

ラットの扁桃体基底外側核損傷が 強化子の価値低減効果に及ぼす影響

山岸 厚仁・佐藤 暢哉

(1) 序 論

ヒトや動物などの生活体 (**organism**) の学習の一形態である道具的条件づけ (**instrumental conditioning**) において、生活体は自発的な行動を獲得する。その例として、ラットにレバーを押すことで報酬となる食物ペレットを与える操作により、ラットは自発的なレバー押し行動を獲得する。ここで獲得されるレバー押し行動は道具的行動 (**instrumental behavior**) と呼ばれており、レバー押し行動を強化する食物ペレットは強化子 (**reinforcer**) と呼ばれる。音や光などの特定の刺激が先行して存在するときのみ道具的行動を強化する操作をおこなうと、ラットは音や光が呈示しているときにレバー押し行動を行うようになる。このときの道具的行動の手がかりとなる音や光などの刺激は弁別刺激 (**discriminative stimulus**) と呼ばれている。道具的行動は先行する弁別刺激と後続する強化子の随伴性を操作することで制御することが可能となる。この刺激-行動-強化子の関係性は生活体の行動を分析するときの重要な枠組みであり、三項随伴性 (**three-term contingency**) と呼ばれている (**Skinner, 1938**)。連合主義的な立場では、生活体がこのような学習性の行動を獲得するためには刺激-行動-強化子の各事象の2項間関係に関する連合的知識を獲得すると考えられている。すなわち、弁別刺激と道具的行動の間には刺激-反応間連合 (**stimulus-response association, S-R 連合**)、道具的行動と強化子の間には行動-結果間連合 (**response-outcome association, R-O 連**

合)、弁別刺激と強化子の間には刺激-結果間連合 (stimulus-outcome association, S-O 連合) がそれぞれ形成され则认为られており、生活体がこの3つの連合的知識を獲得することは豊富な実証例からも支持されている (Rescorla, 1991)。道具的条件づけは Thorndike (1898) の研究から始まったとされており、生活体が刺激とそれに随伴する行動との間に結合が生じることで道具的条件づけが成立するという、S-R 説 (stimulus-response theory) が19世紀以降の長きにわたり学習研究の主流となっていた。しかし、S-R 説は結果事象が連合学習に直接的に関わらないと仮定するため、強化子の情報を操作することで生じる学習現象について説明できないという限界が存在する (Hammond, 1980; Adams & Dickinson, 1981; Rescorla & Solomon, 1967)。この問題に対し、道具的条件づけで結果事象を含めた連合が獲得されることを支持する知見として、強化子の価値低減効果 (outcome devaluation effect) が報告された (Adams, 1982)。これは第1段階で生活体に道具的条件づけをおこない、第2段階で報酬価値を低下させると、第3段階の強化子を呈示しない状況におけるテストにおいて道具的行動が減弱する現象である。強化子の価値を低下させる操作には、報酬摂取直後に内臓不快を催す薬物を腹腔内投与する味覚嫌悪学習 (taste aversion learning) や、テスト直前に強化子を大量摂取させることにより飽和化 (outcome-specific satiation) させる手続きが知られている (Colwill & Rescorla, 1985)。報酬の価値が低下すると道具的行動が減弱するという現象は、生活体が自らおこなう道具的行動から報酬を予期している証拠と考えられるため、R-O 連合が形成されていることを示唆する (Adams, 1982)。また、強化子の価値低減操作が弁別刺激により制御される道具的行動の遂行も減弱させることが報告されていることから (Colwill & Rescorla, 1990)、S-O 連合が形成されていることも示唆されている。このように、生活体が外界に存在する手がかりや自らの行動が招く結果の価値に基づいて行動することを強化子の価値低減効果を通して知ることができる。そのため、強化子の価値低減効果は生活体が結果の価値情報をどのように保持し行動遂行に反映させるのかという問題を解明するために、心理学やその周辺

領域において盛んに取り上げられている。

強化子の価値低減効果に関わる主要な脳部位として、側頭葉内側部に位置する扁桃体 (amygdala) が注目されている (Baxter & Murray, 2002)。扁桃体は複数の亜核から構成されており、主要な部位として扁桃体基底外側核 (basolateral nucleus of amygdala) と扁桃体中心核 (central nucleus of amygdala) が知られている。特に、このうちの扁桃体基底外側核を損傷すると価値低減効果が阻害されることが報告されている (Hatfield, Han, Conley, Gallagher, & Holland, 1996)。Hatfield et al. (1996) は、グルタミン酸受容体の興奮による神経細胞死を誘発する N-メチル-D-アスパラギン酸 (N-methyl-D-aspartic acid, NMDA) を局所投与することで、基底外側核損傷ラットおよび中心核損傷ラットを作成した。これらのラットに光刺激を条件刺激 (conditioned stimulus, CS)、食物ペレットを無条件刺激 (unconditioned stimulus, US) として対呈示する古典的条件づけをおこない、CS 呈示中の食餌皿への接近行動を条件反応として測定した。その後、被験体に US を摂取させた直後に内臓不快を伴う塩化リチウムを腹腔内投与する価値低減操作をおこなった。その結果、基底外側核損傷ラットと中心核損傷ラットは、どちらも同様に古典的条件づけによる条件反応の形成と、価値低減操作による US 摂取量の低下を示した。これは CS-US 連合の形成と、US の価値低減に扁桃体の基底外側核および中心核が関与していないことを示唆する。しかし一方で、価値低減後の条件反応の生起が損傷部位により異なることが明らかになった。すなわち、基底外側核を損傷したラットは US の価値が低下しているにも関わらず CS 呈示時にエサ皿に接近する行動を示した。一方で、中心核を損傷したラットは US の価値が低下したときに CS 呈示時のエサ皿への接近行動が低下した。この結果は、基底外側核損傷ラットが強化子の価値低減効果を示さなかったことを意味している。すなわち、生活体が CS 通して価値低減操作により更新された現在の US の誘因価に基づいて行動するために扁桃体基底外側核が必要であることを示唆している。

