

令和 4 年 6 月 9 日現在

機関番号：12102

研究種目：挑戦的研究(萌芽)

研究期間：2019～2021

課題番号：19K21806

研究課題名(和文)社会的エンリッチメント環境が社会的・非社会的記憶能力に及ぼす影響

研究課題名(英文)Effects of social enrichment on social and non-social memory abilities in rats

研究代表者

山田 一夫(YAMADA, Kazuo)

筑波大学・人間系・教授

研究者番号：30282312

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 4,800,000円

研究成果の概要(和文)：複数の物体を同時に提示する自発的物体再認課題(DOT)を改良した社会的弁別課題を用いて、飼育環境が社会的記憶能力に及ぼす影響とそれに関わる脳部位について検討した。その結果、(1)飼育環境は非社会的記憶能力には影響しないが、社会的記憶には影響し、多頭飼育が社会的記憶能力を増強すること、(2)海馬の背側歯状回は社会的記憶よりも文脈情報の処理に関与し、CA2領域は社会的記憶の形成に寄与していること等が明らかになった。

研究成果の学術的意義や社会的意義

集団の中で常に他者との関係性を維持しながら生きていく我々人間にとって、他者の記憶ともいえる社会的記憶は、健康的な生活を送る上で非常に重要な機能である。しかしながら、我々を含めてこれまで数多く行われてきた記憶研究において、社会的記憶に焦点を当てたものは数少なく、養育環境が社会的記憶に影響を及ぼすこと及び社会的記憶形成にも海馬の一部が関与していることを明らかにした本研究の成果は、認知症などにみられる社会的健忘の治療だけでなく効果的な予防法の開発につながることを期待できる。

研究成果の概要(英文)：We investigated whether social enrichment could affect rats' memory ability using the "Different Objects Task (DOT)," in which the levels of memory load could be modulated by changing the number of objects to be remembered. In addition, we applied the DOT to a social discrimination task using unfamiliar conspecific juveniles instead of objects. Our data showed that (1) social enrichment can enhance social, but not object, memory span, (2) hippocampal CA2 is involved in the formation of social memory, while the dorsal dentate gyrus is involved in processing contextual information.

研究分野：実験心理学, 行動神経科学

キーワード：ラット 環境エンリッチメント 社会的記憶 物体再認記憶 海馬 グルタミン酸受容体 アデノシン受容体

## 1. 研究開始当初の背景

これまでに我々は、ラットの空間記憶における海馬、特にグルタミン酸 N-methyl-D-aspartate (NMDA) 受容体の役割について研究を進めてきた。また最近では、空間記憶に加えて、従来海馬が関与していないと考えられてきた物体記憶における海馬 NMDA 受容体の役割についても関心を持ち、行動薬理学的手法を用いて研究を進めている。その結果の1つとして、海馬 NMDA 受容体が物体記憶に関与するかどうかは、その記憶負荷の大きさに依存するということが明らかになってきた。たとえば物体再認課題において、見本期(記銘)からテスト期(検索)までの遅延期間が長い(Takano ら, 2016, Behavioural Brain Research), あるいは見本期で覚える物体の数が多い(Sugita ら, 2015, Brain Research)といった記憶負荷が比較的大きい条件でのみ、海馬 NMDA 受容体は物体記憶に関与する。それら一連の研究の中で、我々はラットの物体記憶容量(一度に覚えられる物体の数)が約4個であることを見いだした。

この記憶容量(メモリスパン)は、記憶能力を示す1つの指標である。これまで多くのげっ歯類を用いた研究によって、幼少期の養育環境、とくにエンリッチメント環境が記憶機能を向上させる可能性が示唆されてきたが、記憶容量を指標とした研究は皆無に等しい。また、多くの他個体と一緒に生活するようなエンリッチメント環境では、物体記憶のような非社会的記憶ではなく、他個体を認識するのに用いられる社会的記憶のほうが影響を受けやすいのではないだろうか。社会的記憶はエピソード記憶の構成要素の1つであり、ヒトと同様に自然界では集団で生活するラットにとって、他個体との相互作用やヒエラルキーの形成にとって重要な機能である。またヒトにおいても社会的記憶は、自閉症や統合失調症などの精神疾患と深い関連があることから、その神経メカニズムの解明はこころの健康を考える上で極めて重要であると考え、そこで本研究では、多頭飼育が社会的記憶および非社会的記憶能力にどのような影響を及ぼすのか、そしてそれらの根底にある神経メカニズムの違いについて解明することを目的とした。

