

論文 / 著書情報  
Article / Book Information

題目(和文)	脳波による感情の回帰予測と完全閉じ込め状態患者への適用可能性の検討
Title(English)	Electroencephalography-based emotion regression and discussion on its applicability to patients in completely locked-in state
著者(和文)	丸山裕恒
Author(English)	Yasuhisa Maruyama
出典(和文)	学位:博士(工学), 学位授与機関:東京工業大学, 報告番号:甲第11982号, 授与年月日:2021年3月26日, 学位の種別:課程博士, 審査員:吉村 奈津江,小池 康晴,金子 寛彦,八木 透,小尾 高史
Citation(English)	Degree:Doctor (Engineering), Conferring organization: Tokyo Institute of Technology, Report number:甲第11982号, Conferred date:2021/3/26, Degree Type:Course doctor, Examiner:,,,,
学位種別(和文)	博士論文
Type(English)	Doctoral Thesis

2020 年度 博士（工学）学位論文

脳波による感情の回帰予測と  
完全閉じ込め状態患者への適用可能性の検討

Electroencephalography-based emotion regression and  
discussion on its applicability to patients in completely locked-in state

丸山裕恒

指導教員 吉村奈津江准教授

東京工業大学

工学院

情報通信系

ライフエンジニアリングコース

# 目次

第1章	序論	1
1.1	脳波	1
1.2	脳波による感情認識	1
1.3	筋萎縮性側索硬化症	2
1.4	完全閉じ込め状態	2
1.5	完全閉じ込め状態患者の感情認識	3
1.6	本研究の目的	3
第2章	健常者における脳波を用いた感情の回帰予測	5
2.1	背景	5
2.1.1	感情モデル	5
2.1.2	感情と関連する脳領域	6
2.1.3	脳波を用いた感情の識別	6
2.1.4	脳波を用いた感情の回帰予測	7
2.1.5	脳波の信号源活動の推定	7
2.1.6	感情の誘発方法	8
2.1.7	実験の概要	8
2.2	方法	8
2.2.1	実験参加者	8
2.2.2	実験手順	9
2.2.3	データ解析	12
2.3	結果	15
2.3.1	独立成分クラスター	15
2.3.2	感情の回帰予測	17
2.4	考察	19
2.4.1	独立成分クラスター	20
2.4.2	本実験の限界	22
2.5	まとめ	22

第3章	完全閉じ込め状態のALS患者の脳波	24
3.1	背景	24
3.1.1	完全閉じ込め状態のALS患者のコミュニケーション	24
3.1.2	ALS患者の脳波	24
3.1.3	完全閉じ込め状態のALS患者の脳波	25
3.1.4	実験の概要	26
3.2	方法	27
3.2.1	実験参加者	27
3.2.2	実験手順	28
3.2.3	データ解析	30
3.3	結果	32
3.3.1	時系列信号	32
3.3.2	電極の周波数帯パワー	33
3.3.3	信号源の周波数帯パワー	35
3.4	考察	37
3.4.1	患者の脳機能	37
3.4.2	信号源の活動	38
3.4.3	本実験の限界	39
3.5	まとめ	40
第4章	結論	41
4.1	本研究における成果	41
4.2	完全閉じ込め状態のALS患者の脳波による感情の回帰予測	41
4.3	今後の展望	42
	謝辞	43
	参考文献	44
	研究業績リスト	56

## 目次

図 2.1	Russell の円環モデル	6
図 2.2	実験の様子	9
図 2.3	感情誘発実験で使用した 64 電極の配置	10
図 2.4	実験に使用した IAPS 画像の valence と arousal の値の分布	11
図 2.5	トライアルの流れ	12
図 2.6	脳波データの前処理と解析	13
図 2.7	独立成分クラスター	16
図 2.8	回帰分析の結果	18
図 2.9	実験参加者間回帰における偏回帰係数	19
図 3.1	健常者と患者の脳波の比較	26
図 3.2	電極レベルの比較に使用した患者と健常者の安静時脳波の電極の位置	29
図 3.3	信号源レベルの比較に使用した患者の脳波データの 32 電極の配置	30
図 3.4	28 電極から独立成分クラスターへの重み	32
図 3.5	電極 Cz における患者と健常者の脳波の時系列信号	33
図 3.6	患者と健常者の周波数帯パワー（電極）	34
図 3.7	患者と健常者の周波数帯相対パワー（電極）	35
図 3.8	患者と健常者の周波数帯パワー（独立成分クラスター）	36

## 表目次

表 2.1	独立成分クラスターの脳領域.....	15
表 3.1	電極レベルの比較における実験参加者の情報と脳波計測時の使用電極.....	27
表 3.2	電極レベルの比較における患者の脳波計測時の電極の使用回数.....	31
表 3.3	信号源レベルの比較における患者の 32 電極脳波データの長さ .....	32

# 第1章 序論

## 1.1 脳波

頭皮上に配置した電極から脳内の神経の電氣的活動を非侵襲的に計測したものを脳波と呼ぶ。脳波は、脳磁図や近赤外線分光法、陽電子放出断層撮影、機能的磁気共鳴画像 (functional magnetic resonance imaging : fMRI) などの他の非侵襲的な脳活動計測手法に比べて、空間分解能は低いが高時間分解能が高いという特徴がある。また、脳波信号に含まれる波は、その周波数に基づき  $\delta$  帯 (<4 Hz)、 $\theta$  帯 (4–8 Hz)、 $\alpha$  帯 (8–13 Hz)、 $\beta$  帯 (13–30 Hz)、 $\gamma$  帯 (>30 Hz) に分けられている。各周波数帯の波は脳の機能や状態と関連づけられており、例えば  $\theta$  帯と  $\alpha$  帯の波は認知や記憶行為を反映することが示唆されている [1]。

コンピュータや外部装置の制御を脳活動のみから可能にするインタフェースをブレイン・コンピュータ・インタフェース (brain-computer interface : BCI) と呼ぶ [2, 3]。BCI は障害により不自由な生活を送る患者のコミュニケーション手段として期待されており、近年大きな関心を集めている研究分野である [2, 3]。BCI 研究では脳活動計測手法として脳波が用いられることが多いが、これは脳波計が装置の価格や携帯性の点で優れているためである。研究室で行われる脳波実験では導電性ジェルを電極と頭皮の間に注入するウェット電極が主に用いられているが、ドライ電極による脳波計測の研究も行われており、今後脳波はより多くの場面で計測されるようになると期待される。

## 1.2 脳波による感情認識

近年、脳波から感情の認識を試みる研究に関心が寄せられている [4–6]。言語によるコミュニケーションが困難な患者の脳波から感情を認識することができれば、患者のコミュニケーションを補助することができる。また、健常者においても感情を脳波から客観的に評価することができれば、精神的な健康の管理による生活の質の向上が可能になる。そのため、脳波を用いた感情認識は、今後さらに研究が盛んになっていく領域だと考えられる。しかし、脳波による感情認識研究の多くが快や不快など複数の感情間の識別を行っており、感情の小さな変化を読み取る回帰分析はあまり試みられていない。特に、脳波の信号源レベルで感情の度合いと相関する活動を示す脳領域の特定は、健常者においても未だに行われていない。感情間の識別では感情の細かい変化を捉えることが出来ないため、脳波からの感情認識

では回帰分析により感情の度合いを読み取ることも重要である。また、その予測式が生理学的に妥当なものであるかを検証することは再現性の観点からも重要であるため、電極レベルではなく脳の信号源レベルで感情の回帰予測に有効な脳領域を特定する必要がある。

### 1.3 筋萎縮性側索硬化症

筋萎縮性側索硬化症 (amyotrophic lateral sclerosis : ALS) は運動ニューロンに変性が生じる進行性疾患で、有効な治療法が存在しない難病である。ある研究では、ヨーロッパでの発生率は 10 万人あたり 2.08 人、有病率は 10 万人あたり 5.40 人程度とされている [7]。この研究では平均の発病年齢は 61.8 歳、診断年齢は 64.4 歳とされており、国民の年齢の中央値が高い国ほど ALS の発生率が上昇する傾向にあることが報告されている [7]。

### 1.4 完全閉じ込め状態

ALS の症状が進行すると患者の運動機能は徐々に失われていき、それに伴いコミュニケーション手段も制限されていく。症状が進行し閉じ込め状態と呼ばれる状態になると、患者は眼などの一部の筋肉を除いて全身のほとんどの随意運動が不可能になり、普段のコミュニケーションは視線計測装置や眼球運動などに頼ることになる。閉じ込め状態では BCI も重要なコミュニケーション手段の 1 つであり、閉じ込め状態患者を対象とした BCI 実験が数多く行われている。1999 年には、閉じ込め状態の ALS 患者が脳波の slow cortical potential を制御することで、ビデオスクリーン上のカーソルを操作し文章を書くことができたと報告されている [8]。

さらに症状が進行すると、患者は眼球を含めた全身の運動機能を失い、他者との通常のコミュニケーション手段が全て失われる。この状態は完全閉じ込め状態と呼ばれ、BCI が唯一のコミュニケーション手段である。そのため、これまでに多くの研究グループがこれらの患者のコミュニケーション手段の確立を目指して BCI の研究を行ってきた。これらの研究では、脳波や皮質脳波、機能的近赤外線分光法を用いて、患者の脳活動の変化から患者の意図の読み取りを試みている [9-16]。閉じ込め状態以前の ALS 患者との BCI によるコミュニケーションに比べて、完全閉じ込め状態の ALS 患者との BCI によるコミュニケーションの成功率は低い [10]、一部の研究では部分的にコミュニケーションに成功している [9, 11-13, 15]。一方、これらの患者において、脳波など脳の電氣的活動の特徴を報告する研究は少

ない。もしこれらの患者において健常者と異なる脳波が見られるのであれば、患者の脳活動が健常者のものとは異なると考えられる。そしてそのような場合には、機能が維持されていると考えられる脳活動のみを抽出して BCI に用いることで、その精度が向上する可能性がある。そのため、これらの患者の脳波を集団レベルで定量的に評価することが必要である。

## 1.5 完全閉じ込め状態患者の感情認識

完全閉じ込め状態の ALS 患者に対するコミュニケーション補助の一環として、患者の脳波から感情認識を行うことができれば、患者のコミュニケーションをより円滑にできると考えられる。患者が意識して課題に取り組む間の脳活動により二択の質問への返答を判断する BCI とは異なり、感情認識自体は患者が課題を行う必要がないため認知負荷がかからないという利点がある。しかし、ALS は特に前頭葉の神経が変性してしまう疾患であるため、前頭領域の脳活動は患者の感情認識に用いることができない可能性がある。そのため、健常者において感情認識に有効な脳領域の活動が、これらの患者において維持されているか調べる必要がある。

## 1.6 本研究の目的

本研究では第一に、健常者において脳波から感情の細かい変化を捉えることができるように、感情の回帰予測に有効な脳領域および周波数帯を特定する。先行研究に基づき、得られた結果の生理学的妥当性の検討も行う。第二に、特定した脳領域や周波数帯のより広範囲な対象者への適用の一例として、完全閉じ込め状態の ALS 患者への適用可能性を議論する。完全閉じ込め状態の ALS 患者と健常者の脳波の周波数帯パワーを比較し、患者の脳機能に関する考察を行うとともに、健常者において感情の回帰予測に有効であった脳領域・周波数帯がこれらの患者において維持されているか調べる。

本論文は全 4 章から成り、第 1 章では本研究全体の背景と目的を述べた。第 2 章では健常者において感情の回帰予測に有効な脳領域および周波数帯の特定を目的とした解析を行う。健常者に対して感情を誘発する脳波実験を行い、感情の度合いと相関する活動を示す脳領域と周波数帯を特定する。第 3 章では完全閉じ込め状態の ALS 患者と健常者の脳波を比較し、前者の脳波の特徴を明らかにする。先行研究に基づき患者の脳機能に関する考察を行い、加えて健常者の感情の回帰予測に有効な脳領域および周波数帯が患者において維持さ

れているか調べる。第4章は本論文のまとめであり、得られた実験結果から考察を行う。

## 第2章 健常者における脳波を用いた感情の回帰予測

### 2.1 背景

感情は注意や記憶、意思決定など人間の様々な活動に欠かすことの出来ない重要な要素であり、脳波から人間の感情を読み取る試みが注目を集めている。ALS などの神経疾患患者や脳梗塞などにより身体の一部が麻痺した患者にとって、脳波による感情認識はコミュニケーションの手助けになると期待される。健常者においても、脳波による感情の客観的評価による精神的な健康の管理は、生活の質の向上につながると考えられる。そのため、これまでに多くの研究が脳波を用いて感情の認識を試みてきた [4-6]。

#### 2.1.1 感情モデル

脳波から感情認識を行う際には、人間の感情を規定するモデルが必要となる。これまでの脳波による感情認識研究では、人間の感情モデルとして大きく分けて 2 種類のモデルが用いられてきた。1 つ目のモデルは、人間の全ての感情は数種類の基本感情から成るとするモデルである。基本感情として Ekman は、顔表情のパターンから喜び、悲しみ、驚き、怒り、恐怖、嫌悪の 6 種類を挙げている [17]。2 つ目のモデルは次元モデルである。次元モデルは人間の感情を数種類の軸で表現するモデルであり、その内最も一般的に用いられている次元モデルは Russell の円環モデルである [18]。Russell のモデルでは、人間の様々な感情は図 2.1 のように快から不快の度合いを表す valence と興奮から沈静の度合いを表す arousal の 2 軸で規定される平面上で表現される。以上の 2 つの感情モデルは相反するものではないが、基本感情モデルよりも次元モデルの方が神経画像化研究などにより一致した結果が得られている [19, 20]。そのため本実験では、現在最も広く用いられている次元モデルである Russell の円環モデルを使用する。

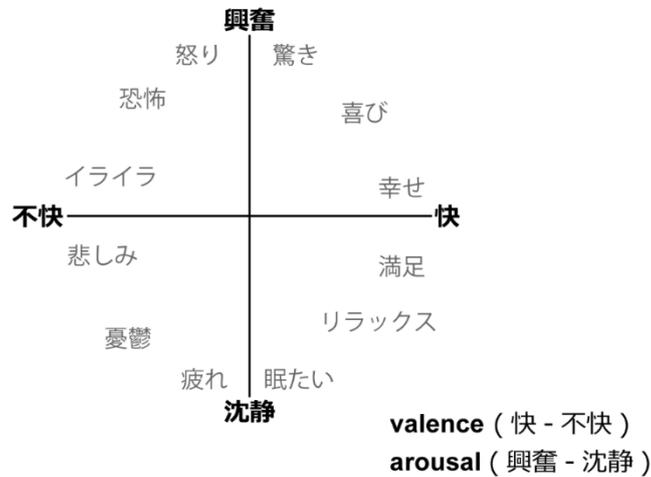


図 2.1 Russell の円環モデル

### 2.1.2 感情と関連する脳領域

これまでに多くの研究が fMRI や陽電子放出断層撮影などの空間分解能の高い脳活動計測手法を用いて感情と関連する脳領域を調べてきた [21-24]。しかし、現在のところ、感情と特定の脳部位の活動を結び付けることは出来ておらず、valence や arousal と一対一対応する脳領域も特定されていない [24]。これまで感情に大きく関わりとされてきた脳部位には、脳波計では活動を測定することが難しい扁桃体や視床、大脳基底核などの脳深部が多い。しかし、前帯状皮質や前頭前皮質、島皮質なども感情に関わりとされており、これら皮質領域の活動は脳波計によって測定することができる。fMRI を用いた先行研究においても、脳の様々な皮質領域が感情に関係することが報告されている [25, 26]。

### 2.1.3 脳波を用いた感情の識別

脳波を用いた感情認識研究の多くは、快や不快など複数の感情間の識別を行ってきた [4-6]。また、これらの研究では周波数帯のパワーが特徴として用いられることが多い [6]。Jirayucharoensak らは、映像刺激提示中の脳波データを使用し [27]、そのパワースペクトル密度から算出した周波数帯のパワーなどを特徴としたディープニューラルネットワークを用いて、valence と arousal の 3 段階の識別を行った。その結果、valence では 53.42%、arousal では 52.03% の識別精度を達成している [28]。脳波から感情を識別する研究の多く

が電極レベルの特徴を使用しているが、一部の研究は脳内の信号源の活動を推定し、信号源レベルの特徴を用いた識別を行っている [29–32]。Padilla-Buritica らは脳内に推定した信号源の信号を用いた感情の識別を行い、適切な脳領域の特徴を使用することで識別精度が向上することを示した [29]。

#### 2.1.4 脳波を用いた感情の回帰予測

快や不快など複数の感情間の識別を行う上記の研究に加えて、いくつかの研究は脳波から感情の小さな変化を読み取るために回帰・相関分析を行ってきた [33–50]。McFarland らは、画像刺激提示中の脳波の電極レベルの特徴を用いて正準相関分析で valence と arousal の度合いを予測した結果、テストデータでは高い予測精度を達成することが難しいことを報告している [35]。感情の識別と同様に感情の回帰予測においても、脳内の信号源の活動を推定し適切な脳領域の信号を用いることで、その予測精度が向上する可能性がある。しかし、著者の調べた限り感情の回帰予測に有効な脳領域を明らかにした先行研究は見つからなかった。そこで本実験では、脳内の信号源の活動を推定し、感情の回帰予測に有効な脳領域を特定することを試みる。その際、valence–arousal 平面の全ての感情が同じ脳内機構で処理されているわけではないことを示唆する fMRI 研究に基づき、快や不快、興奮、沈静など感情状態ごとに回帰分析を行う [25, 51]。Nielen らは画像刺激を用いて感情を誘発する fMRI 実験において、valence の正と負（快状態と不快状態）、また arousal の正と負（興奮状態と沈静状態）で異なる脳領域が活性化されたことを報告した [25]。そのため、脳波を用いて感情を回帰予測する際にも、これらの感情を別々に扱う必要があると考えられる。

#### 2.1.5 脳波の信号源活動の推定

脳内の信号源活動の推定には、独立成分分析とダイポール推定を使用する。独立成分分析は複数チャンネルの信号を独立した信号に線形に分離する手法であり、脳波データに適用するとノイズの含まれていない、独立した神経活動を抽出することができる [52]。得られた独立成分の信号源の脳内位置は、各独立成分から頭皮上電極への重みを用いて、ダイポール推定により特定することができる。独立成分分析と信号源推定の組み合わせは脳内の感情処理機構を調べた他の脳波研究でも用いられており [53–59]、本実験でもこの手法を使用する。

### 2.1.6 感情の誘発方法

感情を誘発する刺激として、本実験では画像を使用する。脳波実験で感情を誘発する他の方法として、音楽や映像を提示する、または感情と関連する記憶や物語の想起を実験参加者自身に行ってもらえることが考えられる。しかし、音楽の提示や記憶・物語の想起では広範囲の様々な感情を誘発させることが難しいという問題点がある。また、映像刺激の提示や記憶・物語の想起の場合には、1トライアルの時間が長く実験参加者あたりのサンプルサイズが小さくなってしまふことが考えられる。一方、画像刺激の場合は様々な感情を誘発することができ、1トライアルの時間が短いため十分なサンプルサイズを確保することも可能である。

### 2.1.7 実験の概要

本実験の目的は、識別では捉えられない感情の小さな変化を捉えるために、感情の度合いと関連した活動を示す脳領域を回帰分析により特定することである。画像刺激により感情を誘発する脳波実験を行い、その脳波データに対して独立成分分析と信号源推定手法を適用する。クラスター分析により独立成分をまとめた後に、周波数帯パワーから valence と arousal の度合いを予測する回帰分析を行う。その際、先行の fMRI 研究に基づき [25, 51]、回帰分析は快や不快、興奮、沈静など感情状態ごとに行う。また、実験参加者内回帰と実験参加者間回帰を行い、その予測精度を比較する。

