

ラットにおける薬物弁別学習：外受容刺激との比較

板倉昭二*・福田幸男**

Drug discrimination learning in rats: comparison
with exteroceptive stimuli

Shoji ITAKURA*・Sachio FUKUDA**

通常、弁別学習においては、ある刺激のもとで反応が強化され、その刺激はその反応をより自発させるようになる。このような刺激を弁別刺激という。一般に、弁別刺激としては、光や音刺激が用いられる。光や音刺激は、外受容器を介して生体に作用するところから、外受容刺激と呼ばれる。ところが、薬物などのように、生理的状态を変えるもの、すなわち内的刺激として生体に作用するものも、外的刺激と同様に反応を統制することが可能であることがわかってきた (Conger, 1951; Stewart, 1962; 福田, 1979; Colpaert & Balster, 1988)。つまり、本来の薬物の機能とは異なる、弁別刺激としての側面が見出されたわけである。

薬物弁別法とは、ある薬物 (A) 投与下である反応 (Ra) を、またそれとは異なる薬物 (Bあるいは生理食塩水) 投与下ではもう一つの反応 (Rb) を求めるものである (Overton, 1971; 福田, 1979)。この方法によりさまざまな薬物が弁別刺激となり得ることが示唆されてきたが (Overton, 1964, 1967; Harris & Balster, 1968; Balster, 1970; Kilbey et al, 1971; Ando & Yanagita, 1978; Stolerman et al, 1982, 1985), 問題のひとつとして、その刺激特性があげられる。すなわち、薬物の弁別刺激としての働きの強さがどの程度のものであるか、またそれは外受容刺激とどのように違うのかということである。このことに言及した報告はいくつかあるが (Overton, 1964; Balster, 1970; Kilbey et al, 1971), 手続き上の問題もあり、単純にその当否をくだすことはできない。最近の報告では、福田 (1989) が two-lever type のレバー押し課題を用い、弁別刺激が薬物 (alcohol) の場合と音刺激の場合での学習完成基準に達するまでのセッション数を比較したが、薬物のほうが学習が速い傾向が見られ、薬物と音刺激との間に質的な違いがあるかもしれないとしている。渡辺 (1985) も、薬物弁別研究の今後の問題点として、外的刺激との比較という観点からの重要性を指摘している。

* ニュージャージー医科歯科大学児童発達研究所・横浜国立大学教育学部非常勤講師

** 心理学教室

このような流れを踏まえて、実験1では、two-lever typeの課題を用いて薬物の用量を選定し、実験2では、one-lever typeの課題を用いて、実験1で得られた用量の薬物による弁別行動と外受容刺激による弁別行動を刺激モダリティーの差異として比較することを目的とする。

実験 1

実験1では、生体の生理的变化を引き起こす、ソディウムペントバルビタール (PTB) と生体には何ら効力を持たない生理食塩水を用いて、その生理的状态の差を手がかりとして弁別学習をおこなわせた。なお、Colpaert et al. (1976) にしたがって、弁別完成基準を設けて弁別訓練をおこなった。なお、ここで用量の妥当性を確認する。

方 法

被験体：Wistar-今道系の実験的にナイーブなオスのラット6匹を被験体として用いた。実験開始時は、いずれも10週齢で、体重216-284g (平均276g) であった。ラットは、食餌制限 (自由摂食時体重のおよそ85%) を受けるため、すべて個別ケージに入れられた。食餌制限は実験開始前1週間より終了時まで続けられたが、水の摂取は自由であった。また、実験期間中は温度18-21度、湿度55%-65%の条件下にすべての被験体がおかれた。

装置：ラット用のスキナー箱 (竹井機器：MT-024 25×30×35cm) およびそのコントローラー (竹井機器：MT-014A) と累積記録器 (竹井機器：T-45A) を装置として用いた。スキナー箱の正面のパネルには床から4cmの位置に2つのレバーが7cmの間隔で取り付けられた。パネルの裏側にはペレット・フィーダーが装備されており、パネル中央、床から2cmのところにある餌皿にペレット (40mg) が呈示されるようになっている。スキナー箱の天井にはハウス・ランプが取り付けられていた。また、反応数、強化数を累積記録器とは別にカウントするため、それに必要な装置 (注1) もセットされた。

