慶應義塾大学学術情報リポジトリ
Keio Associated Repository of Academic resouces

Title	The neuropsychopharmacological bases of reward : a view from the conditioned place preference paradigm
Sub Title	強化効果の神経精神薬理学的解析 : conditioned place preference法からの見解
Author	Tuazon, Danilo Buenviaje
Publisher	慶應義塾大学大学院社会学研究科
Publication year	1994
Jtitle	慶応義塾大学大学院社会学研究科紀要 : 社会学心理学教育学 (Studies in sociology, psychology and education). No.40 (1994.)
JaLC DOI	
Abstract	
Notes	学事報告 : 学位授与者氏名及び論文題目 : 博士
Genre	Departmental Bulletin Paper
URL	https://koara.lib.keio.ac.jp/xoonips/modules/xoonips/detail.php?koara_id=AN0006957X-00000040-0052

慶應義塾大学学術情報リポジトリ(KOARA)に掲載されているコンテンツの著作権は、それぞれの著作者、学会または出版社/発行者に帰属し、その権利は著作権法によって保護されています。引用にあたっては、著作権法を遵守してご利用ください。

The copyrights of content available on the KeiO Associated Repository of Academic resources (KOARA) belong to the respective authors, academic societies, or publishers/issuers, and these rights are protected by the Japanese Copyright Act. When quoting the content, please follow the Japanese copyright act.

を試みたものである。その際伝統的な都市祭礼をメッセージとしてとらえ，送り手（演ずる者・支える者）と受け手（祈る者・見る者）の相関に焦点を置いて論文を構成するというユニークな見方に立っている。そしてその結果伝統的な都市に於いては従来の都市人類学で言われてきたような脱フォークの動きのみでなく，送り手の側において，“エスニシティ”にもとづく再フォークの動きがあり，行政の支え，実施者が受け手の考えを積極的に受け入れるなどのことを通して，脱フォークと再フォークの相関の中に新しい都市民俗が形成することを解明している。また都市祭礼において地域の送り手集団のみでなく新しいアソシェーション結合が形成することにも注目している。そしてこれらの記述分析にあたって，「取り込み——便乗」「脱フォークと再フォークの併存，拮抗」「都市民度の創造過程」「都市祭礼のアソシェーション結合」など独創的な概念を設定して理論構築を試みた点などに於いて高く評価しうるものを持っている。

もっとも本論文は長年にわたる調査や発表論文をまとめたこともあって，各章の論述に若干の重複が認められる。また具体的な調査日程と調査内容，インフォーマントリストなどが明示されていない。その際20年にわたる長期の調査であったがゆえに，この間における変化についてもふれるべきであったと考えられる。さらに先行論文の引用と立論に若干の牽強不会の感がないでもない。ただし長年にわたって本調査研究にとりくんできた著者の熱意，現地の人との密接な交流にもとづく調査，説得力を持つ論旨展開，構想力はこうした欠点をおぎなって余りあるものと考えられる。以上のような点から著者は本論文によって博士（社会学）（慶應義塾大学）の学位を授与されるに値するものと認められる。

心理学博士

甲　第 1246 号　トウアゾン，ダニロ

The Neuropsychopharmacological Bases of Reward: A View from the Conditioned Place Preference Paradigm

(強化効果の神経精神薬理学的解析: conditioned place preference 法からの見解)

〔論文審査担当者〕

主査　慶應義塾大学文学部教授　社会学研究科委員　文学博士　渡辺　茂

副査　慶應義塾大学文学部教授　社会学研究科委員　文学博士　佐藤　方哉

副査　実験動物中央研究所　前臨床研究部主任研究員　文学博士　高田　孝二

副査　星薬科大学薬理学教室講師　薬学博士　鈴木　勉

内容の要旨

要　約

本研究においての主たる目的は，中枢興奮薬（メタンフェタミン，コカイン，カフェイン），オピオイドおよびバルビツレート（フェノバルビタール）の強化効果をマウスの conditioned place preference 法を使用し検討することである。加えて，これらの薬物の強化効果におけるドパミン受容体（D_1，D_2）および cyclic AMP の役割を他の薬物（メチルキサンチン類，ハロペリドール，SCH 23390 およびブロムクリプチン）との相互作用を通して検討した。さらには，これらの薬物に対する種差についての検討も合わせて行った。

依存形成薬物の（*m*-アンフェタミン，コカイン，モルヒネ，カフェインおよびペントバリビタール）の強化効果の検討にはマウス，ウズラおよび金魚を使用した。3種の動物におけるすべての実験には，conditioned place preference 法の biased procedure を使用した。本実験においては両区画にそれぞれ 35−65% の preference を示す動物のみを使用した。動物を各群に分け12時間サイクルの明暗条件，21−24°C 室温条件にて飼育した。実験装置は，2つの同サイズのコンパートメントからなるシャトルボックスであり，マウスにおいては平滑な床面で黒色のコンパートメントおよび凹凸の床面で白色のコンパートメント（15×30×15 cm），ウズラにおいては平滑な床面で赤色のコンパートメントおよび凹凸の床面で青色のコンパートメント（44×38×44 cm），金魚においては赤色の水槽および青色の水槽（34×20×20 cm）を使用した。実験装置への適応は各グループごとの両コンパートメントへ1時間行い，次の日それぞれのコンパートメントへ1時間行った。条件付け（place conditioning）は1日1時間とし，生理食塩液および薬物を投与し，6日間にわたって行った。薬物はマウスおよび金魚においては腹腔内に，ウズラは筋肉内にそれぞれ投与した。試験日には薬物，生理食塩液の投与は行わなかった。訓練時に2つのコンパートメントを区切っていた中心の仕切りを取り除き，それぞれ2つのコンパートメントへの滞在時間を手動式ストップウォッチで5分間に

わたって測定した。3種の動物において，メタンフェタミン (0.25, 0.5, 1.0, 2.0, 4.0 および 6.0 mg/kg)，コカイン (1.25, 2.5, 5.0 および 10.0 mg/kg)，カフェイン (1.0, 3.0, 6.0, 9.0, 13.0, 18.0, 27.0 および 36.0 mg/kg)，モルヒネ (0.5, 1.0, 2.0 および 4.0 mg/kg) およびペントバルビタール (0.65, 1.25, 2.5, 5.0 および 10.0 mg/kg) それぞれの薬物を使用して用量反応曲線を作成した。マウスとウズラのみメチルキサンチン類 (カフェインもしくはテオフィリン)，メタンフェタミン，コカイン，モルヒネについて検討した。マウスとウズラにおいて，メタンフェタミン，コカイン，モルヒネ誘発 place preference に対するハロペリドール 0.4 mg/kg, SCH 23390 0.02 mg/kg およびブロモクリプチンの効果も合わせて検討した。

