

T型迷路におけるラットの遅延見本合わせおよび非見本合わせ反応に及ぼす海馬, 扁桃体および尾状核損傷の効果¹

筑波大学心理学系 古川 聡

筑波大学大学院(博)心理学研究科 川崎 勝義

筑波大学心理学系 岩崎 庸男

Effects of hippocampal, amygdaloid, and caudate lesions on delayed matching and non-matching to sample responses in T-maze in rats

Satoshi Furukawa, Katsuyoshi Kawasaki, and Tsuneo Iwasaki (*Institute of Psychology, University of Tsukuba, Tsukuba 305, Japan*)

The purpose of this study was to investigate the effects of hippocampal, amygdaloid, and caudate lesions on delayed matching and non-matching to sample responses (DMTS and DNMTS) in T-maze in rats. In Experiment 1, mean percent correct choices were significantly decreased in dorsal hippocampal lesioned group, but the performance was slightly recovered with postlesional test. However, amygdaloid lesion did not affect the performance (Experiment 2). In Experiment 3, the performance in DMTS was partially impaired in anterior but not in posterior caudate lesioned group. In the animals with damages extended to the septal region, profound impairment was observed for the all delay conditions. These results indicate that the working memory component in DMTS and DNMTS tasks may be subserved mainly by the hippocampus and partly by the anterior caudate region and that the reference memory component may be mediated by the septo-hippocampal region.

ラットを被験体とした作業記憶研究で用いられる課題に、T型迷路における遅延見本合わせ(delayed matching to sample; DMTS)と遅延非見本合わせ(delayed non-matching to sample; DNMTS)がある。見本走行と選択走行からなるこれらの課題において、見本走行で報酬を得た側と同じ側の目標箱に行くと再び報酬が得られるのがDMTS反応、反対側の目標箱に行くと報酬が得られるのがDNMTS反応である。したがって、これらの課題を効率よく遂行するためには、見本走行で報酬を得た目標箱の位置

を正しく記憶しておくことが必要となり、これがこの課題の作業記憶になる。さらに、課題解決の方法に関する記憶の保持も不可欠であり、これが参照記憶として機能する(古川・岩崎, 1988)。

この作業記憶と参照記憶の中枢メカニズムを検討するため、損傷法を用いた研究が多くなされてきた。たとえば、背側中隔を損傷するとDMTSとDNMTSの正選択率が有意に低下するが、手術後の時間経過に従って徐々に回復すること、この障害の程度はふたつの課題でほぼ等しいことが報告されている(Stanton, Thomas, & Brito, 1984)。同様に、内側中隔(Hepler, Wenk, Cribbs, Olton, & Coyle, 1985)や、外側中隔(Rawlins & Olton, 1982)、嗅内皮質(Scheff

¹ 本実験を実施するにあたり渡辺明男君と大久保雅彦君の協力を得ました。記して感謝いたします。

& Cotman, 1977), 海馬 CA 3 (Handelmann & Olton, 1981; Handelmann, Olton, O'Donohue, Beinfeld, Jacobowitz, & Cummins, 1983) の損傷によって DNMTS 反応の正選択率が低下することが明らかになっている。ただしこれらの報告では, 見本走行と選択走行の間に遅延時間を挿入しない事態で, 損傷手術後の再学習の成績が偽損傷群と比べて劣ることを示しただけであり, 正選択率の低下が作業記憶の障害にもとづく結論づけることは難しい。なぜなら, 遅延時間が短い場合には作業記憶に依存する程度が減弱し, 参照記憶のみによって課題解決が可能と考えられるからである。そこで本実験では, DMTS と DNMTS の両課題で見本走行と選択走行の間に明瞭な遅延時間を挿入しそこでの正選択に大脳辺縁系がどのように関与しているのかを, これまでに記憶への関与が示唆されてきた海馬, 扁桃核, および尾状核に焦点を当てて検討することを目的とした。

実験 1

海馬を損傷すると, ラットが生得的に有している自発的交替行動の出現が阻害される (Douglas, 1975)。したがって, DNMTS 反応の遂行には自発的交替行動あるいは移行選択 (win-shift) 方略が有利に作用することから, カイニン酸投与による海馬 CA 3 の化学的破壊 (Handelmann & Olton, 1981; Handelmann et al., 1983) や嗅内皮質の電氣的破壊 (Salamone et al., 1984) による DNMTS 反応の低下は, 自発的交替行動の阻害を反映しているのか, 記憶そのものの障害を意味するのかが明確ではない。この点を検討するため, 移行選択方略により解決可能な DNMTS と反復選択 (win-stay) 方略により解決可能な DMTS のふたつの課題を用いて海馬損傷の効果を比較した。

方法 被験体: Wistar-Imamichi 系の雄ラット 39 匹を用いた。実験開始時において 8~13 週齢で, 平均体重は 322g であった。実験期間中は自由摂食時の体重の 80~85% を維持するように食餌制限を行ったが, 水は常に自由に得られるようにした。ラットは 12 時間ごとの明暗周期 (8:00~20:00 が明期) のもとで個別飼育し, 実験はすべて明期の前半に行った。

