ヒトにおける選択反応時間課題： ラットと同等な手続きにおける検討

古屋 泉¹⁾・新谷和美¹⁾・宮城陽子¹⁾・中垣和子¹⁾

Choice reaction time behavior in humans (*Homo sapiens*) and rats
(*Rattus Norvegicus*): a comparison in the procedurally matched task

IZUMI FURUYA¹⁾, KAZUMI SHINTANI¹⁾, YOKO MIYAGI¹⁾ and KAZUKO NAKAGAKI¹⁾

Abstract Animal models of human behavioral or cognitive processes are essential for studying mechanisms of these processes. A choice reaction time task was developed for assessing sustained attention in rats; a previous study showed that rats perform the task as predicted from other sustained attention tasks in rats and humans. In this study, we measured the behavior of humans in a choice reaction time task procedurally matched to the task for rats, and examined the effect of decreasing the presentation rate of stimulus through prolonging the inter-trial intervals, which was previously shown to affect performance in rats. As in rats, choice reaction speed decreased and omission errors increased as the decrease of presentation rate of stimulus. These data showed that choice reaction time behavior both in rats and humans was controlled similarly by the parameter, which suggests that this task assesses similar processes of sustained attention in the two species.

Key words : Humans, Rats, Sustained attention, Choice reaction time, Vigilance decrement

目 的

行動や認知の基盤を明らかにするためには、ヒトでは不可能な操作や厳密な変数統制が可能な動物モデルが必須である。動物モデル試験系においては、理想的には全ての試験系で、ヒトの試験と直接比較できる形式の検討を行い、その妥当性を確認することが必要であると考えられる。しかし、動物モデルのデータの解釈は、主に表面的妥当性 (face validity) に基づいて行われており、ヒトの試験と動物モデルを直接比較し、その妥当性を検討した注意機能に関する研究においても少数である (Bushnell,

Benignus, & Case, 2003 ; Demeter, Sarter, & Lustig, 2008)。

ラットにおける持続的注意は、刺激提示の有無を弁別させる信号検知課題や five-choice serial reaction time 課題 (5-CSRTT) を中心に検討されており、それぞれ、ヒトの信号検知課題や Leonard's five-choice serial task を元に作成されたものである (McGaughy & Sarter, 1995 ; Cali, Robbins, Evenden, & Everitt, 1983)。しかし、これら2つのモデルでは、ヒトで持続的注意回復効果のあるニコチンの作用 (Koelega, 1993) について、モデル間で一致しない結果が報告されている。信号検知課

1) 県立広島大学保健福祉学部
〒723-0053 広島県三原市学園町1-1
連絡先：古屋 泉
E-mail: furuya@pu-hiroshima.ac.jp

1) Department of Health and Welfare, Prefectural University of Hiroshima
Corresponding author: IZUMI FURUYA

Published online in J-STAGE: March 23, 2012
doi: 10.2502/janip.62.1.1

題ではニコチンの持続的注意回復の効果が観察できない (Turchi, Holley, & Sarter, 1995; 1996), あるいは効果が非常に限定的であるのに対して (Bushnell, Oshiro, & Padnos, 1997; Rezvani, Bushnell, & Levin, 2002), 5-CSRTT ではヒトに近いニコチンの持続的注意回復効果を示している (Mirza & Stoleran 1998; Grottick & Higgins 2002; Hahn, Sharples, Wonnacott, Shoaib, & Stoleran, 2003)。信号検知課題はヒトにおいて、強化点数獲得手続きが付加された同等の手続きと装置を用いて、ラットとの直接的な比較が行われており、刺激頻度の低下、刺激強度の減弱、妨害刺激の呈示などの心理学的な操作が両種に同様の成績低下をもたらすことが示されており、持続的注意測定系の動物モデルとしての妥当性を明示している (Bushnell, Benignus, & Case, 2003; Demeter, Sarter, & Lustig, 2008)。しかし、5-CSRTT はヒトとの直接比較の試みが行われていないことから、このモデル間の結果の相違が、ヒトの持続的注意課題との等価性の優劣 (Bizzaro & Stoleran, 2003) によるものであるのか、あるいは種差によるものであるのかが明らかではない。このような状況を解決するためには、ヒトで5-CSRTT と等価な試験を行い、その妥当性を検討することも必要であると考えられる。

