

2023年度

関西学院大学 博士（心理学）学位論文

大規模空間内のナビゲーションにおける
ラットの脳梁膨大後部皮質の機能

関西学院大学大学院文学研究科

林 朋広

要旨

現在地から目的地へと移動する行動であるナビゲーションは生物が生存する上で必要不可欠な機能の一つである。現在地から目的地が見えない大規模空間 (large-scale space) と呼ばれる空間においてナビゲーションを行う場合、現在地の情報、目的地の方向や距離の情報が必要になる。ヒトの脳梁膨大後部皮質 (retrosplenial cortex) と呼ばれる脳領域が損傷した場合、この大規模空間における移動が困難になる道順障害 (heading disorientation) を引き起こすことが知られている。このことからヒトの脳領域後部皮質は大規模空間内のナビゲーションにおいて重要な役割を果たすと考えられている。げっ歯類の脳梁膨大後部皮質は過去の電気生理学的な研究や損傷研究から、空間処理に関わる領域であることが示されてきた。しかし大規模空間内で脳梁膨大後部皮質のナビゲーションにおける機能について検討されたものは少なく、その機能は十分に検討されていない。また、ヒトの脳梁膨大後部皮質はエピソード記憶に関連する脳領域であることが知られている。エピソード記憶は、「いつ」・「どこで」・「何を」という要素で構成されている。「いつ」「どこで」「何を」といった記憶は、大規模空間内のナビゲーションでの手がかりの利用や実際に移動する上で重要であると考えられる。本博士論文研究ではラットの脳梁膨大後部皮質について、経路学習課題と物体探索課題を用いて大規模空間内でのナビゲーションとエピソード様記憶およびその各要素の記憶との関連について検討した。

研究 1-A では、大規模空間における経路学習と近道行動における脳梁膨大後部皮質の機能を検討した。実験では、ラットに格子状迷路内でスタートからゴールまでの経路を学習させた。その後、学習した経路よりも近道となる経路を迷路内に追加し、近道を利用するようになるまでの試行数を脳梁膨大

後部皮質に損傷処置を施すラットと損傷処置を施さないラット間で比較した。実験の結果、脳梁膨大後部皮質を損傷の有無に限らず経路を学習することが可能であった。また脳梁膨大後部皮質を損傷したラットは、近道を利用するまでに必要な試行数が少なかった。これは、脳梁膨大後部皮質の機能が損なわれたことによって、経路を追従する上で進路の判断に必要な情報の円滑な切り替えや行動のシーケンス化といった経路特異的な処理が損なわれた可能性があり、脳梁膨大後部皮質は学習した経路を習慣的に追従する機能に関与している可能性を示した。

研究 1-B では、研究 1-A で示された習慣的な経路追従への脳梁膨大後部皮質への関与についてさらなる検討を行った。課題では、スタートからゴールまでの経路を学習した後に、学習した経路上に局所的な迷路の構造の変化を与えその影響を脳梁膨大後部皮質の損傷を有するラットと損傷処置を施さないラットの間で比較した。脳梁膨大後部皮質が正常に機能する場合は、習慣的に経路を追従するため環境上に変化が生じた場合においても学習した経路から逸脱せずに走行するが、経路特異的な機能が損なわれた場合、経路を習慣的に追従できないため、環境の変化の影響を受け学習した経路から逸脱するような行動が増加すると予測した。実験の結果、脳梁膨大後部皮質を損傷したラットは、初めて環境の変化に遭遇する試行において、健常なラットと比較して学習した経路からの逸脱回数が増加した。また、脳梁膨大後部皮質を損傷した場合、学習した経路上での選択点での滞在時間が損傷処置を施さなかったラットよりも長く、脳梁膨大後部皮質を損傷していないラットは環境の変化の有無による選択点での滞在時間に変化は確認されなかった。これらの結果から脳梁膨大後部皮質の損傷によって経路を習慣的に追従できず選択点毎において進路の意思決定が必要であった可能性を示しており、脳梁膨大後部皮質は経路の習慣的に追従する機能への関与を示した。

研究2では、脳梁膨大後部皮質とエピソード様記憶との関係について明らかにするために、物体探索課題を用いて、エピソード様記憶と、エピソード様記憶の「いつ」「どこで」「何を」の記憶に脳梁膨大後部皮質損傷が与える影響を検討した。課題では物体再認課題、位置再認課題、順序再認課題、エピソード課題の4つの課題を実施した。これらの課題では、オープンフィールド内に設置した物体の同一性、位置、呈示順序を操作した物体への探索時間を脳梁膨大後部皮質の損傷を有するラットと損傷処置を施さないラットの間で比較した。実験の結果から、物体の同一性である「何を」と物体位置である「どこで」の要素の記憶は脳梁膨大後部皮質の損傷の影響を受けないことが示された。物体の新近性である「いつ」の記憶は、脳梁膨大後部皮質損傷によって損なわれ、新近性による探索時間の違いはなかった。エピソード様記憶も同様に脳梁膨大後部皮質の損傷によって損なわれ、健常なラットと異なる探索傾向を示した。これらの結果からラットの脳梁膨大後部皮質が時系列的な記憶の処理に関与を示唆した。

これらの研究を通して、本博士論文研究では、脳梁膨大後部皮質の大規模空間内におけるナビゲーションの機能並びに、エピソード様記憶との関連を示した。脳梁膨大後部皮質が関与する習慣的な経路の追従をする上で、利用する手がかりや運動や順序の記憶は重要であり、時系列の記憶の処理によって支えられている可能性がある。本研究は、空間処理における脳梁膨大後部皮質の新たな機能を示し、またエピソード様記憶と経路学習の関連を示唆した。この研究成果は、ナビゲーションの神経基盤を理解する上で重要な基礎的知見となることが期待される。今後、脳梁膨大後部皮質のナビゲーションの機能を詳細に検討していくことは重要であり、さらに空間処理に関わる多くの脳領域についても大規模空間における機能を検討することでナビゲーションにおける神経基盤が明らかになると考えられる。

目次

第 1 章 序論.....	1
1.1 はじめに.....	1
1.2 脳梁膨大後部皮質の位置と名称.....	4
1.3 脳梁膨大後部皮質の投射関係.....	6
1.4 空間課題に脳梁膨大後部皮質の損傷が与える影響とその機能.....	8
1.4.1 放射状迷路を用いた脳梁膨大後部皮質の機能の検討.....	8
1.4.2 水迷路を用いた脳梁膨大後部皮質の機能の検討.....	10
1.4.3 脳梁膨大後部皮質の損傷方法とその影響の違い.....	11
1.4.4 T 迷路を用いた脳梁膨大後部皮質の機能検討.....	13
1.4.5 脳梁膨大後部皮質と手がかり情報の統合.....	15
1.5 脳梁膨大後部皮質とその周辺領域の電気生理学的研究.....	19
1.6 エピソード様記憶.....	20
1.6.1 動物におけるエピソード様記憶.....	20
1.6.2 ナビゲーションとエピソード記憶.....	22
1.6.3 脳梁膨大後部皮質とエピソード様記憶における機能.....	25
1.7 本博士研究の目的.....	28
第 2 章 脳梁膨大後部皮質損傷が大規模空間内での近道行動に与える影響 (研究 1-A).....	29
2.1 はじめに.....	29
2.2 方法.....	30
2.2.1 被験体.....	30
2.2.2 外科的処置.....	31
2.2.3 装置.....	32

2.2.4	手続き	33
2.2.5	組織学的検索	36
2.2.6	データ解析	36
2.3	結果	37
2.3.1	組織学的検索	37
2.3.2	学習期	38
2.3.3	ショートカット期	40
2.4	考察	43
第 3 章	脳梁膨大後部皮質損傷が局所的な環境の変化を伴う 環境内のナビ ゲーションに与える影響 (研究 1-B)	45
3.1	はじめに	45
3.2	方法	45
3.2.1	被験体	45
3.2.2	実験装置	46
3.2.3	手続き	46
3.2.4	データ分析	47
3.2.5	組織学的検索	48
3.3	結果	49
3.3.1	組織学的検索	49
3.3.2	学習期	50
3.3.3	テスト期	52
3.4	考察	54
第 4 章	脳梁膨大後部皮質損傷がエピソード様記憶に与える影響 (研究 2)	
	56	
4.1	はじめに	56

4.2	方法	56
4.2.1	被験体	56
4.2.2	外科的処置	57
4.2.3	装置・刺激	57
4.2.4	手順	58
4.2.5	行動指標	63
4.2.6	組織学的検索	63
4.3	結果	64
4.3.1	組織学的検索	64
4.3.2	物体再認課題	64
4.3.3	位置再認課題	65
4.3.4	順序再認課題	66
4.3.5	エピソード課題	67
4.4	考察	68
第5章		71
総合論議		71
5.1	本研究のまとめ	71
5.2	脳梁膨大後部皮質の大規模空間内のナビゲーションにおける機能	72
5.3	脳梁膨大後部皮質のナビゲーションにおける機能とエピソード様記憶の関連	73
5.4	脳梁膨大後部皮質と経路学習における機能	73
5.5	脳梁膨大後部皮質の下位領域の機能	75
5.6	博士論文研究の課題と今後の展望	75
5.7	結論	76
引用文献		78

第1章 序論

1.1 はじめに

ナビゲーションとは出発地点から目的地へと移動する行動であり、生物が生存する上で必要不可欠な機能の一つである。動物は様々な手がかりをもとにナビゲーションを実行する。例えば、昆虫は主に、経路追従 (route-following), 経路統合 (path-integration), 地図基盤 (map-base) といったシステムを用いたナビゲーションを行う (Wehner & Menzel, 1990)。経路追従システムでは、道標を辿ることで目的地まで到達する方法であり、代表的な手がかりとして、他個体が目的地までの間に引いたフェロモンを辿る化学的道しるべ (chemical trail; e.g. David Morgan, 2009) や、環境の縁や溝に沿って移動する構造的ガイドライン (structural guideline; e.g. Klotz & Reid, 1992) などが挙げられる。経路統合のシステムは、自身の移動方向と移動距離のベクトルの積算によって、現在地から目的地までのベクトルを算出し利用する方法である。移動方向は空の偏光 (Duelli & Wehner, 1973) や、磁気 (Schmitt & Esch, 1993) などのコンパスを利用し、移動距離はオプティックフロー (optic flow; Srinivasan et al., 1996) や、歩数 (Wittlinger et al., 2006) を利用して測ることが知られている。地図基盤のシステムでは、視覚的ランドマーク (Collett, 1996) や、触覚ランドマーク (Seidl & Wehner, 2006) をもとにナビゲーションを行う。一方、魚類のサケは、川で生まれた後に海で回遊を経たあと、自身が産まれた川に産卵のために遡上する。その際、自身の生まれた川までは、地磁気 (Putman et al., 2013) や、嗅覚 (Tanaka et al., 2001; Yamamoto et al., 2013) を手がかりとして用いたナビゲーションを行う。鳥類は、方向定位に太陽コンパス (Budzynski et al., 2000), 地磁気コンパス (Ki 脳梁膨大後部皮質 hvink, 1982) や星座コンパス (Emlen & Emlen, 1966) 等を用いる。また、海鳥

のミズナギドリは、嗅覚を阻害すると帰巢の経路が大きく変化する (Nevitt, 2008; Reynolds et al., 2015) ため嗅覚によるナビゲーションを行っていると考えられる。鳥類については、渡りを行う種もいることから、近距離のナビゲーションと長距離のナビゲーションのいては異なる手がかりを用いる可能性もある。

哺乳類のナビゲーションについては、ヒトの行動実験や迷路を用いたげっ歯類の研究がよく行われる。ラットでは認知地図 (cognitive map) よばれる Tolman (1948) にて提唱された環境内の空間関係を表した内的表象を持つと考えられている。認知地図を利用することによって、ラットは迷路内で近道をすることが可能である (Grieves & Dudchenko, 2013; Roberts et al., 2007; Sato et al., 2018)。Sato et al. (2018) は、格子状の迷路を使ってラットが近道をすることが可能であることを示した。O'Keefe & Dostrovsky (1971) はラットの海馬において空間位置特異的に応答する場所細胞 (place cell) を報告した。この場所細胞の発見より、認知地図の神経基盤は海馬にあると考えられてきた (O'Keefe & Nadel, 1978)。げっ歯類だけでなく、ヒトの海馬もナビゲーションとの関連性が示唆されている (Maguire et al., 2000)。

認知地図で表象される空間関係は現在地から目的地が見えない大規模空間 (Kuipers, 1978) と呼ばれる空間内でのナビゲーションにおいて重要な役割を果たすと考えられる。ヒトのイメージング研究において、大規模空間における知識の獲得と検索には、海馬体 (hippocampal formation)、海馬傍回 (parahippocampal gyrus)、後帯状皮質 (posterior cingulate cortex)、楔前部 (precuneus) が関与していることが報告されている (Aguirre et al., 1996; Ghaëm et al., 1996; Maguire et al., 1998)。また、脳梁膨大後部皮質 (retrosplenial cortex) と呼ばれる脳領域を損傷した場合、地誌的失見当

(topographical disorientation) の一つである道順障害 (heading disorientation) を引き起こすことが知られている (Aguirre & D'Esposito, 1999; E. Maguire, 2001; N. Takahashi et al., 1997)。道順障害は見渡せる範囲内での移動は問題ないが、現在地から見えない地点への移動が困難になる、大規模空間内でのナビゲーションにける障害である。このことから、脳梁膨大後部皮質は大規模空間における重要な役割を担うと考えられる。

げっ歯類のナビゲーションにおける神経基盤として、O'Keefe & Dostrovsky (1971) の場所細胞の発見以降、海馬以外の複数の領域においても様々な空間情報に特異的な応答パターンを示す神経細胞が発見された。例えば動物の頭の特定の方向に特異的に応答する頭方位細胞 (head-direction cell; e.g. Boccara et al., 2010; Clark et al., 2010; Taube, 1995) や空間内で等間隔に位置する場所に滞在しているときに応答する格子細胞 (grid cell; Fyhn et al., 2004), 環境の境界に特異的に応答する境界細胞 (border cell; Solstad et al., 2008) 等が挙げられる。これらの神経細胞はナビゲーションにおいて重要な働きをすると考えられており (McNaughton et al., 1996, 2006; Moser et al., 2008; Taube, 2007), ナビゲーションを含む空間的な処理には複数の脳領域が関連していることが示唆されているが、それらの機能は十分に明らかになっていない。

げっ歯類の空間研究の多くは、空間内の移動を伴う課題が多いが、ラットの脳梁膨大後部皮質の機能を検討した研究のほとんどは見渡せる範囲内の移動を対象としており、現在地から見えない地点への移動を要求するような課題についてはこれまでほとんど検討されていない。ヒトの脳梁膨大後部皮質損傷が道順障害の責任病巣であることから、大規模空間内でのナビゲーションにおける脳梁膨大後部皮質の機能を検討することが重要である。そこ

で、本博士論文では、ラットの脳梁膨大後部皮質が大規模空間内でのナビゲーションにおける機能について焦点をあて、その機能を明らかにすることを目的とした。

1.2 脳梁膨大後部皮質の位置と名称

脳梁膨大後部皮質は帯状皮質 (cingulate cortex) と呼ばれる、脳梁 (corpus callosum) の周囲の皮質領域の最も尾側に位置する領域である。帯状皮質の尾側領域は後部帯状皮質と呼ばれ、ヒトの脳ではブロードマン脳地図で 23 野, 31 野と定義されている。脳梁膨大後部皮質はブロードマンの脳地図で 26 野, 29 野, 30 野と定義される。解剖学的にはラットの脳梁膨大後部皮質はヒトノ後部帯状皮質に相当する (Vogt & Peters, 1981)。ラットの脳梁膨大後部皮質は Krieg (1946) によって初めて定義され、ブロードマンの脳地図に基づいて 29 野と定義された。Krieg (1946) は、脳梁膨大後部皮質の下位領域として、29c 野と 29b 野を定義した。29c 野は無顆粒皮質 (agranular cortex) と見なされていたが、Vogt & Peters (1981) によると厳密に言えば異顆粒皮質 (dysgranular cortex) と見なされる。Krieg (1946) 以降の研究においては、この領域は 29d 野や Rdg 野 (retrosplenial dysgranular), RSA 野あるいは RSAG 野 (retrosplenial agranular) などのように呼ばれることが多い (Meibach & Siegel, 1977; Shibata et al., 2009; Sutherland et al., 1988; Van Groen et al., 2004; Vogt & Miller, 1983)。Krieg (1946) の定義である 29c 野を 30 野として扱う場合もある (Czajkowski et al., 2014; Sugar et al., 2011)。この領域は脳梁膨大後部皮質の背側部に位置している (Figure 1-1, 5 頁参照)。Krieg (1946) で

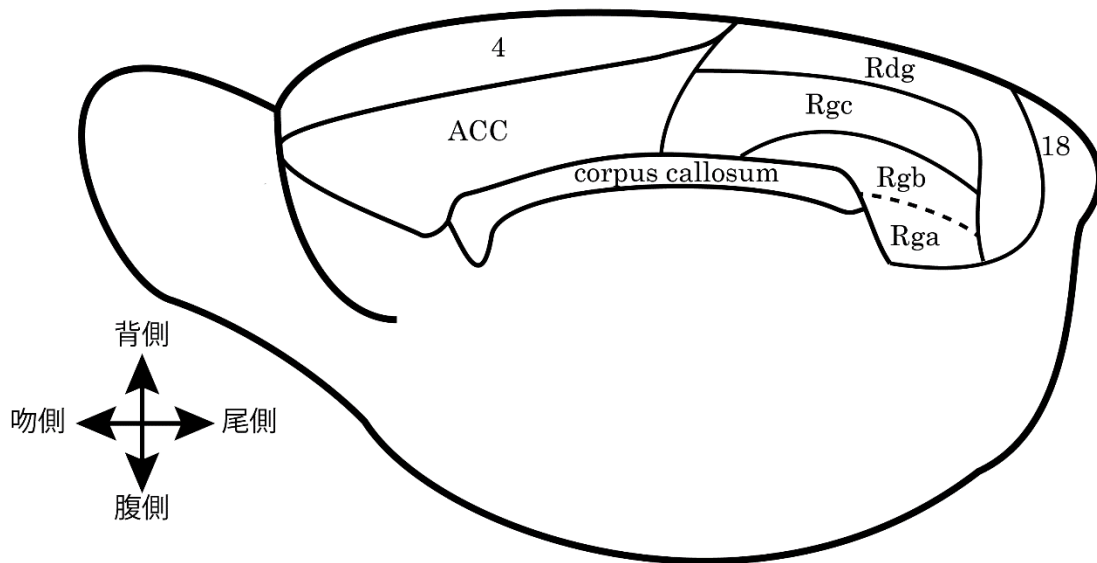


Figure 1-1. ラットの脳梁膨大後部皮質の位置・領域区分を示す模式図。図中の略称はそれぞれ, Rdg (retrosplenial dysgranular), Rga, Rgb, Rgc (retrosplenial granular a, b, c), ACC (anterior cingulate cortex), 4 (area 4), 18 (area 18)を示す。

定義されたもう一つの下位領域である 29b 野は顆粒皮質 (granular cortex) であり, さらに 2 から 3 領域に分けられる。Vogt & Peters (1981) や Shibata et al. (2009) は脳梁膨大後部皮質の顆粒皮質を, 腹側から Rga 野, Rgb 野, Rgc 野 (retrosplenial granular a, b, c) の 3 領域からなると定義している (Figure 1-1)。Rga 野と Rgb 野の領域は同一の領域と扱われることもある (Jones et al., 2005; Meibach & Siegel, 1977; Van Groen & Wyss, 1990b)。その場合は Vogt et al. (1981) で定義されている Rga 野と Rgb 野を合わせた領域を Rga 野, Rgc 野を Rgb 野と呼ぶ場合が多い (Hindley et al., 2014b; Pothuizen et al., 2009; Van Groen & Wyss, 1990a, 2003)。それぞれ, RSv-a 野 (ventral retrosplenial cortex ventral part), RSv-b 野 (ventral retrosplenial cortex dorsal part) と呼称する場合や (Jones et al., 2005), RSGd 野 (retrosplenial granularis dorsalis), RSGv

野 (retrosplenial granularis ventralis) などと呼称する場合もある (Meibach & Siegel, 1977)。本稿では損傷実験等でよく用いられる, 脳梁膨大後部皮質を 3 つの領域 (Rga 野, Rgb 野, Rdg 野) に分ける Van Groen & Wyss (1990a) の定義に基づいて脳梁膨大後部皮質の機能について言及していく。

1.3 脳梁膨大後部皮質の投射関係

ラットの脳梁膨大後部皮質は, 下位領域を考慮せず, 全体で見た場合, 海馬傍回や海馬台 (subiculum), 視床前背側核 (anterodorsal thalamic nuclei) や視床前腹側核 (anteroventral thalamic nuclei) といった空間処理に関わる領域と相互投射を持つ領域である (Jones & Witter, 2007; Shibata, 1994; Van Groen & Wyss, 1990a, 1990b, 1990c; Vogt & Miller, 1983)。海馬傍回は前海馬台 (presubiculum), 傍海馬台 (parasubiculum), 嗅内皮質 (entorhinal cortex), 嗅周皮質 (perirhinal cortex), 後嗅皮質 (postrhinal cortex) で構成される (Sugar et al., 2011; Van Strien et al., 2009)。また, 前部帯状皮質 (anterior cingulate cortex), 一次運動野 (primary motor area), 二次運動野 (secondary motor area), との相互投射を持つ (Shibata et al., 2004; Shibata & Naito, 2008)。

これらの投射関係は脳梁膨大後部皮質の下位領域ごとで異なっている。ラットの Rga 野は前海馬台, 嗅内皮質, 視床背外側核 (laterodorsal thalamic nuclei), 前部帯状皮質と相互投射を持つことが知られている (Jones & Witter, 2007; Shibata, 1994; Shibata et al., 2004; Shibata & Naito, 2008; Van Groen & Wyss, 1990a, 1990b, 1990c, 1992, 2003; Vogt & Miller, 1983)。脳梁膨大後部皮質の Rga 野と傍海馬台, 嗅周皮質, 後嗅皮質, 視床前背側核, 海馬台, 海馬 CA1 領域, 二次運動野, 腹側眼窩野

(ventral orbital area) との間の結合は一方向性で、それらの領域からの入力を受け取るが、Rga 野からそれらの領域への出力はない(Jones & Witter, 2007; Miyashita & Rockland, 2007; Naber & Witter, 1998; Shibata, 1994; Shibata et al., 2004; Shibata & Naito, 2008; Van Groen & Wyss, 1990a, 1990b, 1990c)。Rga 野と視床前腹側核との結合は、これとは逆で、視床前腹側核から Rga 野への入力はなく、Rga 野から視床前腹側核へ出力があるのみである (Van Groen & Wyss, 1990b, 1992)。

一方で Rgb 野は前海馬台、嗅周皮質、後嗅皮質、嗅内皮質、後海馬台 (postsubiculum)、海馬台、視床前背側核、前部帯状皮質、視床背外側核、前部帯状皮質、一次運動野、二次運動野と相互に投射をしている (Agster & Burwell, 2009; Gonzalo-Ruiz & Bayona, 2001; Insausti et al., 1997; Jones & Witter, 2007; Meibach & Siegel, 1977; Shibata, 1994; Shibata et al., 2004; Shibata & Naito, 2008; Van Groen & Wyss, 1990b, 1990c, 1992; Vogt & Miller, 1983)。視床前背側核、18 野、海馬 CA1 領域から Rgb 野への入力はあるが、Rgb 野からそれらの領域への出力はない (Van Groen & Wyss, 2003)。Rga および Rgb の区別に関する言及はないものの、顆粒皮質領域全体として、聴覚野 (auditory cortex)、前障 (claustrum) からの入力を受ける (Todd et al., 2016)。海馬 CA3 領域と Rgb 野の間に相互投射があることを報告している研究もあるが (Pakhomova & Akopyan, 1985)、その後同様の報告はなされていない。

Rdg 野は、海馬傍回の各領域、前部帯状皮質、一次運動野、二次運動野、腹側眼窩野との相互投射に加えて、視覚に関係する 17 野、18 野と相互の投射をもつ (Agster & Burwell, 2009; Jones & Witter, 2007; Olsen et al., 2017; Shibata, 1994; Shibata et al., 2004; Shibata & Naito, 2008; Van Groen & Wyss, 1990b, 1992; Vogt & Miller,

1983)。海馬台，外側眼窩野 (lateral orbital area) 内側眼窩野 (medial orbital area)，聴覚野，前障から Rdg 野への入力はあるが，Rdg 野からそれらの領域への出力はない (Burwell & Amaral, 1998; Deacon et al., 1983; Finch et al., 1984; Jones & Witter, 2007; Shibata, 1994; Shibata et al., 2004; Shibata & Naito, 2008; Todd et al., 2016; Vogt & Miller, 1983; Witter et al., 1990)。

1.4 空間課題に脳梁膨大後部皮質の損傷が与える影響とその機能

ラットの脳梁膨大後部皮質は他の空間機能に関連する脳領域と相互の投射を持つことから，空間的な処理に関連することが予測される。げっ歯類の空間的能力は，放射状迷路 (Olton & Samuelson, 1976) やモリス型水迷路 (Morris, 1981)，T 迷路 (Hunter & Yarbrough, 1917) などの迷路課題を用いて検討されてきた。

1.4.1 放射状迷路を用いた脳梁膨大後部皮質の機能の検討

ラットの脳梁膨大後部皮質を損傷した場合，放射状迷路を用いた課題において，部屋の構造や，室内における目的地の絶対位置，室内に設置された目的地の目印などの環境中心的な手がかりの利用や，空間的な作業記憶 (working memory) が阻害されることが知られている (Vann et al., 2003; Vann & Aggleton, 2002, 2004, 2005)。放射状迷路課題で作業記憶を検討する場合，8本のアーム全ての先端に報酬となるエサを配置し，全ての報酬を獲得するまでに必要なアーム選択数を作業記憶の指標とする。興奮毒性 (excitotoxic) のある薬物投与によって脳梁膨大後部皮質を損傷したラットは8選択の放射状迷路課題において，誤選択が増加することから，作業記憶が阻害されていることが示された (Vann & Aggleton, 2002,

2004)。Rga 野を含む脳梁膨大後部皮質の尾側のみを興奮毒性のある薬物投与によって損傷した場合は、この様な作業記憶の阻害は確認されていない (Vann et al., 2003)。薬物によって Rdg 野のみを損傷した場合は、8 選択場面において誤選択が増加したが、その誤選択は脳梁膨大後部皮質全体を損傷したときよりは少ないものであった (Vann & Aggleton, 2005)。

放射状迷路を用いた課題では、作業記憶だけでなく空間的な手がかりの利用も検討される。課題では 8 本のアーム全ての先端に報酬となるエサを配置し、4 本のアームを選択させた後に迷路を回転させ、残りの 4 本のアームを選択させるという手続きが用いられた。このとき、迷路の回転と同じく報酬を回転させる場合と回転させない場合で、利用できる空間的な手がかりを操作する。迷路と共に報酬を回転させると、迷路外に存在する手がかり (extra-maze cue) と報酬の位置関係が変化、つまり、環境中心的な位置関係が変化するため、迷路外手がかりの利用が制限される。反対に、実験室内での報酬の相対位置を変えない場合は、報酬の設置されていたアームが変化するため、迷路内の手がかり (intra-maze cue) の利用が制限される。脳梁膨大後部皮質を標的とした損傷研究では、後者の報酬位置を変えない条件、つまり迷路内手がかりを制限する手法が多く用いられている (Pothuizen et al., 2008; Sutherland et al., 1988; Vann et al., 2003; Vann & Aggleton, 2002, 2004, 2005)。この場合、迷路内手がかりの利用が制限されるため環境中心的な手がかりの利用が効果的だといえる。実験の結果、損傷の手法を問わず、脳梁膨大後部皮質が損傷されたラットは、統制群と比較して誤選択が増加したことから、脳梁膨大後部皮質の損傷は環境中心的な手がかりの利用を阻害したと考えられた。

