

ラットがレバーを押し続ける行動にニコチンが及ぼす影響と衝動性について

室田尚哉¹・宮田久嗣²・澤 幸祐³

The effect of nicotine on lever-holding response in rats

Naoya Murota, Hisatsugu Miyata, Kosuke Sawa

Abstract : Impulsivity, the tendency to act without foresight, is a characteristic of behavior that can be seen in everyday life, but high level of impulsivity is associated with a number of psychiatric disorders including attention deficit hyperactivity disorder (ADHD) and drug addiction. It has been suggested that impulsivity is not a unitary construct, but rather a multi-faceted construct. This study takes up the behavioral paradigm that rats were required to keep pressing a lever to assess these impulsive behaviors. In this paradigm, rats were required to keep pressing a lever for 4 seconds to obtain electrical stimulation of medial forebrain bundle, and to release the lever to begin next trial once they obtained electrical stimulation. Nicotine (0.4 mg/kg, s.c.), suggested to increase impulsivity, had no effect on the percentage of responses to keep pressing the lever for 4 seconds, but decreased response latencies, and accelerated to release the lever after they had obtained an electrical stimulation. These results suggested that nicotine decreased impulsive behavior, especially to stop responses occur.

Key words : nicotine, impulsive behavior, lever-holding task

はじめに

我々は日常生活において、必ずしも合理的な行動ばかりをとるわけではない。長期的な健康を犠牲にしても栄養の偏った食事をしてしまったり、収入のあてがないにもかかわらず浪費をしてしまったりといった行動は、誰も心当たりがあることであろう。また、多大な労力が必要であるにも関わらず小さい成果しかえられないような行動であっても、やめられずに続けてしまうような場合もある。これらの非合理的な行動の背景には様々な理由が存在すると考えられるが、衝動性はそうした非合理的行動に関与するもののひとつである。

衝動性 (impulsivity) は、先見性のない行動、危険すぎる行動、状況にそぐわない行動、よくない結果を起こすような行動など、様々な表現で特徴づけられる。衝動性は日常生活のなかでも時々みられるが、注意欠陥多動性障害 (attention deficit hyperactivity disorder; ADHD) や薬物乱用などの精神疾患には高い衝動性が認められている (American Psychiatric Association, 1994)。また、損失を度外視したギャンブル行動などにも関連しており、社会的問題となっている。現在、衝動性の明確な定

義はないため、多くの研究者が衝動性に関連する行動特徴を包括的に定義することを目指した研究を行っている。衝動性が引き起こす行動特性を明らかにするために、ヒトを対象としてよく用いられる方法は、Barratt Impulsiveness scale (Patton, Stanford, & Barratt, 1995) などの質問紙による調査である。こうした衝動性に関する質問紙調査から、衝動性は単次元で記述できるものではなく、複数の次元から構成されていることが示唆されている (Evenden, 1999)。

このような衝動性の多面性を受け、ラットを被験体とした研究では、衝動性の様々な行動側面に焦点を当てた課題が考案されている。それらの課題は衝動的選択 (impulsive choice) に焦点を当てた課題と、衝動的行動 (impulsive action) に焦点を当てた課題に大きく分けられる (Winstanley, Eagle, & Robbins, 2006)。衝動的選択に焦点を当てた課題でよく用いられる課題は、遅延価値割引課題である (Ainslie, 1975)。この課題では遅れてもらえる大きな報酬よりもすぐにももらえる小さな報酬への選択が衝動的選択と定義される。この研究は、道具的条件づけ事態における選択行動との関連から、ヒトにおいても行われている。実験参加者は、「今もらえる一万円」と「来年もらえる二万円」ならどちらを選択するか、といった選択を迫られる。仮に、「今もらえる一万円」を選択したとすれば、この実験参加者にとっては、1年間という時間のために二万円という金銭の持つ価値が割り引かれた結果、一万円以下の価値となったと解釈され

受稿日2010年10月14日 受理日2010年12月7日

- 1 専修大学大学院文学研究科 (Graduate school of the Humanities, Senshu University)
- 2 東京慈恵会医科大学精神医学講座 (Department of Psychiatry, Jikei University School of Medicine)
- 3 専修大学人間科学部心理学科 (Department of Psychology, Senshu University)

る。こうした選択を複数試行に渡って行わせることで、実験参加者が時間によってどの程度価値を割り引くかを定量的に扱うことが可能となり、割引率が高い場合には衝動的選択の傾向が高く、低い場合には衝動的選択の傾向が低いと解釈することができる。一方、衝動的行動は「反応を抑えられないこと」として広義に定義される。つまり衝動的行動とは反応に対する抑制機能が低下していることを意味している。衝動的行動に焦点を当てた課題としてよく用いられるものには、5選択反応時間課題 (five-choice serial reaction time task; 5-CSRTT) と (Robbins, 2002), Stop Signal 課題がある (Band & van Boxtel, 1999)。

