

ラット・マウスにおける交替反応の脳内メカニズムに 関する研究の概観

筑波大学大学院（博）心理学研究科 末永 叔子

筑波大学心理学系 一谷 幸男

Neural mechanisms of alternation behavior in rats and mice: a review

Toshiko Suenaga and Yukio Ichtani (*Institute of Psychology, University of Tsukuba, Tsukuba 305-8572, Japan*)

When animals, including rats and mice, are placed in the same choice situation immediately after they made a response to one alternative, they show a strong tendency to make a response to the other alternative in the apparatus. This behavior can be seen spontaneously in a T- or Y-maze (spontaneous alternation). In addition, this behavior can be trained in a T- or Y-maze or in an operant chamber by giving animals reward or punishment to their entering response into an arm or lever-pressing response (learned alternation). In this review, we first described factors that affect alternation behavior in rats and mice. Next, we reviewed studies on the neuroanatomical bases of alternation behavior in which effects of lesions and temporal inactivation of various brain areas were investigated. We also reviewed studies which investigated how brain neurotransmitter systems are involved in alternation behavior, and discussed the important roles of hippocampal cholinergic system and glutamatergic or dopaminergic systems in prefrontal cortex.

Key words: alternation behavior, spontaneous alternation, learned alternation, neurotransmitter, hippocampus, prefrontal cortex, rats, mice

はじめに：自発的交替反応と学習性交替反応

交替反応とは、動物に2つまたはそれ以上の選択肢が提示され、動物がある1つの選択肢に対して反応を示した後、引き続き同じ場面で反応の機会が与えられると、他の選択肢に対して反応を行うことをいう。例えば、ラットやマウスがT字あるいはY字型の迷路の基部（stem）に置かれ、一方のアームに侵入した後、再び基部から放されると、チャンスレベル以上に前とは異なるアームを選択する（Dember & Fowler, 1958）。この行動は自発的交替反応（spontaneous alternation）と呼ばれる。自発的交替反応では、外的な強化が与えないにもかかわらず交替反応が見られるため、この反応は動物にとって生得的な行動傾向であると考えられる。交替

反応が生得的に備わっている利点として、餌の効率的な獲得が可能になることがあげられる。自然状況において、一度餌を採取し、直後に同じ場所を訪れても再び餌がある確率は低いだろう。エネルギー消費を最小にとどめて餌を得るためには、一度餌を採取した場所を避けることが必要であると考えられる。また、探索行動として反応を交替することで、自らが置かれた環境を調べること自体が目的となっているとも考えられる。一方で、新奇場面に出ることには危険も伴う。外敵による攻撃や捕食、または個体の生存に不利な環境に遭遇したり、巣に戻れなくなることもあると考えられる。従って、状況に応じて交替を抑制する機能も必要である。このように、交替反応は個体の生存や種の保存にとって重要

な行動形態のひとつであり、ゆえに、交替反応の制御には様々な脳部位や神経伝達物質が関与すると考えられる。

迷路を用いた交替反応場面では、交替反応に報酬や罰の強化を与える手続きが用いられることもある。自発的交替反応と区別するために、本論文ではこれを学習性交替反応と記述する。また、迷路以外の装置を用いる交替反応学習課題もある。オペラント箱を用いて、1対のレバーを交替して押すことを学習させる手続きがこれにあたる。これらの交替反応は、課題の手続きや被験体の脳機能を操作することで交替率が変化する。そのため交替反応課題は、特定の脳機能に操作を加えた病理モデル動物の認知機能や、学習・記憶機能を測る研究に用いられている。

本論文では、まず各種の交替反応に影響を与える諸要因について概観した後、交替反応の生起に関与する脳部位や神経伝達物質について、神経解剖学的、神経化学的な観点から概観し、交替反応の脳内メカニズムを考察する。交替反応はラットやマウスの他、サルを被験体に用いても研究が行われているが、本論文ではこのうちラットとマウスを用いた研究を概観する。

交替反応に影響を与える諸要因

動因 交替反応の生起にはいくつかの要因が影響を及ぼしている。まず、被験体の動機づけの程度や内的状態の変化があげられる。学習性交替反応課題は交替反応に対して報酬を与えたり、交替しないと足への電気ショックを与えたりするが、強化子に対する動機づけが弱すぎると交替率は低く、動機づけが強くなるにつれて交替率は上がる。しかし、動機づけが強すぎると交替率が減少する (Dember & Fowler, 1958)。

ストレス T迷路を用いた自発交替反応課題において、2回目の選択前にオープンフィールドに入れられたマウスは交替率が低下する。その際、血漿中のコルチコステロン値が増加していることから、ストレス下におかれたマウスは想起の障害のために、あるいはストレス状況によって新奇恐怖が増すために、自発交替率が低下する可能性がある (Bats, Thoumas, Lordi, Tonon, Lalonde & Caston, 2001)。

日齢 ラットの日齢も1つの要因としてあげられる。自発的交替は生後24日までには生じず、交替率がチャンスレベル以上になるのは生後30日以降であることから、神経発達の結果として自発的交替が生じると考えられる (Lalonde, 2002)。

