

これは、出版のために心理学評論に受理された論文の著者版を L^AT_EX で組版し、参考文献・図・脚注・URL にリンクを貼ったものです。査読・編集・校正・構成上の変更・その他の品質管理を含む出版過程における変更は、この版には反映されていないことがあります。

この論文の最終版は、心理学評論 56 巻 3 号 414～454 頁（出版日 2013 年 12 月 25 日 ISSN 0386-1058）に出版されました。

この版には、出版のために投稿されて以降、変更が加えられている場合があります（改訂履歴）。この原稿は、http://www2.nict.go.jp/advanced_ict/plan/s-brain/miyauchi/index.html からダウンロードできます。

目次

1	はじめに	2
2	非侵襲脳機能計測とは	2
2.1	脳活動の一次・二次・三次信号	2
2.2	非侵襲脳機能計測における空間分解能・時間分解能・精度・確度・信号対雑音比	4
2.3	非侵襲脳機能研究におけるインフォームドコンセント	5
3	各非侵襲脳機能計測法の原理と特徴	6
3.1	functional Magnetic Resonance Imaging: fMRI (機能的磁気共鳴画像)	6
3.1.1	磁気共鳴画像装置	7
3.1.2	磁気共鳴の原理	8
3.1.3	fMRI の原理 (Blood oxygenation Level Dependent 効果: BOLD 効果)	12
3.1.4	脳活動計測法としての fMRI の特徴	14
3.2	fMRI 以外の MRI による脳機能計測法	16
3.2.1	拡散強調画像	16
3.2.2	Voxel Based Morphometry (VBM)	17
3.2.3	Magnetic Resonance Spectroscopy (MRS)	18
3.3	Positron Emission Tomography (PET)	19
3.4	近赤外分光計測 (NIRS: Near Infrared Spectroscopy)	20
3.5	脳波 (Electroencephalography: EEG) と脳磁波 (Magnetoencephalography: MEG)	23
3.6	経頭蓋磁気刺激 (Transcranial Magnetic Stimulation: TMS) 及び経頭蓋電気刺激 (Transcranial Electric Stimulation: TES)	25
4	脳研究のパラダイムシフトー自発性脳活動と脳機能ネットワーク	28
5	何のために脳活動を測るのか?	32
	謝辞	36
	後注	36
	参考文献	43
	改訂履歴	55

脳を測る

—改訂 ヒトの脳機能の非侵襲的測定—

宮内 哲
(独) 情報通信研究機構 未来 ICT 研究所

Non-invasive study of human brain function and psychophysiology (2nd edition)

Satoru MIYAUCHI

Kobe Advanced ICT Research Institute,
National Institute of Information and Technology

概要

Recent advances in the non-invasive measurement of human brain function have outdated a large part of the first edition of “Non-invasive study of human brain function and psychophysiology” (Miyauchi, 1997). In addition, some of the descriptions in the original work now appear misleading, because of a lack of basic knowledge at that time. The original 1997 review has been intensively revised, focusing on measurement methods that have shown significant progress in this decade. Specifically, these include:

1. progress in functional magnetic resonance imaging (fMRI) and other MRI-based imaging methods;
2. the popularization of near-infrared spectroscopy (NIRS) (especially in Japan); and
3. paradigm shifts from localizing brain functionality to identifying functional networks based on spontaneous or intrinsic brain activity.

In the last section, the significance of brain activity measurements in the field of psychophysiology is discussed.

Keywords: fMRI, EEG, MEG, NIRS, PET, TMS

キーワード：機能的磁気共鳴画像，脳波，脳磁波，近赤外光血流計測，陽電子断層撮影，経頭蓋磁気刺激

1 はじめに

「ヒトの脳機能の非侵襲的測定 –これからの生理心理学はどうあるべきか–」を書いてから 16 年が経った [117]。この間の非侵襲脳機能計測の進歩はめざましく、内容の大半は古くなってしまった。また当時の著者の理解不足により、誤解を招く表現がある事にも気がついた。そこで著しい進展があった計測法を中心に稿を改めた。この十年余の非侵襲脳機能計測における大きな変化として以下の三点が挙げられる。

1. 機能的磁気共鳴画像を中心とする磁気共鳴画像の発展
2. (日本における) 近赤外分光法の普及
3. 脳機能の局在から、複数の脳領域で構成される機能的ネットワーク研究へのパラダイムシフト及び自発性・内因性脳活動の再評価

以下の解説では、以上の三点を中心に改訂し、最後に心理学における脳活動計測について個人的見解を述べた。

2 非侵襲脳機能計測とは

2.1 脳活動の一次・二次・三次信号

ヒトの脳活動計測によってわれわれが知りたいのは、精神活動・行動の生物学的基盤となる脳の神経活動である。その最小単位は百億とも二百億とも言われる脳の神経細胞 (ニューロン: neuron) の電気的活動だが、個々のニューロンの活動を非侵襲的に計測する事は不可能である。しかしニューロンの活動に伴ってさまざまな生理学的活動が生じる。ニューロンが電気的に活動するにはエネルギーとしてアデノシン三リン酸 (Adenosine triphosphate: ATP) を必要とし、ATP の産生には酸素によって糖 (グルコース) を解糖する代謝活動が必要となる。したがって神経活動に伴って代謝活動 (酸素代謝, 糖代謝) が生じる。この神経活動と代謝活動 (Fig.1-①→②) の連関を Neurometabolic coupling (Fig.1) と呼ぶ。酸素とグルコースは脳内にほとんど貯蔵されていないので、代謝活動に伴って血液を介して酸素とグルコースを供給するために局所脳血流が増大する [162]。この代謝活動と血流変化 (Fig.1-②→③) の連関を Flow-metabolism coupling (Fig.1) と呼ぶ。すなわち神経活動 (脳活動の一次信号: primary signal) に伴って代謝活動 (二次信号: secondary signal) が生じると共に血流が増大する (三次信号: tertiary signal)。この一連の過程 (Fig.1-①→②→③) をまとめて Neurovascular coupling (Fig.1) と呼び、Neuro-vascular unit (Fig.1) を介して必要なエネルギーを血液からニューロンに供給する [182]。*1

すなわち、狭義の非侵襲脳機能計測とは、

- (1) 脳に不可逆的な変化を与えずに一次・二次・三次信号のいずれかを計測して、
- (2) その信号の空間的・時間的パターンから、神経活動が生じた脳の部位及び時間を推定し、
- (3) 用いた刺激・タスクの特性や被験者の行動との対応関係から、その部位の機能や精神活動との対応を調べる

方法である。主要な計測法として、

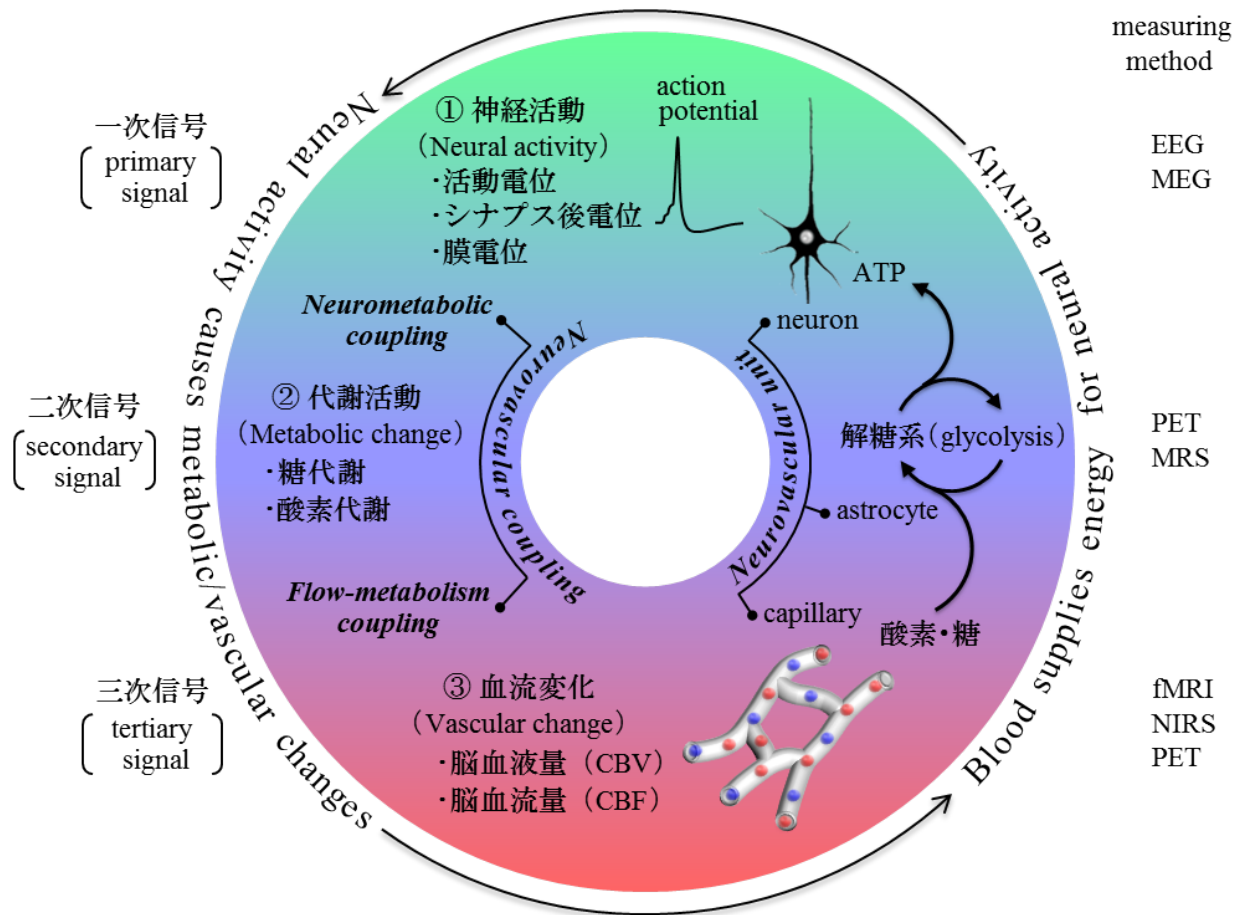


Figure 1 Primary, secondary, and tertiary brain activity signals and their relationships with the corresponding methods of measurement. Neural activity first causes metabolic changes and then changes to the vascular system, which supplies energy for neural activity to the neurons via the neurovascular unit. CBV = cerebral blood volume; CBF = cerebral blood flow; ATP = adenosine triphosphate.

1. 機能的磁気共鳴画像 (functional Magnetic Resonance Imaging: fMRI),
2. fMRI 以外の MRI による脳計測 (拡散強調画像, Voxel Based Morphometry, Magnetic Resonance Spectroscopy。ただし拡散強調画像と VBM は, 上記の (1),(2) の定義からは外れる),
3. 陽電子断層画像 (Positron Emission Tomography: PET),
4. 近赤外分光法 (Near Infra-Red Spectroscopy: NIRS),
5. 脳波 (Electroencephalography: EEG) 及び脳磁波 (Magnetoencephalography: MEG)*2, *3

がある。上記の定義からは外れるが, (1) 及び (2) を満たす方法として,

6. 経頭蓋磁気刺激 (Transcranial Magnetic Stimulation: TMS)

も含まれる。

さらに私見ではあるが, (3) を満たすものとして, 脳損傷患者の損傷部位と欠損した精神機能の関

連を調べる神経心理学 (Neuropsychology) や、精神物理学 (Psychophysics) の一部、例えば知覚学習 (perceptual learning) の成立に一次視覚野の可塑性が関与する事を示した研究 [87] や、両眼視野闘争 (binocular rivalry) の機序が網膜～第一次視覚野の単眼性領域だけではない事を示した研究 [98] のように、直接脳活動を計測しなくても、精神活動・行動と脳の特定の領域の活動・機能との関連を調べた研究も広義の非侵襲脳機能研究法に含めて考えたい。

2.2 非侵襲脳機能計測における空間分解能・時間分解能・精度・確度・信号対雑音比

最初に空間分解能 (spatial resolution) と時間分解能 (time resolution) を定義しておく。脳機能計測における空間分解能とは、脳の異なる部位が同時に二箇所活動した場合に、それぞれを活動部位が異なる独立した脳活動として計測できる最小の距離である (Fig.2-①, d)。時間分解能とは、脳の同一の場所が短期間に二回活動した場合に、それぞれを時間的に独立した脳活動として計測できる最短の時間間隔である (Fig.2-②, t)。通常の計測では計測装置の空間分解能、時間分解能は測定対象には依存しないが、脳活動計測の分解能は、その計測法が計測している現象の時空間特性、脳活動の強さ、皮質表面か脳深部かなどの活動領域に依存し、計測装置の分解能とは分けて考えるべきである。

したがって脳活動計測では、どのような現象をどのように計測しているかの理解が特に重要となる。一般に喧伝されている EEG・MEG・NIRS のセンサ数・チャンネル数やサンプリングレート、fMRI や PET の画素サイズなどは計測装置の分解能であって計測法の分解能ではない。

すなわち脳活動計測法の空間分解能と時間分解能は、

1. その計測法が Fig.1 に示した脳内のどのような生理学的・生化学的現象を計測し、その現象が局所の神経活動に対してどの程度の空間スケール・時間スケールで生じるかと言う生理学的に規定される要因と、
2. その現象をどの程度空間的・時間的に分離して計測・解析できるか、そしてどの程度微弱な信号を計測できるかと言う計測装置側の要因

の両方に依存している。

また実際の計測では計測・解析の過程において生じる誤差があり、これを精度 (precision) と確度 (accuracy) で表す。確度とは真の値 (空間で言えば実際に脳が活動した位置) と複数回の計測で得ら

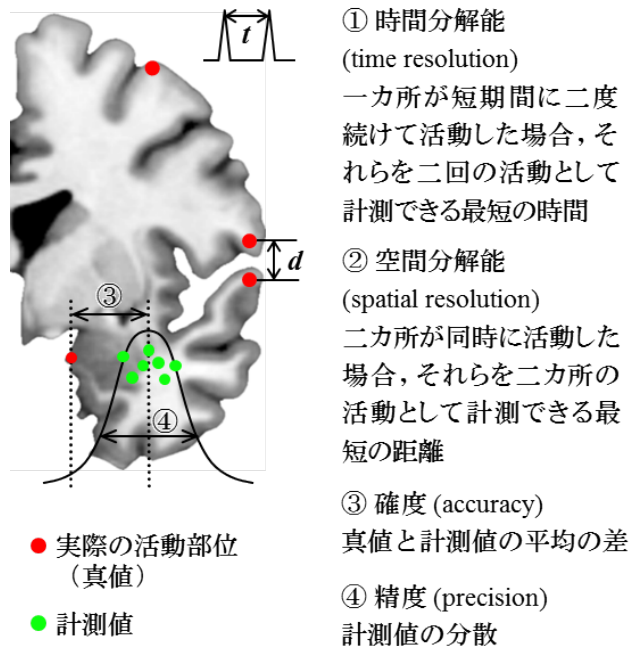


Figure 2 Definitions of spatial resolution (②), time resolution (①), accuracy (③), and precision (④).

れた計測値の平均との差であり (Fig.2-③), 精度とは複数回の計測における計測値の分散の大きさである (Fig.2-④)。分解能と確度・精度は独立した概念であり, 計測装置の高い分解能は, 計測法の高い確度・精度にとって必要条件ではあるが十分条件ではない。各計測法の確度と精度は, 同じ計測法でも, 例えば EEG/MEG の短潜時成分か長潜時成分か, 活動部位が脳表か脳深部かなど, 対象とする脳活動により異なり一概には決められない。以上の要素を総合して, 主要な計測法の空間分解能, 時間分解能, 侵襲性, 計測可能な脳領域を Fig.3 に示した。fMRI は脳表-脳深部を問わず最も高い

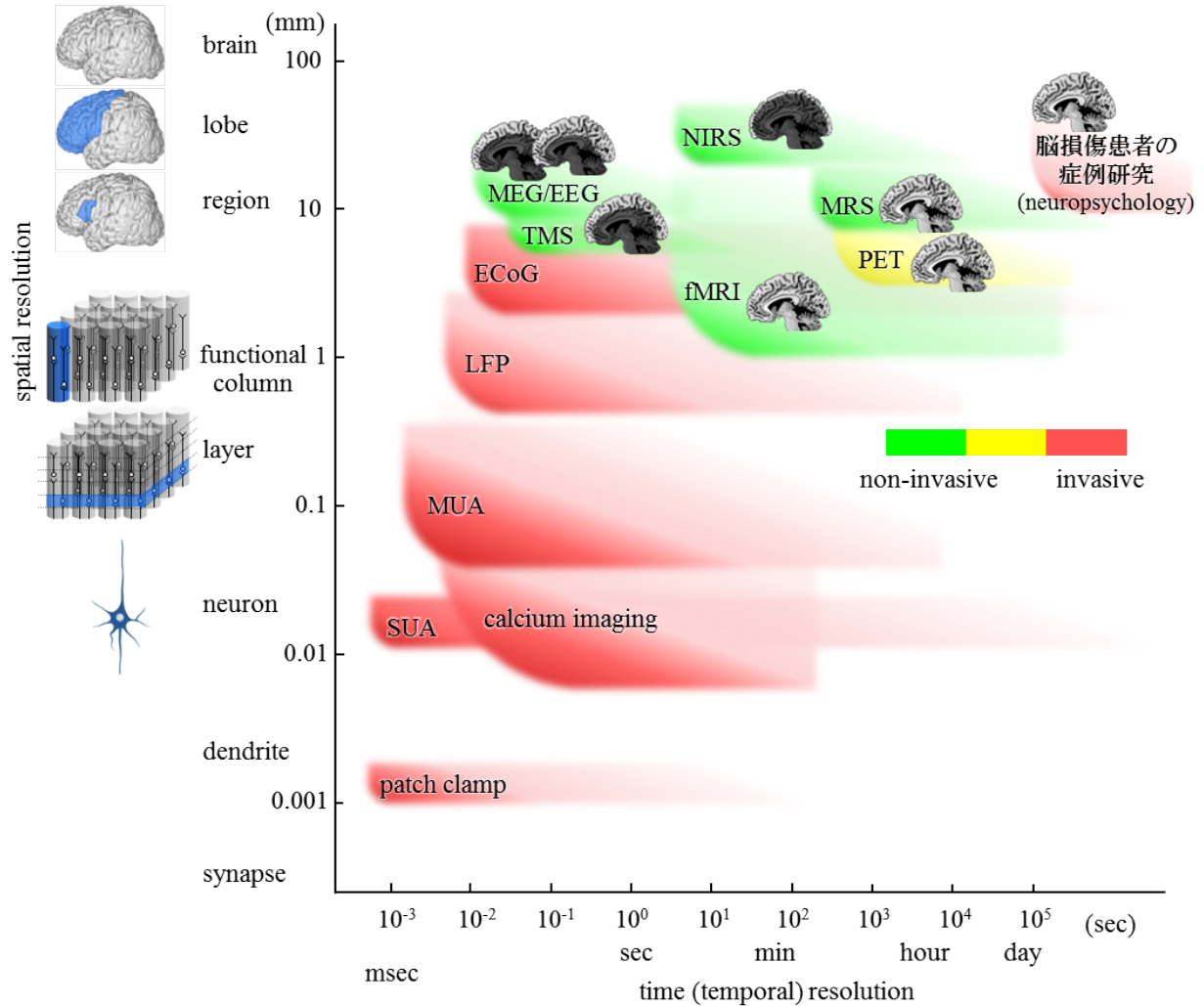


Figure 3 Spatial resolution, time resolution, invasiveness, and measurable area in the brain for each method of measurement of brain activity. The horizontal axis (logarithmic) represents time resolution. The vertical axis (logarithmic) represents spatial resolution. The black shaded area indicates the areas not measurable by that method. Illustrations on the extreme left arranged along the vertical axis and their blue-shaded areas represent the structural and functional composition of the brain, roughly corresponding to the scale on the vertical axis. ECoG: electrocorticography; EEG: electroencephalography; fMRI: functional magnetic resonance imaging; LFP: local field potential; MEG: magnetoencephalography; MUA: multiple unit activity; MRS: magnetic resonance spectroscopy; NIRS: near-infrared spectroscopy; PET: positron emission tomography; SUA: single unit activity; TMS: transcranial magnetic stimulation.

空間分解能，空間精度と確度を有する。それでも fMRI の一つのボクセル*4 の体積を 55 mm^3 とすると，その中には 550 万個のニューロン， $2.2 \sim 5.5 \times 10^{10}$ 個のシナプス，22 km の樹状突起と 220 km に及ぶ軸索が存在する [101]。他の計測法ではさらに多くの神経細胞，例えば EEG の頭皮上電極で電位として記録するためには，最低でも 6 cm^2 の灰白質にある 60,000,000 個のニューロンが同期して活動する必要がある [140]。すなわち個々のニューロンの活動から見れば非常にマクロな情報である。

計測に関するもう一つの重要な概念として信号対雑音比 (S/N 比, signal-to-noise ratio) がある。S/N 比によって識別可能な最小の信号の大きさが決まる。非侵襲計測では脳内の信号源から離れた頭皮あるいは頭蓋の周囲にセンサを設置するので，信号そのものが微弱な上に，周囲からの電磁気ノイズやセンサ自体が発生する熱雑音など，さまざまなアーチファクト*5 が混入する。したがって一般的に非侵襲計測での S/N 比は，Electrocorticography (ECoG) や SUA (Single Unit Activity) 記録のように脳内に電極・センサを設置した侵襲的計測や，in vitro での計測に比べて非常に低い (3-1-3 参照)*6)。非常に低い S/N 比から意味のある信号を取り出すには，各計測法の計測原理を理解した上で，信号に混入してくるアーチファクトを識別し，可能な限り除去する努力が大切である。

2.3 非侵襲脳機能研究におけるインフォームドコンセント

EEG, MEG はニューロンの電氣的活動を電位・磁場として記録するだけなので，計測そのものが脳に不可逆的変化を起こす可能性は無い。他の計測法は，さまざまな形で脳あるいは全身にエネルギーを与える (PET：放射能，fMRI：静磁場，変動磁場 (傾斜磁場)，電磁波，NIRS：近赤外光，TMS：変動磁場)*2。それぞれの装置は主に医療用として開発され，薬事法等によって定められた基準内で使用すれば，計測自体が直接の原因となって副作用や脳に不可逆的変化を起こす可能性は極めて低い。ただし絶対的な安全性が保証されている訳ではない。医療での計測は，計測に基づく診断が患者にもたらす利益と，想定される危険性とのバランスの上に成立しているが，被験者に直接の利益をもたらさない基礎研究では，より慎重を期すべきである。想定される危険性を事前に被験者に十分に説明した上でインフォームドコンセントを得る必要がある。そのためには日本心理学会発行の倫理規定 [136] のみならず，ヘルシンキ宣言 [133] や『ヒト脳機能の非侵襲的研究』の倫理問題等に関する指針 [135] など熟読されたい。また現在では多くの大学・研究機関に倫理委員会が設置されており，インフォームドコンセントの取得及び倫理委員会の承認が無ければ実験の遂行及び学術論文としての投稿が認められない。しかし非侵襲脳機能計測を行おうとする研究者は，形式的に倫理委員会による書類審査を通すだけでなく，「計測自体が『さまざまな形で脳あるいは全身にエネルギーを与え』，健常者の脳に不可逆的変化を引き起こす可能性が完全にゼロではない。」と言う事を念頭に置いてほしい。

3 各非侵襲脳機能計測法の原理と特徴

3.1 functional Magnetic Resonance Imaging: fMRI（機能的磁気共鳴画像）

核磁気共鳴現象を利用して生体の断層像を撮像するために開発された磁気共鳴画像装置で脳活動を計測できることが示されたのは、1990 年代初頭のことであり [141, 142]。血流変化に基づく脳活動（機能画像）を計測できることから、機能画像の計測を functional Magnetic Resonance Imaging（機能的磁気共鳴画像法）と呼ぶ。磁気共鳴画像装置自体は高価だが、

1. 生体の断層像を撮影する臨床検査用の装置をそのまま使用できる、
2. 大脳皮質だけでなく、脳幹を含む全脳の活動を高い空間分解能と精度・確度で計測できる、
3. 同じ装置で脳活動イメージングにとって必須である脳の構造画像や 3.2 で述べる種々の画像を得られる

事から急速に普及し、現在ではヒトの非侵襲脳活動計測の中心的な計測法となっている。以下の二つの理由から、核磁気共鳴と fMRI の原理を心理学分野の総説としては詳しく説明する。

1. 核磁気共鳴も fMRI の原理となる BOLD (Blood Oxygenation Level Dependent) 効果も、直接観察不可能な現象である。しかし実験に基づいてその現象を理論的に明らかにし、その理論からの演繹として磁気共鳴画像装置及び fMRI という形で具現化され、生体断層像の撮影及び脳活動計測法として必要不可欠なものとなっている。水素原子の振る舞いから人の脳活動を可視化する、その原理を知る事、特に個々の水素原子の微視的 (microscopic) な振る舞いを巨視的 (macroscopic) に考えて理解する事は (3.1.2)、やはり観察不可能な精神現象を研究対象とする心理学者にも参考になると考える。さらに「4 脳研究のパラダイムシフト」で述べる、さまざまな空間スケールでの脳の自発性活動と、それらの入れ子構造の理解にも役立つ、かもしれない。
2. 他の計測法と同様、fMRI でもさまざまなアーチファクトが信号に混入する。信号に含まれているアーチファクトを識別し除去するには、その計測原理を理解している必要がある。後述する NIRS における皮膚血流の問題のように (3.4)、使用する計測法の原理と、その計測法が計測している生理学的現象の性質を理解した上で計測・解析を行わなければ、信頼できる結果は得られない。

