ラットの時間弁別行動における 中枢アセチルコリン（神経）系の役割について

日本学術振興会（同志社大学） 畑 敏道^{1, 2}

The role of the central cholinergic neuron systems in temporal discrimination in rats

TOSHIMICHI HATA

*Research Fellow of the Japan Society for the Promotion of Science, Department of Psychology,
Doshisha University, Karasuma Imadegawa, Kamigyo-ku, Kyoto 602-8580*

Abstract In this paper, we review the studies which aim to understand the effects of the central cholinergic manipulation on the temporal discrimination behavior. We start with a brief introduction of the tasks and their properties used in the studies of temporal discrimination. After that, we summarize the features of the studies in which the cognitive process theories are not considered. Then we sketch a representative cognitive model, “the information processing model,” and summarize the features of the studies which were executed on the basis of this model. We clarify some distinctions between these two types of studies and point out the two variables which may cause those distinctions: the number of trainings under drug treatment and the potency of the drug. Next, we present our experiment in which the effects of these two variables on temporal discrimination were examined, and suggest some questions about the information processing model and the hypothesis of correspondence between the model and the cholinergic systems.

Key words : temporal discrimination, cholinergic, information processing model, rats.

本稿では、ラットを中心として、中枢アセチルコリン（神経）系（以下ACh系）の操作が時間弁別行動に与える効果を検討した研究を概観する。はじめに、時間弁別行動の研究で用いられてきた主な課題とその特徴を簡単に説明する。次に、ACh系の操作によって生じる行動の変化のみを興味の対象としていた研究を概観し、その結果と解釈の特徴を明らかにする。1980年代に入ると、時間弁別行動を潜在的な要因（ここでは、認知的処理などの潜在的な過程一般を意味する。以下、媒介過程と記述する）によって説明するモデルが提出され、損傷や薬物投与などの効果をそれに基づいて解釈しようとする研究があらわれてきた。その代表である“情報処理モデル（information processing model）”について簡単に

説明する。そして、ACh系の操作によって生じた行動の変化を情報処理モデルによって解釈した研究を概観し、ACh系と情報処理モデルとの対応についての仮説を紹介する。ところで、情報処理モデルに言及した研究で得られた特徴的な結果は、媒介過程を想定していなかった研究の結果とは異なっていた。そこで、その違いを明らかにした後、その違いを生じさせた可能性のある要因として、薬物投与下での訓練回数と、薬物が持つ中枢神経の活動や行動を変化させる作用の強さの違いという2つの変数を指摘する。そして、その2つの変数の相互作用について検討した我々の研究を紹介し、情報処理モデルおよび情報処理モデルとACh系との対応についての仮説の問題点を指摘する。最後に、ACh系が時間弁別行動において果たす役割を解明するうえで今後行うべき研究について展望する。

1 現所属：同志社大学文学研究科

2 別刷請求 e-mail : lq3502@mail2.doshisha.ac.jp

1. 時間弁別研究に用いられてきた課題

時間弁別行動の研究に用いられてきた課題には、大別して強化スケジュールによるものと、視聴覚刺激の持続時間の弁別によるものがある。本稿では、その両手続きで形成される行動を総称して時間弁別行動と呼ぶ。以下に、各課題の特徴と測度について述べる。測度は、時間弁別の感度の良さについての測度を“時間弁別の指標”とし、主観的な時間の長さについての測度を“時間評価の指標”と呼んで区別することにする。

1.1 強化スケジュールによる課題

低反応率分化強化(differential reinforcement of low rates; DRL)と定間隔強化(fixed interval; FI)が代表的なスケジュールである。これらはごく基本的な強化スケジュールであるので、詳細についてはここでは述べない。DRLでは反応間隔隔(IRI)の度数分布の尖度が時間弁別の指標に、最頻値が時間評価の指標になる。このスケジュールは、時間評価を測定するのに「きわめて厳密な手続き」(岩本, 1981)である一方で、反応抑制課題としての性質が含まれていると考えられるため、反応抑制を解除する効果を持つ薬物を投与する場合には必ずしも測時課題として適切であるとは限らないかもしれない(舌間・岩崎, 1990)。FIでは、スキャロップパターンが時間弁別の指標となる。スキャロップの程度は、curvature index (CI)によって数量化が可能である(Fry, Kelleher, & Cook, 1960)。CIは-1から1の範囲を取り、正の値が大きいほど要求時間に向かった反応率の上昇の程度が大きいことを、負の値が大きいほど反応率の下降の程度が大きいことを、0は反応率が変化しないことを示す。

ピークインターバル手続き(peak interval procedure; PI)は、Catania (1970)が考案し、Roberts (1981)以降に広く用いられるようになった課題である。この手続きは離散試行型のFIスケジュールの変形版であり、2つのタイプの試行で構成されている。強化試行(food trial)では、通常の離散試行のFIスケジュールと同様に、光や音などの信号刺激の呈示開始から要求時間が経過した後の最初の反応が強化され、それと同時に信号刺激が停止し、試行間隔に移行する。無強化試行(empty trial)では、強化試行と同様に試行が開始されるが、要求時間を過ぎてても一定時間試行が継続する。無強化試行は多くの場合、強化試行の数倍程度の時間で持続し、反応とは無関係に終了する。この試行中に生じた反応には強化を一切与えない。無強化試行での反応数を、試行開始からの経過時間の関数として分布

