

飲食物に対する忌避反応の生起要因

活動性拒食症と味覚嫌悪条件づけの動物実験からの見解

林 寛 子

1. はじめに

ラットやマウスといった動物を被験体として、飲食物を忌避するようになる原因を、運動と飲食物の摂取量の関係性から検討した研究には、大きく2つの流れがある。ひとつは、1960年代から盛んに行なわれてきた「活動性拒食症 (Activity-Based Anorexia; 以下, ABA)」の研究の流れ、もう一つは、近年, Lett & Grant (1996) によって発見された, 「回転カゴで自発的に走行させることを無条件刺激 (unconditioned stimulus, US) とした味覚嫌悪条件づけ」の研究である。

本論文では、2つの流れの研究における飲食物に対する忌避反応を生起させる要因とそのメカニズムに関する見解をそれぞれ概観する。

2. 活動性拒食症 (Activity-Based Anorexia; ABA)

(1) ABA とは

Routtenberg & Kuznesof (1967) は、ラットに1日1回1時間だけ食餌を与え、それ以外の時間はすべて(23時間)、回転カゴで走行可能な状態に置いたところ、日が経つにつれて、徐々に走行量が増加することを発見した。また、そのようなラットは、走行によるエネルギーの消費が多いにも関わらず、回転カゴでの走行ができなかったラットより食餌の摂取量が少なかった。その

結果、回転カゴで走行が可能であったラットは、体重が減少し続け、最終的に死に至った。彼らはこの現象を「自己飢餓 (Self-Starvation)」と呼んだ。また、Epling, Pierce, & Stefan (1981, Exp. 1) も、マウスを対象に、1日1回3時間だけ食餌を与え、それ以外の時間は実験群を回転カゴへ、統制群をケージに入れておくと、実験群の摂取量に著しい減少が見られたと報告した。実験群は、統制群と食餌時間が等しいにも関わらず、摂取量の減少が見られ、自己飢餓を引き起こしたことという結果から、走行が自己飢餓を引き起こしたと Epling et al. (1981) は論じた。よって、Epling, Pierce, & Stefan (1983) はこのような現象を「活動性拒食症 (Activity-Based Anorexia)」と呼んだのである。このように摂取量の減少と運動の増加によって体重が減少する一連の現象を「活動性拒食症 (ABA)」、また、このような現象を引き起こす手続きを「ABA 手続き (ABA procedure)」と定義する。

(2) ABA を引き起こす要因

運動 (量・強度)

Routtenberg & Kuznesof (1967, Exp. 5) は、運動が ABA の生起に必要な要因であるかを調べるために、実験群のみに運動量を低下させる薬物であるクロルプロマジン投与し、その後の回転カゴ走行量と摂取量を測定し、運動不可能な状態下に置かれた統制群と比較した。その結果、実験群のラットは走行量の減少に伴って摂取量の増加を示した。また、実験群と統制群のラットの摂取量との間に差は見られなくなった。このことから、ABA の生起に、運動は必要条件であることが示唆されたといえる。

しかし、Koh, Lett, & Grant (2000) の実験では、食餌呈示時間を1日1回1時間に制限し、それ以外の時間、円形走路で走行可能な状況に置いたが、ABA は観察されなかった。その原因として、彼らは回転カゴより円形走路での運動量が少ないことを挙げている。そして、運動量に違いがあるのは、運動のもつ強化子としての価値が異なるためであるとしている。実際に、回転カゴ走行は、正の強化子として機能し、オペラント行動 (レバー押し) を形成

することが可能である (e.g., Belke, 1997; Pierce, Epilng, & Boer, 1986)。このことから、ABA の生起には、運動量がある一定以上必要であるといえる。これを裏づける研究に、Kanarek & Collier (1979) がある。彼らは、実験時以外は食物剥奪状態下におかれたラットを用いて、回転カゴで走行すれば、食餌を強化子として呈示するという手続きを用いている。160 回群では、回転カゴで 160 回転分走ると餌が与えられ、1280 回群では、1280 回転分走ると餌が与えられた。この時、1 回の食餌呈示時間を操作することによって、各群の総食餌呈示時間を統一した。このように 1 日当たりの食餌時間がほぼ等しいにも関わらず、結果として 1280 回群のラットのみに、1 日当たりの食餌摂取量の減少が見られたのである。さらに、Epling & Pierce (1984) の実験では、1 日 1 回 90 分の食餌呈示時間以外の回転カゴでの走行可能時間として、2, 6, 12, 18, 22 時間の 5 条件を設けて、ABA の程度を検討した結果、走行可能時間が 12 時間から 22 時間にかけて運動量が増し、ABA が強く見られた。以上のことから、食餌時間が等しくても、運動量が多いほど、ABA の程度が強くなるといえる。