装置: 古川・岩崎 (1989) と同じ木製の廊下式 T 型迷路を用いた。迷路は, ギロチンドアによって出発箱 (12cm × 20cm) と選択箱 (12cm × 52cm), 左右の目標箱 (それぞれ 12cm × 60cm) に分かれ, 高さ 20cm の側壁で迷路全体を囲んだ。目標箱の先端には餌皿を設け, ここで報酬を与えた。照明は室内灯の他に選

択点上 1m の所に取り付けた 40W のランプで行い, 装置内の選択点における明るさは約 50lx であった。

手続き: 古川・岩崎 (1989) と同様に, 1 日 5 分間のハンドリングと 10 分間の装置内自由探索を 3 日間行った。装置内探索では, 左右の目標箱の餌皿に報酬用ペレットを満たしておいた。その後, 左右いずれかの目標箱への走行訓練を 1 日に左右 3 試行ずつ 5 日間行った。続いて, ラットを DMTS を行う群 (M 群) と DNMTS を行う群 (NM 群) に分けて, それぞれ習得訓練を行った。見本走行では, 左右いずれか一方の目標箱にのみ入れるようにし, ラットがその目標箱に入ると報酬としてペレット 1 個 (45mg) を与えた。その後ただちにラットを出発箱に戻し, 5 秒後に出発箱のギロチンドアを開けて選択走行に移った。選択走行では左右どちらの目標箱にも入れるが, DMTS 課題では見本走行で報酬を得た側と同じ側の目標箱を選択した場合を, DNMTS 課題では見本走行で入った目標箱と反対側の目標箱を選択した場合をそれぞれ正選択とした。両群とも誤選択の場合には, 報酬を与えずに約 10 秒間目標箱に留置した。見本走行と選択走行からなる試行を 1 日に 6 試行行い, 6 試行中 5 試行以上正選択である日が 5 日連続することを習得基準とした。習得基準達成後, 見本走行と選択走行の間に 5 秒, 20 秒, 80 秒, 320 秒, 1280 秒の遅延時間をランダムな順序で挿入し, 1 日に 5 秒遅延条件のみ 2 試行, 他の遅延条件は 1 試行ずつ, 合計 6 試行の遅延訓練を 10 日間行った。

その後 M 群と NM 群をさらに 2 群に分け, 一方の群 (M-HPC 群と NM-HPC 群) の背側海馬を破壊した。破壊部位は, Pellegrino, Pellegrino, & Cushman (1979) にしたがって決定した。脳の片側について前後 2 か所の計 4 か所 ($A-P=2.2$; $L=\pm 1.5$; $D-V=4.2$ および $A-P=3.2$; $L=\pm 2.5$; $D-V=4.0$) に 200m のステンレス製電極を刺入し, 2.0mA の直流電流を 20 秒間通電することによって電気破壊した。他方の群 (M-Sham 群と NM-Sham 群) は頭蓋に穴を開けたが電極の刺入は行わなかった。6 日間の回復期間の後, 再び遅延訓練と同じ手続きにしたがって 10 日間のテストを行った。実験終了後, 損傷部位の確認のための組織学的検索を行った。

結果 Fig. 1 に M-HPC 群と NM-HPC 群の損傷例を示した。損傷部位は両群ではほぼ等しく, 背側海馬のほぼ全域に損傷が及んでいた。

習得基準達成までの日数は, 5 日間の基準日を除いて M 群で平均 7.7 日 (標準偏差, 3.5 日), NM 群で 0.1 日 (0.2 日) であり, 群間で明らかな差が認められ, DMTS 反応のほうが習得が著しく困難であった。10 日間の遅延訓練における平均正選択率を Fig. 2 に

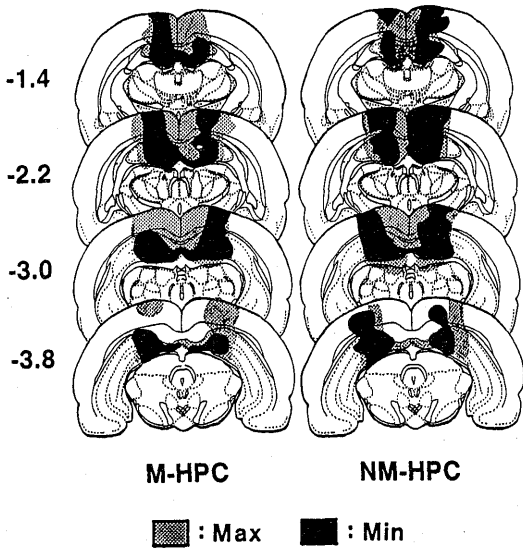


Fig. 1 Representation of maximal (stipped areas) and minimal (black areas) extents of hippocampal lesion at three cross-dimensional planes adapted from Pellegrino et al. (1979). M-HPC and NM-HPC indicate the groups which acquired delayed matching to sample and non-matching to sample response in T-maze respectively.

