不安と依存性はどのように測られるか 今泉正洋*

行動薬理学の実践

抗不安薬は、精神科領域だけではなく様々な臨床の場において不安の治療薬として用いられている。抗不安薬の開発のためには動物実験が欠かせないが、動物から不安状態を言葉で聞き出すことはできない。言葉ではなく、行動から精神活動を研究するのが行動薬理学である。本稿では、行動薬理学が対象とする分野の中で、“不安”と抗不安薬などの中枢作用薬の使用の際に問題となる“依存性”の測定方法について解説する。

カフェイン (caffeine) は、お茶やコーヒーなどの多くの嗜好飲料に含まれており、多くの人に日常摂取されている。カフェインが不安を惹起すると言えば驚く人が多いかもしれないが、カフェインの不安惹起作用は、多くのボランティアによる実験から明らかとなっている⁽¹⁻³⁾。

不安は誰でも感じるもののあるごく普通の感情であるが、通常起こるものを正常不安、特別な理由もなく過度に不安になる場合を病的不安という。病的不安の起こる代表的な疾患は不安神経症で、社会生活に支障を来す場合は治療の対象となる。治療のためには、病態の解明や有効な治療薬の開発が重要となるが、そのために欠くことのできないのが動物レベルにおける研究である。ヒトでは、Zung の自己評価式不安尺度や Spielberger の状態-特性不安尺度などの質問票に沿って自覚される状態をスコア化することにより、あるいは Hamilton の不安尺度などをを用いた臨床医の診断により不安状態が測定される⁽⁴⁾。

では、動物において不安状態はどのような方法で測定され得るのだろうか？ ここで登場するのが行動薬理学である。本稿では、行動薬理学における“不安”の測定方法について述べるとともに、カフェインの中枢作用をキーワードにして、“依存性”の研究方法について概説し、さらにこれらの研究におけるカフェインの作用についても紹介する。

行動薬理学における不安の測定方法

1. 抗コンフリクトテスト

Geller と Seifter は、給餌を制限したラットに、レバーを押すことにより餌がもらえる条件でレバー押しをトレーニングした⁽⁵⁾。その後、レバーを押すようになったラットを用いて、安全期と警告期を設け、警告期にはブザーとランプにより警告し、レバーを押すと餌と同時に床から足跡に電撃が与えられる条件を設定した。この条件により、電撃のこない安全期にはレバー押しが続けられるが、警告期にはレバー押しが抑制されるようになる。警告期においては、ラットは餌が欲しいけれど電撃は受けたくないという相反する刺激の間で葛藤（コンフリクト）状態におかれているものと考えることができる。Geller らは、このように好ましい刺激（正の強化子）と好ましくない刺激（負の強化子、罰刺激）を同時に与える条件を設定することにより、実験的にコンフリクト状態を作り出すことに成功した。

このようなコンフリクトは日常誰でも経験することである。たとえば、恋人に愛の告白をしようとした場合に、相手に気持ちが理解された後、正の強化子が与えられる場合と負の強化子が与えられる場合があるが、過去に負の強化（失恋）を経験しているほど告白する時のコンフリクトは強いものである。この場面で、酒の力を借りて告白するというのもよくみられるが、実験的にもアルコールにはコンフリクトを抑える作用（抗コンフリクト作用）があることが知られている。薬物の抗

Measurement of Anxiety and Dependence—Practice of Behavioral Pharmacology

* Masahiro IMAIZUMI, ヤマサ醤油株式会社生物研究室

コンフリクト作用が発揮されれば、負の強化子に対する不安が抑えられ正の強化子を取ろうとする行動がみられる。

Geller らは前述の実験で、抗不安薬と呼ばれている薬物が警告期のラットのレバー押しを増加させることを示した⁽⁵⁾。この測定方法は、Geller 型抗コンフリクトテストと呼ばれているもので、抗不安作用を特異的に検出できる優れた方法であ

