



HOKKAIDO UNIVERSITY

Title	行動薬理学の歴史とその最近の展開によぼすオペラント心理学の貢献
Author(s)	岩本, 隆茂; 和田, 博美
Citation	北海道大学人文科学論集, 22, 53-83
Issue Date	1984-07-31
Doc URL	https://hdl.handle.net/2115/34376
Type	departmental bulletin paper
File Information	22_P53-83.pdf



行動薬理学の歴史とその最近の展開に およぼすオペラント心理学の貢献^{††}

岩 本 隆 茂
和 田 博 美

1 行動薬理学とは

行動薬理学 (behavioral pharmacology) とは、生得性行動や学習性行動に対する薬物の作用を解明することを目的とした、学際的学問分野のひとつである。この学問は最近約 50 年間に、行動に及ぼす薬物の効果に興味を抱いた心理学者、薬理学者、精神医学者などを中心にして発展してきたものである。その方法論としては心理学や薬理学におけるそれぞれの理論や手法、たとえば心理学的立場からはオペラント条件づけによる学習を中心とする実験行動分析法などが用いられ、薬理学的立場からは主として中枢神経系に作用する薬物（向精神薬）の行動への影響が研究されている。

精神的ストレスを受けることが多い複雑化した現代社会においては、われわれの日常生活とさまざまな薬物の摂取（とくに精神安定剤や抗不安薬などの向精神薬）とは切っても切り離せない関係にある。したがってこのような現状を考えるならば、行動薬理学の存在意義はきわめて重要であり、社会に対して果すべきその学問的役割も重大である。毎年、数えきれないほどの新薬が開発されているなかで、実際に治療薬としての有用性を持ち、かつ人間に無害なものをスクリーニングする（審査を行って適切な薬物を選びだす）こと、これも行動薬理学の果すべき重要な役割の一つである。たとえば抗不安薬のスクリーニングでは、電撃回避学習などが行動的手法として用いられ、その薬物の投与によって警告刺激が提示されているにもかかわらず実験動物が電撃を回避しなくなるかどうかによって、その動物に対する抗不安作用の有無を判定するものである。

また、生体に対する薬物の作用を明らかにする上で、生化学的、生理学的分析手法が広く用

[†] 本論文を書くにあたっては、北海道大学医学部衛生学教室教授齊藤和雄先生のご指導を得た。記して感謝の意を表する。

^{††} 本研究の一部は昭和 58～59 年度文部省科学研究費（試験研究(1)58810001、研究代表者岩本隆茂）の補助を受けた。

いられているが、同様に行動学的分析手法も十分な意義を持っている。生体の生化学的・生理学的反応は薬物の作用に対してかなり敏感であるが、その変化がどのような意味を持っているのかについて解釈することは通常きわめて困難である。これに対し行動的反応は生体の機能全体を反映するものであるため、薬物によって生じる行動変化に基づいて生体に対するその薬理作用を記述・解釈し分類することが容易となる（たとえば電撃回避学習の障害があればその薬物には抗不安作用があると解釈され、抗不安薬として分類される）。さらに行動的分析手法では、薬物と行動との間の投与量－反応関係を知ることも容易であり、これらの結果は薬物効果を検討したり、他の薬物と作用の強さを比較したりする上で貴重なデータをもたらしてくれる。

一方心理学の立場から、行動を分析するために薬物を「道具」として利用する場合もある。中枢神経系の特定神経伝達系に作用する薬物を用いることによって、ある特定行動と密接に関連する中枢部位を推定することが可能となる。このような領域は一般にひろく生理心理学(physiological psychology)と呼ばれているが、薬物と行動との関係のみに限定すれば行動薬理学領域の課題でもある。

2 行動薬理学の歴史

薬物使用の起源はさきわめて古く、われわれ人類のかなり初期の歴史にまで言及する必要がある（図1）。なかでもアヘン、アルコールの使用起源については5,000～8,000年も文献的にさ

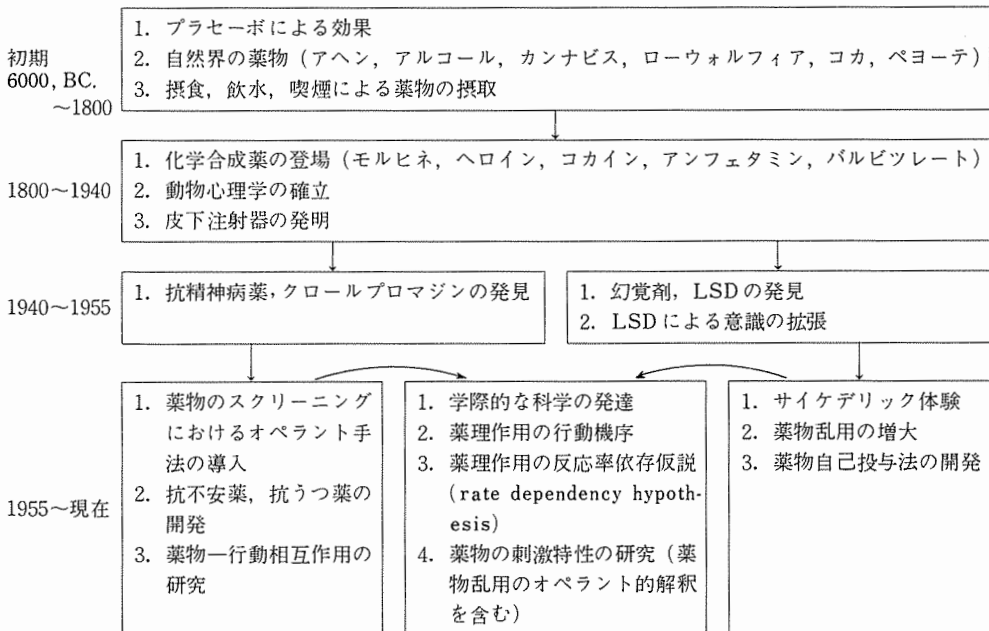


図1 行動薬理学の歴史 [Pickens, 1977]

かのぼることができ(Blum *et al.*, 1970), インド蛇木の根から採取したエキス, ローウォルフィア(抗分裂病薬レセルピンのもとになる物質)やカフェインについても, ほぼ同等の起源を持つとされている(Chopra *et al.*, 1933). また 1492 年に Columbus, C. が新大陸を発見したさい, 幻覚をひきおこすカクタスの木やある種のキノコ, そして興奮作用を持つココヤタバコの木も発見された。しかしこれらはそのずっと以前から, 宗教的目的や戦場での兵士の士気を高めるために, 原住民の間で広く使用されていた。

このようにさまざまな種類の薬物——アルコール(鎮静剤), タバコ・ココ(興奮剤), ローウォルフィア(抗精神病薬), カンナビス, ペヨーテ, カクタス(いずれも幻覚剤), アヘン(鎮痛剤)等々——が, 大昔から人間の精神や行動に作用する物質として利用されてきたのである。

自然界の動植物や無機物をそのまま用いていたころの薬物は, 19 世紀にはいり近代化学技術が発達することによってその成分が分析され得るようになった。その結果有効成分が抽出されて化学構造式が決定され, それに基づいて新しい薬物を実験室で合成することが可能になってきた。これらの人工的合成薬物は一般に自然界のものより有効で作用も強く, たとえば 1803 年 Sertürner, F. がアヘンからモルヒネの単離に成功し, このモルヒネはアヘンより 10 倍以上も鎮痛効果が強かった。さらに 1898 年には, モルヒネより 2.5 倍も強力なヘロインが合成されている。1858 年にはココの葉からコカインが抽出された。驚くべきことであるがコカインはかつてコココーラという市販の清涼炭酸飲料水の成分のひとつとして知られていた(Ray, 1972)[†]。覚醒剤のアμφエタミンは 1887 年に合成されている。1864 年にはバルビツール酸が合成され, これをもとにしてバルビタールやバルビツレートなど 2,500 種もの睡眠薬が合成された。このなかでもパラアルデヒドや抱水クロラルなど臨床用としても使用され始めた。そして 20 世紀の幕あけが訪れるや否や, 正式に行動薬理学の研究が始まった。その重要な原動力のひとつとして, 動物心理学——すなわち動物を被験体として学習や行動の研究を行う学問——の登場があげられよう。学習や行動に対する興味から, 多くの心理学者がそれらを分析・解明する手段の一つとして薬物を使うようになり, 薬物の生理的作用機序に興味を抱いた薬理学者は, 摂食量・摂水量・体重・活動量などの行動における変化から薬物の生体への影響を分析するようになってきた。

薬物の学習や行動に対する影響を大々的に調査したのは, おそらく Pavlov, I.P. の研究室が最初であり, 条件反射に及ぼすアルコール, モルヒネ, コカイン, そしてカフェインの作用が検討された(Zavadskii, 1908)。そして 1920 年代の初めには, Macht らが迷路課題を利用し, アヘンなどの薬物の行動に対する影響を研究している(Macht *et al.*, 1920; Macht & Mora,

[†] 現在ほぼ世界中で飲用されているコココーラも, もともとはその名のとおりココの葉とコーラ子(*Colanitida* または *C. acuminata* の種子を乾燥させた生薬)のエキスを混ぜた飲料であった。やがてコカイン中毒の恐ろしさに気づいたアメリカ政府は, コカコーラからコカ薬を除くことをこの製造会社に勧告し, 論争の結果コカは除去されたが, その商品名はそのまゝにいたるまで残っている(山崎, 1984)。

1921)。

1940年代から50年代にかけて、行動薬理学の未来を根本的にかえる偉大な発見があいついであった。すなわち治療薬としてのクロールプロマジン（CPZ）とレセルピンの登場であり、LSDの発見によって生じた薬物乱用問題の重大化であった。

1940年代初め、薬物の発達史のなかでも飛躍的といえるひとつの進歩があった。それは抗ヒスタミン薬の出現である。ヒスタミンは生体内の細胞に貯えられている神経伝達物質の一種で、アレルギー反応時に放出されアレルギー症状をひきおこすと考えられている。抗ヒスタミン薬はこのヒスタミンの作用に拮抗する薬物で、喘息やショック症状に対して用いられてきた。しかし抗ヒスタミン薬には副作用として鎮静効果があり、これを嫌う患者も少なくなかった。そこで製薬会社は、抗ヒスタミン作用があり鎮静作用の少ない薬物を捜し出すために、動物を用いた行動テスト法——睡眠時間や運動量などにどのような影響があるか——を利用することになった。その結果副作用の少ない抗ヒスタミン製剤も作られるようになったが、逆に抗ヒスタミン作用は弱い鎮静作用は強い薬物も発見された。その後動物を鎮静させ運動機能失調をきたすにもかかわらず、容易に眠気などの副作用を起こさない薬物の試験法も考案された。フランスの製薬会社スぺシア社のChapentier, P.は、これらのテスト法を用いていままでに合成された化合物やみずから合成したフェノチアジン系誘導体を分析し、なかでもとくに有望であったものについて人間での効果が検討された。これが後でクロールプロマジンと命名された“奇跡”の薬物である。クロールプロマジンは多くの精神病院で利用され、とくに精神分裂病患者に対して劇的な効果を現わした。患者の興奮状態は鎮まり、しかもこれまでの薬物とは違って意識はしっかりしていたのである。クロールプロマジンによって精神病院の雰囲気は一変し、以後どこの病院でも抗分裂病薬として用いられるようになった。

もう一方の抗分裂病薬であるレセルピンは、インド蛇木から採ったエキスのローウォルフィアから作られた。インドでは2,000年も前からさまざまな病氣——たとえば蛇にかまれたときや循環器疾患、精神異常など——の治療にこのローウォルフィアが用いられてきた。しかし西洋の医学界ではローウォルフィアはほとんど研究者たちの関心を引くことがなかった。そのローウォルフィアがはじめて世の注目を集めるようになったのは、スイスのチバ製薬の化学者が降血圧作用をもつ有効成分をそれから単離したためである。この薬物こそ第2の奇跡の薬であり、レセルピンと命名された。アメリカの精力的な精神医学者のKline, N.は精神分裂病患者に対するレセルピンの治療効果を分析し、1954年この薬が分裂病に対して著効があることを確認したのである。クロールプロマジンと同様に、レセルピンによっても精神病院中に奇跡の嵐が吹きあれたのである。怒りっぽく攻撃的な患者は他人と協調的になり、抑うつ的な患者は快活で朗らかになった。その結果精神分裂病患者への治療やリハビリテーションもずっと容易に行うことができるようになり、閉鎖病棟に隔離されている患者数も激減したのである。

