

## ラットの嗅内皮質の学習・記憶機能に関する研究の動向

筑波大学大学院(博)心理学研究科 佐々木 康成

筑波大学心理学系 岩崎 庸男

Functional roles of the entorhinal cortex on learning and memory in rats: A review

Yasunari Sasaki and Tsuneo Iwasaki (*Institute of Psychology, University of Tsukuba, Tsukuba 305-8572, Japan*)

Present review gives an outline of the recent neuroanatomical, physiological, and behavioral findings on the entorhinal cortex in rats. While it has long been thought that the hippocampus plays an important role in learning and memory, recent studies suggest that the entorhinal cortex contributes to memory processes, especially recognition or working memory. In fact, it has been found that animals with the entorhinal cortex lesions show more severe deficits of performance on the delayed alternation, the delayed non-matching-to-sample task, the radial-arm-maze task, and Morris water maze task. The neuroanatomical findings have revealed that the entorhinal cortex has the projections to and from the widespread parts of the neocortex and is a critical region of the hippocampal intrinsic circuit. Furthermore, it has been reported that the damage to the entorhinal cortex causes secondarily various neuronal alteration of the hippocampus. These neuroanatomical and neuropathological findings suggest that the entorhinal cortex is closely related with the hippocampus, thus, it is essential for examination of the functional roles of the entorhinal cortex on learning and memory to take account for the entorhinal-hippocampal neural interaction.

**Key words:** entorhinal cortex, hippocampal formation, learning, memory, rats, review.

嗅内皮質は、内側側頭葉に位置する海馬体の一部であり、大脳辺縁系に属する系統発生的に比較的古い海馬の周辺皮質として知られている。嗅内皮質に関する研究は、海馬を中心とした海馬体の構造や機能に関する研究とともに進んできた。しかしながら、海馬については形態学的にも機能的にも膨大な数の研究が蓄積されてきているにもかかわらず、嗅内皮質については海馬ほどには知られてこなかった。このような背景には、(1)嗅内皮質が海馬と密接な神経連絡をもつことから、海馬とほとんど同様の機能をもっていると考えられてきたこと、(2)損傷実験における嗅内皮質の破壊にはほとんどの場合他の海馬体の一部に損傷が及んでしまうことから、嗅内皮質の行動的な役割を明確に記述できなかった

こと、(3)嗅内皮質は他の皮質領域からの海馬への入力を単に中継しているにすぎないと考えられてきたこと、などがあげられる。

ところが、最近になって興味深い視点が嗅内皮質に集められるようになった。Scoville & Milner (1957)は、難治性のもんかん性発作の治療のため両側性に内側側頭葉の切除手術を受けた患者 H.M. について検討し、海馬の切除によって著しい記憶障害が生じることを明らかにした。しかしながら、H.M. に施された内側側頭葉の除去には、海馬だけでなく嗅内皮質や海馬台といった海馬周辺皮質にも損傷が及んでいる可能性が示唆された。その後、多くの臨床例から導かれた仮説を検討するため動物を用いた実験心理学的研究が行われるようになり、学習や記

憶における海馬周辺皮質の役割は海馬と同等かもしくはそれ以上に重要であることが示されてきている。

本稿では、ラットを中心に海馬周辺皮質の中でも特に注目されている嗅内皮質について、その形態と神経連絡に関する神経解剖学的所見について概略し、最近の生理学的な知見にふれた後に、嗅内皮質の学習・記憶における役割について概説する。

## 1. 解剖学的基礎

### 1.1. 海馬体の一部としての嗅内皮質

海馬体という用語は広義の海馬(アンモン角と歯状回)という用語よりもさらに広い意味で用いられている。海馬体は、狭義の海馬(アンモン角: CA1-3領域)、歯状回、海馬台、前海馬台、傍海馬台、および嗅内皮質という細胞構築学的に区分された6つの領域からなるとされているが、それらの境界ははまだ確定的ではなく、実際に嗅内皮質には様々な下位構造があることが示されてきている(たとえば、Insausti, Herrero, & Witter, 1997)。現在最も多用されているのは、嗅内皮質を外側嗅内野と内側嗅内野に区分する方法である。海馬体内での神経投射には、皮質に一般的にみられるような双方向性の神経連絡があるのではなく、嗅内皮質に始まる一方方向性の神経連絡があるのが大きな特徴である(Amaral & Witter, 1989, 1995; Witter, 1993)。この点からすると、機能的に海馬体と密接な関係のある嗅周皮質は、嗅内皮質と双方向性に連絡しているため、海馬体に含まれないのがふつうである。また、嗅内皮質、前海馬台、および傍海馬台をあわせて後部海馬皮質(retrohippocampal cortex)と呼ぶことがあり、allocorticalな他の海馬体とともに海馬領域(hippocampal region)を構成している。

### 1.2. 層構造

嗅内皮質は他の新皮質と同様に、頭蓋に最も近い第I層から最も深い第VI層にいたる6層構造をもつ。第V層はさらに第VaおよびVb層という下位構造に分けることがある。このうち第II, III, V, およびVI層にはそれぞれ細胞体が豊富に存在し、一方第IおよびIV層にはほとんど細胞体がない。

第I層は分子層であり、神経線維が豊富に存在する。この層にはGABA(γアミノ酪酸)作動性のニューロンがあり、歯状回に投射する第II層の細胞の樹状突起に終末している(Germroth, Schwerdtfeger, & Buhl, 1989; Witter, Groenewegen, Lopes da Silva, & Lohman, 1989)。第II層には主に中程度から大きな星状細胞があり、それらが塊となって層を形成し