させると、要求時間付近に最大反応率をもつ逆U字型の反応率分布が得られる。この分布での最大の反応率をピークレイト、その時間をピークタイムと呼ぶ。この反応率分布の尖度が時間弁別の指標になる。反応率分布の尖度は、ピークレイトを試行中のすべての反応率の平均で割った値(discrimination index; DI)として数量化することも可能である(Meck & Church, 1987a)。反応率分布の尖度が大きいほどこの値も大きくなる。一方、ピークタイムは時間評価の指標となる。この課題は、後に述べる情報処理モデルの発展に大きく貢献した。

1.2 持続時間の弁別による課題

間隔二等分課題(temporal bisection; Church, 1980; Church, Getty, & Lerner, 1976)では、ある持続時間を持つ光や音などの刺激が呈示される。刺激呈示終了後、それが短い持続時間(例えば2s)であれば一方のレバーに、長い持続時間(例えば8s)であれば他方のレバーに反応することが求められる。この訓練後、この長短2刺激に加えて、両持続時間の間で、持続時間の異なる複数の刺激(2.6, 3.2, 4.0, 5.0, 6.4sなど)についても2つのレバーへの反応を求める。そして、それぞれの刺激に対して生じた各レバーへの反応率を算出する。一方のレバーへの反応率が25%になる刺激持続時間と75%になる刺激持続時間の差の2分の1を弁別閾(DL)とし、時間弁別の指標とする(Meck, 1983)。また、両方のレバーへの反応率が等しくなる刺激の長さ(二等分点;bisection point)を求め、それを時間評価の指標とする。この課題では刺激提示後に1回反応を行うだけなので、薬物の投与による反応率の上昇の影響を受けにくい。

2. 媒介過程を想定していない研究

以下に、用いられた手続きごとに、媒介過程を想定していない研究を概観する。特に断らない限り、薬物は単回性の腹腔内投与である。用いられた薬物であるスコボラミンとアトロピンは、ムスカリン性アセチルコリン受容体の特異的にブロックすることで、コリン作動性ニューロンの神経伝達を阻害する作用を持つ。

2.1 FIスケジュールでの結果

Boren & Navarro (1959)は、水を強化子とし、FR26とFI240sが直列に配置され、それぞれのスケジュールが別の信号刺激によって信号される多元スケジュールで時間弁別を形成させた。その後アトロピン投与では2mg/kg以上で、スコボラミン投与で

は0.2mg/kg以上でスキヤロップパターンが消失することを見いだした。Mckim (1974) も F I 120あるいは240 s で時間弁別を形成させた後にスコボラミン0.2mg/kgから3.2mg/kgを投与し、スキヤロップパターンが消失し、C I が減少すると報告した。また、そのような効果は投与量が多くなるにつれて大きくなった。Charney & Reynolds (1965) の研究は例外的に、F I 60 s での訓練開始当初から毎回投与を行った例である。個体ごとに常にセッション開始前あるいは終了後に、スコボラミン0.6mg/kgを119セッションにわたって投与した。その結果、セッション開始前に投与を受けたラットは、終了後に投与を受けたラットよりも、要求時間に向かっての反応率の上昇が緩やかであった。

2.2 DRLスケジュールでの結果

Kelsey & Grossman (1975) は、DRL 30 s を用いた。約30cmの走路の両端に設置されたオペラント箱の一方でレバーに反応すると強化が与えられた。次の強化を得るためには、前の反応から30 s 経過以後に他方のオペラント箱のレバーに反応せねばならなかった。行動が安定した後、スコボラミン0.1あるいは0.5mg/kgを皮下投与した結果、両方の投与量で平均反応数が増加し、強化数が減少した。この結果は、スコボラミン投与によって反応の抑制が解除され、失敗反応による情動的混乱を抑制できなかったことによって生じたと解釈された。Ellen, Aitken, Sims, & Stahl (1975) も、DRL 20 s を用いた。行動が安定した後4日に1回の割合で1から12mg/kgまでのアトロピンを投与した場合には、用量依存的に短いIRTを持つ反応が増加し、12mg/kgではIRTの度数分布が平坦化した。一方、訓練当初からアトロピン6mg/kgを15日間毎回投与した場合には、反応数や強化獲得数は統制群と変わらなかった。Meyer, Severson, & Thompson (1976) はDRL 15 s を用い、スコボラミン、メチルスコボラミンおよび生理食塩水を交替で各3回ずつ投与した。スコボラミン0.5mg/kgによって反応数が増加し、反応数あたりの強化獲得数が減少した。この結果は、行動の抑制が解除されたために生じたと解釈された。以上のように、DRLは反応抑制課題としての性質が強いことから、このスケジュールを用いた研究では、抗コリン薬によって行動の抑制が解除され、時間弁別行動が障害されると解釈されることが多かった（この点については、和田・岩本 (1985) も指摘している）。しかしSoffié & Lejeune (1992) は、レバーAに対する反応から5秒間の無反応の後に生じたレバーBへの反応が強化されるという、2レバーのDRLを用いることで、反応抑制の障害が起こっていても、

