

科学研究費助成事業 研究成果報告書

令和 6 年 6 月 17 日現在

機関番号：82401

研究種目：挑戦的研究（萌芽）

研究期間：2022～2023

課題番号：22K18665

研究課題名（和文）マカクサル睡眠・安静覚醒時の「思考実験」遂行における前頭極の役割

研究課題名（英文）Functional role of the macaque frontopolar cortex for 'thought experiment' during sleep and awake resting state

研究代表者

宮本 健太郎（Miyamoto, Kentaro）

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

研究者番号：20778047

交付決定額（研究期間全体）：（直接経費） 5,000,000円

研究成果の概要（和文）：マカク・ヒトを対象とした研究結果を総合して、睡眠・覚醒のステートの変化と前頭極の活動が関連すること、睡眠中に、反実仮想に基づいた思考実験のようなプロセスが働いていることを発見した。本研究課題の成果に基づいて、展望的メタ認知に基づいた反実仮想と思考実験のメカニズムに関する前頭極と前外側前頭葉の役割に関する新モデルを提案した(Miyamoto, Shea, Rushworth, Trends Cogn Sci, 2023)。

研究成果の学術的意義や社会的意義

前頭極は霊長類の進化の過程で、ヒトを含む霊長類でとりわけ発達した、新しい状況や問題に対処するのに重要な領域である。本研究で得られた睡眠と前頭極の機能のかかわりに関する発見により、睡眠やマインドワンダリングの機能を、単なる過去の経験の想起・記憶定着だけでなく、記憶に基づいた創造的・哲学的思考まで射程に入れて研究する新しい学術体系が生まれ出されると期待される。来るべきAI社会において、人間が主体性・創造性を保ちながらAIを使いこなしAIと共存するための基礎研究として、精神医療・教育等の応用分野への波及が期待される。

研究成果の概要（英文）：Based on the results of our studies on both macaque and human subjects, we found that changes in sleep-wake states are associated with changes in activities of the frontopolar cortex, and that processes such as counterfactual thinking and hypothetical thought experiments are at work during sleep. We proposed a new model for the role of an interaction between the frontopolar cortex and anterior lateral prefrontal cortex on the mechanism of counterfactual thinking and thought experiments based on prospective metacognition (Miyamoto, Shea, Rushworth, Trends Cogn Sci, 2023).

研究分野：認知神経科学

キーワード：思考実験 睡眠 反実仮想 機能的MRI EEG

1. 研究開始当初の背景

睡眠時・安静覚醒時にはマインドワンダリングと呼ばれる、タスクの計画・実行に従事しない期間がある。ぼんやりしていると形容される状態であるが、このフェーズに顕著に脳活動が増大する脳領域も存在し、その脳活動の意味について様々な仮説が提唱されている。申請者らは、この期間が思考実験に相当し、前頭極が睡眠時・安静覚醒時の経験(記憶)の再生、反実仮想、または半事実的思考(semifactual thinking: even if ~)に重要であり、さらには睡眠時の思考実験が睡眠後の新奇連合学習へのエンゲージメント(没入度)と順応度を変えると仮説を立て、それらを因果的に検証することを着想した。

代表者はこれまでに、マカクザルの前頭極(10野)が新奇性に対するメタ認知判断(「無知の知」)を担い、行動の探索的な切り替えに重要であることを発見した(Miyamoto et al., 2018, Neuron)。知覚や記憶に対するメタ認知には寄与していなかった(Miyamoto et al., 2017, Science; Miyamoto et al., 2021, Neuron; Miyamoto et al., 2022, Cell Rep.)。さらに、前頭極は自身の生み出した行動に対する反省的な評価を行い(Tsujimoto et al., 2010)、また、一時的に入手不可能な選択肢の情報をモニタするなど(Boorman et al., 2009)、反実仮想に関する、前頭葉の中で最も抽象度の高い(メタ)認知プロセス(Mansouri et al., 2020)を担うことが知られている。以上から、前頭極は想像に基づいた「思考実験」のために重要であるとの着想に至った。しかし、これまでにその検証はなされていない。その検証が困難だったのは、我々人間は普段から、現実の認知体験から離れた空想マインドワンダリングを行っているが、同時に現実に基づいた感覚入力・運動出力も行っており、覚醒中に思考実験の機能だけを取り出すのは難しいためである。そこで、外部刺激入力制限された睡眠中のマインドワンダリングに着目し、前頭極が反事実的思考を可能にする神経メカニズムを調べる研究計画を立てた。