刺激：弁別刺激として、ソムノペンチル (Somnopentyl：主成分PTB：ピットマンムーア社製造：以下PTBと略す) および生理食塩水を使用した。PTBは薬物弁別に最もよく使用される薬物であり (Overton, 1971), バルビツレート系に属する短時間作用型の麻酔薬である。

手続き：すべてのラットとも2日間のハンドリング (それぞれ3分間)、および装置への慣れとして2回の探索 (それぞれ30分間) が課された。また、注射されることによるストレスの影響を除外するために、PTBと生理食塩水 (saline) を1回ずつ腹腔内に投与した。

実験は、最も標準的手続きとされる福田 (1985) や Colpaert et al. (1976) にしたがって、以下のとおり予備訓練と弁別訓練からなっている。表1に実験手続きの概略を示した。

予備訓練は、ラットが左右どちらのレバーに反応しても強化される、すなわち、左右のレバーに対する反応の総計が、設定されたFRスケジュールを満たせば強化されたが、スケジュールおよび完成基準により2段階に分けられた。第1段階は、ラットがCRFからFR5までのスケジュール下で安定した反応が得られたと判断されるまで続けられた。なお、この時点で安定した反応を示し得ないラットについては実験より除外された。安定した反

応を示したラットは第2段階に入った。第2段階では、FR10のスケジュール下で15分間の総反応数が250以上でかつそれが5セッション連続したとき、薬物弁別訓練に入った。

Table 1 Survey of experimental procedure in Experiment 1.

Training level	Injection condition	Maximum number of session	Duration (min)	Schedule of reinforcement	Criterion
Preliminary training					
Phase 1	no	5	30	CRF-FR5	TR>100 (× 1 sess.)
Phase 2	no	10	15	FR10	TR>250 (× 5 sess.)
Discrimination training					
Phase 3	PTB or S alternative	30	15	FR10	FFP<15 TR>400(× 5 sess)
Phase 4	PTB or S fixed sequence	60	15	FR10	FFP<12 TR>400(×10 sess.)

TR: Total responses, PTB: Pentobarbital, S: Saline, sess.: sessions FFP: First food pellet

薬物弁別訓練は、セッション開始前30分に投与された薬物と結びついた左右どちらかのレバー (Drug appropriate Lever: DL, もしくは Saline appropriate Lever: SL) に対する反応を求めるものである。たとえば、あるラットでは PTB (投与用量は10mg/kg, 投与容量は2ml/kg) 投与下で、左レバーに対する反応を、生理食塩水 (投与用量は PTB と同じ) 投与下では、右レバーに対する反応が求められるといったぐあいである。薬物弁別訓練も達成基準により2段階 (予備訓練を通じて、第3段階、第4段階とする) に分けられた (表1参照)。第3段階では、DLとSLが交替に (DSDSのように) 呈示され、FR10のスケジュール下で最初の強化が得られるまでの反応数 (First Food Pellet: FFP) が15以下、また15分間の総反応数が400以上のセッションが5セッション連続することを満たしたとき第4段階に入った。第4段階では、DLとSLがあるきまった系列 (DSDSとSDSDのシーケンスを順に用いる) で呈示され、FR10のスケジュール下で、FFPが12以下、また、15分間の総反応数が400以上の基準を連続10セッション満たしたとき、最終的に薬物弁別が完成したと判断された。なお、訓練は1日1セッション、15分間とし、薬物および生理食塩水の投与はすべて腹腔内投与で、セッション開始前30分におこなわれた。また、左右のレバーについては群内でカウンターバランスされた。訓練用量、強化スケジュールの選定は、福田 (福田, 1985), Overton (Overton, 1979) らの指摘を考慮しておこなわれた。

最後に、基準に達したラットに PTB の用量を変えて1セッション5分間、非強化試行の般化テストを試みた。使用された用量は、3種類 (投与用量, 1mg/kg, 5mg/kg, 15mg/kg, 投与容量はいずれも2ml/kg) であった。

