

令和 6 年 9 月 26 日現在

機関番号：12601

研究種目：新学術領域研究（研究領域提案型）

研究期間：2018～2022

課題番号：18H05525

研究課題名（和文）時間処理およびその情動的価値の生成と崩壊

研究課題名（英文）Generation and Collapse of Time Processing and its Emotional Value

研究代表者

池谷 裕二（Ikegaya, Yuji）

東京大学・大学院薬学系研究科（薬学部）・教授

研究者番号：10302613

交付決定額（研究期間全体）：（直接経費） 249,870,000円

研究成果の概要（和文）：脳が感知する「こころの時間」は物理的時間とは異なり、注意や動機や文脈などの内部状態によって自在に伸縮し、分節化する。こうした心理的時間は、しばしば不適切に変容し、ときに疾患にも深く関与する。こころの時間がどのように崩壊し、疾患となるのかを神経科学、認知神経科学と臨床神経心理学の包括的なチーム体制によって解明する。脳時間機能の正常と病態の輪郭を、ヒト臨床試験および動物実験を通じてあぶり出す。

研究成果の学術的意義や社会的意義

遊具等がない部屋に入れられることで、遊具のある部屋では避けてしまうような嫌悪的な空気刺激を自ら受けに行くようになることを発見した。こうしたマウスの中には頻繁に空気刺激を受けに行く中毒状態になる個体が20%程度存在し、一度中毒状態になると、遊具のある部屋に戻しても、頻繁に空気刺激を受けに行くことがわかった。

嗅周皮質の多数の神経細胞の活動を同時にイメージングした結果、ヒスタミンH3受容体拮抗薬ピトリサントが、嗅周皮質の一部の神経細胞の活動、特に同期活動を上昇させることがわかった。

研究成果の概要（英文）：Unlike physical time, "mental time" as perceived by the brain can expand, contract, and segment at will depending on internal conditions such as attention, motivation, and context. This mental time is often inappropriately transformed and sometimes deeply implicated in disease. This project will bring together a comprehensive team of neuroscientists, cognitive neuroscientists, and clinical neuropsychologists to elucidate how psychological time disintegrates and becomes disease. We will reveal the contours of normal and pathological temporal functions of the brain through human clinical trials and animal studies.

研究分野：行動神経科学

キーワード：時間 脳 疾患 記憶

1. 研究開始当初の背景

我々は過去と現在と未来を区別しながら生きている。ヒトで特に発達したこの時間の意識—こころの時間—はどこからどのように生まれるのか。先行領域「こころの時間学」領域における5年間の学際研究は多数の優れた論文を生み出し、当初掲げた3大目標を達成する成果を挙げた。

- (1) 大脳皮質内側面に「未来—現在—過去」の時間地図を描き出すことに成功した。
- (2) 実験動物研究で開発された「こころの時間」の操作法を臨床応用につなげた。
- (3) エピソード様記憶の系統発生と個体発生を明らかにした。

2. 研究の目的

地図は場所を示すだけで、背景にある情報処理の本質までは教えてくれない。そこで、我々は、ヒトとヒト以外の動物の脳を対象として神経活動の計測を行い、「未来—現在—過去」の区別と推移を知覚・識別する神経活動の実体を脳内で探索して明らかにすること、を本領域の目標として掲げた。先行領域の成果をふまえて、さらに一層の飛躍

を図るために、新たに時間情報を生成する「人工神経回路」を構築して対照として用いる。比較を通じて1)「時の流れ」の意識が生れる過程、2)脳内の周期的な「時を刻む」活動が時間の意識や運動のリズムを生み出す過程、3)発達や進化とともに「時を獲得する」過程、4)病気に伴って「時を失う」過程、の4過程を神経回路のレベルまで掘り下げて明らかにする。以上を目的とした。

3. 研究の方法

目的を達成するために、本領域には5つの計画研究班を設けた。中心のA01「作る」班は、自然言語を入力として、記述されたイベントの時間順序を出力する人工神経回路を構築する。さらに、4つの学際的な計画研究班が1)「時の流れ」の意識が生れる過程(B01)、2)脳内の周期的な「時を刻む」活動が時間の意識や運動のリズムを生み出す過程(C01)、3)発達や進化とともに「時を獲得する」過程(D01)、4)病気に伴って「時を失う」過程(E01)、の4過程を神経回路のレベルまで掘り下げて明らかにする。