ている。外側部では第II層は細胞体のない狭い隙間によって二層に分かれている。第II層の細胞の軸索は第III層に側枝による神経支配をしているが、より深い層で側枝を出しているものは比較的少ない(Köhler, 1985, 1986; Lingenhöhl & Finch, 1991)。第III層は様々な形と大きさの細胞体からなり、heterogeneousな様相を示している。最も多く存在するのは錐体細胞である。第IV層はlamina dissecansと呼ばれており、尾側部において特徴的によくみられる。第V層はそれほど密ではないものの中程度から大きな錐体細胞が存在する。これらの細胞の軸索は第VおよびVI層だけでなく第II層にまで側枝を出しており、尾側部ではコラム構造をなしている。第VI層は形と大きさの異なる細胞体があり、尾側部ではコラム状をなしているのが特徴的である。

すべての層に存在する小さな細胞の多くは介在神経であり、そのほとんどはGABA作動性である(Swanson, Köhler, & Björklund, 1987)。

### 1.3. 神経投射

第II層から貫通路を通して歯状回分子層へ投射することは古くから知られているが、海馬CA2, CA3領域および海馬台にも側枝を出していることが最近報告された(Lingenhöhl & Finch, 1991; Tamamaki & Nojyo, 1993)。第III層からは貫通路を通してCA1および海馬台へ投射している(Steward & Scoville, 1976)。歯状回およびCA3領域から嗅内皮質への投射はないが、CA1は嗅内皮質の第V層へ主に投射し、嗅内皮質の内側部に強く入力している。海馬台もまた深い層に投射し、第III層にも投射している。前海馬台および傍海馬台へは第V層から主に出力しているが強くはない。一方で前海馬台は第III層に傍海馬台は第II層にそれぞれ強く入力している。

皮質領域からの入力には、第I~III層に入るものと第IV~VI層に入るものに大別される。浅い層に入力するのは嗅球、前嗅核、あるいは梨状皮質といった嗅覚系の領域からのもので(Haberly & Price, 1978; Kosel, Van Hoesen, & West, 1981)、内側嗅内野の尾側を除く広い範囲に終末している。浅い層へのもう一つの有力な入力は嗅周皮質からのものであると考えられるが、ラットではまだ詳しくはわかっていない。深い層へは無顆粒の島皮質からの入力があり(Deacon, Eichenbaum, Rosenberg, & Eckmann, 1983; Markowitsch & Guldin, 1983)、また内側前頭前野からは吻側部に(Beckstead, 1978, 1979; Sesack, Deutch, Roth, & Bunney, 1989; Takagishi & Chiba, 1991; White, Tan, & Finch,

1990), 後部脳梁膨大皮質からは尾側部に(Wyss & Van Groen, 1992)それぞれ終末している。

皮質への出力には, 広範囲にわたる辺縁皮質, 傍辺縁皮質, および嗅覚領域の皮質がある(Lopes da Silva, Witter, Boeijinga, & Lohman, 1990). 第II, III, およびVb層からは辺縁下皮質, 腹側外側縦条, および嗅周皮質に投射しており, 第Va層からは前辺縁皮質, 眼窩前皮質, および無顆粒の島皮質にもやや弱い投射があり, また後部脳梁膨大皮質にも弱い投射がある(Insausti et al., 1997; Wyss & Van Groen, 1992). Swanson & Köhler(1986)は嗅内皮質の投射が皮質の広範囲に及んでいることを示唆したが, Insausti et al.(1997)は背外側部の深い層のみがこの広範囲の皮質への投射をもつという報告(Condé, Maire-Lepoivre, Audinat, & Crépel, 1995; Sarter & Markowitsch, 1985)を支持しており, 実際彼らは背外側部が後頭皮質, 側頭皮質, 頭頂皮質, 前頭皮質, および帯状回皮質に投射していることを確認している。しかしながら, これらの細胞体が嗅周皮質に属している可能性も残っており, 広範囲の皮質へ投射するのが嗅内皮質と嗅周皮質のどちらであるのかについては明確にはわかっていない。しかしながら Insausti et al.(1997)は, 最内側部を除いて嗅内皮質のほとんどの領域から嗅周皮質へ非常に強く投射していることを報告している。

皮質下領域からの入力でもっとも強いものは, 中隔からの投射であり(Alonso & Köhler, 1984; Beckstead, 1978; Milner & Amaral, 1984; Saper, 1985; Swanson, 1978), 対角帯の水平翼核はもっとも外側に, また垂直翼核と内側中隔はより内側にそれぞれ投射している(Alonso & Köhler, 1984; Beckstead, 1978; Gage, Björklund, & Stenevi, 1984; Milner & Amaral, 1984; Saper, 1985; Swanson, 1978)。これら中隔からの入力はおもに lamina dissecans に密であり, 第II層には疎である。また, 視床からは結合核と中心核からの入力があるが, 視床前部と背内側核からはない(Beckstead, 1978; Segal, 1977; Wyss, Swanson, & Cowan, 1979)。Wouterlood(1991)によれば, 結合核からの投射は第IおよびIII層に密であり, 第II層に疎である。さらに, 扁桃体複合体, 視床下部, あるいは脳幹からの入力がある。

皮質下領域への出力は, 海馬体と同様に中隔領域への投射があり(Alonso & Köhler, 1984; Swanson & Cowan, 1977), 主に外側中隔で終末している。また, 扁桃体(Ottersen, 1982; Veening, 1978)や線条体の腹側部, 特に側坐核および嗅結節の近位部(Phillipson & Griffiths, 1985; Wyss, 1981)への投射はみられるが, 視床や脳幹への投射は報告されて

