

病など精神疾患の治療への応用も近年試みられている。

このように、経頭蓋磁気刺激は多くの分野に用いられるようになってきたが、その生体への影響に関してはまだわからないことが多く、今後の研究が望まれている。

そこで本研究では、まず、磁気刺激の有効性・安全性について検討するために、動物実験により、経頭蓋磁気刺激、特に高頻度磁気刺激の影響について調べた。

次に、磁気刺激による脳内に生じる渦電流を、導電率を考慮した実形状モデルを用いて有限要素法で計算する手法を開発し、磁気刺激によって生じる電流分布をシミュレーションした。さらに、磁気刺激時のアーチファクトを軽減する方法を開発し、ヒトにおいて磁気刺激時の誘発脳波の計測を可能とした。

## B. 方法および結果

### (1) 脳損傷モデルラットに及ぼす高頻度経頭蓋的磁気刺激の影響

ここでは、経頭蓋磁気刺激、特に高頻度磁気刺激の生体影響をラットを用いて調べた。すなわち、脳損傷モデルラットに及ぼす高頻度経頭蓋的磁気刺激の効果について組織化学的な解析を用いて、黒質および海馬における影響を検討するため、2種類の実験を行った。

(実験1) 神経毒の薬物を投与して神経損傷を与えた後磁気刺激がラット脳損傷におよぼす効果を検討した。

(実験2) あらかじめ磁気刺激を施した後に神経毒の薬物を投与して rTMS の前処理の効果を検討した。

実験1 高頻度経頭蓋的磁気刺激がラット脳損傷に及ぼす効果の検討

ラット脳の海馬において c-fos, GFAP, BDNF などの mRNA やタンパク質を発現すると言われている周波数領域において高頻度経頭蓋的磁気刺激がラット脳損傷に及ぼす効果について検討した。神経毒であり Parkinsonism を引き起こすといわれている MPTP (1-methyl-4-phenyl-1,2,3,6-tetrahydropyridine) を用いて脳損傷モデルラットを作製し、刺激周波数が 25Hz の高頻度経頭蓋的磁気刺激を暴露することで得られる効果について黒質および海馬領域において得られる神経細胞の変化について解析した。高頻度経頭蓋的磁気刺激により GFAP, BDNF などの発現が増強するとすれば、鬱病や Parkinson 病における高頻度経頭蓋的磁気刺激による治療効果にもこれらの生理活性物質が関与したことにより神経細胞に何らかの組織学的な変化がおきていることが期待される。

MPTP をラット腹水に 2 時間間隔で一日に 4 回注射し、最後の注射から 48 時間後にラット頭部から 11mm の高さに円形コイルを固定し 25Hz, 1.13T, (コイルの中心の刺激強度)  $238 \mu \text{ sec}, 8 \text{ sec} \times 10 \text{ trains} = \text{total } 2000 \text{ pulses}$  の高頻度経頭蓋的磁気刺激を施行した。その後 72 時間後に還流固定により脳を取り出し、ニッスル、クリューバーバレーラ、HE などの組織染色および GFAP, BDNF, などの免疫染色を行い黒質ドーパミンニューロンや海馬 CA1, CA3, CA3c などの領域について組織学的な検討をした。

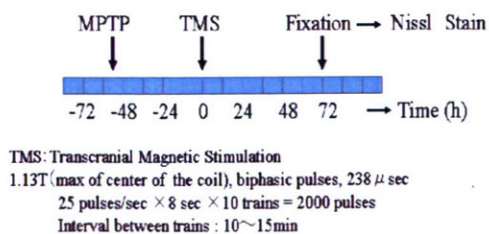


図1 実験1 プロトコル

MPTPを投与後磁気刺激を施行した

実験2 前処理的な高頻度経頭蓋的磁気刺激

## がラット脳損傷に及ぼす効果の検討

あらかじめ高頻度経頭蓋的磁気刺激を施行しておいたラットに脳虚血を引き起こす操作を施行しても虚血が抑制されるという報告があることから、高頻度経頭蓋的磁気刺激がラット脳損傷に及ぼすと考えられる細胞保護効果について黒質および海馬で検討した。もし、高頻度経頭蓋的磁気刺激により細胞保護作用を示す物質が誘導されるならば MPTP による脳損傷に対しても神経細胞の保護効果が見られると期待される。

ここでは 25Hz, 1.13T (コイルの中心の刺激強度) 238  $\mu$  sec, 8sec x 2trains x 3days = total 1200 pluses 高頻度経頭蓋的磁気刺激を施行しておきその後 48 時間後に神経毒である MPTP をラット腹水に 2 時間間隔で一日に 4 回注射し、最後の注射から 11 日後に還流固定し脳を取り出し、ニッスル、クリューバーバレラ、などの組織染色および GFAP, BDNF, などの免疫染色を行い黒質、ドーパミンニューロンや海馬 CA1, CA3, CA3c などの領域について組織学的な検討をした。

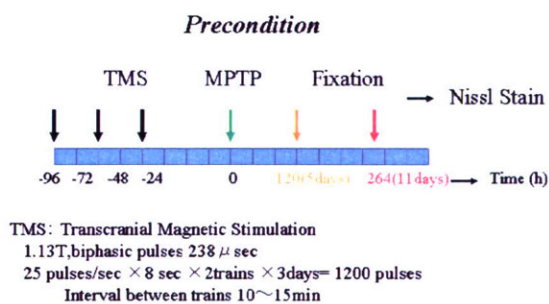


図2 実験2プロトコル

磁気刺激後に MPTP を投与した

本研究で行なった動物実験に関しては、東京大学の動物実験委員会の承認を経て、動物実験における指針を遵守して行った。

## 実験結果

### 実験1 高頻度経頭蓋的磁気刺激がラット脳損傷に及ぼす効果の検討

黒質ドーパミンニューロンにおいてニッスル染色と anti-NeuN により損傷を受けた細胞について割合を比較検討した結果、磁気刺激群のほうが 17%ほど損傷を受けた細胞の割合が少ないという結果が得られた。磁気刺激群と sham 群において有意な差が認められた。また、anti-GFAP の免疫染色では磁気刺激群のほうが神経細胞の周囲で陽性が強い傾向がみられた。さらに anti-BDNF による免疫染色ではさほど違いはみられなかった。

また、海馬の神経細胞については黒質でみられた以上に明らかな違いがみられた。磁気刺激群では CA3 領域で 53%、CA1 領域で 47% 損傷を受けた細胞の割合が少なかった。磁気刺激群と sham 群において有意な差が認められた。このことから高頻度経頭蓋的磁気刺激によって脳損傷ラットにおいては神経細胞の損傷が修復もしくは保護される可能性が示唆された。

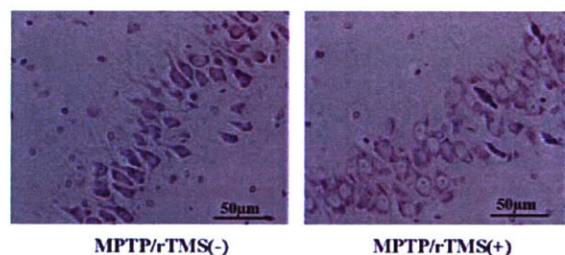


図3 TMS 施行後の海馬スライス (左: control 右:磁気刺激)

磁気刺激群では、錐体細胞核がはっきりしており、細胞の変性がコントロール群に比べて少ないことがわかる



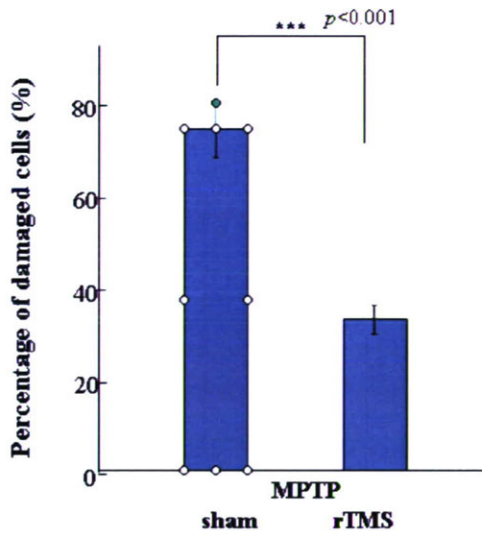
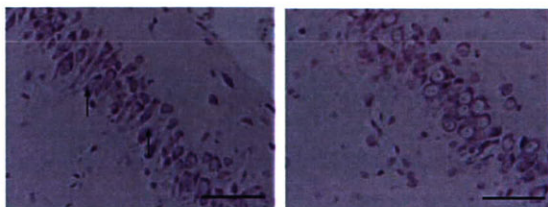


図4 MPTPによって損傷された海馬 CA3 細胞 rTMS による保護または回復 磁気刺激群のほうが細胞死の割合が小さい

#### 実験2 前処理的な高頻度経頭蓋的磁気刺激がラット脳損傷に及ぼす効果の検討

ニッスル染色による損傷を受けた神経細胞の比較では磁気刺激群のほうが黒質で約 30%、海馬で約 20%ほど損傷を受けた細胞の割合は少ない傾向にあった。また、anti-GFAP の免疫染色、anti-BDNF の免疫染色ではいずれも明らかな違いは見られなかったが、損傷を受けている細胞ほど anti-BDNF の免疫染色では陽性が強い傾向がみられた。



a) MPTP/sham treated b) MPTP/rTMS treated

図5 海馬 CA3 ニューロンにおける損傷  
左：コントロール 右：磁気刺激施行  
磁気刺激群のほうがコントロール群に比べ正常な細胞の割合が多い

MPTP による脳損傷後の高頻度経頭蓋的磁気刺激による効果は損傷を受けた神経細胞の修復もしくは再生効果が考えられる。先行文献における MPTP によるドーパミンニューロンの細胞毒性に対してアストログリアを介して FGF-2 (fibroblast growth factor) が細胞を保護するという報告と本研究で得られた anti-GFAP の免疫染色の結果は関連深いと考えられる。磁気刺激により FGF-2 とアストロサイトの活性の両方が誘導されたとしたら FGF-2 により制御されたアストロサイトが損傷修復に最適な神経栄養作用をもつ因子を供与する可能性が考えられる。しかも、anti-BDNF の免疫染色による結果からは損傷を受けた細胞ほど陽性反応が強い傾向が見られることから磁気刺激による FGF-2 の誘導ということが考えられる。

