

201215005B

厚生労働科学研究費補助金
医療技術実用化総合研究事業

非拘束開放型脳機能計測を用いた音響療法評価技術の開発

平成22年度～24年度 総合研究報告書

研究代表者 本田 学

平成25（2013）年 5月

別添1

厚生労働科学研究費補助金
医療技術実用化総合研究事業

非拘束開放型脳機能計測を用いた音響療法評価技術の開発

平成22年度～平成24年度 総合研究報告書

研究代表者 本田 学

平成25（2013）年 5月

目 次

I. 総合研究報告	
非拘束開放型脳機能計測を用いた音響療法評価技術の開発-----	1
(研究代表者：本田 学)	
II. 研究成果の刊行に関する一覧表	----- 15
III. 研究成果の刊行物・別刷	----- 21

I. 厚生労働科学研究費補助金（医療技術実用化総合研究事業）
総括研究報告書

非拘束開放型脳機能計測を用いた音響療法評価技術の開発

研究代表者 本田 学

独立行政法人国立精神・神経医療研究センター 神経研究所 疾病研究第七部長

研究要旨 本研究では、気分障害に対する新しい統合医療の開発に資するため、ストレスをできる限り軽減した状態で計測可能な客観的脳機能指標を開発し、信頼性の高い統合医療の治療効果評価手法の構築を目指した。うつ病による自殺が多発する現代社会では、気分障害の有効な治療法開発が急務である。しかし、気分障害の大きな原因となる情報環境との不適合が生み出すストレスは、薬物療法では解消することができず、脳神経系と情報との関連に注目した新しい統合医療の開発が望まれる。気分障害を含む「こころ」の問題は、治療効果の評価を患者の主観に頼る部分が少なくないが、統合医療の信頼性と有効性を高めるためには脳機能計測による客観的評価を欠くことができない。しかし、現状の非侵襲脳機能計測法は、ストレスフルな検査環境や計測手技そのものが気分障害に悪影響を及ぼすという本末転倒ともいえる状況を導く危険性が大きい。気分障害に対する有効な統合医療を確立するために、計測に伴うストレスを軽減した患者脳機能の客観的評価法の構築が必要である。

そこで本研究では、研究代表者らがこれまでに開発したウェアラブル脳波計などの非拘束開放型脳機能計測と磁気共鳴機能画像（fMRI）計測とを組み合わせ、患者にほとんどストレスを与えない計測手技で得られるデータから、気分障害の病態を反映する脳幹の機能を評価する指標を開発した。fMRIと脳波との同時計測によって得られたデータを詳細に検討することにより、頭皮上後頭部から記録された自発脳波の α 帯域成分パワーの時系列に含まれる周期25秒以上の長周期変動成分が、中脳および視床内側部の報酬系神経回路の活性と特異的に高い正の相関を示すことを見出し〈簡易深部脳活性指標〉と名付けた。

この〈簡易深部脳活性指標〉の心理学的意義を明らかにするために、気分障害の発症と関連の深いSTAIの状態不安尺度との関連を調べたところ、〈簡易深部脳活性指標〉と状態不安尺度との間に、高い負の相関が存在することを明らかにした。このことは、〈簡易深部脳活性指標〉が状態不安を評価するための生物学的指標となり得ることを示唆している。

また、開発した〈簡易深部脳活性指標〉を用いて人間の可聴域上限をこえる超高周波成分を豊富に含む音が、気分障害の発症と推移に関連の深い脳深部の報酬系活性を高める効果（ハイパーソニック・エフェクト）を応用した音響療法のプロトコルを検討した。その結果、人間の可聴域上限の2倍以上となる48kHz以上の超高周波成分を印加したときに〈簡易深部脳活性指標〉が有意に上昇することを明らかにし、有効な音響療法のプロトコルを整備した。

以上の検討をふまえて、実際にうつ病患者を対象として音響療法を実施した。その結果、20分間の48kHz以上の超高周波成分を豊富に含む音響情報の呈示により、〈簡易深部脳活性指標〉が有意に上昇し、STAIの状態不安尺度が有意に低下することを明らかにした。

本研究の成果は、気分障害などのように脳機能を計測する環境や手技がもたらすストレスが症状に悪影響を及ぼす疾患の診断治療に必要な客観的脳機能評価指標を提供し、科学的知見に基づく新しい統合医療の開発を可能にすることが期待される。また、音響療法の確立は、先端的電子情報技術というわが国の強みを最大限活用した<情報技術を応用した統合医療>という広大な未来性をもつ学術・産業領域をわが国の先導下に世界に提案することに繋がることを期待される。

研究分担者

八木玲子 財団法人国際科学振興財団 専任研究員
(平成22～23年度)

河合徳枝 財団法人国際科学振興財団 主任研究員
(平成24年度)

吉田寿美子 独立行政法人国立精神・神経医療研究センター 部長 (平成22～24年度)

本研究は、各研究者が個別に研究を遂行するのではなく、研究代表者と研究分担者が一体となって連携し同一の研究を遂行した。

A. 研究目的

ストレスをできる限り軽減した状態で計測可能な客観的脳機能指標を開発し、気分障害に対する信頼性の高い統合医療の治療効果評価手法の構築を目指す。

環境ストレスが発症と病態推移に深刻な影響を及ぼす気分障害に対して、薬物療法は顕著な限界を示している。その一因として、人間の脳神経系と情報環境との不適合という根本原因の解消が現代医療の範疇にないことが挙げられる。人間と情報環境との適合性を脳神経科学と情報科学との両面から明らかにし、その是正をはかることによって環境ストレスがひきおこす気分障害を予防し治療することは、うつ病による自殺が多発する現代社会において緊急の課題である。こうした点で統合医療への期待が高まる一方で、その生物学的効果の評価やメカニズムの解明、安全性の検証など、さまざまな課題が山積している。特に気分障害のような「こころ」の問題では、治療効果の評価を患者の主観に頼らざるを得ない部分が多いが、評価の信頼性・有効性を高めるためには、脳機能計測による客観的評価を欠かすことができない。しかし現状の非侵襲脳機能計測法は、ストレスフルな検査環境や計測手技そのものが気分障害に対して悪影響を及ぼし、病態の増悪を招くという本末転倒を導く危険性も無視できない。このことから、気分障害に対する統合医療の確立には、計測に伴うストレスを軽減した患者脳機能の客観的評価法の構築が必要である。

研究代表者らは、人類発祥の地である熱帯雨林の自然環境音は人間の可聴域上限をこえる超高周波成分を豊富に含むが、都市環境音は超高周波音をほとんど含まないこと、超高周波成分を豊富に含む音響情報が、脳幹、視床、視床下部などの脳深部とそこから前頭前野に拡がるモノアミン神経系を活性化し、NK細胞活性を上昇させ、ストレスホルモンを低下させるといった反応を導くことを発見した。この効果をハイパーソニック・エフェクトと呼ぶ。この効果を応用して新しい統合医療である〈音響療法〉を開発し、現在、気分障害患者への応用を行っている。これは、気分障害においては、脳幹の活動の低下が報告されており、ハイパーソニック・エフェクトを

応用した音響療法によって脳幹の活動を上昇させることにより、症状の改善が期待できるからである。

そこで本研究では、研究代表者らがこれまでに開発したウェアラブル脳波計などの非拘束開放型脳機能計測と磁気共鳴機能画像 (fMRI) 計測とを組み合わせ、患者にほとんどストレスを与えない計測手技で得られるデータから、気分障害の病態を反映する脳幹の機能を評価する〈簡易深部脳活性指標〉の開発を行った。また、気分障害の症状と関連の深いSTAIの状態不安尺度と開発した〈簡易深部脳活性指標〉との相関を明らかにすることにより、その心理学的意義を検討した。さらに、開発した〈簡易深部脳活性指標〉をもちいて有効な音響療法のプロトコルを検討した。以上の開発要素をもちいて、実際にうつ病患者に対して音響療法を実施し、開発した〈簡易深部脳活性指標〉の有用性を評価すると共に、音響療法によって状態不安がどのように変化するかについて検討をおこなった。

B. 研究方法

気分障害患者では、脳幹部の安静時代謝が低下し、病態推移と並行することが知られている。私たちはこれまでに、超高周波成分を豊富に含む音響情報が、脳幹、視床、視床下部などの脳深部とそこから前頭前野に拡がるモノアミン神経系を活性化し、NK細胞活性を上昇させ、ストレスホルモンを低下させるといった反応を導くことを発見し報告した (J Neurop hysiol 83:3548-3558, 2000)。本研究では、被験者へのストレスを軽減した状態で脳幹部の代謝活性を客観的に評価する簡易な手法を開発し、それを用いて気分障害患者に対する音響療法の効果を客観的に評価する技術を確立することを目指した。

具体的には、健常者を対象として、脳波と磁気共鳴機能画像 (fMRI) 装置とを用いた同時計測により、脳幹の機能を反映する脳波成分を明らかにした。そして、気分障害の患者に対するストレスがほとんどないウェアラブル脳波計測から得られるデータを用いて、脳幹部の代謝活性を実用レベルで客観的に評価することのできる代用指標を導き、気分障害患者に対する音響療法の効果評価に適用して有用性を検証した。

音響療法の実施は、国立精神・神経医療研究センターに既に構築した、音響療法と脳機能計測を同時に実施可能な実験ブースを使用した (図1)。また、音響療法中の脳波計測には、これまでに研究代表者らが開発したウェアラブル脳波計を用いた。

