慢性ストレスと意思決定

大平 英樹

名古屋大学大学院環境学研究科

キーワード：慢性ストレス，意思決定，目標志向行動，習慣行動，脳

(ストレス科学研究 2013, 28, 8-15)

Abstract

Chronic stress affects decision-making, especially shifts dominant modes of decision-making from goal-directed action to habit action. Animal studies have revealed that atrophy of the prelimbic and infralimbic prefrontal cortex and dorsomedial striatum as well as hypertrophy of the dorsolateral striatum by chronic stress mediates the alteration of decision-making. We expanded this finding to humans by a neuroimaging study and further suggested that chronic stress causes dysfunctional regulation of physiological responses by the brain. Another study using functional and structural neuroimaging replicated these findings and further showed that stress-caused alterations of decision-making and the structure and function of the brain can be reversible once individuals are released from stress. Stress-induced habit action might mediate the association between chronic stress and diseases by leading to unhealthy behaviors such as over-consumption of tobacco and alcohol, less physical activity, and addition to drugs. Further studies are needed to clarify detailed mechanisms by which chronic stress causes alterations of the brain and decision-making, and possibility of effective preventions for maladaptive influences on health.

Keywords: chronic stress, decision-making, goal-directed action, habit action, brain

1. はじめに

ストレスが健康を阻害することは、もはや常識であるとも言ってもよいだろう。疫学的研究により、ストレスは、心臓病¹⁾、脳卒中²⁾、糖尿病³⁾、ガン⁴⁾、感染症⁴⁾、などのリスクを高めることがわかっている。そうしたストレスと疾患の関係を媒介する要因としては、副腎皮質から分泌されるコルチゾールなどのホルモンが代謝系に与える影響、サイトカインなどの炎症性物質の

影響、特定の遺伝子の発現、などが考えられている⁵⁾。

そうした生物学的要因が関連することは当然だが、食事、喫煙、飲酒、運動などの健康に関連した行動的要因の重要性も忘れてはならない。ストレスが、偏った食事、過度な喫煙や飲酒、運動不足などを促進することにより、疾患リスクを上げることも実証されている⁵⁾。そうした行動的要因の影響を考えると、最終的に問題になるのは個人の意思決定 (decision-making) である。健康的な生活習慣についての情報をいくら与えられたとしても、それを実行するかどうか

Chronic stress and decision-making

Hideki Ohira

Graduate School of Environmental Studies, Nagoya University

© Public Health Research Foundation

Table 1 目標志向行動と習慣行動の特徴

	目標志向行動	習慣行動
認知的要求	高	低
認知的・行動的柔軟性	高	低
変化への感受性	行動・結果の随伴性の変化や、 結果価値の変化に敏感	行動・結果の随伴性の変化や、 結果価値の変化に鈍感
神経基盤	背内側線条体 前辺縁前頭前皮質	背外側線条体

は、結局は個人の選択に依るからである。もし、ストレスが個人の意思決定の過程に影響を与え、健康的な食事や運動を選ぶよりも、高カロリーで油にまみれたジャンク・フードを食べながらソファでテレビを観るいつもの習慣を選ぶ傾向を促進させるのだとしたら、いわゆる健康教育はストレスに暴露されている人々たちには効果が期待できないことになる。そこで本稿では、ストレスが意思決定に与える影響について、動物とヒトを対象にした研究の知見を概観し、健康増進と疾患予防への示唆について考えたい。

なお、本稿で対象とするのは、長期間にわたり持続する慢性ストレス (chronic stress) の、おそらく脳や身体 of 構造や機能の変容を媒介として、意思決定の性質を変えるような影響についてである。特定の事象に対する急性ストレス (acute stress) が、一過性に意思決定に与える影響については、筆者らによる別の論考⁶⁾を参照されたい。

