

恐怖の古典的条件づけと扁桃体 ～LeDouxモデルの再考と今後の展望～

田積 徹*

Classical Fear Conditioning and the Amygdala in Rodents: Rethinking LeDoux's Conceptual Model of Classical Fear Conditioning and Prospects for the Future.

Tooru TAZUMI

According to LeDoux's conceptual model of classical fear conditioning, the lateral nucleus of the amygdala (LA) is the input site of the auditory conditioned stimulus (CS) and somatosensory unconditioned stimulus (US). In LA, alterations in synaptic transmission encode the association. This associative information is then relayed to the central nucleus (CE) either directly or indirectly via the basolateral and basomedial nuclei. The CE serves as the principal output nucleus for the expression of conditioned fear responses. In this paper, we initially review the psychological functions of the CE in classical fear conditioning in rodents, based on our behavioral experiments using lesion methods. Second, we review recent studies reporting new findings that are inconsistent with LeDoux's model and re-evaluate the neural pathways involved in classical fear conditioning in rodents. These new findings suggest that psychological functions, such as the CS-US association, transmission of the associative information and the expression of conditioned fear responses, are more distributed within the amygdala than localized. Finally, methodological issues in previous studies and future directions in this topic area are discussed.

Key words : LeDoux's conceptual model, classical fear conditioning, psychological functions, lateral nucleus of the amygdala, central nucleus of the amygdala

ルドーのモデル, 恐怖の古典的条件づけ, 心理学的機能, 扁桃体の外側核, 扁桃体の中心核

緒 言

前月に無遅刻無欠勤であった作業員の中から無作為に10ドルを贈呈するプログラムを導入することによって、導入前よりも欠勤が30%減少したと報告されている (Wallin & Johnson, 1976)。また、ある風味をもった液体と一緒に免疫抑制剤を服用すると、服用に用いた液体だけを摂取して

も免疫機能を担うタンパク質の産出量が減少することがヒトを使った実験で報告され (Goebel, Trebst, Steiner, Xie, Exton, Frede, Canbay, Michel, Heemann, & Schedlowski, 2002)、臓器移植手術における拒絶反応の低減などの医療分野での応用が期待されている (畑, 2006)。前者はオペラント条件づけの強化スケジュールの1つであるランダム比率スケジュール (random ratio schedule) が、後者は液体 (条件刺激; CS) と免疫抑制剤 (無条件刺激; US) の対呈示という古典的条件づけの手続きが社会場面で活用されている (または、

* たづみ とおる 文教大学人間科学部心理学科

されようとしている) 事例である。

動物にはこのような基本的な学習のメカニズムが備わっているので (Mazur, 2002)、上記の事例のようにヒトの社会生活の場面で条件づけの手續が活用される一方で、神経科学や生理心理学において条件づけの手續が学習の生物学的基盤の解明のために利用されている。特に、恐怖の古典的条件づけの手續きを用いることは、学習や記憶の基本的な神経機構に加えて、心的外傷後ストレス障害 (post-traumatic stress disorder; PTSD) や恐怖症などの感情異常の神経機構の解明に有効な手段の1つと考えられている (Johansen, Cain, Ostroff, & LeDoux, 2011を参照)。なぜなら、PTSDは心的外傷をもたらす経験によって後天的に生じる感情異常であるため、実験的に学習性の恐怖 (条件性恐怖) を獲得させることができる恐怖の古典的条件づけの手續きを用いて明らかにされた神経機構はヒトのPTSDの神経機構の解明の手掛かりとして利用できるからである。

本論文では、主に齧歯類を被験体を用いて明らかにされてきた恐怖の古典的条件づけによる条件性恐怖の獲得と表出に關係する脳内経路を概観する。次に、この経路を構成する脳部位の中で重要な役割を果たすと考えられている扁桃体 (Figure 1) に焦点をあて、扁桃体の中心核 (以下、中心核) が果たす心理学的機能を検討した筆者らのラットを被験体とした実験を紹介する¹⁾。そして、最近報告された恐怖の古典的条件づけにおける中心核の心理学的機能に関する興味深い研究を紹介し、

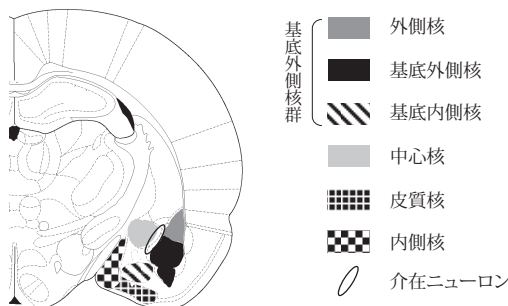


Figure 1 ラットの扁桃体を構成する神経核 (Paxinos & Watson, 1997に基づいて作成)

LeDoux (1995) によって提唱された恐怖の古典的条件づけに介在する脳内経路を再考するとともに、今後の研究について展望する。

恐怖の古典的条件づけにおける 3つの心理学的機能

恐怖の古典的条件づけは、音や光などそれ自体では恐怖の指標となる反応 (以下、恐怖反応) を喚起しないCSと、電気ショックなどの恐怖反応を喚起するUSを対呈示するパプロフ型の条件づけの手續きである (以下、恐怖条件づけ)。恐怖条件づけによって被験体が条件性恐怖を獲得したかどうかは、CSの呈示に対して恐怖反応 (条件性恐怖反応) を示すかどうかを確かめるとともに、その反応の強度や量が条件性恐怖の獲得の程度の指標となる。このことから、恐怖条件づけには3つの心理学的側面が内在している。すなわち、1) CS-USの連合学習・記憶の獲得、2) 条件性恐怖反応表出のための学習性の情報の伝達、そして、3) 恐怖反応の表出である。これらの心理学的機能と脳内情報処理経路の關係は以下のように考えられている。CSとUSの対呈示により、CSの情報処理経路と生得的に備わっている恐怖反応の表出

