報酬と罰の中樞神経機構

私達の日常生活を考えた場合、毎日、外界の環境から無数の刺激が感覚器官を通して脳に入力され続けている。しかし、その一部だけが意識され、さらにその極く一部だけが選択的に脳に貯蔵され、意識の中に記憶として定着される仕組みは、脳の最も高次な統合的機能に基づいている。このように、外界からの刺激に対して、生体自身にとって“意味のある刺激（たとえば、快や不快を与える刺激）”を選択的に検知し、記憶や学習行動に影響づける脳のシステムは、報酬と罰の中樞神経系と呼ばれている。

§ 報酬中枢の発見 §

1953 年、カナダのマギル大学心理学研究室の大学院生であった Olds は、ラットの脳に電極を植えこみ、広い箱の中で電気刺激によって誘発される行動の観察をしていた。その時、彼はラットが電気刺激を受けた場所に戻ろうとする傾向があることに気づいた。この偶然の観察を見逃さず、彼はこのラットを使い、脳刺激によって任意の場所にラットを行かせるように学習できることを示した。つまり、脳刺激が餌や水のような自然刺激と同じような報酬の効果をもつことを初めて実証した。そ

の後、彼は、報酬の効果を定量的に測定するために、ラットがレバーを押すと自分の脳が電気刺激される仕組みになった学習装置を考案した（図 1-a）⁽¹⁾。電極が適切な部位にあると、ラットは 1 時間に数千回もレバーを押し続けた。この行動は自ら自分の脳を刺激するという意味で自己刺激行動と呼ばれた。自己刺激行動は、迷路学習（図 1-b）やレバーを押すためには通電された床をそのたびに横切らなければならない装置（図 1-c）でも形成された。

その後、多くの研究者により自己刺激行動を生じさせる報酬部位の脳地図が作成された。現在までに、前頭葉皮質、尾状核、内側前脳束、腹側中脳、背側脳幹を中心にして大脳皮質から延髄まで、脳のあらゆるレベルに分布していることが明らかになった。特に、内側前脳束の経路にあたる外側視床下部から乳頭体にかけての領域の刺激は最も高い報酬効果があるとされている（図 2-a）⁽²⁾。また、自己刺激行動はキンギョ、ハト、ウサギ、ネコ、イヌ、ヒツジ、イルカ、サル、ヒトなどでも観察されている。

それでは、脳刺激報酬は食物や水のような一般的な自然報酬と本質的に同じ性質をもつと考えてよいのであ

うか。多くの研究から次のような相違点が指摘された。

① 脳刺激報酬の場合のほうが、食物や水の場合よりも学習行動の形成が速く、一方、脳刺激が与えられなくなると学習行動は速やかに消去される。

② 自己刺激は飽きることなく長時間続けられる。ある場合には、食物や水は無視され、実験を中断しないと餓死の危険が生じた。

図 1 脳刺激による報酬効果を測定する装置（説明は本文参照。J. Olds, 1976）

a. 報酬系

b. 罰系

図 2 脳内報酬系と罰系の神経経路 (K. H. Pribram, 1971)

③ 一般的に脳刺激報酬は食物や水に比べて報酬効果が高い。しかし、これらの相違点は、その後の研究によって主として実験手続上の相違点に起因することが明らかになった。たとえば、脳刺激報酬は反応後すぐに脳刺激が与えられるのに対し、食物や水の場合には、口に入るまで若干時間的遅延がある。また、脳刺激報酬の実験を行なう場合、動物を飢えや渇きの状態にしていない場合が多い。このような手続上の相違点をなくすると、脳刺激報酬と自然報酬との間には、それほど大きな差がないことがわかってきた。

次に興味ある問題は、報酬経路の電気刺激は脳にどのような感覚あるいは内的状態を生じさせているのかという点である。当初、Olds はこの経路を“快楽中枢”⁽³⁾と呼び、脳刺激が動物に快感を与え、それが報酬効果となると考えていたようである。その後、この言葉は動物行動を説明するためには少し主観的であり、脳刺激が動物に与える影響には種々の複雑な現象があることがわかってきた。現在では、快感を与えるという包括的な説明は専門的には、あまり使用されなくなっている。

