

# 行動・学習・疾患の神経基盤とドパミンの役割

枝川 義邦 ・ 渡邊 丈夫

## 要 旨

ドパミンは多様な作用をもつ生体分子であり、主に神経伝達物質として振る舞っている。神経細胞同士の結合部位：シナプスでのドパミンの情報伝達においては、現在5種類に分類されているドパミン受容体が活性化し、それぞれが示す生体への影響が異なることが知られている。ドパミン作動性神経細胞は脳内では中脳と視床下部に多く存在し、ドパミンがもつ脳機能の調節作用では中脳にある黒質から大脳基底核の線条体へ投射するドパミン神経が特に重要である。黒質-線条体系でのドパミンの減少は、難治性の神経変性疾患であるパーキンソン病を引き起こすことが知られている。一方、線条体や視床下核の神経細胞が脱落することでは、ハンチントン病という異なるタイプの神経変性疾患が発症する。これらの中脳神経疾患はその症状が多様ではあるが、大脳基底核を中心とした神経解剖学的な視点から説明することが可能である。すなわち、基底核が大脳皮質の活動を監視する「門番」としての役割を演じるにあたり、淡蒼球内節と黒質網様部へ投射する線条体からの直接経路と間接経路の働きが引き金となることで、この経路は運動の開始や増大を引き起こすのである。パーキンソン病やハンチントン病といった神経変性疾患では、このような身体の動きの変化が患者の生活の質（QOL）に大きな影響を及ぼすことから、大脳基底核の働きを軸とした神経解剖学的なスキームを描くことで、難治性神経変性疾患の新しい治療法に道を拓くことが期待されている。ドパミンは脳内の報酬系においても非常に重要であり、大脳基底核内でのドパミンの役割として、主に大脳皮質が示す反応の出現確率を偏らせることによる行動選択のメカニズムが考えられている。報酬に動機づけられた目標志向行動には線条体が関与しており、脳卒中などでこの脳部位に障害を負った場合には、機能回復への関心が薄れてリハビリテーションに対する意欲が低下するケースがある。リハビリテーション行動は目標達成自体に動機づけられたものであり、食物や金銭などの報酬を伴わない目標志向行動の一例である。そしてこれまで、このような行動に関与する脳領域は明らかでなかった。そこで我々は機能的磁気共鳴画像法（fMRI）を用いて、報酬を伴わない目標志向行動でも線条体が関与することを明らかにした。この結果は、ドパミンが線条体による報酬に依存しない動機づけにも重要であることを示唆している。ドパミンはまた、記憶・学習に関連した神経活動の調節においても重要な位置を占めている。これらは、私たちの学習行動（いわゆる「勉強」）の開始や習慣化といった現象論的なものだけでなく、動物の学習行動における神経ネットワークをモデルとした詳細なメカニズムにおいても明らかにされつつある。本稿では、海馬や線条体におけるドパミン・システムの活動性に依存した学習行動とその神経基盤を元にして、人間の行動におよぼすドパミンの影響を考察した。

## はじめに

私たちの日常的な行動は脳の活動性に依存して遂行されている。しかし、ごく一部の局面を除いては、そのことを意識することはない。私たちが意識しているように、してしまいが、脳は「人間」という存在を持続させるために活動を続けているのである。

しかし一方で、私たちの脳への興味は、人類の歴史をひも解くことで、いかに長く深く根づいてきたものであるのかを知ることができる。有史以来、実に多くの学問分野が「脳」に関する難題に挑んできた。そこには、私たち自身の「ありよう」を知りたいという本能的な欲求に急ぎ立てられたかのような印象さえ感じさせるものもある。

ひと昔前に比べ「脳科学」研究をとりまく事情が大きく変わり、いまや実に多くの研究分野が脳を舞台にした研究を繰り広げている。それぞれが細分化された分野での研究手法を用いて、その分野での興味を満ちす視点からのアプローチをくり返すことで、多くのことを明らかにしてきた。

分野によっては、脳を実体のある「モノ」として扱い、あたかも機械の動作原理を解明するかのごとく、その仕組みに迫ろうとするものがある。そして一方では、「心」や「意識」といった実体のつかみづらい対象に対して、脳の中に拠を求めることで、その真相を明らかにする動きもある。こちらは、コンピュータのソフトウェアの仕組みに迫る、と喩えればよいだろうか。

