ラットのオープンフィールド行動と物体探索行動に及ぼす MK-801 の効果とその性差¹

関西大学 関口理久子

滋賀大学 岸田明美

The effect of MK-801 on openfield activities and
object exploration and its sex difference

RIKUKO SEKIGUCHI

*Department of Psychology,
Faculty of Sociology,
Kansai University,
Suita 564-0073*

AKEMI KISHIDA

*Department of Psychology,
Faculty of Education,
Shiga University,
Ohtsu 520-0862*

Abstract The present study investigated the effect of MK-801 on openfield activities and object exploratory behavior in a circular openfield by using Sprague-Dawley rats. In Experiment 1, when a novel object was placed in a central zone (CZ) of the openfield, CZ-stay-time and CZ-stay-time-per-entry significantly increased, and no sex difference was shown for object exploratory behavior. In Experiment 2, MK-801(0.05, 0.1, 0.2 mg/kg) was administered i.p.. Marked dose-dependent sex difference in object exploratory behavior and openfield activities. CZ-stay-time, CZ-stay-time-per-entry, locomotion, rearing, and leaning of males were affected by 0.1 and 0.2 mg/kg of MK-801. Females given 0.05 mg/kg of MK-801, which did not affect locomotion in males, displayed hyperactivity, and those given 0.2 mg/kg a significant reduction of activity. Females, 0.1 and 0.2 mg/kg of MK-801 affected object exploratory behavior, locomotion, rearing and leaning even on the next day of administration. These results suggested that the effect of MK-801 in female rats tends to be longer than in males, and that females are more susceptible to non-competitive NMDA receptor blockade than males.

Key words: MK-801, sex difference, object exploratory behavior, openfield activities.

長期増強 (Long-term Potentiation: LTP) はシナプスの可塑性を示す証拠であり、その誘導には、N-メチル-D-アスパラギン酸 (N-methyl-D-aspartate) により活性化される NMDA 受容体が必要である (Collingridg & Bliss, 1987; Bliss & Collingridg, 1993)。このことから、NMDA 受容体が動物の様々な行動の成立に必要であるという仮説が、NMDA 受

容体のアンタゴニストを用いて検討されてきた。中でも、非競合的アンタゴニストである MK-801 の動物の行動への影響は数多く報告されている。例えば、MK-801 の高用量投与で hyperactivity (過活動) を示し、さらに高用量では ataxia (失行) が生じる (Tricklebank, Singh, Oles, Preston, & Iversen, 1989; Hargreaves & Cain, 1992)。また、MK-801 の投与は、ラットにおいて感覚運動系 (Hargreaves & Cain, 1992; Wozniak, Olney, Kettinger, Price, & Miller, J.P.), 注意 (Dai & Carey, 1994) および防御反応の障害 (Blanchard, Blanchard, Carobrez, Veniegas, Rodgers, &

¹本論文の作成にあたり、実験施設等の使用を許可して頂き貴重な御教唆を頂いた滋賀大学教育学部井深信夫先生、また貴重な御教唆を頂いた滋賀医科大学第2病理科天野殖先生のご厚意に深く感謝いたします。

Shephard, 1992) を引き起こし、攻撃行動や社会行動を増加させコンフリクト事態での攻撃行動を減少させる (McAllister, 1990)。さらに、MK-801 は嗅覚弁別の獲得 (Robinson, Crooks, Shinkman, & Gallagher, 1989), 受動回避学習 (Venable & Kelly, 1990), 能動回避学習 (Delay, 1996), 作業記憶課題の学習 (Clissold, Fercany, & Pontecorvo, 1991), モリス型水迷路の空間記憶課題 (Heale & Harley, 1990), 放射状迷路における参照記憶と作業記憶 (Shapiro & Caramanos, 1990), ウサギの瞬膜条件付け (Cox, Guthrie, Macrae, & Kehoe, 1994) などの学習・記憶課題において障害をもたらすことが報告されている。

しかし、MK-801 投与の動物の探索行動に対する影響について検討した研究は少ない。先行研究において関口 (1997) は、MK-801 の動物の探索行動に対する影響について、hyperactivity を示さず新奇な対象物への探索行動にも影響がみられない用量で、見慣れた対象物の空間位置変化に対する再探索行動が減少することを報告した。しかし、その研究では、空間探索行動を検討することが目的であったため、複数の形状の異なる対象物をオープンフィールド内に置いて、試行毎にその空間配置を変えたり、新奇な対象物に入れ替えたりすることを繰り返す手続きを用いていた。そのため、物体探索行動と空間探索行動とを分離できず、対象物それ自体への物体探索行動を検討できなかったもので、MK-801 投与による物体探索行動に影響はないと結論づけるには不十分であった。さらに、他の先行研究においては、関口 (1997) において報告された hyperactivity を示さず新奇な対象物への探索行動にも影響がみられない用量で、rearing (後肢立ち) や leaning (壁づたいの後肢立ち) が減少するという報告 (Hargreaves & Cain, 1992, 1995) や、感覚運動系への障害がみられるという報告 (Hargreaves & Cain, 1992; Wozaniak et al., 1990), 対象物への視覚的注意が減少するという報告 (Dai & Carey,

1994) などがあり、物体探索行動も空間探索行動同様に低下する可能性がある。しかし、関口 (1997) の研究では、この点については検討されずに残された。

一方、MK-801 の作用については、投与用量に依存した性差が報告されている。ネコの匂いを提示することにより locomotion, crouching (うずくまり反応), ネコの匂いからの逃避反応, そして身体バランスの喪失などの防御反応を測定する手続きにおいて、雄では影響のない用量で、雌では crouching の減少とその他の反応の増加や、ホームケージ内での活動量の増加が報告されている (Blanchard, Blanchard, Carobrez, Veniegas, Rodgers, & Shepherd, 1992)。また、雄には影響のない用量において、雌では ataxia, hyperactivity, head-weaving (頭振り) がみられるという結果が報告されている (Hönack & Löscher, 1993)。しかし、物体探索行動に対する MK-801 の影響については、用量に依存した性差に関する研究は報告されていない。

本研究では、円形オープンフィールドにおけるラットの物体探索行動に対する MK-801 の用量依存的影響、特に性差について検討することを目的とした。実験1では、薬物処置を行わず、3日間にわたり雌雄ラットのオープンフィールド行動と物体探索行動を測定した。第1日には、何ら実験的操作を加えない条件下で、オープンフィールド行動を観察し、第2日では、新奇な刺激対象物を入れ物体探索行動を観察し、第3日には、刺激対象物を除いたことによる行動的变化を検討する。さらに、実験2では、第2日に MK-801 を投与し、用量に依存した物体探索行動の変化を調べ、第3日には、刺激対象物を除いたことによる行動的变化を検討した。