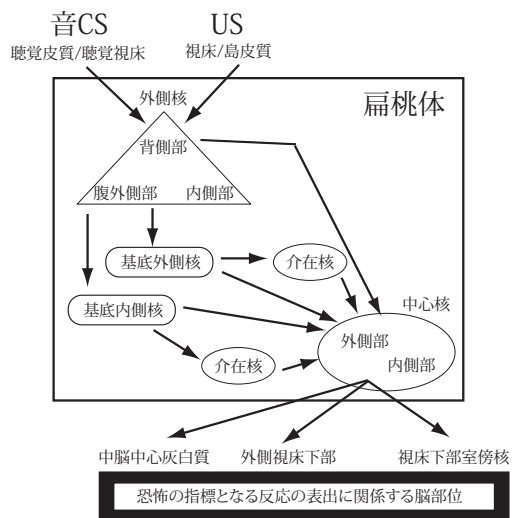


Figure 2 音刺激をCSに用いた恐怖の古典的条件づけに介在する神経経路 (Johansen et al., 2011を改変)

に關係する神経経路が新たにシナプス神経経路を形成し（CS-USの連合学習・記憶の獲得）、その結果、CSを呈示しただけで学習性の情報が伝達され、恐怖反応が表出するようになると考えられている（Davis, 2000）。

1980年代初期以降、LeDouxを中心とした研究グループは、ラットを用いた損傷法による行動学的研究および神経解剖学的研究により、音刺激をCSに用いた恐怖条件づけに介在する脳内経路を明らかにした（Figure 2）。この経路を構成する脳部位の中で、扁桃体の外側核は音CS-USの連合学習・記憶を担い（But cf. Cahill, Weinberger, Roozendaal, & McGaugh, 1999）、中心核は恐怖反応の表出に關係する脳部位へ学習性の情報を伝達するための扁桃体からの出力部位であると考えられている。

中心核の遠心性投射を受けている 脳部位の心理学的機能

神経解剖学的研究によって中心核が投射する脳部位とそれらの脳部位が關係する恐怖反応が明らかになっている。たとえば、中心核はフリージングに關係する中脳中心灰白質（Kim, Rison, & Fanselow, 1993）や血圧の変化に關係する外側の視床下部（LeDoux, Iwata, Cicchetti, & Reis, 1988）へ直接投射する（Beitz, 1982; Price & Amaral, 1981）。LeDoux et al. (1988) は、フリージングに關係する中脳中心灰白質の損傷後に恐怖条件づけを行うと、音CSの呈示に対してフリージングは生じないが、血圧は増加すると報告している。反対に、血圧の増加に關係する外側の視床下部を損傷すると、血圧は増加しないが、フリージングは生じると報告している。これらの結果は、損傷ラットは条件性恐怖を獲得しており、中脳中心灰白質や外側の視床下部は恐怖反応の表出に關係することを示唆する。

条件性恐怖反応の獲得と 保持における中心核損傷の効果

ラットやウサギの中心核を損傷すると、CSの

モダリティーに關係なく、恐怖条件づけを行ってもCSの呈示に対して条件性恐怖反応が生じない（心拍数: Kapp, Frysinger, Gallagher, & Haselton, 1979; 驚愕反射強度: Kim & Davis, 1993; 田積・岡市, 1999）。また、CSとUSの対呈示後に中心核を損傷しても条件性恐怖反応が消失する（フリージング: Kim et al., 1993; 条件性抑制: Kopchia, Altman, & Commissaris, 1992）。このほかの指標を用いて条件性恐怖反応の獲得に対する中心核損傷の効果を調べた行動学的研究の結果（たとえば、田積・岡市, 1998）も一貫しており、中心核の損傷はこれらの条件性恐怖反応の表出を妨げる。しかし、これらの行動学的研究の結果から中心核がさまざまな恐怖反応の表出に中枢的な役割をはたしているのか、それとも、学習性の情報の中継に關係しているのかを明らかにすることはできない。なぜなら、中心核の損傷によって中枢的恐怖反応の表出が障害されていれば、条件性恐怖を獲得していたとしても、条件性恐怖反応は表出しない。逆に、学習性の情報の中継が障害されていれば、恐怖反応の表出が可能であっても、条件性恐怖反応は表出しないと考えられるからである。

中心核は恐怖反応の 表出に關係するの？ ～田積・岡市（2001）の実験～

恐怖条件づけにおいて、中心核が学習性の情報の中継に關係するの？、それとも恐怖反応の表出に中枢的な役割を果たしているのかを明らかにするには、無条件性の恐怖反応が生じるさまざまな事態で中心核損傷ラットの行動を調べる必要がある。行動薬理学的研究において、オープンフィールドでの周辺部での壁に沿った動き（走触性）は齧歯類の不安や恐怖の指標と見なされている（Simon, Dupuis, & Costentin, 1994; Treit & Fundytus, 1988）。Treit & Fundytus (1988) は、抗不安薬物（Chlordiazepoxide, Diazepam, Pentobarbital）をラットに投与し、オープンフィールドでの行動を調べた。その結果、一般的な活動性（ambulation, rearing, sniffing）は低下せず、壁の周辺部での滞在時間が減少した。この結果は、不安や恐怖が

抑制されるとオープンフィールドの中央部での滞在時間が増加することを示唆する。さらに、山崎(2000)は、抗不安薬物(ジアゼパム)をラットに投与し、オープンフィールドでの行動を調べた。その結果、被験体数が少なかったためか、統計的に支持されなかったが、抗不安薬を投与されたラットはオープンフィールドの中央部での活動量が増加した。これらの結果は、不安や恐怖が抑制されるとオープンフィールドの中央部での滞在時間が増加するだけでなく、活動量も増加する可能性を示唆する。

