

令和 3 年 6 月 25 日現在

機関番号：12102

研究種目：基盤研究(B) (一般)

研究期間：2018～2020

課題番号：18H01097

研究課題名(和文) ギャンブル・薬物依存への脆弱性とストレスレジリエンス：動物モデルを用いた検討

研究課題名(英文) The relationship between vulnerability to gambling and drug dependence and stress resilience in rats

研究代表者

山田 一夫 (Yamada, Kazuo)

筑波大学・人間系・教授

研究者番号：30282312

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 12,900,000円

研究成果の概要(和文)：ラット版ギャンブル課題を用いて、ギャンブル嗜好性と薬物依存への脆弱性、およびストレスからの回復力であるレジリエンスとの関連について検討した。その結果、1. ラットにおいてもギャンブル嗜好性には個体差があること、2. 脳内報酬系に関わる脳部位(背外側被蓋野)の抑制によってギャンブル嗜好性は低下すること、3. ギャンブル嗜好性と薬物依存への脆弱性には正の相関があること等が明らかになった。

研究成果の学術的意義や社会的意義

人は誰もがギャンブル依存や薬物依存、心的外傷後ストレス障害になるわけではなく、そこには個人差が存在する。ラットでも人と同じような個体差が存在すること、さらにギャンブル依存と薬物依存が同じ脳内メカニズムによって生じることを明らかにした本研究の成果は、ギャンブル依存や薬物依存の治療だけでなく効果的な予防法の開発に繋がることが期待できる。

研究成果の概要(英文)：We investigated the relationship between gambling-, drug-dependence, and stress resilience in rats. Our data showed that 1. there were individual differences in gambling behaviors in rats, 2. optogenetic inhibition of dorsolateral tegmental area decreased gambling behaviors, 3. There is a significant positive correlation between gambling behaviors and vulnerability to drug dependence.

研究分野：実験心理学, 行動神経科学

キーワード：ラット ギャンブル嗜好性 薬物依存 ストレスレジリエンス 個体差 オプトジェネティクス

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、研究者個人に帰属します。

## 1. 研究開始当初の背景

本研究で着目するストレスレジリエンス、ギャンブル依存および薬物依存のそれぞれが、我が国において社会問題になっていることは周知の通りである。ストレスと関連した疾患の中でも特に注目されているのが心的外傷後ストレス障害 (PTSD) であり、たった一度の強度の恐怖体験によって、その後の生活の多大な影響がみられる。近年でも、東日本大震災や熊本大震災において、経済的な復興だけではなく、被災者の心のケアが重要性されているところである。一方、2016年12月に国会でカジノを含む統合リゾート (IR) 推進法案が可決されたのを受け、ギャンブル依存症患者の増加が懸念されている。また最大娯楽産業とも言えるパチンコ・パチスロは、近年は減少傾向にあるとはいえ、依存が疑われる人は全国に約39万9千人いるという推計がされており、依然として多くの人々がそのギャンブル的要素にのめり込み、最悪のケースだと多額の借金を抱えて自殺に至る場合もある。また薬物依存に関しては、アンフェタミン、コカイン、ヘロインなど様々な依存性薬物が、長年にわたって地球的規模で問題となっている。

興味深いのは、それらすべてにおいて大きな個人差が存在することである。同じようなトラウマ経験をしたとしても、その全員が PTSD を発症するわけではない。このことは、ストレスからの回復力、すなわちストレスレジリエンスには大きな個人差が存在することを意味する。ギャンブルや薬物依存に関しても同様であり、単なる遊びで済ませられる人もいれば、たった一度の経験ではまっぴり、抜けられなくなる人もいる。このような個人差はどのようにして生まれるのだろうか。それらに共通した個体内 (生物学的) 要因と環境的要因 (生育環境) を探求し、さらにその脳内メカニズムがある程度わかれば、近年注目されているオプトジェネティクスを用いて、ギャンブル嗜好性を操作できるのではないかと考えた。

薬物依存に対する脆弱性とストレスに対する脆弱性との関連は古くから指摘されてきた (Piazza et al., 1991)。当初は、依存性薬物の強化・報酬効果に個人差がみられることが報告され、この個人差の背景にある要因の解明は、薬物依存、とりわけ精神依存のメカニズムの研究、さらには薬物依存予防や治療法の開発に有用であると考えられてきた。もちろん、ヒトにおける薬物依存を考えた場合、生物学的な要因だけではなく、その人の性格特性や人間関係などの要因の関わりも大きい (和田・福井, 1991)。

