

# 線条体興奮性アミノ酸投与ラットの行動特性に関する研究の概観

筑波大学大学院(博)心理学研究科 高濱 祥子

筑波大学心理学系 一谷 幸男

A review on the behavioral characteristics of rats treated with excitatory amino acids into the striatum

Sachiko Takahama and Yukio Ichitani (*Institute of Psychology, University of Tsukuba, Tsukuba 305-8572, Japan*)

In recent years, it has been found that the striatum (caudate and putamen) has an important role in learning and memory. In particular, striatal lesions in animals induced by excitatory amino acids (EAAs) such as kainic acid, ibotenic acid and quinolinic acid, are known to produce an animal model of Huntington's disease, a neurodegenerative disorder involving learning and memory deficits as well as motor disturbance. In this review, after describing the histological and biochemical changes in the brain after intrastriatal EAA treatment, we examine the behavioral characteristics of animals treated in this way. We focus first on innate behaviors, such as feeding, open field behavior and spontaneous alternation, and second on learning behaviors, such as delayed alternation, avoidance response, discrimination learning, matching/non-matching to sample, Morris water maze and radial maze learnings.

**Key words:** striatum, excitatory amino acids, learning and memory, rats, review.

## 1. はじめに

線条体(尾状核および被殻)は、大脳基底核領域の一つであり、錐体外路系の一部として運動の調節に関与すること、あるいはまた感覚系の調節を行っていることが広く知られている。一方で、学習や記憶にも関与することが示唆されてきた(Öberg & Divac, 1979)。これまで、線条体と学習・記憶過程

との関係を示唆する動物実験がいくつか報告されている。線条体を電気や熱によって損傷されたラットは、空間交替反応(Chorover & Gross, 1963; Gross, Chorover & Cohen, 1965; Mikulas, 1966)、弁別逆転学習(Hannon & Bader, 1974; Schwartzbaum & Donovick, 1968)、能動的あるいは受動的回避学習(Kirkby & Kimble, 1968; Winocur, 1974)に障害がみられる。さらに、Masuda & Iwasaki(1984)は、線条体の電気損傷が放射状迷路学習の保持に及ぼす影響を検討し、前背側または背側線条体損傷ラットは、正選択反応数が有意に低下することを報告した。さらにその後の研究も、放射状迷路課題やモリス型水迷路課題などのいわゆる空間記憶課題を用いて、線条体が学習・記憶に重要な役割を果たすことを示唆してきた(Packard, Hirsh & White, 1989; Packard & McGaugh, 1992; McDonald & White, 1993, 1994, 1995)。

## 略語一覧

**ACh**: acetylcholine, **CAT**: choline acetyltransferase, **CSF**: cerebrospinal fluid, **DA**: dopamine, **DOPAC**: 3, 4-dihydroxyphenylacetic acid, **EAA**: excitatory amino acid, **GABA**: gamma-aminobutyric acid, **GAD**: glutamate decarboxylase, **HVA**: homovanilic acid, **IA**: ibotenic acid, **i.p.**: intraperitoneal, **KA**: kainic acid, **PB**: phosphate buffer, **PBS**: phosphate buffered saline, **QA**: quinolinic acid, **SAL**: saline, **TH**: tyrosine hydroxylase, **VI**: variable interval.

このように線条体が学習・記憶機能に何らかの役割を果たすことが明らかになってきたが、後述するように、線条体にはさまざまな種類の神経化学物質が含有されており、さらにニューロンの形態的要素としてみたとき、線条体の中に神経細胞体として存在するもの、神経終末として線条体に終末する線維、あるいは線条体内を軸索として通過するだけのものが混在する。従って、従来の熱損傷や電気損傷による線条体損傷動物の行動観察によっては、その障害が線条体内の神経細胞体の脱落によるものか、神経終末の破壊によるものか、あるいは内包のような通過線維の損傷によるものかを明確に区別することはできない。カイニン酸(KA)やイボテン酸(IA)のような興奮性アミノ酸(EAA)は、脳内投与することによってその部位の神経終末や通過線維を殆ど傷つけることなく、神経細胞体のみを損傷することができ、選択的な損傷を与えるための神経毒物質として利用されている。

線条体へEAA投与を適用する試みは、最初Coyle & Schwarcz(1976)とMcGeer & McGeer(1976)によってKAを用いて報告され、いずれも線条体内の神経細胞体のみを損傷していることが示された。このように線条体内の神経細胞体が選択的に損傷された状態は、遺伝性の神経変性疾患であるハンチントン病(Huntington, 1973)の脳の状態に類似しているため、彼らは線条体KA投与がハンチントン病の動物モデルとなることを提唱した。ハンチントン病は、線条体の病理に起因し、舞踏様の不随意運動を示すことで有名であるが、同時に重篤な認知障害・記憶障害を示すことが知られており(Butters & Grady, 1977; Butters, Albert, Sax, Miliotis, Nagode & Sterste, 1983; Caine, Ebert & Weingartner, 1977; Girotti, Olivia, Fetoni, Testa, Soliveri, Giovannini & Caraceni, 1991; Josiassen, Curry & Mancall, 1983; Knowlton, Squire, Paulsen, Swerdlow, Swenson & Butters, 1996; Lawrence, Sahakian, Hodges, Rosser, Lange & Robbins, 1996; Martone, Butters, Payne, Becker & Sax, 1984; Mohr, Brouwers, Claus, Mann, Fedio & Chase, 1991; Oscar-Berman & Zola-Morgan, 1980a, b; Oscar-Berman, Zola-Morgan, Öberg & Bonner, 1982), このことは学習や記憶過程における線条体の役割を示唆する事実として、興味深いものである。

本論文では、まずEAAを線条体に投与することによって生じる線条体の組織学的および生化学的な変化を概説し、次に線条体EAA処置による動物の行動への影響を、大きく生得的行動と学習性行動に分類し、それぞれの行動についてこれまでの研究の

成果を概観する。

## 2. 線条体興奮性アミノ酸(EAA)投与ラットの脳の組織学的・生化学的特徴

線条体には、各種の神経伝達物質、神経調節物質を含有する神経系が存在する。線条体には $\gamma$ -アミノ酪酸(GABA)作動性ニューロンとアセチルコリン(ACh)作動性ニューロンが存在し、このうちGABAニューロンの一部は内在性で線条体内に終末するが、その他のGABAニューロンは淡蒼球外節、淡蒼球内節、または中脳黒質に投射している。一方、AChニューロンは線条体内に終末することが知られている。また、線条体には線条体以外の部位から投射してくる神経線維が存在する。すなわち黒質のドーパミン(DA)作動性ニューロンと、脳幹のセロトニン作動性ニューロン群からの密な神経支配を受けている。さらに、グルタミン酸作動性ニューロンが大脳皮質から広く投射している(Heimer, Zahm & Alheid, 1995)。

KA, IA, キノリン酸(QA)のようなEAAは、強力なニューロン興奮作用を持つグルタミン酸アゴニストで、グルタミン酸受容体を持つニューロンの神経細胞体を選択的に破壊することが知られている。線条体にEAAを投与された動物は、ハンチントン病患者と解剖学的、生化学的に類似した脳構造を示すので、その動物モデルであると考えられてきた(Emerich, Cahill & Sanberg, 1994)。この節では、EAAをラットの線条体に投与した組織学的、生化学的研究を概観する。