しかも、実験2の前処理的な磁気刺激の実験結果からは anti-GFAP の免疫染色では磁気刺激群 sham 群で差があまりみられなかった。このことは磁気刺激は損傷を受けた細胞においては修復効果に機能する因子を産生させることが可能かもしれないと考えられる。また、海馬における神経細胞の修復もしくは再生や保護効果については最近の文献より成体 mice の海馬においては FGF-2 が progenitor として神経細胞を再生するというのが報告されている。このことから、磁気刺激により FGF-2 のような因子が海馬の神経細胞に作用し正常に保たれた可能性が考えられる。

本研究では高頻度経頭蓋的磁気刺激による脳損傷に対する効果を検討した。MPTP を用いた損傷モデルラットに磁気刺激を施行した結果、黒質ドーパミンニューロンにおいては組織化学的な知見から変性を受けた細胞を修復もしくは保護している可能性が示唆された。海馬 CA3、および CA1 領域において神経細胞修復もしくは再生効果の可能性が示唆された。また、磁気刺激の前処理的な効果については黒質、

および海馬において神経細胞が変性から保護されている可能性が示唆された。

本研究で得られた知見は今後、磁気刺激の治療応用の一つとして様々な脳損傷疾患の非侵襲的な治療に役立つものと考えられる。

## (2) 磁気刺激がラット海馬 LTP に及ぼす影響, および磁気刺激による脳虚血耐性獲得の検討

本研究では、磁気刺激の有効性・安全性について検討するために、以下の2点について実験を行った。

① 海馬におけるシナプス伝達長期増強現象 (Long-term potentiation, LTP) は、学習・記憶のメカニズムと深い関わりを持っている。そこで、様々な強度の磁気刺激が LTP に及ぼす影響を電気生理学的に検証した。また、シナプス伝達に深く関わっているとされているグリア細胞の一種アストロサイトの活性, および神経栄養因子の一種である脳由来神経栄養因子 (BDNF) の発現の変化を、免疫組織染色法によって検証した。

② 海馬は虚血に対して脆弱であり、数分間の一過性脳虚血に対しても遅発性神経細胞死を引き起こす。そこで本研究では、磁気刺激による脳虚血耐性獲得について検証し、脳虚血治療法としての磁気刺激の有効性について検討した。

### ①海馬における長期増強現象(LTP)に対する磁気刺激の影響

#### 実験法

実験には、ウィスターラット (4 週齢, オス) を使用した。4 種類の刺激強度 (0.50T, 0.75T, 1.00T, 1.25T) を用い、25pulses/sec, 1000pulses/day で 7 日間 (計 7000pulses) 磁気刺激を施した。磁気刺激の Motor threshold は約 0.93 T であった。Sham 群は、磁気刺激

以外の条件をすべて同じとした。最後の刺激から約 15 時間後にラットを断頭して海馬を取り出し、400  $\mu$ m のスライスを作成した。スライスを常温で 1 時間以上回復させた後、刺激用の灌流チャンバーに移し、CA1 領域のシャッフアー側枝に刺激電極を挿し、錐体細胞樹状突起に記録電極を挿した。20 秒おきに刺激を入力し、細胞外シナプス後電位 (fEPSP) を得た。fEPSP が 20 分以上安定したところでテタヌス刺激 (100 Hz, 1 秒間) を入力し、LTP を誘導した。テタヌス刺激後は 60 分間計測し、安定した fEPSP の増強が見られた場合に LTP とみなした。

組織染色に関しては、最後の刺激から約 15 時間後に、ラットを 10%ホルマリンにて灌流固定し、全脳を取り出してパラフィン包埋した。海馬の横断面を含む位置で 10  $\mu$ m 厚のスライスを作成した。神経細胞の形態的变化を検証するためにニッスル染色を行い、さらにアストロサイトの主要骨格タンパクである GFAP (glial fibrillary acidic protein) と BDNF の免疫組織染色を行った。

### ②磁気刺激による脳虚血耐性の獲得

#### 実験法

①の実験結果より、0.75T の磁気刺激が海馬の機能活性に有効であると結論した。そこで脳虚血耐性の獲得に関する実験においては、0.75T の刺激強度を用いた。実験には、ウィスターラット (4 週齢, オス) を使用した。25pulses/sec, 1000pulses/day で 7 日間 (計 7000pulses) 磁気刺激を施した。最後の刺激から約 15 時間後にラットを断頭して海馬を取り出し、400  $\mu$ m のスライスを作成した。スライスを常温で 1 時間以上回復させた後、刺激用の灌流チャンバーに移し、CA1 領域のシャッフアー側枝に刺激電極を挿し、錐体細胞樹状突起に記録電極を挿した。20 秒おきに刺激を入力し、fEPSP を得た。fEPSP が 20 分以上安

定したところで、灌流液を虚血負荷用灌流液（無酸素・無グルコース）に切り換え、様々な時間の虚血負荷（5, 10, 20, 30, 40, 50min, 長時間 (>50min)）をかけた。虚血負荷後（5, 10, 20, 30, 40, 50min）は、通常の灌流液で再灌流した。再灌流後に fEPSP が回復しなかった場合は、計測を終了した。再灌流後に fEPSP が回復した場合にのみ、テタヌス刺激（100 Hz, 1 秒間）を入力し、LTP を誘導した。テタヌス刺激後 60 分間計測を続け、安定した fEPSP の増強が見られた場合に LTP とみなした。

## 結果

### ①海馬における長期増強現象(LTP)に対する磁気刺激の影響

磁気刺激強度が 0.50T および 1.00T の場合は、LTP に変化は生じなかった。一方、0.75T では磁気刺激群の LTP が Sham 群に比べて有意に増強した（図 5 上）。つまり、0.75T の磁気刺激では海馬の機能を活性化する作用があると考えられる。逆に 1.25T の磁気刺激では、磁気刺激群の LTP は Sham 群に比べて有意に抑制された（図 5 下）。1.25T の磁気刺激は、Motor threshold を超える強い刺激であるため、ストレスによって海馬の機能が低下したと考えられる。以上のことから、磁気刺激がラット海馬における LTP に及ぼす影響は、刺激強度に依存していると考えられる。

また、神経細胞の形態、アストロサイトの活性、および BDNF の発現に関しては、いずれの磁気刺激強度においても変化が見られなかった。したがって、磁気刺激による LTP の変化は、アストロサイトと BDNF 以外の別のメカニズムによって引き起こされていると考えられる。

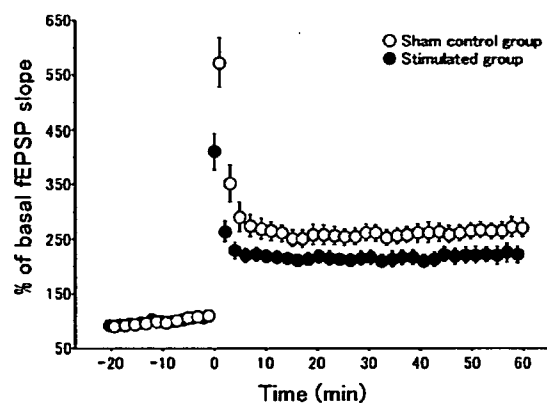
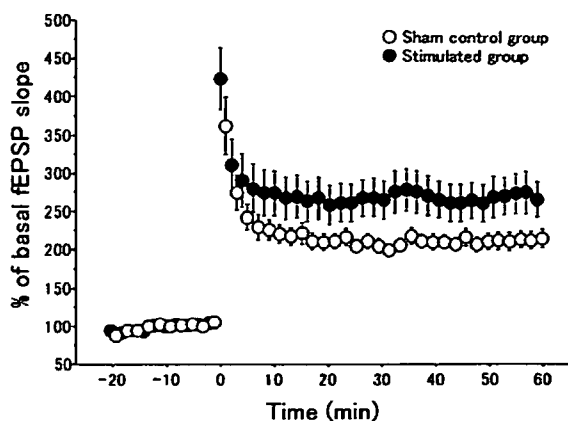


図 5. (上) 0.75T 磁気刺激における LTP. (下) 1.25T 磁気刺激における LTP. ●: 磁気刺激群, ○: sham 群. 0.75T の磁気刺激では、LTP が有意に増強されたが、1.25T の磁気刺激では有意に抑制された。

### ②磁気刺激による脳虚血耐性の獲得

長時間の虚血負荷をかけた場合に、海馬スライスは虚血によるネクロシスを起こし、やがて fEPSP が得られなくなった。しかし、磁気刺激群の海馬スライスでは、fEPSP が得られなくなるまでの時間が Sham 群に比べて有意に延長した。つまり磁気刺激によって虚血性ネクロシスの誘導が遅延したと考えられる。また、短時間の虚血負荷では、再灌流後に fEPSP が回復したが、虚血負荷時間が長くなるにつれて、回復率は徐々に下がっていった（表 1）。



しかし磁気刺激群では、虚血後の fEPSP 回復率が Sham 群に比べて高かった (表 1)。また虚血負荷後の LTP は、両群とも虚血負荷なしの場合に比べて抑制されていたが、磁気刺激群が Sham 群に比べて有意に回復していた。特に 10 分間虚血においては、磁気刺激群と Sham 群で fEPSP の回復率に差が見られなかったにもかかわらず、LTP では磁気刺激群が優位に回復していた (表 1, 図 6)。以上のことから、0.75T の磁気刺激によって、ラット海馬において虚血耐性が獲得された可能性があると考えられる。

表 1. 虚血負荷後の回復率 (%)

Ischemic period (min)	Viability (%)	
	Sham	Stimulated
5	100	100
10	100	100
20	95	100
30	86	88
40	55	76
50	19	38

