

科学研究費助成事業 研究成果報告書

平成 26 年 6 月 10 日現在

機関番号：12102

研究種目：挑戦的萌芽研究

研究期間：2012～2013

課題番号：24653209

研究課題名(和文)ラットの指示性忘却に関わる神経メカニズムの解明

研究課題名(英文)Neural mechanisms of directed forgetting in rats

研究代表者

一谷 幸男 (ICHITANI, Yukio)

筑波大学・人間系・教授

研究者番号：80176289

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 2,900,000円、(間接経費) 870,000円

研究成果の概要(和文)：指示性忘却とは、覚える(あるいは覚えた後に保持しておく)必要がないことを知らされた場合に、ヒトや動物が積極的に記憶しない(忘却する)という記憶の抑制現象である。本研究では、指示性忘却がラットの空間記憶においても見られるかどうか、さらにはそれに関わる神経メカニズムを探ることを目的とした。結果として、ラットの代表的な空間作業記憶課題である放射状迷路学習において指示性忘却現象が観察され、それには内側前頭前野および海馬が関与している可能性が明らかになった。

研究成果の概要(英文)："Directed forgetting" is a method and a phenomenon used to investigate whether organisms can control memory with instructions to forget, and to remember. We examined directed forgetting phenomenon in rats using a delay-interposed radial maze task. As a result, we demonstrated the directed forgetting phenomenon in a radial maze task in rats, and suggested that several brain regions including the medial prefrontal cortex and the hippocampal CA3 area are potentially related to the directed forgetting phenomenon of spatial information.

研究分野：社会科学

科研費の分科・細目：心理学・実験心理学

キーワード：指示性忘却 ラット 空間記憶 放射状迷路課題

1. 研究開始当初の背景

誰もが記憶力が良くなりたく願う。それゆえにこれまでの記憶研究のほとんどが、記憶力の向上あるいはいかに記憶力を減退させないかということ念頭に行われてきた。しかし記憶力が良すぎると、我々の日常生活に支障を来す場合がある。たとえば失恋をしたことをいつまでも忘れずに引きずることは、その後の精神的健康に悪影響を及ぼすだろう。トラウマ的出来事を忘れられずにいるために、心的外傷後ストレス障害 (PTSD) のような精神疾患は長引くといえる。我々にとって最良なのは、覚えておきたいことは強固に記憶するが、嫌なことや不要なことは忘れることである。もちろん我々は日常生活において、必要な情報と不必要な情報を取捨選択し (選択的注意などによって) 必要なことだけを記憶しようとしている。しかしながら、とりわけ嫌悪的な事象は我々の意に反して強固に記憶される傾向がある。これはある意味適応的反応ともいえるが、その反面我々の精神的健康を脅かすことにもなる。

では、一度記憶されたことを意図的に忘れることは可能なのだろうか。一般的に忘却は、記憶痕跡の減衰あるいは古い記憶や新しい記憶による干渉といった受動的な現象として考えられてきたが、意図的・積極的に記憶を消し去ることができるのであれば、我々は嫌悪的な記憶に悩まされることはないし、PTSD や不安症の治療にもつながる可能性がある。

指示性忘却 (directed forgetting) とは、覚える (あるいは覚えた後に保持しておく) 必要がないことを知らされた場合に、ヒトや動物が積極的に記憶しない (忘却する) という記憶の抑制現象である。動物研究では一般に、動物に対して記銘した情報を覚えておくよう指示する手がかり (Remember Cue: R-Cue) と覚えておく必要がないことを指示する手がかり (Forget Cue: F-Cue) を繰り返し提示し、その後 F-Cue を提示したにもかかわらず、その情報を必要とする記憶テスト (だまし試行: Probe test) を行い、そこでの成績の低下を問題とする。

最近 Villarreal ら (2002) は、グルタミン酸受容体のひとつである NMDA (N-methyl-D-aspartate) 受容体が記憶の神経基盤として考えられている長期増強 (LTP) の生起だけでなく、その維持や減弱にも関与していることを示すデータを報告した。彼らの研究では NMDA 受容体遮断薬投与が LTP の減弱を抑制し、さらには放射状迷路課題を一度学習させた後に NMDA 受容体遮断薬を連続的に投与することで、迷路学習の記憶の減衰も抑制された。これらの結果は、忘却が単なる受動的な現象ではなく、生物学的基盤を持つ積極的で能動的な現象であり、さらにそれには記憶の成立に重要な役割を担っていると考えられてきた NMDA 受容体が関与していることを示唆している。そこでラットの空間記

憶課題において、指示性忘却の現象を生起させる手続きを確立し、さらに NMDA 受容体の関与を検討することは、忘却の生物学的メカニズムの解明につながると考えられた。

