獲得後の NMDA 受容体阻害は 空間記憶保持を向上させる

篠原 恵介¹ 畑 敏道 同志社大学

Post-training *N*-methyl-D-aspartate receptor blockade facilitates
retention of acquired spatial memory in rats

Keisuke Shinohara and Toshimichi Hata (*Doshisha University*)

We investigated the effect of a post-training chronic infusion of *N*-methyl-D-aspartate (NMDA) receptor blocker on retention of spatial reference memory in rats. In Experiment 1, we trained 4 groups of rats for 4 days (4 trials/day) in the Morris water maze task. In a single probe trial after retention intervals of 1, 7, 14, and 28 days, the 1-day group showed more goal crossings than shown by the other 3 groups. In Experiment 2, a chronic infusion of the NMDA receptor antagonist D-2-amino-5-phosphonopivalic acid (D-AP5) or a control vehicle into the lateral ventricle was initiated 1 day after the training session, and continued for 6 days. In the subsequent probe trial (7 days after training), the rats that had received the D-AP5 infusion showed significantly more goal crossings than the controls. These findings suggest that an NMDA receptor blockade following acquisition facilitates retention of spatial reference memory.

Key words: forgetting, *N*-methyl-D-aspartate receptor, Morris water maze, spatial reference memory, rat.

The Japanese Journal of Psychology
2014, Vol. 84, No. 6, pp. 618–624

N-メチル-D-アスパラギン酸 (*N*-methyl-D-aspartate) 型グルタミン酸受容体 (以下 NMDA 受容体とする) は、その阻害が記憶の生物学的基盤とされる長期増強 (Long-term potentiation: LTP) の生起を抑制する (Collingridge, Kehel, & McLennan, 1982)。また、その拮抗薬の投与は空間記憶の獲得を困難にさせる (Bolhuis & Reid, 1992; Davis, Butcher, & Morris, 1992; Good & Bannerman, 1997; Morris, Anderson, Lynch, & Baudry, 1986; Liang, Hon, Tyan, & Liao, 1994; Riekkinen, Stefanski, Kuitunen, & Riekkinen Jr., 1996; Ward, Mason, & Abraham, 1990; Wozniak, Olney, Kettinger, Price, & Miller, 1990)。一方、Villarreal, Do, Haddad, & Derrick (2002) は、NMDA 受容体拮抗薬の投与が海馬で一度

生起した LTP の低下を抑制することを見出した。行動実験においても、8 方向放射状迷路 (毎試行同じ 4 走路に報酬を置く課題) を用いて空間参照記憶を獲得した後に NMDA 受容体拮抗薬 CPP ((R,S)-3-(2-carboxypiperazin-4-yl)propyl-1-phosphonic acid) を 5 日間に渡って反復的に腹腔内投与したところ、その後の保持テストでの参照記憶誤反応数 (非報酬走路の選択数) が統制群と比べて少なかったことを報告している。この結果は、空間参照記憶の獲得後における NMDA 受容体の阻害が保持を向上させることを示唆している。ところが、その行動の結果について再現性を確認した研究は著者の知るところ見られない²。

むしろ、別種の空間参照記憶課題である Morris 型水迷路の場所課題では、獲得後の NMDA 受容体拮抗薬投与は保持に影響しないという結果が報告されてい

Correspondence concerning this article should be sent to: Keisuke Shinohara, Faculty of Psychology, Doshisha University, Tatara-Miyakodani, Kyotanabe 610-0394, Japan (e-mail: ekn1004@mail2.doshisha.ac.jp)

¹ 本研究の遂行にあたり、技術的なご指導をいただきました京都橘大学の上北 朋子先生に御礼を申し上げます。

² 老齢ラットについては、水迷路場所課題の訓練終了後に NMDA 受容体拮抗薬 MK-801 を腹腔内投与することで翌日に行う保持プローブテストでの成績が向上するという結果が報告されている (Norris & Foster, 1999)。