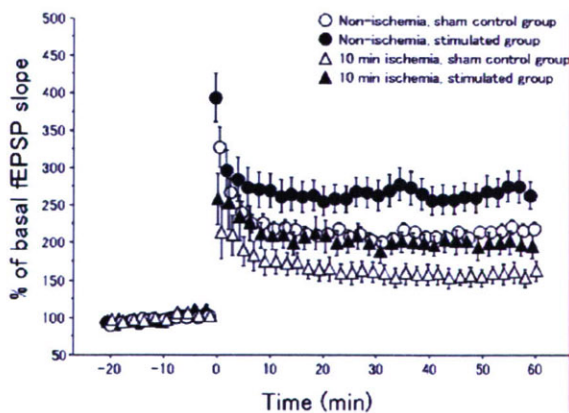


図 6. 10 分虚血後の LTP。●: 虚血負荷なし・磁気刺激群、○虚血負荷なし・sham 群、▲: 10 分虚血・磁気刺激群、△: 10 分虚血・sham 群。

本研究では、磁気刺激の有効性・安全性について検討するために、

①様々な強度の磁気刺激が海馬におけるシナプス伝達長期増強現象 (Long-term potentiation, LTP) に及ぼす影響を電気生理学的に検証した。その結果、磁気刺激が海馬の機能に及ぼす影響は、その刺激強度に依存していることが明らかとなった。

また、磁気刺激による脳虚血耐性獲得について海馬を用いて検証し、脳虚血治療法としての磁気刺激の有効性について検討した。その結果、適切な強度の磁気刺激を用いることにより、海馬において虚血耐性が獲得される可能性があることがわかった。

### (3) ECT および TMS における脳内電流分布

電気痙攣療法 (electroconvulsive therapy: ECT) は、電流印加により脳を刺激することで、重篤な精神疾患を改善する治療法である。経頭蓋的磁気刺激 (transcranial magnetic stimulation: TMS) は、脳にパルス磁場を印加して発生する渦電流によりニューロンを刺激する手法である。ECT に代わり TMS を用いることで、同等の治療効果をより低侵襲に得られる可能性がある。TMS で精神疾患を治療する試みは多くなされているにも関わらず、有効な結果が得られたという報告はわずかである。

ECT の治療効果には不明な点が多いため、精神疾患を治療するという目的に対して、どのような電流分布が望ましいのかについては明らかにされていない。しかし、一つの典型的な電圧 (100 V) および電極位置 (両こめかみ) で、これまで多くの治療が成功している。そこで、TMS を ECT の代わりに用いる初期段階の試みとしては、ECT に近い電流分布を与える条件で TMS を行えば、少なくとも確実な治療効果を得られると予測できる。

本研究では、有限要素法を用いて ECT および TMS における脳内電流分布を求めた。また、TMS の様々な条件について ECT と TMS の間

で脳内電流分布の比較を行い、ECT に近い電流分布を与えるための、TMS の最適な条件を求めた。

計算モデルは Brooks Air Force Laboratory が製作したヒト頭部の 3 次元モデルを用いた。Gabriel による組織の電気的特性から、50 Hz と 4.2 kHz における導電率を計算し、それぞれ ECT の計算モデルと TMS の計算モデルの各組織に割り当てた。組織の比透磁率は、全て 1.0 とした。元のデータはボクセルサイズ 1 mm で作成されたが、計算量を低減するため、ボクセルサイズ 3 mm に再構成した。モデルの節点数および要素数は、それぞれ 189975 および 177649 である。計算は、株式会社フォトンのソフトウェア Photo Series を用いて行った。

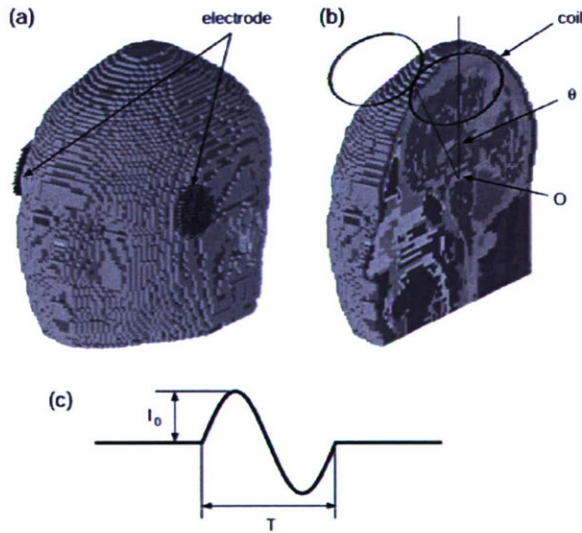


図 7: (a)電気痙攣療法(ECT)の計算モデル。(b)経頭蓋的磁気刺激(TMS)の計算モデル。(c)TMS のコイルに流れるパルス電流の波形。

ECT の典型的な条件として、図 7(a)に示すように、両こめかみに電極を配置し、電極間に 100 V の電圧を印加した。電位は片側 137 個の節点に設定し、これは電極の表面積約 13 cm<sup>2</sup>に相当する。ECT は 50 Hz 程度の低周波

数で行われるため、電位 $\phi$ の静解析のための次の方程式を用いて、脳内の電位分布を求めた。

$$\nabla^2 \phi = 0 \quad (1)$$

電極以外の表面に対して、次の境界条件を適用した。

$$\frac{\partial \phi}{\partial n} = 0 \quad (2)$$

ただし $\partial/\partial n$ は境界に垂直な方向の偏微分を表す。ECT における電流密度 $\mathbf{j}_E$ を、電位 $\phi$ および導電率 $\sigma$ から、次のように計算した。

$$\mathbf{j}_E = -\sigma \nabla \phi \quad (3)$$

TMS モデルの刺激コイルとして、円形コイルと 8 字コイルをモデルした。円形コイルは直径 50 mm, 75 mm, 100 mm, 125 mm, 150 mm の 5 種類、8 字コイルは直径 50 mm, 75 mm, 100 mm, 125 mm の 4 種類について計算を実施した。図 7(b)に、TMS モデルを 75 mm の 8 字コイルとともに示す。電流のコイル位置への依存性を求めるため、コイルを頭頂から前頭に向けて、頭部の中心点 O を中心に角 $\theta$ 移動させた(図 7(b)は $\theta = 30^\circ$ )。コイルに流れるパルス電流 $I(t)$ の波形を図 1(c)に示す。パルス幅を T, 電流のピーク値を $I_0$ として、 $t = 0$  から  $t = T$ の間では $I(t) = I_0 \sin(2\pi t/T)$ と表される。ここでは、T を一定値 240  $\mu$ s とした。コイルがモデル上の位置  $\mathbf{r}$  に発生する磁場  $\mathbf{B}(\mathbf{r}, t)$ を、Biot-Savart の法則から計算した。

$$\mathbf{B}(\mathbf{r}, t) = \frac{\mu_0 I(t)}{4\pi} \int \frac{\mathbf{t}(\mathbf{r}') \times (\mathbf{r} - \mathbf{r}')}{|\mathbf{r} - \mathbf{r}'|^3} ds \quad (4)$$

ただし $\mu_0$ は真空の透磁率、 $I(t)$ はコイルに流れる電流、 $\mathbf{t}(\mathbf{r}')$ はコイル上の位置 $\mathbf{r}'$ における接線方向の単位ベクトルである。コイルの円周を 72 個の要素に分割し、積分を和に置き換えて実行した。TMS における渦電流密度 $\mathbf{j}_T$ のベクトルポテンシャル $\boldsymbol{\psi}$ を、次のように定義した。

$$\mathbf{j}_T = \nabla \times \boldsymbol{\psi} \quad (5)$$

脳内渦電流分布を、次の式から計算した。



$$\nabla^2 \psi = \sigma \frac{\partial \mathbf{B}(\mathbf{r}, t)}{\partial t} \quad (6)$$

モデルの表面に対しては、次の境界条件を適用した。

$$\psi = 0 \quad (7)$$

ECT および TMS における電流分布の差を評価するため、次の関数を定義した。

$$F = \frac{1}{V_0} \int_{\text{cerebrum}} (|\mathbf{j}_E| - |\mathbf{j}_T|)^2 dV \quad (8)$$

ただし  $V_0$  は大脳の体積である。積分は大脳全体に対して行った。この関数は、ECT による電流  $\mathbf{j}_E$  と TMS による電流  $\mathbf{j}_T$  の差とともに増加する。したがって、 $F$  を最小にするような TMS の条件を、最適な刺激条件と考えることができる。

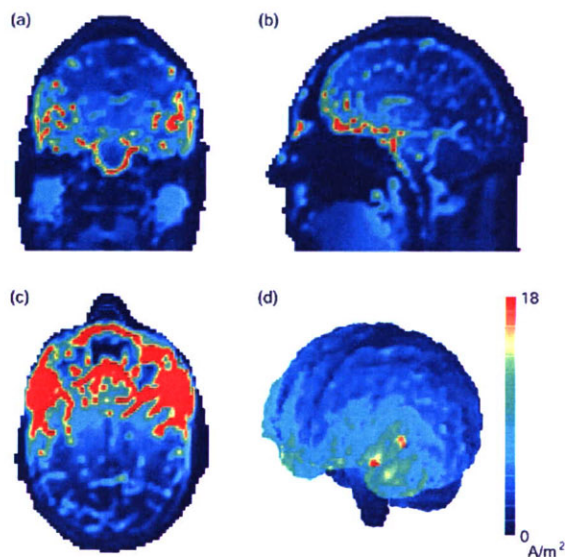


図 8 ECT における脳内電流分布。(a)冠状断、(b)矢状断、(c)水平断、(d)脳表面。

図 8(a)(b)(c)に、ECT における電流分布を coronal(冠状断)、sagittal(矢状断)、transversal(水平断)の各断面について示す。モデルの両こめかみに置いた電極の縁にあたる表面で、電流密度が大きな値を示した。電流密度の最大値は  $543 \text{ A/m}^2$  であった。頭蓋は他の組織に比べて導電率が小さいため、印加された電流のうち、大部分が頭皮を伝わって電極間を流れた。両電極が離れているため、電流は脳全

体に分布し、脳の深部にもある程度到達した。脳中心部の白質組織において  $5 \text{ A/m}^2$  程度の電流密度を示した。図 8(d)に脳(灰白質、白質、小脳)表面上の電流分布を示す。電極に近い前頭葉で、電流が大きな値を示した。脳内における電流密度の最大値は  $22 \text{ A/m}^2$  であった。