## 2.2 方法

### 2.2.1 実験参加者

本実験は、東京工業大学「人を対象とする研究倫理審査委員会」において承認を得たプロトコルに基づき実施された。実験は、精神疾患または神経疾患のない 20 歳から 39 歳までの 26 人（男性 16 人、女性 10 人、平均年齢 25.2 歳）の右利きの健常者に対して行った。その内男性 1 人のデータは、脳波信号に非常に多くのノイズが見られたため解析から除外した。実験参加者に説明を行い、同意書にサインを得た後に実験を実施した。

## 2.2.2 実験手順

実験中は図 2.2 に示すように、実験参加者は防音室の中でリクライニング椅子に座り、約 1 メートル離れた位置のモニターを注視した状態であった。脳波計測には ActiveTwo system (BioSemi B.V., Amsterdam, Netherlands) を使用し、頭部に脳波計測用の電極 64 個とグラウンド用の電極 2 個、両耳にリファレンス用電極を各 1 個装着した。頭部の脳波計測用の 64 個の電極は国際 10-10 法に則って配置し、サンプリング周波数 2048 Hz で計測した。図 2.3 に電極の頭皮上配置を示す。

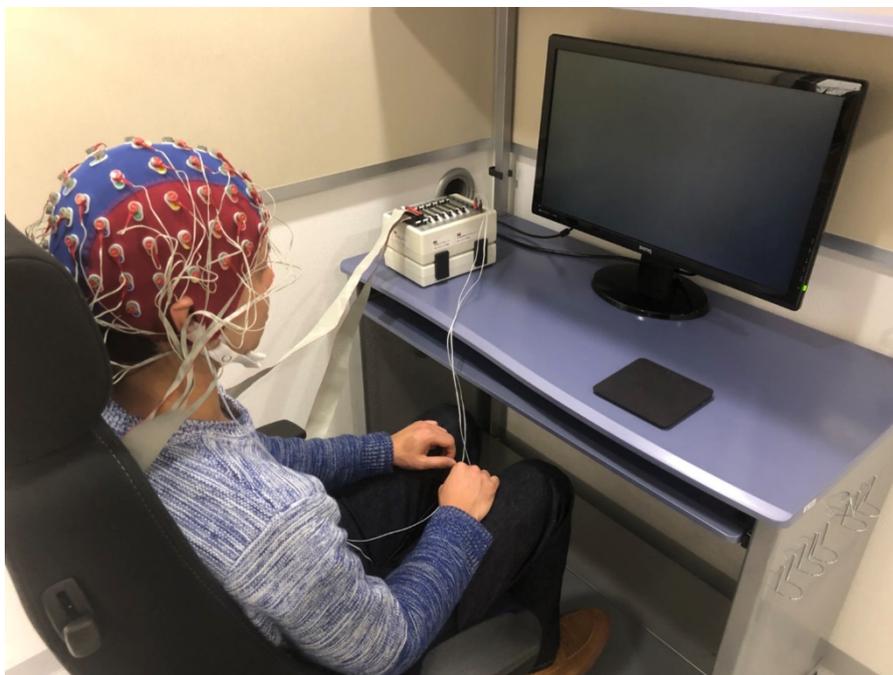


図 2.2 実験の様子

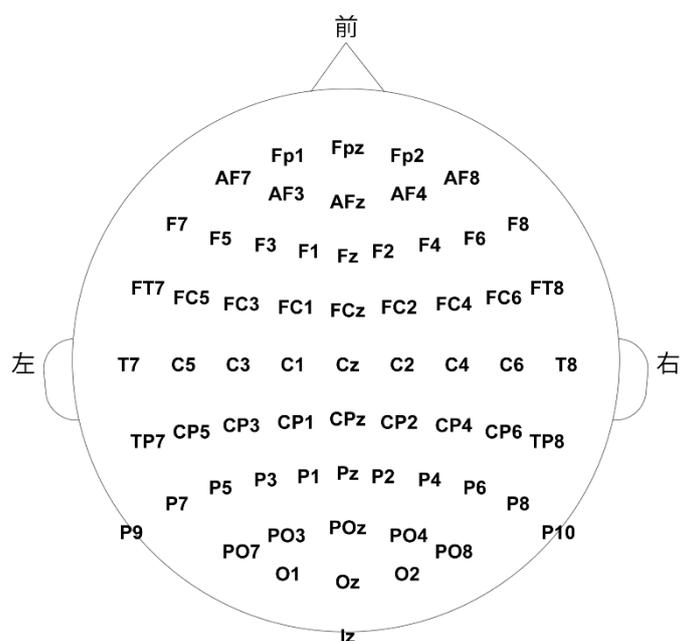


図 2.3 感情誘発実験で使用した 64 電極の配置

感情を誘発する画像刺激として、International Affective Picture System (IAPS) [60]を使用した。IAPS は様々なカテゴリーの物体の写真から成るデータベースであり、感情を誘発する画像刺激としてこれまで多くの研究で用いられてきた。IAPS の各画像には、その画像が平均的に誘発すると考えられる valence と arousal の値が割り振られている。この値は、多数の参加者が画像を見た時に誘発されたと報告した valence と arousal の値の平均である。図 2.4 に実験で使用した IAPS 画像の valence と arousal の値の分布を示す。IAPS では valence と arousal は 1.00–9.00 の範囲の値をとり、valence 軸では 1 が不快、5 がニュートラル、9 が快を、arousal 軸では 1 が沈静、5 がニュートラル、9 が興奮を表す。以下、valence が 5 より大きい値をとる IAPS 画像を快画像、valence が 5 より小さい値をとる IAPS 画像を不快画像、arousal が 5 より大きい値をとる IAPS 画像を興奮画像、arousal が 5 より小さい値をとる IAPS 画像を沈静画像と呼ぶ。本実験では計 160 枚の画像を使用し、各 4 象限（快・興奮、快・沈静、不快・興奮、不快・沈静）に画像が 40 枚含まれるように画像を選定した。

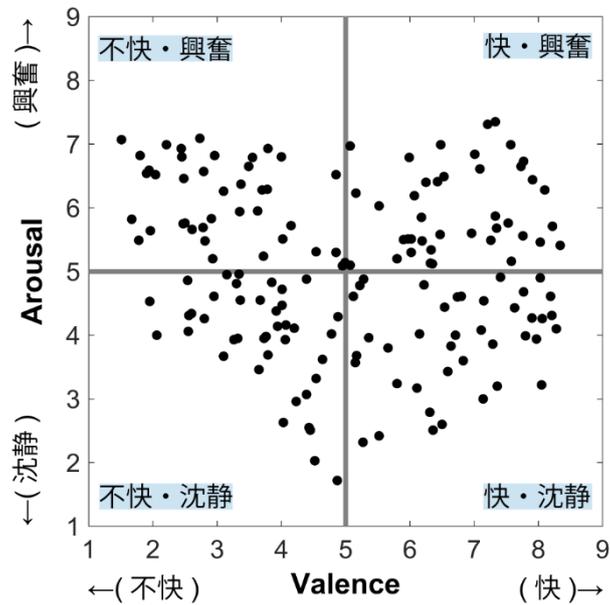


図 2.4 実験に使用した IAPS 画像の valence と arousal の値の分布

実験における 1 トライアルの流れを図 2.5 に示す。各トライアルは、4 秒間のレスト、2 秒間の注視点提示、6 秒間の画像刺激提示、4–30 秒間の valence と arousal の報告から成る。valence と arousal の報告時には、実験参加者は画像刺激を見ていた間に感じた感情を、コンピュータ上の visual analog scale において 1 から 9 の間の 0.1 刻みの値でタッチパッドを使用して報告した。報告画面には先行研究で広く用いられている self-assessment manikin (SAM) を配置した [61]。SAM は画像により感情の各値を規定するため、使用言語の異なる実験参加者間での感情報告の差を減らすことができ、また実験参加者間で共通のスケールの取り方をさせることができるという利点がある [61]。実験参加者には、画像刺激を見ている間は感情の報告について考えないように指示した。実験は 20 トライアルを 1 セッションとして、計 8 セッションを実施した。また、各セッションに含まれる画像が 4 象限 (快・興奮、快・沈静、不快・興奮、不快・沈静) から各 5 枚となるように、疑似ランダムな順番で画像刺激を提示した。実験の前に、実験参加者へ感情の報告項目 (valence 及び arousal) を説明し、実験では使用しない予備画像 3 枚を使用して練習を行った。実験プログラムの実行には、MATLAB R2018b (The MathWorks, Inc., Natick, MA, USA) と Psychophysics toolbox [62–64] を使用した。また、画像を提示する実験の前には 5 分間の閉眼安静状態の脳波を計測した。この安静時脳波は第 3 章の解析に使用した。

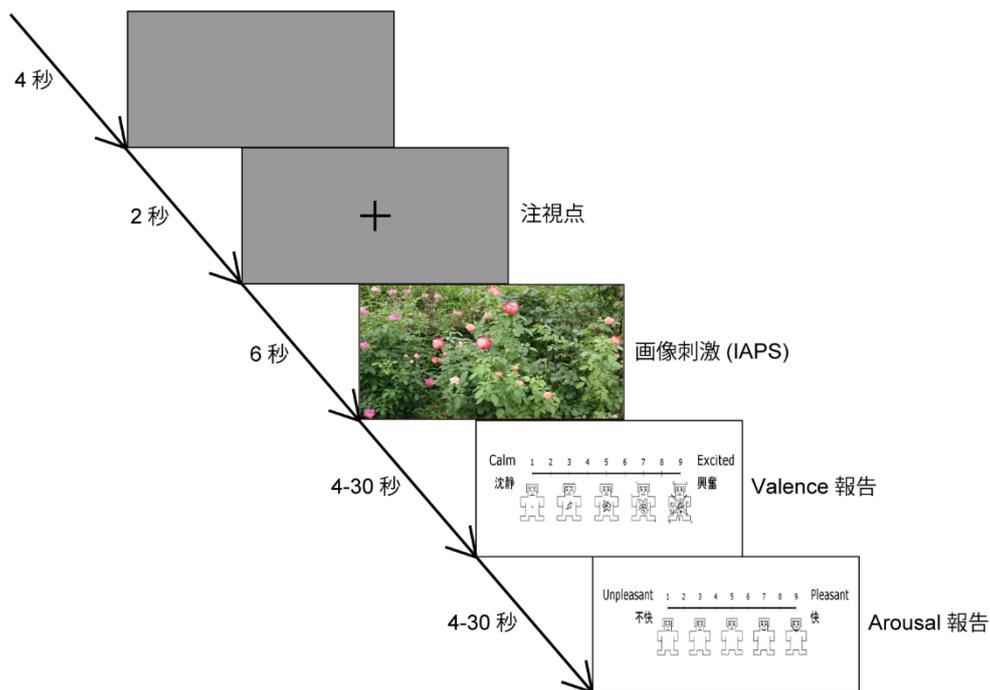


図 2.5 トライアルの流れ

### 2.2.3 データ解析

図 2.6 に脳波データの前処理と解析の流れを示す。脳波データの前処理と解析には、MATLAB R2018b と MATLAB 上で動作する脳波解析用のフリーのソフトウェア EEGLAB 14.1.2 [65] を使用した。始めにリファレンス信号を両耳の信号の平均とし、その後 64 電極の脳波信号から脳活動に関係しないノイズなどを取り除くために、カットオフ周波数 0.5 Hz のハイパスフィルタと 45 Hz のローパスフィルタを適用した。計算時間短縮とデータ量削減のためにサンプリング周波数を 512 Hz とするダウンサンプリングを行った後に、画像刺激提示区間の 6 秒間をエポックとして切り出した。その後、目視でノイズの多い電極 (平均 1.04 電極) とエポック (平均 5.2%) を解析から除外し、スプライン法により除外した電極を周囲の電極から補間した。これらの前処理を行った後に、独立成分分析の一つである adaptive mixture independent component analysis ([https://sccn.ucsd.edu/~jason/amica\\_web.html](https://sccn.ucsd.edu/~jason/amica_web.html)) [66] を適用し、実験参加者ごとに独立成分を得た。独立成分分析の適用前には、リファレンス信号を全 64 電極の信号の平均とし、主成分分析によりデータの次元をその階数 (ランク) に削減した。得られた各独立成分の

Montreal Neurological Institute (MNI) 標準脳における信号源位置は、FieldTrip toolbox [67]の DIPFIT3 関数 ([https://scn.ucsd.edu/wiki/A08:\\_DIPFIT](https://scn.ucsd.edu/wiki/A08:_DIPFIT)) を使用したダイポール推定により、boundary element model に基づき特定した。得られた独立成分のうち、ダイポール推定の残差が 15%を超えた独立成分 [52]、大脳皮質以外にダイポールが推定された独立成分、その時系列信号やパワースペクトル密度にノイズ由来の活動が含まれていると目視で判断した独立成分は、脳活動以外に基づく独立成分として解析から除外した。その結果、脳活動に基づく独立成分として合計で 212 個（実験参加者平均 8.48 個）が得られた。

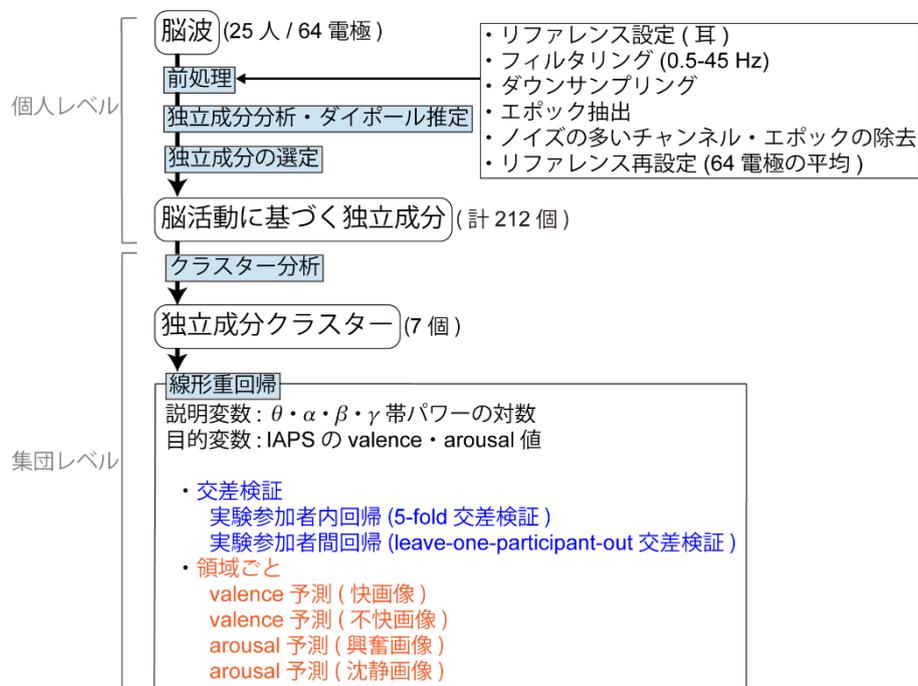


図 2.6 脳波データの前処理と解析

次に、各実験参加者から得られたこれらの脳活動に基づく独立成分から実験参加者間で共通する脳活動を特定するために、EEGLAB [65]の k-means 法を使用して、頭皮上電極への重み、ダイポール位置、平均時系列信号 (0-500 ミリ秒)に基づくクラスター分析を行った。頭皮上電極への重みと平均時系列信号のデータには主成分分析を適用し、それぞれ分散が大きい 10 個と 5 個の主成分を使用した。そのためクラスター分析は、頭皮上電極への重みに関する 10 次元、ダイポール位置に関する 3 次元 (x, y, z)、平均時系列信号に関する 5 次元の計 18 次元の空間で行った。クラスター数は、同じクラスター内の独立成分が類似した特徴を示し、別々のクラスター間の独立成分が異なる特徴を示す値とした。各

独立成分クラスター内で、18次元空間においてそのクラスターの平均から標準偏差の3倍以上離れていた独立成分は、外れ値として独立成分クラスターから除外した。以降の解析は、全実験参加者の半分以上にその独立成分が含まれていた独立成分クラスターのみを対象とした。各独立成分クラスターの脳領域名は、その重心のMNI座標に基づきMRICron (<http://people.cas.sc.edu/rorden/mricron/index.html>) [68]上の automated anatomical labeling (AAL) [69]を用いて決定した。その重心が白質に位置していた場合は、MNI座標において最も近い領域名を報告した。

得られた独立成分クラスターが感情の度合いを予測することができるかを調べるために、最小二乗法に基づく線形重回帰分析を行った。目的変数はIAPSの valence または arousal の値、説明変数は各独立成分の  $\theta$  帯 (4–7 Hz)、 $\alpha$  帯 (8–13 Hz)、 $\beta$  帯 (14–30 Hz)、 $\gamma$  帯 (31–45 Hz) の平均パワーの対数とした。パワースペクトル密度は高速フーリエ変換により計算し、時間窓は1秒、オーバーラップは0.25秒、窓関数はハン窓とした。1つの独立成分クラスターに同じ実験参加者の独立成分が複数含まれていた場合、それらの周波数帯パワーの平均を計算し、その対数を説明変数とした。

快画像と不快画像、あるいは興奮画像と沈静画像により異なる脳領域が活性化されることを示唆したfMRI研究に基づき [25, 51]、回帰分析は感情状態（快画像、不快画像、興奮画像、沈静画像）ごとに行った。具体的には、(1) 快画像提示時のトライアルにおいて valence の値の予測、(2) 不快画像提示時のトライアルにおいて valence の値の予測、(3) 興奮画像提示時のトライアルにおいて arousal の値の予測、(4) 沈静画像提示時のトライアルにおいて arousal の値の予測という4種類の回帰分析を各独立成分クラスターについて行った。各実験参加者から得られるトライアル数を感情状態ごとに均等にするために、目的変数には実験参加者自身の報告値ではなくIAPSの valence または arousal の値を用いた。回帰分析の予測精度は予測値と目的変数の値のピアソンの相関係数で評価した。また、本実験では実験参加者内回帰と実験参加者間回帰を行った。実験参加者内回帰では各実験参加者における5-fold 交差検証を、実験参加者間回帰では leave-one-participant-out 交差検証を行い、相関係数の実験参加者平均を報告した。回帰分析の前には、目的変数と説明変数を平均0、分散1とする標準化を実験参加者ごとに行った。

独立成分クラスターが0より有意に高い相関係数を示したかを評価するために、片側の1標本t検定を行った。複数の独立成分クラスターの検定を行ったため、各感情状態において得られたp値をHolm–Bonferroni法により補正した [70]。各目的変数で2タイプの回帰（目的変数が valence の場合は快画像と不快画像、目的変数が arousal の場合は興奮画像と

沈静画像)を行ったため、有意水準は 0.025 (=0.05/2) とした。相関係数の平均の計算や統計検定は、相関係数を Fisher の  $z$  に変換して行った。また、統計的に有意な結果が得られた回帰式における各説明変数の偏回帰係数を報告した。