なお、当初計画では脳幹部の活性変化と相関する脳波成分を明らかにするために、研究代表者らが開発した超小型ポジトロン断層装置 (PET-Hat) との同時計測を主体にする予定であった。これは、磁気共鳴機能画像装置は撮像にともなって極めて強力な電磁ノイズを発生するため、そのアーチファクトに脳

波が埋もれてしまい同時計測が極めて困難であると予想されたためである。しかし、磁気共鳴機能画像装置の中における脳波計測技術を格段に改良することにより、高磁場の中でも実用性のある脳波が記録できるようになった。fMRIはPETに比較して時間的解像度が格段に優れており、脳波成分の時間的なダイナミクスに着目して解析することが可能である。そこで、当初計画していた超小型ボジロン断層装



図1 音響療用法用実験ブース

置との同時計測は補助的に実施することに変更した。

以下の分担のもと、研究を実施した。

- ・研究代表者（本田）：研究全体の統括、脳波・fMRIの同時計測、脳幹機能を反映する低ストレスで計測可能な代用指標の開発。
- ・研究分担者（八木・河合）：音響療法プロトコルの検討、音響療法の実施、気分障害患者の心理および行動学的評価、脳波計測の実施。
- ・研究分担者（吉田）：対象患者の臨床的心理学的アセスメント、音響療法における患者対応の指導。

1. 脳波-fMRI同時計測システムの構築

fMRIと多チャンネル頭皮上脳波とを同時に計測するシステムを構築した。

磁気共鳴画像装置は急速に変動する傾斜磁場を発生させることにより画像を得るため、画像装置内に設置した脳波電極には電磁誘導によって大きなノイズが混入する。一方、この撮像法は核磁気共鳴現象を利用するため、磁場変化が時間的に厳密に制御されており、磁場が大きく変動する区間とそうでない区間とが明瞭に分けられる。そこで、磁気共鳴画像装置を制御するクロックを用いて脳波データをサンプリングするA/Dコンバータを外部制御し、磁場が大きく変化しない区間で脳波データをサンプリングすることにより、電磁誘導によって発生するノイズを著しく軽減することが可能になる（Stepping Stone Sampling法）。またノイズが混入した場合にも、画像装置と脳波データサンプリング装置を同一のクロックで制御することによりノイズ波形が一定となるため、記録されたデータからノイズ波形を加算平

均したテンプレートを差し引く（Template Subtraction法）ことにより、ノイズ除去の精度が上昇する。そこで、本プロジェクトで使用する高磁場磁気共鳴画像装置において上記のノイズ除去法を実現するためのシステムを構築し、実用水準でノイズ除去が可能となった（図2）。

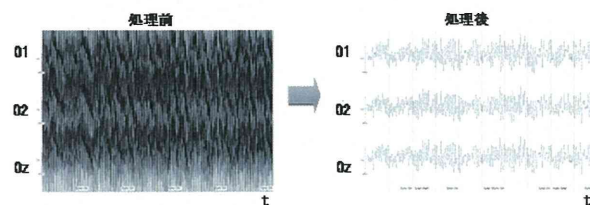


図2 磁気共鳴画像撮像中に頭皮上後頭部から同時記録された脳波

2. 脳波を用いた脳幹機能の代用指標の開発

このfMRI-脳波同時計測システムを用いて、fMRIと同時計測された後頭部（国際10-20法のO1およびO2）導出の自発脳波について、3秒ごとに α 帯域（8-13Hz）成分のパワーを算出し、その20分間の α 帯域パワー成分時系列の中にどのような変動成分が含まれているかを解析した。

α 帯域成分時系列の分解にあたっては、経験的モード分解（EMD:empirical mode decomposition）を用いた。EMDは時間周波数解析法の1つであり、Huang（1998）らによって提案された。EMDは短時間Fourier変換やウェーブレット変換などの従来の時間周波数とは異なり、基底をもたないデータ駆動型の手法である。具体的には複数の周波数成分をもつ信号を狭帯域の信号に分解する手法である。分解させた各狭帯域の信号は固有モード関数（IMF; Intrinsic mode function）と呼ばれる。この関数は2つの条件を満たす。

1. 信号の極大値の数とゼロ交差の数が等しいか差が1である。よってゼロ以上の極小値やゼロ以下の極大値を持たない。
2. 任意の時刻において、極大値を結ぶ包絡線を極小値を結ぶ包絡線の平均値がゼロである。

EMDのアルゴリズムは、任意の信号に対して、極大値・極小値を検出し、それぞれを3次元スプライン曲線で結び包絡線を求め、それぞれの包絡線の平均値を算出し、元の信号から差分をとる。これを繰り返して、上記の2つの条件に当てはまった段階でIMFとして採用する。その後IMFを元の信号より差し引いた信号を用いて、上記のアルゴリズムを繰り返すことで、狭帯域信号を抽出する。これを用いるとIMFは高周波成分から順に求まり、最後に残った信号は最も低い周波数をもつ。そこでEMDを用いて α 波パワー変動を5つの狭帯域に分解し、それぞれのIMFに対してfMRI信号が相関する脳部位を検討するこ

とにより、脳幹部の活性と特異的に相関する脳波成分を抽出した。

以上の結果に基づいて、脳波データから脳幹機能を推定する代用指標〈簡易深部脳活性指標〉を開発した。

3. 音響医療用非拘束型ウェアラブル脳波計測システムの開発

音響療法において〈簡易深部脳活性指標〉を導出するために、臨床応用可能なアルゴリズムを搭載した脳波解析プログラムを開発した(図3)。

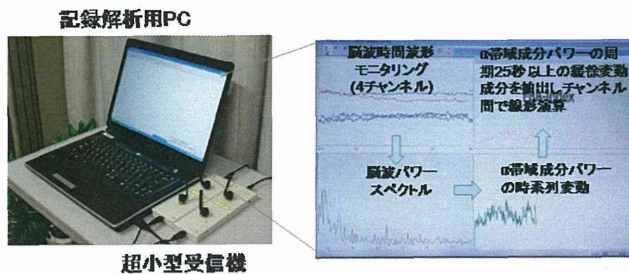


図3 〈簡易深部脳活性指標〉を導出するアルゴリズムを搭載した脳波記録解析システム

また、患者のストレスを極力減じて脳波を計測するため、患者の頭の大きさに合わせ伸縮性の高い布地を使用した、より負荷の少ないヘアバンド型ウェアラブル脳波センサーを製作した(図4)。ヘアバンド型ウェアラブル脳波センサーを装着することによって気分障害の患者が不快感を感じたり、精神症状が増悪する現象は観察されなかった。

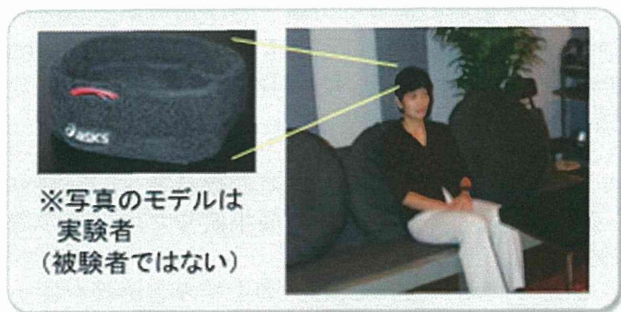


図4 開発した音響療法用ヘアバンド型ウェアラブル脳波センサー

4. 開発した脳幹機能の代用指標の心理学的意義の検討

上記で開発した〈簡易深部脳活性指標〉の心理学的意義を明らかにするために、被験者の状態不安を評価する心理検査 STAI (Y-1) を実施した(表1)。STAI (Y-1) により計測される状態不安尺度は、その時々不安状態を評価しているため、音響療法のように短時間の治療の効果を評価する指標として適切であると考えられる。STAI (Y-1) により計測される状態不安尺度と、その直前または直後に計測し

た〈簡易深部脳活性指標〉との相関について検討した。

表1 STAI を用いた状態不安尺度(STAI Y-1)の質問項目

No.	質問項目	No.	質問項目
1	おだやかな気持ちだ	11	自信がある
2	安心している	12	神経過敏になっている
3	緊張している	13	いらいらしている
4	ストレスを感じている	14	ためらっている
5	気楽である	15	くつろいでいる
6	気が動転している	16	満ち足りた気分だ
7	何かよくないことが起こるのではないかと心配している	17	悩みがある
8	満足している	18	まごついている
9	おびえている	19	安定した気分だ
10	快適である	20	楽しい気分だ

※20項目に4段階(全くあてはまらない/いく分あてはまる/かなりよくあてはまる/非常によくあてはまる)で回答

5. 開発した脳幹機能の代用指標を用いた音響療法プロトコルの検討

音響療法を実施するにあたり、空気振動による深部脳の活性化効果を有効にひきおこすため、呈示する音情報の周波数帯域構造についてプロトコルの検討を試みた。

可聴周波数上限(20 kHz)をこえ複雑に変化する高周波成分を含む音が、間脳・中脳を含む脳深部及びそこから前帯状回や前頭前野にまで伸びる神経ネットワークを活性化して、同部位の局所脳血流の増大、脳波α波の増強、免疫活性の上昇、ストレス性ホルモンの減少、視聴覚入力をより快く美しく感受させる作用、音への接近行動、認知機能の向上など、心身両面での多岐にわたるポジティブな効果を発揮することが報告されておりハイパーソニック・エフェクトと呼ばれている。現在、オーディオや医療、環境の快適性向上など、社会の多様な領域でこの現象の応用に対する機運が高まっており、実用化のための課題の解決、特に印加する高周波成分の周波数とハイパーソニック・エフェクト発現状態との関係を明らかにすることが急務となっている。