実際、脳刺激報酬は色々な性質の感覚を動物に与えているようである。たとえば、外側視床下部の刺激は強い報酬効果をもつが、一方でその同じ刺激は刺激部位のわずかな違いによって、摂食行動、摂水行動、性行動などを誘発する。この場合、このような行動やそれに伴う感

覚刺激に関与した興奮が脳内で生じていると考えられる。しかし、大脳辺縁系では、刺激による誘発行動は一般的に起こらない。ヒトでは、パーキンソン氏病患者などの脳を刺激して得られた報告例がある。ゆったりとした気分、眠気、楽しい気分などが生じたと報告されている。また、性的快感は扁桃核、中隔刺激時に得られたという。

ヒトの報酬系で特徴的と考えられるのは、外部刺激によらず、思考活動でも報酬効果が生じるという点である。Campbell はヒトが科学やパズルに熱中することに着目して、「人間の脳においてのみ、思考が大脳辺縁系の快楽中枢を興奮させることができる。」と述べている。前頭葉皮質は思考作用に関与しているといわれているが、同時に報酬経路が通っていることも確かめられている。

§ 報酬系の神経伝達物質 §

報酬系の神経経路には、どのような神経伝達物質が関与しているのだろうか。最近の研究は、カテコールアミン系のドーパミンとノルエピネフリンを含む2種類の神経線維の経路が、自己刺激行動をひき起こす報酬経路とよく対応することを示している(図3)⁽⁴⁾。ドーパミン経路は、中脳の黒質と腹側被蓋にあるドーパミン起始細胞から主に視床下部、前頭葉皮質などに投射する経路からなっている。一方、ノルエピネフリン経路は青斑核な

a. ドーパミン経路

b. ノルエピネフリン経路

図 3 報酬系の神経伝達物質の経路 (A. Routtenberg, 1978)

どに起始細胞をもち、視床下部、大脳皮質などに投射している。報酬経路の刺激によって、神経終末端のシナプスからドーパミンあるいはノルエピネフリンが放出され、報酬効果が生じるというのが有力な仮説となっている。

カテコールアミンが報酬系の機能において重要な化学物質であるという仮説は、人間の精神分裂病と関連づけて考えた場合、興味深い。アンフェタミンはカテコールアミンの放出を促進し、脳刺激報酬行動を亢進させる薬物であるが、分裂病に似た精神病をひき起こす。一方、クロルプロマジンもカテコールアミン受容器を遮断する作用をもち、分裂病の治療に用いられている。この薬物は脳刺激報酬行動を抑制する働きをもつ。このことは、報酬系の機能を支える化学物質の異常が分裂病の原因の1つとして考えられることを示している⁽⁶⁾。つまり、報酬系とは、自分の周囲の環境刺激を選択して、意味づけ、適切に環境に適応する行動を制御するシステムとして重要な役割を果たし、この機能の異常は種々の精神障害を生じさせると考えられるからである。

最近、哺乳動物の脳内には、内在性モルヒネ様ペプチド類とその受容器が広く分布して存在することが明らかになった。このようなペプチドの1つであるエンケファリンを高密度に含む線状体や中脳中心灰白質腹側部では、高頻度の自己刺激行動が生じる。エンケファリン自体、モルヒネのような鎮痛や陶酔作用をもつので、報酬物質として働いている可能性が高い。その他、自己刺激行動に影響づける神経伝達物質としては、アセチルコリン、セロトニンなどが報告されている。

§ 罰 中 枢 §

自己刺激行動とは逆に、脳内にはレバーを押し、反応後に、その部位が電気刺激されると、2度とレバー押しをしなくなったり、刺激が入るのを避ける行動を学習する部位が存在する。この刺激は不快感あるいは嫌悪感を生じさせる罰効果をもつと考えられる。この罰系の神経経路は報酬経路ほどには明確ではないが、間脳と中脳の室周系がその中心的位置を占めている。この経路は、脊髄から中脳の被蓋、脊側縦束を経て、内側視床下部、視床内側部などを通っている(図2-b)。これらの経路は、痛覚伝導路とされている中脳中心灰白質、視床腹側部、視床下部などと経路を共有しており、罰系経路が痛覚と

密接な機能的関係をもっていることを示唆している。罰系部位の電気刺激が動物に逃避、恐怖、痛み反応などの不快反応をひき起こす現象は、ラット、ネコ、サルなどで報告されている。ヒトの場合には、中脳被蓋背側部、視床、視床下部などの刺激が部位によっては、不快感覚や痛覚を生じさせる。

