

## ラットの作業記憶研究の最近の動向<sup>1</sup>

筑波大学大学院 (博) 心理学研究科 古川 聡

筑波大学心理学系 岩崎 庸男

Recent advances in the studies of working memory in rats.

Satoshi Furukawa and Tsuneo Iwasaki (*Institute of Psychology, University of Tsukuba, Ibaraki 305, Japan*)

In this review, the advantage of introducing the "working memory" concept into the study of animal memory is discussed. The working memory, especially in rodents, can be measured in such spatial tasks as spontaneous alternation, delayed alternation learning, delayed matching and non-matching to sample responses in the T-maze, and radial-arm maze task, although their characteristics are somewhat different from one another. The lesion studies have shown that the septo-hippocampal system and the basal forebrain area are involved in the spatial working memory. Furthermore, the working memory is impaired under scopolamine, a cholinergic antagonist, whereas it is facilitated by physostigmine, a cholinomimetic. The drugs which do not pass the blood-brain barrier, however, fail to affect the working memory. Therefore, the activity of the central cholinergic system is essential to subserve the working memory. Moreover, the catecholaminergic system is recently suggested to play some modulatory role in the working memory. In addition to these basic studies, it is pointed out that more attention should be focused on the gerontological application, because the senile dementia has been reported to accompany deficits in the working memory.

Key words : working memory, reference memory, spontaneous alternation, delayed alternation, delayed matching to sample, lesion study, pharmacological study, rats.

動物を被験体とする近年の記憶研究を概観した時、短期記憶と長期記憶という古典的な分類にとどまらず、ヒトの記憶の認知的アプローチを動物の場合にも援用し、より認知的な視点に立った記述、解釈、そして中枢メカニズムの解明へと向かう流れが認められる。その大きな流れのひとつが、記憶を作業記憶と参照記憶という2つに分類して研究しようとするものであり、これまでに多くの知見が得られている。そこでここでは、動物、とくにラットとマウスを被験体とする空間的な作業記憶研究を中心として、

神経学的、薬理学的な研究結果と老年学的・行動奇形学的研究結果を概観する。

### 1 作業記憶とは

#### 1-1 作業記憶と参照記憶

従来の記憶研究は、主として短期記憶 (short-term memory; STM) と長期記憶 (long-term memory; LTM) という区分に従って研究が進められてきた。この区分は、記銘された情報がどの程度記憶貯蔵庫内に保持されるか、という時間的な側面からなされたものであるのに対して、Honig (1978) が提唱した作業記憶 (working memory) と参照記憶 (reference memory) という概念は、記銘された情報の果たす機

1 本研究の一部は、文部省科学研究費 (一般研究 C, 61510030, 代表者: 岩崎庸男) の援助を受けている。

能的な面を重視した分類といえる。Honig (1978)によると、作業記憶とは、課題解決に必要な刺激情報が実験のある1試行のみにしか有効でない記憶であるのに対して、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、かつ不変な情報の記憶をさす。したがって、与えられた課題を効率よく遂行するためには、正反応が実験中常に一定である課題（たとえば、受動的回避課題、一方向・二方向能動的回避課題、左右弁別課題など）では参照記憶のみが必要であり、正しい解決方法が試行毎に変化するような課題（たとえば、遅延交替課題、遅延見本合わせ課題など）では、参照記憶だけでなく作業記憶もまた必要不可欠である。

STMとLTMという記憶の分類と、作業記憶と参照記憶という分類にはどのような差異があるのだろうか。第1に、STM・LTMという区分は保持される時間的長さの違いのみに基づいていることから、行動そのものへの積極的な関与を含むものではない。しかし、動物は情報の処理を未来に向かって予測的 (prospective) に行っているという報告 (Grant, 1982; Honig & Thompson, 1982) もあり、過去に生じた事象を回顧的 (retrospective) にのみ記憶しているのではなく、次に何をなすべきかという行動の予測を記憶しているのである。このように行動への記憶の積極的な関与を意味するうえで、作業記憶と参照記憶という分類が有用である。第2の点は、STMが固定 (consolidation) されることによってLTMに移行するという時間的關係は作業記憶と参照記憶の間にはなく、その機能的差異にのみ着目した概念であることである。このことは、Tulving (1972) が提唱したエピソード記憶と意味記憶の概念と同様である。第3の点は、作業記憶の保持される時間からの指摘である。作業記憶はSTMに、参照記憶はLTMにそれぞれ対応すると考える研究者も多いが、本論文で述べるように、実際には空間記憶課題における作業記憶の保持時間は非常に長く、数十分から時には数時間に及ぶこともあり、保持時間からみて作業記憶はSTMに対応するとはいい難い。

## 1-2. 作業記憶測定法

サルやハトを被験体とした作業記憶の研究は、オペラント箱内での視覚刺激の見本合わせを課した報告が主であり、そこでの作業記憶はいわば非空間的な作業記憶といえる。これに対し、ラットやマウスでは、視覚刺激のみを弁別刺激とする課題は習得それ自体が困難であることから、空間的な場所の弁別による課題が主に用いられている。これは、空間的

作業記憶といえるものである。この節では、空間的な作業記憶を測定するための課題を取り上げ、それぞれの特質について述べる。

**1-2-1 自発的交替行動** 自発的交替行動 (spontaneous alternation) とは、T型迷路のような条件の等しい左右の2選択場面において選択を繰り返して行わせると、右左右左というように試行毎に選択反応を交替させる現象で、Tolman (1925) によって報告された。選択がランダムになされるのであれば、試行毎の交替率は50%になるはずであるが、実際にはかなりの高率で交替行動が生じる (Dember & Fowler, 1958)。Robertsら (1962) が指摘しているようにこの現象には記憶が重要な役割を担っているにせよ、次節の遅延交替課題とは異なって、試行毎に選択を交替させなければならないというような制約はなく、選択は報酬の有無と関係はない。したがって、自発的交替行動には作業記憶、あるいはそれと類似したプロセスが関与していることは確かであるが、参照記憶を必要とする行動とはいえない。

