

げっ歯類における薬物・ギャンブル依存と 意思決定プロセスの関係に関する研究の動向

筑波大学大学院人間総合科学研究科 高橋 克匡

筑波大学人間系 一谷 幸男・山田 一夫

Studies of the biological mechanisms underlying the relationship between drug- or gamble-dependences and decision-making processes in rodents: A review

Katsumasa Takahashi (*Graduate School of Comprehensive Human Sciences, University of Tsukuba, Tsukuba 305-8577, Japan*)

Yukio Ichitani and Kazuo Yamada (*Faculty of Human Sciences, University of Tsukuba, Tsukuba 305-8577, Japan*)

Dependence refers to the state of abnormally relying on or needing someone or something. Although the neural mechanisms of drug-dependence have been intensively studied, those of gamble-dependences are still unclear. Since “gambling disorder” was adopted within the Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, Fifth Edition (DSM-5) as a mental disorder, researchers have been focusing on developing an effective treatment for the disorder. Deviant decision-making processes, such as risk preference or short-sighted thinking, are thought to be related to both drug- and gamble-dependences. Elucidating the biological mechanisms of deviant decision-making processes using the rat gambling task (rGT), based on the Iowa Gambling Task for humans, can undoubtedly provide novel approaches to the treatments of drug dependences and gamble disorder. In this paper, we focus on the relationships between drug- and gamble-dependences and decision-making processes and review recent studies that address the biological mechanisms underlying the deviant decision-making processes in rodents.

Key words: dependence, gambling, decision-making, rat gambling task, reward system

はじめに

2016年12月に、国会でカジノを含む統合リゾート（IR）推進法案が可決された。この法案は地域の経済活動の活性化と外国人観光客の集客を狙ったものであるが、治安の悪化や犯罪組織への資金流入など多くの問題が指摘されており、なかでも最も懸念されているのがギャンブル依存症患者の増加である。

2009年の厚生労働省による研究調査結果によれば、日本の成人男性の9.6%、女性の1.6%、全体平均で5.6%にギャンブル依存症のリスクがあり、アメリカの0.6%、マカオの1.78%などと比較して極めて高い数値であることが指摘されている（石井, 2008）。これは、公営ギャンブルである競馬や競艇などに加えて、実質ギャンブルと言えるパチンコやパチスロが身近に存在することから、気軽にギャンブルに興じることができる日本独特の状況とも関係しているだろう。さらに、近年増えてきたインターネットによるソーシャルゲームの「ガチャ」もギヤ

ンブルの要素を多分にもっており、これらを含めればギャンブル依存者の割合はさらに増えると考えられる。しかしながら、その一方で、ギャンブル依存症の治療においては認知行動療法が中心となっており、未だ薬理学的に確立された方法はなく、神経メカニズムの解明と治療薬の開発が望まれている。

本来、依存症とは、対象となる事物を繰り返し乱用することで、その事物に対する欲求の自己コントロールを失った状態のことである。世界保健機構(WHO)の診断基準であるICD-10には、「ある物質あるいはある種の物質使用が、その人にとって以前にはより大きな価値をもっていた他の行動より、はるかに優先するようになる一群の生理的、行動的、認知的現象」であり、「依存症候群の中心となる記述の特徴は、精神作用物質(医学的に処方されたものであってもなくても)、アルコールあるいはタバコを使用したいという欲望(しばしば強く、時に抵抗できない)である」と定義されている。ここで言う「物質」には、覚醒剤やコカイン、ニコチン、アルコールといった向精神薬が含まれるが、前述したギャンブルやポルノ、インターネットのような「行為」についても依存性がみられることは周知のとおりである。

2013年に改訂されたアメリカ精神医学会の発行する精神障害の診断と統計マニュアル(DSM-5)では、従来用いられてきた「乱用」と「依存」が「使用障害」として統合され、向精神薬の乱用・依存は「物質使用障害」と名付けられた。また同時に、「行為」の依存としてのギャンブル依存は、物質に関連しない障害である「ギャンブル障害(gambling disorder)」として正式に採用された。ここでギャンブル障害は、「臨床的に意味のある機能障害または苦痛を引き起こすに至る持続的かつ反復性の問題ギャンブリング」と定義されている。ただし本稿では、科学研究分野でより一般的に用いられている「薬物依存」および「ギャンブル依存」という用語を用いることとする。

