

Negative correlation between cerebrospinal fluid oxytocin levels and negative symptoms of male patients with schizophrenia

Daimei Sasayama^{a,b,*}, Kotaro Hattori^{a,c}, Toshiya Teraishi^a, Hiroaki Hori^a, Miho Ota^a, Sumiko Yoshida^d, Kunimasa Arima^d, Teruhiko Higuchi^e, Naoji Amano^b, Hiroshi Kunugi^a

^a Department of Mental Disorder Research, National Institute of Neuroscience, National Center of Neurology and Psychiatry, 4-1-1, Ogawahigashi, Kodaira, Tokyo, 187-8502, Japan

^b Department of Psychiatry, Shinshu University School of Medicine, Matsumoto, 390-8621, Japan

^c Translational Medical Center, National Center of Neurology and Psychiatry, 4-1-1, Ogawahigashi, Kodaira, Tokyo, 187-8502, Japan

^d Department of Psychiatry, National Center Hospital, National Center of Neurology and Psychiatry, Kodaira, 187-8502, Japan

^e National Center of Neurology and Psychiatry, Kodaira, 187-8502, Japan

ARTICLE INFO

Article history:

Received 6 March 2012

Received in revised form 13 May 2012

Accepted 7 June 2012

Available online 27 June 2012

Keywords:

Schizophrenia
Depression
Oxytocin
Cerebrospinal fluid
Antipsychotics

ABSTRACT

Background: Accumulating evidence indicates that oxytocin plays an important role in social interactions. Previous studies also suggest altered oxytocin function in patients with schizophrenia and depression. However, few studies have examined the central oxytocin levels in these disorders.

Methods: Cerebrospinal fluid (CSF) oxytocin levels were measured by ELISA in male participants consisting of 27 patients with schizophrenia, 17 with major depressive disorder (MDD), and 21 healthy controls.

Results: CSF oxytocin levels of patients with schizophrenia or MDD did not differ significantly with healthy controls. The antidepressant dose or the Hamilton depression rating scale score did not significantly correlate with the oxytocin levels in MDD patients. CSF oxytocin levels in schizophrenic patients significantly negatively correlated with second generation antipsychotic dose ($r = -0.49$, $P = 0.010$) but not with first generation antipsychotic dose ($r = -0.13$, $P = 0.50$). A significant correlation was observed between oxytocin levels and negative subscale of PANSS ($r = -0.38$, $P = 0.050$). This correlation remained significant even after controlling for second generation antipsychotic dose ($r = -0.47$, $P = 0.016$).

Conclusions: We obtained no evidence of altered CSF oxytocin levels in patients with schizophrenia or those with MDD. However, lower oxytocin levels may be related to higher second generation antipsychotic dose and more severe negative symptoms in schizophrenia.

© 2012 Elsevier B.V. All rights reserved.

1. Introduction

Oxytocin is produced in the supraoptic and paraventricular nuclei of hypothalamus and is secreted into the blood stream from the posterior pituitary. Its release is induced by a variety of stressful stimuli, including noxious stimuli, conditioned fear, and exposure to novel environments (Onaka, 2004). Accumulating evidence indicates that oxytocin plays an important role in social interactions (Lim and Young, 2006; Bartz et al., 2010). Deficits in social functioning observed in psychiatric disorders including schizophrenia (Couture et al., 2006; Sparks et al., 2010) and mood disorders (Inoue et al., 2004; Montag et al., 2010; Wolfenstein et al., 2011) imply the possible involvement of oxytocin in the pathophysiology of these disorders.

Many studies have investigated the possible link between oxytocin and psychiatric disorders. Some previous studies reported altered

oxytocin function in patients with schizophrenia (Linkowski et al., 1984; Beckmann et al., 1985; Mai et al., 1993). Higher plasma oxytocin levels in schizophrenic patients were associated with lower symptom severity (Rubin et al., 2010). A clinical study showed that administration of this hormone ameliorated symptoms of schizophrenia (Feifel et al., 2010). In a preclinical study, systemically administered oxytocin reversed prepulse inhibition deficits induced by amphetamine and the phencyclidine analog in rats (Feifel and Reza, 1999). Oxytocin dysfunction has been implicated in the pathophysiology of depression as well. Two studies have shown that peripheral oxytocin levels and depressive symptoms were significantly correlated in patients with major depressive disorder (MDD) (Scantamburlo et al., 2007; Cyranowski et al., 2008). Moreover, oxytocin knock-out mice have shown dysregulated stress responses to psychological stimuli (Mantella et al., 2005) and enhanced anxiety behaviors (Mantella et al., 2003).

Oxytocin secreted from the pituitary gland generally does not re-enter the brain through the blood-brain barrier (Ermisch et al., 1985). Therefore, the behavioral effects of oxytocin are likely to be due to the release from centrally projecting oxytocin neurons. Since

* Corresponding author at: Department of Mental Disorder Research, National Institute of Neuroscience, National Center of Neurology and Psychiatry, 4-1-1, Ogawahigashi, Kodaira, Tokyo, 187-8502, Japan. Tel.: +81 42 341 2712x5132; fax: +81 42 346 1744.
E-mail address: sasayama@shinshu-u.ac.jp (D. Sasayama).

oxytocin in the nervous system can be transported to blood (Durham et al., 1991), peripheral oxytocin levels may reflect brain levels to some extent. However, central and peripheral oxytocin is regulated independently, and the half-life of oxytocin is less than 5 minutes in the blood (Ryden and Sjöholm, 1969) while that in the brain is 19.1 minutes (Durham et al., 1991). Therefore, measurement in the CSF is necessary for the direct assessment of central oxytocin levels.

To our knowledge, two studies have previously examined the cerebrospinal fluid (CSF) levels of oxytocin in patients with schizophrenia. One reported elevated oxytocin levels in schizophrenia compared with controls (Beckmann et al., 1985), while the other did not obtain such a finding (Glovinsky et al., 1994). Only one study has examined the CSF levels of oxytocin in patients with depression, in which no difference was found compared with controls (Pitts et al., 1995). No study to date has examined the association of CSF oxytocin levels with symptom severity of these disorders. Since symptom severity forms a continuous spectrum ranging from mild to severe state, an association with the severity of the disease would suggest that oxytocin levels reflect the state of the disease.

In the present study, the oxytocin levels in the CSF of patients with schizophrenia and those with depression were measured and compared to that of healthy controls. Furthermore, we investigated the correlation between CSF oxytocin levels and symptom severity of these disorders. From the findings of previous studies examining peripheral oxytocin levels (Scantamburlo et al., 2007; Rubin et al., 2010), we hypothesized that CSF oxytocin levels would be lower in patient groups compared to healthy controls and that symptom severity would be negatively correlated with the oxytocin levels.

2. Materials and methods

2.1. Subjects

Participants were 27 patients with schizophrenia (mean age (standard deviation): 42.6 (8.5) years), 17 patients with major depressive disorder (MDD) (age: 39.5 (8.0) years), and 21 healthy controls (age: 38.3 (15.3) years). Demographic and clinical characteristics of the subjects are summarized in Table 1. All subjects were males to

avoid gender effects and were biologically unrelated Japanese recruited from the outpatient clinic of the National Center of Neurology and Psychiatry Hospital, Tokyo, Japan or through advertisements in free local information magazines and by our website announcement. None of the healthy controls were on psychotropic medication, while 70.6% of the patients with MDD were treated with antidepressant medication at the time of the study. Most of the schizophrenic patients were prescribed antipsychotic medication, and all of those prescribed antipsychotics were on the medication for more than 3 years. Consensus diagnosis by at least 2 psychiatrists was made for each patient according to the Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, 4th edition criteria (American Psychiatric Association, 1994), on the basis of unstructured interviews and information from medical records. The controls were healthy volunteers with no current or past history of psychiatric treatment and were screened using the Japanese version of the Mini International Neuropsychiatric Interview (Sheehan et al., 1998; Otsubo et al., 2005) by a research psychiatrist to eliminate the possibility of any axis I psychiatric disorders. Participants were excluded if they had prior medical histories of central nervous system diseases or severe head injury or if they met the criteria for substance abuse or dependence or mental retardation. The study protocol was approved by the ethics committee at the National Center of Neurology and Psychiatry, Japan. After describing the study, written informed consent was obtained from every subject.

2.2. Clinical measures

Schizophrenic symptoms and depressive symptoms were assessed immediately after the lumbar puncture by an experienced research psychiatrist using the Japanese version of the Positive and Negative Syndrome Scale (PANSS) (Kay et al., 1987; Yamada et al., 1991) and the Japanese version of the GRID Hamilton Depression Rating Scale, 17-item version (HAMD-17) (Hamilton, 1967), which have both been demonstrated to show good inter-rater reliability (Igarashi et al., 1998; Tabuse et al., 2007). Medication status at the time of lumbar puncture was recorded. Daily doses of antipsychotics in patients with schizophrenia and antidepressants in patients with MDD were

Table 1
Demographic and clinical characteristics.

	Controls (N = 21)	Schizophrenia (N = 27)	Depression (N = 17)	Analysis
Age (years)	38.3 (15.3)	42.6 (8.5)	39.5 (8.0)	ANOVA: $F = 0.97$, n.s.
BMI	23.9 (4.1)	26.0 (6.2)	23.9 (4.5)	ANOVA: $F = 1.06$, n.s.
Duration of illness (years)		16.3 (9.8)	7.7 (7.3)	t -test: $t = 2.8$, $P < 0.01$
Treatment duration (years)		15.5 (9.1)	5.8 (6.9)	t -test: $t = 3.4$, $P < 0.01$
Medication status				
on antipsychotic medication				
first generation (%)	0	59.3	11.8	
second generation (%)	0	66.7	23.5	
first and/or second generation (%)	0	96.3	35.3	
on antidepressant medication (%)	0	25.9	70.6	
on benzodiazepine medication (%)	0	81.5	76.5	
on mood stabilizer medication (%)	0	14.8	5.9	
CP equivalent dose				
first generation (mg/day)		361.8 (445.0)		
second generation (mg/day)		402.4 (498.3)		
total (mg/day)		764.2 (591.6)		
IMI equivalent dose (mg/day)			167.2 (141.5)	
PANSS				
Positive symptoms score		12.5 (3.8)		
Negative symptom score		16.0 (5.8)		
General symptom score		6.8 (1.3)		
Total score		55.6 (12.6)		
HAMD-17 score			13.4 (9.6)	

Values are shown as mean (standard deviation).

BMI: body mass index; CP: chlorpromazine; IMI: imipramine.

PANSS: Positive and Negative Syndrome Scale; HAMD-17: 17 item Hamilton Rating Scale for Depression.

ANOVA: analysis of variance, n.s.: not significant.

converted to chlorpromazine and imipramine equivalent doses, respectively, using published guidelines (Inagaki et al., 1999).

2.3. Lumbar puncture and oxytocin assay

Lumbar puncture was performed with the subject in the left decubitus position. CSF was withdrawn from the L3–L4 or L4–L5 interspace. After the removal of 2 ml of CSF, a further 6 ml of CSF was collected and immediately transferred on ice to be centrifuged at 4 °C and aliquoted for storage at –80 °C until assay. CSF oxytocin levels were analyzed using a commercial ELISA kit (Enzo Life Sciences, INC., NY). Using the results from two separate runs of standard concentrations, the inter-assay coefficient of variation (CV) was less than 10%.

2.4. Statistical analysis

Statistical differences between groups were calculated using Student's *t*-test, Welch's *t*-test, or one-way analysis of variance (ANOVA). Correlations were assessed using Pearson's correlation coefficient. Since the CSF oxytocin levels were not normally distributed, log transformation was applied prior to statistical analyses to achieve normal distribution. Because previous studies suggest that some antipsychotic and antidepressant medications increase oxytocin secretion (Uvnas-Moberg et al., 1992, 1999), chlorpromazine and imipramine equivalent doses were examined as possible confounders. Statistical analyses were performed using the Statistical Package for the Social Sciences version 11.0 (SPSS Japan, Tokyo, Japan). All statistical tests were two-tailed, and $P < 0.05$ indicated statistical significance.