4. 研究成果

英語論文298報を始めとする成果を発信した。うち38報は、Science (2), Nat Commun (10), Sci Adv (5), Nat Neurosci (1), Neuron (1), Nat Hum Behav (1), Curr Biol (3), eLife (5), PNAS (6), Cell Rep (3), Neurology (1)等の「ハイインパクトジャーナル」に掲載された。以下、「領域終了時に期待される成果」として掲げた5項目に分けて、具体的に記載する。

(1) 「こころの時間」の機能を発揮する人工神経回路がTransformerの上に構築された。A01「作る」班は、「こころの時間の機能」を発揮する人工神経回路を構築するという難題に取り組んで成功した。(1)日本語BERTをいち早く構築して公開した(浅原・加藤2020、言語処理学会賞)。Chat-GPTにも用いられているTransformerにいち早く着目して日本語化を行い、公開したことは自然言語処理の分野にも大きなインパクトを与えた。(2)BERTを使って、2つの文の間の時間関係や時間にまつわる常識を判断する人工神経回路の構築に成功した(Chengら2020, Kanashiroら2022)。Kanashiroらは国際コンペで1位を獲得した。(3)さらに、Transformerの「活動」と脳活動の関係を調べて、時間の情報が脳のどこで表現されているかを調べる手法を確立した(小林2023)。高次機能の神経モデルを人工的に作り出して脳機能研究に応用したという点で、ヒト高次脳機能研究全般に波及する成果となった。

(2) 様々な「時間地図」の機能と成因を明らかにした。

- ①楔前部に現在の座があることを日本語話者だけでなく中国語、英語話者でも示した(Tang et al., 2021, A01+B01)。
- ②楔前部の現在の情報が海馬との強力な結合(Jitsuishi & Yamaguchi, 2023, B01)を通じて過去(記憶)生成に用いられるという仮説を静磁場刺激法で検証した(Yamazaki & Kitazawa, 2020, B01)。
- ③時間が「一方向に流れる」、という信念に関しては、右大脳皮質と左小脳の予測ネットワークが関与していることを示唆した(Hanyu, 2022, B01)。

④リズム知覚とリズム運動において小脳が周期的な事象の予測と運動タイミングの誤差検出に係ることを示した(Kameda et al., PNAS 2023; Okada et al., Nat Commun 2022, C01)。
⑤時間長の知覚地図が右頭頂葉にあることを示した(Hayashi & Ivry, 2020, C01)。Nature 誌を初め広く報道された。
⑥ 齧歯目が数分レベルの認知課題を解くことができることを証明し、神経基盤の一端を海馬で明らかにした (Shikano et al, Curr Biol 2021, E01)。
⑦海馬の神経細胞において、時間情報は空間情報と近いメカニズムを用いて表現されていることを解明した (Shimbo et al., Sci Adv 2021, E01)。

(3) 「退屈な時間はなぜ苦痛なのか」などの日常の内観と神経活動の関係を明らかにした。

①退屈な時間帯は嫌悪的であり、これを回避しようと積極的な行動をとることを齧歯目で確認した。こうした行動には島皮質が関与することが明らかとなった (Yawata et al., NatCommun 2023, E01)
② コロナ禍による生活の変化が時間知覚に及ぼす影響を大規模な国際共同研究で調べた (Chaumon et al., NatHum Behav, 2022, C01)。
③ 時間の内観に関連した啓蒙書を出版し(青山『心にとって時間とは何か』2019, A01; 平田と嶋田『時間はなぜあるのか? チンパンジー学者と言語学者の探検』2022, A01+D01; 村上訳『脳と時間:神経科学と物理学で解き明かす〈時間〉の謎』2018; C01)、またテレビ番組 (NHK ヒューマニエンス、コズミックフロント等) を通じて解説した (北澤 2022, 2023, A01; 平田・伊藤 2023, D01)。