2. 慢性ストレスの意思決定への影響

2. 1 目標志向行動と習慣行動

慢性ストレスは、目標志向行動 (goal-directed action) と習慣行動 (habit action) と呼ばれる意思決定の様式に影響を与えることが報告されている⁷⁾。これらは、動物とヒトの両方において重要な、行動を制御する様式を指す。目標志向行動とは、ある状況下において目標を設定し、それを実現するために能動的に行為することを意味する。一方、習慣行動とは、繰り返し遂行されて自動化された行為をすることである。例えば、住み慣れた街での自動車運転は、ほとんど意識の介在なしに、音楽を聴きながら、あるいは会話をしながらでも遂行できる。これは習慣行動である。ところが慣れないアメリカでレンタカーを運転しようとするれば、右側通行であることや、異なった交通法規や習慣を常に意識せねばならず、かなりの努力が必要とされるだろう。これは目標志向行動の一例である。あるいは、体重を減らすためにカロリーや栄養バランスに配慮して食べるものを選ぶのは目標志向行動であり、いつものように好みのフライド・チキンとフレンチ・ポ

テトを食べるのは習慣行動である。

これら2つの意思決定様式の特徴を、Table 1に要約して示した。上記の例からもわかるように目標志向行動は努力を必要とし、認知的要求が高い。その反面、認知的・行動的柔軟性が高く、新奇で変化する状況にも速やかに対処できる。その結果として、行動と結果の随伴性 (contingency) の変化や、行動結果の価値の変化に敏感であり、それらを評価して行動を変容させることが可能である。これに対して習慣行動は、努力を必要としない自動化された反応なので認知的要求は低い。しかし反面、柔軟性には欠け、行動と結果の随伴性や結果価値の変化に追従することが困難になる。動物やヒトは、この2つの意思決定様式のバランスを取ることで、環境からの要求に対処し適応しているのだと考えることができる。私たちの認知的資源は限られているので、周囲に起こる事象を全て精緻に評価し計算して行動を決めることはできない。そのために、繰り返し行い、過去に良好な結果をもたらした行動は次第に自動化され習慣となる。習慣は環境が安定している時は有効だが、環境が変化した場合には新たな適応的方略を発見せねばならず、その場合には目標志向行動への切り替えが必要となる。

主にラットを用いた動物研究により、これら2つの意思決定様式の神経基盤がほぼ同定されている⁸⁾。目標志向行動は前頭前皮質 (prefrontal cortex) の前辺縁 (prelimbic) 部と下辺縁 (infralimbic) 部、そして背内側線条体 (dorsomedial striatum) により担われており、習慣行動は背外側線条体 (dorsolateral striatum) により担われている。これらの部位に対するヒト脳の相同部位はそれぞれ、前辺縁部・下辺縁部前頭前皮質は腹内側前頭前皮質 (ventromedial prefrontal cortex) ・前頭眼窩皮質 (orbitofrontal cortex)、背内側線条体は尾状核 (caudate)、背外側線条体は被殻 (putamen) である (Figure 1)。同じ線条体でも、背内側線条体/尾状核は前頭前皮質との神経連絡が密で認知的連合機能に関係が深い。一方、背外側線条体/被殻は感覚野や運動野との神経連絡が密であり、刺激に駆動された運動反応に関係が深い。

Figure 1 目標志向行動と習慣行動に関連する脳部位

2. 2 慢性ストレスの影響とその神経メカニズム

慢性ストレスがこれらの意思決定様式に与える影響について、主として価値低減法 (devaluation) と呼ばれる実験パラダイムを用いて検討されている。この方法では、行動の結果得られる報酬の価値を下げる操作を行って、学習した行動の生起率が変化するか否かを評価する。例えば、空腹のラットは、レバーを押せば餌が得られることを容易に学習する。この場合、餌の価値は高く、それゆえにラットはレバー押しを頻繁に行う。この後、ラットに飽食するまで餌を与える。これにより、ラットにとってその餌の価値は下がる。この価値低減の操作を受けたラットでは、この操作を受けなかった統制群のラットに比べて、後に再び同じ課題を行わせた場合、レバー押しの頻度が少なくなる⁹⁾。この場合、別の種類の餌に替えるとレバー押し頻度はまた増えるので、最初の餌の価値が下がったことがわかる。Table 1 に示したように、こうした行動結果の価値により行動を変化させるのは目標志向行動の頭れだと解釈される。これに対して、もし価値低減の操作をしても同じようにレバーを押し続けるとしたら、それは習慣行動であると考えられる。

