

令和 4 年 6 月 16 日現在

機関番号：32689

研究種目：国際共同研究加速基金（国際共同研究強化）

研究期間：2018～2021

課題番号：17KK0074

研究課題名（和文）負の強化メカニズムを通じた薬物依存形成の行動神経薬理学的検討

研究課題名（英文）Neural and pharmacological mechanism of drug addiction through negative reinforcement

研究代表者

神前 裕（Kosaki, Yutaka）

早稲田大学・文学大学院・教授

研究者番号：80738469

交付決定額（研究期間全体）：（直接経費） 11,900,000円

渡航期間： 2ヶ月

研究成果の概要（和文）：本研究課題は薬物依存の形成に関わる心理学的機構を動物実験から明らかにすることを目的とした。学習理論の方法論にもとづいて実施した複数の実験から、薬物探索・摂取行動を制御する道具的行動過程および古典的条件づけ過程について重要な知見が得られた。乱用薬物への曝露によって合理的な意思決定がマウスにおいて阻害されること、また行動を最終的に依存へと導く想定される負の強化について、その導出をもたらす学習要因とその際の特異的な行動を検出した。さらに依存の特徴である「行動の消し難さ」に関して、行動が消去された後に再発する際の連合構造を明らかにした。総じて、依存の機序解明に向けて着実な成果が得られた。

研究成果の学術的意義や社会的意義

薬物依存やギャンブル・インターネットなどに対する依存・行動嗜癖は社会的に極めて大きな問題であり、現在その解決について糸口が見えないような深刻な状態である。本研究では、依存に関して学習理論の立場からその機序解明に向けて動物を用いた基礎的研究を実施した。本研究からは、依存を支える心理・行動過程についていくつかの重要な知見が得られた。これは依存に関する理論的な説明を進展させるのみならず、社会応用的にも依存の治療・再発防止に向けて手がかりを与える重要な意義を持つと考えられる。

研究成果の概要（英文）：The current research project explored learning processes that contribute to drug addiction, with a particular focus on the process of negative reinforcement. From the results of individual experiments using rats and mice, it has been demonstrated that drugs of abuse disrupt normal decision making, and that repeated exposures to methamphetamine come to elicit context-dependent ultra sonic vocalisations (USVs). The conditioned USVs could serve as a convenient behavioural measure to capture the development of compensatory response to drug-paired cue, which has been given theoretical importance in the account of drug addiction through negative reinforcement process. Furthermore, the results also offered important insights into how once-extinguished instrumental behaviour re-emerge after contextual change. Overall, the current research project gave rise to a set of important empirical findings which could advance our understanding of drug addiction.

研究分野：実験心理学・学習心理学・行動神経科学

キーワード：依存 連合学習 覚せい剤 道具的行動 負の強化 相反過程 条件性補償反応 動物

1. 研究開始当初の背景

依存は我々の行動における自発性と目的性を深刻に損なう精神疾患である。薬物探索・摂取は学習された自発行動、すなわち道具的条件づけによって形成される道具的行動であり、適応的な行動を生み出すために準備された過程がいかにして依存という不自由な状況を導くかについて、学習理論の枠組みにもとづいて整合的に記述・説明することが求められる。これまでの学習・行動研究では、当初は薬物の報酬価値に対する「目的」な薬物摂取が、次第に目的を参照せず刺激に誘発されるような習慣的な形態へと変化すると考えられてきた (e.g., Everitt, Dickinson, & Robbins, 2001; Everitt & Robbins, 2005; 2015)。同時に、古典的条件づけを基礎とする理論が古くから提唱されてきた (e.g., Siegel, 1975; Koob & Le Moal, 2008)。これは薬物と繰り返し関連づけられた環境刺激が個体内に条件反応として薬物への補償状態、すなわち薬物の主効果を相殺するような情動・生理反応を予期的に引き起こすとするものである。報酬的な薬物に対する補償反応としては「渴望」と呼ばれる不快状態が想定されている。この不快状態をさらなる薬物摂取によって解消することで、摂取行動は最終的に依存状態に陥ると考えられる。こうした「不快の解消」による行動の強化は、心理学で一般に「負の強化」と呼ばれる。このように、目的的行動から習慣へ、習慣から負の強化による強迫的な薬物摂取へとという道筋が理論的に提唱されてきた。その一方で、薬物の摂取自体が実際に習慣形成を促進するのか、さらに薬物関連刺激が個体内に実際に負の情動状態を誘発するのかについて、その経験的事実が不足している現状があり、従って目的的行動・習慣・依存(負の強化)をつなぐ際に理論的な間隙が存在する。本研究課題ではこの点について、実験的な検証を行い理論的な進展をもたらすことを目的とした。

