

成体期黒質損傷ラットにおける時間知覚の行動科学的検討

氏 田 麻 美・坂 田 省 吾

広島大学大学院総合科学研究科

Behavioral study of time perception with nigrostriatal lesion in rats.

Asami UJITA and Shogo SAKATA

Graduate School of Integrated Arts and Sciences, Hiroshima University,
Higashi-Hiroshima 739-8521, Japan

Abstract: We studied the effects of an injection of 6-hydroxydopamine (6-OHDA) into the substantianigra of rats on the performance of timing behavior by using a peak interval (PI) procedure. Rats were trained on a PI 30-s procedure for 30 sessions. Then, subjects were divided into three groups: lesion (n=6), operational sham lesion (n=3) and intact (n=3). After 6-OHDA treatment, subjects were retrained on the PI 30-s procedure for 15 sessions and were checked for their timing behavior. Results indicated that sham and intact groups did not change the performance of timing between pre- and post-operation treatment. In the lesion group, a behavioral change occurred shortly after lesion treatment. They showed a dull curved peak in PI 30-s and peak time showed an in accuracy of 30-s. However, the lesion group recovered their performance following repeated training for 15 sessions. It is suggested that we should further investigate the durability of the 6-OHDA, as well as conduct histological analysis of the

striatum, which is the dopamine (DA) projection ahead of the substantianigra. Such investigations would enable the identification of possible relationships between the function of substantianigra and time perception.

Keywords: interval timing, peak procedure, 6-OHDA, rat

序 論

時間知覚と情報処理モデル

時間を知覚するという事は、ヒトでもヒト以外の動物においても重要な感覚であるといえる。身近な例を挙げると、交差点を横切る際に、現在自分がいる場所へ車が近づいてくる時間を判断する、などが考えられる。このように時間感覚は適応的な行動をとって生活していく上で必要不可欠であるにも関わらず、特定の器官によって知覚されないため、どのようなメカニズムで知覚が行なわれているのかは未だ不明確である。

Gibbon, Church, & Meck (1984) によって提唱された時間知覚の情報処理モデルによると、時

間知覚は大きく分けて3つの段階から形成されている (Figure 1)。まず最初の段階として時計部があげられる。ここではパルスを発生させるペースメーカーを想定しており、ペースメーカーから発信された信号がゲートを通り、統合部に蓄積されると考えられている。次に記憶部では、時計部からの蓄積されたパルスの数を作業記憶に送っている。作業記憶は常に変化しており、強化初期の時点では参照記憶はまだない。しかし、行動が強化されるにつれて参照記憶が形成されていくようになる。記憶部では、常に変化している作業記憶と、強化される参照記憶を比較する必要が出てくる。最後の決定部では作業記憶と参照記憶の照合を行ない、行動するかどうかを決定する。

情報処理モデルと脳部位の関与

情報処理モデルは、時間弁別学習における行動特性から組み立てられたモデルである。各段階に脳部位の関与が指摘されている中、時間知覚には大脳基底核が重要な役割を果たしていると考えられている (Meck, 1996)。また、黒質-線条体系のドーパミンの働きが、情報処理モデルの時計部において重要であるとされている。

線条体と時間知覚

線条体は、黒質からのドーパミン投射を受けて機能している。ドーパミン神経核はA 8～A 15の8つの集団に分類されており、その分布は主に中脳に、一部は視床下部に存在している (Figure 2)。また、放出されたドーパミンを受ける側の

レセプターは従来からD₁、D₂というサブタイプに分類されていたが、遺伝子解析技術の発達に伴いD₃～D₅までのサブタイプが発見された (Gingrich & Caron, 1993; Sokoloff & Schwartz, 1995)。

Meck (2006) は、ラットを用いた実験において黒質からのドーパミンの投射を阻害すると、時間知覚課題の成績が悪くなることを報告している。さらにドーパミンD₂レセプターとの時間知覚課題の成績に正の相関が見られたことから、D₂レセプターが時間調節に重要な役割を果たしている可能性を示唆した。

また別の先行研究によると、線条体背側部のドーパミン作動性システムが課題遂行に重要であると報告されている (Cheng, MacDonald, & Meck, 2006; Matell, Bateson, & Meck, 2006; Meck, 1996)。

このような先行研究が報告されている中で、黒質-線条体系のドーパミンの働きと、時間知覚の情報処理モデルにおける時計部との直接的な関連を明らかにした研究はない。よって本研究は黒質のドーパミン損傷を行ない、黒質-線条体系のドーパミンが時間知覚の情報処理モデルの時計部に与える効果を検討することを目的として実験を行なった。

