

科学研究費助成事業 研究成果報告書

平成 27 年 6 月 15 日現在

機関番号：11601

研究種目：基盤研究(C)

研究期間：2011～2014

課題番号：23530947

研究課題名(和文) 感覚性強化による動物のオペラント行動の形成と脳内ドーパミン作動性神経系との関連性

研究課題名(英文) The Relationship between Acquisition of Operant Behavior by Animals through Sensory Reinforcement Paradigm and Nervous Systems Actuated by Intracerebral Dopamine

研究代表者

筒井 雄二 (Tsutsui, Yuji)

福島大学・共生システム理工学類・教授

研究者番号：70286243

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,900,000円

研究成果の概要(和文)：本研究はインターネット依存やオンラインゲーム依存の背景に視聴覚刺激による行動の強化の問題が関与すると考え、視覚刺激や聴覚刺激による感覚性強化学習の動物モデルを構築し、その神経機序を調べた。23年度には音楽やノイズ(聴覚刺激)、24年度にはライトの点灯(視覚刺激)を強化子として利用し、ラットにレバー押しを条件づけられることを確かめた(感覚性強化のモデル)。その後、依存のメカニズムと関与すると考えられる脳内ドーパミン作動性神経に焦点をあて、25年度はドーパミン神経の終末部が所在する側坐核破壊の効果を、26年度は側坐核のドーパミン神経の破壊の効果をそれぞれ検討した。

研究成果の概要(英文)：Against the backdrop of the internet and online game addiction, this study designed an animal model to understand sensory reinforcement through visual and audio stimulation. We investigated the model's underlying neuromechanisms assuming that behavioral reinforcement occurred through audiovisual stimulation. Our studies in 2011 and 2012 utilized music/noise (audio stimulation) and lights (visual stimulation), respectively, as reinforcers to confirm the conditioning of rats to pressing levers (sensory reinforcement). In 2013, we examined the effects of destruction of the nucleus accumbens region containing terminal portions of dopaminergic neurons. This was followed by studies of destruction of dopaminergic neurons in the nucleus accumbens in 2014. We then focused on nerves actuated by intracerebral dopamine, which that are thought to be involved in addiction mechanisms.

研究分野：実験心理学

キーワード：感覚性強化 好奇心 インターネット依存 ドーパミン オペラント行動 ラット 側坐核 強化学習

1. 研究開始当初の背景

動物(ヒトを含む)が運動を発現し、その運動を調節する過程では中枢神経系が重要な役割を果たしている。特にドパミン作動性神経系は、随意運動の始動や、運動の調節に関わる情動的側面のコントロールに密接に関与していることが知られている。このような背景のもと、申請者はレバー押し反応に代表されるラットやマウスのオペラント行動の発現機序を明らかにするために、側坐核とよばれる脳内部位におけるドパミンの神経伝達に焦点をあて、それらの関連性についてこれまで調べてきた。側坐核は脳内の主要なドパミン神経路の一つである中脳辺縁ドパミン系が投射している部位(図1)である。側坐核はオペラント条件づけのプロセスの中で、特に強化刺激(報酬)を提示した際に強く興奮することから、強化効果の形成に重要な役割を果たしていると考えられてきたが、申請者ら(Tsutsui et al., 2011)は、側坐核が強化効果の形成に果たす役割は、課題の負荷の大きさと密接に関わることを明らかにした。すなわち、側坐核破壊の効果は、負荷の大きい課題の遂行に大きな影響を与え、負荷の小さい課題の遂行にはほとんど影響が及ばない。このことは、ヒトや動物が大きな“困難”を乗り越えるプロセスに側坐核のドパミン伝達が重要な役割を担っていることを示唆している。