また、ABA の程度は運動量によってのみ左右されるものではない。Katch, Martin, & Martin (1979) は、ラットに自発的走行ではなく、強制的にトレッドミルで走行させるという手続きを用い、カロリーの消費量が等しくなるように操作された 2 群 (高速度だが短時間走行させる群と、低速度だが長時間走行させる群) に分けて、走行後の食餌摂取量を比較した。その結果、後者より前者のほうが走行後の食餌摂取量が少なかった。つまり、運動強度が強いほど食餌摂取量が減少することが示唆された。

以上の諸研究から、運動が ABA を引き起こす要因のひとつであり、その ABA の程度は、少なくとも運動量と強度の 2 つの変数によって左右されると考えられる。

食餌制限

Levitsky & Collier (1968) の実験では、ラットに、餌を強化子として部分

強化スケジュールでレバー押し訓練を行い、その食餌時間以外は回転カゴへのアクセスを可能にしておく、徐々に回転カゴへ移動し走行量に増加がみられた。しかし、レバー押し反応が毎回餌で強化される場合には、そのような走行量の増加はみられなかった。つまり、常に摂食可能な状況下であれば、運動の増加はみられないが、食餌制限が与えられると運動量が増加することが示された。また、Routtenberg (1968) は、ラットを 1 日 23 時間の食餌剥夺状態にしておく、日増しに体重が減少するにも関わらず、回転カゴでの走行量が増加することを示し、これを「剥夺ストレス (Deprivation-Stress)」と呼び、自己飢餓生起の重要な要因としている。

さらに、運動と食餌制限の交互作用を検討した実験として、Epling et al. (1981, Exp. 2) は、食餌条件として、自由摂取及び 1 日 1 回 1 時間の 2 条件を、また回転カゴで走ることのできる条件とできない条件の 2 条件といった 2 要因 4 条件の実験を行った。その結果、食餌制限下で回転カゴで走ることができた群だけに、ABA が観察された。また、Kanarek & Collier (1983) は、1 日の食餌スケジュールとして、自由摂取あるいは 60 分 1 回、30 分 2 回、15 分 4 回という 4 条件、さらにその食餌時間以外の時間を回転カゴもしくはケージに入れるといった 2 条件の 2 要因 8 条件で実験を行なった。その結果、食餌頻度が少ないほど走行量が多いという関係が見られた。特に、食餌頻度が少なく、食餌以外の時間を回転カゴで走行可能な状態下に置かれた群の体重減少が著しく、中には死に至ったものもあった。

このような結果から、運動だけでなく食餌制限も ABA の生起に必要な要因であり、ABA の程度は食餌呈示頻度が少なければ少ないほど強いといえる。

(3) ABA が生じるメカニズム

運動が飲食物の摂取量の低下を引き起こすメカニズム

a. 生理的变化及び体内リズムの乱れ

Routtenberg & Kuznesof (1967) や Routtenberg (1968) によれば、運動することによって視床下部が活性化し副腎皮質ホルモンが排出されることに

よって体温や血糖値の上昇を引き起こし、満腹中枢に信号を送っているため摂食が抑制される。

一方、食餌を剝奪され、空腹状態で運動することによって消化器系に潰瘍ができるために摂取量が減少するとの報告がある (Pare & Houser, 1973)。空腹状態で運動することによって潰瘍ができるのは確かであるが、ABA 手続き導入前に食餌制限スケジュールに適應させていれば、潰瘍はほとんど見られなかったという結果 (Morrow & Garrick, 1993) から、潰瘍ができるのは運動することそれ自体によってというよりも、むしろ運動することによって新しい食餌制限スケジュールへの適應が妨害されたからだと考えられている。

