

特 集

—脳研究の最前線—

ブレイン-マシン・インターフェイスとその臨床応用

獨協医科大学 生理学

野元 謙作[#] 小金丸 聡子[#] 神作 憲司

([#]: 共筆頭著者として同等に貢献した)

1. 2014年ブラジルにて

2014年ブラジルで開催されたサッカーの祭典であるFIFAワールドカップの開幕セレモニーでヘッドキャップをかぶりロボットスーツに身を包んだ男性がキックオフを行った。男性は29歳のジュリアノ・ピント氏。23歳で自動車事故にあい、脊髄損傷に伴う対麻痺となり、ボールを蹴ることはおろか、自力で歩くこともできなかった。そんな彼がキックオフすることができたのは、装着していたヘッドキャップとロボットスーツに秘密がある。実はヘッドキャップは脳波記録装置であり、脳波をリアルタイムでモニターしていた。事前のトレーニングと解析により、彼が「蹴ろう」と考える時の脳波パターンが分かっていたので、リアルタイムの脳波がそのパターンに合致した時にロボットスーツを動かして、ボールを蹴ることができたというわけである。このように、脳情報を利用し、外部機器を駆動する技術をブレインマシンインターフェイス (Brain-machine interface ; BMI) あるいはブレインコンピュータインターフェイス (Brain-computer interface ; BCI) という (両者はほぼ同じ意味であり、本稿では以下 BMI と呼ぶ)。BMI は、人工内耳等と共に神経補綴 (Neuroprosthetics) の一種であり、脳神経機能に障害を持つ人々にとっての大きな希望として、近年急速に発展してきている。ワールドカップでのピント氏によるキックオフは「小さな一歩」ならぬ「小さな一蹴り」だったが、脊髄損傷患者にとっては「大きな飛躍」だったと言えるだろう。

2. BMI とは？

BMI とは脳情報を使って外部機器を制御する技術である。したがって、脳が感覚情報や運動情報をどのようにコードしているかの知識が必要となる。1950年代のHubelとWieselの視覚野研究¹⁾、1980年代のGeorgopoulosらの運動野研究²⁾などに連なる基礎的な神経生理学研究の知見の蓄積がBMIの発展に貢献した。前項で

紹介したブラジルワールドカップでのプロジェクトを率いたNicolelisもBMIの研究開発を牽引してきた神経生理学者の一人である。彼の代表的な仕事は、サルの大脳皮質運動野の神経細胞活動から、サルが企図している運動の情報を取り出し、BMIでロボットアームを動かすことに成功したというものである^{3,4)}。BMIのユニークなところは、一旦取り出した脳情報はデジタルデータなので、インターネット回線にのせて、遠隔地にあるロボットアームですら操作できることになる点である。実際、Nicolelisのグループはデューク大学で実験しているサルの脳活動を使って、1000 km以上離れたマサチューセッツ工科大学に設置したロボットアームの操作に成功している³⁾。サルが「念じた」通りに1000 km以上離れたところにあるロボットアームを動かしたというSFのような実験の成功で話題になった。Nicolelisの一般向け講演では、研究の流れを平易に解説してくれるので、興味を持たれた方は是非ご覧になっていただきたい (https://www.ted.com/talks/miguel_nicolelis_brain_to_brain_communication_has_arrived_how_we_did_it?language=ja)。

コンピュータ性能の向上と相乗して、近年BMIの研究開発が加速している。BMIに関連した論文数は過去20年間に急速に増加しており、ヒトへの応用研究も盛んに行われるようになってきている。初期には、筋萎縮性側索硬化症 (Amyotrophic Lateral Sclerosis ; ALS) による閉じ込め症候群 (Locked-in Syndrome ; LIS) を呈する患者の脳波を用いた文字選択が試みられ、その可能性が示された⁵⁾。その後、技術改良が進み研究が展開し、例えば、頸髄損傷による四肢麻痺患者の大脳皮質運動野に電極を埋め込み、患者が「手を動かそう」と考えたときに、その情報をもとにロボットアームを操作させた実験は、Nature誌等に掲載され耳目を集めた^{6~8)}。最近も、ALSによる閉じ込め症候群を呈する患者の脳表に設置した埋め込み電極の脳信号からモニター画面に写る文字や単語選択をより高い精度で可能にした研究が

