ラットの定率および定時間隔食餌強化行動と条件 抑制反応に対するインスタントコーヒーの効果

田所作太郎* 樋口洋一郎*
大橋京一* 柴崎道子*

(受付: 1976 年 9 月 13 日)

Effect of Instant Coffee on Conditioned Suppression under Fixed Ratio or Fixed Interval Schedule of Food Reinforcement in Rats

Sakutaro TADOKORO* Yoichiro HIGUCHI*
Kyoichi OHASHI* and Michiko SHIBAZAKI*

* Division for Behavior Analysis, Behavior Research Institute,
School of Medicine, Gunma University

The effect of instant coffee, its caffeine-free product (Nescafé) and caffeine on operant behaviors were investigated in rats well trained on fixed ratio (FR 30) or fixed interval (FI • 1) schedule of food reinforcement. The effect on conditioned suppression, which was produced by electric shock associated with the reinforcement and component alternation under the same schedule, was also observed. Both FR and FI responses significantly increased after oral administrations of 0.125~0.5 g/kg of instant coffee, when compared with those after the same dosings of caffeine-free product. These changes, however, did not reveal the linear dose-effect correlation. Almost the same pattern of the changes was obtained when 2.5~20 mg/kg of caffeine were given orally.

On the other hand, markedly attenuated effect on the conditioned suppression was observed in fairly good parallel with the dosages of instant coffee and caffeine with the exception of caffeine-free product, especially in FR schedule.

From these results, it is assumed that in some conditions coffee or caffeine may show not only a stimulative effect on operant respondings but also an anti-anxiety effect.

Key Words : Instant coffee, Conditioned suppression, Anti-anxiety

* 群馬大学医学部行動医学研究施設行動分析学部門

コーヒーはヒトの日常生活に密着した嗜好飲料であり、毎日の常飲者は莫大な数にのぼるであろう。言うまでもなくその有効成分は *caffeine* であるが、それだけが常飲行動の強化因子になるのだろうか。コーヒー飲用時の主作用は *caffeine* による脳の刺激にあると簡単に割り切れ、ヒト・レベルにおける微妙な薬理効果が意外に解明されていないように思われる。

コーヒーはコーヒー豆の産地、加工、ブレンドおよび抽出方法等によって外観、味、香りのみならず *caffeine* 含有量まで微妙に相違するため系統的な薬理作用の検討が困難であったと考えられる。しかし現在では抽出液を真空中に噴霧乾燥せしめた粉末性のインスタントコーヒーが市販され、その上同一メーカーによる脱カフェイン製品を容易に手に入れることができる。このような粉末性のコーヒーを使用し適切な観察指標を設定すればコーヒーあるいは *caffeine* の臨床薬理試験をデザインすることが可能なため、いろいろ試みられ報告されてきた^{1)~4)}。しかしヒトによる実験には限界が存在するので、ヒトの常用量に近い用量から比較的大量までを飲用せしめた動物実験の結果が参考になろう。我々は本論文において食餌強化スケジュールを背景に確立せしめたラットの条件抑制反応がインスタントコーヒー投与により用量に比例して軽減されることを見出し、この現象を指標としたコーヒーの効果について考察を試みたのでここに報告する。

実験材料および方法

実験動物には本学薬理学教室内で長年にわたり繁殖育成されてきた Wistar 系成熟雄ラット 1 群 5 匹、4 群合計 20 匹を使用した。これらはすべて生後約 100 日、体重 250~300 g に達した時に後述の条件づけスケジュールにもとづき訓練を開始し、常時安定した行動基線を示すようになったものである。すなわち自由摂食時体重の約 80% になるように食餌禁制を行い、訓練は原則として 1 日 1 回 90 min 間を 1 セッションとし連日施行した。

使用したインスタントコーヒーは市販のネスカフェ（ネスル日本株式会社）および同社製のカフェインフリー・ネスカフェ（以後それぞれ NES および CF-NES と略す）の 2 種で全実験期間を通じ同一ビン中の粉末を用いた。NES および CF-NES は投与量が体重 100 g 当り 1 ml となるように投与直前に水道水で溶液を調製し、30 min 間の行動基線を観察した後、胃カテーテルを用いて強制的に経口投与した。