Coyle & Schwarcz(1976)は、ラットの線条体にKA(片側のみ $1 \sim 5 \mu\text{g}/1 \mu\text{l}$ 脳脊髄液(CSF))を投与し、2日後に線条体の酵素活性を測定した結果、DA合成の律速段階酵素であるチロシン水酸化酵素(TH)の活性が有意に増加し、GABAの合成酵素であるグルタミン酸脱炭酸酵素(GAD)とAChの合成酵素であるコリンアセチルトランスフェラーゼ(CAT)の活性は有意に低下した。組織学的検索の結果、KA(片側のみ $2.5 \mu\text{g}/1 \mu\text{l}$  CSF)を投与されたラットの線条体では、グリア細胞の増殖と線条体内の神経細胞死がみられたが、運動野から線条体を通過して脊髄へと投射するニューロンの軸索の束である内包には、影響がみられなかった。McGeer & McGeer(1976)も、ラットの線条体にKA(片側のみ $2.5 \text{nmol}$ )を投与して同様の結果を得た。さらに、Isacson, Dunnett & Björklund(1986)は、IA(片側のみ $2 \mu\text{g}/0.25 \mu\text{l}$ )を用いて、ラットの線条体に同様の変性が起こることを確認した。

Beal, Kowall, Ellison, Mazurek, Swartz & Martin

(1986)によると、ラットの線条体に QA (片側のみ 300nmol) を投与したところ、GABA 含量とラジオイムノアッセイにおけるサブスタンス P の免疫反応性が低下し、DA 含量は正常であった。さらに、KA (片側のみ 10nmol) および IA (片側のみ 130nmol) 投与の場合とは異なり、線条体内在性の神経ペプチドニューロンが含有するソマトスタチンとニューロペプチド Y のラジオイムノアッセイ免疫反応性は変化しなかった。

Furtado & Mazurek (1996) は、ラットの内側線条体に QA (120nmol/0.5  $\mu$ l 生理食塩水 (SAL)) を投与し、前額断組織切片における線条体と大脳皮質の面積を測定した。その結果、QA 投与により線条体の面積は有意に狭くなっていたが、大脳皮質には影響はみられなかった。

線条体 EAA 投与後の各種神経伝達物質やその代謝物質の量的変化をマイクロダイアリス法により検討したものとしては、以下のようなものが挙げられる。Campbell, Kalén, Wictorin, Lundberg, Mandel & Björklund (1993a) は、ラットの線条体に IA (片側のみ 14  $\mu$ g) を投与し、線条体内の GABA の細胞外濃度を測定した。その結果、IA 群は、統制群と比較して有意にベースラインの GABA 濃度が低下していた。またカリウムを負荷した場合、IA 群は、統制群と同様、有意に GABA 濃度が上昇したが、その絶対量を統制群と比較すると GABA 濃度自体はかなり低かった。さらに、GABA 取り込み阻害薬である nipecotic acid を含む灌流液を流したとき、統制群ではベースラインよりも GABA 濃度が有意に高くなったのに対し、IA 群ではそのような傾向はみられなかった。

Campbell, Kalén, Lundberg, Wictorin, Rosengren & Björklund (1993b) は、線条体に IA (片側のみ 14, または 18  $\mu$ g) を投与し、1 週間後、および 3 カ月後に線条体内の GABA の細胞外濃度を検討し、Campbell et al. (1993a) と同様の結果を得た。生化学的には、GAD 活性が 80-90% 低下していた。また組織学的には、損傷範囲の 90% 以上のニューロンが変性していた。損傷 3 カ月後の線条体には萎縮がみられたが、GAD 活性が損傷 1 週間後よりもやや回復していた。

Naudon, Dourmap, Leroux-Nicollet & Costentin (1992) は、線条体に KA (片側のみ 2  $\mu$ g/4  $\mu$ l) を投与し、2 日後に線条体内の DA とその代謝物質の細胞外濃度をマイクロダイアリス法を用いて検討した。その結果、DA 濃度は有意に上昇し、ホモバニリン酸 (HVA) 濃度は有意に低下していた。同様の処置を受けた被験体の組織含量を測定したところ、DA 含

量は統制群とほぼ同様で、3,4-dihydroxyphenylacetic acid (DOPAC), HVA は有意に増加していた。

Smoledrs, de Klippel, Sarre, Ebinger & Michotte (1995) は、線条体へ KA (片側のみ 1  $\mu$ g/1  $\mu$ l) 投与 10 日後、線条体内の DA とその代謝物質の細胞外濃度をマイクロダイアリス法を用いて検討した。その結果、ベースラインの DA 濃度が有意に低下していたが、DOPAC と HVA に関しては、統制群と差がみられなかった。

以上のような組織学的、生化学的知見から、用いる EAA の種類によってその効果はやや異なるものの、全体としてみると、線条体内の神経細胞体の脱落、グリア細胞の増殖、線条体内に神経細胞体を持つニューロンの神経伝達物質含量の低下や、それらを合成する酵素の活性低下がほぼ一致してみられる。その点で、線条体 EAA 投与ラットはハンチントン病の動物モデルであるといえる。

### 3. 線条体興奮性アミノ酸 (EAA) 投与ラットの行動

この節ではラットを被験体として線条体に EAA を投与し、行動に及ぼす効果を検討した報告を、大きく生得的行動と学習性行動に分けて概観する。これらの研究によって、線条体領域の中でも、その神経細胞体の存在が果たす役割が示唆されてきている。

#### 3.1. 生得的行動

ここでは、線条体 EAA 投与ラットの体重と摂食行動、オープンフィールド行動、高架式十字迷路行動、および自発的交替反応について順に述べる。

##### (1) 体重と摂食行動

Deckel & Robinson (1987) は、線条体に KA (片側につき 0.8  $\mu$ g/0.4  $\mu$ l) を投与して体重の変化を観察した。雌雄とも、一時的な摂食・摂水障害を示し、雄はその後統制群と同レベルまで体重を回復する一方、雌は統制群の体重を上回った。

Furtado & Mazurek (1996) は、内側線条体に QA (片側につき 120nmol/0.5  $\mu$ l SAL) を投与し、えさの扱いと舌の伸張を観察した。その結果、QA 投与ラットは、統制群と同様に、前肢で餌を扱い、棒に塗られたクッキーマッシュを舐めたことから、これらの行動に障害はないと考えた。

##### (2) オープンフィールド行動

Mason & Fibiger (1977) は、線条体に KA (片側につき 3 nmol) を投与し、DA アゴニストである d-アンフェタミン (0.5, 1, 2 mg/kg, 腹空内 (i.p.)) とアポモルヒネ (1 mg/kg, i.p.) 投与が活動性に及ぼす効

果を検討した。その結果、溶媒を投与した場合は、KA群と統制群の間に有意差はみられなかったが、d-アンフェタミンによりKA群は統制群と比べ有意に通過区画数を増加した。また、アポモルヒネにより、両群とも通過区画数が増加した。彼らは、線条体-黒質系によるDA系に対するネガティブフィードバック回路が、KA投与ラットでは正常な状態とは異なること、これらの薬物反応が、ハンチントン病患者と類似していることを示唆した。Mason, Sanberg & Fibiger(1978)も同様の結果を得た。

