札幌医学雑誌　88（1 － 6）13 ～ 19（2019）　doi：10.15114/smj.88.13

総説

非侵襲的ヒト脳機能検索

長峯　隆
札幌医科大学　医学部　神経科学講座

Non-invasive investigation of human brain function

Takashi Nagamine
Department of Systems Neuroscience, School of Medicine, Sapporo Medical University

ABSTRACT

The theory concerning the localization of brain function was established in the 19th century. Since then, attempts have been made to elucidate individual functions in each area of the brain. Although intraoperative electric stimulation of the cortex to evoke a response and/or suppression has been widely used as the most reliable method to reveal brain function, it has several limitations due to its invasive technique. Recent advancements in technology have provided a means to evaluate physical phenomena from outside of the skull, which enables the detection of changes of brain function at various spaces and times. These measurements can be applied to normal subjects repeatedly and with multiple combinations that cannot be achieved in the operating room. In this report, we examine in specific individuals functions that are believed to be common in human beings.

(Accepted November 27, 2019)

Key words: non-invasive recording, difference method, inverse problem solving, spatial resolution, temporal resolution

1.　脳機能とは？

ヒト脳の営む機能のうち，主に大脳皮質において処理されているものを特別に取り出して「高次脳機能」と区別することが多い．高次脳機能障害という用語では，言語や記憶，注意，情緒といった認知機能や複雑な運動機能について，それらが障害を受けた状態を示す．ところが，その対極にあると思われる「低次脳機能」がとりあげられることは稀である．「低次脳機能研究会」という意欲的な会はあるが，理学，農学系の研究者が中心であり，医学系では一部の基礎系の研究者のみの用語となっている．意識を持つものは，哺乳類のみである（広くとる場合は，脊椎動物）とする我々の信念に基づいた進化体系をもとに層別化が行われ，定型的反応ではなく，可塑性変化を強くもつものを暗に「高次」という言葉で示しているようにも思われる．ヒト脳機能検索という場合，「高次」「低次」を明確に区別しているわけではないが，「ヒト」という種に特有な問題に限定するのではなく，個々人の特徴抽出をめざすということで，より分化した機能の探索をめざすことが多くなる．

外界よりの情報をどのように処理しているかは，19世紀初頭の骨相学に始まる脳機能局在論が中心となっている．脳の各領野が役割分担をしてうけとめ，適切な処理をした上で行動を起こすと考えられ，これらはヒトの日常生活を保つ上での基本機能である．領野独自の機能，時間的な処理の関係は，動物の刺激実験，破壊実験ならびにヒトの局所病変による症候学に基づいて徐々に明らかにされてきた．1870年のFritsch & Hitzigによるイヌ脳の電気刺激実験[1]，1861年のBrocaの失語症報告[2]に始まる脳機能局在論の進展がこれらの機能分担の解明を進めてきたといえよう．1950年代，1960年代のSperryによる半球優位性[3]の研究や，1960年代のHubel & Wieselによる視覚野の機能研究[4]なども，局所の大脳皮質が持つ機能に焦点をあててきた．1950年代のPenfield & Jasper[5]による局所麻酔下における広範な脳部位の機能探索は，現在の脳機能解明の基盤となっている．

一方，20世紀に入って，Hodgkin & Huxleyによって比較的少ない数のパラメータで神経軸索の活動電位の

発生と伝播が説明できるようになり[6]，Eccles による抑制性シナプス[7]が解明され，神経活動の最小単位での振る舞いが明らかにされてきた．単一のニューロン，単一のシナプルでの情報処理がどのように行われているのかをもとに，複数の組み合わせがどのような情報統合をするのか，物理現象としての解釈ができるようになり，物理現象と臨床機能の対比をとることが現実味を帯びてきた．

