鉛投与ラットにおけるオペラント行動に 及ぼす学習スケジュールの影響

Effects of Learning Schedules on Operant Behavior in Lead Administered Rats

東海大学医学部衛生学教室

重 田 定 義・三 澤 哲 夫

相 川 浩 幸・横 山 真 理 子

Sadayoshi Shigeta, Tetsuo Misawa, Hiroyuki Aikawa and Mariko Yokoyama

*Department of Environmental Medicine and Occupational Health,
School of Medicine, Tokai University, Isehara*

The effects of learning schedules on operant behavior in rats administered lead were studied. Two groups of animals received 2 mg/ml or 5 mg/ml of lead acetate until 21 days of age while suckling, and directly in drinking water, after weaning, from 21 to 60 days of age.

Four learning schedules, continuous reinforcement (CRF), fixed interval (FI), Sidman avoidance (SA) and negative fixed-interval (N-FI) were used as behavioral test.

After the 61st day, lever press learning patterns were examined, and both the revised acquisition rate $[(\text{number of acquisitions}/\text{desired number of reinforcements}) \times (\text{number of acquisitions}/\text{total responses}) \times 100]$ and the revised avoidance rate $[(\text{number of avoidances}/\text{desired number of reinforcements}) \times (\text{number of avoidances}/\text{total responses}) \times 100]$ were calculated for each one hour session. Five sessions were recorded for the SA schedule and 10 sessions for the other three types.

The results are as follows: 1. A CRF schedule is easily learned and no significant difference is seen between the learning patterns of controls and those groups administered lead. 2. Although the Sidman avoidance schedule is also easily learned, differences in avoidance acquisition between controls and experimental groups were found during the initial stages of the test sessions. The number of shocks received seems to be a better parameter to evaluate learning patterns than responses. 3. Although both FI and N-FI schedules are useful in evaluating lead toxicity in the central nervous system, the N-FI schedule has the advantage that no prior water deprivation is necessary. It is suggested that the revised acquisition rate and revised avoidance rate are better parameters than the responses to evaluate learning patterns for either of these two schedules.

緒 言

鉛の中枢神経系にたいする毒性を、動物の学習行動を指標として評価しようとする動きは近年活発で、すでに相当数の業績が発表されている¹⁻¹²⁾。

しかし、これらの報告をみると、学習のために用いられる学習スケジュールは多種多様であり、さらに、鉛の投与量やその方法、投与時期ならびに期間なども報告によってまちまちであり、その結果、鉛の学習行動におよぼす影響は必ずしも一定しない。したがって、これまで

の報告からでは、鉛の毒性評価における学習スケジュールの有用性についての優劣を判断することはできない。

著者らは、各種有害物質の中枢神経系にたいする影響を、ラットのレバー押し行動によって解明するための一連の研究をおこなっており、鉛については、すでにシドマン回避スケジュール、あるいはFR-10スケジュールを用いて、鉛の投与時期、投与期間、投与量と、オペラント行動との関係を明らかにしている^{13,15)}。今回は、学習スケジュールが異なることによって生ずるラットの学習行動の相違から、鉛の毒性評価における学習スケジュー

ールの優劣を比較し、あわせて学習スケジュールにより動物の学習行動に差異の生ずる理由について検討を加えた。

実験の方法と手順

実験動物：個体差ならびに母親の哺育差を極力少なくする目的で、ウィスター系の10週齢の雌ラット、15週齢の雄ラットを当教室で交配し、妊娠したラット15匹から生れた仔数を整理して1腹当り自腹の雄仔1～2匹を含めて6匹とし、出産後2日目から交叉哺育をおこない、学習実験に使用する雄仔66匹を得た。

鉛投与および飼育条件：交叉哺育開始と同時に母ラットは無作為に3群にわけられ、それぞれ2 mg/ml, 5 mg/ml の酢酸鉛水溶液、および対照として5 mg/ml の酢酸ソーダ水溶液を飲水として摂取せしめた。なお、哺乳中の仔にたいする栄養差にもとずく発育への影響をなくするために、飲水量を調節して対照群と鉛投与群の母ラットの体重に差異の生じないように努めた。