3.1.1 磁気共鳴画像装置

Fig. 4 に磁気共鳴画像装置の外観と主要な構成を示す。1.5 テスラ以上の高磁場磁気共鳴画像装置は、液体ヘリウムによって冷却され超伝導状態にあるコイルに電流を流して均一な静磁場を作り出している円筒状の超伝導マグネット (Fig. 4-①) を中心に構成されている。マグネットの内側には磁場の均一度を調整するためのシムコイル (Fig. 4-②)、x/y/z の三方向について線形の傾斜磁場を作るための傾斜磁場コイル (Fig.4-③、Z 軸方向の傾斜磁場のみを表示) と、電磁波を照射するための送信コイル (Fig.4-④) がある。fMRI では頭部を撮像するので、マグネットの中心に磁気共鳴信号を受信する頭部用受信コイル (Fig.4-⑤) を置き、この中に被験者の頭部が入る。

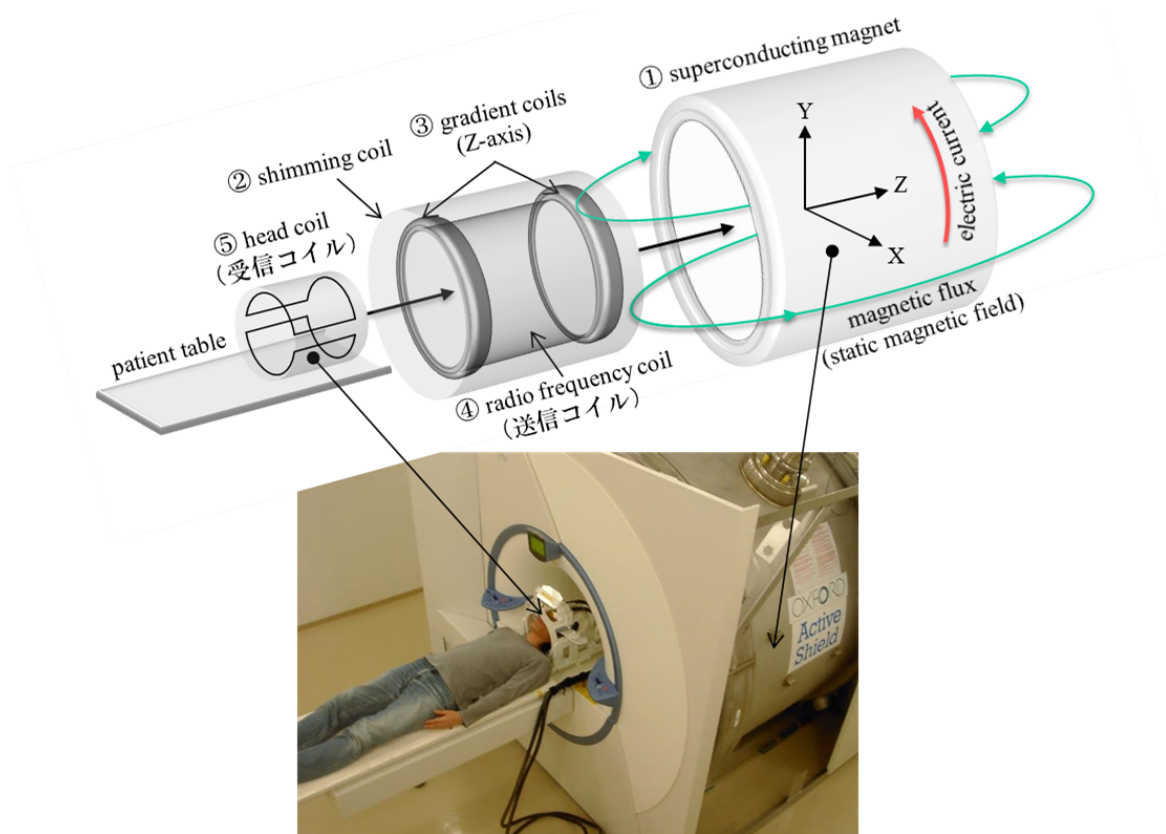


Figure 4 The components of an MRI scanner and a photograph of an MRI scanner with part of the housing removed.

3.1.2 磁気共鳴の原理

共鳴現象とは、特定の周波数で振動している物体または系から、他の同じ周波数で振動する物体または系へのエネルギーの伝搬である。核磁気共鳴とは、磁場中に置かれる事により一定の周波数で歳差運動（後述）をする原子核が、同じ周波数の電磁波からエネルギーを吸収及び放出する現象である。エネルギーを吸収した状態で電磁波を止めると、原子は吸収したエネルギーを同じ周波数の電磁波として放出する。この電磁波をコイルにより受信したものが磁気共鳴信号であり、磁気共鳴信号を位置情報に基づいて再構成し、二次元の断層画像として画像

化したものが磁気共鳴画像である。生体用の MRI では、通常は生体組織に多く存在する水分子を構成する水素原子を対象とする（水分子以外の水素原子の計測が 3.2.3 で述べる MRS になる）。

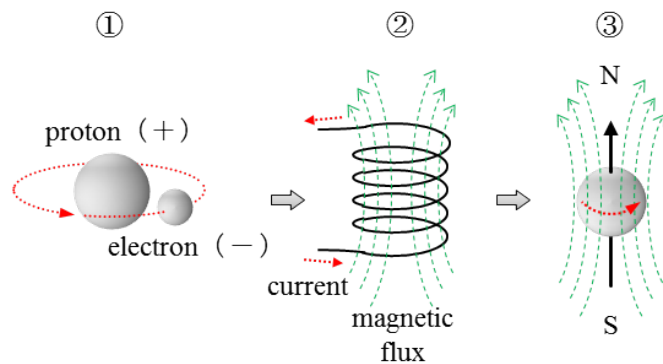
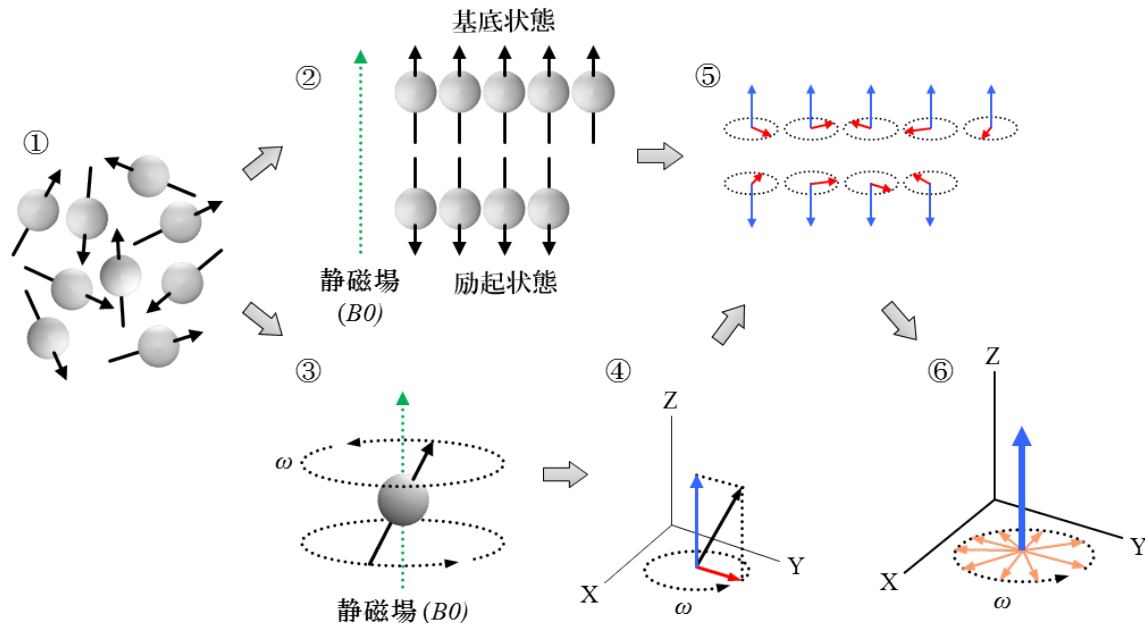


Figure 5 An atom of hydrogen (①) can be regarded as a micro magnet (②) and described by its spin (③).

水素原子は陽子の周囲を一つの電子が回転しているので (Fig.5-①), 一つ一つの水素原子を小さな電磁石とみなし (Fig.5-②), Fig.5-③のように表せる。これを核スピンと呼ぶ。核スピンの強度の静磁場に入ると以下の二つの現象が生じる。



$$\omega = \gamma B_0$$

ω : 歳差運動の周波数 (ラーモア周波数)

γ : 原子核の種類で決まる磁気回転比 (水素原子: 42.6 MHz/T)

B_0 : 静磁場強度 (T)

Figure 6 Spins (①) are split into low-energy state and high-energy state groupings (② and ⑤, Zeeman splitting) and precess in a magnetic field (③ and ④). Combined, they can be illustrated as a macroscopic magnetization vector (⑥).

1. 通常はバラバラの向きで回転している核スピンの (Fig. 6-①), 静磁場と同じ方向 (基底状態) か逆方向 (励起状態) に整列するが (ゼーマン分裂), 基底状態の核スピンの方がわずかに多い (Fig.6-② *7)
2. 同時に核スピンは, 原子核の種類と静磁場強度によって決まる周波数 (ラーモア周波数: Larmor frequency) *8 で, 静磁場の方向を中心として回転軸を傾けながら回転するコマのような歳差運動を始める (Fig.6-③)

傾いた磁石が回転しているので, 静磁場の方向を Z とすると, 個々の核スピンは Fig.6-④のように Z 軸方向の成分と (縦磁化成分), X-Y 平面上で回転する成分 (横磁化成分) に分解でき, Fig.6-⑤は Fig.6-⑤のように表せる。さらに複数の核スピンをまとめて巨視的に見ると, 縦磁化成分は反対方向を向いた核スピンの縦磁化成分によって打ち消され, 基底状態のスピンの多い分 Z 軸方向の成分が残る (巨視的縦磁化成分)。X-Y 平面上の横磁化成分は個々の核スピンの位相がバラバラなので巨視的横磁化成分はゼロとなる (Fig.6-⑥)。この状態で核スピンの歳差運動の周波数と等しい電磁波を与え続けると, Fig.7-①→②→③に示した以下の二つの現象が同時に (しかし独立して) 生じる。

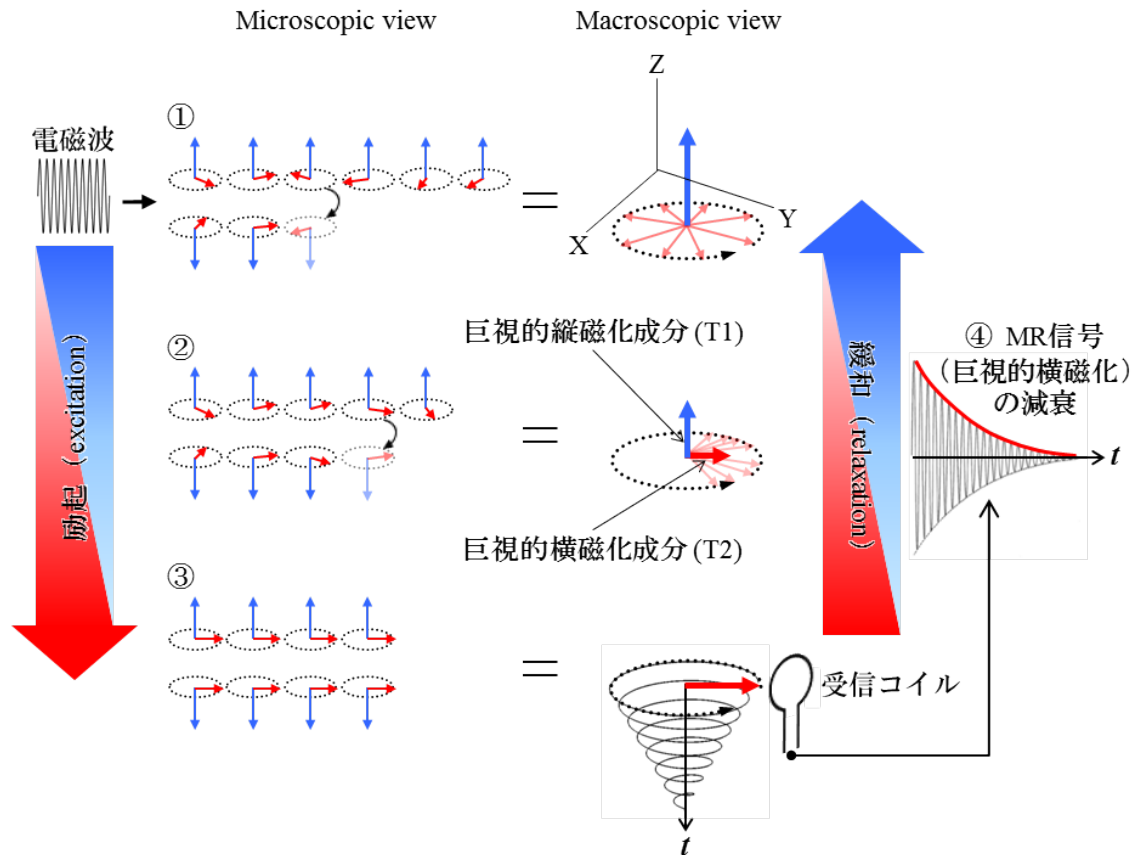


Figure 7 A schematic representation of excitation and relaxation from microscopic (left) and macroscopic (right) viewpoints.

1. 核スピンのエネルギーを吸収して、基底状態にある核スピンのエネルギーの高い励起状態へと遷移する。
2. 核スピンの位相が電磁波の位相に同期する事により、個々の核スピンの横磁化成分の位相が揃う。

この二つの現象を合わせて「励起」(excitation)と呼ぶ。電磁波を一定期間照射し、基底状態と励起状態の核スピンの同数になればZ軸に平行な巨視的縦磁化成分はゼロとなり、核スピンの位相が揃うにつれてX-Y平面上に巨視的横磁化成分が出現する (Fig.7-①→②→③)。磁化ベクトルが90度倒れた事になるので (この角度をFlip Angleと呼びFAで表す)、この電磁波を90度励起パルスと呼び、励起パルスと励起パルスの時間間隔を繰り返し時間 (Repetition Time: TR)と呼ぶ。電磁波を止めると、励起とは逆の「緩和」(relaxation)が始まり、以下の二つの現象が (独立して) 生じる (Fig.7-③→②→①)。すなわち、

1. 吸収されたエネルギーが周囲に放出され、励起状態にある核スピンの基底状態に戻る事により巨視的縦磁化成分が回復する (T1 緩和, あるいは縦緩和)。
2. 近傍にある核スピン同士が作る微小な磁場 (Fig.5-③) が干渉する事により (スピンスピン相互作用)、核スピンの位相がずれて巨視的横磁化成分が減衰する (T2 緩和, あるいは横緩和, Fig.7-④)。この時にX-Y平面上に受信コイルがあれば、巨視的横磁化成分の回転に伴

う電磁誘導によって、受信コイルに歳差運動と等しい周波数の正弦波様の起電力が発生する (Fig.7-④, MR 信号), これが磁気共鳴信号となる。

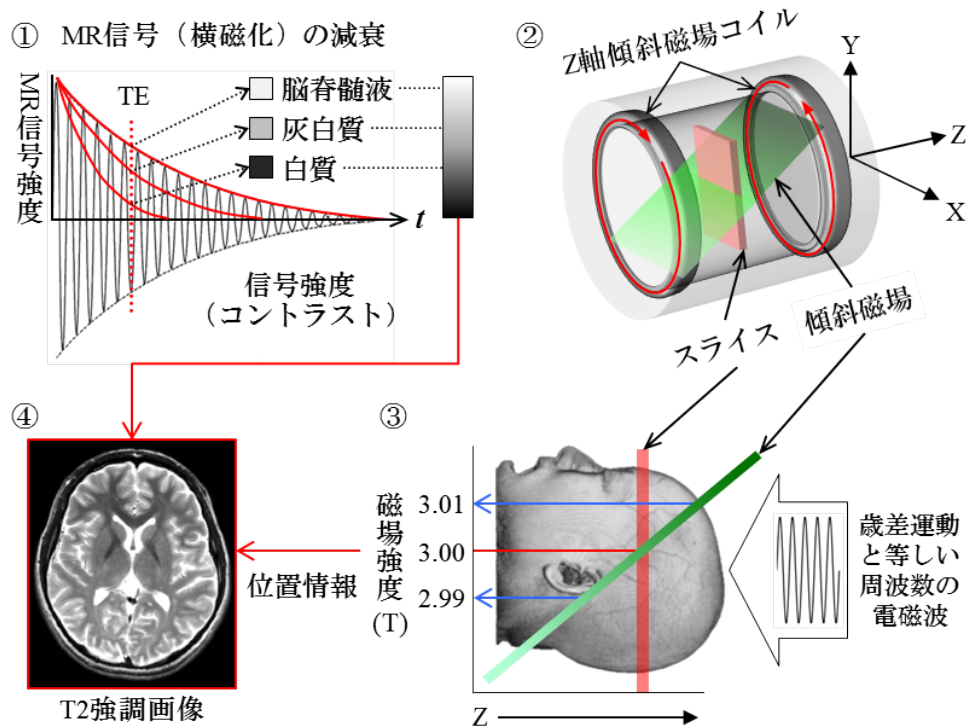


Figure 8 The relaxation time depends on the water content of the brain tissue (①), which produces the contrast of an MR image (④), while the gradient magnetic field (② and ③) gives spatial information about the MR signal.

緩和に要する時間 (緩和時間: relaxation time) は、水素原子が組織内で他のどのような原子・分子と結合しているかにより異なる。したがって励起から一定時間後 (エコー時間, echo time: TE) の磁気共鳴信号強度は脳の白質・灰白質・脳室 (脳脊髄液) などの組織によって異なり (Fig.8-①, MR 信号の減衰), 各ボクセルの信号値にグレースケールを割り当てて画像として表示すれば脳の構造画像が得られる (Fig.8-④)。T2 強調画像。縦磁化成分を画像化する T1 強調画像もあるが省略する)。

断層像を得るためには、磁気共鳴信号が脳のどの部位から得られたかを示す位置情報が必要となる。位置情報の取得には、磁場強度の違いによる共鳴周波数の違いを利用する。マグネット内に空間の三方向についてそれぞれ傾斜磁場を作るための一対になったコイルがある (Fig.4-③, Fig.8-②, Z 軸傾斜磁場コイルのみを表示)。一対のコイルに逆方向に電流を流して、超電導マグネットによる静磁場を Z 軸に対して線形に傾斜させる (Fig.8-②)。核スピンの歳差運動の周波数は磁場強度により異なり、磁気共鳴はスピンの歳差運動と等しい周波数の電磁波でなければ生じないので、Z 軸上の特定の面 (Fig.8-③, スライス) に選択的に Fig.7-①→②→③に示した励起を起こすことができる。さらにスライス面内での位置情報を得るために X 軸, Y 軸に対しても磁場を傾斜させ、二次元フーリエ変換により歳差運動の周波数と位相情報から位置を求めて断層画像を構成する (Fig.8-④)。より詳しい磁気共鳴の原理や MRI 画像の構成法, シーケンスと呼ばれる傾斜磁場と電磁波照射の制御については成書を参照されたい [134]。

3.1.3 fMRI の原理 (Blood oxygenation Level Dependent 効果 : BOLD 効果)

実際の横磁化成分の減衰は、スピンスピン相互作用から理論的に予測される減衰 (自由誘導減衰, Free Induction Decay: FID) より早い。スピンスピン相互作用以外に、磁場の不均一があれば、核スピンの歳差運動の周波数が異なるために、個々の核スピンの位相がより早くずれるからである。これを T2 と区別するために T2* (T2 スター) と呼ぶ。磁場の不均一の原因としては、

1. マグネットそのものが持つ静磁場の不均一
2. マグネット内に空気とは異なる磁化率 μ_0 を持つ生体が入ることにより生じる不均一
3. 血液中のヘモグロビン (hemoglobin) に起因する不均一 (BOLD 効果)

などがある。これらの中で、血流量の変化に伴って生じる、③血液中のヘモグロビンに起因する不均一を検出するのが fMRI である。それ故、機能画像の事を T2*強調画像 (T2*-weighted image) とも呼ぶ。Fig.9 に機能画像の例を示す。Fig.9-①では、機能画像が明暗比 (=コントラスト) のあるボク

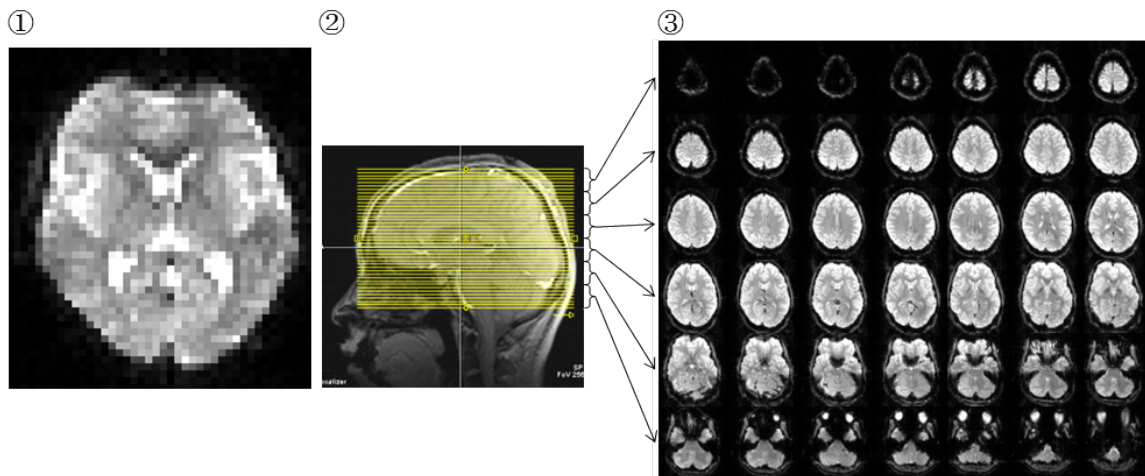


Figure 9 Examples of fMRI. An axial slice without a spatial filter (①); a structural sagittal image (②) indicates the axial position of the images shown in ③.