20 世紀後半になると，これらの物理現象をもとにした非侵襲的検査法が導入されるようになった．1929 年に Berger が脳波（Electroencephalography：EEG）を報告[8]した際には，外的あるいは内的な事象に応じて時間的に変動することをもって，計測法としての確立がもたらされたともいえる．刺激と反応が一定の時間的相関関係をもつことをもとに，Dawson が，重畳法[9]から加算平均法[10]へと方法を改善していったのが，電気工学技術の進歩とともに多くの知見をもたらした．刺激との関連を重視する刺激関連性の誘発電位（Evoked potential：EP）[11]のほかに，誘発される事象との関連を重視する事象関連電位（Event-related potential：ERP）[12]が導入された．刺激からの時間が 100 ミリ秒以内の成分を中心とした誘発電位がより低次の機能を，それ以降の成分になる事象関連電位が高次の機能をあらわすものと考えられている．従来の行動指標に加えて ERP を測定することにより，外からは従来観察できなかった心理活動に関する種々の知見が得られていった．関連して生じる脳の一過性の電位変動をもって，ヒトの心の働きを調べることができるようになり，認知神経心理学と呼ばれるようになった．

また，1890 年に Roy ＆ Sherrington[13]によって，神経活動が強くなるとそれに応じて局所の脳血流が増加することが動物実験で提示された．Roland らによって，ヒトの運動時および想像時の血流を計測[14]できるようになってからは，血流，代謝を計測することによっての機能計測も可能と考えられるようになってきた．

これら，EEG，脳磁場計測（Magnetoencephalography：MEG）[15]，シングルフォトン CT（Single photon emission computed tomography：SPECT）[16]，ポジトロン CT（Positron emission computed tomography：PET）[16]，機能 MRI（functional magnetic resonance imaging：fMRI）[17]，近赤外線スペクトロスコピー（Near infrared spectroscopy：NIRS）[18]のような検査法が広まっていったのには，ヒトに与える侵襲が全くないか，軽微で許容範囲におさまる計測法が開発されてきたことが根底にある．しかしながら，これらの計測法で区別できる解剖学的区分の数は，記録点に依存している．意識に昇る知覚，弁別，判断，運動遂行の他に，思考，言語，意識下の反応等のヒト特有の機能までを含めると，個々のニューロンが一つの機能を独立して別個に担うには限界がある．このため，ニューロン，シナプスが個々に機能を担うのではなく，ニューロンプールとして，神経の集団としての挙動が重要となってくる．このうち，運動を初めとする出力系の結果は，その行動を観察することによって評価できるが，思考過程などの内的状態の評価は，被験者からの報告などのフィードバックを得て，初めて可能となる．また，直接の反応ではなく，その一部を反映しているのみであるため，観察する視点を変えた多数回の標本抽出が必要となる．

このような検査法を健常者に通常の検査法として応用できるようにするには，以下の項目について別個に考えていく必要がある．

1）行動指標と脳機能との関係をあきらかにする．
2）頭蓋外より脳機能に伴う生理変化をとらえる．
3）生理変化より脳機能との関係をあきらかにする．

さまざまな脳機能処理の結果は，筋肉の動きなどの出力系を介してとらえることができる．感覚系や認知系については，その働きをとらえるのは容易ではないが，少なくとも運動系の場合には，直接的な指標となりうる．ところが，正解判断を確認するためのボタン押しを例にとってみてわかるように，この指標も，目的とする課題が忠実に遂行されたことの保証にしか使われず，行動指標の遂行過程に関しての評価を行うことができない．個々の反応時間にあらわれてきた時間経過に，毎回の脳機能実行が反映されていることは疑問の余地はないが，この関係をどのように検索していくことが重要になる．

一定の課題の中で複数条件に応じて脳に由来する物理現象が変動していると，その物理現象は脳機能を示していると考えることができる．自発運動に先行して脳電位変化が発生することが知られているが，運動部位によって異なる部位に出現することを検出するには，計測法が空間的時間的に一定以上の分解能を有する必要がある．技術進歩により検出感度は向上しているが，より簡便な計測をめざして，更なる改良が求められている．

ある課題を遂行するにあたって，複数の場所の生理現象が順次変動することが観察されたとしても，それらは，機能遂行についての直接的な関係ではない．興奮／抑制，主効果／補助などについても考察していくことが必要である．