5 選択反応時間課題は、ヒトにおける注意機能をみるために考案された持続的遂行課題 (continuous performance task) を基にしてラット用に改良した課題である。この課題で用いる装置の壁には5つの穴が設けられ、そのうちの1つから光刺激が0.5秒提示される。ラットが光刺激の提示された穴に対してノーズポーク反応を行えば、正反応として反対側にある壁に設けられたフードマガジンから餌報酬が提示される。ラットがフードマガジンから餌を獲得すると試行間隔 (inter-trial interval; ITI) に入るが、ITI 中の反応に対しては5秒間のタイムアウトが課せられるため、ラットは ITI 中の反応を抑制することが求められる。したがって、試行間隔の間に生起する早発的反応 (premature response) は衝動的行動として操作的に定義され、早発的反応は「待つ」ことができない行動とも表現できる (Robinson, Eagle, Economidou, Theobalda, Mara, Murphy, Robbins, & Dalley, 2009)。Stop Signal 課題では、ラットはある刺激 (例えば光: Go 刺激) が提示されると反応することが求められる。これは Go 試行と呼ばれる。一方 Stop 試行では、Go 刺激に続いて Stop 刺激 (例えば音) が提示されるとその反応を止めることが求められる。この課題での衝動的行動は、Stop 刺激が提示された試行で反応を抑制するまでに必要とした時間 (stop signal reaction time; SSRT) の長さによって評価される。つまり、より衝動的な被験体はすでに始まった反応を抑制するまでに時間がより長くなる。これは「とめる (stopping)」ことができない行動と表現できる (Robinson et al., 2009)。

衝動性との関係性が示唆されている薬物の1つとして、ニコチン (nicotine) が挙げられる。ニコチンは、煙草に含まれる依存性薬物として広く知られているが、その中枢神経系における作用点はニコチン性アセチルコ

リン (acetylcholine) 受容体である。中枢においては、ニコチン性アセチルコリン受容体は脳内報酬系の主要な構成神経である中脳辺縁系ドパミン作動性神経路に存在し、依存性薬物の強化効果の発現に関与している (Le Foll, Sokoloff, Stark, & Goldberg, 2005)。ニコチンが同神経路のニコチン性アセチルコリン受容体を刺激すると、ドパミンの遊離を増加させる。このことが、ニコチンの強化効果発現に重要な役割を果たしている (Corrigall, Franklin, Coen, & Clarke, 1992)。ニコチンが衝動性に与える影響を検討した研究としては、ヒトを用いて質問紙と遅延価値割引課題を行わせたところ、日常的な喫煙者の方が一度も喫煙したことない参加者に比べて、衝動性の関連項目の得点が高く、遅延大報酬よりも即時小報酬を好むことが示された (Mitchell, 1999)。これらの結果は、喫煙者の方が、一度も喫煙したことのない参加者に比べて、衝動的であることを示唆している。また、ラットを用いた研究では、5 選択反応時間課題においてニコチンを投与したとき、衝動的行動が増えることが示された (Blondel, Sanger, & Moser, 2000; Blondel, Simon, Sanger, & Moser, 1999)。この結果は、煙草に含まれるニコチンが衝動性の亢進に重要な役割を果たしていることを示唆している。

本研究では、衝動的行動の特徴である「待つことができない行動」と、「とめるまでに時間がかかる行動」を同一課題のなかで測定することを可能にするため、レバーホールディング課題 (lever-holding task) を取り上げた。この課題では、ラットは報酬を獲得するために決められた時間までレバーをじっと押し続けることが求められる。そして、報酬を獲得した後はそのまま押し続けていては次の試行に進まないため、レバーを押し続ける行動をやめる必要がある。またレバーホールディング行動の形成のため、強化子として脳内報酬系への電気刺激を用いた。脳内報酬系への電気刺激を強化子として用いる実験系は脳内自己刺激 (ICSS) 行動として知られている (Olds & Milner, 1954)。一般に、レバー押しなどのオペラント行動の形成のためにはエサなどの強化子やマガジン作動音などの二次強化子を反応に随伴させて呈示することが必要であるが、レバーを押し続けるという反応を行いながらエサ強化子を同時に受け取ることは不可能である。オペラント行動が不安定な訓練初期において、安定的に強化を行うためには二次強化子のみで反応形成を行うことは困難であることが予想されるため、ICSS 行動を用いることで、レバー押しの持続中であっても強化子の提示が可能になり、レバーを押し続けると

いう行動の形成が容易にできると考えられる。

先に述べたとおり、衝動性とは多面的な概念であり、単一の行動指標のみでその本質を捉えることはできない。そこで、本研究では、レバーをじっと押し続けられない行動（レバーホールディングの正確さの悪さ）と、報酬を獲得した後もレバーを無駄に押し続ける行動（報酬獲得後のレバー押しの持続時間が長いこと）を、それぞれ「待つことができない行動」および「とめることができない行動」と捉え、衝動性の持つ複数の側面を反映しているものと仮定する。本実験事態においては、強化子を得るために要求されている時間レバーを押し続けて「待つ」ことができない場合に、衝動性が高いとみなす。また、後に述べるように訓練最終段階においては一定時間のレバーホールディングに対して与えられる脳内報酬系への電気刺激は一回のみであり、報酬を受け取った後はレバーを離し、次の試行へ進む必要がある。ここで、一度始まったレバーホールディング行動が止められず、レバーをなおも押し続ける行動を「とめる」ことができない行動とみなし、強化子呈示後にレバーを離すまでの時間が長くなることもまた、衝動性の高さを反映するものと考えられる。こうした「とめる」ことができない行動は、薬物依存患者などに見られる継続的な薬物探索行動と関連して衝動的な行動の一形態であると考えられる。本研究では、こうしたレバーホールディング行動を用いて、衝動的行動に対してニコチンが与える影響の検討を行うことを目的とする。もしニコチンが衝動性を高めるのであれば、レバーを押し続ける行動の正確さは悪くなり、報酬獲得後のレバー押しの持続時間は長くなると予想される。