いない(Herkenham, 1978; Wyss, 1981)。

## 2. 生理学的知見

解剖学的に知られている嗅内皮質の非常に広範な神経連絡の中で, 最も注目されてきたのは, 第II層の星状細胞から貫通路を經由して歯状回の分子層に終末し, 顆粒細胞層から苔状線維を介してCA3領域に投射し, さらにその錐体細胞からCA1領域にSchafferの側枝により入力するという海馬体独自の系であり, 海馬の機能に深く関与していると考えられてきた。最近の生理学的な手法を用いた研究においても, 嗅内皮質と海馬との神経連絡における神経活動のダイナミクスは重要なターゲットとされている。

Iijima, Witter, Ichikawa, Tominaga, Kajiwara, & Matsumoto(1996)は, 海馬と嗅内皮質を含む水平切片を電位感受性のある色素で染色し, 外側嗅内皮質の第II層を刺激したときに生じる神経活動を実時間で視覚化することに成功した。その結果, 第II層から始まった神経活動は時間とともに深い層から海馬へと順に興奮が伝わり, 嗅内皮質内で少なくとも2回の反響を内側から外側へ起こしてから再び海馬を賦活させ, 同時に嗅内皮質でも1度反響が生じ, 500ミリ秒後に終止した。これらのことから, 嗅内皮質には閉鎖的な回路が存在することによって情報を保持し, また貫通路によって海馬へ伝わる情報の流れを選択的に制御して嗅内皮質の神経活動を統合していることが考えられる。こうした光学的計測の手法を用いた神経活動の記録はNakagami, Saito, & Matsuki(1996)によっても報告されており, 今後非常に期待のできる手法であるが, in vivoでの事態ではまだ困難がともなうと思われる。

Iijima et al.(1996)が示した結果は, 抑制性神経伝達物質であるGABAの拮抗薬として知られるbicucullineの溶液下での記録であった。これは, 嗅内皮質—海馬系は非常に抑制の強い領域であるため, GABA系を抑制しないと賦活が生じにくいためである。Iijima et al.(1996)は通常の溶液中で1Hzの周波数で同様の刺激を行ったところ, 最初の刺激では歯状回に興奮は生じなかったが, 数回の刺激後には内側嗅内皮質と歯状回に興奮が伝わった。これは嗅内皮質—海馬系が刺激の時間的加重が増加するに従って賦活することを示すものである。Jones(1993)は, 嗅内皮質への求心線維を低頻度で刺激したときには, 貫通路—歯状回は抑制され, 他方CA1およびCA3への直接的な投射が優位に賦活するが, 高頻度刺激のときには浅い層の抑制が興奮性に変化し, 嗅内皮質—海馬系は大きく賦活するとして

いる。これらのことは、嗅内皮質が新皮質からの入力の強さに依存して海馬の神経活動を制御していることを強く示唆するものである。

海馬との関連において注目されるのは「場所細胞」に関するものである。「場所細胞」は O'keefe & Dostrovsky (1971) によって初めて報告された CA1 および CA3 の錐体細胞である。ある空間における特定の場所でのみその発火頻度が高まることから名付けられたもので、後に O'keefe & Nadel (1978) によって海馬の認知地図仮説を提唱させる引き金となった。この「場所細胞」が嗅内皮質においてもみられることを Quirk, Muller, Kubie, & Ranck, Jr. (1992) は報告した。直径 76cm, 高さ 51cm の灰色の円筒にラットを入れ、16分間にわたって内側嗅内皮質の第 II 層の細胞を記録したところ、ラットがある場所に定位するときに特異的に反応する細胞が見つかった。その細胞の発火パターンは、円筒の中にある視覚刺激が取り除かれるだけでは変化しなかった。しかし、刺激を円筒に沿って回転させると発火パターンもその回転に対応して変化した。また、装置の形を円筒から同じ面積の正方形に変化させると、海馬の場所細胞はまったく別の発火パターンになるのに対し、嗅内皮質の細胞はほとんど変化せず、むしろトポグラフィカルな発火パターンを示した。これらのことから、嗅内皮質の「場所細胞」は海馬の細胞とは対照的に、異なった環境を区別してはいないものの、明らかにある空間において場所特異的な反応をしていることが示唆できる。また、「場所細胞」が嗅内皮質の第 II 層に存在するということは、場所の情報が解剖学的にも海馬に先行して嗅内皮質で処理されていることを示唆するものである。Quirk et al. (1992) は嗅内皮質の場所細胞が感覚的な拘束を受けやすいと結論づけているが、感覚刺激の特性と場所細胞の反応との関係についてさらに検討が必要であろうと思われる。

### 3. 学習・記憶過程への関与

嗅内皮質の行動的役割に関する初期の研究は、海馬の研究と同様に、損傷によるオープンフィールドでの移動活動量の増加 (Fass, 1983; Fass & Ramirez, 1984; Lasher & Steward, 1981; Steward, Loesche, & Horton, 1977), 反応抑制の障害 (Gray, 1982), 交替反応の障害 (Loesche & Steward, 1977; Ramirez, Labbe, & Stein, 1988; Reeves & Smith, 1987; Scheff & Cotman, 1977), あるいは DRL 反応の障害 (Ramirez, Martin, McQuilkin, MacDonald, Valbuena, & O'Connell, 1995) などを報告してきた。しかしながら近年、嗅内皮質が学習や記憶過程において重要

