

平成22年 4月26日現在

研究種目：基盤研究（B）

研究期間：2007～2009

課題番号：19330164

研究課題名（和文） 「がまん」をコントロールする要因に関する生理心理学的研究

研究課題名（英文） Psychophysiological studies on patience behavior

研究代表者

渡辺 正孝（WATANABE MASATAKA）

財団法人東京都医学研究機構・東京都神経科学総合研究所・特任研究員

研究者番号50092383

研究成果の概要（和文）：

最近では若者も老人もがまんができない、と言われる。かまんには、長期的な利益のために短期的な利益を放棄するというものと、ルールに従ってしたい行動をしない、というものの2種類がある。がまんには大脳前頭連合野が重要な役割を果たし、この脳部位には、どちらのがまんについても関係した活動が見られる。がまんをコントロールすることが知られる薬物（リタリン）を投与したところ、サルでもがまんがより良くできるようになること、リタリン投与により、前頭連合野や線条体でドーパミンの放出が増すことも明らかになった。

研究成果の概要（英文）：

Recently, both young and old people do not have enough patience. There are two kinds of patience; one is to give up immediate small reward for later and much larger reward, and the other is to inhibit predominant response tendency to follow the social or moral rule. The prefrontal cortex plays important roles in the control of patience behavior. Primate prefrontal neurons show activity changes in relation to patience behavior. Methylphenidate (Ritalin) is known to control patience behavior in ADHD patients. Application of this drug to the monkey induced improvement in self-control behavior as well as inducing increase in dopamine release in the prefrontal cortex and striatum.

交付決定額

（金額単位：円）

	直接経費	間接経費	合計
2007年度	6,100,000	1,830,000	7,930,000
2008年度	5,500,000	1,650,000	7,150,000
2009年度	2,800,000	840,000	3,640,000
年度			
年度			
総計	14,400,000	4,320,000	18,720,000

研究分野：社会科学

科研費の分科・細目：心理学・実験心理学

キーワード：がまん、サル、前頭連合野、ニューロン、神経伝達物質

1. 研究開始当初の背景

| 最近の若者はキレやすいとよく言われる。

実際、教育の場での混乱や若者の衝動的な犯罪に関する報道を目にすることが多い。さらには立派な社会人でありながら、飲酒運転をして交通事故を起こす、などの反社会的行動をする例が後を絶たない。これは子どもも若者、そして立派な大人さえもかつては出来た「がまん」をすることが難しくなっているために起こっていると考えることが出来る。

「がまん」と一口に言われるが、これには少なくとも2つの側面があると考えられる。ひとつは「守らなければならないルールがあるため、本当はしたい行動も止む無くがまんしてルールに従う」という「がまん」であり、もう一つは「欲しいものがあり、そしてそれを手にすること自体は社会的になんら問題がなくても、長い目で見たら手を出さない方がいい」というような場合に「手を出すのをがまんする」というものである。本研究はこの2種類のがまんの脳メカニズムを調べようとしたものである。

2. 研究の目的

がまんの問題は「行動抑制」あるいは「セルフ・コントロール」の問題としてこれまで研究されてきている。ルールに従ったがまんをするのが「行動抑制」、長期的な利益のために短期的な利益をがまんするのが「セルフ・コントロール」である。がまんのメカニズムについては不明なところが多い。本研究は、がまんが要求される認知課題を訓練したサルにおいて、大脳前頭連合野においてニューロン活動を調べる方法と、神経伝達物質の動態を調べる方法により、その脳メカニズムを解明しようとしたものである。さらに薬物投与によるがまんの変化を行動面で調べるとともに、それに伴う神経伝達物質の変化を捉えることを目的とした。

3. 研究の方法

サルに行動抑制を要求する go/no-go 課題とセルフ・コントロールを要求する課題を訓練し、大脳前頭連合野のニューロン活動を調べる方法と、がまんに支配されるとされる薬物を投与してサルのがまんに関係した行動を分析し、その行動に関して大脳前頭連合野と線条体の神経伝達物質の動態を調べる方法を用いた。

4. 研究成果

(1) がまんに関わるニューロン活動

go/no-go 課題に関係して前頭連合野のニューロン活動を調べる研究はすでに行い、論文発表も行っている。この研究ではセルフ・コントロール課題における前頭連合野のニューロン活動を調べる実験を行った。

実験ではサルに「すぐに反応すれば即座に少量の報酬」が与えられ、「すぐに反応するのをがまんし、しばらくしてから反応すると多くの報酬」が与えられる、という課題を訓練した。

