

放射状迷路を用いたラットの時間的順序記憶の研究

平成 25 年度

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 博士論文

梶田 麻菜美

## 目 次

<b>第1章 序論</b>	1
第1節 記憶の分類	1
1. 記憶	
2. Squire による記憶の分類	
第2節 エピソード記憶	2
1. エピソード記憶とは	
2. 時間についての記憶	
3. 動物のエピソード記憶	
4. エピソード記憶と時間的順序記憶	
第3節 時間的順序記憶	7
1. 時間的順序記憶	
2. 動物を用いた時間的順序記憶研究	
3. 8方向放射状迷路を用いた時間的順序記憶課題	
4. 匂い刺激を用いた時間的順序記憶課題	
5. 自発的探索を用いた時間的順序記憶課題	
6. 時間的順序記憶の認知メカニズム	
7. Temporal lag effect	
<b>第2章 本研究の目的と一般的方法</b>	18
第1節 本研究の目的	18
第2節 本研究における一般的方法	20

<b>第3章 時間的順序記憶の習得に及ぼす項目提示間隔の効果</b>	24
第1節 3項目の時間的順序弁別課題での項目提示間隔の効果	
【実験1】	24
第2節 5項目の時間的順序弁別課題での項目提示間隔の効果	
【実験2】	30
第3節 時間的順序記憶の習得に及ぼす項目提示間隔の効果（実験1, 2） に関する考察	34
<b>第4章 時間的順序記憶の習得に及ぼす提示項目数の効果【実験3】</b>	37
<b>第5章 時間的順序弁別課題での temporal lag effect の検討</b>	44
第1節 3項目の時間的順序弁別課題での temporal lag effect の検討	
【実験4】	44
第2節 5項目の時間的順序弁別課題での temporal lag effect の検討	
【実験5】	49
<b>第6章 総合的考察</b>	59
<b>要約</b>	66
<b>引用文献</b>	71

## 第1章 序論

### 第1節 記憶の分類

#### 1. 記憶

私たちは日常生活において、見たことや聞いたものなど様々な情報を記憶し、必要な場面でその情報を利用している。例えば、友人と食事をする約束をするとき、その友人の連絡先を思い出し、食事の約束をする。そして、当日約束の時間に待ち合わせ場所に向かう。この時、友人の連絡先、約束の日時の記憶を必要とする。また、“以前行ったレストランはおいしかった”という記憶は食事の場所を決める際に役立つ情報となる。このように、記憶は日常生活を送るうえで必要不可欠である。

#### 2. Squireによる記憶の分類

Squireは記憶を宣言的記憶と非宣言的記憶と呼ばれる2つのカテゴリーに大きく分けた。宣言的記憶とは言葉で表現できる、学習によって獲得された事実やデータについての記憶であり、非宣言的記憶は学習した技能や認知的操作の変容に含まれる記憶で、特定の事実やデータ、時間や場所は影響しないものである (Squire, 1987)。

さらに、宣言的記憶は個人の経験についての記憶であるエピソード記憶と、一般的知識など、事実についての記憶である意味記憶に分けられる。例えば、友人の連絡先の記憶は知識、事実の記憶である意味記憶である。一方“以前友人と行ったことのあるレストランはおいしかった”という記憶は、個人の経験についての記憶であるエピソード記憶である。非宣言的記憶は技能、プライミング、古典的条件付けに分類することが

できる。技能とは、車の運転の仕方のような手続きについての記憶である。プライミングとは、以前の情報が後の情報に影響する状況のことである。古典的条件付けとは、無条件刺激と条件刺激の対提示を繰り返すことで、本来、無条件刺激によって生じる生得的な反応（無条件反応）が、条件刺激を単独で提示することでも引き起こされるようになる（条件反応）現象のことを言う。例えばすっぱい食べ物（無条件刺激）を提示されると唾液が分泌される（無条件反応）が、すっぱい食べ物と音（条件刺激）の対提示を繰り返すことにより、音のみが提示されても唾液が分泌されるようになる（条件反応）といった現象のことである。

宣言的記憶であるエピソード記憶と意味記憶について、Vargha-Khadem et al. (1997) は、海馬損傷患者ではエピソード記憶障害が生じるが意味記憶は障害されないことを報告した。また、両側海馬を含む内側側頭葉の外科的切除を受けた H.M. では宣言的記憶の障害が生じたが、非宣言的記憶の一つである技能を必要とする課題は遂行することができた (Corkin, 2002)。このように、記憶の種類によって関与する脳領域が異なることが分かっている。

## 第2節 エピソード記憶

### 1. エピソード記憶とは

ヒトは以前に経験した出来事を思い出すとき、それがどのような出来事であったか、その内容だけでなく、その出来事の起こった日時や場所、その時の感情、さらに関連する前後の出来事についても思い出すことができる。このような、個人が過去に経験した出来事についての記憶はエ

ピソード記憶と呼ばれる。

エピソード記憶は、“時間的に定められたエピソードや出来事についての情報や、それらの出来事についての時間的空間的關係についての情報を受け取り、貯蔵するもの”と定義される (Tulving, 1972)。つまり、何の出来事が (What)、いつ (When)、どこで (Where) 起こったかについての記憶であるといえる。この、“いつ”、“どこで”、“何を”という 3 つがエピソード記憶において重要な要素である。さらに、Tulving (2002) は、エピソード記憶とは“主観的時間感覚”、“自己作用的意識”、“自己”という 3 つの要素を必要とする記憶であると定義した。また、エピソード記憶の検索は、心的時間旅行 (mental time travel) を意味する (Tulving & Markowitsch, 1998)。心的時間旅行とは、個人の経験について心の中で時間を遡り再体験する能力である。エピソード記憶は、Squire による記憶の分類では意味記憶と共に宣言的記憶に分類されるが、エピソード記憶と意味記憶の違いは時間的情報を含むかどうかである (Tulving, 1983)。海馬を含む内側側頭葉の外科的切除を受けた H.M. や、アルツハイマー型認知症患者では、日々の生活で体験した出来事を記憶する能力が損なわれるというエピソード記憶障害が生じることが報告されている (Dubois et al., 2007; Dickerson & Eichenbaum, 2010)。

## 2. 時間についての記憶

エピソード記憶と意味記憶は、時間的な情報が含まれるかという点で異なるが (Tulving, 1983)、時間についての記憶は 3 つの要素から構成される (Block, 1990; Chiba et al., 1994)。1 つ目は系列、時間的順序、相対的親近性である。これらは連続して生じた出来事についての記憶である。2 つ目は出来事の持続時間、そして 2 つの出来事間の時間

間隔についての記憶である。3 つ目は時間的展望であり、過去、現在、未来に関する個人の経験や構想である。

これら時間についての記憶の3つの構成要素は、動物でも示されている。1 つ目の系列、時間的順序、相対的親近性は、ラットが系列内に提示されていた項目の提示順序の弁別ができること、系列内に複数回提示されていた項目と1度しか提示されなかった項目の弁別ができることによって示されている (Kesner & Novak, 1982; Kesner, 1990; Chiba et al., 1994)。また、ラットは出来事の持続時間を判断できることが示されている (Jackson et al., 1998)。さらに、Kesner (1989) は、12 方向放射状迷路を用い、見本期に 2, 4, 6, 8, または 10 本のアームにラットを進入させ、テスト期では、見本期で提示されたアームと新奇なアームを1本ずつ提示し、ラットに新奇なアームを選択させる課題を行った。すると見本期に提示されるアームが8本までは、エラー数が増加していたが、見本期に10本のアームが提示された場合にはエラー数が減少することを示した。これは、ラットが新奇アーム弁別の際、以前進入したアームの情報を利用する逆行的方略と、まだ進入していないアームを予測する順行的方略を用いていることを示唆すると考えられる。これはラットでの時間的展望を表すものである。

Tulving (1983) によると、エピソード記憶は、出来事の生起順序によって構成されている。このことから、時間についての記憶の3つの構成要素の中でも特に、系列、時間的順序という要素がエピソード記憶において重要であると考えられる。

### 3. 動物のエピソード記憶

動物がヒトと同じようにエピソード記憶を持つのかという議論は、現

在も続いている。Tulving & Markowitsch (1998) は、動物がヒトと同じように、過去の経験を意識的に思い出す能力を持つという証拠は無いとした。そして、ヒトが過去の経験を思い出すことができるという根拠である言語を動物は持たないため、彼らは、エピソード記憶は言語を持つヒトのみが持つ記憶であると主張した。また、Tulving (2002) は、心的時間旅行は動物には必要なく、ヒト特有の能力であるとした。

エピソード記憶がヒト特有の能力であるという考えに対して、動物もヒトのエピソード記憶に類似した記憶を持つことが報告されている。Clayton & Dickinson (1998) はカケスの貯食行動を利用した課題を用い、動物のエピソード記憶について検討した。そして、カケスはどの餌を、いつ、どこに蓄えたのかを記憶していることが示された。つまり、カケスは“何を”、“どこで”、“いつ”(What- Where- When) というエピソード記憶の3つの要素を記憶することができた。しかし、言語を持たない動物が、意識的な記憶の想起を行なったのかどうかを確認することはできない。そのため、彼らは、カケスで観察されたこの記憶は、ヒトのエピソード記憶とまったく同じとはいえないものの、行動的基準から、エピソード記憶の“いつ”、“どこで”、“何を”という3つの要素を含んでいるために、episodic-like memory (What- Where- When memory) と名付けた。

Episodic-like memory は鳥類だけでなく、他の動物種でも確認されている。Dere et al. (2005a, b) は、マウスで episodic-like memory を測定するために、自発的探索を利用した課題を開発した。この課題は、2つの見本試行と、1つのテスト試行から構成されていた。各見本試行では、4つの同一の物体(第1見本試行では物体A×4、第2見本試行では物体B×4)が、それぞれ異なる配置でオープンフィールド内に提示さ



れ、被験体はフィールド内を自由に探索した。テスト試行では第1見本試行の物体 A を2つと第2見本試行の物体 B を2つ、計4つの物体が提示され、被験体はオープンフィールド内を自由に探索した。この時、物体 B は、2つとも見本試行で置かれていたのと同じ場所に提示されたが、2つの物体 A のうち1つは見本試行と同じ場所に、もう1つは見本試行とは異なる場所に提示された。その結果、物体 A と B を比較すると、被験体はより以前に提示されていた物体（物体 A）を多く探索した。これは、マウスが“何が”、“いつ”提示されていたかを記憶していることを表す。さらに、物体 A については、被験体は見本試行と同じ場所に置かれた物体と比較して、異なる場所に置かれた物体を多く探索した。これはマウスが“何が”、“どこに”提示されていたかを記憶していることを表す。以上のことから、マウスが“何を”、“どこで”、“いつ”（What-Where-When）というエピソード記憶の3つの要素を記憶できる、つまり、episodic-like memory を持つことが示された。同様の課題を用いて、ラットも episodic-like memory を持つことが確認されている（Kart-Teke et al., 2006）。

#### 4. エピソード記憶と時間的順序記憶

近年、エピソード記憶研究の1つとして、時間的順序記憶の研究が行われている。時間的順序記憶とは、過去に経験した出来事の順序についての記憶である。そして、エピソード記憶は、ある出来事が他の出来事より先に起こったのか、後に起こったのか、同時に起こったのかというような、出来事の出現順序によって構成される（Tulving, 1983）。つまり、エピソード記憶の構成において、時間的順序が重要な要素であると考えられる。

げっ歯類の *episodic-like memory* 課題で測定される“いつ”という要素は、第 1 見本試行で提示された物体 (A) と第 2 見本試行で提示された物体 (B) のうち、より前に提示されていた物体 (第 1 見本試行の物体) の探索時間が多いかどうかによって評価される (Dere et al., 2005a, b)。つまり、これは、物体 A を探索したという出来事と、物体 B を探索したという出来事のうち、どちらがより前の出来事であったかという時間的順序記憶を測定しているといえる。このことから、エピソード記憶と時間的順序記憶が密接な関係にあることが分かる。

### 第3節 時間的順序記憶

#### 1. 時間的順序記憶

過去に経験した出来事を思い出すとき、私たちは何を経験したかだけでなく、それがいつ起こったのかについても同時に思い出すことができる。時間的順序記憶は過去に経験した出来事の順序の記憶として定義され、これは、過去に経験した出来事の系列を思い出す能力、2 つの出来事のうちより以前に (またはより最近に) 起こった出来事を弁別する能力によって確認することができる (Hannesson et al., 2004a, b)。これまで、ヒトでは、高齢者、前頭葉損傷患者、海馬損傷患者、アルツハイマー症患者、発症前ハンチントン病患者で時間的順序記憶能力の低下が報告されてきた (Hopkins et al., 1995; Madsen & Kesner, 1995; Pirogovsky et al., 2009; Bellassen et al., 2012; Tolentino et al., 2012)。また近年、時間的順序記憶課題のアルツハイマー症の行動指標としての活用の可能性が報告されている (Bellassen et al., 2012)。

記憶には 2 つの別個の処理過程“想起 (recollection)”と“親近性 (familiarity)”がある (Yonelinas, 2001; 2002)。想起とは経験した出来事についてその詳細まで思い出すことであり、親近性は経験した出来事の詳細までは想起できないが、その出来事を経験したことがあるという感覚である。St Jacques et al. (2008) は、被験者に大学構内の様々な場所で写真を撮らせ、その翌日、異なる場所の 2 枚の写真 (視覚刺激) を同時に提示し、どちらが先に撮影したものであるかを判断させるという、空間的位置についての時間的順序記憶課題を行なっている時のヒトの脳の活動を fMRI を用いて調べた。その結果、時間的に近い 2 つの空間的位置の時間的順序の弁別には想起に関わる脳領域 (左側前頭前野、海馬傍回、楔前部、視覚野) が、時間的に離れた空間的位置の順序弁別には親近性の処理に関わる脳領域 (右側前頭前野) が賦活することを報告した。これにより、時間的順序記憶の処理には想起と親近性という 2 つの記憶処理過程が関与していることが示唆された。

## 2. 動物を用いた時間的順序記憶研究

時間的順序記憶は、動物が生きていくうえで重要な記憶であると考えられる。例えば、採餌行動において、花の蜜を集める鳥や昆虫は、ある花から蜜を採取した後、次に別の花に行き蜜を集めるが、これは蜜を取った花に再び蜜が溜まるまでに時間経過が必要であるためである (Olton, 1984)。このことから、以前に蜜を採取した花の中から、より前に行った花はどれか、あるいは、より最近蜜を採取した花はどれかという時間的順序記憶を用いていると考えられる。

ラットを用いた時間的順序記憶研究では、空間的位置を刺激とした 8 方向放射状迷路を用いた研究、匂い刺激を用いた研究、自発的探索を用

いた研究が主に行われている。初めに、8方向放射状迷路を用いた課題が行われた。この課題を用いて、時間的順序記憶と関与する脳領域を特定するために、脳損傷ラットを用いた実験が行われ、海馬、内側前頭前野の関与が報告された (Kesner & Novak, 1982; Chiba et al., 1994, 1997; Gilbert et al., 2001)。しかし、海馬は空間情報の処理に重要な領域であることが知られているので (O'Keefe & Nadel, 1978)、海馬損傷ラットで生じた記憶障害は時間的順序記憶の障害ではなく、空間記憶の障害に起因するものである可能性がある。そこで、海馬と時間的順序記憶の関係を調べるために、空間的刺激を用いない場面での検討が必要となり、匂い情報を用いた課題で海馬との関連が検討された (4. 匂い刺激を用いた時間的順序記憶課題を参照)。匂い情報の記憶は海馬で処理されないことが報告されている (Dudchenko et al., 2000)。また、Mitchell & Laiacona (1998) は、空間情報の処理や、訓練を必要としない課題である自発的探索課題を時間的順序記憶の測定に利用した。

