

九州大学中央分析センター

センター
ニュース

47

平成7年1月

目 次

分析機器解説シリーズ（46）	2
SQUID磁束計を用いた生体磁気計測	
トピックス	6
イオン交換体相吸光光度流れ分析による微量成分定量法の開発	

★ 分析機器解説シリーズ (46) ★

SQUID 磁束計を用いた生体磁気計測

工学部情報工学科 伊良皆啓治、上野照剛*

(*現在 東京大学医学部医用電子研究施設)

1. はじめに

センターニュース第12巻、第2号の分析機器解説シリーズにおいて、物質の帯磁率を測定する量子干渉磁束計 (SQUID, superconducting quantum interference device) が紹介されたが、ここでは SQUID 磁束計を微弱な生体から発生する磁場計測に応用した生体磁気計測に関して紹介する。

生体電気活動に伴うイオン電流は、体表面に電場を生成すると同時に磁場を体のまわりに誘起する。このような磁場を SQUID 磁束計で測定すると、脳波 EEG に対応して脳磁図 MEG が、また、心電図 ECG に対応して心磁図 MCG が得られる。地磁気が $0.3 \times 10^{-4} \text{T}$ 、都市の磁気ノイズが $0.2 \times 10^{-6} \text{T}$ 程度であるのに対して、心臓から発生する心磁図は $1.0 \times 10^{-10} \text{T}$ のオーダー、脳から発生する脳磁図は 0.1pT (ピコテスラ) から 1pT ($1.0 \times 10^{-12} \text{T}$) のオーダーの非常に微弱なものである。

図1に示すように、まわりの磁気ノイズに埋もれた微弱な磁気信号を検出するのは容易なことではないが、1970年初め、まわりの磁気ノイズを遮蔽した磁気シールドルーム内で SQUID 磁束計を用いて生体磁場の測定に成功して以来¹⁾、生体磁気計測の研究が盛んに行われるようになってきた。特に、1990年代に入

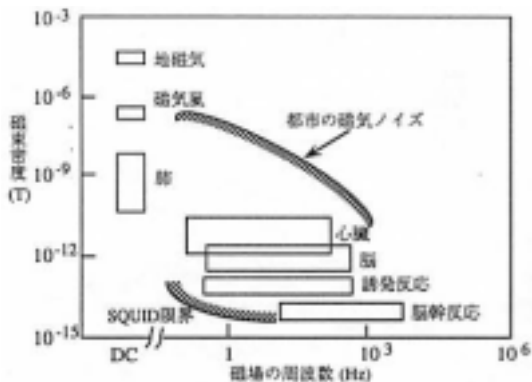


図1 生体磁気現象と磁場強度および周波数



図2 7ch DC - SQUIDシステム

ってからの SQUID 開発の進展には目をみはるものがあり、多チャンネル磁束計の開発とともに、生体磁気計測が、脳機能研究の手段として、また、脳機能診断装置として各方面から注目を集めることになった。我々の研究室では、7 チャンネル高感度 SQUID 磁束計と磁気シールドルームよりなる生体磁気計測システムを平成 3 年度に導入した (図 2)。ここでは、SQUID による生体磁気計測について脳磁図計測に関して紹介する。

2. 脳磁図計測の特徴

脳磁図は脳波と同じように脳内の電気現象を捉えたものであり、脳を画像として診る X 線 CT、MRI、PET などの画像診断装置とは異なった以下のような特徴を有している。

(1) 機能的情報が得られる

X 線 CT や MRI (^1H イメージング) では組織の器質的病変は抽出できるが、機能的な変化は検出できない。この点、脳磁図計測は、神経細胞の電流変化を測定対象としているので、脳の機能的情報が得られる。したがって、ヒトの認知や記憶といった脳の高次機能の研究に脳磁図計測が有用である。

(2) 無侵襲計測である

X 線 CT や PET などの診断装置は、無侵襲とは言っても、体外から生体に何らかの物理エネルギーを加え、生体との相互作用を測定して体内の様子を推定するものである。

(3) 電源局在推定が数 mm の精度でできる

磁気計測では脳波測定での欠点である頭骸骨の影響が無視できるので、特に大脳皮質の電源推定に有効である。

3. 脳磁図の計測

脳磁図計測の一例として我々が測定した音刺激による聴性誘発脳磁図に関して、潜時 50 ~ 100 msec 以降の長潜時の聴覚誘発反応と潜時の短い中潜時の聴覚誘発反応について脳磁図計測と電源の位置推定の結果を示す²⁾。音刺激が与えられると、信号は鼓膜から蝸牛に入り、上オリーブ核、外側毛帯、内側膝状体などの脳幹を通り、一次聴覚野に到達する。聴覚野には刺激後約 15 msec で到達しその後、聴覚野で何らかの処理が行われ、脳の他の部位