インスタントコーヒー溶液のほか *caffeine* 単独および CF-NES と *caffeine* の混合溶液の投与実験も行いそれぞれの結果を比較した。本実験の性質上 10 回以上にわたり同一ラットに各種濃度の被験液投与を行ったが、反復投与の間隔は 4~5 日とし被験液投与前後のセッションには相等容量の水道水投与のみの対照実験を施行した。NES および *caffeine* の用量別投与順序は各ラット無作為とし、全実験終了後同一条件の結果を集計分析した。実験群の構成と条件については Table 1 に総括した。

条件づけスケジュールと訓練方法

定率 (FR) および定時間隔 (FI) 食餌強化スケジュールの詳細については、我々^{5)~7)}によってすでに報告されているのでここでは簡単に概略を記

Table 1 Groupings of rats and experimental conditions

Group	No. of rats	Reinforcement schedule	Tested solutions
1	5	FR 30	NES CF-NES Water
2	5	FR 30	Caffeine Water
3	5	FI・1	NES CF-NES Caffeine Water
4	5	FR 30	CF-NES+ caffeine Caffeine Water

NES : Nescafé

CF-NES : Caffeine-free Nescafé

載するに止める。第1の訓練段階においては、ラットが Skinner-box 側壁にセットされたレバーを30回押すごとに約 30 mg の小食餌錠が1個あて落下する定率食餌強化 (FR 30) と、1 min ごとの最初のレバー押しに対してのみ食餌錠の強化が与えられ、その他の反応はすべて無駄押しとなる定時間隔食餌強化 (FI・1) の2スケジュールでラットを十分学習せしめた。第2の訓練段階においては FR 30 で 5 min 間隔、FI・1 では 10 min 間隔の下に両スケジュールとも 5 min 間、強い照明とスピーカーからのクリック音の警告刺激を提示した。この期間内のレバー押しに際しては、食餌錠提示とともに Skinner-box のグリッドを介して AC, 50 Hz, 150~200 V, 0.5 mA の電気ショックが 0.5 sec 送られるようにした。5 min 後には警告刺激自動的に消えるが、このような要素交代の瞬間にも1回だけ同程度の電気ショックを送った。この回避不能のショックは条件抑制反応

(CER) の形成を確実にすると共に薬物に対する感受性を高めることが当教室の経験で判明している⁷⁾。このように2要素が反復するスケジュール下で十分訓練すると刺激提示のない時期に規則的に繰り返されていたレバー押し反応(以下反応と略)は警告刺激の提示と共に著明に抑制され、ラットによっては完全に停止して CER が形成される(この時期を今後 FR-CER および FI-CER 要素と呼ぶ)。また CER 下におけるラットはレバーから離れうろろしたり、実験箱の隅にうずくまったりした。しかし警告刺激消滅と同時に再び規則的な FR または FI 反応に復帰した。この実験の観察時間は 90 min とした。ラットの反応については、Harvard 型累積記録装置 (Ralph Gerbrands Co.) で自動的に累積記録図を作製すると同時に要素交代のたびにデジタルカウンターで読みとり時間経過に伴う変化を観察した。プログラミングおよび記録装置一式は別室に設置し、肉眼

Fig. 1 Dose-effect curves for NES and CF-NES on the mean response rates during FR 30 component (left) and FR-CER component (right). **: Significant differences as compared with CF-NES given case ($P < 0.01$).

的な行動観察は TV モニターを介して行った。

実験成績

1. インスタントコーヒー経口投与による行動変化

A) 定率食餌強化行動と条件抑制反応に対する効果

FR 30 要素におけるラットの反応率は平均 40～50 回/min であったが、FR-CER 要素中すなわち警告刺激提示下の反応率は平均 1 回/min に激減し、すべての例に明瞭な CER が確立された。

CF-NES 0.125～1.0 g/kg p. o. 投与時の両要素における反応率は一般に水道水投与時に比較してほとんど差が見られず、比較的大量の CF-NES すなわち 0.5～1.0 g/kg を投与した場合のみ、わずかに投与直後に一過性かつ軽度の FR 30 要素における反応率の抑制がみられたり、20～40 min 後に逆に軽度の反応促進を示した例が認められたのに過ぎなかった。

一方 NES 0.063～0.25 g/kg 投与後間もなく FR 30 要素の反応率は増加し観察時間 90 min の平均値は 60～70 回/min となった。しかしこのような変化は NES 投与量に平行して増強されるわけではなく、0.5～1.0 g/kg の比較的大量投与時には投与後約 30 min、明らかな促進が認められたが、その後には逆に抑制される例がしばしば出現した。このような傾向は特に 1.0 g/kg 投与時に顕著であり、投与 60～70 min 後には散発的なレバー押しを示すに過ぎない例もあった。一般に NES 投与後のラットの肉眼的行動は落ち着きがなかったが、大量投与によって反応抑制が見られるようになると顔面や四肢に軽度の振せんが生じ逆に動きが鈍くなる傾向が認められた。