そこで、筆者はオープンフィールドの中央区画および周辺区画での活動量に対する中心核の損傷効果を調べ、中心核が無条件性の恐怖反応の表出に関係するのかを検討した。その結果、中央区画での移動行動において、統制ラットと同じ活動量を示したが(Figure 3のA)、周辺区画での移動行動において、中心核損傷ラットは統制ラットよりも活動量が多かった(Figure 3のB)。また、周辺部と中央部を合わせた移動行動において、中心核損傷ラットは統制ラットよりも活動量が多かった(Figure 3のC)。これらの結果は、扁桃体損傷ラットがオープンフィールドにおいて多動性を示すと指摘している先行研究の結果(Corman, Meyer, & Meyer, 1967; Schwartzbaum & Gay, 1966)と一致しており、中心核は恐怖反応の表出に関係し

ないと考えられる。

中心核は学習性の情報の 中継に関係するのか？ ～Tazumi & Okaichi (2003)の実験～

それでは、中心核は学習性の情報を中継し、恐怖反応の表出を担う脳部位への扁桃体からの出力部位であるのだろうか？田積(2001)は神経解剖学的知見から中心核が光刺激をCSに用いた恐怖条件づけにおいて学習性情報中継機能を果たしているのではなく、光CS-USの連合学習・記憶に関与する可能性を指摘している。神経解剖学的知見として、McDonald & Mascagni (1996)は、後頭葉エリア2の外側部の腹側領域(ventral occipital-temporal junction region: VOT)が二次視覚野から投射を受けており、さらにVOTが扁桃体の外側核、基底外側核、中心核に投射すると報告している。さらに、Shi & Davis (1999)は中心核が電気ショックによる体性感覚刺激の情報の入力を受けると考えている。中心核はこれらの感覚情報の入力に加えて、大脳皮質味覚野からの投射を受け、味覚と内臓感覚の両方に応答するニューロンを含んでいることが明らかにされている(坂井, 2000などを参照)。また、中心核は扁桃体への光CS情報の入力部位である基底外側核

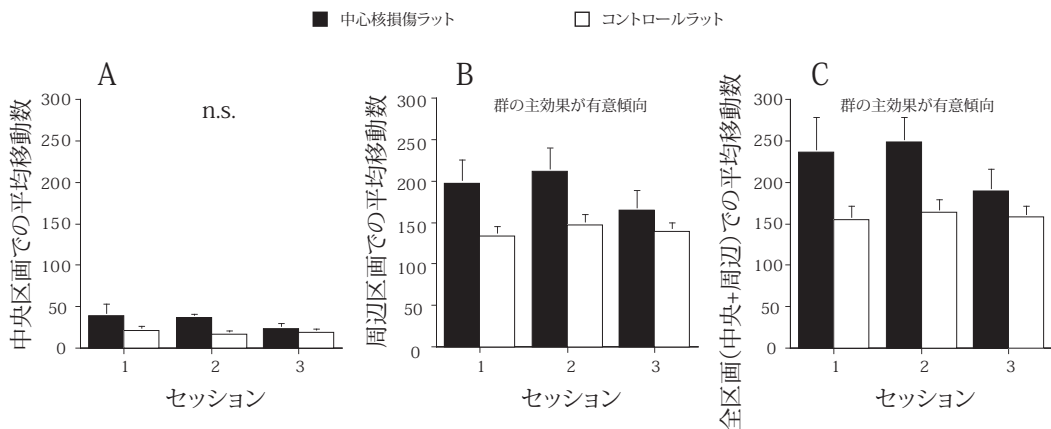


Figure 3 中心核損傷ラットと統制ラットのオープンフィールドでの活動量：Aオープンフィールド中央部での平均移動数、Bオープンフィールド周辺部での平均移動数、C周辺部と中央部を合わせた平均移動数。

群から扁桃体内投射を受ける (Krettek & Price, 1978; Pitkänen, Savander, & LeDoux, 1997)。

これらの神経解剖学的知見は、中心核において光CS情報と、嫌悪性および報酬性のUS情報が収束することを示唆しており、光刺激をCSに用いた古典的条件づけでは、USに電気ショックを用いた恐怖条件づけだけでなく、USにペレットなどの報酬を用いた古典的条件づけにおいても、中心核は光CS-USの連合学習・記憶に関係する可能性がある。したがって、恐怖反応の表出に中心核が関与していない前述の結果に加えて、CSに光刺激、USにペレットなどの報酬を用いた古典的条件づけの獲得における中心核損傷の効果が確認できれば、中心核が光刺激をCSに用いた恐怖条件づけにおいて光CS-USの連合学習・記憶に関与する可能性が高まる。

そこで筆者は、報酬をUSに用いて、オペラント学習の要素を排除した古典的条件づけの手続き (田積・西条・岡市, 2002) を使用し、報酬をUSとした古典的条件づけの獲得に対する中心核損傷の効果を調べた。オペラント学習の要素を排除した古典的条件づけの手続きにするために、この実