**1-2-2 遅延交替課題** 自発的交替行動とは異なって、T型迷路における遅延交替課題 (delayed alternation) では、直前の試行で選択した目標箱とは反対の目標箱を選択しなければ報酬を得ることができないので、この強化の随伴性が参照記憶として機能する。試行間に遅延時間が挿入されると、直前の試行でどちらの側で報酬を得たかを正しく記憶しておくことが必要になり、これが作業記憶である。先行研究の結果、遅延時間の延長とともに交替率 (正選択率) が低下することが明らかになっているが、2~3時間の遅延においても反応の交替が可能である (Petrinovich & Bolles, 1957) という報告もある。

**1-2-3 遅延見本合わせおよび非見本合わせ課題** Maki (1984) も指摘しているように、作業記憶の研究に最も適している課題は遅延見本合わせ (delayed matching to sample; DMTS) である。これは、見本刺激の提示後、ある遅延時間において見本刺激を含む選択刺激が同時に提示され、見本刺激と同じ刺激を選択した場合を正選択とする課題である。したがって、見本刺激が何であったのかを記憶しておくことが必要になり、これが遅延見本合わせ課題の作業記憶となる。参照記憶は、見本刺激と同じ刺激を選択するという解決方略に関する記憶である。Roberts (1974) は、この手続きをラットの迷路学習事態に応用した。ここでの1試行は見本走行と選択走行からなり、見本走行ではT型迷路の左右いずれか一方の目標箱にのみ入ることができ、その先端まで行くと報酬が与えられる。遅延時間の後選択

走行に移り、見本走行と同じ目標箱を選択した場合を正選択とするのが遅延見本合わせ、反対側を選択した場合を正選択とするのが遅延非見本合わせ (delayed non-matching to sample; DNMTS) という。

これらの課題の有用性として、第1に遅延交替課題などがいわゆる系列学習に近い課題であるのに対し、強化の随伴性が直前の見本走行にのみ依存していることから、作業記憶の概念に最も近い形の記憶を測定できること、第2に、ラット等が生来的に持っている自発的交替行動という反応方略そのものの影響を成績から分離できること、第3に、遅延交替課題とは異なり試行間隔と遅延時間を区別することができ、試行間の干渉効果を除外できることがあげられる。

**1-2-4 放射状迷路課題** OltonとSamuelson (1976)の考案した放射状迷路課題は空間記憶の研究を飛躍的に進歩させた。この課題における作業記憶とは、その日の試行においてどのアームをすでに選択したかという記憶であり、参照記憶とは、課題の遂行方法および装置の周囲の環境刺激の記憶である。しかしながら、すべてのアームの先端にある餌を取らせる通常の手続きでは作業記憶と参照記憶を明確に分離することは難しい(岩崎, 1985)。そこで、8方向放射状迷路での第4選択終了後に遅延時間を挿入する方法 (Beatty & Shavalia, 1980) や、あらかじめ定められたアームにのみ報酬を置く方法 (Jarrard, 1980) などが用いられる。これらの手続きによる報告は、岩崎らの総説 (平賀・岩崎, 1983; 岩崎, 1985; 岩崎・平賀, 1982; 岩崎・益田・平賀, 1981) に詳しい。

## 2 作業記憶研究の動向

本節では、作業記憶の研究に用いられている課題の中から、自発的交替行動、遅延交替課題、遅延見本合わせおよび非見本合わせ課題に関する報告を概観し、研究の動向を探る。

### 2-1 神経学的研究

記憶の中枢メカニズムを探るうえで、損傷法は非常に有効な手段となる。これまでの報告により、大脳辺縁系の中でもとりわけ中隔や海馬が記憶と深く関わっていることが明らかになっている (Olton, 1982, 1983; Rawlins, 1985)。ここでは、はじめに中隔-海馬系の損傷報告に焦点を当て、次に、近年注目されつつある前脳基底部 (basal forebrain) 損傷に関する報告を概観する。

**2-1-1 中隔-海馬系損傷による効果** 中隔-海馬系を損傷すると、すべての作業記憶課題の成績が低下する。DouglasとIsaacson (1964)は、吸引および電気凝固法で海馬を損傷すると、自発的交替行動が低下することを明らかにした。またThomas (1979)の報告では、T型迷路において、交替反応に対してのみ報酬を与える群 (RRC群) といずれの目標箱を選択しても報酬が得られる群 (Spon群) を設定し、背側後部中隔損傷の効果を検討した。結果はいずれの群とも損傷によって顕著に交替反応が低下し、ThomasとBrito (1980)と同じく、RRC群ではテストの反復とともに回復したが、Spon群では何ら回復する兆しは見られなかった。RRC群は遅延交替課題と、Spon群は自発的交替行動の測定とそれぞれ同じ手続きであり、後述するように遅延交替課題の成績は損傷後の時間経過とともに回復するのに対して、自発的交替行動は損傷後の回復を明らかにした報告は少ない。自発的交替行動には参照記憶が関与していないので、損傷後の回復は参照記憶、あるいは参照記憶と作業記憶の機能的関連という側面に生ずると考えられる。

遅延交替課題の正選択率が損傷後の時間経過によって回復したとする報告に、RamirezとStein (1984)、ThomasとBrito (1980)、Thomasら (1980)がある。RamirezとStein (1984)は、交替反応を訓練した後に嗅内皮質を損傷し、80%以上の交替反応が3日間連続するという基準までテストした。その結果、一側の嗅内皮質を損傷しても交替反応には影響がなかったが、両側の損傷では重篤な障害が見られた。しかし、30日間テストを繰り返すと再び基準を達成することができた。同様に、Thomasら (1980)は、内側中隔を電気凝固した群と帯状束をナイフカットした群、および内側中隔と帯状束の両方を処置した群を設けて遅延交替反応の保持に及ぼす効果を調べた。結果は帯状束のナイフカットは効果を持たず、内側中隔損傷は交替反応に明らかな阻害効果をもたらしたが、テストの反復により徐々に回復した。ただし、統制群のレベルまで回復することはなかった。したがって、中隔-海馬系を損傷すると遅延交替課題の成績は低下するが、その後徐々に回復することから、ThomasとBrito (1980)は、交替反応の機能的回復は内側前頭皮質から中隔、帯状束を経由して嗅内皮質に至る経路に依存するという仮説を提唱している。しかも、回復の程度は、課題の困難度と損傷の位置との交互作用によるものである。