2. どのように計測するか？

従来のヒト脳機能計測法においては，前述の動物による Fritsch ＆ Hitzig[1]の例や，Broca[2]による病変，

刺激法，損傷法などが重要な役割を果たしてきた．種としてのヒトの脳機能全般をあきらかにするには，これらの非可逆的な病変などに由来する結果から推論することができる．ところが，個々人を対象とする場合は，これらは適用することができない．このために開発されてきた脳機能計測法においては，行動の生起と脳活動との生起との対応をみる「対応法」，脳活動に伴う物理量の変化を計測し，2 つの活動の状態の差分をとる「差分法」，得られた結果から原因を推定する「逆問題解法」などの原則が重要である．認知神経科学，心理学などで用いられる原則の応用も重要となる[19]．

「対応法」：

ある行動を対象とした場合，関連する脳活動との対応関係に注目するものである．一定の時間関係もしくは一定の時間間隔をもって計測された場合，その両者間に相関関係が有ると考えられ，因果関係に近いものと想定することができる．Evarts[20] は，サルの一次運動野の pyramidal tract neuron に微小電極を慢性的に挿入し，対側手関節の背屈の運行を何回も行ない，ほとんどの細胞において運動の前より発火がおこっていることを観察した．神経の伝導速度と発火パターンの違いなどから，運動制御の因果関係を推論したものである．閃光刺激に対して，一対一の関係で後頭葉の脳波に反応がみられるのは，これらの対応をマクロレベルでみたものである．

「差分法」：

我々が計測の対象とする脳機能は，脳機能全体からみるとごく一部のものでしかない．ある機能を遂行している際も，その裏では他の脳機能が同時進行で働いている．局所脳の物理現象を計測したとしても，そこに現われるものは，さまざまな脳機能に伴なう変化の総和となる．安静時などというものは存在しないと考えられるが，それに準じた基底状態を考えることとし，その上に，特定の機能 A が加わって変化していることを考える．これらの状態に伴う脳の物理量変化を function F で表わすとする（図 1）．

基底状態の脳物理量変化：F（基底状態）

基底状態に機能 A が加わった場合の状態 1 の脳物理量変化：F（基底状態 + A（cond 1））

基底状態に機能 A が加わった場合の状態 2 の脳物理量変化：F（基底状態 + A（cond 2））

これら物理量の差分をとったのち，物理量の逆変換を行うと，基底状態と機能 A（cond 1）もしくは，機能 A（cond 2）の差をみることができ，A（cond 1）と A（cond 2）の共通項をみると，機能 A そのものをみることが可能となる．