セルの集合である事を明示的に示すために、空間フィルタをかける前の画像を表示している。MRI の原理で説明したように、fMRI 画像の信号の絶対値 (各ボクセルの輝度) は脳の各組織の T2*緩和時間に依存しており (Fig.8-①), 脳の神経活動とは全く関係がない事に注意してほしい (したがって Fig.9-①では、脳室の信号値が最も高くなっている)。Fig.9-②に示した脳の最上部から脳幹・小脳を含む最下部までを 64×64 ボクセル (ボクセルサイズ 3×3×3 mm) で構成される 42 枚のスライスで撮像した機能画像が Fig.9-③になる。以下に BOLD 効果について説明する。

血液中のヘモグロビン (直径: 7-8 μm , 厚さ: 1-2 μm) は、ヘム (Heme) と呼ばれる鉄原子を取り巻く有機化合物 (ポルフィリン: porphyrin) と、グロビン (globin) と呼ばれるタンパク質から構成され、赤血球の容積の大部分を占める [71]。肺でヘム内の鉄原子に酸素分子が結合したヘモグロビンは動脈 (artery) - 細動脈 (arteriole) を通り、末梢の毛細血管 (capillary) で酸素を放出して二酸化炭素と結合し、細静脈 (venule) - 静脈 (vein) を経て肺に戻る (Fig.10-①及び 10-②)。ヘモグロビンは酸素との結合状態によって磁化率が変化する。すなわち、酸素分子と結合した oxy-Hb*10 は反磁

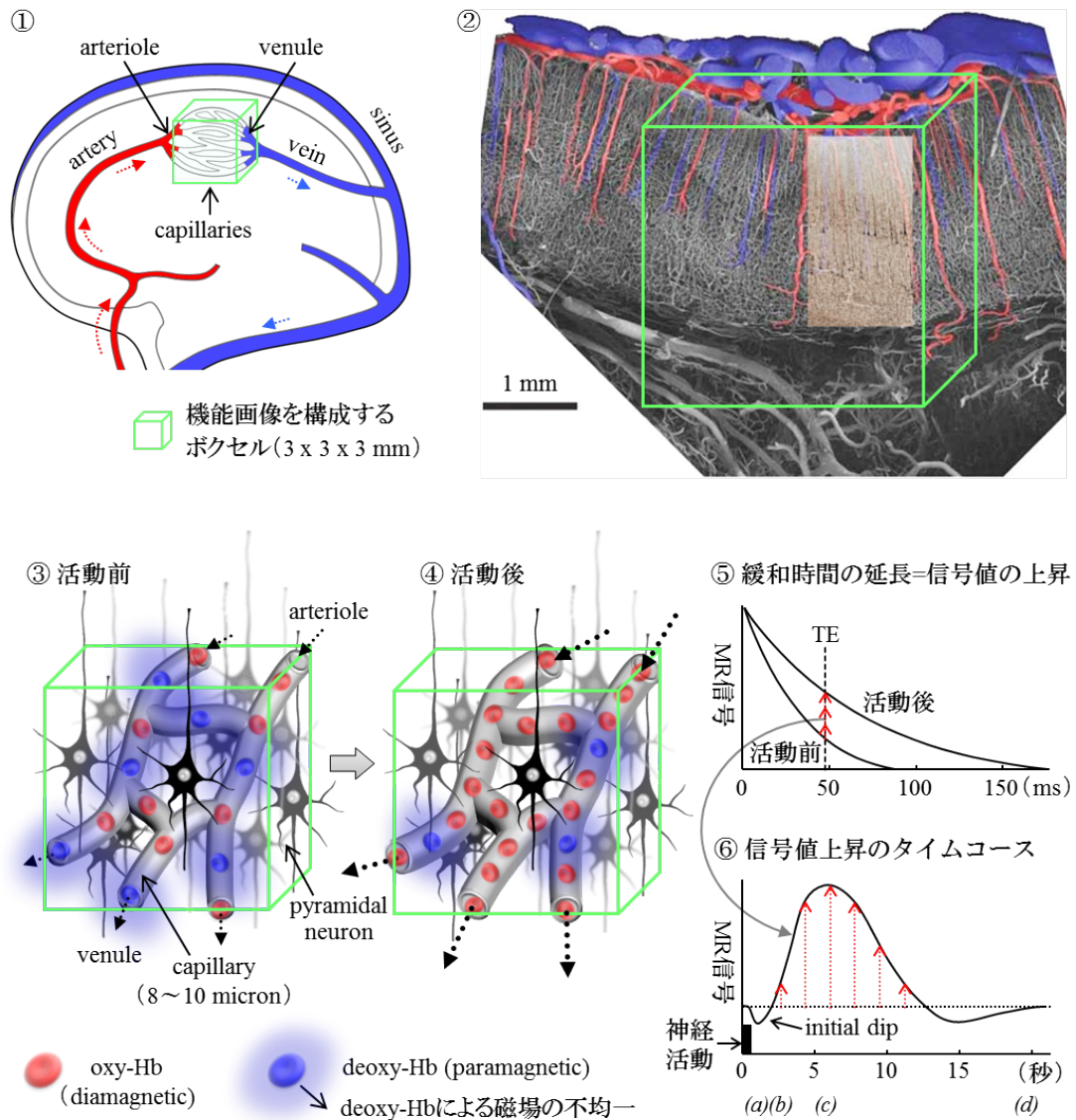


Figure 10 fMRI measurement principles. ① A schematic representation of blood vessels in the brain. The green cube represents a voxel from an fMRI image. ②. A scanning electron micrograph of a vascular corrosion cast from the primary visual cortex of a macaque (adapted with permission from Macmillan Publishers Ltd.: Nature Publishing Group, Hirsch et al., 2012 [70]) overlapped with a photograph of pyramidal neurons and their apical dendrites (SMI-32 immunostaining, temporal cortex of a marmoset monkey. Kindly provided by Dr. Hironobu Tokuno, Laboratory of Brain Structure, Tokyo Metropolitan Institute of Medical Science). Red indicates cortical arteries, blue indicates cortical veins, and no color indicates capillaries. ③ and ④: Schematic representations of capillaries, pyramidal neurons, oxy-Hb, and deoxy-Hb before (③) and after (④) neuronal activity in the voxel. ⑤. A prolongation in the relaxation time causes an increase in the MR signal whose time course is shown in ⑥ (generally referred to as the “hemodynamic response function”).

性*9を示すのに対して、酸素分子を離した deoxy-Hb*10 は常磁性*9を示す。

したがって強い磁場の中では deoxy-Hb は磁化されて新たな磁場を形成するため、deoxy-Hb を含む血管と周囲の組織では磁場の均一度が低下している。水素原子のスピン回転周波数は磁場強度に依存するため、deoxy-Hb の周囲の水分子内の水素原子スピンの位相は早く乱れ、T2*緩和時間が短縮する。したがって通常の状態では毛細血管周囲の T2*信号値は低下している (Fig.10-③, 活動前)。この血管内の deoxy-Hb の常磁性による磁気共鳴信号の変化を BOLD 効果と呼ぶ [141, 142] (BOLD 効果を、次のパラグラフの (1)~(6) で述べている、血流の増加に伴う deoxy-Hb の減少による磁気共鳴信号の上昇として説明している解説があるが、間違いである)。

脳のある領域のニューロンが活動すると、以下の現象が生じる。

- (1) 脳内の局所的な神経活動によって酸素消費量が増大する。
- (2) 酸素消費量の増大によって deoxy-Hb が増加する結果、T2*緩和時間が短縮し、一時的に T2*信号が減少する (initial dip, Fig.10-⑥-(a))。
- (3) 活動したニューロンに酸素を供給するために周囲の毛細血管の局所血流量が増大する。
- (4) 血流量の増加は 30~50% に達し、実際の酸素消費量の増加 (約 5%) を大幅に上回る [45, 46]。
- (5) その結果、毛細血管及び細静脈での血流量及び流速が上がり、deoxy-Hb が急速に灌流され、ニューロンの周囲にある毛細血管の単位体積 (ボクセル) あたりの deoxy-Hb 量が減少する (Fig.10-④, 活動後)。
- (6) 磁性体である deoxy-Hb が減少する事によりボクセル内の磁場の均一度が上がり、T2*緩和時間が延長する結果、T2*信号が増大する (Fig.10-⑤)。信号の増大は神経活動と同時にではなく、血流の増加に伴って神経活動から 1~2 秒遅れて始まり (Fig.10-⑥-(b)), 5~6 秒でピークに達し (Fig.10-⑥-(c)), 約 20 秒後に元に戻る (Fig.10-⑥-(d)), 血流動態反応関数, Hemodynamic Response Function: HRF)。

したがって fMRI における脳活動に伴う信号値の上昇は、BOLD 効果によって毛細血管周囲の組織の信号値がもともと低下しており、それが脳活動に伴う血流の増加による灌流 (perfusion) 効果で deoxy-Hb が減少し、低下していた信号値が回復する、という理解が正しい。

Fig.11 に、左前腕への熱痛刺激により賦活された右第一次体性感覚野の 1 ボクセルの信号値の raw data と、右上に解析結果を示す。Fig.11 の raw data は、一般の fMRI を用いた論文に掲載されている図とは異なり、頭部の動きの補正以外は何のフィルタ処理もせずに、縦軸も MRI 信号の絶対値で表示している。確かに熱痛刺激の on/off に応じた信号値の変化が認められるが、信号の変化率は、わずか 1% 程度にすぎず、刺激による信号値の上昇より大きいドリフトや、同一条件内での信号値の変動も大きい。すなわち右上に示した解析結果の画像から直感的に予想されるよりも実際の S/N 比は非常に低い。

3.1.4 脳活動計測法としての fMRI の特徴

fMRI の空間分解能に関しては、一般に一つのボクセルが 2×2×2 mm から 3×3×5 mm 程度で、192×192~256×256 mm の撮像範囲 (Field of View: FoV) を、1 スライスにつき 64×64~128×128 の空間解像度で得ることが出来る。解析の際の空間フィルタを考えなければ、基本的に各ボクセルの信号値は独立なので、2~3 mm 程度の分解能を有している。MRI の空間分解能は静磁場の強度に依存しており*7、近年実用化された超高磁場 MRI(7~9.4 テスラ) では、1 mm 以下のボクセル

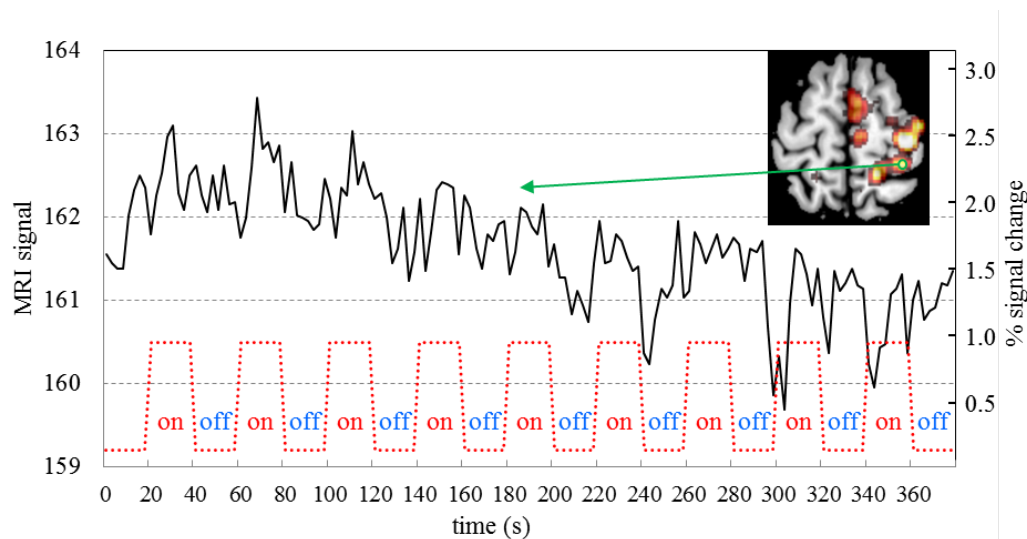


Figure 11 An example of the time course of fMRI raw data extracted from a voxel in the right primary somatosensory cortex (green circle) induced by thermal pain stimulation of the left forearm. The left vertical scale indicates the absolute value of the fMRI signal. The right vertical scale indicates % signal change. Note that the absolute value of the fMRI signal does not reflect the absolute level of the brain activity, and that the actual signal-to-noise ratio is quite lower than that intuitively expected from the activation map (upper right). Kindly provided by Dr. Shigeyuki Kan, CREST-Brain Imaging Team, National Institute of Information and Communications Technology.

サイズでも十分な強度の磁気共鳴信号が得られる。この事は fMRI の空間分解能が、Fig.3 の縦軸上で functional column から layer に近づいている事を意味している [13]。実際に 7 テスラの高磁場 MRI を用いてヒトやサルの第一次視覚野で、眼優位性コラムだけでなく方位選択性コラム [202] や layer [154, 145] に選択的な賦活が報告されている。ただし fMRI 信号の変化が毛細血管での血流の変化なのか、細静脈での血流の変化も含むのかについては、BOLD 効果の発見以降絶えず議論されてきた。前者であれば、fMRI の信号値は正確にニューロンが活動した部位に局限した変化を示すが、後者であればニューロンが活動した部位と、その下流の静脈を含む、より広い範囲で信号値が変化する事になり、空間分解能は低下する (2.2 その現象が局所の神経活動に対してどの程度の空間スケール・時間スケールで生じるかと言う生理学的に規定される要因)。現時点では、比較的狭い領域のニューロンが活動した場合の信号値の上昇はほぼ毛細血管領域に限定されるのに対して、広い領域のニューロンが同時に活動した場合は BOLD 効果に起因する信号値の上昇が細静脈にまで及ぶと考えられている [101, 90]。fMRI での信号値の増加が脳のどのような神経活動を反映しているかについては、サル及びネコを用いた fMRI と神経生理学的記録の同時記録により調べられている [99, 100, 197]。その結果、BOLD 効果による信号変化は、狭い領域 (0.2×0.2 mm 程度) の個々のニューロンの発火頻度を反映する MUA (Multi Unit Activity) よりも、より広い領域内 (2×2 mm 程度) のニューロンの同期的活動を反映する LFP (Local Field Potential) との相関が高い事が示された。すなわち特定の脳領域の出力 (SUA/MUA で示される錐体細胞の活動電位) ではなく、LFP, ECoG, EEG と同様に、機能コラムや単一の領域内での局所的な結合からの入力によるシナプス活動を強く反映していると考えられている。*11

fMRI の利点として、空間分解能の高さが強調されるが、血流が変化した部位の信号強度変化を直接計測しているため、後述する EEG や MEG のような活動源の位置に関する推定誤差を原理的に含まず、脳表・脳深部を問わず高い確度を有する事も大きな利点である。さらに fMRI の長所として、同じく血流を計測する PET との比較において、時間分解能の高さと非侵襲性があげられる。時間分解能に関しては、PET では一回の撮像に一分～数分以上かかるのに対し、fMRI では、一回の励起でスライス上の全てのボクセルから磁気共鳴信号を取得するシングルショット EPI 法 (single-shot echo planar imaging) により、数十～100 ms 程度で一枚の画像を得ることができる。一枚の機能画像の厚さを 3～4 mm とすれば、30～40 枚でほぼ脳全体が含まれるので、2～3 秒毎に全脳の機能画像を得る事ができる。さらに最近になって、一度に複数のスライスを励起してデータを取得する方法 (multiband echo planar imaging) が実用化されつつあり [120]、撮像に要する時間はさらに二分の一から三分の一になる。ただし、上述のように fMRI で見ている現象は血流の変化であり、実際の神経活動に比べると遅い変化しか示さないため、例えば視覚刺激の提示に伴う一次視覚野の活動と視覚前野の活動の時間的関係を直接計測することはできない。非侵襲性に関しては、PET のように放射性物質の注入を必要としないため、学習や神経精神疾患からの回復に伴う数時間～一年以上にわたる脳活動の変化を同一の被験者で縦断的に計測することが可能である。

3.2 fMRI 以外の MRI による脳機能計測法

高価な磁気共鳴画像装置が医療や基礎研究において普及してきたもう一つの理由は、同じ装置で撮像法を変えることにより、構造画像や機能画像以外にも生体のさまざまな組織や物質を可視化できるからである。例えば、脳内で一定の速度で移動している物質 (すなわち血液) を選択的に画像化する事により、血液が通過する組織、すなわち血管の画像 (Magnetic Resonance Angiography: MRA) が得られる。また後述するように水分子の拡散の異方性から神経線維束の画像が得られる。脳活動・脳機能に関連したものとして、

1. 拡散強調画像
2. T1 強調構造画像による Voxel Based Morphometry,
3. Magnetic Resonance Spectroscopy

を簡単に説明する。

3.2.1 拡散強調画像

水溶液中の水分子はブラウン運動によりランダムに動いて等方的に拡散 (isotropic diffusion) していくが、水分子の移動を妨げる構造があれば拡散は制限される。ボクセル毎の水分子の拡散の大きさを画像化したものを総称して Diffusion Weighted Image (DWI) と呼ぶ。白質を構成する神経線維の軸索内にはダイニン・キネシンなど、いわゆるモータータンパク質が軸索内輸送を行う際にレールとして用いる微小管や、ニューロフィラメントが軸索と平行に多数走っている。この構造のために、水分子は神経線維と平行な方向には動きやすく、垂直な方向には動きにくい [18]。*12 ただし、画像化とは位置情報を持つ各ボクセル (ピクセル) に一つの値 (スカラー値) を割り当てる事に他ならないが、各ボクセルには 6 個の変数 (3 軸の拡散の大きさと方向) が含まれ、そのままでは画像化が困難なため、通常は異方性の強さを示す FA 値 (Fractional anisotropy, 三方向の拡散係数の標準偏

差。神経線維に富む白質では 1 に近い値、脳脊髄液では 0 に近い値となる）による FA map や、方向の情報を捨てて三方向の ADC の平均値による ADC map として画像にする。さらに一定以上の FA 値を持つボクセルの拡散が最も大きい方向を神経線維の方向と仮定して隣接する複数のボクセルを辿っていき（fiber tracking）、特定の神経線維束を三次元画像として再構築した画像を Diffusion Tensor Tractography (DTT) と呼ぶ [123, 124, 6, 7]。方向による拡散の大きさの違いを拡散異方性（diffusion anisotropy）と呼ぶ。異方性を定量化するために、ボクセル内での神経線維の方向（x 軸）と神経線維に直交する二方向（y, z 軸）を軸として、各軸方向への拡散の大きさ（apparent diffusion coefficient: ADC, 拡散係数）*12 で表される楕円体（テンソル楕円体, [15]）を用いて解析した画像を総称して Diffusion Tensor Image (DTI) と呼ぶ。

一つのボクセル内（2~3 mm）で交差する複数の神経線維束を区別することはできないので局所の微小な神経線維の画像化は困難だが、後述する自発性脳活動ネットワークが領域間の機能的結合性（functional connectivity）を扱うのに対して、神経線維束による解剖学的な結合（anatomical connectivity）を明らかにする事ができる。臨床医学での脳損傷に伴う神経線維の損傷の可視化のみならず、発達に伴う白質の髄鞘化の程度 [205] や脳梁線維の変化 [186]、学習による神経線維の可塑的な変化や [80, 88]、神経精神疾患患者の特定の脳領域間の神経線維による結合が健常者と異なる事が報告されている [29, 42]。また後述する fMRI による自発性脳活動ネットワークの研究及び Voxel Based Morphometry と組み合わせる事により、同一の装置でヒトの全脳における領域（灰白質）と領域間の結合性（白質）を構造と機能の両面から非侵襲的に調べる事が可能である [24, 173]。

3.2.2 Voxel Based Morphometry (VBM)

高解像度（1×1×1 mm 程度）の T1 強調画像から脳を灰白質、白質、脳脊髄液に分離し、脳の各領域の灰白質及び白質の容積を健常者群と患者群で比較したり、縦断的な研究で個人の特定の領域の灰白質・白質の容積の変化を調べる事が可能になった。発想としては 18 世紀に Gall が提唱した骨相学にまで遡ることができ、MRI による高解像度の脳の構造画像が撮像できるようになった 1980 年代からアルツハイマー病患者の海馬の萎縮などの研究がある。コンピュータの処理能力の増大に伴い、画像処理によって灰白質・白質・脳脊髄液を正確に分離できるようになり、さらに個人の構造画像を標準脳に変換し、大きさや形状が異なる脳でもボクセル単位で統計的に解析・比較できるようになった事により、2000 年前後から全脳を対象にした詳細な比較が可能になった [8, 13]。ロンドン市内の数万の道路を全て覚えなければ試験に合格できないロンドンのタクシー運転手の海馬後部が、健常者や試験に合格しなかった被験者よりも大きい事を報告した Maguire らによる研究が有名だが [102, 201]、視覚障害 [21] や発達障害 [114] における特定の領域の容積との相関、発達 [54]・加齢 [57] や知覚運動学習 [37, 160] に伴う灰白質・白質の容積の変化が報告されている。

ただし VBM によって計測される灰白質・白質の容積の変化がどのような機序によってもたらされているかという点については、まだ一致した見解が得られていない。従来、成体では再生されないと考えられてきたニューロンがヒトの海馬歯状回で新生される事 [38] やサルの側脳室下帯で新生されたニューロンが前頭・頭頂連合野に移動する事が報告されているが [58]、VBM で検知可能な程の多数のニューロンが新皮質で新生されるとは考えにくい。灰白質を構成しているのは細胞体（神経細胞・グリア細胞）とニューロンから伸びる樹状突起と棘突起である。実験室の飼育ケージのような単調な環境に置かれた動物よりも複雑な環境に置かれた動物の方が、ニューロンの樹状突起、棘突起、シナプスが増えることが齧歯類だけでなくサルでも報告されている [94]。したがって現時点では、学習に

よる灰白質の増加は主に樹状突起，棘突起，シナプスの増加によるものであり，一方，加齢や疾患による灰白質の減少は主にニューロン数の減少によるものと考えるのが妥当であろう。

3.2.3 Magnetic Resonance Spectroscopy (MRS)

3.1.3 磁気共鳴の原理で、「各スピンは，原子核の種類と静磁場強度によって決まる周波数で，・・・歳差運動を始める」と書いたが，厳密には水素原子が他のどのような原子と結合しているかによって歳差運動の周波数はわずかに異なる（化学シフト: chemical shift）。例えば水分子（ H_2O ）を構成する水素原子に比べて，脂肪に含まれるメチレン基（ $-\text{CH}_2-$ ）を構成する水素原子は 3.5 ppm（3 テスラで，水分子を構成する水素原子の歳差運動の周波数 127.731 MHz に対して 447 Hz）だけ歳差運動の周波数が遅い。したがって得られた磁気共鳴信号の周波数スペクトルの各ピークの周波数と振幅から水素原子が結合している分子の種類を特定する事ができる。この原理を用いて，ニューロンの代謝に関わる糖やアミノ酸などの代謝物を測定する。具体的には，

- N-アセチルアスパラギン酸 (N-acetyl-aspartate: NAA, ニューロン・軸索密度のマーカー，以下同様)，
- コリン (Choline, 細胞膜・髄鞘代謝)，
- クレアチン (Creatine, ニューロン・グリア細胞密度)，
- 乳酸 (Lactate, 嫌気性糖代謝) などの細胞内代謝産物（二次信号）濃度や，
- グルタミン酸 (Glutamate, 興奮性の神経伝達物質)，
- γ -アミノ酪酸 (gamma-aminobutyric acid: GABA, 抑制性の神経伝達物質)

などの神経伝達物質の濃度を計測できる。さらに電磁波の周波数を変える事により*8，水素原子以外に ^{31}P (リン)， ^{13}C (炭素)， ^{23}Na (ナトリウム) などを含む代謝物の計測も可能である。これにより，ATP，PCr(クレアチンリン酸) などのエネルギー代謝 (Fig.1, 解糖系) や細胞膜を構成するリン脂質の代謝を非侵襲的に計測できる。

原理自体は有機化学で化合物の分子構造を調べるのに用いられてきた核磁気共鳴分光法 (Nuclear Magnetic Resonance Spectroscopy) そのものであるため，MRI による脳機能に関連した撮像法としては fMRI よりも早く，1980 年代から研究が行われてきた。1991 年には嫌気性糖代謝物の乳酸の濃度が視覚刺激提示後数分以内に視覚野で 50% 以上増加し，その後徐々に減少していく事が報告されている [157]。しかし水分子に含まれる水素原子に比べて，細胞膜や脂質に含まれる水素原子や他の原子は圧倒的に少なく信号が小さいため，計測には長時間を要し，ボクセルサイズも通常は $10 \times 10 \times 10$ mm 程度に制限される。したがって現在までのところ健常者の脳機能計測に用いられる事は少ないが，臨床医学での脳腫瘍の悪性度や変性疾患の判定以外に，小児の発達に伴う NAA や Choline 濃度の変化，うつ病患者における GABA やグルタミン酸の変化が報告されている [169, 65]。今後，MRI 装置の高磁場化による信号強度の増強及び周波数スペクトルの高分解能化に伴って，健常者の脳の代謝活動を非侵襲的に計測する方法としても発展していくと考えられる [130]。

3.3 Positron Emission Tomography (PET)

生体の特定の神経受容体と特異的に結合する化合物をリガンドと呼ぶ。リガンドに含まれる原子の一部を陽電子 (電子と同じ質量で、正の電荷を持つ電子の反粒子) を放出する放射性同位元素 (^{15}O , ^{18}F , ^{13}N , ^{11}C など) と置換した物質 (トレーサあるいはプローブ) を生体に投与する事により、血流を介して脳内に流入して陽電子を放出する。放出された陽電子は数 mm で近傍に存在する電子と衝突し、消滅する際に電子の静止質量に等しいガンマ線を 180 度対向する方向に放出する。これを頭部の周囲にリング状に配置したガンマ線検出器で 180 度の位置に対向する検出器で同時に検出されたガンマ線のみを計測する事によって、リガンドが結合した生体内の物質の密度を空間分布として計測する。例えば、トレーサとして ^{15}O を含む水 (H_2^{15}O) を用いれば、脳内分布から局所脳血流量を求め、脳活動に伴う局所的に脳血流量が増加した部位を断層画像として得る事ができる。しかし半減期の短い ^{15}O を用いた場合でも一回の撮像にトレーサが体内を循環する時間 (1~数分) を要し、計測結果はその間の脳活動の時間的な平均であり、脳活動の動的な変化を追う事はできない。放射能に被曝するため、同一被験者を短期間に何度も計測する事もできない。また計測に使用する半減期の短い放射性同位元素を生成する加速器 (サイクロトロン) や薬剤合成装置を PET スキャナーに隣接して設置する必要があるため、装置の設置・維持には多くのスタッフと費用がかかるため、健常者の脳活動計測法としては、ほぼ fMRI に取って代わられている。しかし fMRI が血流の変化に伴う相対的な脳活動変化しか計測できないのに対して、PET では

- 局所の脳血流量 (cerebral blood volume: CBV, 脳組織 100 mg あたりの血液量),
- 脳血流量 (cerebral blood flow: CBF, 脳組織 100 mg あたりの 1 分間の血液量),
- 酸素摂取率 (oxygen extraction fraction: OEF, 供給される酸素のうち脳組織で消費される酸素の割合),
- 脳酸素代謝量 (cerebral metabolic rate of oxygen: CMRO₂, 脳組織 100 mg あたりの 1 分間の酸素消費量),
- 平均通過時間 (mean transit time: MTT, 脳組織中を流れる血液の平均通過速度, CBV/CBF)

等、脳の循環代謝動態の絶対量を計測する事が可能であり (ただし動脈血の採血が必要)、臨床医学では疾患の診断や治療方針の策定に重要な意味を持つ [128]。

さらに PET では、脳の糖代謝活動を計測することも可能である。 ^{18}F -FDG (フルオロデオキシグルコース, [^{18}F]2-fluoro-2-deoxy-D-glucose) は、グルコースの一部を ^{18}F で置換した化合物で、ニューロンの代謝活動に伴ってグルコースと同様に細胞内に取り込まれるが、グルコースのように分解されずに細胞内に滞留するので、

- 脳グルコース消費量 (cerebral metabolic rate of glucose: CMRGlc, 脳組織 100 mg あたりの 1 分間のグルコース消費量)