(4) 新たなこころの時間の操作法を開発した。

① 脳内ヒスタミンを増加させる薬物によって過去の記憶想起を回復させることをこれまでに明らかにしてきたが、同種の薬物が大脳皮質の神経活動をどのように調節するかを解明した (Hirano et al., 2022, E01)。
② 頭蓋磁気刺激の新しい手法を開発して、行動課題への影響を検討した (Kimura et al., BrainStimul, 2022, C01)。
③楔前部の静磁気刺激 (抑制) で 5 秒前の風景の記憶が著しく障害されることを示した (Yamazaki, Kitazawa, 2020, B01)。
④ パーキンソン病患者では時間計測のトレーニングが時間認知障害の改善につながる可能性を示した (Honma et al. 2021, E01)。

(5) ヒトとヒト以外の動物、成人と子供、の共通点と相違点を解明した。

① ヒトを対象に設計された時間的特徴を組み込んだ強化学習モデルを用いてチンパンジーの認知課題の振る舞いを説明できる (Sato et al., 2021; in press) 一方で、ヒト、チンパンジー、各種サル類、ウマにおいて聴覚誘発電位の潜時に顕著な違いが見られることも明らかとなった (Itoh et al., 2022, E01)。
②年代を越えて収集した作文データを心理学的、あるいは計量言語学的な視点から分析することにより、年代や性による時間的な特徴の違いを明らかにした (上原 2020, 浅原ら 2023, D01+A01)。

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計10件（うち査読付論文 10件/うち国際共著 1件/うちオープンアクセス 7件）

1. 著者名 Yawata Yosuke, Shikano Yu, Ogasawara Jun, Makino Kenichi, Kashima Tetsuhiko, Ihara Keiko, Yoshimoto Airi, Morikawa Shota, Yagishita Sho, Tanaka Kenji F., Ikegaya Yuji	4. 巻 14
2. 論文標題 Mesolimbic dopamine release precedes actively sought aversive stimuli in mice	5. 発行年 2023年
3. 雑誌名 Nature Communications	6. 最初と最後の頁 2433
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1038/s41467-023-38130-3	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 -
1. 著者名 Kuga Nahoko, Nakayama Ryota, Morikawa Shota, Yagishita Haruya, Konno Daichi, Shiozaki Hiromi, Honjyo Natsumi, Ikegaya Yuji, Sasaki Takuya	4. 巻 14
2. 論文標題 Hippocampal sharp wave ripples underlie stress susceptibility in male mice	5. 発行年 2023年
3. 雑誌名 Nature Communications	6. 最初と最後の頁 2105
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1038/s41467-023-37736-x	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 -
1. 著者名 Shinagawa Kazushi, Itagaki Yu, Umeda Satoshi	4. 巻 13
2. 論文標題 Coexistence of thought types as an attentional state during a sustained attention task	5. 発行年 2023年
3. 雑誌名 Scientific Reports	6. 最初と最後の頁 1581
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1038/s41598-023-28690-1	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 -
1. 著者名 Noguchi Asako, Huszar Roman, Morikawa Shota, Buzsaki Gyeorgy, Ikegaya Yuji	4. 巻 13
2. 論文標題 Inhibition allocates spikes during hippocampal ripples	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Nature Communications	6. 最初と最後の頁 1280
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1038/s41467-022-28890-9	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 該当する

1. 著者名 Watanabe Yusuke, Okada Mami, Ikegaya Yuji	4. 巻 18
2. 論文標題 Towards threshold invariance in defining hippocampal ripples	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Journal of Neural Engineering	6. 最初と最後の頁 066012 - 066012
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1088/1741-2552/ac3266	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Kawamura, M., Hanazuka, Y., & Midorikawa, A.	4. 巻 44
2. 論文標題 Savant Syndrome and an "Oshikuramanju Hypothesis	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Brain and nerve	6. 最初と最後の頁 193-201
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) なし	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Nomura, H., Mizuta, H., Norimoto, H., Masuda, F., Miura, Y., Kubo, A., Kojima, H., Ashizuka, A., Matsukawa, N., Baraki, Z., Hitora-Imamura, N., Nakayama, D., Ishikawa, T., Okada, M., Orita, K., Saito, R., Yamauchi, N., Sano, Y., Kusahara, H., Minami, M., Takahashi, H., Ikegaya, Y.	4. 巻 86
2. 論文標題 Central histamine boosts perirhinal cortex activity and restores forgotten object memories	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Biol. Psychiat	6. 最初と最後の頁 230-239
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.biopsych.2018.11.009	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Sakaguchi, T., Iwasaki, S., Okada, M., Okamoto, K., Ikegaya, Y.	4. 巻 9
2. 論文標題 Ethanol facilitates socially-evoked memory recall in mice by recruiting pain-sensitive anterior cingulate cortical neurons	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Nat. Commun.	6. 最初と最後の頁 3526
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1038/s41467-018-05894-y	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 -

