

氏名（本籍）	角 正美 （ 茨城県 ）			
学位の種類	博士（ 行動科学 ）			
学位記番号	博甲第 6695 号			
学位授与年月	平成 25 年 7 月 25 日			
学位授与の要件	学位規則第 4 条第 1 項該当			
審査研究科	人間総合科学研究科			
学位論文題目	空間的作業記憶課題遂行におけるラットの指示性忘却と脳内関連部位 の検討			
主査	筑波大学准教授	博士（心理学）	加藤克紀	
副査	筑波大学教授	博士（医学）	宇野 彰	
副査	筑波大学助教	博士（神経科学）	水挽貴至	
副査	筑波大学教授	医学博士	征矢英昭	

論文の内容の要旨

元来、忘却とは記憶痕跡の衰退、古い情報や新しい情報による干渉、固定の妨害や検索の失敗など受動的な現象であると考えられてきた。これに対し、指示性忘却は、不要となった情報の保持や検索を生体が積極的に抑制するという能動的な忘却能力を反映していると考えられている。指示性忘却については、今日まで、ヒトやハトを対象に多くの研究が行われてきたが、実験動物として汎用性が高く、膨大な知見の蓄積のある齧歯類ではほとんど検討されていない。また、空間記憶に着目した研究では、指示性忘却が確認されていない。そこで、本研究では、高架式十字迷路における遅延場所非見本合わせ課題（実験 1）および遅延挿入放射状迷路課題（実験 2, 3, 4）を用いて、空間的作業記憶におけるラットの指示性忘却について検討し、さらにその脳内関連部位に関する知見を得ることを目的とした。

実験 1 では、高架式十字迷路での遅延場所非見本合わせ課題を用いて、空間的作業記憶課題においてラットの指示性忘却が生じるかどうか調べた。白色ボックスと黒色ボックスを想起手がかり（以下 Remember (R)-cue）あるいは忘却手がかり (Forget (F)-cue) として用いた。遅延時間中にラットをそれぞれのボックスに入れ、R-cue の場合には遅延後にテスト走行が課され (R 試行)、F-cue の場合には見本走行で得られた情報とは無関係の強制走行が課された (F 試行)。この条件性弁別課題が十分習得された後、F-cue が提示されたにもかかわらず遅延後にテスト走行を課した（プローブ試行）ところ、R 試行に比べプローブ試行での成績が有意に低下した。この結果は、ラットの空間的作業記憶課題においても指示性忘却が生じたことを示唆する。これは本研究によって初めて明らかにされた知見である。

実験 2 では、遅延挿入放射状迷路課題を用いて、空間作業記憶における指示性忘却が一般的な現象であるかどうかを確認するとともに、遅延時間が長く、順向性干渉が生じにくい状況においても指示性忘却が出現するかどうか調べた。手続きは実験 1 と同様で、遅延時間中に R-cue としたボックスに入れられた場合は課題の試行後半を課し (R 試行)、F-cue としたボックスに入れられた場合は試行前半の情報を必要としない代替課題を課した (F 試行)。1 日 1 試行 5 回ずつ交互に R 試行と F 試行を行った翌日、F-cue を提示したにもかかわらず試行後半を課した (プローブ試行) ところ、R 試行に比べてプローブ試行の成績が有意に低下した。この結果は、遅延挿入放射状迷路課題という空間記憶課題においても指示性忘却が生起すること、また指示性忘却の成立には順向性干渉が必ずしも必要ではないことを示唆した。

さらに、遅延挿入放射状迷路課題の遅延時間中、R-cue あるいは F-cue が提示されている間の c-Fos 蛋白質の発現を免疫組織化学的に解析することによって、指示性忘却の出現に海馬や前頭前野が関与しているかどうか検討した。課題遂行に伴う神経活動と c-Fos 蛋白質発現のピークには 90 ~ 120 分の遅れがあることを利用し、遅延挿入放射状迷路課題の試行後半の成績を確認した上でラットの脳を摘出し、時間を遡って R-cue あるいは F-cue 提示中の神経活動を可視化しようと試みた。その結果、R-cue 提示時に比べ F-cue 提示時には、前頭前野 (帯状回、前辺縁皮質、下辺縁皮質) と海馬 CA3 領域において c-Fos 蛋白質の発現が認められた神経細胞が少なかった。すなわち、遅延時間中の F-cue 提示によって前頭前野や海馬 CA3 領域の神経活動が抑制された可能性が示された。R-cue 提示による神経活動亢進の可能性も排除できないが、いずれにせよ手がかり提示中に神経活動の変化が生じたことから、前頭前野および海馬が指示性忘却の出現に関与している可能性が推測された。今回得られた結果は、ヒトやハトを対象に行われた先行研究と一致する点が多く、今後、指示性忘却の神経機構を探っていく上で興味深い知見である。