扁桃体基底外側核が強化子の価値低減効果の生起に関与するという知見は、

霊長類を用いた研究でも支持されている (Málková, Gaffan, & Murray, 1997)。Málková et al. (1997) は、予め扁桃体基底外側核をイボテン酸の局所投与により損傷したマカクザルに、視覚弁別課題を実施した。弁別課題では 60 組の視覚刺激対が呈示され、各刺激対のうち一方の刺激選択を正答とし、食餌性強化子が与えられた。このうちの 30 対の強化子はフルーツ菓子であり、残り 30 対の強化子はピーナッツであった。この弁別訓練の後にホームページにおいて弁別訓練で用いた 2 種類の強化子のうち一方を大量に摂取させる価値低減操作がおこなわれた。その後、フルーツ菓子を対呈示した刺激とピーナッツを対呈示した刺激を同時に呈示し、強化子を与えない状態で刺激対のどちらか一方を選択する選択テストがおこなわれた。その結果、一方の強化子を大量に摂取させた後の選択テストでは、扁桃体基底外側核を損傷していないサルは飽和化した強化子と対呈示されていた刺激の選択を避ける行動を示した。一方で、扁桃体基底外側核を損傷したサルは飽和化した強化子と対呈示していた刺激の選択を避ける行動を示さなかった。この結果は、価値低減操作により更新された現在の強化子の価値を弁別刺激に付与する機能が、扁桃体基底外側核の損傷により阻害されることを示唆する。

上記の Hatfield et al. (1996) および Málková et al. (1997) の研究では、いずれも US または強化子の価値低減操作を行う前に脳損傷処置をおこなった。そのため、扁桃体基底外側核の損傷が結果の価値情報の更新に影響するのか、更新された結果の価値情報の保持に影響するのかを明確に区別することができないという問題をはらんでいる。Wellman, Gale, & Málková (2005) はこの問題について、価値低減操作の前後に扁桃体基底外側核を一時的に不活性化する方法を用いて検討した。彼らはサルを用いて Málková et al. (1997) と同様の行動課題を実施し、価値低減操作の前後にムシモールを投与することで、一時的に扁桃体基底外側核を不活性化する処置をおこなった。その結果、価値低減操作の前に扁桃体基底外側核を不活性化したときは、価値低減効果が示されなかった。しかし価値低減後に同部位を不活性化したときは、価値低減効果が示された。この結果から、彼らは扁桃体基底外側核が結果の価値情報の

更新に関与し、一度更新された価値情報は別の脳部位で保存されると報告した。一方、Pickens, Saddoris, Setlow, Gallagher, Holland, & Schoenbaum (2003) は、扁桃体基底外側核は結果の現在の価値情報の更新に関与しないと報告した。彼らは古典的条件づけ事態においてラットに光と食物ペレットの対呈示をおこない、光に対するエサ皿への接近反応を条件反応として測定した。その後、被験体の扁桃体基底外側核を薬理投与により損傷する損傷群と、損傷しない統制群を設けた。その後、強化子の摂取直後に塩化リチウムを腹腔内投与した後に光刺激に対する条件反応を調べた。その結果、両群ともに強化子の価値低下による条件反応の低下を示した。これは扁桃体基底外側核を損傷しても強化子の価値低減効果が確認されたことを意味している。

上記のように扁桃体基底外側核の機能について Málková et al. (1997) と Pickens et al. (2003) の間で異なる知見が報告されたが、これらの研究間には被験体の種の違い以外にも、扁桃体基底外側核に対する処置の違い、訓練課題の違い、価値低減操作の違いなどの実験手続きの違いが挙げられる。これらの手続き上の差異について詳細に検討することで、扁桃体と結果事象の価値情報との関係についてより正確な知見を提供できると考えられる。

本研究では、被験体の種の違いと訓練課題の違いに焦点を当て、Málková et al. (1997) で用いられた訓練課題と類似した同時弁別課題をラット施したときの、扁桃体基底外側核損傷が価値低減効果に与える影響について検討した。

(2) 方 法

①被験体

被験体は日本エスエルシーから購入した 13～20 週齢の雄性ウィスター系アルビノラット 43 匹を使用した。実験開始時の平均体重は 352.42 g (範囲：228～486 g) であった。被験体は実験室と同階にある飼育室内の水洗式ステンレスケージ (20×20×25 cm) で個別に飼育した。飼育室内の気温は 21

度、湿度は 58% に保たれ、明期は午前 8 時から翌日の午前 0 時までの 16 時間、暗期が午前 0 時から午前 8 時までの 8 時間に設定されていた。飼料にはラット・マウス用固形飼料 MF-20 (株式会社オリエンタル酵母) を使用した。被験体の体重は自由摂取時の 85% に制限し、この体重制限を実験終了まで維持した。被験体のうち 16 匹を損傷群、27 匹を統制群とした。