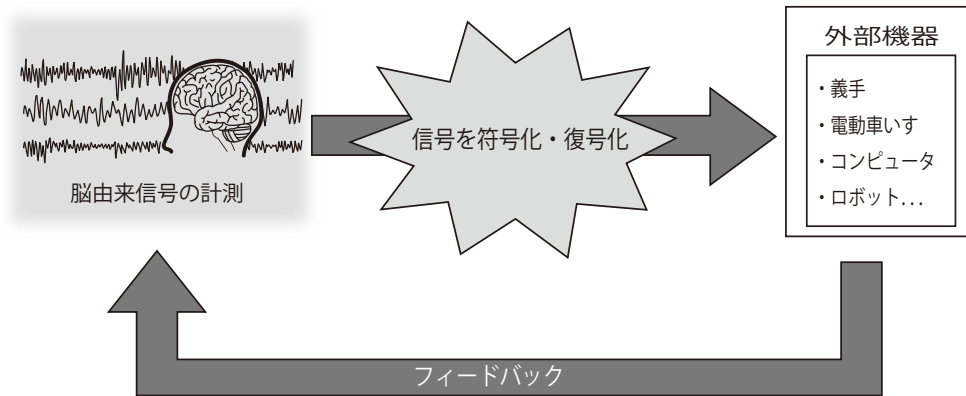


図1 BMIの処理プロセス

New England Journal of Medicine 誌に掲載されている⁹⁾.

3. BMIの処理プロセス

それでは、BMI技術について、これまで我々が行ってきた関連技術の開発例についても紹介しつつ、具体的に説明していきたい。BMIの実施にあたって、脳活動を「計測」し、コンピュータ処理により脳情報を「符号化・復号化」し、外部機器に伝達し「実行」というプロセスがある。以下、この「計測」、「符号化・復号化」、「実行」という3つのプロセスについて述べる(図1)。

まず最初の「計測」プロセスだが、外科的処置を伴う侵襲型と伴わない非侵襲型に分けられる。侵襲型BMIでは神経細胞の電気的活動(single-unit or multi-unit activity)、局所活動電位(local field potential; LFP)、大脳皮質電位(electrocorticogram; ECoG)、非侵襲型BMIでは脳波(electroencephalogram; EEG)や脳磁図(magnetoencephalogram; MEG)、機能的近赤外光計測(functional near infrared spectroscopy; fNIRS)、機能的磁気共鳴画像(functional magnetic resonance imaging; fMRI)が使われている。これらの計測法にはそれぞれ長所、短所があるが、大まかにいって、得られる脳情報の精度と簡便性・侵襲性との間にトレードオフがある。サルやげっ歯類などのモデル動物を用いた基礎的研究ではより精度の高い脳情報を記録できる侵襲型BMIが主流といえる。

ヒトでは、比較的簡便に脳情報を計測できる非侵襲型BMI、その中でも特にEEGが広く利用されている。EEGは頭皮に貼付した電極から計測される微弱な電気活動である。電極の下方にある多数の神経細胞活動の総和を反映しており、頭蓋骨、頭皮を介しての計測であるため、脳情報としての精度、空間解像度はやや劣るが、

ミリ秒単位で記録でき、時間解像度は優れている。ヒトで使われるECoG、MEGやfMRIに比べて、はるかに簡便に施行できるという利点がある。このEEGの電極設置時には、計測後に洗髪が必要なペーストが導電性を高めるために用いられてきたが、我々は、計測後に洗髪が不要で着脱容易な、高分子化合物を成分とするEEG計測用ゲル電極を開発し製品化につなげた¹⁰⁾。

次に「符号化・復号化」プロセスである。符号化(コーディング)・復号化(デコーディング)とは、計測された脳信号から意味のある脳情報を抜き出してくるプロセスのことをいう。原理的には、何らかの行為を想像している時の脳活動パターンを検出して、それに応じて外部機器を駆動すればよいことになる。ただし、実際の脳活動にはかなりの量のノイズが混入しているため、コンピュータがノイズを弁別しつつ目標の脳活動パターンを学習する必要がある。この段階には機械学習や人工知能(Artificial Intelligence: AI)の技術が応用されている。学習・トレーニングの難易度は、外部機器の動作の複雑さ、記録する脳部位など、いろいろな要因で変動する。

最後が「実行」プロセスである。BMIで代替したい身体機能の種類によって、どのような外部機器を使用すべきかが決まる。例えば、頸髄損傷による四肢麻痺の患者を対象とした侵襲型BMIの研究では、麻痺してしまった手や腕の機能を代替するため、コンピュータのカーソルやロボットアームが使われる⁷⁾。さらに、外部機器から脳へと信号をフィードバックさせ、脳と外部機器との間で相互作用させることも試みられている。

4. 脳波を使ったBMI

本項以降はヒトを対象としたBMIについて解説していく。ここでは脳波を使ったBMIの代表的な脳情報利用として、感覚運動リズム(sensorimotor rhythm; SMR)、事象関連電位P300、定常状態視覚誘発電位

(steady state visually evoked potential ; SSVEP) について紹介する。

a. 感覚運動リズム (SMR)

