神経科学とリハビリテーション 医学を接続する

—BMI リハビリテーションを題材として—

Connecting Neuroscience to Rehabilitation Medicine :
A Study through BMI Rehabilitation Research

牛場潤一* Junichi Ushiba

慶應義塾大学理工学部生命情報学科

Key Words : 脳卒中片麻痺, ニューロリハビリテーション, 神経科学, ブレイン・マシン・インターフェース, システムズアプローチ

はじめに

本稿では、慶應義塾大学理工学部リハビリテーション神経科学研究室と同大学医学部リハビリテーション医学教室がこれまでに取り組んできた「ブレイン・マシン・インターフェース (Brain-Machine Interface, 以下 BMI) を用いた脳卒中片麻痺治療」の取り組みを紹介しながら、その背景で検討してきた研究上の考え方を紹介し、リハビリテーション (以下、リハ) 医学研究の発展に広く資することを目的とする。BMI を含むニューロリハ研究は国内外を問わず流行しているが、研究はまだ個別的であり、背景にある理論の整備は未整備か、あるいは部分的であるように思われる。そこで、本稿は特に初学者を想定読者として、BMI やニューロリハの背景が理解しやすいように、これまでの研究上の考え方をできるだ

け構造化するように工夫した。ここでまとめた考え方を基本として、修正や拡張が行われ、神経科学とリハを結びつけた新学術の創出につながれば、望外の喜びである。

文中で重要と思われるキーワードには下線をつけた。これらは、これまでのリハ医学ではどちらかという馴染みのない用語であり、制御工学、システムバイオロジー、再生医学などの学術領域で用いられているものを意識的に導入している。これは、ある特定の現象、状態、部位をあらわす静的な用語だけでなく、ある状態からある状態へ遷移する過程や、そのダイナミクスが起きる仕組み、そしてそれを人工的に誘導するための方法を指す、動的な用語が中心に据えられるようにしたいと考えたからである。下線のついた用語に関心がある場合には、文末文献¹⁻³⁾を併せてお読みになることをお薦めする。

* 慶應義塾大学理工学部生命情報学科 (〒223-8522 神奈川県横浜市港北区日吉 3-14-1)
E-mail : ushiba@brain.bio.keio.ac.jp

図1 手指の随意運動に関する脳領域

視床や基底核を含む皮質下構造や大脳皮質非一次運動野では、運動指令がプログラムされ一次運動野に送られる。一次運動野が活動すると脊髄運動ニューロンが活性化され、骨格筋の収縮がうながされる。骨格筋の収縮により生じた随意運動の様子は、視覚情報や感覚ニューロンの活動を通じて中枢神経系にフィードバックされる。

図2 脳卒中片麻痺の病態

脳卒中によって、たとえば放線冠や内包後脚が器質的に損傷すると、皮質下構造、大脳皮質非一次運動野、一次運動野、脊髄、骨格筋、関節などにおいて、次第にさまざまな種類の二次的機能不全が生じる。

身体運動と運動障害をシステムとして捉える

身体運動は、意欲や情動の座、運動計画の座、骨格筋への運動指令をつくり出す座など、さまざまな脳領域が連携することで発現する。また、外界の情報を視覚や体性感覚を通じて把握し、腕の重さや筋力といった自分の身体特性を加味して運動命令を生成するという点で、「環境」「身体」「脳」の三者を情報が行き交っている。また、その情報連関を通じて、身体運動を生成するための脳内モデルは絶えず更新されながら、その機能を維持している。したがって、身体運動やその再学習のプロセスは動的（ダイナミック）なプロセスであることがわかる。またそれは、特定の脳部位だけが担当しているのではなく、複数の脳部位同士が相互作用することによって成立するシステムとしての側面も持っている。以上の特性に改めて目を向けてみると、脳の一部分が構造的に破断することで生じる脳卒中片麻痺に関しても、損傷部位