②外科的処置

全ての外科的手術はペントバルビタールナトリウム (40 mg/kg) の腹腔内投与による麻酔下でおこなった。手術は課題実施前におこなった。各被験体の外科的処置は脳定位固定装置 (David Kopf 社製) に固定された状態でおこなった。損傷群 16 匹に対する扁桃体基底外側核の損傷は、0.1 M リン酸緩衝生理食塩水 (pH 7.2~7.4) に溶解した濃度 17.5 mg/ml の NMDA (和光純薬株式会社製) を脳の両側に 2 箇所ずつ投与することでおこなわれた。投与部位はブレグマから後方 (AP) に 2.8 mm, 正中から外側 (ML) に 4.8 mm, 骨表面から腹側 (DV) に 8.1 mm と 8.5 mm の位置であった。注入は 5 μ l のハミルトンマイクロシリンジを用い、腹側 (DV) の 8.1 mm 位置に 0.3 μ l, 8.5 mm 位置に 0.5 μ l の投与を毎分 0.3 μ l の速度でおこなった。挿入直後は脳組織が針先で押されているため、挿入部位に針先が達してから薬剤を投与するまで 5 分間待機した。さらに薬剤投与後から新たな投与部位に針先を移動するまで 3 分間待機した。統制群 27 匹のうち 16 匹に対し、同様の外科処置で NMDA の代わりに生理食塩水を投与した。手術により、損傷群 1 匹、統制群 2 匹が死亡したため、損傷群 15 匹、統制群 25 匹を用いて実験をおこなった。

③組織学的検索

行動課題終了後に、全被験体はペントバルビタールナトリウム (80 mg/kg) による深麻酔下で、心臓の左心室から生理食塩水を投与し右心耳から血液を排出させ脱血した後、10% ホルマリンを投与することで灌流固定をおこなった。摘出した脳はアジ化ナトリウムが含まれるショ糖溶液で保存した。その過程に

において、摘出した初日に 10% ホルマリンで保存し、2 日目に 10% ショ糖溶液で保存し、3 日目に 20% ショ糖溶液で保存し、4 日目以降は 30% ショ糖溶液に保存した。脳が 30% ショ糖溶液内で沈んだことを確認した後、扁桃体基底外側核近傍の切片 (50 μm) を作成し、200 μm 間隔で標本化してニッスル染色をおこなった。損傷の評価のため、損傷群 12 個体の標本について、薬剤投与部位の組織崩壊部分を確認した。

④実験装置および刺激

本実験は関西学院大学 F 号館地下にある動物実験施設の実験室 A2 でおこなった。Fig. 1 に、本研究で使用した熊手型迷路を示した。熊手型迷路は実験室の中央に設置され、3 本のゴールアームと 1 本のスタートアームから構成されていた。迷路の床は黒色の塩化ビニル製で、それ以外の部分は透明アクリル製であった。迷路の中央部は 1 辺の長さが約 11 cm、直径が約 30 cm の 8 角形のプラットホームであり、そのうちの連続した 3 つの辺に幅 11 cm、長さ 63 cm のゴールアームを配置した。3 つのゴールアームのうち中央のアームからプラットホームの中央を挟んだ反対側の辺にスタートアームを配置した。各アームの入り口から 15 cm の位置まで高さ 19.5 cm、厚さ 0.3 cm の障壁が存在し、それよりも外側のアームの周囲は高さ 5 cm、厚さ 0.5 cm の側壁で囲まれていた。走路の高さは床上約 40 cm であった。実験室の南側にマスキングノイズを発生させるための空気清浄器 (ABC-HN13V5(S)) を設置し、西側に被験体を待機させておくためのケージを 8 台設置した。強化子の価値低減操作をおこなう際は、各ケージの床部に設置した食餌皿に強化子を呈示した。強化子には食物ペレット (dustless precision pellets 45 mg rodent

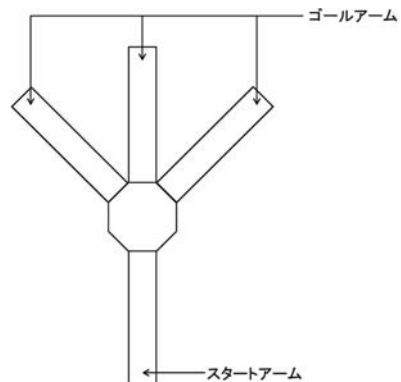


Fig. 1 熊手型迷路

purified diet, BioServ, Frenchtown, NJ), チョコレート風味ペレット (dustless precision pellets 45 mg chocolate flavor rodent purified diet, BioServ, Frenchtown, NJ) および、スクロース (193-00025, 和光純薬) と水道水の混合液である 20% ショ糖溶液を使用した。弁別刺激には 4 種類の色と材質の異なる床材からなる 2 組の床刺激対 (マット床 vs. アミ床, シバ床 vs. ボコ床) を使用し、各床刺激対のどちらかの先端に強化子を呈示するためのペットボトル用キャップを設置した。

⑤手続き

馴致訓練 最初の 3 日間を馴致期間とした。そのうちの 1 日目に、被験体を実験室環境に馴れさせるため、ホームケージ与えられているものと同様の固形飼料の粉末 2 g を、実験室内の待機ケージで 20 分間呈示した。2 日目は実験装置への馴致のため、ペレットを配置した迷路内で被験体を自由に行動させた。被験体は迷路のスタート地点に置かれ、迷路内に設置したペレットを全て摂取するか 20 分間経過するまで迷路内で過ごした。このとき、ペレットを 3 本のゴールアームの各先端に 5 粒、アームの中間地点に 1 粒ずつ配置した。3 日目は被験体にゴールアーム先端への接近行動を形成するため、3 本のゴールアームのうち 2 本の入り口を厚さ 0.6 cm の仕切り板で塞いだ状態で、残る 1 本のゴールアームの先端に 2 粒のペレットを設置した。スタート位置に置かれたラットがゴールアームまで走行し、ペレットを摂取するまでを 1 試行とした。ペレットを配置するアームを試行間で変更してこの課題を 6 試行おこない、3 本の各ゴールアームの先端まで走行しペレットを摂取する訓練を 2 試行ずつおこなった。