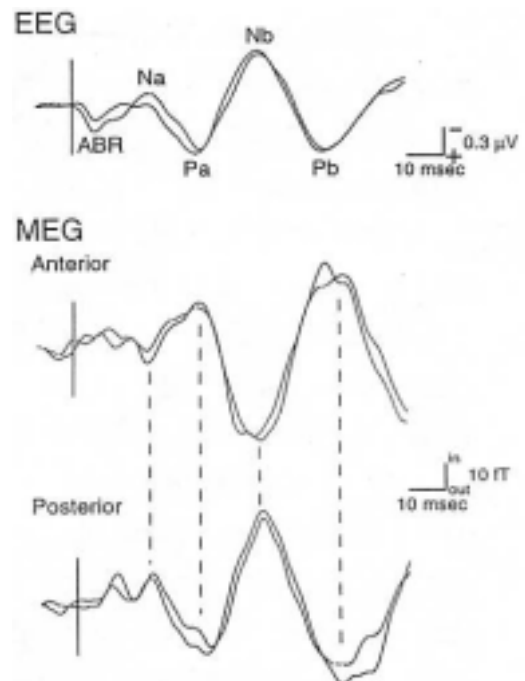


図 3 中潜時聴性誘発脳波・脳磁図波形

に信号が伝達される。一次聴覚野では誘発反応は刺激後約 50msec と 100msec に大きな反応が見られ、このうち 100msec の長潜時成分では聴覚刺激の周波数によって神経活動の位置が異なるという現象が脳磁図によって示されている。潜時 50msec 以前の中潜時成分は信号レベルが小さいこともあり、これまで磁場でほとんど測定されていなかった。

図 3 に聴性誘発反応の脳磁図 (MEG) 波形および (EEG) 波形を示す。誘発脳波に対応する各成分の誘発脳磁図が測定されていることがわかる。この成分の位置を電源推定問題を解くことにより求めた結果を図 4 に示す。図 4 では被験者の脳の MRI 画像上に表示している。これにより、SQUID で測

定することにより求められた神経活動の位置が、脳のどの部位に対応しているのか知ることが出来る。もっと詳細に研究することにより、聴覚野の情報処理過程を解明することも可能になるであろう。

SQUID 磁束計は非侵襲で脳の機能部位の推定が可能であり、高次脳機能研究への応用が期待されている。次に、高次脳機能の中でも文字認知に関して、我々が実験を行っている文字認知過程時の視覚誘発脳波・脳磁図を計測した結果について示す。

視覚刺激としてスライドプロジェクターで英単語と無意味な英文字列を呈示し、英単語、単なるアルファベットの文字列、光のみの、それぞれの誘発波形を測定した (図 5)。これらの波形を見ると潜時 300~600msec で各刺激間で違いが現れた。特に英単語および文字列で刺激した場合には前頭頭頂部で脳波の振幅が大きくなっているのが見られた。頭部全体