るが、ラットのトレーニングにかなりの時間を要し、特別な実験装置（オペラントチャンバー）を必要とする難点がある。Vogel らは、給水制限をしたラットに飲水の度に電撃が与えられる条件を設定し、この実験系で抗不安薬がラットの飲水行動を増加させることを示した⁽⁶⁾。この方法は、特別なトレーニングを必要とせず、比較的簡単な装置で実験ができることから繁用されている（Vogel 型抗コンフリクトテスト）。

これらの抗コンフリクトテストとは別に、動物に特別な制限（給餌，給水）を与えず、また罰刺激も与えないで、特別な環境下におかれたときの行動を観察することにより、不安状態を測定しようとする方法がある⁽⁷⁾。以下に代表的なものを紹介する。

2. 罰刺激を伴わない測定方法

壁のある走行路（enclosed arm）と壁のない走行路（open arm）が十字に直交した迷路（図 1）上にネズミを置くと、ネズミが open arm を嫌い enclosed arm を好むため、ネズミの open arm での滞在時間と進入回数は enclosed arm でのそれらに比較して少ない。高架式十字迷路法（elevated plus-maze test）は、ネズミのこの性質を利用して不安状態を測定する方法である。抗不安薬

図 1 ■ 高架式十字迷路

ネズミは open arm の恐怖から逃れるため、多くの時間を enclosed arm で過ごす。抗不安薬は、open arm への進入回数と滞在時間を増加させる。

図 2 ■ Light/dark test 実験装置

ネズミは暗い所を好むため、多くの時間を暗箱の中で過ごす。抗不安薬は、明箱での活動を増加させる。ネズミの動きは赤外線センサーで測定され、データは自動的にコンピューターに取り込まれる。

の投与で不安を減弱させることにより, open arm での滞在時間と進入回数が enclosed arm でのそれらに比較して増加し, 不安を惹起する薬物の投与によりそれらの減少が観察される⁽⁸⁾.

明暗 2 つの部分からなる箱にネズミを入れると, ネズミは暗い所を好むため, 明るい所での探索行動が抑制される. 抗不安薬は, 明箱での探索行動を増加させるため, 明箱での運動量や滞在時間, あるいは明箱と暗箱間の往来などの指標を増加させる. 不安惹起薬では, 逆にこれらの減少が認められる. このように, 明暗箱内でのネズミの行動を指標にして不安状態を測定する方法が light/dark test (明暗試験) である⁽⁹⁾. 図 2 には, 筆者らが用いている実験装置を示した. 高架式十字迷路法においては open arm と enclosed arm を, light/dark test においては明箱と暗箱を, それぞれネズミが選択できる条件下におかれており, いずれも探索行動をしたいという欲求と open arm や明箱での恐怖 (不安) から逃れたいという欲求の間で, コンフリクト状態にあると解釈することができる.

Social interaction test では, 2 匹のネズミが測定ケージの中で行なう, 相手を追いかけたり臭いをかいだりといった社会的行動 (social interaction) を測定する⁽¹⁰⁾. 抗不安薬は, social interaction の時間を増加させ, 不安惹起薬は減少させる. 薬物の抗不安作用により抑制が解除された結果, 不安状態によって抑えられていた社会的行動が増加するものと解釈することができるが, このモデルで, 先に述べた抗コンフリクトテストと同様なコンフリクト状態を想定することは困難である.

Staircase test は床が 5 段の階段からなるチャンパー内にマウスを入れ, 階段を上る回数と立ち上がり (rearing) 行動の回数を指標として測定する. 抗不安薬は, 立ち上がり行動 (後肢だけで立ち上がる) を減少させるが, 階段を上る回数は減少させないため, この 2 つの指標での反応の差によって抗不安作用が検出される⁽¹¹⁾. この方法では, コンフリクト状態はおろか抗不安薬による抑制された行動の増加といった心理学的な解釈も不

可能である. このような測定方法の妥当性を示す主要な根拠は, 臨床で有用な抗不安薬の活性が特異的に検出されることである.

