

## 線条体カイニン酸投与ラットにおける線条体細胞外 アセチルコリンおよびドーパミンの *in vivo* 測定<sup>1)</sup>

科学技術庁放射線医学総合研究所・科学技術振興事業団 岡内 隆

筑波大学大学院(博)心理学研究科 高濱 祥子

筑波大学心理学系 一谷 幸男・岩崎 庸男

*In vivo* measurement of extracellular levels of acetylcholine and dopamine in the striatum of rats treated with intrastriatal kainic acid: A microdialysis study

Takashi Okauchi (*Division of Advanced Technology for Medical Imaging, National Institute of Radiological Sciences, Inage, Chiba 263-8555, Japan; CREST, Japan Science and Technology Corporation*), Sachiko Takahama, Yukio Ichitani and Tsuneo Iwasaki (*Institute of Psychology, University of Tsukuba, Tsukuba 305-8572, Japan*)

Intrastriatal kainic acid (KA) administration is known to produce neuronal cell death in the striatum sparing passing fibers and nerve terminals. Using an *in vivo* microdialysis technique, we measured in rats treated with KA into the striatum the extracellular levels of acetylcholine (ACh), which is a neurotransmitter for neurons whose cell bodies exist within the striatum, and the levels of dopamine (DA), which is a neurotransmitter for neurons whose cell bodies exist outside the striatum but project into the striatum. In KA-treated rats, ACh levels decreased to 10% of those in control animals at baseline, and showed little response to a high K<sup>+</sup> concentration. Their DA levels decreased to 50% of those in control animals and showed a marked increase in response to a high K<sup>+</sup> concentration. Results are discussed with respect to the specific effects of KA lesions on neuronal cell bodies in the striatum.

**Key words:** striatum, kainic acid, acetylcholine, dopamine, microdialysis, rats.

### 目 的

大脳基底核の一部である線条体(尾状核・被殻)は、感覚や運動の制御に関わるだけでなく、学習や記憶等の認知的機能を担っていること(Masuda & Iwasaki, 1984; Packard & White, 1990)、あるいは動機づけと関連した役割を果たしていること(Kawagoe,

Takikawa & Hikosaka, 1998)が示唆されている。われわれはすでに、興奮性アミノ酸の一つであるカイニン酸(kainic acid, KA)を線条体に投与して損傷を行ったラットでは、典型的な空間記憶課題である放射状迷路学習やモリス水迷路学習の遂行が、顕著に障害されることを報告した(一谷・高濱, 1995; 高濱・一谷, 1996; 高濱・一谷, 1997)。

興奮性アミノ酸の脳内投与は、投与された部位の通過神経線維やそこへ投射してくる神経終末を破壊することなく、神経細胞体のみを破壊する。線条体へのKA投与動物の場合であれば、組織学的には、

1) 本研究の一部は、文部省科学研究費補助金(課題番号08610071, 09410021)および平成10年度筑波大学学内プロジェクトの援助を受けた。

線条体のガンマアミノ酪酸(GABA)ニューロンやアセチルコリン(ACh)ニューロンなどの線条体内に神経細胞体を有する細胞群が細胞死により脱落し、また生化学的にも、GABAやAChの組織含量、それらの合成酵素の活性が有意に減少することが知られている(Coyle & Schwarcz, 1976; Emerich, Cahill & Sanberg, 1994; McGeer & McGeer, 1976). 一方で、線条体以外の領域から投射してくるニューロンであるドーパミン(DA)やセロトニン(5-HT)作動性の神経終末は損傷されない。

したがって、線条体KA損傷による学習や記憶の障害は、線条体内に存在するGABAニューロンやAChニューロンの脱落によると解釈できる。しかし、以上のような線条体におけるニューロンの脱落、神経伝達物質の減少が見られるとしても、実際に線条体内のシナプス間隙中に遊離されているGABAやAChの濃度が減少しているのか、あるいはどの程度減少しているのかは、わからない。本研究では、線条体KA投与によって損傷を受けるとされているニューロン系のうちACh系を、またほとんど損傷されないとされるニューロン系のうちDA系、5-HT系を取り上げ、これらの神経伝達物質やその代謝物の線条体内における細胞間隙中の濃度が、KA投与後にどのように変化しているかを、マイクロダイアリシス法によって測定した。また、細胞間隙中から回収された神経伝達物質が神経活動を反映しているかどうかを確認する必要があるため(中原・尾崎・永津, 1991)、高濃度の $K^+$ を局所的に灌流して伝達物質の放出応答を調べた。通常、高濃度 $K^+$ 負荷により神経発火が促進され、ACh, DA, 5-HTの放出が増加することが知られている。