る (Morris, 1989; Day & Langston, 2006)。ただし、これらの研究は NMDA 受容体拮抗薬の投与が保持を低下させるか否かについて検討した研究であるため、統制群において参照記憶が十分に維持される程度の保持期間を経た後に保持プローブテスト (あるいは再訓練における逃避潜時の測定) を行っている。そのため、拮抗薬投与による保持の向上を示した Villarreal et al. (2002) と相反する結果というわけではなく、投与を原因とする保持の向上が天井効果によって隠されていた可能性は十分に考えられる。このことから、統制群において参照記憶保持の低下が見られる程度の保持期間を経たのちに保持プローブテストを行う必要があると考えた。

本研究の目的は、Morris 型水迷路の場所学習課題を用いて、獲得後の NMDA 受容体阻害が空間参照記憶の保持を向上させるか否かを検討することである。初めに水迷路課題の獲得後に保持を低下させる期間を調べた上で (実験 1)、獲得後の NMDA 受容体拮抗薬投与による保持プローブテスト成績への影響を比較した (実験 2)³。

実験 1

目的

実験 1 では、水迷路の場所学習課題において、獲得後にプローブテスト成績を低下させる期間の長さを明らかにし、実験 2 での保持期間を決定することを目的とした。

方法

被験体 10 週齢の Wistar 系アルビノラットの雄 31 匹 (清水実験材料㈱より購入) を用いた。訓練開始日の平均体重は 254.5 g ($SD = 7.6$ g) であった。ラットは、8:00 を基点とする 12 時間明暗サイクルの飼育室で、餌及び水が自由に摂取できる個別ケージ内で飼育した。実験は明期中の 9:00—15:00 に行った。

装置 Figure 1 にプール及び実験室内の様子を示した。プール (直径 140 cm、高さ 50 cm) は、仮想上の方角 (N, E, S, W) を基点に 4 象限 (NE, NW, SE, SW) に等分割した。周辺には装置外刺激を配置した。プール内に墨汁により黒濁させた水 (水温 $24^{\circ}\text{C} \pm 1^{\circ}\text{C}$) を底面から 13 cm の高さ⁴まで満たした。逃避台は、全体を黒く塗った円筒 (直径 12 cm、表面は水面下 2 cm) とした。

手続き ハンドリング (5 分間/日、5 日間) の後に 4 試行/日 (試行間隔 10 分間) で 4 日間に渡って獲得訓練を行った。獲得訓練では、ラットごとに決まった 1 象限を目標象限とし、その中央の定位置に逃避台を設置した。各試行における出発点は、プール縁の N, E, S, W の 4 点いずれかを無作為に選んだ。ただし、同日内に重複しないようにした。プール内壁に鼻先を向けた状態でラットを水中に入れ、実験者が手を離れた時点を試行開始とし、ラットの鼻先が逃避台に到達するか、60 秒間経過するまでを 1 試行とした。開始から到達までの時間を逃避潜時として記録した。なお、到達前に 60 秒間経過した場合は実験者の手によってラットを逃避台まで導いた。この場合の逃避潜時は 60 秒とした。試行終了後はラットを台上に 15 秒間留めてからケージに戻した。獲得訓練の終了後、最終日における逃避潜時の平均値が均等になるよう、ラットを 4 群 (1d, 7d, 14d: それぞれ $n = 8$, 28d: $n = 7$) に配分した。

訓練終了から異なる日数 (1d: 1 日後, 7d: 7 日後, 14d: 14 日後, 28d: 28 日後) を経た後にプローブテスト (1 試行) を施した。プローブテストでは、逃避台を取り除いたプール内をラットに自由探索させた。出発点は訓練時の 4 点の内、目標象限から遠い方 2 点のいずれかとした。訓練時と同様の方法で試行を開始し、

Figure 1. Schematic diagram of the top view of the pool and cues in the laboratory. N, E, S and W are virtual directions. The 2 dashed lines on the pool indicate the boundaries of 4 quadrants. The black circle indicates the position of an escape platform (in the case that the target quadrant is NW).