示した。遅延時間の延長にしたがって正選択率が低下し、さらにNM群よりもM群のほうがその程度が著しかった。分散分析の結果、課題($F = 13.31, df = 1/37, p < .01$)と遅延時間($F = 111.23, df = 4/148, p < .01$)の主効果、および交互作用($F = 2.86, df = 4/148, p < .05$)が有意であった。低下した正選択率が50%ランダムレベルと同程度であるかどうかを母分散が未知の場合のtテストで検討した結果、M群の1280秒遅延条件でのみ有意差がなかった。したがって、NM群では1280秒の遅延時間を挿入した場合でもある程度の記憶が保持されているが、M群では1280秒の遅延で完全な忘却が生じるといえる。

Fig.2に損傷後テストにおける正選択率を示した。海馬を損傷すると明らかに正選択率が低下するが、その程度はM群とNM群でほぼ等しかった。3要因分散分析を行ったところ、損傷条件($F = 117.58, df = 1/35, p < .01$)と遅延時間($F = 41.24, df = 4/140, p < .01$)の主効果、損傷条件遅延時間の交互作用($F = 10.92, df = 4/140, p < .01$)に有意差があった。ランダムレベルと差がなかったのは、両損傷群とも遅延時間が80~1280秒の3条件であった。

考察 NM群と比べてM群のほうが習得が困難で遅延時間の延長にともなう正選択率の低下も著しい

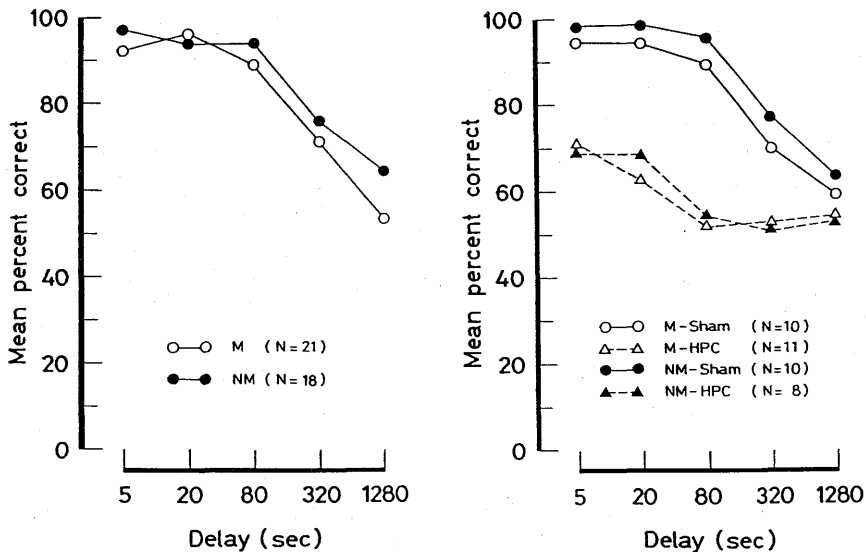


Fig. 2 Mean percent correct choices in delayed matching and non-matching to sample (M and NM) responses. Left panel shows the performance in delay training for 10 days. Right panel shows effects of hippocampal lesion on M and NM tasks.

という本実験の結果は、古川・岩崎(1989)および Stanton et al. (1984)とも一致している。このことは、DMTSではラットが生得的に持っている反応傾向が不利に作用するため、選択にあたって記憶に依存する程度が高く、結果として成績がDNMTSよりも劣ったものと考えられる。

損傷後テストで正選択率が遅延時間の延長ともなって低下したが、その程度はM群とNM群で同じであり、遅延訓練でみられた両課題の成績の差が消失した。もし海馬損傷がラットの生得的な反応方略を阻害したのであれば、移行選択方略に基づくDNMTSの成績だけが低下し、反復選択方略によるDMTSの成績には阻害効果は生じないと考えられる。しかしながら、得られた結果はDMTSとDNMTSで同じであったことから、正選択率の低下は自発的交替行動が阻害された結果ではなく、記憶の障害によるものであることが示唆される。ただし抗コリン薬のスコポラミンを投与した場合、DNMTSよりもDMTSのほうが成績の低下が著しかったという報告(古川・岩崎, 1989)を考えあわせると、これらの課題の遂行に必要な作業記憶に中隔—海馬コリン系のみが関与しているとはいえないことになる。

また海馬損傷群の遅延5秒と20秒の成績は、80秒以上の遅延時間での成績と異なって、M群、NM群とも50%レベルよりも高かったので、選択行動に必要な参照記憶が損なわれたと考えるよりも、作業記憶を担う部位が部分的に破壊されたと考えるほうが妥当であろう。また、データは示さなかったが、損傷後テストを10日間回復すると成績が回復する傾向があった。このように損傷後に成績が回復することはT型迷路でのDNMTSを指標として、Handelmann & Olton (1981), Handelmann et al. (1983), Kesslak & Gage (1986)らによっても報告されている。手術後の時間経過ともなう神経の可塑性がその基礎にあると考えられ、海馬ではその可塑性が高い(Milner & Roy, 1980)という。したがって、海馬損傷によって損なわれた作業記憶の保持能力は、神経の可塑性にともない回復すると考えられる。