## 2.3 結果

### 2.3.1 独立成分クラスター

全実験参加者から得られた脳活動由来の独立成分に対して k-means 法によるクラスター分析を行った結果、7 個の独立成分クラスターが特定された。表 2.1 に各独立成分クラスターの重心の MNI 座標と領域名を、図 2.7 に各独立成分から頭皮上電極への重みの平均、MNI 標準脳内のダイポール位置、平均時系列信号 (0–500 ミリ秒)、パワースペクトル密度 (1–45 Hz) を示す。独立成分クラスター 1 と 2 は前頭、3 と 4 は左右の中心前回、5・6・7 は脳の後部に位置していた。独立成分クラスター 6 と 7 には特有の事象関連電位が、独立成分クラスター 3・4・5・6 には約 10 Hz の  $\alpha$  周波数帯にピークが見られた。頭皮上電極への重みの図において、赤色は正の重み、青色は負の重みを表す。また、ダイポール位置の図において、青い球は各独立成分、赤い球はその重心を表す。平均時系列信号とパワースペクトル密度の図では、灰色の線は各独立成分、黒色の線はその平均を表す。

表 2.1 独立成分クラスターの脳領域

クラスター番号	領域名 <sup>a</sup>	MNI 座標 (x, y, z)	実験参加者数	独立成分数
1	右前帯状回	(2, 39, -2)	14	21
2	右中帯状回	(1, -5, 32)	14	21
3	右中心前回	(39, -6, 36)	16	18
4	左中心前回	(-28, -13, 43)	16	19
5	左中帯状回	(-3, -40, 44)	16	24
6	右楔前部	(20, -45, 4)	18	19
7	右楔部	(6, -84, 16)	19	19

<sup>a</sup> automated anatomical labeling (AAL) [69]を使用

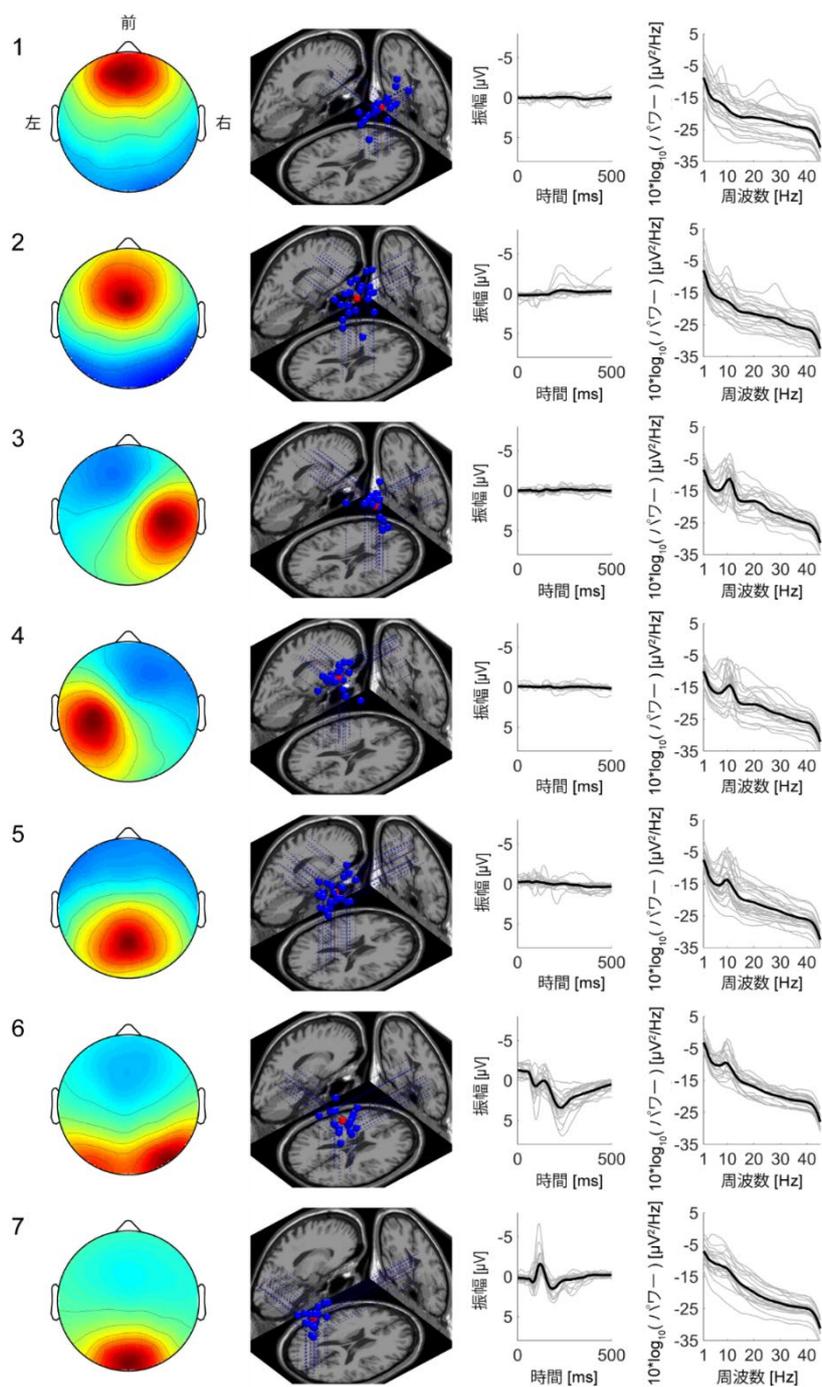


図 2.7 独立成分クラスター

左から、頭皮上電極への重み、MNI 標準脳内のダイポール位置、平均時系列信号、パワースペクトル密度を表す。

## 2.3.2 感情の回帰予測

全 7 個の独立成分クラスターにおける感情状態ごとの予測精度（ピアソンの相関係数）を図 2.8 に示す。実験参加者内回帰の結果、どの独立成分クラスターもチャンスレベルより有意に高い予測精度を示さなかった。一方、実験参加者間回帰では、快画像、不快画像、興奮画像、沈静画像の回帰において、それぞれ 1 個、3 個、3 個、1 個の独立成分クラスターが 0 より有意に高い予測精度を示した。また、これらの回帰式における偏回帰係数を図 2.9 に示す。

快画像提示時のトライアルにおける valence の回帰予測では、独立成分クラスター 7（重心：右楔部）がチャンスレベルより有意に高い予測精度を示した（図 2.8a）。この独立成分クラスターにおける  $\theta$  帯、 $\alpha$  帯、 $\beta$  帯、 $\gamma$  帯の平均の偏回帰係数（標準偏差）は  $-0.12 (0.01)$ 、 $0.10 (0.01)$ 、 $0.03 (0.01)$ 、 $-0.01 (0.01)$  であった（図 2.9a）。

不快画像提示時のトライアルにおける valence の回帰予測では、独立成分クラスター 4（重心：左中心前回）、6（重心：右楔前部）、7 がチャンスレベルより有意に高い予測精度を示した（図 2.8b）。 $\theta$  帯、 $\alpha$  帯、 $\beta$  帯、 $\gamma$  帯の平均の偏回帰係数（標準偏差）は、独立成分クラスター 4 では  $0.03 (0.01)$ 、 $0.07 (0.01)$ 、 $-0.04 (0.01)$ 、 $-0.08 (0.01)$ （図 2.9b）、独立成分クラスター 6 では  $-0.10 (0.01)$ 、 $0.11 (0.01)$ 、 $0.00 (0.01)$ 、 $-0.07 (0.01)$ （図 2.9c）、独立成分クラスター 7 では  $-0.10 (0.01)$ 、 $-0.04 (0.01)$ 、 $-0.02 (0.01)$ 、 $-0.02 (0.01)$  であった（図 2.9d）。

興奮画像提示時のトライアルにおける arousal の回帰予測では、独立成分クラスター 5（重心：左中帯状回）、6、7 がチャンスレベルより有意に高い予測精度を示した（図 2.8c）。 $\theta$  帯、 $\alpha$  帯、 $\beta$  帯、 $\gamma$  帯の平均の偏回帰係数（標準偏差）は、独立成分クラスター 5 では  $-0.03 (0.01)$ 、 $-0.08 (0.01)$ 、 $-0.01 (0.01)$ 、 $-0.02 (0.01)$ （図 2.9e）、独立成分クラスター 6 では  $-0.05 (0.01)$ 、 $-0.11 (0.01)$ 、 $-0.04 (0.01)$ 、 $0.05 (0.01)$ （図 2.9f）、独立成分クラスター 7 では  $-0.06 (0.01)$ 、 $-0.01 (0.01)$ 、 $-0.04 (0.01)$ 、 $0.06 (0.01)$  であった（図 2.9g）。

沈静画像提示時のトライアルにおける arousal の回帰予測では、独立成分クラスター 7 がチャンスレベルより有意に高い予測精度を示した（図 2.8d）。この独立成分クラスターにおける  $\theta$  帯、 $\alpha$  帯、 $\beta$  帯、 $\gamma$  帯の平均の偏回帰係数（標準偏差）は  $0.09 (0.01)$ 、 $0.07 (0.01)$ 、 $-0.04 (0.01)$ 、 $0.02 (0.01)$  であった（図 2.9h）。他の独立成分クラスター（独立成分クラスター 1・2・3）はどの感情状態でもチャンスレベルより有意に高い予測精度を示さなかった。

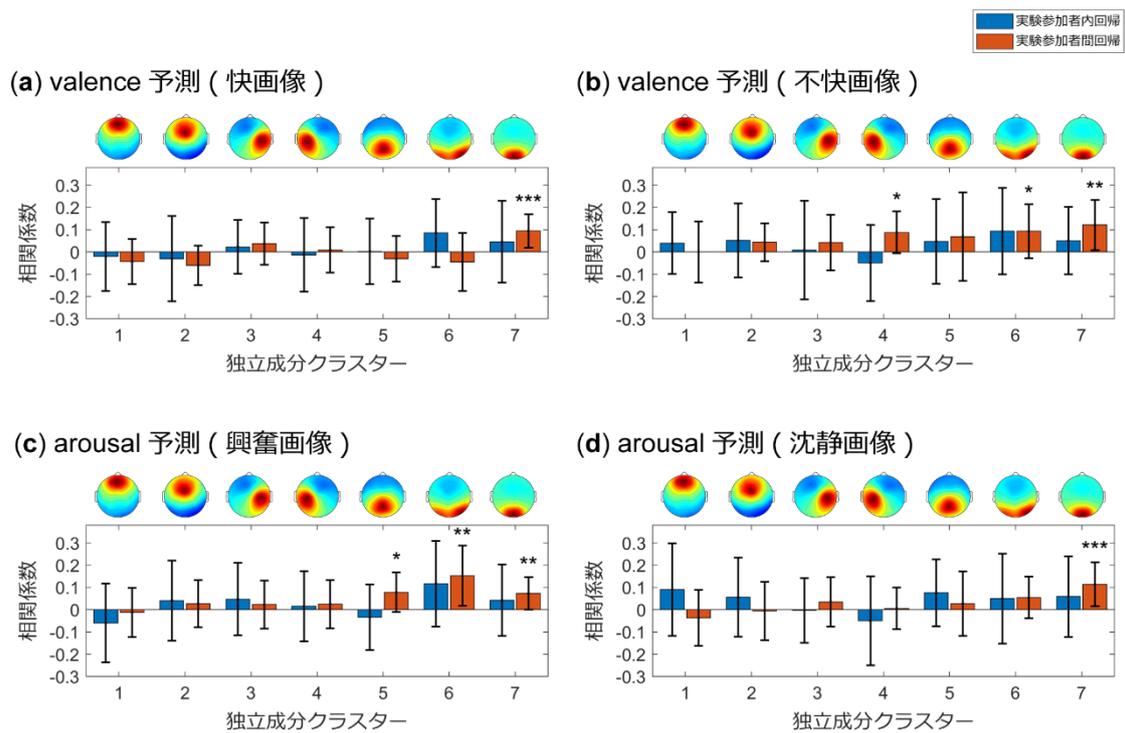


図 2.8 回帰分析の結果

予測値と目的変数の値とのピアソンの相関係数。

エラーバーは標準偏差を表す。

- (a) 快画像提示時のトライアルにおける valence の回帰予測
- (b) 不快画像提示時のトライアルにおける valence の回帰予測
- (c) 興奮画像提示時のトライアルにおける arousal の回帰予測
- (d) 沈静画像提示時のトライアルにおける arousal の回帰予測

\*  $p < 0.025$ 、\*\*  $p < 0.005$ 、\*\*\*  $p < 0.0005$

(片側の 1 標本 t 検定、Holm-Bonferroni 補正 [70])

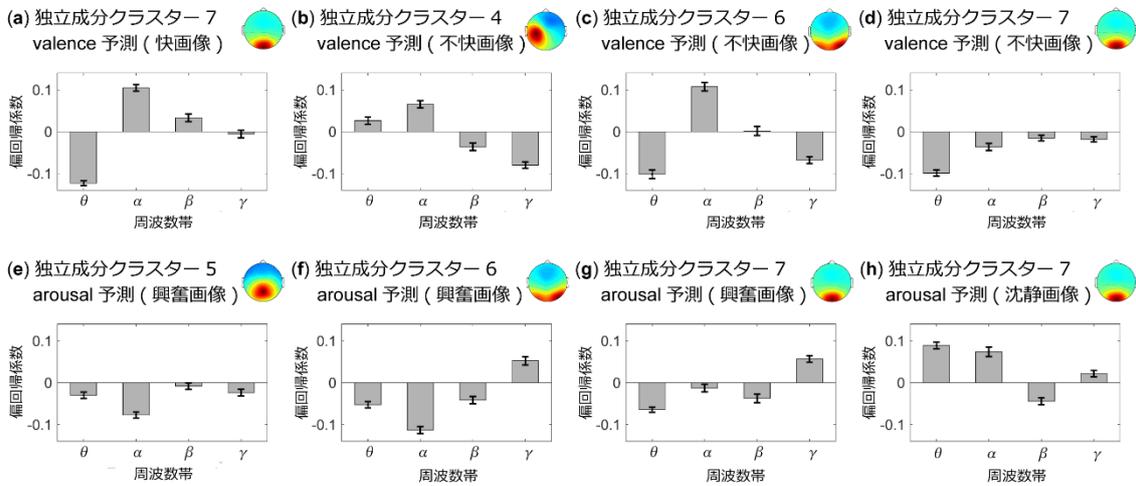


図 2.9 実験参加者間回帰における偏回帰係数

エラーバーは標準偏差を表す。

- (a) 独立成分クラスター7における快画像での valence の回帰予測
- (b) 独立成分クラスター4における不快画像での valence の回帰予測
- (c) 独立成分クラスター6における不快画像での valence の回帰予測
- (d) 独立成分クラスター7における不快画像での valence の回帰予測
- (e) 独立成分クラスター5における興奮画像での arousal の回帰予測
- (f) 独立成分クラスター6における興奮画像での arousal の回帰予測
- (g) 独立成分クラスター7における興奮画像での arousal の回帰予測
- (h) 独立成分クラスター7における沈静画像での arousal の回帰予測

## 2.4 考察

本実験では健常者の脳波を計測し、感情の度合いを予測することができる脳領域を調べた。独立成分分析により得られた独立成分にクラスター分析を適用した結果、前頭や頭頂、後頭に7個の独立成分クラスターが特定された。独立成分の $\theta$ 帯、 $\alpha$ 帯、 $\beta$ 帯、 $\gamma$ 帯のパワーの対数を説明変数とした回帰分析の結果、右楔部の独立成分クラスター7は快度合いと不快度合い、興奮度合いと沈静度合いの全ての回帰予測に有効であった。また、右楔前部の独立成分クラスター6は不快度合いと興奮度合いの回帰予測に、左中心前回の独立成分クラスター4は不快度合いの回帰予測に、左中帯状回の独立成分クラスター5は興奮度合いの回帰予測に有効であった。これらは全て実験参加者間回帰で得られた結果であ

り、実験参加者内回帰では感情の回帰予測に有効な脳領域は特定されなかった。

#### 2.4.1 独立成分クラスター

右楔部の独立成分クラスター7は、全ての感情の度合いの実験参加者間回帰においてチャンスレベルより有意に高い予測精度を示した。楔部は後頭葉に位置しており、視覚機能と強く関係している。独立成分クラスター7において100–250ミリ秒にP1やN1、P2から成る特有の事象関連電位が見られたことから、この独立成分クラスターは初期の視覚処理を反映していると考えられる。回帰式の偏回帰係数からは、 $\theta$ 帯パワーが予測に強く寄与していたことが分かる。人間の脳波研究では、ニュートラル画像を見た時よりも情動的画像を見た時に後頭の $\theta$ 帯の活動が強くなることが報告されており [71, 72]、この $\theta$ 帯の活動はトップダウンとボトムアップの注意機構を反映していることが示唆されている [73, 74]。また、マカクの皮質脳波研究においても、視覚皮質の $\theta$ 帯パワーが注意の影響を受けることが示されている [75]。以上の先行研究から、楔部において注意の影響を受けた神経活動が感情の回帰予測に寄与したと考えられる。

右楔前部の独立成分クラスター6は、不快度合いと興奮度合いの実験参加者間回帰においてチャンスレベルより有意に高い予測精度を示した。楔前部は頭頂葉に位置しており、視空間想起やエピソード記憶の想起、自己に関連した処理に関わるとされている [76]。本実験で得られた独立成分クラスター6はP300とそれに続く後期陽性電位から成る特有の事象関連電位を示したが、これらの事象関連電位は注意と記憶の処理に関連した神経活動を反映しているとされており、後期陽性電位の振幅が大きいほど注意と記憶の処理に関連した活動が増大すると考えられている [77–80]。また、脳波とfMRIの同時計測を行った研究においても、興奮状態への楔前部の寄与が報告されている [81]。Liuらは、興奮画像（彼らの研究では“pleasant”画像と“unpleasant”画像）提示時に後期陽性電位の振幅が楔前部のblood-oxygenation-level-dependent (BOLD) 信号と有意に正の相関を示したが、沈静画像（彼らの研究では“neutral”画像）の提示時にはこの相関は見られなかったことを報告している [81]。この結果は、画像刺激中の楔前部の活動が興奮画像でのみ注意と記憶の電気生理的指標と相関することを示している。一方、valence軸において、独立成分クラスター6の活動は不快度合いとは相関したが、快度合いとは相関しなかった。この原因の一つは、“negativity bias”だと考えられる。“negativity bias”とは、不快刺激が快刺激よりも強い感情応答を引き起こすというものである [82]。本実験においても、快画像提示時も不

快画像提示時も脳の感情処理機構が働いたが、不快画像の方が注意と記憶に関連した神経活動をより強く活性化した可能性がある。加えて、独立成分クラスター6の位置も影響したことが考えられる。Liuらは、“unpleasant”画像提示時には楔前部の腹側部のBOLD信号が、“pleasant”画像提示時には楔前部のより背側部のBOLD信号が、後期陽性電位の振幅と相関したと報告している [81]。独立成分クラスター6は後帯状皮質に近い楔前部の腹側部に位置していたことから、楔前部の腹側部が不快度合いと相関した活動を示すと考えられる。

左中帯状回の独立成分クラスター5は、興奮度合いの実験参加者間回帰でチャンスレベルより有意に高い予測精度を示した。この独立成分クラスターはブロードマン領野31に位置しており、このブロードマン領野31を含む後帯状皮質は注意フォーカスの制御と関連付けられている [83]。また、独立成分クラスター5と6の回帰式の偏回帰係数は、この2つの独立成分クラスターの回帰予測に視覚的注意が強く影響していたことを示唆している。独立成分クラスター6における不快度合いと興奮度合いの回帰予測と、独立成分クラスター5における興奮度合いの回帰予測において、 $\alpha$ 帯パワーが最も寄与しており、不快度合いと興奮度合いが増大するほど $\alpha$ 帯パワーが減少している。頭頂や後頭の $\alpha$ 帯パワーは視覚的注意と関連付けられていることから [84]、これらの独立成分クラスターにおける注意処理関連の神経活動が、不快度合いや興奮度合いと相関していたと考えられる。