時間知覚の測定手法

オペラント箱を用いた動物実験による、時間知覚の測定手法は、坂田 (2003) によると以下の3つに大きく分類することが出来る。

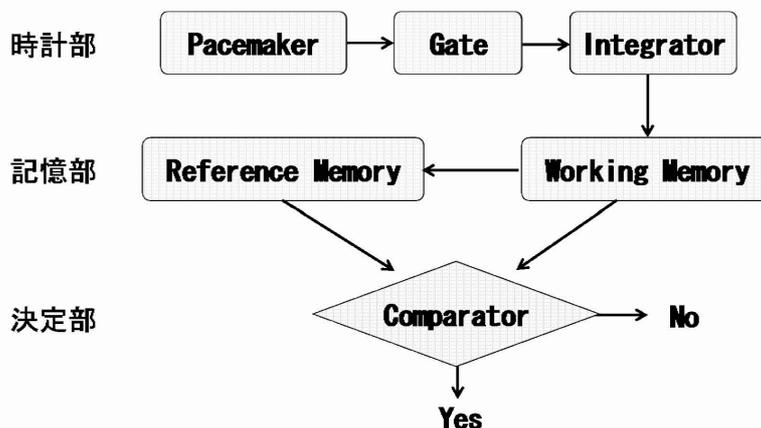


Figure 1. 時間知覚における情報処理モデル (Gibbon et al., 1984を一部改変)。

1. 長潜時分化強化 (differential reinforcement of long latencies: DRLL)

まず1つ目は、反応潜時を分化的に強化する手続きを用いる手法で、この手続きの代表的なものが長潜時分化強化 (differential reinforcement of long latencies: DRLL) である (Catania, 1970)。DRLLは、刺激提示から一定の時間以上経過した反応のみを強化する手続きであり、それ以外の反応には強化子を与えない。この手続きを繰り返してトレーニングすると、反応潜時の分布は、強化子が得られる最小時間付近に頂点を持つ分布となる。

しかし、DRLLは強化子を得るためのレバー押し反応を求めているにも関わらず、一定の時間が経過するまでは反応を抑制しなければならないという短所が挙げられる。また被験体が課題を獲得し、強化子が得られる時間付近に頂点を持つ反応潜時の分布を描くには、長期間の訓練が必要になる短所もある。

2. 間隔二等分課題 (temporal bisection task)

2つ目は、長短の2種類の時間を弁別させる手法で、間隔二等分課題 (temporal bisection task) と呼ばれている。間隔二等分課題ではトレーニングの段階において、例えば、短い音刺激 (2-s) とオペラント箱の左レバー、長い音刺激 (8-s) と右レバーを対応させ、それぞれの音刺激が提示された時に、それぞれに対応したレバー押しを行なっ

た場合、強化子を与える。トレーニングの後、テスト試行として2-sと8-sの間の長さの音刺激をプローブ刺激として提示し、提示された時間に対しての反応を調べる。

分析の際に、長い音刺激と対応しているレバーへの反応率を求めると、2-sと8-sで実験を行なった際には、主観的等価点 (point of subjective equality: PSE) が4-sであったことが示された (Church & Deluty, 1977)。つまり、2-sと8-sを弁別させる場合では、刺激が提示されてから4-s以上持続する音刺激は、“長い” 刺激として処理することが読み取れる。間隔二等分課題では、時間知覚における意思決定のメカニズムが明らかに出来る可能性が挙げられる。

3. ピーク法 (peak interval procedure: PI)

3つ目は、時間経過における心理的予期を行動に反映させる手法のひとつであり、これはピーク法 (peak interval procedure: PI) と呼ばれている。ピーク法は、FI試行 (fixed interval: FI) と、プローブ試行 (peak interval: PI) がランダムに提示される手続きである。

FI試行では、刺激提示から特定の時間以降の初発反応に対して、強化子与えられる試行であり、強化子が得られた時点で試行は終了し、試行間間隔 (inter-trial interval: ITI) を挟んだ後、次の試行に移る。この時に、被験体は強化子が与えられる時間を予期して、その時間付近のレバー

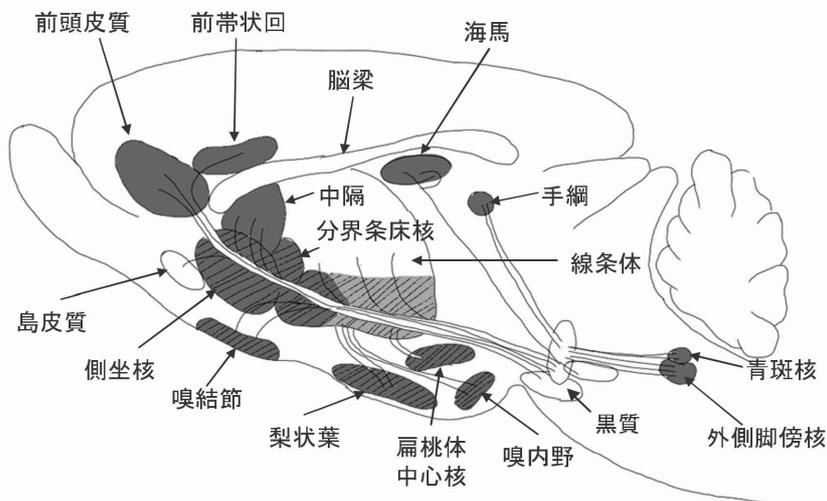


Figure 2. ドーパミン神経系の投射路 (Cooper, Bloom, & Roth, 2003を一部改変).