Fig. 1 (左) は観察時間 90 min の平均反応率について CF-NES および NES 投与時の用量一効果相関を示したグラフである。CF-NES 投与時の反応率はいずれの用量にあっても水道水投与時に比し有意の変化ではない。一方 NES 投与時には 1.0 g/kg 投与時を除きすべて同量の CF-NES 投与時の反応率に比し有意に増加しているが、明瞭

な平行的用量一効果相関を示していない。とくに 1.0 g/kg 投与時には観察期間の後半にレバー押しが逆に抑制される例が出現したので機械的に 90 min の平均反応率を計算すると水道水および CF-NES 投与時に比し著変が認められなくなってしまふ。

FR-CER 要素における反応率つまり条件抑制反応は、CF-NES 0.125～1.0 g/kg 投与によってほとんど変化しなかったが、0.25 g/kg 以上の NES 投与によって反応率は用量にほぼ比例的に増加した。つまり条件抑制反応は NES 投与によって明らかに軽減されたのである。このような

Fig. 2 Sample cumulative response records of FR schedule when NES and CF-NES were given. The top record shows the curve when water was given. The response pen was reset at 550 responses. The diagonal strokes indicate food reinforcements.

場合のラットの行動は肉眼的にも落ち着かず、緊張しているように見えたが、再三にわたりすばやくレバー押しを行いショックに被暴してもなお停止しない例が見られた。この際、ショック強度を上げて悲鳴をあげ強くよろめくようにしてもなお反応を持続する状態がしばしば観察された。

Fig. 1 (右) のグラフは、FR-CER 要素における CF-NES および NES 投与時の変化の用量一効果相関を図示したものである。0.125 g/kg 以下では個体によって CER の軽減を示す例が散見されたに過ぎなかったが、0.25~1.0 g/kg の NES 投与時にはすべて同量の CF-NES 投与時に比し有意の増加を示している。

Fig. 2 は 1 例のラットに見られた CF-NES および NES 投与時の変化を示した累積記録図である。FR-CER 要素はアンダーラインで示されている。最上段と最下段に示されている水道水および CF-NES 0.5 g/kg 投与時のカーブと比較すると、

NES 投与後にはアンダーラインの部分でしばしば電気ショックを受けているにもかかわらずレバー押しを行う状態が見られる。

B) 定時間隔食餌強化行動と条件抑制反応に対する効果

FI・1 要素の反応率は FR のそれに比し明らかに低く約半分の 25/min であったが、条件抑制反応はいずれの例にも著明に確立され警告刺激提示によりほとんど反応を停止する例が多かった。

Fig. 3 は FI・1 (左) および FI-CER (右) 両要素における観察時間 90 min の平均反応率の変化と CF-NES および NES 投与量との相関について図示したグラフである。CF-NES は 0.25, 0.5 および 1.0 g/kg の 3 用量きり投与していないが、FI・1 要素の反応率はいずれも水道水投与時に比し減少の傾向を示しており、また FI-CER 要素においては全く変化していない。一方 NES 投与時には 0.25 g/kg 投与をピークとし FI 要素の反応

Fig. 3 Dose-effect curves for NES and CF-NES on the mean response rates during FI・1 component (left) and FI-CER component (right). **: Significant differences as compared with CF-NES given case ($P < 0.01$).

率は用量に比例して増加する傾向を示している。0.5 および 1.0 g/kg 投与時には 0.25 g/kg 投与時より減少しているが、前者においては同量の CF-NES 投与時に比し有意に高値である。FI-CER 要素における反応率については 0.25 および 0.5 g/kg 投与時の 1 例に著明に増加した例が認められたが、この図におけるように平均値化した場合には僅かな増加傾向を示すに過ぎない。

すなわち同じ食餌強化スケジュールでも FR と FI によって NES 投与の影響の程度は相違し、反応率の増加については明らかに FR 30 の方が明瞭であった。また FI では CF-NES による反応率の減少が FR より著明に認められた。