メタンフェタミンにおいては，すべての種において place preference を示した。マウスでは 0.5 から 4.0 mg/kg の範囲で，金魚では 0.5 mg/kg においてのみ，ウズラでは 1.0 mg/kg においてのみで place preference を示し，マウスにおいて最も広い用量範囲内で効果があった。金魚は，哺乳動物に比べて高感受性を低用量において示した。すべての3種において，コカインはU字型の用量反応性を示した。マウスとウズラにおいては 5.0 mg/kg においてピークを示したものの，金魚においては用量反応曲線が左にシフトし，1.25 mg/kg においてピークを示した。すなわち，金魚は最も感受性が高い結果となった。モルヒネ誘発 place preference はマウス，金魚およびウズラすべてにおいてU字型の用量反応曲線を示した。3種とも 1.0 から 3.0 mg/kg の間で最大反応を示した。コカインの強化効果より3種とも反応性が低いことが示された。ペントバルビタール誘発 place preference はマウスおよびウズラにおいては 2.5 mg/kg で有意な place preference を示したが，金魚においては 1.0 mg/kg で示した。すべての種でペントバルビタールにおいてU字型の用量反応曲線を示したものの，金魚ではペントバルビタールの感受性が最も強化であった。マウスと金魚において，1.0 mg/kg においてカフェイン誘発 place preference を示し，ウズラにおいては 6.0 mg/kg で place preference を示した。マウスにおいては2相性の反応を示し，低用量においては place preference を高用量 (27.0 mg/kg) においては place aversion を示した。3種ともカェインの低用量においては同じような反応性を示した。マウスにおいて，メタンフェタミンとカフェインを同時投与すると，メタンフェタミン誘発 place preference は有意に減弱した。しかしながら，コカインやモルヒネとカフェインを同時に投与しても，コカインおよびモルヒネ誘発 place preference に影響はなかった。これらは，テオフィリン，メチルキサンチンにおいても同様であった。ウズラにおいても哺乳動物と同様の傾向がみられた。マウスおよびウズラにおいて，メタンフェタミン誘発 place preference は 0.4 mg/kg のハロペリドールを前処置することにより有意に抑制された。しかしながら，コカインおよびモルヒネ誘発 place preference には有意な減弱を示さなかった。メタンフェタミンおよびコカイン誘発の強化効果は，それぞれ異なったメカニズムが存在すると思われる。ハロペリドール 0.4 mg/kg の前処置より，マウス，ウズラにおけるメタンフェタミン誘発 place preference は抑制された。しかし，マウス，ウズラにおけるコカイン，モルヒネ誘発 place preference はハロペリドールの前処置によってほとんど影響をうけなかった。コカイン，メタンフェタミンの強化効果の機序はそれぞれ異なると考えられる。コカインにはドパミンを介した中枢興奮作用とドパミンを介さない局所麻酔作用があり，特にコカイン誘発 place preference 発現は後者の作用によるものかもしれない。一方，モルヒネの強化効果はドパミンを介した作用とドパミンを介さない作用の2つの作用が考えられる。マウス，ウズラにおけるメタンフェタミン，コカイン誘発 place preference は D_1 受容体拮抗薬の SCH 23390 の前処置により有意に抑制された，マウス，ウズラにおけるモルヒネ誘発 place preference は SCH 23390 の前処置により抑制されたが，その抑制程度は中枢興奮薬誘発 place preference に対する抑制ほど強くなかった。SCH 23390 は選択性の高い D_1 受容体拮抗薬であることから，中枢興奮薬誘発 place preference は D_1 受容体を介していると言える。さらに，オピオイドの強化効果はドパミンと D_1 受容体の相互作用に基づいていることから，乱用薬物としてのモルヒネの強化特性はモルヒネのドパミン神経興奮作用を介しているのかもしれない。加えて，SCH 23390 は D_1 受容体を遮断し adenylate cyclase を抑制することにより，cyclic AMP を減少させる。その結果としてドパミン含量は減少し，中枢興奮薬とオピオイドの強化効果も抑制される。D_2 受容体作動薬であり，弱いながらも D_1 受容体拮抗作用をもつブロモクリプチン 1.0 mg/kg の前処置は，マスス，ウズラにおけるモルヒネ，メタンフェタミン誘発 place preference を抑制した。しかし，コカイン誘発 place preference だけは，ブロモクリプチンの前処置でほとんど抑制されなかった。ブ

ロモクリプチンと中枢興奮薬，オピオイドとの併用効果は，メタンフェタミン，コカイン，モルヒネ単独高用量の効果と同等であるかもしれない。これらの薬物の高用量は，薬物側に対する place aversion を生じることが知られている。これらの薬物はドパミン含量を増加させることから，ブロモクリプチンとの併用はドパミン系の過興奮を引き起こすのかもしれない。加えて，D_2受容体作動薬としてのブロモクリプチンは adenylate cyclase を抑制し，cyclic AMP 含量を低下させ，ドパミン含量の増加を抑制する。このため，ブロモクリプチンは中枢興奮薬と併用した場合，この作用機序によってドパミンの downregulation を引き起こし，中枢興奮薬の効果を減弱するのであろう。

A．緒　言

近年，報酬効果に関する研究が多角的に報告されている。Olds と Milner による研究では，哺乳動物の報酬効果発現に関与する神経系の解明に重点が置かれている。こうした最近の研究では，研究対象が哺乳類に偏る傾向がある。今後は，最も複雑な種から単細胞動物に至るまでの検討が必要であると考えられる。脳内 cyclic AMP は dopamine レベルに影響を与える。したがって，乱用薬物が示す強化効果において dopamine と cyclic AMP の役割を検討することは非常に重要であると考えられる。報酬効果発現機構解明に dopamine 受容体サブタイプの役割を検討することは重要であり，それぞれのサブタイプに作用する薬物を使用することにより，報酬効果発現における各サブタイプの役割を解明することが可能である。最も重要な点は，conditioned place preference (CPP) 法は薬物の強化効果の特性を評価できることである。金魚，ウズラ並びにマウスはラットと同様に CPP を示すかどうか？これらの異なる3種の動物は薬物に対し，異なった用量反応曲線を示すのであろうか？これらの動物は，強化効果を示すのであろうか？