な役割を果たしていることが示されてきている。本節では損傷研究を中心に嗅内皮質の学習・記憶過程における役割について概説する。

#### 3.1. 回避学習課題

Ueki, Miwa, & Miyoshi (1994) は、受動的回避学習と能動的回避学習の習得と保持に及ぼす嗅内皮質損傷の影響について調べた。興奮性アミノ酸の一種であるイボテン酸 (ibotenic acid) を嗅内皮質に投与してこれら二つの課題をラットに行わせたところ、回避反応の習得は重篤に障害されたが、課題を習得してから損傷を行って約 3 週間後にテストしたところ、回避反応の保持には全く影響がなかった。これらの結果は、嗅内皮質が受動的あるいは能動的回避反応の習得過程に関与していることを示すものである。

受動的回避課題を用いて記憶過程における嗅内皮質の役割について系統的に調べた研究がある。Jerusalinsky, Ferreira, Walz, Da Silva, Bianchin, Ruschel, Zanatta, Medina, & Izquierdo (1992) は、受動的回避訓練後 0, 90, 180, 360 分に NMDA 受容体拮抗薬である AP5 または AMPA 受容体拮抗薬である CNQX をラットの嗅内皮質に微量投与し、訓練から 24 時間後に保持テストを行った。その結果、訓練後 90 分または 180 分に AP5 を投与したときにのみ保持テストの反応潜時を減少させた。また Jerusalinsky, Quillfeldt, Walz, Da Silva, Bueno e Silva, Bianchin, Schmitz, Zanatta, Ruschel, Paczko, Medina, & Izquierdo (1994) は訓練後 100 分に GABA<sub>A</sub> 受容体作動薬である muscimol を嗅内皮質に投与した結果、24 時間後の保持テストでの反応潜時を減少させた。彼らは、嗅内皮質が訓練後の記憶過程の中でより後期にその役割をもっていると考えているが、Ueki et al. (1994) の結果とも合わせると、むしろ作業記憶的な過程に関わっていると考えた方がよいのかもしれない。

#### 3.2. 水迷路課題

Morris 型水迷路 (Morris, 1981) には、円形のプールに水を満たし、その中に動物が水から逃避できるためのプラットフォームが備えてある。動物はいくつかのスタート位置から出発し、迷路外にある様々な空間の手がかりをもとに、プール内の一定のプラットフォームに逃避しなければならない。したがって、次節で述べる放射状迷路とともに、空間的な学習や記憶について検討する際に多用される装置である。

この Morris 型水迷路課題においても嗅内皮質損

傷ラットは障害を示すことが報告されている(たとえば, Glasier, Sutton, & Stein, 1995; Hagan, Verheijck, Spigt, & Ruigt, 1992; Nagahara, Otto, & Gallagher, 1995; Schenk & Morris, 1985; Skelton & McNamara, 1992). しかしながら, 損傷方法の如何にかかわらず, その障害は軽度なものから重篤なものまで様々であり, 結果は一致していない. Schenk & Morris(1985)によれば, 海馬台への損傷があるときにより重篤な障害がみられるようである.

Morris 型水迷路課題では, ふつう手術を行ってから課題を習得させるため, 空間的な記憶というよりもむしろ学習の習得過程における探索行動や動機づけなどの要因などが混在してくる可能性がある. さらに, この課題には様々な変法があるため(古川, 1992), 課題の手続きの評価を適切に行わなければ損傷の影響を正確に記述することはできない. 嗅内皮質損傷が海馬損傷ほどには水迷路課題遂行に一貫した影響を及ぼさないのは, 海馬損傷は場所そのものの知覚を障害するために場所学習ができない可能性があるが, 嗅内皮質損傷は課題の習得過程を阻害するため, 課題の手続きの違いにより行動的影響が異なってくるのではないだろうか.

### 3.3. 放射状迷路課題

Olton & Samuelson(1976)によって考案された放射状迷路課題は, 空間的な学習や記憶に関する研究において現在最も有用とされている.

Jarrard, Okaichi, Steward, & Goldschmidt(1984)は, 嗅内皮質, 歯状回, 海馬采一脳弓, 乳頭体, および偽損傷の各群のラットについて, 8方向放射状迷路を用いて場所課題と手がかり課題を行った. 場所課題では, 8本のアームのうち特定の4本に報酬を置き, 手がかり課題では, アームに様々な触覚刺激を与えて特定の4本の触覚刺激に対して報酬を置いた. この課題では1試行内でのみ有効な作業記憶と試行間にわたって有効な参照記憶とを分離できる. すなわち, 試行内で一度進入したアームの記憶が作業記憶, 特定の4本のアームの場所または触覚刺激に報酬があるという記憶が参照記憶である. 嗅内皮質と海馬采一脳弓損傷群は両方の課題で作業記憶が重篤に障害されたが, 参照記憶は場所課題でのみ障害された. こうした標準的な手続きにおける作業記憶の障害は, 内側嗅内皮質にNMDA受容体の作動薬(興奮性アミノ酸の一種)であるキノリン酸(quinolinic acid)を投与して損傷したときにも報告されている(Hölscher & Schmidt, 1994).

放射状迷路を利用して空間的な再認記憶について検討した研究もいくつか報告されている. Hunt,

Kesner, & Evans(1994)は8本のアームのうち1本に報酬を置いてラットに強制的に取らせ(見本走行), 遅延の後に見本走行でのアームに試行毎にランダムに報酬を置いて8本のアームすべてのドアを開けてラットに選択させた(選択走行). その結果, 嗅内皮質損傷群は皮質損傷群に比べ有意に誤選択が多かった. さらに興味深いことに, 試行を通して常に同じアームに報酬を置いて行くと, 海馬損傷群は回復したが嗅内皮質損傷群は障害され続けた. これは嗅内皮質と海馬の機能が分離していることを示唆しており, Jarrard(1993)も嗅内皮質損傷動物と海馬損傷動物では異なった行動を示すことを支持している.