その効果を見逃できると主張した。その根拠は、食事制限の長さを操作することによって活動性が変化しても、A-Bの順序でのレバー反応の間隔は影響を受けず、B-Aの順序のレバー反応（次の強化獲得に必要なA-Bという反応系列への移行）の間隔だけが変化するというMechner & Guevrekian (1962) の報告である。すなわち、A-Bの順序のIRT分布は、行動の抑制が解除され、行動全般の頻度が増加しても変化しないので、行動抑制が解除されたと考えられる事態であっても時間評価の指標として妥当であると論じている。行動が安定した後、スコボラミン0.15あるいは0.5mg/kgを投与すると、0.5mg/kg投与群では投与前後と比較してIRT分布が平坦化し、その中央値が小さな値に変化した。

2.3 間隔二等分課題による結果

Shurtleff, Raslear, Genovese, & Simmons (1991) は、短い刺激を0.5 s、長い刺激を5 s とする間隔二等分課題を用いた。行動が安定した後、0.075から0.422mg/kgのスコボラミンをそれぞれ1回だけ投与すると、0.1mg/kg以上の量では二等分点とDLが小さくなった。ところで、Church et al. (1976) やSugita (1986) によると、2 s よりも短い持続時間では、持続時間が短いほどウェーバー比が急激に増大し、2 s 以降ではほぼ一定となる。このことは、2 s より短い持続時間とそれよりも長い持続時間とが異なったシステムによって測時されている可能性があることを示唆している。したがって、この結果の解釈にあたっては、同一の刺激系列にそれらの刺激を混在させることが適切であるか否かを考慮する必要があるだろう。

以上のように、媒介過程を想定していない研究では、抗コリン薬の単回性投与によって時間弁別の指標の値が変化することが明らかになってきた。それらの結果では反応数の増大も同時に観察されたことから、反応抑制機能が障害されるために時間弁別の指標の値が変化すると解釈されることが多かった。しかし、反応抑制の障害と知覚レベルでの時間弁別の障害とが独立な過程でありながら同時に生じた可能性もある。したがって、それらの研究結果における時間弁別行動の障害が、反応抑制が障害されたために生じたのか、知覚レベルでの時間の弁別が障害されたために生じたのか、その両者が同時に生じたために起こったのかは明らかではない。また、単回性投与に比べ、毎回投与では抗コリン薬の効果が見られないか (Ellen et al., 1975)、見られたとしてもわずかであった (Charney & Reynolds, 1965)。

ところで、以上のような結果は、媒介過程についてのモデルとの関係で論じられることはほとんどな

かった(ただしSoffié & Lejeune (1992)が考察で触れている)。当時、ヒトの測時研究においてはすでに構成概念としての内的時計(internal clock)を含む媒介過程を仮定したモデルが提出されていたが(Creelman, 1962; Treisman, 1963),それらは動物の測時を扱ったデータには適用されなかった。その原因として、強化スケジュールが元来、行動分析的研究で用いられてきたことから、媒介過程による説明を排除したモデルが構築されてきたためであるとの指摘がある(山田・和田・岩本, 1988)。また、抗コリン薬の効果を検討した研究でも、抗コリン薬が反応抑制に関与するか否かが主な興味の対象であった場合が多かったのかもしれない。本節に引用した研究の多くが行われた当時は、Carlton(1963)によって、抗コリン薬の投与がレバー押し反応の抑制機能を障害するという報告がなされ、ACh系と反応抑制機能との関係が注目されていた。例えば、他の強化スケジュールであるFR (Plotnik, Mollenauer, & Milberg, 1976)やVI (Gonzalez & Altshuler, 1979)での行動に対する抗コリン薬の効果について検討した研究もあり、それらはいずれもCarltonの反応抑制障害の説を検証したものであった。媒介過程を想定していなかった研究は、測時行動そのものに焦点を当てたというよりはむしろ、基本的な強化スケジュールでの行動一般に与える抗コリン薬の効果について、探索的に検討することに重点を置いていたのかもしれない。

3. 媒介過程についてのモデル

1980年代前半以降から、時間弁別行動を、媒介過程によって説明しようとするモデルが提出され、損傷や薬物投与などの効果をそれに基づいて解釈しようとする研究があらわれてきた。その代表が、近年の大部分の時間弁別行動研究がその影響下にある(Lejeune, Ferrara, Simons, & Wearden, 1997; Machado, 1997)といわれる“情報処理モデル”(Church, Meck, & Gibbon, 1994; Gibbon, 1991; Meck, Church, & Olton, 1984などを参照)と“測時についての行動的モデル (behavioral theory of timing; B e T)” (Killeen & Fetterman, 1988, 1991)である。ここでは、ピークインターバルでの動物の行動パターンの分析によってB e Tよりも有効であることが示され(詳細な分析についてはChurch, et al.(1994)とGibbon & Church (1990, 1992)を参照)、薬物の効果を解釈する際に多くの研究で引用されてきた情報処理モデルをごく簡単に紹介する。なお、それ以前の記述的・説明的モデルについては、山田ら(1988)の総説がある。