B．本研究の原理と意義

1．原理：本研究の目的を以下に示す。

a．脳内自己刺激および薬物自己投与の実験から得られている結果を CPP 法を用いて確認する。

b．魚，鳥およびマウスにおいて CPP 法が確立できるかどうかを検討する。

c．魚，鳥および哺乳類を使用し，報酬効果発現に関する脳内神経系について比較検討する。

d．中枢興奮薬，オピオイドおよびバルビツレートの強化効果における dopamine 神経系の役割を調べる。

e．薬物の強化効果発現における dopamine D-1 および D-2 受容体の役割を検討する。

f．中枢興奮薬およびメチルキサンチン類 (caffeine, theophylline) の強化効果に対する cyclic AMP の影響を検討する。

g．薬物の強化効果と運動活性の相関性を調べる。

2．意義：本研究は以下の情報を提供するであろう。

a．強化効果形成に関与する神経系を解明する手段となる。

b．薬物の強化効果を研究する方法として CPP 法は重要である。

c．薬物の強化効果における cyclic AMP および dopamine の役割が示唆される。

d．下等脊椎動物において CPP 法が確立された場合，それらの知見は CPP の研究分野に貢献する。

e．薬物反応の変化と種に対する情報。

f．薬物耽溺発現のメカニズムに対するより良い理解。

C．理論的な構成

CPP 法の有用性：

CPP 法は次の説に基づいている。もし，一つの刺激がもう一つの反応を示すのであれば，またもし，これらの反応が共通の神経経路を活性化させるのであれば，無条件刺激によって活性化される過程が条件付け刺激として影響をうける。動物に対して動機付け効果を有する薬物による無条件刺激などは，動物に investigatory response や approach response をはじめとする様々な行動変化を発現させる。場所に起因して approach や avoidance が出現してくるのであれば，その薬物は approach もしくは avoidance を発現する作用を有するであろう。この方法において，快楽効果を示す物質の処置によって発現する無条件の行動提示は強化効果と考えられている。

併用実験の必要性：

一般に caffeine は，人間の行動を活発にする効果を有しており，食べ物および飲み物の中に含有される量は，他の薬物との相互作用の可能性を有する (Harland et al., 1988)。また，caffeine，中枢興奮薬およびオピオイドの摂取は頻繁に行われる可能性があるにもかかわらず，これらの薬物の併用効果，また併用効果発現のメカニズムについてはほとんど明らかにされていない。一方，多くの人々が乱用の危険性のある薬物を常用する時に，コーヒー，お茶，caffeine 含有飲料を好んで飲んで

いるので，これらの薬物がどのような相互作用を示すのか検討することは有用である。したがって本実験では，caffeine と乱用薬物の相互作用について検討を行った。メチルキサンチン類は cyclic AMP に影響を与え，dopamine レベルを変化させることが知られている。本研究の目的は，乱用薬物が示す強化効果における cyclic AMP の関連性を調べることである。

薬物前処置に関する研究の必要性：

薬物前処置法は，ある薬物の効果を抑制する薬物を発見することができる方法である。この方法は，強化効果および薬物耽溺がなぜ出現するのかという情報を得るための手段となる。この方法を用いて得られる結果は，薬物耽溺を制御する機構解明に貢献するであろう。

D．方　法

1．動　物

本研究の使用動物を以下に示した。実験開始時体重 5-10 g の金魚を 40×28×24 cm の水槽に入れ飼育した。1日1回，餌を与えた。実験開始時体重 70-100 g のウズラをはり金の網でできたケージの中に5羽ずつ入れ，水および餌を与え飼育した。実験開始時，体重 20-30 g の ddY マウスをケージの中に 10 匹ずつ入れ飼育した。全ての動物は室温 21-24°C で飼育し，明暗条件は 8:00 A.M. 点灯，8:00 P.M. 消灯の 12 時間サイクルとした。

2．実験装置

魚における実験装置として，水槽は長方形で2つのコンパートメントに別れている (34×20×22 cm) ものを使用した。金魚の体と水槽の比率は 1：15,000 である。コンパートメントはそれぞれ赤色と青色から形成されている。

ウズラにおける実験装置として，長方形の箱で2つのコンパートメントに別れている (44×38×44 cm) ものを使用した。ウズラの体と箱の比率は 1：150 である。コンパートメントはそれぞれ，赤色で床面が凹凸のあるものと青色で床面が凹凸のないものから形成されている。

マウスにおける実験装置として，長方形のシャトルボックスで2つのコンパートメントに別れている (15×30×15 cm) ものを使用した。マウスの体とボックスの比率は 1：180 である。コンパートメントはそれぞれ，白色で床面が凹凸のあるもの（ホワイトチャンバー）と黒色で床面が凹凸のないもの（ブラックチャンバー）から形成されている。

実験中は，実験装置中央を壁で仕切り，動物を入れ訓練を行った。マウスを実験に使用する場合，実験環境は青い蛍光燈で 10 lux の照度条件であり，white noise で外環境の雑音を消去した。

3．実験操作

動物のはじめの嗜好性を決定するために，前条件付け試験を行ない，片寄りを調べた。本法のスコアーは，薬物処置側区画における後条件付けから前条件付けの滞在時間の差とした。片寄りがあると，正確な薬物の強化効果を決定することが困難であるため，前条件付け試験を行ない，はじめに，環境への嗜好性を調べた。(Spyraki, 1982)。

本法は3段階から成る。すなわち，前条件付け（1時間の場所への認知と 5 分間の環境適応からなる），後条件付けおよび最終試験である。前条件付けの間，全ての動物は1時間場所への認知のために，片方のコンパートメントへ閉じ込めた。翌日，金魚とウズラにおいては，コンパートメントの境をなくし自由に両コンパートメントへの往来をできるようにし，動物を実験装置内へ入れた。5分間の環境への順応後，15 分間どちらのコンパートメントをより好むか測定した。マウスにおいては，中央のプラットホーム (3×1.7×6 cm) に乗せ，コンパートメント上へ降りた瞬間から 15 分間同じく測定した。この前条件付けスコアーは始めの本法への片寄りを決める基本的データとした。前条件付け試験日における短い方の滞在時間のコンパートメントを薬物側とし，後条件付けを始めた。

後条件付けの6日間，金魚およびマウスは，生理食塩液と薬物は腹腔内投与 (IP)，ウズラは筋肉内投与 (IM) とした。生理食塩液と薬物は毎日交互に行なった。6日間，60 分間どちらか一方のコンパートメントへ閉じ込めるという操作を繰り返した。前条件付け試験で得た短い方のコンパートメントを薬物側とし，もう一方を生理食塩液側とした。

10 日目（最終試験日），生理食塩液も薬物も投与せずに，5分間環境に順応させた後，両コンパートメントへの滞在時間を 15 分間測定した。マウスにおいては，中央のプラットホーム (3×1.7×6 cm) に乗せ，コンパートメント上へ降りた瞬間から 15 分間同じく測定した。本法のスコアーは，薬物処置側区画における後条件付けから前条件付けの滞在時間の差とした。

データ収集および解析

データは，10 日目（最終試験日）の結果を表わす。Place conditioning (PC) スコアーは，以下の2つに別れる。はじめ (FC_1) は薬物処置側区画における，後条