結 果

予備訓練は6匹の被験体でおこなわれ、反応の安定性という点から2匹が除外され、4匹のラットが薬物弁別訓練に移行した。予備訓練では左右どちらのレバーに反応しても強化が与えられていたが、レバーに対する偏好が見られ、この時点では、どちらか一方のレバーに反応するようになっていた(注2)。

薬物弁別訓練に入ったラット4匹のうち、2匹が完成基準に達したとき実験を打ち切った(注3)。図1に薬物弁別の基準に達したラット5743と5744の全セッションのそれぞれのレバーに対する反応数の変化を示した。それぞれについてプロセスを記述してみる。

RAT5743: 第3段階の基準を満たしたのはDLでは第9セッション、SLでは第14セッションであった。また、第3段階の基準を満たしたのは、DL・SLともに26セッションであった。2セッションから5セッションにかけて薬物投与時のDIL (Drug Inappropriate Lever)に対する反応が急激に減少し、これに呼応するようにDLに対する反応が2セッションから4セッションにかけて急激に増加している。したがって、FFPも5セッション以降は10である。16セッションめにDLとSLに対する反応が大きく落ち込んでいるがそれ以外のセッションでは比較的安定している。またDILに対する反応は8セッション以降、SIL (Saline Inappropriate Lever)では14セッション以降、反応数はほぼ0であった。

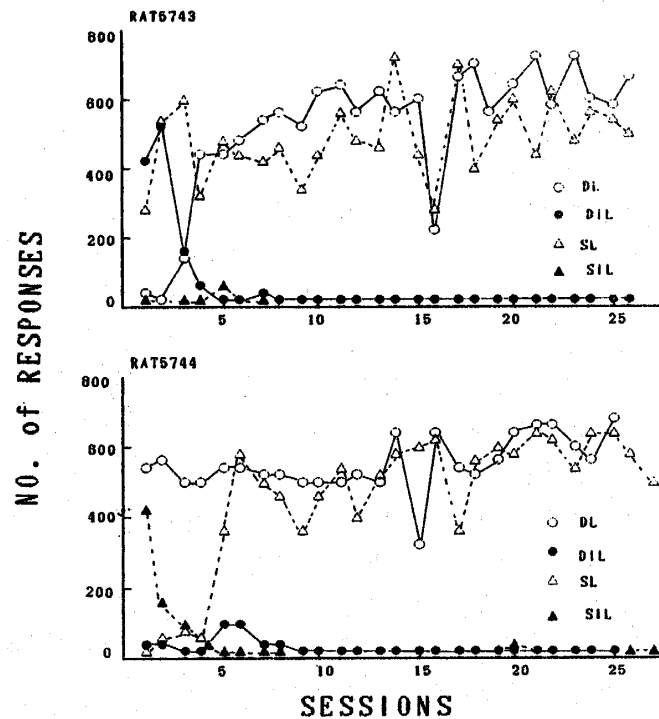


図1 実験1において弁別完成基準に達したラットの弁別学習のプロセス。上段がラット5743, 下段がラット5744の結果を示す。DLは薬物 (PTB) 投与日の正反応, DILは同じ日の誤反応, またSLは生理食塩水投与日の正反応, SILは誤反応を示す。

RAT5744：第3段階の基準を満たしたのはDLでは第11セッション、SLでは第14セッションであった。また、第4段階の基準を満たしたのはDLでは25セッション、SLでは27セッションであった。DLに対する反応は、15セッションを除いて安定している。DILに対する反応も5・6・7セッションは多少増えてはいるが、他はまったく安定している。1セッションから4セッションにかけて、SILに対する反応の減少が、また4セッションから6セッションにかけて、SLに対する反応の急激な増加が見られる。FFPはDL、SLとも7セッション以降10である。

般化テストの結果が表2に示されている。薬量が、1mg/kgのときはSLに、5mg/kgのときはDLに反応したが、15mg/kgのときはどちらにも反応せず、スキナー箱の中でうずくまったままであった。

Table 2 Generalization test in two-lever task.