左中心前回の独立成分クラスター4は、不快度合いの実験参加者間回帰でチャンスレベルより有意に高い予測精度を示した。不快画像による中心前回の活性化は、先行のfMRI研究と一致した結果である [25]。中心前回は主に運動機能と関連付けられることから、この独立成分クラスターは画像刺激により生じた運動と結びついた神経活動を反映していると考えられる。特に、悲しみ、怒り、恐怖、嫌悪などの負の感情は特有の顔表情を伴うため [17]、これらの顔の運動を制御する神経の活動が不快度合いと相関した可能性がある。回帰式の偏回帰係数も、回帰予測に運動機能が強く寄与していたことを示唆している。回帰式において $\alpha$ 帯と $\gamma$ 帯のパワーが特に寄与しており、不快度合いが増大するほど $\alpha$ 帯パワーが減少し $\gamma$ 帯パワーが増大した。運動時には中心部の $\alpha$ 帯パワーが減少することが知られており、この現象は事象関連脱同期と呼ばれる [85]。また、人間の皮質脳波研究では、 $\gamma$ 帯パワーと運動の実行との関連が報告されている [86]。上記の理由から、独立成分クラスター4の運動関連活動が不快度合いと相関したと考えられる。

後頭の3個の独立成分クラスター（独立成分クラスター5・6・7）の内、右楔部の独立成分クラスター7は快度合い、不快度合い、興奮度合い、沈静度合いの全ての回帰におい

てチャンスレベルより有意に高い予測精度を示したが、独立成分クラスター5と6は不快感合いと興奮度合いの回帰予測にのみ有効であった。この結果は、初期の視覚処理を担う神経活動はどの感情の度合いとも相関する一方、より高次の情報を処理する神経活動は特定の感情状態でのみ感情と相関する活動を示すことを示唆している。valenceの正と負（快と不快）、また arousalの正と負（興奮と沈静）で異なる脳領域が活性化されたことを報告したfMRI実験[25, 51]と本実験の結果は、快状態と不快状態、また興奮状態と沈静状態で異なる回帰式を適用した方が脳波からの感情の回帰予測で高い予測精度が得られる可能性を示唆している。また、後頭の独立成分クラスターはいずれかの感情の度合いと相関した活動を示したが、前頭の2個の独立成分クラスター（独立成分クラスター1・2）の活動はどの感情の度合いとも相関しなかった。これは、前頭領域が高次の認知機能など複雑な機能を担っているためだと考えられる[87]。ただし、視覚皮質は感情処理に関わることが示されているが[88]、右楔部の独立成分クラスター7の神経活動には画像刺激の物理特性の影響があった可能性もある。

## 2.4.2 本実験の限界

本実験では、実験参加者間回帰においてチャンスレベルより有意に高い予測精度を示す脳領域が得られた一方、実験参加者内回帰に有効な脳領域は特定されなかった。脳内の感情処理機構には個人差があるため[89]、一般的には実験参加者内回帰の方が高い予測精度を示すと考えられている。しかし、本実験の結果はこの予想に反するものであった。その原因として、実験参加者内回帰ではサンプルサイズが小さくモデルの学習が十分に行えなかったことが考えられる。そのため、同じ実験参加者から十分なトライアル数のデータを得ることができれば、実験参加者内回帰の予測精度が向上する可能性がある。

また、本実験では感情の度合いと相関する脳活動を特定したが、その予測精度が低いという問題点がある。そこで、ディープニューラルネットワークなどの非線形回帰手法を用いて予測精度の向上を試みる必要がある[37]。また、脳領域間のコネクティビティ指標を用いることも有効である可能性がある。

## 2.5 まとめ

本実験では感情を誘発する画像刺激を提示する脳波実験を行い、valenceとarousalの度

合いと相関する活動を示す脳領域を調べた。その結果、4個の独立成分クラスターが個人間で共通して感情の度合いと相関した活動を示し、特に $\theta$ 帯、 $\alpha$ 帯、 $\gamma$ 帯が回帰予測に寄与していた。得られた結果は先行研究と一致しており、生理学的に妥当なものであった。後頭の独立成分クラスターにおける回帰予測には、特に注意と記憶に関連する神経活動が寄与していたと考えられる。これらの脳領域は、脳波からの感情の回帰予測に有効であることが示唆される。

## 第3章 完全閉じ込め状態の ALS 患者の脳波

### 3.1 背景

#### 3.1.1 完全閉じ込め状態の ALS 患者のコミュニケーション

ALS は患者から運動機能とコミュニケーション手段を奪う疾患であり、その後期には患者は閉じ込め状態や完全閉じ込め状態となることがある。閉じ込め状態では眼球運動を用いたコミュニケーションが可能であるが、完全閉じ込め状態では患者は全ての筋肉を動かすことができないため、現在 BCI が唯一のコミュニケーション手段である。近年脳波を用いた BCI を完全閉じ込め状態患者に使用した研究で、課題の種類の高精度で行われたことが報告されている [9, 11–13, 15]。しかし、より高精度でより柔軟なコミュニケーションを実現するためには、脳波による BCI や感情認識システムのさらなる研究・開発が必要である。そして、これらのシステムの設計時には、患者の脳活動情報を考慮することが重要である。もしこれらの患者が健常者と異なる脳活動を示すのであれば、健常者が高精度で使用可能なシステムが患者には適用できない可能性がある。そのため本実験は、これらの患者の脳波の特徴を明らかにすることを目的とする。

#### 3.1.2 ALS 患者の脳波

これまでに閉じ込め状態や完全閉じ込め状態でない ALS 患者の安静時における脳波や脳磁図が様々な研究で報告されている [90–98]。Mai らは 18 人の ALS 患者と 14 人の健常者の周波数帯パワーを比較し、Cz 付近の中心部の電極において  $\alpha$  帯の相対パワーが ALS 患者では低下していることを示した [90]。この研究では  $\delta \cdot \theta \cdot \beta$  帯の相対パワーに有意差は見られなかった。12 人の ALS 患者と 12 人の健常者の閉眼安静状態の脳波を比較した Santhosh らの研究でも同様に、ALS 患者における  $\alpha$  帯パワーの減少が観測されている [95]。また、Jayaram らは ALSFRS-R (ALS Functional Rating Scale-Revised) [99] が 0 の患者と 12 以上の患者で異なる周波数帯パワーを示したと報告している [92]。ALSFRS-R は ALS 患者の障害の進行度を評価した値であり、言語や嚥下、歩行、呼吸困難などの 12 個の評価項目の合計点で表される [99]。各評価項目は 0 から 4 までの 5 段階で点数がつけられてお

り、ALSFRS-R が 0 の患者は会話が不可能で足を動かすこともできず、栄養は非経口または経腸栄養で人工呼吸器が必要な状態、ALSFRS-R が 48 の患者は正常な会話や食事、歩行が可能で呼吸困難のない状態である。Jayaram らの研究では、ALSFRS-R が 12 から 42 の ALS 患者 5 人は健常者より高い  $\gamma$  帯 (30–90 Hz) のパワーを示す一方、ALSFRS-R が 0 の ALS 患者 1 人は健常者より低い  $\gamma$  帯パワーを示した [92]。一方、100 人の ALS 患者と 34 人の健常者を対象とした Nasserroleslami らの研究では、ALS 患者において運動野付近の電極の  $\theta$  帯パワーの低下が見られた [96]。また、21 人の ALS 患者と 16 人の健常者を対象とした Frascini らの研究は、 $\delta \cdot \theta \cdot \alpha \cdot \beta$  帯の相対パワーにグループ間で有意な差が見られなかったと報告している [94]。以上のように、閉じ込め状態や完全閉じ込め状態でない ALS 患者の安静時における脳波の周波数帯パワーを調べた研究では、必ずしも一貫した結果が得られていない。これは、患者群が異なることが大きな原因であると考えられる。各電極における周波数帯パワーに注目したこれらの研究に加えて、ALS 患者における脳領域間のコネクティビティに着目した解析を行う脳波や脳磁図研究も近年増えている [91, 93, 94, 96–98]。これらの研究では、ALS 患者において健常者と異なる機能的コネクティビティの値が見られることが報告されている。

### 3.1.3 完全閉じ込め状態の ALS 患者の脳波

運動機能やコミュニケーション手段が比較的維持されている ALS 患者における安静時脳波の研究に比べて、閉じ込め状態や完全閉じ込め状態の ALS 患者の脳波の報告は非常に少ない [100, 101]。Hohmann らは、2 人の完全閉じ込め状態の ALS 患者の安静時脳波のパワースペクトル密度を報告し、その  $\alpha$  帯のピーク周波数が健常者や完全閉じ込め状態でない ALS 患者よりも低い周波数帯に見られることを示した [102]。Secco らは皮質内電極を用いたコミュニケーションが可能な完全閉じ込め状態患者 1 人と、コミュニケーション手段のない完全閉じ込め状態患者 2 人の安静時脳波を比較し、 $\delta \cdot \alpha \cdot \beta$  帯において差が見られることを報告している [103]。この研究では、コミュニケーションが可能な完全閉じ込め状態患者 1 人の脳波は、コミュニケーション手段のない完全閉じ込め状態患者 2 人の脳波よりも低い  $\delta$  帯の相対パワーと高い  $\alpha \cdot \beta$  帯の相対パワーを示した [103]。また、パワースペクトル密度を計算していない他の研究においても、完全閉じ込め状態の ALS 患者の脳波の時系列信号において、低周波数帯の活動が顕著に見られることが報告されている [104, 105]。一方、ALS ではなく橋出血などにより閉じ込め状態または完全閉じ込め状態となっ

た患者においても正常または遅い律動の脳波が観察されており [106, 107]、 $\delta$  帯の相対パワーの増大と  $\alpha$  帯の相対パワーの減少が報告されている [108]。

### 3.1.4 実験の概要

上記の通り、閉じ込め状態や完全閉じ込め状態でない ALS 患者と健常者の脳波を集団レベルで比較する研究や、少数の完全閉じ込め状態の ALS 患者の脳波を報告する研究はこれまでに実施されてきた。しかし、集団レベルで完全閉じ込め状態の ALS 患者と健常者の脳波の違いを報告する研究はこれまで行われていない。そこで本実験では、完全閉じ込め状態の ALS 患者群と健常者群の脳波から周波数帯パワーを算出して、集団レベルで比較する。また、得られた結果から、完全閉じ込め状態の ALS 患者の脳機能について考察を行う。

実験の概要を図 3.1 に示す。本実験では、患者と健常者の脳波の比較を、(1) 電極レベルと (2) 信号源レベルで行う。信号源レベルの比較では、第 2 章で健常者において感情の回帰予測に有効であると特定された脳領域について、患者と健常者の脳波からその信号源活動を推定し、周波数帯パワーの比較を行う。

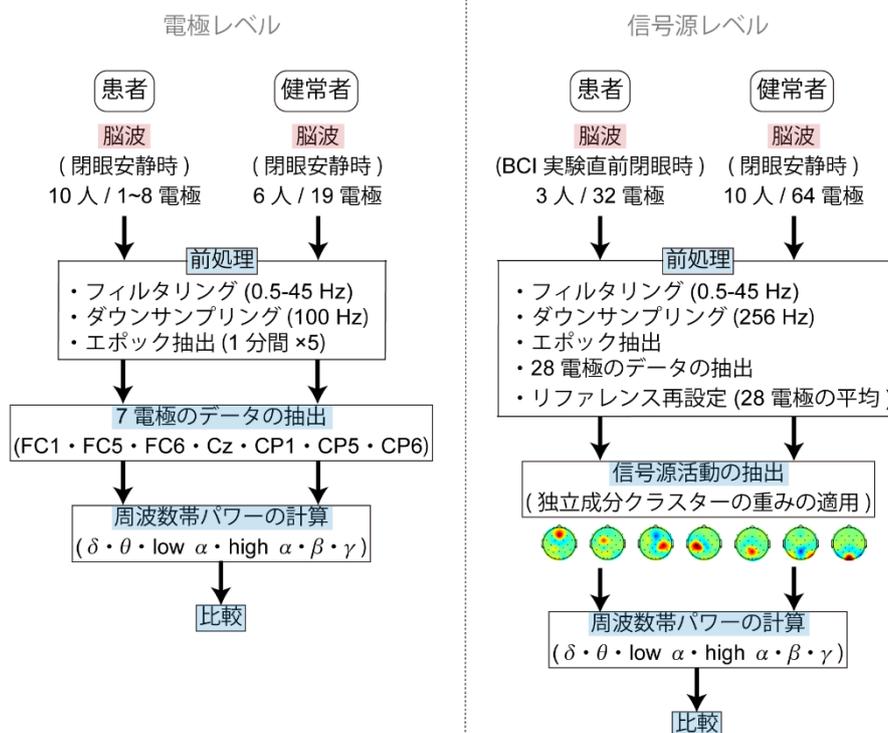


図 3.1 健常者と患者の脳波の比較

## 3.2 方法

### 3.2.1 実験参加者

本実験はドイツのテュービンゲン大学と東京工業大学の研究倫理審査委員会において承認を得ており、電極レベルの比較で使用した脳波データは、ドイツのテュービンゲン大学の共同研究者が計測したものである。電極レベルの比較に用いた脳波データの計測は、6か月以上視線計測装置の使用も含めて眼球運動や他の筋活動によるコミュニケーションがとれていない10人の完全閉じ込め状態のALS患者（男性5人、女性5人、平均年齢47.1歳）と、7人の健常者（男性5人、女性2人、平均年齢45.7歳）に対して行った。これらの実験参加者の情報を表3.1に示す。健常者の男性1人のデータは脳波信号の記録に失敗したため解析から除外した。全患者は在宅医療を受けており、ベッドに横になって人工換気と人工栄養法が施された状態で、正常な概日リズムを示していた [109]。患者の後見人と健常者の実験参加者には実験開始前に実験の説明を行い、同意書にサインを得た。

表 3.1 電極レベルの比較における実験参加者の情報と脳波計測時の使用電極

実験参加者	性別	年齢	ALS 期間 (年)	脳波電極 <sup>a</sup>
完全閉じ込め状態の ALS 患者				
P1	F	72	10	FCC3, FCC4, FCC5, FCC6, Cz
P2	M	62	4	AF3, AF4, FC1, FC5, FC6, CP1, CP5, CP6
P3	F	79	7	FC3, FC4, FC5, FC6, Cz
P4	F	26	4	FC1, FC2, FC5, FC6, CP1, CP2, CP5, CP6
P5	M	58	7	FC1, FC2, FC5, FC6, CP1, CP2, CP5, CP6
P6	M	37	8	FC5, FC6, C5, C6, Cz, T9, T10
P7	F	56	7	FC3, FC4, FC5, FC6, Cz
P8	F	33	6	FC1
P9	M	23	4	F3, F4, C3, C4, Cz
P10	M	25	5	FC5, FC6, C5, C6

健常者			
H1	M	26	
H2	F	29	
H3	F	51	AF3, AF4, <b>FC1</b> , FC2, FC3, FC4, <b>FC5</b> ,
H4 <sup>b</sup>	M	50	<b>FC6</b> , C5, C6, <b>Cz</b> , <b>CP1</b> , CP2, <b>CP5</b> , <b>CP6</b> ,
H5	M	65	Oz
H6	M	49	
H7	M	50	

<sup>a</sup> 患者の計測では使用電極は患者ごとに異なる。健常者の計測では全て同じ電極を使用した。解析に使用した電極は太字で示す。

<sup>b</sup> 健常者 H4 のデータは脳波信号の記録に失敗したため解析から除外した。

信号源レベルの比較に用いた患者の脳波データは、上記 10 人の患者の内 3 人（患者 P5・P6・P9）から計測したものである。一方、信号源レベルの比較に用いた健常者の脳波データは、第 2 章の実験参加者 26 人の内 10 人の脳波データである。

### 3.2.2 実験手順

電極レベルの比較で使用した脳波データの計測では、各患者・健常者に脳波計を装着した後、閉眼安静状態の脳波を 5-20 分間記録した。実験参加者には脳波計測の開始前に、眠らざりリラックスし何も考えないように指示した。加えて健常者には、頭や体を動かさないように指示した。脳波計測には V-Amp とパッシブ電極（Brain Products GmbH, Gilching, Germany）を使用し、頭部に 10-5 法に基づき電極を [110]、右乳様突起にリファレンス用電極を配置した。サンプリング周波数は実験参加者ごとに 200、250、または 500 Hz とした。患者の顔と頭部には、眼電位計測用の電極、あごの筋電位計測用の電極、近赤外分光法のセンサーを他の臨床・研究目的のために配置した。全健常者の頭部には同じ位置に 16 個の脳波電極を配置したが、臨床・研究上の制約から、患者の計測で使用した脳波電極の数と位置は患者により異なる。電極レベルの比較用の計測に使用した脳波電極の位置を図 3.2 に、実験参加者ごとの使用電極は表 3.1 に示す。

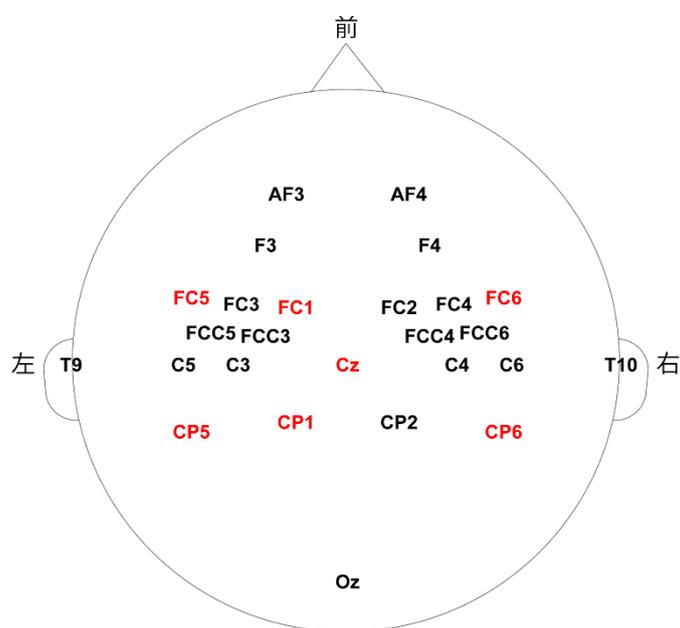


図 3.2 電極レベルの比較に使用した患者と健常者の安静時脳波の電極の位置

電極レベルの比較に使用した電極は赤字で示す。

信号源レベルの比較では、電極レベルの計測とは異なる脳波データを使用した。これは、電極レベルの比較で使用した脳波データが、信号源推定を行えるほど多くの電極では計測されていないためである。信号源レベルの比較に用いた患者の脳波データは、3人の患者（患者 P5・P6・P9）の 32 電極の脳波データである（図 3.3）。計測には BrainAmp DC と actiCAP snap (Brain Products GmbH, Gilching, Germany) を使用した。このデータは閉眼安静時に計測されたものではなく、BCI 実験直前の数十秒のデータであり、患者はこの間閉眼状態であった。患者 P5 のデータのサンプリング周波数は 2500 Hz であり、患者 P6 と P9 のデータのサンプリング周波数は 500 Hz であった。また、信号源レベルの比較用の健常者のデータとして、第 2 章で計測した健常者の 64 電極の 5 分間の閉眼安静状態の脳波データを使用した。このデータのサンプリング周波数は 2048 Hz である。