Sanberg, Pisa & Fibiger(1981)は、線条体にKA(片側につき3nmol)を投与し、ACh受容体アンタゴニストであるスコボラミン(1mg/kg, i.p.)とDAアゴニストであるd-アンフェタミン(1mg/kg, i.p.)が、投与直後より2時間の活動性に及ぼす影響を検討した。その結果、溶媒を投与した場合は、KA群と統制群の間に有意差はみられなかったが、KA群はスコボラミンとd-アンフェタミンの投与により有意に通過区画数が増加すること、統制群はd-アンフェタミンによってのみ通過区画数が増加することが明らかとなった。

Deckel & Robinson(1987)は、線条体にKA(片側につき0.8 $\mu$ g/0.4 $\mu$ l)を投与した場合、雄ラットの過活動は数週間で消失したが、雌ラットは9ヶ月にわたって過活動であったと報告している。

Vécsei & Beal(1991)は、線条体にKA(片側のみ7nmol)、またはQA(片側のみ240nmol)を投与し、オープンフィールド行動を観察した。その結果、KA群は有意に移動活動量が増加したが、QA群では、移動活動量が増加したものの有意ではなかった。また、立ち上がり反応数、グルーミング回数、脱糞数に有意差はなかった。

一谷(1995)は、線条体にKA(片側につき0.1, 0.2, 0.5, 1.0 $\mu$ g/1 $\mu$ l PB(磷酸緩衝液))を投与し、雌ラットのオープンフィールドにおける活動性に及ぼす効果を検討した。その結果、KA群は、統制(PB)群と比べ通過区画数が有意に増加した。一方、立ち上がり反応数に関しては、KA 0.1, 0.2 $\mu$ g群では増加したのに対し、KA 1.0 $\mu$ g群では有意に減少するという、用量依存的な二相性の効果を認めた。

Döbrössy, Svendsen & Dunnet(1995)は、背側線条体にIA(1か所につき0.03M/0.5 $\mu$ l PBS(磷酸緩衝生理食塩水))、片側につき4か所を投与し、食餌制限条件と自由摂食条件のラットの暗期の活動性を測定した。その結果、食餌制限条件では、IA群は統制群よりも通過区画数が有意に多かったが、自由摂食条件では、両群の通過区画数に差はみられなかつ

た。

Furtado & Mazurek(1996)は、雄ラットの内側線条体にQA(片側につき120nmol/0.5 $\mu$ l SAL)を投与し、明期の活動性に及ぼす効果を検討した。その結果、移動距離、移動速度、休息時間に対しQAの効果はみられなかった。

Bazzett, Falik, Becker & Albin(1996)は、暗期の活動性に及ぼす線条体QA慢性投与の効果を検討した。その結果、投与初期のみQA群は過活動であった。

このように、EAA投与ラットのオープンフィールド行動は、活動性の増加を示す傾向はあるものの、性別、EAA投与からの時間、空腹度、明期・暗期などの要因により差がみられ、一貫した知見は得られていない。

### (3)高架式十字迷路行動

Vécsei & Beal(1991)は、線条体にKA(片側のみ7nmol)またはQA(片側のみ240nmol)を投与し、高架式十字迷路行動を観察した。その結果、KA群は統制群に比べオープンアームで過ごす時間が有意に長く、オープンアームを覗く回数が有意に多かったが、QA群ではこのような傾向はみられなかった。

### (4)自発的交替反応

Pisa et al.(1980)は、線条体にKA(片側につき3nmol)を投与し、T迷路における自発的交替反応に及ぼす影響を検討した。その結果、KA群は有意な交替反応率の低下を示した。Isacson et al.(1986)は、線条体にIA(片側につき5 $\mu$ g/0.5 $\mu$ l PBS)を投与し、同様の結果を得た。

Dunnet & Iversen(1981)は、前内側または腹外側線条体にKA(片側につき0.3 $\mu$ g/0.5 $\mu$ l PB)を投与し、T迷路における自発的交替反応に及ぼす影響を検討した。その結果、腹外側線条体への投与により交替反応率が手術前と比べて低下した。また、前内側線条体投与群は、統制群と同程度の交替を示したが、KA投与前後で位置偏好が変化した被験体が多かった。

Furtado & Mazurek(1996)は、内側線条体にQA(片側につき120nmol/0.5 $\mu$ l SAL)を投与し、T迷路における自発的交替反応に及ぼす影響を検討した。その結果、QA群はこの反応が有意に減少した。

以上の報告のように、線条体内の部位差はみられるが、線条体へのEAA投与は、ラットの自発的交替傾向を低減させるといえる。

## 3.2. 学習性行動

線条体EAA投与ラットの学習性行動についてのこれまでの研究を、遅延交替反応、走行反応の消

去, 味覚嫌悪条件づけ, 回避学習, 弁別学習, 見本  
合わせ学習, モリス型水迷路学習, および放射状迷  
路学習に分類して概観する. Table 1 は, それらの  
研究の結果を要約したものである.

(1) 遅延交替反応

Divac et al.(1978)は, 前内側線条体に KA(片側

につき2.5  $\mu$ g/1  $\mu$ l PB)を投与し, T 迷路を用いて  
遅延交替反応に対する効果を検討した. 1 日20試行  
ずつ訓練を行い, 100試行中90%以上の正選択が得  
られるようになった被験体に KA 投与手術を行っ  
た. その結果, 遅延交替反応は保持されていなかった.  
Deckel et al.(1986)および Deckel & Robinson

Table 1 Effects of intrastriatal administration of excitatory amino acids on various kinds of behavior and learning tasks.

Task		Author(s)	Drug	Effect
delayed alternation	acquisition	Pisa et al. (1981)	KA	+
	acquisition	Furtado & Mazurek (1996)	QA	+
	retention	Divac et al. (1978)	KA	+
	retention	Deckel et al. (1986)	KA	+
	retention	Deckel and Robinson (1987)	KA	+
extinction		Dunnet & Iversen (1981)	KA	+
conditioned taste aversion		高濱・一谷(1998b)	KA	-
passive avoidance	acquisition	Sanberg et al. (1978)	KA	+
active avoidance	acquisition	Vecsei & Beal (1991)	KA & QA	+
visual discrimination	acquisition	Pisa & Cyr (1990)	IA	-
	acquisition	Reading et al. (1991)	IA	-
	acquisition	高濱・一谷(1997b)	KA	-
	retention	Divac et al. (1978)	KA	-
	retention	Pisa & Cyr (1990)	IA	-
	retention	Reading et al. (1991)	IA	+
	reversal learning	Pisa & Cyr (1990)	IA	-
right vs. left discrimination	acquisition	Pisa & Cyr (1990)	IA	-
	retention	Pisa & Cyr (1990)	IA	-
	reversal learning	Pisa & Cyr (1990)	IA	+
operant delayed non-matching-to-place	acquisition	Döbrössy et al. (1995)	IA	mild+
operant delayed matching-to-place	retention	Döbrössy et al. (1996)	IA	+
Morris water maze	acquisition	Whishaw et al. (1982)	IA	+
	acquisition	Block et al. (1993)	QA	+
	acquisition	Sagratera et al. (1994)	QA	+
	acquisition	Popoli et al. (1994)	QA	+
	acquisition	Furtando & Mazurek (1996)	QA	+
	acquisition	高濱・一谷(1997a)	KA	+
	retention	Whishaw et al. (1982)	IA	+
	retention (8/8)	一谷・高濱(1995)	KA	+
radial arm maze	retention (4/8)	高濱・一谷(1996)	KA	+
	acquisition (4/8*)	Shear et al. (1998)	QA	+

notes: KA: kainic acid; QA: quinolinic acid; IA: ibotenic acid. +: impaired; -: no or little effect. 8/8: all 8 arms were baited; 4/8: 4 of 8 arms were baited. 4/8\*: 4 of 8 arms were escapable.