行動薬理学の未来を変えた第3の出来事は、LSDの持つ幻覚作用の発見とその乱用である。

1943年スイスの化学者 Hofmann, A. は、ライ麦や他の穀物に発生するある種のキノコによって造られる麦角塩基を研究している最中、誤って自分でそれを摂取してしまい、彼の報告によると「異常な造型と強烈な色彩が万華鏡のようにたわむれる幻想的な世界」を体験した(Hofmann, 1979)。この薬物は5月2日に合成されたことから LSD-25 と命名された。Hofmann の体験報告は多くの精神科学者たちの興味をひいた。というのはこれらの体験が精神病患者の語る体験ときわめて類似していたからである。その結果、精神病のモデルとして LSD の中枢神経系への作用が研究されることになった。たとえば Bercell (1959) はクモに LSD または慢性分裂病患者の血清を投与すると、いずれの場合にも統制された巣作り行動が困難になってしまうことを見出した(図2)。彼は慢性分裂病患者が LSD の投与に対して、高い耐性を示す事実と併せて、これらの患者たちの血液中に LSD 様物質の存在を推定している。しかしその一方で、LSD の民間における使用は徐々に広まり、最初精神医学者たちや芸術家、哲学者、宗教家といった特定の人々の間で使用されていたものが、1950年代中頃には不正に大量密造されるようになり、若者の間で享楽を求めるために用いられるようになっていった。

薬理学史上クロールプロマジンやレセルビンのもたらした影響は強烈だった。これらの薬物

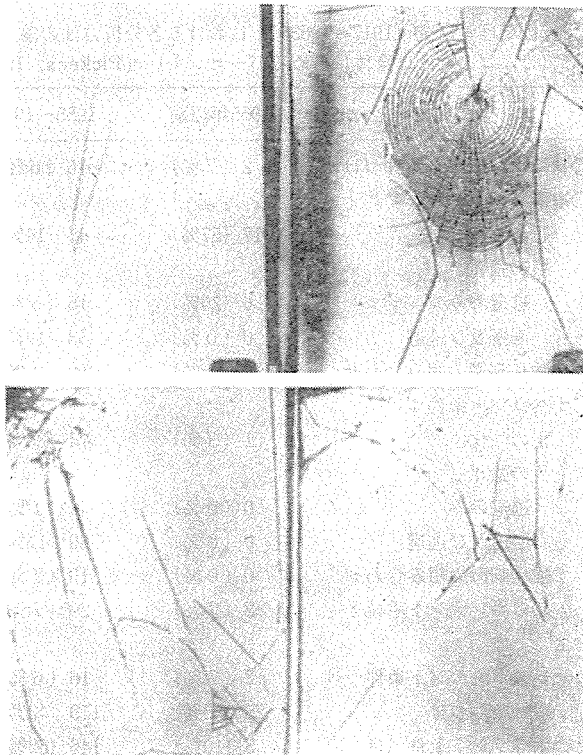


図2 クモの正常な巣(右上)と、LSD または慢性分裂病患者の血清を注射されたクモの異常な3例の巣
[Bercell, 1959]

は当時病院のほぼ半数のベッドを占領していた精神病患者の数を激減させ、政府や患者の経済的負担を低減させた。また製薬会社には巨額の富をもたらした。このため政府や製薬会社は、

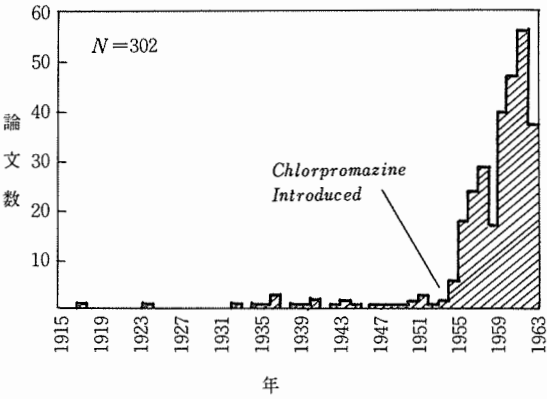


図 3 行動薬理学関係の発表論文数
(クロールプロマジンがアメリカの市場に登場したのは
1954年) [Pickens, 1977]

表 1 行動薬理学研究 (1917～1963年) における各分析方法の論文数
(カッコのなかは全体に占めるパーセント) [Pickens, 1977]

方 法	1955年以前	1955～1963年
○レスポナント条件づけ	2 (7%)	16 (6%)
○道具条件づけ†		
正の強化	17 (57%)	40 (14%)
負の強化		
逃避のみ	6 (20%)	16 (6%)
回避及び逃避	0 (0%)	53 (19%)
強化刺激の組み合わせ	2 (7%)	10 (4%)
○オペラント条件づけ††		
正の強化	1 (3%)	74 (26%)
負の強化		
逃避のみ	0 (0%)	3 (1%)
回避及び逃避	0 (0%)	30 (11%)
強化刺激の組み合わせ	0 (0%)	19 (7%)
レスポナント手続き	2 (7%)	20 (7%)
○全 体		
レスポナント条件づけ	2 (7%)	16 (6%)
道具条件づけ	25 (83%)	119 (42%)
オペラント条件づけ	3 (10%)	146 (52%)

† この表における道具条件づけとは統制オペラント条件づけのことである。
†† この表におけるオペラント条件づけとは自由反応統行事態である狭義のオペラント条件づけを原則として意味している。

行動異常の治療にもっと効果のある新しい薬物の開発に乗り出した。その努力の効あって 1954 年にはメプロバメート、1960 年にはクロルジアゼポキサイト、1961 年ジアゼパムといった抗不安薬がつぎつぎに開発された。また 1957 年にはモノアミンオキシダーゼ阻害薬や三環系抗うつ薬イミプラミンも製造されるようになった。

臨床上有効な治療効果を持った薬物が開発されて以来、行動科学的手法が薬物の行動に対する作用を分析したり、期待される効果の有無を判定したりする上できわめて有力であることが明らかになってくる (Cook *et al.*, 1955) と、行動科学的薬物試験法に対する期待と需要が急激に高まり、各地の製薬会社や大学に行動薬理学研究室があいついで設置されることになり、これを機に行動薬理学は急速な発展を遂げるようになった(図 3)。オペラント条件づけ法は薬物の自発性反応についての学習性行動に対する分析法としてはきわめて敏感であり、かつまた安定した客観的データをもたらしてくれた。たとえばネズミやハトなどの被験動物はレバーを押したりキーをつついたりするように訓練され、行動が安定した時点で研究目的に応じてさまざまな薬物を投与し、薬物投与以前のその個体の行動や生理食塩水を投与された統制群の行動と比較・検討された。1955 年以前はオペラント条件づけ法を用いた薬物作用の研究は全体の 10% にすぎなかったが、1955～1963 年にかけていっきに全体の 52% を占めるまでに普及したのである(表 1)。

1960 年代後半になると、LSD をはじめとして多くの薬物が享乐的な目的で使用されるようになった。とりわけ麻薬や幻覚剤の乱用が一般大衆の間に広まった。この問題に対処すべくアメリカ合衆国政府は莫大な予算を組み、またこのことは研究者たちの行動薬理学に対する期待と

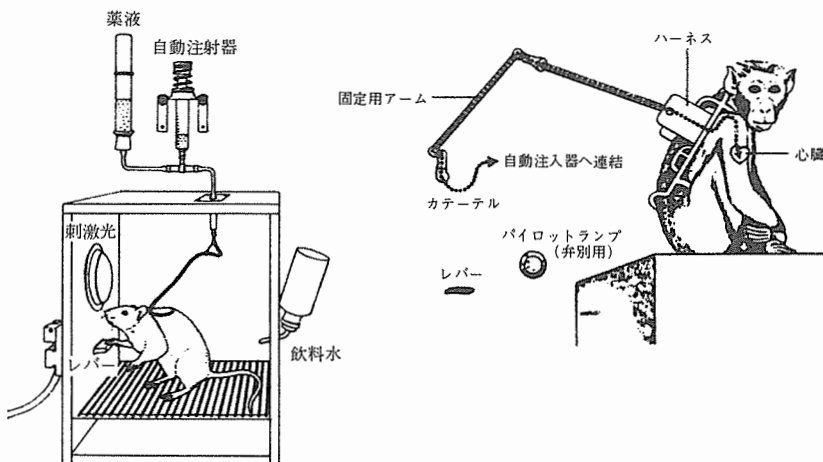


図 4 ネズミとサルの薬物自己投与実験装置

動物が強化スケジュールにしたがって適切なレバー押し反応をすると、自動注入器に連結されたカテーテルを通して強化刺激としての薬液が注入される。〔田所, 1980〕

表2 動物の薬物自己投与法による自己投与現象成立の有無
[Schuster & Johanson, 1974]

薬物	動物種	自己投与の有無
コカイン	ネズミ, サル	○
d-アンフェタミン	ネズミ, サル	○
メタンフェタミン	ネズミ, サル	○
ニコチン	サル	○
クロルフェンタミン	サル	×
マグネシウムベモリン	サル	×
カフェイン	サル	×
他の精神運動賦活薬	サル	○
アモバルビタール	ネズミ, サル	○
セコバルビタール	サル	○
ペントバルビタール	サル	○
ヘキソバルビタール	ネズミ	○
チオペンタール	ネズミ	×
モルヒネ	ネズミ, サル	○
コデイン	サル	○
メペリヂン	サル	○
ペンタゾシン	サル	○
プロピラムフマレート	サル	○
プロボキシフェン	サル	○
クロルジアゼボキサイト	サル	○
メスカリン	サル	×
クロールプロマジン	サル	×
アルコール	サル	○

関心とをいっそう高めていくことにつながった。その結果、動物による薬物の自己投与という新たな研究領域が生み出されたのである。Headlee ら（1955）が最初に薬物の腹腔内自己投与法という技術を確認し、Weeks, (1962) や Thompson と Schuster (1964) もネズミやサルを用いた静脈内自己投与法による実験結果を報告した。この薬物自己投与法では、動物が実験者の組んださまざまな強化スケジュール（岩本, 1982）に従って適切な反応をすると自動注入装置が作動し、動物の体内に埋め込まれたカテーテルを通して一定量の薬液が注入された(図 4)。このような分析の結果、人間に乱用を引き起こした多くの薬物において、動物の場合でも自己投与がやはり生じた。しかし人間に乱用が生じなかった薬物には動物による自己投与も同様に見られなかった(表 2)。これらの事実によって、動物への薬物自己投与法が薬物乱用を予測し、かつまたその治療法を研究する上できわめて有力な手法であることが明らかにされたのである。

3 行動薬理学研究の実例

ここでは行動薬理学研究の歴史的または典型的具体例を示し、実際の実験手続き、データ分

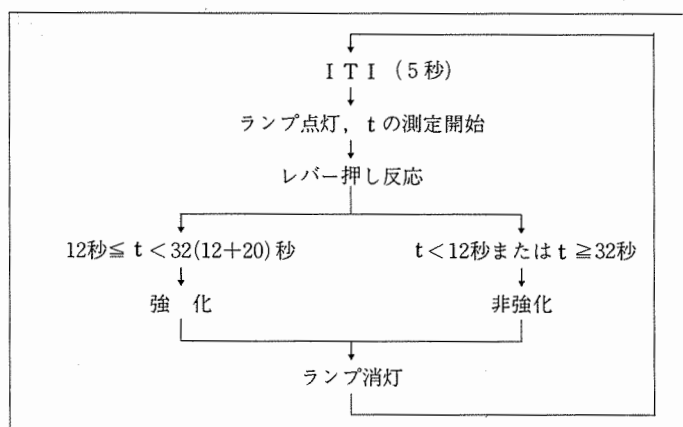
析、結果の解釈などについて紹介する。ここで紹介する実験は心理学のなかでもっとも重要なテーマのひとつである時間評価に対する向精神薬の影響を検討したわれわれの研究（清水ら，1980）と，さらにこれを発展させ，脳内へ直接薬物を注入するより洗練された手法で分析したわれわれの研究（和田ら，1983；Iwamoto & Wada, 1985）とをあげる。薬理学の方からは麻薬中毒を扱った典型的な研究として，ネズミ（Weeks, 1962）とサル（Hoffmeister, 1979）による薬物自己投与実験を紹介する。そして最後には，厳密には行動薬理学の分野ではないがオペラント条件づけ法や行動薬理学的手法を応用した新しい分野から，行動毒性学[†]の実験例を紹介する。これは近年きわめて重大な社会問題となっている環境汚染物質や産業廃棄物の有害作用を，行動に対する影響に基づいて評価し未知の毒性を予測する毒性試験法の確立をめざす学問である。本例では有機溶剤トルエン（Pryor *et al.*, 1983），鉛（Brown, 1975），水銀（Kishi *et al.*, 1977）を用いた実験を紹介する。

