

令和 3 年 5 月 1 日現在

機関番号：32689

研究種目：基盤研究(C)（一般）

研究期間：2018～2020

課題番号：18K03169

研究課題名（和文）マウスにおける検索誘導性忘却の解析

研究課題名（英文）Retrieval induced forgetting in mice

研究代表者

配島 旭（Haijima, Asahi）

早稲田大学・人間科学学術院・講師（任期付）

研究者番号：70555672

交付決定額（研究期間全体）：（直接経費） 3,400,000円

研究成果の概要（和文）：本研究は、マウスにおいて検索誘導性忘却（RIF）が生じるか検討するとともに、RIFがどのような特徴を持つ現象なのかを検討することを目的とした。本研究から、マウスにおいて性別や週齢に関わらずRIFが生じることや、RIFは永続的に記憶を抑制するのではなく一時的なものであることが明らかとなった。また、c-fosのmRNAの発現量を測定したところ、前頭皮質や嗅周皮質が関与している可能性が示唆された。

研究成果の学術的意義や社会的意義

われわれの記憶は日々の経験によって促進されたり抑制されたりさまざまな影響を受ける。そのため記憶研究においては経験が記憶に及ぼす影響を考慮に入れ、その仕組みを解明することが必要となる。本研究で着目した検索誘導性忘却は、ある事柄を思い出すことを経験すると、それに関連した記憶が抑制される現象である。本研究で得られた成果により、経験が記憶に及ぼす影響についての新たな知見を提供できたといえる。

研究成果の概要（英文）：The aim of this study was to investigate the retrieval induced forgetting (RIF) in mice. Modified spontaneous object recognition test was used in this study. Mice showed RIF irrespective of sex and age. In addition, the present study found that RIF continued for a limited period of time. Analysis of c-fos messenger RNA expression suggested that prefrontal and perirhinal cortex may be involved in RIF.

研究分野：実験心理学

キーワード：検索誘導性忘却 記憶 マウス

1. 研究開始当初の背景

記憶はレコーダーのように後の閲覧のために忠実に出来事が保存され再現されるものではなく、経験によって促進や抑制あるいは歪曲されたりするものである。したがって記憶の神経基盤やその働きを理解するためには、単に記録・保持・想起プロセスに焦点を当てるだけでなく、経験が記憶に及ぼす影響を考慮に入れ、その仕組みを明らかにすることが必要となる。

ある経験が記憶に影響を及ぼす記憶現象の一つとして検索誘導性忘却 (Retrieval Induced Forgetting, RIF) がある。RIF は、ある事柄を思い出す (検索する) ことを経験すると、それに関連した記憶が抑制される現象である (Anderson et al., 1994)。これまでの研究から RIF はヒトやラットにおいて生じることが報告されてきた (Wu et al., 2014; Yamada et al., 2014)。このように RIF はヒトにおいてのみ生じる特別な現象ではなく、進化的に保存されたものであるといえる。このことから、RIF は記憶機能において生物が生きていくための非常に重要な役割を持つことが考えられる。したがって、RIF の発生メカニズムや記憶機能への役割を明らかにすることは、記憶研究において重要な取り組みであるといえる。

2. 研究の目的

本研究では、マウスでも RIF が生じるのか、どのような特徴があるのかを検証するとともにどの脳領域が関与するのかを検討することを目的とした。

3. 研究の方法

本研究では、C57BL/6J マウスを用いた。

RIF の試験には手続きを改変した自発的物体再認テストを用いた。このテストは、見本期・検索経験期・テスト期の 3 つの場面で構成されていた。見本期では 2 種類の異なる素材・形状の物体 (A, B) をオープンフィールド内に設置しマウスに探索させた。検索経験期では、見本期で用いた 2 つの物体のうち一方のみを設置し (A, A または B, B) マウスに探索させた。テスト期では、新奇の物体 (D) と検索経験期で用いた物体 (Rp+ 条件) または検索経験期で用いなかった物体 (Rp- 条件) の 2 つの物体を装置内に設置し、マウスに探索させた。また検索経験期に見本期では提示しなかった物体 (C, C) を提示する Nrp 条件についても併せて行なった。このテストを用いて以下の点について検討した。

RIF 生起に関する性差の検討

雌雄の成体マウス (10-12 週齢) を用いて上記の試験を行ない、性差があるか検討した。

RIF 生起に関する加齢の影響の検討

若齢期 (約 1 ヶ月齢)、成体期 (約 3 ヶ月齢) および老齢期 (約 22 ヶ月齢) の雄マウスを用いて上記試験を行ない、加齢により RIF の生起に違いが生じるか検討した。

RIF の持続時間の検討

見本期から検索経験期または検索経験期からテスト期の時間間隔を 10 分、1 時間、2 時間および 4 時間として、これらの時間間隔により RIF の生起に違いが生じるか検討した。

