

総 説

ラットの記憶とその脳内機構の研究

桜井芳雄

富山医科薬科大学心理学研究室

Researches on memory and its brain mechanisms in rats

Yoshio SAKURAI

Department of Psychology, Toyama Medical and Pharmaceutical University

要 旨

記憶とその脳内メカニズムの解明を目指す多くの研究の中で、実際に記憶を働かせ行動しているラットを用いた研究は、最近盛んな分子生物学的研究を行動的研究と結びつけるためにも、ますます重要となるはずである。その記憶を行動的に検討する際には、いくつかの実験心理学的問題についてまず考察する必要がある。そしてこれまで記憶に関わるとされてきた脳部位について調べてみると、やはり海馬が研究の中心であることがわかる。記憶と海馬との関係をより明らかにするために、空間記憶, relational representation, 作業記憶, 等と関連づける研究が多いが、どれも不十分であり、それらを進展させた新たなフレームワークが現在必要である。

はじめに

高次な精神機能の基礎には必ず記憶が働いている。心とは何か、人間とは何か、を明らかにするためには、まず記憶の解明が必要である。さらに、現代社会における高齢化の確実な到来は、記憶障害への臨床的対応をも要求している (Dementia 第3巻2号の特集, 神経研究の進歩 第38巻6号の特集, など)。このように、記憶研究の重要性は、人間理解を目指

す心理学のみならず、神経科学や臨床医学全般にわたり、今後とも増大するばかりである。当然のことながら、そのメカニズムの解明には、記憶を客観的な対象として操作し得る、厳密な動物実験が不可欠である。特にマウスやラット等の齧歯類を用いた実験は、近年著しい進展を見せている分子生物学的研究を行動実験と結びつけるためにも、今後とも中心的役割を果たすはずである。

本稿は、これまでの知見が最も豊富である、ラットの記憶に関する実験心理学的・神経科学的研究、つまり実際に記憶を働かせ行動しているラットを用いた研究に的を絞って、その現状について概説する。またその脳内機構に関し、海馬との関係を中心に解説する。ラットの研究の問題点や今後の展望をも含む、より詳しい議論は、他稿¹⁾を参照されたい。

記憶に関する実験心理学的問題

ラットの記憶に関する膨大な研究のほとんどは、何らかの行動課題を用いているが、そこで対象とする記憶の種類は様々である。課題そのものは人工的操作であるから、ほぼ無限に作れる。しかし実験結果の明確な解釈のためには、その設定に対する慎重な配慮が必要である。そしてその行動を十分に解析することで、そこで機能している記憶とは何か、について明らかにすることが必要である。

I 記憶課題設定の問題

記憶課題を設定する際には、ラットが覚えている刺激を明確にし、体系的に操作することが重要である。刺激の違いで、その記憶に関わる脳内部位やそのメカニズムは当然異なるからである。簡便な方法として使われることが多い受動的回避課題 (passive avoidance) は、薬理的研究はともかく、脳内メカニズムの解明を目指した研究では、ほとんど用いられていない。「ともかく記憶であることは間違いない」、という観点のみから記憶課題を選んだ研究は、現在はほとんど何も寄与し得ない。また嫌悪刺激を使った回避課題は、特に情動を対象とするのでなければ²⁾、出来るだけ避けるべきである。記憶と情動は密接に結びつき機能し得るがゆえに、実験的にはそれらを狩立に操作し検討することが必要だからである。情動的要因を避けた事態でのラットに相応しい刺激として、空間 (space) や場所 (place) が有名であるが、これも最近の研究では、ラットが何を手掛かりにどのようにして空間を覚えているのか、様々に操作した詳細な検討が必要となっている³⁾。その他、音も有用な刺激であるが⁴⁾、特に最近では嗅覚刺激がよく用いられ成果を挙げている⁵⁻⁷⁾。

