

モリス型水迷路を用いた学習と 記憶の発達に関する研究の動向

筑波大学心理学系 古川 聡

Recent advances in developmental study of learning and memory in Morris water maze in the rat

Satoshi Furukawa (Institute of Psychology, University of Tsukuba, Tsukuba 305, Japan)

In this review, the advantage of introducing the Morris water maze task (Morris, 1981) into the developmental study of learning and memory in animals is discussed. In Morris water maze task, subjects are placed in a large circular pool of water from which they can escape onto a hidden platform which is located in the middle of one of the four imaginary quadrants of the pool. The height of a platform is arranged to be 1 cm below the water level in place-navigation learning, or 1 cm above in cue-navigation learning. Thus the former platform is invisible, the latter is visible. In probe trials, a platform is removed from the apparatus entirely, and the subjects are placed into the water for a limited period (e.g., 60 sec) and "spatial bias" is measured. In transfer test, the location of the platform is changed to the quadrant diagonally across from the initial location. The developmental studies using preweaning animals have shown that rats less than 20 days old display no evidence of place-navigation learning. But these rats could acquire the cue-navigation learning. These results indicate that rats only 17 days old are capable of using proximal cues to locate a platform. Furthermore, it was not until the rats were 20 days old, however, that they began to display minimal evidence of distal-cue utilization. In gerontological studies using two and more years old, these subjects could easily acquire the cue-navigation learning, not place-navigation learning. These developmental studies suggest that the ability of using proximal-cue did not change with aging, but the ability of distal-cue utilization shows inverted U-shaped function through the life-span.

Key words: Morris water maze, developmental study, memory, learning, rats.

動物を用いた記憶研究の中で、近年、発達の研究、とりわけ老年学的研究(gerontological study)に多くの関心が集められている(Elias & Elias, 1976; Hock, 1987; Ingram, 1985; Kubanis & Zornetzer, 1981; Ray & Barrett, 1973)。それは、学習と記憶の実験的研究も生涯発達という視点をふまえ、若齢動物ばかりでなく老齢動物をも被験体として用い、より大きな視点から発達的变化をとらえることの必要性が認識されてきたためと考えられる。しかし、その根本にはいうまでもなく、われわれの人間社会が高齢化を迎え、加齢(aging)そのものが心理学の研究対象となってきたこと、アルツハイマー病などの老人性痴

呆の患者の増加に対する対策が急務になってきたことなどが大きな理由になっているといえよう。加齢にともなう学習や記憶といった認知機能の減退は、心理学的な影響の中で中核をなすものだからであり、Rabbitt(1990)が指摘しているように、これらの認知的変化がいつ始まり、どのような経過をたどって進行するのか、個人差や個体差は大きいのか、個人や個体によって減退の過程は異なるのか、さらには、加齢にともなう認知的な減退の生起を遅くしたり消失させることができるのかに多くの関心が向けられている。

社会からのこのような要請に対して、動物を被験

体とする記憶研究では、加齢にともなう記憶の変化の特徴を明らかにし、記述しようとしているのが現状である。その中で、従来は受動的回避学習や能動的回避学習といったいわゆる古典的な課題を用いた研究が主流をなしていたが、これらの課題に加えて、最近では放射状迷路(Olton & Samuelson, 1976)やモリス型水迷路(Morris, 1981)を利用する研究が増加しており、動物の記憶に関してさまざまな側面から多くの知見が蓄積されてきている。そこで本総説では、動物実験において代表的な課題となりつつあるこのモリス型水迷路を中心に、記憶の発達の研究に関する最近の知見を概観し、その動向を明らかにするとともに、さらには記憶の発達の研究の展望を行なうことを目的とする。なお、モリス型水迷路を用いた研究のうち、損傷研究と薬理学的研究については Brandeis, Brandys & Yehuda(1989)によって簡単な総説がなされている。

1 モリス型水迷路学習とは

1.1 モリス型水迷路の特徴

1981年に Morris によって考案されたこの課題では、直径130cmの円型プールに水を満たし、粉末ミルクを加えて水を白濁させ、その中に動物が水から逃避できる直径11cmのパイプで作られたプラットホーム(目標あるいはゴール)を置く。このプラットホームは水面下1cmのところであり、迷路内を泳ぐラットからは直接見えない。そして、壁ぎわからプールの中に入れられた動物が、どれくらいの反応潜時でプラットホームにたどりつけるかを測定する。したがって、プラットホームの位置を覚えるためには、さまざまな迷路外の視覚刺激を手がかりとして用いることが必要になる。

ラットを被験体としたこれまでの研究をみると、用いるプールの大きさは直径が85cm(Sutherland, Kolb & Whishaw, 1982)という小型のものから、243cm(Lindner & Schallert, 1988)という大型のものまでさまざま、Hunter & Roberts(1988)のように122cm四方の角型のプールを用いた研究もある。プールが大きくなればなるほど記憶に対する負荷も大きくなり、習得が困難になると考えられ、一般には120~150cmの大きさの円型プールが多用されている。また、プラットホームそのものを見えにくくするため、プールの水は粉末ミルクや塗料を加えて白濁させたり、直径1mm程度の発砲スチロールのボールで水面を覆ったり(Lindner & Schallert, 1988; Miyamoto, Kiyota, Yamazaki, Nagaoka, Matsuo, Nagaoka & Takeda, 1986)している。

モリス型水迷路課題の長所について考えてみると、第一に課題の習得が速いことである。後述するように、ほんの数日間でプラットホームの位置を正しく学習することが可能で、放射状迷路課題や遅延見本合わせ課題が多くの訓練試行を要するのは対照的であり、この点もモリス型水迷路を普及させる一因になっている。第二の長所は、反応潜時ばかりでなく数多くの指標を測定することが可能で、動物の行動をより多面的に観察できる点があげられる。このことは、遅延見本合わせ課題や放射状迷路課題の指標が反応潜時と正選択率に限られることは大きく異なる。第三に、Morrisが水迷路を考案した当初から、ビデオモニターとイメージアナライザー、コンピューターを接続して被験体の行動を自動測定し、結果を分析することができる方法をめぐっており、それが開発されていることである。