2. 研究の目的

上記の仮説を検証するために、(1)まず、メタ認知(自身の認知に対する思考)の能力を有し(Miyamoto et al., 2017, Science; Miyamoto et al., 2022, Cell Rep.)、電気生理学法による神経細胞レベルでの活動計測(Yamagata et al., 2009, J. Neurophys. Yamagata et al., 2012, J. Neurosci.)が可能なマカクサルを対象にして、睡眠・覚醒のステートの切り替わり時、すなわち意識の消失(Loss of consciousness; LOC)と意識の回復(Recovery of Consciousness; ROC)の脳活動の変化を調べる必要がある。(2)次に、過去に、代表者が同定した、マカクの新奇・未知の事象に対するメタ認知判断(「無知の知」)を担い、半事実的思考に基づいた行動の探索的な切り替えに重要な前頭極領域(Miyamoto et al., 2018, Neuron)、および記憶形成に重要な海馬(Miyamoto et al., 2013, Neuron; Miyamoto et al., 2014, J. Neurosci.)の神経活動を、多点微小電極により安定して記録する技術を確立する必要がある。(3)その上で、反実仮想の生起を客観的に計測できる連合課題を開発して、(1)・(2)の知見・技術を適用するというステップが必要となる。

(3)に関しては、最終的な目標はマカクザルにおける検証である。本研究期間においては、サルに適用可能な行動パラダイムを開発するために、代表者と代表者が指導する博士課程学生が開発した課題を、まずはヒトに適用して、行動実験・睡眠下 EEG-fMRI 記録実験を行い、開発した課題の妥当性・信頼性を評価するとともに、本仮説の行動パートの検証を試みることにした。

以上を総合して、本研究では、(1)LOC と ROC の際のマカクザルの全脳ダイナミクスの変化を、EEG-fMRI 法を用いて同定すること、(2)マカクザルの前頭極からの電気生理記録を行う技術を開発すること、(3)睡眠中の半事実的思考・マインドワンダリングを惹起する課題を開発して健常ヒト被験者に適用し、睡眠が半事実的思考に基づいた思考実験を実際に促進するかどうかを検証することを目的とした。

3. 研究の方法

(1) LOC と ROC の際のマカクザルの全脳ダイナミクスの変化の同定

マカクサル全脳の安静時脳活動を、さまざまな種類・濃度の麻酔状態(ケタミン・イソフルラン・プロポフォール・デクスメトミジン)、覚醒状態、睡眠状態(レム・ノンレム)・微眠状態において、機能的 MRI 法を用いて計測する。また撮像中、バイタル指標(血圧・心拍)や頭蓋外脳波(EEG)の計測も同時に行い、その時系列変化のデータを、機能画像計測と併せて解析を行う。機能画像のローデータを前処理した後に、マカクザルの MRI 研究で最もよく用いられている F99 脳画像テンプレートに位置合わせをし、複数の個体間の再現性を定量的に検討する。LOC と ROC に関連した全脳活動を測るために、夜にあたる時間(ZT13 以降)に撮像を行い、自然な睡眠・覚醒を繰り返している動物の LOC と ROC のタイミングを、EEG によって正確に推定することにより、LOC と ROC のイベントにロックした全脳活動動態の変化を明らかにする。

(2) 前頭極神経活動を多点微小電極により安定して記録する技術の確立

マカクザルにイソフルランによる全身麻酔を適用し、痛みを伴わない状態で、前頭極の上の頭蓋

骨上に、電気生理学的記録用のレコーディングチャンバーを外科手術的に埋設し craniotomy を行う。Plexon 社の多点微小電極 (S プロブ) を用いて、覚醒下の動物の前頭極から、神経細胞活動を記録する技術を開発する。

(3) ヒトを対象とした、睡眠の思考実験への促進効果の検証

複数の視覚的要素の組み合わせから、自然物・人工物などのオブジェクトを想起して答えてもらう課題を、睡眠前後の健常ヒト被験者に行ってもらい、睡眠前後の課題成績を比較し、睡眠が半事実的な思考の促進に及ぼす影響を定量化する。睡眠中の脳活動を EEG-fMRI 同時計測によって記録し、どのステージの睡眠の、どの脳活動が半事実的思考を促進するかを同定する。

4. 研究成果

(1) LOC と ROC の際のマカクザルの全脳ダイナミクスの変化の同定

睡眠・覚醒を繰り返す 2 頭のマカクザル(アカゲザル)の脳活動を EEG-fMRI 同時記録によって、計測した。EEG 信号を用いて決めた、LOC と ROC のタイミングにロックした、脳活動の変化を調べたところ、前頭極は、覚醒時に活動が促進し、睡眠時に抑制される他の領域とは異なる挙動を示すことが分かった。本研究成果を、ERATO UK-Japan Joint Symposium On Circadian rhythms and Sleep にて報告した(Yamagata, 2024)。

