老齡ザルを用いた認知機能研究の動向と方向性¹

日本女子大学 久保南海子²

Recent advances and future directions in the studies of cognitive functions on aged monkeys

NAMIKO KUBO

Department of Psychology, Japan Women's University

Abstract The present paper reviewed recent studies on the cognitive functions of aged monkeys as an aging model of cognition. It has been questioned that the aged monkeys did not always show substantial decline in cognitive abilities in some tasks. I could summarize the cognitive deficits in aged monkeys as the following points such as in spatial cognition task, temporal integration abilities of memory, learning set, and inability of inhibition. It became apparent that the aged monkeys took different behavioral strategies from the young in the other intact tasks. The better performances in aged monkeys could be attributable to such behavioral complement. Therefore, not only the ultimate performance in cognitive tasks, but the behavioral observations on learning process will be important to investigate the ability of aged monkeys. The longitudinal and multi-task studies will also be required to reach into the deep knowledge of cognition in aged monkeys.

Key words : aging model of cognition, aged monkey, cognitive change, behavioral analysis.

1. はじめに

動物モデルにおける加齢をめぐるの論議は2つに大別できる。身体・生理的变化に関する問題と、脳・神経機能の変化に関する問題である。後者は認知・行動学的アプローチを含み、心理学の立場からも重大な関心がもたれている。そのなかでも老齡ザルを用いた「加齢モデル」の研究には2つの方法がある。野生の群の成員としての老齡個体を観察する方法と、実験室で老齡個体に認知課題を課す方法である。前者のエソロジー的な研究は、加齢にと

もなう社会的関係の変化などを明らかにしてきたが (Kato, 1999) その詳細は他稿に譲り、本稿では老齡ザルを用いた認知機能の研究に焦点を当て、これまでに得られた事実を総括し、今後の展望を述べる。

老齡ザルの認知機能に関する研究は、老齡ザル群と若齡ザル群とに共通の認知課題を課し、その成績を比較するという方法で進められてきた。実験に用いられる課題は、サルの脳損傷実験やニューロン活動の記録などから、遂行するための責任脳領域がある程度特定されているような課題である。したがって老齡ザルの認知機能の検討は、認知機能—課題—責任脳領域という神経心理学的基盤を軸に、「脳の加齢の行動的発現」という視点で考えられてきたといえる。若齡ザルに薬物を投与したり脳の領域を切除するなど、人為的な操作を施した「加齢モデル」を用いた研究もあるが、それらの結果と自然加齢の老齡ザルの認知課題結果は必ずしも一致していない (Eberling, Roberts, Rapp & Tuszyski, 1997; Rapp & Amaral, 1989)。加齢による認知機能の低下

1 本研究の一部は平成11年度厚生科研長寿科学総合「霊長類を用いた老人病モデルの開発と長寿科学研究基盤高度化に関する研究」(研究代表者: 吉川泰弘), 同じく平成11年度文部省科学研究費補助金基盤研究C (研究代表者: 小山高正, 課題番号: 11610087), および日本学術振興会特別研究員制度の援助を受けたのでここに記して謝意を表することとする。

2 別刷請求 e-mail: nkubo@ikuta.jwu.ac.jp

は長い時間の変化の過程であり、短期間で起こる障害とは異なる。長期にわたる緩やかな変化は、様々な相互作用や機能低下の補完を可能にすると考えられる。認知機能に関する加齢現象を実際的にとらえるためには、自然な加齢を経た老齢ザルを用いる研究の意義は大きい。

本稿ではまず、これまでの主なる研究の成果を概観し、加齢による認知機能の変化の特徴を明らかにする。そして次に、従来の研究成果とパラダイムを踏まえた上での新しい試みを紹介し、自然加齢の利点をいかした老齢ザル研究の方向性を展望する。

2. これまでの老齢ザルにおける認知研究の成果：加齢による変化の多様性とその特徴

本節では、老齢ザル（本稿で取り上げた研究では主として20歳齢以上のマカカ属のサルを老齢ザルとする）を被験体とした近年の主な研究を、実験課題の種類別に概観する。老若間で成績に差のみられた課題とそうでない課題から、加齢によって影響を受けやすい機能にはどのような特性が含まれているのかを明らかにする。なお本節で引用した各研究の老齢ザル群の年齢、課題の変数、年齢による成績の違いについてはTable 1を参照されたい。

Table 1. 老齢ザルの認知機能の研究

課題	研究者	老齢群の年齢	年齢による成績の違い	
空間的記憶課題				
1. 遅延反応課題			遅延時間 (秒)	
	Bartus et al. (1978)	18-23	15-30	*
	Rapp&Amaral (1989)	22-26	1-30	*
	Bachvalier et al. (1991)	16-19	5-30	
		21-25	5-30	*
		28-31	5-30	*
	Voytko (1993)	28-34	5-15	*
	Eberling et al. (1997)	21-26	5-60	*
	久保・川崎・小山 (1999)	21-27	1-30	
2. 遅延再認記憶容量課題 (spatial)			遅延時間 (秒)	
	Herndon et al. (1997)	19-23	10	
		24-28	10	*
		29-	10	*
	Moss et al. (1997)	25-27	10	*
非空間的記憶課題				
1. 遅延再認記憶容量課題 (color)			遅延時間 (秒)	
	Herndon et al. (1997)	19-23	10	
		24-28	10	
		29-	10	
2. 遅延非見本合わせ課題 (Trial Unique)			遅延時間 (秒)	
	Rapp & Amaral (1989)	22-26	10-120	
			10分, 2 時間, 22時間	
	Presty et al. (1987)	20-24	10-120	
		25-29	10-120	*
	Moss et al. (1988)	26-27	30-300	*
3. 遅延非見本合わせ課題 (Repeated Object)			遅延時間 (秒)	
	Rapp & Amaral (1989)	22-26	10-60	*
4. 遅延非見本合わせ課題 (List)			系列数	
	Presty et al. (1987)	20-24	3, 5, 10	
		25-29	3, 5, 10	*
	Moss et al. (1988)	26-27	3, 5, 10	*