一方、短所は Morris 自身(Morris, 1984)も指摘しているように、第一に動機づけのレベルや強化量を変化させることができない点があげられる。老齢ラットで餌強化学習を行なわせる場合、Ingram, London & Goodrick(1981)を参考に、老齢群では餌剥奪の程度を厳しくして動機づけのレベルを若齢群と同じにしようとしており、放射状迷路課題を用いた古川・岩崎(1989a)では、自由摂食時の体重を基準に若齢群ではその80%、老齢群では70%に維持している。また五十嵐(1989)は、Y型水迷路で老齢ラットに位置弁別学習を習得させたところ、習得基準達成までの日数に差はないが、反応潜時は有意に老齢群のほうが速いことを報告している。このことは、水からの逃避に対する動機づけが加齢によって増加することを示唆しており、モリス型水迷路においても単純に反応潜時を比較することはできない。第二に、ストレス反応を除外できない点があげられる。この課題では水の中に被験体を投入するため、それによってストレスが生じて内分泌等に影響し、それが脳の損傷や薬物投与の効果と相互作用する可能性が考えられるからである。ただし、水の中を泳ぐという動機づけの刺激は、老齢ラットにとって外傷(trauma)にはなりにくい(Gage, Dunnett & Björklund, 1984)という指摘もある。第三は、1日に多くの試行を課すのが困難なことである。水の中に投入されることを繰り返すと、被験体の体温は徐々に低下してしまい、試行間隔中からからだを暖めることが必要になり、老齢ラットほど低体温による体力消耗を受けやすい。事実、Panakhova, Burešová & Bureš(1984a)は、体温が25℃以下になると、モリス型水迷路課題の遂行が阻害されることを報告している。第四は、反応潜時が数日の訓練によって10秒以内ま

で短縮してしまい、いわゆる床効果(floor effect)により実験群と統制群との差が最初の数日間では観察できない点である。課題の難易度を高めることで、この問題を解決することも必要であろう。

1.2 モリス型水迷路課題の実験手続き

モリス型水迷路課題では、Morris(1981)によって報告された標準的な手続きに加えて、さまざまな手続き上の変法が考案されている。この点が、選択の途中に遅延時間を挿入したり特定の選択肢のみに餌を置くというような限られた範囲の手続きを用いるしかない放射状迷路課題と大きく異なる点であり、モリス型水迷路課題が多用されるひとつの理由にもなっている。ここでは、代表的な実験手続きをもとに、どのような指標が得られ、記憶のどのような側面をとらえることができるかを整理してみる。

1.2.1 場所学習課題

Morris(1981)の実験にみられるように、水面下に隠されているプラットホームの位置を、迷路外の手がかり(distal cue)を利用して探させる課題が場所学習課題(place task, place navigation taskあるいはinvisible task)である。視覚的手がかりを増やすために、水迷路の内壁の一部に黒色のボードを取り付けたり(Lamberty & Gower, 1991; Pellemounter, Smith & Gallagher, 1987), 白黒の縞模様にした(Arolfo & Brioni, 1991)する工夫がなされている。迷路のまわりをカーテンで囲んで迷路外の視覚的手がかりを欠如させると、ラットの遊泳行動はランダムなものになってしまうこと(Morris, 1984), 眼球を摘出した場合は課題そのものが習得できないこと(Burešová, Homuta, Krekule & Bureš, 1988; Lindner & Schallert, 1988; Sutherland & Dyck, 1984; Sutherland, Wishaw & Regehr, 1982)が報告されており、課題解決にとって迷路外の視覚的手がかりが重要であることが理解できる。

若齢ラットは、この課題を比較的容易に習得する。たとえば、McNaughton & Morris(1987)は、1日の試行数が1試行であろうと4試行であろうと、合計12試行の訓練を行なうと反応潜時は5秒以内まで短縮することを示している。また、試行間間隔の有無は潜時に大きな影響は及ぼさない(Mandel, Gage & Thal, 1989)。Morris, Garrud, Rawlins & O'Keefe(1982)は、場所学習課題を用いて海馬損傷の効果を検討しており、その中でプラットホームの位置を試行ごとにランダムに変えてランダムレベルの反応潜時を求めている。その結果(直径132cmのプールを用いた場合)、28試行を行なって34.5秒という値を

得ている。この値と比べると、場所学習課題が少ない試行数で課題をほぼ完璧に習得できることがわかる。

場所学習課題では、反応潜時のほかに行動軌跡を得ることができる。Whishaw(1985)は、抗コリン薬であるアトロピン(atropine sulfate)が場所学習課題の習得に及ぼす効果を検討し、あわせて行動軌跡の変化を報告している。それによると、統制群のラットは、訓練の第1試行では迷路の内壁に沿って泳いでいるが、徐々にラットは水迷路の中心部分も泳ぐようになり、数試行もしないうちにプラットホームの位置を正しく学習できる。しかしながら、アトロピン投与群のラットは、迷路の内壁に沿って泳ぐという行動が消失するまでに10試行ほどを要し、その後もプラットホームに直行しない無駄な泳ぎをしている。したがってこれらの結果から、アトロピンを投与した場合は、課題解決に必要な参照記憶の形成が損なわれることが示唆される。

1.2.2 転移(置換)テスト

場所学習課題では、プラットホームの位置はすべての試行にわたって常に同じであるが、転移(置換)テスト(transposition testあるいはretention test)では、プラットホームを対角線上に180°移して、そこでの再学習の経過を観察する。水迷路は、それまでの場所学習課題の訓練と同じところに置かれているので、迷路外の視覚的手がかりの配置には変化がない。したがって、逆転学習課題(reversal task)と呼ぶ研究者もいるが、それは誤りである。