脳の研究は、その対象を神経細胞や神経ネットワークという実体のあるものに絞った神経科学研究の発展とともに大きく進展してきた経緯がある。これまでも多くのことが明らかにされ、何が未解明の問題なのかが分かってきた。「分かっていないこと」のなかには「心」や「意識」といったものも含まれるが、そのようなものの内、何をターゲットとしてよいのが明確になったことにより、今後の研究進展は、さらに加速していくものと考えてもよいだろう。

生体機能は生体内物質によって調節を受ける。生理学的な恒常性を保つため、また外部環境の変化に対応するためにも生体はあらゆる調節を受けている。とくに外部環境への適用を図る上では、生体内物質が生じせしめる機能性の変化が重要となる。

様々な生体内物質が脳機能を調節するなかで、本

稿ではドパミンに焦点を合わせることにする。ドパミンは、身体の生理学的活動から精神活動に至るまで、多様な局面で私たちの「ありよう」に関係していることが知られている分子である。

そして、そのようなドパミンについて、分子から動物個体、そしてヒトの行動に至るまでの階層性を軸にしたマルチレベルでの知見を集約し、そこからドパミン分子に起因した脳機能の調節機構について概説することを試みる。

脳機能の発露としての行動のありようを見極める視点をもつためにも、小さな分子が私たちの行動までも規定するしくみを本稿を通して紹介したい。

## 第1章 分子レベル・細胞レベルにおけるドパミンの性質

### 1.1 ドパミンの分子構造と生合成

ドパミン (dopamine; 3, 4-dihydroxyphenylethylamine) は分子量 153.178 のカテコラミンに属する生体内分子であり、大きなベンゼン核をもちながら親水性の性質をもつ。カテコラミンは、核となるベンゼンにふたつの水酸基がオルト位結合したカテコール分子に窒素を含む官能基であるアミン基を配した構造をしている (図1)。

生体内では、ドパミンはアミノ酸のチロシンを起点として細胞内で生合成される (図2)。ここには二つの生合成酵素による2ステップの生合成反応が関与している。ドパミンの前駆体はL-ドーパ (L-DOPA やレボドパともいう) というカテコラミンのファミリーに属する生体内活性物質であるが、これは後に詳述するように神経変性疾患であるパーキンソン病の治療物質として用いられるものである。L-ドーパはそれ自体が薬物としての効果を発揮するわけではないが、パーキンソン病という重篤な疾患に対しても臨床の現場において有用である。そ