情報処理モデルは、スカラー測時理論 (scalar expectancy theory; S E T)と呼ばれることもあるが、S E Tは本来、行動の記述モデルであるGibbon (1977)のscalar expectancy theoryの略語であるので、Gibbon (1977)のscalar expectancy theoryをS E Tと呼び、S E Tから導かれた認知モデルを“情報処理モデル”と呼ぶことにする。Figure 1に、情報処理モデルの概略を示す。情報処理モデルでは、時間弁別行動が、時計部(pacemaker/accumulator)・参照記憶部(reference memory)・反応決定部(decision)という3つの部分からなる測時システムによって実現されると仮定している (Church et al. (1994), Gibbon (1991), Meck, et al. (1984)などを参照)。時計部のペースメーカーは、一定のペースで一時的貯蔵庫(accumulator)にパルスを送る。一時的貯蔵庫は送られてきたパルスを貯蔵する。ある時点での反応が強化されると、一時的貯蔵庫に累積していたパルス値が参照記憶部に転送される。それ以後の試行では、参照記憶部に貯蔵されたパルス値と、時間経過とともに常々更新される一時的貯蔵庫に貯蔵されたパルス値とが反応決定部によって比較される。比較された値が十分に接近していれば、反応が生じる。

Figure 1. A sketch of the information processing model³. Modified from Gibbon (1991).

4. 情報処理モデルに基づいた研究

情報処理モデルの登場によって、ACh系の操作が媒介過程の変化をもたらし、時間弁別行動の変化と

3 情報処理モデルの細部は研究によって異なっている。ここでは、3つの構成要素である、時計部(clock)・記憶部(memory)・反応決定部(decision)を単純にまとめたモデルから改変した。またMeck (1996)では、accumulatorはintegratorと改訂されているが、基本的な機能はaccumulatorと同じであると思われる。

して観察されるとする研究があらわれてきた。以下に、それらの研究について概観する。Meck (1983) は、標準刺激が2 sと8 sである間隔二等分課題を用いて、訓練開始当初から腹腔内へ毎回投与するアトロピンの効果を検討した。その結果、0.05mg/kgの投与量で、二等分点が統制条件よりも大きな値になることを示した。またMeck & Church (1987 a) は、P I 課題による訓練の開始時点からアトロピン(0.05, 0.15, 0.45mg/kg)を毎回投与すると、訓練にともなう時間評価の測度であるピークタイムが用量依存的に大きな値になることを示した。また、Meck & Angell (1992) は、P I での行動が安定した後、抗コリン作用を持つピリチアミン (pyrithiamine) 4 mg/kgを各セッション前に投与して訓練を続行した。その結果、投与直後のセッションでは投与の効果は見られなかったが、訓練を続けることによってピークタイムがより大きな値になった。一方ACh系の亢進は、逆の効果をもたらす。Meck & Church (1987 b) は、ピークタイムでの時間弁別訓練の20分前にコリンの前駆物質であるレシチンを多く含んだ飼料を与えたラットは、サッカリンを多く含んだ飼料を与えたラットと比較して、訓練を重ねるにつれてピークタイムが小さな値になると報告した。

以上のように、情報処理モデルに基づいた研究では、ACh系を毎回操作することによって時間評価の指標の値に変化が見られた。Meck (1996) は、このようなピークタイムの経時的変化パターンを“記憶パターン”と呼び、その生起過程を次のように説明している (Church, Broadbent, & Gibbon, 1992; Meck, 1996; Meck & Angell, 1992)。抗コリン薬は一時貯蔵庫に蓄えられた時間値が記憶部へ転送される“記憶貯蔵 (memory-storage)”の過程に作用し、“記憶貯蔵スピード (memory-storage speed)”を低下させることで、時間値を通常よりも大きな値として記憶部に転送させるように働く。この初期の段階では以前のベースライン期間中に記憶部に貯蔵された時間値の方が優勢であり、それに基づいて反応決定が行われるので、時間評価の指標の値は変化しない。しかし薬物の投与を継続することで、“記憶貯蔵スピード”の低下が持続し、参照記憶での時間値が正常よりも大きな値となるという状態が続けば、記憶部では正常よりも大きな値が優勢になり、それに基づいて反応決定が行われるようになるので、時間評価の指標の値が大きくなる⁴。投与を中止した場合には、その逆の過程を経るため、中止直後には中止前の値が維持されるが、徐々にベースライン期間