1.4.2 水迷路を用いた脳梁膨大後部皮質の機能の検討

脳梁膨大後部皮質の機能について、モリス型水迷路を使用した場所学習課題や遅延場所見本合わせ課題による検討もなされている。その結果、放射状迷路の場合と同様に、脳梁膨大後部皮質と環境中心的な手がかりの利用や作業記憶への関連が示されている (Harker et al., 2002; Harker & Whishaw, 2004; Sutherland et al., 1988; Van Groen et al., 2004; Vann et al., 2003; Vann & Aggleton, 2002, 2004)。場所学習課題では、ラットを水迷路内のランダムなスタート位置から泳がせ、固定された位置に設置されたプラットフォームの位置を学習させる。この学習の後、プラットフォームを取り除いた状態でラットを泳がせるプローブテストが実施される。その際、プラットフォームが存在していた位置を横切った回数と、その近辺の領域内の滞在時間を空間的な参照記憶 (reference memory) の指標とする。遅延場所見本合わせ課題では、水迷路内に設置されたプラットフォームの位置が日毎に変化し、ラットは日毎にプラットフォームの位置を学習することが要求される。1日の最初の試行で学習したプラットフォームの位置を見本とし、それ以降の試行を想起試行とみなし、同じプラットフォームの位置を思い出すことを求める課題である。脳梁膨大後部皮質を損傷することによって、統制群と比較して、場所学習課題での学習が遅延し、遅延場所見本合わせ課題では、想起試行においてプラットフォームを探索する時間が長くなった (Harker et al., 2002; Harker & Whishaw, 2004; Sutherland et al., 1988; Van Groen et al., 2004; Vann et al., 2003; Vann & Aggleton, 2002, 2004)。遅延場所見本合わせ課題の探索時間の増加は、見本で呈示されたプラットフォーム位置の記憶が損なわれた結果であり、空間的な作業記憶の阻害を示している。迷路内手がかりが利用できない場合、主に環境中心的な手がかりや、前庭感覚や体性感覚などから

得られる自己運動手がかり (idiothetic cue) を利用して空間的な位置を学習する。一般的に、水迷路課題は迷路内の手がかりがなく (e.g. Vann & Aggleton, 2002, 2004), さらに、スタートする位置もランダムに変更されることから、自己運動手がかりも利用しにくく、環境中心的な手がかりの信頼性が高くなる。脳梁膨大後部皮質が損傷されたラットの場所学習課題におけるプラットフォーム位置の学習の遅延は、脳梁膨大後部皮質損傷によって環境中心的な手がかりの利用が阻害された可能性を示している。

1.4.3 脳梁膨大後部皮質の損傷方法とその影響の違い

脳梁膨大後部皮質損傷による空間課題への影響が報告される一方で、脳梁膨大後部皮質の損傷が空間課題へ影響を与えないとする研究も存在する (Aggleton et al., 1995; Neave et al., 1994; Warburton et al., 1998; Zheng et al., 2003)。脳梁膨大後部皮質損傷の影響について、これらの一貫しない知見は、損傷範囲の要因が大きいと捉えられているようである。ラットの脳を損傷する手法はいくつか存在するが、脳梁膨大後部皮質の損傷においては N -メチル- D -アスパラギン酸 (N-methyl-D-aspartate; NMDA) などを用いた興奮毒性のある薬物投与による損傷や、吸引 (aspiration) による物理的な損傷が多く用いられてきた。一部の研究では、NMDA の投与範囲が適切でなく、脳梁膨大後部皮質の尾側の領域が損傷されずに残っており (Aggleton et al., 1995; Neave et al., 1994), 結果として NMDA による脳梁膨大後部皮質の損傷範囲が吸引損傷と比較して小さい可能性があった。その後、損傷の範囲による影響を検討するために、吸引あるいは、興奮毒性のある薬物投与によって脳梁膨大後部皮質の前後に渡ってほぼ全体を損傷した複数の実験が行われた (Harker & Whishaw, 2004, 2002; Vann & Aggleton, 2002)。その結果、完全な脳梁膨大後部皮質損傷は空間課題の成

績を損なうことが示された (Harker & Whishaw, 2004, 2002; Vann & Aggleton, 2002)。Vann & Aggleton (2004) では、それまでの NMDA による標準的な脳梁膨大後部皮質の損傷と、脳梁膨大後部皮質全体にわたる完全な損傷が空間課題の成績に与える影響が検討された。結果として、必ずしも脳梁膨大後部皮質の損傷範囲が大きくなるにつれて課題成績が低下するというわけではないが、完全に脳梁膨大後部皮質が損傷されている場合は、空間記憶や環境中心の手がかりの利用が損なわれることが示された。

また、損傷方法の違いによって生じる隣接領域の損傷の影響についても検討されてきた (Harker & Whishaw, 2002, 2004; Vann & Aggleton, 2002, 2004)。吸引による損傷は、脳梁膨大後部皮質を損傷すると同時に、帯状束 (cingulum bundle) と呼ばれる神経線維束も損傷していた。帯状束は視床前核 (anterior thalamic nuclei) と帯状皮質や海馬、海馬傍回をつなぐ神経繊維束であり (Domesick, 1970; Shibata, 1993b, 1993a)、帯状束のみ損傷した場合でも、T 迷路や放射状迷路を用いた空間記憶課題の成績が低下することが示されている (Aggleton et al., 1995; Ennaceur et al., 1997; Neave et al., 1997; Warburton et al., 1998)。そのため脳梁膨大後部皮質の吸引損傷で見られる空間課題の成績低下は、帯状束の損傷による効果の可能性があった。その後の研究で帯状束を損傷せず脳梁膨大後部皮質のみを損傷した場合においても、空間課題の成績が損なわれることが示されたことから、帯状束ではなく、脳梁膨大後部皮質が空間処理に関わることが改めて示された (Harker & Whishaw, 2002, 2004; Vann & Aggleton, 2002, 2004)。空間能力に乏しい Dark Agouti 系統のラットでは、脳梁膨大後部皮質損傷の効果が見られないとする報告もあるが (Harker & Whishaw, 2002, 2004)、同系統のラットを用いた他研究において、脳梁膨大後部皮質損傷による空間課題の成績低下が見られている (Vann et al., 2003;

Vann & Aggleton, 2002, 2004)。

1.4.4 T迷路を用いた脳梁膨大後部皮質の機能検討

脳梁膨大後部皮質は空間記憶や、環境中心的な手がかりの利用において重要な働きをすることが示されているが、頭部方向の情報の利用においても重要である (Pothuizen et al., 2008)。T迷路を用いた通常の強制交替反応課題 (forced-alternation task) では損傷の手法を問わず脳梁膨大後部皮質の損傷の効果は見られて来なかった (Aggleton et al., 1995; Neave et al., 1997; Vann & Aggleton, 2002; Vann et al., 2003)。強制交替反応課題は T 迷路の特定の方向へ強制的に走行させた後 (sample), 次の試行で反対方向に進む (choice) ことで報酬が得られる課題である。通常の強制交替反応課題は、様々な手がかり (e.g. 迷路内・迷路外の手がかりや自己の運動情報) が利用可能である (Dudchenko, 2001; Futter & Aggleton, 2006)。脳梁膨大後部皮質の損傷が環境中心的な手がかりの利用を損なうとしても、その他の手がかりを利用することで強制交替反応課題の解決は可能である。Pothuizen et al. (2008) では、明暗の条件と隣接する 2 つの T 迷路を用いることで、利用できる手がかりに制限を加えて脳梁膨大後部皮質の機能が検討された (Figure 1-2 A, B, 14 頁参照)。彼らの実験では、十字迷路のいずれか 1 つのアームを塞ぐことで T 迷路を作成した。塞ぐアームを変更することにより、迷路を回転させることなくスタート位置を変更できた。暗室下でかつ sample 時と choice 時で使用する迷路が変更される条件でのみ、興奮毒性のある薬物投与によって脳梁膨大後部皮質を損傷したラットの課題学習が阻害された (Figure 1-2A, 14 頁参照)。この条件では sample と choice で塞がれたアームの方向が同じであったため、環境 (部屋) に対する頭部方向の手がかりと自己運動手がかりのみが利用可能な条件であった。上記の条

件に加えて sample と choice 間で塞がれたアームの方向が異なる（環境に対する頭部方向の情報が利用できない）条件（Figure 1-2B）では、損傷群および統制群のラットはチャンスレベルと同等の正答率であった。一般的にラットは自己運動手がかりのみで強制交替反応課題を解決することが困難であることから（Dudchenko, 2001; Futter & Aggleton, 2006）、彼らは、

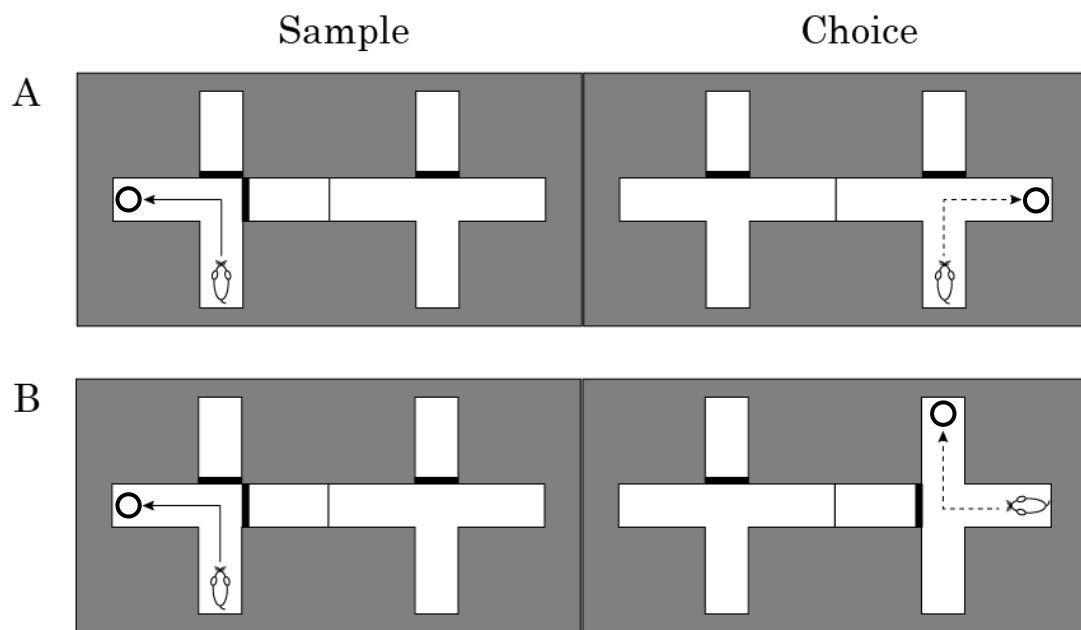


Figure 1-2. Pothuizen et al. (2008) で実施された課題の一部の模式図。迷路内の実線矢印は sample 時の進路を示し、破線矢印は choice 時の報酬が得られる進路、円は報酬位置を示す。それぞれの課題は暗室下で、Sample から Choice へ移行する際に隣接した異なる迷路が使用された。これにより、迷路内手がかりの利用を妨げた。A では環境内のスタートアームの位置する方角が Sample と Choice で変化しないため、自己運動手がかりに加えて環境に対する頭の方向の情報が利用可能であった。B は Sample と Choice でスタートアームの位置する方角が環境内で異なっているため、自己運動手がかりのみが利用可能であった。

脳梁膨大後部皮質損傷によって頭部方向情報の利用が阻害されたと主張した (Pothuizen et al., 2008)。脳梁膨大後部皮質内に特定の頭部の方向に特異的な活動をする頭方位細胞 (head-direction cell) が存在することや (Chen, Lin, Barnes, et al., 1994; Chen, Lin, Green, et al., 1994; Cho & Sharp, 2001), 頭方位細胞を持つ脳の他の領域と相互投射をもつ (Boccarda et al., 2010) ことは, この主張を支持するものである。

1.4.5 脳梁膨大後部皮質と手がかり情報の統合

脳梁膨大後部皮質が環境中心的な手がかりや頭部方向情報の利用に重要であるとする中で, 脳梁膨大後部皮質が経路統合 (path integration) を使用する空間課題を解決する際に重要な働きをするという主張も存在する (Cooper et al., 2001; Cooper & Mizumori, 1999; Elduayen & Save, 2014)。経路統合とは自身の移動距離や方向の情報から継続的に自身の位置を定位しアップデートする機能である。多くの動物は, 環境中心的な手がかりがない場合や, それが意味を持たない場合においても, 前庭感覚や体性感覚などから得られる自己運動手がかりを利用した経路統合によるナビゲーションが可能である (Etienne & Jeffery, 2004)。Cooper & Mizumori, (1999) は明暗の条件下で 8 選択の放射状迷路課題を用いることで, ラットの脳梁膨大後部皮質の機能を検討した。彼らの研究では, 脳梁膨大後部皮質を損傷するのではなく, テトラカイン (tetracaine) を脳梁膨大後部皮質に投与することで一時的に不活性化する手法が用いられた。照明下では, テトラカインを投与していないベースライン時と不活性化時の間に誤選択数の違いは見られなかったが, 暗室下で脳梁膨大後部皮質を不活性化すると誤選択が増加することが示された。暗室下における誤選択の増加は, 経路統合における視覚情報と自己運動情報の統合による累積的な誤差の修正ができな

かった結果であり、脳梁膨大後部皮質が経路統合を行う際の視覚情報と自己運動手がかりの統合に重要な働きをしていると主張した (Cooper & Mizumori, 1999)。Elduayen & Save (2014) では、バーンズ迷路 (Barnes, 1979) のような、円形のテーブルの外周に 8 個の穴がある迷路を使用し、経路統合に対するラットの脳梁膨大後部皮質損傷の効果を検討した。課題は外周の穴の 1 つと接続された待機ケージからスタートし、円形のテーブル上に複数あるエサ箱の中からエサを探索し、取得後スタートへ持ち帰ることであった。まず、照明下で事前訓練をした後、熱による物理的な脳梁膨大後部皮質損傷を施してから照明下で課題を行う条件と暗室下で行う 2 つの条件を設けた。その結果、脳梁膨大後部皮質を損傷したラットは、暗室下において経路統合に失敗し、帰巢時の角度誤差が大きくなることが示された。彼らも、脳梁膨大後部皮質を損傷することにより、視覚情報と自己運動手がかりとの統合が損なわれた可能性を示唆している。環境中心的、自己運動手がかりのような、異なる参照系の情報の統合が阻害されることで、手がかり間の対応付けが出来ず課題中に利用する手がかりの切り替えができなくなる可能性が考えられる。放射状迷路を 4 アームの選択後に回転させる課題において (報酬の部屋内の相対位置は変えない)、迷路が回転された後の 4 選択では、迷路内手がかりから得られる正解アームの位置情報と迷路外手がかりから得られる位置情報は競合することとなる。この場合、脳梁膨大後部皮質を損傷することで誤選択が増加するのは (Pothuizen et al., 2008; Vann & Aggleton, 2004)、ラットが迷路内手がかりに依存した課題解決方略を取っていた可能性、あるいは、利用する手がかりの切り替えに失敗していた可能性がある。Nelson et al. (2015) では、脳梁膨大後部皮質が 1 つの空間的な手がかり (e.g. 環境中心の手がかりや自己運動手がかり) の利用に関与するか、あるいは利用する手がかりの統合や切り替えに関与するかについ

ての検討がなされた (Figure 1-3A, B, C, 17 頁参照)。Sample と Choice の間で迷路が回転する (迷路内手がかりが利用できない) 条件 (Figure 1-3A) において, 脳梁膨大後部皮質が興奮毒性のある薬物投与によって損傷されたラットは統制群よりも低い正答率を示した。これは脳梁膨大後部皮質を損傷されたラットが, 環境中心的な手がかりや自己運動手がかりではなく, 迷路内手がかりを利用して課題を解決しようとしていた可能性と, 迷路内手がかりあるいは自己運動手がかりから環境中心の手がかりへと利用する手がかりを切り替えられない可能性のいずれかを示している。照明下での標準的な強制交替反応課題から, Sample と Choice で部屋の明暗が変化する条件 (Figure 1-3B) へと切り替わった最初の試行において, 統制群はチャンスレベルにまで正答率が低下したが, 脳梁膨大後部皮質を損傷したラットはある程度正答率を維持していた。暗室下では, 環境中心的な手がかりや迷路内手がかりの利用が制限されるが, この状態でも正答率を維持したことは脳梁膨大後部皮質損傷のラットが課題解決に自己運動手がかりを利用して可能性を示唆する。ただし, Sample と Choice の間で明暗が変化する条件では, 自己運動手がかりの利用が効果的であるにもかかわらず, 最初の試行こそ脳梁膨大後部皮質損傷のラットが統制群のラットよりも正答率が高かったものの, その後の試行で正答率の上昇は見られなかった。このことから, 安定して自己運動手がかりを利用してきていたわけではないと考えられる。一方で統制群はその後の試行で正答率が上昇していることから, 課題解決に効果的な手がかりの利用へと方略を切り替えることが出来ていたといえる。加えて, 隣接する T 迷路を使用して Sample と Choice で異なる迷路を使用する条件 (Figure 1-3C) では, 環境中心的な手がかりの利用が効果的であるが, 脳梁膨大後部皮質損傷による正答率の低下は見られなかった。これらの結果から, 脳梁膨大後部皮質の損傷の影響は,

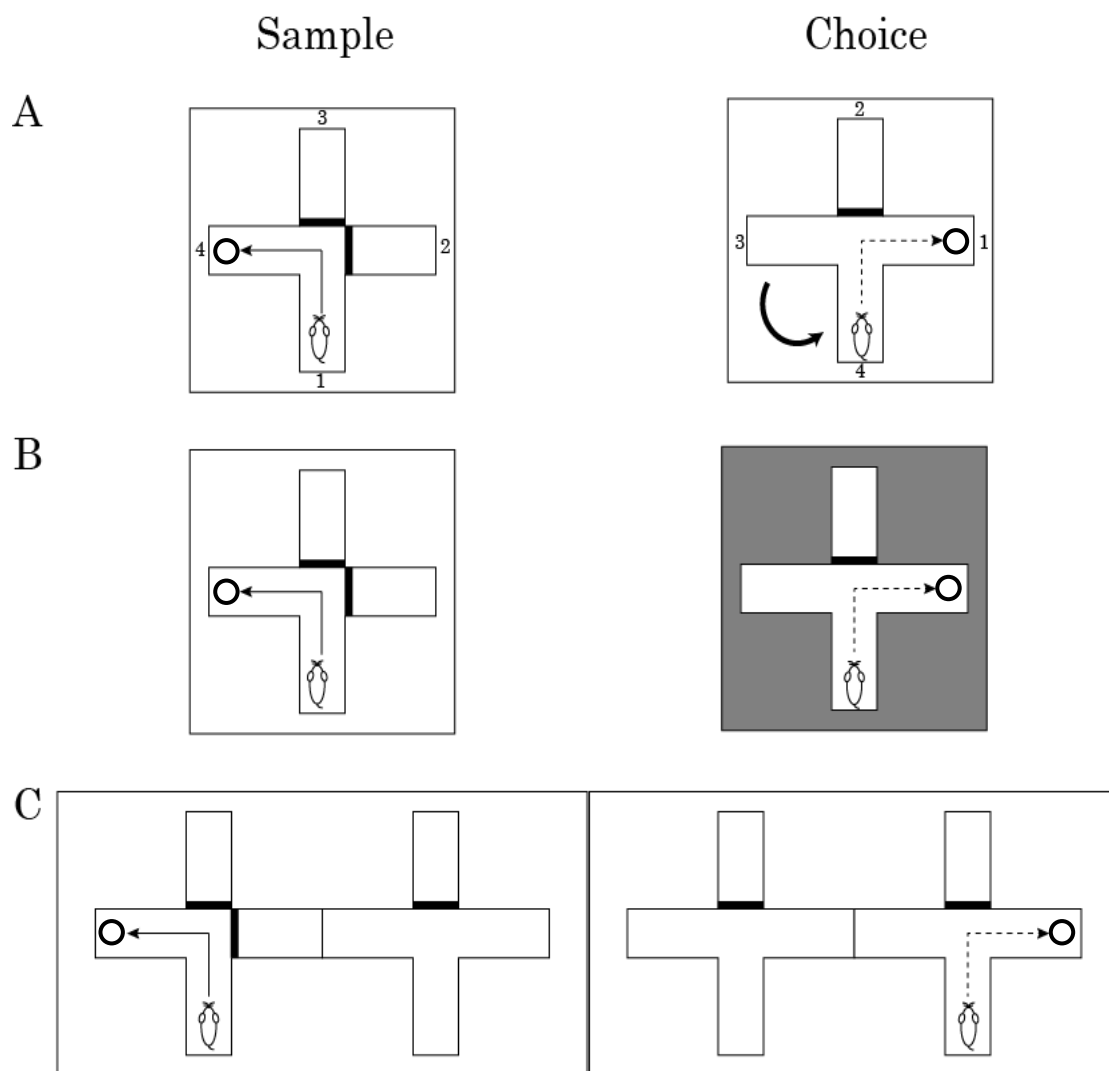


Figure 1-3. Nelson et al. (2015) で実施された一部の課題の模式図。迷路内の実線矢印は sample 時の進路を示し，破線矢印は choice 時の報酬が得られる進路，円は報酬位置を示す。A は Sample から Choice へ移行する際に，スタート位置を変えずに迷路を 90 度回転するため迷路内手がかりの利用を制限した。B は Sample と Choice 間で明暗が変化するため，ラットは利用する手がかりの変更を要求された。C は Sample 時と Choice 時で隣接した異なる迷路を使用し，強制交替反応課題を実施することで，迷路内手がかりの利用を妨げた。

環境中心の手がかりや自己運動手がかり自体の利用ができなくなるだけではないとしている。迷路の回転や、明暗の変化は、単に迷路内および迷路外の手がかりを利用できなくするだけではなく、矛盾する手がかりの情報を無視し、正しい選択を導く手がかりを選択することが必要となる。これらの結果から Nelson et al. (2015) は、脳梁膨大後部皮質は空間課題を解決するための柔軟な手がかりの利用に関わっていると主張している。

以上の研究から、ラットの脳梁膨大後部皮質が空間的な処理に関係していることは明らかである。その中でも、空間記憶、環境中心の手がかりの処理、頭部方向情報の利用、利用する手がかり情報の統合や切り替えに関連する領域であると考えられる。

1.5 脳梁膨大後部皮質とその周辺領域の電気生理学的研究

脳梁膨大後部皮質が空間処理に関連する領域であることは、脳梁膨大後部皮質の神経活動を検討した研究でも示されている。上でも述べたように、ラットの脳梁膨大後部皮質において頭方位細胞の存在が確認されている (Chen, Lin, Barnes, et al., 1994; Chen, Lin, Green, et al., 1994; Cho & Sharp, 2001; Clark & Taube, 2012)。Rdg野では2つの方向に特異的に活動する頭方位細胞が確認されている (Jacob et al., 2017)。頭方位細胞に加えて、脳梁膨大後部皮質内で特定の場所や方向と動きの組み合わせによって活動するニューロンが発見されている (Alexander & Nitz, 2015; Cho & Sharp, 2001)。Alexander & Nitz (2017)では、ラットが十字や円形の迷路の外周を走行する際に、経路上で周期的に応答する神経細胞を報告しており、こういった神経細胞は距離の推定に利用している可能性がある。霊長類では、脳梁膨大後皮質を含む頭頂葉内側部 (medial parietal region) において、特定の場所に対して応答する神経細胞や、特定

の場所で特定の行動を行うことに応答する細胞が報告されている (Sato et al., 2006, 2010)。これらの電気生理学的な知見からも脳梁膨大後部皮質はナビゲーションにおいて重要な役割をもつと考えられる。

1.6 エピソード様記憶

1.6.1 動物におけるエピソード様記憶

エピソード記憶とは、陳述記憶 (declarative memory) の1つであり過去の出来事について意識的に思い出す記憶のことである (Tulving, 1972)。エピソード記憶とは主観的な時間感 (subjective time), 想起意識 (autonoetic awareness), 投影される自己 (self) によって、心的時間旅行 (mental time travel) を可能にするシステムである (Tulving, 2002)。エピソード記憶が動物にもみられるかどうかという点では多く議論がなされているが、動物が自身の過去の出来事を意識的に検索し想起する能力を持つかを確認することは難しく (Suddendorf & Busby, 2003; Suddendorf & Corballis, 2007), そのため、真に動物がエピソード記憶を持つかどうかを直接的に検討することは非常に困難である。もちろん、動物のエピソード記憶に直接検討した研究はいくつか存在し、意識的な想起が求められるエピソード記憶の特徴を利用して、ラットが積極的にこれまで想起してこなかった以前の手がかりを想起しなければならない状況用意することで、ラットの海馬や脳梁膨大後部皮質とエピソード記憶の関連を示した研究も存在する (Panoz-Brown et al., 2018; Sato, 2021; Zhou et al., 2012)。しかし、多くの場合動物で研究の対象になるのはエピソード記憶の「いつ」「どこで」「何を」の要素を含むエピソード記憶に似た記憶という意味での、エピソード様記憶 (episodic-like-memory; Clayton & Dickinson, 1998) である。エピソード様記憶は what, where, when (いつ・どこで・何を) の頭文字をとった

WWW 記憶とも呼ばれる場合もある (Suddendorf & Busby, 2003)。

動物のエピソード様記憶に関する議論のきっかけとして、フロリダカケスの貯食性を利用した研究がある (Clayton & Dickinson, 1998, 1999a, 1999b)。Clayton & Dickinson (1998) は、餌を隠す際に餌の種類 (餌の保存可能な期間の違い) と隠した位置を記憶し、回収時に適切な行動を示したことから、フロリダカケスが「いつ」「どこで」「何を」といった要素を記憶しているとし、エピソード様記憶を持つことを示唆した。

ラットでは、げっ歯類の新奇物に対する探索性を利用した物体探索課題を用いてエピソード様記憶について検討されている (Dere et al., 2005, 2006; Kart-Teke et al., 2006)。げっ歯類は、新しい環境に晒された時に探索行動を起こし、環境内の探索が進むにつれて環境内の新奇性が低下し、探索行動が減少することが知られている (e.g. Berlyne, 1950)。探索を終えた環境内で新奇性が新たに高まると、減少していた探索行動は再び開始される。物体探索課題 (Ennaceur & Delacour, 1988) では、複数の物体が設置された空間を動物に探索させるサンプルフェイズと、サンプルフェイズで探索した物体に何らかの変化を与えて再び動物に探索させるテストフェイズで構成される。テストで物体に与える変化は物体の新奇性を高めるものであり、動物はその変化が与えられた物体をより長く探索することが期待される。したがって物体の与える新奇性の属性を操作することによって実験者はテストする記憶の要素を選択することができる。物体再認課題では、サンプルフェイズで呈示した物体の一方を別の物体に変えることによって、動物が物体の同一性つまりは「何を」について記憶しているかをテストすることができる。位置再認課題では、テストで物体の呈示位置を変化させ、物体の空間位置の側面である「どこで」の記憶についてテストすることができる。時間的な側面である、「いつ」の記憶については、2回のサンプル呈示を行い、呈示さ