長期間水に浸して拘束することによりラットに慢性ストレスを負荷すると、価値低減による行動の変化は消失し、習慣行動が優勢になることが報告されてい

る⁷⁾。ヒトのコルチゾールに相当する糖コルチコイド (ラットの場合、コルチコステロン) と、交感神経 $\alpha 2$ アドレナリン受容体を刺激するアゴニストを同時に投与した場合にも、同じ効果が生じる¹⁰⁾。このことから、ストレス負荷により、交感神経—副腎髄質 (Sympathetic-Adrenal Medullary: SAM) 系と視床下部—下垂体—副腎皮質 (Hypothalamic-Pituitary-Adrenocortical: HPA) 系が持続的に活動し、これらにより分泌されたカテコラミン (アドレナリン、ノルアドレナリン) と糖コルチコイドが脳に作用した結果、習慣行動を促進するように意思決定が変容したのだと推測できる。

また、この時の脳構造を調べた研究によると、慢性ストレスに暴露されたラットでは、目標志向行動を担う前頭前皮質や背内側線条体の委縮と、習慣行動を担う背外側線条体の膨張が観測されており、これらが習慣行動を優勢にさせたことが示唆されている¹¹⁾。糖コルチコイドは脳—血管障壁を突破可能であり、前頭前皮質や線条体にはその受容体が密に存在する。またカテコラミンは脳—血管障壁を突破できないが、求心性の迷走神経により孤束核 (nucleus tractus solitarii)、青斑核 (locus coeruleus) を経由して脳内のノルアドレナリン系を賦活させる。これらの持続的過活動により前頭前皮質や背内側線条体の目標志向行動回路を構成す

るニューロンのアポトーシスがまず生じ、その低下した機能を代替するために、背外側線条体の習慣行動回路のニューロンやシナプスが増加したのであろうと推測される。

3. 脳による身体反応のトップダウン的制御

3. 1 動物研究の知見はヒトにも適用可能か

当然ながらラットの脳とヒトの脳は異なるので、上記の動物研究の知見がヒトにも適用できるかどうかは慎重に検討されねばならない。そこで我々は、陽電子断層撮影法 (positron emission tomography : PET) を用いた神経画像法により、ヒトにおける慢性ストレスの意思決定への影響とその神経基盤を検討することにした¹²⁾。

さらに我々は、意思決定に伴う脳と身体反応の関連にも注目した。意思決定は行動するために行うものであり、行動のためにはその準備状態として身体反応を起動する必要があるからである。これまで我々は、前頭前皮質、前部帯状皮質、線条体からなる神経ネットワークが、意思決定が行われる状況を評価し、その評価結果に基づいて自律神経系・内分泌系・免疫系などの機能をトップダウン的に調整するさまを明らかにしてきた^{13)~15)}。今回の研究では、そうした意思決定に伴う脳と身体の機能的関連が慢性ストレスによって影響を受けるかについて検討された。

これらの目的のために、慢性的な職業ストレスを測定する JCQ 日本語版を用いて、高い慢性ストレスに暴露されていると考えられる男性参加者と、比較的低ストレス水準が低いと考えられる男性参加者を、年齢をマッチングしてそれぞれ 10 名抽出した。

3. 2 意思決定課題中の神経画像と生理反応の同時計測

上述した行動結果の価値を変える価値低減法は、餌を飽食させる手続きが含まれるので、ヒトに対する適用は不可能ではないとしてもかなり困難である。そこで我々は、目標志向行動と習慣行動を特徴づけるもうひとつの要因である、行動と結果の随伴性の変化への影響を検討することにした。