離乳後、すなわち21日齢以降は、雄仔は1匹ずつ個別のケージで飼育し、哺乳時にひき続いて母親に与えたと同濃度の酢酸鉛水溶液、また酢酸ソーダ水溶液を60日齢まで飲水として与えた。このときも、鉛投与群と対照群との間に発育差の生じないように、各ラットについて毎日体重を測定しながら飲水量を調節した。

なお、正の強化スケジュールによる学習実験群は、実験開始に先だつ48時間は飲水を禁じ、その後も学習実験期間を通して、それぞれのラットについて実験前の1日の飲水量から実験によって強化刺激として得たミルク量を差引いた飲水量を毎日与えるようにした。

飼育室および学習実験室の温熱条件は、年間を通して室温 $23 \pm 2^{\circ}\text{C}$ 、気湿 $55 \pm 10\%$ とした。また実験は午前10時から午後2時の間におこない、各群ともに同一ラットが同一時間に学習をうけるよう配慮した。

発育状態：体重増加、開眼、発毛、歩行開始などの発育成長に関する諸指標については、交叉哺育直後から学習実験開始まで継続して観察記録した。

学習の方法と手順：ラットの学習には、制御部、記録部および4台のスキナー箱からなる条件回避反応測定装置（群大式）ならびにBRS/LVE社製のコンピューター制御による制御・記録部および8台のスキナー箱からなるオペラント行動測定装置を用いた。なお、報酬獲得学習には測定装置の機能上BRS/LVE社製の装置のみを用いたが、電撃回避学習には上記の両装置を用いて同時に12匹のラットについて実験をおこなった。この際、

装置による差を生ぜしめぬために、同一構造のスキナー箱を用い、また電撃の強さおよび持続時間を3 mA, DC 100 V, 0.5秒と同一に調整し、予備実験により装置間には差のないことを確認した。

学習スケジュールには、正（報酬）および負（電撃）の強化スケジュールのなかから、学習の難易度が異なり、かつそれぞれに対応する4種類のスケジュールを採用した。

a. 連続強化（以下CRFという）スケジュール

最も基本的な正の強化スケジュールである。このスケジュールでは、レバーを押すごとにリキッドディッパーから、1回0.15 ml ずつのミルクがスキナー箱内の飲み口に提示される。なおこのミルクは全脂乳糖添加粉乳（雪印ネオミルクA）10 g を水道水100 cc に溶かし、5 g のはちみつを添加したものである。CRF スケジュールでは飽飲によるレバー押し減少を避けるために、学習実験時間は1回20分に限定した。学習習得を表す指標には20分間のレバー押し回数を用いた。

b. 定間隔報酬獲得（以下FIという）スケジュール

このスケジュールは一定時間間隔、今回の実験では30秒ごとに、一定時間、今回の実験では強化刺激前の5秒間の報酬獲得有効時間帯が繰り返してあらわれ、その時間帯にレバーを押したときのみミルクが与えられる。学習習得を示す指標には、60分間の試行時間のうちのレバー押しが安定する後半40分から60分までの20分間のレバー押し回数、およびミルク獲得有効時間帯におけるレバー押し習得状態をみるため補正獲得率（ $[\text{獲得数}/\text{強化期待数}] \times [\text{獲得数}/\text{総反応数}] \times 100$ ）を用いた。なお強化期待数とは報酬獲得有効時間帯にレバーを押すことにより強化される理論的報酬獲得回数をいい、ここでは30秒に1回の頻度で出現し20分間で40回となる。本スケジュールの学習難易度はCRFに比して高い。

c. シドマン回避（以下SAという）スケジュール

最も基本的な負の強化スケジュールである。このスケジュールでは、ラットはレバーを押さなければ、一定時間間隔、今回の実験では5秒ごとに床のグリッドから0.5秒間電撃をうけ、レバーを押せば次の電撃まで一定時間、今回の実験では30秒間は電撃を回避できる。学習習得を示す指標には、60分間の試行時間のなかの後半40分から60分までの20分間のレバー押し回数と被ショック数を用いた。このスケジュールはCRFと対応すると考える。