験では最初に自由に動くことができる状態で中心核損傷ラットとコントロールラットの条件づけ前のCSへの接近反応である立ち上がり反応が測定された (ベースライン)。次に、ラットの身動きを制限する装置を用いて、CSへの立ち上がり反応ができない状態で光CSと報酬USを対呈示する条件づけを行った。条件づけ後、再び自由に動くことができる状態で、条件づけ時に起こりえないCSへの立ち上がり反応を測定した (テスト)。その結果、コントロールラットはベースラインと比較して、テストにおいて立ち上がりの反応率が大きく増加した (Figure 4)。一方、中心核損傷ラットはそのような増加はみとめられなかった。これらの結果は、中心核が報酬をUSとした古典的条件づけの獲得に関係することを示唆する。中心核は恐怖反応の表出に関係しないことを示唆した前述の筆者の研究や、CSのモダリティーに関係なく、恐怖条件づけを行ってもCSの呈示に対して条件性恐怖反応が生じないことを報告している先行研究の結果とあわせて考えると、光刺激をCSに用いた恐怖条件づけにおいて、中心核はCS-USの連合学習・記憶に関係する可能性が高いと考えられる。

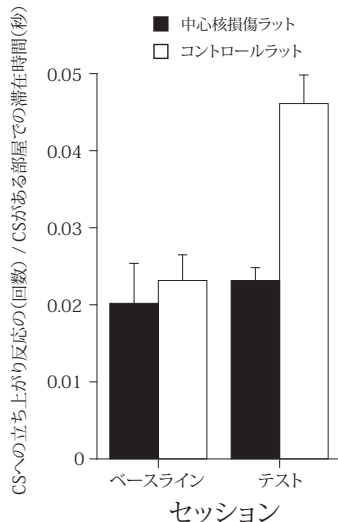


Figure 4 報酬をUSに用いた古典的条件づけの前 (ベースライン) と後 (テスト) における中心核損傷ラットと統制ラットの光CSに対する接近反応 (立ち上がり反応) の割合

最近の研究の動向

筆者が行った一連の研究 (田積・岡市, 2001; Tazumi & Okaichi, 2003) は、中心核が恐怖反応の表出に関係するのではなく、光刺激をCSに用いた恐怖条件づけにおいてCS-USの連合学習・記憶に関係することを示唆している。このことは、LeDouxのモデルと合わせて考えると恐怖条件づけにおいてCS-USの連合学習・記憶に関与する神経核がCSのモダリティーによって異なると考えられる。しかしながら、最近、中心核も音CS-USの連合学習・記憶に関与する可能性を示唆する研究 (Wilensky, Schafe, Kristensen, & LeDoux, 2006) が報告され、音刺激をCSに用いた場合でも光刺激をCSに用いた場合と同様に、中心核がCS-USの連合学習に関係する可能性が示唆されている。また、音刺激をCSに用いた恐怖条件づけにおいて、中心核以外の神経核も扁桃体からの

学習性の情報の出力を行っている可能性を示唆する研究 (Koo, Han, & Kim, 2004) が報告されている。

中心核も音CS-USの連合学習・記憶に関与する

LeDouxのモデルでは、扁桃体の外側核は音刺激をCSに用いた恐怖条件づけにおいてCS-USの連合・記憶を担うことは前述した。一方、Wilensky et al. (2006) は神経解剖学的知見に基づいて音CS情報とUS情報が中心核にも収束することを論じている。すなわち、中心核は外側核と同様に聴覚視床 (Turner & Herkenham, 1991) や聴覚皮質 (McDonald, 1998) から投射を受ける。また、中心核は頭頂葉や島皮質からUS情報である体性感覚情報をうけとり (McDonald, 1998)、脊髄からの痛み情報を伝達するspino (trigemino) - parabrachio- amygdaloid pathwayの終点として機能する (Jasmin, Burkey, Card, & Basbaum, 1997)。これらの神経解剖学的研究は、中心核においても音CSとUSの情報が収束することを示し、音CS-USの連合学習・記憶に中心核が関係する可能性を示唆する。しかしながら、前述したように中心核は恐怖反応の表出に関係する脳部位への扁桃体からの出力部位であることから、中心核損傷ラットが音CSに対する条件性恐怖の獲得障害を示すことを報告している損傷研究 (Amorapanth, LeDoux, & Nader, 2000) は、音CS-USの連合学習・記憶に中心核が関係すると結論づける証拠としては不十分である (Wilensky et al., 2006)。また、中心核の求心路にある脳部位 (たとえば、外側核) が音CS-USの連合学習・記憶に関与しており、中心核はその部位からの学習性の情報の中継に関与しているだけかもしれないことから、音CSとUSの対呈示によって中心核のニューロンが音CSに対して応答することを報告している神経生理学的研究 (Applegate, Frysinger, Kapp, & Gallagher, 1982) も音CS-USの連合学習・記憶に中心核が関係すると結論づける証拠としては不十分である (Wilensky et al., 2006)。前述したように筆者は、中心核が光刺激をCSに用いた恐怖条件づけにおいて光CS-USの連合学習・記憶に関与するかどうかについて、無条件性の恐怖反応

が生じる事態や報酬をUSとした古典的条件づけ事態を用いた行動学的なアプローチを駆使してこの問題に迫った。一方、Wilensky et al. (2006) は、中心核が音CS-USの連合学習・記憶に関与するかどうかについて、脳部位への薬物の局所投与による一時的不活性化と電気生理学のテクニックを駆使してこの問題に迫っている。