中の値にまで回復する。

5. 媒介過程を想定した研究とそうでない研究との相違点

Table 1 に、以上の研究の概略を示した。以上のことから、媒介過程を想定した研究とそうでない研究との間には、次のような違いがあることがわかる。第1に、媒介過程を想定しない研究で何らかの薬物投与の効果が現れたのは、主に単回性の投与を行った研究であったが、媒介過程を想定した研究では、単回性の投与では効果が現れなかったという点である。すなわち、薬物投与下での訓練回数が異なっていた。第2に、媒介過程を想定しない研究で用いられた薬物・投与量では、中枢神経の活動や行動を変化させる程度が比較的強いことが推察されるということである。ここで、代表的な抗コリン薬であるスコポラミンとアトロピンとでは、中枢神経の活動や行動に与える効果の強さに大きな違いがあることに注意する必要がある (mgベースで同量のスコポラミンとアトロピンを投与した場合、スコポラミンの方が脳波に与える影響では約10倍以上 (Vanderwolf, 1988)、強化が得られないにも関わらず生じる固執的なレバー押し反応の誘発効果では約20倍 (Carlton, 1963)、水迷路での逃避行動の潜時を延長させる効果では約25倍 (Vanderwolf, 1991) 強いとの報告がある)。そして、媒介過程を想定しない研究での用量は、スコポラミンで0.1–3.2mg/kg、アトロピンでは1–12mg/kgの範囲である。一方、媒介過程を想定し、スコポラミンを投与した研究は見あたらないが、0.05mg/kgのアトロピンでもピークタイムに変化が見られている。この投与量は大変少なく、アトロピンは極端に弱い作用しか持たないと考えられるにもかかわらず、時間評価の指標に対する効果が見られたことになる。

6. 我々の実験

我々 (畑・岡市, 1999) は、媒介過程を想定したMeckらの研究の枠組みで、それを想定していない研究の結果も説明できるのではないかと考えた。つまり、抗コリン薬の投与によって生じる時間弁別行動の変化についての異なる結果が、薬物投与下での訓練回数と、薬物が持つ、中枢神経の活動や行動を変化させる程度の違いの相互作用によって生じたのかもしれないと考えた。なぜならば、Meckらは中枢の神経活動や行動を変化させる程度が比較的低いと考えられる量の抗コリン薬物を用いて、薬物投与下での訓練を複数回継続して行うことによって時間の過

4 ACh系の機能亢進は、“記憶貯蔵スピード”を速くさせ、参照記憶での時間値が小さくなるという。

Table 1. Profiles of cited studies

study	task	effective drug (mg/kg)	main effect
Boren & Navarro (1959) ^A	FI	atropine $\geq$ 2 scopolamine $\geq$ 0.2	scallop disappeared
Charney & Reynolds (1965) ^{A,C}	FI	scopolamine 0.6	weak scallop
Mckim (1974) ^A	FI	0.2 $\leq$ scopolamine $\leq$ 3.2	scallop disappeared CI ↓
Ellen et al. (1975) ^A	DRL	1 $\leq$ atropine $\leq$ 12	short IRT ↑ IRT distribution flattened
Ellen et al. (1975) ^{A,C}	DRL	atropine 6	no effect
Kelsey & Grossman (1975) ^A	DRL (2 levers)	scopolamine ^D 0.1, 0.5	number of responses ↑ reinforcement ↓
Meyer et al. (1976) ^A	DRL	scopolamine 0.5	number of responses ↑ acquired reinforcement rate ↓
Shurtleff et al. (1991) ^A	bisection	scopolamine $\geq$ 0.1	bisection point ↓ DL ↓
Soffié & Lejeune (1992) ^A	DRL (2 levers)	scopolamine $\geq$ 0.5	IRT distribution flattened median IRT ↓
Meck (1983) ^{B,C}	bisection	atropine 0.05	bisection point ↑
Meck & Church (1987a) ^{B,C}	peak interval	atropine 0.05, 0.15, 0.45	peak time ↑ (dose dependent)
Meck & Church (1987b) ^{B,C}	peak interval	lecithin ^E	peak time ↓
Meck & Angell (1992) ^{B,C}	peak interval	pyrithiamine ^F 4	peak time ↑

Note. A=Cognitive processes were not considered ; B=Cognitive processes were considered ; C=Drug were injected every time ; D=s. c. injection ; E=includes choline ; F=indirect A Ch antagonist ; ↑ =increased ; ↓ =decreased.

小評価が生じ、単回性の訓練であれば過小評価は生じないと報告した。一方、抗コリン薬の作用が比較的強かった媒介過程を想定しない研究では、単回性投与によってF I スケジュールでのスキヤロップパターンや反応抑制の障害などの効果があらわれたが、毎回投与ではこのような効果はみられなかった。これらのことから、神経活動や行動を変化させる程度

が強い場合には、急性投与では反応抑制の障害があらわれるが、複数回の訓練によってその障害が緩やかになるであろうと考えた。一方、神経活動や行動を変化させる程度が弱い場合には、反応抑制の障害が生じないことに加えて、Meckらが仮定したメカニズムによって（第4節参照）、複数回の投与を行わないと時間の過小評価も生じないと仮定した。そこで、

薬物の作用の強弱に対応する量として、スコポリミン0.5あるいは0.15mg/kgを選択し、P I手続きによる時間弁別行動を獲得済みのラットに15日間に渡って毎回投与し、訓練を継続した。その後投与を中断し、さらに9日間訓練を継続した。そして、以下のような仮説を設定した。0.5mg/kg群では投与期間の初期には反応抑制の障害があらわれ、複数回の訓練によってその障害が緩やかになる。一方、0.15mg/kg群では、投与期間の初期には反応抑制の障害はあらわれず、時間の過小評価も生じない。しかし、投与下での複数回の訓練によって、時間の過小評価が生じてくる。

Figure 2. Mean DI values. In 0.5mg/kg group, the DI value decreased through the drug phase. According to Meck & Church (1987a), “DI=H/O, where H is the highest response rate in any 3s period during the peak interval and O is the mean overall response rate during the peak interval. An index of 1.0 indicates no discrimination, and larger values indicate better discrimination.”