まず, SMR を用いた BMI について述べる。ヒトの大脳皮質運動野において, 安静時には脳波の 8 - 13 Hz 成分が強くなり, 運動をしている時やその運動を想像している時にその周波数成分が減弱することが知られている¹¹⁾。この周波数成分を SMR あるいは μ 波と呼ぶ。Wolpaw と McFarland は, 大脳皮質運動野に対応する部位の左右の脳波信号を使って, 四肢麻痺患者において, SMR によるコンピュータカーソルの 2 次元制御に成功している¹²⁾。

b. 事象関連電位 P300

次に事象関連電位 P300 を用いた BMI を紹介する。事象関連電位とは感覚刺激呈示後, 脳の感覚情報処理に伴って生じる電位変化である。その中で P300 とは潜時約 300 ミリ秒で現れる脳波の陽性成分であり, 同じ感覚刺激を定期的に呈示しながら, それとは違う感覚刺激 (例えば聴覚刺激の場合は異なる周波数) を低頻度で呈示するオドボール課題において, 低頻度刺激に対して顕著にみられることが知られており, 選択的注意などに関連していると考えられている¹³⁾。

我々もこの P300 を利用し, 操作パネル上に配置した, 制御対象を模したアイコンや文字からなる視覚刺激を明滅させて提示しながら, 頭皮上に装着した脳波電極から信号を計測し, それを解析することで, 提示したアイコンや文字のうちどれを注視しているのかを判別し, その特定されたコマンドを赤外線家電等の機器に送るシステムを開発した。こうすることで, 手足を動かさずに脳からの信号だけで機器を操作することが可能となる¹⁴⁾。

また, P300 を用いた BMI では, これまで視覚刺激の輝度を変化させて提示することが多かったが, 我々は, 緑と青の色変化がてんかんの発作に対してより安全との報告を参考に¹⁵⁾, 緑と青の色変化を利用した視覚刺激を採用し, 操作精度および使用感を有意に向上させることに成功した¹⁶⁾。

c. 定常状態視覚誘発電位 (SSVEP)

SSVEP とは, 一定の周波数で点滅する視覚刺激を見ている時に, 後頭部の大脳視覚野周辺に現れる電気活動で, 視覚刺激の点滅と同じ周波数とその高調波に強いパワーを持つ脳波として計測される。事前のトレーニングがなくても安定して SSVEP が現れること, 点滅する視覚刺激に注意を向けると SSVEP が増強することから,

EEG を用いた BMI でよく使われている。

この SSVEP による BMI には, これまで主に 10 Hz 近傍の周波数が用いられてきたが, 使用者に羞明を感じさせることもあった。そのため我々は, 緑色と青色の発光ダイオード (LED) を用いて視覚刺激を構成したところ, ちらつきを知覚できない周波数帯域 (61,63,65 Hz) の刺激提示条件においても, 高い精度 (平均 88.0%) で SSVEP を検出することに成功した。また, このような 60 Hz 台の刺激を利用することで, 使用中に生じる目の疲労が軽減されることも確認された¹⁷⁾。

5. BMI によるコミュニケーション機能の代替

BMI はコミュニケーション機能や運動機能の代替に試みられてきた。さらに運動機能では, 回復促進にも BMI が用いられている。ここでは, これらの BMI の臨床応用について, 自験例も含め概説したい。

BMI によるコミュニケーション機能の代替では, 筋萎縮性側索硬化症 (ALS) 患者がその開発の初期から対象となってきた。ALS は, 上位および下位運動ニューロンが進行性に変性する運動ニューロン疾患である。従来, 感覚機能は正常と考えられていたが, 感覚および認知機能も影響されることが分かってきた¹⁸⁾。病状が進行するにつれ, ほぼ完全麻痺となるが, 垂直眼球運動と瞬目が保持され, 全身の筋が完全麻痺し意識が保たれている患者を「閉じ込め症候群 (LIS)」と分類するが, これがさらに進行し, 眼球運動も喪失し, 意識が保たれた状態の患者を「完全閉じ込め症候群 (Complete locked in syndrome ; CLIS もしくは Totally locked in state ; TLS)」と分類する^{19,20)}。CLIS 患者では, アイトラッカーなどの拡張代替コミュニケーション機器が利用できないが, 侵襲型・非侵襲型 BMI を用いることで, 脳からの信号で, かな・英数字入力, カーソル操作等を行い, 患者は文章を作成し, 自分の感情や思いを表現できる。

a. 感覚運動リズム (SMR) を用いた BMI

SMR を用いた BMI は比較的 success しているといえる。2004 年の報告では, LIS または頸髄損傷の患者で, SMR を使用してカーソルの動きを操作したり¹²⁾, コンピューター上のメニューから文字や単語を選択することができた²¹⁾。しかし, SMR-BMI での CLIS 患者における成功例の報告はない²²⁾。