弁別訓練 馴致訓練の後に、熊手型迷路の 3 本のゴールアームのうち 1 本の入口を仕切り板で塞いだ熊手型迷路を用いて弁別訓練をおこなった。迷路内のスタート位置に置いた被験体に、ゴールアームに設置した 2 枚の床刺激のどちらか一方を選択し、その先端まで走行させる課題をおこなった。4 つの床刺激を刺激対 A (マット床 vs. アミ床) と刺激対 B (シバ床 vs. ボコ床) に分

け、各刺激対の一方の床先端に強化子となるチョコレート風味ペレットまたはシヨ糖溶液を呈示した。各被験体に刺激対 A と刺激対 B の弁別訓練を 1 日 12 試行のセッションの中でそれぞれ 6 試行ずつ課した。各試行で強化子が呈示される刺激の左右位置をゲラーマン系列に従い擬似ランダム化し (Gellermann, 1933), 各刺激対のうち 2 つの床刺激対のどちらが正答であるかは被験体間で相殺した。さらに、仕切り板で侵入を防ぐゴールアームは試行毎にランダムに変更した。被験体のうち半数は、刺激対 A のうち一方の床刺激の先端でチョコレート風味ペレット 2 粒を獲得し、刺激対 B のうち一方の床刺激の先端で 20% シヨ糖溶液 0.4 ml を獲得した。残りの被験体は、刺激対 A のうち一方の床刺激の先端で 20% シヨ糖溶液 0.4 ml を獲得し、刺激対 B のうち一方の床刺激の先端でチョコレート風味ペレット 2 粒を獲得した。この課題を 8 セッションおこなった後に強化子の価値低減操作に移行した。

強化子の価値低減 この段階では、被験体に弁別訓練で用いた強化子のどちらか一方を摂取させた直後に、塩化リチウムを腹腔内投与する味覚嫌悪学習をおこなった。手続きは 2 日間の実験操作を 1 セッションとし、4 日間で 2 セッションおこなった。1 日目には、実験室に設置したケージの中で各群の半数の被験体に 10 g のチョコレート風味ペレットを 20 分間摂取する機会を与え、その直後に塩化リチウム (0.15 M, 20 ml/kg) の腹腔内投与をおこなった。残り半数の被験体には 10 g の 20% シヨ糖溶液を 20 分間摂取する機会を与え、その直後に同様の腹腔内投与をおこなった。2 日目には、初日にチョコレート風味ペレットと塩化リチウムを対呈示した被験体に、10 g の 20% シヨ糖溶液を 20 分間呈示し、その直後にホームケージに移動した。同様に、初日に 20% シヨ糖溶液と塩化リチウムを対呈示した被験体に、10 g のチョコレート風味ペレットを 20 分間呈示し、その直後にホームケージに移動した。1 日目と 2 日目におこなった処置を 3 日目と 4 日目にもおこなった。

選択テスト 強化子の価値低減を実施する前日に、弁別訓練においてチョコレート風味ペレットおよびシヨ糖溶液が対呈示されていた正答の床刺激 2 枚を 2 本のゴールアームに同時に配置し、どちらか一方の刺激を選択させる課題を強

化子が呈示されない事態で6試行おこなった。試行間で床刺激を呈示するアームと床刺激の左右位置は相殺した。さらに、強化子の価値低減を実施した翌日にも同様の課題をおこなった。

摂取テスト 強化子の価値低減後におこなった刺激選択テストの翌日から2日間かけて、強化子への味覚嫌悪学習が持続しているか確認するための摂取テストを実施した。床部に食餌皿が取り付けられた待機ケージを実験室内に設置し、価値低減した強化子10gを20分間呈示し、その翌日に価値低減していない強化子10gを20分間呈示した。強化子の種類と測定順序は被験体間で相殺した。

データ解析 弁別訓練の行動指標として各セッション内の刺激対ごとの6試行における正答試行数の割合を正答率として算出し、選択テストの行動指標として6試行における価値低減した強化子と対呈示されていた床刺激（標的刺激）を選択した試行数の割合を刺激選択率として算出した。

(3) 結 果

組織学的検索 Fig. 2は、損傷群の1個体におけるNMDAの注入部位付近の脳切片の顕微鏡写真(A)および、損傷群のうち12個体から確認された扁桃体基底外側核周辺(プレグマから-1.80 mm, -2.28 mm, -2.76 mm, -3.36 mm)の損傷範囲(B)を示している。損傷範囲の同定において、ラットの脳定位アトラス(Paxinos & Watson, 2009)を用いた。組織学的検索の対象とした12個体のうち11匹において、両側の扁桃体基底外側核の損傷が確認された。残り1匹については左側のみ損傷が確認された。

弁別訓練 損傷群と統制群の弁別訓練における各セッションの正答率をFig. 3に示す。損傷の有無と強化子の違いに関わらずセッションの進行に伴い平均正答率が上昇していることが認められる。群(2)×強化子(2)×セッション(8)の3要因分散分析をおこなった結果、セッションの主効果($F = 22.08, df = 7/203, p < .001$)が確認されたが、群の主効果($F = 0.67, df = 1/29$)、強化