(1987)も、線条体にKA(片側につき $0.8\mu\text{g}/0.4\mu\text{l}$  PBS)を投与し、同様の結果を得た。

Pisa et al.(1981)は、線条体KA(片側につき3 nmol)投与が、L型ランウェイの遅延交替反応に及ぼす効果を検討した。その結果、遅延交替反応の習得が障害を受けた。また、Furtado & Mazurek(1996)は、内側線条体にQA(片側につき $120\text{nmol}/0.5\mu\text{l}$  SAL)を投与し、遅延交替反応に及ぼす効果を検討した。その結果、QA群は日を重ねるにつれ交替回数が増加したものの、統制群と比較すると有意に少なかった。

以上より、線条体EAA投与は、遅延交替反応の習得と保持の両方に障害を及ぼすと思われる。

#### (2) 走行反応の消去

Dunnet & Iversen(1981)は、前内側または腹外側線条体にKA(片側につき $0.3\mu\text{g}/0.5\mu\text{l}$  PB)を投与し、直線走路を用いて走行反応の消去に及ぼす影響を検討した。その結果、前内側投与群は統制群と同程度に消去が生じたのに対し、腹外側投与群は60試行行っても消去が起らなかった。

#### (3) 味覚嫌悪条件づけ

高濱・一谷(1998b)は、二瓶法を用い、サッカロース溶液に対する味覚嫌悪条件づけに及ぼす線条体KA(片側につき $0.5, 1.0\mu\text{g}/1\mu\text{l}$  PB)投与の効果を検討した。その結果、条件づけ前の飲水量、サッカロース溶液の嗜好率に関してKA群と統制(PB)群の間に差はなく、また $0.15\text{M}$  塩化リチウム( $20\text{mg/kg}$ , i.p.)による味覚嫌悪条件づけ後も、KA群は統制群と同程度にサッカロース溶液を嫌悪し、同様の消去過程を示した。従って、線条体内の神経細胞体は、味覚嫌悪条件づけには重要な役割を果たしていないと考えられる。

#### (4) 回避学習

Sanberg et al.(1978)は、step-down型受動的回避学習に及ぼす線条体KA(片側につき6 nmol)投与の効果を検討した。その結果、KA群は、受動的回避課題を習得するために有意に多くの試行数を要したが、自発的移動活動量は統制群と変わらなかった。このことから彼らは、受動的回避学習の障害は運動障害によるものではないと考えた。さらに24時間後に行った保持テストでは、統制群と比べ有意に潜時が短くなっていた。彼らの観察によると、KA群は、統制群よりも電撃に敏感に反応していたので、電撃に対する感受性の低下が学習障害を起こしたとは考えられなかった。以上から彼らは、線条体にKAを投与された動物とヒトのハンチントン病患者にみられる学習・記憶障害は、線条体の病理に起因することを示唆した。

Vécsei & Beal(1991)は、線条体にKA(片側のみ7 nmol)、またはQA(片側のみ240 nmol)を投与し、bench jumping条件づけ装置を用いて能動的回避課題の習得に及ぼす効果を検討した。その結果、KAおよびQA群とも、有意に学習が障害された。彼らもSanberg et al.(1978)と同様、学習障害と線条体の病理の関係を示唆した。

以上のように、線条体EAA投与は、回避学習課題の習得を阻害する傾向があるといえよう。

#### (5) 弁別学習

弁別学習に及ぼすEAAの効果を検討した報告には、大きく分けて左右弁別と視覚弁別課題の2つがある。弁別学習では、被験体は、一方の刺激(正刺激)に反応し、もう一方の刺激(負刺激)には反応しないということを学習する。

Divac et al.(1978)は、前内側線条体にKA(片側につき $2.5\mu\text{g}/1\mu\text{l}$  PB)を投与し、視覚弁別の保持に及ぼす効果を検討した。Grice箱を改良した装置を用いて、白黒の縦縞と横縞の弁別を1日20試行の割合で、連続100試行中の正反応が90%を越えるまでラットを訓練した。課題習得後KAを投与したところ、最初から手術直前と同レベルの高い正反応率を示し、KA投与は視覚弁別学習の保持に影響を及ぼさなかった。

Pisa & Cyr(1990)は、IA(片側につき $6\mu\text{g}/0.5\mu\text{l}$ )による線条体損傷が左右弁別と視覚弁別の習得、保持、および逆転学習に及ぼす効果を検討した。線条体内における機能差を検証するため、投与部位は内側、腹外側、または背外側線条体の3か所のうちの1か所とした。十字迷路による左右弁別課題または白黒の視覚弁別課題を1日10試行訓練した。学習基準は2日連続して90%以上の正選択が得られることとし、習得のテストでは、この基準まで訓練を行った。保持のテストでは、この基準に達した被験体にIAを投与し、その後の再学習に及ぼす効果を検討した。さらに、学習基準に達した被験体にそれぞれの弁別の逆転学習を行わせた。その結果、左右弁別課題について、どの損傷群も統制群と比べ習得、保持には影響がみられなかったが、内側線条体IA群のみ逆転学習に障害がみられた。視覚弁別課題の習得、保持、逆転学習には、どの損傷群にも障害はみられなかった。従って、弁別逆転学習の障害は、感覚のモダリティ(すなわち視覚に基づくか、自己受容感覚に基づくか)に特異的であり、内側線条体IA損傷は、視覚の手がかりよりも、文脈に依存した選択を障害すると示唆した。

Reading, Dunnett & Robbins(1991)は、低頻度フラッシュと高頻度フラッシュによる条件性視覚弁別

課題を行い、内側および外側線条体にIA(片側につき0.06M)を投与して、その効果を検討した。条件性視覚弁別課題は、オペラント箱を用い、光刺激が低頻度か高頻度かに依存して左右いずれかのバー押しを行わせた。外側線条体IA群はこの課題の習得に障害がみられた。刺激の提示時間や、光刺激とバーが出てくるまでの時間を操作しても成績に変化がみられなかったことから、この障害は、注意の障害ではないと考えられた。また、この群では低頻度刺激への偏好がみられた。一方、内側線条体IA群は統制群と同様の遂行を示した。この課題を習得した被験体の線条体にIAを投与し、消去手続きを行ったところ、内側線条体群、外側線条体群ともに、統制群と同様に反応が消去した。以上の結果から、彼らは、外側線条体の神経細胞体は、特殊な刺激-反応の法則の習得に必要であると考えた。さらに、外側線条体がヒトのハンチントン病における損傷部位と一致しており、彼らの結果はこの疾患の患者が示す手続き的記憶の障害を説明すると考えた。