d. 定間隔電撃回避（以下N-FIという）スケジュール

このスケジュールでは、レバーを押さなければ一定時間間隔、今回の実験では30秒ごとに0.5秒間の電撃をうけ、またレバーを押しても、それが電撃刺激前5秒間の回避有効時間帯以外の時間であればやはり30秒ごとに電撃をうけ、回避有効時間帯にレバーを押した場合にのみそれから30秒間は電撃が遅延する。学習習得を示す指標には、60分間の試行時間のうちの後半40分から60分までの20分間のレバー押し回数と、電撃回避有効時間帯におけるレバー押し習得状態をみるために補正回避率、 $(\text{回避数}/\text{強化期待数}) \times (\text{回避数}/\text{総反応数}) \times 100$ を用いた。なお、強化期待数とは、電撃回避有効時間帯にレバーを押すことにより強化される理論的回数をいい、ここでは20分間に40回となる。本スケジュールは電撃刺激の回数も少なく、また限られた時間帯にレバーを押したときにのみ電撃を回避できるということからみてSAに比して難易度は高い。またFIとN-FIとの相違点は、前者ではレバーを押さなければいつまでも報酬が得られないが、後者はレバーを押さなくても30秒ごとに電撃をうけるところにある。

学習実験の順序は、正の強化スケジュールでは対照群11匹、2 mg/ml 鉛投与群10匹、5 mg/ml 鉛投与群11匹を、最初にCRFスケジュールで毎日1回60分、連続10日おこなった。負の強化スケジュールでは、対照群10匹、2 mg/ml 鉛投与群12匹、5 mg/ml 鉛投与群12匹を、まずN-FIスケジュールで毎日60分、連続10日おこない、2日の間隔をおいたのちに、SAスケジュールで毎日1回60分、連続5日おこなった。

全学習実験を通して、全くレバーを押さなかったラットが、正の強化スケジュール実験において対照群、2 mg/ml、5 mg/ml 鉛投与群にそれぞれ2匹ずつみられた。これらのラットはすべて同腹であることが判明したので実験から除外した。なお、負の強化スケジュール実験群のなかにはレバー押し皆無のラットは存在しなかった。

脳の病理学的検査および脳中鉛量の分析：学習実験に使用する雄仔と同一の母ラットによって哺育され、離乳後も雄仔と同一条件で飼育した各群の雌仔を60日齢に達した時点で放血屠殺し、摘出した脳について重量を測定し、肉眼的ならびにH. E., PAS, PTAH各染色による組織学的検査をおこない、また各群2匹の脳を湿式灰化のちDDTC-MIBKによって抽出し、原子吸光法（日立原子吸光光度計170-50）で分析定量した。

統計分析：スチューデントのt検定法を用い、各セッションごとに対照群および2つの鉛投与群間の有意差の

検定をおこなった。

結 果

開眼、発毛および歩行開始の時期は、対照群と鉛投与群、あるいは鉛投与両群間に差はない。また、鉛投与ラットには四肢の麻痺、歩行失調、運動過多、攻撃的態度などの異常行動はみられず、摂食行動、探索行動などの日常行動にも対照ラットに比して差はみられない。体重増加はFig. 1および2のごとく、正、負の両強化スケジュール群ともに対照群および両鉛投与群間に有意の差はみとめられない。

摘出した脳の重量はTable 1の如くであり、対照群

Fig. 1 Body weight increases in 2, 5 mg/ml Pb groups and control group for negative reinforcement schedule

Fig. 2 Body weight increases in 2, 5 mg/ml Pb groups and control group for positive reinforcement schedule

Table 1 Rat brain weights aged 60 days

Administration conditions	No. of rat	Brain weight (w. w. gram) mean $\pm$ S.D.
Lead acetate 5 mg/ml	6	1.63 $\pm$ 0.08
Lead acetate 2 mg/ml	3	1.60 $\pm$ 0.07
Sodium acetate 5 mg/ml	6	1.68 $\pm$ 0.06

Table 2 Lead concentrations in rat brains aged 60 days

Administration conditions	Rat No.	Lead concentrations in brain (μ g/100 g)
Lead acetate 5 mg/ml	1	229
Lead acetate 5 mg/ml	2	261
Lead acetate 2 mg/ml	1	106
Lead acetate 2 mg/ml	2	120
Sodium acetate 5 mg/ml	1	<4
Sodium acetate 5 mg/ml	2	<4