しかし一方で、動物、特にラットを用いた研究において、薬物の強化・報酬効果の個体差の背景には、個体のストレスに対する反応性の違いが関与しているという指摘がなされてきた。ここでは、ストレスに弱い (ストレス反応がより大きい) 個体ほど薬物依存になりやすいことが示され、視床下部-下垂体-副腎皮質ストレス反応系による脳内報酬系の調節が関与していると考えられてきた。

さらに近年になって、薬物依存への脆弱性とギャンブル嗜好性との関連が注目されるようになり、両者における不適応的な意思決定過程の関与が指摘されている (Ferland & Winstanley, 2016)。生活の破綻や人間関係の崩壊など負の結果を導くことが明白であるにも関わらず、薬物に手を染める人、あるいはギャンブルにのめり込む人がいる。そこには共通して不適応的な意思決定プロセスが関係していると考えられる。

以上の学術的背景から、我々は、ストレスレジリエンスと薬物依存、そしてギャンブル嗜好性は互いに深い関連があり、それら個体差の表出には共通した神経基盤が関与しているのではないかと仮説を導き出した。

## 2. 研究の目的

本研究の目的は、個人の持つストレスからの回復力、すなわちストレスレジリエンスと、ギャンブル嗜好性および薬物依存への脆弱性の関係について明らかにすることである。特に興味深いのは、それらすべてにおいて大きな個人差が存在することであり、例えば同じようなトラウマ経験をしたとしても、その全員が心的外傷後ストレス障害 (PTSD) を発症するわけではない。このことは、ストレスレジリエンスには大きな個人差が存在することを意味する。ギャンブル嗜好性や薬物依存に関しても同様であり、単なる遊びで済ませられる人もいれば、たった一度の経験で常習化し、抜けられなくなる人もいる。本研究では、このような個人差にはどのような要因が関与しているのか、それらに共通した個体内要因 (脳内メカニズム) と環境的要因 (生育環境) を探求することを目的とした。具体的には以下の3点について検討した。

(1) 放射状迷路およびオペラント条件づけを用いたラット版ギャンブル課題におけるギャンブル嗜好性と、覚醒剤 (メタンフェタミン) 依存への脆弱性との関連を検討した。

(2) 母仔分離法を用いて、初期経験が生育後のギャンブル嗜好性にどのような影響をもたらすのかを検討した。

(3) 光遺伝学的手法 (オプトジェネティクス) を用いて, 背側被蓋野の神経活動を抑制することで, ギャンブル嗜好性にどのような影響がみられるのかを検討した。

(4) オペラント条件づけを用いたラット版ギャンブル課題におけるギャンブル嗜好性と恐怖条件づけの消去との関連を検討した。

### 3. 研究の方法

(1) 被験体として, Long-Evans 系雄ラットを用いた。放射状迷路課題を用いたラットギャンブル課題 (rGT) では, ペレットを報酬, キニーネでコーティングされたペレットを罰として, High risk-High reward (HH) アームと Low risk-Low reward (L-L) アームを設定し, ラットのギャンブル嗜好性を各アームへの進入回数から評価した。H-H アームでは 1 日 16 試行のうち 2 試行で 6 個の報酬が得られたが, 残りの 14 試行では罰が与えられた。一方, L-L アームでは 16 試行の内 14 試行で 1 個の報酬が得られたが, 残りの 2 試行で罰が与えられた。

オペラント条件づけを用いたギャンブル課題では, ラットを 2 つの伸展可能なレバーをもつオペラント箱に入れ, レバー押し行動を訓練した。各レバーは個体ごとに Low risk-Low reward (L-L) と High risk-High reward (H-H) に設定され, L-L 選択では 87.5% の確率で 45 mg ペレットを 1 つ得られ, H-H 選択では 12.5% の確率でペレットが 4 個得られるようにした。装置馴化を 1 日, シェイピングを 2 日間, レバー押し訓練を 6 日間程度 (2 日間連続で 30 分以内に各レバー反応が 20 を超えるまで) 行い, その後にギャンブル課題を実施した。

メタンフェタミン (1.0 mg/kg) による条件性場所選好 (CPP) では, 黒・灰色・白の 3 つのコンパートメントで構成された装置を用いて, 装置馴化, ベースレベル測定, 条件づけ, 条件づけテスト, 消去, 消去テストおよび再燃テストを行った。