場所学習課題の原学習が的確に形成されているならば、それまでプラットホームがあった場所への固執反応の結果、再学習となる転移テストでの反応潜時は延長するはずである。Morris(1981)は、1日8試行の場所学習を3日間訓練し、その後、プラットホームの位置を対角線上に移動させて4試行の転移テストを課した。その結果、原学習の最後には10秒以内の反応潜時であったにもかかわらず、転移テストでは40秒にまで潜時が延長した。その後徐々に短縮したものの、4試行目の潜時は約15秒で、原学習の水準まで回復するには数試行を要することが報告されている。

1.2.3 手がかり学習課題

場所学習課題で反応潜時が試行とともに短縮しなかった場合、それが記憶障害によるものと簡単に結論づけることはできない。なぜなら、水からの逃避に対する動機づけがなかった、あるいは視覚機能が損なわれていたという可能性が考えられるからであ

る。この可能性を排除するために行なわれるのが、手がかり学習課題(cue task, cue navigation taskあるいはvisible task)である。ここでは、プラットホームは水面上1cmほどのところに設置されており、プラットホームを黒色に塗装したり(Morris, 1981, 1984)、緑色の傘(Rudy & Paylor, 1988)やおもちゃの船の帆(Upchurch & Wehner, 1987)を取り付けたり、あるいはプラットホームの30cm上にランプを釣り下げて(Kelsey & Landry, 1988)、より目立つように工夫されている。被験体は、プールのどこから投入されようと、目の前の手がかり(proximal cue)を用いて、見えているプラットホームに泳いでいけばよい。

Sutherland & Rodriguez(1989)は、場所学習と転移テストに続いて16試行の手がかり学習を行なった。その結果、脳弓海馬損傷群では45試行の場所学習を行なっても最終的に潜時が30秒程度まで短縮しただけで統制群と有意な差が見られたが、手がかり学習における潜時は、最初の試行から統制群とまったく差がないものであった。Sutherland & Rudy(1988)は、プラットホームの位置を日ごとにランダムに入れ替えて、1日に手がかり学習試行と場所学習試行を交互に2回ずつ合計4試行行なったところ、手がかり学習試行では統制群と海馬損傷群の潜時に差がないが、場所学習試行では有意な差があることを報告している。このことは、海馬損傷によってproximal-cueは利用できるが、distal-cueを利用する能力だけが選択的に損なわれることを示すものであり、手がかり学習課題を課すことで海馬の機能をより正確に知ることができるのである。

1.2.4 プローブ試行

場所学習課題において、被験体がプラットホームの位置を学習したかどうかを確かめることができるのがプローブ試行(probe trial)である。ここでは、水迷路の中からプラットホームを除去し、一定時間、自由に迷路内を泳がせる。もしもプラットホームの位置を学習していたならば、それまでプラットホームがあった四分円(training quadrant)の中にいる時間がもっとも長く、その両隣の四分円(adjacent-left and-right quadrants)と反対側の四分円(opposite quadrant)の中にいる時間は少ないはずである。また、水迷路にはプラットホームを設置できる場所が4か所あるが、もしも場所学習でプラットホームの位置を正しく記憶していたならば、それまでプラットホームがあった位置を繰り返し通過する数(annulus crossing)も多いはずである。言い換えると、空間的反応バイアス(spatial bias)が認められる

はずである。

Schenk & Morris(1985)は、後海馬領域(嗅内皮質、前海馬台、および旁海馬台を含む領域)損傷ラットで場所学習を行なったところ、損傷群は28試行の訓練を繰り返しても統制群よりも潜時が有意に長かった。その後のプローブ試行では、4つの四分円を泳いでいた時間に差がなく、4つのプラットホームの上を通過した回数にも差がなく、空間的反応バイアスはなかった。海馬損傷ラットで手がかり学習課題の後にプローブ試行を課したMorris et al(1982)では、手がかり学習の潜時は統制群と差がないものの、空間的反応バイアスは見られなかった。このことは、海馬損傷群は視覚的手がかりのみを用いてプラットホームに逃避しており、その位置を記憶できないことを示すものである。

1.2.5 弁別学習課題

モリス型水迷路を用いて弁別学習を行なうことも可能である。Morris(1984)では、水迷路内に2つのプラットホームを設け、一方は逃避可能であるが、他方は上に乗ると沈むように浮いているだけにした。2つのプラットホームの位置は固定させて、迷路外の視覚的手がかりを用いて両者の弁別を求めるのが空間弁別学習課題、水迷路をカーテンで囲んで迷路外の視覚的手がかりを排除し、試行ごとに位置を変えて塗装の異なる2つのプラットホーム(たとえば、灰色と白黒縞模様)の弁別を求めるのが非空間弁別学習課題である。Morris(1984)によれば、20試行中17試行以上正選択という習得基準を設けた場合、基準達成までの試行数は空間弁別学習課題で 49 ± 10 試行であるのに対して、非空間弁別学習課題では 120 ± 13 試行で、モリス型水迷路での行動が迷路外の視覚的手がかりに大きく依存したものであることが示唆される。

同様の結果はHagan, Tweedie & Morris(1986)によっても報告されており、アトロピンを投与すると空間弁別学習の潜時には差がないものの正選択率が大きく低下すること、非空間弁別は正選択率が50%程度を維持して向上する傾向が認められないことが報告されている。

1.2.6 作業記憶課題

モリス型水迷路課題では、一般的にはプラットホームの位置は一定であることから、いわゆる参照記憶(reference memory)を測定する課題といえる。これに対して、手続きを工夫することで、作業記憶(working memory)を測定することも可能となる。これが作業記憶課題あるいは空間的見本合わせ課題

(spatial matching to sample task)である。

Morris(1983)は、1日に2試行の場所学習課題を行い、プラットホームの位置は日内では固定したが、日間ではランダムにした。その結果、第1試行と比べて第2試行の反応潜時が短縮することを見いだしており、水からの逃避場面ではラットが反復選択(win-stay)方略を用いることを明らかにしている。この点に関しては、プラットホームの位置が1試行目と2試行目で同じ課題(遅延見本合わせ課題あるいはwin-stay課題)と異なる課題(遅延非見本合わせ課題あるいはwin-shift課題)の成績を比較した結果、遅延見本合わせ課題のほうが習得が容易であるというMeans(1988)およびComer & Means(1989)と一致するものであるが、Y型水迷路を用いた場面(五十嵐, 1989)では結果は逆になっている。したがって、水からの逃避場面でラットはwin-shiftではなくwin-stay方略をとると簡単に結論づけることは難しい。