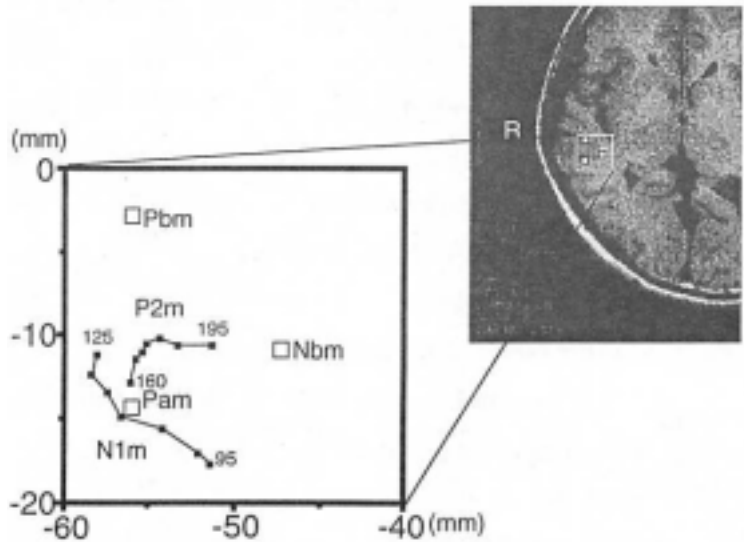


図 4 中潜時聴性誘発脳磁図の推定電源位置

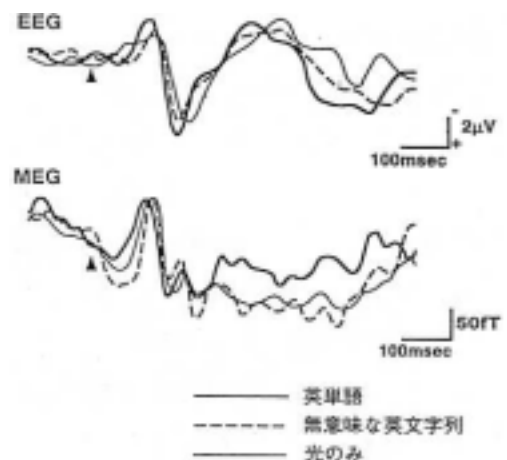


図 5 英単語、文字列、光それぞれの刺激による誘発脳波、脳磁図

で脳磁図を測定することが出来なかったので、言語認知の際の活動源を推定することは出来なかった。文字認識のような高次脳機能を測定し、活動部位を推定するためには SQUID による脳磁図計測は有効であるが、これには頭部全体を覆って脳磁図が測定できるホールヘッドタイプの SQUID 磁束計が必要である。

4. 脳磁図計測の臨床応用

脳磁図計測は、高次脳機能研究の他に脳の機能的疾患の診断の非侵襲検査法として期待されている。九州大学医学部では、アメリカ BTi 社製の 37 チャンネル SQUID 磁束計を導入し耳鼻咽喉科の山本智矢博士を中心としたグループが臨床応用に関する研究を進めている。これまでの研究で、特に、てんかん症例における神経異常活動部位の推定に対して有用な情報が得られることが確かめられている³⁾。この他、膿腫瘍などでの異常神経活動部位やその拡がりの推定が可能である。また、脳外科手術における摘出部位の機能の確認にも用いられている。

5. おわりに

脳の機能的情報を二次元的なイメージングとしてとらえる脳磁図は脳研究および神経系疾患の診断にますます重要になるものと考えられる。脳磁図計測により、これまで観測されなかった脳内磁気情報源が検出され、そのことが各種脳疾患の機序解明や早期発見に寄与し、さらには、脳と心の仕組の解明の糸口となれば、SQUID による脳機能イメージングは今後ますます発展するものと期待できる。

参考文献

- 1) D. Cohen, E. A. Edelsack and J. Zimmerman : Appl. Phys. Lett., 16, 278-280, 1970
- 2) T. Yoshiura, S. Ueno, K. Iramina and K. Masuda : Neuroscience Lett., 172, 159-162, 1994
- 3) 山本智矢 : Med. Imag. Tech., 11, 526-531, 1993

★ トピックス ★

イオン交換体相吸光光度流れ分析法による
微量成分定量法の開発

理学部化学教室 松岡史郎、吉村和久

1. はじめに

環境試料中の微量成分が測定の対象となる場合、通常、多量の試料を前濃縮した後定量に供するため、操作が煩雑になり、ルーティーン分析には困難を伴う。状態分析を行う際には、濃縮の段階で状態変化を伴うこともあり得る。その点において、水試料中の微量成分を呈色化学種としてイオン交換体に濃縮し、直接吸光光度定量を行うイオン交換体相吸光光度法は、非常に高感度であり、天然水中に存在する sub-ppb レベルの重金属の定量に有効である。^{1,2)} 我々はこれにさらに改良を加えた。イオン交換体を予め充填したフローセルに、流れ系の中で目的成分を吸着濃縮させ、その固相減光度を直接モニターすることで、流れ分析の検出器として用いることができるようになった。^{3,4)} ここでは、クロム(VI)に対して高い選択性を持つジフェニルカルバジド(DPC)を呈色試薬として用いた天然水中のクロム(VI)の定量⁵⁾を例にとって、その流れ分析法を紹介する。

2. 天然水中のクロム(VI)の定量

クロム(VI)の定量操作：流れ系をFig.1に示した。試料は、採水地点で0.45 μmメンブランフィルターでろ過後、ポリエチレン容器に保存したものを用いた。サンプルキャリアー