実験 3 と 4 では、遅延挿入放射状迷路課題において F-cue の提示時期を操作して、指示性忘却の機序の一端を明らかにしようと試みた。能動的な記憶処理は、主に「選択的リハーサル」と「選択的検索 (あるいは検索抑制)」の 2 つの過程と関連づけられてきた。選択的リハーサルでは F-cue を伴った情報のリハーサルが抑制されると同時に、R-cue を伴った情報のリハーサルが促進される。一方、選択的検索では、F-cue を伴った情報は検索が抑制され、R-cue を伴った情報は逆に検索が促進される。動物実験では、遅延時間中のどの時点で手がかりを提示するかによって、選択的リハーサルが誘導されているのか、あるいは検索が促進されているのかを検討する。つまり、F-cue を遅延初期に提示した場合と遅延後期に提示した場合を比較し、前者で成績低下がより大きければ選択的リハーサルの、逆に後者で成績低下がより大きければ選択的検索の関与が推測される。実験 3 では、2 時間の遅延時間を 1 時間ずつ前半と後半に分け、手がかりを前半に提示する条件と後半に提示する条件を比較した。その結果、いずれの条件においても指示性忘却が確認され、選択的リハーサルと選択的検索のどちらの関与が大きいのか明らかにすることはできなかった。しかし、後半 1 時間での手がかり提示によっても指示性忘却が生起したという事実は、前半 1 時間保持した情報が F-cue 提示によって適切に処理されたことを示しており、遅延挿入放射状迷路課題の場合には、選択的リハーサルよりも選択的検索が関与している可能性が高いと推測される。実験 4 では、遅延時間を 30 分ずつ 4 つに分け、それぞれで手がかり提示を行った。その結果、遅延終了直前の 30 分に F-cue を提示した条件でのみプローブ試行でわずかながら成績が低下した。この結果もまた選択

的検索の関与を示唆している。

以上、本研究において初めて、空間的作業記憶課題におけるラットの指示性忘却現象が確認された。順向性干渉が生じにくい遅延挿入放射状迷路課題において指示性忘却が認められたことから、従来の見解とは異なり、指示性忘却の出現には必ずしも順向性干渉は必要ではないのかもしれない。また、遅延時間中の手がかり提示時期の検討から、遅延挿入放射状迷路課題においては、指示性忘却に選択的検索が関わっている可能性が示された。さらに、指示性忘却の神経基盤として、前頭前野と海馬 CA3 領域の関与が示唆された。

審査の結果の要旨

角正美氏の学位論文にまとめられた研究は以下の5点において大いに評価できる。(1) これまで研究が少なかったラットにおいて指示性忘却が生じることを明らかにしたこと。(2) 空間的作業記憶という重要な記憶分類において指示性忘却が生じることを初めて示したこと。(3) 順向性干渉が指示性忘却の成立に必ずしも必要ではないことを示したこと。(4) 遅延挿入放射状迷路課題における指示性忘却には「選択的検索」が関わる可能性を示唆したこと。(5) 遅延挿入放射状迷路課題における指示性忘却への前頭前野および海馬 CA3 領域の関与を示したこと。(2) は本研究で初めて明らかになったことであり、ラットなど齧歯類における指示性忘却研究において大きな価値がある。また(3)と(4)は理論的観点から、(5)は現在ヒトやハトで進められている指示性忘却の神経基盤の探索という観点から重要である。

平成25年5月14日、学位論文審査委員会において、審査委員全員出席のもと論文について説明を求め、関連事項について質疑応答を行い、最終試験を行った。その結果、審査委員全員が合格と判定した。

よって、著者は博士(行動科学)の学位を受けるのに十分な資格を有するものと認める。