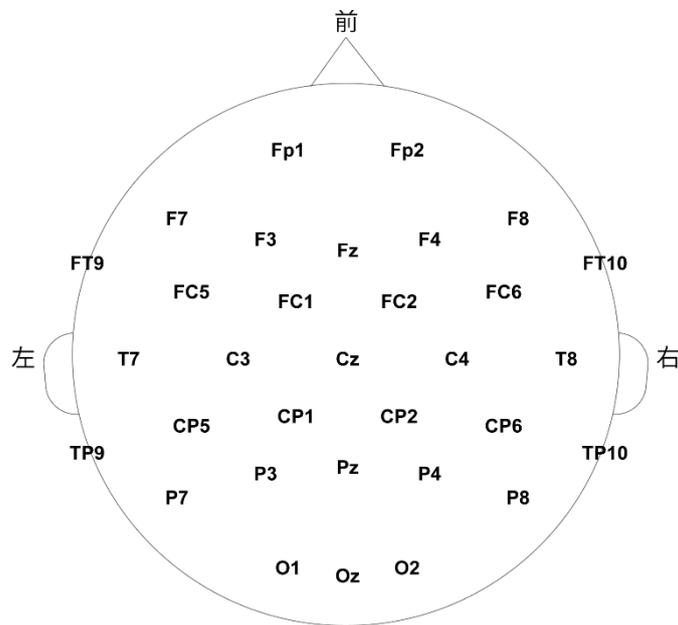


図 3.3 信号源レベルの比較に使用した患者の脳波データの 32 電極の配置

### 3.2.3 データ解析

脳波データの解析には、MATLAB R2016b と EEGLAB 14.1.1 [65] を使用した。電極レベルの比較では、脳波データの前処理として、脳活動に関係しないノイズなどを取り除くためにカットオフ周波数 0.5 Hz のハイパスフィルタと 45 Hz のローパスフィルタを適用し、データ量削減のためにサンプリング周波数を 100 Hz とするダウンサンプリングを行った。その後、1 分間のデータを 1 エポックとして、実験参加者ごとに筋活動などのアーティファクトを含まない 5 エポックを目視で選択し抽出した。

脳波計測に使用した電極が患者により異なることから、その中でも使用頻度の高い 7 電極 (FC1・FC5・FC6・Cz・CP1・CP5・CP6) のデータを解析に使用した。表 3.2 に患者の脳波計測で使用した電極の使用回数を示す。電極 FC5 と FC6 は 7 人の患者 (患者 P2・P3・P4・P5・P6・P7・P10) の計測に、電極 Cz は 5 人の患者 (患者 P1・P3・P6・P7・P9) の計測に、電極 FC1 は 4 人の患者 (患者 P2・P4・P5・P8) の計測に、電極 CP1 と CP5 と CP6 は 3 人の患者 (患者 P2・P4・P5) の計測に使用した。これらの 7 電極について、実験参加者ごとに高速フーリエ変換を繰り返し使用して脳波からパワースペクトル密度を計算した。時間窓は 1 秒、オーバーラップは 0.25 秒として、窓関数にはハン窓を使用

した。得られたパワースペクトル密度から、 $\delta$ 帯 (1–3 Hz)、 $\theta$ 帯 (4–7 Hz)、low  $\alpha$ 帯 (8–10 Hz)、high  $\alpha$ 帯 (11–13 Hz)、 $\beta$ 帯 (14–30 Hz)、 $\gamma$ 帯 (31–45 Hz) の平均パワーを計算した。また、実験参加者ごとの合計パワーの違いを考慮し、1–45 Hz の合計パワーに占める各周波数帯のパワーの割合 (相対パワー) も算出した。周波数帯のパワーと相対パワーについて、患者群と健常者群で比較を行った。

**表 3.2 電極レベルの比較における患者の脳波計測時の電極の使用回数**

患者数	脳波電極 <sup>a</sup>
7	<b>FC5, FC6</b>
5	<b>Cz</b>
4	<b>FC1</b>
3	<b>CP1, CP5, CP6</b>
2	FC2, FC3, FC4, C5, C6, CP2
1	AF3, AF4, F3, F4, FCC3, FCC4, FCC5, FCC6, C3, C4, T9, T10

<sup>a</sup> 解析に使用した電極は太字で示す。

サンプルサイズが小さいため、患者群と健常者群の周波数帯パワー及び周波数帯相対パワーの比較にはノンパラメトリック検定である両側のウィルコクソンの順位和検定を使用した。各周波数・各電極でウィルコクソンの順位和検定を行った後、42回 (6周波数帯×7電極) の多重比較を補正するため、得られた p 値は Benjamini–Hochberg 法により false discovery rate 補正を行った [111]。

信号源レベルでの比較では、脳波データの前処理として、始めにカットオフ周波数 0.5 Hz のハイパスフィルタと 45 Hz のローパスフィルタを適用し、256 Hz へのダウンサンプリングを行った。続いて、患者の脳波データにおいて、脳波の記録開始から BCI 実験開始までの数十秒のデータを抽出した。各患者の脳波データの長さを表 3.3 に示す。また、健常者の 5 分間の脳波データからは、3 分間のデータを抽出した。その後、健常者の脳波計測で使用した 64 電極 (図 2.3) と患者の脳波計測で使用した 32 電極 (図 3.3) で共通している 28 電極 (Fp1、Fz、F3、F7、FC5、FC1、C3、T7、CP5、CP1、Pz、P3、P7、O1、Oz、O2、P4、P8、CP6、CP2、Cz、C4、T8、FC6、FC2、F4、F8、Fp2) のデータを取り出した。これらの 28 電極の脳波データから、第 2 章で推定した頭皮上電極から独立成分クラスターへの重みを用いて、信号源活動を推定した。図 3.4 に頭皮上電極から各独立成分クラスター

への重みを示す。得られた 7 個の信号源活動について、電極レベルの比較と同様に周波数帯パワーを計算し、患者群と健常者群で比較を行った。統計検定には両側のウィルコクソンの順位和検定を使用し、Benjamini-Hochberg 法により 42 回 (6 周波数帯×7 信号源活動) の多重比較を補正した [111]。

表 3.3 信号源レベルの比較における患者の 32 電極脳波データの長さ

完全閉じ込め状態の ALS 患者	データの長さ (秒)
P5	80
P6	160
P9	20

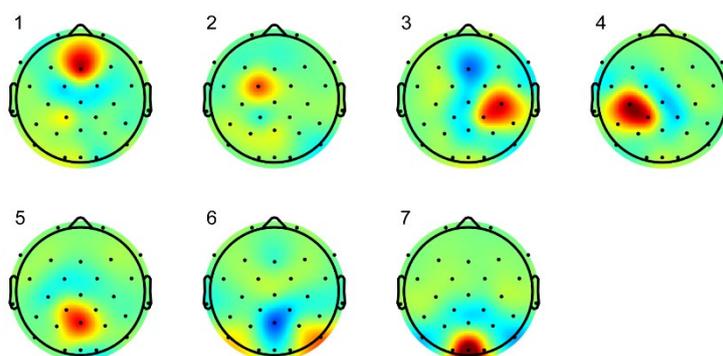


図 3.4 28 電極から独立成分クラスターへの重み

### 3.3 結果

#### 3.3.1 時系列信号

患者 P1 と健常者 H3 の電極 Cz における脳波の時系列信号を図 3.5 に示す。患者の脳波は健常者の脳波に比べて遅い波に占められていることが分かる。

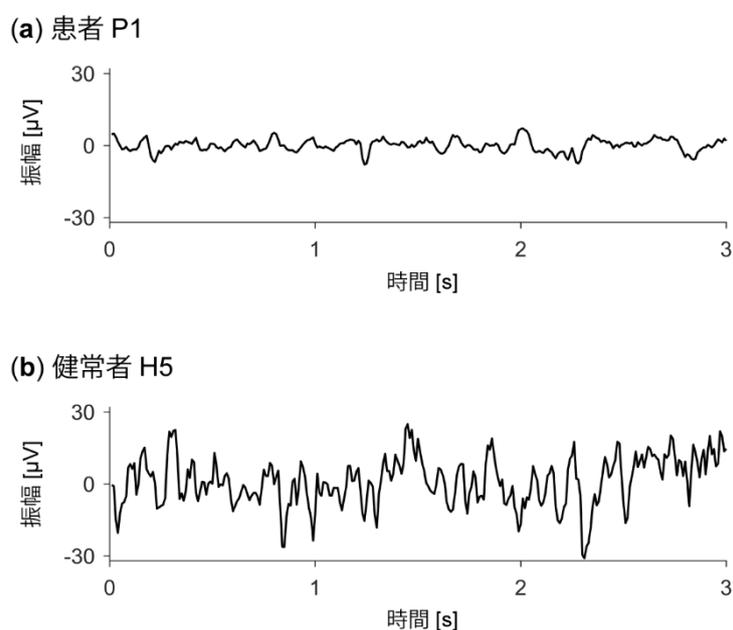


図 3.5 電極 Cz における患者と健常者の脳波の時系列信号

(a) 患者 P1 (b) 健常者 H3

### 3.3.2 電極の周波数帯パワー

両側の 2 標本 t 検定と F 検定を行った結果、どの脳波電極を用いた場合でも、患者群と健常者群で年齢の平均と分散に有意な差は見られなかった ( $p > 0.3$ )。

図 3.6 に電極 FC1・FC5・FC6・Cz・CP1・CP5・CP6 における患者と健常者の安静時脳波の周波数帯パワーを示す。統計検定の結果、high  $\alpha$  帯 (図 3.6d) では電極 FC5 において、 $\beta$  帯 (図 3.6e) と  $\gamma$  帯 (図 3.6f) では電極 FC1・FC5・FC6・Cz において、患者群と健常者群でパワーに有意な差が見られた ( $p < 0.05$ )。また、図 3.7 に電極 FC1・FC5・FC6・Cz・CP1・CP5・CP6 における患者と健常者の安静時脳波の周波数帯相対パワーを示す。統計検定の結果、どの電極、どの周波数帯においても相対パワーに有意な差は見られなかった。

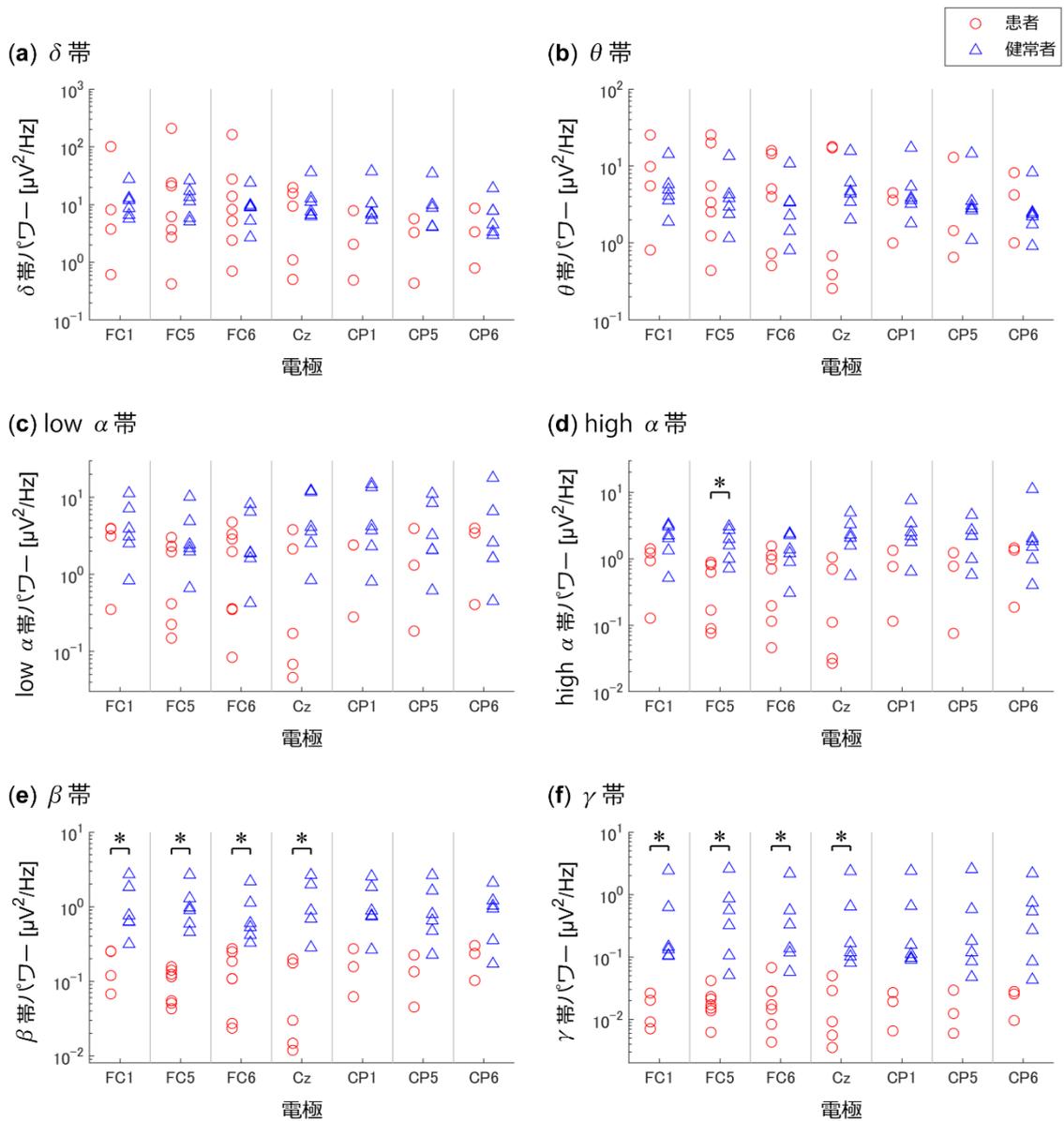


図 3.6 患者と健常者の周波数帯パワー（電極）

(a)  $\delta$  帯 (1-3 Hz)      (b)  $\theta$  帯 (4-7 Hz)      (c) low  $\alpha$  帯 (8-10 Hz)

(d) high  $\alpha$  帯 (8-13 Hz)      (e)  $\beta$  帯 (14-30 Hz)      (f)  $\gamma$  帯 (31-45 Hz)

\*  $p < 0.05$  (両側のウィルコクソンの順位和検定、false discovery rate 補正 [111])

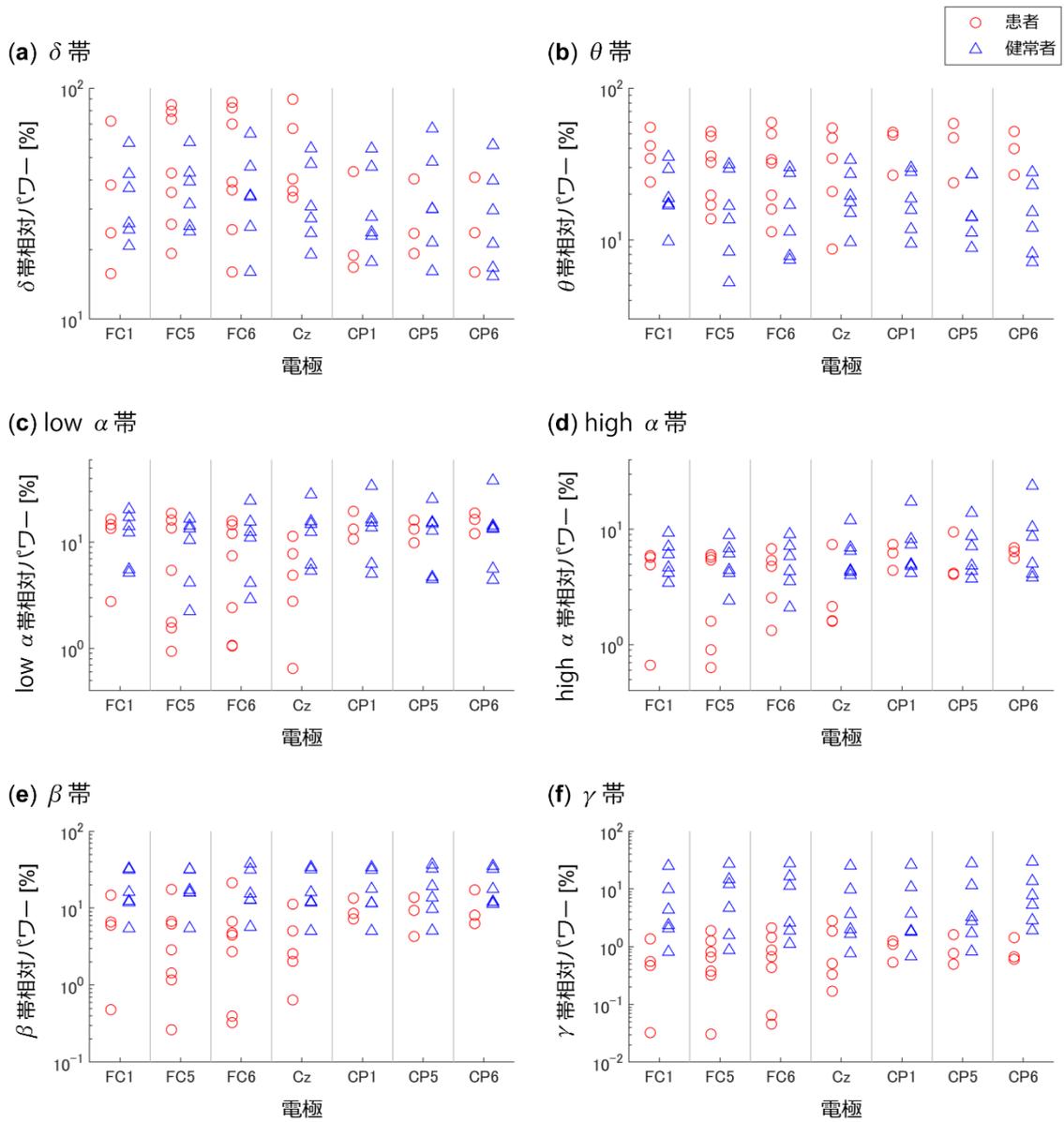


図 3.7 患者と健常者の周波数帯相対パワー（電極）

- (a)  $\delta$  帯 (1–3 Hz)      (b)  $\theta$  帯 (4–7 Hz)      (c) low  $\alpha$  帯 (8–10 Hz)  
 (d) high  $\alpha$  帯 (8–13 Hz)    (e)  $\beta$  帯 (14–30 Hz)    (f)  $\gamma$  帯 (31–45 Hz)

### 3.3.3 信号源の周波数帯パワー

図 3.8 に信号源における患者と健常者の周波数帯パワーを示す。統計検定の結果、low  $\alpha$  帯（図 3.8c）では独立成分クラスター 1・3・4・6・7 において、high  $\alpha$  帯（図 3.8d）

では全独立成分クラスター（独立成分クラスター1・2・3・4・5・6・7）において、 $\beta$ 帯（図 3.8e）では独立成分クラスター3・4・5・6・7において、 $\gamma$ 帯（図 3.8f）では独立成分クラスター3・5において、患者群と健常者群でパワーに有意な差が見られた（ $p < 0.05$ ）。