Subject	Lever	No. of Response		
		1 mg	5 mg	15mg
5743	DL	0	118	1
	SL	163	0	0
5744	DL	0	145	13
	SL	186	0	0

DL: Drug Lever SL: Saline Lever

また、この時点で基準に達していないラットについては、FFPの基準は満たしているが、15分間の総反応数が400以上という基準を満たしていないセッションが何セッションかあった。

実験 2

実験1では、Overton (1979) の報告通り、PTB10mg/kgの用量が適当であることが示唆された。そこで本実験では、外受容刺激（音刺激、光）と薬物刺激とを、用いられた刺激の範囲内で直接比較することにより、薬物の弁別刺激としての特性を検討する。なお、弁別刺激としての有効性の検出力を高めるため、課題をtwo-lever typeの条件性弁別からone-lever typeの継時弁別に変えた。

方 法

被験体：Wistar-今道系のナイーブなオスのラット8匹を被験体として用いた。実験開始時は、いずれも10週齢で体重は238-287g（平均268g）であった。食餌制限および飼育環境

は実験1と同様である。

装置：正面パネルのレバーが one-lever になっただけで、基本的には予備実験で用いた装置と同じであった。また、音刺激装置として phono-stimulator が、光刺激として白色光ライトが付け加えられた。

刺激：使用薬物は予備実験と同じであった。音刺激は、phono-stimulator による 1 K Hz, 75db の連続音であり、光刺激は、350 Lux の白色光であった。

手続き：ハンドリング、装置および注射への慣れは実験1と同様である。

実験は予備訓練および弁別訓練からなっている。予備訓練は、ラットが CRF から FR 5 までのスケジュール下で安定した反応が得られるまで続けられた。安定した反応が得られたラットは、使用スケジュールと弁別刺激の組合せにより構成された3群（表3）にランダムに割り当てられ、弁別訓練に入った。使用スケジュールは、Overton (1979) らの指摘を考慮して、FR30, EXT (消去) が選定され、薬物弁別刺激は実験1と同じであった。ただし、1日1セッション15分間で、1日あたり1 component の multiple スケジュール、たとえば、ある被験体では、PTB 投与の日は FR30, 生理食塩水投与の日は、EXT というぐあいであった。また、外受容性の弁別刺激としては、音刺激のみおよび音刺激と光を組み合わせた2種類が使用された。訓練時の刺激の呈示順は実験1の第4段階と同じであった。

Table 3 Experimental design for one-lever task

Group	Subject	SD	Schedule
1	5693	PTB	EXT
		Saline	FR30
	5694	PTB	FR30
		Saline	EXT
2	5695	Sound	FR30
		Non	EXT
	5696	Sound	EXT
		Non	FR30
3	5697	Sound+Light	FR30
		Non	EXT
	5698	Sound+Light	EXT
		Non	FR30

なお、本実験では特別な完成基準を設けず、弁別訓練の全セッション数を40に定めて弁別を評価した（注4）。

結 果

予備訓練は8匹の被験体で始められたが、反応の安定性という点から2匹が除外され、6匹の被験体が弁別訓練に移った。図2, 3, 4にそれぞれ各条件下での学習過程を、2セッションを1ブロックとして、反応数の推移で表した。したがって、図中のD（薬物投与）およびS（生理食塩水投与）は、それぞれ1日の反応を示し、ブロック数はトータルで10となる。全体を通した反応と弁別訓練の最終的な結果である第10ブロックでの反応数を弁別の指標として弁別を評価してみる。弁別刺激が薬物の場合第4ブロックを過ぎるころからいずれの個体においても、比較的安定した反応が見られ、最終ブロックではさらに明確に反応統制がなされている。反応の特徴としては、外受容刺激と比べて負刺激時に反