また、高濱・一谷(1997b)は、線条体にKA(片側につき0.5, 1.0  $\mu\text{g}/1\mu\text{l}$  PB)を投与し、Grice箱改良型装置で非矯正法を用いて白黒の縦縞・横縞弁別学習の習得に及ぼす効果を検討した。その結果、KA群にも統制(PB)群にも、左右どちらかの目標箱のみを選択し続ける(いわゆる位置偏好を示す)被験体がほぼ同じ割合でいた。そのような被験体を除くと、KA群と統制群のこの課題の習得までの試行数と習得プロセスにはほとんど差がなかった。

以上の研究をまとめると、線条体EAA投与ラットには、弁別課題習得の障害はみられないが、その再学習、逆転学習に関しては、課題や報告により知見が異なるといえよう。

#### (6) 見本合わせ学習

Döbrössy, Svendsen & Dunnet(1995)は、背側線条体にIA(1か所につき0.03M/0.5  $\mu\text{l}$  PBS, 片側につき4か所)を投与し、変動時間間隔(VI)強化スケジュールによる遅延場所見本合わせ課題の習得に及ぼす効果を検討した。その結果、IA群はこの課題の習得がやや遅滞したが、最終的には統制群と同レベルに達した。また、遅延(0~24秒)による成績の低下には、群間の差はみられなかった。さらに、Döbrössy, Svendsen & Dunnet(1996)は、VIスケジュールを用いた遅延場所見本合わせ課題を習得したラットの背側線条体にIA(1か所につき0.015M/0.5  $\mu\text{l}$  PBS, 片側につき4か所)を投与し、その保持に及ぼす効果を検討した。その結果、手術1週間後のセッションでは、IA群は、統制群よりも有意に正反応率が低かったが、手術5, 10週後のセッ

ションでは、統制群と同程度の正反応率を示した。また、両群とも遅延(0~24秒)により正反応率が低下した。彼らは、線条体が、すでに学習された反応の遂行に重要な役割を果たすと示唆した。

#### (7) モリス型水迷路学習

Morris, Garrud, Rawlins & O'Keefe(1982)は、空間記憶を測定するための課題としてモリス型水迷路を考案した。この課題では、ラットはプールの中を自由に遊泳し、プールの置かれた部屋の刺激をたよりに、常に一定の位置にある水面下の見えないプラットフォームに逃避することを学習する。従ってこの課題は、空間記憶課題の中でもいわゆる参照記憶型課題であると考えられる。

Whishaw, Mittleman, Bunch & Dunnett(1987)は、線条体にIA(片側につき5  $\mu\text{g}/0.5\mu\text{l}$  PBSを2か所)を投与し、モリス型水迷路課題の遂行に及ぼす効果を検討した。水面下に隠されたプラットフォームを探す場所学習を1日4試行、計10日間行った。習得・保持の両方において、IA群は、10日目を除いて、統制群よりも逃避潜時が有意に長かった。プラットフォームを取り除いたとき、もとプラットフォームがあった四分円内を遊泳した時間を測定するプローブテストを行ったところ、習得・保持の両方で両群の遊泳時間に有意差はみられなかった。次に、水面上に出た可視プラットフォームを探す手がかり学習を同様の手続きで行ったところ、習得・保持の両方について、10日目以外はIA群は有意に逃避潜時が長かった。プローブテストでは、IA群のプラットフォームがあった四分円内での遊泳時間は有意に短く、統制群との差は保持よりも習得において顕著であった。以上のことから、彼らは、線条体を損傷されたラットは、空間記憶課題の遂行において正常なラットとは異なる戦略を選択することを示唆した。

また、Block, Kunkel & Schwarz(1993)は、線条体にQA(片側につき240nmol)投与を行い、モリス型水迷路における場所学習の習得に及ぼす効果を検討した。その結果、QA群は有意に逃避潜時が長く、遊泳距離が長く、水迷路の縁に沿って遊泳する割合が高かった。また、遊泳速度はQA投与により有意に遅くなった。これらのことから、彼らは、QA線条体投与は、運動障害と空間学習障害の両方を引き起こすと示唆した。QA(片側につき300nmol/1  $\mu\text{l}$  PBS)線条体投与の効果に関しては、Sagratella, de Carolis, Diana, Domenici & Popoli(1994)とPopoli, Pézzola, Domenici, Sagratella, Diana, Caporali, Bronzetti, Vega & de Carolis(1994)もモリス型水迷路課題の習得における障害を報告してい

る。

Furtado & Mazurek (1996) は、内側線条体に QA (片側につき  $120\text{nmol}/0.5\ \mu\text{l}$  SAL) を投与し、モリス型水迷路の場所学習に及ぼす効果を検討した。その結果、QA 群は、統制群よりも水面下のプラットホームへの逃避潜時が有意に長かったが、可視プラットホームへの逃避潜時は統制群と変わらなかった。また、水面下のプラットホームの位置を変えると、QA 群は、統制群よりも学習が遅滞した。

高濱・一谷 (1997a) は、線条体に KA (片側につき  $0.5, 1.0\ \mu\text{g}/1\ \mu\text{l}$  PB) を投与し、モリス型水迷路の場所学習の習得に及ぼす効果を検討した。その結果、逃避潜時が KA 投与により用量依存的に延長した。また、KA  $1.0\ \mu\text{g}$  群のみが、プローブテストにおいて、元プラットホームのあった四分円を遊泳する時間が短く、また、続いて行った可視プラットホームへの逃避テストでも潜時が長かった。このことから、線条体 KA 投与は、モリス型水迷路学習に障害を及ぼすが、その障害には注意の向け方の不適切さや運動障害も含まれる可能性があると考えた。

以上より、線条体への EAA 投与は、モリス型水迷路学習に顕著な障害を及ぼすという点で、これまでの報告は一致している。

#### (8) 放射状迷路学習

Olton & Samuelson (1976) によって考案された高架式 8 方向放射状迷路課題では、中央のプラットホームから放射状に出る 8 つのアームをもつ高架式の迷路が一定の空間内に置かれ、ラットは空間記憶を用いて 8 つのアームの先端に置かれた全ての報酬を効率よく採り終えることを要求される。

一谷・高濱 (1995) は、標準的な放射状迷路課題を習得したラットの線条体に KA (片側につき  $0.2, 0.5, 1.0\ \mu\text{g}/1\ \mu\text{l}$  PB) を投与し、回復後再びこの課題を遂行させた。その結果、統制 (PB) 群は直ちに再学習基準に達したのに対し、KA 群は用量依的に再学習基準に達するまでの試行数が増加し、KA  $1.0\ \mu\text{g}$  群では、15 試行を行った後にも 1 匹も学習基準に達しなかった。しかし、1 選択あたりの走行速度は、KA  $0.5\ \mu\text{g}$  群と  $1.0\ \mu\text{g}$  群では統制群よりも有意に速かったので、運動障害や動機づけの低減によって正選択数が減少したのではないと考えられた。線条体内の神経細胞死の広がりには KA の用量に依存して大きかった。このように、線条体内の神経細胞体の脱落が、ある程度以上の範囲に広がると放射状迷路課題の遂行が困難になることから、線条体内の神経細胞体がこの課題の遂行に重要な役割を果たすと考えられた。