2. Caffeine 経口投与による行動変化

A) 定率食餌強化行動と条件抑制反応に対する効果

Caffeine 2.5 mg/kg 以上の投与によって FR 30 要素における反応率は NES 投与時と類似した増加を示した。しかし 20~40 mg/kg 投与時には NES 1.0 g/kg 投与時と同様、観察時間の前半に促進され、後半に逆に抑制される例が多く見られた。一方 FR-CER 要素の反応率は明らかに用量に比例して増加した。

Fig. 4 は Fig. 1 と同様に観察時間 90 min の平均反応率であらわした両要素における用量—効果相関を示したグラフである。40 mg/kg 投与実験はすべてのラットに施行することができなかったので記載していない。すなわち 2.5 mg/kg 以上の caffeine によって FR 30 要素(左)の反応率はすべて水道水投与時のそれに比し有意に増加しているが、NES 投与時に類似し用量と平行的な変化は明瞭ではない。しかし FR-CER 要素の反応率は用量に比例して増加し、5.0 mg/kg 以上投与時にはすべて水道水投与時に比し有意である。つまり条件抑制反応は caffeine の用量に比例して軽減されたのである。この際の肉眼的行動変化も NES 投与時とほとんど同様であった。

Fig. 5 は Fig. 2 と同様各種用量の caffeine 投与時の累積記録図の 1 例である。この例では 20 お

Fig. 4 Dose-effect curves for caffeine on the mean response rates during FR 30 component (left) and FR-CER component (right). *: Significant differences as compared with water given case. ($P < 0.05$). **: $P < 0.01$

よび 40 mg/kg 投与時のレバー押しが後半には抑制されている。またアンダーラインで示された FR-CER 要素のパターンは caffeine 投与によって変化し、条件抑制反応は明らかに軽減されている。

B) 定時間隔食餌強化行動と条件抑制反応に対する効果

Fig. 6 は Fig. 3 と同様 FI 要素(左)と FI-CER 要素(右),それぞれの反応率に対する caffeine 投与時の変化を平均反応率で示した用量—効果相関図である。両要素の反応率は caffeine の用量に比例して増加し、FI 要素では 10 および 20 mg/kg, また FI-CER 要素においては 20 mg/kg 投与時に水道水投与時に比し有意に増加している。とくに条件抑制反応に対する caffeine の効果は NES 投与時と同様個体差が著しかったが 5 例中 2 例に caffeine による明瞭な軽減効果が見られた。

Fig. 5 Sample cumulative response records of FR schedule when caffeine was given. The top record shows the curve when water was given. The response pen was reset at 550 responses. The diagonal strokes indicate food reinforcements.

3. カフェインフリー・インスタントコーヒーと caffeine の混合溶液による行動変化

本実験においてはFRスケジュールに習熟したラットのみを用い、FI行動に対する効果については検討しなかった。CF-NESに2%の割合に caffeine を混合して溶液とし、同用量の caffeine のみを投与した際の変化と比較した。すなわち本実験によってNES投与時の効果は caffeine だけの作用で発現するの否かを確実にすることができるとは思えず、もしそうなら行動変化からNES中の caffeine 含有量を概算できるのではないかと考えたからである。

Fig. 6 Dose-effect curves for caffeine on the mean response rates of FI • 1 component (left) and FI-CER component (right). *: Significant differences as compared with water given case. ($P < 0.05$) **: $P < 0.01$

Fig. 7 は caffeine を2%混入した CF-NES 0.25~1.0 g/kg 投与による両要素における反応率変化の用量-効果相関と、それぞれの CF-NES 中に含有される caffeine 量に相等する純 caffeine 溶液投与時の用量-効果相関とを同一座標上で比較したものである。

混合溶液と純 caffeine 溶液投与時の両要素における反応率の変化は、極めてよく類似しており、両者間には有意差は全くない。少量では増加を示したFR要素の反応率は混合液の場合には1.0 g/kg 投与時に急に低下しているが、同様の変化は caffeine 40 mg/kg で発現している。つまり CF-NES 中に caffeine を入れた場合、FR 30 要素の反応率変化から見ると同量の純 caffeine より作用が若干強く出る傾向があったが、条件抑制反応の軽減効果でみるとほとんど同程度と言えよう。

Fig. 7 Dose-effect curves for caffeine and CF-NES mixed with caffeine on the mean response rates during FR 30 component (left) and FR-CER component (right).