のことだけを個別に考えるのではなく、脳の動的なシステムとしての特性を踏まえて、運動障害の原因やその治療方法を検討する必要があることがわかる。

図1は手指の随意運動に関する脳領域の一部を模式的にあらわしたものである⁴⁾。随意運動の発現や制御に関わる神経領域については、サルを対象とした電気生理実験や、ヒトを対象とした脳波や機能的磁気共鳴イメージング実験、さらには特定の脳領域に障害をもった患者の動作観察結果などから、その概要が明らかにされており、図1はそれらの知見を基に作図されている。図2は、脳卒中片麻痺患者に対する各種検査の結果、知られるようになった病的な神経活動状態を、図1上に書き加えたものである⁵⁾。読図にあたって留意されたいのは、(1) 脳卒中そのものによって生じる器質的損傷（一次プロセス）と、その後、数週間～数カ月にわたって生じる機能不全（二次プロセス）に分かれていること、(2) 器質的損傷は一方所だが、二次的な機能不全は複数の部位に分布

していること、(3) 機能不全を起こしている内容が部位によって異なること、の3点である。

随意運動の発現プロセスが俯瞰的に捉えられるように作図し、それに対して脳卒中片麻痺患者にみられる個々の病理知見をマッピングすることは、運動麻痺そのものの理解や、麻痺の改善を図るための作用点を正確に捉えるうえで役立つことをここで指摘したい。このような考え方は、分子細胞生物学で明らかになった個々の知見を統合して、パーツ同士の相互作用関係そのものを研究の主眼に置くことで大成した「システムバイオロジー」の考え方を参考にしたものであり²⁾、読者の先生方にも関連図書の一読をお勧めしたい。いずれにせよ、身体運動やその再学習のプロセスは動的であり、システムとして捉えるためには、まずこのようにして「システム構造の同定」を行うことが必要であろう。

セットポイントとエンドポイント

BMI を使って図2の状態を改善するために検討したことは、「システムの状態をどのように変更（治療）したいか？」というゴールイメージを定めることであった。このように、ゴールとして定めたシステムの状態のことを、ここではセットポイントと呼ぶ。たとえば、手指の運動機能についていえば、その大部分が対側皮質脊髓路によって駆動されていることが知られており、その機能性の改善が脳卒中片麻痺の手指機能の回復をもたらすことが、先行研究により明らかになっている^{6,7)}。BMI リハでは、脳卒中重度片麻痺の手指運動機能を対象として、その機能回復を目指すものであるが、この場合のセットポイントは、「損傷半球からの皮質脊髓路を、随意的に活性化／不活性化できるようにする」と定めた。なお、損傷の部位やサイズ、対象疾患などが異なれば、設定すべきセットポイントは異なるのが自然であり、

機能回復のためのレシピともいえる知見の集積が今後も待たれるところである⁸⁾。ここで、セットポイントの考え方を説明するために、書痙患者に対してBMI リハの変法を試みた経験を紹介する。書痙は、書字動作中の過剰な脳活動が運動障害を誘引していることから、セットポイントを「損傷半球からの皮質脊髓路の興奮性を低値に維持する」と定め、これを視覚的フィードバックによって患者に指示しながら書字訓練をした。これにより、書字時の過剰な筋緊張が抑制され、滑らかな書字動作が認められた⁹⁾。このように、対象とする病態ごとにセットポイントを設定して介入を試みることが重要であろう。