交替反応の測定手続き T迷路の交替反応課題においては、手続きによっても交替率に変化がみられる。第1選択時に一方のアームをブロックし、片方のアームを強制選択させる手続きを用いると、第1選択時に両方のアームを自由に選択できる時よりも交替率が高くなる。これは、特定の環境 (アーム) に強制的に入れられることに対し、認知的調和 (cognitive mediation) を保つため (Lalonde, 2002)、あるいは新奇刺激によって好奇動機が喚起されるためであると考えられる (Dember & Fowler, 1958)。さらに、第1選択で侵入したアームの探索時間が長くなると、交替率も高くなる (Dember & Fowler, 1958)。これらの交替率の変化について、Glanzer (1953) は刺激飽和 (stimulus satiation) 説を提唱している。刺激飽和説によると、有機体がある刺激Aを知覚し続けると、その刺激Aに対する刺激飽和量が増え、刺激Aに反応する傾向が減る。従って前に入ったアームでの滞在時間が長いほど、そのアームへの反応が抑制され、交替反応が生じる。さらに、選択間の遅延時間も交替率に影響を及ぼすことが知られている。遅延時間の増加に伴い交替率が減少することから、作業記憶テストとして遅延交替反応課題が用いられる。

交替反応生起の神経解剖学的基礎

自発的および学習性交替反応の生起には海馬、前脳基底部、間脳、前頭皮質、大脳基底核など多くの脳部位が関与していると考えられている。以下では各脳部位がどのように交替反応に関与しているのかを概観する。

海馬および側頭新皮質

背側海馬損傷はT迷路やレバー押しにおける自発的および学習性交替反応率の低下を招いた (Roberts, Dember & Brodwick, 1962; Means, David Leander & Isaacson, 1971; Stevens & Cowey, 1973; Johnson, Olton, Gage III & Jenko, 1977; Hock & Bunsey, 1998; Dudchenko, Wood & Eichenbaum, 2000)。ただし、レバー押しの交替反応は遅延が挿入されない課題では背側海馬損傷によって影響がなかった (Stevens & Cowey, 1973; Maruki, Izaki, Hori, Nomura & Yamauchi, 2001)。T迷路の交替反応課題の遂行は空間的作業記憶機能を要し、遅延を含むレバー押しの交替課題遂行は注意の持続が必要であることから、背側海馬は空間的作業記憶や注意の維持に関与している可能性がある (Stevens & Cowey, 1973; Maruki et al., 2001)。一方、腹側海馬に関する研究では、背側海馬損傷とは

異なる結果が報告されている。腹側海馬を電気損傷されたラットは、長い遅延を挿入したT迷路自発交替課題において、同じ選択肢に反応する固執傾向を示した (Stevens & Cowey, 1973)。また、腹側海馬への muscimol 投与による一時的機能不活性化は、長い遅延を挿入したレバー押しの交替反応率に影響を及ぼさないが、それらのラットでは固執指標が高かった (Maruki et al., 2001)。背側海馬損傷による交替率の低下は固執を伴わないので (Means et al., 1971; Maruki et al., 2001)、交替反応の生起において、海馬は背側と腹側で異なる機能を担っていると考えられる。つまり、腹側海馬が反応の抑制といった役割を担っているのに対し、背側海馬は記憶や注意などの機能を持つ可能性が考えられる (Maruki et al., 2001)。

新皮質から海馬への神経路である嗅内皮質の損傷は、学習性交替反応率を低下させる (Ramirez & Stein, 1984)。しかし、嗅内皮質に神経投射している嗅周皮質細胞の神経毒損傷はT迷路の自発的および学習性交替に影響を及ぼさなかった (Aggleton, Keen, Warburton & Bussey, 1997; Bussey, Duck, Muir & Aggleton, 2000)。従って、嗅内皮質を通過する神経線維が交替率に影響を及ぼしている可能性が考えられる (Lalonde, 2002)。

また、脳弓は海馬から視床下部乳頭体および視床前部への神経の線維束であるが、この部位の損傷も、T迷路での自発的および学習性交替率、オペラント箱でのレバー押し交替率を低下させた (Johnson et al., 1977; Pisa, 1981; Bussey et al., 2000; Clark, Zola & Squire, 2000)。脳弓損傷によってはオペラント箱を用いた視覚弁別に影響が認められなかったことから、脳弓は空間情報を用いる課題において、自己の動作に関する情報 (idiothetic information) が必要とされる場面で重要な役割を果たすと考えられる (Bussey et al., 2000)。

中隔野

中隔野は海馬へコリン作動性の神経投射を持つが、海馬に加えて、中隔野の損傷もT迷路自発交替 (Douglas & Raphelson, 1966; Clody & Carlton, 1969) や学習性交替率を減少させた (Johnson et al., 1977; Thomas & Spafford, 1984)。中隔野損傷による自発的交替率低下では、前頭前野損傷で生じよう固執はみられなかったことから (Douglas & Raphelson, 1966; Clody & Carlton, 1969)、中隔野は前頭前野とは異なる機能を持つようである。

一方で、中隔野損傷は学習性のレバー押し交替では統制群以上の交替率を示しており (Carlson &

Cole, 1970)、中隔野が交替反応において果たす役割についてはさらなる検討が必要であると考えられる。また、中隔野内にD-glucoseを投与すると、Y迷路での自発交替率が上昇し (Stefani, Nicholson & Gold, 1999)、K⁺チャネル阻害剤 glibenclamide の中隔野内投与でも同様の結果が得られていることから、Lalonde (2002) は中隔野の神経活動の活性化が、新奇性に対する探索欲求を増加させている可能性を示唆している。

前脳基底部大細胞核

前脳基底部大細胞核は新皮質へ投射するコリン作動性神経の主要な起始核である。この部位の両側性損傷は学習性のT迷路交替率を減少させたが (Salamone, Beart, Alpert & Iversen, 1984; Pepeu, Casamenti, Pedata, Cosi & Pepeu, 1986; Wenk, Markowska & Olton, 1989; Wenk, Harrington, Tucker, Rance & Walker, 1992; Wenk, Danysz & Mobley, 1994)、自発交替率の減少は引き起こさなかった (Lo Conte, Casamenti, Bigi, Milaneschi & Pepeu, 1982)。これらのことから、自発的交替と学習性交替では部分的に異なる脳部位が関与していると推測される。

