

平成 30 年 5 月 2 日現在

機関番号：34504

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2015～2017

課題番号：15K04201

研究課題名(和文)パイカ行動で測るラットの悪心

研究課題名(英文)Pica as an index of rats' nausea

研究代表者

中島 定彦(Nakajima, Sadahiko)

関西学院大学・文学部・教授

研究者番号：40299045

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,700,000円

研究成果の概要(和文)：パイカ行動(カオリン粘土の摂食)がラットの悪心の行動指標とされるのは、ヒトに吐気を誘発する諸処置(放射線照射、運動酔い、LiClなどの催吐剤の投与)がパイカ行動を引き起こすからである。回転カゴでの自発走行もラットにパイカ行動を喚起することから、走行は悪心を生むと思われる。本研究の主要な発見は次の通り。(1)自発走行可能な時間が長くなるとパイカ行動は大きくなる。(2)パイカ行動は強制走行でも生じ、その大きさは回転カゴ速度に依存する。(3)パイカ行動はLiCl投与による味覚嫌悪を減弱するが、走行に基づく味覚嫌悪には影響しない。(4)水泳も味覚嫌悪とパイカ行動を生む。つまり、水泳も悪心を誘発する。

研究成果の概要(英文)：Pica (kaolin clay eating) has been considered as a behavioral marker of nausea in rats, because a variety of treatments, which evoke nausea in humans (e.g., irradiation, motion sickness, and administration of emetic drugs such as lithium chloride), generate pica in rats. We have recently found that voluntary running in an activity wheel also causes pica in rats, suggesting that running induces nausea in rats. The major findings of the present series of experiments are as follows. (1) Pica is a positive function of the available time of voluntary running (20, 40, or 60 min). (2) Pica is also generated by forced running in a motorized wheel as a positive function of the speed of wheel rotations. (3) Pica alleviates lithium-based taste aversion learning, but it has no effect on running-based taste aversion learning. (4) Forced swimming also generates taste aversion learning and pica in rats, supporting the claim that swimming and running induce similar physiological states of nausea.

研究分野：実験心理学

キーワード：悪心 パイカ行動 走行 水泳 カオリン 味覚嫌悪学習 条件づけ ラット

1. 研究開始当初の背景

味覚嫌悪学習は連合学習の一種で、ラットに味覚溶液を飲ませてから催吐剤を注射すると、その味覚溶液を忌避するようになるというのが標準的な実験手続きである。カナダの心理学者 Lett & Grant (1996) は、催吐剤注射の代わりに回転カゴで自由に走行させても味覚嫌悪学習が生じることを報告した。また、味覚溶液の摂取後に水槽で泳がせるという手続きによっても味覚嫌悪学習が生じることが発見された (Nakajima & Masaki, 2004)。なお、催吐剤などによって引き起こされる通常の味覚嫌悪学習と区別するため、走行性味覚嫌悪学習と水泳性味覚嫌悪学習をまとめて運動性味覚嫌悪学習と呼び、味覚嫌悪学習の専門書に展望論文が収められている (Boakes & Nakajima, 2009)。

運動性味覚嫌悪学習の大きな謎は、なぜ運動が嫌悪学習をもたらすのかという点である。水槽での水泳はともかく、回転カゴでの走行は自発的であり、走りたくなければ走らなくてもよいのだからそれが不快であると一見了解しづらいが、走行によって悪心(内臓不快感、むかつき)が生じているという証拠がいくつかある。しかし、まだ確定的ではない。

ところで、味覚嫌悪学習の被験体としてはラットが最もよく用いられるが、ラットは神経的・筋肉的理由により嘔吐できない。しかし、催吐剤や放射線照射をラットに施すと土を食べるといったパイカ(pica, 異食)行動が観察される (e.g., Mitchell et al., 1976; Yamamoto et al., 2002)。実験室ではパイカ行動を定量化するためカオリンという粘土を固めたペレットを与えてその摂取量を計測するが、ラットのカオリン摂取量は催吐剤投与量や放射線照射量に正比例し、ヒトで悪心を抑える作用のある制吐剤を与えるとラットのカオリン摂取量は低下する。これらの事実から、パイカ行動はラットの悪心を反映すると行動薬理学者らは考えており、がん患者の薬物・放射線治療における副作用の1つである悪心の軽減のための基礎動物研究として、ラットのパイカ行動に関する実験が少なからず行われている。

