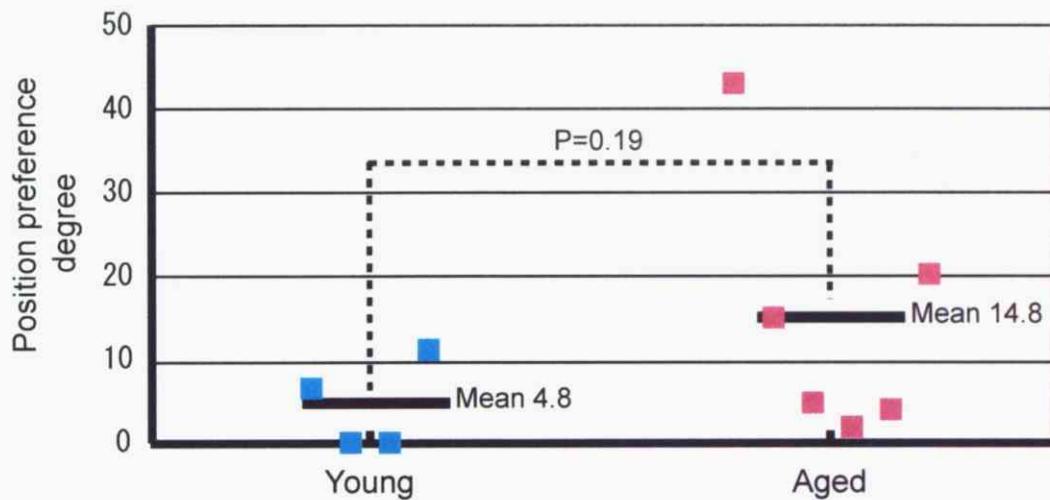


(a)

Reward :Neutral =12 :1 (Young /Aged)



(b)

Reward :Neutral =12 :1 (Young /Aged)

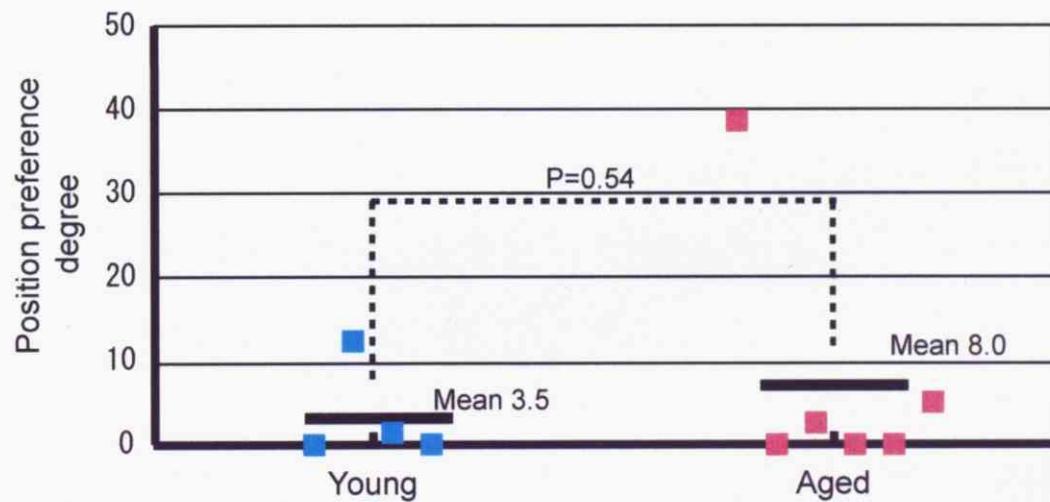


図13 年齢群別に見た位置偏好性強度指数（学習課題1, 2）

ROCダイヤグラムにおいて領域A, Cに含まれるプロットについて位置偏好性の度合いを数値化したもの（位置偏好性強度指数）を年齢群別にプロットした（図12, 本文参照）。縦軸の値が大きいほど左右への位置偏好性が強いことを示している。若齢個体群(青)と老齢個体群(赤)それぞれにおいて、左点から順に#001, #002, #003, ... と対応している。図中に書き込んだ横線は群別の平均値を表す。

- (a) 学習課題1のもの。統計的な有意差はなかったが、老齢個体において位置偏好性強度が高い傾向が見られた。
- (b) 学習課題2のもの。2群間にについて有意差は認められず、老齢個体において位置偏好性傾向ありと判断することはできなかった。

4 - 3. 視覚弁別課題における性差

老齢サルを用いた学習実験は広く行われているが、本研究のように、雌雄をそろえた条件を満たしているものは多くない。そのほとんどは雌の個体を用いた研究が多い。実際に今回の研究でも、老齢個体は雌のほうを、個体数を多くとって実験を行った。これは繁殖飼育上の理由が関わっている。繁殖用・育児のための個体として、雌個体は、雄に比べて長い期間飼育管理される。そのため、老齢個体を対象とする実験では、雌個体のほうが絶対数が多く、手に入りやすい。できる限り関係する環境要因を減らし、加齢における認知機能の推移を観察するためには、どうしても出生から管理飼育された動物を使って比較検討する必要がある。したがって、雌個体が多くなってしまうというのは一種のジレンマであるが、本来正しく統制されるべき要素である。今回の実験では、老齢群の中に雄を含めているため、従来の研究では問題とされることが多かった、性差による議論を検討できた。

今回の実験では、老齢雄サルは2頭であったため、老齢群の中での学習効率の性差を統計的に比較することはできなかった。そのため今回は性別群によってのみ統計的な検定を行った。その結果、今回採用した視覚弁別学習課題において、統計的に有意な雌雄の性差は見られなかった（図8a, b）[pp.29]。

しかしながらこれに関連して、特に雌個体の場合、卵巣の有無により認知課題の成績に差が現れることが報告されている（Lacreuse et al., 2000）。卵巣切除術による効果は、通常の自然状態では閉経に相当するものであるため、当然年齢による影響を受ける。したがって、同じ老齢群の中でも、更に雌雄別による認知課題の成績差が生じている可能性がある。このことを鑑みて、老齢雄群（2頭；平均年齢22.5才）と老齢雌群（4頭；平均年齢21才）で、正反応率の推移を学習曲線として表し、解析を行った（データ非掲載）。ただし、老齢雄個体の数の制限のため、今回の実験では統計的な有意差を求める解析は行うことはできなかった。その結果、学習課題1（報酬：中性=1:12）で

は老齢雄群と老齢雌群の間に、学習成績の明確な違いは認められなかった。一方で、学習課題 2（報酬：中性=12：1）では、老齢雌群のほうが老齢雄群よりも学習曲線の長いプラトーが見られ、学習遅延の傾向が見られた。統計的な有意差検定を行うことができなかつたため断定的な結論を下すことはできないが、この結果は老齢雌では先行する学習課題の影響からの脱却が難しくなっていることを示唆しているのかもしれない。つまり学習課題 2 では、先行学習課題 1 での毎試行ごとに共通して呈示される 1 枚のカードを「選択」するという戦略を消去し、1 枚のカードを「回避」するという戦略に切り替える必要があるが、老齢雌では、その切り替えにより多くの試行を必要とする固執傾向が見られる。戦略の消去から選択の切り替えという流動的な認知機能は、雌個体のほうが加齢による影響を強く受けるのかもしれない。

4 - 4. 視覚弁別課題成績の加齢による影響

4 - 4 - 1. 動物の認知機能を観察する各種学習課題

今回の実験では、連続した 2 つの異なる学習課題の遂行が動物に与えられた（学習課題 1 と学習課題 2）。サルを用いた認知学習課題は、さまざまなもののが報告されている。例として、遅延反応課題 (Rapp and Amaral, 1989)、遅延見本合わせ課題 (Passingham, 1975)、遅延見本非合わせ課題 (Moss et al., 1988; Rapp and Amaral, 1989; Herndon et al., 1997)、遅延認識スパンテスト (Herndon et al., 1997; Lacreuse et al., 2000)、逆転学習課題 (Bartus et al., 1979a; Voytko, 1999)、学習セット獲得試験 (Itoh et al., 2001; Yokoyama et al., 2004) などが挙げられる。いずれも主に動物に対して一定量の認知付加を与えてその認知容量を検査する記憶テストである。ヒトを対象とした記憶テストの場合、記憶の特徴ごとにいくつかの分類がなされているため、検定する記憶の種類によって、用いられる課題が変わってくる (Squire, 2004)。こうした記憶の種類による分類は、動物にもある程度認められているため、先に述べたように様々な課題が存在しており、用いる課題によって得られる結果も変わってくる。今回行った視覚弁別学習課題も、報酬カードと中性カードを弁別するために、視覚刺激のデザインを記憶しておく必要があることから、一種の記憶機能を見ている可能性が強い。しかも、今回の課題では、記憶という認知機能のうち、長期記憶を対象としている可能性が高い（考察：「課題遂行のために用いられた戦略性」参照）。

4-4-2. カニクイザルにおける加齢性の機能変化

多々ある認知実験において、特に記憶保持時間 (Bartus et al., 1978; Rapp and Amaral, 1989)、空間記憶 (Rapp et al., 1997) などの認知機能が加齢の影響を受けやすいことが報告されている。これと関連して、サルを対照とした研究で、視覚刺激を用いた空間認知の機能が加齢による影響を受けやすく、老齢個体で大きく低下していることが報告されている (Herndon et al., 1997; Voytko, 1999)。その一方で、色、物体形状、図面や位置関係に基づく単純な 2 択弁別は遂行可能であることも報告されている (Moss et al., 1988; Lai et al., 1995)。しかしながら、こうした課題においても条件によっては、やはり老齢個体で成績の減衰が見られるとする報告もあり (Lai et al., 1995; Voytko, 1999)、加齢の影響を受ける認知機能が一面的なものではなく、多面的要素を含むものであることを示唆している。

今回用いた課題である、視覚弁別課題において老齢個体でも最終的には課題の学習が可能であったことは、多くの試験結果と一致している。本研究を行うにあたって、視覚弁別学習を課題として選択した理由として、パターン弁別の課題が、他の認知課題と比較して、老齢個体でも習得が比較的可能であるということが挙げられる (Moss et al., 1988; Rapp, 1990)。ただしこのような報告はアカゲザルを用いた実験であり、今回の実験で用いたようにカニクイザルで行われた報告はない。また、Rapp (1990) の研究では、2 組の限られた視覚刺激しか用いられていなかった。そのため、老齢サルで学習効率の低下が報告されているとはいえ、あくまで 2 種の異なる視覚刺激に対する関連付けを学習したに過ぎない可能性もある。関連付けといえども確かに学習のひとつではあるが、一般に言われるような高次の意味での学習とは言いがたい。したがって、本研究において、カニクイザルも老齢個体で視覚弁別課題が最終的には高い正反応率で習得可能であったということ、多くの視覚刺激の中で動物が弁別学習を完成できたことが明らかにされたのは意義のあることである。さらに今回の研究では、Rapp (1990) の報告