薬物およびギャンブル依存の生物学的基盤を知るためには、ラットやマウスなどのげっ歯類を用いた動物実験が有用である。薬物依存の動物モデルに関しては、これまでに薬物自己投与パラダイムや条件性場所選好といった課題が考案され、特に精神依存の側面について数多くの研究知見が報告されている。

一方、ギャンブル依存の動物モデルも同様に、ギャンブル嗜好性の生物学的基盤の理解や薬理学的治療法の開発に有用であるが、ギャンブル依存の動物モデルを用いた研究は今黎明期にある。ヒトで臨

床的な研究に用いられている代表的なギャンブル嗜好性テストにアイオワ・ギャンブリング課題(Iowa gambling task; IGT)があるが、近年になって、IGTのラット版であるラットギャンブリング課題(rat gambling task; rGT)が考案され、薬物依存と意思決定プロセスとの関係が生物学的レベルで研究されるようになった。そこで本稿では、このrGTを用いた最近の研究知見について、薬物依存と意思決定プロセスおよびギャンブル嗜好性の関係の観点から概観していく。

意思決定プロセスの評価法

一般的に、依存症は意思の力で治療できる(止められる)と考える人は多いが、実際、依存状態にある人の脳のドーパミン神経などには変化が生じており(Volkow & Morales, 2015)、自力で依存状態から脱却することは困難である。そのような脳の生物学的変化は、その人の意思決定プロセスを変容させる。薬物やギャンブルに限らず、依存症の背景には通常から逸脱した意思決定プロセスがあると考えられている。すなわち、生活の破綻や人間関係の崩壊など負の結果を導くことが明白であるにも関わらず、薬物に手を染める人、あるいはギャンブルにのめり込む人がいるが、そこには共通して不適応的な意思決定プロセスが関係している。ここでいう意思決定プロセスとは、自分の持ちうる選択肢を評価し、特定の行動を選択・実行、そして得られた結果を評価することで選択肢を再評価して学習するという一連の流れのことを指す。

ヒトの意思決定を評価する方法の1つが、前述したIGTである。IGTは、ヒトにおける現実世界の意思決定を模倣した課題であり、精神医学や神経学などの分野での研究、特に精神疾患をもつ患者を対象とした研究で用いられる。具体的には、提示された4つのカードの山から毎回どれか1枚を取っていき、その裏に書いてある点数が多くなるようにデッキを選ばせるというものである。このデッキは、うち2つが長期的にみるとマイナスの収支になり、残り2つがプラスの収支になるよう設定されており、健常者であれば次第にプラス収支になるデッキを選ぶようになるが、意思決定に異常がある場合はマイナス収支のデッキを選び続けることが知られている。実際、ギャンブル依存症患者はIGTにおいてリスクをより好むことが示されている(Cavedini, Riboldia, Kellera, D'Annunzia, & Bellod, 2002)。

Bos, Lasthuis, Heijer, Harst, & Spruijt (2006)は、IGTをラットに応用して意思決定の評価を試みた。

その後、呼び名や方略が多少異なる rGT がいくつか考案されてきたが、そのいずれもヒトの IGT を基礎としている。そこでの基本的な手続きは、報酬は少ないが長期的にみると結果的に報酬が多くもらえる選択肢と、稀に大量の報酬がもらえるが長期的にみると損をしたり罰を受けたりする選択肢をラットに提示し、どちらの選択肢をより多く選択するのかが測定される。選択反応としては、レバー押しやノーズポーキングといったオペラント反応や放射状迷路の走路（アーム）選択など様々なものが用いられる。