われわれの研究室では、このパイカ行動を指標として、走行が悪心を引き起こすことを確認した (Nakajima & Katayama, 2014)。パイカ行動は抗癌研究の分野で催吐剤の嫌悪度測定法としてのみ注目されてきたが、心理学者にとってはパイカ行動による悪心測定は未活用の方法である。

2. 研究の目的

前述のように、行動薬理学者の間ではラットの悪心測定法としてパイカ行動がある程度知られているが、心理学的見地からこれに着目した研究は、上記の実験 (Nakajima & Katayama, 2014) が初めてである。パイカ行

動による悪心測定は、「心の可視化技術」の1つとして今後発展が見込まれる。

上記実験の研究の発展として、(1)他の運動(モーター付き回転カゴでの強制走行や水槽での水泳)でもパイカ行動が生じるか、(2)運動時間の増減によりカオリン摂取量は変化するかといった発展研究を行うことが本研究の大きな目的である。

また、上記実験の結果から、走行日数を重ねるに連れカオリン摂取量が増えていることや、ベースライン期に戻しても効果が少し残っていることが窺えた。これは、走行が引き起こした悪心が実験室という環境文脈に条件づけされた可能性を示唆している。したがって、(3)悪心の環境文脈への条件づけをパイカ行動で測定すること、も本研究の目的とした。

最後に、(4)パイカ行動を用いた悪心測定を動物の個体間共感性の研究に応用することを目的とした。催吐剤を与えられた他個体といると、自らは催吐剤を与えられていないにも関わらず、事前に摂取していた味覚溶液に嫌悪が生じるという中毒パートナー効果(poisoned-partner effect)が知られている。このとき被験体ラットが他ラットの悪心に共感しているなら、パイカ行動を示すはずである。

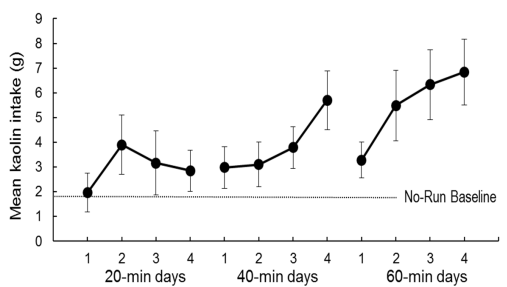
3. 研究の方法

ラットを被験体とした被験体内条件間比較実験および群間比較実験を行った。標準的な手続きでは実験室にて運動を一定時間行わせるか催吐剤を投与して、その後の飼育室におけるパイカ行動をカオリン摂取量により測定した。なお、カオリンは陶磁器の素材となる粘土鉱物であり、その粉末に水を加え微量のアラビアゴムを混ぜて小円柱状に成形し、乾燥させてペレットにしたものを容器(カップ)に入れてラットに飼育室内の個別ケージで自由に摂取させた。実験室での操作は約1時間であるので、ラットは残り23時間を飼育室の個別ケージで餌や水、カオリンペレットとともに過ごした。ペレットの入った容器重量を前日と比較してカオリン摂取量を求めた。