および鉛投与群間に差はみられない。また鉛投与ラットの大脳皮質、脳幹、小脳には、肉眼的にも組織学的にも浮腫、出血その他の病的所見はみとめられない。

脳中鉛量は Table 2 にみるように、5 mg/ml 鉛投与ラットにおいては 2 mg/ml 鉛投与ラットのほぼ 2 倍の鉛量がみとめられる。

CRF スケジュールによる学習

Fig. 3 にみるごとく、対照群のレバー押し回数（以下反応数という）は、2 セッション目から増加し始め 3 セッション目以降にその傾向はさらに強まるが、鉛投与両群は 2 セッション目まではほとんど無反応で、3 セッション目から急速に増加する。しかし、各セッションにおいてそれぞれの群の間に有意の差はみられない。

FI スケジュールによる学習

反応数は Fig. 4 のごとく、対照群では 10 回のセッションを通して 3 群中最も少ない。2 mg/ml 鉛投与群のそれは対照群よりも多く、5 mg/ml 鉛投与群では 2 mg/ml 鉛投与群よりさらに多い。また反応数の推移をみると、3 群ともに 10 セッション目には 1 セッション目よりも減少しているが、その間における変動は 5 mg/ml 鉛投与群が最も大きく、対照群が最も小さい。検定の結果は対照群と 5 mg/ml 鉛投与群の間に 1, 3, 7, 8 セッションにおいて $P < 0.05$ で、5, 10 セッションにおいて $P < 0.01$ で有意差をみとめたが、対照群と 2 mg/ml 鉛投与群の間および鉛投与両群の間には有意の差はみられ

Fig. 3 Responses in 2, 5 mg/ml Pb groups and control group during 10 sessions on CRF schedule

Fig. 4 Responses in 2, 5 mg/ml Pb groups and control group during 10 sessions on FI schedule

ない。

補正獲得率については Fig. 5 のごとく対照群では 10 セッション目には 1 セッション目よりも約 2% 高くなるが、2 mg/ml 鉛投与群は約 1.3% の増加にとどまり、5 mg/ml 鉛投与群ではわずかに 0.5% 増と極めて少ない。また平均獲得率でみると対照群が最も高く 9.0% であるのに対して、2 mg/ml 鉛投与群では 8.0%、5 mg/ml 鉛投与群では 6.0% である。各セッションにおける 3 群間の検定結果は、対照群と 5 mg/ml 鉛投与群間には 5 セッション目に $P < 0.05$ 、9 セッション目に $P < 0.01$ で有意差が、また 2 mg/ml 鉛投与群と 5 mg/ml 鉛投与群との間には 3 セッション目に $P < 0.05$ 、5 セッション目に $P < 0.01$ で有意差がみとめられた。しかし対照群と 2 mg/ml 鉛投与群との間には有意の差はみられない。

Fig. 5 Revised acquisition rate in 2, 5 mg/ml Pb groups and control group during 10 sessions on FI schedule

Fig. 6 Responses in 2, 5 mg/ml Pb groups and control group during 10 sessions on Sidman avoidance schedule

SA スケジュールによる学習

Fig. 6のごとく、対照群は1セッション目から反応数は多く、そのまま5セッション目まで高水準を保つ。2 mg/ml 鉛投与群は初めは反応数は低いが、学習回数の進むにつれて増加し次第に対照群に近づく。5 mg/ml 鉛投与群は1セッション目の反応数は2 mg/ml 鉛投与群より多いが、その後の増加はあまりみられない。被ショック数については、Fig. 7のごとく対照群は最初から低

Fig. 7 Shocks received in 2, 5 mg/ml Pb groups and control group during 10 sessions on Sidman avoidance schedule