(2) 被験体として, Long-Evans 系雌雄ラットを用いた。ギャンブル課題の手続きは, 上記の放射状迷路を用いたものと同様であった。幼少期母仔分離では, 生後 2~15 日まで 1 日 3 時間, 仔ラットを母親とは異なるケージに置いた。統制条件では, 同期間および同時間, 仔ラットは母親とともに飼育ケージとは異なるケージに移した。ギャンブル課題は被験体が 7 週齢になってから実施した。

(3) 被験体として, Long-Evans 系雄ラットを用いた。オペラント条件づけを用いたギャンブル課題では, 上記と同様の 2 つの伸展可能なレバーを持つオペラント箱を用いた。各レバーは個体ごとに Small/Certain と Large/Risky に設定し, それぞれのレバーを押すことで得られる報酬の量や確率が異なるようにした。Small/Certain 選択では, 100% の確率でペレットが 1 つ得られるのに対して Large/Risky レバーの選択では, 選択前に呈示される 2 種類の音刺激に応じて, 12.5% あるいは 50% の確率でペレットが 4 個得られるようにした。

背外側被蓋野の操作においては, 両側の背外側被蓋野に AAV を投与した後, 光照射用装置から伸びる光ファイバーを刺入し, レバー押し行動の選択時に 560 nm の光を 5 秒間照射することで神経活動を抑制した。

(4) 被験体として, Long-Evans 系雌雄ラットを用いた。ギャンブル課題は, (3) のオペラント条件づけを用いたものと同様であった。恐怖条件づけでは, まず条件づけ時に音刺激 (10 kHz, 10 s) とフットショック (0.7 mA, 2 s) を 4 回, 対提示した。翌日から 3 日間, 消去試行を行った。消去試行では音刺激のみを提示し, フリージング反応を記録した。

### 4. 研究成果

(1) 放射状迷路およびオペラント条件づけのいずれを用いたギャンブル課題においても, 明確な個体差が見出され (図 1), さらにメタンフェタミンによる CPP との間に関連のある正の相関がみられたことから, ギャンブル嗜好性が高い個体ほど, 依存薬物に対して脆弱であることが示唆された。

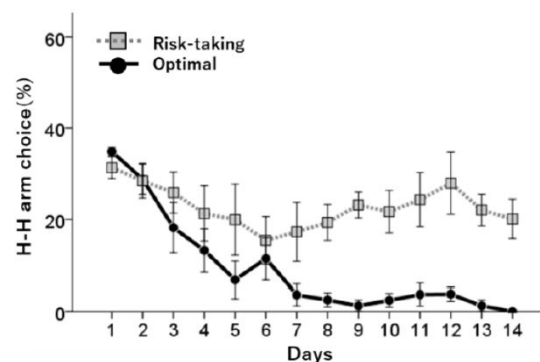


図 1 ギャンブル嗜好性にみられた個体差

(2) ギャンブル嗜好性には性差がみられ, 先行研究 (van den Bos et al., 2012) と一致して, 雌は雄よりもギャンブル嗜好性が高いことが示唆された。また, 2 週間の母仔分離手続きは, 雌

雄ともにギャンブル嗜好性に影響しないことが明らかになった。

(3) レバー押し行動の選択時に背外側被蓋野の神経活動を抑制すると、Large/Risky レバーの選択が減少した。したがって、背外側被蓋野の神経活動は、ギャンブル嗜好性を亢進する可能性が示唆された。

(4) ギャンブル嗜好性と消去試行1日目のフリージング反応率の間に負の相関が認められたが、消去試行3日目のフリージング反応との相関はなかった。したがって、ギャンブル嗜好性が高い個体は、危険な信号である音刺激に対する価値を低く見積もる可能性が考えられた。

