

マウスにおける外的刺激による味覚嫌悪条件づけの減弱

External stimuli attenuate conditioned taste aversions in mice

菱 村 豊

HISHIMURA Yutaka

広島国際大学 心理学部紀要 第3巻 抜刷

The Bulletin of Faculty of Psychology, Hiroshima International University Volume 3
2015

広島国際大学

Hiroshima International University

マウスにおける外的刺激による味覚嫌悪条件づけの減弱^注

広島国際大学心理学部心理学科 菱村 豊

Abstract: It has been suggested that exposure to external stimuli disrupts conditioned taste aversion in Norway rats. This research investigated the effects of external stimuli: intermittent footshock on taste aversion conditioning in ICR (CD-1) male mice. Conditioned taste aversions were produced by injecting lithium chloride (LiCl) into subjects immediately after they have finished drinking saccharin solution. Subjects were exposed to weak (0.06 mA) intermittent footshock for 3 hr following the injection. In the subsequent one-bottle test, they attenuated an aversion to saccharin solution compared with control animals who haven't exposed to footshock. These results suggest that external stimuli attenuate LiCl-induced taste aversion conditioning in both mice and rats. These findings are discussed with regard to stress-induced analgesia.

Key words: Mice, Taste aversion conditioning, Intermittent shock, Stress-induced analgesia

1. 問題

ある食物を摂取した後に体調不良になると、その食物の味を記憶にとどめ、二度と摂取しなくなることを条件性味覚嫌悪(conditioned taste aversion)または味覚嫌悪条件づけ(taste aversion conditioning)といい、ナメクジからヒトに至るまで広く動物に見られる現象である(Bures, Bermúdez-Rattoni & Yamamoto, 1998)。学習心理学的実験手法としては、ラットなどの実験動物に新奇な味や匂いの溶液・食物(条件刺激)を摂取させ、その後に一時的な悪心を引き起こす塩化リチウム溶液(無条件刺激)を腹腔内に投与し、条件づけを形成することが多い。味覚嫌悪はたった一回の条件づけ手続きで成立し、その効果が長期間持続することは、他の条件づけとは異なった味覚嫌悪条件づけの特徴である。

また、この食物摂取と内臓の不快感との結びつきは特異的なもので、他の刺激には妨害されない頑健性があることが知られている(Garcia, Hankins & Rusiniak, 1974)。例えば、味覚嫌悪条件づけ手続き後に電撃や高濃度食塩水投与による痛み刺激を呈示したり、メスとの接触場面を用意しても、オスラットの味覚嫌悪は減弱しなかった(Holder, Yirmiya, Garcia & Raizer, 1989)。無条件刺激を塩化リチウムの投与ではなく、同じく悪心を引き起こす高速回転下の環境やアポモルヒネの投与、バソプレッシンの投与に変更した場合は、その後の電撃の呈示によって、むしろラットの味覚嫌悪条件づけが強まったという報告もある(Bluthe, Dantzer & Le Moal, 1988; Lasiter & Braun, 1981)。

しかしその一方で、味覚嫌悪条件づけの効果が他の外的刺激によって弱められるという研究結果がいくつかある(Bourne, Calton, Gustavson & Schachtman, 1992; Dess, Raizer, Chapman & Garcia, 1988; Holder et al, 1989; Revusky & Reilly, 1989)。例えば、条件刺激と無条件刺激の呈示の間に、5分間の強制水泳をおこなわせると、ラット(*Rattus norvegicus*)の味覚嫌悪は減弱することが報告されている(Bourne et al., 1992; Revusky & Reilly, 1989)。強制水泳によるラットの味覚嫌悪の減弱は、条件刺

激呈示の 30 分前や、無条件刺激呈示の 15 分後でも同様の効果があるが、無条件刺激呈示の 90 分後では効果がなかった(Bourne et al., 1992)。同様に、味覚嫌悪条件づけが他の外的刺激によって減弱したという報告は、連続的な電撃(Revusky & Reilly, 1989)、間欠的な電撃(Dess et al., 1988; Revusky & Reilly, 1989)、熱刺激(Holder et al, 1989)を使用したものがある。