たとえば 8 方向放射状迷路を用いた rGT の場合 (Mizoguchi et al., 2015)、スタート地点である隣同士のアーム 2 つ (A, B) と、報酬 (甘い餌ペレット) あるいは罰 (キニーネがコーティングされた苦いペレット) が提示されるアームを 2 つ (C, D)、何も提示されないアーム 2 つ (E, F) の合計 6 つのアームが使用される。ラットは 2 か所のスタート地点のどちらか一方に置かれ、4 つのアーム (C~F) のドアが同時に解放される。報酬や罰が与えられるアームは、低リスク・低リターン (L-L) と高リスク・高リターン (H-H) に分けられ、L-L では 16 試行中 14 試行で報酬ペレットが 1 個与えられ、残りの 2 試行でキニーネが与えられる。一方 H-H では、16 試行中 2 試行で報酬ペレットが 7 個与えられるが、残りの 14 試行でキニーネが与えられる。L-L と H-H のどちらのアームをより選択するかによって、その個体のリスクを嗜好する傾向を評価することができる。ここでの甘い餌ペレットとキニーネでコーティングされた苦いペレットはそれぞれ、ヒトの IGT における金銭的な報酬と罰に相当する。

また、オペラント反応を用いた課題 (Zeeb, Robbins, & Winstanley, 2009) では、ラットに 4 つの選択肢が提示される。チャンバー内の照明によって試行開始が合図され、ラットはいずれかの選択肢 (穴) へのノーズポーキングが求められる。これら 4 つの選択肢では、報酬 (餌ペレット) と罰 (タイムアウト) の割合が 4 段階に設定されており、それぞれ報酬に対する期待値が異なる。例えばある選択肢 (L-L) では、1 個の餌ペレットが 90% の割合で得られ、残り 10% の割合で 5 秒のタイムアウトが与えられるが、別の選択肢 (H-H) だと 4 個の餌ペレットが 40% の割合で得られるが、残りの 60% で 40 秒間のタイムアウトが与えられる。この課題では制限時間 (30 分間) が定められており、一度に得られる報酬量が多くてもタイムアウトの確率が高い選択 (H-H) をすると、タイムアウトによって時間が無駄になり、結果的には得られる総報酬量は少なくな

るため、継続的に L-L を選択することがラットにとって合理的な反応である。さらに、報酬も罰も提示されない試行間隔でのノーズポーキング反応を観察することで、その個体の衝動性も合わせて評価できるという利点もある。

以上のような実験課題の開発により、リスク選好性や衝動性といった意思決定プロセスの研究において、ヒトでは難しいより詳細な神経メカニズムの検討や多くのサンプルサイズを必要とする個体差の研究が可能となった。

依存症の生物学的基盤

これまでに依存症の神経メカニズムとして、報酬系と呼ばれる部位が重要な役割を担っていることが知られている。脳内報酬系とは、主に中脳腹側被蓋野から側坐核や前頭前野への投射を中心としたドパミン作動性神経の回路を指し、報酬や動機づけの制御に関係した機能を有していると考えられている。これらの部位が報酬系であることは、ラットにおいて、自らレバーを押すことで電気刺激を直接与えられるようにすると、レバー押しを自発的に習得する脳内自己刺激 (intracranial self-stimulation; ICSS) 実験で同定された (Old & Milner, 1954)。マイクロダイアリシス法を用いた研究により、ICSS 中に報酬系のドパミンレベルが上昇していることから (Fiorino, Coury, Fibiger, & Phillips, 1993)、依存症患者では、依存対象に接した際この報酬系のシナプス間隙でドパミン濃度が上昇することで快感情が生まれ、この快感情を求めて依存対象へのアプローチと快感情の体験が繰り返されることで、依存対象へのアプローチが強化されると考えられている。