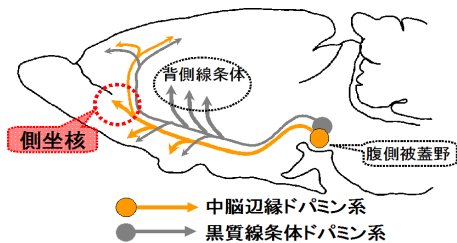


図1 ラットの脳内における主要なドパミン神経系の分布と投射

ところで、ラットやマウスを対象としたオペラント条件づけの研究では、強化刺激としてエサや水などが与えられるのが一般的である。これらの強化刺激は**食餌性強化子**とよばれる。しかし、ヒトの日常では行動が食餌性強化子で強化される場面は非常に少ない。むしろ、テレビを観る、音楽を聴くなど、視覚や聴覚、あるいは触覚などの感覚刺激にさらされることが強化刺激(**感覚性強化子**)として働く場面の方が圧倒的に多い。従って、ヒトの日常における強化学習の仕組みを明らかにするためには食餌性強化に基づくオペラント行動の研究だけでは不十分で、ヒトの日常における強化学習の型により近いと考えられる感覚性強化に基づくオペラント行動の強化のメカニズムを明らかにする必要がある。近年、特に若者の間で問題となるインターネット“中毒”やオンラインゲーム“中毒”は、感覚性強化事態のもっとも典型的な事例といえるだろう。

2. 研究の目的

インターネット依存症やオンラインゲーム依存症など、近年、若者のメディア依存に関する社会問題が指摘されている。これまで薬物やアルコールに対する依存のメカニズムの解明は進んできたが、視聴覚メディアや携帯電話を含む通信機器など、我々の身近で急速に普及しつつある各種情報機器によって形成されるメディア依存の問題については、ほとんど研究が進んでいない。

本研究では視聴覚刺激に対する依存の問題を、学習心理学における感覚性強化の問題ととらえ、視覚刺激や聴覚刺激を強化子として利用する強化学習のモデルを確立し、そこから感覚性強化の基礎にある神経メカニズムの解明を目指すものである。感覚性強化の神経メカニズムが、視聴覚メディアに対する依存形成の仕組みと密接に関連すると我々は考えている。

そこで本研究では視覚刺激や聴覚刺激を強化子とする感覚性強化の学習モデルを構築することを研究の第一の目的とする。次に感覚性強化学習モデルを利用し、依存に関与すると考えられる脳内ドパミン作動性神経と感覚性強化との関連性について明らかにすることを研究の第二の目的とする。

3. 研究の方法

(1). 感覚性強化子を用いた強化学習の動物モデルの作成

本研究では、視覚刺激(ライト)または聴覚刺激(音楽)を感覚性強化子として用いたラットのレバー押し反応を形成し、感覚性強化子を用いた強化学習の動物モデルを作成する。

第一に視覚刺激を用いた強化学習の動物モデルの作成についてであるが、実験装置としてオペラント実験箱を使用した。実験箱には1本のリトラクタブルレバーが装備された。また、7W(100V)小型電球をオペラント実験箱の外に置き、動物がレバーを押している間、電球を点灯させた。

第二に聴覚刺激を用いた強化学習の動物モデルの作成についてであるが、実験装置は視覚刺激を用いた場合と同様、オペラント実験箱を使用した。リトラクタブルレバーを2本使用し、一方のレバーを押した場合に音楽を提示し、他方のレバーを押した場合にはノイズを提示した。左右のどちらのレバーを多く選択するかを評価することにより、ラットが音楽とノイズのどちらに対して嗜好を有しているのかについて分析した。音楽にはピバルディの「四季」、サラブライトマンが歌う「Time to say goodbye」、和太鼓の演奏(いずれも約15秒のさわりの部分)のどれかを提示した。

(2). 感覚性強化により形成されたオペラ

ント行動と脳内ドパミン系との関連性

脳内ドパミンは運動の制御、学習や認知、感情や動機づけに関与することが知られている。特に腹側被蓋野から側坐核に投射する経路は報酬提示とともに発火することで、強化効果に関与することが知られており、感覚性強化においても重要な役割を果たしていることが推察される。