II 誤解の多い問題

ラットの記憶に関する行動的検討の歴史は長く、記憶痕跡の性質、符合化、リハーサル効果、干渉効果等について、すでに明らかになっている点も少なくない^{8,9)}。しかしそれら明らかになった事実や問題点を踏まえ、恣意的な解釈が行われる場合も残念ながら多い。例えば、作業記憶 (working memory) が短期記憶 (short-term memory) とほぼ同義に扱われることがある。それらは明らかに異なる記憶であり、作業記憶は短期成分と長期成分の両方を持ち得ることがわかっている¹⁰⁾。あるいは、空間記憶の実験で用いられることが多い放射状迷路 (radial-arm maze) において、ラットが全体の認知地図 (cognitive map) を形成していると解釈されることがある。しかし実際は、個々の走路の配置を個別に覚え行動しているらしい¹¹⁾。また、作業記憶や短期記憶の実験でよく使われる遅延見本合わせ (delayed matching-to-sample) において、ラットが実際に見

本刺激を遅延期間中覚え、見本合わせ (matching) をしているかどうかは、必ずしも確かではない¹²⁾。

III 論争中の問題

最近では物理的刺激をそのまま覚える能力だけでなく、その組み合わせに基づく抽象的な表象、とでも言うべき高次の記憶の形成に関する検討も盛んであり、その有無や性質についての論争も多い。まだ決着のついていない興味深い問題の1つとして、例えば numerical discrimination が挙げられる。ラットは数という抽象的表象を形成して行動を制御できるのか、という問題である^{13,14)}。また最近特に議論が盛んである Configural Association 説¹⁵⁾も興味深い。同時提示された2つの刺激を、ラットは1つの configuration あるいは compound として捉え覚えるのか、という問題があり、行動的検討は極めて多い¹⁶⁻¹⁹⁾。また人間の記憶とのアナロジーとしては、系列刺激の記憶における初頭性効果 (primacy effect) と新近性効果 (recency effect) が、ラットにもあるか否かの論争がある²⁰⁻²²⁾。

記憶に関わる脳部位

ラットの記憶に関わる脳部位として、例えば様々な皮質領域がこれまで検討されてきたが²³⁾、報告が一定して継続しているのは前頭前野 (prefrontal cortex) であろう^{24,25)}。特にサルとラットとで類似の結果が得られている点で興味深い²⁶⁻²⁸⁾。また前頭前野と相互結合を持つ視床背内側核 (dorsomedial thalamus) の報告も一定している^{26,27,29)}。また老化研究との関連で前脳基底核 (basal forebrain) も、そこでの生化学的メカニズムも含め最近報告が多い³⁰⁾。また、中隔野 (septum)^{31,32)}、扁桃体 (amygdala)^{33,34)}、尾状核 (caudate)³⁵⁾ 等の報告も続いている。しかし最近これらの部位は、それ単独で検討されることは希である。ここで示した中隔野、扁桃体、尾状核の文献も、全て海馬と共に比較検討されている。また先の前頭前野も海馬と比較検討されることが多くなっている^{36,37)}。事実、ラットの記憶の脳内部位を扱ったここ5年間の全論文のうち、その約半数が海馬を対象としている。つまりラットの記憶の神経機構に関する研究においては、常に海馬が中心となってい

ることがわかる。

海馬と記憶

ラットの記憶と海馬を関連づける研究は、30年以上の歴史がある。にも関わらず現在も衰えることなく増大する一方であり、単行本やまとまった総説も毎年のように出ている³⁸⁻⁴⁰⁾。ラットの海馬を研究する際のフレームワークやテーマのいくつかを、以下紹介してみる。

I 空間記憶と認知地図

ラットの海馬の機能に関しこれまで最も優勢な説は、それが空間の情報処理に関係するというものであり、その代表としての認知地図(cognitive map)説はあまりに有名である。ラット以外の動物種も含め、海馬が空間の記憶に広く関わっていること自体は間違いのないと思われるが⁴¹⁾、その情報処理の性質についてのより詳細な検討が最近では重要であり⁴²⁾、活発な議論が続いている(Hippocampus 第1巻3号の特集など)。例えば、海馬に関わる空間記憶とは allocentric な情報の処理と想起であるとする説⁴³⁾、あるいは空間記憶を、複数の事物間の multiple representation と捉える説⁴⁴⁾などがある。また、空間内の特定の場所で活動する、海馬 CA1 と CA3 の「場所細胞(place unit)」についても、単に特定の場所の記憶を反映しているというよりも、運動制御も含む広汎で柔軟な記憶情報処理を反映している可能性があり⁴⁵⁾、より詳細な検討が続いている⁴⁶⁻⁴⁹⁾。