このために我々は、確率逆転学習 (stochastic reversal learning) と呼ばれる実験課題を使用した。これは一種の単純なギャンブルである。被験者は提示された 2 つの選択肢のうち一つを選ぶ。その結果、金銭的な利得や損失が与えられる。選択肢の一方は有利で、70% の確率で 100 円の利得が、30% の確率で 100 円の損失がもたらされる。他方は不利で、30% の確率で同金額の利得が、70% の確率で損失が与えられる。被験者は

このルールを知らないで、多数回の試行により自らルールを発見し、その上で意思決定を行って利得を最大化しようとする。この課題は比較的容易で、多くの参加者は数 10 試行を繰り返すうちにルールを学習することができるようになる。この段階を初期学習と呼ぶ。ところが、ある時点で、それまでの刺激とギャンブルの結果の随伴性が突然予告なしに逆転される。それまで有利であった選択肢が不利になり、それまで不利であった選択肢が有利になる。参加者は、それまで有効であった選択方略を制止し、新たなルールを再学習せねばならない。この段階を逆転学習と呼ぶ (Figure 2)。

こうした課題の 40 試行を 1 ブロックとし、参加者は初期学習を 3 ブロック (120 試行)、逆転学習を 3 ブロック (120 試行) 遂行し、そこでの行動反応が記録された。各ブロックにおいて、¹⁵O を核種とする PET により局所脳血流量を測定し、課題に伴う脳活動を推定した。同時に心拍と血圧を連続測定し課題に伴う自律神経系活動を評価した。さらに、各ブロック終了直後に静脈血を採取し、自然免疫を担うナチュラル・キラー (natural killer : NK) 細胞のリンパ球内比率を測定した。こうした方法により、意思決定を遂行する際の行動、脳機能、各種の身体反応を同時計測し、それらに対する慢性ストレスの影響を検討したのである。

3. 3 意思決定、脳機能、身体反応への慢性ストレスの影響

初期学習でも逆転学習でも、課題成績、つまり獲得した金銭報酬の額は高ストレス群と低ストレス群で差はなかった。そこで、直前の試行と次の試行で、選択を変更した率を分析した (Figure 3 : このデータは未発表)。低ストレス群では、逆転学習に移行すると選択変更が増加しているが、これは刺激—結果の随伴性逆転の導入により参加者は状況が可変であることを知り (再び随伴性は変わるかもしれない)、探索的な行動が優勢になったためであると理解することができ、目標志向行動であると考えられる。これに対して高ストレス群では逆転の導入により、むしろ選択変更は減少し、前と同じ選択を続ける傾向が強まっている。これは習慣行動の顕れであると解釈することができるだろう。

逆転学習時の課題成績と関連する脳活動を検討するために、報酬を獲得した率と局所脳血流量の相関画像を作成した (Figure 4)¹²⁾。すると両群で全く異なる脳活動のパターンが見られた。低ストレス群では、両側の尾状核の前部、前頭眼窩皮質、島皮質に強い相関が観測されたのに対し、高ストレス群では右側の被殻にのみ相関が観測された。ヒトの尾状核はラットの背内側線条体に、ヒトの前頭眼窩皮質はラットの下辺縁部

Figure 2 確率逆転学習課題

Figure 3 初期学習・逆転学習における選択変更率。誤差線は標準誤差。

前頭前皮質に相当し、これらは目標志向行動に関連する脳部位である。ヒトの被殻はラットの背外側線条体に相当し、これは習慣行動に関連する脳部位である (Figure 1)。つまり、我々のヒトでの研究の結果は、動物研究とよく整合しており、ヒトでも慢性ストレスは動物と同じような脳部位の機能変容を介して意思決定に影響を与えることが示唆された。

また身体反応においても両群間の明確な差が見られた。低ストレス群では、逆転学習に移行すると血圧の有意な上昇が観測された (Figure 5a)¹²⁾。逆転学習がより困難で挑戦的な事態であることを考えれば、血圧上昇は一種のアロスタティックな反応であり、適応のた