例えばデジタル音響領域では、従来のコンパクト・ディスク(CD)の標準化周波数は44.1 kHzであり、再生可能な周波数は22.05 kHzまでにすぎない。その後ハイパーソニック・エフェクトの発見を契機に、再生帯域を高周波領域へと拡大する広帯域音響の開発が光ディスクを媒体にして推進された: 1999年にDSD方式により標準化周波数を2.8 MHzに設定したSuper Audio CD (50 kHz附近まで再生可能)が実用化され、同じ年にPCM方式により標準化周波数を96 kHz (48 kHzまで再生可能)に設定しオプションとして192 kHz (96 kHzまで再生可能)も可能にしたDVD-Audioが登場した。2002年には映像用メディアであるBlu-ray Discが音声チャンネルに192 kHz標準化規格を具えて登場した。これらのパッケージメディアは初期投資を多く必要とするなどの理由で普

及するに至っていない。一方、初期投資が軽微なインターネットによる音楽コンテンツの配信分野では、いわゆるハイレゾリューション・オーディオの配信が軌道に乗りつつあり、PCM方式では88.2kHz、96kHz、176.4kHz、192kHzの標準化周波数が、またDSD方式では2.8MHz、5.6MHzの標準化周波数が提案されるなど、多様な規格が登場しており、必要十分な周波数についての見解が定まらないまま、混沌とした状況を呈している。

その一方で、いわゆるモスキート音やネズミ撃退音など、可聴域と超可聴域との境界領域周辺の高周波を、ネガティブな効果を生ずるものとして利用する方法が実用化されている。しかし、それらの効果と周波数との関係は明らかにされていない。

これらのことから、ハイパーソニック・エフェクトを発現させる作用のより強い、またはより弱い、さらには負の作用をもつような特定周波数が存在するかどうか、存在するとしたらそれはどのあたりの周波数でその度合いはどれほどか、などが、ハイパーソニック・エフェクトを応用した音響療法のプロトコルを検討する上で重要になっている。

そこで本研究では、16kHz以上の超高周波成分をほぼ8kHz帯域ごとに分割して、可聴音とともに呈示したとき、可聴音のみを被験者に呈示したときに、先に開発した脳波を用いた〈簡易深部脳活性化指標〉がどのように変化するかを検討し、可聴音に共存させる超高周波成分について、深部脳活性化効果に対して周波数帯域依存性があるかどうかを検討した。

6. 各種の精神疾患患者における音響療法の効果のパイロット的検討

人間の可聴周波数上限の20kHzをこえ、非定常なゆらぎ構造をもつ超高周波成分を豊富に含む音——ハイパーソニック・サウンドが脳幹を含む脳深部を活性化して精神症状の改善を図る音響療法について、刺激呈示プロトコルの探索的検討および対象疾患の検討を行うこととした。このため、各種の精神疾患外来患者4名（臨床的診断名：うつ病1名、双極性障害1名、気分変調症1名、統合失調症1名）を対象として音響療法を実施し、その効果と安全性を、状態不安を評価する心理尺度を用いて評価した。

可聴域上限を大きく上回る超高周波成分を含む音源を高忠実度で再生するために、100kHzまでほぼ平坦な再生特性をもつ音響呈示システムを構築した。平均パワースペクトルが100kHzをこえる超高周波成分を含む自然環境音を、約3mの距離をおいて配置した左右のスピーカから被験者に20分間呈示し、その前後でSTAIによる状態不安尺度を評価した。セッションは概ね2週間に1回程度実施した。

7. うつ病患者における音響療法の効果の検討

上記の検討結果を踏まえて開発した刺激呈示プロ

トコルおよび評価プロトコルを用いて、音響療法の効果が顕著であることが示唆されたうつ病を対象とした検討を行った。臨床的にうつ病と診断された外来患者10名を対象として音響療法を実施した。実施中、投薬のコントロールは行っておらず、臨床症状に合わせて主治医が増減を行った。

実験に用いた音響信号は、高速標準化1ビット量子化方式の原理を用いた超広帯域録音・再生システムを用いて、標準化周波数5.6448MHz、量子化ビット数1ビットでA/D変換し、ハードディスクに記録された自然環境音を用いた。この音響信号は、熱帯雨林に棲息する多種の動植物由来の音を主な音源とする、複雑性の高い豊富な超高周波成分を含み、健常者においてハイパーソニック・エフェクトを導いた実績がある。音源の電気信号のパワースペクトルの時間平均は100kHzをこえる超高周波成分を含んでいた。

上記の音響信号は、録音に用いたものと同じ超広帯域録音・再生システムによって再生された。再生された電気信号は、超広帯域にわたり良好な特性をもつミキシング・コンソールに入力されたあと、パワーアンプによって増幅された。その後、電気信号は、超高周波帯域まで良好な特性をもつ特注スピーカおよびスーパーツイータによって空気振動に変換され、被験者の身体に呈示された。スピーカおよびスーパーツイータは、被験者の位置から約3mの距離をおいて左右に設置された。被験者位置に設置したマイクロフォンで空気振動のパワースペクトルを計測したところ、電気信号のパワースペクトルと類似の超高周波振動が再現されていた。

実験室内は、うつ病患者の不安感や心理的ストレスを極力減じるため、さまざまな工夫をした。遮音処理を施した二重ガラス窓を屋外にむけて大きくとり自然光と外界の視覚像を確保し、内装は木質系を基本とした自然志向のデザインに仕上げ、室内各所に観葉植物などを配した。さらに、スピーカ以外の実験機器のすべてを視野外におくと同時に、ケーブル類は床下のピット内に納め、目に視える物が誘発する連想が被験者に実験を意識させる度合いを減じるように努めた。また、快適な温湿度を確保するように、空調、暖房器具、加湿器等でコントロールした。

実験では、音響情報を1セッションあたり20分間連続して呈示した。

また、ヘアバンド型脳波ウェアラブル脳波センサーを用いて後頭部脳波を計測し、〈簡易深部脳活性化指標〉を導出した。〈簡易深部脳活性化指標〉は、20分間の音響情報呈示中、および音響情報呈示前後の安静状態において計測した。ヘアバンドに埋め込んだ電極を国際10-20法による頭皮上4点（T5、T6、O1、O2）の位置に置き、両耳朶連結電極を基準電極とした。

こうして得られた脳波データを、ヘアバンド内に格納した超小型送信モジュールから送信し、PCに

接続した超小型受信機で受信してPC内のハードディスクに記録した。脳波データは、記録と同時に解析した。まず、1秒を解析区間としてオーバーラップなしで0.5Hzの周波数解像度と256Hzの標本周波数で高速フーリエ解析し、パワースペクトルを求めた。次に、8.0-13.0Hzの α 周波数帯域の平均パワーを計算した。さらに、O1およびO2から導出された脳波 α 帯域パワーのデータから、0.04Hzを遮断周波数とするFIR型デジタルローパスフィルタを通過させ、周期25秒以上の緩徐成分(簡易深部脳活性指標)を抽出し、音響情報の呈示前後で、(簡易深部脳活性指標)がどのように変化するかを調べた。また、音響情報の呈示前後で、STAIの状態不安尺度を計測し、音響療法が気分障害の症状とも関連の深い状態不安に対してどのような影響を及ぼすかについても検討を行った。

(倫理面への配慮)

本研究は、ヘルシンキ宣言に則り、厚生労働省「臨床研究に関する倫理指針」を遵守しつつ、国立精神・神経医療研究センター倫理委員会で承認された研究プロトコルに従い、被験者の文章によるインフォームドコンセントを得た上で、患者を含む被験者の人権・権利を尊重しながら行った。厚生労働省「臨床研究に関する倫理指針」に則して、研究に参加する被験者の人権に最大限配慮した。

研究に参加するに先立って、研究の目的、方法、費用負担のないこと、実施に当たっての危険性や不利益、結果の公表方法、プライバシーの保護、研究参加に同意しなかったり、同意後にそれを撤回しても何ら不利益が生じないことなどについて、研究担当者から文書を用いて十分に説明した。対象者が研究内容を理解し研究への参加に同意した場合には、同意書に署名、捺印を得た。同意能力に問題のある対象者が誤って研究参加者になる危険性を回避するため、直接研究に参加しない精神保健指定医が、第三者の立場で、対象者の同意能力を判定した。同意書には、説明を行った研究担当者も署名、捺印することとした。また同意書を得るのと並行して同意撤回書を配布し、いつでもこの同意を撤回できること、同意の撤回によって不利益を被らないことを説明した。また計測データはすべて連結可能匿名化した状態で記録および解析を行い、匿名化IDと患者ボランティアまたは健常者ボランティアとの氏名の対応表は、鍵のかかる専用キャビネットで保管した。また患者ボランティアの各種データの計測にあたる人間は、研究代表者および研究分担者に限定し、個人情報についての守秘を徹底した。

C. 研究結果

1. 脳波を用いた脳幹機能の代用指標の開発

fMRI-脳波同時計測システムを用いて後頭部から導出された自発脳波 α 帯域成分の時系列データを、

EMDを用いて5つの狭帯域に分解し、それぞれのIMFに対して相関する脳活動の検証を行った。その結果、高周波側の成分を含む上位2つのIMFに対して前帯状回および視床前外側部の活動が正相関を示した。一方、低周波側の成分を含む下位3つのIMFに対しては視床内側部と中脳の活動が正相関を示した。すなわち、 α 波パワー変動には短周期成分と長周期成分の2つがあり、それぞれが異なる脳領域によって調整されることが示唆され、両成分の境界周波数はおよそ0.04Hzであることが示された。