また最近では、依存症の生物学的基盤として、ドパミン系以外の他の神経系の関与も指摘されている。たとえば、扁桃体基底外側核 (BLA) がその一例である。BLA は恐怖や不安、不快といった負の感情において重要な役割を担っていることが知られているが (de la Mora, Gallegos-Cari, Arizmendi-García, Marcellino, & Fuxe, 2009)、ラットの BLA 損傷は、自身の意思決定によって生まれる損失・失敗の影響を弱めることから、BLA は嫌悪の結果を通して個体の意思決定に影響を及ぼしていることが示唆されている (Tremblay et al., 2014)。また光遺伝学的手法 (オプトジェネティクス) を用いた研究では、マウスの BLA- 側坐核 (NAc) の神経回路を光刺激によって活性化すると、前述した ICSS の研究と同様に、その光刺激を得るためのオペラント反応 (ノーズポーキング) が強化されるが、逆に

BLA-NAc 経路を抑制すると、動物は手がかり誘発性の報酬探索行動を減少させた (Stuber et al., 2011)。このことから、BLA と NAc をつなぐグルタミン酸作動性神経が報酬探索行動と特異的に関連していることが示唆された。また BLA-NAc 経路では、シナプス膜上において α -アミノ-3-ヒドロキシ-5-メソオキサゾール-4-プロピオン酸 (AMPA) 受容体の活性化なしで N-メチル-D-アスパラギン酸 (NMDA) 受容体の発現が増加する「サイレントシナプス」の存在が知られているが、近年この「サイレントシナプス」が内側前頭前皮質 (mPFC) と NAc の間の経路にも存在し、コカイン自己投与後の退薬中の渴望に関与していることが明らかにされた (Ma et al., 2014)。

さらに、依存症における島皮質 (insula cortex) の役割にも関心が集まっている。島皮質は脳皮質の一部であり、扁桃体を含む辺縁系の各領域と神経線維連絡を有する (Kobayashi, 2011)。島皮質は周辺領域から入力された情報を統合し、生体が行動する際に生じる情動と関連した文脈情報を生み出すと考えられている (Nieuwenhuys, 2012)。また、機能的磁気共鳴画像 (fMRI) を用いた研究から、島皮質は基本的な感情の経験・表出においても重要な役割を担っていることが指摘されている (Simmons et al., 2013)。

Contreras, Ceric, & Torrealba (2007) は、ラットの島皮質の不活性化が、覚醒剤であるアンフェタミンによる条件性場所選好を抑制することから、薬物の報酬効果に島皮質が関与していることを明らかにした。また Mizoguchi et al. (2015) は、別の覚醒剤であるメタンフェタミン (methamphetamine; METH) を慢性投与されたラットの島皮質に γ -アミノ酪酸 (GABA) 作動薬を局所投与したところ、METH 慢性投与によって増加したリスク嗜好性が改善されることを明らかにしている。さらに彼らの研究では、マイクロダイアリシス法を用いて、METH 慢性投与ラットの島皮質内の細胞外 GABA 量は統制群よりも有意に少ないことも見出している。

意思決定プロセスと依存

薬物依存とリスク嗜好性

薬物依存者は高リスク・高リターンの選択を好むといったリスク嗜好性が高いことや、安定した小さな報酬よりも目先の大きい報酬を選択する近視眼的意思決定などの特徴を持っている (Ernst & Paulus, 2005)。また、覚せい剤やコカインといった中枢興

奮薬の慢性投与は、意思決定をよりリスクを好むように変化させる (Dom, Sabbe, Hulstijn, & van den Brink, 2005)。さらに IGT の成績において、コカイン依存者は健常者と比べて不利な選択をするようになる (Kjome et al., 2010)。