水準で推移する。2 mg/ml 鉛投与群では1セッション目は高いが、学習回数の進行にともなって急激に減少し続ける。5 mg/ml 鉛投与群においても学習回数が進むにつれて減少する傾向はみられるが、その減少傾向は2 mg/ml 鉛投与群に比較するとはなはだ鈍い。検定の結果は反応数では1から3セッションまでは対照群と2 mg/ml 鉛投与群の間で $P < 0.05$ で有意差がみられるが、対照群と5 mg/ml 鉛投与群および鉛投与両群の間には有意差はない。被ショック数では対照群と2 mg/ml 鉛投与群との間に1, 2セッションにおいて $P < 0.05$ で、対照群と5 mg/ml 鉛投与群との間に1, 4セッション目に $P < 0.05$ で有意差をみとめるが、2 mg/ml 鉛投与群と5 mg/ml 鉛投与群の間には差はみられない。

N-FI スケジュールによる学習

反応数はFig. 8のごとく、対照群では3セッション目から急激に増加し続ける。2 mg/ml 鉛投与群では対照群に比較するとその増加はゆるやかである。5 mg/ml 鉛投与群は1セッション目が最も高く、その後はむしろ漸減の傾向を示す。検定の結果は対照群と5 mg/ml 鉛投与群間では4, 7, 8, 9, 10各セッションにおいて $P < 0.05$, 2 mg/ml 鉛投与群と5 mg/ml 鉛投与群の間では5, 8セッションにおいて $P < 0.05$ で有意差がみとめられるが、対照群と2 mg/ml 鉛投与群間には差がみられない。

補正回避率についてはFig. 9のごとく全体のパター

Fig. 8 Responses in 2, 5 mg/ml Pb groups and control group during 10 sessions on N-FI schedule

Fig. 9 Revised avoidance rate in 2, 5 mg/ml Pb groups and control group during 10 sessions on N-FI schedule

ンは反応数のそれと類似しているが変動はより大きい。対照群では学習回数の進むにつれて回避率が高くなり、10セッション目には1セッション目よりも4.1%増加する。2 mg/ml 鉛投与群は対照群に比較して回避率の上昇はゆるやかで、10セッション目には1セッション目よりも2.7%の増加にとどまった。5 mg/ml 鉛投与群は回避率が大きく変動するが、けっきょく10セッション目に至っても初めより回避率は増加していない。検定の結果は対照群と5 mg/ml 鉛投与群の間には5, 9, 10セッション目に $P < 0.05$, 8セッション目に $P < 0.01$ で、2 mg/ml 鉛投与群と5 mg/ml 鉛投与群の間では5, 6セッション目に $P < 0.05$ で有意差がみとめられるが、対照群と2 mg/ml 鉛投与群間には有意差はない。

考 察

鉛の中枢神経系におよぼす影響について、動物をモデ

ルとしてその学習行動の変化の様態から説明を試みている研究は少なくない¹¹⁻¹³⁾。これらの研究には、各種の学習スケジュールが用いられているが、学習様式や鉛の投与方式が一樣でないために、これらの報告のなかから鉛の毒性評価に適切と思われる学習スケジュールを選択することは困難である。そこで著者らは、学習スケジュールを除く他の実験条件を同一にし、強化因子および学習の難易度を組み合わせた4種類の学習スケジュールについて鉛の毒性評価における優劣を比較検討し、またそれぞれの学習スケジュールにおける学習習得成績を適切に表現し得る指標についても検討を加えた。

鉛の投与方法や投与時期、投与濃度については、重田ら^{13, 15)}がさきに報告したと同様である。しかし、前回の実験においては、鉛の投与ラットに肉眼的には何等の異常行動や発育遅延がみられなかったにもかかわらず、対照群に比して体重増加に遅延があらわれ、このため鉛投与ラットにみられた学習習得の遅延は鉛による一次的な影響ではないのではないかとの疑念が生じた。そこで今回はこれを考慮に入れて最も体重増加の低い5 mg/ml 鉛投与群のラットに対照群および2 mg/ml 鉛投与群の体重増加度をあわせるよう配慮した。

脳中鉛量については、重田らの前回の実験成績¹⁵⁾と比較して、5 mg/ml 鉛投与群では差がないが、2 mg/ml 鉛投与群では約50 $\mu\text{g}/100\text{g}$ 低い値が得られた。これは今回の実験では、上述のごとく体重増加を5 mg/ml 鉛投与群にあわせるために飲水量を制限したので、それによって鉛摂取量が減少したこと起因するものと考えられる。