このような可能性は、走行終了から食餌を呈示するまで 3 時間の間隔をあげれば、ABA の程度は減弱する (Routtenberg & Kuznesof, 1967) という結果や、ABA 手続きに入る前に、食餌制限スケジュールに適應させておくと、死に至る確率が大幅に減った (e.g., Boakes & Dwyer, 1997) という結果からも示唆されている。こうした結果も、運動によって通常の食餌パターンや割合が乱れること、つまり、運動によって、新しい食餌スケジュールへの適應に失敗することが ABA の原因であることを示唆している。言い換えれば、ABA 手続きの事前に食餌制限スケジュールに適應させていると、体内時計が調節され、被験体は「この時間に食べなければならない」ということを学習する。このため、後の運動が食餌制限スケジュールへの適應を妨害する働きが減少し、摂取量の減少が起こりにくいと考えられる (Dwyer & Boakes, 1997)。

以上のように、運動が飲食物の摂取量の低下を引き起こすメカニズムとして、運動による生理的变化と体内リズムの乱れが挙げられる。

b. 食餌への欲求の変化

運動量が増加するほど食餌の摂取量が減少するのは、運動が“満足させる効果”をもっているため、食餌に対する欲求が変化するためであるという説がある (Kanarek & Collier, 1979, 1983; Pierce et al., 1986)。

Pierce et al. (1986, Exp. 2) では、回転カゴ走行によって得られる満足感

が、食餌の強化子としての効果を減少させるかどうかを検討するために、まず、食餌を強化子としたレバー押し訓練を行い、その後、被験体内計画で、食餌剥奪下で回転カゴでの走行が不可能な状況と可能な状況の2条件を設定し、その後のレバー押し反応数を調べた。その結果、食餌剥奪時間が等しいにも関わらず、回転カゴでの走行可能な状況のほうが、不可能な状況後よりもレバー押し反応数が少なかった。つまり、運動が可能な状態では、食餌に対する欲求が低いと解釈できる。

このような事実から、運動が飲食物の摂取量を減少させるメカニズムの説明のひとつとして、“運動による食餌への欲求の変化”を挙げることができる。

食餌制限が運動量の増加を引き起こすメカニズム

a. 生物学的説明

食餌制限下で運動が増加する原因として、Epling et al. (1983) は「食料不足のときに活動的になるのは生物としての当然の働きである」としている。つまり、食餌制限下で、食物を探し歩くといった行動が、生物に備わった特性であるとしている。

b. 運動への欲求の変化

Pierce et al. (1986, Exp. 1) は、食餌が自由摂取状態と剥奪状態における、回転カゴ走行の強化子としての効果を検討するために、まず、回転カゴでの走行を強化子としてレバー押し訓練を行なった。その後、被験体内で、自由摂取状態の体重を100%とし、その状態から体重65%まで減少させるために食餌の剥奪状態を何段階かに分けて操作し、それぞれの段階におけるレバー押し反応数を比較した。その結果、自由摂取状態より剥奪状態のほうが反応数が多く、実際の回転カゴでの走行数も多かった。このことは、食餌制限が運動の強化子としての価値を増加させると捉えることができる。

c. 生理的变化

Lambert (1993) は、食餌制限下で運動量が増加する原因として、ラットの体温を媒介変数に用いて説明した。まず、ラットが体温を保つために摂食をすることを前提とし、食餌を剥奪されることによって体温の低下が起こり、それを上昇させるために走行量が増加するというものである。

以上の3つのメカニズムのうちどれが最も妥当であるかはまだ研究の余地があるが、運動と食餌制限が相互的に働き、運動の増加が飲食物の摂取量の減少を、食餌制限が運動量の増加を引き起こしていると考えられる。ABA を引き起こし維持している運動と食餌制限の関係を Fig. 1 に表した。まず、食餌制限下に置かれることで飢餓状態に陥り、何らかの原因で運動量が増加する()。そして、運動によって摂取量が減少し()、ますます飢餓状態が深刻化し()、また、運動が増加する()といった悪循環が ABA を生じさせていると想定されている (Epling & Pierce, 1988)。

3. 自発的な回転カゴ走行を US とした味覚嫌悪条件づけ

(1) 自発的な回転カゴ走行を US とした味覚嫌悪条件づけとは

味覚嫌悪条件づけとは、「味覚を有する溶液(条件刺激: conditioned stimulus, CS) を摂取させた後で、胃腸障害を引き起こしたり、嘔吐中枢を刺激する薬物を注射する方法で、気分不快を生じさせる(無条件刺激; US)