押し反応が多くなると考えられるが、実際に強化子が与えられる時間を予期して、行動をコントロールしているのかは、FI試行を行なうだけでは明らかには出来ない。そこで、プローブ試行を手続きに混在させて課題を行なうことで、強化子が得られる時間を予期しているのかどうかを調べることが出来る。

プローブ試行は、FI試行と同じように開始されるため、実験で設定した時間が経過するまで、その試行がどちらなのかは被験体には不明である。よって、プローブ試行でのレバー押しの反応分布を分析すると強化子が得られる事を予期して反応を行なった時間付近に反応のピークを示すと考えられる。

上記に示したように測定手法の中で時間経過の心理的な予期を行動的に発現させるのに最適であるのは3つ目のピーク法であるため、本研究ではピーク法を用いて実験を行なった。

方法

1. 被験体

被験体は、雄のWistar系アルビノラット12匹（損傷群：6匹，偽損傷群：3匹，損傷なし群：3匹）を用いた。実験開始時には90日齢であった。全ての被験体は12時間の明暗サイクル（明期：8:00-20:00）で飼育され、実験期間中を通して体重は自由摂食時の85%に制限し、水は自由摂取とした。

2. 装置

装置は、1レバーの亚克力製オペラント箱（縦260 mm×横300 mm×高さ250 mm）6台を使用し、外部からの影響を取り除くため、それぞれ木製の防音箱（縦450 mm×横620 mm×高さ460 mm）の中に設置した。オペラント箱には、ハウスライト（DC 6.3 V, 0.15 A）、ブザー（DC 6 V, 60 mA）、音提示用スピーカー、換気扇を設置した。強化子は45 mgのペレット餌を用い、オペラント箱前面中央に設置してある餌口から与えられた。実験の制御と記録、音刺激の提示は、2台のパーソナルコンピュータを用いて行なった

（実験の制御と記録：EPSON Endeavor VZ-4000、音刺激の提示：SONY VAIO PCV-JX10）。

3. 手続き

実験は、レバー押し行動形成、FIスケジュール、PIスケジュール、黒質ドーパミンニューロンの両側損傷手術、手術後PIスケジュール再学習で構成されていた。実験は1日1セッション行ない、毎日同時刻に開始した。なお、この実験は広島大学動物実験委員会において承認された実験計画の下で実施された。

レバー押し行動形成：まず被験体は、実験初日に30分間の実験箱馴化（box habituation）を行ない、実験2日目からauto shapingを用いて行動形成を行なった。Auto shapingは、セッションが開始してから60秒ごとに反応とは無関係に強化子が与えられるか、もしくはレバー押しに対して強化子が与えられる手続きであった。この手続きは、1セッションが60分経過、または強化子が60回提示された時点で終了した。

Auto shapingを3セッション行なった後、被験体は全てのレバー押しに対して強化子が与えられる連続強化（continuous reinforcement: CRF）スケジュールを行なった。連続強化スケジュールでは音提示は行わず、ラットはレバー押しを行なって強化子を獲得する必要があった。この手続きは1セッション100強化で構成されており、計3セッションこのスケジュールを行なった。

FIスケジュール：レバー押し習得後、被験体は固定時間間隔強化（fixed interval: FI）スケジュールを行なった。この手続きからレバー提示とともに音刺激の提示を行ない、被験体は音刺激が提示されてから一定時間経過後の初発反応に対して、強化子が与えられた。FIスケジュールは、一定時間経過後にレバー押しを行なうか、制限時間が経過すると試行は終了し、ITIの後に次の試行が開始された。FI値は3.75-s, 7.5-s, 15-s, 30-sであり、1セッション100試行で構成されていた。また、FI3.75-sからFI15-sは1セッションずつ行ない、1日ずつFI値を延長していった。最後のFI30-sは10セッション行なった。

PIスケジュール：FI手続き終了後、被験体はPIス

ケジュールを行なった。PIスケジュールは、FI試行とプローブ試行から形成されており、提示順序はランダムであった。プローブ試行では、レバー押しに対する強化子は与えられず、音刺激の提示時間は90秒間であった。PIスケジュールは、1セッション130試行で構成されており、FI試行が100試行、プローブ試行が30試行であった。このスケジュールは30セッション行なった。

ドーパミンニューロン損傷手術：PIスケジュールを30セッション行なった後、被験体はランダムに、損傷群（6匹）、偽損傷群（3匹）、損傷なし群（3匹）に群分けされ、黒質ドーパミンニューロンの両側損傷手術を行なった。

被験体はチアミラールナトリウム（イソゾー

ル：0.5 mg/kg 日医工株式会社製）による麻酔を行なった後、脳定位固定装置（SR-5R NARISHIGE社製）に固定した。固定後、ドーパミン選択性を高める為、ノルアドレナリン再取り込み阻害剤であるデシプラミン（desipramine hydrochloride：25 mg/kg SIGMA製）を腹腔内に注射した。デシプラミンの投与30分後に、損傷群にはドーパミン神経毒である6-OHDA（6-hydroxydopamine hydrochloride：2.5 $\mu\text{g}/\mu\text{l}$ Wako製）を、0.01%アスコルビン酸を含む生理食塩水に溶かして投与した。投与部位は、Paxinos & Watson（1997）の脳アトラスに従い、AP：-5.8 mm，ML： ± 2.5 mm，DV：-8.0 mmであった。投与時は30 Gの歯科用注射針

