

DA  
2753  
2001  
HG

# 嗅周皮質の記憶機能に関する生理心理学的研究

2001 年度 筑波大学博士論文

安部 博史

寄贈  
安部博史氏

02006834

## 目 次

第1章 序論 .....	1
第1節 嗅周皮質の神経解剖学的特徴 .....	2
1. 嗅周皮質の位置 .....	2
2. 嗅周皮質の遠心性・求心性線維連絡 .....	4
第2節 嗅周皮質ニューロンの記憶に関連する生理学的特徴 .....	7
1. 嗅周皮質ニューロンの記憶に関連する 電気生理学的特徴 .....	7
2. 嗅周皮質ニューロンの記憶に関連する <i>c-fos</i> 発現の特徴 .....	9
3. 嗅周皮質ニューロンの記憶に関連する 薬理生理学的特徴 .....	9
第3節 学習・記憶における嗅周皮質の役割 .....	11
1. 物体の記憶 .....	11
2. 空間的記憶 .....	15
第2章 本研究の目的と一般的方法 .....	19
第1節 目的 .....	19
第2節 一般的方法 .....	22

第3章 物体または空間位置再認記憶における嗅周皮質の役割 ……25

第1節 物体または空間位置を手がかりとする再認記憶課題の遂行  
に及ぼす嗅周皮質及び海馬損傷の効果 ……26

1. 物体を手がかりとする遅延非見本あわせ課題の遂行に及ぼす  
嗅周皮質及び海馬損傷の効果 (実験1) ……26
2. 物体または空間位置を手がかりとする自発的再認記憶課題の  
遂行に及ぼす嗅周皮質及び海馬損傷の効果 (実験2) ……41

第2節 第3章の総合的考察 ……54

第4章 物体または空間位置弁別における嗅周皮質の役割 ……56

第1節 物体または空間位置を手がかりとする弁別課題の遂行に  
及ぼす嗅周皮質及び海馬損傷の効果 ……57

1. 2物体対または2アーム対の弁別課題の遂行に及ぼす  
嗅周皮質及び海馬損傷の効果 (実験3) ……58
2. 2物体対または1物体対の弁別課題の遂行に及ぼす  
嗅周皮質及びTE野損傷の効果 (実験4) ……73
3. モリス型水迷路課題の遂行に及ぼす嗅周皮質及び海馬損傷  
の効果 (実験5) ……88

第2節 第4章の総合的考察 ……98

第5章	物体についての記憶における嗅周皮質内NMDA型グルタミン酸系及びムスカリン性アセチルコリン系の役割	100
第1節	物体再認記憶課題の遂行に及ぼす嗅周皮質NMDA型グルタミン酸及びムスカリン性アセチルコリンレセプター遮断の効果	102
1.	自発的物体再認記憶課題の遂行に及ぼす嗅周皮質NMDA型グルタミン酸及びムスカリン性アセチルコリンレセプター遮断の効果(実験6)	102
第2節	物体弁別課題の遂行に及ぼす嗅周皮質NMDA型グルタミン酸及びムスカリン性アセチルコリンレセプター遮断の効果	109
1.	2物体対の弁別課題の遂行に及ぼす嗅周皮質NMDA型グルタミン酸及びムスカリン性アセチルコリンレセプター遮断の効果(実験7)	109
第3節	第5章の総合的考察	116
第6章	総合的考察及び今後の展望	117
第1節	総合的考察	117
第2節	今後の展望	119
1.	嗅周皮質の記憶機能	119
2.	嗅周皮質と海馬の機能的相互作用	127

要旨	.....	130
引用文献	.....	135
付録	.....	153
あとがき	.....	154

## 正誤表

1. 55頁下から2行目.

「物体および空間位置の再認記憶におい,」→「物体および空間位置の再認記憶において,」  
「て」の文字を挿入.

2. 59ページ. 方法の被験体.

「Long-Evans 系の雄ラット67匹を用いた」

↓

「Long-Evans 系の雄ラット57匹を用いた」

数を修正.

3. 59ページ. 方法の被験体.

「空間位置弁別課題では, それぞれ15, 7, 17匹を用いた.」

↓

「空間位置弁別課題では, それぞれ9, 10, 8匹を用いた.」

数を修正.

4. 153頁. AP5の正式名

「2-amino-5-phosphonopenanoic acid」

↓

「2-amino-5-phosphonopentanoic acid」

[t]の文字を追加.

# 第 1 章

## 序 論<sup>1</sup>

### はじめに

Scoville & Milner (1957) は、てんかん発作の治療として行われた両側側頭葉内側部の切除後に、患者が事実や出来事についての新しい記憶に障害を示すことを報告した。その後、このような記憶は宣言的（陳述的）記憶と呼ばれる記憶の範疇に分類され、側頭葉内側部に含まれている海馬（歯状回・CA1・CA2・CA3・海馬台複合）や扁桃体とそれらの周辺領域である嗅周皮質（perirhinal cortex）、嗅内皮質（entorhinal cortex）や後部海馬傍回（parahippocampal cortex）がこの記憶に重要な役割を果たしていると考えられた。当初、海馬や扁桃体がこの記憶の神経基盤として最も重視されてきたが、現在サルやラットを用いた動物実験により、嗅周皮質や嗅内皮質、後部海馬傍回などの周辺皮質の役割の重要性に注目が寄せられるようになってきている。なかでも、嗅周皮質の果たす記憶機能は、その特有の神経解剖学的、生理学的、行動学的特徴により、近年、特に注目を集めている。本章では、まず、サルとラットにおける嗅周皮質の神経解剖学的知見を概観した後、生理学的手法や、損傷法によって明らかにされている嗅周皮質の記憶機能について概観する。

---

<sup>1</sup> 本章の一部は、安部・岩崎（1998）として公刊された。

## 第1節 嗅周皮質の神経解剖学的特徴

### 1. 嗅周皮質の位置 (図1 参照)

サルやラットにおいて、嗅周皮質は Broadman の 35 野と 36 野より成る。サルの脳において、嗅周皮質は側頭葉の腹内側面に存在する嗅溝の吻尾の全長の外側に接している。35 野は、主として嗅溝の基底部や外側壁に位置する非顆粒皮質の細い帯状の領域である (Suzuki & Amaral, 1994a)。また、36 野は、35 野に対して外側に位置する顆粒皮質の太い帯状の領域であり、これより外側には、視覚連合野である下側頭皮質の TE 野が存在する。さらに、細胞構築学的事実や神経線維の結合様式に基づいて、Suzuki & Amaral (1994a) は、側頭極の内側の半分 (Von Bonin & Bailey, 1947 による TG 野) を 36 野の中に含めている。

ラットの嗅周皮質は、現在文献によって様々に異なり確定していない (Burwell, Caballero, Witter & Amaral, 1994; Paxinos & Watson, 1998; Swanson, 1992) が、例えば Burwell, Witter & Amaral (1995) は、脳の外側表面に存在する嗅溝の尾部とこれに対して背側に存在する領域を嗅周皮質としている。サルの場合と同様に、腹側では嗅内皮質と接しており、背側では、側頭連合野である TE 野と接している。嗅周皮質の尾部は、サルにおいては後部海馬傍回 (TH 野・TF 野; Von Bonin & Bailey, 1947) と接しており、ラットにおいてはそれと類似の神経線維の投射様式をもつ嗅後皮質 (postrhinal cortex) と接している。



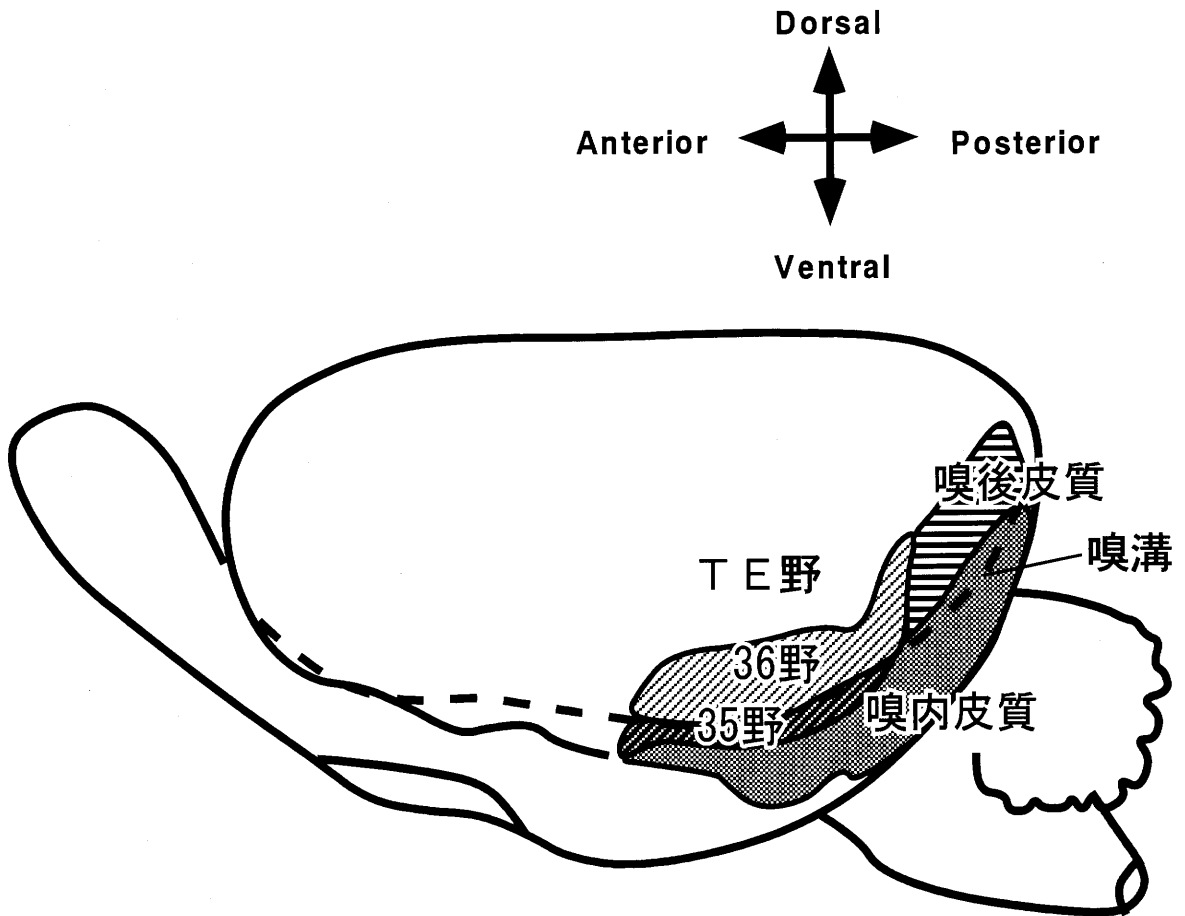


図1. 嗅周皮質 (35野, 36野), 嗅内皮質, 嗅後皮質間の境界を示すラットの脳の外側面図.

## 2. 嗅周皮質の遠心性・求心性神経線維連絡

サルにおいては、嗅周皮質が海馬や扁桃体だけでなく、大脳新皮質の様々な領域と密接かつ相互な線維連絡をもっていることが明らかにされている (Suzuki & Amaral, 1994a, 1994b). 一方、ラットの嗅周皮質についての神経解剖学的知見はいまだ少ないが、最近、サルと同様の線維連絡の様式が存在することが報告されるようになってきている (Burwell et al., 1995; Deacon, Eichenbaum, Rosenberg & Eckmann, 1983; Naber, Caballerobleda, Jorritsmabyham & Witter, 1997).

サルとラットの嗅周皮質における神経線維の投射様式を整理してみると、記憶機能と関連して注目すべき特徴を二つ挙げる事ができる。それは、嗅周皮質が、①大脳新皮質の様々な領域から線維入力を受けていること、②嗅内皮質を介して海馬と相互な線維連絡を持つことである。

嗅周皮質への皮質性入力は、視覚、体性感覚、聴覚、嗅覚などの様々な感覚様相を扱う各感覚野や連合皮質からのものである (Burwell et al., 1995; Suzuki & Amaral, 1994a; Van Hoesen & Pandya, 1975). サルにおいては、特に下部側頭領域を構成している視覚連合野の TE 野と吻側 TEO 野からの入力が顕著である (Saleem & Tanaka, 1996; Suzuki & Amaral, 1994a). サルにおいては 1 次視覚野から嗅周皮質に至るまでの視覚情報の流れを示唆する詳細な神経解剖学および電気生理学的検討が行われてきた。この経路は腹側視覚経路と呼ばれ、視対象の情報処理に関連し、尾側の 1 次視覚野から吻側の TEO 野、TE 野、嗅周皮質へ向かって、単純な線分の検出から、特徴抽出、より統合的な情報処理が

行われていく (Gross, 1973) と考えられている。ラットでは視覚関連領域から嗅周皮質への入力サルに比べると弱く、体性感覚野、聴覚野、嗅覚野などから等しい入力を受けている (Burwell et al., 1995) ものの、近年サルの腹側視覚系路に相当すると思われる皮質間の線維連絡が報告されている (Coogan & Burkhalter, 1993; Tees, 1999)。これらの知見は、嗅周皮質が視対象情報の高次処理に密接に関与することを支持している。

嗅周皮質・海馬間の神経線維連絡を調べた研究では、嗅周皮質が海馬と直接、および嗅内皮質を介し間接的に線維連絡を持つことが明らかにされている (Deacon et al., 1983; Germroth, Schwerdtfeger & Buhl, 1989; Kosel, Van Hoesen & Rosene, 1983; Liu & Bilkey, 1996, 1997; Suzuki & Amaral, 1990; Witter & Groenewegen, 1984; Witter, Van Hoesen & Amaral, 1989; Yukie, 2000)。Insausti, Amaral & Cowan (1987) は、逆行性標識法を用いて、マカク・サルの嗅内皮質に対する皮質入力の全範囲を決定した。そこで彼等は、嗅周皮質と、後部海馬傍回 (TF 野・TH 野) から嗅内皮質への入力が、嗅内皮質への全皮質入力の約 3 分の 2 を占めていることを示した。また、嗅内皮質と、嗅周皮質・後部海馬傍回間の投射関係が相互的であり、かつ、嗅内皮質内において、嗅周皮質と後部海馬傍回のそれぞれと連絡している領域が互いに異なっていることも明らかにされている (Suzuki & Amaral, 1994b)。ラットにおいても、嗅周皮質は主に嗅内皮質外側部に、嗅後皮質は嗅内皮質内側部と連絡していることが報告されている (Naber et al., 1997)。ラットにおいて嗅内皮質内側部は、外側部よりも空間的情報処理に強く関与していることが示唆されている

(Ferbinteanu, Holsinger & McDonald, 1999) ことから、嗅内皮質内側部と密接な線維連絡をもつ嗅後皮質が、嗅周皮質よりも空間的な情報の処理に強く関与している可能性が示唆される。

以上の様に、嗅周皮質は新皮質からの様々な感覚情報を受け、海馬と情報をやり取りすることで学習・記憶機能を実現していることが推測される。嗅周皮質が視対象の記憶に関与することを示唆する線維連絡の他に、嗅周皮質は、空間的な情報処理に関与する後部海馬傍回（嗅後皮質）や海馬と密接な線維連絡を持つことや、頭頂皮質とも連絡していることから、嗅周皮質も空間属性の処理に何らかの関与をしている可能性がある。

## 第2節 嗅周皮質ニューロンの記憶に関連する生理学的特徴

### 1. 嗅周皮質ニューロンの記憶に関連する電気生理学的特徴

嗅周皮質が、様々な感覚野からの入力を受けているという神経解剖学的特徴と一致して、嗅周皮質のニューロンが、視覚、体性感覚、聴覚刺激またはその組み合わせに応答することが麻酔下のサルで報告されている (Desimone & Gross, 1979). また無麻酔下のサルにおいても、嗅周皮質ニューロンが下部側頭葉の TE 野のニューロンと同様の視覚反応特性を示すことが明らかにされている (Nakamura, Matsumoto, Mikami & Kubota, 1994). ラットにおいても、嗅周皮質に視覚刺激応答性のニューロンが存在していることが報告されている (Zhu, Brown & Aggleton, 1995a).

嗅周皮質ニューロンが持つこれらの感覚応答特性に加えて、記憶機能に直接関連していると考えられる応答特性を備えたニューロンも見出されている. 典型的には、これらのニューロンはより新奇な刺激に対して応答するという特性を持つ. さらに、このようなニューロンは、提示刺激が新奇性を失ってくるにつれて刺激選択的な反応を減弱させることがサルを用いた検討により明らかにされている (Fahy, Riches & Brown, 1993; Li, Miller & Desimone, 1993; Sobotka & Ringo, 1993). このような刺激の反復提示による応答性の減少 (反復抑制) は、最長 24 時間間隔の反復提示によっても生じることが示されている (Fahy et al., 1993). 同様の応答特性をもつニューロンは、麻酔下または無麻酔下のラットの嗅周皮質においても見出されている (Young, Otto, Fox & Eichenbaum, 1997; Zhu & Brown, 1995; Zhu et al., 1995a). さらに、ラットの嗅

周皮質において、長期増強(long-term potentiation)が生じる(Bilkey, 1996; Ziakopoulos, Tillett, Brown & Bashir, 1999) ことが報告されている。長期増強は、シナプスをインパルスがたびたび通るとそのシナプスをインパルスが通り易くなるという現象であり、記憶の生理学的基盤の一つと考えられている。このような応答特性をもつニューロンは、新奇刺激と以前に現われた刺激の弁別を要求する遅延非見本合わせ課題(再認記憶課題)の解決において中心的な役割を果たしていると推測される。一方、海馬においては、刺激の反復に応答するニューロンは少なく、あったとしても、嗅周皮質ニューロンと比較すると刺激提示から応答までの潜時が長く、その応答の持続時間が短いことが報告されている(Rolls, Cahusac, Feigenbaum & Miyashita, 1993; Xiang & Brown, 1998)。

空間的な情報処理への嗅周皮質の関与を吟味した電気生理学的検討は、極めて少ない。近年、ラットの嗅周皮質において、空間的位置をコードしていると考えられるニューロンの存在が報告されているが、海馬内の85-100%のニューロンがそのような空間的特徴を持つのに対して、嗅周皮質内ではほぼ30%のニューロンしかそのような空間的特徴をもたない。さらに、嗅周皮質ニューロンは、海馬ニューロンに比較すると、特定の位置に置かれたときにのみ発火するという「空間位置選択性」が低いことが報告されている(Burwell, Shapiro, O'Malley & Eichenbaum, 1998)。

このように嗅周皮質または海馬ニューロンの電気生理学的特徴は、嗅周皮質および海馬が物体または空間という対象に機能をある程度乖離させて関与していることを示唆している。嗅周皮質が、空間的な記憶にも関与している可能性があるとしても、海馬の関

与とはかなり異なっているであろうことが、電気生理学的検討の結果より示唆されている。

## 2. 嗅周皮質ニューロンの記憶に関連する *c-fos* 発現の特徴

嗅周皮質と海馬間の機能的乖離は、immediate early gene (IEG) を用いニューロン集団の活動を可視化する賦活研究によっても示唆されている。IEG である *c-fos* は、通常ニューロンが賦活されるときに発現する (Dragunow, 1996; Herdegen & Leah, 1998)。この手法により、ラットの嗅周皮質におけるニューロンは、既知の刺激よりも新奇な刺激に対してより賦活される (Zhu, Brown, McCabe & Aggleton, 1995b) ことが明らかになり、電気生理学的手法によって得られた知見と一致した。一方、海馬ニューロンはこのような特徴を示さなかった (Zhu et al., 1995b; Zhu, McCabe, Aggleton & Brown, 1996)。海馬や嗅後皮質ニューロンは、新しい環境や、既知物体が新しい配置で並べられた環境におかれたときに賦活されており、嗅周皮質ニューロンには、このような特徴が見られない (Hess, Lynch & Gall, 1995; Montero, 1997; Vann, Brown, Erichsen & Aggleton, 2000; Zhu, McCabe, Aggleton & Brown, 1997)。すなわち、*c-fos* を用いた検討では、嗅周皮質と海馬がそれぞれ物体または空間配置の再認記憶に機能を分化させて関与していることを示唆している。

## 3. 嗅周皮質ニューロンの記憶に関連する薬理生理学的特徴

嗅周皮質には *N*-methyl-D-aspartate (NMDA) 受容体結合部位 (Cotman, Monaghan, Ottersen & Storm-Mathisen, 1987; Monaghan

& Cotman, 1985) や, コリンアセチルトランスフェラーゼ mRNA 含有細胞 (Lauterborn, Isackson, Montalvo & Gall, 1993) および, 免疫組織化学的手法により同定されたコリン性終末 (Eckenstein, Baughman & Quinn, 1988) が存在することが知られている. 一方, 脳内 NMDA 型グルタミン酸系およびアセチルコリン系が記憶において重要な役割を果たしていることが知られている (Steckler, Sahgal, Aggleton & Drinkenburg, 1998). これらのことを合わせ考えると, 嗅周皮質内の NMDA 型グルタミン酸系およびムスカリン性アセチルコリン系が記憶に重要な役割を果たしていることが予想される. 実際に, サルにおいて, 嗅周皮質内へのムスカリン性アセチルコリンレセプター遮断薬である scopolamine の投与が, 物体を手がかりとする遅延非見本合わせ課題の遂行を障害し, 海馬や TE 野への投与は同課題の遂行を障害しないことが明らかにされており (Tang, Mishkin & Aigner, 1997), 物体再認記憶には, 脳内の特に嗅周皮質におけるムスカリン性アセチルコリン系が重要な役割を果たしていることが示唆されている.

また, 記憶の生理学的基盤であると想定されている長期増強が, 嗅周皮質内において発現することは既に述べた. NMDA 型グルタミン酸レセプター遮断薬である D,L-2-amino-5-phosphonopentanoic acid (AP5) の投与がこの長期増強を阻害することが報告されている (Bilkey, 1996; Ziakopoulos et al., 1999). したがって, 嗅周皮質内 NMDA 型グルタミン酸系が記憶に重要な役割を果たしていることが予想される.



### 第3節 学習・記憶における嗅周皮質の役割

#### 1. 物体の記憶

**物体再認記憶** 海馬とその周辺領域が記憶に密接に関与していることはよく知られている。これらの領域が損傷されると、様々な種類の記憶障害が生ずるが、各記憶に海馬およびその周辺皮質がどのように関与しているかを明らかにしようとする試みは、主に動物実験を中心として展開されてきた。なかでも、物体を手がかりとする遅延非見本あわせ（物体 DNMS）課題の遂行に及ぼす各領域損傷の効果は、極めて有益な知見をもたらした。同課題では、動物は様々に異なる遅延間隔で提示された物体のうち、新奇なものを選択することが要求される。具体的には、まずサルに、一直線上に並んだ3つの穴のうち、中央の穴の上に置いた見本物体を提示する。その物体を移動して穴の中に入っている報酬を取らせ、一定の遅延時間後、見本物体およびそれとは異なる新奇物体をそれぞれ左右の穴の上におく。サルは新奇物体を選ぶと、その下に入っている報酬を得ることができる。この課題では、サルは見本物体の表象を利用して新奇な物体と見本物体を識別することが要求されるので、物体の再認記憶を評価する課題と考えられている。正常なサルは、この課題を速やかに習得し、そして数分の遅延間隔があっても高い正反応率を示す。さらに、この物体 DNMS 課題は、ヒトの記憶機能に対する脳損傷の効果を評価するのに特に感度のよいテストと考えられている (Squire, Zola-Morgan & Chen, 1988)。

サルやラットの海馬、扁桃体またはその周辺領域（嗅周皮質、

嗅内皮質、後部海馬傍回)を熱、電気、吸引によって損傷すると、物体 DNMS 課題の習得が、統制群よりも遅れることや、見本刺激の忘却が著しく促進されることが報告されてきた (Eacott, Gaffan & Murray, 1994; Gaffan, 1994; Meunier, Bachevalier, Mishkin & Murray, 1993; Mumby & Pinel, 1994; Murray & Mishkin, 1986; Suzuki, Zola-Morgan, Squire & Amaral, 1993; Zola-Morgan, Squire, Amaral & Suzuki, 1989a; Zola-Morgan, Squire, Clower & Rempel, 1993). しかし現在、イボテン酸の注入によるサル、海馬の扁桃体および海馬に限局した損傷では、物体 DNMS 課題において遂行障害が認められない (Murray & Mishkin, 1998; O'Boyle Jr., Murray & Mishkin, 1993) ことや、ラットにおいても物体 DNMS 課題において海馬と扁桃体の同時損傷群と統制群の遂行成績の間に、あまり差がないことが明らかにされている (Mumby, Wood & Pinel, 1992). 一方、海馬の周辺領域である嗅周皮質や後部海馬傍回に対して両側性の損傷をもつサルは、海馬のみを損傷されたサルよりも、物体 DNMS 課題においてより重い障害を示すことが明らかにされている (Gaffan & Murray, 1992; Murray & Mishkin, 1984; Zola-Morgan, et al., 1989a, 1993). サルにおいて、嗅内皮質や後部海馬傍回の単独損傷は、物体 DNMS 課題において遂行障害 (Meunier et al., 1993; Ramus, Zola-Morgan & Squire, 1994) をもたらしたとしても、嗅周皮質の単独損傷後の障害 (Malkova, Bachevalier, Mishkin & Saunders, 2001; Meunier et al., 1993) よりも極めて軽いことが報告されており、海馬の周辺皮質の中でも特に嗅周皮質が物体再認記憶に重要であると考えられている。ラットにおいても、海馬と扁桃体の同時損傷後に物体 DNMS 課題で

最も大きな障害を示した動物が、嗅内皮質や嗅周皮質に意図していない損傷を受けていたことが報告されている (Mumby et al., 1992). さらに、ラットの嗅周皮質と嗅内皮質を同時損傷した場合、統制群や、扁桃体損傷群、海馬と扁桃体の同時損傷群よりも、物体 DNMS 課題の遅延テストにおいて有意に成績が悪いことが報告されている (Mumby & Pinel, 1994). したがって、ラットにおいても物体 DNMS 課題の遂行に嗅周皮質が重要であることが予想される. さらに、物体再認記憶の評価課題の一つである自発的物体再認記憶課題では、嗅周皮質を含む側頭皮質損傷後に、遂行障害が現われる (Aggleton, Keen, Warburton & Bussey, 1997; Ennaceur & Aggleton, 1997; Ennaceur, Neave & Aggleton, 1996). ヒトにおいては、嗅周皮質を含む側頭葉内側部に損傷を持つ健忘症患者は、海馬のみに限局した損傷をもつ健忘症患者よりも、物体 DNMS 課題において、見本刺激の忘却が著しく速いことが報告されている (Buffalo, Reber & Squire, 1998). これらのことより、現在、ヒト、サルおよびラットという異なる種に渡って、嗅周皮質が最も物体再認記憶に重要な領域であることが予想されている.

サルにおいては、主に視覚刺激を用いて再認記憶課題における嗅周皮質損傷の効果についての研究が行われてきたが、同様の記憶障害は視覚に限るものではない. 例えば、サルにおいて嗅周皮質を含む損傷が物体の触覚情報についての再認記憶を障害する (Suzuki et al., 1993). ラットにおいても、嗅周皮質を含む損傷が物体の嗅覚情報についての再認記憶を障害することが報告されている (Otto & Eichenbaum, 1992). これらのことから、嗅周皮質が、物体に関する視覚情報のみでなく、様々なモダリティーに

ついでに再認記憶に關与することが予想される。

**物体弁別** 物体弁別課題では通常 2 つの物体を対提示し、選択すれば報酬を得ることのできる物体（正刺激）とそうではない物体（負刺激）とを、全試行を通じて弁別することが要求される。サルにおいて、嗅周皮質や後部海馬傍回、嗅内皮質、海馬などの損傷が、物体弁別を障害しない (Buffalo, Ramus, Clark, Teng, Squire & Zola, 1999) ことが報告されている。物体弁別にもっとも重要なのは、嗅周皮質や後部海馬傍回へ情報を送る視覚連合野であり、TE 野や TEO 野がそれに該当すると考えられている (Buffalo et al., 1999; 岩井・渡辺・鞆負, 1989)。

しかし近年サルにおいて、同時に弁別しなくてはならない物体の数を増やした視覚性物体弁別学習 (Buckley & Gaffan, 1997) や、新しい見えで提示された既知の物体の弁別や風景のなかで提示された既知の物体の弁別 (Buckley & Gaffan, 1998a) など、物体を正確に同定しなくてはならない条件下では、嗅周皮質損傷も物体弁別の遂行を障害することが明らかにされてきた。

ラットにおいても嗅周皮質の損傷は、物体弁別課題の習得およびその保持を障害しない (Bussey, Duck, Muir & Aggleton, 2000; Eacott, 1998; Machin & Eacott, 1999) ことが示されてきた。しかしながら近年、術前に課題を習得させ、術後にその再習得または保持テストを行う実験手続きでは、嗅周皮質損傷が物体弁別課題の遂行を障害することが明らかにされている (Kornecook, Anzarut & Pinel, 1999; Mumby & Glenn, 2000)。さらに、Eacott (1998) は、複雑で抽象的な模様を刺激として使用することができるコンピュ

一タ制御の装置を用いて、5 刺激対についての物体弁別課題を術前に習得させた。その結果、術後の再習得で障害がみられた。この 5 刺激対についての物体弁別における障害は、1 刺激対のみについての物体弁別における障害 (Mumby & Glenn, 2000) に比べ、重いように思われる。近年サルを用いた実験で明らかにされつつある (Buckley & Gaffan, 1997, 1998b) ように、ラットにおいても、嗅周皮質が正確な物体同定を必要とする課題において、重要な役割を果たしている可能性がある。

ところで、物体弁別課題に対する嗅周皮質損傷の効果を検討する研究において共通する問題点がある。それは、ラットにおいて嗅周皮質を損傷する場合、嗅周皮質の背側に隣接する TE 野に、手術手続き上不可避的に損傷が浸潤してしまうことである。サルにおいて、TE 野が各感覚情報の処理に関与していることや、物体弁別に重要であるという知見 (Buffalo et al., 1999; 岩井ら, 1989) を考慮すると、従来の嗅周皮質損傷ラットの課題遂行における障害に及ぼす TE 野損傷の影響を検討する必要がある。

## 2. 空間的記憶

ラットの空間的な記憶を評価する場合、放射状迷路、モリス型水迷路や T 字型迷路などが用いられてきた。そして全ての装置において、空間位置についての再認記憶と弁別を評価する課題を行うことができる。例えば、T 字型迷路において、常におなじアームで報酬が得られる手続きの課題であれば、空間位置の弁別を評価でき、前回侵入したアームとは異なるアームで報酬が得られる課題であれば、空間位置についての再認記憶を評価することがで

きる。海馬の損傷は、放射状迷路、モリス型水迷路、T字型迷路を用いた空間位置の再認記憶課題であれ、弁別課題であれその遂行を重篤に障害する(Eichenbaum, Otto & Cohen, 1994; Hunt, Kesner & Evans, 1994; Jarrard, 1993; Morris, Garrud, Rawlins & O'Keefe, 1982; Olton, Becker & Handelman, 1979; Peinando-Manzano, 1990)ことが報告されており、海馬が空間的な記憶に重要な役割を果たしていることが知られている。

**空間的位置についての再認記憶** Wiig & Bilkey (1994a) は、嗅周皮質を両側性に電気損傷されたラットが、T字型迷路を用いた位置を手がかりとする遅延非見本合わせ（位置 DNMS）課題の習得訓練を障害なく遂行するが、統制ラットと比較すると、遅延時間の延長に伴って急速に正反応率を減少させることを報告した。また、Nagahara, Otto & Gallagher (1995) は、嗅内皮質と嗅周皮質を同時損傷すると、モリス型水迷路を用いた位置 DNMS 課題の遂行が、遅延時間の延長に伴って障害されることを報告した。高架式放射状迷路を用いた検討では、嗅周皮質を電気またはイボテン酸によって損傷されたラットが、一般的な放射状迷路課題の手続きにおいて、既に選択済みでもはや餌が置かれていないアームに再び侵入してしまう割合を増加させる他、アームを刺激とする位置 DNMS 課題の遂行において、遅延の延長に伴い急速に正反応率を低下させる (Liu & Bilkey, 1998a, 1999)。また、嗅周皮質および嗅内皮質の一部の吸引損傷が、一般的な放射状迷路課題の手続きにおける遂行障害および、放射状迷路上での位置 DNMS 課題の遂行を長い遅延時間の試行においてのみ障害することが報

告されている (Otto, Wolf & Walsh, 1997). しかし, これらの実験で示された嗅周皮質損傷後の空間位置についての再認記憶障害は, 同皮質損傷後の物体についての再認記憶障害 (Mumby & Pinel, 1994; Otto & Eichenbaum, 1992) よりも軽いように思われる. また, 嗅周皮質が空間的な再認記憶に関与していると結論することに懐疑的な知見も存在している. 例えば, Ennaceur ら (1996) は, NMDA の局所注入によって嗅周皮質を損傷されたラットが, T字型迷路を用いた位置 DNMS 課題で障害を示さないことを報告している. さらに, 嗅周皮質と嗅内皮質, TE 野の同時損傷が, T字型迷路を用いた位置 DNMS 課題における遂行を障害しないことが報告されている (Aggleton et al., 1997).

**空間的位置についての弁別** Wiig & Bilkey (1994b) は, 嗅周皮質が両側性に電気損傷されたラットが, 統制群と比較すると, モリス型水迷路の習得訓練において, 隠されたプラットフォームにたどり着くまでの潜時が有意に長いことや, プローブ試行において, プラットフォームがおかれていた位置を横切る回数が有意に少ないことを報告している. また, 放射状迷路の特定の 1 つのアーム上で常に報酬が与えられるという課題において, 嗅周皮質を電気損傷されたラットは統制群よりも多くの試行数を習得までに要した (Liu & Bilkey, 1998a). このような知見に対して, モリス型水迷路課題において, 嗅周皮質損傷前に習得した逃避行動が術後にも保持されていること, およびあらたなプラットフォームの位置を用いた術後の逃避訓練において, 嗅周皮質損傷群と統制群の遂行の間に有意な差が見られないことが報告されている

(Mumby & Glenn, 2000). このような嗅周皮質損傷後の空間位置弁別障害の有無については、単純に損傷の方法やその範囲に原因を求めることができない。現在のところ、嗅周皮質が空間的な再認記憶や弁別に関与しているかどうかについて吟味した研究は少なく、かつ損傷の効果が一定していない。



## 第2章

### 本研究の目的と一般的方法

#### 第1節 目的

海馬とその周辺領域は、記憶に密接に関与していることがよく知られている。それらの領域の中でも特に嗅周皮質は、非空間的な様々な感覚モダリティについての再認記憶に密接に関与していることが損傷実験や電気生理学的研究によって明らかにされてきている (Suzuki, 1996)。また、それを支持するような神経解剖学的知見によれば、嗅周皮質が様々な感覚野や記憶に関連した領域と線維連絡を持つ (Burwell et al., 1995)。さらに、嗅周皮質は、空間的な記憶と密接な関係がある海馬や後部海馬傍回と線維連絡をもつことが明らかにされており (Burwell et al., 1995)、嗅周皮質の空間的な記憶への関与も示唆されている。しかし、空間的な再認記憶課題における嗅周皮質損傷の効果については未だ統一した見解がなく、嗅周皮質の空間的な記憶への関与を決定づけるに至っていない。そこで、第3章では、物体及び空間位置の再認記憶課題の遂行に及ぼす嗅周皮質損傷の効果、海馬損傷の効果と比較しながら検討することを目的とした。さらに、嗅周皮質は物体再認記憶に重要な役割を果たすことが知られているが、近年物体弁別への寄与の可能性が示唆されるようになってきている (Murray & Bussey, 1999)。しかしながら、空間位置弁別への関与は明らかにされていない。第4章では、物体及び空間位置の弁別課題の遂行に及ぼす嗅周皮質損傷の効果、海馬損傷の効果と比

較することで、物体または空間位置弁別における嗅周皮質の役割について検討する。さらに、物体についての記憶には、脳内の NMDA 型グルタミン酸系やムスカリン性アセチルコリン系が重要な役割を果たしていることが報告されている (Steckler et al., 1998)。したがって、特に嗅周皮質内の NMDA 型グルタミン酸系やムスカリン性アセチルコリン系が重要な役割を果たしていることが予想される。第 5 章では、物体再認記憶課題または物体弁別課題の遂行に及ぼす嗅周皮質内 NMDA 型グルタミン酸系またはムスカリン性アセチルコリン系遮断薬投与の効果について検討する。本論文の構成は図 2 に示した。

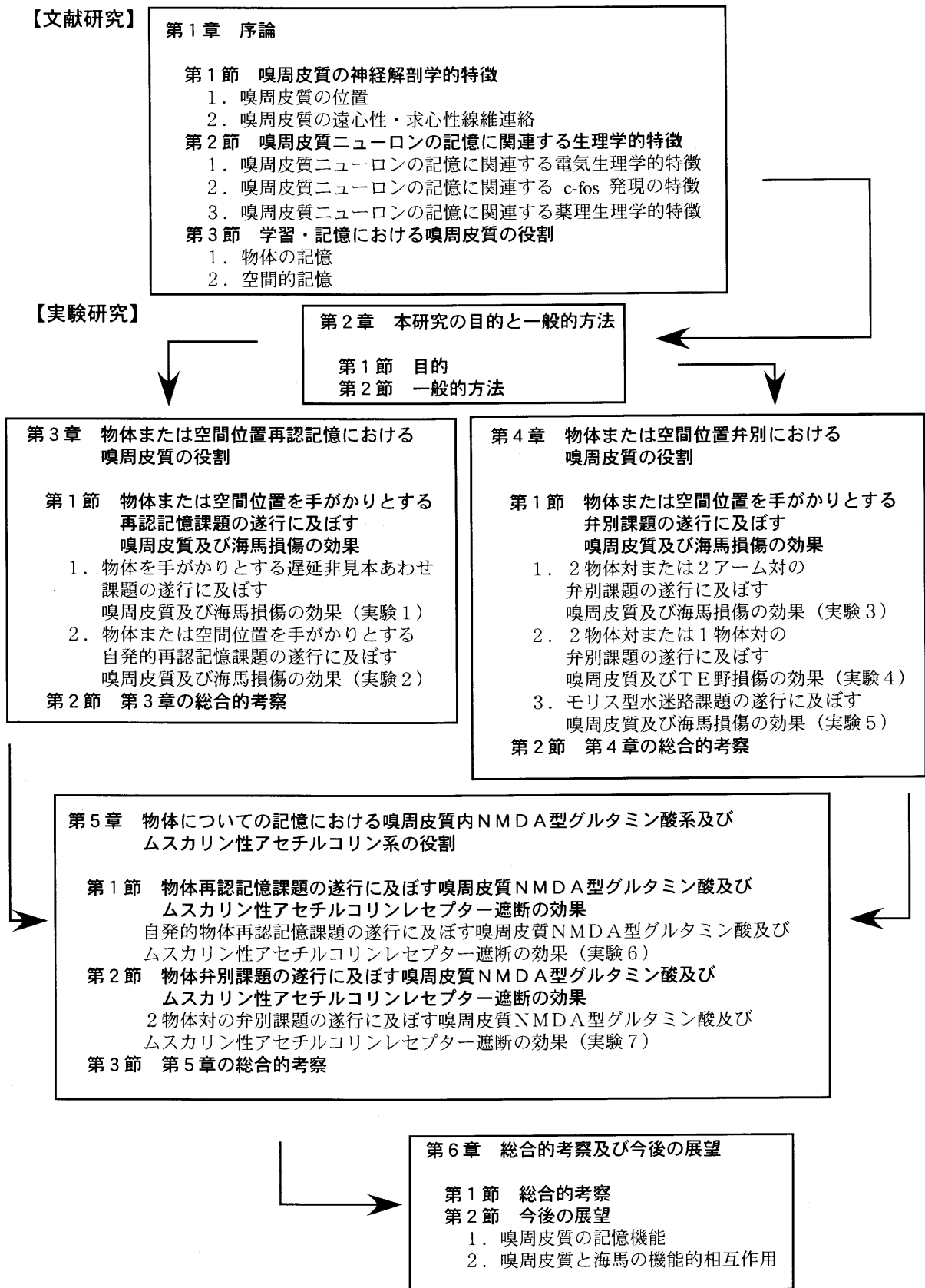


図2. 本論文の構成

## 第2節 一般的方法

**被験体** 全ての実験において、筑波大学心理学系動物実験棟において飼育されている実験経験のない Long-Evans 系雄ラットを被験体として用いた。実験開始時に 8~12 週齢、平均体重は約 200g であった。被験体は明期が 8 時から 20 時、暗期が 20 時から 8 時の飼育室内で飼育された。