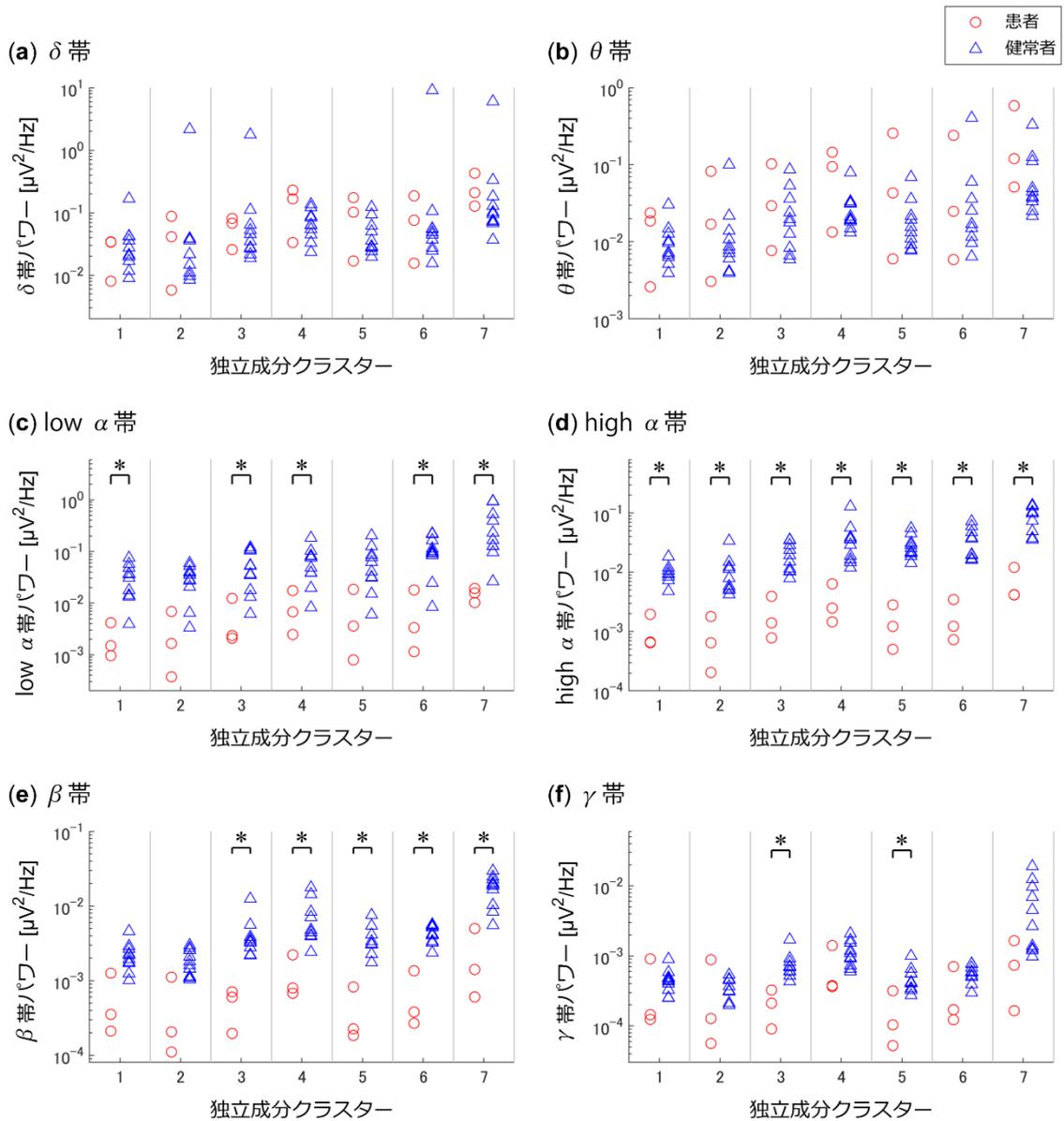


図 3.8 患者と健常者の周波数帯パワー（独立成分クラスター）

- (a)  $\delta$  帯 (1-3 Hz)      (b)  $\theta$  帯 (4-7 Hz)      (c) low  $\alpha$  帯 (8-10 Hz)  
 (d) high  $\alpha$  帯 (8-13 Hz)      (e)  $\beta$  帯 (14-30 Hz)      (f)  $\gamma$  帯 (31-45 Hz)

\*  $p < 0.05$ （両側のウィルコクソンの順位和検定、false discovery rate 補正 [111]）

### 3.4 考察

本実験では、完全閉じ込め状態の ALS 患者と健常者の脳波から周波数帯パワーを算出し、集団レベルでの比較を行った。中心部付近の電極を用いた解析の結果、患者群では high  $\alpha$  帯、 $\beta$  帯、 $\gamma$  帯のパワーが有意に減少していた。この結果は、ALSFRS-R が 0 の ALS 患者 1 人は健常者より低い  $\gamma$  帯パワーを示したと報告した Jayaram らの研究 [92] や、完全閉じ込め状態の ALS 患者 2 人が健常者や完全閉じ込め状態でない ALS 患者よりも低い周波数帯に  $\alpha$  帯のピーク周波数を示したと報告した Hohmann らの研究 [102] と一致している。また、第 2 章で推定した独立成分クラスターの信号源活動を用いた解析の結果、患者群における low  $\alpha$  帯、high  $\alpha$  帯、 $\beta$  帯、 $\gamma$  帯のパワー減少が見られた。これらのパワー差は、完全閉じ込め状態の ALS 患者とのコミュニケーションを目的とした BCI や感情認識システムを設計する際に考慮する必要がある。

#### 3.4.1 患者の脳機能

患者における high  $\alpha$  帯パワーの減少の一因として、注意の低下が考えられる。健常者において  $\alpha$  帯のピーク周波数は注意に関わる脳領域の活動と関連することが示されており [112]、Hohmann らが報告した通り患者ではこのピークがより低い周波数帯に移動した結果 high  $\alpha$  帯パワーが減少していると推測される [102]。社会的相互作用の喪失による注意の低下が患者において予測されており [10]、本実験の結果もこれを支持しているが、これらの患者の注意機能を定量的に評価する研究はこれまで行われていない。これは、検査を可能にするほど高い精度の BCI が、これらの患者で実現されていないためである。

一方、 $\beta$  帯と  $\gamma$  帯におけるパワー減少の原因の一つとして、認知機能の低下が考えられる。アルツハイマー病患者と健常者の閉眼安静状態の脳波を比較した研究では、一部の電極においてアルツハイマー病患者の  $\alpha$  帯と  $\beta$  帯のパワーが健常者より低く、 $\delta$  帯と  $\theta$  帯のパワーが健常者より高いことが報告されている [113]。また、 $\gamma$  帯の活動の変化は認知機能障害と関連付けられてきた [114]。一部の ALS 患者は実行機能や言語などの領域で認知障害を示すことが知られており [115–118]、またこの認知障害は ALS が進行するほどより頻繁に見られることが報告されている [119]。現在のところ完全閉じ込め状態患者の認知機能を検査することは難しく、課題時の事象関連電位から完全閉じ込め状態患者の認知機能は課

題の指示を理解し実行することができる程度には維持されていると考えられている [104], [120]。しかし、ある患者では、聴覚刺激を用いたオドボール課題時の事象関連電位の波形が健常者のものと異なることが報告されており、認知機能の低下と関連づけられている [15]。一方、アルツハイマー病患者が健常者に比べて開眼安静状態時に有意に高い $\gamma$ 帯のパワーを示したと報告している研究もあり [121]、完全閉じ込め状態の ALS 患者における $\gamma$ 帯パワーの低下が認知機能の低下を反映しているとは結論づけることはできない。完全閉じ込め状態患者の認知機能を定量的に評価するためにも、二択の質問ではなくより柔軟なコミュニケーションを可能にする BCI が必要である。また、ALS 患者において認知機能と周波数帯パワーの関係を調べるには、これらを縦断的に計測する研究が求められる。

患者における high  $\alpha$  帯と $\gamma$ 帯のパワー減少の他の原因として、完全閉じ込め状態患者における運動制御の喪失が考えられる。運動の実行や想起に関連して中心部付近の脳波の $\alpha$ 帯パワーに変動が見られることが知られており、事象関連脱同期や事象関連同期と呼ばれている [85]。また、皮質脳波を用いた研究では、 $\gamma$ 帯は運動の実行と関わると報告されている [86]。本実験は安静状態における脳波を計測したが、完全閉じ込め状態患者において脳の運動関連領域の神経活動が減少した結果、随意運動の実行時でなくとも high  $\alpha$  帯パワーと $\gamma$ 帯パワーが低下していた可能性がある。一方、 $\gamma$ 帯などの高周波数帯は筋活動によるアーティファクトが含まれやすい周波数帯である [122]。脳波計測中は動かないよう実験前に指示を出したが、健常者では頭部の筋活動が脳波に含まれていた可能性もある。

### 3.4.2 信号源の活動

第 2 章では健常者において感情の回帰予測に寄与する脳領域とその周波数帯を調べた。その結果、運動に関連すると推測される中心前回（独立成分クラスター4）の $\alpha$ 帯と $\gamma$ 帯は不快感合いの予測に、注意に関連すると推測される中帯状皮質（独立成分クラスター5）の $\alpha$ 帯は興奮度合いの予測に、注意と記憶に関連すると推測される楔前部（独立成分クラスター6）の $\alpha$ 帯は不快感合いと興奮度合いの予測に寄与していた。また、楔部（独立成分クラスター7）の $\theta$ 帯も感情の度合いの予測に寄与していた。

本実験の信号源レベルの周波数帯パワーの比較の結果、患者において中心前回（独立成分クラスター4）の low  $\alpha$  帯と high  $\alpha$  帯のパワーの低下が見られたが、 $\gamma$ 帯パワーは健常者との有意差は見られなかった。しかし、完全閉じ込め状態患者は運動機能を喪失していることから、この領域の神経活動から患者の不快感合いを回帰予測することは難しいと推測さ

れる。また、中帯状皮質（独立成分クラスター5）の high  $\alpha$  帯と楔前部（独立成分クラスター6）の low/high  $\alpha$  帯も患者において有意なパワー低下が見られたことから、これらの領域は患者の感情の度合いの回帰予測に有効でない可能性がある。しかし、信号源レベルの比較に用いた患者の脳波データは安静状態で計測したものではなく BCI 実験直前のものであるため、患者がリラックスしておらずその結果  $\alpha$  帯パワーが低下していた可能性がある。また、先行研究同様、患者の  $\alpha$  帯が低周波数帯に移動したことも考えられる [102, 109]。一方、楔部（独立成分クラスター7）の  $\theta$  帯パワーは患者群と健常者群で有意な差が見られなかったため、患者の感情の回帰予測に有効である可能性がある。しかし、完全閉じ込め状態の ALS 患者の  $\alpha$  帯が健常者よりも低周波数帯に見られるという報告に基づき [102, 109]、患者の  $\theta$  帯と  $\alpha$  帯の周波数を患者ごとに計算する必要があると考えられる [1]。

### 3.4.3 本実験の限界

電極レベルの周波数帯パワーを用いた比較では high  $\alpha$  帯、 $\beta$  帯、 $\gamma$  帯において患者群と健常者群で有意差が見られたが、合計パワーの補正を行った周波数帯相対パワーの比較ではどの周波数帯においても有意差は見られなかった。これは、周波数帯パワーを用いた比較では実験参加者ごとの合計パワーの差が結果に大きく影響したことを示唆しており、患者群と健常者群ではそのパワースペクトル密度の分布に差がない可能性がある。しかし、本実験では非常に少ない患者のデータしか得られなかったため、サンプルサイズが小さく検定力が低かった可能性もある。患者群と健常者群における  $\gamma$  帯相対パワーを比較した図 3.7f を見ると、患者群の  $\gamma$  帯相対パワーが健常者群のものより低い傾向が見られる。この図の電極 FC1・FC5・FC6・CP5・CP6 において、多重比較補正なしの p 値は 0.05 を下回っていた。しかし、Benjamini-Hochberg 法により多重比較を補正した結果 [111]、これらの電極の p 値は 0.05 を上回った。また、本実験では high  $\alpha$  帯、 $\beta$  帯、 $\gamma$  帯における周波数帯パワーの減少という結果を得たが、3.1 節で述べた通り、患者群が異なると同じ解析をしても結果が異なる可能性がある。そのため、同様の解析をより多くの患者を対象として行い、本実験の結果と比較する必要がある。また、臨床・研究上の制約のため本実験では電極レベルの比較において中心部付近の電極のみを使用した。しかし、患者の脳波は脳領域ごとに異なる特徴を示す可能性がある。そのため、前頭や側頭、後頭の電極においても患者の脳波を計測し、これらの電極でも本実験と同様の結果が得られるか検証する必要がある。

### 3.5 まとめ

完全閉じ込め状態の ALS 患者と健常者の脳波の時系列信号を比較した結果、患者の脳波では遅い周波数帯の活動が顕著に見られることが確かめられた。さらに、中心部の電極において集団レベルで周波数帯パワーを比較した結果、high  $\alpha$  帯、 $\beta$  帯、 $\gamma$  帯において患者群における有意なパワーの減少が見られた。この結果は完全閉じ込め状態の ALS 患者における注意・認知機能の低下を示唆しており、これらの患者では複雑で難解な課題を含む BCI システムの実行が難しい可能性がある。しかし、これらの患者において注意・認知機能を検査するためには BCI のさらなる改良が必要である。また、これらの患者の脳波では high  $\alpha$  帯、 $\beta$  帯、 $\gamma$  帯が健常者とは異なる活動を示すことから、これらの周波数帯の特徴に基づく BCI や感情認識システムは健常者において高い精度で使用可能であっても、完全閉じ込め状態の ALS 患者のコミュニケーション手段としては有効でない可能性がある。電極レベルの比較に加えて信号源レベルの比較も行った結果、第 2 章で健常者において感情の回帰予測に寄与すると特定された脳領域・周波数帯の内、楔部（独立成分クラスター7）の  $\theta$  帯パワーは患者群でも維持されていたことから、この領域の神経活動が患者においても感情の回帰予測に有効である可能性がある。

## 第4章 結論

### 4.1 本研究における成果

本研究では健常者に対して感情を誘発する脳波実験を行い、実験参加者間で共通して感情の回帰予測に有効な脳領域を特定した。これらは主に頭頂・後頭部の脳領域であり、注意と記憶に関連する神経活動がその回帰予測に寄与していたと考えられる。

また、完全閉じ込め状態の ALS 患者と健常者の電極レベルの周波数帯パワーを集団レベルで比較した結果、患者群における high  $\alpha$  帯、 $\beta$  帯、 $\gamma$  帯のパワー減少が見られた。これは、患者の注意・認知機能の低下を示唆している。一方、健常者において感情の回帰予測に有効であった脳領域・周波数帯の内、楔部の  $\theta$  帯パワーは患者においても維持されており、患者の感情の回帰予測にも有効である可能性がある。

### 4.2 完全閉じ込め状態の ALS 患者の脳波による感情の回帰予測

本研究では、楔部の  $\theta$  帯が完全閉じ込め状態の ALS 患者の感情の回帰予測に有効である可能性のある脳領域・周波数帯であるという結果が得られた。一方、不快度合いや興奮度合いの回帰予測に有効な楔前部と中帯状皮質の  $\alpha$  帯パワーは、患者において低下していた。しかし、完全閉じ込め状態の ALS 患者の  $\alpha$  帯が健常者よりも低周波数帯に見られるため [102, 109]、患者の  $\theta$  帯と  $\alpha$  帯の周波数を患者ごとに計算することで、これらの脳領域の  $\alpha$  帯も患者の感情の回帰予測に有効である可能性がある [1]。本研究で得られた完全閉じ込め状態の ALS 患者に関するこれらの実験結果は、安静状態時のデータに基づいている。そのため、患者において感情の回帰予測に有効な脳領域を特定するためには、患者に対して感情を誘発し脳波を計測する実験を行う必要がある。

完全閉じ込め状態の ALS 患者において、体性感覚路や聴覚路が強く障害される一方、視覚路や嗅覚路などは障害が比較的少ないことが報告されている [123]。また、完全閉じ込め状態の ALS 患者の磁気共鳴画像において、他の大脳皮質領域に比べて後頭葉は萎縮を示さないという報告もある [124]。これらの研究は、完全閉じ込め状態の ALS 患者とのコミュニケーション手段として、視覚情報の利用が有効である可能性を示唆している。完全閉じ込め状態の ALS 患者の視覚機能は、角膜の乾燥などにより大きく損なわれることが多い。し

かし、きめ細かい介護により、その視覚機能の一部は維持することができる。Okaharaらは定常状態視覚誘発電位を用いたBCIが、介護により視覚機能の一部が維持されている完全閉じ込め状態のALS患者において使用可能であることを示している [13]。以上の研究と本研究の結果から、患者が開眼状態で周囲を見ている間には、頭頂や後頭の $\theta$ 帯と $\alpha$ 帯の活動から感情の回帰予測が行える可能性がある。

しかし、感情を誘発する刺激に対してALS患者は健常者とは異なる脳活動を示すことが報告されているため [125]、健常者のデータに基づいた予測モデルでは患者の感情の予測に失敗する可能性がある。そのため、患者の感情認識時には個人ごとにモデルを作成する必要がある。また、これらの可能性を検証するためには、患者に対して感情を誘発する脳波実験を行う必要がある。実験の際には、可能であれば患者から刺激により誘発された感情を直接報告してもらうことが望ましい。これは、ALS患者は健常者とは異なる感情を経験している可能性があるためである [126]。しかし、感情の報告のためには言語によるコミュニケーションの実現が必要であり、これらの患者が利用可能なBCIシステムのさらなる研究が必要である。

### 4.3 今後の展望

感情の回帰予測の精度向上のために、ディープニューラルネットワークなどの非線形回帰手法やコネクティビティ指標などを試みてその有効性を検証する必要がある。また、感情を誘発する刺激の種類により活性化される脳領域が異なるため [21]、音声刺激や風 [127] など他のモダリティを用いた感情誘発実験を行い、複数のモダリティ間で共通して感情の予測に有効な脳領域を特定することも重要である。

また、本研究では完全閉じ込め状態のALS患者における感情の回帰予測の適用可能性を検討したが、他の疾患を持つ患者への適用可能性についても検討を行う必要がある。加えて、完全閉じ込め状態のALS患者のコミュニケーション手段として、課題の種類や識別などにより患者の言葉を伝えるBCIの研究も重要である。これらのBCIシステムの研究では、本研究の第3章において示唆された患者の注意・認知機能の低下を考慮し、注意・認知機能が低下していても利用可能なシステムを開発する必要がある。

## 謝辞

本研究を進めるにあたりご指導を賜りました東京工業大学科学技術創成研究院の吉村奈津江准教授と小池康晴教授に心から感謝いたします。また、数々のご助言をいただいた花王株式会社感覚科学研究所の緒方洋輔研究員、東京工業大学科学技術創成研究院の神原裕行助教と川瀬利弘助教にお礼を申し上げます。

本論文をまとめるにあたりご助言をいただいた東京工業大学工学院の金子寛彦教授、八木透准教授、同大学科学技術創成研究院の小尾高史准教授に感謝の意を表します。

ご協力いただいた患者様とご家族・介護者の方々、その他実験に参加して下さった皆様、データを提供して下さり解析に多大なるご支援をいただいたチュービンゲン大学のNiel Birbaumer 教授、Ujwal Chaudhary 研究員、Aygul Rana 氏、Azim Malekshahi 氏、Alessandro Tonin 氏、Andres Jaramillo-Gonzalez 氏に厚く御礼申し上げます。