を求めて、ニューロンの代謝活動を画像化できる。さらに神経伝達物質が作用する神経受容体の特異的に結合する化合物を放射性同位元素で標識して投与する事により、ドーパミン・ベンゾジアゼピン・セロトニン等の神経受容体の密度・脳内分布を測定できる。健常者の脳機能計測では、大脳基底核の主要な構成要素で、ドーパミン受容体が多い線条体の代謝活動と報酬・学習との関係が注目され

ている [181]。さらに、アルツハイマー病患者の脳に蓄積されるアミロイドベータ蛋白やタウ蛋白が計測できるトレーサが開発されている。

また脳血流計測では、生体に投与した放射性同位元素から放出される単一のガンマ線をガンマカメラによって計測する単一光子放射断層像 (Single Photon Emission Computed Tomography: SPECT あるいは脳血流シンチグラフィ) も用いられる。半減期の長い放射性同位元素を使用するため PET のようにサイクロトロンの併設を必要とせず、装置の価格も PET に比べて安いので多くの病院に普及している。最近では PET と同様に SPECT によるドーパミンやベンゾジアゼピンの受容体密度を測定できる薬剤も供給されている。しかし生体内でのガンマ線の吸収・散乱により PET と比べると感度・定量性・空間分解能が低い。

3.4 近赤外分光計測 (NIRS: Near Infrared Spectroscopy)

近赤外光 (near-infrared light) とは可視領域と赤外領域の間で、通常 700～2500 nm の波長の光を指す。物体に入射した光は一部が反射され、一部が吸収され、一部が透過する。特に 700～900 nm の波長の光は、可視光に比べて水や血液中のヘモグロビンなどの生体組織による吸収が少ないため比較的生体を透過しやすく、生体医用工学においては「生体計測の光学窓」と呼ばれる (Fig.12-①)。*13 したがって頭皮上から照射した近赤外光は、皮膚・頭蓋骨・脳脊髄液・髄膜・脳組織で吸収・散乱を繰り返しながら拡散し (Fig.13, 黒の点線), ごく一部が頭皮上に置いた受光部で検出できる (Fig.13, 緑色の実線。照射部と受光部の距離が 3 cm で、入射光の千万分の一から一億分の一)。血液中の oxy-Hb と deoxy-Hb では近赤外光領域での吸収スペクトルが異なるので (Fig.12-②), 二波長の光を用いれば、光が透過してきた脳領域の oxy-Hb と deoxy-Hb の濃度変化を独立に計測できる [83]。*14 実際の計測で

は oxy-Hb と deoxy-Hb の等吸収点である 805nm 近傍の 700～900 nm の二波長あるいは三波長の近赤外光を用いて、生体を透過してきた各波長の光をフォトダイオード・光電子倍增管 (フォトマル) などの受光素子で検出し、脳活動に伴う血流変化 (Fig.10-①,②,③) を oxy-Hb と deoxy-Hb の濃度変化として計測する。近年になって多チャンネル化が進み (16～142 チャンネル), 計測結果をトポグラフとして表示できるようになった。*15

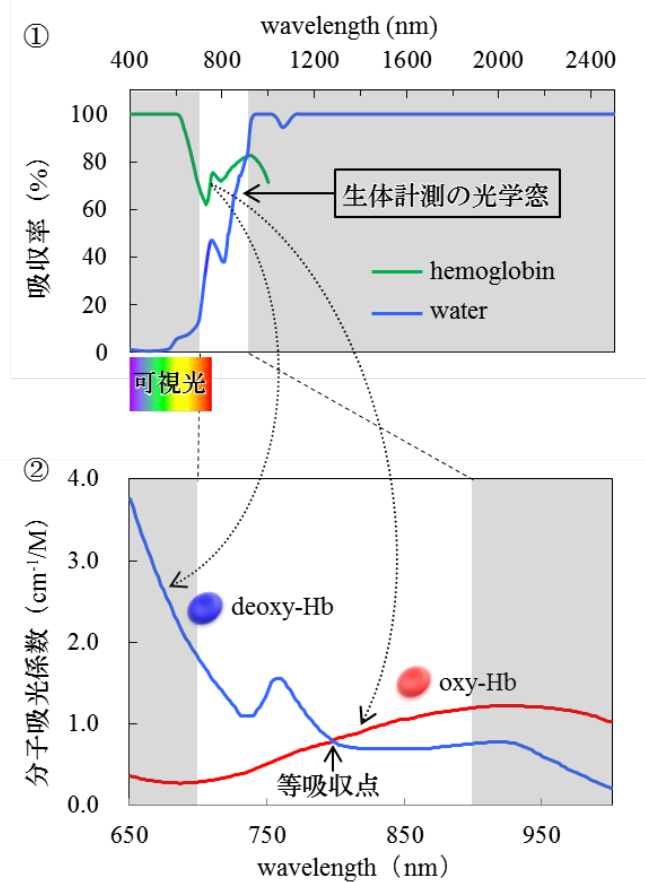


Figure 12 Absorbance spectra of water, oxy-Hb, and deoxy-Hb.

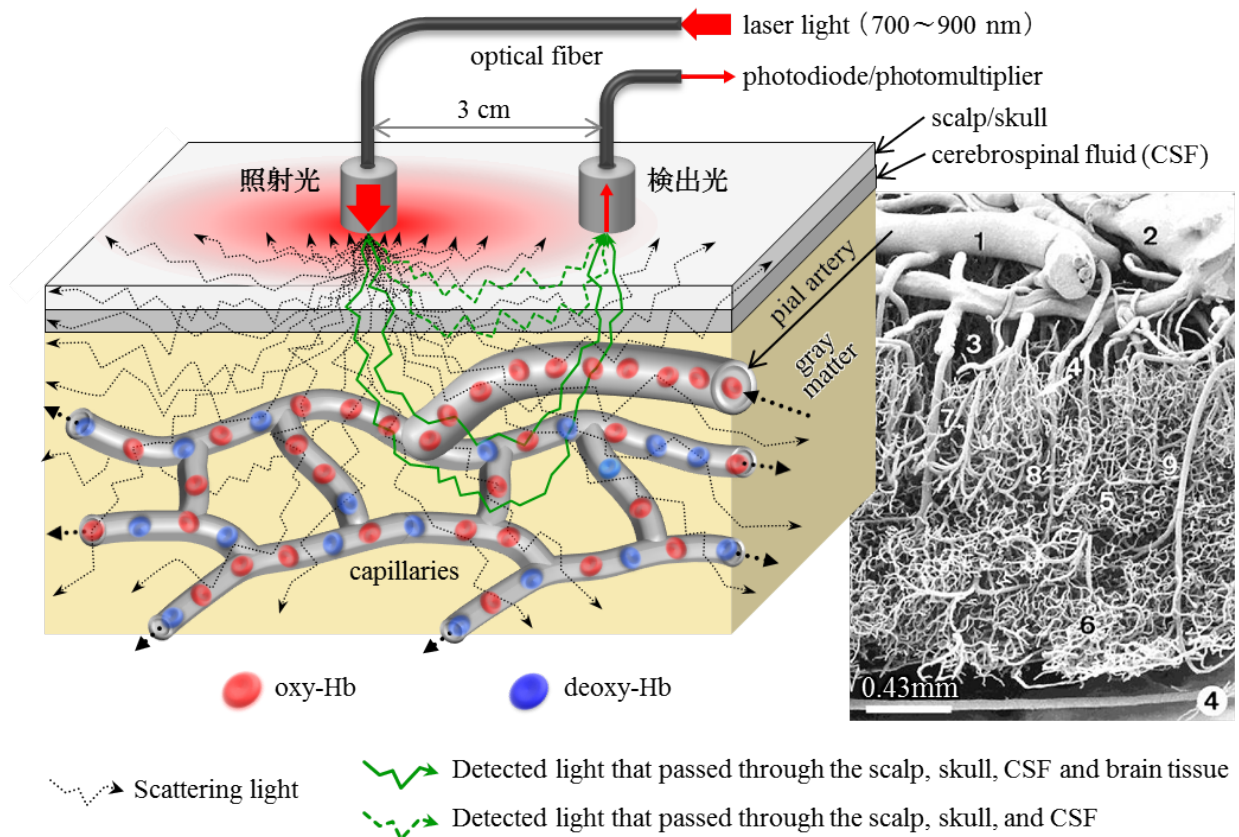


Figure 13 NIRS measurement principles (left) and a scanning electron micrograph of vessels in the human cerebral cortex (right, adapted with permission from John Wiley & Sons, Reina-De La Torre et al. (1998) [164]. 1: pial artery (軟膜動脈), 2: pial vein (軟膜静脈), 3: subpial zone, 4, 5, 6: capillaries (毛細血管), 7, 8, 9: cortical arteries (皮質動脈).

近赤外分光計測の長所として、以下の四点が挙げられる。

1. 送光と受光のための光ファイバを頭部に装着するだけで記録でき、計測に使用しているのは光だけなので、周囲の電磁波ノイズなどの影響を受けない。
2. EEGと同様にセンサを頭部に装着するので、計測中の頭部の動きに対して(比較的)寛容で、fMRIやMEGのように被験者の頭部を固定することなく、EEGと同様に(比較的)自然な状況での計測が可能である。
3. (fMRIやMEGと比べれば)小型で価格・維持費が安い。脳波計と同様に、患者のベッドサイドまで運んで計測できる。
4. fMRIでは計測できない、oxy-Hbとdeoxy-Hbの濃度変化を独立に計測できる。

主に2と3の理由から、特に日本において急速に普及した。しかしNIRSの限界として以下の点に留意する必要がある。

1. 空間分解能が低い(25~30 mm程度)。送光部と受光部の間隔を短くしても、脳の実質を通過せずに頭皮を通過する光(Fig.13 緑色の破線)が増えてしまい、空間分解能を上げる事は困難である。*16

2. 脳表に近い部分で散乱して戻ってくる光を検出するので、脳深部の活動は計測できない。脳深部を透過して戻ってくる光も論理的には存在するが、光路長 *14 が長くなるにしたがってほとんどの光は生体内で吸収され、検出できない。
3. fMRI と同様に血流を計測しているため、時間分解能は低い。一般に NIRS は fMRI より時間分解能が高いと言われる事が多いが、2-2 で述べたように時間分解能と装置のサンプリングレートを混同している。
4. 現在主に使われている NIRS トポグラフでは、照射部と受光部の距離が同じであれば測定部位によらず光路長 *14 も同じであるという仮定のもとにヘモグロビン濃度を算出している。しかし実際の光路長は計測部位・個人によって異なるため、厳密には計測部位間及び個人間のヘモグロビン濃度変化 (信号変化量) の比較は意味を持たない [73]。
5. 受光部で検出された光は脳実質だけでなく脳外組織 (頭皮・頭蓋骨・脳脊髄液・髄膜) も通過しているので、信号には脳外組織での血流変化に起因する変動も含まれている (Fig.13, 緑色の破線)。特に頭皮血流は、タスク遂行に伴う精神的緊張や姿勢の変化に伴う血圧や心拍・呼吸の変動によって、脳血流と共変する事が多い [183]。

特に 5 の問題は深刻であり、これに対して、

1. 超音波ドップラー血流計による頭皮血流の同時計測 (ただし超音波ドップラー血流計で計測しているのは血液の流速であって血流量ではない)。
2. 複数の照射-受光距離で信号変化を計測し、主に皮膚や頭蓋骨などの脳外組織の血流変化を含む照射-受光距離 10~15 mm 以下の信号変化と、脳外組織と脳血流の両方の変化を含む照射-受光距離 30 mm 以上の信号変化の比較から脳外組織の血流変化を除去するマルチディスタンス法。
3. 現行の NIRS 装置で用いられている連続光の代わりに 100 ps 程度のパルス光を照射して超高速の光センサで検出し、検出された光の潜時から脳外組織の血流変化を分離して除去する時間分解計測 *17 及び拡散光トモグラフィ。*15

などが提案されているが、実際の計測に用いている例は少ない。現時点で可能な対策として、以下のような工夫が必要である。

1. 心拍・呼吸・血圧などの自律神経系の指標を同時に計測し、これらの変動と相関する信号変化は解析に含めない、
2. 広範な領域での信号変化は皮膚血流である可能性が高いので、考察に含めない、
3. 送光・受光プローブを固定するヘッドホルダーを可能な限りきつく装着して頭皮血流の影響を少なくする。

3.5 脳波 (Electroencephalography: EEG) と脳磁波 (Magnetoencephalography: MEG)

EEG と MEG の発生機序は同じである。シナプス活動によるシナプス後電位 (excitatory post synaptic potential: EPSP 及び inhibitory post synaptic potential: IPSP) の発生に伴って大脳皮質の錐体細胞の細胞体と先端樹状突起 (apical dendrite) の間で細胞内電流 (intracellular current) が流れる (ただし IPSP は静止膜電位に近いので、大きい細胞内電流は形成しないと考えられている)。細胞内電流は細胞外へ流れ出て、細胞内へ戻る帰還電流 (extracellular current) を形成する [144](Fig.14-③)。脳内の電流源としては、興奮性シナプス後電位の空間的・時間的加重によって

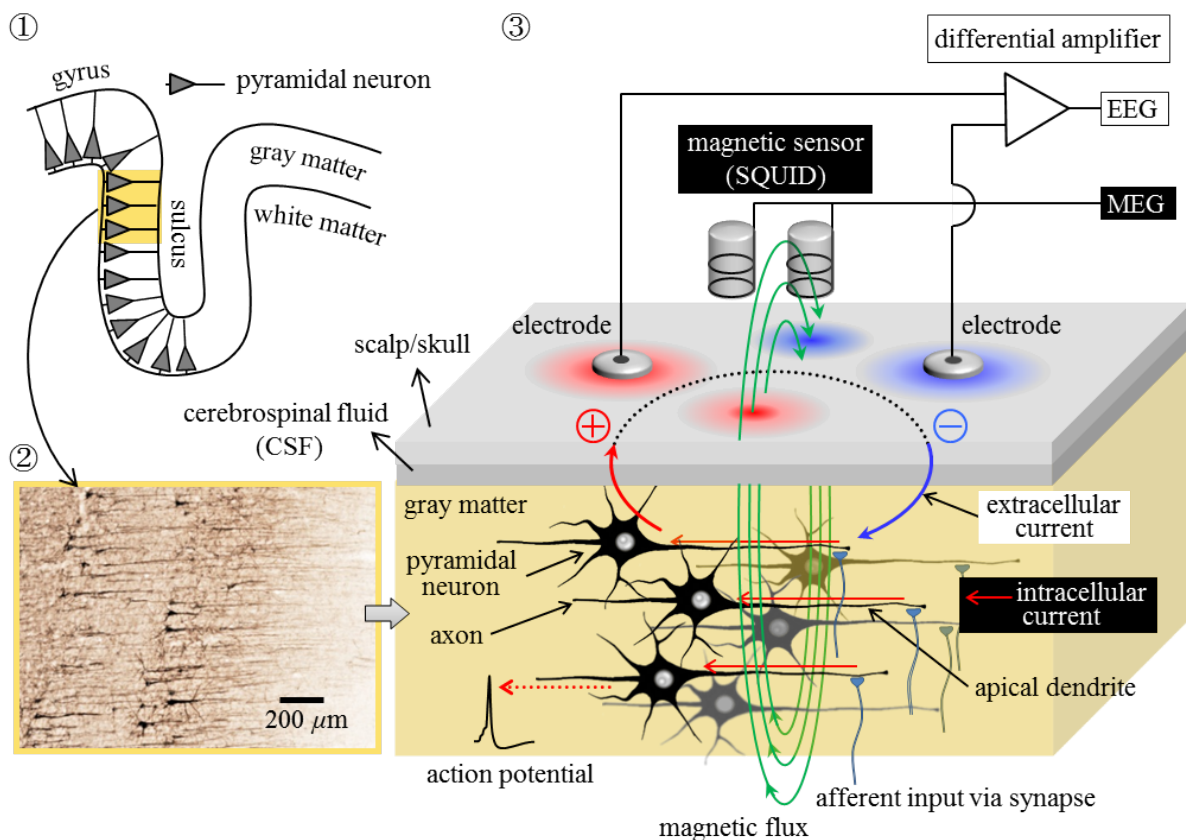


Figure 14 EEG and MEG measurement principles. ① A schematic representation of the gray matter, white matter, and pyramidal neurons. ② A photograph of pyramidal neurons and their apical dendrites (SMI-32 immunostaining, temporal cortex of a marmoset monkey. Kindly provided by Dr. Hironobu Tokuno, Laboratory of Brain Structure, Tokyo Metropolitan Institute of Medical Science). ③ A schematic representation of the measurement principles of EEG and MEG. The direction of the intracellular and extracellular currents can be reversed depending on the location of the synapse input.

ニューロンが脱分極し、神経線維を伝搬する活動電位もあるが、持続時間が短いため同期的加重が起こりにくく、一部の例外を除いて EEG・MEG の発生には寄与しないと考えられている。すなわち EEG/MEG で計測される脳活動は、ある領域からの出力 (活動電位) よりも、シナプスを介したその領域への入力と領域内でのニューロンの結合による領域内の信号処理をより強く反映していると考え

られている。ただし NREM 睡眠で出現する 1 Hz 以下の徐波 (slow oscillation) や、K-complex の徐波成分については、活動電位の発生に関わるナトリウムチャンネルではなく、活動電位の高頻度発火の後に生じる、潜時の遅いカルシウム依存性のカリウムチャンネルによる持続時間の長い (数十 ms 以上) 後過分極電位 (after-hyperpolarization potential: AHP) の加重や、ニューロン膜電位の自発性変動 (up-state と down-state) の寄与が大きいと考えられている [176, 101, 27]。また覚醒時の随伴性陰性変動 (Contingent Negative Variation: CNV) などの緩徐な電位変動も AHP が関与している可能性がある [27]。*18

いずれにせよ個々のニューロンが発生する電流は極めて小さいが、錐体細胞は皮質表層に向かって先端樹状突起が垂直に伸び、各細胞が平行に並んでいる (Fig.14-②)。したがって多数の錐体細胞が同期して活動すれば、頭部外から観測可能な電流源 (電流双極子, electric current dipole: ECD) となる。EEG は主に細胞外帰還電流によって生じる頭皮上での電位差 (Fig.14 EEG) を電極によって計測していると考えられている。一方 MEG は主に錐体細胞の活動によって樹状突起内を流れる細胞内電流が作る磁界 (Fig.14 MEG, 帰還電流も磁場を作るが、放射状に流出・流入する電流が作る磁界は打ち消しあって零となる) をコイルによって計測している。そして頭の周囲に多数の電極あるいはコイルを配置して、その電位分布あるいは磁場分布を計測すれば、電流源の位置・強度・方向を推定できる。

それでも計測される磁場は、通常地磁気の一億分の一 (数十～数百 fT, 1fT (フェムトテスラ) は 1×10^{-15} T) 程度、電圧では数～数十 μ V にすぎない。ジョセフソン接合を利用した超伝導量子干渉素子 (Superconducting Quantum Interference Device: SQUID) は極めて高感度・低ノイズであり、微弱で低周波の磁場を計測できる。したがって現在では SQUID を用いて 100～300 チャンネル以上の磁気センサシステムを構成し、頭部全体の磁場分布を一度に計測する全頭型のものが主流になっている。EEG・MEG の周波数帯域は、1 Hz 以下から数十 Hz、さらに数百 Hz の成分も報告されており [64, 147]、高い時間分解能を有する。EEG は臨床医学ではてんかん性異常の検査に不可欠であり、装置も比較的安価で、計測時の被験者の自由度も高いことから、基礎研究においても誘発電位 (Evoked Potentials)・事象関連電位 (Event Related Potentials) として、あるいは睡眠研究において広く使われている。最近は頭皮上に 64～256 個の電極を置き、MEG と同様に脳内の電流源を推定する解析法も用いられている。

EEG に対する MEG の優位性は、以下の三点である。

1. 上述のように EEG は主に細胞外電流を計測している。脳は脳脊髄液、髄膜、頭蓋骨、皮膚など導電率の異なる組織によって何重にも被われており、特に頭蓋骨は導電率が低い上に部位によって厚さが異なっている。逆に脳脊髄液は導電率が高く、複雑な形状をしている。したがって脳内の局所的な電気活動の頭皮上での電位分布は大きく歪み、EEG から脳内の正確な電流源の位置を推定することは困難である。これに対して MEG は主に細胞内電流を計測し、さらに磁束の通りやすさを表す透磁率は生体では一様なため磁場分布は歪まない。したがってより正確な電流源の推定が可能である。
2. EEG で得られる信号は基準電極との電位差であって、基準電極が活性化した場合には正確な振幅・電位分布が得られない。これに対して MEG では磁束密度の絶対量を計測しているため、基準電極の活性化の問題が生じない。
3. EEG で計測している細胞外帰還電流は組織の導電率の不均一がローパスフィルタを構成し、

高周波成分が減衰してしまうため、近年注目されている γ 帯域などの高周波帯域の脳活動計測でも MEG の方が有利と考えられている。

逆に MEG では以下の点が問題になる。

1. MEG で計測されるのは頭蓋表面に平行なコイルに対して垂直な磁場を発生する、脳溝内で頭蓋表面に平行に樹状突起が伸びている錐体細胞の活動であり、尖樹状突起がコイルに対して垂直に走向している脳回や樹状突起が平行に並んでいない領域の活動は計測できない (Fig.14-①)。
2. 磁束密度は距離の二乗に比例して低下するため、脳深部の活動の検出は困難である。
3. SQUID を用いた磁気センサは液体ヘリウムによって常に冷却する必要がある。しかし近年の液体ヘリウムの価格の高騰及び装置への液体ヘリウム充填の手間が問題となる。
4. 上述のように MEG で検出される磁場強度は地磁気の一億分の一程度と非常に微弱なため、電磁気ノイズを減衰させる高価な磁気シールドルームや振動対策を必要とし、刺激呈示や反応の記録にも電磁波ノイズを出さない高価な専用の装置を必要とする。
5. 計測中に頭部を動かす事は全くできない *2。

また MEG と EEG に共通する最大の問題点として、複数の信号源 (multiple dipoles) を推定する解析手法が確立していない事があげられる。例えば目から入った視覚情報は外側膝状体を経由して、数十ミリ秒後には後頭の第一次視覚野や他の視覚野に到達する。第一次視覚野に到達した視覚情報は、その周囲にある第二次視覚野、第三次視覚野に送られると同時に、直接第五次視覚野にも送られる。さらに第二・三次視覚野からも脳内のさまざまな領域に平行に情報が伝達される。また高次視覚野・連合野からの逆行性投射を考えると、高次視覚野・連合野の活動後にもう一度低次視覚野が活動する可能性も否定できない。すなわち視覚刺激を呈示してから 100~200 ms 後には脳内のさまざまな領域が活動していると考えられる。これらの活動の総和として記録された磁場分布・電位分布から、一つの電流源を推定する事の妥当性については、以前から批判が加えられている。さらに膝状体外路系 (extrageniculate pathway) の活動も考慮すれば、一次視覚野の早期成分ですら単一の電流源とは考えにくい。これに対して、① 複数の脳部位に独立した複数の電流源を仮定して局所的な電流源を求めたり、② 頭部を細かい格子に分割して全ての格子上に仮想のセンサを置き、各格子点の電流の総和が最少である等の仮定を置いて単一の dipole ではなく、dipole の分布を求める方法などが提案されている。しかしいずれにせよ数学的に解が一義的に求まらない不良設定問題に対して、神経生理学的な妥当性とは関連の無い仮定を設けており、決定的な解決策は無い。

3.6 経頭蓋磁気刺激 (Transcranial Magnetic Stimulation: TMS) 及び経頭蓋電気刺激 (Transcranial Electric Stimulation: TES)

TMS は、その名の通り、本来は刺激装置であって脳活動の計測装置ではない。大容量のコンデンサに蓄電し、頭部に置いたコイルに瞬間的 (100~数百 μ s) に大電流を流して急激な変動磁場 (1.5~2.5 テスラ程度) を発生させる。その結果、コイルに流した電流が作る磁場とは逆方向の磁場を生じるように同心円状の渦電流がコイル直下の脳に誘導される (レンツの法則)。この渦電流が皮質の錐体細胞・介在細胞や軸索を刺激すると考えられている。TMS に先行して経頭蓋電気刺激 (Transcranial Electric Stimulation: TES) 装置が開発されたが [116]、電流が頭皮を通過する際に痛覚受容器を刺

激するため痛みを伴った。磁気刺激では磁束が電氣的抵抗の高い頭蓋骨を通過して主に抵抗の低い脳で誘導電流が流れるため痛みが無い。さらに TES では主に大脳皮質の錐体細胞・軸索を直接刺激するのに対し、TMS では主に皮質の II/III 層にある介在ニューロンが渦電流によって刺激される事により V 層にある錐体細胞が興奮すると考えられている [32, 35]。*19