動物を用いた記憶研究における記憶の分類につい

て、Honig (1978) は、作業記憶と参照記憶という概念を提唱した。作業記憶が学習課題の解決に必要な、1 試行のみに有効である記憶であるのに対し、参照記憶は、その学習課題の全ての試行にわたって普遍的で有効な記憶である。Olton & Papas (1979) と Jarrard (1980) は、放射状迷路の特定のアームの先端のみに報酬を置くという手続きを用いて、作業記憶と参照記憶を分類する方法を考案した。

高濱・一谷 (1996) は、8 つのアームのうち常に同じ 4 つのアームのみに報酬がある放射状迷路課題を習得したラットの線条体に KA (片側につき  $0.5, 1.0\ \mu\text{g}/1\ \mu\text{l}$  PB) を投与し、再学習訓練を行った。この課題で起こりうるエラーのうち、その試行ですでに報酬を得たアームへの再進入を作業記憶エラー、常に報酬のないアームへの進入を参照記憶エラー、さらに報酬のないアームへの再進入を作業・参照記憶エラーに分類して検討した。その結果、統制 (PB) 群が速やかに再学習基準に達したのに対し、KA 群は用量依的に多くの試行数を要した。作業記憶エラーと作業・参照記憶エラーに関しては、KA 投与により用量依的にエラーが多かったものの、試行を重ねるにつれエラー数が減少する傾向が認められた。参照記憶エラーに関しては、用量依的にエラーが多く、KA  $1.0\ \mu\text{g}$  群では、試行を重ねてもエラー数は減少しなかった。また、1 選択あたりの所要時間について、再学習の最後の段階では、統制群と KA 群の間に有意な差がなかったことから、この障害は、運動障害によるものではないと考えられた。以上のことから、線条体内の神経細胞体の存在が、作業記憶と参照記憶の両方にとって必要であり、その中でも特に参照記憶の正常な機能に重要な役割を果たすことが示唆された。これは、海馬損傷により作業記憶のみが障害されるという知見 (Olton & Papas, 1979) とは対照的であり、興味深い。

また、Buresová, Bures & Zahalka (1985) は、水中放射状迷路を考案した。この課題では、Olton & Samuelson (1976) の放射状迷路と異なり、食事制限が不要で、報酬ではなく水に対する嫌悪による動機づけを利用する。

Shear, Dong, Haik-Creguer, Bazzett, Albin & Dunbar (1998) は、水中放射状迷路課題を用いて、線条体への QA 慢性投与 ( $10\text{nmol}/\text{h}$  ずつ合計  $20\text{mM}$ ) がこの課題の習得に及ぼす効果を検討した。この課題では、8 つのうち特定の 4 つのアームの先端のプラットホームが逃避可能であり、その試行ですでに進入したアームへの進入を作業記憶エラー、逃避不可能なアームへの進入を参照記憶エラーとして分類し



た。1日4試行の訓練を21日間行ったら、QA群は、統制群よりも作業記憶エラー、参照記憶エラーがともに多かったが、試行を重ねるにつれ両方のエラーは減少した。また、遊泳速度に差はみられなかった。

一谷・高濱(1995)、高濱・一谷(1996)、および Shear et al.(1998)より、線条体へのEAA投与が線条体内の神経細胞体の脱落を引き起こし、放射状迷路学習に障害を及ぼすことが明らかとなった。線条体内に神経細胞体を持つニューロン系の主な神経伝達物質には、GABAとAChがあり、これらのニューロンの脱落が放射状迷路課題における学習障害を引き起こしたと考えられる。高濱・一谷(1998a)は、ラットが標準的な8方向放射状迷路課題を習得した後に線条体へのKA投与(片側につき1.0  $\mu$ g/1.0  $\mu$ l PB)を行い、再学習時には毎試行の直前にGABA受容体アゴニストをi.p.投与するという方法で、その反復投与の効果を検討した。その結果、KA投与による学習障害は、GABA<sub>A</sub>受容体アゴニストであるムシモール(0.5, 1.0mg/kg)投与により改善したが、GABA<sub>B</sub>受容体アゴニストであるバクロフェン(2.0, 4.0mg/kg)は何の影響も及ぼさなかった。さらに、Takahama & Ichitani(1998c)は、ムシモールによる放射状迷路学習障害の改善がGABA<sub>A</sub>受容体アンタゴニストであるビククリン(1.0mg/kg, i.p.)の前処置により拮抗されることを確かめた。これらの結果は、線条体へのKA投与による放射状迷路学習障害には線条体GABAニューロン系の脱落が深く関与していること、この学習障害が脳内GABA<sub>A</sub>受容体の賦活により、改善しうることを示唆している。

#### 4. まとめ

本稿では、以下のことについて述べた。(1)EAAを線条体に投与することにより線条体内の神経細胞体が脱落した動物は、生化学的・解剖学的にみて、ハンチントン病の動物モデルとなる。(2)これらの動物の生得的行動に関しては、活動性の増加、自発的交替反応の低下がみられる。(3)学習性行動に関しては、遅延交替反応、回避学習課題、モリス型水迷路課題、放射状迷路課題など、多くの学習課題において遂行の障害がみられる。一方で、弁別学習や味覚嫌悪条件づけでは障害がみられない。線条体EAA損傷ラットのこのような行動特性には、海馬を損傷された動物と類似する点もあり、線条体内の神経細胞体が各種の行動において果たす役割を明らかにするには、今後さらに多くの種類の課題場面における行動を解析していく必要があろう。

また、線条体内に神経細胞体をもつニューロンの神経伝達物質には、GABA、AChが、またそのような神経ペプチドにはサブスタンスP、エンケファリン、ソマトスタチン、ニューロペプチドYなどが挙げられる。これらの神経伝達物質や神経調節物質のうち、どれが、あるいはどの回路が、正常に働かなくなることが、線条体EAA投与動物の行動障害につながるのかも、今後明らかにしていく必要があろう。

#### 引用文献

- Bazzett, T. J., Falik, R. C., Becker, J. B. & Albin, R. L. 1996 Chronic intrastriatal administration of quinolinic acid produces transient nocturnal hypermotility in the rat. *Brain Research Bulletin*, **39**, 69-73.
- Beal, M. F., Kowall, N. W., Ellison, D. W., Mazurek, M. F., Swartz, K. J. & Martin, J. B. 1986 Replication of the neurochemical characteristics of Huntington's disease by quinolinic acid. *Nature*, **321**, 168-171.
- Block, F., Kunkel, M. & Schwarz, M. 1993 Quinolinic acid lesion of the striatum induces impairment in spatial learning and motor performance in rats. *Neuroscience Letters*, **149**, 126-128.
- Buresová, O., Bures, M. S. & Zahalka, A. 1985 Radial maze in the water tank: an versatile motivated spatial working memory task. *Physiology and Behavior*, **34**, 1003-1005.
- Butters, N. & Grady, M. 1977 Effect of predistractor delays on the short-term memory performance of patients with Korsakoff's and Huntington's disease. *Neuropsychologia*, **15**, 701-706.
- Butters, N., Albert, M. S., Sax, D. S., Miliotis, P., Nagode, J. & Sterste, A. 1983 The effect of verbal mediators on the pictorial memory of brain-damaged patients. *Neuropsychologia*, **21**, 307-323.
- Caine, E. D., Ebert, M. H. & Weingartner, H. 1977 An outline for the analysis of dementia. the memory disorder of Huntington's disease. *Neurology*, **27**, 1087-1092.
- Campbell, K., Kalén, P., Wictorin, K., Lundberg, C., Mandel, R. J. & Björklund, A. 1993a Characterization of GABA release from intrastriatal striatal transplants: dependence on host-derived afferents. *Neuroscience*, **53**, 403-415.