(続く)

課題	研究者	老齡群の年齢	年齢による成績の違い	
視覚的弁別課題				
1. 色弁別課題				
	Bartus&Dean (1979)	18-21		
	Moss et al. (1988)	26-27		
2. 図形弁別課題				
	Bartus, Dean&Fleming (1979)	18-22 23-27		
	Rapp (1990)			
3. 物体弁別課題				
	Bachvalier et al. (1991)	21-25 28-31		
	Voytko (1993)	28-34		
	落合ら (1998)	25-		
逆転学習課題			逆転回数	
1. 空間逆転課題				
	Lai et al. (1995)	20-28	3	*
	Herndon et al. (1997)	19-23 24-28 29-	3 3 3	* * *
	久保・土田・小嶋 (1999)	23-30	9	*
2. 図形逆転課題				
	Bartus,Dean & Fleming(1979)	18-22	1	*
	Rapp (1990)	23-27	1	
3. 物体逆転課題				
	Herndon et al. (1997)	19-23 24-28 29-	3 3 3	* * *
	落合ら (1998)	25-	15	*
	Lai et al. (1995)	20-28	3	

*：若齡群との間に有意差あり (p<0.05)

2.1 空間的記憶課題

2.1.1 遅延反応課題 被験体の前面に置かれた刺激板に左右2カ所の穴があり、まず左右のどちらかに報酬を入れ、続いて両方を蓋で覆うところを見せてから、刺激板が見えないように遮蔽する。そして一定の遅延時間後に再び呈示して、どちらに報酬が入っているかを選択させる。この時に被験体が報酬の入っている方を選択すると正解となる。

この課題は習得段階と、刺激の位置を記憶することが要求される遅延段階とからなる。Bartus, Fleming & Johnson (1978) が行った実験では、老齡ザルは若齡ザルと同様の試行数で課題を習得したにも関わらず、数十秒の遅延段階では正答率が有意に低下した。この課題は空間的短期記憶に関する加齢の変化を評価するための有効な手段として、以後の研究に広く用いられるようになり、多くの研究で同様の結果が報告されている (Bachevalier, Landis,

Walker, Brickson, Mishkin, Price & Cork, 1991; Eberling, et al., 1997; Rapp & Amaral, 1989; Voytko, 1993)。これらの実験の結果は、空間的短期記憶の機能が加齢とともに低下することを示している。

遅延反応課題は、状況の変化や作業の進行にともなって変化していくワーキング・メモリーを測定している課題として考えられている (Goldman-Rakic, 1992; Funahashi & Kubota, 1994)。位置刺激が左右2カ所の場合、前の試行の正位置は次の試行の誤位置にもなりうる。つまり被験体は、毎試行ごとに旧情報を更新し、最新の情報で正誤を判断することが求められる。Rapp, Kansky, Roberts & Eichenbaum (1994) は、遅延反応課題の特徴として、試行間の順向干渉が存在することと、空間記憶情報の時間的文脈の把握が必要である点を挙げている。したがって、ここで示されている認知機能の変

化は、数十秒単位の記憶機能の低下のみでなく、情報の時間的文脈の判断を含んだダイナミックな空間的ワーキング・メモリー機能の低下であると考えられる。

2.1.2 遅延再認記憶容量課題 (Spatial) 被験体の前面に置かれた刺激板に6行3列計18個の穴があり、一定の遅延時間後、報酬が入れられた穴の蓋が閉められた状態で呈示される。

一度呈示された穴の蓋は以後の試行でも呈示されるが、新奇位置の穴にのみ報酬が入っているため、それを選択すると正解となる。被験体には各試行ごとに増加する旧位置を記憶し、それを避けて新奇位置にのみ反応することが要求される。

この課題でも、老齢ザルにおける顕著な成績の低下が報告されている (Herndon, Moss, Rosene & Killiany, 1997; Moss, Killiany, Lai, Rosene & Herndon, 1997)。Herndon et al. (1997) は同一の被験体で空間逆転課題や物体逆転課題も同時に行っているが、若齢ザルと比較しての障害率は遅延再認記憶容量課題 (Spatial) で最も大きかった。また Moss et al. (1997) はこの課題においてエラーの分析を詳細にしたところ、老齢ザルは前試行で正解だった刺激位置について、その後の試行でも反応し続けるという固執反応性のエラーが有意に多く、固執性の高い行動傾向を示すことを報告している。

遅延反応課題と同様に、この課題も試行間で順向干渉が生じる課題であると考えられる。被験体は各試行ごとに、最新の位置情報を把握して判断しなければならない。空間情報を時間的文脈に沿って把握することが、老齢ザルにとって困難であることは、これらの結果からも示唆された。また2.1節の各研究の老齢ザルの年齢から、空間的記憶機能には20歳齢前後から顕著な変化がみられるといえる。