この知見をふまえ、後頭部 α 波パワー変動を遮断周波数0.04HzのFIR型デジタルフィルタを用いて短周期成分と長周期成分に分割し、それぞれに対して相関する脳活動を検討した。その結果、短周期成分に対しては帯状回前部と視床の外側部が統計的有意な正の相関を示したのに対して、長周期成分に対しては中脳および視床内側部といった報酬系神経回路に属する神経組織の活性が統計的有意な正の相関を示した(図5)。

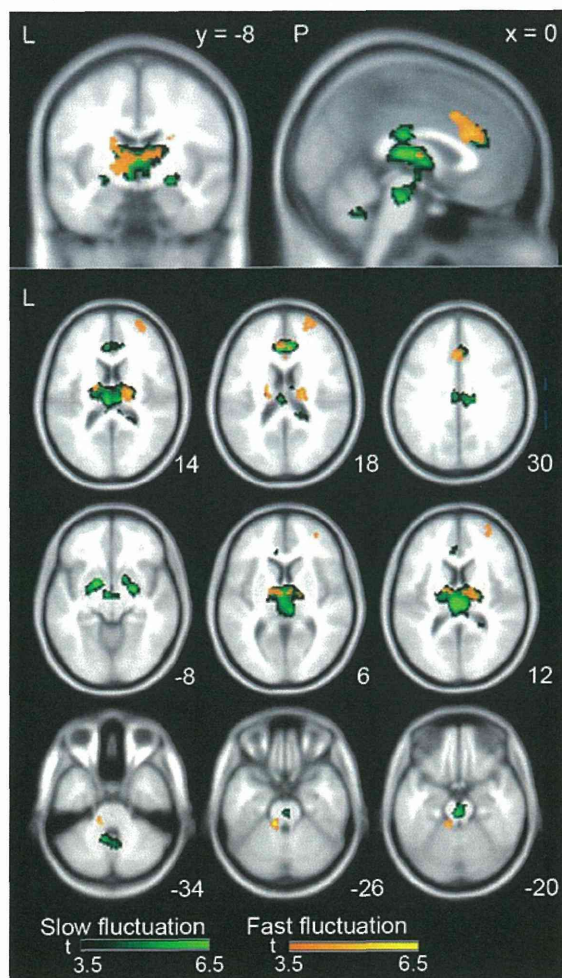


図5 fMRI信号が脳波 α 波帯域成分時系列データの短周期成分(黄色)および長周期成分(緑色)と相関する脳部位

また、短周期成分に対する相関と長周期成分との相関との程度の違いを統計的に検定したところ、短周期成分との相関と比較して長周期成分は、中脳および視床内側部において、有意に高い程度の相関があることが判明した（図6）。

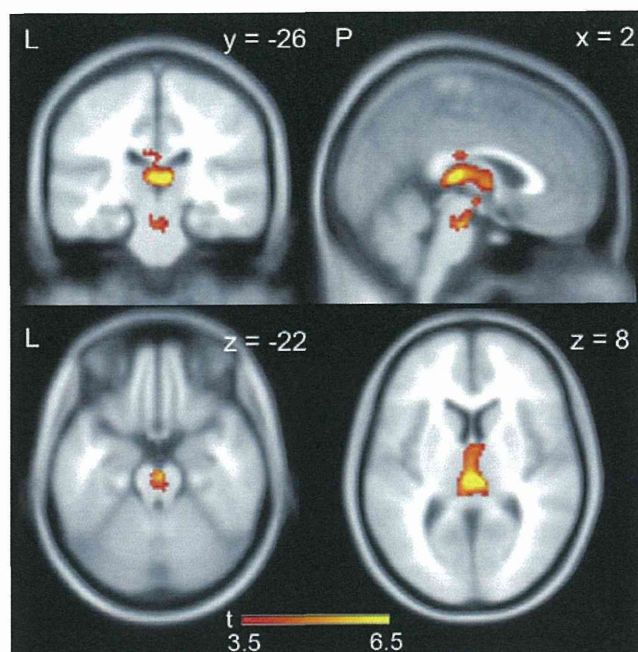


図6 fMRI信号が脳波α波帯域成分時系列データの短周期成分に対して長周期成分で有意に高い相関を示した脳部位

このことは、脳波α帯域パワー成分の時系列データの周期25秒以上の長周期成分が、中脳と視床外側部の活動を特異的に反映していることを示していると考えられる。これらの結果に基づき、後頭部頭皮上から記録されたα波パワー変動の25秒以上の長周期変動成分を〈簡易深部脳活性指標〉として、一連の検討に用いることとした。本研究成果は、PLOS ONEに論文として掲載された。

2. 開発した脳幹機能の代用指標の心理学的意義の検討

上記で開発した〈簡易深部脳活性指標〉の心理学的な意義を検討するため、STAIにより計測した状態不安尺度と、その直前または直後に記録した〈簡易深部脳活性指標〉との相関を検討した。この解析では、〈簡易深部脳活性指標〉は標準化せず、被験者間の心理状態および〈簡易深部脳活性指標〉のばらつきと、被験者内における心理状態および〈簡易深部脳活性指標〉のばらつきの両者を反映させることとした。その結果、〈簡易深部脳活性指標〉とSTAIにより計測した状態不安尺度の間には、強い負の相関が存在することが、高い統計的有意性をもって示された ($p < 0.0005$) (図7)。

このことは、〈簡易深部脳活性指標〉が低いほど、状態不安の程度が高くなることを示している。また、STAIは、その得点にもとづいて、52点以上の高不安状態と40点以下の低不安状態（いずれも男性の場合）が定められている。そこで、STAIの状態不安尺度と〈簡易深部脳活性指標〉との回帰直線から、高不安に相当する要注意ゾーンと、低不安に相当する安心ゾーンとを〈簡易深部脳活性指標〉上で定義することが可能である。今回のシステムをもちいた場合、〈簡易深部脳活性指標〉で180以上は低不安の安心ゾーン、160以下の場合には高不安の要注意ゾーンに該当することを明らかにした。

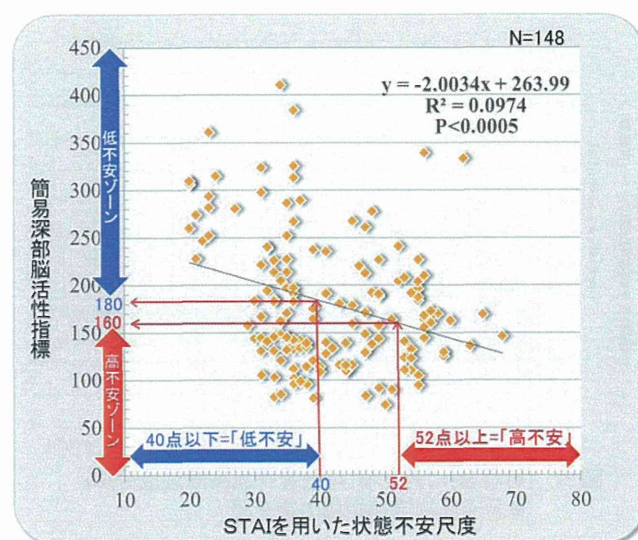


図7 STAIを用いた状態不安尺度と簡易深部脳活性指標との相関

3. 開発した脳幹機能の代用指標を用いた音響療法プロトコルの検討

図8は、異なる帯域の超高周波成分を可聴音とともに呈示したときの〈簡易深部脳活性指標〉と、可聴音のみを呈示したときの〈簡易深部脳活性指標〉との差分を、呈示した高周波成分の周波数の低い方から高い方へと順に並べて示している。正の値は、各超高周波成分を可聴音とともに呈示したときの〈簡易深部脳活性指標〉が、可聴音のみを呈示したときの〈簡易深部脳活性指標〉よりも高いことを意味する。各呈示条件で得られた〈簡易深部脳活性指標〉の変化の全体像は、高周波成分の効果が周波数の高さに応じて連続的な値を取りながら増減の様子を示している。すなわち、〈簡易深部脳活性指標〉は、まず可聴域との境界に近い16-24 kHzや24 kHz-32 kHz近辺のより低い周波数を共存させた場合はコントロールよりも顕著に低下し、周波数が高くなるにつれて値は徐々に回復して、32-40 kHz近辺から上で可聴音のみの場合よりも大きな値に転じ、それよりも高い周波数ではさらに上昇している。

これらの所見を統計的に検証するために、各成分について、被験者ごとの〈簡易深部脳活性指標〉の増減値を変数として1変量のt検定によって検討した。その結果、80-88 kHzの高周波を付加した条件と、88-96 kHzの高周波を付加した条件では、〈簡易深部脳活性指標〉が統計的に有意に増大していた(それぞれ $p < 0.01$ 、 $p < 0.05$)。一方、24-32 kHzの高周波を付加した実験では、〈簡易深部脳活性指標〉が統計的に有意に低下していた ($p < 0.05$)。さらにこの帯域と隣接するより低い16-24 kHzのHFCを付加した実験でもより著しい活性の低下が見られるとともに、統計検定でも有意水準に近い傾向が見いだされた ($p = 0.066$)。