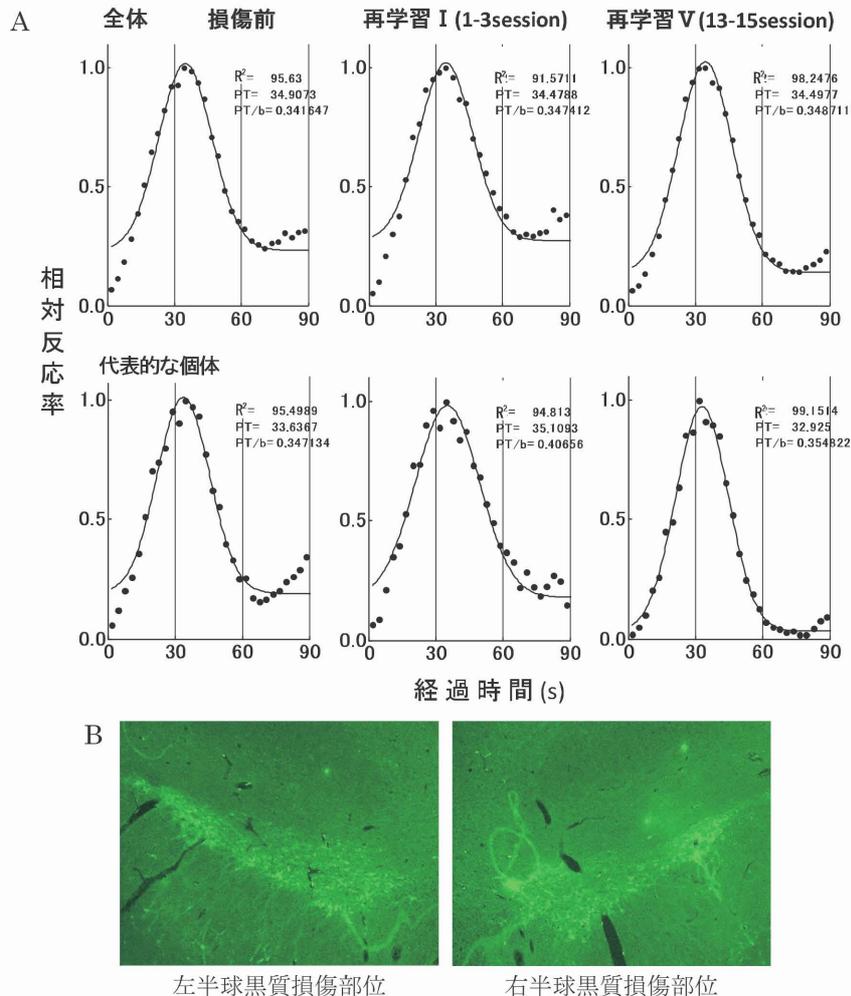


Figure 3. 損傷なし群のピーク課題の成績（上：全体平均，下：代表的な個体）と免疫染色の結果。

- (A) ピーク課題の成績は3秒ごとの反応数を算出し最高値を1とした相対値によって示している。各グラフの右上の数値は、 R^2 ：ピーク曲線の説明率，PT：最も反応の多かった時間，PT/b：ピーク曲線の鋭度を示している。
- (B) Aで示した代表的な個体の免疫染色の結果を示している。それぞれ左右半球で見られた黒質のチロシン水酸化酵素が蛍光発色している部分である。

(TERUMO製)を挿入し、マイクロインジェクター (EP-60 Eicom製)を用いて、流速 $0.2 \mu\text{l}/\text{min}$ の速さで12分30秒間投与を行なった。偽損傷群は、溶媒のみ投与を行ない、投与部位、投与量は損傷群と同様であった。損傷なし群には何も処置を行わず、通常飼育を続けた。

PIスケジュール再学習：黒質の両側損傷手術終了後、損傷群と偽損傷群には2週間の回復期間を設け、その後にPIスケジュールの再学習を行なった。再学習を行なったセッション数は、15セッションであった。

組織学的検討：実験が終了した全ての被験体を、チアミールナトリウム深麻酔下において、心臓左心室から総頸動脈を通じて生理食塩水を注入

し、血液を取り除いた。次に4%ホルマリン溶液を注入し、脳を灌流固定して摘出した。摘出した脳は約24時間4%ホルマリン溶液に浸して後固定し、30%リン酸緩衝サッカロース液に浸して置換を行なった。その後、クリオスタット (Leica製)を用いて、 -20°C 下で厚さ $12 \mu\text{m}$ の連続凍結切片を作製した。作製した切片は、スライドガラスに直接貼り付け、乾燥させた後に冷凍保存した。

染色の際には切片を解凍し、十分に乾燥させた後、リン酸緩衝食塩水 (0.1M PBS; pH 7.4) の入った染色ビンの中に入れて洗浄を行なった (3分 \times 3回)。その後、ブロッキング液を切片の上に滴下し、約1時間室温に置いた。1時間後にブロッキング液を除去し、一次抗体 (ウサギ抗TH