1) ネズミの DRLL 行動に対する向精神薬の影響〔清水・岩本・吉野・早瀬，1980〕

動物の行動に対して薬物が及ぼす影響を分析する方法の1つに，末梢からの薬物投与方法がある。この方法の手続きは非常に容易であり，一定量の薬物を確実かつ正確に投与できるため，広く用いられている。また脳一血液関門（brain-blood barrier：BBB）を通過し得る向精神薬を用いることにより，中枢の神経伝達系に直接作用を及ぼし，行動との関連性を検討することもできる。

清水ら（1980）は，メタンフェタミン（methamphetamine：MPT），クロールプロマジン

表3 DRLL12/LH20 (ITI5) スケジュールの反応におけるフローチャート



[†] 行動毒性学(behavioral toxicology)。さまざまな有害物質や環境汚染物質のもつ未知の毒性を評価したり予測したりするために，オペラント条件づけに代表されるような行動科学的分析手法を用いる学問分野。行動薬理学で用いられる薬物の生体に対する影響は一過性で可逆的であるのに対し，行動毒性学で用いられる毒物はいずれも不可逆的でしばしば重篤な障害を及ぼし，場合によっては死をもたらしこともある。

(chlorpromazine: CPZ), ジアゼパム (diazepam: DZP) をネズミの腹腔内に注入し, 長潜時分化強化 (differential reinforcement of long latency: DRLL) スケジュール下での時間弁別行動に対するこれら向精神薬の影響を分析した。

この DRLL スケジュールは低頻度分化強化 (differential reinforcement of low rates: DRL) スケジュールの変型で, オペラント反応の頻発 (burst) を防ぐために DRL 12/制限時間 (limited hold: LH) 20 の前に 5 秒間の試行間隔 (inter-trial interval: ITI) を設けたものであった。この強化スケジュール下では, ネズミは ITI 中レバー押し反応を抑制し, ITI が終了してランプが点灯した時点から 12 秒またはそれ以上経過し, さらにその時点から 20 秒間の制限時間以内にレバー押し反応を生起させると強化刺激 (粒餌) を獲得することができた。ランプが点灯した時点からネズミが反応するまでの時間間隔を反応潜時 (response latency: RL) と呼び, 反応後ふたたび ITI が始まった。ここで反応潜時 t と強化との関係を示すと表 3 のようになる。

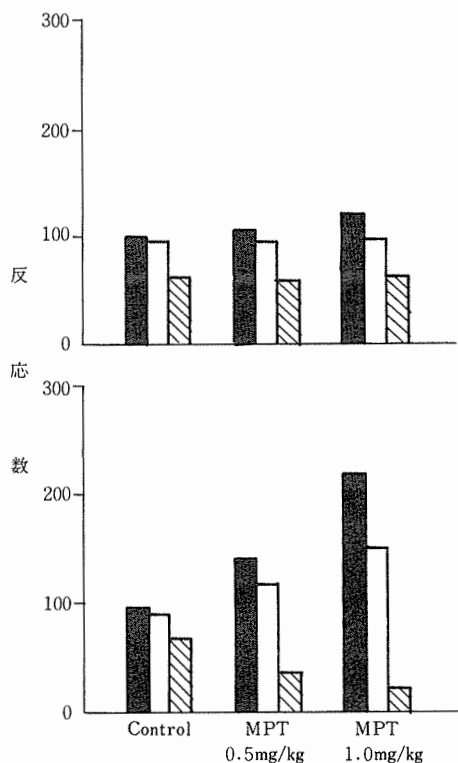


図 5 総反応数 (■), 有効反応数 (□), 強化数 (▨) に対するメタンフェタミン (MPT) の影響

上図は薬物投与直前の生理食塩水条件,
下図は MPT 条件。〔清水・岩本・吉野・
早瀬, 1980〕

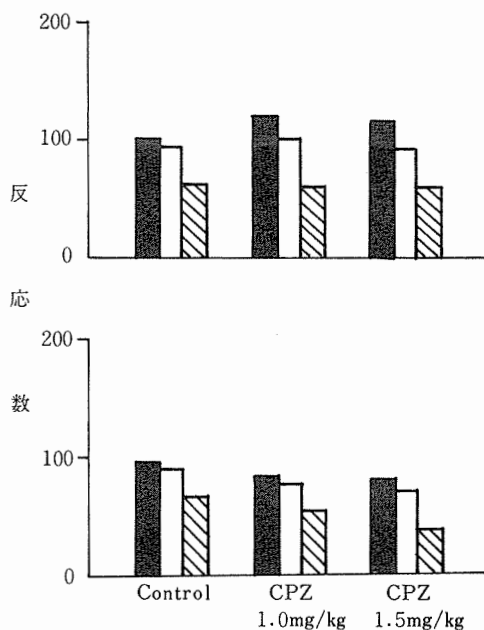


図 6 総反応数 (■), 有効反応数 (□), 強化数 (▨) に対するクロールプロマジン (CPZ) の影響

上図は薬物投与直前の生理食塩水条件,
下図は CPZ 条件。〔清水・岩本・吉野・
早瀬, 1980〕

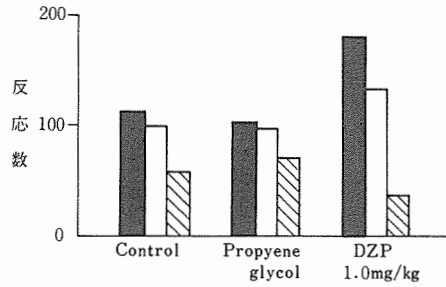


図 7 総反応数 (■), 有効反応数 (□), 強化数 (▨) に対するジアゼパム (DZP) の影響 [清水・岩本・吉野・早瀬, 1980] Propylene glycol は DZP の溶剤であり, この溶剤の効果の検出のための統制群である。

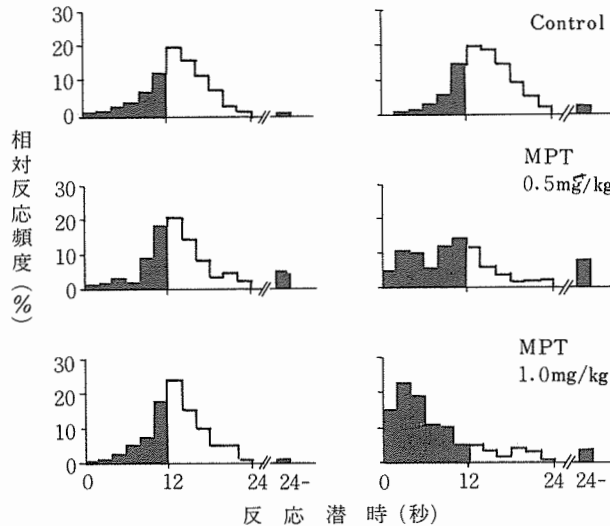


図 8 相対反応頻度分布に対するメタンフェタミン (MPT) の影響
左図は薬物投与直前の生理食塩水条件, 右図は MPT 条件
(■) は非強化反応の相対頻度, (□) は強化反応の相対頻度を表す。
[清水・岩本・吉野・早瀬, 1980]

このような条件で 1 日 30 分間, 連続 30 日間ウィスター系のネズミを訓練し, ついで興奮薬 MPT (0.5, 1.0 mg/kg), 抗精神病薬 CPZ (1.0, 1.5 mg/kg), 抗不安薬 DZP (1.0 mg/kg) を腹腔内に注射した。その結果, MPT は総反応数と有効反応数 (総反応数 - ITI 中の反応数) を増大させ, 強化数を減少させた (図 5)。CPZ は総反応数, 有効反応数, 強化数のいずれも減少させたが, 統制群との間に差はなかった (図 6)。一方 DZP は MPT と同じ変化をひきおこした (図 7)。さらにこれらの向精神薬の影響を反応潜時の相対度数分布で見ると, MPT と DZP は分布を左方へ移動させている (図 8, 図 9)。その度合いは MPT でとくにいちじる

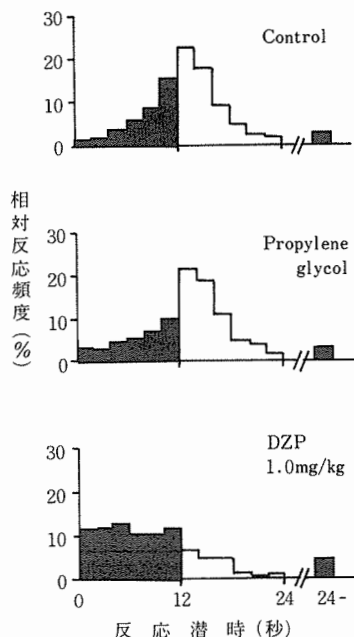


図9 相対反応頻度分布に対するジアゼパム (DZP) の影響
(■) は非強化反応の相対頻度, (□) は強化反応の相対頻度を表す。Propylene glycol は DZP の溶剤であり, この溶剤の効果の検出のための統制群である。
[清水・岩本・吉野・早瀬, 1980]

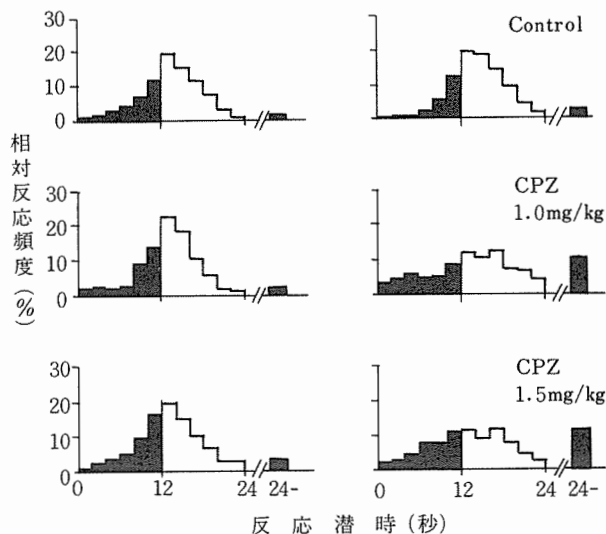


図10 相対反応頻度分布に対するクロールプロマジン (CPZ) の影響
左図は薬物投与直前の生理食塩水条件, 右図は CPZ 条件
(■) は非強化反応の相対頻度, (□) は強化反応の相対頻度を表す。
[清水・岩本・吉野・早瀬, 1980]

しく, 1.0 mg/kg 投与では分布のピークの相対度数が維持されたまま, 平坦化することなく平行に移動している。これらの図から 2～4 秒の反応潜時に頻繁に反応していることがわかり, このことは MPT 投与によっても時間弁別それ自体は消失しておらず, その実際の時間経過の評価が過大化するにすぎないことを示している。

DRL や DRLL スケジュール下で訓練を行うと, オペラント反応を抑制しているあいだネズミは自分の尾をなめる, スキナーボックスの床のグリッドをかむといった行動を発達させる (Kramer & Rilling, 1970)。Ahlenius と Engel (1972) は, 反応潜時分布が左方へ移動したのはこれらステレオタイプ (定型) 化した仲介行動が MPT によって加速化し, その結果反応潜時が短くなったためではないかと解釈した[†]。一方 Maricq ら (1981) は, MPT がネズミの体内に組み込まれた時計 (internal clock) の速度を速めたため, 時間の過大評価が生じたという興味深い説を唱えている。MPT 投与の場合とは異って, CPZ は反応潜時分布を右方へ移動させかつまた分