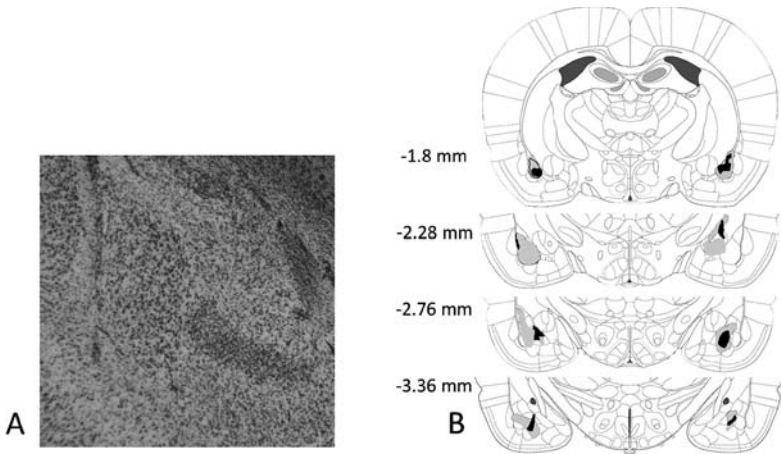


Fig. 2 ニッスル染色を施した損傷群のプレグマから後方-1.80 mm 付近の扁桃体基底外側核の顕微鏡写真 (A) および、損傷群 12 個体のプレグマから-1.80 mm, -2.28 mm, -2.76 mm, -3.36 mm 付近の扁桃体基底外側核の損傷範囲を表したラット脳の冠状断の模式図 (B) を示す (Paxinos & Watson (2009) を改変)。黒色は最小損傷範囲、灰色は最大損傷範囲を示している。

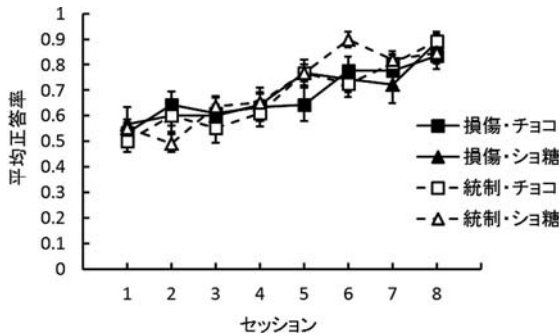


Fig. 3 弁別訓練における損傷群と統制群の強化子別正答率。実線が損傷群、破線が統制群を示し、四角形プロットはチョコレート風味ペレットが強化子のとき、三角形プロットはショ糖溶液が強化子のときを示している。エラーバーは標準誤差を示す。

子の主効果 ($F = 1.02$, $df = 1/29$), 群×セッションの交互作用 ($F = 1.27$, $df = 7/203$), セッション×強化子の交互作用 ($F = 0.76$, $df = 7/203$), 群×強化子の交互作用 ($F = 1.02$, $df = 1/29$) および群×セッション×強化子の 2 次

交互作用 ($F = 1.50, df = 7/203$) は確認されなかった。セッションの主効果について Shaffer 法による多重比較をおこなった結果, 第 1セッションから第 3セッションはそれぞれ第 4セッション以降のセッションとの間で有意差が確認された ($ps < .05$)。これらの結果から, 被験体が扁桃体基底外側核の損傷の有無に関係なく異なる強化子を用いた刺激対 A, B の弁別を学習したことが確認された。

強化子の価値低減 Fig. 4 は, 強化子の価値低減操作における損傷群および統制群のチョコレート風味ペレットの摂取量を示している。図より, 両群においてチョコレート風味ペレットの価値低減操作を経験した個体の摂取量が, 価値低減操作を経験していない個体の摂取量と比較して低下することが認められる。チョコレートペレットの摂取量について損傷 (損傷群/統制群) × 価値低減 (価値低減/非価値低減) × セッション (2) の 3 要因分散分析をおこなった結果, 損傷の主効果が認められたことから ($F = 14.70, df = 1/34, p < .001$), 損傷群の摂取量が非損傷群より低下していることが示された。また, 価値低減の主効果 ($F = 12.63, df = 1/34, p < .005$), セッションの主効果 ($F = 10.64, df = 1/34, p < .005$), および価値低減 × セッションの交互作用が確認された ($F = 96.27, df = 1/34, p < .001$)。価値低減 × セッションの交互作用について単純主効果検定をおこなった結果, 摂取量は第 1セッションから第 2セッションにかけて価値低減群では低下していたが ($p < .001$), 非価値低減

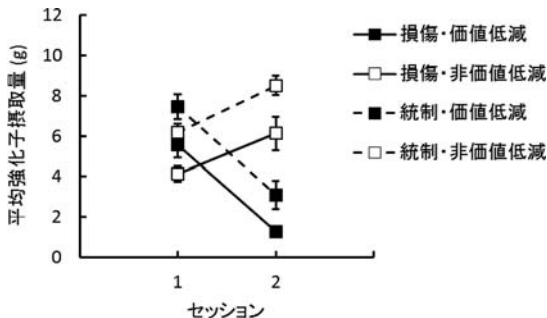


Fig. 4 価値低減における損傷群と統制群のチョコレート風味ペレット摂取量。エラーバーは標準誤差を示す。

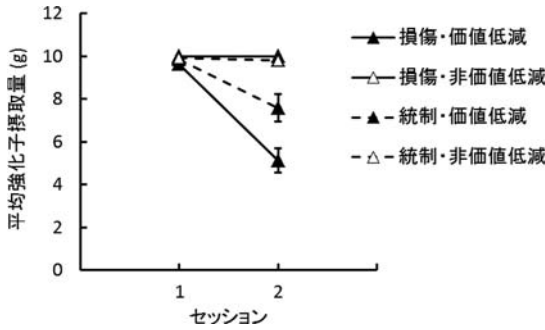


Fig. 5 価値低減における損傷群と統制群のシヨ糖溶液摂取量。エラーバーは標準誤差を示す。

群では増加したことが示された ($p < .001$)。これは、価値低減操作により塩化リチウムを直後投与した強化子に対する味覚嫌悪学習が生じていることを示している。損傷×価値低減の交互作用, 損傷×セッションの交互作用, 損傷×価値低減×セッションの二次の交互作用はいずれも認められなかった ($F_s < 1$)。

