行動薬理学的アプローチによる 時間評価機構の研究

岩本隆茂*, 和田博美**

1. 行動薬理学とは何か

行動薬理学 (behavioral pharmacology) とは、動物やヒトの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した、生理学、心理学、薬理学などを関連領域とする学際的学問のひとつである¹⁾。行動薬理学は最近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、生理学者、精神医学者などを中心にして発展してきたもので、その方法論としては心理学や薬理学における手法、たとえば心理学的手法としては、オペラント条件づけを中心とする実験行動分析法などや古典条件づけが、薬理学的手法としては、中枢神経系に作用する向精神薬の投与などが、その研究のための重要な武器として用いられている。

毎年数えきれないほどの新薬が開発、合成されているなかで、実際に治療薬として有用かつ無害なものをのみスクリーニングする（審査を行って適格な薬物を選びだす）ことは、行動薬理学の果すべき重要な役割の1つである。たとえば抗不安薬のスクリーニングでは、実験行動分析法の1つとして電撃回避学習が用いられる。この手続きでは、電気ショックと中性刺激が対提示され、条件づけ学習が成立すると、動物は中性（条件）刺激の提示に対しても回避反応を示すようになる。この反応は不安動因によって引き起こされるものと考えられており、ある薬物がこの反応の形成を阻害したり消去を促進したりすれば、その薬物が不安減少をもたらしたと考えられ、抗不安作用の有無を判定することができるのである。

精神的ストレスを受けることの多い複雑化した現代社会では、われわれの日常生活と薬物の摂取（とくに精神安定剤や睡眠薬）とは切っても切り離せない

い関係にある。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責務もまた重大であろう。

2. 行動薬理学の歴史

薬物使用の起源はきわめて古く、大昔からさまざまな種類の薬物——アルコール（鎮静剤）、タバコ、コカ（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（幻覚剤）、アヘン（鎮痛剤）等々——が、人間の精神や行動に作用する物質として経験的に利用されてきた。しかし19世紀になって近代化学が発達してくると、これら天然の薬物の成分を分析することが可能となってきた。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が実験室で合成されるようになった。これらの人工合成薬は、一般に天然の薬物よりも有効で主作用も副作用もともに強く、たとえば1803年に Sertürner がアヘンから単離に成功したモルヒネは、アヘンより10倍以上も鎮静効果が強かった。1898年には、モルヒネよりさらに2.5倍も強力なヘロインが合成されている。1858年にはコカの木の子葉からコカインが抽出された。コカインはかつてコココーラの成分のひとつとして知られていた²⁾（注1）。覚醒剤のアμφエタミンは1887年に合成されている。バルビツール酸は1864年に合成され、これをもとにして、バルビツールやバルビツレートなど約2,500種の睡眠薬が合成されるようになってきた。

そして20世紀の幕開けが訪れると、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、動物心理学の学問としての確立があげられる。多くの生理学者や心理学者は、学習や行動を分

* Takashige IWAMOTO, 北海道大学文学部心理学教室（〒060 札幌市北区北10条西7丁目）,

** Hiromi WADA, 北海道大学環境科学研究科衛生学教室

析、解明する手段の1つとして薬物を使用するようになり、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、飲水量、活動性、体重などの行動変化を指標として、薬物の生体影響を分析するようになった。Pavlovの研究室では、イヌの古典条件づけに及ぼすアルコール、モルヒネ、コカイン、カフェイン等の作用が検討され⁴⁾、1920年代初めには、Machtらがアヘンなどの薬物の影響を迷路学習状態で研究している^{5), 6)}。

1940年代から50年代になると、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。フランスの製薬会社スベシア社のChapentierは、抗ヒスタミン薬を研究するうちにクロールプロマジン(CPZ)を発見し、アメリカの精力的な精神医学者Klineは、ローウォルフィアからつくられたレセルピンの治療効果を見い出した。これらの薬物は精神分裂病患者に対して劇的效果を現わし、精神病院の雰囲気を一変させたのである。行動薬理学の未来を変えた第3の出来事は、幻覚剤LSDの発見とその乱用である。1943年、スイスの化学者Hofmannは、麦角塩基を研究している最中に誤ってこれを摂取してしまい、「異常な造形と強烈な色彩が万華鏡のようにたわむれるといった幻想的な世界」を体験した⁷⁾。このような体験は精神分裂患者の体験ときわめてよく類似していたため、多くの精神医学者たちの注目を集め、精神病のモデルとしてLSDの中樞作用が研究されるようになった¹⁾。しかしその一方で、LSDの使用が一般市民の間にも徐々に広まり始め、1950年代中頃には不正に大量密造され、若者の間で享楽的に用いられるようになってきたのである。