そこで、まず最初に側坐核を電氣的に破壊し、感覚性強化学習にどのような影響が現れるのかについて実験を行った。麻酔下でラットの側坐核に双極電極を挿入し、両側性に破壊を行った。

また、側坐核におけるドパミンによる神経伝達が感覚性強化にどのような役割を果たしているのかについて明らかにするため、ドパミン神経の神経毒である6-hydroxydopamine(6-OHDA)を外科的に側坐核に注入し、側坐核におけるドパミンによる神経伝達を阻害した。

4. 研究成果

(1). 感覚性強化子を用いた強化学習の動物モデルの作成

図2にラットにおける視覚刺激を用いた感覚性強化実験の結果を示した。オペラントレベルでは、ラットがレバーを押しても光刺激を提示しなかったが、その場合はラットはほとんどレバー押し反応を示さなかった。レバー押しに対して光刺激を与える条件づけ期では、摂食制限群のラットにレバー押し反応の増加が観察された。すなわち、摂食制限という条件を課すことにより視覚刺激を用いたラットの感覚性強化が可能になることを示すデータである。

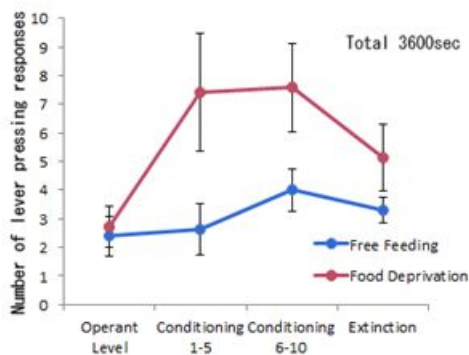


図2 ラットにおける視覚刺激を用いた感覚性強化の効果

同様の実験を、マウスを被験体として行った結果を図3に示した。マウスでは摂食制限群のみで実験を行っている。マウスの場合、レバー押し反応数は全体的にラットに比べて多いのであるが、そのことが感覚性強化によって影響を受けるとということが確認できなかった。これらのデータから、摂食制限下

でラットを飼育し、道具的行動に対して視覚刺激を与えるという感覚性強化の学習モデルを、感覚性強化の神経機序を明らかにする実験で利用することにした。

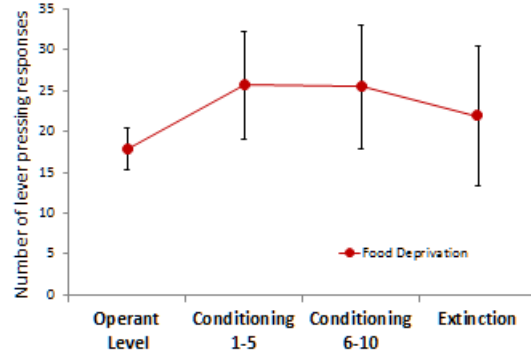


図3 マウスにおける視覚刺激を用いた感覚性強化の効果

図4には音楽とノイズを用いた感覚性強化の実験結果を示している。被験体にはラットを用いた。押すことで音楽を聴くことができるレバーと、ノイズが提示されるレバーがあり、それら2本のレバーからどちらのレバーを選択するかを調べた実験では、図4にあるようにラットは音楽レバーを好んで選択するようになることがわかった。

ただし、この実験方法は、ノイズと音楽の選択場面であり、例えばノイズの提示がラットにとって嫌悪的であった結果、音楽を選択したと解釈することも可能であることから、ラットにとって音楽の提示が本当に強化子として働いていたのかどうか、断定することが難しい。それゆえ、今後の実験において、視覚刺激を用いた感覚性強化学習のモデルを使って、感覚性強化の神経機序について検討することにした。