その結果、0.5mg/kg群では、薬物投与の期間を通じて反応率分布が平坦化し、Figure 2に示すように、時間弁別の指標であるD I 値が小さくなった。反応率分布の平坦化は、時間の弁別が困難になった場合だけでなく、レバー反応が抑制できなかった場合にも生じうる。通常のP I 手続きでは、強化可能期の開始時点付近をピークとする釣り鐘型の反応率分布となるが、このような反応率分布は、試行開始直後付近と強化可能期の開始時点を過ぎた後の反応が抑制されていくという過程を経て形成される。したがって、レバー反応の抑制が障害されると、通常は抑制されていた反応が増加し、反応率分布の平坦化を生じさせるかもしれない。したがってこの結果

からだけでは、この反応率分布の平坦化が、反応抑制が障害されたために生じたのか、知覚レベルで時間の弁別が困難になったために生じたのか、その両者が同時に生じたのか不明である。そこでFigure 3に示すように、I T I 中の反応率をみてみると、薬物投与の初期のセッションでは高くなったが、薬物投与期間が進行するにつれて徐々に低下し、終盤には投与前・あるいは投与後と変わらない水準にまで低くなった。このことは、投与期間の終盤では、反応抑制の障害がほぼ消失したことを示している。したがって、少なくとも薬物投与期間の終盤では、時間弁別行動の悪化が、反応抑制が障害されたことによって二次的に生じたのではないことを示しており、知覚レベルでの時間弁別能力が障害されたことを示唆していると考えられる。高用量で単回性の投与を行った従来の研究では、反応抑制の障害と知覚レベルでの時間弁別能力の障害とを分離することが出来なかったが、毎回投与を行い、反応抑制の障害が消失した段階での行動を見ることによって、時間弁別能力の障害を分離することが出来た。一方、0.15mg/kg群では予測された時間の過小評価は生じず、反応抑制の障害も生じなかった。

Figure 3. Mean number of responses per min during ITI. In 0.5mg/kg group, the response rate during ITI recovered to the baseline level in the latter sessions of the drug phase.

7. 時間弁別行動を情報処理モデルで説明する際の問題点

7.1 情報処理モデル自体の問題点

以下に、情報処理モデルそのものの妥当性について検討する。はじめに、情報処理モデルは、測時行動の特徴をよく説明できるモデルであることが示さ

れてきている点, 時間弁別研究の発展を促した点, 薬物との対応関係についても言及している点において, 大変有力なモデルであることは疑いがない。しかし, 以下のような問題点を指摘することできる。まず, ペースメーカーからのパルスを貯蔵するという一時貯蔵庫と, 作業記憶とが異なる概念であるのかどうか曖昧である。例えば, Church & Broadbent (1990) や Crystal, Church, & Broadbent (1997) のモデルでは一時貯蔵庫と参照記憶とが作業記憶によって仲介されているが, Church, et al. (1994) では作業記憶はモデルに取り入れられていない。また, 時間弁別には時間についての参照記憶はそれほど重要ではなく, むしろ直前の試行での経験によって制御されるとする研究もある (Lejeune et al., 1997)。さらに, 情報処理モデルでは説明できない現象が存在することも明らかになってきている (例えば Broadbent, 1994; Kirkpatrick-Steger, Miller, Betti, & Wasserman, 1996)。これらの知見をも統合し, モデルを修正していく必要があるだろう。

7.2 情報処理モデルと薬物との関係についての仮説の問題点

情報処理モデルと薬物との関係についての仮説の妥当性についても, いくつかの疑問点がある。まず, Meckらのグループ以外の研究では, 抗コリン薬の投与によって, 時間の過小評価が生じるという結果は再現されず, 我々の研究では, 知覚レベルで時間弁別能力が障害されることが示唆された。また, Meck (1996) は情報処理モデルと薬物との対応について包括的に概観した研究であるが, その記述にはいくつかの曖昧な点が見つかる。例えば, “記憶パターン” と呼ばれるようなピークタイムの経時的変化は, “記憶貯蔵スピード (memory-storage speed)” が変化したことによって生じると述べていながら (p.237), その後, このような変化パターンが見られた結果が, “記憶貯蔵過程 (memory-storage process)” が変化したためではなく, “時間的処理のスピード (the rate of temporal processing)” が変化したために生じたと述べている (p.238)。また, “時間的処理” とは具体的にどのような処理を意味するのかについて説明されていない。さらに, “記憶貯蔵スピード” という概念や, なぜそれが変化することで参照記憶の時間値が変化するのが納得しがたい。以上のように, ACh系の機能抑制によって時間の過小評価が, 亢進によって過大評価が生じるという結果や, それは一時貯蔵庫から参照記憶への時間情報の転送機能が影響をうけるために生じるとする解釈については検討の余地があると思われる。