選択反応時間課題 (Choice Reaction Time Task; CRTT) は、呈示される可能性がある手がかり刺激が複数ある場合に、呈示された刺激に対応した反応をなるべく速く選択させる持続的注意測定課題である。ラットにおいては、2つのランプと、それに空間的に対応したレバーという、比較的単純な装置で測定されている (古屋・新谷・宮城, 2011; Grilly, Simon, & Levin, 2000)。他の持続的注意測定課題と同様に、時間的に希にしか生起しない刺激ほど、配分する注意資源が少なくなり、結果として平均正反応時間の延長や、刺激の見逃し (ミス) 率の増加という遂行の低下、すなわちビジランス低下が観察される (Koelega, 1993; Parasuraman, 1998)。CRTT は他の持続的注意測定モデルと同様にヒトの注意機能検査を基に作成されたものであり、持続的注意の基本的な性質といえる刺激頻度の低下によってもたらされる遂行の低下や、ニコチンによる持続的注意の回復効果が、反応時間やミス率という指標で示され、ラットの持続的注意測定課題としては一定の妥当性が示されている (古屋・新谷・宮城, 2011; Grilly, Simon, & Levin, 2000)。しかし、ヒトの試験と直接比較は行われておらず、そのモデルとしての妥当性の検討が必要であると考えられる。

本研究ではラットの CRTT と、基本的に同じ選

択反応手続きを用いたヒトの CRTT において、持続的注意の基本的な性質といえる刺激頻度の低減、すなわち試行間隔の延長に伴う成績の低下 (ビジランス低下: Koelega, 1993; Parasuraman, 1998) が示されるかを検討した。

ヒトにおける CRTT の手続きは基本的にラットとは同じとしたが、ヒトにおいては強化得点獲得手続きを設けた。この手続きは、信号検知課題においてラットとの等価性を維持するのに有用であったとされるものである (Bushnell, Benignus, & Case, 2003)。装置はラットと同様に、水平方向に離れた2つの手がかり刺激と、それに空間的に対応させた反応ボタンを用いた。さらに強化得点獲得手続きに関連したコンソールを付加した。

指標としては先のラットの研究と同様に正反応時間とミス率を用いた。ラットの CRTT と同様の指標の変化が得られビジランス低下が示されれば、ラットの CRTT がヒトの持続的注意課題のモデルとして、一定の妥当性があることが直接比較で示されたことになると思われる。

方 法

研究参加者

研究参加者は書面にて同意を得た20名の健常大学生 (男女各10名, 平均21.2歳) であった。全ての研究参加者は色覚が正常であり、習慣的な喫煙歴はなかった。また、実験当日と前日の十分な睡眠と、アルコール、薬物の非摂取を実験セッション開始前に確認した。研究参加者には、毎回の実験セッション終了後、謝礼として500円相当の図書カードと、実験時の獲得得点1点を1円に換算した金額相当の食品・菓子を与えた。本研究は、県立広島大学倫理委員会の承認の下で行われた。

装置

実験は実験室内のパーティションルーム (2.3×3.0 m) で行った。照明は天井の蛍光灯で、視覚刺激位置の照度は約900lxであった。実験中は研究参加者の位置で約70dB SPLの白色雑音を呈示した。実験コンソール (Figure 1) は研究参加者の着座位置の前面の机上に設置され、刺激ランプ面と研究参加者の顔面まで距離は、約70cmとした。装置はラットの選択反応時間課題 (古屋・新谷・宮城, 2011) と同様となるように作成した。上部コンソールには2つの刺激ランプ (直径3mmの緑色LED, 平均輝度は33.4cd/m²) を16cmの距離で設置した。中央コンソールは、Bushnell らの装置を基に製作し (Bushnell, Benignus, & Case, 2003), 右側に緑色LEDの強

Figure 1. Test apparatus for human subjects. The console rested on a table and subject sat in a chair facing it for testing.

