

科学研究費助成事業 研究成果報告書

平成 28 年 6 月 6 日現在

機関番号：15401

研究種目：基盤研究(B) (一般)

研究期間：2013～2015

課題番号：25280051

研究課題名(和文) 時間認知における海馬機能の電気生理学的検討

研究課題名(英文) Study of hippocampal function with electrical activity in temporal cognition

研究代表者

坂田 省吾 (Sakata, Shogo)

広島大学・総合科学研究科・教授

研究者番号：50153888

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 12,900,000円

研究成果の概要(和文)： 時間は至る所に存在する。本研究は時間認知における海馬機能に焦点を当て、電気生理学的にその脳内メカニズムを明らかにしようとするものである。ラットを用いて時間認知課題であるピーク法を訓練し、課題実行中のラットの海馬 波を測定した。測定した海馬 波の客観的評価としてはFFT 分析をすることによりパワー値として算出できる。時間経過と海馬 波の対応関係を周波数帯域で区分してパワー値を求めた。マウスでも長期間の訓練により行動的なデータを集めることができた。今後は一般的に実験で用いられるC57BL/6J 系マウスと、研究分担者が用いている左右臓器が転位しているiv マウスの脳波比較へと研究を発展させたい。

研究成果の概要(英文)： Time is truly ubiquitous. Time is very important to living animals. This study focused on the hippocampal function in the temporal cognition and was going to clarify the relationship between brain region and their electrophysiological activity. Rats were trained using peak interval (PI) 30-s procedure that include empty probe trials using at response peak time and measured the hippocampal activity during PI task performance. It can calculate to evaluate as a power level by doing FFT analysis. We have measured as an objective evaluation of the hippocampal wave how it works. We sorted progress and the correspondency of the hippocampal wave in frequency band at peak time. Even mice were able to attract behavioral data by long-term training using the same PI procedure. There is the electroencephalographic comparison between the iv mouse which reversed the right and left components and C57BL/6J which is generally used by an experiment in the future study.

研究分野：比較認知科学

キーワード：時間認知 脳認知科学 時間情報処理 海馬機能 海馬の非対称性 海馬シータ波

1. 研究開始当初の背景

時間情報に関しては齧歯類においても海馬がその統合に関係していることが示唆されてきた。海馬脳波パターンと時間弁別行動の研究も多くの国際学会発表において高い評価を得てきていた。これらの結果は時間認知において大脳基底核を起源とする信号が線条体、嗅内皮質、歯状回、海馬 CA3、中隔、海馬 CA1 とループ状の経路を介して処理されていることを示唆している。また、分担者の伊藤博士による脳の左右差の形成機構と生理的意義の解明(平成 21 年~24 年, 基盤研究(B), 代表伊藤功)において、自然突然変異の iv マウスでは海馬の構造的な左右差が消失していることが明らかとなっている。国際比較心理学会のシンポジウムにおいても、海馬の左右神経構造とその機能に関する研究が注目を集めた。そこで本研究では、海馬波を指標とした解析と、海馬神経回路に異常を持つ動物を用いた実験を組み合わせることで、時間認知における海馬の機能の解明を目指すことにした。

2. 研究の目的

本研究の目的は時間認知における海馬機能に焦点を当て、電気生理学的にその脳内メカニズムを明らかにしようとするものである。

本研究では先行研究を精査して時間認知における海馬機能に関するレビューを行い、行動評価の実験系を確立する。時間弁別行動に関してピーク法を用いた時間弁別行動の再分析、およびモデル化を当てはめた数理解析も並行して進める。行動的データを数理モデルにあてはめて分析し、そのときの海馬機能を脳波から評価できるようにする。具体的には海馬波のパワースペクトルを求め周波数とパワー値の関係を検討する。課題の行動的評価と海馬波との関係から時間認知における海馬機能の評価する。実験としてはオペラント箱を用いてラットとマウスに 30 秒のピーク法を訓練し、時間弁別課題を行わせているときの海馬波を測定する。代表者が時間弁別課題の行動実験を行う。集めた実験データから海馬波と時間認知機能における海馬機能の役割を明らかにすることを目的とする。

3. 研究の方法

短い時間の 30 秒を推定させるオペラントのピーク法を用いて、時間弁別課題中の海馬波を測定することで時間認知における海馬機能を検討した。独立変数としては時間弁別学習の前後と、学習が成立してからの強化設定時間までの経過時間である。従属変数としてはレバー押し反応の反応分布と海馬パワーを指標とした。海馬の働きが要求される場合には海馬電気活動が高まり、海馬波のパワーが増大すると予想された。時間認知