3. Results

Fig. 1 shows the CSF oxytocin levels in each diagnostic group. A one-way ANOVA using the transformed oxytocin levels as the dependent variable indicated no significant difference between diagnostic groups ($F = 1.08$, $P = 0.35$). The transformed oxytocin levels showed no significant correlation with age or body weight. Figs. 2 and 3 show the

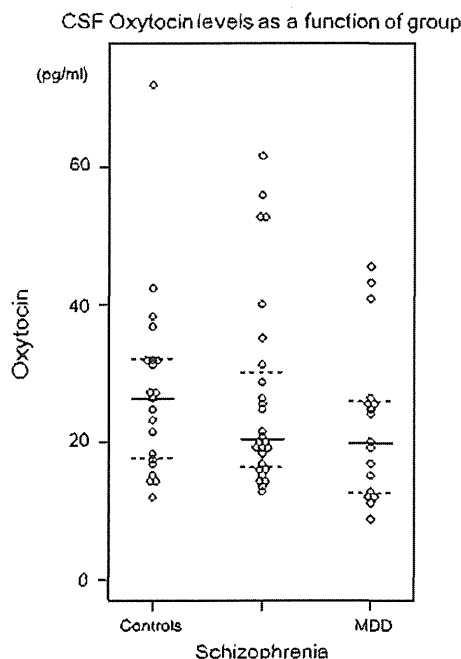


Fig. 1. Cerebrospinal fluid oxytocin levels as a function of group. The cerebrospinal fluid oxytocin levels in healthy controls and patients with schizophrenia and major depressive disorder are shown. Solid bars indicate median values and the dotted lines indicate interquartile range. No significant difference was observed between the diagnostic groups.

relation of CSF oxytocin levels with symptom severity and psychotropic dose, respectively. The antidepressant dose or the HAMD-17 score did not significantly correlate with the transformed oxytocin levels in patients with MDD (antidepressant dose: $r = -0.15$, $P = 0.57$; HAMD-17: $r = -0.19$, $P = 0.46$). The transformed oxytocin levels were significantly negatively correlated with negative subscale of PANSS ($r = -0.38$, $P = 0.050$). Correlations between transformed oxytocin levels and other subscales of PANSS were not statistically significant. The transformed oxytocin levels in schizophrenic patients were significantly negatively correlated with chlorpromazine equivalents of total antipsychotic dose ($r = -0.51$, $P = 0.0064$) and second generation antipsychotic (SGA) dose ($r = -0.49$, $P = 0.010$) but not with chlorpromazine equivalents of first generation antipsychotic (FGA) dose ($r = -0.13$, $P = 0.50$). Those prescribed SGA had significantly lower CSF oxytocin levels compared to those not prescribed SGA (Welch's *t* test: $t = 2.6$, $df = 10.4$, $P = 0.024$). Comparison between patients prescribed and not prescribed FGA did not yield significant difference (Student's *t* test: $t = 1.1$, $df = 25$, $P = 0.27$). Although none of the subscales of PANSS were correlated with FGA, SGA, or total chlorpromazine equivalent dose in the present study (all $P > 0.1$), a previous study (Sim et al., 2009) reported an association between antipsychotic dose and the severity of positive as well as negative symptoms of schizophrenia. Therefore, we considered antipsychotic dose as a confounding factor for the association between oxytocin levels and symptom severity. Thus, we also examined the correlation between the oxytocin levels and PANSS scores controlling for prescribed antipsychotic dose. Partial correlation between transformed oxytocin levels and negative subscale of PANSS, removing the linear effects of total antipsychotic dose, was statistically significant ($r = -0.39$, $P = 0.047$). Removing the linear effects of SGA dose instead of total antipsychotic dose also resulted in significant correlation of transformed CSF oxytocin levels with negative subscale ($r = -0.47$, $P = 0.016$) as well as with total PANSS score ($r = -0.47$, $P = 0.016$). SGA dose-controlled partial correlations between transformed oxytocin levels and other subscales of PANSS were not statistically significant (positive subscale: $r = -0.24$, $P = 0.23$; general subscale: $r = -0.33$, $P = 0.099$).

4. Discussion

Consistent with some previous studies (Glovinsky et al., 1994; Pitts et al., 1995), CSF oxytocin levels did not significantly differ between healthy controls and patients with schizophrenia and MDD. However, the present results showed that higher levels of CSF oxytocin may be associated with less severe symptoms of schizophrenia.

The observed negative correlation between antipsychotic dose and CSF oxytocin levels points to the possibility that antipsychotic medication lowers oxytocin levels. A recent study suggests that an inhibitory feedback loop may exist between prolactin-secreting lactotrophs and oxytocinergic paraventricular neurons (Sirzen-Zelenskaya et al., 2011). Therefore, the disinhibition of prolactin secretion due to the D_2 receptor blockade by antipsychotics may have resulted in the suppression of oxytocin secretion. This, however, does not explain the stronger correlation of SGA dose compared to FGA dose. Kiss et al (2010) showed that SGAs have a more potent influence than haloperidol on the activity of oxytocin magnocellular neurons. This also seems contradictory to the present finding that SGA is negatively correlated with oxytocin levels. An alternative explanation for this negative correlation is that patients with low oxytocin levels may respond poorly to antipsychotic medication, and thus, higher dose was prescribed to such patients. Nevertheless, despite the relatively strong correlation with the antipsychotic dose, the cross-sectional design of the present study hinders any causal inferences. One previous study (Glovinsky et al., 1994) demonstrated that CSF oxytocin levels were unchanged by antipsychotic medication. Thus, further investigation is necessary to elucidate the effects of antipsychotic medication on oxytocin levels.

Relationship between CSF oxytocin levels and symptom severity

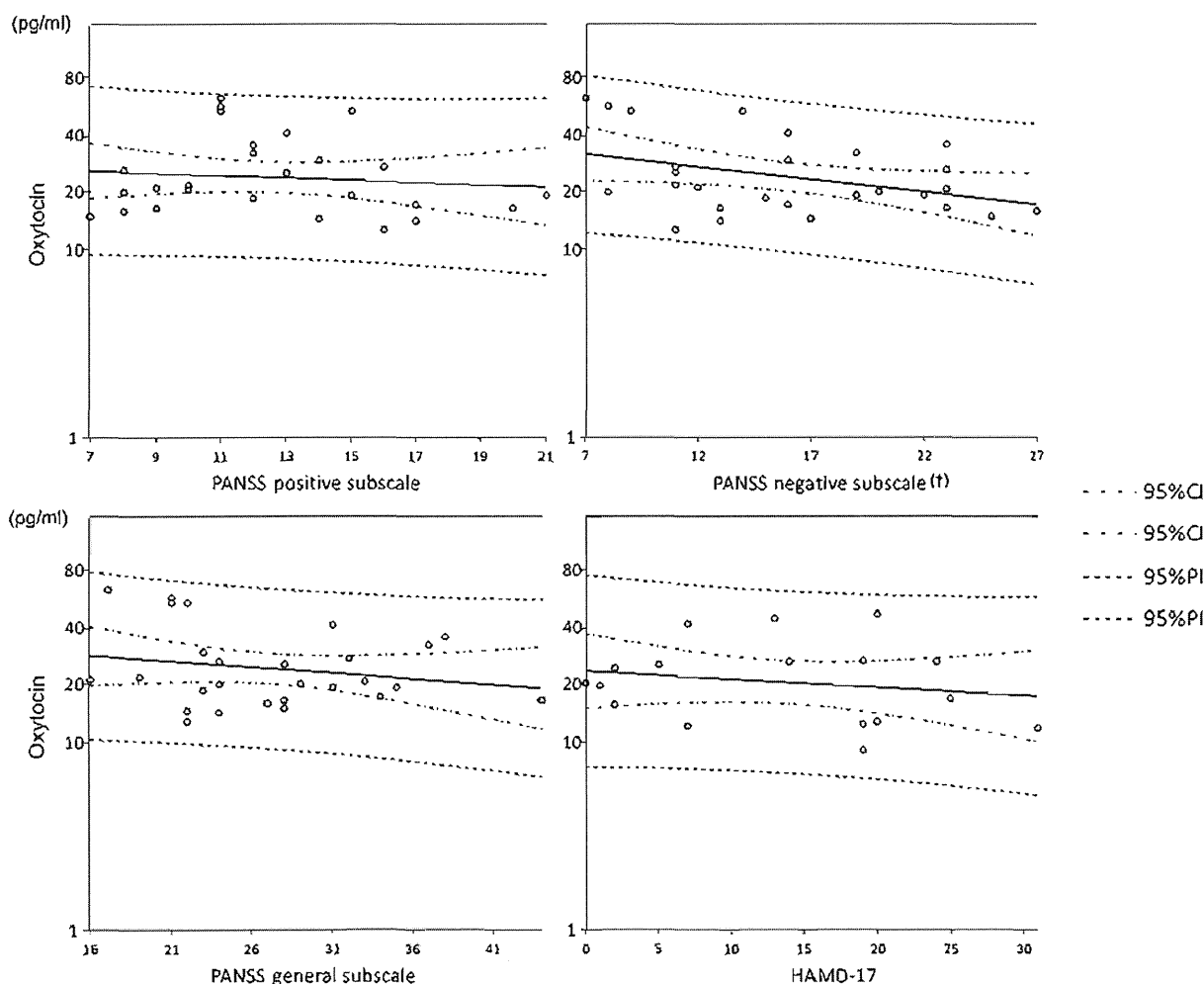


Fig. 2. Relationship between cerebrospinal fluid oxytocin levels and symptom severity. The association between cerebrospinal oxytocin levels and symptom severity is shown. Oxytocin levels are shown in logarithmic scale. Solid lines indicate fitted regression lines, unevenly dashed lines indicate 95% confidence intervals, and evenly dashed lines indicate 95% prediction intervals. (†): Correlation at significance level of $P < 0.05$. PANSS: Positive and Negative Syndrome Scale, HAM-D-17: Hamilton Depression Rating Scale, 17-item version. 95%CI: 95% confidence interval, 95%PI: 95% prediction interval.

The present results showed that the negative symptoms of schizophrenia were negatively correlated with CSF oxytocin levels. The correlation coefficient between CSF oxytocin levels and total PANSS score was also significant, controlling for SGA dose. Rubin et al. (2010) reported that higher peripheral oxytocin levels were associated with more prosocial behaviors in female patients with schizophrenia. Furthermore, previous studies have demonstrated improvement of social behaviors with administration of intranasal oxytocin (Macdonald and Macdonald, 2010; Pedersen et al., 2011). Since strong relationships between negative symptoms and social difficulties have been demonstrated in schizophrenia (Weinberg et al., 2009), the present finding associating higher CSF oxytocin levels with lower negative subscale is in accord with what has previously been described for peripheral oxytocin. Whether the peripheral oxytocin levels reflect the CSF oxytocin levels, or whether a different mechanisms of action in the brain and the peripheral result in a similar effect, remains to be explored.

Previous studies examining CSF oxytocin levels in patients with schizophrenia (Beckmann et al., 1985; Glovinsky et al., 1994) and depression (Pitts et al., 1995) showed mean oxytocin levels of less than 10 pg/ml, which is lower than that in the present study (>20 pg/ml). Such outcome may have resulted from some of the methodological differences between previous studies and the present one. Previous three studies measured oxytocin levels using radioimmunoassay (RIA), while

the present study used a commercially available ELISA kit. A recent study that used the same ELISA kit to measure CSF oxytocin levels (Heim et al., 2009) also demonstrated higher levels of oxytocin (mean oxytocin levels of 17 pg/ml in women without a history of emotional abuse) compared to the previous studies using RIA. Thus, the different measurement techniques may have influenced the values.