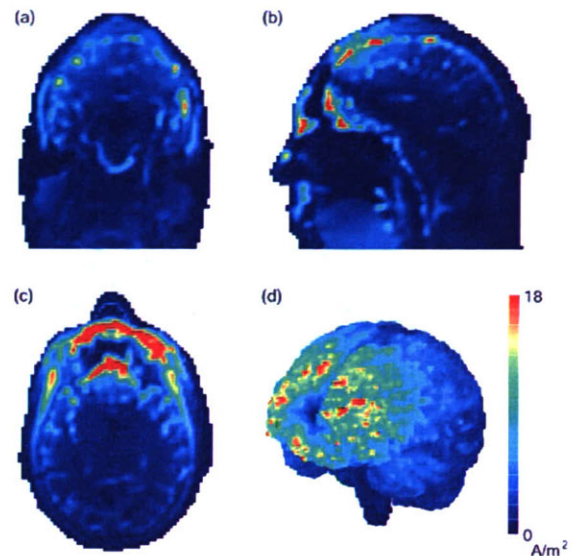


図 9 円形コイルを用いた TMS における脳内電流分布。(a)冠状断、(b)矢状断、(c)水平断、(d)脳表面。

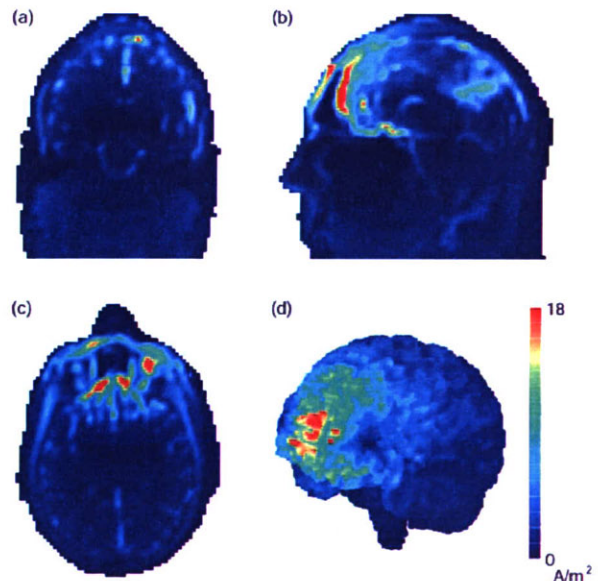


図 10 8字コイルを用いた TMS における脳内電流分布。(a)冠状断、(b)矢状断、(c)水平断、(d)脳表面。



図 9(a)(b)(c)に、TMS における電流分布を coronal, sagittal, transversal の各断面について示す。コイルは 100 mm の円形コイルを使用し、コイルの頭頂からの角度は $\theta = 60^\circ$ 、コイルへの印加電流は 45 kA である。図 9(d)に、脳表面の電流分布を示す。図 10(a)(b)(c)に、75 mm の 8 字コイルを用いた TMS における電流分布を coronal, sagittal, transversal の各断面について示す。コイルの頭頂からの角度は $\theta = 60^\circ$ 、印加電流は 45 kA である。図 10(d)に、脳表面の電流分布を示す。8 字コイルの交差部直下の表面では、2 つのコイル要素が同じ方向に渦電流を誘導するため、渦電流は交差部直下に集中した。したがって、コイル直下の脳表面で、大きな電流密度を示した。円形コイルでは、8 字コイルに比べてより広い範囲に電流が分布した。脳内の最大電流密度は円形コイルの場合に  $26 \text{ A/m}^2$ 、8 字コイルの場合に  $27 \text{ A/m}^2$  であり、ECT と同程度の値が得られた。組織の比透磁率が同様であるため、コイルから発生した磁場は妨げられることなく脳へ達し、脳内に渦電流を誘導する。したがって、頭皮に大きな電流が流れることはない。頭部モデル全体に対する電流密度の最大値は、円形コイルの場合に  $53 \text{ A/m}^2$ 、8 字コイルの場合に  $64 \text{ A/m}^2$  であった。コイルが発生する磁場は、コイルからの距離とともに減衰する。したがって、渦電流はコイルに近いモデル表面で大きく、表面からの深さとともに減少する。脳の中心部における電流密度は  $2 \text{ A/m}^2$  以下であり、これは ECT の場合にくらべて小さい。コイルの半径が小さい場合には、渦電流がより小さな領域に局在し、脳深部における渦電流の減衰効果もより顕著にあらわれる。図 1(b)に示したように、2 つのコイル要素を水平に配置したため、側頭に近い領域にもある程度の渦電流が流れた。

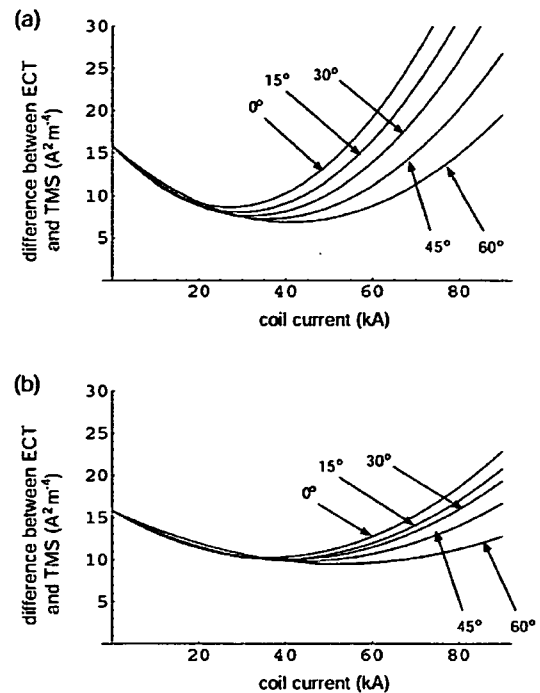


図 11 式(8)から定義した評価関数  $F$  の、コイル電流およびコイル位置に対する依存性。(a) 円形コイルと (b) 8 字コイルを使用。

図 11 に、評価関数  $F$  のコイル電流およびコイル位置への依存性を示す。図の(a)と(b)ではそれぞれ直径 100 mm の円形コイルと直径 75 mm の 8 字コイルを使用し、頭頂からのコイルの角度 $\theta$ を  $0^\circ$  から  $60^\circ$  まで変化させた。TMS により誘導される渦電流  $j_T$  はコイル電流に比例する。したがって評価関数  $F$  を式(8)のように定義した場合、 $F$  は放物線となる。 $F$  の最小値は、角 $\theta$ の増加とともに減少した。これは ECT の電極をこめかみに置いたため、コイルが $\theta$ の増加とともに電極位置へ接近し、前頭に大きな電流が流れたためである。今回の計算では、コイルと鼻との干渉を避けるために、 $\theta$ の範囲を  $60^\circ$  までに制限した。円形コイルの場合、 $\theta = 60^\circ$ 、コイル電流 41 kA に対して  $F$  の最小値  $6.9 \text{ A}^2/\text{m}^4$  が得られた。このとき、コイル要素の中心における磁場は  $0.52 \text{ T}$  となる。8 字コイルの場合、 $\theta = 60^\circ$ 、コイル電流 53 kA に対して  $F$  の最小値  $9.5 \text{ A}^2/\text{m}^4$  が得られた。 $F$  の最小値を与えるコイル電流は、角 $\theta$ の増加とと

もに減少した。これは、角 $\theta$ が小さい場合、頭頂に流れる電流がFの増加を招くことによる。

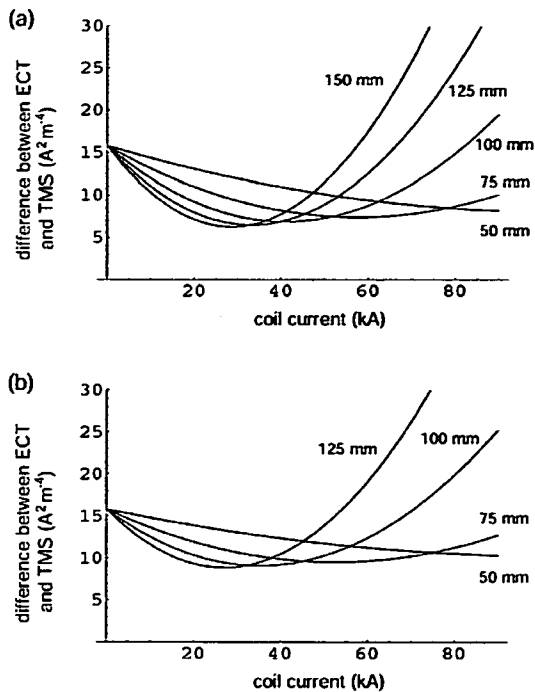


図 12 式(8)から定義した評価関数 F の、コイル電流およびコイル直径に対する依存性。(a) 円形コイルと(b)8字コイルを使用。

図 12 に、評価関数 F のコイル電流およびコイルの直径への依存性を示す。頭頂からの角度は  $60^\circ$  に固定し、図(a)では直径 50 mm, 75 mm, 100 mm, 125 mm, 150 mm の円形コイルについて、図(b)では直径 50 mm, 75 mm, 100 mm, 125 mm の 8 字コイルについて計算を行った。F の最小値は、コイルの直径の増加とともに減少した。これは、コイルが大きいくほど渦電流が広範囲に分布し、また電流がより深部まで達するためである。したがって、ECT に近い電流分布を得るためには、大きなコイルを用いることが望ましい。今回計算したコイルの中では、直径 150 mm の円形コイルが最も良い結果を与えた。直径 150 mm の円形コイルの場合、コイル電流 29 kA に対して F の最小値  $6.3 \text{ A}^2/\text{m}^4$  が得られた。このとき、コイル要素の中心における磁場は 0.24 T となる。異なる直径のコイルに対して、F の値はあまり大きく

変化しなかったのに対して、F の最小値を与えるコイル電流は大きく変化した。したがって、大きさの異なるコイルを用いる場合には、コイル電流を慎重に選択する必要がある。F の最小値を与えるコイル電流は、コイルの直径の増加とともに減少した。これは、等しいコイル電流に対して、直径の大きなコイルの方が側頭により大きな電流が流れるためである。

本研究では、有限要素法を用いた数値解析にもとづいて、ECT と TMS における脳内電流分布を比較した。また、ECT に近い電流分布を与えるような TMS の刺激条件を求めた。刺激コイルの位置は頭頂より前頭部に置く方が望ましく、また直径 150 mm 程度の大きな円形コイルを用いる場合に望ましい結果が得られることが分かった

