

201445008A

厚生労働科学研究委託費
認知症研究開発事業

音響情報を用いた認知症行動・心理症状に対する新規非薬物療法の開発

平成26年度 委託業務成果報告書

研究代表者 本田 学

平成27(2015)年 3月

本報告書は、厚生労働省の厚生労働科学研究委託費・認知症研究開発事業による委託業務として、独立行政法人国立精神・神経医療研究センターが実施した平成26年度「音響情報を用いた認知症行動・心理症状に対する新規非薬物療法の開発」の成果を取りまとめたものです。

厚生労働科学研究委託費
認知症研究開発事業

音響情報を用いた認知症行動・心理症状に対する新規非薬物療法の開発

平成26年度 委託業務成果報告書

研究代表者 本田 学

平成27（2015）年 3月

目 次

I. 総括研究報告	
音響情報を用いた認知症行動・心理症状に対する新規非薬物療法の開発-----	1
(研究代表者：本田 学)	
II. 研究成果の刊行に関する一覧表	----- 11
III. 研究成果の刊行物・別刷	----- 12

I. 厚生労働科学研究委託費（認知症研究開発事業）
委託業務成果報告書

音響情報を用いた認知症行動・心理症状に対する新規非薬物療法の開発

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

研究要旨 本研究は、人間の可聴域上限をこえる超高周波成分を豊富に含む音響環境情報が、脳幹部・前頭前野などの脳領域の活動を活性化させる効果を応用し、認知症および軽度認知障害（MCI）の行動・心理症状（以下BPSD）に対する、新しい非薬物療法を開発することを目的とする。BPSDは、認知症患者の約50-90%に認められる主要な症状の一つであるが、薬物療法のみでは十分な治療効果が得られない場合が少なくないため、科学的妥当性の高いエビデンスに基づいた有効な非薬物療法の開発は、認知症克服のための重要な課題の一つである。

研究代表者らは、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広がるモノアミン神経系を活性化することを発見した[Oohashi et al., *Journal of Neurophysiology*, 2000]。またこの現象を応用して、音響情報の曝露の前後で、うつ病患者の状態不安指標が有意に改善することを示した（厚生労働科研究費医療技術実用化総合研究事業平成22～24年度）。本研究では、この独創的な発見を応用し、脳幹部・前頭前野などの脳領域の活性が低下していると目される認知症・MCI患者に対して、超高周波成分を豊富に含む音響情報を提示することで、BPSD症状の治療効果が得られることを確かめようとする。さらに、従来の行動指標に加えて、脳波（EEG）、近赤外線トポグラフィ（NIRS）などの非侵襲脳計測法を用いた客観的な効果測定方法を確立し、BPSDに対する非薬物療法の有効性について、科学的妥当性の高いエビデンスを構築することを目指す。

本研究の提案する治療法の有効性が確認されれば、低コストな新規の非薬物療法として認知症の克服に資することが期待される。音響機器は、介護場面や日常生活空間にも容易に設置が可能であり、認知症予防や介護者のストレス軽減といった、医療・福祉の両分野を連携した認知症対策に活用できる可能性がある。また、客観的な効果測定方法を確立することで、他のBPSD治療法を含めた科学的妥当性の高いエビデンス構築に資することが期待できる。さらに、わが国の強みである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。

研究分担者

山下 祐一 独立行政法人国立精神・神経医療研究センター 室長

河合 徳枝 公益財団法人国際科学振興財団 主任研究員

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

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ため、個別の分担報告を作成することが困難である。そのため、本総括研究報告書に研究全体の内容をまとめる。

A. 研究目的

本研究は、人間の可聴域上限をこえる超高周波成分を豊富に含む音響環境情報が、脳幹部とそこから前頭前野に広がる広範囲調節系を活性化する現象（以下ハイパーソニック・エフェクト、Oohashi et al., J Neurophysiol 2000）を応用し、認知症および軽度認知障害（MCI）のBPSDに対する、新しい非薬物療法を開発することを目的とする。同時に、行動指標に基づく従来の評価尺度に加えて、脳波（EEG）、近赤外線トポグラフィ（NIRS）などの非侵襲脳計測法をもちいた客観的な効果測定方法を確立し、BPSDに対する非薬物療法の有効性について、科学的妥当性の高いエビデンスを提供することを目的とする。

研究の必要性: 高齢化にともない年々患者数が増加する認知症の克服は、現代日本社会が直面する最大の課題の一つである。特に、認知症の行動・心理症状（以下BPSD）は、認知症患者の50-90%に認められるともいわれ、認知症の介護・治療において重要な位置を占める症状である。しかし、認知症のBPSDに対して現在保険適応のある薬物はほとんど無く、薬物療法を行ったとしても効果が不十分な場合が少なくない。さらに、認知症を有する高齢者では、過鎮静、誤嚥、低血圧、脱力による転倒・骨折など薬物による有害事象を引き起こしやすいため、特に軽症のBPSDについては非薬物療法を優先して進めることが望ましいと考えられている。これまでBPSDの非薬物療法としては、認知刺激療法、回想法、運動療法など、いくつかの治療法が提案されているが、総じて効果は十分といえず、科学的妥当性の高いエビデンスに基づいた有効な非薬物療法の開発、および客観的な効果測定方法の開発は、認知症克服のための重要な課題の一つである。

精神疾患に対する非薬物療法としては、近年特に、環境情報と人間の脳機能との関わりから病因を探り、それに対して適切な対策をとるといった治療法が注目されている（例えば therapeutic lifestyle change、食事療法、光療法など）。このような背景に基づいて、本研究計画は、音響環境を変化させることによって、

精神疾患を治療しようとする新規非薬物療法の開発を目指すものである。

特色・独創的な点: これまで申請者らの研究グループは、人間の可聴域上限を超え耳に聞こえない超高周波成分を豊富に含む時間的に複雑に変化する音情報が、情動系神経回路や適応制御系神経回路を含む脳深部の神経活動を統計的有意に活性化することを、複数の非侵襲的脳機能イメージングとさまざまな生理活性指標を用いて明らかにしてきた。すなわち、超高周波成分を豊富に含む音環境情報は、脳幹、視床から前頭前野に広がるモノアミン作動性神経投射を含む情動系神経回路の血流を増加させるとともに、それと並行して脳波 α 波のパワーを増強させる。加えて、音の快適性を増強させ、超高周波成分を豊富に含む音をより多く受容しようとする接近行動を引き起こす。さらに、視床下部の活性化を反映して、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全身反応を導く。申請者らはこの現象をハイパーソニック・エフェクトと名付けて報告している。

同時に、ハイパーソニック・エフェクトを発現する音響情報の信号構造について、情報科学的な側面から検討を進めてきており、人間の可聴域上限を大きく上回る50kHz以上の超高周波成分の存在が特に重要であることを明らかにした（業績1）。加えて、ホワイトノイズのように完全にランダムで予測不可能な信号やサイン波のように完全に確定的な信号はハイパーソニック・エフェクトを引き起こさず、一定の自己相関秩序を有する時間的複雑性をもった信号がハイパーソニック・エフェクトによる深部脳の活性化に必要であることを、音響情報の周波数構造に関するフラクタル解析や時間構造に関する情報エントロピー密度といった客観的指標を用いて明らかにした。

こうした複雑に変化する超高周波成分は、人間の遺伝子が進化的に形成されたと考えられる熱帯雨林の環境音にきわめて豊富に含まれる一方で、現代人の多くが生活する都市環境音にはほとんど含まれない。そこで、自然環境音に豊富に含まれ現代社会の環境音にほとんど含まれない複雑性をもった超高周波成分という「必須情報」を補完することで、深部脳を起点とするモノアミン神経系の変調が想定される精神・神経疾患の症状を改善する効果があるのではないかと仮説をたてた。この仮説のもと、人間と環境との不整合が密接に関与するさまざまな精神疾患に対して、人間の側に手を加えるのではなく、現代都市環境に欠乏する超高周波成分を豊富に含む音を補完して情報環境の側を適正化することにより、病気の治療や予防に寄与することをめざした「情報医療」を構想した。

これまでに実施した数多くの健常者を対象とした、音楽や自然環境音などを含む音響情報を呈示する一連の実験室実験において、深部脳の活性化と音の快適性の向上が確認される一方、健康被害は何ら認められていない。また平成17年以降、本研究の共同研究機関である国際科学振興財団を中心とする文部科学省の革新的技術開発プロジェクト「脳にやさしい街づくり」として、滋賀県彦根市の市街地に音響呈示装置を設置し、5年間にわたって毎日午前10時から午後6時まで連続して超高周波成分を豊富に含む熱帯雨林自然環境音を主体とした音響情報を呈示し続けている。このプロジェクトは高い集客効果を示し、街づくりに関する数多くの受賞に輝いているが、音響情報呈示を行っている地区の住民から健康被害はもとより心理的な面での問題の報告は現在に至るまで出ていない。

