

## 回避学習とストレス関連ホルモンの関係に対する 時間生物学的アプローチ

筑波大学大学院(博)心理学研究科 山田 一夫

筑波大学心理学系 岩崎 庸男

Chronobiological approach to relationships between avoidance learning and stress-related hormone

Kazuo Yamada and Tsuneo Iwasaki (*Institute of Psychology, University of Tsukuba, Tsukuba 305 Japan*)

It has been reported that there is a diurnal variation in learning, especially avoidance learning in animals. However, most of the learnings showing a diurnal variation are aversive in nature, because aversive stimuli such as electric foot-shock are used in these paradigms. The aversive stimuli could be stressors for animals, which try to adapt to the stressful situation by releasing various hormones from internal organs. Adrenocorticotrophic hormone (ACTH), one of the representative stress-related hormones, has been reported to show different effects on avoidance learning, depending on (1) doses of ACTH and intensity of stress, (2) schedule of ACTH injection, and (3) time of day when the experiment is conducted. An endogenous level of ACTH is one of the important factors on which the different effects of exogenous ACTH are based. Behavioral effects are based on an additive effect of the endogenous and exogenous ACTH. Furthermore, because neuroendocrinological responses to various stressors show a diurnal variation, it is suggested that the diurnal variation in avoidance learning has a close relationship with that in emotional or stress responses rather than with that in learning and memory.

Keywords: diurnal variation, avoidance learning, adrenocorticotrophic hormone (ACTH), corticosterone (CORT), stress, rats

“朝型”とか“夜型”とよく言うように、我々は自分にとって体調や気分の良い時刻があることを知っている。近年の時間生物学の進歩により、それは単に心理的なものではなく、生理的な背景をもっているということが明らかになってきた。

ヒトを含むすべての生体は、自らが生存する環境に適した習性を長い進化の中で獲得し、これを遺伝によって受け継いでいる。たとえば我々の体温は、朝目覚める少し前から上昇し始め、午後にピークに達する。そして夜になると徐々に下降し、明け方前に最低になる。そのようなパターンはヒトが昼行性の動物であることに由来する。ラットのような夜行

性の動物では、これとは反対に、夜間に高く昼間に低いという体温リズムがみられる。

生体には、体温以外にも様々な行動的・生理的機能のリズムがあるが、有害刺激に対する生理的反応にも日内リズムがある。生体は常に様々な刺激に曝されており、それらの刺激に適宜反応することにより、恒常性を維持している。しかしながら、刺激の大きさが生体の反応できる範囲を超えると、恒常性が部分的に崩壊する。これがストレスと呼ばれる状態であり、この場合の有害刺激をストレッサーと呼ぶ。生体は様々なストレッサーに曝された場合に、ストレス反応といわれる視床下部-下垂体-副腎

皮質系の反応とそれに誘発される免疫系と胃腸器系の反応を示す。このことを最初に見いだしたのは Selye(1936)であり、彼は副腎の肥大、胸線の萎縮、胃潰瘍をストレス反応として挙げ、それらの症状はストレッサーの種類とは独立であるとしている。現在では、自律神経系、内分泌系、免疫系、運動系、高次の神経系のすべての反応にストレス反応がみられると考えられている。そして、そのようなストレス反応にも日内リズムがみられるという知見が数多く報告されているのである。

またその一方で、記憶研究によく用いられる回避学習課題の成績にも、日内リズムがあることが知られている。回避学習場面では、無条件刺激として電撃が用いられるが、電撃は動物にとってストレッサーになりうる。ストレス反応に日内リズムがあるとすると、回避学習のリズムにはストレス反応のリズムが関わっている可能性がある。さらに主要なストレス反応として、下垂体前葉から放出される adrenocorticotrophic hormone (ACTH) があるが、ACTH は回避学習に影響を及ぼすことが知られており、ホルモンレベルでもストレス反応の日内リズムが回避学習に影響している可能性も考えられる。