臨床で有用な薬物によって動物モデルの妥当性を示すやり方は行動薬理学の主要な方法であり, たとえば抗鬱 (うつ) 薬のスクリーニングモデルである強制水泳試験 (forced swimming test) は, 抗鬱薬であるイミプラミン (imipramine) などが無動時間を短縮することを根拠に, モデルとして認められている方法である⁽¹²⁾. この場合, ネズミを水中に入れた際にしばらくもがいた後, 脱出をあきらめて動かなくなった状態を鬱状態と見立てて, この時間 (無動時間) を短縮する作用を抗鬱作用と称している. ネズミの無動状態に, 人の鬱に共通する心理学的背景が存在するかどうかは疑問であるが, 抗鬱薬の活性が簡単に検出できる点で有用な測定方法となっている.

3. カフェインは不安を惹起する

冒頭で述べたカフェインの不安惹起作用であるが, 動物モデルにおける測定では一致した見解は得られていない. 筆者らは, マウスの light/dark test を用いてカフェインの不安惹起作用を報告した⁽¹³⁾が, 抗不安作用を示すという報告もある⁽¹⁴⁾. 同じ薬物に正反対の作用が報告されている点は不思議であるが, このような例は他にも知られている.

抗不安薬として臨床に用いられているブスピロン (buspirone) は, 高架式十字迷路法において抗不安作用から不安惹起作用まで報告されている⁽⁸⁾. ブスピロンは, 高架式十字迷路法を含む多くの動物モデルにおいて一致して抗不安作用が報告されているベンゾジアゼピン (benzodiazepine) 系の抗不安薬 (たとえば, diazepam) とは作用点が異なっており⁽¹⁵⁾, 臨床での抗不安作用もベンゾジアゼピン系の薬物とは異なっている. カフェインはヒトに不安を惹起する点から考えると, 動物モデルにおいても不安を惹起するほうが妥当と思われるが, 実際に筆者らの結果以外にも, 多くの動物実験において不安惹起作用が報告されている. しかしながら, ヒトにおいてカフェイン含

有飲料が好んで飲まれていることを考えると、カフェインの作用が不安惹起だけでは納得できないであろう。

薬物依存の実験法

1. 依存性と強化効果

生体がどうしても薬物に対する欲求を抑えることができず、繰り返しあるいは周期的に摂取する状態を薬物依存といい、薬物依存が臨床的、社会的に問題となる場合に、特に依存症（たとえばアルコール依存症）と呼んでいる⁽¹⁶⁾。依存という言葉自体には、もともと善悪の価値判断は含まれておらず、たとえば煙草の常用（ニコチン依存）のように問題が少なければ社会的に許容されているものもある。依存をひき起こす薬物の特性を依存性と呼ぶが、依存性のある薬物には必ず強化効果がある。強化効果とは、薬物などを摂取したときにもう一度欲しくなるような生体に心地よい刺激（快感：hedonic stimulus）を与える効果で、ヒトや動物で実験的に測定することが可能である。

2. 自己投与法と conditioned place preference (CPP) 法

薬物の強化効果の測定には、一般に自己投与法が用いられる⁽¹⁷⁾。動物（ラット、サルなど）がレバー押しなどの行動をすることにより、薬物を自分で摂取する（静脈へのカニューレなどによる）ことができるようにして薬物の摂取の状況を観察する方法で、有意な自己投与が認められれば薬物に強化効果があることになる。一度の薬物摂取のために必要なレバー押しの回数を徐々に増加させていき、何回まで押し続けるかを観察する（比率累進実験法）ことにより、その薬物の強化効果の強さを知ることでもある。