#### (4) 小脳への TMS において誘導される渦電流

小脳は、抗重力筋の収縮を制御して姿勢を維持する機能や、複雑な運動をする際に個々の筋収縮のタイミングを調整する機能を担う。小脳は、神経走行路を介して大脳運動野と接続されており、小脳の活動と大脳運動野の活動とは、互いに影響を及ぼしあう。小脳への TMS が大脳運動野に与える活動増強効果や活動抑制効果を通して、小脳と大脳運動野との機能的な繋がりを調べることができる。加えて、小脳へ TMS を加えることで、小脳から末梢神経系へ至る神経走行路の構造を明らかにすることができる。しかしながら、小脳への TMS において誘導される渦電流の強さや広がり、深さなどはまだ明らかにされていない。

本研究では、数値解析を用いて、小脳の TMS において誘導される渦電流の空間分布を求めた。

さらに、運動野、左後頭頂葉、小脳を刺激したときの脳波の分布の違い、脳表の電流伝搬の違いを調べた。



計算モデルは Brooks Air Force Laboratory が製作したヒト頭部の 3 次元モデルを用いた。このモデルは、Visible Human Project により得られたスライスデータを、24 種類の組織に分類したものである。Gabriel による組織の電気的特性から、Cole-Cole モデルに基づいて、4.2 kHz における導電率を計算し、モデル中の各組織に割り当てた。各組織の比透磁率は、全て 1.0 とした。元のデータはボクセルサイズ 1 mm で作成されたが、計算量を低減するため、ボクセルサイズ 2 mm に再構成した。モデルの節点数および要素数は、それぞれ 81192 および 74369 である。計算は、株式会社フォトンのソフトウェア Photo Series を用いて行った。

図 13 に頭部のモデルとコイルの位置関係を示す。TMS モデルの刺激コイルとして、直径 110 mm の円形コイルを組み合わせた double cone コイルをモデルした。2 つのコイル平面のなす角は 90 度である。2 つのコイル要素に、互いに逆方向に電流を流した。電流の強さは 44.2 kA Turn であり、コイルの中心における磁束密度は 0.56 T である。パルス波形は monophasic, パルス幅は 1 ms である。後頭結節と左乳様突起を結ぶライン上において、後頭結節から左 4 cm の点にコイルを置いた。

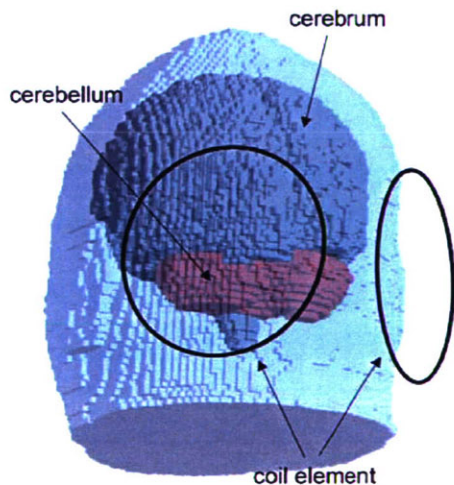


図 13 頭部モデルおよび刺激コイルの配置

脳内渦電流の計算は前節の方法を用いた。

図 14(a) (b)(c)に、小脳を通る axial 断面で表示したモデル、磁場分布、渦電流分布を示す。2.2 GHz の CPU と 1.0 GB の RAM を搭載した PC を使用した場合に、磁場の計算時間は 6 分、渦電流分布の計算時間は 26 分であった。

磁場はコイルの巻線の近くで強く、離れるにしたがって徐々に減衰した。double cone コイルを使用したことにより、コイルの交差部から遠い巻線も頭部表面に比較的密着した。頭皮における磁束密度は約 0.3 T であった。小脳内部の磁束密度は 0.02 T から 0.25 T であった。渦電流は頭皮や小脳の表面付近で高い値を示した。コイルの交差部直下の組織では、2 つのコイル要素が同じ方向に渦電流を誘導するため、渦電流は交差部直下に集中し、大きな電流密度を示した。小脳内部の渦電流は、小脳表面から深さ 10mm の範囲にほぼ限局した。深部では、コイルからの距離が大きくなるため渦電流も減衰した。

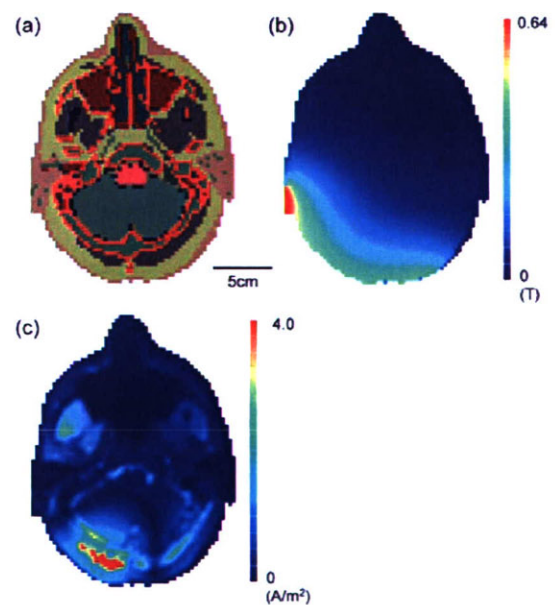


図 14 (a)水平断での頭部計算モデル。カラーコードは導電率の違い (b)磁場強度分布 (c)渦電流密度

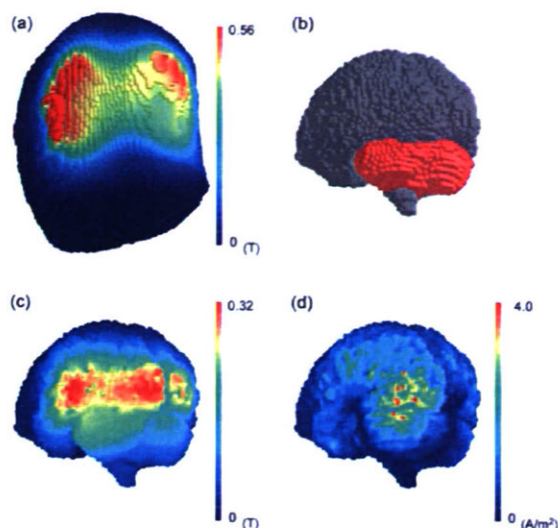


図 15 (a)頭部モデル表面での磁場分布 (b) 脳の計算モデル (c) 脳表面での磁場分布 (d) 脳表面での電流分布

頭皮上での渦電流分布が  $4 \text{ A/m}^2$  程度であったのに対し、小脳深部での渦電流密度は  $1 \text{ A/m}^2$  以下であった。磁場は小脳の広い範囲に分布したのに対して、渦電流はコイルの交差部直下の限られた範囲、深さの領域に分布した。

図 15(a)(b)(c)に、左斜め下方から見上げた脳、磁場分布、渦電流分布を示す。磁場が小脳表面の比較的広い範囲に分布したのに対して、渦電流は狭い範囲に限局した分布を示した。小脳に加えて、大脳の後頭葉でも比較的強い渦電流がみとめられた。小脳内の最大電流密度は  $2.9 \text{ A/m}^2$  であった。組織の比透磁率が一樣であるため、コイルから発生した磁場は妨げられることなく脳へ達し、脳内に渦電流を誘導する。特に小脳のように、頭蓋で囲まれており頭皮が厚い場合には、磁気刺激は電気刺激に比べて大きな利点を有する。

本研究では、有限要素法を用いた数値解析にもとづいて、小脳の TMS において誘導される渦電流の空間分布を求めた。小脳刺激では、磁場が小脳表面の比較的広い範囲に分布したのに対して、渦電流は狭い範囲に限局した分布を示した。

## (5)ICA を用いた磁気刺激時脳波ノイズ除去

本研究では、大脳皮質を TMS で刺激しその誘発脳波を全頭で測定し、そこから脳内の電流密度分布を求める手法を確立することを目的とする。

これまでの研究では、Ilmoniemi らが一次運動野を刺激したときに  $20 \text{ ms}$  付近で脳の左右での伝播を示し、脳梁を通じての伝播が行われたとしている。本研究では、他の部位と一次運動野の部位での刺激部位の違いによる誘発反応の伝播の違いが見られるかに注目した。また、事象関連電位 P300 計測時に誘発脳波を測定する手法を確立し、磁気刺激が P300 について検討した。

TMS を使った脳波は、Sample-and-Hold 回路によりアーチファクトを大きく減らすことができるが、それでもまだ、十数 ms の間アーチファクトが残るため独立成分分析によりアーチファクトの除去を行った。TMS によるアーチファクトは、他の信号とは独立して大きいいため、独立成分分析(ICA: Independent Component Analysis)を使うことで取り除くことができると考えられる。

ICA に関するノイズ除去に関して簡単に説明する。まず、信号源の信号と観測信号の間には以下のような関係が成り立つ。

$$X = AS \quad (1)$$

ここで、 $A$  は未知の混合行列である。また、観測信号から信号源信号を求めるには以下のような式で表される。

$$Y = WX \quad (2)$$

ここで、 $Y$  は推定される信号源信号、 $W$  は観測信号から信号源を求める係数である。信号源信号  $Y$  がそれぞれ独立であるという条件と観測信号  $X$  により信号源を  $Y$  を推定する。

今回使用した InfomaxICA は、この  $X$  と  $Y$  の相互情報量を最大化するような信号を求める。また、最適化法には自然勾配法を用いて計



算している.

$$\begin{aligned}
 W &\leftarrow W + \Delta W \\
 \Delta W &= [I + (I - 2\mathcal{X}X^T W^T)]W \\
 \omega_0 &\leftarrow \omega_0 + \Delta\omega_0 \\
 \Delta\omega_0 &= I - 2\mathcal{X} \\
 \mathcal{X} &= g(WX + \omega_0) \\
 g(u) &= \frac{1}{1 + e^{-u}} \quad (3)
 \end{aligned}$$