## 2. 研究の目的

養育環境が生育後の記憶能力に影響する可能性を示唆する知見は、これまでに数多く報告されている。しかしながら、両者の関係について実証的に解析する具体的な方法や動物行動実験モデルは未だ十分ではなく、どのような養育環境がどのような記憶機能に影響するのか特定されるに至っていない。そこで本研究の目的は、幼少期からの飼育環境の中でも、多くのケージメイトと暮らす多頭飼育がラットの社会的記憶能力に影響を及ぼすかどうか、またそれに関わる神経メカニズムを解明することである。具体的には以下の3点について検討した。

- (1) 社会的および非社会的記憶能力に及ぼす多頭飼育の影響
- (2) 海馬を標的とした記憶課題遂行中の c-Fos タンパクの発現を定量及び飼育条件間での比較
- (3) d-Cycloserine (DCS) とアデノシンの混合投与が社会的記憶に及ぼす影響

## 3. 研究の方法

(1) 被験体として Wistar-Imamichi 系雄ラットを、刺激個体として同系統の幼少雄ラットを用いた。出生日を Postnatal Day (PND) 0 とし、PND21 で被験体を3群に振り分けた。Social Separation (SS) 群は個別に飼育され、Standard Housing (SH) 群は通常の飼育ケージに3匹で飼育された。Social Enrichment (SE) 群は、大きな収納ケースを2つの円筒で繋いだ特別なケージを作成し、10匹で飼育した。社会的弁別課題の見本期では、幼少個体を2~5匹提示し、5分間の遅延後のテスト期では見本期で提示した個体の1匹を別の新奇な個体と入れ替えて提示し、各刺激に対する被験体の探索時間を測定した。自発的物体再認課題では、幼少個体の代わりに色や形態、感触が異なる様々な物体が提示された。

(2) まず実験1では、社会的弁別課題の見本期とテスト期の遅延時間を50分に設定し、ラットが5匹の他個体の記憶を保持できているか検討した。被験体として Wistar-Imamichi 系雄ラットを用いた。見本期では、同種の幼少個体が入れた円筒を2つ(2-item条件)もしくは5つ(5-item条件)呈示し、被験体に5分間自由に探索させた。テスト期では、1つだけ見本期とは異なる幼少個体(新奇個体)が入れた円筒が置かれ、その他は見本期で呈示したのと同じ幼少個体(既知個体)が入れた円筒が置かれた。各被験体は2-item条件と5-item条件の両方を経験し、各条件で1度用いられた刺激個体をもう一つの条件で再度使用することはなかった。実験2では、飼育環境によって遂行成績に違いがみられる社会的弁別課題のテスト期における海馬下位領域の脳活動を調べた。被験体として Wistar-Imamichi 系雄ラットを用いた。社会的弁別課題は15分間の見本期と5分間のテスト期で構成され、遅延時間は実験1と同様に50分であった。行動実験の90分後にペントバルビタール深麻酔下で脳を灌流固定し、背側海馬と