実験 2

サルにDMTSを課した研究では、海馬と扁桃体の両方を損傷すると成績が損なわれるが、単独で損傷した場合には阻害が認められないことが報告されている(Mishkin, 1978; Mitchell, Channell, & Hall, 1985)。海馬のみを損傷した場合にはDMTSとDNMTSの両方の成績が明らかに阻害されたことか

ら(実験1)、実験2では扁桃体を単独で損傷してその効果を検討した。

方法 被験体: Wistar-Imamichi系の雄ラット35匹を用いた。実験開始時で10~12週齢、平均体重は357gであった。

手続き: 実験1と同じく、被験体をM群とNM群に分けた後、習得訓練と10日間の遅延訓練を行った。遅延訓練終了後、ラットを扁桃体損傷群(M-AMY群とNM-AMY群)と偽手術群(M-Sham群とNM-Sham群)に分け熱凝固破壊を行った。破壊部位は $A-P = -0.8$; $M-L = \pm 4.2$; $D-V = 9.8$ とし、RADIONICS社製リージョンジェネレーター(MODEL RFG-4)を用い、電極先端の組織に58℃の熱を1分間発生させて破壊を行った。Sham群は頭蓋に穴を開け電極を刺入したが通電はしなかった。6日の回復期の後、遅延訓練と同じ手続きに従って12日間の損傷後テストを行った。

結果 Fig.3に組織学的検索の結果を示した。損傷部位は群間でほぼ等しく、すべての被験体において扁桃体の外側と内側の両方の核が破壊されていた。

習得基準達成までの平均日数はM群で11.6日、NM群0.5日で、実験1と同じくDMTS反応の習得が著しく困難であった。遅延訓練の成績(Fig.4)は、分散分析の結果、課題($F = 58.94$, $df = 1/33$,

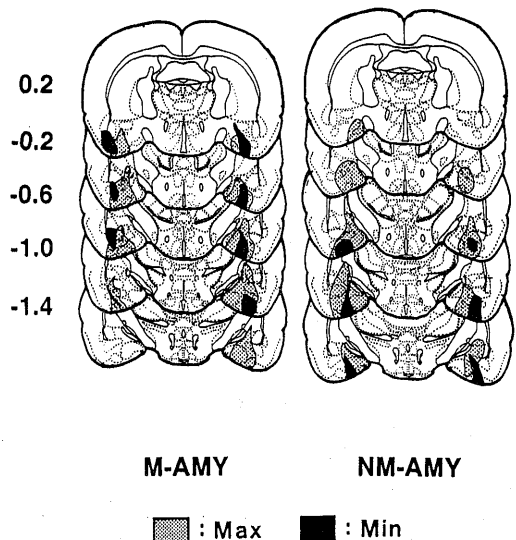


Fig. 3 Representation of maximal and minimal extents of amygdaloid lesion. M-AMY and NM-AMY indicate the groups which acquired delayed matching and non-matching to sample responses, respectively.

$p < .01$)と遅延時間 ($F = 65.63, df = 4/132, p < .01$)の主効果, 課題遅延時間の交互作用が有意であった ($F = 9.28, df = 4/132, p < .01$). NM群と比べてM群のほうが遅延による干渉効果を受けやすいことが再び認められ, M群では320秒の遅延条件下でランダムレベルにまで低下した. Fig.4に損傷後テストの正選択率を示した. 扁桃体の損傷はM群とNM群の成績にはまったく影響せず, 課題 ($F = 42.24, df = 1/31, p < .01$)と遅延時間 ($F = 81.82, df = 4/124, p < .01$)の主効果, および課題遅延時間の交互作用 ($F = 8.69, df = 4.124, p < .01$)のみが有意であった. M群とNM群の選択潜時には差がないことから, これらの課題の遂行に扁桃体はほとんど関与していないことが示唆される.

考察 DMTSとDNMTSの遂行に扁桃体損傷はまったく影響を及ぼさなかったことから, これらの課題の作業記憶と参照記憶に扁桃体は関与していないと考えるのが妥当であろう. 最近, 視覚と触覚刺激 (Raffaele & Olton, 1988), あるいは視覚と嗅覚刺激 (Sutherland & McDonald, 1990)を組み合わせた複合刺激によるDMTSとDNMTS反応が, 海馬損傷では阻害されるが扁桃体損傷では影響がないことが報告された. ラットを被験体とした場合, 餌を強化子

とした学習課題で扁桃体が阻害効果を持つという報告は少ない. このことは, 扁桃体は, 右か左かというような多肢選択場面での選択にはかかわっておらず, 電撃からの回避学習のようなGO/NO-GO型の行動のみを統制していると考えられ, 扁桃体は運動の始発に関与しているという可能性が示唆されている (Arnold, 1984). ただし, この可能性を検証するには, 明暗や位置を手がかりとした弁別回避/逃避学習が扁桃体損傷によって阻害されないという証拠が必要となるであろう. 実験2の結果に対してサルを被験体とした研究では, DMTS反応に海馬と扁桃体の両方が関与しているとされる. この結果の相違は用いた被験体の行動上の種差だけではなく, サルでは扁桃体基底内側核から海馬CA1への線維連絡があるもののラットではこれがない (Peinado-Monzano, 1988)という解剖学的差異にもとづくと考えられる.