そこで本論文では、ストレス反応を誘発するような嫌悪刺激を用いた回避学習を中心に、学習・記憶とストレス関連ホルモンの関係を時間生物学的観点から概観していく。

## 1. 回避学習と下垂体ホルモン

下垂体や視床下部によって分泌されるホルモンは、生体の環境への行動的適応において重要な役割を担っている。これらのホルモンはホメオスタシスを調節し、動物が環境的要求に最適に対処できる体内状況を作り出す。下垂体ホルモンが嫌悪性条件づけ学習に影響を及ぼすという可能性は、de Wied によって30年ほど前に初めて報告された。彼は能動的回避学習が下垂体前葉除去によって阻害され、ACTH 投与により回復するというところを見いだした(de Wied, 1964)。その後の研究で、ACTH が様々なタイプの学習に影響を及ぼすことが報告されている(de Wied, 1977; de Wied & Jolles, 1982; Kendler, Hennessy, Smotherman & Levine, 1976; Martinez, Schulteis & Weinberger, 1991; McGaugh, 1983)。

しかし興味深いことに、ACTH が学習・記憶を促進するだけでなく、阻害することもあるという知見が数多く報告されている。学習・記憶への ACTH の効果は様々な要因に左右され、それら要因の中に一貫してみられるのが、ホルモン投与時のそのホル

モンの生体内レベルである。ここでは① ACTH の投与量と訓練時のストレス強度、② ACTH の投与時期、③ 訓練及び保持テストの時刻に関して概観していく。

### 1-1 ACTH 投与量とストレス強度

ACTH 様のペプチドは、受動的回避行動の習得や保持を促進する。このことは様々な実験状況下で実証されている。例えば、Gold & Buskirk(1976a)は step-through 型受動的回避装置を用いて、訓練直後のラットへの ACTH 投与が、24時間後の保持テストにおける反応潜時に影響を及ぼすことを報告している。その場合、低用量投与の場合は反応潜時を有意に長くしたが、逆に高用量の場合は短くした。

さらに、強いショックで条件づけられたラットに対する訓練後の ACTH 投与は、たとえ低用量でも記憶障害を引き起こすことも報告されている(Izquierdo & Dias, 1985)。また Lissak & Bohus(1972)は ACTH1-24 の投与により、電撃が与えられた暗室への入室潜時が増加することを実証しているが、その場合 ACTH1-24 の効果の大きさは電撃の強さに依存しており、訓練で用いた電撃が弱いほど処置は効果的であった。さらに Fekete & de Wied(1982)は ACTH4-9 を用いて同様の結果を報告している。

また ACTH の効果は、受動的回避場面だけでなく能動的回避場面でも見られるが、条件づけの初期の段階、すなわち回避反応が少ない時に ACTH の効果が大きい。たとえばシャトル回避場面では、電撃が弱いほど ACTH は回避反応を促進することが報告されている(de Wied & Jolles, 1982)。

強い電撃で訓練された場合はラットのストレス反応が大きく、下垂体から放出される ACTH 量が多いことが知られている(Greidanus, Rees, Scott, Lowry & de Wied, 1977)。また、これまで記憶障害を引き起こすことが実証されている電気痙攣ショックや痙攣誘発剤などは、ACTH の過剰放出を誘発することも報告されている(Nakajima, 1975)。

したがって ACTH 投与による健忘効果は、生体内 ACTH のベースレベル、ストレス反応としての ACTH 放出量、および投与された ACTH 量との相乗あるいは相加効果による ACTH レベルの過剰な上昇に起因しているのかもしれない。

