

博士論文

ラットの自発的物体再認における時間順序記憶の研究

平成 30 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

畠山 太一

筑波大学

時間順序記憶とは、ある出来事がどのくらい前に起こったか、というような相対的な新近性/親近性を判断する能力を支持する記憶である。この記憶を評価する方法として、自発的物体再認を用いた時間順序記憶テストがあり、これはラットに複数の異なる物体を順に提示し、その後、異なる時点で提示された 2 つの物体を同時に提示すると、そのラットは最近提示された物体よりも、より以前に提示された物体を長く探索するという生得的行動を利用している。先行研究から、時間順序記憶に関与する要因として、①刺激項目の数、②それらの提示間隔、③保持時間の 3 要因があげられる。しかしながら、自発的物体再認を用いた時間順序記憶において、刺激項目の数について検討されておらず、また提示間隔については課題によって結果が一致していない。本研究は、自発的物体再認テストにおいて時間順序記憶に関与する要因、さらに自発的物体再認の時間順序記憶における背側海馬グルタミン酸 NMDA 受容体の役割について検討したものである。

第 1 章では序論として、時間順序記憶の定義と、その評価法に関して放射状迷路を用いた時間順序記憶課題、匂い刺激による時間順序記憶課題、自発的物体再認の時間順序記憶テストについて述べた。時間順序記憶に関与する認知メカニズムについて、時間順序記憶の記銘と検索に関わる認知メカニズムを概観した。時間順序記憶の神経メカニズムについて、時間順序記憶に関与する脳部位として海馬、内側前頭前皮質、嗅周囲皮質に注目した先行研究を概観した。

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。先行研究では、ラットの時間順序記憶に、①刺激項目の数、②それらの提示間隔、③保持時間の手続きの違いによるテストの難しさが影響を与えた可能性があるとして報告している。そこで本研究では、自発的物体再認テストにおいて時間順序記憶に関与する要因について検討した。第一に、刺激項目数が時間順序記憶に与える効果を検討した。第二に、提示間隔と保持時間の効果を検討し、さらに提示間隔と保持時間の関係に注目し、見本期に項目が提示されてからテスト期で思い出されるまでの時間の長さに関する 2 項目間の比率について考察した。第三に、自発的物体再認の時間順序記憶における背側海馬 NMDA 受容体の役割について検討した。

本研究で用いた自発的物体再認の時間順序記憶テストは、見本期、保持時間、テスト期から構成されていた。見本期は 2 項目または 5 項目から成り、各提示ではオープンフィールドを実験時のアリーナとして使用し、2 つの同一の物体を置き、被験体に 5 分間自由に探索させた。探索終了後に提示間隔をはさんだのちに次の提示が開

始された。見本期終了後に保持時間を置き、テスト期では見本期に示した時点が異なる2つの物体を一つずつアリーナに設置し、5分間自由に探索させた。テスト期の最初の2分間の探索行動を分析し、どちらの物体をより長く探索したかの指標として弁別指数 (discrimination index: DI) [ $\{\text{old 物体への探索時間 (秒)} - \text{recent 物体への探索時間 (秒)}\} / \text{両物体への探索時間の合計 (秒)}$ ]を算出した。

第3章では、自発的物体再認の時間順序記憶に及ぼす項目数の効果について検討した (実験1)。見本期の提示項目数について、2項目条件と5項目条件を設定し、2項目条件のテスト期では見本期の1番目と2番目に提示した物体を使用した。5項目条件のテスト期では見本期の2番目と4番目に提示した物体を用いた。その結果、2項目条件よりも5項目条件の方が、DI値が有意に大きいことを示した。これは、見本期において他の項目が提示されると、先に提示された項目に対するラットの親近性 (familiarity) が弱まるため、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。つまり、5項目条件では、見本期の2番目の物体以降により多くの項目が提示されると、その系列における2番目の項目に対して親近性が弱まる。その一方で、4番目に提示された項目に対する親近性は、テスト期を実施する前にラットが経験した物体がたった一つしかないために、見本期の提示項目数に関わらずあまり変化しないと考えられた。ゆえに、二つの項目間の親近性の差は、2項目でなく5項目条件においてより大きいと考えられる。このような親近性の違いが、時間順序記憶の遂行成績に影響を与えた可能性がある。

5項目条件においてラットはより以前に提示された物体を長く探索したことから、親近性にもとづき時間順序の情報を維持できたことを示唆するが、別の可能性として時間経過あるいは干渉による記憶痕跡の消失により、新奇な物体であるかのように探索した可能性がある。そこで、同じ被験体を用いて5項目条件と2項目条件を同じように設定し、各条件において見本期で提示された既知物体と提示されたことのない新奇物体をテスト期で同時に提示して新奇選好テストを行った結果、既知物体よりも新奇な物体を長く探索する傾向が示された。したがって、時間順序記憶テストのテスト期において、より以前に提示された物体の記憶痕跡が消失したわけではなく、親近性にもとづいてより以前に提示された物体を長く探索したと考える方が妥当と思われる。