これにより、脳波から複数の成分に分離した。その中から、各々の成分の波形を確認し刺激直後に大きなピークが見られた成分をアーチファクト成分とみなし取り除いた。

脳モデルは3層球体モデル(Scalp:  $\sigma = 0.33 \text{ m}/\Omega$ ; skull:  $\sigma = 0.0042 \text{ m}/\Omega$ ; brain:  $\sigma = 0.33 \text{ m}/\Omega$ )を使用し、双極子を5mm間に脳表面上に分布させ Minimum-norm 法により電流密度を計算した。

図16にTMS時の60チャンネル重ね合わせた脳波と全チャンネル波形を示す。図17に独立成分分析により抽出したアーチファクト成分の重ね合わせ波形と各チャンネルの波形を示す。図18にTMSによる誘発脳波の脳波波形からアーチファクト成分を取り除いた重ね合わせ波形と各チャンネルの波形を示す。

図1と図3の波形を比べるとアーチファクトの部分だけ取り除かれ、刺激後10msからの脳波波形が観測できる。10ms以内に見られるピークはSample-and-Hold回路によって一時的にカットした電位がフィルタを通すことで得られた波形であると考えられるため刺激による誘発成分ではないと考えられる。しかし、約10~14msに見られるピークはアーチファクトに埋もれて観測できなかった波形で図3では観測することができた。ICAを用いることにより10msからの早い潜時での誘発成分と考えられる波形を観測することができる。

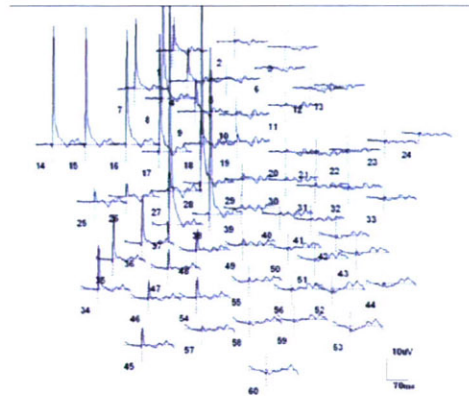
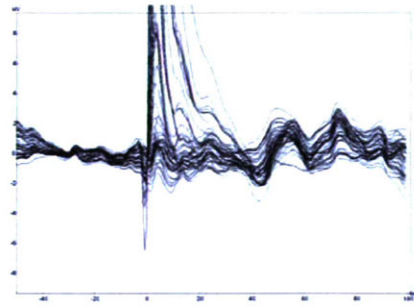


図16 TMS 刺激時の誘発脳波 60チャンネルの重ね合わせ波形(上)と各チャンネルの波形(下)

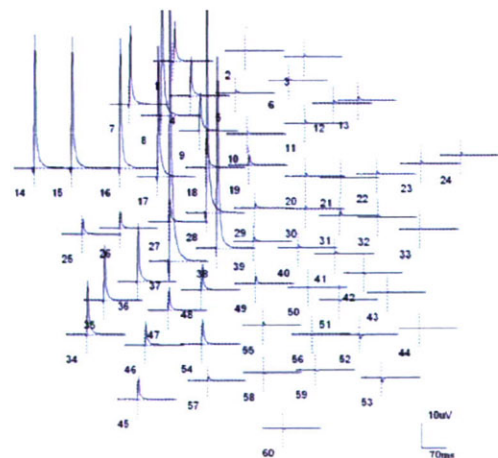
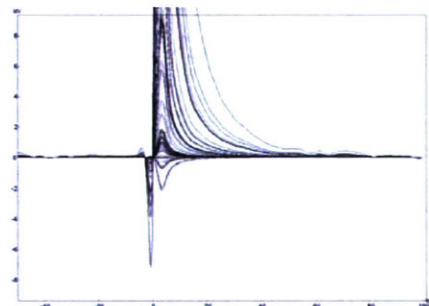


図17 ICA を使ったアーチファクト成分の重ね合わせ波形(上)と各チャンネルの波形(下)

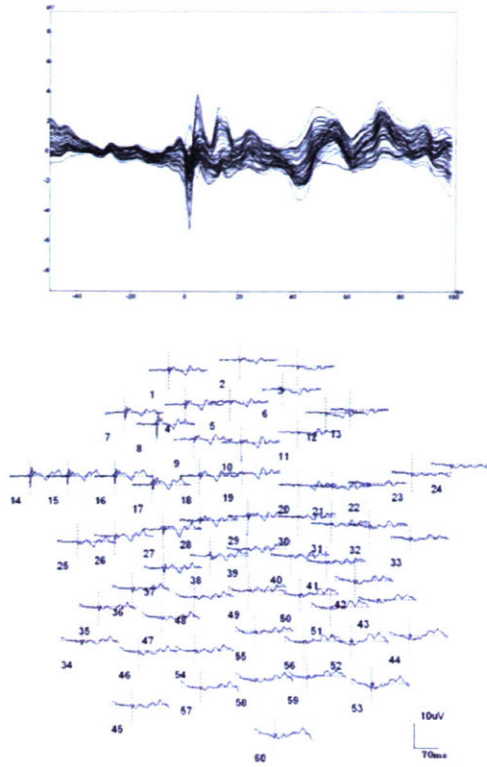


図 18 ICA によりアーチファクト成分を取り除いた誘発脳波の重ね合わせ波形(上)と各チャンネルの波形(下)

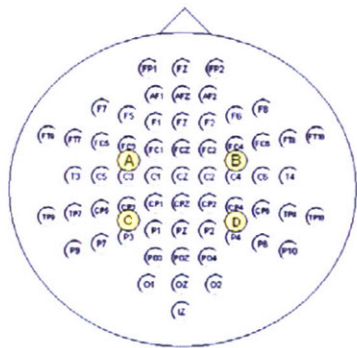


図 19 60 チャンネルの測定位置と刺激部位

刺激部位の違いによる興奮伝播の違い

刺激部位には、側頭部と後頭頂葉での刺激の伝播の違いを比べるため図 19 に示す Point A, Point B を刺激した脳波を測定した。その後、左右間の違いを見るため Point A と Point B の左右対称部位である Point C と Point D を刺激した脳波を測定した。刺激部位をより正確に特定するために MRI 画像により TMS コイルの位置を決めた。刺激した脳波から頭部全体の電位分布のトポ

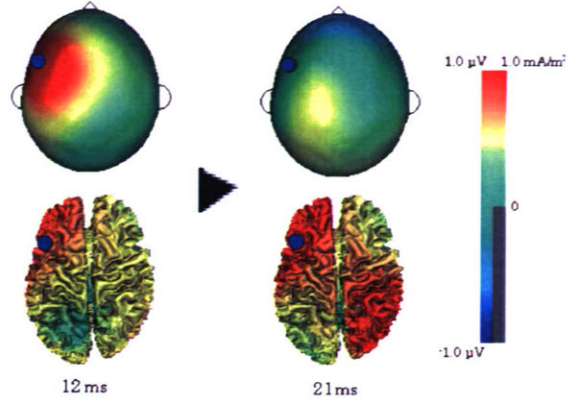


図 20 刺激部位 A の脳波トポグラフィー(上)と脳表上電流密度分布(下)の推移

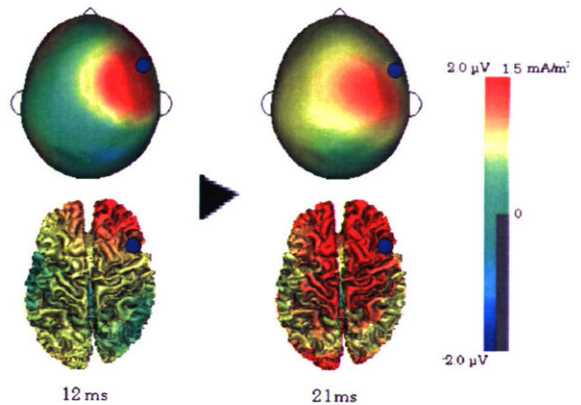


図 21 刺激部位 B の脳波トポグラフィー(上)と脳表上電流密度分布(下)の推移

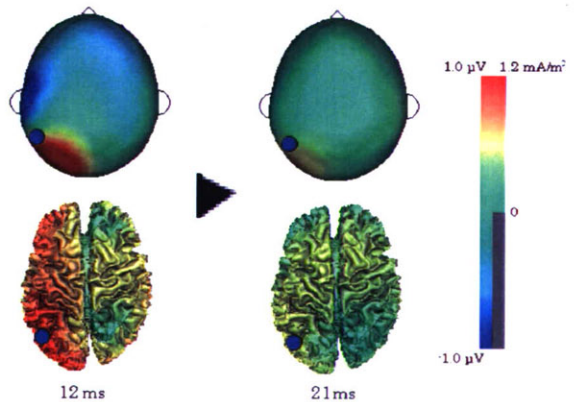


図 22 刺激部位 C の脳波トポグラフィー(上)と脳表上電流密度分布(下)の推移



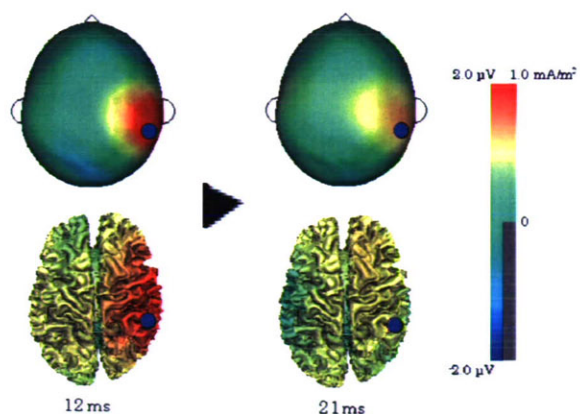


図 23 刺激部位 D の脳波トポグラフィ(上)と野表上電流密度分布(下)の推移

グラフィと電流密度分布を求めた。刺激強度は運動閾値の 80%とした。運動閾値は、一次運動野を刺激したとき親指の動きを目視することにより確認した。

刺激部位 A, C を刺激したときのトポグラフィ、電流密度分布を図 20, 図 21 に示す。刺激後約 11 ms で、どちらも刺激部位の辺りで周りの部位に比べ電流密度が高くなっているのがわかる。刺激部位 A の刺激では、刺激後約 20ms ほどで反対半球へ刺激が伝播した様子が電流密度分布により観察された。この結果は、Ilmoniemi らの示した結果とも一致する。それに対して、刺激部位 C を刺激では、刺激部位 A を刺激したような反対半球への伝播は見られず、そのまま反応が小さくなっていく様子が見られた。このデータは四人のデータのグランドアベレージであるが、個々のデータにおいても同様の傾向が見られた。同様の実験を反対半球である刺激部位 B と刺激部位 D においても行った。図 22, 図 23 に、その電流密度分布を示した。刺激部位 B でも、刺激部位 A を刺激したような反対半球への伝播が約 21 ms で見られ、刺激部位 D では刺激部位 B を刺激したときのように反対半球への伝播は見られなかった。