## 方 法

### 1. 被験体

筑波大学心理学系動物実験棟内で維持されている、8~12週齢の雌性Wistar-Imamichi系ラット13匹(平均215g, S.E.M. 4.8g)を用いた。実験期間中、被験体は1匹ずつ個別のケージに入れ、12/12時間の明暗スケジュール(明期は8:00-20:00)下で飼育した。餌と水は自由に摂取させた。

### 2. カイニン酸(KA)投与手術

カイニン酸(KA, Sigma)は0.02Mのリン酸緩衝液(PB)で溶解し、1.0  $\mu\text{g}/\mu\text{l}$  溶液を作成した。

被験体をランダムに2群に分け、KA群(N=8)には線条体内にKAを、統制群(PB群, N=5)にはPBを投与した。

被験体をペントバルビタール(30mg/kg, i.p.)で麻酔し、脳定位固定装置に固定した後、両側の線条体にKAまたはPBを投与した。座標は、Paxinos and Watson(1986)に従い、ブレグマ縫合から吻側に0.7mm, 外側に $\pm 2.8\text{mm}$ , 硬膜下4.6mmとした。マイクロシリンジを目標とする座標に刺入し、1分間放置した後に、片側につきKA1.0  $\mu\text{g}/1\mu\text{l}$  または溶媒であるPB 1  $\mu\text{l}$  を投与した。投与速度は0.2  $\mu\text{l}/\text{min}$  とし、投与後マイクロシリンジを5分間そのままの位置で放置してから抜き去った。

### 3. カニューレ埋め込み手術

KA投与手術から約11週経過した時点で、マイクロダイアリシスのためのカニューレを線条体に埋め込む手術を行った。ペントバルビタール(30mg/kg, i.p.)麻酔下、被験体を脳定位固定装置におき、ガイドカニューレ(AG-8, EICOM)およびダミーカニューレ(AD-8, EICOM)を一側の線条体内(カニューレの先端がブレグマ縫合から吻側に1.0mm, 外側に3.0mm, 硬膜下3.1mm)に装着した。カニューレを装着する半球の左右はランダムとした。術後1週間の回復期間をおいてから、マイクロダイアリシスを行った。

### 4. マイクロダイアリシス

#### 4.1. 全般的手続き

ガイドカニューレを介して透析プローブ(A-I-8-03, EICOM; 膜部分の長さ3.0mm)を線条体に挿入した。透析プローブの刺入部位をFig. 1に示す。プローブ挿入の3時間後から透析液を回収し、電気化学検出器を組み合わせた高速液体クロマトグラフィー(HPLC-ECD)によって、AChおよびモノアミンの線条体細胞外ベースライン濃度の定量を60分間行なった。また、これに引き続いて高濃度 $K^+$  (100mM)含有リンガー液による透析を行い、 $K^+$ 誘発性神経発火に伴う伝達物質放出・代謝の変化を60分間観察した。その後さらにリンガー液をベースライン測定時のものにもどし、120分間透析を行った。

マイクロダイアリシスに用いたリンガー液の組成はTable 1に示したとおりである。リンガー液灌流はインフュージョンポンプ(EP-60, EICOM)を用いて、毎分1  $\mu\text{l}$  に行なった。なお、透析液のサンプリング間隔は20分とした。