自己投与法と似た方法であるが、レバー押しにより脳内に付けた電極を介して直接刺激を得ることができるようにし、快感を与えている神経系を探る方法として脳内自己刺激法がある。自己刺激が見られた部位は、快感を与えている部位と考えられ、これらの部位を結ぶ神経系を脳内報酬系と呼んでいる⁽¹⁸⁾。強化効果がある薬物は、報酬系に

図 3 ■ Conditioned place preference (CPP) 法（文献 19）より改変）

図には、CPP 法の典型的なスケジュールを示している。1 日目は、明暗の 2 つの箱からなる実験箱にラットを入れ装置に馴化させる。薬物を投与して一定時間一方の箱に閉じ込め、翌日に溶媒を投与して反対の箱に閉じ込める。これを 3 回繰り返して薬物の刺激と一方の箱を条件づける。その後、何も投与せずにラットをこの明暗箱に入れ、どちらの箱に長く滞在したかを測定する（8 日目）。薬物に強化効果があれば薬物側の箱に長く滞在するようになり、薬物が嫌悪刺激となれば薬物側の箱の滞在時間が短くなる。

働いているものと考えられる。自己投与法は、信頼性のある有用な方法であるが、動物の手術や訓練などが難しく、誰にでも簡単に使えるものではない。比較的簡単に強化効果を測定する方法として、conditioned place preference (CPP：条件付け場所嗜好試験) 法がある⁽¹⁹⁾。

CPP 法は、明暗あるいは白黒の 2 つの箱からなる light/dark test と同様な箱を用いる。CPP 法では通常明暗だけでなく触感の違いによっても 2 つの箱が区別されるように、床面が違うもの（ざらざらとつるつるなど）を用いている。実験箱に馴化したラットに薬物を投与して一定時間一方の箱に閉じ込め、翌日に溶媒を投与して（対照

として薬物を溶かす液だけを投与) 反対の箱に閉じ込める。これを数回繰り返して薬物の刺激と一方の箱を条件づける。その後、何も投与せずにラットをこの明暗箱に入れ、どちらの箱に長く滞在したかを測定する(図3)。薬物に強化効果があれば薬物側の箱に長く滞在するようになり、薬物が嫌悪刺激となれば薬物側の箱の滞在時間が短くなる。CPP法によって測定された強化効果は、一部の薬物を除いて自己投与法の結果とよく一致することがわかっている。簡便な測定方法として、最近繁用されており、本法により薬物だけではなくシュクロース溶液や餌(food pellets)などにも強化効果があることが示されている⁽²⁰⁾。

3. 自覚効果と弁別効果

薬物の強化効果は、薬物を摂取することによって得られる快感によるものであり、その快感は生体にとって自覚できるものである。薬物がどのような自覚効果を与えるかについては、ヒトにおいて質問表を使った測定が行なわれている。たとえば、ベンゾジアゼピン系の抗不安薬には依存性が知られているが、これらの薬物が摂取されることにより不安の減少が自覚され、それが強化効果になるものと考えられる。質問表の使えない動物においては、自覚効果の代わりに弁別効果を指標に研究が行なわれている。

通常、動物(ラット、サル、ハトなど)に薬物と溶媒の違いを特定のレバーへの反応により答えさせる方法で、薬物弁別実験法と呼ばれている⁽²¹⁾。薬物の自覚効果により動物が特定の薬物を弁別することができるようになると考えられるため、間接的に自覚効果を測定しているものと考えられる。まず、餌などを報酬とした正強化、もしくは電気刺激などの負強化により、動物にレバー押しを訓練する。その際に、薬物を投与した時は右のレバー(あるいは左のレバー)、溶媒を投与したときには反対のレバーを正解として、動物に薬物の自覚効果(弁別刺激)を弁別させる(図4)。