こうした構想と背景に基づき、平成 22 年度～24 年度の厚生労働科研費・医療技術実用化総合研究事業（課題名：「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）において、比較的軽度の精神障害をもつ外来患者を対象として、超高周波を含む音響情報への 40 分間の曝露が、うつ病患者の STAI 状態不安尺度を有意に改善することを示し、少なくとも副作用の出現は観察されないことを確認している。また、後頭部から記録した脳波 α 波パワーの周期 25 秒以上の遅い変動成分が、同時計測した fMRI の中脳および視床内側部の活動と有意に正の相関を示すとともに(Omata K et al., PLoS ONE 2013)、STAI 状態不安尺度と有意な負の相関を示すことを明らかにした。さらに近年では、言語的、空間的ワーキングメモリの機能が、超高周波に曝露されることで、向上するという示唆されており、ハイパーソニック・エフェクトが認知機能、精神障害の改善効果を示す可能性が期待されている。

本研究では、申請者らの独創的な発見であるハイパーソニック・エフェクトを応用して、脳幹に由来する広範囲調節系を活性化することによって BPSD の新しい非薬物療法の開発を目指す点が特色である。さらに、申請者らが開発したウェアラブル脳波計や超小型ボジトロン断層装置などの非拘束開放型脳機能計測などを用いて、BPSD に対する非薬物療法の効果を客観的に評価する手法を確立しようとする点が独創的である。

期待される成果: 本研究において期待される成果は、人の可聴域上限をこえる超高周波成分を豊富に含む音響環境情報が、認知症・MCI の BPSD に有効な治療法であることが確認され、低コストな新規の非薬物療法として認知症の克服に資することである。音響機器は、認知症の治療のための医療機関に止まらず、介護場面や日常生活空間にも容易に設置が可能であることから、健常者における認知症の予防や介

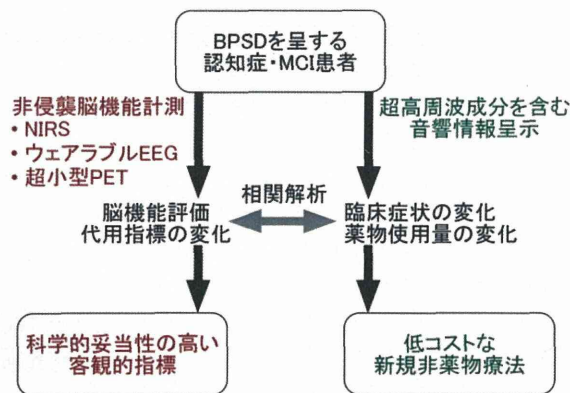


図1. 本研究の目的と期待される成果の概要

護者のストレス軽減といった、医療・福祉の両分野を連携した総合的な認知症対策に活用できる可能性がある。

また、本研究では、非侵襲脳計測法をもちいることで、BPSD に対する非薬物療法の有効性について、客観的な効果測定方法を確立できることが期待される。これにより、既存の治療法の評価のみならず、新たな薬物・非薬物療法の開発など、BPSD に対する治療法の科学的妥当性の高いエビデンス構築に資することが期待できる。

さらに、先端的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。

B. 研究方法

1. 入院病室超高周波音響呈示システムの開発・構築

本研究を実現するにあたって、まず入院病室用超高周波音響呈示システムの開発・構築を行った。音響呈示装置を入院病室に設置することを考えた場合、既存のシステムは、大きく重い、不用意に触れられることを想定していない、超高周波の指向性が狭くリスニングポイントが限定される、スピーカーからの磁気漏洩が大きい、などの問題がある。実験室という整備された環境設備のもとで、実験者の目の届く状況においてソファに腰掛けた被験者に短時間視聴覚情報を呈示する場合に比べて、入院病棟内で患者に対して長時間連続呈示する場合は大きく状況が異なるため、音響呈示装置をそうした呈示条件に最適化させる必要がある。本研究では、下記にあげるそれぞれの項目について、検討した。

①安全面・運用の簡便性

患者がぶつかったり転倒したりして怪我などしな

いように、全システムが一体型の小型でコンパクトな形状である必要がある。また患者がケーブルに足を引っかけて転倒しないように、ケーブルガードなどを使用してケーブルが露出しないようにするとともに、装置間の配線をできる限り少なくし、必要最低限の電源ケーブルのみを使用するなどの配慮が必要となる。特に本研究では、行動・心理症状を伴う認知症患者が対象であり、不穏・徘徊といった症状が高頻度に予想されるため、安全面の最適化は非常に重要な課題である。同時に、病室の移動や治療などに対応してシステムの移動と再起動が簡便である必要がある。

②長時間呈示・設定条件の維持

本研究では、病棟にて長時間連続再生を行うため、装置の稼働トラブルの発生要因を極力少なくすることが望まれる。また、呈示音量すなわち超高周波振動の呈示強度レベルは、患者の快適性を確保するとともに、実験条件を一定に保つ上で調整可能である必要があるとともに、患者がみだりに触れるなどして呈示条件が予期せず変わってしまうことの無いような対策が必要である。

③超高周波振動の呈示

音は周波数が高く波長が短くなるほど空気振動の直進性が高まり、指向特性が狭くなるという特徴を持っている。従って、可聴域音のような低い周波数成分は、病室内に行き届かせやすいが、超高周波成分の場合、被験者の位置が超高周波音響呈示用スーパーツイーターの真正面から左右や上下に外れてしまうと、超高周波帯域が被験者に到達する効率は極端に低下してしまう。実験室内で音を呈示する場合は、スピーカーと被験者が腰掛けるソファとの位置関係がほぼ決まっているため、超高周波音響呈示用スーパーツイーターの位置や向きを、あらかじめ被験者位置に合わせて設置することが可能である。一方、病室内で長時間音響呈示を行う場合には、日常行動で部屋内を動き回るため、病室内の一方所に設置したシステムから病室内のできるだけ広い範囲に超高周波振動を到達させることができるよう、広い指向特性を持つスーパーツイーターが必須となる。

④医療機器への影響

漏洩電磁波、漏洩磁気など他の医療機器に影響を及ぼす要因を排除する必要がある。特に現在、実験室で呈示に用いているスピーカーは特性と音質を優先し強力な磁石を用いている。試聴位置では問題にならないレベルに減衰するが病室内で患者および医療機器が接近する場合でも安全であるような対策が必要となる。

2. 入院患者を対象とした臨床試験

上記のような課題を解決すべく開発した入院病室

用超高周波音響呈示システムを用いて、BPSD を呈示する認知症の入院患者を対象に、熱帯雨林自然環境音を主体とする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響情報を、入院中の病室で長時間呈示する臨床試験を行った。介入前後での BPSD 症状の変化に加えて生理的指標、投与薬剂量の変化、有害事象の発現などを複合的に検討し、その安全性、有効性を評価することが目的である。

研究参加者は、以下の選択基準・除外基準に基づいて選択した。

[選択基準]

- ・ DSM-5 で認知症または軽度認知症の診断基準を満たす（病因別亜型分類は問わない）
- ・ 55 歳以上 90 歳未満の男女
- ・ 妄想、幻覚、興奮、うつ、不安、多幸、無感情、脱抑制、易刺激性、異常行動のいずれか一つ以上の行動・心理症状（BPSD）を有し、BPSD 評価尺度 NPI-Q（介護者に対する質問紙調査）スコアが 6 点以上

[除外基準]

- ・ 病室内に音響装置を設置することが危険につながる可能性のある患者（自傷・自殺の危険を有する、暴力・興奮が激しいなど）
- ・ 統合失調症・双極性障害・発達障害の診断を有する、アルコール・薬物乱用の合併症がある患者
- ・ その他、担当医が研究参加は不適切と判断した場合

研究参加者に対しては、研究者が研究内容や目的の概略を公開した上で、主治医を通じて参加を打診した。対象候補となる患者には、あらかじめ、実験時に呈示される音響情報のサンプルを試聴してもらい、音響情報に対する聴覚過敏反応などが生じないかどうかを確認し、これらの反応が認められなかった候補者を対象とした。

[介入方法・評価方法]

入院中の病室に、本研究プロジェクトで開発した、入院病室用音響装置（図 2A）を設置し、熱帯雨林自然環境音を主体とした超高周波成分を豊富に含む音響を原則終日呈示する。

入院 1 週目をベースライン入院として、2 週目から超高周波音響呈示の介入を開始した。介入期間は最大 4 週間とした。入院 1 週間後（ベースライン）、介入開始後 2 週間ごと、および退院時、BPSD 症状を評価するためにプライマリ看護師にインタビュー