Wilensky et al. (2006) は、内側膝状体の内側部が外側核へ投射するという知見に基づいて、その部位を電気刺激し、外側核で生じる誘発電位を記録することで、記録電極を確実に外側核に挿入した。そして、行動学的な効果の検討に用いる投与量と同じ投与量のGABA_Aのアゴニストであるムシモルを中心核に投与しても、内側膝状体の内側部の電気刺激による外側核からの誘発電位が減弱せず、ムシモル投与が中心核に局限していることを確かめた。そして、Wilensky et al. (2006) は音CSに対する条件性恐怖の獲得と表出、そして記憶固定における中心核へのムシモル投与の効果を検討した。獲得におけるムシモル投与の効果の手続きは、ムシモルを中心核に投与し、投与後5～10分後にCSとUSを対呈示し、24時間後にCSに対するフリージングを測定するというものであった。もし、中心核の求心路にある脳部位 (たとえば、外側核) が音CS-USの連合学習・記憶に関与しており、中心核はその部位からの学習性の情報の中継に関与しているだけであれば、CSとUSの対呈示中に中心核を一時的に不活性化しても、その後のドラッグフリーの状態でのテストにおいてフリージングを示すと予測される。一方、中心核と外側核の両方が音CS-USの連合学習・記憶に関与するのであれば、音CSとUSの対呈示中にいずれかの神経核を一時的に不活性化すると、その後のドラッグフリーの状態でのテストにおいてフリージングを示さないと予測される。その結果、中心核投与ラットは外側核投与ラットと同様にフリージングを示さず、条件性恐怖の獲得障害を示した。別の実験において、テストにおけるフリージングの欠如は状態依存学習やUSに対する反応性の障害によるものではないことが確かめられた。これらの結果は中心核も音CS-USの連合に関係することを示唆する。一方、表出におけるム

シモル投与の効果の手続きは、音CSとUSの対呈示の24時間後にムシモルを中心核に投与して不活性化させ、投与の5～10分後に音CSに対するフリージングを測定するというものであった。その結果、中心核投与ラットはフリージングを示さなかった。さらに、テストの24時間後に何も投与せず再度テストを行ったところ、中心核投与ラットはコントロールラットと同様にフリージングを示した。これらの結果は中心核が恐怖条件づけにおいて学習性の情報の出力に関係することを示唆する。

ところで、CSとUSの対呈示後にカルシウムイオン (Ca^{2+}) の細胞内の流入によって生じるタンパク質リン酸化酵素の活性化によるタンパク質のリン酸化や、遺伝子の転写因子の活性化によるタンパク質の合成といった細胞内のシグナルカスケードが生じ、このカスケードによるタンパク質のリン酸化やタンパク質の合成のそれぞれが恐怖条件づけの短期記憶や長期記憶に至る記憶固定に関与すると考えられている (Schafe, Nader, Blair, & LeDoux, 2001)。これらの記憶固定の分子メカニズムの知見に基づいて、次にWilensky et al. (2006) は、中心核が音CSに対する条件性恐怖の短期記憶から長期記憶に至る記憶固定に関与するかどうかを検討した。Wilensky et al. (2006) では、音CSとUSの対呈示の直後にタンパク質の合成を抑制するanisomycinを中心核に投与し、短期記憶と長期記憶のテストを行うために、投与の4時間後と24時間後に音CSに対するフリージングを測定した。その結果、中心核投与ラットは4時間後の短期記憶のテストではコントロールラットと同様にフリージングを示したが、24時間後のテストではフリージングを示さなかった。そして、中心核投与ラットに対して1週間後に再び音CSとUSを対呈示して24時間後にテストを行ったところ、フリージングが認められ、24時間後のテストでのフリージングの障害がanisomycin投与による中心核の損傷ではなく、長期記憶の固定の混乱によるものであることが確かめられた。これらの結果は、中心核が恐怖条件づけによって獲得されたCS-USの連合学習・記憶が長期記憶に至る記憶固定に関与することを示唆する。

Wilensky et al. (2006) の結果をまとめると、音CSに対する条件性恐怖の獲得には、中心核と外側核の両部位が機能する必要がある、このうちのいずれかの部位が一時的に不活性であれば条件性恐怖の獲得が障害される。一方、音CSとUSの対呈示の直後に中心核におけるタンパク質の合成を抑制した場合、短期記憶は障害されないが、長期記憶の固定は妨げられる。Wilensky et al. (2006) は長期記憶の固定に対する外側核におけるタンパク質合成の抑制効果を調べていないので、音CS-USの連合が長期記憶に至る記憶固定に中心核と外側核の両部位が機能する必要があるのかは不明である。しかしながら、Wilensky et al. (2006) の結果は、少なくとも音CS-USの連合の長期記憶への固定にも中心核は関与していることを示唆している。

基底外側核も学習性の情報の出力を行っている

イボテン酸などの神経毒を高用量投与すると細胞体だけではなく、神経線維の髄鞘破壊が生じ、その結果、細胞体破壊を行おうとした脳部位を通過する神経線維も破壊されることが指摘されている (Coffey, Perry, Allen, Sinden, & Rawlins, 1988; Frey, Morris, & Petrides, 1997; Jarrard, 1989)。Koo et al. (2004) は、これらの知見に基づいて髄鞘破壊が生じない用量を用い、中心核をイボテン酸損傷したラット (cCラット) と基底外側核群をNMDA損傷したラット (cBラット)、中心核を電気損傷したラット (eCラット) に音刺激をCSに用いた恐怖条件づけを行った。翌日、条件づけが行われた装置に戻されて文脈CSに対するテストが行われ、翌日には音CSに対するテストが行われた。条件性恐怖反応にはフリージングとウルトラソニックボーカライゼーション (USV) が測定された。実験終了後、ミエリン染色による神経線維の有無と神経細胞の核蛋白を抗原とするNeuN抗体による免疫組織学的染色による細胞体の有無を確認したところ、cCラットとcBラットのいずれもターゲットの神経核の細胞体のみが破壊されており、破壊部位を通過する神経線維は破壊されていなかった。一方、電気損傷されたeCラットは中心核を通過する神経線維も損傷されて