A number of other methodological differences exist between the present study and previous ones examining CSF oxytocin levels (Beckmann et al., 1985; Glovinsky et al., 1994; Pitts et al., 1995). One of the major differences was that the present study did not require fasting prior to lumbar puncture, while Beckmann et al (Beckmann et al., 1985) collected CSF in patients with schizophrenia after 12 hours fasting. Although a previous study (Challinor et al., 1994) reported that peripheral oxytocin levels were not affected by 20 hours of fasting, the influence of fasting on CSF levels is unknown. Furthermore, Beckmann et al used Research Diagnostic Criteria to select a patient group consisting entirely of paranoid schizophrenia. Such difference in composition of participants may have affected the outcome of the study by Beckmann et al (1985), which showed significantly higher CSF oxytocin levels in schizophrenic patients compared to healthy controls. The findings by Glovinsky et al (1994) and Pitts et al (1995) were consistent with the present study in that no significant difference in CSF oxytocin levels was found between patients and controls. However,

Relationship between CSF oxytocin levels and dose of psychotropics

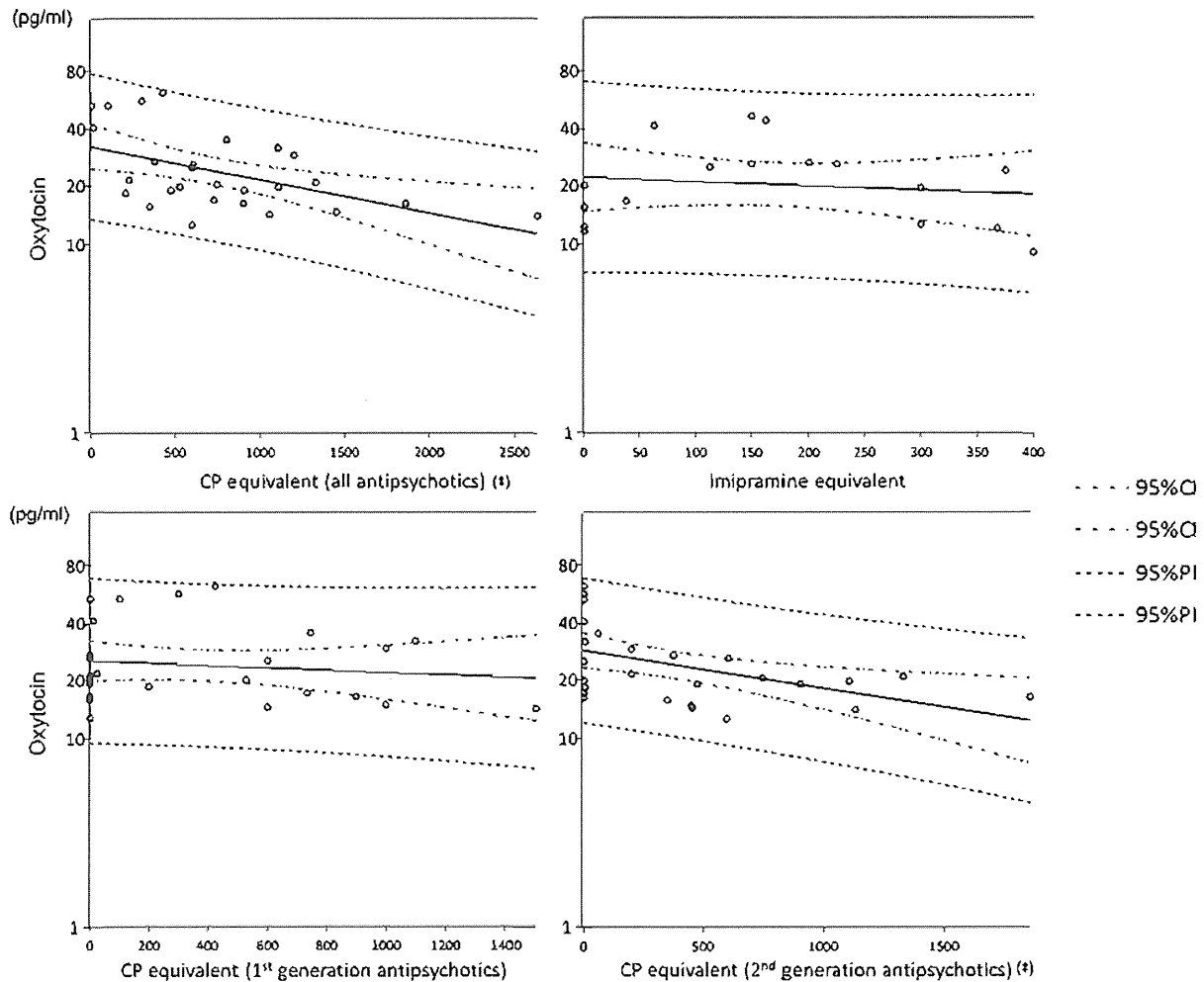


Fig. 3. Relationship between cerebrospinal fluid oxytocin levels and dose of psychotropics. The association between cerebrospinal oxytocin levels and dose of psychotropics is shown. Oxytocin levels are shown in logarithmic scale. Solid lines indicate fitted regression lines, unevenly dashed lines indicate 95% confidence intervals, and evenly dashed lines indicate 95% prediction intervals. (#): Correlation at significance level of $P < 0.01$. CP equivalent: chlorpromazine equivalent, 95%CI: 95% confidence interval, 95%PI: 95% prediction interval.

participants in these studies also differed from that of the present study in that both genders were included. Furthermore, MDD patients in the study by Pitts et al (1995) all scored 18 or above on the HAMD-17, while the MDD patients in the present study included those in a remitted state. These differences in composition of study samples should be carefully considered when comparing findings across studies.

Some limitations must be considered when interpreting the results of this study. First, the effects of medication could not be fully controlled due to the variability in types and doses. Future studies should examine oxytocin levels in untreated patients to elucidate the role of oxytocin in the pathophysiology of schizophrenia and depression. Treatment duration may also affect oxytocin levels. However, since all of the schizophrenic patients that were prescribed antipsychotics were on chronic treatment with the medication, treatment duration is unlikely to have confounded the main findings of the present study. Secondly, as mentioned above, the cross-sectional design did not allow for any definitive conclusions regarding the causal relationship between the CSF oxytocin levels, psychotropic medication, and symptom severity. Thirdly, only male participants were included in the present study. Previous studies suggest that effects of peripheral and intranasal oxytocin may differ between men and women (Domes et al., 2010; Rubin et al., 2010, 2011). Therefore, the present findings cannot be generalized to women. Finally, the risk of

type II error was high due to the small sample size. The sample size in the present study was comparable to those of the previous studies that examined CSF oxytocin levels in patients with schizophrenia and depression (Beckmann et al., 1985; Glovinsky et al., 1994; Pitts et al., 1995). However, the power to detect a moderate difference (effect size of 0.50) in CSF oxytocin levels between patients and controls was relatively low (schizophrenia: 39%; MDD: 32%; calculated by G*Power 3.1.3 (Faul et al., 2007)). A larger sample may be necessary to detect small to moderate change in CSF oxytocin levels in psychiatric disorders.

In conclusion, we obtained no evidence of altered CSF oxytocin levels in patients with schizophrenia or those with MDD. However, lower CSF oxytocin levels may be related to higher SGA dose and more severe negative symptoms in schizophrenia, which is in line with the possibility that central oxytocin may ameliorate the severity of some symptoms of schizophrenia by improving social functioning.

Role of the funding source

This study was supported by Health and Labor Sciences Research Grants (Comprehensive Research on Disability, Health, and Welfare), the Strategic Research Program for Brain Sciences by the Ministry of Education, Culture, Sports, Science and Technology of Japan (Understanding of molecular and environmental bases for brain health), Intramural Research Grant for Neurological and Psychiatric Disorders of NCNP (H.K.), Takeda Science Foundation, and Mitsubishi Pharma Research Foundation. They played

no role in the study design; the collection, analysis and interpretation of data, in the writing of the report; and in the decision to submit the paper for publication.

Contributors

Daimei Sasayama and Kotaro Hattori designed the study. Daimei Sasayama, Kotaro Hattori, and Toshiya Teraishi performed the lumbar punctures. Daimei Sasayama, Kotaro Hattori, Toshiya Teraishi, Hiroaki Hori, Miho Ota, Sumiko Yoshida, Kunimasa Arima, and Hiroshi Kunugi screened and diagnosed the study participants. Daimei Sasayama wrote the draft of the manuscript. Hiroshi Kunugi supervised the writing of the paper. Teruhiko Higuchi and Naoyi Amano gave critical comments on the manuscript. All authors contributed to and have approved the final manuscript.

Conflict of interest statement

The authors declare no conflicts of interest.

Acknowledgements

The authors thank the members of the Translational Medical Center, National Center of Neurology and Psychiatry for their dedicated efforts in achieving the reported results.