方法

被験体 雄性 Sprague-Dawley 系ラット (350g~400g) を 8 匹使用した。実験期間中は 1 日の固形飼料 (CE-2 日本クレア) の量を 15g~18g の範囲に制限し、水は実験セッションを除いて自由に与えた。動物は飼育室 (温度は約 22±2℃, 湿度は約 55% に維持され、明期が 7:00A.M.~7:00P.M. の明暗サイクルが設けられていた) の中で、大きさ 41(w)×27(l)×19(h)cm のアクリル製のゲージで個別飼育した。

装置 実験には 29.5(w)×23.5(l)×28.7(h)cm のラット用 ICSS オペラント実験箱 (Med-associates 社, Georgia, Vermont, USA) を 4 台使用した。オペラント実験箱の床面にはステンレス製のグリッドが 19 本設置されていた。天井および両側面は透明なアクリル製のパネルに

なっており、前面と後面パネルはステンレス製のパネルであった。ハウスライトはレバーが位置する側面とは反対側の天井に位置していた。4 台のオペラント実験箱は 1 台ずつ防音用の箱の中に納められていた。前面のパネルには左右に 2 つのリトラクタブルレバーが床から 7 cm のところに設置され、左右のレバーの間隔は 12cm だった。それぞれのレバーの 5 cm 上部にはレバーライトが設置されていたが、実験内では右側のレバーとライトのみを使用した。脳内刺激には constant current stimulator を使用した。ラットの頭に植え込まれた電極に取り外し可能な電気コードを取り付け、そのコードを通して電気刺激が与えられた。電気コードにはバランサーが付いており、ラットはコードに邪魔されることなく自由に移動可能であった。電気刺激、データの集計、実験中の強化スケジュールの制御は MED-PC (Med-associates 社, Georgia, Vermont, USA) を用いて行った。

手術 ペントバルビタール (50mg/kg: 大日本住友製薬) の腹腔内投与によって麻酔を行い、ステンレス製スチールの双極電極を内側前脳束に植え込む手術を行った。麻酔の効き具合を、後肢をつねることによる反射の消失によって確認し、ラット用脳定位固定装置に固定して手術を行った。電極を植え込む脳部位の座標は、bregma の後方 0.5mm, 側方 1.7mm (-1.7mm), 下方 8.7mm とした。側方は個体ごとに左右でカウンターバランスを行った。電極はアンカービス, アロンアルファ, 歯科用セメントを用いて頭蓋に固定した。手術後は 1 週間の回復期間を置き、餌、水ともに自由に摂取できる状態においた。

電気刺激 ラットの脳内に与える電気刺激は、1 ユニットが 1 回の陽性パルスと 1 回の陰性パルスから構成されていた。いずれのパルスも出力を 1500μsec, 陽性パルスと陰性パルスの間隔を 500μsec に設定した。波形電流の総出力時間は 150ms に設定され、電気刺激間隔は 350ms とした。電流値は 200μA に固定した。周波数は実験の開始時には 50Hz に設定し、反応率の減少に伴い 10Hz ずつ上げることで個体ごとに調節したが、上限は 100Hz とした。

手続き 1 週間の手術の回復期間が終了したラットに対してレバーホールディングの訓練を行った。1 日につき 1 セッションの訓練を、1 週間に 7 日行なった。全ての期間を通して、1 セッションの実験時間は 60 分であった。ハウスライトとレバーライトはセッションの開始と同時に点灯し、セッションの終了と共に消灯した。レ

バーはセッションの開始と同時に提示された。レバーは、ラットがこれを押して放すたびに収納され、これを1試行とした。試行間隔は5秒間とし、試行間隔の後に再びレバーを実験箱の中に挿入した。

まず、レバーを押し続けている間は断続的に電気刺激を与える訓練を実施した。電気刺激は、レバーを押し始めてから0.1秒後に始まり、レバーを押し続けている間は0.5秒の刺激間隔で4秒まで与えられた。レバーを4秒以上押し続けても電気刺激が与えられることはなかった。

レバーを押し続ける行動が形成された後、レバーを押し始めてから断続的な電気刺激が与えられるまでの遅延時間を延ばしていく訓練を実施した。遅延時間は0.3秒、0.5秒、0.7秒、1秒、1.5秒、2.0秒、2.5秒、3.0秒、3.5秒、4秒の順に伸ばしていった。遅延時間を延ばす基準を30%以上の正確さ（一回でも報酬を獲得した反応数/総反応数）として、これを1セッションでも満たした場合に次のセッションで設定する遅延時間を延ばしていった。それぞれの遅延時間で与えられる最大の刺激回数は0.3秒と0.5秒が8回、0.7秒と1秒が7回、それ以降は遅延時間を1段階延ばすたびに1回ずつ減っていった。最終的には、レバー押しが4秒間持続した場合のみ、4秒経過すると同時に電気刺激が1回与えられた。

レバー押しから電気刺激呈示までの遅延時間が長くなるに従って、レバーが挿入されてから反応するまでの反応潜時が長くなった場合には、周波数を上げることで反応潜時の調節を行った。周波数は1セッションの平均反応潜時がどの個体も約3秒から4秒になるように、10Hzずつ上げて調節した。

遅延時間が4秒に達して、周波数の調節が完了した個体に対してベースラインの測定を行なった。ベースラインの測定の際にも4秒間の遅延時間を用いて60分のセッションを1日1回行った。前日の成績と比べて正確さの変動が±5%以内、反応持続時間のそれぞれの階級における相対度数の相関係数が0.98以上、1セッションの平均反応潜時が5秒以下の三つの基準を3セッション連続で満たすことでベースラインの獲得とした。