本研究では、マウス (*Mus musculus*) を使って、外的刺激である電撃呈示が塩化リチウムによる味覚嫌悪条件づけを弱めるのかどうかを検討する。マウスはラットと同じ齧歯目ネズミ科ネズミ亜科の動物であり、実験動物として古くから学習の実験的研究で用いられてきた。またマウスもラットも、ヒトと同じく社会的で雑食性の動物である。そのため、マウスやラットは、ヒトの食行動を検討するための比較動物として都合がよい。例えば、新奇な食物を摂取した仲間と一緒にになると、その食物を好んで食べるようになるという食物選好の社会的学習効果については、ラット(Galef & Wigmore, 1983)でもマウス(Valsecchi & Galef, 1989)でも同じように観察されている。ただし、生態学的、発達学的違いから、ラットの行動とマウスの行動とを安易に同一視することには問題がある(Whishaw, Metz, Kolb & Pellis, 2001)。マウスの成長速度はラットに比べて速いため、神経システムの変化が学習に依存する程度は、マウスではラットよりも小さいと考えられているからである。それゆえ、塩化リチウムによる味覚嫌悪条件づけが、その後の電撃呈示によって変化するのかどうかについても、マウスとラットでは実験結果が異なる可能性がある。

またラットの実験から、電撃の回数が味覚嫌悪の減弱にとって重要な要因であることが考えられる。0.6-1.0 mA の電撃が 100 回呈示された場合(Dess et al., 1988)や、2 mA の電撃が約 120 回呈示された場合(Revusky & Reilly, 1989)は、ラットの味覚嫌悪条件づけは減弱したが、2 mA の電撃が 2 回呈示された場合(Holder et al., 1989)は減弱しなかった。今回の研究では、動物倫理的な観点からもマウスに与える嫌悪刺激の強度をなるべく弱めた形で実験をおこなった。すなわち、電撃の強度は極めて弱い (0.06 mA) が、呈示時間が長く続く (3 時間で 60-90 回) 手続きを採用した。シャトルボックス内での 0.06 mA の電撃に対して、マウスは逃避行動を取るという研究報告 (森・牧野, 1994) があり、このような弱い電撃でもマウスにとって十分嫌悪刺激として機能すると考えられる。

2. 方法

2.1 被験体

日本チャールズブリバー社から購入し、広島国際大学の動物飼育室で飼育した ICR(CD-1)マウスのオス 28 匹を使用した。被験体は実験開始時に 80-90 日齢で、自由摂食時の体重は 38-55 g であった。全ての個体は実験経験がなかった。被験体は金属製の蓋が付いた透明プラスチック製の個別ケージ(24 x 15 x 13.5 cm)で飼育された。被験体は実験開始前まで餌と水が自由に摂取できた。全ての実験は、広島国際大学動物実験に関する規定に沿って実施された。

2.2 手続

実験は全て明期 (L : D = 12 : 12) におこなった。実験開始 20 時間前から飲料水を取り除いた。訓練期 (1-3 日目) では、全ての被験体に 30 分間水を与えた。実験期間を通して、全ての液体は

ステンレス製飲口の付いた 6 ml の注射器から呈示した。この飲口は個別ケージの蓋の開口部から呈示され、ケージの壁からは 3cm 離れた位置に設置した。この摂水訓練の 3 時間後に、もう一度全ての被験体に 30 分間水を与えた。その後 20 時間は水を剥奪した。

条件づけ期 (4 日目) には、各被験体を 4 つの群に分けた ($n = 7$)。塩化リチウムでの条件づけ後に電撃が与えられる群(LiCl-Shock)、条件づけ後に電撃が与えられない群(LiCl)、塩化リチウムによる条件づけ無しで電撃が与えられる群(Shock)、条件づけも電撃もない群(Control)である。LiCl-Shock 群と LiCl 群には、新奇な味覚刺激である 0.2% (w/v) サッカリン溶液を 30 分間呈示した。その後、塩化リチウム(0.2M)溶液(20 ml/kg)を腹腔内注射した。Shock 群と Control 群にはサッカリン溶液を呈示後、同量の生理食塩水を注射した。注射後すぐに、床が電気を通す金属製グリッドになった個別の実験ボックス(24 x 15 x 13 cm)に被験体を入れた。LiCl-Shock 群と Shock 群とには、ショックジェネレータ (SGS-003, 室町機械) を使って、電撃(0.06 mA, 1 s)を 3 時間の変動間隔 (全体で 60-90 回) で与えた。LiCl 群と Control 群には、電撃を与えずに同じ実験ボックスに入れた。3 時間後被験体をホームケージに戻し、30 分間飲料水を与えた。実験後には毎回実験ボックスを水と紙タオルで洗浄した。

条件づけ翌日のテスト期 (5 日目) に、各被験体に個別ケージ内でサッカリン溶液を 30 分間呈示した。30 分後に飲口を取り出し、サッカリン溶液の摂取量を 0.1 ml 単位で計測した。