### 3. 8方向放射状迷路を用いた時間的順序記憶課題

これまで、8方向放射状迷路を用いてラットの空間的位置の時間的順序記憶の測定が行われてきた (Kesner & Novak, 1982; Chiba et al., 1994, 1997; Long & Kesner, 1995; Gilbert et al., 2001; Marquis et al., 2003)。この課題は見本期とテスト期から構成されており、見本期に8本のアームをランダムな順序で連続して提示し、見本期後に開始されるテスト期では、見本期に提示されていた8本のアームの中から2本が同時提示された。そして、ラットは見本期でより先に提示されていたアームを選択すると餌強化された。この課題により、ラットが経験した出来事の生起順序の弁別ができることが示された。そして、海馬損傷、海馬

CA1 損傷、内側前頭前野損傷によって記憶成績の低下が生じることから、これらの領域が時間的順序記憶において重要であることが報告されている (Kesner & Novak, 1982; Chiba et al., 1994, 1997; Gilbert et al., 2001)。また、N-methyl-D-aspartate (NMDA) 受容体アンタゴニストである、フェンサイクリジンをテスト期の 30 分前に腹腔内投与すると成績が低下することから、NMDA 受容体と時間的順序記憶との関与が示唆された (Long & Kesner, 1995)。

Kesner & Novak (1982) は、テスト期に提示するアームを見本期の系列の前半 (1<sup>st</sup> vs 2<sup>nd</sup>)、中間 (4<sup>th</sup> vs 5<sup>th</sup>)、後半 (7<sup>th</sup> vs 8<sup>th</sup>) のいずれかとし、その正選択率を比較した。その結果、見本期の 20 秒後にテスト期が開始された場合には系列前半のアームで順序弁別の成績が良いという初頭効果と、系列後半のアームでの成績が良いという親近効果が見られた。そして見本期の 10 分後にテストを行なった場合には初頭効果のみが見られ、親近効果は見られなかった。この実験により、ラットでの時間的順序記憶における系列位置効果が初めて報告された。

#### 4. 匂い刺激を用いた時間的順序記憶課題

匂い刺激を用いた時間的順序記憶課題では、見本期にラットに5つの匂いを一定の間隔で順に提示し、テスト期には見本期に提示した匂いのうち2つを同時提示し、見本期により先に提示されていた匂いをラットが選択した場合に餌強化するという課題が行われた。この課題では、ラットが匂い刺激の提示順序を弁別できること、さらに、脳損傷ラットを用いて、時間的順序記憶と海馬、海馬CA1、視床前核の関与が示された (Fortin et al., 2002; Kesner et al., 2002; Ergorul & Eichenbaum, 2004; Wolff et al., 2006; Kesner et al., 2010)。

Fortin et al. (2002) は、ラットの匂いの時間的順序記憶と再認記憶の両方を測定した。再認記憶課題も見本期とテスト期から構成されており、見本期では、時間的順序記憶課題と同様に5つの匂いを2.5分間隔で提示した。見本期の3分後に開始されるテスト期では、見本期に提示されていた匂いのうち1つと、新奇な匂い1つが同時提示され、新奇な匂いを選択すると餌強化された。その結果、ラットは匂いの再認が可能であった。そして、見本期の系列でより後半に提示されていた匂いをテスト期に提示した場合の再認成績は、系列前半に提示されていた匂いと比較して良かった。つまり、系列後半に提示された匂いほど記憶強度が強かった。そのため、ラットはこの系列内での記憶強度の違いを手掛かりに、時間的順序の弁別を行っている可能性があった。しかし、同じ課題を海馬損傷ラットで行うと、時間的順序記憶は障害されたが、再認記憶は障害されなかった。つまり、海馬損傷ラットでは、匂いの記憶の強さは系列の前半と後半で差はあるにも関わらず、匂いの出現順序は正確に判断することができなかった。以上のことから、時間的順序の判断には系列内での匂いの記憶の強さの差は用いられないということが示唆された。

## 5. 自発的探索を用いた時間的順序記憶課題

Ennaceur & Delacour (1988) は、新奇物体と以前探索したことのある物体に対する、ラットの自発的探索に基づく新たな記憶測定法を開発した。自発的探索課題は動物の生得的な探索行動を利用した課題であり、ルール学習や強化を必要としないものである。Mitchell & Laiacona (1998) は、この課題を時間的順序記憶の測定に応用した。

自発的探索を用いた時間的順序記憶課題は、数分～1時間の遅延を挟んで2回または3回行われる見本試行と、最後の見本試行の数分から数時

間後に行われるテスト試行で構成される。各見本試行では、オープンフィールド内に2つの同一物体が提示され、その後のテスト試行では、最初の見本試行の物体1つと、最後の見本試行の物体1つが同時に提示される (e.g. 第1見本試行 : A, A ; 第2見本試行 : B, B ; テスト試行 : A, B) 。ラットを各試行でオープンフィールド内を自由に探索させると、テスト試行では、より古い物体 (第一見本試行で提示されていた物体A) をより多く探索することが知られている (Mitchell & Laiacona, 1998; Hannesson et al., 2004a; Hotte et al., 2005; Barker et al., 2007; Hoge & Kesner, 2007; Hunsaker et al., 2008, 2010; Barker & Warburton, 2011a, b) 。この課題では、ラットは第1-第2見本試行間隔が1時間である場合には、見本試行-テスト試行間隔が24時間まで物体の出現順序の記憶を保持できる事が報告されている (Mitchell & Laiacona, 1998) 。

自発的探索を用いた時間的順序記憶課題では、海馬 (特にCA1) 、内側前頭前野、嗅周皮質の関与が報告されている (Mitchell & Laiacona, 1998; Hannesson et al., 2004a; Barker et al., 2007; Hoge & Kesner, 2007; Hunsaker et al., 2008; Barker & Warburton, 2011b) 。記憶には、記銘、固定、検索という3つの過程があるが、この課題では薬理的処置によって、時間的順序記憶のこれらの過程について研究が行われている。テスト試行の10分前にドーパミンD1受容体の選択的アゴニスト

(SKF81297) を腹腔内投与した実験では、時間的順序記憶の検索過程へのドーパミンD1受容体の関与が示された (Hotte et al., 2005) 。また、Barker & Warburton (2011a) は、2つの見本試行とテスト試行から構成される時間的順序記憶課題において、NMDA受容体アンタゴニスト (AP5) または、ムスカリン受容体アンタゴニスト (スコポラミン) を第2見本試行の15分前またはテスト試行の15分前に脳内に投与した。そ

して、嗅周皮質及び内側前頭前野のNMDA受容体、ムスカリン受容体は、時間的順序記憶の記銘過程に関与するが、検索過程には関与しないことを示した。多くの自発的探索を用いた課題では、見本試行間の遅延時間および、見本試行終了からテスト試行開始までの時間は、8方向放射状迷路や匂い刺激を用いた課題での項目提示間隔および見本期ーテスト期間隔と比較して長期に設定される。そのため、この間の薬理的処置による、時間的順序記憶の過程についての検討は、短い項目提示間隔で行われる8方向放射状迷路や匂い刺激を用いた課題よりも行いやすい。この点が、自発的探索を用いた課題の利点であるといえる。

## 6. 時間的順序記憶の認知メカニズム

時間的順序記憶課題はどのように遂行されるのか、その認知メカニズムを探る研究が、Templer & Hampton (2013) によって行われた。彼らは、サルに見本刺激として5枚の画像を順に提示した後、テストとして、そのうち2枚を同時に提示し、より先に見た画像を選択するよう訓練した。そして、記憶の強さ (memory strength)、リスト内での画像の位置 (list position)、テスト画像間に提示されていた画像 (intervening images)、テスト画像間の時間経過 (intervening time) という認知メカニズムが、時間的順序記憶課題の遂行に関与しているのかどうかを調べた。その結果、サルは記憶の強さや、リスト内での画像の位置を用いずに課題を解決していることが示唆された。さらに、画像リスト提示の際、テスト刺激として用いられることになる2枚の画像の間の時間経過は同じであっても、間に提示されていた画像数が多い方が記憶成績が良かった。このことから、間に提示されていた画像数が時間的順序記憶課題遂行に影響することが示唆された。この研究では、ヒトやげっ歯類で報告



されている temporal lag effect と同じ現象 (symbolic distance effect) が報告された。Temporal lag effect とは、弁別を行う 2 項目間に提示されていた他の項目の数 (temporal lag) が多い方が、順序弁別が容易であるという現象である。一方で、げっ歯類では弁別が困難であるとされる、系列内で連続して提示されていた項目の順序の弁別もサルでは可能であった。そのため、彼らは、生物種間で時間的順序記憶に関わる認知メカニズムがどの程度共通しているのかは検討する必要があるとしている。これまでにラットの時間的順序記憶に関与する認知メカニズムについて、課題遂行において提示項目の記憶の強さは用いられないということが報告されている (Fortin et al., 2002)。しかし、げっ歯類での時間的順序記憶に関わる認知メカニズムを直接検討するための研究は行われておらず、どのようにラットが時間的順序記憶課題を遂行しているのかについては、これまで明らかになっていない。

## 7. Temporal lag effect

ヒトやげっ歯類の時間的順序記憶の測定においては、見本期に複数の項目を提示し、テスト期に見本期の項目の中から2つの項目を同時に提示して、見本期でより先に提示されていた項目を選択させるという、時間的順序記憶課題がよく用いられる。この課題では、テスト期に提示する2項目 (テスト項目対) の組み合わせは、temporal lag によって分類できる。Temporal lag とは、見本期の際に、後のテスト期で提示されることになる2項目間に提示されていた項目の数と定義される。例えば、見本期に A, B, C, D, E という5つの項目が提示される課題で、見本期の1番目と5番目に提示されていた項目をテスト項目対とする場合 (A vs E)、見本期では1番目の項目 (A) と5番目の項目 (E) 間にはB, C, D と

いう3つの項目が提示されていた。そのため、A vs E はlag 3 となる。時間的順序記憶課題では lag が大きくなるほど記憶成績が良いことが報告されており、この現象は temporal lag effect と呼ばれる。ラットの時間的順序記憶での temporal lag effect は、8方向放射状迷路を用いた課題と匂い刺激を用いた課題で報告されている (Chiba et al., 1994, 1997; Long & Kesner, 1995; Gilbert et al., 2001; Fortin et al., 2002; Kesner et al., 2002; Marquis et al., 2003; Ergorul & Eichenbaum, 2004; Wolff et al., 2006)。そして、海馬 (特にCA1 領域)、内側前頭前野損傷ラットでは、順序記憶障害に伴い、temporal lag effect は見られなくなるが (Chiba et al., 1994, 1997; Gilbert et al., 2001; Fortin et al., 2002; Kesner et al., 2002; Ergorul & Eichenbaum, 2004)、中には脳損傷ラットでも最も大きいlagでは、損傷を行っていない統制群と同程度の記憶成績が維持されることを報告した研究もある (Kesner et al., 2010)。

時間的順序の弁別においてtemporal lag effect が生じることは、ヒトでも報告されている (Hopkins et al., 1995; Madsen & Kesner, 1995; St Jacques et al., 2008; Pirogovsky et al., 2009; Tolentino et al., 2012)。また、高齢者、低酸素症による海馬損傷患者、アルツハイマー型認知症、発症前ハンチントン病患者では、時間的順序記憶の障害が生じ、temporal lag effect が見られなくなるが、高齢者、海馬損傷患者では脳損傷動物の結果と同様に、最も大きいlagでの成績は障害されない、または他のlagと比較して良いことが報告されている (Hopkins et al., 1995; Madsen & Kesner, 1995; Pirogovsky et al., 2009; Tolentino et al., 2012)。さらに、temporal lag effectは神経変性疾患の進行の程度に影響される。ハンチントン病患者では、約5年以内に発症が予測される患者では、最も大きいlagを除き、時間的順序記憶の成績が低下するが、診

断まで5年以上と予測される患者では、全てのlagで記憶成績は健常者と差はない (Pirogovsky et al., 2009)。また、アルツハイマー型認知症でも、軽度の患者では時間的順序記憶の成績低下は見られるものの、lagの大きい場合には記憶成績は維持されるのに対し、中等度のアルツハイマー型認知症患者では全てのlagで順序弁別が不可であり、temporal lag effectが生じなくなる (Madsen & Kesner, 1995)。

Temporal lag effect は“時間的に近い出来事は、時間的に離れて生じた出来事と比較して干渉が大きく、2つの出来事を分離する必要性が大きいため生じる”と考えられている (Gilbert et al., 2001)。しかし、これまで行なわれてきた時間的順序記憶課題では、lagの大きさには2つの要因が含まれていた。Temporal lagは、見本期の際、後のテスト期に提示されることになる2項目間にいくつの項目が挿入されていたかを表している。しかし、lagが大きくなると、2項目間に見本期で提示されていた項目数の増加とともに、2項目間の時間間隔も増加していた。つまり、temporal lagには、項目数と時間間隔という2つの要素が含まれていた。Temporal lagが増加すると順序弁別の成績が良くなることから、項目数と時間間隔のいずれか、またはその両方が時間的順序記憶の成績に影響を与える要因であると考えられる。

時間的順序記憶課題では、最も大きいlagでのテスト項目対は見本期の最初と最後に提示されていた項目から成るものだけである。また、各lagに含まれるテスト項目対の数は、lagが小さくなるほど多くなっていた。Wolff et al. (2006) はラットに6つの匂いを連続提示し (A, B, C, D, E, F)、すべてのlagでテスト期に提示される項目対を見本期の前半の項目の含まれる項目対と、最後の項目の含まれる項目対の2種類とした (lag 1: A vs C, D vs F; lag 2: B vs E, C vs F; lag 3: A vs E, B vs F)。その

結果、**temporal lag effect** は生じたが、それ以前の研究で報告されていたものと比較して効果が小さいことを示した。この結果から、**temporal lag effect** は、最も大きいlagのテスト項目対が見本期の最初と最後の項目を提示するという1つの項目対だけであるために生じやすくなることが示唆された。このことから、テスト期に提示する項目が、見本期の系列内で前半に提示されていた項目なのか、中間の項目なのか、後半の項目なのかという、項目の系列内での提示位置が**temporal lag effect** の生起に影響を与えている可能性が考えられる。

このように、先行研究で用いられた課題では、時間的順序記憶および、**temporal lag effect**に影響する可能性のある要因が、多く含まれていた。しかし、それらのうち、どれが重要な要因で、どれが重要でないのかは分かっていない。そのため、時間的順序記憶および、**temporal lag effect**に関与する要因を特定することは、今後の時間的順序記憶および、エピソード記憶研究の進展に寄与するものであると考えられる。