ベースラインの測定が完了した次の日からニコチン（東京化成）投与のテスト期間に移行した。テスト期間は遅延時間4秒、1日1セッション60分を3日間連続で行なった。第1日目は生理食塩水（大塚製薬）、第2日目にニコチン、そして、第3日目に再び生理食塩水を、それぞれ実験セッションの開始直前に0.4mg/kg皮下投

与した。

データの集計 レバーを押してから放すまでの反応持続時間、レバーが挿入されてからレバーを押すまでの反応潜時、レバー押し中に獲得した電気刺激の回数を記録した。このうち、セッション全体の反応潜時を平均したものを平均反応潜時、レバー押しの持続中に電気刺激を1回でも獲得した割合（電気刺激を獲得した反応数/総反応数）を正確さとして、それぞれ1セッションごとに集計した。また、セッションの開始時の被験体の実験箱内での位置の影響を除くために、セッションの開始から第1反応までの反応潜時はデータから除外した。

反応持続時間は1セッションごとに集計し、相対度数分布と累積相対度数分布を作成した。0秒から始まって0.5秒ずつの範囲を1つの区分とした。12秒以上の反応持続時間は1つの区分にまとめて集計した。相対度数はそれぞれの区分に分類された度数を総反応数でそれぞれ割ることで算出した。

テスト期間の第1日目（生理食塩水の投与）、第2日目（ニコチンの投与）、第3日目（生理食塩水の投与）において、電気刺激を獲得した時の反応持続時間のみを集計し、3日間それぞれの平均反応持続時間を算出した。

結果

ベースラインセッションにおける反応持続時間の度数分布 最大で27セッションの訓練の結果、8個体中6個体が遅延時間4秒の条件で安定した反応を行った。実験に使用した8個体のうち、ベースラインを獲得できなかった2個体は、訓練の初期段階でレバーに対する反応がみられなかったため、その後の実験には用いなかった。

Figure 1に代表として被験体番号No.1とNo.3のベースラインセッションにおける平均反応持続時間の相対度数と累積相対度数、Figure 2に全個体の平均を示した。各個体のベースラインの成績に関して、約88%の正確さで安定した個体もいた一方で、約32%ほどの正確さで安定した個体もいたなど、個体差が大きかった。さらに、正確さが安定しているだけでなく、それぞれの反応時間区分の相対度数も安定していた。反応持続時間の相対度数分布の特徴的なこととして、電気刺激が与えられる4秒の反応持続時間よりも前と後に頂点がある双峰型の分布になっていた。

テスト期間における反応持続時間の度数分布 テスト期間3日間の累積相対度数と相対度数を、第1日目（生理食塩水）、第2日目（ニコチン）、第3日目（生理食塩

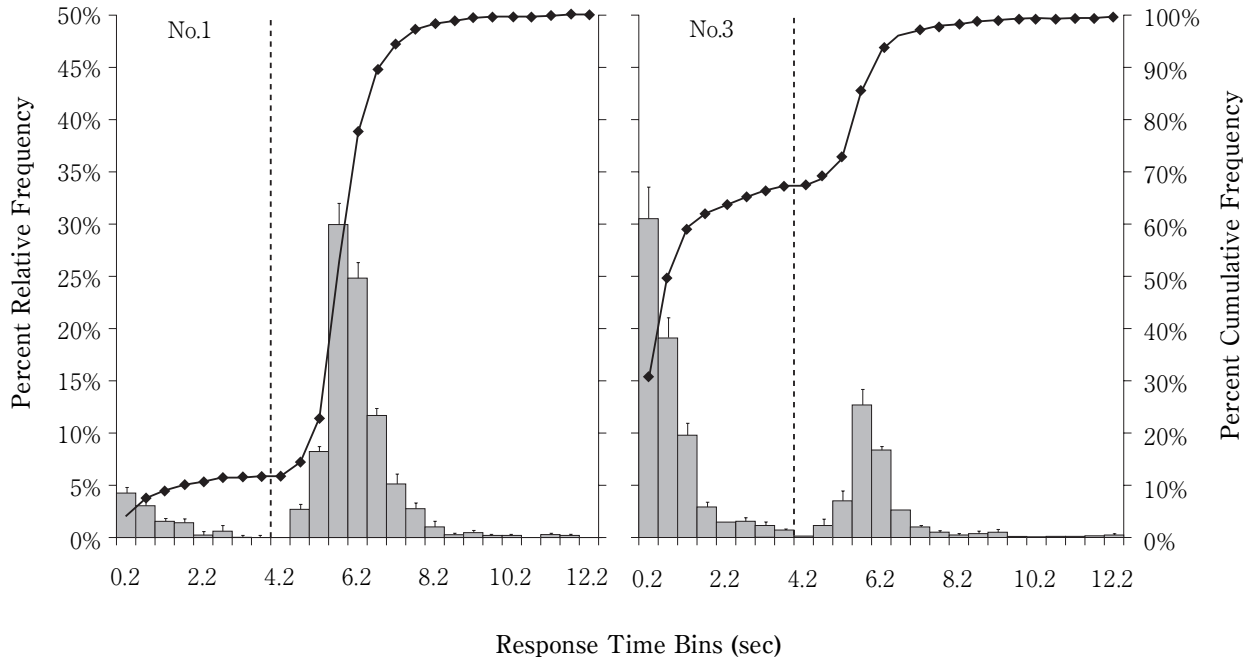


Figure 1. Percentage of base-line cumulative frequencies of distributions and relative frequency distributions of response durations in individual data (No.1 and No.3). Brackets show standard error.