化獲得可能ランプ (“Right” feedback lamp), 左側に赤色 LED のタイムアウトランプを配置した。中央コンソールの中央部には 4 桁表示の電子カウンターを設置し、累積の獲得強化得点を常時表示した。電子カウンター下部には強化獲得レバーを設置した。研究参加者は正反応後の強化獲得可能ランプ点灯中にこの強化獲得レバーを左方向に倒して強化得点を獲得した。下部コンソールには左右の反応ボタンを 16cm 離して設置した。

制御とデータ収集は、実験制御アプリケーション Med-PC (Med Associates Inc) にて実時間で行った。

手続き

強化得点獲得手続き以外はラットと同じ手続き (古屋・新谷・宮城, 2011) とした。研究参加者には刺激ランプに対応したボタンに速く正確に反応するように教示を行い、各セッション開始前には 10 試行程度の訓練を行った後にセッションを開始した。

標準 ITI セッションでの選択反応時間課題では 4, 8, 16 秒, 延長 ITI セッションでは 16, 32, 64 秒いずれかランダム of ITI で試行を開始した。所定の ITI が終了すると、左または右側の刺激ランプが点灯し、点灯側のボタンへの反応が正反応となり、強化獲得可能ランプが点灯し、強化得点獲得手続へ進んだ (正反応試行)。強化得点獲得手続きでは、1 秒間の強化獲得可能ランプ点灯中に強化獲得レバーに反応すると、電子カウンターに強化得点を 5 点加算した。

点灯側でないボタンへの反応は、誤反応として、5 秒間のタイムアウトランプの点灯後に試行を終了した (誤試行)。タイムアウトランプ点灯中に強化獲得レバーに反応した場合、強化得点を 5 点減算した。

刺激ランプの点灯には 3 秒の制限時間 (Limited hold) を設け、この時間を経過すると、ミス (Omission error) として刺激ランプを消灯し、試行を終了した (ミス試行)。

各研究参加者は、100 試行の標準または延長 ITI セッションを 1 日 1 回行い、ITI 条件の異なる 2 セッションを 2 日間で行った。2 回のセッションは午前中のほぼ同時刻に開始した。ITI 条件の順序は研究参加者間でカウンターバランスをとった。

結果の処理

各研究参加者の平均正反応時間、ミス率 (ミス試行数 / 全試行数)、獲得した強化点数それぞれについて、標準 ITI セッションと延長 ITI セッションの成績を対応のある t -検定にて比較した。ミス率は逆正弦変換の後に統計処理を行った。また、比較のため、同じ手続きを用いた 10 個体のラットの標準 ITI・延長 ITI セッションでのニコチンの効果を検討した研究 (古屋・新谷・宮城, 2011) における、標準 ITI と延長 ITI セッションの溶媒投与時 (各 3 セッション分) の正反応時間とミス率についても、同様の処理を行った。ラットの装置は通常の 2 レバー 2 ランプのオペラント装置 (Med Associates Inc) で、手続きは正反応試行では餌強化、誤反応試行は 5 秒間のブラックアウトで終了した。これ以外の試行間隔、Limited hold や試行数などの手続きは、今回のヒトのものと共通であった。

結 果

ヒトの選択反応時間課題において、標準 ITI と延長 ITI セッションを比較すると、平均正反応時間は有意に長くなり [$t(9) = -3.54$, $P < 0.01$] (Figure 2 左コラム)、ミス率は有意に増加し [$t(9) = -3.10$, $P < 0.01$] (Figure 3 左コラム) ITI 延長によるビジランス低下が示された。これらの結果はラットの選択反応時間課題と同様の結果であった [平均正反応時間, $t(9) = -4.67$, $P < 0.01$; ミス率, $t(9) = -4.91$, $P < 0.001$] (Figure 2, 3 右コラム)。

強化得点は標準 ITI セッションで 485.3 ± 2.6 , 延長 ITI セッションで 456.8 ± 11.9 (平均 $\pm$ 標準誤差) であり、ITI 延長により有意な減少を示した [$t(9) = 2.27$, $P < 0.05$]。

考 察

ヒトとラットで、同様と考えられる手続きと装置を用いた選択反応時間課題において、正反応時間と、ミス率という指標において同様に ITI 延長による

Figure 2. Mean correct response time in humans and rats (open bar, standard ITI session; hatched bar, long ITI session). Data points represent mean $\pm$ SE, ** $P < 0.01$ standard versus long ITI session by paired t -tests.