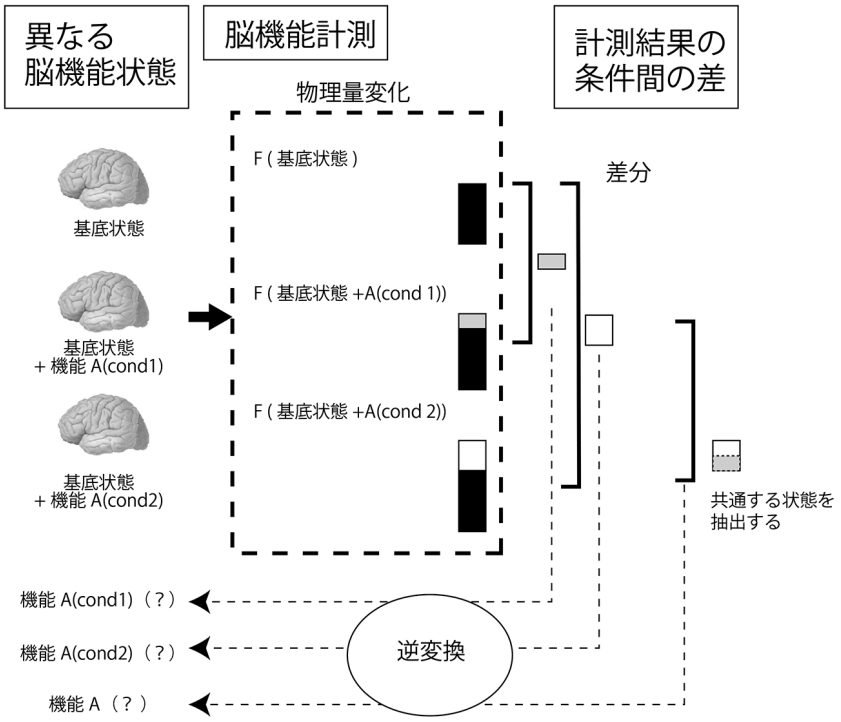

図 1. 差分法（文献[30] の図 1 を一部改変）

同時に進行している複数の脳機能を検討するために，共通の基盤を想定する．2 つ以上の状態の計測を行い，基底状態とその上に重畳する活性化した活動を考え，活性化部分の差分をとると，求めようとする機能に由来する物理量をとらえることができる．機能と物理量の対応する変換の逆変換をこの差分に適応すると，求めようする機能が出てくる．逆変換をおこなっても，必ずしも元にはもどらない．このため，最終的に求めた機能は，確定的なものにはならない．種々の拘束条件を導入することにより，（？）の割合を減らしていく．

「逆問題解法」:

原因から結果を推定する問題を順問題と呼ぶのに対し，その逆に結果から原因を推定することを逆問題と称する．この問題を解くにあたって，順問題と違って逆問題においては，その適切性というのが問題とされる．逆問題一般については成書を参照[21]．

a. 解の存在性
解が存在すること．解というものの存在.

b. 解の一意性
結果を導きだす原因の可能性が，得られた解の他にないこと．

c. 解の安定性
得られた解である原因に多少の変動が加わったときに，結果の変動も微小であること．

観測する事象 x が全て独立でその数 N がパラメータの数より多ければ,最小自乗法を用いて,原因となっている x の推定値を求めることが可能である．ところが，通常は，観測事象であるデータが不足している．頭皮上より記録を得ることのできる脳波の場合，ある一定の時点において得られるデータは，電極の数に依存し，その元となる脳のシナプスの数，脳領野の数に比べると遥かに少ない数しか得られない．このように,入力の数に比べて出力のデータ数が少ない場合は，劣決定（underdetermined）と呼ばれ，一般的な解は得られないことが知られている．図 1 において，最終的に機能 A などに（?）がついているのは，確定的でないことを示している．

しかしながら，実用のレベルにおいては，種々の拘束条件を加えることによって，近似解を得ることが可能である．脳波でみられる局在てんかんの棘波などは,多チャンネル記録を行っても，その電流源の推定において，ミリメーター単位での精度を求めようとするのには無理がある．ところが，棘波が左右いずれの半球にあるか，どの脳葉にあるか，などの精度では，特に問題なくその位置を推定することができる．逆問題解法においては，求めるべき解の精度，有効域などを最初に観察し，それに応じた解法を選ぶことが望まれる．

以上のような制限を頭の片隅にいれておいて，計測結果の解析，評価にあたることとなる．

3. 計測の種類

計測を行うことによって，本来の状態に変化を与えないようにすることは，計測一般に共通する基本であるが，脳計測の場合は，一定時間，活動を拘束することは避けられない．制限のある中，いくつかの観点から分類することが可能である．

3.1 形態にみられる機能の計測（形態計測 vs 機能計測）

機能とは別次元のものと考えられている形態の計測も，一部，機能をあらわすことが可能である．局所の萎縮などは，原因，結果が不明であっても，脳局在論の部位と密接に関係しており，機能廃用によって萎縮が進むと考えられ，その部位の機能を間接的に示すものと考えられる．一方，機能亢進した場合については,系統発生の面から，高度の機能を獲得したと考えられる上肢優位で溝の深くなった中心溝が代表である．グループ間の比較では，長期間にわたって瞑想を行った達人において，前頭葉，島皮質の一部の皮質が厚くなる[22]ことが示されている．ただ，これらは，まだ,グループ間の解析で示されるのみで，個人レベルでの検出にはいたっていない.

3.2 侵襲性（侵襲計測 vs 非侵襲計測）

何らかの危害をヒトに加える可能性があるかという観点からの分類である．微小電極計測，膜電位感受性色素計測は，まだ，ヒトで応用されることはなく，難治性てんかん手術で切除を前提として行われる硬膜外電極記録などは侵襲計測の最たるものである．その他の計測法でも，侵襲度について，無害とは言い切れないものがある．X 線 CT，PET，高磁場 MRI，経頭蓋磁気刺激などは，検査の影響からの回復を考え，一定期間に検査を行う回数などに制限が設けられることもある．侵襲，非侵襲という二分ではなく，実際には低侵襲とも呼ぶべき計測法を考え，最低の計測回数で効果的な結果を得られるように検査を企画すべきであろう.