件付けで得た値（最終試験データ）から，前条件付けで得た値（スクリーニングデータ）を差引いた値を示す。2番目（PC_2）後条件付けのデータの薬物処置側区画の滞在時間から，溶媒または生理食塩液処置側区画の滞在時間を差引いた値を示す。Place conditioning スコアーは，平均値±標準誤差として表わした。用量反応曲線は，一元配置の分散分析を用いた。有意差検定には student t-test/Wilcoxon-test を用いた（*: $p<.05$, **: $p<.01$, ***: $p<.001$）。PC_1 スコアーは条件付けの基本データとし，PC_2 スコアーは一貫性をチェックするのに役立つ。

結　果

Fig. 4, 5, 6 にマウス，金魚，うずらの methamphetamine 誘発 place conditioning の用量反応曲線をそれぞれ示した。

Fig. 7, 8, 9 にマウス，金魚，うずらの cocaine 誘発 place conditioning の用量反応曲線をそれぞれ示した。

Fig. 10, 11, 12 にマウス，金魚，うずらの morphine 誘発 place conditioning の用量反応曲線をそれぞれ示した。

Fig. 13, 14, 15 にマウス，金魚，うずらの methylxanthines 誘発 place conditioning の用量反応曲線をそれぞれ示した。

Fig. 17, 18, 19 にマウス，金魚，うずらの pentobarbital 誘発 place conditioning の用量反応曲線をそれぞれ示した。

Fig. 20, 21 にマウス，うずらの haloperidol 誘発 place conditioning の用量反応曲線をそれぞれ示した。

Fig. 22, 23 にマウス，うずらの SCH 23390 誘発 place conditioning の用量反応曲線をそれぞれ示した。

Fig. 24, 25 にマウス，うずらのbromocriptine 誘発 place conditioning の用量反応曲線をそれぞれ示した。

Fig. 26, 28 にマウス，うずらの methamphetamine と caffeine (9.0 mg/kg, i.p.) の同時投与によって誘発される place conditioning の用量反応曲線をそれぞれ示した。

Fig. 29, 31 にマウス，うずらの cocaine と caffeine (9.0 mg/kg, i.p.) の同時投与によって誘発される place conditioning の用量反応曲線をそれぞれ示した。

Fig. 32, 33 にマウス，うずらの morphine と caffeine (9.0 mg/kg, i.p.) の同時投与によって誘発される place conditioning の用量反応曲線をそれぞれ示した。

Fig. 34, 35 にマウス，うずらの haloperidol (0.4 mg/kg, s.c.) 前処置後の methamphetamine 誘発 place conditioning の用量反応曲線をそれぞれ示した。

Fig. 36, 37 にマウス，うずらの haloperidol (0.4 mg/kg, s.c.) 前処置後の cocaine 誘発 place conditioning の用量反応曲線をそれぞれ示した。

Fig. 38, 39 にマウス，うずらの haloperidol (0.4 mg/kg, s.c.) 前処置後の morphine 誘発 place conditioning の用量反応曲線をそれぞれ示した。

Fig. 40, 41 にマウス，うずらの SCH 23390 (0.02 mg/kg, s.c) 前処置後の methamphetamine 誘発 place conditioning の用量反応曲線をそれぞれ示した。

Fig. 42, 43 にマウス，うずらの SCH 23390 (0.02 mg/kg, s.c.) 前処置後の cocaine 誘発 place conditioning の用量反応曲線をそれぞれ示した。

Fig. 44, 45 にマウス，うずらの SCH 23390 (0.02 mg/kg, s.c.) 前処置後の morphine 誘発 place conditioning の用量反応曲線をそれぞれ示した。

Fig. 46, 47 にマウス，うずらの bromocriptine (1.0 mg/kg, s.c.) 前処置後の methamphetamine 誘発 place conditioning の用量反応曲線をそれぞれ示した。

Fig. 48, 49 にマウス，うずらの bromocriptine (1.0 mg/kg, s.c.) 前処置後の cocaine 誘発 place conditioning の用量反応曲線をそれぞれ示した。

Fig. 50, 51にマウス，うずらの bromocriptine (1.0 mg/kg, s.c.) 前処置後の morphine 誘発 place conditioning の用量反応曲線をそれぞれ示した。

Fig. 52, 53, 54, 55, 56 にマウス，金魚，うずらにおける methamphetamine, cocaine, morphine, pentobarbital, caffeine 誘発 place conditioning の用量反応曲線をそれぞれ示した。

考　察

Morphine

マウスにおいて morphine の腹腔内投与は 2.0 mg/kg に最大反応を持つ CPP を誘発した。Mucha and Iverson (1984) の報告と同様，用量依存的な反応であった。本研究の結果は，0.08 mg/kg から 10.0 mg/kg の用量範囲 (Mucha et al., 1982) を用いた，マウス (Suzuki et al. ,1992) やラット (Leone and Di Chiara, 1987; Iwamoto, 1986) の morphine 誘発 CPP の報告と一致している。

Opioids は脳内投与においては正の強化効果を生じるが，腹腔内投与などの末梢投与においてはむしろ嫌悪効果を生じるということが知られている。(Bechara and

van der Kooy, 1985)。この様に，Suzuki et al. (1991) 報告の様に，morphine 誘発 CPP は腹腔内投与より皮下投与の方により高感受性であると考えられる。本研究においては，腹腔内投与を行った。低用量の morphine (0.05 mg/kg) の腹腔内投与は，弱い conditioned place aversion (CPA) を生じることが報告されている (Bechara and van der Kooy, 1985)。この効果は，皮下投与によっては影響を受けない腸における opioids 受容体を介しているらしい。

Morphine 等の opioids は，中枢の dopamine 神経系に影響を与えることが知られている (Wood, 1983)。Morphine 等の opioids が，dopamine の生合成 (Alper et al., 1980)，代謝 (Austin and Kalivas, 1991)，dopamine 代謝回転 (Yonehara and Clouet, 1984)，dopamine の遊離 (Leone et al., 1991)，dopamine 神経の発火 (Matthews and German, 1984) を亢進するという多くの報告がある。

Cocaine

本研究において，cocaine は 5.0 mg/kg の腹腔内投与で CCP の最大反応を示し，この結果は 5.0 mg/kg cacaine の腹腔内投与は正の CPP を生じるという Seidman et al. (1992) の報告と一致した。また，5.0 mg/kg の腹腔内投与により，CPP の最大反応が生じるということが報告されている (Spyraki et al., 1982b)。ラットを用いたいくつかの報告 (Pap et al., 1986) は，2.5 mg/kg から 20.0 mg/kg が有効用量範囲 (Spyraki et al., 1991) である本研究の結果とよく一致している。様々な研究において，様々な投与経路が用いられており，cocaine の腹腔内投与 (Brown et al., 1991) または脳室内投与 (Morency and Beninger, 1986) により CPP が生じることが報告されている。