#### 4.2. 透析試料の分析

##### 4.2.1. アセチルコリン(ACh)

透析液中に含まれるAChおよびコリンについて、HPLC-ECD(EICOM, 100series)を用いて定量した。

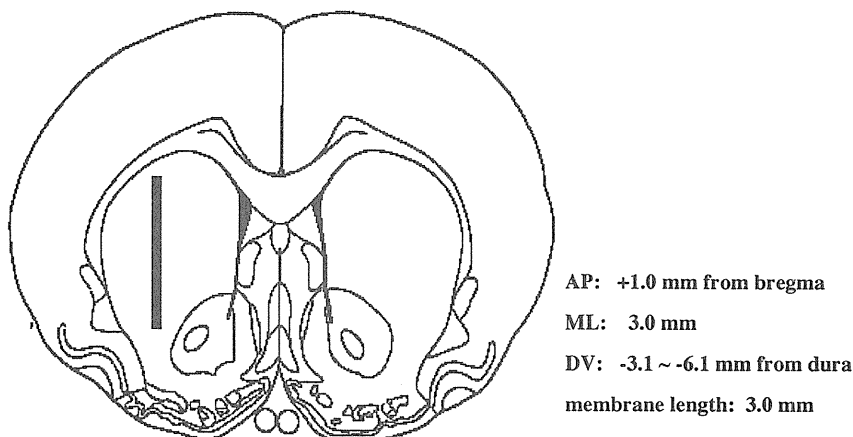


Fig. 1 Schematic drawing of the location of microdialysis probe in the striatum. Black bar indicates the membrane tract. The atlas is from Paxinos & Watson (1986).

Table 1 Components of ringer perfusates in basal and high  $K^+$  conditions used in this experiment (mM).

	Basal	High $K^+$
CaCl <sub>2</sub>	1.2	1.2
KCl	4.0	100.0
NaCl	147.0	51.0

Eserine 100  $\mu$ M was added for ACh detection.

HPLC-ECD システムの構成は、脱気装置(DG-100, EICOM), 液体クロマトグラフポンプシステム(EP-10, EICOM), サンプルインジェクタ(MODEL 7125; RHEODYNE), プレカラム付き分離カラム(AC-GEL,  $\phi$  6.0 $\times$ 150mm; EICOM), 酵素カラム(AC-Enzympak, EICOM), カテコールアミントラップカラム(CA-Trap, EICOM), カラム恒温槽(CTC-100, EICOM), 電気化学検出器(ECD-100, EICOM), シグナルクリーナー(SC77, SIC), データ処理装置(Chromatocorder 21, SIC)であった。

移動相(pH8.5)は, disodium hydrogenphosphate, 12H<sub>2</sub>O (35.8g/l), tetramethylammonium chloride (65mg/l), sodium decansulphonate (200mg/l) を純水に溶解したものをを用いた。

HPLC-ECD の分析条件は, 移動相流速1.0ml/min, ECD の印加電圧+450mV, カラム温度32 $^{\circ}$ Cであった。

#### 4.2.2. モノアミン類

透析液中に含まれる DA とその代謝物質(DOPAC,

HVA), 5-HT の代謝物質(5-HIAA)について, HPLC-ECD(EICOM, 300series)を用いて定量した。HPLC-ECD システムの構成は, 脱気装置(DG-100, EICOM), 液体クロマトグラフポンプシステム(EP-300, EICOM), サンプルインジェクタ(MODEL 7725; RHEODYNE), プレカラム付き分離カラム(MA-5ODS,  $\phi$  2.1 $\times$ 150mm; EICOM), カラム恒温槽(ATC-300, EICOM), 電気化学検出器(ECD-300, EICOM), データ処理装置(PowerChrom, ADInstrument)であった。

移動相(pH3.5)は, citric acid, monohydrate (80mM), sodium acetate, anhydrous(100mM), sodium 1-octane-sulfonate(1.6mM), disodium ethylenediaminetetraacetic acid(27mM), methanol (15% v/v)を純水に溶解したものをを用いた。

HPLC-ECD の分析条件は, 移動相流速が170  $\mu$ l/min, 印加電圧+650mV, カラム温度25 $^{\circ}$ Cとした。

#### 5. 組織学的検索

行動実験が終了した後, マイクロダイアリスプローブの刺入路確認のための組織学的検索を行った。脳の取り出しは, KA 投与手術13週間後であった。

ペントバルビタール深麻酔下(50mg/kg, i.p.)で, 心臓より0.9%NaCl 含有の0.02M-PB 溶液, 続いて4%パラホルムアルデヒドと0.2%ピクリン酸を含有する0.1M-PB で脳を灌流固定した。すぐに脳を取りだし, 線条体を含むブロックを切り出した後, さらに一晩上述の固定液で浸漬固定した。続いて20%