8. 展望

これまでの研究は, 抗コリン薬を全身性に投与したものが多かった。しかし, Meck (1996) も指摘しているように, ACh系のうちのどの部位がどのように時間弁別行動に関与しているのかを明らかにすることが必要である。このためには, 脳内への薬物の微量投与などの手法が有効であろう。例えば, Blokland (1998) は, 内在性のコリン作動性神経を多量に含む線条体へのスコポラミンの微量投与は, F I スケジュールでの反応パターンの時間評価の側面には影響しないと報告している。また, 時間弁別行動を遂行中の動物の中枢神経系でのACh系の活性を測定するというアプローチも有効であろう。最近, 主要なコリン作動性経路の構成要素である海馬系と前頭前野とを損傷したラットにP I 手続きによる時間弁別行動を行わせ, 前頭前野損傷によって時間弁別が障害されるが, 海馬損傷によって障害されないという結果が報告された (Dietrich & Allen, 1998; Dietrich, Frederick, & Allen, 1997; 畑・岡市, 1998)。これを受けて現在我々は, 海馬系と新皮質という2つの主要なコリン作動性部位での細胞外ACh濃度を, 時間弁別行動を遂行中のラットから記録し, ACh系についても損傷研究の結果と同様な機能分離が存在するか否かについて検討中である。

引用文献

- Blokland, A. 1998 Involvement of striatal cholinergic receptors in reaction time and fixed-interval responding in rats. *Brain Research Bulletin*, 45, 21-25.
- Boren, J. J., & Navarro, A. P. 1959 The action of atropine, benactyzine, and scopolamine upon fixed-interval and fixed-ratio behavior. *Journal of the Experimental Analysis of Behavior*, 2, 107-115.
- Broadbent, D. E. 1994 Periodic behavior in a random environment. *Journal of Experimental Psychology: Animal Behavior Processes*, 20, 156-175.
- Carlton, P. L. 1963 Cholinergic mechanisms in the control of behavior by the brain. *Psychological Review*, 70, 19-39.
- Catania, A. C. 1970 Reinforcement schedules and psychophysical judgments: A study of some temporal properties of behavior. In W. N. Schoenfeld (Ed.), *The Theory of Reinforcement Schedules*. New York:

- Appleton-Century-Crofts. Pp.1-42.
- Charney, N. H., & Reynolds, G. S. 1965 Development of behavioral compensation to the effects of scopolamine during fixed-interval reinforcement. *Journal of the Experimental Analysis of Behavior*, **8**, 183-186.
- Church, R. M. 1980 Short-term memory for time intervals. *Learning and Motivation*, **11**, 208-219.
- Church, R. M., Getty, D. J., & Lerner, N. D. 1976 Duration discrimination by rats. *Journal of Experimental Psychology: Animal Behavior Processes*, **2**, 303-312.
- Church, R. M., & Broadbent, H. A. 1990 Alternative representations of time, number, and rate. *Cognition*, **37**, 55-81.
- Church, R. M., Broadbent, H. A., & Gibbon, J. 1992 Biological and psychological description of an internal clock. In Gormezano, I., & Wasserman, E. A. (Eds.), *Learning and Memory: The behavioral and biological substrates*. New Jersey: Lawrence Erlbaum Associates. Pp.105-128.
- Church, R. M., Meck, W. H., & Gibbon, J. 1994 Application of scalar timing theory to individual trials. *Journal of Experimental Psychology: Animal Behavior Processes*, **20**, 135-155.
- Creelman, C. D. 1962 Human discrimination of auditory duration. *Journal of the Acoustical Society of America*, **34**, 582-593.
- Crystal, J. D., Church, R. M., & Broadbent, H. A. 1997 Systematic nonlinearities in the memory representation of time. *Journal of Experimental Psychology: Animal Behavior Processes*, **23**, 267-282.
- Dietrich, A., Frederick, D. L., & Allen, J. D. 1997 The effects of total and subtotal prefrontal cortex lesions on the timing ability of the rat. *Psychobiology*, **25**, 191-201.
- Dietrich, A., & Allen, J. D. 1998 Functional dissociation of the prefrontal cortex and the hippocampus in timing behavior. *Behavioral Neuroscience*, **112**, 1043-1047.
- Ellen, P., Aitken, W. C. Jr., Sims, T., & Stahl, M. 1975 Cholinergic blockade, septal lesions, and DRL performance in the rat. *Journal of Comparative and Physiological Psychology*, **89**, 409-420.
- Fetterman, J. G., & Killeen, P. R. 1995 Categorical scaling of time: Implications for clock-counter models. *Journal of Experimental Psychology: Animal Behavior Processes*, **21**, 43-63.
- Fry, W., Kelleher, R. T., & Cook, L. 1960 A mathematical index of performance on fixed-interval schedules of reinforcement. *Journal of the Experimental Analysis of Behavior*, **3**, 193-199.
- Gibbon, J. 1977 Scalar expectancy theory and Weber's law in animal timing. *Psychological Review*, **84**, 279-325.
- Gibbon, J. 1991 Origins of scalar timing. *Learning and Motivation*, **22**, 3-38.
- Gibbon, J., & Church, R. M. 1990 Representation of time. *Cognition*, **37**, 23-54.
- Gibbon, J., & Church, R. M. 1992 Comparison of variance and covariance patterns in parallel and serial theories of timing. *Journal of the Experimental Analysis of Behavior*, **57**, 393-406.
- Gonzalez, L. P., & Altshuler, H. L. 1979 Scopolamine effects on suppression of operant responding. *Physiological Psychology*, **7**, 156-162.
- 畑 敏道・岡市広成 1998 ラットの時間弁別行動に与える海馬采一脳弓損傷の効果 心理学研究, **69**, 304-309.
- 畑 敏道・岡市広成 1999 慢性scopolamine投与によるラットの時間評価能力の悪化 動物心理学研究, **49**, 72 (抄録).
- 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.
- Kelsey, J. E., & Grossman, S. P. 1975 Influence of central cholinergic pathways on performance on free-operant avoidance and DRL schedules. *Pharmacology Biochemistry & Behavior*, **3**, 1043-1050.
- Killeen, P. R., & Fetterman, J. G. 1988 A behavioral theory of timing. *Psychological Review*, **95**, 274-295.
- Killeen, P. R. 1991 Behavior's time. *The Psychology of Learning and Motivation*, **27**, 295-334.
- Kirkpatrick-Steger, K., Miller, S. S., Betti, C. A., & Wasserman, E. A. 1996 Cyclic responding by pigeons on the peak timing procedure. *Journal of Experimental Psychology: Animal*