今回の実験に用いた学習スケジュールは、ミルクによる報酬および電撃による罰という性格の相反する強化刺激と、レバーを押せばかならず報酬獲得あるいは罰回避ができるという学習容易なスケジュール、および一定間隔で出現する或る時間帯におけるレバー押しのみ報酬獲得または罰回避に成功するという学習のより困難なスケジュールを組み合わせて作成した。したがってこの4種のスケジュールは、たがいいに対応するものと考えられる。

CRF, FI 両スケジュールについて、ラットの学習習得成績を比較すると、両者の習得パターンはまったく異なる。すなわち、CRF スケジュールでは対照群、鉛投与群ともに急速にレバー押しと報酬獲得との関係を習得するが、FI スケジュールでは学習回数の進むにつれて徐々に対照群と鉛投与群の学習習得の差が大きくなっていく。

さきに Shigeta ら¹³⁾が報告したレバーを10回押すと報酬が1回与えられるFR-10 スケジュール実験では、鉛

投与群に学習の遅延傾向がうかがわれたことと比較して、CRF スケジュールにおいて 観察された 鉛投与群の急速な学習習得は、このスケジュールが鉛投与ラットにとっても、きわめて習得容易であることを示す。なお FI スケジュールによる学習実験で鉛投与群にみられた高水準の反応数は、Cory-Slechta と Thompson¹⁶⁾ が鉛投与ラットに FI スケジュールを用いておこなった実験においても認められている。

FI スケジュールにおける 反応数の成績は、学習習得が低いほど反応数が多くなるような印象を与える。しかし、これは鉛投与ラットは時間どりが習得できず、したがって空腹にもかかわらず報酬がほとんど与えられないので、報酬得たさに先行した CRF スケジュールで習得したレバー押しをひたすらおこなった結果であると解せば理解できよう。学習成績評価の指標には、したがって鉛による学習習得をより明確に表現し得る補正獲得率を用いるのがよからう。

SA、N-FI 両スケジュールについて 学習の習得を比較すると、両者とも鉛の濃度に対応した学習遅延の傾向がみられたが、遅延のパターンはスケジュールによってまったく異なる。すなわち、N-FI スケジュールでは、反応数、補正回避率ともに学習回数進むほど対照群と比較して鉛投与群に学習習得の遅延が顕著になってゆく傾向を示すが、SA スケジュールでは学習訓練の初期段階にのみ鉛投与群と対照群の間に差がみられた。これは、SA スケジュールでは電撃強化刺激が頻繁なため鉛投与ラットでも 1、2 回の学習によってレバー押しと電撃回避の関係をつかむが、N-FI スケジュールでは強化刺激間隔が長くかつ時間どりが加わるために、対照ラットでも学習回数が増すにつれてようやくレバー押しと電撃回避の関係をつかみ始めるというように、学習スケジュールの難易の差から説明できよう。

N-FI スケジュールにおける学習成績評価に使用した反応数と補正回避率を比較すると、学習習得差について反応数と補正回避率の成績は類似の傾向を示すが、鉛の学習習得に及ぼす影響を時間どり電撃回避習得差によって評価しようとする本スケジュールの目的からいえば、補正回避率を用いるほうがよからう。

SA スケジュールにおいて用いた反応数と被ショック数については、鉛による学習習得差は被ショック数により明瞭にあらわれている。したがって、学習成績評価には被ショック数を用いることが望ましい。