References

- American Psychiatric Association, 1994. DSM-IV: Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, 4th edition. American Psychiatric Press, Washington D.C.
- Bartz, J.A., Zaki, J., Ochsner, K.N., Bolger, N., Klevzon, A., Ludwig, N., Lydon, J.E., 2010. Effects of oxytocin on recollections of maternal care and closeness. *Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A.* 107 (50), 21371–21375.
- Beckmann, H., Lang, R.E., Gattaz, W.F., 1985. Vasopressin–oxytocin in cerebrospinal fluid of schizophrenic patients and normal controls. *Psychoneuroendocrinology* 10 (2), 187–191.
- Challnor, S.M., Winters, S.J., Amico, J.A., 1994. Pattern of oxytocin concentrations in the peripheral blood of healthy women and men: effect of the menstrual cycle and short-term fasting. *Endocr. Res.* 20 (2), 117–125.
- Couture, S.M., Penn, D.L., Roberts, D.L., 2006. The functional significance of social cognition in schizophrenia: a review. *Schizophr. Bull.* 32 (Suppl. 1), S44–S63.
- Cyranski, J.M., Hofkens, T.L., Frank, E., Seltman, H., Cai, H.M., Amico, J.A., 2008. Evidence of dysregulated peripheral oxytocin release among depressed women. *Psychosom. Med.* 70 (9), 967–975.
- Domes, G., Lischke, A., Berger, C., Grossmann, A., Hauenstein, K., Heinrichs, M., Herpertz, S.C., 2010. Effects of intranasal oxytocin on emotional face processing in women. *Psychoneuroendocrinology* 35 (1), 83–93.
- Durham, D.A., Banks, W.A., Kastin, A.J., 1991. Carrier-mediated transport of labeled oxytocin from brain to blood. *Neuroendocrinology* 53 (5), 447–452.
- Ermisch, A., Barth, T., Ruhle, H.J., Skopkova, J., Hrbas, P., Landgraf, R., 1985. On the blood-brain barrier to peptides: accumulation of labelled vasopressin, DesGlyNH2-vasopressin and oxytocin by brain regions. *Endocrinol. Exp.* 19 (1), 29–37.
- Faul, F., Erdleider, E., Lang, A.G., Buchner, A., 2007. G*Power 3: a flexible statistical power analysis program for the social, behavioral, and biomedical sciences. *Behav. Res. Methods* 39 (2), 175–191.
- Feifel, D., Reza, T., 1999. Oxytocin modulates psychotomimetic-induced deficits in sensorimotor gating. *Psychopharmacology (Berl.)* 141 (1), 93–98.
- Feifel, D., Macdonald, K., Nguyen, A., Cobb, P., Warlan, H., Galangue, B., Minasian, A., Becker, D., Cooper, J., Perry, W., Lefebvre, M., Gonzales, J., Hadley, A., 2010. Adjunctive intranasal oxytocin reduces symptoms in schizophrenia patients. *Biol. Psychiatry* 68 (7), 678–680.
- Glovinsky, D., Kalogeras, K.T., Kirch, D.G., Suddath, R., Wyatt, R.J., 1994. Cerebrospinal fluid oxytocin concentration in schizophrenic patients does not differ from control subjects and is not changed by neuroleptic medication. *Schizophr. Res.* 11 (3), 273–276.
- Hamilton, M., 1967. Development of a rating scale for primary depressive illness. *Br. J. Soc. Clin. Psychol.* 6 (4), 278–296.
- Heim, C., Young, L.J., Newport, D.J., Mletzko, T., Miller, A.H., Nemeroff, C.B., 2009. Lower CSF oxytocin concentrations in women with a history of childhood abuse. *Mol. Psychiatry* 14 (10), 954–958.
- Igarashi, Y., Hayashi, N., Yamashina, M., Otsuka, N., Kuroki, N., Anzai, N., Kazamatsun, H., 1998. Interrater reliability of the Japanese version of the Positive and Negative Syndrome Scale and the appraisal of its training effect. *Psychiatry Clin. Neurosci.* 52 (5), 467–470.
- Inagaki, A., Inada, T., Fujii, Y., Yagi, G., 1999. Equivalent Dose of Psychotropics. Seiwa Shoten, Tokyo.
- Inoue, Y., Tonooka, Y., Yamada, K., Kanba, S., 2004. Deficiency of theory of mind in patients with remitted mood disorder. *J. Affect. Disord.* 82 (3), 403–409.
- Kay, S.R., Fiszbein, A., Opler, L.A., 1987. The Positive and Negative Syndrome Scale (PANSS) for schizophrenia. *Schizophr. Bull.* 13 (2), 261–276.
- Kiss, A., Bundzikova, J., Pirnik, Z., Mikkelsen, J.D., 2010. Different antipsychotics elicit different effects on magnocellular oxytocinergic and vasopressinergic neurons as revealed by Fos immunohistochemistry. *J. Neurosci. Res.* 88 (3), 677–685.
- Lim, M.M., Young, L.J., 2006. Neuropeptide regulation of affiliative behavior and social bonding in animals. *Horm. Behav.* 50 (4), 506–517.
- Linkowski, P., Geenen, V., Kerkhofs, M., Mendlewicz, J., Legros, J.J., 1984. Cerebrospinal fluid neuropeptides in affective illness and in schizophrenia. *Eur. Arch. Psychiatry Neurol. Sci.* 234 (3), 162–165.
- Macdonald, K., Macdonald, T.M., 2010. The peptide that binds: a systematic review of oxytocin and its prosocial effects in humans. *Harv. Rev. Psychiatry* 18 (1), 1–21.
- Mai, J.K., Berger, K., Solfroniew, M.V., 1993. Morphometric evaluation of neurophysin-immunoreactivity in the human brain: pronounced inter-individual variability and evidence for altered staining patterns in schizophrenia. *J. Hirnforsch.* 34 (2), 133–154.
- Mantella, R.C., Vollmer, R.R., Li, X., Amico, J.A., 2003. Female oxytocin-deficient mice display enhanced anxiety-related behavior. *Endocrinology* 144 (6), 2291–2296.
- Mantella, R.C., Vollmer, R.R., Amico, J.A., 2005. Corticosterone release is heightened in food or water deprived oxytocin deficient male mice. *Brain Res.* 1058 (1–2), 56–61.
- Montag, C., Ehrlich, A., Neuhaus, K., Dziobek, I., Heekeren, H.R., Heinz, A., Gallinat, J., 2010. Theory of mind impairments in euthymic bipolar patients. *J. Affect. Disord.* 123 (1–3), 264–269.
- Onaka, T., 2004. Neural pathways controlling central and peripheral oxytocin release during stress. *J. Neuroendocrinol.* 16 (4), 308–312.
- Otsubo, T., Tanaka, K., Koda, R., Shinoda, J., Sano, N., Tanaka, S., Aoyama, H., Mimura, M., Kamijima, K., 2005. Reliability and validity of Japanese version of the Mini-International Neuropsychiatric Interview. *Psychiatry Clin. Neurosci.* 59 (5), 517–526.
- Pedersen, C.A., Gibson, C.M., Rau, S.W., Salimi, K., Smedley, R.L., Casey, R.L., Leserman, J., Jarskog, L.F., Penn, D.L., 2011. Intranasal oxytocin reduces psychotic symptoms and improves Theory of Mind and social perception in schizophrenia. *Schizophr. Res.* 132 (1), 50–53.
- Pitts, A.F., Samuelson, S.D., Meller, W.H., Bissette, C., Nemeroff, C.B., Kathol, R.G., 1995. Cerebrospinal fluid corticotropin-releasing hormone, vasopressin, and oxytocin concentrations in treated patients with major depression and controls. *Biol. Psychiatry* 38 (5), 330–335.
- Rubin, L.H., Carter, C.S., Drogos, L., Pournajafi-Nazarloo, H., Sweeney, J.A., Maki, P.M., 2010. Peripheral oxytocin is associated with reduced symptom severity in schizophrenia. *Schizophr. Res.* 124 (1–3), 13–21.
- Rubin, L.H., Carter, C.S., Drogos, L., Jamadar, R., Pournajafi-Nazarloo, H., Sweeney, J.A., Maki, P.M., 2011. Sex-specific associations between peripheral oxytocin and emotion perception in schizophrenia. *Schizophr. Res.* 130 (1–3), 266–270.
- Ryden, G., Sjoholm, I., 1969. Half-life of oxytocin in blood of pregnant and non-pregnant women. *Acta Endocrinol. (Copenh.)* 61 (3), 425–431.
- Scantamburlo, G., Hansenne, M., Fuchs, S., Pitchot, W., Marechal, P., Pequeux, C., Anseau, M., Legros, J.J., 2007. Plasma oxytocin levels and anxiety in patients with major depression. *Psychoneuroendocrinology* 32 (4), 407–410.
- Sheehan, D.V., Lecrubier, Y., Sheehan, K.H., Amorim, P., Janavs, J., Weiller, E., Hergueta, T., Baker, R., Dunbar, G.C., 1998. The Mini-International Neuropsychiatric Interview (M.I.N.I.): the development and validation of a structured diagnostic psychiatric interview for DSM-IV and ICD-10. *J. Clin. Psychiatry* 59 (Suppl. 20), 22–33 quiz 34–57.
- Sim, K., Su, H.C., Fujii, S., Yang, S.Y., Chong, M.Y., Ungvar, C., Si, T., He, Y.L., Chung, E.K., Chan, Y.H., Shimfuku, N., Kua, E.H., Tan, C.H., Sartorius, N., 2009. High-dose antipsychotic use in schizophrenia: a comparison between the 2001 and 2004 Research on East Asia Psychotropic Prescription (REAP) studies. *Br. J. Clin. Pharmacol.* 67 (1), 110–117.
- Sirzen-Zelenskaya, A., Gonzalez-Iglesias, A.E., Boutet de Monvel, J., Bertram, R., Freeman, M.E., Gerber, U., Egh, M., 2011. Prolactin induces a hyperpolarising current in rat paraventricular oxytocinergic neurons. *J. Neuroendocrinol.* 23 (10), 883–893.
- Sparks, A., McDonald, S., Lino, B., O'Donnell, M., Green, M.J., 2010. Social cognition, empathy and functional outcome in schizophrenia. *Schizophr. Res.* 122 (1–3), 172–178.
- Tabuse, H., Kalah, A., Azuma, H., Ozaki, N., Iwata, N., Naitoh, H., Higuchi, T., Kanba, S., Shioe, K., Akechi, T., Furukawa, T.A., 2007. The new GRID Hamilton Rating Scale for Depression demonstrates excellent inter-rater reliability for inexperienced and experienced raters before and after training. *Psychiatry Res.* 153 (1), 61–67.
- Uvnas-Moberg, K., Alster, P., Svensson, T.H., 1992. Amperozide and clozapine but not haloperidol or raclopride increase the secretion of oxytocin in rats. *Psychopharmacology (Berl.)* 109 (4), 473–476.
- Uvnas-Moberg, K., Bjokstrand, E., Hillegaart, V., Ahlenius, S., 1999. Oxytocin as a possible mediator of SSRI-induced antidepressant effects. *Psychopharmacology (Berl.)* 142 (1), 95–101.
- Weinberg, D., Shahar, G., Davidson, L., McGlashan, T.H., Fennig, S., 2009. Longitudinal associations between negative symptoms and social functioning in schizophrenia: the moderating role of employment status and setting. *Psychiatry* 72 (4), 370–381.
- Wolfenstern, L., Schonenberg, M., Schirm, E., Hautzinger, M., 2011. I can see what you feel, but I can't deal with it: impaired theory of mind in depression. *J. Affect. Disord.* 132 (1–2), 104–111.
- Yamada, H., Masui, K., Kikumoto, K., 1991. The Japanese version of The Positive and Negative Syndrome Scale (PANSS) Rating Manual. Seiwa, Tokyo.

ハイパーソニック・エフェクトの脳科学

—美と快の脳イメージングが拓いた新しい音世界

本田 学

ほんだ まなぶ
国立精神・神経医療研究センター*

本特集冒頭の序論に紹介されているように、2000年6月米国生理学会脳科学部門の学術誌『Journal of Neurophysiology』に発表されたハイパーソニック・エフェクト(以下、ハイパーソニックとも略)を脳科学的視点からはじめて包括的に報告した論文¹⁾は、同誌のインターネット上で毎月もつともダウンロード数の多い論文として、発表から10年以上を経た現在も世界中で読まれ続けており、古典的論文に近い受け取められ方をしています。

人間の可聴域上限をこえ意識で捉えることのできない超高周波成分を豊富に含む音が、心身の制御中枢とも呼ぶべき中脳・間脳を活性化して、音の快適感や質感を顕著に向上させるとともに、自律神経系・内分泌系・免疫系を介して全身に影響を及ぼすという、人類がそれまで予想できなかった摩訶不思議な現象ハイパーソニック・エフェクト——。その実在を科学的客観的指標のもとと射程に捉えることができたのは、人間の意識・無意識を問わず、主観・客観を超えて、脳の働く様子を外在化して描き出すことができる非侵襲脳機能計測(脳機能イメージング)の力が決定的であったことは疑いがありません。しかし、脳科学のパワフルなツールである脳機能イメージングも、その使い方次第で天下の名刀にも鈍刀にもなり得ます。

私自身がハイパーソニック研究に直接携わるよ

うになったのは1990年代半ばの大学院生の頃ですが、それ以来、他の研究テーマも含め数多くのイメージング研究に参画するとともに、関連する研究計画・研究業績の評価や脳科学政策の立案などにも携わる機会に恵まれました。そうした経験から、自分自身が本格的に研究に参画する前を含めおよそ30年にわたるハイパーソニック研究展開の全体像を、いわばメタ的な視点で眺めるといふ幸運に浴することができたように思います。

そこで本稿では、ハイパーソニック・エフェクトに関心をおもちの広い分野の読者を対象として、この現象を脳科学の側面からできるだけわかりやすく解説すると同時に、ハイパーソニックに限らずより広く人間の感性や感動、質感、快適感などの脳科学を志す読者の参考となるよう、ハイパーソニック研究がどのように進められたのか、研究史もふまえながら紹介していきます。

音の味わいからの直観

私事で恐縮ですが、私が脳の研究に進むきっかけになったのは、約30年前、芸能山城組に入門したことです。当時、芸能山城組というのはプロGRESSIVEな音楽集団として若者に騒がれていたのですが、メンバーは全員アマチュアで、その門戸は学生にも広く開かれるとともに、プロの音楽家を目指すような芸道一筋は禁止され、芸術と学術が一体化した活動が展開されていました。ハイパーソニック・エフェクトの発見は、こうした芸能山城組を率いる音楽家・山城祥二こと科学者・

Brain science of hypersonic effect

Manabu HONDA

¹⁾ 神経研究所疾病研究第七部部长/脳病態統合イメージングセンター副センター長

大橋力のアクティビティをゆりかごにしてみたら
されました。

大橋は山城祥二として、ビクターから12枚のLP/CDを出し、その作品はレコード大賞企画賞や日本アニメ大賞最優秀音楽賞などを受賞しています。また、これらの作品を作曲・指揮するだけでなく、大橋自らスタジオでエンジニアと一緒にミクシングやカッティングに加わり「音の料理人」として音作りを行っていました。そうしたスタジオワークの中で、非常に奇妙な現象に気づきました。それは、人間の耳に聴こえる音の上限である20 kHzを大きくこえる50 kHz以上の聴こえない超高周波を電子的に強調すると、音の味わいが歴然と深まって感動的になることです。大橋は、LPの全盛期にこの技を「隠し味」として存分に駆使していました。ところが、CDが登場すると、同じマスターテープからつくった作品でも22 kHz以上の周波数を記録できないCDではこの隠し味がまったく利かず、音質も感動も格が落ちてしまう事実衝撃を受けました。同じように感じた録音技師も何人かいたそうです。

一方、当時の音響学の分野では、電子通信の国際規格をとりまとめる役割を担った国際無線通信諮問委員会(CCIR、現在のITU-R)が勧告した正統的な実験法²⁾に基づいて音質を評価すると、15 kHz以上の高周波はあってもなくても音質に影響しないという実験結果が世界中で共通して得られ^{3,4)}。しかも超高周波の効果を確信しているレコーディング・エンジニアなど「音の料理人」たちを被験者にしても、結果はわかりませんでした。これらの実験結果に基づいて22 kHz以上をカットしたCDのフォーマットが決められたのです。しかし、自らの耳に命をかける「音の料理人」たちはその結果に納得せず、音響学者との間に立場の違いによる深刻な見解の相違が生まれ、長い間解決されることなく放置されることとなりました。こうした対立が、たとえば「アナログレコードとCDのどちらが音質がよいか」というLP-CD論争などの背景にあります。

「脳に聞く」ための作業仮説と検証法の構築へ

しかし、山城こと大橋は、自分のアーティストとしての直観が捉えた音質と感動の違いが科学的に否定されるなら、それは一見合理的に見える実験のやり方に何らかの問題が隠されているのではないかと考え、過去の研究方法の全面的な見直しに着手しました。特にそれまでの音響学では、聴く人の主観が超高周波の有無を音質の違いとして捉えたかどうか質問紙に答えさせる、つまり「心に聞く」方法一本槍だったのに対して、心の働きを生み出す脳の反応として捉える、つまり「脳に聞く」方法を導入することを構想しました。

まず、可聴音に超高周波を加えることによって常に「趣きと感動が増す方向へと音の主観的印象が変化する」というレコード制作過程での直観と体験に基づいて、「可聴音に超高周波が加わると、それらの相互作用によって、美しさや快さなどポジティブな情動を生み出す脳の報酬系神経回路が活性化される」という反証可能な仮説を構築したのです。そして、この直観に基づいた作業仮説を検証するために、実験方法を再構築することに着手しました。