薬理学史上、クロールプロマジンやレセルピンのもたらした影響は強烈だった。そのため政府や製薬会社は、行動異常の治療にもっと効果のある新薬の開発に乗り出した。その努力の効あって、メプロバマート(1954年)、クロルジアゼポキサイト(1960年)、ジアゼパム(DZP, 1961年)といった抗不安薬がつぎつぎに開発されてきた。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のイミプラミンも製造された。

オペラント心理学の研究法である実験行動分析法が、薬物の作用を分析したり臨床上有効な治療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ると、実験行動分析的薬物試験法に対する期待と需要が急激に高まり、各地の大学や製薬会社に行動薬理学研究室が設置されるようにな

った。これを契機に行動薬理学は急速な発展を遂げることになるのである。オペラント条件づけは、薬物の学習性行動に対する分析法として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。そのため1955年以前には、オペラント条件づけを用いた研究は行動薬理学的研究全体の10%にすぎなかったのに比べて、1955~63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。

1960年代後半になると、LSDをはじめとして多くの薬物が享楽的な目的で使用されるようになり、とりわけ麻薬や幻覚剤の乱用が一般大衆の間に広まっていった。その結果、この問題に対処べく動物による薬物自己投与という新たな研究領域が生み出されることになった。Headleeら⁸⁾が最初に薬物の自動腹腔内投与法を確立し、Weeks⁹⁾やThompsonとSchuster¹⁰⁾も、ネズミやサルを用いた静脈内自己投与法を報告した。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¹¹⁾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る。自己投与法による分析の結果、人間に嗜癖をひきおこした薬物では動物にも自己投与が生じたが、人間に嗜癖が生じなかった薬物では、自己投与は同様に見られなかった。これらの事実によって、動物を用いた薬物自己投与法の研究が、人間の薬物依存行動にきわめて有力な解析法であることが明らかになり、薬物乱用を予測したりその治療法を研究するために利用されるようになってきたのである。

3. 行動薬理学的手法による時間評価機構の研究

心理学のなかでもっとも重要なテーマのひとつとして、動物やヒトの時間評価(time estimation)^(注2)にかかわる諸問題があげられる。時間と関係を持たない学習はほとんどあり得ない。時間評価に関しては、知覚・認知心理学の分野などからも研究されているが、行動薬理的にも、さまざまな向精神薬とFI強化スケジュール^(注3)、DRLスケジュール^(注4)などの時間評価学習を用いて、精力的な研究がなされてきている。

アンフェタミンやメタンフェタミン(MPT)などの興奮剤を投与すると、DRLスケジュール課題では、反応数が増大し、強化数が減少する^{12)~14)}。Dews.

図1 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あらわす¹⁴⁾。

と Wenger¹⁵⁾ は, 低頻度で反応していたネズミは, アンフェタミン投与によって高頻度で反応するようになったが, 逆に高頻度で反応していたネズミは, 低頻度で反応するようになると報告した。また FI 5 分の強化スケジュールでネコを訓練すると, アンフェタミンは反応頻度の低い FI 強化スケジュール訓練の初期で反応数が増大し, 反応頻度の高い FI 強化スケジュール訓練の末期で逆に減少させることも見出された¹⁶⁾。DRL スケジュール訓練事態ではオペラント反応の低頻度化を招くため, アンフェタミンの作用によって反応頻度が増大するのかもしれない (rate dependent theory)。さらにこれらの興奮剤が, IRT (反応間隔) を一般的には短縮させることも報告されている。これは IRT を媒介する定型行動 (stereo typed behavior) が, アンフェタミンによって加速されたためと考えられている^{12), 17)}。

アンフェタミンと類似の化学構造式を持ち, また薬理作用も類似したメタンフェタミンによっても, 反応潜時 (RT, RL) の短縮化がおこる。われわれは DRLL スケジュール^(注5) を用い, メタンフェタミンが反応潜時分布を全体的に左へシフトさせることを報告した (図1)¹⁴⁾。メタンフェタミン 1.0 mg/kg (ip) では, ピークの反応頻度が維持されたまま全体の型を保ちつつ, 分布が左へ平行にシフトしており, 反応潜時 2~4 秒できわめて高頻度に反応している。このことは, 時間評価行動それ自体は消失しておらず, 体内時計の速度が増大している可能性を示している¹⁸⁾。