RIF に関与する脳領域の検討

テスト期終了後、脳サンプルを採取し、前頭皮質、海馬、嗅周皮質などの脳領域の c-fos の mRNA 発現量を解析した。

4. 研究成果

RIF 生起に関する性差の検討

雌雄どちらのマウスにおいても、Rp-条件時の成績が Rp+および Nrp 条件時の成績と比べて有意に低く、RIF が生じることが明らかとなった。このことから、RIF はマウスにもともと備わった機能であることが示唆された。

RIF 生起に関する加齢の影響の検討

いずれの月齢のマウスにおいても、Rp-条件時の成績が Rp+および Nrp 条件時の成績と比べて有意に低く、RIF が生じることが明らかとなった。このことから、発達期には RIF の機能が備わっており、加齢による影響はほとんど受けないことが示唆された。

RIF の持続時間の検討

見本期から検索経験期までの時間間隔を変化させても Rp-条件時の成績が Rp+条件時の成績と比べて有意に低く、RIF が生じた。一方で、検索経験期からテスト期の時間間隔が 4 時間の時に Rp-条件時の成績が Rp+条件時の成績と同程度となり RIF が生じなかった。これらのことから、記録した記憶を一度想起したときに RIF が一定時間生じるが、この効果は永続的ではないことが示唆された。

RIF に関与する脳領域の検討

前頭皮質や嗅周皮質において c-fos の mRNA 発現量が Rp-条件と Rp+条件で異なる傾向がみられ、これらの脳領域の関与が示唆された。現在 c-fos の免疫染色を行ない、より詳細な解析を進めている。

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計5件（うち査読付論文 5件/うち国際共著 0件/うちオープンアクセス 0件）

1. 著者名 Yajima Hiroyuki, Haijima Asahi, Khairinisa Miski Aghnia, Shimokawa Noriaki, Amano Izuki, Takatsuru Yusuke	4. 巻 64
2. 論文標題 Early-life stress induces cognitive disorder in middle-aged mice	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Neurobiology of Aging	6. 最初と最後の頁 139 ~ 146
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.neurobiolaging.2017.12.021	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -
1. 著者名 Amano Izuki, Takatsuru Yusuke, Khairinisa Miski Aghnia, Kokubo Michifumi, Haijima Asahi, Koibuchi Noriyuki	4. 巻 159
2. 論文標題 Effects of Mild Perinatal Hypothyroidism on Cognitive Function of Adult Male Offspring	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Endocrinology	6. 最初と最後の頁 1910 ~ 1921
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1210/en.2017-03125	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -
1. 著者名 Khairinisa Miski Aghnia, Takatsuru Yusuke, Amano Izuki, Kokubo Michifumi, Haijima Asahi, Miyazaki Wataru, Koibuchi Noriyuki	4. 巻 9
2. 論文標題 In Utero and Postnatal Propylthiouracil-Induced Mild Hypothyroidism Impairs Maternal Behavior in Mice	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Frontiers in Endocrinology	6. 最初と最後の頁 228
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.3389/fendo.2018.00228	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -
1. 著者名 Horigane Shin ichiro, Ozawa Yukihiko, Zhang Jun, Todoroki Hiroe, Miao Pan, Haijima Asahi, Yanagawa Yuchio, Ueda Shuhei, Nakamura Shigeo, Kakeyama Masaki, Takemoto Kimura Sayaka	4. 巻 10
2. 論文標題 A mouse model of Timothy syndrome exhibits altered social competitive dominance and inhibitory neuron development	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 FEBS Open Bio	6. 最初と最後の頁 1436 ~ 1446
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1002/2211-5463.12924	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Mshaty Abdallah, Haijima Asahi, Takatsuru Yusuke, Ninomiya Ayane, Yajima Hiroyuki, Kokubo Michifumi, Khairinisa Miski Aghnia, Miyazaki Wataru, Amano Izuki, Koibuchi Noriyuki	4. 巻 145
2. 論文標題 Neurotoxic effects of lactational exposure to perfluorooctane sulfonate on learning and memory in adult male mouse	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Food and Chemical Toxicology	6. 最初と最後の頁 111710 ~ 111710
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.fct.2020.111710	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

〔学会発表〕 計16件 (うち招待講演 0件 / うち国際学会 8件)

1. 発表者名 配島旭、伊藤大貴、鯉淵典之
2. 発表標題 若齢マウスにおける検索誘導性忘却
3. 学会等名 第96回日本生理学会大会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 配島 旭, 伊藤 大貴, 鯉淵 典之
2. 発表標題 老齢マウスにおける検索誘導性忘却
3. 学会等名 第95回日本生理学会大会
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 Asahi Haijima, Noriyuki Koibuchi
2. 発表標題 Retrieval-Induced Forgetting in Young Mice
3. 学会等名 9th Federation of the Asian and Oceanian Physiological Societies congress (国際学会)
4. 発表年 2019年

1 . 発表者名 Izuki Amano, Yusuke Takatsuru, Ayane Kate Ninomiya, Hiroyuki Yajima, Miski Aghnia Khairinisa, Michifumi Kokubo, Machiko Suda, Asahi Haijima, Noriyuki Koibuchi
2 . 発表標題 Effects of perinatal hypothyroidism on brain development
3 . 学会等名 9th Federation of the Asian and Oceanian Physiological Societies congress (国際学会)
4 . 発表年 2019年