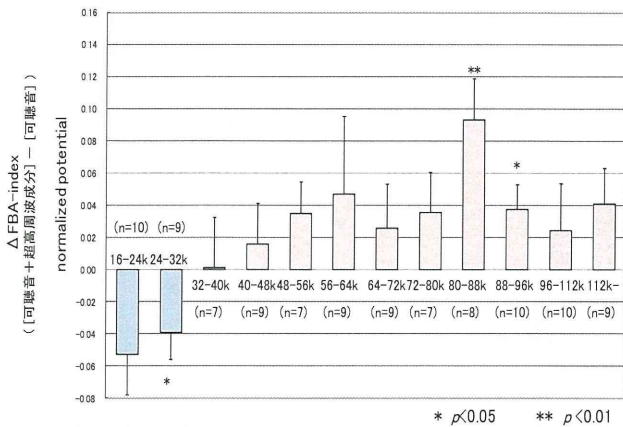


図8 [可聴音]に対する[可聴音+超高周波成分]の簡易深部脳活性指標の変化量

これらの結果から、〈簡易深部脳活性指標〉に反映される中脳や視床内側部を含む深部脳活性の増大と低下は、呈示する超高周波振動の周波数帯域に依存し、可聴音に隣接した比較的低い周波数帯域の超高周波成分は深部脳活性を低下させる可能性があることが示唆された。また、気分障害患者を対象とした音響療法において脳幹部の活性を高めるためには、呈示する音響情報に少なくとも48kHzを超え、100kHzにおよぶ超高周波成分が含まれている必要があることが示された。

4. 各種の精神疾患患者における音響療法の効果のパイロット的検討

うつ病、気分変調症、統合失調症、双極性障害の4例全例において、音響療法実施前後で状態不安の程度が軽減した(4名の平均STAIスコア:セッション前33.6→セッション後28.6)(図9)。

特にうつ病患者の例では、STAIによる状態不安尺度の変化について被験者内で統計検定を行ったところ、音響情報呈示前に比較して、呈示後のSTAIの状態不安尺度がきわめて高い統計的有意性をもって低下していることが示された($p < 0.00000001$)。なお、このうつ病患者は、39歳男性で、薬物療法を中心とした通院治療を継続しつつ、投薬効果が不十分な

め、投薬以外の治療法の試みを希望し、本実験に参加した。実験期間中は、睡眠導入剤(ゾルピデム)および抗不安薬(ロフラゼパ酸エチル)の内服を継続しており増減はほとんどなかった。

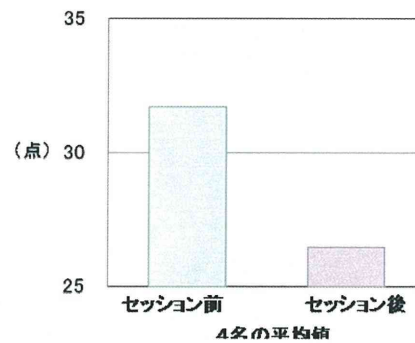
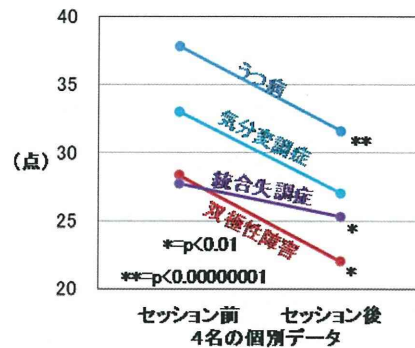


図9 STAIを用いた状態不安の評価

5. うつ病患者における音響療法の効果の検討

代表的なうつ病患者1例(40歳、男性)の1セッションについて、〈簡易深部脳活性指標〉の時系列データの5分ごとの平均値を示す(図10)。ここでは、音呈示前1分間の平均が1となるように〈簡易深部脳活性指標〉を標準化している。この結果、〈簡易深部脳活性指標〉は、音響情報の呈示とともに徐々に上昇する傾向が認められた。

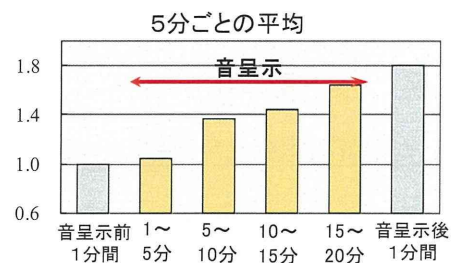


図10 代表例1名1セッションについての〈簡易深部脳活性指標〉の時系列データおよび1分ごとの移動平均ならびに5分ごとの平均値

こうした超高周波成分を含んだ音響情報の呈示によって〈簡易深部脳活性指標〉が上昇する傾向は、多くの被験者において認められた。そこで、10名のうつ病患者について統計的検討を行った。被験者間の〈簡易深部脳活性指標〉の強度のばらつきをなく

すために、〈簡易深部脳活性指標〉の値を、音呈示前・中・後の全解析区間にわたる〈簡易深部脳活性指標〉の平均値で割ることにより標準化した。そして、被験者ごとに、実施した複数セッションにわたる平均値を求めた。

その結果を図11および図12に示す。音響情報呈示後の〈簡易深部脳活性指標〉は呈示前のそれに比較して、統計的に有意に上昇していることが示された ($p < 0.01$)。



図11 うつ病患者10名の〈簡易深部脳活性指標〉の5分ごとの経時変化

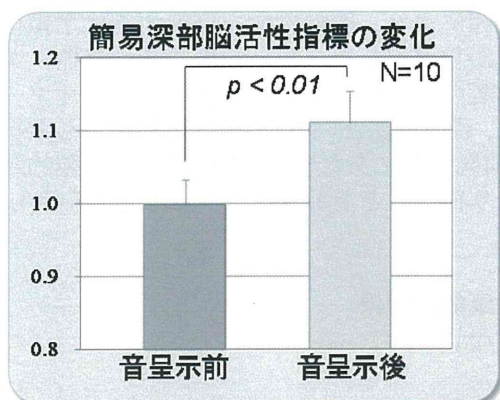


図12 うつ病患者10名の〈簡易深部脳活性指標〉の音呈示前後の変化

次に、STAIによる状態不安尺度を、被験者ごとに複数セッションにわたり平均し、10名のうつ病患者について検討した。その結果、音響情報呈示後の状態不安は、呈示前のそれに比較して統計的に有意に低下していることが示された ($p < 0.01$) (図13)。

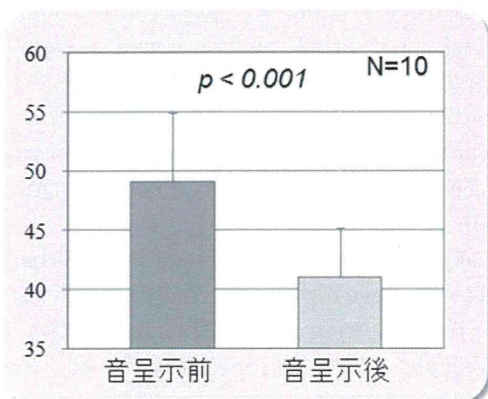


図13 うつ病患者10名の STAI の状態不安尺度の変化

D. 考察

気分障害の病態と関連の深い脳幹部のモノアミン系神経は、情報の入力に対して反応の立ち上がりも消失も数秒から数十秒くらいの遅れをもつことが知られている。今回の検討結果は、後頭部自発脳波 α 波の緩徐変動成分である〈簡易深部脳活性指標〉が、うつ病の病態に関連の深いモノアミン神経系、ならびに大脳辺縁系の一部をなす視床の非特異核の活動を総合的に反映する可能性があることを示している。一方、視床と大脳皮質を結ぶ神経連絡のループは、 α 帯域のリズム形成に直接関与していることが示唆されている。今回の検討において、waxing and waningのような α 帯域成分の即時的な出現と消退と考えられる速い変動成分が、大脳皮質との線維連絡が密な視床の外側部と高い相関を示したことは、それをサポートする所見と考えられる。以上より、自発脳波の α 帯域成分の異なる変動成分が、脳内の異なる神経ネットワークの活動を反映し、それらの代用指標となりうることを示された。

以上の知見をもとに開発した、脳波データから導出する〈簡易深部脳活性指標〉は、脳幹の活性をストレスを低減した状態で簡便に推定できる有用な手段と期待できる。本研究で前年度に改良・製作したヘアバンド型ウェアラブル脳波センサーを気分障害の患者に装着したところ、不快感や精神症状の増悪は観察されなかった。従来の脳機能計測手法と比較して、圧倒的にストレスが少ない状態で深部脳機能を客観的に評価することが可能であり、特に検査環境や計測行為そのものが患者の病態を増悪するストレス因子として作用する恐れのある気分障害については、大きな有効性を発揮することが期待される。

また、標準化していない〈簡易深部脳活性指標〉と STAI により計測した状態不安尺度との間に強い負の相関が存在したことは、脳幹活性が高いほど状態不安の程度が低くなることを示している。この知見は、〈簡易深部脳活性指標〉がうつ病患者の状態不安の客観的なバイオマーカーとなりうる可能性を示唆しており、うつ病をはじめとする気分障害の症状の推移の評価にも貢献することが期待できる。

また、今回の音響療法プロトコルの検討において見いだされた、高周波に対するネガティブまたはポジティブな応答の発現メカニズムは未知であるが、ラットの Ultrasonic Vocalization と情動との関係についての研究は注目し値する。これまでにラットを用いた研究で、18 - 32kHz 付近、典型的には 22 kHz の周波数の発声は、不安、苦痛、痛みなどのネガティブな情動状態を反映しており、また 22 kHz の鳴き声を聴かせるとラットは硬直や回避行動を見せることが知られている。一方、50kHz を中心とした 32~96kHz 付近の周波数の鳴き声は、遊びや心よい刺激やセックス時などと結びついたポジティブな情動状態を反映しており、その鳴き声を聴かせると接近行動を導くという報告がある。これらの周波数は、今回

