

科学研究費助成事業 研究成果報告書

平成 28 年 6 月 15 日現在

機関番号：32612

研究種目：研究活動スタート支援

研究期間：2014～2015

課題番号：26885079

研究課題名(和文) 目的的行動におけるラット前帯状皮質の役割の検討

研究課題名(英文) On the role of the anterior cingulate cortex in goal-directed instrumental behaviour in rats

研究代表者

神前 裕 (Kosaki, Yutaka)

慶應義塾大学・先端研究センター・研究員

研究者番号：80738469

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 2,100,000円

研究成果の概要(和文)：動物の道具的学習行動は、刺激と反応との連合が強化子により強化される過程(S-R過程)と、反応と結果との随伴性および結果の価値予測に基づく過程(R-O過程または目的指向性過程)からなるとされる。本研究では脳梁膝周辺の前帯状皮質(ACC)を薬理的に損傷したラットを用いて、道具的行動の連合過程に関する検討を行った。連合過程の検証方法として、レバー押し訓練後の強化子低価値化手続き、および反応-結果随伴性低下手続きを用いた。この結果、ACCを損傷されたラットはいずれの手続きでも偽損傷群と同様の成績を示したことから、ACCはより吻側の前縁皮質とは異なり、道具的行動の目的指向性に貢献しないことが示唆された。

研究成果の概要(英文)：Instrumental behaviour of animals, including humans, is theorised to be mediated by two distinct processes. One is a process where a stimulus-response (S-R) association reinforced by the outcome of the response. The other is a goal-directed process, in which animals are sensitive to the contingency between response and its outcome as well as to the expected value of the outcome. In the current study, I examined the contribution of the peri-genual anterior cingulate cortex (ACC) to these distinct processes underlying instrumental behaviour. Using the contingency-degradation procedure and the outcome devaluation procedure, I found that the rats with ibotenic acid-induced lesions of the ACC performed comparably to the sham-lesioned control animals, in either of these tests. The results suggest that the peri-genual ACC, in contrast to the more anterior prelimbic cortex, is not crucial for the goal-directed control of instrumental behaviour.

研究分野：行動神経科学

キーワード：道具的学習 目的的行動 S-R習慣 連合過程 前帯状皮質 損傷

1. 研究開始当初の背景

状況に応じて必要な結果を得るために柔軟な目的的行動(goal-directed behaviour)を行うことが出来るか否かは、ヒトを含めた動物全般において、個体の生存に極めて重要である。これまでの研究から、目的的行動は行動と結果との随伴性、および結果の価値の表象に基づくこと (Dickinson, 1985)、また前縁皮質およびそれと連絡する皮質下領域を中心した神経回路がこれらの表象に重要であることが示されてきた (Balleine, 2005)。しかし、前縁皮質に隣接する前帯状皮質 (the anterior cingulate cortex; ACC) の目的的行動における役割はこれまで明らかになっていない。また ACC は共感性や心の理論など高次な社会認知機能にも関与が示唆される領域であるが、基本的な行動の目的性と高次社会行動との関連についてはこれらの関連を示す研究がこれまで存在しない。

2. 研究の目的

上記の背景をふまえ、本研究ではラットを対象に道具的条件付けのパラダイムを用いて、前帯状皮質の目的的行動における役割を明らかにすることを目的とした。

実験 1 では強化子の低価値化に対する感受性に、ACC 損傷が与える影響を検討した。実験 2 では、過剰訓練による習慣形成に対し ACC 損傷が影響するか検討した。実験 3 では、反応・結果随伴性低下手続き (Hammond, 1980) を用いて、ACC 損傷が反応・結果随伴性検出に及ぼす影響を検討した。それぞれの具体的な方法・手続きについては以下に説明を行う。