TMS は、当初は四肢あるいは脳の運動野を直接刺激して誘発される運動反応あるいは誘発筋電図(運動誘発電位, motor evoked potentials: MEP) を記録して、運動神経の機能を検査するために開発された [14]。開発された時点でのコイルは内径が 8-12 cm の円形だった。コイルに流れる電流によって発生する磁束密度はコイルの縁に近づくほど大きく、コイルの中心ではゼロになるため、局所的な刺激は困難だった。その後、コイルを 8 の字型にして二つのコイルに同時に逆方向に電流を流し、二つのコイルが作る逆方向の渦電流によってコイルの接合部直下が最も強く刺激されるコイル (figure-8 coils) により局所的な刺激が可能になった [188, 143]。1950 年代に脳外科医の Penfield は脳外科の手術の際に患者の脳を直接電気刺激し、患者の反応や言語報告を得ることによってヒトの脳機能研究の先鞭をつけたが、TMS により Penfield が行った実験を健常者で非侵襲的に行うことが可能になった。臨床医学では、運動野と頸部の脊髄神経根への刺激による誘発筋電図の潜時の差から、皮質内での伝達時間が算出でき (中枢運動神経伝導時間, central motor conduction time: CMCT), 多発性硬化症等の診断に用いられている。しかし運動を誘発するだけでなく、種々の感覚刺激の呈示直後や特定のタスクの遂行中に磁気刺激を与えると、刺激した部位やタイミングに応じて特定の知覚や運動が抑制される事から [3, 158, 126], 磁気刺激で皮質のニューロンを人為的に発火させる事によって通常の情報処理を一過性にブロックし、あたかも健常者の脳に可逆的な lesion を作り、その部位の機能を調べる、言わば実験的な神経心理学的方法として神経科学領域でも使われるようになった [199, 150]。

非侵襲的脳機能計測法としての TMS の重要な特徴は、第一に、他の計測法が特定の精神活動・行動と脳活動との相関関係を示すにとどまるのに対して、因果関係にまで踏み込む事が可能であり [93, 199], 心理学分野でも重要な研究手法になると考える。第二に、TMS では末梢の感覚器官を経由せずに特定の大脳皮質を直接刺激できる。したがって視覚では、網膜の時間的特性や残像とは関係なく、実験的に知覚を引き起こす事が可能である。例えば、網膜への電気刺激によって生じる眼内閃光 (phosphen) に対してはサッカディック抑制 (saccadic suppression) が生じるのに対して、一次視覚野への磁気刺激による phosphen に対しては saccadic suppression が生じない事から、saccadic suppression の起源が視床から第一次視覚野の間にあることが報告されている [185]。さらに大脳皮質が直接刺激されるので、通常感覚刺激とは異なり脳幹網様体や視床を含む他の領域の活動水準を変えないため (実際には刺激の際に騒音が発生する)、特に睡眠研究において意味を持つ。Massimini et al.(2005) は [108], 覚醒時と NREM 睡眠時に運動野を磁気刺激し、磁気刺激による誘発脳波が、覚醒時では 300 ms ほど持続して数センチ離れた皮質部位まで伝播するのに対し、NREM 睡眠では 120 ms ほどで減衰し、伝播も観察されなかった。このような覚醒時と睡眠時における皮質間の機能的結合性の相違を睡眠に伴う意識の消失の観点から考察している。

単発ではなく、1~数十 Hz の高頻度で連続磁気刺激が可能な装置も開発されている (反復経頭蓋磁気刺激, repetitive transcranial magnetic stimulation: rTMS)。単発の磁気刺激では運動野や視覚野への刺激によって単純な運動や phosphen の誘発はできても、連合野への刺激では明確な効果が得られない事が多かったのに対して、例えば頭頂葉への連続磁気刺激によって健常者に一過性に消去現象や半側無視を実験的に引き起こす事が可能である [19, 16]。さらに数分間の rTMS によ

て皮質の興奮性が変化し、その変化が刺激中だけでなく刺激後も持続する事が報告されてからは [149], うつ病を中心とする神経精神疾患や片麻痺の治療にも用いられるようになった。特にうつ病患者の左前頭前野への rTMS によってうつ症状の改善が認められる事から [52], 電気けいれん療法 (Electroconvulsive therapy: ECT) のようなけいれんや健忘などの副作用が無い治療法として応用されている [146, 60]。作用機序として、反復磁気刺激によるニューロンの発火が長期増強 (long-term potentiation: LTP) 及び長期抑圧 (long-term depression: LTD) と同様のシナプス伝達効率の変化を引き起こすと考えられている。しかし rTMS によって電気けいれん療法と同様に神経活動に依存して発現する最初期遺伝子 (c-fos) の発現や神経成長因子 (Brain-derived neurotrophic factor: BDNF) の増加が動物実験で報告されてはいるが [48], その神経生理学的・神経化学的な作用機序は未だ不明な点が多い。磁気刺激の問題点としては、以下の点が挙げられる。

1. 変動磁場による誘導電流であるから、コイルに近い脳表がより強く刺激され、脳の深部だけを選択的に刺激することはできない。
2. 健常者でも磁気刺激によってけいれん発作が誘発された例も報告されており、使用には細心の注意が必要である。後述の経頭蓋電気刺激とともに安全性に関するガイドラインが出されている [165, 111, 166]。

最近では、rTMS と同様の目的で、上述の TES とは異なる微弱な電気刺激も用いられるようになった。流す電流の性質により経頭蓋直流電気刺激 (transcranial Direct Current Stimulation: tDCS), 経頭蓋交流電気刺激 (transcranial Alternating Current Stimulation: tACS), transcranial random noise stimulation (trNS) などがある [138, 184, 41]。脳に直流の電気を流すと、極性に依じてニューロンの発火頻度が変化する事は以前から知られており、この原理を非侵襲的に応用して、2000 年前後から使われるようになった [159, 138]。頭部に正負の電極を装着し、数百 μA ~ 3 mA 程度の直流あるいは 1 ~ 数百 Hz の交流を数分から十数分流す。これによりニューロンの静止膜電位がプラスあるいはマイナス方向に変化し、活動電位の生じやすさが変わると考えられている。基本的には陽極 (anode) の電極直下の皮質に増強効果が、陰極 (cathode) の電極直下の皮質には抑制性の効果が現れる。精神科で使われる電気けいれん療法で流す電流の数百分の一であり、また TMS のように電流によって直接ニューロンを発火させる訳ではないので、現在までのところ明確な副作用は報告されていない。rTMS と同様に、刺激中だけでなく刺激後に効果が持続することが知られており、TES による運動誘発電位の振幅の変化、視覚・触覚の感覚閾値、弁別閾値の変化、ワーキングメモリへの影響、意志決定に及ぼす影響などが調べられている [139, 184]。さらに TMS のように刺激に伴う騒音がなく (刺激電極を置いた頭皮にピリピリした感覚は生じる), 刺激コイルの固定が必要ないので、TMS より簡単に睡眠中の刺激として使う事ができる。睡眠前に学習した単語の対連合学習が、前頭葉への徐波睡眠時の 0.75 Hz の刺激によって、睡眠後の再生が有意に高くなる事 [106] や知覚運動学習への効果 [41] が報告されている。しかし rTMS 同様、その神経生理学的・神経化学的な作用機序は不明である。また磁気刺激装置と比べて簡便で安価だが、磁気刺激の場合は刺激部位が変動磁場によって電流が誘導される領域に局限されるのに対し、電気刺激の場合は電流が陽極と陰極の間で脳内をどのような経路で流れるかは不明である。特に tACS によって生じる phosphene は [85], 電流によって視覚野ではなく、網膜が刺激された事によって生じている可能性が高い [86]。さらに電子回路としては極めて簡単で、電池・抵抗と数本のケーブルで自作できるため、倫理的な問題を引き起こす可能性も指摘されている [43]。

4 脳研究のパラダイムシフト – 自発性脳活動と脳機能ネットワーク

従来の脳の神経生理学的研究は、動物での単一神経細胞記録からヒトを用いた事象関連電位による研究まで、刺激あるいは被験体に課されるタスクによって生じる誘発性・一過性の脳活動を研究対象としてきた。そこでは自発性・内因性の脳活動は加算平均によって除去されるべきランダムなノイズとして扱われていた。しかし近年の脳神経科学における研究では、単に刺激及びタスクによる誘発性脳活動ではなく、

1. SUA/MUA(microscopic), LFP(mesoscopic) から EEG/fMRI(macroscopic) まで、さまざまな空間スケールにおける自発性脳活動を対象にして、
2. 脳機能の局在を求めるのではなく、特定の脳機能に参与する複数の脳領域を機能的ネットワークとして同定する

研究が注目されている。そして脳全体を刺激やタスクによる一過性・局所性脳活動の寄せ集めではなく、複数の機能的ネットワークによって組織化されたシステムとみなし、それらが知覚・行動に及ぼす影響の研究へと変わりつつある。Fig.15 に、fMRI での両者の違いを模式的に示した。

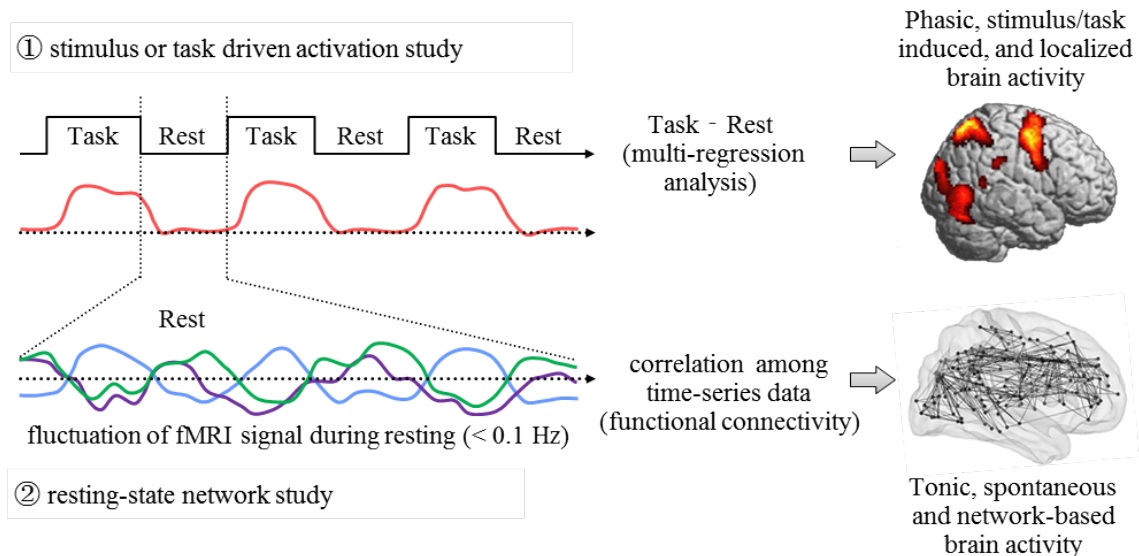


Figure 15 Comparison between a conventional fMRI study ① and a resting-state network study ②. Adapted from Miyauchi et al. (2012)[118].

このパラダイムシフトの原因として、以下のような自発性脳活動に関する新たな知見が挙げられる。

1. 脳が安静時に消費するエネルギー

脳全体が消費するエネルギーのうち、刺激やタスクに伴う脳活動で消費されるエネルギーは 5% 以下に過ぎず、安静時の脳は、それよりもはるかに多いエネルギーを消費している [162, 44, 9]。

2. 自発性脳活動と誘発性脳活動の類似性及び自発性脳活動の非ランダム性

ネコの視覚野の SUA と optical imaging の同時記録から、安静時脳活動の空間パターンはランダムではなく、刺激による誘発性脳活動と類似した複数の活動パターンを自発的に遷移している [187, 89]。同様の結果はサルの聴覚野でも報告されている [50]。またラットの視覚野の活動を SUA とカルシウムイメージングで調べた結果、個々のニューロンの発火はランダムではなく、複数のニューロンが同期して発火する傾向があり、そのパターンは覚醒時と麻酔時では異なっていた [59]。さらに大脳皮質はスライス標本であっても自発性活動が存在し、複数のニューロンが同期して発火する特定のパターンが周期的に出現する [79]。

3. Makeig による誘発電位と自発性律動脳波との関連

従来、誘発電位はその名の通り刺激による誘発性の神経活動と考えられていたが、single trial 解析によって、比較的早い潜時帯では、 α 波、 μ 波などの複数の自発性脳波律動の位相が刺激によってリセットされて再同期する事によって生じる成分がある事が明らかにされた [105, 104, 103, 63]。さらに事象関連電位などの、より潜時の遅い成分についても、刺激による自発性脳波律動の振幅変調が、正負 (律動の山と谷) に対して非対称に生じる事によって出現している可能性がある [112, 190, 113]。

4. Steriade による自発性律動脳波の神経生理学的発生機構の解明と slow oscillation の発見

ネコでの皮質脳波と視床から皮質に投射するニューロン、視床網様核 (thalamic reticular nucleus: TRN) のニューロン、皮質ニューロンの SUA の同時記録から、睡眠紡錘波と睡眠時 δ 波の発生における視床網様核の役割と大脳皮質ニューロンの発火パターンの関係が明らかにされた。そしてそれまで NREM 睡眠時の δ 波と一緒に考えられていた 1 Hz 以下の徐波 (slow oscillation) は、大脳皮質ニューロンの自発性膜電位変動によるものであり (up-state と down-state), up-state か down-state かによってニューロンの発火頻度は大きく異なる [174, 175, 176, 177, 178]。この slow oscillation は、ヒトでは主に前頭葉で発生して後頭に向かって伝播し (travelling wave, [107, 127])、また覚醒時のタスクや TMS によって、その後の睡眠中にタスクによる活動部位や TMS の刺激部位に局限して増加する事から、睡眠時の memory consolidation と関連があると考えられている [75, 76, 109, 110]。*20

5. Raichle による Default Mode Network(DMN) と resting state network(RSN) の発見

fMRI の各領域の信号値の自発性変動の相関 (functional connectivity) から、安静時に特異的に相関して活動する複数の領域がある事が発見され、Raichle によって Default Mode Network(DMN) と名付けられた [161, 61]。そして functional connectivity の研究がグラフ理論に基づく複雑ネットワーク科学と結びつくことにより、DMN 以外にもさまざまな領域が相関して活動する複数のネットワークの存在が明らかにされた (Resting State Networks: RSN)[162, 196, 24, 163, 118]。*21

さらに DMN の主要な領域は、アルツハイマー病患者の β アミロイド沈着・脳萎縮・血流低下が顕著な領域と一致し、DMN の活動が顕著に減弱する事が報告されて以来 [22]、さまざまな精神神経疾患 [23]・意識障害 [192] や発達 [39]・加齢 [5]・睡眠 [168] に伴う DMN/RSN の変化が報告されている。特に興味深い研究として、Baliki ら (2012) [12] は、亜急性の腰痛患者の VBM と自発性脳活動ネットワークを一年以上にわたって縦断的に計測し、腰痛が治癒した患者と慢性化した患者の比較を行っている。その結果、慢性化群では側坐核及びその周囲の線状体・島・感覚運動皮質の灰白質の体積が痛みの慢性化に伴って減少した事に加えて、側坐核と

内側前頭前野の機能的結合が、「疼痛が慢性化する前の亜急性の段階で既に高かった」事を報告している。この結果は神経精神疾患を含む慢性疾患の発症メカニズムや心理学的特性との関連を考える上で非常に興味深い。*22

以上のさまざまな知見から、SUA・MUA・カルシウムイメージング等によって計測される微小な皮質回路レベル (microscopic)、LFP 等によって計測される領域レベル (mesoscopic) から fMRI・EEG 等によって計測される全脳レベル (macroscopic) まで、さまざまな空間スケール・時間スケールでニューロンが同期して活動する複数の内部状態 (あるいは自発性脳活動ネットワーク) が安静時に存在し、それらが 0.01 Hz 以下の超低周波から数十 Hz の自発性変動あるいは律動性脳活動として現れる [195] (Fig.16, 最近では二光子顕微鏡を用いたカルシウムイメージングにより、さらに微小な樹状突起や樹状突起棘の活動を可視化する事もできる [20, 91, 82])。そして刺激やタスクによって特定の内部状態が選択、あるいはある内部状態から別の内部状態へ遷移する [47, 40, 11, 2] (この考え方は、櫻井 (2006)[167] が解説している、Hebb(1949) [68] が提唱したセル・アセンブリの考え方とも親和性が高い)。*23 さらに刺激の検出・認知、注意、作業記憶、decision making、行動 (反応時間) など、従来は同一の刺激によって同一の誘発性脳活動が生じるという前提に基づき、ランダムな自発性脳活動を除去するための加算平均によって求めてきた脳活動は、刺激呈示時点での内部状態に大きく影響を受けると言う考え方に変わってきている [151, 26, 33]。特に、近年の神経生理学で一般的になってきた MUA *24 と共に、microscopic な計測と macroscopic な計測のギャップを埋める mesoscopic な計測法として、LFP が注目されている。その理由として、LFP が周波数帯域によって、ニューロンへの入力を反映するシナプス後電位だけでなく、活動電位の発火頻度などの出力、さらに複数の神経細胞の同期の程度までさまざまな情報を含んでいる事が指摘されている [99, 101, 27]。

EEG も LFP と同じ細胞外電位を計測しているが、脳は脳脊髄液、髄膜、頭蓋骨、皮膚など導電率の異なる組織によって何重にも被われているため、EEG では時間的にも空間的にも高周波成分が顕著に減衰している。したがって、主にスパイクの発火頻度を反映していると考えられる LFP の高周波成分は EEG では計測が困難だが、up-state と down-state に対応する 1 Hz 以下の slow oscillation や infraslow oscillation は計測できる [174, 1, 11, 121, 152, 115]。また低周波の活動と高周波の活動は独立ではなく、多くの場合入れ子構造を示し、低周波の活動が高周波の活動を調節している [25, 178, 179, 34, 121]。例えばニューロンの発火は主に up-state の時に生じ、NREM 睡眠の δ 波や睡眠紡錘波も slow oscillation の一定の位相で生じやすい。さらに α 波や θ 波などの低周波律動の一定の位相において γ 帯域の高周波が出現し [193, 28, 148]、 γ 帯域の一定の位相においてニューロンの発火が起きやすい [193, 11]。従来、低周波帯域の律動性脳波は、一部の例外を除いて単に皮質のアイドリングとみなされていたが、最近では、それぞれが複数のニューロンの集団が同期して活動する特定の状態を反映しており、刺激の検出 [121] や弁別 [62]、多義図形の知覚 [194]、top-down modulation、注意 [95, 170]、working memory [96]、意識 [67] などに参与している事が示されている [193, 148]。

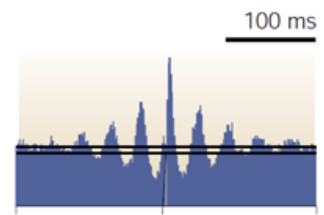
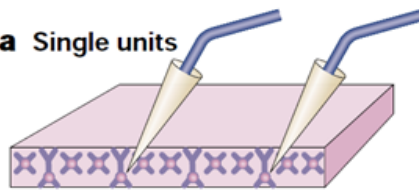
心理学においても、加算平均によって事象関連電位の振幅や潜時を解析するだけでなく、このような EEG の成因となるシナプス活動、MUA/LFP によって示されるニューロンの同期的活動、fMRI によって示される領域間のネットワークとしての脳活動を考慮して実験を計画・計測・解析・考察をしなければ、16 年前に書いた『脳波による脳波のための研究』をして『自己満足の世界に浸る』ための『生理心理術』 [117] や、後述する「心理学的変数と生理学的変数の表面的相関に基づく安易な応用」からは抜け出せないように思う。

A Local scale

Spatial resolution

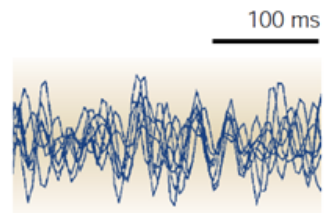
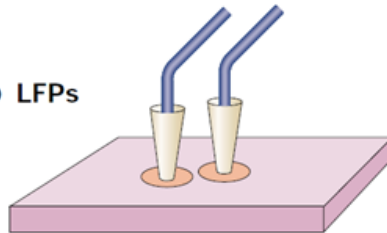
● ~1 μm

a Single units



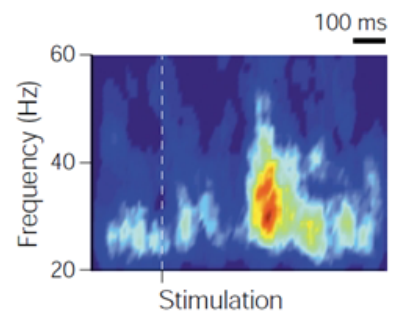
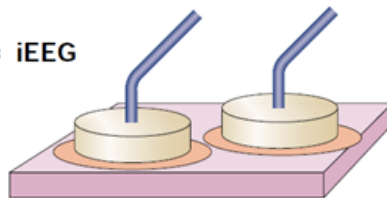
b LFPs

● ~1 mm



c iEEG

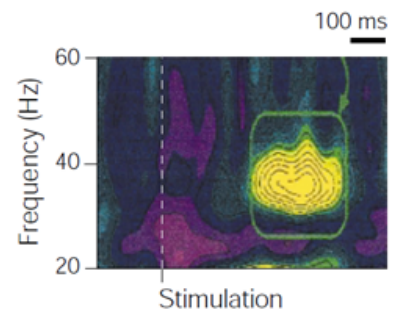
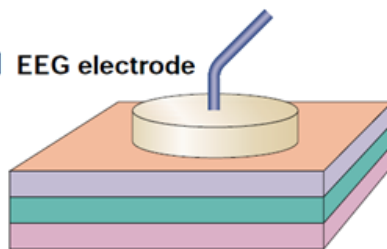
● ~1 cm



Surface diffusion

d EEG electrode

● ~1 cm



B Large scale

>2 cm



Distant brain regions

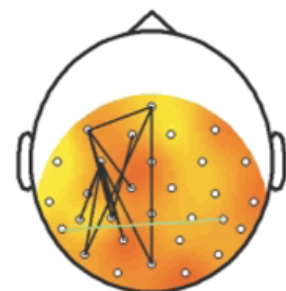
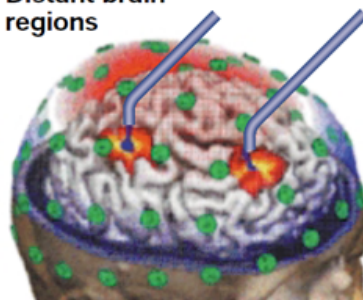


Figure 16 Synchronous brain activities measured by microscopic (a: single units), mesoscopic (b: LFPs) and macroscopic (c: iEEG and d: EEG electrode) methods. “Neural synchrony as a multiscale phenomenon. A — Local scale: within a small brain region or local network, at least three levels of analysis can be distinguished. a — Synchrony between single units in monkey area V1 stimulated by a drifting grating, as measured by a cross-correlogram. b — Local field potentials (LFPs) from eight recording electrodes in the suprasylvian gyrus of an awake cat. Maximum separation between electrodes was 7 mm. The overlapping traces show a brief episode of synchronization between the fast oscillations. c — Transient episodes of synchrony within a population of neurons recorded intracranially over the occipito-temporal junction in an epileptic patient performing a visual discrimination task. TIMEFREQUENCY ANALYSIS revealed an enhancement of the local energy in the gamma band around 300 ms following the visual stimulation. This enhancement corresponds to the transient synchronization of underlying populations. d — When recorded from a surface electrode, such synchronous patches appear as spatial summation of cortical responses that give rise to transient increases in the gamma band. B — Large scale: patches of local synchrony in distant brain sites can enter into synchrony during cognitive tasks. Synchronous patterns between distant scalp electrodes were recorded in normal subjects engaged in a face recognition task. Black lines link electrodes that are synchronous during the perception of the face. (iEEG, intracortical electroencephalographic electrode; EEG, electroencephalography.) (Panel Aa is adapted from REF. 123; Panel Ab is adapted with permission from REF. 18 (1999) Society for Neuroscience; panel Ac is adapted with permission from REF. 54 (2000) Blackwell Sciences Ltd and from REF. 124 (1999) Elsevier Science ; panel B is adapted with permission from REF. 55 (1999) Macmillan Magazines Ltd.)” . Reprinted with permission from Macmillan Publishers Ltd: Nature Publishing Group, Varela et al., 2001 [195].

