

科学研究費助成事業 研究成果報告書

平成 28 年 6 月 7 日現在

機関番号：12102

研究種目：挑戦的萌芽研究

研究期間：2014～2015

課題番号：26590174

研究課題名(和文) ラットの検索誘導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 retrieval-induced 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) 2,700,000円

研究成果の概要(和文)：ヒトの記憶課題において、同じカテゴリーに含まれる単語のうち特定の単語のみを思い出させると、その後の再生テストにおいて残りの単語の再生率が低下する。この現象は“検索誘導性忘却”と呼ばれ、検索過程そのものが忘却を引き起こすという可能性を示唆している。本研究では、動物が既知物体よりも新奇物体をより好んで探索する生得的傾向を利用した自発的物体再認テストを用いて、ラットでも検索誘導性忘却様の現象がみられることを実証した。さらに検索を阻害するとされる薬物投与によって、そのような現象は消失することも明らかになった。

研究成果の概要(英文)：The act of remembering can cause forgetting. Successful retrieval not only facilitates later recall of the retrieved items, but also impairs later recall of the related or competing items in memory. This memory phenomenon has been demonstrated with the retrieval-practice paradigm introduced by Anderson et al. (1994). In this study, we demonstrated the “retrieval-induced forgetting” phenomenon in a spontaneous object recognition test in rats. Additionally, administration of drugs which have detrimental effects on memory retrieval diminished the phenomenon.

研究分野：実験心理学・行動神経科学

キーワード：検索誘導性忘却 自発的物体再認 ラット グルタミン酸NMDA受容体 アセチルコリン受容体

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に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、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。

我々はこれまで積極的な忘却現象として指示性忘却(directed forgetting)に焦点を当て、その神経メカニズムを行動神経科学的・行動薬理学的手法を用いて解明することを目的として研究を行ってきた。本研究では同様の忘却現象である“検索誘導性忘却(retrieval-induced forgetting)”に焦点を当てる。検索誘導性忘却とは、Andersonら(1994)によって報告された記憶の抑制現象であり、関連する複数個の単語を同時に覚えた後に、そのうちの一部の単語のみを思い出す(検索)ことによって、残りの単語の再生率が低下する現象である。不要な記憶を抑制することは、必要な記憶をより強固にするための有効な手段であると考えられる。

これまでの検索誘導性忘却の研究はすべてヒトを対象に行われており、動物を対象とした研究は皆無である。動物モデルの構築は、心理現象の神経メカニズムの解明には欠かせない。ラットは優れた記憶能力を有する動物種であり、これまでに迷路学習をはじめ数多くの記憶課題が考案されてきた。しかしながらそれらの記憶課題の多くは、体重制限や電撃、長期間の訓練といった動物にとってストレスフルな条件を含むものであった。そのようなストレスを含まない記憶課題として、近年、動物が生得的に持つ、新奇な物体に対する選好傾向を用いた自発的物体再認テストが注目されている。自発的物体再認テストでは、まず動物に2つの同一物体(A)を提示し、遅延後にそのうちの1つを別の物体(B)に代えて提示する。この手続きの場合、ラットは新奇な物体であるBに対してより長い時間探索するのである。これはラットが既知の物体と新奇な物体を弁別できることを示しており、この方法によりラットの物体記憶を測定できる。我々はこの物体再認テストを用いて、ラットの検索誘導性忘却の測定を

試みた。非常に単純な手続きであるが、検索誘導性忘却をラットで測定する世界で初めての試みである。

また我々は、これまでラットの物体再認記憶における脳内グルタミン酸受容体の役割について、数多くの行動的・生化学的分析を行ってきた。記憶の抑制システムの生物学的・生理学的メカニズムの解明を視野に入ると、よりヒトに近い脳を持ち、これまで脳の基礎研究で用いられてきたラットでの研究が必要とされる。さらに Villarreal ら(2002)は、グルタミン酸 NMDA 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する可能性を報告した。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、ラットの自発的物体再認テストにおいて、検索誘導性忘却様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思われる。

2. 研究の目的

ヒトの記憶課題において、同じカテゴリーに含まれる単語のうち特定の単語のみを思い出させると、その後の再生テストにおいて残りの単語の再生率が低下する。この現象は“検索誘導性忘却”と呼ばれ、検索過程そのものが忘却を引き起こすという可能性を示唆している。本研究では、動物が、既知物体よりも新奇物体をより好んで探索する生得的傾向を利用した自発的物体再認テストでの検索誘導性忘却について、行動神経科学・行動薬理学的手法を用いて検討することを目的とした。

(1) 自発的物体再認テストでヒトと同様の検索誘導性忘却が認められるかどうかを検討する。

(2) 薬物によって検索を阻害することで、検索誘導性忘却様の現象にどのような影響がみられるのかを検討する。

3. 研究の方法

(1) 被験体として、9週齢の Long-Evans 系雄ラット(n=25)を用いた。ラットを検索誘導群、干渉群および統制群のいずれかにランダムに振り分けた。すべての被験体について、まず2つの異なる物体(A,B)が置かれたオープンフィールド(OF)内で5分間自由に探