2.3 データ分析

テスト期のサッカリン摂取量は摂取率($T / (T + C)$)に換算した。ここで T はテスト期に摂取されたサッカリン溶液量を示し、C は条件づけに摂取されたサッカリン溶液量を示す。群間比較には一要因の分散分析を用い、有意差が認められた場合は事後検定(Duncan)をおこなった。有意水準は.05 に設定した。これらの分析には SuperANOVA 1.11 (Abacus Concepts)を使用した。

3. 結果

訓練期最終日の 3 日目に摂取された水の量は、LiCl-Shock 群、LiCl 群、Shock 群、Control 群それぞれ、平均 1.6 ml, 1.8 ml, 2.1 ml, 2.1 ml であった。また、条件づけ期に摂取されたサッカリン溶液の量は、それぞれ平均 1.2 ml, 2.0 ml, 1.6 ml, 1.9 ml であった。分散分析の結果、サッカリン溶液の摂取量に群間で有意な差は認められなかった($F(3, 24) = 1.57$)。

テスト期のサッカリン溶液摂取率を Figure 1 に示した。LiCl 群でのみ摂取率が低く、サッカリン溶液に対して強い嫌悪を示していることがわかる。分散分析の結果、群間に有意な差($F(3, 24) = 9.56, p = .0002$)があり、下位検定の結果、LiCl 群は他の 3 群よりも低いという結果であった。LiCl 群では Control 群に比べて強い嫌悪が示されたことにより、味覚嫌悪条件づけの操作が適切であったといえる。一方、LiCl-Shock 群ではサッカリン溶液に対する嫌悪が示されなかった。LiCl-Shock 群は LiCl 群と同じ味覚嫌悪条件づけの手続きを受けたにもかかわらず、テスト期にはサッカリン溶液に対する嫌悪が見られなかった。このことから、条件づけ後の電撃呈示が塩化リチウムによる味覚嫌悪条件づけを弱めたと考えられる。

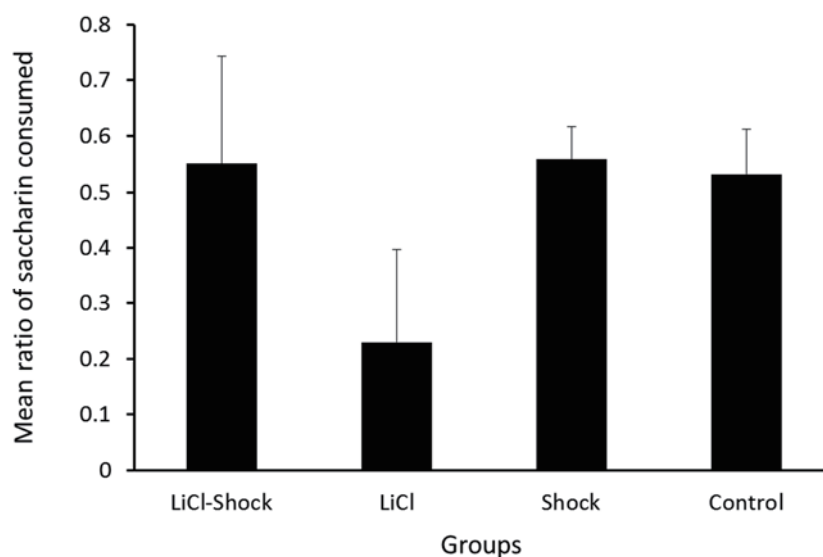


Figure 1. Mean ratios of saccharin consumed during the test phase with one-bottle testing method.

Consumption ratio ($T / (T + C)$) is expressed as a ratio of each group's total amount of saccharin consumed during the test (T) and the conditioning (C) phases. LiCl-Shock, conditioned with LiCl and exposed to shock; LiCl, conditioned with LiCl and exposed to no shock; Shock, not conditioned and exposed to shock; Control, not conditioned and exposed to no shock. Vertical lines indicate standard errors.

4. 考察

今回の結果は、ラットによる先行研究の結果(Bourne et al., 1992; Dess et al., 1988; Holder et al., 1989; Revusky & Reilly, 1989)と整合性がある。ラットの行動とマウスの行動とを単純に一般化するべきではない(Whishaw et al., 2001)。しかし、マウスでもラットと同じく、一定回数以上の電撃の呈示は、塩化リチウムによる味覚嫌悪条件づけを減弱するということが、今回の実験結果から明らかになった。

今回の実験で用いた電撃は、ラットによる先行研究に比べて、弱く(0.06 mA)長い(3時間)ものであった。例えば、味覚嫌悪条件づけの減弱をラットで示した先行研究(Revusky & Reilly, 1989)では、2.0 mAの電撃を10分間呈示している。本研究で電撃の呈示時間を3時間に設定したのは、塩化リチウムの投与によって被験体が行動レベルでの中毒症状を示す時間にほぼ合わせるためであった。このような弱く長い電撃によって、ラットでも同じく味覚嫌悪条件づけが弱まるのかどうかは、新たな研究をしてみないとわからない。しかし、少なくともマウスにとって、味覚嫌悪の減弱に重要な要因は、電撃の強さではなく、その持続時間なのかもしれない。