技術的な課題として最初にあがったのが音源です。どういった音が聴こえない超高周波を豊富に含んでいるか、当時はまったく情報がありませんでした。そうした中、たまたま大橋が「JVCワールドサウンズ」という世界最大級の民族音楽コレクションの監修ならびに録音・編集に携わることになり、多種多様な民族音楽に現地で直接触れる機会が訪れました。そして世界中のさまざまな音素材の中から、スタジオワークで感じた音の魅力に近い音源としてアーティストの直観によって選り出されたのがインドネシア・バリ島のガムラン音楽でした。本特集のカラグラフィに示すように、バリ島のガムランは他の楽器にくらべて圧倒的に超高周波が強力かつ豊富で100 kHzに及ぶ理想的な音源としてハイパーソニック・エフェクト研究を支えてきました。

超高周波を記録するレコーダーは、早稲田大学の山崎芳男先生に高速標本化1ビット量子化方式⁵のデジタルレコーダーを特別に開発していただきました。また、技術的に最大の課題となったのが、電気信号を空気信号に変換するスピーカーでした。なぜなら周波数が非常に高くなると空気の粘性が大きな問題となり、通常のスピーカーの振動板では、まるで水飴の中に団扇^{うちわ}をいれてあおぐような状態になってしまい、空気を振動させることができません。そこで、できる限り薄くて固い素材として工業用ダイヤモンドをガス化して膜状に結晶化させたダイヤモンド・ダイアフラム・スーパートウィーターを搭載し、100 kHzに達する超高周波再生能をはじめて実現したスピーカーを開発し実験に用いました。

次に、報酬系の活性を捉える手法を抜本的に見直しました。時々刻々と変化する脳の包括的な働きを調べるのに適した脳波に着目し、快適性の指標と考えられていた脳波 α 波が報酬系の活性化を反映して増強するのではないか、という仮説をたてました。しかし、もともと医療用として発展してきた脳波計測は、脳の微弱な電気現象を検出するために、被験者が電磁シールドされた檻や密室の中に閉じ込められ、接着剤によって無数の電極を頭皮に固定され装置につながれた状態で、寝心地の悪いベッド上などで計測が行われることが一般的でした。こうした劣悪な計測環境は、美と快に関わる報酬系の脳活動の計測に決定的なインパクトを与えます。なぜなら美と快を発生させる報酬系神経回路には、視覚、聴覚など五感からの情報だけでなく、臓器感覚や他の脳部位で処理された情報などあらゆるものが流入し、それらすべての情報を総合することによって快感反応が生みだされるからです。したがって、計測環境や計測手法自体が強い不快感や嫌悪、恐怖を引き起こすような状況下では、目指す快感を誘発することが極めて困難です。

そこで、美と快に伴う脳の反応を捉えるためには、実験者自身が自分の感性を頼りに、脳機能イメージングの計測環境や制約条件が発生させるネ

ガティブな心理的影響をひとつひとつ丹念に排除する、あるいは問題にならないレベルまで軽減することが重要になります。ハイパーソニック研究では、「超高周波の共存による報酬系神経回路の活性化」という仮説を検証するために、美しさ・快さに関わる脳の働きを妨げないような実験環境を構築しました。また、脳波計測手法を抜本的に見直し、ワイヤレスでデータを送信するテレメトリ・システムにより、ノイズの汚染を避けるとともに被験者を拘束せずに計測できるようにするなどの工夫を重ねました。この点の詳細については、本特集の八木論文も参考にしてください。

ハイパーソニックに対する時差を伴う脳反応の発見

こうした道具立てが整ったところで、最初のブレイクスルーが生まれました。図1は超高周波をたっぷり含んだ200秒間のハイパーソニック・サウンドと、同じ音源から超高周波だけカットして可聴域の音だけにしたものとを聴かせたときの脳波の反応を示したものです。時間が左から右に流れていて、それぞれの図は脳波 α 波のパワーを示しており、色が濃いところは α 波が強くでていることをあらわします。 α 波のパワーはハイパーソニック・サウンドの呈示を始めてから数十秒間かけてゆっくり増加し、ハイパーソニック・サウンドが呈示されている間、その活性は保たれます。これを可聴音だけで高周波を含まない音に切り替えると、約100秒近く α 波の活性が残留したのち急に減少しました。つまり、ハイパーソニック・サウンドは時差を伴って脳波 α 波を増大させ、その立ち上がりは遅く、しかも残像が残る、ということです。この残像が消えた後の音呈示後半について α 波パワーを数量化して比較したところ、ハイパーソニック・サウンドによって α 波パワーが統計的に有意に増強されるという事実が世界ではじめて見出されました⁶。

しかし、時間分解能に優れた脳波は時々刻々と変化する脳全体の状況をみるのには適しています

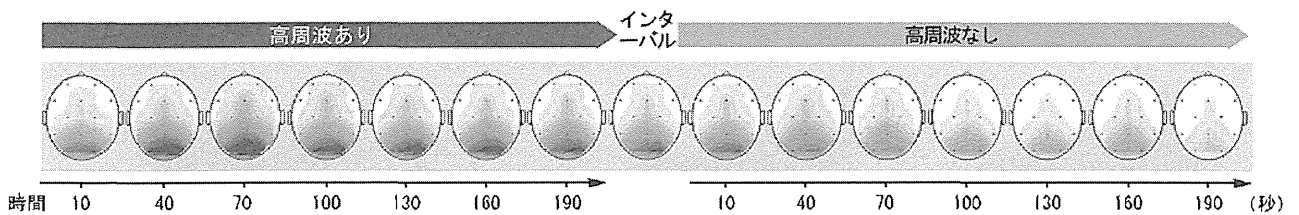


図1—高周波の有無による脳波α波パワーの変化

が、空間解像度が悪いので、得られた反応が脳のどの部分の活動を反映しているのか、場所を正確に突き止めることができません。特に脳波α波は、一般的に快適性、ストレスや緊張、覚醒などを総合的に反映すると考えられていますが、当時はまだそのパワーの変化が脳の中のどういう組織の活動を反映しているか明らかにされていませんでした。それにもかかわらず、比較的簡便に脳活動を記録できることから、脳科学的検討をとまなわないう怪しげなデータが横行してしまい、専門家の中には、いわば「手垢のついた指標」として、その科学的意義に疑問をもつ人すらいました。

そこで私たちは、空間解像度に優れたポジトロン断層撮像法(PET)による脳血流計測と、時間分解能に優れた脳波計測とを組み合わせると同時に実施するという、当時、国際的にもほとんど先例のなかったマルチモダリティ脳機能イメージングをもちいて、超高周波を含むハイパーソニック・サウンドによって活性化される脳領域と、脳波α波のパワー変化の背景にある脳の活動を同時に明らかにする大規模な実験を行いました(図2)。この実験に典型的に見られるように、ハイパーソニック研究では、超高周波の存在が音の知覚に影響を及ぼすという、それまでの音響学の射程では捉えることのできない現象の存在を高い信頼性で実証するために、計測原理の異なる複数の指標を組み合わせて、それらが互いに矛盾なく調和した結果を与えた場合にだけそれを有効とするマルチパラメトリック・アプローチを基本的な姿勢にしています。

この実験は、当時の文部省国立大学共同利用機関放送教育開発センターの大橋研究室と、私が大学院生として学んだ京都大学大学院医学研究科脳

病態生理学講座との共同研究として実施されました。当時の脳病態生理学講座の教授は日本を代表する臨床脳波学の権威である柴崎浩先生で、後に世界の脳波関連学会が集まった国際臨床神経生理学学会連合の理事長を務められました。また、当時の新進気鋭の助教授は、若い頃から日本の脳イメージングを牽引してこられた米倉義晴先生で、現在、日本の脳イメージング研究の総本山ともいべき放射線医学総合研究所の理事長を務められています。いま振り返ってみると、ハイパーソニック・エフェクトの神経機構にマルチモダリティ脳機能イメージングで迫るうえで理想的な研究体制に恵まれたといえます。

私たちが実施したPETによる脳血流計測は、サイクロトロンで合成した半減期2分という非常に短い寿命をもった酸素の同位元素を用いて合成し精製した水($H_2^{18}O$)を身体に注入し、注入後の同位元素の脳内分布状態を画像化することによって、脳の場所ごとの脳血流を調べるという原理を応用したものです。一般的に、脳の神経活動が活性化すると、神経細胞が必要とする酸素やグルコースを運ぶためにその部分の脳血流が増加することが知られています。したがって、たとえば可聴音だけを聴かせた時の脳血流と、可聴音に超高周波を加えて聴かせた時の脳血流とを統計的に比較すると、超高周波が加わったことによって発生した相互作用によって、脳のどの部位の神経活動が活性化したかを調べるができるのです。また、脳血流と同時に脳波を計測し、脳血流が脳波α波のパワーと並行して変化する部位を検出することによって、それまでの実験で脳波α波の変化として検出された脳の活動を同定することが可能になります。

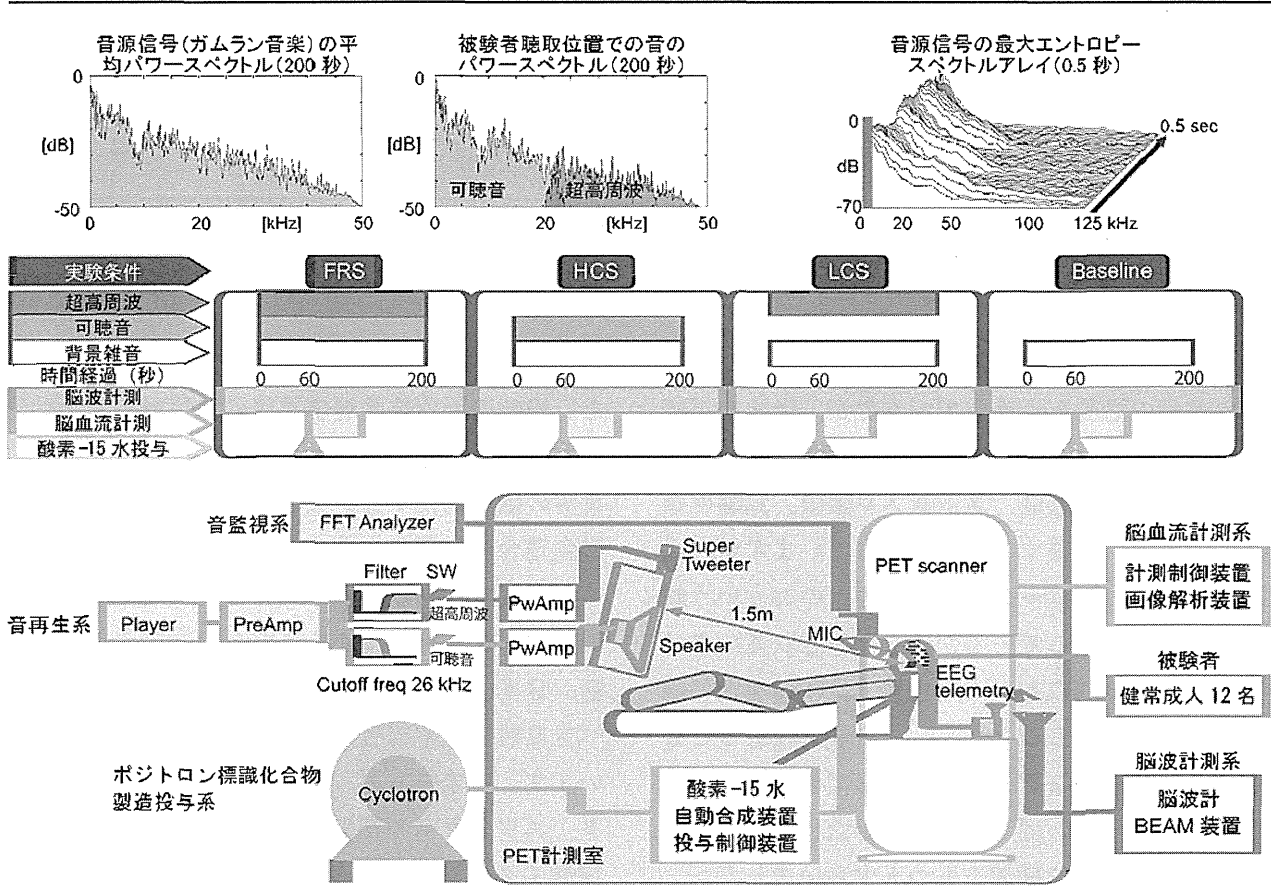


図2—脳波とポジトロン断層撮像法とを組み合わせたハイパーソニック・エフェクトのマルチモダリティ脳機能イメージング実験の模式図

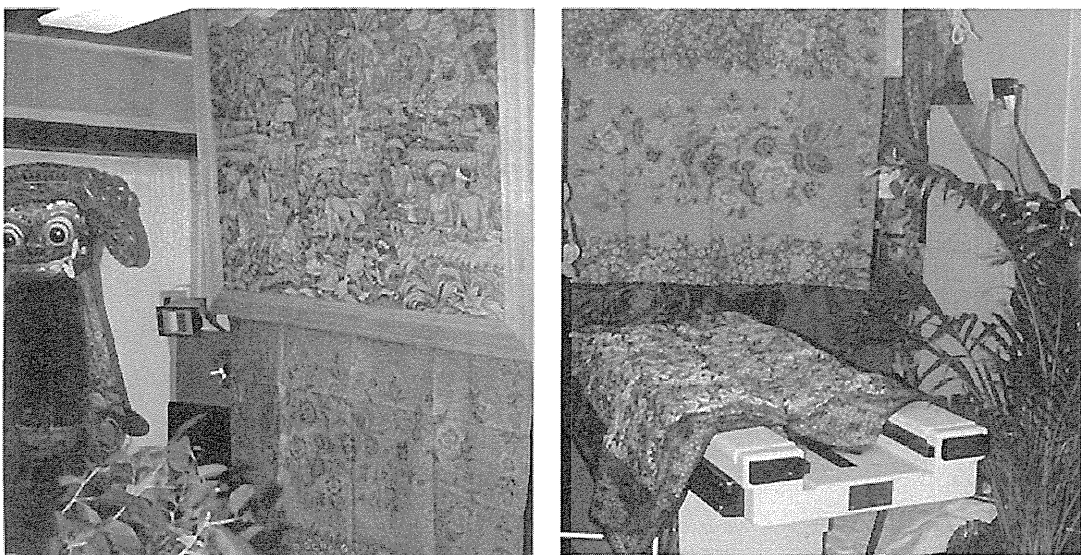


写真1—ハイパーソニック・エフェクトの脳機能イメージング実験の様子
 ベッド上に横臥した被験者の視野には、環境絵画、植栽、木彫の仮面、緻密なジャワ更紗などしか入らない工夫がなされている。

