

令和元年6月19日現在

機関番号：32689

研究種目：若手研究(B)

研究期間：2016～2018

課題番号：16K21364

研究課題名(和文) 事象間の随伴性と接近性に依存する学習の行動神経薬理学的メカニズムの検討

研究課題名(英文) Neuropsychopharmacological investigation on animal learning based on contiguity or contingency between events

研究代表者

神前 裕 (Kosaki, Yutaka)

早稲田大学・文学学術院・准教授

研究者番号：80738469

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,100,000円

研究成果の概要(和文)：動物が様々な事象間の関係性を学習する際、それらの時空間的接近性に依存した学習と、随伴性(相関)を反映した学習が生じ、これらは異なる神経基盤を持つと考えられる。本研究はこの2種類の学習の基礎的な生成原理を検証した。マウスにおいてメタンフェタミンの慢性投与が随伴性学習を阻害することを道具的条件づけ事象において示した。またメタンフェタミンと環境刺激との条件づけにおいて、文脈手がかりと局所的な匂い手がかりの間に学習の隠蔽が生じないこと、したがって同薬物が接近性依存の学習を促進する可能性を示した。これらの結果はメタンフェタミンのような濫用薬物が動物の随伴性学習を阻害し、接近性に依存させることを示唆する。

研究成果の学術的意義や社会的意義

複数事象間の関連性を学習する連合学習の根本原理を解明することは、ヒトを含む動物の適応的な認知・行動を解明する上で必須である。本研究では接近性に基づく学習と、情報としてもう一段階複雑な計算が要求される随伴性知覚に基づく学習の形成要因について実験的検討を行い、濫用薬物が後者を阻害することを明らかにした。随伴性学習はうつ病や統合失調症、薬物依存、自閉スペクトラム症など多くの精神疾患・発達障害において異常が見られ、その解明は連合学習の根本原理の解明のみならず、その異常の機序を理解する上でも重要である。本研究ではマウスを用いた基礎的な行動薬理実験を通じて、このメカニズムの一旦を明らかにすることができた。

研究成果の概要(英文)：Animals, including humans, learn about relationships between multiple events in the environment or between their own behaviour and external events, through at least two distinct learning processes; contiguity-based learning and contingency-based learning processes. The two processes are thought to rely on dissociable neural circuits. The current project sought to reveal fundamental variables that brings about the formation of each type of learning, using mice as subjects. Chronic pre-exposure to methamphetamine disrupted animals' sensitivity to the instrumental contingency between behaviour and its outcome. In a modified version of conditioned place preference task, a form of Pavlovian conditioning task, pairing a compound CS with methamphetamine US did not result in overshadowing, thereby showing a disruption of contingency-based learning. Together the results suggest that the drug of abuse, such as methamphetamine, promote learning based simply on the contiguity between events.

研究分野：学習理論・行動神経科学

キーワード：連合学習 薬物依存 随伴性学習 習慣形成

## 様式 C - 19、F - 19 - 1、Z - 19、CK - 19 (共通)

### 1. 研究開始当初の背景

ヒトを含む動物は、絶えず環境内の事象間や自身の行動と環境事象との関係性を学習する。これは動物が適応的に振るまうためのもっとも基本的な能力である。動物が様々な事象間の関係性を学習する際の基本的な概念として、事象間の接近性(contiguity)と随伴性(contingency)がある。接近性は、事象AとBが時空間的に近接して生起する程度を表す。これに対し随伴性は、事象Aが生じた時にBが生じる確率と事象Aが生起しない時にもBが生起する確率の差分を表す。随伴性学習は、生存にとって重要な事象の原因を同定するための合理的な計算過程である。ヒトを含む動物において、パヴロフ型条件づけや道具的条件づけなど多くの場面で学習は随伴性原理に従うことが知られているが、接近性のみを反映して学習が生じる場合もある。

### 2. 研究の目的

本申請課題では、どのような時空間的特性を持つ事象間の学習が接近性メカニズムをより強く反映する事になるのか、学習課題の構造に含まれる要因の検証を行う。同時に接近性に依存した学習を促進する神経薬理学的基盤を検証する。ここから、学習の根本原理の解明を目指すとともに、随伴性学習の障害および過度な接近性依存学習を特徴とするさまざまな認知・行動障害の理解に貢献することを目指す。