作業記憶という観点からさらに実験をすすめたPanakhova, Burešová & Bureš(1984b)は、2試行ごとにプラットホームの位置を変えて、1日に8試行の場所学習課題を行ない、各ペアのうちの最初の試行と次の試行との間には、1分、1、4、24時間の遅延時間を挿入した。したがって、最初の試行はプラットホームの位置の習得試行であり、次の試行はその位置の記憶をテストする試行となる。実験の結果、遅延時間を挿入しない場合には、各ペアの1試行目の反応潜時が38.4秒であったのが、2試行目では17.4秒にまで短縮し、遅延時間が延長するにしたがって2試行目の潜時も徐々に延長した。すなわち、ラットは最初の試行でプラットホームの位置を記憶し、その作業記憶にもとづいて次の試行を行なっていたこと、その作業記憶は遅延時間が長くなるほど衰退することを示すものである。

2 モリス型水迷路を用いた学習と記憶の発達の研究

2.1 モリス型水迷路における若齢動物の学習と記憶

モリス型水迷路を用いた研究では、他の学習実験と同様に、一般には生後3～6か月齢の比較的若い動物を被験体としている。しかしながら、近年、さらに若齢の動物を用いた研究結果も報告されており(Rudy & Paylor, 1988; Rudy & Stadler-Morris, 1987; Rudy, Stadler-Morris & Albert, 1987; Schenk, 1985)、学習と記憶の発達の变化を知る上で貴重なデータを提供している。

たとえば、Rudy & Paylor(1988)は生後16、19、20日齢の離乳前のラットを被験体として、手がかり学習課題の習得過程を比較した。ここでは、proximal-cueの利用を容易にするため、プラットホームの中心部に高さ10cmの鉄棒を立て、その先端には12.5×7.5×5.0cmの緑色のスポンジを取り付けた。実験の結果、16日齢のラットは訓練にともなう潜時の短縮が緩やかで、安定した潜時を得るまでに30試行以上を必要とした。しかしながら、19日齢と20日齢のラットでは、数試行の訓練で10秒程度まで急速に潜時が短縮した。さらに、実験終了後に60秒間のプローブ試行を課して、各四分円の滞在時間、それまでプラットホームがあった位置を通過した回数、遊泳距離などを測定した。そして、16日齢のラットでは空間的反応バイアスを示さなかったことを報告している。このことは、16日齢という非常に若齢のラットは手がかり学習課題を習得することが困難で迷路内のproximal-cueを利用する能力が劣ること、少なくとも生後19日を経過するとその手がかりの利用が可能となり、プラットホームの位置に関する記憶が保持できることを示唆するものである。同様の結果は、Rudy et al(1987)によっても報告されており、proximal-cueを利用できるのは、19日齢になってからであるとされる。ただし、プラットホーム(水面上2cm)の上にさらに白色三角錐のカップを吊り下げて手がかりの量を増やすと、17日齢のラットでも試行とともに反応潜時が短縮することをあわせて報告している。したがって、proximal-cueの利用能力は生後の時間経過とともに獲得されること、手がかり学習課題の習得において若齢ラットほど多くの手がかりを必要とすることが示唆される。

一方、場所学習の発達を検討したSchenk(1985)は、21、28、35、42日齢の離乳後のラットを被験体として場所学習の習得を比較した。結果は、訓練時の潜時は試行とともに短縮し、その程度は日齢に依存したものであり、28試行の訓練を行なっても、21日齢のラットでは他の被験体と比べて明らかに潜時が長かった。訓練後に行なったプローブ試行では、日齢に依存して空間的反応バイアスが增強した。しかし、21日齢のラット(プローブ試行を行なった時点では25日齢になっている)でも、訓練の結果、10秒程度まで潜時が短縮したこと、訓練時にプラットホームがあった四分円の滞在時間ももっとも長かったことを考えあわせると、この日齢のラットでも場所学習を習得する能力はある程度備わっていると考えられる。

この報告に対してRudy et al(1987)では、18、20、22日齢の被験体を使って、場所学習条件とプラット

ホームの位置を試行ごとにランダムに変えるランダム条件で潜時を比較検討した。その結果、18日齢のラットでは場所学習条件でもランダム条件でも潜時は同じで、試行にともなう潜時の短縮もわずかであった。また、プローブ試行においても空間的反応バイアスはなかった。しかし、20日齢と22日齢の群では、場所学習条件で明らかな潜時の短縮がみられ、空間的反応バイアスも認められた。そこで、実験室を暗くして迷路外の手がかりを減らした後、プラットホームの位置をスポットライトで照らす場所学習条件とプラットホームの位置とスポットライトの位置に関係がないランダム条件にしたところ、16日齢群では両者の間に差がなかったが、18日齢以後では場所学習条件で潜時が試行とともに短縮した。これらの結果は、18日齢以後のラットでは日齢とともに distal-cue の利用能力が高まるが、18日齢程度の若齢ラットでは迷路外の手がかりをもとに情報を統合して課題解決に利用するのがやや困難であることを示唆するものである。18~19日齢のラットは、proximal-cue を利用できるが distal-cue は利用できない、言い換えると手がかり学習課題は習得できるが場所学習課題はそれができないという結果は、場所学習課題のほうがより高次の脳によって司られており、その脳部位が十分に発達したか否かによって課題の習得が決まることを示していると考えられる。海馬を損傷すると場所学習が著しく損なわれるが手がかり学習には影響がないという報告(Morris et al, 1982; Morris, 1983; Sutherland & Rodriguez, 1989; Sutherland & Rudy, 1988)を考えあわせると、その脳部位のひとつとして海馬をあげることができる。