近年 Mizoguchi et al. (2015) は放射状迷路での rGT を用いて、覚醒剤である METH の慢性投与が意思決定プロセスに与える影響を検討している。彼らの研究では、METH (4 mg/kg) を 1 日 1 回、30 日間にわたって腹腔内投与した後の rGT での選択傾向が生理食塩水を投与された統制群と比較され、METH 慢性投与によってラットがより高リスクな選択を行うようになることが示された。また METH 慢性投与ラットが統制群に比べ Lose-shift 行動をより多く示すことから、METH 慢性投与がアーム選択に及ぼす報酬予測誤差に近視眼的な影響を与える可能性を示した。さらに彼らは薬理遺伝学的手法 (Designer Receptors Exclusively Activated by Designer Drug) を用いて島皮質の神経細胞を一時的に活性化させると、健常ラットの H-H の選択率が増加する一方で、逆に抑制すると METH 依存ラットの H-H の選択率が減少することを示した。VTA や NAc といった報酬系や、線条体、mPFC が意思決定プロセスに関係していることを示唆している先行研究 (Sharp, Monterosso, & Montague, 2012; Simon et al., 2011) と合わせて考えると、覚せい剤の慢性投与による意思決定プロセスの異常には、島皮質-線条体システムの過活動が関与していることが示唆される。

一方で、生得的にリスクを好むラットは、適切な意思決定を行うラットよりも、コカインの自己投与においてレバー押しの頻度が有意に多く、薬物への渴望が高い (Ferland & Winstanley, 2016)。またこの研究では、コカインの自己投与中断から 30 日後に行われた手がかり誘発性の再燃の程度と rGT でのリスク嗜好性の強さの間に正の相関がみられたことから、個体が生得的に有するリスク嗜好性と薬物依存への脆弱性には関係があることが明らかとなった。

ヒトでの研究においては、すでに意思決定プロセス評価におけるリスク嗜好性から薬物依存への脆弱性と再燃を予測する研究も行われており、fMRI によって測定した意思決定中の脳活動から、METH 依存者の再燃レベルを予測できるかが検討されている。結果として、断薬中に再燃が起こった患者では、背外側前頭前皮質、頭頂皮質および側頭皮質と、意思決定プロセスに関与していると考えられている島皮質での活動低下が認められた (Paulus, Tapert, &

Schuckit, 2005)。さらに他のラットの研究 (Mitchell et al., 2014) では、思春期 (出生後55日) でのリスク嗜好性が強いと、成体期 (出生後76日) における自己投与中でのコカイン摂取量も多いこと、また成体期でのコカイン自己投与の経験は6週間の断薬後に実施された rGT でリスク嗜好性の上昇を引き起こすことが示された。また、彼らの研究では、思春期におけるリスク嗜好性の強さが線条体ドパミン D2 受容体 mRNA 発現の低下と関連していることも明らかにされた。

以上の知見から、高リスクの意思決定と薬物依存の関係は双方向であり、それぞれが互いに影響しあうことで悪循環を作り出していると言える。また、個体の有するリスク嗜好性の強さを評価することで、同時に薬物依存への脆弱性も評価できる可能性が考えられる。

ギャンブル依存とリスク嗜好性

ギャンブル依存症患者は、当然、高リスク・高リターンな選択肢をより好むように思われるが、リスク嗜好性が高いからといって必ずしもギャンブル依存に陥るわけではない。なぜ生活を破綻してまでギャンブルに熱中する人と単なる遊びで済ませられる人がいるのか、その違いは何なのかという疑問に対する明確な答えは未だ存在しない。

ギャンブル依存症の病態生理に寄与する因子としては、これまでに、セロトニン作動性、ノルアドレナリン作動性およびドパミン作動性神経の機能不全が指摘されている (Ibáñez, Blanco, Perez de Castro, Fernandez-Piqueras, & Sáiz-Ruiz, 2003)。またギャンブル依存症患者は、報酬予測時における報酬系と島皮質の活動が健常者と比べて低下しており、特にその傾向は左脳の島皮質において顕著であり、ギャンブル依存症に長く罹患しているほど、島皮質の活動はより低下している (Tsurumi et al., 2014)。したがって、報酬予測時の島皮質の活動からギャンブル依存の進行度を推測できることが示唆される。

またギャンブルに熱中してしまう原理として、たとえギャンブルに勝って報酬が得られなかったとしても、惜しい状況 (ニアミスやリーチなど) で報酬の獲得を期待しただけの場合でも、脳内でドパミンが放出されることが知られている (Clark, Lawrence, Astley-Jones, & Gray, 2009; Schultz, 2004)。前述した「ガチャ」もこの原理を含んでいるため依存性をもっており、未成年者が保護者のお金を使い込むケースが増えたことから、2012年に「コンプガチャ」が違法とされたことは記憶に新しい。