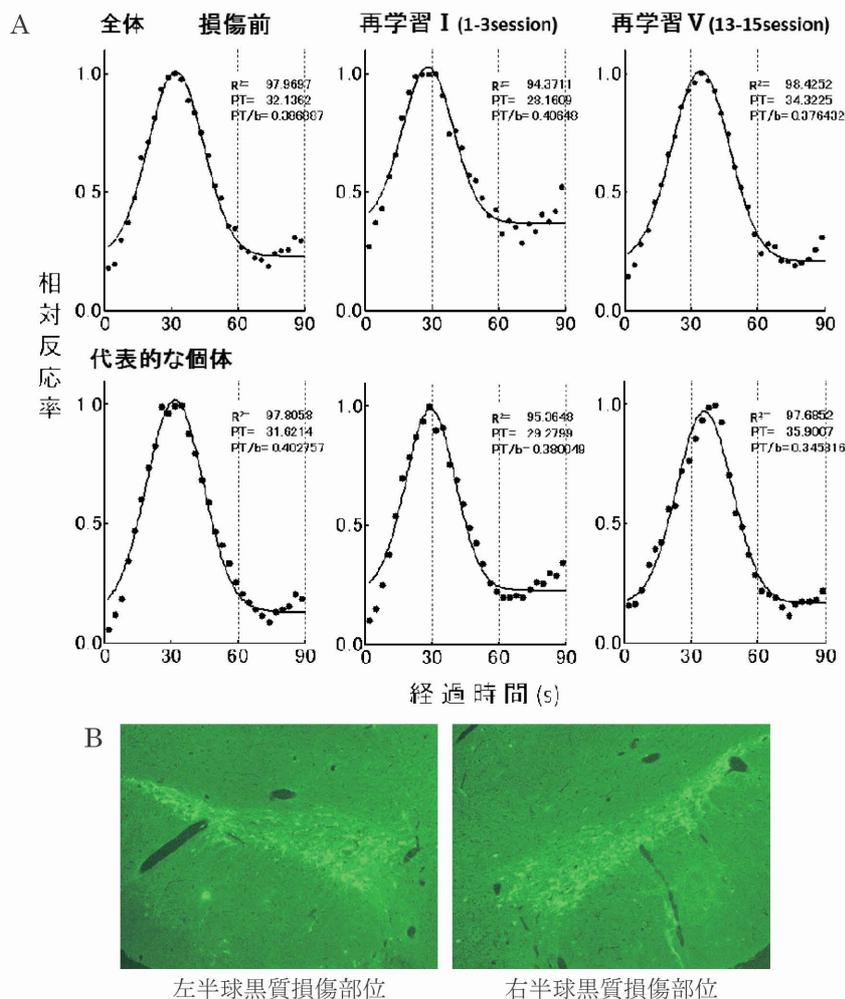


Figure 4. 偽損傷群のピーク課題の成績 (上：全体平均，下：代表的な個体) と免疫染色の結果。

- (A) ピーク課題の成績は3秒ごとの反応数を算出し最高値を1とした相対値によって示している。各グラフの右上の数值は、 R^2 ：ピーク曲線の説明率，PT：最も反応の多かった時間，PT/b：ピーク曲線の鋭度を示している。
- (B) Aで示した代表的な個体の免疫染色の結果を示している。それぞれ左右半球で見られた黒質のチロシン水酸化酵素が蛍光発色している部分である。

抗体, Lot No. : NG1723896, 濃度 1 : 500, CHEMICON社製) を含むブロッキング液を滴下し, 約2晩4℃下に置いた。次に, 一次抗体を含むブロッキング液を除去し, PBSの入った染色ビンの中に入れて洗浄を行なった(3分×3回)。洗浄後, 二次抗体(ヤギ抗ウサギIgG抗体, Lot No. : 111-225-144, 濃度 1 : 500, ジャクソン社製) を含むブロッキング液を滴下し, 1~2時間室温に置いた。最後に, 二次抗体を含むブロッキング液を除去し, PBSで洗浄した後(3分×3回), カバーガラスを被せた。作製したスライドガラスは蛍光顕微鏡(BX-51 OLYMPUS社製(顕微鏡カメラ: DP20 同社製))を用いて, 損傷の確認を行なった。

4. 課題の反応分布の分析

各セッションのプロープ試行において, 試行開始から3-s bin(3秒間隔の区間)で反応度数を求め, 縦軸に反応度数, 横軸に時間をとって反応分布を求めた。次に, 各セッションで最大反応率が1になるように縦軸を相対化し, 相対反応分布を求めた。この相対反応分布に対して, 市販のソフトウェア(MATLAB ver. 7, The MathWorks社製)を用い, 以下の正規分布の式を当てはめる事によって回帰曲線を求めた。