めに身体のエネルギー動員水準を上げる対処であると理解することができる。ところが高ストレス群ではこうした血圧反応は見られなかった。こうした慢性ストレスによる血圧反応性の神経基盤を検討するために、両群において課題中の血圧の変化と PET で測定した局所脳血流量の相関画像を作成した (Figure 6)。すると低ストレス群では前部帯状皮質の吻側部と背側部、後部帯状皮質に有意な相関が観察され、さらにこれらの3部位には機能的結合 (functional connectivity) が認められた。機能的結合とは、これらの部位がユニットとして協調して動いていることを意味する。一方、高ストレス群では何らの相関も見られなかった。前・後部帯状皮質は血圧を含む自律神経系機能をトップダウン的に調整する最上位の中枢であることが知られている¹⁶⁾。つまりこの部位は脳と身体のインターフェイスであり、低ストレス群ではこの部位を介して脳による身体の制御が働いているが、高ストレス群では脳と身体の連絡が絶たれていると解釈することができるだろう。

さらに、末梢血中の NK 細胞の動態を観察すると、低ストレス群では初期学習中には次第に NK 細胞比率が減少していくが、逆転学習が導入されると再び増加に転じることが見出された (Figure 5b)。NK 細胞は急性ストレス事態では数分単位で顕著に増加することが報告されており¹⁷⁾、これは危機的事態における闘争・逃走行動に伴う傷からの感染のリスクに対する予備的な防御であると解釈されている。すなわち、初期学習

Figure 4 逆転学習課題の成績と相関する脳活動。A：尾状核，B：島，C：前頭眼窩皮質，D：被殻。

Figure 5 初期学習・逆転学習に伴う血圧・ナチュラル・キラー（NK）細胞の変化。誤差線は標準誤差。

中にNK細胞が減少するのは学習が進行し対処が可能になっていったために馴化が生じたのであり、逆転学習の導入に伴って増加に転じるのは、新たな急性ストレスへの暴露で再び反応性が高まったのだと考えることができる。一方高ストレス群では、課題に伴うNK細胞の変動は全く見られなかった。こうした急性ストレス負荷に伴う一過性のNK細胞の変動の最大の要因は血圧変動であることを考えると¹⁶⁾、高ストレス群では血圧反応性が鈍化しているためにNK細胞の反応も生じないのだろうと推測される。

これらの結果は、低ストレス群では、課題要求を評価し、それにより自律神経系や免疫系を速やかに調整する対処が働いているのに対し、高ストレス群ではそうした調整・対処の機能が鈍化していることを意味している。

4. 慢性ストレスによる影響は可逆的か

4. 1 ヒトでの価値低減法による検討

最近になって、ポルトガルのSoaresら¹⁸⁾は、我々と共通の問題を異なる実験課題を用いて検討した。彼らは、ヒト参加者に対して、動物実験と同じような刺激の価値低減法を適用している。参加者は、12時間絶食した状態で実験に臨んだ。彼らは、磁気共鳴画像法(magnetic resonance imaging：MRI)のスキナ内で、我々の実験とよく似たギャンブル課題を、チョコレート・ミルクやトマト・ジュースなどの食物を報酬として遂行した。参加者には二つの選択肢が与えられ、一方は高い確率で、他方は低い確率で、食物を得ることができる。空腹の参加者は速やかにこのルールを学習し、高確率で食物が得られる選択肢を多く選ぶようになった。その後、ひとつの食物（例えばチョコレー

Figure 6 低ストレス群における逆転学習中の血圧変化と相関する脳活動。A：前部帯状皮質側部，B：前部帯状皮質背側部，C：後部帯状皮質。これらの部位間には機能的連結（functional connectivity）が観測された。

ト・ミルク）を飽きるまで好きなだけ参加者に食べさせた（価値低減）。その後、再度同様なギャンブル課題がスキャナ内で行われた。目標志向行動が優勢であれば、飽食によって価値が下がった食物をもたらず選択肢を選ぶ頻度は少なくなるはずである。

これらの課題を遂行中の脳活動がMRIの機能画像によって評価され、同時に脳部位の容積がMRIの構造画像によって測定された。

4. 2 慢性ストレスの脳構造・脳機能への影響は可逆的である

この研究で慢性ストレスとして扱われたのは、医学生である参加者の医師資格試験である。この試験は準備期間が長期にわたる厳しいものである。参加者たちは、前ストレス期間、慢性ストレス期間、後ストレス期間の3つの時点で実験に参加した。

