

# 薬物弁別学習における薬物の刺激特性について (1)

—音刺激との比較—

福 田 幸 男\*

Stimulus properties of drug in the drug discrimination learning (1)

—comparison with auditory stimuli and alcohol—

Sachio FUKUDA

## Summary

Drug-produced internal states function as “interoceptive” stimuli, which gain control of responses in a manner somewhat similar to “exteroceptive” stimuli. However, the exact nature of these inferred interoceptive stimuli is not known.

The aim of this article is to test the stimulus properties of drug (alcohol 300 mg/kg, 600 mg/kg) by comparing with exteroceptive stimuli (auditory stimuli) using the standard drug discrimination paradigm.

The results show that drugs controlled more effectively than exteroceptive stimuli in discriminative lever-choice behavior.

薬物弁別学習に関する研究は、1951年を出発点として1971年以降その数を急速に増してきた。1978年、1982年、1986年とほぼ4年毎にピークを示しながらなお漸増傾向にあり、最近では年間約120の論文を数えるに至っている。Stolerman et al. (1989)は、公刊された薬物弁別学習に関する研究の数は少なく見積もってもここ20年で1,100余りにのぼると近著で指摘している。

1950年代を別として薬物弁別学習に関する研究を振り返って見ると、1960年代においては「現象としての“薬物弁別”」およびその基本的な特徴が指摘された。1970年代前半においては、薬物弁別学習に用いられる様々な手続きの評価と標準化の試みが報告され、それを受ける形で、1970年代の半ばからは、薬物の神経薬理学的作用に関する広範な研究が展開され、今日に至っている。その一方で、薬物弁別学習の基礎となる脳内メカニズムや薬物弁別学習の行動学的基礎についての関心は比較的薄く、研究の数においてもまたその成果においても注目する報告は少なかったと言われている。

しかし、最近の研究報告の中にはこれらの問題に関する新しい試みが認められる。特に後者の問題については、「薬物が内受容性刺激 (interoceptive stimuli) として、外受容性

\* 心理学教室 (Dept. of Psychology)

刺激 (exteroceptive stimuli) と同じように反応を統制することにより、弁別学習が成立する」という立場から、その刺激特性の解明が急がれている。

薬物の刺激特性を探る典型的な手続きは、弁別学習完成後になされる般化テストである。得られた般化勾配は、一般には外受容性刺激で得られる般化勾配と近似しており、薬物が内受容性刺激として外受容性刺激と同じように作用していることが推測される。さらに、薬物の刺激特性を探る試みが以下の三つに方法によりなされている。

第一は、薬物による刺激特性を外受容性刺激との比較を通して検証する方法である。たとえば、薬物弁別のパラダイムを用い、薬物と外受容性刺激とではどちらがより早くかつ正確に弁別学習を成立させるかが問われる。Duncan et al. (1979) は、第一群には、外受容性刺激 (床の材質と照明条件の組合せ) のみの弁別を、第二群には、通常の ethanol (800 mg/kg) と saline との薬物弁別を、第三群には外受容性刺激と薬物条件の組合せの弁別を行った。結果は、第一群と第三群の弁別成績はほぼ同じであり、第二群はそれよりも劣るものであった。このことから、外受容性刺激による弁別が薬物弁別より優れていること、さらに第三群において両者の組合せの効果が加算的ではないことがわかった。ただし、この結論の一般化には異論が出されている。たとえば、Overton (1977) や Spear (1981), Jarbe et al. (1983) は逆に薬物弁別の方が優れている場合があることを報告している。この相反する結論は薬物の用量や外受容性刺激の強度あるいは明瞭性により説明がつくと Jarbe, et al. (1984) は指摘している。