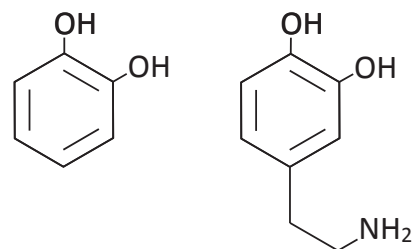


図1. カテコールとカテコラミンの分子構造

カテコラミン(右)はカテコール(左)を核とした分子構造をしている。図ではカテコールの例としてドパミンを挙げた。

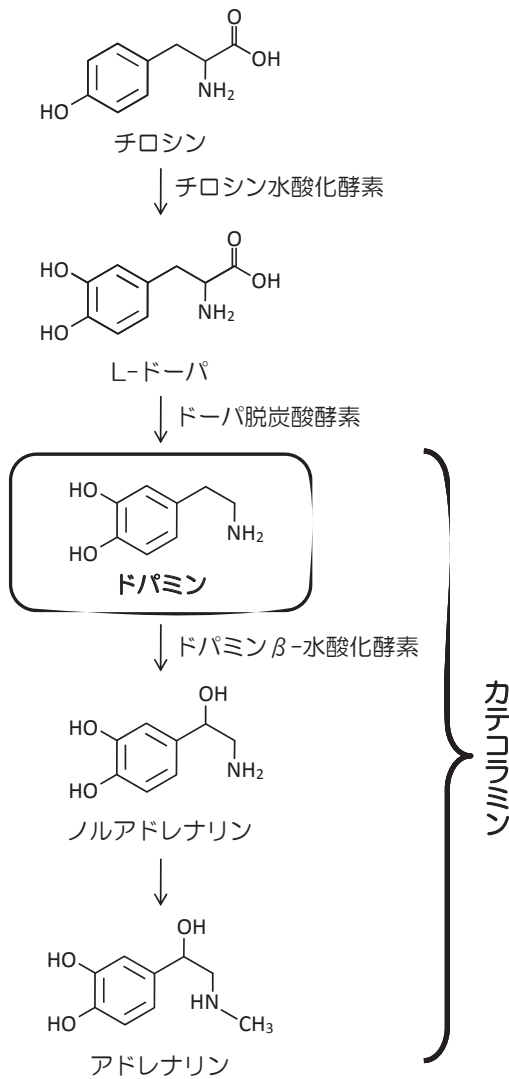


図 2. ドパミンの生合成経路

の理由は、ここでみたように生体内でドパミンへ変換可能であることが大きく、治療に生体のシステムを利用した好例とみることができる。

ドパミンはドパミン作動性神経細胞内において合成が進められる。同属の分子であるノルアドレナリン（ノルエピネフリン）やアドレナリン（エピネフリン）が貯蔵されるアドレナリン作動性神経細胞は異なる神経系の細胞であることから、同じチロシンというアミノ酸を材料としながらも、その細胞が持つ酵素の種類により、代謝反応の結果として生合成される物質が異なるのである。そして、これがすなわち生体の調節機能に多様性を持たせる一因となっている。

## 1.2 ドパミンの細胞内での蓄積と放出

ドパミン作動性神経細胞の細胞質で生合成された

ドパミンは、細胞質に存在する分泌小胞（secretory vesicle）で蓄積される。ドパミンが合成されてから分泌小胞へ取り込まれるまでには、細胞内の二つのタンパク質が分子ポンプとして働くことが必要である。まず、小胞内のプロトン（「水素イオン」のことで「H<sup>+</sup>」と表される）を濃縮するためのプロトン ATPase が低 pH 条件で電氣的に陽性な小胞内部環境を作る。低 pH 条件とは、すなわちプロトン濃度が高い状態である。そして、このことが電気化学的な勾配を形成し、続くプロトンアンチポーターの動力源となる。プロトンアンチポーターとは、プロトンの輸送体であり、ポテンシャルの低い方（この場合は小胞外部）へプロトンを移動させるとともに、濃度勾配に逆らう方向でドパミンを輸送するものである。この一連の過程を経て、細胞質に存在するドパミンが小胞内へ格納されることになる。

神経細胞が刺激を受けて活動した場合、カルシウムイオンの介在のもとにドパミン含有の小胞が細胞膜と融合する。その結果、小胞内膜が細胞外膜と同化することから、ドパミンが細胞外に放出されるのである。

## 1.3 神経細胞のシナプス部における情報伝達

神経細胞同士の結合部位であり、情報伝達の場合としての構造体をシナプス（synapse）と呼ぶ。神経細胞が情報を伝達する場合には、多くはシナプスにおける神経伝達物質（neurotransmitter）と呼ぶ化学物質を介した方法をとる。つまり、ドパミン作動性神経からはドパミンが放出され、その情報を伝えるのである。

シナプス部の間隙を挟んで、神経伝達物質を放出し情報を伝える側をシナプス前部、情報を受け取る側をシナプス後部と呼ぶ。シナプス後部の細胞膜上には神経伝達物質に対する受容体（receptor）が存在し、特異性の高い情報伝達が行われている。

総ずれば、シナプス前部の終末部から放出された伝達物質が、シナプス前部とシナプス後部との「すき間」であるシナプス間隙（synaptic cleft）へ放たれ、この部分を拡散してシナプス後部の神経細胞へ情報を伝えているということになる。

受容体はそのほとんどがシナプス後部に存在するものであり、ドパミンをはじめとする伝達物質の情報をシナプス後細胞へ伝える媒介装置となっているのであるが、一部の受容体はシナプス前部にも存在



する。このようなものを自己受容体 (autoreceptor) と呼び、ドパミンなどのシナプス間隙濃度のモニターとして働いて放出を調節する役割をもつ。このような「負のフィードバック機構」を持つことにより、神経機能は他者からの調節により干渉を受けるだけでなく、自身でも活動性の調節を行うことができると考えられている。

受容体はシナプス前部から放出された神経伝達物質を特異的に認識するのであるが、あるひとつの受容体には、それに対応する1種類の神経伝達物質しか結合しない。しかし、多くの受容体は類似の性質をもったファミリーとして分類されるので、神経伝達物質の側からみると結合する受容体は多数にのぼることになる。すなわち「1対多」の関係となっているのである。受容体が神経伝達物質と結合すると、シナプス後部では細胞内で一連の化学反応が引き起こされる。