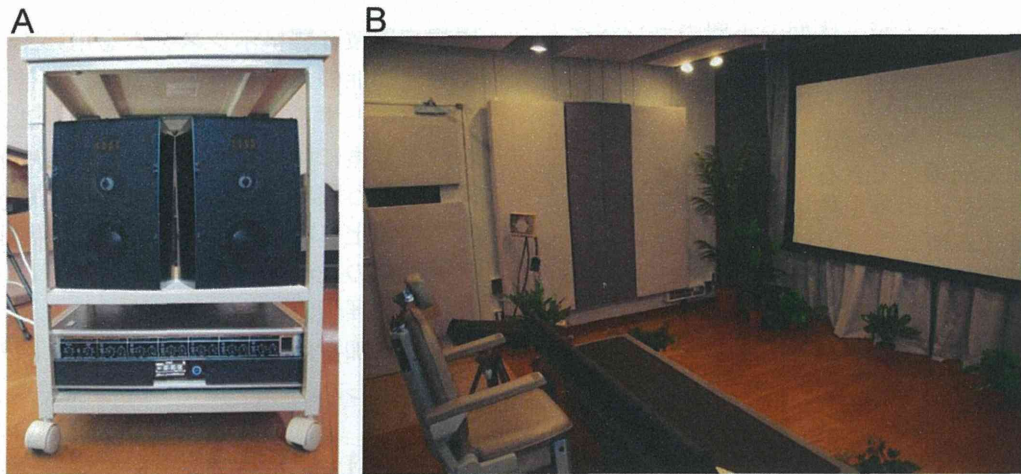


図2. 病棟用音響呈示装置および音響実験ブース

を行い、NPI-NH (Neuropsychiatric Inventory - Nursing Home Version)の評価を行った。評価は、臨床心理士が行った。当研究プロトコルの実施中、通常の薬物療法、心理・行動療法は継続するものとし、症状に応じた薬剤投与量の調整なども、主治医の判断により通常通り行うものとした。

本研究は、これまでに申請者らが開発してきた情報医療の基盤技術をもちいて、実際に臨床現場に応用するための探索的臨床研究に相当する。したがって、研究の第一段階として、適切な音響呈示装置の選定や呈示手法ならびに治療効果の評価法の確立といった、実施可能性・安全性の評価を主体とするオープン試験として実施する。合わせて、治療前後での臨床症状（認知機能評価尺度として MMSE (Mini-Mental State Examination)、BPSD 評価尺度として NPI-NH の変化、使用薬物の量などを観察し、治療効果の有無を評価する。平行して、非侵襲脳活動計測を行い症状の変化と対応する代用指標を探索的に検討する。

続いて、第二段階として、参加者を超高周波音響療法群、プラセボ対照群（超高周波成分をカットした音響呈示）に分ける無作為化比較試験として実施し、科学的妥当性の高い方法で治療の有効性を確かめようとする。

[研究実施場所・研究体制]

研究実施場所は、国立精神・神経医療研究センター (NCNP) 病院 4 北病棟の個室とした。心理・行動学的評価は病棟内の病室(個室)や診察室、または NCNP 神経研究所疾病研究第七部に構築済みの音響実験室 (図 2B) で実施する。

図3に本研究の研究体制の概要を示す。音響療法機器・コンテンツの開発は、研究代表者と共同で、気分障害患者に対する音響療法の臨床応用のための予備的研究を開始している国際科学振興財団の河合が

行う。既にNIRSをもちいた精神障害患者の病態推移と前頭葉機能評価について豊富な実績をもつNCNP病院の吉田が対象患者の事前アセスメント、NIRS計測の指導を担当した。精神保健指定医の資格を持つ山下が、認知症・MCI患者の臨床症状評価および、スムーズな研究遂行のための病院医療スタッフとの連携を担当した。

上記研究分担者以外にも、臨床試験の実施場所である病院精神科病棟の病棟医長、病棟医、病棟看護師長、病棟看護師との協力体制を構築し、症状評価には NCNP トランスレーショナル・メディカルセンターの臨床心理士の協力を得られる体制を整えた。また、患者リクルートのためには、精神科認知症専門外来の担当医の協力が得られる体制を整えた。

[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、NCNP 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・権利を最大限尊重しながら行った。

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本人および家族に十分に説明した。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。医療保護入院の患者、および MMSE のスコアが 20 点未満の患者では、本人の同意を得た場合にも、代諾者と合わせて両方の同意が得られた場合のみ対象とした。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

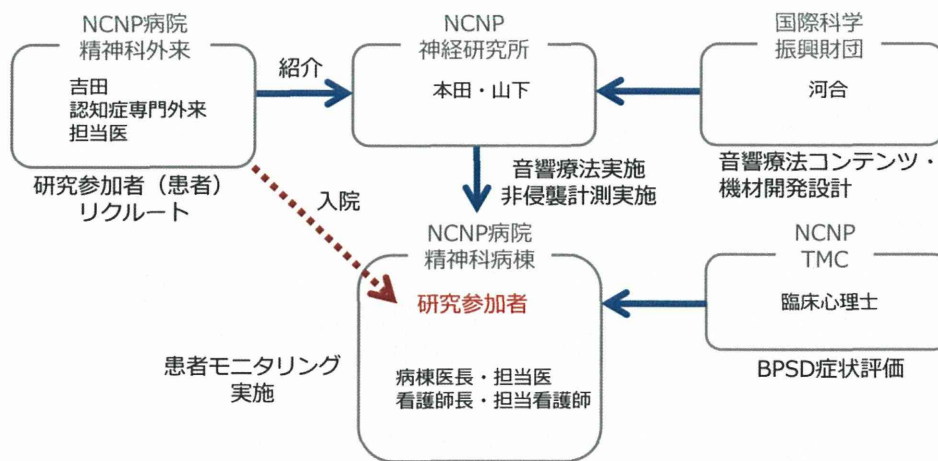


図3. 病棟臨床試験の研究体制

とを説明した。

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との氏名の対応表は、鍵のかかる専用キャビネットにて保管することとした。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. 入院病室用超高周波音響呈示システムの開発・構築

入院病室で運用するにあたって、音源からスピーカーまでの全システムがコンパクトなワゴン1台に納まるよう小型化した(図 2A)。特に、超高周波再生に圧電素子を用いた超高周波再生用アクチュエータシステムを開発した。それによって、小型軽量化を実現するとともに、上下左右とも 180 度近くまで指向性を拡大することを実現した。また、圧電素子を使用することにより、原理的に磁気漏洩が発生しないシステムとした。以上により、入院病棟で超高周波音を呈示する臨床研究の実施に問題のない水準まで最適化することに成功した。以下にそれぞれの問題点についての改善成果を記載する。

①安全面・運用の簡便性

システムは、コンパクトなキャスター付きワゴンタイプのラックに音響呈示機器すべてを搭載しこれのみで完結するようにした(図 2A)。このラックは、気づかずに躓いてしまうほど低くなく、引っかけてラック自体が転倒してしまう危険も少ない腰ぐらいの高さである(図 4A, B)。さらに、システムラックのコーナーには干渉ゴムを取り付け、患者がぶつかって怪我などしないように対策を施した。

②長時間呈示・設定条件の維持

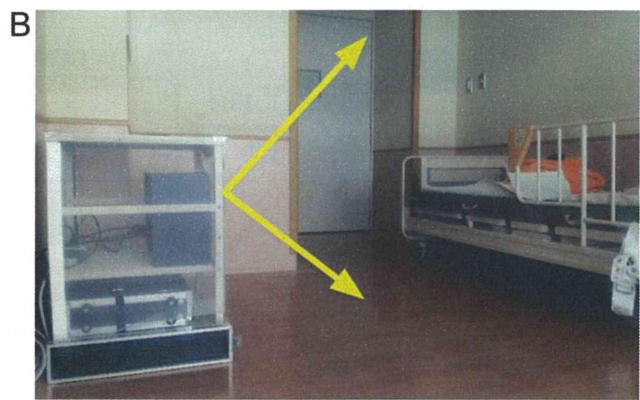
従来実験室での実験で使用してきた音響呈示システムのプレーヤーはハードディスクに音源を記録し再生するタイプであった。しかし本研究では、実験者がシステムの稼働状態を間歇的にしかチェックすることができない入院病室にて 24 時間、4 週間連続で音響情報を呈示するため、磁性媒体を回転させるための可動部をもつハードディスクは、長時間連続再生時にトラブルの発生要因となる可能性が高い。そこで、固形メモリーに音源を記録し再生するタイプの 1U サイズの薄型プレーヤーを導入した。また、従来実験室における実験では、音響呈示条件の調整のために、音響スタジオで使用する大型タイプの超広帯域音響ミキサーを用いてきたが、本研究では、入院病室で音量を含め音呈示条件を簡便に調整するため、200kHz までフラットな周波数特性を有する 1U サイズの薄型音響ミキサーに変更した。

さらに患者が興味本位で意図的に、または意図せず偶発的に機材に触れたりしないように、システムを搭載したラックの周囲を超高周波空気振動を減衰しないネットグリルで覆う対策を施した。また再生プレーヤーおよび音量調整用ミキサーは鍵のかかるラックケースに納め、音量呈示可能でありながら患者が不用意に設定を変更しない運用ができるようにした。