第二は、上述の Duncan et al. (1979) の論文でも言及されているが、外受容性刺激と薬物との組合せ条件 (第三群に該当) でまず弁別学習を完成した後に、テストとしてこれまでの組合せと異なる刺激対を提示する方法 (mismatch あるいは conflict 条件) である。たとえば、house light が点灯しかつ床がグリッドという条件 ( $S_1$ ) と ethanol 投与 ( $D_1$ ) が対になった条件では右のレバーの選択を正反応とする。他方、house light が消され床が合板という条件 ( $S_2$ ) と saline 投与 ( $D_2$ ) が対になった条件では左のレバーの選択を正反応とする。テストでは  $S_1$  と  $D_2$ ,  $S_2$  と  $D_1$  との対を提示し、いずれのレバーを選択するかを観察する。選択の結果から、完成した弁別学習が外受容性刺激により統制されていたのかあるいは薬物により統制されていたのかが評価される。Duncan et al. (1979) の実験結果では外受容性刺激の統制が強いことを示している。しかし、この結果についても、逆の結論を示す場合があり、第一のアプローチと同様の問題を抱えている。

第三は、通常の薬物弁別から外受容性刺激に基づく弁別へ転移 (transfer) が生じるか否かを検討する方法であり、両者の刺激特性の類似性を評価するものである。Spear (1981) は実に巧妙な方法 (Fading 法) を用いている。Na-pentobarbital 15 mg/kg と照明条件を対にした薬物弁別学習パラダイムにおいて、学習の進行に伴って薬量を次第に減じてゆき (Fading), 最終的には外受容性刺激のみの弁別とした。その移行の過程が評価の対象となる。もし、弁別学習の完成が統制群に比較して遅いならば、外受容性刺激への転移が小さいことになり両者の違いが強調され、逆に早いならば両者の類似性が強調されることになる。

本研究は、「薬物の刺激特性」を外受容性刺激との比較を通して検討する第一の方法を

用いる。なお、外受容性刺激としては実験的に厳密な統制が可能でありながら実験報告が少ない音刺激 (1 kHz 70 db), 薬物としては alcohol (300 mg/kg or 600 mg/kg) と saline を用いる。両者の比較は弁別学習のプロセスの分析によるが、通常分析に加えて時間、特に反応間隔の分析を新たに加える。なぜなら、薬物弁別学習の成立の過程を記述するにあたって、これまで用いられてきた反応数 (最初に強化を得るまでに要した反応数あるいはセッション内の総反応数) 以外に利用できる指標があれば分析がより詳細に進むからである。なお、これまで分析に用いられた時間的指標としては最初に強化を得るまでの時間あるいは一定の強化数を得るまでの時間のみであった。

## 方 法

**被験体:** Wistar—今道系の雄のラット 8 匹を用いた。実験開始時において 12 週齢、その平均体重は 268 g であった。予備訓練開始時より同週齢のラット (統制用として別に 2 匹を用意) の体重の 85% を目途に食餌制限をした。水の摂取は自由であった。

**装置:** 装置は基本的には標準的な 2-lever のスキナー箱、コントローラ、累積記録器より構成される (福田, 1986 参照)。各レバーに対する反応は累積記録器で記録される。一方、反応間隔を測定する為に、左右のレバーとパーソナルコンピュータとを接続し、反応時間の測定を行った。また、被験体の行動は逐一モニターテレビを介して映し出されるとともにビデオテープレコーダーに収録された。

**手続き:** 訓練は予備訓練および弁別訓練から成り立っている。

**<予備訓練>** 3 日間にわたり 5 分間のハンドリングと装置への慣れをはかった後、errorless shaping により左右のレバーに対する反応を強化した。強化子は市販のペレットを用いた。ここで言う errorless shaping とはあらかじめいずれか一方のレバーに対して覆いをかぶせることによりレバーの選択を制限し、各セッションにおいて確実に残りのレバーへの反応を保証するものである。もし制限を設けない場合には、いずれか一方のレバーに対する反応の偏りが顕著となり、その後の弁別訓練に多くの時間を要することが指摘されている (福田, 1986)。強化スケジュールには FR を用いた。予備訓練の最終段階では FR 10 までひきあげた。訓練の全体的スケジュールは Colpaert et al. (1976) の標準的手続きに従った。