[†] 彼らを用いた薬物はアンフェタミン (amphetamine: APT) であるが, 作用は MPT とほとんど同じである。

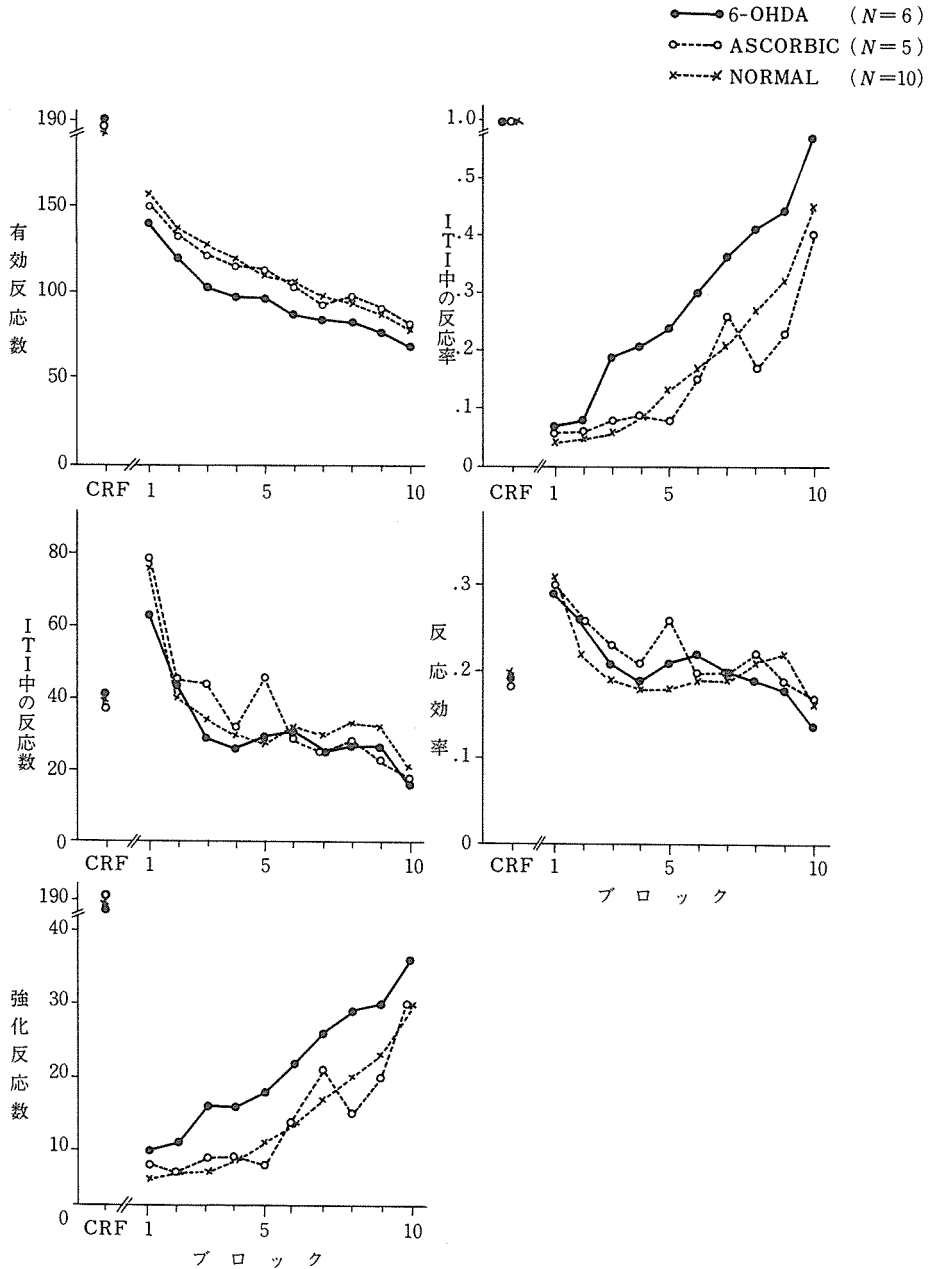


図11 DRLL20/LH36訓練における有効反応数 (ITI終了後の反応数), ITI中の反応数, 強化反応数, ITI中の反応率 (ITI中の反応数/ITI中の反応数+有効反応数), 反応効率 (強化反応数 / 有効反応数) の変化

各ブロックは3セッションを平均して1ブロックとし, CRFは6-OHDA注入直前のCRF訓練最終セッションのもの。●——●: 6-OHDA群 ($n=6$), ○-----○: アスコルビン酸群 ($n=5$), ×-----×: 非注入群 ($n=10$)。 (アスコルビン酸群は6-OHDAの酸化防止に用いたアスコルビン酸のみの影響を調べるために設けられた)。

〔和田・高橋・吉野・岩本, 1983〕

布を平坦化した。これはCPZが実時間の評価を過少化させるばかりでなく、時間弁別行動そのものも鈍化させていることを示している(図10)。

2) ネズミの時間弁別行動に対する6-ハイドロキシドーパミン(6-hydroxydopamine: 6-OHDA)の中隔野内注入効果〔和田・高橋・吉野・岩本, 1983; Iwamoto & Wada, 1985〕

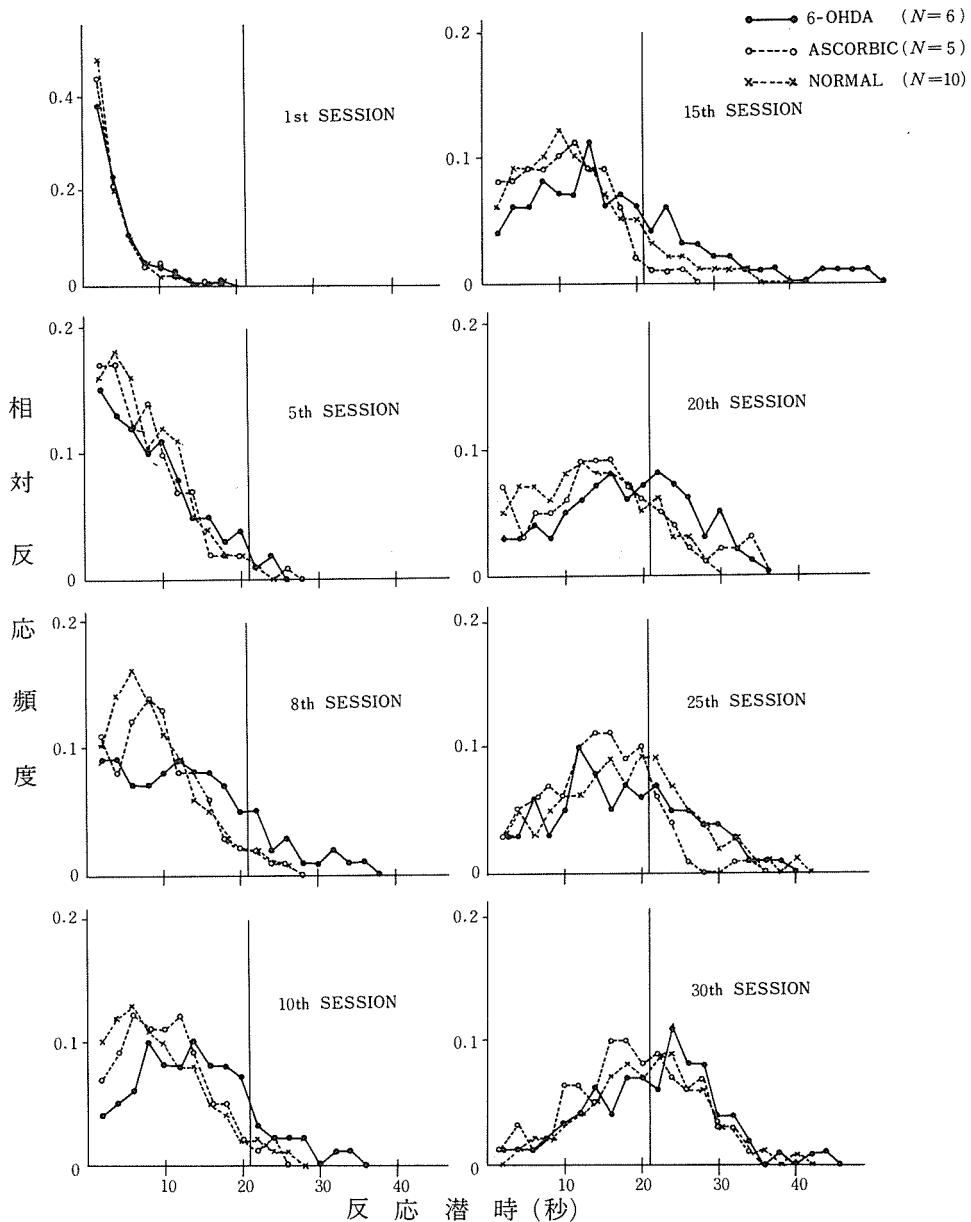


図12 DRLL20/LH36訓練における相対反応頻度分布の変化
 反応潜時20～22秒の間の垂直線より右側の部分が強化反応の相対頻度を表し、左側の部分が非強化反応の相対頻度を表す。●—●: 6-OHDA 群 (n=6), ○- - -○: アスコルビン酸群 (n=5), ×- - -×: 非注入群 (n=10)。〔和田・高橋・吉野・岩本, 1983〕

向精神薬は脳—血液関門を通過し、中枢の神経伝達系に直接作用する。実験 1 で用いられた MPT は中枢のカテコールアミン(catecholamine: CA)ニューロンの刺激伝達を促進し、CPZ は逆に CA ニューロンの刺激伝達を阻害する。このことはネズミの時間弁別行動と中枢の CA ニューロンとの間に密接な関係が存在していることを示している。しかしながら、末梢からの薬物投与方法では薬物が全身に作用してしまい、行動に影響を及ぼす薬物の効果を中枢にのみ求めることは当然のことながら困難である。これら末梢投与方法の持つ難点を解決する方法のひとつに、薬物を直接脳内に微量注入する方法 (intra-cranial micro-injections) がある。

和田ら(1983)は中隔(septum)を破壊されたネズミがオペラント反応を頻発し、DRL や DRLL スケジュール下での時間弁別行動の学習がきわめて困難になるという報告 (岩本・高橋, 1976) などから、中隔破壊によるオペラント反応の抑制障害と、中隔の CA ニューロンとの関連性を検討する実験を行った。この実験では、CA ニューロンにのみ選択的変性を引き起こす神経毒 (neurotoxins) の 6-OHDA が中隔へ微量注入された(8 μ g)。この手続きによって中隔内の CA は統制群の約 50% に半永久的に減少すると報告されている (Robinson *et al.*, 1979)。

6-OHDA 注入後、ネズミは DRLL 20/LH 36 下で 1 日 30 分間、連続 30 日間訓練を受けた (ITI = 5 秒)。その結果、6-OHDA 注入ネズミは有効反応数がより早く減少し、強化反応数、反応効率 (強化反応数/有効反応数) は増大した (図 11)。また反応潜時の相対度数分布では、6-OHDA 注入ネズミはより早くより右方へとその分布を移動させており、一過性に学習の促進が認められた (図 12)。さらに和田らは、反応潜時が 20 秒未満のため非強化事態が生じた場合、その直後に連発して生ずる失敗反応 (非強化反応) の回数についても分析し、6-OHDA 注入ネズミは失敗反応の連発回数が有意に少ないことを見出した (表 4)。

このように中隔の CA ニューロンが変性したネズミではオペラント反応の抑制が促進され、失敗反応の連発回数が少なくなる。中隔の CA ニューロンは、DRLL スケジュール下でのオペラント反応の抑制的制御に対して悪影響を及ぼしていることが明らかにされた。さらに和田と岩本 (1983) は、CA ニューロンのなかでもとくにドーパミン (dopamine) ニューロンがオペラント反応の抑制的制御に対して悪影響を及ぼしていることを報告している。

表 4 DRLL20 / LH36訓練における失敗反応の連発数
[和田・高橋・吉野・岩本, 1983]

群	セ ッ シ ョ ン		
	1	8	30
6-OHDA注入群 (n=6)	13	4**	2
アスコルビン酸群 (n=5)	17	9*	2
非 注 入 群 (n=10)	17	13	2

各値はメディアン, *: $P < 0.05$; **: $P < 0.01$ (メディアン検定)

6-OHDA vs アスコルビン酸。 $P < 0.01$

6-OHDA vs 非注入。 $P < 0.01$

アスコルビン酸 vs 非注入。 $P < 0.05$

3) ネズミの実験的モルヒネ中毒：静脈内自動注入法による試み〔Weeks, 1962〕

Weeks はネズミを被験動物とし、オペラント条件づけ法を利用して実験的にモルヒネ中毒を作り出す試みを報告している。この方法はレバー押し反応に対する強化刺激としてモルヒネを注射するもので、被験動物であるネズミが比較的自由に動きまわること、レバー押し反応後すみやかに薬物の作用が現れること、この2点が要求された。Weeks は軽量のサドルをネズミに背負わせ、ポリエチレン製のカニューレを通してモルヒネが自動的に頸静脈内へ注射されるように工夫した。

最初モルヒネに対する薬物依存状態を作り出すために、2 mg/kg から 40 mg/kg まで毎時間ごとに徐々に増量しながら、モルヒネをネズミに注射した。ついで装置内にレバーを設置し、ネズミがレバーを押すと強化刺激として 10 mg/kg のモルヒネが与えられるように訓練した。ネズミが規則的に反応するようになったのち、強化刺激としてのモルヒネの量を 10 mg/kg から 3.2 mg/kg に減少したところ、ネズミの反応頻度はすみやかに増大した。またモルヒネをまったく与えなかった場合では、禁断症状が出現するまえに反応頻度が平均 7 倍近くも増大し、その後徐々に減少した(表 5)。つぎにモルヒネ量を 3.2 mg/kg に固定し、Fixed-Ratio 強化スケジュールでネズミを訓練した。この強化スケジュールは通常 FRn と記述され、n は FR 比と呼ばれる(岩本, 1982)。被験体は n 回反応するごとに一定量の強化刺激(この場合 3.2 mg/kg の