いた。

行動学的結果は、文脈CSに対するテストにおいて、cCラットはコントロールラットと同じ程度のフリージングを示したが、cBラットとeCラットはほとんどフリージングを示さなかった。翌日の音CSに対するテストにおいて、cBラットやeCラットはほとんどフリージングを示さなかったが、cCラットはコントロールラットよりもフリージングは少なかったが、cBラットやeCラットよりもフリージングは多かった。Koo et al. (2004) は、基底外側核と基底内側核の神経線維が中心核を通過することや、基底外側核の神経線維が恐怖反応の表出に関係する脳部位に投射する分界条床核に投射するという神経解剖学的知見 (Smith & Millhouse, 1985; Dong, Petrovich, & Swanson, 2001) と、これらの行動学的結果に基づいて、扁桃体からの学習性の情報の出力がCSのモダリティーによって異なる可能性を論じている。すなわち、文脈をCSに用いた恐怖条件づけにおける学習性の情報の出力は中心核を通過する基底外側核からの神経線維によって行われ、音刺激をCSに用いた恐怖条件づけにおける学習性の情報の出力は中心核からの神経線維と中心核を通過する基底外側核からの神経線維によって行われると論じている。一方、文脈CSや音CSに対するテストにおいて、cBラットとeCラットはフリージングと同様にUSVを示さなかったが、cCラットはコントロールラットよりも有意に低いUSVを示した。これらの結果は、扁桃体からの学習性の情報の出力が条件性恐怖反応の表出においても異なる可能性を示唆する。

恐怖条件づけに関係する神経機構の研究について：今後の展望

本論文では、無条件性の恐怖反応が生じる事態や報酬をUSとした古典的条件づけ事態を用いて行動学的なアプローチを駆使した研究 (田積・岡市, 2001; Tazumi & Okaichi, 2003) や、中心核に投与したムシモルが外側核にまで広がっていないことを電気生理学の手法を用いて確認し、中心核に局限した一時的不活性化の効果を検討した研

究 (Wilensky et al., 2006)、さらに、詳細な組織学的分析により髄鞘破壊が生じない用量の神経毒を用いた細胞体損傷の効果を検討した研究 (Koo et al., 2004) について概説した。これらの研究において、CS-USの連合学習・記憶や学習性の情報の伝達に関与する扁桃体神経核の解明という問題に対するアプローチは異なるが、これらの研究の結果はLeDouxが提唱した音刺激をCSに用いた恐怖条件づけに関係する脳内神経経路のモデルと一致していない。Table1は、LeDouxが提唱したモデルに加えて、本論文で概説した研究結果から条件性恐怖の獲得におけるCS-USの連合学習・記憶と学習性の情報の伝達に関与する扁桃体の神経核をまとめたものである。表の中の灰色の部分はLeDouxが提唱したモデルと一致しないこと示す。LeDouxはモデルを提唱した当初は光刺激をCSに用いた場合でも、このモデルがあてはまると述べている (LeDoux, 1995)。しかしながら、光CSの場合には中心核がCS-USの連合学習・記憶に関与する可能性が示され、さらに、音CSの場合でも外側核だけではなく中心核もこの機能に関与する可能性が示された。また、学習性の情報の中継において同じモダリティーである音CSの場合でも、中心核だけではなく基底外側核もその機能を果たしている可能性が示され、LeDouxのモデルは再考する必要がある。また、神経毒の局所投与による髄鞘破壊の有無や薬物の局所投与による不活性化の部位の限局については、これまでの先行研究でほとんど確認されてこなかったポイントである。今後、条件性恐怖の獲得や表出、保持に対する細胞体損傷の効果や一時的不活性化の効果を再検討していく必要がある。

Koo et al., (2004) の研究では、扁桃体からの学習性の情報の出力がCSのモダリティー (音CSと文脈CS) によって異なることが示唆されている。このようにCSのモダリティーによって、恐怖条件づけに関係する脳内経路が異なる可能性があるにもかかわらず、恐怖条件づけに関係する神経機構についての研究は音刺激をCSに用いたものが多く、光刺激や匂い刺激をCSに用いた研究は少ないのが現状である (田積, 2001)。今後、さまざまなCSのモダリティーを使用して、恐怖

Table 1 恐怖の古典的条件づけに内在する心理学的機能を担う扁桃体神経核について
～LeDouxのモデルと最近の研究で示唆された知見～

心理学的機能 CSモダリティ	LeDouxのモデル	田積(2001)	Koo et al. (2004)		Wilensky et al. (2006)
	音CS	光CS	音CS	文脈CS	音CS
連合・記憶	外側核	中心核	外側核	外側核	外側核と中心核
学習性情報の中継 (扁桃体からの出力部位)	中心核	中心核	中心核と基底外側核	基底外側核	中心核

条件づけにおける扁桃体からの学習性の情報の出力を詳細に調べていく必要がある。

Wilensky et al. (2006) は、音刺激をCSとした恐怖条件づけにおいて、音CS-USの連合学習・記憶は外側核だけではなく中心核も担い、扁桃体の中で分散している可能性を論じている。この可能性が妥当であり、かつ、脳が適応的な補償機能を有していると仮定すれば、外側核（あるいは、中心核）を損傷しても過剰な条件づけ試行を行えば、条件性恐怖の獲得が認められると予測される。しかしながら、このような知見はこれまでに報告されておらず、外側核と中心核のいずれかが intact であっても条件性恐怖の獲得は障害される。田積 (2001) は、光刺激をCSとした恐怖条件づけにおいて、US強度が高い場合に中心核がCS-USの連合に関与する仮説を提唱している。このことから、恐怖条件づけにおけるCS-USの連合学習・記憶において、外側核と中心核が分散して担っている役割の補償機能の発現にはUS強度が関係している可能性があり、US強度を操作したさらなる研究が必要である。一方、光刺激をCSとした恐怖条件づけにおいて、中心核損傷ラットは過剰な条件づけ試行を行っても光CSに対する条件性恐怖を獲得しない (Kim & Davis, 1993)。田積 (1999) は、Kim & Davis (1993) と同様の手続きで外側核損傷ラットは条件性恐怖を獲得するが、中心核損傷ラットは彼らの結果と同様に獲得しないと報告している。これらの結果は、光CS-USの連合学習・記憶は中心核と外側核において分散して担われていないことを示している。