しかし PET 検査では、放射性同位元素を体内に注入する行為自体が、強い嫌悪感や不快感を引き起こし、報酬系の活性化を阻害する危険性が極

めて大きいと言えます。そうした検査自体がもつネガティブな情動反応をできるだけ軽減するために、京都大学医学部附属病院の PET 検査棟を春

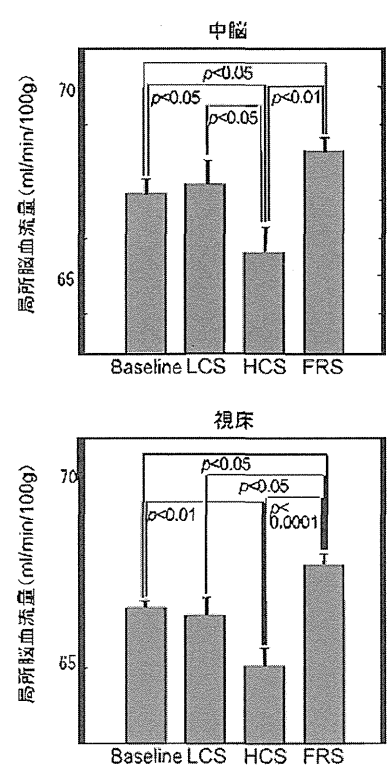
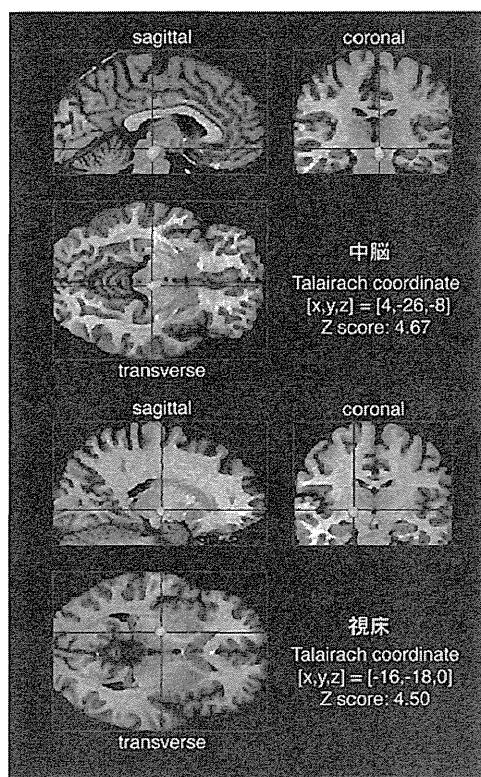


図3—可聴音と超高周波を同時に聴かせた時(FRS)に、可聴音のみを聴かせた時(HCS)よりも神経活動が増加した脳の部位
 右のグラフは、それぞれの部位における各刺激条件時の局所脳血流量。Baseline：暗騒音のみ、LCS：超高周波のみ、HCS：可聴音のみ、FRS：可聴音+超高周波。Oohashi et al., Inaudible High-Frequency Sounds Affect Brain Activity: Hypersonic Effect. Journal of Neurophysiology, 83, 3548-3558, 2000(文献1)より引用。

休みの連休に3日間借り切り、検査室の壁に可搬性の吸音材を貼って音響特性を調整したうえで、バリ島の祝祭空間を参考にして環境絵画や彫刻を配置し、植栽であらゆる医療機器を視野からはずすなど、被験者の快適性をできるだけ損なわない工夫を重ねました(写真1)。結果的に、同位元素の合成、被験者への投与、PET撮像および画像再構成、音の呈示、脳波の記録、画像データの解析などを合わせると、30名近いスタッフが3日間張り付きで参画するという、空前の脳イメージング実験になりました。

ハイパーソニックによって活性化される深部脳・報酬系神経回路

こうした大がかりな実験で得られたデータを Statistical Parametric Mapping (SPM) 法⁷を用いて統計的に解析した結果、超高周波を豊富に含んだ音

を聴かせた時には、同じ音から超高周波を取り除き可聴音だけにした音を聴かせた時と比較して、脳の深部にある広義の脳幹と呼ばれる神経構造の中に非常に強いピークをもった活動の上昇が見られることがわかりました⁷。具体的には、脳幹の中の中脳と呼ばれる部分(図3上)と、間脳の一部である視床(図3下)の活動が統計的に有意に上昇したのです。

図3の右グラフに示すように、これらの部分は、可聴音だけを聴かせた時には、音刺激を呈示しない暗騒音だけのときと比較して、むしろ活動が低下していたことから、通常の聴覚刺激に対する反応とは異なることがわかります。さらに、人間の耳で音として感じることでできない超高周波だけを聴かせた時にはこれらの部位の活動が上昇しなかったことから、超高周波が可聴音と一緒に呈示された時だけ観察された中脳や視床の反応は、超高周波空気振動に対する単純な応答ではなく、可

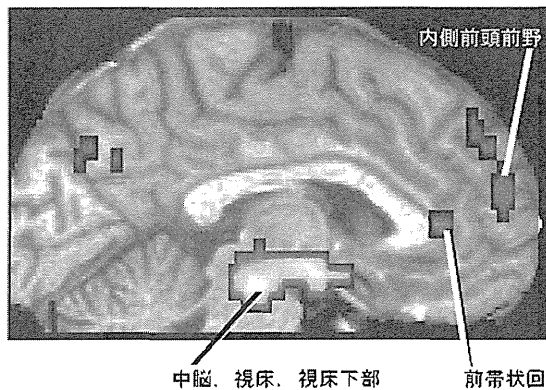


図4—主成分分析法によって描き出されたハイパーソニック・エフェクトを支える神経ネットワーク

聴音との間で発生したなんらかの相互作用によって導かれたものであることがわかりました。

こうした厳しい統計的検定法によって検出された活動部位は、脳活動のいわば頂点を表していて、その拡がりの全体像を描き出すものではありません。そこで、脳のどの領域が相互に関連しながら、超高周波の有無に対して反応しているかを、主成分分析法を用いて解析しました⁸。その結果、上記の解析で検出された中脳と視床をピークとしつつ、視床下部をふくむ中脳・間脳全体が一体化して活動するとともに、前帯状回、内側前頭前野などの遠隔部位が連動し神経ネットワークとして活動することが描き出されました(図4)。

中脳は、そこから脳内各部位に投射する広範囲調節系と呼ばれる神経ネットワークの拠点となる部分です。特に、この解析によって描き出された前帯状回、内側前頭前野などの前頭葉の各部位には、中脳からドーパミンやセロトニンを神経伝達物質とするモノアミン作動性神経が投射しており、快感を生み出す脳の報酬系神経回路として作動することが知られています。すなわち、可聴音に対して超高周波を加えることの効果は、脳の中の報酬系神経回路を活性化する可能性が高いことが明らかにされたのです。

さらに、脳波と脳血流との同時計測により、視床の血流が脳波 α 波のパワーと統計的有意に正の相関を示すことが世界ではじめて明らかになりました。この知見は、その後被験者数をさらに増やした検討によって裏づけられ、脳波 α 波のパ

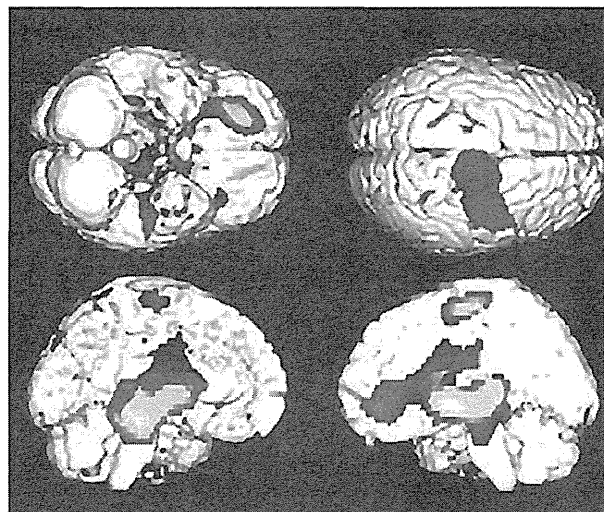


図5—脳波 α 波と局所脳血流とが正の相関を示す脳部位
Sadato et al., Neural networks for generation and suppression of alpha rhythm: a PET study. NeuroReport, 9, 893-897, (1998(文献9)より引用)。

ワーは視床だけでなく中脳・間脳の全般的な活動と高く相関することが明らかになっています(図5)⁹。すなわち、脳波 α 波のパワーは、間接的に中脳・間脳の活動を簡便にモニターする指標として利用可能であることがわかったのです。

超高周波が共存することによって活性化された中脳・間脳は、〈自律神経系〉や〈内分泌系〉の最高中枢として、身体の中の環境を一定に保つ役割を果たすと同時に、〈免疫系〉を介して、体内に外敵が入ってこないか監視するシステムとしても機能しています。さらに先に述べたように、中脳・間脳は、快感や不快感といった情動や、喜怒哀楽などの感情を生み出し、動物の行動を引き起こす原動力となる報酬系神経回路の拠点でもあります。このように、これらの脳部位は生きていく上で必要不可欠な脳の基幹的機能を担っている場所ですので、私たちはこれらの部位を〈基幹脳〉とよぶことにしています。

こうした基幹脳のもつ身体の適応制御機能を反映して、ハイパーソニック・サウンドを聴かせた状態では、がんの一次防御などに活躍するNK細胞などの免疫活性が向上し、アドレナリンやコルチゾールといったストレスホルモンの減少が引き起こされることが明らかになっています。