表 5 連続強化及び消去時におけるモルヒネ中毒ネズミの時間当りの反応頻度〔Weeks, 1962〕

条 件		1 時 間 当 り の 反 応 頻 度						
強化スケジュール	モルヒネ量 (mg / kg)	ネズミ 95	ネズミ 224	ネズミ 255	ネズミ 261	ネズミ 402	平 均	1 日当りのモルヒネ 摂取量 (mg / kg)
連 続 強 化	10.0	2.4	2.0	1.3	0.9	1.2	1.6	384
連 続 強 化	3.2	5.5	3.1	2.9	2.5	2.1	3.2	240
消 去††	0.0	33.0	11.0	21.0	27.0	17.0	22.0	

†† 消去での反応頻度は実験開始後 3 時間までのもの

表 6 FR スケジュールにおけるモルヒネ中毒ネズミの時間当りの反応頻度〔Weeks, 1962〕

条 件		1 時 間 当 り の 反 応 頻 度					
FR比	モルヒネ量 (mg / kg)	ネズミ 470	ネズミ 483	ネズミ 485	ネズミ 490	平 均	1日当りのモルヒネ 摂取量 (mg / kg)
1 : 1	3.2	1.8	1.1	1.9	3.5	2.6	160
5 : 1	3.2	7.4	4.4	7.1	5.2	6.0	91
10 : 1	3.2	13.0	7.6	12.0	12.0	11.0	84
10 : 1	10.0	5.4	4.7	5.2	4.7	5.0	120

† この強化スケジュールは連続強化(CRF)スケジュールに等しい(岩本, 1982)。

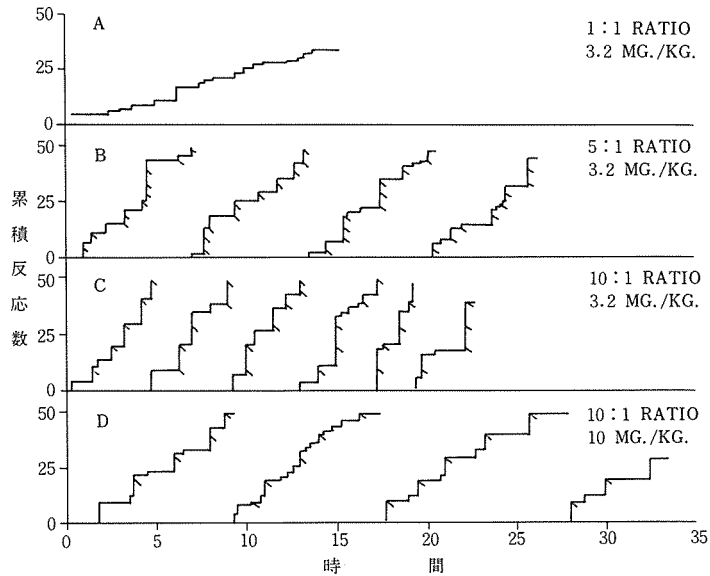


図13 モルヒネ中毒ネズミNo. 490の累積反応記録
右に示してあるのは各FR比とモルヒネ量。Dではbreak and run様の反応パターンが生じている（累積記録上の傾線はモルヒネが注入された時点を表す）。
[Weeks, 1962]

モルヒネ)を獲得することができた。その結果、FR 1†, FR 5, FR 10 とFR 比が増大するにつれてネズミの反応頻度も増大した。またFR 10 でモルヒネ量を 3.2 mg/kg から 10 mg/kg に増大したところ、反応頻度は逆に減少した(表 6, 図 13)。とくに図 3 Dではbreak and run様の反応パターンが形成されており、モルヒネが即効性の強化刺激となっていたことが明らかにされた。

4) Progressive-Ratio 強化スケジュールによる各種麻薬様物質の強化効果の比較研究 [Hoffmeister, 1979]

Progressive-Ratio (PR) 強化スケジュールはFR 強化スケジュールを改変したもので、自己投与反応が一定の消去基準に達するまで漸増的にFR 比を増大させる強化スケジュールである(岩本, 1982)。このFR 比はbreaking point と呼ばれ、この値によって薬物相互の強化効果を比較することができる。

Hoffmeister はこのPR 強化スケジュールを用いて、3頭のサルに4種類の麻薬様物質(ヘロイン, コデイン, デキストロプロボキシフェン, ペンタゾシン)を自己投与させた。そして1日における自己投与回数が1回以下になるまで漸増的にFR 比を増大させ、breaking point を求めた。これらの薬物は頸静脈を通して右心房へ投与された(図4 参照)。その結果、ヘロインとコデインは一回当りの自己投与量が増大するに従ってbreaking point も増大し、ヘロインでは500 μ g/kg の投与量でbreaking point 12800, コデインは16000 μ g/kg の投与量で6400で

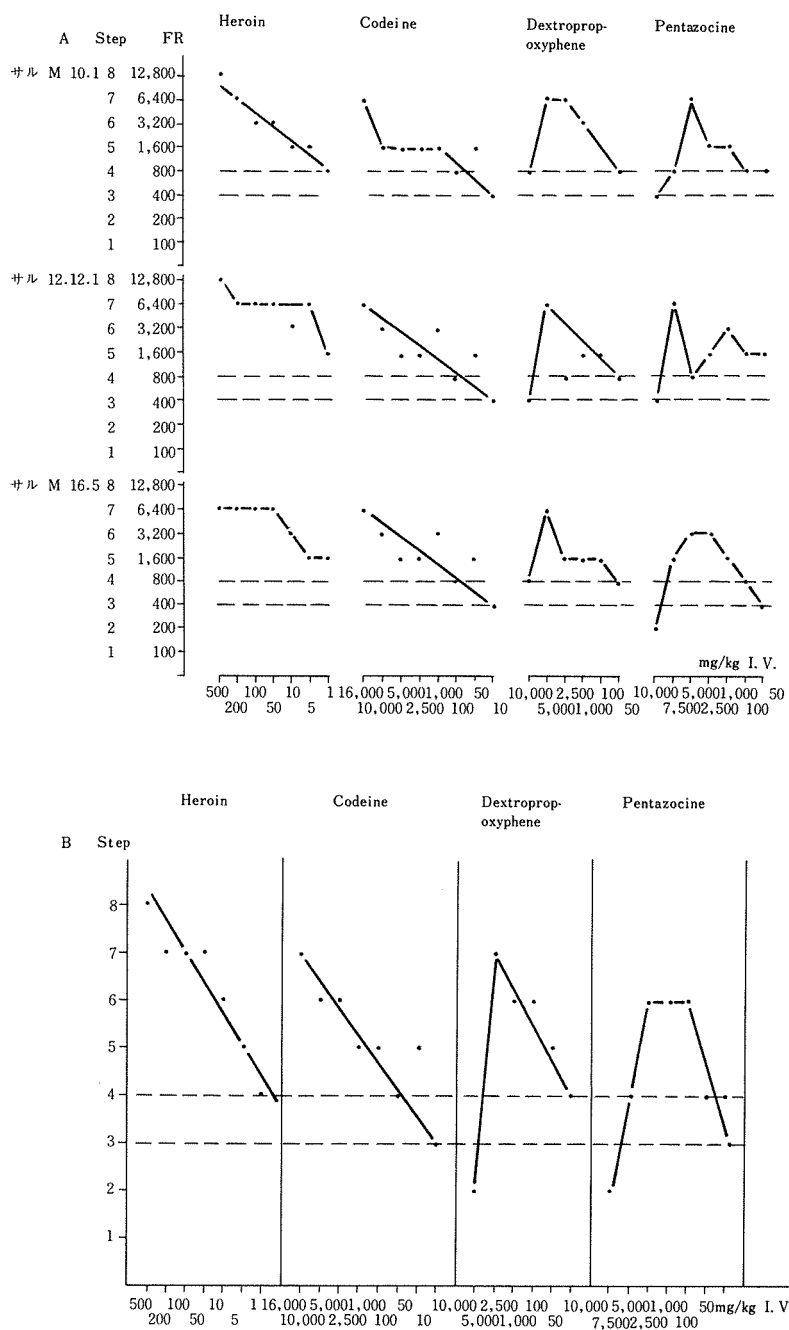


図14 各種麻薬様薬物の breaking point

A:ヘロイン, コデイン, デキストロプロポキシフェン, ペンタゾシンの breaking point. B: Aの breaking point(n=3)を平均したもの。破線帯は生理食塩水の自己投与時における breaking pointを示す。[Hoffmeister, 1979]

あった(図14)。一方デキストロプロボキシフェンやペンタゾシンでは投与量が増大すると痙攣、流涎、運動失調などの副作用が現われ、breaking point は低下した。breaking point の最大はデキストロプロボキシフェンで6400(投与量5000 μ g/kg)、ペンタゾシンで3200(投与量1000~5000 μ g/kg)であった。

ところで有害物質や産業廃棄物の毒性評価において、オペラント条件づけ法を用いた行動分析法の果たす役割は、近年しだいに重要性を増してきている。しかしながら、いまだに毒性を評価するための十分な試験法が開発されておらず、毒物暴露後の中枢神経系機能の評価という特殊な要請に応えるため、精神薬理学や行動薬理学的方法論が求められている(Norton, 1982)。

5) 幼児期ネズミに対するトルエン暴露による高周波音の聴覚障害[Pryor, Dickinson, Howd, & Rebert, 1983]

トルエンは染料、医薬品、火薬、漂白剤、合成繊維の原料として用いられるとともに、合成化学の溶剤、ラッカーなどの稀釈剤、樹脂・セルロースの溶解剤としても使用されており、また自動車用ガソリン中にもアンチ・ノック剤として添加されている。高濃度のトルエン暴露に

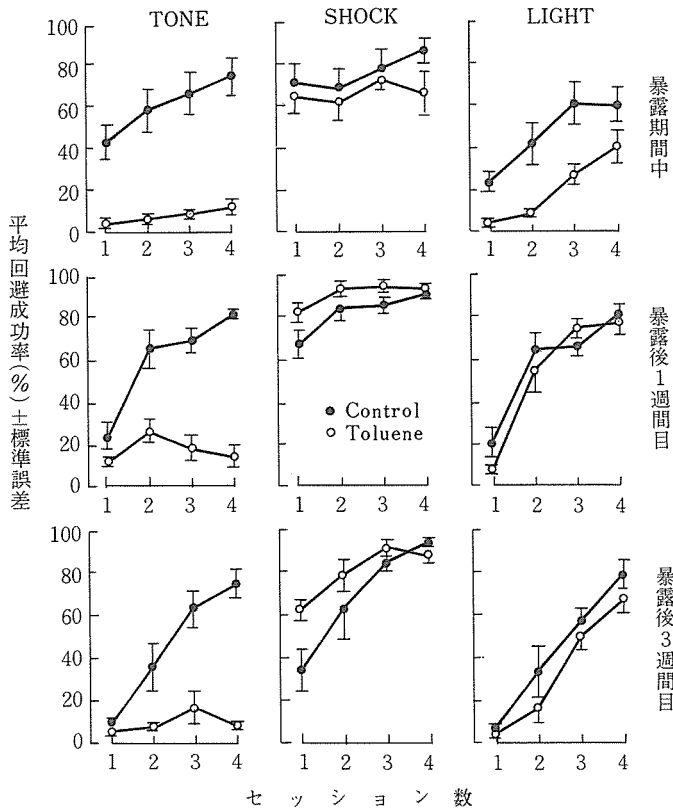


図15 条件性棒登り電撃回避課題に対するトルエンの亜急性暴露の影響
[Pryor, Dickinson, Howd, & Rebert, 1983]

よる症状は中枢神経系の抑制作用を中心とし、睡気、頭痛、疲労感、脱力感をきたす。また慢性的に吸入すると、感情不安、意識障害、幻覚、妄想、一時的な記憶喪失をひきおこすとともに、脳波の異常、場合によっては大脳の器質的変化をみることが報告されている(後藤ら, 1977)。

Pryor らは棒登り型の電撃回避課題(pole jump avoidance)を用い、トルエン暴露による学習障害を分析した。この課題では実験装置の床がグリッドになっており、被験体は天井から下った棒に跳びつくかこの棒を押すことによって、床のグリッドから与えられる電撃を回避または逃避することができた。