Cocaine の強い精神興奮作用は，脳内 dopamine 系 (Wise, 1984) 増強，すなわち dopamine 再取り込み阻害によるシナプスでの dopamine 濃度の増加 (Johanson and Fischman, 1989) によって生じると考えられる。一般に，cocaine の dopamine 再取り込み阻害作用が多幸感発現の原因であると考えられている。

Methamphetamine

本研究では，マウスにおいて methamphetamine の腹腔内投与は 0.5 mg/kg から 4.0 mg/kg の用量範囲で CPP を誘発し，1.0 mg/kg で最大反応を示した。そしてこれは 0.5 mg/kg から 5.0 mg/kg が有効な用量範囲であると報告している他の報告 (Duncan et al., 1983) と一致している。Methamphetamine は低用量で報酬効果，高用量で嫌悪効果という二つの用量依存的な感覚効果を持っている。

Methamphetamine の報酬効果は，中枢の dopamine 神経によって調節されていると考えられる。Amphetamine は薬物弁別 (Huang and Wilson, 1986) において cocaine と般化し，脳内 dopamine はそれらの強化効果を調節していることから (Goeders and Smith, 1983; Martin-Iverson et al., 1986; Woolverton and Cervo, 1986)，methamphetamine の強化効果の作用機序は，dopamine の取り込み阻害である可能性がある。

Caffeine

本研究において，Caffeine の腹腔内投与は二相性の用量反応曲線を示した。すなわち，低用量 (3.0 mg/kg) においては CPP，高用量 (27 mg/kg) においては CPA を示した。そしてこの結果は，Brockwell et al. (1991) の区画および味覚選好性の報告と良く一致した。

Caffeine の投与後の dopamine レベルの初期上昇は，cyclic AMP 不活性化の減弱によって生じる (Walderk, 1975)。このように caffeine は CPP を生じることから，caffeine の強化効果は，caffeine の持つ cyclic AMP の活性化を通じての dopamine レベルの増強により十分に説明され得るだろう。

本研究の結果により，低用量の caffeine は CPP を生じ，高用量の caffeine は CPA を生じることが明らかとなった。Caffeine 未経験動物においては，低用量の caffeine は中枢における dopamine の遊離を亢進する (Morgan et al., 1987; Taylor et al., 1988; Brockwell et al., 1991)。しかし，高用量の caffeine は dopamine の遊離を抑制する傾向があり，それゆえ CPA を生じる。

Caffeine に対する cocaine と methamphetamine の効果：相反作用

Pani et al. (1990) は，calcium antagonists は amphetamine 誘発 dopamine 遊離に影響を与えないことを報告している。加えて Suzuki et al. (1992) は cocaine 誘発 CPP は calcium antagonists により有意に抑制されるが，methamphetamine 誘発 CPP はほとんど影響を受けないことを報告している。したがって，methamphetamine の強化効果は calcium 非依存性あるいは calcium 非感受性であると考えられる。Methamphetamine の強化効果は caffeine により減弱されるが，cocaine の強化効果は caffeine によっては影響を受けない。

Pentobarbital

Pentobarbital は 2.5 mg/kg の腹腔内投与により，マ

ウスにおいて CPP を生じた。本研究は，実際に pentobarbital の強化効果を検出した最列の研究である。他の研究は pentobarbital は CPA を生じるか，無作用であると報告しており，本研究の結果と異なる。Mucha and Iverson (1984) は pentobarbital は用量依存的に CPA を生じるのみであると報告している。

Pentobarbital の状態依存学習と投与経路

本研究と CPA を生じた他の研究者の結果の相違は，pentobarbital が状態依存学習を生じるという事実により説明され得るかもしれない (Overton, 1964; 1983; Bustamante, 1970)。ある薬物状態において修得された行動は，同じ薬物状態においてテストされた時よく思い出される (Lowe, 1992)。

加えて，Mucha and Iverson の研究は皮下投与において行われているが，本研究は腹腔内投与にて行っている。腹腔内投与は皮下投与に比べて CPA を生じにくい (Mucha and Iverson, 1984)。加えて，皮下投与は腹腔内投与よりも CPP に対する感受性が高い (Bechara and van der Kooy, 1985; Suzuki et al., 1991)。本研究においても，薬物投与経路の違いに基づいて，報告されたと同様な相反効果が認められた。

抗精神病薬

1. SCH 23390 (Dopamine D-1 受容体拮抗薬)

SCH 23390 の単独効果

本研究において，SCH 23390 の腹腔内投与は，0.02-0.08 の用量範囲において CPA を生じた。Shippenberg and Herz (1988) の報告と同様，dopamine 拮抗薬である SCH 23390 は CPA を生じた。この用量は，D-1 受容体を介した反応を抑制し，D-2 受容体を介した反応を抑制しない用量である (Arnt and Hyttel, 1985; Iorio et al., 1983)。それゆえ，SCH 23390 が CPA を生じることから，選択的 D-1 受容体の阻害は嫌悪刺激効果を生じると考えられる (Shippenberg and Herz, 1988)。

SCH 23390 の中枢興奮薬および opioids に対する効果：D-1 特異性

Methamphetamine, cocaine, morphine によって生じる CPP は SCH 23390 (0.04 mg/kg, i.p.) の前処置によって抑制された。Leone and Di Chiara は選択的 D-1 拮抗薬 (Hyttel, 1983; Iorio et al., 1983) の用量として，0.05 mg/kg (s.c.) を使用しており，SCH 23390 の 0.04 mg/kg という用量は D-1 受容体に選択的用量であるといえる。これら D-1 拮抗薬が CPP の形成を抑制するという結果から，環境刺激学習の形成過程に D-1 受容体が重要な役割を果していると考えられる (Beninger, 1991)。

精神依存と dopamine 神経系

cocaine の強化効果に dopamine は重要な働きをしている。Cocaine 誘発 CPP が SCH 23390 の前処置によって抑制されたことから，cocaine の強化効果に D-1 受容体が重要な役割を果していると考えられる (Woolverton and Kleven, 1992)。

SCH 23390 によって morphine の強化効果が減弱されたことから，opioids の精神依存形成機構に DA 神経系が重要な役割を果していることが示された。本研究での結果は，opioids の強化効果発現は dopamine 神経系の活性化および D-1 受容体の相互作用に基づくという Shippenberg and Herz の報告と一致した。Morphine およびその他の乱用薬物は，脳内の dopamine 放出を増加させ，これは気分や動機づけ過程の調節に重要な動きをなしている (Imperato and Di Chiara, 1985; 1986)。

2. Haloperidol (D-1, D-2 混合拮抗薬)

D-1 受容体と比較して，D-2 受容体に選択的な haloperidol (0.2 mg/kg, s.c.) の前処置 (Seeman, 1980) によって，methamphetamine 誘発 CPP は抑制された。一方，cocaine および morphine 誘発 CPP は影響を受けなかった。Mackey and van der Kooy (1985) はラットにおいて amphetamine 誘発 CPP は抑制され，cocaine および morphine 誘発 CPP は影響を受けないことを報告しており，本研究の結果はこの報告と一致した。