これらの結果から、刺激部位 A や刺激部位 B

の一次運動野では、左右間の脳のつながりが強く信号が伝播しやすいと考えられる。しかし、刺激部位 C や刺激部位 D の P3 付近では左右間のつながりが弱く信号の伝播があまり見られないのではないかと考えられる。

TMS と脳波の同時計測により、TMS 刺激時の脳内の反応を評価することができるようになった。これにより、さまざまな TMS を使った実験において新たな見方ができるようになった。しかし、神経の伝達には早い潜時での記録が必要になってくるが、Sample and Hold 回路を使った測定だけでは刺激直後の大きなアーチファクトまで取り除くことは難しかった。独立成分分析を用いたアーチファクトの除去では、大きなアーチファクトを複数の成分に分解しそこから大きなピークが現れた成分を除去することでアーチファクト成分を取り除くことができた。

一次運動野の刺激では、過去に Ilmoniemi らによって示された 20ms 付近での反対半球への伝播が観測され同様の結果が得られたが、今回は P3 付近においても刺激を行いこの部位では反対半球への伝播は見られなかった。これは、一次運動野に比べ P3 付近では、左右間のつながりが弱く左右間での信号の伝播が見られないといえる。また、左右対称での刺激に少しだけ反応部位の違いが見られたのは、脳の大きさや頭の形、また脳機能に左右差が見られるためだと考えられる。

#### 磁気刺激の事象関連電位 P300 の計測

fMRI を使った P300 の発生源を検討した研究では、縁上回、視床、島回、内側前頭回での P300 の関与が示唆されている。また、P3a に関連する脳部位として頭頂部から側頭部があげられ、P3b に関連する脳部位として前頭皮質、島回などがあげられている。しかし、fMRI は高い空間分解能をもつが、時間分解能が低く ms 単位での計測ができない。また、fMRI で計測している BOLD 効果と P300 の電気活動との関連性が明らかではないという問題点もある。

EEG は、時間分解能が高く ms 単位での計測が可能であり、また、P300 を直接計測しその波形を観察することができる。しかし、空間分解能が低いと発生源の検討が難しいという欠点がある。TMS は、局所的な部位をさまざまな潜時で刺激できるという利点があるため、TMS 刺激時の EEG を計測することで事象関連電位をさらに詳しく調べることができ、それにより高次脳機能について調べることができると考えている。ここでは、P300 の課題中に TMS で右縁上回を刺激したときの P300 の波形の変化を調べた。また、標的刺激と TMS 刺激の時間間隔を変えたときの P300 の波形について比較し検討した。

P300 課題での標的刺激には、2kHz の純音を使用し、非標的刺激は 1kHz の純音とした。提示頻度は、標的刺激が 20%、非標的刺激が 80%とした。被験者は、標的刺激にのみ注意を払ってもらい、TMS 刺激を標的刺激から 100ms、150ms、200ms 後に行った実験と TMS 刺激を行わない実験を計約 400 回（約 100 回の刺激×4 パターン）行った。

図 24 に TMS なしの P300 波形と TMS を標的刺激後 100ms、150ms、200ms に与えた P300 波形を示す。図 25 には P300 のピーク時のトポグラフィと電流密度分布を示した。ICA を使ってアーチファクト成分を取り除くことにより観測しにくかった P300 のピークが見られ潜時を観測することができた。観測した P300 の潜時から刺激時間の違いによる潜時の違いが確認できた。また、電流密度に大きな違いが観察された。

TMS と脳波の同時計測により、TMS 刺激時の脳内の反応を評価することができるようになった。これにより、さまざまな TMS を使った実験において新たな見方ができるようになった。しかし、神経の伝達には早い潜時での記録が必要になってくるが、Sample and Hold 回路を使った測定だけでは刺激直後の大きなアーチファクトまで取り除くことは難しかった。独立成分分析を用いたアーチファクトの除

去では、大きなアーチファクトを複数の成分に分解しそこから大きなピークが現れた成分を除去することでアーチファクト成分を取り除くことができた。

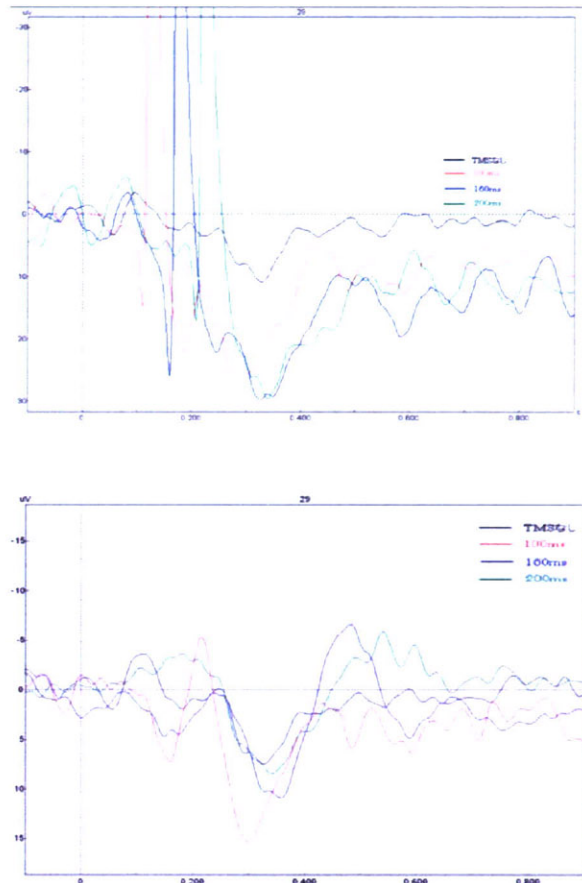


図 24 磁気刺激後の P300 波形(上)と ICA によりアーチファクト成分を取り除いた頭頂 (Cz) の波形 刺激提示後 100ms(赤)、150ms(青)、200ms(緑)に磁気刺激を与えている。



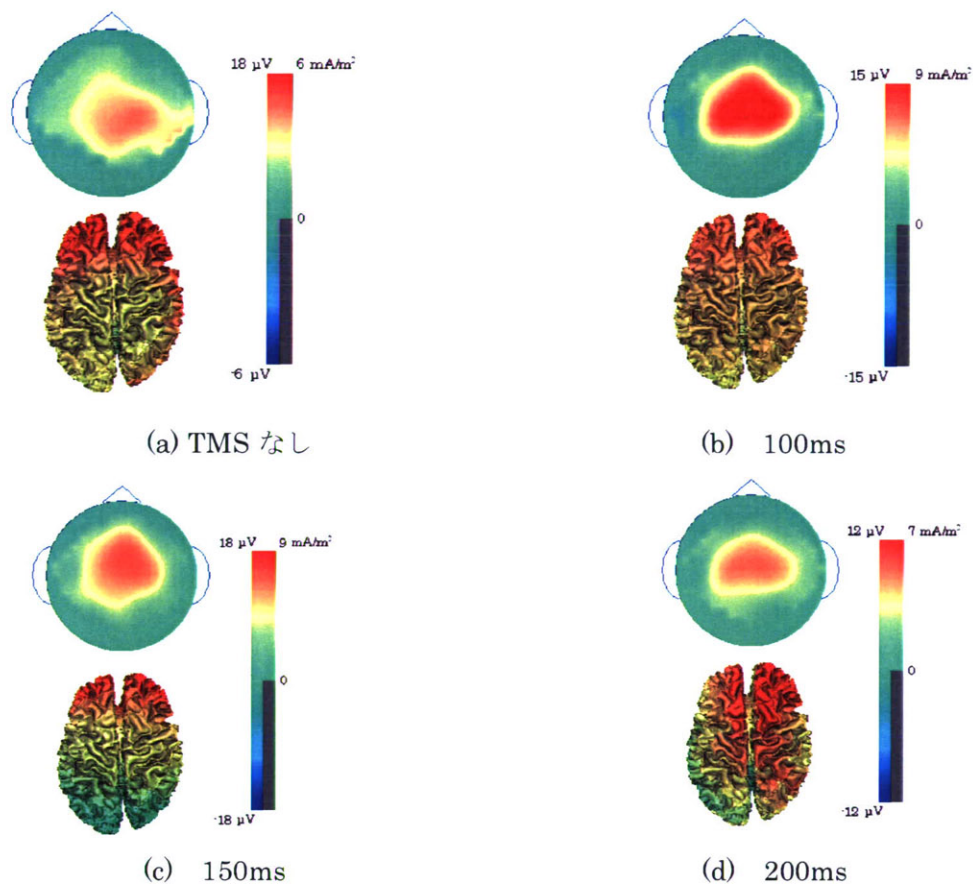


図 25 各刺激時間における P300 のピーク時のトポグラフィー(上)と電流密度分布(下)

### C. 結論

本研究は、高次脳機能障害の診断を目的として、経頭蓋磁気刺激(TMS)による誘発脳波を用いた脳機能マッピングを可能にする検査機器を開発し、経頭蓋磁気刺激時の脳波計測により、機能障害の程度を評価しようというものである。

経頭蓋磁気刺激は多くの分野に用いられるようになってきたが、その生体への影響に関してはまだわからないことが多く、今後の研究が望まれている。

本研究では、磁気刺激の有効性・安全性について検討するために、動物実験により、経頭蓋磁気刺激、特に高頻度磁気刺激の影響について調べ次のような知見を得た。

(1)高頻度経頭蓋の磁気刺激による脳損傷に対

する効果を検討した結果、MPTP を用いた損傷モデルラットに磁気刺激を施行した結果、黒質ドーパミンニューロンにおいては組織化学的な知見から変性を受けた細胞を修復もしくは保護している可能性が示唆された。

(2)様々な強度の磁気刺激が海馬におけるシナプス伝達長期増強現象 (Long-term potentiation, LTP) に及ぼす影響を電気生理学的に検証した結果、磁気刺激が海馬の機能に及ぼす影響は、その刺激強度に依存していることが明らかとなった。

さらに、磁気刺激による脳内に生じる渦電流を、導電率を考慮した実形状モデルを用いて有限要素法で計算する手法を開発し、磁気刺激によって生じる電流分布をシミュレーションした。さらに、磁気刺激時のアーチファクトを軽減する方法を開発し、ヒトにおいて磁気刺激時



の誘発脳波の計測を可能とした。TMS と脳波の同時計測により、TMS 刺激時の脳内の反応を評価することができるようになった。今後、この技術が、高次脳機能障害の診断をはじめ、臨床や研究において有用になるものと考えられる。

#### D. 健康危険情報

特になし

#### E. 研究発表

##### 1. 論文発表

Ogiue-Ikeda M, Kawato S, and Ueno S: The effect of repetitive transcranial magnetic stimulation on long-term potentiation in rat hippocampus depends on stimulus intensity. *Brain Research*, 993(1-2), 222-226, 2003.