なお、今回の SA スケジュールによる学習実験の結果、重田ら¹⁵⁾がさきに報告した SA 学習実験における鉛投与

ラットに生じた電撃回避習得の遅延は発育差にもとづく二次的なものではないことが更めて確認された。

つぎに学習スケジュールの実験順序が学習習得に及ぼす影響について検討したい。まず負の強化スケジュール実験では、SA スケジュールによる学習習得が、先行した N-FI スケジュールの学習によって影響をうけているか否か、影響をうけたとすれば実験成績をいかに評価したらよいだろうか。今回の SA 学習実験における 1 セッション目の反応数は、ウォーミングアップ効果を考慮して行動の安定した後半20分間の数値を用いたとはいえ、すでに対照群においてはピークに達しており、鉛投与群のそれも N-FI 学習実験の10セッション目のレベル以上に達していることからみて、先行の N-FI スケジュールの影響をうけていることは否定できない。しかし、SA スケジュールにおける強化刺激はラットにとりきわめて強烈な強化因子であり、重田ら¹⁵⁾による実験においても対照群の反応数は 2 セッション目にはすでにピークに達している。そのうえ 2 セッション以降にみられる学習習得成績は、今回の実験の 1 セッション目からの成績と酷似しているのでこれらを考慮すると先行の N-FI 学習実験によって影響をうけた SA スケジュール実験の成績は、SA スケジュール単独の場合よりもちょうど 1 セッションずつ後にずれるとみるのが妥当であろう。

正の強化スケジュール実験については、後からおこなった FI スケジュールの学習習得成績が先行した CRF スケジュールによってどのように影響をうけるだろうか。前述のように CRF スケジュールは学習が非常に容易であるので、レバー押しと報酬との関係をラットに把握させる目的で、正の各種スケジュール学習実験に先行して予備訓練に用いられることが多い。正の強化スケジュールは強化刺激が電撃よりも弱いので、刺激間隔が長くかつ時間どりが要求される難しい FI スケジュールを最初から用いても、ラットはレバー押しと報酬との関係すら把握し得ない。このような理由から、CRF スケジュールの先行は FI 学習実験にはむしろ必要であるといえることができる。

鉛の濃度と学習スケジュールの関係については、CRF スケジュールを除く他の 3 つのスケジュールにおいて、対照群と 5 mg/ml 鉛投与群、および 2 mg/ml 鉛投与群と 5 mg/ml 鉛投与群の間に有意の習得差をみとめたが、対照群と 2 mg/ml 鉛投与群との間の差は明らかでない。これは今回の実験において示された 2 mg/ml 鉛投与群における脳中鉛量程度では実験に用いた学習スケジュールによる学習習得への影響はないという見方もできるが、

FI あるいは N-FI スケジュールでは学習回数の進むにしたがっていよいよ対照群と鉛投与群、および 2 mg/ml, 5 mg/ml の両鉛投与群間の差が大きくなる傾向がみられるので、さらに学習回数を増せば 2 mg/ml 鉛投与群における学習習得の遅延が明らかにできるのではないかと考える。

これらの考察から、鉛の中枢神経に及ぼす毒性をオペラント学習行動によって評価する際の学習スケジュールの優劣については、つぎのような結論が導き出されよう。すなわち、CRF スケジュールでは、学習が容易すぎて鉛投与ラットと対照ラット間に学習差があらわれず、毒性評価には不適當である。SA スケジュールは学習が容易であり鉛投与ラットもすみやかに電撃を回避するようになるが、習得差の存在する学習初期の成績を用いれば本スケジュールは毒性評価に利用し得る。FI および N-FI 両スケジュールについては、いずれも学習の進展にともない鉛投与ラットと対照ラットの間の学習習得の差が大きくなる傾向を示し、前述の 2 スケジュールよりも優れており、鉛の毒性評価には適切なスケジュールと考えられるが、この両者のなかでは習得差がより大きくあらわれる N-FI スケジュールがより優れている。

なお、今回の実験のように、鉛を飲水として経口的に投与する場合には、正の強化スケジュールではレバー押しと報酬との関係を把握せしめるために、実験前48時間は飲水を禁じなければならないが、これが鉛の摂取量に影響を及ぼすという欠点がある。この点、かかる前操作を要しない負の強化スケジュールがより優れているといえよう。

結 論

21日齢までの哺乳期間には母ラットに、離乳後から60日齢までは直接に、飲水を通して一般行動ならびに病理学的に異常を認めぬ程度の量の鉛を投与したウィスター系雄ラットに、正、負の強化因子と学習の難易度が対応する4種の学習スケジュールによるレバー押し学習をほどこし、学習スケジュールが異なることによって生ずるラットの学習習得成績の相違から、鉛の中枢神経毒性の評価に際しての学習スケジュールの優劣を比較検討し、つぎの如き結果を得た。