Hunt et al.(1994)の課題は遅延見本合わせの手続きの変法とみなすことができるが, 遅延非見本合わせ課題での再認記憶の障害も報告されている. 佐々木(1996)と佐々木・岩崎(1997)は8方向放射状迷路において場所遅延非見本合わせ課題を行った. この課題は1試行が見本走行と選択走行からなり, 見本走行では1本のアームのみを提示し, 遅延に続く選択走行では見本走行のアームと他の7本のうち1本のアームとをそれぞれ同時に提示した. このとき見本走行で提示されたアームには報酬がないため, 動物は見本走行のアームとは別のアームを選択しなければならない. 日内で同じアームを用いなかったため, 試行間の干渉はほとんど生じないと考えられる. これらの手続きを試行間隔15~20分で1日4試行で嗅内皮質損傷ラットに行った結果, 遅延依存性に場所の作業記憶が障害された. 以上のように, 放射状迷路を用いた空間的な学習課題においては, 嗅内皮質は作業記憶に大きく関与していることが示唆される.

### 3.4. 遅延(非)見本合わせ課題

Mumby, Pinel, & Wood(1990)は物体を弁別刺激とした遅延非見本合わせ課題を考案した. この課題では, ある物体を見本刺激として提示し, 遅延の後に見本刺激と新奇な刺激の二つを提示するが, このときには新奇な刺激で報酬が得られる. 刺激となる物体は同じものがないため, 刺激間で干渉が生じにくく, したがって物体の作業記憶はさほど阻害されない. これは前節で述べた放射状迷路を用いた佐々木(1996)の課題と同様である. Mumby & Pinel(1994)はこの課題を用いて嗅内皮質を含む嗅皮質損傷の影響について調べた. その結果, 実験群は4秒よりも長い遅延で統制群に比べ有意な正反応率の低下を示した. しかしながら, 海馬や扁桃体を損傷したラットは軽度な障害にとどまり(Mumby, Wood,

& Pinel, 1992), また Rothblat & Kromer (1991) の報告も海馬損傷では物体の再認記憶に障害は起こらないとしている。これらのことは物体の作業記憶には嗅内皮質が関与していることを示唆するものである。

Otto & Eichenbaum (1992) は臭いを手がかりとした遅延非見本合わせ課題において、嗅内皮質損傷ラットが遅延依存性の作業記憶障害を示すことを報告している。しかしながら、海馬采—脳弓損傷では全く障害がみられなかった。このことは、嗅内皮質が嗅球や梨状皮質といった嗅覚に関与している部位からの神経投射を受けているという解剖学的な知見ともあわせると、より感覚性の強い刺激、特に嗅覚刺激に対する再認記憶においては海馬よりもむしろ嗅内皮質の方が大きな役割をしていることを示すのは当然の結果かもしれない。

#### 4. 海馬との関連において

学習や記憶過程における機能的な役割に関して、嗅内皮質が海馬以上に注目を集めているのは、嗅内皮質損傷動物が学習課題において障害を示すという事実からだけではない。むしろ神経学的な知見の積み重ねによるところの方が大きいかもしれない。嗅内皮質を損傷するとそれとともなって海馬に様々な神経変性が生じることが報告されている(たとえば、Nitsch & Frotscher, 1993; Peterson, Lucidi-Phillipi, Eagle, & Gage, 1994; Ramirez, McQuilkin, Carrigan, MacDonald, & Kelley, 1996; Schousboe, Bachevalier, Braak, Heinemann, Nitsch, Schröder, & Wetmore, 1993; Ueki, Miwa, Oohara, & Miyoshi, 1996)。また、嗅内皮質は Alzheimer 病のごく初期から神経原線維の神経病理学的な変性が生じる部位であることも知られている(Braak & Braak, 1991)。これらのことは嗅内皮質の海馬に対する神経支配が顕著であることを示すものであり、したがって、嗅内皮質損傷の行動に及ぼす影響を検討する際には、従来から学習や記憶過程に関与しているとされてきた海馬の二次的な神経変性についても注意を払う必要があるだろう。

#### 5. まとめ

本稿では、嗅内皮質の神経解剖学的な基礎と最近の生理学的な知見を紹介し、嗅内皮質の学習および記憶過程における役割について概観した。嗅内皮質は非常に広範な領域からの神経投射を受け、海馬および新皮質を中心に広範な神経支配をしている。電気生理学的にもこうした神経連絡における神経活動の証拠は提出されてきている。また、嗅内皮質の損

傷は海馬内の神経変性をともなうことも知られている。そして、嗅内皮質は学習や記憶過程において海馬以上に重要であることも示されてきている。特に再認記憶には大きく関与しているようである。しかしながら、こうした行動学的な知見と神経科学的な知見とがいまだ解離しているようにみえるのも事実であろう。今後、嗅内皮質の機能に関する研究は嗅内皮質—海馬系を中心に進んでいくであろうが、行動学的な知見をむやみに蓄積するのではなく、神経学的基礎をふまえた視点をもって行動を展望することが重要である。