間脳

視床下部の内側乳頭体の損傷はT迷路を用いた繰り返し自発交替反応の交替率の低下を招くが、1回のみの交替を測定する場合の交替率には低下が見られなかった (Béracochéa & Jaffard, 1987)。また、学習性のT迷路交替反応も、交替が繰り返されると正反応率が減少した (Aggleton, Neave, Nagle & Hunt, 1995)。交替反応が繰り返される課題においては、動物は直前の反応とそれ以前の反応を区別する必要があり、そのためには情報を効果的に処理して前向き干渉に耐えなければならない。乳頭体損傷群では前向き干渉に対する脆弱性が増加している可能性が考えられる (Béracochéa & Jaffard, 1987)。

視床前核損傷は遅延依存的にT迷路での自発交替を低下させるという報告がある (Célérier, Ognard, Decorte & Béracochéa, 2000)。この部位の損傷によって、T迷路での学習性交替反応課題の習得も阻害された (Aggleton et al., 1995; Aggleton, Hunt, Nagle & Neave, 1996)。また、視床前核と相互に神経連絡を持つ吻側視床網様核 (rostral thalamic reticular nucleus) 損傷によって、T迷路での学習性交替課題習得時に若干の障害が見られた (Wilton, Baird, Muir & Aggleton, 2001)。一方、視床の背内側核損傷は自発的交替率を低下させ (Weis & Means, 1980; Markowitsch, 1982)、損傷群は固執傾向を示した (Markowitsch, 1982)。しかし、この部

位の損傷ではT迷路での学習性交替反応率は低下しなかった (Hunt & Aggleton, 1998). このように、視床の損傷は反応が自発的か学習性かによって、部位ごとに異なる影響を持つようである。つまり、自発的交替の生起には視床前核と視床背内側核の両方が関与しているのに対し、学習性の交替反応には視床前核のみが関与している可能性が考えられる。視床前核群が海馬周辺部位との入出力を持つのにに対し、視床背内側核群は海馬との直接の神経連絡を持たず前頭皮質との相互の結合を持っている (Carpenter, 1985). この神経連絡の相違が交替反応の生起における2つの部位の役割の違いをもたらしているのかもしれない。

前頭前野

内側前頭前野の損傷により、T迷路での自発的および学習性交替反応率の低下が生じた (Divac, Wikmark & Gade, 1975; Sánchez-Santed, de Bruin, Heinsbroek & Verwer, 1997). また、レバー押し交替課題でも遅延依存的に障害が見られた (Izaki, Maruki, Hori & Nomura, 2001). この交替率低下は、固執傾向や新奇恐怖の増加、空間的作業記憶の障害がその原因としてあげられる (Divac et al., 1975; Lalonde, 2002). 後部帯状回は交替反応に関与すると考えられる視床前核と神経連絡を持ち、また前部帯状回は扁桃体と視床背内側核 (thalamus nucleus medialis dorsalis) などの部位と神経連絡を持つため、いずれも記憶との関与が示唆されている部位である。しかし、前頭前野の前部帯状回、後部帯状回に限局した損傷はレバー押しやT迷路を用いた学習性交替反応に影響を及ぼさなかった。帯状回を部分的に損傷しても学習性の交替反応に影響はないようである (Neave, Lloyd, Sahgal & Aggleton, 1994).

中脳および大脳基底核

前内側線条体の損傷はT迷路での自発的交替率を低下させ、固執傾向を増大させた (Divac et al., 1975). これは、前頭皮質-線条体投射を障害するためであると考えられる (Lalonde, 2002). しかし、最も内側部に限定した背内側線条体電気損傷ではT迷路自発交替率に変化はみられなかった (Thullier, Lalonde, Mahler, Joyal & Lestienne, 1996). 一方、側坐核損傷ではT迷路自発的交替率は低下し (Taghzouti, Louilot, Herman, Le Moal & Simon, 1985), 腹側被蓋野損傷は自発的交替率 (Taghzouti, Simon, Hervé, Blaanc, Studler, Glowinski, Le Moal & Tassin, 1988) とT迷路での学習性交替率を低下させた (Stam, de Bruin, van Haelst, van der Gugten & Kalsbeek, 1989). 腹側被蓋野は

側坐核および前頭前野へ神経連絡を持つことから (Taghzouti et al., 1985; Stam et al., 1989), 前頭前野との相互作用が交替反応に影響している可能性が考えられる。

交替反応生起の神経化学的基礎

中枢神経系では、各種の神経伝達物質が生体の様々な精神機能に異なる役割を果たしている。以下では交替反応の生起における各種の神経伝達物質および受容体の役割について概観する。

アセチルコリン神経系

アセチルコリンとその受容体は中枢および末梢神経系に豊富に分布しており、学習・記憶などの認知機能への関与が古くから指摘されている。顕著な記憶障害が生じるアルツハイマー病患者では脳内のコリン作動性細胞の脱落がみられることから (Whitehouse, Price, Struble, Clark, Coyle & De Long, 1982), 学習・記憶機能における役割が盛んに研究されている。