$$y = y_0 + a^* e^{-0.5 \left(\frac{x-x_0}{b} \right)^2}$$

ここでの x と y はそれぞれ時間(各binの階級値)と相対反応率を示し, x_0, y_0, a, b はそれぞれ

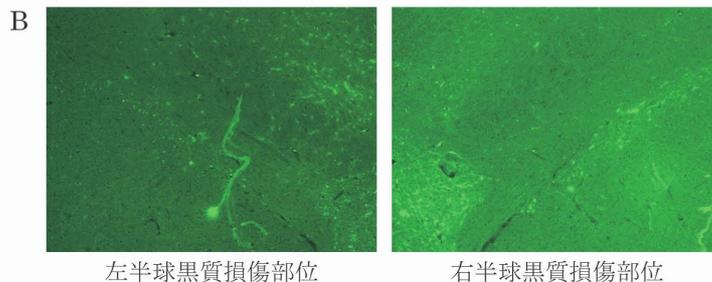
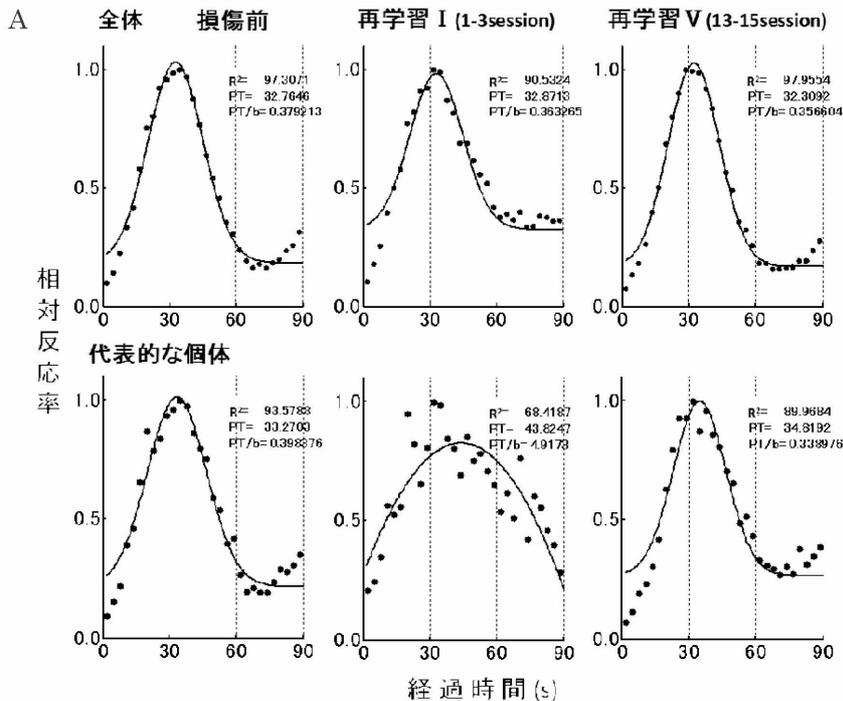


Figure 5. 損傷群のピーク課題の成績(上: 全体平均, 下: 代表的な個体)と免疫染色の結果。

- (A) ピーク課題の成績は3秒ごとの反応数を算出し最高値を1とした相対値によって示している。各グラフの右上の数值は, R²: ピーク曲線の説明率, PT: 最も反応の多かった時間, PT/b: ピーク曲線の鋭度を示している。
- (B) Aで示した代表的な個体の免疫染色の結果を示している。それぞれ左右半球で見られた黒質のチロシン水酸化酵素が蛍光発色している部分である。

れ回帰曲線の頂点、切片、頂点の高さ、標準偏差の推定値を表している。この回帰曲線によって算出された決定係数をパーセントで表した値をピーク曲線の説明率 (R^2)、 x_0 をピーク時間 (PT)、標準偏差 b を x_0 で割ったもの (b/x_0) を鋭度 (PT/b) とした。

5. 統計分析

統計分析にはPASW Statistics 18を用い、群 (損傷・偽損傷・損傷なし) × ブロック (損傷手術前・手術後1・手術後2・手術後3・手術後4・手術後5, 1ブロック=3セッション) × プロブ試行中の総反応数またはピーク時間に対してANOVAを行なった。

結果

1. ピーク曲線について

Figure 3Aに損傷なし群の全体平均のピーク曲線と、損傷なし群の代表的な個体のピーク曲線を示した。縦軸は相対反応率、横軸は経過時間を示しており、それぞれの図は損傷手術前、手術後再学習開始時、再学習終了時の3セッションをそれぞれ平均したものを示している。また、Figure 3Bに免疫染色の結果として代表的な個体のピーク曲線を示した被験体のものを掲載している。損傷なし群においては損傷手術を行っていないので、免疫染色の結果においても黒質部分が明るく発光している事が確認され、課題の成績は終始安定していた。

Figure 4Aに偽損傷群の全体平均のピーク曲線と偽損傷群の代表的な個体のピーク曲線を示した。縦軸、横軸はそれぞれFigure 3Aと同様である。またFigure 4Bの免疫染色の結果についても代表的な個体として掲載した被験体のものを載せており、偽損傷の個体も損傷しなかった個体と同様に黒質部分が明るく発光している事が確認出来る。課題成績については、損傷手術前後で大きな変化は見られなかった。

Figure 5Aに損傷群の全体平均のピーク曲線と、個体のピーク曲線を示した。損傷手術後の全体平均では、損傷なし群や偽損傷群と同様に損傷

手術前後で課題成績に変化は見られないが、個体間でばらつきが見られ、成績が悪くなる個体と手術前後で成績に変化が見られない個体とに分かれた。Figure 5Aの下に示した図が課題成績が悪くなった代表的な個体であり、この個体の免疫染色の結果をFigure 5Bに掲載している。この個体は、損傷前と比較して損傷後の再学習Iにおいてピーク曲線の説明率が68.42に下がり、ピーク時間についても損傷前は33.27秒であったのに対し、再学習Iでは43.82秒となっており、課題の成績が悪くなっていた。

免疫染色の結果、損傷なし群や偽損傷群の被験体で見られた黒質部分の発光が、この個体では確認することが出来なかった。しかし、成績が悪かったにも関わらず課題を連続して行なううちに成績が回復し、最終的には手術前の課題成績と同様のピークを示した。また、損傷群の6匹のうち、全ての被験体において黒質のチロシン水酸化酵素がほぼ消失していたにも関わらず、学習成績の低下はその中の2匹のみで見られた。