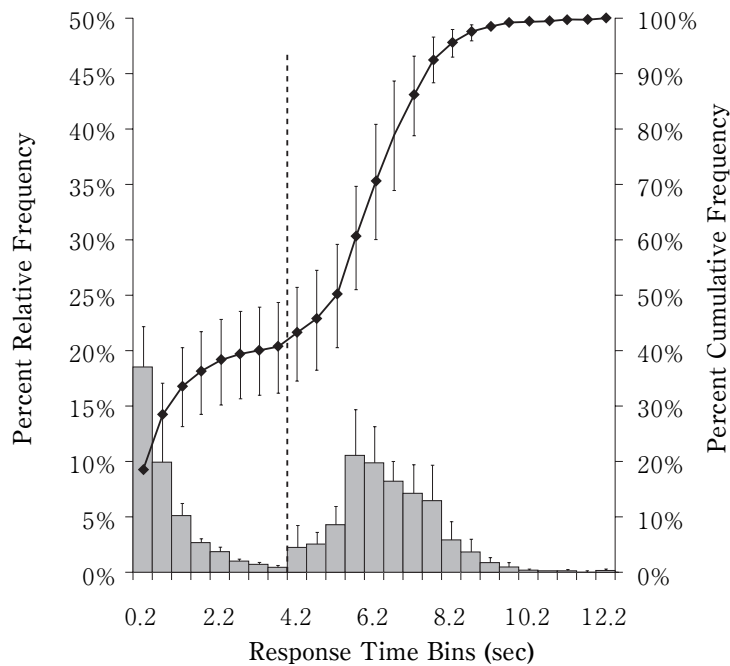


Figure 2. Average percentage of base-line cumulative frequencies of distributions and relative frequency distributions of response durations across all subjects. Brackets show standard error.

水)のそれぞれについて、Figure 3に示した。個体番号 No. 1に対して1回目の生理食塩水を投与したとき、注射による影響のために反応潜時が長くなり、反応持続時間の相対度数分布が大きく変動した。そのため、そのセッションはデータから除外し、次の日に生理食塩水を改めて投与した。

Figure 3からは、ニコチンを投与した第2日目において、第1日目と第3日目に生理食塩水を投与したときと

比べて、4秒後の反応時間区分の最頻値が左側にずれていることが見て取れる。このことは、4秒を過ぎて電気刺激を獲得してからレバーを放すまでの時間が短くなったことを示す。電気刺激の獲得に成功した反応のみを集計し、全個体の平均反応持続時間を3日間のテスト期間それぞれで算出してFigure 4に示した。3日間の平均反応持続時間に関して、個体内1要因3水準の分散分析を行った結果、日の主効果が認められた ($F(2, 10) =$

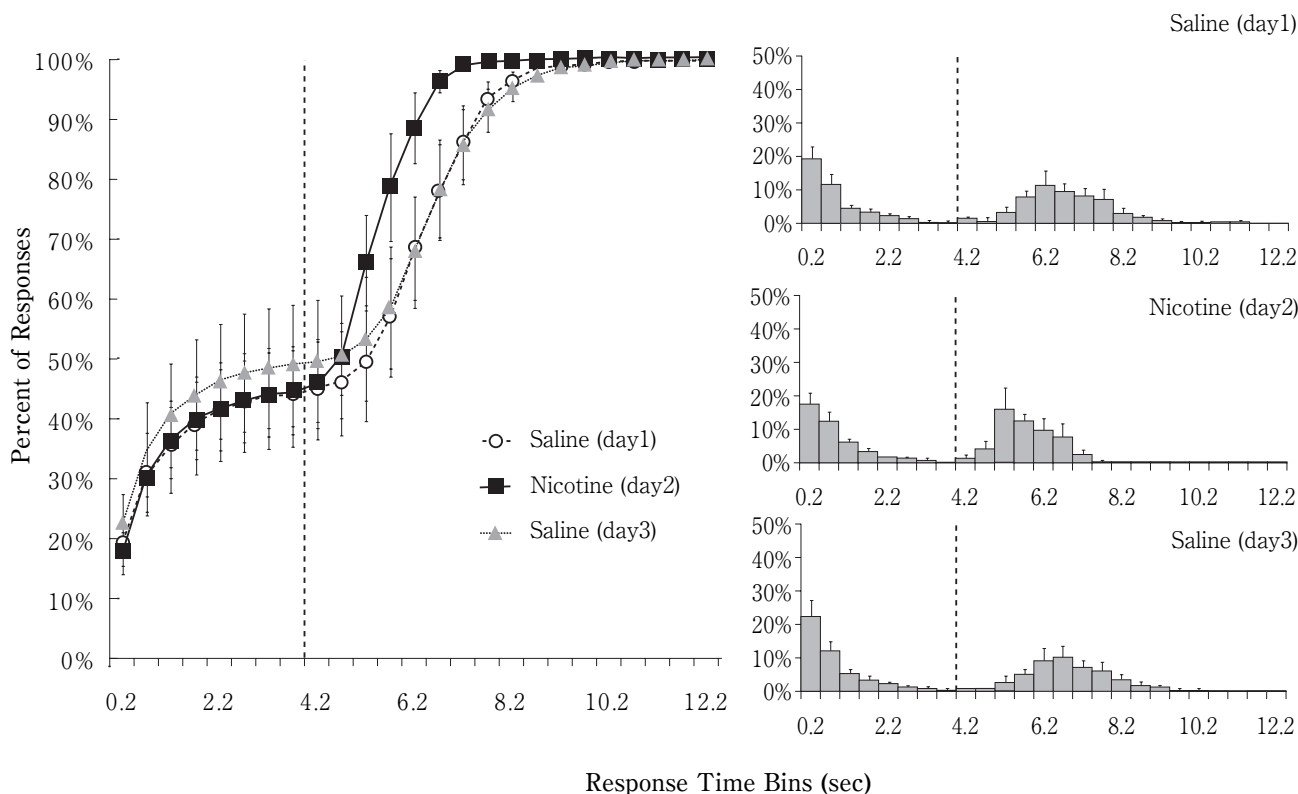


Figure 3. Average percentage of cumulative frequencies of distributions and relative frequency distributions of response durations across all subjects in testing sessions. Brackets show standard error.