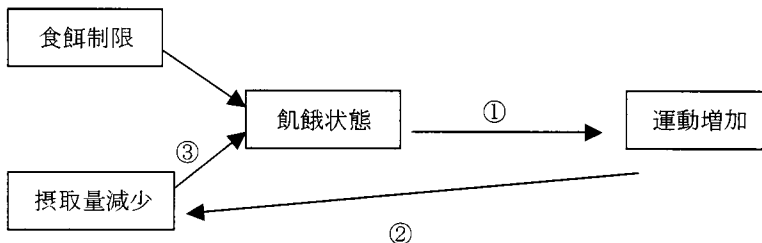


Fig. 1 ABA を生じさせる悪循環

と、その結果、CS に対する嫌悪が生じる現象」をいう。

一般的に、このような味覚嫌悪条件づけの US として、塩化リチウム (Garcia & Koelling, 1966)、シクロフォスファミド (Garcia & Koelling, 1967)、アンフェタミン (Cappell & Leblanc, 1975)、エタノール (Berman & Cannon, 1974)、コカイン、メタアンフェタミン (Parker, 1995) などの薬物や X 放射線 (Garcia & Koelling, 1966) といったものがあげられる。

このような US と同様に、回転カゴで自発的に走行することが US として機能することが近年、報告されている (Lett & Grant, 1996; Lett, Grant, & Gaborko, 1998; Nakajima, Hayashi, & Kato, 2000)。これらの研究では、一貫して味覚 A 呈示後は回転カゴへ、味覚 B 呈示後はケージなどに放置しておくという分化条件づけの手続きが用いられ、この手続きを繰り返した結果、味覚 A にのみ嫌悪が形成されることが示されたのである。

さらに、林 (2001) は、自発的な回転カゴ走行が、味覚嫌悪条件づけの US として機能することの一般性を高めるために、US 持続時間 (5 分, 15 分, 30 分) と、CS-US 間間隔 (0 分, 30 分, 60 分) の効果を検討した。その結果、分化条件づけの手続きを用いて US 持続時間の効果を検討した実験 1 では、US 持続時間 5 分より 15 分, 30 分の嫌悪が強かった。さらに、単一の味覚溶液を用いて US 持続時間の効果を検討した実験 2 においても、US 持続時間 5 分より 30 分のほうが嫌悪が顕著であった。このことから、US 持続時間が長いほど嫌悪が強くなることを示唆している。また、実験 3 では、分化条件づけの手続きを用いて、CS-US 間間隔の効果を検討したところ、3 条件に同等の嫌悪の形成を確認した。実験 4 では、単一の溶液を用いて CS-US 間間隔の効果を検討し、CS-US 間間隔が 0 分より 30 分, 60 分の嫌悪が弱かった。このことから、自発的な回転カゴ走行を US とした場合でも、CS-US 間間隔の延長に伴って条件づけが減弱されることが確認され、また、長期の遅延があっても嫌悪が形成されたことから、味覚嫌悪条件づけの特徴のひとつとされる長期遅延可能性が示されたといえる。

以上のように、自発的な回転カゴ走行は味覚嫌悪条件づけの US として機

能し、特定の味覚に対して嫌悪を形成するといった現象の一般性が拡張されている。つまり、運動が飲食物の摂取量減少を生じさせる原因のひとつとして、運動が US として機能することによって、特定の味覚に対する条件性嫌悪が形成される可能性が提起されたのである。

(2) 自発的な回転カゴ走行が味覚嫌悪を生起するメカニズム

生理的变化

Lett & Grant (1996) は、運動によって中脳辺縁系ドーパミンシステムを介して不快症状を引き起こし、それと味覚が連合して嫌悪が形成されると仮定されている。彼女らは、運動が持つ正の強化子として機能することに見られる報酬効果 (Pierce et al., 1986) と、味覚嫌悪条件づけの US として機能することに見られる嫌悪効果といったパラドックス的効果は、この中脳辺縁系ドーパミンシステムが関与していると推測している。なぜなら、快感を引き起こす報酬性薬物 (例えば、アンフェタミン) が味覚嫌悪条件づけの US として機能すること (Cappell & Leblanc, 1975) が知られており、そのような薬物との類似が見られるからである。Lett et al. (1998) の実験では、ラットは 30 分間の走行後、自由摂食状態にされると摂食が促進されるが、60 分以上の走行後は、逆に摂食が抑制されることが明らかにされた。彼女らは、このような走行のもつ特徴とアンフェタミンのような報酬性薬物のもつ特徴を比較して、「アンフェタミンを多量投与すると、ドーパミン活性が高レベルで起こり摂食が抑制される。逆に少量投与すると、ドーパミン活性が低レベルで起こり摂食の促進がみられる。これと同様のメカニズムによって自発的な回転カゴでの走行量も摂食の促進と抑制を左右する (p. 358)」と論じている。この仮説が的を射ているか否かはともかくとして、彼女らの示した結果は、報酬性薬物と自発的回転カゴ走行には同じメカニズムが作用している可能性を示唆している。