では、統計学的には検出できなかった年齢群間での課題成績の差を明瞭に検出できたことも非常に興味深い。老齢個体では、若齢個体と比較して、その学習完成までに要する期間（試行数）に遅延が見られることが図 6a, b [pp.25]によって示された。このことをより明快な形で示すため、正反応率 80% の基準点に到達するまでに要した総試行数（ブロック数 × 40）を比較することにした。動物別に、80% の基準点に初めて到達したブロック数を求め、そこから総試行数を計算した。その結果をまとめたものが図 14 [pp.51] である。この結果からも、老齢個体群において、若齢個体よりもより多くの試行数を要することが明らかとなり、加齢性の学習機能減衰を支持する結果が得られた。特に学習課題 1において、老齢個体群と若齢個体群との成績差は顕著であった。学習課題 1 は、Rapp (1990) が報告した報酬カードと中性カード 1 枚ずつの弁別課題に対応する。この報告で Rapp は若齢個体群と老齢個体群との間に統計学的な有意差を見出しができなかったとしているが、本研究ではこれが示された。つまり、視覚刺激の数を増やすという操作によって、加齢性学習効率低下の検出力が上昇したと考えられる。視覚刺激の数を増やすことがどのような違いをもたらしたうえでこのような検出力の差を生んだのかを本研究だけから判断することはできないが、おそらく視覚刺激が増えたことにより、学習に用いる判断材料が増えたためではないかと思われる。増加した視覚刺激が妨害情報として働きうる可能性も十分考えられるが、今回用いた報酬カードと中性カード計 13 枚程度の視覚刺激情報であれば、情報の妨害干渉効果よりも、判断材料の増加という利点が上回ったということが考えられるであろう。

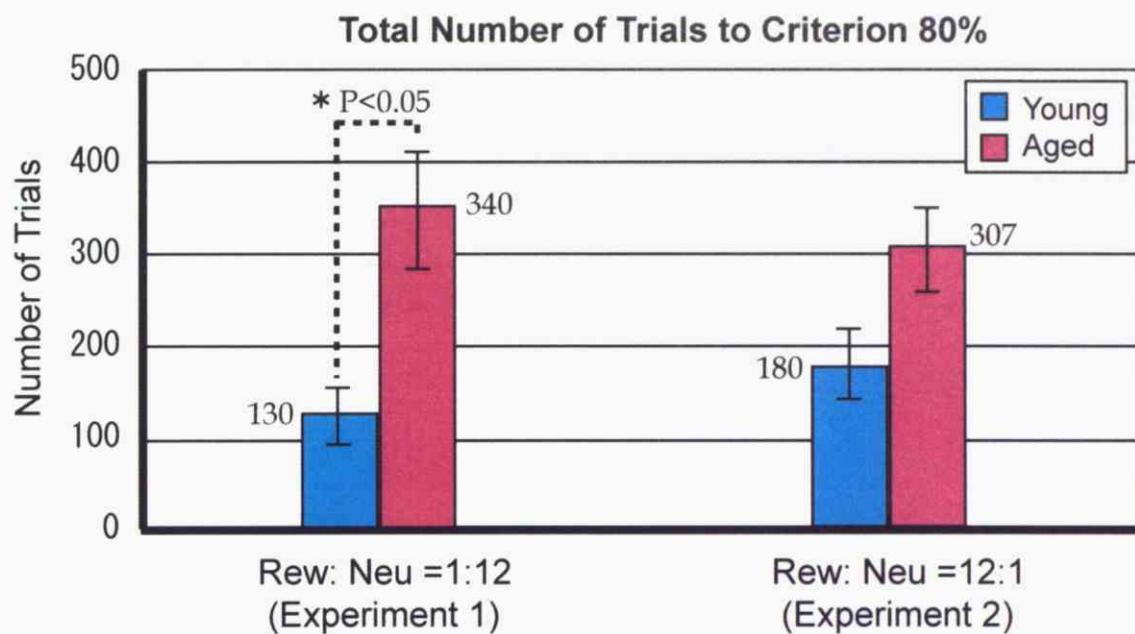


図14 正反応率80%到達に要した試行数比較

正反応率80%の基準値に到達するために要した総試行数を年齢群別・学習課題別に比較検討した。若齢個体群($n=4$; 平均年齢4才; $SD=1.2$)を青棒グラフで、老齢個体群($n=6$; 平均年齢21.5才; $SD=2.0$)を赤棒グラフで示した。2つの棒グラフグループにおいて、左側が学習課題1、右側が学習課題2のものを表している。

学習課題1においては統計学的に有為な差をもって、老齢個体群でより多くの試行数を要する傾向が見られた。一方で学習課題2においては、老齢個体群で多くの試行数を要する傾向はあったものの、統計学的な有意差を見出すには至らなかった。

このことは、実験計画時に予想していた、学習課題2において加齢性の機能減衰をより明敏に検出可能であるという考えに反する結果であり、単純な認知課題の有用性を指摘する結果となった。

図 14 [pp.51] より、学習課題 1 での明敏な加齢性機能減衰の判定の一方で、学習課題 2においては年齢群間の成績に、統計学的な有意差を見出すことはできなかった。そもそも学習課題 2 は、Itoh (2001) らによって報告されているような、老齢個体での固執性を生かして加齢性の機能減衰を従来の認知課題よりも明敏に検出しようという意図のもと計画されたものである。つまり、学習課題 1 においては、毎試行現れるカードは報酬カードであり、この課題を行うことによって、「毎試行現れるカードを選択すれば良い」という一種の認知的な戦略が確立されると考えられる。しかしながら続く学習課題 2 においては、毎試行ごとに現れるカードは中性カードとなる。そのため、先行課題である学習課題 1 で得た戦略を一度棄却・消去する必要性が生じてくる。このため、加齢によって固執傾向が強まるのであれば、老齢個体において、より長い消去期間を要すると考えられる。したがってこの差が学習成績の差となって大きく現れるであろうと予測したわけである。しかしながら本研究で得られた結果では、老齢個体での学習効率の低下傾向が見られたとはいえ、学習課題 2 においては、学習課題 1 で見られた統計学的な有意差が消失してしまった。前述した ROC ダイヤグラムの解析結果をあわせて考えると、老齢個体において何らかの固執性が生じている可能性は高いと考えられる。したがって、学習課題 2 における成績差の消失は他の原因にあると思われる。これには 2 つの考え方方が可能である。ひとつは若齢個体の成績が学習課題 2 で悪化したという可能性である。そしてもうひとつは老齢個体の成績が学習課題 2 で上昇したという可能性である。

まず前者についてであるが、図 14 [pp.51] をみると、学習課題 1 に比べて学習課題 2 では若齢個体群で成績が悪化していることがわかる（130 試行 → 180 試行）。このために年齢群間に差がなくなったという考え方である。成績が悪化した理由としては、やはり学習課題 2 初期において戦略「消去」期間があったためと考えることができる。図 6 b [pp.25] に見られるように、学習課題 2 においては、若齢個体、老齢個体共にチャンス

レベルである 50%の正反応率を下回る成績からのスタートとなっている。もし学習課題 1 と 2 がまったく独立した課題であるならば、そして 2 つの課題において用いている視覚刺激のパターンはまったく新規のものであることを考えると、理論的に学習課題 2 は 50%からのスタートとなるはずである。しかし実際には 50%を割ったスタートとなつたことは、学習課題 2 が、先行する学習課題 1 の影響を何らかの形で受けている可能性があるということである。また、50%以下の成績であったということは、報酬カードよりも中性カードへの選択率が高かったことを表すため、「毎試行現れる視覚刺激を選択する」という戦略を用いていた可能性が高い。したがって、学習課題 2 においては戦略の消去期間が存在したと考えて良い。このことから、若齢個体群において学習課題 2 の成績が悪化した、つまり学習課題 1 以上の試行数を要しないと学習基準値に到達しないということは明白である。

そこでむしろ議論すべきであるのは、先にあげた二つの可能性のうちの後者、老齢個体で成績が上昇したということであると思われる。図 14 [pp.51]では、老齢個体群の必要試行数が 340 試行から 307 試行へと減少している。若齢個体群の変化と比較して大きな差ではないものの、戦略「消去」期間が存在していたことを考えると、老齢個体群では成績向上があったといえる。ただし、老齢個体群では戦略「消去」そのものがなかったと考えることも可能である。そもそも「消去」するという認知活動が老齢個体で認められなかつたのだとすると、学習課題 2 の「固執性による成績差の検出」という当初の意図に反して年齢群間での成績差が見られなかつたという事実も説明可能である。しかしながら、学習課題 2 の開始時において、老齢個体群でも正反応率 50%を下回る成績からスタートしたという図 6 b [pp.25]の結果を鑑みれば、老齢個体でもやはり消去に相当する期間は存在したと考えられる。そこで老齢個体においては、ある程度の成績向上が見られたと考えられる。

本実験から老齢個体群での成績向上の原因を断定することはできないが、この事実は

近年活発に行われている、複数の認知課題を用いて機能評価を行う方法に疑問を投げかけるものである。つまり、先行する認知課題が、その後に行われる別の認知課題に何らかの影響を及ぼしている可能性があるということである。特にサルを対象とした実験の場合、実験動物のリソース面の問題から、どうしても複数の認知課題を行わざるを得ない場合が多くある。しかしその場合、果たして連続して行われた認知機能の結果が、加齢性の機能減衰を正しく反映しているのかということについては、今後議論する余地が残されているといわなければならない（後述：「認知機能の流動性は観察可能か（連続実験のデメリット）」の項参照）。

上述してきたようにまだ議論の余地は多く残されているものの、本研究により老齢カニクイザルにおいても、若齢個体と比較して、その学習完成までに要する期間（試行数）に遅延が見られたこと、また、その学習に至るまでの採用戦略に違いが見られたことは特筆すべきである。このような傾向はアカゲザルなどの老齢個体でも指摘されている（Moss et al., 1988; Rapp et al., 1997）。以上のことを見ると、本研究において老齢個体で学習効率が低下していたという結果が示されたことは、加齢による学習効率の低下がカニクイザルに固有の現象であるというよりも、加齢に伴って起きる一般的な現象であるということを示唆している。こうした加齢による学習成績の遅延を引き起こす原因として、脳機能の低下だけではなく、動物の動機付け（motivation）が影響している可能性もある。そして、老齢個体では動機付けが弱いことに原因を求める 것도できる。しかしながら動機付け、一般的にはやる気、集中力と呼ばれるものが加齢現象に伴ってどのように変化するのかについては、ほとんど研究がなされていないため、はつきりした結論を出すことはできない。ただし、そうした中にあって、老齢個体で認められた認知機能の低下が、動機付けの現象だからでは説明ができないとする Bartus ら（1978）の研究もあり、今後の研究に期待が寄せられる。

4 - 4 - 3. 加齢性認知機能変化研究の困難性

今まで述べてきたように、そして今回の研究で示されたように、一般的には加齢に伴って種々の認知機能は低減する。しかしながら、動物を用いた認知実験において、老齢個体でもいくつかの認知機能は保持されている可能性が指摘されている (Moss et al., 1988; Rapp and Amaral, 1989; Rapp and Amaral, 1992)。

また、ひとくくりに「老齢」といっても、その中でさらに年齢ごとに細分化した場合に、同じ老齢群の中でも成績に差が生じることも報告されている (Herndon et al., 1997)。本研究においても、若年個体に比べて老齢個体において、学習曲線に大きな個体差が見られた。この様に、種々の認知課題を行った際、ヒト、サルなどで、老齢群のほうが成績に個体差が大きく反映される (Voytko, 1999; Itoh et al., 2001) 現象は、加齢に伴って生じる普遍的な現象である可能性もある。ただし、こうした個体差は、採用する課題によって異なる結果となる場合が多い。また、用いられる視覚刺激によっても、個体によって課題の「得意・不得意」が生じる傾向があることも指摘されている (Rapp, 1990)。老化がなんらかの影響を与えている可能性は極めて大きいとは思われるが、個体差の拡大が、老化そのものによって引き起こされる生理的な現象であるのかどうかを断定することはまだできない。特にヒトの場合では、老齢群では若齢群に比べてそれだけ長期間外界の情報にさらされてきたことになり、単純に加齢による要素だけのものであるか断定することはできないと思われる。McDonald ら (2004) によれば、ヒトの場合、遺伝子 (Gene)、発達過程 (Development)、経験 (Experience) の「GDE ファクター」の影響が指摘されているが、こうした多用な要素が認知機能に影響を与えるという点では、動物においても当てはまると考えられる。さらに、課題解決のためにサル自身が採用する戦略形態の個体差も、老齢動物で大きくなることも報告されている (Moss et al., 1988)ため、個体差が老齢動物の認知能力のキャパシティを反映しているのではなく、老齢個体では問題解決に至るバリエーションが豊富になっているという逆説的な見方もできる。

