

氏名	つち だ じゅん こ 士 田 順 子
学位(専攻分野)	博 士 (理 学)
学位記番号	理 博 第 2544 号
学位授与の日付	平成 14 年 3 月 25 日
学位授与の要件	学 位 規 則 第 4 条 第 1 項 該 当
研究科・専攻	理 学 研 究 科 生 物 学 専 攻
学位論文題目	Age - related changes in cognitive abilities of Japanese macaques ( <i>Macaca fuscata</i> ) (ニホンザルの認知能力における加齢に伴う変化)
論文調査委員	(主 査) 教 授 小 嶋 祥 三 教 授 景 山 節 教 授 松 沢 哲 郎

### 論 文 内 容 の 要 旨

ヒト老化モデルとしての老齡ザルの有用性が、近年強調されている。本研究では、前頭前野の副領域における加齢に伴う機能変化を行動的に調べるために、以下の3つの課題を老若ニホンザルに課し、その成績を比較・検討した。

まず、連続位置逆転課題を用いて、老齡ザルの固執傾向の有無、逆転学習セット形成能力について検討した。この課題は、原学習課題と15回の逆転課題から成る。原学習においてサルは、左右一方の位置と報酬の結びつきを学習した。この後、それまで報酬と結びついていなかった位置を選択すると報酬を得られるようになった(逆転課題)。この逆転を15回繰り返した。老齡ザルの成績は、若齡ザルよりも劣っていた。老齡ザルは若齡ザルと比べて、逆転前の正刺激に固執する傾向を示したが、それは弱いものにとどまった。また、どちらの年齢群においても学習効率の上昇、つまり逆転学習セット形成の証拠を得ることができなかったが、老齡ザルの成績は逆転を繰り返しても若齡ザルのレベルに達することはなかった。このことから、消極的にはあるが、老齡ザルの学習セット形成能力の障害が示唆された。

次に、逆転学習セット形成能力の加齢性変化を厳密に評価するため、物体弁別逆転課題を実施した。この課題は、30種類の問題から成る。各問題には、物体弁別学習課題と逆転テストが含まれていた。物体弁別学習課題においてサルは、呈示される2つの刺激物体のうち一方と報酬との結びつきを学習した。この学習成立後、それまで報酬と結びついていなかった物体を選択すると報酬を得られるようになった。物体弁別学習課題においても、逆転テストにおいても、若齡ザルは類似の問題を繰り返し経験することによって学習成績を急激に向上させた。しかし、老齡ザルにおけるこうした傾向は非常に軽微だったことから、老齡ザルにおける逆転学習セット形成の障害が示唆された。また、老齡ザルでは逆転前の正刺激物体に固執する傾向が見られた。

最後に、前頭前野の重要な機能であるワーキング・メモリの加齢に伴う変化を検討するために、遅延交代反応課題を行った。1セッションは、1つの自由選択試行とそれに続く30の試行から成る。自由選択試行では、被験体は左右どちらの位置を選択しても報酬を与えられる。その後の試行においてサルは、直前の試行で自らが選択していない位置を選択することを要求された。試行と試行の間に挿入されている遅延時間の長さを操作することによって、記憶の負荷を調節することができた。学習段階では遅延時間を10秒とし、連続100試行のうち90試行正解するまで訓練を行った。その後、遅延時間を15秒から60秒まで段階的に延長するテストを行った。学習段階・テストとも、老齡ザルは若齡ザルと同等の成績を示した。

以上の結果より、本実験で用いた老齡ザルにおいては、逆転学習能力が顕著に障害されていた。過去の脳切除実験により、この能力は、前頭前野腹側部(下膨隆部、内側眼窩前頭部)の機能に依存することが知られている。本研究の結果は、加齢に伴う前頭前野腹側部の機能低下を示唆していると考えられる。

### 論 文 審 査 の 結 果 の 要 旨

申請論文は老齡ザルの認知機能の加齢性変化を、若齡ザルとの比較から明らかにしたものである。とくに前頭連合野の機

能の低下の観点から検討した。前頭連合野の切除の実験は、特定の課題の遂行が特定の領域の切除によって影響を受けることから、前頭連合野にはいくつかの機能的な区分があることを示唆した。すなわち、背側部の主溝領域、上膨隆部、弓状溝領域、背側から腹側へかけての下膨隆部、内側眼窩前頭部である。申請者が老齡ザルに課した課題は、連続位置逆転課題、物体弁別逆転の学習セット課題、遅延交代反応課題である。これらはそれぞれ主溝から下膨隆部、内側眼窩前頭部にかけての切除で影響を受けるが、焦点となる領域が異なったり、また同じように成績が低下しても障害の影響が異なることがあり、区別が可能である。

老齡ザルは連続15回の位置逆転課題で、一貫して若齡ザルよりも成績が低下した。その成績を分析すると、下膨隆部の切除で逆転の初期に特徴的にみられる強い保続傾向は認められなかった。むしろチャンスレベルから基準に達するまでに多くの誤反応、セッションを要した。これらの結果は、内側眼窩前頭部切除の成績のパターンに類似する。また、物体弁別の逆転セットの学習は、従来とは異なる方法がとられた。物体の対の一方が正の物体であるが、その弁別が基準に達すると正負の関係が逆転する。これを10試行行う。老齡ザルは逆転セットの形成がみられなかった。成績を分析すると老齡ザルではチャンスレベルの50%に達することはなかった。老齡ザルではチャンスレベルに達しないこと、学習セットの形成がないことは下膨隆部や内側眼窩前頭部の機能低下を示唆する。遅延交代反応の結果は、遅延時間延長によっても老若の差は見られなかった。この課題は主溝領域や下膨隆部の切除で影響を受けやすいことが知られている。これらの結果を総合し、前頭葉の加齢性の変化は腹側の前頭連合野、その中でも内側部に顕著にみられると推定した。

事実と解釈のレベルの分離が十分でないという意見、この解釈は前頭連合野の切除研究に基づく機能区分に立脚しているが、それは必ずしも十分に認知されていないのではないかという意見、また、脳の加齢性の変化は一般に広範囲にわたるので、明確な機能区分は解釈を単純化しすぎないかという指摘があった。これらの点は申請者がこれから行う脳の神経科学的研究により検討されることと思われる。申請者の実験は、そのような神経科学的な研究の基礎を提供するものである。また、それ自体でも、老齡ザルの認知機能の加齢性変化に関して新しい知見を提供し、新しい解釈を提出した。

よって、この論文は学位に値するものであると認める。また、論文内容とそれに関連した口頭試問を行った結果、合格と認めた。