II Relational representation と configural association

空間記憶とは、空間内の事物間の relational representation の一例であり、空間であること自体が海馬にとって重要なわけではない、とする説も最近有力である^{38,50)}。同様の考え方に、先に紹介した、複数刺激間の configural association の形成に海馬が関わる、との説があり¹⁵⁾、その是非に関する論争が進行中である⁵¹⁻⁵³⁾。この説のオリジナルである Sutherland と Rudy (1989) の説については、そのままでは受け入れがたいとする否定的見解が現在が多い⁵⁴⁻⁵⁶⁾。しかしこの説をうまく発展させ得るならば、

海馬の機能を明らかにするヒントが得られるかもしれない。例えば、海馬は複数刺激を1つの複合(compound)刺激として処理することには関与せず、個別の刺激間の連合(association)の形成に関与する⁵⁷⁾という結果などは興味深い。

III 作業記憶と参照記憶

空間か非空間かという刺激特性による分類の上位となり得る、より包括的なフレームワークが、記憶情報処理の種類である作業記憶(working memory)と参照記憶(reference memory)である。特に作業記憶に関しては、空間か非空間に関わらず海馬が関係するという報告が続いており⁵⁸⁾、参照記憶に関しては空間記憶の形成のみに関与する、というのが比較的優勢な見解である⁵⁹⁾。しかしそれらに否定的な報告も少なくなく⁶⁰⁾、結論は一定せず混迷している⁶¹⁾。つまりこのフレームワークも、海馬の機能を包括的に捉えるには適切でないのかもしれない。例えば、空間要因を完全に排除した作業記憶を見るための遅延見本合わせ課題を遂行中の海馬ニューロン活動は、保持刺激と眼前刺激の比較に基づいて反応を適切に制御する、というプロセスを主に反映していた⁶²⁾。しかしそのような作業記憶の保持に関しては、海馬ニューロンがより関与するということではなく^{63,64)}、むしろ新皮質ニューロンが関与していた⁶³⁾。つまり、海馬が作業記憶や参照記憶に関与しているか否かの議論には、それらの記憶情報処理のどのプロセスに関与しているか、に関する検討が必要なのである。このことから考えると、破壊実験だけで結論が出なかったのは当然かもしれない。例えば Sakurai (1994)⁶⁵⁾は、先と同様の音の作業記憶課題と全く同一の装置と刺激からなる参照記憶課題を設定し⁶⁶⁾、ラットが両課題を遂行する際の同じ海馬ニューロン活動を解析し比較した。その結果、海馬領域内の大多数のニューロンは、刺激の弁別に関しては、参照記憶課題で特異的な活動を示し、刺激の比較と反応の制御に関しては、作業記憶課題で特異的な活動を示した。結局、海馬は作業記憶にも参照記憶にも広汎に関わるが、その関わり方が異なるということらしい。

IV システムとしての海馬

海馬という用語は狭義には錐体細胞層(CA1,

CA3等)を指すが、その周辺部も含んだより広い領域を指すことも多い。ラットについては、錐体細胞層を中心とする海馬領域内の解剖学的構造が最近明らかになっているため⁶⁷⁾、今後はその入出力系も含めたシステムとして海馬領域を正確に捉え、記憶との関係を詳細に検討していくべきであろう。例えば先の場所細胞に関し、歯状回(dentate gyrus)からの入力はその特異的活動に関係なく⁶⁸⁾、嗅内皮質(entorhinal cortex)にはより感覚的機能を持った場所細胞がすでにあり⁶⁹⁾、海馬台(subiculum)には場所特異性の低い場所細胞があること^{58,70)}、などが分かっており、空間情報処理のための海馬内システムが明らかになりつつある。このように海馬をシステムとして捉えるアプローチにおいて、今後最も有望であるのは嗅内皮質—海馬系であろう。雑誌Hippocampus第2巻1号(1992)は、記憶を含む様々な機能と嗅内皮質—海馬系との関係についての特集であった。この系あるいは嗅内皮質単独の破壊により、様々な記憶が阻害されるという報告も相次いでおり⁷¹⁻⁷⁵⁾、嗅内皮質—海馬系の機能に関する包括的な総説もある⁷⁶⁾。今後、従来の海馬単独の破壊実験では捉えられない、海馬領域内の記憶情報処理システムが明らかになっていくことが期待出来る。