**手術** 実験 1-5 における嗅周皮質、海馬、TE 野腹側部の損傷手術では、ラットを sodium pentobarbital (30~40 mg/kg, i.p.) で麻酔し、atropine sulfate (0.1 mg/kg, i.p.) を投与して、以下の通り損傷を行った。

嗅周皮質損傷には、ear bar に対して incisor bar を +5.0 mm に設定した状態で、AP +2.0, +3.4, +4.8 mm (from interaural line), LM  $\pm$ 5.0 mm の 6 点に lesion generator (Radionics 社製, Model RFG-4) の電極 (長さ 1.1 mm, 直径 0.7 mm) を矢状面より 16.5 度外側に傾けた状態で、AP +2.0, +3.4, +4.8 mm の頭蓋表面からそれぞれ 7.3, 7.5, 7.5 mm の深さに刺入し、熱凝固破壊 (53°, 40 s) を行った。嗅周皮質の存在部位と予定損傷域を図 3 に示した。

TE 野腹側部損傷には、頭蓋表面からの深さをそれぞれ 5.3, 5.5, 5.5 mm に変更したほかは嗅周皮質損傷と同様に行った。

海馬損傷には、ear bar に対して incisor bar を -3.3 mm に設定した状態で、AP -3.8 mm (from bregma), LM  $\pm$ 1.4,  $\pm$ 3.4 mm の 4 点に lesion generator の電極を垂直に刺入し、頭蓋表面からそれぞれ 4.0, 3.8 mm の深さで熱凝固破壊 (57°, 55 s) を行った。

**組織学的検索** 全ての実験について行動実験終了後、被験体を sodium pentobarbital (50 mg/kg, i.p.) で深麻酔し開胸した後、左心室より生理食塩水、続いて 10%ホルマリン溶液で灌流、固定し、脳を頭蓋から取

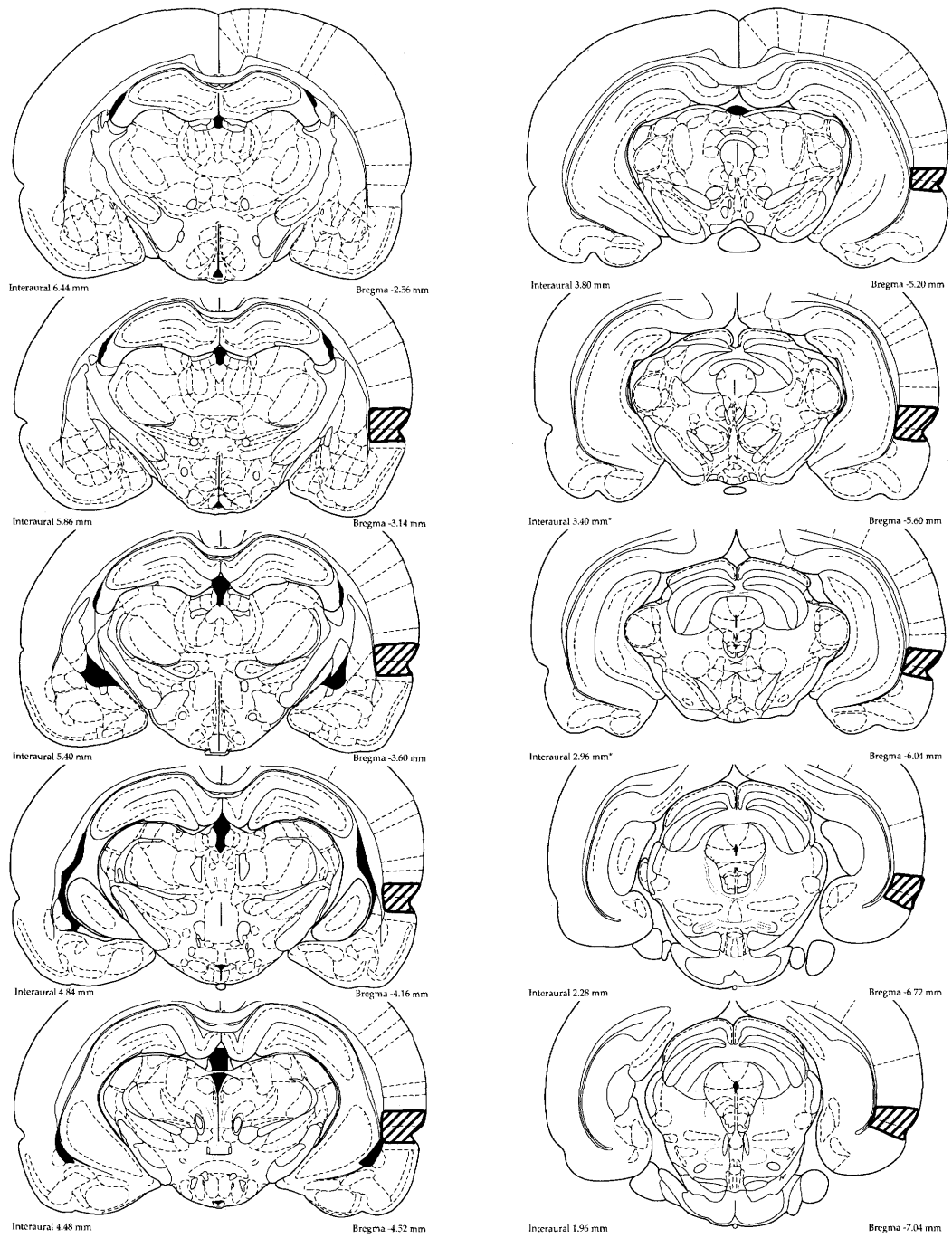


図3. 嗅周皮質の存在部位と予定損傷域（斜線部）。  
 冠状断面図は Paxinos & Watson (1998) による。  
 実際には損傷は両側に行った。

り出した。取り出した脳を約 24 時間 10%ホルマリン溶液に，その後 sucrose 20%溶液に約 48 時間浸漬した。厚さ 50  $\mu$ m の冠状切片を作成しクレシルバイオレットで Nissl 染色した後，実体顕微鏡下で損傷の程度を評価した。

## 第3章

### 物体または空間位置再認記憶における嗅周皮質の役割

サルにおいて嗅周皮質損傷後に物体 DNMS 課題の遂行が重篤に障害されることから、嗅周皮質が物体再認記憶に重要な役割を果たしていることが指摘されている (Malkova et al., 2001; Meunier et al., 1993). 嗅周皮質が、物体についての記憶に関与するというこの知見は、電気生理学的知見や、神経解剖学的知見より支持されている (Suzuki, 1996). 一方、近年、嗅周皮質が、海馬、嗅内皮質や頭頂皮質などと密接な神経線維連絡を持つ (Burwell et al., 1995) ことから、嗅周皮質が空間的な情報の処理や記憶にも関与している可能性がある。

実験 1 では、サルと同様に (Malkova et al., 2001; Meunier et al., 1993), ラットにおいても嗅周皮質が物体再認記憶に重要であるかどうかについて検討した。さらに、実験 2 では、嗅周皮質が空間的な再認記憶にも関与しているのかどうかについて、物体再認記憶に対する関与と比較しながら検討した。各検討では、ラットにおいて空間記憶との密接な関係が明らかにされている海馬 (O'Keefe & Nadel, 1978) の機能との比較を行った。

## 第1節 物体または空間位置を手がかりとする再認記憶課題における嗅 周皮質及び海馬損傷の効果

### 1. 物体を手がかりとする遅延非見本あわせ課題の遂行に及ぼす嗅周皮 質及び海馬損傷の効果（実験1）

#### 目的

サルにおいて、嗅周皮質が損傷されるとウイスコンシン式一般テスト装置（WGTA; Harlow, 1944）における物体 DNMS 課題の遂行が、遅延時間の延長にともなって障害される（Malkova et al., 2001; Meunier et al., 1993）ことから、嗅周皮質が物体再認記憶に重要な役割を果たしていると考えられている。ラットにおいても同様に、嗅周皮質損傷が物体再認記憶を障害するのかどうかについて、サルの WGTA を用いた物体 DNMS 課題によく似た課題と手続きを用いて検討した。

#### 方法

**被験体** Long-Evans 系雄ラット 17 匹のうち 5 匹を嗅周皮質損傷（PER）群、6 匹を海馬損傷（H）群、6 匹を無損傷統制（C）群とした。水と餌は、術後の回復期間には自由に摂取させたが、行動テスト中は餌を自由に摂取した場合の体重の 85～90% になるように餌の量を調節した。

**装置** Mumby's Box（Mumby, Pinel & Wood, 1990）を一部改良したシャトルボックスを用いた（図 4）。本装置は塩化ビニール製であり、1 つの出発箱とその両端に直線上に置かれた 2 つの目標箱よりなる。出発箱と目標箱の大きさは同じであり、長さ 20 cm で、幅 20 cm、壁面の高さが 40 cm、装置の底面の高さは床から 85 cm であった。出発箱と目標箱は、



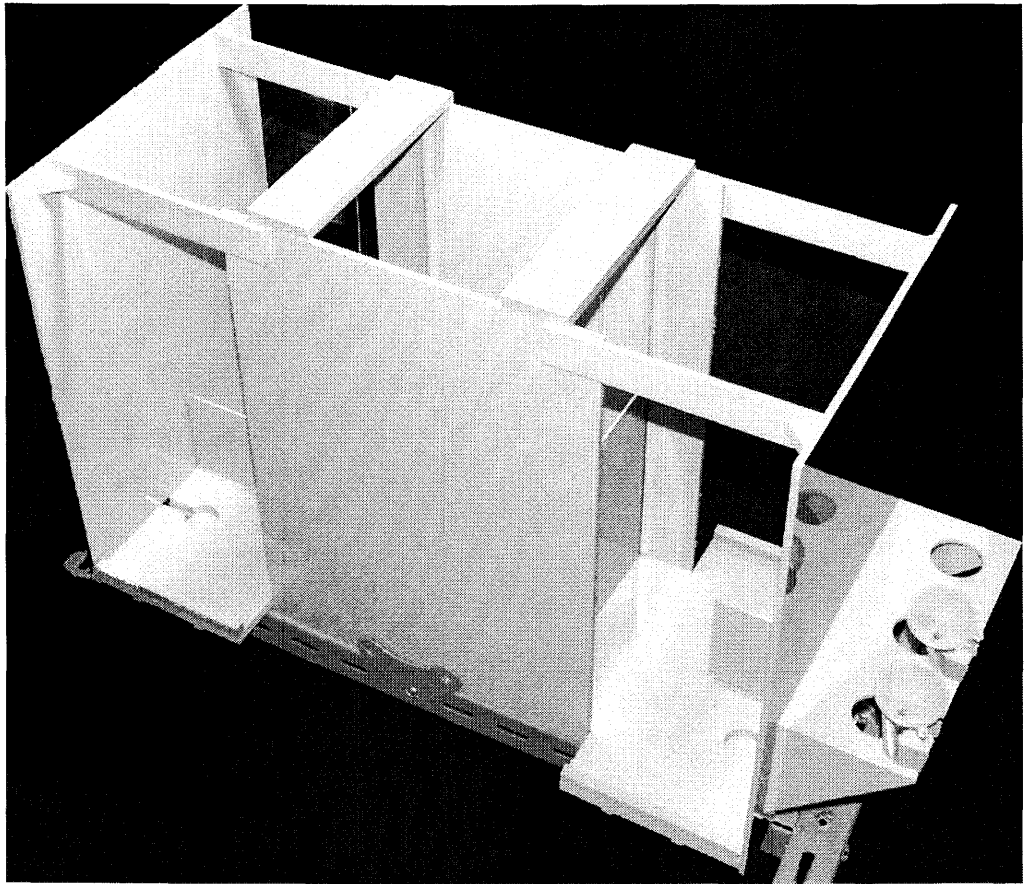


図4. 物体を手がかりとする遅延非見本あわせ課題  
において用いたシャトルボックス.

不透明なギロチンドアによって隔てられていた。また、目標箱には、直径 3.5 cm、深さ 2 cm の報酬皿が 2 つ設けられており、二つの報酬皿は、仕切り版 (9×9 cm) で仕切られていた。また報酬皿の中心は、仕切り板から 5 cm、端の壁から 4 cm 離れていた。目標箱の側面の一部には壁がなく、実験中に実験者が装置内に手を入れて速やかに物体を移動させることができるようになっていた。報酬用の餌ペレットは、装置外の漏斗とチューブを伝わって報酬皿に落とされた。刺激としては、色、形、材質が様々に異なる 250 の物体を用いた (図 5)。それぞれの物体は、報酬皿を十分に覆い隠すことのできる大きさであり、かつラットが容易に移動させることのできる軽い物であった。報酬用の餌は、ペレット 1 個 (45 mg, ニューロサイエンス, 東京) であった。

### 手続き

実験開始にあたり、まず全てのラットに 1 日 5 分間のハンドリングを 5 日間連続で行った。同時期から食餌制限を行い、餌を自由に摂取した場合の体重の 85%~90% に維持した。ハンドリング及び食餌制限開始の 3 日後から予備訓練を行った。

**弁別学習** 6 日間の装置内馴化及び走行訓練の後に、全てのラットが、1 日 25 試行からなる弁別セッションを 4 セッション経験した。この弁別セッションを行った理由は二つあった。まず、報酬皿の上を覆っている物体を移動させると報酬皿が現れることを教えること、そして、右または左の報酬皿に対する選好を消去することであった。

それぞれの被験体に対して、二つの物体を刺激として用いた。二つの物体のうち一つは常に正刺激 (S+) であり、報酬が与えられるが、もう一方の刺激 (S-) に対して報酬が与えられることはなかった。



図5. 物体を手がかりとする遅延非見本あわせ課題において用いた刺激の例.

セッションの開始にあたって、ギロチンドアの一方を上げてもう一方を下げた状態で、ラットを出発箱に投入した。下りている方のドアの後ろの目標箱にある報酬皿のそれぞれに、S+または S-を置いた。それぞれの物体を右か左のどちらに置くかは、試行毎に疑似ランダムに決定した。下りているギロチンドアを上げ、ラットがゴールエリアに進入し物体を移動すると同時にもう一方のドアを下げた。その時ラットが S+を移動させれば、実験者はその物体を取り除く前に報酬を与え、S-を選択した場合には報酬を与えなかった。初めの1セッション目だけは矯正手続きを用い、ラットが S-を選択した場合、続けて S+を移動させ報酬を得ることを許した。ラットが物体を移動させた後、実験者は反対側の目標箱で次の試行の準備を行った。試行間隔は、およそ 15-20 秒間であった。

**物体 DNMS 課題の習得訓練** 刺激として用いる 250 の物体をランダムに 50 個ずつ 5 つのセットに分配した。その中には、弁別学習で用いられた物体は含まれていなかった。1セッション（25 試行）で1セットを使用した。セット内の物体を見本物体と新奇物体に疑似ランダムに振り分け、同一セッション内で同じ物体を二度用いなかった。また、セットが再び使用される場合には、見本物体と新奇物体の組み合わせを疑似ランダムに変更した。また、本課題では、二つの目標箱のうちの一つを常に見本提示箱として、もう一方を選択箱として使用した。

各試行の前に、餌ペレット 1 粒を見本提示箱内の報酬皿に入れ、その上に見本物体を置くが、見本提示箱内の 2 つの報酬皿のうち、どちらの報酬皿の上に置くかについては疑似ランダムに決定した。また、選択箱にある 2 つの報酬皿のどちらかに新奇物体を置いておいた。どちらの報酬皿の上に置くかは、疑似ランダムに決定した。

セッションを始めるにあたり、2 枚のギロチンドアを下げた状態で、

ラットを装置の出発箱に投入した。およそ1分後に、ギロチンドアを上げて試行を開始した。1試行は、見本期、遅延期、選択期よりなっていた(図6)。まず見本期には、見本提示箱に通じるギロチンドアを上げ、その先にある見本物体を移動させて報酬をとらせた。ラットが報酬ペレットを食べている間に、実験者はその見本物体を取り除き、選択箱の新奇物体が置かれていない方の報酬皿の上に設置した。そして4秒の遅延期の後に、選択箱に通じるギロチンドアを上げ、選択箱で、見本物体と新奇物体を提示した。新奇物体を選択すると報酬を得ることができるが、見本物体を選択した場合には報酬を得ることはなかった。新奇物体の下にはあらかじめ報酬は入れておかず、被験体はその物体を移動した瞬間に装置外のチューブを通して報酬を投入した。訓練開始から最初の2セッションは矯正手続きを用い、見本物体を移動した後でも新奇物体を選択すれば報酬を得ることができた。選択反応後、ラットが再び出発箱に戻ると、二つのギロチンドアを下ろしその試行を終了した。試行間間隔は15-20秒とし、その間に次の試行の準備を行った。1日25試行を1セッションとし、学習習得基準は21試行以上の正選択を2日間連続して行うこととした。

**物体 DNMS 課題の術前遅延テスト** 被験体が物体 DNMS 課題の習得基準に到達した後、同課題の術前遅延テストを行った。テストでは、4, 15, 30, 60, 120 秒の遅延時間を用いた。1日1セッション25試行行い、1セッションを5試行ずつ5つのサブセッションに分け、1つのサブセッションに全ての遅延時間(4, 15, 30, 60, 120 秒)が含まれるようにした。各遅延時間の順序はサブセッション内で疑似ランダムに決定した。すなわち1日25試行中には、各遅延時間の試行が5試行ずつ含まれた。本テストは、8日間連続して行った。

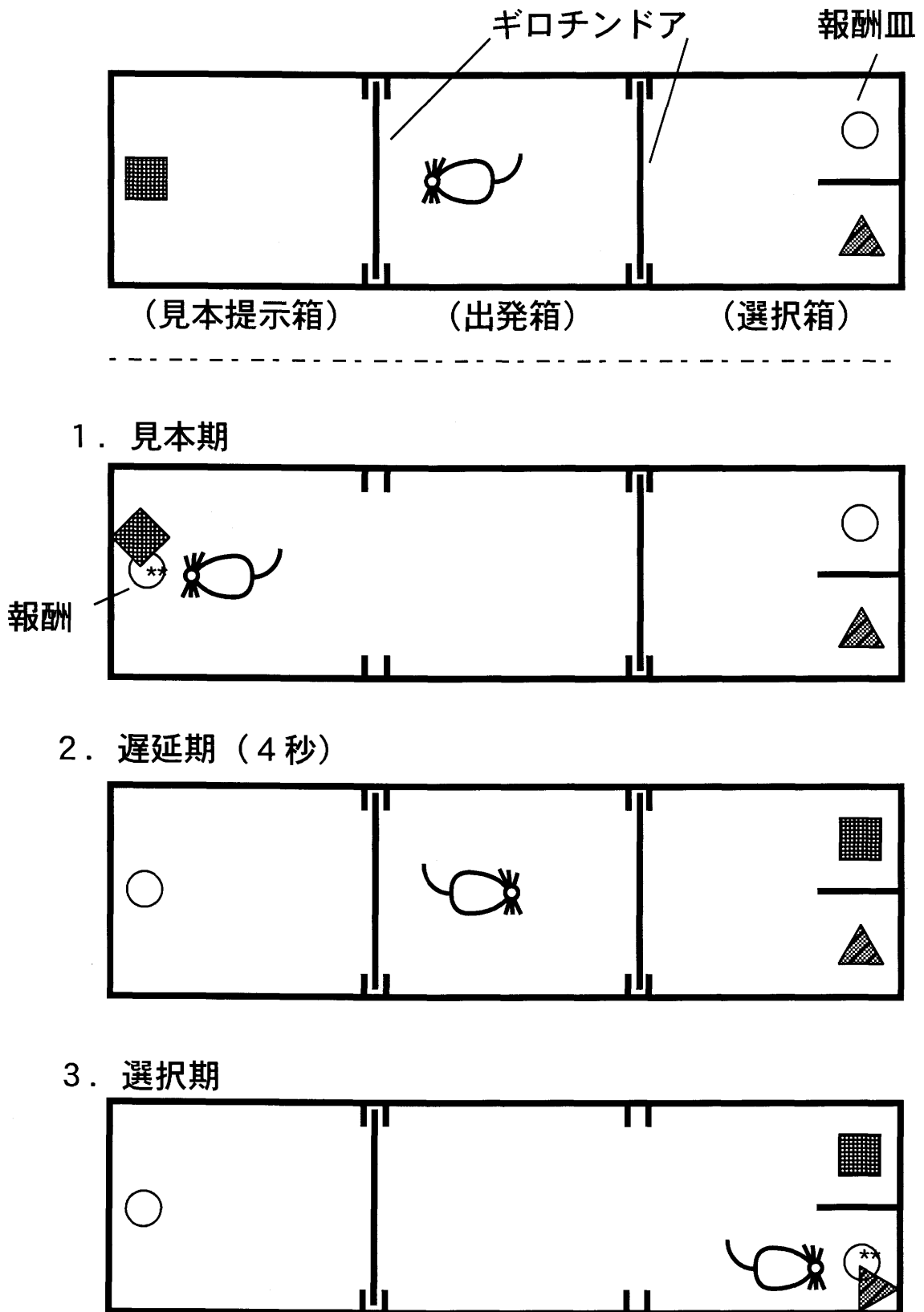


図6. 物体を手がかりとする遅延非見本あわせ課題の手続き.  
遅延テストにおいては、4、15、30、60、120秒のいずれかの遅延時間を挿入した。

**手術** 遅延テスト最終日から1週間以内に、ラットに損傷手術を行った。ラットをC群、PER群、H群にそれぞれランダムに割り当て、損傷手術を行う前日よりラットを絶食させた。

**物体 DNMS 課題の術後遅延テスト** 手術から1週間後、物体 DNMS 課題の術後遅延テストを行った。手続きは、同課題の術前遅延テストと全て同じであった。

**組織学的検索** 実験終了後、組織学的検索を行った。

## 結果

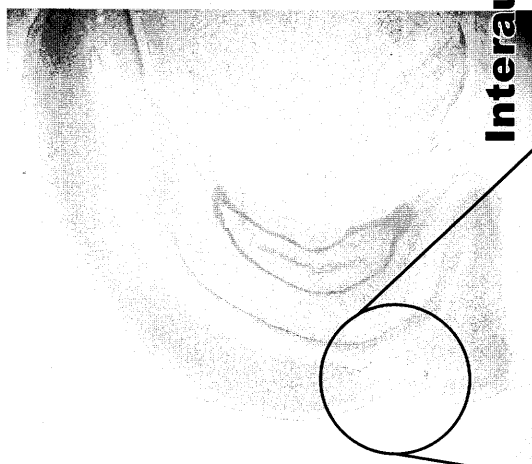
**組織学的検索** 図7にPER群及びH群における損傷の典型例を示した。図8にPER群の脳損傷の最大範囲と最小範囲を示した。全てのラットにおいて嗅周皮質(35野, 36野)に損傷のみられる標本が存在し、損傷範囲が極端に小さいまたは大きい例はなかった。ただし多くの被験体で、TE野腹側部及び嗅内皮質外側部の一部にまで損傷が浸潤していた。また1匹の被験体では、腹側海馬の一部に損傷が広がっていた。嗅後皮質に損傷が広がっている被験体はなかった。

図9にH群の脳損傷の最大範囲と最小範囲を示した。全てのラットにおいて背側海馬に損傷のみられる標本が存在し、損傷範囲が極端に小さいまたは大きい例はなかった。ただし全ての被験体で、背側海馬の背側の頭頂皮質の一部にまで損傷が浸潤していた。

**弁別学習の習得** 全ての被験体が、すみやかに物体弁別課題を学習した。1セッション目では、正答率が平均約60%であったが、4セッション目には平均約90%の正答率を示すようになった。

**物体 DNMS 課題の習得訓練** DNMS 課題において、4秒の遅延時間で習得基準に到達するまでに、被験体は平均256.1試行(標準誤差=110.5)

**A.**



**Interaural 2.96 mm**

**B.**



**Bregma -2.80 mm**

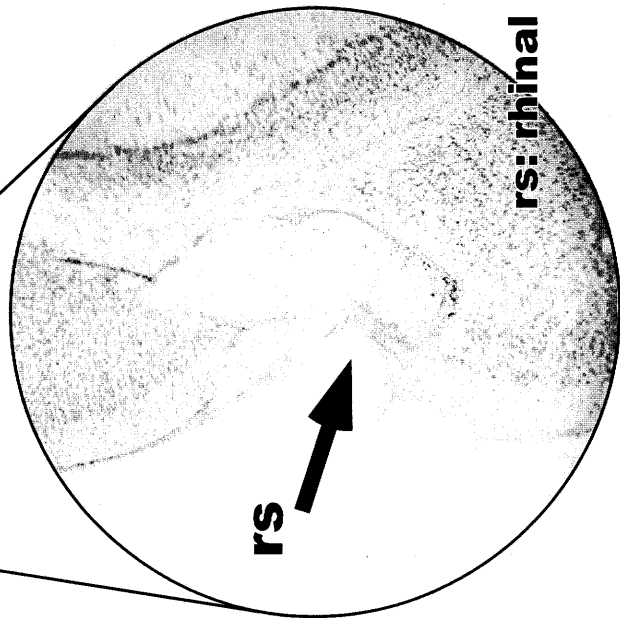


図7. A. 嗅周皮質および, B. 海馬 (背側)

熱損傷の典型的な位置および範囲.

(ニッスル染色による冠状断面の顕微鏡拡大像)



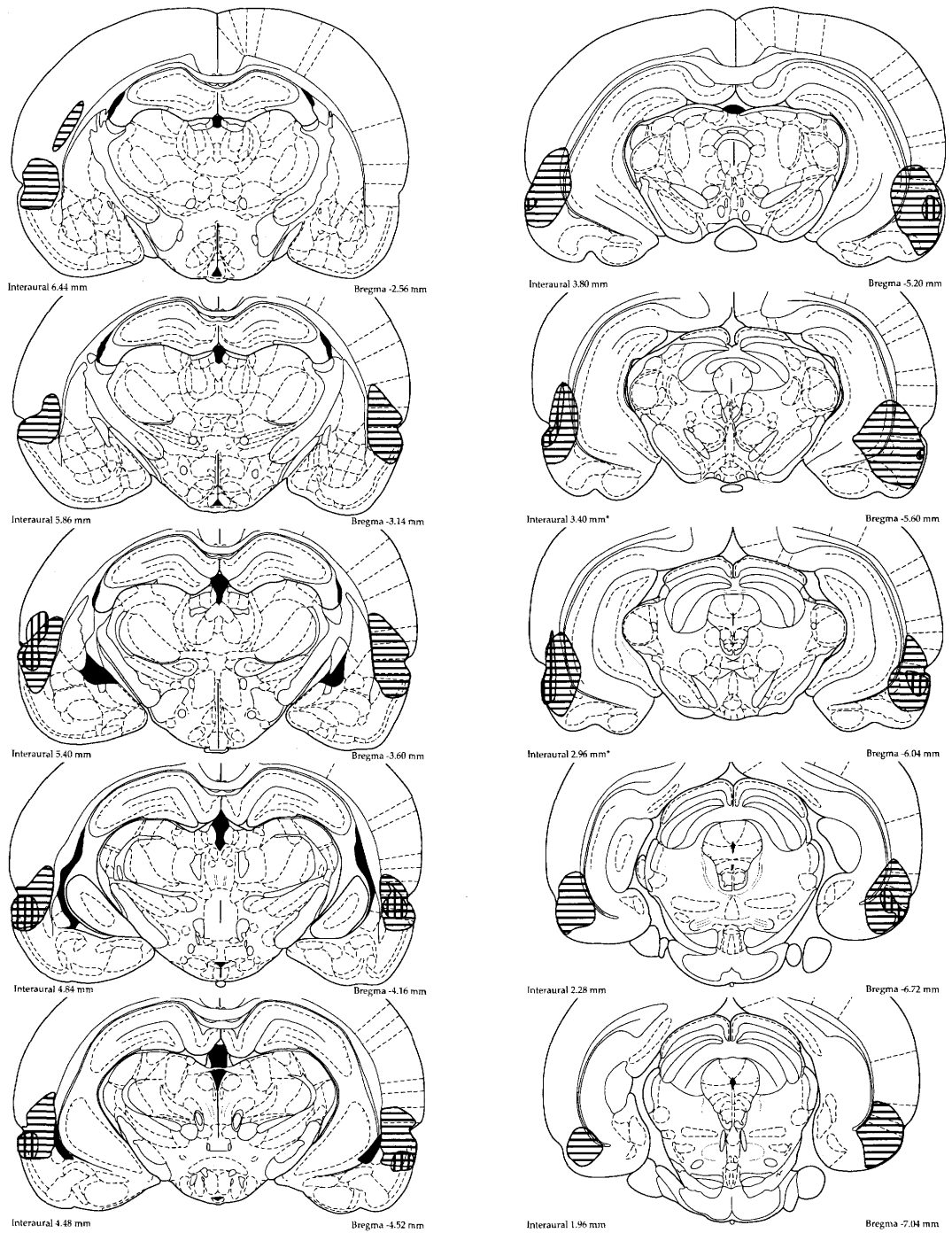


図8. 嗅周皮質損傷の最大範囲（横縞）および最小範囲（縦縞）。

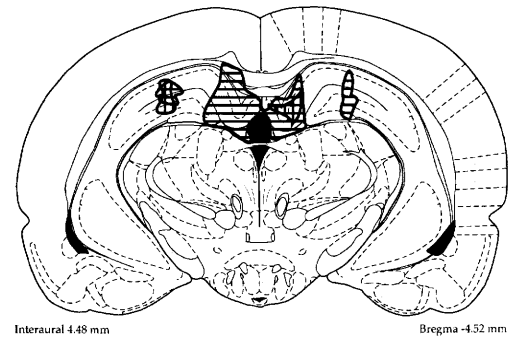
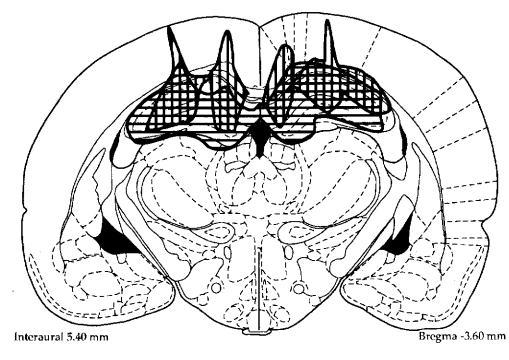
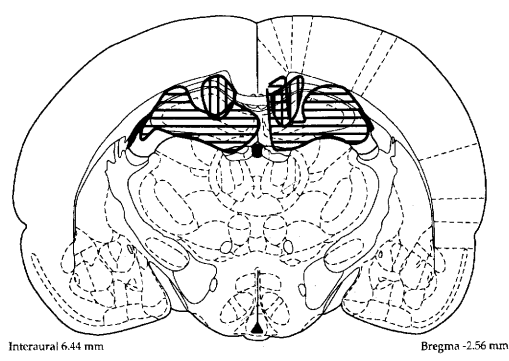
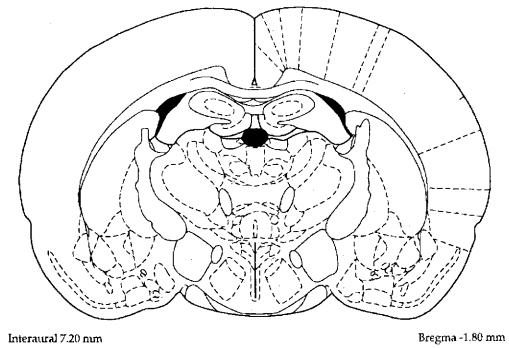


図9. 海馬(背側)損傷の最大範囲(横線)および最小範囲(縦線)。

を必要とした。手術前の各群の習得基準達成までの試行数に有意な差はなかった。また、最初の1セッション目における正答率は、チャンスレベルと比較して有意な差がなく、初めから新奇な物体を選択する傾向はなかった。

**物体 DNMS 課題の術前遅延テスト** 術前に行った遅延テストの全てのセッションにおいて、各被験体が各遅延時間において示した正答率を分析の対象とした。手術前の各群の成績の間には有意な差はなく、一様に遅延時間の延長に伴い正答率が低下した。群×遅延の2要因分散分析を行ったところ、遅延の主効果 [ $F(4,56)=49.3, p<.01$ ] のみが有意であった。

**物体 DNMS 課題の術後遅延テスト** 術後に行った遅延テストの全てのセッションにおいて、各被験体が各遅延時間において示した正答率を分析の対象とした。図10は、術後遅延テストの各遅延時間(4, 15, 30, 60, 120秒)における、C群、PER群、H群の成績を示している。図にみられるように、C群のラットは、60秒の遅延時間でも70%以上の正答率を保っていた。対照的に、PER群のラットは、C群に比べ、遅延時間が長くなると急速に成績を悪化させた。群×遅延の2要因分散分析を行ったところ、群の主効果 [ $F(2,56)=7.3, p<.01$ ]、遅延の主効果 [ $F(4,56)=41.0, p<.01$ ] と群×遅延の交互作用 [ $F(8,56)=3.4, p<.01$ ] が有意であった。多重比較を行ったところ、4, 30, 60秒の遅延においてH群とC群との間 (Fisher's PLSD, 4s:  $p<.05$ , 30s:  $p<.01$ , 60s:  $p<.01$ ) に、30秒の遅延においてPER群とC群との間に有意差がみられた (Fisher's PLSD,  $p<.01$ )。

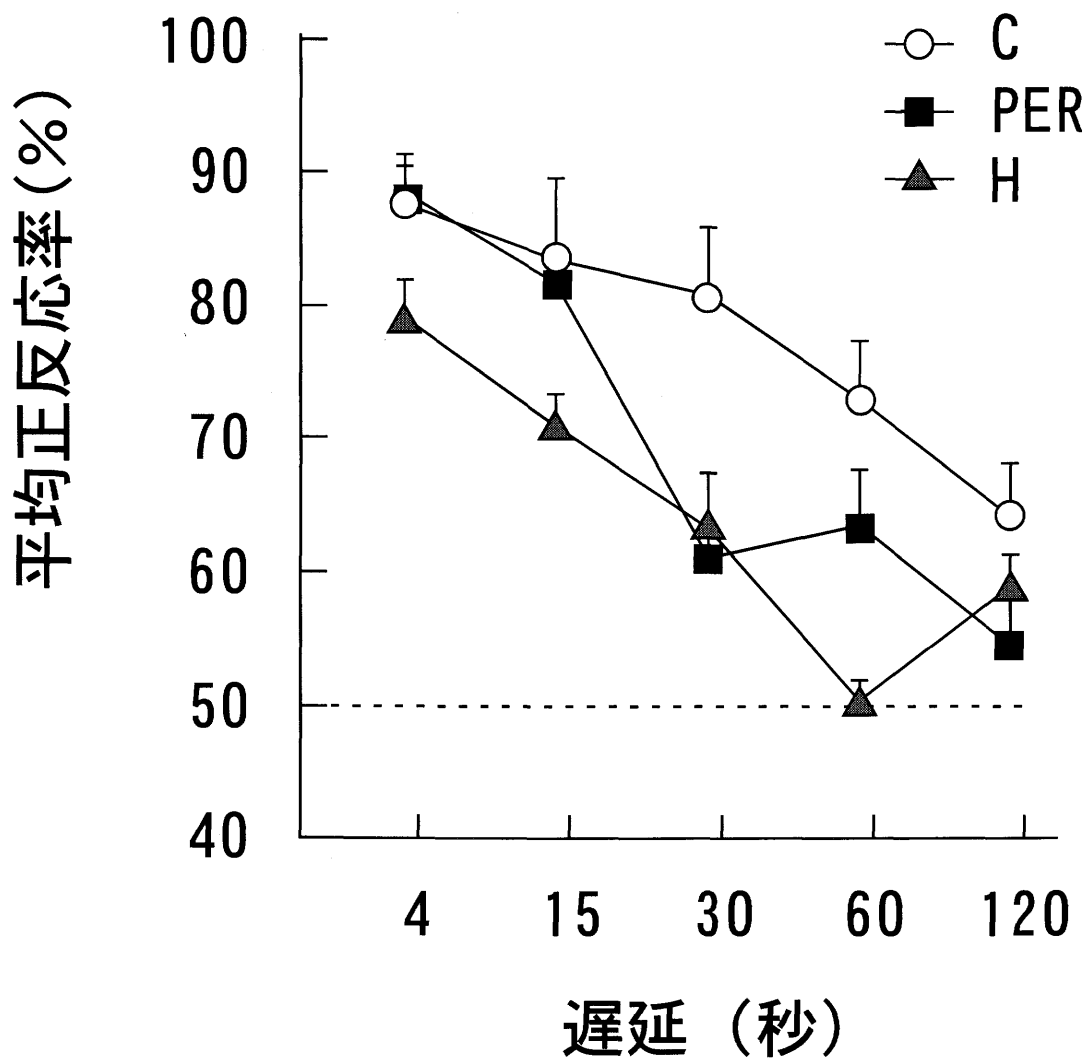


図10. 物体を手がかりとする遅延非見本あわせ課題の遅延テストにおける平均正反応率.