の設定時間を 20 秒, 30 秒, 40 秒の 3 条件にして、時間認知のスカラー特性も確認した。

4. 研究成果

海馬パワーが時間認知機能の評価に有用であることを示唆する結果を得た。その多くは研究期間中に多くの雑誌に投稿して受理掲載された。主な結果としては海馬波活動が学習獲得の側面で学習成績と関連した活動性を示す。それは時間認知課題においても同様の活動を示す。マウスにおいても訓練に長期間を要するが基本的にラットと同様にピークを示す反応パターンが得られた。統制マウスとしての C57BL/6J マウスと海馬の構造において左右差が先天的に異常である iv マウスとを比較して海馬波パワーを比較する必要があることが示唆された。ラットにおいては時間認知機構をモデル化して理論的に考察したところ、行動的な結果とよく一致することが見いだされた。

5. 主な発表論文等

(研究代表者、研究分担者及び連携研究者には下線)

[雑誌論文](計 24 件)

1. 秋山英美・新倉怜・*坂田省吾 先行経験の違いがラットの衝動性の指標に及ぼす影響。人間科学研究(広島大学大学院総合科学研究科紀要), 査読有, 10, 2015, 1-7.
2. Sakimoto, Y., *Sakata, S. The transient decline in hippocampal theta power during response inhibition in a positive patterning task. *NeuroReport*, 査読有, 26(14), 2015, 833-837. doi: 10.1097/WNR.0000000000000432.
3. Sakimoto, Y., *Sakata, S. Behavioral inhibition during a conflict state elicits a transient decline in hippocampal theta power. *Behavioural brain research*, 査読有, 290, 2015, 70-76. DOI:10.1016/j.bbr.2015.03.060
4. 坂田省吾・友永雅己・村上郁也 特集「時間認知の解明への学際的アプローチ」巻頭言。基礎心理学研究, 査読無, Vol. 34, No. 1, 2015, 1.
5. 氏田麻美・服部稔・坂田省吾 ラットのピーク法を用いた計時行動のセッション間安定性の検討。基礎心理学研究, 査読有, Vol. 34, No. 1, 2015, 17-26. DOI:http://dx.doi.org/10.14947/psychono.34.
6. Okada, K., Nishizawa, K., Kobayashi, T., Sakata, S., and Kobayashi, K.