おわりに

以上、ラットの記憶とその脳内機構の研究について、ごく簡単に解説した。今後さらにその脳内機構を解明するためには、「どこが処理しているか(where)」のみならず、「どのように処理しているか(how)」についても検討しなければならない。例えば、ニューロン回路網に実現されている神経コード(neural code)に関する研究が必要である⁷⁷⁻⁷⁹⁾。あるいはまた、記憶における感覚入力と運動出力の相互作用の問題や⁸⁰⁾、古くて新しい問題である脳部位間の等能性(equipotentiality)の問題⁸¹⁾なども、今後検討されるべき研究課題である。

文 献

1) 桜井芳雄：ラットを用いた記憶の神経機構の研究—動向と展望。日本神経精神薬理学雑誌 15

- : 13—29, 1995.
- 2) LeDoux J. E. : Emotional memory systems in the brain. Behav. Brain Res. **58** : 69—79, 1993.
- 3) Gleason T. C. and Rothblat L. A. : Landmark discrimination in the rat : a measure of allocentric spatial ability. Behav. Neurosci. **108** : 206—209, 1994.
- 4) Sakurai Y. : Rat's auditory working memory tested by continuous nonmatching-to-sample performance. Psychobiol. **15** : 277—281, 1987.
- 5) Bunsey M. and Eichenbaum H. : Critical role of the parahippocampal region for paired-associate learning in rats. Behav. Neurosci. **107** : 740—747, 1993.
- 6) Lu X. M., Slotnick B. M. and Silberberg A. M. : Odor matching and odor memory in the rat. Physiol. Behav. **53** : 795—804, 1993.
- 7) Swanson G. J. : Forum for debate. Trends Neurosci. **16** : 17—26, 1993.
- 8) Hall J. F. : Learning and Memory. Allun and Bacon, 1—441. Boston, 1989.
- 9) Iversen I. H. and Lattal K. A. : Experimental Analysis of Behavior, Part 2. 1—282. Elsevier, Amsterdam, 1991.
- 10) Mizumori S. J. Y., Channon V., Rosenzweig M. R. et al. : Short and long-term components of working memory in the rat. Behav. Neurosci. **101** : 782—789, 1987.
- 11) Brown M. F. : Does a cognitive map guide choices in the radial-arm maze? J. Exp. Psychol. : Animal Behav. Proc. **18** : 56—66, 1992.
- 12) Iversen I. H. : Acquisition of matching-to-sample performance in rats using visual stimuli on nose keys. J. Exp. Anal. Behav. **59** : 471—482, 1993.
- 13) Davis H., MacKenzie K. A. and Morrison S. : Numerical discrimination by rats (*Rattus norvegicus*) using body and vibrissal touch. J. Com. Psychol. **103** : 45—53, 1989.