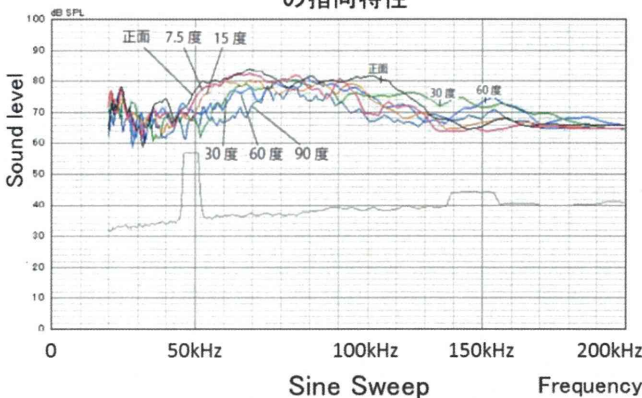
③超高周波振動の呈示

病室内で超高周波振動を安定に呈示するための超広帯域コンパクトスピーカーを開発した。本研究に於いて病棟入院患者を対象に用いるスピーカーに必要な条件として、小型コンパクトであること、超高周波帯域まで再生可能な周波数特性を有すること、超高周波帯域まで広い指向性を有すること、医療機器に影響を及ぼさないレベルにまで漏洩電磁波、漏洩磁気が抑えられていること、を満たす必要がある。

今回、これらの条件を満たすために、パワーアンプを内蔵し音量調整用ミキサーから直結できる小型



C 開発した圧電型超広帯域・超広指向性アクチュエーターの指向特性



D 市販高級リボン型スーパーツイーター(P社PT-R100)の指向特性

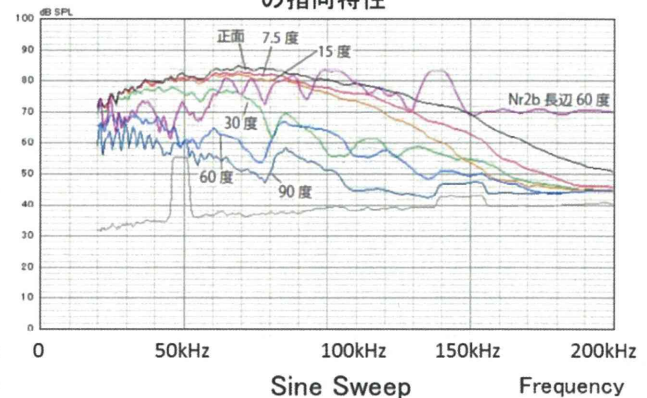


図4. 聴取位置を限定せず効果を発揮する高指向性高周波音響呈示システム

のパワースピーカーを開発した。特に、超高周波再生に圧電素子を用いた超高周波再生用アクチュエーターシステムを開発した。またこの圧電素子を用いた超高周波再生用アクチュエーターの指向特性(図4C)は、従来型のリボンツイーターの指向特性(図4D)と大きく異なり、上下左右とも180度に近くまで指向性を拡大し大きな改善を果たした。以上総合して、入院病棟での運用に問題ないレベルまで大きな改善を達成した。

④医療機器への影響

開発したスピーカーでは、磁気漏洩の無い内磁型ユニットと圧電素子を採用したため、原理的に漏洩磁気は発生しない。さらに筐体として漏洩電磁波を防ぐシールド効果を有する金属を用いた。これにより、医療機器への影響を防ぐことができた。

2. 入院患者を対象とした臨床試験

構築した病室用音響呈示システムを用いて、入院患者を対象に実施可能性・安全性を検証するための試験運用を開始した。本報告書作成時点で4週間の介入を終了した症例は1件のみであるが、継続して被験者数を増やしつつある。

[症例] 72歳 男性

診断：アルツハイマー型認知症

病歴：4年ほど前から物忘れが出現して徐々に進行し、時に易怒的となるなど人格変化も認めた。興奮、易刺激性、脱抑制、不眠、異常行動などのBPSDが問題となり当院精神科入院となった。

入院後からのBPSD症状、音響療法介入、主な薬剤投与量の時間経過を図5に示した。入院時は、興奮、易刺激性、脱抑制といったBPSD症状が目立ち、NPI-NHスコアは19(職業的負担度11)であった。ベースライン入院を経て、入院11日目より、病室にて、24時間連続・4週間の超高周波音響呈示を行った。4週間の介入後、NPI-NHスコアは、0(職業的負担度0)まで改善した。介入前後で、MMSEのスコアに変化はなかった。

介入中に、装置設置による危険や治療への支障、病状が悪化するなどの有害事象は認めなかった。

D. 考察

1. 入院病室用超高周波音響呈示システムの開発・構築

BPSDを呈する認知症患者の入院中の病室で、超

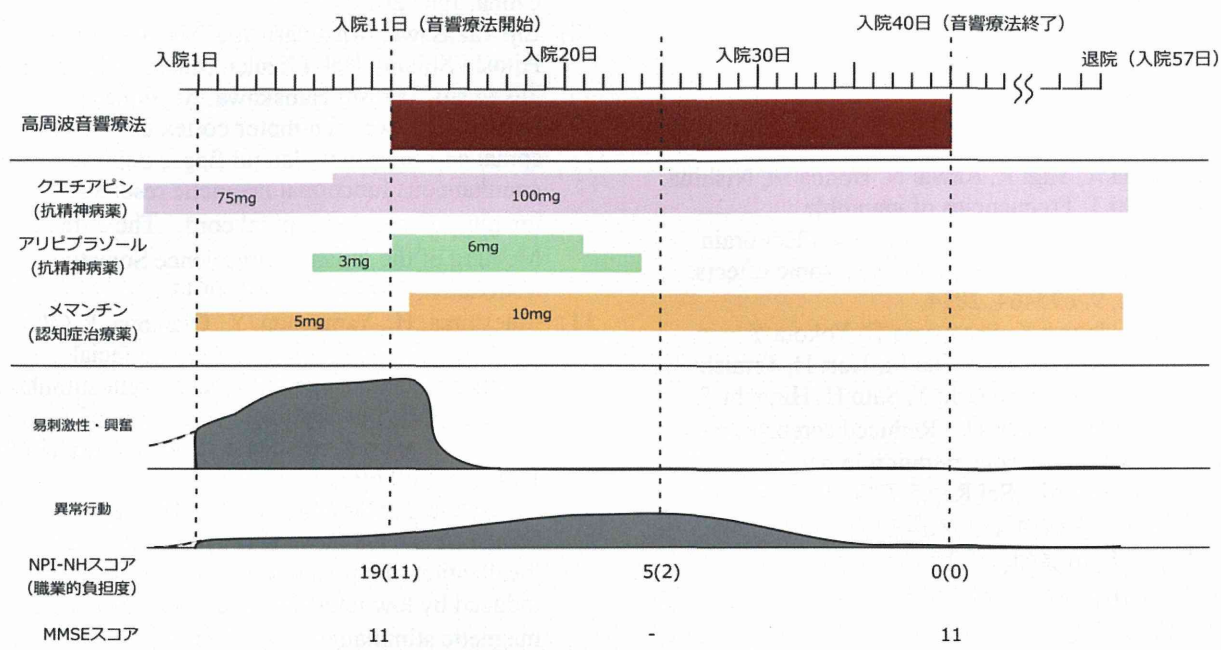


図5. 症例の介入前後の経過

高周波音響療法を実施するためには、実験者の目の届く状況において短時間呈示する場合に比べて、様々な課題を解決する必要があると考えられた。それらの課題を洗い出し、それぞれに対応することにより、病棟での運用に最適化した音響呈示システムを開発することができた。特に、圧電素子を用いた超高周波再生用アクチュエーターシステムを開発することにより、上下左右とも180度に近くまで指向性を拡大し、聴取位置を限定せず効果を発揮する高周波音響呈示システムを構築することができた。

さらに、認知症では、徘徊、転倒の恐れに加えて、予期せぬ行動によって、装置が患者にとって危険を生じることがないように十分な配慮を必要とする。本研究では、全システムをコンパクトなワゴン1台に納める、機材に直接手をふれられないよう保護する、患者の移動を妨げず転倒を防止するなど、安全面についても十分配慮したシステム構築を行った。

実際の症例を対象とした臨床試験でも、4週間連続の超高周波音響呈示において、システム稼働上の問題や安全面の問題が生じることはなく、少なくとも現時点では入院病室用超高周波音響呈示システムの開発は成功したものと考えている。今後さらに症例を重ねることで予期せぬ問題点がみつかるとも可能性があるため、継続して安全性を検証していく必要がある。

2. 入院患者を対象とした臨床試験

実際の入院患者を対象として、超高周波音響療法の実施可能性・安全性を検証するための臨床試験を開始することができた。24時間連続・4週間の超高周波音響呈示の介入中に、装置設置による危険や治療への支障、病状が悪化するなどの有害事象は認め