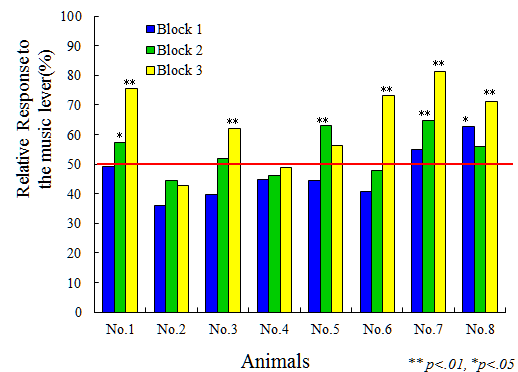


図4 聴覚刺激を用いた感覚性強化実験の結果。音楽提示レバーの選択が有意に高いことを示している。

(2). 感覚性強化により形成されたオペラント行動と脳内ドパミン系との関連性

図5にはラットの側坐核に対する電気破壊による破壊痕跡のスケッチ(典型例)を示した。脳の前後方向の位置関係により破壊のされ方に違いは見られるが、側坐核を中心に破壊されていることを確認した。破壊が大きすぎたり、逸脱しているようなデータは、分

析から除外した。

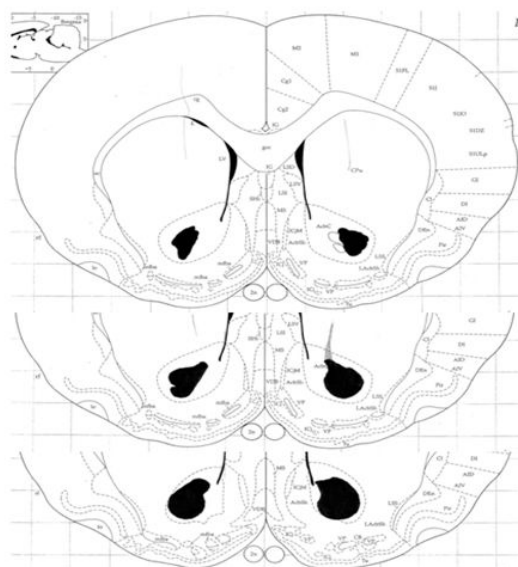


図5 ラット側坐核の電気破壊の痕跡(典型例)

行動実験の結果を図6に示した。全体の実験期間は、レバーを押してもライトを点灯させないpre期、レバー押しにライト点灯を随伴させるtest期、再びレバー押しにライトを点灯させないextinction期に分けられた。test期は前半5日間、後半5日間であった。

図6から明らかなようにpre期ではラットはほとんどレバーを押さないが、test期に入るとレバー押しが急激に増加する。実験時間は1日あたり30分間であったが、図6では30分間あたりのレバー押しの回数を示している。側坐核破壊群と偽手術群ではレバー押しに差があるように見えるが、統計的には有意な差は認められていない。

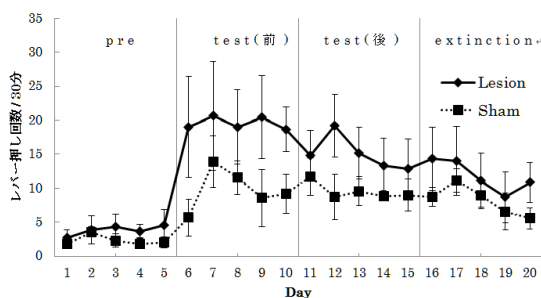


図6 側坐核の電気破壊がラットの感覚性強化に及ぼす影響

ただし、30分の実験時間を3分割し、最初の10分間、中盤の10分間、最後の10分間のそれぞれで側坐核破壊群と偽手術群のレバー押し反応の違いを分析すると、実験中盤の10分間ではtest期間の4日目、5日目、7日目に側坐核破壊群のレバー押し回数が有意に多いことがわかった。