### 1-2 投与時期

ACTH が条件反応の習得促進あるいは消去遅延効果を示すためには、投与時期が重要な要因であるという議論が盛んになされてきた。ここでの投与時期

とは、訓練前後および保持テスト前を意味する。

Murphy & Miller(1955)は、ラットのシャトル回避学習の消去に及ぼす ACTH の効果を検討し、訓練時の投与が条件反応の消去を遅らせることを報告した。また Schneider(1974)は、飲水反応の条件抑止(conditioned suppression)を指標に、ACTH の記憶保持に対する効果を観察し、訓練前に ACTH を投与した場合条件抑止が促進され、保持テスト前に投与した場合には効果がないことを報告している。しかしその後、de Wied(1966)は Murphy & Miller(1955)と同様の手続きを用いて、消去時の ACTH 投与により消去が遅延すると主張した。また、Levine & Jones(1965)は条件抑止に及ぼす ACTH の効果を検討し、訓練期間のみの投与よりも訓練とテストの両方の期間での投与のほうが条件抑止が大きいことを見いだした。そこで Gray(1975)は、ACTH がラットの覚醒水準や注意、動機づけおよび刺激感受性を高める効果があること(Weiss, McEwen, Silva & Kalkut, 1970)も考慮し、ACTH の効果が学習された反応の想起を促進することであるならば de Wied が主張するように保持テスト期間に ACTH が存在することが重要であるが、ACTH の効果がラットの興奮レベルを上昇させることであるならば、訓練時の ACTH がより効果的であると考えた。そして受動的回避学習を指標に ACTH の訓練前、保持テスト前および両時期での投与の効果を検討した。その結果、ACTH を訓練前と保持テスト前の両時期で投与した場合には受動的回避反応が促進されたが、テスト前のみに投与された場合には逆に回避反応の阻害が見られた。また訓練前の投与では効果がなかった。そこで彼は、ACTH の効果が状態依存(state-dependent)であるとしている。さらに彼は、それ以前の研究に関しても、それらの手続きでは訓練時にラットがかなりストレスフルな状況に置かれ、それによって内因性 ACTH レベルが上昇していたと考え、テスト時に ACTH 投与を受けなかったラットは、ACTH レベルが訓練時と比べて低下したのに対し、ACTH 投与を受けたラットは、ACTH レベルが訓練時と変わらず、状態依存で説明できるとしている。Hennessy, Smotherman & Levine(1980)も保持テスト前の ACTH 投与が状態依存現象の引き金となり、その結果学習を促進させると主張している。また古川と岩崎(1986)は、ACTH の保持テスト前投与によって受動的回避反応にみられる Kamin 効果が消失することから、回避学習に対する ACTH の効果は状態依存を介したものであり、生体内 ACTH レベルが記憶検索の手がかりになると示唆している。

しかし、訓練後投与の効果の研究では、訓練試行と ACTH 投与との間隔を開ければ、ACTH の保持に対する効果は見られないことが Gold & Buskirk(1976b)によって報告され、彼らは ACTH が記憶過程に影響を及ぼしていると示唆している。彼らの実験では、受動的回避学習の訓練直後の ACTH の投与では反応潜時が増加したが、訓練から 2 時間後の投与ではその効果は見られなかった。また ACTH が報酬性条件性反応の消去にも影響を及ぼすことも報告されているが、その場合訓練前の投与は消去を遅らせるが、消去前の投与では効果が見られていない(Guth & Levine, 1971)。

以上のように、ACTH 訓練前投与の効果は覚醒レベルや注意、動機づけの上昇、保持テスト前投与の効果は状態依存、そして訓練後投与の効果は記憶促進という、投与時期による効果の差異が認められる。しかし、Gray(1975)が主張するように、投与時期がいつであれ電撃を用いた訓練時にはラットはストレス状態にあり、生体内 ACTH レベルはかなり上昇していたと考えられ、前節同様、ACTH の生体内レベルとの関連を考慮すべきであろう。またその生体内レベルに日内リズムがみられることから、条件づけ実験を行う時刻に関しても配慮がなされねばならない。

### 1-3 実験時刻

Gold & Buskirk(1976b)は、受動的回避反応に対する ACTH の効果が実験時刻によって変化することを報告している。彼らは、午後の実験を行った場合には ACTH の記憶増強効果がみられるが、午前ではみられないことを見いだした。しかし Dalmaz, Gabriela, Godoy & Izquierdo(1988)は、step-down 型受動的回避学習において、午前に訓練および保持テストを行った場合、ACTH の訓練後投与により記憶が促進されるが、午後に行った場合には記憶が阻害されることを報告している。Gold & Buskirk(1976b)の結果との違いに関して Dalmaz ら(1988)は、用いたラットのホルモン分泌の生体内レベルあるいは ACTH に対する感受性が異なっているのであって、ACTH 投与の効果が ACTH の生体内レベルと投与量との総量によって左右されるという結論に変わりはないと主張している。その結論は、Schneider(1974)が飲水反応の条件抑止に対する ACTH 投与の効果の実験において、訓練及び保持テストを ACTH の生体内レベルが低い時間帯に行った場合にのみ、ACTH の条件づけ促進効果があることを見いだした結果とも一致している。