³ 実験は全て、同志社大学動物実験委員会の承認の下で行った。

⁴ この水深は通常用いられる水迷路 (Morris, 1984) と比べて浅いが、12—13 cm 程度の水深でもラットは歩かず泳いで逃避台を探索することが報告されている (Okaichi, 2001)。水深の浅い水迷路は水質や水温の管理が容易という利点がある。

60 秒後にラットをケージに戻した。目標象限内を探索した時間を目標象限滞在時間、訓練時に逃避台があった位置を横断した回数を逃避台位置横断回数として記録した。

統計的分析 t 検定、分散分析及び多重比較における有意水準は全て 5% とした。また、分散分析の主効果が有意であった場合、Shaffer 法による多重比較を行った。

結果

獲得訓練 4 試行を 1 ブロックとする平均逃避潜時を分析対象とした。群ごとの平均逃避潜時 ($\pm$ SEM) の推移を Figure 2A に示した。いずれの群もブロックを重ねるごとに短縮傾向を示した。群 (1d, 7d, 14d, 28d) を被験体間要因、訓練ブロック (Block 1—4) を被験体内要因とする 2 要因分散分析を行った。その結果、訓練ブロックには有意な主効果 ($F(3,81) = 29.83, p < .05$) が見られ、多重比較では Block 1 と Block 2, 3, 4, Block 2 と Block 3, 4 の間に、それぞれ有意差が見られた ($p < .05$)。一方、群の主効果及び交互作用は有意ではなかった。

プローブテスト Figure 2B は平均逃避台位置横断回数 ($\pm$ SEM) を群ごとに示している。1d 群の横断回数は他の 3 群と比べて顕著に多かった。群 (1d, 7d, 14d, 28d) を被験体間要因とする 1 要因分散分析を行った結果、有意な効果が見られた ($F(3,27) = 3.42, p < .05$)。多重比較により、1d 群と 14d 群、1d 群と 28d 群の間に有意差が認められた ($p < .05$) が、1d 群と 7d 群の間に有意差はなかった⁵。

Figure 2C は平均目標象限滞在時間 ($\pm$ SEM) を群ごとに示している。1 標本の片側 t 検定を各群に行った結果、チャンスレベル (15 秒) を有意に上回ったのは 1d 群 ($t(7) = 3.02, p < .05$) のみであり、7d 群⁶、14d 群及び 28d 群は有意でなかった。群を被験体間要因とする 1 要因分散分析を行った結果、群間に有意な効果は見られなかった。

考察

実験 1 の目的は、空間記憶の獲得後に保持を低下させる期間の長さを明らかにすることであった。獲得訓練時の逃避潜時に群による違いが見られなかったこと (Figure 2A) から、群分けは適切になされていたといえる。逃避潜時の推移は日数を経るごとに短縮傾向を示しており、また、訓練終了の翌日にプローブテストを施した 1d 群では目標象限滞在時間がチャンスレベルを上回っていた (Figure 2C)。これらの結果から、実験 1 の訓練スケジュールによって、逃避台位置に関

する記憶は獲得されたといえる。

ところが、7d, 14d, 及び 28d 群では目標象限滞在時間がチャンスレベルを上回っていなかった。訓練終了の 1 日後では訓練時に逃避台が置かれていた象限の探索に長い時間を費やしていたが、7 日後にはそのような探索領域の偏りが生じなくなったといえる。また、Figure 2B に示したように、1d 群の逃避台位置横断回数は、他の 3 群と比べて顕著に多かった。1d 群と 7d 群には有意差が見られなかったが、一方で 7d 群は 14d 群及び 28d 群との間に有意差を示さなかった。保持の低下が進行し過ぎた場合、AP5 投与による向上効果を検出しにくくなると考え、実験 2 では 7 日間の保持期間を採用した。

Figure 2. Results of Experiment 1. A: Mean escape latencies during training. B: Mean numbers of goal crossings during the probe trial. * $p < .05$; ANOVA followed by Shaffer's multiple comparison test. C: Mean time in the target quadrant during the probe trial. The crossbar indicates the chance level. ** $p < .01$ vs. chance level by one-sample t test. Error bars represent SEMs.