このように、若齢ラットを被験体とする研究は始まったばかりであるが、行動上の変化と脳の神経生理学的変化との対応関係を探っていくことで、学習と記憶の発達に関して有益な知見が蓄積されていくはずである。ただし、研究者によって用いるプールの大きさが異なっており、これを変数とした発達のな変化を明らかにすることも重要であろう。次節では、老齢動物における学習と記憶の衰退的变化をもとに、発達の变化を追ってみる。モリス型水迷路を用いた老年学的研究は比較的多く報告されており、その中の代表的な研究を取り上げ、得られた結果とともに、研究の動向についてまとめる。

2.2 モリス型水迷路における老齢動物の学習と記憶

学習と記憶の老年学的研究を行なうとき、最初に問題となるのが被験体の月齢である。何か月齢にな

れば、老齢動物といえるのか。これは、すべての研究者の間で一致した見解があるわけではないが、一般には生後2年を経た被験体を老齢群として扱っている。本総説でも、この見解にしたがって、生後2年以上を経過した動物を被験体としている研究について概説していく。

Rapp, Rosenberg & Gallagher (1987) は、6, 12, および23~28月齢の3群のラットを被験体として、場所学習(40試行)、転移テスト(12試行)、手がかり学習(6試行)の順序で実験を行なった(実験1)。その結果、場所学習の前半では老齢群の反応潜時が長かったものの、後半では群間の差が消失した。ここでは1日に2試行の場所学習を行なっているが、群間での差は1試行目よりも2試行目において大きかった。このことは、課題解決に必要な参照記憶を日間で保持する能力が老齢群で劣るため、安定した反応潜時が得られるまでにより多くの試行を必要とするといえる。転移テストの反応潜時は、最初の3試行で老齢群がやや長かったが、統計的に有意な値ではなく、手がかり学習においても群間に差はなかった。なお、これらの指標において、6か月齢と12か月齢の群には差はなかった。場所学習の途中の32試行目と転移テスト終了後の54試行目に行なったプローブ試行において空間的反応バイアスが群間で等しかったが、このことは、老齢群のラットは習得に時間がかかるものの、十分な訓練によって習得した情報を保持することは可能であることを示唆するものである。このように、加齢によって場所学習のみが選択的に阻害されるという結果は、約24か月齢の Long-Evans 系ラットを用いた Aitken & Meaney (1989) と Decker, Pelley, Mouton & Gallagher (1988)、31か月齢の Wistar 系ラットを用いた Bieganski, Greenberger & Segal (1986) などと一致しており、老齢ラットでは proximal-cue を使って課題解決することは可能であるが、distal-cue を利用する能力が損なわれることを示している。若齢ラットを被験体とした研究結果とあわせて考えると、視覚機能が正常であるかぎり proximal-cue 用いる能力は発達にともなう変化しないが、distal-cue を用いる能力は生後の時間経過とともに備わり、加齢とともに衰退していくものといえよう。

場所学習の後にプローブ試行を課すことによって、ラットがプラットホームの位置を正しく記憶していたか否かが明らかにできる。Rapp et al (1987) では老齢群でも空間的反応バイアスが認められるとしているが、このような報告は例外的であり、多くの研究では加齢とともに空間的反応バイアスが消失するとしている (Lambertini & Gower, 1991; Pel-

leymounter et al, 1987; Sirvio, Riekkinen, Vajanto, Koivisto & Riekkinen, 1991; Stewart, Mitchell & Kalant, 1989). これらの相違の基礎には, 被験体の月齢の差だけではなく, 系統差も考えられる. 事実, 場所学習の習得は, 6, 23, 28か月齢の Long-Evans系ラットで差がないが, 4~5, 18~20, 28か月齢の Fischer-344系ラットでは加齢によって阻害されることを報告している. ただし, Long-Evans系ラットで成績を検討した Pellemounter, Beatty & Gallagher (1990)では, 24~25か月齢の老齢群では若齢群と比べて成績が劣るが, 同時に個体差も大きく, 若齢群と同じくらいの速さで習得できたものもいれば, 大きく遅れた被験体もいると述べている. この個体差という点については, 多重T型迷路での場所学習を用いた Michel & Klein (1978)や Y型迷路における遅延見本合わせ学習を用いた古川・岩崎(1989b)でも報告されており, 加齢にともなう個体差の増大に対して, どのように対処すべきかがひとつの問題になっている.

老齢動物を用いるかわりに, Takeda, Hosokawa, Takeshita, Irino, Higuchi, Matsusita, Tomita, Yasuhira, Hamamoto, Shimizu, Ishii & Yamamuro (1981)によって開発された老化促進マウス (senescence-accelerated mouse; SAM) を被験体とした研究に Miyamoto et al (1986)がある. 彼らは, 老化の促進を示す SAM-P (prone)系と正常な加齢を示す SAM-R (resistant)系の2か月齢と8か月齢のマウスに, 1日8試行の場所学習を3日間課した. その結果, 2か月齢ではSAM-P系のほうがわずかに潜時が長かったが最終的に同じ程度まで短縮した. しかしながら, 8か月齢の被験体では24試行訓練を行なっても, SAM-P系の潜時はすべての試行にわたって有意に長かった. SAM-R系が約10秒の潜時まで短縮したのに対して, SAM-P系は約40秒の値を示した. 通常の老齢動物を被験体とした場合には, 多くの訓練試行を課すと最終的に若齢群とほぼ同じ程度まで潜時が短縮するのとは異なる結果といえる. また, 生後9か月齢くらいから加齢にともなう障害があらわれはじめる NMRI系マウスを被験体とした Lamberty & Gower (1990, 1991)でも, 場所学習課題でのみ月齢に依存して反応潜時が延長することを見だしている.