68.60, $p < .0001$, $MSE = 0.025$)。多重比較を行ったところ、1日目と2日目 ($p < .001$)、2日目と3日目 ($p < .001$) に有意差があり、1日目と3日目には有意差はなかった。

テスト期間における反応潜時 Figure 5 にテスト3日間における反応潜時の変化を示した。テスト期間の3日間において、平均反応潜時に差があるかどうかを検討するために、個体内1要因3水準の分散分析を行ったところ、日の主効果が認められた ($F(2, 10) = 8.11$, $p < .01$, $MSE = 0.345$)。多重比較を行ったところ、1日目と2日目 ($p < .05$)、2日目と3日目 ($p < .05$) に有意差があり、1日目と3日目には有意差はなかった。

考察

本研究では、衝動的行動の特徴である遅延時間の間に反応を抑えることができない行動と、一度始まった行動をとめるまでに時間がかかるという行動を同一課題の中で測定するために、レバーホールディング課題を取り上げた。レバーホールディング課題においてこれら2つの衝動的行動は、報酬を獲得する前にレバーを放す行動と報酬を獲得してからレバーを放すまでの時間によって観察できる。薬物を投与する前のレバーホールディング行動の結果に関して、個体ごとにみるとレバーホールディ

ングの反応持続時間の反応分布は安定しており、反応分布の形状は個体差が大きかった。この結果は個体ごとの衝動的行動の特性によるものと考えられる。つまり、報酬を獲得するまで待ち続ける行動や、一度始めた進行中の行動をとめるといった行動は、個体ごとの衝動性の傾向を反映していることが示唆される。

元来、ラットにとってレバーを一定時間押し続ける行動は獲得が困難なものである。例えば McClure, Wenger, and McMillan (1997) はレバー押しの持続時間が4秒以上5.2秒未満のレバーホールディング行動を獲得させるのに65セッションを必要としていた。他にも5秒間のレバー押しの持続と目標時間範囲内でレバーを放す行動を獲得するために、43日から55日を必要とした研究もある (Sanabria & Killeen, 2008)。一方で今回の研究では、4秒間の反応持続時間を形成させるのに要したセッション数は20セッションから27セッションと、比較的少ないセッション数でベースラインを獲得することができた。このようにレバーホールディング行動において獲得の速さが異なっていた理由として、電気刺激を用いた場合の反応率の高さが考えられる。実際、餌を強化子として用いてレバーホールディング行動の形成をおこなった研究では、反応持続時間が4秒以上5秒未満に設定されている条件での反応率は1秒あたり約0.1回ほどであ

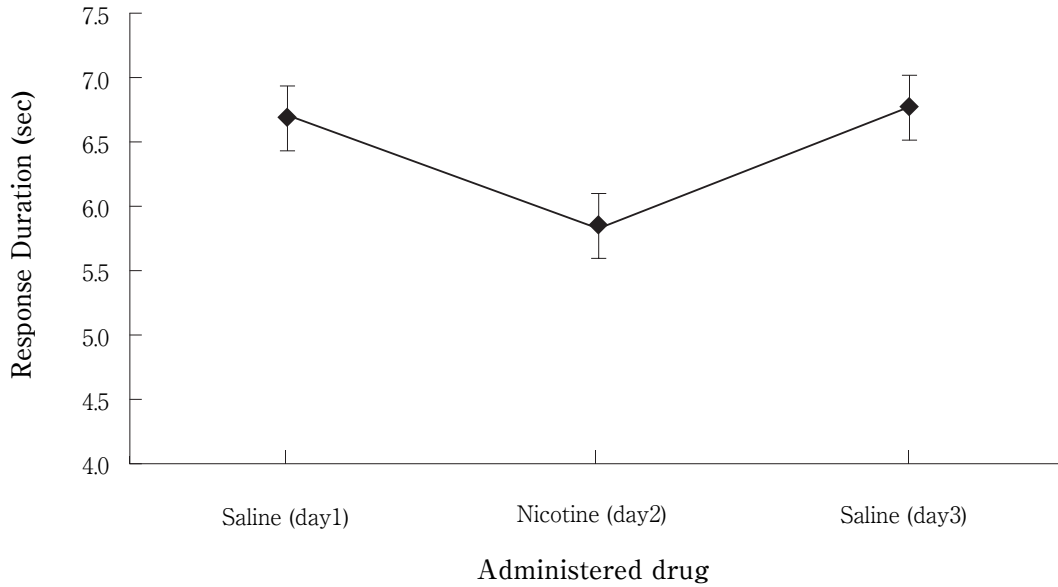


Figure 4. Average response durations only for the response that get reward in testing sessions. Brackets show standard error.