このように ACTH の回避学習への効果は、生体

内 ACTH レベルと深く関わっている。生体内レベルに日内リズムがあることから、条件づけ研究、なかでも嫌悪性条件づけ学習を用いた記憶研究に、時刻の要因は無視することのできないものである。そこでさらに、回避反応自体の日内リズムに関して概観していく。

## 2. 受動的回避学習の日内リズム

これまで、学習成績や記憶にも日内リズムがあることが様々な動物種で報告されているが、ラットの受動的回避反応に日内リズムがあることは Davies, Navaratnam & Redfern(1973)によって初めて報告された。彼らは、1回の訓練で学習が成立する一試行受動的回避学習がリズムの研究に最も適していると考え、明るい部屋と暗い部屋からなる step-through 型受動的回避装置を用いて、1日のうち4時間毎の6時刻で訓練およびその72時間後に保持テストを行った。その結果、明期のほうが暗期よりも明るい部屋に居る時間が有意に長く、すなわち学習成績が良いと結論している。この結果が単にラットの明期と暗期の活動性の違いを反映しているのではないことは、訓練時にラットが明るい部屋に居る時間が明期と暗期で変わらないことによって説明されている。また、Gold & Buskirk(1976b)も、同様の受動的回避学習において、午前と午後のどちらかで訓練および保持テストを行った場合、午前のほうが午後よりも保持成績が良いことを報告している。

さらに日内リズムにみられる特徴のひとつとして、明暗周期のような同調因子をシフトさせた場合の再同調が挙げられるが、受動的回避反応もシフトされた明暗周期に対して再同調することが報告されている。Davies, Navaratnam & Redfern(1974)は前述した手続きで受動的回避訓練をして、その直後に明暗周期を6時間前進させたところ、受動的回避反応を示したラット数が日を追うごとに減少していき、明暗周期シフト後5日目で最低になるが、明暗シフト後10日目で再び回復することを見いだした。明暗周期シフトによる受動的回避学習成績の低下は、Fekete, Ree & de Wied(1986)や Tapp & Holloway(1981)によっても報告されている。さらに飲み水から抗不安薬である chlordiazepoxide をラットに与えると、受動的回避学習の明暗シフトによる成績低下が用量依存的に緩和され、その結果新しい明暗周期に対する再同調が促進されることも報告されている(Childs & Redfern, 1981; Davies et al., 1974)。また近年 ACTH 様のペプチドの投与により、明暗シフトによって低下した受動的回避学習の成績を改善で

きることも報告されている(Fekete et al., 1986)。

上述のように、受動的回避学習を含む嫌悪性条件づけ学習場面では無条件刺激として電撃が用いられることが多く、電撃は動物にとってストレスナーになりうる。生体のストレス反応の代表的なものが、下垂体前葉からの ACTH 放出およびそれに伴う副腎皮質からの corticosterone(CORT)放出であり、これらはこれまでラットのストレス反応の指標として用いられてきた。

これまでに受動的回避学習においては、電撃が強いほど学習成績が良く(Ader, Weijnen & Moleman, 1972)、さらに電撃が強いほど訓練試行直後の血漿 ACTH 量が多いこと(Greidanus et al., 1977)が報告されている。Greidanus ら(1977)は保持テスト期間における ACTH 量も測定しており、学習成績が良いほど ACTH 量が多いことを報告している。

これらのことから、受動的回避反応を扱う際にはストレスナーに対する反応との関連を考慮する必要があると思われる。我々は、受動的回避訓練と保持テストを明期および暗期のどちらか一方で行い、保持テスト後の血清 CORT 量を測定したところ、回避成績が良い明期群のみに CORT 量が有意に増加することを見いだした(山田・岩崎, 1992)。そこで我々は、受動的回避反応の日内リズムにはストレス反応の日内リズムが背景をなしていると結論した。これまでストレス反応の日内リズムに関しては、視床下部—下垂体—副腎皮質系の反応を対象にした研究が多くなされている。次の節では、ストレス反応の日内リズムに関する研究を概観していく。