それぞれの受容体は伝達物質が作用する部位以外にも、その作用を修飾する部位をいくつか持っている。例えば、脳の神経細胞における主要な情報伝達物質であるグルタミン酸には数種類の受容体が知られるが、その中で学習の成立に重要な役割を演ずるNMDA型受容体では、グルタミン酸以外にもグリシン結合部位やポリアミン結合部位、マグネシウムや亜鉛などの金属イオンの結合部位をもつことが知られる。

このように受容体は、単に神経伝達物質の情報を受け入れるだけでなく、多くの調節部位を持つことで受容体での神経伝達が修飾されているのである。

#### 1.4 細胞のもつ受容体の分類

ドパミンに対する受容体についてまとめる前に、まずは一般的な受容体について分類し特徴を挙げていくことにする。

シナプス後膜上に存在する神経伝達物質の受容体は、大きく「イオンチャネル型」と「代謝型」に分類される。

イオンチャネル型受容体 (ionotropic receptor) とは、神経伝達物質が受容体に結合することにより、受容体タンパク質の立体構造が変化し、細胞外と細胞内とを繋ぐチャネルポア (channel pore) を形成するものである。細胞内外に存在するイオン類は、特定のイオンチャネルを通ることにより移動することができるので、これが膜の電位状態を変化させ、

そして細胞の機能性を左右することになる。

また、代謝型受容体 (metabotropic receptor) とは、細胞内の代謝反応を生じせしめることで細胞機能を修飾するものである。

代謝型受容体の多くは、受容体タンパク質が細胞膜を7回通過するものであり、細胞膜付近において、GTP結合タンパク質 (一般に略して「Gタンパク質 (G protein)」と呼ぶ) と共役する「Gタンパク質共役受容体 (G protein-coupled receptor)」である。Gタンパク質は、受容体と細胞内情報伝達系との介在構造であり、これを介することによって情報が細胞内部へと伝えられるものである。一般にGタンパク質は受容体タンパク質の10倍以上の数が存在すると考えられており、ひとつの受容体の刺激により数個以上の異なった性質をもつGタンパク質と相互作用することが知られている。このことにより、細胞外からの複雑な情報を細胞内で処理できる形に変換し、さらに増幅して伝えることができるのである。すなわち、細胞外情報を細胞内情報へ変換し伝達する「スイッチ」のような役目を担っているとみえる。

その他にチロシンキナーゼ受容体 (receptor tyrosine kinase) が知られており、受容体の活性化で直接的に細胞内タンパク質のリン酸化を促すことで情報を伝えている。

このような受容体の機能と細胞内での情報伝達系とのリンクによって、細胞内で一連の反応系が駆動され、細胞機能の発現や、一部は核内の遺伝子の発現を調節することにより新しいタンパク質の合成を誘発したりしている。そして、このような機構こそが細胞の機能性調節における主要な役割を担っているとみえるのである。

#### 1.5 受容体に作用する薬物

受容体には絶えず様々な化学物質が接触をくり返しているのが、その中で受容体の受け入れ口に合致する構造をもった物質をリガンド (ligand) と呼ぶ。

リガンドには、受容体に作用することにより受容体の構造変化をもたらす、細胞内に情報が伝わることで反応を示す薬物があり、これを作動薬 (アゴニスト; agonist) と呼んでいる。これに対して、作動薬の作用を遮断する薬物を拮抗薬 (アンタゴニスト; antagonist) といい、それ自体では生理学的な

作用を持たないものを指している。

このような作動薬と拮抗薬により、受容体の薬理的な側面とそれに関連した生体機構が浮き彫りにされる。ドパミンを例にとれば、抗精神病薬の多くはドパミンの D2 受容体という受容体に対する拮抗薬であることから、このタイプの受容体と精神機能との深い関連性が伺えるものである。

## 1.6 中枢におけるドパミン受容体の分類と役割

ドパミン受容体についての研究は、歴史的には抗精神病薬の作用点として進められてきた。脳内に存在するドパミン受容体は古典的には D1 受容体と D2 受容体とに分類され、D1 受容体はシナプス後膜のみに存在し、D2 受容体はシナプス前膜と後膜の両者での存在が知られてきた。さらに近年の分子生物学的手法によって、新たに D3～D5 受容体の 3 種類の存在が明らかとされたことにより、現在ではドパミン受容体を細分類すると 5 種類となる (表 1)。

