicine, 45(2), pp.299–310.
- Perreard, I. M., Pattison, A. J., Doyley, M., McGarry, M. D. J., Barani, Z., Van Houten, E. E., Weaver, J. B., and Paulsen, K. D., (2010), Effects of Frequency- and Direction-Dependent Elastic Materials on Linearly Elastic MRE

- Image Reconstructions., *Physics in Medicine and Biology*, 55(22), pp.6801–6815.
- Qin, E. C., Sinkus, R., Geng, G., Cheng, S., Green, M., Rae, C. D., and Bilston, L. E., (2013), Combining MR Elastography and Diffusion Tensor Imaging for the Assessment of Anisotropic Mechanical Properties: A Phantom Study, *Journal of Magnetic Resonance Imaging : JMRI*, 37(1), pp.217–226.
- Reiter, R., Freise, C., Jöhrens, K., Kamphues, C., Seehofer, D., Stockmann, M., Somasundaram, R., Asbach, P., Braun, J., Samani, A., and Sack, I., (2014), Wideband MRE and Static Mechanical Indentation of Human Liver Specimen: Sensitivity of Viscoelastic Constants to the Alteration of Tissue Structure in Hepatic Fibrosis., *Journal of Biomechanics*, 47(7), pp.1665–1674.
- Riek, K., Klatt, D., Nuzha, H., Mueller, S., Neumann, U., Sack, I., and Braun, J., (2011), Wide-Range Dynamic Magnetic Resonance Elastography, *Journal of Biomechanics*, 44(7), pp.1380–1386.
- Ronot, M., Lambert, S. A., Wagner, M., Garteiser, P., Doblas, S., Albuquerque, M., Paradis, V., Vilgrain, V., Sinkus, R., and Van Beers, B. E., (2014), Viscoelastic Parameters for Quantifying Liver Fibrosis: Three-Dimensional Multifrequency MR Elastography Study on Thin Liver Rat Slices, *PLoS ONE*, 9(4), p.e94679.
- Rouvière, O., Yin, M., Dresner, M. A., Rossman, P. J., Burgart, L. J., Fidler, J. L., and Ehman, R. L., (2006), MR Elastography of the Liver: Preliminary Results., *Radiology*, 240(2), pp.440–448.
- Sack, I., Beierbach, B., Hamhaber, U., Klatt, D., and Braun, J., (2008), Non-Invasive Measurement of Brain

- Viscoelasticity Using Magnetic Resonance Elastography, *NMR in Biomedicine*, 21(3), pp.265–271.
- Sahebjavaheer, R. S., Baghani, A., Honarvar, M., Sinkus, R., and Salcudean, S. E., (2013), Transperineal Prostate MR Elastography: Initial in Vivo Results, *Magnetic Resonance in Medicine*, 69(2), pp.411–420.
- Shah, N. S., Kruse, S. A., Lager, D. J., Farell-Baril, G., Lieske, J. C., King, B. F., and Ehman, R. L., (2004), Evaluation of Renal Parenchymal Disease in a Rat Model with Magnetic Resonance Elastography, *Magnetic Resonance in Medicine*, 52(1), pp.56–64.
- Sinkus, R., Lorenzen, J., Schrader, D., Lorenzen, M., Dargatz, M., and Holz, D., (2000), High-Resolution Tensor MR Elastography for Breast Tumour Detection., *Physics in Medicine and Biology*, 45(6), pp.1649–1664.
- Sinkus, R., Tanter, M., Catheline, S., Lorenzen, J., Kuhl, C., Soundermann, E., and Fink, M., (2005a), Imaging Anisotropic and Viscous Properties of Breast Tissue by Magnetic Resonance Elastography, *Magnetic Resonance in Medicine*, 53(2), pp.382–387.
- Sinkus, R., Tanter, M., Xydeas, T., Catheline, S., Bercoff, J., and Fink, M., (2005b), Viscoelastic Shear Properties of in Vivo Breast Lesions Measured by MR Elastography, *Magnetic Resonance Imaging*, 23(2), pp.159–165.
- Sinkus, R., Siegmann, K., Xydeas, T., Tanter, M., Claussen, C., and Fink, M., (2007), MR Elastography of Breast Lesions: Understanding the Solid/liquid Duality Can Improve the Specificity of Contrast-Enhanced MR Mammography, *Magnetic Resonance in Medicine*, 58(6), pp.1135–1144.
- Streitberger, K.-J., Wiener, E., Hoffmann, J., Freimann, F. B., Klatt, D., Braun, J., Lin, K., McLaughlin, J., Sprung, C.,