- Distinct roles of basal forebrain cholinergic neurons in spatial and object recognition memory. *Scientific Reports*, 査読有, 5, 2015, Article number: 13158 doi:10.1038/srep13158
7. Sakimoto, Y., *Sakata, S. Change in hippocampal theta activity during behavioral inhibition for a stimulus having an overlapping element. *Behavioural brain research*, 査読有, 282, 2015, 111–116. DOI: 10.1016/j.bbr.2014.12.041
 8. Hasegawa, T., Sakata, S. A model of multisecond timing behaviour under peak-interval procedures. *Journal of Computational Neuroscience*, 査読有, 38, 2015, 301–313. DOI 10.1007/s10827-014-0542-4
 9. Sakimoto, Y., Sakata, S. Hippocampal theta activity during behavioral inhibition for conflicting stimuli. *Behavioural brain research*, 査読有, 275, 2015, 183-190. DOI: 10.1016/j.bbr.2014.08.063
 10. Ryuta Fujioka, Takenobu Nii, Akiko Iwaki, Atsushi Shibata, Isao Ito, Kiyoyuki Kitaichi, Masatoshi Nomura, Satoko Hattori, Keizo Takao, Tsuyoshi Miyakawa and Yasuyuki Fukumaki. Comprehensive behavioral study of mGluR3 knockout mice: implication in schizophrenia related endophenotypes. *Molecular brain*, 査読有, 7, 2014, 31. DOI: 10.1186/1756-6606-7-31
 11. 坂田省吾 ラットにおける時間認知と脳活動. *生理心理学と精神生理学*, 査読無, 32(2), 2014, 45.
 12. Sakimoto, Y., Sakata, S. Change in hippocampal theta activity with transfer from simple discrimination tasks to a simultaneous feature-negative task. *Frontiers in Behavioral Neuroscience*, 査読有, 8, 2014, 1-9. *Front. Behav. Neurosci.*, doi: 10.3389/fnbeh.2014.00159
 13. Okada, K., Nishizawa, K., Fukabori, R., Kai, N., Shiota, A., Ueda, M., Tsutsui, Y., Sakata, S., Matsushita, N. and Kobayashi, K. Enhanced flexibility of place discrimination learning by targeting striatal cholinergic interneurons. *Nature Communications*, 査読有, 5:3778, 2014, 1-13. DOI: 10.1038/ncomms4778.
 14. 坂田省吾 動物の学習能力. *広島生物*, 査読無, 35, 2014, 1-8.
 15. MacDonald, C. J., Fortin, N. J., Sakata, S. and Meck, W.H. Retrospective and Prospective Views on the Role of the Hippocampus in Interval Timing and Memory for Elapsed Time. *Timing & Time Perception*, 査読有, 2, 2014, 51-61. DOI: 10.1163/22134468-00002020
 16. Hattori, M. & Sakata, S. Brain electrophysiological activity correlates with temporal processing in rats. *Behavioural Processes*, 査読有, 201, 2014, 97-102. doi: 10.1016/j.beproc.2013.09.011.
 17. A. Kawahara, S. Kurauchi, Y. Fukata, J. Hernández, T. Yagihashi, Y. Itadani, R. Sho, T. Kajiyama, N. Shinzato, K. Narusuye, M. Fukata, R. Luján, R. Shigemoto, I. Ito Neuronal major histocompatibility complex class I molecules are implicated in the generation of asymmetries in hippocampal circuitry. *Journal of Physiology London*, 査読有, 591, 2013, 4777-4791. DOI: 10.1113/jphysiol.2013.253122.
 18. Sakimoto, Y. & Sakata, S. The decline in rat hippocampal theta activity during response inhibition for the compound stimulus of negative patterning and simultaneous feature-negative tasks. *Behavioural Brain Research*, 査読有, 257, 2013, 111-117. doi: 10.1016/j.bbr.2013.09.020.
 19. 崎本裕也・坂田省吾 非空間性の刺激弁別学習と海馬の電気活動. *心理学評論*, 査読有, 56, 2, 2013, 265-278.
 20. 岡田佳奈・坂田省吾 空間記憶と海馬. *心理学評論*, 査読有, 56, 2, 2013, 251-264.
 21. Sakimoto, Y., Okada, K., Takeda, K., & Sakata, S. Transient decline in hippocampal theta activity during the acquisition process of the negative patterning task. *Plos One*, 査読有, 8, 2013, e70756.