索させた(見本期)。1時間の遅延後、検索誘導群は、見本期で提示された物体のうちの一方(A)が2つ置かれたOF内に5分間入れた(検索期)。この操作により、動物は、見本期で見た物体のうちの1つを再認(検索)することになる。一方、干渉群は、2つの同一の新奇物体(C)が置かれたOFに5分間放置された(干渉期)。統制群には何の操作も行わず、ホームケージで待機させた。見本期の2時間後、すべての被験体について、見本期で提示された物体のうち検索期で用いられなかった物体(B)と新奇物体(D)が置かれたOF内に5分間放置し、それぞれの物体に対する探索時間から新奇物体弁別率[(新奇物体への探索時間/両物体への探索時間の合計)×100](%)を算出した。

(2) (1)での統制群と検索誘導群と同様の手続でLong-Evans系雄ラット(n=24)に自発的物体再認テストを行った。すべての被験体について、検索期の15分前に(統制群については同じタイミングで)、グルタミン酸NMDA受容体遮断薬のMK-801(0.15 mg/kg)、ムスカリン性アセチルコリン受容体遮断薬のスコポラミン(0.2 mg/kg)あるいは生理食塩水(SAL)のいずれかを腹腔内投与した。

4. 研究成果

(1) 統制群と干渉群の弁別率はチャンスレベル(50%)と比較して有意に高く、既知物体に比べて新奇物体のほうをより長く探索する傾向が認められたのに対して、検索誘導群の弁別率はほぼチャンスレベルであり、既知物体と新奇物体を同程度探索していた。また、検索誘導群の弁別率は統制群や干渉群と比較して有意に低かったが、統制群と干渉群の弁別率には有意差はみられなかった。以上の結果は、見本期で見た2つの物体のうちの一方を再認(検索)させることによって、その後のテストにおいて、もう一方の既知物体と新奇物体が弁別できなくなるということを示しており、ラットにおいても検索誘導性忘却がみられることが実証された。

(2) 統制群については、薬物投与条件に関わらず、既知物体に比べて新奇物体のほうを長く探索する傾向が認められた。一方、検索誘導群については、SAL投与条件では既知物体と新奇物体を同程度の時間探索していたが、MK-801投与条件とスコポラミン投与条件では、統制群と同様に新奇物体の方をより長く探索した。以上の結果から、MK-801およびスコポラミンによって検索を阻害することにより、検索誘導性忘却様の現象は消失することが明らかになった。したがって、ラットの自発的物体再認テストにおける検索誘導性忘却様現象は、見本期で記憶した物体を再度検索することによって生じることが示唆された。

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)

① Sugita, M., Yamada, K., Iguchi, N. & Ichitani, Y. (2015) Hippocampal NMDA receptors are involved in rats' spontaneous object recognition only under high memory load condition. *Brain Research*, 1624, 370-379 (査読有)。

② 上野将玄・一谷幸男・山田一夫(2015)齧歯類を用いたストレスレジリエンスの生物学的メカニズムに関する研究の概観。筑波大学心理学研究, 50, 1-10 (査読有)。

③ Yamada, K., Shimizu, M., Kawabe, K. & Ichitani, Y. (2015) Hippocampal AP5 treatment impairs both spatial working and reference memory in radial maze performance in rats. *European Journal of Pharmacology*, 758, 137-141 (査読有)。

④ 石川寛子・一谷幸男・山田一夫(2015)げっ歯類における睡眠剥奪が学習・記憶に及ぼす影響に関する研究の概観。筑波大学心理学研究, 49, 1-8 (査読有)。

⑤ Niikura, R., Nozawa, T., Yamada, K., Kato, K. & Ichitani, Y. (2015) Latent inhibition in rats neonatally treated chronically with MK-801: differential effects on conditioned taste aversion and conditioned emotional response. *Behavioural Brain Research*, 283, 102-107 (査読有)。

⑥ Ishikawa, H., Yamada, K., Pavlides, C. & Ichitani, Y. (2014) Sleep deprivation impairs spontaneous object-place but not novel-object recognition in rats. *Neuroscience Letters*, 580, 114-118 (査読有)。

⑦ Yamada, K., Ueno, M., Takano, E. & Ichitani, Y. (2014) Retrieval-induced forgetting in rats. *Animal Cognition*, 17(6), 1407-1411 (査読有)。

[学会発表](計17件)

Yamada, K., Sugita, M. & Ichitani, Y. (2015) Hippocampal NMDA receptors are involved in rats' spontaneous object recognition only under high memory load condition. Society for Neuroscience, 45th Annual meeting (McCormick Place, Chicago, IL, USA) 2015年10月21日。