実験 3

実験3では, 尾状核損傷がDMTS反応に及ぼす効果を検討する. 尾状核を損傷すると, 放射状迷路課題 (Masuda & Iwasaki, 1984) や明暗弁別課題

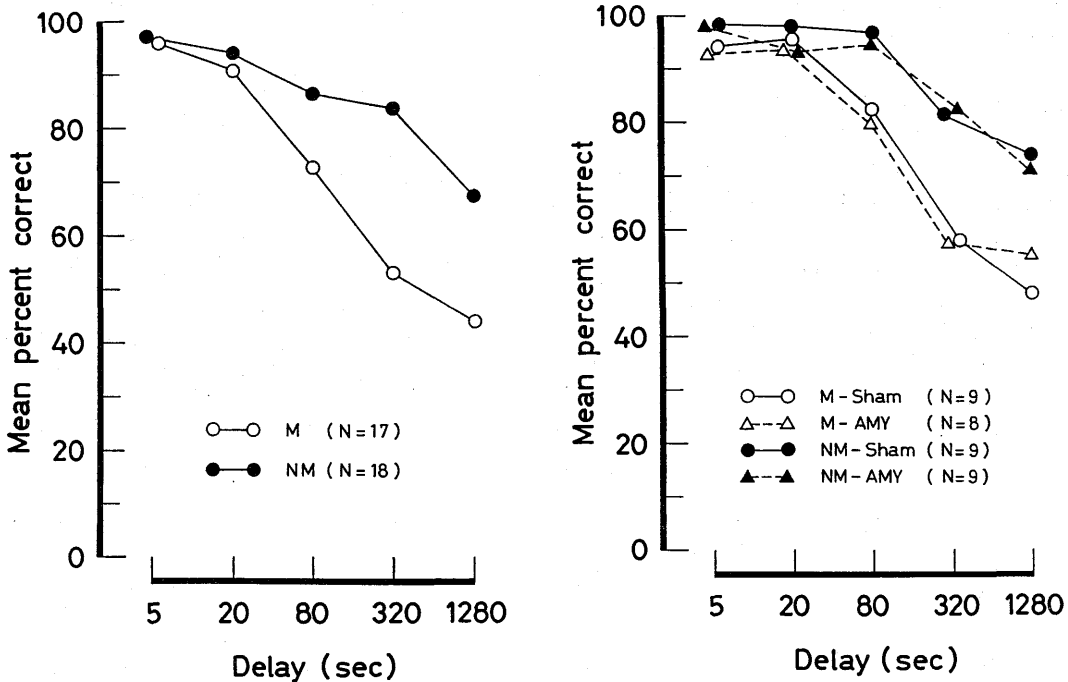


Fig. 4 Mean percent correct choices in delayed matching and non-matching to sample (M and NM) responses. Left panel shows the performance in delay training, and right panel shows effects of amygdaloid lesion on M and NM tasks.

(Mitchell et al., 1985)の成績が低下する。これらは課題解決に参照記憶のみを必要とすることから、尾状核は参照記憶に関与した部位であると考えられる。さらに、尾状核損傷による阻害効果を示した Masuda & Iwasaki (1984)の放射状迷路課題もすべてのアームを順次選択させるという手続きを用いており、作業記憶と参照記憶を明確に分離する課題ではなかった。そこで本実験では、尾状核がDMTS反応にどのように関与しているのか明らかにすることによって、参照記憶と作業記憶における尾状核の役割について検討する。実験1で海馬損傷による阻害効果がDMTSとDNMTSではほぼ同じ程度でみられたため、実験3ではDMTSのみを用いて損傷の効果を調べた。また尾状核の損傷部位によって行動的な効果が異なる(Masuda & Iwasaki, 1984)とされるので、本実験では放射状迷路課題の阻害効果が強かった尾状核前部とそれが弱かった尾状核後部を損傷して作業記憶と参照記憶に及ぼす機能を検討した。

方法 被験体：Wistar-Imamichi系の雄ラット43匹を用いた。実験開始時に10~12週齢で平均体重は377gであった。

手続き：実験1と同様に、予備訓練に続いてDMTS反応の習得訓練と10日間の遅延訓練を行った後、尾状核前部損傷群(Anterior群)、尾状核後部損傷群(Posterior群)、偽損傷群(Sham群)の3群に分け、尾状核の前部(A-P=8.4; M-L=±2.0; D-V=4.5)または後部(A-P=6.6; M-L=±4.0; D-V=5.0)を電気凝固破壊した。Sham群はAnterior群と同じ部位の頭蓋に穴を開けたが、電極の刺入は行わなかった。手術後1週間の回復期をおき、遅延訓練と同じ手続きで12日間のテストを行った。

結果 組織学的検索の結果(Fig.5), Anterior群のうち損傷が中隔まで及んでいる被験体があったので、これらのラットを尾状核前部+中隔損傷群(Anterior+Septum群)として独立させた。したがって、Anterior群、Anterior+Septum群、Posterior群、Sham群の4群となった。