Fig. 5 は、強化子の価値低減における損傷群および統制群のシヨ糖溶液の摂取量を示している。図より、シヨ糖溶液の価値低減操作を経験した個体の摂取量が、価値低減操作を経験していない個体の摂取量と比較して低下することが認められる。シヨ糖溶液の摂取量について損傷 (損傷群/統制群)×価値低減 (価値低減/非価値低減)×セッション (2) の3要因分散分析をおこなった結果、損傷の主効果が認められたことから ($F = 5.12$, $df = 1/34$, $p < .005$)、損傷群の摂取量が統制群より低下していることが示された。また、価値低減の主効果 ($F = 51.96$, $df = 1/34$, $p < .001$)、セッションの主効果 ($F = 43.28$, $df = 1/34$, $p < .001$)、損傷×価値低減の交互作用 ($F = 7.85$, $df = 1/34$, $p < .01$)、損傷×セッションの交互作用 ($F = 4.31$, $df = 1/34$, $p < .05$)、価値低減×セッションの交互作用 ($F = 41.00$, $df = 1/34$, $p < .001$)、および損傷×価値低減×セッションの二次の交互作用が認められた ($F = 5.07$, $df = 1/34$, $p < .005$)。損傷×価値低減, 価値低減×セッション, 損傷×セッションのそれぞれの交互

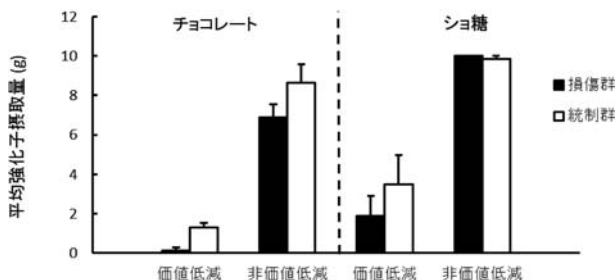


Fig. 6 摂取テストにおける損傷群および統制群の強化子摂取量。エラーバーは標準誤差を示す。

作用について単純主効果検定をおこなった結果、価値低減群において損傷群が統制群より摂取量が低下し、損傷の有無に関わらず第1セッションから第2セッションにかけて価値低減群の摂取量が低下していることが示された ($p < .05$)。これらの結果は、どちらの強化子に価値低減操作をおこなう場合でも、扁桃体基底外側核の損傷が摂取量を低下させ、価値低減操作による味覚嫌悪学習には影響を与えないことを示している。

Fig. 6 は、価値低減後の選択テストの翌日におこなった摂取テストの結果を示している。図より、選択テスト翌日でも価値低減した強化子の摂取量が、価値低減していない強化子と比べて少ないことが認められる。チョコレート風味ペレットの摂取量について損傷 (2) × 価値低減 (2) の2要因分散分析をおこなった結果、損傷の主効果 ($F = 4.46$, $df = 1/26$, $p < .05$) および価値低減の主効果 ($F = 105.56$, $df = 1/26$, $p < .001$) が認められ、損傷 × 価値低減の交互作用は認められなかった ($F = 0.20$, $df = 1/26$)。これは、扁桃体基底外側核の損傷の有無に関わらず、価値低減した強化子の摂取量が価値低減していない強化子の摂取量と比べて低下していることを示している。ショ糖溶液の摂取量について損傷 (2) × 価値低減 (2) の2要因分散分析をおこなった結果、価値低減の主効果 ($F = 49.48$, $df = 1/26$, $p < .001$) が認められ、損傷の主効果 ($F = 0.52$, $df = 1/26$) および損傷 × 価値低減の交互作用は認められなかった ($F = 0.74$, $df = 1/26$)。これは、扁桃体基底外側核の損傷の有無に関わらず価値

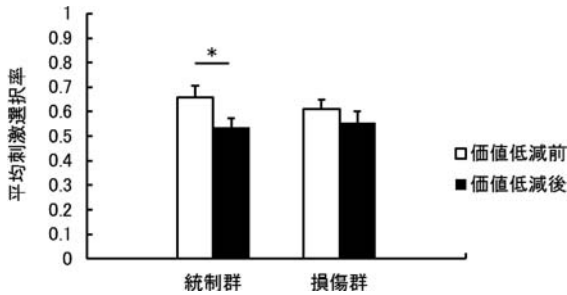


Fig. 7 損傷群および統制群における価値低減前後の刺激選択率。エラーバーは標準誤差を示す。

低減した強化子の摂取量が価値低減していない強化子と比べて低下していることを示している。

Fig. 7 は、損傷群および統制群における価値低減の前後でおこなった選択テストの結果を示している。図より、損傷群は価値低減操作の前後で、標的刺激の選択率に変化が認められず、一方で、統制群は価値低減操作の前から後にかけて標的刺激の選択率が低下していることが認められる。各群の価値低減操作の前後の標的刺激の選択率について対応のある t 検定をおこなった結果、損傷群は価値低減の前後で刺激選択率に変化がなく ($t = 1.16$, $df = 13$)、統制群は価値低減操作の前から後にかけて刺激選択率が有意に低下していることが示された ($t = 2.28$, $df = 15$, $p < .05$)。これは、扁桃体基底外側核の損傷により強化子の価値低減効果が阻害されたことを示している。