C=統制群, PER=嗅周皮質損傷群,  
H=海馬損傷群. (誤差線は標準誤差を表す)

## 考察

**物体再認記憶に及ぼす嗅周皮質損傷の効果** 本実験では、4 秒の遅延時間では嗅周皮質損傷群と統制群の間の遂行成績に差がなかったことから、知覚、注意などの機能は嗅周皮質損傷群においても障害されておらず、遅延テストでみられた障害が物体再認記憶の障害に起因するものと考えられる。またこのことは、嗅周皮質の損傷が本課題のルールの遂行を障害しないことを示している。

本実験では、嗅周皮質損傷の効果は 30 秒の遅延でのみ現われた。一方、60 秒、120 秒の遅延では、統制群の成績もかなり低下してしまい、嗅周皮質損傷の効果が検出できなかつたと考えられる。このことより、物体再認記憶の保持に嗅周皮質が重要な役割を果たしていることが示唆された。これまでも、嗅周皮質と嗅内皮質外側部の同時損傷 (Mumby & Pinel, 1994) や嗅周皮質の単独に近い損傷 (Wiig & Bilkey, 1995) が、Mumby's Box を用いた物体 DNMS 課題を遅延依存的に障害することが報告されている。本実験により、サルだけでなくラットにおいても嗅周皮質が物体再認記憶に深く関与していることが示唆された。

組織検索の結果から、嗅周皮質に対する損傷が、狭い範囲のものから、嗅内皮質外側部にまでも広がっている被験体もあった。嗅周皮質については、損傷の大きさに関わらず障害がみられたことから、嗅周皮質における損傷が小さくても物体再認記憶を十分に障害することが明らかになった。これは嗅周皮質が物体再認記憶において極めて重要な役割を果たしていることを示唆している。また、嗅内皮質外側部に対する損傷の大きさが障害の程度とは相関していないことから、同領域に対する損傷は、本実験でみられた障害には関与していないと考えられる。

**物体再認記憶に及ぼす海馬損傷の効果** 海馬損傷では、術後の遅延テストにおいて、15、120 秒の遅延を除く全ての遅延において統制群よりも有意に正反応率を低下させていた。このことは、海馬が物体再認記憶に何らかの関与をしている可能性を示唆するが、4 秒の遅延においても障害がみられたことから、課題遂行のルールなどを障害していた可能性がある。海馬損傷ザルを用いた検討では、物体 DNMS 課題を術前に訓練し、術後に遅延テストを行うスケジュール (Mishkin, 1978; Murray & Mishkin, 1984) の方が、術後に訓練し遅延テストを行うスケジュール (Mahut, Zola-Morgan & Moss, 1982; Zola-Morgan & Squire, 1986; Zola-Morgan, Squire & Amaral, 1989b) よりも遂行成績が良いことが知られている。物体 DNMS 課題においては、試行毎に記憶すべき物体が異なることから、術前の訓練における物体についての記憶は術後の訓練において用をなさない。術前における訓練経験が、注意を持続するといったような方略を確立させることで術後の遂行に役立っていると考えられる。さらに、海馬と扁桃体を同時損傷されたラットが、物体 DNMS 課題の遅延テストにおいて、4、15、60、120 秒の遅延では、統制群と同様の正反応率を示すものの、長い遅延 (600 秒) においてのみ障害を示すことが報告されている (Mumby et al., 1992)。損傷が 600 秒という長い遅延間隔中に集中力を維持しておくというような記憶以外の要因を障害したことで、正反応率の低下がもたらされたと考えられる。このように、海馬が物体 DNMS 課題の遂行方略に関与していることが想定されるので、本実験でみられた海馬損傷の遂行障害の主たる原因は、この課題遂行の方略に対する効果であったと考えることができる。

## 2. 物体または空間位置を手がかりとする自発的再認記憶課題の遂行に及ぼす嗅周皮質及び海馬損傷の効果（実験2）

### 目的

本実験では、物体または空間位置についての再認記憶への嗅周皮質及び海馬の関与について検討する。これまで、嗅周皮質が空間位置についての再認記憶へ関与しているかどうかについての検討がいくつか行われてきた (Glenn & Mumby, 1998; Liu & Bilkey, 1998a, 1998b; Otto et al., 1997; Wiig & Bilkey, 1994a)。嗅周皮質損傷後には、位置 DNMS 課題の遂行が遅延に依存して障害される (Liu & Bilkey, 1998b; Wiig & Bilkey, 1994a) という知見と同時に、それに対して否定的な知見 (Glenn & Mumby, 1998) も報告されており、嗅周皮質の空間位置再認記憶への関与については統一した見解がない。その一因に、それぞれの検討で用いられた課題が異なることや、嗅周皮質の損傷方法等の違いを挙げることができる。さらに、嗅周皮質の物体再認記憶及び空間位置再認記憶への関与の程度を単純に比較しながら論じることのできない二つの問題が存在する。一つは、記憶すべき対象の数の問題である。これまで、物体または空間位置再認記憶はそれぞれ全く異なる装置及び手続きによって検討されてきており、記憶対象である刺激セットの大きさも課題間で大きく異なっていた (Aggleton, et al., 1997)。嗅周皮質損傷後の物体再認記憶障害が、刺激セットの大きさが大きくなるほど重篤になるという報告 (Eacott et al., 1994) がある。そのため、物体または空間位置という異なる属性についての再認記憶を評価する場合、課題間で刺激セットの大きさを同じにする必要がある。そして、もう一つは嗅周皮質の損傷が適切であったかどうかである。空間位置再認記憶課題で障害がみられないことを報告

する知見の嗅周皮質損傷は、物体再認記憶課題で障害がみられる場合の嗅周皮質損傷よりも損傷範囲が小さい傾向にあった。そこで本実験では、課題間で刺激セットの大きさを統制した自発的物体再認記憶課題と自発的空間位置再認記憶課題を用い、同じ手続きによって嗅周皮質を損傷し、その効果について検討した。

## 方法

**被験体** Long-Evans 系雄ラット 67 匹を被験体として用いた。自発的物体再認記憶課題では、10 匹を嗅周皮質損傷 (PER) 群、7 匹を海馬損傷 (H) 群、15 匹を統制 (C) 群として使用した。一方、自発的空間位置再認記憶課題では、それぞれ 10, 12, 13 匹を使用した。水と餌は自由に摂取させた。

**装置** 装置には縦横が 90×90 cm、高さ 30 cm の灰色に塗られた箱を使用した。床にはおがくずを敷き詰め、特定の位置に臭いが残らないように試行毎にこれをかき回した。自発的物体再認記憶課題における弁別刺激である物体には、ガラス、プラスチックや金属などからなるがらくた物体を使用し、見本物体として同じ物体を 3 個ずつ 4 セット合計 12 個、新奇物体として互いに異なる 4 個の物体を用意した。一方自発的空間位置再認記憶課題においては、刺激物体として同じ物体を 4 つずつ 4 セットの計 16 個用意した。各物体は、ラットが倒したり動かしたりすることができない重さであった。

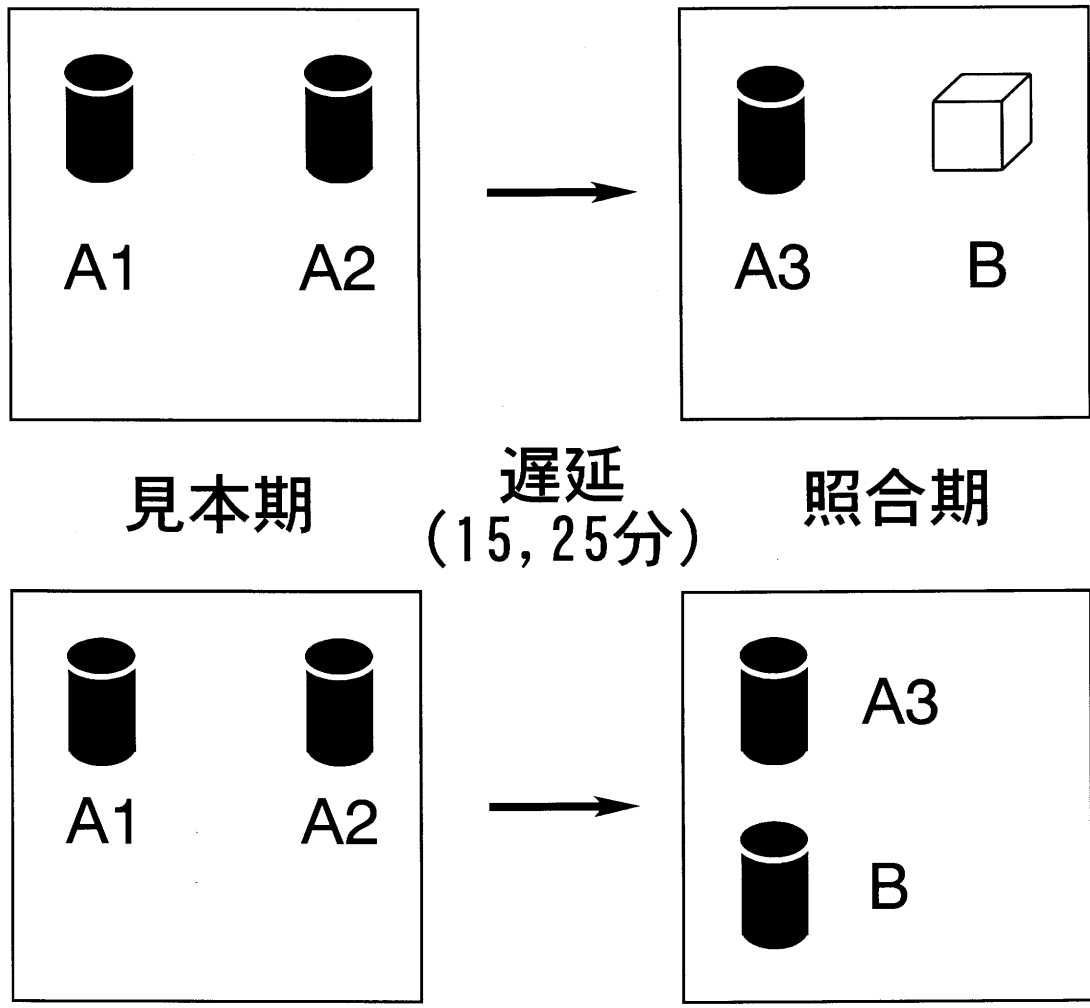
## 手続き

**手術** 行動実験に先立って、嗅周皮質または海馬の熱による損傷手術を行った。

**行動実験 (図 11 参照)** 自発的物体または空間位置再認記憶課題にお



## 【物体再認課題】



## 【空間位置再認課題】

図 1 1. 自発的再認記憶課題の手続き

上段：物体再認課題。2つの同じ物体（A1, A2）が提示され、遅延後、新奇物体（B）と既知物体（A3）が提示された。

下段：空間位置再認課題。2つの同じ物体（A1, A2）が提示され、遅延後、新奇な位置に置かれた物体（B）と既知の位置におかれた物体（A3）が提示された。

いて、まず装置及び実験環境に馴化させるため、ラットを一匹ずつ、刺激物体がない、おがくずのみがいれられた装置の中に入れ、15 分間自由に探索させた。この馴化手続きは 2 日間行った。馴化及びテスト中は、ラットの行動を天井付近に取り付けたビデオカメラを通じて観察した。自発的物体または空間位置再認記憶課題では、まずラットをボックスに入れ、形が同じ二つの見本刺激 (A1, A2) を 3 分間提示した (見本期)。物体を置いた位置は、ボックスの一辺に対して 10 cm、二つの物体間の距離は 70 cm であった。自発的物体再認記憶課題では、見本期の 3 分間終了後の遅延間隔中に、両物体を取り除き、それらを同じ形の複製 (A3) 及び新しい物体 (B) に取り替えた。これらの物体は見本期に物体が置かれていた位置と同じ位置に置いた。一方空間位置再認記憶課題では、遅延間隔の間に、物体を取り去り、それらを全く同じ形の複製と取り替えた。一つ (A3) は見本期に用いたのと同じ位置に置き、もう一つ (B) は見本期とは異なる新しい位置に置いた。15 分または 25 分の遅延後の照合期に、ラットを、再びボックスに入れ、そこで既知 (な位置に置かれた) 物体 (A3) 及び新奇 (な位置に置かれた) 物体 (B) を 3 分間提示した。それぞれのラットがどの群に属しているかを知らない実験者が、ラットが見本期と照合期に二つの物体を探索する所要時間を録画記録をもとにストップウォッチを使って計測した。探索は、物体から 2 cm 以内に鼻先をいれた状態と定義した (Ennaceur & Delacour, 1988)。物体は試行ごとに新しいものを用いた。各ラットは、自発的物体再認記憶課題または自発的空間位置再認記憶課題ををれぞれ 4 試行経験した。すなわち、15、25 分間の遅延間隔の試行を各 2 試行ずつである。各試行間の最低間隔は、24 時間であり、全ての群が同時にテストされた。

**分析** ラットがそれぞれの物体の探索に費やした時間について、以下のような処理を行った。e1：見本期に二つの同一な物体を探索するのに要した総時間（すなわち A1+A2）。e2：照合期に二つの物体を探索するのに費やした総時間（すなわち B+A3）。d：弁別の割合として、照合期において二つの物体の探索に費やした時間の差を、総探索時間の割合として表現した値（すなわち  $(B-A3) / (B+A3)$ ）。

**組織学的検索** 行動実験終了後に行った。

## 結果

**組織学的検索** 図 12 に PER 群の脳損傷の最大範囲と最小範囲を示した。全てのラットにおいて嗅周皮質（35 野，36 野）に損傷のみられる標本が存在し，損傷範囲が極端に小さいまたは大きい例はなかった。ただし多くの被験体で，TE 野腹側部の一部，及び嗅内皮質外側部の一部にまで損傷が浸潤していた。また 1 匹の被験体では，腹側海馬の一部に損傷が広がっていた。嗅後皮質に損傷が広がっている被験体はなかった。

図 13 に H 群の脳損傷の最大範囲と最小範囲を示した。全てのラットにおいて背側海馬に損傷のみられる標本が存在し，損傷範囲が極端に小さいまたは大きい例はなかった。ただし全ての被験体で，背側海馬の背側の頭頂皮質の一部にまで損傷が浸潤していた。

**行動実験** 自発的物体再認記憶課題において，15 分及び 25 分の遅延の試行における各群の e1 値及び e2 値に関して，群×遅延の 2 要因分散分析を行った結果，群，遅延の主効果及び交互作用は有意でなかった。

各群が両遅延試行の照合期に示した d 値について（図 14A），群×遅延を要因とする反復測定 2 要因分散分析を行ったところ，群，遅延の主効果及び群×遅延の交互作用が有意であった [群：F(2,29)=4.0,  $p<.05$ ，遅

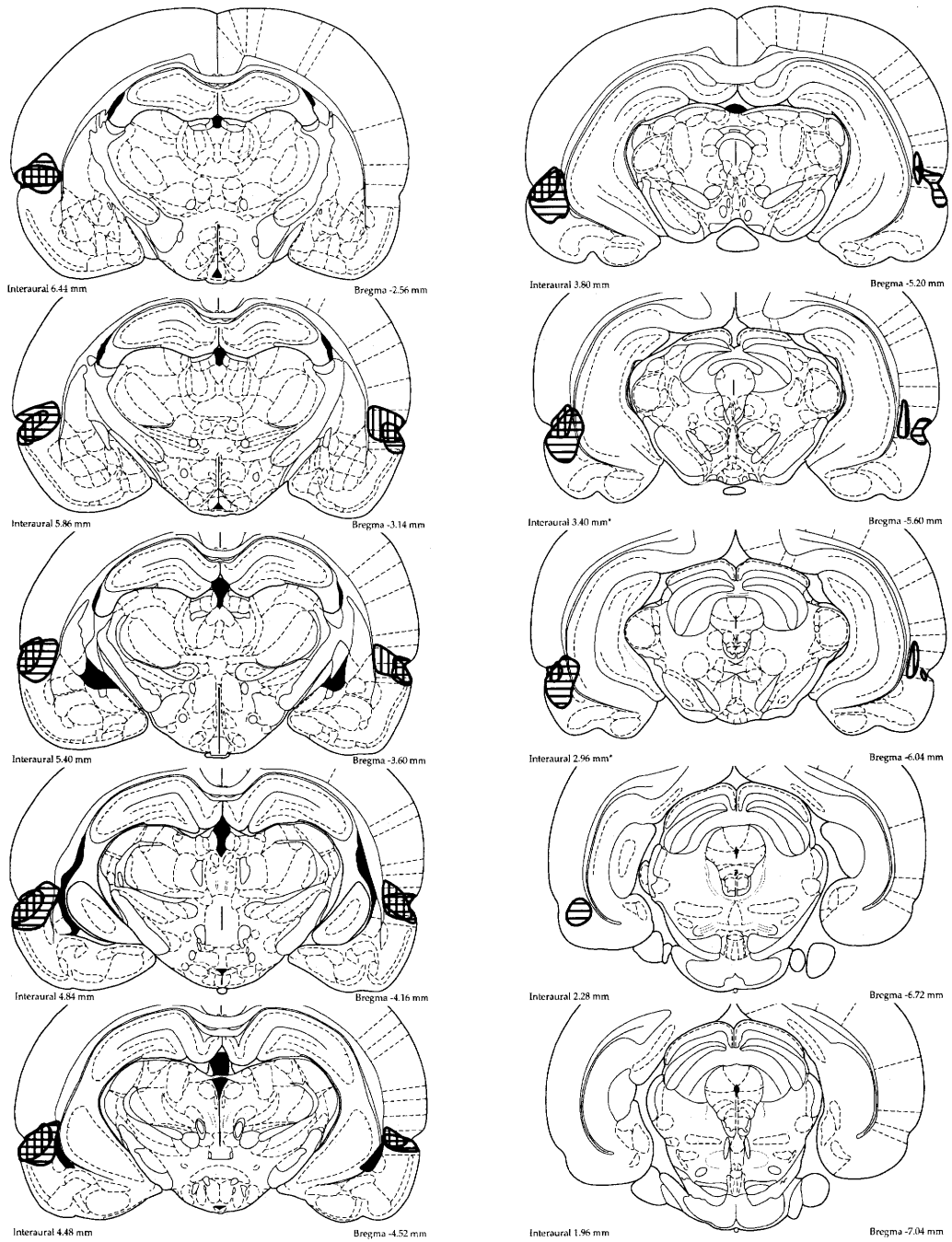


図 1 2 . 嗅周皮質損傷の最大範囲（横線）および  
最小範囲（縦線） .

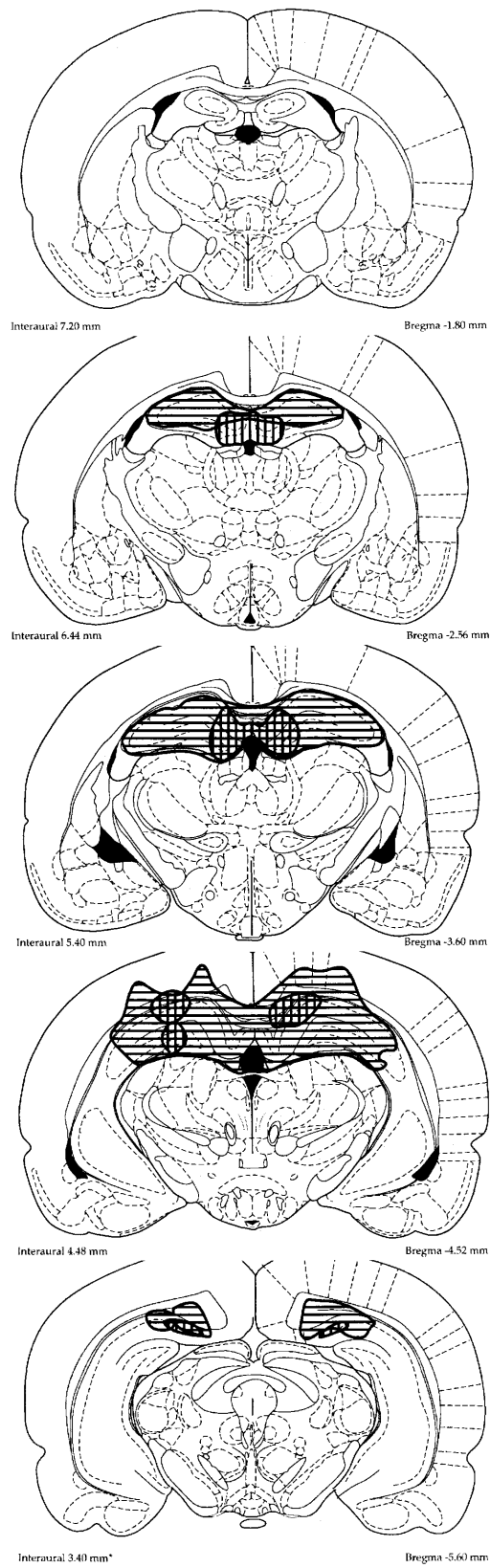


図13. 海馬（背側）損傷の最大範囲（横線）および最小範囲（縦線）。

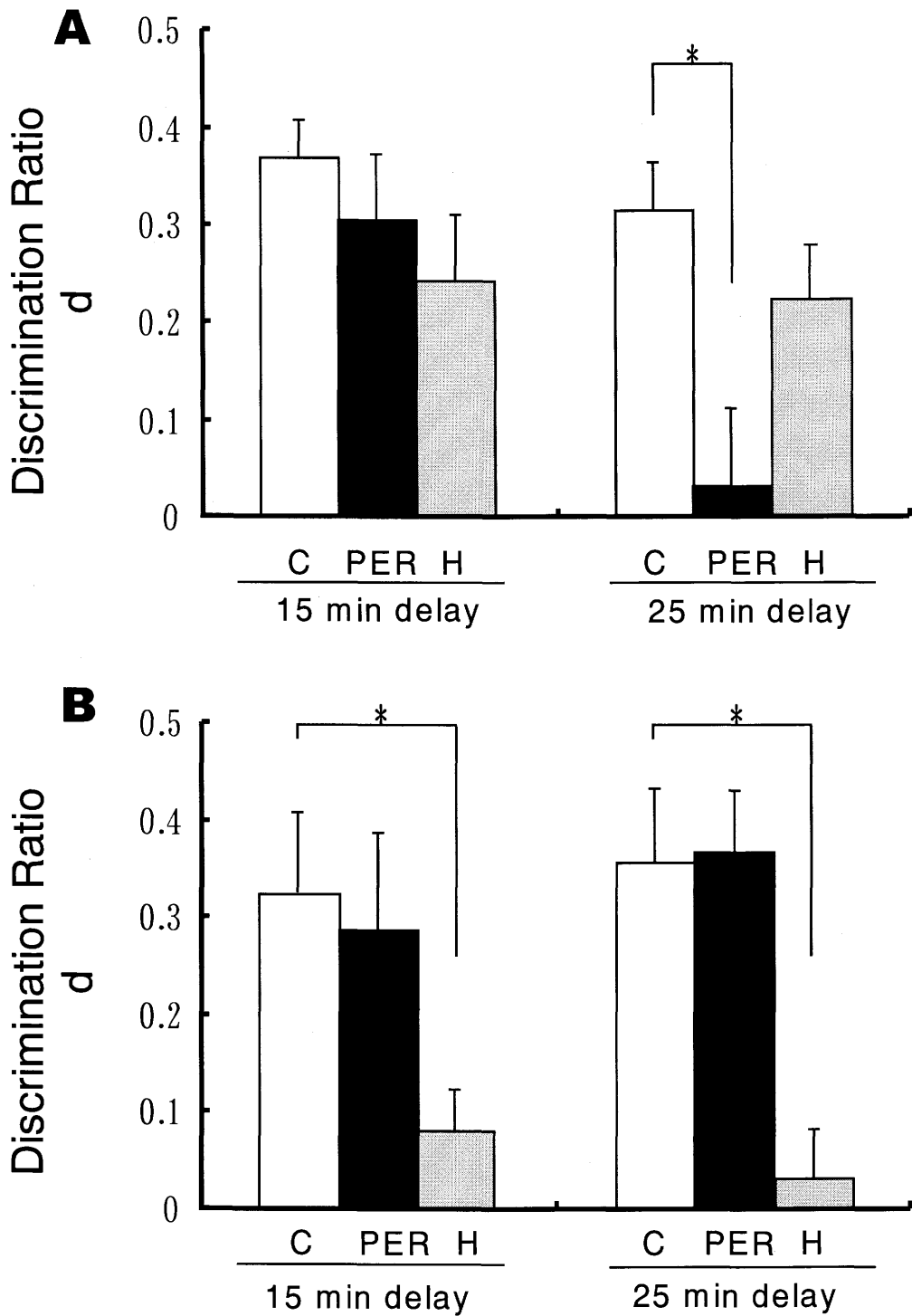


図14. 自発的物体再認記憶課題 (A) および自発的空間位置再認記憶課題 (B) における各群の遂行成績.

C=統制群, PER=嗅周皮質損傷群, H=海馬損傷群.

\* $p < .01$  (誤差線は標準誤差を示す)

延 :  $F(1,29)=7.5, p<.05$ , 交互作用 :  $F(2,29)=3.5, p<.05$ ] .そこで, 各遅延における群の単純主効果の検定を行ったところ, 25 分の遅延において群の主効果が有意であった [ $F(2,58)=5.5, p<.01$ ]. さらに多重比較を行ったところ, C 群と PER 群の間にのみ有意な差がみられた ( $p<.01$ , HSD test).

自発的空間位置再認記憶課題において, 15 分及び 25 分の遅延セッションにおける各群の e1 値及び e2 値に関して, 群×遅延の 2 要因分散分析を行った結果, 群, 遅延の主効果及び交互作用は有意でなかった.

各群が両遅延セッションの照合期に示した d 値について (図 14B), 群×遅延を要因とする 2 要因分散分析を行ったところ, 群の主効果のみが有意であった [ $F(2,32)=12.7, p<.01$ ] .そこで, 多重比較を行ったところ, H 群の d 値が C 群や PER 群のそれよりも有意に小さいことが示された (それぞれ  $p<.01$ , Fisher's PLSD test).

## 考察

本実験の結果より, 物体再認記憶の保持に嗅周皮質が重要な役割を果たしていることが示唆された. これまでに, 嗅周皮質を含む側頭皮質損傷が自発的視対象再認記憶課題を障害することが明らかにされている (Aggleton et al., 1997; Ennaceur & Aggleton, 1997; Ennaceur et al., 1996) が, 本実験により嗅周皮質の単独損傷が同課題の遂行を障害することが明らかになり, 嗅周皮質それ自体が物体再認記憶に深く関与していることがあらためて確認された.

組織検索の結果から, 嗅周皮質に対する損傷が, 狭い範囲のものから, 嗅内皮質外側部にまでも広がっている被験体もあった. 嗅周皮質については, 損傷の大きさに関わらず障害がみられたことから, 嗅周皮質にお

ける損傷が小さくても物体再認記憶を十分に障害することが明らかになった。これは嗅周皮質が物体再認記憶において極めて重要な役割を果たしていることを示唆している。また、嗅内皮質外側部に対する損傷の大きさが障害の程度とは相関していないことから、同領域に対する損傷は、本実験でみられた障害には関与していないと考えられる。

実験 1 の物体 DNMS 課題においては、嗅周皮質損傷が遂行を障害したのは、30 秒以上の遅延の試行であった。一方、実験 2 の自発的物体再認記憶課題においては、嗅周皮質の損傷は 15 分の遅延の試行の遂行を障害せず、25 分の遅延の試行のみを障害した。これは、両課題の難度の違いによるものと考えられる。すなわち、実験 1 の物体 DNMS 課題では、1 日に 50 の物体を用いて 25 試行連続して行われるのに対して、実験 2 の自発的物体再認記憶課題では、1 日に 2 つの物体を用いて 1 試行のみ行われる。そのため、物体 DNMS 課題と比較すると、自発的物体再認記憶課題では試行間の干渉が極めて弱く、このことが嗅周皮質損傷後の物体再認記憶を保持できる時間に違いをもたらしたと考えられる。

自発的空間位置再認記憶課題においては、嗅周皮質損傷が遂行障害をもたらさなかった。これは、モリス型水迷路における位置 DNMS 課題の遂行が嗅周皮質損傷によって障害されないという知見 (Glenn & Mumby, 1998) や、T 字型迷路を用いた位置 DNMS 課題の遂行が、嗅周皮質の NMDA 損傷後に障害されないという知見 (Ennaceur et al., 1996) と一致する。しかしながら、これらの知見とは矛盾するような嗅周皮質損傷後の空間位置についての再認記憶障害も報告されている。例えば、嗅周皮質の電気またはイボテン酸による損傷後に、T 字型迷路を用いた位置 DNMS 課題の遅延テストで遅延依存性の遂行障害がみられ (Liu & Bilkey, 1998b; Wiig & Bilkey, 1994a)、嗅周皮質の単独損傷及び嗅周皮質



と嗅内皮質の同時損傷が放射状迷路課題において既に餌を得たアームに再び進入してしまう空間位置の再認記憶障害をもたらす (Liu & Bilkey, 1998a; Otto et al., 1997). このような空間位置再認記憶課題における遂行障害の有無を決定づける要因は, 単に損傷領域の大きさや, 損傷法の違いといった要因ではないようである. すなわち, 嗅周皮質だけでなく, 嗅内皮質外側部, TE 野腹側部, 嗅後皮質の吻側部をも含んだ大規模な損傷が空間位置の再認記憶課題の遂行を障害しない報告 (Ennaceur et al., 1996) もあれば, 嗅周皮質内部に限局した損傷が有意な遂行障害をもたらす報告 (Wiig & Bilkey, 1994a) があるからである. また, 電気, 熱, 吸引による損傷は, 標的領域を通過する線維連絡をも分断してしまうため, 興奮性アミノ酸であるイボテン酸や NMDA を用いた薬物損傷よりも, 損傷の効果が大きくなる傾向にある. しかしながら, 本実験の様に熱を用いた損傷が障害をもたらさないこともあれば, 薬物損傷が障害をもたらすことも報告されている (Liu & Bilkey, 1998b).

嗅周皮質損傷後の空間位置再認記憶課題における遂行障害の有無を決定する要因は一体何であるのか. 一つ目に挙げられるのは, 課題で用いられた刺激の数の違いである. 嗅周皮質損傷後の物体再認記憶障害が, 刺激セットのサイズが大きくなる程重篤になることが報告されている (Eacott et al., 1994). 確かに障害の見られなかった本実験における自発的空間位置再認記憶課題では, 記憶すべき空間位置は2カ所であり, 一方障害が報告されている放射状迷路課題の一般的な手続きでは最大7つのアームの位置を記憶しなくてはならない (Liu & Bilkey, 1998a; Otto et al., 1997). 空間位置の再認記憶課題においても, 刺激セットのサイズが, 嗅周皮質損傷後の障害の程度を決定しているのかもしれない. いずれにしても, 本実験は, 自発的物体再認記憶課題においては, 見本期に

提示される対象が二つであっても嗅周皮質損傷後に遂行が障害されることを示しており、嗅周皮質が空間位置の再認記憶に、物体再認記憶ほど重要ではないことは明らかである。

嗅周皮質損傷後の空間位置再認記憶課題における遂行障害の有無を決定する次の要因としては、習得訓練や馴化時において形成されていた空間的表象や記憶の堅固さの違いが考えられる。例えば、嗅周皮質損傷前の習得訓練に先立つ装置内馴化において、障害がみられたT字型迷路における位置 DNMS 課題を用いた検討 (Liu & Bilkey, 1998b; Wiig & Bilkey, 1994a) では、迷路内にまかれた餌ペレットを食べさせる一方、障害のみられない、同様の手続きで行われた検討 (Ennaceur et al., 1996) では、アームの先端の報酬皿にいれられた餌ペレットを食べさせている。すなわち、前者では馴化中に漫然と餌を食べていたのに対して、後者では馴化中ではあるものの効率よく餌ペレットを得るために、報酬皿を中心とした実験環境の詳細な空間的表象を積極的に作り上げていた可能性が考えられる。Ennaceur ら (1996) の実験では、馴化中に既に課題遂行に必要な空間的表象や記憶が確立しており、遅延テストにおける遂行に嗅周皮質がもはや必要とはされていなかったのかもしれない。確かに、モリス型水迷路における位置 DNMS 課題の遂行が嗅周皮質損傷後に障害されないことを報告した検討 (Glenn & Mumby, 1998) においても、術前の習得訓練試行が数多く行われている。このことから嗅周皮質は堅固で詳細な空間的表象や記憶を形成する過程に重要な役割を果たしており、一度確立された空間的表象や記憶にはあまり関連していないのかもしれない。

本実験で用いた自発的再認記憶課題においては、課題遂行に先立って、15 分間自由に実験環境を探索させる馴化を 2 日間経験させたのみであ

る。そのため本課題の遂行にあたり、堅固な空間表象が構築されていたとは考えがたい。しかしながら、そもそも本課題では、報酬性の課題であるT字型迷路や、嫌悪状況からの回避課題であるモリス型水迷路における位置 DNMS 課題とは異なり、新奇なものをより好んで探索するというラットの生得的な性質を利用しており、堅固で詳細にわたる空間的表象は必要とされていなかったことが考えられる。

海馬損傷は実験 1 の物体 DNMS 課題では 4 秒の遅延の試行から正反応率を低下させたのに対して、本実験における自発的物体再認記憶課題の遂行を障害しなかった。物体 DNMS 課題では、1 日 25 試行行われ、自発的物体再認記憶課題では 1 日 1 試行しか行われなかったことを考えると、海馬の損傷が試行の区切り目への注意というような遂行方略を障害していた可能性が考えられる。

さらに海馬の損傷は、自発的空間位置再認記憶課題の遂行を遅延に関係なく障害した。空間位置再認記憶の保持に海馬が重要であることが示唆された。しかしながら、15 分より短い遅延時間で検討していないため、海馬の損傷が空間の認知そのものを障害していた可能性も除外できない。

## 第 2 節 第 3 章の総合的考察

本章では、嗅周皮質が物体及び空間位置の再認記憶に関与しているかどうかを吟味するため、物体 DNMS 課題（実験 1）、自発的物体再認記憶課題、自発的空間位置再認記憶課題（実験 2）の遂行におよぼす嗅周皮質損傷の効果を海馬損傷の効果と比較しながら検討を行った。

実験 1 の物体 DNMS 課題の遅延テストにおいて、遅延の延長に伴い、統制群が緩やかに正反応率を低下させていったのに対して、嗅周皮質損傷群が急激に正反応率を低下させたことより、ラットの嗅周皮質が物体再認記憶に重要な役割を果たしていることが明らかになった。一方、海馬の損傷は、最も短い遅延（4 秒）においても正反応率の低下をもたらしたことから、海馬が物体再認記憶というよりは、課題遂行の方略に関与している可能性が示唆された。

実験 2 の自発的物体再認記憶課題において、統制群及び海馬損傷群が、15 分及び 25 分の遅延後の照合期において、既知の物体よりも新奇物体を探索する時間が長かった。一方嗅周皮質損傷群は、15 分の遅延後には、統制群と同様に既知の物体よりも新奇物体を探索する時間が長かったものの、25 分の遅延後では、両物体を探索する時間の差がほとんどなくなっていた。これらのことは、自発的物体再認記憶課題で評価される物体再認記憶に嗅周皮質が密接に関与する一方で海馬が全く関与していないことを示唆していた。さらに、自発的空間位置再認記憶課題においては、統制群及び嗅周皮質損傷群が、15 分及び 25 分の遅延後の照合期において、既知の位置に置かれた物体よりも新奇な位置に置かれた物体を探索する時間が長かった。一方、海馬損傷群は、15 分及び 25 分の両遅延後に、両物体を探索する時間の差がほとんどなかった。このこと

は、自発的空間位置再認記憶課題で評価される空間位置再認記憶に海馬が密接に関与する一方、嗅周皮質は関与していないことを示唆していた。

以上により、嗅周皮質は、物体再認記憶に密接に関与し、空間位置の再認記憶には関与していない一方、海馬は物体再認記憶よりも空間位置の再認記憶に密接に関与しており、物体及び空間位置の再認記憶において、嗅周皮質と海馬の機能が乖離していることが示唆された。

## 第 4 章

### 物体または空間位置弁別における嗅周皮質の役割

第 3 章において、非空間的物体再認記憶と空間位置再認記憶における嗅周皮質と海馬の機能が乖離していることが示唆された。近年嗅周皮質は物体再認記憶のみでなく、物体弁別にも重要な役割を果たしており (Buckley & Gaffan, 1997; Eacott, 1988; Mumby & Glenn, 2000)、同皮質が物体についての記憶全般に関与している可能性が指摘されている。一方、海馬は空間位置についての再認記憶だけでなく弁別にも重要であることが知られている (Morris et al., 1982)。そこで、物体及び空間位置の再認記憶でみられたような嗅周皮質と海馬の機能の乖離が、物体及び空間位置の弁別においてもみられるのかどうかを検討することを本章の目的とした。

## 第 1 節 物体または空間位置を手がかりとする弁別課題の遂行 に及ぼす嗅周皮質及び海馬損傷の効果

第 3 章では、嗅周皮質が、非空間的物体再認記憶に、一方海馬は空間位置の再認記憶に、それぞれ機能を分化させて関与している可能性を示した。ラットにおいては、海馬損傷はモリス型水迷路課題における空間位置弁別を重篤に障害する (Morris et al., 1982) 一方、物体弁別課題 (Mumby, Astur, Weisend & Sutherland, 1999) や明暗弁別課題 (Myhrer & Johannesen, 1995) を障害しないことが知られている。対照的に嗅周皮質損傷は、物体の複数対や単一对の弁別の保持を障害することが報告されている (Eacott, 1998; Machin & Eacott, 1999; Mumby & Glenn, 2000)。さらに嗅周皮質損傷は、空間位置の弁別課題遂行を全く障害しないか、障害したとしてもきわめて軽度であることが明らかにされている (Mumby & Glenn, 2000; Wiig & Bilkey, 1994c)。しかしながら、嗅周皮質と海馬の機能乖離が物体と空間位置についての弁別にも存在していると結論することは尚早である。なぜなら、物体または空間位置弁別課題における手がかりの数や性質が、単純に比較できなかったからである。本研究の実験 2 のように、物体及び空間位置を用いた自発的再認記憶課題の遂行における海馬と嗅周皮質の機能的乖離を示した検討では、手がかり刺激の数及び刺激の操作を両課題間で比較検討することが可能である。しかしながら、これまでに行われてきた嗅周皮質と海馬の物体及び空間位置の弁別における役割の検討では、課題間の比較検討が断片的にしか行われていなかった。例えば嗅周皮質については、空間位置の弁別

がモリス型水迷路課題で検討されてきた (Mumby & Glenn, 2000; Wiig & Bilkey, 1994b,c) のに対して, 非空間的な弁別課題についてはオペラントボックスや Y 迷路を用いた物体弁別やパターン弁別で検討されてきた (Bussey et al., 2000; Gaffan & Eacott, 1995). 両課題における遂行には, 空間か非空間的物体についての弁別かという要因だけでなく, 嫌悪性か報酬性かという要因が交絡している. さらに弁別刺激として用いられる刺激の数を, 物体弁別やパターン弁別では統制することができるが, モリス型水迷路では不可能である. サルの嗅周皮質の損傷後にみられる物体弁別障害の程度が, 弁別刺激の数や刺激セットの大きさに依存するという知見 (Buckley & Gaffan, 1997) からも, 弁別刺激の数の統制は重要である. そこで本研究では, 弁別刺激となる物体及び空間位置の数を統制した報酬性の弁別課題を考案し, 嗅周皮質及び海馬の物体及び空間位置についての弁別における役割を検討した.

