

氏名(本籍)	ふるかわ 古川	さとし 聡	(東京都)
学位の種類	学術博士		
学位記番号	博乙第563号		
学位授与年月日	平成2年1月31日		
学位授与の要件	学位規則第5条第2項該当		
審査研究科	心理学研究科		
学位論文題目	作業記憶に関する生理心理学的研究		
主査	筑波大学教授	學術博士	岩崎庸男
副査	筑波大学教授	文學博士	藤田統
副査	筑波大学助教授	教育學博士	太田信夫
副査	筑波大学教授		谷村裕
副査	筑波大学教授	醫學博士	池上晴夫
副査	筑波大学助教授		長洲南海男

## 論文の要旨

近年の動物の記憶研究において、従来の短期記憶と長期記憶という分類とは別に、作業記録 (working memory) と参照記憶 (reference memory) という分類が導入されるようになり、動物の記憶研究に新しい展開がみられるようになった。作業記憶とは、課題解決に必要な情報がある試行内のみには有効でない記憶であり、一方参照記憶とは、課題解決を行う上で何試行にもわたって有効であり、かつ不変である情報の記憶であると定義される。これまでの多くの記憶研究における学習課題 (たとえば、回避学習や弁別学習) では、正反対が常に一定であり、ここには作業記憶は要求されずに参照記憶のみで課題解決が可能であった。作業記憶では、ある試行で与えられた情報を、その試行が終るまで保持しておかなければならず、またその記憶内容が次の試行における情報の記憶に干渉するのを防ぐために、その試行の終了とともに記憶内容をリセットする必要がある。すなわち、ヒトを含めた動物がその環境や環境変化に柔軟に適応していくためには、参照記憶のみならず、作業記憶の果す役割が大きいといわざるをえない。

そこで、本研究では、主として作業記憶の性質と中枢メカニズムを探るために、行動学的、薬理学的、および神経学的手法を用いた16の実験を行った。

本研究で用いた主たる学習課題は、T型迷路における遅延見本合わせ (delayed matching to sample) と遅延非見本合わせ (delayed nonmatching to sample) 課題である。これらの課題は、各試行が見本走行と選択走行からなる。見本走行では、ラットは2つの目標箱のうち実験者がランダムに選択した一方の目標箱のみに入ることができ、そこで報酬 (餌) を得ることができる。そして遅延時間を

おいた後の選択走行では、左右いずれの側の目標箱にも入れることができるが、見本走行で入った目標箱を選択すると報酬が得られる課題が遅延見本合わせ課題、見本走行で入ったのと反対側の目標箱を選択すると報酬が得られる課題が遅延非見本合わせ課題である。したがって、これらの課題を正しく遂行するためには、見本走行で入った側と同じ側あるいは反対側の目標箱を選択すると報酬が得られるという実験手続きに関する情報の記憶（参照記憶）と、直前の見本走行ではいずれの側に入ったのかという情報の記憶（作業記憶）が必要となる。本研究では、1日に複数の試行（6ないし10試行）を課したので、参照記憶の内容は一定であるが、作業記憶の内容は試行ごとに変化するという特徴を持ち、このことが従来の記憶研究における学習課題と異なっている点である。なお、用いた被験体はすべて成体の雄ラットである。

#### （1）行動学的検討（実験1～7）

本節では、ラットの作業記憶を測定するための行動的な基礎データを得ることを目的とした。

まず、実験装置の問題として、廊下式T型迷路と高架式T型迷路での遅延非見本合わせ反応を比較した場合、どちらの装置での反応の方が成績が良いかという点を検討した。これは、作業記憶を測定するもう1つの有力な装置である放射状迷路は、高架式の方が廊下式よりも成績が良いということが知られているが、遅延反応の実験では放射状迷路の実験と異なって1日に数試行行うので、改めて検討する必要がある問題である。またこの実験では遅延時間を徐々に延長しながら訓練した場合、どの程度の遅延時間までラットが記憶できるかという点もあわせて検討した。その結果、①高架式T型迷路よりも廊下式T型迷路における方が成績が良い。②徐々に遅延時間を延長しながら訓練すると、いずれの装置においても2,400秒間という長い遅延時間でもラットは記憶を保持することができるということが明らかになった。高架式よりも廊下式の方が成績が良いという結果は、この課題では1日に数試行行うので、手がかり刺激の多い高架式迷路では、かえって試行間での干渉作用が生ずる可能性を示唆している。

次に、遅延見本合わせ課題と遅延非見本合わせ課題の成績の比較を行った。この実験および以下の実験では、装置は廊下式T型迷路である。両課題の習得過程を比較すると、明らかに遅延見本合わせ課題よりも遅延非見本合わせ課題の方が、習得が容易であった。これは、ラットが生得的に有している自発的交替行動あるいは移行選択（win-shift）傾向の表れであると思われる。