薬物依存でみられた意思決定プロセスの変容は、ギャンブル依存においても同様にみられる。Fujimoto et al. (2017) は、ギャンブル依存症患者と健常な男性にギャンブル課題での L-L と H-H のどちらかの選択を繰り返させて、目標得点達成の難易度毎にリスク嗜好性の差異を検証した。その結果、ギャンブル依存症患者は目標得点の難易度にかかわらずリスク選択が多く、状況に応じた柔軟なリスク戦略の機能が弱まっていると考えられた。またその生物学的背景として、課題中に実施した fMRI の結果から、戦略最適化の符号化に関与していると考えられている背外側前頭前皮質の機能低下が指摘された。

これまでギャンブル依存の研究は主にヒトを対象に行われてきたが、有効な治療薬の開発のためには、動物実験による詳細な神経メカニズムの解明が必要である。またギャンブル依存症は多くの場合、薬物依存やうつ病、統合失調症や心的外傷後ストレス障害 (PTSD) などと併存することが知られており、7割以上のギャンブル依存患者がこれら他の精神疾患に罹患していることが報告されている (Dowling et al., 2015)。したがって、ギャンブル依存症の背景にある生物学的因子は併存する他の精神疾患と共通している可能性が高く、すでに長年にわたって動物研究が扱ってきたうつ病や統合失調症の神経メカニズムに関する知見に基づいて、ギャンブル依存症の生物学的因子を探索するアプローチも有用であると考えられる。

まとめと展望

依存症は、我が国で最もポピュラーな疾患の1つになりつつある。ヒトが依存症になる要因の1つとして、対象へのアクセスのしやすさが挙げられる。登山家ジョージ・マロニーの名言「なぜエベレストに登りたかったのか?」「そこにあるから」と同様で、薬物やギャンブル、インターネットなど依存対象が身近に存在するから、ヒトはそれらに依存しやすい。そのため依存症の治療過程では、依存対象との接触が禁じられることが多いのだが、このアクセスのしやすさこそが我が国において依存、特にギャンブル依存のような行為依存者の増加に拍車をかけていると言える。カジノをもつ海外の都市と比較しても日本のギャンブル依存症患者数が多いのは、非日常的な場所であるカジノとは違い、パチンコやスロット、競馬や競輪といったギャンブルが身近なものであることが原因であると考えられる。

また最近では、スマートフォンを使用した依存

(インターネット依存や SNS などのつながり依存、ゲーム依存など) が注目され始めている。現代社会において、スマートフォンは日常生活に欠かせないものになりつつあるが、その使用法によっては自分の生活が損なわれる危険性は常にある。長時間ネットに興じたり、友人・恋人からの SNS のコメントに一喜一憂したり、ネットゲームに散財したりして後悔した経験は、多くの人に覚えがあるのではないだろうか。特に DSM-5 で今後研究が進められるべき疾患とされたインターネットゲーム依存症に関しては、すでに高いリスク嗜好性や衝動性といった意思決定プロセスの障害が報告され、さらなる研究が進められている (Qi et al., 2015)。また Ferland & Winstanley (2016) は、逸脱した意思決定プロセスが依存を維持させ、さらに悪化にも寄与することを指摘している。

さらにもう一つ興味深いのが、依存に対する脆弱性にみられる個人差である。違法薬物の摂取やギャンブルを単なる遊びとして済ませられる人もいれば、たった一度の経験で病みつきになり、依存症にまで至ってしまう人もいる。このような個人差はどのようなようにして生まれるのだろうか。もちろん、ヒトにおける依存を考えた場合、生物学的な要因だけではなく、その人の性格特性や人間関係などの心理社会的要因の関わりも大きいと考えられるが、このような個人差を生み出す生物学的要因と環境的要因の解明は、依存症や意思決定プロセスの神経メカニズムやそれらの因果関係の解明、さらには各種依存症の治療に新たな示唆を与えてくれるだろう。