22. Sakimoto, Y., Takeda, K., Okada, K., Hattori, M. & Sakata, S. Transient decline in rats' hippocampal theta power relates to inhibitory stimulus-reward association. *Behavioural Brain Research*, 査読有, 246, 2013, 132-138.
23. Sakimoto, Y., Hattori, M., Takeda, K., Okada, K. & Sakata, S. Hippocampal theta wave activity during configural and non-configural tasks in rats. *Experimental Brain Research*, 査読有, 225(2), 2013, 177-185.
24. Sakimoto Y, Okada K, Hattori M, Takeda K, Sakata S. Neural activity in the hippocampus during conflict resolution. *Behavioural Brain Research*, 査読有, 237, 2013, 1-6.
- [学会発表](計 18 件)
1. Shogo Sakata The study of the shift of temporal bisection point in rats. *Mechanism of Brain and Mind The 16th Winter Workshop*, Jan 6-8, 2016, Rusutsu, Hokkaido, Japan.
2. Akihiro SHIMBO, Isao Ito, Shigeru Watanabe. Lack of left-right asymmetry in hippocampal circuitry affects non-spatial memory in 2-microglobulin KO mice. *The 45th Annual Meeting, Society for Neuroscience*, Oct 17-21, 2015, Chicago, USA.
3. Sakata, S., Ujita, A., Hattori, M. Study of the interval timing with administration of NMDA antagonist in rats. *The 45th annual meeting of the Society for Neuroscience*, October 17-21, 2015, Chicago, USA.
4. Shogo Sakata, Asami Ujita, Minoru Hattori, Study of temporal expectations with peak-interval procedure in rats. *International Symposium on the Science of Mental Time*, Sep, 12-13, 2015, Tokyo, Japan.
5. Fumi Akiyama, Shogo Sakata, The procedure of adjusted delay task in rats. *The 75th Annual Meeting of the Japanese Society for Animal Psychology*, September 10th to 12th, 2015, Japan Women's University, Tokyo, Japan.
6. Shogo Sakata, Yusuke Kino, Minoru Hattori, Peak-interval procedure and the striatum EEG power in rats. *The 38th annual meeting of the Japan Neuroscience Society*, July 28-31, 2015, Kobe, Japan.
7. Sakata, S., Ujita, A., Kino, K., Hattori, M. Administration of NMDA antagonist shifts the interval timing peak rightward in rats. *The Physiological Sciences*, March 21-23, 2015, Kobe, Japan.
8. Shogo Sakata, Asami Ujita, Minoru Hattori, The study of learning criterion with temporal cognition task: peak interval procedure in rats. *Mechanism of Brain and Mind The 15th Winter Workshop*, January 7th-9th, 2015, Rusutsu, Hokkaido, Japan.
9. Okada, K., Nishizawa, K., Fukabori, R., Kai, N., Shiota, A., Ueda, M., Tsutsui, Y., Sakata, S., Matsushita, M. & Kobayashi, K. Inhibitory role of cholinergic interneurons in the dorsomedial striatum via muscarinic M4 receptors on reversal and extinction learning. *The 44th annual meeting of the Society for Neuroscience*, November 15-19, 2014, Washington D.C. USA.
10. ペア型免疫グロブリン様受容体が神経回路の非対称性形成に關与する 鷓飼ひかり・愛野翔太郎、脇田健、宮部真裕、笠行通代、伊藤功, 第 6 5 回西日本生理学会、2014 年 10 月 23 - 24 日、琉球大学(沖縄)。
11. Minoru Hattori, Asami Ujita, Kana Okada, Shogo Sakata, Striatum EEG Power Correlates with Timing in rats. *XVII Biennial Meeting of the International Society for Comparative Psychology*, Sep 10-12, 2014, Bogotá, Colombia.
12. Sakata, S. Hippocampal Theta and Learning Behavior. *XVII Biennial Meeting of the International Society for Comparative Psychology*, Sep 10-12, 2014, Bogotá, Colombia.
13. 坂田省吾, ラットにおける時間認知と脳活動. 第 32 回日本生理心理学会大会, 2014 年 5 月 17-18 日, 筑波大学(茨木)。
14. 崎本裕也, 坂田省吾, 葛藤場面における行動抑制とラット海馬 活動. 第 32 回

日本生理心理学会大会，2014年5月17-18日，筑波大学（茨木）。

15. 坂田省吾, 木野雄介, 氏田麻美, 服部稔, ピーク法を用いたラットのインターバルタイミングと脳波活動. 第20回日本時間生物学会, 2013年11月9-10日, 近畿大学東大阪キャンパス（大阪）。
16. 坂田省吾, 堀貴文, ラットにおける2秒と8秒の長短時間弁別の再検討. 日本基礎心理学会第32回大会, 2013年12月7-8日, 金沢大学（石川）。
17. Isao Ito Molecular asymmetries in the brain. The 3rd international congress on natural sciences, October 12-14, 2013, Niigata, Japan.
18. Sakata, S., Takeda, K., Okada, K., Hattori, M. A study of event-related potentials of rats elicited by reversal discrimination learning in the anterior cingulate cortex and hippocampus. The 36th annual meeting of the Japan Neuroscience Society, Jun 20-23, 2013, Kyoto, Japan.

〔図書〕(計 2 件)

1. Hattori, M., Sakimoto, Y., Okada, K., & Sakata, S. The Role of the Rat Anterior Cingulate Cortex in Signal Detection: An Event-Related Potential Study. Horizons in Neuroscience Research., Volume 13, 2013, Editors: Andres Costa & Eugenio Villalba, Nova Science Publishers, Inc. N.Y. USA, Pp. 139-149.
2. 坂田省吾, 回顧的符号化, 逆向健忘, 計時, 系列プローブ再認課題, 行動的計時理論, スカラー期待理論, 時間弁別, 指向性忘却, 前向健忘, 展望的符号化, ピーク法, 上田恵介・岡ノ谷一夫・菊水健史・坂上貴之・辻和希・友永雅己・中島定彦・長谷川寿一・松島俊也編, 行動生物学辞典, 東京化学同人, 2013, 東京.

6. 研究組織

(1)研究代表者

坂田 省吾 (Sakata Shogo)
広島大学・大学院総合科学研究科・教授
研究者番号：50153888

(2)研究分担者

伊藤 功 (Ito Isao)
九州大学・理学研究院・教授
研究者番号：20183741

(3)研究分担者

岡田 佳奈 (Okada Kana)
広島大学・大学院総合科学研究科・特任助教
研究者番号：50528263
(平成25年度～平成26年度)