ムスカリン性アセチルコリン受容体の拮抗薬である scopolamine の海馬内投与は、学習性のT迷路遅延交替反応課題での交替率低下を引き起こした (Brito, Davis, Stopp & Stanton, 1983). また、T迷路交替反応課題を習得後のラットの海馬では、訓練時に用いられた待機ケージ滞在中および課題遂行中にアセチルコリンの放出量が増加していた (Fadda, Melis & Stancampiano, 1996). 海馬体への神経入力のうち、アセチルコリンを伝達物質とするのは中隔野からの投射であることから (Carpenter, 1985), 中隔-海馬アセチルコリン系が交替反応の生起に関与している可能性がある。実際、中隔野の電気損傷はT迷路交替反応課題の習得後の交替率を低下させるため (Thomas & Spafford, 1984), 中隔野からのアセチルコリン作動性神経投射が交替反応の生起に関与している可能性が推測される。しかし、中隔野をコリン作動性神経に特異的に作用する神経毒である192IgG-saporinで損傷しても、すでに習得したT迷路交替反応課題の遂行に影響を及ぼさなかった (Kirby & Rawlins, 2003). この結果は、中隔-海馬アセチルコリン系は交替反応の生起に関与しておらず、中隔野損傷による交替率低下が他の伝達物質系の機能低下によるものである可能性を示唆する。

このような見解の不一致は、交替反応課題の手続きの差異に起因する可能性も考えられる。Brito et al. (1983) と Fadda et al. (1996) は、海馬アセチルコリン系の交替反応における重要性を示唆してい

るが、彼らの課題は被験体に連続してアームを交替することを要求するものであった。一方、中隔－海馬アセチルコリン系の交替反応への関与を否定している Kirby & Rawlins (2003) の課題は、強制選択の見本走行と自由選択の選択走行を1試行としており、被験体は直前の強制選択時に提示されたアームを交替することを要求されている。すなわち、前者ではラットはほぼ等しい試行間間隔で反応を繰り返す、その際直前の試行で選択したアームを記憶しておかなければ報酬が得られない。一方、後者では直前の強制選択時のアームを記憶しておけば報酬が得られる。後者は日内で数回の試行を行っているが、見本走行と選択走行を連続で行った後、数分(4～5分)の試行間間隔をはさみ、次の試行の開始には強制選択手続きをとっている。この点において、連続して反応を交替しなければならない前者と比較して、後者では日内のテストでアームの混同が生じることは少ないと推測される。つまり、同じ交替反応課題であっても、前者は連続する反応に伴う情報を次々に処理しなければならず、後者よりも複雑な情報処理能力を要すると考えられる。課題の習得期間を見ても、後者が5日間で正反応が90%に達しているのに対し、前者は10日間以上訓練を行っていることから、2つの課題は難度も異なると考えられる。従って、より複雑な情報処理を必要とする課題や、比較的難度の高い課題の遂行には、海馬アセチルコリンの賦活が必要とされる可能性が推測される。

また、扁桃体に scopolamine を投与しても、学習性の Y 迷路交替率が低下したという報告があり、この障害は前脳基底部大細胞核からのコリン作動性神経伝達の阻害によるものであると考えられる (Ingles, Beninger, Jhamandas & Boegman, 1993)。

グルタミン酸神経系

グルタミン酸は脳内における主要な興奮性伝達物質であり、様々な精神機能に役割を担っている。グルタミン酸受容体の拮抗薬を動物に投与すると、様々な学習課題成績の低下がみられる。グルタミン酸の受容体には大別してイオンチャネル型と代謝型受容体があり、前者には NMDA (*N*-methyl-D-aspartate) 受容体, AMPA (α -amino-3-hydroxy-5-methyl-4-isoxazole propionic acid) 受容体, カイニン酸受容体がある。一方、後者は G 蛋白と共役しており, mGluR1～mGluR8 が分類されている。

前頭葉の前辺縁皮質に AMPA 受容体拮抗薬である CNQX (6-cyno-7-nitroquinoxaline-2, 3-dione) を微小投与すると, T 迷路遅延交替課題の習得後の交替率が低下した (Romanides, Duffy & Kalivas, 1999)。それゆえ前辺縁皮質のグルタミン酸による

情報伝達は交替反応課題遂行のための作業記憶に必要であると考えられる。また、線条体内へ NMDA 受容体拮抗薬 AP5 (dl-2-amino-5-phosphonovaleric acid) を投与すると、前頭前野－線条体のグルタミン酸作動性神経投射による伝達が遮断されるが、この処置は T 迷路遅延交替反応の習得を阻害した (Hauber & Schmidt, 1989)。従って、線条体のグルタミン酸受容体は遅延交替反応課題の習得において役割を果たすと考えられる。

一方、Y 迷路を用いた、電気ショックに動機づけられた回避型の交替課題において、代謝型グルタミン酸受容体作用薬である *trans*-azetidine-2, 4-dicarboxylic acid (tADA) や拮抗薬である *S*- α -methyl-4-carboxyphenylglycine (MCPG), 2-methyl-6-(phenylethynyl)-pyridine (MPEP), (S)4-carboxyphenylglycine (4-CPG) を訓練前に脳室内投与すると、保持テストで交替率が低下した (Riedel, Wetzel, Kozikowski & Reymann, 1995a; Riedel, Wetzel & Reymann, 1995b; Balschun, Manahan-Vaughan, Wagner, Behnisch, Reymann & Wetzel, 1999; Balschun & Wetzel, 1998; 2002)。訓練後の tADA 脳室内投与は保持テストで交替率を高めるが、MCPG, MPEP は影響を及ぼさなかった (Riedel et al., 1995a, b; Balschun & Wetzel, 2002)。これらのことから、交替反応の学習・記憶形成時には適度な代謝型グルタミン酸受容体の活性化が必要であり、記憶保持における同受容体の活性化は保持能力を高める可能性が推測される。