⁵ ただし、有意傾向であった ($p = .069$)。

⁶ ただし、有意傾向であった ($t(7) = 1.68, p = .069$)。

実験 2

目的

実験 2 では、獲得後の NMDA 受容体阻害が、訓練終了の 7 日後に行うプローブテスト成績を向上させるか否かを検討する。薬物投与による阻害効果の持続性を保証するために、浸透圧ポンプを用いて脳室内に慢性投与を行った。投与薬物は競合性 NMDA 受容体拮抗薬 AP5 (D-2-amino-5-phosphonovaleric acid) とした。

方法

被験体 10—11 週齢の Wistar 系アルビノラットの雄 21 匹 (清水実験材料㈱より購入) を用いた。訓練開始日の平均体重は 268.3 g ($SD = 14.2$ g) であった。飼育環境は、明暗サイクルの基点が 6:00 となったことを除いて実験 1 と同様であった。実験及び手術は明期中の 10:00—14:00 に行った。

装置 装置及び実験状況は実験 1 と同様であった。

手続き 実験 1 と同様の手続きによる獲得訓練の終了後、訓練最終日における逃避潜時の平均値が均等になるよう、ラットを VEH 群 ($n = 10$)、AP5 群 ($n = 11$) に配分した。訓練終了の翌日 (24 時間 $\pm$ 2 時間後) に後述する浸透圧ポンプ埋め込み手術を行った。プローブテストは、訓練終了の 7 日後に実験 1 と同様の手続きで行った。

手術 AP5 (A. G. Scientific Inc, USA) は、人工脳脊髄液 (Tocris Bioscience, USA) を溶媒として 30 mM の濃度に希釈した。この濃度の AP5 を脳室内慢性投与することで海馬における LTP の誘発が抑制される (Bannerman, Good, Butcher, Ramsay, & Morris, 1995)。浸透圧ポンプ (Alzet 製, Model 1007D; 投与速度: $0.5\mu\text{l/hr}$, 投与期間 7 日間) 内に、人工脳脊髄液 (VEH 群) または AP5 溶液 (AP5 群) をそれぞれ封入し、ポリ塩化ビニル製のチューブ (内径 0.69 mm, 外径 1.14 mm) でステンレス製カニユーラ (Alzet 製, BRAIN INFUSION KIT 2; 口径 28 gauge) と繋いだ。投与期間調節及び流量安定のため、手術の 24 時間前より、薬物を封入した浸透圧ポンプを生理食塩水で満たしたシャーレに入れ、 37°C に設定したインキュベータ内に保存した。手術は、アトロピン (田辺製薬株式会社製, 0.10 ml, i.p.) の投与後、ペントバルビタールナトリウム (共立製薬株式会社製, 60 mg/kg, i.p.) による麻酔下で脳定位固定装置に固定して行った。浸透圧ポンプを背皮下に埋め込み、カニユーラ先端を左半球の側脳室 (bregma より後方に 0.8 mm, 左外側に 1.7 mm, 硬膜の表面より腹側に 3.6 mm) に挿入した。カニユーラを頭蓋に打った 3 本の小ネジとデンタルセメントによって固定した。

組織学的方法 カニユーラ挿入部位の確認のため、

実験終了後に、ペントバルビタールナトリウム (120 mg/kg, i.p.) による深麻酔下で、生理食塩水、ついでホルマリン代替品 (アルテフィックス) を心臓から灌流して脳を固定した。その後に脳を摘出して、数日間の後固定後に 10% スクロースを含むリン酸緩衝液 (10%PB), 次いで 20%PB に数日間保存した。その後、 $40\mu\text{m}$ 厚の冠状切片を作成し、ニッスル染色後に検鏡した。

統計的分析 群間の比較は、実験 1 の 7d 群を加えた 3 群で行った。有意水準 (5%) 及び多重比較の方法 (Shaffer 法) は実験 1 と同様であった。

結果

組織学的結果 Figure 3 に、左半球の側脳室にカニユーラを挿入した代表的な被験体の脳冠状切片を示した。脳室内にカニユーラが挿入されていることが認められたラット (VEH: $n = 7$, AP5: $n = 8$) を分析対象とした。

獲得訓練 群ごとの平均逃避潜時 ($\pm SEM$) の推移を Figure 4A に示した。逃避潜時は、両群ともブロックを重ねるごとに短縮傾向を示した。群 (7d, VEH, AP5) を被験体間要因、訓練ブロック (Block 1—4) を被験体内要因とする 2 要因分散分析では、訓練ブロックの主効果 ($F(3,60) = 32.66, p < .05$) は有意であり、多重比較の結果、Block 1 と Block 2, 3, 4, Block 2 と Block 3 の間に、それぞれ有意差が見られた ($p < .05$)。一方、群の主効果及び交互作用は有意ではなかった。