2.2 視覚的弁別課題

色、図形、物体いずれの属性を弁別させても、老齢・若齢ザルともに非常に少ない試行数で課題を習得する。色弁別課題の場合は、老齢群の中での成績の個体差も小さい (Bartus & Dean, 1979; Moss, Rosene & Peters, 1988)。一方で図形弁別課題の場合は、老齢群の成績には大きな個体差があることが指摘されている (Bartus, Dean & Fleming, 1979; Rapp, 1990)。図形弁別課題での個体差については、試行数の多くかかった老齢ザルでは、図形弁別能力そのものの低下よりも、課題に対する注意力が低下しているという解釈がなされた (Rapp et al. 1994)。また物体弁別課題で、弁別の手続きにGo/No-Go反応の手続きを用いた落合・伊藤・泉・小嶋 (1998) では、老齢ザルは課題習得の初期の段階でNo-Go刺

激への反応が多かった。それはその場で出現しやすい反応を抑え難い、という老齢ザルの行動傾向を示唆している。この場合は物体弁別機能の障害というよりも、加齢にともなう反応抑制機能の低下と考えられる。

2.3 非空間的記憶課題

2.3.1 遅延再認記憶容量課題 (Color) この課題では、遅延再認記憶容量課題 (Spatial) と同様の手続きで、色刺激を用いる。被験体の前面に置かれた刺激板に6行3列計18個の穴があり、一定の遅延時間後、報酬が入れられた穴に色付きの蓋が閉められた状態で呈示される。一度呈示された色付きの蓋は以後の試行でも呈示されるが、新奇色の穴にのみ報酬が入っているため、それを選択すると正解となる。色付きの蓋の位置は、各試行ごとにランダムに変更される。被験体には各試行ごとに増加する旧色を記憶し、それを避けて新奇色にのみ反応することが要求される。

2.1.2節の遅延再認記憶容量課題 (Spatial) で顕著な差が見られた老齢ザルであっても、この課題ではかなり高齢の個体でも成績は維持された (Herndon et al., 1997)。刺激の属性が色である場合には、遅延時間を挿入し負荷をかけても、加齢の影響はほとんど見られないことが示唆された。遅延再認記憶容量課題 (Spatial) の結果とあわせて考えてみると、空間的属性に関する加齢の影響は、非空間性のものに比べて早くから現れ、程度も強いといえる。

2.3.2 遅延非見本合わせ課題 (Trial Unique) 最初に1つの物体を示し、一定の遅延時間後に最初に示した物体と新奇物体の2つを同時に呈示する。この時に新奇物体を選択すると正解となる。物体はすべての試行において、異なる組み合わせで呈示される (Trial Unique法)。

この課題は物体再認記憶を要する習得段階と、その情報をさらに一定の時間保持しておくことが要求される遅延段階からなる。これまでの研究結果では、習得段階の試行数は老齢ザルの方が、若齢ザルよりも有意に多かった (Moss et al., 1988; Herndon et al., 1997; Presty, Bachevalier, Walker, Struble, Price, Mishkin & Cork, 1987; Rapp & Amaral 1989, 1991)。これは、単純な物体弁別能力の低下はないという2.2節の結果と比較して、物体について5-10秒の再認記憶が要求されることが、老齢ザルにとっては負担になっていることを示している。

しかしここで重要なことは、老齢ザルであっても十分な訓練をすればこの課題は習得できるという点、すなわち遅延時間5-10秒を挿入した物体再認は、加齢によって完全には阻害されないということである。

その点は遅延段階の結果からも確認できる。Rapp & Amaral (1989) の実験では10分、2時間、22時間という長時間の遅延も挿入されたが、いずれの遅延時間においても老齡群の成績に有意な低下はみられなかった。これらの結果は、習得段階の十分な訓練によって再認課題の仕組みを理解してしまえば、老齡ザルにとって物体を記憶することは比較的容易であるということを示唆している。

ただし25歳以上を被験体としたPresty et al. (1987) と Moss et al. (1988) の実験では、いずれの遅延時間でも老齡群の正答率は若齡群を有意に下回ったと報告している。そのことから物体を弁別するという認知機能の低下は25歳前後から始まると考えられ、20歳前後から低下がみられる空間的な記憶を含む機能より遅い段階まで維持されているといえる。

しかしこの課題の結果には、老齡群内における個体差が大きく、若齡群との差はないとしたRapp & Amaral (1989) の実験も含め、老齡群内での成績は2極に分かれると報告された(Rapp & Amaral, 1991; 1992; Rapp et al., 1994)。Rapp & Amaral (1991) は、年齢間で有意差のなかった遅延10分までで、老齡群の個体を、若齡群と同程度の成績群(3頭)とそれ以下の成績群(6頭)という規準で分けた場合、老齡の低成績群は遅延時間の延長にともなって有意に成績が低下していることを示した。老齡ザルの高成績群と低成績群の間に歴年齢の差はなかった。また老齡群の中でも低成績の個体は、物体弁別課題でも他の老齡ザルや若齡ザルと比べて成績が低い、というような他の課題との正の相関関係も指摘されている(Bachvalier et al. 1991; Rapp 1993; Rapp et al., 1994)。これらの結果は、老齡ザルの物体再認とその保持の機能の低下には個体差が大きく、その機能の低下はある年齢で一律に起こるのではないということを示唆している(Rapp, 1993)。

2.3.3 遅延非見本合わせ課題 (Repeated Object)

Trial Uniqueと同様の手続きだが、物体はすべての試行で同一の組み合わせが繰り返し呈示される点で異なる。したがって同一の物体が試行ごとに正誤で交替しうするため、被験体は試行ごとに前回の試行についての情報を更新し、最新の見本刺激の正誤を記憶することを求められる。