1. 著者名 Watanabe, K., Masaoka, Y., Kawamura, M., Yoshida, M., Koiwa, N., A., Yoshikawa, A., Kubota, S., Ida, M., Ono, K., & Izumizaki, M.	4. 巻 9
2. 論文標題 Left posterior orbitofrontal cortex is associated with odor-induced autobiographical memory: an fMRI study	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Frontiers in Psychology	6. 最初と最後の頁 687
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.3389/fpsyg.2018.00687	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 -

1. 著者名 Ito, Y., Terasawa, Y., Umeda, S., & Kawaguchi, J.	4. 巻 10
2. 論文標題 Spontaneous activation of event details in episodic future simulation.	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Frontiers in Psychology	6. 最初と最後の頁 625
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.3389/fpsyg.2019.00625	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 -

[学会発表] 計6件 (うち招待講演 5件 / うち国際学会 3件)

1. 発表者名 河村 満
2. 発表標題 連合野概念の成立と展開.
3. 学会等名 第63回日本神経学会学術大会 (招待講演)
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 梅田 聡
2. 発表標題 テンスのない言語における時間
3. 学会等名 第14回時間言語フォーラム
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 Kato, Y., Takei, Y., Umeda, S., Goto, Y., Mimura, M., & Fukuda, M
2. 発表標題 Insular activity during disgusting sound listening evaluated by heartbeat evoked magnetic fields
3. 学会等名 The Annual Meeting of the Organization for Human Brain Mapping (招待講演) (国際学会)
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 Motomura, K., Umeda, S., Terasawa, Y., Natsume, A., & Wakabayashi, T.
2. 発表標題 Insular function with emotional experience and interoceptive awareness using the awake surgery.
3. 学会等名 The Annual Meeting of the Organization for Human Brain Mapping (招待講演) (国際学会)
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 Terasawa, Y., Umeda, S., Nishikata, S., Kikuchi, T., Maeda, T., & Den, R.
2. 発表標題 Age-related decline of the insular cortex and emotion recognition
3. 学会等名 The Annual Meeting of the Organization for Human Brain Mapping (招待講演) (国際学会)
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 朝比奈正人・田仲祐登・辻 幸樹・伊藤友一・寺澤悠理・梅田 聡
2. 発表標題 慢性頭痛患者における内受容感覚
3. 学会等名 第46回日本頭痛学会総会 (招待講演)
4. 発表年 2018年

〔図書〕 計0件

〔産業財産権〕

〔その他〕

時間生成学 時を生み出すところの仕組み
<https://www.chronogenesis.org/>

6. 研究組織

	氏名 (ローマ字氏名) (研究者番号)	所属研究機関・部局・職 (機関番号)	備考
研究分担者	河村 満 (Kawamura Mitsuru) (20161375)	昭和大学・医学部・名誉教授 (32622)	
研究分担者	藤澤 茂義 (Fujisawa Shigeyoshi) (20589395)	国立研究開発法人理化学研究所・脳神経科学研究センター・ チームリーダー (82401)	
研究分担者	梅田 聡 (Umeda Satoshi) (90317272)	慶應義塾大学・文学部(三田)・教授 (32612)	

7. 科研費を使用して開催した国際研究集会

〔国際研究集会〕 計0件

8. 本研究に関連して実施した国際共同研究の実施状況

共同研究相手国	相手方研究機関
---------	---------