

ラットでの負の対比効果における記憶が喚起する予期の役割

SHAN XIAOCHEN

ラットに 32%スクロース溶液(高報酬価値)を反復呈示(プレシフト)し、その摂取量が安定した後、それに替えて 4%スクロース溶液(低報酬価値)を呈示する(32%→4%; ダウンシフト操作)と、4%スクロース溶液の摂取量は顕著に減少し、それは 4%スクロース溶液のみを反復経験してきたラットでの 4%摂取量よりも有意に少なくなる(Meinrath & Flaherty, 1988)。この現象は対比効果モデルの一つであり、「完了行動における継時的負の対比効果(consummatory successive negative contrast: cSNC)」と呼ばれる。cSNCには、高い味覚報酬価値(誘因価:incentive value)を持つ 32%スクロース溶液の到来予期と実際に経験する 4%スクロース溶液の報酬価値との乖離が関わっていると考えられている。先行研究では cSNC に関わる予期と負の情動には多くの知見が得られているが、予期に関与する行動・神経機序には未だ不明な点が多い。そこで、本研究では、cSNC における予期の役割とその予期を支える記憶の種類や役割に着目した。32%スクロース溶液の反復呈示によって、報酬誘因価の記憶(memory for incentive value; incentive memory)の長期記憶が形成され、その長期記憶の再生によって高報酬性味刺激の到来が予期されること、ダウンシフト操作時点では到来が予期された味覚報酬価値と知覚された 4%スクロース溶液の味覚報酬価値とが比較され、結果として、cSNC が生じると仮定した。cSNC の先行研究では、異なる濃度のスクロース溶液呈示での時間間隔は約 24 時間ほどであり、プレシフト期に保存された記憶が長期記憶であるのかは検討の余地があった。そこで、本研究では、濃度ダウンシフト操作の時間間隔(Interval 期間)を 5 日間(120 時間)に延長し、32%スクロース溶液に関連する記憶が長期記憶であるのかを実験 I で調べた。また、長期記憶は再固定化され、より強固な長期記憶となるが、その再固定過程には新規なタンパク質合成が必要である(Nader et al., 2000)。そこで、プレシフト期間後の保持期間中にタンパク質合成阻害剤を投与する実験IIを行った。さらに、プレシフト期で形成される記憶が報酬誘因価の記憶だけなのか、それとも、報酬一文脈連合による文脈記憶もあり、それも再固定化されるか否かを実験IIIで調べた。

実験 I ではウイスター系雄性ラットを 2 群に分け、先行研究(Bentosela, 2006)と同様に、プレシフト期では 32% (Downshift 群)もしくは 4% (Unshift 群)スクロース溶液をそれぞれの群に毎日 5 分間のみ呈示した。ポストシフト期では両群ともに 4%スクロース溶液を 5 分間呈示した。ダウンシフト操作前後の時間間隔(保持期間)は 5 日間とした。プレシフト期は 10 試行行い、ポストシフト期は 5 試行とした。その結果、保持期間が 5 日間であっても有意な cSNC 効果がみられた。以上から、ラットはプレシフト期で形成した高い報酬誘因価の記憶を少なくとも 5 日間は保持できること、そしてポストシフト期では知覚(経験)中の 4%スクロース溶液の味覚報酬と、長期記憶された味覚報酬価値とを比較できることが示唆される。

実験IIでは保持期間中にタンパク質合成阻害剤を投与し、長期記憶の再固定を妨害することで、プレシフト期で形成された 32%スクロース溶液に関連する記憶の再固定過程が cSNC に関与するのかどうかを検討した。実験II-1 ではタンパク質合成阻害剤であるサイクロヘキシミド(CHX)もしくは溶媒である生理食塩水(SAL)を腹腔内投与し、その 3 時間後にスクロース溶液を呈示してその摂取量を分析した。結果として、CHX 腹腔投与から 3 時間以上経過すれば、甘味知覚や高濃度スクロースの味覚報酬の価値認知、そして、摂取行動の全般的機能(リックなどの運動実行機能)には非特異的な抑制効果は生じないと分った。実験II-2 では実験Iと同様の実験スケジュールを用いたが、摂取量の分析に加えてリックおよび給水ボトルへの接近行動(Entry)を分析するための実験装置と実験箱を用いた。動物を 2 群に分け、ホームケージにて保持期間中 24 時間ごとにそれぞれの群に CHX もしくは SAL の腹腔内投与を 4 回繰り返した。