なかった。また、介入前後でBPSD症状の改善を認めた。しかし、この点については、入院前より薬物療法を併用しており、音響療法と平行して薬剤調整も行われているため、BPSD症状の変化は、音響療法単独の効果とは判定することはできない。薬物使用量を観察することで、薬物反応性・認容性に対する効果を合わせて評価していく必要がある。

今後は引き続き、研究実施件数を増やしていき、音響療法実施方法について、適切な音響呈示装置の選定や呈示手法ならびに治療効果の評価法の確立と安全性の評価を行う必要がある。合わせて、治療前後での臨床症状の変化、使用薬物の量などを観察して治療効果の有無の評価を行う。将来的には、科学的妥当性の高い無作為化比較試験として、治療の有効性を確かめる臨床試験を実施するための準備を進める予定である。

E. 結論

今年度の研究成果により、機能面でも安全面でも、入院病棟での運用に適した入院病室用超高周波音響呈示システムの開発・構築に成功した。これにより、実際にBPSDを呈する認知症の入院患者を対象に、入院中の病室で長時間呈示する臨床試験を開始することができ、現在までの試験では安全性に問題ないことが示唆されている。しかし、試験実施件数が十分でないため、引き続き安全性の確認を行い、科学的妥当性の高い方法で、治療効果を確認するための準備を進めていく必要がある。同時に、非侵襲脳計測法を用いた客観的な効果測定方法の確立を目指していく。

F. 健康危険情報

該当なし

G. 研究発表

1. 論文発表

- 1) Fukushima A, Yagi R, Kawai N, Honda M, Nishina E, Oohashi T: Frequencies of inaudible high-frequency sounds differentially affect brain activity: positive and negative hypersonic effects. *PLoS One*, 9: e95464, 2014.
- 2) Ogawa S, Hattori K, Sasayama D, Yokota Y, Matsumura R, Matsuo J, Ota M, Hori H, Teraishi T, Yoshida S, Noda T, Ohashi Y, Sato H, Higuchi T, Motohashi N, Kunugi H : Reduced cerebrospinal fluid ethanolamine concentration in major depressive disorder. *Sci Rep*, 5, 7796, 2015 Jan 15
- 3) 瀧澤利行、青柳直子、入澤裕樹、小浜 明、小松正子、後和美朝、宍戸洲美、柴若光昭、勝二博亮、高橋弘彦、中垣晴男、七木田文彦、花澤寿、横田正義、吉田寿美子: 学校でみられるこころの健康問題. 新版 基礎から学ぶ学校保健, 建帛社, 東京, 24-26, 2014.5
- 4) 山下祐一: 精神医学研究の新潮流 *Computational Psychiatry* 2013, *精神医学* 56: pp270-271, 2014.

2. 学会発表

- 5) Hosoda C, Okanoya K, Honda M, Osu R, Hanakawa T: Dynamic neural network reorganization associated with improvement of prospective metacognition. *Neuroscience 2014. Washington D.C.:* 20141115 - 20141119
- 6) Kasahara K, DaSalla CS, Honda M, Hanakawa T. : Anatomical structure correlated with control performance for an electroencephalography-based brain-computer interface: A voxel-based morphometry study. Joint Annual Meeting ISMRM-ESMRMB 2014. Milano Congressi, Milano, Italy : 20140510 – 20140516
- 7) Yamashita Y, Maeshima H, Abe M, Honda M, Okada M and Okanoya K: Involvement of bilateral inferior frontal gyri in emotional recognition with social context: a TMS study. 44th Annual Meeting of Society for Neuroscience, Washington DC, 2014.
- 8) Murata S, Yamashita Y, Arie H, Ogata T, Tani J, Sugano S: Generation of Sensory Reflex Behavior versus Intentional Proactive Behavior in Robot Learning of Cooperative Interactions with Others. *ICDL-EPIROB 2014. Oct 13-16, 2014, Genoa, Italy*
- 9) Shingo Murata, Yuichi Yamashita, Hiroaki Arie, Tetsuya Ogata, Jun Tani, and Shigeki Sugano: Self-Organization of Distinct Neural Mechanisms for Adaptive Behavior, The 2014 IEEE International Conference on Robotics and Automation (ICRA 2014), Neurobiologically Inspired Robotics Workshop: Incorporating Brain Processing into Robots Might for Better Autonomy, Hong Kong,

China, June 2014.

- 10) Eiji Takasawa, Mitsunari Abe, Yousuke Ogata, Hitoshi Shitara, Haku Iizuka, Manabu Honda, Kenji Takagishi, Takashi Hanakawa: Asymmetric connectivity between motor cortex and cervical spinal cord during unilateral finger opposition tasks: simultaneous functional magnetic resonance imaging of brain and spinal cord. The 37th Annual Meeting of the Japan Neuroscience Society. Yokohama: 20140911 - 20140913
- 11) Maeshima, H., Yamashita, Y., Okanoya, K.(2014) Modulation of emotional category in facial expressions:a transcranial direct current stimulation (tDCS) study. International symposium of adolescent brain & mind and self-regulation, Tokyo, Japan, 2014/07/05.
- 12) Yamashita Y, Maeshima M, Abe M, Honda M, Okada M and Okanoya K (2014) Functional localization of Broca's area using speech arrest induced by low intensity repetitive transcranial magnetic stimulation. 第 37 回日本神経科学大会 (2014 年 9 月横浜)
- 13) 高澤英嗣、阿部十也、緒方洋輔、本田 学、花川 隆 : 非侵襲的脳頸髄機能的 MRI 同時計測を用いた脳・頸髄神経機構結合モデルの構築. 第 8 回 Mortor Control 研究会. 筑波大学会館・総合交流会館: 20140807 - 20140809
- 14) 花川 隆、Charles S DaSalla、笠原 和美、本田 学: ブレイン・マシン・インターフェイス操作に関わる基底核活動と機能融合. 第 29 回大脳基底核研究会. ねぶたの家ワ・ラッセ 青森: 20140823 – 20140824
- 15) 細田 千尋、花川 隆、本田 学 岡ノ谷 一夫、大須 理英子: 脱三日坊主: 基底核—前頭極の機能・解剖的結合を強化する学習法. 平成 26 年度包括脳ネットワーク冬のシンポジウム. ホテル東京ガーデンパレス: 20141211 – 20141213
- 16) 高澤 英嗣、阿部 十也、緒方 洋輔、本田 学、花川 隆: 脳・頸髄機能的 MRI 同時計測法を用いた『利き手』の手指運動制御機構の検証. 平成 26 年度包括脳ネットワーク冬のシンポジウム. ホテル東京ガーデンパレス: 20141211 - 20141213 包括脳ネットワーク若手優秀発表賞「未来枠」受賞
- 17) 村田真悟, 山下祐一, 有江浩明, 尾形哲也, 谷淳, 菅野重樹:異なる神経メカニズムによる能動的・受動的行動の選択, 日本機械学会ロボティクス・メカトロニクス講演会 2014, 富山, 2014 年 5 月
- 18) 村田真悟, 山下祐一, 有江浩明, 尾形哲也, 谷淳, 菅野重樹:予測精度の予測に基づいた能動的・受動的な適応行動の生成学習, 人工知能学会全国大会 2014, 2K4-OS-04a-3, 愛媛, 2014 年 5 月
- 19) Hattori K, Goto Y, Yoshida S, Sasayama D,

該当なし

Komurasaki T, Chaki S, Fujii Y, Yoshimizu T, Kunugi H: Cerebrospinal fluid biomarkers for schizophrenia revealed by a cICAT proteomic analyses. 4th Biennial Schizophrenia International Research Conference, Florence, Italy:20140405-20140409

- 20) 相澤恵美子、吉田寿美子、田島昭吉、前田千織、服部功太郎、瀬川和彦、功刀 浩: 大うつ病、双極性障害、統合失調症における血糖制御。第68回日本栄養・食糧学会大会。北海道: 20140530 - 20140601
- 21) 服部功太郎、篠山大明、太田深秀、吉田寿美子、横田悠季、松村亮、宮川友子、野田隆政、功刀 浩: 脳脊髄液 fibrinogen 上昇は大うつ病性障害の亜型を反映している。第36回日本生物学的精神医学会 第57回日本神経化学学会大会。奈良: 20140930
- 22) Yuki Nagata, Masahiro Kamita, Miyako Taniguchi, Koutarou Hattori, Sumiko Yoshida, Yuichi Goto, Atsushi Watanabe, Sayuri Higaki, Yoshimi Shintoku, Kunimasa Arima, Haruhiko Tokuda, Masahiko Bundou, Takashi Sakurai, Katsuya Urakami, Masaya Ono, Shumpei Niida: Proteomix of cerebrospinal fluid from patient with dementia. The 37th annual meeting of the molecular biology society of Japan (第37回日本分子生物学会年会), Yokohama Japan (パシフィコ横浜: 横浜, 2014)
- 23) 吉田寿美子: 近赤外線スペクトロスコープ (Near-Infrared Spectroscopy: NIRS) 検査のうつ状態鑑別診断補助の現状。第19回日本心療内科学会総会・学術大会, 第42回日本心療内科学会学術講習会 心療内科領域に生かす新しい症状評価法, 東京: 20141129-20141130