γ -アミノ酪酸 (GABA) 神経系

GABA は中枢神経系に広く高濃度に存在する抑制性神経伝達物質であり、 Cl^- , K^+ , Ca^{2+} の透過性を変化させることにより、シナプス後部で過分極、シナプス前部で脱分極を引き起こすと考えられている (田中, 1996)。

内側中隔野への GABA 受容体作用薬 muscimol 投与は Y 迷路自発交替率を低下させ (Parent, Laurey, Wilkniess & Gold, 1997; Degroot & Parent, 2000)、この効果は海馬へアセチルコリンエステラーゼ阻害薬 physostigmine を同時投与することで拮抗されることから、コリン作動性神経を介しているようである (Degroot & Parent, 2000)。また、内側前頭前野への GABA 慢性投与は学習性 T 迷路遅延交替反応の正反応率を低下させ、投与中止後の再学習でも習得に遅れが見られた (Di Scala, Meneses & Brailowsky, 1990)。さらに、腹側淡蒼球に AMPA を投与すると学習性 T 迷路遅延交替率が低下するが、この交替率低下は、視床背内側核への GABA_B 受容体拮抗薬 2-hydroxysaclofen 投与により部分的に改

善された (Kalivas, Jackson, Romanides, Wyndham & Duffy, 2001). このことから、彼らは腹側淡蒼球から視床背内側核への GABA 作動性投射をグルタミン酸が修飾し、交替反応に影響すると考えた。以上より、GABA は海馬や前頭前野、視床背内側核といった複数の部位で交替反応の生起に影響を及ぼしていると考えられる。その交替反応への作用は、GABA 受容体の活性化そのものによって生じるといふより、むしろ他の伝達物質系との相互作用によるものであると推測される。

ドパミン神経系

ドパミンはモノアミン系神経伝達物質のひとつであり、中脳におけるドパミンニューロンは主に黒質から線条体に投射する黒質-線条体ドパミン系と、腹側被蓋野から側坐核および前頭皮質に投射する中脳辺縁皮質ドパミン系で構成されている (Moore & Bloom, 1978)。

側坐核へ選択的カテコラミン神経毒である 6-hydroxydopamine (6-OHDA) を投与すると、線条体ではドパミン含有量に変化はなかったが、側坐核および前頭皮質でのドパミン含有量の低下がみられ、T 迷路自発的交替率が低下した (Taghzouti et al., 1985)。また、6-OHDA を前頭前野に投与すると T 迷路遅延交替反応課題の習得に遅れが見られた (Bubser & Schmidt, 1990)。さらに、腹側被蓋野の損傷は T 迷路遅延交替反応課題の再習得を阻害した (Simon, Scatton & Le Moal, 1979)。また、同部位を損傷されたラットは、T 迷路交替反応課題において遅延挿入時には交替率が低下するが、遅延が挿入されない課題では反応率は統制群と差がなかった (Stam et al., 1989)。これらのことから、中脳辺縁皮質ドパミン系の賦活は遅延を含む交替反応に必要であると推測される。

しかし、前頭前野のドパミン系が遅延交替反応の生起に関与しないという報告もみられる。T 迷路遅延交替反応課題を習得したラットの脳を取り出し、モノアミン含有量を測定した研究では、前頭前野でドパミンやその代謝産物である DOPAC、ノルエピネフリン量に統制群と差がなかったことから、交替反応の習得または遂行によって前頭前野ではドパミン神経伝達は変化しないと結論した (Mogensen, Björklund & Divac, 1992)。また、前頭前野へのドパミン受容体拮抗薬 SCH-23390 および sulpiride 投与は、学習性 T 迷路遅延交替反応課題の遂行に影響しなかった (Romanides et al., 1999)。

前頭前野ドパミン系の交替反応への関与に関する矛盾について、Romanides et al. (1999) はそれぞれの実験状況に依存した被験体のストレスレベルや

前頭前野での基礎的なドパミンレベルの違いが影響している可能性を指摘している。すなわち、彼らの研究においては基礎的なドパミンレベルが比較的低かったため、ドパミン受容体阻害が交替反応に影響しなかった可能性があるとしている。

一方で、ドパミン作用薬 quinpirole の全身的慢性投与は T 迷路自発的交替率を低下させ (Einat & Szechtman, 1995)、同じくドパミン作用薬である SKF 81297 の前頭前野への投与は T 迷路での学習性の交替率を低下させた (Zahrt, Taylor, Mathew & Arnsten, 1997)。これらの課題遂行時の反応には固執傾向が見られた (Einat & Szechtman, 1995; Zahrt et al., 1997)。従って、過剰なドパミン伝達は固執傾向を高めることによって、交替反応を阻害する方向に作用すると考えられる。

ま と め

これまでの脳損傷実験を概観すると、交替反応の生起に関与する脳部位としては海馬、中隔、前頭前野、視床前核、腹側被蓋野などがあげられ、これらの部位は自発性と学習性のいずれの交替反応にも関与が示唆されている。一方、前脳基底部は学習性の交替反応のみに関与しており、視床背内側核、側坐核、線条体は自発性交替のみに関与すると考えられるが、自発性と学習性交替反応への関与についての直接的な比較は少なく、さらなる検討が必要である。また、前頭前野損傷による交替反応率低下には固執傾向が見られ、背側海馬損傷による交替反応率の低下には固執傾向が見られないという報告もあり、興味深い。