考 察

本実験結果は NES による行動変化が明らかに caffeine に起因することを示しており、この変化は摂食動因あるいは骨格筋に対するよりも中枢に対する作用を介して発現すると考えるのが妥当であろう。また行動変化からみた NES 中の caffeine 含有量は 2～4 % の範囲内にあると推測される。佐久間³⁾によると NES には約 2.7 %, CF-NES には 0.22 % の caffeine が含まれるというのが本実験の結果とよく一致している。しかし FR および FI 要素に対する影響はかならずしも用量平行的ではなく、とくに FR では天井効果を呈し大量投与によって変化はかえって減弱した。また CF-NES 大量投与直後一過性の反応抑制が見られることがあったが、これは味や匂いが影響しているものと想像される。一方 CER は投与

NES や caffeine 用量に平行して著明に軽減された。このような効果から考え、NES あるいは caffeine による一般的な行動促進は強いものではなく、むしろ CER 軽減の方が特徴的な活性であるように思われる。

オペラント行動を利用した CER は Estes and Skinner⁸⁾ によって最初に報告された当時、不安を定量的に観察することが可能なスケジュールとして注目された。その後 Geller and Seifter¹⁰⁾ によってコンフリクト型の条件抑制と薬物効果について報告された。その形成機序や意義についてまだ実験心理学的な問題が残されているとはいえ臨床的に抗不安効果が優れている薬物、たとえば barbiturates, meprobamate あるいは benzodiazepine 誘導体によって著明に軽減されるという報告^{5)~7)9)~11)}が多く、現在動物実験によって薬物の抗不安効果を定量的に予測し得る優れた方法と

されている。

コーヒーや *caffeine* には本当に抗不安効果があるのだろうか。本実験によると NES や *caffeine* を投与された多くのラットはたしかに再三の電気ショックにもかかわらずレバー押しを停止しようとはしなかった。Morrison¹²⁾ は変時間隔水強化スケジュール下に形成せしめた CER が *caffeine* の投与によって軽減される例のあることを指摘している。また Beer et al.¹³⁾ は接近回避スケジュールを利用した独特の検定方法を用い *caffeine* を含む *methylxanthine* 誘導体の明らかな抗不安効果を証明し、本活性は *diazepam* と協力的に働くと報告している。さらに彼等は *xanthine* 誘導体のみならず *benzodiazepines* を始めとする多数の抗不安薬が示す cAMP phosphodiesterase 活性の抑制とを比較し抗不安有効性と cAMP との密接な相関を指摘している。

本実験結果によると FR と FI 各スケジュールの差によって効果発現に若干の相違がみられ、とくに FI スケジュールでは CER 軽減効果に著明な個体差が見られた。その原因については不明であるが、Kelleher and Morse¹⁴⁾ が指摘するように行動基線における反応率の差に支配されることも考えられる。いずれにせよ NES あるいは *caffeine* には抗不安作用がある可能性が指摘される。

ヒトにおける *caffeine* 含有飲料の習慣的使用の背景には大脳機能の賦活や覚醒を目的とするだけでなく、かえって静穏や抗不安効果を期待する雰囲気があるのではないだろうか。コーヒーや茶の常飲行動に関与する強化因子が本実験で観察された CER 軽減効果と結びつくか否かは興味ある問題である。

通常のインスタントコーヒー、カフェインフリー・インスタントコーヒーおよび *caffeine* の混合液を利用した二重盲検法で覚醒度、就眠、ムードあるいは精神運動協調性等を検討した結果が報告¹¹⁻¹⁴⁾ されているが、インスタントコーヒーの投与量はヒト当たり最高 5 g, *caffeine* については 180~300 mg で観察指標のとりかたによってようやく有意差が証明されているに過ぎず、効果の確

認は非常に微妙である。通常ヒトにおけるインスタントコーヒーの1回使用量は1人当たり 2 g 前後であることを考えると 5 g は多過ぎる。しかしこの量は本実験においてラットに投与した量の最小量に近く、その上 CER の有意の軽減はその倍量に近い 0.25 g/kg 以上を投与した際に始めて確認されたのである。たとえ抗不安効果があったとしてもコーヒーや茶の常用量では十分発現せず本効果を期待し得る量になるとアドバース反応が出現してしまうとも考えられる。しかしヒトとラットでは感受性が異なりヒトでは少量でも抗不安効果を含むフィーリングの変化が出現するのかもしれない。動物実験に主として従事している我々は今後こんな観点から検討を加えた臨床薬理学的な情報を期待している。