の検討で、〈簡易深部脳活性指標〉が減少した周波数帯域と上昇した周波数帯域とよく一致している。またラットが50kHz付近の周波数で発声している状態ではドーパミン神経系の活動が高まっているという報告がある。さらに、免疫組織化学染色法によりラットの神経活動を抽出した結果、50kHzの発声を聴いたラットは、前頭連合野、側座核、視床の束傍および室傍核が活性化したとの報告がある。

ハイパーソニック・エフェクトについての先行研究では、超高周波成分の付加が音の快い受容を増強し、接近行動を導くことが示されているが、このことは脳の報酬系の関与を示唆している。今回、〈簡易深部脳活性指標〉と特異的な正の相関が示された中脳は、前頭連合野を初めとする脳内のさまざまな部位にモノアミン神経系を伝達している。したがって、印加する超高周波成分の周波数依存性は、ラットの鳴き声と情動状態との周波数依存性と類似点があり、今後のさらなる研究に示唆を与えるかも知れない。

もちろんこのような類似点の指摘には慎重さが必要である。なぜなら、ラットの可聴域上限は、人間のものよりずっと高く、67 kHzに達するという報告があり、22 kHzや50 kHzの発声は人間にとってはまったく聴こえない周波数であるが、ラットには聴こえるからである。将来、報酬系神経システムを探索することと並行して、異なる生物において同様の生理的感受性の存在する可能性には十分な注意を払いたいと考える。

また、うつ病患者10名を対象とした検討により〈簡易深部脳活性〉が統計的有意に上昇したことは、音響療法により脳幹活性が上昇したことを示唆しており、STAIにより評価した被験者の状態不安が音響療法前後で統計的有意に低下したことは、音響療法によって状態不安が緩和されたことを示している。ただし、本研究の検討の範囲内では、その臨床効果の評価は未だ端緒についたばかりである。今後、この指標をもちいて、症例数を増やすとともに、適切な対照群を設定し、入院患者を対象とした長期的な音響呈示による症状の変化を明らかにすることにより、音響療法の臨床効果を慎重に検討していく必要がある。そのうえで、今回開発した〈簡易深部脳活性指標〉は極めて有用性が高いと考えられる。

いずれにしても、上記のような一連の検討から、気分障害に対する新しい統合医療の開発に資するため、ストレスをできる限り軽減した状態で計測可能な客観的脳機能指標を開発し、信頼性の高い統合医療の治療効果評価手法を構築するという研究目的は達成されたと判断する。

本研究で開発した、ストレスを軽減した状態で気分障害の患者の脳機能を客観的に評価する手法は、患者の主観的評価だけでなく、客観的な脳機能指標を手がかりとすることにより、信頼性の高い統合医療の開発に資することが期待される。同時に本研究

の成果は、根治が困難な上に複合症状への対応や治療効果と副作用の二律背反に苦慮しがちな気分障害に対して、客観的評価指標のもとで環境ストレスの根本原因の解消を図る安全かつ有効な統合医療〈音響療法〉の開発に繋がり、気分障害に対する薬物療法の有効性の限界を飛躍的に向上することが期待される。同時に情報環境の適正化は、気分障害の治療に止まらず、日常生活空間にも容易に適用が可能であることから、ストレスが原因となる疾患に対する低コストで有効な予防的手段となることが期待される。

また、先端の電子情報技術というわが国の強みを最大限に活用したアプローチにより、音響療法を含む〈情報技術を応用した統合医療〉という大きな未来性をもつ学術・産業領域をわが国の先導の下に世界に提案するとともに、電子情報通信産業やメディア産業など、異分野から医療分野への効果的で摩擦の少ない参入を促すことが期待される。

E. 結論

本研究により、脳幹機能を反映する代用指標として脳波から導出した〈簡易深部脳活性指標〉が、うつ病患者の状態不安変化の客観的なバイオマーカーとなり、音響療法という〈情報技術を応用した統合医療〉を開発するにあたり、有効性の高い客観的評価技術となり得ることが示された。うることを示した。

F. 健康危険情報

該当なし

G. 研究発表

1. 論文発表

- 1) Kawai N., Morimoto M., Honda M., Onodera E., Nishina E., Oohashi T.: Study on the sound structure of Georgian traditional polyphony (1): Analysis of the temperament structure, The Fifth International Symposium on Traditional Polyphony Proceedings, 1-7, 2010.
- 2) Morimoto M., Honda M., Nishina E., Kawai N., Oohashi T.: Study on the sound structure of Georgian traditional polyphony (2): Quantitative analysis of fluctuation structure, The Fifth International Symposium on Traditional Polyphony Proceedings, 1-7, 2010.
- 3) Yamamoto S, Honda M, Oohashi T, Shimizu K, Senda M: Development of a brain PET system, PET-Hat: A wearable PET system for brain research. IEEE Transactions on Nuclear Science (in press).
- 4) 仁科エミ, 八木玲子, 河合徳枝, 森本雅子, 八木玲子, 本田学, 大橋力: ハイパーソニック・

- エフェクト応用による音響療法の展望, 日本音楽知覚認知学会平成 22 年度秋季研究発表会資料, 35-38, 2010.
- 5) 八木玲子, 仁科エミ, 河合徳枝, 森本雅子, 上野修, 八木玲子, 本田学, 大橋力: ハイパーソニック・エフェクト応用による音響療法の予備的検討 日本音楽知覚認知学会平成22年度秋季研究発表会資料, 39-42, 2010.
 - 6) Nishina E., Morimoto M., Fukushima A., Yagi R.: Hypersonic sound track for Blu-ray Disc "AKIRA", ASIAGRAPH Journal, 4(1), 53-58, 2010.
 - 7) 八木玲子, 河合徳枝: 持続可能な社会における子育て——生物学的文化人類学の視点から. 2010 年度早稲田大学総合研究機構『プロジェクト研究』, 第 6 号, 1-15, 2011.
 - 8) 八木玲子, 中村明一, 仁科エミ: <江戸の音>の超知覚構造——尺八の響きを対象として. 民族藝術, 27, 110-115, 2011.
 - 9) 吉田寿美子, 平井正史, 鈴木進, 栗田圭一, 岡芳知: 糖尿病患者の神経障害は健康関連 QOL とは独立に抑うつに関連する. 精神医学のフロンティア, 精神神経学雑誌, 112(7), 2010.
 - 10) Yamamoto S, Honda M, Oohashi T, Shimizu K, Senda M: Development of a brain PET system, PET-Hat: A wearable PET system for brain research. IEEE Transactions on Nuclear Science 56(5): 668-673, 2011.
 - 11) Shitara H, Shinozaki T, Takagishi K, Honda M, Hanakawa T: Time course and spatial distribution of fMRI signal changes during single-pulse transcranial magnetic stimulation to the primary motor cortex. Neuroimage 56: 1469-1479, 2011.
 - 12) Aihara T, Takeda Y, Takeda K, Yasuda W, Sato T, Otaka Y, Tanaka S, Hanakawa T, Honda M, Liu M, Kawato M, Sato M, Osu R: Cortical current source estimation from electroencephalography in combination with near-infrared spectroscopy as a hierarchical prior. Neuroimage 59: 4006-4021, 2012.
 - 13) 太田敏男, 吉田寿美子, 鍋島宗助, 戸塚貴雄, 渡辺貴文, 豊嶋良一: 「診療選択肢評価図」を用いた精神科臨床意思決定の可視化の試み. 精神神経学雑誌, 113(7), 662-670, 2011.
 - 14) 福田正人, 吉田寿美子, 杉村有司, 小川勝, 大溪俊幸, 樋口智江, 内山智恵, 安井臣子: 光トポグラフィ検査 (NIRS) による脳機能測定. 検査と技術, 40(3), 182-188, 2012.
 - 15) Omata K, Hanakawa T, Morimoto M, Honda M: Spontaneous slow fluctuation of EEG alpha rhythm reflects activity in deep-brain structure: A simultaneous EEG-fMRI study, PLOS One, in press.
 - 16) Onodera E, Nishina E, Nakagawa T, Yagi R, Fukushima A, Honda M, Kawai N, Oohashi T: New technology toward improving the acoustic environment of railway passenger cars --An application of the hypersonic effect, ASIAGRAPH Forum 2013 PROCEEDINGS, in press.
 - 17) Nishina E, Kawai N, Oohashi T: Physiological and psychological effect of high density audio-visual information on traditional performance art of a non-Western culture, ASIAGRAPH Forum 2013 PROCEEDINGS, in press.
 - 18) Tanaka S, Seki K, Hanakawa T, Harada M, Sugawara SK, Sadato N, Watanabe K, Honda M: Abacus in the brain: a longitudinal functional MRI study of a skilled abacus user with a right hemispheric lesion. Frontiers in Psychology, 3: 315-, 2012.
 - 19) Kasahara K, Tanaka S, Hanakawa T, Senoo A, Honda M: Lateralization of activity in the parietal cortex predicts the effectiveness of bilateral transcranial direct current stimulation on performance of a mental calculation task, Neuroscience Letters, in press.
 - 20) Tanaka T, Takano Y, Tanaka S, Hironaka N, Kobayashi K, Hanakawa T, Watanabe K, Honda M: Transcranial direct-current stimulation increases extracellular dopamine levels in the rat striatum, Frontiers in Systems Neuroscience, Apr 11;7:6., 2013.
 - 21) Oohashi T, Maekawa T, Ueno O, Kawai N, Nishina E, Honda M: Evolutionary acquisition of an altruistic gene. ECAL 2011 Special Issue of Artificial Life, in press.
 - 22) Noda T, Yoshida S, Matsuda T, Okamoto N, Sakamoto K, Koseki S, Numachi Y, Matsushima E, Kunugi H, Higuchi T: Frontal and right temporal activations correlate negatively with depression severity during verbal fluency task: A multi-channel near-infrared spectroscopy study, J Psychiatr Res, 46, 905-12, 2012.
 - 23) Sasayama D, Hattori K, Wakabayashi C, Teraishi T, Hori H, Ota M, Yoshida S, Arima K, Higuchi T, Amano N, Kunugi H: Negative correlation between cerebrospinal fluid oxytocin levels and negative symptoms of male patients with schizophrenia. Schizophr Res, 139, 201-6, 2012.
 - 24) 本田学: ハイパーソニック・エフェクトの脳科学—美と快と脳イメージングが拓いた新しい音世界: 科学, 83, 328-340, 2013.