Haloperidol によって cocaine および morphine が影響を受けなかった点：中枢効果と末梢効果の差異について

抗精神病薬が methamphetamine の CPP を抑制し，cocaine の CPP を抑制しないという見地は，既に報告され (Spyraki et al., 1982b; 1983)，amphetamine の精神依存形成機構に dopamine 神経系が関与していることを示している (Wise, 1980; Wise and Bozarth, 1982)。一方，cocaine においては dopamine 神経系とは異なる機構を介する可能性が示唆されている (Mackey and van der Kooy, 1985)。

抗精神病薬が cocaine および morphine の CPP を抑制しなかったのは，cocaine, morphine の dopamine を介した中枢興奮効果と dopamine 神経系を介さない局所麻酔作用による。本研究において，haloperidol 前処置によって，methamphetamine の CPP のみが抑制され，cocaine, morphine の CPP は影響を受けないことが明らかとなった。

結論として，CPP によって検出される morphine の精神依存は，haloperidol によって影響を受けなかった。しかしながら，methamphetamine の精神依存は haloperidol の前処置によって抑制された。これらの結果は，methamphetamine の精神依存形成に関する dopamine 神経系は，opioids の精神依存形成に関与する dopamine 神経系とは異なる可能性を示唆している。

Bromocriptine の2相性作用

Bromocriptine の前処置は，methamphetamine と morphine 誘発 CPP のピークポイントを抑制するが，cocaine による CPP は減弱する。この矛盾（bromocriptine, methamphetamine あるいは morphine は単独で CPP を生じ，つまり併用により CPP 効果を増強するということが報告されている）は，bromocriptine の2相性効果であると説明できる。Bromocriptine は D-2 受容体作用薬として知られているが，同時に弱い D-1 受容体拮抗作用も有している。中枢興奮薬とオピオイドの強化効果を仲介している D-1 受容体の重要性は，いつでも最も興味ある事柄である。データよりわかることは，D-1 受容体は D-2 受容体よりも報酬部位においてもっと重要な役割をはたしているということである。完全に選択的な D-1 受容体機能は，morphine と中枢興奮薬の強化効果（Suzuki et al., 1992）を説明しえるだろう。加えて，D-2 刺激による強化特性は，非常に D-1 受容体に対する作用と関連している。

Methamphetamine, cocaine あるいは morphine と bromocriptine との併用：高用量でも同様の効果を示すだろうか。

中枢興奮薬あるいはオピオイドと bromocriptine は，直接的あるいは非直接的に DA 作用薬として働き，両薬物の併用は行動効果を増強すると予想される（Kleven and Woolverton, 1990b）。Bromocriptine と中枢興奮薬の併用は，高用量の中枢興奮薬単独と同様な DA レベルの上昇を生じる。その結果，この併用は DA 系の過興奮を起こすだろう。

Bromocriptine を中枢興奮薬あるいはオピオイドの投与前に処置することにより，この併用は methamphetamine, cocaine あるいは morphine の単独高用量と同様の効果を生じることが明らかとなった。Caffeine やオピオイド等の中枢興奮薬の高用量における CPP のデータから，これらの薬物が CPA を生じる傾向を示すことが明らかとなった。これらの薬物は，DA レベルを増加させることから，bromocriptine との併用は DA 系の過興奮を引き起こすかもしれない。Bromocriptine の併用による place preference の変化は，強化効果の抑制だけでなく，DA 系の過興奮による薬物効果の減弱を意味するだろう。

Fish Place Preference Conditioning

魚と快楽効果

金魚はまた快楽を求め苦しみをさける。金魚を用いた多くの実験において，外部刺激は感覚効果を誘発している。しかしながら Boyd と Gardner (1962) は，報酬と嫌悪効果は脳部位の電気的刺激によってもまた生じることを報告している。Lett と Grant (1988) 研究により，amphetamine と pentobarbital の投与により誘発される感覚効果についてこの様な現象が明らかとなった。本研究において，金魚は中枢興奮薬，morphine，バルビツレートによる感覚効果を示すことが明らかになった。

魚と薬物強化効果

Lett と Grant (1988) は魚が amphetamine 投与区画を好むことを報告した。しかしながら魚は，ラットを用いた以前の報告（Mucha and Iverson, 1984）と一致して pentobarbital 投与区画に嫌悪を示す。本研究において，金魚が中枢興奮薬（cocaine と methamphetamine），オピオイド（morphine）そしてバルビツレート（pentobarbital）に対してもまた薬物投与区画に preference を示すことが明らかとなった。中枢興奮薬における結果は，魚とラットの実験結果と完全に一致した。しかしながら pentobarbital において示された結果は，Lett と Grant (1988) そして Mucha と Iverson のラットの結果（1984）とは一致しない。

Pentobarbital と金魚の DA 神経系

食物，水，脳内電気刺激，乱用薬物等の様々な強化刺激と mesolimbic DA 神経系との関係を示す多くの報告がある（Bozarth, 1986; Wise, 1983）。一般に，これらの強化刺激は mesolimbic DA 神経系を活性化すると考えられる。そして novelty-seeking behavior は，mesolimbic DA 神経系を活性化することから，おそらく強化効果を示すであろう（Bardo et al., 1988）。Mesolimbic DA 神経系を破壊すると，新規刺激誘発行動は減少する。加えて，stressful な新規刺激は DA 代謝回転を亢進させる（Herman et al., 1982; Okuda et al., 1986; Roth et al., 1982）。金魚の脳には DA が非常に多い（Correale, 1956; Bogdanski et al., 1963; Welsh, 1970）。もし，他の強化因子により活性化されるのと同様に，DA 強化系が新規刺激により活性化されるならば，他の強化因子の強化強度は新規環境刺激を加えることにより影響

を受けるかもしれない (Bardo, et al., 1988)。

金魚と中枢興奮薬

中枢興奮薬 (amphetamine など) は，自然的強化因子 (例えば食物，水，性行動) の多幸感を媒介する脳の一部分においてdopamine 神経伝達，産生系を促進することによって，ラット，マウス，サル等の哺乳類に強化効果を生じさせる (Stewart et al., 1984; Vaccarino et al., 1989; Wise, 1989; Wise and Bozarth, 1987)。金魚の脳内には dopamine 神経が多いことから (Geffard et al., 1984; Correale, 1956; Bogdanski et al., 1963; Welsh, 1970)，中枢興奮薬の強化効果はおそらく金魚においても哺乳類と同様の作用機序によって生じるであろう。この様に DA 神経系に同様な特徴を持つことから，金魚と哺乳類の中枢における強化効果に関与する神経系は同じ起源からなると考えられる (Lett and Grant, 1988)。