b. 事象関連電位 P300 を用いた BMI

ALS における LIS 患者の大多数は, 視覚と一部の眼球運動が保持されており, BMI を操作するのに必要な脳活動制御を学習することができる。そして学習によ

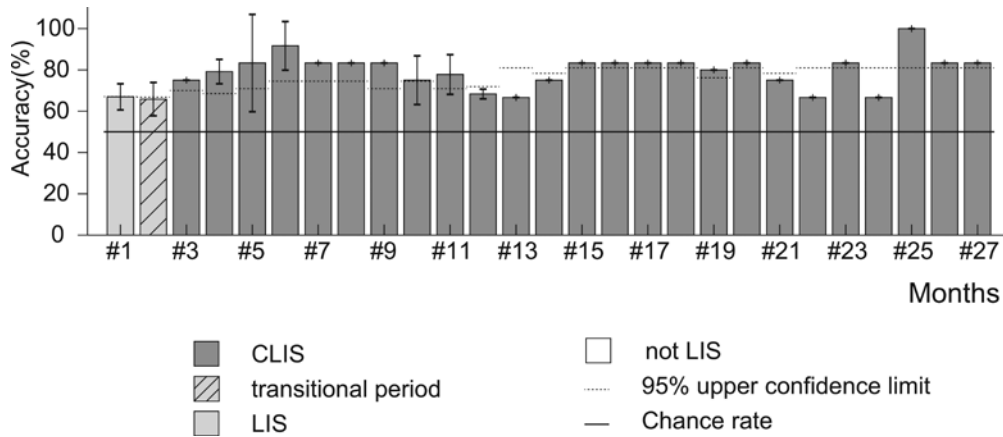


図2 BMI機器の長期使用時にCLISへと移行したALS患者の操作精度の推移(文献26より改変)

り, 視覚性のP300という事象関連電位を「作る」ことができる。ある症例報告では, LIS患者において, P300によるBMIを2.5年以上使用し, 英単語を入力できたことが報告されている。本症例報告では, 患者はCLISではなく, いくつかの眼球運動が保たれていた²³⁾。

自験例においては, 比較的に進行したALS患者では通常のP300-BMIでは操作が難しい場合があり, その一因として操作パネルの見にくさが考えられたため, 2段階で1文字を入力する方式(2段階方式)を開発した。これにより, 比較的に進行したALS患者でも, P300-BMIに操作が可能となることが示された²⁴⁾。しかしその一方で, CLISとなるまで進行した患者においては, P300によるBMI成功例の報告はない²²⁾。

このように, EEGを用いたBMIがCLIS患者への適用に難渋しているなかで, 機能的近赤外線分光イメージング(fNIRS)を用いたBMIによりCLIS患者においてBMIによるコミュニケーションを可能にしたとの報告がなされた²⁵⁾。

このfNIRSによるBMIでは, 学習が不要な受動的反応を強化する手法が用いられた。患者に簡単な質問(患者および質問者が明らかに答えを知っているもので例えば患者が生まれた場所など)を行い, 患者には質問に対してYesもしくはNoと考えるように伝えた。各質問の提示後に脳血流の酸素化と脱酸素化を測定し, Yes反応とNo反応を分類した。また患者には「今の質問の回答はYes(もしくはNo)と分類された」とフィードバックを行った。その結果, 14セッション以上連続して約72~100%の正答率が得られた。本手法では, 患者は1年以上Yes/Noの応答を伝えることができた²⁵⁾。

c. SSVEPを用いたBMI

こうしたなかで, 我々はSSVEPを用いることでCLIS患者における脳波BMIにはじめて成功した。3名の進行性ALS患者に, SSVEPを用いたBMIを行った²⁶⁾。3名のうち1名はSSVEP-BMIの評価を開始した約2ヵ月後に, CLISへと進行した。しかしながら, その後2年以上にわたって, 本CLIS患者は67~80%以上の高い正答率でSSVEP-BMIを操作することができた(図2)。SSVEPは前述したように, 点滅するLED光源に注意をむけたとき, 脳波記録上後頭葉領域に点滅周波数と同じ周波数および高調周波数で生じる誘発電位である。患者には「LEDに注意をむける/むけない」を指示して, 注意をむけた場合にSSVEPを検出できるか, 注意をむけない場合にSSVEPを誤検出しないか, 正答率を確認し, 患者にも結果をフィードバックした。3名すべての患者で正答率はセッション数とともに増加し, SSVEP-BMI操作の学習が進んだ。しかしながら, 初回のセッションでも正答率は67~75%と高かった。SSVEP-BMIは脳波制御の学習が不要で, 操作が容易なBMIシステムであるといえる。

本CLIS患者は焦点調節機能を喪失しており, LED光源を注視することは困難と考えられたが, 光覚は有しておりVEPも記録可能であった²⁶⁾。これはCLIS患者におけるコミュニケーション代替BMIを検討する上で重要である。すなわち眼球運動機能を喪失し, 通常の視覚調節機能(焦点調節など)を失った状態であっても, 光覚と認知機能(注意機能)が保持されていれば, P300脳波では実現できなかったBMI操作が可能になるということである。CLIS患者が2年以上という長期にわたって, 高い正答率で操作ができたという本結果は, 今後SSVEP-BMIがCLIS患者へのコミュニケーション代替