Rapp & Amaral (1989) は、Trial Uniqueの遅延非見本合わせ課題に続いて、同一の被験体にRepeated Objectの遅延非見本合わせ課題を行った。すると年齢群間で差のなかったTrial Uniqueの結果とは異なり、老齡群の正答率は60秒までの遅延時間の延長とともに著しく低下した。Repeated ObjectはTrial Uniqueと違い、遅延反応課題のように試行間の順向干渉が生じうる。被験体は「最新の」正刺激物体は

どちらなのかという、情報の時間的文脈を判断しなければならない。したがって物体認知においても、新奇情報を時間的に統合するという機能は、加齢の影響を受けやすいことが明らかになった。

2.3.4 遅延非見本合わせ課題 (List) 物体リストから1つずつ順に呈示し、一定の遅延時間後に最初に示した物体と新奇物体のセットを順に呈示する。この時に新奇物体を選択すると正解となる。

この課題において、25歳以上の老齡ザル群では、若齡ザルよりも有意に成績が低下していた(Moss et al. 1988; Presty et al. 1987)。Moss et al. (1988) はこの課題は記憶容量とともに「順向干渉への感受性」も検出できると考えている。刺激の系列位置ごとにエラーの分析をしたところ、10系列のリストでのエラーのパターンに老齡群と若齡群で違いがあった。若齡ザルは刺激系列の後半で有意に正答率が上昇するというパターンを示したのに対して、老齡ザルは後半になってもそのような傾向がないことが判明した。これは若齡ザルでは新近性効果がみられるが、老齡ザルではみられないことを示している。したがって老齡ザルにとっては新近性効果よりも、系列間の順向干渉が成績に強く反映されていると考えられる。

2.4 逆転学習課題

逆転学習において年齢による差が顕著なのは空間逆転課題である(Lai, Moss, Killiany, Rosene, & Herndon, 1995; Herndon et al., 1997; 久保・土田・小嶋, 1999)。空間性の認知機能の低下は、記憶課題のみでなく逆転課題であっても老齡の早い段階から現れると考えられる。Herndon et al. (1997) による物体逆転課題では、老齡ザル・若齡ザルともに空間逆転課題と比べて個体差が大きい。落合ら(1998)は、逆転学習の機能について老若間の差を検討するには、連続的な逆転課題を用いる必要があると指摘している。落合らは、連続15回の物体逆転課題を行い、4回目以降の逆転では一貫して、老齡ザルの方が誤試行数と習得にかかる試行数の多いことを確認した。この場合の老齡ザルの学習曲線は、逆転直後でも強い保続は示さず、逆転の回数を重ねても成績の改善が見られない、という傾向を示した。それはすなわち連続逆転による学習セットの形成が悪いことを示している。これらの結果から、一度獲得した刺激-反応の連合の逆転や、既存の行動傾向を抑制する機能は加齢によって低下すると考えられる。

2.5 加齢によって影響を受けやすい機能の特性

以上の様々な研究結果から、老齡ザルの認知機能変化における特性は以下の4点にまとめられる。①

空間性の機能は、非空間性の機能よりも早い年齢から低下し始める。②非空間性の機能の変化は、年齢や程度において個体差が大きい。③記憶機能は、試行間の干渉を受けやすく、情報を時間的に統合しにくいという障害を示す。④獲得した情報の更新や、それに対する反応の抑制の機能が低下する。

空間性の機能の低下や情報の統合・更新、反応の抑制の機能の低下は、おもに前頭葉前部の障害の形式として考えられている。一方、非空間性の情報の処理には側頭葉内側部および海馬が密接に関わっているとされる。これらのことから、脳内でも前頭葉前部の機能は加齢の影響を受けやすく、対して側頭葉内側部および海馬の機能変化の程度には個体差があると推測できる。

3. これからの老齡ザルにおける認知研究の展望：新たなパラダイムとその可能性

脳の破壊実験などに対応できる課題を用いた、老齡ザルと若齡ザルの成績の比較によって、加齢による認知機能の変化についていくつかの特性が明らかになってきた。またそれにともなって変性しているであろう脳の特定の領域についても、ある程度推測することができた。しかしそれだけでは老化モデルの研究としては、あまりに微視的であるといわざるをえない。そこで、従来のパラダイムで明らかになってきた結果を踏まえた上で、それをより多角的に検討していこうという試みが求められる。

例えば、従来のパラダイムのパラメータ（課題の質や年齢群）の部分を拡張することで、変化の種類と速度について、総合的に検討できる多次元での横断的研究がある。また同一の実験を継時的に行い、時間軸を延長していくことで、変化の過程について個体レベルで検討できる縦断的研究がある。行動実験のデータに加えて、脳内における物質的な変化に関するデータを同時に照合するという研究も最近では盛んになっている。そして従来のパラダイムで得られた行動データを、正答率や試行数以外のパラメータから分析するという研究も考えられる。そのような方法を用いて、成績には反映されなかった「方略の差違」について考察することは、特にこれまで年齢による差が明確でなかった課題や機能について再考することにもなりうる。

本節では、上記のような試みでなされた研究を紹介し、老齡ザル研究の今後の方向を展望する。

3.1 多次元課題を用いた横断的研究と縦断的研究

加齢も発達の一部である。発達研究で最も一般的

な方法は、特定の心的機能の出現・喪失に対する年齢を、横断的・縦断的に研究することである。複数の認知課題を同一個体に課し、それぞれの結果を相互に比較することは、同時期の認知機能の変化レベルを、多角的にとらえられる点で優れている。しかし、そのような多次元課題を用いた大規模な横断の実験は少なく、これまでに以下の2つの研究以外にはほとんど報告されてこなかった。Bachvalier et al.