実験1

実験1では、薬物処置を行わないで、オープンフィールドにおける物体探索行動を測定し

た。これは、薬物処置を行わない場合に、オープンフィールド内の特定の刺激対象物に対して物体探索行動を示すかどうか、また性差が見られるかどうかを検討するための予備実験として行われた。

方法

被験体 実験経験のない Sprague-Dawley 系ラットの雄 5 匹、雌 5 匹を用いた。これらのラットは、実験開始時で 13~14 週齢、平均体重は雄 430 g、雌 240 g であった。実験開始時より個別ケージに入れ、水と餌は自由摂取させた。温度 $25 \pm 1^\circ\text{C}$ 、湿度約 50%、8 時間点灯の 12 時間明暗サイクルに保たれた飼育室で飼育された。実験は、明暗サイクルのうちの明期に行った。

装置 内部を黒く塗装された木製円形オープンフィールド(直径 100 cm、壁面の高さ 40 cm)を用いた。円形オープンフィールド内の中央部(直径 34 cm)を中央ゾーン(Central Zone, CZ)とした。オープンフィールドを扇型(半径 50 cm)の 4 区画に分割し、実験開始時にはこの 4 区画のうち 1 つをスタート区画とした。また、実験の第 2 日に CZ の中央に置く刺激対象物は、木製の箱に黒のビニールテープを貼った物(幅 $8.7 \times 8.7 \times$ 高さ 2.0 cm)であった。オープンフィールドの真上 160 cm にビデオカメラを設置し、実験室の別室に設置されたモニターテレビに接続し、各被験体の行動を、ビデオに記録した。

手続き 物体探索行動を 3 日間にわたり毎日 10 分間測定し、ラットを移動ケージで実験室内に移動し、オープンフィールド内の 4 つのスタート区画のうちどこかに壁を向いて静かに置いた。第 1 日(Day 1)：CZ に対象物を置かないで、オープンフィールド内での行動を 10 分間記録した。第 2 日(Day 2)：CZ の中央に刺激物体を置き、オープンフィールド内での 10 分間記録した。第 3 日(Day 3)：第 1 日と同じであった。

データ分析 オープンフィールド行動の指標

は、locomotion, leaning (壁つたいの後肢立ち), rearing (空中への後肢立ち), face-washing (洗顔行動), grooming (毛づくろい行動), そして defecation (脱糞) の 6 項目とした。脱糞以外の全ての項目について、ビデオ記録から、各個体がそれらの行動を示した時間(秒)を計測した。脱糞は、実験終了時に排出されていた糞の個数である。また、CZ 内にある対象物付近を動き回ったり、接近したりする行動を物体探索行動(Renner, 1987; Renner & Rozenzweig, 1986)として定義し、CZ 内に四肢が入っている状態を CZ 内探索(CZ stay)と呼び、その時間と頻度を計測した。さらに、それらから、1 回の CZ 内探索あたりの探索時間(CZ-stay-time-per-entry)を算出した。CZ 内探索総時間と 1 回あたりの CZ 内探索時間の双方を物体探索行動の指標としたのは、CZ 内探索総時間の増加だけでは、CZ 内を単に通過した時間が増加した可能性を排除できないが、CZ 内での対象物への接近や探索が多いと 1 回あたりの CZ 内探索時間が増加することが期待できるので、物体探索の指標となると考えたからである。

オープンフィールド行動と物体探索行動について以下の統計分析を行った。Defecation 以外のオープンフィールド行動の 5 つの指標については、それぞれの平均総時間について、defecation は糞の平均個数について、また、物体探索行動では CZ 内探索総時間と 1 回あたりの CZ 内探索時間について、性を被験体間要因とし、日を被験体内要因とする性(2)×日(3)の 2 要因の分散分析を行った。また、主効果が有意であった場合、交互作用の単純主効果が有意であった場合の多重比較はテューキーの HSD 法を用いて多重比較を行った。その際の有意水準は 5%とした。

結果

オープンフィールド行動 Table 1 に、雌雄ラットの 3 日間のオープンフィールド行動の 5 つの指標の平均総時間を示した。Locomotion

Table 1. Mean time (sec) spent in various openfield activities (except defecation*) and object exploration in Experiment 1.

		Day 1		Day 2		Day 3	
		mean	SD	mean	SD	mean	SD
Male	Openfield activities						
	Locomotion	275.4	51.1	157.8	55.8	142.4	30.7
	Leaning	56.0	31.6	86.6	46.1	108.2	32.3
	Rearing	10.2	10.5	11.2	11.8	12.4	11.3
	Face washing	47.8	37.7	44.0	23.5	33.4	22.4
	Grooming	21.6	20.1	31.4	21.2	13.2	14.7
	Defecation*	3.0	2.8	5.8	4.8	6.4	4.1
	Object exploration						
	CZ stay	12.2	12.5	25.6	14.9	25.6	19.1
Female	Openfield activities						
	Locomotion	196.2	116.5	197.4	67.4	195.4	10.6
	Leaning	42.0	35.7	63.6	41.5	105.4	37.1
	Rearing	5.2	5.2	1.4	1.7	11.0	14.5
	Face washing	43.0	35.5	46.4	35.5	40.8	26.0
	Grooming	25.2	31.6	21.4	28.0	18.2	13.6
	Defecation*	3.2	2.0	9.6	6.2	10.8	7.0
	Object exploration						
	CZ stay	15.8	11.1	38.4	24.4	33.2	18.3
	CZ stay/entry	3.8	1.9	3.6	1.8	3.9	2.4

*: mean number of feces

については、日の主効果に有意な傾向がみられ ($F[2,16]=3.42, p<.06$)、これは、第1日が第2日と第3日に比べ移動行動が多い傾向がみられたことによる ($p<.10$)。性の主効果と性×日の交互作用は有意ではなかった。Leaning については、日の主効果が有意であった ($F[2,16]=7.26, p<.006$)。第3日が第1日に比べて有意に leaning が多かった。また、性の主効果と性×日の交互作用には有意な差はなく性差は示されなかった。Rearing, grooming, face-washing, defecation については、性、日の主効果、性×日の交互作用いずれにも有意な差はなかった。