シヨ糖液を含む0.1M-PBに1日以上浸漬した。

クリオスタットで25  $\mu\text{m}$ の前額断切片を作成し、クレジルバイオレットによるニッスル染色を行った。

## 結果

Fig. 2は、KA損傷ラットおよび統制群(PB投与)ラットのベースラインのACh, コリンレベル, DAとその代謝物質のレベル, および5-HT代謝物質のレベルを示している。KA群のAChの細胞外濃度は、PB群と比べて、約10%にまで減少していた( $t=8.41$ ,  $df=9$ ,  $p<0.001$ )。それに対しコリンのレベルは両群でほとんど差がなかった。一方モノアミン類については、DAはKA損傷ラットでPB群のほぼ1/2に減少していたが、有意な差ではなかった( $t=1.43$ ,  $df=11$ ,  $0.1<p<0.2$ )。また、DAの代謝物であるDOPACとHVAは、いずれも2群間でほとんど差がなかった。したがって伝達物質DAと代謝物の濃度は、統制群と比べ有意な差は認められなかった。5-HTの代謝物質である5-HIAAについては、KA群がやや高い傾向がみられたが、これについても有意な差ではなかった。

ベースラインの伝達物質濃度を測定した後の、高濃度 $\text{K}^+$ 灌流条件下での変化を時間経過に伴って示したのが、Fig. 3とFig. 4である。Fig. 3では、ACh

とコリンの変化を各被験体ごとに示している。各被験体の $\text{K}^+$ 負荷前60分間の平均値を100%としてみると、 $\text{K}^+$ 負荷中に、PB群のラットではAChレベルは減少していき、負荷後すぐあるいはしばらくして、もとのレベルに回復していくのがわかる。KA群では、1匹のラットについては $\text{K}^+$ 負荷によって減少し、負荷後も低いレベルのままであったが、残りの3匹はいずれも、 $\text{K}^+$ 負荷に対する反応が統制群に比べて非常に弱く、明確な減少を示さなかった。

また、コリンの濃度は、統制群では高濃度 $\text{K}^+$ 負荷中に約2倍に増加し、その後徐々にもとのレベルに回復した。それに対しKA群では、2匹のラットは負荷中に約4倍まで上昇し、負荷後に比較的すみやかに回復したが、あとの2匹ではPB群よりもむしろ弱い、わずかな増加反応を示すにとどまった。したがってKA群での高濃度 $\text{K}^+$ 負荷に対するコリン遊離量の反応は個体ごとにかなり異なっており、一貫した傾向を示さなかった。

Fig. 4は、モノアミン類の変化を各群の平均で示している。DAはKA群、PB群とも、 $\text{K}^+$ 負荷開始直後に約20倍も上昇し、負荷終了後すみやかにもとのレベルに減少した。DA代謝物のDOPACとHVAは、KA群、PB群とも、 $\text{K}^+$ 負荷開始直後に著しく減少したが、負荷終了後の放出量の回復パターンに2群間で差がみられた。すなわち、PB群ではス