## 3. ストレス反応の日内リズム

ラットの急性ストレスナーに対する神経内分泌反応の代表的なものは、下垂体ホルモンである ACTH や副腎ホルモンである CORT の分泌である。たとえば、5分間寒い部屋に置かれたり、拘束されたりしたラットでは、CORT レベルが増加することが知られている(Lenox, Kant, Sessions, Pennington, Mougey & Meyerhoff, 1980)。

通常このようなホルモンの生体内レベルには日内リズムがみられ、動物の睡眠—覚醒のリズムや活動のリズムに同調している。夜行性のラットの血漿 CORT レベルは活動期である暗期に高く、逆に安静期である明期に低い。CORT 分泌は ACTH によって支配されており、CORT の日内リズムは ACTH の日内リズムを反映したものと考えられる。

CORT 分泌はストレスナーを受ける時刻によって影響される。Dann, Scheving & Millet(1974)は1日

の時刻を変数として、ラットにエーテルを吸入させたときのCORT量を比較した。その結果、ラットの安静時のCORT量が日内リズム内で高くなっている暗期にはCORT分泌が少なく、逆に低い明期には分泌が多いことを見いだした。これに関してはYasuda, Takebe & Greer(1976)も同様の報告をしている。また新奇場面にさらすことによりラットにストレスを負荷した場合でも、同様の結果が得られている(Seggie & Brown, 1975)。

ストレッサーによるCORT分泌量に日内リズムがあるのは、おそらくACTHの分泌に同様の日内リズムがあるためと推測されるにもかかわらず、それについて決定的な証拠がなかった。そこでEngland, Shinsako, Winget, Danellis & Dallman(1977)はラットのストレッサーに対するACTH放出反応に日内リズムがあるかどうかを検討するために、ラットに明期と暗期のどちらかで、比較的多量のhistamineを投与するというような強い刺激を加えた場合の血中ACTHとCORTを測定し、比較した。その結果、ストレスを受けていない統制群では暗期のほうが明期よりもACTHおよびCORT量が多いにもかかわらず、ストレスを受けた群ではACTHおよびCORT量に暗期と明期で差が見られなかった。すなわち、ストレスを受けた群では明期のほうがストレス反応が大きいといえる。

その後、Torrellas, Guaza, Borrell & Borrell(1981)は午前と午後のどちらかの時刻にラットを拘束するストレスを負荷し、血中と副腎CORT量を測定している。その結果彼らも、ストレス反応がそのストレスが与えられた時刻のCORTの生体内レベルに依存して変化すると述べている。

これらストレス反応の日内リズムに関しては、いくつかの解釈がある。まず多くの研究で示唆されているのが、天井効果、すなわち生体内レベルが高い時刻では、副腎皮質のCORT放出能力が限界に近くなっているという考えである。またACTH投与に対するCORT放出反応が時刻によって異なることから、副腎皮質のACTHに対する感受性の違いという意見もある。さらに別の解釈として、下垂体corticotropine-releasing factor (CRF)受容体の状態の違いという考えもある(Kant, Mougey & Meyerhoff, 1986)。その理由としては、ストレス反応に関わるホルモンの合成にcyclic AMPが関与しており(Kant et al., 1986)、CRF投与によってcyclic AMPの放出がみられること(McLoughlin, Tomlin, Grossman, Lytras, Schally, Coy, Besser & Rees, 1984)、そしてさらにCRFはストレスによって放出される因子であり、下垂体adenylate cyclase

を活性化させること(Holmes, Antoni & Szentendrei, 1984)が挙げられている。すなわち生体内CORTレベルが高い時刻では下垂体CRF受容体のdown-regulationが生起し、その結果ACTHおよびCORT放出反応が小さくなると考えられている。

ACTHやCORT放出以外のストレス反応として、下垂体ホルモンである $\beta$ -endorphin,  $\beta$ -lipotrophin ( $\beta$ -LPH), prolactinや副腎ホルモンであるepinephrineなどの分泌がある。ストレッサーに対するそれらのホルモン放出に関しては、ストレッサーとして電撃を用いた場合の副腎髄質からのepinephrine放出(Mccarty, Kventnansky & Kopin, 1981)、強制水泳ストレスによる血漿 $\beta$ -endorphin反応(Lim & Funder, 1983)、エーテルに対する血漿prolactin放出(Mattheij & Swarts, 1980)、拘束ストレスに対する下垂体cyclic AMP,  $\beta$ -endorphin, prolactin反応(Kant et al., 1986)などに日内リズムがあることが報告されている。