プローブテスト Figure 4B は平均逃避台位置横断回数 ($\pm SEM$) を群ごとに示している。AP5 群の平均逃避台位置横断回数は VEH 群や 7d 群と比べて多かった。群 (7d, VEH, AP5) を被験体間要因とする 1 要因分散分析を行った結果、有意な効果が見られた ($F(2,20) = 4.73, p < .05$)。多重比較により、AP5 群と

Figure 3. A photo micrograph of typical cannula track in a representative rat. Scale bar = 1 mm.

7d 群, AP5 群と VEH 群の間に有意差が認められた ($p < .05$)。7d 群と VEH 群との間の差は有意でなかった。

Figure 4C は目標象限及び反対象限の平均滞在時間 ($\pm SEM$) を群ごとに示している。チャンスレベル (15 秒) を対象とする一標本の片側 t 検定を各群に行った結果, AP5 群 ($t(7) = 3.78, p < .05$) だけでなく, VEH 群 ($t(6) = 2.09, p < .05$) も有意にチャンスレベルを上回った。群を被験体間要因とする 1 要因分散分析を行った結果, 群間に有意な効果は見られなかった。

考 察

実験 2 の目的は, 獲得訓練後の AP5 脳室内慢性投与がその後のプローブテスト成績を向上させるか否かを検討することであった。実験 2 では, 投与手続きの無い条件 (実験 1 の 7d 群) を加えた 3 群で比較した。実験 1 と同様, 獲得訓練時の逃避潜時に群による違い

が見られなかった (Figure 4A) ことから, 群分けは適切になされたといえる。また, 逃避潜時の推移が日数を経るごとに短縮傾向を示していたことも実験 1 と同様であった。

プローブテストでは, 逃避台位置横断回数は, AP5 群が他の 2 群と比べて顕著に多く (Figure 4B), VEH 群及び 7d 群との差は有意であった。VEH 群と 7d 群の差には有意性が認められなかった。この結果から, AP5 投与によって逃避台位置横断回数が増加したといえる。

一方, 目標象限滞在時間に注目すると, AP5 群だけでなく VEH 群でもチャンスレベルを上回っており, また群間差は見られなかった (Figure 4C) ことから, 投与による成績の向上を示すことができなかった。しかし, 逃避台周辺の探索量も含まれる目標象限滞在時間と比べれば, 逃避台位置横断回数の方がより正確に逃避台位置に関する記憶を測定していると考ええる。ただし, 逃避台位置横断回数にはラットがプール全体を環状に泳ぎ続けた場合でも増加するという欠点があるが, AP5 群の目標象限や反対象限の滞在時間を見る限り, そのような探索傾向を示したとは考えにくい。

以上により, 獲得訓練終了の翌日からの AP5 脳室内慢性投与によって, 7 日後に行うプローブテストにおいて空間参照記憶のより正確な指標である逃避台位置横断回数を増加させることが示された。

総 合 考 察

本研究では, (a) 4 日間 (4 試行 / 日) に渡る Morris 型水迷路の場所課題訓練が終了した 7 日後には逃避台位置横断回数が減少すること, そして, (b) 同じ訓練が終了した翌日から AP5 を脳室内慢性投与することで 7 日後に行うプローブテストでの横断回数が増加することが示された。

本研究により, 獲得後の NMDA 受容体阻害が空間参照記憶の保持を向上させるとする Villarreal et al. (2002) を支持する結果が水迷路課題でも見られた。本研究で採用した 7 日間の保持期間は, 実験 1 で 1d 群と 7d 群の逃避台位置横断回数に有意差が見られなかったことや, 実験 2 で VEH 群の目標象限滞在時間がチャンスレベルを有意に上回っていたことから, 保持の低下が十分に進行していなかった条件であったと考える。今後の研究では, 逃避台位置横断回数が訓練終了の 1 日後よりも有意に少なかった保持期間 (14, 28 日間) でも同様に向上効果が見られるか否かを検討することが必要となるであろう。