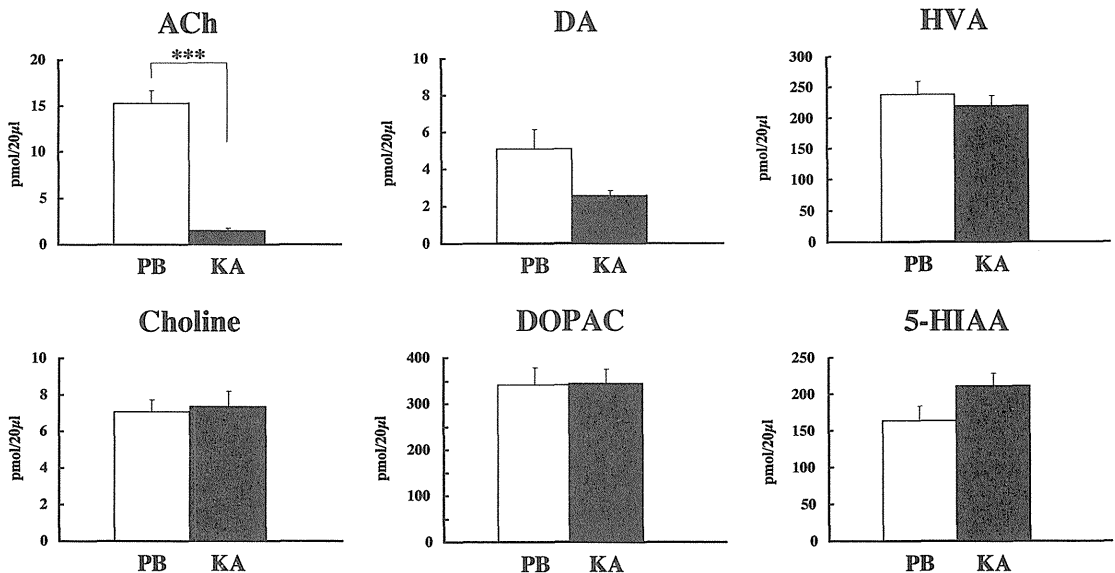


Fig. 2 Baseline levels (mean  $\pm$  S.E.M.) of the neurotransmitters and their metabolites in rats treated with intrastriatal kainic acid (KA) or phosphate buffer (PB) measured by *in vivo* microdialysis. \*\*\*:  $p<0.001$  between KA and PB groups.

ムーズに100%レベルに近づいたのに対し、KA群では増加していく傾向は見られるものの、なかなかベースラインレベルに回復せず、160分(K<sup>+</sup>負荷終了後100分)経過後も、ベースラインの50~70%のレベルを維持したままであった。

同じことが5-HIAAについても観察され、PB群では高濃度K<sup>+</sup>負荷中に50%まで減少し、負荷終了後このレベルからすみやかに100%レベルへ回復したのに対し、KA群では負荷終了後100分が経過しても60%レベルまでの回復しか見られなかった。

### 考 察

マイクロダイアリシスにより測定した線条体ACh遊離のベースレベルは、KA群ではPB群の約10%まで減少していた。われわれの未発表の研究結

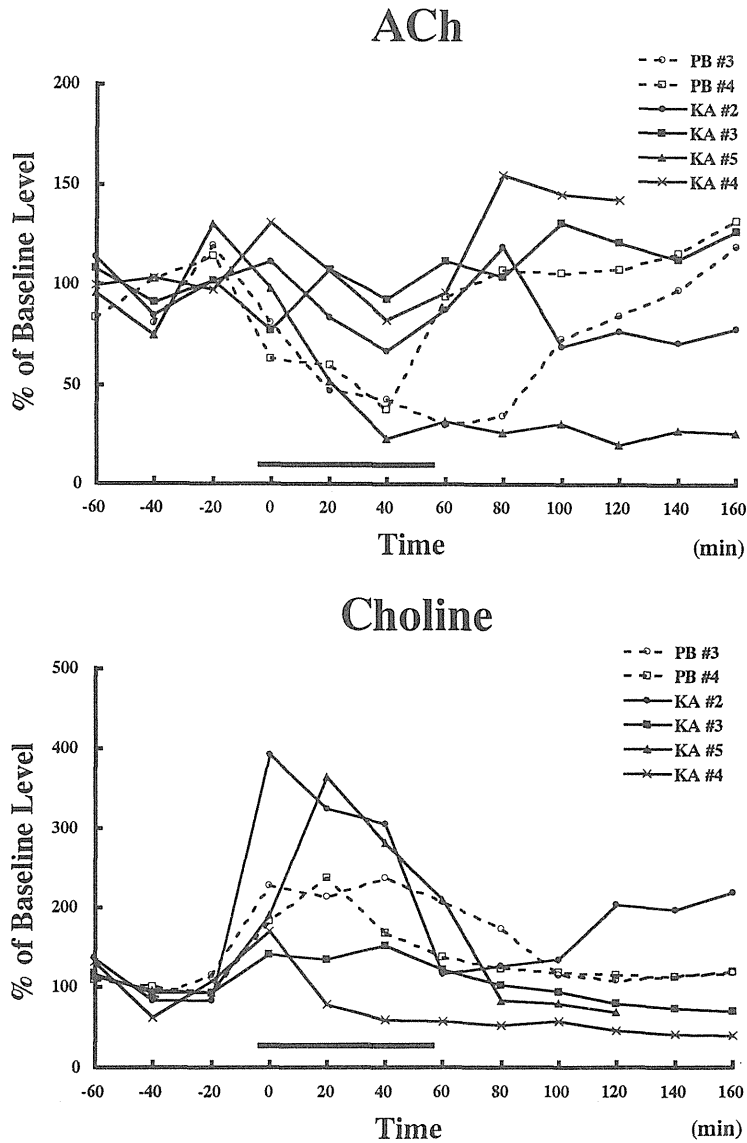


Fig. 3 Time course of the levels of ACh and its metabolite choline in each subject measured by *in vivo* microdialysis before and after perfusion of high K<sup>+</sup> (100mM). Scores are shown as % of baseline level, and the averaged levels of 60 min before high K<sup>+</sup> perfusion are set at 100%. Horizontal bars in each panel show the period of high K<sup>+</sup> perfusion.