ウズラにおける place preference conditioning

実験動物としてウズラを用いた，CPP 実験の報告はない。この特殊な実験は，ウズラにおける CPP の草わけ的研究と言えるだろう。しかし，ウズラは i.c. 投与を行う実験において実験動物として使用されている (e.g. Macphail, 1967; Zeier and Akert, 1968)。

ウズラと薬物の強化効果

哺乳類や金魚の結果と同様に，ウズラは薬物側，つまり methamphetamine, cocaine, morphine, pentobarbital 側に対する選好性を示した。Mattox ら (1990) は鳩の scadule-controlled behavior の研究において，morphine の用量反応曲線は 1.7-17.5 mg/kg であると報告しており，この用量範囲は本研究の結果と完全に一致している。しかし一般に，鳥類は哺乳類と比較して薬物により感受性が高いと考えられている。

ウズラと D-1 受容体，D-2 受容体

ウズラがラットやマウスと同様に薬物側に選好性を示したことから，ウズラの脳にはDA が広く分布していると考えられる。事実，鳩の脳には D-1, D-2 受容体が異様に多く分布していることが報告されている (Dietl and Palacios, 1988)。さらに，ウズラは鳥類の中で特に脳内 DA 濃度が高い (Braganza and Wilson, 1978)。哺乳類とウズラの線条体における DA 受容体の分布濃度は同じである (Dietl and Palacios, 1988)。

哺乳類と鳥類の薬物に対する反応は，DA の作用に基づいた同様の作用機序による。ヒヨコにおいて，DA により adenylate cyclase が活性化されることから，DA の中枢作用は細胞内 c-AMP の増加により制御されていると考えられる (Nistico et al., 1983)。

本研究のウズラの結果から，ウズラ，ラット，マウス，ハムスター，金魚と同様に CPP が可能であると考えられる。DA 神経系の特性が非常に類似していることから，ウズラと哺乳類の中枢の強化効果に関与する神経系は，同じ発生起源を持つと考えられる (Lett and Grant, 1988)。

結　論

報酬効果を神経精神薬理学的に分析することは，終わりなき探求である。現段階において副作用がなく，報酬効果発現に重要な神経系のみに作用する純粋な薬がない以上，報酬効果システムを分析する作業は時間を要するものとなる。Dopamine 神経系は，特に報酬効果発現に重要な神経系であり，またこの神経のシナプス後膜部位には数種の dopamine 受容体が存在する。しかし，様々な依存形成薬物および報酬効果発現機構パターンがあり，薬理学的にみて，どれがどの反応かを見極めるのは困難である。中枢興奮薬，例えば，methamphetamine および cocaine は，類似のタイプであり，同様の反応を引き起こすが，おそらく反応プロセスは異なる。つまり，報酬効果形成機構は単純ではなく，複雑だということを示唆している。

cyclic AMP は今回の研究では全般にわたって考察している。しかし，報酬効果における cyclic AMP の働きは，dopamine との相互作用もあり，関係する反応のみに作用する薬が将来見つかれば，明白になるであろう。しかし，現段階では cyclic AMP を活性化させる薬物は，他の生理・薬理反応も誘発してしまい，cyclic AMP が関与する報酬効果形成の明確なプロセスは分らない。

異なる動物を今回使用したことは，CPP 法を用いて様々な薬物の強化効果を分析する上で画期的なことである。著明な相違は観察されなかったが，中枢興奮薬である caffeine やオピエートおよびバルビツレートに対し，類似の反応パターンが観察されたことは，強化効果形成の基盤が共通であることを示している。しかし，使用動物ならびに使用薬物には限りがあるため，詳細な結論は今後の検討課題と思われる。

論文審査の要旨

この論文は実験心理学における最も重要な概念の一つである強化の機構を神経精神薬理学という優れて学際的な視点から研究したものである。論文は2部からなり，第1部は脳内自己刺激 (脳の特定部位に電極を挿入して

動物が自分で自分の脳を電気刺激できる様にする実験で，その刺激が「快感」を生ぜしめれば動物は自分で自分を刺激する様になる），薬物自己投与（動物がカテーテルを介して自分で自分に薬物を注射できる様にする実験で，その薬物が「快感」を起こせば動物は自分で自分に薬を投与する様になる）および条件性場所選好（薬物投与を特定の場所で行なうことを繰り返すことにより，その薬物が「快感」をおこせば動物にその場所への選好が生じる現象）に関する文献研究である。これらは第2部の実験研究の導入部をなすもので，所謂強化効果の脳内機構がいままでどの様な方法で研究され，どこまで解明されているかを調べたものである。この文献研究において特筆すべきは鳥類，魚類についての比較研究が行なわれている点で，強化効果の比較研究は従来あまり問題にされてこなかった領域である。筆者が実験方法として採用した条件性場所選好は自己投与法にかわる強化効果測定法として，行動薬理学の分野で近年急速にその研究が増加している新しい方法である。なお，筆者は本邦において最も早くこの方法を取り入れたグループに属している。文献研究はかなり包括的になされており労作といえるが，惜しむらくは用語の使用に若干不統一の箇所が見られた。

第2部の実験的研究はマウスを用いて各種の薬物の強化効果および薬物間の相互作用を調べた部分とウズラ，キンギョを用いて薬物強化効果の比較研究を行なった部分とからなる。薬物としてはメタアンフェタミン，コカイン，カフェイン，モルヒネ，ペントバルビタール，メチルキサンチン，テオフィリン，ブロモクリプティン，ハロペリドールおよび SCH 23390 を用いている。

実験方法の点で高く評価できるのは行動の指標に対する吟味である。条件性場所選好の基本データは動物が特定の場所に滞在する時間の長さの変化であるが，条件づけの前後での滞在時間の変化を指標とする場合と，薬物投与の場所と生理食塩水投与の場所での滞在時間の差を指標とする場合とがあり，通常はどちらか一方の指標のみを用いている。本研究では前者の基本データとしながらも両者を同時に示すことにより，他の研究との比較を容易にしている。ただ，実験結果が両者の指標の間で量的に異なる場合があるにも関わらず，2つの指標の関係は必ずしも十分に論議されてはいない。また，この種の実験では動物がもともと持っている場所への選好がバイアスとしてデータに混入してしまうが，本研究では条件づけによりもともと持っている選好が逆転するデザインを採用することにより，より強い事実を得る様にしている点も評価できる。ただし，条件づけの方法としての条件性場所選好の学習理論的な分析，自己投与法との関係などが十分論じられていないことは，本論文が心理学の学位論文であるだけに残念に思われる。