引用文献

- American Psychiatric Association (2013). *Diagnostic and statistical manual of mental disorders* (5th ed.). Arlington, VA: American Psychiatric Publishing.
- van den Bos, R., Lasthuis, W., den Heijer, E., van der Harst, J., & Spruijt, B. (2006). Toward a rodent model of the Iowa gambling task. *Behavior Research Methods*, 38, 470-478.
- Cavedini, P., Riboldi, G., Keller, R., D'Annunzi, A., & Bellodi, L. (2002). Frontal lobe dysfunction in pathological gambling patients. *Biological Psychiatry*, 51, 334-341.
- Clark, L., Lawrence, A. J., Astley-Jones, F., & Gray, N. (2009). Gambling near-misses enhance motivation to gamble and recruit win-related brain circuitry. *Neuron*, 61, 481-490.
- Contreras, M., Ceric, F., & Torrealba, F. (2007). Inactivation of the interoceptive insula disrupts drug craving and malaise induced by lithium. *Science*, 318, 655-658.
- Dom, G., Sabbe, B., Hulstijn, W., & van den Brink, W. (2005). Substance use disorders and the orbitofrontal cortex: Systematic review of behavioural decision-making and neuroimaging studies. *British Journal of Psychiatry*, 187, 209-220.
- Dowling, N. A., Cowlishaw, S., Jackson, A. C., Merkouris, S. S., Francis, K. L., & Christensen, D. R. (2015). Prevalence of psychiatric comorbidity in treatment-seeking problem gamblers: A systematic review and meta-analysis. *Australian & New Zealand Journal of Psychiatry*, 49, 519-539.
- Ernst, M., & Paulus, M. P. (2005). Neurobiology of decision making: A selective review from a neurocognitive and clinical perspective. *Biological Psychiatry*, 58, 597-604.
- Ferland, J. N., & Winstanley, C. A. (2016). Risk-preferring rats make worse decisions and show increased incubation of craving after cocaine self-administration. *Addiction Biology*, 22, 991-1001.
- Fiorino, D. F., Coury, A., Fibiger, H. C., & Phillips, A. G. (1993). Electrical stimulation of reward sites in the ventral tegmental area increases dopamine transmission in the nucleus accumbens of the rat. *Behavioural Brain Research*, 55, 131-141.
- Fujimoto, A., Tsurumi, K., Kawada, R., Murao, T., Takeuchi, H., Murai, T., & Takahashi, H. (2017). Deficit of state-dependent risk attitude modulation in gambling disorder. *Translational Psychiatry*, 7, e1085.
- Ibáñez, A., Blanco, C., Perez de Castro, I., Fernandez-Piqueras, J., & Sáiz-Ruiz, J. (2003). Genetics of pathological gambling. *Journal of Gambling Studies*, 19, 11-22.
- 石井裕正 (2008). わが国における飲酒の実態ならびに飲酒に関連する生活習慣病、公衆衛生上の諸問題とその対策に関する総合的研究 厚生労働科学研究成果データベース, 200825026A.
- Kjome, K. L., Lane, S. D., Schmitz, J. M., Green, C., Ma, L., Prasla, I., Moeller, F. G. (2010). Relationship between impulsivity and decision