「セットポイント」という語は、脳内状態の治療目標のことを指しているが、臨床的な観点からは「エンドポイント」、すなわち治療介入によって麻痺をどの状態にまで改善させたいかという設定を行う必要がある。BMI では、表面筋電図上でも麻痺肢の随意性が認められないほど重度な運動障害を対象としていることから、エンドポイントを「総指伸筋の随意筋電図が検出可能になること」と定義した。これにより、BMI 介入後には、先行的に開発が進んでいる随意筋電図駆動型の筋電気刺激介入へと連続的に治療移行することが可能になる。他のリハ手法とのポジショニングの違い、あるいは他のリハ手法への（からの）移行を可能にするインターフェース（取り込み基準、エンドポイント）の設計を明確に行うことで、複数の治療介入を組み合わせたクリニカルパスをデザインすることが可能となり、臨床応用への道筋が具体的になる。BMI リハでは、BMI 介入後に随意筋電図が出現した患者に対して、筋電制御型筋電気刺激装置を用いたHANDS (hybrid assistive neuromuscular dynamic stimulation) 療法をさらに適用することで、臨床的に意義のある最小変化量 (minimal clinically important difference :

図3 BMI リハビリテーションとその機能回復効果

a: 体性感覚運動野近傍から計測された頭皮脳波は、脳波アンプによって増幅されて BMI システムに集録される。麻痺手の手指伸展を企図した際に生じる SMR-ERD の振幅は、BMI システム内でリアルタイムに計算され、その振幅量がグラフとして視覚的にフィードバックされる。SMR-ERD が基準値を超えると、電動装具と機能的筋電気刺激が麻痺手指の運動をアシストする。

b: BMI 介入前後の代表被験者 1 名の結果。(左列) 右麻痺手の離把握動作にみられる脳血流反応を blood oxygenation level dependent (BOLD) MRI によって描出したもの。BMI 介入後には、障害半球(左)の体性感覚運動野ならびに補足運動野の活動が認められるようになった。(右列) 右麻痺手の総指伸筋 (extensor digitorum communis: EDC) の表面筋電図。灰色で示した時間領域で手指伸展を企図、それ以外の時間領域では安静を企図している。BMI 介入後には、筋電活動量を随意的に調節できるようになった。

MCID) を超える機能回復効果が認められており、上で示した医療デザインは有効に機能することが検証された¹⁰⁾。

作用点と作用素

先に述べたとおり、システム構造の同定を通じて明確化されたことは、二次的な機能不全が複数の部位に分布しているという点である。さらに、機能不全を起している内容が部位によって異なっている点である。したがって、それぞれの要素に対して異なるメカニズムを使って状態の改善を図り、設定したセットポイントに向かって脳内状態を誘導する必要がある。

本稿では、BMI やその他のニューロリハが機能修飾をはたらきかける脳部位のことを作用点、その部位に誘導される機能修飾原理のことを作用素と呼ぶこととし、BMI リハが想定している治療機序を説明することにする。

BMI リハでは、ヘッドフォン型の脳波計測器によって、体性感覚運動野近くの頭皮上から脳波を誘導し、感覚運動リズム (sensorimotor rhythm, 以下 SMR) の振幅を算出する。手指の運動企図とともに体性感覚運動野の興奮性が高まると、SMR は事象関連脱同期 (event-related desynchronization, 以下 ERD) を起こして振幅が減少することが知られているので、BMI によって SMR-ERD をリアルタイムにモニタリングし、その状態を本人に提示することで、体性感覚運動野の興奮性を自己調節できるように訓練する。訓練では、SMR-ERD が基準値を超えると、電動装具や機能的筋電気刺激が麻痺手指の運動をアシストする (図 3-a)^{11, 12)}。これを繰り返し行うことで、麻痺手指の運動発現に必要な脳活動パターンが生じやすくなり^{11, 13)}、それに伴って随意筋電図の発現や不随意筋緊張の低下が誘導される (図 3-b)^{11, 12)}。

このような介入の作用点、作用素は、以下に挙げる4種類に大別できる(図4)(ただし、ここで挙げた神経可塑性や運動学習のコンセプトは、神経生理学、心理学、細胞生物学といったそれぞれ異なる領域で別個に扱われてきた概念であり、厳密な意味で両者が切り分けられていなかったり、一方が他方の一部に内包されていたりする可能性があることに注意されたい)。