被験体は乳離れしたばかりのネズミ(生後 23 日)で、1日14 時間 5 週間にわたって 1200 ppm†のトルエンに暴露された。電撃回避訓練はトルエン暴露の最後の週、暴露後第 1 週目、および暴露後第 3 週目に行われた。実験が開始されるとまず警告刺激が提示された。警告刺激としては音 (20 kHz, 58 dB)、光、またはグリッドを通して与えられる弱い電撃 (100 μ A) のいずれかが提示され、その後 10 秒以内に天井から下った棒に跳びつくかこの棒を押せば電撃 (1 mA) を回避することができた。実験の結果、警告刺激が光や弱い電撃であった場合にはトルエンの影響は認められなかったが、警告刺激が音の場合、トルエン暴露群に顕著な回避学習の障害が認められた(図 15)。しかもこの障害はトルエン暴露終了後 2 ヶ月を経過した時点でも認められ(図 16)、トルエンの影響が比較的長期間に及ぶことが示唆された。また警告刺激である音の周波数を変化させ、さらに詳細に分析したところ、警告音の周波数が比較的高い 12 kHz~20 kHz

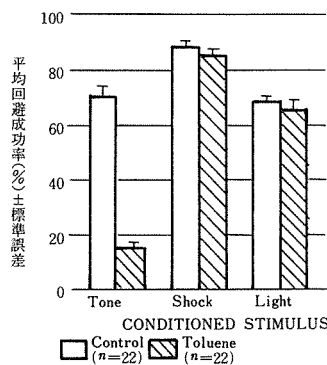


図16 条件性棒登り電撃回避課題に対するトルエンの亜急性毒性(暴露2ヵ月後の回避成功率)
〔Pryor, Dickinson, Howd, & Rebert, 1983〕

† ppm は parts per million の略で、1 ppm とは $\frac{1}{1,000,000}$ を意味する。一般には濃度の単位として用いられる。

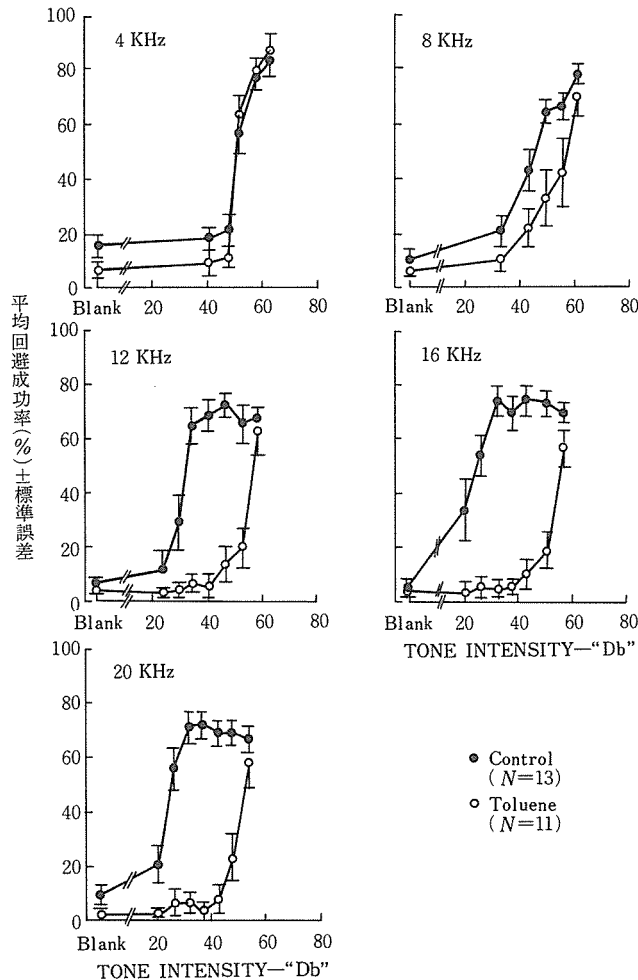


図17 条件性棒登り電撃回避課題に対するトルエンの亜急性毒性
(条件刺激の周波数・強さによって障害の度合いが異なる)
[Pryor, Dickinson, Howd, & Rebert, 1983]

のときに障害が認められ、4～8 kHzの低周波音の場合には障害はわずかであった(図17)。以上のことから、トルエンが高周波音に対して不可逆的な聴覚障害をひきおこす可能性が示唆された。

6) 新生児ネズミに対する酢酸鉛投与の影響 [Brown, 1975]

鉛は無機鉛と有機鉛に大別されるが、無機鉛の場合は血中にはいり、肝臓、腎臓、脳、神経系をおかし、骨に沈着し、その後血中に溶け出して中毒症状が現れる。一方有機鉛のうち4アルキル鉛による中毒では、興奮、幻覚などの精神症状が現れ、とくに神経系をおかすのが特徴であり、重症の場合には死亡する(高桑ら, 1983)。

鉛やその化合物は鉛の精錬、顔料製造、蓄電池製造など広範囲で利用されており、重要な職業病の原因のひとつとなっている。また自動車や航空機用ガソリンのオクタン価を高めるために4アルキル鉛を添加した燃料の排気ガスは、大気汚染防止の上で重大な社会問題となっている（高桑ら，1983）。

Brown (1975) は新生児ネズミに直接、または母親からの母乳を介して酢酸鉛を投与し、T字型迷路課題の学習に対する影響を検討した。このT字型迷路課題では、迷路の上方に150 Wの電球が取り付けられており、ネズミはこの電球が点灯した場合には左方の通路を、また点灯しなかった場合には右方の通路をそれぞれ選択すると、強化刺激として水を獲得することができた。図18は、水100 mlにつき10 mgの割合で鉛を溶かした飲料水で飼育された母親の母乳によって、生後20日間養われたネズミの学習曲線を示したものである。この20日間に母乳を介して新生児ネズミが摂取した鉛の量は、平均17.5 mg/kg/dayであった。図からわかるように、新生児期に鉛を摂取したネズミには学習の障害が認められた。さらにBrownは、生後どのくらいの期間が鉛の影響を受けやすいのかについても分析した。母親ネズミは1日35 mg/kgの割合で鉛を摂取し、この母乳によって生後1～10日目、または11～21日目の間養われたネズミにT字型迷路学習を行った。その結果、鉛を摂取した母親ネズミの母乳によって生後1～10日目の間養われたネズミには学習の障害が認められたが、生後11～21日目の間養われたネズミには障害はなかった（図19）。このことから生後10日目以内の新生児ネズミの脳は鉛の影響を受けやすく、鉛毒性に対してきわめて敏感であることが明らかにされた。この実験では鉛を摂取した新生児ネズミの活動性、体重、脳重量、肝重量、血中鉛量も測定されたが、そのいずれも統制群との間に差はなかった（表7、表8、表9、表10）。このことは、T字型迷路課題が鉛による中枢神経系の障害を検出する上で、敏感な指標となり得ることを示している。この課題では電球の点灯・消灯に依存して通路の左方または右方を選択しなければならないということから、Brownは鉛が視覚弁別行動を損なうのではないかとすることを示唆している。

7) 水銀暴露ネズミにおける水銀濃度と行動変化[Kishi, Hashimoto, Shimizu, & Kobayashi, 1978]

水銀は常温でも微量蒸発し、吸入により中毒を起こす危険があり、また健康皮膚からも吸収される。中毒の発生は水銀採鉱・精錬、寒暖計などの計器製造、水銀蒸気灯の製造、農薬製造などで起こりやすい。産業上の無機水銀による急性中毒では、呼吸器系への激しい刺激が特徴的であり、慢性中毒では腎臓障害が現われる。一方、有機水銀中毒では中枢神経系の障害が現われる。また農薬や殺菌剤などに使われる有機水銀化合物は、神経症状のほか皮膚炎を起こすことがある（高桑ら，1983）。工場からの廃液に混じった有機水銀が海に流入し、その海から取れた魚介類を摂食した人間が有機水銀中毒にかかった水俣病は有名である。

Kishiら(1978)は、ネズミを慢性的に無機水銀蒸気に暴露し、その毒性を棒登り電撃回避課題を用いて検討した。さらに行動障害をひきおこすのに必要な中枢水銀濃度の臨界量も求めた。

実験装置にはGatti ら(1960)の棒登り電撃回避装置を用いた。この課題では、ネズミは床のグリッドを介して2.0 mA×400 V の電撃に暴露され、実験ボックスの天井から下っている棒に跳びつくことによって、電撃を回避または逃避することができた。回避条件では、あらかじめ警告刺激(ブザー)が15 秒間提示され、この間に棒への回避反応が生じるまでネズミを訓練した。逃避条件ではいきなり電撃に暴露し、2 秒以内に棒への逃避反応が生じるまで訓練した。ついでネズミを3 mg/m³の濃度の水銀蒸気に、1 日3 時間、週5 日間の割合で暴露し、これを12~42 週間継続しこの間棒登り電撃回避に対する影響を分析した。なお実験ボックスにはライトビー

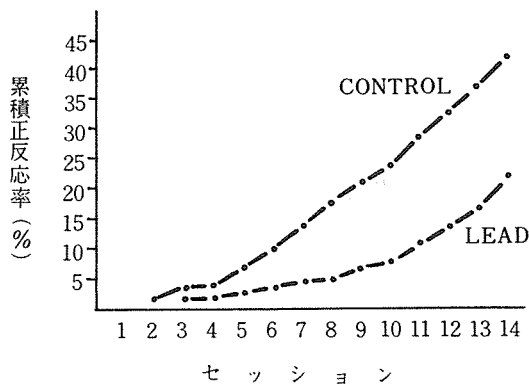


図18 水100mlにつき10mgの鉛を溶かした飲料水で飼育された母親の母乳によって、生後20日間養われたネズミ(♀、生後8~10週齢)のT字型迷路における学習成績 $P<0.05$ (マン・ホイットニーのUテスト) セッションXにおける $\left(\frac{\text{各ネズミ当りの正反応数}}{\text{反応数の総和}} \right) \left(\frac{100}{\text{ネズミの数}} \right)$ [Brown, 1975]

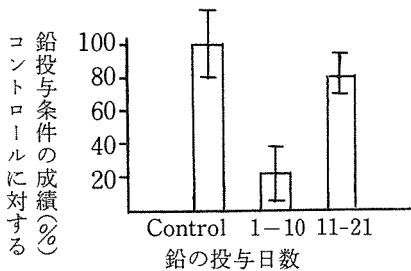


図19 35mg/kg/dayの鉛を摂取した母親ネズミの母乳によって、生後1~10日目、11~21日目の間養われた新生児ネズミ(♂、生後8~10週齢)のT字型迷路における学習成績 各値はコントロール群ネズミの mean±SE. に対するパーセンテージで表してある (n=5または6) * : $P<0.05$ (マン・ホイットニーのUテスト)。 [Brown, 1975]

表7 生後7週齢雄ネズミの行動と体重に及ぼす鉛摂取時の日齢の影響 [Brown, 1975]

鉛暴露時の日齢	体 重 (g)	自発運動量 ^b	活 動 量 ^d	オープンフィールド ^c 立ち上がり	排 糞 量
コントロール	315±10.2	288.1±15.4	85.2±10.9	26.0±3.5	2.8±0.7
1~10	339± 9.3	334.8±34.8	85.5±15.7	24.8±3.3	2.8±1.3
11~21	268±10.0	282.2±29.6	88.3± 9.8	21.7±2.3	4.0±1.2
1~21	311± 8.4	306.5±46.0	84.0± 6.1	19.8±2.3	3.7±1.2

a 35mg/kg/day の鉛を摂取した母親ネズミの母乳によって、生後1~10日目、11~21日目、1~21日目の間養われた。値はmean±SE. (n=5または6)。有意差はなかった。
b アクトフォトメーターで15分間測定
c オープンフィールドで5分間測定
d スクエアにはいった回数

表 8 生後 1～10日目の間 5 mg/kg の鉛を毎日腹腔内に注入された雄ネズミ（生後 8～10週齢）の T 字型迷路の学習成績，血中鉛量。体重コントロール群は酢酸ナトリウムを注入された^a [Brown, 1975]

処 理	T 字型迷路の得点 ^b	血 中 鉛 量 ($\mu\text{g}/100\text{m}\ell$)	体 重 (g) 生後 10 日目	重 (g) 生後 8 週目
コントロール	6.40 $\pm$ 1.07	18.4 $\pm$ 2.5	20.0 $\pm$ 4.3	332 $\pm$ 22
鉛 (5 mg/kg) ip	2.86 $\pm$ 0.91	23.4 $\pm$ 2.4	20.9 $\pm$ 1.1	315 $\pm$ 18
	$P < 0.05^c$	NS ^d	NS ^d	NS ^d

a 値はmean $\pm$ SE. (コントロール群 $n=5$ ，鉛群 $n=7$)。

b 14セッション中の正反応数

c マン・ホイットニーの U テスト

d 有意差なし

表 9 出産後 1～10日目または 11～20日目の間，35または 70mg/kg/day の鉛を摂取した母親ネズミの母乳によって養われた新生児ネズミの血中鉛量^a [Brown, 1975]