- 14) Capaldi E. J., Miller D. J. and Alptekin S. : A conditional numerical discrimination based on qualitatively different reinforcers. *Learn. Motiva.* **20** : 48—59, 1989.
- 15) Sutherland R. J. and Rudy J. W. : Configural association theory : the role of the hippocampal formation in learning, memory, and amnesia. *Psychobiol.* **17** : 129—144, 1989.
- 16) Holland P. C. : Transfer of control in ambiguous discriminations. *J. Exp. Psychol. : Animal Behav. Proc.* **17** : 231—248, 1991.
- 17) Holland P. C. and Reeve C. E. : Acquisition and transfer of control by an ambiguous cue. *Animal Learn. Behav.* **19** : 113—124, 1991.
- 18) Alvarado M. C. and Rudy J. W. : Some properties of configural learning : an investigation of the transverse-patterning problem. *J. Exp. Psychol. : Animal Behav. Proc.* **18** : 145—153, 1992.
- 19) Wilson P. N. and Pearce J. M. : A configural analysis of feature-negative discrimination learning. *J. Exp. Psychol. : Animal Behav. Proc.* **18** : 265—272, 1992.
- 20) Gaffan E. A. : Primacy in animal's working memory : artifacts. *Animal Learn. Behav.* **22** : 231—232, 1994.
- 21) Kesner R. P., Chiba A. A. and Jackson-Smith P. : Rats do show primacy and recency effects in memory for lists of spatial locations : a reply to Gaffan. *Animal Learn. Behav.* **22** : 214—218, 1994.
- 22) Reed P. : Less than expected variance in studies of serial position effects is not a sufficient reason for caution. *Animal Learn. Behav.* **22** : 224—230, 1994.
- 23) Kolb B. and Tees R. C. : *The Cerebral Cortex of the Rat.* 1—612. MIT Press, Cambridge, 1990.
- 24) Bruin J. P. C., Sanchez-Santed F., Heinsbroek R. P. W. et al. : A behavioral analysis of rats with damage to the medial prefrontal cortex using the morris water maze : evidence for behavioral flexibility, but not for impaired spatial navigation. *Brain Res.* **652** : 323—333, 1994.
- 25) Mogensen J. and Holm S. : The prefrontal cortex and variants of sequential behavior : indications of functional differentiation between subdivisions of the rat's prefrontal cortex. *Behav. Brain Res.* **63** : 89—100, 1994.
- 26) Sakurai Y. and Sugimoto S. : Effects of lesions of prefrontal cortex and dorsomedial thalamus during delayed go/no-go alternation in rats. *Behav. Brain Res.* **17** : 213—219, 1985.
- 27) Sakurai Y. and Sugimoto S. : Multiple unit activity of prefrontal cortex and dorsomedial thalamus during delayed go/no-go alternation in the rat. *Behav. Brain Res.* **20** : 295—301, 1986.
- 28) Fuster J. M. : *The prefrontal cortex*, 2nd ed. 51—124. Raven Press, New York, 1989.
- 29) Hunt P. R., Neave N., Shaw C. and Aggleton J. P. : The effects of lesions to the fornix and dorsomedial thalamus on concurrent discrimination learning by rats. *Behav. Brain Res.* **62** : 195—205, 1994.
- 30) Givens B. and Olton D. S. : Local modulation of basal forebrain : effects on working and reference memory. *J. Neurosci.* **14** : 3578—3587, 1994.
- 31) M'Harzi M. and Jarrard L. E. : Effects of medial and lateral septal lesions on acquisition of a place and cue radial maze task. *Behav. Brain Res.* **49** : 159—165, 1992.
- 32) Kelsey J. E. and Vargas H. : Medial septal lesions disrupts spatial, but not nonspatial, working memory in rats. *Behav. Neurosci.* **107** : 565—574, 1993.
- 33) Compton D. M. : Encoding of a nonmonotonic serial pattern : role of the dorsal hippocampus and amygdala. *Physiol. Behav.* **53** : 657—665, 1993.
- 34) Peinado-Manzano M. A. : Amygdala, hip-

