

生体内のナトリウムを可視化する超高感度化磁気共鳴画像化(MRI)法の開発

山田 和彦

高知大学教育研究部総合科学系複合領域科学部門
(現在所属: 日本大学工学部物質応用化学科)

概要

本研究の目的は、生体内におけるナトリウム 23 安定同位体を直接観測できる MRI(磁気共鳴画像化)システムを創出することである。ナトリウムは生体内において様々な生理活性に関与する重要な元素の一つである。一般的な MRI 装置の観測対象元素は水素原子であり、そのコントラスト(濃淡)を画像化している。MRI 信号強度が高ければ高画質画像を得ることが容易になり、弱ければ画像化自体が困難になる。ナトリウム 23 の天然存在比は 100%であるが、同位体固有のラーモア周波数は水素原子より格段に低いことが知られている。本研究では、高温超伝導素材(HTS)を活用した超高感度化 MRI 信号受信コイルを用いてナトリウム MRI の画像化に取り組んでいる。

2024 年度中に申請者の所属機関変更が決定したため、MRI 装置を含む研究設備の移設準備が必要となった。そのため、研究計画を若干後ろ倒しに変更した。本報告書では、ナトリウム 23 と同じ四極子核(核スピン数が 1/2 より大きい核種)で、かつ核種の性質が類似している塩素 35 安定同位体を測定対象とする MRS(固体 NMR, Nuclear Magnetic Resonance)の測定結果及び HTS コイルによる高感度化実証実験の結果について報告する。

申請者らが提案した、無磁場固体 NMR 法と磁場掃引固体 NMR 法を組み合わせた新規手法を用いて、塩素含有高分子である polychlorotrifluoroethylene における塩素 35 安定同位体の固体 NMR スペクトルの観測及び関連する NMR パラメータの解析に成功した。本研究で得られた知見は将来のナトリウム 23 MRI 測定に応用することができる。

HTS コイルの高感度化実証実験を行った。同一試料を対象に同一測定条件下(同一のパルスシーケンス、積算回数、測定温度等)において、銅コイルと HTS コイルを用いてそれぞれの固体 NMR スペクトルを観測し、信号ノイズ強度比(SN 比)を比較した。後者が 6 倍以上の感度向上率を示した。併せて両コイルにおける Q 値を実測した。本感度向上率は Q 値から算出する理論的な感度向上率と一致した。

1. 研究目的

本研究の目的は、生体内のナトリウムを直接観測できる超高感度化ナトリウム MRI(磁気共鳴画像化)装置の開発である。MRI 法は、生体内を非侵襲的に画像化できる医療機器の一つである。一般的な MRI 測定では、生体内にある水分子もしくは脂質などに含まれる水素原子のコントラスト(濃淡)を観測している。水素原子が多い箇所は白いように、少ない箇所は黒いように映し出す。水素原子は核スピン数が 1/2 である核スピンを有している。ヒトなどの撮影対象物を強磁場中に入れると、核スピンはゼーマン

分裂、つまり、縮退していたエネルギー準位が分裂する。このエネルギー準位差に相当する電磁波(ラジオ波)を照射することで、MRI 信号を受信することが可能になる。このエネルギー準位差が大きいほど信号強度は強くなり、綺麗な画像を得ることができる。

ナトリウムはナトリウム 23 安定同位体を有しており、核スピンが存在する。理論上、MRI 測定は可能である。しかし、生体内において極めて重要な生理活性に関与しているにもかかわらず、ナトリウムのコンストラクトを直接撮影する MRI 法は普及していない。これは、ナトリウム 23 のエネルギー

準位差は水素原子と比べると小さいからである。つまり、ナトリウム ^{23}Na MRI 信号の検出感度は極めて低いので、画像化が困難になっている。本研究では、MRI 信号を高感度に受信できる超高感度化 MRI 信号受信コイルを開発し、将来の医療応用を念頭に、生体内のナトリウムを直接観測できる MRI システムの創出に取り組んでいる。超高感度化技術として、高温超伝導素材 (HTS) を使用する。本技術は、JST 先端機器開発プログラムにおいて開発に成功した技術シーズを礎にしている。