物体探索行動 Table 1 に雌雄ラットの3日間の物体探索行動の結果を示した。CZ 内探索総時間については、日の主効果のみ有意であり

($F[2,16]=6.32, p<.01$)、第1日に比べ、第2日、第3日はCZ内探索総時間が有意に多かった。性の主効果と性×日の交互作用は有意ではなかった。1回あたりのCZ内探索時間については、日の主効果のみに有意傾向がみられ ($F[2,16]=3.22, p<.07$)、第1日に比べ、第2日と第3日で1回あたりのCZ内探索時間が有意に多い傾向であった ($p<.10$)。性の主効果と性×日の交互作用には有意ではなかった。

考察

オープンフィールド行動では、locomotion は第1日に多い傾向を示し、leaning は第3日に多くなるが、rearing, face-washing, grooming, defecation は3日間を通じて変化しなかった。Locomotion が他の日に比べて第1日に多かつ

たのは、第2日、第3日には特定の場所をじっくり探索する行動をとったので移動が少なくなった(Sheldon, 1968), つまり, CZ内を探索する時間が増加し他の区画を動き回る時間が減少した結果と考えられる。また, leaningが第3日に多かったことは, CZ内から対象物を取り除いたことによって, 周辺部への探索行動が増加した可能性が考えられる。

物体探索行動では, 刺激対象物を置いた第2日にCZ内探索総時間に有意な増加がみられたが, 第3日にも持続することが示された。1回あたりのCZ内探索時間でも第2日に有意な増加がみられ, 第3日にも持続した。第2日にCZ内探索総時間と1回あたりのCZ内探索時間が増加したことは, 物体への接近すなわち物体探索行動が見られたと解釈することができる。また, 第3日にこれらの増加が持続したのは, 物体の消失により環境内の構造が変化した結果, 対象物のあった場所への探索(Poucet, Chapuis, Durup, & Thinus-Blanc, 1986; Poucet, 1989)が生じたと推測できる。

オープンフィールド行動のすべての指標と物体探索行動のいずれにおいても性差が見られなかった。先行研究においては, 長方形オープンフィールドにおいて, 雌の方がlocomotionが高いことが報告されている(Barret & Ray, 1970)が, 本研究ではlocomotionの性差は見られなかった。しかしながら, Barret & Ray (1970)の研究では, 4種類の系統のラット(Holzman albino rat, black-hooded rat, ZM-CDs albino rat, CDF albino rat)のうち, 性差が見られなかった系統(HolzmanとZM-CDs)もあり, 系統が活動量に最も影響を与えたと結論している。本研究では, Barret & Ray (1970)が用いなかったSprague-Dawley系ラットを用いたため, 性差が見られなかったのかもしれない。

オープンフィールド内では, ラットやマウスはwall-seeking(壁さがし行動)に代表される中央部よりは周辺部へ移動する傾向, すなわち,

thigmotaxis(走触性)を示し, 雌の方が雄よりも多くthigmotaxisを示す報告がある(Kvist & Selander, 1992, 1994; Perrot-Sinal, Heale, Ossekopp, & Kavaliers, 1996)。本研究では直接wall-seekingについて検討していないが, locomotion, leaningおよびCZ内探索総時間に性差が見られなかったことから, この行動傾向における性差は見られなかったと考えられる。先行研究では, 被験体にマウスを用いており, オープンフィールドでの測定前後に迷路学習を行った(Kvist & Selander, 1992), あるいは, キツネの匂いを提示しており(Perrot-Sinal et al., 1996), 本研究とは手続きが異なっていた。こうした被験体の種や手続きの違いが結果の不一致をもたらしたのかもしれない。

実験2

目的

実験2では, 実験1と同じ測定手続きを用いて, 物体探索行動においてMK-801の投与用量に依存した性差が見られるかどうかを検討した。実験1から, 薬物処置を行わない場合には, 物体を置かなかった第1日と第3日, また物体を置いた第2日ともに性差が見られないことが示された。実験2では, 第2日にMK-801の用量に依存した性差が見られるかどうかを検討した。また, 実験1において, 第2日と第3日に物体探索行動の指標であるCZ内探索総時間と1回あたりのCZ内探索時間の増加が見られた。実験2では, MK-801投与が物体探索行動に影響するかどうかを検討した。

方法

被験体 実験経験のないSprague-Dawley系ラットの雄28匹, 雌28匹を用いた。これらのラットは, 実験開始時で13~14週齢, 平均体重は雄は404g, 雌は234gであった。飼育条件については実験1と同じであった。

装置 実験1と同様の円形オープンフィールドおよび刺激物体を用いた。

手続き 第2日の薬物処置以外は実験1と同様であった。

薬物処置 実験2に先立ち、投与用量の決定のため予備実験を行った。予備実験において、関口 (1997) に従って、0.07, 0.1, 0.3 mg/kg の MK-801 ((+)-10, 11-dihydro-5-methyl-5 H-debenzo (a,d) cycloheptene -5,10-imine) の該当用量を雌雄被験体各1匹ずつに投与し、オープンフィールド内に置いたところ、0.3 mg/kg の MK-801 を投与した雌ラットが全く動かなかった。そこで、0.1 mg/kg を基準とし、その半分の 0.05 mg/kg と 2 倍の 0.2 mg/kg の 3 条件とした。先行研究 (Caramanos & Shapiro, 1994; Tricklebank et al., 1989; 関口, 1997) より 0.05 mg/kg は行動的变化をほとんど生じないと予測される。第2日に、第1日の locomotion の総時間に基づいて、各群が均質になるように saline 群 (雄7匹, 雌7匹), 0.05 mg/kg 群 (雄7匹, 雌7匹), 0.1 mg/kg 群 (雄7匹, 雌7匹), 0.2 mg/kg 群 (雄7匹, 雌7匹) に分け、saline 群には溶媒である生理食塩水 (大塚製薬株式会社) を、他の3群には MK-801 (Research Biochemicals International, U. S.A.) の該当用量を 2.5 ml/kg の用量で、実験開始 30 分前に腹腔内投与した。

データ分析 分析の対象としたオープンフィールド行動と物体探索行動の指標は、実験1と同様であった。性と用量を被験体間要因とし、日を被験体内要因とする性(2)×用量(4)×日(3)の3要因の分散分析を用いて統計的分析を行った。また、多重比較はテューキーの HSD 法により行った。その際の有意水準は5%とした。

結果

オープンフィールド行動 Figure 1 に locomotion の平均総時間を示した。Locomotion については、用量 ($F[1,48]=3.01, p<.05$) と日 ($F[2,96]=73.00, p<.0001$) の主効果、性×用量 ($F[3,48]=3.92, p<.01$)、性×日 ($F[2,96]=9.55, p<.0001$) の1次の交互作用、日×用量×性の2次の交互作用が有意であった ($F[6,96]=13.79, p<.0001$)。日×用量×性の交互作用が有意であったので、単純交互作用の分析を行った。その結果、第2日における性×用量の交互作用 ($F[3,144]=23.95, p<.05$) と第3日における性×用量の交互作用 ($F[3,144]=3.01, p<.05$) が有意であった。また、saline 群以外の各用量群における性×日の交互作用が有意であった (0.05 mg/kg 群: F

Figure 1. Mean time (s) spent in locomotion. MK-801 (0.05, 0.1, 0.2 mg/kg) was administered on Day 2. Error bars indicate $\pm$ SD. Asterisk (*) indicates $p<.05$ of significance as compared with saline group of each sex.