Figure 3. Mean percent error of omission in humans and rats (open bar, standard ITI session; hatched bar, long ITI session). Data points represent mean $\pm$ SE, ** $P < 0.01$; *** $P < 0.001$ standard versus long ITI session by paired t -tests.

ビジランス低下がみられた。兩種が同じ変数で同様に持続的注意過程が制御されたことは、ラットのCRTTがヒトの持続的注意測定モデルとして一定の妥当性を持つことを示していると考えられる。したがって、ラットの選択反応時間課題で得られたニコチンの持続的注意の回復効果(古屋・新谷・宮城, 2011)等を、ヒトへ外挿することも十分可能であると思われる。また、ITI延長によって獲得される強化得点の低下が示されたが、これはミス率の増加による結果と考えられる。

異なる種間においては、餌の探索、獲得の方略や知覚に相違があるため、手続きを同一化しても必ずしも同じ結果を得ることができないことも十分に予測されるが、今回のヒトにおける指標の変化からは、本実験がラットとほぼ同等の持続的注意の測定系であることを示していると思われる。本研究の選択反応時間課題の基本的な手続きは、ヒトとラットで共通であったが、ヒトにおいては強化得点獲得手続きが付加されていた。この手続きはラットが呈示され

た強化子を拾い上げて摂取する行動に対応させたものであり、信号検知課題の先行研究(Bushnell, Benignus, & Case, 2003 pp.127)と同様に、この強化得点獲得手続きが、ラットとの実験の等価性を維持するのに有用であったと考えられる。

しかし、基本的な選択反応時間手続きが同じとはいえ、ラットが100セッション以上の訓練を受けた後の遂行である一方、ヒトは言語的な教示とわずかな練習試行の後の遂行であることは、結果の解釈をする上で充分に考慮する必要があると考えられる。また、装置についても、種間の相違を考慮すべきであろう。例えば、平均正反応時間は、多くの訓練を受けたラットの方がヒトより長い。平均正反応時間について、種(ヒト・ラット) $\times$ ITI条件(標準・延長)の二要因の分散分析を行うと、種の主効果が有意であった [$F(1, 28) = 29.00, P < 0.0001$]。種 $\times$ ITI条件の交互作用が有意ではないことから [$F(1, 28) = 0.12, P = 0.733$]、この差は兩種のITI条件に対するビジランス低下の差というよりは、装置におけ

るオペランダムの空間的な距離や、装置のサイズと体格の比率などが影響している可能性 (Pang, Merkel, Egeth, & Olton, 1992) が考えられる。

ヒトの信号検知課題においては、刺激頻度の変化に対する成績の変化に性差が示唆されている (Bushnell, Benignus, & Case, 2003)。しかし本研究では、性別 (男・女) × ITI 条件 (標準・延長) の二要因の分散分析で、全て指標において、性別の主効果 [正反応時間, $F(1, 18) = 0.03$, $P = 0.865$; ミス率, $F(1, 18) = 3.05$, $P = 0.100$; 強化得点, $F(1, 18) = 1.97$, $P = 0.178$]、および性別 × ITI 条件の交互作用 [正反応時間, $F(1, 18) = 0.20$, $P = 0.660$; ミス率, $F(1, 18) = 0.01$, $P = 0.947$; 強化得点, $F(1, 18) = 0.35$, $P = 0.564$] に有意差はみられなかった。性差が示されなかった理由としては、課題の手続きや指標の相違である可能性も考えられる。

尚早反応生起率は標準 ITI 条件で平均 12.7 回/時間、延長 ITI で 6.0 回/時間であり、Wilcoxon の符号順位検定の結果、条件による有意な差はなかった ($Z = -1.79$, $P = 0.731$)。誤試行は最大で 1 回/セッションであり、両 ITI 条件で各 6 名の研究参加者に生じた。また、今回の実験では誤反応時の強化獲得レバーへの反応は観察されなかった。

今後は、刺激呈示頻度以外の持続的注意に影響を与えるパラメータ、例えば刺激強度等の種間比較の検討を行い、両種の選択反応時間課題の等価性をさらに検討する必要があると思われる。