- 25) 河合徳枝, 大橋力: ハイパーソニックの光景: 科学, 83, 290-295, 2013.
- 26) 八木玲子: ハイパーソニックは体のどこから受容されるのか—受容経路と二次元知覚モデル: 科学, 83, 316-327, 2013.
- 27) 本田学: 感性的質感認知への脳科学的アプローチ: 映像情報メディア学会誌, 66, 343-348, 2012.
- 28) 本田学: 感性的質感認知の脳内機構: 生体の科学, 63(4), 295-303, 2012.
- 29) 吉田寿美子: 近赤外線スペクトロスコーピー (光トポグラフィ) 検査による抑うつ状態の鑑別診断: ヒューマンサイエンス, 23, 18-21, 2012.
- 30) 吉田寿美子: 精神疾患と糖尿病: Nutritional Needs in Psychiatry, 8, 7-9, 2013.
- 31) 斎藤秀光, 富永美弥, 高松幸生, 伊藤文晃, 井藤佳恵, 山崎尚人, 上埜高志, 島田哲, 田島つかさ, 中保利通, 吉田寿美子, 松岡洋夫: 緩和ケアにおける家族への精神的支援 精神医学, 54, 419-426, 2012.
2. 学会発表
- 1) Omata K, Hanakawa T, Morimoto M, Honda M: Influence of cardiac and respiratory artifacts on the relationship between EEG and fMRI signals, 29th International Congress of Clinical Neurophysiology ICCN2010, Kobe, Japan, 10.30, 2010.
- 2) Omata K, Morimoto M, Hanakawa T, Honda M: Brain activities related to vigilance judgment based on spontaneous EEG: A simultaneous EEG-fMRI study, The Society for Neuroscience 40th Annual Meeting, San Diego, USA, 11.13-17, 2010.
- 3) Shitara S, Shinozaki T, Honda M, Takagishi K, Hanakawa T: Evoked activity in the motor network during suprathreshold TMS to the primary motor cortex, 16th Annual Meeting of the Organization for Human Brain Mapping, Barcelona, Spain, 6.9, 2010.
- 4) Tanaka S, Kato R, Hanakawa T, Ikeda H, Kasahara K, Hosoda C, Mori M, Honda M, Watanabe K: Neuroanatomy of action video-game experts: a structural MRI study. The Society for Neuroscience 40th Annual Meeting, San Diego, USA, 11.13-17, 2010.
- 5) Tanaka S, Honda M, Hanakawa T, Cohen LG: Effect of Practice Schedules on Memory Stabilization of a Procedural Motor Skill. 29th International Congress of Clinical Neurophysiology ICCN2010, Kobe, JAPAN, 10.30, 2010.
- 6) Tanaka T, Takano Y, Tanaka S, Watanabe K, Hanakawa T, Honda M, Hironaka N: Modulation of extracellular dopamine levels in the striatum by transcranial direct current stimulation, The Society for Neuroscience 40th Annual Meeting, San Diego, USA, 11.13-17, 2010.
- 7) 仁科エミ, 八木玲子, 河合徳枝, 森本雅子, 八木玲子, 本田学, 大橋力, ハイパーソニック・エフェクト応用による音響療法の展望, 日本音楽知覚認知学会平成22年度秋季研究発表会, 三重, 10.3, 2010.
- 8) 八木玲子, 仁科エミ, 河合徳枝, 森本雅子, 上野修, 八木玲子, 本田学, 大橋力, ハイパーソニック・エフェクト応用による音響療法の予備的検討, 日本音楽知覚認知学会平成22年度秋季研究発表会, 三重, 10.3, 2010.
- 9) Omata K, Morimoto M, Hanakawa T, Honda M: Correlation between the activity of deep brain regions and the change of arousal level. The 15th Annual meeting of the Association for the Scientific Study of Consciousness, Kyoto, 6.11, 2011.
- 10) 本田学: 脳を観る—イメージングの不思議—, 世界脳週間, 東京, 6.17, 2011.
- 11) Maekawa T, Ueno O, Kawai, N, Nishina, E, Honda M, Oohashi T: Evolutionary acquisition of genetic program for death. 20th European Conference on Artificial Life (ECAL2011), Paris, 8.10, 2011.
- 12) Honda M: Adverse effect of the non-invasive brain stimulation: A case report. 第34回日本神経科学大会 Neuroethics symposium, 横浜, 9.15, 2011.
- 13) 小俣圭, 森本雅子, 花川隆, 本田学: 自発脳波における覚醒度判断の EEG-fMRI 同時計測による検討. 第13回日本ヒト脳機能マッピング学会, 京都, 9.1, 2011.
- 14) 小俣圭, 森本雅子, 花川隆, 本田学: 覚醒状態の変化と脳活動. 第34回日本神経科学大会, 横浜, 9.15, 2011.
- 15) Aihara T, Takeda Y, Takeda K, Yasuda W, Sato T, Otaka Y, Hanakawa T, Honda M, Liu M, Kawato M, Sato M, Osu R: Cortical current estimation from EEG by incorporating NIRS activity as a hierarchical prior. Society of Neuroscience 2011 Annual Meeting, Washington, DC, USA, 11.12-16, 2011.
- 16) DaSalla CS, Kasahara K, Honda M, Hanakawa T: EEG-based brain-computer interface control during simultaneous fMRI acquisition. Society of Neuroscience 2011 Annual Meeting, Washington DC, USA, 11.15, 2011.
- 17) 小野寺英子, 河合徳枝, 仁科エミ, 八木玲子,

- 大橋 力：駅ホーム環境音の広帯域周波数パワースペクトル分布の検討，2011年度日本建築学会大会（関東），東京，8.25，2011.
- 18) 八木玲子：ブータン仏教の声明，民族藝術学会第70回東京研究例会，東京，12.10，2011.
- 19) Moriguchi H, Yoshikawa K, Shimada M, Urayama S, Imai Y, Honda M, Hanakawa T: Novel automatic off-resonance correction without field maps in spiral imaging using L1 minimization. Proceedings of the 20th Annual Meeting of ISMRM. Melbourne, Australia: 20120505-20120511
- 20) Moriguchi H, Yoshikawa K, Shimada M, Urayama S, Imai Y, Honda M, Hanakawa T: Further acceleration of Partial Fourier-FOCUSS using Bunched Phase Encoding. Proceedings of the 20th Annual Meeting of ISMRM. Melbourne, Australia: 20120505-20120511
- 21) Yamashita Y, Honda M, Okanoya K, Okada M: Sensitivity to social context in detection of facial expression change. IAS Research Conference 2012. Kyoto: 20121203 - 20121206
- 22) Tanaka T, Isomura Y, Hanakawa T, Honda M: Effects of the transcranial direct current stimulation on multi-unit neural activities in the rat motor cortex. Neuroscience 2012. New Orleans: 20121013 - 20121017
- 23) 小俣圭，花川隆，森本雅子，本田学：覚醒と傾眠間における状態遷移と脳活動：EGG-fMRI同時計測。日本睡眠学会第37回定期学術集会。横浜：20120628-20120630
- 24) 山下祐一，本田学，岡ノ谷一夫，岡田真人：表情の変化の認知における文脈の影響について。第2回日本情動学会。東京：20121222
- 25) Abe M, Schweighofer N, Honda M, Hanakawa T, Cohen L.G.: Reward Improves Long-Term Retention of a Motor Memory through Induction of Offline Memory Gains. 第35回日本神経科学大会。名古屋国際会議場：20120918
- 26) 田中智子，磯村宜和，花川隆，本田学：皮質運動野における multi unit activity に対する経頭蓋直流電気刺激の影響。Motor Control 研究会。岡崎：20120621-20120623
- 27) 田中智子，田中悟志，花川隆，小林和人，本田学：パーキンソン病への経頭蓋直流電気刺激応用に向けた基礎的検討。第6回パーキンソン病・運動障害疾患コンgres. : 20121011 - 20121013
- 28) Kasahara K, Tanaka S, Hanakawa T, Senoo A, Honda M: fMRI activity individual difference of the tDCS improvement in calculation. Neuro 2012. 名古屋国際会議場：20120918 - 20120921
- 29) 花川隆，代田悠一郎，田中智子，濱田雅，田中悟志，大南伸也，設楽仁，寺尾安生，本田学，花島律子，宇川義一：不均一経頭蓋磁気刺激による運動野神経回路の可塑的变化誘導機序の解明。第六回 Motor Control 研究会。岡崎：20120622 - 20120623
- 30) 設楽仁，高岸憲二，本田学，花川隆：運動イメージによる TMS 誘発電位の検討 -磁気共鳴機能画像 (fMRI), 筋電図 (EMG), 経頭蓋磁気刺激 (TMS) を用いた検討-。第六回 Motor Control 研究会。岡崎：20120622 - 20120623
- 31) 星野英紀，小俣圭，Charles S. DaSalla, 本田学，花川隆：脳波-fMRI 同時計測を用いた μ 波の安静時変動に関わる神経基盤の解明。第六回 Motor Control 研究会。岡崎：20120622-20120623
- 32) 田中智子，磯村宜和，花川隆，本田学：皮質運動野における multi unit activity に対する経頭蓋直流電気刺激の影響。第六回 Motor Control 研究会。岡崎：20120623
- 33) Charles S. DaSalla, 笠原 和美，本田学，花川隆：EEG-fMRI analysis of mu rhythm modulation during control of a brain-computer interface. 第六回 Motor Control 研究会。岡崎：20120623
- H. 知的財産権の出願・登録状況（予定を含む。）
1. 特許取得
- 1) 大橋力，河合徳枝，仁科エミ，本田学，前川督雄，森本雅子，八木玲子，上野修，特許第4572214号（日本），振動呈示装置，登録日8.20，2010.
- 2) 山本誠一，大橋力，本田学，前川督雄：PET支持装置。特許第4610671号（日本），登録日10.22，2010.
- 3) 山本誠一，大橋力，本田学，前川督雄：PET支持装置。特許第4642143号（日本），登録日12.10，2010.
- 4) 大橋力，河合徳枝，仁科エミ，本田学，前川督雄，森本雅子，八木玲子，上野修：振動発生装置及び方法。特許第4663034号（日本），登録日1.4，2011.
- 5) Oohashi T, Kawai N, Nishina E, Honda M, Maekawa T, Morimoto M, Yagi R, Ueno O: Vibration generating apparatus and method introducing hypersonic effect to active fundamental brain network and heighten aesthetic sensibility. United States Patent, US 8167826 B2, 2.17, 2012
- 6) 大橋力，河合徳枝，仁科エミ，本田学，前川督雄，森本雅子，八木玲子，上野修：振動体、乗り物、放送受信装置、通信受信装置、信号再生装置、放送送信装置、及び振動発生空間装置。特開2013-9961（日本），公開日1.17，2013.