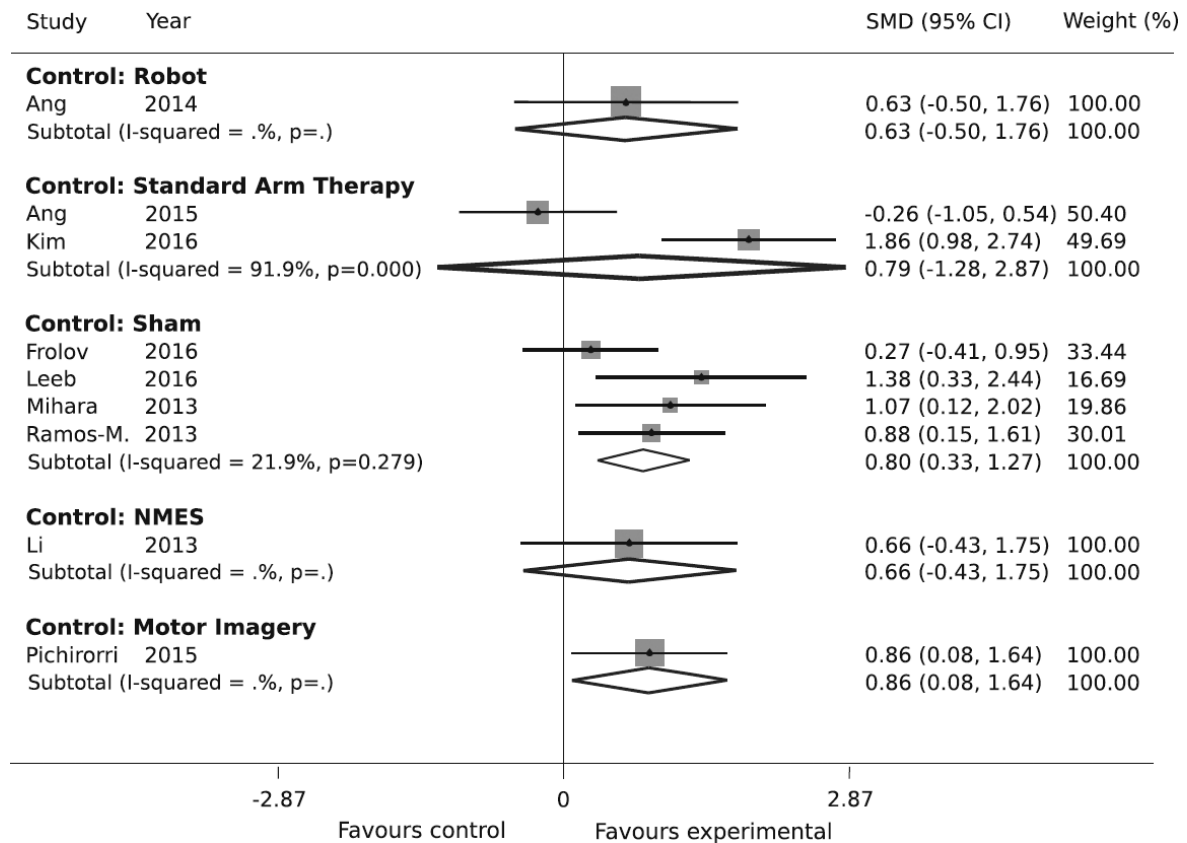


図3 片麻痺上肢に対する運動リハビリテーション BMI のメタ解析結果 (文献31 より引用)

機器としてきわめて有用であることを示す。

6. BMI による運動機能の代替

ここでは、BMI による運動機能の代替について、自験例も含め概説したい。前述の通り、頸髄損傷による四肢麻痺患者の大脳皮質運動野に電極を埋め込み、患者が「手を動かそう」と考えたときに、その情報をもとにロボットアームを操作させた実験は、Nature 誌等に掲載され注目された⁶⁻⁸⁾。

こうした取り組みは非侵襲型 BMI によってもなされており、冒頭に紹介した FIFA ワールドカップのセレモニーに登場した脊髄損傷による対麻痺患者も脳波信号を利用した。我々も、脳波信号で駆動可能であり、かつ作業療法様の動作の補助を可能とする上肢アシストスーツ (BMI/BCI based Occupational Therapy Assist Suit ; BOTAS) を開発した。この上肢アシストスーツは、片腕あたり 6 個 (肩 1 個 + 肘 1 個 + 手関節 1 個 + 手指 3 個) の制御可能な自由度を持ち、到達運動および把持運動の補助を可能とする。駆動に用いる BMI 手法としては、SMR, P300, SSVEP を使用可能とした。