(1991)は視空間定位課題、視覚的探索課題、遅延反応課題、物体弁別課題、同時物体弁別（24時間間隔）課題、運動技能学習の6種の認知課題を若齡ザル群と3群（16-19、21-25、28-31歳齡）の老齡ザルに課した。結果として、頭頂葉の機能（視空間定位課題、視覚的探索課題）が最も早い段階で低下し、続いて前頭葉の機能（遅延反応課題）が低下すること、一方で側頭葉および運動野が司っている機能（物体弁別課題、同時物体弁別〔24時間間隔〕課題、運動技能学習）は比較的遅い段階まで維持されていることが確認された。これらは2.5節で述べた特徴とも一致している。このような研究は、加齢による認知機能の変化とその責任脳部位の変性における多様性を、総合的に検討した研究として非常に重要である。

Herndon et al. (1997)は遅延再認記憶容量課題（Spatial）、遅延再認記憶容量課題（Color）、非見本合わせ課題、遅延非見本合わせ（遅延120秒）課題、空間逆転課題、物体逆転課題の6種の認知課題を若齡ザル群と3群（19-23、24-28、29-歳齡）の老齡ザルに課した。6種の課題の成績と年齢との相関を検討したところ、いずれも負の相関が認められた。また年齢による成績低下の程度が大きかった遅延再認記憶容量課題（Spatial）、非見本合わせ課題、遅延非見本合わせ（遅延120秒）課題の3課題の成績の相関は非常に高く、認知機能を測定する課題としてそれらが適していることを示唆している。

以上のように、異なるパラメータの成績を同一個体において比較する方法は、広範な認知機能の相互関連や全体像を考えるうえで有効である。ヒトの知能検査のような総合的なプロフィールを、老齡ザルの認知機能についても作成することも可能ではないか。そのような多次元的尺度を構成する研究が今後は求められると考える。

老齡ザルにを対象とした縦断的研究は、動物の加齢モデルとしての利点をいかした最適のパラダイムであろう。しかし実際にはそのような研究はあまり報告されていない。それは高齢の動物を長期に渡って維持していくための負担が大きいことや、被験体である老齡ザルの寿命の問題などが背景にあると思われる。Moss (1993)は、25-27歳齡の老齡ザルで遅延再認記憶容量課題（Color）と遅延再認記憶容量

課題(Spatial)を1年後に実施してみたところ、2.3.1節に述べたように色刺激の課題の成績には変化が見られなかったのに対して、空間刺激の課題では5頭中3頭の成績が低下していた。また23-26歳齡の老齡ザルに、遅延再認記憶容量課題(Spatial)のみ4年継続して実施したところ、4頭中2頭が4年目に著しく成績が低下したことから、老齡ザルの一部には機能低下を免れる個体があることが示唆された。

どの認知機能がどの年齢から変化していくのか、あるいはそれに個体差はあるのか、という問題に対して縦断的な研究こそ直接的に解答できる方法である。若齡時から継続的に複数の課題を行うならば、被験体数は少なくとも事例研究として非常に興味深い研究となるであろう。ただしその際には別種のパラメータとして、非侵襲的な脳機能測定結果などを随時照合することは必須であると考えられる。

3.2 脳内の物質的変化と行動データの関連

老齡ザルの認知研究の出発点が「脳の加齡の行動的発現」であるように、行動データと同時に脳内の物質的変化を調査することが、老化モデル研究として重要なパラダイムであることはいうまでもない。3.1節でも述べたように機能と構造の変化の過程をとらえることは、加齡というダイナミックな現象を探る上で不可欠であろう。その際に、貴重な被験体である自然加齡の老齡ザルに対して、脳機能を非侵襲的に検査する方法は非常に有効である。

現在、ヒトの認知研究ではPET(Positron Emission Tomography)やf-MRI(functional Magnetic Resonance Imaging)などを用いて、脳機能を非侵襲的に研究する方法が盛んになってきている。最近になって老齡ザルの研究でもいくつかそのような報告がされはじめた。

Eberling et al.(1997)は老齡ザルの局所脳ブドウ糖代謝率(rCMRglc)と遅延反応課題の成績との相関を検討した。rCMRglcは前頭前野・眼窩前頭野・海馬・側頭葉の各部位で測定された。なかでも遅延反応課題の成績との間に高い正の相関を示したのは、海馬でのrCMRglcであった。また成績とは相関がなかった眼窩前頭野のrCMRglcは、年齢との間に負の相関が認められた。一方、前頭前野・側頭葉ではいずれの場合にも相関はなかった。これまで遅延反応課題は前頭前野と密接な関係があるといわれてきたが、rCMRglcにおいて相関性がみられなかったのが、前頭前野のrCMRglcの変化はもっと早い年齢で起こっていたとも考えられる。Eberlingらは、この研究の年齢群(21-26歳齡)では低下の過程が反映されなかった可能性があることや、遅延反応課題においては前頭前野とともに海馬の付加的機能が重要であるとの