また、今回の研究においても、実験初期には、用いた視覚刺激のうち、報酬の有無にかかわらず特定の図面に興味を強く示し、それを選択する個体もあったため、成績の個体差がそのまま脳機能の相違を反映していると断定することはできない。しかしながら、老齢個体群ほどこうした課題の個体差が大きくなるという事実は興味深く、今後の研究対象となりうる。このように加齢に伴う認知機能変化の研究は手法の上でも解釈の上でも非常に難しいものであるが、それだけに現在多くの研究データが求められている分野でもある。

また、いわゆる Successful aging と呼ばれる、高い認知機能を保持している老齢群では、若齢群と同じ脳機能を維持するために、補償的に異なる脳領域を使用している可能性があることも報告されている (Cabeza et al., 2002)。そのため、老齢群における認知機能の差が、単純に一方向性の加齢性変化によるものではなく、ネットワークとしての脳活動の差による可能性は十分に考えることができる。こうした現象のメカニズムをより深く究明していくことは今後の課題であり、また、高齢化を迎える社会の QOL を考えていく上で、大きく還元できる研究であると思われる。

4-4-4. 老化が及ぼす認知機能の流動性への影響

今回の実験課題では、学習期間の遅延が見られたとはいえる老齢個体でも最終的には若齢個体との差のないレベルまで学習が可能であった（図 6a, b）[pp.25]。つまり、加齢による影響は学習の効率に影響していたのであり、学習する能力そのものは影響を受けていないということになる。最終的な学習のキャパシティは変化しないが、それを満たすためにより多くの労力を要するようになるという学習の老化モデルも考える事ができるであろう。「学習」と一言でくくってしまっているが、その中にいくつかの段階的な処理階層のようなものがあるのかもしれない。

また、今回は学習課題 1, 2 という、対呈示された視覚刺激の一方を選択するという、実験パラダイムは同じでも、報酬と中性という視覚刺激の関係だけが逆転する課題を行った。類似した学習を先行して経験している場合、その経験を後の反応に流動的に生かすことは可能であろうか。つまり、学習課題 1 と学習課題 2 では、用いている実験パラダイムは同じであるため、学習課題 2 のほうが動物に課せられる認知負荷としては軽いはずであり、新たな視覚刺激の関係性を学習するだけで良いはずであるから、学習速度が加速したりしないだろうか。

このことを比較するために、図 6 [pp.25] に現されている年齢群別の学習曲線の傾きなどを用いることを考えた。しかしながら、図 6 [pp.25] をそのまま比較に持ち込むことはできない。なぜなら学習課題 1においては、ランダムチョイスからの開始になるため、50%近くの正反応率から開始するのに対して、学習課題 2 では、先行する学習課題 1 で得た視覚刺激の関係性（毎回試行共通して現れる視覚刺激（報酬カード）を選択する）を一度消去する必要性があるために、正反応率が 50%のランダムフェイズからの開始にならないからである。事実、本研究において、若齢個体群と老齢個体群とともに、低い正反応率からのスタートを示し、しばらくの試行の間、毎試行共通して呈示された中性カードを選択する傾向が見られた。つまり、学習課題 1 では、関係性の習得だけを

学習すればよかつたのに対し、学習課題 2 ではそれに加えて先行課題で学習した関係の消去を学習する必要があった。したがって、何かしらの基準値をスタートとして設ければ、学習課題 1 と学習課題 2 の学習効率を比較することができない。学習課題 2 における消去期間を排除する必要がある。そこで、学習課題 2 において、学習課題 1 のスタート時の成績である 59.5%に達した時点で、消去過程が終了し、ここから視覚刺激の関係性の学習が始まったと仮定することで学習効率の加速の効果を比較検討することにした。つまり、図 15 [pp.59] のように、若齢個体群の学習課題 1 の 1 ブロック目の正反応率を、「ナイーブな正常サルが初めて視覚弁別課題に接した際の標準的正反応率」と考え、この値（59.5%）を基準にして、学習課題 1 の老齢個体、学習課題 2 の若齢・老齢個体の学習曲線を水平方向に平行移動して作図し、評価した。言い換えれば、初めて正反応率 59.5% を通過した点を、計 4 本の学習曲線についてそろえてある。また、正反応率 90% の線を、その後学習が進んで課題を完全に理解したラインとし、図中に点線で示してある。つまり、この 90% のラインと学習曲線の交点を横軸（時間軸）への写像として落としたものと、59.5% の点を横軸へ落としたものの間隔が、「共通のスタートから始まって学習をマスターできたか」を表す時間の相対的な長さを表記する事になる。

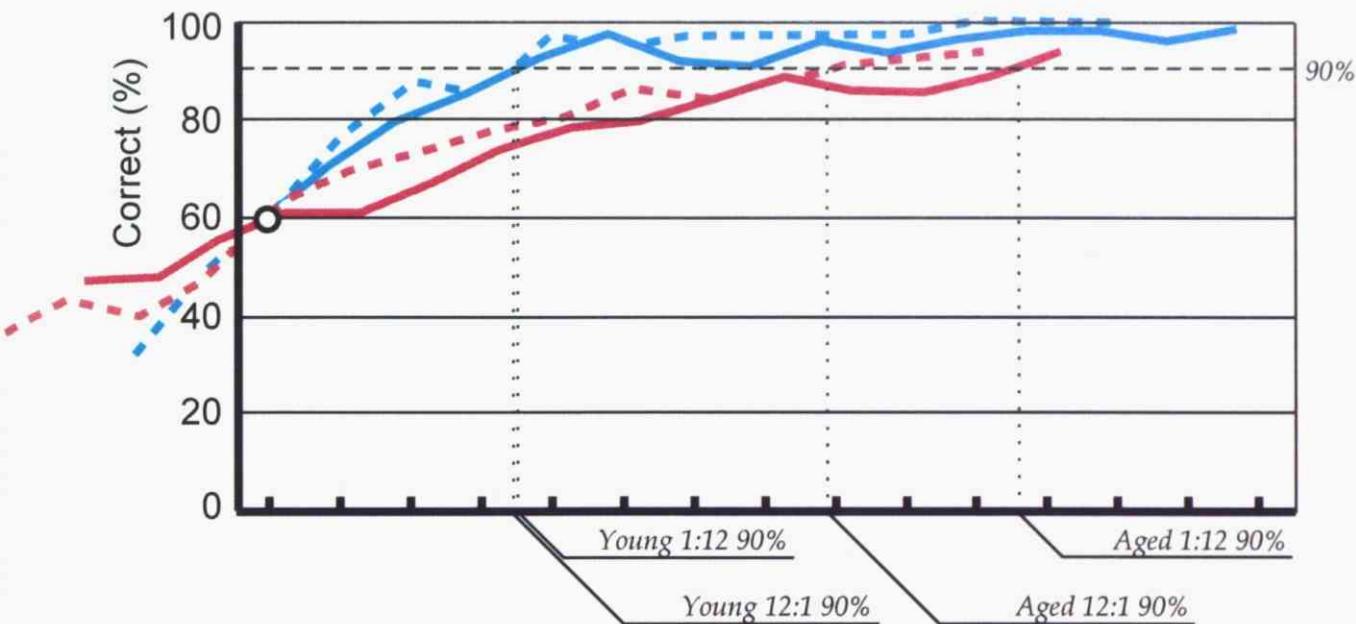


図15 先行類似学習の後発課題に与える影響

先行する学習課題1の学習効果が、その後に連続して続く学習課題2に与える影響を見るために、スタート時の成績が最も高かった若齢個体群（学習課題1）の学習曲線を基準にした作図を行った。若齢個体群（学習課題1）のスタート時の成績である、正反応率59.5%を初めて通過した点を基準に、若齢個体群（学習課題2）、老齢個体群（学習課題1）、老齢個体群（学習課題2）の学習曲線を平行移動して重ね合わせた。これにより、学習課題2スタート時の一時的な成績低下の期間を排除した議論が可能になり、共通した学習基準からどの程度の速度で学習完成へと向かっていったかを評価できる。学習完成の基準値としては、正反応率90%に初めて到達した点座標を横軸へ下ろして比較した。若齢個体群では、学習課題1, 2の前後ににおいて59.5%から90%の成績へ到達するための学習期間はそれほど変化がなかった（図中「Young 1:12 90%」と「Young 12:1 90%」を比較）。一方で、老齢個体群では、学習課題1に比較して、学習課題2のほうが短い期間で59.5%から90%の正反応率に到達していた（図中「Aged 1:12 90%」と「Aged 12:1 90%」を比較）。このことは、老齢個体において、先行する類似学習経験がその後の課題遂行に何らかの影響を及ぼした可能性を示唆している。

青実線：若齢個体群（平均年齢4才； n=4； SD=1.2）〈学習課題1〉の学習曲線
 青破線：若齢個体群（平均年齢4才； n=4； SD=1.2）〈学習課題2〉の学習曲線
 赤実線：老齢個体群（平均年齢21.5才； n=6； SD=2.0）〈学習課題1〉の学習曲線
 赤破線：老齢個体群（平均年齢21.5才； n=6； SD=2.0）〈学習課題2〉の学習曲線

この結果、図 15 [pp.59]で表わされるように、若齢個体では課題 1, 2 での学習効率に変化がないことに対して、老齢個体では、課題 2 で学習効率の加速が起こっていることが明らかになった。このように、先行する課題がその後の類似課題の遂行を加速する現象は他の研究でもいくつか報告がなされている（たとえば Rapp, 1990）。しかし、これらの研究では、行っている実験内容はむしろ逆転学習による同一刺激の再学習や、学習セットの獲得を見ている。また、使用している視覚刺激が異なるものであるとはいえ、2 つの連続した実験のパラダイムにおいて、カードの関係性も変化していない（逆転学習にしても、1 つのカードを選択し続けるということにおいては前後の実験で共通している）。したがって、こうした実験方法では、連続する課題の後半で「成績が向上した」という結論を出すことは、学習課題のパラダイムの繰り返しが生んだ学習効率の上昇に過ぎない可能性を考えると、早計に過ぎるようと思われる。一方で、今回の研究では、連続する課題で用いた刺激はまったく新規のものであり、刺激の関係性のみを理解し、学習していく必要があるという点で、単純な連合の再学習や学習セットの獲得とは異なる学習の側面を見ることができたと考えている。それでもなお、学習効率の加速が見られたという点や、それが老齢個体にのみ見られたという点は興味深い。これは若齢個体ではすでに初めから十分な学習能力を有して課題に臨むため、先行する課題の経験を後の課題に生かしたとしても学習効率の上昇はあまり起こらないのに対して、老齢個体では、たとえ一度目の学習課題が認知機能の能力的に振るわなかつたとしても、先行する類似課題を経験していれば、その後の課題をうまくこなすことが可能になり、学習効率の上昇につながるのかもしれない。これは一種の認知機能の流動性といえるものである（Voytko, 1999）。しかしながら、学習課題 1 において、もともと老齢個体は若齢個体に比較して学習効率の低下が見られているため、連続する課題 2 で成績が向上したからといって、それがそのまま老齢個体でも認知機能の流動性が保持されていると断定することはできない。むしろ図 15 [pp.59]は、老齢個体ではもともと低下していたスペック

が標準レベル（若齢個体レベル）に近づいただけという可能性を示唆しているように思われる。しかしこの結果、学習という認知機能の中でも、加齢による影響を受けやすいものと受けにくいものがあることが示唆された。よって、老齢個体でも何らかの処置によって、減衰した学習機能の回復を行うことができる可能性がある。