## 第2章 本研究の目的と一般的方法

### 第1節 本研究の目的

すでに第1章で述べたように、時間的順序記憶とは、過去に経験した出来事の順序の記憶として定義され (Hannesson et al., 2004a)、時間的順序弁別においては、テスト期に提示される2つの項目が、見本期の際、間により多くの項目が挿入して提示されていた方が弁別成績が良くなる (temporal lag effect)。この現象が生じる理由として、Gilbert et al. (2001) は、時間的に近い出来事は、時間的に離れて生じた出来事と比較して干渉が大きく、2つの出来事を分離する必要性が大きいためとしている。しかし、temporal lag を用いた時間的順序記憶の研究では、lag が大きくなるに伴い、テスト期に提示される2項目間に見本期で提示されていた項目数と、2項目間の見本期での時間間隔の両方が増加していた。つまり、temporal lag の大きさには提示項目数と項目提示間隔という2つの要因が含まれていた。そのため、時間的順序記憶課題の成績には、2項目間に提示されていた項目数または2項目間の時間間隔のいずれか、あるいはその両方が影響を及ぼしている可能性がある。しかし、どの要因が影響しているのかは、これまでに明らかになっていない。

Temporal lag effect に影響すると考えられるもう一つの要因は、テスト期に提示される2項目の見本期の系列内での提示位置である。Wolff et al. (2006) は、それ以前の研究では、最も大きい lag のテスト項目対は見本期の最初と最後の項目からなる項目対のみであったことが、大きな temporal lag effect を生起させていた可能性を示唆した。Temporal lag を用いた時間的順序記憶課題では、最も大きい lag ではテスト期には見

本期の最初と最後の項目から成る項目対しか提示されないが、その他の lag では見本期の最初または最後の項目のみを含む項目対、または、いずれも含まない項目対という複数の項目の組み合わせが存在し、lag が小さいほど含まれるテスト項目対は多くなる。しかし、これまでに同じ lag サイズの項目対の成績を比較した研究はほとんどない。

以上のことから、本研究では、第 1 に、テスト期に提示される 2 項目間に見本期で提示されていた項目数、2 項目の提示間隔が、ラットの時間的順序記憶に及ぼす影響について検討することを、第 2 に、temporal lag effect と各 lag を構成するテスト項目対による成績の差について検討することを目的とし、8 方向放射状迷路を用いた時間的順序弁別課題を行なった。第 3 章では、見本期の項目提示間隔が時間的順序弁別課題の習得に及ぼす影響について検討した。第 1 節（実験 1）では 3 本、第 2 節（実験 2）では 5 本のアームを見本期の最初と最後に提示するアームの提示間隔が 4 分または 40 分となるよう、一定の間隔で順に提示し、テスト期に見本期の最初と最後のアームの出現順序の弁別を行なう課題を訓練した。第 4 章（実験 3）では、訓練時の見本期での提示項目数が時間的順序弁別課題の習得に及ぼす影響について検討した。見本期では 2 本、3 本、または 5 本のアームが、最初と最後のアームの提示間隔がいずれも 4 分になるよう、一定の間隔で順に提示され、テスト期には見本期の最初と最後に提示されていたアームの出現順序を弁別する課題を訓練した。第 5 章では、同じ lag サイズのテスト項目対の成績比較を行い、temporal lag effect について検討を行った。第 4 章までの実験では、テスト期に提示される 2 項目間に見本期での提示項目数、および時間間隔を統制するために、テスト期に提示される 2 項目は必ず見本期の最初と最後の項目であった。そこで、第 1 節（実験 4）では 3 本、第 2 節（実

験 5) では 5 本のアームを用いた時間的順序弁別課題で、各 lag を構成するテスト項目対の記憶をテストした。

## 第2節 本研究における一般的方法

### 1. 被験体

Wistar-Imamichi 系雄ラット 49 匹を用いた。実験開始時に 9-13 週齢、体重は 213 - 431g であった。実験期間を通して体重が自由摂食時の 80 - 85% に維持されるよう食餌制限を行なった。水の摂取は自由であった。被験体は 12 時間周期の明暗サイクル下で個別飼育された。全ての実験は明期 (8:00 - 20:00h) に行なった。なお、本研究のすべての動物実験は、筑波大学動物実験委員会の承認を得て行った。

### 2. 時間的順序弁別課題

**装置** 灰色塩化ビニール製高架式 8 方向放射状迷路 (Fig. 1) を用いた。迷路は、中央プラットホーム (直径 35 cm) 及び、そこから放射状に延びた 8 本のアーム (60 × 12 cm) で構成されていた。各アームの壁の高さは中央プラットホームから 12 cm の距離までは 12 cm、それより先は 4 cm であった。各アームの先端には報酬ペレット (45 mg ペレット ; Bio-Serv, NJ) を入れる餌皿 (直径 3 cm、深さ 1 cm) が設置されていた。プラットホームと各アームは、透明プレキシガラス製のギロチンドアで区切られており、各ドアは天井から吊るされた釣り糸で実験者が個別に開閉することができた。迷路は床から 50 cm の高さに設置されていた。迷路の周りには、ポスター、机、ぬいぐるみ等の視覚的手が



Fig. 1 Photograph of the elevated 8-arm radial maze used in this study.



かりを設置した。これらの視覚的手がかりと実験者の位置は、実験期間を通して一定であった。中央プラットフォーム上の照度は 750 lx であった。

待機ボックスとして黒色ステンレス製の箱 (22 × 40 × 17 cm) を使用した。

**ハンドリング・装置馴化** 訓練開始前に、ハンドリングと装置馴化を1日1回3日間行なった。ハンドリングは1匹につき5分間行なった。装置馴化は全てのアームのギロチンドアを開けた状態で行なった。1日目と2日目は、5匹ずつ集団で行なった。中央プラットフォーム及びアームの入り口周辺に報酬ペレットを1匹につき約20粒散布し、被験体を装置内に入れ20分間自由探索させた。3日目の装置馴化は1匹ずつ行なった。中央プラットフォーム及びアームの入り口周辺に報酬ペレットを1匹につき約20粒散布し、被験体が全ての報酬ペレットを摂取するか20分経過するまで行なった。

**時間的順序弁別課題** 各試行は見本期とテスト期から構成されていた。見本期では複数のアームを一定の間隔で順に提示した。各アームの餌皿に報酬ペレットを1粒ずつ置いた。試行開始の約5秒前に、被験体を全てのアームのドアを閉じた状態で中央プラットフォームに入れた。1番目のアームのドアを開き、試行を開始した。アームのドアが開くと、被験体はアームに進入し、アーム先端で報酬を獲得した。被験体がアームに進入するとドアは閉じられた。被験体は、報酬獲得の約10秒後に待機ボックスに移された。2番目のアーム提示の約10秒前に、被験体は再びすべてのドアが閉じられた状態で中央プラットフォームに入れられ、2番目のアームのドアが開くと、アームに進入し報酬を得た。同様の手続きが最後のアーム提示まで繰り返された。被験体は最後のアームで報

酬を獲得すると、約 10 秒後に待機ボックスに移された。見本期での使用アーム及びアーム提示順序は試行毎にランダムであった。また、見本期には場所の隣り合うアームが連続して提示されることはなかった。

見本期の最後のアーム提示の 1 分後にテスト期を開始した。テスト期開始約 10 秒前に、被験体はすべてのドアが閉じられた状態で中央プラットフォームに入れられた。テスト期には、見本期に提示されていたアームのうち 2 本が同時に開かれた。この時、見本期でより先に提示されていたアームの餌皿にのみ報酬ペレットが 1 粒入れられていた。被験体がどちらかのアームに進入すると、両方のアームのドアが閉じられた。被験体の四肢がアームに入った時点でそのアームを選択したと判断した。正選択は被験体が見本期でより先に提示されていたアームを選択することとした。正選択の場合は餌強化されたが、誤選択の場合には報酬は得られず、そのまま試行を終了した。テスト期に提示される 2 本のアームは場所の隣り合わない 2 本のアームであった。この試行を 1 日 2 試行行なった。

### 第3章 時間的順序記憶の習得に及ぼす項目提示間隔の効果

#### 第1節 3項目の時間的順序弁別課題での項目提示間隔の効果【実験1】

##### 目的

これまで、動物の時間的順序記憶は様々な手法を用いた評価が行われてきた。その中でも空間及び匂い刺激を用いた、複数の項目を提示し、その中の2項目の出現順序を弁別する時間的順序記憶課題では、lagの大きい2項目の順序弁別のほうが、lagの小さい2項目の順序弁別と比較して容易であるという“temporal lag effect”が報告されてきた（Chiba et al., 1994, 1997; Long & Kesner, 1995; Gilbert et al., 2001; Fortin et al., 2002; Kesner et al., 2002; Marquis et al., 2003; Ergorul & Eichenbaum, 2004; Wolff et al., 2006）。しかし、これらの先行研究では、temporal lagの大きさには項目数と時間間隔という2つの要因が含まれていた。そのため、時間的順序記憶の成績に2項目間の提示項目数、項目提示間隔のどちらが影響しているのかは明らかでない。

本実験では、項目提示間隔が時間的順序記憶に及ぼす影響について、見本期に3項目が提示される時間的順序弁別課題を用いて検討した。見本期に3項目を、最初と最後の項目の提示間隔が4分または40分となるよう提示し、テスト期に、見本期の最初と最後の項目を提示する課題を行った。これにより、2項目間に見本期で提示されていた項目数は同じだが、提示間隔のみ異なるよう設定することで、項目提示間隔の影響について検討した。

## 方法

### 被験体

Wistar-Imamichi 系雄ラット 11 匹 (4-min 群: n= 5; 40-min 群: n=6) を用いた。

### 手続き

**時間的順序弁別課題習得訓練** 見本期には 3 本のアームを一定の間隔で提示した。アーム提示間隔は 4-min 群では見本期の最初と最後のアームの間隔が 4 分 (各 2 分)、40-min 群では 40 分 (各 20 分) となるよう設定した。つまり、両群ともテスト期に提示される 2 本のアームの間に見本期で提示されていたアームの数は同じであったが、提示間隔は群間で異なっていた (Fig. 2A)。この試行を 1 日 2 試行、50 日間 (計 100 試行) 行なった。試行間隔 (ITI) は 1-1.5 時間であった。

### 統計的分析

平均正選択率の推移、ラットがテストされた 2 つの項目について全く順序を弁別できないと仮定した時の理論値 (50%) との比較、課題習得匹数、課題習得までの試行数について分析を行なった。平均正選択率は、群を被験体間要因、ブロックを被験体内要因とする 2 要因分散分析を用いて分析を行なった。順序の弁別が全くなされていないと仮定した場合の理論値との成績の比較を行うために、各被験体の全 100 試行の正選択率の平均を理論値 (50%) と 1 サンプルの t 検定を用いて比較した。

全ての群で計 100 試行の訓練を行なったが、課題習得匹数、課題習得までの試行数の分析を行なうために、課題習得基準を設定した。課題習得基準は連続した 10 試行中 8 試行以上の正選択が 2 回連続することとし

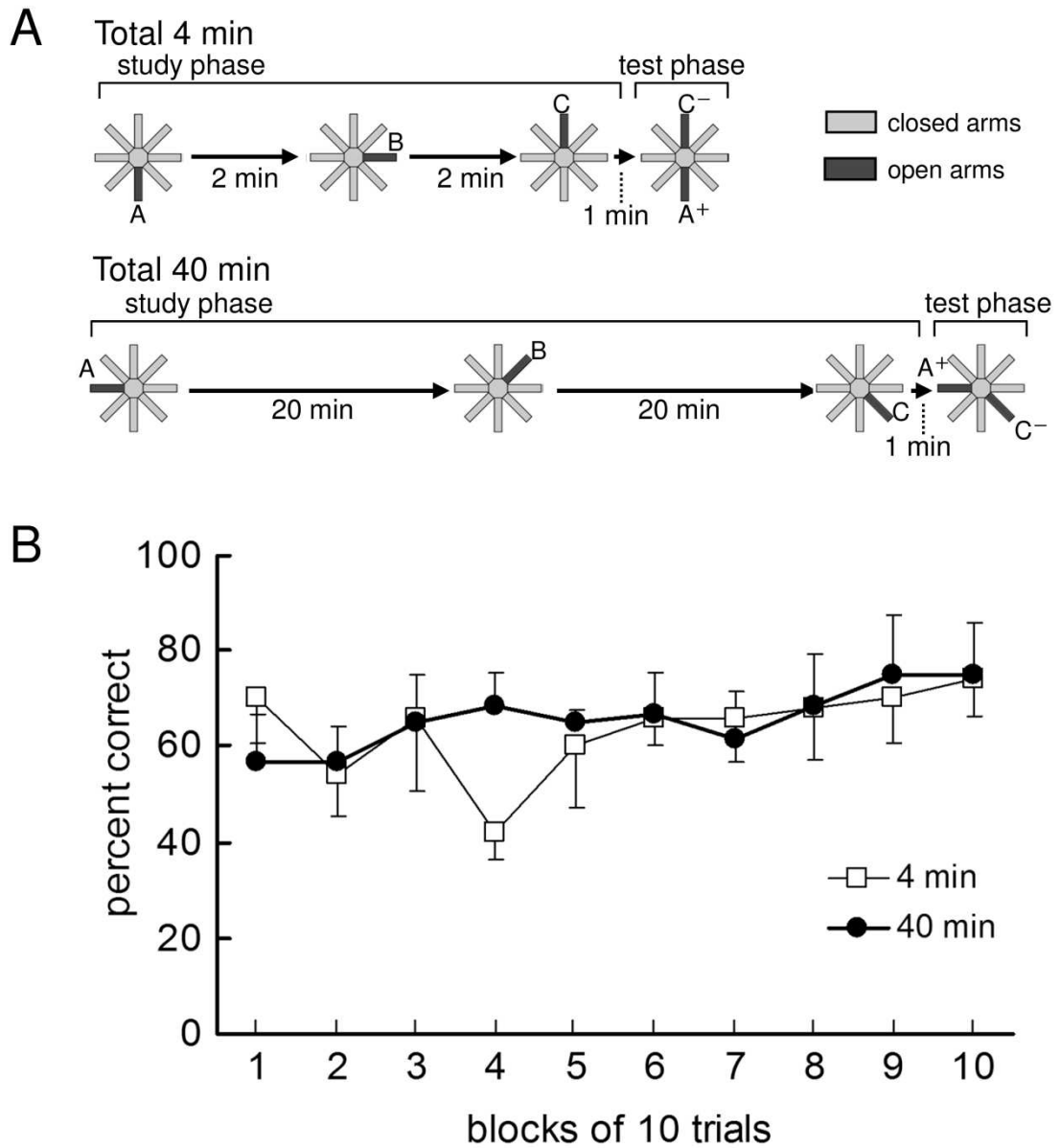


Fig. 2 (A) Paradigm of temporal order discrimination task used in experiment 1 to test the effect of interval length in the study phase. There were two groups of different interval, and typical procedures in 4-min group and 40-min group are shown. + and – in the test phase represent rewarded and non-rewarded arms, respectively. (B) Acquisition process of each group in experiment 1. Mean percent correct responses ( $\pm$  SEM) in the test phase are shown at each block of 10 trials.