**<弁別訓練>** 弁別訓練は予備訓練においてあらかじめ定められた基準達成後直ちに開始された。8 匹の被験体は表-1 に示す 4 群にランダムに各 2 匹割り振られた。

表-1 弁別訓練における 4 群とその条件

薬物弁別群 I	(alcohol 300 mg versus saline)
薬物弁別群 II	(alcohol 600 mg versus saline)
音刺激弁別群	(1 kHz 70 db versus no sound)
統 制 群	(saline only)

薬物弁別群の基本的手続きはセッション開始 30 分前に i. p. 投与される薬物 (alcohol 300 mg/kg または 600 mg/kg: 以下 AL と略す) または生理的食塩水 (saline: 以下 S と略

す)に対応したレバーの選択とそれへの反応を求めることである。薬物に対応するレバー及び生理的食塩水に対応するレバーへの適切な反応はFR10の強化スケジュールで統制される。同様にして音刺激弁別群は薬物の代わりとして音刺激(1 kHz, 70 db)が用いられる点を除いては薬物弁別群と同一である。なお、統制群は弁別の手がかりを一切与えられないという点を除いて他の群と同一である。薬物および音刺激条件の設定はあらかじめ決められたスケジュールにのっとるものである。また薬物弁別学習の指標としては、レバーの選択とそれぞれのレバーに対する総反応数およびレバー選択の時間、反応間隔が用いられた。なお1セッションは15分からなり、弁別完成の基準は Colpaert et al. (1976)のものを採用した。

### 結果及び考察

薬物弁別学習のプロセスは基準達成までのセッション数でその概要を知ることができる。表-2は実験で用いられた4群の結果をまとめたものである。群I, 群IIのAL使用群は従来の報告通り薬物弁別学習の成立を示している。ただし、基準到達までのセッション数はこれまでの報告より多い。その第一の理由はALの用量の違いに帰せられよう。これまで報告されてきたALの用量は1,000 mg~2,000 mg/kgの範囲が多いからである(Hiltunen, and Jarbe, 1986; Gewiss, et al. 1985)。

音刺激に対する弁別(音刺激弁別群)は両AL群よりさらに多くのセッション数を要した。この点に関して、外受容性刺激として今回用いた音刺激(1 Hz, 70 db)が、内受容性刺激として働いたと考えられるALと比較して手がかりとしては十分なものではなかったことを示唆している。ただし、これが外受容性刺激の一般的な特性なのか、今回設定した音刺激のパラメータに起因するのかは今後の研究に委ねられる。

また統制群は、音刺激群で最後に学習基準に到達した時点まで訓練を続けた(64セッション)。予想されたことであるが、弁別の手がかりが一切ないことから弁別学習の成立を見ることはなかった。また、強化を得る機会が少ないことから反応数は低いレベルにとどまった。今回の報告の中で詳述してはいないが、全く同一の実験計画で、レバー選択を強制した被験体を第2の統制群として用意した。この場合、各セッションにおいて選択できるレバーは1個であり他のレバーは覆われている。セッションの進行に伴い左右のレバーに対して15分間で約500反応が観察され、薬物弁別群Iとほぼ同じプロセスを示した。

表-2 学習達成基準までの平均セッション数(STC)

薬物弁別群 I	45.5
薬物弁別群 II	38.0
音刺激弁別群	58.0
統 制 群	.....

