

氏名	嶋山 太一
学位の種類	博士（行動科学）
学位記番号	博甲第 9124 号
学位授与年月	平成 31年 3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	ラットの自発的物体再認における時間順序記憶の研究

主査	筑波大学教授	医学博士	設楽宗孝
副査	筑波大学准教授	博士（心理学）	加藤克紀
副査	筑波大学講師	博士（医学）	首藤文洋
副査	筑波大学教授	医学博士	征矢英昭

論文の内容の要旨

嶋山太一氏の博士学位論文は、ラットを用いた自発的物体再認テストの時間順序記憶に関与する要因について、（１）刺激項目の数、（２）刺激項目の提示間隔、（３）刺激項目の保持時間の効果を検討した論文である。さらに、NMDA受容体拮抗薬 AP5 の背側海馬への投与により、背側海馬が時間順序の弁別に関与するかどうかを検討したものである。その要旨は以下のとおりである。

（目的）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る。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たものである。本研究において著者は、自発的物体再認テストの時間順序記憶に関与する要因について、（１）刺激項目の数、（２）刺激項目の提示間隔、（３）刺激項目の保持時間の効果を検討し、また、学習・記憶の生理学的基盤において重要な海馬の NMDA 受容体が、自発的物体再認の時間順序記憶に関与するかどうかを薬理学的方法により検討した。

（対象と方法）著者は、ラットを用いて自発的物体再認テストを用いた時間順序記憶テストを行った。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 項目の刺激項目から成り、各提示では 2 つの同一の物体をオープンフィールド内に設置し、被験体を自由に探索させた。被験体の物体に対する探索行動は、物体から約 2 cm 以内に接近し、被験体の鼻が物体に向いている、あるいは触れている状態と定義した。探索時間は 5 分間とし、探索時間が終了したらケージに戻し、提示間隔をはさんだ後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、テスト期を開始した。テスト期では、見本期に示した時点が異なる 2 つの物体 (old

対 recent) を一つずつアリーナに設置し、被験体をアリーナに入れてから自由に探索させた。探索時間は5分間であった。すべてのテスト期において、探索行動の分析は最初の2分間について行っている。探索時間をもとにして、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。DI 値が期待値と比べて有意に大きい場合は、より以前に提示された物体 (old) を長く探索したことを示すとした。実験条件として、(1) 見本期の項目数が5項目の条件と2項目の条件、(2) 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、保持時間として3、10、30分の3条件、(3) 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、提示間隔として3、10、30分間の3条件、(4) 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、提示間隔として11、65、125分間の3条件、(5) 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、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、を行っている。さらに、(6) 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するため、AP5 を自発的物体再認テストの見本期の直前に両側の背側海馬に投与し、見本期の提示項目数が5個である条件を用いて、見本期における探索時間は3分間、提示間隔は2分、保持時間は2分、テスト期の探索時間は3分間として、テスト期の探索行動の分析を最初の2分間について行って AP5 投与の効果を検討している。

(結果) 著者は、(1) 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、見本期の提示項目数が多い5項目条件の方が、テスト期においてより以前に提示した物体への選好が顕著であったことを確認している。一方、テスト期においてより以前に提示した既知物体と新奇物体を同時に提示する新奇選好テストを行った結果、既知物体よりも新奇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、より以前に提示した物体の記憶痕跡が消失したわけではなく、親近性に基づいてより以前に提示した物体を長く探索したと考える方が妥当としている。(2) 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は、3分条件においてのみ、より以前に提示した物体を有意に長く探索する傾向があった。(3) 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は、提示間隔が長い方が、テスト期においてより以前に提示した物体への選好が顕著であった。(4) 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は、提示間隔が長くなるにつれて、テスト期においてより以前に提示した物体への選好が顕著であった。(5) 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は、保持時間15分条件において、テスト期においてより以前に提示した物体を有意に長く探索したが、保持時間3分条件においては時間順序弁別がみられなかった。(6) 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。

(考察) 本研究結果より、著者は自発的物体再認の時間順序弁別は、項目数が多いほど、保持時間が短いほど、提示間隔が長いほど、容易であったとしている。但し、(5) で3分条件においては時間順序弁別がみられなかったのは、見本期の探索時間が少なかったためと考察している。さらに、背側海馬への 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、著者は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と結論付けている。

審査の結果の要旨

(批評) 本研究は、自発的物体再認テストの時間順序記憶に関与する要因について細かく分析し、刺激項目の数が多いほど、刺激項目の保持時間が短いほど、また、刺激項目の提示間隔が長いほど、弁別が容易であることを示し、さらに、自発的物体再認の時間順序弁別のメカニズムに背側海馬 NMDA 受容体が関与する可能性を示唆したものである。時間順序記憶のメカニズムの解明に重要な知見を与えるものであり、価値ある研究と考えられる。

平成31年1月15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。