3. 特別講演・招待講演

- 24) Honda M: Monitoring Fundamental Brain Activity and Mental Health: Application to the Development of "Information Therapy". 4th International Symposium on Pervasive Computing Paradigms for Mental Health. Tokyo: 20140508 - 20140509
- 25) 本田 学: ウェアラブルな脳計測系が定量可能にする新たな脳内情報。第6回応用脳科学コンソーシアムステアリングコミッティ。東京: 20140612
- 26) 本田 学: 脳と情報環境～精神神経疾患に対する新しいアプローチ～。第48回広島神経医科学研究会。広島: 20140702

H. 知的財産権の出願・登録状況 (予定を含む。)

1. 特許取得
該当なし
2. 実用新案登録
該当なし
3. 特許出願

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
瀧澤利行、青柳直子、入澤裕樹、小浜 明、小松正子、後和美朝、宍戸洲美、柴若光昭、勝二博亮、高橋弘彦、中垣晴男、七木田文彦、花澤寿、横田正義、吉田寿美子	学校でみられるこころの健康問題	瀧澤 利行	新版 基礎から学ぶ学校保健	建帛社	東京	2014,5月	24-26

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
Fukushima A, Yagi R, Kawai N, Honda M, Nishina E, Oohashi T	Frequencies of inaudible high-frequency sounds differentially affect brain activity: positive and negative hypersonic effects.	PLoS One	9	e95464	2014
Ogawa S, Hattori K, Sasayama D, Yokota Y, Matsumura R, Matsuo J, Ota M, Hori H, Teraishi T, Yoshida S, Noda T, Ohashi Y, Sato H, Higuchi T, Motohashi N, Kunugi H	Reduced cerebrospinal fluid ethanolamine concentration in major depressive disorder.	Scientific Report	5	7796	2015
山下祐一	精神医学研究の新潮流 Computational Psychiatry 2013	精神医学	56	270-271	2014

公開特許公報

発表者氏名	論文タイトル名	発表誌名	巻号	ページ	出版年
該当無し					

III. 研究成果の刊行物・別刷



Frequencies of Inaudible High-Frequency Sounds Differentially Affect Brain Activity: Positive and Negative Hypersonic Effects

Ariko Fukushima¹, Reiko Yagi², Norie Kawai^{3,4}, Manabu Honda⁵, Emi Nishina^{1,6*}, Tsutomu Oohashi³

1 Department of Liberal Arts, The Open University of Japan, Chiba, Japan, **2** Department of Early Childhood Education, Tokyo Seitoku College, Tokyo, Japan, **3** Department of Research and Development, Foundation for Advancement of International Science, Tsukuba, Japan, **4** Research Council, Waseda University, Tokyo, Japan, **5** Department of Functional Brain Research, National Center of Neurology and Psychiatry, Kodaira, Japan, **6** Department of Cyber Society and Culture, School of Cultural and Social Studies, The Graduate University for Advanced Studies (SOKENDAI), Kanagawa, Japan

Abstract

The hypersonic effect is a phenomenon in which sounds containing significant quantities of non-stationary high-frequency components (HFCs) above the human audible range (max. 20 kHz) activate the midbrain and diencephalon and evoke various physiological, psychological and behavioral responses. Yet important issues remain unverified, especially the relationship existing between the frequency of HFCs and the emergence of the hypersonic effect. In this study, to investigate the relationship between the hypersonic effect and HFC frequencies, we divided an HFC (above 16 kHz) of recorded gamelan music into 12 band components and applied them to subjects along with an audible component (below 16 kHz) to observe changes in the alpha2 frequency component (10–13 Hz) of spontaneous EEGs measured from centro-parieto-occipital regions (Alpha-2 EEG), which we previously reported as an index of the hypersonic effect. Our results showed reciprocal directional changes in Alpha-2 EEGs depending on the frequency of the HFCs presented with audible low-frequency component (LFC). When an HFC above approximately 32 kHz was applied, Alpha-2 EEG increased significantly compared to when only audible sound was applied (positive hypersonic effect), while, when an HFC below approximately 32 kHz was applied, the Alpha-2 EEG decreased (negative hypersonic effect). These findings suggest that the emergence of the hypersonic effect depends on the frequencies of inaudible HFC.

Citation: Fukushima A, Yagi R, Kawai N, Honda M, Nishina E, et al. (2014) Frequencies of Inaudible High-Frequency Sounds Differentially Affect Brain Activity: Positive and Negative Hypersonic Effects. *PLoS ONE* 9(4): e95464. doi:10.1371/journal.pone.0095464

Editor: Joel Snyder, UNLV, United States of America

Received: November 15, 2013; **Accepted:** March 26, 2014; **Published:** April 30, 2014

This is an open-access article, free of all copyright, and may be freely reproduced, distributed, transmitted, modified, built upon, or otherwise used by anyone for any lawful purpose. The work is made available under the Creative Commons CC0 public domain dedication.

Funding: This work was partly supported by JSPS KAKENHI Grant Number 22240049 and by MEXT KAKENHI Grant Number 22135008 for MH. This work was partly supported by JSPS through the "Funding Program for Next Generation World-Leading Researchers" for EN, initiated by the Council for Science and Technology Policy. The funders had no role in study design, data collection and analysis, decision to publish, or preparation of the manuscript.

Competing Interests: The authors have declared that no competing interests exist.

* E-mail: nishina@ouj.ac.jp

Introduction

It is generally accepted that humans cannot perceive air vibrations in the frequency range above 20 kHz as sound. Oohashi et al. reported, however, that a non-stationary sound containing significant quantities of high-frequency components (HFC) beyond the human audible range evokes a significant increase in the regional cerebral blood flow (rCBF) in the midbrain and the thalamus [1,2] and in the occipital alpha frequency component of spontaneous electroencephalogram (EEG) as compared with an otherwise identical sound from which the HFCs are removed [1,3,4]. In addition, the inclusion of HFCs renders a sound more pleasant [1–3] and evokes a specific behavior, that is, the listener spontaneously increases the comfortable listening level (CLL) of the presented sound [2–4]. We call such phenomena collectively "the hypersonic effect." The phenomena induced by the inclusion of HFCs in EEG [5] and the resulting subjective impression [6] have been replicated by other research groups. The hypersonic effect is induced only when HFCs are presented to the listener's entire body surface but not when presented exclusively to the listener's ear [7].

The discovery of this effect, which was reported for the first time at the 91st Audio Engineering Society convention in 1991 by Oohashi et al., has greatly impacted the audio industry; cutting edge digital audio media, such as the super audio compact disc (SACD), digital versatile disc audio (DVD-Audio), and Blu-ray Disc, allow the recording of inaudible HFCs. Additionally, internet-based, high-resolution audio distribution has now taken off, attracting international interest in the effect of inaudible HFCs on sound quality. However, the rampant variety of audio formats with no agreement as to the requisite frequency bands responsible for sound quality have resulted in inconsistent specifications for a recordable and reproducible frequency range among the diverse assortment of digital media. This situation is partly caused by the fact that frequency of HFCs necessary for the emergence of the hypersonic effect has yet to be systematically examined.

It is well known that HFCs with specific structure ranging between audible and inaudible frequencies induce avoidance behaviors in humans (e.g., the so-called mosquito alarm [8,9]). Contrary to the hypersonic effect, the mosquito alarm may arouse a sense of displeasure in humans. Therefore it is incumbent on life science research to delve into how differences in the frequency of applied sounds affects the physiology of humans.

In the present study, we applied segments of an HFC divided at arbitrary frequencies and observed the alpha2 component (10–13 Hz) of spontaneous EEG recorded from the centro-parieto-occipital regions (Alpha-2 EEG), which is recognized as an index of the emergence of the hypersonic effect [1,3,7,10]. Accordingly, we examined the influence of different HFCs frequencies on Alpha-2 EEG.

Methods

Subjects

In Experiment 1, 12 healthy Japanese volunteers (6 males and 6 females; ages 20–71) participated. In Experiment 2, as explained later, 12 sub-experiments were carried out on different days. Ten subjects from a subject pool of 19 healthy Japanese volunteers (9 males and 10 females; ages 20–71) took part in each sub-experiment. Each of the 19 subjects participated in 6.3 ± 3.4 (SD) of these sub-experiments on average.