2. ピーク課題中の総反応数について

Figure 6に、ピーク課題中の総反応数を示した。縦軸は総反応回数を示し、横軸は手術直前と、再学習1～5の6ブロックであり、1ブロックは3セッションで構成されている。結果、損傷群において、全体的に損傷なし群よりも総反応数が少なかった。また、損傷群は手術直前3セッションと比較して、再学習初めの3セッションの総反応数が大きく減少した。しかしその後セッションを重ねていくにつれて反応数は増加し、再学習の最後3セッションでは手術直前3セッションとほぼ同様の反応数を示した。ところが、これらの結果について分散分析を行なったところ、群×ブロックの有意な交互作用は見られず ($F(10,45)=0.5, n.s.$)、それぞれの主効果も認められなかった [群: ($F(2,9)=0.49, n.s.$)、ブロック: ($F(5,45)=1.58, n.s.$)]。

3. ピーク時間について

Figure 7に、課題中のピーク時間の推移を示した。縦軸はピーク時間 (秒) を示し、横軸は総反

応数と同様に、手術直前と、再学習 1～5 の 6 ブロックを表している。ピーク時間については、再学習初めのブロックにおいて偽損傷群のピーク時間が早くなり、再学習を進めていくにつれてピーク時間が遅くなっていった。

それに対し、損傷群は損傷なし群と類似したピーク時間の推移を示し、手術前後において大きなピーク時間の変化は見られなかった。これらの結果について、分散分析を行なったところ、群×ブロックの交互作用は見られず ($F(10,45)=1.75, n.s.$)、それぞれの主効果も認められなかった [群: ($F(2,9)=0.56, n.s.$)、ブロック: ($F(5,45)=0.48, n.s.$)]。

考 察

本研究では、黒質-線条体系のドーパミンが時間知覚の情報処理モデルの時計部に与える効果を検討した。被験体には成体期に黒質のドーパミンを損傷したラットを用い、時間知覚課題の一つであるピーク法を行なった。

実験の結果、黒質損傷後において、損傷群の総反応数はやや減少したが、セッションを重ねていくと回復するという結果になった (Figure 6)。また、ピーク時間については、損傷群よりも偽損傷群の方が、手術後の再学習において課題時間である30秒よりも早い時にピークを示した (Figure 7)。また各群のピーク曲線を比較したと

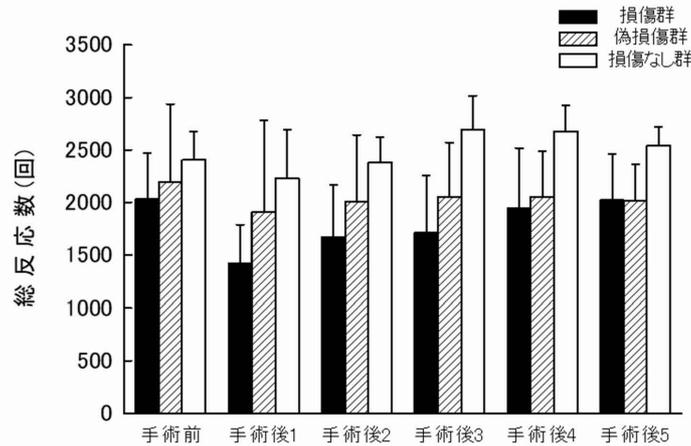


Figure 6. PI試行中の総反応数 (±SE).

各ブロックは3セッション毎の平均を示したものである。損傷群は手術後1のブロックにおいて、他の二群よりも反応数が減少したが、セッションを重ねた結果反応数は回復した。

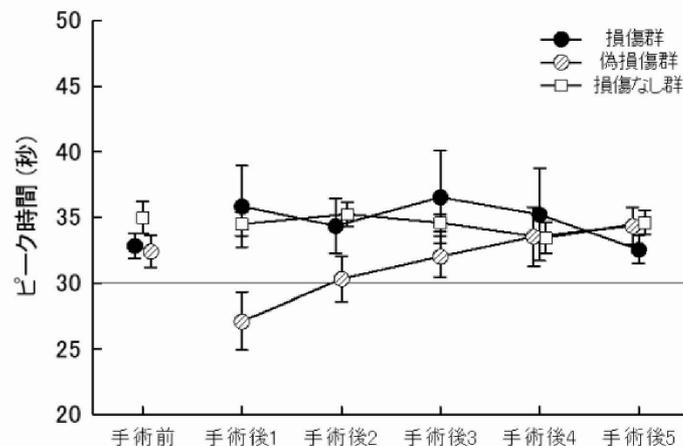


Figure 7. 課題中のピーク時間の推移 (±SE).