5 何のために脳活動を測るのか？

「ツバメが低く飛ぶと雨が降る」という諺がある。何故雨が近づくとツバメは低く飛ぶのか？ツバメは飛びながら小さな羽虫を捕食しており、小さな羽虫は雨が近づいて湿度が上がると高く飛べず、それを捕食するツバメも低空を飛ぶからだと考えられている。この場合、「ツバメが低く飛ぶ」(現象 A)と「雨が降る」(現象 B)は観察可能な現象であり、羽虫は観察不可能・困難な現象(現象 C)である。現象 A と現象 B の間に相関を見つければ、現象 C がわからなくても、「ツバメを観察することにより、雨を予測できる」と言うことができる。しかし雨が降らない時でもツバメが低空を飛ぶ事もあるだろう。「ツバメが低く飛ぶ」という現象と「雨が降る」という相関を生み出している羽虫の存在に気がつき、それを捕食するためにツバメが飛んでいるという生態を観察しない限り、現象 A と現象 B の相関を生み出しているメカニズムはわからない。脳活動を計測している研究者が往々にして陥りやすいのは、観察可能な二つの現象の一方を脳活動に置き換えて、行動的(心理学的)変数と生理的変数(脳活動)の相関を指摘する事によって、その現象を説明したつもりになる事である。「眠ると刺激に反応できなくなるのは、脳波が徐波化するからです」と言っても、それはただの現象記述であってメカニズムの説明にはなっていない。重要なのは、その相関を生み出している脳のメカニズム(観察不可能・困難な現象 C)である。われわれは行動実験だけでは観察困難な小さな羽虫(心理学

的変数と生理的変数の相関を生み出している脳のメカニズム)を見つけるために脳活動を計測しているのではないか。単に心理学的変数と生理学的変数の相関から、「このような事に役立ちます」と言うだけならば、経験則を基に「ツバメが低く飛んでいるから、もうすぐ雨が降ります」と言っているに等しい。観察・計測に基づいて二つの現象の間に相関を見出す事は研究の出発点として非常に重要である事は言うまでもないが、それが研究のゴールであってはならない。多様な相関関係を生み出す法則を洞察し、作業仮説を立て、それを実験によって検証する過程こそが科学の本質であると考ええる。科学の一分野としての心理学を標榜するからには、一步、脳のメカニズムに踏み込んでほしい。

その反面教師的実例が、2007年のNew York Timesに掲載されたアメリカ大統領予備選に関する記事[77]と、それに対するPoldrack(2008)[153]を中心にした批判であろう。この記事では、20名の有権者に大統領候補の静止画や演説の動画を見せた際のfMRIの賦活画像から、各候補に対する投票動向を予想している。わずか20名の計測結果をアメリカ国民全体の動向のように拡大している表現も問題だが、それ以上に、”The two areas in the brain associated with anxiety and disgust — the amygdala and the insula — were especially active ...”, ”... showed significant activation in areas of the brain containing mirror neurons — cells that are activated when people feel empathy.” など、「21世紀の骨相学」とでも呼ぶべき表現が並んでいる[131, 69]。Poldrackはこの記事に対して、(insulaの活動=嫌悪感, mirror neuronの活動=共感性と言った安直な脳機能局在, 言い換えれば心理学的変数と生理的変数との表面的な相関, に基づいて: 訳者注) 結果(計測された脳活動)から原因(被験者の心的状態)を推定する「逆推論」の濫用を批判している。*25

もう一つ例を挙げる。明治時代に井上達二(1881-1976)という眼科医がいた。視野と一次視覚野の部位対応(retinotopy)についてはHolmesのマッパが有名だが[97, 72], 井上は1900年代初頭に、日露戦争(1904-1905)でロシア軍に頭部を銃で撃たれた日本兵の治療に基づいて視野の中心一周辺部と鳥距溝の対応関係を二十歳台の若さで見い出している[81, 56, 55, 129]。レントゲンによるX線の発見が1895年、日本で最初の医療用X線装置の製造が1909年、当時の日本には輸入された初期のX線装置があるだけだった。その時代に井上は、死後脳の萎縮の程度まで計算に入れて、現在の標準脳に相当する日本人男性の頭部モデルを石膏で作っている(Fig.17-③)。そして巻き尺と、自作の計測装置(Fig.17-①, ②)を用いて貫通銃創の銃弾の射入部と射出部の位置から、脳内損傷部位を推定し、視野計測の結果と照合する事により、皮質拡大因子を含む視野と第一次視覚野の対応関係を明らかにしている。*26 ほぼ同時期に開発され(1905年にアメリカで特許取得), 1920~30年代にかけてアメリカでもてはやされたPsychographと言う装置がある(Fig.17-④)。機械的なセンサで頭部の32箇所の隆起の程度を5段階で計測し、Gallの骨相学に基づいて性格を推定するための装置だった。研究用の計測装置と言うよりは、デパートや映画館での人寄せのための科学を装った占星術のようなものだったらしい[84](<http://www.museumofquackery.com/devices/psycogrf.htm>, 2013/10/1 アクセス)。それでもなお、同時期に同じようなヒトの頭部の計測を行ったにもかかわらず、一方は100年近く後に現在の脳神経科学の基本的概念の一つである網膜部位対応(retinotopy)の先駆的研究として再評価され(”Inouye’s work represents a major milestone in the discovery of the central mechanisms of vision.”, Glickenstein & Whitteridge (1987)[55]), 他方は似非科学の代表例として紹介されている。その違いとは何だろうか? 視野の欠損部位と頭部の銃創の位置との相関からretinotopyと言う脳の法則性, すなわち一步脳内のメカニズムに踏み込んだか, 当時のヨーロッパでは既に否定されていた骨相学を無批判に受け入れ, それに基づく性格と頭部形状との相関から安易な応用に走ったかの違いではないだろうか。

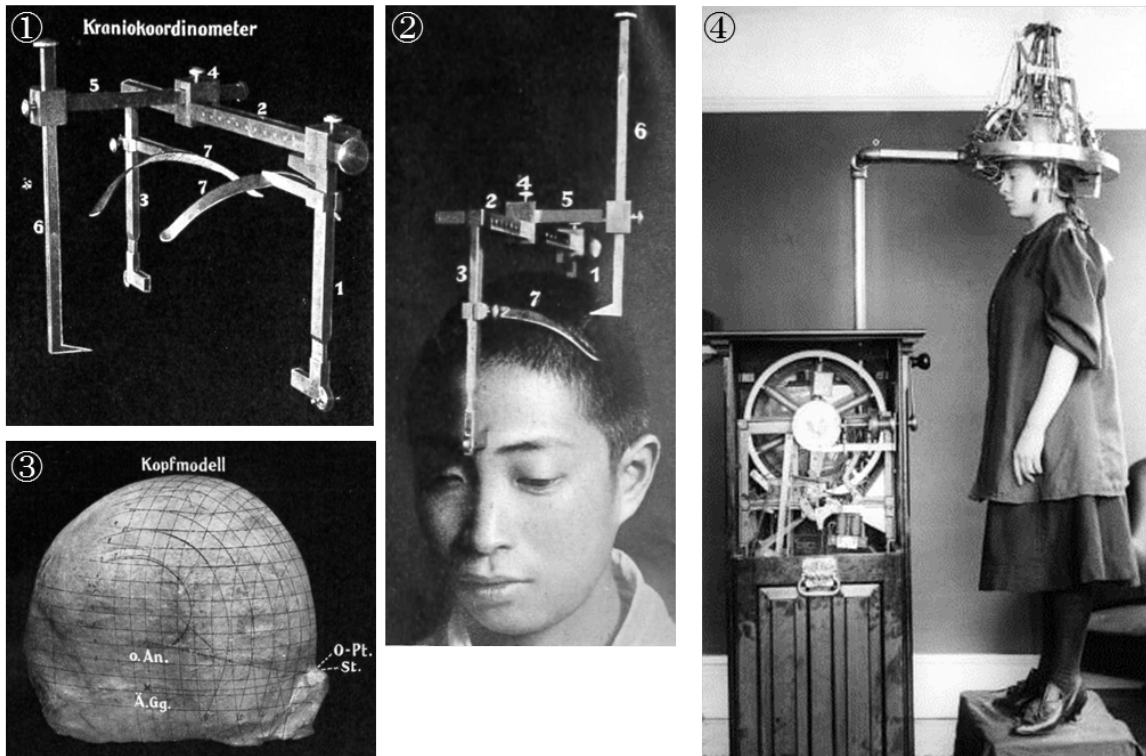


Figure 17 Measuring instrument (cranio-coordinometer) (① and ②) and a plaster model of a Japanese male head (③) created by Dr. Tatsuji Inoue (adapted from Inoue (1909)[81] Die Sehstörungen bei Schußverletzungen der kortikalen Sehsphäre. Nach Beobachtungen an Verwundeten der letzten japanischen Kriege, Leipzig, Verlag von Wilhelm Engelmann). ④ Psychograph (adapted with permission from de Lange (2010) Voxel-based morphometry. <http://123bbx.com/1ftp/Dcm.pdf>). Both instruments were developed to measure the shape of the human skull in the beginning of the 20th century.

より心理学に即した事例として、嘘発見を考えてみる。嘘 (行動変数) をつければ皮膚電気反射 (生理変数) が出現する。皮膚電気反射は交感神経系によって支配されている汗腺の活動であり、嘘をついた事による精神的緊張に伴う交感神経系の興奮によって出現する。それでは皮膚電気反射が出現した時には、必ず嘘をついているか？誰もが知っているように答えは「否」である。皮膚電気反射はあくまで交感神経系の活動の一指標であり、深呼吸をするだけでも出現し、嘘に対して特異的に出現するわけではない (ツバメが低く飛んでも、必ず雨が降る訳ではない)。しかしより重要なのは、「嘘」という行動は、心理学的に見れば記憶と情動の問題であろう。そしてわれわれがなすべき事は、嘘という行動と脳活動の相関関係を基にして、その相関を生み出している記憶・情動と言う心理学的概念の脳内メカニズム・法則性に少なくとも一歩踏み込む事だと考える。その法則の先に演繹としての応用がある。3.1.3 及び 3.2 で説明した、磁気共鳴画像装置によって得られるさまざまな画像が、全て 3.1.2 で説明した核磁気共鳴の理論からの演繹に基づいて考案されたように。心理学において、fMRI における核磁気共鳴理論に相当するのが、研究対象としている心理現象を、その生理学的な基礎としての脳の情報処理過程の中に位置づけるための脳の神経生理学に関する基本的な知識だと考える。ここで言う神経生理学的知識とは、「こういうタスクでこの領域が活動したと言う先行研究がある」と言う実験結果を後付けで解釈するための知識ではない。この総説の最初に「精神物理学の一部、例え

ば知覚学習の成立に一次視覚野が関与する事を示した研究や、両眼視野闘争の機序が網膜～一次視覚野の単眼性領域だけではない事を示した研究のように、脳活動を計測しなくても、精神活動・行動と脳の特定の領域の活動・機能との関連を調べた研究も広義の非侵襲脳機能研究法に含める。」と書いた。これらの研究は、網膜から一次視覚野への投射、受容野、受容野の文脈依存性、機能コラム、順向性／逆向性投射、脳梁を介した左右半球間の投射など、神経科学の基本的な概念に関する正確な知識と、その知識に基づいて練られた仮説の上に成り立っている。非侵襲脳機能計測を始めようとする者は、まず最初に、「あるタスクをしている時に特定の脳領域が活動する」と言う結果が、自分が進めようとしている研究、検証しようとしている仮説にとって本質的に不可欠なのか、それとも（行動指標だけでなく）3Dの脳の構造画像上に賦活結果を貼り付けた画像があった方が見かけの説得力が上がるだけなのかを自問してみしてほしい。その上で前者であれば、用いようとする計測法の計測原理及び限界を理解した上で、事前に神経科学の基本的知識に基づいて、検証しようとする仮説に関する十分な検討を行った上で計測・解析・考察をする事が重要である。

謝辞

執筆に際して、梅田雅宏氏（明治国際医療大学）、緒方勝也氏（九州大学）、尾上浩隆氏（理化学研究所）、寒重之氏（情報通信研究機構）、菅野巖氏（放射線医学総合研究所）、菊地幸子氏（Institute of Neuroscience, Newcastle University Medical School, UK）、澤田幸展氏（札幌医科大学（名誉教授））、竹市博臣氏（理化学研究所）、徳野博信氏（東京都医学総合研究所）、成瀬昭二氏（第二岡本総合病院）、橋本文彦氏（大阪市立大学）、兵頭政春氏（情報通信研究機構）、三崎将也氏（Laureate Institute for Brain Research, USA）から貴重な助言をいただいた。

後注

1. neurovascular coupling と neurovascular unit

本文で述べているように neurovascular coupling のメカニズムとして、従来はニューロンの活動に伴う酸素消費増加に起因する組織低酸素や、代謝によって産生された二酸化炭素の増加に伴う血液酸化度 (pH: power of Hydrogen) の変化などが血管を拡張させると考えられていた。しかしこれらの要因だけでは、比較적すみやかに生じる血管拡張反応を完全に説明することができなかった。最近では、局所脳血流の増加は必ずしも代謝活動だけによるものではなく、ニューロンの活動に伴う種々の生化学的变化（一酸化窒素 (nitric oxide: NO) やプロスタグランジン (prostaglandin: PG) など）によっても血管が拡張し、血流が増大すると考えられている。この点を考慮すると、本文中の一次信号（神経活動）に対する二次信号（代謝活動）→三次信号（血流変化）という位置づけは必ずしも妥当ではなく、直接信号としての神経活動（一次信号）と、間接信号としての代謝・血流活動（二次信号）という分類の方が適切になるが、本稿では従来からの分類を踏襲した。ニューロン、グリア細胞の一種であるアストロサイト (astrocyte)、血管平滑筋細胞、血管内皮細胞は、(血液の) 微小循環を制御する一つの機能的ユニットを構成している。これを neurovascular unit (NVU) と呼ぶ [78]。特にカルシウム蛍光色素によるカルシウムイメージングが可能になってからは、従来はニューロンを固定し、ニューロンに栄養を供給する受動的な役割しか持たないと考えられてきた astrocyte が、血流制御や、さらには脳の情報処理とも関連している事が報告されている [132, 198, 171]。広義の脳活動（ニューロンの発火、膜電位の維持、シナプス活動、グリア細胞の活動）、代謝（ATP の産生）とエネルギー消費、血流制御の関係については、Attwell & Iadecola (2003)[9]; Iadecola (2004)[78]; Raichle & Mintun (2006)[162]; 高橋 (2005)[182]; Attwell et al. (2010)[10] が詳しい。

2. 非侵襲計測法の分類

非侵襲計測法は、脳の電気的な神経活動を計測する方法 (EEG, MEG) と局所脳血流変化を計測する方法 (fMRI, NIRS, PET) に大別する事もできる。一般的な傾向として（本文で述べたように、時間分解能・空間分解能は、その計測法が計測している現象の時空間特性に依存するので）、前者は時間分解能・精度・確度は高いが空間分解能・精度・確度が低く、後者は空間分解能・精度・確度が高い代わりに時間分解能・精度・確度が低い。現在までのところ、血流制御に関連する生体信号を非侵襲的に直接計測する方法は無いので、結果的にはあるが後者

は外部からエネルギーを与える事により脳内部に情報のキャリアを送り込んで情報を取得するのに対し、前者は外部からエネルギーを与えずにニューロンの電氣的活動を微弱な信号として計測する [92]。

さらに別の分類法として、脳活動に伴う信号を計測するセンサを頭部に装着する計測法 (EEG, NIRS) と、センサが外部に固定されている計測法 (fMRI, PET, MEG) がある。前者は頭部が動いても脳とセンサの相対的な位置関係が変わらないため、比較的計測中の被験者の自由度が高い。一方後者は、計測中に頭部を動かす事はできない。

3. -gram, -graph, -graphy

これらの接尾辞はギリシャ語の「 $\gamma\rho\alpha\phi\omega$ (グラフィオー) = 書く・記述する」という動詞に由来する。gram は、 $\gamma\rho\alpha\mu\mu\alpha$ (グランマ, "that which is drawn, written character letter") を語源とし、「(ルールに従って) 記述された文字など」を意味する。graph と graphy は、 $\gamma\rho\alpha\phi o s$ (グラフィオス) あるいは $\gamma\rho\alpha\phi\epsilon\iota o v$ (グラフィエイオン) を語源とする。 $\gamma\rho\alpha\phi o s$ は英語の written の意味、 $\gamma\rho\alpha\phi\epsilon\iota o v$ には pencil や paint-brush の意味がある。そこから graph は、「書く道具、記録する機械」を意味し、graphy は、「描く (記録するなどの) 方法・形式」やそれに関係のある「・・・術」、「・・・学」を意味する (大阪市立大学、橋本文彦氏との personal communication)。本総説では記録された現象ではなく計測法について記述しているので、全て-graphy を用いた。

4. ボクセル (voxel)

volume (体積) と pixel から作られた造語。デジタル画像 (二次元) はピクセルの集合として作られているが、生体から記録された MRI 信号は、厚さ (スライス厚) を考慮した三次元空間からの信号であり、一般にこれをボクセルと呼ぶ。

5. アーチファクト (artifact)

アーチファクトとは「人工産物」という意味であるが、生体計測においては、計測しようとしている指標 (シグナル) に混入するノイズを意味する。注意してほしいのは、例えば頭部に装着した電極から記録されるのは、EEG、眼電図 (Electro-oculogram: EOG), 筋電図 (Electromyogram: EMG), 皮膚の汗腺の電位 (Electrodermal activity: EDA) など、さまざまな生体電位と電磁気学的ノイズの総和であって、EEG だけが得られるわけではない。同様の事が EOG を記録するために眼窩周囲に装着した電極についても言える。そして同じ EEG と EOG を計測する実験でも、何がシグナルで何がノイズかは実験目的によって異なる。すなわち脳波を従属変数とする実験においては、眼球運動に伴う網膜-角膜間電位による EOG や EMG がアーチファクトの一つとなるが、逆に眼球運動を従属変数とする実験であれば、EEG や EMG が EOG に混入する場合があります、この場合は EEG, EMG がアーチファクトとなる。

6. 非侵襲計測の S/N 比

非侵襲計測の S/N 比が低いもう一つの理由は、本文に記述したように、例えば fMRI で 55mm^3 のボクセルを考えた場合に 550 万個のニューロンが存在する。第一次視覚野の眼優位性コラムや方位選択性コラムを考えればわかるように、特定の刺激やタスクで活動するニュー

ロンは、その中のごく一部であると考えられる。また当然抑制性の神経結合も存在する。計測で得られる信号は、それら全ての総計であるため、一つのニューロンの電氣的活動を直接記録する SUA に比べれば、当然 S/N 比は低くなる [101]。

7. 基底状態と励起状態のスピンの数

基底状態 (N-) と励起状態 (N+) のスピンの数の比はボルツマン分布に従う。すなわち、 $N(-)/N(+) = \exp(2\mu B_0/kT)$ (k はボルツマン定数、 T は絶対温度、 B_0 は磁束密度、 μ は磁気モーメント)

として与えられる。水素原子における陽子の磁気モーメントは 1.4×10^{-26} なので、室温にある 1T(テスラ) の磁場では、 $N(+)$ が 100 万個に対して $N(-)$ が 7 個多く存在することになる (その差はわずかだが、1 cc の水には、300 兆個の水素原子が含まれる)。このように基底状態と励起状態のスピン数の比は温度と磁場強度の関数として与えられるので、静磁場強度が大きくなるほど $N(-) - N(+)$ が大きくなり、磁気共鳴信号が強くなる。磁気共鳴信号が強くなれば S/N 比が高くなるので、より小さなボクセルでの撮像が可能となる。

8. ラーモア周波数 (Larmor frequency)

歳差運動の周波数は、以下の式によって決まる。

$\omega = \gamma B_0$ (ω = 歳差運動の角周波数、 γ = 原子核の種類で決まる磁気回転比、 B_0 = 静磁場の磁束密度)

水素原子核の磁気回転比は 42.576 MHz/T なので、3T の磁気共鳴画像装置の内部では、水素原子の核スピンは 1 億 2 千 700 万回/秒で歳差運動している。MRS で用いる ^{13}C , ^{23}Na , ^{31}P の磁気回転比は、それぞれ 10.705, 11.262, 17.235 MHz/T。

9. 常磁性体・反磁性体・磁化率 (paramagnetic material, diamagnetic material, magnetic susceptibility)

磁場の中に物質が置かれると、その物質は磁化され、それ自身が一時的な磁石となり、周辺に新たな磁場を作る。この磁化されやすさの尺度を磁化率 (magnetic susceptibility) と呼ぶ。単位体積あたりの生じた磁気双極子モーメントの量を磁化ベクトル (J) とすると、 $J = \chi H$ (H は磁場の強さ) となり、 χ を磁化率と呼ぶ。磁化率が負の値を示す物質を反磁性体 (diamagnetic material) と呼び、磁場中に置かれるとわずかに磁場とは反対方向に磁化されるが、磁気共鳴信号にはほとんど影響しない (水、紙等、ほとんどの有機化合物・無機化合物)。正の値を示す物質を常磁性体 (paramagnetic material) と呼び、磁場と同じ方向に磁化されるが、磁場が無くなれば磁化も消失する (一部の金属、酸素分子、窒素酸化物等)。大きな正の値を示す物質を強磁性体 (ferromagnetic material) と呼び、磁場中では磁場と同方向に強く磁化され、磁場が無くなっても磁化が消失しない (鉄、ニッケル、コバルト等の金属、フェライトなどの無機化合物)。

10. 酸素化ヘモグロビン・脱酸素化ヘモグロビン

同じ意味で酸化ヘモグロビン・還元ヘモグロビンという用語が使われる事もあるが、酸化・還元という用語は電子の移動に対して定義される用語で、酸素分子の移動を表す場合は一般に酸

素化ヘモグロビン・脱酸素化ヘモグロビンを用いる。

11. BOLD 信号と LFP, ECoG, EEG

Logothetis が報告しているのは、ニューロンの活動電位を記録している MUA よりも、主にシナプス後電位を反映している LFP の方が fMRI 信号との相関が「比較的高かった」と言う事である。通常はシナプスからの入力とニューロンの発火には高い相関が認められるし、ヒトでの SUA と fMRI 計測から、ニューロンの発火頻度と fMRI 信号が高い相関を示した報告もある [125]。したがって fMRI 信号がどのような神経活動を反映しているのかについては、まだ結論は出ていない [203]。また、LFP, ECoG, EEG は、いずれもシナプス後電位に起因する細胞外電流を主に反映しているが、電流源から電極までの距離と脳実質及び脳外組織の伝導特性によって記録される周波数帯域が大きく異なっており、全く同じ活動を見ている訳ではない。LFP, ECoG, EEG の詳細は Logothetis (2008, Supplementary Information)[101], 吉田 (2008)[204], Donoghue (2008)[36] の総説を参照されたい。

12. 拡散異方性の機序と見かけの拡散係数

生体での拡散異方性の原因としては、神経線維を覆う髄鞘 (myelin sheath) も考えられるが、拡散強調画像で計測される水分子の拡散距離は 20~30 ms 内での 10 μm 程度の動きである。有髄繊維だけでなく無髄繊維でも同程度の拡散異方性が認められる事から [17], 髄鞘は拡散異方性の主要な原因ではないと考えられている [189]。

拡散強調画像によって計測される水分子の拡散には、自由拡散以外に、毛細血管内の血流による動きも含まれ、区別できない。そのために apparent (見かけの) が付く。

13. 近赤外光, 生体計測の光学窓

近赤外光の生体の透過性はレーザーポインタで簡単に確認できる。赤色のレーザーポインタの波長は 635~670 nm で、近赤外光領域に隣接しているため、比較的生体を透過しやすい (Fig.12-①, 可視光)。したがってレーザーポインタを指先にあてて裏側から見ると、レーザー光が透過して指先が赤く見える。一方、緑色のレーザーポインタの波長は 530 nm 前後なので、ほとんど透過しない。レーザー光が直接目に当たらないように注意すること。

14. 生体分光計測・吸収率・吸光度・吸収係数・分子吸光係数・光路長

一直線上に置いた光源と検出器の間に溶液を置くと、溶液内の物質によって光が吸収され、溶液を通過する光は減弱する。溶液に入射する光の量に対する吸収される光の量の比を吸収率といい、入射光の強度と透過光の強度の比を透過率、透過率の常用対数に負号を付けたものを吸光度と呼ぶ。懸濁のない溶液では、吸光度は溶液内の物質の濃度と溶液層の厚さ (光が透過する長さ: 光路長) に比例する。これをランベルト・ベールの法則 (Lambert-Beer Law) と呼ぶ。吸光度を光路長で割ったものを吸収係数 (または吸光係数) といい、吸収係数をモル濃度で割ったものを分子吸光係数 (またはモル吸光係数) という。したがって物質の分子吸光係数と光路長がわかれば、入力光と出力光の強度比から溶液内の物質の濃度を計測できる。ただしランベルト・ベールの法則は吸収のみで散乱が無い (= 透明な) 溶液の透過光 (光源と検出器が一直線上に向かい合っている) に対してのみ成立する。NIRS で計測しているのは生体内で散

乱を繰り返して検出される反射光なので、ランベルト・ベールの法則を散乱のある溶液に適用した修正ランベルト・ベールの法則 (modified Lambert-Beer Law) を用いる。求めたい物質の濃度が、oxy-Hb と deoxy-Hb の二種類あるので、二波長の光を用いて吸光度を計測して連立方程式を解く事により、それぞれの濃度が求められる。ただし現在の NIRS 装置のように連続光を用いる場合は散乱により光路長 (照射した光が受光部で検出されるまでに生体内で移動した距離。正確には、照射した光が受光部で検出されるまでに移動した脳実質内での距離：部分光路長 (Fig. 13, 緑色の実線の灰白質内での長さ)) がわからないため、求まるのは絶対濃度ではなく、相対的な濃度変化量となる。

15. トポグラフ (topograph) とトモグラフ (tomograph)

topo-とはギリシャ語の topos に由来し「場所」(place) を意味する。topography の原義は地勢図を指し、概念としては地図上の各点にもう一次元の情報を載せたものである。tomo-とはギリシャ語の tomos に由来し「切る」(cut, slice) を意味する。したがって tomograph は一般に断層像に対して用い、三次元情報を含むのに対し、topograph は二次元情報を意味する。大脳皮質は半球状の脳の表層を形成しているが、各種の脳地図 (機能地図, 髄鞘化地図, 解剖地図) を古くからトポグラフィックマッピングと称してきた [92]。

16. NIRS の空間分解能

送光部と受光部の間隔を 30 mm に保ったまま、その中間に異なるチャネルの送受光部を配置する事により、センサ密度を倍にして空間分解能を上げたタイプも開発されている。しかし本文に記述したように、光路長は計測部位によって異なるため、それぞれのチャネルの計測領域で同一の脳活動・脳血流の変化があったとしても、NIRS 信号の振幅変化が同じになる保証は無い [74, 180]。