SSVEP を用いたシステムでは、アシストスーツ近傍

等に設置された LED フリッカーによる視覚刺激を注視させ、これにより誘発される脳波に基づき把持運動や到達運動を行わせた。LED フリッカーを用いた実験では、任意のタイミングで動作開始可能な非同期制御を実現し、健常者および頸髄損傷患者に対して到達・把持運動のアシストを行った²⁷⁾。

非侵襲型 BMI により計測される脳信号は一般的に信号ノイズ比が低く精度の高い情報を抽出するのに時間がかかることが多い。このため我々は、脳情報のみで操作するアシストスーツだけでなく²⁷⁾、脳情報と筋電情報の双方で操作可能なハイブリッド型 BMI^{14,28)} の開発も進めている。

7. BMI による運動機能の回復促進

さらに運動機能では、回復促進にも BMI が用いられている。ここでは特に、脳卒中と運動リハビリテーション BMI について述べる。

脳卒中発症後、多くの患者で、片麻痺や LIS といった運動麻痺、失語症、高次脳機能障害などの後遺症が残存する。脳卒中患者の約 85% において、運動機能障害により、生活の質 (Quality of Life ; QOL) と日常生活

動作 (Activities of daily living ; ADL) が低下するという報告もある²⁹⁾。また、急性期に上肢運動機能障害を示した脳卒中患者の約80%は、その機能の完全回復が困難である³⁰⁾。脳卒中後より神経可塑性が誘導され脳神経ネットワークが再構成される。例えば、脳卒中後慢性期では、健側半球の過剰使用と患側半球の不使用により、健側半球からの患側半球抑制の入力が増強されている。この健側半球からの強い抑制性入力により、患側半球における興奮性神経系の再編成が阻害され、患側半球における運動系機能の回復をより困難にする。

脳卒中における運動リハビリテーションBMIは、このような脳神経ネットワークの再構成を変化させ、機能回復を促進する目的で開発が進められている。

片麻痺上肢に対する運動リハビリテーションBMIについては、ここ数十年で多数の報告がある。メタ解析も行われ、BMIによる運動リハビリテーションは、対照条件と比較して、より好ましい結果が出ている(図3)³¹⁾。すなわち、従来の理学療法³²⁾やロボット訓練³³⁾などに比較して、BMIを用いた運動リハビリテーションはより効果的に上肢機能回復をもたらす。

最も一般的な運動リハビリテーションBMIシステムは脳波を用いた非侵襲型BMIである。患者に麻痺手を動かすイメージ(運動想起, Motor imagery)をさせ、SMRなどターゲットとなる脳波が生じたときに、視覚フィードバック³⁴⁾、または視覚およびキネマティクス(皮膚固有感覚)を組み合わせたフィードバック(装具/ロボットアーム使用)を行い、フィードバックにおいて形成されるクローズドループを利用する³⁵⁾。以下に、種々のフィードバック法を概説する。

a. 視覚フィードバック

視覚フィードバックは当初、矢印や棒グラフなど抽象図形が使用されていた。しかし近年は、患者の視点において麻痺手が動く映像などが使用され、より実際の運動に近い視覚フィードバックとなっている³¹⁾。このような仮想現実を用いたフィードバックは、その観察自体が感覚運動領域のミラーニューロンの活性化につながるため、抽象図形を用いたフィードバックよりも有効である可能性がある³⁵⁾。運動想起と視覚フィードバックを用いたBMIは、運動想起のみの場合と比べ、有意に脳卒中後片麻痺上肢機能の改善をもたらすと同時に、患側半球の内側運動野や中心後回領域における感覚運動リズムの脱同期がより強くなることが報告されている³⁶⁾。

b. ロボットアームや装具によるフィードバック

麻痺側上肢の離握手させる装具³⁷⁾、麻痺側上肢を前

後に動かすロボットアーム³⁸⁾、画面に表示された目標に向かって上肢を動かす装具が報告されている³⁹⁾。これらのフィードバックにより、皮膚固有感覚情報が伝えられ、運動パフォーマンスを向上させる。運動想起と併用した運動課題の反復により、大脳皮質の再編成が促され、麻痺側上肢機能の改善につながると考えられる⁴⁰⁾。

視覚およびキネマティクス(皮膚固有感覚)を組み合わせたフィードバック(装具/ロボットアーム使用)も注目されている。我々も、2005年にいち早くロボットアームと仮想現実を組み合わせることで視覚フィードバックの効果を高めることを狙ったりハビリ装置の特許を出願しているが(特許第4618795号)、今後、ロボットアームを併用した仮想現実を用いた視覚フィードバックの効果についてのエビデンスが蓄積していくだろう。

c. 機能的神経筋電気刺激(FES)によるフィードバック

FESによるフィードバックも、通常の作業療法と比較して慢性期脳卒中片麻痺上肢の機能回復を促進した³²⁾。急性期患者においても、麻痺手の機能回復促進と運動想起のパフォーマンス向上が得られている⁴¹⁾。