出産後の鉛摂取期 (日)	母親ネズミの鉛摂取量	
	35mg/kg/day	70mg/kg/day
コントロール	21.75 $\pm$ 2.0	—
1～10	45.8 $\pm$ 3.6 ^b	83.7 $\pm$ 6.3 ^b
11～20	20.4 $\pm$ 2.0	19.3 $\pm$ 1.9

a 値はmean $\pm$ SE ($n=5\sim7$) $\mu\text{g}/100\text{m}\ell$ 血液，新生児ネズミは 11日目と 21日目に屠殺された。

b $P < 0.05$ (t テスト)

表 10 出産後 20日間 35mg/kg/day の鉛を投与された母親ネズミの母乳によって養われた新生児ネズミの，生後 11日目および生後 21日目における体重，脳重量，脳内水分量，体重に対する肝臓の重量比^a [Brown, 1975]

	日 齢 (日)	コントロール	35mg/kg/day	有意差 ^b
体 重 (g)	11	22.0 $\pm$ 1.4	25.6 $\pm$ 0.90	無
	21	38.2 $\pm$ 0.8	44.8 $\pm$ 0.70	無
脳 重 量 (g)	11	0.99 $\pm$ 0.03	0.98 $\pm$ 0.02	無
	21	1.44 $\pm$ 0.02	1.51 $\pm$ 0.06	無
脳内水分量 (%) ^c	11	87.6 $\pm$ 0.1	87.4 $\pm$ 0.08	無
	21	83.1 $\pm$ 0.3	84.0 $\pm$ 0.20	無
肝重量 / 体重 (g/100g)	11	2.46 $\pm$ 0.17	2.54 $\pm$ 0.20	無
	21	3.81 $\pm$ 0.33	3.77 $\pm$ 0.22	無

a 値はmean $\pm$ SE. ($n=4\sim10$)。

b t テスト

c 脳内水分量は 80℃ で 24 時間乾燥させた後に測定した。

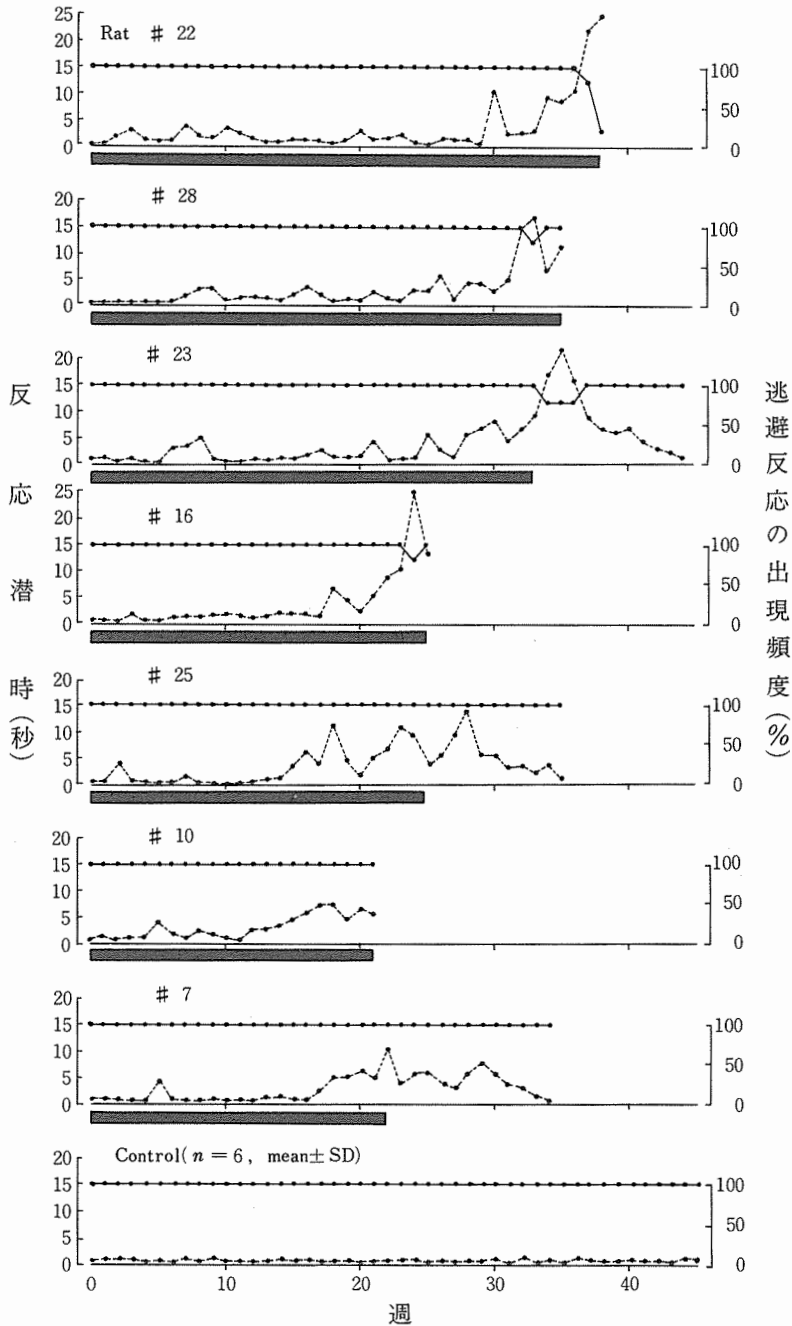


図20 水銀蒸気暴露中及び暴露後の逃避反応の変化
(—: 逃避反応の出現頻度, ----: 逃避反応の反応潜時, ■: 水銀暴露期間)
[Kishi, Hashimoto, Simizu, & Kobayashi, 1978]

ムとフォトランジスタが取り付けられており、警告刺激または電撃が提示されてから、ネズミが棒へ跳びつくためにこのビームを遮断するまでの潜時が測定された。

まず逃避条件では、慢性水銀暴露によって反応潜時がしだいに長くなった。しかしセッション当りの逃避反応の出現頻度には影響がなかった(図 20)。一方回避条件の場合には反応潜時が

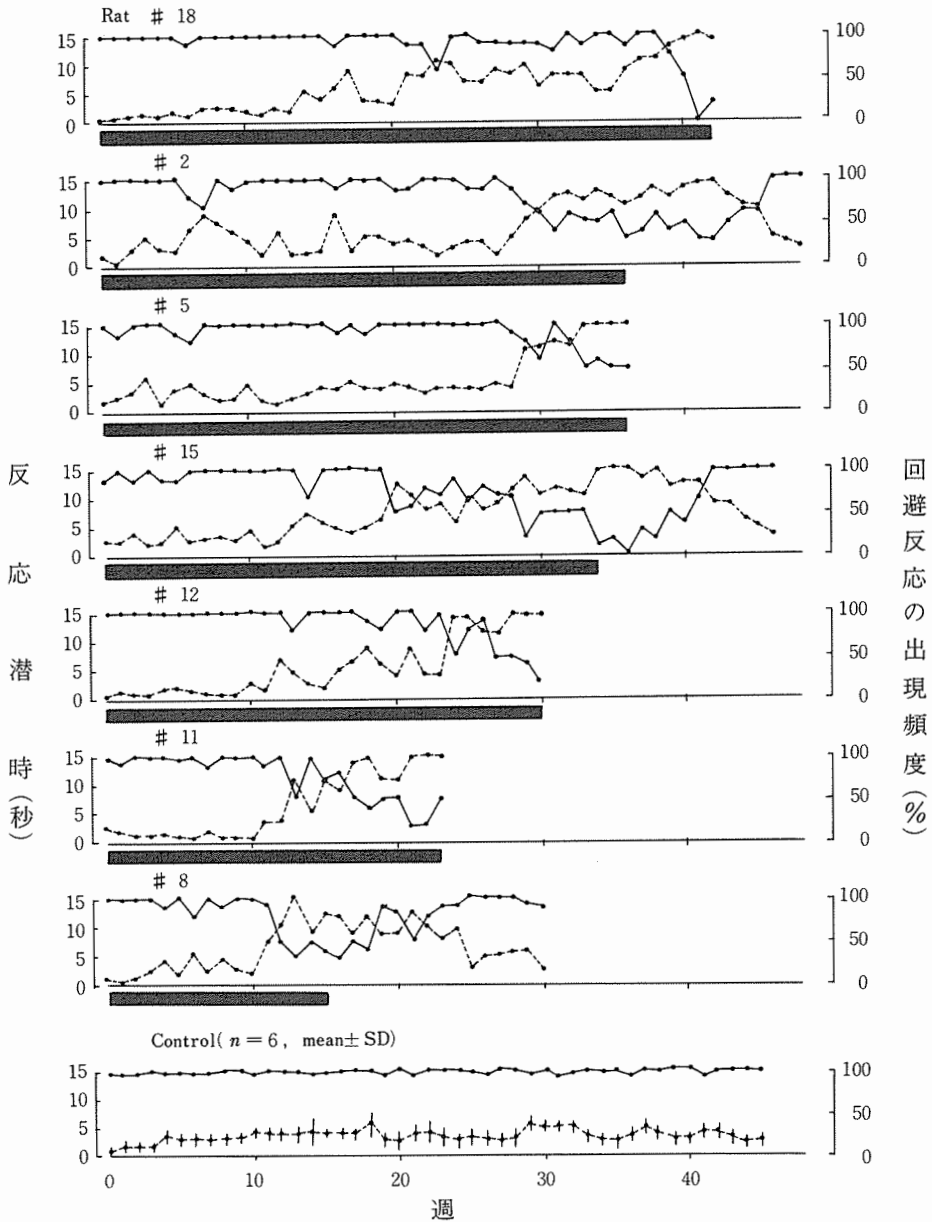


図21 水銀蒸気暴露中および暴露後の回避反応の変化
(——:回避反応の出現頻度, - - - -:回避反応の反応潜時, ■:水銀暴露期間)
[Kishi, Hashimoto, Shimizu, & Kobayashi, 1978]

表11 水銀蒸気に暴露されたネズミの組織中水銀量
[Kishi, Hashimoto, Shimizu, & Kobayashi, 1978]

群	被験 体数	暴露 期間 (週)	屠殺し た時期	大 脳	脳 幹	小 脳	脊 髄	坐 骨 神 経	肺	肝 臓	腎 臓
学習成績 が悪かつ た群	12	30	24 hr	13.15 ^a	19.20	31.12	10.20	1.92	2.40	6.00	96.94
	28	35	24 hr	11.18	18.04	27.38	14.40	1.79	7.14	2.99	90.0
	22	38	24 hr	12.26	17.40	32.45	14.80	1.08	4.91	3.85	99.6
	18	41	24 hr	17.83	28.07	49.80	13.40	2.49	11.04	2.75	101.22
				13.60 ± 1.46 ^b	20.68 ± 2.49	35.19 ± 4.99	13.20 ± 1.04	1.82 ± 0.29	6.37 ± 1.83	3.90 ± 0.74	96.94 ± 2.48
正常な学 習成績に 回復した 群	25	25	10 weeks	8.53	7.95	14.85	3.93	0.62	0.54	0.62	13.40
	23	33	11 weeks	6.72	11.59	17.62	5.70	1.03	1.21	0.57	17.21
	2	36	12 weeks	4.88	7.42	12.36	4.62	0.46	1.11	0.91	5.99
				6.71±1.20 ^b	8.99±1.31	14.94 ± 1.52	4.75±0.52	0.70±0.17	0.95±0.21	0.70±0.11	12.20 ± 3.29
コントロ ール群	10			0.03±0.01 ^b	0.03±0.00	0.04±0.01	0.03±0.01	0.09±0.02	0.05±0.01	0.05±0.02	0.80±0.15

徐々に長くなり、またセッション当りの回避反応の出現率にも減少が認められた(図 21)。しかしいずれの条件においても、水銀暴露終了後は徐々に回復の傾向を示した。実験後ネズミの脳を摘出して水銀量を測定したところ、小脳と脳幹に多く蓄積されていた。形態学的に分析したところ、中枢には異常は認められなかった。一方末梢では腎臓に多くの水銀が蓄積されていた(表 11)。

これらの結果から、行動障害をひきおこす中枢の水銀量は $23.16 \pm 3.41 \mu\text{g/g}$ brain tissue であり、行動の回復が認められたのは脳内の水銀量が $10.72 \pm 1.40 \mu\text{g/g}$ brain tissue 以下になったときであることが示された。したがって行動障害をひきおこす中枢の無機水銀濃度の臨界量は、10~20 ppm であることが明らかとなった。また Kishi らは、水銀が小脳に蓄積することによって運動制御機能がおかれ、これが行動障害の原因となる可能性も指摘している。