17. 時間分解計測

脳実質を通過してきた光 (Fig.13, 緑色の実線) に対して、脳実質を通らずに皮膚を通過してきた光 (Fig.13, 緑色の破線) は光路長が短いため、速く受光部に到達する。水中での光速 ($3 \times 10^8 / 1.33$ m/s) で計算すれば、3 cm の光路長差は約 100 ps の差として計測できる。送光部と受光部の直線距離は一般に 3 cm 程度だが、生体内での散乱のために、実際の光路長は送光部と受光部の直線距離の 5~7 倍程度になる。

18. 脳波に関与する神経活動

シナプス後電位、活動電位、AHP 以外にも、直接あるいは間接的に EEG に寄与しているかもしれない活動として、後脱分極 (Afterdepolarization), カルシウムチャンネルによるカルシウムスパイクや、ニューロン間のギャップ接合による活動 [49, 51, 53], グリア細胞間のギャップ接合による活動 [155] などがあるが、ヒトの頭皮脳波に反映されているかは不明である [4, 144, 27, 101]。シナプス後電位以外のこれらの活動が注目されるようになったのは、MUA*24 やカルシウムイメージング*1 が一般的になってからだが、1960 年代から検討が行われている [172]。

19. 磁気刺激の作用部位

TES と TMS では大脳皮質を流れる電流の向きが異なり、TES では大脳皮質に垂直方向に流れるのに対し、TMS で生じる渦電流は大脳皮質の浅層部に平行な方向に流れる。また一次運動野の刺激による motor evoked potential (MEP) を計測すると、特定の刺激強度では、TES による MEP の潜時は、TMS による MEP より 1.5~3 ms 程度短い。これらの事から TES は直接錐体細胞や軸索を刺激しているのに対して、TMS は渦電流によって皮質の II/III 層にある介在ニューロンを刺激し、その結果 V 層にある錐体細胞が興奮すると考えられている。ただし TMS の正確な作用部位・機序は、未だにわかっていない。

20. slow oscillation(up-state と down-state) と infraslow oscillation, slow cortical potential

Slow oscillation は、Steriade によって最初に報告された (ネコ) [174, 175, 176]。主として徐波睡眠時・麻酔時に、ニューロンが発火する閾値以下で比較的膜電位が高い状態 (up-state) と、より過分極した状態 (down-state) を 1 Hz 以下の周波数で自発的に推移し、ニューロンの発火は up-state に集中して生じる。slow oscillation は視床を破壊しても出現し、またスライスでも出現する事から、当初は視床-皮質回路とは独立した、カルシウムチャンネルに起因する自発性膜電位変動と考えられていた。しかし最近では、視床及び視床網様核の関与が報告され [30, 31]、また睡眠時だけでなく、覚醒安静時にも出現する事が報告されている [151, 156]。この slow oscillation と、さらに低周波の infraslow oscillation(0.1~0.2 Hz, [191, 121, 152]), Raichle らによって報告された覚醒安静時~睡眠時・麻酔時に出現する DMN の電気生理学的裏付けとしての自発性電位変動 (SCP) 及び Contingent Negative Variation(CNV) を含む覚醒時のタスクに伴って出現する slow shift が同一の神経機序によるものなのかについては、不明な点が多く、研究者間でも多少の混乱があるように思える [66, 11, 67, 27]。

21. グラフ理論と複雑ネットワーク科学

グラフ理論 (graph theory) は、「川にかかっている 7 つの橋を全て一度だけ渡って元の所に戻ってこられるか」(「ケーニヒスベルクの橋の問題」) と言う、いわゆる一筆書きの問題を解いた数学者オイラー (Leonhard Euler, 1707-1783) を嚆矢とするトポロジー (位相幾何学) の一分野である。複数の要素とそのつながりを、点 (ノード) とそれを結ぶ線 (エッジあるいはリンク) の集合で表し (グラフ)、グラフが持つ特性を数学的に解析する。身近な例としては、インターネットのハイパーリンク、鉄道・飛行機の路線図、電力網、感染症の伝播モデルなどがある。コンピュータの高性能化に伴い膨大なデータを扱うことが可能になり、さらに Watts & Strogatz(1998)[200] が発表したスモールワールドモデルをきっかけとして、巨大で複雑な構造を持つさまざまなネットワークや社会現象、生物現象を可視化して定量的に扱う研究分野として確立された。これらを総称して複雑ネットワーク科学 (complex network science) と呼ぶ。

22. 自発性脳活動ネットワークの問題点

自発性脳活動ネットワークの研究では、以下の問題点もある事を認識しておく必要がある [118]。

- (a) 解析によって示される脳領域間の機能的結合は、あくまで血流によって変化する fMRI 信号の時系列データの相関である。その神経生理学的裏付けとして、睡眠時及び覚醒時に δ 波帯域以下の周波数で自発性の電位変動 (Slow Cortical Potential: SCP) がある事も報告されているが [66, 67, 137, 121]*20, 相関を示す領域間で実際に情報が伝達されているという知見はまだ乏しい。
- (b) ある領域間に機能的結合が認められたとしても、それは領域間の直接の機能的結合とは限らない。すなわち共通のペースメーカー（それは皮質下・脳幹にある fMRI でも計測が困難な微小な神経核かもしれない）によって作り出された見かけの相関かもしれない。
- (c) 神経線維による解剖学的な結合が変化すれば、機能的結合も変化する。したがって神経精神疾患及び発達・加齢に伴う自発性脳活動ネットワークの変化は、単に解剖学的結合の変化を反映しているにすぎない可能性もある。
- (d) DMN に関しては、意識、記憶、情報の統合などさまざまな精神機能との関連が報告されているが、未だどのような脳機能と一義的に関連しているかは不明である。特定の脳機能や従来の脳神経科学・心理学における単一の概念と結びつける事自体が困難なのかもしれない。
- (e) 自発性脳活動ネットワークで解析している fMRI 信号は 0.1 Hz 以下の超低周波帯域である。このような超低周波帯域には、頭部の緩徐な動き、脳脊髄液の循環、呼吸・血圧変動（メイヤー波）などの自律神経系の活動が存在し、解析に際しては十分注意する必要がある。

23. セル・アセンブリ

“セル・アセンブリを現時点で最大公約数的にまとめるならば次のようになる。それは協調的な活動により随時形成される機能的なニューロン集団であり、脳内で情報を表現する基本単位である。セル・アセンブリを構成するニューロン同士は、時間的に相関した活動、すなわち同期的な発火を示す。個々のニューロンは異なる複数のセル・アセンブリに重複して参加し、なおかつ必要な情報表現に応じてアセンブリ内やアセンブリ間の機能的結合を変化させ、大小の機能的集団を随時形成することで、脳独特の並列分散処理を実現している。同じ性質のニューロンが単に集まるだけの量作用説 (mass action) とは異なり、セル・アセンブリ内の個々のニューロンもある程度の個性を持ち、しかもその個性は随時変更可能である。セル・アセンブリを構成するニューロンをつなぐシナプス強度の増減は、Hebb 則、つまりシナプス前ニューロンと後ニューロンの活動相関により制御される。(櫻井, 2006[167, p. 62])”。セル・アセンブリで想定している構成単位は個々のニューロンだが、本文に記述したように、さまざまな空間スケールで同様の機能的結合 (ネットワーク) があると考えられる。

24. SUA と MUA

従来の神経生理学では、単一の微小電極から一個のニューロンの活動電位を記録する SUA 記録が主流であった。近年では半導体製造技術を応用して、数～数十の微小電極を数十 μm ごとに配置したシリコンプローブ (silicon probe) やテトロードなどの多点電極を複数用いて、数個～100 個以上のニューロンの活動電位 (MUA) 及び LFP を同時に記録できる [119]。

25. Poldrack による批判

Poldrack は、脳機能イメージングの研究結果（とりわけ 3D の脳の構造画像上に賦活結果を貼り付けた画像：訳者注）が世間一般に出た場合のインパクトの大きさを考慮せずに、peer review を経ていない研究結果を安易にマスコミに流す研究者の倫理の問題も指摘している。New York Times の記事と、Poldrack による批判については、神経科学に関するブログ「大脳洋航海記」の中の「fMRI の真実」でも詳細に解説されている。閲覧にはユーザ登録が必要だが、現在は新規ユーザ登録はほとんど行われていない。原著者 viking 氏の好意により、著者のホームページに転載している (http://www2.nict.go.jp/advanced_ict/plan/s-brain/miyauchi/japanese_psychological_review_2013_footnote25_suppl.html)。

26. 井上達二

JR お茶の水駅前にある井上眼科クリニック内の目の歴史資料館で、当時の資料や眼科関連の器具を見ることができる（無料）。著者が見学した時には、本稿で引用した井上達二の論文に関連した資料は展示されていなかったが（2012 年 3 月及び 2013 年 3 月）、井上眼科病院広報課に連絡すれば、井上達二がドイツ語で書いた博士論文などを閲覧できる。ただし Fig.17-①、②の cranio-coordinometer 及び③の頭部モデルは目の歴史資料館にも保管されていない。井上達二の研究に関しては、Morgan(2003) [122] でも詳しく紹介されている。

参考文献

- [1] Achermann P, Borbely AA. (1997). Low-frequency(<1 Hz) oscillations in the human sleep electroencephalogram. *Neuroscience*, 81, 213-222.
- [2] Alkire MT, Hudetz AG, Tononi G. (2008). Consciousness and Anesthesia. *Science*, 322, 876-880.
- [3] Amassian VE, Cracco RQ, Maccabee PJ, Cracco J, Rundell A, Eberle L. (1989). Suppression of visual perception by magnetic coil stimulation of human occipital cortex. *Electroencephalography and clinical Neurophysiology*, 74, 458-462.
- [4] Amzica F, Massimini M. (2002). Glial and Neuronal Interactions during Slow Wave and Paroxysmal Activities in the Neocortex. *Cerebral Cortex*, 12, 1101-1113.
- [5] Andrews-Hanna JR, Snyder AZ, Vincent JL, Lustig C, Head D, Raichle ME, Buckner RL. (2007). Disruption of Large-Scale Brain Systems in Advanced Aging. *Neuron*, 56, 924-935.
- [6] 青木茂樹・阿部修・増谷佳孝・高原太郎 (編) (2013). これでわかる拡散 MRI 第 3 版 秀潤社.
- [7] 青木茂樹・堀正明・鎌形康司・阿部修 (2011). 拡散テンソル解析の基礎と精神疾患研究のための解析手法 日本磁気共鳴医学会雑誌, 31, 170-178.
- [8] Ashburner J, Friston KJ. (2000). Voxel-Based Morphometry—The Methods. *NeuroImage*, 11, 805-821.
- [9] Attwell D, Iadecola C. (2003). The neural basis of functional brain imaging signals. *Trends in Neurosciences*, 26, 621-625.
- [10] Atwell D, Buchan AM, Charpak S, Lauritzen M, MacVicar BA, Newman A. (2010). Glial

- and neuronal control of brain blood flow. *Nature*, 468, 232-243.
- [11] Balduzzi B, Riedner BA, Tononi G. (2008). A BOLD window into brain waves. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 105, 15641-15642.
 - [12] Baliki MN, Petre B, Torbey S, Herrmann KM, Huang L, Schnitzer TJ, Fields HL, Apkarian AV. (2012). Corticostriatal functional connectivity predicts transition to chronic back pain. *Nature Neuroscience*, 15, 1117-1119.
 - [13] Bandettini PA. (2009). What's new in neuroimaging methods? *Annals of the New York Academy of Sciences*, 1156, 260-293.
 - [14] Barker AT, Jalinous R, Freeston IL. (1985). Non-invasive magnetic stimulation of human motor cortex. *Lancet*, 8437, 1106-1107.
 - [15] Basser PJ, Mattiello J, LeBihan D. (1994). MR diffusion tensor spectroscopy and imaging. *Biophysics Journal*, 66, 259-267.
 - [16] Battelli L, Alvarez GA, Carlson T, Pascual-Leone A. (2009). The Role of the Parietal Lobe in Visual Extinction Studied with Transcranial Magnetic Stimulation. *Journal of Cognitive Neuroscience*, 21, 1946-1955.
 - [17] Beaulieu C, Allen PS. (1994). Determinants of anisotropic water diffusion in nerves. *Magnetic Resonance in Medicine*, 31, 394-400.
 - [18] Beaulieu C. (2002). The basis of anisotropic water diffusion in the nervous system - a technical review. *NMR in Biomedicine*, 15, 435-455.
 - [19] Bjoertomt O, Cowey A, Walsh V. (2002). Spatial neglect in near and far space investigated by repetitive transcranial magnetic stimulation. *Brain*, 125, 2012-2022.
 - [20] Bloodgood BL, Sabatini BL. (2007). Ca(2+)signaling in dendritic spines. *Current Opinion in Neurobiology*, 17, 345-351.
 - [21] Boucard C, Hernowo A, Maguire R, Jansonius M, Roerdink J, Hooymans J, Cornelissen F. (2009). Changes in cortical grey matter density associated with long-standing retinal visual field defects. *Brain*, 132, 1898-1906.
 - [22] Buckner RL, Snyder AZ, Shannon BJ, LaRossa G, Sachs R, Fotenos AF, Sheline YI, Klunk WE, Mathis CA, Morris JC, Mintun MA. (2005). Molecular, structural, and functional characterization of Alzheimer's disease: evidence for a relationship between default activity, amyloid, and memory. *Journal of Neuroscience*, 25, 7709-7717.
 - [23] Buckner RL, Andrews-Hanna JR, Schacter DL. (2008). The Brain's Default Network Anatomy, Function, and Relevance to Disease. *Annals of the New York Academy of Sciences*, 1124, 1-38.
 - [24] Bullmore E, Sporns O. (2009). Complex brain networks: graph theoretical analysis of structural and functional systems. *Nature Reviews Neuroscience*, 10, 186-198.
 - [25] Buzski G, Draguhn A. (2004). Neuronal oscillations in cortical networks. *Science*, 304, 1926-1929.
 - [26] Buzski G. (2006). *Rhythms of the Brain*. Oxford University Press, New York.
 - [27] Buzski G, Anastassiou CA, Koch C. (2012). The origin of extracellular fields and currents—EEG, ECoG, LFP and spikes. *Nature Reviews Neuroscience*, 13, 407-420.

- [28] Canolty RT, Edwards E, Dalal SS, Soltani M, Nagarajan SS, Kirsch HE, Berger MS, Barbaro NM, Knight RT. (2006). High gamma power is phase-locked to theta oscillations in human neocortex. *Science*, 313, 1626-1628.
- [29] Chua TC, Wen W, Slavin MJ, Sachdev PS. (2008). Diffusion tensor imaging in mild cognitive impairment and Alzheimer's disease: a review. *Current Opinion in Neurology*, 21, 83-92.
- [30] Crunelli V, Errington AC, Hughes SW, Tth TI. (2011). The thalamic low-threshold Ca potential: a key determinant of the local and global dynamics of the slow (~ 1 Hz) sleep oscillation in thalamocortical networks. *Philosophical Transactions of The Royal Society A*, 369, 3820-3839.
- [31] Crunelli V, Hughes SW. (2010). The slow (~ 1 Hz) rhythm of non-REM sleep: a dialogue between three cardinal oscillators. *Nature Neuroscience*, 13, 9-17.
- [32] Day BL, Dressler D, Maertens de Noordhout A, Marsden CD, Nakashima K, Rothwell JC, Thompson PD. (1989). Electric and magnetic stimulation of human motor cortex: surface EMG and single motor unit responses. *Journal of Physiology*, 412, 449-473.
- [33] Deco G, Romo R. (2008). The role of fluctuations in perception. *Trends in Neurosciences*, 31, 591-598.
- [34] Destexhe A, Hughes SW, Rudolph M, Crunelli V. (2007). Are corticothalamic 'up' states fragments of wakefulness? *Trends in Neurosciences*, 30, 334-342.
- [35] Di Lazzaro V, Ziemann U. (2013). The contribution of transcranial magnetic stimulation in the functional evaluation of microcircuits in human motor cortex. *Frontiers in Neural Circuits*, 7:18. doi: 10.3389/fncir.2013.00018.
- [36] Donoghue JP. (2008). Bridging the brain to the world: a perspective on neural interface systems. *Neuron*, 60, 511-521.
- [37] Draganski B, Gaser C, Busch V, Schuierer G, Bogdahn U, May A. (2004). Neuroplasticity: changes in grey matter induced by training. *Nature*, 427, 311-312.
- [38] Eriksson PS, Perfilieva E, Bjrk-Eriksson T, Alborn AM, Nordborg C, Peterson DA, Gage FH. (1998). Neurogenesis in the adult human hippocampus. *Nature Medicine*, 4, 1313-1317.
- [39] Fair DA, Dosenbach NU, Church JA, Cohen AL, Brahmbhatt S, Miezin FM, Barch DM, Raichle M E, Petersen SE, Schlaggar BL. (2007). Development of distinct control networks through segregation and integration. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 104, 13507-13512.
- [40] Feldt S, Bonifazi P, Cossart R. (2011). Dissecting functional connectivity of neuronal microcircuits: experimental and theoretical insights. *Trends in Neurosciences*, 34, 225-236.
- [41] Fertonani A, Pirulli C, Miniussi C. (2011). Random noise stimulation improves neuroplasticity in perceptual learning. *Journal of Neuroscience*, 31, 15416-15423.
- [42] Fornito A, Zalesky A, Pantelis C, Bullmore ET. (2012). Schizophrenia, neuroimaging and connectomics. *Neuroimage*, 62, 2296-2314.
- [43] Fox D. (2011). Brain Buzz. *Nature*, 472, 156-158.

- [44] Fox MD, Raichle ME. (2007). Spontaneous fluctuations in brain activity observed with functional magnetic resonance imaging. *Nature Reviews Neuroscience*, 8, 700-711.
- [45] Fox PT, Raichle ME. (1986). Focal physiological uncoupling of cerebral blood flow and oxidative metabolism during somatosensory stimulation in human subjects. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 83, 1140-1144.
- [46] Fox PT, Raichle ME, Mintun MA, Dence C. (1988). Nonoxidative glucose consumption during focal physiologic neural activity. *Science*, 241, 462-464.
- [47] Fries P, Neuenschwander S, Engel AK, Goebel R, Singer W. (2001). Rapid feature selective neuronal synchronization through correlated latency shifting. *Nature Neuroscience*, 4, 194-200.
- [48] Fujiki M, Steward O. (1997). High frequency transcranial magnetic stimulation mimics the effects of ECS in upregulating astroglial gene expression in the murine CNS. *Molecular Brain Research*, 44, 301-308.
- [49] 福田孝一 (2008). ギャップ結合による神経細胞ネットワーク. *顕微鏡*, 43, 188-197.
- [50] Fukushima M, Saunders RC, Leopold DA, Mishkin M, Averbach BB. (2012). Spontaneous high-gamma band activity reflects functional organization of auditory cortex in the awake macaque. *Neuron*, 74, 899-910.
- [51] Galarreta M, Hestrin S. (1999). A network of fast-spiking cells in the neocortex connected by electrical synapses. *Nature*, 402, 72-75.
- [52] George MS, Wassermann EM, Williams WA, Callahan A, Ketter TA, Bassar P, Hallett M, Post RM. (1995). Daily repetitive transcranial magnetic stimulation (rTMS) improves mood in depression. *NeuroReport*, 6, 1853-1856.
- [53] Gibson JR, Beierlein M, Connors BW. (1999). Two networks of electrically coupled inhibitory neurons in neocortex. *Nature*, 402, 75-79.
- [54] Giedd JN, Blumenthal J, Jeffries NO, Castellanos FX, Liu H, Zijdenbos A, Paus T, Evans AC, Rapoport JL. (1999). Brain development during childhood and adolescence: a longitudinal MRI study. *Nature Neuroscience*, 2, 861-863.
- [55] Glickstein M, Whitteridge D. (1987). Tatsuji Inouye and the mapping of the visual fields on the human cerebral cortex. *Trends in Neurosciences*, 10, 350-353.
- [56] Glickstein M. (1988). The Discovery of the Visual Cortex. *Scientific American*, 259, 84-91.
- [57] Good CD, Johnsrude IS, Ashburner J, Henson RN, Friston KJ, Frackowiak RS. (2001). A voxel-based morphometric study of ageing in 465 normal adult human brains. *NeuroImage*, 14, 21-36.
- [58] Gould E, Reeves A, Graziano M, Gross C. (1999). Neurogenesis in the Neocortex of Adult Primates. *Science*, 286, 548-552.
- [59] Greenberg DS, Houweling AR, Kerr JN. (2008). Population imaging of ongoing neuronal activity in the visual cortex of awake rats. *Nature Neuroscience*, 11, 749-751.
- [60] Gross M, Nakamura L, Pascual-Leone A, Fregni F. (2007). Has repetitive transcranial magnetic stimulation(rTMS)treatment for depression improved? A systematic review and meta-analysis comparing the recent vs. the earlier rTMS studies. *Acta Psychiatrica Scan-*

- dinavica, 116, 165-173.
- [61] Gusnard DA, Raichle ME. (2001). Searching for a baseline: functional imaging and the resting human brain. *Nature Reviews Neuroscience*, 2, 685-694.
 - [62] Haegens S, Hndel BF, Jensen O. (2011). Top-down controlled alpha band activity in somatosensory areas determines behavioral performance in a discrimination task. *Journal of Neuroscience*, 31, 5197-5204.
 - [63] Hanslmayr S, Klimesch W, Sauseng P, Gruber W, Doppelmayr M, Freunberger R, Pecherstorfer T, Birbaumer N. (2007). Alpha Phase Reset Contributes to the Generation of ERPs. *Cerebral Cortex*, 17, 1-8.
 - [64] Hashimoto I. (2000). High-frequency oscillations of somatosensory evoked potentials and fields. *Journal of Clinical Neurophysiology*, 17, 309-320.
 - [65] Hasler G, van der Veen J, Tumonis T, Meyers N, Shen J, Drevets W. (2007). Reduced prefrontal glutamate/glutamin and γ -aminobutyric acid levels in major depression determined using proton magnetic resonance spectroscopy. *Archives of General Psychiatry*, 64, 193-200.
 - [66] He BJ, Snyder AZ, Zempel JM, Smyth MD, Raichle ME. (2008). Electrophysiological correlates of the brain's intrinsic large-scale functional architecture. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 105, 16039-16044.
 - [67] He BJ, Raichle ME. (2009). The fMRI signal, slow cortical potential and consciousness. *Trends in Cognitive Science*, 13, 302-309.
 - [68] Hebb DO. (1949). *The organization of behavior: a neuropsychological theory*. Willey, New York.
 - [69] Henson R (2005). What can functional neuroimaging tell the experimental psychologist?. *The Quarterly Journal of Experimental Psychology Section A: Human Experimental Psychology*, 58, 193-233.
 - [70] Hirsch S, Reichold J, Schneider M, Szekeley G, Weber B. (2012). Topography and hemodynamics of the cortical cerebrovascular system. *Journal of Cerebral Blood Flow and Metabolism*, 32, 952-967.
 - [71] 本郷利憲・広重力・豊田順一 (監修) (2006). *標準生理学 第6版* 医学書院.
 - [72] Horton JC, Hoyt WF. (1991). The representation of the visual field in human striate cortex. A revision of the classic Holmes map. *Archives of Ophthalmology*, 10978, 816-824.
 - [73] 星詳子 (2005). 機能的近赤外分光法：限界と可能性 *The Journal of Japanese College of Angiology*, 45, 61-67.
 - [74] 星詳子 (2012). NIRS データの統計解析ツールボックスは可能か？ 酒谷薫 (監修) *NIRS - 基礎と臨床 - 新興医学出版社* p. 103-107.
 - [75] Huber R, Esser SK, Ferrarelli F, Massimini M, Peterson MJ, Tononi G. (2007). TMS-induced cortical potentiation during wakefulness locally increases slow wave activity during sleep. *PLoS ONE*, 2, e276.
 - [76] Huber R, Ghilardi MF, Massimini M, Tononi G. (2004). Local sleep and learning. *Nature*, 430, 78-81.