このような加齢にともなう学習と記憶の障害が, どのような原因によって生じたものか, さらには障害を軽減し改善するにはどのような方法が考えられるかに焦点をあてた研究もはじめられている. たとえば Brandeis, Dachir, Sapir, Levy & Fisher (1990)は, アセチルコリン系神経のムスカリン性 M₁受容

体の選択的アゴニストである AF102B を投与すると, 老齢群の場所学習における反応潜時が有意に短縮することを報告しており, アセチルコリン系の機能的な低下によって老齢群の記憶障害が生じた可能性を示唆している. 若齢ラットに, コリン系遮断薬であるアトロピン (atropine sulfate) やスコポラミン (scopolamine hydrobromide), ピレンゼピン (pirenzepine) を投与すると場所学習における反応潜時が延長するという結果 (アトロピンについては, Sutherland, Whishaw & Regehr, 1982; Whishaw, 1985; Whishaw, O'Connor & Dunnett, 1985, スコポラミンについては, McNaughton & Morris, 1987; Riekkinen, Sirvio, Valjakka, Pitkanen, Partanen & Riekkinen, 1990, ピレンゼピンについては, Hunter & Roberts, 1988), アセチルコリンエステラーゼ阻害薬である DFP (diisopropylfluorophosphate) を投与すると反応潜時が延長すること (Upchurch & Wehner, 1987) や前脳基底部損傷後にフィズチグミン (physostigmine salicylate) を投与すると潜時が偽損傷群と同じ程度にまで短縮する (Dokla & Thal, 1988; Mandel & Thal, 1988) という結果を考えあわせると, 脳内コリン系が正常に機能することがモリス型水迷路における場所学習に必須であるといえる.

一方, 青斑核から前脳に投射されるノルアドレナリン系ニューロンが認知機能の基礎的メカニズムに重要な役割を果たすことから (Foote & Morrison, 1987), ノルアドレナリン系を賦活させれば老齢群の成績が改善する可能性が考えられる. これについて Sirvio et al (1991)は, α_2 受容体の選択的アゴニストであるグアンファシン (guanfacine) を投与して効果を検討した結果, 23か月齢の老齢ラットの反応潜時が短縮することを明らかにしている. したがって, 加齢にともなう学習と記憶の障害はコリン系の機能低下のみに起因するのではなく, ノルアドレナリン系を含むいくつかの神経系の障害によるものであることが再確認されたものといえる.

2.3 動物の学習と記憶に関する発達の研究の問題点と課題

動物を被験体として学習と記憶の発達について研究する場合, 離乳前後の若齢動物では餌を強化子とした課題を用いるのは難しい. 身体的な発達そのものに対する影響と高次の認知的発達の変化とを分離しにくいからである. 一方, 老齢動物を被験体とする場合は, 若齢群と動機づけの水準を同じにするのが困難であること, 加齢によって身体的運動が不活発となりそれが学習と記憶に影響する可能性を除外

しにくいことがあげられる。その点、モリス型水迷路課題はこれらの問題点に対して、現在のところもっとも優れた方法になると考えられる。

本総説の前半において、モリス型水迷路を用いたさまざまな学習記憶課題を紹介したが、若齢動物および老齢動物を被験体とした発達の研究では、多くの場合、用いられる課題が場所学習課題、手がかり学習課題、プローブ試行の3つに限られており、他の課題を用いた多面的な分析が必要になっている。この点に関しては、今後、データの蓄積が行なわれていくと考えられる。

学習と記憶の老年学的研究に対して、“Neurobiology of Aging”誌の編集者であるColemanらは、若齢群と老齢群の2群間の差だけを扱うことの危険性を論じ、3つ以上の月齢の群を設定する必要性を指摘している(Coleman, Finch & Joseph, 1990)。本総説で概観した論文も、大部分が2群間の差異をもとに加齢の影響を検討しており、豊富な群を設定することで加齢にともなう漸進的な変化をとらえる工夫が必要とされよう。さらには、Pellemounter et al (1990)も指摘しているように、加齢とともに個体差も大きくなる。ヒトの発達研究と同様に、従来の横断的研究だけではなく、縦断的研究によって加齢による変化を明らかにすることもひとつの方法であると考えられる。

3 要約

本総説では、Morris(1981)によって動物の学習と記憶研究に導入されたモリス型水迷路を用いた実験方法として、場所学習課題、転移テスト、手がかり学習課題、プローブ試行、弁別学習課題、作業記憶課題について紹介した。次に、離乳前後の若齢動物と生後2年以上を経過した老齢動物を被験体とした研究を概観し、学習と記憶の発達の变化について述べた。その結果、若齢動物では、生後18~19日のラットでは手がかり学習課題を容易に習得できるが、場所学習課題では試行にともなう反応潜時の短縮が認められず、この日齢の被験体ではproximal-cueを課題解決のために利用できるが、distal-cueを用いるのが困難であることが明らかになった。海馬を損傷すると場所学習課題のみが選択的に阻害されることを考え合わせ、海馬の発達にともなうdistal-cueが利用できるようになることが示唆された。一方、老年学的研究においては、多くの研究から場所学習課題における潜時の短縮が老齢群で認められないこと、手がかり学習は習得できることが明らかになった。このような加齢にともなう学習と記憶障害

は、中枢のアセチルコリン系やノルアドレナリン系を薬物の投与で賦活させると障害が軽減あるいは消失することから、これらの神経伝達系が重要な役割を担っていることが示唆された。ただし、弁別学習課題や作業記憶課題を用いた研究結果は報告されていないことから、より多面的に老齢動物の特性をとらえること、3つ以上の月齢の群を設定すること、さらには横断的研究ばかりでなく縦断的研究を採用していくことの可能性が指摘された。