4 - 4 - 4. 認知機能の流動性は観察可能か（連続実験のデメリット）

老齢動物を用いた認知機能の推移を追う研究は、限られた実験資源を有効に使用するために、同じ動物を使って異なる認知課題（当然対象とする認知機能も異なる）を行っている場合が多い。そのため、先行する認知課題がその後の課題になんらかの影響を与えている可能性は否定できない。また、老齢個体ではこうした先行課題が与える影響が、若齢個体に比較して大きく出てしまうのかもしれない。こうしたことが加齢に伴う認知機能の影響の差となって現れてきているということも考えることができる。今回行った実験でも、同じ実験パラダイムを用いることで、1枚の図面（報酬カードか中性カード）を記憶するという、同じ記憶付加を使用する戦略を動物が使用する事を想定していた。しかし、同じ記憶付加であっても、学習課題1では1枚の報酬カードを「選択」し続け、学習課題2では1枚の中性カードを「回避」し続けるという異なる認知機能を用いていた可能性がある。また、年齢群別に見た場合、若齢個体では報酬にかかる刺激を「選択」する戦略を用い、老齢個体では報酬にかかるしない刺激を「回避」する戦略を用いている可能性を示唆する報告（Rapp, 1990）もあり、記憶付加的に有利か不利かではない、別の判断基準に基づいて課題遂行を達成していることも考えられる。そのため、先行する学習課題が連続して行われる後発課題に与える影響をより詳細に検討するためには、動物が採用している課題戦略の解析も含めた更に詳細な実験を行っていく必要性がある。こうしたことが今後の課題であると思われる。

4 - 5. 視覚弁別学習に関する脳部位

4 - 5 - 1. 側頭葉（海馬）

遅延見本非合わせ課題のように、物体の弁別をテストされる課題においては、側頭葉内側部が関わっていることが、サルを用いた脳組織の破壊実験により指摘されている (Zola-Morgan et al., 1989)。側頭葉内側部、中でも海馬を両側的に破壊した場合に、連合学習課題の遂行が困難になる (Mahut et al., 1982)。海馬の除去による、同時対呈示視覚弁別課題の成績の低下は、課題遂行に関係のない干渉情報に対する反応性が過剰に高まる結果であることも報告されている (Moss et al., 1981)。このことから、弁別課題遂行に必要な参照記憶を司る部位として、側頭葉内側部の海馬が重要な脳部位のひとつであると考えられる。今回行った学習課題においても、特定の視覚刺激の図形パターンを記憶しておく必要があったことから、海馬も関わっていると思われる。

そこで今回脳器質の傷害を検定するために撮影したような、MRI 画像を用いた海馬構造の分析が重要となってくる。そこで、ひとつの方法として、画像処理ソフトを用いた ROI 検定によるボリューム解析を挙げることができる。本研究においても、上述の内容を踏まえた上で、海馬に対象を絞った体積計算を行うことが可能である。図 13 に示すように、海馬構造をカニクイザルの脳アトラス (Martin and Bowden, 2000) を参考にして、ROI 特定し、領域の面積を算出する (図 16b) [pp.65]。MRI 画像については、撮像スライス厚を指定してあるため、区分求積法の原理で近似的な海馬体積を算出できる。このようにして海馬体積を若齢個体と老齢個体において算出したものが図 17 [pp.66] である。ただしこの MRI 体積解析においては、老齢個体は、#A005, #A006 を除く 4 個体分しか解析に用いることのできるデータがなかったため、4 頭ずつの解析結果となっている。図 17 [pp.66] からもわかるように、今回実験に用いたカニクイザルにおいては、加齢による海馬の萎縮などは見られず、若齢個体と老齢個体での海馬体積に統計学的な有意差は認めることができなかった。T1 強調 3D 画像と T2 強調画像を使っ

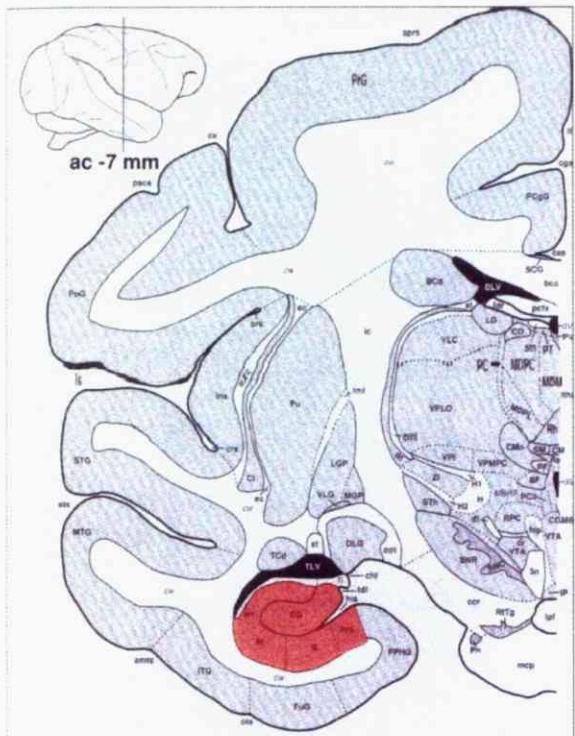
た MRI の全体的な所見から、ヒトで記憶障害などを引き起こすとされている微小脳血管梗塞などの傷害領域が認められなかつたこと、記憶をつかさどるとされている海馬構造に年齢による差は見られなかつたことなどから、今回の学習課題で見られた加齢性の成績低下はよりミクロなレベルでの変化が関与しているのではないかと考えられる。つまり、ヒトでは 60 歳前後から急速に萎縮などによる影響が見られることが知られている。しかし本研究で用いた老齢サル（ヒトでは 60～65 前後のモデル）ではそのような明確な構造学的变化が見られなかつたということは、ヒトとサルではある程度の類似性は認められるものの、根本的なところでは加齢に伴う脳の変化が同一のものではないという可能性もある。また、ヒトの場合、サルに比べて脳自体が大きいため解剖学的な所見として確認できるところまで変化が生じるが、サルの場合はヒトと同様の変化がミクロレベルで生じていても、最終的な解剖学的变化として現れてこないということもある。こうしたことでも踏まえて今後は電気生理学的な手法や脳機能画像法などによって、実際に活動中の脳を比較する研究が必要となってくるだろうと思われる。

今回の解析では、MRI による海馬の近似体積比較では年齢による差は見られなかつた。ただし本研究では、MRI の撮像条件が、T1 強調 3D の場合、voxel で $1.0 \times 0.8 \times 1.0\text{mm}$ と、サル海馬構造に比べて大きかつたために、正確な ROI による体積解析となっていたかどうかはまだ議論の余地のある箇所である。臨床目的で使用されている、ヒト MRI 画像を用いた解析に比べて、サル MRI 画像を用いた解析が難しい原因のひとつがここにある。つまり、ヒトの脳構造に比べて、サルの脳構造がかなり小さいということである。したがって、サル MRI を用いた体積解析においては、voxel の縮小に加えて、かなり鮮明な解像度が必要となる。また、ヒトの ROI 脳体積検定と異なり、サルでの解析を更に難しくしている理由のひとつに、サル脳の MRI テンプレート（鋳型）が作成されていないことが挙げられる。ごく最近サルの脳 MRI 解析に向けたテンプレート作成に関する研究が報告されたものの（Black et al., 2004）、まだ発展途上段階に

あるといわざるを得ない。以上のことから、サル海馬にターゲットを絞った解析は、非常に困難を極めるであろうが、本実験で行ったような認知機能レベルと複合的な研究を行うことは、非常に意義のあることであり、有用性も高い。我々も本研究での反省を生かし、今回の MRI の撮像条件をより鮮明にし、海馬体積と学習課題の成績との相関を明らかにする研究を進めている段階である。

後述する議論なども含めて考えると、海馬近傍の部位が弁別学習に必要なある種の記憶形成に関わっていることは確かである。しかし、用いる記憶課題によって成績が異なる場合がありえる（考察：「視覚弁別課題成績の加齢による影響」）という事実は、記憶処理に関わる海馬に、情報別に処理される複数の機構があることを予想させる。実際に、脳のグルコース代謝量を測定した研究によって、用いた課題により海馬内でも CA1, CA3, 歯状回など特定の層構造ごとに代謝量の変化が異なることを報告している例もあり（Friedman and Goldman-Rakic, 1988）、かなり微細に区別された情報処理の経路があることをうかがわせる。こうした異なる処理機構が、加齢により異なる影響を受けることによって、老齢個体で見られるような成績のばらつきを生む可能性もある。今回の実験で用いた MRI は磁気強度 3T のものであった。通常、MRI の画像解像度は磁気強度と正の相関関係にある。したがって、MRI の磁気強度を高めることによって、より微細な脳構造をも可視化することができるようになる。現在日本を含め世界中で、より高磁場をもつ MRI の建設・研究が進められているが、このような高性能 MRI が実用化されるようになれば、先に述べたような海馬内の微細構造をも解析可能になり、新たな知見が得られることと思われる。

(a)



(b)

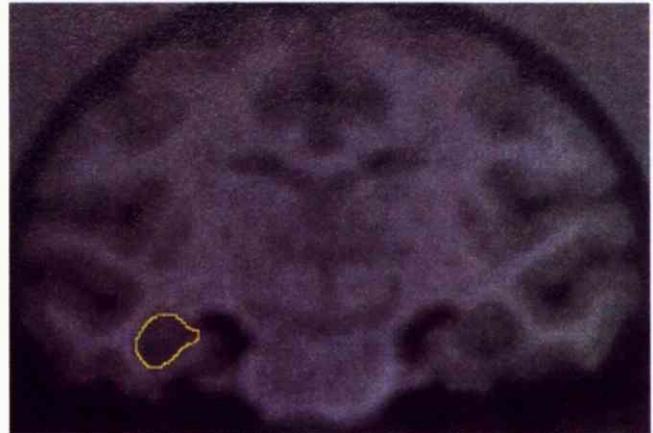


図16 MRI画像を用いた海馬体積計算方法

本研究で撮影したT1強調3D画像を用いることで、若齢個体と老齢個体での海馬ROIのボルメトリー（体積比較）を行うことが可能である。

脳地図を参考にして海馬構造を把握・特定した後、ImageJなどの解析

ソフトを用いてROI面積測定を行う。T1強調3D画像は1mm厚で撮影したため、個々のスライス画像における海馬面積にスライス厚1mmを積算することで、海馬体積を近似的に求めることができる。

- (a) カニクイザル脳地図(Martin and Bowden, 2000)。図中DG(dentate gyrus)を中心とした海馬構造が描かれている。図は前交連(anterior commissure; AC)から-7mmの部位。赤で示した部分を海馬としてROIに設定した。
- (b) 実際のT1強調3D画像において海馬近傍を含む構造をROIとしてマークしたもの(#Y001, AC-7mm)。このようにして求めた海馬面積を、スライス厚を考慮して積算、近似体積を算出した。ただし本研究で得られた画像は解像度などの点で改善の余地があった。

Hippocampal volume with MRI-ROI (Young /Aged)