注) 統制群は弁別の手がかりが一切ない。学習の基準を達成しなかったためデータを持たない(.....)。

次に、各セッションにおける反応数の推移を適切なレバー及び不適切なレバーへの反応数を指標としてまとめたものが図-1である。ここでは比較の為に、統制群を除く3群の

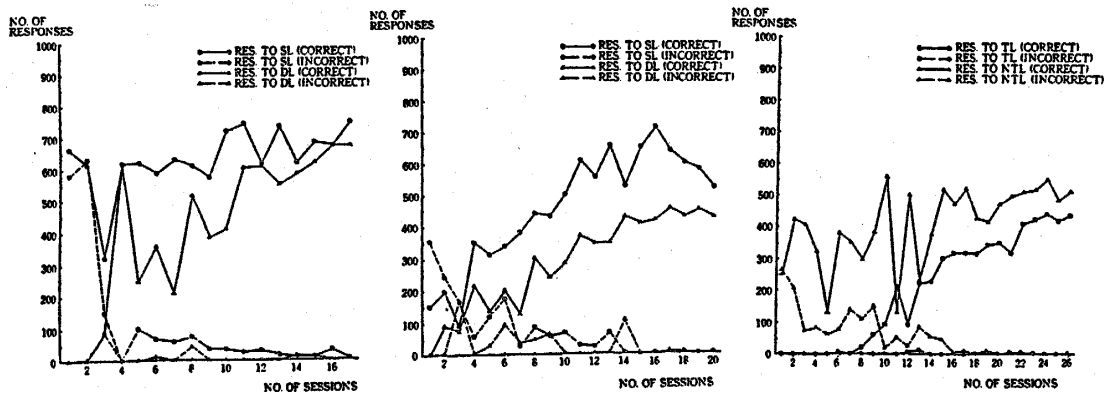


図1 弁別学習過程の比較 (各セッションの総反応数)

- 1 : 薬物弁別群 II (Alcohol 600 mg/kg vs Saline)
- 2 : 薬物弁別群 I (Alcohol 300 mg/kg vs Saline)
- 3 : 音刺激弁別群 (100 Hz 70 db vs No sound)

(縦軸は総反応数, 横軸はセッション数を示す。)

SL : Saline-appropriate Lever  
 DL : Drug-appropriate Lever  
 TL : Tone-appropriate Lever  
 NTL : No Tone-appropriate Lever

反応数をプロットした。各レバーに対する反応数の推移は従来の報告とほぼ同じものである。反応数はセッションが進むにつれほぼ安定した数に集束する。ただし、集束のレベルは各群で異なる。また、予備訓練で今回用いた errorless shaping が、各々のレバーに対する反応数のばらつきを抑える方向に作用していることも示された。それは、弁別訓練開始後の早い時期に各レバーに対する反応が認められるからである。

学習基準として設定された“適切なレバーの選択”もセッションの進行と共に正確さを増してくる。また、最初に強化子を得るまでの反応数が少なくなること (10が最小値) が弁別学習の完成を示唆する。学習基準達成までのセッション数において群間に差が認められる第一の理由はこのレバー選択の正確さに依っている。

一方、新しい試みとして各レバーへの反応の時間特性を反応間隔を指標としてまとめたものが図-2である。図-2では薬物弁別群 II の被験体をその代表として取り上げた。サンプリングされたデータは弁別訓練開始後 (第3, 4セッション) と中間点 (第17, 18セッション) および基準達成時 (第33, 34セッション) のものである。セッション開始5分間の反応がその対象となる。セッション内で見ると、最初の1分ないしは2分において反応間隔のばらつきが顕著であり、10秒を越える値が認められる。それに対して3分以降は反応間隔の短い、いわゆるバースト状の反応とその後に続く5~6秒の休止が規則的に繰り返される。累積記録では直線的な記録となる。セッション間においては、セッションの進行と共にこの移行が早くなる。すなわち、セッション開始後の早い時期から規則的なレバー押しが認められる。