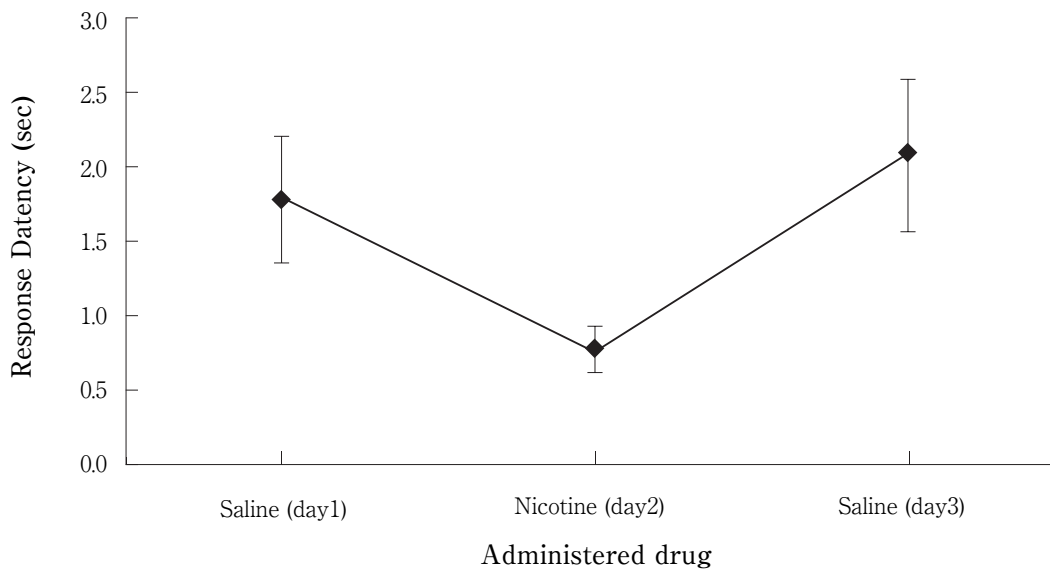


Figure 5. Average response latencies in testing sessions. Brackets show standard error.

る (McClure et al., 1997)。一方、今回の研究ではどの個体も反応潜時が約 1 秒から 2 秒となっており、これは実験時間内で多くの試行を経験できることを示している。反応率の上昇に伴って 1 セッションで経験できる試行数も多くなることで、より少ないセッション数でレバーホールディング行動を獲得できたと考えられる。また、60 分間のセッション中にどれだけ多くの電気刺激を得ても、反応潜時がセッション内で落ちることはなかった。つまり餌を用いた場合とは異なり、少なくとも 60 分の実験時間では、ラットが電気刺激に対して飽和することはなかった。そのため、今回の実験では強化子の獲得数に制限を設けておらず、60 分の実験時間を毎セッション行なえたことも獲得の早さにつながったと考えられ

る。

その他に獲得の早さの理由として、今回の実験で新たに考案した手続きが挙げられる。今回の実験では、レバー押しの持続中は ICSS を断続的に与え続けてレバーホールディング行動を形成させた。レバー押しの持続中に被験体が餌を獲得することはできないため、強化子に餌を用いた場合にこの手続きを用いることは困難である。今回の実験では、脳内の電気刺激を強化子として用いることによって、レバー押しの持続中でも強化子を与えることができた。このような ICSS 行動の長所を生かした手続きをとることにより、レバーを押し続ける行動と強化子の随伴性がより明示的になり、獲得が早くなったと考えられる。

本実験の結果から、ニコチンを急性投与したテスト期間の結果に関して、ニコチンはレバーを押し続ける行動の正確さには影響を与えず、報酬を獲得してからレバーを放すまでの時間が短くなった。McClure et al., (1997) はラットに対して methamphetamine などの依存性薬物を投与し、レバーを押し続ける行動に対する影響を検討した。その結果、レバー押しの正確さが用量依存的に悪くなっており、薬物の影響が顕著にみられた。しかし、ニコチンを投与しても正確さは悪くならなかったという今回の実験結果は、ニコチンは他の中枢興奮薬とは異なった薬理効果を持つということを示している。例えばニコチンは、注意機能の改善といった効果を持ち、アルツハイマー病患者において視覚の持続的注意が必要となる即時情報処理課題や遅延場所順序合わせ課題を用いてニコチン急性投与が成績を改善したと報告されている (Jones, Sahakian, Levy, Warburton, & Gray, 1992)。また、注意欠陥と多動を主な特徴とする ADHD を参加者として、ストップシグナル課題とストロープ課題を用いてニコチン急性投与の効果を検討した研究では、ニコチンを投与された場合にストップシグナルに対する反応時間が短くなり、ストロープ課題の成績が改善した (Potter & Newhouse, 2004)。さらに、ラットの研究では、ニコチンを投与することによって 5 CSRTT の正反応率が改善され (Hahn, Shoaib, & Stoleran, 2002)、ニコチンは持続的注意の機能を促進することが示された (Mirza & Stoleran, 1998)。こうしたニコチンによる注意機能の改善は、多くの中枢興奮薬が引き起こすレバー押しの正確さの悪化と相互作用することで、今回のように正確さの変化を引き起こさなかったのかもしれない。この点については、さらに検討を行う必要がある。

レバーを離す行動が早くなったという結果は、ニコチンを投与することで、一度始まった行動をとめやすくなることを示している。つまり、ニコチンは衝動的行動を強めるといっても、それを弱める働きがあることが示唆される。しかしながら、報酬を獲得してからレバーを放すまでの時間が短くなったという結果からは、活動性の変化が影響している可能性が否定できない。実際、ニコチンは活動性を亢進することが知られている (Clarke & Kumar, 1983)。そして、本研究の結果からもレバーの挿入から反応するまでの反応潜時はニコチンを投与することによって短くなった。したがって、報酬を獲得してからレバーを放すまでの時間が、ニコチンを投与することによって短くなるという今回の結果は、活動性の亢進が原因であるかもしれない。さらに今回の結果は、ニ