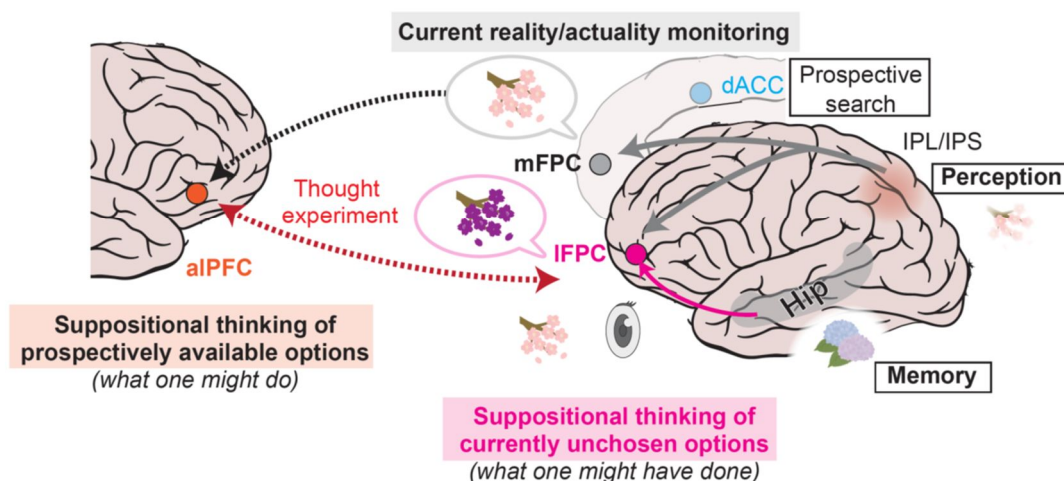
(2) 前頭極神経活動を多点微小電極により安定して記録する技術の確立

前頭極は、脳の先端部にあたり、直上に海綿骨があるので、レコーディングチャンバーの設置が難しいことが知られている(Tsujimoto et al., 2010)。代表者が前頭極の上にチャンバーを外科的に埋設し、ムシモールの微小注入実験を行った際に構築した実験系のノウハウをもとにして(Miyamoto et al., 2018, Neuron)、代表者が研究チームで雇用する研究員が、多点微小電極記録用のチャンバーの設置を行い、多腕バンディット課題中の覚醒下動物の前頭極からの神経活動記録に成功した。前頭極の神経細胞が、自信に基づいた行動の探索的な切り替え時に活動を変化させることが単一ニューロンレベルで初めて明らかになった。

(3) ヒトを対象とした、睡眠の思考実験への促進効果の検証

複数の視覚的要素の組み合わせから、自然物・人工物などのオブジェクトを想起して答えてもらう課題を、睡眠前と睡眠後の両方において、健常ヒト被験者(N=30)に行ってもらった。課題の間に睡眠を挟まない覚醒群と比較し、睡眠群では記憶に基づく思考は促進されないが、半事実的思考に基づく思考は促進されることが明らかになった。現在、行動データおよび EEG-fMRI 同時計測データの解析を行っている。

以上のマカク・ヒトを対象とした研究結果を総合して、睡眠・覚醒のステートの変化と前頭極の活動が関連すること、睡眠中に、反実仮想に基づいた思考実験のようなプロセスが働いていることが示唆された。本研究課題の成果に基づいて、展望的メタ認知に基づいた反実仮想と思考実験のメカニズムに関する前頭極と前外側前頭葉の役割に関する新モデルを提案する総説を執筆し、査読の後、Trends in Cognitive Sciences にて発表した(Miyamoto, Shea, Rushworth, 2023)。



重要引用文献

Miyamoto K., Rushworth MF, Shea N. (2023) Imagining the future self through thought experiments. Trends in Cognitive Sciences. 27. P.446-455 10.1016/j.tics.2023.01.005

Yamagata T. (2024) Cortico-subcortical dynamics during sleep-induced and sedation-induced loss/recovery of consciousness, ERATO UK-Japan Joint Symposium On Circadian rhythms and Sleep University of Oxford [invited talk]

5. 主な発表論文等

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

1. 著者名 Miyamoto Kentaro, Rushworth Matthew F.S., Shea Nicholas	4. 巻 27
2. 論文標題 Imagining the future self through thought experiments	5. 発行年 2023年
3. 雑誌名 Trends in Cognitive Sciences	6. 最初と最後の頁 446 ~ 455
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1016/j.tics.2023.01.005	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