#### 引用文献

- Alonso, A., & Köhler, C. 1984 A study of the reciprocal connections between the septum and the entorhinal area using anterograde and retrograde axonal transport methods in the rat brain. *Journal of Comparative Neurology*, **225**, 327-343.
- Amaral, D.G., & Witter, M.P. 1989 The three-dimensional organization of the hippocampal formation: A review of anatomical data. *Neuroscience*, **31**, 571-591.
- Amaral, D.G., & Witter, M.P. 1995 Hippocampal formation. In G. Paxinos (Ed.), *The rat nervous system*. 2nd ed. Sydney, Academic Press. Pp. 443-493.
- Beckstead, R.M. 1978 Afferent connections of the entorhinal area in the rat as demonstrated by retrograde cell-labeling with horseradish peroxidase. *Brain Research*, **152**, 249-264.
- Beckstead, R.M. 1979 An autoradiographic examination of corticocortical and subcortical projections of the mediodorsal-projection (prefrontal) cortex in the rat. *Journal of Comparative Neurology*, **184**, 43-62.
- Braak, H., & Braak, E. 1991 Neuropathological staging of Alzheimer-related changes. *Acta Neuropathologica*, **82**, 239-259.
- Condé, F., Maire-Lepoivre, E., Audinat, E., & Crépel, F. 1995 Afferent connections of the medial frontal cortex of the rat. II. Cortical and subcortical afferents. *Journal of Comparative Neurology*, **352**, 567-593.
- 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.

- Fass, B. 1983 Temporal changes in open-field activity following progressive lesions of entorhinal cortex: Evidence for enhanced recovery. *Behavioral and Neural Biology*, **37**, 108-124.
- Fass, B., & Ramirez, J.J. 1984 Effects of ganglioside treatments on lesion-induced behavioral impairments and sprouting in the CNS. *Journal of Neuroscience Research* **12**, 445-458.
- 古川 聡 1992 モリス型水迷路を用いた学習と記憶の発達に関する研究の動向. 筑波大学心理学研究, **14**, 15-25.
- Gage, F.H., Björklund, A., & Stenevi, U. 1984 Cells of origin of the ventral cholinergic septohippocampal pathway undergoing compensatory collateral sprouting following fimbria-fornix transection. *Neuroscience Letters*, **44**, 211-216.
- 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.
- Glasier, M.M., Sutton, R.L., & Stein, D.G. 1995 Effects of unilateral entorhinal cortex lesion and ganglioside GM1 treatment on performance in a novel water maze task. *Neurobiology of Learning and Memory*, **64**, 203-214.
- Gray, J.A. 1982 Multiple book review of the neuropsychology of anxiety: An enquiry into the functions of the septo-hippocampal system. *Behavioral and Brain Sciences*, **5**, 469-534.
- Hagan, J.J., Verheijck, E.E., Spigt, M.H., & Ruigt, G.S.F. 1992 Behavioural and electrophysiological studies of entorhinal cortex lesions in the rat. *Physiology and Behavior*, **51**, 255-266.
- Haberly, L.B., & Price, J.L. 1978 Association and commissural fiber systems of the olfactory cortex in the rat. I. Systems originating in the piriform cortex and adjacent areas. *Journal of Comparative Neurology*, **178**, 711-740.
- Herkenham, M. 1978 The connections of the nucleus reuniens thalami: Evidence for a direct thalamo-hippocampal pathway in the rat. *Journal of Comparative Neurology*, **177**, 589-610.
- Hölscher, C., & Schmidt, W.J. 1994 Quinolinic acid lesion of the rat entorhinal cortex pars medialis produces selective amnesia in allocentric working memory (WM), but not in egocentric WM. *Behavioural Brain Research*, **63**, 187-194.
- 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.
- Iijima, T., Witter, M.P., Ichikawa, M., Tominaga, T., Kajiwara, R., & Matsumoto, G. 1996 Entorhinal-hippocampal interactions revealed by real-time imaging. *Science*, **272**, 1176-1179.
- Insausti, R., Herrero, M.T., & Witter, M.P. 1997 Entorhinal cortex of the rat: Cytoarchitectonic subdivisions and the origin and distribution of cortical efferents. *Hippocampus*, **7**, 146-183.
- Jarrard, L.E., Okaichi, H., Steward, O., & Goldschmidt, R.B. 1984 On the role of hippocampal connections in the performance of place and cue tasks: Comparisons with damage to hippocampus. *Behavioral Neuroscience*, **98**, 946-954.
- Jarrard, L.E. 1993 On the role of the hippocampus in learning and memory in the rat. *Behavioral and Neural Biology*, **60**, 9-26.
- Jerusalinsky, D., Ferreira, M.B.C., Walz, R., Da Silva, R.C., Bianchin, M., Ruschel, A.C., Zanatta, M.S., Medina, J.H., & Izquierdo, I. 1992 Amnesia by post-training infusion of glutamate receptor antagonists into the amygdala, hippocampus, and entorhinal cortex. *Behavioral and Neural Biology*, **58**, 76-80.
- Jerusalinsky, D., Quillfeldt, J.A., Walz, R., Da Silva, R.C., Bueno e Silva, M., Bianchin, M., Schmitz, P., Zanatta, M.S., Ruschel, A.C., Paczko, N., Medina, J.H., & Izquierdo, I. 1994 Effect of the infusion of the GABA-A receptor agonist, muscimol, on the role of the entorhinal cortex, amygdala, and hippocampus in memory processes. *Behavioral and Neural Biology*, **61**, 132-138.
- Jones, R.S.G. 1993 Entorhinal-hippocampal connections: A speculative view of their function. *Trends in Neuroscience*, **16**, 58-64.
- Kosel, K.C., Van Hoesen, G.W., & West, J.R. 1981 Olfactory bulb projections to the parahippocampal area of the rat. *Journal of Comparative Neurology*, **198**, 467-482.
- Köhler, C. 1985 Intrinsic projections of the retro-hippocampal region in the rat brain. I. The subicular complex. *Journal of Comparative Neurology*, **236**, 504-522.
- Köhler, C. 1986 Intrinsic connections of the retro-hippocampal region in the rat brain. II. The