## 参考文献

- [1] W. Klimesch, “EEG alpha and theta oscillations reflect cognitive and memory performance: A review and analysis,” *Brain Res. Rev.*, vol. 29, no. 2–3, pp. 169–195, 1999, doi: 10.1016/S0165-0173(98)00056-3.
- [2] U. Chaudhary, N. Birbaumer, and A. Ramos-Murguialday, “Brain–computer interfaces for communication and rehabilitation,” *Nat. Rev. Neurol.*, vol. 12, no. 9, pp. 513–525, 2016, doi: 10.1038/nrneurol.2016.113.
- [3] L. F. Nicolas-Alonso and J. Gomez-Gil, “Brain Computer Interfaces, a Review,” *Sensors*, vol. 12, no. 2, pp. 1211–1279, 2012, doi: 10.3390/s120201211.
- [4] M.-K. Kim, M. Kim, E. Oh, and S.-P. Kim, “A Review on the Computational Methods for Emotional State Estimation from the Human EEG,” *Comput. Math. Methods Med.*, vol. 2013, p. 573734, 2013, doi: 10.1155/2013/573734.
- [5] S. M. Alarcão and M. J. Fonseca, “Emotions Recognition Using EEG Signals: A Survey,” *IEEE Trans. Affect. Comput.*, vol. 10, no. 3, pp. 374–393, 2019, doi: 10.1109/TAFFC.2017.2714671.
- [6] A. Al-Nafjan, M. Hosny, Y. Al-Ohali, and A. Al-Wabil, “Review and Classification of Emotion Recognition Based on EEG Brain-Computer Interface System Research: A Systematic Review,” *Applied Sciences*, vol. 7, no. 12, p. 1239, 2017, doi: 10.3390/app7121239.
- [7] A. Chiò *et al.*, “Global Epidemiology of Amyotrophic Lateral Sclerosis: A Systematic Review of the Published Literature,” *Neuroepidemiology*, vol. 41, no. 2, pp. 118–130, 2013, doi: 10.1159/000351153.
- [8] N. Birbaumer *et al.*, “A spelling device for the paralysed,” *Nature*, vol. 398, no. 6725, pp. 297–298, 1999, doi: 10.1038/18581.
- [9] M. Naito, Y. Michioka, K. Ozawa, Y. Ito, M. Kiguchi, and T. Kanazawa, “A communication means for totally locked-in ALS patients based on changes in cerebral blood volume measured with near-infrared light,” *IEICE Trans. Inf. Syst.*, vol. E90-D, no. 7, pp. 1028–1037, 2007, doi: 10.1093/ietisy/e90-d.7.1028.
- [10] A. Kübler and N. Birbaumer, “Brain–computer interfaces and communication in paralysis: Extinction of goal directed thinking in completely paralysed patients?,” *Clin. Neurophysiol.*, vol. 119, no. 11, pp. 2658–2666, 2008, doi: 10.1016/j.clinph.2008.06.019.
- [11] G. Gallegos-Ayala, A. Furdea, K. Takano, C. A. Ruf, H. Flor, and N. Birbaumer, “Brain communication in a completely locked-in patient using bedside near-infrared spectroscopy,” *Neurology*, vol. 82, no. 21, pp. 1930–1932, 2014, doi:

10.1212/WNL.0000000000000449.

- [12] C. Guger *et al.*, “Complete Locked-in and Locked-in Patients: Command Following Assessment and Communication with Vibro-Tactile P300 and Motor Imagery Brain-Computer Interface Tools,” *Front. Neurosci.*, vol. 11, p. 251, 2017, doi: 10.3389/fnins.2017.00251.
- [13] Y. Okahara *et al.*, “Long-term use of a neural prosthesis in progressive paralysis,” *Sci. Rep.*, vol. 8, no. 1, p. 16787, 2018, doi: 10.1038/s41598-018-35211-y.
- [14] M. K. Ardali, A. Rana, M. Purmohammad, N. Birbaumer, and U. Chaudhary, “Semantic and BCI-performance in completely paralyzed patients: Possibility of language attrition in completely locked in syndrome,” *Brain Lang.*, vol. 194, pp. 93–97, 2019, doi: 10.1016/J.BANDL.2019.05.004.
- [15] C.-H. Han, Y.-W. Kim, D. Y. Kim, S. H. Kim, Z. Nenadic, and C.-H. Im, “Electroencephalography-based endogenous brain–computer interface for online communication with a completely locked-in patient,” *J. Neuroeng. Rehabil.*, vol. 16, no. 1, p. 18, 2019, doi: 10.1186/s12984-019-0493-0.
- [16] A. R. Murguialday *et al.*, “Transition from the locked in to the completely locked-in state: A physiological analysis,” *Clin. Neurophysiol.*, vol. 122, no. 5, pp. 925–933, 2011, doi: 10.1016/j.clinph.2010.08.019.
- [17] P. Ekman, “An argument for basic emotions,” *Cogn. Emot.*, vol. 6, no. 3–4, pp. 169–200, 1992, doi: 10.1080/02699939208411068.
- [18] J. A. Russell, “A circumplex model of affect.,” *J. Pers. Soc. Psychol.*, vol. 39, no. 6, pp. 1161–1178, 1980, doi: 10.1037/h0077714.
- [19] I. B. Mauss and M. D. Robinson, “Measures of emotion: A review,” *Cogn. Emot.*, vol. 23, no. 2, pp. 209–237, 2009, doi: 10.1080/02699930802204677.
- [20] J. Posner, J. A. Russell, and B. S. Peterson, “The circumplex model of affect: An integrative approach to affective neuroscience, cognitive development, and psychopathology,” *Dev. Psychopathol.*, vol. 17, no. 3, pp. 715–734, 2005, doi: 10.1017/S0954579405050340.
- [21] K. L. Phan, T. Wager, S. F. Taylor, and I. Liberzon, “Functional Neuroanatomy of Emotion: A Meta-Analysis of Emotion Activation Studies in PET and fMRI,” *Neuroimage*, vol. 16, no. 2, pp. 331–348, 2002, doi: 10.1006/nimg.2002.1087.
- [22] F. C. Murphy, I. Nimmo-Smith, and A. D. Lawrence, “Functional neuroanatomy of emotions: A meta-analysis,” *Cogn. Affect. Behav. Neurosci.*, vol. 3, no. 3, pp. 207–233, 2003, doi: 10.3758/CABN.3.3.207.
- [23] H. Kober, L. F. Barrett, J. Joseph, E. Bliss-Moreau, K. Lindquist, and T. D. Wager, “Functional grouping and cortical–subcortical interactions in emotion: A meta-analysis of

- neuroimaging studies,” *Neuroimage*, vol. 42, no. 2, pp. 998–1031, 2008, doi: 10.1016/j.neuroimage.2008.03.059.
- [24] P. A. Kragel and K. S. LaBar, “Decoding the nature of emotion in the brain,” *Trends Cogn. Sci.*, vol. 20, no. 6, pp. 444–455, 2016, doi: 10.1016/j.tics.2016.03.011.
- [25] M. M. A. Nielen *et al.*, “Distinct brain systems underlie the processing of valence and arousal of affective pictures,” *Brain Cogn.*, vol. 71, no. 3, pp. 387–396, 2009, doi: 10.1016/j.bandc.2009.05.007.
- [26] L. B. Baucom, D. H. Wedell, J. Wang, D. N. Blitzler, and S. V. Shinkareva, “Decoding the neural representation of affective states,” *Neuroimage*, vol. 59, no. 1, pp. 718–727, 2012, doi: 10.1016/j.neuroimage.2011.07.037.
- [27] S. Koelstra *et al.*, “DEAP: A Database for Emotion Analysis Using Physiological Signals,” *IEEE Trans. Affect. Comput.*, vol. 3, no. 1, pp. 18–31, 2012, doi: 10.1109/T-AFFC.2011.15.
- [28] S. Jirayucharoensak, S. Pan-Ngum, and P. Israsena, “EEG-Based Emotion Recognition Using Deep Learning Network with Principal Component Based Covariate Shift Adaptation,” *Sci. World J.*, vol. 2014, p. 627892, 2014, doi: 10.1155/2014/627892.
- [29] J. I. Padilla-Buritica, J. D. Martinez-Vargas, and G. Castellanos-Dominguez, “Emotion Discrimination Using Spatially Compact Regions of Interest Extracted from Imaging EEG Activity,” *Front. Comput. Neurosci.*, vol. 10, p. 55, 2016, doi: 10.3389/fncom.2016.00055.
- [30] H. Becker, J. Fleureau, P. Guillotel, F. Wendling, I. Merlet, and L. Albera, “Emotion Recognition Based on High-Resolution EEG Recordings and Reconstructed Brain Sources,” *IEEE Trans. Affect. Comput.*, vol. 11, no. 2, pp. 244–257, 2020, doi: 10.1109/T-AFFC.2017.2768030.
- [31] J. D. Martinez-Vargas, D. A. Nieto-Mora, P. A. Muñoz-Gutiérrez, Y. R. Cespedes-Villar, E. Giraldo, and G. Castellanos-Dominguez, “Assessment of Source Connectivity for Emotional States Discrimination,” in *Brain Informatics*, 2018, pp. 63–73, doi: 10.1007/978-3-030-05587-5\_7.
- [32] G. Chen, X. Zhang, Y. Sun, and J. Zhang, “Emotion Feature Analysis and Recognition Based on Reconstructed EEG Sources,” *IEEE Access*, vol. 8, pp. 11907–11916, 2020, doi: 10.1109/ACCESS.2020.2966144.
- [33] H. F. García, Á. A. Orozco, and M. A. Álvarez, “Dynamic physiological signal analysis based on Fisher kernels for emotion recognition,” in *2013 35th Annual International Conference of the IEEE Engineering in Medicine and Biology Society (EMBC)*, 2013, pp. 4322–4325, doi: 10.1109/EMBC.2013.6610502.
- [34] C. A. Torres-Valencia, M. A. Álvarez, and Á. A. Orozco-Gutiérrez, “Multiple-output

- support vector machine regression with feature selection for arousal/valence space emotion assessment,” in *2014 36th Annual International Conference of the IEEE Engineering in Medicine and Biology Society*, 2014, pp. 970–973, doi: 10.1109/EMBC.2014.6943754.
- [35] D. J. McFarland, M. A. Parvaz, W. A. Sarnacki, R. Z. Goldstein, and J. R. Wolpaw, “Prediction of subjective ratings of emotional pictures by EEG features,” *J. Neural Eng.*, vol. 14, no. 1, p. 016009, 2016, doi: 10.1088/1741-2552/14/1/016009.
- [36] X. Zhuang, V. Rozgić, and M. Crystal, “Compact unsupervised EEG response representation for emotion recognition,” in *IEEE-EMBS International Conference on Biomedical and Health Informatics (BHI)*, 2014, pp. 736–739, doi: 10.1109/BHI.2014.6864469.
- [37] Y. Yao, C. Qing, X. Xu, and Y. Wang, “EEG-Based Emotion Estimate Using Shallow Fully Convolutional Neural Network with Boost Training Strategy,” in *Advances in Brain Inspired Cognitive Systems*, 2020, pp. 55–64, doi: 10.1007/978-3-030-39431-8\_6.
- [38] S. S. Uzun, S. Yildirim, and E. Yildirim, “Emotion primitives estimation from EEG signals using Hilbert Huang Transform,” in *Proceedings of 2012 IEEE-EMBS International Conference on Biomedical and Health Informatics*, 2012, pp. 224–227, doi: 10.1109/BHI.2012.6211551.
- [39] Y. Ding, X. Hu, Z. Xia, Y. Liu, and D. Zhang, “Inter-brain EEG Feature Extraction and Analysis for Continuous Implicit Emotion Tagging during Video Watching,” *IEEE Trans. Affect. Comput.*, vol. 12, no. 1, pp. 92–102, 2021, doi: 10.1109/TAFFC.2018.2849758.
- [40] R. Al-Fahad, M. Yeasin, A. S. M. I. Anam, and B. Elahian, “Selection of stable features for modeling 4-D affective space from EEG recording,” in *2017 International Joint Conference on Neural Networks (IJCNN)*, 2017, pp. 1202–1209, doi: 10.1109/IJCNN.2017.7965989.
- [41] R. Al-Fahad and M. Yeasin, “Robust Modeling of Continuous 4-D Affective Space from EEG Recording,” in *2016 15th IEEE International Conference on Machine Learning and Applications (ICMLA)*, 2016, pp. 1040–1045, doi: 10.1109/ICMLA.2016.0188.
- [42] Z. Lan, G. R. Müller-Putz, L. Wang, Y. Liu, O. Sourina, and R. Scherer, “Using Support Vector Regression to estimate valence level from EEG,” in *2016 IEEE International Conference on Systems, Man, and Cybernetics (SMC)*, 2016, pp. 2558–2563, doi: 10.1109/SMC.2016.7844624.
- [43] M. Soleymani, S. Asghari-Esfeden, Y. Fu, and M. Pantic, “Analysis of EEG Signals and Facial Expressions for Continuous Emotion Detection,” *IEEE Trans. Affect. Comput.*, vol. 7, no. 1, pp. 17–28, 2016, doi: 10.1109/TAFFC.2015.2436926.
- [44] M. Soleymani, S. Asghari-Esfeden, M. Pantic, and Y. Fu, “Continuous emotion detection

- using EEG signals and facial expressions,” in *2014 IEEE International Conference on Multimedia and Expo (ICME)*, 2014, pp. 1–6, doi: 10.1109/ICME.2014.6890301.
- [45] M. Soleymani, S. Koelstra, I. Patras, and T. Pun, “Continuous emotion detection in response to music videos,” in *2011 IEEE International Conference on Automatic Face & Gesture Recognition (FG)*, 2011, pp. 803–808, doi: 10.1109/FG.2011.5771352.
- [46] S. Koelstra and I. Patras, “Fusion of facial expressions and EEG for implicit affective tagging,” *Image Vis. Comput.*, vol. 31, no. 2, pp. 164–174, 2013, doi: 10.1016/j.imavis.2012.10.002.
- [47] N. Thammasan, K. Fukui, and M. Numao, “Application of Annotation Smoothing for Subject-Independent Emotion Recognition Based on Electroencephalogram,” in *Trends in Artificial Intelligence: PRICAI 2016 Workshops*, 2017, pp. 115–126, doi: 10.1007/978-3-319-60675-0\_10.
- [48] N. Thammasan, K. Fukui, and M. Numao, “An investigation of annotation smoothing for EEG-based continuous music-emotion recognition,” in *2016 IEEE International Conference on Systems, Man, and Cybernetics (SMC)*, 2016, pp. 3323–3328, doi: 10.1109/SMC.2016.7844747.
- [49] R. Jenke, A. Peer, and M. Buss, “A Comparison of Evaluation Measures for Emotion Recognition in Dimensional Space,” in *2013 Humaine Association Conference on Affective Computing and Intelligent Interaction*, 2013, pp. 822–826, doi: 10.1109/ACII.2013.154.
- [50] P. Reali, C. Cosentini, P. d. Carvalho, V. Traver, and A. M. Bianchi, “Towards the development of physiological models for emotions evaluation,” in *2018 40th Annual International Conference of the IEEE Engineering in Medicine and Biology Society (EMBC)*, 2018, pp. 110–113, doi: 10.1109/EMBC.2018.8512236.
- [51] M. Viinikainen, I. P. Jääskeläinen, Y. Alexandrov, M. H. Balk, T. Autti, and M. Sams, “Nonlinear relationship between emotional valence and brain activity: Evidence of separate negative and positive valence dimensions,” *Hum. Brain Mapp.*, vol. 31, no. 7, pp. 1030–1040, 2010, doi: 10.1002/hbm.20915.
- [52] J. Onton and S. Makeig, “Information-based modeling of event-related brain dynamics,” in *Progress in Brain Research*, vol. 159, C. Neuper and W. B. T.-P. in B. R. Klimesch, Eds. Elsevier, 2006, pp. 99–120.
- [53] M. G. Machizawa *et al.*, “Quantification of anticipation of excitement with a three-axial model of emotion with EEG,” *J. Neural Eng.*, vol. 17, no. 3, p. 036011, 2020, doi: 10.1088/1741-2552/ab93b4.
- [54] J. Liu and J. Tian, “Spatiotemporal analysis of single-trial EEG of emotional pictures based on independent component analysis and source location,” in *Proceedings of SPIE*,

- 2007, vol. 6511, p. 651121, doi: 10.1117/12.709288.
- [55] Y.-W. Shen and Y.-P. Lin, “Challenge for Affective Brain-Computer Interfaces: Non-stationary Spatio-spectral EEG Oscillations of Emotional Responses,” *Front. Hum. Neurosci.*, vol. 13, p. 366, 2019, doi: 10.3389/fnhum.2019.00366.
- [56] Y.-P. Lin, J.-R. Duann, J.-H. Chen, and T.-P. Jung, “Electroencephalographic dynamics of musical emotion perception revealed by independent spectral components,” *Neuroreport*, vol. 21, no. 6, pp. 410–415, 2010, doi: 10.1097/WNR.0b013e32833774de.
- [57] J. Onton and S. Makeig, “High-frequency broadband modulations of electroencephalographic spectra,” *Front. Hum. Neurosci.*, vol. 3, p. 61, 2009, doi: 10.3389/neuro.09.061.2009.
- [58] L. Rogenmoser, N. Zollinger, S. Elmer, and L. Jäncke, “Independent component processes underlying emotions during natural music listening,” *Soc. Cogn. Affect. Neurosci.*, vol. 11, no. 9, pp. 1428–1439, 2016, doi: 10.1093/scan/nsw048.
- [59] M. Wyczesany and T. S. Ligeza, “Towards a constructionist approach to emotions: verification of the three-dimensional model of affect with EEG-independent component analysis,” *Exp. Brain Res.*, vol. 233, no. 3, pp. 723–733, 2015, doi: 10.1007/s00221-014-4149-9.
- [60] P. J. Lang, M. M. Bradley, and B. N. Cuthbert, “International affective picture system (IAPS): Affective ratings of pictures and instruction manual. Technical Report A-8,” University of Florida, Gainesville, FL, 2008.
- [61] M. M. Bradley and P. J. Lang, “Measuring emotion: The self-assessment manikin and the semantic differential,” *J. Behav. Ther. Exp. Psychiatry*, vol. 25, no. 1, pp. 49–59, 1994, doi: 10.1016/0005-7916(94)90063-9.
- [62] M. Kleiner, D. Brainard, and D. Pelli, “What’s new in Psychtoolbox-3?,” in *Perception*, 2007.
- [63] D. G. Pelli, “The VideoToolbox software for visual psychophysics: transforming numbers into movies,” *Spat. Vis.*, vol. 10, no. 4, pp. 437–442, 1997, doi: 10.1163/156856897X00366.
- [64] D. H. Brainard, “The Psychophysics Toolbox,” *Spat. Vis.*, vol. 10, no. 4, pp. 433–436, 1997, doi: 10.1163/156856897X00357.
- [65] A. Delorme and S. Makeig, “EEGLAB: an open source toolbox for analysis of single-trial EEG dynamics including independent component analysis,” *J. Neurosci. Methods*, vol. 134, no. 1, pp. 9–21, 2004, doi: 10.1016/j.jneumeth.2003.10.009.
- [66] J. A. Palmer, S. Makeig, K. Kreutz-Delgado, and B. D. Rao, “Newton method for the ICA mixture model,” in *2008 IEEE International Conference on Acoustics, Speech and Signal Processing*, 2008, pp. 1805–1808, doi: 10.1109/ICASSP.2008.4517982.