遅延見本合わせ・非見本合わせ課題を用いた報告は、その大部分が損傷法を用いたものであり、詳細

な報告がなされている。岩崎ら (1987) は、両遅延反応課題の習得後に背側海馬を電気凝固破壊し、5, 20, 80, 320, 1280秒の5種類の遅延時間をランダムな順序で挿入して10日間のテストを行った。その結果、遅延見本合わせも非見本合わせ反応も損傷によって著しい正選択率の低下を引き起こしたが、両者の間には統計的な差はなかった。しかも、遅延時間が5または20秒という短い場合には50%ランダムレベルよりも有意に高い成績を示したことから、海馬損傷後もある程度は作業記憶が保持されるといえる。テストの前半と後半の成績を比較したところ、明らかな成績の回復が認められた。さらに、遅延見本合わせおよび非見本合わせ反応を指標とした報告により内側中隔 (Hepler et al, 1985; Rawlins & Olton, 1982), 背側後部中隔 (Stanton et al, 1984; Thomas & Spafford, 1984), および嗅内皮質 (Scheff & Cotman, 1977) の損傷後の保持成績が、時間経過とともに回復することが報告されている。この回復は、遅延交替課題の場合と同様である。

カイニン酸を海馬のCA3に微量投与すると、錐体細胞のみを破壊するが通過する線維には影響がないこと (Nadler & Cuthbertson, 1980; Olney et al, 1979), バリウムを前処置すると扁桃体や海馬体へ影響が波及することを防げること (Clifford et al, 1982; Jarrard, 1983) が知られている。この方法を用いた Handermann と Olton (1981), Handermann ら (1983), Kesslak と Gage (1986) は、遅延非見本合わせ反応の保持成績に及ぼす海馬CA3の選択的損傷の効果を検討し、ともに損傷によって明らかな正選択率の低下が見られたが、その後徐々に回復することを報告している。

このように、中隔一海馬系を部分的に損傷した場合、顕著な行動的阻害効果が現われこれが時間とともに回復することが、遅延交替課題、遅延見本合わせおよび非見本合わせ課題で明らかにされている。この機能的回復の原因は未だ明確ではないが、いくつかの可能性が示唆されている。たとえば、Milner と Loy (1980) が指摘しているように解剖学的な神経の可塑性が海馬で高いこと、損傷によって生じた一時的な機能不全が時間とともに消失すること (Rosner, 1974), カイニン酸投与によりノルアドレナリンのレベルが増加し (Handermann et al, 1983) ノルアドレナリン線維の発芽が生じる (Kesslak & Gage, 1986) など、特定の神経伝達物質系の活性化が生じることなどである。

中隔一海馬系が記憶と密接に関連していることは古くから指摘されており、本章で述べた実験結果もこの仮説と一致するものである。しかし、乳頭一視

床路を損傷すると自発的交替行動 (Beracochea & Jaffard, 1987) や遅延交替課題 (Green & Naranjo, 1986), 遅延非見本合わせ課題 (Thomas & Gash, 1985) の成績が低下することが最近報告されており、中隔一海馬系以外の脳部位も無視することはできない。

**2-1-2 前脳基底部損傷による効果** ラットの前脳基底部は、淡蒼球腹側部、無名質、視索前野などを含み、大脳皮質へ投射するアセチルコリン作動性ニューロンの神経細胞を有しており (Wenk et al, 1980), とりわけ淡蒼球腹側部はヒトのマイネルトの基底核 (nucleus of basalis of Meynert) に相当する部位を含むこと、この前脳基底部を電気的に破壊したり、カイニン酸やイボテン酸により化学的に破壊すると大脳皮質のコリンアセチル転移酵素やアセチルコリンエステラーゼの活性が低下すること (Johnston et al, 1981), マイネルトの基底核が老年痴呆のひとつであるアルツハイマー型痴呆の患者で著しく変性していること (Whitehouse et al, 1981), などから近年関心を集めている脳部位のひとつである。

Beninger ら (1986) は、基底核大細胞部 (nucleus basalis magnocellularis) の一側にカイニン酸  $1.0 \mu\text{g}/\mu\text{l}$  を微量投与し、左右弁別課題と遅延交替課題の訓練をした。その結果、参照記憶のみを必要とする左右弁別課題では何ら阻害効果が認められなかったのに対して、作業記憶が必要な遅延交替課題では損傷によって正選択率が明らかに低下したことから、彼らは、基底核大細胞部から皮質に投射する系が作業記憶に必須であると主張している。

遅延非見本合わせ反応を指標とした Salamone ら (1984) は、遅延時間を30秒とした非見本合わせ訓練を行った後、基底核大細胞部にイボテン酸を投与して化学的損傷を行い、保持テストを行った。その結果、損傷群の正選択率は有意に低く、損傷後の日数の経過とともにわざわざ回復したものの、位置偏好 (preference) が見られた。同様に Hepler ら (1985) は、基底核大細胞部にイボテン酸を投与して損傷を行い、遅延見本合わせ課題、8方向放射状迷路課題を課して習得基準までの成績を比較した。ここで用いた習得基準は、遅延見本合わせ課題では1日8試行中7試行以上正選択が5日連続することであり、放射状迷路課題では8正選択が最初の9選択中に生ずる日が4日連続することであった。その結果、いずれの課題においても損傷群のラットは基準達成までにより多くの試行を必要としたが、最終的には課題習得は可能であった。

以上の実験結果をまとめると、作業記憶課題の遂

行には中隔—海馬系のコリン作動性ニューロンのみならず、前脳基底部のコリン作動性ニューロンも必要であることが示唆される。

## 2-2. 薬理学的研究

2-2-1 コリン系薬物の効果 前節で神経学的研究を概観した結果、作業記憶には中隔—海馬系のコリン作動系線維が重要な働きをしていることが示唆された。このことは、これまでに得られている薬理学的研究結果ともほぼ一致する。