以上のように、様々なストレス反応に日内リズムがあり、それが動物の行動に影響を及ぼしているということは、上述したACTHの回避学習に対する効果の研究からも十分に考えられることである。

#### 4. ま と め

ここまで時間生物学的観点から、回避学習の日内リズムとストレス関連性ホルモンに関する研究を概観してきたが、これまで動物を使った学習・記憶実験では、日内の“実験時刻”という変数が無視されがちであった。しかしながら、上述した受動的回避以外の学習課題、たとえば味覚嫌悪学習(Ternes, 1976)、シャトル回避学習(Pagano & Lovely, 1972)に関しても日内リズムが報告されており、条件づけ研究において実験時刻は考慮すべき重要な変数である。受動的回避反応の日内リズムを最初に報告したDaviesら(1973)は、それを学習・記憶の日内リズムと解釈している。しかしストレス反応の日内リズムの観点から考えると、ストレスフルな刺激を用いた回避学習には情動反応性の日内リズムとの関連も考慮すべきである。

また近年、様々な薬物の効果の日内リズムを研究する時間薬理学が発達し、行動薬理学の分野でも、単に薬物を投与してその行動的效果を分析するだけではなく、薬物投与と行動観察時刻を考慮した分析がなされるようになってきた。学習・記憶に対する薬物やホルモンの効果を議論する際には、生体内の様々な日内リズムを考慮に入れておく必要がある。

## 要 約

動物を用いた学習課題とりわけ回避学習において、学習成績に日内リズムが見られることが報告されており、学習・記憶の日内リズムとして解釈されてきた。しかしながら、日内リズムが報告されている学習課題のほとんどが嫌悪学習であり、そこでは動物にとってストレスになる嫌悪刺激が用いられている。動物はそのようなストレス者に対し、様々な神経内分泌系の反応、すなわちストレス反応により適応しようとする。そのストレス関連ホルモンのひとつであるACTHがラットの回避学習に影響を及ぼすことが知られているが、その効果は両極性のものである。ACTHの効果は①投与量やストレス強度、②投与時期、③実験時刻によって左右される。その要因のひとつとしてACTH生体内レベルがあり、回避学習に及ぼすACTHの効果は、ストレスや日内リズムによって変化する生体内ACTHレベルとの相加効果によって説明される。さらにストレス反応自体にも日内リズムがあるという知見が数多くあることから、回避反応の日内リズムは学習・記憶の日内リズムではなく、ストレス反応の日内リズムと密接に関係していることが示唆される。