### 3. 研究の方法

I. メタンフェタミン(覚せい剤)を無条件刺激(US)とするパヴロフ型条件課題を実施し、薬物に対する条件づけ場面で、一般のパヴロフ型条件づけと同様に随伴性メカニズムが働くか検討した。随伴性メカニズムを反映する現象として「手がかり競合」の有無を薬物条件づけ事態で検証した。条件性場所選好(CPP)課題を改変し、場所と匂いの複合刺激を用い、マウスで実験を行った。

II. オペラント行動が接近性原理に支配される過程は「習慣化」と呼ばれる。行動と報酬との随伴性ではなく、接近性が保たれていれば行動が維持されるというものである。行動の習慣化は、薬物依存や強迫性障害における行動など、有害な結果にも関わらず持続する非適応的な行動の前駆過程として考えられている。メタンフェタミン(覚せい剤)の慢性投与により、行動の習慣化が促進されるか、マウスを用いて実験を行った。

III. ヒトの空間学習において随伴性メカニズムが働くか検証するため、手がかり競合の代表的な現象である隠蔽がコンピュータモニタ上での空間学習において生じるか調べた。学習時に、学習すべき項目の「場所」と項目に付随した「文字」の手がかりを複合手がかりとし、手がかり間に相互に隠蔽が生じるか検討した。

IV. 学習には事象間の接近性が必要十分条件であるとする「時間的符号化仮説」の検証を、マウスを用いて行った。特に、複数場面で経験した事象間の時間関係を、「時間地図」上に統合することで高次連合に基づく行動を表出するという仮説を検証した。頭部固定マウスを用いた食餌条件づけ事態と、自由行動下のマウスを用いた恐怖条件づけ事態においてそれぞれ仮説を検証した。

V. 感性予備条件づけや2次条件づけといった高次条件づけ事態で、高次CSが直接USと結びつく機会が無いにも関わらず動物が反応を表出させる際に、CS同士の連合を通じて具体的にどのような情報が動物に用いられているのか検証した。感性予備条件づけ手続きと「パヴロフ型条件づけから道具的条件づけへの転移(PIT)」手続きを組み合わせる実験を行った。2種類の道具的行動を2種類の報酬で強化し、さらにこれらの報酬をUSとする1次CSと高次CSを事前に感性予備条件づけ手続きにより結びつけた。最後に道具的行動の遂行中に2種類の高次CSを提示するPITテストを行った。さらにこのテストの直前にUSを低価値化した。

### 4. 研究成果

I. メタンフェタミンをUSとする複合条件づけ事態で、場所手がかりと匂い手がかりの間に隠蔽は見られなかった。これは一般の自然USと異なり、薬物USに関する連合学習はより接近性原理に基づく可能性を示唆する。また、複合CSのうち場所手がかりに対しては条件性選好が生じ、同時に、匂い手がかりに対しては条件性嫌悪が生じた。同一個体が薬物USと同時に呈示された複合刺激を構成する異なる要素に選好と嫌悪同時に発達させる興味深い現象が確認された。この研究に関しては、各段階で学会発表を行ってきており、現在これらを取りまとめた論文を執筆中である。

II. マウスにメタンフェタミンの事前慢性投与を行なったのちにレバー押しを訓練し、その後、レバー押しと強化子との接近性は保ったまま、レバー押し行動が生じなくても強化子が得られる確率を段階的に増加させることで、レバー押しと強化子との随伴性を段階的に低下させた。統制群と比較して、メタンフェタミン事前慢性投与を受けたマウスは、1)随伴性のわずかな低下に対して急激な反応低下を示し、2)同時にさらなる随伴性低下には感受性を示さなかった。メタンフェタミン慢性投与が随伴性学習過程を障害することが示唆されたが、障害の詳細な様相が複雑であるため、追加実験を行ったのちに論文として発表する予定である。