3.3 計測にエネルギーが必要であるか（能動計測 vs 受動計測）

生体になんらかの計測エネルギーを加えて，生体によって透過，反乱，散乱してきたものを能動計測と呼ぶ．磁場を加えることによる MRI，経頭蓋磁気刺激などや，X 線 CT などがその代表である．得られる信号強度は，外部より加えられたエネルギーに比例するので，高信号，高感度の計測を求めて，より強いエネルギーを用いた計測機器の開発が続くことになる．高エネルギーになることによる生体への侵襲度を考えるとともに，計測すべき脳の状態を乱している可能性について考慮する必要がある．これに対し，受動計測は,脳活動に伴って変動する物理現象をとらえようとするものであり，計測すべき脳の状態への介入はないものと考えられる．非接触での計測が可能になると，計測時の拘束制限も少なくなり，理想的な計測環境に近づいていく．その一方で，得られる信号は総じて小さな変化となっている．そもそも，自然環境における外部よりの脳への侵害を防御するために，頭蓋骨その他の組織が防御機構を講じているため，内なる脳からの信号は外へ出にくい構造となっている．脳，頭皮などに比べて 80 倍もの電気抵抗を持つ頭蓋骨が通常の電波

などの影響から脳を守っていることは，逆に脳の電気信号が減弱した形でしか外で拾えないことを意味している．これらの計測には，外界の雑音の影響を極力減らすために，電気シールド，磁気シールド等を用い，超伝導コイルを用いた高感度の磁気センサー，高入力インピーダンスを用いた脳波計などが用いられる．

3.4　計測対象（電磁気計測 vs 血流計測）

神経情報として複数のニューロン間で情報が伝わっていくためには，活動電位，シナプス電位が直接的な役割を果たす．この活動を維持するためには，酸素，ブドウ糖の供給が必要であり，局所的にこれらの補給が続けられるが，この活動は神経活動に比べ，その活動頂点が数秒ほど遅れることが知られている．活動部位を空間的に同定するにはこれらの方法が有用であるが，ミリ秒単位の神経活動をとらえるには至らない．これに対し，神経活動に伴う電気活動は，瞬時に空間的に離れた部位に影響を及ぼし，時間的な差のない信号を提供する．電磁場活動でも，電気計測は，実際の活動部位と，計測部位が物理的に異なった場所にあるため，途中に介在する物質の物理特性によって信号のひずみがあるが，磁場計測の場合は，途中に介在する物質の透磁率が真空とほぼ同一であることから，電流源の信号強度に直接比例した時間変動を示す．

頭蓋外の計測に限ってみると，計測における侵襲度は，何らかのエネルギーを与えていることに由来することが多く，能動的な計測が該当する．外部より与えた力に伴う物理量の変化をとらえることとなるため，侵襲度は高くなる反面，信号強度は強くなる．一端，脳内に蓄えられたエネルギーを別の形で放出するため，時間的な遅れが生じている，という一面もある．逆に，電気生理学的手法は，受動計測になり，信号が弱くなる．信号源からの距離に依存することも多く，脳の深部構造の信号はとらえにくくなる．

4.　計測の特徴

実際の計測では，それぞれの特徴を活かした方法がとられることとなる（表）．

費用対効果，侵襲度なども大きな要素であるが，機能解明の点からすると，どの程度細かくみることができるかという観点が重要であり，時間分解能，空間分解能について論議されることが多い．原因となる事象が 1 つのみとわかっている場合に，計測データから推定された事象の脳内の空間座標，発生した時間が，どの程度細かく同定できているかの指標である．複数回計測をした場合に得られる空間，時間情報の誤差がどの程度におさまるかでみることができる．電磁気現象を対象とすると，時間分解能がミリ秒単位とすぐれ，空間分解脳は数 mm から 1 cm 程度と考えられる．血流現象から推定すると，時間分解脳は分単位と劣るが，空間分解能が mm 程度とされている．この解像度と同時に考えるべき問題として，分離度がある．これらは，どの程度離れていたら，2 つ以上の活動を区別することができるか示す概念である．逆問題を解法する非侵襲的脳機能計測が劣決定という根本的な技術的な制限を持っているため，事象の数が少なめに推定される事自体はさけることができない．すなわち，活動の強いところのみを検出し，弱いところを検出できないことは已むをえない．しかしながら，本来ない場所に推定してしまう false positive は極力避けなければならない．この際に考慮されるべき問題が分離度であり，これが無条件に担保されるのは，それぞれの計測法の解像度の 2 倍以上が相当すると考えられる．