このような訓練により、薬物と溶媒の弁別ができるようになった動物を用いて、訓練に用いた薬

図4 ■ 薬物弁別実験法

薬物弁別実験では、薬物の自覚効果を動物に学習させ、左右どちらのレバーへ反応するかにより自覚効果の違いを答えさせる。

物(訓練薬)以外の薬物(被検薬)を投与した際に薬物側のレバーを押すか溶媒側のレバーを押すかを観察することにより、訓練薬がどのような薬物と類似の刺激を持っているかを研究することができる。被検薬を投与した際に薬物側のレバー押しが認められれば、訓練薬の弁別刺激特性が被検薬に般化(generalization)したと言う。また、様々な薬物と併用して薬物レバーへの反応を観察することにより、弁別刺激が発揮される作用機序(関与する神経系)の研究も行なうことができる。

ヒトにおいても、薬物とプラセボ(偽薬)を用いて同様な手続き(お金を報酬として)により、薬物の自覚効果を弁別させる研究も行なわれている。ヒトでは、被検薬と訓練薬の相違について言葉を使ってその程度や質的な面についても表現することができる(つまり、自覚効果を直接表わすことができる)が、動物は同じか異なっているかの二者択一を迫られることになる。動物の弁別実験で訓練薬が被検薬に般化したときに被検薬の刺激が本当に訓練薬に似ているのか、ただ何らかの薬物が摂取されたことが自覚されただけなのかが問題となる。実際には、訓練薬と自覚効果が異なるとされる薬物の投与の際には般化が見られないことから、般化は薬物の弁別刺激特性の類似性

を示すものと考えられているが、常にこの疑問が伴うものである。そこで、薬物と溶媒の弁別だけではなく、種類の異なる薬物どうしの弁別や、3レバーを用いた2種類の薬物と溶媒の3者間の弁別実験なども行なわれている。

カフェインの強化効果と自覚効果

その依存性により濫用が社会的に問題となっているコカイン (cocaine) や覚醒剤 (アンフェタミン: amphetamine, メタンフェタミン: methamphetamine など) には強い強化効果があり、ラットやサルを用いた自己投与実験では頻回のレバー押しが認められる。カフェインの自己投与実験は数例報告されているが、結果は一致しておらず、自己投与が認められるものでもコカインなどに比較して回数が少なく、安定した自己投与の維持ができていない。これらの動物実験の結果は、カフェインの強化効果が他の依存性薬物とは大きく異なることを示している⁽²²⁾。

冒頭でも述べたように、カフェインはコーヒーなどの嗜好飲料に含まれており、これらの飲料はヒトによって好んで摂取されていることから、ヒトにおけるカフェインの強化効果の研究も行なわれている。カフェインを除去したコーヒーとカフェイン入りの通常のコーヒーを用いた比較実験では、カフェイン入りが好んで摂取されるのは被検者が試験日までにかフェインを毎日摂取していた場合に限り、一定期間の摂取の中止 (休薬) 後には両者の選択に有意な差がなくなることである⁽²³⁾。しかし、カフェインカプセルとプラセボを用いた実験では、このようなカフェイン摂取の背景に関係なく、一部に明らかにカフェインカプセルを好む被検者がいるとの報告もある⁽²²⁾。また、ヘビーユーザーでは、カフェイン除去コーヒーへの変更などによるカフェイン摂取の中止 (退薬: withdrawal) によって頭痛などの退薬症候群 (withdrawal syndrome) が認められることも知られている。しかし、カフェインの退薬症候群は比較的容易に短期間 (1週間程度) で緩解し、退薬直後は嫌われたカフェイン除去コーヒーも徐々に好んで飲まれるようになる⁽²³⁾。

これらのことを総合して考えると、カフェインには弱いながら何らかの強化効果があるものと考えられるが、カフェイン含有飲料の日常の摂取はカフェインに対する依存というよりも、嗜好飲料を飲むという習慣による面が強く、カフェインは他の依存性薬物と異なり、濫用が問題となるものではない。