[2,96]=18.20, 0.1 mg/kg 群: $F[2,96]=16.35$, 0.2 mg/kg 群: $F[2,96]=16.22$, いずれも $p<.05$)。さらに単純・単純主効果の検定を行った結果, 第2日と第3日のそれぞれにおける用量×性の効果がみられた。すなわち, 第2日における0.05 mg/kg 群の性の効果 ($F[1,144]=26.91$, $p<.05$), 0.1 mg/kg 群の性の効果 ($F[1,144]=11.47$, $p<.05$), 0.2 mg/kg 群の性の効果 ($F[1,144]=35.70$, $p<.05$) が有意であった。また, 第3日における0.05 mg/kg 群の性の効果 ($F[1,144]=4.97$, $p<.05$), と0.1 mg/kg 群の性の効果 ($F[1,144]=13.55$, $p<.05$) が有意であった。単純・単純主効果の多重比較を行った結果, 3日間の loco-

motion の変化が用量に依存して雄と雌では異なった。すなわち, 雌雄とも saline 群は第1日が第2日や第3日に比べ有意に多かった。しかし, 他の3群 (0.05 mg/kg 群, 0.1 mg/kg 群, 0.2 mg/kg 群) では, 第2日と第3日に用量に依存して locomotion に性差がみられた。すなわち, 第2日では, 雄は0.2 mg/kg 群が他の群に比べて有意に多いが, 雌では saline 群に比べて0.05 mg/kg 群と0.1 mg/kg 群が有意に多かった。第3日では, 雄は群間に差がないが, 雌では saline 群に比べて0.05 mg/kg 群と0.1 mg/kg 群で有意に少なかった。

Figure 2 に, 雌雄ラットの3日間の rearing と leaning の平均総時間を示した。Rearing と

Figure 2. Mean time (s) spent in rearing and leaning. MK-801 (0.05, 0.1, 0.2mg/kg) was administered on Day 2. Error bars indicate $\pm$ SD. Asterisk (*) indicates $p<.05$ of significance as compared with saline group of each sex.

leaning はともに後肢立ちという筋運動パターンを含むので、Figure 2 にまとめて示した。Rearing については、性 ($F[1,48]=7.63$, $p<.01$) と日の主効果 ($F[2,96]=23.34$, $p<.001$)、性×日の交互作用 ($F[2,96]=3.64$, $p<.03$) が有意であった。性×日の交互作用が有意であったので、単純主効果の検定を行った結果、雄 ($F[2,96]=14.15$, $p<.05$) と雌 ($F[2,96]=13.84$, $p<.05$) の双方における日、第3日における性 ($F[1,144]=14.83$, $p<.05$) の単純主効果が有意であった。多重比較の結果、雌雄とも第2日が最も rearing が少ないが、第3日に性差がみられ、雄の方が雌よりも有意に多かった。

Leaning については、性 ($F[1,48]=14.02$, $p<.0005$) と日 ($F[2,96]=47.89$, $p<.0001$) の主効果、用量×日 ($F[6,96]=2.69$, $p<.02$) と性×日 ($F[2,96]=14.02$, $p<.0001$) の1次の交互作用、性×用量×日 ($F[6,96]=2.71$, $p<.02$) の2次の交互作用が有意であった。日×用量×性の2次の交互作用が有意であったので、単純交互作用の分析を行った。その結果、第3日における用量×性の交互作用 ($F[3,144]=3.50$, $p<.05$) と、saline 群以外の各用量群における性×日の交互作用 (0.05 mg/kg 群: $F[2,96]=6.13$, 0.1 mg/kg 群: $F[2,96]=12.35$, 0.2 mg/kg 群: $F[2,96]=5.84$, いずれも $p<.05$) が有意であった。さらに、単純・単純主効果の検定の結果、saline 群以外の各用量群の雄における日の効果 (0.05 mg/kg 群: $F[2,96]=9.35$, 0.1 mg/kg 群: $F[2,96]=9.79$, 0.2 mg/kg 群: $F[2,96]=3.30$, いずれも $p<.05$) と、雌における日の効果 (0.05 mg/kg 群: $F[2,96]=16.53$, 0.1 mg/kg 群: $F[2,96]=18.02$, 0.2 mg/kg 群: $F[2,96]=12.17$, いずれも $p<.05$) が有意であった。また、第3日における各用量群の性の効果が有意であった (0.05 mg/kg 群: $F[1,144]=10.61$, 0.1 mg/kg 群: $F[1,144]=19.70$, 0.2 mg/kg 群: $F[1,144]=17.24$, いずれも $p<.05$) が有

意であった。単純・単純主効果の多重比較の結果をまとめると、第2日と第3日に saline 群では性差がみられないが、他の群 (0.05 mg/kg 群, 0.1 mg/kg 群, 0.2 mg/kg 群) に性差がみられた。すなわち、第2日では、雌雄とも saline 群に比べて有意に leaning が少ないが、第3日では、雄は saline 群に比べて有意差がないにもかかわらず、雌は有意に leaning が少ないことが示された。

Figure 3 に、雌雄ラットの3日間の face-washing と grooming の平均総時間を示した。Face-washing と grooming は機能的に強い関連を持った行動項目であり、変化のパターンも似ていたため、ともに Figure 3 に示した。

