

ラットの嫌悪性行動における中脳吻側内側被蓋核の役割

須永 佑

【序論】

動物は生命を維持し、子孫を残すために食物の摂取などの欲求性行動を示すいっぽう、毒物を含む食物などの危険物の摂取や外敵との接触を防ぐために嫌悪性行動を示す。例えば、ラットがある食物を摂取し、その後内臓不快感などの不快な経験をすると以後その食物を摂取しなくなる。これを味覚嫌悪学習と呼ぶ。また、ラットが footshock (肢電撃) のような不快刺激を提示されると、餌を探すといった探索行動など呼吸以外の行動を完全に停止し (freezing; 受動的回避行動)、さらに不快刺激が続くと逃避する (escape; 能動的回避行動) などの一連の防御行動を示す。これらの行動には脳の様々な部位が関与するが、運動機能や動機づけ行動を調節しているドーパミン経路が重要な役割を担っていると考えられている。近年同定されたばかりの脳部位である吻側内側被蓋核は、ドーパミン経路の起始核である神経細胞の活動を抑制することで嫌悪性行動を調節していることが示唆されてきた。しかし、嫌悪性行動における吻側内側被蓋核の役割について調べた行動学的な知見は少ない。

そこで本研究では、嫌悪性行動において吻側内側被蓋核が果たす役割を明らかにするために、吻側内側被蓋核を薬理学的手法によって不可逆的に破壊したラットと一時的に不活性化したラットを用い、基本的な学習性の嫌悪性行動である味覚嫌悪学習と生得的な嫌悪性行動である防御行動における吻側内側被蓋核の役割について、行動学的手法を用いて検討した。

【味覚嫌悪学習実験】

《破壊実験》

[方法]ラットの吻側内側被蓋核領域に 1% イボテン酸を直接注入し、吻側内側被蓋核を不可逆的に破壊したラットを用いた。まず、20 分間での飲水量を安定させるため、20 時間の絶水後に蒸留水を呈示する飲水訓練を行った。飲水量が安定した後、ラットへ条件刺激 (サッカリン溶液: CS) と無条件刺激 (塩化リチウム腹腔内注射: US) を対呈示することで味覚嫌悪学習を獲得させ、CS のみを呈示する消去テストを 5 回行った。条件づけ時と消去テスト時の CS 摂取量を測定することで吻側内側被蓋核破壊の効果を検討した。

[結果]味覚嫌悪条件づけにおいては吻側内側被蓋核を破壊した影響はみられなかった。しかし、吻側内側被蓋核を破壊されたラットは破壊されていないラットと比べて学習の消去が早くなった。また、学習の消去が完了する前の消去テスト 3 回目で吻側内側被蓋核を破壊されたラットの CS 摂取量が有意に増加した。

[考察]吻側内側被蓋核は味覚嫌悪学習の条件づけに関与していないが、学習の消去過程において、安全学習と摂取行動のどちらか、あるいはその両方の調節に関与している可能性が示された。

《行動薬理学的実験》

[方法]ラットに薬剤注入用のガイドカニューレを留置した後、上述と同様に飲水訓練を行った。味覚嫌悪条件づけを施し、消去テストを 5 回行ったが、消去テスト 3 回目の直前にだけ GABA_A 受容体作動薬であるムシモールを吻側内側被蓋核領域に注入することで吻側内側被蓋核の一時的な不活性化の影響を検討した。

[結果]吻側内側被蓋核を一時的に不活性化されたラットの中には、吻側内側被蓋核破壊ラットと同程度 CS を摂取した個体がみられた。

[考察]結果の個体差のため、詳細な機能推定ができなかった。

【無条件性 footshock 誘導性行動実験】

《破壊実験》

[方法]味覚嫌悪学習の破壊実験で用いたラットを対象とした。footshock 用実験装置内に1日30分ずつラットを置き、実験装置に馴化させた。テスト日では、実験装置内にラットを置き、5 mA、0.5 秒の footshock をランダムに5回提示した。footshock 提示前と提示後の探索行動と防御行動の時間や回数を測定することで、吻側内側被蓋核破壊の効果を検討した。

[結果]吻側内側被蓋核を破壊されたラットは破壊されていないラットと比べて受動的回避行動である freezing が有意に減少し、footshock を3回提示した後の探索行動が増加した。また、能動的回避行動である escape がより早い段階で生起された。一方で、能動的回避行動の回数に影響はみられなかった。

[考察]吻側内側被蓋核を破壊すると、行動を停止させることで危険を回避しようとする受動的回避行動の生起が阻害されることが示された。受動的回避行動の減少は、能動的回避行動をより早い段階で生起させた。また、一時的な探索行動の増加は能動的回避行動が早い段階で生起されたことに起因していた。

《行動薬理学的実験》

[方法]味覚嫌悪学習の行動薬理学的実験で用いたラットを対象とした。上述と同様の方法で、連続2日間のテストを行った。1日目、あるいは2日目のテスト直前にラットの吻側内側被蓋核へムシモールを注入した。

[結果]吻側内側被蓋核を一時的に不活性化したラットは、吻側内側被蓋核を破壊した場合と同様に freezing が減少し、より早い段階で escape が生起された。この効果は1日目と2日目のどちらの場合においてもみられた。また、同じラットでテスト直前に生理食塩水を注入した場合には freezing が生起されてから escape が生起された。

[考察]吻側内側被蓋核が受動的回避行動の生起に重要な役割を担うことが強く示唆された。

【総合論議】

吻側内側被蓋核の破壊や不活性化は動機づけ行動や報酬が関与する嫌悪性行動に影響を与えることが報告されている。一方で、味覚が関与する嫌悪性行動に吻側内側被蓋核が関与するという報告はまだない。本研究では、学習性の嫌悪性行動である味覚嫌悪学習を用いることで吻側内側被蓋核が他の嫌悪性行動の場合と同様の役割を担う可能性を示した。しかし、吻側内側被蓋核のより具体的な役割については今後の検討が必要である。

防御行動においては、吻側内側被蓋核の破壊や不活性化は受動的回避行動を減少させることに加え、能動的回避行動を増加させるという報告もある。本研究においてはそのような処理は探索行動を増加させ、受動的回避行動を減少させた。さらに、先行研究でみられた能動的回避行動の増加が受動的回避行動の減少による影響である可能性を見出した。受動的回避行動の減少によって、能動的回避行動が早く生起されるようになることは、外敵に発見される機会を増やすことに繋がる。

本研究から、吻側内側被蓋核が味覚嫌悪学習においては学習の消去過程である安全学習や摂食行動の調節に関与している可能性が示され、防御行動においては受動的回避行動の表出に重要な役割を果たすことが示唆された。摂食行動の調節や受動的回避行動の生起には、行動を抑制するという共通の役割を吻側内側被蓋核が担っている可能性がある。(行動生理学)