なお、2024 年度中に報告者の所属機関異動が決まったため、研究計画を少し後ろ倒しにした。本報告書では、ナトリウム ^{23}Na に類似の塩素 ^{35}Cl の MRS もしくは固体 NMR (nuclear magnetic resonance, 画像化ではなく化学分析で使用するスペクトルをアウトプットする手法) 測定の研究成果及び HTS コイルの高感度化実証実験を報告する。

2. 研究方法

2.1 低周波数帯域 MRI 装置

図 1(a) に本研究で使用するマウス用 MRI 永久磁石を示す。本装置を用いて、ナトリウム ^{23}Na の MRI 画像化を実証する。3 種類のグラジエントコイルを備えており、適切なパルスシーケンスを導入することで MRI 画像化が可能である。コンソールは、報告者らが自作した MRI 装置を使用する。MRI・NMR 信号の送受信には SpinCore 社(フロリダ・米国)の SpinCoreNMR ボードを、プレアンプやディプレキサーは株式会社サムウェイ社(静岡, 日本)の製品を、クライオスタットは仁木工芸社(東京, 日本)製をそれぞれ使用した。永久磁石以外の詳細は、本研究助成の支援を受けて発表した学術論文に記載している[文献 1]。

2.2 磁場可変型超伝導磁石による固体 NMR 測定

図 1(b) に、塩素 ^{35}Cl を直接観測する固体 NMR 装置及びクライオスタットを示す。磁場可変型超電導磁石以外の装置は前項と同一である。塩素含有試料として polychlorotrifluoroethylene (PCTFE) を富士フィルム(東京, 日本)より購入し、精製せずにそのまま使用した。粉末試料を直径 6 ミリの試料管に封入し、クライオスタットを用いて 80 K まで冷却した。無磁場固体 NMR および磁場掃引固体 NMR 測定には WURST-echo[文献 2]と oldfield echo[文献 3]をそれぞれ使用した。スペクトル解析には、報告者らが MATLAB(MathWork, 米国)を用いて作製したシミュレーションプログラムを使用した。

(a)



(b)



図.1 本研究で整備している (a) マウス用 MRI 永久磁石と塩素固体 NMR 測定で使用した (b) 可変型超伝導磁石

3. 研究結果

3.1 低周波数帯域 MRI 装置の開発及び環境整備

ナトリウム ^{23}Na MRI 測定にはマウス用永久磁石(グラジエントコイル付)を使用する。本年度は、主にナトリウム ^{23}Na MRI 信号を受信可能な MRI システム全体の構築および環境整備に注力した。永久磁石の磁場強度からナトリウム ^{23}Na の MRI 信号は 1 MHz 付近で共鳴現象が生じることが予想される。市販の MRI 装置を用いて、これら周波数帯域の MRI もしくは NMR 信号を観測することはほぼ不可能である。低周波数帯域における信号の送受信が可能になるようにシステム全体を特化・最適化する必要がある。本研究では、低周波

数帯域用パワーアンプ、バンドパスなどを新規に購入し、環境整備に努めた。なお、研究設備移転のため、2024 年度後半には MRI システム全体をシャットダウンした。

3. 2 磁場可変型超伝導磁石による固体 NMR 測定

本年度は、ナトリウム 23 の類似核種である塩素 35 安定同位体 (^{35}Cl) における固体 NMR 測定の実証実験の結果を中心に報告する。なお、ナトリウム 23 と塩素 35 はともに四極子核(核スピン数=3/2)であり、後者の四極子核モーメントは大きい。したがって、仮に塩素 35 を観測できれば、ナトリウム 23 を測定することは極めて容易になる。