III. コンピュータモニタ上でのヒトの空間学習において、学習すべき項目の「場所」と項目に付随した「文字」の手がかりの間に隠蔽が生じた。場所に関する学習が一般的な連合学習原理と

は異なって接近性原理により成立するという主張に対して否定的な結果が得られた。この研究についても現在論文を執筆中である。

IV. 頭部固定マウスにおける感性予備条件づけの結果、高次 CS に対する条件反応は確認されたが、その時間的推移は、「時間的符号化仮説」が予測するように「時間地図」上に統合された US 時間をピークとするものではなく、高次 CS の提示そのものに対して一過性の反応が生じるものであった。これは少なくとも「食餌性 US」を用いた感性予備条件づけにおいては、時間統合ではなく、「CS 間の価値の転移」により反応が生じていることを示唆する結果であった。自由行動下のマウスにおける恐怖条件づけ手続きを用いた感性予備条件づけでも、時間統合を示す結果は得られなかった。

V. オペラント箱における食餌 US・強化子を用いた感性予備条件づけのメカニズムを、PIT 手続きと低価値化手続きを組み入れることで検証した。高次 CS を提示した PIT テストにおいて、道具的行動の結果事象が低価値化されている場合にのみ、general PIT が生じた。Specific PIT が生じなかった結果は、感性予備条件づけが US の具体的感覚表象ではなく、全体的かつ漠然とした動機づけ表象に基づくことを示唆するが、その US・強化子が低価値化された場合にのみ道具的行動の増強をもたらす結果は現時点で明確な解釈ができず、いくつかの要因を統制する追加実験を遂行中である。

## 5 . 主な発表論文等

〔雑誌論文〕(計 5 件)

Kosaki, Y., Pearce, J. M., & McGregor, A. (2018). The response strategy and the place strategy in a plus maze have different sensitivities to devaluation of expected outcome. *Hippocampus*, 28(7), 484-496.

Shimbo, A., Kosaki, Y., Ito, I., & Watanabe, S. (2018). Mice lacking hippocampal left-right asymmetry show non-spatial learning deficits. *Behavioural brain research*, 336, 156-165.

Bouchekioua, Y., Tsutsui-Kimura, I., Sano, H., Koizumi, M., Tanaka, K.F., Yoshida, K., Kosaki, Y., Watanabe, S. and Mimura, M. (2018). Striatonigral direct pathway activation is sufficient to induce repetitive behaviors. *Neuroscience research*, 132, 53-57.

Kosaki, Y., & Watanabe, S. (2016). Conditioned social preference, but not place preference, produced by intranasal oxytocin in female mice. *Behavioral neuroscience*, 130(2), 182-195.

Kosaki, Y., & Watanabe, S. (2016). Impaired Pavlovian predictive learning between temporally phasic but not static events in autism-model strain mice. *Neurobiology of learning and memory*, 134, 304-316.

〔学会発表〕(計 19 件)

Yutaka Kosaki, Young-Kon Jang, Young-Joo Joh, Risako Miki, Nanami Murayama (2018). Does methamphetamine exposure produce learning under zero contingency? *The 78th Annual Meeting of the Japanese Society for Animal Psychology* (Hiroshima, Japan).

Kumi Shinoda, Yuta Yazu, Yutaka Kosaki (2018). Testing the social salience hypothesis: The effect of intranasal oxytocin on conditioned aversion to a social-place compound cue in mice. *The 78th Annual Meeting of the Japanese Society for Animal Psychology*. (Hiroshima, Japan)

Tomoki Matsuo, Koji Toda, Shun Fujimaki, Yutaka Kosaki (2018). Pavlovian conditioning in head-fixed mice. *The 78th Annual Meeting of the Japanese Society for Animal Psychology*. (Hiroshima, Japan)

Ruri Kimura, Nao Anzawa, Nanami Murayama, Yutaka Kosaki (2018). Effects of maternal separation on the development of empathetic behaviours in rats. *The 78th Annual Meeting of the Japanese Society for Animal Psychology*. (Hiroshima, Japan)