カロリーの減少

Nakajima et al. (2000) は、新たに、運動することによってカロリーが減ることによって特定の味覚に嫌悪が形成される可能性を提起している。条件性風味選好 (conditioned flavor preference) において、カロリーを含んだ溶液を US とし、ある風味刺激を CS として対呈示することで、従来中性であった風味刺激に対して選好が獲得されることが明らかにされている (e.g., Bolles, Hayward, & Crandall, 1981)。この逆のメカニズム、つまり、カロリーの消費が US として機能し味覚に対する嫌悪を生じさせていると仮定するものである。

4. ま と め

本論文では、飲食物の忌避反応を生起させる要因とそのメカニズムに関して、(a) ABA 現象と、(b) 自発的な回転カゴ走行を US とした味覚嫌悪条件づけといった2つの枠組みを概観した。

ABA 現象は、特定の食餌時間以外の時間を運動可能な状態に置いた場合、次第にその食餌時間における摂取量が減少し、一方で運動量が増加することによって体重の減少が引き起こされるといった現象である。悪循環モデルでは、食餌制限下に置くことで飢餓状態になり、運動量が増加する(), そして、運動の増加によって摂取量が減少し(), ますます飢餓状態が深刻化し(), また、運動が増加する()といったモデルの流れ全体を説明しうる (Fig. 1; p. 70 参照)。

一方、自発的な回転カゴ走行を US とした味覚嫌悪条件づけとは、特定の味覚溶液を呈示した後に、回転カゴで走行可能な状態に放置することを繰り返すと、その味覚溶液を忌避するようになるといった現象を示す。また、悪循環モデルにおいては、ABA が流れ全体を説明するのに対して、味覚嫌悪条件づけの場合、運動が摂取量の減少を引き起こすといった Fig. 1 の矢印のみを説明したものであるといえる。こう考えると、食餌制限といった要因は、飲食

物の摂取量減少の生起要因としては必ずしも必要な要因ではないと考えられる。

ABA 現象の研究は 1960 年代から数多くなされてきたため、その現象とメカニズムは多くの実証的データによって裏付けされている。しかし、自発的な回転カゴ走行においては、これまでに現象に対して実証的データのある実験的研究は 4 例のみである (Lett & Grant, 1996; Lett et al., 1998; Nakajima et al., 2000; 林, 2001)。さらに、メカニズムに関しては、先述したようにいくつか考えうるが、実験的検討がなされていない。よって、今後、自発的な回転カゴ走行を US とした味覚嫌悪条件づけといった現象の一般性を高めるために、味覚嫌悪条件づけ事態においてすでに明らかにされている一般的現象の検証や、メカニズムを解明するためのさらなる研究が望まれる。

本稿は著者の修士論文に基づいている。指導教授であった今田 寛先生、及び実験指導をして下さった中島定彦先生に感謝致します。また、本稿執筆にあたっては松見淳子先生、及び中島先生に貴重なご助言を頂きました。

References

- Belke, T. W. (1997). Running and responding reinforced by the opportunity to run; Effect of reinforcer duration. *Journal of the Experimental Analysis of Behavior*, 67, 337–351.
- Berman, R. F., & Cannon, D. S. (1974). The effect of prior ethanol experience on ethanol-induced saccharin aversions. *Physiology and Behavior*, 12, 1041–1044.
- Boakes, R. A., & Dwyer, D. M. (1997). Weight loss in rats produced by running: Effects of prior experience and individual housing. *Quarterly Journal of Experimental Psychology*, 50 B, 129–148.
- Cappell, H., & Leblanc, A. E. (1975). Conditioned aversion by amphetamine: Rates of acquisition and loss of the attenuating effects of prior exposure. *Psychopharmacologia*, 43, 157–162.
- Dwyer, D. M., & Boakes, R. A. (1997). Activity-based anorexia in rats as failure to adapt to a feeding schedule. *Behavioral Neuroscience*, 111, 195–205.
- Epling, W. F., Pierce, W. D., & Stefan, L. (1981). Schedule-induced self-starvation. In C. M. Bradshaw, E. Szabadi, & C. F. Lowe (Eds.), *Quantifica-*