アセチルコリン・レセプターの遮断薬であるスコポラミンは、自発的交替行動を損ない、逆にアセチルコリン系の作動薬であるフィゾスチグミンは自発的交替行動の交替率を高めることが報告されている (cf, Hughes, 1982)。Kokkinidis と Anisman (1976) は、Swiss-Webster 系マウスを被験体として、廊下式対称型 Y 型迷路において15分間のテスト中にマウスが入った目標箱の位置をもとに自発的交替行動の生起頻度を算出した。スコポラミン 1.0mg/kg を投与した場合には交替率の低下を示したが、フィゾスチグミン 0.2mg/kg 投与下では逆に交替率の増加が得られた。この効果は、血液—脳関門を通過しないメチルスコポラミンやネオスチグミンを投与した場合には見られなかったことから、中枢コリン系が自発的交替行動の出現に関与していることが示唆された。スコポラミン等の抗コリン薬の投与によって自発的交替行動が低下あるいは消失することは、Anisman と Kokkinidis (1975)、Douglas と Isaacson (1966)、Leaton と Utell (1970)、Squire (1969) など、またフィゾスチグミンをはじめとするコリン作動薬を投与すると交替率が増加することは Anisman と Kokkinidis (1975)、Beracochea ら (1986)、Swonger と Rech (1972) の報告などと一致する。

一方 Hess と Blozovoski (1987) は、生後17~40日齢の Sprague-Dawley 系の仔ラットの海馬の背側前部の海馬体、歯状回、嗅内皮質のそれぞれに、アトロピン 4 または 8  $\mu\text{g}$ 、スコポラミン 4 または 10  $\mu\text{g}$  を微量投与したところ、両薬物とも用量依存的に自発的交替率を低下させた。しかし10~15日齢では効果がなかったが、これは生後15日前後では海馬内のムスカリン性アセチルコリン・レセプターがほとんど機能していないため (Rotter et al, 1979) であると考えられる。さらに、遮断薬と作動薬に対して高い感受性と低い感受性を持つ2つの異なるムスカリン性アセチルコリン・レセプターがあり、大脳皮質では少なくとも感受性が低いレセプターの方が先に形成される (Kuhar et al, 1980) ので、薬物の効

果が得られにくかった可能性も示唆される。

一方、遅延交替課題を用いた研究として、Beninger ら (1986)、Brito ら (1983)、Messer ら (1983) を挙げることができる。Messer ら (1983) は、作業記憶における中隔—海馬コリン系の関与を検討するため、Long-Evans 系のラットで100%の交替率が得られた後、両側の海馬 CA3 にスコポラミン 60mg/ml を 0.5 $\mu\text{l}$  投与したところ、交替率は50%ランダムレベルまで低下することを明らかにしている。さらに Brito ら (1983) では、作業記憶を必要とする遅延交替課題と参照記憶を必要とする明暗弁別課題の保持成績に及ぼす効果を見るため、Messer ら (1983) と同様に、海馬 CA3 にスコポラミン 4, 12, 35 $\mu\text{g}/\mu\text{l}$  微量投与した結果、どちらの課題とも用量依存的に成績は低下したが、遅延交替課題の方が低下が著しかったことから、スコポラミンの阻害効果は参照記憶課題よりも作業記憶課題で顕著であることを明らかにしている。この結果は、中隔—海馬系の損傷によって遅延交替の成績が低下するという報告 (cf, Brito & Thomas, 1981) と一致しており、中隔—海馬系のコリン作動性ニューロンが作業記憶に重要な役割を果たしていることが示唆される。

古川 (1987) と古川と岩崎 (1986) は、遅延見本合わせと非見本合わせ反応に及ぼすスコポラミンの効果を検討し、作業記憶に中枢コリン系が関与することを明らかにした。古川と岩崎 (1986) では、Wistar-Imamichi 系のラットで、遅延見本合わせおよび非見本合わせ反応を習得させた後、スコポラミン 0.25, 0.5mg/kg、メチルスコポラミン 0.5mg/kg および生理食塩水を腹腔内投与して、5~1280秒の遅延時間を挿入した時の保持成績に及ぼす効果を検討した。その結果、遅延時間とともに正選択率は低下し、かつスコポラミン投与下では用量依存的に成績が低下したが、メチルスコポラミン投与では何の効果も得られなかった。スコポラミンは自発的交替行動を阻害することから (Kokkinidis & Anisman, 1976)、遅延非見本合わせ反応の低下は自発的交替行動の低下によるという可能性も指摘されうるが、遅延見本合わせと非見本合わせの2つの課題間に明らかな成績の違いがなかったため、両方の課題における正選択率の低下は、スコポラミンが作業記憶の保持を損なったためであると解釈することができ、作業記憶に中枢のコリン系が関与すると結論づけられた。

コリンエステラーゼ阻害薬であるフィゾスチグミンを連続投与すると脳内コリン系のレセプターの数が減少すること (down regulation) が報告されている (Ehlert et al, 1980; Schiller, 1979)。この知見をもとに、岩崎と古川 (1986) は、遅延非見本合わせ

反応と中枢コリン系との関係を調べることを目的として、課題を習得した後、浸透圧ミニポンプによりフィズスチグミン2.5または5.0mg/kg/dayで1週間連続投与し、その後遅延非見本合わせ反応を5~1280秒の遅延時間を挿入して検討した。その結果、連続投与終了直後の2日間では遅延時間が延長するほど用量依存的に正選択率が低下することが認められ、この正選択率の低下は脳内コリン系のレセプター数の減少によってもたらされたことが示唆される。

山崎ら(1985)は、フィズスチグミン0.05, 0.1および0.2mg/kgを腹腔内投与し、遅延60秒での遅延非見本合わせ反応に及ぼす効果をみたところ、用量依存的に正選択率が上昇した。さらにスコポラミン0.2mg/kgを前投与した後にフィズスチグミンを投与すると、用量依存的に成績は回復した。したがって、遅延見本合わせおよび非見本合わせ反応の遂行には中枢コリン系が関与していると結論づけることができるが、彼らの報告では遅延時間を60秒に固定しているため、遅延時間にともなう変化は明瞭でないことから、中枢コリン系が作業記憶のみに関与しているということではできない。

以上の実験結果から、作業記憶を必要とする課題の成績は、コリン系遮断薬を投与すると低下し、コリン系作動薬を投与した場合には逆に上昇することから、課題遂行に中枢のコリン作動系が重要な役割を果たしているといえる。しかし、注意の指標であるとされる代理的試行錯誤行動(Goss & Wischner, 1956)は、スコポラミンを投与すると作業記憶課題で用量依存的に高まる(Brito et al, 1983; 古川, 1987)ので、コリン作動系の機能が記憶の保持にあるのか、それとも他の認知的要因にあるのかという問題は残っている。放射状迷路課題における遂行行動に及ぼすスコポラミンの効果を検討したGoddingら(1982)のように、薬物の効果は記憶そのものへの効果ではなく注意といった他の要因に及ぼす影響であると主張する研究者もいる。