ボランティアによる強化効果の測定実験や弁別実験により、カフェインの自覚効果が調べられている。カフェイン摂取後の効果は、やる気や集中力の増加、あるいは眠気の減少といったような覚醒度の増加に伴って自覚されると思われる効果が多く報告されている^(24,25)。しかし、カフェインには依存性のある覚醒剤の摂取で認められるような多幸感 (euphoria) はない⁽²²⁾。また、カフェインの用量を増加すると不安が強くなり自覚されるようになる。

ラットは、低用量 (10 mg/kg など) のカフェインと溶媒を弁別することができるが、カフェインで訓練したラットを用いた薬物弁別実験では、カフェインの弁別刺激特性は中枢興奮薬 (psychomotor stimulant) の中でコカインやメチルフェニデート (methylphenidate) には完全に般化した、アンフェタミンやエフェドリン (ephedrine) への般化は部分的であった⁽²⁶⁾。これらの薬物間では互いに完全な般化が認められており、一部の薬物でのみ般化が認められるカフェインの弁別刺激特性は、これらの薬物とは同一のものではない。コカインへの般化も、コカインの溶媒に対する弁別が認められる用量や、中枢興奮作用を発揮する用量よりもかなり高い用量で認められるものであり、カフェインの弁別刺激がコカインが発揮する弁別刺激と同一のものとは考えにくい。しかし、これらの般化実験や、カフェインの弁別が認められる用量で運動量の増加や覚醒作用が認められることから、カフェインの弁別刺激特性には、ある種の中枢興奮作用が含まれているものと考えられる。

カフェインはアデノシン受容体 (adenosine receptor) の拮抗薬で、アデノシン受容体作動薬には運動量抑制作用があり、これらの作用は併用す

ることにより互いに拮抗されることから、カフェインの作用はアデノシン神経を介すると考えるのが最も考えやすい⁽²⁷⁾。しかし、薬物弁別の実験ではカフェインの弁別刺激特性は、同様にアデノシン拮抗作用のあるテオフィリン (theophylline) と類似であるが完全に同一ではなく⁽²⁸⁾、また作動薬との拮抗試験からアデノシン神経よりもノルアドレナリン神経との関係が示唆されている⁽²⁶⁾。薬物弁別実験は依存性を示す薬物の自覚効果を研究するために行なわれるようになったものであるが、依存性のない嫌悪刺激を発揮するような薬物においても溶媒との弁別は可能であり、動物実験において明確な効果の認められないカフェインの強化効果について、その発揮される作用機序を研究することは容易ではなく、いまだ解明されていない。

覚醒作用と不安惹起作用

これまでに述べてきたように、カフェインには弱いながらもある種の強化効果、つまりヒトにとって好ましく感じられる効果があることは事実である。しかし、不安を惹起する作用があることも事実である。ヒトがカフェインを含む飲料を求めるのは不安を経験するためではなく、おそらくカフェインの覚醒作用に由来すると思われる好ましい効果を求めるためであろう。カフェインの弁別実験は比較的低用量のカフェインで可能であり、不安惹起作用は用量依存的に起こるが、その検出のためには比較的高用量が必要とされる。

これらの事実から大胆に推測すると、カフェインは低用量で覚醒度をあげ、やる気や集中力を増加させるが、用量の増加に伴い緊張度が高まり次第に不安状態に陥らせるものと考えられる。ヒトが求めるのは、適度に覚醒度をあげた状態であり、過度になれば好ましくない。ボランティアによるカフェインカプセルとプラセボを用いた選択実験では、カフェインが高用量になるにつれてカフェインの選択率が低下し、また選択率は試験前に測定した不安のスケールと反比例を示している⁽²⁹⁾。このことは、不安の惹起が起こった場合には、カフェインは好まれなくなることを示唆して

いる。カフェインに対する感受性は個体により異なっており、最近、多くの飲料にカフェインが添加されているが、すべてのヒトに好ましい刺激を与える用量の配合は不可能である。