各神経伝達物質の交替反応の生起に対する関与については、選択的損傷を行ったり、各種の受容体作用薬、拮抗薬を用いて研究が行われている。学習性交替反応の生起には、アセチルコリン神経系やグルタミン酸神経系が関与している。しかし、グルタミン酸は脳部位や受容体の種類によって関わる学習過程が異なることが考えられる。さらに、腹側被蓋野-前頭前野あるいは腹側被蓋野-側坐核経路のドパミン神経系は、自発的および学習性交替反応のいずれにも関与を示唆する研究がみられるが、各ドパミン受容体がどのように交替反応の生起に役割を果たしているのかは今後の解明が待たれる。

以上のように、交替反応の生起には様々な脳部位や神経伝達物質が関与しているが、海馬については主にアセチルコリン神経系、前頭前野ではグルタミン酸およびドパミン神経系の関与を示唆する報告が多い。また、前脳基底部あるいは視床背内側核損傷

の研究にあるように、反応が自発的か、学習性のも
のとして採餌のために交替を求められているかによ
って、交替率に対する処置の効果が異なる報告も
見受けられる。つまり、ラットやマウスにとって、
反応が自発的に生じるか、学習することによって生
じるかには質的な差が存在するため、部分的に異な
る神経回路がそれぞれの交替反応に関与する可能性
が考えられる。今後、自発的交替か学習性交替か
という条件以外の手続きを同じにするなどの実験条
件の統制を行い、反応の質的な違いによる交替反
応生起のメカニズムの差異についてさらに検討を
行うことが望まれる。

引用文献

- Aggleton, J.P., Neave, N., Nagle, S. & Hunt, P.R. 1995 A comparison of the effects of anterior thalamic, mamillary body and fornix lesions on reinforced spatial alternation. *Behav. Brain Res.*, 68, 91-101.
- Aggleton, J.P., Hunt, P.R., Nagle, S. & Neave, N. 1996 The effects of selective lesions within the anterior thalamic nuclei on spatial memory in the rat. *Behav. Brain Res.*, 81, 189-198.
- 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 Res. Bull.*, 43, 279-287.
- Arnsten, A.F. 1998 The biology of being frazzled. *Science*, 280, 1711-1712.
- Balschun, D. & Wetzel, W. 1998 Inhibition of group I metabotropic glutamate receptors blocks spatial learning in rats. *Neurosci. Lett.*, 249, 41-44.
- Balschun, D., Manahan-Vaughan, D., Wagner, T., Behnisch, T., Reymann, K.G. & Wetzel, W. 1999 A specific role for group I mGluRs in hippocampal LTP and hippocampus-dependent spatial learning. *Learn. Mem.*, 6, 138-152.
- Balschun, D. & Wetzel, W. 2002 Inhibition of mGluR5 blocks hippocampal LTP in vivo and spatial learning in rats. *Pharmacol. Biochem. Behav.*, 73, 375-380.
- Bats, S., Thoumas, J.L., Lordi, B., Tonon, M.C., Lalonde, R. & Caston, J. 2001 The effects of a mild stressor on spontaneous alternation in mice. *Behav. Brain Res.*, 118, 11-15.
- Béracochéa, D.J. & Jaffard, R. 1987 Impairment of spontaneous alternation behavior in sequential test procedures following mammillary body lesions in mice: evidence for time-dependent interference-related memory deficits. *Behav. Neurosci.*, 101, 187-197.
- Brito, G.N.O., Davis, B.J., Stopp, L.C. & Stanton, M.E. 1983 Memory and the septo-hippocampal cholinergic system in the rat. *Psychopharmacology*, 81, 315-320.
- Bubser, M. & Schmidt, W.J. 1990 6-Hydroxydopamine lesion of the rat prefrontal cortex increases locomotor activity, impairs acquisition of delayed alternation tasks, but does not affect uninterrupted tasks in the radial maze. *Behav. Brain Res.*, 37, 157-168.
- 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. *Behav. Brain Res.*, 111, 187-202.
- Carlson, N.R. & Cole, J.R. 1970 Enhanced alternation performance following septal lesions in mice. *J. Comp. Physiol. Psychol.*, 73, 157-161.
- Carpenter, M.B. 1985 *Core text of neuroanatomy*, 3/e Baltimore: The Williams & Wilkins Company.
- Célérier, A., Ognard, R., Decorte, L. & Beracochéa, D. 2000 Deficits of spatial and non-spatial memory and of auditory fear conditioning following anterior thalamic lesions in mice: comparison with chronic alcohol consumption. *Eur. J. Neurosci.*, 12, 2575-2584.
- Clark, R.E., Zola, S.M. & Squire, L.R. 2000 Impaired recognition memory in rats after damage to the hippocampus. *J. Neurosci.*, 20, 8853-8860.
- Clody, D.E. & Carlton, P.L. 1969 Behavioral effects of lesions of the medial septum of rats. *J. Comp. Physiol. Psychol.*, 67, 344-351.
- Degroot, A. & Parent, M.B. 2000 Increasing acetylcholine levels in the hippocampus or entorhinal cortex reverses the impairing effects of septal GABA receptor activation on spontaneous alternation. *Learn. Mem.*, 7, 293-302.
- Dember, W.N. & Fowler, H. 1958 Spontaneous alternation behavior. *Psychol. Bull.*, 55, 412-428.
- Di Scala, G., Meneses, S. & Brailowsky, S. 1990