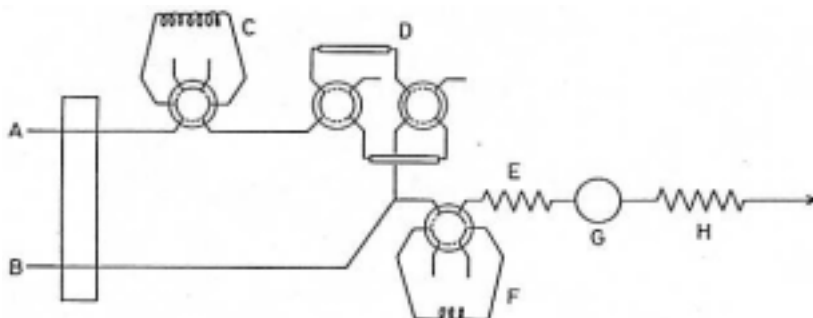


Fig.1. Schematic diagram of the flow an analysis system. A, carrier solution stream; B, DPC solution stream; C, six-way rotary valve for sample introduction; D, double four-way valve with two PTFE tube loops packed with AG MP-50 in the hydrogen form; E, reaction coil; F, six-way rotary valve for desorbing agent introduction; G, flow-through cell; H, back-pressure tube.

(超純水)の中に導入された試料は、まず、マクロポーラス陽イオン交換樹脂 Bio-Rad AG MP-50 (H⁺型)を充填した PTFE チューブを通過するが、このとき樹脂減光バックグラウンドを変動させる多価陽イオンが除去される。その後、別のラインからくる DPC 溶液と混合、発色する。ライン内で生成した目的錯種は、フローセル(Fig. 2)に充填した陽イオン交換樹脂に吸着、濃縮される。その着色を分光光度計を用いてモニターした。

樹脂相の減光度をベースラインとし、これに上乘せされる減光度を 550nm で測定した。流れ系に試料を導入して得られた発色プロファイルを Fig. 3 に示す。セル内のイオン交換体に吸着した呈色化学種を脱着するための脱着剤(クロム-DPC 錯生成系では希硝酸を用いる)が必要となる。図中の記号で示したところで試料と脱着剤をそれぞれ導入した。試料の導入後、錯体がセル中のイオン交換体に吸着濃縮されるにつれて徐々に減光度が増加していき、試料がすべて通過してしまえばやがて一定となる。定量には減光度差である ΔA を用いる。

検量線と検出限界：導入サンプル量が 4.4cm³ では 0.05~2ppb のクロムの定量ができた。検量線の直線性も良好であった。また、導入サンプル量を少なくとも 15 cm³まで増すことが可能であり、必要に応じてさらに高い感度を得ることができる。から試験値の変動幅の 2 倍の吸光度を示すクロム量を検出限界とすると、0.009ppb で非常に高感度であった。2.2 ng のクロム (VI) を含む溶液 4.4cm³ を

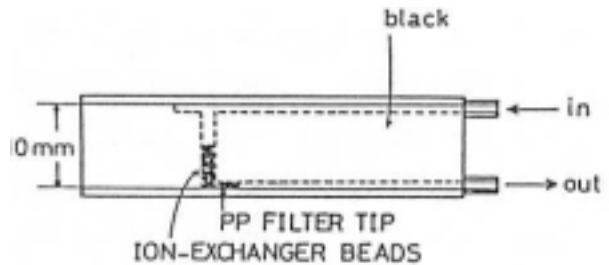


Fig.2. Flow-through cell.

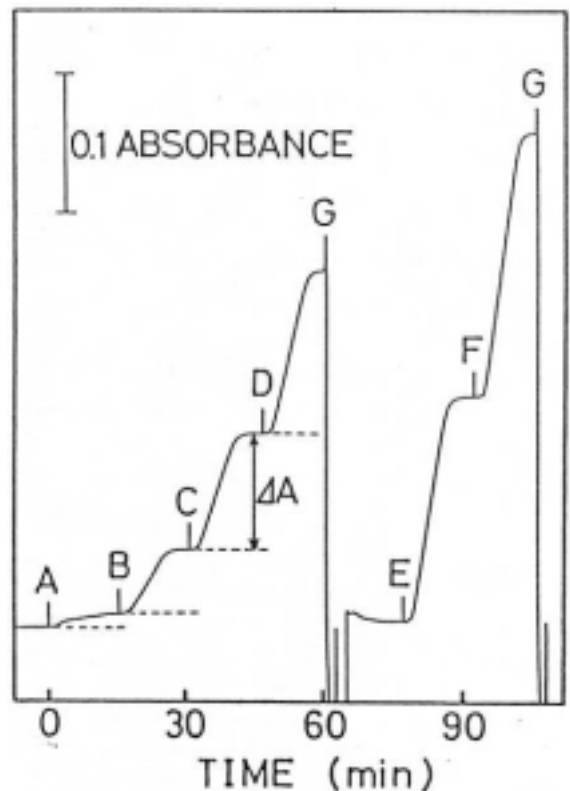


Fig. 3. FIA profiles of chromium (VI) obtained using the flow system with ion-exchanger phase absorptiometry. A, blank; B, 0; C, 0.4; D, 0.6; E, 0.8; F, 1.0 ppb; and G, desorbing agent.