れた時間的に古い物体と新しい物体のどちらをより探索するかをテストする順序再認課題によって検討が可能である。この課題の場合は、時系列的に古い物体の方が直前で呈示された物体よりも新奇性が高いと考えられる。Kart-Teke et al. (2006) では、これらの物体の同一性 (何を)、物体の位置 (どこで)、物体の呈示順序 (いつ) を複合した課題であるエピソード課題を行い、ラットのエピソード様記憶を示した。他にも放射状迷路を用いた、迷路のアームの位置 (どこで)、呈示された食物の種類 (何を)、時間の経過 (いつ) の組み合わせを統合的に認識させるエピソード様記憶課題によるエピソード様記憶の検討もおこなわれている (Babb & Crystal, 2005, 2006)。

1.6.2 ナビゲーションとエピソード記憶

哺乳類のナビゲーションにおいて重要と考えられる認知地図の神経基盤として、ラットの海馬や海馬で発見された場所細胞が重要な働きを持つと考えられている (O'Keefe & Nadel, 1978)。場所細胞は特定の場所に対して特異的に応答する応答を示す神経細胞であり、応答を示す場所は場所受容野 (place field) と呼ばれる (O'Keefe & Nadel, 1978)。複数の場所細胞の集団の活動からラットの頭部位置の推定した場合、高精度で頭部位置を推定することが可能である (Wilson & McNaughton, 1993)。Muller & Kubie (1987) は実験環境が変化することによって場所受容野が再配置されることを報告した。場所細胞の再配置にはいくつかの種類があり、場所細胞集団の一部のみに再配置が生じる部分再配置 (partial remapping) や場所細胞集団の全てに再配置が生じる完全再配置 (complete remapping) がある (Muller & Kubie, 1987)。また場所受容野の位置は変化せず、発火頻度のみが変化する頻度再配置 (rate remapping) や、位置、発火頻度共に変化する包括的再配置 (global remapping)、が生じることも報告されている

(Leutgeb et al., 2005) が、完全再配置と包括的再配置は同一であるという主張もある (Leutgeb et al., 2007)。このような場所細胞の再配置は外部環境の情報を海馬が処理していると考えられる。

特定の場所を行き来するような課題を行った場合、単一の場所細胞が往路と復路で異なる位置に場所受容野を持つことが知られている (Gothard et al., 1996a; Gothard et al., 1996b)。また、場所受容野内での場所細胞の発火頻度は走行速度によって変調する (McNaughton et al., 1983)。これらの実験から位置、頭部の方向 (往復路) や速度の情報を場所受容野は保持し、自己中心的な位置情報を場所細胞から取り出すことができることを示す。このような場所受容野が保持する頭部の情報は頭部方向細胞から、走行速度はスピード細胞 (speed cells, Kropff et al., 2015) と呼ばれる自身の移動の速度に特異的に発火頻度を変調させる神経細胞から情報を得ることができ、場所受容野の形成の一端を担っていると考えられる。

空間情報を保持する場所細胞はナビゲーションにおいて重要な働きをすると考えられるが、ラットの内的状態によっても場所受容野は変化する (e.g. Ferbinteanu & Shapiro, 2003; Wood et al., 2000)。Wood et al., (2000) は Figure 1-4 (24 頁参照) に示した迷路を用いて、交代反応課題 (spontaneous alternation task) を連続して実施し場所細胞の活動を記録した。交代反応課題は、直前の試行と反対の方向に進むことで報酬が得られる課題である。中央の走路を走る時点で、頭部の方向、走行速度に違いは見られないにも関わらず、場所受容野が発火頻度が変化的ことからラットが過去に中央の走路に侵入した方向、もしくは次に進むべき進行方向によって場所受容野が変化的であることを示した (Wood et al., 2000)。Wood et al., (2000) では 2 種類の試行パターンしかなく、過去に訪れた方向か次に進むべき進路のどちらが場所受容野の発火頻度を変調させたかを区別できないため、

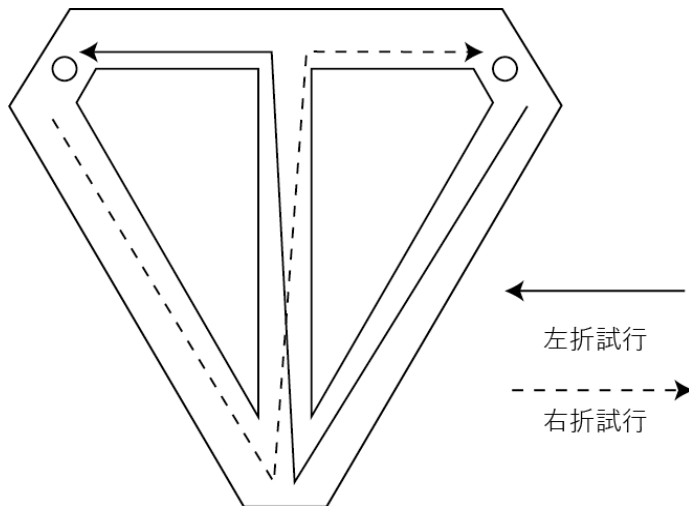


Figure 1-4. Wood et al. (2000) で実施された課題の模式図。線はそれぞれの試行におけるラットの正解の進路を示し、左折試行では中央の選択点にて左折することで報酬が得られ、右折試行では右折することで報酬を獲得できる。円は報酬位置を示す。

Ferbinteanu & Shapiro (2003) は十字迷路を使用し、過去に訪れた方向と次に進むべき方向を4方向に増やし実験を行った。実験の結果、4方向全てに対して、場所受容野の位置と発火頻度を変化させる場所細胞が発見された。この研究の結果から、場所細胞の場所受容野は過去の記憶である回想記憶 (retrospective memory) と将来行うことの記憶である展望記憶 (prospective memory) のそれぞれから影響を受けていると示された。つまり、ラットの海馬では、エピソード記憶の要素のうちの「いつ」や「どこ」の情報を保持していることを示している。さらに、音 (Sakurai, 1990) や臭い (Otto & Eichenbaum, 1992) 刺激を用いた遅延非見本合わせ課題をラットに課した場合、刺激の一致不一致に応じて、発火頻度を変化させる細胞が海馬に存在することが報告されている。これらの研究は海馬が刺激の同一性のような非空間的な情報、つまり、エピソード記憶における「何を」に関する情報を保持していることを示している。さらに、八の字型の迷路を用い、

交代反応課題，遅延交代反応課題，与えられた視覚刺激の方向へ進む視覚手がかり課題を連続的に実施することによって複数のエピソードをラットに経験させた場合，それぞれの課題や進路の違いによって場所細胞の場所受容野の位置や発火頻度が変化することが示されている (Takahashi, 2013)。このことから場所受容野がエピソードの情報を保持することが示唆された。

このようにラットの海馬の場所細胞は，ナビゲーションだけでなく，エピソード記憶においても重要な役割を果たすと考えられる。またその場所受容野の形成において必要な頭部方向や速度に特異的に応答する神経細胞を持つ脳領域は，ナビゲーションとエピソード記憶の両方においても重要な役割を果たす可能性がある。大規模空間内での移動には，「いつ」「どこで」「何を」するのかを系列的に処理する必要があり，エピソード記憶の機能を検討することで，ナビゲーションにおける機能の解明の一助となると考えられる。

1.6.3 脳梁膨大後部皮質とエピソード様記憶における機能

Papez 回路 (Papez, 1937) と呼ばれる海馬から，脳弓 (fornix)，乳頭体 (mammillary body)，視床前核，帯状皮質を経て海馬へ戻ってくる神経回路はエピソード記憶に関連する領域と考えられている (Aggleton, 2012)。ヒトにおいて，この回路に含まれる領域が損傷すると健忘 (amnesia) と呼ばれるエピソード記憶の障害が生じることが知られている (e.g. Aggleton & Brown, 2006; Carlesimo et al., 2011; Gold & Squire, 2006)。これらの回路の一部である脳梁膨大後部皮質も同様にエピソード記憶に関与していると考えられてきた (Aggleton, 2010; Maguire, 2001; McDonald et al., 2001; Valenstein et al., 1987)。Valenstein et al. (1987) は脳梁膨大後部皮質が損傷した場合に重篤な前向き健忘 (anterograde amnesia) および逆行性健忘 (retrograde amnesia) を呈する脳梁膨大後部健忘 (retrosplenial

amnesia) の症例を報告している。

ラットの脳梁膨大後部皮質とエピソード様記憶との直接的な関与を示した研究はほとんどない。しかし、エピソード様記憶の各要素については個別に検討されてきた。

「何を」に関する記憶については物体探索課題を用いて検討されている。脳梁膨大後部皮質を損傷しても物体探索課題における物体の同一性の弁別は可能であり、「何を」に関する記憶は損なわれないという報告がなされている (Ennaceur et al., 1997; Parron & Save, 2004; Vann & Aggleton, 2002)。

「どこ」に関する記憶については、これまで述べてきた空間的な記憶を損なうことを報告した研究 (e.g. Harker & Whishaw, 2002; Vann & Aggleton, 2002, 2004) から脳梁膨大後部皮質の損傷は「どこ」の記憶を損なうと考えられる。しかし、放射状迷路や水迷路を用いる課題では、特定の目的地に向かうナビゲーションが含まれる。空間的な記憶のみを損なったかという点についてはナビゲーションの要素を除いた課題を用いた研究についても考慮する必要がある。Vann & Aggleton (2002) は、物位置再認課題を行い、脳梁膨大後部皮質損傷が物体の位置の記憶に影響を与えること報告している。しかしながら、Ennaceur et al. (1997) では、位置再認課題において、脳梁膨大後部皮質の損傷の影響は見られなかったと報告している。Vann & Aggleton (2002) は、サンプルフェイズで異なる種類の 4 個の物体を呈示し、テストでそのうち 2 つの場所を入れ替えている。つまり、物体の位置だけでなく、物体同士の位置関係というのも記憶する必要があり物体の同一性と位置の情報の統合が求められる課題であった。それに対して、Ennaceur et al. (1997) は、サンプルで呈示する物体は 2 個であり、テストでの呈示位置は片方のオブジェクトの呈示位置を変えるものであり、単純な

位置の記憶のテストであった。これらの研究から、脳梁膨大後部皮質は物体の位置の記憶には関係がなく、物体間の空間関係やエピソード様記憶の要素の統合の処理に関わっている可能性がある。また、Keene & Bucci (2008)では文脈恐怖条件づけ (contextual fear conditioning) を用いてラットの脳梁膨大後部皮質の機能を検討した。文脈に対してフットショックによる恐怖条件づけを行う際に、音刺激をフットショックの直前に呈示した場合は脳梁膨大後部皮質の損傷の有無に限らず音刺激に対する恐怖反応は見られた。しかし、損傷されたラットの文脈に対する恐怖反応は脳梁膨大後部皮質の損傷処置を行っていない群と比較しては大きく減少した。また、音刺激を呈示せずに文脈に対する恐怖条件づけをおこなった場合も同様に文脈に対する恐怖反応は損傷のないラットと比較して減少した。これらのことから、脳梁膨大後部皮質損傷が損なわれると文脈に関する記憶が損なわれることが示された。「どこ」の記憶にも位置、空間関係、どの場所（環境）といった側面があり、その全ての処理に脳梁膨大後部皮質が関わっているわけではないと考えられる。脳梁膨大後部皮質がこれらの処理にどのように関連するかについては詳細な検討が必要である。

「いつ」の記憶については、Powell et al. (2017) が順序再認課題を用いて検討した。脳梁膨大後部皮質を損傷したラットは、呈示された時間的に古い物体と新しい物体の弁別、つまりは新近性の判断が出来ないことから、新近性つまりは、時間順序の記憶が損なわれたとし、「いつ」の要素の記憶に脳梁膨大後部皮質が関わることを報告した。

このようにラットの脳梁膨大後部皮質の損傷は、エピソード様記憶の「いつ」「どこで」といった要素の記憶を損なう。しかし、脳梁膨大後部皮質がそれぞれの要素である記憶過程にどのように関与しているのか、また、統合過程にも同時に関与しているのかどうかについては明らかにされていない

い。

1.7 本博士研究の目的

本研究ではラットの脳梁膨大後部皮質のナビゲーションにおける役割について検討するために、3つの研究を実施した。研究 1-A では膨大後部皮質が大規模空間内のナビゲーションにおける役割を明らかにするために、スタート地点からゴールを見ることができない大規模空間を想定した迷路を利用しその中で経路の学習と、そこから近道を獲得するまでの行動を損傷実験の手続きを用いて検討した。研究 1-B では詳細な脳梁膨大後部皮質のナビゲーションにおける機能を検討するために学習した経路上に局所的な構造的変化が生じた際のナビゲーション行動に与える損傷の影響を検討した。研究 2 では物体探索課題を用いて脳梁膨大後部皮質のエピソード様記憶への関与について検討することで、時空間的な記憶における脳梁膨大後部皮質の役割を検討した。これらの研究を通じて、脳梁膨大後部皮質のナビゲーションにおける役割を明らかにし、ナビゲーションにおける神経基盤について検討することを目的とした。

第2章

脳梁膨大後部皮質損傷が大規模空間内での近道行動に与える影響 (研究 1-A)

2.1 はじめに

脳梁膨大後部皮質は空間処理のさまざまな側面に関与し、ラットの脳梁膨大後部皮質は空間記憶に関与している (Vann & Aggleton, 2002, 2004)。脳梁膨大後部皮質の空間的な機能を検討してきた研究には、モリス水迷路 (Sutherland et al., 1988; Vann & Aggleton, 2002, 2004; Whishaw et al., 2001) および放射状迷路 (Keene & Bucci, 2008; Pothuizen et al., 2009; Vann & Aggleton, 2004) を用いた課題が含まれる。ラットの脳梁膨大後部皮質の神経細胞には、場所、頭部の方向、および自己運動手がかりの組み合わせに対して特異的に応答を示す (Alexander & Nitz, 2015; Cho & Sharp, 2001)。脳梁膨大後部皮質の損傷によって暗室下での経路統合能力が損なわれ、視覚情報と自己運動情報の統合における脳梁膨大後部皮質の重要性を示唆している (Cooper & Mizumori, 1999; Elduayen & Save, 2014)。また空間的手がかりの柔軟な利用にも関与していることが示唆される (Nelson, Powell, et al, 2015; Pothuizen et al, 2008)。

このように、利用する空間情報の切り替えや統合において脳梁膨大後部皮質は重要な役割を果たすため、Sato et al. (2018) に示されているように、近道行動などの適切な経路の選択するような効率的なナビゲーションに関与している可能性がある。近道をする能力における脳梁膨大後部皮質の役割を理解することで、大規模空間でのナビゲーションにおける効率的な経路の選択や環境条件の変化への適応能力の根底にある神経メカニズムが明らかすることができる。

大規模空間内でのナビゲーションにおける脳梁膨大後部皮質と近道行動との関連性を調べるため、脳梁膨大後部皮質を損傷したラットに対して経路学習を含むナビゲーション課題を課した。課題では、まず迷路のスタートからゴールまでの経路を学習させた。経路を学習させた後、迷路内に新奇経路としてゴールまでの近道となる経路を追加し近道課題をおこなった。近道課題では、ラットが近道を使用してゴールまで到達できるようになるまで続けた。脳梁膨大後部皮質損傷を有するラットと損傷されていないラットが近道を利用できるようになるまでの日数を比較することにより、脳梁膨大後部皮質と大規模空間における近道行動の関連について検討した。脳梁膨大後部皮質がナビゲーションにおいて重要な役割を果たす (e.g. Alexander & Nitz, 2015, 2017; Cooper & Mizumori, 1999) ことをから、脳梁膨大後部皮質を損傷したラットは経路の学習に要する日数が、健常なラットと比較して長くなると予測した。また、近道を見つけるために空間情報を効率的に利用する能力できないため、近道を選択するまでに要する日数が長くなると予測した。

2.2 方法

2.2.1 被験体

本実験では、実験経験のない雄性の Wistar ラット (日本 SLC, 浜松) を 25 匹使用した。全ての被験体は実験開始時に 10 週齢で、平均体重は 355g (331–369 g) であった。実験実施期間において、温度 23°C、湿度 55% を維持するように設定され、14 時間の明暗サイクル (明期 9 時-11 時) を維持した飼育室内において、被験体をステンレス製のワイヤーケージ (200 × 250 × 187 mm) で単独飼育した。全ての被験体は、課題時に自由摂食時の体重の 85% の体重を維持するために、摂餌 (MF, 株式会社オリエンタル酵母) を

制限した。被験体に対して摂水の制限はなく自由に水を摂取することが可能であった。被験体を Lesion 群 (n = 9), Sham 群 (n = 9), Intact (n = 8) の 3 群に分けた。

2.2.2 外科的処置

Lesion 群と Sham 群の被験体に対してペントバルビタールナトリウム (40 mg/kg) の腹腔内投与もしくは、イソフルランの吸入麻酔下において外科的処置をおこなった。イソフルラン麻酔は 5% イソフルランによる麻酔導入 (流速 0.5 L / min) を 2-3 分実施した後、イソフルランの濃度を 2-3% (流速 0.3 L / min) で外科的処置終了まで維持した。

麻酔下の被験体を、脳定位固定装置 (David Kopf 社製) に固定し、脳梁膨大後部皮質の薬理的損傷を実施した。薬理的損傷は、NMDA 溶液 (Sigma-aldrich) の投与によっておこなった。NMDA 溶液は 0.1M のリン酸緩衝生理食塩水 (PBS; pH 7.4) に NMDA を 17.5 mg / ml の濃度で溶解し作成した。NMDA 溶液の投与には、5 μ l 容量のマイクロシリンジ (Hamilton 社製) の先端にプーラ (PC-10, ナリシゲ社) で細く引き延ばしたガラスチップを装着しておこなった。標的部位は脳梁膨大後部皮質の両側 6 ヶ所 (AP -4.7 mm, ML \pm 0.6 mm from bregma, DV -1.0 mm from dura; AP -5.8 mm, ML \pm 0.8 mm, DV 1.2 mm; AP -6.9 mm, ML \pm 0.9 mm, DV -1.5 mm) であった。ガラスチップの先端を標的部位まで刺入し、5 分間留置した。その後 0.3 μ l の NMDA 溶液を 1 分間かけて投与した。投与後は 3 分間留置した後、ゆっくりとガラスチップを引き抜いた。Sham 群に対しては、NMDA 溶液の代わりに生理食塩水を投与し、外科的処置の統制として投与物以外の手続きについては Lesion 群と同様であった。Intact 群に対しては一切の外科的処置を実施しなかった。

2.2.3 装置

実験はすべて、厚さ 0.5 cm の黒色ポリ塩化ビニル板で構築した格子迷路 (Figure 2-1) で行った。迷路は $180 \times 180 \times 24$ cm で、縦 5 本、横 5 本の経路で構成され、それぞれの経路の幅は 12 cm であった。迷路の四隅にはそれぞれ $32 \times 13 \times 24$ cm の箱が接続されていた。四隅の箱のうち 1 つはスタート箱、もう 1 つはゴール箱として使用し、ゴールボックスの床には餌皿 (直径 3 cm, 高さ 1.2 cm) を設置した。迷路は実験室の床から 20 cm の高さに設置した。迷路の周囲に遮蔽物はなく、被験体は迷路内から周囲を見ることができた。迷路の周囲には家具 (1 つ目の壁に近い棚, 2 つ目の壁に近い 2 つのスチールラック, 3 つ目の壁にあるドア) があつた。被験体はこれらを迷路外の手がかりとして使用することが可能であつた。被験体の行動を記録するため、実験室の天井にウェブカメラ (BSW20KM, バッファロー社) を取り付けた。課題中の臭い手掛かりの統制のために、迷路に 0.2% 酢酸溶液を塗布することで洗浄と消臭を行った。課題に対する報酬と

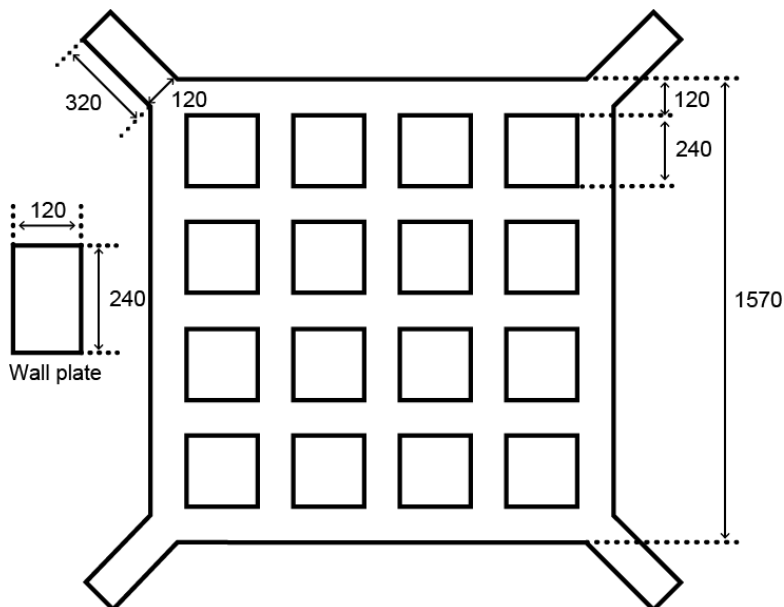


Figure 2-1. 実験で使用した迷路の模式図。数値の単位は全てミリメートル。

して、45 mg のフードペレット (F2001-J, Bioserv 社) を用いた。

2.2.4 手続き

2.2.4.1 馴致・ハンドリング

Lesion 群および Sham 群の外科的処置および回復期間 (1 週間) の後、全群の被験体の体重が自由摂食時体重の 85% に到達するように食餌制限を課した。目標の体重に到達した時点から、6 日間ハンドリングを 1 日 5 分間実施し被験体を人間の手に慣れさせた。被験体を実験環境に慣れさせるために、6 日間のハンドリングの 4 日目から 6 日目までの 3 日間は、ハンドリングに加えて迷路に馴致させた。馴致では、迷路内のすべてのプレートを外した状態の迷路を 5 分間探索させた。馴致時では、迷路の各交差点にフードペレットを置き、探索行動を誘発した。ハンドリングと馴致の手続きが終了した時点で迷路課題の学習期へと移行した。

2.2.4.2 迷路課題：学習期

学習期では、Figure 2-2 (34 頁参照) に示すように、スタートボックスとゴールボックスおよび、迷路の構造を設定した。被験体の課題は迷路内を走行しスタートボックスからゴールボックスまで到達することであった。被験体を迷路内部と仕切り板で仕切られたスタートボックスに入れ、仕切り板を取り除くことで試行を開始した。被験体の尾の付け根がゴールボックスに入る、もしくは被験体がゴールボックスに 5 分以内に到達しなかった場合に試行を終了した。ゴールボックスには報酬としてフードペレットを 3 粒設置した。1 日のセッションは 5 試行であった。被験体の胴体の半分以上が最短ルートから外れた場合はエラーとした。学習の達成基準として、連続する 2 日間の 10 試行のうち 8 試行以上を最短経路でゴールへ到達することであった。

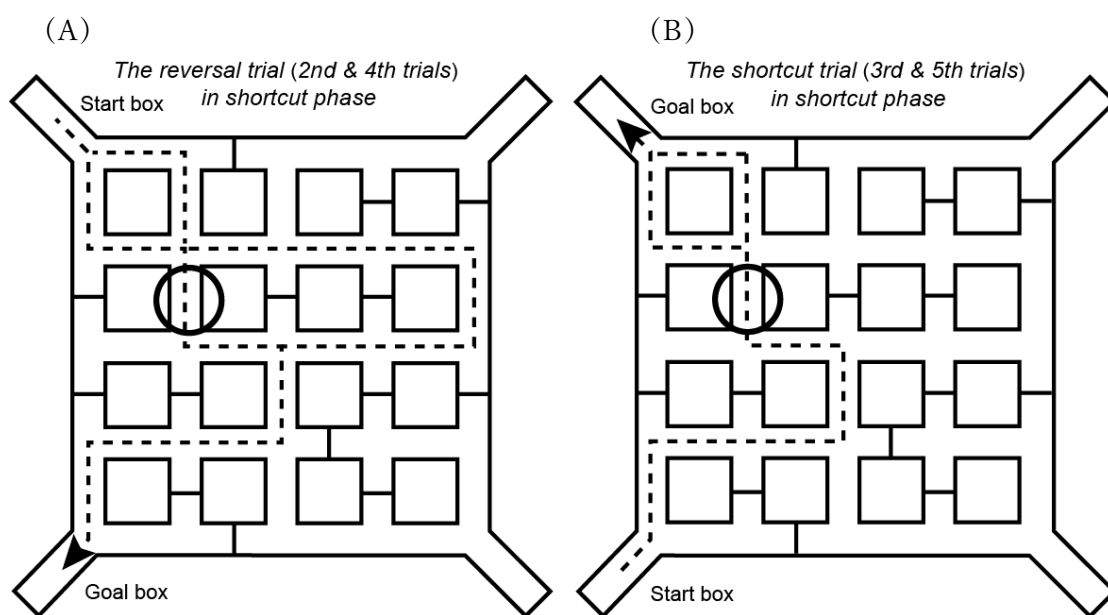


Figure 2-3. ショートカット期の逆走試行で使用した迷路の構造 (A)。ショートカット期の近道試行で使用した迷路の構造 (B)。それぞれの円で囲った位置は学習期の迷路の構造から取り除かれたプレートの位置を示す。破線の矢印はスタートからゴールまでの最短経路を示す。

の逆走試行は慣れ親しんだ環境内での探索行動を誘発するために設定した。第3試行と第5試行は、スタートとゴールの箱の位置は学習期と同じであったが、近道が可能になっている近道試行であった (Figure 2-3B)。ショートカット期のすべての試行において、ゴールボックスの餌皿には試行ごとにペレットを3粒設置した。ショートカット期の終了基準は、被験体が2日間連続の4試行の近道試行において、新規経路を利用した最短ルートを通してゴールに到達することであった。25日以内にシートカット期の終了基準を満たさない個体についてはそこで実験を打ち切った。

2.2.5 組織学的検索

ショートカット期後，Lesion 群および Sham 群のすべての被験体をペントバルビタールナトリウム（120 mg / kg）を腹腔内に投与することで麻酔をおこなった。深麻酔下で開胸し，左心室より 200 ml の生理食塩水を灌流し脱血した。続いて 200 ml の固定液（10%ホルマリン中性緩衝液）で灌流固定した。摘出した脳は固定液に浸潤し 4°C で一日間固定した。その後スクロース-PBS 溶液に脳を浸潤させることで固定液をスクロース-PBS 溶液に置換した。スクロース-PBS 溶液の濃度は 3 日間かけて 10%，20%，30% と順次変えていった。スクロース-PBS 溶液への置換が完了した時点で，脳は凍結し 40 μ m 間隔で切片化されニッスル染色をおこなった。