た。群ごとの課題習得匹数の比較を  $\chi^2$  検定を用いて行なった。課題習得までの試行数は Mann-Whitney の U 検定を用いて分析を行なった。100 試行の訓練で課題を習得できなかった被験体については、課題習得までの試行数を 100 試行とみなして分析を行なった。

## 結果

Fig. 2B に両群のブロック毎の正選択率の推移を示した。2 要因の分散分析の結果、ブロック、群の主効果、交互作用は得られなかった。全 100 試行の平均正選択率の成績を順序の弁別が全くなされていない場合の理論値 (50%) と比較したところ、4-min 群、40-min 群ともに理論値以上の成績であった (4-min:  $t(4) = 3.48, p < 0.05$ ; 40-min:  $t(5) = 3.15, p < 0.05$ )。

課題習得匹数と課題習得までの試行数の中央値を Table 1 に示した。 $\chi^2$  検定の結果、課題を習得できた被験体の割合に群間で差はなかった。Mann-Whitney の U 検定の結果、課題習得までの試行数に群間で差はなかった。

## 考察

3 項目の時間的順序弁別課題において、4-min 群と 40-min 群の間に成績の差は見られず、また課題習得までの試行数、課題習得匹数も群間に差はなかった。これらの結果から、見本期に 3 項目を提示する条件では、見本期での項目提示間隔は時間的順序記憶の成績に影響しないことが示唆された。

Temporal lag の大きさには項目数と時間間隔という 2 つの要因が含まれていたが、本実験では群間でテスト期に提示する 2 項目間に見本期で

Table 1 Number of animals that reached the learning criterion of 2 successive completions of more than 8 correct choices out of 10 continuous trials, and median number of trials to criterion in each group in experiment 1.

Group	N of rats that reached the criterion (%)	Median number of trials to criterion ( $\pm$ quartile deviation)
4-min (n= 5)	3 (60 %)	72.0 $\pm$ 20.0
40-min (n= 6)	4 (66.7 %)	92.0 $\pm$ 22.5

Number of trials to criterion was calculated from all rats in each group, in which scores of animals that did not attain the criterion within 100 trials were regarded as 100.

提示されていた項目数は変えず、時間間隔のみを変えた課題を行うことで、時間間隔が時間的順序記憶に及ぼす影響について検討を行った。8方向放射状迷路を用いた時間的順序記憶課題で **temporal lag effect** を報告した Gilbert et al. (2001) は、時間的に接近して提示されたアームよりも、離れて提示されたアームの方がよく記憶されたと想定されるため、lag が大きくなると順序弁別の成績が良くなった (**temporal lag effect** が生じた) とした。つまり、彼らはテストされる 2 項目間の時間間隔が長い方が時間的順序弁別は容易であるために、**temporal lag effect** が生じたと考えた。この考えが正しいのであれば、本実験では、時間的に離れて提示された 2 項目の順序判断 (40-min 群) のほうが、時間的に近い場合 (4-min 群) と比較して容易であると予想される。しかし、本実験の結果、4-min 群と 40-min 群の間に課題習得成績の差はなかった。この結果から、2 項目間の提示間隔を延長しても時間的順序記憶の成績は改善されない、つまり、時間的順序弁別の成績には項目間の時間間隔は影響しないと考えられる。そこで、時間的順序記憶に影響を与えると考えられるもう 1 つの要因である、見本期における提示項目数が重要である可能性が残されている。また、提示項目数と項目提示間隔の両方が重要である場合も考えられ、その場合には、見本期により多くの項目を提示し、かつ項目提示間隔も長い方が時間的順序弁別が容易であると考えられる。以上のことから、本実験により、時間的順序記憶の成績に、見本期の項目提示間隔は影響しないことが示唆されたが、見本期での提示項目数を増やした課題を用いてさらに検討を行う必要がある。



## 第2節 5項目の時間的順序弁別課題での項目提示間隔の効果【実験2】

### 目的

第1節（実験1）で行なった、3項目の時間的順序弁別課題より、多くの項目が提示される5項目の時間的順序弁別課題を行った。見本期の最初と最後の項目の提示間隔を4分または40分とし、テスト期に見本期の最初と最後に提示されていた項目の順序判断を行わせることで、項目提示間隔が時間的順序弁別課題の習得に及ぼす効果を検討した。

### 方法

#### 被験体

Wistar-Imamichi 系雄ラット 11 匹（4-min 群：n= 5；40-min 群：n=6）を用いた。

#### 手続き

**時間的順序弁別課題習得訓練** 見本期には5本のアームを一定の間隔で提示した。アーム提示間隔は4-min 群では見本期の最初と最後のアームの間隔が4分（各1分）、40-min 群では40分（各10分）となるよう設定した。テスト期には見本期の最初と最後に提示されていたアームが提示されたため、両群とも2本のアームの間に見本期で提示されていたアームの数は同じだが、時間間隔は異なっていた（Fig. 3A）。この試行を1日2試行、50日間（計100試行）行なった。ITIは1-1.5時間であった。

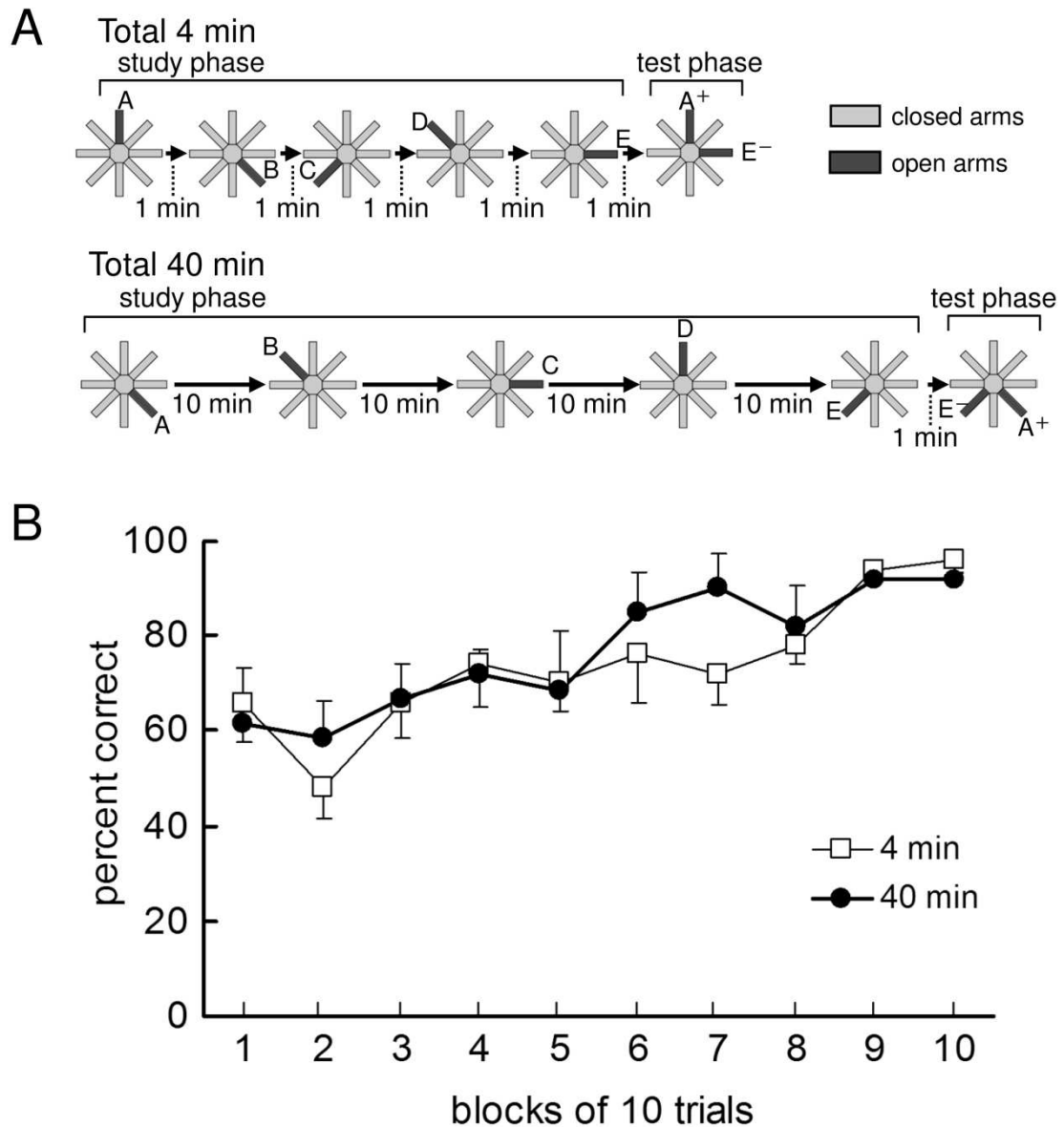


Fig. 3 (A) Paradigm of temporal order discrimination task used in experiment 2 to test the effect of interval length in the study phase. There were two groups of different interval, and typical procedures in 4-min group and 40-min group are shown. + and – in the test phase represent rewarded and non-rewarded arms, respectively. (B) Acquisition process of each group in experiment 2. Mean percent correct responses ( $\pm$  SEM) in the test phase are shown at each block of 10 trials.

## 統計的分析

平均正選択率の推移と課題習得までの試行数について、実験 1 と同様の分析を行なった。

## 結果

Fig. 3B に両群のブロック毎の正選択率の推移を示した。2 要因の分散分析の結果、ブロックの主効果が得られた ( $F(9, 81) = 7.16, p < 0.01$ )。群の主効果及び、交互作用は得られなかった。

課題習得匹数と課題習得までの試行数の中央値を Table 2 に示した。両群とも全ての被験体が課題を習得できた。Mann-Whitney の U 検定の結果、課題習得までの試行数には群間での差は見られなかった。

## 考察

5 項目の時間的順序弁別課題では、第 1 節（実験 1）で行った見本期に 3 項目が提示される課題と同様、4-min 群、40-min 群で課題習得過程に差は見られなかった。また、本実験では両群とも全ての被験体が 100 試行以内に課題を習得でき、課題習得試行数も群間での差はなかった。これらの結果から、5 項目の時間的順序弁別課題においても、見本期で 3 項目が提示される課題（実験 1）と同様に、見本期での項目提示間隔は課題習得に影響しないことが示唆された。

Table 2 Number of animals that reached the learning criterion of 2 successive completions of more than 8 correct choices out of 10 continuous trials, and median number of trials to criterion in each group in experiment 2.

Group	N of rats that reached the criterion (%)	Median number of trials to criterion ( $\pm$ quartile deviation)
4-min (n= 5)	5 (100 %)	44.0 $\pm$ 9.0
40-min (n= 6)	6 (100 %)	53.0 $\pm$ 9.0

Number of trials to criterion was calculated from all rats in each group, in which scores of animals that did not attain the criterion within 100 trials were regarded as 100.

### 第3節 時間的順序記憶の習得に及ぼす項目提示間隔の効果（実験1, 2） に関する考察

第1節（実験1）では、見本期に3項目が提示される時間的順序弁別課題を、見本期の最初と最後の項目の提示間隔を4分（4-min群）または40分（40-min群）として行った。その結果、両群とも順序の弁別が全くなされていないと仮定した場合の理論値（50%）以上の成績ではあったものの、100試行の中で成績の上昇傾向は見られず、課題習得過程に差は見られなかった。第2節（実験2）では、見本期に5項目が提示される時間的順序弁別課題を、見本期の最初と最後の項目の提示間隔を4分（4-min群）または40分（40-min群）に設定して行った。その結果、両群とも全ての被験体が課題を習得でき、課題習得過程に群間で差は見られなかった。つまり、見本期に3項目が提示される課題、5項目が提示される課題、いずれにおいても4-min群と40-min群では課題習得に差はなかった。実験1、実験2の結果から、時間的順序記憶には項目提示間隔は影響しないことが示唆された。

見本期に3項目が提示される課題（実験1）では、項目提示間隔に関わらず、100試行の中で成績の上昇は見られなかったのに対し、5項目の課題（実験2）では、試行が進むにつれ記憶成績が上昇し、すべての被験体が課題を習得できた。つまり、見本期での提示項目数が多い課題の方が順序弁別は容易であった可能性が高い。このことから、時間的順序記憶において見本期の提示項目数が重要な役割を果たすということが示唆された。そのため、見本期での提示項目数の影響を直接検討する必要がある。

本実験では、見本期での項目提示間隔を変えたことにより、見本期の

最初に提示されていた項目の記憶の強さが異なっていたと考えることもできる。記憶の強さは、時間経過に伴い徐々に弱まると想定される。そのため、ラットが41分前に経験した見本期の最初のアームへの進入についての記憶(40-min群)は、5分前のアーム進入についての記憶(4-min群)と比較して、時間経過に伴い減衰していた可能性がある。しかし、見本期ーテスト期間隔は4-min群、40-min群いずれにおいても1分と同じ長さであったため、見本期の最後に提示されたアームへの進入に関する記憶の強さは4-min群でも40-min群でも同じはずである。先行研究では、連続して提示された5つの匂い系列のそれぞれの匂いについての再認記憶を測定したところ、系列内の前半に提示されていた項目と比較して、後半に提示された項目の記憶成績が良く、記憶の強さに系列内で差があることが示唆されている (Fortin et al., 2002; Wolff et al., 2006)。

時間的順序記憶課題では、系列内での各提示項目の記憶強度の差を利用することで、時間的順序の弁別を行なうことも可能である。4-min群での見本期の最初と最後に提示された項目の記憶強度の差は、40-min群と比較して、小さくなっていると考えられる。もし、ラットがこの記憶強度の差を利用して順序の弁別を行なっていたなら、4-min群と比較して、40-min群の課題の方が容易であると考えられる。そのため、40-min群の記憶成績が4-min群と比較して良くなるはずである。しかし、実験1、実験2いずれにおいても、時間的順序弁別課題の習得過程には4-min群と40-min群の間に差は見られなかった。このことは、ラットは時間的順序の弁別の際、見本期で提示された各項目の記憶の強さを利用しているわけではないことを示唆しているといえよう。

ラットが系列内で提示された項目の出現順序の判断を行なう際に、記

憶の強さをを用いないことは、匂いを用いた時間的順序記憶の先行研究においても報告されている。Fortin et al. (2002) は、5つの匂い系列について、時間的順序記憶と、系列内の各匂いについての再認記憶を測定した。その結果、再認記憶については、系列後半の記憶成績が前半と比較して優れ、この系列内での記憶強度の差は海馬損傷ラットでも維持されることを示した。しかし、時間的順序記憶については海馬損傷ラットで障害が見られた。すなわち、海馬損傷ラットでは、系列内で提示された匂いについての記憶強度の差は保持されているにも関わらず、時間的順序記憶の障害が生じた。このことから、彼らはラットが時間的順序記憶課題を行なう際に、各提示項目の記憶の強さに基づいて時間的順序の弁別を行っているのではないということを示唆した。

時間的順序記憶に関与すると考えられる2つの要因、提示項目数と項目提示間隔のうち、実験1、実験2の結果から、見本期における項目提示間隔は時間的順序記憶にとって重要な要因ではないことが示唆された。さらに、見本期での提示項目数が時間的順序の弁別に影響を及ぼす可能性が示唆された。また、ラットが時間的順序の弁別を行う際に、系列内の各項目についての記憶強度の差は用いられないということが示唆された。

## 第4章 時間的順序記憶の習得に及ぼす提示項目数の効果【実験3】

### 目的

時間的順序記憶に影響すると考えられる2つの要因、提示項目数と項目提示間隔に関して、第3章（実験1、実験2）では時間的順序記憶に見本期での項目提示間隔は影響しない可能性が示され、一方で提示項目数が重要である可能性が示唆された。そこで本実験では時間的順序弁別課題の習得に、見本期で提示されていた項目数が及ぼす影響を調べることを目的に実験を行なった。そのために、見本期では2本、3本または5本のアームが一定の間隔で提示され、項目提示間隔は、いずれも最初と最後のアームの間隔が4分になるよう設定された。そして、テスト期では見本期の最初と最後に提示されていたアームの出現順序を弁別させた。テスト期に提示される2項目の間に見本期で提示されていた項目数は異なるが、提示間隔は同じになるよう設定することで、提示項目数の影響について検討することを可能にした。