これまでに共有結合性を示す塩素 35 を直接観測する固体 NMR (MRS) の実験結果は、数報程度しか報告されていない。その理由は、巨大な四極子モーメントの影響を受けるため、測定で得られる信号(スペクトル)の線幅が数メガ Hz 以上に広がるからである。一般的な NMR 装置における観測範囲は 100 kHz 程度であることから、そのようなスペクトルを観測することは極めて困難と言える。Bryce らは、そのような広幅固体 NMR スペクトルに対して照射周波数を段階的に掃引し、それら個々のスペクトルを合算する手法を開発した[文献 4, 5]。これを周波数掃引固体 NMR 測定法と命名した。この手法を用いることで、理論上、巨大な四極子モーメントを有する核種の測定は可能になる。しかしながら、線幅が広がることにより、信号強度が低下することを防ぐことは事実上不可能である。これまでに Bryce らは低分子有機化合物の測定結果を発表しているが、信号強度不足となる高分子の測定報告は皆無である。高分子を測定対象とする固体 NMR 測定においては、低分子有機化合物と比べると、一定の体積中(試料管)に含まれる塩素 35 安定同位体の存在率(スピン濃度)が低くなるからである。報告者らは、巨大な四極子モーメントによる線幅と、低スピン濃度から生じる低感度化の問題を同時に解決する手法として、磁場掃引固体 NMR 法と無磁場固体 NMR 測定を組み合わせた新規測定手法を提案した[文献 1]。無磁場固体 NMR 測定は古典的な手法であるが、これまで高分子中の塩素を対象にした実験事例は報告されていない。一般に、NMR (もしくは MRI) 測定では、強磁場中に測定対象物を置き、核スピンによるゼーマン分裂を引き起こす。そのエネルギー差に相当するラジオ波を照射することで、NMR (もしくは MRI) 信号を受信することができる。ナトリウム 23 や塩素 35 の場合、

四極子モーメントと測定対象物の電場勾配との間に核スピン相互作用が発生し、信号(スペクトル)の広幅化が起こる。この電場勾配との核スピン相互作用を四極子相互作用と呼ぶ。換言すれば、四極子相互作用が大きくなると、線幅が広がり信号強度の低感度化を引き起こす。結果として、NMR 測定は不可能になる。本手法では、外部磁場ではなく巨大な四極子相互作用を利用して、ゼーマン分裂に相当するエネルギー差を創り出す。そして、そのエネルギー差に相当するラジオ波を照射することで NMR (もしくは MRI) 信号を受信することが可能になる。この利点は極めてシャープな信号を得ることができる点であり、低感度化の問題も同時に解決することができる。

図 2 に polychlorotrifluoroethylene (PCTFE) の無磁場固体塩素 35 NMR スペクトルを示す。測定は 80 K で実施し、照射周波数を約 38 から 40 MHz まで掃引し、WURST-ECHO 法により測定した 8 個の sub-NMR スペクトルを合算した。WURST-ECHO 法では、スペクトル上における約 100~200 kHz の照射範囲において定量性を損なうことなく効率的に信号を観測することが可能である。合算した NMR スペクトルを、本試料の固体塩素 35 NMR スペクトルとみなすことができる。最小二乗法を用いてガウス関数で最適化したところ、中心周波数が 39.85 MHz 及び半値幅が 590 kHz の NMR パラメータを得ることができた。一般に、無磁場固体 NMR スペクトルはシャープな線形を示すことが多く、線幅は数 kHz 程度である。本試料は高分子であることから、様々な塩素-炭素結合長および結合角度を有している。それら化学分布が約 600 kHz に相当する線幅の要因であると考えている。中心周波数は四極子周波数に相当し、核四極子結合定数(C_Q 値)と非対称因子(η)に依存する重要なパラメータである。前者は四極子相互作用の大きさを、後者はそのテンソルの対称性を示す。ナトリウム 23 や塩素 35 などを含む核スピン数が 3/2 である核種の場合、四極子周波数から直接 C_Q 値と η を算出することは理論上不可能である。一般に、二次元 NMR 測定法である nutation echo 法[文献 6]などを用いて、それらパラメータを四極子周波数から算出する。しかし、本試料のような線幅が広い場合、同法の適用は極めて困難である。本研究では、上記パラメータを得るために磁場掃引固体 NMR 法を適用した。図 3 に PCTFE の磁場掃引固体塩素 ^{35}Cl NMR スペクトルを示す。測定は同じく 80 K で実施し、