- Klingebiel, R., and Sack, I., (2011), In Vivo Viscoelastic Properties of the Brain in Normal Pressure Hydrocephalus., *NMR in Biomedicine*, 24(4), pp.385–392.
- Suzuki, H., Tadano, S., Goto, M., Yamada, S., Fujisaki, K., Kajiwar, I., Suga, M., and Nakamura, G., (2015), Viscoelastic Modulus of Agarose Gels by Magnetic Resonance Elastography Using Micro-MRI, *Mechanical Engineering Journal*, 2(3), 14-00417.
- Tadano, S., Fujisaki, K., Suzuki, H., Takao, S., Suga, M., Kajiwar, I., Yamamoto, T., Jiang, Y., and Nakamura, G., (2012), Excitation System for Magnetic Resonance Elastography Using Micro MRI, *Journal of Biomechanical Science and Engineering*, 7(4), pp.463–474.
- Talwalkar, J. A., Yin, M., Venkatesh, S., Rossman, P. J., Grimm, R. C., Manduca, A., Romano, A., Kamath, P. S., and Ehman, R. L., (2009), Feasibility of in Vivo MR Elastographic Splenic Stiffness Measurements in the Assessment of Portal Hypertension, *American Journal of Roentgenology*, 193(1), pp.122–127.
- Tse, Z. T. H., Janssen, H., Hamed, A., Ristic, M., Young, I., and Lamperth, M., (2009), Magnetic Resonance Elastography Hardware Design: A Survey, *Proceedings of the Institution of Mechanical Engineers. Part H, Journal of Engineering in Medicine*, 223(4), pp.497–514.
- Uffmann, K., and Ladd, M. E., (2008), Actuation Systems for MR Elastography: Design and Applications, *Engineering in Medicine and Biology Magazine*, 27(3), pp.28–34.
- Vappou, J., Willinger, R., Breton, E., Choquet, P., Goetz, C., and Constantinesco, A., (2006), Dynamic Viscoelastic Shear Properties of Soft Matter by Magnetic Resonance

- Elastography Using a Low-Field Dedicated System, *Journal of Rheology*, 50(4), pp.531–541.
- Vappou, J., Breton, E., Choquet, P., Goetz, C., Willinger, R., and Constantinesco, A., (2007), Magnetic Resonance Elastography Compared with Rotational Rheometry for in Vitro Brain Tissue Viscoelasticity Measurement, *Magnetic Resonance Materials in Physics, Biology and Medicine*, 20(5-6), pp.273–278.
- Venkatesh, S. K., Yin, M., Glockner, J. F., Takahashi, N., Araoz, P. a, Talwalkar, J. A., and Ehman, R. L., (2008), MR Elastography of Liver Tumors: Preliminary Results, *American Journal of Roentgenology*, 190(6), pp.1534–1540.
- Valtorta, D., and Mazza, E., (2006), Measurement of Rheological Properties of Soft Biological Tissue with a Novel Torsional Resonator Device, *Rheologica Acta*, 45(5), pp.677–692.
- Woodrum, D. a, Romano, a J., Lerman, A., Pandya, U. H., Brosh, D., Rossman, P. J., Lerman, L. O., and Ehman, R. L., (2006), Vascular Wall Elasticity Measurement by Magnetic Resonance Imaging., *Magnetic Resonance in Medicine*, 56(3), pp.593–600.
- Xu, H., and Liu, J., (2010), Stable Numerical Differentiation for the Second Order Derivatives, *Advances in Computational Mathematics*, 33(4), pp.431–447.
- Yin, M., Talwalkar, J. A., Glaser, K. J., Manduca, A., Grimm, R. C., Rossman, P. J., Fidler, J. L., and Ehman, R. L., (2007), Assessment of Hepatic Fibrosis With Magnetic Resonance Elastography, *Clinical Gastroenterology and Hepatology*, 5(10), pp.1207–1213.