## 2-2-2 カテコールアミン系薬物の効果

Galeyら(1985)は、ドパミン系の抑制を部分的であれ全体的であれ解除すれば、学習や記憶に促進効果が得られるという可能性を検討するため、デスマチルイミプラミンを前処置した後に6-ハイドロキシドパミン(6-OHDA) 3  $\mu$ gを外側中隔に微量投与したところ、Taghzoutiら(1986)と同様に、自発的交替行動での交替率が高まることを明らかにした。しかしながら、遅延交替課題の正選択率は6-OHDA投与によって逆に低下する(Anderson et al, 1986; Simon et al, 1980)という報告がある一方、効果が

ないという報告もあり(Pisa & Fibiger, 1983)、一貫した結果は得られていない。Andersonら(1986)は、6-OHDAの投与が大槽内だけでは効果がなく、あわせて背側ノルエピネフリン束にも投与しなければ遅延交替課題に阻害が得られないことを報告しており、Simonら(1980)では背側ノルエピネフリン束のみに6-OHDAを投与して効果がなくことから、6-OHDAによる阻害効果は比較的広範囲にわたる投与を行わないと得ることができないのかもしれない。

カテコールアミン系の機能を促進すると考えられるアンフェタミン類の薬物が作業記憶に及ぼす効果については、精神分裂病の動物モデルという点からも興味深い。アンフェタミン類の慢性投与によって作りだされる分裂病モデルで検討されてきた指標は、常同行動(stereotyped behavior)という運動行動が主であったが、近年、その認知機能に及ぼす影響に関心が集まってきた。岩崎(1983)は、d-アンフェタミン1.0あるいは2.5mg/kgを連続投与して8方向放射状迷路の遂行行動を観察したところ、投与開始の初期には成績の低下が見られたが、投与の回復とともに成績は回復し耐性が生じた。一方、古川ら(1986)は、メタンフェタミン1.0あるいは2.5mg/kgを25日間連続投与したが、5, 80, 1280秒の遅延時間を挿入した遅延非見本合わせ反応では、1.0mg/kg投与下の遅延80秒条件で正選択率の低下が見られたのみであり、効果は持続的でもなく用量依存的でもなかった。したがって、アンフェタミン類の薬物は空間的な作業記憶課題の遂行には直接関係していないと考えられる。d-アンフェタミン1.0あるいは5.0mg/kgを投与して自発的交替行動を検討したKokkinidisとAnisman(1976)では高用量の投与下で交替行動の阻害を見いだしているが、これは記憶そのものへの影響というよりも、反応固執というような行動そのものへの阻害効果と考えるのが妥当であると思われる。

作業記憶に関するカテコールアミン系薬物の効果については報告自体が少なく、早急な結論を下すことは難しい。しかし、上述した報告から考え合わせると、空間的な作業記憶には脳内カテコールアミン系は重要な影響を及ぼしていないと考えられる。むしろKokkinidisとAnisman(1976)が報告しているように、d-アンフェタミン1.0あるいは5.0mg/kgとフィズスチグミン0.2mg/kgを併用投与すると自発的交替行動が回復することから、脳内のコリン系とカテコールアミン系の相互作用が重要であり、カテコールアミン系は記憶に修飾的機能を持っているのかもしれない。

### 2-3 老年学的・行動奇形学的研究

近年の社会問題のひとつに老化性痴呆があり、抗痴呆薬あるいは向知能薬の開発に大きな関心が向けられている。加齢にともない学習・記憶の能力低下が生じるが、その特徴自体が未だ明確ではなく、動物実験の結果も一貫していないのが現状である。作業記憶・参照記憶という点から検討した報告として、岩崎と古川(1987)、Lowyら(1985)がある。Lowyら(1985)は、8~9か月齢と22~24か月齢のACI系ラットを被験体として、高架式T型迷路において遅延非見本合わせ反応の訓練を行い、訓練とともに正選択率は上昇するが老齢群の方が若齢群よりも有意に低いという結果を得ており、これは作業記憶の障害を明らかにしたものと見える。これに対し岩崎と古川(1987)は、6か月齢と21か月齢のJCL:Wistar系ラットで、廊下式T型迷路での遅延見本合わせ反応の訓練に引き続き、5~320秒の遅延時間を挿入した遅延テストを行った。その結果、習得訓練でも遅延テストにおいても老齢群と若齢群の間に有意な差を見いだすことはできなかった。課題が遅延非見本合わせと遅延見本合わせというように異なっているものの、空間的情報を利用しやすい高架式迷路の成績が低いことから、老齢ラットは空間的情報を保持できる時間は短い、自己受容感覚の手がかりを用いる場合には比較的長時間の情報の保持が可能であることが示唆される。さらに岩崎と古川(1987)では、遅延見本合わせ終了後に同じラットで8方向放射状迷路で、8つの選択肢のうち4つだけに餌を置くという場所学習を訓練した。その結果、老齢群の方が成績が低く総誤選択数も多かった。しかも、はじめから餌が置かれていない選択肢に入るという参照記憶の障害にもとづくと考えられる誤りが有意に多く、老齢ラットの成績の低下は作業記憶ではなく参照記憶の障害によるものであると考えられる。このように、用いる課題や被験体の月齢が異なっているものの一貫した結果は得られておらず、加齢にともなう学習・記憶の時間的推移を詳細に検討していくことが必要である。ただし、老齢の動物がすべて痴呆症状を呈するとはいえないことも、この種の老年学的研究の難しさを物語っているといえよう(田所, 1985)。

薬物等の化学物質が次世代に及ぼす効果が重篤であることが認識されるにつれて行動奇形学的研究への関心も高まっている(谷村・田巻, 1982)。胎児期のエタノール摂取が成長後の作業記憶に及ぼす影響について自発的交替行動を指標とした報告に、Abel(1978)とRileyら(1979)がある。Abel(1978)は、妊娠期の母ラットにエタノール1または2 g/kg