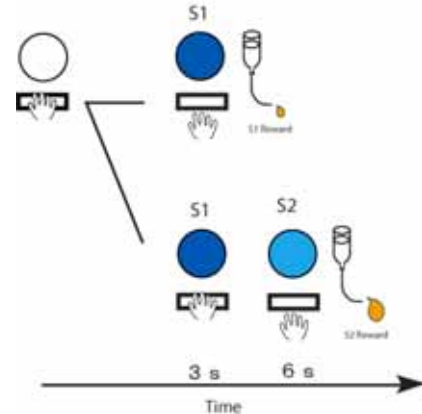


図1：レバーを押さえているサルが、濃い青色（S1）がディスプレイに呈示されたとき、すぐに反応するか、3秒待ってS2が出てから反応するかを選択を要求された。

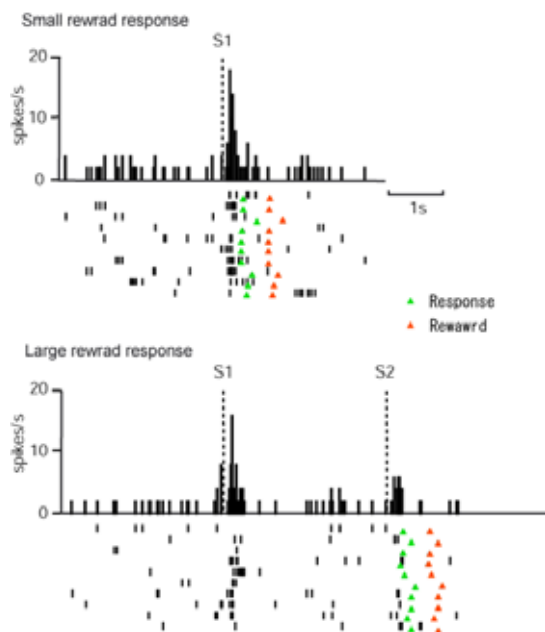


図2：早くて少量の報酬の方を選択したとき（上）と、遅くて多量の報酬の方を選択したとき（下）で異なった活動を示したサル前頭連合野ニューロン。

その結果、図2に示すようにがまんする時とがまんしない時で異なった活動を示すニューロンが前頭連合野で多数見出された。こうしたニューロンは、がまんとすべきか否かの判断や、がまんの過程そのものに関わっていると考えられる。

(2) がまんとコントロールする薬物投与の効果

注意欠陥多動性障害 (ADHD) は注意欠陥・多動・衝動性を特徴とした発達障害であり、前頭連合野との関連が言われている。メチルフェニデート (リタリン) はドーパミンの作動薬的な働きをし、ADHD の治療薬として広く用いられているが、その作用メカニズムについては不明な点が多い。そこで認知課題遂行中のサルに対するメチルフェニデートの影響について、行動レベルと神経伝達物質レベルで調べる実験を行った。

課題は、セルフコントロール課題と行動抑制に関わるgo/no-go 課題である。本研究では3頭の雄のニホンザルを用いた。サルをコンピュータディスプレイの前のモンキーチェアに座らせ、手元にあるジョイスティックを用いて画面上のカーソルを操作することによって課題を行うように訓練した。メチルフェニデートは経口で投与したが、一日おきに投与する日と投与しない日を設け、それぞれの日にサルに課題を行わせて行動を比較した。

セルフコントロール課題

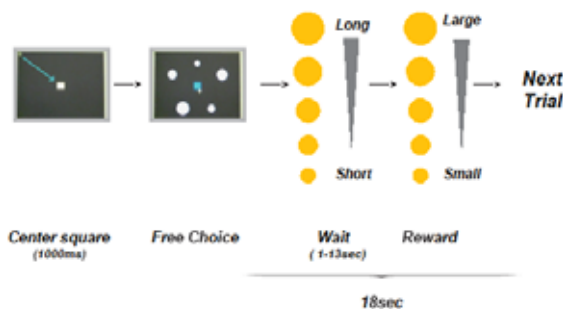


図3：セルフコントロール課題

図3に示すように、サルがカーソルを画面中央の四角形内に動かすと、大きさの異なる五つの円が提示された。サルはカーソルを動かすことによってそのいずれかを選択すると報酬を得ることができた。これらの円の大きさと報酬が得られるまでの時間および報酬量は対応しており、より大きな円を選ぶと報酬が得られるまでの時間はより長くなり、

報酬量はより大きくなった。サルの選択の時点から次の試行が始まるまでは18秒に固定した。そのため、早く報酬を得たいという衝動を抑制し、出来るだけ大きな円を選ぶことがサルの一定期間内により多くの報酬を得ることに結びついた。