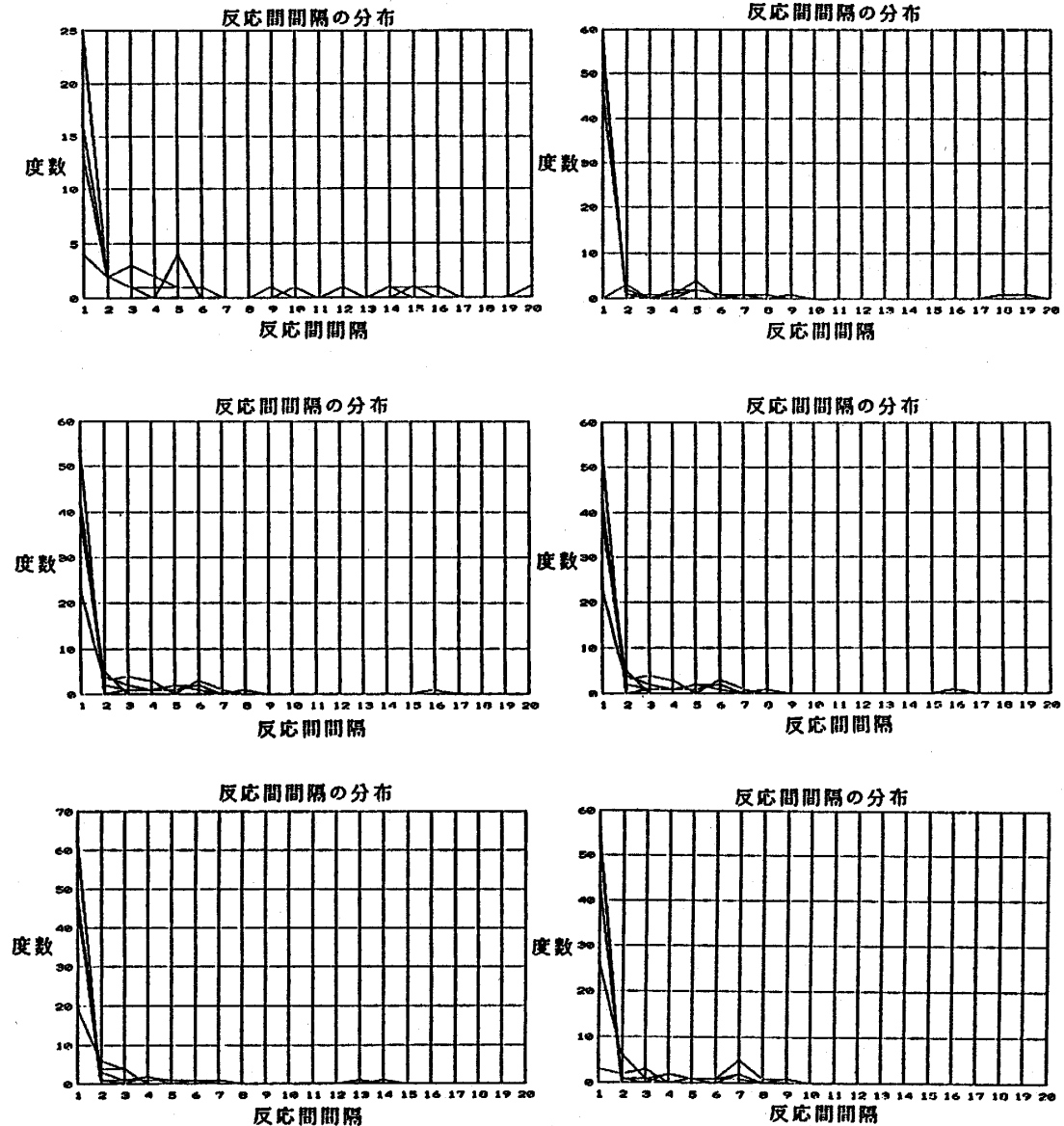


図2 反応間隔の分布 (薬物弁別群 ; RAT 8807)

左 Alcohol 600 mg/kg 投与条件

右 Saline 投与条件

(上段：訓練開始時 中段：中間時 下段：訓練終了時)

時間的な情報は通常は累積記録を見ればほぼ読み取ることができるが、さらに細かく時間情報を活用するには反応間隔がその候補となる。特に、セッション開始2～3分に鍵がある。これまで、時間情報として最初に強化子を得るまでの時間を取り上げてきたが、どのようなタイミングで反応を行うかを知るには反応間隔の情報が不可欠である。また、これらはその後の般化テストの際に、その評価の基礎を呈する可能性を有している。

薬物弁別群 I, 音刺激弁別群についても同様の分析を行った。両群についても薬物弁別群 II と同様の結果を得た。この点においては, 内受容性刺激としての薬物と, 外受容性刺激としての音が弁別学習の手がかりとして似た働きを示すことが示唆される。しかし, 両者が手がかりとして同じ働きを示すか否かはさらに多角的な検討を待たねばならない。