## 1. 2 物体対または 2 アーム対の弁別課題の遂行に及ぼす嗅周皮質及び海馬損傷の効果 (実験 3)

### 目的

物体再認記憶と空間位置再認記憶における, 嗅周皮質と海馬の機能が乖離していることが第 3 章で明らかになった. この嗅周皮質と海馬の機能乖離が, 物体弁別と空間位置弁別においても見られるかどうかを明らかにすることを目的とし, 2 物体対の弁別課題及びこれに手続き上類似する 2 アーム対の弁別課題のラットの学習に及ぼす嗅周皮質損傷の効果, 海馬損傷の効果と比較しな



がら検討した。

具体的には、(1). ラットが術前に習得した物体または空間位置弁別を、嗅周皮質または海馬の熱損傷後に保持しているかどうか、及び(2). 損傷手術後に新しい物体または空間位置弁別を正常に習得し、一定期間(3週間)保持できるかどうかを検討した。

## 方法

**被験体** Long-Evans 系の雄ラット 67 匹を用いた。物体弁別課題においては、嗅周皮質損傷 (PER) 群、海馬損傷 (H) 群、無損傷統制 (C) 群にそれぞれ 10 匹を、空間位置弁別課題では、それぞれ、15, 7, 17 匹を用いた。実験期間中は自由摂食時の体重の約 80~85%を維持するように摂食制限を行ったが、水は常に自由に得られるようにした。

**装置** 高架式 12 方向放射状迷路を用いた。

**馴化** 5 日間のハンドリングと 3 日間の装置内馴化の後、以下の弁別訓練を開始した。

**刺激セット A** を用いた物体弁別課題 (物体弁別課題 A) の習得訓練 (図 15) 実験には 30 度で隣り合う 2 つのアーム 2 組を使用し、使用しないアームのドアには先が見えないように紙を貼った。互いに類似性のない 4 つの物体から 2 組の刺激対をつくり (刺激セット A)、各刺激対においては正刺激 (+) と負刺激 (-) は一定であった。どちらのアームに正及び負刺激を置くかは、試行毎に疑似ランダムに決定した。プラットホームにいるラットが、ギロチンドアがあげられた後、正刺激 (+) の置かれたアームの

# 物体弁別

# 空間位置弁別

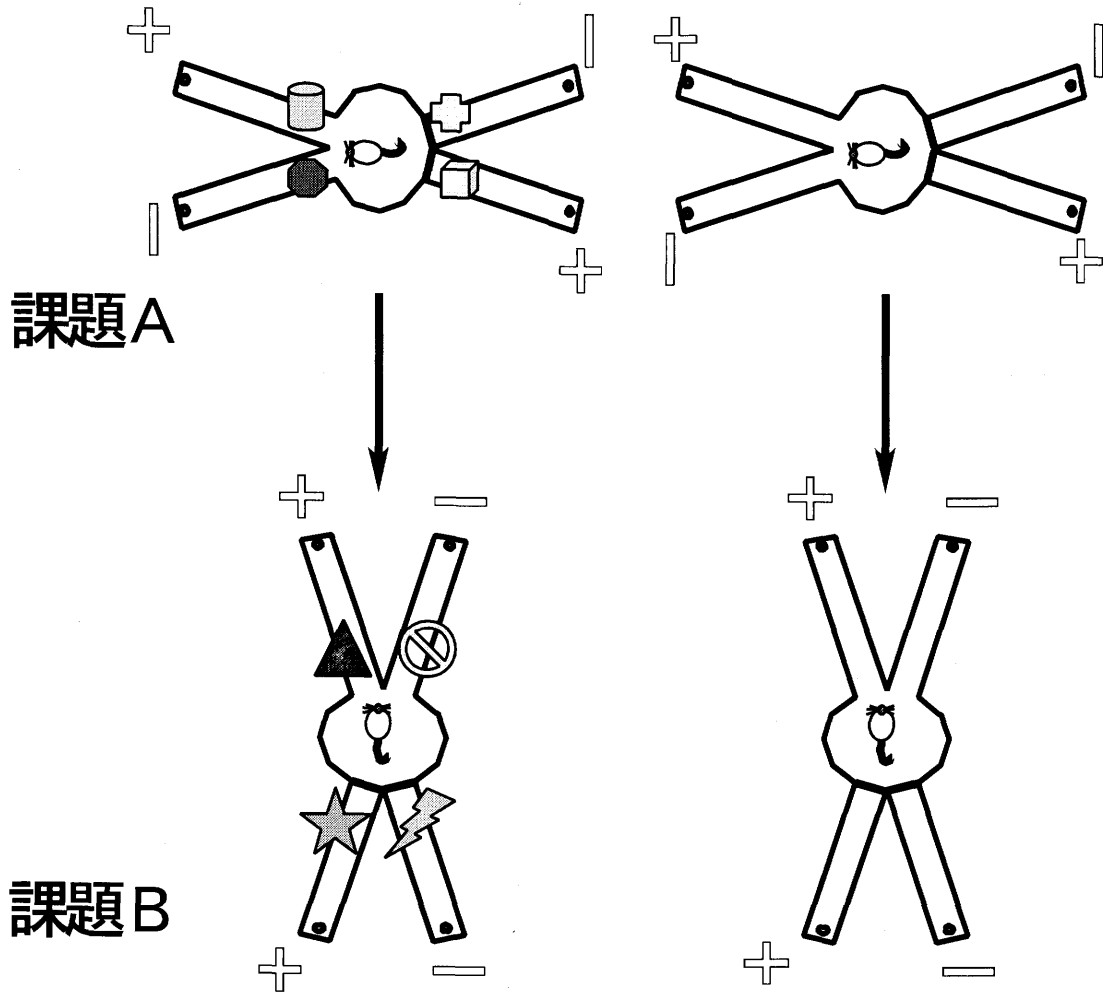


図15. 2物体対を用いた物体弁別課題（左）および2アーム対を用いた空間位置弁別課題（右）の手続き.

先端へ到達すれば報酬を得ることができ、これを正反応とした。また、負刺激（-）の先へ進んだ場合、報酬を得ることはなかった。このような手続きを1試行とした。次の試行では、前の試行で使われたアームに対面する2つのアームでもう一つの刺激対について選択を行わせた。1日1セッション、各刺激対について10試行ずつ5~10秒の試行間隔で交互に行ったが、最初の2セッションのみ矯正手続きを用いた。学習基準は、正反応が85%以上の日が3日間連続することとした。

**手術** 物体弁別課題の学習基準到達後3日以内に、嗅周皮質または海馬の損傷手術を行った。

**物体弁別課題 A の再習得訓練** 手術から約1週間後、習得時と同様の手続きで学習基準に到達するまで行った。ただし矯正手続きは用いなかった。

**刺激セット B を用いた物体弁別課題（物体弁別課題 B）の習得訓練** 物体弁別課題 A の再習得訓練終了後翌日から、新しい2組の刺激対（刺激セット B）を用いて、物体弁別課題 A で用いたアームと直交するアームを用い行った（図 15）。

**物体弁別課題 B の再習得訓練** 課題 B の学習基準到達から3週間後、習得時と同様の手続きで学習基準に到達するまで行った。ただし矯正手続きは用いなかった。

**空間位置弁別課題** 全ての手続きは、物体弁別課題と同様であるが、本課題では刺激が物体ではなく、アームの位置であることが異なる。すなわち、30度で隣り合う2つのアームについての弁別試行後、次試行では対面する2つのアームについての弁別訓練を行った。そして、空間位置弁別課題 A の習得訓練、損傷手術、

課題 A の再習得訓練，課題 B の習得訓練，3 週間後の再習得訓練を行った。

## 結果

**組織学的検索** 図 16 に PER 群の脳損傷の最大範囲と最小範囲を示した。全てのラットにおいて嗅周皮質（35 野，36 野）に損傷のみられる標本が存在し，損傷範囲が極端に小さいまたは大きい例はなかった。ただし多くの被験体で，TE 野腹側部及び嗅内皮質外側部の一部にまで損傷が浸潤していた。また 1 匹の被験体では，腹側海馬の一部に損傷が広がっていた。嗅後皮質に損傷が広がっている被験体はなかった。

図 17 に H 群の脳損傷の最大範囲と最小範囲を示した。全てのラットにおいて背側海馬に損傷のみられる標本が存在し，損傷範囲が極端に小さいまたは大きい例はなかった。ただし全ての被験体で，背側海馬の背側の頭頂皮質の一部にまで損傷が浸潤していた。

**物体弁別課題（図 18 左）** 物体弁別課題 A の習得及び再習得における学習基準到達までに要した日数について，群×習得・再習得を要因とする 2 要因分散分析を行ったところ，習得・再習得の主効果 [ $F(1,27)=116.3, p<.01$ ] 及び，群×習得・再習得の交互作用 [ $F(2,27)=10.0, p<.01$ ] が有意であった。習得・再習得における群の単純主効果の検定を行ったところ，再習得において群の単純主効果が有意であった [ $F(2,54)=9.5, p<.01$ ]。さらに多重比較の結果，PER 群が，H 群，C 群よりも多くの日数を要した (Tukey's HSD test,  $p<.01$ )。また，課題 A の（再）習得に要した

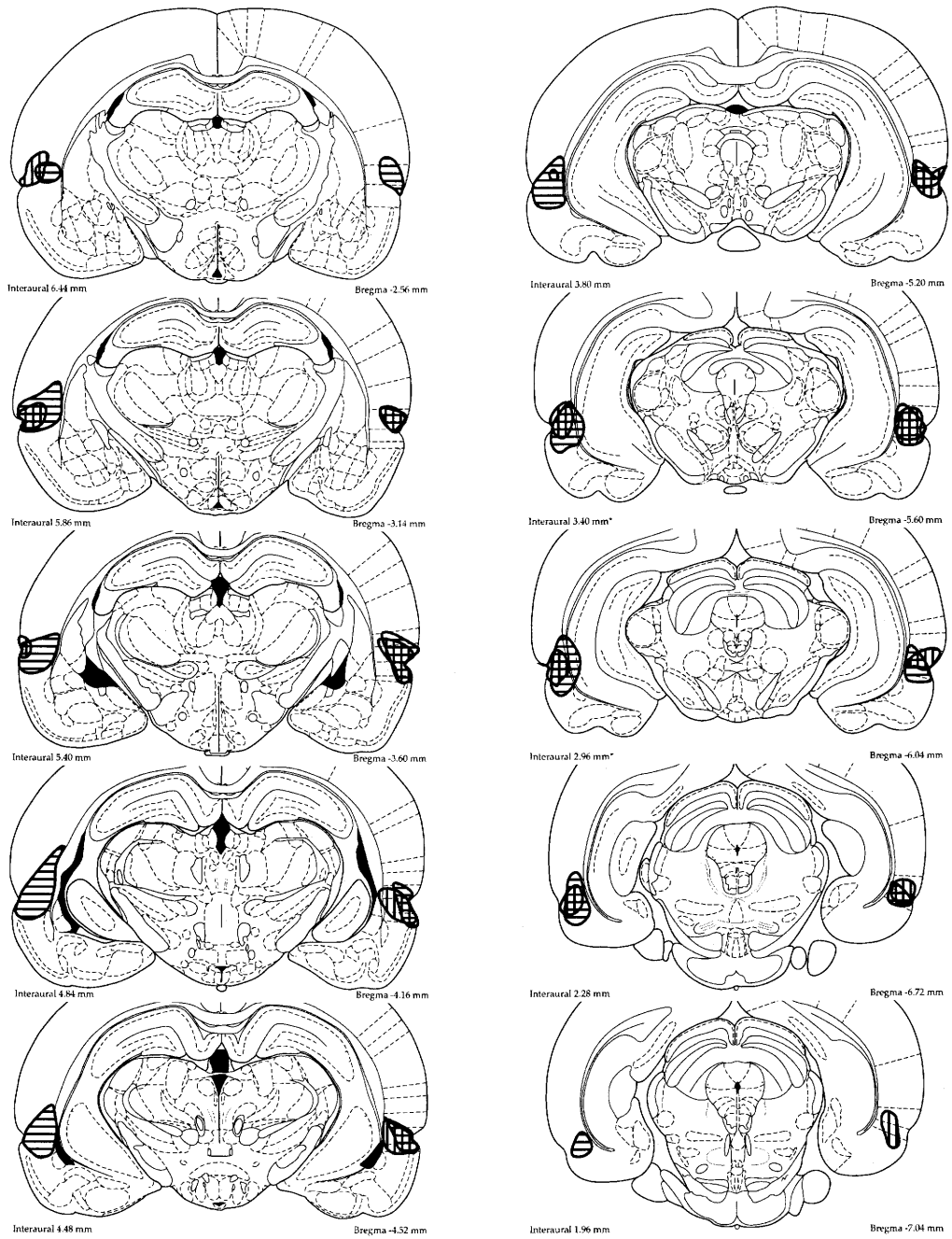


図16. 嗅周皮質損傷の最大範囲（横線）および最小範囲（縦線）。

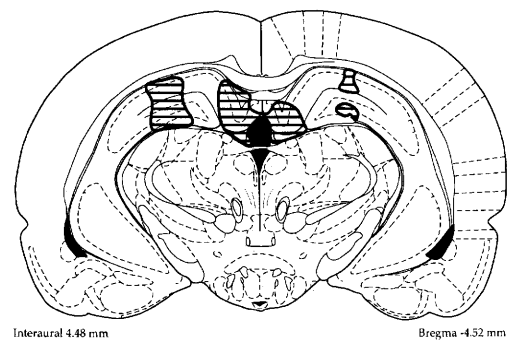
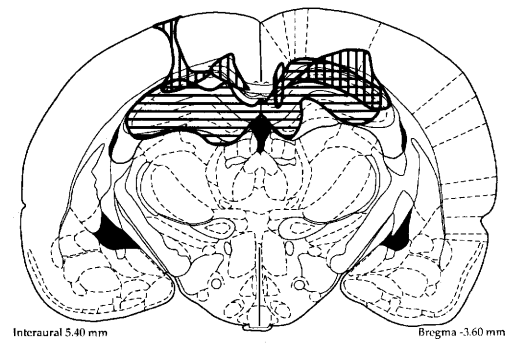
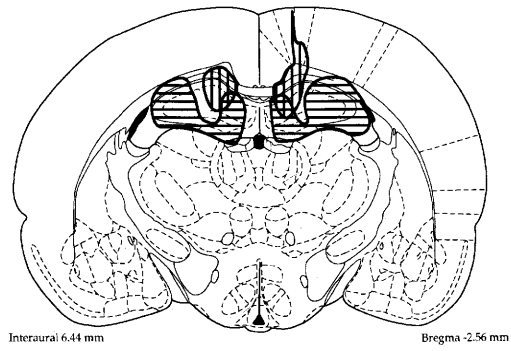
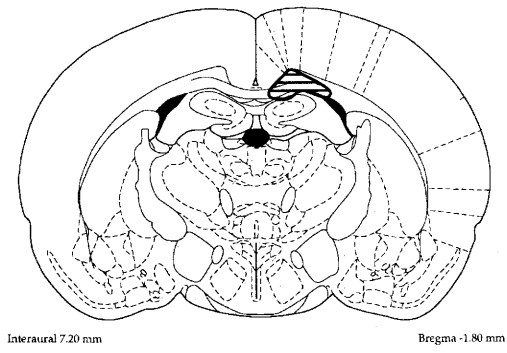


図17. 海馬（背側）損傷の最大範囲（横線）および最小範囲（縦線）。

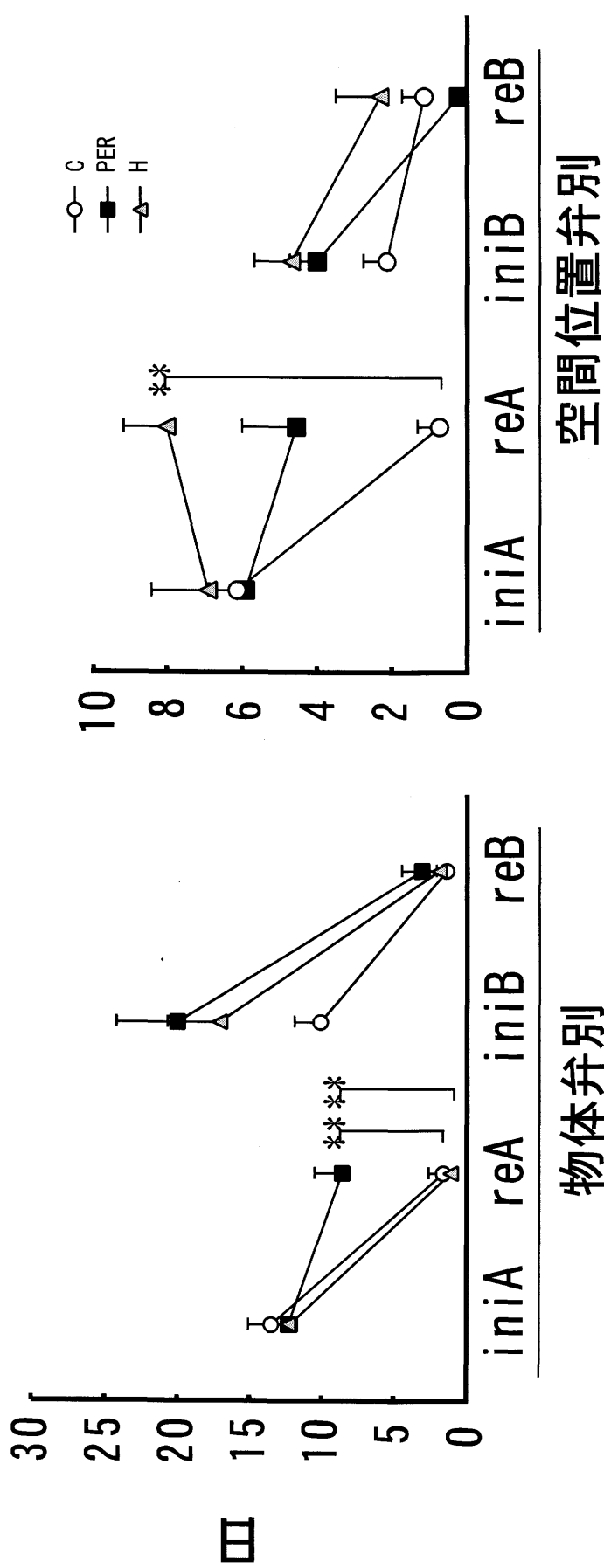


図18. 物体弁別課題 (左) および空間位置弁別課題 (右) における学習基準到達までに要した日数.

C=統制群, PER=嗅周皮質損傷群, H=海馬損傷群.  
 iniA: 課題Aの習得訓練, reA: 課題Aの再習得訓練.  
 iniB: 課題Bの習得訓練, reB: 課題Bの再習得訓練.  
 嗅周皮質または海馬の損傷は, iniAとreAの間に行った.  
 \*\* $p < .01$  (誤差線は標準誤差を示す)

日数をもとに節約率 [(習得に要した日数 - 再習得に要した日数) / (習得に要した日数 + 再習得に要した日数)] を算出し (図 19 上段), 群を要因とする 1 要因分散分析を行ったところ, 群の主効果が有意であった [F(2,27)=20.6, p<.01]. 多重比較の結果, PER 群の節約率が C 群及び H 群よりも有意に低いことが明らかとなった (Fisher's PLSD test, それぞれ p<.01).

さらに, 再習得訓練の最初の 3 日間の正反応率 (図 19 下段) について検討してみると, C 群と H 群が習得時の正反応率を維持していた一方, PER 群では正反応率の低下がみられた. 最初の 3 日間の正反応率について, 群×日を要因とする 2 要因分散分析を行ったところ, 群と日の主効果のみが有意であった [群: F(2,27)=18.0, p<.01, 日: F(2,54)=6.0, p<.01]. 多重比較の結果, PER 群の正反応率が C 群や H 群よりも有意に低かった (Fisher's PLSD test, それぞれ p<.01).

物体弁別課題 B の習得・再習得において, 学習基準到達までに要した日数について, 群×習得・再習得を要因とする 2 要因分散分析を行ったところ, 群, 習得・再習得の主効果及び交互作用は有意でなかった.

**空間位置弁別課題 (図 18 右)** 空間位置弁別課題 A の習得・再習得における学習基準到達までの日数について, 群×習得・再習得の 2 要因分散分析を行ったところ, 群の主効果 [F(2,24)=4.6, p<.05] と群×習得・再習得の交互作用 [F(2,24)=3.9, p<.05] が有意であった. 習得・再習得における群の単純主効果検定の結果, 課題 A の再習得訓練における群の単純主効果が有意であった [F(2,48)=8.4, p<.01]. 多重比較の結果, H 群が C 群よりも有意



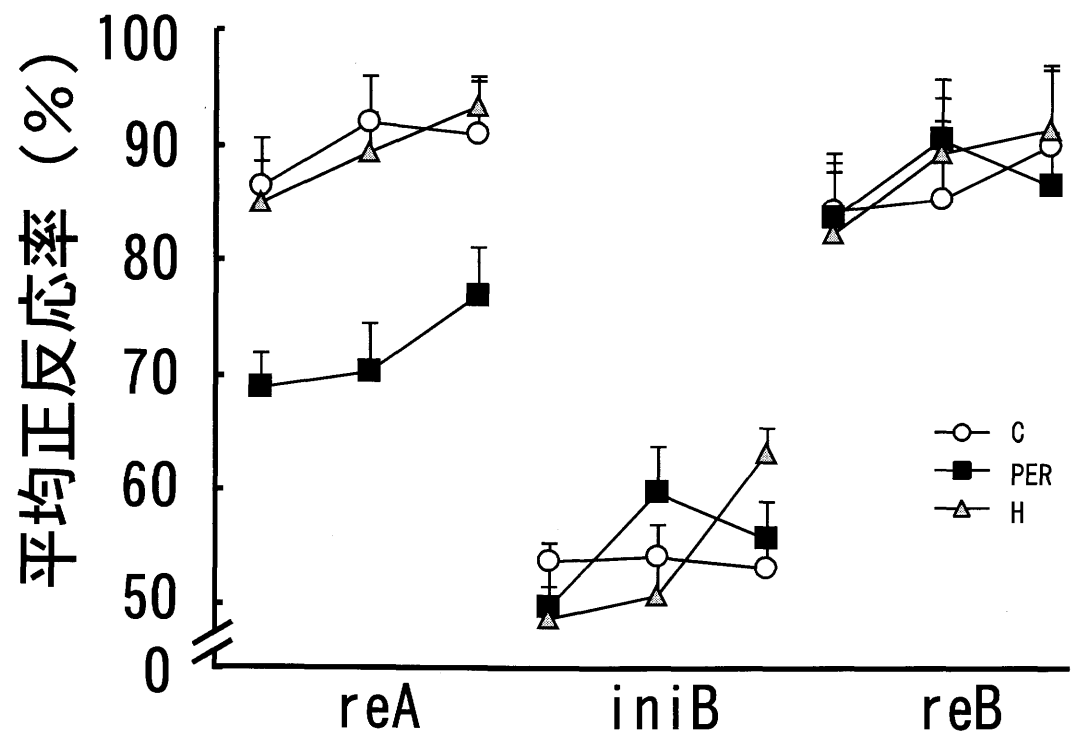
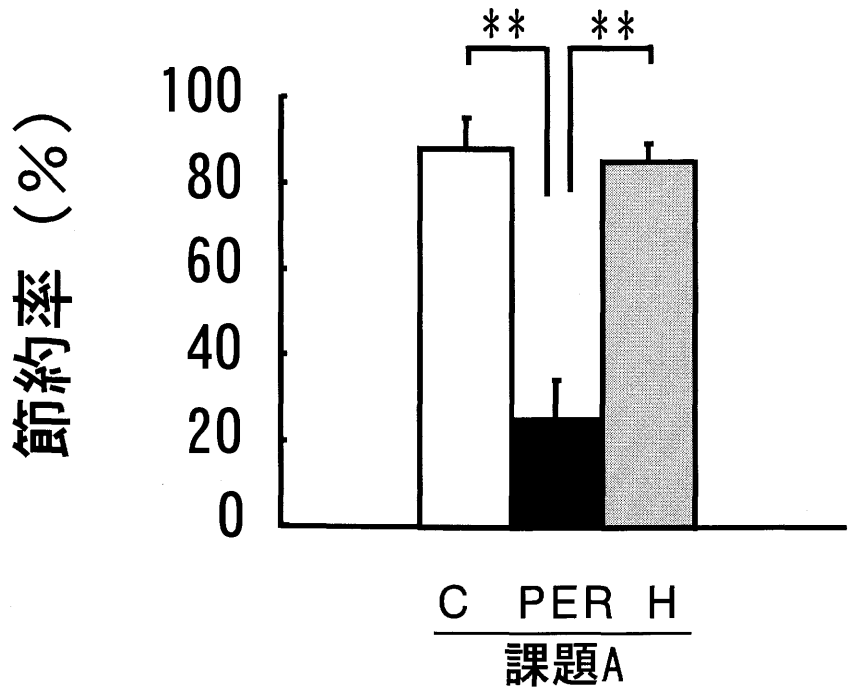


図19. 物体弁別課題の各課題における節約率（上段）および最初の3日間の平均正反応率（下段）。  
 \*\*p<.01（誤差線は標準誤差を示す）

に多くの日数を必要としていた (Tukey's HSD test,  $p < .01$ ). また, 課題 A の (再) 習得に要した日数をもとに節約率を算出し (図 20 上段), 群を要因とする 1 要因分散分析を行ったところ, 群の主効果が有意であった [ $F(2,24)=9.7, p < .01$ ]. 多重比較の結果, PER 群及び H 群の節約率が C 群よりも有意に低いことが明らかとなった (Fisher's PLSD test, それぞれ  $p < .01$ ). 空間位置弁別課題 A の再習得訓練における全ての群の最初の 3 日間の正反応率 (図 20 下段) について, 群×日を要因とする 2 要因分散分析を行ったところ, 群の主効果のみが有意であった [ $F(2,24)=11.8, p < .01$ ]. 多重比較の結果, C 群より PER 群が, PER 群より H 群の正反応率が有意に低いことが明らかになった (Fisher's PLSD test, それぞれ  $p < .01$ ).

位置弁別課題 B の学習基準到達までに要した日数については, C 群, PER 群, H 群の各群間に有意な差はみられなかったものの, 最初の 3 日間の正反応率について, 群×日を要因とする 2 要因分散分析を行ったところ, 群の主効果が有意傾向にあった [ $F(2,24)=3.2, p < .1$ ]. 多重比較の結果, C 群より PER 群及び H 群の正反応率が有意に低いことが明らかになった (PLSD test, それぞれ  $p < .05$ ). しかし再習得訓練については, 各群間の基準到達までの日数及び初めの 3 日間の正反応率に有意な差はなかった.

### 考察

本研究の結果, 物体弁別課題 A の術後の再習得が嗅周皮質損傷群で障害され, 嗅周皮質が物体弁別の保持に重要な役割を果たしていることが示唆された. また, 物体弁別課題 B の習得訓練

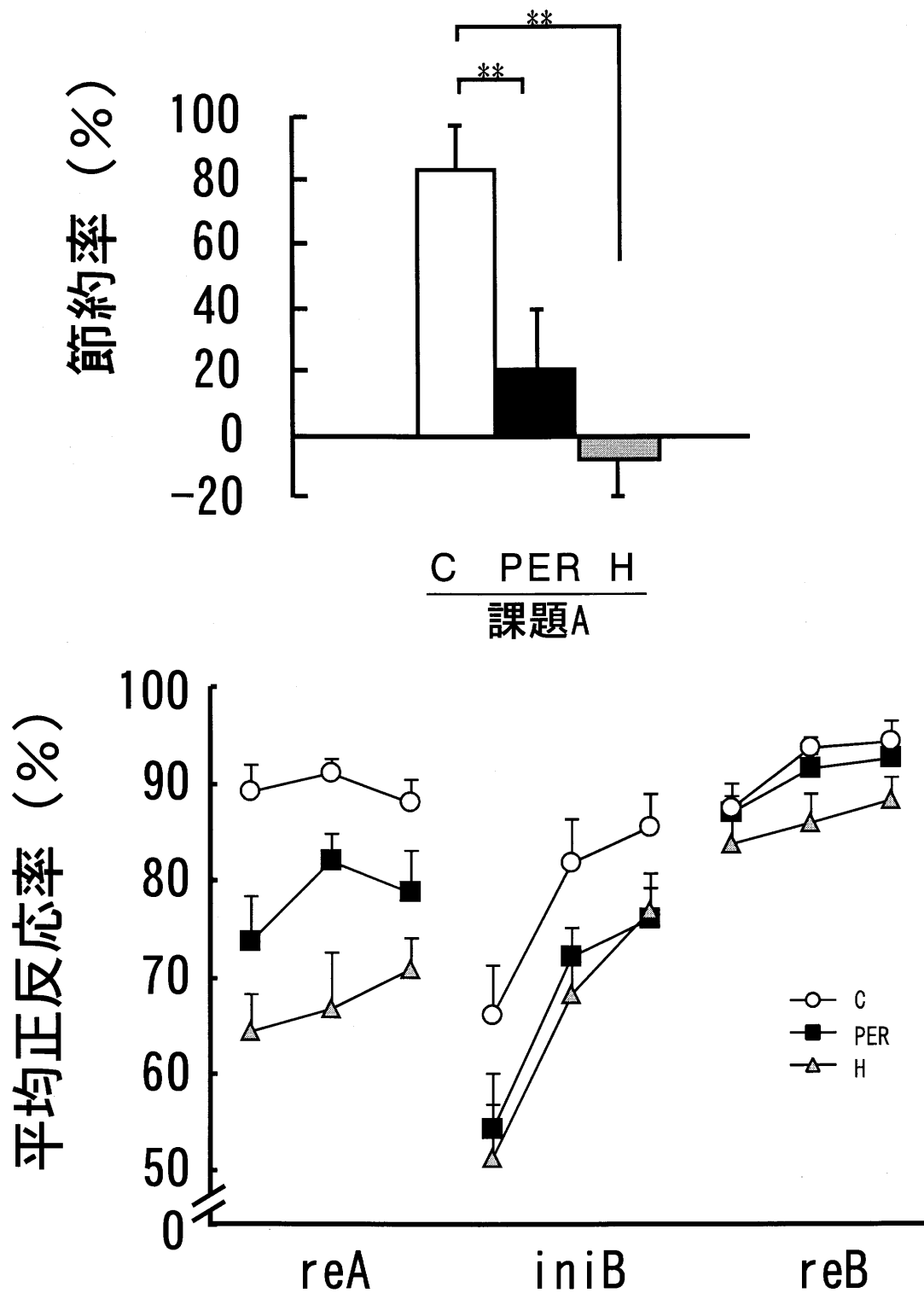


図 20. 空間位置弁別課題の各課題における  
節約率 (上段) および  
最初の 3 日間の平均正反応率 (下段) .  
\*\* $p < .01$  (誤差線は標準誤差を示す)

で、統制群と嗅周皮質損傷群の遂行に差がみられなかったことは、嗅周皮質の損傷が、物体弁別の習得を障害するものではないことを示している。すなわち課題 A の再習得訓練時にみられた嗅周皮質損傷群の障害が、視知覚の障害や動因の低下によるものではなく、弁別の保持のみが障害されていたことを支持するものである。課題 B の再習得訓練については、各群間の基準到達までの日数及び初めの 3 日間の平均正反応率に有意な差がなかったことから、術後に習得した物体弁別の遂行が 3 週間後にも正常に保持されていることが明らかになった。

海馬損傷は、物体弁別課題における全ての訓練における遂行を障害しなかったため、海馬は非空間的な物体弁別に関与していないということが考えられる。このことより、物体の弁別には、海馬ではなく嗅周皮質が重要であることが示唆された。

本研究では、嗅周皮質損傷が物体の弁別を逆向性に障害するものの、術後の新しい弁別の習得及び 3 週間後の保持に影響しないということを明らかにした。嗅周皮質損傷後のこのような障害の表れ方の特徴は、Eacott (1998) の知見やサルを用いた Buckley & Gaffan (1997) の報告とも一致する。嗅周皮質損傷群は、術前の習得時に形成した記憶痕跡の一部が損傷手術によって破壊されたために、統制群に比べて再習得が遅れたものの、手術で破壊された部分以外の残存領域で、新しい物体弁別を統制群と同様に習得することが可能であったものと推測される。しかしながら、本実験における嗅周皮質損傷後の物体弁別障害が、一時的な感覚障害による可能性や、嗅周皮質損傷時に同時に生じた TE 野の腹側部の一部の損傷による可能性が残されている。TE 野は、物体弁別

に極めて重要な領域であることがサルにおいて明らかにされており (Buffalo et al., 1999; 岩井ら, 1989), ラットにおいても TE 野損傷が物体弁別に及ぼす効果について検討する必要がある. 次の実験 4 では, これらの可能性について考察し, さらに詳細に嗅周皮質の物体弁別への関与について検討した.

空間位置弁別課題において, 嗅周皮質及び海馬の損傷は課題 A の再習得を障害した. また, 海馬損傷の効果は, 嗅周皮質損傷よりも大きかった. これらのことより, 嗅周皮質及び海馬が位置についての弁別の保持に重要な役割を果たしている可能性が示唆された. 術前に習得した空間位置弁別が嗅周皮質損傷後に障害されるという報告はこれまでになく, 本実験によって初めて, 空間位置弁別の保持に嗅周皮質が重要な役割を果たしていることが示唆された.

空間位置弁別課題 B の習得において, 各群の遂行成績の間に有意な差は見られなかったものの, 嗅周皮質損傷群及び海馬損傷群の最初の 3 日間の正反応率 (嗅周損傷, 68%; 海馬損傷, 66%) が統制群 (78%) よりも低かった. 本課題が物体弁別課題よりも少ない試行数で習得可能だったことから明らかなように, 比較的習得が容易な課題であったため, 群間差が現れにくかったものと考えられる. さらに, 課題 B の再習得において, 各群間の遂行成績の間に有意な差は見られなかったものの, 海馬損傷群の最初の 3 日間の正反応率 (86%) が, 統制群 (92%) や嗅周皮質損傷群 (91%) よりも低かった. 統計的に有意な差が見られなかったのは, 天井効果と考えて良いであろう. これらのことより, 嗅周皮質が術前に習得した空間位置弁別の保持及び新しい弁別の習

得に関与していることが示唆された。一方、海馬は術後全ての空間位置弁別課題を障害したことより、空間位置弁別の習得及び保持の両方に重要であることが示唆された。

嗅周皮質損傷後の空間位置弁別障害を示唆する知見としては、これまでに、放射状迷路の 8 つのアームのうち常に同じ 1 つのアームに報酬が置かれているという空間位置弁別課題が嗅周皮質の損傷によって障害されることが知られている (Liu & Bilkey, 1998a)。しかも、障害がみられるのは、習得訓練の初めの 3 日間のみであり、それ以降は統制群と同じ遂行成績を示している。本研究においても、空間位置弁別課題 B の再習得の最初の 3 日間の正反応率が、統制群よりやや低く、最終的に学習基準到達までの日数については統制群と差が見られない。これらのことは、嗅周皮質損傷後の空間位置弁別における障害が、あったとしても学習の極めて初期の段階においてのみ見られることを意味しており、嗅周皮質が空間位置弁別の習得の初期の段階で重要な役割を果たしていることが示唆される。

しかしながら、嗅周皮質損傷が、術前に習得した空間位置弁別の術後再習得及び術後の新しい空間位置弁別の習得の初期において障害をもたらすメカニズムと、海馬損傷が同障害をもたらすメカニズムは同じではないと考えられる。すなわち、物体についての記憶には海馬は関与せず、嗅周皮質が重要な役割を果たしていることを示唆する本研究の結果を考慮すると、嗅周皮質には物体の記憶に関係するメカニズムと、海馬と同じような空間弁別に関係するメカニズムの、2 つのメカニズムが存在しなくてはならない。そのような異なる 2 つの記憶に関するメカニズムを想定する

よりは、嗅周皮質が物体についての記憶を担うことで間接的に空間的記憶に寄与していると考えた方がよいであろう。空間的表象や記憶を構成する個々の物体についての記憶を嗅周皮質が実現しており、海馬を中心とする領域がそれらの物体を相互に関係づけ、空間的な表象や記憶が実現されているのかもしれない。そして、この仮説は、嗅周皮質から海馬へと向かう情報の収斂を示唆する神経解剖学的知見や電気生理学的知見からある程度支持されると考えられる。

## 2. 2物体対または1物体対の弁別課題の遂行に及ぼす嗅周皮質及びTE野損傷の効果（実験4）

### 目的

実験3では、嗅周皮質の損傷が術前に習得した物体弁別の術後再習得を障害することが明らかとなった。術後の新しい弁別やその保持には障害が見られなかったので、この遂行障害が感覚障害などの記憶障害以外の要因によるものとは考えがたいが、手術直後に一過性に感覚障害がもたらされていた可能性も除外できない。そこで本実験では、実験3の物体弁別課題における遂行障害が確かに記憶障害に由来するものであることを明らかにするため、同時に弁別しなければならない物体対の数を2対から1対へと減少させ、記憶への負荷が障害の程度と相関するかどうかについて検討した。また、実験3において行った嗅周皮質損傷では、嗅周皮質の背側に隣接するTE野の腹側部の一部も手術手続き上不可避免的に損傷してしまっていた。サルにおいてTE野は物体弁別に重

要な役割を果たしている (Buffalo et al., 1999; 岩井ら, 1989) ことが知られており, ラットにおいても TE 野への損傷が実験 3 における物体弁別障害をもたらしていた可能性がある. そこで, 本実験では, TE 野腹側部の一部の単独損傷が物体弁別を障害するか否かについても検討した.

## 方法

**被験体** Long-Evans 系の雄ラット 39 匹を用いた. 2 物体対の弁別課題では, そのうち 10 匹を, 嗅周皮質損傷 (PER) 群, 9 匹を TE 野損傷 (TE) 群, 10 匹を統制 (C) 群に, 1 物体対の弁別課題では, それぞれ 4, 3, 3 匹を割り当てた. 水と餌は, 術後の回復期間には自由に摂取させたが, 行動テスト中は餌を自由に摂取した場合の体重の 85~90% になるように餌の量を調節した.

**装置** 実験 1 と同じシャトルボックス (図 4) を用いた. 刺激として, 色, 形, 材質が様々に異なる 8 つの物体からペアを 4 組つくり, そのうち 2 組を刺激セット A, 残り 2 組を刺激セット B とした. 1 物体対の弁別課題では 4 つの物体からペアを 2 組つくり, 1 組を刺激セット A, 他の 1 組を刺激セット B とした. それぞれの物体は, 報酬皿を十分に覆い隠すことのできる大きさであり, かつラットが容易に移動できる軽さであった. 報酬としては, 45mg ペレット (ニューロサイエンス, 東京) を使用した. 装置内の明るさは, 出発箱内が 1lx, 目標箱内が 30 lx であった. 実験は白色雑音下で行った.