アンフェタミンやメタンフェタミンとは逆に, 静穏剤であるクロールプロマジンを投与した場合には, 反応潜時分布に顕著なつぶれが生じ, 既成の時間評価機構は一時的に喪失している (図2)。これはクロ

図2 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あらわす¹⁴⁾。

ールプロマジンの静穏作用によって, 時間評価行動そのものが“鈍化した”可能性を示している。

時間評価に対するこれらの向精神薬の影響は, ヒトについても多くの報告があり, たとえばカフェイン, アンフェタミン等の興奮剤が現在時間を長く評価させ¹⁹⁾, バルビツール系の鎮静剤が逆に現在時間を短く見積らせる²⁰⁾ことなどが知られている。

一方, アセチルコリン系ニューロンを遮断するスコポラミンも, やはり時間評価行動を阻害することが知られている²¹⁾。Kelsey と Grossman²²⁾ は, 往復走路型の変型 DRL 30 スケジュールを用い, スコポラミンの作用を分析した。この実験装置は, 直線走路の両端にゴールボックスを取り付け, その各々の正対する壁面に梃子を装着したもので, ネズミは一方のゴールボックスでの梃子押し反応が強化されると, つぎの強化刺激を獲得するために, 30秒間梃

子押し反応を抑制し, かつ走路の反対側のゴールボックスで, つぎの反応を解発しなければならなかった。この手続きでは, “失敗”反応をふたつの異なるタイプに分離することができ, 直前に強化を獲得したのと同じゴールボックスで, 連続反応として出現した“失敗”反応 (固執エラー: perseverative errors) と, 反対側のゴールボックスで出現したが, IRT が30秒に満たなかったために生じた“失敗”反応 (予測エラー: anticipatory errors) とした。実験の結果, スコポラミンは予測エラーのみを増大させ, そのために強化反応数を減少させた。これは, スコポラミンが反応の抑制を阻害したためと考えられた。一方, スコポラミンの作用を DRLL スケジュールで分析したわれわれの論文では, アンフェタミンやメタンフェタミンと同様に, 反応潜時分布の型が保たれたまま全体的に左へシフトし, 時間評価

図3 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あらわす。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¹⁴⁾。

行動そのものは保存されていたと報告している²³⁾。

抗不安薬では, クロルジアゼポキサイトやジアゼパムなどのベンゾジアゼピンを投与すると, FI や DRL スケジュールで反応数を増大させ, 時間評価行動に障害があらわれた^{14, 16), 17), 24)~26)}。われわれの実験では, ジアゼパムが DRLL スケジュール課題での反応数を増大させ, 反応潜時分布を全体的に左へシフトさせることを見出した (図3)¹⁴⁾。しかし, アンフェタミンやメタンフェタミンの場合とは異なり——これらの興奮剤では特定の反応潜時で高頻度に反応する傾向が維持されていた (図3), 反応潜時分布図におけるピークが不明瞭になり, 0~12秒間にわたっての短い反応潜時の反応が全体的に増大している。このような事実などから, ジアゼパムは活動性全般に対して影響を及ぼし, その行動に対する非特異的な作用によって, 結果的に時間弁別行動

をも阻害したのではないかと考えられる。またクロルジアゼポキサイトには, 筋肉弛緩作用 (muscle relaxant action) もあり, 筋肉からの自己受容的な刺激が遮断もしくは低減されたため, 時間評価行動が阻害されたとも報告されている^{25), 26)}。抗うつ薬のイミプラミンを用いたわれわれの研究では, DRLL での反応数・強化数とも変化がなかったが, 反応潜時分布がつぶれ, クロールプロマジンときわめて類似した結果が得られた¹⁴⁾。

ところで以上に示したさまざまな末梢からの薬物投与例では, 薬物が被験体の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限定することは困難である。これら末梢薬物投与方法の持つ難点を解決する方法のひとつに, 薬物を直接脳内に注入する方法がある。われわれは, カテコールアミン系ニューロンにのみ選択的変性をひきおこす, 神

図4 DRLL 20/LH 36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あらわし、左側の部分が非強化反応の相対頻度をあらわす。●——●, 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 の酸化防上 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²⁷⁾。