Face-washing については、用量 ($F[3,48]=5.69$, $p<.002$) と性 ($F[1,48]=12.94$, $p<.0008$) と日 ($F[2,96]=10.84$, $p<.0001$) の主効果、用量×日 ($F[6,96]=2.58$, $p<.02$) と性×日 ($F[2,96]=3.57$, $p<.04$) の1次の交互作用が有意であった。用量×日の交互作用の単純主効果の検定の結果、第2日 ($F[3,144]=8.47$, $p<.05$) における用量、および 0.05 mg/kg 群 ($F[2,96]=4.38$, $p<.05$) と 0.2 mg/kg 群 ($F[2,96]=11.95$, $p<.05$) における日が有意であった。多重比較の結果、用量に有意な差がみられたのは第2日であり、0.05 mg/kg 群は第1日に比べて有意に少なく、0.2 mg/kg 群では第2日が他の日に比べて有意に face-washing が少なかった。また、性×日の単純主効果の検定の結果、第2日 ($F[1,144]=16.16$, $p<.05$) と第3日 ($F[1,144]=8.08$, $p<.05$) における性、および雌 ($F[2,96]=12.19$, $p<.05$) における日が有意であった。多重比較の結果、第2日と第3日に雄の方が有意に face-washing が多く、また、雄では3日間を通して有意な差がみられないが、雌では第2日が有意に少なかった。

Grooming については、用量 ($F[3,48]=5.64$, $p<.002$) と日 ($F[2,96]=3.52$, $p<.03$) の主効果、用量×日の交互作用 ($F[6,96]=$

Figure 3. Mean time (s) spent in face-washing and grooming. MK-801 (0.05, 0.1, 0.2 mg/kg) was administered on Day 2. Error bars indicate $\pm$ SD.

2.21, $p < .05$) が有意であった。用量 $\times$ 日の交互作用が有意であったため、単純主効果の検定を行った。その結果、第2日 ($F[3,144]=5.78$, $p < .05$) と第3日 ($F[3,144]=6.67$, $p < .05$) における用量、および saline 群 ($F[2,96]=5.05$, $p < .05$) と 0.2 mg/kg 群 ($F[2,96]=3.79$, $p < .05$) における日が有意であった。多重比較の結果から、saline 群は第1日に比べて、第2日と第3日に grooming が多く、0.2 mg/kg 群では薬物処置を行った第2日が最も少なかった。性の主効果、性 $\times$ 用量と性 $\times$ 日の1次の交互作用、性 $\times$ 用量 $\times$ 日の2次の交互作用のいずれにも有意な差がみられなかった。

Figure 4 に、雌雄ラットの3日間の defecation の平均個数を示した。Defecation について

は、性 $\times$ 日の交互作用が有意であり ($F[2,96]=3.54$, $p < .03$)、単純主効果の検定の結果、第2日における性 ($F[1,144]=5.25$, $p < .05$) が有意であり、第2日に雄の方が雌より有意に defecation が多かった。

物体探索行動 Figure 5 に、雌雄ラットの3日間の CZ 内探索総時間と1回あたりの CZ 内探索時間を示した。CZ 内探索総時間については、性 ($F[1,48]=26.36$, $p < .0001$) の主効果、用量 $\times$ 日 ($F[6,96]=2.41$, $p < .05$) と性 $\times$ 日 ($F[2,96]=14.64$, $p < .0001$) の1次の交互作用が有意であった。用量 $\times$ 日の単純主効果の検定の結果、第2日 ($F[3,144]=4.72$, $p < .05$) における用量と、0.1 mg/kg 群 ($F[2,96]=3.09$, $p < .05$) と 0.2 mg/kg 群 ($F[2,96]=$

Figure 4. Mean number of defecation. MK-801 (0.05, 0.1, 0.2 mg/kg) was administered on Day 2. Error bars indicate $\pm$ SD.

Figure 5. Mean time (s) spent in CZ-stay and mean time of CZ-stay- per-entry. MK-801 (0.05, 0.1, 0.2 mg/kg) was administered on Day 2. Error bars indicate $\pm$ SD. Asterisk (*) indicates $p < .05$ of significance as compared with saline group across days.

4.14, $p < .05$) における日が有意であった。また, saline 群における日に有意な傾向が見られた ($F[2, 96] = 2.62$, $p < .10$)。多重比較の結果, 第2日に用量の効果がみられ, saline 群が他の3群に比べてCZ内探索総時間が有意に多かった。また, saline 群は第2日が第1日に比べCZ内探索総時間が長い傾向が見られた ($p < .10$) が, 第2日と第3日には差がなかった。一方, 0.1 mg/kg 群と 0.2 mg/kg 群は第1日に比べて第2日は有意に少ない ($p < .05$) が, 第1日と第3日には差がなかった。また, 性×日の交互作用の単純主効果の検定の結果, 第2日 ($F[1, 144] = 10.82$, $p < .05$) と第3日 ($F[1, 144] = 16.96$, $p < .05$) における性, および雌 ($F[2, 96] = 14.68$, $p < .05$) における日が有意であった。多重比較の結果, 第2日, 第3日ともに雌の方が雄よりもCZ内探索総時間が有意に少なかった。

1回あたりのCZ内探索時間については, 用量 ($F[3, 48] = 4.19$, $p < .01$) および性 ($F[1, 48] = 20.23$, $p < .0001$) の主効果, 用量×日 ($F[6, 96] = 4.46$, $p < .0005$) と性×日 ($F[2, 96] = 18.55$, $p < .01$) の1次の交互作用が有意であった。用量×日の単純主効果の検定の結果, 第2日 ($F[3, 144] = 13.68$, $p < .01$), および saline 群 ($F[2, 96] = 7.76$, $p < .05$), 0.1 mg/kg 群 ($F[2, 96] = 3.09$, $p < .05$) と 0.2 mg/kg 群 ($F[2, 96] = 4.14$, $p < .05$) が有意であった。多重比較の結果, saline 群が他の3群に比べて1回あたりのCZ内探索時間が有意に多かった。また, saline 群は第2日が他の日(第1日と第3日)に比べ有意に1回あたりのCZ内探索時間が多かった。一方, 0.1 mg/kg 群と 0.2 mg/kg 群は, 第1日が第2日と第3日に比べ1回あたりのCZ内探索時間が多かった。性×日の交互作用の単純主効果の検定の結果, 第2日 ($F[1, 144] = 22.46$, $p < .05$) と第3日 ($F[1, 144] = 31.89$, $p < .05$), および雌 ($F[2, 96] = 17.59$, $p < .05$) が有意であった。多重比較の結果, 第2日, 第3日ともに雌の方が雄