まとめると、恐怖条件づけに扁桃体が関与しているのは間違いないが、CSのモダリティやUS

の強度によって恐怖条件づけに関与する扁桃体の神経核が異なる可能性がある。すなわち、本論文で概説した最近の研究が示しているように、恐怖条件づけに関係する脳内経路において、その経路を構成する脳部位が担う心理学的機能や情報処理様式は1対1関係の単純なものではなく、CSのモダリティやUSの強度に応じて、分散的に複数の神経核で処理されている可能性は大きいであろう。

引用文献

- Amorapanth, P., LeDoux, J. E., & Nader, K. (2000). Different lateral amygdala outputs mediate reactions and actions elicited by a fear-arousing stimulus. *Nature Neuroscience*, 3, 74-79.
- Applegate, C. D., Frysinger, R. C., Kapp, B. S., & Gallagher, M. (1982). Multiple unit activity recorded from amygdala central nucleus during Pavlovian heart rate conditioning in rabbit. *Brain Research*, 238, 457-462.
- Beitz, A. J. (1982). The organization of afferent projections to the midbrain periaqueductal gray of the rat. *Neuroscience*, 7, 133-159.
- Cahill, L., Weinberger, N. M., Roozendaal, B., & McGaugh, J. L. (1999). Is the amygdala a locus of "conditioned fear"? Some questions and caveats. *Neuron*, 23, 227-228.
- Coffey, P. J., Perry, V. H., Allen, Y., Sinden, J., & Rawlins, J. N. (1988). Ibotenic acid induced demyelination in the central nervous system: a consequence of a local inflammatory response.

- Neuroscience Letters*, 84, 178-184.
- Corman, C. D., Meyer, P. M., & Meyer, D. R. (1967). Open-field activity and exploration in rats with septal and amygdaloid lesions. *Brain Research*, 5, 469-476.
- Davis, M. (2000). The role of the amygdala in conditioned and unconditioned fear and anxiety. In J. P. Aggleton (Ed.), *The amygdala: a functional analysis*. New York: Oxford University Press. pp. 213-287.
- Dong, H. W., Petrovich, G. D., & Swanson, L. W. (2001). Topography of projections from amygdala to bed nuclei of the stria terminalis. *Brain Research Reviews*, 38, 192-246.
- Frey, S., Morris, R., & Petrides, M. (1997). A neuroanatomical method to assess the integrity of fibers of passage following ibotenate-induced damage to the central nervous system. *Neuroscience Research*, 28, 285-288.
- Goebel, M. U., Trebst, A. E., Steiner, J., Xie, Y. F., Exton, M. S., Frede, S., et al. (2002). Behavioral conditioning of immunosuppression is possible in humans. *The FASEB Journal*, 16, 1869-1873.
- 畑敏道 (2006). 4章トピック：古典的条件づけの広がり 岡市広成・鈴木直人 (編) 心理学概論 pp.88-89.
- Jarrard, L. E. (1989). On the use of ibotenic acid to lesion selectively different components of the hippocampal formation. *Journal of Neuroscience Methods*, 29, 251-259.
- Jasmin, L., Burkey, A. R., Card, J. P., & Basbaum, A. I. (1997). Transneuronal labeling of a nociceptive pathway, the spino- (trigemino-) parabrachio-amygdaloid, in the rat. *Journal of Neuroscience*, 17, 3751-3765.
- Johansen, J. P., Cain, C. K., Ostroff, L. E., & LeDoux, J. E. (2011). Molecular mechanisms of fear learning and memory. *Cell*, 147, 509-524.
- Kapp, B. S., Frysinger, R. C., Gallagher, M., & Haselton, J. R. (1979). Amygdala central nucleus lesions: effect on heart rate conditioning in the rabbit. *Physiology & Behavior*, 23, 1109-1117.
- Kim, J. J., Rison, R. A., & Fanselow, M. S. (1993). Effects of amygdala, hippocampus, and periaqueductal gray lesions on short- and long-term contextual fear. *Behavioral Neuroscience*, 107, 1093-1098.
- Kim, M., & Davis, M. (1993). Electrolytic lesions of the amygdala block acquisition and expression of fear-potentiated startle even with extensive training but do not prevent reacquisition. *Behavioral Neuroscience*, 107, 580-595.
- Koo, J. W., Han, J. S., & Kim, J. J. (2004). Selective neurotoxic lesions of basolateral and central nuclei of the amygdala produce differential effects on fear conditioning. *Journal of Neuroscience*, 24, 7654-7662.
- Kopchia, K. L., Altman, H. J., & Commissaris, R. L. (1992). Effects of lesions of the central nucleus of the amygdala on anxiety-like behaviors in the rat. *Pharmacology Biochemistry and Behavior*, 43, 453-461.
- Krettek, J. E., & Price, J. L. (1978). A description of the amygdaloid complex in the rat and cat with observations on intra-amygdaloid axonal connections. *Journal of Comparative Neurology*, 178, 255-280.
- LeDoux, J. E. (1995). Emotion: clues from the brain. *Annual Review of Psychology*, 46, 209-235.
- LeDoux, J. E., Iwata, J., Cicchetti, P., & Reis, D. J. (1988). Different projections of the central amygdaloid nucleus mediate autonomic and behavioral correlates of conditioned fear. *Journal of Neuroscience*, 8, 2517-2529.
- Mazur, J. E. (2002). *Learning and Behavior*. 5th ed. New Jersey, Prentice Hall/Pearson Education.
- McDonald, A. J. (1998). Cortical pathways to the mammalian amygdala. *Progress in*