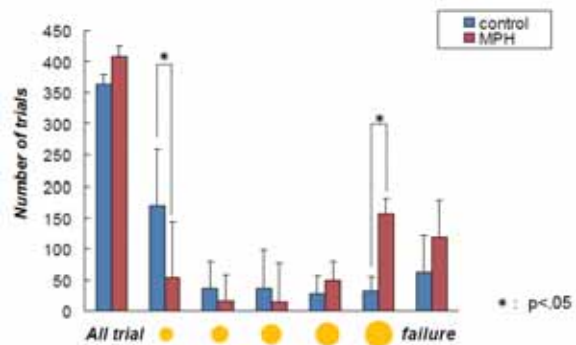


図4：セルフコントロール課題の成績

図4に示すように、高濃度(10mg/kg以上)のメチルフェニデート(MPH)をサルに経口投与したところ、サルが最大の円(報酬がもらえるまでの時間は最も長く、報酬量は最も多い)を選択する行動が増加し、最小の円(報酬が得られるまでの時間は最も短く報酬量は最も少ない)を選択する行動が減少した。これはメチルフェニデートがセルフコントロール行動を促進したことを示している。

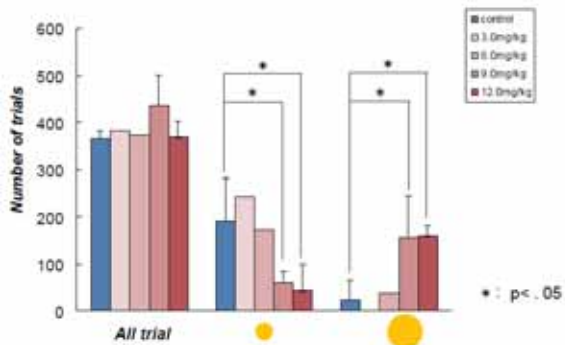


図5：メチルフェニデート投与量に依存したセルフコントロール量

なお、図5に示すように、効果は用量依存的で、12mg/kgの範囲では、より多くの投与がより多くの効果をもった。

go/no-go 課題

go/no-go 課題では図3に示すように、ある刺激が出たときにはサルはすぐに反応し(ゴー反応)、別の刺激が出た時にはしばらく

く待ってから反応する（ノーゴー反応）ことが要求された。

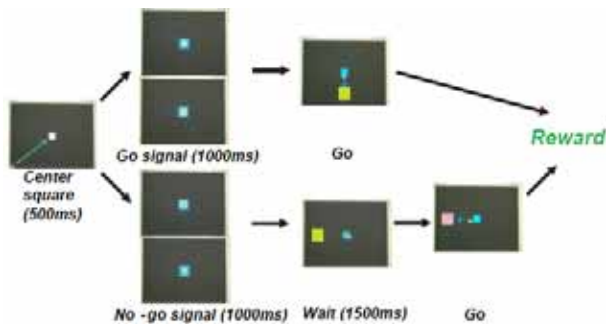
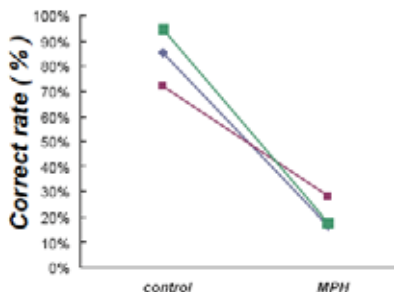


図6：サルがカーソルを画面中央の四角形内に動かすと go か no-go の合図が画面中央に提示された。go の合図が提示された時には、1秒後に画面の周辺に現れる標的の刺激に対し、サルは即座にカーソルを動かすことによって報酬を得ることができた (go 試行)。一方、no-go の合図が提示された時は、1秒後に標的が現れてもサルはカーソルを動かさずに1.5秒待ち、標的の色が変わってからカーソルをその標的に動かすことによって報酬を得ることができた (no-go 試行)。

A) go trial



B) no-go trial

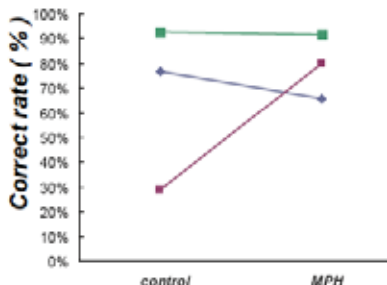


図7：3頭のサル（色分けしてある）におけるメチルフェニデート（MPH）の効果

図7に示すように、高濃度（10mg/kg以上）のメチルフェニデートをサルに経口投与したところ、go 試行の正答率は減少したが、no-go 試行の正答率は2頭では影響がなかった。学習が十分できておらず、no-go 試行の正答率が低かった残りの1頭のサルについては、投与により成績が向上した。これらの結果から、メチルフェニデートはgo/no-go 課題の正答率に影響すること、効果的な濃度はセルフコントロールに効果的なものとは異なる可能性があることが示された。