3. 研究の方法

[実験 1]. 実験歴の無いオスのラット (ウィスター系統) を用いた。麻酔下で脳定位固定装置に固定されたラットの脳内にマイクロシリンジを通じてイボテン酸を微量投与することにより、脳梁膝周辺の ACC(perigenual ACC) を損傷した。10 個体に ACC 損傷を行い、別の 10 個体に偽損傷を行った。手術から回復後、食餌制限を施したラットに対し、2 つのリトラクタブルレバーが装備されたオペラント箱を用いて行動訓練を開始した。最初にマガジンから後に強化子として用いる固形ペレットを回収・消費する訓練を行った。その後、連続強化スケジュールでレバー押し反応を形成した。左右どちらのレバーを用いるかは、群内でカウンターバランスをとった。反応形成後、ランダム比率(RR)3 スケジュールで1セッション、RR5 で3セッション、RR10 で1セッション、それぞれ30強化を得るまで訓練した。最終訓練日の翌日に、強化子低価値化手続きおよび消去テストを行った。ここでは実験箱とは異なる文脈において、強化子のスクロースペレットまたは飼育用ペレットを1時間事前摂取させ、その直後に被験体を実験箱に入れ、5分間の消去テストにお

いてレバー押し反応を計測した。1日の再訓練セッションをはさみ、2回目の強化子低価値化手続きを行った。ここでは、最初の低価値化手続きで呈示されたのは別の種類の食餌を1時間事前摂取したのち、消去テストを行った。道具的強化子であるスクロースペレットまたは飼育ペレットのどちらを最初に低価値化するかは、群内でカウンターバランスをとった。

[実験 2]. 過剰訓練による習慣形成 (habit formation) に対する ACC 損傷の効果を検証した。実験 1 と同様の手続きを用い、RR10 まで訓練したのちに、ランダム間隔 (RI) 30 秒スケジュールで 2 セッション、RI60 秒で 15 セッションの訓練を行った。訓練後、実験 1 と同様の手続きで強化子または飼育ペレットを低価値化し、消去テストを行った。

[実験 3]. 実験 1・2 と同様の装置を用いて、ACC 損傷群および偽損傷群に対し1日2セッションのレバー押し訓練を行った。あるセッションでは左右どちらかのレバーのみが存在し、レバー押しによりスクロースペレットが得られる訓練を行った。別のセッションでは別のレバーが存在し、レバー押し反応はスクロース溶液により強化された。最初に両レバーにつき (別々のセッションで) 連続強化スケジュールを用いて反応形成を行ったのち、確率スケジュールに移行した。これは、セッション中のある1秒間に1回でも反応が生じた場合に、あらかじめ設定された確率に従って、1秒間隔の最後に強化子が呈示されるスケジュールであった。この確率値を漸次的に低下させ、最終的に $p=0.05$ で 8 セッションのベースライン訓練を行った。 $p=0.05$ のスケジュールは、毎秒1反応のみ生じた場合には、RR20 と相同であった。次に、随伴性低下手続き (Hammond, 1980) を導入した。ここでは、ある1秒間に、反応が生じたかどうかに関わらず、 $p=0.05$ で強化子を呈示した。これにより反応が生じた場合の強化確率 $p[O|A]=0.05$ が、無反応の場合の強化確率 $p[O|no A]=0.05$ と等しくなり、したがって随伴性は 0 となる。左右どちらか一方のレバーに対して、非随伴強化子が反応随伴強化子と同一である条件 (随伴性低下条件) で訓練し、別のセッションでは他方のレバーを用いて、非随伴強化子と随伴強化子が異なる条件 (随伴性維持条件) で訓練を行った。左右レバーのどちらが随伴性低下条件となるか、またその際の強化子の種類については、各条件が群内で直交するようにカウンターバランスがとられた。この条件で左右のレバーについてそれぞれ 10 セッションの随伴性低下訓練を行い、反応-強化子随伴性への感受性を検討した。随伴性低下訓練の終了後に、実験 1・2 と同様の方法を用いて、随伴強化子または非随伴強化子の低価値化を行い、消去テストにて 2 つのレバーに対する選択反応を計測した。