- making in cocaine dependence. *Psychiatry Research*, 178, 299–304.
- Kobayashi, M. (2011). Macroscopic connection of rat insular cortex: Anatomical bases underlying its physiological functions. *International Review of Neurobiology*, 97, 285–303.
- Ma, Y. Y., Lee, B. R., Wang, X., Guo, C., Liu, L., Cui, R., … Dong, Y. (2014). Bidirectional modulation of incubation of cocaine craving by silent synapse-based remodeling of prefrontal cortex to accumbens projections. *Neuron*, 83, 1453–1467.
- Mitchell, M. R., Weiss, V. G., Beas, B. S., Morgan, D., Bizon, J. L., & Setlow, B. (2014). Adolescent risk taking, cocaine self-administration, and striatal dopamine signaling. *Neuropsychopharmacology*, 39, 955–962.
- Mizoguchi, H., Katahira, K., Inutsuka, A., Fukumoto, K., Nakamura, A., Wang, T., … Yamada, K. (2015). Insular neural system controls decision-making in healthy and methamphetamine-treated rats. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 112, E3930–E3939.
- de la Mora, M. P., Gallegos-Cari, A., Arizmendi-García, Y., Marcellino, D., & Fuxe, K. (2009). Role of dopamine receptor mechanisms in the amygdaloid modulation of fear and anxiety: Structural and functional analysis. *Progress in Neurobiology*, 90, 198–216.
- Nieuwenhuys, R. (2012). The insular cortex: a review. *Progress in Brain Research*, 195, 123–63.
- Olds, J., & Milner, P. (1954). Positive reinforcement produced by electrical stimulation of septal area and other regions of rat brain. *Journal of Comparative and Physiological Psychology*, 47, 419–427.
- Paulus, M.P., Tapert, S.F., & Schuckit, M.A. (2005). Neural activation patterns of methamphetamine-dependent subjects during decision making predict relapse. *Archives of General Psychiatry*, 62, 761–768.
- Qi, X., Du, X., Yang, Y., Du, G., Gao, P., Zhang, Y., … Zhang, Q. (2015). Decreased modulation by the risk level on the brain activation during decision making in adolescents with internet gaming disorder. *Frontiers in Behavioral Neuroscience*, 9, 296.
- Schultz, W. (2004). Neural coding of basic reward terms of animal learning theory, game theory, microeconomics and behavioural ecology. *Current Opinion in Neurobiology*, 14, 139–147.
- Sharp, C., Monterosso, J., & Montague, P. R. (2012). Neuroeconomics: A bridge for translational research. *Biological Psychiatry*, 72, 87–92.
- Simmons, W. K., Avery, J. A., Barcalow, J. C., Bodurka, J., Drevets, W. C., & Bellgowan, P. (2013). Keeping the body in mind: Insula functional organization and functional connectivity integrate interoceptive, exteroceptive, and emotional awareness. *Human Brain Mapping*, 34, 2944–2958.
- Simon, N. W., Montgomery, K. S., Beas, B. S., Mitchell, M. R., LaSarge, C. L., Mendez, I. A., … Setlow, B. (2011). Dopaminergic modulation of risky decision-making. *Journal of Neuroscience*, 31, 17460–17470.
- Stuber, G. D., Sparta, D. R., Stamatakis, A. M., van Leeuwen, W. A., Hardjoprajitno, J. E., Cho, S., … Bonci, A. (2011). Excitatory transmission from the amygdala to nucleus accumbens facilitates reward seeking. *Nature*, 475, 377–380.
- Tremblay, M., Cocker, P. J., Hosking, J. G., Zeeb, F. D., Rogers, R. D., & Winstanley, C. A. (2014). Dissociable effects of basolateral amygdala lesions on decision making biases in rats when loss or gain is emphasized. *Cognitive, Affective, & Behavioral Neuroscience*, 14, 1184–1195.
- Tsurumi, K., Kawada, R., Yokoyama, N., Sugihara, G., Sawamoto, N., Aso, T., … Takahashi, H. (2014). Insular activation during reward anticipation reflects duration of illness in abstinent pathological gamblers. *Frontiers in Psychology*, 5, 1013.
- Volkow, N. D., & Morales, M. (2015). The brain on drugs: From reward to addiction. *Cell*, 162, 712–725.
- World Health Organization (2016). *International statistical classification of diseases and related health problems* 10th Revision. Version: 2016, Vol.1.
- Zeeb, F. D., Robbins, T. W., & Winstanley, C. A. (2009). Serotonergic and dopaminergic modulation of gambling behavior as assessed using a novel rat gambling task. *Neuropsychopharmacology*, 34, 2329–2343.

(受稿10月31日：受理11月28日)