### 方法

#### 被験体

Wistar-Imamichi系雄ラット27匹（2-item群：n=8；3-item群：n=9；5-item群：n=10）を用いた。

#### 手続き

**時間的順序弁別課題習得訓練** 見本期には、2-item群では2本のアームを、3-item群では3本のアームを、5-item群では5本のアームを一定の間隔で提示した。見本期での項目提示間隔は、全ての群で最初と最



後のアームの提示間隔が 4 分となるよう設定した。そして、テスト期には見本期の最初と最後に提示されていたアームの出現順序の弁別を行わせた。つまり、テスト期に提示される 2 本のアームの間に見本期で提示されていたアームの数は異なるが、時間間隔は同じであった (Fig. 4A)。この試行を 1 日 2 試行、50 日間 (計 100 試行) 行なった。ITI は 1-1.5 時間であった。

### 統計的分析

平均正選択率の推移、課題習得匹数、課題習得までの試行数について分析を行なった。平均正選択率の分析を実験 1 と同様の方法で行った。ただし、分散分析の結果、群間に有意差が見られた場合には Tukey の HSD 法による多重比較を行なった。

課題習得匹数、課題習得までの試行数についての分析を行なうために、実験 1 と同様の課題習得基準を設定した。課題習得匹数の分析を実験 1 と同様に行った。課題習得までの試行数は Kruskal-Wallis の H 検定を用いて分析を行なった。H 検定の結果、有意差が見られた場合には、Steel-Dwass 法による多重比較を行なった。課題習得までの試行数は、100 試行の訓練の間に課題を習得できなかった被験体については、課題習得までの試行数を 100 試行とみなして分析を行なった。

### 結果

Fig. 4B に群ごとの各ブロックにおける正選択率の推移を示した。2 要因の分散分析の結果、群 ( $F(2, 24) = 7.91, p < 0.01$ ) とブロック ( $F(9, 216) = 5.69, p < 0.01$ ) の主効果が得られた。交互作用は有意ではなかった。多重比較の結果、5-item 群の成績が 3-item 群 ( $p < 0.05$ )、2-item



群 ( $p < 0.01$ ) と比較して有意に高かった。

課題習得匹数と課題習得までの試行数の中央値を Table 3 に示した。 $\chi^2$  検定の結果、課題を習得した被験体の割合は群により有意に異なっていた ( $\chi^2(2)=8.19, p < 0.05$ )。Kruskal-Wallis の H 検定の結果、課題習得までの試行数は群間で有意な差が認められた ( $H(2)=6.92, p < 0.05$ )。多重比較の結果、5-item 群での課題習得までに要した試行数が、2-item 群と比較して少ない傾向にあることが示された ( $p < 0.1$ )。

### 考察

本実験の結果、5-item 群の成績が他の 2 群と比較して最も高かった。さらに 5-item 群では課題習得までの試行数が他の群と比較して少ない傾向にあった。つまり、見本期の最初と最後の項目の時間的順序弁別は、見本期の長さが同じである時、提示項目数が多いほうが容易であったといえる。この結果から、テスト期に提示される 2 つの項目間に見本期で提示されていた項目数が時間的順序記憶に影響することが示唆された。

8 方向放射状迷路を用いた時間的順序記憶課題で temporal lag effect を報告した Gilbert et al. (2001) は、テストされる 2 項目間の時間間隔の違いが、記憶成績に影響するために temporal lag effect が生じると考えた。しかし、本実験の結果、テスト期に提示する 2 項目間の時間間隔は同じであっても、間に提示されていた項目数が多い方が順序弁別の成績が良いことが示された。これは、時間的順序記憶においては順序弁別を行う 2 項目間の時間間隔ではなく、むしろ項目数が重要であるということを示唆している。

見本期での提示項目数の多いほうが時間的順序の弁別が容易であることは、テスト期に提示される 2 つの項目の親近性 (familiarity) の差に

Table 3 Number of animals that reached the learning criterion of 2 successive completions of more than 8 correct choices out of 10 continuous trials, and median number of trials to criterion in each group in experiment 3.

Group	N of rats that reached the criterion (%)	Median number of trials to criterion ( $\pm$ quartile deviation)
2-item (n= 8)	1 (12.5 %)	100.0 $\pm$ 0.0
3-item (n= 9)	4 (44.4 %)	100.0 $\pm$ 3.5
5-item (n= 10)	8 (80 %)	63.5 $\pm$ 12.6

Number of trials to criterion was calculated from all rats in each group, in which scores of animals that did not attain the criterion within 100 trials were regarded as 100.

よって説明可能である。2つの見本試行と1つのテスト試行から構成される自発的探索を用いた時間的順序記憶課題では、見本試行では2つの同一物体が各試行で提示され(第1見本試行:A, A; 第2見本試行:B, B)、テスト試行では各見本試行からの物体が1つずつ同時に提示される(第1見本試行の物体1つと第2見本試行の物体1つ:A, B)。この時、動物はより先に提示されていた物体である、第1見本試行で提示されていた物体を多く探索することが報告されている(Hannesson et al., 2004a; Hotte et al., 2005; Barker et al., 2007; Barker & Warburton, 2011a,b)。この課題では、2つの familiar な物体(最初に提示された“古い”物体、“old” object と、2番目に提示された“最近の”物体、“recent” object)の弁別能力が必要である(Barker & Warburton, 2011a)。本研究で用いた8方向放射状迷路による時間的順序弁別課題において、テスト期に提示される2本のアームは見本期の際に一度入ったことのあるアームである。そのため、テスト期に提示される2本のアームは両方とも被験体にとって familiar なアームである。見本期で複数の項目が提示された場合、提示項目の親近性は次に他の項目が提示されることによって弱まると考えられる。すなわち、見本期で多くの項目が提示されるほど、最初に提示された項目の親近性は弱くなる。しかし、見本期の最後に提示された項目とテスト期の間には項目提示は無い。そのため最後の項目の親近性は見本期での提示項目数に関わらず変化しないはずである。よって、見本期の最初と最後に提示されていた項目の親近性の差は 5-item 群で最も大きくなると考えられる。したがって時間的順序の弁別を行なうために、この2項目間の親近性の差をラットが用いているのであれば、見本期の提示項目数が多いほうが時間的順序の弁別が容易であることを説明することができると考えられる。これまでに自発的探索を用いた課題

では、時間的順序記憶には親近性の弁別が重要であるとされている (Barker & Warburton, 2011a)。しかし、見本期に複数の項目が提示される 8 方向放射状迷路を用いた時間的順序弁別課題の遂行において、項目間の親近性の差が重要であるかどうかはこれまでに報告されていない。

親近性の強さは、新奇性の強さと関連があると考えられる。進入したアームへの親近性が弱くなることは、そのアームに進入したという感覚が弱まることである。そのため、一度進入したアームであっても、親近性が弱いアームは、まだ進入していない、すなわち新奇なアームであると判断される可能性が高くなる。見本期の最初と最後に提示された項目間で親近性に差があるのかを調べるためには、新奇性の弁別を行う課題が考えられる。すなわち本実験と同様の手続きで見本期に 2 本、3 本、5 本のアームを提示し、テスト期に見本期の最初のアームあるいは最後のアームと、見本期に提示していない新奇なアームとを対にして同時提示し、新奇性の弁別を行わせる方法である。もし、見本期の最初と最後の項目間に親近性の差があれば、親近性のより弱いと考えられる見本期最初のアームと、新奇なアームの間の弁別の方が、親近性のより強いと考えられる見本期最後のアームと新奇なアームの間の弁別と比較して、より困難であると予測される。

本実験により、時間的順序記憶における、見本期の提示項目数の重要性が示唆された。さらに、ラットが課題遂行において項目の親近性を利用している可能性が示唆された。

## 第5章 時間的順序弁別課題での temporal lag effect の検討

### 第1節 3項目の時間的順序弁別課題での temporal lag effect の検討【実験4】

#### 目的

時間的順序記憶課題で報告されてきた temporal lag effect に影響を与えると考えられる要因の1つに、テスト期で提示される2項目の、見本期での系列内位置がある。Temporal lag を用いた時間的順序記憶課題では、最も大きい lag で提示されるのは見本期の最初と最後に提示されていた項目の項目対のみであるが、その他の lag には見本期の系列の最初もしくは最後の項目を含む、または両方とも含まない、複数のテスト項目対が含まれており、lag が小さくなるほど含まれる項目対の数は多くなっていた。しかし、これまでに同じ lag サイズ内の項目対の成績を比較した研究はほとんどない。そこで、本実験では3項目の時間的順序弁別課題で、lag 0, lag 1 を構成する全てのテスト項目対でのテストを行い、各 lag 内の項目対の成績を比較した。それにより、見本期の系列内での項目提示位置が時間的順序記憶の成績と temporal lag effect の生起に及ぼす影響について検討した。

#### 方法

##### 被験体

実験3の3-item群の中からランダムに5匹を用いた。

## 手続き

**時間的順序弁別テスト** 時間的順序弁別テストを1日2試行行なった。1試行目は訓練時（実験3の3-item群の手続き）と同様に、見本期に3本のアームを、最初に提示したアームと最後に提示したアームの提示間隔が4分となるように一定の間隔（2分）で提示し、テスト期には見本期の最初と最後に提示されていたアーム（lag 1: A vs C）を同時提示した。2試行目は、見本期は1試行目と同様であったが、テスト期には1試行目とは異なるテスト項目対、lag 0（A vs B, B vs C）からランダムに1つを提示した（Fig. 5）。この試行を12日間、つまりlag 1は計12試行、lag 0の各テスト項目対はそれぞれ6試行ずつ行った。

## 統計的分析

Lag 0に含まれる2つの項目対の成績比較及び、lag 0とlag 1の平均正選択率を比較するための分析を行なった。Lag 0の2つの項目対の正選択率を対応のあるt検定を用いて比較した。Lag 0とlag 1の成績を比較するために、lag 0を構成する2つのテスト項目対（A vs B, B vs C）の正選択率を平均することによってlag 0の平均正選択率を算出した。Lag 0とlag 1の平均正選択率について、対応のあるt検定を用いて分析を行なった。

## 結果

Fig. 6Aに各テスト項目対の正選択率を示した。Lag 0の2つの項目対（A vs B, B vs C）の正選択率を対応のあるt検定で比較した結果、A vs BとB vs Cの成績の間に有意差はなかった。Lag 1, lag 0の正選択率をFig. 6Bに示した。対応のあるt検定の結果、lag 1とlag 0の成績



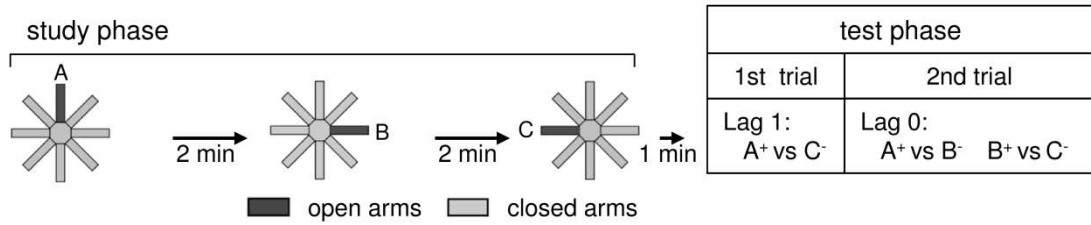


Fig. 5 Paradigm of temporal order discrimination task used in experiment 4. In the test phase, lag 1 was conducted in the first trial of the day and each pair of lag 0 was conducted in the second trial. + and - in the test phase represent rewarded and non-rewarded arms, respectively.

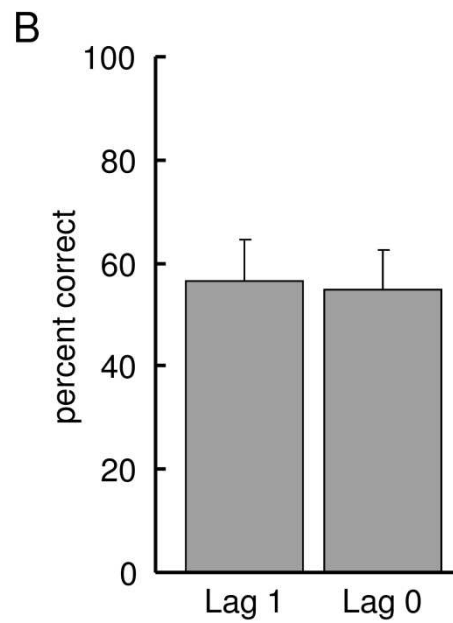
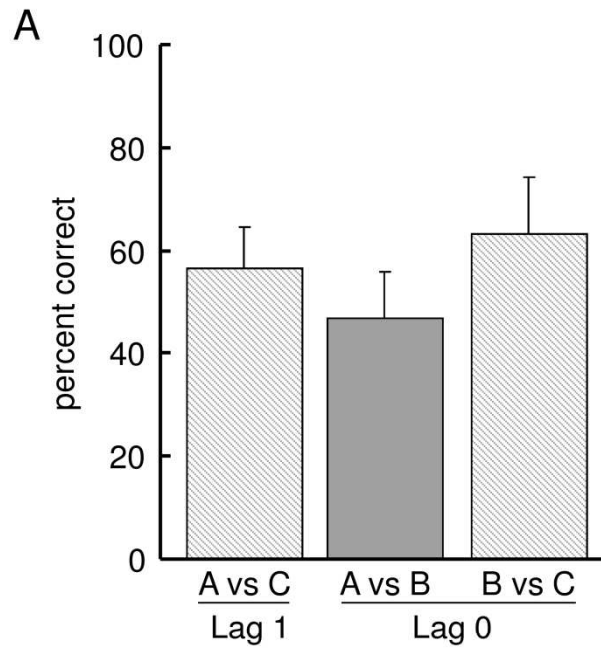


Fig. 6 Temporal order discrimination performance in each lag condition in experiment 4. (A) Mean percent correct responses ( $\pm$  SEM) in lag 1 conducted in the first trial of the day and those in each pair of lag 0 conducted in the second trial are separately shown. (B) To confirm the temporal lag effect, scores of each pair from the same lag were averaged.

の間に有意差はなかった。

### 考察

Lag 0 を構成する 2 つのテスト項目対の成績の間に差は見られなかった。また、lag 0 と lag 1 の成績を比較したが成績の差はなく、temporal lag effect は得られなかった。

本実験では 1 日の 2 試行のうち、1 試行目は訓練時（実験 3）と同じく、見本期の最初と最後に提示されていた項目 A vs C (lag 1) をテスト項目対として用い、2 試行目はそれ以外の lag 0 の 2 つの項目対 (A vs B, B vs C) のうち、いずれかを提示するという方法で行なった。本実験で用いた被験体の、時間的順序弁別訓練（実験 3）の最後の 10 試行の平均正選択率は 78% であったが、訓練時（実験 3）と同じ手続きで行なった、1 試行目 (lag 1: A vs C) の平均正選択率は 5 匹中 4 匹で 60% 以下にまで低下していた。見本期の提示項目数が時間的順序記憶の習得に及ぼす影響について検討した実験 3 では、見本期に 3 項目が提示される課題は 5 項目が提示される課題と比較して有意に成績が低かった。この実験 3 の結果から、本実験の 3 項目の時間的順序弁別課題は被験体にとって困難な課題であると考えられる。そのため、3 項目の時間的順序弁別課題が十分習得できていない被験体に、2 試行目でこれまでとは異なる課題を行ったことにより、さらなる成績低下が生じたのではないかと考えられる。そのため、十分に課題が習得できる課題を用いて同様の検討を行う必要がある。

見本期に提示される項目が 3 つの場合、テスト項目対には lag 0 と lag 1 という 2 種類の temporal lag があるが、全てのテスト項目対は見本期系列の最初または最後の提示項目を含む組み合わせである。Wolff et al.