総 括

定率 (FR 30) あるいは定時間隔 (FI・1) 食餌強化スケジュール下に一定時間視聴覚刺激と電気ショックを組合せた罰要素を挿入して確立せしめたラットの条件抑制反応に及ぼすインスタントコーヒー (ネスカフェ)、カフェインフリー・インスタントコーヒー (0.063~1.0 g/kg), *caffeine* 単独 (2.5~40 mg/kg) およびカフェインフリー・インスタントコーヒーと *caffeine* との混合溶液の影響を検討した。

刺激提示のない時期における FR- あるいは FI-反応はインスタントコーヒー投与によって同量のカフェインフリー・インスタントコーヒー投与時に比較し有意に増加したが、かならずしも用量比例的な変化ではなかった。*Caffeine* 単独投与および同量の *caffeine* を含むカフェインフリー・インスタントコーヒー投与時にも同様の変化が観察された。

一方インスタントコーヒー 0.25 g/kg 以上および *caffeine* 5 mg/kg 以上の投与によって用量に比例した著明な条件抑制反応の軽減が認められた。このような変化は FR の方が FI スケジュールより明瞭であった。以上の行動変化からインスタントコーヒー中には *cafein* が 2~4 %含有さ

れているものと推定された。

コーヒーあるいは *caffeine* の効果として一般的行動活性の促進より、むしろ条件抑制反応の軽減の方が特徴的であり、この性質は抗不安薬と共通していると考えられた。

ヒトがコーヒーを飲用した場合果して抗不安効果が発現するのか、またこの効果がコーヒーや茶の常飲行動の強化因子となるのかの検討は臨床薬理学的に興味ある問題となるであろう。

文 献

- 1) Goldstein, A., Warren, R. and Kaizer, S. : Psychotropic effects of caffeine in man. I. Individual differences in sensitivity to caffeine-induced wakefulness. *J. Pharmacol. Exp. Ther.*, **149** : 156-159 (1965).
- 2) Goldstein, A., Kaizer, S. and Warren, R. : Psychotropic effects of caffeine in man. II. Alertness, psychomotor coordination, and mood. *J. Pharmacol. Exp. Ther.*, **150** : 146-151 (1965).
- 3) 佐久間昭 : コーヒーの効果——学生実習での試み——. *臨床薬理*, **3** : 314-316 (1972).
- 4) 栗谷典量, 一川伸生, 北中勇ほか : コーヒーの効果. 第2報カフェインの作業能率(暗算)に及ぼす影響について. *臨床薬理*, **4** : 231-234 (1973).
- 5) 田所作太郎, 田所浪子 : Diazepam の剤型および投与方法による行動薬理学的効果の相違について. *臨床薬理*, **2** : 5-13 (1971).
- 6) 田所作太郎 : 三環系化合物 Doxepin の行動薬理学的研究. *日薬理誌*, **68** : 536-547 (1972).
- 7) 田所作太郎 : 行動薬理試験, とくにオペラント行動を中心に (第2報). *薬理と治療*, **2** : 1412-1429 (1974).
- 8) Estes, W. K. and Skinner, B. F. : Some quantitative properties of anxiety. *J. Exp. Psychol.*, **29** : 390-400 (1942).
- 9) Kelleher, R. T. and Morse, W. H. : Escape behavior and punished behavior. *Fed. Proc.*, **23** : 808-817 (1968).
- 10) Geller, I. and Seifter, J. : The effects of meprobamate, barbiturates, d-amphetamine and promazine on experimentally induced conflict in the rats. *Psychopharmacol.*, **1** : 482-492 (1960).
- 11) Geller, I. and Seifter, J. : The effects of mono-urethan, di-urethans and barbiturates on a punishment discrimination. *J. Pharmacol. Exp. Ther.*, **136** : 284-288 (1962).
- 12) Morrison, C. F. : The effects of nicotine on punished behavior. *Psychopharmacol.*, (Berl.) **14** : 221-232 (1969).
- 13) Beer, B., Chasin, M., Clody, D. E., Vogel, J. R. and Horovitz, Z. P. : Cyclic adenosine monophosphate phosphodiesterase in brain : Effect on anxiety. *Science*, **176** : 428-430 (1972).
- 14) Kelleher, R. T. and Morse, W. H. : Determinants of the specificity of behavioral effects of drugs. *Ergeb. Physiol. Biol. Chem. Exp. Pharmacol.*, **60** : 1-56 (1968).