2.2.6 データ解析

行動指標として，学習達成の基準に到達する試行数と，各試行のゴールに到達するまでの所要時間を測定した。所要時間の測定にはビデオデータを使用し，スタートプレートが抜かれたビデオのフレームから，ゴールボックスに被験体の胴体の中心が侵入したフレームまでのフレーム数から所要時間を算出した。試行中ゴールボックスに到達しなかった被験体については走行時間を最大の 300 秒とみなした。近道期については，近道期を終えるまでに要した試行数を比較し，25 日以内に近道を利用しなかった個体については，最大値の 50 試行とみなした。分析には二要因分散分析を用い，多重比較には Ryan 法を使用した。

2.3 結果

2.3.1 組織学的検索

脳梁膨大後部皮質の損傷の範囲について Figure 2-4 に示す。Lesion 群において脳梁膨大後部皮質に両側性の損傷が認められた。Lesion 群のほとんどの被験体では、主に Rdg 領域と Rgb に損傷が認められた。損傷は脳梁膨大後部皮質の領域に限られ、他の領域への損傷は認められなかった。Sham 群の被験体は脳梁膨大後部皮質に損傷は確認されなかった。

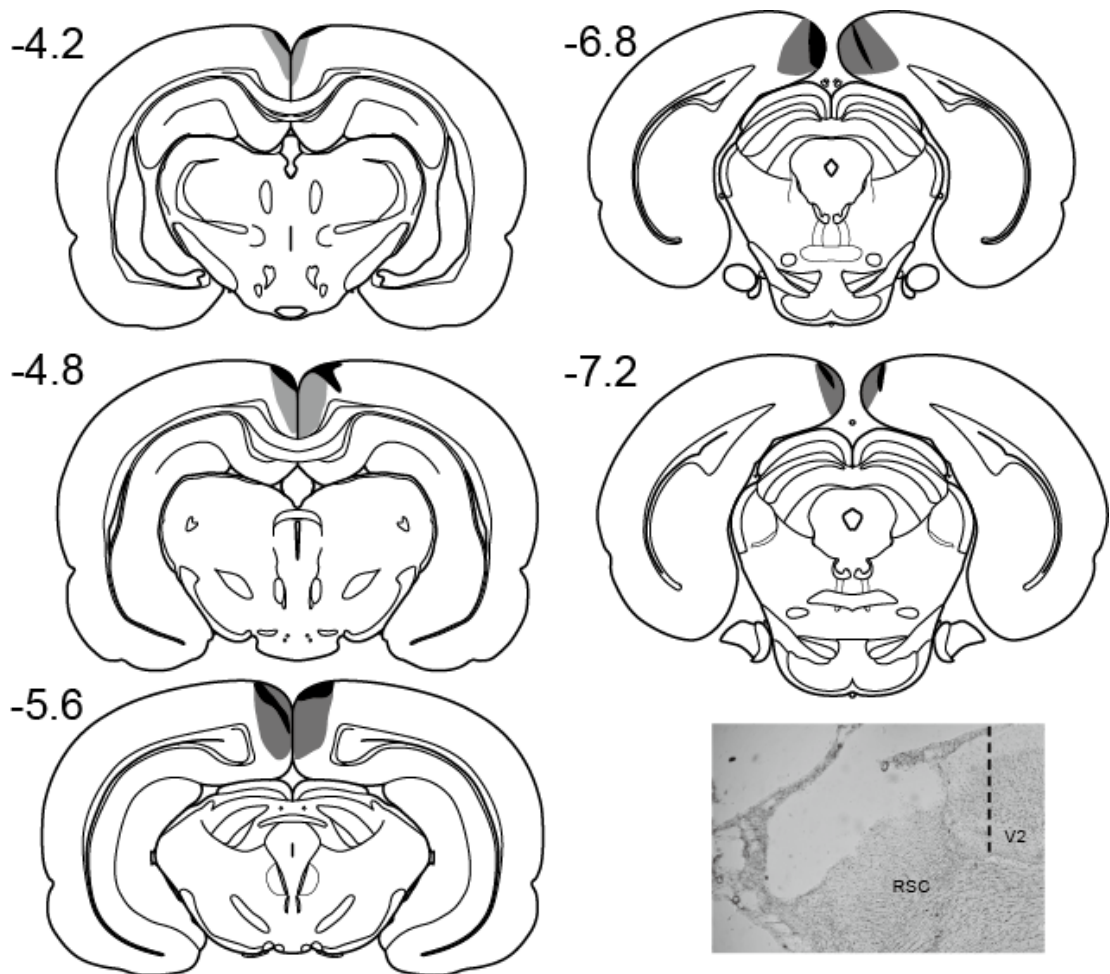


Figure 2-4. Lesion 群の脳梁膨大後部皮質の損傷範囲を示した被験体の脳の冠状断の模式図。数値はそれぞれブレグマからの距離を示す (mm)。黒色部分は最小損傷範囲を示し、灰色部分は最大損傷範囲を示す。右最下段は、ニッスル染色を施した Lesion 群の脳梁膨大後部皮質の顕微鏡写真。

2.3.2 学習期

Figure 2-5 は学習期の各個体の 1 試行の所要時間について日ごとの平均を示す。全ての被験体の所要時間は、学習が進むにつれて短くなった。Figure 2-5 のインセットは学習達成の基準に到達するまでに要した総試行数を 10 等分したブロックに分けて群ごとに平均した所要時間を示す。両群の所要時間について、群 (3) × ブロック (10) を用いた二要因分散分析をおこなったところ、群の主効果 ($F(2, 22) = 4.48, p = .02$)、ブロックの主効果 ($F(9, 198) = 70.68, p < .01$) が有意であり、有意な交互作用は認められなかった ($F(18, 198) = 1.64, p = .05$)。Ryan 法による多重比較の結果、Sham 群は Intact 群より有意に短い走行時間を要した ($p < .05$)。

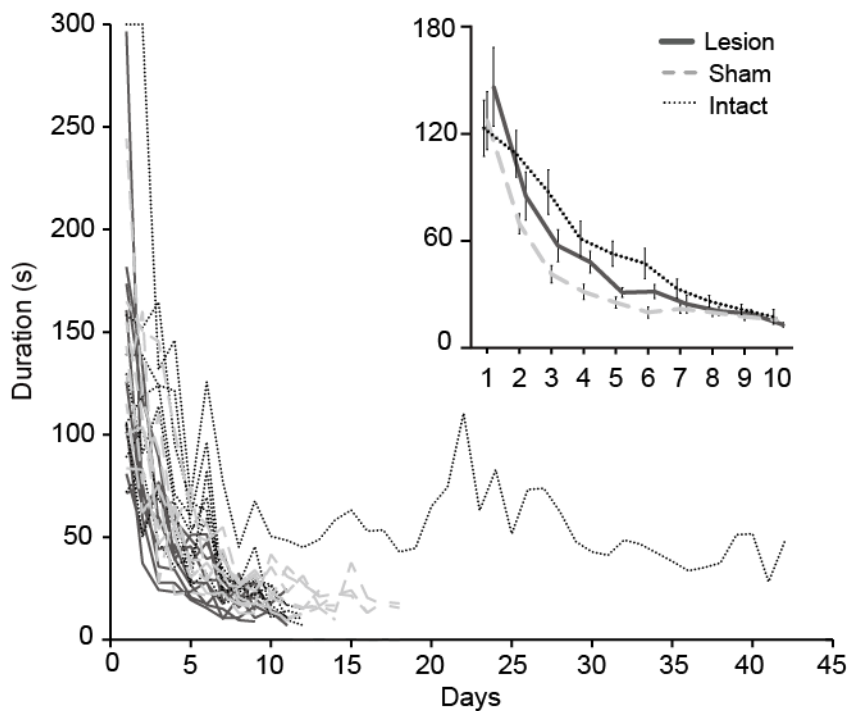


Figure 2-5. 各被験体の 1 日毎の平均所要時間。インセットは学習達成の基準までの総試行数を 10 個のブロックに分けて平均した群ごとの所要時間を示す。

Figure 2-6 A には学習期の初日の平均所要時間と最終日（学習基準を達成した日）の平均所要時間を示す。試行時間について、群（3）× 日（2）の二要因分散分析をおこなったところ、日の主効果は有意であったが（ $F(1, 22) = 102.77, p < .01$ ），群の主効果はなく（ $F(2, 22) = 0.08, p = .93$ ），群 × 日の交互作用も認められなかった（ $F(2, 22) = 0.02, p = .80$ ）。Figure 2-6 B は、学習期の学習基準を満たすために要した総試行数の平均を示している。群間の平均試行数について一要因三水準の分散分析で比較した結果、群の主効果は認められなかった（ $F(2, 224) = 1.622, p = .22$ ）。これらの所要時間と学習基準到達までの試行数の結果から、全群の被験体が経路を学習できたことが示唆される。さらに、Lesion 群と Sham 群・Intact 群で試行時間に差

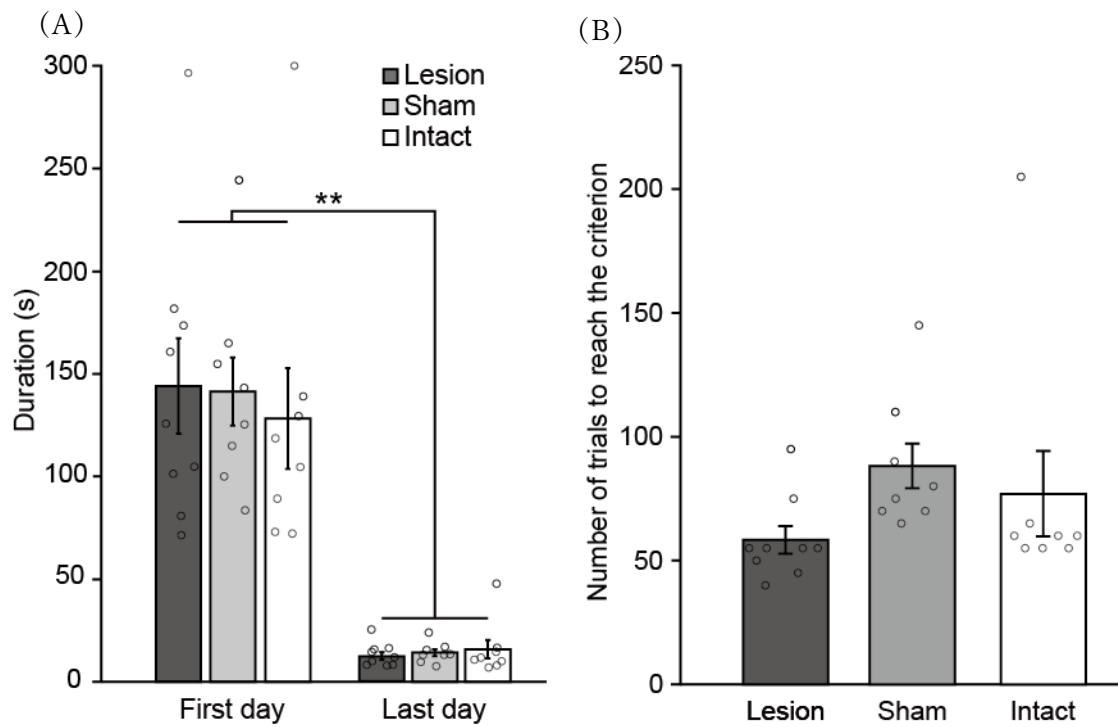


Figure 2-6. 学習期の最初の 5 試行と基準を満たした最後の 5 試行の平均所要時間 (A)。学習期の学習基準に達するまでの平均試行回数 (B)。エラーバーは標準誤差 (SEM), (**) は $p < .01$ を示す。

がないことから、脳梁膨大後部皮質の損傷は迷路内での運動能力に対して影響を及ぼさなかったことが示唆された。

2.3.3 ショートカット期

Figure 2-7 は、ショートカット期の終了基準に達するまでに要した平均試行数を示している。群間の試行数に対して一要因分散分析の結果、群による有意な主効果が認められた ($F(2, 22) = 5.48, p = .01$)。Ryan 法による多重比較の結果、Lesion 群は、Sham 群および Intact 群と比べて終了基準に達するまでに必要な試行数が少なかった ($ps < .05$)。Sham 群と Intact 群の間には差はなかった ($p = .75$)。Intact 群の 3 匹の被験体は 25 日間で近道を利用するようにならなかった。このことは、Lesion 群は、Sham 群や Intact 群よりも早く近道を利用してゴールに到達できるようになったことを示す。近

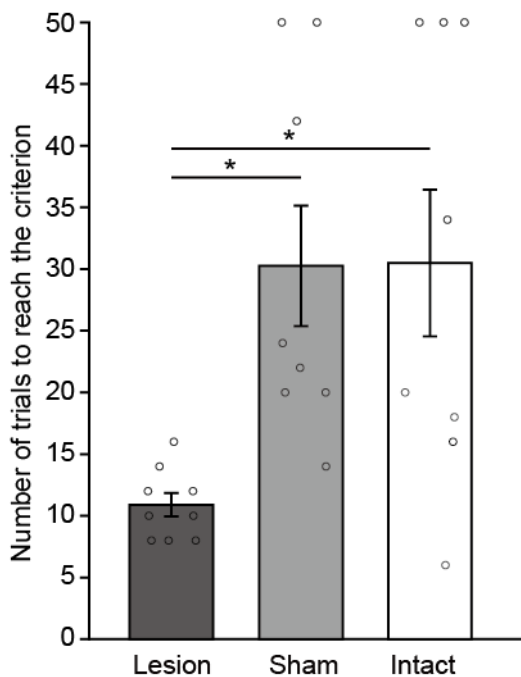


Figure 2-7. ショートカット期の終了基準に達するまでの平均試行回数。エラーバーは SEM, (*) は $p < .05$ を示す。

道期で逆走試行（第 2, 4 試行）について基準に達するまでに要した試行数を 6 等分した試行ブロックに分け、所要時間を平均した（Figure 2-8）。所要時間について、群（3）× ブロック（6）の二要因分散分析を行ったところ、ブロックの主効果は有意であったが（ $F(5, 110) = 33.63, p < .01$ ）、群の主効果はなく（ $F(2, 22) = 1.10, p = .35$ ）、有意な交互作用も見られなかった（ $F(10, 110) = 1.28, p = .24$ ）。近道期の初日と、ショートカット期で終了基準を達成した日の平均所要時間について、群（3）× 日（2）の二要因分散分析を行ったところ、日の主効果は有意であったが（ $F(1, 22) = 189.66, p < .01$ ）、群の主効果は見られず（ $F(2, 22) = 0.04, p = .95$ ）有意な交互作用も認められなかった（ $F(2, 22) = 1.06, p = .36$ ）。このことは、逆転試行の初期は探索行動が誘発され、試行が進むにつれて探索行動が減少したことを示唆している。

逆転試行と同様に、近道試行（第 3, 5 試行）において 6 等分したブロックに分け所要時間を平均した（Figure 2-9）。所要時間について群（3）× ブ

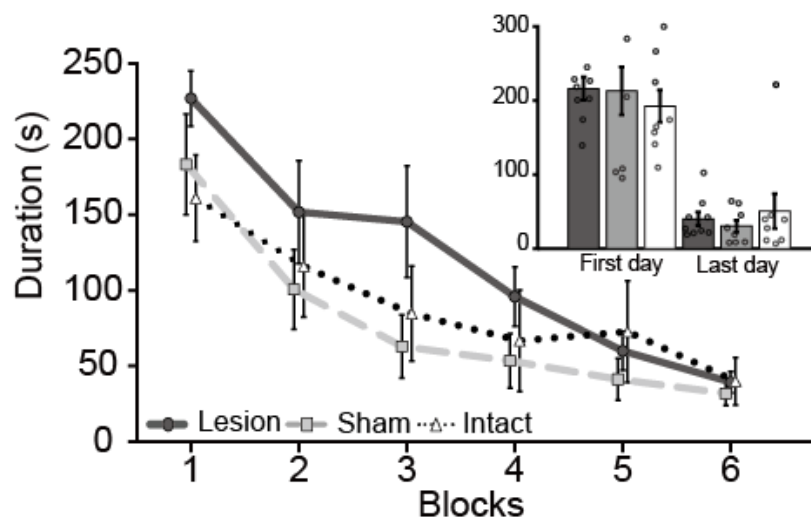


Figure 2-8. ショートカット期における逆走試行の総試行数を 6 個のブロックに分け平均した群ごとの所要時間。インセットは、ショートカット段階の最初の 5 試行と最後の 5 試行における逆転試行の平均時間を示している。

ブロック (6) 二要因分散分析を行った結果、ブロックの主効果 ($F(5, 110) = 9.80, p < .01$) と交互作用 ($F(10, 110) = 2.18, p = .02$) が有意に認められたが、群の主効果は認められなかった ($F(2, 22) = 0.53, p = .59$)。ショートカット期の初日と基準達成日の平均試行時間を比較した。群 (3) × 日 (2) の二要因分散分析を行った結果、日の主効果 ($F(1, 22) = 24.14, p < .001$) が認められ、交互作用は有意傾向であった ($F(2, 22) = 2.83, p = .08$)。群の主効果は認められなかった ($F(2, 22) = 2.26, p = .12$)。

過学習とショートカット能力との関係性を評価するため、学習期とショートカット期それぞれの終了基準到達までの試行数について、ピアソンの相関係数を算出した。その結果、学習期とショートカット期のそれぞれに要した試行数の間に相関は見られなかった ($r = .09, p = .67$)。

また、逆走試行における新規経路の平均使用回数と近道試行における新規経路の平均使用回数とのピアソンの相関係数を計算した。中等度の正の相関があった ($r = 0.56, p < .01$)。このことは、被験体が逆走試行で新奇経路

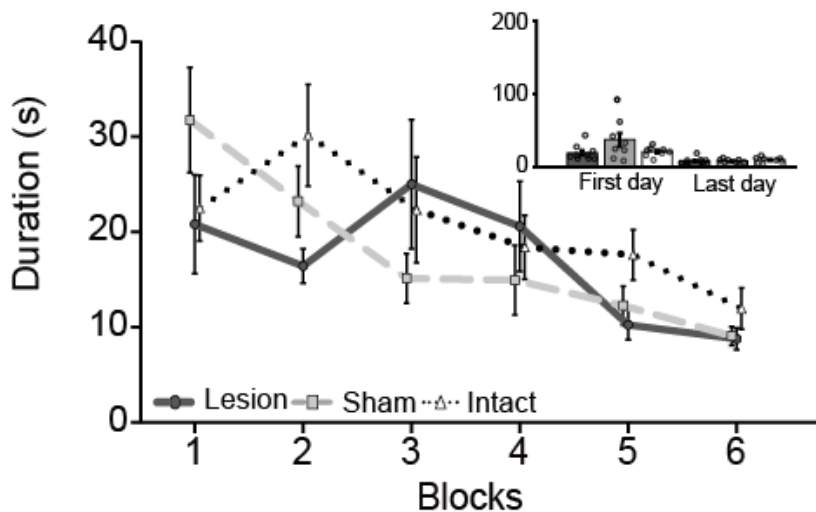


Figure 2-9. ショートカット期における近道試行の総試行数を 6 個のブロックに分けて平均した群ごとの所要時間。インセットは、ショートカット期の最初の 5 試行と最後の 5 試行の平均試行時間を示している。

を使用する回数が多いほど、ショートカット試行においても新奇経路を使用する可能性が高いことを示している。

2.4 考察

本実験の目的は、経路の学習における脳梁膨大後部皮質損傷が与える影響と、大規模空間における近道能力に脳梁膨大後部皮質が関与しているかどうかを調べることであった。被験体は格子状迷路のスタートボックスからゴールボックスまでの経路を学習した。被験体が経路を学習した後、学習した経路に加えてゴールまでの近道となる新奇経路を迷路に導入し近道を使用するになるまでの日数を比較した。実験の結果から、脳梁膨大後部皮質を損傷しても経路を学習することができた。また、被験体は近道を利用することができることが示された。脳梁膨大後部皮質の損傷によって、近道を利用するまでの日数が長くなると予想したが、予測とは逆の結果で Lesion 群は統制群 (Sham 群と Intact 群) よりも早く近道を利用するようになった。

この要因として、脳梁膨大後部皮質の機能が損なわれていない統制群は学習期に学習した経路に固執し、学習期の経路から近道を取り入れた経路への切り替えが遅くなった可能性がある。脳梁膨大後部皮質は、位置情報と自己移動情報を統合することにより、経路ベースのナビゲーションにおいて重要な役割を果たしている (Sato et al., 2006)。脳梁膨大後部皮質の損傷により、経路を追従する上で進路の判断に必要な情報の円滑な切り替えや、行動と位置情報の統合といった経路特異的な処理が損なわれたことで、特定の場所とその後の反応との関係などのナビゲーションにおける局所的な意思決定が必要となった可能性がある。

他の要因として、Lesion 群の経路表象が統制群よりも脆弱であった可能性がある。統計学的な差は認められていないが、統制群、特に Sham 群は Lesion

群よりも学習期の学習基準を満たすのに多くの試行数を必要とする傾向があった。さらに Intact 群の 3 匹の被験体が近道を利用しなかったことから、統制群が過学習にあった可能性がある。しかし、学習期で経路を学習するのに必要な試行回数とテスト期での達成基準を満たすのに必要な試行回数に相関がなかった。このことから、統制群が過学習によって強固な経路表象を作成し学習期に使用した経路に固執した可能性は低いと考えられる。

全体として、脳梁膨大後部皮質を損傷した被験体では近道を取り入れるのが早かったことから、脳梁膨大後部皮質が学習した経路を習慣的に追従する機能を持つ可能性がある。脳梁膨大後部皮質には線条体への投射を持つ神経細胞があり、(Monko & Heilbronner, 2021)、線条体は習慣行動と関わっている (van Elzelingen et al., 2022)。この 2 領域間で空間情報と習慣行動に関する処理を統合する役割を果たし、習慣的に経路を追従するような効率的なナビゲーション機能を形成し実行する可能性がある。

第3章

脳梁膨大後部皮質損傷が局所的な環境の変化を伴う 環境内のナビゲーションに与える影響 (研究 1-B)

3.1 はじめに

研究 1-A の結果から、脳梁膨大後部皮質が学習した経路を習慣的にたどる役割を果たしている可能性があるため、研究 1-B では、学習した経路に沿って局所的な環境の変化がナビゲーションに与える影響を明らかにすることで、その可能性をさらに詳しく検討した。もし脳梁膨大後部皮質が習慣的な経路追従に関わる機能を持つのであれば、脳梁膨大後部皮質が損傷した場合、局所的な経路上の変化であったとしても、敏感に反応し学習した経路からの逸脱するような行動が増加すると予測する。反対に脳梁膨大後部皮質の機能が損なわれていない場合、習慣的に経路を追従するため、局所的な環境の変化の影響は小さく学習した経路からの逸脱は少なくなると予測される。

3.2 方法

3.2.1 被験体

本実験では、実験経験のない雄性の Wistar ラット (日本 SLC, 浜松) を 27 匹使用した。全ての被験体は実験開始時に 10 週齢で、平均体重は 386 g (372 – 400 g) であった。ラットの半数、飼育・維持条件、器具は研究 1-A と同じであった。残りの半数は、実験室運営の都合上、プラスチック製ホームケージ (276 × 445 × 204 cm) にペーパーチップ敷料を敷いて個別に飼育した。被験体を Lesion 群 (n = 17)、Control 群 (n = 10) の 2 群に分けた。

3.2.2 実験装置

実験装置は研究 1-A と同じであった。

3.2.3 手続き

外科的処置，ハンドリング，馴致の手順は研究 1-A と同じであった。研究 1-B は，学習期とテスト期の 2 段階から構成された。学習期は迷路の構造以外は研究 1-A と同じであった。研究 1-B 迷路の学習期の迷路の構造は Figure 3-1 A に示す。学習期のラットの課題は研究 1-A と同様に，被験体の課題はスタート地点からゴールの箱までの最短ルートを通ることであった。学習達成の基準は研究 1-A と同じ，2 日間で連続 10 回の試行のうち 8 試行以上最短経路でゴールへ到達することであった。学習達成の基準を満たした個体は翌日からテスト期へと移行した。

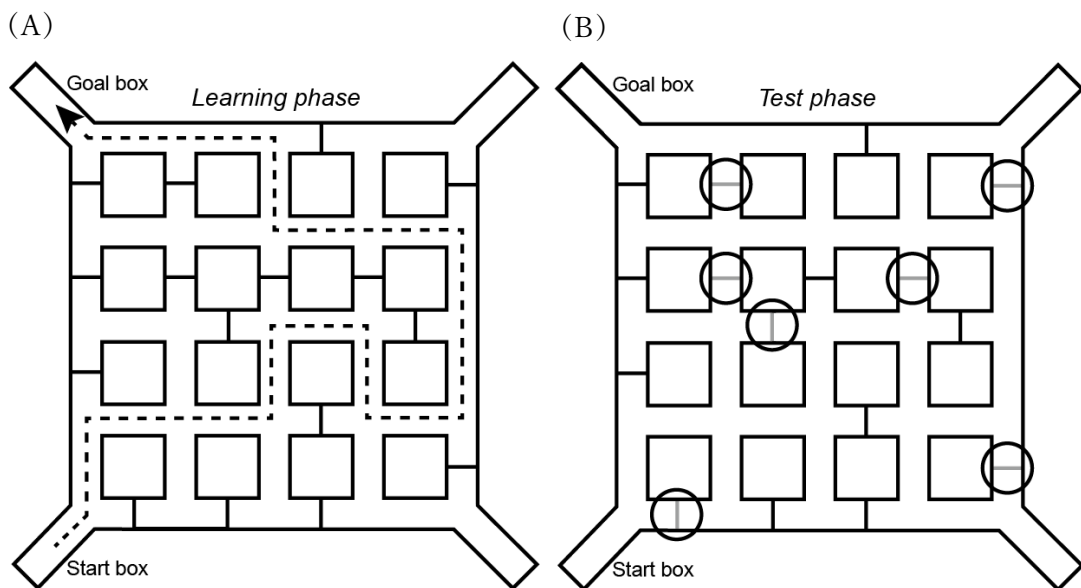


Figure 3-1. 学習段階で使用した迷路の構造。破線はスタートボックスからゴールボックスへの最短ルートを示す(A)。テスト期の新規経路の位置。丸で囲んだ箇所はテスト期で追加される新規経路を示し，灰色の線は，テスト期に取り除くプレートを示す(B)。

テスト期の被験体の課題は学習機と同様にスタートからゴールまで到達することであった。テスト期では1日のセッションは6試行であった。第1試行は学習期と同じ迷路の構造であった。第2試行から第6試行では、迷路の局所的に環境を変化させるために迷路に学習期に学習した経路に加えて1ヶ所の新奇経路が利用可能となった。1日のセッション内で追加される新奇経路の位置は固定し、テストの日毎に新規経路を追加する位置を変えてテスト期全体で合計7ヶ所の新規経路を追加した (Figure 3-1B, 46 頁参照)。た。新奇経路を追加する順番は被験体間でカウンターバランスをとった。前日のテストの影響を排除するため、各テストセッションの翌日は再訓練セッションをおこなった。再訓練セッションの手続きは学習期と同じであった。

3.2.4 データ分析

行動指標として、学習達成の基準に到達する試行数と、各試行のゴールに到達するまでの所要時間を測定した。所要時間の測定方法は研究 1-A と同様で、試行中ゴールボックスに到達しなかった被験体の走行時間を最大の 300 秒とみなした。