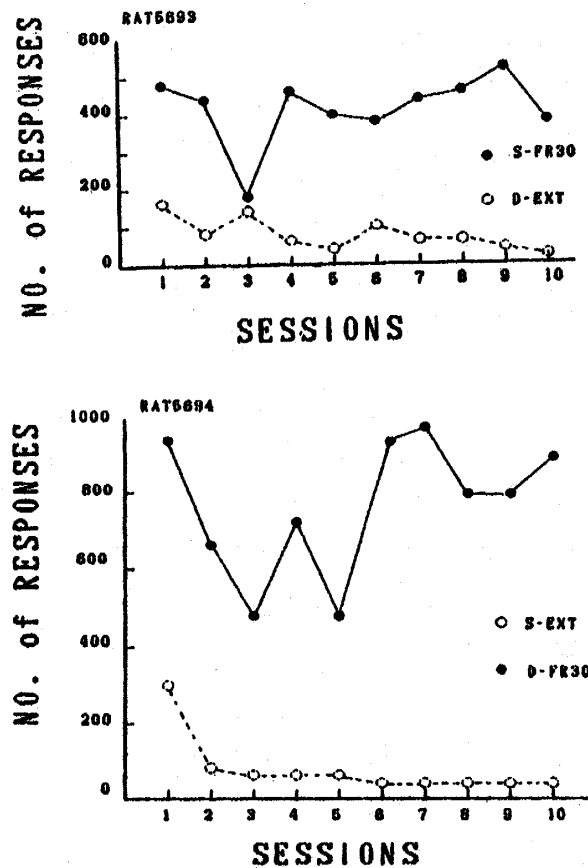


図2 薬物刺激を弁別刺激とした弁別学習のプロセス。上段はラット5693, 下段はラット5694の結果を示す。Dは薬物投与日の反応, Sは生理食塩水投与日の反応を示す。それぞれ各スケジュールに対応している(2セッションを1ブロックとした)。

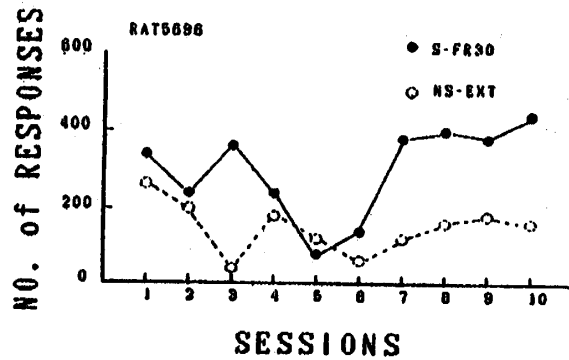
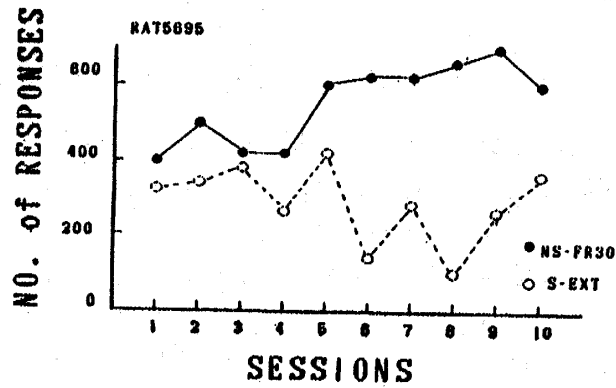


図3 音刺激を弁別刺激とした弁別学習のプロセス。S (Sound) は音刺激 (1 KHz, 75db) 呈示日の反応, NSは音刺激なし (No Sound) 条件を示す (2セッションを1ブロックとした)。

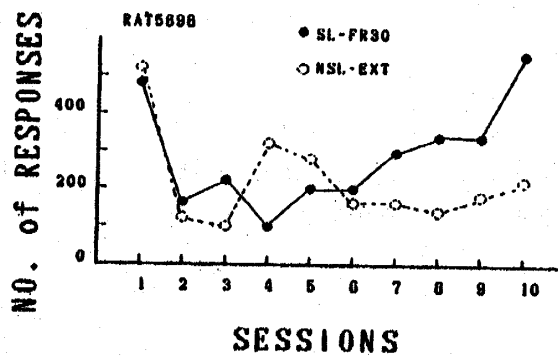
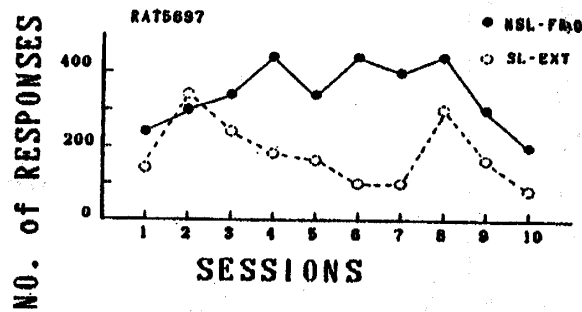