Ogiue-Ikeda M, Sato Y, and Ueno S: A new method to destruct targeted cells using magnetizable beads and pulsed magnetic force. *IEEE Transactions on Nanobioscience*, Vol.2 No.4, 262-265, 2003

Iramina K, Maeno T, Nonaka Y, and Ueno S: Measurement of evoked electroencephalography induced by transcranial magnetic stimulation, *Journal of Applied Physics*, 93(10), 6718-6720, 2003

Ogiue-Ikeda M, Kawato S, and Ueno S: The effect of transcranial magnetic stimulation on long-term potentiation in rat hippocampus. *IEEE Transactions on Magnetism*, 39(5): 3390-3392, 2003.

Eguchi Y, Tatsuoka H, and Ueno S: Nerve excitation and recovery processes under strong static magnetic fields *Journal of Applied Physics*,

93(10): 6742-6744, 2003.

Ogiue-Ikeda M and Ueno S, "Magnetic Cell Orientation Depends on Cell Type and Cell Density," *IEEE Trans. Magn.* 40(4): 3024-3026, 2004.

Ogiue-Ikeda M, Sato Y, and Ueno S, "Destruction of Targeted Cancer Cells Using Magnetizable Beads and Pulsed Magnetic Force," *IEEE Trans. Magn.* 40(4): 3018-3020, 2004

Yamaguchi S, Ogiue-Ikeda M, Sekino M, and Ueno S, "The Effect of Repetitive Magnetic Stimulation on the Tumor Generation and Growth," *IEEE Trans. Magn.* 40(4), 3021-3023, 2004

Iramina K, Maeno T, and Ueno S, "Topography of EEG Responses Evoked by Transcranial Magnetic Stimulation to the Cerebellum," *IEEE Trans. Magn.* 40(4), 2982-2984, 2004.

Sekino M and Ueno S: FEM based determination of optimum current distribution in transcranial magnetic stimulation as an alternative to electroconvulsive therapy. *IEEE Transactions on Magnetism*, 40(4): 2167-2169, 2004.

Iwasaka M, Ikehata M, Miyakoshi J, and Ueno S: Strong static magnetic field effects on yeast proliferation and distribution. *Bioelectrochemistry*, 65(1): 59-68, 2004.

Funamizu H, Ogiue-Ikeda M, Mukai H, Kawato S, and Ueno S: Acute repetitive transcranial magnetic stimulation reactivates dopaminergic system in lesion rats. *Neuroscience Letters*, 383: 77-81, 2005.

Yamaguchi S, Ogiue-Ikeda M, Sekino M, and Ueno S: Effect of magnetic stimulation on tumor and immune functions. *IEEE Transactions on Magnetics*, 41(10): 4182-4184, 2005.

Yamaguchi S, Ogiue-Ikeda M, Sekino M, and Ueno S: The effect of repetitive magnetic stimulation on tumor and immune functions in mice. *Bioelectromagnetics*, 27(1): 64-72, 2006.

A. Matsuoka, S. Ge, S. Ueno, K. Iramina, A TMS study of temporal aspect of the posterior parietal cortex involved in visual search, *Proc. World Congress on Medical Physics and Biomedical Engineering 2006*, 2656-2658, 2006

H. Sato, S. Ge, S. Ueno, K. Iramina, A TMS study of temporal aspect of the posterior parietal cortex involved in visual search, *Proc. World Congress on Medical Physics and Biomedical Engineering 2006*, 2669-2671, 2006

Y. Matsumoto, S. Ge, K. Iramina, Evoked EEG mapping during transcranial magnetic stimulation, *Proc. World Congress on Medical Physics and Biomedical Engineering 2006*, 2659-2661, 2006"

S. Ge, A. Matsuoka, S. Ueno, K. Iramina, A TMS effect on visual search task, *Proc. of the 28th IEEE EMBS Annual International Conference*, 1118-1120, 2006

M. Sekino, M. Hirata, K. Sakihara, S. Yorifuji, S. Ueno, Intensity and Localization of Eddy Currents in Transcranial magnetic Stimulation to the Cerebellum, *IEEE Transaction on Magnetics*, Vol.42, 3575-3577, 2006

K. Iramina, T. Hyami, G. Sheng, Effect of Transcranial Magnetic Stimulation on Visual Perception, *Proceedings of the International Symposium on Biological and Physiological Engineering*, 50-53, 2008

伊良皆啓治 松岡彬 葛 盛 早見武人, 経頭蓋磁気刺激を用いた視覚探索課題の時間特性, *認知神経科学*, Vol.9, No.3, 241-245, 2007

Sheng Ge, Akira Matsuoka, Shoogo Ueno, Keiji Iramina, A Study of Temporal Aspect of Posterior Parietal Cortex in Visual Search Using Transcranial Magnetic Stimulation, *IEEJ Trans EIS*, Vol.127, No. 10, 1651-1657, 2007

Takeshi Arimatsu, Hideyuki Sato, Sheng Ge, Shoogo Ueno, Keiji Iramina, Measurements of EEG Evoked by Transcranial Magnetic Stimulation at Various Stimulus Points on the Head, *Proc. of the Noninvasive Functional Source Imaging of the Brain and Heart and the International Conference on Functional Biomedical Imaging*, 334-337, 2007

Akira Matsuoka, Yuuji Kawamura, Sheng Ge, Shoogo Ueno, Keiji Iramina, Temporal aspect of three visual search tasks by using TMS, *Proc. of the 29th IEEE EMBS Annual International Conference*, pp.4751-4754, 2007

Sheng Ge, Shoogo Ueno and Keiji Iramina, The rTMS Effect on Perceptual Reversal of Ambiguous Figures, *Proc. of the 29th IEEE EMBS Annual International Conference*, pp.4743-4746, 2007

Sheng GE, Shoogo Ueno, Keiji Iramina,



Repetitive Transcranial Magnetic Stimulation Effect on Perceptual Reversals of Ambiguous Figures, Proceedings of 2007 IEEE/ICME International Conference on Complex Medical Engineering, 1425-1428, 2007

Sheng Ge, Shoogo Ueno, and Keiji Iramina, 18 Temporal Analysis of Visual Search Task by Transcranial Magnetic Stimulation, Proceedings of PIERS 2007, 241-243, 2007

## 2. 学会発表

上野照剛「磁気を用いた脳機能計測と制御」第42回日本エム・イー学会大会, OS14-1, 札幌, 2003.6

伊良皆啓治, 前野崇, 上野照剛「脳磁気刺激時における脳波計測」第42回日本エム・イー学会大会, OS14-6, 札幌, 2003.6

荻上真理, 川戸佳, 上野照剛「経頭蓋磁気刺激がラット海馬における長期増強現象に与える影響」第42回日本エム・イー学会大会, OR33-5, 札幌, 2003.6

山口さち子, 荻上真理, 上野照剛「マウスメラノーマ細胞における電気刺激の影響」第42回日本エム・イー学会大会, P19-4, 札幌, 2003.6

荻上真理, 佐藤裕子, 上野照剛「磁性ビーズとパルス磁気刺激を用いた標的細胞破砕法」第42回日本エム・イー学会大会, P19-5, 札幌, 2003.6

船水博文, 荻上真理, 川戸佳, 上野照剛「ラットにおける高頻度経頭蓋磁気刺激の効果」第18回日本生体磁気学会, 大阪, 2003.6

伊良皆啓治, 前野崇, 上野照剛「後頭部磁気刺激による誘発脳波計測」第33回日本臨床神経生理学会・学術大会, D2P1-02, 旭川, 2003.10

M. Ogiue, Y. Sato, S. Ueno, A new method to eradicate targeted cells using magnetizable beads and pulsed magnetic force, The Bioelectromagnetics Society 25<sup>th</sup> Annual Meeting, P129-C, Maui, June, 2003

M. Ogiue-ikeda, S. Kawato, S. Ueno “The effect of transcranial magnetic stimulation on rat hippocampus” The Bioelectromagnetics Society 25<sup>th</sup> Annual Meeting, ST-4, Maui, June, 2003

S. Yamaguchi, M. Ogiue-Ikeda, S. Ueno “The effect of electrical stimulation on mice melanoma cell lines” The Bioelectromagnetics Society 25<sup>th</sup> Annual Meeting, P-116-B, Maui, June, 2003

S. Ueno “Principles and applications of transcranial magnetic stimulation” WSOM’03, Kitakyushu, September, 2003

M. Ogiue-Ikeda, Y. Sato, and S. Ueno “Magnetic Cell Orientation Depends on Cell Type and Cell Density,” The 9th Joint MMM-Intermag Conference, Anaheim, 2004.1

M. Ogiue-Ikeda, Y. Sato, and S. Ueno, “Destruction of Targeted Cancer Cells Using Magnetizable Beads and Pulsed Magnetic Force “Destruction of Targeted Cancer Cells Using Magnetizable Beads and Pulsed Magnetic Force,” The 9th Joint MMM-Intermag Conference, Anaheim, 2004.1

S Yamaguchi, M. Ogiue-Ikeda, M. Sekino, and S.