**物体弁別課題 A の習得訓練** 2 日間の装置内馴化及び 6 日間の走行訓練の後, 刺激セット A を用いた物体弁別課題 A の習得訓練



を行った。出発箱にいるラットは、ギロチンドアがあげられたあと目標箱内に進入して正刺激を移動すれば、その下にある報酬皿の報酬を得ることができた。正刺激を置く位置は、試行毎に疑似ランダムに決定した。次試行ではもう一方の目標箱において、2物体対の弁別課題の場合は、もう1つの刺激対の、1物体対の弁別課題の場合は、前試行と同じ刺激対の弁別を行わせた。試行間隔は5～10秒で、毎日計20試行訓練した。最初の2日間は矯正試行とし、ラットが負刺激を選んだ場合でも、正刺激を選択するまで試行を終了しなかった。学習基準は、正反応が85%以上の日が3日間連続することとした。

**手術** 物体弁別課題 A の習得訓練最終日から1週間以内に、ラットを C 群、PER 群、TE 群にそれぞれランダムに割り当て、熱による損傷手術を行った。

**物体弁別課題 A の再習得訓練** 手術から約1週間後、矯正試行を用いない以外は習得時と同じ手続きで、学習基準に到達するまで行った。

**物体弁別課題 B の習得訓練** 課題 A の再習得訓練終了翌日から、課題 A で用いた物体とは異なる新しい刺激対（刺激セット B）を用い、最初の2日間に矯正試行をいれない以外物体弁別課題 A と同様の手続きで、学習基準に到達するまで行った。

**物体弁別課題 B の再習得訓練** 課題 B の習得訓練終了から3週間後、習得時と同様の手続きで学習基準に到達するまで行った。

**組織学的検索** 実験終了後、組織学的検索を行った。

## 結果

**組織学的検索** 図 21 に 2 物体対，図 22 に 1 物体対弁別学習を課した PER 群の脳損傷の最小範囲と最大範囲を示した．全てのラットにおいて嗅周皮質（35 野，36 野）に損傷のみられる標本が存在し，損傷範囲が極端に小さいか大きい例はなかった．ただし多くの被験体で，嗅内皮質外側部の一部及び TE 野の一部にまで損傷が浸潤していた．腹側海馬や嗅後皮質に損傷が広がっている被験体はなかった．

図 23 に 2 物体対，図 24 に 1 物体対弁別学習を課した TE 群の脳損傷の最小範囲と最大範囲を示した．全てのラットにおいて TE 野に損傷のみられる標本が存在し，損傷範囲が極端に小さいか大きい例はなかった．

**2 物体対についての物体弁別課題 A の習得訓練**（図 25） C 群，PER 群，TE 群の各群が学習基準に到達するまでに要した日数や誤反応数の間に，有意な差は見られなかった．また，全ての被験体は，平均 3.4 日（68.3 試行，SE=8.48）で再習得した．

**2 物体対について物体弁別課題 A の再習得訓練**（図 25，26） C 群，PER 群，TE 群の各群が，手術後再び学習基準に到達するまでに要した日数の間に，1 要因分散分析の結果，有意な差が見られた [ $F(2,26)=3.6, p<.05$ ]．多重比較の結果，PER 群の日数が C 群の日数よりも有意に多かった [Fisher's PLSD test,  $p<.05$ ]．

C 群，PER 群，TE 群の各群が再び学習基準に到達するまでにおかした誤反応数の間に，1 要因分散分析の結果，有意な差が見られた [ $F(2,26)=6.4, p<.01$ ]．多重比較の結果，PER 群の誤反応

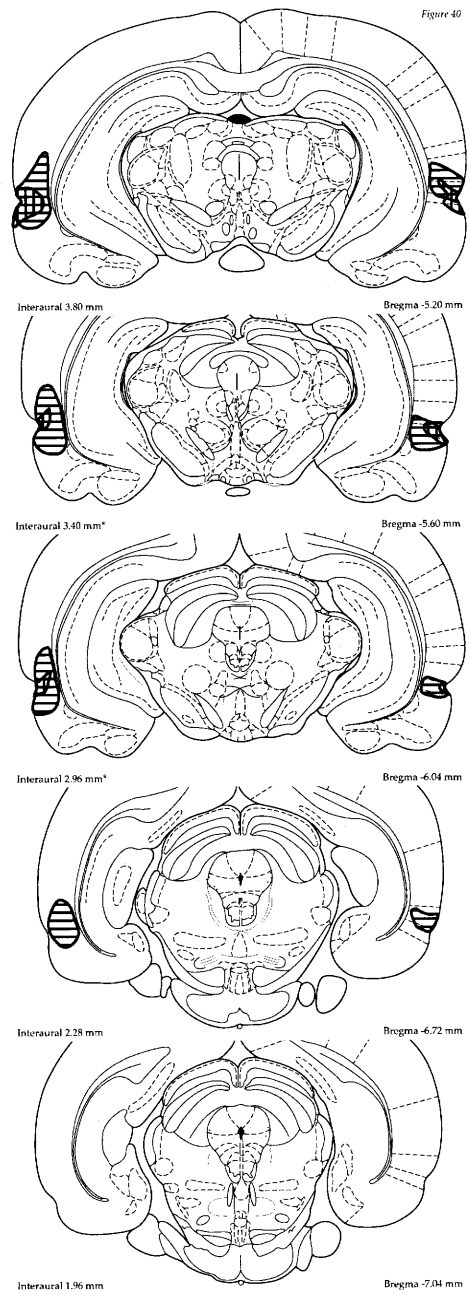
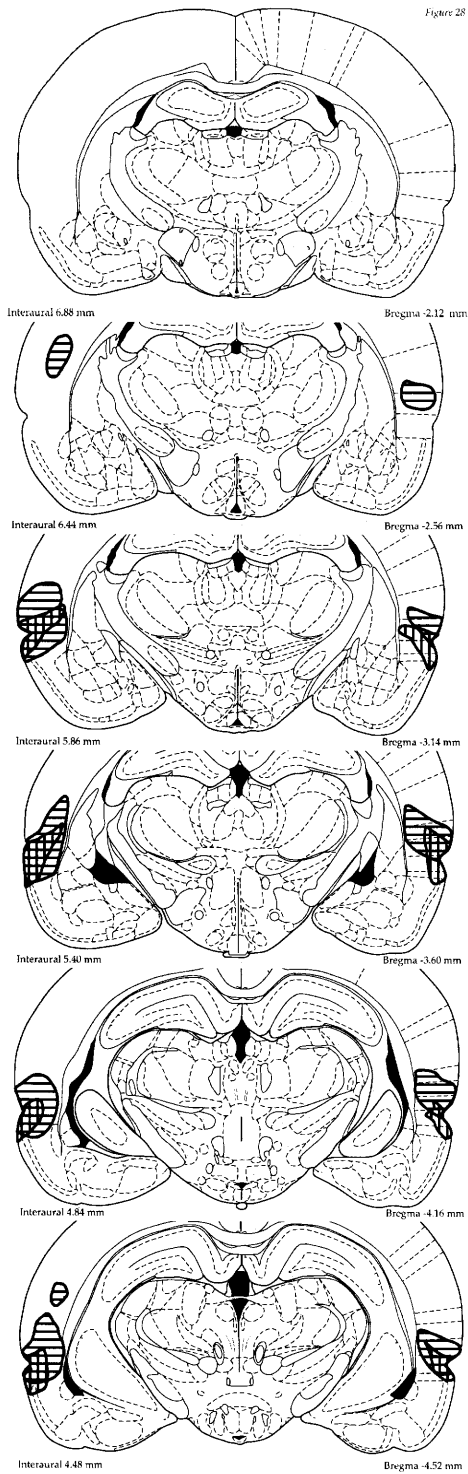


図 2 1. 2 物体対弁別学習を課した嗅周皮質損傷群の  
脳損傷の最大範囲（横縞）と最小範囲（縦縞）。

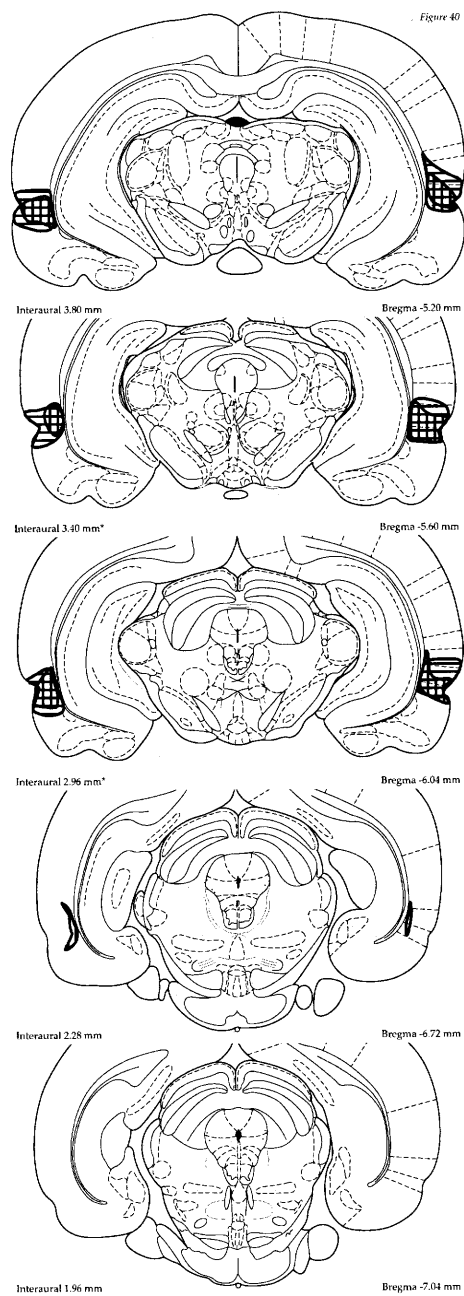
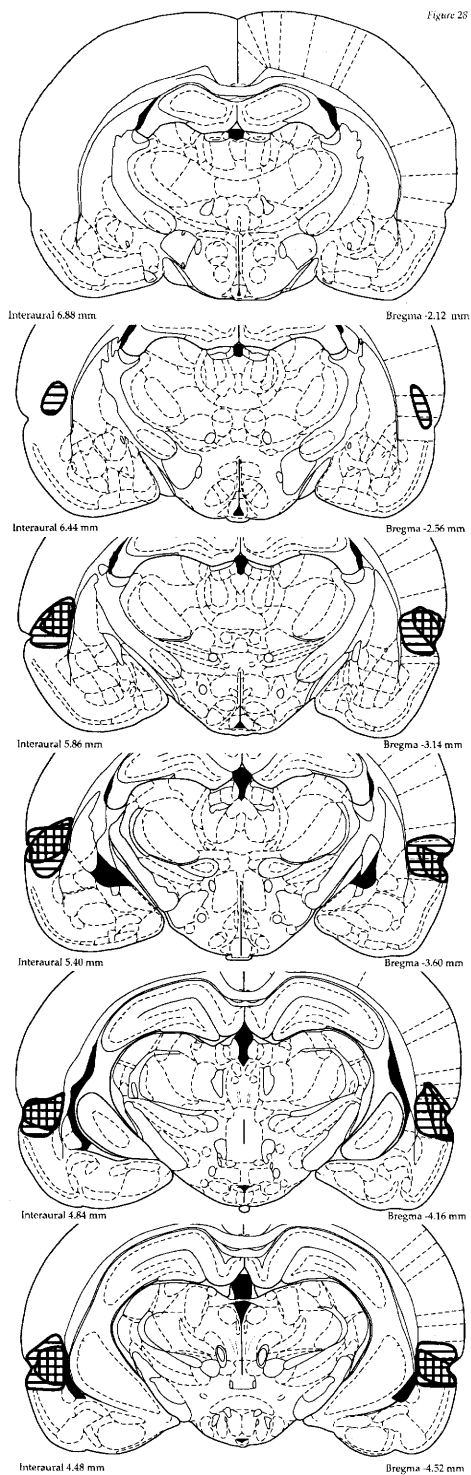


図 2 2. 1 物体対弁別学習を課した嗅周皮質損傷群の  
脳損傷の最大範囲（横縞）と最小範囲（縦縞）。

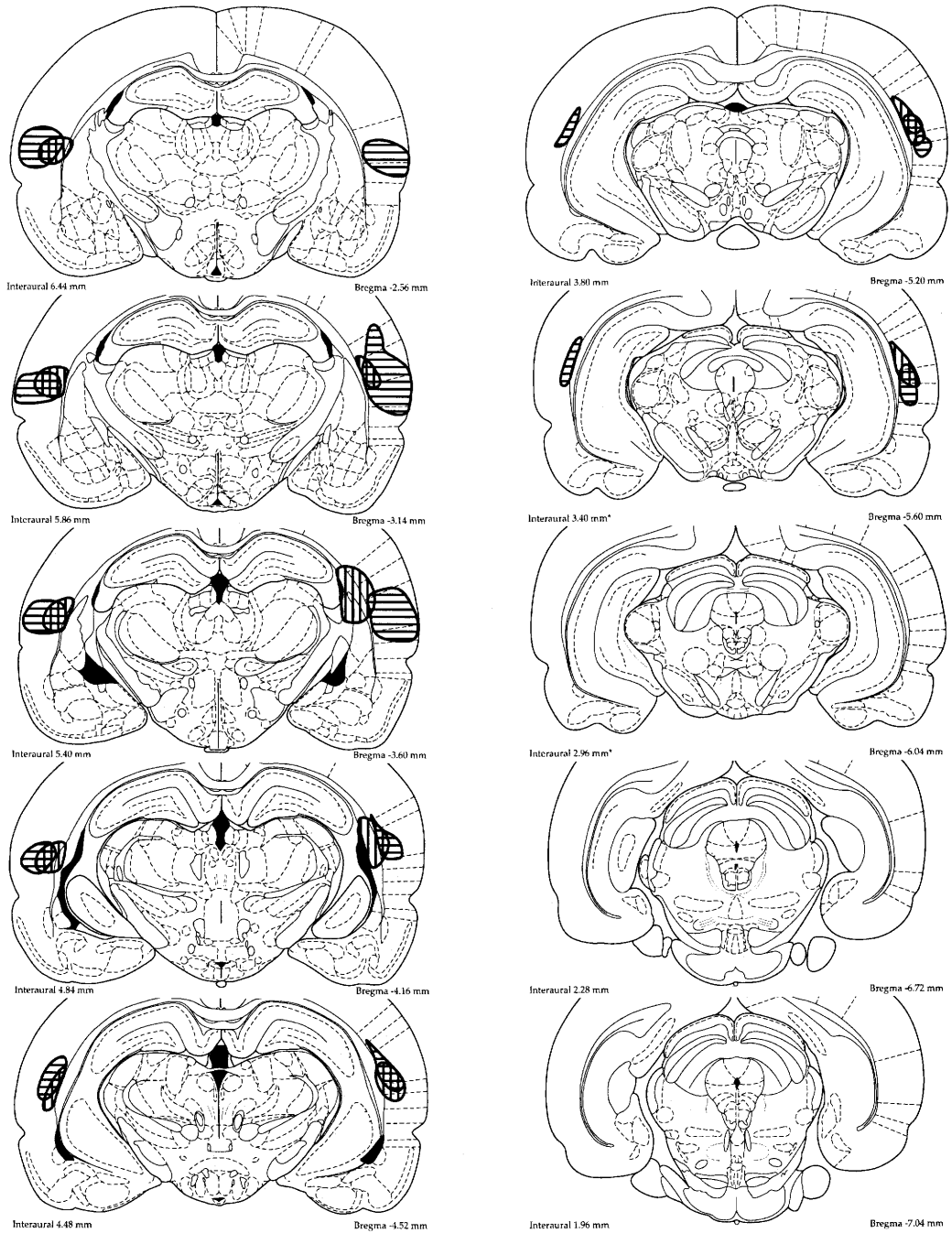


図 23. 2物体対弁別学習を課したTE野腹側部損傷群の脳損傷の最大範囲（横線）および最小範囲（縦線）。

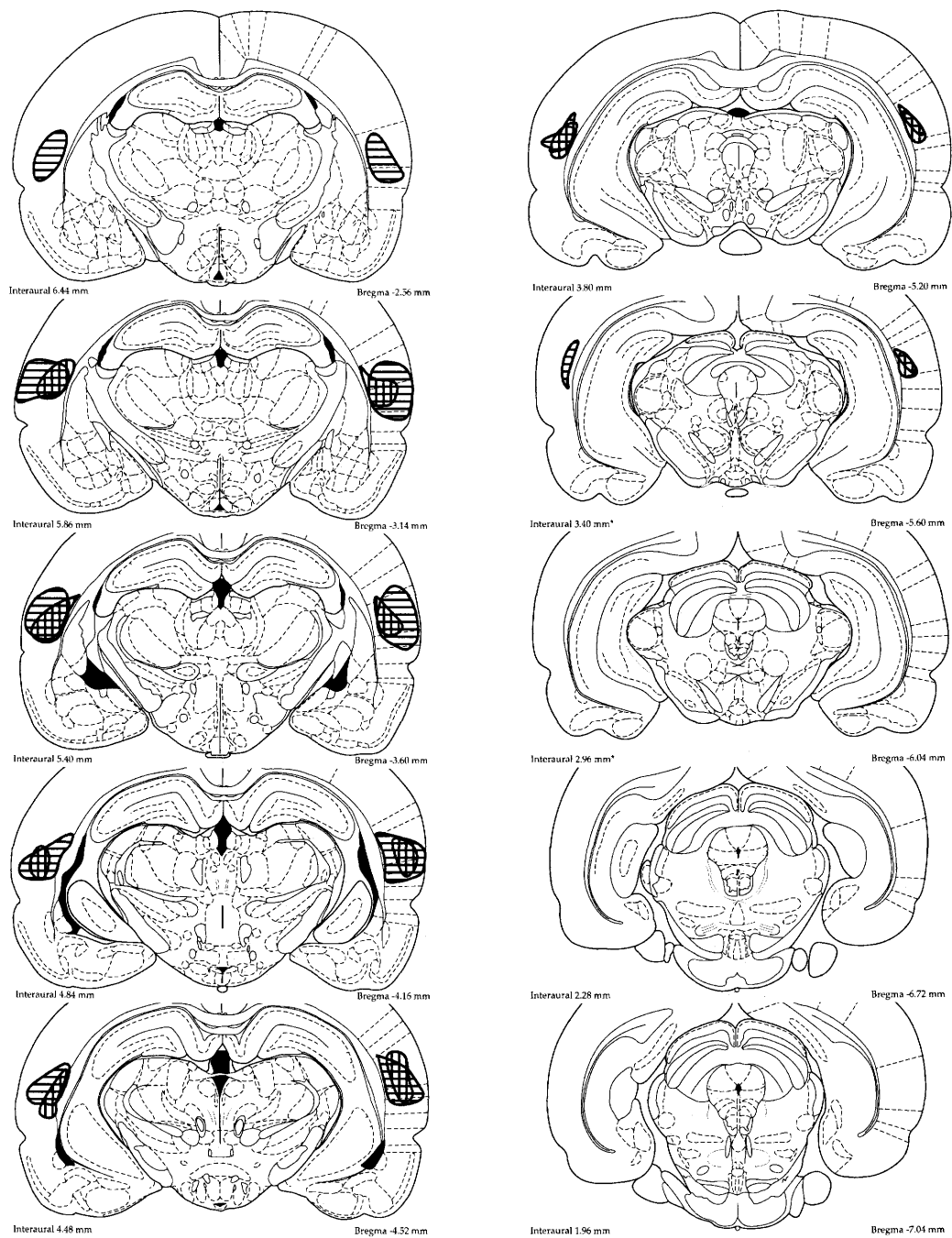


図 2 4. 1 物体対弁別学習を課したTE野腹側部損傷群の脳損傷の最大範囲（横線）および最小範囲（縦線）。

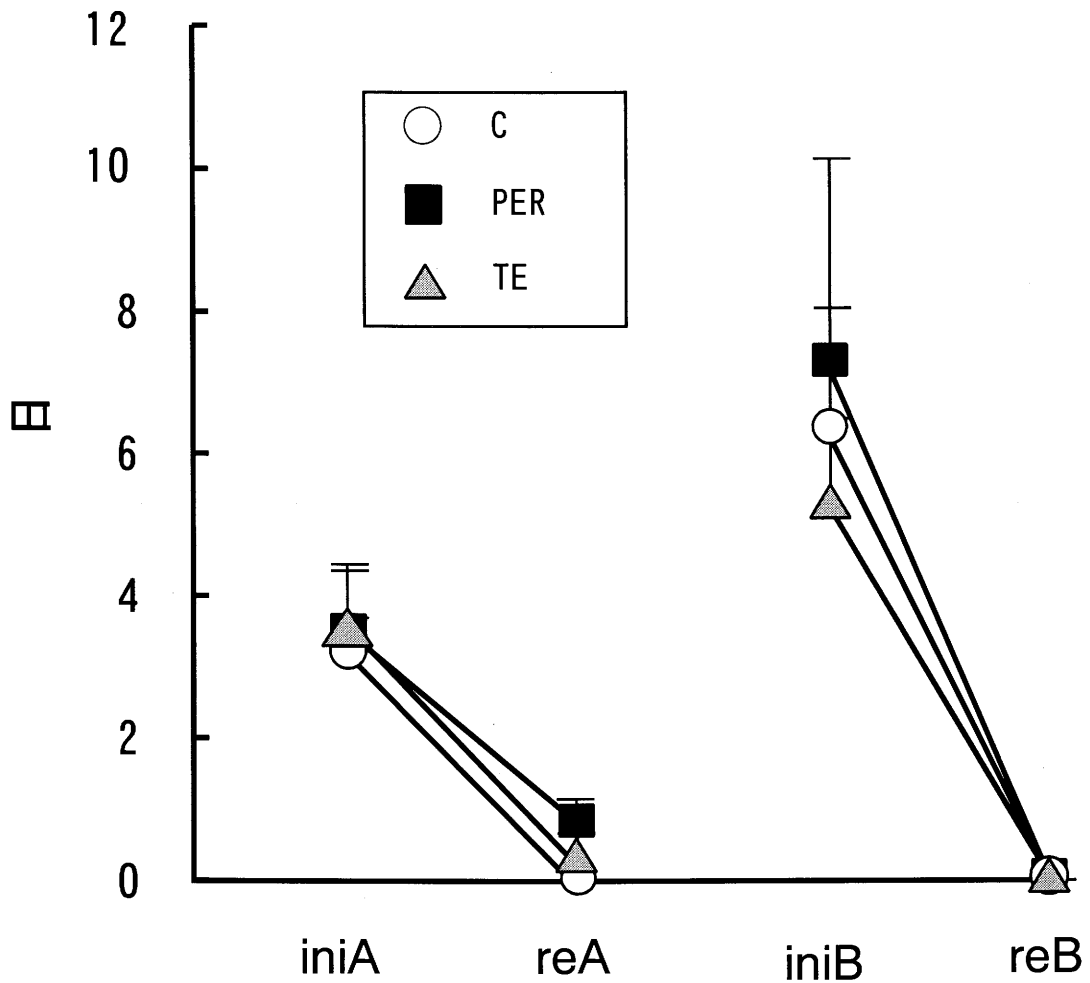


図 25. 2 物体対の弁別課題 A・B の習得訓練  
 および再習得訓練における  
 各群の学習基準到達までに要した日数。

C=統制群, PER=嗅周皮質損傷群, TE=TE野損傷群.

iniA:課題Aの習得訓練, reA:課題Aの再習得訓練.

iniB:課題Bの習得訓練, reB:課題Bの再習得訓練.

嗅周皮質またはTE野の損傷は, iniAとreAの間に行った.

(誤差線は標準誤差を示す)

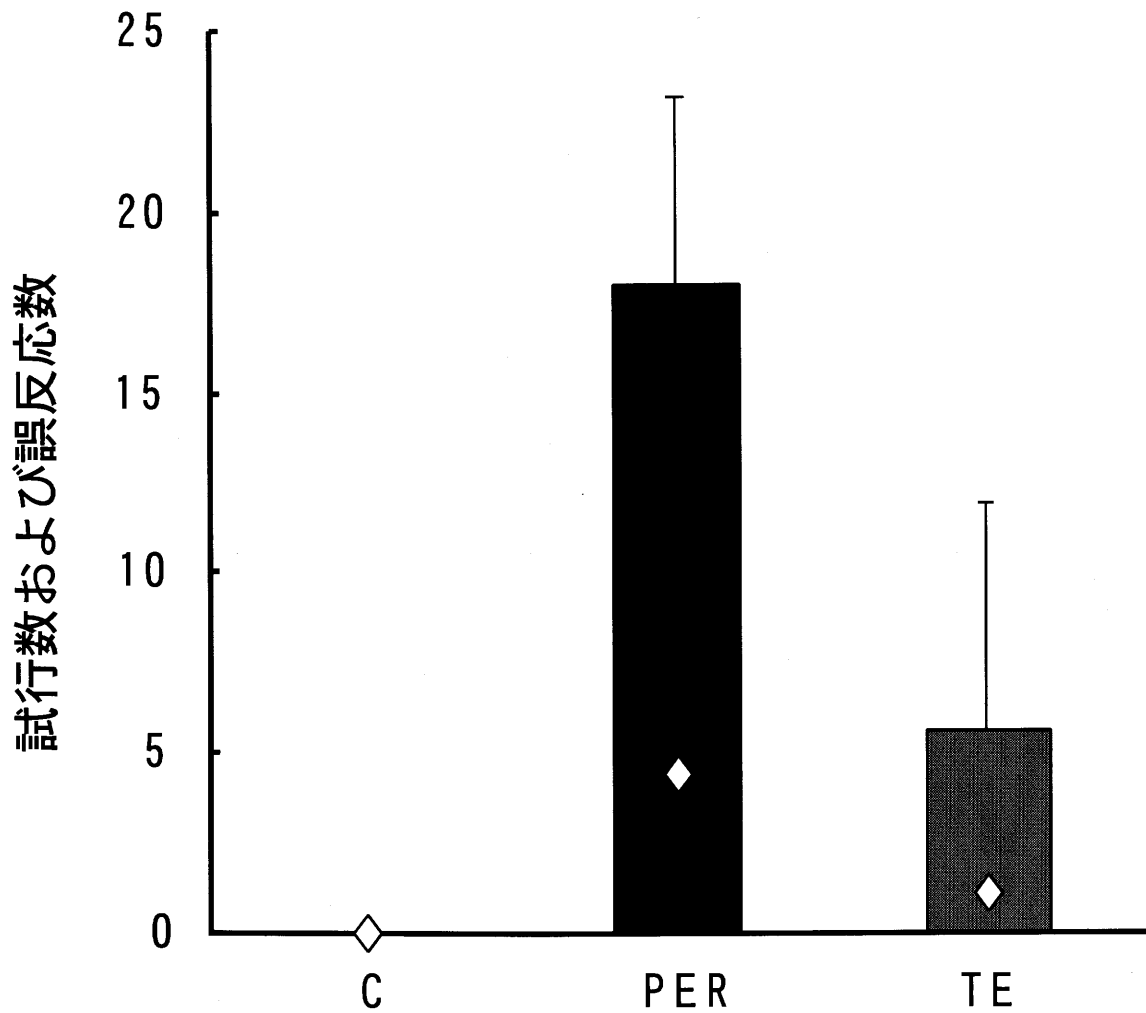


図 2 6 . 2 物体対の弁別課題 A の術後再習得訓練  
 における各群の学習基準到達までに要した  
 試行数. (誤差線は標準誤差、◇は誤反応数を示す)



数が、C 群や TE 群よりも有意に多かった [Fisher's PLSD test, それぞれ  $p<.01$ ,  $p<.05$ ].

初めの 3 日間において各群が示した正反応率について、群×日の 2 要因分散分析を行った結果、群の主効果 [ $F(2,26)=11.1$ ,  $p<.01$ ], 日の主効果 [ $F(2,26)=12.0$ ,  $p<.01$ ], 群×日の交互作用 [ $F(4,52)=9.1$ ,  $p<.01$ ] いずれにも有意な差がみられた。そこで、各日において群の単純主効果の検定を行ったところ、最初の 1 日目における群の単純主効果が有意であった [ $F(2,52)=17.9$ ,  $p<.01$ ]。さらに、多重比較の結果、PER 群と C 群、PER 群と TE 群の間に有意な差が認められた [HSD test, それぞれ  $p<.01$ ].

**2 物体対について物体弁別課題 B の習得訓練 (図 25)** C 群, PER 群, TE 群の各群が再び学習基準に到達するまでに必要とした日数や誤反応数の間に、有意な差はなかった。

**2 物体対について物体弁別課題 B の再習得訓練 (図 25)** 全ての被験体は学習基準に到達するまでに必要とした日数が 0 日であり、各群間に差はなかった。

**節約率** 物体弁別課題 A の節約率 [(習得に要した日数—再習得に要した日数) / (習得に要した日数+再習得に要した日数)] について、C 群, PER 群, TE 群の各群の間で 1 要因分散分析を行った結果、有意な差が見られた [ $F(2,26)=4.6$ ,  $p<.05$ ]. 多重比較の結果、PER 群と C 群の間にのみ有意な差がみられ、PER 群は C 群よりも節約率が小さかった [Fisher's PLSD test,  $p<.01$ ]. 物体弁別課題 B の節約率については、再習得訓練において全ての被験体は学習基準に到達するまでの日数が 0 日であったため、計算を行わなかった。

1 物体対についての物体弁別課題 A の習得訓練 (図 27) C 群, PER 群, TE 群の各群が学習基準に到達するまでに要した日数や誤反応数の間に, 有意な差は見られなかった. また, 全ての被験体は, 平均 2.3 日 (46.0 試行, SE=11.0) で再習得した.

1 物体対について物体弁別課題 A の再習得訓練 C 群, PER 群, TE 群の各群が, 手術後再び学習基準に到達するまでに必要とした日数の間に, 1 要因分散分析の結果, 有意な差はみられなかった.

初めの 3 日間の正反応率について, 全群が課題 A の習得訓練の最終日の成績をほぼ維持していた.

1 物体対について物体弁別課題 B の習得訓練 C 群, PER 群, TE 群の各群が再び学習基準に到達するまでに必要とした日数や誤反応数の間に, 有意な差は見られなかった.

1 物体対について物体弁別課題 B の再習得訓練 全ての被験体は学習基準に到達するまでに必要とした日数が 0 日であり, 各群間に差はなかった.

**節約率** 物体弁別課題 A の節約率 [(習得に要した日数—再習得に要した日数) / (習得に要した日数+再習得に要した日数)] について, C 群, PER 群, TE 群の各群の間で 1 要因分散分析を行った結果, 群間に有意な差はなかった. 物体弁別課題 B の節約率については, 再習得訓練において全ての被験体は学習基準に到達すまでの日数が 0 日であったため, 計算を行わなかった.

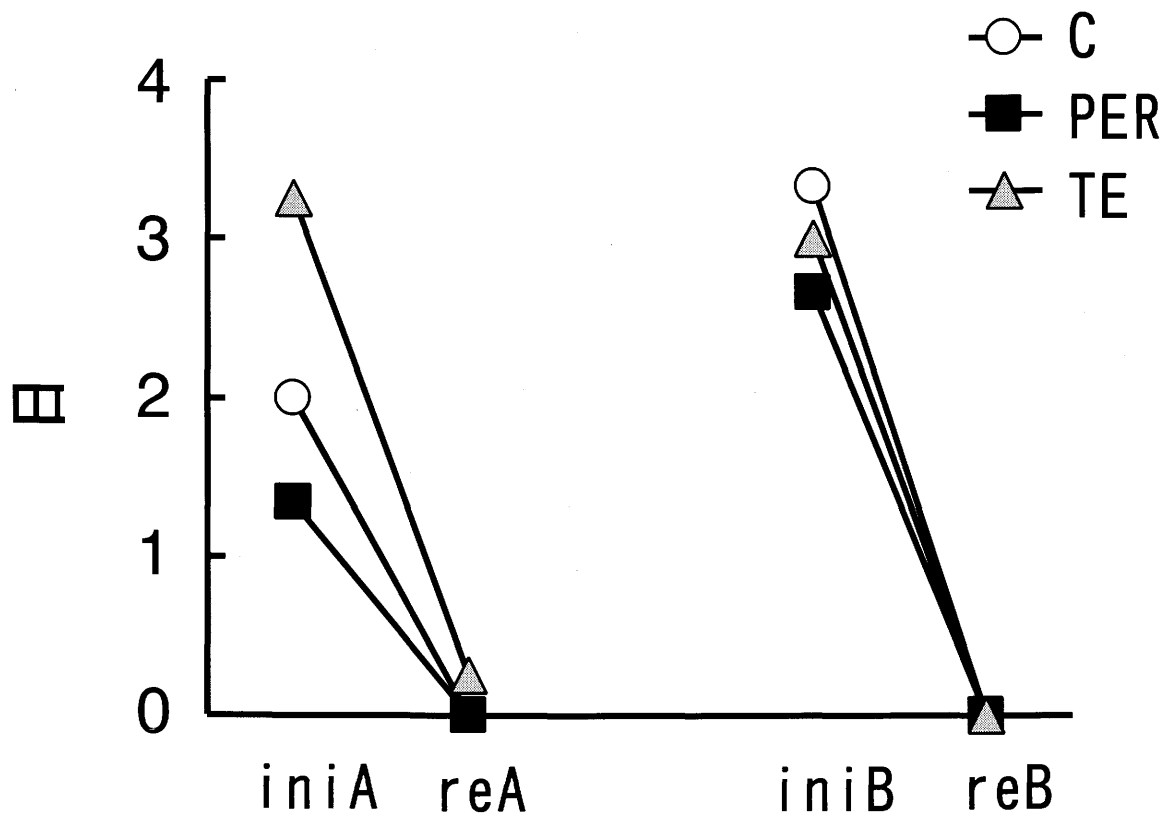


図27. 1物体対の弁別課題における  
学習基準到達までに要した日数.

C=統制群, PER=嗅周皮質損傷群, TE=TE野損傷群.  
 iniA:課題Aの習得訓練, reA:課題Aの再習得訓練.  
 iniB:課題Bの習得訓練, reB:課題Bの再習得訓練.  
 嗅周皮質またはTE野の損傷は, iniAとreAの間に行った.

## 考察

本実験における 2 物体対の弁別の術前の習得訓練において学習基準到達までに必要とした試行数（平均 68.3 試行）は、実験 3（平均 253.3 試行）よりも少なかった。両実験はほぼ同じ手続きで行われており、装置のみが異なっていた。本実験で用いたシャトルボックスは周囲が高い壁で覆われており、実験 3 における高架式放射状迷路に比べ、弁別刺激以外の環境刺激からの干渉が少ないと考えられる。さらに、本実験では、物体を選択してから餌によって強化されるまでの時間的間隔が、実験 3 よりも短かった。これらのことが、本実験における弁別の習得を実験 3 よりも容易にしていたと考えられる。

術前に習得した 2 物体対の弁別課題 A の術後再習得を、嗅周皮質の損傷が障害した。この知見は、実験 3 及び先行研究 (Eacott, 1998; Machin & Eacott, 1999) の知見を支持するものであった。

また、物体弁別課題 B の習得訓練と 3 週間後の再習得訓練において、統制群、嗅周皮質損傷群、TE 野腹側部損傷群の各群の遂行に差がみられなかったことは、嗅周皮質の損傷が、術後の新しい物体弁別課題の習得及び再習得を障害するものではないことを示している。この結果は、実験 3 及び先行研究の知見 (Eacott, 1998; Machin & Eacott, 1999) とも一致する。これらのことにより、嗅周皮質が術前に習得した物体弁別の保持には重要であるが、術後の新しい物体弁別の習得やその再習得には重要な役割を果たしていない可能性が示された。

1 物体対の弁別においては全ての課題において嗅周皮質損傷の効果が見られなかった。同時に弁別しなくてはならない物体対の

数を 2 対から 1 対へと減らし、記憶の負荷を減じたところ嗅周皮質損傷の効果が消失したことから、実験 3 や本実験の 2 物体対の弁別における嗅周皮質損傷後の遂行障害が、感覚障害などによるものではなく記憶障害によるものであることが強く支持された。

TE 野の腹側部の一部単独損傷は、2 物体対及び 1 物体対の弁別の全ての（再）習得を障害しないことが明らかとなった。このことより、実験 3 や、本実験の 2 物体対の弁別における嗅周皮質損傷後の遂行障害が、手術手続き上不可避免的に含まれていた TE 野に対する損傷によるものではないことが示唆された。サルにおいては TE 野が物体弁別にきわめて重要な領域であることが知られている (Buffalo et al., 1999; 岩井ら, 1989)。ラットにおいては、TE 野腹側部の一部単独損傷が物体弁別を障害しないので、TE 野が物体弁別にあまり重要でなく、サルの TE 野の機能とは異なっている可能性がある。しかしながら、本研究ではラットの TE 野の腹側部の一部損傷の効果を検討しているのみである。今後、TE 野全領域の損傷が、物体弁別に及ぼす効果を検討し、サルの TE 野の機能との差を検討する必要がある。

本研究では、嗅周皮質損傷が逆向性に物体弁別課題の遂行を障害するものの、術後の新たな弁別課題の遂行は障害せず、順向性には障害をもたらさないということを明らかにした。それでは、術前及び術後の物体弁別課題の習得や再習得は、ニューロンレベルでどのように行われている可能性があるのだろうか。その点について、近年サルにおいて興味深い仮説が提唱されている (Murray & Bussey, 1999)。術前、すなわちナイーブな状態で物体弁別課題を遂行する場合、複雑な刺激の組合せと単純な刺激のみの表象と

を両方用いる。ここで複雑な刺激の組み合わせとは、例えば物体を全体として認識することであり、単純な刺激のみの表象とは、物体の一部分のみを認識することであるが、嗅周皮質はこのうち複雑な刺激の組合せに関与していると考えられている。従って、術前に習得した課題の術後の再習得では、複雑な刺激の組み合わせを符号化しているニューロンが損傷されているため遂行が障害されるが、単純な特徴を表象するニューロンは残っているため、本課題のような刺激であれば、時間はかかるが再習得は可能となるものと推測される。そして術後の新しい課題に際しては、物体の一部分のみに注目するというような方略を採用することにより、単純な刺激のみの表象を用いて課題を遂行できたため、障害が現れなかったものと考えられる。これらのことをラットにおいて行動的に検証するためには、刺激の難易度を様々に変え、その損傷の効果を検討することが必要である。

### 3. モリス型水迷路課題の遂行に及ぼす嗅周皮質及び海馬損傷の効果（実験5）

#### 目的

実験3より、嗅周皮質が空間位置の弁別に関与している可能性が示唆された。本実験では、空間位置の弁別課題として最もよく用いられているモリス型水迷路課題を用い、空間位置弁別における嗅周皮質の役割について検討した。

## 方法

**被験体** Long-Evans 系雄ラット 39 匹を被験体として用いた。そのうち 15 匹を嗅周皮質損傷 (PER) 群, 7 匹を海馬損傷 (H) 群, 17 匹を無損傷統制 (C) 群として使用した。実験期間中, 水と餌は自由に摂取させた。

**装置** 実験装置として, 青色のモリス型水迷路を用いた。モリス型水迷路は直径 147cm, 深さ 45cm の円形のプールであり, 実験を通じて水深を 31cm, 水温を約 20℃に保った。水には約 10g の白色水彩絵の具を加え乳白色に濁らせた。水迷路の四分円の 1 つの中央に, 直径 12cm の plexiglass 製の透明なプラットホームを水面下 1cm のところに設置した。また, プラットホームの位置を学習するための視覚的手がかりをいくつか室内に設置した。このモリス型水迷路を設置してある実験室内の配置を図 28 左に示した。実験室には, 室内灯の他に 100W の白熱電灯ランプ (水面から 140cm 上方) が設置されており, プールの水面中央上の明るさは約 340 lx であった。

**手術** 行動実験に先立ち, 嗅周皮質または海馬の熱による損傷を行った。

**モリス型水迷路課題の習得訓練** 実験手続きの概略を図 28 右に示す。まず, 白濁したプールの水面下に隠されたプラットホームに乗ることで水から逃避するようにラットを訓練した。図 28 左における迷路外周上の 4 地点をスタート位置として, ラットの頭をプールの側壁に向けてプールに投入し, この時点を試行開始とした。試行開始からラットの前肢がプラットホームに接触するまでの逃避潜時をストップウォッチで計測した。プラットホームに

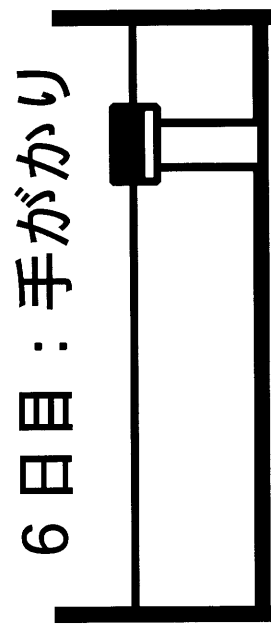
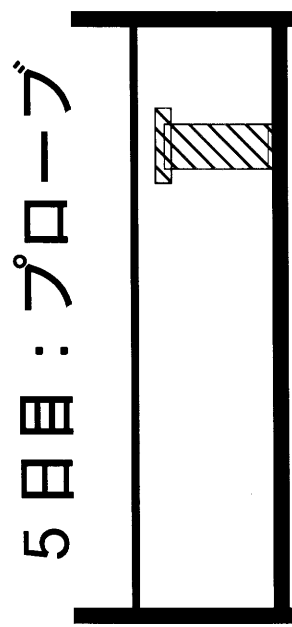
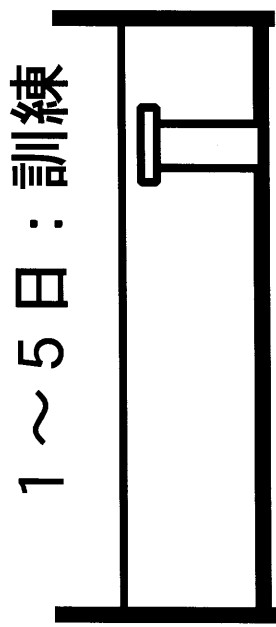
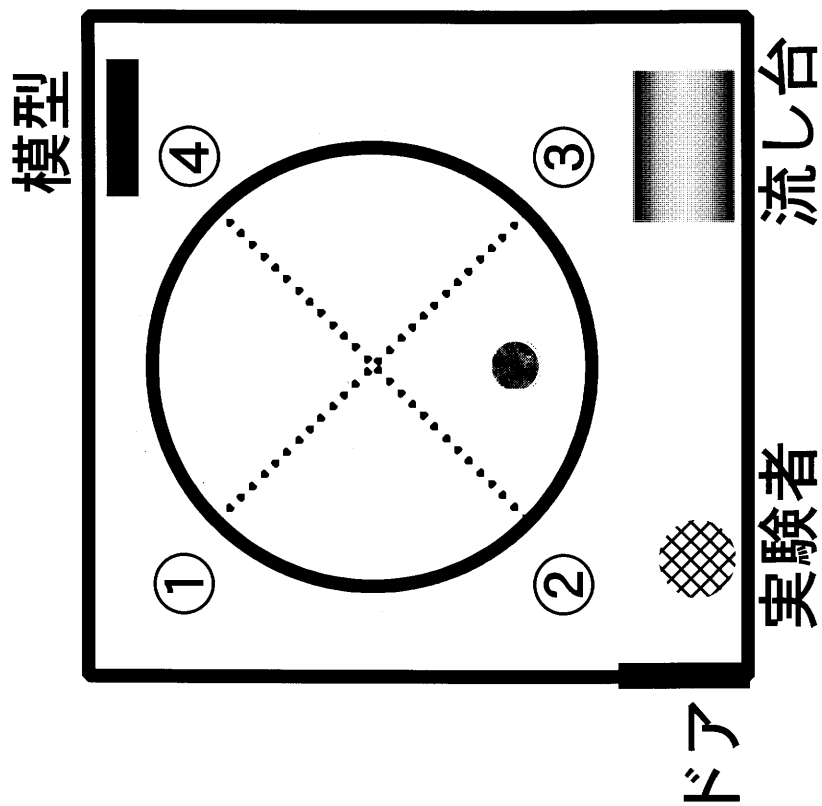


図28. モリス型水迷路および環境刺激の配置(左),  
モリス型水迷路課題の手続き(右).