本研究は保持に対する NMDA 受容体阻害の影響を検討することが目的であった。しかし, 浸透圧ポンプによる投与の終了を確認しなかったため, プローブテスト時に AP5 の影響が残留していた可能性は否定できない。この問題は Villarreal et al. (2002) でも当ては

Figure 4. Results of Experiment 2 and the 7-day group of Experiment 1. A: Mean escape latencies during training. B: Mean numbers of goal crossings during the probe trial. * $p < .05$; ANOVA followed by Shaffer's multiple comparison test. C: Mean time in the target and opposite quadrants during the probe trial. The crossbar indicates the chance level. * $p < .05$ vs. chance level by one-sample t test. Error bars represent SEMs.

まる。Villarreal らは保持テストの前日に CPP の腹腔内投与を行っていたが、この投与によって NMDA 受容体の阻害による LTP 誘発の抑制が 24 時間以上に渡って持続することが同じ研究で確かめられている。そのため、本研究や Villarreal et al. (2002) では薬物投与が想起そのものに影響を与えた可能性が考えられる。保持テスト時に投与の影響が残留しない条件での検討は今後の研究での課題と考える。

本研究の結果は、通常生体内に見られる NMDA 受容体の働きが以前獲得した記憶の保持を低下させる可能性を示唆している。記憶保持低下の背後に想定される神経メカニズムについては推測になるが、長期抑制 (Long-term depression: LTD) をその候補として考える。LTD の生起は NMDA 受容体の阻害によって抑制されることが知られている (Dudek & Bear, 1992; Montgomery & Madison, 2002; Mulkey & Malenka, 1992)。また、海馬 LTD の誘発が抑制される遺伝子改変マウスは、数日間の水迷路課題訓練を終えた後に逃避台位置を変更して再訓練すると、本研究で見られたように、以前の空間記憶を強く保持するという報告がある (Nicholls, Alarcon, Malleret, Carroll, Grody, Vronskaya, & Kandel, 2008)。反対に、海馬での LTD 誘発が促進される遺伝子改変マウスは、水迷路課題訓練後の保持低下が生じやすくなる (Malleret, Alarcon, Martel, Takizawa, Vronskaya, Yin, Chen, Kandel, & Shumyatsky, 2010)。これらの報告から、本研究では AP5 投与によって LTD の生起が抑制された結果、保持低下の抑制が示されたと推測する。Rosenzweig, Barnes, & McNaughton (2002) も同様に、Villarreal et al. (2002) を紹介する中で、LTD の重要性に言及している。今後、空間記憶の保持低下と LTD の関係に注目する必要がある。

まとめると、本研究では、空間参照記憶の獲得後に NMDA 受容体を慢性的に阻害し続けることで保持を向上するという結果が見られた。この結果は、獲得後における NMDA 受容体の活性によって、獲得した空間参照記憶の保持低下が生じる可能性を示唆している。