5.　再び脳機能とは？

これまでの機能解明は，脳機能が局在しているという前提にたっている．個々の場所が，特定の機能を担っ

表　非侵襲的機能検査法の特徴（文献[30]の表を一部改変）

検査法	原理	空間分解能	時間分解能	非侵襲性	費用	備考
脳波（EEG）	大脳皮質のシナプス電位変化による細胞外電流	○○	○○○	○○○	○○○	電流源推定に逆問題解法が重要
脳磁図（MEG）	大脳皮質のシナプス電位変化による細胞内電流	○○○	○○○	○○○	○	深部の計測の感度が低い
シングルフォトン CT（SPECT）	局所脳血流変化	○○	○	○○	○○	撮像と異なる核種投与方法が柔軟に設定可
ポジトロン CT（PET）	ポジトロン標識物質を用いた局所脳血流，脳代謝変化	○○○	○	○○	○○	代謝をみることが可能
機能 MRI（fMRI）	デオキシヘモグロビン濃度を指標とした局所脳血流	○○○	○	○○	○	統計解析手法が整備
近赤外線スペクトロスコピー（NIRS）	ヘモグロビン，デオキシヘモグロビンの光透過をもとにした局所脳血流	○○	○	○○○	○○	深部の計測は困難
経頭蓋刺激（TMS）	誘導電流による皮質刺激	○○○	○○○	○	○○	状況に応じ興奮／抑制の両面をみることが可能 仮想豹変作ることが可能

ているという考えであり，Brodmann[23]の地図をもとにした標準脳のTalairach atlas[24]が広まっている（現在では，MNI座標[25]が代わりに用いられることが多い）．

この場合，1）機能そのものをどのように区別できるか，という問題とともに，2）どの程度細かい単位で脳の局所が組織されているか，さらに，3）計測にあたってどの程度細かく区別できるか，という問題がある．このうち，機能そのものの区別は，脳局在論の本質に迫る問題であり，そう簡単に決着がつくものではなさそうである．手を延ばす運動一つをとってみても，いくつかの要素にわけることが考えられるとともに，それらが独立したものかどうかの検証はまだまだ続くものと思われる．それに対し，2），3）は相互に関連しており，技術的な解決を図ることができる．現在の脳局在論において，gold standardは，Penfield[5]に始まる皮質の電気刺激であり，実際に用いられる電極は1センチメートル間隔（ときに5ミリメートル間隔）で配置され，その直下の脳皮質を選択的に刺激する．それぞれの部位の刺激によって得られる反応が異なることから，局所の単位は1センチメートル（5ミリメートル）以下であると考えることができる．感覚器の刺激によって得られる皮質の誘発反応も，電極毎に異なる反応が得られており，同様に1センチメートル以下の単位で考えることができる．Mountcastle[26]によって提唱されているcolumnar organizationの概念による数百ミクロンに直接対比する状況ではないが，徐々に細かさは明らかになってくるものと思われる．一方，翻って頭蓋外よりの記録においては，現在，数ミリメートル程度が最小の単位となる．

前述のごとく，脳機能検査法において，空間分解能，時間分解能という2軸をもとに検査法が考えられているが，これらは，「対応法」に従った現象を求めているものであり，直接の因果関係を明らかにすることができない．これに対し，経頭蓋磁気刺激法[27]を用いると，一時的な仮想病変を作ることによって，損傷法に対応する検証を行うことができる．ただ単に反応をしているのか，その部位が決定的な役割を果たしているかを決めることができる．従来の検査法が，空間，時間という観点からの相関をみていたのに対し，仮想病変は，因果関係に踏み込んで検証をすることができる．（図2）