今後の課題として, 今回の実験デザインのもとで薬物及び外受容性刺激のパラメータを変化して両者の差異あるいは類似性の一般化を求める方向が考えられる。また, その結果を確認する意味で第二, 第三の方法の併用が考えられる。また, Jaeger and Mucha (1990) が報告している薬物弁別の "Taste aversion model" のような実験パラダイムの利用も考えられる。さらに, 手続きの面では, セッション開始前に薬物が投与されると, その効果が速やかに出現するという時間的経緯から, 外受容性刺激の提示時期について同様の処置をほどこすことも考慮すべきことかも知れない。

いずれにしても, 薬物弁別学習における薬物の刺激としての特性を行動学的観点から取り上げる研究を進めてゆく必要があることは確かであり, 大きな課題となってきた。

#### References

- Colpaert, F. C., Niemegeers, C. J. E., and Janssen, P. A. J. 1976, Theoretical and methodological considerations on drug discrimination learning. *Psychopharmacologia*, 46, 169-177
- Connelly, J. F., Connelly, J. M., and Epps, J. O. 1973, Disruption of dissociated learning in a discrimination paradigm by emotionally important stimuli. *Psychopharmacologia*, 30, 275-282
- Duncan, P. M., Reints, P. J., and Schechter, M. D. 1979, Interaction between discrimination of drug states and external stimuli. *Psychopharmacology*, 61, 105-106
- Duncan, P. M. 1986, The effect of training dose on discrimination of compound drug-exteroceptive stimuli. *Psychopharmacology*, 90, 543-547
- 福田幸男 1986, 薬物弁別法の標準化への試み—予備訓練における Errorless shaping 導入効果—心理機能 (知覚・学習・意識) のメカニズムに関する生理心理学的研究 22-26
- Gewiss, M., Pecher, F. and Witte, P. 1985, Similarity of alcohol to other central nervous system depressants using drug discrimination paradigm. *Neurosci Lett*, 22, s378
- Hiltunen, A. J. and Jarbe, T. U. C. 1986, Discrimination of Ro 11-6896, chlordiazepoxide and ethanol in gerbils: generalization and antagonism tests. *Psychopharmacology*, 89, 284-290
- Jaeger, T. V. and Mucha, R. F. 1990, A taste aversion model of drug discrimination learning: training drug and condition influence rate of learning, sensitivity and drug specificity. *Psychopharmacology*, 100, 145-150
- Jarbe, T. U. C. and Johansson, B. 1984, Interaction between drug discriminative stimuli and exteroceptive signals. *Behavioral Neuroscience*, 98, 686-694
- Jarbe, T. U. C., Laaksonen, T., and Svensson, R. 1983, Influence of exteroceptive contextual conditions upon internal drug stimulus control. *Psychopharmacology*, 80, 31-34
- Jarbe, T. U. C., Sterner, U., and Hjerpe, C. 1981, Conditioning of an interoceptive drug stimulus to different exteroceptive contexts. *Psychopharmacology*, 73, 23-26
- Overton, D. A. 1971, Discriminative control of behavior by drug states. In: Thompson, T. and Pickens, R. (eds.) *Stimulus properties of drugs*. Appleton Century Crofts, New York, 87-110
- Spear, N. E. 1981, Extending the domain of memory retrieval. In: Spear, N. E. and Miller, R. R. (eds.) *Information processing in animals: Memory mechanisms*. Erlbaum Associates, Hillsdale, New Jersey, 341-378

- Stolerman, I. P., Rasul, F., and Shine, P. J. 1989, Trends in drug discrimination research analysed with a cross-indexed bibliography, 1984-1987. *Psychopharmacology*, 98, 1-19
- Stolerman, I. P. and Shine, P. J. 1985, Trends in drug discrimination research analysed with a cross-indexed bibliography. *Psychopharmacology*, 86, 1-11