図4 音刺激+光刺激を弁別刺激とした弁別学習のプロセス。SLは音刺激+光刺激条件 (Sound Light), NSLは音刺激・光刺激なしの条件 (No Sound/Light) を示す (2セッションを1ブロックとした)。

応が抑えられていることがあげられる。これに対して、弁別刺激が外受容刺激の場合、全体を通して反応が不安定で、最終ブロックにおいても EXT スケジュール下での反応数が多い。例えば、ラット5698では、第8ブロックまでは順調に弁別が進行していたが、その後、再び乱れている。表4に最終ブロックにおける各条件ごとの弁別率を示した。この結果、同一セッション数の訓練にもかかわらず、明らかに薬物を弁別刺激としたほうが弁別が進んでいた。薬物の弁別刺激としての働きの強さが裏付けられたといえよう。図4に弁別訓練中の累積記録の一部を示した。外受容刺激が弁別刺激の場合、EXT時の反応数が多いことが特徴である。また、外受容刺激では、弁別刺激が音刺激のみの場合と音刺激と光を組み合わせた場合では、弁別率に差は見られなかった。

Table 4 Discrimination ratio

SD	Subject	D. R.
PTB	5963	0.98
	5964	0.98
Sound	5695	0.62
	5696	0.63
Sound Light	5697	0.71
	5698	0.70

D. R.: Discrimination Ratio

D. R. = $S^+(\text{responses}) / \{S^+(\text{responses}) + S^-(\text{responses})\}$

考 察

実験1では、two-lever type の課題を用い、PTB を弁別刺激として薬物弁別学習をおこなった。Colpaert et al. (1976) にしたがって、弁別完成基準を設定して訓練をおこなったが、最初の数セッションで安定した反応傾向を示しはじめ、いったん安定するとこの傾向は乱れることはなかった。また、安定してからは、最初にペレットを与えられるまでの反応数 (FFP) も10を維持している。FR10というスケジュール下での訓練であるから、初発反応から正しいレバーを選択していたことになる。また、DIL および SIL に対する反応もほとんど見られない。このようなことは基準に達した被験体にも基準に達しなかった被験体にも見られる特徴である。弁別完成基準に達し得なかったラットは、セッション内の総反応数が基準に満たなかったわけであり、このようなラットはセッション後半から反応数の減少が見られるだけで、弁別が進行していないとは考えにくい。被験体の動因となんらかの関係があるのかもしれない。用量を変えた般化テストの結果からは、ある生理的レ

ベルを引き起こすのに必要な用量があることをうかがわせ、このことはまた、確かに生理的状態の度合の差が手がかりになっていることを示し、従来の報告を支持するものである。

実験2では、GO-Nogo type の one-lever 場面で、しかも1日1 component の multiple スケジュールのもとで、薬物弁別刺激の刺激統制力がどの程度かを評価した。1 KHz・75 db の連続音刺激下では、弁別率が0.7を越えた被験体もあり、弁別刺激として作用する強度を十分もっている(福田, 私信; 福田, 1989 参照)にもかかわらず、訓練の最終ブロックの弁別率はPTBのほうが高かった。すなわち、one-lever type で、EXT の日は何をやっても強化されないような事態で、外受容刺激の場合はかなり反応が出現してしまうのにもかかわらず、薬物刺激の場合は反応が抑えられた。このことはこのような条件下では薬物のほうが弁別刺激としてより強い統制力を持つことを示している。

実験1, 実験2ともに、PTB 試行, 生理食塩水試行を固定した系列で順に呈示(DSDS とSDSDの系列を順に用いた)したため、系列の交替時に2セッション連続して同じ刺激が呈示されることがあり、リズムといったようなものが手がかりになったとは考えられない。また、強化を得ることが手がかりになるとすれば、スケジュール上、実験1ではFFPが10以上になるはずであり、実験2では理論的にはEXT時の反応数が30を越えてもおかしくないが、実際にはそのようなことはなかった。したがって強化を得ることが手がかりになったとは考えにくい。