照射周波数を 14.83 MHz に固定し、磁場強度を 33 T から 1.5 T まで掃引した。個々の sub-NMR スペクトルは oldfield echo 法で取得した。著者らが開発したシミュレーションプログラムを適用して、実験スペクトルに対して理論曲線で最適化を行ったところ、 C_Q 値 = 79.6 ± 1.2 MHz と $\eta = 0.06 \pm 0.02$ を得ることができた。高分子中における炭素原子と共有結合性を示す塩素原子を測定対象とした塩素 NMR パラメータの報告は世界初である。一般に、これら NMR パラメータは未知試料の構造解析や試料の同定に使用される。水素原子や炭素原子の NMR 測定で得られる化学シフト値と同様に官能基の指標となるパラメータである。例えば、塩素原子を含む未知試料の塩素 ^{35}Cl NMR パラメータを取得し、 C_Q 値と η が本結果と一致すれば、その化合物は PCTFE 骨格の炭素に結合した塩素を有することになる。

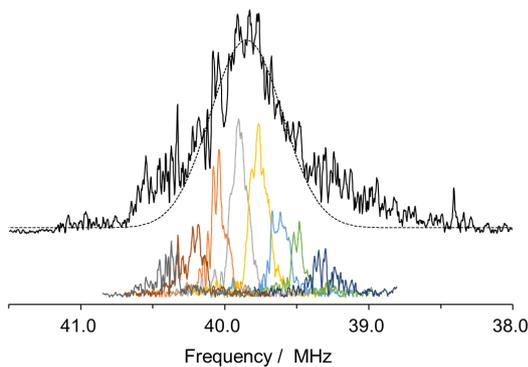


図.2 polychlorotrifluoroethylene (PCTFE) の無磁場固体塩素 ^{35}Cl NMR スペクトル

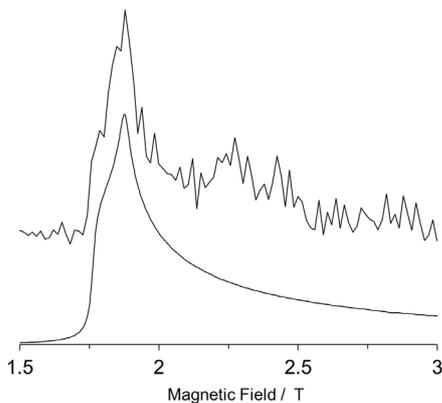


図.3 PCTFE の磁場掃引固体塩素 ^{35}Cl NMR スペクトル

磁場掃引法と無磁場固体 NMR 法を組み合わせた新規測定方法の有効性を調べるために、更に理論的探究を行った。図 4 は、著者らが開発したシミュレーションプログラムを用いて作成した二次元塩素 ^{35}Cl NMR スペクトルである。縦軸は照射周波数、横軸は磁場強度である。計算に用いたパラメータは本測定で得られた値を使用した。縦軸のスライス是一般的な NMR 測定で得られるスペクトルと一致する。つまり、静磁場における固体 NMR スペクトルである。共有結合性を示す塩素 NMR においては、どの磁場強度においても線幅が広いことが判明する。他方、横軸のスライスは磁場掃引 NMR スペクトルである。磁場掃引 NMR スペクトルを一般的な NMR・MRI 装置で観測することは困難であるが、本研究では無冷媒可変型超伝導磁石を活用しているので、測定を実現できている。磁場強度がゼロである場合、つまり、磁場強度がゼロの縦軸では、線幅がほぼ存在しない無磁場固体 NMR スペクトルを得られることが確認できる。ただし、実際の試料においては結合長などに化学分布が存在するため、実際の線幅は広がっている。本研究で得られた磁場掃引固体 NMR スペクトルは、縦軸が 14.83 MHz における横軸へのスライスに相当する。図 5 に同条件において、様々な η の値を示す理論曲線を示す。複雑な線形を示すが、 η の値によって大きく線形が異なることが判明した。データは未掲載であるが、 C_Q 値による線形依存性は確認することができなかった。