2. 研究の目的

研究 1. 薬物慢性投与と習慣形成

依存形成に関する学習理論では、薬物摂取行動がまず習慣的になる段階が想定される。つまり、薬物を報酬とする自発行動の制御過程が、その結果(薬物)の価値に対する目的的な過程から、結果の価値を参照せず刺激に誘発されるような習慣的な形態へと変化すると考えられる。本研究では覚せい剤(メタンフェタミン)をマウスに慢性投与し、その後、餌を報酬とする一般的な道具的学習訓練を実施し、行動の制御過程に変化が見られるか検証することを目的とした。より具体的には、メタンフェタミンの慢性投与を受けた動物では、自発行動がより容易に習慣化すると予測した。この研究は、依存形成における習慣過程の亢進という理論的立場についてさらなる証拠を提供するとともに、後続する研究で予定した習慣から依存への進展の機序を探る上での前提となる条件を作出する目的があった。

研究 2. 薬物慢性投与と補償反応の発達

「研究の背景」で述べたとおり、習慣から依存への進展においては、薬物と関連づけられた環境刺激が個体内に予期的に負の情動状態をもたらすことが想定される。その一方で、動物の行動指標としてこの補償反応を即時かつ簡便に捉える指標はこれまで存在しなかった。そこで本研究では、マウスを対象として、薬物と対呈示された文脈刺激に対する超音波発声(USV)を記録することで、このUSVが条件性補償反応として発達する可能性を検証した。

研究 3. 乱用薬物による変動性に対する嗜好の発達

アルコールやニコチンなどの合法的薬物、またメタンフェタミン(覚せい剤)などの非合法的乱用薬物が道具的行動の過程に与える影響として、結果の変動性に対する嗜好を上昇させるといった仮説を検証した。これは、上記のような薬物への依存とギャンブルへの依存の関係性につ

いてその一端を明らかにする目的であった。

研究 4. 習慣行動と目的的行動の消去および再発における連合構造の検証

依存の最大の特徴はその「消し難さ」である。消去の困難さ、およびその行動が容易に再発することで依存の治療は難しいものとなる。研究 4 では、自発行動の消去と再発に焦点を当て、行動再発をもたらす連合過程について検証することを目的とした。より具体的には、習慣として形成された行動は、消去後に習慣として再発するのか、それとも目的的な性質を持って再発するのかを検証した。

3. 研究の方法

研究 1. 薬物の慢性投与により習慣形成が一般的に促進されるか検証した。マウスにメタンフェタミン (2.0 mg/kg) を 1 週間連続で投与し、退薬期間を置いたのちに餌強化によるレバー押し訓練を行なった。ランダム比率スケジュールによる訓練を中程度の期間 (実験 1) あるいはより短い期間 (実験 2) 実施したのちに、事前給餌による低価値化を用いて行動の連合構造を検証した。さらに、再訓練の後に R-O 随伴性を段階的に低下させながら訓練を継続し、この際に随伴性低下に対する反応の追従速度を計測することで、習慣行動のもう一つの指標とした。実験 3 では、覚せい剤慢性投与の後に多元スケジュールを用いたオペラント訓練を実施し、この際に付随的に獲得された S-O 連合を測るために、レバーの存在しないプローブセッションにおいて弁別刺激提示に対する食餌マガジン進入数の上昇率を計測した。

研究 2. マウスを被験体とし、特定の文脈刺激への暴露とメタンフェタミン投与とを対にする文脈条件づけを繰り返し実施した。この際、薬物投与は 2 日に 1 度の間欠的なスケジュールとすることで、薬物の不在日に文脈刺激に晒されることで誘発される条件性の反応を検出することを狙った。行動指標として、超音波録音装置を用いてマウスの超音波発声 (USV) を記録した。6 日間を 1 フェイズとして、フェイズ間で 10 日の退薬期間を設置した上で、合計 3 フェイズの条件づけを行なった。