脳機能局在論を中心に述べてきたが，Binding theoryなどが扱う機能[28]においては，種々の領野の協同作業が重要であることが示されている．運動の開始の準備状態において，coherence[29]という指標を用いると，一次運動野と補足運動野の周期性活動の共同作業の増加が示される．領野間の機能的連関を明らかにすることが，脳機能の一段の探究に重要となってくるものと思われる．

複数の計測法をくみあわせることで，個々の計測法

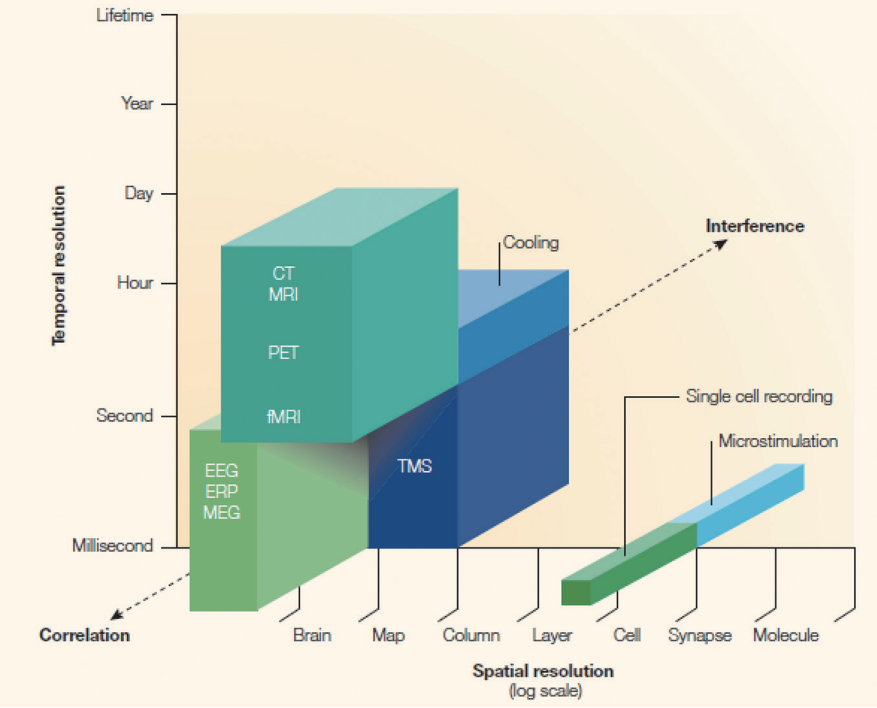

図2. 脳機能検査法の特徴（文献[31]より引用）
経頭蓋磁気刺激法の特徴を，他の検査法の空間分解能，時間分解能と対比して提示．他の検査法が表すものは機能発現にともなった関連活動であるが，磁気刺激では，冷却などと同様，抑制効果をもつ．

のみであきらかにできない機能検索が可能になっていくと期待される.