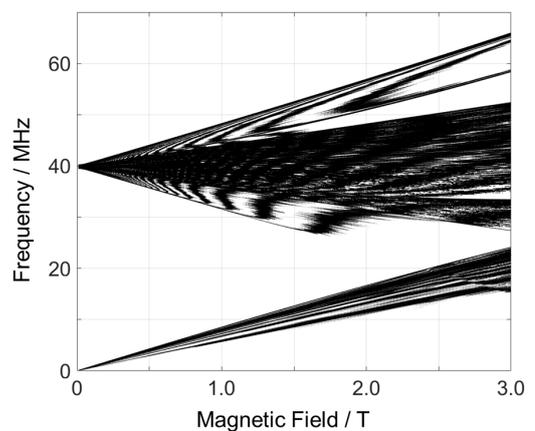


図.4 シミュレーションプログラムを用いて作成した二次元塩素 ^{35}Cl NMR スペクトル (PCTFE のパラメータを計算に使用した)

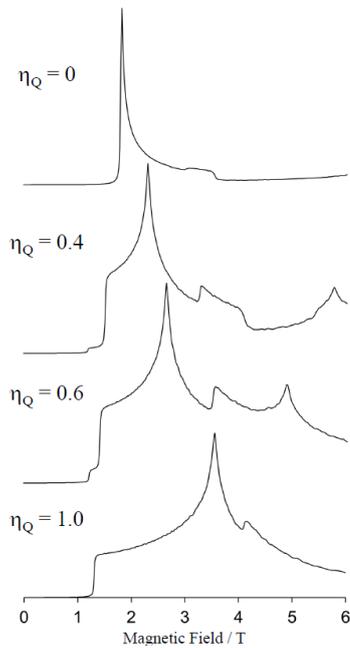


図.5 様々な η の値を示す固体塩素 35 磁場掃引 NMR スペクトル (PCTFE のパラメータを計算に使用した)

つまり、低磁場領域において磁場掃引固体 NMR スペクトルを解析することで、NMR パラメータである η を正確に算出することが可能であり、 C_Q 値を求めることは不可能である。なお、無磁場固体 NMR の解析で得られた四極子周波数と磁場掃引法で得られた η を用いて C_Q 値を算出することは可能である。

3.3 HTS コイルによる超高感度化実証実験

本研究では、超高感度化 MRI 用検出コイルを用いて、微弱なナトリウム ^{23}Na MRI 信号を検出することに挑戦している。MRI もしくは NMR 信号を受信するコイルの素材として、銅線が一般的であるが、磁気共鳴信号は微弱であることから、銅線の電気抵抗もノイズ源となる。本研究の鍵となる技術シーズとして、電気抵抗がほぼゼロである高温超伝導 (High temperature superconducting, HTS) 素材を活用した HTS コイルの開発に取り組んでいる。図 6(a) に銅と HTS コイルで作製した平面コイルを示す。20 ミリ×20 ミリの石英基盤に銅線はエッジングで、HTS は蒸着して、それぞれ作成した。両コイルとも自己共振回路であり、電氣的に孤立した状態で LC 共振回路に組み込むシステムである。LC 共振回路とのカップリングは、図 6(b) に示す通り、石英基盤の背後に小さな銅製カップリングコイルを挿入した。共鳴周波数はコイルのデザインに依存する。