研究 3. 並立連鎖スケジュールを用いたレバー押し訓練を実施した。この際、スケジュールの終環に固定比率 (FR) スケジュールと、強化比率を一致させた変動比率 (VR) スケジュールとを設定し、その選択を初環の反応率を指標として計測した。マウスを被験体とし、安定した選択が得られたのちにニコチンまたはメタンフェタミンを投与するフェイズを実施し、選択率の変動を検証した。その後、投薬を中断して訓練を継続するフェイズを実施し、薬物暴露の事後的な効果を合わせて検証した。

研究 4. 依存症の特徴である「行動の消し難さ・再発の容易さ」に着目し、消去後に再発する行動の連合構造について実験的に検証することを目的とした。ラットのレバー押し反応を対象として、ABA 更新効果 (renewal effect) の実験事態に則り計 3 つの実験を実施した。行動の獲得訓練・消去訓練・再発テストをそれぞれ文脈 A・B・A で実施し、この際に獲得訓練の量、および再発テストにて予測される強化子の価値を二つの変数として操作することで、消去後に再発する行動の連合構造を同定した。強化子の低価値化操作には、味覚嫌悪条件づけ手続きを用いた。

4. 研究成果

研究 1. 実施した 3 つの実験を通じて、メタンフェタミンを投与された実験群における習慣形成の促進が確認されなかった。これはラットを用いた先行研究 (Nelson & Killcross, 2006; Furlong et al., 2018) と異なる結果であり、今後、種差を含めた要因の検討を注意深く行う必

要がある。一方、随伴性低下に対しては実験群で反応率がより迅速に低下する傾向が認められた。ここから、S-O 学習（環境刺激と結果事象との古典的条件づけ）と R-O 学習（自発行動と結果事象との道具的条件づけ）が連合的に競合することで、前者が後者を隠蔽し、それによって、結果の価値を参照しない自発行動すなわち習慣過程が発達するとの仮説が導かれた。しかしこの仮説を積極的に説明するために実施した実験 3 では、多元スケジュールにおける弁別刺激に対して群間で同程度のマガジン反応の上昇が見られ、つまり S-O 連合が実験群でより強固に形成される証拠は得られなかった。3 つの実験を通じて、覚せい剤による習慣の促進という現象自体が再現されなかった。現在、上記の行動実験について条件を変えた追試を行なっている。

研究 2. 文脈刺激とメタンフェタミンとが間欠的に対呈示される条件でマウスを訓練した結果、薬物の得られない日に文脈刺激に対して選択的に USV の頻度が有意に上昇する結果が得られた。またこの条件性発声は、訓練量に応じて増大した。この結果は、条件性補償反応の発達を発声という指標で捉えたものと考えことができ、依存の形成・維持過程の解明に向けて極めて大きな成果が得られたと言える。この成果については現在、論文として海外学術雑誌への投稿を準備している。

研究 3. 投与用量を群間で変化させてニコチンまたはメタンフェタミンを投与した結果、高用量のニコチン投与により、変動選択肢への選好（つまり終環に VR スケジュールが配置されたレバーへの初環反応率の上昇）が増加する傾向が見られた。この結果は、ニコチンの投与によりギャンブルを特徴づける変動性への好みが増すという可能性を示唆するものであるが、より効果量の大きな実験手続きならびに投与量を模索する必要性が示された。この問題については、現在引き続き検証を続けている。

研究 4. 実施した 3 つの実験を通じて、目的的行動として確立された行動は消去後に目的的行動として再発し、習慣行動は習慣として、つまり低価値化に対する同様の抵抗性を示しながら再発することを明らかにした。本研究課題の遂行中に海外の研究室より同様の結論を示す研究が先行して報告されたが（Steinfeld & Bouton, 2020）、本研究ではさらに特筆すべき点として、習慣として形成された行動が、消去訓練後に低価値化手続きを受けた場合には目的的行動として再発する、すなわち習慣行動から目的的行動への再遷移が生じるという結果が得られた。この再遷移は、習慣化した行動の修正、および依存症の治療・再発予防に向けて重要な手がかりを提供するものである。総じて、習慣化した行動の消去と再発に関して重要な知見が得られた。この研究については現在までに海外の専門学術雑誌への投稿が完了した。

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計7件（うち査読付論文 7件/うち国際共著 5件/うちオープンアクセス 3件）