- Behavior Processes*, **22**, 447-460.
- Lejeune, H., Ferrare, A., & Wearden, J. H. 1997 Adjusting to changes in the time of reinforcement: Peak-interval transitions in rats. *Journal of Experimental Psychology: Animal Behavior Processes*, **23**, 211-231.
- Machado, A. 1997 Learning the temporal dynamics of behavior. *Psychological Review*, **104**, 241-265.
- McKim, W. A. 1974 The effects of scopolamine and physostigmine on fixed-interval behaviour in the rat. *Psychopharmacologia (Berl.)*, **39**, 237-244.
- Mechner, F., & Guevrekian, L. 1962 Effects of deprivation upon counting and timing in rats. *Journal of the Experimental Analysis of Behavior*, **5**, 463-466.
- Meck, W. H. 1983 Selective adjustment of the speed of internal clock and memory processes. *Journal of Experimental Psychology: Animal Behavior Processes*, **9**, 171-201.
- Meck, W. H., & Church, R. M. 1987a Cholinergic modulation of the content of temporal memory. *Behavioral Neuroscience*, **101**, 457-464.
- Meck, W. H., & Church, R. M. 1987b Nutrients that modify the speed of internal clock and memory storage processes. *Behavioral Neuroscience*, **101**, 465-475.
- Meck, W. H., Church, R. M., & Olton, D. S. 1984 Hippocampus, time, and memory. *Behavioral Neuroscience*, **98**, 3-22.
- Meck, W. H., & Angell, K. E. 1992 Repeated administration of pyriithamine leads to a proportional increase in the remembered durations of events. *Psychobiology*, **20**, 39-46.
- Meck, W. H. 1996 Neuropharmacology of timing and time perception. *Cognitive Brain Research*, **3**, 227-242.
- Meyer, M. E., Severson, G. A., & Thompson, R. W. 1976 Scopolamine, methylscopolamine, and response conditioned inhibition in rats. *Physiological Psychology*, **4**, 43-44.
- Plotnik, R., Mollenauer, S., & Milberg, L. 1976 Scopolamine and food-reinforced behavior in the rat. *Physiological Psychology*, **4**, 443-446.
- Roberts, S. 1981 Isolation of an internal clock. *Journal of Experimental Psychology: Animal Behavior Processes*, **7**, 242-268.
- Schneider, B. A. 1969 A two-state analysis of fixed-interval responding in the pigeon. *Journal of the Experimental Analysis of Behavior*, **12**, 677-687.
- 舌間 毅・岩崎庸男 1990 ラットの測時行動研究の最近の動向 筑波大学心理学研究, **12**, 75-83.
- Shurtleff, D., Raslear, T. G., Genovese, R. F., & Simmons, L. 1991 Perceptual bisection in rats: The effects of physostigmine, scopolamine and pirenzepine. *Physiology & Behavior*, **51**, 381-390.
- Soffié, M., & Lejeune, H. 1992 Cholinergic blockade and response timing in rats. *Psychopharmacology*, **106**, 215-220.
- Sugita, S. 1986 Duration discrimination of empty intervals in the rat. *Japanese Psychological Research*, **28**, 176-185.
- Treisman, M. 1963 Temporal discrimination and the indifference interval: Implications for a model of the "internal clock." *Psychological Monographs: General and Applied*, (No.576, Vol.77, No.13).
- Vanderwolf, C. H. 1988 Cerebral activity and behavior: Control by central cholinergic and serotonergic system. *International Review of Neurobiology*, **30**, 225-340.
- Vanderwolf, C. H. 1991 Anti-muscarinic drug effects in a swim-to-platform test: dose-response relations. *Behavioral Brain Research*, **44**, 217-219.
- 和田博美・岩本隆茂 1985 ネズミの時間弁別行動における生理心理学的機構 心理学評論, **28**, 220-252.
- 山田弘司・和田博美・岩本隆茂 1988 モデル化による時間弁別機構へのアプローチ—動物実験からの展望— 心理学評論, **31**, 508-537.
- (1999. 9. 28 受稿, 2000. 1. 20 受理)