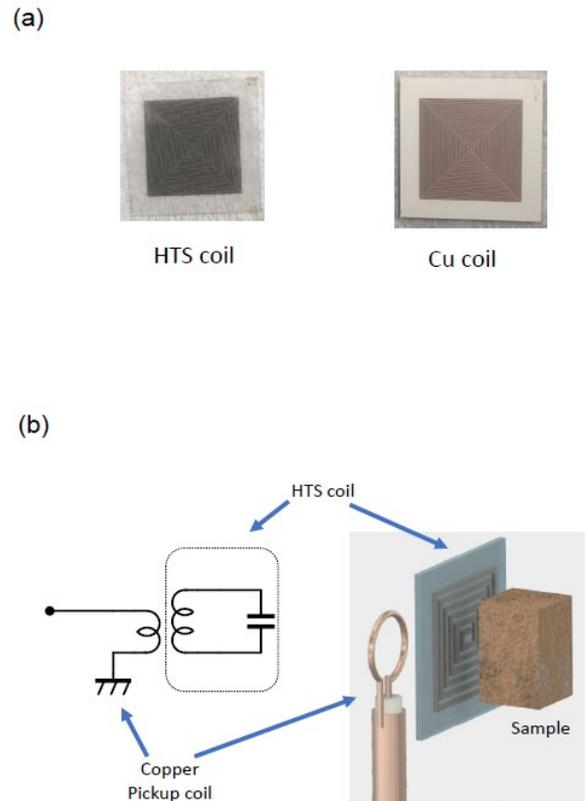
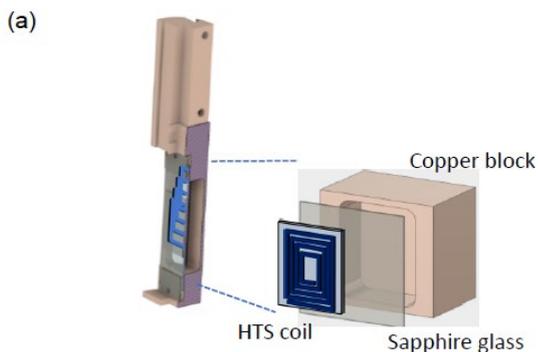


図.6(a) 銅製コイルと HTS コイルの実物写真, (b) 自己共振回路である HTS コイルを銅製カップリングコイルでカップリングする方法

磁界シミュレーションを用いて、共鳴周波数とコイルデザインの相関を把握しているため、任意の共鳴周波数に設定することは可能である。一般に、高感度化指標の一つとして、MRI・NMR の信号強度を SN 比 (ノイズに対する信号強度の相対比) で表すことがある。また、信号検出プローブにおける受信性能として、Q 値を用いることが多い。Q 値はエネルギー交換比率であり、磁気共鳴プローブの場合、この値が高ければ高いほど SN 比は向上することになる。他方、観測範囲は狭くなる。MRI・NMR 測定において、ノイズの主要因は回路中のジョンソンノイズ (熱雑音) である。銅線は加工が容易で電気抵抗も極めて低い良好な素材であり、市販の MRI 装置では銅製コイルを使用している。しかし、MRI 信号は極めて微弱である。電圧換算で 10^{-6}V 程度であり、極めて弱い信号を受信する必要がある。従って、銅線の電気抵抗は大きなノイズ源になる。詳細は割愛するが、MRI・NMR プローブの Q 値は、コイルの電気抵抗に反比例することが

知られている。電気抵抗がほぼゼロである HTS コイルを使用できれば Q 値は向上する。すなわち、SN 比を飛躍的に上げることが可能になり、ナトリウム 23MRI 測定の実現に繋がるのが期待されている。

HTS コイルを極低温まで冷却することで Q 値を上げることが可能になる。本研究では GM 冷凍機を用いた伝導冷却方式で HTS コイルを冷却した。図 7(a)に実際に使用した伝導冷却法方式を示す。HTS コイルを蒸着した石英基盤を銅ブロックに設置し、その銅ブロックを GM 冷凍機と直結することで HTS コイルの冷却が可能になる。接地条件によって大きく異なるが、HTS コイルの温度は 4~20 K の間であった。実際に使用している HTS コイル搭載プローブを図 7(b)に示す。左側がプローブ先端であり、テーパ部分を GM 冷凍機と接着させている。本プローブはプロトタイプ機であり、現状ではコイルの温度と試料の温度は、ほぼ同一である。今後は、試料温度を室温に、HTS コイルの温度は極低温に保持できるデバイスを構築する。



(b)