エラー数の分析のために、迷路を Figure 3-2A (48 頁参照) のように 109 個の領域に分割した。トラッキング用ソフトウェア (UMATracker; Yamanaka & Takeuchi, 2018) を用いて、ビデオデータからラットの座標値を算出した。得られた座標値を使用して、最短経路から外れた領域 (Figure 3-2 (A) の白色の領域) への侵入に加えて、既に通過した最短経路上の領域 (Figure 3-2A の灰色の領域) への再侵入することをエラーと定義し、侵入した領域の数をエラー数としてカウントした。また、テスト段階では、

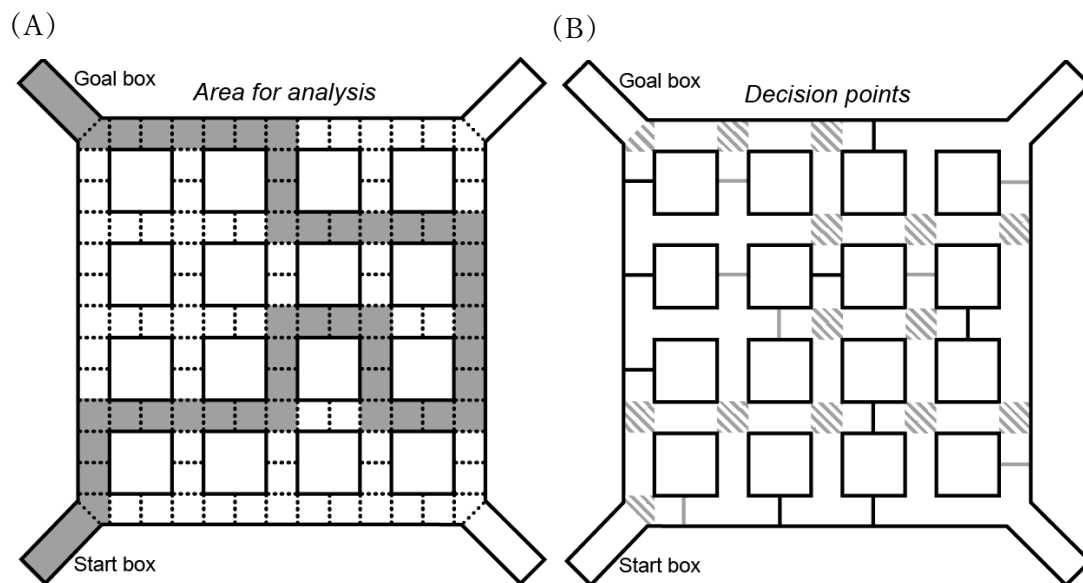


Figure 3-2. 分析に用いた迷路の 109 個の領域。点線は領域間の境界を示す。灰色に塗られた領域は学習期に学習した経路上の領域を示す(A)。ラットが学習した経路上で道の選択が求められ領域を Decision point として灰色の斜線で示す(B)。

ラットの意思決定に要した時間の指標として、迷路内の選択点となる Decision point (Figure3-2B の灰色の斜線の領域) にラットが滞在した時間の合計である Decision time を算出した。分析には二要因分散分析を用い、多重比較には Ryan 法を使用した。

3.2.5 組織学的検索

組織学的検索の手順については、研究 1-A と同様であった。

3.3 結果

3.3.1 組織学的検索

脳梁膨大後部皮質の損傷領域について Figure 3-3 に示す。Lesion 群では能力の両側性の損傷が認められた。Lesion 群のほとんどの被験体は、主に Rdg と Rgb に損傷があった。損傷は脳梁膨大後部皮質の領域に限られていた。しかし、2 匹の被験体は脳梁膨大後部皮質の損傷領域が極めて小さかったため、その後の分析から除外した。Control 群では脳梁膨大後部皮質に損

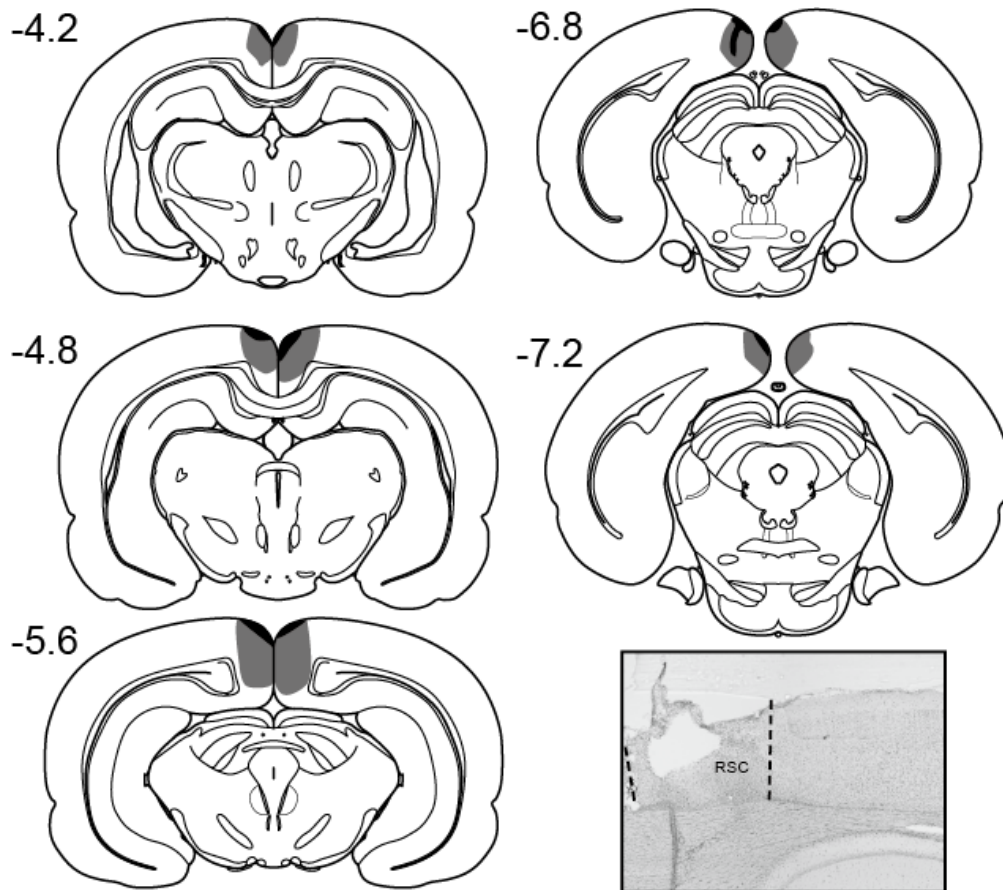


Figure 3-3. Lesion 群の脳梁膨大後部皮質の損傷範囲を示したラット脳の冠状断の模式図。数値はそれぞれブレグマからの距離を示す (mm)。黒色部分は最小損傷範囲を示し、灰色部分は最大損傷範囲を示す。右最下段は、ニッスル染色を施した Lesion 群の脳梁膨大後部皮質の顕微鏡写真。

傷は確認されなかった。

3.3.2 学習期

学習期の各個体の1日の平均所要時間について Figure 3-4 に示す。全ての被験体の所要時間は、学習が進むにつれて短くなった。Figure 3-4 のインセットは学習達成の基準に到達するまでに要した総試行数を10等分したブロックに分けて群ごとに平均した所要時間を示す。両群の所要時間について、群(2)×ブロック(10)の二要因分散分析をおこなったところ、ブロックの主効果は有意であったが($F(9, 207) = 133.99, p < .01$)、群の主効果はなく($F(1, 23) = 1.80, p = .19$)、群×ブロックの交互作用有意ではなかった($F(9, 207) = 1.00, p = .43$)。また、群ごとの学習期の初日の平均所要時間と学習達

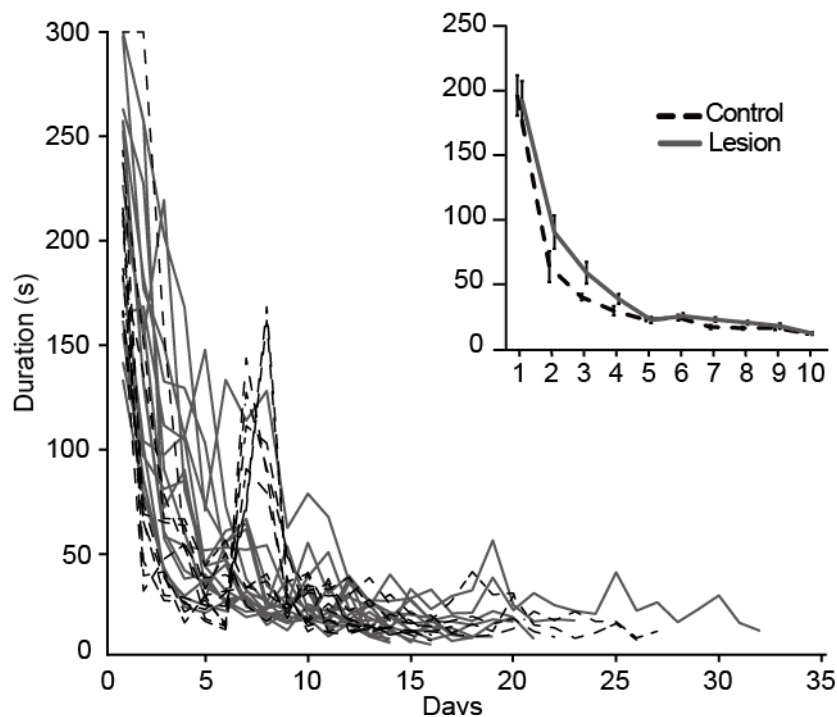


Figure 3-4. 各被験体の1日毎の平均所要時間。インセットは学習達成の基準までの総試行数を10個のブロックに分けて平均した群ごとの所要時間を示す。

成の基準を満たした日の平均所要時間について、Figure 3-5A に示す。両群の所要時間について群 (2) × 日 (2) の二要因分散分析を行ったところ、日の主効果は有意であったが ($F(1, 23) = 360.23, p < .01$), 群の主効果はなく ($F(1, 23) = 0.13, p = .72$), 有意な交互作用も認められなかった ($F(1, 23) = 0.169, p = .68$)。基準到達に要した平均試行回数について Welch の t 検定をおこなったところ、Lesion 群と Control 群との間に差は認められなかった ($t(20) = 2.08, p = 0.83$, Figure 3-5B)。これらの結果は両群のラットがルートを学習したことを示唆しており、所要時間が Lesion 群、Control 群ともに同様に減少したこと、学習基準を満たすのに要した試行数に両群間で差

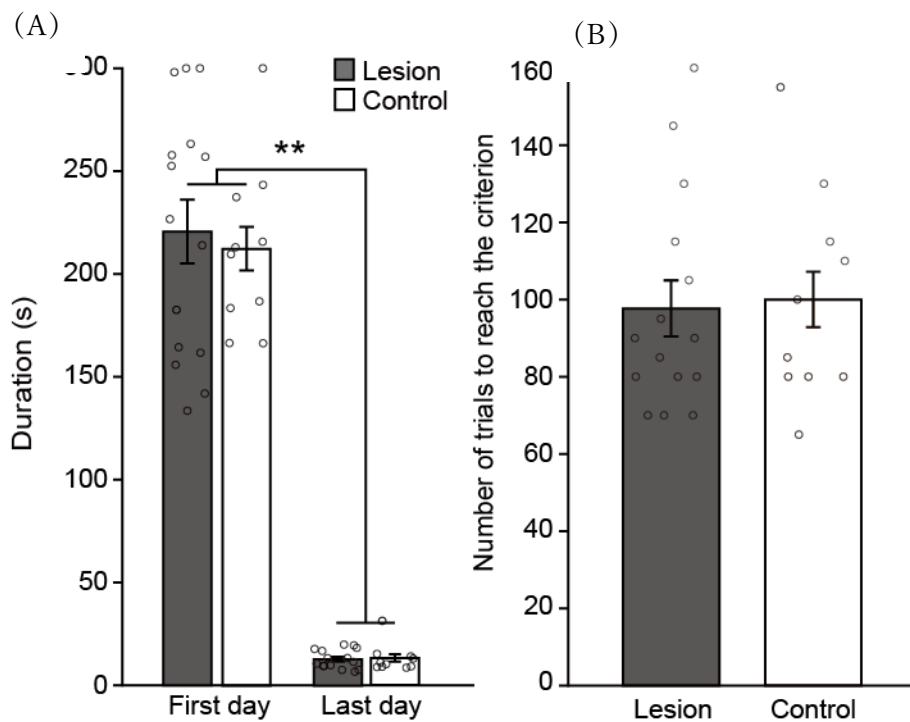


Figure 3-5. 学習期の最初の 5 試行と最後の 5 試行の平均所要時間 (A)。学習期の学習基準に達するまでの平均試行回数 (B)。エラーバーは SEM, (**)は $p < .01$ を示す。

がなかったことから、脳梁膨大後部皮質の損傷は経路学習に影響を及ぼさなかったと考えられる。

3.3.3 テスト期

Figure 3-6 にはテスト期の試行ごとにエラー数を示す。テスト期において、新規経路が与えられる第2試行では、第1試行よりも平均エラー数が増加した。エラー数について、群(2) × 試行(6)の二要因分散分析をおこなった結果、試行の主効果 ($F(5, 115) = 17.57, p < .01$) が有意であり、群 × 試行の交互作用 ($F(5, 115) = 2.30, p = .04$) が有意であったが、群の主効果は確認されなかった ($F(1, 23) = 1.72, p = .20$)。単純主効果検定をおこなったところ、第2試行と第6試行においてで、Lesion群はControl群より有意にエラー数が増加した ($p_s < .05$)。Ryan法による多重比較の結果、Lesion群では、

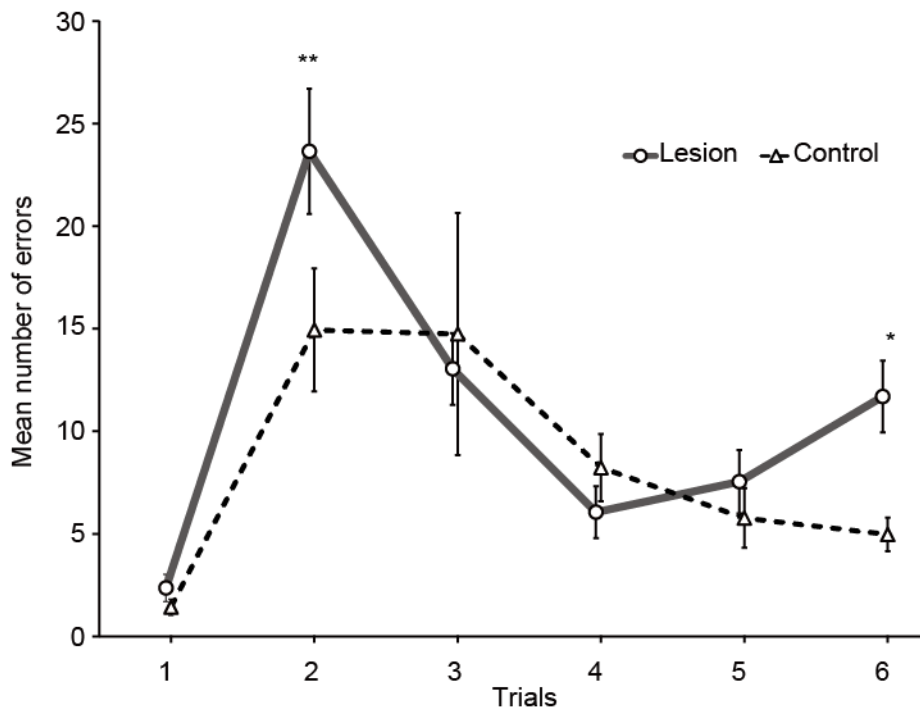


Figure 3-6 テスト期における各試行の平均エラー数。エラーバーはSEM, (*)は $p < .05$, (**)は $p < .01$ を示す。

第 1 試行は第 2, 3, 6 試行よりも有意にエラー数が少なかった ($ps < .01$)。さらに第 2 試行では, 他のすべての試行よりもエラー数が増加した ($ps < .01$)。Control 群は, 第 1 試行は第 2, 3 試行よりもエラーが少なかった ($ps < .01$)。さらに, 第 2 試行は第 5, 6 試行よりもエラーが多く ($ps < .01$), 第 3 試行は第 6 試行よりもラットのエラー数が多かった ($ps < .01$)。これらの結果は, 両群とも環境が変化した第 2 試行でエラーが増加したが, Lesion 群は第 2 試行目でより多くのエラーを示したことから, Control 群よりも強く環境変化の影響を受けたことが示された。

Figure 3-7 には, 学習したルート上の各選択地点で費やした総時間 (Decision time) の試行ごとの平均を示す。Decision time について, 群 (2) × 試行 (6) の二要因分散分析をおこなったところ, 群の主効果 ($F(1, 23) =$

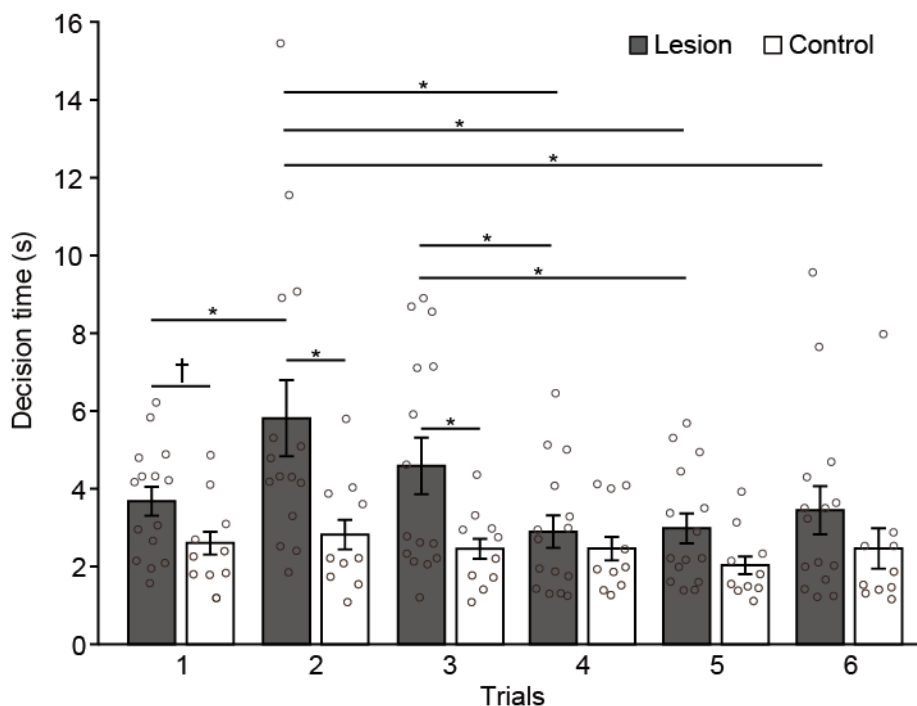


Figure 3-7 テスト段階の全日における各試行での平均 Decision time。エラーバーは SEM, (†)は $p < .1$, シングルアスタリスク(*)は $p < .05$ を示す。

4.73, $p = .04$) および試行の主効果 ($F(5, 115) = 5.20, p < .01$), 群 × 試行 ($F(5, 115) = 2.69, p = .02$) の交互作用が認められた。単純効果検定の結果, Lesion 群は Control 群に比べ, 第 2 試行と第 3 試行で有意に Decision time 長く ($ps < .05$), 1 回目の試行では有意傾向であった ($p = .06$)。Ryan 法による多重比較の結果, Lesion 群は, 第 2 試行において第 1, 第 4, 第 5, 第 6 試行よりも有意に長い Decision time を示した ($ps < .05$)。さらに, 第 3 試行では第 4, 第 5 試行よりも長い Decision time を示した ($ps < .05$)。Control 群では, 試行間に差確認されなかった。このことから, Lesion 群は環境の変化に最初に直面することで, 学習した経路上の選択地点で選択に要する時間が長くなるのに対し, Control 群は影響を受けないことが示唆された。

3.4 考察

研究 1-B では, 脳梁膨大後皮質が学習した経路を習慣的にたどる機能を持つかどうかを検討した。課題ではラットにスタートボックスからゴールボックスまでの経路を学習させた後, 学習した経路上に局所的な環境の変化を加え, 経路上の変化がナビゲーション行動に与える影響の違いを検討した。実験の結果から Lesion 群は Control 群と比較して, 学習した経路上の局所的な環境の変化に初めて遭遇した試行 (テスト期の 1 日のセッションの第 2 試行) においてエラーが増加した。この結果は脳梁膨大後部を損傷することによって, 習慣的な経路の追従機能が損なわれ, 経路上の局所的な変化に敏感に反応し, 学習した経路から逸脱する行動が増加するという予測通りの結果であった。

この結果は, 脳梁膨大後部皮質の損傷により, 学習された経路上を習慣的に追従する機能が損なわれたと考えられる。脳梁膨大後部皮質が正常に機能

する場合、学習した経路上を半ば自動的に追従することが可能となるが、Lesion 群のラットは各選択地点で自動的な経路の追従ができなため、次に進むべき進行方向に関する局所的な意思決定が選択点毎に必要となり、その結果環境の変化によって次に進むべき進路判断に混乱が生じた可能性がある。このことは、Lesion 群において環境の変化に遭遇した時点で Decision time 長くなるという結果からも支持される。Control 群ではテストセッション通して一貫していることから、習慣的な経路の走行ができていたため、進路判断への影響が小さかった可能性がある。また、テスト期の第1試行における Decision time は、Lesion 群の方が Control 群よりも長い傾向にあった。これは、学習し終えた経路であったとしても、選択点毎に意思決定を行っていたことを示唆する。これらの結果は、脳梁膨大後部皮質は経路の習慣的に追従する機能を制御していることを示し、運動情報と位置情報の統合のような経路特異的な機能に関与している可能性を示す。

第4章

脳梁膨大後部皮質損傷がエピソード様記憶に与える影響（研究 2）

4.1 はじめに

ヒトの脳梁膨大後部皮質はエピソード記憶に関与している (Aggleton, 2010; Maguire, 2001; McDonald et al., 2001; Valenstein et al., 1987) が、ラットの脳梁膨大後部皮質においては、これまでの研究では、エピソード様記憶における個々の要素について検討がなされており、「どこ」 (Harker & Whishaw, 2002; Keene & Bucci, 2008; Vann & Aggleton, 2002, 2004), 「いつ」 (Powell et al., 2017) の要素への関連が示されている。しかし、直接的にエピソード様記憶との関連を報告した研究はほとんどなくエピソード様記憶の要素の統合過程との関連性は明らかになっていない。

そこで研究 2 では、物体再認課題 (e.g. Ennaceur et al., 1997), 位置再認課題 (e.g. Ennaceur et al., 1997), 物体順序再認課題 (e.g. Dere et al., 2005), それらの要素を複合したエピソード課題 (e.g. Kart-Teke et al., 2006) の 4 種類の課題を用いて、エピソード様記憶および、エピソード様記憶の「いつ」、「どこで」、「何を」の各要素の記憶に対して、脳梁膨大後部皮質損傷が与える影響について検討する。

4.2 方法

4.2.1 被験体

本実験では、実験経験のない雄性 Long-Evans ラットを (日本 SLC, 浜松) 16 匹使用した。全ての被験体は実験開始時に 11 週齢で、平均体重は 423 ± 14 g (平均 \pm SD) であった。実験実施期間中、全ての被験体は温度 23°C、湿度は 40%-70% 範囲で維持した飼育室内で、プラスチック製のホームケージ

(260 × 420 × 180 mm) 内で個別飼育した。飼育室内は 12 時間の明暗サイクル (明期 10 時-22 時) あった。全ての被験体は実験中いつでも餌と水を自由に摂取することができ、摂餌・摂水の制限はなかった。被験体を Lesion 群 (n = 8), Sham 群 (n = 8) の 2 群に分けた。

4.2.2 外科的処置

Lesion 群に対して脳梁膨大後部皮質の損傷処置をおこなった。Lesion 群に対する外科的処置は研究 1 とには同様であったが、Sham 群は、マイクロシリンジの先端をターゲットの領域に刺入した後、薬剤の注入は行わなかった。その他の手続きは研究 1 と同様であった。

4.2.3 装置・刺激

実験はすべて、ポリプロピレン製のオープンフィールド (470 × 680 × 400 mm) 内でおこなった。オープンフィールドは実験室の床から 300 mm の高さに設置した。オープンフィールドの周囲にはラットが遠位手がかりとして使用できるいくつかの家具があった。

物体刺激として 7 種類の物体を用意した: ガラス製容器, スチール缶 (350 ml 容量), 四角柱上の金属製ペンスタンド, プラスチック製の飲料用容器 (PET ボトル, 285 ml 容量), LEGO® ブロックで作られたオブジェクト, プラスチック製シャンプーボトル, プラスチックのスプレーボトル。物体は直径 60~80 mm, 高さ 135~180 mm であった。ペンスタンドはラットが内部に侵入しないようにアルミ製の缶を挿入した状態で呈示した。物体が安定して呈示できるように, ガラス容器と空き缶は砂, PET ボトルは水で満たした。被験体の探索によって物体を動かさないように, 底面を両面テープでオープンフィールドに固定して呈示した。

ラットの行動を記録するために、ビデオカメラ (Stingray F033C, Allied Vision) を実験室の天井に取り付けた。各実験課題の試行の後、オープンフィールド内は 0.2% の酢酸溶液によって消臭・清掃した。

4.2.4 手順

全ての被験体は外科的処置後および回復期間 (1 週間) の後に、課題を実施した。5 日間ハンドリングを 1 日あたり 5 分間実施し、人間の手に慣れさせた。オープンフィールドへの馴致のために、被験体を 1 日あたり 10 分間オープンフィールド内で自由に行動させた。馴致は 3 日間おこない、その後各課題へと移行した。

被験体には、物体再認課題、位置再認課題では、順序再認課題、エピソード課題の 4 種類のうちの 1 日に 1 種類の課題を実施した。被験体は各課題を 1 回ずつ経験し、その順序は被験体間でカウンターバランスを取った。これらの課題を通じて、脳梁膨大後部皮質の損傷の影響がエピソード様記憶とエピソード様記憶の各要素に与える影響を検討するために、Sham 群と Lesion 群で物体への探索時間を比較した。

4.2.4.1 物体再認課題

物体再認課題では、物体の同一性に関する記憶についてテストした。課題は探索フェイズとテストフェイズの 2 段階で構成されていた。サンプルフェイズでは、オープンフィールド内に同一の物体を 2 つ呈示した (Figure 4-1, 59 頁参照)。呈示位置はオープンフィールドを 3 × 3 のセクションに分け、その中央左と中央右のセクションに配置した (Figure 4-1)。被験体にオープンフィールド内を自由に 5 分間探索させた。その後、被験体をホームケージに戻し 50 分間のインターバルを設けた。インターバルの後、テストフェイ

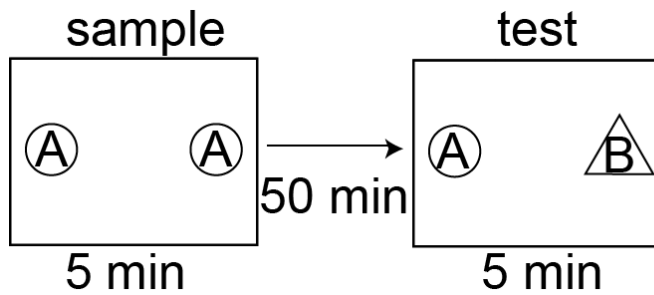


Figure 4-1. 物体再認課題の手続きと物体の配置位置の模式図。四角はオープンフィールドを示す。Aと書かれた丸とBと書かれた三角は、それぞれオブジェクトの種類を意味する。