Ishikawa, H., Nakano, S., Ayabe-Kanamura, S., Ichitani, Y. & Yamada, K. (2015) Sex differences in effects of infant odor memory on fear conditioning in adult rats. Association for Chemoreception Sciences, 37th Annual meeting (Hyatt Regency Coconut Point, Fort Myers, FL, USA) 2015年4月24日。

Ichikawa, A., Ichitani, Y. & Yamada, K. (2015) Scopolamine administered before retrieval diminishes retrieval-induced forgetting in spontaneous object recognition in rats. 日本動物心理学会第75回大会, 日本女子大学(東京都・文京区) 2015年9月11日。

Takano, E., Yamada, K. & Ichitani, Y. (2015) Role of hippocampal NMDA receptors in the retrieval of spontaneous object recognition memory in rats. 日本動物心理学会第 75 回大会, 日本女子大学 (東京都・文京区) 2015 年 9 月 11 日.

Sugita, M., Yamada, K. & Ichitani, Y. (2015) Rats' object memory span: involvement of hippocampal NMDA receptors in spontaneous object recognition under high memory load condition. 日本動物心理学会第 75 回大会, 日本女子大学 (東京都・文京区) 2015 年 9 月 11 日.

Hatakeyama, T., Yamada, K. & Ichitani, Y. (2015) Effects of number of items on the temporal order memory in spontaneous object recognition in rats. 日本動物心理学会第 75 回大会, 日本女子大学 (東京都・文京区) 2015 年 9 月 11 日.

Hori, M., Yamada, K., Ohnishi, J., Furuie, H., Murakami, K. & Ichitani, Y. (2015) Tickling during adolescence overcomes stress vulnerability induced by isolated rearing. 日本動物心理学会第 75 回大会, 日本女子大学 (東京都・文京区) 2015 年 9 月 11 日.

新倉 怜・山田一夫・一谷幸男 (2015) 新生仔期 NMDA 受容体慢性遮断ラットの条件性味覚嫌悪における潜在制止に及ぼす D シクロセリンの効果. 第 33 回日本生理心理学会大会, グランフロント大阪 (大阪府・大阪市) 2015 年 5 月 23 日.

Yamada, K., Ueno, M., Takano, E. & Ichitani, Y. (2014) Retrieval-induced forgetting in rats' spontaneous object recognition. Society for Neuroscience, 44th Annual meeting (Walter E. Washington Convention Center, Washington, DC, USA) 2014 年 11 月 19 日.

Takano, E., Yamada, K. & Ichitani, Y. (2014) Effects of hippocampal administration of AMPA receptor antagonist NBQX on the retrieval of spontaneous object recognition memory. Society for Neuroscience, 44th Annual meeting (Walter E. Washington Convention Center, Washington, DC, USA) 2014 年 11 月 19 日.

Hori, M., Yamada, K., Ohnishi, J., Furuie, H., Murakami, K., & Ichitani, Y. (2014) Tickling alters fear-related and cognitive behaviors in rats isolated during adolescence. Society for Neuroscience, 44th Annual meeting (Walter E. Washington Convention Center, Washington, DC, USA) 2014 年 11 月 17 日.

古家宏樹・窪田雅子・山田一夫・一谷幸男 (2014) ラットの迷路における遅延場所見本合わせ遂行に及ぼす目標位置の新奇性の効果. 第 32 回日本生理心理学会大会, 筑波大学 (茨城県・つくば市) 2014 年 5 月 17 日.

新倉 怜・山田一夫・一谷幸男 (2014) 新生仔期 NMDA 受容体慢性遮断ラットの条件性情動反応における潜在制止. 第 32 回日本

生理心理学会大会, 筑波大学 (茨城県・つくば市) 2014 年 5 月 17 日.

Hatakeyama, T., Ichitani, Y. & Yamada, K. (2014) Effect of retention interval on the acquisition of temporal order discrimination in radial maze in rats. 日本動物心理学会第 74 回大会, 犬山国際観光センター (愛知県・犬山市) 2014 年 7 月 20 日.

Ueno, M., Yamada, K. & Ichitani, Y. (2014) Chronic treatment of CX546, an AMPA receptor positive modulator, alleviates stress-induced enhancement of fear in rats. 日本動物心理学会第 74 回大会, 犬山国際観光センター (愛知県・犬山市) 2014 年 7 月 20 日.

Sugita, M., Yamada, K. & Ichitani, Y. (2014) Temporal order memory in spontaneous object exploration paradigm in rats: effect of number of items. 日本動物心理学会第 74 回大会, 犬山国際観光センター (愛知県・犬山市) 2014 年 7 月 19 日.

Ueno, M., Yamada, K. & Ichitani, Y. (2014) Effects of acute or chronic treatment of CX546, an AMPA-type glutamate receptor positive modulator, on stress-induced enhancement of fear response in rats. 第 24 回日本臨床精神神経薬理学会・第 44 回日本神経精神薬理学会合同年会, 名古屋国際会議場 (愛知県・名古屋市) 2014 年 11 月 21 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: 8 0 1 7 6 2 8 9

(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: 3 0 2 8 2 3 1 2