1. 著者名 Bouchekioua Youcef, Blaisdell Aaron P., Kosaki Yutaka, Tsutsui Kimura Iku, Craddock Paul, Mimura Masaru, Watanabe Shigeru	4. 巻 96
2. 論文標題 Spatial inference without a cognitive map: the role of higher order path integration	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Biological Reviews	6. 最初と最後の頁 52-65
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1111/brv.12645	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 該当する
1. 著者名 Poulter Steven L., Kosaki Yutaka, Sanderson David J., McGregor Anthony	4. 巻 4
2. 論文標題 Spontaneous object-location memory based on environmental geometry is impaired by both hippocampal and dorsolateral striatal lesions	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Brain and Neuroscience Advances	6. 最初と最後の頁 1-4
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1177/2398212820972599	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている（また、その予定である）	国際共著 該当する
1. 著者名 Poulter, S., Austen, J. M., Kosaki, Y., Dachtler, J., Lever, C., & McGregor, A.	4. 巻 369
2. 論文標題 En route to delineating hippocampal roles in spatial learning	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Behavioural brain research	6. 最初と最後の頁 111936-
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1016/j.bbr.2019.111936	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 該当する
1. 著者名 Kosaki Yutaka, Pearce John M., McGregor Anthony	4. 巻 28
2. 論文標題 The response strategy and the place strategy in a plus-maze have different sensitivities to devaluation of expected outcome	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Hippocampus	6. 最初と最後の頁 484 ~ 496
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1002/hipo.22847	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている（また、その予定である）	国際共著 該当する

1. 著者名 Bouchekioua Youcef, Tsutsui-Kimura Iku, Sano Hiromi, Koizumi Miwako, Tanaka Kenji F., Yoshida Keitaro, Kosaki Yutaka, Watanabe Shigeru, Mimura Masaru	4. 巻 132
2. 論文標題 Striatonigral direct pathway activation is sufficient to induce repetitive behaviors	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Neuroscience Research	6. 最初と最後の頁 53 ~ 57
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.neures.2017.09.007	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Shinoda Kumi, Kosaki Yutaka, Nagasawa Miho, Kikusui Takefumi	4. 巻 199
2. 論文標題 Measurement of the exploration?exploitation response of dogs through a concurrent visual discrimination task	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Behavioural Processes	6. 最初と最後の頁 104644 ~ 104644
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.beproc.2022.104644	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Bouchekioua Youcef, Kosaki Yutaka, Watanabe Shigeru, Blaisdell Aaron P.	4. 巻 15
2. 論文標題 Higher-Order Conditioning in the Spatial Domain	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Frontiers in Behavioral Neuroscience	6. 最初と最後の頁 1-7
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.3389/fnbeh.2021.766767	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 該当する

〔学会発表〕 計14件 (うち招待講演 1件 / うち国際学会 1件)

1. 発表者名 Nakayama, M., & Kosaki, Y.
2. 発表標題 Effects of pre-exposure to methamphetamine on instrumental conditioning in mice.
3. 学会等名 The 79th annual meeting for the Japanese Society of Animal Psychology
4. 発表年 2019年

1 . 発表者名 Miki, R., & Kosaki, Y.
2 . 発表標題 Methamphetamine-induced taste aversion/avoidance in mice.
3 . 学会等名 The 79th annual meeting for the Japanese Society of Animal Psychology
4 . 発表年 2019年

1 . 発表者名 Fuseya, T., Kakimoto, H., Fujimaki, S., & Kosaki, Y.
2 . 発表標題 Chronic nicotine administration increases preference for variability in mice.
3 . 学会等名 The 79th annual meeting for the Japanese Society of Animal Psychology
4 . 発表年 2019年

1 . 発表者名 Kosaki, Y. & Fujimaki, S.
2 . 発表標題 Exploring the associative mechanisms underlying instrumental ABA renewal in rats
3 . 学会等名 The 79th annual meeting for the Japanese Society of Animal Psychology
4 . 発表年 2019年

1 . 発表者名 Murayama, N. & Kosaki, Y.
2 . 発表標題 Intranasal oxytocin enhances conditioned social aversion after co-experience of aversive event in mice
3 . 学会等名 The 79th annual meeting for the Japanese Society of Animal Psychology
4 . 発表年 2019年