- Chronic infusions of GABA into the medial frontal cortex of the rat induce a reversible delayed spatial alternation deficit. *Behav. Brain Res.*, **40**, 81-84.
- Divac, I., Wikmark, R.G.E. & Gade, A. 1975 Spontaneous alternation in rats with lesions in the frontal lobes: an extension of the frontal lobe syndrome. *Physiol. Psychol.*, **3**, 39-42.
- Douglas, R.J. & Raphelson, A.C. 1966 Spontaneous alternation and septal lesions. *J. Comp. Physiol. Psychol.*, **62**, 320-322.
- Dudchenko, P.A., Wood, E.R. & Eichenbaum, H. 2000 Neurotoxic hippocampal lesions have no effect on odor span and little effect on odor recognition memory but produce significant impairments on spatial span, recognition, and alternation. *J. Neurosci.*, **20**, 2964-2977.
- Einat, H. & Szechtman, H. 1995 Perseveration without hyperlocomotion in a spontaneous alternation task in rats sensitized to the dopamine agonist quinpirole. *Physiol. Behav.*, **57**, 55-59.
- Fadda, F., Melis, F. & Stancampiano, R. 1996 Increased hippocampal acetylcholine release during a working memory task. *Eur. J. Pharmacol.*, **307**, R1-R2.
- Granzer, M. 1953 Stimulus satiation: an explanation of spontaneous alternation and related phenomena. *Psychol. Rev.*, **60**, 257-268.
- Hauber, W. & Schmidt, W.J. 1989 Effects of intrastriatal blockade of glutamatergic transmission on the acquisition of T-maze and radial maze tasks. *J. Neural Transm.*, **78**, 29-41.
- Hock, Jr. B.J. & Bunsey, M.D. 1998 Differential effects of dorsal and ventral hippocampal lesions. *J. Neurosci.*, **18**, 7027-7032.
- Hunt, P.R. & Aggleton, J.P. 1998 An examination of the spatial working memory deficit following neurotoxic medial dorsal thalamic lesions in rats. *Behav. Brain Res.*, **97**, 129-141.
- Ingles, J.L., Beninger, R.J., Jhamandas, K. & Boegman, R.J. 1993 Scopolamine injected into the rat amygdala impairs working memory in the double Y-maze. *Brain Res. Bull.*, **32**, 339-344.
- Izaki, Y., Maruki, K., Hori, K. & Nomura, M. 2001 Effects of rat medial prefrontal cortex temporal inactivation on a delayed alternation task. *Neurosci. Lett.*, **315**, 129-132.
- Johnson, C.T., Olton, D.S., Gage III, F.H. & Jenko, P.G. 1977 Damage to hippocampus and hippocampal connections: effects on DRL and spontaneous alternation. *J. Comp. Physiol. Psychol.*, **91**, 508-522.
- Kalivas, P.W., Jackson, D., Romanidies, A., Wyndham, L. & Duffy, P. 2001 Involvement of pallidothalamic circuitry in working memory. *Neuroscience*, **104**, 129-136.
- Kirby, B.P. & Rawlins, J.N.P. 2003 The role of the septo-hippocampal cholinergic projection in T-maze rewarded alternation. *Behav. Brain Res.*, **143**, 41-48.
- Lalonde, R. 2002 The neurobiological basis of spontaneous alternation. *Neurosci. Biobehav. Rev.*, **26**, 91-104.
- Lo Conte, G., Casamenti, F., Bigi, V., Milaneschi, E. & Pepeu, G. 1982 Effect of magnocellular forebrain nuclei lesions on acetylcholine output from the cerebral cortex, electrocorticogram and behaviour. *Arch. Ital. Biol.*, **120**, 176-188.
- Markowitsch, H.J. 1982 Thalamic mediodorsal nucleus and memory: a critical evaluation of studies in animals and man. *Neurosci. Biobehav. Rev.*, **6**, 351-380.
- Maruki, K., Izaki, Y., Hori, K., Nomura, M. & Yamauchi, T. 2001 Effects of rat ventral and dorsal hippocampus temporal inactivation on delayed alternation task. *Brain Res.*, **895**, 273-276.
- Means, L.W., David Leander, J. & Isaacson, R.L. 1971 The effects of hippocampectomy on alternation behavior and response to novelty. *Physiol. Behav.*, **6**, 17-22.
- Mogensen, J., Björklund, A. & Divac, I. 1992 Catecholamines and DOPAC in cortical and neostriatal regions during rats' learning of delayed alternation. *Acta. Neurobiol. Exp.*, **52**, 49-56.
- Moore, M. & Bloom, F.E. 1978 Central catecholamine neuron systems: anatomy and physiology of the dopamine systems. *Ann. Rev. Neurosci.*, **1**, 129-169.
- Neave, N., Lloyd, S., Sahgal, A. & Aggleton, J.P. 1994 Lack of effect of lesions in the anterior cingulate cortex and retrosplenial cortex on certain tests of spatial memory in the rat.