解釈をしている。

また侵襲的実験としては、サル脳の老人斑との関連を調査したものがある(Sloane, Pietropaolo, Rosene, Moss, Pater, Kemper & Abraham, 1997)。老人斑の出現は側頭葉から始まり加齡にともなって前後端に拡がっていくとされており(中村・中山・後藤・小野・落久保・榊原・吉川, 1994)、密度は30歳齡を越えると急激に高くなる。老人性痴呆と関係があるといわれている脳内の老人斑の密度と、5種の認知課題の総合成績を照合したSloane et al.(1997)の研究では、それらの間に相関は認められなかった。Sloane et al.は前頭葉・側頭葉・頭頂葉の老人斑の密度を調査しているが、いずれの領域の老人斑の密度も、それらの領域と関連した認知能力の変化に直接は反映されないと考えられる。そのような構造面での研究がある一方で、老齡ザルにおける脳内の物質の機能面での変化と、認知機能の変化を照合した研究もある(Arnsten, Cai, Steere & Goldman-Rakic, 1995)。Arnsten et al.(1995)はドーパミン受容体の機能と遅延反応課題の成績との関連を調査した。その結果、ドーパミン受容体アゴニストを投与した場合の成績の変化と、年齢との間には高い相関が認められた。これは加齡によるドーパミン受容体の機能低下が、遅延反応課題の成績と密接に関連していることを示唆している。

3.3 認知方略に関する分析

加齡にともなって様々な機能が質的に変化していることは事実である。しかし老若間で明確な差の見出せない課題も存在した。若齡ザルとの比較において老齡ザルの成績に低下がみられない場合には、加齡によってもその機能が維持されているという解釈の他に、別の機能あるいは行動によって「補完」されているという可能性が考えられる。成績には反映されないそのような補完の現象は、課題の正答率や学習規準達成に要する試行数以外のパラメータ、実験時の反応系列を分析することによって検証することができる。そのような老齡ザルと若齡ザルの「認知方略の違い」を検討することは、課題が測定している機能の様々な側面を明らかにすることになる。こうした視点は、加齡による認知機能の変化をとらえるための新たな課題を考案する上でも、非常に重要な示唆を与えてくれると期待できる(川崎・久保・土田, 1998)。

Rapp, Kansky & Eichenbaum (1996)、Rapp, Kansky & Roberts(1997)は上記の方法でいくつかの新しい試みを行っており、そこで示された認知方略の差とその解釈を紹介する。また最後に、従来の研究にはない方法で実験過程の詳細な行動解析を行っ

ている久保・川崎・小山 (1998; 1999) の研究結果を報告する。

3.3.1 推移律課題での方略差 Rapp et al. (1996) はこれまでの弁別・記憶などの課題とは違う、認知的加齢を評価するために、序列的關係の把握を測定する推移律課題を与えた。この課題は5つの物体(A, B, C, D, E)での序列的關係の習得段階 ($A > B, B > C, C > D, D > E$) と、その5つの物体間で隣接していない2つの物体の序列的關係を問う推論段階 ($A > C, B > D, C > E$...) からなる。単純な物体弁別である習得段階では、正答率に年齢差はなかった。次の推論段階でも正答率に差はなかったが、反応潜時に年齢差が認められた。最低層の物体と最高層の物体ではその間の表象的距離は最大になり ($A > E$ の場合)、近接している序列の物体同士の表象的距離は最小になる ($A > C$ の場合)。若齢ザルの反応潜時は、表象的距離の大きい場合に短く、小さい場合は長いという表象距離効果が得られた。対して老齢ザルの反応潜時は若齢ザルよりも一貫して短く、どの序列間の組み合わせでも反応潜時の長さは同じだった。

この結果は、老齢ザルと若齢ザルでは推移的推論の方略が異なるということを示唆している。若齢ザルは序列の遠近の効果が反応潜時に反映されていることから、記憶した物体間の序列的關係について、表象的距離を参照することによって推論を行っていると考えられる。一方、老齢ザルは序列間の関係性と無関係に、どの課題にも同潜時で、しかも若齢よりも速く反応した。このことから、単純な強化の法則 (最高層の物体では累計的に手に入れる報酬が最多となる、というような序列間での最終的な報酬差) によって個々の物体の固有の価値を把握し、複雑な関係性の認知機構を参照することなく推論していると考えられる。

序列的關係に関する推論という機能は海馬が重要な役割をもつと示唆する研究もあり (Bunsey & Eichenbaum, 1996)、老齢ザルは加齢にともなう海馬機能の変化を受けて、関係性の表象や組織化とは無関係の方略をとるのではないかと解釈されている。

3.3.2 オープン・フィールド課題での方略差 これまでの老齢ザルにおける空間認知課題は、小さな定位配置による課題が主なものであった。しかしラットなどの研究で得られた空間情報処理機能を調査するには、大きな空間環境に対する能動的動作が必要であるとの考えから、Rapp et al. (1997) はラットの8方向放射状迷路課題を改造したオープン・フィールド課題 (8角形の部屋の床の各隅に報酬穴があり、部屋の周りには各位置の手がかりとなる図形が配置されている) を考案した。この課題を用いて空間的

ワーキング・メモリーを調査する実験を行ったところ、習得段階の試行数には年齢による差はなかった。

そこで、8回の選択反応からなる1試行中の反応パターンを分析すると、老齢ザルは隣接した報酬穴を順に選択していくという、連鎖性の反応方略を有意に多く利用していることが明らかになった。この方略は、既に訪れた報酬穴を記憶することなくすべての報酬穴を訪れることが可能であり、記憶負荷の少ない確実な方法である。老齢ザルは課題の習得をする過程で、ワーキング・メモリーの低下を補うためにより効率的な方略を用いていると考えられる。Rapp et al. はこのような反応方略は海馬を破壊したラットの実験においても報告されていることに注目し、老齢ザルにおける海馬機能の衰退が、行動方略によって補完されている可能性を推測している。