第4章では、自発的物体再認の時間順序記憶に及ぼす提示間隔と保持時間の効果について検討した。第1節では、5項目条件の時間順序記憶に対する保持時間の効果

について検討した（実験 2）。実験 1 で行った 5 項目条件を用いて、ラットがどのくらい時間順序記憶を保持できるのか、保持時間として 3, 10, 30 分の 3 条件を設定し、保持時間の遂行成績に及ぼす効果を検討した。その結果、3 分条件においてのみ、DI 値が期待値と比べて大きい傾向を示した。

第 2 節では、5 項目条件の時間順序記憶に対する提示間隔の効果について検討した（実験 3）。先行研究では、刺激項目数が 2 個の場合、提示間隔を延長すると自発的物体再認の時間順序記憶が改善するという報告がある。そこで、実験 2 において時間順序弁別が観察されなかった保持時間 10 分条件をもとに、提示間隔について 3, 10, 30 分間の 3 条件を設定し、提示間隔の遂行成績に及ぼす効果を検討した。その結果、提示間隔に依存して、DI 値が有意に大きくなることを示した。

第 3 節では、2 項目条件の時間順序記憶に対する提示間隔の効果について検討した（実験 4）。先行研究や実験 3 のように、提示間隔を延長することにより、刺激項目数が 2 個の場合でも自発的物体再認の時間順序弁別ができるかどうか調べた。実験 1 の 2 項目条件にもとづき、保持時間を 3 分として、提示間隔について 11, 65, 125 分間の 3 条件を設定し、提示間隔の遂行成績に及ぼす効果を検討した。その結果、提示間隔が長くなるにつれて、DI 値が有意に大きくなることを示した。

第 4 節では、2 項目条件の時間順序記憶に対する保持時間の効果について検討した（実験 5）。刺激項目数が 5 個の場合と同様に、ラットがこの時間順序記憶をどのくらい保持できるのか、実験 4 の提示間隔 125 分条件をもとに、保持時間として 3, 15, 75 分の 3 条件を設定し、保持時間の遂行成績に及ぼす効果を検討した。その結果、保持時間 15 分条件において、DI 値が期待値と比べて有意に大きいことを示した。しかしながら、本実験の保持時間 3 分条件と実験 4 の提示間隔 125 分条件は、同じ提示間隔と保持時間の長さであったにもかかわらず、DI 値が期待値と同程度であり、時間順序弁別が観察されなかった。したがって、15 分条件と 75 分条件に注目した場合、保持時間が自発的物体再認における時間順序記憶の遂行成績に影響を与えることが示された。

第 5 節では、実験 2～実験 5 の結果をもとに、自発的物体再認の時間順序記憶に及ぼす提示間隔と保持時間の効果について考察した。実験 2～実験 5 より、見本期の提示項目数にかかわらず、提示間隔が長いほど、かつ保持時間が短いほど時間順序を弁別することが容易であることが示唆された。さらに、実験 2～実験 5 の各データから、テスト時に同時に提示された 2 項目に注目し、最近提示された項目が見本期で

提示されてからテスト期で提示されるまでの時間的距離から、より以前に提示された項目の時間的距離を割ることによって時間比率を算出した。この時間比率の値に応じて、DIが低下しているようにみえることから、2つの異なる出来事間の弁別は、それらの項目が提示されてから思い出すまでの時間的距離に依存することが示唆された。

第5章では、自発的物体再認の時間順序記憶における背側海馬 NMDA 受容体の役割について検討した（実験6）。先行研究では、より多くの項目間の弁別を要し、提示間隔が短い時の組み合わせにより、時間順序弁別がより難しい場合に、背側海馬損傷の効果が生じるのではないかと考えた。しかし、実験1では、より多くの刺激項目を提示すると時間順序弁別が容易になることを示した。そこで本実験では、実験1によって自発的物体再認における時間順序弁別がより容易であると示された項目数である5項目条件を用いて、背側海馬 NMDA 受容体が時間順序記憶に関与するのかどうか検討した。その結果、NMDA 受容体拮抗薬 AP5 の用量依存的に時間順序の弁別が低下した。したがって、自発的物体再認の時間順序記憶における背側海馬 NMDA 受容体の関与は見本期の項目数に依存する可能性が示された。

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、自発的物体再認の時間順序弁別は、項目数が多いほど、提示間隔が長いほど、保持時間が短いほど容易であった。また、項目数に関わらず、提示間隔と保持時間が時間順序記憶に影響を与えたことから、ラットの自発的物体再認における時間順序記憶も、ヒトと同じようなスケール非依存記憶・知覚・学習モデルの認知メカニズムによって機能している可能性が示された。このモデル以外にも、本結果を説明できるかどうか、時間順序記憶の距離効果に注目して今後検討する必要がある。さらに、背側海馬グルタミン酸 NMDA 受容体拮抗薬の投与により、自発的物体再認における時間順序弁別が用量依存的に低下したことから、自発的物体再認の時間順序記憶に背側海馬 NMDA 受容体が関与することが示唆された。本研究は、ラットの時間順序記憶に関与する要因、時間順序判断に使用している認知メカニズム、背側海馬グルタミン酸 NMDA 受容体の関与について新たな知見を与えた。これは、今後の時間順序記憶の認知および神経メカニズムの解明に寄与するものである。