- medial entorhinal area. *Journal of Comparative Neurology*, **246**, 149-169.
- Lasher, S.S., & Steward, O. 1981 The time course of changes in open field activity following bilateral entorhinal lesions in rats and cats. *Behavioral and Neural Biology*, **32**, 1-20.
- Lingenhöhl, K., & Finch, D.M. 1991 Morphological characterization of the rat entorhinal neurons in vivo: Soma-dendritic structure and axonal domains. *Experimental Brain Research*, **84**, 57-74.
- Loesche, J., & Steward, O. 1977 Behavioral correlates of denervation and reinnervation of the hippocampal formation in the rat: Recovery of alternation performance following unilateral entorhinal cortex lesions. *Brain Research Bulletin*, **2**, 31-39.
- Lopes da Silva, F.H., Witter, M.P., Boeijinga, P.H., & Lohman, A.H.M. 1990 Anatomic organization and physiology of the limbic cortex. *Physiological Reviews*, **70**, 453-511.
- Markowitsch, H.J., & Guldin, W.O. 1983 Heterotopic interhemispheric cortical connections in the rat. *Brain Research Bulletin*, **10**, 805-810.
- Milner, T.A., & Amaral, D.G. 1984 Evidence for a ventral septal projection to the hippocampal formation of the rat. *Experimental Brain Research*, **55**, 579-585.
- Morris, R.G.M. 1981 Spatial localization does not depend on the presence of local cues. *Learning and Motivation*, **12**, 239-260.
- Mumby, D.G., & Pinel, J.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 Non-recurring-items 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.
- 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.
- Nakagami, Y., Saito, H., & Matsuki, N. 1996 Optical recording of rat entorhino-hippocampal system in organotypic culture. *Neuroscience Letters*, **216**, 211-213.
- Nitsch, R., & Frotscher, M. 1993 Transneuronal changes in dendrites of GABAergic parvalbumin-containing neurons of the rat fascia dentata following entorhinal lesion. *Hippocampus*, **3**, 481-490.
- O'Keefe, J., & Dostrovsky, J. 1971 The hippocampus as spatial map. Preliminary evidence from unit activity in the freely-moving rat. *Brain Research*, **34**, 171-175.
- O'Keefe, J., & Nadel, L. 1978 The hippocampus as a cognitive map. Oxford, Clarendon Press.
- Olton, D.S., & Samuelson, R.J. 1976 Remembrance of places passed: Spatial memory in rats. *Journal of Experimental Psychology: Animal Behavior Processes*, **2**, 97-115.
- Ottersen, O.P. 1982 Connections of the amygdala of the rat. IV. Corticoamygdaloid and intraamygdaloid connections as studied with axonal transport of horseradish peroxidase. *Journal of Comparative Neurology*, **205**, 30-48.
- 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.
- Peterson, D.A., Lucidi-Phillipi, C.A., Eagle, K.L., & Gage, F.H. 1994 Perforant path damage results in progressive neuronal death and somal atrophy in layer II of entorhinal cortex and functional impairment with increasing postdamage age. *Journal of Neuroscience*, **14**, 6872-6885.
- Phillipson, O.T., & Griffiths, A.C. 1985 The topographic order of inputs to nucleus accumbens in the rat. *Neuroscience*, **16**, 275-296.
- Quirk, G.J., Muller, R.U., Kubie, J.L., & Ranck, Jr., J.B. 1992 The positional firing properties of medial entorhinal neurons: Description and comparison with hippocampal place cells. *Journal of Neuroscience*, **12**, 1945-1963.
- Ramirez, J.J., Labbe, R., & Stein, D.G. 1988 Recovery from perseverative behavior after entorhinal cortex lesions in rats. *Brain Research*, **459**, 153-156.
- Ramirez, J.J., Martin, C., McQuilkin, M.L., MacDonald, K.A., Valbuena, M., & O'Connell, J. M. 1995 Bilateral entorhinal cortex lesions im-