2. 研究の目的

本研究では、積極的な忘却現象として指示性忘却に焦点を当て、その神経メカニズムを行動神経科学および行動薬理学的手法を用いて解明することを目的とした。

(1) まず、ラットの代表的な空間的作業記憶課題である放射状迷路学習において指示性忘却が認められるのかどうかを検討した。

(2) R-cue と F-cue それぞれを提示している間の c-Fos タンパク質の発現を免疫組織化学法により解析することで、指示性忘却に記憶関連脳部位とされる海馬や前頭前野が関わっているのかどうかを検討した。

3. 研究の方法

被験体として 8 週齢の Wistar-Imamichi 系雄ラットを用いた。体重を自由摂食時の約 90% になるよう食餌制限を行った。

装置として 2 台の高架式 8 方向放射状迷路 (A および B) と、手がかりボックス (黒および白) を使用した。

予備訓練および標準的な放射状迷路学習訓練を行った後に、迷路装置 A において遅延挿入課題を行った。標準的放射状迷路課題における 1 試行を前半と後半に分け、8 アーム中 4 つのアームを自由に選択するまでを試行前半とし、その時点から 2 時間の遅延時間を挟んだ後に試行後半を開始し、残りの 4 つの報酬ペレットを取らせた。遅延時間中は放射状迷路が見えない位置に置かれたホームケージ内で待機させた。習得基準に達した被験体から順に、R 試行と F 試行の訓練に移行した。

遅延期間中、2 種類 (黒および白) の手がかりボックスのうち一方のボックスに入れられた時には続いて遅延挿入課題の試行後半があり (R 試行)、他方のボックスに入れられた時には試行後半を行わず、その代わりに代替課題が行われた (F 試行)。F 試行と R 試行は、F 試行から開始し 1 日おきに 5 試行ずつ繰り返し行い、第 1 回の F 試行 (1 日目) から 11 日目にプローブ試行を行った。プローブ試行では R 試行同様、放射状迷路 A で前半 4 本のアームを自由選択させ、遅延後は残り 4 つの報酬ペレットを取らせる試行後半を行ったが、遅延時間中には F-cue として提示していた手がかりボックス内で 2 時間過ごさせた。

プローブ試行の試行後半終了 20 分後に灌流固定を行い、免疫組織化学のための組織切片を作成した。統制群には、R 試行第 5 回 (R5) の試行後半終了 20 分後に灌流固定を行った。被験体ごとに、内側前頭前野 (medial

prefrontal cortex: mPFC)のうち, 帯状回 (cingulate gyrus: Cg)、前辺縁皮質 (prelimbic cortex: PL)、下辺縁皮質 (infralimbic cortex: IL)を含む3枚の連続切片、および背側海馬 CA3 領域・歯状回 (dentate gyrus: DG)を含む3枚の連続切片の c-Fos 陽性細胞数を合計したものを、当該部位の c-Fos タンパク質発現細胞数とし、統計的分析を行った。

4. 研究成果

(1) プローブ試行における試行後半の成績を、その前日に行った R 試行第 5 回 (R5) の試行後半の成績と比較したところ、プローブ試行は R5 に比べ誤選択数が有意に多く、正選択数は有意に少なかった。したがって、ラットの空間的作業記憶における指示性忘却の存在が示唆された。

(2) 免疫組織化学的結果より、R-cue が提示されていた時に比べ F-cue が提示されていた時には、前頭前野 (Cg, PL, IL) と海馬 CA3 領域において c-Fos タンパク質陽性細胞数が少ないことが示された。すなわち、遅延期間中 F-cue が提示されていた場合には、当該部位における神経活動が抑制されていた可能性が考えられた。F-cue 提示により神経活動が抑制されるのか、あるいは R-cue 提示により神経活動が高まるのかについては本研究では明確にできなかったが、前頭前野および海馬が指示性忘却の関連脳部位である可能性が示唆された。

5. 主な発表論文等

(研究代表者、研究分担者及び連携研究者には下線)

[雑誌論文](計 7 件)

Hori, M., Yamada, K., Ohnishi, J., Sakamoto, S., Takimoto-Ohnishi, E., Miyabe, S., Murakami, K., & Ichitani, Y. (2014) Tickling during adolescence alters fear-related and cognitive behaviors in rats after prolonged isolation. *Physiology & Behavior*, 131, 62-67 (査読有)。

Ryoke, R., Yamada, K. & Ichitani, Y. (2014) Long-term effects of traumatic stress on subsequent contextual fear conditioning in rats. *Physiology & Behavior*, 129, 30-35 (査読有)。

Ozawa, T., Yamada, K. & Ichitani, Y. (2014) Hippocampal BDNF treatment facilitates consolidation of spatial memory in spontaneous place recognition in rats. *Behavioural Brain Research*, 263, 210-216 (査読有)。