よりも1回あたりのCZ内探索時間が有意に少なかった。

考察

薬物処置をした第2日の結果から, オープンフィールド行動と物体探索行動にMK-801の投与による行動変化が見られた。オープンフィールド行動では, 雄では0.2 mg/kg 投与で, 雌では0.05 mg/kg 以上の投与で locomotion が増加した。また, leaning, face-washing は雌雄とも saline 群以外の投与用量群 (0.05, 0.1, 0.2 mg/kg) で減少し, grooming は 0.2 mg/kg 群で減少した。物体探索行動については, 雄では, CZ内探索総時間と1回あたりのCZ内探索時間は, 0.1 mg/kg 群と 0.2 mg/kg 群は saline 群に比べて少なかった。雌では 0.05 mg/kg, 0.1 mg/kg, 0.2 mg/kg 群は saline 群に比べて減少した。これらの結果から, 雄では 0.1 mg/kg 以上の投与用量で, 雌では 0.05 mg/kg 以上の投与用量で, 物体探索行動が減少したと考えられる。この原因として, hyperactivity により探索行動が減少した (Erickson, McNaughton, & Barnes, 1990) ことが考えられる。本実験では, 雌が被験体の場合, 0.05 mg/kg 群ですでに locomotion の増加, すなわち, hyperactivity を示している所以この可能性は排除できない。しかし, 雄が被験体の場合, 第2日に 0.05 mg/kg 群と 0.1 mg/kg 群では Saline 群に比べて locomotion に有意な差はなかったにもかかわらず, 1回あたりのCZ内探索時間においては saline 群との有意差がみられたことから, 単に hyperactivity による物体探索行動の減少とは考えにくい。

MK-801 投与により物体探索行動に, 用量に依存した性差が示された。第2日において, CZ内探索総時間と1回あたりのCZ内探索時間ともに雌の方が少なかった。オープンフィールドの locomotion の結果から, 低用量 (0.05 mg/kg) では, 雄は hyperactivity を示さないが, 雌は hyperactivity を示し, 高用量 (0.2 mg/kg)

では雄は hyperactivity を示し、雌は活動量の低下を示した。先行研究においては、被験体が雄の場合、0.1 mg/kg 以下の投与では、行動的变化はみられない (Robinson et al., 1989) が、0.3 mg/kg 投与 (Hargreaves & Cain, 1992; 関口, 1997) では hyperactivity が示されている。本研究における雄の結果もこれらに一致するものである。しかし、雌が被験体の場合、0.0625 mg/kg が行動的異常の現れない上限である (Shapiro & Caramanos, 1990; Caramanos & Shapiro, 1994) という報告があるが、hyperactivity については言及していない。本研究の結果から考えると、雌の場合、0.05 mg/kg で既に hyperactivity が見られ、0.2 mg/kg になると活動性の低下を示し、ataxia の傾向が見られるのではないかと考えられる。また、薬物処置を行った翌日 (第3日) にも性差が見られ、雄では第3日には4群間に差が見られなかったが、雌では第3日にも投与用量に依存した locomotion の差が見られた。第3日にも用量に依存した locomotion の差が見られたのは雌のみであり、これは、leaning や rearing でも同様であった。これらの行動項目は、雄では、第2日にものみ saline 群に比べて、他の用量群で有意な減少が見られた。一方、雌では、第2日に saline 群に比べて他の用量群では有意な減少が見られたのは雄と同様だが、第3日にも有意な減少が見られた。これらのことから、雌では MK-801 のより低い用量で影響を受ける、すなわち感受性 (sensitivity) が高い、あるいは、MK-801 の薬理効果の持続時間が長いことが考えられる。

総合考察

本研究では、オープンフィールド行動および物体探索行動に MK-801 投与による影響が見られた。特に、雄については、実験1において、第2日に CZ 内探索総時間と1回あたりの CZ 内探索が増加し、物体探索行動が示されたが、第3日にも CZ 内探索総時間と1回あたりの CZ 内探索時間の増加が持続している。実験2

の結果から、saline 群は実験1と同様の傾向が見られたが、0.1 mg/kg 群と 0.2 mg/kg 群では、第2日だけが有意に減少したことから、0.1 mg/kg 以上の投与用量では物体探索行動に影響があったと考えられる。先行研究では、0.1 mg/kg 以上の用量投与で locomotion, rearing, leaning などの行動の変化が示されたという報告が多く (Wozniak et al., 1990; Tricklebank et al., 1989; Hargreaves & Cain, 1992), 空間探索行動への影響も 0.1 mg/kg 以上の投与で見られた (関口, 1997) ことから、本研究の結果はこれらの先行研究とも一致するものである。NMDA 受容体は、感覚運動領域にも多く存在しており (William, Maragos, Penny, & Young, 1988), 0.1 mg/kg 以上の MK-801 投与により、感覚運動系の障害が生じる (Hargreaves & Cain, 1992; Wozniak et al., 1990)。また、嗅覚への影響 (Staubli, Thibault, Dilorezo, & Lynch, 1989) や、視覚的注意の低下が生じること (Dai & Carey, 1994) が報告されている。このような MK-801 の作用は、本研究において示された物体探索行動の減少が、物体探索行動に必要な感覚運動系や視覚的注意の抑制によっている可能性を示唆する。

また、本研究では MK-801 投与によるオープンフィールド行動および物体探索行動に MK-801 の投与用量に依存した性差がみられた。実験1においてオープンフィールド行動と物体探索行動に性差が見られなかったにもかかわらず、実験2では、MK-801 投与による用量に依存した性差が示され、雌の方が雄よりも MK-801 の影響を受けやすいことが示された。この性差の原因として、第1は、雌の方が雄よりも MK-801 に対する sensitivity (感受性) が高いことが考えられる。性ホルモンによって、薬物への感受性が変化する (Hönack & Löscher, 1993) 可能性が考えられる。雌のラットでは、性ホルモンの estradiol のピークの時期 (proestrus) と比較的少ない時期 (estrus) が24時間周期で交替して現れる。estradiol のピークの時

期には、LTPが増加する(Warren, Humphreys, Juraska, & Greenough, 1995)報告や, estradiolによりNMDA受容体の反応が増加する(Smith, 1989; Wooley & McEwen, 1994)報告がある。さらに、雌の方が雄よりもNMDA受容体の非競合的アンタゴニストに対する感受性が高い報告は、MK-801(Auer, 1996)の他にもphencyclidine(PCP)(Nabeshima, Yamaguchi, Yamada, Hiramatsu, Kuwabara, Furukawa, & Kameyama, 1984)でも示されている。したがって、NMDA受容体の非競合的アンタゴニストと性ホルモンとの関連がある可能性が大きいと思われる。