## 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 0件/うちオープンアクセス 0件）

1. 著者名 Ozawa Takaaki, Yamada Kazuo, Ichitani Yukio	4. 巻 187
2. 論文標題 d-Cycloserine reverses scopolamine-induced object and place memory deficits in a spontaneous recognition paradigm in rats	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Pharmacology Biochemistry and Behavior	6. 最初と最後の頁 172798 ~ 172798
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1016/j.pbb.2019.172798	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 Furuie Hiroki, Yamada Kazuo, Ichitani Yukio	4. 巻 1721
2. 論文標題 Differential effects of N-methyl-D-aspartate receptor blockade during the second and third postnatal weeks on spatial working and reference memory in adult rats	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Brain Research	6. 最初と最後の頁 146339 ~ 146339
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1016/j.brainres.2019.146339	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 Takahashi Katsumasa, Toyoshima Michimasa, Ichitani Yukio, Yamada Kazuo	4. 巻 378
2. 論文標題 Enhanced methamphetamine-induced conditioned place preference in risk-taking rats	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Behavioural Brain Research	6. 最初と最後の頁 112299 ~ 112299
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1016/j.bbr.2019.112299	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 Hatakeyama Taichi, Sugita Manami, Yamada Kazuo, Ichitani Yukio	4. 巻 25
2. 論文標題 Temporal order memory of the rat in spontaneous object recognition: effects of number of items, exposure interval, and retention time	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Learning & Memory	6. 最初と最後の頁 574 ~ 579
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1101/lm.048215.118	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 Fujihara, K., Yamada, K., Ichitani, Y., Kakizaki, T., Jiang, W., Miyata, S., Suto, T., Kato, D., Saito, S., Watanabe, M., Kajita, Y., Ohshiro, T., Mushiake, H., Miyasaka, Y., Mashimo, T., Yasuda, H., & Yanagawa, Y.	4. 巻 10
2. 論文標題 CRISPR/Cas9-engineered Gad1 elimination in rats leads to complex behavioral changes: implications for schizophrenia.	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Translational Psychiatry	6. 最初と最後の頁 426-426
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1038/s41398-020-01108-6	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 -

〔学会発表〕 計14件 (うち招待講演 1件 / うち国際学会 6件)

1. 発表者名 Nakazawa, S., Ozawa, T., Ichitani, Y. & Yamada, K.
2. 発表標題 Effects of serotonergic lesion of the dorsal raphe nucleus and the median raphe nucleus on fear extinction in rats.
3. 学会等名 Society for Neuroscience, 49th Annual Meeting (国際学会)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Toyoshima, M. & Yamada, K.
2. 発表標題 Acute social isolation increases rats' social motivation toward their cage mates: Implications for a rodent model of a loneliness-like state.
3. 学会等名 Tsukuba Global Science Week 2020 (国際学会)
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 Yamada, K., Sugita, M., Iwamura, E. & Ichitani, Y.
2. 発表標題 Hippocampal NMDA receptors are involved in non-spatial memory only under high memory load condition in rats.
3. 学会等名 The Third Sino-Japan Symposium on the Frontier of Behavioral Neuroendocrinology (招待講演) (国際学会)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Sugita, M., Takahashi, K., Yamada, K. & Ichitani, Y.
2. 発表標題 Effects of dorsal hippocampal glutamate receptor blockade on rats' temporal order memory in radial maze.
3. 学会等名 The 11th FENS Forum of Neuroscience (国際学会)
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 Takahashi, K., Ichitani, Y. & Yamada, K.
2. 発表標題 Enhanced methamphetamine-induced conditioned place preference in risk-taking rats.
3. 学会等名 Society for Neuroscience, 48th Annual Meeting (国際学会)
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 Toyoshima, M., Sugita, M., Ichitani, Y. & Yamada, K.
2. 発表標題 Social enrichment enhances, while social isolation impairs, social recognition memory in male rats.
3. 学会等名 Society for Neuroscience, 48th Annual Meeting (国際学会)
4. 発表年 2018年

〔図書〕 計0件

〔産業財産権〕

〔その他〕

筑波大学大学院 人間総合科学学術院 ニューロサイエンス学位プログラム 行動神経科学分野 山田研究室  
<http://www.kansei.tsukuba.ac.jp/~ichitanilab/>

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
研究分担者	一谷 幸男  (Ichitani Yukio)  (80176289)	筑波大学・人間系・名誉教授    (12102)	
研究分担者	小澤 貴明  (Ozawa Takaaki)  (90625352)	大阪大学・蛋白質研究所・助教    (14401)	
研究分担者	梶田 麻菜美  (Sugita Manami)  (70776765)	筑波大学・人間系・客員研究員    (12102)	

	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
研究協力者	近藤 保彦  (Kondo Yasuhiko)  (00192584)	帝京科学大学・生命環境学部・教授    (33501)	
研究協力者	高橋 阿貴  (Takahashi Aki)  (30581764)	筑波大学・人間系・准教授    (12102)	

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0件

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