覚醒度を上げることにより集中力をアップすれば学習効率が上がるものと思われるが、不安を惹起する薬物の学習促進効果や抗不安薬に催眠作用や健忘惹起作用が報告されていることは興味深い。覚醒度が低下すれば緊張状態から解放され不安が緩解し、過度に低下した状態では記憶は障害され(健忘)、さらに低下すれば睡眠状態となる。覚醒度が上がれば、やる気生まれ、集中力がアップし学習が促進されるが、過度に緊張状態となれば不安に陥る。もちろん、これらの現象には様々な機構の関与があり、覚醒度だけで説明できるものではないが、いろいろな言葉で表現されている現象が、実は同じ直線上にある作用の程度の違いを示しているという側面もあるのかもしれない。

*

急激な高齢化社会を迎え、老人性痴呆症が深刻な社会問題となっている現在、学習記憶の研究は行動薬理学が対象としている分野の中で、最も脚光を浴びている分野であろう。

最も簡便な測定方法として汎用されているものに、受動的回避試験 (passive avoidance test) がある。ステップスルー (step through) 型の試験では、ネズミを明るい箱に入れると、ネズミはその性質により暗い箱に行く。そこで床から電撃を与えるとまた明るい箱に戻り、その翌日に再び明るい箱に入れると今度はなかなか暗い箱に入ろうとしない。この行動は、ネズミが何もしないこと(受動的)により電撃を回避することから受動的回避反応と呼ばれている。受動的回避反応は、電撃のショックを学習したことにより起こるものであるため、学習記憶の測定方法となる。しかし、もともとこのテストは抗不安薬の測定のために用いられたものである。抗不安薬により電撃の恐怖が緩和されれば、もともと暗箱を好むネズミが暗箱に入りやすくなるのは容易に想像ができれば、また、何らかの作用(たとえば催眠作用や運動機

能障害など)により、ネズミが動けなくなった場合にも、受動的回避反応が起こる。

このように、行動薬理学の測定方法では常に目的とした作用以外の作用により、動物の行動が引き起こされている可能性について考慮することが必要である。受動的回避試験の他に、能動的回避試験、迷路学習、レバー押しを用いた明暗弁別学習など、学習記憶の測定方法については、現在様々な方法が考案され用いられており、その詳細についての紹介は他の成書に譲ることとする^(80,81)。

動物において(特にネズミで)、ヒトと同じような高度な精神活動があるのかという根本的な問題が存在するが、多くの薬物の作用が動物実験により明らかとなり、臨床で役に立っていることを考えると、人間の精神活動(脳)を研究するうえで行動薬理学は、今後とも欠くことのできない方法の一つとしてあり続けるであろう。本稿が、他の分野の研究者に行動薬理学についての興味を抱かせ、また研究のうえで何らかの役に立っていたできれば幸いである。