1. 発表者名 Kosaki, Y. & Watanabe, S.
2. 発表標題 Concurrent development of conditioned place preference and odour aversion in compound conditioning with methamphetamine US in mice.
3. 学会等名 The 23rd Associative Learning Symposium (Gregynog, Wales) (国際学会)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Yutaka Kosaki, Young-Kon Jang, Young-Joo Joh, Risako Miki, Nanami Murayama
2. 発表標題 Does methamphetamine exposure produce learning under zero contingency?
3. 学会等名 The 78th Annual Meeting of the Japanese Society for Animal Psychology
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 神前裕
2. 発表標題 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
3. 学会等名 日本心理学会第82回大会
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 神前裕
2. 発表標題 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
3. 学会等名 平成30年度 アルコール・薬物依存関連学会合同学術総会
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 神前裕
2. 発表標題 What we talk about when we talk about conditioning
3. 学会等名 第5回印東太郎賞受賞記念講演（招待講演）
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 Shinoda, K., Kosaki, Y., Nagasawa, M., & Kikusui, T.
2. 発表標題 Dogs' exploration/exploitation response measurement using a concurrent visual discrimination task
3. 学会等名 The 80th Annual Meeting of the Japanese Society for Animal Psychology
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 Suzuki, R., & Kosaki, Y.
2. 発表標題 Abnormal transition of stimulus representation in ketamine-treated mice: An implication for positive symptoms of schizophrenia.
3. 学会等名 The 81st Annual Meeting of the Japanese Society for Animal Psychology.
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 Kosaki, Y., Otsuka, A., & Yamagishi, S.
2. 発表標題 Biology matters: The role of stimulus modality, duration, and context in the production of different types of CR in Pavlovian fear conditioning in mice.
3. 学会等名 The 81st Annual Meeting of the Japanese Society for Animal Psychology.
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 Nagai, T., & Kosaki, Y.
2. 発表標題 Development of ultrasonic vocalizations to methamphetamine-associated cue in the absence of the drug: a conditioned compensatory response in mice.
3. 学会等名 The 81st Annual Meeting of the Japanese Society for Animal Psychology.
4. 発表年 2021年

〔図書〕 計0件

〔産業財産権〕

〔その他〕

2020年1月に本国際共同研究の受け入れ研究機関であるケンブリッジ大学に渡航を開始した。現地では、本研究課題のうち薬物自己投与を用いた研究を実施する予定であった。しかし渡航後もなく、英国および欧州で新型コロナウイルス感染症の拡大が生じ、大学の実験施設が閉鎖される事態となった。このため、2020年3月にやむなく帰国した。その後、本研究課題の実施期間に状況が改善する見通しが立たなかったため、一部実験計画を変更した。しかしメールやその他のオンライン手段を用いて現地共同研究者との間で相談を密に重ねて計画の実施を遂行することができた。

6. 研究組織			
	氏名 (ローマ字氏名) (研究者番号)	所属研究機関・部局・職 (機関番号)	備考
主たる渡航先の主たる海外共同研究者	エヴェリット バリー (Everitt Barry)	ケンブリッジ大学・Department of Psychology・Professor Emeritus	

6. 研究組織（つづき）

	氏名 (ローマ字氏名) (研究者番号)	所属研究機関・部局・職 (機関番号)	備考
主たる渡航先の主たる海外共同研究者	ペリン ダavid	ケンブリッジ大学・Department of Psychology・Lecturer	
	(Belin David)		

	氏名 (ローマ字氏名) (研究者番号)	所属研究機関・部局・職 (機関番号)	備考
その他の研究協力者	ロビンス トレヴァー	ケンブリッジ大学	
	(Robbins Trevor)		

7. 科研費を使用して開催した国際研究集会

〔国際研究集会〕 計3件

国際研究集会 Satellite symposium for the 79th annual JSAP meeting (Guest speaker: Dr. Mark Haselgrove) at Waseda University	開催年 2019年～2019年
国際研究集会 The 3rd Psychology of Learning Symposium (Guest speaker: Prof. Kennon Andy Lattal), at Waseda University	開催年 2019年～2019年
国際研究集会 Plenary lecture for the 79th annual meeting for the Japanese Society of Animal Psychology (Dr. Mark Haselgrove)	開催年 2019年～2019年

8. 本研究に関連して実施した国際共同研究の実施状況

共同研究相手国	相手方研究機関			
英国	ケンブリッジ大学			