さらに、基幹脳に含まれる報酬系の活性化を反

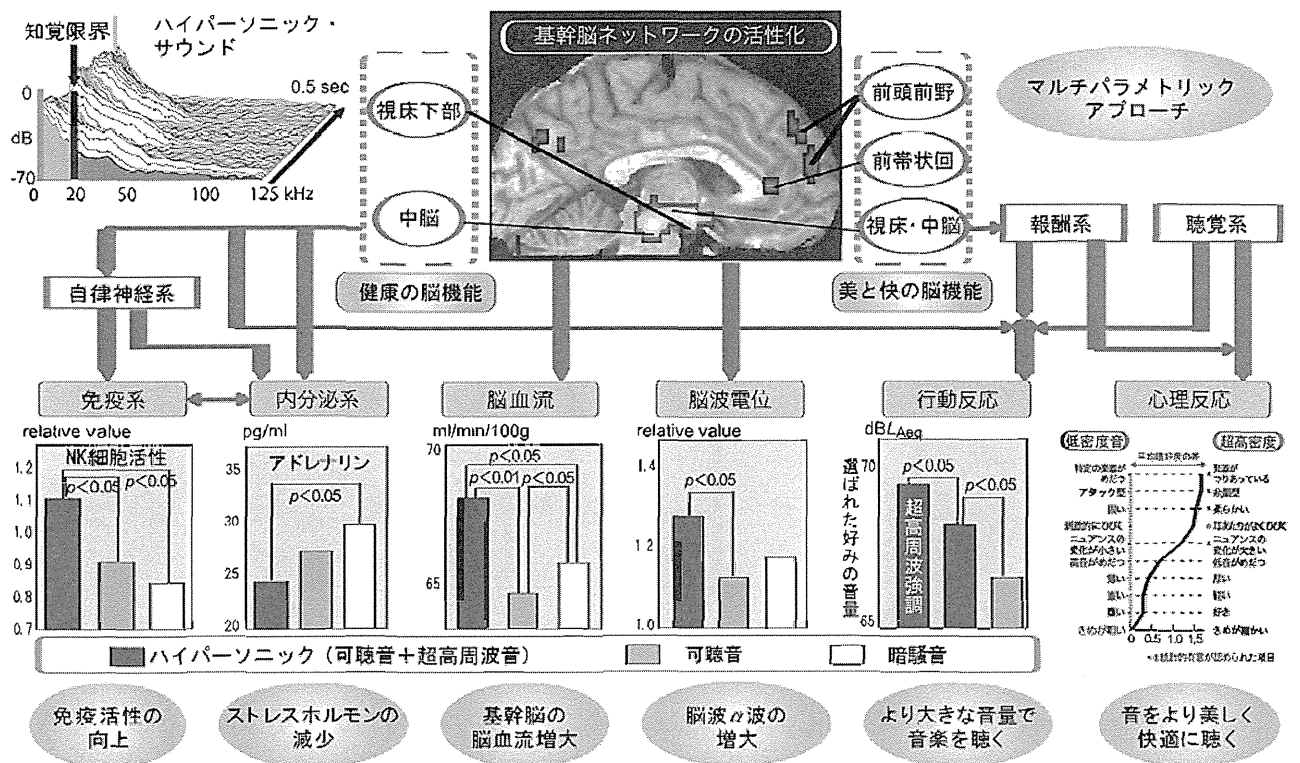


図6—ハイパーソニック・エフェクトの全体像

映して、超高周波を含む音がより美しく快く聴こえるという心理反応⁶や、超高周波を含む音をより大きな音量で聴くように振る舞うという接近行動¹⁰も見出されました。しかも、これら複合的な指標上で見出された効果はすべて統計的有意性を示し、人類に普遍的な応答である可能性が高いことを示唆しています。こうした一連の現象を「ハイパーソニック・エフェクト」と名づけました(図6)。

従来の音響学がハイパーソニック・エフェクトを見逃した脳科学的理由

それでは、なぜ1970年代後半から世界中で実施された音響学の心理実験では、超高周波の効果を検出することができなかったのでしょうか。実はその謎は、報酬系神経回路の時間特性という脳科学の知見によって、かなり整然と説明することが可能です。

音質を評価するために国際無線通信諮問委員会(CCIR、現在のITU-R)が勧告した正統的な実験法²に

基づいて実施された従来の音響学の実験では、20秒以下、実際には数秒以下の短い二つの音材料を、0.5ないし1秒程度のわずかな間隔で切り替えて呈示し、それらが同じ音質であるか否かを被験者に判定させていました。その結果、15kHz以上の周波数成分の有無は、音質に影響を及ぼさないという結論が導かれ、それに基づいてCDなどのデジタル音声フォーマットの記録再生可能な帯域が決定されたのです。

一方、ハイパーソニック研究の作業仮説となった報酬系神経回路で作用するドーパミンやオピオイドペプチドなどの神経伝達物質は、単純な感覚神経系、運動神経系などで興奮を伝達するグルタミン酸などの神経伝達物質類とは、極めて異なった時間的特性をもっていることが知られています(図7)。

神経伝達物質がシナプス間隙に放出されると、受け手側の神経細胞の表面にある受容体に、ちょうど鍵と鍵穴のように結合して興奮を伝達します。この際、グルタミン酸による興奮伝達に関わる受容体は、細胞膜のイオンチャンネルというゲート

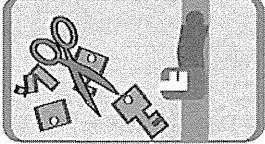
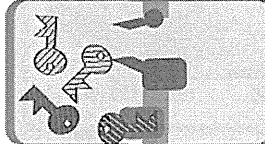
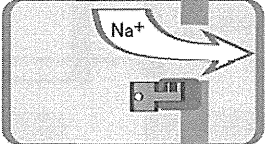
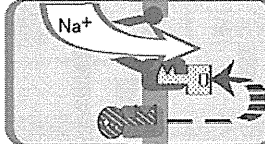
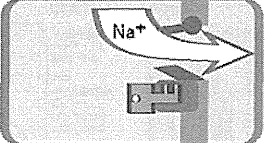
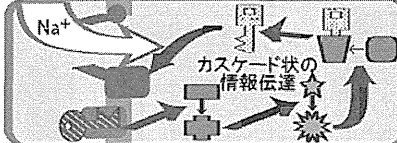
感覚系・運動系 (グルタミン酸、アセチルコリンなど)	メカニズム	報酬系・情動系 (ドーパミン、オピオイドペプチドなど)
 遅い (酵素分解・再吸収)	除去機構の 違い	 遅い (拡散)
 受容体と ゲートが 直結	受容体と ゲートの 構造	 受容体と ゲートが 分離
 なし	二次 メッセンジャー	 あり

図7 シナプスにおける情報伝達の特徴

に直結しているため、鍵である神経伝達物質がはまるとたちまちゲートが開いて、イオンが受け手側の神経細胞に流入して興奮を引き起こし、はずれると即座にゲートが閉まり興奮が停止し、その過渡応答はミリ秒単位のオーダーです。

これに対して、美と快をつかさどるモノアミン系やオピオイドペプチド系の神経伝達物質の受容体は、いわば鍵穴とゲートが離れたところにあり、受け手側の神経細胞内にある〈二次メッセンジャー〉を含むより複雑で間接的な代謝経路を介して興奮を引き起こすため、効果の発現に時間的な遅れが生じ、神経伝達物質が受容体から離れてもその効果が残留します。さらにオピオイドペプチド系の神経伝達物質は、主として受動的な拡散現象によってシナプス間隙から除去されるため、シナプス間隙内の滞在時間が長くなります。こうした脳の分子生物学的なメカニズムにより、美と快などの情動・感性に関わる神経回路は、刺戟に対して数秒から分単位、長い場合は時間単位の遅延と残留をとまなう過渡応答を示しうることが知られています。

実際、国際的に推奨された実験法で用いられる音試料の10倍以上の長さをもつ200秒程度の音楽一曲をまるごと呈示し、その時の脳の生理学的な反応を、時間分解能に優れかつ報酬系神経回路

の活性と高い正の相関を示す脳波α波を指標として計測すると、先に図1に示したように、超高周波を含む音を呈示したときには、その成分を含んでいない音を呈示したときと比較して、脳波α波が音刺戟の早示から数秒以上遅れてゆっくりと増強し、刺戟呈示終了後も数十秒から100秒程度残留します。

すなわち、過去の実験で正統的として用いられた短い音試料を短時間で切り替える実験デザインでは、脳の反応が刺戟の切り替えから大幅に遅れることにより、現在聴いている音に対する反応と以前に呈示された音に対する反応とが混ざり合ってしまう、必然的に二つの音質の違いを判別することが困難になり、偽陰性の結果を導いたと解釈できます。言い換えると、脳の報酬系の反応が刺戟条件の切り替えに追いつかず、「意識できない脳活動」に支配された「意識できる主観的評価」が見事に「騙されて」しまった可能性が人きいといえます。そこで実際に、200秒の楽曲全体を用いて、高周波成分を含む条件と含まない条件との間に十分な休息をとって主観的音質評価実験を行うと、高い統計的有意性をもって音質の違いが検出されました(表1)。

このことは、従来の主観的音質評価法では、体験的に超高周波の存在が音質を向上させると確信

表 1—200 秒間の長時間音呈示—対比較法による音質差の検出
文献 6 より引用改変。

超高周波+可聴音	可聴音のみ	危険率
やわらかい	かたい	$p < 0.01$
余韻型	アタック型	$p < 0.01$
各楽器がわりあっている	特定の楽器がめだつ	$p < 0.01$
耳あたりよく響く	刺戟的に響く	$p < 0.01$
ニュアンスの変化が大きい	ニュアンスの変化が小さい	$p < 0.05$
低音がめだつ	高音がめだつ	n.s.
厚い	薄い	n.s.
軽い	重い	n.s.
好き	嫌い	n.s.
きめがこまかい	きめがあらい	n.s.

している「音の料理人」を被験者としても、超高周波の有無を音質の差として検出できなかった事実を説明可能にします。なぜなら「音の料理」に際しては時間をかけて素材を味わうのが通常であり、彼らの体験的確信は、音の断片を頻繁に切り替えて聴くような主観的音質評価実験で広く用いられてきた不自然な聴取条件で形作られたものではなかったからです。

こうした先行研究が陥った報酬系脳機能に関する落とし穴は、ハイパーソニック研究に留まらず、美と快を対象とする感性脳機能計測を実施する上で非常に重要な意味をもっているため、十分に注意する必要があると考えられます。

基幹脳活性化効果を応用した情報医療の開発に向けて

ハイパーソニックによって活性化される基幹脳の中には、極めて小さな神経細胞の集団である神経核がたくさん含まれていて、それぞれひとつひとつが生命活動を維持する上でとても重要な働きをしています。こうした重要な神経核を多数含む中脳・間脳の機能異常は、最近、都市化するなかで文明化にともなって急速に蔓延しているさまざまな現代病と密接な関連をもつことが知られています。たとえば、ハイパーソニック・エフェクトによって活性化される中脳から前頭葉に投射するモノアミン神経系の機能低下は、近年急激に増加し

ている自殺の主要原因であるうつ病と密接に関連しています。また、間脳の前方にあるマイネルト基底核およびそこから大脳皮質に投射する広範囲調節系であるアセチルコリン神経系の機能低下は、アルツハイマー病の症状と密接な関連をもっています。さらに、ストレスによる視床下部の機能異常は、内分泌系の異常を引き起こして高血圧、糖尿病をはじめとするさまざまな生活習慣病の原因となるだけでなく、免疫系のバランスを崩してがんの発症を促します。このように、少し乱暴にいうなら、現代病の元栓となっているのが中脳・間脳などの基幹脳だということができます。

そこで私たちの研究グループでは、こうした脳科学の先端的知見によって明らかになってきたハイパーソニック・エフェクトによる基幹脳の活性化効果を応用することによって、さまざまな現代病の予防と治療に有効な、薬などの化学物質や遺伝子操作を使わない新しい治療法の開発を目指した研究に取り組んでいます。そうした新しい健康科学の流れを「情報医療」と名づけています。その背景については、本特集の仁科論文で詳しく解説されますが、ここでも別の角度から簡単に触れておきたいと思います。

本特集冒頭の序論でも紹介されているとおり、人類の遺伝子が進化的に形成された熱帯雨林の環境音の中には、可聴域上限をこえる超高周波が豊富に含まれています。そうした環境音に含まれている時、人間の基幹脳は活性化し、超高周波を含まない都市型の環境音を聴いている時には逆に基幹脳の活性が下がることが PET 実験などによって明らかになりました。しかし、本当に「超高周波を含んだ音を聴いている時に基幹脳の活性が上昇する」と考えてよいかどうかには、実は問題があるのです。なぜなら、私たち現生人類は、大型類人猿の祖先の時代から 2000 万年以上もの間、絶えず超高周波成分に満ちあふれた熱帯雨林のなかで暮らしてきました。そうした情報環境に合わせて進化した遺伝子と脳をもった人類のごく一部が、たった数千年前から超高周波をほとんど含まない都市型環境の中に進出していったに過ぎませ

ん。すなわち、そこには人類にとっての「標準状態」「ベースライン」とは何なのかという、現代脳科学のなかで見落とされがちな重要な問題が潜んでいるのです。

実験室のなかでは音刺激を与えていない暗騒音の状態をベースラインと考えて、その状態から超高周波を含む音を聴かせると活性が「上がる」、含まない音を聴かせると活性が「下がる」とみなすのが通常です。しかし、上記のような進化生物学的な視点で捉えると、ベースラインは音刺激が呈示されない暗騒音状態ではなく、熱帯雨林のように、超高周波を豊富に含んだ環境音が周りに満ちあふれている状態、すなわち実験条件でいえば「超高周波を含む音を呈示した状態=図3のFRS条件」といえるかもしれません。このようにベースラインを移してPET実験のデータを読み直してみると、都市化・文明化が進むことによって、環境から音がなくなったり、音があっても耳に聴こえない超高周波が失われたりすることによって、人類にとってのベースラインから基幹脳の活性が慢性的に低下した状態が、現代都市で生活する私たちの脳の実態であるという解釈も成立しうるので。