腹側海馬の s-Fos 発現量を免疫組織化学的手法により行った。

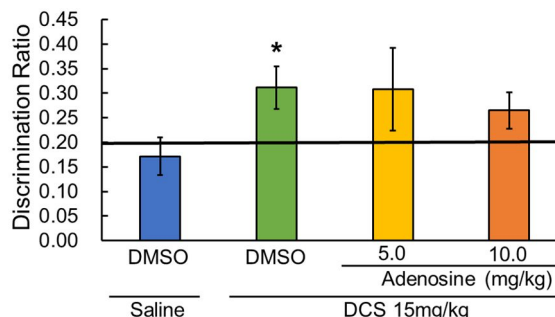
(3) 被験体として Wistar-Imamichi 系雄ラットを用いた。ラットは 3 匹で飼育された。円形のオープンフィールド内に 5 匹の幼少個体を置き、5 分間実験個体に自由に探索させた。各幼少個体はアルミ製の円筒に入れて呈示した。5 分の遅延時間の後に実験個体をオープンフィールドに戻し、刺激個体に再度暴露した。その際、先に呈示した 5 匹の刺激個体のうちの 4 匹と新奇な幼少個体 1 匹を同時に呈示し、5 分間自由に探索させた。行動指標として各刺激に対する実験個体の探索の時間を計測した。課題の 45 分前に SAL または DCS (15 mg/kg) のどちらかを投与し、その 15 分後 (課題の 30 分前) に DMSO または Adenosine (5 または 10 mg/kg) のいずれかを腹腔内投与した。

#### 4. 研究成果

(1) 提示項目数 5 項目条件において、SH 群では、新奇個体と新奇物体のいずれも弁別できなかったのに対して、SE 群は新奇個体と新奇物体のどちらも弁別できており、同時に 5 つの他個体や物体を記憶できることが示された。一方 SS 群では、新奇物体を弁別することができたが、既知個体と新奇個体を弁別することはできなかったことから、個別飼育は社会的記憶にのみ影響することが示唆された。

(2) 実験 1 の結果、10 匹で飼育された SE 群は新奇個体と 4 匹の既知個体を弁別できていたが、1 匹で飼育された SI 群では弁別できなかった。実験 2 では被験体は 5 匹の他個体を記憶できておらず、すべての標的脳領域において Fos 陽性細胞数に群間差はみられなかった。ラットの活動性や探索に対する動機づけレベルや、統制条件として物体再認課題を用いたことが飼育条件間で Fos 発現レベルに差がみられなかった原因かもしれない。また、Fos 陽性細胞数と様々な行動指標でみられた相関傾向から、背側歯状回は社会的記憶よりも文脈情報の処理に関与し、CA2 領域は社会的記憶の形成に寄与していることが示唆された。

(3) DCS 投与条件のみで弁別率が理論値よりも有意に高かった。この結果は、Adenosine 受容体の活性が DCS の記憶増強作用を減弱させることを示しており、NMDA 受容体の記憶への関わりを Adenosine 受容体の働きが調節することを示唆している。



## 5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計6件（うち査読付論文 2件 / うち国際共著 0件 / うちオープンアクセス 0件）

1. 著者名 Ozawa Takaaki, Yamada Kazuo, Ichitani Yukio	4. 巻 187
2. 論文標題 d-Cycloserine reverses scopolamine-induced object and place memory deficits in a spontaneous recognition paradigm in rats	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Pharmacology Biochemistry and Behavior	6. 最初と最後の頁 172798 ~ 172798
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.pbb.2019.172798	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 Furuie Hiroki, Yamada Kazuo, Ichitani Yukio	4. 巻 1721
2. 論文標題 Differential effects of N-methyl-D-aspartate receptor blockade during the second and third postnatal weeks on spatial working and reference memory in adult rats	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Brain Research	6. 最初と最後の頁 146339 ~ 146339
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.brainres.2019.146339	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 Takahashi Katsumasa, Toyoshima Michimasa, Ichitani Yukio, Yamada Kazuo	4. 巻 378
2. 論文標題 Enhanced methamphetamine-induced conditioned place preference in risk-taking rats	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Behavioural Brain Research	6. 最初と最後の頁 112299 ~ 112299
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.bbr.2019.112299	査読の有無 無
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 Shimoda Shota, Ozawa Takaaki, Ichitani Yukio, Yamada Kazuo	4. 巻 16
2. 論文標題 Long-term associative memory in rats: Effects of familiarization period in object-place-context recognition test	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 PLOS ONE	6. 最初と最後の頁 e0254570
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1371/journal.pone.0254570	査読の有無 無
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 Ozawa Takaaki、Itokazu Tatsumi、Ichitani Yukio、Yamada Kazuo	4. 巻 41
2. 論文標題 Pharmacologically induced N methyl D aspartate receptor hypofunction impairs goal directed food seeking in rats	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Neuropsychopharmacology Reports	6. 最初と最後の頁 526 ~ 531
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1002/npr2.12209	査読の有無 無
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 Toyoshima Michimasa、Mitsui Koshiro、Yamada Kazuo	4. 巻 765
2. 論文標題 Prior stress experience modulates social preference for stressed conspecifics in male rats	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Neuroscience Letters	6. 最初と最後の頁 136253 ~ 136253
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.neulet.2021.136253	査読の有無 無
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 -