到達した後，10 秒間そこに留置した上でプールの外にある待機ケージにラットを移し，1 試行を終了した．試行を開始してから120 秒経過してもプラットホームに到達できなかった場合は，強制的にその試行を終了させた．この場合は，実験者がラットをプラットホームに誘導し，ラットをそこに10 秒間留置した後に待機ケージへ移した．プラットホームの位置は実験を通して固定し，スタート位置の順序は毎日ランダムに変化させた．この訓練試行を1日4 試行で連続5 日間，合計20 試行行った．

**プローブ試行** 5 日目の訓練終了後にプローブ試行（1 試行）を行った．プールからプラットホームを取り去り，一定のスタート位置から，60 秒間被験体を自由に泳がせた．その間，習得訓練においてプラットホームが置かれていた四分円を泳いでいた時間を測定した．

**手がかり試行** 6 日目に手がかり試行を行った．習得訓練においてプラットフォームが置かれていた位置の水面上に黒色のプラットフォームにおいて，一定のスタート位置から被験体在那里に到達するまでの逃避潜時を測定した．

**組織学的検索** 全ての行動実験終了後，組織学的検索を行った．

## 結果

**組織学的検索** 図29にPER群の脳損傷の最大範囲と最小範囲を示した．全てのラットにおいて嗅周皮質（35野，36野）に損傷のみられる標本が存在し，損傷範囲が極端に小さいまたは大きい例はなかった．多くの被験体で，嗅内皮質外側部の一部にまで損傷が浸潤していた．TE野に損傷の広がっていた被験体が4匹お

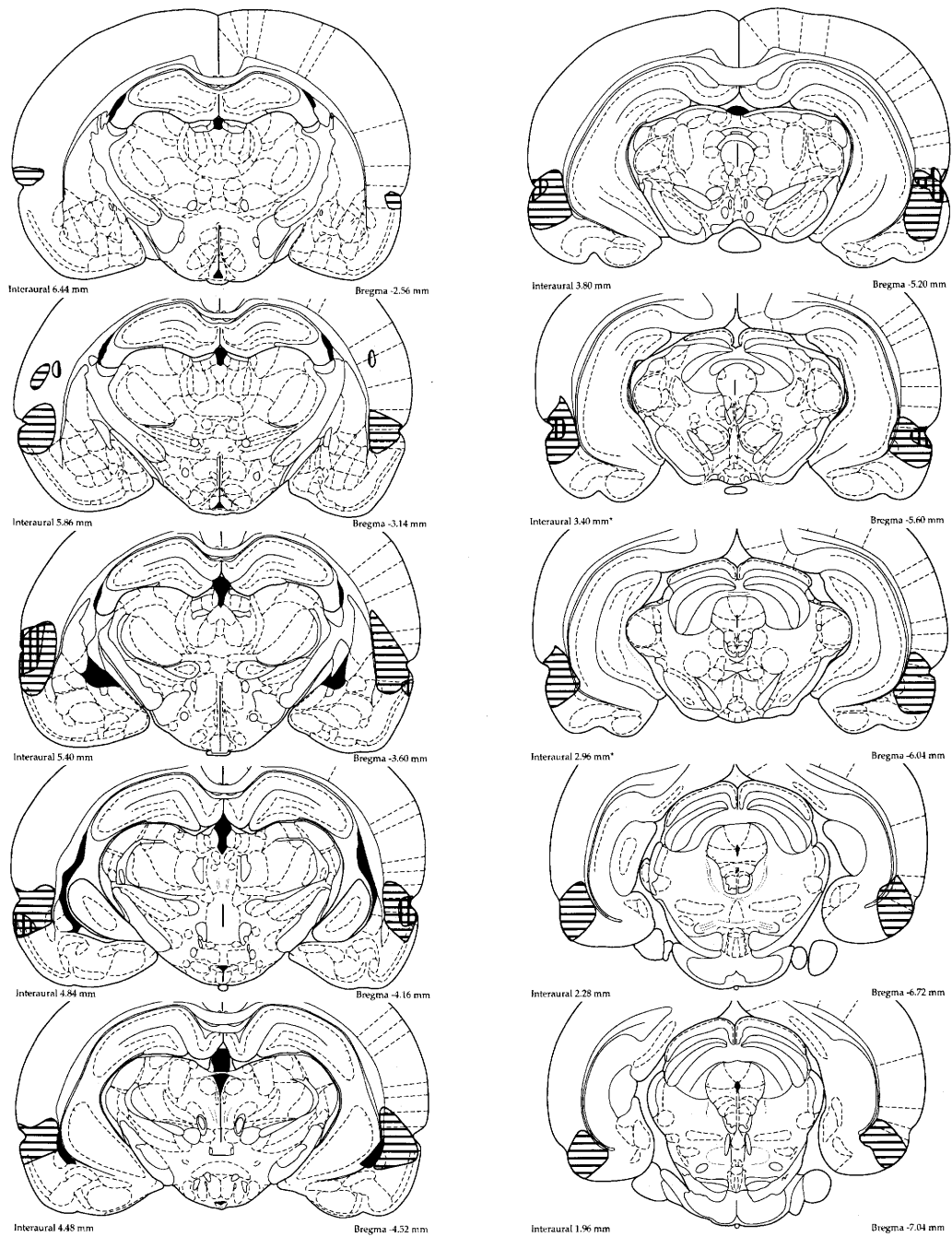


図 29. 嗅周皮質損傷の最大範囲（横線）および最小範囲（縦線）。

り、そのうち 2 匹では、腹側海馬の一部にも損傷が広がっていた。嗅後皮質に損傷が広がっている被験体はなかった。

図 30 に H 群の脳損傷の最大範囲と最小範囲を示した。全てのラットにおいて背側海馬に損傷のみられる標本が存在し、損傷範囲が極端に小さいまたは大きい例はなかった。ただし全ての被験体で、背側海馬の背側の頭頂皮質の一部にまで損傷が浸潤していた。

**モリス型水迷路課題の習得訓練** 図 31 左は、訓練試行における C 群、PER 群及び H 群の 2 試行を 1 ブロックとした逃避潜時の推移を示している。各試行において、ラットが 120 秒以内にプラットフォームに到達できなかった場合は、その試行の潜時を 120 秒として計算した。各群の逃避潜時について群×ブロックの 2 要因分散分析を行ったところ、群の主効果 [ $F(2,36)=25.5, p<.01$ ], ブロックの主効果 [ $F(9,18)=65.8, p<.01$ ], 及び群×ブロックの交互作用 [ $F(9,324)=4.0, p<.01$ ] が有意であった。さらに、ブロック 1~10 のそれぞれにおいて群の単純主効果の検定を行ったところ、ブロック 1~9 における群の単純主効果が有意であった [ブロック 1 :  $F(9,360)=56.8, p<.01$ , ブロック 2 :  $F(9,360)=27.6, p<.01$ , ブロック 3 :  $F(9,360)=14.9, p<.01$ , ブロック 4 :  $F(9,360)=5.6, p<.01$ , ブロック 5 :  $F(9,360)=16.5, p<.01$ , ブロック 6 :  $F(9,360)=3.7, p<.01$ , ブロック 7 :  $F(9,360)=5.8, p<.01$ , ブロック 8 :  $F(9,360)=6.4, p<.01$ , ブロック 9 :  $F(9,360)=2.5, p<.01$ ]. 多重比較を行ったところ、ブロック 2~9 において、C 群と H 群の間に有意な差が見られた (ブロック 2, 3, 5, 7, 8 :  $p<.01$ , ブロック 4, 6, 9, :  $p<.05$ , HSD test).

**プローブ試行** 図 31 右上に 5 日目に行ったプローブ試行の結果

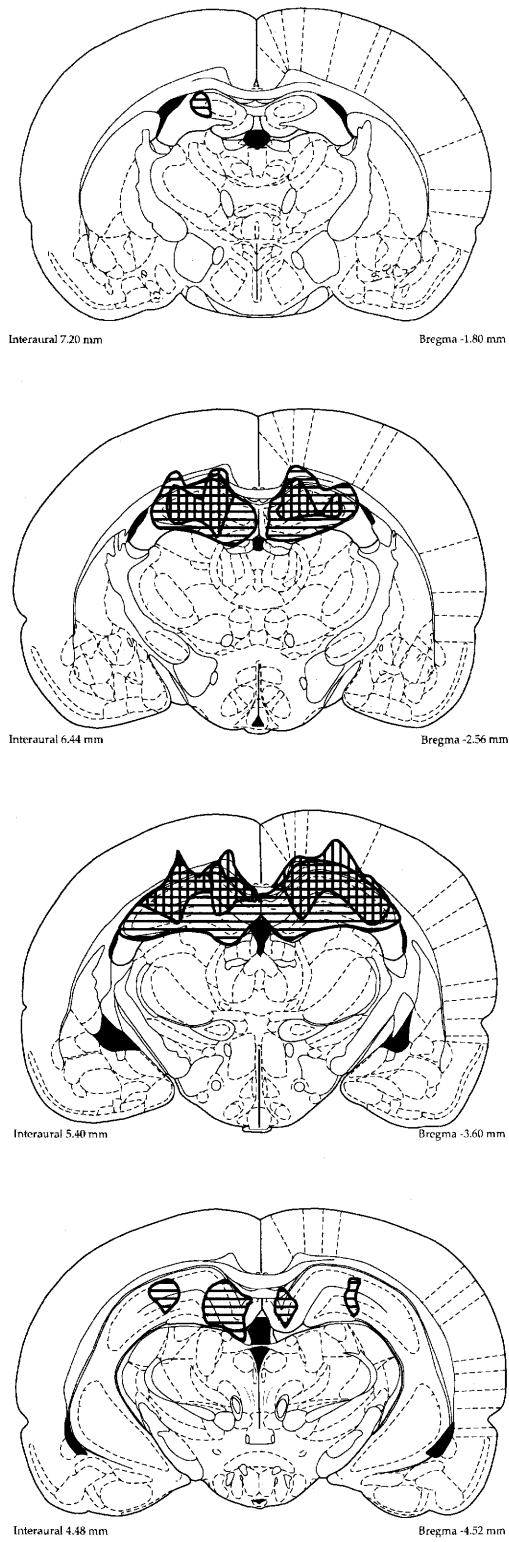


図30. 海馬（背側）損傷の最大範囲（横線）および最小範囲（縦線）。

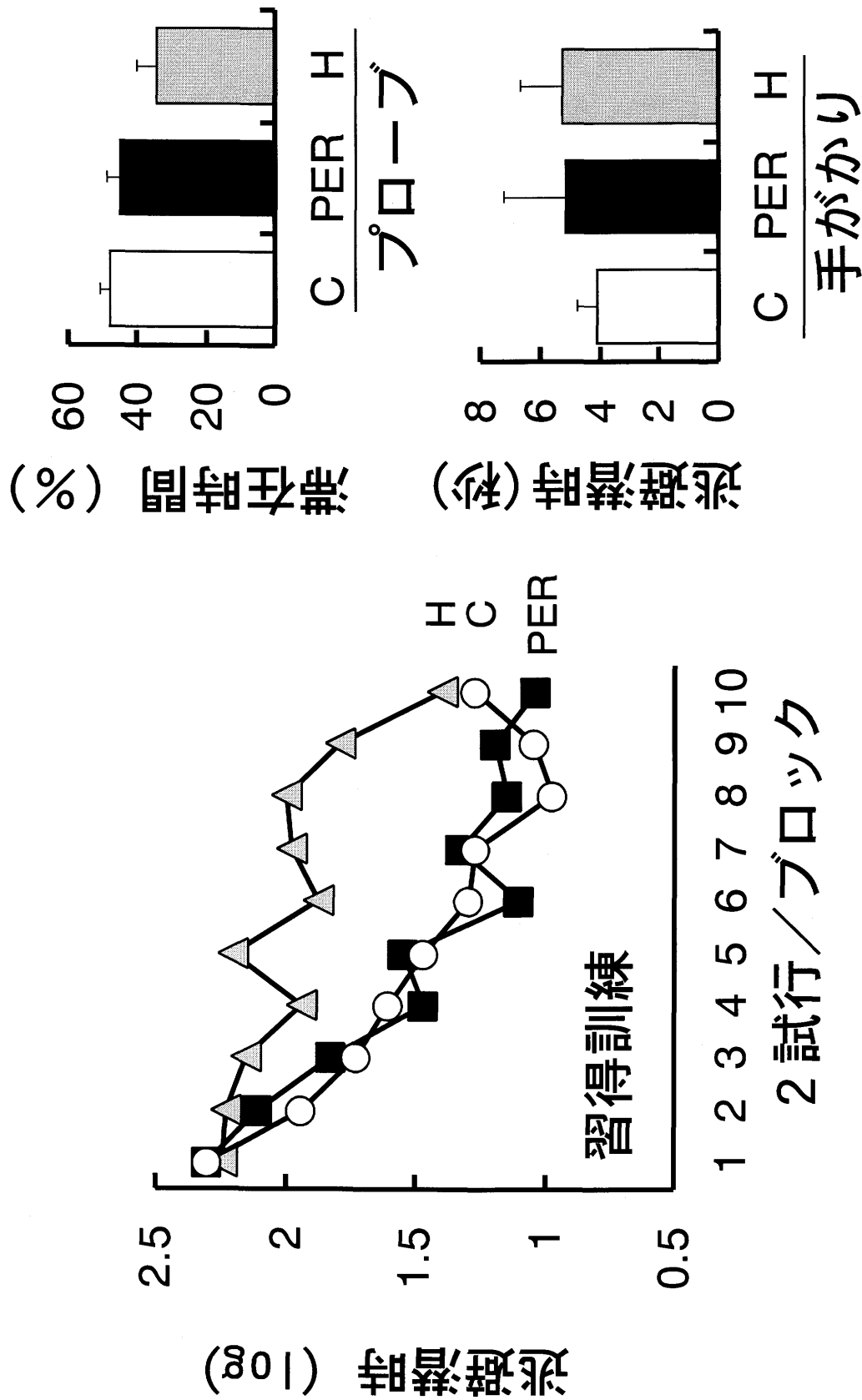


図3 1. モリス型水迷路課題における遂行成績.  
(誤差線は標準誤差を示す)

を示した。これは、訓練試行中にプラットホームがあった四分円内に滞在していた時間の割合を示している。プローブ試行における四分円内における滞在時間の割合について、1 要因の分散分析を行ったところ、群の主効果が有意であった [ $F(2,36)=4.2, p<.05$ ]. 多重比較を行ったところ、H 群の滞在時間が C 群及び PER 群よりも有意に短いことが明らかとなった (Fisher's PLSD test, それぞれ  $p<.01, p<.05$ ).

**手がかり試行** 図 31 右下に 6 日目に行った手がかり試行における各群の平均逃避潜時を示した。1 要因分散分析の結果、各群の逃避潜時の間に有意な差はみられなかった。

### 考察

本実験において、嗅周皮質の損傷は、モリス型水迷路課題における習得訓練とプローブ試行における遂行を障害しなかった。これまでに、嗅周皮質損傷後に、モリス型水迷路課題の遂行が障害されるという報告と、障害が見られないという報告がある。例えば、嗅周皮質を電気またはイボテン酸によって両側性に損傷されたラットは、モリス型水迷路課題の習得訓練の初期の試行において、統制群よりも逃避潜時が長くなることが報告されている (Bilkey & Liu, 2000; Liu & Bilkey, 1998c, 2001; Wiig & Bilkey, 1994b). しかしながら、本実験において、嗅周皮質損傷後にそのような遂行障害は見られなかった。本実験以外にも、嗅周皮質損傷後のモリス型水迷路課題の遂行が障害されないという知見 (Bussey, Muir & Aggleton, 1999) が存在する。そこでは、嗅周皮質だけでなく、TE 野の腹側部、嗅内皮質外側部、嗅後皮質の吻

側部などが広範にわたって、NMDA によって損傷されていた。そのため、嗅周皮質損傷後のモリス型水迷路課題における遂行障害の有無が、損傷の方法やその範囲によって決定されるとは考えがたい。本実験及び障害が見られなかった報告 (Bussey et al., 1999) では、それぞれ、非アルビノである Long-Evans 系ラットと、DA 系ラットを用いていた。一方、Liu らの一連の検討では、SD 系ラットを用いていた。SD 系ラットはアルビノラットであり、視覚課題の習得が、非アルビノラットより遅い (Aggleton, 1996) ことが知られており、視覚機能が劣っていると考えられている。嗅周皮質損傷後のモリス型水迷路課題における遂行障害は、視覚情報処理に劣っているアルビノラットにおいて顕在化しやすいのかもしれない。いずれにせよ、Liu らの検討で遂行障害が見られたのは、習得訓練の初期においてのみであり、嗅周皮質が空間的表象または記憶に関与しているとしても、それらを形成する初期の段階においてのみである。

## 第 2 節 第 4 章の総合的考察

本章は、嗅周皮質が物体または空間位置の弁別に関与しているのかどうかを、海馬の関与と比較しながら検討することを目的とした。

実験 3 では、物体または空間位置の弁別における嗅周皮質及び海馬の寄与について検討するため、2 物体対または 2 アーム対の弁別課題の遂行に及ぼす嗅周皮質及び海馬損傷の効果について吟味した。嗅周皮質の損傷は、術前に習得した物体弁別の再習得を障害し、術後の新しい物体弁別の習得及び 3 週間後の再習得を障害しなかった。さらに嗅周皮質損傷は、術前に習得した空間位置弁別の再習得及び術後の新しい空間位置弁別の習得を中程度に障害した。このことより、嗅周皮質が物体弁別の保持及び空間位置弁別の保持及び再習得過程に重要な役割を果たしていることが明らかになった。一方、海馬損傷は物体弁別課題の全ての遂行を障害せず、術後の空間位置弁別課題の遂行全てを重篤に障害した。これらの結果より、再認記憶の場合と同様に、物体と空間位置という異なる属性の弁別において、嗅周皮質と海馬の機能がある程度乖離している可能性が示唆された。さらに嗅周皮質は、空間的表象や記憶を構成する個々の物体についての記憶に密接に関与することで、間接的に空間的な記憶に寄与している可能性が考えられた。

実験 4 では、実験 3 でみられた嗅周皮質損傷後の物体弁別課題の遂行障害が、記憶障害によるものなのかどうかをさらに吟味すること、及び従来の嗅周皮質損傷に含まれていた TE 野腹側部の



一部損傷が、遂行障害に及ぼす効果について検討することを目的とした。一度に弁別しなくてはならない物体対を 2 対から 1 対に減らすと、嗅周皮質損傷後の物体弁別課題における遂行障害が見られなくなった。したがって、実験 3 で見られた物体弁別課題の遂行障害が、感覚障害などによるものではなく、記憶の障害によるものであることが示唆された。また、TE 野腹側部の一部単独損傷が、物体弁別課題の遂行を障害しなかったことから、TE 野の腹側部の一部を含む従来の嗅周皮質損傷後に見られる物体弁別課題の遂行障害が、嗅周皮質のみに対する損傷の効果である可能性が示唆された。

実験 5 では、実験 3 でみられた嗅周皮質損傷後の空間位置弁別課題の遂行障害が、空間記憶の評価課題として最もよく用いられているモリス型水迷路課題においても見られるかどうかについて検討した。その結果、この水迷路課題の習得訓練及びプローブ試行において嗅周皮質損傷の効果が見られなかった。したがってこの水迷路課題において要求される空間記憶には、嗅周皮質は関与していないことが示唆された。

## 第5章

### 物体についての記憶における嗅周皮質内 NMDA 型グルタミン酸系及びムスカリン性アセチルコリン系の役割<sup>2</sup>

嗅周皮質が物体再認記憶に重要な役割を果たすことがヒト (Buffalo et al., 1998), サル (Meunier et al., 1993; Yukie, Abe, Oosaki & Konagaya, 1998) 及びラット (Abe, Ichitani & Iwasaki, 1999; Aggleton et al., 1997; Mumby & Pinel, 1994) において報告されている。さらに, 最近の研究では, 複数対の弁別や単一对の弁別において, 嗅周皮質の損傷が術前に習得した弁別の再学習や保持を障害すること (Eacott, 1998; Mumby & Geln, 2000) や, 術後の新しい弁別の習得を障害する (Buckley & Gaffan, 1997, 1998a) ことが知られている。

一方, 物体再認記憶課題の遂行や物体弁別課題の保持が, NMDA 型グルタミン酸レセプター (Lyford, Gutnikov, Clark & Rawlins, 1993; Packard & Teather, 1997; Stephens & Cole, 1996) やムスカリン性アセチルコリンレセプター (Bartolini, Casamenti & Pepeu, 1996; Ennaceur & Meliani, 1992; Hagan, Tweedie & Morris, 1986; Vnek, Kromer, Wiley & Rothblat, 1996) の遮断薬の末梢投与によって障害される。嗅周皮質には NMDA 受容体結合部位 (Cotman et al., 1987; Monaghan & Cotman, 1985) や, コリンアセチルトランスフェラーゼ mRNA 含有細胞 (Lauterborn et al., 1993) 及び, 免疫組織化学的手法により同定されたコリン性終末 (Eckenstein et al., 1988) が存在するので, 嗅周皮質内の NMDA 系及び

---

<sup>2</sup> 本章の一部は, Abe & Iwasaki (2001) として公刊された。

ムスカリン系が物体についての記憶に重要な役割を果たしている可能性がある。しかしながら、これまで物体についての記憶における嗅周皮質内の特定の伝達物質系の役割については、ほとんど検討されてこなかった。サルにおける物体 DNMS 課題の遂行が、同皮質内へのムスカリン系遮断薬である scopolamine の局所投与により障害されることより、物体再認記憶における嗅周皮質ムスカリン系の関与が示唆されているのみである (Tang et al., 1997)。そこで本研究では、自発的物体再認記憶課題の遂行 (実験 6) 及び物体弁別課題の保持 (実験 7) に及ぼす、NMDA 系遮断薬である D,L-2-amino-5-phosphonopentanoic acid (AP5) 及びムスカリン系遮断薬の scopolamine の嗅周皮質内局所投与の効果を検討した。

## 第1節 物体再認記憶課題の遂行に及ぼす嗅周皮質 NMDA 型グルタミン酸及びムスカリン性アセチルコリンレセプター遮断の効果

### 1. 自発的物体再認記憶課題の遂行に及ぼす嗅周皮質 NMDA 型グルタミン酸及びムスカリン性アセチルコリンレセプター遮断の効果（実験6）

#### 目的

本実験では、嗅周皮質内 NMDA 型グルタミン酸系及びムスカリン性アセチルコリン系が物体再認記憶の保持に関与しているかどうかを明らかにするため、物体を手がかりとする自発的再認記憶課題の遅延テストの遂行に及ぼす AP5（NMDA 型グルタミン酸レセプター遮断薬）または scopolamine（ムスカリン性アセチルコリンレセプター遮断薬）嗅周皮質内局所投与の効果を検討した。

#### 方法

**被験体** Long-Evans 系雄ラット 28 匹を被験体として用いた。嗅周皮質内 AP5 投与（AP5）群及び嗅周皮質内 scopolamine 投与（SCP）群にそれぞれ 14 匹を使用した。実験期間中、水と餌は自由に摂取させた。

**装置** 実験 2 の自発的物体再認記憶課題で用いたものと同じ装置を用いた。刺激としては、同じ物体を 3 個ずつ 5 セットと互いに異なる物体 5 個の合計 20 個用意した。

**手術** 行動実験の前に全てのラットに対して、嗅周皮質内へのガイドカニューレの埋め込み手術を行った。ペントバルビタールによる麻酔（40 mg/kg, i.p.）の後ラットを脳定位固定装置に固定した。術中は必要に応

じてケタラルールによって追加麻酔を行った。頭皮の正中切開を行い頭蓋上の以下の位置にドリルによって穴を開けた (interaural line より 3.4 mm anterior, 5.0 mm lateral)。これらの穴を通してガイドカニューレ (22 ゲージ, 長さ 7.5 mm) を矢状面より 16.5 度外側に傾けた状態で刺入した。ガイドカニューレの先端が頭蓋表面より 6.5mm の深さになるように設定し歯科用セメントと3つのネジで固定した。

**薬物及び嗅周皮質内への局所投与** AP5 (Research Biochemicals, USA) と scopolamine (Sigma Chemical, USA) をそれぞれ, 30, 60 mM と 20, 80 mM の濃度になるように生理食塩水に溶解した。これらの薬物または生理食塩水 (SAL) を, ガイドカニューレより 1mm 突き出るインジェクションカニューレを通じて, 片側あたり 1 $\mu$ l 投与した。投与は, マイクロシリンジポンプ (ESP-32, EICOM, 京都) を用い 0.5  $\mu$ l/分の速度で両側性に行った。投与後薬物または SAL の拡散のため 1 分間インジェクションカニューレを留置した。

**行動テスト** 実験 2 の自発的物体再認記憶課題と同様の手続きで行った。ただし, 各ラットは, 本課題を 5 試行経験した。すなわち, 薬物条件を 3 試行 (AP5 群 : SAL, 30, 60 mM, SCP 群 : SAL, 20, 80 mM) と各薬物試行間に 1 試行ずつ行われた薬物無投与 (Non-Drug) 条件の 2 試行であった。薬物試行においては, 見本期直後の 25 分の遅延間隔中に各薬物または SAL の投与を行った。AP5 群及び SCP 群において, 各用量の薬物試行が行われる順番は, ラット毎にランダムに割り当てた。試行間の最低間隔は, 24 時間であった。

**分析** 実験 2 と同様に, e1, e2, d 値 (45 ページ参照) について分析を行った。Non-Drug 条件の 2 試行の結果を SAL 条件のそれと比較する時には, 被験体毎に平均値を算出し, その平均値に関して分析を行った。

**組織学的検索** 行動テスト終了後、インジェクションカニューレの先端の位置を確かめるため、組織学的検索を行った。

## 結果

**組織学的検索** 図 32 に AP5 群及び SCP 群のインジェクションカニューレの先端の位置を示した。全てのラットにおいて、カニューレの先端は嗅周皮質（35 野，36 野）内の 2 層から 5 層に存在した。

**行動実験（図 33 参照）** AP5 群及び SCP 群のそれぞれの薬物条件における e1 値に関して、1 要因の分散分析を行った結果、両群の薬物条件間の e1 値に有意な差はなかった。また、各群の e2 値について、1 要因分散分析を行った結果、AP5 群において薬物条件の主効果が有意であった [F(2,26)=4.32, p<.05]。多重比較の結果、30mM 条件 (15.79±1.53) 及び 60mM 条件 (17.21±3.07) における e2 値 (±標準誤差) が SAL 条件 (25.21±2.80) におけるそれよりも有意に少ないことが明らかになった (Newman-Keuls test, いずれも p<.05)。一方、SCP 群においては、薬物条件間の e2 値に有意な差はなかった。

各群が薬物条件の照合期に示した d 値について、1 要因分散分析を行ったところ、両群において薬物条件の主効果が有意であった [AP5 : F(2,26)=3.54, p<.05, SCP : F(2,26)=3.63, p<.05]。さらに多重比較を行ったところ、AP5 群においては、SAL 条件 (0.38±0.07) に比較して 60mM 条件 (0.08±0.08) で有意に d 値が小さいことが示された (Newman-Keuls test, p<.05)。一方 SCP 群においては、SAL 条件 (0.43±0.11) に比較して 20mM 条件 (0.10±0.10) 及び 80mM 条件 (0.03±0.09) で有意に d 値が小さいことが示された (Newman-Keuls test, p<.05)。また、各群において、Non-Drug 条件と SAL 条件の d 値について、対応のある

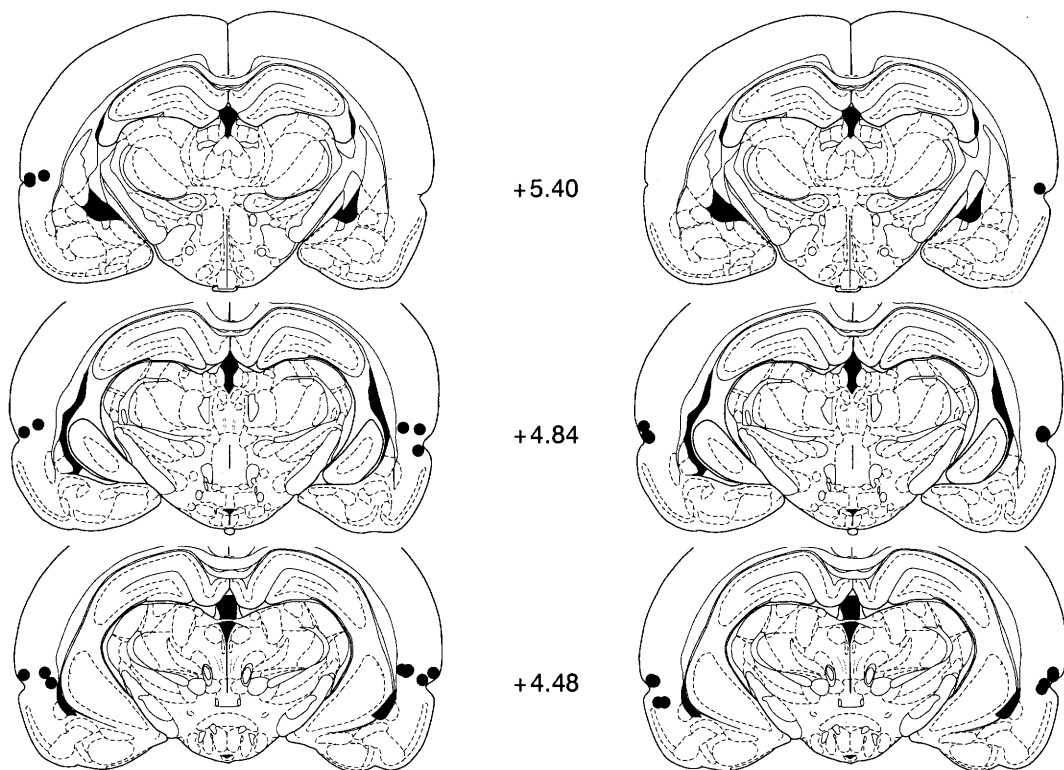


図32. 実験6の組織学的検索の結果.  
 左列：AP 5群，右列：SCP群  
 黒丸が刺入部位の先端部分の位置を示す.  
 中央の数字はinteraural lineからの  
 前後軸における距離（mm）を示す.

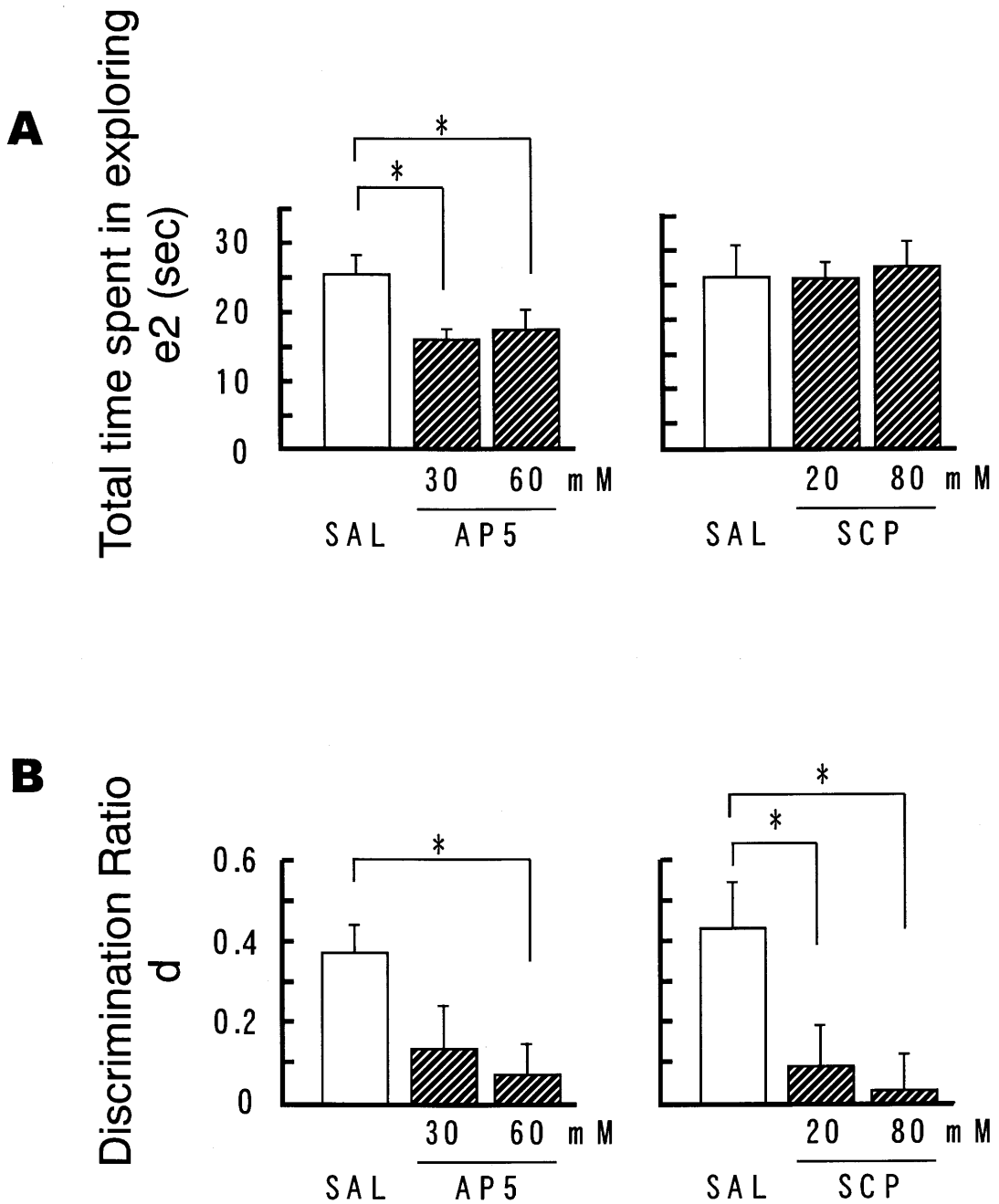


図 3 3. 自発的物体再認記憶課題における  
嗅周皮質内 A P 5 または S C P 投与の効果。  
照合期における総探索時間 (A) ,  
新奇物体を探索した時間の割合 (B) .