- Campbell, K., Kalén, P., Lundberg, C., Wictorin, K., Rosengren, E. & Björklund, A. 1993b Extracellular  $\gamma$ -aminobutyric acid levels in the rat caudate-putamen: monitoring the neuronal and glial contribution by intracerebral microdialysis. *Brain Research*, **614**, 241-250.
- Chorover, S. L. & Gross, C. C. 1963 Caudate nucleus lesions: behavioral effects in the rat. *Science*, **141**, 826-827.
- Coyle, J. T. & Schwarcz, R. 1976 Lesion of striatal neurones with kainic acid provides a model for Huntington's chorea. *Nature*, **263**, 244-246.
- Deckel, A. W. & Robinson, R. G. 1987 Receptor characteristics and behavioral consequences of kainic acid lesions and fetal transplants of the striatum. *Annals New York Academy of Sciences*, **495**, 556-580.
- Deckel, A. W., Moran, T. H., Coyle, J. T., Sanberg, P. R. & Robinson, R. G. 1986 Anatomical predictors of behavioral recovery following fetal striatal transplants. *Brain Research*, **365**, 249-258.
- Divac, I., Markowitsch, H. J. & Pritzel, M. 1978 Behavioral and anatomical consequences of small intra-striatal injections of kainic acid in the rat. *Brain Research*, **151**, 523-532.
- Döbrössy, M. D., Svendsen, C. N. & Dunnet, S. B. 1995 The effects of bilateral striatal lesions on the acquisition of an operant test of short term memory. *NeuroReport*, **6**, 2049-2053.
- Döbrössy, M. D., Svendsen, C. N. & Dunnet, S. B. 1996 Bilateral striatal lesions impair retention of an operant test of short-term memory. *Brain Research Bulletin*, **41**, 159-165.
- Dunnett, S. B. & Iversen, S. D. 1981 Learning impairments following selective kainic acid-induced lesions within the neostriatum of rats. *Behavioural Brain Research*, **2**, 198-209.
- Emerich, D. F., Cahill, D. W. & Sanberg, P. R. 1994 Excitotoxic lesions of the neostriatum as an animal model of Huntington's disease. In Woodruff, M. L. and Nonneman, A. J. (Eds.) *Toxin-Induced Models of Neurological Disorders*, Plenum Press. Pp. 213-257.
- Furtado, J. C. S. & Mazurek, M. F. 1996 Behavioral characterization of quinolinate-induced lesions of the medial striatum: relevance for Huntington's disease. *Experimental Neurology*, **138**, 158-168.
- Girotti, F., Olivia, D., Fetoni, V., Testa, D., Soliveri, P., Giovannini, P., Geminiani, G. & Caraceni, T. 1991 Course of motor and cognitive impairment in Huntington's chorea. *The Basal Ganglia III*, Plenum Press, Pp. 697-701.
- Gross, C. G., Chorover, S. L. & Cohen, S. M. 1965 Caudate, cortical, hippocampal and dorsal thalamic lesions in rats: alternation and Hebb-Williams maze performance. *Neuropsychologia*, **3**, 53-68.
- Hannon, R. & Bader, A. 1974 A comparison of frontal pole, anterior median and caudate nucleus lesions in rat. *Physiology and Behavior*, **13**, 513-521.
- Heimer, L., Zahm, D. S. & Alheid, G. F. 1995 Basal ganglia. In Paxinos, G. (Ed.) *The Rat Nervous System*, Academic Press. Pp. 579-628.
- Honig, W. K. 1978 Studies of working memory in the pigeon. In Hulse, S. H., Flower, H. & Honig, W. K. (Eds.) *Cognitive Aspects of Animal Behavior*, Lawrence Erlbaum Associates. Pp. 213-248.
- Huntington, G. 1973 On chorea. *Advances in Neurology*, **1**, 33-39.
- 一谷幸男 1995 線条体カイニン酸投与ラットの行動特性(1): オープンフィールド活動性. 生理心理学と精神生理学, **14**, 113.
- 一谷幸男・高濱祥子 1995 線条体カイニン酸投与ラットの行動特性(2): 放射状迷路学習. 動物心理学研究, **45**, 106.
- Isacson, O., Dunnett, S. B. & Björklund, A. 1986 Graft-induced behavioral recovery in an animal model of Huntington's disease. *Proceeding of the National Academy of Sciences of the United States of America*, **83**, 2728-2732.
- Jarrard, L. E. 1980 Selective hippocampal lesions and behavior. *Physiological Psychology*, **8**, 198-206.
- Josiassen, R. C., Curry, L. M. & Mancall, E. L. 1983 Development of neuropsychological deficits in Huntington's disease. *Archives of Neurology*, **40**, 791-796.
- Kirkby, R. J. & Kimble, D. P. 1968 Avoidance and escape behavior following striatal lesions in the rat. *Experimental Neurology*, **20**, 215-227.
- Knowlton, B. J., Squire, L. R., Paulsen, J. S., Swerdlow, N. R., Swenson, M. & Butters, N. 1996 Dissociations within nondeclarative memory in Huntington's Disease. *Neuropsychology*, **10**,

538-548.