DMTS反応の習得日数は平均14.9日であった。遅延訓練の成績は遅延時間の延長とともに低下し(Fig.6), 遅延時間の主効果が認められた($F=100.14$, $df=4/168$, $p<.01$)。損傷後テストの成績をFig.6に示した。尾状核後部の損傷はDMTS

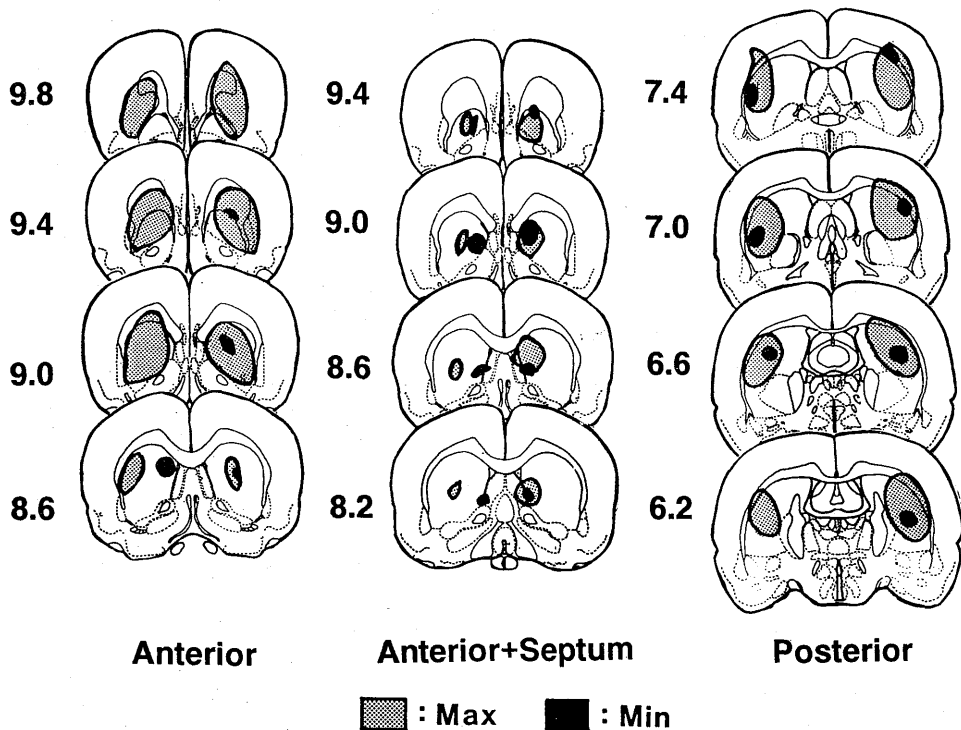


Fig. 5 Representation of maximal and minimal extents of anterior caudate, anterior caudate-plus-septal, and posterior caudate lesions.

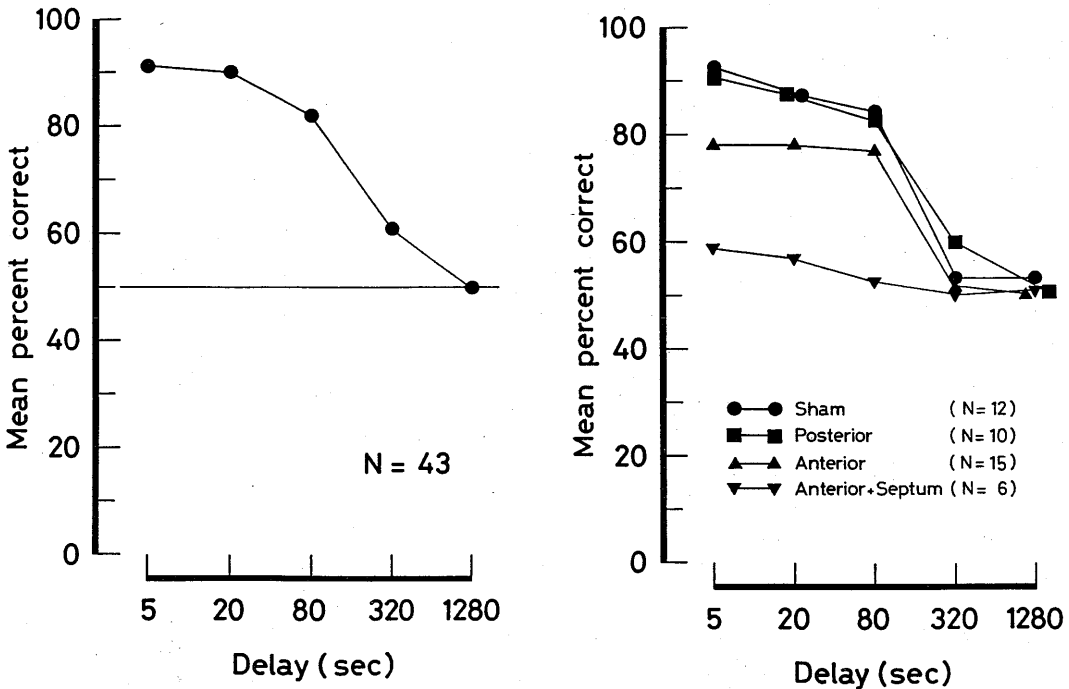


Fig. 6 Mean percent correct choices in delayed matching to sample (M) response. Left panel shows the performance in delay training, and right panel shows effects of posterior caudate, anterior caudate, and anterior caudate-plus-septal lesions on M task.