引用文献

- Aitken, D.H. & Meaney, M.J. 1989 Temporally graded, age-related impairments in spatial memory in the rat. *Neurobiology of Aging*, **10**, 273-276.
- Arolfo, M.P. & Brioni, J.D. 1991 Diazepam impairs place learning in the Morris water maze. *Behavioral and Neural Biology*, **55**, 131-136.
- Biegan, A., Greenberger, V. & Segal, M. 1986 Quantitative histochemistry of brain acetylcholinesterase and learning rate in the aged rat. *Neurobiology of Aging*, **7**, 215-217.
- Brandeis, R., Brandys, Y. & Yehuda, S. 1989 The use of the Morris water maze in the study of memory and learning. *International Journal of Neuroscience*, **48**, 29-69.
- Brandeis, R., Dachir, S., Sapir, M., Levy, A. & Fisher, A. 1990 Reversal of age-related cognitive impairments by an M1 cholinergic agonist, AF102B. *Pharmacology Biochemistry and Behavior*, **36**, 89-95.
- Burešová, O., Homuta, L., Krekule, I. & Bureš, J. 1988 Does nondirectional signalization of target distance contribute to navigation in the Morris water maze? *Behavioral and Neural Biology*, **49**, 240-248.
- Coleman, P., Finch, C. & Joseph, J. 1990 The need for multiple time points in aging studies. *Neurobiology of Aging*, **11**, 1-2.
- Comer, T.R. & Means, L.W. 1989 Overcoming unlearned response biases: Delayed escape following errors facilitates acquisition of win-stay and win-shift working memory water-escape tasks in rats. *Behavioral and Neural Biology*, **52**, 239-250.
- Decker, M.W., Pellemounter, M.A. & Gallagher, M. 1988 Effects of training on a spatial memory task on high affinity choline uptake in hippocampus and cortex in young adult and aged rats. *The Journal of Neuroscience*, **8**, 90-99.

- DiMattia,B.D. & Kesner,R.P. 1988 Spatial cognitive maps: Differential role of parietal cortex and hippocampal formation. *Behavioral Neuroscience*, **102**, 471-480.
- Dokla,C.P.J. & Thal,L.J. 1988 Effect of cholinesterase inhibitors on Morris water task behavior following lesions of the nucleus basalis magnocellularis. *Behavioral Neuroscience*, **102**, 861-871.
- Elias,P.K. & Elias,M.F. 1976 Effects of age on learning ability: Contributions from the animal literature. *Experimental Aging Research*, **2**, 165-186.
- Foote,S.L. & Morrison,J.H. 1987 Extrathalamic modulation of cortical function. *Annual Review of Neuroscience*, **10**, 87-95.
- 古川 聡・岩崎庸男 1989a 老齢ラットにおける放射状迷路学習の障害 心理学研究, **60**, 192-195.
- 古川 聡・岩崎庸男 1989b 廊下式および高架式 Y型迷路における老齢ラットの遅延見本合わせ反応 日本心理学会第53回大会発表論文集, pp.515.
- Gage,F.H., Dunnett,S.B. & Björklund,A. 1984 Spatial learning and motor deficits in aged rats. *Neurobiology of Aging*, **5**, 43-48.
- Hagan,J.J., Tweedie,F. & Morris,R.G.M. 1986 Lack of task specificity and absence of posttraining effects of atropine on learning. *Behavioral Neuroscience*, **100**, 483-493.
- Hock,F.J. 1987 Drug influences on learning and memory in aged animals and humans. *Neuropsychobiology*, **17**, 145-160.
- Hunter,A.J. & Roberts,F.F. 1988 The effect of pirenzepine on spatial learning in the Morris water maze. *Pharmacology Biochemistry and Behavior*, **30**, 519-523.
- 五十嵐純子 1989 Y型水迷路における老齢ラットの遅延見本合わせおよび非見本合わせ反応 筑波大学人間学類卒業論文
- Ingram,D.K. 1985 Analysis of age-related impairments in learning and memory in rodent models. *Annals of the New York Academy of Sciences*, **444**, 312-331.
- Ingram,D.K., London,E.D. & Goodrick,C.L. 1981 Age and neurochemical correlates of radial maze performance in rats. *Neurobiology of Aging*, **2**, 41-47.
- Kelsey,J.E. & Landry,B.A. 1988 Medial septal lesions disrupt spatial mapping ability in rats. *Behavioral Neuroscience*, **102**, 289-293.
- Kubanis,P. & Zornetzer,S.F. 1981 Age-related behavioral and neurobiological changes: A review with an emphasis on memory. *Behavioral and Neural Biology*, **31**, 115-171.
- Lamberty,Y. & Gower,A.J. 1990 Age-related changes in spontaneous behavior and learning in NMRI mice from maturity to middle age. *Physiology and Behavior*, **47**, 1137-1144.
- Lamberty,Y. & Gower,A.J. 1991 Simplifying environmental cues in a Morris-type water maze improves place learning in old NMRI mice. *Behavioral and Neural Biology*, **56**, 89-100.
- Lindner,M.D. & Schallert,T. 1988 Aging and atropine effects on spatial navigation in the Morris water task. *Behavioral Neuroscience*, **102**, 621-634.
- Mandel,R.J., Gage,F.H. & Thal,L.J. 1989 Enhanced detection of nucleus basalis magnocellularis lesion-induced spatial learning deficit in rats by modification of training regimen. *Behavioural Brain Research*, **31**, 221-229.
- Mandel,R.J. & Thal,L.J. 1988 Physostigmine improves water maze performance following nucleus basalis magnocellularis lesions in rats. *Psychopharmacology*, **96**, 421-425.
- McNaughton,N. & Morris,R.G.M. 1987 Chlordiazepoxide, an anxiolytic benzodiazepine, impairs place navigation in rats. *Behavioural Brain Research*, **24**, 39-46.
- Means,L. 1988 Rats acquire win-stay more readily than win-shift in a water escape situation. *Animal Learning and Behavior*, **16**, 303-311.
- Michel,M.E. & Klein,A.W. 1978 Performance differences in a complex maze between young and aged rats. *Age*, **1**, 13-16.
- Miyamoto,M., Kiyota,Y., Yamazaki,N., Nagaoka,A., Matsuo,T., Nagawa,Y. & Takeda,T. 1986 Age-related changes in learning and memory in the senescence-accelerated mouse (SAM). *Physiology and Behavior*, **38**, 399-406.
- Morris,R.G.M. 1981 Spatial localization does not require the presence of local cues. *Learning and Motivation*, **12**, 239-260.
- Morris,R.G.M. 1983 An attempt to dissociate "spatial-mapping" and "working-memory" theories of hippocampal function. In W.Seifert (Ed), *Neurobiology of The Hippocampus*. Academic Press; New York. pp. 405-432.
- Morris,R.G.M. 1984 Developments of a water-maze