〔学会発表〕 計12件（うち招待講演 11件/うち国際学会 5件）

1. 発表者名 宮本 健太郎、Nadescha Trudel、Nicholas Shea、Matthew FS Rushworth
2. 発表標題 霊長類の未来の成績を予測するための知覚体験に対する展望的社会メタ認知
3. 学会等名 第45回日本神経科学学会大会（招待講演）（国際学会）
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 Kentaro Miyamoto
2. 発表標題 Prospective metacognition for subjective evaluation of future self and others in primates
3. 学会等名 The 15th Annual Meeting of Chinese Neuroscience Society (CNS2022)（招待講演）（国際学会）
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 Kentaro Miyamoto
2. 発表標題 Neural Mechanisms to Anticipate Success by the Self for Future Decision Making in Humans and Macaques
3. 学会等名 IAS Conference on Application of New Technologies to Nonhuman Primate Models（招待講演）（国際学会）
4. 発表年 2024年

1. 発表者名 Kentaro Miyamoto
2. 発表標題 Macaque task fMRI: from setting up the experimental system to the publication strategy
3. 学会等名 5th Research Conference on New Monkey Brain Technologies (招待講演)
4. 発表年 2024年

1. 発表者名 Kentaro Miyamoto
2. 発表標題 Neural circuits for prediction and comparisons of the chance of success between the self and others for future decision making
3. 学会等名 Max Planck Institute for Biological Cybernetics Seminar (招待講演) (国際学会)
4. 発表年 2024年

1. 発表者名 Tomoko Yamagata
2. 発表標題 Cortico-subcortical dynamics during sleep-induced and sedation-induced loss/recovery of consciousness
3. 学会等名 ERATO UK-Japan Joint Symposium On Circadian rhythms and Sleep University of Oxford (招待講演) (国際学会)
4. 発表年 2024年

1. 発表者名 Kentaro Miyamoto
2. 発表標題 Exploring the evolutionary origins of human intelligence through functional brain imaging in macaque monkeys
3. 学会等名 The 166th Conference of the Japanese Society of Veterinary Science (招待講演)
4. 発表年 2023年

1. 発表者名 Kentaro Miyamoto
2. 発表標題 Elucidating the neural circuits that predict and compare the probability of success of self and others for future decision making
3. 学会等名 NIPS symposium: Brain Mechanisms that Create Value Judgments: Can we capture the scalability of neural circuits from dots and lines? (招待講演)
4. 発表年 2023年

1. 発表者名 Mika Baba, Kentaro Miyamoto
2. 発表標題 Elucidation of neural mechanisms responsible for abstract representation of objects via 'visual symbolic icons'
3. 学会等名 第7回ヒト脳イメージング研究会
4. 発表年 2023年

1. 発表者名 Kentaro Miyamoto
2. 発表標題 The neural basis for metacognition-based understanding of other people's intentions and group decision-making
3. 学会等名 Toyota Konpon Research Institution Symposium: The role of the individual and the group in unexplored exploration (招待講演)
4. 発表年 2024年

1. 発表者名 Kentaro Miyamoto
2. 発表標題 Toyota Konpon Research Institution Symposium: The role of the individual and the group in unexplored exploration
3. 学会等名 The 4th International Symposium on Frontend Brain Science Yamanashi GLIA Center (招待講演)
4. 発表年 2024年

1. 発表者名 Kentaro Miyamoto
2. 発表標題 Confidence in familiarity and novelty are merged in the posterior parietal cortices
3. 学会等名 JACI Brain Science Subcommittee (招待講演)
4. 発表年 2024年

〔図書〕 計2件

1. 著者名 宮本健太郎	4. 発行年 2023年
2. 出版社 中外医学社	5. 総ページ数 4
3. 書名 「メタ認知機能と進化」Clinical Neuroscience Vol.41 12月号 脳の進化 多様性と可能性	

1. 著者名 宮本健太郎	4. 発行年 2022年
2. 出版社 金原一郎記念医学医療振興財団	5. 総ページ数 5
3. 書名 「特集 意識 . 動物を対象とした実験的アプローチ マカクザルとヒトの回顧的・展望的なメタ認知のための神経回路」生体の科学 73巻1号	

〔産業財産権〕

〔その他〕

Where the brain weighs information for decisions https://www.riken.jp/en/news_pubs/research_news/rr/20220705_1/index.html

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	山形 朋子 (Yamagata Tomoko) (90584433)	東邦大学・医学部・助教 (32661)	

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			
英国	University of Oxford	University College London	University of London	
カナダ	McGill University			