を毎日摂取させ、仔が75日齢になった時点でテストしたが、何ら阻害効果を得ることはできなかった。一方、Rileyら(1979)では、授乳期の母ラットに17%と35%のエタノールを自由に摂取させ、仔の自発的交替行動を21日齢で測定した。その結果、用量依存的に自発的な交替行動を示すまでの試行数が上昇した。このように、両者の報告では、エタノールを摂取する時期、濃度、自発的交替行動測定の日齢等、多くの要因に違いがあり、直接結果を比較することは難しいが、濃度を高めることにより自発的交替行動という生得的行動にも影響が生じるという可能性を指摘することはできよう。

上述したように、作業記憶の老年学的研究、行動奇形学的研究をはじめとする応用的研究ははまだ報告数も少なく検討すべき課題は数多く残されており、明確な結論を下すには時期尚早といえよう。さらに、作業記憶・参照記憶という概念が動物の記憶研究に導入されて以来、種々の学習事態で検討が加えられて多くの事実が明らかにされつつあるが、その保持されうる時間ひとつをとってみても、被験体の種や学習事態によって様々である。それらをすべて作業記憶という名のもとに統合することが果たして妥当であるか、という基本的な点についても異論がある。したがって、作業記憶研究におけるこれらの問題点を明らかにしつつ、同時に応用研究に関するデータを蓄積していくことが今後の課題であると考えられる。

### 3 要 約

本総説では、作業記憶という概念を動物の記憶研究に導入していくことの必要性を論じ、あわせて空間的な作業記憶を測定する方法として、自発的交替行動、遅延交替課題、遅延見本合わせおよび非見本合わせ課題、放射状迷路課題を紹介し、それぞれの特徴について述べた。さらに、これらの課題を用いた神経学的研究と薬理学的研究の報告を概観した。その結果、中隔-海馬系あるいは前脳基底部を部分的に損傷した場合、明らかな記憶の阻害が認められるが損傷後の時間経過にともなって回復することが指摘された。同様に、コリン系遮断薬であるスコポラミンを投与すると阻害効果が得られるが、コリン系作動薬であるフィゾスチグミンを投与すると逆に促進効果が得られることが、それぞれの課題による報告から明らかになった。したがって、作業記憶課題の遂行には中枢コリン系が重要な役割を担っており、カテコールアミン系は作業記憶に修飾的機能を有していることが示唆された。さらに、老年学的研

究や行動奇形学的研究への応用の可能性を指摘した。

### 引用文献

- Abel, E.L. 1978 Effects of ethanol on pregnant rats and their offspring. *Psychopharmacology*, **57**, 5-11.
- Anderson, C.D., Mair, R.G., Langlais, P.J., & McEntee, W.J. 1986 Learning impairments after 6-OHDA treatment: A comparison with the effects of thiamine deficiency. *Behavioural Brain Research*, **21**, 21-27.
- Anisman, H. & Kokkinidis, L. 1975 Effects of scopolamine, D-amphetamine and other drugs affecting catecholamines on spontaneous alternation and locomotor activity in mice. *Psychopharmacologia (Berl.)*, **45**, 55-63.
- Beatty, W.W. & Shavalia, D.A. 1980 Spatial memory in rats: Time course of working memory and effects of anesthetics. *Behavioral and Neural Biology*, **28**, 454-462.
- Beninger, R.J., Jhamandas, K., Boegman, R.J., & El-Defrawy, S.R. 1986 Effects of scopolamine and unilateral lesions of the basal forebrain on T-maze spatial discrimination and alternation in rats. *Pharmacology Biochemistry and Behavior*, **24**, 1353-1360.
- Beracochea, D., Durkin, T.P., & Jaffard, R. 1986 On the involvement of the central cholinergic system in memory deficits induced by long term ethanol consumption in mice. *Pharmacology Biochemistry and Behavior*, **24**, 519-524.
- Beracochea, D. & Jaffard, R. 1987 Impairment of spontaneous alternation behavior in sequential test procedures following mammillary body lesions in mice: Evidence for time-dependent interference-related memory deficits. *Behavioral Neuroscience*, **101**, 187-197.
- Brito, G.N.O., Davis, B.J., Stopp, L.C., & Stanton, M.E. 1983 Memory and the septo-hippocampal cholinergic system in the rat. *Psychopharmacology*, **81**, 315-320.
- Brito, G.N.O. & Thomas, G.J. 1981 T-maze alternation, response patterning, and septo-hippocampal circuitry in rats. *Behavioral Brain Research*, **3**, 319-340.
- Clifford, D.B., Lothman, E.W., Dodson, W.E., & Ferrendelli, J.A. 1982 Effect of anticonvulsant drugs on kainic acid-induced epileptiform activity. *Experimental Neurology*, **76**, 156-167.
- Dember, W.N. & Fowler, H. 1958 Spontaneous alternation behavior. *Psychological Bulletin*, **55**, 412-428.
- Douglas, R.J. & Isaacson, R.L. 1964 Hippocampal lesions and activity. *Psychonomic Science*, **1**, 187-188.
- Douglas, R.J. & Isaacson, R.L. 1966 Spontaneous alternation and scopolamine. *Psychonomic Science*, **4**, 283-284.
- Ehlert, F.J., Kokka, N., & Fairhurst, A.S. 1980 Altered [<sup>3</sup>H] quinuclidinyl benzilate binding in the striatum of rats following chronic cholinesterase inhibition with diisopropylfluorophosphate. *Molecular Pharmacology*, **17**, 24-30.
- 古川 聡 1987 ラットの遅延見本合わせおよび非見本合わせ反応に及ぼすスコラミンの効果(その2) 日本動物心理学会第47回大会プログラム, pp.19.
- 古川 聡・岩崎庸男 1986 ラットの遅延見本合わせおよび遅延非見本合わせ反応に及ぼすスコラミンの効果 日本心理学会第50回大会発表論文集, pp.23.
- 古川 聡・大塚博通・岩崎庸男 1986 Methamphetamine 反復投与ラットのオープンフィールド行動と遅延非見本合わせ 動物心理学年報, **36**, 117.
- Galey, D., Durkin, T., Sifakis, G., Kempf, E., & Jaffard, R. 1985 Facilitation of spontaneous and learned spatial behaviours following 6-hydroxydopamine lesions of the lateral septum: A cholinergic hypothesis. *Brain Research*, **340**, 171-174.
- Godding, P.R., Rush, J.R., & Beatty, W.W. 1982 Scopolamine does not disrupt spatial working memory in rats. *Pharmacology Biochemistry and Behavior*, **16**, 919-923.
- Goss, A.E. & Wischner, G.J. 1956 Vicarious trial and error and related behavior. *Psychological Bulletin*, **53**, 35-54.
- Grant, D.S. 1982 Prospective versus retrospective coding of samples of stimuli, responses, and reinforcers in delayed matching with pigeons. *Learning and Motivation*, **13**, 265-280.
- Greene, E. & Naranjo, J.N. 1986 Thalamic role in spatial memory. *Behavioural Brain Research*, **19**, 123-131.