使用した薬物で強化効果を示したのは，中枢興奮薬であるメタアンフェタミン，コカイン，カフェイン，麻薬であるモルヒネ，および中枢抑制薬であるペントバルビタールであった。なお，カフェインは高用量では嫌悪性を示した。これらの結果はペントバルビタールを除き，従来のラットでの研究とほぼ一致するものである。強化効果が報告されていないペントバルビタールで強化効果が見られたことについては，投与経路の相違と状況依存学習の可能性を指摘しているが，なお今後の検討が必要と思われる。

複数の薬物の併用投与での新たな発見は興奮薬であるカフェインが同じ興奮薬であるメタアンフェタミンの強化効果を減弱させる事で，中枢興奮薬でもコカインに対してはカフェインはこの様な効果を示さない。筆者はコカイン強化効果がカルシウム依存的であるのに対し，メタアンフェタミン強化効果がカルシウム依存でない為，間接的なカルシウム刺激効果が推定されるカフェインの効果が選択的に生じたとしている。精神病治療薬であるハロペリドール（ドーパミン抑制薬）もまたメタアンフェタミン強化効果のみを特異的に抑制するので，メタアンフェタミンとコカイン，モルヒネの強化機構は異なる側面を持つことが示唆される。このこと自体は新しい発見ではなく，従来の報告と一致するものである。筆者はコカイン，モルヒネにおけるドーパミン神経系を介さない末梢作用による強化効果を指摘しているが，これについてはなお議論の余地があろう。

強化効果の脳内機構としてドーパミンが重要な役割を果たしていることは多くの人が信じている話であるが，ドーパミン受容体のサブタイプのうちどれが強化効果を担っているかは結論がでていない。筆者は D-1 受容体の特異的拮抗薬である SCH 23390 がメタアンフェタミン，コカイン，モルヒネの強化効果を減衰させたことから D-1 受容体が中心的な役割を果たしているとし，D-2 作動薬でありかつ D-1 の弱い拮抗薬であるブロモクリプティンがメタアンフェタミンやモルヒネの強化効果を減衰せしめたことはドーパミン系の過剰刺激により，嫌悪性が生じる為としている。筆者の主張する D-1 受容体からサイクリック AMP にいたる強化効果発現系は有力な仮説ではあるが，議論の展開にやや強引な所が見られ，今後他の可能な仮説との綿密な比較検討が必要と

思われる。

異なる種での比較研究はこれまでほとんど行なわれておらず，特に鳥類での条件性場所選好の実験は，現在の所，本研究が世界で初めてのものであると思われる。条件性場所選好の利点の一つは異なる動物で同じ実験を行なえる点であり，本研究は強化効果の系統発生という極めて魅力的な研究領域への道を拓いたものと言える。もちろん，実際に検討された種は3種類に過ぎず，それらの生態的背景も十分考慮されたとは言いがたいが，新たな研究の可能性を示したことは高く評価されよう。

本研究は強化の神経機構の研究と言う意味で心理学に大きく寄与するものであるが，同時に薬物の強化効果の研究は薬物の乱用／誤用を避ける為の基礎研究として社会的意義のあるものである。筆者は母国を離れての研究という困難を乗り越えて精力的に実験を行ない，そのいくつかはすでに日本，米国で報告し，高い評価を得ている。それらの研究の集大成である本論文は慶應義塾大学の学位論文として十分認められるものと思われる。

甲　第1267号　ボロンガン，セサリオ V.

THE BEHAVIORAL AND NEURAL BASES OF KIN DISCRIMINATION IN MICE
（マウスにおける血縁弁別の行動学的および神経学的基礎）

〔論文審査担当者〕

主査　慶應義塾大学文学部教授　社会学研究科委員
文学博士　渡辺　茂
副査　慶應義塾大学文学部教授　社会学研究科委員
文学博士　佐藤　方哉
副査　上智大学理工学部教授　青木　清
副査　フィリピン大学心理学教授
フレグスト G. ディビッド

内容の要旨

I．行動実験

本研究において，血縁弁別の行動学的基礎を包括的に調べた。母個体による実子・非実子弁別，子個体による実母・非実母弁別，子個体による同腹・非同腹個体弁別により，系統弁別あるいはコロニー弁別には，集団あるいは家族に由来する手掛かりが用いられるが，血縁弁別には個体由来の手掛かりとなることを立証した。また，嗅覚を手掛かりとした弁別により，複合的あるいは要素的な刺激の効果を考慮しつつ，中枢嗅覚系による弁別の可能性を明らかにした。本研究において，マウスが行うことのできる弁別は，(1)血縁のある子個体と血縁のない子個体の弁別，(2)血縁のある母個体と血縁のないメス個体の弁別，(3)血縁個体と非血縁個体の弁別，(4)血縁のないコロニー間の弁別，(5)系統間弁別，(6)血縁個体と非血縁個体の匂嗅覚を手掛かりとした弁別，である。

II．破壊実験

先行研究によれば，Amygdala を破壊すると CPP 条件づけでの学習が妨げられる。この実験では，マウスの個体弁別における Amygdala の役割を調べる。Amygdala を破壊されていない被験体と Shamoperated の被験体はいずれもモルヒネと連合した刺激マウスへの選好を示した。一方，Amygdala を破壊された被験体には選好が見られなかった。これらの結果は，CIP 条件づけ前に破壊した場合でも，CIP 条件づけ後に破壊した場合でも同じだった。したがって，Amygdala は，条件づけの獲得とその発現の両方の関与していると考えられる。Amygdala と嗅覚経路との間には，神経ネットワークが密に結ばれていて，その一つに Stria terminalis (ST) がある。嗅覚と Amygdala の関係を調べるために ST 破壊実験を行った。CIP 条件づけ後に ST を破壊された被験体は，個体弁別ができ，また，訓練前に ST を破壊された被験体でも同様な結果が得られた。ST はサブ嗅覚経路だけに神経的な投射があり，メイン嗅覚経路とは関係がない。このことから，Amygdala の個体弁別への影響において，サブ嗅覚経路，あるいは，ST は関与していないといえる。メイン嗅覚経路が，個体弁別に関係していると考えられる。

Amygdala と嗅覚との関係を調べるための別の方法は，嗅球の破壊実験である。CIP 条件づけ前に破壊された嗅球と CIP 条件づけ後に破壊された被験体の両条件ともモルヒネと連合した刺激に対する選好は見られなかった。さらに，Amygdala の破壊実験と同じ結果が得られたことから，個体弁別において Amygdala と嗅球の関連性が高いことが明らかとなった。行動実験の(1)から(5)で観察された弁別は嗅覚によるものと考えられ，その行動の神経的な基盤は嗅覚伝達路であり，特に，central neucleus amygdala と嗅球であろう。

論文審査の要旨

この論文はマウスの社会的認知を扱ったものである。動物の社会的認知はそれ自体重要な動物心理学上の課題