罰系経路の同定が難しい点は、報酬部位の刺激でも、刺激が強くなると罰効果をもつことである。たとえば、報酬部位の刺激を連続的に与え続けると、ラットは早く刺激を切りたがることが報告されている。一般的には、罰系刺激は心拍、呼吸数の増加、瞳孔散大、立毛などの交感性反応を優位に出現させるのに対し、報酬刺激は必ずしもこのような変化をひき起こさない。これらの事実から、脳刺激による罰効果の発現には、自律反応や末梢部位に対する効果が重要な役割を果たしていることを示していると考えられる。

§ 報酬と罰の発現機構 §

これまで、報酬系と罰系の研究は、ほとんどが丸ごとの通常動物を使って行われてきた。筆者らの研究室では、脳幹部を切断したネコで、人工呼吸の下で、覚醒状態のまま、脳内自己刺激学習の可能な実験モデルを作ること成功した^(6,7)。ネコの頭部は脳固定装置に固定され、脳を刺激する電極の位置は随時変えられるようになっている。このネコは通常、三叉神経前で脳幹部を切断されているので、運動系の出力としては、眼球の上下運動と瞳孔の調節しか可能ではない。また、感覚系の入力には視覚と嗅覚に限定され、残りの身体各部からの入力はない。このように身体から孤立され、単純化された脳の神経機能において、報酬-罰系の機能は正常に働くのであろうか。

図4は、その実験手続を簡単に示した図である。ネコが自発的に眼球を上へ動かし、オシロスコープ上に設定された一定の高さを越えると、スライサーが作動して、報酬系の外側視床下部に電気刺激が0.5秒間与えられる仕組みになっている。このような条件づけ手続を開始すると、ネコは数十分から1、2時間の内に眼球を上へ動かし、報酬刺激を得ることを学習した。反応頻度は1分間に20~30回にも達した。また、目の前に小さなランプを置いて、ランプがついている時だけ報酬刺激が入

図 4 脳幹部切断ネコの脳内自己刺激実験(説明は本文参照)

るようにすると、ランプ・オンの時に反応が集中して起こり、オフの時には抑制された。このような自己刺激行動は、視索前野や中隔でも報酬効果は弱くなるが生じた。

しかし、このような切断されたネコの脳においては、罰効果をもつ部位はどこにも見られなかった⁽⁹⁾。たとえば、皮膚・筋感覚の中継核である視床内側後腹側核の刺激は、通常ネコでは痛み反応をひき起こし、中脳の中心灰白質も部位により痛み反応や恐怖反応をひき起こす。

こうした部位の刺激が、このネコに不快を与えるのなら、もし眼球運動に随伴して与えた場合、ネコは眼球を止めて、この刺激が入るのを回避することを学習すると考えられる。しかし、このような回避学習の起こる部位は、罰系といわれる多くの部位を刺激しても存在しなかった。

この問題を詳しく調べるために、次に、脳幹部をもつと下方の脳と脊髄の境界で切断した下位離断脳の状態で実験を行なった。この条件では、眼球運動と視床内側後腹側核や中心灰白質の刺激を組み合わせると、眼球運動は急速に抑制され、ネコはこれらの刺激を回避することを学習した。たまたま刺激が入った時には、顔面筋の強い収縮や血圧の変動が生じた。この下位離断脳では脊髄とつながる神経は脳と連絡が断たれているが、12対の脳神経はすべて脳と結合している。その中には、三叉神経のように顔面の重要な感覚の入口となるものや、顔面神経のように顔面筋を支配する運動筋も含まれている。また、内臓の感覚-運動神経である迷走神経も含んでいる。しかし、同じネコで、三叉神経と顔面神経を同時に

麻酔ブロックしたり、あるいは、三叉神経前で脳幹部を再切断すると罰効果は消失した。このことは、脳刺激が罰効果をひき起こすためには、それが一度末梢の筋、あるいは血管系や内臓活動に異常な影響を与え、そこから感覚神経を經由してフィードバックしてくることが重要であることを示している。つまり、痛みや不快感の発現には、特定の末梢神経から脳に上ってくる神経インパルスの全体や、そのパターンが必須の役割を果たしているように思える。