- procedure for studying spatial learning in the rat. *Journal of Neuroscience Methods*, **11**, 47-60.
- Morris,R.G.M., Garrud,P., Rawlins,J.N.P. & O'Keefe,J. 1982 Place navigation impaired in rats with hippocampal lesions. *Nature*, **297**, 681-683.
- 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.
- Panakhova,E., Burešová,O. & Bureš,J. 1984a The effect of hypothermia on the rat's spatial memory in the water tank task. *Behavioral and Neural Biology*, **42**, 191-196.
- Panakhova,E., Burešová,O. & Bureš, J. 1984b Persistence of spatial memory in the Morris water tank task. *International Journal of Psychophysiology*, **2**, 5-10.
- Pelleymounter,M.A., Beatty,G. & Gallagher,M. 1990 Hippocampal 3H-CPP binding and spatial learning deficits in aged rats. *Psychobiology*, **18**, 298-304.
- Pelleymounter,M.A., Smith,M.Y. & Gallagher,M. 1987 Spatial learning impairments in aged rats trained with a salient configuration of stimuli. *Psychobiology*, **15**, 248-254.
- Rabbitt,P. 1990 Applied cognitive gerontology: Some problems, methodologies and data. *Applied Cognitive Psychology*, **4**, 225-246.
- Rapp,P.R., Rosenberg,R.A. & Gallagher,M. 1987 An evaluation of spatial information processing in aged rats. *Behavioral Neuroscience*, **101**, 3-12.
- Ray,O.S. & Barrett,R.J. 1973 Interaction of learning and memory with age in the rat. *Advances in Behavioral Biology*, **6**, 17-39.
- Riekkinen,P.Jr., Sirviö,J., Valjakka,A., Pitkänen,A., Partanen, J. & Riekkinen,P. 1990 The effects of concurrent manipulations of cholinergic and noradrenergic systems on neocortical EEG and spatial learning. *Behavioral and Neural Biology*, **54**, 204-210.
- Rudy,J.W. & Paylor,R. 1988 Reducing the temporal demands of the Morris place-learning task fails to ameliorate the place-learning impairment of preweanling rats. *Psychobiology*, **16**, 152-156.
- Rudy,J.W. & Stadler-Morris,S. 1987 Development of interocular equivalence in rats trained on a distal-cue navigation task. *Behavioral Neuroscience*, **101**, 141-143.
- Rudy,J.W., Stadler-Morris,S. & Albert,P. 1987 Ontogeny of spatial navigation behaviors in the rat: Dissociation of "proximal"- and "distal"-cue-based behaviors. *Behavioral Neuroscience*, **101**, 62-73.
- Schenk,F. 1985 Development of place navigation in rats from weaning to puberty. *Behavioral and Neural Biology*, **43**, 69-85.
- Schenk,F. & Morris,R.G.M. 1985 Dissociation between components of spatial memory in rats after recovery from the effects of retrohippocampal lesions. *Experimental Brain Research*, **58**, 11-28.
- Sirviö J., Riekkinen,P.Jr., Vajanto,I., Koivisto,E. & Riekkinen, P.J. 1991 The effects of guanfacine, α -2 agonist, on the performance of young and aged rats in spatial navigation task. *Behavioral and Neural Biology*, **56**, 101-107.
- Stewart,J., Mitchell,J. & Kalant,N. 1989 The effects of life-long food restriction on spatial memory in young and aged Fischer 344 rats measured in the eight-arm radial and the Morris water maze. *Neurobiology of Aging*, **10**, 669-675.
- Sutherland,R.J. & Dyck,R.H. 1984 Place navigation by rats in a swimming pool. *Canadian Journal of Psychology*, **38**, 322-347.
- Sutherland,R.J., Kolb,B. & Whishaw,I.Q. 1982 Spatial mapping: Definitive disruption by hippocampal or medial frontal cortical damage in the rat. *Neuroscience Letters*, **31**, 271-276.
- Sutherland,R.J. & Rodriguez,A.J. 1989 The role of the fornix/fimbria and some related subcortical structures in place learning and memory. *Behavioural Brain Research*, **32**, 265-277.
- Sutherland,R.J. & Rudy,J.W. 1988 Place learning in the Morris place navigation task is impaired by damage to the hippocampal formation even if the temporal demands are reduced. *Psychobiology*, **16**, 157-163.
- Sutherland,R.J., Whishaw,I.Q. & Regehr,J.C. 1982 Cholinergic receptor blockade impairs spatial localization by use of distal cues in the rat. *Journal of Comparative and Physiological Psychology*, **96**, 563-573.
- Takeda,T., Hosokawa,M., Takeshita,S., Irino,M., Higuchi,K., Matsushita,T., Tomita,Y., Yasuhira,K., Hamamoto,H., Shimizu, K., Ishii,M. & Yamamuro,T. 1981 A new murine model of accelerated senescence. *Mechanisms of Aging and Development*, **17**, 183-194.

Upchurch, M. & Wehner, J.M. 1987 Effects of chronic diisopropylfluorophosphate treatment on spatial learning in mice. *Pharmacology Biochemistry and Behavior*, **27**, 143-151.

Whishaw, I.Q. 1985 Cholinergic receptor blockade in the rat impairs locale but not taxon strategies for place navigation in a swimming pool. *Behavioral Neuroscience*, **99**, 979-1005.

Whishaw, I.Q., O'Connor, W.T. & Dunnett, S.B. 1985 Disruption of central cholinergic systems in the rat by basal forebrain lesions or atropine: Effects on feeding, sensorimotor behaviour, locomotor activity and spatial navigation. *Behavioural Brain Research*, **17**, 103-115.

—1991. 9. 30 受稿—