前ストレス期では価値低減の効果は顕著で、飽食した食物をギャンブル課題で選択する頻度は顕著に減少した。これは目標志向行動の顕れである。ところが同じ課題を慢性ストレス期に行うと、飽食してもその食物を選び続ける傾向が顕著となり、習慣行動への移行が観測された。ストレスから解放された後ストレス期では、再び価値低減した食物の選択は減少し、目標志向行動の回復が見られた。

これと対応して、慢性ストレスに曝されていない前ストレス期と後ストレス期では、課題中に目標志向行動と関連する尾状核と内側前頭前皮質が賦活するが、ストレス期には習慣行動と関連する被殻が賦活することが示された。この結果は、我々の結果と極めてよく整合している。さらに、構造画像の解析により、ストレス期には尾状核の体積減少と被殻の体積増加が認められ、これは上述した動物研究の知見¹¹⁾と完全に一致

している。しかも重要なのは、後ストレス期では、これらの脳部位の体積が前ストレス期と同じ水準に回復していたことである。

この Soares ら¹⁸⁾の研究により、ヒトでも動物と同様に、慢性ストレスは線条体の異なる神経核の構造と機能を変容させることにより意思決定を習慣行動優位に導くこと、その現象は数週間の慢性ストレス暴露で生じうるがストレスから解放されれば可逆的に回復する可能性があることが初めて明らかにされた。特に、目標志向行動と習慣行動に関与する線条体が慢性ストレスによって受ける影響が、異なる課題を用いて独立に行われた我々の研究とよく一致しているため、この知見の妥当性は非常に高いと言えるだろう。

5. おわりに：意思決定の適応性

最後に、本稿で紹介してきた慢性ストレスによる脳や身体の機能変容を介した意思決定様式の変化は、健康や疾患にどのように関連するかを考えよう。

慢性ストレスにより習慣行動が優位になることは、必ずしも健康に悪影響を及ぼすとは限らない。おそらくこの現象は、対処が不可能あるいは困難で長期間に及ぶ危機的事態に際して、リスクを伴う積極的対処を放棄し、過去の経験から有益であった行動だけを選択するという意味で、適応性があるものと考えられる。我々の研究で示された自律神経系や免疫系の反応鈍化も、同様な文脈で理解できよう。慢性ストレス事態では体力の消耗を回避するために、エネルギーを消費する身体反応は抑制されるのだろう。

しかしながら現代社会においては、習慣行動はより楽で快適な状態をもたらすような選択を誘導するため、非健康的な行動につながりやすい。本稿の冒頭で

述べたような、運動をせず栄養が偏り高カロリーの食品や嗜好品を多く摂取するような生活スタイルがその典型である。慢性ストレスは、こうした非健康的な生活スタイルを助長することで、間接的にさまざまな疾患のリスクを高くする危険がある。さらに、習慣行動は依存症（addiction）とも関連が深いことが指摘されている¹⁹⁾。線条体は脳内の報酬系であるドーパミン神経系の主要な投射部位であるが、習慣行動の関連部位である被殻は感覚―運動連合に関係が深いため、報酬に駆動されそれを追求する行動を自動的に起動する傾向を強める。この結果、ニコチン、アルコール、違法薬物、などへの依存性を高めてしまう。慢性ストレスが各種の依存症の要因のひとつであるのは、少なくとも部分的には、こうしたメカニズムによることが考えられている。

このように考えると、健康増進や疾患予防の観点からは、習慣行動への固執を抑制し、目標志向行動との適切なバランスを維持することが重要だということになるだろう。その意味で、Soares ら¹⁸⁾の研究結果は示唆的である。近年の脳科学の知見によれば、脳はかつて考えられていたよりも大きな可塑性を備えているらしい。慢性ストレスにより構造的に変容してしまった脳も、ストレスから解放されれば自ら回復可能であるという知見は朗報だろう。残る問題は、強いストレスにかなり長期間暴露されても脳の回復が可能であるのか、あるいは例えば認知行動療法やマインドフルネス心理療法などによって脳の回復を促進することができるのか、などの諸点である。そのような研究の蓄積により、ストレス現象の理解と制御がより進展することを期待したい。