筆者らの結果をまとめると、次のようになる。脳の報酬系の刺激はそれ自体、報酬効果をもち、その回路は前脳に含まれている。一方、罰系の刺激はそれ自体では罰効果を生じさせず、特定の感覚神経を介した具体的な末梢からのフィードバックが存在する時、初めて罰効果が生じる。この考えは、図2に示された報酬系と罰系の神経経路の比較によって、ある程度裏づけされるかもしれない。報酬系は脳内に独立して存在しているのに対し、罰系は脊髄と連絡しており、身体各部からの機能に大きく依存していると考えられるからである。

§ 報酬ニューロンと記憶・学習 §

自己刺激行動の研究は、報酬を伝える神経経路を明らかにした。最近、そのような経路を構成するニューロンのレベルでも報酬刺激や罰刺激に対する反応の仕方が研究されている。たとえば、Rollsはサルを使い、視床下部ニューロンが自己刺激の時と、ピーナッツを見せた時に活動が抑えられることを報告している。また、すべての食物に同じように反応するのではなく、ニンジンやブドウを見せた時の発射活動抑制率は、好物のピーナッツほど大きくなかったという。このような報酬ニューロンの活動は動物の空腹状態によっても影響をうける。つまり、報酬ニューロンは、食物の形や匂いなどの感覚入力と空腹ニューロンからの2つの神経支配をうけ、この2つが同時に興奮する時、報酬ニューロンは活性化されるのである。これを記憶・学習と関連づけて考えると、空腹の時には、動物は食物を得るためにある仕事を一生懸命学習するが、満腹の時には全然学習しないということになる。

報酬ニューロンの活動が、記憶固定に関与したニューロン回路形成に重要な働きをしていることは、次の実験

からも示される。たとえば、動物が学習している時、報酬領域を持続的に電気刺激しておく、正常な報酬系機能が損なわれ、動物は仕事を記憶しておく能力が阻害されてしまう。報酬系と罰系が記憶・学習機構において重要な役割を果たしていることは明らかであり、この2つの機構が協働して、高次な適応行動を制御していると考えられる。報酬-罰系の機構は、記憶・学習機構に比べ、まだ謎の部分も多い。しかし、ヒトの脳の高次精神機能を解明するためには、避けて通れない問題と考えられる。

- 1) J. Olds : in "Brain-Stimulation Reward", ed. by A. Wauquier *et al.*, North-Holland, 1976, p.1.
- 2) K.H. Pribram : "Languages of the Brain", Prentice-hall, 1971.
- 3) J. Olds : *Sci. Amer.*, 195(10), 105 (1956).
- 4) A. Routtenberg : *Sci. Amer.*, 239(11), 122 (1978); 久保田競訳:サイエンス, 1月号, 34 (1979).
- 5) J. Olds : "Drives and Reinforcements", Raven Press, 1977.
- 6) S. Ikegami, S. Nishioka & H. Kawamura : *Brain Res.*, 124, 99 (1977).
- 7) 川村 浩, 池上司郎: 自然, 37, 3月号, 48 (1982).
- 8) S. Ikegami & H. Kawamura : *Brain Res.*, 229, 471 (1981).

(池上 司郎, 三菱化成生命科学研究所)

磁 気 と 生 物

——分子レベルからのアプローチ——

高橋不二雄 著

A5判 / 140頁 / 2000円

<主要目次>

1. 磁気の基礎

- 1-1 磁場と磁気エネルギー
- 1-2 Zeeman効果, スピン-スピン相互作用
- 1-3 磁気流体力学, 交番磁場, パルス磁場

2. 磁場配向

- 2-1 カエル視細胞外節
- 2-2 好塩菌紫膜
- 2-3 クロレラ, クロロプラスト
- 2-4 鎌状赤血球など

3. 磁場と化学反応

- 3-1 酵素活性
- 3-2 クロロフィルの光励起
- 3-3 フィブリンのゲル化

4. 磁性感覚

- 4-1 走磁性微生物
- 4-2 磁気に応答する動物
- 4-3 磁性感覚
- 4-4 神経と磁場

5. 生物への磁場の影響

- 5-1 微生物
- 5-2 動植物
- 5-3 腫瘍細胞
- 5-4 細胞選別における磁性の利用

6. 磁気の利用と安全性

- 6-1 NMRと臨床検査
- 6-2 磁場に対する指針

学会出版センター

113 東京都文京区本郷6-2-10 電 03(814)2001