さらに、試行間間隔を3分にした場合と20分にした場合の成績を比較したところ、明らかに20分の場合の方が成績が良かった。すなわち、作業記憶は試行間間隔が短いと干渉されやすいと考えられる。この結果から以下の実験では、試行間間隔は20分とした。

#### （2）薬理的検討（実験8～13）

本節では、作業記憶の中枢メカニズムを探るために、薬理的な検討を行うことを目的とした。

まず、コリン受容体遮断薬であるスコポラミンの作用を検討した結果、スコポラミンは遅延見本合わせ反応および遅延非見本合わせ反応の両者に明らかな阻害作用を示した。しかし、阻害の程度は遅延見本合わせ反応の方が遅延非見本合わせ反応よりも大きかった。以上の結果は、スコポラミンは作業記憶のみならず参照記憶に対しても阻害作用を及ぼすことを示唆している。なお、脳に移

行しないメチルスコボラミンは何らの作用も示さなかったので、スコボラミンの阻害作用は、中枢性の作用であると考えられる。

さらに、脳内コリン系の受容体数を薬理的に減少された時の遅延非見本合わせ反応の成績を調べた。コリン受容体数を減少させるために、コリンエステラーゼ阻害薬（フィズスチグミン）を浸透圧ミニポンプによって持続的に7日間皮下投与した。その結果、脳の受容体数は明らかに減少した。また同時に遅延非見本合わせ反応も阻害され、阻害の程度は遅延時間の延長に伴って大きくなることが認められた。したがって、脳内コリン系は作業記憶に重要な役割を演じていることが示唆された。

### （3）神経学的検討（実験14～16）

本節では、古くから記憶との関連が示唆されている大脳辺縁系が、作業記憶にどのように関与しているのかという点を検討することを目的とした。

具体的には、海馬、扁桃体、中隔、あるいは尾状核（前部、後部）をそれぞれ損傷したラットに遅延見本合わせ反応あるいは遅延非見本合わせ反応を訓練し、その成績をみた。その結果、中隔および海馬損傷によって遅延見本合わせ反応あるいは遅延非見本合わせ反応が著しく阻害された。この阻害効果は、遅延時間の短い場合にも認められたので、中隔－海馬系は作業記憶のみならず参照記憶にも関与していると考えられる。また尾状核前部の損傷によってもある程度阻害効果が認められたので、この部位も中隔－海馬系の働きを修飾する機能を担っていると思われる。

## 審 査 の 要 旨

従来の記憶研究では、主として試行間にわたって有効な情報の記憶（参照記憶）が研究対象になっていたのに対して、本研究では試行内にしか有効でない情報の記憶（作業記憶）に焦点を当てたところに特色がある。作業記憶は試行ごとにその内容を異にするので、試行の間中保持されかつ試行終了とともにリセットされる必要があるため、参照記憶に比べて極めて柔軟な心理過程を要求すると考えられる。その意味で、近年老年性痴呆の研究などにおいてこの作業記憶への学問的関心が集まるようになっており、本研究のテーマは優れて今日的な意義を持っているといえよう。

本研究は、ラットを用いて作業記憶を測定するための学習課題として遅延見本合わせ課題と遅延非見本合わせ課題を開発し、それらの実験方法を詳細に吟味して、ラットの作業記憶を測定する標準的な方法を確立した。これは、今後ますます盛んになるとされるこの種の研究への基礎データを提供するという点で意味深いといえる。また本研究では、遅延見本合わせ反応や遅延非見本合わせ反応の中枢メカニズムを薬理的、および神経学的に検討し、中隔－海馬系を中心としたコリン作動系が重要な役割を演じていることを明らかにした。とくに脳内コリン受容体が作業記憶に関与していることを、同一の個体を用いてその行動的指標と生化学的指標を捉えることによって示唆した知見は、これまで類がなく本論文の貴重な成果である。

本論文では、行動学的、薬理的、および神経学的な実験を包括的に行ったこともあり、個々の実験、とくに薬理的検討とその考察に関してや、緻密でないところも見受けられるが、これは作

業記憶の研究がその諸に就いたばかりという現在の学問的段階では、許容しうる範囲であるといえる。

以上、本論文はテーマや方法に独創性を持ち、かつ新しい知見を含むものとして学問的意義は大きく、心理学やその隣接領域の分野に貢献しうると考えられ、博士論文として十分評価できる論文である。

よって、著者は学術博士の学位を受けるに十分な資格を有するものと認める。