1. 連続強化 (CRF) スケジュールは、学習が容易すぎて鉛投与ラットと対照ラットに学習差があらわれない。したがって本スケジュールは鉛の毒性評価に使用し得ない。

2. シドマン回避 (SA) スケジュールは、学習が容易

であるが、まだ習得差の存在する学習初期の成績を用いれば、本スケジュールは利用し得る。

3. 定間隔報酬獲得 (FI) および定間隔電撃回避 (N-FI) スケジュールは、ともに鉛の毒性評価に有用なスケジュールであるが、鉛の摂取量に影響を及ぼす可能性の大きい48時間禁水という前操作を要する FI に比較してかかる前操作を必要としない N-FI がより優れている。

本研究は、文部省科学研究費の補助をうけておこなったものである。

文 献

- 1) Brown, S., Dragann, N. and Vogel, W. H.: Effects of lead acetate on learning and memory in rats, *Arch. Environ. Health*, **22**, 370-372 (1971).
- 2) Shapiro, M. M., Tritchler, J. M. and Ulm, R. A.: Lead contamination: Chronic and acute behavioral effects in the albino rat, *Bull. Psychol. Soc.*, **2**, 94-96 (1973).
- 3) Snowdon, C. T.: Learning deficits in lead-injected rats, *Pharmac. Biochem. Behav.*, **1**, 599-603 (1973).
- 4) Carson, T. L., Van Gelder, G. A., Karas, G. C. and Buck, W. B.: Slowed learning in lambs prenatally exposed to lead, *Arch. Environ. Health*, **29**, 154-156 (1974).
- 5) Brady, K., Herrera, Y. and Zenick, H.: Influence of parental lead exposure on subsequent learning ability of offspring, *Pharmac. Biochem. Behav.*, **3**, 561-565 (1975).
- 6) Driscoll, J. M. and Stegner, S. E.: Behavioral effects of chronic lead ingestion on laboratory rats, *Pharmac. Biochem. Behav.*, **4**, 411-417 (1976).
- 7) Hastings, L., Cooper, G. P., Bornschein, L. and Michaelson, I. A.: Behavioral effects of low level neonatal lead exposure, *Pharmac. Biochem. Behav.*, **7**, 37-42 (1977).
- 8) Winneke, G., Brockhaus, A. and Baltissen, R.: Neurobehavioral and systemic effects of longterm blood lead elevation in rats, **1**, Discrimination learning and open field behavior, *Arch. Toxicol.*, **37**, 247-263 (1977).
- 9) Overmann, S. R.: Behavioral effects of asymptotic

- matic lead exposure during neonatal development in rats, *Toxicol. Appl. Pharmacol.*, **41**, 459-471 (1977).
- 10) Padich, R. and Zenick, H.: The effects of developmental and/or direct lead exposure on FR behavior in the rat, *Pharmac. Biochem. Behav.*, **6**, 371-375 (1977).
- 11) Bushnell, P. J. and Bowman, R. E.: Reversal learning deficits in young monkeys exposed to lead, *Pharmac. Biochem. Behav.*, **10**, 733-742 (1979).
- 12) Dietz, D. D., McMillan, D. E. and Mushak, P.: Effects of chronic lead administration on acquisition and performance of serial position sequences by pigeons, *Toxicol. Appl. Pharmacol.* **47**, 377-384 (1979).
- 13) Shigeta, S., Misawa, T. and Aikawa, H.: Effect of lead on operant behaviour in rats, *Tokai J. Exp. Clin. Med.*, **2**, 153-161 (1977).
- 14) 重田定義, 三沢哲夫, 相川浩幸, 近藤敦子: ラットのレバー押しによる Sidman 型回避行動を指標としたトルエンの毒性評価, *産業医学*, **21**, 68-73 (1979).
- 15) 重田定義, 三沢哲夫, 相川浩幸, 平瀬文子, 永田正博: ラットのレバー押しによるシドマン回避行動におよぼす鉛の影響, *日衛誌*, **34**, 677-682 (1979).
- 16) Cory-Slechta, D. A. and Thompson, T.: Behavioral toxicity of chronic post weaning lead exposure in the rat, *Toxicol. Appl. Pharmacol.*, **47**, 151-160 (1979).

(受付 1980年4月28日)