接近行動の行動指標として総 Entry 回数を、接近一回避様行動の指標として総 Entry-Stop 回数を群間比較した。CHX を投与された Downshift 群と Unshift 群には Post-1 での総リック回数には有意な群間差はみられず、さらに、Downshift 群での CHX 投与群と SAL 投与群の間で Post-1 での総リック回数を比較すると、CHX 群が有意に多かった。以上の結果から、保持期間中の CHX 投与によって cSNC が抑制されたと示唆される。接近一回避様行動を含む接近行動について、ダウンシフト操作を受けた SAL 群では Post-1 での Entry 回数や Entry-Stop 回数が増加したが、CHX 群の Post-1 ではそれらの増加はみられなかった。換言すれば、SAL 群では、ダウンシフト後、接近行動は増加したが接近しても摂取しない接近一回避様行動も増加し、その結果、摂取行動が減少したと分った。一方、CHX 群ではこれらの接近行動での変化は生じなかった。以上から、保持期間中の CHX 投与によって 32%スクロース溶液に関する長期記憶の再固定化が阻害されると cSNC が妨害されるが、報酬刺激への接近行動の変化も妨害されると示唆された。ラットの脳内では保持期間中にも何等かの手がかり(例:ホームページでのボトル操作)によって報酬誘因価の記憶(例:32%スクロース溶液のおいしさ)が再固定化されていること、その記憶の再活性化と再固定化が長い保持期間での cSNC を実現させる脳機序の一つであると示唆された。

実験Ⅲでは CHX 投与はどのような記憶の再固定化を妨害したのかを調べるために行った。32%スクロース溶液に関する記憶には少なくとも以下の 2 つがある。1) 味覚性の報酬誘因価の記憶、2) 味覚性報酬と文脈手がかりとの連合学習に基づく文脈記憶。仮に、プレシフト期に後者の連合学習が生じれば、高報酬価値刺激と連合された文脈手がかり呈示によって高報酬価値刺激の到来への「予期」が生じると仮定した。保持期間中に文脈記憶が再固定化され、それが CHX 投与で妨害されるかどうかを調べるために、予期の行動指標として Premature entry を分析した。ラットを実験箱に入れた最初の 1 分間にはスクロース溶液は呈示せず、実験箱(黒壁面・模様なし)や聴覚刺激(ホワイトノイズ)のみを経験させ、実験箱を自由に探索させた。その自由探索期間中での Entry を Premature entry と定義した。実験Ⅱと同様にラットを 2 群に分け、すべての動物にはプレシフト期には 32%、ポストシフト期には 4%のスクロース溶液を 5 分間呈示し、各群には 5 日間の保持期間中に CHX もしくは SAL の腹腔内投与を 4 回行った。その結果、CHX 群での Premature entry 回数はプレシフト期とポストシフト期では有意な変化はみられなかった。すなわち、報酬予期様行動の背景にある文脈記憶は CHX 投与では妨害されなかった。一方、ポストシフトの 2 回目テスト(Post-2)において、SAL 群では接近一回避様行動である Entry-Stop 回数が増加したが、CHX 群ではその増加はみられなかった。SAL 群の Post-2 での接近一回避様行動の増加は Post-1 において 4%スクロース溶液の経験で生じた cSNC が Post-2 での 4%溶液を回避させるように機能したこと、そして、CHX 群では cSNC そのものが抑制されたため、4%への回避様行動が生じなかったと考えられる。

実験Ⅱと実験Ⅲの結果をまとめると、保持期間での CHX 投与は cSNC を抑制したが、報酬予期様行動を支える文脈記憶には影響しなかった。その背景機序には以下の 2 つの可能性が考えられる。1) 保持期間には文脈刺激が呈示されないことや CHX 投与は予期様行動を妨害しなかったことから、文脈記憶は保持期間中には再活性化されず、その再固定過程そのものが生じない。2) 仮に文脈刺激がない環境下でも高報酬刺激と連合された文脈記憶は保持期間中に再固定されても、その再固定は CHX 非感受性であるかもしれない。1)と 2)のいずれであっても、CHX 投与は味覚性報酬誘因価の記憶(32%スクロース溶液のおいしさの記憶)の再固定を妨害することによって長い保持期間での cSNC を抑制した。

以上の結果と考察から、cSNC では味覚性報酬誘因価の長期記憶が形成され、その長期記憶は再活性化・再固定化の過程を経て強化されることで長期にわたる cSNC を促進すること、一方で、その味覚性報酬と文脈刺激との連合で形成される文脈記憶は、その文脈刺激が存在する環境で再活性化・再固定化され、そして環境依存的な報酬到来の予期を促すことで cSNC に関わると示唆される。(行動生理学)