ズに移った。テストフェイズでは、探索フェイズで呈示された2個の物体の片方を異なる種類の物体に置き換えた (Figure 4-1)。被験体には再び5分間オープンフィールド内を探索させた。中央左または中央右のどちらの物体を置き換えたかは被験体間でカウンターバランスをとった。

物体再認課題では、サンプルフェイズと同じ物体 (familiar) よりも、置き換えた物体 (novel) の方が、新奇性が高いと考えられる。脳梁膨大後部皮質を損傷した被験体は、「何」に関する記憶については損なわれない (e.g. Vann & Aggleton, 2002) と考えられているため、familiarの物体よりもnovelの物体への探索時間が長くなると予測される。

4.2.4.2 位置再認課題

位置再認課題では物体の位置に関する記憶をテストした。物体再認課題と同様に、位置再認課題はサンプルフェイズとテストフェイズの2段階で構成されていた。サンプルフェイズでは、2つの同一の物体を5分間呈示し、被験体に探索をさせた。50分のインターバル後、テストフェイズへ移った。5分間のテストフェイズで呈示する物体は、サンプルフェイズと同じであった

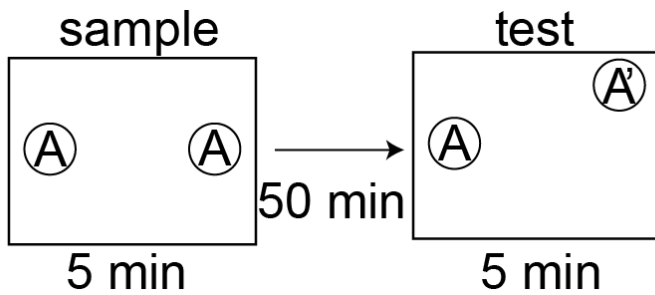


Figure 4-2. 位置再認課題の手続きと物体の配置位置の模式図。四角はオープンフィールドを示す。A と書かれた丸と A' と書かれた丸は、それぞれ物体の種類を意味する。A' の物体は探索フェイズと異なる場所に呈示された。

が、片方の物体をサンプルフェイズと異なる位置に呈示した (Figure 4-2)。左側の物体の位置を変える場合は、左上または左下にどちらかに設置し、右側の物体の位置を変更する場合は右上または右下のどちらかに移動させた。左右どちらの物体の位置を変更したか、さらに上下どちらに移動させたかについては被験体間でカウンターバランスを取った。位置再認課題では、移動させた物体 (displaced) の方が移動し物体 (stationary) よりも新奇性が高いと考えられる。脳梁膨大後部皮質を損傷した場合、位置の記憶は損なわれない (Ennaceur et al., 1997) ため、displaced の物体に対する探索時間の方が stationary の物体への探索時間よりも長くなる予測する。

4.2.4.3 順序再認課題

順序再認課題では、呈示された物体の時間順序の記憶についてテストした。順序再認課題はサンプルフェイズ1、サンプルフェイズ2、テストフェイズの3段階で構成されていた。各フェイズで、被験体にはオープンフィールド内を5分間探索させ、各フェイズの間には50分間のインターバルを設けた。全フェイズを通して物体の位置はオープンフィールドの中央左と中央右であった。サンプルフェイズ1と2では、各フェイズで2つの同一の物体を呈

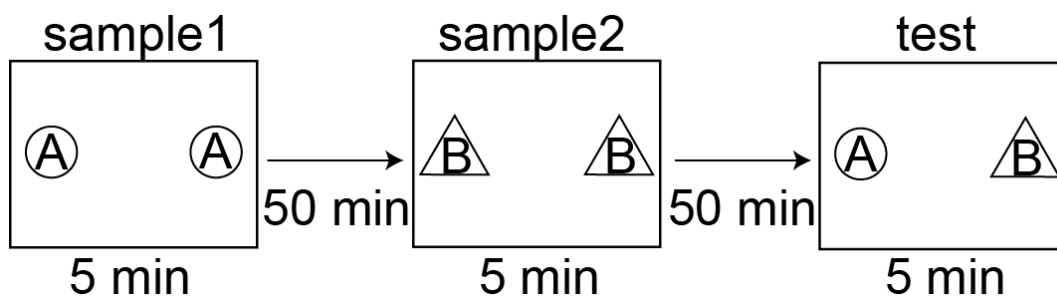


Figure 4-3. 順序再認課題の手続きと物体の配置位置の模式図。四角はオープンフィールドを示す。Aと書かれた丸とBと書かれた三角は、それぞれオブジェクトの種類を意味する。

示し、フェイズ間で物体の種類は異なった (Figure 4-3)。テストフェイズでは、サンプルフェイズ1と2で呈示した2種類の物体を1つずつそれぞれのサンプルフェイズで呈示されていた位置と同じ位置に呈示した (Figure4-3)。2種類の物体の呈示位置は被験体間でカウンターバランスを取った。順序再認課題で呈示された順序的に古いサンプル1で呈示した物体 (older) の方が、サンプル2で呈示した新しい (recent) 物体よりも新奇性が高いと考えられる。脳梁膨大後部皮質が時間順序の弁別能力が損なわれることが示されているため (Powell et al., 2017), Lesion 群は older と recent の物体の探索時間に差が見られないと予測する。

4.2.4.4 エピソード課題

エピソード課題では、呈示された物体の同一性、位置、および時間順序の情報を統合した記憶をテストした。エピソード課題はサンプルフェイズ1、サンプルフェイズ2、テストフェイズの3段階で構成されていた。各フェイズで、被験体にはオープンフィールド内を5分間探索させた。各フェイズの間には50分間のインターバルを設けた。全てのフェイズで4つの物体が呈示された。サンプルフェイズ1、2ではそれぞれ同一の物体を4つ呈示した。

テストでは 2 種類の物体を 2 つずつ合計 4 つの物体を呈示した (Figure 4-4)。テストフェイズで呈示した物体は、呈示位置が変わらず時間的に古い物体 (older stationary), 呈示位置が変わらず時間的に新しい物体 (recent stationary), 呈示位置が異なり時間的に古い物体 (older displaced), 呈示位置が異なり時間的に新しい物体 (recent displaced) の 4 つのタイプがあった。Older の物体はサンプルフェイズ 1 で, recent の物体はサンプルフェイズ 2 で呈示した物体であった。Displace の物体は, サンプルフェイズ 1 と 2 で呈示した物体の位置が入れ替わるように呈示した (Figure 4-4)。

Sham 群が呈示されたオブジェクトの同一性, 位置, および時間順序を統合的に記憶している場合, older displace の物体を最も長く探索すると予測される。脳梁膨大後部皮質がエピソード様記憶に関わっているのであれば, 損傷群のラットは, 4 つのタイプのオブジェクトの新奇性の違いが正しく認知できないため各オブジェクトに対する時間に差はないと予測される。

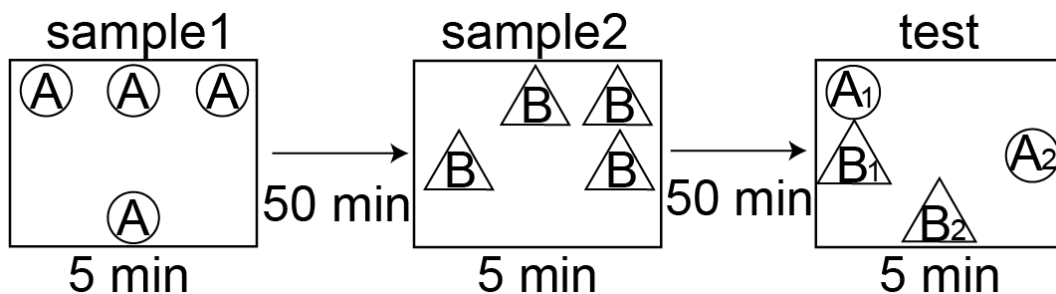


Figure 4-4. エピソード課題の手続きと物体の配置位置の模式図。四角はオープンフィールドを示す。Aと書かれた丸とBと書かれた三角は, それぞれオブジェクトの種類を意味する。A1は older stationary, B1は recent stationaryの物体であり, サンプルフェイズでの呈示位置と同じ位置に呈示された物体を示す。A2は older displacedと B2は recent displacedの物体であり, サンプルフェイズと異なる位置に呈示された物体を示す。

4.2.5 行動指標

行動指標として、全ての課題のテストフェイズのそれぞれの物体に対する探索時間を測定した。探索時間は、被験体が物体に対してのスニッフイングおよび、物体の方向を向いている状態で体の一部が接触している時間とし、ビデオデータをもとに目視で計測した。物体に体が接触していた場合であっても、被験体の後ろ足が地面から離れている状態は、探索ではなく物体に登っている状態であると判断し探索時間から除外した。

4.2.6 組織学的検索

組織学的検索の手順については、研究 1 と同様であった。

4.3 結果

4.3.1 組織学的検索

脳梁膨大後部皮質損傷の範囲について Figure 4-5 に示す。Lesion 群では、脳梁膨大後皮質に両側性の損傷が認められた。ほとんどの場合、損傷は脳梁膨大後皮質領域に限られ、他の領域への損傷は認められなかった。隣接する皮質への小さな両側損傷が 1 例に認められた。Sham 群では脳梁膨大後皮質への損傷は見られなかった。

4.3.2 物体再認課題

Figure 4-6A (65 頁参照) は、物体再認課題のテストフェイズにおける各物体への探索時間を示している。物体再認課題では、Lesion 群と Sham 群ともに、familiar の物体よりも novel の物体を長く探索した (Figure 4-6A)。群 (2) × 物体 (2) の二要因分散分析を行ったところ、物体の主効果が有意

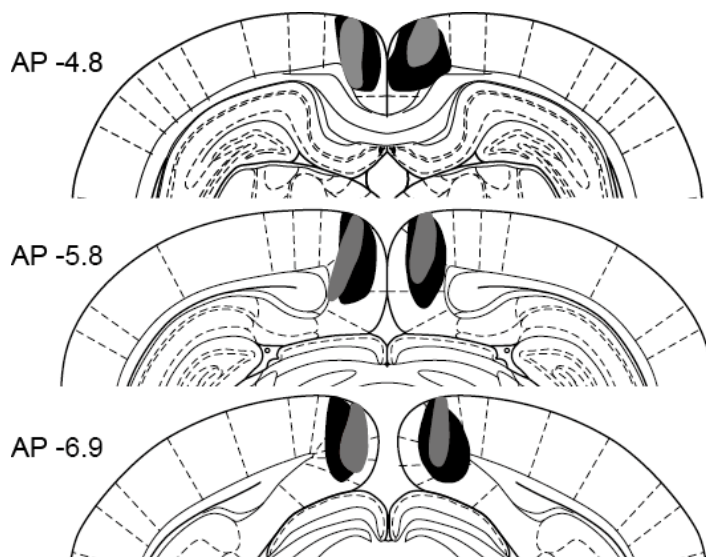


Figure 4-5. Lesion 群の脳梁膨大後部皮質の損傷範囲を示したラット脳の冠状断の模式図。数値はそれぞれブレグマからの距離を示す (mm)。黒色部分は最小損傷範囲を示し、灰色部分は最大損傷範囲を示す。

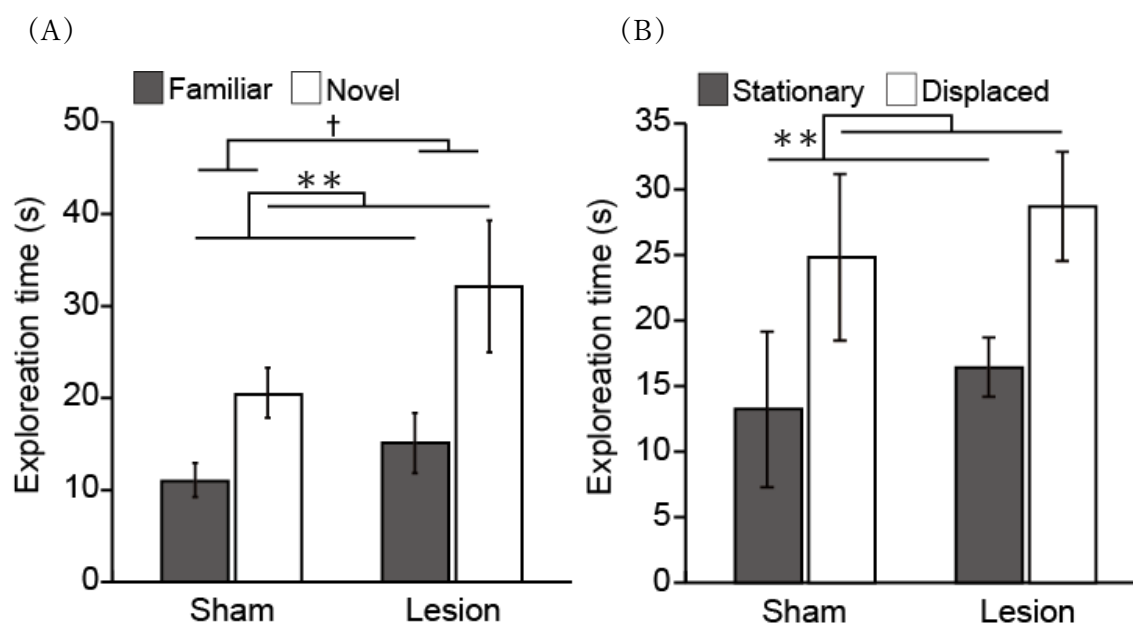


Figure 4-6. 物体再認課題における各物体に対する群ごとの探索時間 (A)。位置再認課題における各物体に対する群ごとの探索時間 (B)。エラーバーは SEM, (†)は $p < .1$ (**)は $p < .01$ を示す。

であった ($F(1, 14) = 11.12, p < .01$), 群の効果は有意傾向であった ($F(1, 14) = 3.16, p = .10$), 有意な交互作用は認められなかった ($F(1, 14) = 0.92, p = .35$)。これらの結果から脳梁膨大後部皮質の損傷は, 物体の同一性 (何) の記憶を損なわないことが示された。

4.3.3 位置再認課題

位置再認課題では, 両群のラットは displace の物体を, stationary の物体よりも長く探索した (Figure 4-6B)。群 (2) × 物体 (2) の二要因分散分析の結果, 物体の主効果は有意であったが ($F(1, 14) = 8.14, p = .01$), 群の有意な効果は認められず ($F(1, 14) = 0.39, p = .54$), 有意な交互作用も認められなかった ($F(1, 14) = 0.01, p = .93$)。これらの結果から, 脳梁膨大後部皮質の損傷は位置に関する記憶を損なわないことが示された。

4.3.4 順序再認課題

順序再認課題では、Sham 群のラットは recent の物体よりも older の物体を長く探索したが、Lesion 群は older の物体を recent の物体と同程度の探索時間を示した (Figure 4-7)。群 (2) × 物体 (2) の二要因分散分析の結果、物体の主効果 ($F(1, 14) = 3.99, p = .07$) は有意傾向であり、群の主効果は見られなかった ($F(1, 14) = 0.39, p = .54$)。有意な交互作用が認められた ($F(1, 14) = 5.66, p = .03$)。単純主効果検定の結果、Sham 群のラットは Older な物体を Recent の物体より有意に長く探索した ($p < .01$)。しかし、Lesion 群では物体間で探索時間に違いは認められなかった ($p = .84$)。これらの結果から、Sham 群では呈示された物体の時間的順序を弁別できたが、Lesion 群

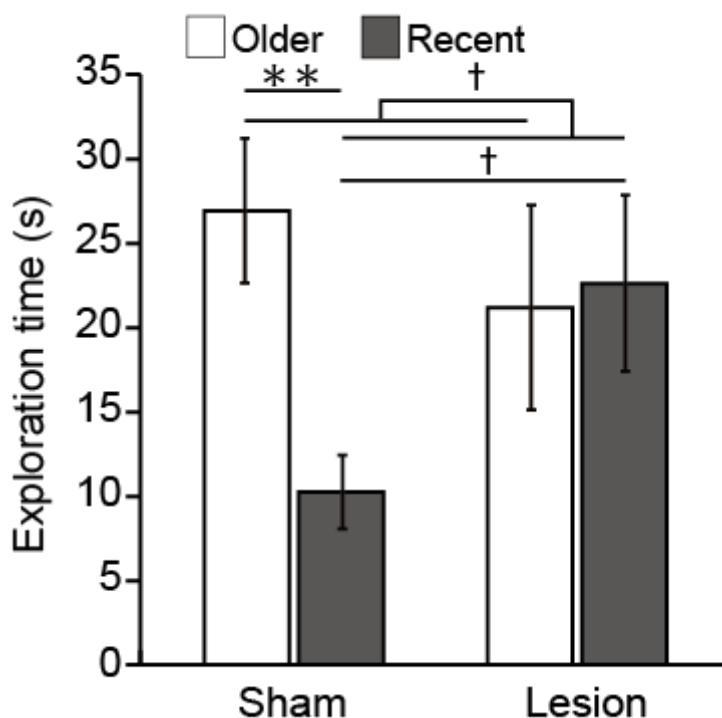


Figure 4-7.

順序再認課題における各物体に対する群ごとの探索時間エラーバーは SEM, (†)は $p < 0.1$ (**)は $p < .01$ を示す。

では弁別できなかつたことが示唆される。また、Lesion 群のラットは Sham 群のラットよりも recent の物体を長く探索したことが明らかになった ($p = .04$)。

4.3.5 エピソード課題

エピソード課題では、Sham 群では物体のタイプによって探索時間が異なる傾向がみられたが、損傷群では物体間で探索時間が異なるような傾向はみられなかつた (Figure 4-8)。各群に対して、時間順序 (2) × 物体位置 (2) の二要因分散分析を群ごとに個別におこなつた。Lesion 群では、有意な主効果は認められなかつた (呈示順序: $F(1, 7) = 3.36, p = .11$; 物体位置: $F(1, 7) < 0.01, p = .99$)、また有意な交互作用についても認められなかつた ($F(1,$

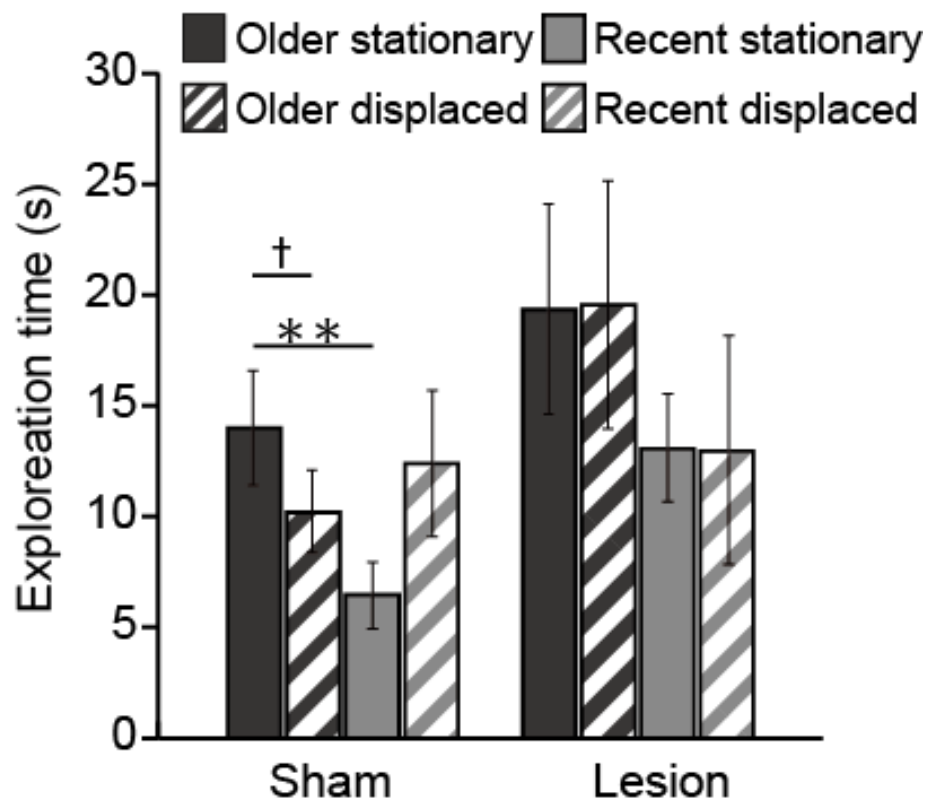


Figure 4-8. エピソード課題における各物体に対する群ごとの探索時間エラーバーは SEM, (†)は $p \leq 0.1$ (**は $p < .01$ を示す。

7) < 0.01, $p = .96$)。Sham 群では、時間順序 ($F(1, 7) = 1.35, p = .28$) と物体位置 ($F(1, 7) = 0.15, p = .71$) のいずれも有意な主効果を示さなかったが、時間順序×物体位置の交互作用は有意であった ($F(1, 7) = 15.90, p = .01$)。単純効果検定の結果、older stationary と recent stationary の物体の間に有意な差が認められ ($p = .01$)、older stationary と older displace の間には有意な傾向が見られた ($p = .07$)。このことは、Sham 群は older stationary を最も長く探索したのに対し、Lesion 群ではそのような傾向を示さなかった。

4.4 考察

本研究では、エピソード様記憶における脳梁膨大後部皮質の関与について検討することを目的とした。Sham 群の物体再認、位置再認、順序再認課題において、新奇性の高い物体を長く探索した。この結果はラットが新奇性の高い物体への選好を示唆するこれまでの知見とも一致し (e.g. Berlyne, 1950)、本研究の実験課題の妥当性を確認するものである。また、Lesion 群のラットは、物体再認課題および位置再認課題において、Sham 群のラットと同程度に新奇性の高い物体 (novel・displace) を長く探索した。これらの結果は、脳梁膨大後部皮質の損傷が物体の同一性 (Vann & Aggleton, 2002) と位置 (Ennaceur et al., 1997) の記憶に影響を及ぼさなかった先行研究と一致する。一方、エピソード課題では、損傷群のラットは呈示順序や呈示位置による新奇性の高い物体に対して選好を示さなかったが、Sham 群は呈示順序と呈示位置の特性によって異なる探索傾向を示した。このことは脳梁膨大後部皮質がエピソード様記憶における同一性、位置、時間的側面で統合された実体を認知するために必要であることを示す。

順序再認課題において、損傷群のラットは、older の物体を recent の物体と同程度探索したのに対し、Sham 群のラットは older の物体を recent の物

体よりも長く探索した。このことは、脳梁膨大後部皮を損傷することによって時間順序の記憶が損なわれ、新奇性の弁別が出来なくなったことを示す。脳梁膨大後部皮質損傷が新近性の記憶を阻害することは先行研究によって示唆されている(Powell et al., 2017)。この知見は、本研究の順序再認課題の結果と一致しており、脳梁膨大後部皮質と時間的順序やその情報処理との間に何らかの関係があることを示唆している。

この時間順序の記憶の欠損が、エピソード課題における Sham 群のラットとの探索傾向の違いを引き起こした可能性がある。エピソード様記憶では、「いつ」、「どこで」、「何を」という要素情報を統合した記憶である。そのためこの要素の1つが損なわれることでエピソード記憶の欠損を引き起こした可能性があるが、単に時間順序の記憶だけに脳梁膨大後部皮質が関わるのかどうかについては慎重な議論が必要である。ラットの時間的順序認識能力を検討するために想定した順序再認課題では、サンプル 1、サンプル 2、テストの各フェイズで 2 種類の物体が同じ位置に呈示された。この課題では、ラットは物体の新近性だけでなく、それらの同一性についての弁別も必要があった。課題の解決には、ラットは少なくとも物体の同一性に関する情報と時間的順序に関する情報を統合する必要があった。もし脳梁膨大後部皮質が異なる刺激の側面の統合処理に関与しているのであれば、脳梁膨大後部の損傷は順序再認課題における障害を引き起こす可能性がある。順序再認課題のように、時間的側面についてテストする場合、「何」や「どこ」といった情報の統合も要するため、エピソード的な処理が要求される。時間的処理とエピソード的処理を比較する際に、時間的要素だけを取り出して検討することは困難である可能性がある。

しかし、順序再認課題の手続きは、今回の結果の別の解釈を可能にする。順序再認課題のテスト段階では、older と recent の物体の両方を呈示した。

Recent の物体はサンプル 2 と同じ位置に呈示したが、older の物体についてはサンプル 2 で呈示した物体をサンプル 1 で呈示した物体に置き換えた。もしラットが物体の呈示された親近性の違いではなく、直前に呈示された物体が別の物体と入れ替わっていたことに反応したのであれば、本研究の順序再認課題の結果のように、recent の物体よりも older の物体の探索が長くなる可能性がある。しかし、この可能性は物体再認課題の結果から否定できる。脳梁膨大後部皮質損傷を有することによって、物体が入れ替わったこと認知する能力が阻害されるのであれば、物体再認課題においても同様の効果が観察されるはずである。したがって、本研究のラットが順序再認課題で物体の入れ替わりの影響を受けた可能性は低い。さらに、順序再認課題と物体再認課題の探索に対する脳梁膨大後部皮質損傷の効果が異なることから、脳梁膨大後部皮質損傷は物体の同一性に対する感受性の障害ではなく、時間的順序に対する記憶の障害を引き起こすことが示唆される。

エピソード様記憶と時間記憶における脳梁膨大後部皮質の関与についてはさらなる研究が必要である。刺激系列の時間的側面における脳梁膨大後部皮質の関与を調べた研究はほとんど行われていない。この点については行動学的には様々な課題パラダイムを用いる必要がある。本研究の順序再認課題で期待される探索行動を示すためには、対象物の同一性に関する情報と時間的順序に関する情報を統合する能力が必要だった可能性がある。脳梁膨大後部皮質はこの統合プロセスに関与している可能性がある。統合プロセスに関与する場合は、「何」と「どこ」、「いつ」と「どこ」の統合のように、他の要素同士の組み合わせについての検討も必要である。Vann & Aggleton (2002) においては、「どこ」と「何」の要素の統合が必要な課題において、脳梁膨大後部皮質の損傷の影響が確認されていることから、時間的側面とは別に、エピソード様記憶の各要素の統合への可能性は十分に考えられる。

第5章

総合論議

5.1 本研究のまとめ

本研究では、脳梁膨大後部皮質が大規模空間内でのナビゲーションへの関与について検討し、空間記憶および経路学習におけるナビゲーションの神経基盤の解明を試みた。研究 1-A では、大規模環境内でのナビゲーションにおける脳梁膨大後部皮質の機能を検討するために、複雑な経路の学習を含む課題を用いて近道能力における脳梁膨大後部皮質の役割を検討した。研究 1-B では、脳梁膨大後部皮質の習慣的な経路追従の制御における機能を学習した経路上に生じた局所的な環境の変化の影響から検討した。研究 2 では、ナビゲーションにおけるエピソード様記憶との関連について検討するために、ラットの脳梁膨大後部皮質がエピソード様記憶における機能について検討した。

研究 1-A では、脳梁膨大後部皮質の損傷によって近道早く利用するような行動が確認された。これは学習した経路を習慣的に辿ることができなくなることで、経路の選択の柔軟性が高まった可能性がある。