FESにおいては、患者が意図した運動を支援することが重要である。FESフィードバックが意図された運動と組み合わせた場合にのみ、脳領域の機能的結合に変化が生じる。意図した運動がタイミングよく補助されることにより、運動に必要な神経ネットワークを回復させると考えられる⁴²⁾。一方で、FESの有効性は患者の残存する運動能力に依存する⁴²⁾。

8. おわりに

本稿では、前半でBMIの神経生理学的側面や技術的側面について、後半ではその臨床応用について概説した。本稿では紹介しきれない最新の動向については、著者が編集するScientific Reports誌の特集号(Neuroprosthetics in systems neuroscience and medicine ; go.nature.com/neuroprosthetics)を参照されたい。

BMIは、通常のコミュニケーション手段が使用困難な患者や、従来の運動療法や薬物療法では機能回復が困難な患者において、きわめて有用なツールとなり得る。今後も精力的に開発が進められ、臨床応用が広がる分野となるだろう。

参考文献

- 1) Hubel DH, Wiesel TN : Receptive fields of single neurons in the cat's striate cortex. *J Physiol* **148** : 574-591, 1959.
- 2) Georgopoulos AP, Schwartz AB, Kettner RE : Neuro-

- nal population coding of movement direction. *Science* **233** : 1416-1419, 1986.
- 3) Wessberg J, Stambaugh CR, Kralik JD, et al : Real-time prediction of hand trajectory by ensembles of cortical neurons in primates. *Nature* **408** : 361-365, 2000.
 - 4) Chapin JK, Moxon KA, Markowitz RS, Nicolelis MA : Real-time control of a robot arm using simultaneously recorded neurons in the motor cortex. *Nat Neurosci.* **2** : 664-670, 1999.
 - 5) Birbaumer N, Ghanayim N, Hinterberger T, et al : A spelling device for the paralysed. *Nature* **398** : 297-298, 1999.
 - 6) Hochberg LR, Bacher D, Jarosiewicz B, et al : Reach and grasp by people with tetraplegia using a neurally controlled robotic arm. *Nature* **485** : 372-375, 2012.
 - 7) Hochberg LR, Serruya MD, Friehs GM, et al : Neuronal ensemble control of prosthetic devices by a human with tetraplegia. *Nature* **442** : 164-171, 2006.
 - 8) Collinger JL, Wodlinger B, Downey JE, et al : High-performance neuroprosthetic control by an individual with tetraplegia. *Lancet* **381** : 557-564, 2013.
 - 9) Vansteensel MJ, Pels EGM, Bleichner MG, et al : Fully Implanted Brain-Computer Interface in a Locked-In Patient with ALS. *N. Engl J Med* **375** : 2060-2066, 2016.
 - 10) Toyama S, Takano K, Kansaku K : A non-adhesive solid-gel electrode for a non-invasive brain-machine interface. *Frontiers in neurology* **3** : 114, 2012.
 - 11) Pfurtscheller G, Guger C, Müller G, et al : Brain oscillations control hand orthosis in a tetraplegic. *Neurosci Lett* **292** : 211-214, 2000.
 - 12) Wolpaw JR, McFarland DJ : Control of a two-dimensional movement signal by a noninvasive brain-computer interface in humans. *Proc Natl Acad Sci U S A* **101** : 17849-17854, 2004.
 - 13) Polich J : Updating P300 : an integrative theory of P3a and P3b. *Clin Neurophysiol* **118** : 2128-2148, 2007.
 - 14) Kansaku K : Practical Noninvasive Brain-Machine Interface System for Communication and Control. in *Clinical Systems Neuroscience* (eds. Kansaku, K., Cohen, L.G. & Birbaumer, N.) 15-31 (Springer Japan, Tokyo, 2015).
 - 15) Parra J, Lopes da Silva FH, Stroink H, et al : Is colour modulation an independent factor in human visual photosensitivity? *Brain* **130** : 1679-1689, 2007.
 - 16) Takano K, Komatsu T, Hata N, et al : Visual stimuli for the P300 brain-computer interface : a comparison of white/gray and green/blue flicker matrices. *Clin Neurophysiol* **120** : 1562-1566, 2009.
 - 17) Sakurada T, Kawase T, Komatsu T, et al : Use of high-frequency visual stimuli above the critical flicker frequency in a SSVEP-based BMI. *Clin Neurophysiol* **126** : 1972-1978, 2015.
 - 18) Chou SM, Norris FH : Amyotrophic lateral sclerosis : lower motor neuron disease spreading to upper motor neurons. *Muscle Nerve* **16** : 864-869, 1993.
 - 19) Bauer G, Gerstenbrand F, Rimpl E : Varieties of the locked-in syndrome. *J Neurol* **221** : 77-91, 1979.
 - 20) Hayashi H, Kato S : Total manifestations of amyotrophic lateral sclerosis. ALS in the totally locked-in state. *J Neurol Sci* **93** : 19-35, 1989.
 - 21) Bai O, Lin P, Huang D, et al : Towards a user-friendly brain-computer interface : initial tests in ALS and PLS patients. *Clin Neurophysiol* **121** : 1293-1303, 2010.
 - 22) Chaudhary U, Birbaumer N, Ramos-Murguialday A : Brain-computer interfaces for communication and rehabilitation. *Nat Rev Neurol* **12** : 513-525, 2016.
 - 23) Sellers EW, Vaughan TM, Wolpaw JR : A brain-computer interface for long-term independent home use. *Amyotroph Lateral Scler* **11** : 449-455, 2010.
 - 24) Ikegami S, Takano K, Kondo K, et al : A region-based two-step P300-based brain-computer interface for patients with amyotrophic lateral sclerosis. *Clin Neurophysiol* **125** : 2305-2312, 2014.
 - 25) Gallegos-Ayala G, Furdea A, Takano K, et al : Brain communication in a completely locked-in patient using bedside near-infrared spectroscopy. *Neurology* **82** : 1930-1932, 2014.
 - 26) Okahara Y, Takano K, Nagao M, et al : Long-term use of a neural prosthesis in progressive paralysis. *Sci Rep* **8** : 16787, 2018.
 - 27) Sakurada T, Kawase T, Takano K, et al : A BMI-based occupational therapy assist suit : asynchronous control by SSVEP. *Front Neurosci* **7** : 172, 2013.
 - 28) Kawase T, Sakurada T, Koike Y, et al : A hybrid BMI-based exoskeleton for paresis : EMG control for assisting arm movements. *J Neural Eng* **14** : 016015, 2017.
 - 29) Young J, Forster A : Review of stroke rehabilitation.