また、雌が第3日目にも行動的变化が持続した結果から、雌の方がMK-801の効果の持続時間が長い可能性が考えられる。雄が被験体の場合、Gilbert & Mack (1990)は、腹腔内投与後30分では、1.0 mg/kg投与では完全にLTP誘導を阻害し、0.1 mg/kgではLTP誘導を阻害しないが、投与後LTPの減衰時間が急速になり24時間に短縮する。また、0.05 mg/kg投与では統制ラットと変わらなかったという結果を報告している。行動的には、0.5 mg/kgの腹腔内投与では、約3時間後まで運動障害が持続するが、0.1 mg/kgの場合、投与後30分で効果が最大になり、投与後約60分から90分効果が持続するという報告(Hargreaves & Cain, 1995)、また0.1 mg/kgの用量では、腹腔内投与30分後でも身体バランスの喪失が見られない報告がある(Hönack & Löscher, 1993)。これらの結果から、雄が被験体の場合、MK-801の0.1 mg/kgの用量は、投与後30分にLTPの誘導を完全に阻害する用量ではなく、LTPの減衰時間を短縮させる用量であり、行動的にはその効果は投与後30分で最大になり、その効果の持続は最大でも約90分である。一方、雌が被験体の場合、行動的には、0.1 mg/kg投与で身体バランスの喪失が見られ、約5時間後でも持続することが報告されている(Hönack & Löscher, 1993)。本研究で雌の場合、0.1 mg/kgと0.2 mg/kg

投与では、特に第3日にもlocomotion, leaning, およびrearingの総時間、CZ内探索総時間と1回あたりのCZ内探索時間が有意に減少していたことは、0.1 mg/kg以上の投与用量では、行動的に24時間後にも影響があった可能性が考えられる。

要 約

本研究では、雌雄成体のSprague-Dawley系ラットを被験体とし、円形オープンフィールド(直径100 cm)における物体探索行動に対するMK-801の効果と性差を検討した。物体探索行動の指標は、オープンフィールド内の中央部(直径34 cm)内に四肢が入っている状態をCZ内探索とし、CZ内探索の総時間と1回あたりのCZ内探索時間の2項目とした。さらに、オープンフィールド行動も測定した。オープンフィールド行動の指標は、locomotion, leaning, rearing, face-washing, groomingの総時間、defecationの個数の6項目とした。実験1は予備の実験であり、薬物処置を行わず3日間にわたり、第1日にオープンフィールドにおける行動観察を行い、第2日にCZ内に対象物を置き、物体探索行動が見られるかどうか、第3日に対象物を取り除くことにより行動的变化が見られるかどうかを検討した。実験1の結果、オープンフィールド行動ではlocomotionは第1日が最も多く、leaningは第3日が多かった。その他の行動には変化が見られなかった。しかし、物体探索行動の指標であるCZ内探索総時間と1回あたりのCZ内探索時間は、第2日に増加し、第3日にもその傾向が持続した。また、すべての行動に性差は見られなかった。実験2では、第2日にMK-801(0.05, 0.1, 0.2 mg/kg)を腹腔内投与することにより、投与用量に依存した物体探索行動への影響およびその性差が見られるかどうかを検討した。実験2の結果、第2日の結果より、オープンフィールド行動では、雄では0.2 mg/kg投与で、雌では0.05 mg/kg以上の投与でlocomotionが増加した。また、

leaning, face-washing は雌雄とも saline 群以外の投与用量群で減少し, grooming は 0.2 mg/kg 群で減少した。物体探索行動については, 雄では, CZ 内探索総時間と 1 回あたりの CZ 内探索時間は, 0.1 mg/kg 群と 0.2 mg/kg 群は saline 群に比べて少なかった。雌では 0.05 mg/kg, 0.1 mg/kg, 0.2 mg/kg 群は saline 群に比べて減少した。また, CZ 内探索総時間と 1 回あたりの CZ 内探索時間, grooming 以外のオープンフィールド行動において明白な性差が示され, 雌ラットにおいては, 雄では影響のない用量 (0.05 mg/kg) で過活動性が, また雄では過活動性を示す用量 (0.2 mg/kg) で活動性の低下がみられた。雄では, CZ 内探索総時間と 1 回あたりの CZ 内探索時間が減少するのは 0.1 mg/kg 以上の投与であり, これらの用量では defecation 以外のオープンフィールド行動にも影響が見られた。一方, 雌では, 0.05 mg/kg の用量投与で CZ 内探索総時間と 1 回あたりの CZ 内探索時間が減少し, この用量では defecation 以外のすべてのオープンフィールド行動にも影響がみられた。特に locomotion, rearing, leaning, および CZ 内探索総時間と 1 回あたりの CZ 内探索時間については, 第 3 日にもその影響が持続した。実験の結果から, 雄では 0.1 mg/kg 以上, また, 雌では 0.05 mg/kg 以上の投与用量で, 物体探索行動に影響があり, 雌では MK-801 への感受性が高く, その影響の持続時間も長いことが示唆される。

引用文献

- Auer, R. N. 1996 Effects of age and sex on N-methyl-D-aspartate receptor antagonist-induced neuronal necrosis in rats. *Stroke*, **27**, 743-746.
- Barret, R. J., & Ray, O. S. 1970 Behavior in the openfield, Lashley III maze, shuttle box, and Sidman avoidance as a function of strain, sex and age. *Developmental Psychology*, **3**, 73-77.
- Blanchard, D. C., Blanchard, R. J., Carobrez, A. deP., Veniegas, R., Rodgers, R. J., & Shepherd, J. K. 1992 MK-801 produces a reduction in anxiety-related antipredator defensiveness in male and female rats and a gender-dependant increase in locomotor behavior. *Psychopharmacology*, **108**, 352-362.
- Bliss, T. F. P., & Collingridge, G. L. 1993 A synaptic model of memory: long-term potentiation in the hippocampus. *Nature*, **361**, 31-39.
- Caramanos, Z., & Shapiro, M. L. 1994 Spatial memory and N-methyl-D-aspartate receptor antagonists AP5 and MK-801: Memory impairment depend on familiarity with the environment, drug dose, and training duration. *Behavioral Neuroscience*, **108**, 30-43.
- Clissold, D. B., Ferkany, J. W., & Pontecorvo, M. J. 1991 Competitive and noncompetitive N-methyl-D-aspartate (NMDA) antagonists, haloperidol, and scopolamine impair performance in a nonspatial operant discrimination task. *Psychobiology*, **19**, 332-338.
- Collingridge, G. L., & Bliss, T. V. P. 1987 NMDA receptor-Their role in long-term potentiation. *Trends in Neuroscience*, **10**, 288-293.
- Cox, J., Guthrie, R., Macrae, M., & Kehoe, E. J. 1994 MK-801 impair acquisition and expression of conditioned responses in the rabbit nictitating membrane preparation. *Psychobiology*, **22**, 156-166.
- Dai, H., & Carey, R. J. 1994 The NMDA antagonist MK-801 can impair attention to exteroceptive stimuli. *Behavioral Brain Research*, **62**, 149-156.
- Delay, E. R. 1996 Effects of MK-801 on acquisition, retention, and cross-modal transfer of active avoidance behavior in rats. *Psychobiology*, **24**, 195-201.
- Erickson, C. A., McNaughton, B. L., & Barnes, C.