3.3.3 遅延反応課題での方略差 久保ら (1998, 1999) は、21-27歳齢の老齢群4頭と10-13歳齢の若齢群5頭で遅延時間1-30秒の遅延反応課題を行った。課題の習得段階では、規準達成までの試行数に年齢による差はなかった。これは従来の遅延反応課題における研究結果と一致している (Bachvalier et al., 1991; Eberling et al., 1997; Rapp & Amaral, 1989; Voytko, 1993)。

次の遅延段階においては、老齢群の平均正答率はいずれの遅延時間においても、若齢群の結果を下回った。しかし従来の研究結果とは異なり、その差は有意ではなかった。ただし12日間の試行期間を前半6日間と後半6日間に分けて検討したところ、若齢群は後半になって成績が上昇する傾向がみられたのに対し (5頭中4頭)、老齢群では若齢群同様に上昇する個体 (2頭) と逆に低下する個体 (2頭) とに分かれる、というように期間内での変化に差があることが判明した。老齢群の成績には個体差があり、それは試行期間が長くなるにつれて拡大したと考えられる。Rapp & Amaral (1991) は遅延非見本合わせ (Trial Unique) の正答率において年齢間で有意差のなかった結果は、老齢群内で若齢群と同程度の高成績個体とそうでない個体の2群に分かれることによることを見出したが、今回の結果は遅延反応においても、老齢群内でそのような2極化があることを示した。

では高成績の老齢ザルと低成績の老齢ザルとでは、何が異なるのだろうか? また、同レベルの成績の老齢ザルと若齢ザルは、その記憶方略においても同質なのだろうか? そこで今度は遅延場面について、特に刺激位置と行動の関連に注目して詳細に検討することを試みた。各試行の遅延場面を被験体の上方からビデオカメラで録画、遅延中に観察された10の行動項目を①正刺激位置に対する身体的方向定位行動、

②誤刺激位置に対する身体的方向定位行動、③刺激に対する身体的方向定位行動とは無関係の行動、の3つのカテゴリに分け、カテゴリごとの累積時間の割合を算出した。3つの行動カテゴリのうち、最も多く出現した「正刺激位置に対する身体的方向定位行動（以下、正方向定位行動）」について解析を行ったところ、遅延反応の正答率と遅延場面中の正方向定位行動には老齡・若齡群ともに有意な相関がみられた。とくに老齡群は若齡群に比べて高い正の相関があった。つまり後半で成績が若齡と同程度に維持された老齡ザルは、同程度の成績の若齡ザルより多くの正方向定位行動をとっており、対して後半で成績の低下した老齡ザルは、正方向定位行動をとれていなかった。逆に若齡ザルは、高成績の個体でも正方向定位行動が多いとは限らなかった。

この結果は、老齡ザルが高成績を示すには、遅延中の身体的な正方向定位行動が重要であることを表している。したがって高成績の老齡ザルの記憶方略は、同レベルの成績の若齡ザルよりも、「身体を使った手がかり的行動」と密接に関連していることが判明した。

正答率において年齢による差はないという結果は、正方向定位行動を使える老齡ザルは若齡と同程度の記憶を維持できるという、行動による認知能力の補完の現象を含んだものであることが示唆された。今後は、身体的な正方向定位行動が多く成績の良かった老齡ザルが、その行動がとれなくなった場合にどのような成績を示すか、などの点を縦断的に検証する必要がある。それによって「身体を使った手がかり的行動」と正答率との因果関係を検討し、老齡ザル特有の行動傾向あるいは認知方略について明らかにする研究が待たれる。

3.4 求められる新たなパラダイムとその有効性

従来の研究で明らかになってきた成果から、それをより多角的に検討していこうという試みをいくつか挙げ、老齡ザルの認知研究における今後の方向性とその可能性を探った。生涯発達の視点に立った横断的・縦断的研究は、加齢による認知機能変化の「過程」を広範にまた詳細に検証できるといえる。またPETやf-MRIなど最新の技術による調査と行動実験のデータとの照合は、脳に加齢現象を「機能と構造」の両面から直接にとらえる方法として、これまでの侵襲的研究にはない可能性を含んでいる。そして従来のパラダイムで得られた行動データを別のパラメータから分析するという研究は、認知的方略の差違を見出し、認知機能が低下した老齡ザルの「行動的補完」を明らかにできる。

いずれの方法も、自然加齢の老齡ザルを用いてこ

そ意義があり、薬物や脳破壊によって作られた老化モデルとは異なる方向性を有している。今後はこのような新たなパラダイムでの老齡ザルの認知研究が求められ、またその重要性も増すと考える。

引用文献

- Arnsten, A. F. T., Cai, J. X., Steere, J. C., & Goldman-Rakic, P. S. 1995 Dopamine D2 receptor mechanisms contribute to age-related cognitive decline: the effects of quinpirole on memory and motor performance in monkeys. *The Journal of Neuroscience*, **15**, 3429-3439.
- Bachevalier, J., Landis, L. S., Walker, L. C., Brickson, M., Mishkin, M., Price, D. L., & Cork, L. C. 1991 Aged monkeys exhibit behavioral deficits indicative of widespread cerebral dysfunction. *Neurobiology of Aging*, **12**, 99-111.
- Bartus, R. T., & Dean, R. L. 1979 Recent memory in aged non-human primates: Hypersensitivity to visual interference during retention. *Experimental Aging Research*, **5**, 385-400.
- Bartus, R. T., Dean, R. L., & Fleming, D. 1979 Aging in the rhesus monkey: Visual discrimination learning and reversal learning. *Journal of Gerontology*, **34**, 209-219.
- Bartus, R. T., Fleming, D., & Johnson, H. R. 1978 Aging in the rhesus monkey: Debilitating effects on short-term memory. *Journal of Gerontology*, **33**, 858-871.
- Bunsey, M., & Eichenbaum, H. 1996 Conservation of hippocampal memory function in rats and humans. *Nature*, **397**, 255-257.
- Eberling, J. L., Roberts, J. A., Rapp, P. R., Tuszyski, M. H., & Jagust, W. J. 1997 Cerebral glucose metabolism and memory in aged rhesus macaques. *Neurobiology of Aging*, **18**, 437-443.
- Funahashi, S., & Kubota, K. 1994 Working memory and prefrontal cortex. *Neuroscience Research*, **21**, 1-11.
- Goldman-Rakic, P. S. 1992 Working memory and the mind. *Scientific American*, **267**, 111-117.
- Herndon, J. G., Moss, M. B., Rosene, D. L., & Killiany, R. J. 1997 Patterns of cognitive decline in aged rhesus monkeys. *Behavioural Brain Research*, **87**, 25-34.