〔学会発表〕 計8件 (うち招待講演 1件 / うち国際学会 3件)

1. 発表者名 Toyoshima, M. & Yamada, K.
2. 発表標題 Acute social isolation increases rats' social motivation toward their cage mates: Implications for a rodent model of a loneliness-like state.
3. 学会等名 Tsukuba Global Science Week 2020 (国際学会)
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 豊島理公・山田一夫
2. 発表標題 孤独感のげっ歯類モデル確立に向けた試み：急性の社会的隔離がもたらす社会的動機づけの変化と関連脳領域の解析
3. 学会等名 日本行動神経内分泌研究会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 梶田麻菜美・山田一夫・一谷幸男
2. 発表標題 ラットの時間的順序記憶における内側前頭前野グルタミン酸受容体の役割
3. 学会等名 日本生理心理学会第38回大会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 Kaseda, K., Ozawa, T., Ichitani, Y. & Yamada, K.
2. 発表標題 Effects of adenosine receptor antagonism on fear extinction in rats.
3. 学会等名 日本神経科学会第43回大会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 Yamada, K., Sugita, M., Iwamura, E. & Ichitani, Y.
2. 発表標題 Hippocampal NMDA receptors are involved in non-spatial memory only under high memory load condition in rats.
3. 学会等名 The Third Sino-Japan Symposium on the Frontier of Behavioral Neuroendocrinology (招待講演) (国際学会)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Takahashi K., Ichitani Y. & Yamada K.
2. 発表標題 The relationship between risk-taking behaviors and methamphetamine-induced conditioned place preference in rats.
3. 学会等名 Society of Neuroscience 50th annual meeting (国際学会)
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 Toyoshima, M., Okuda, E. & Yamada, K.
2. 発表標題 Direct and indirect prior stress exposure modulates preference for stressed conspecifics in male rats.
3. 学会等名 Society for Behavioral Neuroendocrinology, 25th Annual Meeting
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 Nakazawa, S., Ozawa, T., Ichitani, Y. & Yamada, K.
2. 発表標題 Effects of serotonergic lesion of the dorsal raphe nucleus and the median raphe nucleus on fear extinction in rats
3. 学会等名 Society for Neuroscience, 49th Annual Meeting
4. 発表年 2019年

〔図書〕 計0件

〔産業財産権〕

〔その他〕

<p>筑波大学大学院人間総合科学学術院ニューロサイエンス学位プログラム行動神経科学グループ山田研究室  <a href="http://www.kansei.tsukuba.ac.jp/~ichitanilab/">http://www.kansei.tsukuba.ac.jp/~ichitanilab/</a>  筑波大学大学院 人間総合科学研究科 感性認知脳科学専攻 行動神経科学分野 一谷・山田グループ  <a href="http://www.kansei.tsukuba.ac.jp/~ichitanilab/">http://www.kansei.tsukuba.ac.jp/~ichitanilab/</a></p>
--

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	一谷 幸男  (ICHTANI Yukio)  (80176289)	筑波大学・人間系・名誉教授    (12102)	

6. 研究組織（つづき）

	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	小澤 貴明  (OZAWA Takaaki)  (90625352)	大阪大学・蛋白質研究所・助教     (14401)	

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