4. 研究成果

[実験 1]. 図 1 に、強化子低価値化手続き後の消去テスト中に生じたレバー押し反応の頻度を、ベースラインセッションの平均に対する相対反応率として示す。消去テストにおいて、偽損傷群、ACC 損傷群ともに、強化子の事前摂食により強化子が低価値化された場合に、そうでない場合（飼育ペレットを事前摂食した場合）よりも低い反応率を示した ($F(1,18)=3.86, p<.001$)。群の主効果および群 x 低価値化条件の交互作用は有意でなかった ($F_s<1.71, p>.1$)。

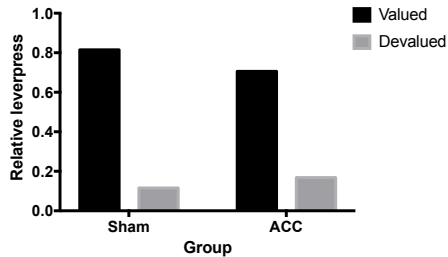


図 1. 実験 1 の消去テストにおける、ベースライン反応に対する相対反応率。テスト直前に強化子が低価値化された条件(Devalued)と低価値化されていない条件(Valued)での各群の反応率を示す。

この結果から、脳梁膝を中心とした ACC の損傷は道具的行動の目的指向性に影響を与えないという結論が示唆された。

[実験 2]. 図 3 に、過剰訓練後に行った強化子低価値化後テストの結果を示す。実験 1 と同様、偽損傷群、ACC 損傷群ともに、強化子低価値化の影響が見られ ($F(1,18)=51.00, p<.001$)、その程度に差はなかった ($F<1$)。

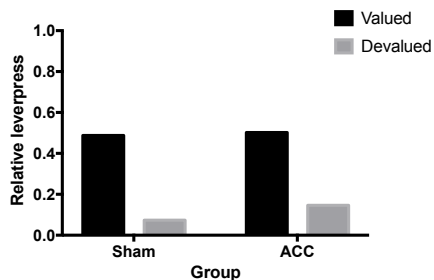


図 2. 実験 2 の消去テストにおける、各群のベースラインに対する相対反応率。

実験 2 では、過剰訓練を行ったにも関わらず統制群における消去テスト中反応が目的指向性を示しており、従来知見とは異なる結果が得られた。これについては、Jonkman, Kosaki, Everitt, & Dickinson (2010) が指摘したように、単一の強化子を用いることによって、パヴロフ型文脈条件づけの US 低価値化の効果が表れたと考えることができる。本実験では、この効果に関して、ACC 損傷は影響を与えないという結論が示唆された。過剰訓練による習慣形成へ ACC の関与については今後、Kosaki & Dickinson (2010) が行ったように、

反応に伴う強化子とは異なる種類の強化子を非随伴呈示し、低価値化の際の非低価値化条件として、飼育ペレットではなく非随伴強化子を低価値化し、これによりパヴロフ型条件づけの文脈-US 連合への低価値化の影響を揃える方法を用いる必要があると考えられる。

[実験 3]. 図 3 に随伴性低下手続き中の反応率を示す。随伴強化子と非随伴強化子とが同じ種類の強化子であるセッションと異なるセッションとにおいて、両群ともに後者で高い反応率が得られ、この程度に群間の差はなかった ($F<1$)。この結果は、ACC 損傷により随伴性低下への感受性が変化しなかったことを示している。

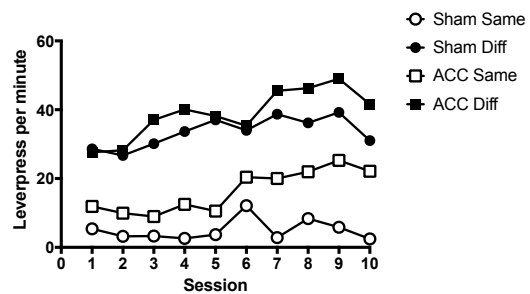


図 3. 反応-強化子随伴性低下手続き中の各群のレバー押し反応率。この間、随伴強化子と非随伴強化子とがともに $p=0.05$ で呈示された。随伴・非随伴強化子が同じ種類の食餌であったセッション (Same) と異なる種類の食餌であったセッション (Diff) における反応率を示す。