側坐核を破壊したことにより感覚性強化によるレバー押し反応が増加したことから、側坐核は感覚性強化に基づくオペラント行

動の自発に抑制的に関与している可能性が考えられた。

一方、側坐核に6-OHDAを投与し、側坐核のドーパミンの働きについて調べる目的で行った実験である。Table 1には溶媒投与群と6-OHDA投与群の、側坐核におけるドーパミン含量を示した。溶媒投与群では1300.57pg/mgであったのに対し、6-OHDA投与群では281.41pg/mgで、一見、6-OHDA投与によりドーパミンが減少したかのように見えるが、統計的検定の結果、両群には有意な差がないことがわかった。このことは、6-OHDAの投与が側坐核のドーパミンを減少させていないことを示しており、残念ながら実験としてはうまくいかなかったことを示している。

Table 1.
Dopamine content in nucleus accumbens, expressed as pg dopamine/mg tissue, in 6-hydroxydopamine-treated and vehicle-treated rats.

Group	Nucleus accumbens
Vehicle	
Mean	1300.57
S.E.M	602.49
6-OHDA	
Mean	281.41
S.E.M	91.41

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)

Kana Okada, Kayo Nishizawa, Ryoji Fukabori, Nobuyuki Kai, Akira Shiota, Masatsugu Ueda, Yuji Tsutsui, Shogo Sakata, Natsuki Matsushita & Kazuto Kobayashi, Enhanced flexibility of place discrimination learning by targeting striatal cholinergic interneurons, Nature Communications, 査読有, 5, 2014, Article number:3778.

Nobuyuki Kai, Yuji Tsutsui and Kazuto Kobayashi, Lesions of the Nucleus Accumbens Core Modulate Development of Matching Behavior, BMC Neuroscience, 査読有, 2014, 15:55 (30 April 2014).

Kayo Nishizawa, Ryoji Fukabori, Kana Okada, Nobuyuki Kai, Motokazu Uchigashima, Masahiko Watanabe, Akira Shiota, Masatsugu Ueda, Yuji Tsutsui, and Kazuto Kobayashi, Striatal Indirect Pathway Contributes to Selection Accuracy of Learned Motor Actions, The Journal of Neuroscience, 査読有, Vol.32, 2012, 13421-13432.

Ryoji Fukabori, Kana Okada, Kayo Nishizawa, Nobuyuki Kai, Kenta Kobayashi,

Motokazu Uchigashima, Masahiko Watanabe, Yuji Tsutsui, Kazuto Kobayashi, Striatal direct pathway modulates response time in execution of visual discrimination. Eur J Neurosci. 査読有, 35(5), 2012, 784-797.

Shigeki Kato, Masahito Kuramochi, Kenta Kobayashi, Ryoji Fukabori, Kana Okada, Motokazu Uchigashima, Masahiko Watanabe, Yuji Tsutsui, and Kazuto Kobayashi, Selective Neural Pathway Targeting Reveals Key Roles of Thalamostriatal Projection in the Control of Visual Discrimination. The Journal of Neuroscience, 査読有, Vol.31, 2011, 17169-17179.

〔学会発表〕(計 13 件)

Kana Okada, Kayo Nishizawa, Ryoji Fukabori, Nobuyuki Kai, Akira Shiota, Masatsugu Ueda, Yuji Tsutsui, Shogo Sakata, Natsuki Matsushita & Kazuto Kobayashi, Inhibitory role of cholinergic interneurons in the dorsomedial striatum via muscarinic M4 receptors on reversal and extinction learning, Neuroscience 2014, Washington, DC, USA, 2014, 11/19.

Kayo Nishizawa, Ryoji Fukabori, Kana Okada, Motokazu Uchigashima, Masahiko Watanabe, Akira Shiota, Masatsugu Ueda, Yuji Tsutsui, Kazuto Kobayashi, Dorsal striatal indirect pathway regulates the response selection accuracy in auditory conditional discrimination, Neuroscience 2014, Washington, DC, USA, 2014, 11/19.