(2006) はそれ以前に行われてきた時間的順序記憶課題では、最も大きい lag は見本期の最初と最後の項目を含むテスト項目対のみであったために、大きな temporal lag effect が生じた可能性を指摘している。したがって、テスト期で提示される 2 項目の見本期の系列内での提示位置が成績に影響していたのかどうかを検討するためには、系列の中間項目のみで構成されるテスト項目対が含まれる課題を行なうべきであると考えられる。

見本期に 3 項目が提示される時間的順序弁別課題は、課題が被験体にとって困難であること、また、含まれるテスト項目対の種類が少ないことから、本実験では lag を構成するテスト項目対の成績比較および、temporal lag effect にテスト期に提示される項目の見本期での提示位置が及ぼす効果について十分に検討することはできなかった。これらの検討には、被験体が十分に課題を習得でき、より多くのテスト項目対が含まれる、5 項目の時間的順序弁別課題を用いてさらに検討する必要がある。

## 第 2 節 5 項目の時間的順序弁別課題での temporal lag effect の検討

### 【実験 5】

#### 目的

第 1 節（実験 4）では、見本期に 3 項目が提示される時間的順序弁別課題を行ない、各 lag を構成するテスト項目対の成績比較を行うことで、テスト期に提示する 2 項目の見本期での系列内位置が temporal lag effect に与える影響について検討した。しかし、訓練時と同様の手続き

で行なった 1 試行目での成績が低下しており、さらに、3 項目の課題では各 lag に含まれるテスト項目対の組み合わせが少なく、系列の中間項目のみで構成されるテスト項目対が無かった。そのため、3 項目の時間的順序弁別課題では、lag を構成するテスト項目対の成績を比較することにより、テスト期に提示する 2 項目の見本期での系列内位置が temporal lag effect に及ぼす影響について十分に検討することはできなかった。そこで、本実験では 3 項目の時間的順序弁別課題よりも容易で、多くのテスト項目対を含む、見本期に 5 項目が提示される時間的順序弁別課題を行なった。見本期に 5 つの項目を提示することで、系列の最初または最後の項目だけでなく、中間の項目のみで構成されるテスト項目対も含む、より多くの項目対の成績比較が可能である。

## 方法

### 被験体

実験 2 の全ての被験体（4-min 群:  $n=5$ ; 40-min 群:  $n=6$ ）、実験 3 の 5-item 群（ $n=10$ ）の計 21 匹を用いた。実験 2 の 4-min 群と実験 3 の 5-item 群を 4-min 条件（ $n=15$ ）、実験 2 の 40-min 群を 40-min 条件（ $n=6$ ）とした。

### 手続き

**時間的順序弁別課題習得訓練** 全ての被験体は実験 2 または実験 3 において、すでに時間的順序弁別課題の訓練を行っていた。しかし、100 試行の訓練の間に 80% の正選択率に達しない被験体もいた。そこで、課題習得基準に達していない被験体では、訓練時と同じ課題を 1 日 2 試行、課題習得基準に達するまで行った。

**時間的順序弁別テスト** 時間的順序弁別課題の習得基準に達した後、時間的順序弁別テストに移った。1日2試行行った。2試行とも、見本期は5本のアームを4-min条件では最初と最後のアームの間隔が4分(各1分)、40-min条件では40分(各10分)となるように、一定の間隔で提示した。テスト期は1試行目と2試行目で異なっていた。1試行目は各条件とも、それぞれ実験2および実験3の訓練時と同様に、見本期の最初と最後に提示されていた項目(lag 3: A vs E)を同時提示した。2試行目では、1試行目とは異なるテスト項目対、つまり、lag 1 (A vs C, B vs D, C vs E)、lag 2 (A vs D, B vs E)の5つのテスト項目対からランダムに1つを提示した(Fig. 7)。1日2試行を25日間、つまり、lag 3を25試行、lag 1, lag 2の各項目対はそれぞれ5試行ずつ行った。

### 統計的分析

全ての被験体は訓練で80%以上の正選択率に達した後テストに移ったが、一部の被験体はテストに移ってから、訓練時と同じ手続きで行なわれた1試行目(lag 3: A vs E)の成績が80%以下にまで低下した。そのため、分析には訓練時と同じ条件で行なわれた1試行目の平均正選択率が80%以上の被験体のみを使用した(4-min条件: n= 10; 40-min条件: n= 6)。

4-min条件、40-min条件それぞれについて、各lagを構成するテスト項目対及び、各lagの平均正選択率について分析を行なった。Lag 1の3つのテスト項目対(A vs C, B vs D, C vs E)の正選択率について、テスト項目対を被験者内要因とした1要因分散分析を行なった。分散分析の結果、有意差が見られた場合にはBonferroni法による多重比較を行なった。Lag 2の2つのテスト項目対(A vs D, B vs E)の正選択率につ

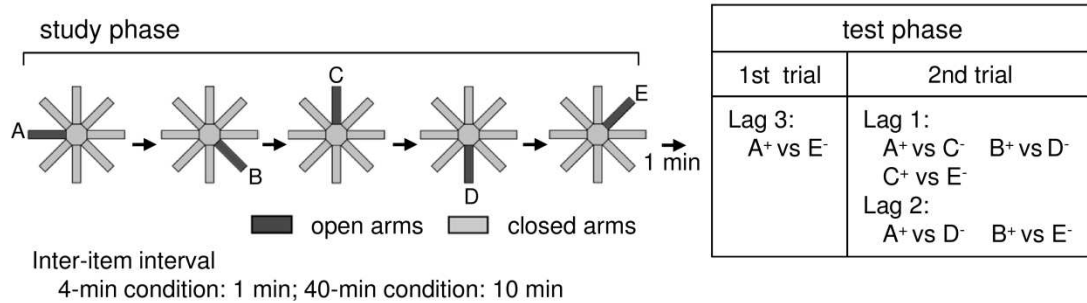


Fig. 7 Paradigm of temporal order discrimination task used in experiment 5. Inter-item interval was 1 min in 4-min condition and 10 min in 40-min condition. In the test phase, lag 3 was conducted in the first trial of the day and each pair of lag 1 and lag 2 was conducted in the second trial. + and - in the test phase represent rewarded and non-rewarded arms, respectively.

いて対応のある t 検定を用いて分析した。

Lag 1, lag 2, lag 3 の平均正選択率の比較を行った。Lag 1 の正選択率は lag 1 に含まれる 3 つのテスト項目対 (A vs C, B vs D, C vs E)、lag 2 の正選択率は lag 2 に含まれる 2 つのテスト項目対 (A vs D, B vs E) の正選択率を平均することで算出した。Lag 1, lag 2, lag 3 の平均正選択率について lag を被験者内要因とする 1 要因分散分析、続いて Bonferroni 法による多重比較を行なった。4-min 条件、40-min 条件ともに同様の分析を行った。

見本期の最後に提示された項目を含まないテスト項目対 (lag 1: A vs C, B vs D; lag 2: A vs D) のみを用いた分析を行った。最後の項目を含まない場合の lag の成績を比較するために、lag 1 の正選択率を A vs C, B vs D の正選択率を平均することで算出した。lag 1 (A vs C, B vs D) と、lag 2 (A vs D) の成績比較を対応のある t 検定を用い、4-min 条件、40-min 条件でそれぞれ行った。各テスト項目対 (A vs C, B vs D, A vs D) の 4-min 条件と 40-min 条件での正選択率を、それぞれ対応のない t 検定を用いて比較した。また、見本期の最初と最後の項目いずれも含まない項目対、B vs D の成績を、ラットがテストされた 2 つの項目の順序を全く弁別できないと仮定した時の理論値 (50%) と比較するために、4-min 条件、40-min 条件それぞれについて 1 サンプルの t 検定を行った。

## 結果

4-min 条件での各テスト項目対の正選択率を Fig. 8A に示した。Lag 1 のテスト項目対 (A vs C, B vs D, C vs E) について 1 要因分散分析を行った結果、テスト項目対の主効果が得られた ( $F(2, 18) = 6.27, p < 0.01$ )。



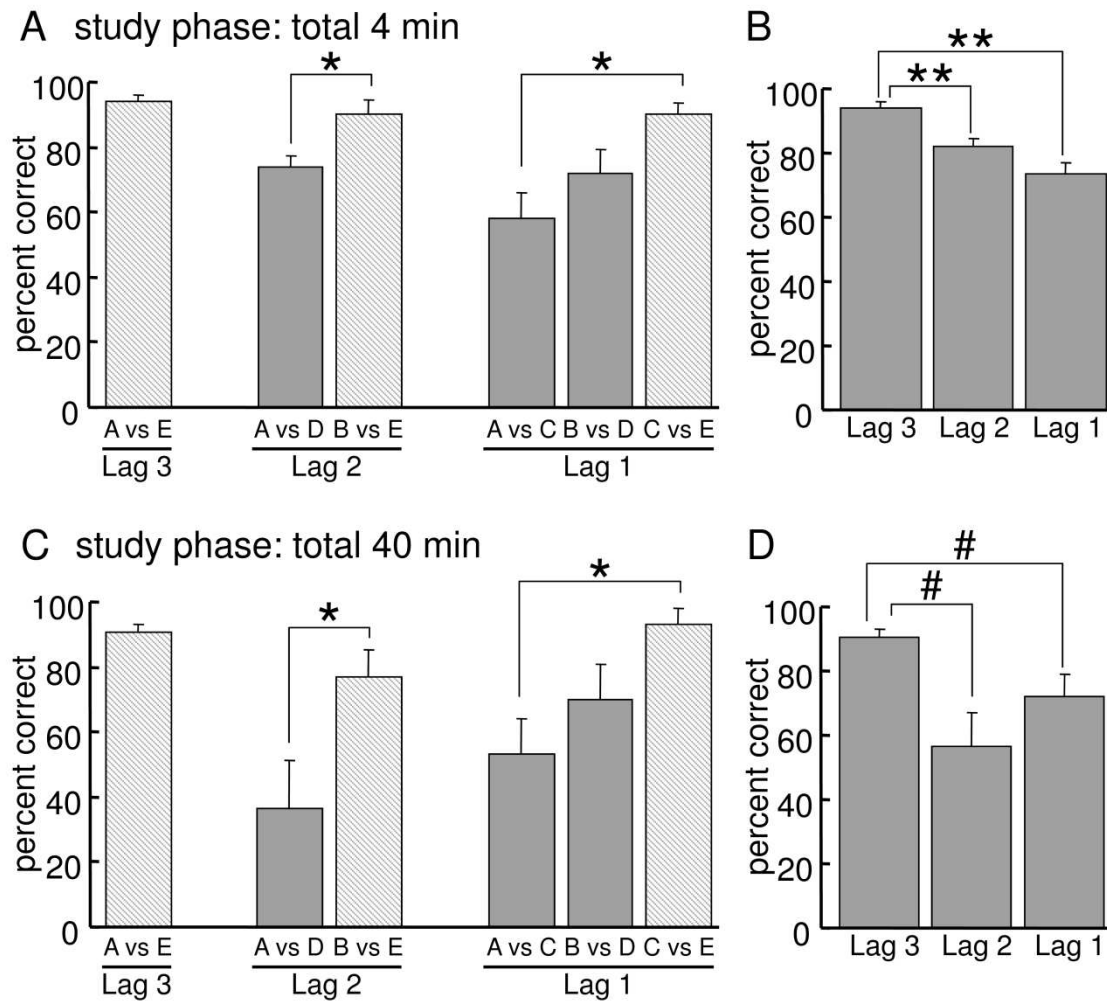


Fig. 8 Temporal order discrimination performance in each lag condition in experiment 5. (A, B) 4 min-study phase condition. (C, D) 40 min-study phase condition. (A, C) Mean percent correct responses ( $\pm$  SEM) in lag 3 conducted in the first trial of the day and those in each pair of lag 2 and lag 1 conducted in the second trial are separately shown. (B, D) To confirm the temporal lag effect, scores of each pair from the same lag were averaged. \*\*  $p < .01$ ; \*  $p < .05$ ; #  $p < .10$ .

多重比較の結果、C vs E の成績が A vs C よりも有意に高いことが示された ( $p < 0.05$ )。また、Lag 2 のテスト項目対 (A vs D, B vs E) についての t 検定の結果、有意差が得られた ( $t(9) = 2.75, p < 0.05$ )。Fig. 8B に lag ごとの正選択率を示した。1 要因分散分析の結果、lag の主効果が得られ ( $F(2, 18) = 16.33, p < 0.01$ )、多重比較の結果、lag 3 の成績が lag 1, lag 2 よりも有意に高いことが示された (lag 1:  $p < 0.01$ ; lag 2:  $p < 0.01$ )。

40-min 条件での各テスト項目対の正選択率を Fig. 8C に示した。Lag 1 のテスト項目対 (A vs C, B vs D, C vs E) について 1 要因分散分析を行なったところ、テスト項目対の主効果が得られ ( $F(2, 10) = 8.39, p < 0.01$ )、多重比較の結果、C vs E の正選択率が A vs C と比較して有意に高かった ( $p < 0.05$ )。また、Lag 2 のテスト項目対 (A vs D, B vs E) について、対応のある t 検定を行なった結果、有意差が得られた ( $t(5) = 3.87, p < 0.05$ )。Fig. 8D に各 lag の正選択率を示した。1 要因分散分析の結果、lag の主効果が得られ ( $F(2, 10) = 4.98, p < 0.05$ )、多重比較の結果、lag 3 の正選択率が lag 2, lag 1 と比較して高い傾向にあることが示された (lag 2:  $p < 0.1$ , lag 1:  $p < 0.1$ )。

4-min 条件、40-min 条件いずれにおいても、見本期の最後に提示された項目を含むテスト項目対での成績が他の項目対と比較して良かった。そこで、見本期の最後の項目を含む項目対の影響を排除するために、見本期の最後の項目を含む項目対を除外して上記と同様の分析を行った。見本期の最後の項目を含まないテスト項目対 (lag 1: A vs C, B vs D; lag 2: A vs D) のみを用いて、lag 1 と lag 2 の成績を比較するために、対応のある t 検定を行った。その結果、4-min 条件でも 40-min 条件でも lag 1 と lag 2 の成績の間に有意差は見られなかった。さら

に、最後の項目を含まないテスト項目対 (A vs C, B vs D, A vs D) の成績を 4-min 条件と 40-min 条件でそれぞれ比較した。対応のない t 検定の結果、A vs D では 4-min 条件と 40-min 条件の成績の間に有意差が見られたが ( $t(14) = 3.50, p < 0.01$ )、A vs C, B vs D の正選択率は 4-min 条件と 40-min 条件で差はなかった (Fig 8A, C)。

見本期の最初と最後の項目、いずれも含まないテスト項目対、B vs D の成績を順序の弁別が全くなされていないと仮定した場合の理論値 (50%) と比較したところ、4-min 条件、40-min 条件ともに理論値を有意に上回る成績であった (4-min 条件:  $t(9) = 3.24, p < 0.01$ . Fig. 8A; 40-min 条件:  $t(5) = 2.0, p < 0.1$ . Fig. 8C)。