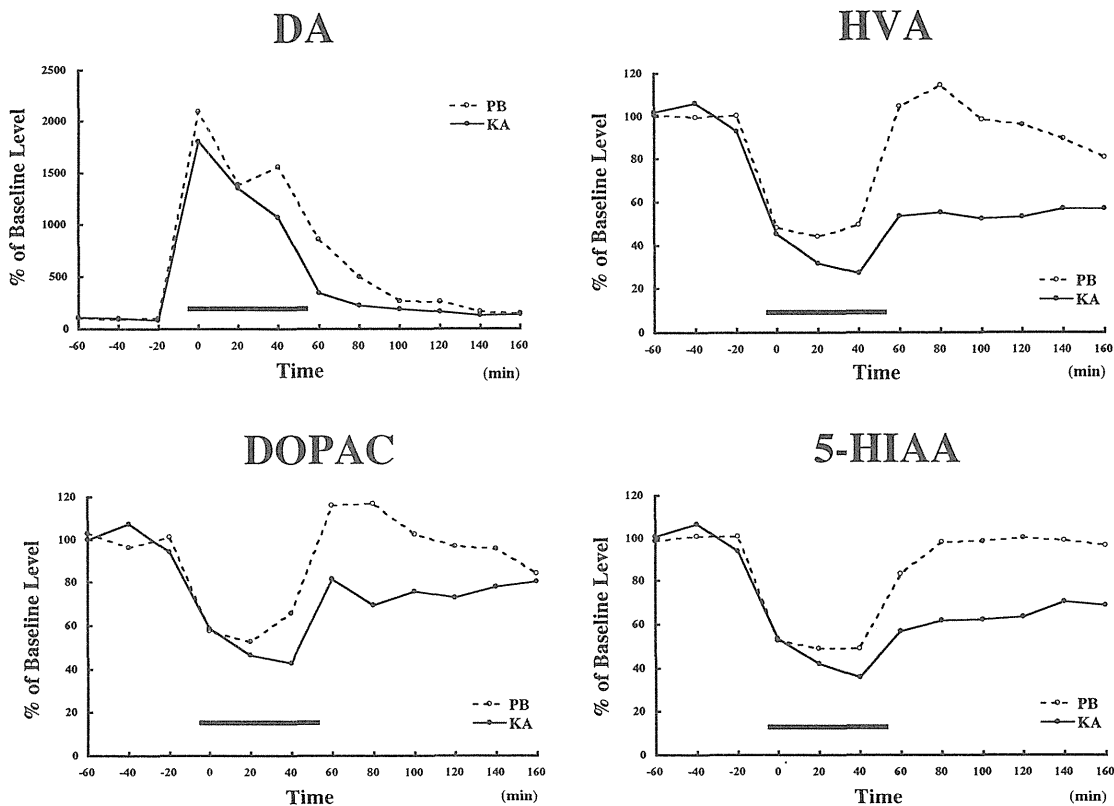


Fig. 4 Time course of the levels of DA, its metabolites DOPAC and HVA, and 5-HT's metabolite 5-HIAA measured by *in vivo* microdialysis before and after perfusion of high K<sup>+</sup> (100mM). Scores are shown as % of baseline level, and the averaged levels of 60 min before high K<sup>+</sup> perfusion are set at 100%. Horizontal bars in each panel show the period of high K<sup>+</sup> perfusion.

果では、本研究と同じ手続きの線条体KA損傷を行ったラットで、線条体(とくに前半部)のACh組織含量が有意に減少していることが確認されたが、本研究の結果は、細胞間隙中の遊離量でても、KA投与手術から約3か月の時点で、ACh濃度が顕著に減少していることを明らかにした。このことは、線条体KA投与によって線条体内に神経細胞体を有するニューロン系の1つであるAChニューロンが脱落し、それによって細胞間隙中のACh遊離量も、損傷手術後長期にわたって極めて低用量に保たれていることを示しているといえる。