(4) 考 察

本研究では、ラットの扁桃体基底外側核損傷が強化子の価値低減効果に及ぼす影響について、熊手型迷路における同時弁別課題を用いて調べた。手続きは (1) 2種の強化子を用いた刺激対 A (マット床 vs. アミ床) および刺激対 B (シバ床 vs. ボコ床) の同時弁別課題, (2) 同時弁別課題で用いた2種の強化子のどちらか一方に味覚嫌悪学習をおこなう価値低減操作, (3) 価値低減し

た強化子および価値低減していない強化子と対呈示された床刺激の選択テスト、の3段階から構成されていた。

同時弁別課題において、2組の刺激対 A および刺激対 B の弁別は速やかにおこなわれ、損傷群は統制群と同様の学習成績を示した。この結果から、床刺激の弁別に扁桃体基底外側核の損傷が影響を与えないことが示唆された。また、刺激対 A と刺激対 B が同様の弁別率を示したことから、強化子の違いが弁別学習に影響を与えないことが確認された。扁桃体の損傷が学習に及ぼす影響については恐怖条件づけの文脈で数多くの知見が報告されており、扁桃体基底外側核が恐怖学習に必要な CS-US 連合の形成を担い、扁桃体中心核がその出力を担うことが報告されている (Johansen, Cain, Ostroff, & LeDoux, 2011)。一方で、食餌条件づけ、道具的条件づけなどの食餌性報酬を用いた条件づけ事態では扁桃体損傷が学習に影響しないことが多くの先行研究によって支持されており (Hatfield et al., 1996; Málková et al., 1997; Balleine et al., 2003; Pickens et al., 2003; Wellman et al., 2005)、本研究で用いた行動課題が報酬性であったことからこれらの先行研究を支持すると考えられる。

また本研究では、損傷群および統制群において、価値低減した強化子の摂取量が価値低減していない強化子の摂取量より低下することが示された。この結果は、扁桃体基底外側核の損傷が強化子の味覚嫌悪学習に影響しないことを示しており、扁桃体基底外側核を薬理的に損傷した先行研究においても同様の結果が得られている (Dunn & Everitt, 1988; Cahill & McGaugh, 1990)。扁桃体損傷により味覚嫌悪学習が阻害されるという報告もあるが (Rolls & Rolls, 1973; Nachman & Ashe, 1974)、しかし、これらの研究では電氣的操作による損傷法が用いられている。扁桃体の電氣的損傷の措置は味覚情報の処理に関わる島皮質の入出力繊維を損傷することが指摘されている (Dunn & Everitt, 1988)。本研究で用いた薬理的操作は、標的部位の細胞体に損傷を与えてもその近傍を通過する神経線維への影響を最低限にとどめることができる。そのため、脳損傷の効果を正確に検討するために適切であったと考えられる。

選択テストについて、統制群において価値低減した強化子と対呈示されていた標的刺激の選択率が価値低減前から価値低減後にかけて低下したことから、同時弁別学習において強化子の価値低減効果が生じたことが確認された。すなわち、強化子の価値を低減することによって、その強化子と対呈示されていた床刺激を避ける行動が示された。一方で、損傷群では価値低減の前後で標的刺激の選択率に統計的に有意な変化は見られなかった。これは、扁桃体基底外側核を損傷することにより、強化子の価値変化に応じた刺激選択行動が阻害されたことを示している。扁桃体基底外側核の損傷が先行する訓練課題や価値低減操作に影響を与えず強化子の価値低減効果のみを阻害するという知見は、強化子の価値低減効果と扁桃体基底外側核の関係を検討した先行研究による報告と一致している (Hatfield et al., 1996; Málková et al., 1997; Balleine et al., 2003; Wellman et al., 2005)。またこの結果は、損傷群において結果の価値情報を更新できなくなったために、価値低減後の選択テストで避けるべき標的刺激を選択した可能性を示唆する。そのため、Wellman et al. (2005) が述べたように、扁桃体基底外側核が結果の価値情報の更新に関与し、一度更新された価値情報が別の脳部位で保存されるという仮説を部分的に支持する結果であるといえる。しかし一方で、本研究では価値低減操作後に扁桃体機能を不活化させた条件と比較していないため、価値低減操作の前後に扁桃体基底外側核の損傷が与える影響の違いについて言及することができない。結果の価値情報が更新・保存される神経基盤を明らかにするためには、Wellman et al. (2005) と同様に本研究で用いた実験事態でも価値低減操作の前後で扁桃体機能を不活化したときの影響を検討する必要がある。

これまで、脳機能を明らかにするために様々な種の被験体を用いて数多くの研究が行われてきた。その中には扁桃体基底外側核の機能について異なる報告をした Málková et al. (1997) および Pickens et al. (2003) の研究のように、複数の研究の間で特定の行動に関する脳機能について報告が一貫しない場合がある。このとき、研究間で被験体の種や用いる実験パラダイムが異なると、脳機能を正確に理解することが困難になる。この問題を解決する一環として、本