- Neurobiology*, 55, 257-332.
- Mcdonald, A. J., & Mascagni, F. (1996) . Cortico-cortical and cortico-amygdaloid projections of the rat occipital cortex: a Phaseolus vulgaris leucoagglutinin study. *Neuroscience*, 71, 37-54.
- Paxinos, G., & Watson, C. (1997) . *The rat brain in stereotaxic coordinates*. 3rd ed. New York, Academic Press.
- Pitkänen, A., Savander, V., & LeDoux, J. E. (1997) . Organization of intra-amygdaloid circuitries in the rat: an emerging framework for understanding functions of the amygdala. *Trends in Neurosciences*, 20, 517-523.
- Price, J. L., & Amaral, D. G. (1981) . An autoradiographic study of the projections of the central nucleus of the monkey amygdala. *Journal of Neuroscience*, 1, 1242-1259.
- 坂井信之 (2000) . 味覚嫌悪学習とその脳メカニズム 動物心理学研究, 50, 151-160.
- Schafe, G. E., Nader, K., Blair, H. T., & LeDoux, J. E. (2001) . Memory consolidation of Pavlovian fear conditioning: a cellular and molecular perspective. *Trends in Neurosciences*, 24, 540-546.
- Schwartzbaum, J. S., & Gay, P. E. (1966) . Interacting behavioral effects of septal and amygdaloid lesions in the rat. *Journal of Comparative and Physiological Psychology*, 61, 59-65.
- Shi, C., & Davis, M. (1999) . Pain pathways involved in fear conditioning measured with fear-potentiated startle: lesion studies. *Journal of Neuroscience*, 19, 420-430.
- Simon, P., Dupuis, R., & Costentin, J. (1994) . Thigmotaxis as an index of anxiety in mice. Influence of dopaminergic transmissions. *Behavioural Brain Research*, 61, 59-64.
- Smith, B. S., & Millhouse, O. E. (1985) . The connections between the basolateral and central amygdaloid nuclei. *Neuroscience Letters*, 56, 307-309.
- 田積徹 (2000a) . 光刺激をCSに用いた恐怖の古典的条件づけにおける扁桃体神経核の役割 同志社心理, 47, 36-47.
- 田積徹 (2000b) . 音あるいは光刺激をCSに用いたラットの恐怖条件づけに介在する脳内経路 動物心理学研究, 50, 171-182.
- 田積徹 (2001) . 扁桃体の心理学的機能の研究～恐怖の古典的条件づけと扁桃体神経核の役割～ 同志社大学大学院文学研究科博士論文 (未公刊).
- 田積徹・岡市広成 (1998) . ラットの条件性恐怖反応に及ぼす扁桃体中心核損傷の効果 動物心理学研究, 48, 55-63.
- 田積徹・岡市広成 (1999) . 光を条件刺激に用いたラットの恐怖条件づけに及ぼす扁桃体中心核および外側核損傷の効果 心理学研究, 70, 352-359.
- Tazumi, T., & Okaichi, H. (2003) . The effects of lesions in the central nucleus of the amygdala on appetitive classical conditioning in rats. *Japanese Psychological Research*, 45, 202-208.
- 田積徹・小野武年・西条寿夫 (2002) . 不安の大脳生理学 分子精神医学, 2, 101-110.
- 田積徹・西条寿夫・岡市広成 (2002) . 報酬性のUSを用いた古典的条件づけの行動指標について 富山医科薬科大学医学会誌, 14, 62-67.
- 田積徹・西条寿夫・小野武年 (2004) . 自己の情動反応の表出と他個体の情動反応の認知における扁桃体の役割～動物を対象にした侵襲的脳研究の動向～ 心理学評論, 47, 8-28.
- Treit, D., & Fundytus, M. (1988) . Thigmotaxis as a test for anxiolytic activity in rats. *Pharmacology Biochemistry and Behavior*, 31, 959-962.
- Turner, B. H., & Herkenham, M. (1991) . Thalamoamygdaloid projections in the rat: a test of the amygdala's role in sensory processing. *Journal of Comparative Neurology*, 313, 295-325.
- Wallin, J. A., & Johnson, R. D. (1976) . The positive reinforcement approach to controlling employee absenteeism. *Personnel Journal*, 55, 390-392.
- Wilensky, A. E., Schafe, G. E., Kristensen, M. P.,

& LeDoux, J. E. (2006) . Rethinking the fear circuit: the central nucleus of the amygdala is required for the acquisition, consolidation, and expression of Pavlovian fear conditioning. *Journal of Neuroscience*, 26, 12387-12396.

山崎一寿 (2000) . 回転かごを用いた回避学習におけるジアゼパム投与の効果 同志社大学文学部心理学専攻卒業論文 (未公刊) .

注

- 1) 恐怖の古典的条件づけに関係する脳内経路の解説や中心核が果たす心理学的機能を検討した筆者らの実験は、これまでも総説として発表しているが (田積, 2000a; 2000b; 田積・小野・

西条, 2002; 田積・西条・小野, 2004)、本論文では最近報告された研究との関係で中心核の心理学的機能について論じるために再掲する。

謝 辞

本論文で取り上げた筆者の実験は、同志社大学文学研究科に提出した博士論文 (2000年度) に収録されたものである。これらの実験は岡市広成先生 (同志社大学名誉教授) の指導の下、同志社大学において行われた。岡市先生には的確な指導により研究の基礎を育てていただいた。また、時には厳しく、時には温かく見守ってもらいながら研究を遂行できたことに大変感謝しています。この場をお借りして、深くお礼を申し上げます。