文献

- 1) D. S. Charney, M. P. Galloway & G. R. Heninger : *Life Sci.*, 35, 135 (1984).
- 2) S. H. Snyder & P. Sklar : *J. Psychiatr. Res.*, 18, 91 (1984).
- 3) J. -P. Boulenger, N. Salem Jr., P. J. Marangos & T. W. Uhde : *Psychiatr. Res.*, 21, 247 (1987).
- 4) 浅井昌弘, 壁島彬郎 : 神経精神薬理, 10, 569 (1988).
- 5) I. Geller & J. Seifter : *Psychopharmacologia*, 1, 482 (1960).
- 6) J. R. Vogel, B. Beer & D. E. Clody : *Psychopharmacologia (Ber.)*, 21, 1 (1971).
- 7) R. G. Lister : "Psychopharmacology of Anxiolytics and Antidepressants", ed. by S. E. File, Pergamon Press, New York, 1991, p. 155.
- 8) 今泉正洋, 宮崎修一 : 日本神経精神薬理学雑誌, 15, 125 (1995).
- 9) M. Imaizumi, T. Suzuki, H. Machida & K. Onodera : *Jpn. J. Psychopharmacol.*, 14, 83 (1994).
- 10) S. E. File : *J. Neurosci. Meth.*, 2, 219 (1980).
- 11) J. Simiand, P. E. Keane & M. Morre : *Psychopharmacol.*, 84, 48 (1984).
- 12) 内藤 宏, 山岡功一, 野村総一郎 : 薬物・精神・行動, 12, 105 (1994).
- 13) M. Imaizumi, S. Miyazaki & K. Onodera : *Meth. Find. Exp. Clin. Pharmacol.*, 16, 639 (1994).
- 14) B. Beer, M. Chasin, D. E. Clody, J. R. Vogel & Z. P. Horovitz : *Science*, 176, 428 (1972).
- 15) 今泉正洋, 小野寺憲治 : *Molecular Medicine*, 32, 154 (1995).
- 16) 柳田知司 : 日本薬理学雑誌, 100, 97 (1992).
- 17) D. C. S. Roberts & N. Goeders : "Neuromethods · 13: Psychopharmacology", ed. by A. A. Boulton, G. B. Baker and A. J. Greenshaw, Humana Press, Clifton, 1989, p. 349.
- 18) 小野武年, 永福智志 : 神経精神薬理, 14, 161 (1992).
- 19) N. R. Swerdlow, D. Gilbert & G. F. Koob : "Neuromethods · 13 Psychopharmacology", ed. by A. A. Boulton, G. B. Baker and A. J. Greenshaw, Humana Press, Clifton, 1989, p. 399.
- 20) M. Papp, P. Willner & R. Muscat : *Psychopharmacol.*, 104, 255 (1991).
- 21) T. U. C. Järbe : "Neuromethods · 13 Psychopharmacology", ed. by A. A. Boulton, G. B. Baker and A. J. Greenshaw, Humana Press, Clifton, 1989, p. 513.
- 22) R. R. Griffiths & P. P. Woodson : *Pharmacol. Biochem. Behav.*, 29, 419 (1988).
- 23) R. R. Griffiths, G. E. Bigelow & I. A. Liebson : *J. Pharmacol. Exp. Ther.*, 239, 416 (1986).
- 24) R. R. Griffiths, S. M. Evans, S. J. Heishman, K. L. Preston, C. A. Sannerud, B. Wolf & P. P. Woodson : *J. Pharmacol. Exp. Ther.*, 255, 1123 (1990).
- 25) G. K. Mumford, S. M. Evans, B. J. Kaminski, K. L. Preston, C. A. Sannerud, K. Silverman & R. R. Griffiths : *Psychopharmacol.*, 115, 1 (1994).
- 26) S. G. Holtzman : *J. Pharmacol. Exp. Ther.*, 239, 706 (1986).
- 27) S. H. Snyder & P. Sklar : *J. Psychiatr. Res.*, 18, 91 (1984).
- 28) J. M. Carney, F. A. Holloway & H. E. Modrow : *Life Sci.*, 36, 913 (1985).
- 29) R. R. Griffiths & P. P. Woodson : *J. Pharmacol. Exp. Ther.*, 246, 21 (1988).
- 30) 佐野圭司 (監) : "脳卒中実験ハンドブック", アイピーシー, 1990.
- 31) 田所作太郎 (編) : "行動薬理学の実践", 星和書店, 1991.

お知らせ

日本比較免疫学会第7回学術集会

日本比較免疫学会第7回学術集会が、8月23日(水)~25日(金)に高知共済会館(高知市本町 5-3-20)で開催されます。本年度は比較免疫に関する一般講演の他に、ワーゲンゲン農科大学のマシケル教授による魚類の免疫機構に関する特別講演が予定されています。

問合せ : 321-02 栃木県下都賀郡壬生町大字北小林 880
獨協医科大学第2解剖学教室 日本比較免疫学会事務局
Tel. 0282-87-2124, Fax. 0282-86-1463