## 引 用 文 献

- Ader, R.J., Weijnen, W.M., & Moleman, P. 1972 Retention of a passive avoidance response as a function of the intensity and duration of electric shock. *Psychonomic Science*, **26**, 125-128
- Childs, G. & Redfern, P.H. 1981 A circadian rhythm in passive avoidance behavior: The effect of phase shift and the benzodiazepines. *Neuropharmacology*, **20**, 1365-1366
- Dalmaz, C., Gabriela, M., Godoy, C., & Izquierdo, I. 1988 Post-training and pretest effects of adrenocorticotropin on retention: the influence of the hour of the day, the training-test interval, and pretest naloxone administration. *Behavioral and Neural Biology*, **49**, 406-422
- Davies, J.A., Navaratnam, V., & Redfern, P.H. 1973 A 24-hour rhythm in passive avoidance behaviour in rats. *Psychopharmacologia*, **32**, 211-214
- Davies, J.A., Navaratnam, V., & Redfern, P.H. 1974 The effect of phase-shift on the passive avoidance response in rats and the modifying action of chlor-diazepoxide. *British Journal of Pharmacology*, **51**, 447-451
- De Wied, D. 1964 Influence of anterior pituitary on avoidance learning and escape behavior. *American Journal of Physiology*, **207**, 255-259
- De Wied, D. 1966 Inhibitory effect of ACTH and related peptides on extinction of conditioned avoidance behavior in rats. *Proceeding of the Society for Experimental Biology and Medicine*, **12**, 28-32
- De Wied, D. 1977 Behavioral effects of neuropeptides related to ACTH, MSH and  $\beta$ -LPH. *Annals of the New York Academy of Sciences*, **297**, 263-274
- De Wied, D., & Jolles, J. 1982 Neuropeptides derived from pro-opiocortin: behavioral, physiological and neurochemical effects. *Physiological Review*, **62**, 976-1059
- Dunn, J., Scheving, L. & Millet, P. 1972 Circadian variation in stress-evoked increases in plasma corticosterone. *American Journal of Physiology*, **223**, 402-406
- Engeland, W.C., Shinsako, J., Winget, C.M., Danellis, J.V., & Dallman, M.F. 1977 Circadian patterns of stress-induced ACTH secretion are modified by corticosterone responses. *Endocrinology*, **100**, 138-147
- Fekete, M., & De Wied, D. 1982 Dose-related facilitation and inhibition of passive avoidance behavior by the ACTH 4-9 analog (ORG 2766). *Pharmacology Biochemistry & Behavior*, **17**, 177-182
- Fekete, M., Ree, J.M., & De Wied, D. 1986 The ACTH-(4-9) analog ORG 2766 and desglycinamide 9-(ARG8)-vasopressin reverse the retrograde amnesia induced by disrupting circadian rhythms in rats. *Peptide*, **7**, 563-568
- 古川 聡・岩崎庸男 1986 ラットの受動的回避学習におけるkamin効果に及ぼすACTHの影響 心理学研究, **57**, 62-67
- Gold, P.E., & Van Buskirk, R. 1976a Effects of post-trial hormone injections on memory processes. *Hormones and Behavior*, **7**, 509-517
- Gold, P.E., & Van Buskirk, R. 1976b Enhancement and impairment of memory processes with post-trial injection of adrenocorticotrophic hormone. *Behavioral Biology*, **16**, 387-400
- Gray, P. 1975 Effect of adrenocorticotrophic hormone on conditioned avoidance in rats interpreted as state-dependent learning. *Journal of Comparative and Physiological Psychology*, **88**, 281-284