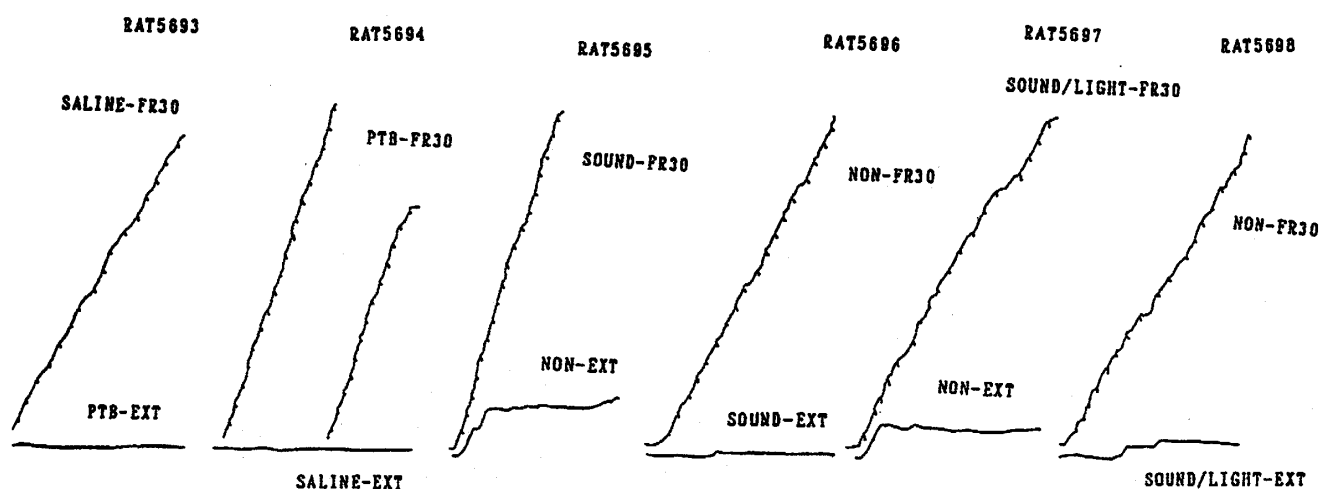


図5 各条件下での累積記録の一部(最初の10分間)を示した。

また、被験体5693と5694を比較してみると、正刺激がPTBの5694のほうが生理食塩水の5693よりも反応数が多くなっている。予備訓練時の反応数(FR 5まで)を比較してみると両被験体に差はなく弁別訓練時の反応数の差は、個体差を反映したものとは思われない。Dews (1955) は、ハトの条件づけにおいて、PTBの投与によりFIスケジュールの比率が増加することを報告しているが、本実験においても、PTBは本来麻酔薬であるにもかかわらず、その少量投与においてはかえって活動量を高めるといふバルビツール酸誘導体の特

徴を反映したものと思われる。one-lever type のレバー押し課題の特徴は、レバーを押す、押さないの行動が弁別刺激によって統制されることである。つまり、EXT 時の反応抑制がひとつの指標となる。このような観点からすると、バルビツール酸誘導体の薬物が負刺激であるにもかかわらず反応数が増加するのではなく、抑制されている。これに較べて、外受容刺激の場合、抑制のされかたが緩やかである。このことも、薬物の弁別刺激としての統制力を裏付けられると思われる。また、薬物の慢性投与による影響等の可能性も考えられるが、PTB における弁別刺激効果の耐性は認められないことが報告されている(渡辺, 1985)。

以上、本研究により得られた結果から、特定の刺激強度の範囲内ではあるが、少なくとも 1 日 1 component のレバー押し継時弁別課題においては、薬物を弁別刺激としたほうが外受容刺激を弁別刺激としたときよりも統制力が強いことが示唆された。今後、両方の刺激次元を体系的に変化させ、差異の量的な比較が必要と思われる。

(注1) DIGI TIMER, DEGITAL PRESET TIMER, SHIFT REGISTER, DIGITAL PRINTER を使用 (以上竹井機器)