研究 1-B で学習した経路上で局所的に環境を変化させると、脳梁膨大後部皮質を損傷したラットは、学習した経路からの多く逸脱するようになった。これは、脳梁膨大後部皮質の損傷によって経路を習慣的に追従できず選択点毎に次の進路について意思決定が求められた結果、環境の変化を受けやすくなったことを示しており、脳梁膨大後部皮質は経路の習慣的に追従する機能への関与を示した。

研究 2 では、物体探索課題を用いたエピソード様記憶とその各要素における脳梁膨大後部皮質の機能検討した結果、脳梁膨大後部皮質の損傷によって

物体の新近性の弁別ができなかった。同一性、位置、時間順序の統合的な記憶であるエピソード様記憶のテストでは統制群と異なるパターンの探索の傾向を示した。ことから、脳梁膨大後部皮質は時系列の記憶の処理に関与することが示された。またエピソード様記憶が損なわれたことから、エピソード様記憶の各要素の統合に関わる可能性を示した。

5.2 脳梁膨大後部皮質の大規模空間内のナビゲーションにおける機能

研究 1-A, 1-B の結果は, Sato et al. (2006, 2010) における, サルの脳梁膨大後部皮質を含む頭頂葉内側部の神経細胞が, 仮想空間内の特定の経路上の特定の場所で特定の方向に移動すると活性化する報告と一致する。ラットでは, 脳梁膨大後部皮質の神経細胞が, 場所, 方向, 移動の特定の組み合わせに特異的に応答し (Alexander & Nitz, 2015; Cho & Sharp, 2001), 経路に沿って周期的な応答を示す (Alexander & Nitz, 2017)。これらの知見は, 脳梁膨大後部皮質が特定の経路内を適切にナビゲートする機能を持っていることを示唆している。このような, 経路特異的な処理は, 何らかの空間処理を順次切り替える必要性が含まれる可能性がある。動物が経路を追従するとき, 特定の場所とその後の反応との関連付けなど, 局所的な意思決定に必要なプロセスを順次移動するごとに切り替える必要がある。そういった, 経路を追従するための行動を適切に制御することで, 学習した経路からの逸脱を防ぎ, 習慣的な経路追従を促進する可能性がある。いくつかの研究で, 脳梁膨大後部皮質が空間的手がかりの柔軟な利用, 切り替えに関与していることが示唆されている (Nelson, Powell, et al., 2015; Pothuizen et al., 2008)。また, 脳梁膨大後部皮質は, ナビゲーションにおける視覚情報と自己運動手がかりの統合に関与していることが示唆されており (Cooper & Mizumori, 1999; Elduayen & Save, 2014), このような手がかり利用の

柔軟性も、経路特異的な処理を支えている可能性がある。

5.3 脳梁膨大後部皮質のナビゲーションにおける機能とエピソード様記憶の関連

ヒトやサルの脳梁膨大後部皮質はナビゲーションの特にルート知識 (route knowledge) に関与していることが示されている (Sato et al., 2006, 2010; Takahashi et al., 1997)。ルート知識は、特定の場所における特定の行動を逐次的に表現するものと考えられている (Siegel & White, 1975; Thorndyke & Hayes-Roth, 1982)。ルート知識を形成するにあたって、ランドマークや空間手がかりの順序的な情報は重要である。研究 2 において、脳梁膨大後部皮質を損傷することによって、時間順序の記憶が損なわれることを示した。脳梁膨大後部皮質を損傷することで、ナビゲーションにおいても同様に、ランドマークや経路上の見えなどの空間的な手がかりの経路上の手がかりの順序や、行動の順序等の順序の記憶が損なわれている可能性がある。そのため、学習した経路を追従するための手がかりや運動といった情報が 1 連のシーケンスとして形成されず、選択点ごとに手がかりと行動の関係を学習して個別に実行している可能性がある。研究 1-A, 1-B から示された、脳梁膨大後部皮質が習慣的な経路の追従する機能への関与は、この時系列的な記憶の処理によって支えられている可能性がある。しかし、今回の研究から直接的にナビゲーションとエピソード様記憶との関連を明らかにすることはできない。この点については今後さらなる検討が必要である。

5.4 脳梁膨大後部皮質と経路学習における機能

研究 1-A, 1-B の両実験の学習期において、損傷群と統制群の間で学習過程に統計学的差は見られなかったことから、脳梁膨大後部皮質を損傷したラッ

トでも、スタート地点からゴール地点までの最短ルートを学習が可能であった。この点は一見すると、ヒトの脳梁膨大後部皮質損傷による道順障害の症状と矛盾するが、ヒトが道順障害を呈した場合、ランドマークの順序付けおよび方向（ランドマークに対してどちらに進むか）、など進路を見つけるための代替方略を利用することでナビゲーションにおける障害を改善することができる（Antonakos, 2004）。本研究で脳梁膨大後部を損傷したラットにおいても、道順障害と同様の状態を示していたとしても、迷路内の各選択点における手がかりに対してどのように行動するのかを、学習し実行することで、経路全体での行動のシーケンスではなくではなく、選択点ごとの行動を個別に実行することで課題を解決していた可能性がある。実際、研究 1-B における、テスト期の第 1 試行の Decision time が統制群のラットよりも長い傾向にあったのは、各選択地点に関連づけられた手がかりや、その後の行動の判断を常に実行していた可能性がある。

実際に損傷を受けたラットが、どのような手がかりを利用して経路の学習をしていたかは今回の実験から明らかにすることは出来ない。研究 1-A では、統計的な差はなかったが、統制群の方が損傷群よりも学習に要する試行回数が多い傾向にあった。異なるモダリティで表象された同じ空間情報へアクセスし、利用する表象の切り替えに、脳梁膨大後部皮質が関わっていることが示されている（Mitchell et al., 2018）。利用可能な表象や手がかりに制限がかかることで、統制群のラットとは異なる手がかりや戦略を用いて経路を学習した可能性は否定できない。しかし、研究 1-B では、学習の基準到達までの試行数に損傷群と統制群で差がなかったことから、経路を学習する過程に群間で差が生じた可能性は低いと考えられる。損傷によって使用する戦略や手がかりが異なる場合、迷路の形状によっては健常なラットよりも経路学習が容易になる可能性もある。本研究の結果は、脳梁膨大後部皮質の損傷が経

路の学習そのものを損なわない可能性を示唆しているが、その判断には今後の研究が必要である。

5.5 脳梁膨大後部皮質の下位領域の機能

本研究の全ての実験において、脳梁膨大後部皮質の損傷は主に異顆粒皮質の Rdg と顆粒皮質である Rgb が主であり、Rga の損傷はほとんどのラットで観察されなかった。また、主に尾側の脳梁膨大後部皮質のを損傷していた。これまでの研究で、脳梁膨大後皮質の各下位領域はそれぞれ異なる機能を持っていることが報告されている（例えば、Van Groen ら、2004；Vann & Aggleton, 2005；Hindley ら、2014a）。Van Groen ら（2004）は、Rgb の損傷により、水迷路における空間的な作業記憶が損なわれることを示した。物体認識課題では、Rdg の損傷は、最初のサンプルとその後の物体認識の間に、実験条件が暗所（嗅覚または触覚の手がかり）から明所（視覚の手がかり）に切り替わった場合にのみ、クロスモーダルな認知を阻害した障害した（Hindley et al., 2014a）。脳梁膨大後部皮質の吻側部分と尾側部分、および脳梁膨大後部皮の顆粒皮質と異顆粒皮質の間には、空間的な作業記憶において機能的な違いがあることが報告されている（Pothuizen et al., 2009）。脳梁膨大後部皮質全体の損傷は、今回の課題に対してより強い、あるいは異なる効果をもたらす可能性がある。大規模空間内での脳梁膨大後部皮質のサブ領域の個々の機能を明らかにするためには、それぞれの領域ごとに損傷を施しさらなる研究が必要である。

5.6 博士論文研究の課題と今後の展望

本博士研究では、脳梁膨大後部皮質の大規模空間におけるナビゲーションとエピソード様記憶への関与について検討したが、さらに検討が必要な問題

点も挙げられる。まず本博士研究の脳梁膨大後部皮質の損傷は、経路学習を開始する前に実施された。これにより、損傷が経路の学習に与える効果の検討はなされたが、損傷による逆行性健忘としての側面、つまりはすでに獲得した空間情報の処理に関する機能については検討できなかった。ヒトの脳梁膨大後部皮質が損傷した場合、強い前向き健忘と同時に逆行性健忘も生じることが報告されている (e.g. Valenstein et al., 1987) ことから、自身が獲得している記憶の処理においても脳梁膨大後部皮質は寄与すると考える。そのため、損傷処置のタイミングを操作することや、光遺伝学的手法 (optogenetics) のような脳をリアルタイムで操作できるような手法 (e.g. Boyden et al., 2005) を用いて検討をすることが今後必要である。しかし、どのような手法で脳梁膨大後部皮質を操作するかは慎重に判断するべきである。睡眠中の海馬と脳梁膨大後部皮質の相互作用が記憶の固定に関わるという報告もあり (de Almeida-Filho et al., 2021), 実験期間中慢性的に脳梁膨大後部皮質の機能が損なわれる損傷実験と、実験操作中のみでその活動を変化させる光遺伝学的手法では、記憶課題の結果に相違が生じる可能性があるため十分に注意が必要である。また、頭方位細胞等の空間特異的な応答を示す神経細胞が、大規模空間内でのナビゲーションにどのように寄与しているのかという点についても検討できていない。神経活動記録やカウルシウムイメージング法 (Voigts & Harnett, 2020) を用いて、それらの神経細胞が、ナビゲーション中にどのような機能を担っているか検討することは脳梁膨大後部皮質の機能を明らかにする上で重要であると考えられる。

5.7 結論

本研究より、脳梁膨大後部皮質が大規模空間におけるナビゲーションにおいて、スターからゴールまでの経路を追従するための行動を適切に制御し、

習慣的なナビゲーション行動に関わる機能を持つことが示唆された。この機能の背景には、エピソード様記憶の要素の一つである、時系列的な記憶の処理が関与している可能性があり、順序再認課題によって脳梁膨大後皮質が順序の記憶に関わることが示された。本研究は、空間課題における脳梁膨大後部皮質の新たな機能を提案するだけでなく、大規模環境での実験の重要性を示唆している。空間処理に関わる脳領域は、脳梁膨大後皮質だけではなく多くの領域が関わっている。大規模空間において、それらの脳領域を調べることで、新たに機能やナビゲーションにおける神経基盤が明らかになることが期待される。

引用文献

- Aggleton, J. P. (2012). Multiple anatomical systems embedded within the primate medial temporal lobe: Implications for hippocampal function. In *Neuroscience and Biobehavioral Reviews* 36, 1579–1596.
<https://doi.org/10.1016/j.neubiorev.2011.09.005>
- Aggleton, J. P., & Brown, M. W. (2006). Interleaving brain systems for episodic and recognition memory. In *Trends in Cognitive Sciences* 10, 455–463.
<https://doi.org/10.1016/j.tics.2006.08.003>
- Aggleton, J. P., Neave, N., Nagle, S., & Sahgal, A. (1995). A comparison of the effects of medial prefrontal, cingulate cortex, and cingulum bundle lesions on tests of spatial memory: Evidence of a double dissociation between frontal and cingulum bundle contributions. *Journal of Neuroscience*, 15, 7270–7281.
<https://doi.org/10.1523/jneurosci.15-11-07270.1995>
- Agster, K. L., & Burwell, R. D. (2009). Cortical efferents of the perirhinal, postrhinal, and entorhinal cortices of the rat. *Hippocampus*, 19, 1159–1186.
<https://doi.org/10.1002/hipo.20578>
- Aguirre, G. K., & D'Esposito, M. (1999). Topographical disorientation: A synthesis and taxonomy. *Brain*, 122, 1613–1628. <https://doi.org/10.1093/brain/122.9.1613>

- Aguirre, G. K., Detre, J. A., Alsup, D. C., & D'Esposito, M. (1996). The parahippocampus subserves topographical learning in man. *Cerebral Cortex*, *6*, 823–829.
<https://doi.org/10.1093/cercor/6.6.823>
- Alexander, A. S., & Nitz, D. A. (2015). Retrosplenial cortex maps the conjunction of internal and external spaces. *Nature Neuroscience*, *18*, 1143–1151.
<https://doi.org/10.1038/nn.4058>
- Alexander, A. S., & Nitz, D. A. (2017). Spatially periodic activation patterns of retrosplenial cortex encode route sub-spaces and distance traveled. *Current Biology*, *27*, 1551–1560. <https://doi.org/10.1016/j.cub.2017.04.036>
- Antonakos, C. L. (2004). Compensatory wayfinding behavior in topographic disorientation from brain injury. *Journal of Environmental Psychology*, *24*, 495–502.
<https://doi.org/10.1016/j.jenvp.2004.09.002>
- Babb, S. J., & Crystal, J. D. (2005). Discrimination of what, when, and where: Implications for episodic-like memory in rats. *Learning and Motivation*, *36*, 177–189.
<https://doi.org/10.1016/j.lmot.2005.02.009>
- Babb, S. J., & Crystal, J. D. (2006). Episodic-like memory in the rat. *Current Biology*, *16*, 1317–1321.
<https://doi.org/10.1016/j.cub.2006.05.025>
- Barnes, C. A. (1979). Memory deficits associated with senescence: A neurophysiological and behavioral study in

- the rat. *Journal of Comparative and Physiological Psychology*, *93*, 74–104. <https://doi.org/10.1037/h0077579>
- Berlyne, D. E. . (1950). Novelty and curiosity as determinants of exploratory behavior. *British Journal of Psychology. General Section*, *41*, 68–80. <https://doi.org/10.1111/j.2044-8295.1950.tb00262.x>
- Boccaro, C. N., Sargolini, F., Thoresen, V. H., Solstad, T., Witter, M. P., Moser, E. I., & Moser, M. B. (2010). Grid cells in pre-and parasubiculum. *Nature Neuroscience*, *13*, 987–994. <https://doi.org/10.1038/nn.2602>
- Boyden, E. S., Zhang, F., Bamberg, E., Nagel, G., & Deisseroth, K. (2005). Millisecond-timescale, genetically targeted optical control of neural activity. *Nature Neuroscience*, *8*, 1263–1268. <https://doi.org/10.1038/nn1525>
- Budzynski, C. A., Dyer, F. C., & Bingman, V. P. (2000). Partial experience with the arc of the sun is sufficient for all-day sun compass orientation in homing pigeons, *Columba livia*. *Journal of Experimental Biology*, *203*, 2341–2348. <https://doi.org/10.1242/jeb.203.15.2341>
- Burwell, R. D., & Amaral, D. G. (1998). Cortical afferents of the perirhinal, postrhinal, and entorhinal cortices of the rat. *Journal of Comparative Neurology*, *398*, 179–205. [https://doi.org/10.1002/\(SICI\)1096-9861\(19980824\)398:2<179::AID-CNE3>3.0.CO;2-Y](https://doi.org/10.1002/(SICI)1096-9861(19980824)398:2<179::AID-CNE3>3.0.CO;2-Y)
- Carlesimo, G. A., Lombardi, M. G., & Caltagirone, C. (2011).

- Vascular thalamic amnesia: A reappraisal. In
Neuropsychologia 49, 777–789.
<https://doi.org/10.1016/j.neuropsychologia.2011.01.026>
- Chen, L. L., Lin, L. H., Green, E. J., Barnes, C. A., &
McNaughton, B. L. (1994). Head-direction cells in the rat
posterior cortex - I. anatomical distribution and behavioral
modulation. *Experimental Brain Research*, 101, 8–23.
<https://doi.org/10.1007/BF00243212>
- Chen, L. L., Lin, L.-H., Barnes, C. A., & McNaughton, B. L.
(1994). Head-direction cells in the rat posterior cortex II.
Contributions of visual and ideothetic information to the
directional firing. *Experimental Brain Research*, 101, 24–34.
<https://doi.org/10.1007/BF00243213>
- Cho, J., & Sharp, P. E. (2001). Head direction, place, and
movement correlates for cells in the rat retrosplenial
cortex. *Behavioral Neuroscience*, 115, 3–25.
<https://doi.org/10.1037/0735-7044.115.1.3>
- Clark, B. J., Bassett, J. P., Wang, S. S., & Taube, J. S. (2010).
Impaired head direction cell representation in the
anterodorsal thalamus after lesions of the retrosplenial
cortex. *Journal of Neuroscience*, 30, 5289–5302.
<https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.3380-09.2010>
- Clark, B. J., & Taube, J. S. (2012). Vestibular and attractor
network basis of the head direction cell signal in
subcortical circuits. *Frontiers in Neural Circuits*, 6, 1–12.

- <https://doi.org/10.3389/fncir.2012.00007>
- Clayton, N. S., & Dickinson, A. (1998). Episodic-like memory during cache recovery by scrub jays. *Nature*, *395*, 272–274.
<https://doi.org/10.1038/26216>
- Clayton, N. S., & Dickinson, A. (1999a). Memory for the content of caches by scrub jays (*Aphelocoma coerulescens*). *Journal of Experimental Psychology. Animal Behavior Processes*, *25*, 82–91.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9987859>
- Clayton, N. S., & Dickinson, A. (1999b). Scrub jays (*Aphelocoma coerulescens*) remember the relative time of caching as well as the location and content of their caches. *Journal of Comparative Psychology*, *113*, 403–416.
<https://doi.org/10.1037/0735-7036.113.4.403>
- Collett, T. S. (1996). Insect navigation *en route* to the goal: multiple strategies for the use of landmarks. *Journal of Experimental Biology*, *199*, 227–235.
<https://doi.org/10.1242/jeb.199.1.227>
- Cooper, B. G., Manka, T. F., & Mizumori, S. J. Y. (2001). Finding your way in the dark: The retrosplenial cortex contributes to spatial memory and navigation without visual cues. *Behavioral Neuroscience*, *115*, 1012–1028.
<https://doi.org/10.1037/0735-7044.115.5.1012>
- Cooper, B. G., & Mizumori, S. J. Y. (1999). Retrosplenial cortex inactivation selectively impairs navigation in darkness.

NeuroReport, 10, 625–630.

<https://doi.org/10.1097/00001756-199902250-00033>

Czajkowski, R., Jayaprakash, B., Wiltgen, B., Rogerson, T.,
Guzman-Karlsson, M. C., Barth, A. L., Trachtenberg, J. T.,
& Silva, A. J. (2014). Encoding and storage of spatial
information in the retrosplenial cortex. *Proceedings of the
National Academy of Sciences of the United States of
America*, 111, 8661–8666.

<https://doi.org/10.1073/pnas.1313222111>

David Morgan, E. (2009). Trail pheromones of ants. In
Physiological Entomology 34, 1–17.

<https://doi.org/10.1111/j.1365-3032.2008.00658.x>

de Almeida-Filho, D. G., Koike, B. D. V., Billwiller, F., Farias,
K. S., de Sales, I. R. P., Luppi, P. H., Ribeiro, S., &
Queiroz, C. M. (2021). Hippocampus-retrosplenial cortex
interaction is increased during phasic REM and contributes
to memory consolidation. *Scientific Reports*, 11.

<https://doi.org/10.1038/s41598-021-91659-5>

Deacon, T. W., Eichenbaum, H., Rosenberg, P., & Eckmann, K.
W. (1983). Afferent connections of the perirhinal cortex in
the rat. *Journal of Comparative Neurology*, 220, 168–190.

<https://doi.org/10.1002/cne.902200205>

Dere, E., Huston, J. P., & De Souza Silva, M. A. (2005).

Episodic-like memory in mice: Simultaneous assessment of
object, place and temporal order memory. *Brain Research*

- Protocols*, 16, 10–19.
<https://doi.org/10.1016/j.brainresprot.2005.08.001>
- Dere, E., Kart-Teke, E., Huston, J. P., & De Souza Silva, M. A. (2006). The case for episodic memory in animals. In *Neuroscience and Biobehavioral Reviews* 30, 1206–1224.
<https://doi.org/10.1016/j.neubiorev.2006.09.005>
- Domesick, V. B. (1970). The fasciculus cinguli in the rat. *Brain Research*, 20, 19–32. [https://doi.org/10.1016/0006-8993\(70\)90150-2](https://doi.org/10.1016/0006-8993(70)90150-2)
- Dudchenko, P. A. (2001). How do animals actually solve the T maze? *Behavioral Neuroscience*, 115, 850–860.
<https://doi.org/10.1037/0735-7044.115.4.850>
- Duelli, P., & Wehner, R. (1973). The spectral sensitivity of polarized light orientation in *Cataglyphis bicolor* (Formicidae, Hymenoptera). *Journal of Comparative Physiology A*, 86, 37–53.
<https://doi.org/10.1007/BF00694476>
- Elduayen, C., & Save, E. (2014). The retrosplenial cortex is necessary for path integration in the dark. *Behavioural Brain Research*, 272, 303–307.
<https://doi.org/10.1016/j.bbr.2014.07.009>
- Emlen, S. T., & Emlen, J. T. (1966). A technique for recording migratory orientation of captive birds. *The Auk*, 83, 361–367. <https://doi.org/10.2307/4083048>
- Ennaceur, A., & Delacour, J. (1988). A new one-trial test for

- neurobiological studies of memory in rats. 1: Behavioral data. *Behavioural Brain Research*, *31*, 47–59.
[https://doi.org/10.1016/0166-4328\(88\)90157-X](https://doi.org/10.1016/0166-4328(88)90157-X)
- Ennaceur, A., Neave, N., & Aggleton, J. P. (1997). Spontaneous object recognition and object location memory in rats: The effects of lesions in the cingulate cortices, the medial prefrontal cortex, the cingulum bundle and the fornix. *Experimental Brain Research*, *113*, 509–519.
<https://doi.org/10.1007/PL00005603>
- Etienne, A. S., & Jeffery, K. J. (2004). Path integration in mammals. *Hippocampus*, *14*, 180–192.
<https://doi.org/10.1002/hipo.10173>
- Ferbinteanu, J., & Shapiro, M. L. (2003). Prospective and retrospective memory coding in the hippocampus. *Neuron*, *40*, 1227–1239. [https://doi.org/10.1016/S0896-6273\(03\)00752-9](https://doi.org/10.1016/S0896-6273(03)00752-9)
- Finch, D. M., Derian, E. L., & Babb, T. L. (1984). *Afferent Fibers to Rat Cingulate Cortex*. *485*, 468–485.
- Futter, J. E., & Aggleton, J. P. (2006). How rats perform spatial working memory tasks: Limitations in the use of egocentric and idiothetic working memory. *Quarterly Journal of Experimental Psychology*, *59*, 77–99.
<https://doi.org/10.1080/02724990544000068>
- Fyhn, M., Molden, S., Witter, M. P., Moser, E. I., & Moser, M. B. (2004). Spatial representation in the entorhinal cortex.

Science, 305, 1258–1264.

<https://doi.org/10.1126/science.1099901>

Ghaëm, O., Mellet, E., Tzourio, N., Joliot, M., Crivello, F.,
Petit, L., Laurier, L., Berthoz, A., Mazoyer, B., & Denis, M.
(1996). Functional anatomy of mental simulation of
memorized routes. *NeuroImage*, 3, S249.

[https://doi.org/10.1016/s1053-8119\(96\)80251-5](https://doi.org/10.1016/s1053-8119(96)80251-5)

Gold, J. J., & Squire, L. R. (2006). The anatomy of amnesia:
Neurohistological analysis of three new cases. *Learning
and Memory*, 13, 699–710.

<https://doi.org/10.1101/lm.357406>

Gonzalo-Ruiz, A., & Bayona, I. (2001). Localization of
excitatory amino acid and neuropeptide markers in neurons
of the subicular complex projecting to the retrosplenial
granular cortex of the rat. *European Journal of Anatomy*, 5,
119–132.

Gothard, K. M., Skaggs, W. E., & McNaughton, B. L. (1996).
Dynamics of mismatch correction in the hippocampal
ensemble code for space: Interaction between path
integration and environmental cues. *The Journal of
Neuroscience*, 16, 8027–8040.

<https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.16-24-08027.1996>

Gothard, K., Skaggs, W., Moore, K., & McNaughton, B. (1996).
Binding of hippocampal CA1 neural activity to multiple
reference frames in a landmark-based navigation task. *The*

Journal of Neuroscience, 16, 823–835.

<https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.16-02-00823.1996>

Grieves, R. M., & Dudchenko, P. A. (2013). Cognitive maps and spatial inference in animals: Rats fail to take a novel shortcut, but can take a previously experienced one.

Learning and Motivation, 44, 81–92.

<https://doi.org/10.1016/j.lmot.2012.08.001>

Harker, K. T., & Whishaw, I. Q. (2002). Impaired spatial performance in rats with retrosplenial lesions: Importance of the spatial problem and the rat strain in identifying lesion effects in a swimming pool. *The Journal of Neuroscience*, 22, 1155–1164.

<https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.22-03-01155.2002>

Harker, K. T., & Whishaw, I. Q. (2004). Impaired place navigation in place and matching-to-place swimming pool tasks follows both retrosplenial cortex lesions and cingulum bundle lesions in rats. *Hippocampus*, 14, 224–231. <https://doi.org/10.1002/hipo.10159>

Hindley, E. L., Nelson, A. J. D., Aggleton, J. P., & Vann, S. D. (2014a). Dysgranular retrosplenial cortex lesions in rats disrupt cross-modal object recognition. *Learning and Memory*, 21, 171–179. <https://doi.org/10.1101/lm.032516.113>

Hindley, E. L., Nelson, A. J. D., Aggleton, J. P., & Vann, S. D. (2014b). The rat retrosplenial cortex is required when visual cues are used flexibly to determine location.

- Behavioural Brain Research*, 263, 98–107.
<https://doi.org/10.1016/j.bbr.2014.01.028>
- Hunter, W. S., & Yarbrough, J. U. (1917). The interference of auditory habits in the white rat. *Journal of Animal Behavior*, 7, 49–65.
- Insausti, R., Herrero, M. T., & Witter, M. P. (1997). Entorhinal cortex of the rat: Cytoarchitectonic subdivisions and the origin and distribution of cortical efferents. *Hippocampus*, 7, 146–183. [https://doi.org/10.1002/\(SICI\)1098-1063\(1997\)7:2<146::AID-HIPO4>3.0.CO;2-L](https://doi.org/10.1002/(SICI)1098-1063(1997)7:2<146::AID-HIPO4>3.0.CO;2-L)
- Jacob, P. Y., Casali, G., Spieser, L., Page, H., Overington, D., & Jeffery, K. (2017). An independent, landmark-dominated head-direction signal in dysgranular retrosplenial cortex. *Nature Neuroscience*, 20, 173–175.
<https://doi.org/10.1038/nn.4465>
- Jones, B. F., Groenewegen, H. J., & Witter, M. P. (2005). Intrinsic connections of the cingulate cortex in the rat suggest the existence of multiple functionally segregated networks. *Neuroscience*, 133, 193–207.
<https://doi.org/10.1016/j.neuroscience.2005.01.063>
- Jones, B. F., & Witter, M. P. (2007). Cingulate cortex projections to the parahippocampal region and hippocampal formation in the rat. *Hippocampus*, 17, 957–976.
<https://doi.org/10.1002/hipo.20330>
- Kart-Teke, E., De Souza Silva, M. A., Huston, J. P., & Dere, E.