Furuie, H., Yamada, K. & Ichitani, Y. (2013) MK-801-induced and scopolamine-induced hyperactivity in rats neonatally

treated chronically with MK-801. *Behavioural Pharmacology*, 24, 678-683 (査読有)。

Kaku, M., Yamada, K. & Ichitani, Y. (2013) Can rats control previously acquired spatial information? Evidence of "directed forgetting" phenomenon in delay-interposed radial maze behavior. *Behavioural Brain Research*, 248, 1-6 (査読有)。

Sugita M, Yamada K., Ichitani Y. (2013) Effects of number of items and interval length on the acquisition of temporal order discrimination in radial maze in rats. *Learning & Memory*, 20, 125-129 (査読有)。

Hori, M., Yamada, K., Ohnishi, J., Sakamoto, S., Takimoto-Ohnishi, E., Miyabe, S., Murakami, K., & Ichitani, Y. (2013) Effects of repeated tickling on conditioned fear and hormonal responses in socially isolated rats. *Neuroscience Letters*, 536, 85-89 (査読有)。

[学会発表](計 12 件)

Ryoke, R., Yamada, K. & Ichitani, Y. (2013) Effects of propranolol, -adrenergic receptor antagonist on stress-induced enhancement of conditioned fear response in rats. Society for Neuroscience, 43rd Annual Meeting (San Diego, CA, 米国 2013 年 11 月 12 日)。

Takano, E., Yamada, K. & Ichitani, Y. (2013) Role of hippocampal AMPA receptors in the retrieval of long-term spontaneous object recognition memory Society for Neuroscience, 43rd Annual Meeting (San Diego, CA, 米国 2013 年 11 月 12 日)。

角正美・山田一夫・一谷幸男・永田博司 (2013) 脳内 アミロイドの蓄積はラットの居住型迷路における参照記憶障害を引き起こす。日本動物心理学会第 73 回大会 筑波大学 2013 年 9 月 16 日。

高野越史・山田一夫・一谷幸男 (2013) ラットの長期自発的物体再認記憶の検索に及ぼす AMPA 受容体遮断薬海馬投与の効果。日本動物心理学会第 73 回大会 筑波大学 2013 年 9 月 15 日。

梶田麻菜美・山田一夫・一谷幸男 (2013) 放射状迷路を用いたラットの時間的順序記憶における temporal lag effect の検討。日本動物心理学会第 73 回大会 筑波大学 2013 年 9 月 15 日。

大垣翔子・角正美・山田一夫・一谷幸男 (2013) 放射状迷路行動におけるラットの指示性忘却：忘却手がかり提示タイミングの効果。日本動物心理学会第 73 回大会 筑波大学 2013 年 9 月 15 日。

上野将玄・高野越史・山田一夫・一谷幸男

(2013) ラットの自発的物体再認テストを用いた検索誘導性忘却の検討. 日本動物心理学会第73回大会 筑波大学 2013年9月15日.

新倉怜・高野越史・山田一夫・一谷幸男
(2013) 新生仔期 MK-801 慢性投与ラットの放射状迷路学習に及ぼすDシクロセリンの効果. 第31回日本生理心理学会大会 福井大学 2013年5月19日.

Ryoke, R., Yamada, K. & Ichitani, Y.
(2012) Effects of propranolol, -adrenergic receptor antagonist on stress-induced enhancement of conditioned fear response in rats. Society for Neuroscience, 42nd Annual Meeting (New Orleans, LA, 米国 2012年10月17日).

Takano, E., Yamada, K. & Ichitani, Y.
(2012) Role of hippocampal NMDA receptors in the retrieval of long-term spontaneous object recognition memory Society for Neuroscience, 42nd Annual Meeting (New Orleans, LA, 米国 2012年10月13日).

高野越史・山田一夫・一谷幸男 (2012) ラットの長期自発的物体再認記憶の検索過程における海馬 NMDA 受容体の役割. 日本動物心理学会第72回大会 関西学院大学 2012年5月12日.

梶田麻菜美・山田一夫・一谷幸男 (2012) 放射状迷路を用いたラットの時間的順序記憶に及ぼすアーム提示間隔の効果. 日本動物心理学会第72回大会 関西学院大学 2012年5月12日.

〔その他〕

ホームページ等

<http://www.kansei.tsukuba.ac.jp/~ichitanilab/>

6. 研究組織

(1) 研究代表者

一谷 幸男 (ICHITANI, Yukio)

筑波大学・人間系・教授

研究者番号：80176289

(2) 研究分担者

山田 一夫 (YAMADA, Kazuo)

筑波大学・人間系・准教授

研究者番号：30282312