- A. 1990 Exploration-dependent enhancement of synaptic responses in rat fascia dentata is blocked by MK-801. *Neuroscience Abstracts*, **16**, 442.
- Gilbert, M. E., & Mack, C. M. 1990 The NMDA antagonist MK-801 suppresses long-term potentiation kindling and kindling induced potentiation in the perforant-path of the unanesthetized rat. *Brain Research*, **519**, 89-96.
- Hargreaves, E. L., & Cain, D. P. 1995 MK-801-induced hyperactivity: Duration of effects in rats. *Pharmacology, Biochemistry and Behavior*, **51**, 13-19.
- Hargreaves, E. L., & Cain, D. P. 1992 Hyperactivity, and sensorimotor deficits induced by low doses of the N-methyl-D-aspartate non-competitive channel blocker MK-801. *Behavioral Brain Research*, **47**, 23-33.
- Heale, V., & Harley, C. 1990 MK-801 and AP5 impair acquisition, but not retention, of the Morris milk maze. *Pharmacology, Biochemistry & Behavior*, **36**, 145-149.
- Hönack, D., & Lösscher, W. 1993 Sex difference in NMDA receptor mediated response in rats. *Brain Research*, **620**, 167-170.
- Kvist, S. B. M., & Selander, R. K. 1992 Maze running and thigmotaxis in mice: Applicability of models across the sexes. *Scandinavian Journal of Psychology*, **33**, 378-384.
- Kvist, S. B. M., & Selander, R. K. 1994 Openfield thigmotaxis during various phase of reproductive cycle. *Scandinavian Journal of Psychology*, **35**, 220-229.
- McAllister, K. H. 1990 Ethological analysis of the effects of MK-801 upon aggressive male mice: Similarity to Chlordiazepoxide. *Pharmacology, Biochemistry & Behavior*, **37**, 101-106.
- Nabeshima, T., Yamaguchi, K., Yamada, K., Hiramatsu, M., Kuwabara, Y., Fukuzawa, H., & Kaneyama, T. 1984 Sex-dependant differences in the pharmacological action and pharmacokinetics of phencyclidine in rat. *European Journal of Pharmacology*, **97**, 217-227.
- Perrot-Sinal, T. S., Heal, V. R., Kavaliers, M., & Ossenkopp, K-P. 1996 Sexually dimorphic aspects of spontaneous activity in meadow voles (*Microtus pennsylvanicus*): Effects of exposure to fox odor. *Behavioral Neuroscience*, **110**, 1126-1132.
- Poucet, B. 1989 Object exploration, habituations, and response to spatial change in rats following septal or medial frontal cortical damage. *Behavioral Neuroscience*, **103**, 1009-1016.
- Poucet, B., Chapuis, N., Durup, M., & Thinus-Blanc, C. 1986 A study of exploratory behavior as an index of spatial knowledge in hamster. *Animal Learning & Behavior*, **14**, 93-100.
- Renner, M. J., & Rosenzweig, M. R. 1986 Object interaction in juvenile rats (*Rattus norvegicus*): Effects of different experimental histories. *Journal of Comparative Psychology*, **100**, 229-236.
- Renner, M. J. 1987 Experience-dependant changes in exploratory behavior in the adult rat (*Rattus norvegicus*): Overall activity and interaction with objects. *Journal of Comparative Psychology*, **101**, 1, 94-100.
- Robinson, G. S., Jr., Crooks, G. B., Jr., Shinkman, P. G., & Gallegher, M. 1989 Behavioral effects of MK-801 mimic deficits associated with hippocampal damage. *Psychobiology*, **17**, 156-164.
- 関口理久子 1997 ラットの空間探索行動に及ぼす NMDA アンタゴニスト, MK-801 の効果 心理学研究, **68**, 88-94.
- Shapiro M. L., & Caramanos, Z. 1990 NMDA antagonist MK-801 impairs acquisition but

- not performance of spatial working and reference memory. *Psychobiology*, **18**, 231-243.
- Sheldon, M. H. 1968 Exploratory behavior: the inadequacy of activity measure. *Psychonomic Science*, **11**, 38.
- Smith, S. S. 1989 Estrogen administration increases neuronal responses to excitatory amino acids as a long-term effect. *Brain Research*, **503**, 354-357.
- Staubli, U., Thibblaut, O., Dilorenzo, M., & Lynch, G. 1989 Antagonism of NMDA receptors impair acquisition but not retention of olfactory memory. *Behavioral Neuroscience*, **103**, 54-60.
- Tricklebank, M. D., Singh, L., Oles, R. J., Preston, C., & Iversen, S. D. 1989 The behavioral effects of MK-801: a comparison with antagonists acting non-competitively and competitively at the NMDA receptor. *European Journal of Pharmacology*, **167**, 127-135.
- Venable, N., & Kelly, P. H. 1990 Effects of NMDA receptor antagonist on passive avoidance learning and retrieval in rats and mice. *Psychopharmacology*, **100**, 215-221.
- Warren, S. G., Humphreys, A. G., Juraska, J. M., & Greenough, W. T. 1995 LTP varies across the estrous cycle: Enhanced synaptic plasticity in proestrous rats. *Brain Research*, **703**, 26-30.
- William, F. M., Penny, J. B., & Young, A. B. 1988 Anatomic correlation of NMDA and 3H-TCP-Labeled receptor in rat. *The Journal of Neuroscience*, **8**, 493-501.
- Wooley, C. S., & McEwen, B. S. 1994 estradiol regulates hippocampal dendritic spine density via an N-methyl-D-aspartate receptor-dependent mechanism. *The Journal of Neuroscience*, **14**, 7680-7687.
- Wozniak, D. F., Olney, J. W., Kettinger, L., Price, M., & Miller, J. P. 1990 Behavioral effects of MK-801 in the rat. *Psychopharmacology*, **101**, 47-56.

(1997.8.19 受稿, 1998.7.17 受理)