マイクロダイアリシス実験

メチルフェニデートの経口投与が脳内のドーパミンの動態にどのような影響を与えるのかを調べるために、覚醒状態でモンキーチェアーに座っているサルにいろいろな濃度のメチルフェニデートを経口投与し、15分ずつに区切って脳内物質を集め、ドーパミン量を測定した。脳内の神経伝達物質を測定するために、図8のように脳内にサンプリング用プローブを植え込んだ。そのプローブにポンプを通じて生理食塩水を流し続け、プローブの先端にある半透膜の浸透圧を利用して、脳内の化学物質を集めた。集めたサンプルは「電気化学検出器」により神経伝達物質の量を調べた。



図8：マイクロダイアリシス実験

その結果、図9に示すように、前頭連合野においては、1mg/kg という人の通常の投与量では、ドーパミンの増加はないこと、5mg/kg というかなり高濃度でのみドーパミンの増加は見られること、その効果は投与の3時間後にも残存することなどが示された。また図10に示すように、線条体においては、1mg/kg のときに最もドーパミンの増加量が多く、その増加は2時間後から減少に変わることなども示され、メチルフェニデートの効果は前頭連合野と線条体においては異なることも明らかになった。

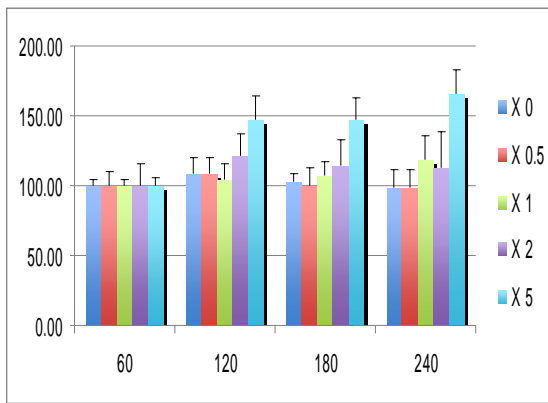


図9：前頭連合野におけるメチルフェニデート投与に伴うドーパミン放出量の時間変化。横軸は時間経過（単位：分）。縦軸は投与1時間後を100としたときの変化の割合。X1, X2などは1mg/kgを一単位とした場合の投与量。

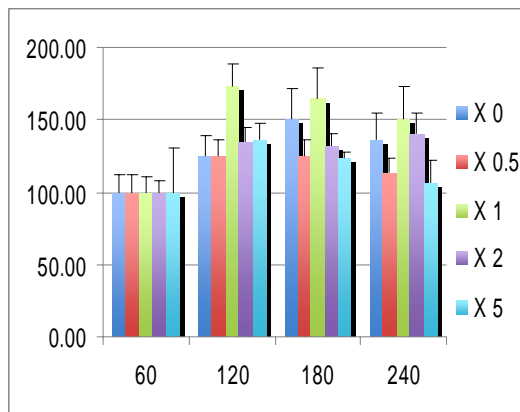


図10：線条体におけるメチルフェニデート投与に伴うドーパミン放出量の時間変化。表示法は図9に同じ。

5. 主な発表論文等

(研究代表者、研究分担者及び連携研究者には下線)

[雑誌論文](計13件)

Kojima, T., Onoe, H., Hikosaka, K., Tsutui, K-I., Tsukada, H. & Watanabe, M. Default mode of brain activity demonstrated by PET imaging in awake monkeys -higher rest-related than working memory-related activity in medial cortical areas. *J. Neurosci.* 29, 14463-14471. (2009)(査読あり)

渡邊 正孝 報酬の脳内機構 Annual Review 神経 2009 中外医学社 25, 1-8. (2009) (査読なし)

渡邊 正孝 前頭連合野と報酬期待 分子精神医学 8(2), 87-90, (2008) (査読なし)

渡邊 正孝 学習意欲と前頭連合野 BRAIN and NERVE 60(7), 815-824.