- Handelmann, G.E. & Olton, D.S. 1981 Recovery of function after neurotoxic damage to the hippocampal CA3 region: Importance of post-operative recovery interval and task experience. *Behavioral and Neural Biology*, **33**, 453-464.
- Handelmann, G.E., Olton, D.S., O'Donohue, T.L., Beinfeld, M.C., Jacobowitz, D.M., & Cummins, C.J. 1983 Effects of time and experience on hippocampal neurochemistry after damage to the CA3 subfield. *Pharmacology Biochemistry and Behavior*, **18**, 551-561.
- Hepler, D.J., Wenk, G.L., Cribbs, B.L., Olton, D.S., & Coyle, J.T. 1985 Memory impairments following basal forebrain lesions. *Brain Research*, **346**, 8-14.
- Hess, C. & Blozovski, D. 1987 Hippocampal muscarinic cholinergic mediation of spontaneous alternation and fear in the developing rat. *Behavioural Brain Research*, **24**, 203-214.
- 平賀義裕・岩崎庸男 1983 ラットの記憶研究における最近の動向—放射状迷路課題を中心として薬物・精神・行動, **3**, 99-108.
- Honig, W.K. 1978 Studies of working memory in the pigeon. In S.H.Hulse, H. Fowler, & W.K. Honig (Eds.), *Cognitive aspects of animal behavior*. Lawrence Erlbaum Associates; Hillsdale, NJ. pp.213-248.
- Honig, W.K. & Thompson, R.K.R. 1982 Retrospective and prospective processing in animal working memory. In G.H. Bower (Ed.), *The psychology of learning and motivation*. Vol. 6. Academic Press. pp.239-283.
- Hughes, R.N. 1982 A review of atropinic effects of exploratory choice behavior in laboratory rodents. *Behavioral and Neural Biology*, **34**, 5-41.
- 岩崎庸男 1983 ラットの脳内自己刺激および空間記憶に及ぼすアンフェタミン長期投与効果 脳研究学会誌, **9**, 18-19.
- 岩崎庸男 1985 放射状迷路課題と向精神薬 田所作太郎(編), 抗痴呆薬の探求—学習と記憶の動物実験 星和書店 pp.61-71.
- 岩崎庸男・古川 聡 1986 ラットの作業記憶に及ぼすフィゾスチグミン連続投与の効果 薬物・精神・行動, **6**, 13-14.
- 岩崎庸男・古川 聡 1987 老齢ラットの遅延見本合わせ学習と放射状迷路学習 第17回日本神経精神薬理学会年会発表要旨集, pp.135.
- 岩崎庸男・平賀義裕 1982 動物の空間記憶とその中枢メカニズム (その2) 筑波大学心理学研究, **4**, 41-48.
- 岩崎庸男・益田良子・平賀義裕 1981 動物の空間記憶とその中枢メカニズム 筑波大学心理学研究, **3**, 79-86.
- 岩崎庸男・渡辺明男・古川 聡 1987 ラットの遅延見本合わせおよび非見本合わせ反応に及ぼす海馬損傷の効果 薬物・精神・行動, **7**, 125-126.
- Jarrard, L.E. 1980 Selective hippocampal lesions and behavior. *Physiological Psychology*, **8**, 198-206.
- Jarrard, L.E. 1983 Selective hippocampal lesions and behavior: Effects of kainic acid lesions on performance of place and cue tasks. *Behavioral Neuroscience*, **97**, 873-889.
- Johnston, M.V., McKinney, M., & Coyle, J.T. 1981 Neocortical cholinergic innervation: A description of extrinsic and intrinsic components in the rat. *Experimental Brain Research*, **43**, 159-172.
- Kesslak, J.P. & Gage, F.H., III. 1986 Recovery of spatial alternation deficits following selective hippocampal destruction with kainic acid. *Behavioral Neuroscience*, **100**, 280-283.
- Kokkinidis, L. & Anisman, H. 1976 Interaction between cholinergic and catecholaminergic agents in a spontaneous alternation task. *Psychopharmacology*, **48**, 261-270.
- Kuhar, M.J., Birdsall, N.J.M., Burgen, A.S.V., & Hulme, E.C. 1980 Ontogeny of muscarinic receptors in rat brain. *Brain Research*, **184**, 375-383.
- Leaton, R.N. & Utell, M.J. 1970 Effects of scopolamine on spontaneous alternation following free and forced trials. *Physiology and Behavior*, **5**, 331-334.
- Lowy, A.M., Ingram, D.K., Olton, D.S., Waller, S. B., Reynolds, M.A., & London, E.D. 1985 Discrimination learning requiring different memory components in rats: Age and neurochemical comparisons. *Behavioral Neuroscience*, **99**, 638-651.
- Messer, W.S., Jr., Thomas, G.J., & Hoss, W.P. 1983 Behavioral tolerance to scopolamine in the rat using a working memory task. *Society for Neuroscience Abstracts*, **9**, 826.
- Milner T. & Loy, R. 1980 A delayed sprouting response to partial hippocampal deafferenta-