- [77] Iacoboni M, Freedman J, Kaplan J, Jamieson KH, Freedman T, Knapp B, Fitzgerald K. (2007). This is your brain on politics. The New York Times(Op-ed).
- [78] Iadecola C. (2004). Neurovascular regulation in the normal brain and in Alzheimer's disease. *Nature Reviews Neuroscience*, 5, 347-360.
- [79] Ikegaya Y, Aaron G, Cossart R, Aronov D, Lampl I, Ferster D, Yuste R. (2004). Synfire chains and cortical songs: temporal modules of cortical activity. *Science*, 304, 559-564.
- [80] Imfeld A, Oechslin MS, Meyer M, Loenneker T, Jancke L. (2009). White matter plasticity in the corticospinal tract of musicians: a diffusion tensor imaging study. *NeuroImage*, 46, 600-607.
- [81] Inoue T. (1909) Die Sehstrungen bei Schuerverletzungen der kortikalen Sehsphre. Nach Beobachtungen an Verwundeten der letzten japanischen Kriege, Leipzig, Verlag von Wilhelm Engelmann. (Translated by Glickstein M, Fahrl M,(2000). Visual Disturbance following gunshot wounds of the cortical visual area. Based on observations of the wounded in the recent Japanese Wars: 1900, 1904-05. Special Supplement to *Brain*, 123, Oxford University Press.
- [82] Jia H, Rochefort NL, Chen X, Konnerth A. (2010). Dendritic organization of sensory input to cortical neurons in vivo. *Nature*, 464, 1307-1312.
- [83] Jobsis FF. (1977). Noninvasive, infrared monitoring of cerebral and myocardial oxygen sufficiency and circulatory parameters. *Science*, 198, 1264-1267.
- [84] Joyce N. (2008). Applying technology to phrenology. A psychologist' s attempt to assess the mind' s faculties made big money in the 1930s. *Monitor on Psychology*, 39, 22.
- [85] Kanai R, Chaieb L, Antal A, Walsh V, Paulus W. (2008). Frequency-dependent electrical stimulation of the visual cortex. *Current Biology*, 18, 1839-1843.
- [86] Kar K, Krekelberg B. (2012). Transcranial electrical stimulation over visual cortex evokes phosphenes with a retinal origin. *Journal of Neurophysiology*, 108, 2173-2178.
- [87] Karni A, Sagi D. (1991). Where practice makes perfect in texture discrimination: Evidence for primary visual cortex. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 88, 4966-4970.
- [88] Keller TA, Just MA. (2009). Altering cortical connectivity: remediation-induced changes in the white matter of poor readers. *Neuron*, 64, 624-631.
- [89] Kenet T, Bibitchkov D, Tsodyks M, Grinvald A, Arieli A. (2003). Spontaneously emerging cortical representations of visual attributes. *Nature*, 425, 954-956.
- [90] Kim SG, Ogawa S. (2012). Biophysical and physiological origins of blood oxygenation level-dependent fMRI signals. *Journal of Cerebral Blood Flow and Metabolism*, 32, 1188-1206.
- [91] 木村梨絵・池谷裕二 (2008). 多ニューロン活動の可視化 *BRAIN and NERVE*, 60, 747-754.
- [92] 小泉英明・牧敦・山本剛・山本由香里・川口英夫 (2004). 脳と心を観る ―無侵襲高次脳機能イメージング― *電子情報通信学会誌*, 87, 207-214.
- [93] Kosslyn SM, Pascual-Leone A, Felician O, Camposano S, Keenan JP, Thompson WL, Ganis G, Sukel KE, Alpert NM. (1999). The role of area 17 in visual imagery: convergent evidence from PET and rTMS. *Science*, 284, 167-170.

- [94] Kozorovitskiy Y, Gross CG, Kopil C, Battaglia L, McBreen M, Stranahan AM, Gould E. (2005). Experience induces structural and biochemical changes in the adult primate brain. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 102, 17478-17482.
- [95] Lakatos P, Karmos G, Mehta AD, Ulbert I, Schroeder CE. (2008). Entrainment of Neuronal Oscillations as a Mechanism of Attentional Selection. *Science*, 320, 110-113.
- [96] Lisman JE, Idiart MA. (1995). Storage of 7 +/- 2 short-term memories in oscillatory subcycles. *Science*, 267, 1512-1515.
- [97] Lister W, Holmes G. (1916). Disturbances of vision from cerebral lesions with special reference to the cortical representation of the macula. *Brain*, 39, 34-73.
- [98] Logothetis NK, Leopold DA, Sheinberg DL. (1996). What is rivalling during binocular rivalry? *Nature*, 380, 621-624.
- [99] Logothetis NK, Pauls J, Augath M, Trinath T, Oeltermann A. (2001). Neurophysiological investigation of the basis of the fMRI signal. *Nature*, 412, 150-157.
- [100] Logothetis NK, Wandell BA. (2004). Interpreting the BOLD Signal. *Annual Reviews of Physiology*, 66, 735-769.
- [101] Logothetis NK. (2008). What we can do and what we cannot do with fMRI. *Nature*, 453, 869-878.
- [102] Maguire EA, Gadian DG, Johnsrude IS, Good CD, Ashburner J, Frackowiak RSJ, Frith CD. (2000). Navigation-related structural change in the hippocampi of taxi drivers. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 97, 4398-4403.
- [103] Makeig S. (2002). Response: event-related brain dynamics unifying brain electrophysiology. *Trends in Neurosciences*, 25, 390.
- [104] Makeig S, Delorme A, Westerfield M, Jung TP, Townsend J, Courchesne E, Sejnowski TJ. (2004). Electroencephalographic brain dynamics following manually responded visual targets. *PLoS Biology*, 2, 0747-0762.
- [105] Makeig S, Westerfield M, Jung TP, Enghoff S, Townsend J, Courchesne E, Sejnowski TJ. (2002). Dynamic brain sources of visual evoked responses. *Science*, 295, 690-694.
- [106] Marshall L, Helgadottir H, Mille M, Born J. (2006). Boosting slow oscillations during sleep potentiates memory. *Nature*, 444, 610-613.
- [107] Massimini M, Huber R, Ferrarelli F, Hill S, Tononi G. (2004). The sleep slow oscillation as a traveling wave. *Journal of Neuroscience*, 24, 6862-6870.
- [108] Massimini M, Ferrarelli F, Huber R, Esser SK, Singh H, Tononi G. (2005). Breakdown of cortical effective connectivity during sleep. *Science*, 309, 2228-2232.
- [109] Massimini M, Ferrarelli F, Esser SK, Riedner BA, Huber R, Murphy M, Peterson MJ, Tononi G. (2007). Triggering sleep slow waves by transcranial magnetic stimulation. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 104, 8496-8501.
- [110] Massimini M, Tononi G, Huber R. (2009). Slow waves, synaptic plasticity and information processing: insights from transcranial magnetic stimulation and high-density EEG experiments. *European Journal of Neuroscience*, 29, 1761-1770.
- [111] 松本英之・宇川義一・臨床神経生理学会脳刺激の安全性に関する委員会 (2011). 磁気刺激法の

- 安全性に関するガイドライン 臨床神経生理学, 39, 34-45.
- [112] Mazaheri A, Jensen O. (2008). Asymmetric amplitude modulations of brain oscillations generate slow evoked responses. *Journal of Neuroscience*, 28, 1631-1638.
 - [113] Mazaheri A, Jensen O. (2010). Rhythmic pulsing: linking ongoing brain activity with evoked responses. *Frontiers in Human Neuroscience*, 4, 177-177.
 - [114] McAlonan GM, Cheung V, Cheung C, Suckling J, Lam GY, Tai KS, Yip L, Murphy DG, Chua SE. (2005). Mapping the brain in autism. A voxel-based MRI study of volumetric differences and intercorrelations in autism. *Brain*, 128, 268-276.
 - [115] Menicucci D, Piarulli A, Debarnot U, d'Ascanio P, Landi A, Gemignani A. (2009). Functional Structure of Spontaneous Sleep Slow Oscillation Activity in Humans. *PLoS ONE*, 4, e7601.
 - [116] Merton PA, Morton HB. (1980). Stimulation of the cerebral cortex in the intact human subject. *Nature*, 285, 227-227.
 - [117] 宮内哲 (1997). ヒトの脳機能の非侵襲的測定 —これからの生理心理学はどうあるべきか— 生理心理学と精神生理学, 15, 11-29.
 - [118] 宮内哲・上原平・寒重之・小池耕彦・飛松省三 (2012). Default Mode Network と Resting State Network —fMRI による「脳の状態」の計測— 認知神経科学, 14,1-7.
 - [119] 宮川博義・井上雅司 (2003). ニューロンの生物物理. 丸善株式会社.
 - [120] Moeller S, Yacoub E, Olman CA, Auerbach E, Strupp J, Harel N, Uurbil K. (2010). Multi-band multislice GE-EPI at 7 tesla, with 16-fold acceleration using partial parallel imaging with application to high spatial and temporal whole-brain fMRI. *Magnetic Resonance in Medicine*, 63, 1144-1153.
 - [121] Monto S, Palva S, Voipio J, Palva JM. (2008). Very slow EEG fluctuations predict the dynamics of stimulus detection and oscillation amplitudes in humans. *Journal of Neuroscience*, 28, 8268-8272.
 - [122] Morgan M. (2003). The space between our ears. How the brain represents visual space. Great Britain: Weidenfeld & Nicolson. (モーガン M. 鈴木光太郎 (訳) (2006). アナログブレイン 脳は世界をどう表象するか 新曜社, p. 48-60, 307-308)
 - [123] 森進 (2005). 拡散テンソル映像法：原理と応用 認知神経科学 7, 176-189.
 - [124] Mori S, Zhang J. (2006). Principles of diffusion tensor imaging and its applications to basic neuroscience research. *Neuron*, 51, 527-539.
 - [125] Mukamel R, Gelbard H, Arieli A, Hasson U, Fried I, Malach R. (2005). Coupling between neuronal firing, field potentials, and fMRI in human auditory cortex. *Science*, 309, 951-954.
 - [126] Muri RM, Vermersch AI, Rivaud S, Gaymard B, Pierrot-Deseilligny C. (1996). Effects of single-pulse transcranial magnetic stimulation over the prefrontal and posterior parietal cortices during memory-guided saccades in humans. *Journal of Neurophysiology*, 76, 3102-2106.
 - [127] Murphy M, Riedner BA, Huber R, Massimini M, Ferrarelli F, Tononi G. (2009). Source modeling sleep slow waves. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 106, 1608-1613.
 - [128] 長田乾 (2010). ポジトロン CT (PET) 応用 臨床神経生理学 38, 187-205.

- [129] 仲泊聡 (2012). 視覚皮質の機能局在と ADL 日本視能訓練士協会誌 41, 1-11.
- [130] 成瀬昭二 (監) (2012). 磁気共鳴スペクトルの医学応用 – MRS の基礎から臨床まで – インナービジョン.
- [131] Nature Editorial (2007). Mind games. How not to mix politics and science. *Nature*, 450, 456.
- [132] Nedergaard M, Ransom B, Goldman SA. (2003). New roles for astrocytes: redefining the functional architecture of the brain. *Trends in Neurosciences*, 26, 523-530.
- [133] 日本医師会 (2008) ヘルシンキ宣言. (http://www.med.or.jp/wma/helsinki08_j.html). (2013/10/10 アクセス)
- [134] 日本磁気共鳴医学会 教育委員会 (編集) (2001). MRI レクチャー 基礎から学ぶ MRI インナービジョン.
- [135] 日本神経科学学会「ヒト脳機能の非侵襲的研究」に関する倫理小委員会 (2009). 「ヒト脳機能の非侵襲的研究」の倫理問題等に関する指針. (<http://www.jnss.org/wp-content/uploads/2012/02/rinri.pdf>). (2013/10/10 アクセス)
- [136] 日本心理学会倫理委員会 (編) (2011) 公益社団法人日本心理学会倫理規定 (第 3 版) 公益社団法人日本心理学会.
- [137] Nir Y, Mukamel R, Dinstein I, Privman E, Harel M, Fisch L, Gelbard-Sagiv H, Kipervasser S, Andelman F, Neufeld MY, Kramer U, Arieli A, Fried I, Malach R. (2008). Interhemispheric correlations of slow spontaneous neuronal fluctuations revealed in human sensory cortex. *Nature Neuroscience*, 11, 991-993.
- [138] Nitsche MA, Paulus W. (2000). Excitability changes induced in the human motor cortex by weak transcranial direct current stimulation. *Journal of Physiology*, 527, 633-639.
- [139] Nitsche MA, Cohen LG, Wassermann EM, Priori A, Lang N, Antal A, Paulus W, Hummel F, Boggio PS, Fregni F, Pascual-Leone A. (2008). Transcranial direct current stimulation: State of the art 2008. *Brain Stimulation*, 1, 206-223.
- [140] Nunez PL, Srinivasan R. (2006). Electric fields of the brain. The neurophysics of EEG. 2nd edition. New York, New York: Oxford University Press.
- [141] Ogawa S, Lee TM, Kay AR, Tank DW. (1990a). Brain magnetic resonance imaging with contrast dependent on blood oxygenation. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 87, 9868-9872.
- [142] Ogawa S, Lee TM, Nayak AS, Glynn P. (1990b). oxygenation-sensitive contrast in magnetic resonance image of rodent brain at high magnetic fields. *Magnetic Resonance in Medicine*, 14, 68-68.
- [143] 小川誠二・上野照剛 (監修) (2007). 非侵襲・可視化技術ハンドブック 株式会社エヌ・ティー・エス.
- [144] Olejniczak P. (2006). Neurophysiologic Basis of EEG. *Journal of Clinical Neurophysiology*, 23, 186-189.
- [145] Olman CA, Harel N, Feinberg DA, He S, Zhang P, Ugurbil K, Yacoub E. (2012). Layer-specific fMRI reflects different neuronal computations at different depths in human V1. *PLoS One*, 7, e32536.
- [146] O'Reardon JP, Solvason HB, Janicak PG, Sampson S, Isenberg KE, Nahas Z, McDonald

- WM, Avery D, Fitzgerald PB, Loo C, Demitrack MA, George MS, Sackeim HA. (2007). Efficacy and safety of transcranial magnetic stimulation in the acute treatment of major depression: a multisite randomized controlled trial. *Biological Psychiatry*, 62, 1208-1216.
- [147] Ozaki I, Hashimoto I. (2005). Neural mechanisms of the ultrafast activities. *Clinical EEG Neuroscience*, 36, 271-277.
- [148] Palva S, Palva JM. (2007). New vistas for α -frequency band oscillations. *Trends in Neurosciences*, 30, 150-158.
- [149] Pascual-Leone A, Valls-Sol J, Wassermann EM, Hallett M. (1994). Responses to rapid-rate transcranial magnetic stimulation of the human motor cortex. *Brain*, 117, 847-858.
- [150] Pascual-Leone A, Walsh V, Rothwell J. (2000). Transcranial magnetic stimulation in cognitive neuroscience - virtual lesion, chronometry, and functional connectivity. *Current Opinion in Neurobiology*, 10, 232-237.
- [151] Petersen CC, Hahn TT, Mehta M, Grinvald A, Sakmann B. (2003). Interaction of sensory responses with spontaneous depolarization in layer 2/3 barrel cortex. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 100, 13638-13643.
- [152] Picchioni D, Horovitz SG, Fukunaga M, Carr WS, Meltzer JA, Balkin TJ, Duyn JH, Braun AR. (2011). Infralow EEG oscillations organize large-scale cortical-subcortical interactions during sleep: A combined EEG/fMRI study. *Brain Research*, 1374, 63-72.
- [153] Poldrack RA. (2008). The role of fMRI in cognitive neuroscience: where do we stand? *Current Opinion in Neurobiology*, 18, 223-227.
- [154] Polimeni JR, Fischl B, Greve DN, Wald LL. (2010). Laminar analysis of high isotropic resolution BOLD activation with a resolution pattern stimulus in human V1 at 7T. *NeuroImage*, 52, 1334-1346.
- [155] Poskanzer KE, Yuste R. (2011). Astrocytic regulation of cortical UP states. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 108, 18453-18458.
- [156] Poulet JF, Petersen CC. (2008). Internal brain state regulates membrane potential synchrony in barrel cortex of behaving mice. *Nature*, 454, 881-885.
- [157] Prichard J, Rothman D, Novotny E, Petroff O, Kuwabara T, Avison M, Howseman A, Hanstock C, Shulman R. (1991). Lactate rise detected by ^1H NMR in human visual cortex during physiologic stimulation. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 88, 5829-5831.
- [158] Priori A, Bertolasi L, Rothwell JC, Day BL, Marsden CD. (1993). Some saccadic eye movements can be delayed by transcranial magnetic stimulation of the cerebral cortex in man. *Brain*, 116, 355-367.
- [159] Priori A, Berardelli A, Rona S, Accornero N, Manfredi M. (1998). Polarization of the human motor cortex through the scalp. *NeuroReport*, 9, 2257-2260.
- [160] Quallo MM, Price CJ, Ueno K, Asamizuya T, Cheng K, Lemon RN, Iriki A. (2009). Gray and white matter changes associated with tool-use learning in macaque monkeys. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 106, 18379-18384.
- [161] Raichle ME, MacLeod AM, Snyder AZ, Powers WJ, Gusnard DA, Shulman GL. (2001). A default mode of brain function. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 98, 676-682.

- [162] Raichle ME, Mintun MA. (2006). Brain work and brain imaging. *The Annual Review of Neuroscience*, 29, 449-476.
- [163] Raichle ME. (2010). The Brain's Dark Energy. *Scientific American*, 302, 44-49. (レイクル, M. E. 宮内哲・岡友子 (訳) (2010). 浮かび上がる脳の陰の活動。 *日経サイエンス*, 40(6), 34-41, 2010.
- [164] Reina-De La Torre F, Rodriguez-Baeza A, Sahuquillo-Barris J. (1998). Morphological characteristics and distribution pattern of the arterial vessels in human cerebral cortex: a scanning electron microscope study. *The Anatomical Record*, 251, 87-96.
- [165] Rossi S, Hallett M, Rossini PM, Pascual-Leone A. (2009). Safety of TMS Consensus Group. Safety, ethical considerations, and application guidelines for the use of transcranial magnetic stimulation in clinical practice and research. *Clinical Neurophysiology*, 120, 2008-2039.
- [166] 臨床神経生理学会脳刺激法に関する委員会 (2011). 経頭蓋直流電気刺激 (transcranial direct current stimulation, tDCS) の安全性について *臨床神経生理学*, 39, 59-60.
- [167] 櫻井芳雄 (2006). マルチニューロン活動 - セル・アセンブリ - ブレイン-マシン・インターフェース. *精神生理学と生理心理学*, 24, 57-67.
- [168] Smann PG, Wehrle R, Hoehn D, Spoormaker VI, Peters H, Tully C, Holsboer F, Czisch M. (2011). Development of the brain's default mode network from wakefulness to slow wave sleep. *Cerebral Cortex*, 21, 2082-2093.
- [169] Sanacora G, Gueorguieva R, Epperson C, Wu Y, Appel M, Rothman D, Krystal J, Mason G. (2004). Subtype-specific alterations of γ -aminobutyric acid and glutamate in patients with major depression. *Archives of General Psychiatry*, 61, 705-713.
- [170] Schroeder CE, Lakatos P. (2008). Low-frequency neuronal oscillations as instruments of sensory selection. *Trends in Neurosciences*, 32, 9-18.
- [171] Schummers J, Yu H, Sur M. (2008). Tuned responses of astrocytes and their influence on hemodynamic signals in the visual cortex. *Science*, 320, 1638-1643.
- [172] 志村剛・下河内稔 (1983). 誘発電位とニューロン活動. *大阪大学人間科学部紀要*, 9, 125-154.
- [173] Sporns O. (2011). *Networks of the brain*. Cambridge, MA: The MIT press.
- [174] Steriade M, Nunez A, Amzica F. (1993a). A novel slow($\sim$ 1 Hz)oscillation of neocortical neurons in vivo: depolarizing and hyperpolarizing components. *Journal of Neuroscience*, 13, 3252-3265.
- [175] Steriade M, Nunez A, Amzica F. (1993b). Intracellular analysis of relations between the slow($\sim$ 1 Hz)neocortical oscillation and other sleep rhythms of the electroencephalogram. *Journal of Neuroscience*, 13, 3266-3283.
- [176] Steriade M, Contreras D, CurRo Dossi R, Nunez, A. (1993c). The slow($\sim$ 1 Hz)oscillation in reticular thalamic and thalamocortical neurons: scenario of sleep rhythm generation in interacting thalamic and neocortical networks. *Journal of Neuroscience*, 13, 3284-3299.
- [177] Steriade M, McCormick DA, Sejnowski TJ. (1993d). Thalamocortical oscillations in the sleeping and aroused brain. *Science*, 262, 679-685.
- [178] Steriade M. (2004). Neocortical cell classes are flexible entities. *Nature Reviews Neuro-*

- science, 5, 121-134.
- [179] Steriade M. (2006). Grouping of brain rhythms in corticothalamic systems. *Neuroscience*, 137, 1087-1106.
 - [180] Strangman G, Franceschini MA, Boas DA. (2003). Factors affecting the accuracy of near-infrared spectroscopy concentration calculations for focal changes in oxygenation parameters. *NeuroImage*, 18, 865-879.
 - [181] Takahashi H, Matsui H, Camerer C, Takano H, Kodaka F, Ideno T, Okubo S, Takemura K, Arakawa R, Eguchi Y, Murai T, Okubo Y, Kato M, Ito H, Suhara T. (2010). Dopamine D receptors and nonlinear probability weighting in risky choice. *Journal of Neuroscience*, 30, 16567-16572.
 - [182] 高橋慎一 (2005). 脳循環代謝に関する最近の知見：ニューロン－アストロサイト－微小循環のネットワーク 慶應医学, 82, 119-127.
 - [183] Takahashi T, Takikawa Y, Kawagoe R, Shibuya S, Iwano T, Kitazawa S. (2011). Influence of skin blood flow on near-infrared spectroscopy signals measured on the forehead during a verbal fluency task. *NeuroImage*, 57, 991-1002.
 - [184] 田中悟志・渡邊克己 (2009). 経頭蓋直流電気刺激法－ヒト認知神経科学への応用 BRAIN and NERVE, 61, 53-64.
 - [185] Thilo KV, Santoro L, Walsh V, Blakemore C. (2004). The site of saccadic suppression. *Nature Neuroscience*, 7, 13-14.
 - [186] Thompson PM, Giedd JN, Woods RP, MacDonald D, Evans AC, Toga AW. (2000). Growth patterns in the developing brain detected by using continuum mechanical tensor maps. *Nature*, 404, 190-193.
 - [187] Tsodyks M, Kenet T, Grinvald A, Arieli A. (1999). Linking spontaneous activity of single cortical neurons and the underlying functional architecture. *Science*, 286, 1943-1946.
 - [188] Ueno S, Tashiro T, Harada K. (1998). Localized stimulation of neural tissues in the brain by means of a paired configuration of time-varying magnetic fields. *Journal of Applied Physics*, 64, 5862-5862.
 - [189] 梅田雅宏・渡邊康晴・河合裕子・樋口敏宏・田中忠蔵 (2012). 拡散テンソル画像 (DTI) がもたらす情報—水分子の動きによる筋の微細構造評価を中心に. *INNERVISION*, 27, 18-20.
 - [190] van Dijk H, van der Werf J, Mazaheri A, Medendorp WP, Jensen O. (2010). Modulations in oscillatory activity with amplitude asymmetry can produce cognitively relevant event-related responses. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 107, 900-905.
 - [191] Vanhatalo S, Palva JM, Holmes MD, Miller JW, Voipio J, Kaila K. (2004). Infraslow oscillations modulate excitability and interictal epileptic activity in the human cortex during sleep. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 101, 5053-5057. [
 - [192] Vanhaudenhuyse A, Noirhomme Q, Tshibanda LJ, Bruno MA, Boveroux P, Schnakers C, Soddu A, Perlberg V, Ledoux D, Brichant JF, Moonen G, Maquet P, Greicius MD, Laureys S, Boly M. (2010). Default network connectivity reflects the level of consciousness in non-communicative brain-damaged patients. *Brain*, 133, 161-171.
 - [193] VanRullen R, Koch C. (2003). Is perception discrete or continuous? *Trends in Cognitive*

- Science, 7, 207-213.
- [194] VanRullen R, Reddy L, Koch C. (2006). The continuous wagon wheel illusion is associated with changes in electroencephalogram power at approximately 13 Hz. *Journal of Neuroscience*, 26, 502-507.
 - [195] Varela F, Lachaux J, Rodriguez E, Martinerie J. (2001). The brainweb: Phase synchronization and large-scale integration. *Nature Reviews Neuroscience*, 2, 229-239.
 - [196] Vincent JL, Patel GH, Fox MD, Snyder AZ, Baker JT, Van Essen DC, Zempel JM, Snyder LH, Corbetta M, Raichle ME. (2007). Intrinsic functional architecture in the anaesthetized monkey brain. *Nature*, 447, 83-86.
 - [197] Viswanathan A, Freeman RD. (2007). Neurometabolic coupling in cerebral cortex reflects synaptic more than spiking activity. *Nature Neuroscience*, 10, 1308-1312.
 - [198] Volterra A, Meldolesi J. (2005). Astrocytes, from brain glue to communication elements: the revolution continues. *Nature Reviews Neuroscience*, 6, 626-640.
 - [199] Walsh V, Cowey A. (2000). Transcranial magnetic stimulation and cognitive neuroscience. *Nature Reviews Neuroscience*, 1, 73-79.
 - [200] Watts DJ, Strogatz SH. (1998). Collective dynamics of ‘small-world’ networks. *Nature*, 393, 440-442.
 - [201] Woollett K, Maguire EA. (2011). Acquiring “the Knowledge” of London’s layout drives structural brain changes. *Current Biology*, 21, 2109-2114.
 - [202] Yacoub E, Harel N, Ugurbil K. (2008). High-field fMRI unveils orientation columns in humans. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 105, 10607-10612.
 - [203] 山本 徹 (2007). デオキシヘモグロビンと fMRI 信号の多様な関係. *脈管学*, 47, 5-10.
 - [204] 吉田正俊 (2008). 細胞外電極は何を見ているか (<http://www.nips.ac.jp/~myoshi/yoshida.pdf>) (2013/7/9 アクセス)
 - [205] Yoshida S, Oishi K, Faria AV, Mori S. (2013). Diffusion tensor imaging of normal brain development. *Pediatric Radiology*, 43, 15-27.

改訂履歴

- Ver. 1.0.0 2014/01/06 オリジナル
- Ver. 1.0.1 2014/01/11 ケアレスミスの修正
- Ver. 1.0.2 2014/01/17
 - － ケアレスミスの修正
 - － 謝辞の名前と所属の訂正
 - 誤：尾上宏隆 → 正：尾上浩隆
 - 誤：三崎将也 (Laureate Psychiatric Clinic and Hospital) → 正：三崎将也 (Laureate Institute for Brain Research)