1 使用依存的可塑性

一次運動野を含む運動神経系の機能構造は、使用依存的に修正される特性があることを指す¹⁴⁾。ラットでは神経活動量に依存してシナプス伝達効率が変化し、長期増強をもたらすことが証明されている¹⁵⁾。ヒトを対象とした研究では、たとえば一次運動野における母指運動の支配領域が、使用依存的可塑性(use-dependent plasticity)によって再構成されることが示されている¹⁶⁾。母指を特定の運動方向へ繰り返し運動させると、その方向への運動が発生しやすくなるように一次運動野の特性が変化するほか、親指と足部の運動を同期的に繰り返し行くと、一次運動野の母指支配領域が(足部支配領域のある)内側へ拡張するとの報告もある¹⁷⁾。

このことを踏まえながら、BMI リハについて考えてみる。障害半球体性感覚運動野の近傍の頭皮上から誘導した脳波のSMR-ERDは、一次運動野内抑制性介在ニューロンの脱抑制¹⁸⁾、皮質脊髓路の興奮性上昇¹⁸⁾、脊髓運動ニューロンの興奮性上昇¹⁹⁾を伴うので、実際には麻痺手が動いていなくても、SMR-ERDを伴う運動企図の繰り返しは、一次運動野を含む運動神経系の機能構造を使用依存的に再編成している可能性がある。たしかにBMI リハ後に、麻痺手の運動企図中のBOLD(blood oxygenation level dependent)MRIを計測すると、障害半球体性感覚運動野の血流応答が改善していることが認められる¹³⁾。

図4 BMI リハビリテーションの作用点と作用素

BMIは、大脳皮質一次運動野の活動強度に応じて電動装具や神経筋電気刺激を駆動することで、視覚や体性感覚を介したフィードバックを中枢神経系に与える。これにより、皮質下構造、大脳皮質非一次運動野、一次運動野、脊髄などに、さまざまな種類の可塑性や運動再学習を誘導すると考えられる。

また、単一パルス経頭蓋磁気刺激を障害側半球一次運動野に与え、磁気誘発電位が記録できた被験者では、安静時閾値が低下傾向にあるほか¹²⁾、麻痺筋の収縮時に計測される表面筋電図は、障害側半球一次運動野近くから誘導した頭皮脳波と同期的に活動している¹¹⁾ことから、BMI介入後には損傷半球を起始とした皮質脊髓路の興奮性が改善していると考えられる。

2 ヘブ的(タイミング依存的)可塑性

2つの異なる神経集団が同期的に活動すると、活動した神経細胞間のシナプス伝達効率が強化されることを指す。たとえば、一次運動野に対する単一パルス経頭蓋磁気刺激と末梢感覚神経への電気パルス刺激は、刺激間隔依存的に可塑性を誘導することが知られている。磁気刺激によって惹起された神経活動と、末梢感覚線維を伝わってきた神経活動が一次運動野内で共起すると、一次運動野内では興奮性の増強効果が認められる²⁰⁾。

BMI リハでは、運動企図に伴ってSMR-ERDが発現したときだけ、電動装具や神経筋電気刺激が与えられるため、同様に一次運動野内での興奮

性増強効果が生じるものと推察される。

3 報酬系を介した強化学習

強化学習とは、与えられた状況の中で最適な応答ができるように意思決定をしていく過程の1つとして説明されている²¹⁻²³⁾。強化学習は、ある行動をとったときに生じた実際の結果を、あらかじめ予測していた結果と比較することによって生じる。すなわち、もし、ある行動によって生じた結果が予想よりも良い結果をもたらしたとき、その後その行動の出現確率は高まる。逆に、選択した行動の結果が予想よりも悪いものであった場合、その行動の出現確率は低下する。このように、結果の良し悪しによって、選択される行動タイプが絞られていく過程が強化学習である。基底核や線条体のドーパミン作動性神経が予想と結果の間の誤差量を計算しており²⁴⁾、この計算が強化学習を実現する重要な要素であるといわれている。