文 献

- 1) Steptoe, A., Kivimäki, M., Stress and cardiovascular disease. *Nature Review Cardiology* 9, 360-370, 2012.
- 2) Egido, J.A., Castillo, O., Roig, B., et al., Is psychophysical stress a risk factor for stroke? A case-control study. *Journal of Neurology, Neurosurgery, and Psychiatry* 83, 1104-1110, 2012.
- 3) Tamashiro, K.L., Sakai, R.R., Shively, C.A., et al., Chronic stress, metabolism, and metabolic syndrome. *Stress* 14, 468-474, 2011.
- 4) Godbout, J.P., Glaser, R., Stress-induced immune dysregulation: implications for wound healing, infectious disease and cancer. *Journal of Neuroimmune Pharmacology* 1, 421-427, 2006.
- 5) McEwen, B.S., Brain on stress: how the social environment gets under the skin. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America* 109 (Supplement 2), 17180-17185, 2012.
- 6) 山川香織, 大平英樹, ストレスと意思決定. *ストレス科学* 28, 90-100, 2013.
- 7) Schwabe, L., Wolf, O.T., Stress-induced modulation of instrumental behavior: from goal-directed to habitual control of action. *Behavioral Brain Research* 219, 321-328, 2011.
- 8) Balleine, B.W., O'Doherty, J.P., Human and rodent homologues in action control: corticostriatal determinants of goal-directed and habitual action. *Neuropsychopharmacology* 35, 48-69, 2010.
- 9) Balleine, B., Dickinson, A., The role of incentive learning in instrumental outcome revaluation by sensory-specific satiety. *Animal Learning and Behavior* 26, 46-59, 1998.
- 10) Schwabe, L., Tegenthoff, M., Höffken, O., et al., Simultaneous glucocorticoid and noradrenergic activity disrupts the neural basis of goal-directed action in the human brain. *Journal of Neuroscience* 32, 10146-10155, 2012.
- 11) Dias-Ferreira, E., Sousa, J.C., Melo, I., et al., Chronic stress causes frontostriatal reorganization and affects decision-making. *Science* 325, 621-625, 2009.
- 12) Ohira, H., Matsunaga, M., Kimura, K., et al., Chronic stress modulates neural and cardiovascular responses during reversal learning. *Neuroscience* 193, 193-204, 2011.
- 13) Ohira, H., Fukuyama, S., Kimura, K., et al., Regulation of natural killer cell redistribution by prefrontal cortex during stochastic learning. *Neuroimage* 47, 897-907, 2009.
- 14) Ohira, H., Ichikawa, N., Nomura, M., et al., Brain and autonomic association accompanying stochastic decision-making. *Neuroimage* 49, 1024-1037, 2010.
- 15) Ohira, H., Matsunaga, M., Osumi, T., et al., Vagal nerve activity as a moderator of brain-immune relationships. *Journal of Neuroimmunology* in press.
- 16) Gianaros, P.J., Derbyshire, S.W., May, J.C., et al., Anterior cingulate activity correlates with blood pressure during stress. *Psychophysiology* 42, 627-635, 2005.
- 17) Kimura, K., Isowa, T., Matsunaga, M., et al., The temporal redistribution pattern of NK cells under acute stress based on CD62L adhesion molecule expression. *International Journal of Psychophysiology* 70, 63-69, 2008.
- 18) Soares, J.M., Sampaio, A., Ferreira, L.M., et al., Stress-induced changes in human decision-making are reversible. *Translational Psychiatry* 2, e131, 2012.
- 19) Schwabe, L., Dickinson, A., Wolf, O.T., Stress, habits, and drug addiction: a psychoneuroendocrinological perspective. *Experimental and Clinical Psychopharmacology* 19, 53-63, 2011.