- pair DRL performance in rats. *Psychobiology*, **23**, 37-44.
- Ramirez, J.J., McQuilkin, M.L., Carrigan, T., MacDonald, K.A., & Kelley, M.S. 1996 Progressive entorhinal cortex lesions accelerate hippocampal sprouting and spare spatial memory in rats. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, **93**, 15512-15517.
- Reeves, T.M., & Smith, D.C. 1987 Reinnervation of the dentate gyrus and recovery of alternation behavior following entorhinal cortex lesions. *Behavioral Neuroscience*, **101**, 179-186.
- Rothblat, L.A., & Kromer, L.F. 1991 Object recognition memory in the rat: The role of the hippocampus. *Behavioural Brain Research*, **42**, 25-32.
- Saper, C.B. 1985 Organization of cerebral cortical afferent systems in the rat. II. Hypothalamocortical projections. *Journal of Comparative Neurology*, **237**, 21-46.
- Sarter, M., & Markowitsch, H.J. 1985 Convergence of intra- and interhemispheric cortical afferents: Lack of collateralization and evidence for a subrhinal cell group projecting heterotopically. *Journal of Comparative Neurology*, **236**, 283-296.
- 佐々木康成 1996 ラットの場所非見本合わせ反応における海馬入出力系の役割. 筑波大学心理学研究科修士論文.
- 佐々木康成・岩崎庸男 1997 放射状迷路におけるラットの場所非見本合わせ反応に及ぼす嗅内皮質損傷の影響. *動物心理学研究*, **47**, 198.
- Scheff, S.W., & Cotman, C.W. 1977 Recovery of spontaneous alternation following lesions of the entorhinal cortex in adult rats: Possible correlation to axon sprouting. *Behavioral Biology*, **21**, 286-293.
- 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.
- Schousboe, A., Bachevalier, J., Braak, H., Heinemann, U., Nitsch, R., Schröder, H., & Wetmore, C. 1993 Structural correlates and cellular mechanisms in entorhinal-hippocampal dysfunction. *Hippocampus*, **3**, 293-302.
- Scoville, W.B., & Milner, B. 1957 Loss of recent memory after bilateral hippocampal lesions. *Journal of Neurology, Neurosurgery, and Psychiatry*, **20**, 11-21.
- Segal, M. 1977 Afferents to the entorhinal cortex of the rat studied by the method of retrograde transport of horseradish peroxidase. *Experimental Neurology*, **57**, 750-765.
- Sesack, S.R., Deutch, A.Y., Roth, R.H., & Bunney, B.S. 1989 Topographical organization of the efferent projections of the medial prefrontal cortex in the rat: An anterograde tract-tracing study with *Phaseolus vulgaris* leucoagglutinin. *Journal of Comparative Neurology*, **290**, 213-242.
- Skelton, R.W., & McNamara, R.K. 1992 Bilateral knife cuts to the perforant path disrupt spatial learning in the Morris water maze. *Hippocampus*, **2**, 73-80.
- Steward, O., Loesche, J., & Horton, W.C. 1977 Behavioral correlates of denervation and reinnervation of the hippocampal formation of the rat: Open-field activity and cue utilization following bilateral entorhinal cortex lesions. *Brain Research Bulletin*, **2**, 41-48.
- Steward, O., & Scoville, S.A. 1976 Cells of origin of entorhinal cortical afferents to the hippocampus and fascia dentata of the rat. *Journal of Comparative Neurology*, **169**, 347-370.
- Swanson, L.W. 1978 The anatomical organization of septo-hippocampal projections. In *Functions of the septo-hippocampal system.*, Amsterdam. Elsevier-North Holland. Pp. 25-48.
- Swanson, L.W., Köhler, C., & Björklund, A. 1987 The limbic region. I: The septohippocampal system. In A. Björklund, T. Hökfelt, & L.W. Swanson (Eds), *Handbook of chemical neuroanatomy*. Vol. 5: *Integrated systems of the CNS. Part 1*. Amsterdam, Elsevier, Pp. 125-227.
- Swanson, L.W., & Cowan, W.M. 1977 An autoradiographic study of the organization of the efferent connections of the hippocampal formation in the rat. *Journal of Comparative Neurology*, **172**, 49-84.
- Swanson, L.W., & Köhler, C. 1986 Anatomical evidence for direct projections from the entorhinal area to the entire cortical mantle in the rat. *Journal of Neuroscience*, **6**, 3010-3023.
- Takagishi, M., & Chiba, T. 1991 Efferent projections of the infralimbic (area 25) region of the medial prefrontal cortex in the rat: An anterograde tracer PHA-L study. *Brain Research*, **566**, 26-39.
- Tamamaki, N., & Nojyo, Y. 1993 Projection of the

- entorhinal layer II neurons in the rat as revealed by intracellular-pressure injection of neurobiotin. *Hippocampus*, **3**, 471-480.
- Ueki, A., Miwa, C., & Miyoshi, K. 1994 Impairment in the acquisition of passive and active avoidance learning tasks due to bilateral entorhinal cortex lesions. *Journal of the Neurological Sciences*, **125**, 14-21.
- Ueki, A., Miwa, C., Oohara, K., & Miyoshi, K. 1996 Histological evidence for cholinergic alteration in the hippocampus following entorhinal cortex lesion. *Journal of the Neurological Sciences*, **142**, 7-11.
- Veening, J.G. 1978 Cortical afferents of the amygdaloid complex in the rat: An HRP study. *Neuroscience Letters*, **8**, 191-195.
- White, T.D., Tan, A.M., & Finch, D.M. 1990 Functional reciprocal connections of the rat entorhinal cortex and subicular complex with the medial frontal cortex: An in vivo intracellular study. *Brain Research*, **533**, 95-106.
- Witter, M.P. 1993 Organization of the entorhinal-hippocampal system: A review of current anatomical data. *Hippocampus*, **3**, 33-44.
- Witter, M.P., Groenewegen, H.J., Lopes da Silva, F. H., & Lohman, A.H.M. 1989 Functional organization of the extrinsic and intrinsic circuitry of the parahippocampal region. *Progress in Neurobiology*, **33**, 161-253.
- Wouterlood, F.G. 1991 Innervation of entorhinal principal cells by neurons of the nucleus reuniens thalami. Anterograde PHA-L tracing combined with retrograde fluorescent tracing and intracellular injection with lucifer yellow in the rat. *European Journal of Neuroscience*, **3**, 641-647.
- Wyss, J.M. 1981 An autoradiographic study of the efferent connections of the entorhinal cortex in the rat. *Journal of Comparative Neurology*, **199**, 495-512.
- Wyss, J.M., Swanson, L.W., & Cowan, W.M. 1979 A study of subcortical afferents to the hippocampal formation in the rat. *Neuroscience*, **4**, 463-476.
- Wyss, J.M., & Van Groen, T. 1992 Connections between the retrosplenial cortex and the hippocampal formation in the rat: A review. *Hippocampus*, **2**, 1-12.