- pocampus and associative memory in rats. *Behav. Brain Res.* **61** : 175—190, 1994.
- 35) Kesner R. P., Bolland B. L. and Dakis M. : Memory for spatial locations, motor responses, and objects : triple dissociation among the hippocampus, caudate nucleus, and extrastriate visual cortex. *Exp. Brain Res.* **93** : 462—470, 1993.
- 36) Winocur G. and Moscovitch M. : Hippocampal and prefrontal cortex contributions to learning and memory : analysis of lesion and aging effects on maze learning in rats. *Behav. Neurosci.* **104** : 544—551, 1990.
- 37) Shaw C. and Aggleton J. P. : The effect of fornix and medial prefrontal lesions on delayed non-matching-to-sample by rats. *Behav. Brain Res.* **54** : 91—102, 1993.
- 38) Eichenbaum H. and Otto T. : The hippocampus what does it do ? *Behav. Neural Biol.* **57** : 2—36, 1992.
- 39) Cohen N. J. and Eichenbaum H. : *Memory, Amnesia, and the Hippocampal System.* 1—290. MIT Press, Boston, 1993.
- 40) Jarrard L. E. : On the role of the hippocampus in learning and memory in the rat. *Behav. Neural Biol.* **60** : 9—26, 1993.
- 41) Sherry D. F., Jacobs L. F. and Gaulin S. J. C. : Spatial memory and adaptive specialization of the hippocampus. *Trends Neurosci.* **15** : 298—303, 1992.
- 42) Biegler R. and Morris R. G. M. : Landmark stability is a prerequisite for spatial but not for discrimination learning. *Nature* **361** : 631—633, 1993.
- 43) Morris R. G. M. : Distinctive computations and relevant associative processes : hippocampal role in processing, retrieval, but not storage of allocentric spatial memory. *Hippocampus* **1** : 287—290, 1991.
- 44) Kubie J. L. and Muller R. U. : Multiple representation in the hippocampus. *Hippocampus* **1** : 240—242, 1991.
- 45) 桜井芳雄 : ネズミの記憶と海馬. *Dementia*, **3** : 140—147, 1989.
- 46) Breese C. R., Hampson R. E., Deadwyler S. A. : Hippocampal place cells : stereotype and plasticity. *J. Neurosci.* **9** : 1097—1111, 1989.
- 47) Foster T. C., Castro C. A. and McNaughton B. L. : Spatial selectivity of rat hippocampal neurons : dependence on preparedness for movement. *Science* **244** : 1580—1582, 1989.
- 48) Poucet B. and Thinus-Blanc C. : Which spatial behavior are we talking about ? *Hippocampus* **2** : 335—338, 1992.
- 49) Kobayashi T., Fukuda M., Eifuku S. and Ono T. : Responsiveness of rat hippocampal place cells in various conditions of reward delivery. *Neurosci. Res. Suppl.* **17** : 287, 1992.
- 50) Eichenbaum H., Stewart C. and Morris R. G. M. : Hippocampal representation in place learning. *J. Neurosci.* **10** : 3531—3542, 1990.
- 51) Davidson T. L. and Jarrard L. E. : Support for configural association theory : now you see it, now you don't. *Hippocampus* **2** : 90—91, 1992.
- 52) Rudy J. W. and Sutherland R. J. : Wait a minute, Jarrard and Davidson's data support configural association theory. *Hippocampus* **2** : 89, 1992.
- 53) Rudy J. W. and Sutherland R. J. : Configural and elemental associations and the memory coherence problem. *J. Cog. Neurosci.* **4** : 208—216, 1992.
- 54) Gallagher M. and Holland P. C. : Preserved configural learning and spatial learning impairment in rats with hippocampal damage. *Hippocampus* **2** : 81—88, 1992.
- 55) Davidson T. L., McKernan M. G. and Jarrard L. E. : Hippocampal lesions do not impair negative patterning : a challenge to configural association theory. *Behav. Neurosci.* **107** : 227—234, 1993.
- 56) Ennaceur A. and Aggleton J. P. : Spontane-