図 4 に、強化子低価値化後テストの結果を示す。強化子低価値化の影響が有意であり ($F(1,10)=13.07, p<.01$)、群および交互作用は有意ではなかった ($F_s<1$)。つまり実験 1・2 と同様、ACC の損傷は道具的結果の価値予測に基づく反応の調節、すなわち目的指向性を損なわなかった。

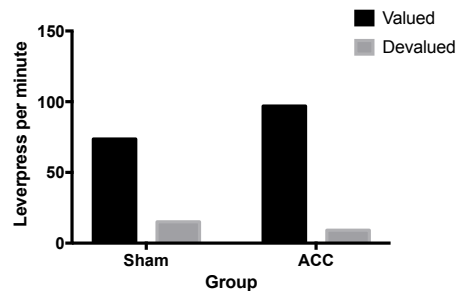


図 4. 実験 3 の強化子低価値化後消去テストにおけるレバー押し反応率。

本研究ではラットの ACC が目的行動に果たす役割を、強化子低価値化手続き、および反応-強化子随伴性低下手続きを用いて検討した。前者は目的行動のうち、予測される結果の価値に対する感受性を計測する手続きであり、後者は行動と結果との随伴性への

感受性を評価する手続きである。いずれの手続きにおいても、ACC 損傷は行動に影響を与えず、したがってこの内側前頭皮質領域の目的行動における明確な役割は認められなかった。なお本課題期間終了直後（2016年4月）に、Jackson ら（2016）がマーモセットを用いて、脳梁膝周辺の ACC 損傷により反応-強化子随伴性に対する感受性が低下することを本研究と同様の課題を用いて報告している。つまり、本研究ではこれとは異なる結果が得られたことになる。この違いが種差によるものか、微細な実験手続きおよび損傷領域の違いによるものか、今後詳細な検討が必要であると考えられる。現在これに関するより詳細な分析を行っており、必要に応じて追試を行った上で、論文として発表する予定である。本課題の主要研究は以上に述べた通りであるが、副次的な成果として、条件づけにおける随伴性および時間の役割について2篇の総説論文を出版したこと、また随伴性検出と自閉症の諸症状との関連について自閉症モデルマウスを用いて検討した実験論文1篇を投稿し、現在改稿論文の査読中であることを付記しておく。

[引用文献]

- (1). Balleine, B. W. (2005). Neural bases of food-seeking: Affect, arousal and reward in corticostriatolimbic circuits. *Physiology & Behavior*, 86, 717-730.
- (2). Dickinson, A. (1985). Actions and habits: the development of behavioural autonomy. *Philosophical Transactions of the Royal Society of London. Series B*, 308, 67-78.
- (3). Hammond, L. J. (1980). The effect of contingency upon the appetitive conditioning of free-operant behavior. *Journal of the Experimental Analysis of Behavior*, 34, 297-304.
- (4). Jackson, S. A. W., Horst, N. K., Pears, A., Robbins, T. W., & Roberts, A. C. (2016). Role of the Perigenual Anterior Cingulate and Orbitofrontal Cortex in Contingency Learning in the Marmoset. *Cerebral Cortex*, online advance access (29 Apr 2016), bhw067.
- (5). Jonkman, S., Kosaki, Y., Everitt, B. J., & Dickinson, A. (2010). The role of contextual conditioning in the effect of reinforcer devaluation on instrumental performance by rats. *Behavioural Processes*, 83, 276-281.
- (6). Kosaki, Y., & Dickinson, A. (2010). Choice and contingency in the development of behavioral autonomy during instrumental conditioning. *Journal of Experimental Psychology: Animal Behavior Processes*, 36, 334-342.