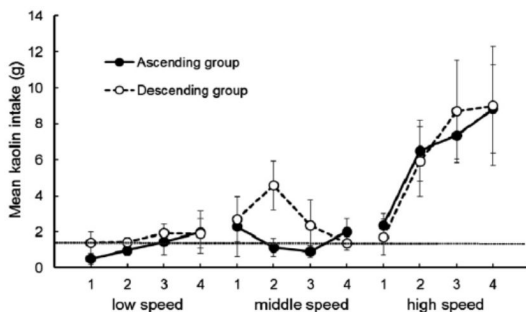
4. 研究成果

(1) 回転カゴでの自由走行によって生じるラットのパイカ行動(カオリンペレットの摂食)について、自由走行の時間を1日当たり20分・40分・60分の3条件で比較した。具体的には、上昇系列群(20分 40分 60分)と、下降系列群(60分 40分 20分)を用いた。その結果、前者では走行時間とパイカ行動に正の関係が顕著に見られたが、後者ではその傾向は顕著でなかった。しかし、全体としては、走行時間とパイカ行動に正の関係があると結論できる。次図は条件実施順序の群間要因を排してグラフ化したものであり、

縦軸はカオリン摂取量、横軸は条件と訓練日数を示している。これらの成果は、次項〔雑誌論文〕の の実験1および〔学会発表〕の として発表した。



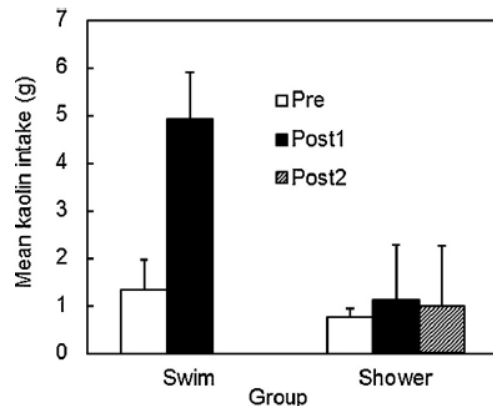
(2) モータつきの回転カゴでの強制走行によってもパイカ行動がみられるか確かめた。1日60分の強制走行を、モータ速度を低速・中速・高速の3条件に設定し、上昇系列群(低速・中速・高速)と下降系列群(高速・中速・低速)で検討した。両群とも走行速度とパイカ行動に顕著な正の関係が見られた。次図の黒丸実線は上昇系列群、白丸破線は下降系列群の結果をグラフ化したものであり、縦軸はカオリン摂取量、横軸は条件と訓練日数を示している。これらの成果は、次項〔雑誌論文〕の の実験2および〔学会発表〕の として発表した。



(3) 回転カゴ走行にもとづくパイカ行動と味覚嫌悪学習を同一個体に同時に生じさせることに成功した。パイカ行動は味覚嫌悪学習の成否に影響しなかった。研究成果は次項〔雑誌論文〕の および〔学会発表〕の として発表した。

(4) パイカ行動は40分間の水泳を1回行えば出現することを確認した。それに対して、40分間水を浴びせるだけ(シャワー処置)ではパイカ行動は出現しなかった。次図の縦軸はカオリン摂取量、横軸は群(水泳群とシャワー群)と、処置前(Pre)と処置後(Post)の結果を示している。なお、水泳群は処置が1回であったため、Post2は表示されていない。次図に示した結果は、水泳という運動によって悪心が生じること、水に濡れるだけでは不十分であることを示唆している。成果は次項〔雑誌論文〕の として発表した。なお、その後の実験により20分間の水泳1回だけでもパイカ行動が頑健に生じることを確認し

ており、これについては、現在論文を投稿中である。



(5) 水泳によって生じる味覚嫌悪学習の最適条件を探るため、水温を22、30、または38とする群間比較を行った。その結果、22で最も味覚嫌悪学習が大きくなることを確認した。成果は次項〔雑誌論文〕の として発表した。

(6) 催吐剤である塩化リチウム投与によって生じる味覚嫌悪学習が、カオリン摂取によって減弱することを発見した。成果は次項〔雑誌論文〕の および〔学会発表〕の として発表した。なお、同じく催吐剤であるシクロフォスファミド投与によって生じる味覚嫌悪学習はカオリン摂取によって減弱する可能性を示唆していたが、味覚嫌悪学習そのものが弱かったため、異なる投与量を用いての実験的検討が必要となる。