経毒 6-ハイドロキシドーパミンをネズミの中隔内側部にステレオタクシスを用いて ($8 \mu\text{g}$) 注入し、DRLL/LH スケジュールを用いて、オペラント反応の抑制と時間評価行動の学習過程を分析した²⁷⁾。その結果、6-ハイドロキシドーパミン (6-OHDA) を注入されたネズミでは、梃子押し反応の抑制が促進され、反応効率 (強化反応数/有効反応数) が増大した (図4, 図5)。さらにまた、DRLL 時間に満たない“失敗”反応の連発回数も減少した。この事実は中隔のカテコールアミンニューロンが、オペラント反応の抑制に対して悪影響を及ぼしているのかもしれない。脳内微量注入法を用いた時間弁別行動についての実験は、この他にもいくつか報告されており^{28)~30)}、いずれもネズミを被験体として前述した変型 DRL スケジュールを用い、失敗反応を固執エラーと予測エラーに分離して分析している。

Kelsey²⁸⁾ は、ネズミの中隔腹内側部・背外側部にノルエピネフリンとディベンジリン (α -エピネフリンリセプター遮断薬) を注入した。腹内側部注入では、ノルエピネフリンが予測エラーを増大させ、強化反応数を減少させた。ディベンジリンは、逆に予測エラーを減少させ、強化反応数を増大させた。一方、背外側部にノルエピネフリンを注入した場合には、予測エラーが減少し、強化反応数が増大した。ネズミの線条体にドーパミン、アンフェタミン、スコポラミンを注入した場合には、IRT が短縮し、固執エラー・予測エラーともに増大した²⁹⁾。海馬への微量注入では、アセチル- β -メチルコリン (ムスカリン性アセチルコリン様薬)、ヒメカミラミン (ニコチン性アセチルコリン遮断薬) が予測エラーを増大させ、強化数を低下させた。スコポラミンは予測エラー、強化効率の両者をともに低下させた。一方、

図5 DRLL 20/LH 36訓練における反応効率(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1ブロックとし、CRF は60 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 ($n=10$)²⁷⁾。

アセチルコリン系ニューロンを興奮させるニコチンは、予測エラーを減少させ強化効率を高めた³⁰⁾。これは海馬のニコチン性機構とムスカリン性機構が、行動抑制に対して相反する作用を及ぼし合っているためではないかと考えられている。

4. 行動薬理学の現状とその将来

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成し遂げつつある。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器 (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てきた。このように現在、行動に対する神経化学的側面に対しての関心がますます高まりつつある。行動薬理学においても、たん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-血液関門を経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帰因することが可能になった。また、脳内の特定部位に向精神薬や神経毒を

直接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、脳の解剖学的視点から明らかになりつつある。今後、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³¹⁾。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ますます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。

とりわけ抗不安薬や睡眠薬などは、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、コーヒーなどは人間社会とは切っても切れない“薬物”となっている。さらに先進諸国をゆるがす重大な社会問題となっている覚醒剤や有機溶剤の乱用・嗜癖もあげられる。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。動物や人間の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、心身の病いの治療を目的とした薬物の開発に対してはむろんのこと、今後、それらの予防を

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。これまでの向精神薬は、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、正常な行動を制御することにもまた有効であろう。これからの将来においてわれわれが、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、もっとも適切な防禦状態をつくりだし、疾病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、産業廃棄物や有毒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、これらの領域に対するオペラント心理学の貢献がますます求められている。

(注1) 現在ほぼ世界中で飲用されている Coca Cola® も、もともとはその名のとおりコカの葉とコーラ子 (*Cola nitida* または *Cola acuminata* の種子を乾燥させた生薬) のエキスを含んだ飲料であった。やがてコカイン中毒の恐ろしさに気付いたアメリカ政府はこの飲料からコカ成分を除去することをこの飲料の製造会社に勧告し、長い論争の結果、コカ成分は除去されたが、その商品名はそのまま現在に至っている³⁾。

(注2) 時間評価とは時間の長さについての学習を指すが、さらにいくつかの時間の“巾”を学習させ、それぞれの時間の長さを区別させるような学習形態のときは、時間弁別 (time discrimination) 学習事態と呼ばれることが多い。

(注3) FI 強化スケジュールとは、ある強化反応から一定の時間の経過後の第1反応が強化されるという強化スケジュールである。たとえば FI 5 とは、ある強化反応から5分以上経過した第1反応に対して強化刺激が提示される。5分に満たない時間に行なわれる反応に対しては強化刺激の提示はないが、このような反応は強化可能時間の到着を遅らせることはない¹¹⁾。

(注4) ある反応から一定の時間 (DRL 時間) の経過後の第1反応のみが強化されるが、FI 強化スケジュールとは異なり、所定の時間に満たない反応はその経過時間をリセットさせ、ふたたび DRL 時間の計測がスタートする。たとえば DRL 20 とは DRL 時間が20秒であることを示し、ある反応から20秒かそれ以上経過した反応に対してのみ強化が与えられる。