引用文献

- Bannerman, D. M., Good, M. A., Butcher, S. P., Ramsay, M., & Morris, R. G. M. (1995). Distinct components of spatial learning revealed by prior training and NMDA receptor blockade. *Nature*, **378**, 182–186.
- Bolhuis, J. J., & Reid, I. C. (1992). Effects of intraventricular infusion of the *N*-methyl-D-aspartate (NMDA) receptor antagonist AP5 on spatial memory of rats in a radial arm maze. *Behavioural Brain Research*, **47**, 151–157.
- Collingridge, G. L., Kehl, S. J., & McLennan, H. (1982). Excitatory amino acids in synaptic transmission in the schaffer collateral-commissural pathway of the rat hippocampus. *Journal of Physiology*, **334**, 33–46.
- Davis, S., Butcher, S. P., & Morris, R. G. M. (1992). The NMDA receptor antagonist D-2-amino-5-phosphonopentanoate (D-AP5) impairs spatial learning and LTP in vivo at intracerebral concentrations comparable to those that block LTP in vitro. *Journal of Neuroscience*, **12**, 21–34.
- Day, M., & Langston, R. F. (2006). Post-training *N*-methyl-D-aspartate receptor blockade offers protection from retrograde interference but does not affect consolidation of weak or strong memory traces in the water maze. *Neuroscience*, **137**, 19–28.
- Dudek, S. M., & Bear, M. F. (1992). Homosynaptic long-term depression in area CA1 of hippocampus and effects of *N*-methyl-D-aspartate receptor blockade. *Neurobiology*, **89**, 4363–4367.
- Good, M., & Bannerman, D. (1997). Differential effects of ibotenic acid lesions of the hippocampus and blockade of *N*-methyl-D-aspartate receptor-dependent long-term potentiation on contextual processing in rats. *Behavioral Neuroscience*, **111**, 1171–1183.
- Liang, K. C., Hon, W., Tyan, Y. M., & Liao, W. L. (1994). Involvement of hippocampal NMDA and AMPA receptors in acquisition, formation and retrieval of spatial memory in the Morris water maze. *Chinese Journal of Physiology*, **37**, 201–212.
- Malleret, G., Alarcon, J. M., Martel, G., Takizawa, S., Vronskaya, S., Yin, D., Chen, I. Z., Kandel, E. R., & Shumyatsky, G. P. (2010). Bidirectional regulation of hippocampal long-term synaptic plasticity and its influence on opposing forms of memory. *Journal of Neuroscience*, **30**, 3813–3825.
- Montgomery, J. M., & Madison, D. V. (2002). State-dependent heterogeneity in synaptic depression between pyramidal cell pairs. *Neuron*, **33**, 765–777.
- Morris, R. G. M. (1989). Synaptic plasticity and learning: Selective impairment of learning in rats and blockade of long-term potentiation in vivo by the *N*-methyl-D-aspartate receptor antagonist AP5. *Journal of Neuroscience*, **9**, 3040–3057.
- Morris, R. G. M., Anderson, E., Lynch, G. S., & Baudry, M. (1986). Selective impairment of learning and blockade of long-term potentiation by an *N*-methyl-D-aspartate receptor antagonist, AP5. *Nature*, **319**, 774–776.
- Mulkey, R. M., & Malenka, R. C. (1992). Mechanisms underlying induction of homosynaptic long-term depression in area CA1 of the hippocampus. *Neuron*, **9**, 967–975.
- Nicholls, R. E., Alarcon, J. M., Malleret, G., Carroll, R. C., Grody, M., Vronskaya, S., & Kandel, E. R. (2008). Transgenic mice lacking NMDAR-dependent LTD exhibit deficits in behavioral flexibility. *Neuron*, **58**, 104–117.
- Norris, C. M., & Foster, T. C. (1999). MK-801 improves retention in aged rats: Implications for altered neural plasticity in age-related memory deficits. *Neurobiology*

- of Learning and Memory*, **71**, 194–206.
- Okaichi, H. (2001). Effects of dorsal-striatum lesions and fimbria-fornix lesions on the problem-solving strategies of rats in a shallow water maze. *Cognitive, Affective, & Behavioral Neuroscience*, **1**, 229–238.
- Riekkinen, M., Stefanski, R., Kuitunen, J., & Riekkinen, P. Jr. (1996). Effects of combined block of $\alpha 1$ -adrenoceptors and NMDA receptors on spatial and passive avoidance behavior in rats. *European Journal of Pharmacology*, **300**, 9–16.
- Rosenzweig, E. S., Barnes, C. A., & McNaughton, B. L. (2002). Making room for new memories. *Nature Neuroscience*, **5**, 6–8.
- Villareal, D. M., Do, V., Haddad, E., & Derrick, B. E. (2002). NMDA receptor antagonists sustain LTP and spatial memory: Active processes mediate LTP decay. *Nature Neuroscience*, **5**, 48–52.
- Ward, L., Mason, S. E., & Abraham, W. C. (1990). Effects of the NMDA antagonists CPP and MK-801 on radial arm maze performance in rats. *Pharmacology Biochemistry and Behavior*, **35**, 785–790.
- Wozniak, D. F., Olney, J. W., Kettinger, III L., Price, M., & Miller, J. P. (1990). Behavioral effects of MK-801 in the rat. *Psychopharmacology*, **101**, 47–56.
- 2013. 2. 2 受稿, 2013. 7. 6 受理 ———