マイクロダイアリス灌流液中への高濃度K<sup>+</sup>負荷によるACh遊離レベルへの影響について、本研究では、負荷中と負荷後の回復過程すべてについて結果を得られた統制群ラットの数少なく、正常ラットでのK<sup>+</sup>負荷に対する反応を十分に見ることができなかったが、2例の結果から見る限り約60%の減少を示した。しかしKA群では、1例を除いて

ほとんど高濃度K<sup>+</sup>に対する明確な反応が見られなかった。このことも、上述のACh遊離のベースレベルの著減と併せて、KA線条体投与によるAChニューロンの脱落を反映していると思われる。

線条体に神経細胞体を有するニューロン系のもう1つの神経伝達物質であるGABAについて、今回はマイクロダイアリスによる測定を行っていない。過去の報告では、KA損傷ではないが、別の興奮性アミノ酸であるイボテン酸によって線条体を損傷したラットを用い、Campbell, Kalén, Lundberg, Victorin, Rosengren & Björklund(1993)は、損傷7~10日後および3か月後の線条体GABA遊離量を測定した。その結果、ベースラインのGABA量と高濃度K<sup>+</sup>誘発性のGABA遊離はイボテン酸損傷ラットで有意に減少しており、このことは損傷3か月後にも認められたことから、GABA遊離の機能的回復は生じていないことを示唆した。KA損傷ラットについても同様のGABA遊離量の低減が予測さ

れ、今後の検討が必要であろう。

本研究の結果、線条体細胞外 DA および DA 代謝物レベルは、基本的には線条体 KA 損傷によって有意な変化を生じなかった。したがって、線条体内に神経細胞体をもつニューロンの伝達物質である ACh の場合とは対照的に、線条体内に神経細胞体を有しないニューロンの伝達物質は、シナプス遊離レベルでみてもほとんど影響を受けていないと考えられる。このことは、高濃度 K<sup>+</sup> 負荷後の DA レベルが、PB 群でベースラインレベルの20倍に増加し、KA ラットでもほぼ同程度増加したという結果からも支持される。本実験で細胞間隙より回収された DA 濃度は神経細胞由来のものであることを示しており、KA 損傷ラットでもほぼ同じような変化が生じたのは、線条体内の DA 神経系が正常な機能を果たしているためと考えられる。

しかし、われわれの未発表データでは、KA 損傷後の組織含量でみると KA 群は PB 群とほとんど差がなかったにもかかわらず、本研究のマイクロダイアリシスによる細胞外濃度測定では、有意ではないものの KA 群は PB 群の約50%に減少していたことから、KA 損傷動物では、DA の細胞間隙中レベルが低下する傾向がある可能性も示唆される。

線条体 KA 損傷ラットの線条体における DA の遊離量をマイクロダイアリシスにより検討した研究として、Naudon, Dourmap, Leroux-Nicollet & Costentin(1992)の報告がある。彼らによると、KA による片側の線条体損傷をして2日後に線条体のダイアリシスを行ったところ、DA 遊離量は投与側で反対側(PB-生理食塩液投与)と比べ有意に(2倍以上)上昇していた。また HVA は逆に有意に(50%)低下しており、DOPAC は有意な変化はなかった。DA が増加せずむしろ減少する傾向にあり、HVA が変化なかったという本研究の結果と、彼らの結果との食い違いは、KA 損傷後から測定時までの期間に主に起因すると思われる。Naudon et al. (1992)の報告は KA 損傷2日後の遊離量を調べたため、損傷による急性の効果をみていると考えられるが、KA によって損傷されたニューロンのうち線条体黒質投射性の GABA ニューロンが脱落していく過程で、脱抑制によって黒質 DA ニューロンの興奮が高まり、その結果黒質 DA ニューロンの投射先である線条体で、DA 遊離が上昇していたと考えられる。

一方、われわれが今回測定を行ったのは KA 損傷から約3か月後であるが、この時点では黒質へ投射する線条体 GABA ニューロンの脱落による急性効果が消失し、すでに黒質 DA ニューロンの過剰興奮

が終結した後だったのかもしれない。

もう1つの可能性は、本研究でダイアリシスプローブを挿入した位置が、KA 損傷のためのシリンジ刺入位置とほぼ同じであり、最も損傷の激しかったと考えられる部位であったことと関係する。投与部位周辺では、KA 損傷が神経細胞体を選択的であるとはいっても、一部の神経終末や通過線維に影響した可能性もある。しかし、もしこの可能性によって線条体に投射してくる DA 神経線維までが損傷されてしまったとするならば、DA のみならずその代謝物(DOPAC や HVA)も同じように減少するはずであり、このことは本研究の結果では認められなかった。したがって、このような KA による非選択的な損傷の可能性は少ないと考えられる。