BMI リハについて考えると、重度に運動が障害され、慢性期に至った脳卒中片麻痺患者では、麻痺手の運動を企図すること自体が忘却によって行いにくなっているか、あるいは誤った脳活動パターンを伴うことが多い。このような状態の中で、麻痺手の運動を繰り返し企図することがBMI リハでは求められている。患者は手がかりのない中で、さまざまな運動企図の仕方を試みる。このとき、SMR-ERDの出現を伴う運動企図ができたときだけ電動装具が駆動し、神経筋電気刺激が与えられる。BMIのこうした動作が「報酬」として作用することで、患者は徐々に適切な運動企図の仕方を学習するものと思われる。

4 誤差学習

誤差学習とは、自分が実行した運動が自分の予想と異なっていた場合、その予測誤差に基づいて、次に行う運動の仕方を修正する仕組みのことである。上肢到達運動^{25, 26)}、眼球運動²⁷⁾、歩

行²⁸⁾、物体把握²⁹⁾など、さまざまな運動で共通して認められる学習様態の1つである。BMIでは、運動企図中に生じているSMR-ERDの大きさを視覚的に知ることができるため、想定よりも小さなSMR-ERDであった場合には、より高強度のSMR-ERDを出すように運動企図の仕方が修正されると思われる。

BMI リハはこのように、複数の作用点に対して異なる作用素が同時かつ複合的にはたらきかける手法だと考えることができる。脳をシステムとして捉えて片麻痺の状態を理解し、複数の機能不全領域をBMIによって包括的に再編成するシステムズアプローチは、異なる対象疾患や重症度の患者群に対して新しい治療介入方法を考案するうえでも、参考になる考え方になると思われる。

作用点と作用素を明らかにすることの重要性は、現行の介入手法を改善するための方法を検討できるようになることと、他の手法との併用治療の可否を判断できるようになることが挙げられる。前者についてはたとえば、BMI リハは当初、SMR-ERD強度の視覚フィードバックのみしか行っておらず、電動装具や神経筋電気刺激による体性感覚フィードバックは施していないケースがあった。しかし、視覚フィードバックだけでは十分な機能回復が認められなかったことから、使用依存的可塑性、強化学習、誤差学習だけではなく、ヘブ的（タイミング依存的）学習による作用の重畳も期待して、電動装具の併用を試みたところ、機能改善効果が顕著に認められるようになった経緯がある³⁰⁾。後者について言えば、実際の身体運動を伴っていないにもかかわらず、BMIによって一次運動野の使用依存的可塑性が誘導されるのであれば、運動学習の保持効果を高めることが知られている経頭蓋直流電気刺激（transcranial direct current stimulation : tDCS）との併用による治療効果の改善が期待され、実際の臨

床研究でその効果を確認することができた³¹⁾。

おわりに

本稿では、BMI リハの研究開発経験を基にして、ニューロリハ研究の土台となり得る考え方を提示した。ただし、紙面の都合上、まだ紹介できていない観点が複数あることも指摘しておきたい。すなわち、ニューロリハ研究を開始する際に対象（疾患、モダリティ、重症度）を選定するうえで考慮すべき点、脳の可塑性あるいは運動再学習のプロセスを診断評価する方法、ニューロリハによって変更した神経生理学的エンドフェノタイプ（皮質脊髄路の興奮性、GABA 作動性抑制ニューロンの脱抑制量、半球間抑制など）が運動学的エンドフェノタイプ（筋力、反応時間、関節可動域、安定的運動制御能など）をどの程度修飾するかという効果量の問題、運動学的エンドフェノタイプの改善が日常生活動作（activity of daily living：ADL）をどの程度修飾するかという効果量の問題、複数の作用素や作用点を共存させたときのトレードオフや干渉作用の問題、神経科学を臨床に展開するうえで注意すべきピットフォール、より複雑な運動や高次機能への拡張などである。これらについては、次の機会があれば改めて報告したい。ニューロリハとは、神経機能の回復に焦点をあてた治療介入手法のことを指すが、リハ医学に神経科学を接続することで、ニューロリハのための理論体系をつくる「リハ神経科学」が生まれることを夢見つつ、今回はここで筆を置くことにする。