文献

1. Fritsch G, Hitzig E. Üeber die elektrische Erregbarkeit des Grosshirns. Archiv für Anatomie, Physiologie und wissenschaftliche Medicin 1870; 300-332.
2. Broca P. Sur le principe des localisations cérébrales. Bulletin de la Société d"Anthropologie 1861; 2: 190-204.
3. Sperry R. The Great Cerebral Commissure. Sci Am. 1964; 210: 42-52.
4. Hubel D, Wiesel T. Receptive fields, binocular interaction and functional architecture in the cat's visual cortex. J Physiol 1962; 160: 106-154.
5. Penfield W, Jasper H. Epilepsy and the functional anatomy of the human brain. Boston: Little, Brown and Company; 1954
6. Hodgkin AL, Huxley AF. Currents carried by sodium and potassium ions through the membrane of the giant axon of Loligo. J Physiol 1952; 116: 449-472.
7. Eccles JC. The neurophysiological basis of mind: the principles of neurophysiology. Oxford : Clarendon Press; 1953
8. Berger H. Über das Elektrenkephalogramm des Menschen. Arch Psychiat Nervenkr 1929; 87: 527-570
9. Dawson, GD. Cerebral responses to electrical stimulation of peripheral nerve in man. J Neurol Neurosurg psychiat 1947; 10: 134-140.
10. Dawson GD. A summation technique for detecting small signals in a large irregular background. J Physiol 1951; 115: 2-3.
11. Davis PA. The electrical response of the human brain to auditory stimuli. Am. J. Physiol., 1939; 126: 475-476.
12. Brazier, M. A. B. Pioneers in the discovery of evoked potentials. Electroencephalography and Clinical Neurophysiology, 1984; 59: 2-8.
13. Roy CS, Sherrington CS : On the regulation of the blood supply of the brain. J Physiol (London) 1890; 11 : 85-108.
14. Roland PE, Eriksson L, Stone-Elander S, Widen L. Does mental activity change the oxidative metabolism of the brain? J Neurosci 1987; 7: 2373-2389.
15. Hämäläinen M, Hari R, Ilmoniemi RJ, Knuutila J, Lounasmaa OV. Magnetoencephalography theory, instrumentation, and applications to noninvasive studies of the working human brain. Rev Mod Phys 1993; 65: 413-497.
16. 西村 恒彦 編. 最新 脳 SPECT/PET の臨床－脳機能の検査法－. 大阪：メディカルビュー社；1995.
17. Ogawa S, Lee TM. Magnetic resonance imaging of blood vessels at high fields: in vivo and in vitro measurements and image simulation. Magn Reson Med 1990; 16: 9-18.
18. Jöbsis FF. Noninvasive infrared monitoring of cerebral and myocardial oxygen sufficiency and circulatory parameters. Science 1977; 198 : 1264-1267.
19. 渡辺 茂. 認知神経科学の研究法, 渡辺 茂, 小嶋 祥三 編. 脳科学と心進化（心理学入門コース 7）. 東京：岩波書店；2007.
20. Evarts EV. Pyramidal tract activity associated with a conditioned hand movement in the monkey. J Neurophysiol 1966; 29: 1011-1027.
21. 岡本 良夫. 逆問題とその解き方. 東京：オーム社；1992.
22. Lazar SW, Kerr CE, Wasserman RH, Gray JR, Greve DN, Treadway MT, McGarvey M, Quinn BT, Dusek JA, Benson H, Rauch SL, Moore CI, Fischl B. Meditation experience is associated with increased cortical thickness. Neuroreport. 2005; 16: 1893-1897.
23. Brodmann, K. Vergleichende Lokalisationslehre der Großhirnrinde: in ihren Prinzipien dargestellt auf Grund des Zellenbaues. Leipzig: Barth, 1909
24. Talairach J, Tournoux P. Co-planar Stereotaxic Atlas of the Human Brain: 3-Dimensional Proportional System - an Approach to Cerebral Imaging. New York; Thieme Medical Publishers: 1988
25. The MNI-BIC software distribution page. [Internet] McConnell Brain Imaging Centre. [cited 2019 Nov 29] Available from: http://www.bic.mni.mcgill.ca/software/distribution/
26. Mountcastle VB. The columnar organization of the neocortex. Brain 1997; 120: 701-722.
27. Pascual-Leone A, Bartres-Faz D, Keenan JP. Transcranial magnetic stimulation; studying the brain-behaviour relashionship by induction of 'virtual lesions'. Philos Trans R Soc Lond B Biol Sci. 1999; 354 : 1229-1238.
28. Enge AK, Singer W. Temporal binding and the neural correlates of sensory awareness,Trends Cogn Sci 2001; 5: 16-25.
29. Ohara S, Mima T, Baba K, Ikeda A, Kunieda T, Matsumoto R, Yamamoto J, Matsuhashi M, Nagamine T, Hirasawa K, Hori T, Mihara T, Hashimoto N, Salenius S, Shibasaki H. Increased synchronization of cortical oscillatory activities between human supplementary motor and primary sensorimotor areas during voluntary movements. J Neurosci 2001; 21: 9377-9386.
30. 長峯 隆. 非侵襲的ヒト脳機能検索. 臨床神経学 2010；50：628-633.
31. Walsh V, Cowey A. Transcranial magnetic stimulation and cognitive neuroscience. Review. Nat Rev Neurosci 2000;1: 73-79.

別刷請求先：長峯 隆
060-8556 札幌市中央区南 1 条西 17 丁目
札幌医科大学医学部 神経科学講座
TEL：011-688-9568, 011-611-2111 内線 26600
FAX：011-644-1020
E-mail：nagamine@sapmed.ac.jp