線条体 KA 損傷ラットの線条体で DA の細胞外濃度を測定したもう1つの報告は、Smolders, de Klippel, Sarre, Ebinger & Michotte(1995)によるものである。彼らはマイクロダイアリシスにより、KA 損傷10日後に測定を行い、DA のベースレベルは正常な動物と比べて有意に低かった(約1/5)と記している。しかし、この報告で用いられた KA の用量は3.0  $\mu$ g と非常に高く、そのために KA の非特異的な毒性によって DA 神経終末が破壊された可能性を否定できない。

結論として、本研究では、神経毒 KA を線条体に投与したラットの線条体細胞外伝達物質濃度を、マイクロダイアリシス法によって測定し、組織含量の測定で従来得られてきたデータに加えて、シナプス間隙中に遊離されている伝達物質濃度によっても、線条体 KA 損傷の神経細胞体に対する選択的な効果を確かめることができた。すなわち、KA 損傷の後長時間経過しても、線条体 ACh の遊離は減少したままであり、モノアミンの遊離はほとんど変化していないことが示唆される。

## 引用文献

- Campbell, K., Kalén, P., Lundberg, C., Wictorin, K., Rosengren, E. & Björklund, A. 1993 Extracellular  $\gamma$ -aminobutyric acid levels in the rat caudate-putamen: monitoring the neuronal and glial contribution by intracerebral microdialysis. *Brain Research*, **614**, 241-250.
- Coyle, J. T. & Schwarcz, R. 1976 Lesion of striatal neurones with kainic acid provides a model for Huntington's chorea. *Nature*, **263**, 244-246.
- Emerich, D. F., Cahill, D. W. & Sanberg, P. R. 1994 Excitotoxic lesions of the neostriatum as an

- animal model of Huntington's disease. In Woodruff, M. L. and Nonneman, A. J. (Eds.) *Toxin-Induced Models of Neurological Disorders*, Plenum Press. Pp. 213-257.
- 一谷幸男・高濱祥子 1995 線条体カイン酸投与ラットの行動特性(2): 放射状迷路学習 動物心理学研究, **45**, 106.
- Kawagoe, R., Takikawa, Y. & Hikosaka, O. 1998 Expectation of reward modulates cognitive signals in the basal ganglia. *Nature Neuroscience*, **1**, 411-416.
- Masuda, Y. & Iwasaki, T. 1984 Effects of caudate lesions on radial arm maze behavior in rats. *Japanese Psychological Research*, **26**, 42-49.
- McGeer, E. G. & McGeer, P. L. 1976 Duplication of biochemical changes of Huntington's chorea by intrastriatal injections of glutamic and kainic acids. *Nature*, **263**, 517-518.
- 中原大一郎・尾崎紀夫・永津俊治 1991 マイクロダイアリシス法における基本的問題 薬物・精神・行動, **11**, 1-16.
- Naudon, L., Dourmap, N., Leroux-Nicollet, I. & Costentin, J. 1992 Kainic acid lesion of the striatum increases dopamine release but reduces 3-methoxytyramine level. *Brain Research*, **572**, 247-249.
- Packard, M. G. & White, N. M. 1990 Lesions of the caudate nucleus selectively impair "reference memory" acquisition in the radial maze. *Behavioral and Neural Biology*, **53**, 39-50.
- Paxinos G. & Watson C. 1986 *The Rat Brain in Stereotaxic Coordinates*, 2nd edn. Academic Press, New York.
- Smolders, I., de Klippel, N., Sarre, S., Ebinger, G. & Michotte, Y. 1995 Tonic GABA-ergic modulation of striatal dopamine release studied by in vivo microdialysis in the freely moving rat. *European Journal of Pharmacology*, **284**, 83-91.
- 高濱祥子・一谷幸男 1996 線条体カイン酸投与ラットの行動特性(3): 放射状迷路における作業記憶と参照記憶. 動物心理学研究, **46**, 103.
- 高濱祥子・一谷幸男 1997 線条体カイン酸投与ラットの行動特性(4): モリス型水迷路学習. 動物心理学研究, **47**, 185.