BMI リハ研究そのものの詳細（たとえば、コントロール介入と比較した場合の臨床有効性や神経可塑性の検討結果など）や、国内外の動向について関心がおありの向きは総説³²⁻³⁴⁾を併せて読まれない。

文 献

- 1) 佐藤和也, 平元和彦, 平田研二: はじめての制御工学. 講談社, 2010
- 2) 北野宏明: システムバイオロジー 生命をシステムとして理解する. 秀潤社, 2001
- 3) 岡野栄之: 脳をどう蘇らせるか. 岩波書店, 2016
- 4) 星 英司: 運動に関わる神経領域. 神経科学の最前線とリハビリテーション 脳の可塑性と運動 (里宇明元, 牛場潤一 監) 医歯薬出版, 東京, 2015; pp2-8
- 5) Marque P, Gasq D, Castel-Lacanal E, De Boissezon X, Loubinoux I: Post-stroke hemiplegia rehabilitation: evolution of the concepts. *Ann Phys Rehabil Med* 2014; **57**: 520-529
- 6) Hallett M, Wassermann EM, Cohen LG, Chmielowska J, Gerloff C: Cortical mechanisms of recovery of function after stroke. *NeuroRehabilitation*. 1998; **10**: 131-142
- 7) Freundlieb N, Philipp S, Drabik A, Gerloff C, Forkert ND, Hummel FC: Ipsilesional motor area size correlates with functional recovery after stroke: a 6-month follow-up longitudinal TMS motor mapping study. *Restor Neurol Neurosci* 2015; **33**: 221-231
- 8) Murphy TH, Corbett D: Plasticity during stroke recovery: from synapse to behaviour. *Nat Rev Neurosci* 2009; **10**: 861-872
- 9) Hashimoto Y, Ota T, Mukaino M, Liu M, Ushida J: Functional recovery from chronic writer's cramp by brain-computer interface rehabilitation: a case report. *BMC Neurosci* 2014; **15**: 103
- 10) Liu M, Fujiwara T, Shindo K, Kasashima Y, Otaka Y, Tsuji T, Ushiba J: Newer challenges to restore hemiparetic upper extremity after stroke: HANDS therapy and BMI neurorehabilitation. *Hong Kong Physiother J* 2012; **30**: 83-92
- 11) Mukaino M, Ono T, Shindo K, Fujiwara T, Ota T, Kimura A, Liu M, Ushiba J: Efficacy of brain-computer interface-driven neuromuscular electrical stimulation for chronic paresis after stroke. *J Rehabil Med* 2014; **46**: 378-382
- 12) Shindo K, Kawashima K, Ushiba J, Ota N, Ito M, Ota T, Kimura A, Liu M: Effects of neurofeedback training with an electroencephalogram-based brain-computer interface for hand paralysis in patients with chronic stroke: a preliminary case series study. *J Rehabil Med* 2011; **43**: 951-957
- 13) Ono T, Tomita Y, Inose M, Ota T, Kimura A, Liu M, Ushiba J: Multimodal sensory feedback associated with motor attempts alters BOLD responses to paralyzed hand movement in chronic stroke patients. *Brain Topogr* 2015; **28**: 340-351
- 14) Bütefisch CM, Davis BC, Wise SP, Sawaki L, Kopylev L, Classen J, Cohen LG: Mechanisms of use-depend-