4 行動薬理学の現状と将来

近年、生化学的分析法が発達し、中枢神経系の研究はめざましい進歩をなし遂げつつある。蛍光染色法や免疫学的方法の発達によって、ドーパミンやノルエピネフリンなどの特定神経伝達物質の局在性が明らかにされ、高速液体クロマトグラフィーや電気化学検出機(electrochemical detector)の利用によって脳内の物質を1ナノグラム[†]、さらには1ピコグラム^{††}という極微量のオーダーで測定することが可能になった現在、行動に対する神経化学的関心がますます高ま

† 1 ナノグラム = $\frac{1}{1,000,000,000}$ グラム

†† 1 ピコグラム = $\frac{1}{1,000,000,000,000}$ グラム

りつつある。行動薬理学においても単に薬物と行動との相互作用を分析するのみでなく、中枢における薬物の作用機序・作用部位を考慮した、より微細な検討が加えられている。たとえばある薬物と同じ末梢作用を有しながら、脳一血液関門を通過しない別の薬物を統制条件として用いることにより、行動の変化を薬物の中枢作用に直接的に帰因することが可能になった。さらに脳内の特定部位に向精神薬や神経毒を注入する脳内微量注入法の普及によって、中枢の神経伝達物質と行動との関連性も明らかになりつつある(和田ら, 1983)。また薬物の化学構造とその行動作用との相関性の問題も行動薬理学における重要なテーマのひとつとなるだろう(Thompson & Schuster, 1968)。さらに、薬物と脳内神経伝達物質との化学構造の類似性・行動作用の類似性の問題等も検討する必要があるだろう。

第2に複雑化した現代社会にあって、われわれの日常生活と薬物との関係がきわめて密接になりつつある、という問題を取り上げることができるだろう。

とりわけ抗不安薬や睡眠薬は一般家庭でも気軽に使用されるようになり、嗜好品である酒、タバコ、コーヒーなども人間社会とは切っても切れない薬物となっている。さらに重大な社会問題となっている覚醒剤や有機溶剤の乱用もあげられる。これらの薬物の多くは依存性を有しており、薬物依存性をめぐる問題は行動薬理学研究者の重要な関心事のひとつとなっている。薬物依存形成のメカニズムを解明し、薬物依存性がなくなれば臨床上的治療効果を有する薬物を開発することが、行動薬理学に期待されている。

第3にさまざまな病気の治療を目的とした薬物の開発に対してはむしろのこと、今後そのような病気の予防を目的とした薬物の開発に対しても行動薬理学は積極的に取り組むべきであろう。従来の薬物は精神病をはじめとする異常行動の治療や修正を目的として開発され、その有用性の判定に行動薬理学は多大な貢献をしてきた。しかし異常行動を治療しそれを修正するのと同様に、正常な行動をコントロールすることもまた重要であろう。これからさきわれわれがさまざまな薬物や毒物に暴露されると予想される事態に対して、もっとも適切な生体環境をつくりだし、疾患や事故の発生を未然に防ぐことも不可能ではなくなるだろう。

第4に、近年急速に関心が高まっている行動毒性学への応用があげられよう。高度経済成長を達成した現在、産業廃棄物や有害物質による環境汚染が至るところで発生し、国際的にもきわめて重大な社会問題となっている。しかしながらこれら環境汚染物質の研究ははるかに立ち遅れており、毒性を評価・検出し、さらにはいまだ明らかにされていない物質の未知の毒性を予測できる試験法を確立することが、早急に必要な課題となっている。薬物の作用が多くは一過性で可逆的であるのに対し、毒物の作用は不可逆的でしばしば致命的で死を招く。これらの毒性評価のために独自の試験法を確立する上で、行動薬理学や行動毒性学に対して絶大な期待が寄せられているが、伝染病がワクチンなどの投与によってその蔓延が防止されたように、これらの領域に対するオペラント心理学のこれまでの貢献はこれまでもきわめて大きなものであったが、さらに一層の貢献がますます求められている。

引用文献

- Ahlenius, S., & Engel, J. 1972 Effects of a dopamine (DA) β -hydroxylase inhibitor on timing behaviour. *Psychopharmacologia*, **24**, 243-246.
- Bercell, N. A. 1959 The effect of schizophrenic blood on the behavior of spiders. In P. B. Bradley, C. Radouco-Thomas, & P. Deniker (Eds.) *Neuropsychopharmacology*, Vol. 1, 271-274. Elsevier.
- Blum, R. H., & Associates. 1970 *Society and drugs*. Vol. 1. Jossey-Bass: San Francisco.
- Brown, D. R. 1975 Neonatal lead exposure in the rat: decreased learning as a function of age and blood lead concentrations. *Toxicology and Applied Pharmacology*, **32**, 628-637.
- Chopra, R. N., Gupta, J. C., & Mukherjee, B. 1933 The pharmacological action of an alkaloid obtained from Rauwolfia serpentina. *Indian Journal of Medical Research*, **21**, 261-271.
- Cook, L., Weidley, E. F., Morris, R. W., & Mattis, P. A. 1955 Neuropharmacological and behavioral effects of "Thorazine" hydrochloride (chlorpromazine). *Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics*, **113**, 11-12.
- Gatti, G. L., Bovet, D., & Frank, M. 1960 The pole climbing response technique and its modifications designed to determine latency periods and climbing speeds of rats treated with psychotropic drugs. *Scientific Reports of the Istituto Superiore di Sanita*, **1**, 503-512.
- 後藤 稠・池田正之・原 一郎(編) 1977 産業中毒便覧第1版 医歯薬出版.
- Headlee, C. P., Coppock, H. W., & Nichols, J. R. 1955 Apparatus and technique involved in a laboratory method of detecting the addictiveness of drugs. *Journal of American Pharmaceutical Association. (scientific edition)*, **44**, 229-231.
- Hofmann, A. 1979 *LSD-mein sorgenkind*. Klett-Cotta: Stuttgart. 福屋武人(監), 堀 正・榎本博明(訳) 1983 *LSD-幻想世界への旅* 新曜社.
- Hoffmeister, F. 1979 Progressive-ratio performance in the rhesus monkey maintained by opiate infusions. *Psychopharmacology*, **62**, 181-186.
- 岩本隆茂 1981 時間弁別事態におけるオペラント反応におよぼす強化と非強化の影響 心理学評論, **24**, 286-305.
- 岩本隆茂 1982 強化スケジュール 佐々木正伸(編)「学習Ⅰ. 基礎過程」第4章 八木 晃(監)現代基礎心理学 5 Pp. 115-149. 東京大学出版会.
- 岩本隆茂・高橋憲男 1976. シロネズミのDT-DRLにおけるオペラント反応と collateral 行動におよぼす中隔損傷の影響. 動物心理学年報, **26**, 73-86.
- 岩本隆茂・梅岡義貴 1966. シロネズミの低頻度差別強化(DRL)訓練におよぼす向精神薬の影響について I. 道具反応と無関反応におよぼすクロール・ブロマジンの効果 動物心理学年報, **16**, 103-116.
- Iwamoto, T., & Wada, H. 1985 The facilitative effects of intraseptal 6-hydroxydopamine injections on time discrimination behavior in rats. *Behavioral and Neural Biology*, in press.
- Kishi, R., Hashimoto, K., Shimizu, S., & Kobayashi, M. 1978 Behavioral changes and mercury concentrations in tissues of rats exposed to mercury vapor. *Toxicology and Applied Pharmacology*, **46**, 555-566.
- Kramer, T. J., & Rilling, M. 1970 Differential reinforcement of low rates: A selective critique. *Psychological Bulletin*, **74**, 225-254.
- Macht, D. I., Greenberg, J., & Isaacs, S. 1920 The effect of some antipyretics on the acuity of hearing. *Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics*, **15**, 149-165.

- Macht, D. I., & Mora, C. F. 1921 Effects of opium alkaloids on the behavior of rats in the circular maze. *Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics*, **16**, 219-235.
- Maricq, A. V., Roberts, S., & Church, R. M. 1981 Methamphetamine and time estimation. *J. experimental Psychology: Animal behavior processes*, **7**, 18-30.
- Norton, S. 1982 Methods in behavioral toxicology. In A. W. Hayes (Ed.) *Principles and methods of toxicology*. Raven Press: New York, Pp. 353-373.
- Pickens, R. 1977 Behavioral pharmacology: a brief history. In T. Thompson, & P. B. Dews (Eds.) *Advances in behavioral pharmacology*, Vol. 1. Academic Press: New York, Pp. 229-257.
- Pryor, G. T., Dickinson, J., Howd, R. A., & Rebert, C. S. 1983 Transient cognitive deficits and high-frequency hearing loss in weanling rats exposed to toluene. *Neurobehavioral Toxicology and Teratology*, **5**, 53-57.
- Ray, O. S. 1972 *Drugs, society, and human behavior*. Mosby: St. Louis.
- Robinson, S. E., Maltbe-Sørensen, D., Wood, P. L., & Commissiong, J. 1979 Dopaminergic control of the septal-hippocampal cholinergic pathway. *Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics*, **208**, 476-479.
- Schuster, C. R., & Johanson, C. E. 1974 The use of animal models for the study of drug abuse. In R. J. Gibbins, Y. Israel, H. Kalant, R. E. Popham, W. Schmidt, & R. G. Smart (Eds.) *Research advances in alcohol and drug problems*, Vol. 1. Wiley: New York.
- 清水信一郎・岩本隆茂・吉野 弘・早瀬雅彦 1980 シロネズミの DRLL 行動の維持におよぼす各種薬物の効果. 動物心理学年報, **30**, 40.
- 田所作太郎 1980 薬物と行動 ソフトサイエンス社.
- 高桑栄松・斎藤和雄・上田直利 1983 新しい環境衛生 第3版 南江堂.
- Thompson, T., & Schuster, C. R. 1964 Morphine self-administration, food-reinforced, and avoidance behaviors in rhesus monkeys. *Psychopharmacologia*, **5**, 87-94.
- Thompson, T., & Schuster, C. R. 1968 *Behavioral pharmacology*. Prentice-Hall: Englewood Cliffs, N. J.
- 和田博美・岩本隆茂 1983 ネズミの時間弁別行動の学習に対する脚間核破壊の効果: I 日本心理学会第47回大会発表論文集, 52.
- 和田博美・高橋憲男・吉野 弘・岩本隆茂 1983 ラットの時間弁別行動に対する6-hydroxydopamine の中隔野内注入効果. 薬物・精神・行動, **3**, 55-65.
- Weeks, J. R. 1962 Experimental morphine addiction: Method for automatic intravenous injections in unrestrained rats. *Science*, **138**, 143-144.
- 山崎幹夫 1984 フロイト博士の失敗 —コカイン—, 自然, 5月号 (No.460), 105-109.
- Zavatskii, I. V. 1908 Experience with the application of the conditioned reflexes method to pharmacology. Toward the problem of the effects of certain drugs (alcohol, morphine, cocaine, and caffeine) on the function of the higher regions of the central nervous system. *Trudy Obshchestva Russkikh Vrachei-St. Petersburg*, **75**, 269-287.

参 考 文 献

- 一戸良行 1982 麻薬の科学 研成社.
- 岩本隆茂 (編) 1985 オペラント行動の基礎と臨床 川島書店 (印刷中)
- National research council (Ed.) 1975 *Principles for evaluating chemicals in the environment*. National academy of sciences: Washington, D. C. 木村正己・和田 攻 (訳) 1978 環境化学物質の評価法 環境汚染物質の生体への影響 6 東京化学同人.
- Norton, S. 1982 Methods in behavioral toxicology. In A. W. Hayes (Ed.) *Principles and methods of toxicology*. Raven Press: New York, Pp. 353-373.
- Pickens, R. 1977 Behavioral pharmacology: a brief history. In T. Thompson, & P. B. Dews (Eds.) *Advances in behavioral pharmacology*, Vol. 1. Academic Press: New York, Pp. 229-257.
- Snyder, S. H. 1974 *Madness and the brain*. MacGraw-Hill: New York. 加藤 信・安東 潔・岩崎庸男・上岡利春・田所作太郎 (訳) 1976 狂気と脳 海鳴社.
- Thompson, T., & Schuster, C. R. 1968 *Behavioral pharmacology*. Prentice-Hall: Englewood Cliffs, N. J.
- 田所作太郎・安東 潔・柳田知司 (訳) 1972 行動薬理学 岩崎学術出版社.