- Kato, E. 1999 Effects of age, dominance and seasonal changes on proximity relationships in female Japanese macaques (*Macaca fuscata*) in a free-ranging group at Katsuyama. *Primates*, **40**, 291-300.
- 川崎勝義・久保南海子・土田順子 1998 高次認知機能モデル研究における行動観察の有用性 霊長類研究, **14**, 103-108.
- 久保南海子・川崎勝義・小山高正 1998 老齢サル特有の学習戦略はあるのか?—課題習得過程の行動解析から—日本心理学会第62回大会発表論文集, 1024.
- 久保南海子・川崎勝義・小山高正 1999 老齢サル特有の記憶戦略はあるのか?—位置遅延過程の行動解析から—日本心理学会第63回大会発表論文集, 824.
- 久保南海子・土田順子・小嶋祥三 1999 老齢ニホンザルにおける連続位置逆転学習 第15回日本霊長類学会大会記事 霊長類研究, **15**, 444.
- Lai, Z. C., Moss, M. B., Killiany, R. J., Rosene, D. L., & Herndon, J. G. 1995 Executive system dysfunction in the aged monkey: Spatial and object reversal learning. *Neurobiology of Aging*, **16**, 974-954.
- Moss, M. B. 1993 The longitudinal assessment of recognition memory in aged rhesus monkeys. *Neurobiology of Aging*, **14**, 635-636.
- Moss, M. B., Killiany, R. J., Lai, Z. C., Rosene, D. L., & Herndon, J. G. 1997 Recognition memory span in rhesus monkeys of advanced age. *Neurobiology of Aging*, **18**, 13-19.
- Moss, M. B., Rosene, D. L., & Peters, A. 1988 Effects of aging on visual recognition memory in the rhesus monkey. *Neurobiology of Aging*, **9**, 495-502.
- 中村紳一郎・中山裕之・後藤直彰・小野-落久保文子・榊原一兵・吉川泰弘 1994 老齢カニクイザルの老人斑と脳血管アミロイド病の病理組織学的研究 実験動物, **43**, 711-718.
- 落合牧子・伊藤浩介・泉 明宏・小嶋祥三 1998 老齢ザルの認知機能に関する研究 霊長類研究, **14**, 95-102.
- Presty, S. K., Bachevalier, J., Walker, L. C., Struble, R. G., Price, D. L., Mishkin, M., & Cork, L. C. 1987 Age Differences in recognition memory of the rhesus monkey. *Neurobiology of Aging*, **8**, 435-440.
- Rapp, P. R. 1990 Visual discrimination and reversal learning in the aged monkey (*macaca mulatta*). *Behavioral Neuroscience*, **104**, 876-884.
- Rapp, P. R. 1993 Neuropsychological analysis of learning and memory in the aged nonhuman primate. *Neurobiology of Aging*, **14**, 627-629.
- Rapp, P. R., & Amaral, D. G. 1989 Evidence for task-dependent memory dysfunction in the aged monkey. *The Journal of Neuroscience*, **9**, 3568-3576.
- Rapp, P. R., & Amaral, D. G. 1991 Recognition memory deficits in a subpopulation of aged monkeys resemble the effects of medial temporal lobe damage. *Neurobiology of Aging*, **12**, 481-486.
- Rapp, P. R., & Amaral, D. G. 1992 Individual differences in the cognitive and neurobiological consequences of normal ageing. *Trends in Neurosciences*, **15**, 340-345.
- Rapp, P. R., Kansky, M. T., & Eichenbaum, H. 1996 Learning and memory for hierarchical relationship in the monkey: effect of aging. *Behavioral Neuroscience*, **110**, 887-897.
- Rapp, P. R., Kansky, M. T., & Roberts, J. A. 1997 Impaired spatial information processing in aged monkeys with preserved recognition memory. *Neuro Report*, **8**, 1923-1928.
- Rapp, P. R., Kansky, M. T., Roberts, J. A., & Eichenbaum, H. 1994 New directions for studying cognitive decline in old monkeys. *The Neurosciences*, **6**, 369-377.
- Sloane, J. A., Pietropaolo, M. F., Rosene, D. L., Moss, M. B., Pater, A., Kemper, T., & Abraham, C. R. 1997 Lack of correlation between plaque burden and cognition in the aged monkey. *Acta Neuropathologica*, **94**, 471-478.
- Voytko, M. L. 1993 Cognitive changes during normal aging in monkeys assessed with an automated test apparatus. *Neurobiology of Aging*, **14**, 643-644.

(1999.10.13 受稿, 2000.1.25 受理)