- ent plasticity in the human motor cortex. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2000 ; **97** : 3661-3665
- 15) Hess G, Donoghue JP : Long-term potentiation of horizontal connections provides a mechanism to reorganize cortical motor maps. *J Neurophysiol* 1994 ; **71** : 2543-2547
- 16) Classen J, Liepert J, Wise SP, Hallett M, Cohen LG : Rapid plasticity of human cortical movement representation induced by practice. *J Neurophysiol* 1998 ; **79** : 1117-1123
- 17) Liepert J, Terborg C, Weiller C : Motor plasticity induced by synchronized thumb and foot movements. *Exp Brain Res* 1999 ; **125** : 435-439
- 18) Takemi M, Masakado Y, Liu M, Ushiba J : Event-related desynchronization reflects downregulation of intracortical inhibition in human primary motor cortex. *J Neurophysiol* 2013 ; **110** : 1158-1166
- 19) Takemi M, Masakado Y, Liu M, Ushiba J : Sensorimotor event-related desynchronization represents the excitability of human spinal motoneurons. *Neuroscience* 2015 ; **297** : 58-67
- 20) Carson RG, Kennedy NC : Modulation of human corticospinal excitability by paired associative stimulation. *Front Hum Neurosci* 2013 ; **7** : 823
- 21) Taylor JA, Ivry RB : Cerebellar and prefrontal cortex contributions to adaptation, strategies, and reinforcement learning. *Prog Brain Res* 2014 ; **210** : 217-253
- 22) Daw ND, O'Doherty JP, Dayan P, Seymour B, Dolan RJ : Cortical substrates for exploratory decisions in humans. *Nature* 2006 ; **441** : 876-879
- 23) Sutton RS, Barto AG : Reinforcement Learning : An Introduction. MIT Press, Cambridge, MA, 1998
- 24) Schultz W : Predictive reward signal of dopamine neurons. *J Neurophysiol* 1998 ; **80** : 1-27
- 25) Shadmehr R, Mussa-Ivaldi FA : Adaptive representation of dynamics during learning of a motor task. *J Neurosci* 1994 ; **14** (5 Pt 2) : 3208-3224
- 26) Donchin O, Francis JT, Shadmehr R : Quantifying generalization from trial-by-trial behavior of adaptive systems that learn with basis functions : theory and experiments in human motor control. *J Neurosci* 2003 ; **23** : 9032-9045
- 27) Srimal R, Diedrichsen J, Ryklin EB, Curtis CE : Obligatory adaptation of saccade gains. *J Neurophysiol* 2008 ; **99** : 1554-1558
- 28) Morton SM, Bastian AJ : Cerebellar contributions to locomotor adaptations during splitbelt treadmill walking. *J Neurosci* 2006 ; **26** : 9107-9116
- 29) Witney AG, Goodbody SJ, Wolpert DM : Learning and decay of prediction in object manipulation. *J Neurophysiol* 2000 ; **84** : 334-343
- 30) Ono T, Shindo K, Kawashima K, Ota N, Ito M, Ota T, Mukaino M, Fujiwara T, Kimura A, Liu M, Ushiba J : Brain-computer interface with somatosensory feedback improves functional recovery from severe hemiplegia due to chronic stroke. *Front Neuroeng* 2014 ; **7** : 19
- 31) Kasashima-Shindo Y, Fujiwara T, Ushiba J, Matsushika Y, Kamatani D, Oto M, Ono T, Nishimoto A, Shindo K, Kawakami M, Tsuji T, Liu M : Brain-computer interface training combined with transcranial direct current stimulation in patients with chronic severe hemiparesis : Proof of concept study. *J Rehabil Med* 2015 ; **47** : 318-324
- 32) 牛場潤一 : ブレイン・マシン・インタフェースによる神経リハビリテーション. *ヒューマンインタフェース学会誌* 2011 ; **13** : 125-130
- 33) 牛場潤一 : ブレイン・マシン・インターフェースとリハビリテーション. *日本老年医学会雑誌* 2012 ; **49** : 140-146
- 34) 牛場潤一 : リハビリテーション医学におけるニューロフィードバックの応用. *分子精神医学* 2014 ; **14** : 164-170