に影響しないが，損傷が前部になると5～80秒の遅延時間の成績がやや低下する傾向を示した。ただし，損傷が中隔にまで及んでいた場合には，遅延時間の長さにかかわらず統計的にランダムな選択を示した。損傷条件遅延時間の2要因分散分析によって4群間の成績を比較した結果，損傷条件($F = 12.23$, $df = 3/39$, $p < .01$)と遅延時間($F = 45.18$, $df = 4/156$, $p < .01$)の主効果が認められ，交互作用($F = 3.08$, $df = 12/156$, $p < .01$)も有意であった。Anterior群とPosterior群をSham群と比較した結果，Sham群とPosterior群の間には差がなかったが，Sham群とAnterior群の間では損傷条件に有意な差が認められた($F = 4.91$, $df = 1/25$, $p < .05$)。また，これら3群とも遅延時間が320秒になると成績がランダムレベルにまで低下した。被験体ごとに損傷範囲を調べて，遅延時間5～80秒の3条件を合わせた平均正選択率と脳地図のA-P軸における損傷範囲の中心点との相関($r = -0.29$)，正選択率と積分によって求めた損傷容積の近似値との相関($r = 0.35$)も，いずれも統計的に有意ではなかった。

考察 実験3の結果から，尾状核後部の損傷はDMTS反応には影響を持たないが，損傷が前部にあ

る場合には比較的短い遅延条件下で正選択率を明らかに低下させること，さらにはStanton et al. (1984)と同様に中隔に損傷が加わると遅延時間の長さにかかわらず正選択率は50%ランダムレベルにまで低下し，DMTS反応の遂行そのものが阻害されることが認められた。中隔に損傷が及ぶと，遅延時間の長さにかかわらず選択がランダムになったことは，参照記憶の保持に中隔が関与していることが示唆される。中隔が無傷で残っていれば，尾状核前部の損傷による阻害効果は遅延時間が5～80秒という比較的短い条件下でしか観察できず，阻害の程度も遅延時間の長さに関係なくほぼ一定であった。これを実験1における海馬損傷の阻害効果と比較すると，尾状核損傷の効果はかなり弱いものといえる。

放射状迷路における餌取り行動を指標とした場合，Masuda & Iwasaki (1984)やWinocur (1980)では尾状核損傷の効果が認められているが，同じ放射状迷路課題の習得(Packard, Hirsh, & White, 1989; Packard & White, 1990)や保持(Colombo, Davis, & Volpe, 1989; Cook & Kesner, 1988)でも阻害効果は得られないとする報告もある。さらに，装置内探索のときに迷路内で餌を食べた条件では阻害が生じる

が、餌を与えられずに探索を行った条件では阻害が見られないとする報告もある(Packard, Winocur, & White, 1992). 尾状核損傷の効果は一時的なものであると考える研究者(Packard et al., 1992; Winocur, 1980)もいることを考えあわせると、尾状核が作業記憶や参照記憶そのものの保持に関与していると考えられるよりも、課題解決場面における反応傾向といった非認知的な要因に影響したものと考えるほうが妥当であろう。

要約

本研究は、T型迷路におけるラットの遅延見本合わせ(DMTS)と非見本合わせ(DNMTS)反応に及ぼす大脳辺縁系の役割を、海馬、扁桃核、尾状核に焦点をあてて検討した。実験の結果、DMTSとDNMTS反応の正選択率は、扁桃核損傷(実験2)ではまったく影響がなかったものの、背側海馬損傷(実験1)では著しい阻害効果が認められた。一方、尾状核損傷では(実験3)、損傷が後部にある場合には何の影響も生じないが、前部が損傷されると、遅延時間が比較的短い条件下でわずかな阻害効果がみられた。また、損傷が中隔に及んだ場合(実験3)には、遅延時間の長さにかかわらず正選択率がランダムレベルとなった。以上の結果から、DMTSとDNMTSを遂行するのに必要な作業記憶は主として海馬が、参照記憶は主として中隔が担っていることが示唆された。