こうした情報環境が遺伝子と脳にプログラムされた本来の情報環境から乖離することによって引き起こされる基幹脳活性の慢性的な失調が、精神と肉体の健康に何らかの問題を引き起こしているのではないか。もしそうだとしたら、現代人を取りまく都市型の環境情報の中に大きく欠落している超高周波を、日本が得意とする先端的メディア技術を駆使して補完することができれば、基幹脳活性が適正化して、さまざまな病理の予防と治療に貢献するのではないか。そうした作業仮説のもと、現在、うつ病に対する情報医療ハイパーソニック・セラピーの開発を目指して、基礎および臨床の両面から知見を蓄積しつつあるところです。近い将来にその成果をご紹介できることを楽しみにしています。

結びに:感性豊かな脳科学のために

このように、一連のハイパーソニック・エフェクト研究は、音に対する優れた感性が捉えた直観から、反証可能な仮説を構築して科学の土俵にのせ、それを堅牢盤石な手法で検証するという、徹底した仮説検証型で進められてきました。最後に、研究の原動力となったこうした仮説検証型の研究スタイルについて触れておきたいと思います。

ご承知のように、自然科学の進め方には大きく探索型と仮説検証型とがあるといわれています。前者はまず観察データを集め、それに基づいて自然の摂理を推測する方法であり、後者はまず自然の摂理についてのモデルや仮説を構築し、それが現実合っているかどうかを検証する方法です。両者は決して排他的なものではなく、探索型研究によってモデルを構築し、それを仮説検証型研究によって証明するといったバランスのとれた研究の進め方が理想的であると現在は考えられています。

しかし、科学の黎明期を振り返ってみると、現代科学技術を支える偉大な研究の多くは、自然の摂理を洞察して組まれた優れたモデルを実験によって検証するという仮説検証型で進められてきたことには十分な注意を払う必要があると思います。特に、過去の枠組みを超えるパラダイム転換型の研究にそうした傾向は強いようです。

一方、現在の脳科学を含む生命科学は、急速に網羅的探索型研究とでも呼ぶべき方向へと進み始めています。遺伝子配列を網羅的に解読するゲノミクスにはじまり、そこから発現するタンパク質の網羅的システム的研究であるプロテオミクス、脳のすべての神経細胞間の接続状態を網羅的にデータベース化するコネクトームなど、強力な演算能力と膨大な記憶容量をもったコンピュータを背景として、とにかくまずは全部のデータを集めてしまい、集めてから考えようというアプローチです。こうした強力な情報基盤を活用してはじめて見出される自然の摂理も多くあるでしょうから、

その成果には大いに期待するところです。

しかしその一方で、特に研究の現場では、網羅的探索型研究で得られた膨大なデータを前に適切なモデルを構築することができない状況が現実のものになりつつあります。自然科学におけるモデル構築とは自然の摂理についての洞察力に他なりません。どれだけ現実のデータを目の前にならべられても、適切な世界像モデルをもたない生物にそれを認識することができないのは、ヤコブ・フォン・ユクスキュルが提唱した環世界の説くところでもあります。逆に、自然の摂理を見極める洞察力をもっていれば、必要最少限のデータから、あるいは、データの無いところからさえも真実に迫るモデルを組むことも可能です。それこそが真の意味で「脳を使う」ということだと思えます。言い換えると、網羅的探索型研究に過度に依存した脳科学の推進は、ひとつ間違うと「脳を使わない脳科学」に陥る危険性を秘めているのではないのでしょうか。

ハイパーソニックの脳科学に戻って考えてみたいと思います。一連のハイパーソニック・エフェクト研究を推進する仮説を構築する基盤となったのは、決して網羅的なデータや先行研究に基づく論理的推論ではなく、人間がどんな音を快く感じるかについての「感性的直観」という脳機能でした。先に、従来の音響学がハイパーソニック・エフェクトを見逃した原因が、脳の報酬系神経回路の時間特性を無視した不適切な実験デザインにあることを示しました。このように解説すると、いかにも論理的に実験計画が立案されたかのように聞こえるのですが、実際は報酬系神経回路についての知識に基づいて実験がデザインされたものではありません。スタジオワークでの体験が導いた直観により、いきなりCCIRが定めた基準の10倍以上に相当する全曲200秒の音楽まるまる一曲を音試料として用いるという、当時としては非常識きわまりない実験デザインを大橋に強要されたに等しいのです。しかし、実際に脳波を記録してみたところ、CCIRが設定した基準から数十秒の遅れをもって脳波が変化することが見つかり、ブ

レイクスルーにつながりました。逆の言い方をすれば、この定説に背いた直観的モデルで実験を行わない限り、音の刺激に対する脳の反応の時間遅れという決定的な現象を捉まえることができなかった可能性が濃厚です。なぜなら、音呈示開始直後の15秒間くらいは、超高周波の有無にかかわらず、脳波はほとんど同じパターンを示すからです(図1参照)。後のPET実験においても、ハイパーソニック・エフェクト発現の時間遅れを考慮し、実際の脳血流計測に数十秒先行して音刺激を呈示する実験デザインを組むことによって報酬系神経回路の活性化を捉えることに成功し、はじめて整然とした分子生物学的説明が可能になったのです。

脳科学の研究の中でも、特にハイパーソニック研究のように人間の感性や感動に関わる脳機能、言い換えれば報酬系神経回路が生み出すポジティブな情動に関する研究においては、そのモデル構築にあたって、研究者自身がどう感じるのか、という一人称的力量が決定的な意味をもってきます。たとえば、先に紹介した超高周波の効果を確信する「音の料理人」たちの申し立てを知りながらも、当時の音響学者と音響学が超高周波の効果を逃がし、あまつさえその可能性まで否定してしまった一因として、研究を設計し遂行した研究者自身が、音質の違いを感じ取る上で限界があった可能性、すなわち音に対する感受性という一人称的力量が必要なレベルに及んでいなかった疑いを否定することは困難です。しかし、こうした直観や洞察は、意識で明瞭に捉えることのできない力量によって支えられる部分が大きいものです。そのため、研究を設計し遂行する科学的論理的思考能力とは別のものであり、それが訓練によって磨きうるものであり磨かなければならないものという認識がこれまで極めて希薄だったのではないかと思います。こうしたところに、「音の味がわからない音の研究者」が生まれる背景あるいは必然性があったのかもしれない。

確かに、快・不快や感動といった一人称的世界は、同じ入力に対して誰でも同じ出力を導きだす

ことのできる言語に依存した論理的思考とは異なり、個別性が著しく、それゆえに自然科学的合理主義が踏み込めない、個人の自由が完全に保障された領域と信じられてきています。その一方で、たとえば万人に舌鼓を打たせる稀代の料理人や、時代を超えて感動を呼び起こす天才芸術家などのように、高度な普遍性をもって一人称的世界を制御することのできる現象学的活性が実在することも事実です。

実際、ハイパーソニック・エフェクトを発見した大橋は、「ピザがおいしく焼ける時間を窯の外から見極めるのと同じようなものだ。腕のよいピザ職人が実証している通り、鍛えればできる」といって、こうした活性を計画的に鍛え構築してきました。また、「音楽を感じるができない人間に、音楽に感動する脳を調べるためのモデルを組むことも、実験を行うことも不可能」ということから、弟子たちも、脳科学研究と並行して、世界中の優れた音楽を収集し実際に自分たちで演奏し楽しむ力を磨くことを求められてきました。

こうした私たちの研究姿勢の背景にあるのは、科学がそれを営む人間そのものと切り離された無機的な客観性をもてないことを明らかにしたトーマス・クーンやウィラード・ヴァン・オーマン・

クワインらの現代科学哲学が教える「科学の自己言及性」の認識です。感性を科学する人間は、まず自らが感性豊かであること。脳を研究する人間は、まず自らの脳を使うこと——。それを厳しく、そして楽しく自らに課すことが、感性豊かな脳科学を可能にするのではないのでしょうか。

文献

- 1—T. Ohashi et al.: *Journal of Neurophysiology*, 83, 3548 (2000)
- 2—CCIR: Subjective assessment of sound quality CCIR Recommendation, 562(1978)
- 3—T. Muraoka et al.: *Journal of Audio Engineering Society*, 26, 252(1978)
- 4—G. H. Plenge et al.: Which bandwidth is necessary for optimal sound transmission. 62nd Audio Engineering Society Convention Preprint, 1449(1979)
- 5—Y. Yamasaki: Signal processing for active control: AD/DA conversion and high speed processing. Proceedings of International Symposium on Active Control of Sound and Vibration, Tokyo(1991)
- 6—T. Ohashi et al.: High-frequency sound above the audible range affects brain electric activity and sound perception. 91st Audio Engineering Society Convention Preprint, 3207(1991)
- 7—K. J. Friston et al.: *Human Brain Mapping*, 2, 189(1995)
- 8—K. J. Friston et al.: *Journal of Cerebral Blood Flow & Metabolism*, 13, 5(1993)
- 9—N. Sadato et al.: *NeuroReport*, 9, 893(1998)
- 10—R. Yagi et al.: *Neuroscience Letters*, 351, 191(2003)

ハイパーソニックの光景

脳機能の扇^{かなめ}の要をねらい打ちに燃え上がらせ、全身全霊を生き活きとさせるハイパーソニック・サウンド——。私たちが地球を駆けめぐって探り当て掘り起こしてきたその具体例のなかから、選り抜きの天然物と人工物のいくつかを、写真とスペクトルで紹介します。

スペクトルは、超高周波の状態を表す時に現在標準的に使われている〈FFT〉(高速フーリエ変換)解析法を使わず、私たちが開発した〈最大エントロピースペクトルアレイ法〉(森本雅子ら：日本音響学会 2003 年春季研究発表会講演論文集, 841-842, 2003.3)を使って、10 msec ごとに1本のスペクトルを描き出し時間軸に沿って配列しました。これによって、〈チェンバロ〉や〈薩摩琵琶〉のアタックのような一瞬にしか現れない超高周波とか〈普化尺八〉のような変幻きわまりない音のゆらぎが、これまでになく鮮明に描写されるからです。

ハイパーソニック・サウンドの音源は、天然物にせよ人工物にせよ、メッセージのこもった造型物としての美しさを横溢させていることに、心を打たれます。

〈チェンバロ〉

チェンバロは、細目の金属弦を鳥の羽毛軸などで造ったプレクトラムで引っかけ、弾いて音を出します。そのスペクトルアレイは、繊細華麗な音色にふさわしく、マイクロな時間領域で複雑に変化するゆらぎ構造を伴った 100 kHz に及ぶ超高周波の存在を描き出しています。ところが、このチェンバロを「進化」させて生まれた〈ピアノ〉の音(いちばん下の図)は、周波数の上限は、チェンバロの10分の1ぐらいの 10 kHz



写真1—チェンバロ

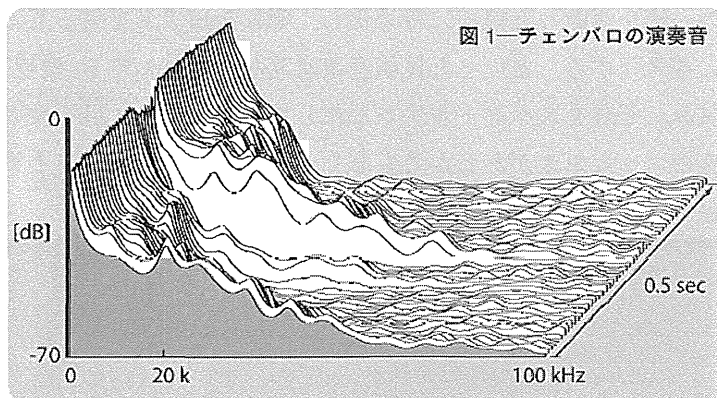
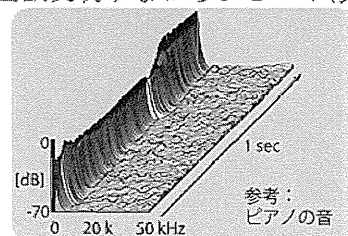


図1—チェンバロの演奏音

以下にとどまり、ゆらぎ構造はほとんど認められません。このチェンバロからピアノへの改造を「進歩発展」として推進し讃美してきたのが、近現代西欧文明すなわちひとつの〈文化という名の脳機能体系〉(『科学』連載「脳のなかの有限と無限」参照)であることは、きわめて注目し値します。



参考：
ピアノの音