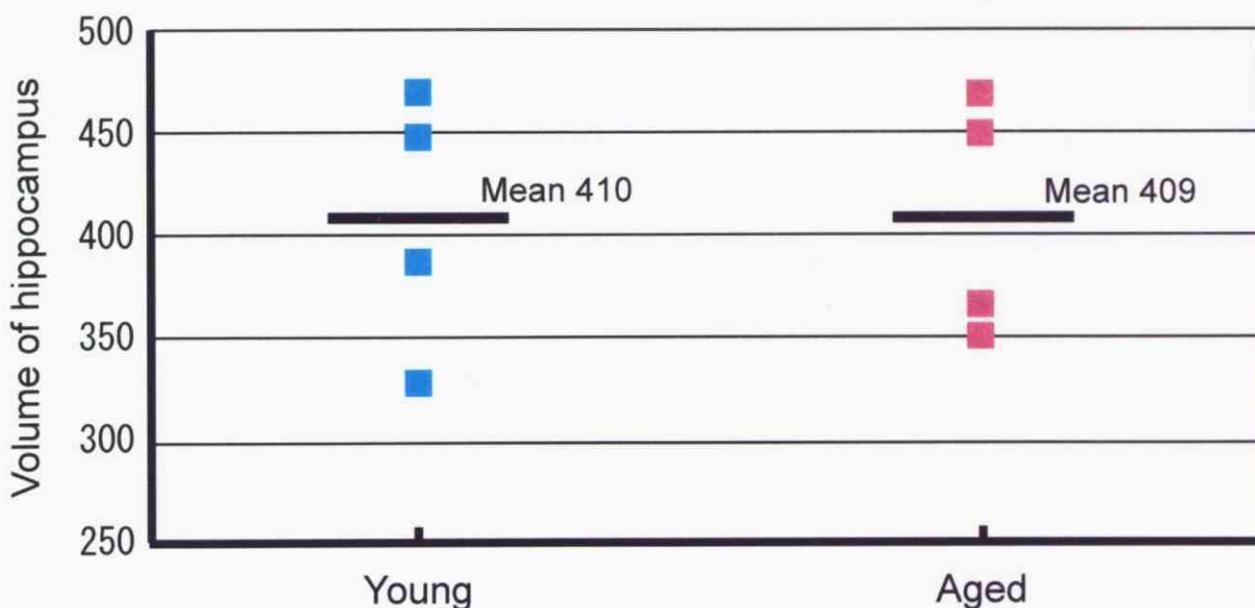


図17 MRI-ROIによる年齢群別海馬体積

図16の方法で若齢・老齢カニクイザルの海馬体積の近似値を算出した。これを年齢群別に縦軸にプロットしたものである。若齢個体群(青) ($n=4$, 平均410, SD=61. 1)と老齢個体群(赤) ($n=4$, 平均409, SD=59. 8)の平均値において、海馬体積に有意差は認められなかった。

4 - 5 - 2. 側頭葉（海馬近傍構造）

海馬近傍構造に関する報告として、上側頭回（Superior temporal sulcus ; STS）を除去したサルでは、単純図形の弁別課題成績が大きく低下したことに加え、視線方向の異なる 2 組の目の写真を弁別させる課題においても成績が低下したというものがある（Eacott et al., 1993）。上側頭回は顔の認識を行う部位であるということが指摘されている（Perrett et al., 1982; Baylis et al., 1985）が、Eacott ら（1993）の報告も含めて考えると、上側頭回が視覚弁別に必要となる、視覚情報の詳細な解析に関わっている部位のひとつであるということも考えられる。

また、同じく海馬近傍に存在する、嗅内野皮質（entorhinal cortex）や嗅周囲皮質（perirhinal cortex）を含む部位（鼻腔皮質；rhinal cortex）の傷害でも、弁別学習に影響を与えることが指摘されている（Baxter and Murray, 2001; Bussey et al., 2003）。Bussey ら（2003）の研究によれば、嗅周囲皮質に傷害を受けたサルでは、用いる視覚刺激に含まれる情報が異なる（例：色彩の有無やサイズの相違）と、課題成績に差が現れることが報告されている。Baxter ら（2001）らもその論文の中で、鼻腔皮質は類似した物理的特長を保有する複数の視覚刺激を弁別する働きをつかさどっているのではないかと推論しており、海馬近傍の構造が視覚弁別課題に関与している可能性は非常に高いと考えられる。ただし、Baxter ら（2001）の報告では、事前に視覚弁別課題を学習済みのサルに対して、脳部位の破壊を行い、再テストしていることから、想起に関わる機構を見ていると考えられる。

今回の研究で見られたような学習効率の比較では、老齢個体で学習の遅延が見られたものの、最終的な学習は可能であったことを考えると、記憶の固定時の差を反映しているようにも思える。しかしながら Baxter ら（2001）の研究などを踏まえて考えると、老齢個体でも記憶の固定は若齢個体と違いなく行われていたのに、その想起がうまくいかないために学習効率の遅れとなって現れていた可能性もある。この場合、最終的に課

題の正反応率が基準値を上回る高正答率に到達したのは、課題を反復する過程で、低下していた想起能力を回復したということになる。この「想起能力の回復」が、シナプス可塑性による回路の再構成によるものであるのか、他の脳部位を相補的に活動させることによるバックアップの結果なのか、ということまではわからない（しかしながら、学習過程において、神経細胞の選択的発火の条件が変化していくことは報告されている (Kobatake et al., 1998))。これについては、記憶の固定と想起を、課題遂行のタイムスパンをコントロールし、機能選択的に制御するなどの手法を適用することによって明確にできるかもしれない。

4 - 5 - 3. 視覚弁別に関するその他の脳部位

側頭葉は視覚情報の処理に関する (Tanaka, 1996) という意味で、今回採用した視覚弁別課題に強く関与していることは間違いないように思われる。本研究で用いた実験方法の解決には、特定の視覚刺激の図形パターンを長期的に記憶しておく必要がある。そうでないと第 1 試行目からの正反応は不可能である。記憶の形成時に海馬近傍を含む側頭葉部分が関与することは間違いないが、海馬そのものに長期的な記憶が形成されるわけではない。大脳皮質に何らかの形で、長期記憶として固定されると考えられているが、その詳細なメカニズムについてはまだ議論の余地が多く残されている。

さらに、高次の認知課題を遂行するためには、海馬に加えて、前頭葉が強く関わっていることが多い。今回行った学習課題のように、視覚弁別課題などのテストにおいて正しい反応が完成するためには、視覚刺激への反応の段階で前頭葉による行動の統制・無関係反応の抑制機構が重要であるという報告もある (Passingham, 1972; Konishi et al., 1998; Miller, 2000; Sakai et al., 2002)。また、明確な形でデータとして表すことはできなかったものの、今回の実験において、動物が課題を遂行するとき、突然課題成績の理解が進む、一種の「洞察 (insight)」的な行動が観察された。今までに経験した情報を元に、新しい行動判断へ適用することが可能になったとも考えられるが、こうした機能はまさに前頭葉がつかさどっている (Miller, 2000; Turner et al., 2004)。これらのことから、本研究で用いた視覚弁別課題という、比較的単純な学習課題においても、前頭葉が関与していた可能性はきわめて高いと考えられる。ただし、用いた実験パラダイムによって、関与する前頭部位にわずかな違いが生じることもあるようである (Passingham, 1975; Mishkin and Manning, 1978)。

4 - 5 - 4. 脳部位から検討する視覚弁別課題の実験条件

今までの議論から、本研究で用いた視覚弁別課題が記憶を必要とする認知課題ゆえに、海馬の活性化を促している可能性は大きい。しかし弁別学習に海馬依存的な記憶能力が大きく関与する一方で、今回行った課題のように、特定の視覚刺激を図形パターンとして用いた場合では、側頭葉内側部よりも、視覚連合皮質が深く関与するという指摘もある (Zola-Morgan et al., 1989)。したがって、視覚弁別においては、海馬による記憶形成機構が強く関与しているとはいえ、視覚情報の処理の初期段階でも何らかの認知的処理がなされている可能性もある。その事も考慮し、特に今回の実験では、高次的な処理をできるだけ避ける意味で、多義的な視覚情報を含むものを視覚刺激として用いることはせず、単純な図形刺激を用いた。そのため本研究の場合、視覚情報処理が課題遂行に関わっているとしても、それはごく初期の段階にとどまるものと思われる。よって、今回得られた結果は、より高次レベルでの認知機能を反映していた可能性が高いと思われる。このことに関係して、多義的な情報を含む刺激物の呈示を課題に用いた場合、それだけ多くの認知的処理がなされるため、課題に関与している脳部位を限局して捉えようとする場合には得策でない。例えば顔写真を使った弁別学習では、視覚処理や記憶過程に加えて、その人物の印象や過去の記憶、関連する名称などが連想されうるため、单一の認知機能を反映しているとは断定できない。そのため、本研究で、視覚処理に基づいた弁別学習過程がどのように遂行されるのかを観察し、的を絞って見ていくために単純図形刺激を用いたことは、適当な条件採用だったと思われる。

4-5-5. 学習活動の機能限局性について

以上のことより、視覚弁別課題が記憶という認知機能を前提とした課題である限り、海馬近傍を含む側頭葉、そして行動の統制をつかさどる前頭葉が大きく関与していると考えることができる。しかし、今回行った弁別学習は、ある程度の活動部位の限定が可能であっても、他にも明らかになっていない多数の部位が相互作用的に働いているという可能性は捨てるべきではない。それは、学習という現象が視覚弁別過程にとどまる認知機能ではなく、多面的な要素を含みうるものであることからも明らかである。多くの研究が示しているように、特定の部位の破壊によって学習の成績が低下するということは、あくまで多面的な要素がいくつか欠損した結果であり、特定の脳構造に限局して機能分担がなされているということは、可能性として低いであろう。また、破壊実験やヒトの傷害臨床例のように、脳構造の明らかな「破壊」が見られなくとも、加齢によって学習機能の減衰が起こることも、学習の機能限局性を否定しているように思われる。実際に、今回の研究を行うにあたって、MRIによる画像検定を行ったが、老齢サル MRI に異常が見られることはなかった。それでもなお、若齢サルに比べて学習能力の減衰が見られたという点は、解剖学的所見には現れない、分子レベルの変化のためなのかもしれないし、総体的な情報連絡網としての脳を考える必要があるのかもしれない。これらはいずれも更に詳細な研究を行っていく必要のある分野であろう。

4 - 6. 加齢に伴う脳生理学的な諸変化

加齢に伴って、細胞レベルでも老化現象が進むことが予想される。特に高次の認知機能の発現に関わっている神経細胞では、電気化学的な性質の変化は、そのまま機能レベルの変化と結びついている可能性が高い。また、活動中の脳内での現象を捉るためにも、電気生理学的な観点からの研究は非常に有用性が指摘される分野である。実際に、老齢群では、細胞の形態学的な変化に伴う電気生理や応答特性の変化が生じていることが報告されている (Schmolesky et al., 2000; Luebke et al., 2003) しかしながら、加齢に伴う認知機能面での変化と細胞生理学的な特性の変化を両側的に解析した研究は、実験面での困難性などもあり、大変少ない。ただし、最近提出された報告では、老齢サルでの錐体細胞の入力抵抗値と神経活動の発火率が、二次関数的な相関を持つことが指摘されている (Chang et al., 2004)。このことは、細胞レベルでの活動が、大きすぎても小さすぎても機能レベルでは好結果をもたらさないということを示している。

Successful aged と呼ばれる、認知機能に衰えの見られない高齢者では、加齢によっても上述の「適度な」細胞活動を保持している可能性があり、加齢に伴う認知機能変化を考える上で非常に興味深い。本研究において、老齢群において課題成績に個体差が大きく現れていたが、このことは加齢によって何らかの変化を受けたとしても、その変化後のレベルが「適度な」範囲に収まっているか否かという差によるものなのかもしれない。ただし、なぜ大きく変化を受けるものと受けないものが生じるのか、その差異を生み出す原因についてははつきりしたことはわかっていない。

さらに、細胞レベルから生理活性物質レベルに目を移すと、ヒトの場合、高齢者でムスカリン性アセチルコリンレセプターの結合性が低下していることが、PET を用いて明らかにされている (Suhara et al., 1993)。また、同様の傾向はサルでも見られる (Amaral, 1993)。アセチルコリンは、特に記憶機能と深く関与しているだけに、この知見は興味深い。また、同様の現象は、サルを用いた実験でも確認されている。老齢サ