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 9 件)

- (1). Kosaki, Y. and Watanabe, S. (2016). Conditioned social preference, but not place preference, produced by intranasal oxytocin in female mice. *Behavioral Neuroscience*, 130, 182-195. (査読あり)
- (2). 神前裕, 渡辺茂 (2015). げっ歯類の共感性. *心理学評論*, 58, 276-294. (査読あり)
- (3). 神前裕 (2015). カラスの共感様協力行動を担う潜在的機構に関する考察-宮澤・伊澤論文へのコメント-. *心理学評論*, 58, 318-323. (査読なし)
- (4). 藤巻峻, 新保彰大, 松井大, 時暁聰, 神前裕 (2015). 条件づけにおける時間 II -オペラント計時行動, および時間学習の神経機構-. *基礎心理学研究*, 34, 78-90. (査読あり)
- (5). 神前裕, 時暁聰, 松井大, 新保彰大, 藤巻峻 (2015). 条件づけにおける時間 I -古典的条件づけ-. *基礎心理学研究*, 34, 60-77. (査読あり)
- (6). Kosaki, Y. and Pearce, J. M. (2015). Asymmetrical generalization of length in the rat. *Journal of Experimental Psychology: Animal Learning and Cognition*. Online first publication. (査読あり)
- (7). Kosaki, Y., Poulter, S. L., Austen, J. M., and McGregor, A. (2015). Dorsolateral striatal lesions impair navigation based on landmark-goal vectors but facilitate spatial learning based on a 'cognitive map'. *Learning & Memory*, 22, 179-191. (査読あり)
- (8). Dumont, J. R., Jones, P. M., Pearce, J. M., and Kosaki, Y. (2015). Evidence for concrete but not abstract representation of length during spatial learning in rats. *Journal of Experimental Psychology: Animal Learning and Cognition*, 41, 91-104. (査読あり)
- (9). Kosaki, Y., Lin, T. C. E., Horne, M. R., Pearce, J. M., and Gilroy, K. E. (2014). The role of the hippocampus in passive and active spatial learning. *Hippocampus*, 24, 1633-1652. (査読あり)

[学会発表] (計 7 件)

- (1). 神前裕, 渡辺茂. ASD モデルマウスにお

ける時間的予測学習の障害. 2016.1.30-31 (新学術領域研究「共感性の進化・神経基盤」第3回領域会議, 東京都文京区東京大学本郷キャンパス)

(2). Kosaki, Y., Watanabe, S. Conditioned social preference, but not place preference, produced by intranasal oxytocin in female mice. 2015.9.10-12 (The 75th Annual Meeting of the Japanese Society for Animal Psychology, at Japan Women's University, Bunkyo-ku, Tokyo)

(3). 神前裕. BTBR T+ tf マウスにおける刺激選択的な連合学習の障害. 2015.9.27 (日本動物心理学会第161回例会「自閉症スペクトラム障害を通じて考える共感性のメカニズム; 動物モデルとヒト研究の接点を探る」, 東京都港区慶應義塾大学三田キャンパス)

(4). Kosaki, Y. The hippocampus and place learning revisited: potential interactions between multiple learning systems in the rat brain. 2015.8.5 (International symposium on the avian brains: another high function brain, at Keio University, Minato-ku, Tokyo)

(5). 神前裕, 渡辺茂. マウスにおけるオキシトシンの雌雄および刺激属性特異的な強化効果. 2015.1.10-11 (新学術領域研究「共感性の進化・神経基盤」第2回領域会議, 奈良県奈良市東大寺総合文化センター)

(6). Kosaki, Y. Asymmetric generalisation of different lengths in the rat. 2014.7.19-21 (The 74th Annual Meeting of the Japanese Society for Animal Psychology, at Inuyama, Aichi)

(7). Kosaki, Y. Navigation, association, and multiple learning systems in the brain. 2014.4.24 (The 140th Bio-Psycho Symposium, at Keio University, Minato-ku, Tokyo)

6. 研究組織

(1)研究代表者

神前 裕 (KOSAKI, Yutaka)
慶應義塾大学・先導研究センター・研究員
研究者番号: 80738469

(2)研究分担者

なし