- Behav. Brain Res.*, 65, 89-101.
- Parent, M.B., Laurey, P.T., Wilkniess, S. & Gold, P.E. 1997 Intraseptal infusions of muscimol impair spontaneous alternation performance: infusions of glucose into the hippocampus, but not the medial septum, reverse the deficit. *Neurobiol. Learn. Mem.*, 68, 75-85.
- Pepu, G., Casamenti, F., Pedata, F., Cosi, C. & Pepu, I.M. 1986 Are the neurochemical and behavioral changes induced by lesions of the nucleus basalis in the rat a model of Alzheimer's disease? *Prog. Neuro-Psychopharmacol. Biol. Psychiat.*, 10, 541-551.
- Pisa, M. 1981 Amnesia for discrete events in rats with fornicotomies: effects of interference on spatial alternation performance. *J. Comp. Physiol. Psychol.*, 95, 924-942.
- Ramirez, J.J. & Stein, D.G. 1984 Sparing and recovery of spatial alternation performance after entorhinal cortex lesions in rats. *Behav. Brain Res.*, 13, 53-61.
- Riedel, G., Wetzell, W., Kozikowski, A.P. & Reymann, K.G. 1995a Block of spatial learning by mGluR agonist tADA in rats. *Neuropharmacology*, 34, 559-561.
- Riedel, G., Wetzell, W. & Reymann, K.G. 1995b Metabotropic glutamate receptors in spatial and nonspatial learning in rats studied by means of agonist and antagonist application. *Learn. Mem.*, 2, 243-265.
- Roberts, W.W., Dember, W.N. & Brodwick, M. 1962 Alternation and exploration in rats with hippocampal lesions. *J. Comp. Physiol. Psychol.*, 55, 695-700.
- Romanides, A.J., Duffy, P. & Kalivas, P.W. 1999 Glutamatergic and dopaminergic afferents to the prefrontal cortex regulate spatial working memory in rats. *Neuroscience*, 92, 97-106.
- Salamone, J.D., Beart, P.M., Alpert, J.E. & Iversen, S.D. 1984 Impairment in T-maze reinforced alternation performance following nucleus basalis magnocellularis lesions in rats. *Behav. Brain Res.*, 13, 63-70.
- Sánchez-Santed, F., de Bruin, J.P.C., Heinsbroek, R.P.W. & Verwer, R.W.H. 1997 Spatial delayed alternation of rats in a T-maze: effects of neurotoxic lesions of the medial prefrontal cortex and of T-maze rotations. *Behav. Brain Res.*, 84, 73-79.
- Simon, H., Scatton, B. & Le Moal, M. 1979 Definitive disruption of spatial delayed alternation in rats after lesions in the ventral mesencephalic tegmentum. *Neurosci. Lett.*, 15, 319-324.
- Stam, C.J., de Bruin, J.P.C., van Haelst, A.M., van der Gugten, J. & Kalsbeek, A. 1989 Influence of the mesocortical dopaminergic system on activity, food hoarding, social-agonistic behavior, and spatial delayed alternation in male rats. *Behav. Neurosci.*, 103, 24-35.
- Stefani, M.R., Nicholson, G.M. & Gold, P.E. 1999 ATP-sensitive potassium channel blockade enhances spontaneous alternation performance in the rat: a potential mechanism for glucose-mediated memory enhancement. *Neuroscience*, 93, 557-563.
- Stevens, R. & Cowey, A. 1973 Effects of dorsal and ventral hippocampal lesions on spontaneous alternation, learned alternation and probability learning in rats. *Brain Res.*, 52, 203-224.
- Taghzouti, K., Louilot, A., Herman, J.P., Le Moal, M. & Simon, H. 1985 Alternation behavior, spatial discrimination, and reversal disturbances following 6-hydroxydopamine lesions in the nucleus accumbens of the rat. *Behav. Neural Biol.*, 44, 354-363.
- Taghzouti, K., Simon, H., Hervé, D., Blanc, G., Studler, J.M., Glowinski, J., Le Moal, M. & Tassin, J.P. 1988 Behavioural deficits induced by an electrolytic lesion of the rat ventral mesencephalic tegmentum are corrected by a superimposed lesion of the dorsal noradrenergic system. *Brain Res.*, 440, 172-176.
- 田中千賀子 1996 第三章 生理活性物質 6 神経性アミノ酸 田中千賀子・加藤隆一(編) NEW薬理学(改訂第3版) 南江堂 Pp. 139-146.
- Thomas G.J. & Spafford, P.S. 1984 Deficits for representational memory induced by septal and cortical lesions (singly and combined) in rats. *Behav. Neurosci.*, 98, 394-404.
- Thullier, F., Lalonde, R., Mahler, P., Joyal, C.C. & Lestienne, F. 1996 Dorsal striatal lesions in rats. 1: Effects on exploration and motor coordination. *Arch. Physiol. Biochem.*, 104, 300-306.
- Weis, B.J. & Means, L.W. 1980 A comparison of the effects of medial frontal, dorsomedial

- thalamic, and combination lesions on discrimination and spontaneous alternation in the rat. *Physiol. Psychol.*, 8, 325-329.
- Wenk, G.L., Markowska, A.L. & Olton, D.S. 1989 Basal forebrain lesions and memory: alterations in neurotensin, not acetylcholine, may cause amnesia. *Behav. Neurosci.*, 103, 765-769.
- Wenk, G.L., Harrington, C.A., Tucker, D.A., Rance, N.E. & Walker, L.C. 1992 Basal forebrain neurons and memory: a biochemical, histological, and behavioral study of differential vulnerability to ibotenate and quisqualate. *Behav. Neurosci.*, 106, 909-923.
- Wenk, G.L., Danysz, W. & Mobley, S.L. 1994 Investigations of neurotoxicity and neuroprotection within the nucleus basalis of the rat. *Brain Res.*, 655, 7-11.
- Whitehouse, P.J., Price, D.L., Struble, R.G., Clark, A.W., Coyle, J.T. & De Long, M.R. 1982 Alzheimer's disease and senile dementia: loss of neurons in the basal forebrain. *Science*, 215, 1237-1239.
- Wilton, L.A.K., Baird, A.L., Muir, J.L. & Aggleton, J.P. 2001 Excitotoxic lesions of the rostral thalamic reticular nucleus do not affect the performance of spatial learning and memory tasks in the rat. *Behav. Brain Res.*, 120, 177-187.
- Zahrt, J., Taylor, J.R., Mathew, R.G. & Arnsten, A.F.T. 1997 Supranormal stimulation of D₁ dopamine receptors in the rodent prefrontal cortex impairs spatial working memory performance. *J. Neurosci.*, 17, 8528-8535.

(受稿 3 月 18 日 : 受理 5 月 19 日)