要 約

ラットの選択反応時間課題 (CRTT) が、ヒトの持続的注意測定モデルとしての妥当性を持つかについて、20 人の若齢のヒトでラットとほぼ同等と考えられる装置と手続きにおいて検討した。ラットでは試行間間隔の延長による刺激呈示頻度の低減が、反応時間の延長とミス率の上昇をもたらし、ビジランス低下が示されたが、ヒトでも同じ操作でラットと同様の結果が得られた。ヒトとラットで同じ操作が同様に持続的注意過程を制御したことは、ラットの CRTT がヒトの持続的注意測定モデルとして一定の妥当性を持つことを直接的に示すものであると考えられる。

引 用 文 献

- Bizarro, L., & Stoleran, I. P. 2003 Attentional effects of nicotine and amphetamine in rats at different levels of motivation. *Psychopharmacology (Berl)*, 170, 271-277.
- Bushnell, P. J., Benignus, V. A., & Case, M. W. 2003 Signal detection behavior in humans and rats: a comparison with matched tasks. *Behavioural Processes*, 64, 121-129.
- Bushnell, P. J., Oshiro, W. M., & Padnos, B. K. 1997 Detection of visual signals by rats: effects of chlordiazepoxide and cholinergic and adrenergic drugs on sustained attention. *Psychopharmacology (Berl)*, 134, 230-241.
- Carli, M., Robbins, T. W., Evernden, J. L., & Everitt, B. J. 1983 Effects of lesions to ascending noradrenergic neurones on performance of a 5-choice serial reaction task in rats; implications for theories of dorsal noradrenergic bundle function based on selective attention and arousal. *Behavioural Brain Research*, 9, 361-380.
- Demeter, E., Sarter, M., & Lustig, C. 2008 Rats and humans paying attention: cross-species task development for translational research. *Neuropsychology* 22, 787-99.
- 古屋泉・新谷和美・宮城陽子 2011 選択反応時間課題におけるラットのビジランス低下：手続きの操作とニコチンの効果 動物心理学研究, 61, 107-113.
- Grilly, D. M., Simon, B. B., & Levin, E. D. 2000 Nicotine enhances stimulus detection performance of middle- and old-aged rats: a longitudinal study. *Pharmacology Biochemistry and Behavior*, 65, 665-670.
- Grottick, A. J., & Higgins, G. A. 2002 Assessing a vigilance decrement in aged rats: effects of pre-feeding, task manipulation, and psychostimulants. *Psychopharmacology (Berl)*, 164, 33-41.
- Hahn, B., Sharples, C. G., Wonnacott, S., Shoaib, M., & Stolerman, I. P. 2003 Attentional effects of nicotinic agonists in rats. *Neuropharmacology*, 44, 1054-1067.
- Koelega, H. S. 1993 Stimulant drugs and vigilance performance: a review. *Psychopharmacology (Berl)*, 111, 1-16.
- McGaughy J., & Sarter M. 1995 Behavioral vigilance in rats: task validation and effects of age, amphetamine, and benzodiazepine receptor ligands. *Psychopharma-*

- cology (Berl)*, **117**, 340-357.
- Mirza, N. R., & Stoleran, I. P. 1998 Nicotine enhances sustained attention in the rat under specific task conditions. *Psychopharmacology (Berl)*, **138**, 266-274.
- Pang, K., Merkel, F., Egeth, H., & Olton, D. S. 1992 Expectancy and stimulus frequency: a comparative analysis in rats and humans. *Perception & Psychophysics*, **51**, 607-615.
- Parasuraman, R. 1998 The attentive brain: Issues and prospects. In R. Parasuraman (Ed.), *The Attentive Brain* (pp.3-17). Cambridge, Mass: MIT Press.
- Rezvani, A. H., Bushnell, P. J., & Levin, E. D. 2002 Effects of nicotine and mecamylamine on choice accuracy in an operant visual signal detection task in female rats. *Psychopharmacology (Berl)*, **164**, 369-375.
- Turchi, J., Holley, L. A., & Sarter, M. 1995 Effects of nicotinic acetylcholine receptor ligands on behavioral vigilance in rats. *Psychopharmacology (Berl)*, **118**, 195-205.
- Turchi, J., Holley, L. A., & Sarter, M. 1996 Effects of benzodiazepine receptor inverse agonists and nicotine on behavioral vigilance in senescent rats. *Journals of Gerontology Series A: Biological Sciences and Medical Sciences*, **51**, B225-231.
- (2011. 9. 30 受稿, 2012. 2. 12 受理)