### 考察

本実験の結果、lag 3 の成績は lag 2, lag 1 の成績よりも高かった。つまり temporal lag effect が得られた。また、lag 1, lag 2 いずれにおいても、見本期の最後に提示されていた項目を含むテスト項目対での成績が他と比較して良いことが示された。これらの結果は 4-min 条件でも、40-min 条件でも同様であった。見本期の最後の項目を含む項目対を除外した分析を行ったところ、lag 1 と lag 2 の成績の間に有意差はなく temporal lag effect は得られなかった。この結果も、4-min 条件と 40-min 条件で類似していた。これらの結果から、時間的順序記憶、temporal lag effect は見本期での項目提示間隔の影響を受けないことが示唆された。ただし、各テスト項目対の成績を 4-min 条件、40-min 条件間で比較したところ、lag 2 のテスト項目対、A vs D でのみ条件間で差がみられた。しかし、40-min 条件での A vs D の正選択率は、最も良い被験体で 80%、最も悪い被験体で 0%と、データのば

らつきが大きかった。そのため、A vs D の成績が項目提示間隔を延長することで悪くなるのかについては、本実験結果のみでは判断できないと考えられる。

本実験では、同じ lag サイズのテスト項目対の成績を比較することによって、見本期の最後の項目が含まれるテスト項目対の成績が、最後の項目が含まれない項目対と比較して良いことを見出した。この結果は、ラットが見本期の最後に提示されたアームを避けることによって課題を遂行している可能性を示唆するものである。本実験では、最も大きい lag である lag 3 のテスト項目対は常に見本期の最後の項目を含んでいた。これにより、Fig 8B, D に示したような temporal lag effect が生じたと考えられる。一方で、lag 1, lag 2 のテスト項目対の中には見本期の最後の項目を含まない項目対も含まれており、そのためにこれらの lag の成績が低くなったと考えられる。この考えは Wolff et al. (2006) によって支持される。彼らは、最も大きい lag のテスト項目対が、見本期の最初と最後の項目から成る項目対のみであることが、temporal lag effect を生じやすくすることを示唆した。しかし、本実験では見本期の最初と最後に提示されていた項目をいずれも含まないテスト項目対、B vs D の成績は、順序の弁別が全くなされていないと仮定した場合の理論値以上であった。したがって、順序弁別の遂行は見本期の最初と最後に提示されていた項目の記憶のみに依存しているのではないと考えられる。

先行研究で行われた時間的順序弁別課題では、temporal lag の大きさにはテスト期に提示する 2 項目間の見本期での提示項目数と、時間間隔という 2 つの要因が含まれていた。これまで temporal lag effect は、テストされる 2 項目間の時間間隔の違いが、記憶成績に影響する

ため生じると考えられていた (Gilbert et al., 2001)。しかし、本実験では 4-min 条件、40-min 条件ともに temporal lag effect が得られ、各項目対の成績パターンも類似していた。このことから、temporal lag effect の生起には項目間の時間間隔というよりむしろ、間に提示される項目数自体が影響していると考えられる。

本実験により、temporal lag effect の生起における、見本期での提示項目数および、見本期の最後の項目の重要性が示唆された。また、時間的順序記憶と temporal lag effect には項目提示間隔は影響しないことが示唆された。

## 第6章 総合的考察

本研究では、時間的順序記憶に対して見本期の提示項目数、項目提示間隔が及ぼす影響、そして temporal lag effect と各 lag を構成するテスト項目対による成績の差について検討した。見本期における提示項目数及び項目提示間隔が時間的順序弁別課題の習得に及ぼす影響について、テスト期で見本期の最初と最後に提示されていた項目のみを提示し、その2項目間の見本期での提示項目数と項目提示間隔を統制した課題を訓練することによって検討した(実験1～実験3)。実験1、実験2では、見本期における項目提示間隔が時間的順序記憶に及ぼす影響について検討した。見本期に3項目が提示される場合(実験1)でも、5項目が提示される場合(実験2)でも、見本期の提示間隔の合計が4分と40分の場合では成績に差はなかった。このことから、見本期の項目提示間隔は時間的順序記憶の習得に影響しないことが示唆された。

実験3では見本期の最初と最後の項目の時間的順序弁別において、見本期の長さが一定である時、見本期での提示項目数が多いほうが課題習得成績が良いことが示された。また、見本期での提示項目数の重要性については、3項目の時間的順序弁別課題では項目提示間隔に関わらず課題習得が進まなかったのに対し(実験1)、5項目の課題では項目提示間隔に関わらず試行が進むにつれ成績が良くなり、全ての被験体が課題を習得できた(実験2)ことから確認された。以上のことから、見本期に提示される項目数が時間的順序記憶課題の習得に重要であることが示唆された。これら、実験1～実験3の結果から、時間的順序記憶の習得には、見本期の提示項目数が重要であり、項目提

示間隔は影響しないことが示唆されたといえる。

実験 4、実験 5 では、各 lag を構成するテスト項目対および、各 lag の成績の比較を行った。その結果、5 項目の課題を行なった実験 5 において、すべてのテスト項目対を含む分析を行ったところ、lag 3 の成績が lag 1, lag 2 の成績と比較して高いという temporal lag effect が示された。ただし、見本期の最後の項目を含むテスト項目対の成績が、最後の項目を含まない項目対と比較して高く、このテスト項目対を除外した場合には temporal lag effect は見られなかった。これらの成績パターンは見本期での項目提示間隔の合計が 4 分の場合でも 40 分の場合でも同様であった。このことから、見本期での項目提示間隔は時間的順序記憶の成績に影響しないことが示唆されたといえる。

本研究では時間的順序弁別課題の訓練時に、テスト期で提示される 2 つの項目は常に見本期の最初と最後に提示されていた項目であった。そのため、被験体は見本期の最初または最後の項目のみを記憶し、テスト期にはそれを選択、あるいは避けることで課題を遂行していた可能性がある。また、本研究の結果、見本期の最後の項目を含むテスト項目対での成績が、他の項目対と比較して良いことが示された。これは、ラットが見本期の最後の項目を避けることで課題を遂行していた可能性を示唆する結果であるといえる。見本期の最初に提示された項目の記憶は、その後、続いて他の項目が提示されることによって生じる逆行性干渉の影響を受けると考えられる。一方、見本期の最後に提示された項目は、それより前に提示されていた項目による順行性干渉の影響を受けると考えられる。そのため、もしラットが見本期の最初に提示されていた項目のみを記憶し、テスト期にそれを選択することで課題を行っていたなら、見本期の長さは同じであっても、提示項

目数が多いほうが、逆行性干渉の影響は大きくなり、それによって記憶成績は悪くなると考えられる。また、ラットが見本期の最後の項目のみを記憶し、テスト期にそれを避けることで課題を遂行していた場合も、見本期の提示項目数が多いほど順行性干渉の影響が大きくなり、記憶成績が悪くなるはずである。しかし、これとは逆に本研究の結果、見本期の提示項目数の多いほうが記憶成績は良かった。さらに、実験 5 において、見本期の最初と最後の項目がどちらも含まれないテスト項目対である B vs D の成績は、順序の弁別が全くなされていないと仮定した場合の理論値以上の成績であった。これは、ラットが見本期の最初の項目または最後の項目のみを記憶することで時間的順序弁別課題を遂行しているのではないということを示唆する結果であるといえる。以上のことから、ラットは見本期の最初と最後の項目の記憶のみに依存して時間的順序弁別を行っているわけではないことが推測される。

本研究の時間的順序弁別課題では、見本期－テスト期間隔は常に 1 分であり、比較的短いものであった。本研究の結果、見本期の最後の項目を含むテスト項目対の成績が良いことが示されたが、この結果は、見本期－テスト期間隔が短かったことが影響していた可能性も考えられる。そのため、見本期からテスト期の中に生じる記憶の減衰の影響についても今後検討する必要があると考える。これについては、本研究の結果、十分に課題が習得でき、高い正選択率の得られることが示された、見本期に 5 項目が提示される課題において、見本期－テスト期間隔を様々な長さに設定し、その成績を比較することで検討することができると考えられる。

本研究の結果、見本期での提示項目数が多いほど時間的順序記憶の



成績が良いことが示された。しかし、本研究では見本期で提示した項目は最大で 5 つであった。そのため、提示項目数を 5 つ以上に増やした場合でも、提示項目数が増えるほど時間的順序の弁別が容易になるのか、それとも、ある程度までは項目数が多い方が弁別は容易であるが、それ以上増やしても弁別の難易度は変わらない、あるいは弁別が困難になる項目数があるのかどうかは本研究結果からは明らかでない。8 方向放射状迷路を用いた課題では最大で 8 つの項目しか提示できない。見本期の提示項目数についてより詳細な検討を行うためには、提示できる項目数に制限のない匂い刺激等を用いた検討が必要であると考える。そのため、本研究で 8 方向放射状迷路を用いた課題により得られた結果が、匂い刺激等、他の刺激を用いた時間的順序弁別課題においても共通するものであるのか検討する必要がある。

これまで、ラットを用いた時間的順序記憶研究では、関連する脳領域の特定や、その神経メカニズムの解明を目的とした研究が多くなされてきた。これまでに、ラットの時間的順序記憶課題遂行に関与する要因について、ラットは時間的順序の弁別を行う際、項目の記憶強度の差は用いないことが推測されるデータが示されている (Fortin et al., 2002)。しかし、これまでにラットがどのように時間的順序弁別課題を遂行しているのかについて十分な検討はなされてこなかった。本研究により、ラットの 8 方向放射状迷路を用いた時間的順序記憶課題遂行に関与する要因がいくつか明らかにされたといえる。本研究の結果、ラットは時間的順序の弁別において、項目の親近性の差を用いているが、記憶強度の差は用いていない可能性が示された。また、2 項目間に提示されていた項目数が時間的順序の弁別には重要であるが、項目間の時間間隔は重要でないことが示された。サルでの時間的順序

記憶の認知メカニズムについて検討した **Templer & Hampton (2013)** は、時間的順序記憶課題遂行の際、各項目の記憶強度は用いられないこと、テストで提示される項目間の時間経過ではなく系列内で提示されていた項目の数が時間的順序記憶課題遂行に影響することを示した。この結果は、ラットを用いた本研究の結果と一部は一致するものである。このことから、ラットとサルで時間的順序記憶において共通のメカニズムがある可能性が考えられる。

本研究では 8 方向放射状迷路を用いた課題を行ったが、空間的位置の時間的順序記憶課題はヒトでも行われている (**Hopkins et al., 1995; Madsen & Kesner, 1995; St Jacques et al., 2008; Pirogovsky et al., 2009; Tolentino et al., 2012**)。ヒトの時間的順序記憶における **temporal lag effect** について検討を行った研究では、加齢により時間的順序記憶の障害が生じるが、**lag** が大きい場合には順序の弁別は可能であるため、これを行動的介入に利用することで記憶の改善や高齢者の機能的自立につながる可能性が示唆されている (**Tolentino et al., 2012**)。また、ハンチントン病患者では、発症までの予測期間が 5 年以上の場合には、全ての **lag** で健常者と同程度の順序弁別が可能であるのに対し、予測期間が 5 年以内の場合には、時間的順序記憶の成績が低下するが、最も大きい **lag** での順序弁別は可能であった (**Pirogovsky et al., 2009**)。アルツハイマー型認知症患者でも、中程度の場合には全ての **lag** で順序弁別が不可であるのに対し、軽度の場合には最も大きい **lag** での時間的順序弁別は可能であると報告されている (**Madsen & Kesner, 1995**)。そのため、**temporal lag** を用いた時間的順序弁別課題は、疾患の発症までの期間予測、進行程度の診断において有用である可能性がある。これまで、**temporal lag effect** が

生じる原因については、項目間の時間間隔が影響している可能性が考えられてきた (Gilbert et al., 2001)。しかし、本研究により時間的順序記憶および temporal lag effect には時間間隔ではなく、項目数が重要であることが示唆された。これは、時間的順序記憶障害の生じる高齢者や神経疾患患者への行動的介入やリハビリテーションとして、多くの出来事を経験させることが記憶の改善につながる可能性を示唆するものであると考えられる。本研究により、時間的順序記憶および temporal lag effect に関与する要因がいくつか示されたことは、時間的順序記憶障害の生じる高齢者や神経疾患患者への行動的介入や、評価法の開発に寄与すると考えられる。そのため今後、ヒトを含めた動物種間で、本研究結果がどの程度共通しているのかについて検討する必要がある。

本研究ではラットの 8 方向放射状迷路を用いた課題を行った。そして、ラットにとって見本期に 5 項目が提示される課題がその項目提示間隔に関わらず習得しやすい課題であり、高い正選択率が得られることが示された。そのため、この課題は、脳損傷や薬物投与後に生じる成績低下を調べることで、関与する脳領域の特定やその神経メカニズムを探る研究において有用な課題であると考えられる。この点で、本研究は時間的順序記憶の基礎となる神経メカニズムの解明に寄与するものであると考えられる。

本研究では、系列内で提示された項目数が時間的順序記憶の重要な要素であるが、項目提示間隔は順序記憶に影響しないということが示された。さらに、temporal lag effect の生起にはテスト期に用いる 2 項目の見本期での提示間隔の長さではなく、見本期で間に提示されていた項目数が多いことが、また、テスト項目対に見本期の最後の項目

が含まれることが重要であることが示唆された。

## 要約

時間的順序記憶とは経験した出来事の生起順序についての記憶である。その代表的な測定法の1つとして時間的順序記憶課題があり、これは見本期に複数の項目を提示し、その後のテスト期に見本期に提示されていた項目のうち2つを同時提示し、見本期により先に出現していた項目を選択させるものである。この課題では、テスト期に提示される2項目について、それらが見本期で提示された際に、その間に挿入されていた項目の数（temporal lag）が大きい方が記憶成績が良いという temporal lag effect が報告されている。本研究は、temporal lag effect をもとにして、時間的順序記憶に関与する要因を検討したものである。

第1章では序論として、記憶の分類について述べたあと、エピソード記憶、特に時間的順序記憶の先行研究について概観した。

第2章では、本研究の目的および一般的方法について記述した。先行研究における時間的順序記憶課題では、lagが大きくなるに伴い、2項目間の時間間隔と項目数の両方が増加していた。そのため、時間的順序記憶には提示項目数と項目提示間隔のいずれか、または両方が重要であると考えられる。そこで、本研究では8方向放射状迷路を用いた時間的順序弁別課題を行い、まず第1に見本期における提示項目数と項目提示間隔がラットの時間的順序記憶に及ぼす影響について検討した。また、第2にテスト期に提示される項目の見本期の系列内での位置が temporal lag effect の生起に影響を及ぼしている可能性があるが、先行研究では、temporal lag effect についてテスト項目対毎の成績比較がほとんどなされていない。そこで、同じ lag サイズのテスト

項目対の成績の差を比較し、temporal lag effect の生起に、テスト期に提示される項目の見本期の系列内での位置が及ぼす影響を検討した。

本研究で用いた時間的順序弁別課題は見本期とテスト期から構成されていた。見本期では 8 方向放射状迷路の複数のアームを一定の間隔で順にラットに提示し、見本期の 1 分後に開始されるテスト期では、見本期に提示されたアームのうち 2 本が同時提示された。ラットが見本期でより先に提示されていたアームを選択すると餌強化された。