味覚嫌悪が減弱するメカニズムについてはよくわかっていない。一つの可能性として考えられていることに、ストレス誘発性鎮痛(stress-induced analgesia)がラットでの味覚嫌悪の減弱を引き起こしているというものがある(Revusky & Reilly, 1989)。この仮説に従えば、味覚嫌悪の減弱は動物にとって適応的な現象だと考えられる。なぜなら、ストレス誘発性鎮痛が内臓の痛みや悪心を弱める

ことによって、動物は外的なストレスへの対処行動を取ることができるからである。このように、味覚嫌悪条件づけの減弱も生物学的適応の観点から検討すべきだと考えられる。ただし、実際に今回の研究でストレス誘発性鎮痛がマウスの味覚嫌悪条件づけを弱めたのかどうかは明確ではない。なぜなら、今回の研究と先行研究の間とは、刺激操作の点でいくつかの違いがあったからである。例えば、先に述べたように、今回の実験で用いた電撃強度は弱いもの(0.06 mA)であったが、ラットの研究で用いられてきたのは強い電撃(2.0 mA)であった。ただし、マウスのストレス誘発性鎮痛は、0.25 mA と比較的弱い電撃を用いた場合でも生じるという研究もある(Jacob, Nicola, Michaud, Vidal, Prudhomme, 1986)。今回利用した 0.06 mA の電撃は、マウスにとって嫌悪刺激として機能する(森・牧野, 1994) とは考えられるが、それが鎮痛効果を生むのかどうかは明確ではない。

注：本研究は科研費(14710058)の助成を受けた。

引用文献

- Bures, J., Bermúdez-Rattoni, F., & Yamamoto, T. (1998). *Conditioned taste aversion: Memory of a special kind*. Oxford psychology series. No. 31. NY: Oxford University Press.
- Bluthe, R. M., Dantzer, R., & Le Moal, M. (1988). Vasopressin-induced taste aversion is facilitated by electric shock delivered before conditioning. *Neuroscience Research Communications*, 2, 115-120.
- Bourne, M. J., Calton, J. L., Gustavson, K. K., & Schachtman, T. R. (1992). Effects of acute swim stress on LiCl-induced conditioned taste aversion. *Physiology & Behavior*, 51, 1227-1234.
- Dess, N. K., Raizer, J., Chapman, C. D., & Garcia, J. (1988). Stressors in the learned helplessness paradigm: Effects on body weight and conditioned taste aversion in rats. *Physiology & Behavior*, 44, 483-490.
- Galef, B. G., Jr. & Wigmore, S. W. (1983). Transfer of information concerning distant foods: A laboratory investigation of the 'information-centre' hypothesis. *Animal Behaviour*, 31, 748-758.
- Garcia, J., Hankins, W. G., & Rusiniak, K. W. (1974). Behavioral regulation of the milieu interne in man and rat. *Science*, 185(4154), 824-831.
- Holder, M. D., Yirmiya, R., Garcia, J., & Raizer, J. (1989). Conditioned taste aversion are not readily disrupted by external excitation. *Behavioral Neuroscience*, 103, 605-611.
- Jacob, J. J., Nicola, M. A., Michaud, G., Vidal, C., & Prudhomme, N. (1986). Genetic modulations of stress-induced analgesia in mice. *Annals of the New York Academy of Sciences*, 467, 104-115.
- Lasiter, P. A., & Braun, J. J. (1981). Shock facilitation of taste aversion learning. *Behavioral and Neural Biology*, 32, 277-281.
- 森俊之・牧野順四郎 (1994). 近交系マウスにおける電撃に対する反応型と回避学習 心理学研究, 65, 295-302.
- Revusky, S., & Reilly, S. (1989). Attenuation of conditioned taste aversions by external stressors. *Pharmacology Biochemistry and Behavior*, 33, 219-226.

- Valsecchi, P., & Galef, B. G., Jr. (1989). Social influences on the food preferences of house mice (*Mus musculus*). *International Journal of Comparative Psychology*, 2, 245-256.
- Whishaw, I. Q., Metz, G. A. S., Kolb, B., & Pellis, S. M. (2001). Accelerated nervous system development contributes to behavioral efficiency in the laboratory mouse: A behavioral review and theoretical proposal. *Developmental Psychobiology*, 39, 151-170.