図.7(a)銅製コイルと HTS コイルの実物写真, (b)自己共振回路である HTS コイルを銅製カップリングコイルでカップリングする方法

図 8 に (a)銅コイルと (b)HTS コイルにおける Q 値の測定結果を示す。ネットワークアナライザを使用した標準的な Q 値測定法で計測した。Q 値は、ピーク先端位置に相当する共鳴周波数を、ベースラインから 3 dB 低下したピークの半値幅で割ることで得ることができる。銅コイルの Q 値は 448 であった。一般的な MRI・NMR 用プローブの Q 値は 100 未満である。本測定では、プローブ温度を極低温に設定したため、Q 値が向上したと考えている(一般的な銅コイルに比べて感度は飛躍的に向上している)。一方、HTS コイルの Q 値は 16000 を超えた。38 MHz 付近の低周波数帯域におけるプローブ Q 値としては、世界最高値である。高周波数帯域(例えば 600 MHz)の Q 値は数万を超えているが、Q 値の計算上、周波数帯域が高いと(Q 値の計算では分子に周波数が入るので)必然的に Q 値は高くなる。本研究で開発したプローブでは低周波数帯域で Q 値が 1 万を超えているので、研究開発価値は極めて高いと考えている。得られた Q 値と実際の SN 比の相関を調べるために、同一試料及び実験条件下で銅コイルと HTS コイルをそれぞれ用いて高感度化実証実験を実施した。試料は粉末状態の臭化カリウムを用いて、固体 ^{79}Br NMR スペクトルにおける SN 比を比較した。図 9 にそれぞれの結果を示す。銅コイルの SN 比は 28 に対し、HTS コイルでは 186 と飛躍的に向上した。実質 6 倍以上の感度向上率であり、十分にナトリウム 23MRI 信号を観測できる感度と言える。