After each experiment, the subjects completed a questionnaire on their sleep and overall physical condition, as follows:

My feeling during the experiment (subject excluded if answered “not so good”)

My physical condition today (subject excluded if answered “not good” or “bad”)

How much sleep I got last night (subject excluded if answered “less than 4 hours”)

How many hours before the experiment I woke up (subject excluded if answered “less than 2 hours” or “more than 8 hours”)

Subjects were excluded that day if they answered any one of these 4 questions in the manner indicated.

The data from 11 out of 12 subjects were analyzed for Experiment 1. The data from 7 to 10 out of 10 subjects were analyzed for each sub-experiment of Experiment 2. The number of valid subjects for each sub-experiment is given under Results. None of the subjects had any history of neurological or psychiatric disorder. Written informed consent was obtained from all subjects prior to the study. Experiments were carried out with the approval of the ethics committee at the National Center of Neurology and Psychiatry.

Sound material

We obtained a 200-second experimental audio sample of gamelan orchestral music on Bali Island, Indonesia, having drawn on our preliminary studies there on the hypersonic effect. The gamelan music was newly recorded live on location using an originally developed system, with a high-speed, one-bit coding signal processor [11] in Direct Stream Digital (DSD) format having a sampling frequency of 5.6448 MHz. The electrical signal contained a wealth of HFCs, even reaching 100 kHz and above.

Sound presentation system

To apply the sound material, we constructed a frequency-variable sound presentation system (Figure 1), based on our bi-channel sound presentation system [1] in which audible low-frequency components (LFCs) and inaudible HFCs of the experimental sound source were divided by frequency, then independently amplified and transduced into air vibrations. In the present study, the LFCs were extracted with a low-pass filter (CF-6FL, NF Electronic Instruments, Yokohama, Japan) having a cutoff frequency of 16 kHz and a cutoff attenuation of 80 dB/

octave. The HFCs were extracted with programmable filters (FV-661 and 3628, NF Electronic Instruments, Yokohama, Japan) having cutoff attenuations of 90 dB/octave and 70 dB/octave respectively, to low-pass, high-pass or band-pass the sound source at any arbitrary cutoff frequencies. The pass-band ripples of all filters were ± 1 dB. The LFCs were transduced into air vibration by an OOHASHI MONITOR Op.1 (designed by author TO). The HFCs were presented by super-tweeters (PT-R9, Pioneer Co., Ltd., Kanagawa, Japan, and printed-ribbon tweeters originally developed by us).

Experimental design

We carried out two experiments in which we applied different kinds of HFCs.

Experiment 1. Broad examination of the frequency dependency of the hypersonic effect. In Experiment 1 we broadly tested whether the difference of frequencies of the applied HFCs affected the emergence of the hypersonic effect. We divided the HFC into two components at 48 kHz, creating HFC₁₆₋₄₈ and HFC_{48<}. HFC subscripts indicate the frequency (kHz) of each bandwidth. The reason for dividing the HFCs in this way was to examine if the widely-used sampling frequency of high resolution digital audio, 96 kHz, which can record and reproduce sounds up to 48 kHz, effectively induced hypersonic effects in the subjects. We then applied each of the two HFCs together with a LFC under 16 kHz. We also applied the same LFC by itself, to serve as a control. The power spectra of the electrical signal of each component as well as those of the presented sounds are shown in Figure 2. We then compared three conditions: [LFC+HFC₁₆₋₄₈], [LFC+HFC_{48<}] and the control (LFC alone with no HFC). These three application conditions were presented in an ABCBA sequence, where each of these three sound conditions was assigned to A, B or C in a counterbalanced deployment across subjects. Subjects were exposed to the six sound presentations successively without interval except for a several-minute interval between the former and latter three presentations. We applied the 200-sec sound material to the subjects under each condition and recorded their EEGs.

Experiment 2. Detailed examination of the frequency dependency of the hypersonic effect. In Experiment 2 we applied narrower bandwidth HFCs to delve deeper into the frequency dependency of the hypersonic effect as observed in Experiment 1.

The HFCs were divided into ten components at every 8 kHz bandwidth, starting from 16 kHz: HFC₁₆₋₂₄, HFC₂₄₋₃₂, HFC₃₂₋₄₀, HFC₄₀₋₄₈, HFC₄₈₋₅₆, HFC₅₆₋₆₄, HFC₆₄₋₇₂, HFC₇₂₋₈₀, HFC₈₀₋₈₈, HFC₈₈₋₉₆. Higher frequency HFCs above 96 kHz was subdivided into two bandwidths: HFC₉₆₋₁₁₂, HFC_{112<}. Thus there were twelve kinds of HFCs in all. The power spectra of the LFC and the HFCs are shown in Figure 3. Experiment 2 consisted of 12 sub-experiments, each corresponding to one of the above-cited 12 kinds of HFCs. These experiments were performed on different days to avoid subject fatigue. In each experiment, an HFC with LFC (for example, [LFC+HFC₁₆₋₂₄]) and the control ([LFC] alone) were presented in pairs four times. The conditions were presented in an ABBABAAB sequence. [LFC+HFC] and [LFC] were assigned as A and B, or B and A, respectively, in counterbalanced deployment across subjects. Subjects were exposed to the eight sound presentations without interval except for a several-minute interval between the former and latter four trials.

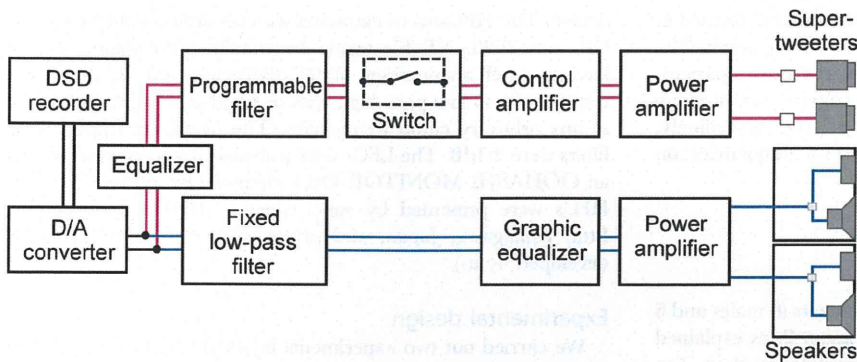


Figure 1. Block diagram of the frequency-variable sound presentation system. Each signal of the stereophonic sound material was divided into a low frequency component (LFC) and a high frequency component (HFC). The LFC was low-pass filtered at the cut off frequency of 16 kHz, while the HFC was band-pass filtered at arbitrary frequencies over 16 kHz by a programmable band-pass filter. The LFC and the HFC were independently amplified and reproduced through speakers and super-tweeters. Either LFC alone (control) or the LFC and an HFC together was applied to the subjects to observe the emerging state of the hypersonic effect.
doi:10.1371/journal.pone.0095464.g001

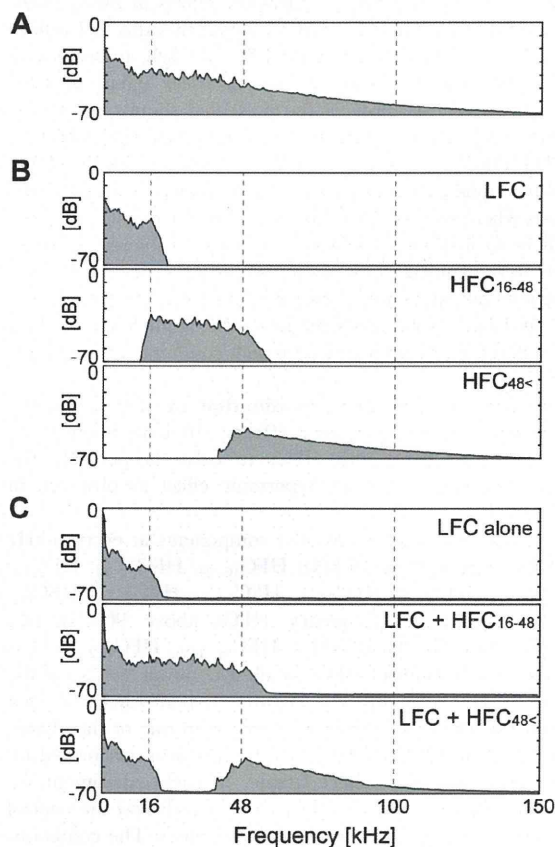


Figure 2. Averaged power spectra of sound materials applied in Experiment 1. A: Electric signal of the sound source. B: Filtered electric signals of LFC under 16 kHz (control), HFC at 16–48 kHz, and HFC at 48 kHz <. C: The sounds and air vibration reproduced by the frequency-variable sound application system. Power was calculated from the data recorded at the subject’s position. Faithful reproductions from electric signals to air vibrations were observed.
doi:10.1371/journal.pone.0095464.g002

EEG measurement and analysis

EEG recordings and analysis were carried out in conformity with our previous studies [1,3,7]: a telemetric system was employed for the EEG recording to minimize subject restraint. These data were recorded from 12 scalp electrodes (Fp1, Fp2, F7, Fz, F8, C3, C4, T5, Pz, T6, O1 and O2) according to the International 10–20 System using linked earlobe electrodes as a reference. Two-sec analysis epochs were set at each 1 sec with a 1-sec overlap to calculate FFT with a sampling frequency of 256 Hz and 0.5 Hz frequency resolution to obtain the power spectra of each electrode. If a 2-sec analysis epoch contained an artifact, we eliminated it from successive analysis. The square root of the averaged power level in the frequency range of 10.0–13.0 Hz at each electrode was set as the equivalent potential of the EEGs in the alpha2 frequency band. To eliminate inter-subject variability, the potentials acquired from each electrode of a subject were normalized with respect to the mean value across all time epochs, electrodes, and experimental conditions in the subject. The potentials obtained from the 7 electrodes in the centro-parieto-occipital region (C3, C4, T5, Pz, T6, O1 and O2) were averaged across all analysis epochs for each condition and of each subject. In the previous studies, it is reported that, when the hypersonic effect emerged, changes in EEG appeared only dozens of secs after the onset of the sound application and remained for nearly 100 secs after the end of the application [1]. Therefore, as in our previous series of studies [1,7], the above value obtained from EEGs during the latter 100 secs of a 200-sec sound presentation was labeled, for further analysis, as Alpha-2 EEG.