- Greidanus, B.V., Rees, L.H., Scott, A.P., Lowry, P.J., & De Wied, D. 1977 ACTH release during passive avoidance behavior. *Brain Research Bulletin*, **2**, 101-104
- Guth, S., & Levine, S. 1971 Appetitive acquisition and extinction effects with exogenous ACTH. *Physiology & Behavior*, **7**, 195-200
- Hennessy, J.W., Smotherman, W.P., & Levine, S. 1980 Investigation into the nature of the dexamethasone and ACTH effects upon learned taste aversion. *Physiology & Behavior*, **24**, 645-649
- Holmes, M.C., Antoni, F.A., & Szentendrei, T. 1984 Pituitary receptors for corticotropin-releasing factor: no effect of vasopressin on binding or activation of adenylate cyclase. *Neuroendocrinology*, **39**, 162-169
- Izquierdo, I., & Dias, R.D. 1985 Influence on memory of posttraining and pretest injections of ACTH, vasopressin, epinephrine and  $\beta$ -endorphin, and their interaction with naloxone. *Psychoneuroendocrinology*, **10**, 165-172
- Kant, G.J., Mougey, E.H., & Meyerhoff, J.L. 1986 Diurnal variation in neuroendocrine response to stress in rats: plasma ACTH,  $\beta$ -endorphin,  $\beta$ -LPH, corticosterone, prolactin and pituitary cyclic responses. *Neuroendocrinology*, **43**, 383-390
- Kendler, K., Hennessy, J.W., Smotherman, W.P. & Levine, S. 1976 An ACTH effect on recovery from conditioned taste aversion. *Behavioral Biology*, **17**, 225-229
- Lenox, R.H., Kant, G.J., Sessions, G.R., Pennington, L.L., Mougey, E.H., & Meyerhoff, J.L. 1980 Specific hormonal and neurochemical responses to different stressors. *Neuroendocrinology*, **30**, 300-308
- Levine, S., & Jones L.E. 1965 Adrenocorticotrophic hormone (ACTH) and passive avoidance learning. *Journal of Comparative and Physiological Psychology*, **59**, 357-360
- Lim, A.T.W. & Funder, J.W. 1983 Stress-induced changes in plasma, pituitary and hypothalamic immunoreactive  $\beta$ -endorphin: Effects of diurnal variation, adrenalectomy, corticosteroids, and opiate agonists and antagonists. *Neuroendocrinology*, **36**, 225-234
- Lissak, K., & Bohus, B. 1972 Pituitary hormones and avoidance behavior of the rat. *International Journal of Psychobiology*, **2**, 103-115
- Martinez, J.L., Schulteis, J.G., & Weinberger, S.B. 1991 How to increase and decrease the strength of memory traces: the effects of drugs and hormones. In Martinez, J.L. & Kesner, R.P. (Ed) *Learning and Memory: A Biological View*. 2nd ed. San Diego: Academic Press. Pp. 149-198
- Mattheij, J.A.M. & Swarts, H.J.M. 1980 Circadian variations of the response of plasma prolactin to brief exposure to ether in the male rat. *Acta endocrinologica*, **94**, 327-331
- McCarty, R., Kvetnansky, R. & Kopin, I.J. 1981 Plasma catecholamines in rats: Daily variations in basal levels and increments in response to stress. *Physiology & Behavior*, **26**, 27-31
- McGaugh, J.L. 1983 Hormonal influences on memory. *Annual Review of Psychology*, **34**, 297-323
- McLoughlin, L., Tomlin, S., Grossman, A., Lytras, N., Schally, A.V., Coy, D., Besser, G.M., & Rees, L.H. 1984 CRF-41 stimulates the release of  $\beta$ -lipotrophin and  $\beta$ -endorphin in normal human subjects. *Neuroendocrinology*, **38**, 282-284.
- Murphy, J.V., & Miller, R.E. 1955 The effect of adrenocorticotrophic hormone (ACTH) on avoidance conditioning in the rats. *Journal of Comparative and Physiological Psychology*, **48**, 47-49
- Nakajima, S. 1975 Amnesic effect of cycloheximide in the mouse mediated by adrenocortical hormones. *Journal of Comparative and Physiological Psychology*, **88**, 378-385
- Pagano, R.R. & Lovely, R.H. 1972 Diurnal cycle and ACTH facilitation of shuttlebox avoidance. *Physiology & Behavior*, **8**, 721-723
- Seggie, J.A., & Brown, G.M. 1975 Stress response patterns of plasma corticosterone, prolactin, and growth hormone in the rat, following handling or exposure to novel environment. *Canadian Journal of Physiological Pharmacology*, **53**, 629-637
- Selye, H. 1936 A syndrome produced by diverse noxious agents. *Nature*, **138**, 32
- Schneider, A.M. 1974 Effects of ACTH on conditioned suppression: a time and strength of conditioning analysis. *Physiology & Behavior*, **13**, 633-636
- Tapp, W.N. & Holloway, F.A. 1981 Phase shifting circadian rhythms produces retrograde amnesia. *Science*, **211**, 1056-1058
- Ternes, J.W. 1976 Resistance to extinction of a learned taste aversion varies with time of conditioning. *Learning & Behavior*, **4**, 317-321

- Torrellas, A., Guaza, C., Borrell, J., & Borrell, S. 1981 Adrenal Hormones and brain catecholamines responses to morning and afternoon immobilization stress in rats. *Physiology & Behavior*, **26**, 129-133
- Weiss, J.M., McEwen, B.S., Silva, M.T., & Kalkut, M. 1970 Pituitary-adrenal alterations and fear responding. *American Journal of Physiology*, **218**, 864-868
- 山田一夫・岩崎庸男 1992 ラットの受動的回避反応のサーカディアンリズム 動物心理学研究 印刷中
- Yasuda, N., Takebe, K., & Greer, M.A. 1976 Evidence of nycterohemeral periodicity in stress-induced pituitary-adrenal activation. *Neuroendocrinology*, **21**, 214-224

—1992.9.30受稿—