Koji Toda, Tomoki Matsuo, Shun Fujimaki, Kazutaka Morita, Youcef Bouchekioua, Yutaka Kosaki (2018). Timing and time perception in head-fixed mice. *The 78th Annual Meeting of the Japanese Society for Animal Psychology*. (Hiroshima, Japan)

神前裕 (2018). マウスにおける薬物条件づけ：メタンフェタミンを US とした複合条件づけにおける場所選好と匂い嫌悪の並立獲得。日本心理学会第 82 回大会。(仙台)

神前裕 (2018). メタンフェタミンを US とした複合条件づけにおいて同時に獲得される場所選好と匂い嫌悪：薬物依存の心理学的プロセスに対する考察。平成 30 年度 アルコール・薬物依存関連学会合同学術総会 (京都)

神前裕 (2018). 薬物依存と連合過程の変容について。薬物・精神・行動の会 (招待講演)(東京)

神前裕 (2018). 空間的学習と非空間的学習の接点：学習理論の一般性について。第 23 回 CAPS

研究会（招待講演）（西宮）

Kosaki, Y., Bouchekioua, Y., & Watanabe, S. (2017). Presence of others fail to affect the acquisition of gastric illness-induced conditioned taste aversion in mice. 新学術領域「共感性の進化・神経基盤」第4回領域会議. (東京)

神前裕 (2017). 連合学習理論から行動の制御を考える. 日本認知・行動療法学会 第43回大会（招待講演）. (新潟)

Yutaka Kosaki (2017). From conditioning to social behaviour. *The Biopsycho Symposium*. (Tokyo, Japan)

Tomoaki Murakawa, Ei-Ichi Izawa, & Yutaka Kosaki (2017). Reinforcing effect of food: dissecting the effects of sensory and motivational aspects of food on the acquisition of conditioned place preference in mice. *The 77th Annual Meeting of the Japanese Society for Animal Psychology*. (Tokyo, Japan)

Yutaka Kosaki (2017). Highs and Lows of Drug Reward: A Study in Mice with Modified CPP Paradigm. *International symposium on Evolution of Cognition, Brain, and Emotion*. (Tokyo, Japan)

Yutaka Kosaki (2016). Towards an integrative understanding of cognitive and behavioural views of animal learning. *International Congress of Psychology 2016*. (Yokohama, Japan)

Yutaka Kosaki (2016). Concurrent development of conditioned place preference and object aversion in place-object compound conditioning with methamphetamine US: Implications for opponent-process theories of drug conditioning. *The 46th Annual Meeting for Society for Neuroscience*. (San Diego, U.S.)

Yutaka Kosaki and Shigeru Watanabe (2016). Concurrent acquisition of preference and aversion in place-odour compound conditioning with methamphetamine as the US. *The 76th Annual Meeting of the Japanese Society for Animal Psychology*. (Sapporo, Japan)

神前裕 (2016). オペラント学習における連合過程とその神経基盤について. 第24回行動数理解研究会（招待講演）（大阪）

神前裕 (2016). 事象間の随伴性判断と意図的行動の機構について. 北海道大学社会科学実験研究センター(CERSS)ワークショップ（招待講演）（札幌）

〔図書〕（計 1 件）

Watanabe, S., & Kosaki, Y. (2017). Evolutionary Origin of Empathy and Inequality Aversion. In *Evolution of the Brain, Cognition, and Emotion in Vertebrates* (pp. 273-299). Springer, Tokyo. (分担執筆)

〔産業財産権〕

出願状況（計 0 件）

名称：

発明者：

権利者：

種類：

番号：

出願年：

国内外の別：

取得状況（計 0 件）

名称：

発明者：

権利者：

種類：

番号：

取得年：

国内外の別：

〔その他〕

ホームページ等

## 6. 研究組織

### (1) 研究分担者

研究分担者氏名：該当せず

ローマ字氏名：

所属研究機関名：

部局名：

職名：

研究者番号（8桁）：

(2)研究協力者

研究協力者氏名：該当せず

ローマ字氏名：

科研費による研究は、研究者の自覚と責任において実施するものです。そのため、研究の実施や研究成果の公表等については、国の要請等に基づくものではなく、その研究成果に関する見解や責任は、研究者個人に帰属されます。