- (2006). Wistar rats show episodic-like memory for unique experiences. *Neurobiology of Learning and Memory*, *85*, 173–182. <https://doi.org/10.1016/j.nlm.2005.10.002>
- Keene, C. S., & Bucci, D. J. (2008). Neurotoxic lesions of retrosplenial cortex disrupt signaled and unsignaled contextual fear conditioning. *Behavioral Neuroscience*, *122*, 1070–1077. <https://doi.org/10.1037/a0012895>
- Kirschvink, J. L. (1982). Paleomagnetic evidence for fossil biogenic magnetite in western Crete. In *Earth and Planetary Science Letters* *59*, 388–392. [https://doi.org/10.1016/0012-821X\(82\)90140-6](https://doi.org/10.1016/0012-821X(82)90140-6)
- Klotz, J. H., & Reid, B. L. (1992). The use of spatial cues for structural guideline orientation in *Tapinoma sessile* and *Camponotus pennsylvanicus* (Hymenoptera: Formicidae). *Journal of Insect Behavior*, *5*, 71–82. <https://doi.org/10.1007/BF01049159>
- Krieg, W. J. S. (1946). Connections of the cerebral cortex. I. The albino rat. B. Structure of the cortical areas. *Journal of Comparative Neurology*, *84*, 277–323. <https://doi.org/10.1002/cne.900840302>
- Kropff, E., Carmichael, J. E., Moser, M.-B., & Moser, E. I. (2015). Speed cells in the medial entorhinal cortex. *Nature*, *523*, 419–424. <https://doi.org/10.1038/nature14622>
- Kuipers, B. (1978). Modeling spatial knowledge. *Cognitive Science*, *2*, 129–153. [89](https://doi.org/10.1016/S0364-</p></div><div data-bbox=)

0213(78)80003-2

- Leutgeb, J. K., Leutgeb, S., Moser, M.-B., & Moser, E. I. (2007). Pattern separation in the dentate gyrus and CA3 of the hippocampus. *Science, 315*, 961–966.
<https://doi.org/10.1126/science.1135801>
- Leutgeb, S., Leutgeb, J. K., Barnes, C. A., Moser, E. I., McNaughton, B. L., & Moser, M.-B. (2005). Independent codes for spatial and episodic memory in hippocampal neuronal ensembles. *Science, 309*, 619–623.
<https://doi.org/10.1126/science.1114037>
- Maguire, E. (2001). The retrosplenial contribution to human navigation: A review of lesion and neuroimaging findings. *Scandinavian Journal of Psychology, 42*, 225–238.
<https://doi.org/10.1111/1467-9450.00233>
- Maguire, E. A., Frith, C. D., Burgess, N., Donnett, J. G., & O’Keefe, J. (1998). Knowing Where Things Are: Parahippocampal involvement in encoding object locations in virtual large-scale space. *Journal of Cognitive Neuroscience, 10*, 61–76.
<https://doi.org/10.1162/089892998563789>
- Maguire, E. A., Gadian, D. G., Johnsrude, I. S., Good, C. D., Ashburner, J., Frackowiak, R. S. J., & Frith, C. D. (2000). Navigation-related structural change in the hippocampi of taxi drivers. *Proceedings of the National Academy of Sciences, 97*, 4398–4403.

- <https://doi.org/10.1073/pnas.070039597>
- McNaughton, B. L., Barnes, C. A., Gerrard, J. L., Gothard, K., Jung, M. W., Knierim, J. J., Kudrimoti, H., Qin, Y., Skaggs, W. E., Suster, M., & Weaver, K. L. (1996). Deciphering the hippocampal polyglot: the hippocampus as a path integration system. *The Journal of Experimental Biology*, *199*, 173–185. <https://doi.org/10.1242/jeb.199.1.173>
- McNaughton, B. L., Barnes, C. A., & O'Keefe, J. (1983). The contributions of position, direction, and velocity to single unit activity in the hippocampus of freely-moving rats. *Experimental Brain Research*, *52*, 41–49. <https://doi.org/10.1007/BF00237147>
- McNaughton, B. L., Battaglia, F. P., Jensen, O., Moser, E. I., & Moser, M.-B. (2006). Path integration and the neural basis of the “cognitive map”. *Nature Reviews. Neuroscience*, *7*, 663–678. <https://doi.org/10.1038/nrn1932>
- Meibach, R. C., & Siegel, A. (1977). Subicular projections to the posterior cingulate cortex in rats. *Experimental Neurology*, *57*, 264–274. [https://doi.org/10.1016/0014-4886\(77\)90062-0](https://doi.org/10.1016/0014-4886(77)90062-0)
- Mitchell, A. S., Czajkowski, R., Zhang, N., Jeffery, K., & Nelson, A. J. D. (2018). Retrosplenial cortex and its role in spatial cognition. *Brain and Neuroscience Advances*, *2*, 239821281875709. <https://doi.org/10.1177/2398212818757098>

- Miyashita, T., & Rockland, K. S. (2007). GABAergic projections from the hippocampus to the retrosplenial cortex in the rat. *European Journal of Neuroscience*, *26*, 1193–1204.
<https://doi.org/10.1111/j.1460-9568.2007.05745.x>
- Monko, M. E., & Heilbronner, S. R. (2021). Retrosplenial cortical connectivity with frontal basal ganglia networks. *Journal of Cognitive Neuroscience*, *33*, 1096–1105.
https://doi.org/10.1162/jocn_a_01699
- Morris, R. G. M. (1981). Spatial localization does not require the presence of local cues. *Learning and Motivation*, *12*, 239–260. [https://doi.org/10.1016/0023-9690\(81\)90020-5](https://doi.org/10.1016/0023-9690(81)90020-5)
- Moser, E. I., Kropff, E., & Moser, M. B. (2008). Place cells, grid cells, and the brain's spatial representation system. In *Annual Review of Neuroscience* *31*, 69–89.
<https://doi.org/10.1146/annurev.neuro.31.061307.090723>
- Muller, R., & Kubie, J. (1987). The effects of changes in the environment on the spatial firing of hippocampal complex-spike cells. *The Journal of Neuroscience*, *7*, 1951–1968.
<https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.07-07-01951.1987>
- Naber, P. A., & Witter, M. P. (1998). Subicular efferents are organized mostly as parallel projections: A double-labeling, retrograde-tracing study in the rat. *Journal of Comparative Neurology*, *393*, 284–297.
[https://doi.org/10.1002/\(SICI\)1096-9861\(19980413\)393:3<284::AID-CNE2>3.0.CO;2-Y](https://doi.org/10.1002/(SICI)1096-9861(19980413)393:3<284::AID-CNE2>3.0.CO;2-Y)

- Neave, N., Lloyd, S., Sahgal, A., & Aggleton, J. P. (1994). Lack of effect of lesions in the anterior cingulate cortex and retrosplenial cortex on certain tests of spatial memory in the rat. *Behavioural Brain Research*, *65*, 89–101.
[https://doi.org/10.1016/0166-4328\(94\)90077-9](https://doi.org/10.1016/0166-4328(94)90077-9)
- Neave, N., Nagle, S., & Aggleton, J. P. (1997). Evidence for the involvement of the mammillary bodies and cingulum bundle in allocentric spatial processing by rats. *European Journal of Neuroscience*, *9*, 941–955. <https://doi.org/10.1111/j.1460-9568.1997.tb01445.x>
- Nelson, A. J. D., Hindley, E. L., Pearce, J. M., Vann, S. D., & Aggleton, J. P. (2015). The effect of retrosplenial cortex lesions in rats on incidental and active spatial learning. *Frontiers in Behavioral Neuroscience*, *9*, 1–16.
<https://doi.org/10.3389/fnbeh.2015.00011>
- Nelson, A. J. D., Powell, A. L., Holmes, J. D., Vann, S. D., & Aggleton, J. P. (2015). What does spatial alternation tell us about retrosplenial cortex function? *Frontiers in Behavioral Neuroscience*, *9*, 1–15.
<https://doi.org/10.3389/fnbeh.2015.00126>
- Nevitt, G. A. (2008). Sensory ecology on the high seas: The odor world of the procellariiform seabirds. In *Journal of Experimental Biology* *211*, 1706–1713.
<https://doi.org/10.1242/jeb.015412>
- O'Keefe, J., & Dostrovsky, J. (1971). The hippocampus as a

- spatial map. Preliminary evidence from unit activity in the freely-moving rat. *Brain Research*, *34*, 171–175.
[https://doi.org/10.1016/0006-8993\(71\)90358-1](https://doi.org/10.1016/0006-8993(71)90358-1)
- O’Keefe, John., & Nadel, L. (1978). *The hippocampus as a cognitive map*. Oxford University Press.
- Olsen, G. M., Ohara, S., Iijima, T., & Witter, M. P. (2017). Parahippocampal and retrosplenial connections of rat posterior parietal cortex. *Hippocampus*, *27*, 335–358.
<https://doi.org/10.1002/hipo.22701>
- Olton, D. S., & Samuelson, R. J. (1976). Remembrance of places passed: Spatial memory in rats. *Journal of Experimental Psychology: Animal Behavior Processes*, *2*, 97–116.
<https://doi.org/10.1037/0097-7403.2.2.97>
- Otto, T., & Eichenbaum, H. (1992). Neuronal activity in the hippocampus during delayed non - match to sample performance in rats: Evidence for hippocampal processing in recognition memory. *Hippocampus*, *2*, 323–334.
<https://doi.org/10.1002/hipo.450020310>
- Pakhomova, A. S., & Akopyan, E. V. (1985). Direct connections of the hippocampus with the retrosplenial cortex in rats. *Neurophysiology*, *17*, 85–89.
<https://doi.org/10.1007/BF01052797>
- Panoz-Brown, D., Iyer, V., Carey, L. M., Sluka, C. M., Rajic, G., Kestenman, J., Gentry, M., Brotheridge, S., Somekh, I., Corbin, H. E., Tucker, K. G., Almeida, B., Hex, S. B.,

- Garcia, K. D., Hohmann, A. G., & Crystal, J. D. (2018). Replay of episodic memories in the rat. *Current Biology*, *28*, 1628-1634.e7. <https://doi.org/10.1016/j.cub.2018.04.006>
- Papez, J. W. (1937). A proposed mechanism of emotion. In *Archives of Neurology And Psychiatry* *38*, 725–743. <https://doi.org/10.1001/archneurpsyc.1937.02260220069003>
- Parron, C., & Save, E. (2004). Comparison of the effects of entorhinal and retrosplenial cortical lesions on habituation, reaction to spatial and non-spatial changes during object exploration in the rat. *Neurobiology of Learning and Memory*, *82*, 1–11. <https://doi.org/10.1016/j.nlm.2004.03.004>
- Pothuizen, H. H. J., Aggleton, J. P., & Vann, S. D. (2008). Do rats with retrosplenial cortex lesions lack direction? *European Journal of Neuroscience*, *28*, 2486–2498. <https://doi.org/10.1111/j.1460-9568.2008.06550.x>
- Pothuizen, H. H. J., Davies, M., Albasser, M. M., Aggleton, J. P., & Vann, S. D. (2009). Granular and dysgranular retrosplenial cortices provide qualitatively different contributions to spatial working memory: Evidence from immediate-early gene imaging in rats. *European Journal of Neuroscience*, *30*, 877–888. <https://doi.org/10.1111/j.1460-9568.2009.06881.x>
- Powell, A. L., Vann, S. D., Olarte-Sánchez, C. M., Kinnavane, L., Davies, M., Amin, E., Aggleton, J. P., & Nelson, A. J. D.

- (2017). The retrosplenial cortex and object recency memory in the rat. *European Journal of Neuroscience*, *45*, 1451–1464. <https://doi.org/10.1111/ejn.13577>
- Putman, N. F., Lohmann, K. J., Putman, E. M., Quinn, T. P., Klimley, A. P., & Noakes, D. L. G. (2013). Evidence for geomagnetic imprinting as a homing mechanism in pacific salmon. *Current Biology*, *23*, 312–316. <https://doi.org/10.1016/j.cub.2012.12.041>
- Reynolds, A. M., Cecere, J. G., Paiva, V. H., Ramos, J. A., & Focardi, S. (2015). Pelagic seabird flight patterns are consistent with a reliance on olfactory maps for oceanic navigation. *Proceedings of the Royal Society B: Biological Sciences*, *282*. <https://doi.org/10.1098/rspb.2015.0468>
- Roberts, W. A., Cruz, C., & Tremblay, J. (2007). Rats take correct novel routes and shortcuts in an enclosed maze. *Journal of Experimental Psychology: Animal Behavior Processes*, *33*, 79–91. <https://doi.org/10.1037/0097-7403.33.2.79>
- Sakurai, Y. (1990). Hippocampal cells have behavioral correlates during the performance of an auditory working memory task in the rat. *Behavioral Neuroscience*, *104*, 253–263. <https://doi.org/10.1037//0735-7044.104.2.253>
- Sato, N. (2021). Episodic-like memory of rats as retrospective retrieval of incidentally encoded locations and involvement of the retrosplenial cortex. *Scientific Reports*, *11*.

- <https://doi.org/10.1038/s41598-021-81943-9>
- Sato, N., Fujishita, C., & Yamagishi, A. (2018). To take or not to take the shortcut: Flexible spatial behaviour of rats based on cognitive map in a lattice maze. *Behavioural Processes*, *151*, 39–43.
- <https://doi.org/10.1016/j.beproc.2018.03.010>
- Sato, N., Sakata, H., Tanaka, Y. L., & Taira, M. (2006). Navigation-associated medial parietal neurons in monkeys. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, *103*, 17001–17006. <https://doi.org/10.1073/pnas.0604277103>
- Sato, N., Sakata, H., Tanaka, Y. L., & Taira, M. (2010). Context-dependent place-selective responses of the neurons in the medial parietal region of macaque monkeys. *Cerebral Cortex*, *20*, 846–858. <https://doi.org/10.1093/cercor/bhp147>
- Schmitt, D. E., & Esch, H. E. (1993). Magnetic orientation of honeybees in the laboratory. *Naturwissenschaften*, *80*, 41–43. <https://doi.org/10.1007/BF01139759>
- Seidl, T., & Wehner, R. (2006). Visual and tactile learning of ground structures in desert ants. *Journal of Experimental Biology*, *209*, 3336–3344. <https://doi.org/10.1242/jeb.02364>
- Shibata, H. (1993a). Direct projections from the anterior thalamic nuclei to the retrohippocampal region in the rat. *Journal of Comparative Neurology*, *337*, 431–445.
- <https://doi.org/10.1002/cne.903370307>
- Shibata, H. (1993b). Efferent projections from the anterior

- thalamic nuclei to the cingulate cortex in the rat. *Journal of Comparative Neurology*, *330*, 533–542.
<https://doi.org/10.1002/cne.903300409>
- Shibata, H. (1994). Terminal distribution of projections from the retrosplenial area to the retrohippocampal region in the rat, as studied by anterograde transport of biotinylated dextran amine. *Neuroscience Research*, *20*, 331–336.
[https://doi.org/10.1016/0168-0102\(94\)90055-8](https://doi.org/10.1016/0168-0102(94)90055-8)
- Shibata, H., Honda, Y., Sasaki, H., & Naito, J. (2009). Organization of intrinsic connections of the retrosplenial cortex in the rat. *Anatomical Science International*, *84*, 280–292. <https://doi.org/10.1007/s12565-009-0035-0>
- Shibata, H., Kondo, S., & Naito, J. (2004). Organization of retrosplenial cortical projections to the anterior cingulate, motor, and prefrontal cortices in the rat. *Neuroscience Research*, *49*, 1–11.
<https://doi.org/10.1016/j.neures.2004.01.005>
- Shibata, H., & Naito, J. (2008). Organization of anterior cingulate and frontal cortical projections to the retrosplenial cortex in the rat. *The Journal of Comparative Neurology*, *506*, 30–45. <https://doi.org/10.1002/cne.21523>
- Siegel, A. W., & White, S. H. (1975). The development of spatial representations of large-scale environments. *Advances in child development and behavior*, *10*, 9–55. [https://doi.org/10.1016/S0065-2407\(08\)60007-5](https://doi.org/10.1016/S0065-2407(08)60007-5)

- Solstad, T., Boccara, C. N., Kropff, E., Moser, M.-B., & Moser, E. I. (2008). Representation of geometric borders in the entorhinal cortex. *Science*, *322*, 1865–1868.
<https://doi.org/10.1126/science.1166466>
- Srinivasan, M. V., Zhang, S. W., Lehrer, M., & Collett, T. S. (1996). Honeybee navigation *en route* to the goal: visual flight control and odometry. *Journal of Experimental Biology*, *199*, 237–244. <https://doi.org/10.1242/jeb.199.1.237>
- Suddendorf, T., & Busby, J. (2003). Mental time travel in animals? *Trends in Cognitive Sciences*, *7*, 391–396.
[https://doi.org/10.1016/s1364-6613\(03\)00187-6](https://doi.org/10.1016/s1364-6613(03)00187-6)
- Suddendorf, T., & Corballis, M. C. (2007). The evolution of foresight: What is mental time travel, and is it unique to humans? *Behavioral and Brain Sciences*, *30*.
<https://doi.org/10.1017/S0140525X07001975>
- Sugar, J., Witter, M. P., van Strien, N. M., & Cappaert, N. L. M. (2011). The retrosplenial cortex: intrinsic connectivity and connections with the (para)hippocampal region in the rat. An Interactive Connectome. *Frontiers in neuroinformatics*, *5*, 7.
<https://doi.org/10.3389/fninf.2011.00007>
- Sutherland, R., Whishaw, I., & Kolb, B. (1988). Contributions of cingulate cortex to two forms of spatial learning and memory. *The Journal of Neuroscience*, *8*, 1863–1872.
<https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.08-06-01863.1988>

- Takahashi, N., Kawamura, M., Shiota, J., Kasahata, N., & Hirayama, K. (1997). Pure topographic disorientation due to right retrosplenial lesion. *Neurology*, *49*, 464–469.
<https://doi.org/10.1212/WNL.49.2.464>
- Takahashi, S. (2013). Hierarchical organization of context in the hippocampal episodic code. *ELife*, *2*, e00321.
<https://doi.org/10.7554/eLife.00321>
- Tanaka, H., Takagi, Y., & Naito, Y. (2001). Swimming speeds and buoyancy compensation of migrating adult chum salmon *Oncorhynchus keta* revealed by speed/depth/acceleration data logger. *Journal of Experimental Biology*, *204*, 3895–3904.
<https://doi.org/10.1242/jeb.204.22.3895>
- Taube, J. S. (1995). Head direction cells recorded in the anterior thalamic nuclei of freely moving rats. *The Journal of Neuroscience*, *15*, 70–86.
<https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.15-01-00070.1995>
- Taube, J. S. (2007). The head direction signal: origins and sensory-motor integration. *Annual Review of Neuroscience*, *30*, 181–207.
<https://doi.org/10.1146/annurev.neuro.29.051605.112854>
- Thorndyke, P. W., & Hayes-Roth, B. (1982). Differences in spatial knowledge acquired from maps and navigation. *Cognitive psychology*, *14*, 560–589. [https://doi.org/10.1016/0010-0285\(82\)90019-6](https://doi.org/10.1016/0010-0285(82)90019-6)

- Todd, T. P., Mehlman, M. L., Keene, C. S., DeAngeli, N. E., & Bucci, D. J. (2016). Retrosplenial cortex is required for the retrieval of remote memory for auditory cues. *Learning & Memory, 23*, 278–288. <https://doi.org/10.1101/lm.041822.116>
- Tolman, E. C. (1948). Cognitive maps in rats and men. *Psychological Review, 55*, 189–208. <https://doi.org/10.1037/h0061626>
- Tulving, E. (1972). Episodic and semantic memory. In Tulving, E. & Donaldson, W. (Eds.), *Organization of memory* (pp. 382–403). Academic Press.
- Tulving, E. (2002). Episodic memory: from mind to brain. *Annual Review of Psychology, 53*, 1–25. <https://doi.org/10.1146/annurev.psych.53.100901.135114>
- Valenstein, E., Bowers, D., Verfaellie, M., Heilman, K. M., Day, A., & Watson, R. T. (1987). Retrosplenial amnesia. *Brain, 110*, 1631–1646. <https://doi.org/10.1093/brain/110.6.1631>
- van Elzelingen, W., Warnaar, P., Matos, J., Bastet, W., Jonkman, R., Smulders, D., Goedhoop, J., Denys, D., Arbab, T., & Willuhn, I. (2022). Striatal dopamine signals are region specific and temporally stable across action-sequence habit formation. *Current Biology, 32*, 1163-1174. <https://doi.org/10.1016/j.cub.2021.12.027>
- Van Groen, T., Kadish, I., & Wyss, J. M. (2004). Retrosplenial cortex lesions of area Rgb (but not of area Rga) impair spatial learning and memory in the rat. *Behavioural Brain*

- Research*, 154, 483–491.
<https://doi.org/10.1016/j.bbr.2004.03.016>
- Van Groen, T., & Wyss, J. M. (1990a). Connections of the retrosplenial granular a cortex in the rat. *The Journal of Comparative Neurology*, 300, 593–606.
<https://doi.org/10.1002/cne.903000412>
- Van Groen, T., & Wyss, J. M. (1990b). The connections of presubiculum and parasubiculum in the rat. *Brain Research*, 518, 227–243. [https://doi.org/10.1016/0006-8993\(90\)90976-I](https://doi.org/10.1016/0006-8993(90)90976-I)
- Van Groen, T., & Wyss, J. M. (1990c). The postsubicular cortex in the rat: characterization of the fourth region of the subicular cortex and its connections. *Brain Research*, 529, 165–177. [https://doi.org/10.1016/0006-8993\(90\)90824-U](https://doi.org/10.1016/0006-8993(90)90824-U)
- Van Groen, T., & Wyss, J. M. (1992). Connections of the retrosplenial dysgranular cortex in the rat. *The Journal of Comparative Neurology*, 315, 200–216.
<https://doi.org/10.1002/cne.903150207>
- Van Groen, T., & Wyss, J. M. (2003). Connections of the retrosplenial granular b cortex in the rat. *The Journal of Comparative Neurology*, 463, 249–263.
<https://doi.org/10.1002/cne.10757>
- Van Strien, N. M., Cappaert, N. L. M., & Witter, M. P. (2009). The anatomy of memory: An interactive overview of the parahippocampal- hippocampal network. *Nature Reviews*

- Neuroscience*, 10, 272–282. <https://doi.org/10.1038/nrn2614>
- Vann, S. D., & Aggleton, J. P. (2002). Extensive cytotoxic lesions of the rat retrosplenial cortex reveal consistent deficits on tasks that tax allocentric spatial memory. *Behavioral Neuroscience*, 116, 85–94. <https://doi.org/10.1037/0735-7044.116.1.85>
- Vann, S. D., & Aggleton, J. P. (2004). Testing the importance of the retrosplenial guidance system: effects of different sized retrosplenial cortex lesions on heading direction and spatial working memory. *Behavioural Brain Research*, 155, 97–108. <https://doi.org/10.1016/j.bbr.2004.04.005>
- Vann, S. D., & Aggleton, J. P. (2005). Selective dysgranular retrosplenial cortex lesions in rats disrupt allocentric performance of the radial-arm maze task. *Behavioral Neuroscience*, 119, 1682–1686. <https://doi.org/10.1037/0735-7044.119.6.1682>
- Vann, S. D., Kristina Wilton, L. A., Muir, J. L., & Aggleton, J. P. (2003). Testing the importance of the caudal retrosplenial cortex for spatial memory in rats. *Behavioural Brain Research*, 140, 107–118. [https://doi.org/10.1016/s0166-4328\(02\)00274-7](https://doi.org/10.1016/s0166-4328(02)00274-7)
- Vogt, B. A., & Miller, M. W. (1983). Cortical connections between rat cingulate cortex and visual, motor, and postsubicular cortices. *Journal of Comparative Neurology*, 216, 192–210. <https://doi.org/10.1002/cne.902160207>

- Vogt, B. A., & Peters, A. (1981). Form and distribution of neurons in rat cingulate cortex: Areas 32, 24, and 29. *Journal of Comparative Neurology*, *195*, 603–625.
<https://doi.org/10.1002/cne.901950406>
- Voigts, J., & Harnett, M. T. (2020). Somatic and dendritic encoding of spatial variables in retrosplenial cortex differs during 2d navigation. *Neuron*, *105*, 237–245.
<https://doi.org/10.1016/j.neuron.2019.10.016>
- Warburton, E. C. C., Aggleton, J. P. P., & Muir, J. L. L. (1998). Comparing the effects of selective cingulate cortex lesions and cingulum bundle lesions on water maze performance by rats. *European Journal of Neuroscience*, *10*, 622–634.
<https://doi.org/10.1046/j.1460-9568.1998.00074.x>
- Wehner, R., & Menzel, R. (1990). Do insects have cognitive maps? *Annual Review of Neuroscience*, *13*, 403–414.
<https://doi.org/10.1146/annurev.ne.13.030190.002155>
- Whishaw, I. Q., Maaswinkel, H., Gonzalez, C. L. R., & Kolb, B. (2001). Deficits in allothetic and idiothetic spatial behavior in rats with posterior cingulate cortex lesions. *Behavioural Brain Research*, *118*, 67–76.
[https://doi.org/10.1016/S0166-4328\(00\)00312-0](https://doi.org/10.1016/S0166-4328(00)00312-0)
- Wilson, M. A., & McNaughton, B. L. (1993). Dynamics of the hippocampal ensemble code for space. *Science*, *261*, 1055–1058. <https://doi.org/10.1126/science.8351520>
- Witter, M. P., Ostendorf, R. H., & Groenewegen, H. J. (1990).

- Heterogeneity in the dorsal subiculum of the rat. Distinct neuronal zones project to different cortical and subcortical targets. *European Journal of Neuroscience*, *2*, 718–725.
<https://doi.org/10.1111/j.1460-9568.1990.tb00462.x>
- Wittlinger, M., Wehner, R., & Wolf, H. (2006). The Ant Odometer: Stepping on Stilts and Stumps. *Science*, *312*, 1965–1967. <https://doi.org/10.1126/science.1126912>
- Wood, E. R., Dudchenko, P. A., Robitsek, R. J., & Eichenbaum, H. (2000). Hippocampal neurons encode information about different types of memory episodes occurring in the same location. *Neuron*, *27*, 623–633.
[https://doi.org/10.1016/s0896-6273\(00\)00071-4](https://doi.org/10.1016/s0896-6273(00)00071-4)
- Yamamoto, Y., Shibata, H., & Ueda, H. (2013). Olfactory homing of chum salmon to stable compositions of amino acids in natal stream water. *Zoological Science*, *30*, 607–612. <https://doi.org/10.2108/zsj.30.607>
- Yamanaka, O., & Takeuchi, R. (2018). UMATracker: An intuitive image-based tracking platform. *Journal of Experimental Biology*, *221*, jeb182469.
<https://doi.org/10.1242/jeb.182469>
- Zheng, Y., Smith, P. F., Pearce, J. M., Vann, S. D., Good, M., Jenkins, T. A., & Aggleton, J. P. (2003). Using idiothetic cues to swim a path with a fixed trajectory and distance: necessary involvement of the hippocampus, but not the retrosplenial cortex. *Behavioral Neuroscience*, *117*, 1363–

1377. <https://doi.org/10.1037/0735-7044.117.6.1363>

Zhou, W., Hohmann, A. G., & Crystal, J. D. (2012). Rats answer an unexpected question after incidental encoding. *Current Biology*, *22*, 1149–1153.

<https://doi.org/10.1016/j.cub.2012.04.040>