(注5) 基本的には DRL スケジュールと同一であるが、経過時間のスタートが被験体の反応に依存するのではなく、実験者の設定した ITI の終了によっている点が異なる。DRLL / LH とは経過時間に制限を設けたスケジュールで DRLL 20 / LH 10 とは、DRLL で20秒に達したのち10秒以内に反応された場合のみ強化されることを意味している¹¹⁾。

文 献

- 1) 岩本降茂：異常行動研究会編 行動病理学ハンドブック, p223-262, 誠信書房 (1969)
- 2) Ray, O. S.: Drugs, society, and human behavior, St. Louis, Mosby (1972)
- 3) 山崎幹夫：自然, 460, 105-109 (1984)
- 4) Zavadskii, I. V.: Trudy obshchestva Russkikh Vrachei-St. Petersburg, 75, 269-287 (1908)
- 5) Macht, D. I., Greenberg, J. & Isaacs, S.: J. Pharmacol. exp. Ther., 15, 149-165 (1920)
- 6) Macht, D. I. & Mora, C. F.: J. Pharmacol. exp. Ther., 16, 219-235 (1921)
- 7) Hofmann, A.: LSD-mein sorgenkind, Stuttgart: Klett-Cotta (1979)
福屋武人 (監), 堀正, 榎本博明 (訳), LSD-幻想世界の旅, 東京, 水曜社 (1983)
- 8) Headlee, C. P., Coppock, H. W. & Nichols, J.

- R.: J. Amer. pharmaceu. Assoc. (scientific edition), 44, 229-231 (1955)
- 9) Weeks, J. R.: Science, 138, 143-144 (1962)
- 10) Thompson, T. & Schuster, C. R.: Psychopharmacologia, 5, 87-94 (1964)
- 11) 岩本降茂: 佐々木正信 (編) 現代基礎心理学 5, p115-149, 東京, 東京大学出版会 (1982)
- 12) Ahlenius, S. & Engel, J.: Psychopharmacologia, 24, 243-246 (1972)
- 13) Robbins, T. W. & Iversen, S. D.: Nature new Biol., 245, 191-192 (1973)
- 14) 清水信一郎, 吉野弘, 岩本降茂, 早瀬雅彦: 動物心理学年報, 30, 40 (1980)
- 15) Dews, P. B. & Wenger, G. R.: in Advances in behavioral pharmacology, ed. T. Thompson & P. B. Dews, 1. 167-277, New York, Academic Press (1977)
- 16) Richelle, M.: J. exp. Anal. Behav., 12, 989-998 (1969)
- 17) Sanger, D. J., Key, M. & Blackman, D. E.: Psychopharmacologia, 38, 159-171 (1974)
- 18) Maricq, A. V., Roberts, S. & Church, R. M.: J. exp. Psychol.: animal behavior processes, 7, 18-30 (1981)
- 19) Frankenhaeuser, M.: Estimation of time, Stockholm, Allmqvist and Wiksell (1959)
- 20) Goldstone, S., Boardman, W. K. & Lhaman, W. J.: Br. J. Psychol., 49, 324-328 (1958)
- 21) Kelsey, J. E. & Grossman, S. P. (1970)
- 22) Kelsey, J. E. & Grossman, S. P.: Pharmacol. Biochem. Behav., 3, 1043-1050 (1970)
- 23) 和田博美, 吉野弘, 岩本降茂: 基礎心理学研究, 1, 126 (1982)
- 24) McMillan, D. E. & Campbell, R. J.: J. exp. Anal. Behav., 14, 177-184 (1970)
- 25) Richelle, M.: Arch. int. Pharmacodyn., 140, 434-449 (1962)
- 26) Richelle, M., Xhenseval, B., Fontaine, O. & Thone, L.: Int. J. Neuropharmacol., 1, 381-391 (1962)
- 27) 和田博美, 高橋憲男, 吉野弘, 岩本降茂: 薬物・精神・行動, 3, 55-65 (1983)
- 28) Kelsey, J. E.: Physiol. Psychol., 4, 433-438 (1976)
- 29) Neill, D. B.: Brain Res., 105, 89-103 (1976)
- 30) Ross, J. F. & Grossman, S. P.: J. comp. physiol. psychol., 86, 590-600 (1974)
- 31) Thompson, T. & Schuster, C. R.: Behavioral pharmacology, Prentice-Hall, Englewood Cliffs, N. J. (1968)
- 田所作太郎, 安東潔, 柳田知司 (訳), 行動薬理学, 東京, 岩崎学術出版 (1968)