\* $p < .05$  (誤差線は標準誤差を示す)



t 検定を行ったところ有意な差はなかった。

### 考察

本研究では、AP5 群のラットにおいて SAL 条件で、既知の物体よりも新奇な物体を好んで探索していたが、60mM 条件では、新奇な物体と既知の物体を区別なくほぼ同程度探索していた。一方 SCP 群において、SAL 条件で、新奇物体を好んで探索していたのに対して、20mM 条件及び 80mM 条件で新奇な物体と既知の物体をほぼ同程度探索していた。本研究で用いた自発的物体再認記憶課題では、既知の物体よりも新奇な物体を好んで探索するというラットの行動を利用する。照合期に提示された物体が新奇か既知かを判断するため、見本期に提示された見本物体の表象が遅延中保持されていなければならない。照合期に新奇な物体と既知の物体を区別なく同程度探索する行動は、見本物体の表象が消失してしまっていたことによると仮定すれば、本実験の結果は嗅周皮質 NMDA 型グルタミン酸系及びムスカリン性アセチルコリン系が物体の表象の保持に重要な役割を果たしていることを示唆していた。これまでの嗅周皮質損傷後 (Abe et al., 1999; Aggleton et al., 1997; Meunier et al., 1993; Mumby & Pinel, 1994; Yukie et al., 1998) または嗅周皮質内へのリドカイン局所投与後 (Barnes, Floresco, Kornecook & Pinel, 2000) にみられた再認記憶障害の一因に、同皮質内の NMDA 型グルタミン酸系及びムスカリン性アセチルコリン系の機能不全を挙げることができるであろう。

Scopolamine の投与は、選択期における総探索時間 (e2 値) に影響を及ぼさなかった一方、AP5 の投与は容量に関わらず、SAL 投与と比較すると総探索時間を有意に減少させていた。嗅周皮質内の NMDA 型グ

ルタミン酸系遮断のみが総探索時間を減少させるメカニズムと、そのメカニズムが物体再認記憶の障害とどのように関係しているかは明らかでない。嗅周皮質損傷や同皮質内ムスカリン系機能不全が探索行動を増加させるという知見 (Bartolini et al., 1996; Wiig & Bilkey, 1994c) がある。NMDA 型グルタミン酸系の遮断は、そのような探索行動の増加をもたらさないため、総探索時間が減少したままだったのかもしれない。

## 第2節 物体弁別課題の遂行に及ぼす嗅周皮質 NMDA 型グルタミン酸及びムスカリン性アセチルコリンレセプター遮断の効果

### 1. 2物体対の弁別課題の遂行に及ぼす嗅周皮質 NMDA 型グルタミン酸及びムスカリン性アセチルコリンレセプター遮断の効果 (実験7)

#### 目的

本実験では、嗅周皮質 NMDA 型グルタミン酸系及びムスカリン性アセチルコリン系が物体弁別の保持に関与しているかどうかを明らかにするため、物体を手がかりとする弁別課題の保持テストの遂行に及ぼす AP5 または scopolamine 嗅周皮質内局所投与の効果を検討した。

#### 方法

**被験体** Long-Evans 系の雄ラット 16 匹を用いた。嗅周皮質内 AP5 投与 (AP5) 群、嗅周皮質内 scopolamine 投与 (SCP) 群にそれぞれ 8 匹ずつを用いた。実験期間中は自由摂食の体重の約 80~85% を維持するように摂食制限を行ったが、水は常に自由に得られるようにした。

**装置** 実験 3 と同じ放射状迷路を用いた。

**馴化及び術前の物体弁別課題の習得** 実験 3 と同様の手続きで行った。

**手術** 実験 6 と同じ手続きで、嗅周皮質内にガイドカニューレを埋め込み固定した。

**再習得訓練** 約 1 週間の回復期間後、物体弁別課題の再習得訓練を行った。学習基準は習得訓練時と同じであった。

**薬物テスト** 再習得した被験体から、習得時と同様の手続きで薬物テス

トを行った。課題遂行の前に、ガイドカニューレにインジェクションカニューレを刺入し、インジェクションポンプ (EP-50 : EICOM, Kyoto) を用いて片側当たり  $0.5 \mu\text{l}/\text{分}$  で 2 分間 (計  $1.0 \mu\text{l}$ ) 薬物を投与し、薬物の拡散を促すために、投与後 1 分間インジェクションカニューレを刺入したままにした。同じ手続きで、引き続き反対側にも投与を行った。AP5 群では、生理食塩水 (SAL) を投与してから課題を遂行させる条件、AP5 を  $30 \text{ mM}$  投与してから課題を遂行させる条件、AP5 を  $60 \text{ mM}$  投与してから課題を遂行させる条件、の 3 条件とした。SCP 群では、SAL,  $20 \text{ mM}$ ,  $80 \text{ mM}$  scopolamine を投与する 3 条件とした。各群の被験体に各薬物条件を 1 回ずつ、ランダムな順序で行った。また、各薬物条件間に薬物無投与の試行 (Non-Drug) を 1 日 1 セッション行った。分析する行動指標は、正反応率、VTE、反応潜時とした。本実験において VTE (vicarious trial-and-error) は、「選択走行時に報酬のないアームに当初向いていながら、報酬のあるアームの方に向きなおす、または報酬のあるアームに当初向いていながら、報酬のないアームの方に向きなおす行動」と定義した。また、反応潜時は、ギロチンドアを開けた時点から、被験体の四肢がアームに入った時点までとし、ストップウォッチで測定した。

**組織学的検索** インジェクションカニューレの刺入部位を確かめるため、組織学的検索を行った。

## 結果

**組織学的検索** 図 34 に AP5 群及び SCP 群のインジェクションカニューレの先端の位置を示した。全てのラットにおいて、カニューレの先端は嗅周皮質 (35 野, 36 野) 内の 2 層から 5 層に存在した。

**行動実験** 術前の習得訓練において、両群は平均 10.7 日で学習基準に

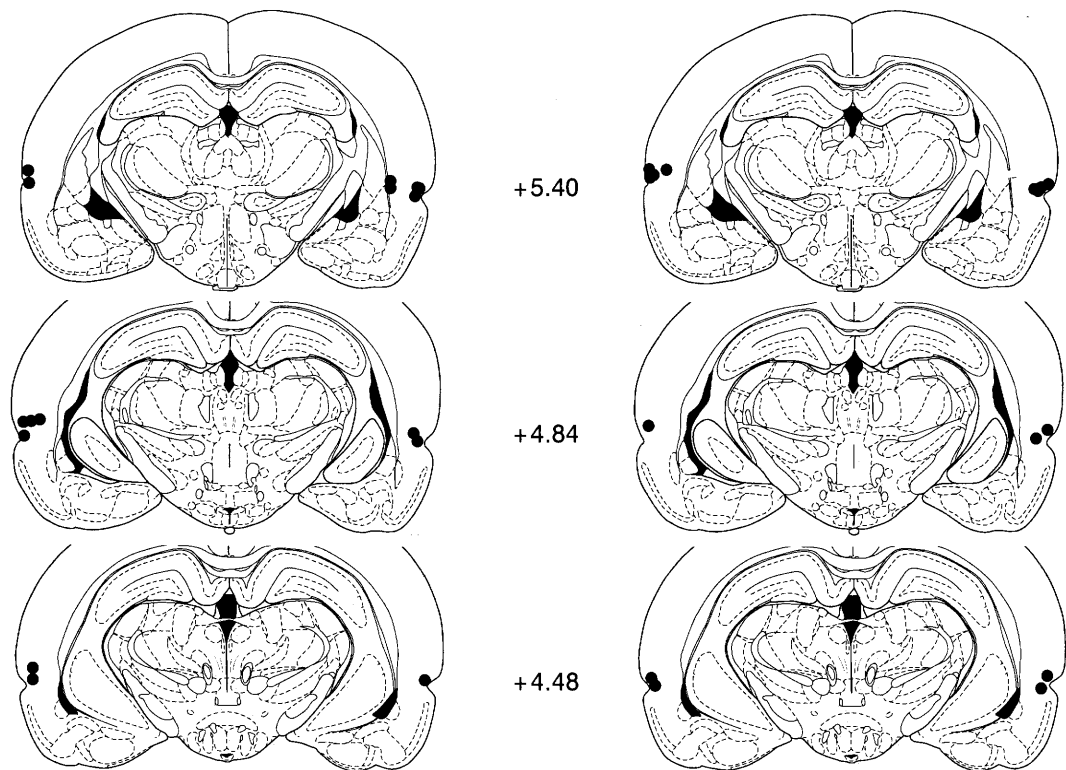


図34. 実験7の組織学的検索の結果.  
 左列：AP5群，右列：SCP群  
 黒丸が刺入部位の先端部分の位置を示す。  
 中央の数字はinteraural lineからの  
 前後軸における距離（mm）を示す。

到達し、術後の再習得訓練において、両群は平均 0.2 日で学習基準に到達した。

AP5 群の薬物テストにおける平均正反応率（図 35）について、薬物条件を要因とする 1 要因分散分析を行った結果、薬物条件の主効果が有意であった [F(2,14)=10.1,  $p<.01$ ]。さらに、Newman-Keuls 検定による多重比較を行ったところ、60mM 条件で、SAL 条件よりも有意に正反応率が低下していた ( $p<.01$ )。反応潜時と VTE 出現数のそれぞれについて、薬物条件を要因とする 1 要因分散分析を行ったところ、有意差は見られなかった。SAL 条件と薬物無投与 (Non-Drug) 条件間の、正反応率、VTE 出現数と反応潜時のそれぞれについて、対応のある t 検定を行ったところ有意差は見られなかった。

SCP 群の薬物テストにおける平均正反応率について、薬物条件を要因とする 1 要因分散分析を行った結果、薬物条件の主効果が有意であった [F(2,14)=10.5,  $p<.01$ ]。さらに、Newman-Keuls 検定による多重比較を行ったところ、80mM 条件で、SAL 条件よりも有意に正反応率が低下していた ( $p<.01$ )。また、反応潜時について、薬物条件を要因とする 1 要因分散分析を行ったところ、薬物条件の主効果が有意であった [F(2,14)=4.4,  $p<.05$ ]。さらに、Newman-Keuls 検定による多重比較を行ったところ、80mM 条件で、SAL 条件よりも有意に反応潜時が増加していた ( $p<.05$ )。一方、VTE 出現数については、薬物条件を要因とする 1 要因分散分析を行ったところ、有意差は見られなかった。SAL 条件と薬物無投与 (Non-Drug) 条件間の、正反応率、VTE 出現数と反応潜時のそれぞれについて、対応のある t 検定を行ったところ有意差は見られなかった。

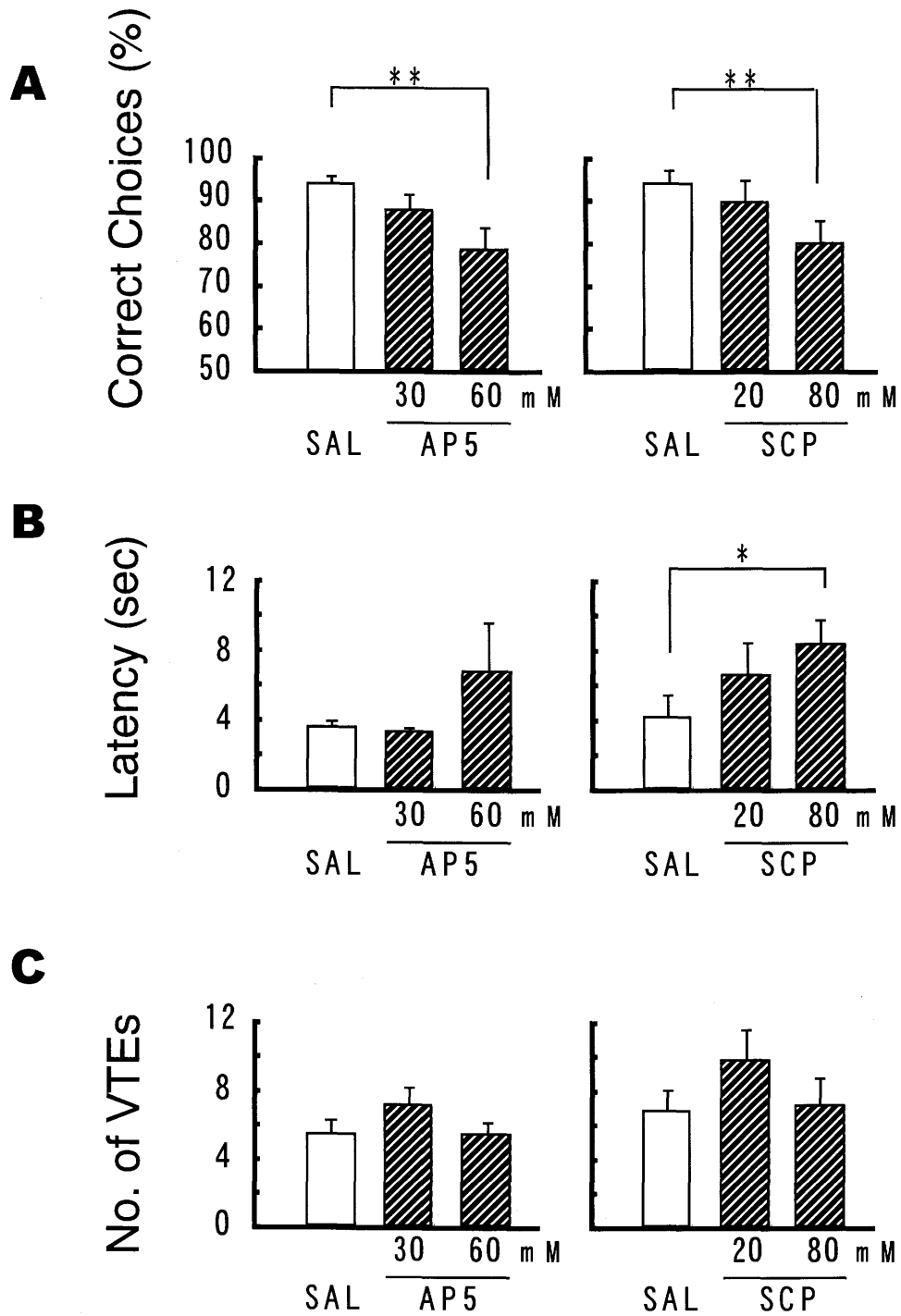


図 3 5. 物体弁別課題の保持テストにおける嗅周皮質内AP5またはSCP投与の効果。正反応率 (A), 1 選択あたりの反応潜時 (B), 20 試行あたりの代理的試行錯誤の数 (C) を示した。

\*\* $p < .01$ , \* $p < .05$  (誤差線は標準誤差を示す)

## 考察

嗅周皮質の損傷後に、術前に習得した複数対の物体弁別や単一对の物体弁別の保持が障害されることが報告されている (Eacott, 1998; Mumby & Glenn, 2000). 本実験により, NMDA 型グルタミン酸レセプター遮断薬である AP5 とムスカリン性アセチルコリンレセプター遮断薬である scopolamine の嗅周皮質内投与が 2 物体対の弁別の保持を障害することが示された. すなわち, 嗅周皮質損傷後にみられた弁別の障害の一因として, 嗅周皮質内のグルタミン酸系及びムスカリン系の機能不全を考えることができる.

本研究においては, 嗅周皮質の近隣領域に対する薬物の浸潤の可能性がある. サルにおいては, 嗅周皮質の背側に位置する TE 野が物体弁別において重要な役割を果たしていることが報告されている (Buffalo et al., 1999; 岩井ら, 1989) が, 本研究の実験 4 で示されたように, ラットの TE 野の腹側部の損傷が, 物体弁別の保持を障害しないことから, TE 野におけるレセプター遮断が本実験における遂行障害の主たる要因であったと考えることはできない.

Scopolamine は, 反応潜時を有意に増加させた. サルにおいて, scopolamine または NMDA 型グルタミン酸レセプター遮断薬である (+)-5-methyl-10,11-dihydro-5*H*-dibenzo[*a,d*]cyclohepten-5,-10-imine (MK-801) の末梢投与が記憶障害をもたらし, scopolamine のみが, 反応潜時を増加させたと報告されている (Ogura & Aigner, 1993). Scopolamine の末梢投与は, 脳以外の部位への作用を通じて反応潜時の増加をもたらした可能性がある. しかしながら, 嗅周皮質内 scopolamine の投与が, 同様の記憶障害と反応潜時の増加をもたらすという本実験の結果は, 嗅周皮質という脳内の限局した領域における薬物の効果を示すものである.



嗅周皮質損傷またはムスカリン性アセチルコリンレセプター遮断薬の末梢投与は、新奇性への反応を吟味する課題において、既知物体と新奇物体の両者に対する探索時間を増加させる (Bartolini et al., 1996; Wiig & Bilkey, 1994c). そのため、本実験にみられた scopolamine 投与による反応潜時の増加は、探索行動の増加によるものと解釈することもできる。しかしながら、VTE 出現数において、SAL 条件と 80mM 条件の間に有意な差はなかったため、scopolamine 投与による反応潜時の増加は、選択に費やした時間が増加したことによるものでは必ずしもないと考えられる。

### 第3節 第5章の総合的考察

本研究の第3章及び第4章において、嗅周皮質が物体についての記憶に重要な領域であることを示した。本章では、この物体についての記憶に、嗅周皮質内 NMDA 型グルタミン酸系及びムスカリン性アセチルコリン系が重要な役割を果たしているかどうかについて検討することを目的とした。

実験6では、自発的物体再認記憶課題の遂行が、嗅周皮質内 NMDA 型グルタミン酸及びムスカリン性アセチルコリンレセプター遮断薬の投与により障害され、さらに NMDA 型グルタミン酸レセプターの遮断は照合期の総探索時間を有意に減少させることを示した。

実験7では、物体弁別課題の保持が、嗅周皮質内 NMDA 型グルタミン酸及びムスカリン性アセチルコリンレセプター遮断薬の投与によって障害され、さらにムスカリン性アセチルコリンレセプターの遮断は反応潜時をも有意に延長することを示した。

嗅周皮質内 NMDA 型グルタミン酸及びムスカリン性アセチルコリンレセプター遮断薬の投与が、自発的物体再認記憶課題及び物体弁別課題の遂行を障害した。実験6では、総探索時間に、実験7では反応潜時に対する両レセプター遮断の効果が異なっていたことから、嗅周皮質内 NMDA 型グルタミン酸系及びムスカリン性アセチルコリン系が物体についての記憶に重要な役割を果たしているが、両系の間にはなんらかの機能差があることが示唆された。

## 第6章

### 総合的考察及び今後の展望

#### 第1節 総合的考察

本研究では、嗅周皮質が記憶機能に果たしている役割を海馬と比較しながら明らかにすること、及びその記憶機能を実現している神経伝達物質系を同定することを目的とした。

第3章では、物体 DNMS 課題の遂行が嗅周皮質の損傷によって、遅延依存的に障害されるという結果を得たので、サルと同様ラットにおいても、嗅周皮質が物体再認記憶に重要な役割を果たしていることが示唆された。また、物体及び空間位置を手がかりとする自発的再認記憶課題を用いて、嗅周皮質損傷の効果について検討したところ、嗅周皮質損傷は、自発的物体再認記憶課題を遅延依存的に障害した一方、自発的空間位置再認記憶課題の遂行を障害しなかった。海馬の損傷は、逆に自発的物体再認記憶課題の遂行を障害せず、自発的空間位置再認記憶課題の遂行を障害した。したがって、物体及び空間位置の再認記憶において、嗅周皮質と海馬の機能が乖離していることが示唆された。

第4章では、嗅周皮質の損傷が物体弁別課題の遂行を障害することを示した。さらに、同時に弁別しなくてはならない物体対の数を2対から1対へと減らすと、嗅周皮質損傷の効果がなくなることから、この遂行障害が、感覚障害などによるものではなく、記憶障害によるものであることが示唆された。また、従来の嗅周皮質損傷に含まれていた TE 野の腹側部の一部の単独損傷が、物体弁別課題の遂行を障害しないことが示

された。これらのことより、嗅周皮質そのものが物体の弁別に重要な役割を果たしていることが示唆された。

第5章では、NMDA型グルタミン酸レセプター遮断薬である AP5 及びムスカリン性アセチルコリンレセプター遮断薬 scopolamine の嗅周皮質内局所投与が、物体再認記憶課題及び物体弁別課題の遂行を障害することを示した。このことより、嗅周皮質内 NMDA 型グルタミン酸系及びムスカリン性アセチルコリン系が嗅周皮質の担う記憶機能、すなわち物体についての再認記憶及び弁別に重要な役割を果たしていることが示唆された。

## 第2節 今後の展望

### 1. 嗅周皮質の記憶機能

物体についての記憶における嗅周皮質の役割 嗅周皮質の損傷が、物体 DNMS 課題（実験 1）及び自発的物体再認記憶課題（実験 2）の遂行を遅延依存的に障害したことから、嗅周皮質が物体再認記憶に重要であることが示された。これまで、サルにおいて嗅周皮質が物体再認記憶において重要である（Malkova et al., 2001; Meunier et al., 1993）ことが明らかにされている一方で、同皮質は、物体についての弁別には重要でないと考えられてきた。すなわち、嗅周皮質損傷後に、物体再認記憶が重篤に障害されるものの物体弁別は障害されない（Buffalo et al., 1999; Bussey et al., 2000）という知見である。しかしながら、本研究の実験 3 において嗅周皮質の損傷が術前に習得した物体弁別の術後再習得を障害することが示された。近年、この知見を支持するように、嗅周皮質の損傷が術前に習得した物体弁別の術後再習得または保持テストにおける遂行を障害する（Eacott, 1998; Machin & Eacott, 1999）ことや、同時に弁別しなくてはならない刺激対の数が多い場合及び弁別刺激が互いに類似している場合には、術後の習得においても障害が見られることが報告されている（Buckley & Gaffan, 1997）。これらのことより、物体弁別課題の遂行において干渉要因が多く、弁別に対する負荷が大きいと、嗅周皮質損傷後の遂行障害が顕在化しやすいということが示唆されている。さらにアプローチの方向を変えて、試行毎に刺激の向きを変化させる手続きの物体弁別をサルに遂行させた実験では、同時に弁別しなくてはならない刺激対の数がそれほど多くなくても、嗅周皮質損傷が有意な遂行障害をもたらすことが報告されている（Buckley & Gaffan, 1998a）。この知見は、嗅

周皮質が単純な線分の集合からなる物体の認知・記憶というよりは、高次かつ複雑な物体の同一性の認知・記憶に関与していることを示唆している。そして、この物体の複雑な表象を構成している比較的単純な特徴の表象は、嗅周皮質へ向かう物体についての情報処理の低次段階を担う領域に処理・貯蔵されると考えられる。第1次から、2次、4次視覚野、TEO野、TE野そして、嗅周皮質へと視覚情報が収斂し、より複雑な形態に対して選択的な応答を示していく、視覚情報処理の腹側経路における階層構造を示唆する神経解剖学的及び電気生理学的知見（Desimone & Ungerleider, 1989）ともこの仮説はよく一致する。このような特徴を持つ嗅周皮質内のニューロン群が、互いに連絡することや、他の領域のニューロン群と連絡することにより（Higuchi & Miyashita, 1996）、物体に意味を付与するような連合の形成や検索及び短期から長期に渡る貯蔵が実現されると考えられる。実際、嗅周皮質損傷後に、（1）．視覚刺激間（Buckley & Gaffan, 1998b）、視覚刺激と非視覚刺激間の連合（Goulet & Murray, 1995; Parker & Gaffan, 1998）、（2）．物体の報酬歴（Liu & Richmond, 1997）、（3）．特定の物体にとって適切な反応、などが障害されることが知られている。さらに、このような情報は多くのセッションを経験することで獲得されていくことが多く、一つ一つの学習セッションをとりまく事象は意味をもたなくなるため、文脈に依存したエピソード記憶（海馬が関与）というよりは文脈に依存しない意味記憶となっていくと考えられる。

上記の仮説に立脚すると、物体についての再認記憶が要求される課題であれ、弁別が要求される課題であれ、術後の課題遂行において単純な刺激特徴をもちいて課題を解決できる場合には、腹側視覚系において嗅周皮質より低次の領域の機能で十分に対応でき、遅延時間が長くても障

害が現れないことが予想される。実験 1 の物体 DNMS 課題では 1 日に 25 対の物体対について次々に遂行しなくてはならず、1 日 1 試行、1 対の物体対しか用いられない自発的物体再認記憶課題よりは、刺激物体に付帯するより詳細な情報を保持しておく必要がある。物体 DNMS 課題では 30 秒から嗅周皮質損傷の効果が現れた一方、自発的物体再認記憶課題では 25 分の遅延から損傷の効果が現れたのは上記の理由によるものかもしれない。

本実験 3, 4 の物体弁別課題においては、術前に習得させ、術後に再習得させた課題 A と術後に新しく弁別させた課題 B で、刺激の複雑さに差はなかった。それでは、なぜ嗅周皮質損傷の効果は、術前に習得した物体弁別の術後再習得のみに現れたのであろうか。正常な脳では、嗅周皮質の機能が実現している「複雑な刺激の組み合わせからなる物体の記憶」と嗅周皮質より低次の感覚皮質によって実現される「物体の表象を構成する単純な刺激の記憶」の両者を用いて学習する。習得後の嗅周皮質損傷は「複雑な刺激の組み合わせからなる物体の記憶」を符号化しているニューロンを損傷するため遂行障害をもたらす。しかしながら、「物体の表象を構成する単純な刺激の記憶」を表象するニューロンは残っているため、刺激が単純であれば術後の遂行成績は比較的良く、複雑な刺激を用いた物体弁別についても、刺激の部分的な特徴に注目する方略などをとることにより、より多くの試行数を必要とするものの、再習得が可能であると考えられる。

このように、物体の認知及び記憶において、嗅周皮質が担っていると考えられる「物体についての複雑な刺激の組み合わせを表象する能力」は、刺激の類似度が高い時に刺激をはっきりと区別するのに役立つと考えられる。

物体についての記憶における嗅周皮質内神経伝達物質系の役割  
NMDA 型グルタミン酸系及びムスカリン性アセチルコリン系が記憶に  
重要な役割を果たしていることが、多くの行動研究によって明らかにさ  
れてきた (Steckler et al., 1998). これらの行動研究においては、通常、  
各系遮断薬の末梢投与または脳室内投与が及ぼす学習・記憶課題におけ  
る効果について検討する。しかしながら、これらの投与方法では、被験体  
の全身または脳全体に薬物が浸透するため、ある特定の脳部位のレセプ  
ターの機能について正確に議論することができない。実際、NMDA 系  
のレセプターは、海馬、扁桃体や大脳皮質全般に渡って広範に分布して  
おり (Monaghan & Cotman, 1985), 一方ムスカリン系のレセプターは、  
中枢神経のみならず、神経節、副交感神経標的細胞など広範に分布して  
いる (海老原・芳賀, 1997). そのため、薬物投与が、感覚、運動障害  
をもたらす可能性も大きくなるので、薬物の効果を学習・記憶機能への  
効果に帰属することが困難である。そこで、薬物の非特異的作用による  
解釈の混乱を避けるため、近年、薬物を特定の脳部位 (特に海馬) に局  
所投与した研究が盛んに行われるようになってきている (Kawabe,  
Ichitani & Iwasaki, 1998; Steele & Morris, 1999). しかしながら、物体に  
ついての記憶に、海馬よりも重要であることが指摘されている嗅周皮質  
に対する局所投与を用いた検討はこれまでに 2 例しかない。一つは、サ  
ルにおける嗅周皮質内 scopolamine の投与が物体 DNMS 課題の遂行を障  
害することを示した知見 (Tang et al., 1997) であり、もう一つは、ラッ  
トにおいて嗅皮質 (嗅周皮質+嗅内皮質) 内リドカイン投与が物体 DNMS  
課題の遂行を障害することを示した知見 (Barnes et al., 2000) である。  
しかしながら、Tang ら (1997) の実験では、嗅周皮質内のムスカリン  
系の記憶への関与を検討したのみであり、また、Barnes ら (2000) の



実験では、嗅周皮質と嗅内皮質の区別なく検討が行われ、さらにリドカインは、浸透した領域の全ての神経細胞を機能不全にしてしまうため、NMDA 型グルタミン酸系やムスカリン性アセチルコリン系などの特定の神経伝達物質系の記憶への関与を吟味することができない。本研究により、嗅周皮質内 NMDA 系及びムスカリン系が物体再認記憶及び、物体弁別に重要な役割を果たしていることが初めて明らかになった。

本結果は、NMDA 型グルタミン酸系の賦活が、物体再認記憶及び物体弁別の保持に重要であることを示唆していた。記憶の生理学的基盤として長期増強という現象が知られている。in vitro で、嗅周皮質への電気刺激が同皮質内における長期増強を誘発し、その長期増強が嗅周皮質内への AP5 投与によって影響を受ける (Bilkey, 1996; Ziakopoulos et al., 1999) という報告がある。嗅周皮質が関与する物体についての記憶にもこのような生理学的機構が関与しているのかもしれない。一方、嗅周皮質におけるムスカリン性アセチルコリン系が物体の記憶に重要であるという本実験の結果は、物体再認記憶課題を遂行中のサル嗅周皮質においてアセチルコリンの放出がみられる (Tang & Aigner, 1996) という知見や、同課題遂行中のサル嗅周皮質への scopolamine の局所注入が遂行障害をもたらす (Tang et al., 1997) という知見と一致する。どのようなメカニズムで嗅周皮質内のムスカリン性アセチルコリン系が物体の記憶に関与しているのかは明らかではないが、一つの仮説として、アセチルコリン系がグルタミン酸系によって引き起こされる興奮性神経伝達を調節しているというものがある (Marchi & Raiteri, 1989; McCormick, 1990)。嗅周皮質内においても同様のことが行われているとすれば、同皮質内への AP5 投与によるグルタミン酸系の抑制が物体再認記憶課題または物体弁別課題の保持テストの遂行を障害するので、同皮質への scopolamine

投与によるアセチルコリン系の機能不全が、グルタミン酸系の賦活を抑制し、その結果、両課題の遂行を障害していたと考えられる。このように本結果により、嗅周皮質内の NMDA 型グルタミン酸系とムスカリン性アセチルコリン系が物体の記憶に関与しており、両系は直接または、後者が前者を介して関与するというように、異なるメカニズムを介して関与しているということが示唆された。

重篤な記憶障害を主訴とするアルツハイマー病においては、嗅周皮質を含む海馬周辺領域のアセチルコリン系の機能異常が想定されている (Weingartner, 1985)。したがって、本知見はそのような記憶障害のメカニズムの解明及び治療に示唆を与えるものと考えられる。嗅周皮質内神経伝達物質系の記憶における役割についてさらに検討するため、今後は、嗅周皮質において、NMDA 型グルタミン酸系及びムスカリン性アセチルコリン系以外の記憶に関連すると考えられている神経伝達物質系の記憶における役割、及びそれらの系の相互作用について検討する必要がある。

**空間的な記憶における嗅周皮質の役割** 海馬、嗅内皮質、嗅周皮質、後部海馬傍回（嗅後皮質）は、海馬記憶系として、学習や記憶に重要な役割を果たしていると考えられてきた。さらにこれらの領域の記憶における機能が、空間／非空間という 2 分法で区別されうる可能性が指摘されている。例えば、海馬や脳弓-海馬采の損傷が、重篤な空間的記憶障害をもたらす (Gaffan, 1994; Jarrard, 1995; O'Keefe & Nadel, 1978) 一方で、同損傷は物体再認記憶を障害したとしても極めて軽度にしか障害しない (Gaffan, 1994; Jarrard, 1995; Murray, 1996) ことが報告されている。対照的に、嗅周皮質の損傷が、重篤な物体再認記憶障害をもたらす (Buckley, Gaffan & Murray, 1997; Bussey et al., 1999; Ennaceur & Aggleton, 1997;

Ennaceur et al., 1996; Gaffan, 1994; Meunier et al., 1993; Murray, 1996; Wiig & Bilkey, 1995; Zola-Morgan et al., 1989a, 1993; Zola-Morgan, Squire & Ramus, 1994) が, 同損傷はほとんど空間記憶障害をもたらさない (Bussey et al., 1999; Ennaceur & Aggleton, 1997; Ennaceur et al., 1996; Gaffan, 1994) と報告されている. 本研究の結果も, 嗅周皮質の損傷が, 物体についての記憶課題である物体 DNMS 課題 (実験 1), 自発的物体再認記憶課題 (実験 2) 及び物体弁別課題 (実験 3, 4) の遂行を障害した一方, 空間位置についての記憶課題である自発的空間位置再認記憶課題 (実験 2) 及びモリス型水迷路課題 (実験 5) 課題の遂行を障害しないことを示した. さらに海馬の損傷は, 自発的物体再認記憶課題 (実験 2) 及び物体弁別課題 (実験 3, 4) の遂行を障害せず, 空間位置についての記憶課題である自発的空間位置再認記憶課題 (実験 2), 空間位置弁別課題 (実験 3), モリス型水迷路課題 (実験 5) の遂行を障害する. 本研究においても, 空間的・非空間的物体記憶において, 嗅周皮質と海馬の機能が乖離していることが示された.

しかしながら, 実験 3 における空間位置弁別課題の遂行が嗅周皮質損傷により障害されたことより, 嗅周皮質と海馬の機能乖離が明白なものではない可能性が示唆された. 本知見と一致するような, 空間的な記憶課題における嗅周皮質損傷がもたらす遂行障害が近年報告されるようになってきた. 例えば, ラットにおいて嗅周皮質と嗅内皮質の損傷は, モリス型水迷路課題 (Nagahara et al., 1995) 及び放射状迷路課題 (Otto et al., 1997) の遂行を障害する. サルにおいても, 嗅内皮質と嗅周皮質を含む嗅皮質の損傷は, 海馬損傷と同様に空間的風景学習を障害する (Murray, Baxter & Gaffan, 1998). 嗅内皮質の単独損傷後に, 空間記憶障害が報告されている (Goodlet, Nichols, Halloran & West, 1989; Ramirez & Stein,

1984; Schenk & Morris, 1985) ので、嗅周皮質と嗅内皮質の同時損傷後の空間記憶障害が嗅内皮質損傷によるものとも考えることもできるが、嗅周皮質単独損傷後の空間記憶障害も報告されている。例えば、嗅周皮質を両側性に電気損傷されたラットでは、モリス型水迷路課題 (Bilkey & Liu, 2000; Liu & Bilkey, 1998c; Wiig & Bilkey, 1994b)、放射状迷路課題 (Bilkey & Liu, 2000; Liu & Bilkey, 1998a)、T字迷路課題 (Liu & Bilkey, 1998b; Wiig & Bilkey, 1994a) の遂行が障害される。本研究の知見も含め、空間的記憶の評価課題の遂行に及ぼす嗅周皮質損傷の効果については、上記の様に障害の有無について様相が異なっている。この障害の様相の違いは、単に嗅周皮質を含む損傷の大きさや、損傷法の違いによるものとは考えがたい。すなわち、嗅周皮質の一部のみの損傷が、空間記憶課題の遂行を有意に障害する (Wiig & Bilkey, 1994a) こともあれば、隣接領域である TE 野、嗅内皮質、嗅後皮質を含む大規模な嗅周皮質損傷が全く空間記憶課題の遂行を障害しない (Ennaceur et al., 1996) ことも報告されている。さらに、標的領域内の通過線維をも分断してしまう、熱や電気、吸引を用いた嗅周皮質の損傷が必ずしも、標的領域内の神経細胞のみを損傷するイボテン酸や NMDA などの興奮性アミノ酸を用いた薬物損傷よりも空間的記憶課題の遂行を重篤に障害するわけではない (Liu & Bilkey, 1998b)。また、空間記憶課題として、モリス型水迷路課題のような嫌悪状況からの回避を学習する課題や、放射状迷路課題のような報酬性の課題が用いられている。これらの課題間では動機づけの質が異なっていると考えられるが、嗅周皮質損傷後の遂行障害が必ずしもこの動機づけの質に依存して生じるわけではないようである。さらに、嗅周皮質損傷後の遂行障害の有無は、用いられた空間記憶課題が再認課題であるか弁別課題であるかということにも関係していない。これは海

馬に対する損傷が、ほぼ全ての空間記憶課題を障害する (Eichenbaum et al., 1994; Hunt et al., 1994; Jarrard, 1993; Morris et al., 1982; Olton et al., 1979; Peinando-Manzano, 1990) という事実とは極めて対照的である。このことから、嗅周皮質が空間的記憶に関与していたとしても海馬とは異なるメカニズムで関与していることは明らかである。このメカニズムの違いについては今後、実験的に検討していかなくてはならない問題である。次のセクションでそのための試論を述べる。

## 2. 嗅周皮質と海馬の機能的相互作用

空間的な表象や記憶がどのように形成されていくかについてはこれまでも様々な理論が提唱されてきた。そのなかで、大規模な空間表象をヒトが形成していく過程について、Siegel & White (1975) は、物体の認知・記憶と空間的表象・記憶の関係の観点から興味深い理論を提唱している。彼らの理論の中では、まず個々のランドマークの認知と記憶が最初に行われる。次に、このランドマークを基準として、行為をこのランドマークと関連させながら記憶していく。この段階で、ランドマークの系列に沿って行った選択を想起しながら、過去に通った経路を再びたどることができるようになる。このランドマークの系列としてルート of 表象ができあがる。さらに次の段階では、複数のランドマークが統合されて、いくつかのクラスターができる。このクラスター内ではそれぞれのルートの表象が存在しているものの、クラスター同士が相互に関係づけられていないので、全体的な空間的表象ではない。その後、複数のルートのつながりやランドマークのクラスター同士の関係ができて、初めて大規模な空間の表象が可能になっていく。すなわち、空間内の固定した対象に関係づけて他の対象の把握や自己の行為が行われ、局所的な範

囲における対象の位置が、相互に関係付けられることによって大規模な空間的表象へと統合されていくのである。このように大規模な空間的表象及び記憶を、個々の物体（ランドマーク）の認知及び記憶をもとに実現している神経学的基盤が、海馬記憶系なのではないだろうか。すなわち、個々の物体の認知または記憶が嗅周皮質と感覚皮質間の働きによって実現され、その個々の物体間の関係づけが海馬を中心とする領域の働きによって実現されるのである。この仮説については、現在実証的検討が行われておらず、今後の実験的検討が望まれる。

このような、空間的表象・記憶と個々の物体についての認知・記憶に関する階層的構造に基づくと、嗅周皮質は個々の物体の認知・記憶においても特に「複雑な刺激の組み合わせからなる」正確な認知・記憶に関与していることが考えられることから、嗅周皮質の損傷は、物体の正確な認知・記憶に基づいた空間的表象・記憶を障害すると考えられる。一方、嗅周皮質が存在しなかったとしても、それより低次の領域で実現可能な「物体の表象を構成する単純な刺激の」曖昧な認知・記憶に基づく空間的表象・記憶は実現可能であると考えられる。すなわち、正確な個々の物体の記憶をもとに作り上げられた空間的表象が必要とされる課題においては、嗅周皮質損傷は遂行障害をもたらすであろうし、比較的あいまいな個々の物体の記憶をもとに作り上げられた空間的表象のみで十分な課題では、嗅周皮質損傷の効果は顕在化しにくいであろうと思われる。本研究においても空間的記憶の評価課題において、嗅周皮質損傷後の遂行障害の様相が異なっていた一因にこのようなことが考えられるのかもしれない。しかしながら、本研究においては、各実験において用いられた課題が様々に異なっていたため、その遂行において必要とされる空間的表象及び記憶が、どの程度正確な物体の認知・記憶に依存しているの

かを明らかにすることができない。上記の仮説を直接的に検討するためには、同一課題内において空間を構成する個々の物体についての刺激の明瞭度を操作するなどの検討が必要であろう。

このように、嗅周皮質が個々の物体の認知・記憶に関与しており、海馬を中心とする領域がそれらに関連づける役割を担っているという仮定に基づけば、海馬が空間的表象や記憶のみに関連するのではなく、複雑な連合や、エピソード、時間的關係などにも関与していることは、容易に理解されることなのかもしれない。