第 3 章では、時間的順序記憶の習得に見本期の項目提示間隔が及ぼす影響について検討した。第 1 節では、見本期に 3 項目が提示される時間的順序弁別課題の習得への項目提示間隔の影響について検討した（実験 1）。被験体を 2 群に分け、見本期には 3 本のアームを項目提示間隔の合計が 4 分または 40 分となるよう提示した。テスト期には見本期の最初と最後に提示されていた項目を提示し、見本期でより先に提示されていた項目（最初に提示されたアーム）を選択するよう訓練した。この課題では、テスト期に提示される 2 項目間に見本期で提示されていた項目数は同じであるが、時間間隔は異なっていた。その結果、項目提示間隔の合計が 4 分の場合も 40 分の場合も、試行を重ねても遂行成績の上昇は見られず、項目提示間隔による記憶成績の差は見られなかった。このことから、時間的順序記憶には項目提示間隔は影響しないことが示された。

第 2 節では、5 項目の時間的順序弁別課題を行い、項目提示間隔が時間的順序記憶に及ぼす影響について検討した（実験 2）。実験 1 と同様に、テスト期に提示される 2 項目間に見本期で提示されていた項目数は同じであるが、時間間隔は異なるよう、見本期では 5 項目の提示間隔を合計 4 分または 40 分とし、テスト期には見本期の最初と最後

の項目を提示した。その結果、5項目の場合には、項目提示間隔に関わらず、すべての被験体が課題を獲得し、習得過程の差も見られなかった。このことから、時間的順序記憶において項目提示間隔は重要でないことが示された。

第3節では、実験1、実験2の結果をもとに、時間的順序弁別課題の習得に項目提示間隔が及ぼす影響について考察を行った。見本期の項目数に関わらず、見本期の項目提示間隔による成績の差は見られなかったことから、時間的順序記憶には項目提示間隔は影響しないと考えられた。また、時間的順序の判断には、時間経過により変化する各提示項目の記憶の強さは利用されないことが示唆された。さらに、見本期で5項目を提示する課題の方が3項目を提示する条件よりも課題を習得できたラットが明らかに多かったことから、見本期での提示項目数が時間的順序記憶に影響する可能性が示唆された。

第4章では、見本期の提示項目数が時間的順序弁別課題の習得に与える影響について検討した(実験3)。被験体を3群に分け、見本期には2本、3本、または5本のアームが、それぞれ提示間隔の合計が4分となるよう一定の間隔で提示された。テスト期には見本期の最初と最後に提示された項目(アーム)が同時に提示された。つまり、テスト期に提示される2項目間に見本期で提示されていた項目数は群ごとに異なるが、時間間隔は同じであった。その結果、見本期に5本のアームが提示された群で最も課題習得が早く、遂行成績も他の2群と比較して良かった。これは、時間的順序記憶において提示項目数が重要な役割を持つことを示しているといえる。見本期の最初の項目に対する親近性(familiarity)はその後の項目提示により弱まるため、見本期での提示項目数が多いほど弱くなると考えられる。この場合、テス

ト期に提示される 2 項目の親近性の差は見本期での提示項目数が多いほど大きくなる。このことから、見本期での提示項目数が多いほど課題習得成績が良いという本実験結果は、テスト期に提示される 2 項目間の親近性の差を利用してラットが順序判断を行っていたためである可能性が示唆された。

第 5 章では、各 lag 内の項目対の成績を比較し、temporal lag effect について検討を行った。第 3 章、第 4 章（実験 1～実験 3）では、テスト期に提示される 2 項目間の見本期での提示項目数および、項目提示間隔を統制するため、必ず見本期の最初と最後に提示された項目より成るテスト項目対が用いられた。そこで、第 5 章ではそれ以外の項目対も用いて時間的順序記憶をテストした。第 1 節では、見本期に 3 項目が提示される時間的順序弁別課題を行った（実験 4）。見本期には 3 本のアームが 2 分間隔（提示間隔の合計 4 分）で提示された。テスト期では、見本期の最初と最後のアーム（lag 1）の他に、それ以外の組み合わせの項目対（lag 0）をランダムに提示した。その結果 lag 0 の項目対間に成績の差はなかった。また、lag 1 と lag 0 の成績に差はなく、temporal lag effect も見られなかった。

第 2 節では 5 項目の時間的順序弁別課題を用いて temporal lag effect について検討を行った（実験 5）。見本期には 5 本のアームが 1 分または 10 分間隔（提示間隔の合計 4 分または 40 分）で提示され、テスト期には見本期の最初と最後の 2 項目（lag 3）の他に、その他の lag（lag 1, lag 2）の項目対からランダムに 1 つが提示された。その結果、見本期での項目提示間隔に関わらず、lag 1, lag 2 いずれにおいても、見本期の最後の項目を含むテスト項目対の成績が最後の項目を含まない、それと比較して良かった。また、lag 3 の成績が他の lag



と比較して良いという、**temporal lag effect** が項目提示間隔に関わらず見られた。このことから、**lag 3** の項目対は必ず見本期の最後の項目を含んでいたため、他の **lag** より成績が良く、これが **temporal lag effect** を生起させた可能性が示唆された。さらに、見本期での項目提示間隔に関わらず、同様の成績パターンが得られたことから、テスト期に提示される 2 項目間の時間間隔は **temporal lag effect** の生起に影響しないことが示された。この結果は、時間的順序記憶には項目提示間隔は影響しないという、第 3 章（実験 1, 実験 2）の結果を支持するものであるといえる。

第 6 章において、本研究の総合的考察を行った。本研究の結果、系列内で提示される項目数が時間的順序記憶に重要な役割を果たすことが分かった。一方、項目の提示間隔は時間的順序記憶に影響しないことが示された。また、**temporal lag effect** の生起にも系列内での 2 項目間の提示間隔ではなく、その間に提示されていた項目の数が重要であり、さらに系列の最後の項目が含まれることが重要な要因であることが示唆された。本研究の結果が、他の時間的順序記憶課題および他の動物種でも共通するものであるのかは今後検討する必要がある。本研究により、ラットの時間的順序記憶に関与する要因について新たな知見が与えられた。これは、今後の時間的順序記憶の基礎となる神経メカニズムの解明に寄与するものであるといえる。

## 引用文献

- Barker GRI, Bird F, Alexander V, Warburton EC. 2007. Recognition memory for objects, place, and temporal order: a disconnection analysis of the role of the medial prefrontal cortex and perirhinal cortex. *J Neurosci* 27: 2948-2957.
- Barker GRI, Warburton EC. 2011a. Evaluating the neural basis of temporal order memory for visual stimuli in the rat. *Eur J Neurosci* 33: 705-716.
- Barker GRI, Warburton EC. 2011b. When is the hippocampus involved in recognition memory? *J Neurosci* 31: 10721-10731.
- Bellassen V, Iglói K, de Souza LC, Dubois B, Rondi-Reig L. 2012. Temporal order memory assessed during spatiotemporal navigation as a behavioral cognitive marker for differential Alzheimer's disease diagnosis. *J Neurosci* 32: 1942-1952.
- Block RA. 1990. Models of Psychological time. In *Cognitive models of psychological time* (ed. RA Block), pp. 1-36. Erlbaum, New Jersey.
- Chiba AA, Kesner RP, Reynolds AM. 1994. Memory for spatial location as a function of temporal lag in rats: role of hippocampus and medial prefrontal cortex. *Behav Neural Biol* 61: 123-131.
- Chiba AA, Kesner RP, Gibson CJ. 1997. Memory for temporal order of new and familiar spatial location sequences: role of the medial prefrontal cortex. *Learn Mem* 4: 311-317.
- Clayton NS, Dickinson A. 1998. Episodic-like memory during cache recovery by scrub jays. *Nature* 395: 272-274.

- Corkin S. 2002. What's new with the amnesic patient H.M.? *Nat Rev Neurosci* 3: 153-160.
- Dere E, Huston JP, De Souza Silva MA. 2005a. Integrated memory for objects, places, and temporal order: evidence for episodic-like memory in mice. *Neurobiol Learn Mem* 84: 214-221.
- Dere E, Huston JP, De Souza Silva MA. 2005b. Episodic-like memory in mice: simultaneous assessment of object, place and temporal order memory. *Brain Res Protoc* 16: 10-19.
- Dickerson BC, Eichenbaum H. 2010. The episodic memory system: neurocircuitry and disorders. *Neuropsychopharmacology* 35: 86-104.
- Dubois B, Feldman HH, Jacova C, Dekosky ST, Barberger-Gateau P, Cummings J, et al. 2007. Research criteria for the diagnosis of Alzheimer's disease: revising the NINCDS-ADRDA criteria. *Lancet Neurol* 6: 734-746.
- Dudchenko PA, Wood ER, Eichenbaum H. 2000. Neurotoxic hippocampal lesions have no effect on odor span and little effect on odor recognition memory but produce significant impairments on spatial span, recognition, and alternation. *J Neurosci* 20: 2964-2977.
- Ennaceur A, Delacour J. 1988. A new one-trial test for neurobiological studies of memory in rats. 1: Behavioral data. *Behav Brain Res* 31: 47-59.
- Ergorul C, Eichenbaum H. 2004. The hippocampus and memory for “what”, “where”, and “when”. *Learn Mem* 11: 397-405.

- Fortin NJ, Agster KL, Eichenbaum HB. 2002. Critical role of the hippocampus in memory for sequences of events. *Nat Neurosci* 5: 458-462.
- Gilbert PE, Kesner RP, Lee I. 2001. Dissociating hippocampal subregions: a double dissociation between dentate gyrus and CA1. *Hippocampus* 11: 626-636.
- Hannesson DK, Howland JG, Phillips AG. 2004a. Interaction between perirhinal and medial prefrontal cortex is required for temporal order but not recognition memory for objects in rats. *J Neurosci* 24: 4596-4604.
- Hannesson DK, Vacca G, Howland JG, Phillips AG. 2004b. Medial prefrontal cortex is involved in spatial temporal order memory but not spatial recognition memory in tests relying on spontaneous exploration in rats. *Behav Brain Res* 153: 273-285.
- Hoge J, Kesner RP. 2007. Role of CA3 and CA1 subregions of the dorsal hippocampus on temporal processing of objects. *Neurobiol Learn Mem* 88: 225-231.
- Hopkins RO, Kesner RP, Goldstein M. 1995. Memory for novel and familiar spatial and linguistic temporal distance information in hypoxic subjects. *J Int Neuropsychol Soc* 1: 454-468.
- Hotte M, Naudon L, Jay TM. 2005. Modulation of recognition and temporal order memory retrieval by dopamine D1 receptor in rats. *Neurobiol Learn Mem* 84: 85-92.

- Hunsaker MR, Fieldsted PM, Rosenberg JS, Kesner RP. 2008. Dissociating the roles of dorsal and ventral CA1 for the temporal processing of spatial locations, visual objects, and odors. *Behav Neurosci* 122: 643-650.
- Hunsaker MR, Goodrich-Hunsaker NJ, Willemsen R, Berman RF. 2010. Temporal ordering deficits in female CGG KI mice heterozygous for the fragile X permutation. *Behav Brain Res* 213: 263-268.
- Jackson PA, Kesner RP, Amann K. 1998. Memory for duration: role of hippocampus and medial prefrontal cortex. *Neurobiol Learn Mem* 70: 328-348.
- Kart-Teke E, De Souza Silva MA, Huston JP, Dere E. 2006. Wistar rats show episodic-like memory for unique experiences. *Neurobiol Learn Mem* 85: 173-182.
- Kesner RP. 1989. Retrospective and prospective coding of information: role of the medial prefrontal cortex. *Exp Brain Res* 74: 163-167.
- Kesner RP. 1990. Memory for frequency in rats: role of the hippocampus and medial prefrontal cortex. *Behav Neural Biol* 53: 402-410.
- Kesner RP, Novak JM. 1982. Serial position curve in rats: role of the dorsal hippocampus. *Science* 218: 173-175.
- Kesner RP, Gilbert PE, Barua LA. 2002. The role of the hippocampus in memory for the temporal order of a sequence of odors. *Behav Neurosci* 116: 286-290.
- Kesner RP, Hunsaker MR, Ziegler W. 2010. The role of the dorsal CA1 and ventral CA1 in memory for the temporal order of a sequence of odors. *Neurobiol Learn Mem* 93: 111-116.

- Long JM, Kesner RP. 1995. Phencyclidine impairs temporal order memory for spatial locations in rats. *Pharmacol Biochem Behav* 52: 645-648.
- Madsen J, Kesner RP. 1995. The temporal-distance effect in subjects with dementia of the Alzheimer type. *Alzheimer Dis Assoc Disord* 9: 94-100.
- Marquis JP, Goulet S, Doré FY. 2003. Schizophrenia-like syndrome inducing agent phencyclidine failed to impair memory for temporal order in rats. *Neurobiol Learn Mem* 80: 158-167.
- Mitchell JB, Laiacona J. 1998. The medial frontal cortex and temporal memory: tests using spontaneous exploratory behaviour in the rat. *Behav Brain Res* 97: 107-113.
- O'Keefe J, Nadel L. 1978. *The hippocampus as a cognitive map*. Clarendon Press, Oxford.
- Olton DS. 1984. Comparative analysis of episodic memory. *Behav Brain Sci* 7: 250-251.
- Pirogovsky E, Goldstein J, Peavy G, Jacobson MW, Corey-Bloom J, Gilbert PE. 2009. Temporal order memory deficits prior to clinical diagnosis in Huntington's disease. *J Int Neuropsychol Soc* 15: 662-670.
- Squire LR. 1987. *Memory and brain*. Oxford University Press, Oxford.
- St Jacques P, Rubin DC, LaBar KS, Cabeza R. 2008. The short and long of it: neural correlates of temporal-order memory for autobiographical events. *J Cogn Neurosci* 20: 1327-1341.
- Templer VL, Hampton RR. 2013. Cognitive mechanisms of memory for order in rhesus monkeys (*Macaca mulatta*). *Hippocampus* 23: 193-201.

- Tolentino JC, Pirogovsky E, Luu T, Toner CK, Gilbert PE. 2012. The effect of interference on temporal order memory for random and fixed sequences in nondemented older adults. *Learn Mem* 19: 251-255.
- Tulving E. 1972. Episodic and semantic memory. In *Organization of memory* (ed. E Tulving, W Donaldson.) pp. 381-403. Academic Press, New York.
- Tulving E. 1983. *Elements of episodic memory*. Clarendon Press, Oxford.
- Tulving E. 2002. Episodic memory: from mind to brain. *Annu Rev Psychol* 53: 1-25.
- Tulving E, Markowitsch HJ. 1998. Episodic and declarative memory: role of the hippocampus. *Hippocampus* 8: 198-204.
- Vargha-Khadem F, Gadian DG, Watkins KE, Connelly A, Van Paesschen W, Mishkin M. 1997. Differential effects of early hippocampal pathology on episodic and semantic memory. *Science* 277: 376-380.
- Wolff M, Gibb SJ, Dalrymple-Alford JC. 2006. Beyond spatial memory: the anterior thalamus and memory for the temporal order of a sequence of odor cues. *J Neurosci* 26: 2907-2913.
- Yonelinas AP. 2001. Components of episodic memory: the contribution of recollection and familiarity. *Philos Trans R Soc Lond B Biol Sci* 356: 1363-1374.
- Yonelinas AP. 2002. The nature of recollection and familiarity: a review of 30 years of research. *J Mem Lang* 46: 441-517.