各ブロックは3セッション毎の平均を示したものである。偽損傷群において手術後にピーク時間が早くなったが、損傷群は手術前後で違いは見られなかった。

ころ、損傷なし群と偽損傷群は手術前後において課題成績に変化は見られなかった (Figure 3A, 4A)。しかし、損傷群は全体平均を見ると手術前後において課題成績に変化が見られないが、個体間でばらつきがあり、成績が悪くなる個体と変わらない個体とに分かれた (Figure 5A)。また、損傷手術後に課題成績が悪くなった個体についても、セッションを重ねると成績は向上した。

成体期のラットは、新生仔期のラットと比較すると脳重が大きく変化するという報告はない為、それ以上加齢とともに脳が成長しないと考えられる。よって、成体期に黒質一線条体系のドーパミン機能を損傷すると、その機能は失われたままになると推測される。黒質一線条体系のドーパミンニューロンが損失されるという事は、時間知覚の情報処理モデルにおける時計部の機能が欠損する事になる。しかし、本研究の結果では課題の成績低下が見られず、さらにセッションを重ねた結果、課題成績が向上した。これらの理由として、課題を繰り返す事で学習効果が見られた可能性が考えられる。しかし、本研究では課題成績が悪かった被験体数が少なかった為、この結果についてはさらに検討する必要があるといえる。

本研究で用いた被験体の損傷効果の持続性については、損傷手術後において課題への総反応数が1～3ブロックでは低下しており、4ブロックから増加していたことから (Figure 7)、回復期間も含めて約20日間程度で損傷効果が消失した可能性がある。また別の可能性として、免疫染色による損傷確認の結果、損傷群の被験体の中にはチロシン水酸化酵素が完全に損傷されておらず、わずかに確認出来た個体も見られた。よって、本研究での損傷手術の正確性は決して高かったとは言えないため、黒質を十分に損傷できなかった可能性があることも考慮しなければならない。損傷効果は、課題終了後の被験体の脳を摘出し、染色して確認する事で初めて結果が確認できるため、損傷効果が十分に確認出来る個体を損傷群として分析する必要があるといえる。

以上のことから、黒質一線条体系のドーパミンと時間知覚の情報処理モデルにおける時計部との関連は本研究の結果からは明らかにすることが出

来なかった。本実験で用いた被験体は、損傷前に課題を経験していたため、その影響が損傷手術後にも見られた可能性が考えられる。また、先に述べたように、損傷の効果が時間経過につれて消失した可能性もある。よって今後の課題として、ピーク法が未経験である状態で成体期に黒質を損傷したラットを用いて実験を行ない、本研究の結果と比較検討する必要がある。また、黒質の損傷度合いを定量化し、課題成績の結果と対応させて検討を行なう事で、黒質一線条体系のドーパミンと時間知覚との関連について言及する事が出来ると考えられる。

結 論

本研究では黒質一線条体系のドーパミンと時間知覚の情報処理モデルにおける時計部との直接的な関連を明らかにすることを目的として実験を行なった。実験の結果、損傷群の一部の個体において課題成績が低下したが、セッションを重ねた結果、成績が回復した。しかし、本研究で課題成績の低下が見られた被験体数が少なかった為、この結果についてはさらに追加実験をする必要がある。本研究の結果から、黒質一線条体系のドーパミンと時間知覚の関連性を明確にすることは出来なかった。しかし今後の検討として、損傷手術の正確性を高める事や損傷手術前にピーク法を学習していない被験体を用いて実験を行なう事で、黒質一線条体系のドーパミンと時間知覚との関連を明らかにすることが出来ると考えられる。

謝 辞

本研究の一部は広島大学大学院総合科学研究科総合科学推進プロジェクト及び日本学術振興会科学研究費補助金の補助を受けた。記して感謝の意を表する。

引用文献

- Catania, C. A. (1970). Reinforcement schedules and psychophysical judgments: a study of some temporal properties of behavior. In W.N. Schoenfeld, *The Theory of Reinforcement Schedules*, Appleton-Century-Crofts, New York, 1-42.
- Cheng, R., MacDonald, C. J., & Meck, W. H. (2006). Differential effects of cocaine and ketamine on time estimation: Implications for neurobiological models of interval timing. *Pharmacology, Biochemistry, & Behavior*, **85**, 114-122.
- Church, R. M., & Deluty, M. Z. (1977). Bisection of temporal intervals. *Journal of Experimental Psychology: Animal Behavior Processes*, **3**, 216-228.
- Cooper, J. R., Bloom, F. E., & Roth, R. H. (2003). *The Biochemical Basis of Neuropharmacology*. Oxford University Press, pp. 225-229.
- Gibbon, J., Church, R. M., & Meck, W. H. (1984). Scalar timing in memory. *Annals of the New York Academy of Sciences*, **423**, 52-77.
- Gingrich, J. A., Caron, M. G., (1993). Recent advances in the molecular biology of dopamine receptors. *Annual Review of Neuroscience*, **16**, 299-321.
- Matell, M. S., Bateson, M., & Meck, W. H. (2006). Single-trials analyses demonstrate that increases in clockspeed contribute to the methamphetamine-induced horizontal shifts in peak-interval timing functions. *Psychopharmacology*, **188**, 201-212.
- Meck, W. H. (1996). Neuropharmacology of timing and time perception. *Cognitive Brain Research*, **3**, 227-242.
- Meck, W. H. (2006). Neuroanatomical localization of an internal clock: A functional link between mesolimbic, nigrostriatal, and mesocortical dopaminergic systems. *Brain Research*, **1109**, 93-107.
- Paxinos, G., & Watson, G. (1997). *The rat brain in stereotaxic coordinates*. New York: Academic Press.
- 坂田省吾 (2003). 時間弁別の行動特性と脳の情報処理モデル. *生理心理学と精神生理学*, 21(1), 39-48.
- Sokoloff, P., Schwartz, J.-C. (1995). Novel dopamine receptors half a decade later. *Trends in Pharmacological Sciences*, **16**, 270-275.