1 . 発表者名 Michifumi Kokubo, Izuki Amano, Wataru Miyazaki, Yusuke Takatsuru, Asahi Haijima, Shogo Haraguchi, Noriyuki Koibuchi
2 . 発表標題 Neonatal motor coordination is impaired by moderate perinatal hypothyroidism in mice
3 . 学会等名 9th Federation of the Asian and Oceanian Physiological Societies congress (国際学会)
4 . 発表年 2019年

1 . 発表者名 Abdallah Mshaty , Asahi Haijima, Wataru Miyazaki, Noriyuki Koibuchi
2 . 発表標題 The effect of post-natal PFOS exposure on cerebellar development and motor coordination
3 . 学会等名 9th Federation of the Asian and Oceanian Physiological Societies congress (国際学会)
4 . 発表年 2019年

1 . 発表者名 Ayane Ninomiya, Nobutake Hosoi, Michifumi Kokubo, Izuki Amano, Asahi Haijima, Wataru Miyazaki, Hirokazu Hirai, Noriyuki Koibuchi
2 . 発表標題 Impairment of Long-term Plasticity in Purkinje Cell with Dominant- negative Thyroid Hormone Receptor
3 . 学会等名 9th Federation of the Asian and Oceanian Physiological Societies congress (国際学会)
4 . 発表年 2019年

1. 発表者名 Mshaty A, Haijima A, Miyazaki W, Koibuchi N.
2. 発表標題 The effect of lactational perfluorooctanesulfonate (PFOS) exposure on cerebellar development and motor coordination later in adulthood.
3. 学会等名 10th International Meeting on the Society for Research on the Cerebellum and Ataxias (国際学会)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 天野 出月, 高鶴 裕介, 配島 旭, 亀尾 聡美, 原口 省吾, 鯉淵 典之
2. 発表標題 慢性的なヨウ素摂取過剰による脳高次機能への影響
3. 学会等名 第92回日本内分泌学会学術総会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 二ノ宮 彩音, 細井 延武, 小久保 倫文, 天野 出月, 配島 旭, 宮崎 航, 平井 宏和, 鯉淵 典之
2. 発表標題 甲状腺ホルモン受容体による小脳プルキンエ細胞におけるシナプス可塑性の調節機構
3. 学会等名 第62回日本甲状腺学会学術集会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 小久保 倫文, 天野 出月, 宮崎 航, 高鶴 裕介, 配島 旭, 原口 省吾, 鯉淵 典之
2. 発表標題 周産期中等度甲状腺機能低下が協調運動機能に与える影響
3. 学会等名 第62回日本甲状腺学会学術集会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 天野 出月, 高鶴 裕介, 配島 旭, 亀尾 聡美, 原口 省吾, 鯉淵 典之
2. 発表標題 マウスモデルを用いた慢性ヨウ素摂取過剰による脳発達への影響の解明
3. 学会等名 第62回日本甲状腺学会学術集会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Ayane Ninomiya, Nobutake Hosoi, Michifumi Kokubo, Izuki Amano, Asahi Haijima, Wataru Miyazaki, Hirokazu Hirai, Noriyuki Koibuchi.
2. 発表標題 A Novel Role of Thyroid Hormone Receptor in Synaptic Plasticity in Cerebellar Purkinje Cells.
3. 学会等名 Endocrine Society 's Annual Meeting (国際学会)
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 Izuki Amano, Yusuke Takatsuru, Asahi Haijima, Shogo Haraguchi, Noriyuki Koibuchi.
2. 発表標題 The Impact of Chronic Excess Iodine Intake in Adult Mice Behavior.
3. 学会等名 Endocrine Society 's Annual Meeting (国際学会)
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 二ノ宮 彩音, 細井 延武, 小久保 倫文, 天野 出月, 配島 旭, 宮崎 航, 平井 宏和, 鯉淵 典之
2. 発表標題 甲状腺ホルモン受容体による小脳プルキンエ細胞におけるシナプス可塑性の調節機構
3. 学会等名 第97回日本生理学会大会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 鯉淵 典之, Khairinisa A. Miski, Ariyani Winda, 宮崎 航, 配島 旭, 天野 出月, 対馬 義人
2. 発表標題 周産期ガドリニウム造影剤曝露による認知機能への影響
3. 学会等名 第97回日本生理学会大会
4. 発表年 2020年

〔図書〕 計0件

〔産業財産権〕

〔その他〕

-

6. 研究組織

	氏名 (ローマ字氏名) (研究者番号)	所属研究機関・部局・職 (機関番号)	備考
研究協力者	天野 出月 (Amano Izuki) (10765275)	群馬大学・医学系研究科・講師 (12301)	

7. 科研費を使用して開催した国際研究集会

〔国際研究集会〕 計0件

8. 本研究に関連して実施した国際共同研究の実施状況

共同研究相手国	相手方研究機関
---------	---------