In Experiment 1 we performed univariate analysis of variance (ANOVA) using Alpha-2 EEG as a variable and the HFC condition as a factor followed by a Tukey’s post-hoc test.

For all sub-experiments in Experiment 2, Δ Alpha-2 EEG was calculated by subtracting the Alpha-2 EEG of the control from that of [LFC+HFC]. Univariate ANOVA was performed using Δ Alpha-2 EEG as a variable and the frequency of the HFC as a factor followed by a Tukey’s post-hoc test. Then, as precisely explained in Results, the data of the sub-experiments were divided into two groups, those with HFCs below 32 kHz and those with HFCs above 32 kHz, based on the observation that the mean of Δ Alpha-2 EEG gradually changed from negative to positive as the frequency of the HFCs increased, crossing the zero-line at around 32 kHz. We performed statistical tests for the two groups: unpaired t-test to compare between the two groups and 1-sampled

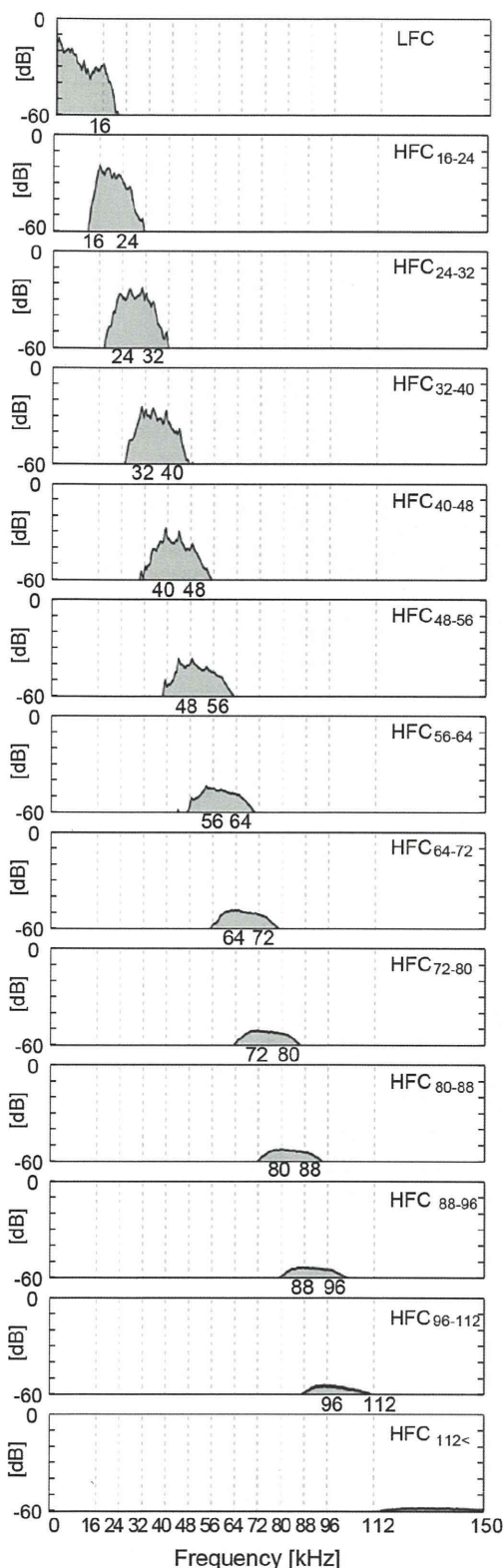


Figure 3. Averaged power spectra of sound materials applied in Experiment 2. Filtered electric signals of LFC under 16 kHz (control) and HFCs above 16 kHz. Frequency from 16 kHz to 96 kHz was divided into ten bandwidth components at every 8 kHz, while higher

frequencies above 96 kHz were divided into two bandwidths, one at 96 kHz–112 kHz, the other at 112 kHz <. A filtered HFC was applied together with an LFC to the subjects before or after LFC alone (control) was applied.

doi:10.1371/journal.pone.0095464.g003

t-test within each group to examine if the average Δ Alpha-2 EEG of each group significantly differed from zero.

Results

Experiment 1. Broad examination of the frequency dependency of the hypersonic effect

Of the 12 subjects who participated in Experiment 1, one whose physical condition “was not good” on the day was eliminated and 11 were considered valid (6 males and 5 females; mean age of 44.5 ± 14.1). Among the 100 analysis epochs, 98.5 ± 1.9 (mean \pm SD) artifact-free epochs were valid.

Figure 4A shows the scalp distribution of the equivalent potentials of alpha2 frequency band averaged over all subjects for each of the three conditions. The alpha2 EEGs were observed to be dominant in the occipital area throughout the experiments. Figure 4B shows the mean and SE of Alpha-2 EEG of the subjects, recorded for each condition. When [LFC+HFC₄₈₋₈₀] was applied, Alpha-2 EEG increased compared to when the control was applied. On the contrary, when [LFC+HFC₁₆₋₄₈] was applied, Alpha-2 EEG decreased. We performed ANOVA, which showed significant main effect of HFC condition ($F(2,30) = 4.261, p < 0.05$). The Tukey’s post-hoc test revealed that the Alpha-2 EEGs differed with statistical significance between the application of [LFC+HFC₁₆₋₄₈] and [LFC+HFC₄₈₋₈₀] ($p < 0.05$), although neither [LFC+HFC₁₆₋₄₈] nor [LFC+HFC₄₈₋₈₀] showed significant difference in comparison with the control. Alpha-2 EEG decreased in 6 of 11 subjects under [LFC+HFC₁₆₋₄₈], compared with the control, while it increased in 7 of 11 subjects under [LFC+HFC₄₈₋₈₀], compared with the control.

Experiment 2. Detailed examination of the frequency dependency of the hypersonic effect

The number, sex and age of valid subjects for each of the applied HFCs were as follows: HFC₁₆₋₂₄: M5, F5, age 20–71; HFC₂₄₋₃₂: M7, F2, age 20–54; HFC₃₂₋₄₀: M4, F3, age 20–52; HFC₄₀₋₄₈: M6, F3, age 20–52; HFC₄₈₋₅₆: M3, F4, age 20–71; HFC₅₆₋₆₄: M6, F3, age 39–71; HFC₆₄₋₇₂: M6, F3, age 20–71; HFC₇₂₋₈₀: M5, F2, age 33–71; HFC₈₀₋₈₈: M6, F2, age 20–71; HFC₈₈₋₉₆: M8, F2, age 33–71; HFC₉₆₋₁₁₂: M7, F3, age 33–71; HFC_{112<}: M5, F4, age 33–52. Out of all 100-sec analysis epochs, 95.8 ± 7.2 (mean \pm SD) artifact-free epochs were valid. Mean of artifact-free epochs were within 90.7 to 99.2 sec for all sub-experiments.

Figure 5A shows the Δ Alpha-2 EEGs averaged over subjects and the SE in each sub-experiment, arranged in order of frequency of the applied HFC. The positive Δ Alpha-2 EEG means that Alpha-2 EEG increased in comparison to the control by inclusion of the HFC, while the negative Δ Alpha-2 EEG means the decreased Alpha-2 EEG by inclusion of the HFC. Accordingly, Figure 5A shows that Alpha-2 EEG reversed direction according to the frequency of the HFCs. When the relatively lower HFCs of 16–24 kHz and 24–32 kHz were applied, Alpha-2 EEG decreased (that is, Δ Alpha-2 EEG was negative); when the HFC reached the boundary at around 32 kHz, it became neutral; when higher HFCs above 40 kHz were presented, Alpha-2 EEG increased for [LFC+HFC] compared with the control (that is, Δ Alpha-2 EEG was positive).