- tion: Time course of sympathetic ingrowth following fimbria lesions. *Brain Research*, **197**, 339-379.
- Nadler, J.V. & Cuthbertson, G.J. 1980 Kainic acid neurotoxicity toward hippocampal formation: Dependence on specific excitatory pathways. *Brain Research*, **195**, 47-56.
- Olney, J.W., Fuller, T., & DeGubareff, T. 1979 Acute dendrotoxic changes in the hippocampus of kainate treated rats. *Brain Research*, **176**, 91-100.
- Olton, D.S. 1982 Spatially organized behaviors of animals: Behavioral and neurological studies. In M.Potegal (Ed.), *Spatial abilities*. Academic Press; New York. pp.335-360.
- Olton, D.S. 1983 The use of animal models to evaluate the effects of neurotoxins on cognitive processes. *Neurobehavioral Toxicology and Teratology*, **5**, 635-640.
- 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.
- Petrinovich, L. & Bolles, R.C. 1957 Delayed alternation: Evidence for symbolic process in the rat. *Journal of Comparative and Physiological Psychology*, **52**, 746-753.
- Pisa, M. & Fibiger, H.C. 1983 Evidence against a role of the rat's dorsal noradrenergic bundle in selective attention and place memory. *Brain Research*, **272**, 319-329.
- Ramirez, J.J. & Stein, D.G. 1984 Sparing and recovery of spatial alternation performance after entorhinal cortex lesions in rats. *Behavioural Brain Research*, **13**, 53-61.
- Rawlins, J.N.P. 1985 Associations across time: The hippocampus as a temporary memory store. *The Behavioral and Brain Science*, **8**, 479-496.
- Rawlins, J.N.P. & Olton, D.S. 1982 The septo-hippocampal system and cognitive mapping. *Behavioural Brain Research*, **5**, 331-358.
- Riley, E.P., Lochry, E.A., Shapiro, N.R., & Baldwin, J. 1979 Response perseveration in rats exposed to alcohol prenatally. *Pharmacology Biochemistry and Behavior*, **10**, 255-259.
- Roberts, W.A. 1974 Spaced repetition facilitates short-term retention in the rat. *Journal of Comparative and Physiological Psychology*, **86**, 164-171.
- Roberts, W.W., Dember, W.N., & Blodwick, M. 1962 Alternation and exploration in rats with hippocampal lesions. *Journal of Comparative and Physiological Psychology*, **55**, 695-700.
- Rosner, B.S. 1974 Recovery of function and localization of function in historical perspective. In D.G. Stein, J.J. Rosen, & N. Butters (Eds.), *Plasticity and recovery of function in the nervous system*. Academic Press; New York.
- Rotter, A., Field, P.M., & Raisman, G. 1979 Muscarinic receptors in the central nervous system of the rat. III. Postnatal development of binding of [<sup>3</sup>H] propylbenzilycholine mustard. *Brain Research Review*, **1**, 185-205.
- Salamone, J.D., Beart, P.M., Alpert, J.E., & Iversen, S.D. 1984 Impairment in T-maze reinforced alternation performance following nucleus basalis magnocellularis lesions in rats. *Behavioural Brain Research*, **13**, 63-70.
- Scheff, S.W. & Cotman, C.W. 1977 Recovery of spontaneous alternation following lesions of the entorhinal cortex in adult rats: Possible correlation to axon sprouting. *Behavioral Biology*, **21**, 286-293.
- Schiller, G.D. 1979 Reduces binding of (<sup>3</sup>H)-quinuclidinyl benzilate associated with chronically low acetylcholinesterase activity. *Life Sciences*, **24**, 1159-1164.
- Simon, H., Scatton, B., & LeMoal, M. 1980 Dopaminergic A10 neurones are involved in cognitive functions. *Nature (London)*, **286**, 150-151.
- Squire, L. 1969 Effects of pre-trial and post-trial administration of cholinergic drugs on spontaneous alternation. *Journal of Comparative and Physiological Psychology*, **69**, 489-502.
- Stanton, M.E., Thomas, G.J., & Brito, G.N.O. 1984 Posterodorsal septal lesions impair performance on both shift and stay working memory tasks. *Behavioral Neuroscience*, **98**, 405-415.
- 田所作太郎 (編) 1985 抗痴呆薬の探求—学習と記憶の動物実験 星和書店.
- Taghzouti, K., Simon, H., & Le Moal, M. 1986 Disturbance in exploratory behavior and functional recovery in the Y and radial mazes following dopamine depletion of the lateral se-

- ptum. *Behavioral and Neural Biology*, **45**, 48-56.
- 谷村 孝・田巻義孝 1982 Behavioral teratology  
における学習試験の現況と将来の課題 先天異常,  
**22**, 53-62.
- Thomas, G.J. 1979 Comparison of effects of small  
lesions in posterodorsal septum on spontaneous  
and rerun correction (contingently reinforced)  
alternation in rats. *Journal of Comparative and  
Physiological Psychology*, **93**, 685-694.
- Thomas, G.J. & Brito, G.N.O. 1980 Recovery of  
delayed alternation in rats after lesions in  
medial frontal cortex and septum. *Journal of  
Comparative and Physiological Psychology*, **94**,  
808-818.
- Thomas, G.J., Brito, G.N.O., & Stein, D.P. 1980  
Medial septal nucleus and delayed alternation  
in rats. *Physiological Psychology*, **8**, 467-472.
- Thomas, G.J. & Gash, D.M. 1985 Mammillo-  
thalamic tracts and representational memory.  
*Behavioral Neuroscience*, **99**, 621-630.
- Thomas, G.J. & Spafford, P.S. 1984 Deficits for  
representational memory induced by septal and  
cortical lesions (singly and combined) in rats.  
*Behavioral Neuroscience*, **98**, 394-404.
- Tolman, E.C. 1925 Purpose and cognition: The  
determiners of animal learning. *Psychological  
Review*, **32**, 285-297.
- Tulving, E. 1972 Episodic and semantic memory.  
In E. Tulving & W.D. Donaldson (Eds.), *Organi-  
zation of memory*. Academic Press; New York.  
pp.381-403.
- 山崎直樹・永岡明伸・名川雄児 1985 Scopolamine  
によるラットの短期記憶障害に対する新規化合物  
idebenone の作用 薬物・精神・行動,  
**5**, 321-328.
- Wenk, H., Bigl, V., & Meyer, U. 1980 Cholinergic  
projections from magnocellular nuclei of the  
basal forebrain to cortical areas in rats. *Brain  
Research Review*, **2**, 295-316.
- Whitehouse, P.J., Price, D.L., Clark, A.W., Coyle,  
J.T., & DeLong, M.R. 1981 Alzheimer disease:  
Evidence for selective loss of cholinergic neu-  
rons in the nucleus basalis. *Annals of  
Neurology*, **10**, 122-126.