- Lawrence, A. D., Sahakian, B. J., Hodges, J. R., Rosser, A. E., Lange, K. W. & Robbins, T. W. 1996 Executive and mnemonic functions in early Huntington's disease. *Brain*, **119**, 1633-1645.
- Martone, M., Butters, N., Payne, M., Becker, J. T. & Sax, D. S. 1984 Dissociations between skill learning and verbal recognition in amnesia and dementia. *Archives of Neurology*, **41**, 965-970.
- Mason, S. T. & Fibiger, H. C. 1978 Kainic acid lesions of the striatum: behavioural sequelae similar to Huntington's chorea. *Brain Research*, **155**, 313-329.
- Mason, S. T., Sanberg, P. R. & Fibiger, H. C. 1977 Kainic acid lesions of the striatum dissociate amphetamine and apomorphine stereotypy: similarities to Huntington's chorea. *Science*, **201**, 352-355.
- Masuda, Y. & Iwasaki, T. 1984 Effects of caudate lesions on radial arm maze behavior in rats. *Japanese Psychological Research*, **26**, 42-49.
- McDonald, R. J. & White, N. M. 1993 A triple dissociation of memory systems: hippocampus, amygdala, and dorsal striatum. *Behavioral Neuroscience*, **107**, 3-22.
- McDonald, R. J. & White, N. M. 1994 Parallel information processing in the water maze: evidence for independent memory systems involving dorsal striatum and hippocampus. *Behavioral and Neural Biology*, **61**, 260-270.
- McDonald, R. J. & White, N. M. 1995 Hippocampal and nonhippocampal contributions to place learning in rats. *Behavioral Neuroscience*, **109**, 579-593.
- McGeer, E. G. & McGeer, P. L. 1976 Duplication of biochemical changes of Huntington's chorea by intrastriatal injections of glutamic and kainic acids. *Nature*, **263**, 517-518.
- Mikulas, W. L. 1966 Effects of lights at the choice point on spatial alternation and position learning by normal rats and rats with bilateral lesions of the caudate nucleus. *Psychonomic Science*, **5**, 275-276.
- Mohr, E., Brouwers, P., Claus, J. J., Mann, U. M., Fedio, P. & Chase, T. N. 1991 Visuospatial cognition in Huntington's disease. *Movement Disorder*, **6**, 127-132.
- Morris, R. G. M., Garrud, P., Rawlins, J. N. P. & O'Keefe, J. 1982 Place navigation impaired in rat with hippocampal lesions. *Nature*, **297**, 681-683.
- Naudon, L., Dourmap, N., Leroux-Nicollet, I. & Costentin, J. 1992 Kainic acid lesion of the striatum increases dopamine release but reduces 3-methoxytyramine level. *Brain Research*, **572**, 247-249.
- Öberg, R. G. E. & Divac, I. 1979 "Cognitive" functions of the neostriatum. In Divac, I. and Öberg, R. G. E. (Eds.) *The Neostriatum*, Pergamon Press. Pp. 291-314.
- Olton, D. S. & Papas, B. C. 1979 Spatial memory and hippocampal function. *Neuropsychologia*, **17**, 669-682.
- Olton, D. S. & Samuelson, R. J. 1976 Remembrance of places passed: spatial memory in rats. *Journal of Experimental Psychology: Animal Behavior Processes*, **2**, 97-116.
- Oscar-Berman, M. & Zola-Morgan, S. M. 1980a Comparative neuropsychology and Korsakoff's syndrome. I—spatial and visual reversal learning. *Neuropsychologia*, **18**, 499-512.
- Oscar-Berman, M. & Zola-Morgan, S. M. 1980b Comparative neuropsychology and Korsakoff's syndrome. II—two-choice visual discrimination learning. *Neuropsychologia*, **18**, 513-525.
- Oscar-Berman, M., Zola-Morgan, S. M., Öberg, R. G. E. & Bonner, R. T. 1982 Comparative neuropsychology and Korsakoff's syndrome. III—delayed response, delayed alternation and DRL performance. *Neuropsychologia*, **20**, 187-202.
- Packard, M. G., Hirsh, R. & White, N. M. 1989 Differential effects of fornix and caudate nucleus lesion on two radial maze tasks: evidence for multiple memory systems. *Journal of Neuroscience*, **9**, 1465-1472.
- Packard, M. G. & McGough, J. L. 1992 Double dissociation of fornix and caudate nucleus lesion on acquisition of two water maze tasks: further evidence for multiple memory systems. *Behavioral Neuroscience*, **106**, 439-446.
- Pisa, M. & Cyr, J. 1990 Regionally selective roles of the rat's striatum in modality-specific discrimination learning and forelimb reaching. *Behavioural Brain Research*, **37**, 281-292.
- Pisa, M., Sanberg, P. R. & Fibiger, H. C. 1980 Locomotor activity, exploration and spatial alternation learning in rats with striatal injections of kainic acid. *Physiology & Behavior*, **24**, 11-19.

- Pisa, M., Sanberg, P. R. & Fibiger, H. C. 1981 Striatal injections of kainic acid selectively impair serial memory performance in the rat. *Experimental Neurology*, **74**, 633-653.
- Popoli, P., Pézola, A., Domenici, M. R., Sagratella, S., Diana, G., Caporali, M. G., Bronzetti, E., Vega, J. & de Carolis, A. S. 1994 Behavioral and electrophysiological correlates of the quinolinic acid rat model of Huntington's disease in rats. *Brain Research Bulletin*, **35**, 329-335.
- Reading, P. J., Dunnett, S. B. & Robbins, T. W. 1991 Dissociable roles of the ventral, medial and lateral striatum on the acquisition and performance of a complex visual stimulus-response habit. *Behavioural Brain Research*, **45**, 147-161.
- Sagratella, S., de Carolis, A. S., Diana, G., Domenici, M. R. & Popoli, P. 1994 Selective reduction of hippocampal dentate frequency-potential in striatally lesioned rats with impaired place learning. *Brain Research*, **660**, 66-72.
- Sanberg, P. R., Lehmann, J. & Fibiger, H. C. 1978 Impaired learning and memory after kainic acid lesions of the striatum: a behavioral model of Huntington's disease. *Brain Research*, **149**, 546-551.
- Sanberg, P. R., Pisa, M. & Fibiger, H. C. 1981 Kainic acid injections in the striatum alter the cataleptic and locomotor effects of drugs influencing dopaminergic and cholinergic systems. *European Journal of Pharmacology*, **74**, 347-357.
- Schwartzbaum, J. S. & Donovick, P. J. 1968 Discrimination reversal and spatial alternation associated with septal and caudate dysfunction in rats. *Journal of Comparative and Physiological Psychology*, **65**, 83-92.
- Shear, D. A., Dong, J., Haik-Creguer, K. L., Bazzett, T. J., Albin, R. L. & Dunbar, G. R. 1998 Chronic administration of quinolinic acid in the rat striatum causes spatial learning deficits in a radial arm water maze task. *Experimental Neurology*, **150**, 305-311.
- Smoledrs, I., de Klippel, N., Sarre, S., Ebinger, G. & Michotte, Y. 1995 Tonic GABA-ergic modulation of striatal dopamine release studied by in vivo microdialysis in the freely moving rat. *European Journal of Pharmacology*, **284**, 83-91.
- 高濱祥子・一谷幸男 1996 線条体カイニン酸投与ラットの行動特性(3):放射状迷路における作業記憶と参照記憶. *動物心理学研究*, **46**, 103.
- 高濱祥子・一谷幸男 1997a 線条体カイニン酸投与ラットの行動特性(4):モリス型水迷路学習. *動物心理学研究*, **47**, 185.
- 高濱祥子・一谷幸男 1997b 線条体カイニン酸投与ラットの行動特性(6):縦横縞弁別学習. *生理心理学と精神生理学*, **15**, 88.
- 高濱祥子・一谷幸男 1998a 線条体カイニン酸投与ラットの行動特性(8):放射状迷路学習障害に及ぼす GABA 受容体刺激薬の効果. *動物心理学研究*, **48**, 82.
- 高濱祥子・一谷幸男 1998b 線条体カイニン酸投与ラットの行動特性(9):味覚嫌悪条件づけ. *生理心理学と精神生理学*, **16**, 101.
- Takahama, S. & Ichitani, Y. 1998c Radial maze learning deficits in striatal kainic acid-lesioned rats and effects of GABA receptor agonists. *Neuroscience Research Supplement*, **22**, s259.
- Vécsei, L. & Beal, M. F. 1991 Comparative behavioral and neurochemical studies with striatal kainic acid- or quinolinic acid-lesioned rats. *Pharmacology Biochemistry & Behavior*, **39**, 473-478.
- Whishaw, I. Q., Mittleman, G., Bunch, S. T. & Dunnett, S. B. 1987 Impairments in the acquisition, retention and selection of spatial navigation strategies after medial caudate-putamen lesions in rats. *Behavioural Brain Research*, **24**, 125-138.
- Winocur, G. 1974 Functional dissociation within the caudate nucleus of rats. *Journal of Comparative and Physiological Psychology*, **86**, 432-439.