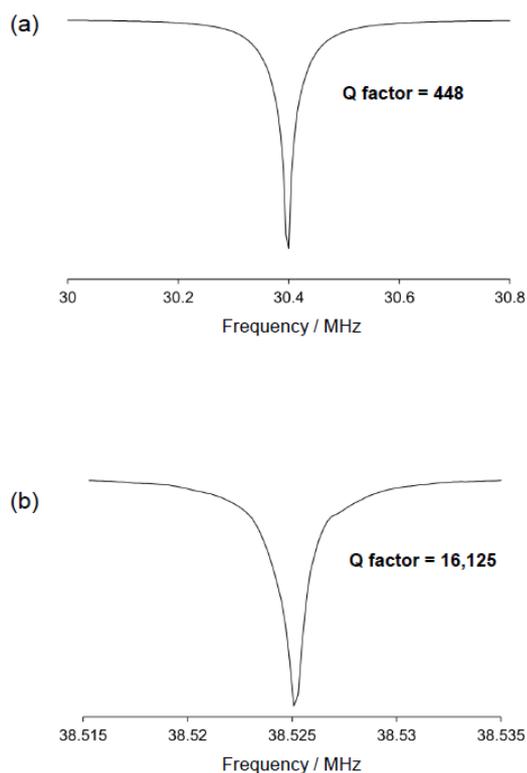


図.8(a)銅コイルと(b)HTS コイルにおける Q 値の測定結果

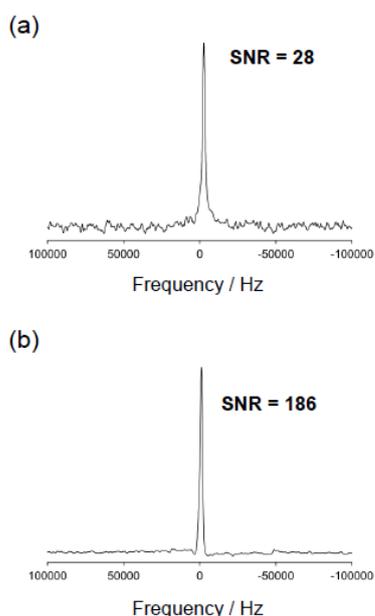


図.9 同一試料および同一実験条件下における銅コイルと HTS コイルを用いて観測した固体 ^{79}Br NMR スペクトル

4. 考察

ナトリウム 23 に類似した四極子核である塩素 35 を測定対象とする固体 NMR 測定の結果を中心に報告した。一般に、一定の体積における低分子化合物のスピンの濃度は高くなるが、生体内のナトリウムや本研究で使用した高分子におけるスピンの濃度は極めて低くなる。ナトリウム 23 の天然存在比は 100%であることから、ラーモア周波数が低くても低分子の MRI もしくは NMR 測定は比較的容易である。しかし、生体内のナトリウムを直接観測する MRI 装置の開発では、低感度化の問題を解消する必要があるため、難易度は極めて高くなる。特に磁場強度の低い外部磁場を使用する場合、それら影響は顕著になる。本研究では、市販装置ではほぼ不可能な観測領域である 1 MHz 付近の微弱な MRI 信号を受信するために特化した MRI システムを構築している。本研究目的の実現には、HTS コイルによる高感度化技術の開発が必要不可欠である。HTS コイルの基盤技術は既に確立しており、今後の研究開発により 6 倍以上の感度向上率を実現することは容易である。異動により当初の研究計画より若干の遅れは生じているが、2025 年度中に埋め合わせができると確信している。

5. 今後の課題

2025 年度初頭から可及的速やかに実験環境を整えナトリウム 23 MRI システムを構築する。2024 年中から移設準備を行っていたので大半の研究環境は整備済みであるが、唯一の問題はクライオスタット (GM 冷凍機) の移設が完了していないことである。鋭意、移設に向けて努力をしている。

6. 文献

1. K. Yamada, R. Kasuya, Chem. Phys. Lett. 961 (2025) 141843
2. L. A. O'Dell, Solid State NuCl. Magn. Reson. 55-56 (2013) 28-41.
3. A.C. Kunwar, G.L. Turner, E. Oldfield, J. Magn. Reson. 69 (1969) 124-127.
4. F. A. Perras, D. L. Bryce, Angew. Chem. Int. Ed. 51 (2012) 4227-4230.
5. R. P. Chapman, J. R. Hiscock, P. A. Gale, D. L. Bryce, Can. J. Chem. 89 (2011) 822-834.
6. G.S. Harbison, A. Slokenbergs, T.M. Barbara, J. Chem. Phys. 90 (1989) 5292-5298.

Development of Sodium-23 MRI Systems

Kazuhiko Yamada

Interdisciplinary Science Unit, Multidisciplinary Sciences Cluster,
Research and Education Faculty, Kochi University

Summary

The purpose of the present work is to develop a magnetic resonance imaging (MRI) system that can directly observe sodium-23 stable-isotope in living organisms. Sodium is one of the most important elements involved in various physiological activities in a human body. Generally, the element that MRI systems observe is a hydrogen atom, the contrast of which is imaged; if the MRI signal strength is high, a clear image can be obtained, but if the signal strength is weak, imaging becomes much difficult. Although the natural abundance of sodium-23 is 100 %, it is well known that the Larmor frequency of sodium-23, which is a specific value, is much lower than that of hydrogen atoms. Here, a sodium-23 MRI system, using an ultra-sensitive MRI signal receiver coil with high-temperature superconducting material (HTS), is being developed.

Due to the change of my institutional affiliation during FY2024, the research facility including MRI systems had to be relocated. Therefore, the research plan was slightly changed backward. In the present report, the results of MRS (solid-state NMR, Nuclear Magnetic Resonance) measurements on chlorine-35 stable-isotope, which is a quadrupolar nucleus and has a physicochemical property similarly to that of sodium-23, and a high sensitivity demonstration of HTS coil, are given.

Using a new method proposed by the applicant, which combines a zero-field solid-state NMR technique with a field-stepwise-swept solid-state NMR one, the solid-state ^{35}Cl NMR spectra of polychlorotrifluoroethylene, a chlorine-containing polymer, can be successfully observed and the related ^{35}Cl NMR parameters are analyzed. The findings obtained in the present work will be applied to future sodium-23 MRI measurements.

A high-sensitivity demonstration of the HTS coil is performed. Solid-state bromine-79 NMR spectra of a polycrystalline potassium bromide are observed under the identical measurement conditions (the same pulse sequence, number of scans, measurement temperature, etc.) using copper and HTS coils. The signal-to-noise ratios are compared, demonstrating that the HTS coil shows a sensitivity improvement rate of more than 6 times. The Q-values of both coils are measured, indicating that this sensitivity enhancement ratio is consistent with the theoretical sensitivity enhancement ratio calculated from the Q-values.