- Zhang, J., Green, M. A., Sinkus, R., and Bilston, L. E., (2011),
Viscoelastic Properties of Human Cerebellum Using
Magnetic Resonance Elastography, Journal of
Biomechanics, 44(10), pp.1909–1913.
- 金森勇雄，藤野明俊，丹羽政美，井戸靖司，畑佐和昭，安
田鋭介，幅浩嗣，小野木満照，渡部洋一，宮地利明，
山口功，(2011)，MR の実践-基礎から読影まで，株式
会社 医療科学社，pp.97-99.
- 巨瀬勝美，(2004)，NMR イメージング，共立出版株式会
社，pp.13-83.

謝 辞

本研究を行う機会を与えて下さり、その遂行および本論文をまとめるにあたり、懇切丁寧な御指導を賜りました北海道大学大学院工学研究院 但野 茂 教授（現 函館工業高等専門学校 校長）に厚く御礼を申し上げます。また、本論文まとめるにあたり大変貴重な御意見、御指導を賜りました北海道大学大学院工学研究院 梶原 逸朗 教授、大橋 俊朗 教授、小林 幸徳 教授、北海道大学大学院保健科学研究院 山本 徹 教授に御礼申し上げます。

本研究は、独立行政法人科学技術振興機構（JST）の先端計測分析技術・機器開発事業要素技術プログラム「臓器内部硬さ分布計測用 MRE 加振装置の開発」（平成 21 年度～平成 23 年度，チームリーダー：但野茂）および日本学術振興会（JSPS）の二国間交流事業「MRE 用最適加振方法に関する共同研究」（平成 24 年度～平成 25 年度）の助成を受け、但野 茂 教授をはじめ、北海道大学大学院理学研究院 中村 玄 教授（現 Inha University Professor）、北海道大学大学院工学研究院 梶原 逸朗 教授、北海道大学大学院保健科学研究院 山本 徹 教授、北海道大学大学院先端生命科学研究院 龔 劍萍 教授、黒川 孝幸 准教授、千葉大学大学院工学研究科 菅 幹夫 准教授、北海道大学大学院工学研究院 藤崎 和弘 助教（現 弘前大学大学院理工学研究科 准教授）、高尾 聖心 博士（現北海道大学病院 助教）、北海道大学大学院理学研究院 Jiang Yu 博士、Wang Hibing 博士、Mayo Clinic, Department of Orthopedic Surgery, USA Kai-Nan An 教授と行ったプロジェクト研究の一部である。本論文をまとめるにあたり、プロジェクトメンバーの皆様方に数多くの御指導、御意見を賜りました。ここに記し、深謝の意を表し

ます。また、Kai-Nan An 教授には、Mayo Clinic に滞在する大変貴重な機会を与えて頂きました。厚く御礼申し上げます。

本研究の遂行や論文投稿にあたり、多くの有益な御助言を頂きました。北海道大学大学院工学研究院 東藤 正浩 准教授、山田 悟史 助教に深謝の意を表します。また、実験を進めるにあたり、実験治具の設計や製作において御協力頂きました北海道大学大学院工学研究院工学系技術センター 高田 寿明 氏に感謝の意を表します。実験を行うにあたり多くの御協力を頂きました修士課程 後藤 東照 氏、学士課程 田代 真啓 氏、渡辺 祥太 氏に感謝の意を表します。学位申請にあたり多くの励ましの言葉を頂きました地方独立行政法人 北海道立総合研究機構 産業技術研究本部 工業試験場 製品技術部の皆様方に感謝の意を表します。最後に、長い学生生活を支えてくれた両親、苦楽をともにした研究室の皆様方に厚く御礼申し上げます。

2015 年 9 月

北海道大学大学院工学院
人間機械システムデザイン専攻
バイオ・ロボティクス講座
バイオメカニカルデザイン研究室

鈴木 逸人