(7) 環境文脈が引き起こす嫌悪もパイカ行動を生むか検討した。まず特定のケージで塩化リチウムを注射して、当該ケージへの嫌悪を古典的条件づけ手続きで形成した。その後、当該ケージに単にさらすだけでパイカ行動が出現するか観察したが、パイカ行動は見られなかった。形成した嫌悪が弱かったか、文脈嫌悪がパイカ行動を喚起する悪心とは質的に異なっていることが考えられる。

(8) 塩化リチウムを与えられた他個体と過ごす、事前に摂取していた味覚溶液への嫌悪が生じるという中毒パートナー効果がある。この実験パラダイムでのパイカ行動を指標とした悪心の共感の可視化を試みたが、パイカ行動は確認できなかった。この原因として、中毒パートナーによって嫌悪そのものが生じなかった可能性と、中毒パートナー効果により生じた嫌悪がパイカ行動を喚起する悪心とは質的に異なっている可能性の2つが考えられる。

(9) 乳糖の経口投与(自発的摂取)により味覚嫌悪学習が生じること、パイカ行動も微弱ながら出現する可能性があることを実験により確認した。ただし、効果が微弱であるた

め、さらに追試を必要とする。

(10) マウスおよびハムスターを対象とした走行性味覚嫌悪学習ならびにパイカ行動の実験を実施し、現象の普遍性を検討した。マウスでは走行性味覚嫌悪学習を確認できたが、パイカ行動については摂取量が微量であるため測定を断念した。ハムスターについては走行性味覚嫌悪学習そのものが確認できなかった。

(11) 摂食・摂水制限をまったく行わないラットやマウスで、回転カゴ走行を用いて味覚嫌悪学習を形成する技法を考案した。これについては、現在論文を投稿中である。

5. 主な発表論文等

(研究代表者、研究分担者及び連携研究者には下線)

〔雑誌論文〕(計 5 件)

Nakajima, S. (in press). Running-based pica and taste avoidance in rats. *Learning & Behavior*. 査読有

Nakajima, S. (2018). Effect of water temperature on swimming-based taste aversion learning in rats. *Learning and Motivation*, 63, 91-97. 査読有

Nakajima, S. (2018). Clay eating attenuates lithium-based taste aversion learning in rats: A remedial effect of kaolin on nausea. *Physiology & Behavior*, 188, 199-204. 査読有

Nakajima, S. (2016). Swimming-based pica in rats. *Behavioural Processes*, 130, 1-3. 査読有

Nakajima, S. (2016). Running induces nausea in rats: Kaolin intake generated by voluntary and forced wheel running. *Appetite*, 106, 85-94. 査読有

〔学会発表〕(計 4 件)

中島定彦 ラットは土を食べて悪心を癒す—カオリン摂取による味覚嫌悪学習の緩和— 日本基礎心理学会第 35 回大会, 2017 年 12 月 2 日, 立命館大学

Nakajima, S. What clay eating talks about running-based taste avoidance in rats. The 29th International Conference of the Spanish Society for Comparative Psychology, 2017 年 9 月 15 日, Oviedo, Spain.

Nakajima, S. Pica as an index of rats' nausea induced by exercise. The 31st International Congress of Psychology, 2016 年 7 月 28 日, 横浜国際会議場

中島定彦 ラットは走ると気分が悪くなって土を食べる—異食行動で測定する悪心— 日本基礎心理学会第 34 回大会, 2015 年 11 月 28 日, 大阪樟蔭女子大学

〔図書〕(計 0 件)

〔産業財産権〕

○出願状況(計 0 件)

○取得状況(計 0 件)

〔その他〕

本課題に特化したホームページは作成していないが、研究代表者のブログにて本課題を含むすべての雑誌論文について日本語で内容を簡単に説明している。

<http://sadahikonakajima.cocolog-nifty.com/nakajima/cat6001238/index.html>

6. 研究組織

(1)研究代表者

中島 定彦 (NAKAJIMA, Sadahiko)

関西学院大学・文学部・教授

研究者番号：4 0 2 9 9 0 4 5

(2)研究分担者

なし。

(3)連携研究者

なし。