用い6回繰り返し測定を行った結果、変動係数3.9%と精度良く定量を行えることがわかった。

溶液法との感度の比較：本法では、流れ分析が可能となるばかりでなく、今まで行ってきたイオン交換体相吸光光度法よりも少量の試料により高感度が得られる。これは、主として、定量に用いる固相への濃縮率が高いことに起因する。モル吸光係数 ϵ の光吸収イオンを含む溶液 $V\text{cm}^3$ が断面積 $S\text{cm}^2$ のフローセルに充填したイオン交換体に定量的に吸着濃縮され、交換体相で ϵ のモル吸光係数を示すとすれば、セル長 $l\text{cm}$ での溶液法との感度比はSRは $SR = \epsilon V / \epsilon S l$ で表される。 $l = 1\text{cm}$, $\epsilon = \epsilon$ の場合 $SR = V/S$ となる、つまり、溶液法において、サンプル $V/S\text{cm}$ のキャピラリーセルにつめて測定したことに相当する。例えば、内径1.5mmのセルを用い4.4 cm^3 の試料を導入すると、溶液法よりも250倍の高感度化が容易に達成できることになる。実際には、理論値に到らなかったが、160倍の高感度となった。

実試料の分析：本法によって、山口県秋吉台の5地点のカルスト地下水の測定を行った。その結果をTable1に示す。ICP-MSで総クロム濃度の測定を試みたが、天然水の場合には共存するマトリックス成分のため、正確な分析値を得ることは困難であった ($m/z50 : S0 ; 52 : ArC, ArO, ClOH ; 53 : ClO ; 54 : ArN, ClOH, Fe$ による妨害がそれぞれ存在する)。本法は、状態分析が可能

Table 1. Chromium (VI) concentration in karst groundwater.

Locating		Cr (VI) (ppb)
Akiyoshi-do Cave	river	0.85
	spring	0.58
Koumoriana Cave		0.64
Sowa spring		0.41
Nukumizu spring		0.75

Sample : Akiyoshi-dai Plateau, Yamaguchi Prefecture

Table 2. Summary of flow methods by solid-phase spectrometry^a

	Solid phase	Coloring or fluorescent agent
Al*	SP - Sephadex	morin
Be*	Dowex 1 - X4	morin
Bi	QAE - Sephadex	KI
CN**	QAE - Sephadex	pyridoxal-5-phosphate
Cr	AG 50W - X2	diphenylcarbazide
Cu	QAE - Sephadex	bathocuproinedisulfonic acid
	Dowex 50W - X4	PAN
F*	DEAE - Sephadex	Zr (VI) - Calcein Blue
Fe	QAE - Sephadex	bathophenanthrolinedisulfonic acid
	Dowex 1 - X2	NH ₄ SCN
Mo	QAE - Sephadex	Tiron
P	SephadexLH20	molybdate/malachite green
	C ₁₈ bonded silica	molybdate/ascorbic acid
Si	SephadexLH20	molybdate/malachite green
V	AG 1X - 2	PAMB

* fluorometry

なことを含めて、ICP-MS よりも優れた定量法であると思われる。

3. ま と め

本法は、目的呈色化学種のイオン交換体への吸脱着が容易に行えれば、いかなる系にも適用できる。系に応じて適当な脱着剤を用いて脱着を行うと、イオン交換体充填フローセルは繰り返し定量に用いることができる。10cm³以下の試料量で、通常の溶液法の100倍以上の高感度を流れ分析法として容易に達成することができ、サブ ppb レベルまでの定量が可能となった。今までに、Table 2 に示した系について報告があるが、超微量成分に関する環境モニタリングやプロセス管理等に適用できるものと期待される。

[文 献]

- 1) K. Yoshimura, H. Waki and S. Ohashi, *Talanta*, 23, 449 (1976).
- 2) K. Yoshimura and Waki, *ibid.*, 32, 345 (1985).
- 3) K. Yoshimura, *Anal. Chem.*, 59, 2922 (1987).
- 4) K. Yoshimura and S. Matsuoka, *Laboratory Robotics and Automation*, 5, 231 (1993).
- 5) K. Yoshimura and S. Matsuoka, "New Developments in Ion Exchange", M. Abe, T. Kataoka and T. Suzuki (Eds.), pp. 377-382. Kodansha/Elsevier, Tokyo (1991)