引用文献

- Arnold, M.B. 1984 *Memory and the brain*. Lawrence Erlbaum Associates; London.
- Colombo, P.J., Davis, H.P., & Volpe, B.T. 1989 Allocentric spatial and tactile memory impairments in rats with dorsal caudate nucleus lesions are affected by preoperative training. *Behavioral Neuroscience*, **103**, 1242-1250.
- Cook, D. & Kesner, R.P. 1988 Caudate nucleus and memory for egocentric localization. *Behavioral and Neural Biology*, **49**, 332-343.
- Douglas, R.J. 1975 The development of hippocampal functions: Implications for theory and for therapy. In R.L. Isaacson & K.H. Pribram (Eds.), *The Hippocampus*. Vol.2 New York; Prentice-Hall Press. Pp.327-361.
- 古川 聡・岩崎庸男 1988 ラットの作業記憶研究の最近の動向 筑波大学心理学研究 **10**, 79-89.
- 古川 聡・岩崎庸男 1989 ラットの遅延見本合わせおよび非見本合わせ反応に及ぼす scopolamine の効果 薬物・精神・行動, **9**, 273-280.
- Handelmann, G.E. & Olton, D.S. 1981 Recovery of function after neurotoxic damage to the hippocampal CA3 region: Importance of postoperative recovery interval and task experience. *Behavioral and Neural Biology*, **33**, 453-464.
- Handelmann, G.E., Olton, D.S., O'Donohue, T., Beinfeld, M.C., Jacobowitz, D.M., & Cummins, C.J. 1983 Effects of time and experience on hippocampal neurochemistry after damage to the CA3 subfield. *Pharmacology Biochemistry and Behavior*, **18**, 551-561.
- Hepler, D.J., Wenk, G.L., Cribbs, B.L., Olton, D.S., Coyle, J.T. 1985 Memory impairments following basal forebrain lesions. *Brain Research*, **346**, 8-14.
- Kesslak, J.P. & Gage, F.H. 1986 Recovery of spatial alternation deficits following selective hippocampal destruction with kainic acid. *Behavioral Neuroscience*, **100**, 280-283.
- Masuda, Y. & Iwasaki, T. 1984 Effects of caudate nucleus lesions on radial arm maze behavior in rats. *Japanese Psychological Research*, **26**, 42-49.
- Milner, T. & Loy, R. 1980 A delayed sprouting response to partial hippocampal deafferentation: Time course of sympathetic innervation following fimbrial lesion. *Brain Research*, **197**, 339-379.
- Mishkin, M. 1978 Memory in monkeys severely impaired by combined but not by separate removal of amygdala and hippocampus. *Nature*, **273**, 297-298.
- Mitchell, J.A., Channell, S., & Hall, G. 1985 Response-reinforcer associations after caudate-putamen lesions in the rat: Spatial discrimination and overshadowing-potential effect in instrumental learning. *Behavioral Neuroscience*, **99**, 1074-1088.
- Packard, M.G., Hirsh, R., & White, N.M. 1989 Differential effects of fornix and caudate nucleus lesions on two radial maze tasks: Evidence for multiple memory systems. *Journal of Neuroscience*, **9**, 1465-1472.
- Packard, M.G. & White, N.M. 1990 Lesions of the caudate nucleus selectively impair acquisition of "reference memory" in the radial maze. *Behavioral and Neural Biology*, **53**, 39-50.
- Packard, M.G., Winocur, G., White, N.M. 1992 The caudate nucleus and acquisition of win-shift ra-

- dial-maze behavior: Effect of exposure to the reinforcer during maze adaptation. *Psychobiology*, **20**, 127-132.
- Peinado-Monzano, A. 1988 Effects of bilateral lesions of the central and lateral amygdala on free operant successive discrimination. *Behavioral Brain Research*, **29**, 61-71.
- Pellegrino, L.J., Pellegrino, A.S., & Cushman, A.G. 1979 *A Stereotaxic Atlas of the Rat Brain* (2nd ed.) New York: Plenum Press.
- Price, J.L., Russchen, F.T., & Amaral, D.G. 1987 The limbic region. II: The amygdaloid complex. In A.Björklund, T. Hokfeld, & L.W. Swanson (Eds.), *Handbook of Chemical Neuroanatomy. Vol.5.* Amsterdam: Elsevier. Pp.279-388.
- Raffaele, K.C. & Olton, D.S. 1988 Hippocampal and amygdaloid involvement in working memory for nonspatial stimuli. *Behavioral Neuroscience*, **102**, 349-355.
- Rawlins, J.N.P. & Olton, D.S. 1982 The septo-hippocampal system and cognitive mapping. *Behavioural Brain Research*, **5**, 331-358.
- Salamone, J.D., Beart, P.M., Alpert, J.E., & Iversen, S.D. 1984 Impairment in T-maze reinforced alternation performance following nucleus basalis magnocellularis lesions in rats. *Behavioral Brain Research*, **13**, 63-70.
- Scheff, S.W. & Cotman, C.W. 1977 Recovery of spontaneous alternation following lesions of the entorhinal cortex in adult rats: Possible correlation to axon sprouting. *Behavioral Biology*, **21**, 286-293.
- Stanton, M.E., Thomas, G.J., & Brito, G.N.O. 1984 Posterodorsal septal lesions impair performance on both shift and stay working memory tasks. *Behavioral Neuroscience*, **98**, 405-415.
- Sutherland, R.J. & McDonald, R.J. 1990 Hippocampus, amygdala, and memory deficits in rats. *Behavioral Brain Research*, **37**, 57-79.
- Winocur, G. 1980 The hippocampus and cue utilization. *Physiological Psychology*, **8**, 280-288.