- ous recognition of object configurations in rats : effects of fornix lesions. *Exp. Brain Res.* **100** : 85—92, 1994.
- 57) Saunders R. C. and Weiskrantz L. : The effects of fornix transection and combined fornix transection, mammillary body lesions and hippocampal ablations on object-pair association memory in the rhesus monkey. *Behav. Brain Res.* **35** : 85—94, 1989.
- 58) Rawlins J. N. P., Lyford G. L., Seferiades A. et al. : Critical determinants of nonspatial working memory deficits in rats with conventional lesions of the hippocampus or fornix. *Behav. Neurosci.* **107** : 420—433, 1993.
- 59) Barnes C. A. : Spatial learning and memory processes : the search for their neurobiological mechanisms in the rat. *Trends Neurosci.* **11** : 163—169, 1988.
- 60) Steele K. and Rawlins J. N. P. : The effects of hippocampectomy on performance by rats of a running recognition task using long lists of non-spatial items. *Behav. Brain Res.* **54** : 1—10, 1993.
- 61) Yee B. K. and Rawlins J. N. P. : The effects of hippocampal formation ablation or fimbria-fornix section on performance of a nonspatial radial arm maze task by rats. *J. Neurosci.* **14** : 3766—3774, 1994.
- 62) Sakurai Y. : Hippocampal cells have behavioral correlates during the performance of an auditory working memory task in the rat. *Behav. Neurosci.* **104** : 253—263, 1990.
- 63) Sakurai Y. : Cells in the rat auditory system have sensory-delay correlates during the performance of an auditory working memory task. *Behav. Neurosci.* **104** : 856—868, 1990.
- 64) Otto T. and Eichenbaum H. : Neuronal activity in the hippocampus during delayed non-match to sample performance in rats : evidence for hippocampal processing in recognition memory. *Hippocampus* **2** : 323—334, 1992.
- 65) Sakurai Y. : Involvement of auditory cortical and hippocampal neurons in auditory working memory and reference memory in the rat. *J. Neurosci.* **14** : 2606—2623, 1994.
- 66) Sakurai Y. : Auditory working and reference memory can be tested in a single situation of stimuli for the rat. *Behav. Brain Res.* **50** : 193—195, 1992.
- 67) 石塚典生 : 海馬の細胞構築と神経結合. *神経研究の進歩* **38** : 5—22, 1994.
- 68) McNaughton B. L., Barnes C. A., Meltzer J. and Sutherland R. J. : Hippocampal granule cells are necessary for normal spatial learning but not for spatially-selective pyramidal cell discharge. *Exp. Brain Res.* **76** : 485—496, 1989.
- 69) Quirk G. J., Muller R. U., Kubie J. L. and Ranck Jr., J. B. : The positional firing properties of medial entorhinal neurons : description and comparison with hippocampal place cells. *J. Neurosci.* **12** : 1945—1963, 1992.
- 70) Sharp P. E. and Green C. : Spatial correlates of firing patterns of single cells in the ubiculum of the freely moving rat. *Neurosci. J.* **14** : 2339—2356, 1994.
- 71) Otto T., Eichenbaum H., Schottler F. et al. : Hippocampus and olfactory discrimination learning : effects of entorhinal cortex lesions on olfactory learning and memory in a successive-cue, go—no-go task. *Behav. Neurosci.* **105** : 111—119, 1991.
- 72) Levisohn L. F. and Isaacson O. : Excitotoxic lesions of the rat entorhinal cortex. effects of selective neuronal damage on acquisition and retention of a non-spatial reference memory task. *Brain Res.* **564** : 230—244, 1991.
- 73) Roof R. L., Zhang Q., Glasier M. M. and Stein D. G. : Gender-specific impairment on Morris water maze task after entorhinal

- cortex lesion. *Behav. Brain Res.* **57** : 47—51,
- 74) Johnson D. L. and Kesner R. P. : The effects of lesions of the entorhinal cortex and the horizontal nucleus of the diagonal band of Broca upon performance of a spatial location recognition task. *Behav. Brain Res.* **61** : 1—8, 1994.
- 75) Myhrer R. and Johannesen T. S. : Cognitive and mnemonic dysfunctions in rats with hippocampal-entorhinal lesions : attenuating effects of glycine injections. *Psychobiol.* **22** : 61—67, 1994.
- 76) Jones R. S. G. : Entorhinal-hippocampal connections : a speculative view of their function. *Trends Neurosci.* **16** : 58—64, 1993.
- 77) Sakurai Y. : Dependence of functional connections of hippocampal and neocortical neurons on types of memory. *Neurosci. Lett.* **158** : 181—184, 1993.
- 78) 桜井芳雄 : 作業・参照記憶に関わる海馬一皮質系の神経回路. *ブレインサイエンス最前線 '94* (佐藤昌康 編) : 52—68, 講談社, 東京, 1993.
- 79) 桜井芳雄 : 音の記憶情報処理と動的神経回路. *イマーゴ* **5** : 102—112, 1994.
- 80) Thomas G. J. and Gash D. M. : Movement-associated neural excitation as a factor in spatial representation memory in rats. *Behav. Neurosci.* **104** : 552—563, 1990.
- 81) Romanski L. M. and LeDoux J. E. : Equipotentiality of thalamo-amygdala and thalamocortico-amygdala circuits in auditory fear conditioning. *J. Neurosci.* **12** : 4501—4509, 1992.