7) 大橋力、河合徳枝、仁科エミ、本田学、前川督雄、森本雅子、八木玲子、上野修：振動体、乗り物、放送受信装置、通信受信装置、信号再生装置、放送送信装置、及び振動発生空間装置。特開 2013-9961 (日本)，公開日 1.17, 2013.

2. 実用新案登録
該当なし

3. 特許出願

1) 大橋力，河合徳枝，仁科エミ，本田学，前川督雄，森本雅子，八木玲子，上野修，出願番号 12/742343 (アメリカ)，振動発生装置及び方法，出願日 5.11.2010.

II. 研究成果の刊行に関する一覧表

書籍

著者氏名	論文タイトル名	書籍全体の編集者名	書籍名	出版社名	出版地	出版年	ページ
野田隆政、 吉田寿美 子他		監修：福田 正人 編集：心の 健康に光ト ポグラフィ ーを応用す る会	NIRS波形の臨 床判読ー先進 医療「うつ症 状の光トポグ ラフイー検 査」ガイドブ ック	中山書店	東京	2011	1-116
Maekawa T, Ueno O, Kawai N, Nishina E, Honda M, Oohashi T	Evolutionary acquisition of genetic program for death.	T Lenaerts, M Giacobini H Bersini, P Bourgine, M Dorigo, R Doursat	Advances in Artificial Life, ECAL 2011: Proceedings of the Eleventh European Conference on the Synthesis and Simulation of Living Systems	MIT Press	Cambridge, Massachusetts, USA	2011	481-486
吉田寿美 子	精神疾患、自殺	山本玲子	衛生・公衆衛 生学	アイ・ケ イコーポ レーション	東京	2012	100-104
本田学	聴く脳、見る脳の 仕組み	仁科エミ 河合徳枝	音楽・情報・ 脳	放送大学 出版記念 協会	東京	2013, 3 月	18-35
本田学	感動する脳の仕組み	仁科エミ 河合徳枝	音楽・情報・ 脳	放送大学 出版記念 協会	東京	2013, 3 月	36-52
本田学	音楽を感じる脳は 変化を感じる脳	仁科エミ 河合徳枝	音楽・情報・ 脳	放送大学 出版記念 協会	東京	2013, 3 月	53-66
八木玲子	音楽に使われる音 の多様性	仁科エミ 河合徳枝	音楽・情報・ 脳	放送大学 出版記念 協会	東京	2013, 3 月	94-116
八木玲子	日本伝統音楽の超 知覚構造	仁科エミ 河合徳枝	音楽・情報・ 脳	放送大学 出版記念 協会	東京	2013, 3 月	117-132
河合徳枝	共同体を支える音 楽	仁科エミ 河合徳枝	音楽・情報・ 脳	放送大学 出版記念 協会	東京	2013, 3 月	133-153

河合徳枝	人類の遺伝子に約束された快感の情報	仁科エミ 河合徳枝	音楽・情報・脳	放送大学出版記念協会	東京	2013, 3月	154-172
河合徳枝	音楽による共同体の自己組織化	仁科エミ 河合徳枝	音楽・情報・脳	放送大学出版記念協会	東京	2013, 3月	173-194
河合徳枝	トランスの脳科学～感性情報は人類をどこまで飛翔させるか	仁科エミ 河合徳枝	音楽・情報・脳	放送大学出版記念協会	東京	2013, 3月	195-214
本田学	心を理解するツールとしての脳機能イメージング	上島国利	MARTA	日本イーライリー株式会社	東京	2013, 3月	16-19
吉田寿美子	精神疾患、自殺	山本玲子	衛生・公衆衛生学や環境のシステムと健康との関わり	アイ・ケイ・ココロポレーション	東京	2013, 3月	99-103
吉田寿美子	糖尿病とうつ	岩見昌和	気分障害の薬理・生化学～うつ病の脳内メカニズム研究：進歩と挑戦～（躁うつ病の薬理・生化学的研究懇話会 編）	医薬ジャーナル社	大阪	2012, 6月	245-248

雑誌

発表者氏名	論文タイトル名	発表誌名	巻号	ページ	出版年
Kawai N., Morimoto M., Honda M., Onodera E., Nishina E., Oohashi T.	Study on the sound structure of Georgian traditional polyphony (1): Analysis of the temperament structure.	The Fifth International Symposium on Traditional Polyphony Proceedings		1-7	2010
Morimoto M., Honda M., Nishina E., Kawai N., Oohashi T.	Study on the sound structure of Georgian traditional polyphony (2): Quantitative analysis of fluctuation structure.	The Fifth International Symposium on Traditional Polyphony Proceedings		1-7	2010
Yamamoto S, Honda M, Oohashi T, Shimizu K, Senda M.	Development of a brain PET system, PET-Hat: A wearable PET system for brain research.	IEEE Transactions on Nuclear Science		1-6	(in press)

仁科エミ, 八木玲子, 河合徳枝, 森本雅子, 八木玲子, 本田 学, 大橋 力	ハイパーソニック・エフェクト応用による音響療法の展望	日本音楽知覚認知学会平成22年度秋季研究発表会資料		35-38	2010
八木玲子, 仁科エミ, 河合徳枝, 森本雅子, 上野 修, 八木玲子, 本田学, 大橋 力	ハイパーソニック・エフェクト応用による音響療法の予備的検討	日本音楽知覚認知学会平成22年度秋季研究発表会資料		39-42	2010
Nishina E., Morimoto M., Fukushima A., Yagi R.	Hypersonic sound track for Blu-ray Disc "AKIRA"	ASIAGRAPH Journal	4(1)	53-58	2010
八木玲子, 河合徳枝	持続可能な社会における子育て——生物学的文化人類学の視点から.	2010年度早稲田大学総合研究機構『プロジェクト研究』	第6号	1-15	2011
八木玲子, 中村明一, 仁科エミ	〈江戸の音〉の超知覚構造——尺八の響きを対象として.	民族藝術	27	110-115	2011
吉田寿美子, 平井正史, 鈴木進, 栗田主一, 岡芳知	糖尿病患者の神経障害は健康関連QOLとは独立に抑うつに関連する.	精神医学のフロンティア, 精神神経学雑誌	112(7)	637-643	2010
Yamamoto S, Honda M, Ohashi T, Shimizu K, Senda M	Development of a brain PET system, PET-Hat: A wearable PET system for brain research.	IEEE Transactions on Nuclear Science	56(5)	668-673	2011
Shitara H, Shinozaki T, Takagishi K, Honda M, Hanakawa T	Time course and spatial distribution of fMRI signal changes during single-pulse transcranial magnetic stimulation to the primary motor cortex.	Neuroimage	56	1469-1479	2011
Aihara T, Takeda Y, Takeda K, Yasuda W, Sato T, Otaka Y, Tanaka S, Hanakawa T, Honda M, Liu M, Kawato M, Sato M, Osu R	Cortical current source estimation from electroencephalography in combination with near-infrared spectroscopy as a hierarchical prior.	Neuroimage	59	4006-4021	2012
太田敏男, 吉田寿美子, 鍋島宗助, 戸塚貴雄, 渡辺貴文, 豊嶋良一	「診療選択肢評価図」を用いた精神科臨床意思決定の可視化の試み	精神神経学雑誌	113(7)	662-670	2011