Kayo Nishizawa, Ryoji Fukabori, Kana Okada, Motokazu Uchigashima, Masahiko Watanabe, Akira Shiota, Masatsugu Ueda, Yuji Tsutsui, Kazuto Kobayashi, Striatal indirect pathway from the dorsomedial striatum regulates the performance of conditional discrimination through controlling perseverative response, Neuro 2014, パシフィコ横浜, 2014, 9/12.

Kana Okada, Kayo Nishizawa, Ryoji Fukabori, Nobuyuki Kai, Akira Shiota, Masatsugu Ueda, Yuji Tsutsui, Shogo Sakata, Natsuki Matsushita & Kazuto Kobayashi, Behavioral flexibility is inhibited by cholinergic interneurons in the dorsomedial striatum, via muscarinic M4 receptors, Neuro 2014, パシフィコ横浜, 2014, 9/12.

岡田佳奈、西澤佳代、深堀良二、甲斐信行、塩田明、上田正次、筒井雄二、坂田省吾、松下夏樹、小林和人、背内側線条体コリン作動

性介在神経細胞によるムスカリン性 M4 受容体を介した行動柔軟性の抑制, 第 29 回大脳基底核研究会 (青森 ねぶたの館ワラッセ および 青森国際ホテル), 2014, 8/23.

Yuji Tsutsui, A psychological model of animal curiosity: Sensory reinforcement by light stimuli with rats and mice, 9th FENS Forum of Neuroscience, Milano, Italy, 2014, 7/8.

筒井雄二, ラットにおける光刺激を強化子としたレバー押し反応の形成, 日本動物心理学会第 73 回大会, 筑波大学, 筑波キャンパス, 2013, 9/15-9/16.

岡田佳奈、西澤佳代、甲斐信行、深堀良二、塩田明、上田正次、筒井雄二、松下夏樹、小林和人, Behavioral flexibility might be inhibited by cholinergic interneurons in the dorsomedial striatum, Neuro2013, 国立京都国際会館, 2013, 6/22.

西澤佳代、深堀良二、岡田佳奈、内ヶ島基政、渡辺雅彦、塩田明、上田正次、筒井雄二、小林和人, Behavioral roles of the striatal output pathway from the dorsomedial striatum in the auditory discrimination task, Neuro2013, 国立京都国際会館, 2013, 6/20

Kazuto Kobayashi, Shigeki Kato, Kenta Kobayashi, Ryoji Fukabori, Motokazu Uchigashima, Masahiko Watanabe, Yuji Tsutsui, Neural pathway-specific targeting reveals essential roles of thalamostriatal pathway in the acquisition and performance of sensory discrimination learning, Neuroscience 2012, New Orleans, USA, 2012, 10/16.

筒井雄二, ラットにおける音楽刺激に対する選好について, 日本動物心理学会第 72 回大会, 関西学院大学, 上ヶ原キャンパス, 兵庫, 2012, 5/13.

Ryoji Fukabori, Kana Okada, Kayo Nishizawa, Nobuyuki Kai, Kenta Kobayashi, Motokazu Uchigashima, Masahiko Watanabe, Yuji Tsutsui, Kazuto Kobayashi, Striatal direct pathway modulates response time in execution of conditional discrimination. The 34th Annual Meeting of the Japan Neuroscience Society, パシフィコ横浜, 2011, 9/17.

Shigeki Kato, Masahito Kuramochi, Kenta Kobayashi, Ryoji Fukabori, Motokazu Uchigashima, Masahiko Watanabe, Yuji Tsutsui, Kazuto Kobayashi, Behavioral

role of thalamostriatal neural pathway in
conditional discrimination
paradigm, The 34th Annual Meeting of the
Japan Neuroscience Society, パシフィコ横
浜, 2011, 9/16.

6 . 研究組織

(1)研究代表者

筒井 雄二 (TSUTSUI, Yuji)
福島大学・共生システム理工学類・教授
研究者番号 : 70286243