(注2) ちなみに、ラット 5743 は drug lever に、ラット 5744 は saline lever に結果的に偏好がみられた。

(注3) 実験室等の条件で実験を打ち切らざるを得なかったが、残りの被験体も訓練を続行すれば基準に達していたと思われる。総反応数が 400 以上という基準で 390 以上 400 未満ということもあった。

(注4) 実験室の使用期限等から逆算して訓練を 40 セッションに定めた。弁別の指標は、同一数の訓練セッションで分化の速度を比較することであった。

<謝辞>

本論文の作成にあたって、京都大学霊長類研究所心理部門教授小嶋祥三先生、助教授松沢哲郎先生に貴重な助言をいただきました。ここに記して感謝いたします。

引用文献

- Ando, K. and Yanagita, T. 1978. The discriminative stimulus properties of intravenously administered cocaine in rhesus monkeys. In Colpaert, F.C. & Rosecrants, J.A. (Eds.) Stimulus properties of drugs : Ten years of progress. Elsevier Bio medical Press, 125-136.
- Balster, R.L. 1970. The effectiveness of external and drug produced internal stimuli in the discriminative control of operant behavior. Ph.D. Thesis. Dept. of Psychol. Univ. of Houston.
- Colpaert, F.C., Niemegeers, C.E., and Janssen, D.A.J. 1976. Theoretical and methodological consideration on drug discrimination learning. *Psychopharmacologia*, 46, 169-177.

- Colpaert, F.C. and Balster, R.L. (Eds.) 1988. Transduction mechanisms of drug stimuli. Spring-Verlag.
- Conger, J.J. 1951. The effect of alcohol on conflict behavior in the albino rat. *Quart. J. Stud. Alcohol.* 12, 1-29.
- Dews, P.B. 1955. Studies on behavior I. Differential sensitivity to pentobarbital of pecking performance in pigeons depending on the schedule of reward. *J. Pharmacology and Experimental Therapeutics*, 115, 380-389.
- 福田幸男 1979 薬物弁別法による学習の分離機構の分析 横浜国立大学教育紀要, 19, 160-170.
- 福田幸男 1985 薬物弁別—その手続きと使用の問題点について 横浜国立大学教育紀要, 25, 197-208.
- 福田幸男 1988 薬物弁別—その方法と解釈に関する最近の動向— 横浜国立大学教育紀要, 28, 57-68.
- 福田幸男 1989 薬物弁別学習における薬物の刺激特性について—音刺激との比較—日本心理学会第53回大会発表論文集, 724.
- Harris, R.T., and Balster, R.L. 1968. Discriminative control by dl-amphetamine and saline of lever choice and response patterning. *Psychon. Sci.* 10, 105-106.
- Kilbey, M.M., Harris, R.T., and Aigner, T.G. Establishment of equivalent of external and internal stimulus control of an operant behavior and its reversal. *Proc. Amer. Psychol. Ass.* 767-768.
- Overton, D.A. 1964. State-dependent or dissociation learning produced with pentobarbital. *J. Comp. Physiol. Psychol.* 57, 3-12.
- Overton, D.A. 1967. Differential responding in a three-choice maze controlled by three drug states. *Psychopharmacologia*, 376-378.
- Overton, D.A. 1971. Dissociative control of behavior by drug states. Stimulus properties of drugs.
- Overton, D.A. 1979. Influences of shaping procedure and schedule of reinforcement on performance in the two-bar drug discrimination task: A methodological report. *Psychopharmacology* 1979, 65, 291-298.
- Stewart, J. 1962. Differential responses based on the physiological agents. *Psychopharmacologia*, 3, 132-138.
- Stolerman, I.P., Baldy, R.E. and Shine, P. J. 1982. Drug discrimination procedure: A bibliography. In Colpaert, F.C., and Slangen, J.L. (Eds.) *Drug discrimination*, Elsevier, 401-448.
- Stolerman, I.P., and Shine, P.J. 1985. Trends in discrimination research analysed with a cross-bibliography, 1982-1983. *Psychopharmacology*, 84, 413-419.
- 渡辺茂 1985 薬物弁別の研究法と問題点 薬物・精神・行動, 5, 289-302.