- BMJ **334** : 86-90, 2007.
- 30) Hendricks HT, van Limbeek J, Geurts AC, et al : Motor recovery after stroke : a systematic review of the literature. *Arch Phys Med Rehabil* **83** : 1629-1637, 2002.
- 31) Cervera MA, Soekadar SR, Ushiba J, et al : Brain-computer interfaces for post-stroke motor rehabilitation : a meta-analysis. *Ann Clin Transl Neurol* **5** : 651-663, 2018.
- 32) Kim T, Kim S, Lee B : Effects of Action Observational Training Plus Brain-Computer Interface-Based Functional Electrical Stimulation on Paretic Arm Motor Recovery in Patient with Stroke : A Randomized Controlled Trial. *Occup Ther Int* **23** : 39-47, 2016.
- 33) Ang KK, Chua KS, Phua KS, et al : A Randomized Controlled Trial of EEG-Based Motor Imagery Brain-Computer Interface Robotic Rehabilitation for Stroke. *Clin EEG Neurosci* **46** : 310-320, 2015.
- 34) Mihara M, Hattori N, Hatakenaka M, et al : Near-infrared spectroscopy-mediated neurofeedback enhances efficacy of motor imagery-based training in poststroke victims : a pilot study. *Stroke* **44** : 1091-1098, 2013.
- 35) Carvalho R, Dias N, Cerqueira JJ : Brain-machine interface of upper limb recovery in stroke patients rehabilitation : A systematic review. *Physiother Res Int* **24** : e1764, 2019.
- 36) Pichiorri F, Morone G, Petti M, et al : Brain-computer interface boosts motor imagery practice during stroke recovery. *Ann Neurol* **77** : 851-865, 2015.
- 37) Buch E, Weber C, Cohen LG, et al : Think to move : a neuromagnetic brain-computer interface (BCI) system for chronic stroke. *Stroke* **39** : 910-917, 2008.
- 38) Caria A, Weber C, Brötz D, et al : Chronic stroke recovery after combined BCI training and physiotherapy : a case report. *Psychophysiology* **48** : 578-582, 2011.
- 39) Várkuti B, Guan C, Pan Y, et al : Resting state changes in functional connectivity correlate with movement recovery for BCI and robot-assisted upper-extremity training after stroke. *Neurorehabil Neural Repair* **27** : 53-62, 2013.
- 40) Butler AJ, Page SJ : Mental practice with motor imagery : evidence for motor recovery and cortical reorganization after stroke. *Arch Phys Med Rehabil* **87** : S2-S11, 2006.
- 41) Li M, Liu Y, Wu Y, et al : Neurophysiological substrates of stroke patients with motor imagery-based Brain-Computer Interface training. *Int J Neurosci* **124** : 403-415, 2014.
- 42) Remsik A, Young B, Vermilyea R, et al : A review of the progression and future implications of brain-computer interface therapies for restoration of distal upper extremity motor function after stroke. *Expert Rev Med Devices* **13** : 445-454, 2016.