- [67] R. Oostenveld, P. Fries, E. Maris, and J.-M. Schoffelen, “FieldTrip: Open Source Software for Advanced Analysis of MEG, EEG, and Invasive Electrophysiological Data,” *Comput. Intell. Neurosci.*, vol. 2011, p. 156869, 2011, doi: 10.1155/2011/156869.
- [68] C. Rorden, H.-O. Karnath, and L. Bonilha, “Improving Lesion-Symptom Mapping,” *J. Cogn. Neurosci.*, vol. 19, no. 7, pp. 1081–1088, 2007, doi: 10.1162/jocn.2007.19.7.1081.
- [69] N. Tzourio-Mazoyer *et al.*, “Automated Anatomical Labeling of Activations in SPM Using a Macroscopic Anatomical Parcellation of the MNI MRI Single-Subject Brain,” *Neuroimage*, vol. 15, no. 1, pp. 273–289, 2002, doi: 10.1006/nimg.2001.0978.
- [70] S. Holm, “A Simple Sequentially Rejective Multiple Test Procedure,” *Scand. J. Stat.*, vol. 6, no. 2, pp. 65–70, 1979, [Online]. Available: <http://www.jstor.org/stable/4615733>.
- [71] L. I. Aftanas, A. A. Varlamov, S. V. Pavlov, V. P. Makhnev, and N. V. Reva, “Affective picture processing: event-related synchronization within individually defined human theta band is modulated by valence dimension.,” *Neurosci. Lett.*, vol. 303, no. 2, pp. 115–118, 2001, doi: 10.1016/S0304-3940(01)01703-7.
- [72] B. Güntekin and E. Başar, “A review of brain oscillations in perception of faces and emotional pictures,” *Neuropsychologia*, vol. 58, pp. 33–51, 2014, doi: 10.1016/j.neuropsychologia.2014.03.014.
- [73] W. Zhang, X. Li, X. Liu, X. Duan, D. Wang, and J. Shen, “Distraction reduces theta synchronization in emotion regulation during adolescence,” *Neurosci. Lett.*, vol. 550, pp. 81–86, 2013, doi: 10.1016/j.neulet.2013.05.070.
- [74] A. Uusberg, R. Thiruchselvam, and J. J. Gross, “Using distraction to regulate emotion: Insights from EEG theta dynamics,” *Int. J. Psychophysiol.*, vol. 91, no. 3, pp. 254–260, 2014, doi: 10.1016/j.ijpsycho.2014.01.006.
- [75] G. Spyropoulos, C. A. Bosman, and P. Fries, “A theta rhythm in macaque visual cortex and its attentional modulation,” *Proc. Natl. Acad. Sci.*, vol. 115, no. 24, pp. E5614–E5623, 2018, doi: 10.1073/PNAS.1719433115.
- [76] A. E. Cavanna and M. R. Trimble, “The precuneus: a review of its functional anatomy and behavioural correlates,” *Brain*, vol. 129, no. 3, pp. 564–583, 2006, doi: 10.1093/brain/awl004.
- [77] B. N. Cuthbert, H. T. Schupp, M. M. Bradley, N. Birbaumer, and P. J. Lang, “Brain potentials in affective picture processing: covariation with autonomic arousal and affective report,” *Biol. Psychol.*, vol. 52, no. 2, pp. 95–111, 2000, doi: 10.1016/S0301-0511(99)00044-7.
- [78] H. T. Schupp, B. N. Cuthbert, M. M. Bradley, J. T. Cacioppo, T. Ito, and P. J. Lang, “Affective picture processing: The late positive potential is modulated by motivational relevance,” *Psychophysiology*, vol. 37, no. 2, pp. 257–261, 2000, doi: 10.1111/1469-

8986.3720257.

- [79] J. K. Olofsson, S. Nordin, H. Sequeira, and J. Polich, "Affective picture processing: An integrative review of ERP findings," *Biol. Psychol.*, vol. 77, no. 3, pp. 247–265, 2008, doi: 10.1016/j.biopsycho.2007.11.006.
- [80] G. Hajcak, A. MacNamara, and D. M. Olvet, "Event-Related Potentials, Emotion, and Emotion Regulation: An Integrative Review," *Dev. Neuropsychol.*, vol. 35, no. 2, pp. 129–155, 2010, doi: 10.1080/87565640903526504.
- [81] Y. Liu, H. Huang, M. McGinnis-Deweese, A. Keil, and M. Ding, "Neural Substrate of the Late Positive Potential in Emotional Processing," *J. Neurosci.*, vol. 32, no. 42, pp. 14563–14572, 2012, doi: 10.1523/JNEUROSCI.3109-12.2012.
- [82] J. T. Cacioppo and G. G. Berntson, "Relationship between attitudes and evaluative space: A critical review, with emphasis on the separability of positive and negative substrates.," *Psychol. Bull.*, vol. 115, no. 3, pp. 401–423, 1994, doi: 10.1037/0033-2909.115.3.401.
- [83] R. Leech and D. J. Sharp, "The role of the posterior cingulate cortex in cognition and disease," *Brain*, vol. 137, no. 1, pp. 12–32, 2013, doi: 10.1093/brain/awt162.
- [84] J. J. Foxe and A. C. Snyder, "The Role of Alpha-Band Brain Oscillations as a Sensory Suppression Mechanism during Selective Attention," *Front. Psychol.*, vol. 2, p. 154, 2011, doi: 10.3389/fpsyg.2011.00154.
- [85] G. Pfurtscheller and A. Aranibar, "Evaluation of event-related desynchronization (ERD) preceding and following voluntary self-paced movement," *Electroencephalogr. Clin. Neurophysiol.*, vol. 46, no. 2, pp. 138–146, 1979, doi: 10.1016/0013-4694(79)90063-4.
- [86] N. E. Crone, D. L. Miglioretti, B. Gordon, and R. P. Lesser, "Functional mapping of human sensorimotor cortex with electrocorticographic spectral analysis. II. Event-related synchronization in the gamma band.," *Brain*, vol. 121, no. 12, pp. 2301–2315, 1998, doi: 10.1093/brain/121.12.2301.
- [87] A. Etkin, T. Egner, and R. Kalisch, "Emotional processing in anterior cingulate and medial prefrontal cortex.," *Trends Cogn. Sci.*, vol. 15, no. 2, pp. 85–93, 2011, doi: 10.1016/j.tics.2010.11.004.
- [88] P. J. Lang *et al.*, "Emotional arousal and activation of the visual cortex: An fMRI analysis," *Psychophysiology*, vol. 35, no. 2, pp. 199–210, 1998, doi: 10.1111/1469-8986.3520199.
- [89] S. Hamann and T. Canli, "Individual differences in emotion processing," *Curr. Opin. Neurobiol.*, vol. 14, no. 2, pp. 233–238, 2004, doi: 10.1016/j.conb.2004.03.010.
- [90] R. Mai, D. Facchetti, A. Micheli, and M. Poloni, "Quantitative electroencephalography in amyotrophic lateral sclerosis," *Electroencephalogr. Clin. Neurophysiol.*, vol. 106, no. 4, pp. 383–386, 1998, doi: 10.1016/S0013-4694(97)00159-4.
- [91] P. M. Iyer *et al.*, "Functional Connectivity Changes in Resting-State EEG as Potential

- Biomarker for Amyotrophic Lateral Sclerosis,” *PLoS One*, vol. 10, no. 6, p. e0128682, 2015, doi: 10.1371/journal.pone.0128682.
- [92] V. Jayaram *et al.*, “Brain-computer interfacing in amyotrophic lateral sclerosis: Implications of a resting-state EEG analysis,” in *2015 37th Annual International Conference of the IEEE Engineering in Medicine and Biology Society (EMBC)*, 2015, pp. 6979–6982, doi: 10.1109/EMBC.2015.7319998.
- [93] M. Fraschini *et al.*, “Functional brain connectivity analysis in amyotrophic lateral sclerosis: an EEG source-space study,” *Biomed. Phys. Eng. Express*, vol. 4, no. 3, p. 037004, 2018, doi: 10.1088/2057-1976/aa9c64.
- [94] M. Fraschini *et al.*, “EEG functional network topology is associated with disability in patients with amyotrophic lateral sclerosis,” *Sci. Rep.*, vol. 6, p. 38653, 2016, doi: 10.1038/srep38653.
- [95] J. Santhosh, M. Bhatia, S. Sahu, and S. Anand, “Decreased electroencephalogram alpha band [8-13 Hz] power in amyotrophic lateral sclerosis patients: A study of alpha activity in an awake relaxed state,” *Neurol. India*, vol. 53, no. 1, pp. 99–101, 2005, doi: 10.4103/0028-3886.15071.
- [96] B. Nasseroleslami *et al.*, “Characteristic Increases in EEG Connectivity Correlate With Changes of Structural MRI in Amyotrophic Lateral Sclerosis,” *Cereb. Cortex*, vol. 29, no. 1, pp. 27–41, 2019, doi: 10.1093/cercor/bhx301.
- [97] M. Proudfoot *et al.*, “Increased cerebral functional connectivity in ALS,” *Neurology*, vol. 90, no. 16, pp. e1418–e1424, 2018, doi: 10.1212/WNL.0000000000005333.
- [98] P. Sorrentino *et al.*, “Brain functional networks become more connected as amyotrophic lateral sclerosis progresses: a source level magnetoencephalographic study,” *NeuroImage Clin.*, vol. 20, pp. 564–571, 2018, doi: 10.1016/j.nicl.2018.08.001.
- [99] J. M. Cedarbaum *et al.*, “The ALSFRS-R: a revised ALS functional rating scale that incorporates assessments of respiratory function,” *J. Neurol. Sci.*, vol. 169, no. 1–2, pp. 13–21, 1999, doi: 10.1016/S0022-510X(99)00210-5.
- [100] P. Kellmeyer, M. Grosse-Wentrup, A. Schulze-Bonhage, U. Ziemann, and T. Ball, “Electrophysiological correlates of neurodegeneration in motor and non-motor brain regions in amyotrophic lateral sclerosis-implications for brain–computer interfacing,” *J. Neural Eng.*, vol. 15, no. 4, p. 041003, 2018, doi: 10.1088/1741-2552/aabfa5.
- [101] M. Proudfoot, P. Bede, and M. R. Turner, “Imaging Cerebral Activity in Amyotrophic Lateral Sclerosis,” *Front. Neurol.*, vol. 9, p. 1148, 2019, doi: 10.3389/fneur.2018.01148.
- [102] M. R. Hohmann *et al.*, “Case series: Slowing alpha rhythm in late-stage ALS patients,” *Clin. Neurophysiol.*, vol. 129, no. 2, pp. 406–408, 2018, doi: 10.1016/j.clinph.2017.11.013.

- [103] A. Secco *et al.*, “EEG power spectral density in locked-in and completely locked-in state patients: a longitudinal study,” *Cogn. Neurodyn.*, 2020, doi: 10.1007/s11571-020-09639-w.
- [104] B. Kotchoubey, S. Lang, S. Winter, and N. Birbaumer, “Cognitive processing in completely paralyzed patients with amyotrophic lateral sclerosis,” *Eur. J. Neurol.*, vol. 10, no. 5, pp. 551–558, 2003, doi: 10.1046/j.1468-1331.2003.00647.x.
- [105] H. Hayashi and S. Kato, “Total manifestations of amyotrophic lateral sclerosis: ALS in the totally locked-in state,” *J. Neurol. Sci.*, vol. 93, no. 1, pp. 19–35, 1989, doi: 10.1016/0022-510X(89)90158-5.
- [106] O. N. Markand, “Electroencephalogram in “locked-in” syndrome,” *Electroencephalogr. Clin. Neurophysiol.*, vol. 40, no. 5, pp. 529–534, 1976, doi: 10.1016/0013-4694(76)90083-3.
- [107] G. Bauer, F. Gerstenbrand, and E. Rumpl, “Varieties of the locked-in syndrome,” *J. Neurol.*, vol. 221, no. 2, pp. 77–91, 1979, doi: 10.1007/BF00313105.
- [108] C. Babiloni *et al.*, “Resting state eyes-closed cortical rhythms in patients with locked-in syndrome: An eeg study,” *Clin. Neurophysiol.*, vol. 121, no. 11, pp. 1816–1824, 2010, doi: 10.1016/j.clinph.2010.04.027.
- [109] A. Malekshahi *et al.*, “Sleep in the completely locked-in state (CLIS) in amyotrophic lateral sclerosis,” *Sleep*, vol. 42, no. 12, 2019, doi: 10.1093/sleep/zsz185.
- [110] R. Oostenveld and P. Praamstra, “The five percent electrode system for high-resolution EEG and ERP measurements,” *Clin. Neurophysiol.*, vol. 112, no. 4, pp. 713–719, 2001, doi: 10.1016/S1388-2457(00)00527-7.
- [111] Y. Benjamini and Y. Hochberg, “Controlling the False Discovery Rate: A Practical and Powerful Approach to Multiple Testing,” *J. R. Stat. Soc. Ser. B*, vol. 57, no. 1, pp. 289–300, 1995, [Online]. Available: <http://www.jstor.org/stable/2346101>.
- [112] K. Jann, T. Koenig, T. Dierks, C. Boesch, and A. Federspiel, “Association of individual resting state EEG alpha frequency and cerebral blood flow,” *Neuroimage*, vol. 51, no. 1, pp. 365–372, 2010, doi: 10.1016/J.NEUROIMAGE.2010.02.024.
- [113] E. Pucci *et al.*, “EEG spectral analysis in Alzheimer’s disease and different degenerative dementias,” *Arch. Gerontol. Geriatr.*, vol. 26, no. 3, pp. 283–297, 1998, doi: 10.1016/S0167-4943(98)00012-0.
- [114] C. S. Herrmann and T. Demiralp, “Human EEG gamma oscillations in neuropsychiatric disorders,” *Clin. Neurophysiol.*, vol. 116, no. 12, pp. 2719–2733, 2005, doi: 10.1016/j.clinph.2005.07.007.
- [115] J. Phukan, N. P. Pender, and O. Hardiman, “Cognitive impairment in amyotrophic lateral sclerosis,” *Lancet Neurol.*, vol. 6, no. 11, pp. 994–1003, 2007, doi: 10.1016/S1474-

4422(07)70265-X.

- [116] J. Raaphorst, M. de Visser, W. H. J. P. Linssen, R. J. de Haan, and B. Schmand, "The cognitive profile of amyotrophic lateral sclerosis: A meta-analysis," *Amyotroph. Lateral Scler.*, vol. 11, no. 1–2, pp. 27–37, 2010, doi: 10.3109/17482960802645008.
- [117] L. H. Goldstein and S. Abrahams, "Changes in cognition and behaviour in amyotrophic lateral sclerosis: nature of impairment and implications for assessment," *Lancet Neurol.*, vol. 12, no. 4, pp. 368–380, 2013, doi: 10.1016/S1474-4422(13)70026-7.
- [118] E. Beeldman, J. Raaphorst, M. Klein Twennaar, M. de Visser, B. A. Schmand, and R. J. de Haan, "The cognitive profile of ALS: a systematic review and meta-analysis update," *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry*, vol. 87, no. 6, pp. 611–619, 2016, doi: 10.1136/jnnp-2015-310734.
- [119] C. Crockford *et al.*, "ALS-specific cognitive and behavior changes associated with advancing disease stage in ALS," *Neurology*, vol. 91, no. 15, pp. e1370–e1380, 2018, doi: 10.1212/WNL.0000000000006317.
- [120] Y. Fuchino *et al.*, "High cognitive function of an ALS patient in the totally locked-in state," *Neurosci. Lett.*, vol. 435, no. 2, pp. 85–89, 2008, doi: 10.1016/J.NEULET.2008.01.046.
- [121] J. A. van Deursen, E. F. P. M. Vuurman, F. R. J. Verhey, V. H. J. M. van Kranen-Mastenbroek, and W. J. Riedel, "Increased EEG gamma band activity in Alzheimer's disease and mild cognitive impairment," *J. Neural Transm.*, vol. 115, no. 9, pp. 1301–1311, 2008, doi: 10.1007/s00702-008-0083-y.
- [122] K. J. Pope, S. P. Fitzgibbon, T. W. Lewis, E. M. Whitham, and J. O. Willoughby, "Relation of gamma oscillations in scalp recordings to muscular activity," *Brain Topogr.*, vol. 22, no. 1, pp. 13–17, 2009, doi: 10.1007/s10548-009-0081-x.
- [123] K. Oyanagi *et al.*, "Marked preservation of the visual and olfactory pathways in ALS patients in a totally locked-in state," *Clin. Neuropathol.*, vol. 34, no. 5, pp. 267–274, 2015, doi: 10.5414/NP300859.
- [124] Y. Warabi, K. Hayashi, M. Nagao, and T. Shimizu, "Marked widespread atrophy of the cerebral cortex and brainstem in sporadic amyotrophic lateral sclerosis in a totally locked-in state," *BMJ Case Rep.*, vol. 2017, p. bcr2016218952, 2017, doi: 10.1136/bcr-2016-218952.
- [125] D. Lulé *et al.*, "Brain responses to emotional stimuli in patients with amyotrophic lateral sclerosis (ALS)," *J. Neurol.*, vol. 254, no. 4, pp. 519–527, 2007, doi: 10.1007/s00415-006-0409-3.
- [126] D. Lulé *et al.*, "Emotional responding in amyotrophic lateral sclerosis," *J. Neurol.*, vol. 252, no. 12, pp. 1517–1524, 2005, doi: 10.1007/s00415-005-0907-8.

- [127] T. Okamoto, K. Tamura, N. Miyamoto, S. Tanaka, and T. Futaeda, "Physiological activity in calm thermal indoor environments," *Sci. Rep.*, vol. 7, no. 1, p. 11519, 2017, doi: 10.1038/s41598-017-11755-3.

## 研究業績リスト

### (1) 学術雑誌等に発表した論文

1. Y. Maruyama *et al.*, “Electroencephalography of completely locked-in state patients with amyotrophic lateral sclerosis,” *Neurosci. Res.*, vol. 162, pp. 45–51, 2021, doi: 10.1016/j.neures.2020.01.013. (査読あり)
2. Y. Maruyama, Y. Ogata, L. A. Martínez-Tejada, Y. Koike, and N. Yoshimura, “Independent Components of EEG Activity Correlating with Emotional State,” *Brain Sciences*, vol. 10, no. 10, 2020, doi: 10.3390/brainsci10100669. (査読あり)
3. L. A. Martínez-Tejada, Y. Maruyama, N. Yoshimura, and Y. Koike, “Analysis of Personality and EEG Features in Emotion Recognition Using Machine Learning Techniques to Classify Arousal and Valence Labels,” *Machine Learning and Knowledge Extraction*, vol. 2, no. 2, 2020, doi: 10.3390/make2020007. (査読あり)

### (2) 国内学会等における発表

1. 中村隆斗, 丸山裕恒, 玄英麗, 水谷国男, 大風翼, 吉村奈津江. 脳波への独立成分分析を用いた暑熱環境下で風を浴びた際の瞬間的な心地良さ評価に関する研究. 2020年度日本建築学会大会, 2020年9月. (ポスター, 査読なし)
2. 丸山裕恒, 中村隆斗, 辻将太, 相庭和蒔, 孫偉雄, 伊藤駿, 水谷国男, 玄英麗, 大風翼, 吉村奈津江. 風の快適さの脳波相関. 第43回日本神経科学大会, 2020年7月. (ポスター, 査読あり)
3. 丸山裕恒, 緒方洋輔, 神原裕行, 小池康晴, 吉村奈津江. 脳波を用いた感情の回帰予測法の検討. 第41回日本神経科学大会, 2018年7月. (ポスター, 査読あり)