(2008) (査読なし)

筒井健一郎、渡邊正孝 報酬の脳内表現 生理心理学と精神生理学 26(1) 5-16, (2008) (査読あり)

Lee, D., Rushworth, M. F. S., Walton, M. E., Watanabe, M. & Sakagami, M. Functional Specialization of the Primate Frontal Cortex during Decision Making. *J. Neurosci.* 27, 8170-8173 (2007) (査読あり)

Sakagami, M. & Watanabe, M. Integration of cognitive and motivational information in the primate lateral prefrontal cortex. *Ann. NY Acad. Sci.* 1104, 89-10 (2007) (査読あり)

Watanabe, M. & Sakagami, M. Integration of cognitive and motivational context information in the primate prefrontal cortex. *Cer. Cor.* 17, 101-109 (2007) (査読あり)

Watanabe, M. Role of anticipated reward in cognitive behavioral control. *Cur. Opin. Neurobiol.* 17, 213-219 (2007) (査読あり)

Watanabe, M., Hikosaka, K., Sakagami, M. & Shirakawa, S. Reward expectancy-related prefrontal neuronal activities are they neural substrates of affective working memory? *Cortex* 43, 53-64 (2007) (査読あり)

Kojima, T., Onoe, H., Hikosaka, K., Tsutui, K, Tsukada, H & Watanabe, M. Domain-related differentiation of working memory in the Japanese macaque (*Macaca fuscata*) frontal cortex: a positron emission tomography study. *Eur. J. Neurosci.* 25, 2523-2535 (2007) (査読あり)

[学会発表](計19件)

Kojima, T., Onoe, H., Hikosaka, K., Tsutui, K-I., Tsukada, H., Watanabe, M. Regions showing task-induced deactivation and regions with the highest level of regional cerebral blood flow during rest - A monkey PET study, 39th Society for Neuroscience Meeting, McCormic Convention

Center, Chicago, USA, (2009-10-21)
Hosokawa T. & Watanabe M Primate prefrontal neuronal activity during competitive and noncompetitive video shooting games. 38th Annual meeting of Society for Neuroscience, Washington DC, (2008-11-15).

桑波田 卓、渡邊 正孝 サルの抑制行動に対するメチルフェニデートの影響 日本心理学会第72回大会 札幌 (2008-09-20).

Watanabe M, Kojima T, Hikosaka K, Tsutui K, Tsukada H. & Onoe H. Task-induced deactivation of the prefrontal and parietal areas in the monkey: a PET study. XXIX International Congress of Psychology, Berlin, (2008-07-23).

細川貴之 渡邊 正孝 勝者・敗者両方に報酬が与えられる、あるいはどちらにも与えられないという不条理な対戦ゲームにおけるサル前頭連合野ニューロン活動 第31回日本神経科学大会 東京国際フォーラム (2008-7-9).

渡邊 正孝 意識論の最前線：心理・神経科学的知見とモデル - 神経科学の立場から、日本理論心理学会第53回大会、招待講演、東北大学川内キャンパス、(2007-11-17)

〔図書〕(計5件)

Watanabe, M. Role of the primate lateral prefrontal cortex in integrating decision-making and motivational information. In “Handbook of Reward and Decision Making” (eds.) Jean-Claude Dreher and Leon Tremblay, Elsevier, pp.79-96 (2009)

渡邊 正孝 行動の認知科学 田中啓治編 「認識と行動の脳科学」pp. 203-263. (2008)

渡邊 正孝 欲望の脳科学 - サルの意志決定 岩田誠、河村満 編 「社会活動と脳ー行動の原点を探る」pp. 79-96 (2008)

渡邊 正孝メタ認知の神経科学的基礎、三宮真智子 編 「メタ認知 学習力を支える高次認知機能」 第12章 pp. 207-225 (2008)

〔産業財産権〕

出願状況(計0件)

取得状況(計0件)

〔その他〕

なし

6. 研究組織

(1)研究代表者

渡邊 正孝 (WATANABE MASATAKA)
財団法人東京都医学研究機構・東京都神経科学総合研究所・特任研究員
研究者番号：50092383

(2)研究分担者

児玉 亨 (KODAMA TOHRU)
財団法人東京都医学研究機構・東京都神経科学総合研究所・副参事研究員
研究者番号：20195746

(3)連携研究者

本多 芳子 (HONNDA YOSHIKO)
財団法人東京都医学研究機構・東京都神経科学総合研究所・研究員
研究者番号：50142154

小島 崇 (KOJIMA TAKASHI)
財団法人東京都医学研究機構・東京都神経科学総合研究所・研究員
研究者番号：30225429

桑波田 卓 (KUWAHATA TAKU)
財団法人東京都医学研究機構・東京都神経科学総合研究所・研究員
研究者番号：70415537