## 要旨

海馬とその周辺領域が、記憶に密接に関与していることがよく知られている。それらの領域の中でも特に嗅周皮質は、様々な感覚様相についての非空間的な再認記憶に密接に関与していることが損傷実験や電気生理学的研究によって明らかにされてきている (Suzuki, 1996)。また、それを支持するような神経解剖学的知見によれば、嗅周皮質が様々な感覚野や記憶に関連した領域と線維連絡を持つ (Burwell et al., 1995)。さらに、嗅周皮質は、空間的な記憶と密接な関係がある海馬や後部海馬傍回と線維連絡をもつことが明らかにされており、嗅周皮質の空間的な記憶への関与も示唆されている (Burwell et al., 1995)。しかし、空間的な再認記憶課題における嗅周皮質損傷の効果については未だ統一した見解がなく、嗅周皮質の空間的な記憶への関与を決定づけるに至っていない。そこで、ラットの物体及び空間位置の再認記憶課題の遂行に及ぼす嗅周皮質損傷の効果と、海馬損傷の効果と比較しながら検討した (第3章, 実験 1, 2)。さらに、嗅周皮質は物体再認記憶に重要な役割を果たすことが知られているが、近年物体弁別への寄与が示唆されるようになってきている (Murray & Bussey, 1999)。しかしながら、空間位置弁別への関与は明らかにされていない。物体及び空間位置の弁別課題の遂行に及ぼす嗅周皮質損傷の効果と、海馬損傷の効果と比較することで、物体または空間位置弁別における嗅周皮質の役割について検討した (第4章, 実験 3~5)。その結果、嗅周皮質が物体についての記憶に重要な役割を果たしていることが明らかになった。また物体の記憶には、脳内の NMDA 型グルタミン酸系やムスカリン性アセチルコリン系が重要な役割を果たしていることが報告されている (Steckler et al., 1998)。したが



って、特に嗅周皮質内の NMDA 型グルタミン酸系やムスカリン性アセチルコリン系が、物体の記憶に重要な役割を果たしていることが予想される。そこで、物体再認記憶課題または物体弁別課題の遂行に及ぼす嗅周皮質内 NMDA 型グルタミン酸系またはムスカリン性アセチルコリン系遮断薬投与の効果について検討した（第 5 章，実験 6，7）。本研究により明らかにされた知見は以下のとおりである。

1. 嗅周皮質を損傷すると、物体を手がかりとする遅延非見本合わせ（物体 DNMS）課題の遂行が、遅延時間の延長に伴い障害された。したがって、サルだけでなくラットにおいても、嗅周皮質が物体再認記憶に重要な役割を果たしていることが示唆された。さらに、海馬損傷は物体 DNMS 課題の最も短い遅延（4 秒）を用いた試行の遂行をも障害したことから、海馬は物体再認記憶というよりは、本課題遂行の方略に関与しており、嗅周皮質と海馬の機能が乖離していることが示唆された（実験 1）。
2. 嗅周皮質損傷後に、自発的物体再認記憶課題の遂行が遅延依存的に障害された一方、自発的空間位置再認記憶課題の遂行は障害されなかった。対照的に海馬損傷は、自発的空間位置再認記憶課題の遂行を障害し、自発的物体再認記憶課題の遂行を障害しなかった。これらのことより、物体と空間位置の再認記憶において、嗅周皮質と海馬の機能が乖離していることが示唆された（実験 2）。
3. 嗅周皮質損傷後に、術前に習得した 2 物体対の物体弁別及び 2 アーム対の空間位置弁別の再習得、術後の新しい空間位置弁別の習得が障害された。しかしながら、術後の新しい物体弁別の習得とその保持、術後に新しく習得した空間位置弁別の保持は障害さ

れなかった。一方海馬損傷は、術前に習得した物体弁別の保持，術後の新しい物体弁別の習得及びその保持を障害せず，術前に習得した空間位置弁別の保持，術後の新しい空間位置弁別の習得及びその保持を障害した。これらのことより，弁別においても再認記憶の場合と同様に，物体と空間位置という異なる属性についての記憶において，嗅周皮質と海馬の機能が乖離していることが示唆された（実験 3）。嗅周皮質損傷後に見られた空間位置弁別障害は，空間的表象及び記憶を構成する個々の物体についての記憶の障害によるものと推察されるが，この可能性については今後の検討課題である。

4. 同時に弁別しなくてはならない物体対を 2 対から 1 対に減らすと，嗅周皮質損傷後の弁別障害が見られなくなった。したがって，嗅周皮質損傷後の物体弁別課題における遂行障害が，感覚障害などによるものではなく，記憶障害によるものであることが示唆された（実験 4）。
5. 従来から嗅周皮質損傷には手術手続き上，同皮質の背側に広がる TE 野の腹側部の一部にまで損傷が浸潤していた。ラットにおいて TE 野の機能は明らかにされていないが，サルにおいては物体弁別に極めて重要な領域であることが知られている。しかしながら物体弁別課題の遂行がラットの TE 野腹側部の一部単独損傷によって障害されなかったことから，嗅周皮質そのものが物体弁別に重要であることが示唆された（実験 4）。
6. モリス型水迷路課題の習得訓練及びプローブ試行において嗅周皮質損傷は遂行障害をもたらさなかった（実験 5）。モリス型水迷路課題では，実験 3 における 2 アーム対の空間位置弁別課題ほど，

空間を構成している個々の物体についての正確な記憶が必要とされなかったため障害があらわれなかった可能性が考えられた。この可能性については今後の検討課題である。

7. 自発的物体再認記憶課題の遂行が、嗅周皮質内 NMDA 型グルタミン酸またはムスカリン性アセチルコリンレセプター遮断薬の投与によって障害された。したがって、嗅周皮質内 NMDA 型グルタミン酸系及びムスカリン性アセチルコリン系が、物体再認記憶に重要な役割を果たしていることが明らかになった（実験 6）。
8. 物体弁別課題の遂行が、嗅周皮質内 NMDA 型グルタミン酸またはムスカリン性アセチルコリンレセプター遮断薬の投与によって障害された。すなわち、嗅周皮質内 NMDA 型グルタミン酸系及びムスカリン性アセチルコリン系が物体弁別に重要な役割を果たしていることが明らかになった（実験 7）。
9. 自発的物体再認記憶課題（実験 6）の照合期における総探索時間及び物体弁別課題（実験 7）の薬物テストにおける反応潜時に対する、嗅周皮質内 NMDA 型グルタミン酸またはムスカリン性アセチルコリンレセプター遮断薬投与の効果が異なっていた。このことは、嗅周皮質内 NMDA 型グルタミン酸系及びムスカリン性アセチルコリン系の両系が物体についての記憶に重要な役割を果たしているものの、両系の間になんらかの機能の差があることを示唆する。この可能性については今後の検討が必要である。

以上の結果は、嗅周皮質の記憶機能が、海馬の記憶機能とは乖離しており、嗅周皮質は物体についての記憶に、海馬は空間的記憶に重要な役割を果たしていることを示唆している。そして、試行毎に内容を更新し

ていく再認記憶であれ、試行を通じて同じ内容について記憶する弁別であれ、この物体（非空間）と空間という異なる属性の記憶において、嗅周皮質と海馬の機能が乖離していることが示唆された。嗅周皮質損傷後に空間記憶障害が見られることがあるが、これは空間的表象または記憶を構成している個々の物体についての記憶が、嗅周皮質損傷によって障害されるために生ずると思われる。この可能性については今後の検討課題である。

これまでに物体についての記憶に脳内 NMDA 型グルタミン酸系及びムスカリン性アセチルコリン系が重要な役割を果たしていることが知られていたが、本研究によって、嗅周皮質内の NMDA 型グルタミン酸系及びムスカリン性アセチルコリン系が物体についての記憶に重要な役割を果たしていることが示唆された。

## 引用文献

- 安部博史・岩崎庸男 (1998) 嗅周皮質の学習・記憶機能に関する研究の動向. 筑波大学心理学研究, **20**, 1-7.
- Abe, H., Ichitani, Y. & Iwasaki, T. (1999) Effects of separate lesions of perirhinal and postrhinal cortices on performance in delayed non-matching to sample and Morris water maze tasks in rats. *Society for Neuroscience Abstract*, **25**, 42.4.
- Abe, H. & Iwasaki, T. (2001) NMDA and muscarinic blockade in the perirhinal cortex impairs object discrimination in rats. *Neuroreport*, **12**, 3375-3379.
- Aggleton, J. P. (1996) The ability of different strains of rats to acquire a visual nonmatching-to-sample task. *Psychobiology*, **24**, 44-48.
- Aggleton, J. P., Keen, S., Warburton, E. C. & Bussey, T. J. (1997) Extensive cytotoxic lesions involving both the rhinal cortices and area TE impair recognition but spare spatial alternation in the rat. *Brain Research Bulletin*, **43**, 279-287.
- Barnes, S. J., Floresco, S. B., Kornecook, T. J. & Pinel, J. P. J. (2000) Reversible lesions of the rhinal cortex produce delayed non-matching-to-sample deficits in rats. *Neuroreport*, **11**, 351-354.
- Bartolini, L., Casamenti, F. & Pepeu, G. (1996) Aniracetam restores object recognition impaired by age, scopolamine, and nucleus basalis lesions. *Pharmacology Biochemistry and Behavior*, **53**, 277-283.
- Bilkey, D. K. (1996) Long-term potentiation in the in vitro perirhinal cortex displays associative properties. *Brain Research*, **733**, 297-300.
- Bilkey, D. K. & Liu, P. (2000) The effect of separate and combined perirhinal and prefrontal cortex lesions on spatial memory tasks in the rat. *Psychobiology*, **28**,

12-20.

- Buckley, M. J. & Gaffan, D. (1997) Impairment of visual object-discrimination learning after perirhinal cortex ablation, *Behavioral neuroscience*, **111**, 467-475.
- Buckley, M. J. & Gaffan, D. (1998a) Perirhinal cortex ablation impairs visual object identification. *Journal of Neuroscience*, **18**, 2268-2275.
- Buckley, M. J. & Gaffan, D. (1998b) Perirhinal cortex ablation impairs configural learning and paired-associate learning equally. *Neuropsychologia*, **36**, 535-546.
- Buckley, M. J., Gaffan, D. & Murray, E. A. (1997) Functional double dissociation between two inferior temporal cortical areas: perirhinal cortex versus middle temporal gyrus. *Journal of Neurophysiology*, **77**, 587-598.
- Buffalo, E. A., Ramus, S. J., Clark, R. E., Teng, E., Squire, L. R. & Zola, S. M. (1999) Dissociation between the effects of damage to perirhinal cortex and area TE. *Learning & Memory*, **6**, 572-599,
- Buffalo, E. A., Reber, P. J. & Squire, L. R. (1998) The human perirhinal cortex and recognition memory. *Hippocampus*, **8**, 330-339.
- Burwell, R. D., Caballero, M., Witter, M. P. & Amaral, D. G. (1994) A PHA-L study of the perirhinal projection to the thalamus in the rat. *Society for Neuroscience Abstract*, **20**, 1445.
- Burwell, R. D., Shapiro, M. L., O'Malley, M. T. & Eichenbaum, H. (1998) Positional firing properties of perirhinal cortex neurons. *Neuroreport*, **9**, 3013-3018.
- Burwell, R. D., Witter, M. P. & Amaral, D. G. (1995) Perirhinal and postrhinal cortices of the rat: a review of the neuroanatomical literature and comparison with findings from the monkey brain. *Hippocampus*, **5**, 390-408.
- Bussey, T. J., Duck, J., Muir, J. L. & Aggleton, J. P. (2000) Distinct patterns of

- behavioural impairments resulting from fornix transection or neurotoxic lesions of the perirhinal and postrhinal cortices in the rat. *Behavioural Brain Research*, **111**, 187-202.
- Bussey, T. J., Muir, J. L. & Aggleton, J. P. (1999) Functionally dissociating aspects of event memory: the effects of combined perirhinal and postrhinal cortex lesions on object and place memory in the rat. *Journal of Neuroscience*, **19**, 495-502.
- Coogan, T. A. & Burkhalter, A. (1993) Hierarchical organization of areas in rat visual cortex. *The Journal of Neuroscience*, **13**, 3749-3772.
- Cotman, C. W., Monaghan, D. T., Ottersen, O. P. & Storm-Mathisen, J. (1987) Anatomical organization of excitatory amino acid receptors and their pathways. *Trends in Neuroscience*, **10**, 273-280.
- Deacon, T. W., Eichenbaum, H., Rosenberg, P. & Eckmann, K. W. (1983) Afferent connections of the perirhinal cortex in the rat. *Journal of Comparative Neurology*, **220**, 168-190.
- Desimone, R. & Gross, C. G. (1979) Visual area in the temporal cortex of the macaque. *Brain Research*, **178**, 363-380.
- Desimone, R. & Ungerleider, L. G. (1989) Neural mechanisms of visual processing in monkeys. In F. Boller and J. Grafman (Eds.), *Handbook of Neuropsychology*, Vol.2, Elsevier, New York, pp. 267-299.
- Dragunow, M. (1996) A role for immediate-early transcription factors in learning and memory. *Behavior Genetics*, **26**, 293-299.
- Eacott, M. J. (1998) Acquisition and retention of visual discrimination learning after ablation of perirhinal cortex in the rat. *Psychobiology*, **26**, 36-41.
- Eacott, M. J., Gaffan, D. & Murray, E. A. (1994) Preserved recognition memory for

- small sets, and impaired stimulus identification for large sets, following rhinal cortex ablations in monkeys. *European Journal of Neuroscience*, **6**, 1466-1478.
- 海老原達彦・芳賀達也 (1997) アセチルコリン受容体. *蛋白質 核酸 酵素*, **42**, 275-84.
- Eckenstein, F. P., Baughman, R. W. & Quinn, J. (1988) An anatomical study of cholinergic innervation in rat cerebral cortex. *Neuroscience*, **25**, 457-747.
- Eichenbaum, H., Otto, T. & Cohen, N. J. (1994) Two functional components of the hippocampal memory system. *Behavioral and Brain Sciences*, **17**, 449-518.
- Ennaceur, A. & Aggleton, J. P. (1997) The effects of neurotoxic lesions of the perirhinal cortex combined to fornix transection on object recognition memory in the rat. *Behavioural Brain Research*, **88**, 181-193.
- Ennaceur, A. & Delacour, J. (1988) A new one-trial test for neurobiological studies of memory in rats. 1: Behavioral data. *Behavioural Brain Research*, **31**, 47-59.
- Ennaceur, A. & Meliani, K. (1992) Effects of physostigmine and scopolamine on rats' performances in object-recognition and radial-maze tests. *Psychopharmacology*, **109**, 321-330.
- Ennaceur, A., Neave, N. & Aggleton, J. P. J. (1996) Neurotoxic lesions of the perirhinal cortex do not mimic the behavioural effects of fornix transection in the rat. *Behavioural Brain Research*, **80**, 9-25.
- Fahy, F. L., Riches, I. P. & Brown, M. W. (1993) Neuronal activity related to visual recognition memory: long-term memory and the encoding of recency and familiarity information in the primate anterior and medial inferior temporal and rhinal cortex. *Experimental Brain Research*, **96**, 457-472.
- Ferbinteanu, J., Holsinger, R. M. D. & McDonald, R. J. (1999) Lesions of the medial or lateral perforant path have different effects on hippocampal



- contributions to place learning and on fear conditioning to context.  
*Behavioural Brain Research*, **101**, 65-84.
- Gaffan, D. (1994) Dissociated effects of perirhinal cortex ablation, fornix transection and amygdectomy; evidence for multiple memory systems in the primate temporal lobe. *Experimental Brain Research*, **99**, 411-422.
- Gaffan, E. A. & Eacott, M. J. (1995) A computer-controlled maze environment for testing visual memory in the rat. *Journal of Neuroscience Methods*, **60**, 23-37.
- Gaffan, D. & Murray, E. A. (1992) Monkeys (*Macaca fascicularis*) with rhinal cortex ablations succeed in object discrimination learning despite 24-hr intertrial intervals and fail at matching to sample despite double sample presentations. *Behavioral Neuroscience*, **106**, 30-38.
- Germroth, P., Schwerdtfeger, W. K. & Buhl, E. H. (1989) Morphology of identified entorhinal neurons projecting to the hippocampus. A light microscopical study combining retrograde tracing and intracellular injection. *Neuroscience*, **30**, 683-691.
- Glenn, M. J. & Mumby, D. G. (1998) Place memory is intact in rats with perirhinal cortex lesions. *Behavioral Neuroscience*, **112**, 1353-1365.
- Goodlet, C. R., Nichols, J. M., Halloran, R. W. & West, J. R. (1989) Long-term deficits in water maze spatial conditional alternation performance following retrohippocampal lesions in rats. *Behavioural Brain Research*, **32**, 63-67.
- Goulet, S. & Murray, E. A. (1995) Effects of lesions of either the amygdala or anterior rhinal cortex on crossmodal DNMS in rhesus macaques. *Society for Neuroscience Abstract*, **21**, 1446.
- Gross, C. G. (1973) Visual functions of inferotemporal cortex. In R. Jung (Ed.) , *Handbook of Sensory Physiology*, Vol. 7, Springer-Verlag, Berlin.

- Hagan, J. J., Tweedie, F. & Morris, R. G. (1986) Lack of task specificity and absence of posttraining effects of atropine on learning. *Behavioral Neuroscience*, **100**, 483-493.
- Harlow, H. F. (1944) Studies in discrimination learning by monkeys: I. The learning of discrimination series and the reversal of discrimination series. *Journal of General Psychiatry*, **30**, 3-12.
- Herdegen, T. & Leah, J. D. (1998) Inducible and constitutive transcription factors in the mammalian nervous system: control of gene expression by Jun, Fos and Krox, and CREB/ATF proteins. *Brain research. Brain research reviews*. **28**, 370-490.
- Hess, U. S., Lynch, G. & Gall, C. M. (1995) Regional patterns of c-fos mRNA expression in rat hippocampus following exploration of a novel environment versus performance of a well-learned discrimination. *Journal of Neuroscience*, **15**, 7796-7809.
- Higuchi, S. & Miyashita, Y. (1996) Formation of mnemonic neuronal responses to visual paired associates in inferotemporal cortex is impaired by perirhinal and entorhinal lesions. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, **94**, 12667-12669.
- Hunt, M. E., Kesner, R. P. & Evans, R. B. (1994) Memory for spatial location: Functional dissociation of entorhinal cortex and hippocampus. *Psychobiology*, **22**, 186-194.
- Insauti, R., Amaral, D. G. & Cowan, W. M. (1987) The entorhinal cortex area of monkey: I. Cortical afferent. *The Journal of Comparative Neurology*, **264**, 356-397.
- 岩井榮一・渡辺譲二・靱負正雄 (1989) 側頭葉と視覚性学習・記憶. 遺伝, 別冊 **2**

- 号, 56-67.
- Jarrard, L. E. (1993) On the role of the hippocampus in learning and memory in the rat. *Behavioral and Neural Biology*, **60**, 9-26.
- Jarrard, L. E. (1995) What does the hippocampus really do? *Behavioural Brain Research*, **71**, 1-10.
- Kawabe, K., Ichitani, Y. & Iwasaki, T. (1998) Effects of intrahippocampal AP5 treatment on radial-arm maze performance in rats. *Brain Research*, **781**, 300-306.
- Kornecook, T. J., Anzarut, A. & Pinel, J. P. (1999) Rhinal cortex, but not medial thalamic, lesions cause retrograde amnesia for objects in rats. *Neuroreport*, **10**, 2853-2858.
- Kosel, K. C., Van Hoesen, G. W. & Rosene, D. (1983) A direct projection from the perirhinal cortex (area 35) to the subiculum in the rat. *Brain Research*, **269**, 347-351.
- Lauterborn, J. C., Isackson, P. J., Montalvo, R. & Gall, C. M. (1993) In situ hybridization localization of choline acetyltransferase mRNA in adult rat brain and spinal cord. *Brain Research. Molecular Brain Research*, **17**, 59-691.
- Li, L., Miller, E. K. & Desimone, R. (1993) The representation of stimulus familiarity in anterior inferior temporal cortex. *Journal of Neurophysiology*, **69**, 1918-1929.
- Liu, P. & Bilkey, D. K. (1996) Direct connection between perirhinal cortex and hippocampus is a major constituent of the lateral perforant path. *Hippocampus*, **6**, 125-135.
- Liu, P. & Bilkey, D. K. (1997) Current source density analysis of the potential evoked in hippocampus by perirhinal cortex stimulation. *Hippocampus*, **7**,

389-396.

- Liu, P. & Bilkey, D. K. (1998a) Lesions of perirhinal cortex produce spatial memory deficits in the radial maze. *Hippocampus*, **8**, 114-121.
- Liu, P. & Bilkey, D. K. (1998b) Excitotoxic lesions centered on perirhinal cortex produce delay-dependent deficits in a test of spatial memory. *Behavioral Neuroscience*, **112**, 512-524.
- Liu, P. & Bilkey, D. K. (1998c) Perirhinal cortex contributions to performance in the Morris water maze. *Behavioral Neuroscience*, **112**, 304-315.
- Liu, P. & Bilkey, D. K. (1999) The effects of excitotoxic lesions centered on the perirhinal cortex in two versions of the radial arm maze task. *Behavioral Neuroscience*, **113**, 672-682.
- Liu, P. & Bilkey, D. K. (2001) The effect of excitotoxic lesions centered on the hippocampus or perirhinal cortex in object recognition and spatial memory tasks. *Behavioral Neuroscience*, **115**, 94-111.
- Liu, Z. & Richmond, B. J. (1997) Associative learning of task progress is coded by monkey perirhinal neurons but not by TE neurons. *Society for Neuroscience Abstract*, **23**, 1964.
- Lyford, G. L., Gutnikov, S. A., Clark, A. M. & Rawlins, J. N. (1993) Determinants of non-spatial working memory deficits in rats given intraventricular infusions of the NMDA antagonist AP5. *Neuropsychologia*, **31**, 1079-1098.
- Machin, P. E. & Eacott, M. J. (1999) Perirhinal cortex and visual discrimination learning in the rat. *Psychobiology*, **27**, 470-479.
- Malkova, L., Bachevalier, J., Mishkin, M. & Saunders, R. C. (2001) Neurotoxic lesions of perirhinal cortex impair visual recognition memory in rhesus monkeys. *Neuroreport*, **12**, 1913-1917.

- Marchi, M. & Raiteri, M. (1989) Interaction acetylcholine-glutamate in rat hippocampus: involvement of two subtypes of M-2 muscarinic receptors. *Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics*, **248**, 1255-1260.
- Mahut, H., Zola-Morgan, S & Moss, M. (1982) Hippocampal resections impair associative learning and recognition memory in the monkey. *Journal of Neuroscience*, **2**, 1214-1220.
- McCormick, D. A. (1990) Cellular mechanisms of cholinergic control of neocortical and thalamic neuronal excitability. In M. Steriade and D. Biesold (Eds.), *Brain Cholinergic Systems*, Oxford University Press, London, pp. 236-263.
- Meunier, M., Bachevalier, J., Mishkin, M. & Murray, E. A. (1993) Effects on visual recognition of combined and separate ablations of the entorhinal and perirhinal cortex in rhesus monkeys. *Journal of Neuroscience*, **13**, 5418-5432.
- Mishkin, M. (1978) Memory in monkeys severely impaired by combined but not separate removal of amygdala and hippocampus. *Nature*, **237**, 297-298.
- Monaghan, D. T. & Cotman, C. W. (1985) Distribution of *N*-methyl-D-aspartate-sensitive L-[3H]glutamate-binding sites in rat brain. *Journal of Neuroscience*, **5**, 2909-2919.
- Montero, V. M. (1997) c-Fos induction in sensory pathways of rats exploring a novel complex environment: shifts of active thalamic reticular sectors by predominant sensory cues. *Neuroscience*, **76**, 1069-1081.
- Morris, R. G. M., Garrud, P., Rawlins, J. N. P. & O'Keefe, J. (1982) Place navigation impaired in rats with hippocampal lesions. *Nature*, **297**, 681-683.
- Mumby, D. G., Astur, R. S., Weisend, M. P. & Sutherland, R. J. (1999) Retrograde amnesia and selective damage to the hippocampal formation: memory for places and object discriminations. *Behavioural Brain Research*, **106**, 97-107.

- Mumby, D. G. & Glenn, M. J. (2000) Anterograde and retrograde memory for object discriminations and places in rats with perirhinal cortex lesions. *Behavioural Brain Research*, **114**, 119-134.
- Mumby, D. G. & Pinel, P. J. (1994) Rhinal cortex lesions and object recognition in rats. *Behavioral Neuroscience*, **108**, 11-18.
- Mumby, D. G., Pinel, J. P. J. & Wood, E. R. (1990) Nonrecurring-item delayed nonmatching-to-sample in rats: A new paradigm for testing nonspatial working memory. *Psychobiology*, **18**, 321-326.
- Mumby, D. G., Wood, E. R. & Pinel, J. P. J. (1992) Object-recognition memory is only mildly impaired in rats with lesions of the hippocampus and amygdala. *Psychobiology*, **20**, 18-27.
- Murray, E. A. (1996) What have ablation studies told us about the neural substrates of stimulus memory? *Seminars in the Neurosciences*, **8**, 13-22.
- Murray, E. A., Baxter, M. G. & Gaffan, D. (1998) Monkey with rhinal cortex damage or neurotoxic hippocampal lesions are impaired on spatial scene learning and object reversals. *Behavioral Neuroscience*, **112**, 1291-1303.
- Murray, E. A. & Bussey, T. J. (1999) Perceptual-mnemonic functions of the perirhinal cortex. *Trends in Cognitive Sciences*, **3**, 142-151.
- Murray, E. A. & Mishkin, M. (1984) Severe tactual as well as visual memory deficits follow combined removal of the amygdala and hippocampus in monkeys. *Journal of Neuroscience*, **4**, 2565-2580.
- Murray, E. A. & Mishkin, M. (1986) Visual recognition in monkeys following rhinal cortical ablations combined with either amygdectomy or hippocampectomy. *Journal of Neuroscience*, **6**, 1991-2003.
- Murray, E. A. & Mishkin, M. (1998) Object recognition and location memory in

- monkeys with excitotoxic lesions of the amygdala and hippocampus. *Journal of Neuroscience*, **18**, 6568-6582.
- Myhrer, T. & Johannesen, T. S. (1995) Learning and retention of a visual discrimination task in rats with various combinations of lesions in the temporal-hippocampal region. *Brain Research Bulletin*, **36**, 499-503.
- Naber, P. A., Caballerobleda, M., Jorritsmabyham, B. & Witter, M. P. (1997) Parallel input to the hippocampal memory system through peri- and postrhinal cortices. *Neuroreport*, **8**, 2617-2621.
- Nagahara, A. H., Otto, T. & Gallagher, M. (1995) Entorhinal-perirhinal lesions impair performance of rats on two versions of place learning in the Morris water maze. *Behavioral Neuroscience*, **109**, 3-9.
- Nakamura, K., Matsumoto, K., Mikami, A. & Kubota, K. (1994) Visual response properties of single neurons in the temporal pole of behaving monkeys. *Journal of Neurophysiology*, **71**, 1206-1221.
- O'Boyle, V. J., Jr., Murray, E. A. & Mishkin, M. (1993) Effects of excitotoxic amygdalo-hippocampal lesions on visual recognition in rhesus monkeys. *Society for Neuroscience Abstract*, **19**, 438.
- Ogura, H. & Aigner, T. G. (1993) MK-801 impairs recognition memory in Rhesus monkeys: comparison with cholinergic drugs. *The Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics*, **266**, 60-64.
- O'Keefe, J. & Nadel, L. (1978) *The hippocampus as a cognitive map*. Oxford University Press, London.
- Olton, D. S., Becker, J. T. & Handelmann, G. E. (1979) Hippocampus, space, and memory. *Behavioral and Brain Sciences*, **2**, 313-365.
- Otto, T. & Eichenbaum, H. (1992) Complementary roles of the orbital prefrontal

- cortex and the perirhinal-entorhinal cortices in an odor-guided delayed-nonmatching-to-sample task. *Behavioral Neuroscience*, **106**, 762-775.
- Otto, T., Wolf, D. & Walsh, T. J. (1997) Combined lesions of perirhinal and entorhinal cortex impair rats' performance in two versions of the spatially guided radial-arm maze. *Neurobiology of learning and memory*, **68**, 21-31.
- Packard, M. G. & Teather, L. A. (1997) Posttraining injections of MK-801 produce a time-dependent impairment of memory in two water maze tasks. *Neurobiology of Learning and Memory*, **68**, 42-50.
- Parker, A. & Gaffan, D. (1998) Lesions of the primate rhinal cortex cause deficits in flavour-visual associative memory. *Behavioral Brain Research*, **93**, 99-105.
- Paxinos, G. & Watson, C. (1998) *The Rat Brain in Stereotaxic Coordinates*. 4<sup>th</sup> edn., Academic Press, San Diego.
- Peinando-Manzano, M. A. (1990) The role of the amygdala and the hippocampus in working memory for spatial and non-spatial information. *Behavioral Brain Research*, **38**, 117-134.
- Ramirez, J. J. & Stein, D. G. (1984) Sparing and recovery of spatial alternation performance after entorhinal cortex lesions in rats. *Behavioural Brain Research*, **13**, 53-61.
- Ramus, S. J., Zola-Morgan, S. & Squire, L. R. (1994) Effects of lesions of perirhinal cortex or parahippocampal cortex on memory in monkeys. *Society for Neuroscience Abstract*, **20**, 1074.
- Rolls, E. T., Cahusac, P. M. B., Feigenbaum, J. D. & Miyashita, Y. (1993) Responses of single neurons in the hippocampus of the macaque related to recognition memory. *Experimental Brain Research*, **93**, 299-306.
- Saleem, K. S. & Tanaka, K. (1996) Divergent projections from the anterior



- inferotemporal area TE to the perirhinal and entorhinal cortices in the macaque monkey. *Journal of Neuroscience*, **16**, 4757-4775.
- Schenk, F. & Morris, R. G. M. (1985) Dissociation between components of spatial memory in rats after recovery from the effects of retrohippocampal lesions. *Experimental Brain Research*, **58**, 11-28.
- Scoville, W. B. & Milner, B. (1957) Loss of recent memory after bilateral hippocampal lesions. *Journal of Neurology, Neurosurgery and Psychiatry*, **20**, 11-17.
- Siegel, A. W. & White, S. H. (1975) The development of spatial representation of large-scale environments. In H. W. Reese (Ed.), *Advances in child development and behavior*, Vol. 10, Academic Press, New York, pp. 9-55.
- Sobotka, S. & Ringo, J. L. (1993) Investigation of long-term recognition and association memory in unit responses from inferotemporal cortex. *Experimental Brain Research*, **96**, 28-38.
- Squire, L. R., Zola-Morgan, S. & Chen, K. S. (1988) Human amnesia and animal models of amnesia: performance of amnesic patients on tests designed for the monkey. *Behavioral Neuroscience*, **102**, 210-221.
- Steckler, T., Sahgal, A., Aggleton, J. P. J. & Drinkenburg, W. H. I. M. (1998) Recognition memory in rats: III. Neurochemical substrates. *Progress in Neurobiology*, **54**, 333-348.
- Steele, R. J. & Morris, R. G. M. (1999) Delay-dependent impairment of a matching-to-place task with chronic and intrahippocampal infusion of the NMDA-antagonist D-AP5. *Hippocampus*, **9**, 118-136.
- Stephens, D. N. & Cole, B. J. (1996) AMPA antagonists differ from NMDA antagonists in their effects on operant DRL and delayed matching to position

- tasks. *Psychopharmacology*, **126**, 249-259.
- Suzuki, W. A. (1996) The anatomy, physiology and functions of the perirhinal cortex. *Current Opinion in Neurobiology*, **6**, 179-186.
- Suzuki, W. A. & Amaral, D. G. (1990) Cortical inputs to the CA1 field of the monkey hippocampus originate from the perirhinal and parahippocampal cortex but not from area TE. *Neuroscience Letters*, **115**, 43-48.
- Suzuki, W. A. & Amaral, D. G. (1994a) Perirhinal and parahippocampal cortices of the macaque monkey: cortical afferents. *Journal of Comparative Neurology*, **350**, 497-533.
- Suzuki, W. A. & Amaral, D. G. (1994b) Topographic organization of the reciprocal connections between the monkey entorhinal cortex and the perirhinal and parahippocampal cortices. *Journal of Neuroscience*, **14**, 1856-1877.
- Suzuki, W. A., Zola-Morgan, S., Squire, L. R. & Amaral, D. G. (1993) Lesions of the perirhinal and parahippocampal cortices in the monkey produce long-lasting memory impairment in the visual and tactual modalities. *Journal of Neuroscience*, **13**, 2430-2451.
- Swanson, L. W. (1992) *Brain maps: structure of the rat brain*. Elsevier, Amsterdam.
- Tang, Y. & Aigner, T. G. (1996) Release of cerebral acetylcholine increases during visually mediated behavior in monkeys. *Neuroreport*, **7**, 2231-2235.
- Tang, Y., Mishkin, M. & Aigner, T. G. (1997) Effects of muscarinic blockade in perirhinal cortex during visual recognition. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, **94**, 12667-12669.
- Tees, R. C. (1999) The effects of posterior parietal and posterior temporal cortical lesions on multimodal spatial and nonspatial competencies in rats. *Behavioural Brain Research*, **106**, 55-73.

- Van Hoesen, G. W. & Pandya, D. N. (1975) Some connections of the entorhinal (area 28) and perirhinal (area 35) cortices of the rhesus monkey. I. Temporal lobe afferents. *Brain Research*, **95**, 1-24.
- Vann, S. D., Brown, M. W., Erichsen, J. T. & Aggleton, J. P. (2000) Fos imaging reveals differential patterns of hippocampal and parahippocampal subfield activation in rats in response to different spatial memory tasks. *Journal of Neuroscience*, **20**, 2711-2718.
- Vnek, N., Kromer, L. F., Wiley, R. G. & Rothblat, L. A. (1996) The basal forebrain cholinergic system and object memory in the rat. *Brain Research*, **710**, 265-270.
- Von Bonin, G. & Baily, P. (1947) *The Neocortex of Macaca Mulatta*. University of Illinois Press, Urbana.
- Weingartner, H. (1985) Models of memory dysfunctions. *Annals of the New York Academy of Sciences*, **444**, 359-369.
- Wiig, K. A. & Bilkey, D. K. (1994a) Perirhinal cortex lesions in rats disrupt performance in a spatial DNMS task. *Neuroreport*, **5**, 1405-1408.
- Wiig, K. A. & Bilkey, D. K. (1994b) The effects of perirhinal cortical lesions on spatial reference memory in the rat. *Behavioural Brain Research*, **63**, 101-109.
- Wiig, K. A. & Bilkey, D. K. (1994c) Subtotal perirhinal cortex lesions increase exploratory behavior in the rat without producing deficits in the Morris water maze. *Psychobiology*, **22**, 195-202.
- Wiig, K. A. & Bilkey, D. K. (1995) Lesions of rat perirhinal cortex exacerbate the memory deficit observed following damage to the fimbria-fornix. *Behavioral Neuroscience*, **4**, 620-630.
- Witter, M. P. & Groenewegen, H. J. (1984) Laminar origin and septotemporal

- distribution of entorhinal and perirhinal projections to the hippocampus in the cat. *The Journal of Comparative Neurology*, **224**, 371-385.
- Witter, M. P., Van Hoesen, G. W. & Amaral, D. G. (1989) Topographical organization of the entorhinal projection to the dentate gyrus of the monkey. *Journal of Neuroscience*, **9**, 216-228.
- Xiang, J. Z. & Brown, M. W. (1998) Differential neuronal encoding of novelty, familiarity and recency in regions of the anterior temporal lobe. *Neuropharmacology*, **37**, 657-676.
- Young, B. J., Otto, T., Fox, G. D. & Eichenbaum, H. (1997) Memory representation within the parahippocampal region. *Journal of Neuroscience*, **17**, 5183-5195.
- Yukie, M. (2000) Connections between the medial temporal cortex and the CA1 subfield of the hippocampal formation in the Japanese monkey (*Macaca fuscata*). *Journal of Comparative Neurology*, **423**, 282-298.
- Yukie, M., Abe, H., Oosaki, M. & Konagaya, H. (1998) Effects of separate lesions of posterior parahippocampal and perirhinal cortices on delayed matching to position and to color in Japanese monkeys. *Society for Neuroscience Abstract*, **24**, 757.5.
- Zhu, X. O. & Brown, M. W. (1995) Changes in neuronal activity related to the repetition and relative familiarity of visual stimuli in rhinal and adjacent cortex of the anaesthetized rat. *Brain Research*, **689**, 101-110.
- Zhu, X. O., Brown, M. W. & Aggleton, J. P. J. (1995a) Neuronal signaling of information important to visual recognition memory in rat rhinal and neighboring cortices. *European Journal of Neuroscience*, **7**, 753-765.
- Zhu, X. O., Brown, M. W., McCabe, B. J. & Aggleton, J. P. J. (1995b) Effects of the novelty or familiarity of visual stimuli on the expression of the immediate

- early gene c-fos in rat brain. *Neuroscience*, **69**, 821-829.
- Zhu, X. O., McCabe, B. J., Aggleton, J. P. J. & Brown, M. W. (1996) Mapping recognition memory through the differential expression of the immediate early gene c-fos induced by novel or familiar visual stimulation. *Neuroreport*, **7**, 1871-1875.
- Zhu, X. O., McCabe, B. J., Aggleton, J. P. J. & Brown, M. W. (1997) Differential activation of the hippocampus and perirhinal cortex by novel visual stimuli and a novel environment. *Neuroscience Letters*, **229**, 141-143.
- Ziakopoulos, A., Tillett, C. W., Brown, M. W. & Bashir, Z. I. (1999) Input- and layer-dependent synaptic plasticity in the rat perirhinal cortex in vitro. *Neuroscience*, **92**, 459-472.
- Zola-Morgan, S. & Squire, L. R. (1986) Memory impairment in monkeys following lesions of the hippocampus. *Behavioral Neuroscience*, **100**, 165-170.
- Zola-Morgan, S., Squire, L. R. & Amaral, D. G. (1989b) Lesions of the hippocampal formation but not lesions of the fornix or the mammillary nuclei produce long-lasting memory impairment in monkeys. *Journal of Neuroscience*, **9**, 898-913.
- Zola-Morgan, S., Squire, L. R., Amaral, D. G. & Suzuki, W. A. (1989a) Lesions of perirhinal and parahippocampal cortex that spare the amygdala and hippocampal formation produce severe memory impairment. *Journal of Neuroscience*, **9**, 4355-4370.
- Zola-Morgan, S., Squire, L. R., Clower, R. P. & Rempel, N. L. (1993) Damage to the perirhinal cortex exacerbates memory impairment following lesions to the hippocampal formation. *Journal of Neuroscience*, **13**, 251-265.
- Zola-Morgan, S., Squire, L. R. & Ramus, S. J. (1994) Severity of memory impairment in monkeys as a function of locus and extent of damage within the

medial temporal lobe memory system. *Hippocampus*, 4, 483-495.

付録  
本論文で用いられた略称

略称	正式名
物体 DNMS	物体を手がかりとする遅延非見本合わせ課題
位置 DNMS	空間位置を手がかりとする遅延非見本合わせ課題
AP5	2-amino-5-phosphonopenanoic acid
IEG	immediate early gene
MK-801	5-methyl-10,11-dihydro-5 <i>H</i> -dibenzo [a,d]-cyclohepten-5,10-imine
NMDA	<i>N</i> -methyl-D-aspartate
SAL	saline
VTE	vicarious trial-and-error
WGTA	Wisconsin general testing apparatus

このページはプライバシー保護の観点からオンラインでは公開していません。