- tion of steady-state operant behavior* .(Pp. 393–396) . Amsterdam : Elsevier /North Holland Biomedical Press.
- Epling, W. F., Pierce, W. D., & Stefan, L .(1983) . A theory of activity-based anorexia. *International Journal of Eating Disorders*, 3, 27–46.
- Epling, W. F., & Pierce, W. D .(1984) . Activity-based anorexia in rats as a function of opportunity run on an activity wheel. *Nutrition and Behavior*, 2, 37–49.
- Epling, W. F., & Pierce, W. D .(1988) . Activity-based anorexia : A biobehavioral perspective. *International Journal of Eating Disorders*, 7, 475–485.
- Garcia, J., & Koelling, R. A .(1966) . Relation of cue to consequence in avoidance learning. *Psychonomic Science*, 4, 123–124.
- Garcia, J., & Koelling, R. A .(1967) . Bait-shyness : A test for toxicity with N = 2. *Psychonomic Science*, 7, 245–246.
- 林 寛子 .(2001) . 自発的な回転カゴ走行を US とした味覚嫌悪条件づけ ヒトの神経性無食欲症の動物モデル . 関西学院大学大学院文学研究科 2000 年度修士論文 .
- Kanarek, R. B., & Collier, G. H .(1979) . Patterns of eating as a function of the cost of a meal. *Physiology & Behavior*, 23, 141–145.
- Kanarek, R. B., & Collier, G. H .(1983) . Self-starvation : A problem of overruling the satiety signal? *Physiology and Behavior*, 30, 307–311.
- Katch, V. L., Martin, R. & Martin, J .(1979) .Effects of exercise intensity on food consumption in the male rat. *The American Journal of Clinical Nutrition*, 32, 1401–1407.
- Koh, M. T., Lett, B. T., & Grant, V. L .(2000) . Activity in the circular alley does not produce the activity anorexia syndrome in rats. *Appetite*, 34, 153–159.
- Lambert, K. G .(1993) . The activity-stress paradigm : Possible mechanism and applications. *Journal of General Psychology*, 120, 21–32.
- Lett, B. T., & Grant, V. L .(1996) . Wheel running induces conditioned taste aversion in rats trained while hungry and thirsty. *Physiology and Behavior*. 59, 699–702.
- Lett, B. T., Grant, V. L., & Gaborko, L. L .(1998) . Wheel running simultaneously induces CTA and facilitates feeding in non-deprived rats. *Appetite*, 31, 351–360.
- Levitsky, D., & Collier, G .(1968) . Shedule-duced wheel running. *Physiology and Behavior*, 3, 571–573.
- Morrow, N. S., & Garrick, T .(1993) . Effects of preadaptation to restricted feed-

- ing and cimetidine treatment on gastric mucosal injury and wheel-running during exposure to activity-stress. *Journal of Physiology*, 87, 245–252.
- Nakajima, S., Hayashi, H., & Kato, T. (2000). Taste aversion induced by confinement in a running wheel. *Behavioural Processes*, 49, 35–42.
- Pare, W. P., & Houser, V. P. (1973). Activity and food-restriction effects on gastric glandular lesions in the rat: The activity-stress ulcer. *Bulletin of the Psychonomic Society*, 2, 213–214.
- Parker, L. A. (1995). Rewarding drugs produce taste avoidance, but not taste aversion. *Neuroscience and Biobehavioral Reviews*, 19, 143–151.
- Pierce, W. D., Epling, W. F., & Boer, D. P. (1986). Deprivation and satiation: The interrelations between food and wheel running. *Journal of the Experimental Analysis of Behavior*, 46, 199–210.
- Routtenberg, A., & Kuznesof, A. Y. (1967). Self starvation of rats living in activity wheels on a restricted feeding schedule. *Journal of Comparative and Physiological Psychology*, 64, 414–421.
- Routtenberg, A. (1968). Self-starvation of rats living in activity wheels: Adaptation effects. *Journal of Comparative and Physiological Psychology*, 66, 234–238.