コチンが引き起こす報酬系の活性化が原因である可能性もある。ニコチンによる報酬系の活性化は ICSS 行動による研究から明らかにされており (Kenny & Markou, 2006)、本研究でも脳内報酬系への電気刺激を強化子として用いる ICSS 行動によってレバーホールディング行動を形成させている。したがって、ニコチンによって報酬系が活性化することによって、その部位に与えられる強化子の処理が変化したことで、強化子が与えられてからレバーを放すまでの時間が短くなった可能性も考えられる。今後は、これらの点について明らかにしていくことが求められる。

引用文献

- Ainslie, G. (1975). Specious reward : a behavioral theory of impulsiveness and impulse control. *Psychological bulletin*, **82**, 463-496.
- American Psychiatric Association. (1994). *Diagnostic and statistical manual of mental disorders*, 4th ed. American Psychiatric Association, Washington, D. C.
- Band, G. P., & van Boxtel, G. J. (1999). Inhibitory motor control in stop paradigms : review and reinterpretation of neural mechanisms. *Acta psychologica*, **101**, 179-211.
- Blondel, A., Sanger, D. J., & Moser, P. C. (2000). Characterisation of the effects of nicotine in the five-choice serial reaction time task in rats : antagonist studies. *Psychopharmacology*, **149**, 293-305.
- Blondel, A., Simon, H., Sanger, D. J., & Moser, P. (1999). The effect of repeated nicotine administration on the performance of drug-naive rats in a five-choice serial reaction time task. *Behavioural pharmacology*, **10**, 665-673.
- Clarke, P. B., & Kumar, R. (1983). The effects of nicotine on locomotor activity in non-tolerant and tolerant rats. *British journal of pharmacology*, **78**, 329-337.
- Corrigall, W. A., Franklin, K. B., Coen, K. M., & Clarke, P. B. (1992). The mesolimbic dopaminergic system is implicated in the reinforcing effects of nicotine. *Psychopharmacology*, **107**, 285-9.
- Evenden, J. L. (1999). Varieties of impulsivity. *Psychopharmacology*, **146**, 348-361.
- Hahn, B., Shoaib, M., & Stoleran, I. P. (2002). Nicotine-induced enhancement of attention in the five-choice serial reaction time task : the influence of task demands. *Psychopharmacology*, **162**, 129-137.
- Jones, G. M., Sahakian, B. J., Levy, R., Warburton, D. M., & Gray, J. A. (1992). Effects of acute subcutaneous nicotine on attention, information processing and short-term memory in Alzheimer's disease. *Psychopharmacology (Berl)*, **108**, 485-494.

- Kenny, P. J., &Markou, A. (2006). Nicotine self-administration acutely activates brain reward systems and induces a long-lasting increase in reward sensitivity. *Neuropsychopharmacology*, **31**, 1203-1211.
- Le Foll, B., Sokoloff, P., Stark, H., &Goldberg, S. R. (2005). Dopamine D3 receptor ligands block nicotine-induced conditioned place preferences through a mechanism that does not involve discriminative-stimulus or antidepressant-like effects. *Neuropsychopharmacology*, **30**, 720-30.
- McClure, G. Y., Wenger, G. R., &McMillan, D. E. (1997). Effects of drugs on response duration differentiation. V: differential effects under temporal response differentiation schedules. *The Journal of pharmacology and experimental therapeutics*, **281**, 1357-1367.
- Mirza, N. R., &Stolerman, I. P. (1998). Nicotine enhances sustained attention in the rat under specific task conditions. *Psychopharmacology*, **138**, 266-274.
- Mitchell, S. H. (1999) Measures of impulsivity in cigarette smokers and non-smokers. *Psychopharmacology*, **146**, 455-464
- Olds, J., &Milner, P. (1954). Positive reinforcement produced by electrical stimulation of septal area and other regions of rat brain. *Journal of comparative and physiological psychology*, **47**, 419-427.
- Patton, J. H., Stanford, M. S., &Barratt, E. S. (1995). Factor structure of the Barratt impulsiveness scale. *Journal of clinical psychology*, **51**, 768-774.
- Potter, A. S., &Newhouse, P. A. (2004). Effects of acute nicotine administration on behavioral inhibition in adolescents with attention-deficit/hyperactivity disorder. *Psychopharmacology*, **176**, 182-194.
- Robbins, T. W. (2002). The 5-choice serial reaction time task: behavioural pharmacology and functional neurochemistry. *Psychopharmacology*, **163**, 362-380.
- Robinson, E. S., Eagle, D. M., Economidou, D., Theobald, D. E., Mar, A. C., Murphy, E. R., Robbins, T. W., & Dalley, J. W. (2009). Behavioural characterisation of high impulsivity on the 5-choice serial reaction time task: specific deficits in 'waiting' versus 'stopping'. *Behavioural brain research*, **196**, 310-316.
- Sanabria, F., &Killeen, P. R. (2008). Evidence for impulsivity in the Spontaneously Hypertensive Rat drawn from complementary response-withholding tasks. *Behavioral and brain functions:BBF*, **4**, 7.
- Winstanley, C. A., Eagle, D. M., &Robbins, T. W. (2006). Behavioral models of impulsivity in relation to ADHD: translation between clinical and preclinical studies. *Clinical psychology review*, **26**, 379-395.