研究は、ラットを被験体として Málková et al. (1997) と比較的類似した同時弁別課題を用いて強化子の価値低減効果を示した。このことは、強化子の価値低減効果に関与する脳機能を研究する上で重要な知見と言える。一方、本研究の問題点として、本研究では Málková et al. (1997) および Pickens et al. (2003) の研究間の被験体の種差と訓練事態の違いに着目したが、これらの研究の間には他にも強化子の種類、テスト事態、損傷手続きなどの多くの点で研究方法の差異が存在する。そのため、強化子の価値低減効果と扁桃体基底外側核の関係を正確に理解するために、これらの差異を一つ一つ吟味していくことが必要である。このような研究をおこなっていくことによって、学習の根本である連合学習やその神経基盤のさらなる理解が期待される。

引用文献

- Adams, C. D. (1982). Variations in the sensitivity of instrumental responding to reinforcer devaluation. *Quarterly Journal of Experimental Psychology*, 34, 77-98.
- Adams, C. D., & Dickinson, A. (1981). Actions and habits: Variations in associative representations during instrumental learning. In N. E. Spear & R. R. Miller (Eds.), *Information processing in animals: Memory mechanisms* (pp.143-165). Hillsdale, NJ: Lawrence Erlbaum Associates.
- Balleine, B. W., & Dickinson, A. (1998). Goal-directed instrumental action: contingency and incentive learning and their cortical substrates. *Neuropharmacology*, 37, 407-419.
- Balleine, B. W., Killcross, A. S., & Dickinson, A. (2003). The effect of lesions of the basolateral amygdala on instrumental conditioning. *The Journal of Neuroscience*, 23, 666-675.
- Baxter, M. G., & Murray, E. A. (2002). The amygdala and reward. *Nature reviews neuroscience*, 3, 563-573.
- Cahill, L., & McGaugh, J. L. (1990). Amygdaloid complex lesions differentially affect retention of tasks using appetitive and aversive reinforcement. *Behavioral neuroscience*, 104, 532-543.
- Colwill, R. M., & Rescorla, R. A. (1985). Post-conditioning devaluation of a reinforcer affects instrumental responding. *Journal of Experimental Psychology: Animal Behavior Processes*, 11, 120-132.

- Colwill, R. M., & Rescorla, R. A. (1990). Effect of reinforcer devaluation on discriminative control of instrumental behavior. *Journal of Experimental Psychology: Animal Behavior Processes*, *16*, 40-47.
- Dunn, L. T., & Everitt, B. J. (1988). Double dissociations of the effects of amygdala and insular cortex lesions on conditioned taste aversion, passive avoidance, and neophobia in the rat using the excitotoxin ibotenic acid. *Behavioral neuroscience*, *102*, 3-23.
- Gellermann, L. W. (1933). Chance orders of alternating stimuli in visual discrimination experiments. *The Pedagogical Seminary and Journal of Genetic Psychology*, *42*, 206-208.
- Hammond, L. (1980). The effect of contingency upon the appetitive conditioning of free-operant behavior. *Journal of the Experimental Analysis of Behavior*, *34*, 297-304.
- Hatfield, T., Han, J. S., Conley, M., Gallagher, M., & Holland, P. (1996). Neurotoxic lesions of basolateral, but not central, amygdala interfere with Pavlovian second-order conditioning and reinforcer devaluation effects. *The Journal of Neuroscience*, *16*, 5256-5265.
- Johansen, J. P., Cain, C. K., Ostroff, L. E., & LeDoux, J. E. (2011). Molecular mechanisms of fear learning and memory. *Cell*, *147*, 509-524.
- Málková, L., Gaffan, D., & Murray, E. A. (1997). Excitotoxic lesions of the amygdala fail to produce impairment in visual learning for auditory secondary reinforcement but interfere with reinforcer devaluation effects in rhesus monkeys. *The Journal of Neuroscience*, *17*, 6011-6020.
- Nachman, M., & Ashe, J. H. (1974). Effects of basolateral amygdala lesions on neophobia, learned taste aversions, and sodium appetite in rats. *Journal of Comparative and Physiological Psychology*, *87*, 622-643.
- Paxinos, G., Watson, C. (2009). *The rat brain in stereotaxic coordinates* (6th ed.). CA: Academic Press.
- Pickens, C. L., Saddoris, M. P., Setlow, B., Gallagher, M., Holland, P. C., & Schoenbaum, G. (2003). Different roles for orbitofrontal cortex and basolateral amygdala in a reinforcer devaluation task. *The Journal of Neuroscience*, *23*, 11078-11084.
- Rescorla, R. A. (1991). Associative relations in instrumental learning: The eighteenth Bartlett memorial lecture. *Quarterly Journal of Experimental Psychology*, *43*, 1-23.
- Rescorla, R. A. & Solomon, R. L. (1967). Two-process learning theory: Relation-

ships between Pavlovian conditioning and instrumental learning. *Psychological Review*, 74, 151-182.

Rolls, B. J., & Rolls, E. T. (1973). Effects of lesions in the basolateral amygdala on fluid intake in the rat. *Journal of Comparative and Physiological Psychology*, 83, 240-247.

Skinner, B. F. (1938). *The behavior of organisms*. New York : Appleton-Century-Crofts.

Wellman, L. L., Gale, K., & Málková, L. (2005). GABAA-mediated inhibition of basolateral amygdala blocks reward devaluation in macaques. *The Journal of Neuroscience*, 25, 4577-4586.

——山岸厚仁 大学院文学研究科博士課程後期課程——

——佐藤暢哉 文学部教授——