ルでは、コリン作動性神経細胞の数そのものが若齢個体と比べ減少しており、また、細胞数の減少と遅延見本非合わせ課題の成績とに相関関係があることが報告されている (Rapp and Amaral, 1992)。

卵巣切除術後の老齢個体群同士の課題成績を比較した研究は、ホルモンバランス、とくにエストロゲンが認知機能に与える影響を見ていると考えられる (Lacreuse et al., 2000)。実際に、ホルモン補充療法 (hormone-replacement therapy) の応用に向けて、エストロゲンの投与を閉経後の老齢サルに行い、課題成績を比較した研究もある (Rapp et al., 2003)。本研究において、年齢を統合した性別 2 群による比較において課題成績の有意差は見られなかったものの、老齢群内における性別 2 群による比較では、成績の相違が見られた (データ未掲載)。本研究で用いた老齢雌は、閉経を迎えている動物であったため、血中エストロゲン量は当然変化しているものと思われる。したがって、今回用いた視覚弁別課題においても、性ホルモンが課題成績に何らかの影響を与えている可能性は強いと思われる。ただしこの場合、エストロゲンそのものが認知機能に関わっているというよりも、より認知機能に関与のあるドーパミン系の代謝を調節することによって脳機能へ影響を及ぼしているようである (Eberling et al., 2002)。いずれにしても、以上のこととは、加齢による影響だけでなく、性差による検討もあわせてなされいくべきことを示唆している (考察:「視覚弁別課題における性差」参照)。

また、遅延反応課題や視覚弁別課題を行っているサルでは、海馬においてグルコースの代謝量が変化することが報告されている (Friedman and Goldman-Rakic, 1988; Eberling et al., 1997)。さらに、老齢サルでは脳のグルコース代謝が低下していることが陽電子断層撮像法 (PET) により明らかにされ、海馬でのグルコース代謝の低下と認知課題の成績の低下に相関関係があることが指摘されている (Eberling et al., 1997)。この研究では、MRI 上での明確な変化を老齢サルに認めていない。したがって、解剖学的な変化よりも、代謝の変化が強く認知機能に関与している可能性がある。本研究に

おいても、若齢サルと老齢サルでは、MRI 上で特に明瞭な解剖学的な変化が認められなかつたことから、よりミクロなレベルでの変化が課題成績に影響を与えていた可能性がある。ただし、MRI 画像については、今後撮像条件の検討などによってより鮮明な画像を撮影できるようにし、課題に関与していたと思われる脳部位（考察：「視覚弁別学習に関する脳部位」参照）に対して詳細な ROI 検定を行っていく必要があるだろう。さまざまな研究を総合的に踏まえると、代謝機能に変化が現れる結果として組織学的な変化が生じるのか、それとも組織学的な変化が先行する結果として代謝機能にも変化が現れるのか、といった因果関係の前後について断定することはできない。しかしながら、代謝と組織の変化が、老化に伴い相互に影響しあいながら生じてくることは疑いのない事実のようである。

グルコース代謝のように、課題遂行中のみ一過的に変化する場合については、課題遂行に必要な脳活動の上昇が原因と考えることができる。しかしながら、老齢群において、学習課題などを重ねるうちに、慢性的にクレアチンやアセチルコリンなどのシグナル伝達物質の量が変化する例も知られている（Valenzuela et al., 2003）。このことは、学習などの課題を遂行することが、脳内可塑性を変化させうることを示唆する。しかし先に記したように、こうした可塑性の変化が、学習によって脳内生理活性物質の変化が先行するからなのか、細胞レベルでの変化（例えば学習によってシナプス成長が生じる（Bailey et al., 2004））が先行する結果なのかは未だ明らかになっていない。こうした因果関係を明らかにしていくことは、薬理学的な機能改善治療などへの応用へ向けて、重要になってくるものと思われる。

本研究で老齢サルにおいて、学習課題 2 での学習速度が加速した理由のひとつに、課題訓練を重ねる段階で、神経伝達物質などの利用効率が上昇することに加え、絶対量そのものが変化した可能性を挙げることができる。他にもセロトニン（Domeney et al., 1991; Arnsten et al., 1997）や α_2 -アドレナリン（Arnsten and Goldman-Rakic, 1985;

Arnsten et al., 1988; Steere and Arnsten., 1997)、ドーパミン (Castner and Goldman-Rakic, 2004)、アセチルコリン (Bartus, 1979b)、神経ペプチド (Bartus et al., 1982) などに関わる系で研究が行われている。しかしながら、用いた課題によって成績が逆転する場合もあるため、単純に特定の脳内生理活性物質が選択的な脳機能に関わっているということは考えにくい。多くの生理活性物質が複合的に働くことで種々の認知機能を支持していると考えるのが妥当であると思われる。一方で、投薬による認知機能面の改善の効果がかなりの程度存在することも事実である。このことは、加齢における認知機能の低下を、薬物投与による欠損部分の補足によって充足可能であることを示唆する。つまり、煩雑な外科的処置や侵襲的な方法によらず、投薬治療という比較的簡便な方法で加齢性の認知機能をバックアップする医療への応用性が期待される。このような臨床学的な応用を目指したステップのひとつとして、本研究で行ったような、老齢サルをヒト加齢モデルに位置づける研究は今後大きな分野を形成していくと思われる。

また、今回の課題のように複数の物体から特定のものを選択するという反応においては、対象物質以外のものへの接近を抑制する機構が強く関わっていることが知られている (Konishi et al., 1998)。こうした機能と関連して、老齢群では、細胞レベルで抑制機構に減衰が起こっている可能性がある。つまり神経細胞の活動には、興奮性のものと抑制性のものがあるが、抑制性の活動を担う細胞群に機能面での老化現象が生じる可能性である。抑制性の活動に関する神経伝達物質に、GABAが挙げられるが、このGABAもしくはGABAアゴニストであるムシモールを投与すると、老齢個体において、課題への選択反応性が高まったという報告がある (Leventhal et al., 2003)。ただし、だからといって一概に抑制系の障害が老齢個体で発生していると結論付けることはできない。例えばセロトニンレセプターアンタゴニストの微量投与によって、本研究で行ったような弁別学習の成績が老齢個体において改善したという報告 (Arnsten et al., 1997)

もある。これらのこととは、やはり脳の老化が、単純に神経伝達物質の量的变化にとどまらず、細胞レベルでの特性变化を伴う多面的な問題を含みうることを示唆している。

更にこれに関連して、学習によって脳解剖学的な变化が生じる例も報告されている。特に注目すべきなのは、記憶に深く関連するとされている海馬において、学習が神経細胞新生を促すという報告である (Gould et al., 1999a) (ただし、学習が神経細胞新生を減少させるという報告も若干ある (Ambrogini et al., 2004))。非ヒト霊長類の場合、海馬歯状回 (Dentate gyrus) や脳室下帯 (Subventricular zone) などで神経細胞の新生が見られることがわかっている (Cameron et al., 1993; Lois and Alvarez-Buylla, 1993; Kornack and Rakic, 1999)。より高次な認知機能を司ると考えられている大脳皮質においてもそのような神経細胞の新生があるかどうかについては、現在活発に議論されている途中である (Gould et al., 1999b; Koketsu et al., 2003)。こうした新生細胞が、高次認知機能にどのように影響しているのか、直接的な因果関係はまだ明らかにされていない。そもそも新生神経細胞の増加と認知機能の関係が、若齢個体と老齢個体で変化している可能性もある。老齢個体でも神経細胞の新生は生じているが、それが学習能力と相関をもたないという報告もなされているくらいである (Merrill et al., 2003)。したがって、今回の実験においても、課題遂行前後でこうした器質的変化が起こっている可能性はかなり高いと思われるが、より慎重な研究が望まれるところである。

4 - 7. 加齢による脳機能連絡性の変化

加齢による認知機能への影響が分散して現れる原因として、大きく二つの理由が考えられる。第一は加齢による影響を受ける脳器質部位に差があり、それらの部位にある程度の機能分局性があるのではないかということである。この考え方には、特定の脳機能に中心的にかかわる部位が、加齢による影響を受けて機能減衰するという立場にたった考え方である。こうした主張では、加齢に伴う影響を被る部位として、海馬 (Froc et al., 2003; Driscoll et al., 2003; Gimenez et al., 2004)、前頭葉 (Uemura, 1980; Suhara et al., 1991; Smith et al., 2004)、線条体 (Inoue et al., 2001; Harada et al., 2002) などを挙げることができる。その加齢性変化は解剖学的な変化にとどまらず、多岐にわたっている。

第二は、加齢による機能の低下が限局した脳器質の変化によるものではなく、脳全体の加齢性変化の結果として生じてくるという可能性である。脳はある程度の機能分局が見られるとはいえ、それは特定の認知機能の発現に必要なネットワークの一部として機能する場合が多い。このような機能性神経ネットワークが、加齢に伴って変化していくということについては、ヒトだけでなく、サルを用いた実験でも確認されている (Tsujimoto et al., 1997; Cabeza et al., 1997; Della-Maggiore et al., 2000)。つまり、加齢性の変化を生じた部分がその認知機能の発現に必要な神経連絡の一部である可能性もあるということであり、機能発現にとって必要条件であっても十分条件である必然性はない。実際、萎縮箇所に有意差はあるとはいえ、脳は加齢により全体的に萎縮が進行する。この場合、脳内に、加齢によって影響を受けやすい箇所が、記憶のような特定の認知機能に分化しているよりも、全体としての変化が機能発現に必要なネットワークを保持不可能にさせているといってよい。本研究においても、MRI 所見において、明瞭な異状が認められなかった事から、局所的な脳器質変化が学習課題の成績低下を招いたと考えるよりも、神経ネットワークに変化が生じたと考える方が妥当であ

ると思われる。

学習のような高次脳機能については主に灰白質が関与していると考えられている。しかししながら、灰白質における高次機能の発現には、個々の細胞そのものよりも、神経連絡が重要であるようだ。たとえば、灰白質における細胞数は加齢によっても変化しないという報告を挙げることができる (Amaral, 1993; Peters et al., 1994)。特に、高次の認知機能に深く関与している前頭前野において、老化による解剖学的な萎縮は確実に起こるもの、細胞数そのものが減少するわけではないという報告が多い (Peters et al., 1994., Rapp and Gallagher, 1996) ことは、微細レベルでの変化がそのまま認知機能変化をもたらすというよりも、機能部位の連絡がより重要であるという考え方を支持しているように思われる。高齢者において、神経連絡、特に白質に大きな変化が生じる事実は、近年急速に発達してきた MRI などの非侵襲的画像撮像法などによっても知見が集まりつつある (Breteler et al., 1994; Abe et al., 2002; Salat et al., 2005)。したがって、今後この分野においては、局所機能領域に限局した研究よりも、よりマクロなレベルでの機能連絡を捉えるような研究が必要となってくると思われる。

謝辞

本研究を進めるにあたり、常に的確な御指摘、御指導により研究を適切な方向へ導いてくださった東京大学大学院新領域創成科学研究科先端生命科学専攻細胞応答化学分野の久恒辰博助教授に心から感謝申し上げます。

実際に実験を行うにあたって、実験施設ならびに実験動物の利用を認めていただき、研究に御助言をしてくださった独立行政法人医薬基盤研究所霊長類医科学研究センターセンター長寺尾恵治様に重ねて御礼申し上げます。

また、本研究でカニクイザルを扱った認知実験系を行うにあたり、実験計画の段階から御指導、御助言をしていただき、サポートしてくださった筑波霊長類医科学研究センターの揚山直英様にもここに改めて感謝申し上げます。

カニクイザルを用いた認知課題を考えるにあたって、専門家としての深遠なる知識に基づき御指導いただきました京都府立医科大学大学院精神医学教室の横山ちひろ様に感謝申し上げます。

また、研究に欠かすことのできなかつたカニクイザルの扱い、MRI の撮像についての懇切丁寧な御指導並びに動物飼育管理を担当してくださった筑波霊長類医科学研究センターの職員の皆さんに深く感謝いたします。

さらに本研究は東京大学大学院新領域創成科学研究科先端生命科学専攻細胞応答化學分野の研究室のメンバの皆様方の協力なくしては行うことができませんでした。改めて御礼申し上げます。

2006年1月

相澤 憲

参考文献

1. Abe, O., Aoki, S., Hayashi, N., Yamada, H., Kunitatsu, A., Mori, H., Yoshikawa, T., Okubo, T., Ohtomo, K. Normal aging in the central nervous system: Quantitative MR diffusion-tensor analysis. *Neurobiol. Aging* 23 (2002); 433-441.
2. Amaral, D. G. Morphological analysis of the brains of behaviorally characterized aged nonhuman primates. *Neurobiol. Aging* 14 (1993); 671-672.
3. Ambrogini, P., Orsini, L., Mancini, C., Ferri, P., Ciaroni, S., Cuppini, R. Learning may reduce neurogenesis in adult rat dentate gyrus. *Neurosci. Letters* 359 (2004); 13-16.
4. Arnsten, A. F. T., Goldman-Rakic, P. S. α_2 -adrenergic mechanisms in prefrontal cortex associated with cognitive decline in aged nonhuman primates. *Science* 230 (1985); 1273-1276.
5. Arnsten, A. F. T., Cai, J. X., Goldman-Rakic, P. S. The alpha-2 adrenergic agonist guanfacine improves memory in aged monkeys without sedative or hypotensive side effects: Evidence for alpha-2 receptor subtypes. *J. Neurosci.* 8 (1988); 4287-4298.
6. Arnsten, A. F. T., Cai, J. X., Murphy, B. L., Goldman-Rakic, P. S. Dopamine D1 receptor mechanisms contribute to age-related cognitive decline in monkeys. *Psychopharmacol.* 116 (1994); 143-151.
7. Arnsten, A. F. T., Cai, J. X., Steere, J. C., Goldman-Rakic, P. S. Dopamine D2 receptor mechanisms contribute to age-related cognitive decline: The effects of quinpirole on memory and motor performance in monkeys. *J. Neurosci.* 15 (1995); 3429-3439.
8. Arnsten, A. F. T., Lin, C. H., Van Dyck, C. H., Stanhope, K. J. The effects of 5-HT₃ receptor antagonists on cognitive performance in aged monkeys. *Neurobiol. Aging* 18 (1997); 21-28.
9. Baddeley, A. Working memory. *Science* 255 (1992); 556-559.
10. Bailey, C. H., Kandel, E. R. The persistence of long-term memory: A molecular approach to self-sustaining changes in learning-induced synaptic growth. *Neuron* 44 (2004); 49-57.

11. Barnes, C. A. Normal aging: regionally specific changes in hippocampal synaptic transmission. *Trends in Neurosci.* 17 (1994); 13-18.
12. Bartus, R. T., Fleming, D., Johnson, H. R. Aging in the rhesus monkey: Debilitating effects on short-term memory. *J. Gerontol.* 33 (1978); 858-871.
13. Bartus, R. T. Dean III, R. L., Fleming, D. L. Aging in the rhesus monkey: Effects on visual discrimination learning and reversal learning. *J. Gerontol.* 34 (1979a); 209-219.
14. Bartus, R. T. Physostigmine and recent memory: effects in young and aged nonhuman primates. *Science* 206 (1979b); 1087-1089.
15. Bartus, R. T., Dean, R. L., Beer, B. Neuropeptide effects on memory in aged monkeys. *Neurobiol. Aging* 3 (1982); 61-68.
16. Baxter, M. G., Murray, E. A. Impairments in visual discrimination learning and recognition memory produced by neurotoxic lesions of rhinal cortex in rhesus monkeys. *Eur. J. Neurosci.* 13 (2001); 1228-1238.
17. Baylis, G., Rolls, E. T., Leonard, C. M. Selectivity between faces in the responses of populations of neurons in the cortex of the superior temporal sulcus of the monkey. *Brain Res.* 342 (1985); 91-102.
18. Berger, B., Gaspar, P., Verney, C. Dopaminergic innervation of the cerebral cortex: unexpected differences between rodents and primates. *Trends in Neurosci.* 14 (1991); 21-27.
19. Black, K. J., Koller, J. M., Snyder, A. Z., Perlmuter, J. S. Atlas template images for nonhuman primate neuroimaging: Baboon and Macaque. *Methods Enzymol.* 385 (2004); 91-102.
20. Breteler, M. M. B., van Amerongen, N. M., van Swieten, J. C., Claus, J. J., Grobbee, D. E., van Gijn, J., Hofman, A., van Harskamp, F. Cognitive correlates of ventricular enlargement and cerebral white matter lesions on magnetic resonance imaging. *Stroke* 25 (1994); 1109-1115.

21. Bussey, T. J., Saksida, L. M., Murray, E. A. Impairments in visual discrimination after perirhinal cortex lesions: testing 'declarative' vs. 'perceptual-mnemonic' views of perirhinal cortex function. *Eur. J. Neurosci.* 17 (2003); 649-660.
22. Cabeza, R., McIntosh, A. R., Tulving, E., Nyberg, L., Grady, C. L. Age-related differences in effective neural connectivity during encoding and recall. *NeuroReport* 8 (1997); 3479-3483.
23. Cabeza, R., Anderson, N. D., Locantore, J. K., McIntosh, A. R. Aging gracefully: Compensatory brain activity in high-performing older adults. *NeuroImage* 17 (2002); 1394-1402.
24. Cameron, H. A., Woolley, C. S., McEwen, B. S., Gould, E. Differentiation of newly born neurons and glia in the dentate gyrus of the adult rat. *Neuroscience* 56 (1993); 337-344.
25. Castner, S. A. and Goldman-Rakic, P. S. Enhancement of working memory in aged monkeys by a sensitizing regimen of dopamine D1 receptor stimulation. *J. Neurosci.* 24 (2004); 1446-1450.
26. Chang, Y. M., Rosene, D. L., Killiany, R. J., Mangiameli, L. A., Luebke, J. I. Increased action potential firing rates of layer 2/3 pyramidal cells in the prefrontal cortex are significantly related to cognitive performance in aged monkeys. *Cerebral Cortex* 15 (2004); 409-418.
27. Craik, F. I. M., Morris, L. W., Morris, R. G., Loewen, E. R. Relations between source amnesia and frontal lobe functioning in older adults. *Psychol. Aging* 5 (1990); 148-151.
28. Curtis, C. E. and D'Esposito, M. D. Persistent activity in the prefrontal cortex during working memory. *Trends in Cogn. Sci.* 7 (2003); 415-423.
29. Della-Maggiore, V., Sekuler, A. B., Grady, C. L., Bennett, P. J., Sekuler, R., McIntosh, A. R. Corticolimbic interactions associated with performance on a short-term memory task are modified by age. *J. Neurosci.* 15 (2000); 8410-8416.
30. De Santi, S., de Leon, M. J., Rusinek, H., Convit, A., Tarshish, C. Y., Roche, A., Tsui, W. H., Kandil, E., Boppana, M., Daisley, K., Wang, G. J., Schlyer, D., Fowler, J. Hippocampal formation glucose metabolism and volume losses in MCI and AD. *Neurobiol. Aging* 22 (2001); 529-539.

31. Domeney, A. M., Costall, B., Gerrard, P. A., Jones, D. N. C., Naylor, R. J., Tyers, M. B. The effect of ondansetron on cognitive performance in the marmoset. *Pharmacol. Biochem. Behav.* 38 (1991); 169-175.
32. Driscoll, I., Hamilton, D. A., Petropoulos, H., Yeo, R. A., Brooks, W. M., Baumgartner, R. N., Sutherland, R. J. The aging hippocampus: Cognitive, biochemical and structural findings. *Cerebral Cortex* 13 (2003); 1344-1351.
33. Eacott MJ, Heywood CA, Gross CG, Cowey A. Visual discrimination impairments following lesions of the superior temporal sulcus are not specific for facial stimuli. *Neuropsychologia* 31 (1993); 609-19.
34. Eberling, J. L., Roberts, J. A., DeManincor, D. J., Brennan, K. M., Hanrahan, S. M., Vanbrocklin, H. F., Roos, M. S., Jagust, W. J. PET studies of cerebral glucose metabolism in conscious rhesus macaques. *Neurobiol. Aging* 16 (1995); 825-832.
35. Eberling, J. L., J. A. Roberts, J. A., Rapp, P. R., Tuszyński, M. H., Jagust, W. J. Cerebral glucose metabolism and memory in aged rhesus macaques. *Neurobiol. Aging* 18 (1997); 437-443.
36. Eberling, J. L., Roberts, J. A., Taylor, S. E., VanBrocklin, H. F., O'Neil, J. P., Nordahl, T. E. No effect of age and estrogen on aromatic L-amino acid decarboxylase activity in rhesus monkey brain. *Neurobiol. Aging* 23 (2002); 479-483.
37. Finch, C. E. Neuron atrophy during aging: Programmed or sporadic? *Trends in Neurosci.* 16 (1993); 104-110.
38. Flicker, C., Ferris, S. H., Reisberg, B. A two-year longitudinal study of cognitive function in normal aging and Alzheimer's disease. *J. Geriatr. Psychiatry Neurol.* 6 (1993); 84-96.
39. Friedman, H. R., Goldman-Rakic, P. S. Activation of the hippocampus and dentate gyrus by working-memory: A 2-deoxyglucose study of behaving rhesus monkeys. *J. Neurosci.* 8 (1988); 4693-4706.

40. Froc, D. J., Eadie, B., Li, A. M., Wodtke, K., Tse, M., Christie, B. R. Reduced synaptic plasticity in the lateral perforant path input to the dentate gyrus of aged C57BL/6 mice. *J. Neurophysiol.* 90 (2003); 32-38.
41. Gallagher, M. and Rapp, P. R. The use of animal models to study the effects of aging on cognition. *Annu. Rev. Psychol.* 48 (1997); 339-370.
42. Gimenez, M., Junque, C., Narberhaus, A., Caldu, X., Salgado-Pineda, P., Bargallo, N., Segarra, D., Botet, F. Hippocampal gray matter reduction associates with memory deficits in adolescents with history of prematurity. *NeuroImage* 23 (2004); 869-877.
43. Goldman-Rakic, P. S. and Brown, R. M. Regional changes of monoamines in cerebral cortex and subcortical structures of aging rhesus monkeys. *Neuroscience* 6 (1981); 177-187.
44. Gould, E., Beylin, A., Tanapat, P., Reeves, A., Shors, T. J. Learning enhances adult neurogenesis in the hippocampal formation. *Nat. Neurosci.* 2 (1999a); 260-265.
45. Gould, E., Reeves, A. J., Graziano, M. S., Gross, C. G. Neurogenesis in the neocortex of adult primates. *Science* 286 (1999b); 548-552.
46. Harada, N., Nishiyama, S., Satoh, K., Fukumoto, D., Kakiuchi, T., Tsukada, H. Age-related changes in the striatal dopaminergic system in the living brain: A multiparametric PET study in conscious monkeys. *Synapse* 45 (2002); 38-45.
47. Hedden, T. and Gabrieli, J. D. E. Insights into the aging mind: A view from cognitive neuroscience. *Nat. Rev. Neurosci.* 5 (2004); 87-96.
48. Herndon, J. G., Moss, M. B., Rosene, D. L., Killiany, R. J. Patterns of cognitive decline in aged rhesus monkeys. *Behav. Brain Res.* 87 (1997); 25-34.
49. Inoue, M., Suhara, T., Sudo, Y., Okubo, Y., Yasuno, F., Kishimoto, T., Yoshikawa, K., Tanada, S. Age-related reduction of extrastriatal dopamine D₂ receptor measured by PET. *Life Sciences* 69 (2001); 1079-1084.

50. Itoh, K., Izumi, A., Kojima, S. Object discrimination learning in aged Japanese monkeys. *Behav. Neurosci.* 115 (2001); 259-270.
51. John, J. L. ST., Rosene, L. D., Luebke, J. I. Morphology and electrophysiology of dentate granule cells in the rhesus monkey: Comparison with the rat. *J. Comp. Neurol.* 387 (1997); 136-147.
52. Kobatake, E., Wang, G., Tanaka, K. Effects of shape-discrimination training on the selectivity of inferotemporal cells in adult monkeys. *J. Neurophysiol.* 80 (1998); 324-330.
53. Koketsu, D., Mikami, A., Miyamoto, Y., Hisatsune, T. Nonrenewal of neurons in the cerebral neocortex of adult macaque monkeys. *J. Neurosci.* 23 (2003); 937-942.
54. Konishi, S., Nakajima, K., Uchida, I., Sekihara, K., Miyashita, Y. No-go dominant brain activity in human inferior prefrontal cortex revealed by functional magnetic resonance imaging. *Eur. J. Neurosci.* 10 (1998); 1209-1213.
55. Kornack, D. R. and Rakic, P. Continuation of neurogenesis in the hippocampus of the adult macaque monkey. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 96 (1999); 5768-5773.
56. Lacreuse, A., Herndon, J. G., Moss, M. B. Cognitive function in aged ovariectomized female rhesus monkeys. *Behav. Neurosci.* 114 (2000); 506-513.
57. Lai, Z. C., Moss, M. B., Killiany, R. J., Rosene, D. L., Herndon, J. G. Executive system dysfunction in the aged monkey: Spatial and object reversal learning. *Neurobiol. Aging* 16 (1995); 947-954.
58. Lamar, M., Yousem, D. M., Resnick, S. M. Age differences in orbitofrontal activation: An fMRI investigation of delayed match and nonmatch to sample. *NeuroImage* 21 (2004); 1368-1376.
59. Leventhal, A. G., Wang, Y., Pu, M., Zhou, Y., Ma, Y. GABA and its agonists improved visual cortical function in senescent monkeys. *Science* 300 (2003); 812-815.

1. *Macaca mulatta* (rhesus monkey). *Primate*. 2000; 11(1): 1-10.
2. *Macaca mulatta* (rhesus monkey). *Primate*. 2000; 11(2): 1-10.

60. Lois, C. and Alvarez-Buylla, A. Proliferating subventricular zone cells in the adult mammalian forebrain can differentiate into neurons and glia. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 90 (1993); 2074-2077.
61. Luebke, J. and Rosene, D. L. Aging alters dendritic morphology, input resistance, and inhibitory signaling in dentate granule cells of the rhesus monkey. *J. Comp. Neurol.* 460 (2003); 573-584.
62. Mahut, H., Zola-Morgan, S., Moss, M. Hippocampal resections impair associative learning and recognition memory in the monkey. *J. Neurosci.* 2 (1982); 1214-1229.
63. Martin, R. F. and Bowden, D. M. Primate brain maps: structure of the macaque brain. Elsevier (2000).
64. McDonald, R. J., Devan, B. D., Hong, N. S. Multiple memory systems: The power of interactions. *Neurobiol. Learning Memory* 82 (2004); 333-346.
65. Miller, E. K. The prefrontal cortex and cognitive control. *Nat. Rev. Neurosci.* 1 (2000); 59-65.
66. Merrill, D. A., Karim, R., Darraq, M., Chiba, A. A., Tuszyński, M. H. Hippocampal cell genesis does not correlate with spatial learning ability in aged rats. *J. Comp. Neurol.* 459 (2003); 201-207.
67. Mishkin, M. and Manning, F. J. Non-spatial memory after selective prefrontal lesions in monkeys. *Brain Res.* 143 (1978); 313-323.
68. Moore, T. L., Schettler, S. P., Killiany, R. J., Herndon, J. G., Luebke, J. I., Moss, M. B., Rosene, D. L. Cognitive impairment in aged rhesus monkeys associated with monoamine receptors in the prefrontal cortex. *Behav. Brain Res.* 160 (2005); 208-221.
69. Moss, M., Mahut, H., Zola-Morgan, S. Concurrent discrimination learning of monkeys after hippocampal, entorhinal, or fornix lesions. *J. Neurosci.* 1 (1981); 227-240.
70. Moss, M. B., Rosene, D. L., Peters, L. Effects of aging on visual recognition memory in the rhesus monkey. *Neurobiol. Aging* 9 (1988); 495-502.

71. Ohnishi, T., Matsuda, H., Tabira, T., Asada T., Uno, M. Changes in brain morphology in Alzheimer disease an exaggerated aging process? *Am. J. Neuroradiol.* 22 (2001); 1680-1685.
72. Passingham, R. E. Visual discrimination learning after selective prefrontal ablations in monkeys (*Macaca mulatta*). *Neuropsychologia* 10 (1972); 27-39.
73. Passingham, R. Delayed matching after selective prefrontal lesions in monkeys (*Macaca mulatta*). *Brain Res.* 92 (1975); 89-102.
74. Perrett, D. I., Rolls, E. T., Caan, W. Visual neurons responsive to faces in the monkey temporal cortex. *Exp. Brain Res.* 47 (1982); 329-342.
75. Peters, A., Leahu, D., Moss, M. B., McNally, K. J. The effects of aging on area 46 of the frontal cortex of the rhesus monkey. *Cerebral Cortex* 6 (1994); 621-635.
76. Rapp, P. R. and Amaral, D. G. Evidence for task-dependent memory dysfunction in the aged monkey. *J. Neurosci.* 9 (1989); 3568-3576.
77. Rapp, P. R. Visual discrimination and reversal learning in the aged monkey (*Macaca mulatta*). *Behav. Neurosci.* 104 (1990); 876-884.
78. Rapp, P. R. and Amaral, D. G. Individual differences in the cognitive and neurobiological consequences of normal aging. *Trends in Neurosci.* 15 (1992); 340-345.
79. Rapp, P. R. and Gallagher, M. Preserved neuron number in the hippocampus of aged rats with spatial learning deficits. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 93 (1996); 9926-9930.
80. Rapp, P. R., Kansky, M. T., Roberts, J. A. Impaired spatial information processing in aged monkeys with preserved recognition memory. *NeuroReport* 8 (1997); 1923-1928.
81. Rapp, P. R., Morrison, J. H., Roberts, J. A. Cyclic estrogen replacement improves cognitive function in aged ovariectomized rhesus monkeys. *J. Neurosci.* 23 (2003); 5708-5714.

82. Reuter-Lorenz, P. A., Jonides, J., Smith, E. E., Hartley, A., Miller, A., Marshuetz, C., Koeppe, R. A. Age differences in the frontal lateralization of verbal and spatial working memory revealed by PET. *J. Cog. Neurosci.* 12 (2000); 174-187.
83. Salat, D. H., Tuch, D. S., Greve, D. N., van der Kouwe, A. J. W., Hevelone, N. D., Zaleta, A. K., Rosen, B. R., Fischl, B., Corkin, S., Diana Rosas, H., Dale, A. M. Age-related alterations in white matter microstructure measured by diffusion tensor imaging. *Neurobiol. Aging* 26 (2005); 1215-1227.
84. Sakai, K., Rowe, J. B., Passingham, R. E. Active maintenance in prefrontal area 46 creates distractor-resistant memory. *Nat. Neurosci.* 5 (2002); 479-484.
85. Schmolesky, M. T., Wang, Y., Pu, M., Leventhal, A. G. Degradation of stimulus selectivity of visual cortical cells in senescent rhesus monkeys. *Nat. Neurosci.* 3 (2000); 384-390.
86. Smith, D. E., Rapp, P. R., McKay, H. M., Roberts, J. A., Tuszyński, M. H. Memory impairment in aged primates is associated with focal death of cortical neurons and atrophy of subcortical neurons. *J. Neurosci.* 24 (2004); 4373-4381.
87. Spevack, A. A. and Pribram, K. H. Decisional analysis of the effects of limbic lesions on learning monkeys. *J. Comp. Physiol. Psychol.* 82 (1973); 211-226.
88. Squire, L. R. Memory systems of the brain: A brief history and current perspective. *Neurobiol. Learning Memory* 82 (2004); 171-177.
89. Stark, C. E. L., Squire, L. R. Intact visual perceptual discrimination in humans in the absence of perirhinal cortex. *Learning and Memory* 7 (2000); 273-278.
90. Steere, J. C. and Arnsten, A. F. T. The α -2A Noradrenergic receptor agonist guanfacine improves visual object discrimination/reversal performance in aged rhesus monkeys. *Behav. Neurosci.* 111 (1997); 883-891.

91. Suhara, T., Fukuda, H., Inoue, O., Itoh, T., Suzuki, K., Yamasaki, T., Tateno, Y. Age-related changes in human D1 dopamine receptors measured by positron emission tomography. *Psychopharmacol.* 103 (1991); 103: 41-45.
92. Suhara, T., Inoue, O., Kobayashi, K., Suzuki, K., Tateno, Y. Age-related changes in human muscarinic acetylcholine receptors measured by positron emission tomography. *Neurosci. Letters* 149 (1993); 225-228.
93. Takeda, K., Funahashi, S. Population vector analysis of primate prefrontal activity during spatial working memory. *Cerebral Cortex* 14 (2004); 1328-1339.
94. Tanaka, K. Inferotemporal cortex and object vision. *Annu Rev. Neurosci.* 19 (1996); 109-139.
95. Tsujimoto, T., Ogawa, M., Nishikawa, S., Tsukada, H., Kakiuchi, T., Sasaki, K. Activation of the prefrontal, occipital and parietal cortices during go/no-go discrimination tasks in the monkey as revealed by positron emission tomography. *Neurosci. Letters* 224 (1997); 111-114.
96. Turner, D. C., Aitken, M. R. F., Shanks, D. R., Sahakian, B. J., Robbins, T. W., Schwarzbauer, C., Fletcher, P. C. The role of the lateral frontal cortex in causal associative learning: Exploring preventative and super-learning. *Cerebral Cortex* 14 (2004); 872-880.
97. Uemura, E. Age-related changes in prefrontal cortex of *Macaca mulatta*: Synaptic density. *Exp. Neurol.* 69 (1980); 164-172.
98. Valenzuela, M. J., Jones, M., Wen, W., Rae, C., Graham, S., Shnier, R., Sachdev, P. Memory training alters hippocampal neurochemistry in healthy elderly. *NeuroReport* 14 (2003); 1333-1337.
99. Voytko, M. L. Impairments in acquisition and reversals of two-choice discriminations by aged rhesus monkeys. *Neurobiol. Aging* 20 (1999); 617-627.
100. Wenk, G. L., Pierce, D. J., Struble, R. G., Price, D. L., Cork, L. C. Age-related changes in multiple neurotransmitter systems in the monkey brain. *Neurobiol. Aging* 10 (1989); 11-19.

101. Yokoyama, C., Tsukada, H., Watanabe, Y., Onoe, H. A dynamic shift of neural network activity before and after learning-set formation. *Cerebral Cortex* 15 (2005); 796-801.
102. Zola-Morgan, S., Squire, L. R., Amaral, D. G. Lesions of the hippocampal formation but not lesions of the fornix or the mammillary nuclei produce long-lasting memory impairment in monkeys. *J. Neurosci.* 9 (1989); 898-913.