これら細分類された受容体は「受容体サブタイプ (receptor subtype)」と呼ばれる。通常、受容体にサブタイプが存在すると、薬物に対する応答性や情報伝達機構がそれぞれ異なるのであるが、ドパミン受容体の場合はサブタイプの全てが代謝共役型 (G タンパク質共役型) の受容体である。

ドパミン受容体におけるサブタイプの性質で大きな差異は、D1 受容体にドパミンが結合し、その情報を伝達した場合に、細胞内のセカンドメッセンジャー分子である環状 AMP (cyclic adenosine monophosphate; cAMP) の生産量が増加するのに対して、D2 受容体の刺激では細胞内 cAMP 量は減少することであろう。この現象は、D3 受容体や D4 受容体を刺激した場合に観察されるものと同様である。このような細胞内での反応性の違いにより、ドパミンがもつ生体への影響が変わってくる。

以下、これらの受容体サブタイプの特徴をまとめる。

### (1) D1 受容体

G タンパク質のうち、刺激により細胞内の cAMP 産生を促す Gs 型と促進的に共役することが知られる。ドパミン作動性神経の作るシナプスでは、その後部側のシナプス部に面した膜に DARPP-32 (dopamine- and cAMP-related phosphoprotein-32) と呼ば

れるタンパク質が認められる。この機能性を鑑みることによって、D1 受容体が活性化した際の cAMP 量の増加に伴った DARPP-32 のリン酸化促進が、細胞内の他のタンパク質のリン酸化を調節していると考えられている。このような D1 受容体は、線条体や側坐核、嗅結節錐体細胞などにその存在が同定されており、その部位特異的な機能発現とその調節への関与が強く示唆されている。

### (2) D2 受容体

D2 受容体は D1 受容体とは異なり、細胞内の G タンパク質のうち、刺激により cAMP 量を減少させる Gi 型と共役している。その他にも、カリウムチャネルの開口やカルシウムチャネルの活動抑制が知られ、D2 受容体の活性化に伴い細胞機能が抑制される傾向を示すことが知られる。

抗精神病薬の D2 受容体に対する親和性と薬の力価との相関性が高いことから、抗精神病薬の作用点は D2 受容体であると考えられている。このことから、医療の現場においても D2 受容体の拮抗薬が抗精神病薬として用いられているのであるが、それ以外にも制吐薬や胃の運動を促進する薬として用いられることもある。

### (3) D3 受容体

D3 受容体の薬理的な性質は D2 受容体と類似している。しかし、一部の薬物、特に自己受容体に選択性の高いリガンドであるパーゴライドやキンピロールに対する親和性が D2 受容体と比較して高く (30～100 倍)、逆に抗精神病薬として用いられるハロペリドールなどの薬物に対する親和性は、D2 受容体よりも 20～30 倍低いことから、D2 受容体とは明確に区別することができる。

また、D2 受容体が脳内の線条体や下垂体で多く発現しているのに対して、D3 受容体は大脳辺縁系に多く、下垂体には殆ど存在が認められない。

このような脳内分布の差異や薬物に対する親和性の違いなどから、D3 受容体は D2 受容体とは異なる抗精神病薬のターゲットとして考えられている。

### (4) D4 受容体と D5 受容体

これら受容体の薬理的プロファイルは、D4 受容体が D2 受容体や D3 受容体と類似しているのに対し、D5 受容体は D1 受容体と極めて近いとされ

表1. ドパミン受容体のサブタイプ

受容体サブタイプ	D1	D2	D3	D4	D5	
アミノ酸数	ヒト	446	414~443	400	387	477
	ラット	446	415~444	446	385	475
遺伝子	第5染色体	第11染色体	第3染色体	第11染色体	第4染色体	
細胞内情報伝達系	cAMP↑	cAMP↓ カリウムチャネル↑ カルシウムチャネル↓	cAMP↓ カリウムチャネル↑ カルシウムチャネル↓	cAMP↓ カリウムチャネル↑ カルシウムチャネル↓	cAMP↑	
作動薬	SKF38393	プロモクリプチン	7-OH-DPAT キンピロール	CP-226269 PD-106077	SKF38393	
拮抗薬	SCH23390	スルピリド スピベロン	VH232	クロザピン スピベロン	SCH23390	
脳内分布	線条体 側坐核 嗅結節	黒質 線条体 腹側被蓋野 側坐核 下垂体後葉	黒質 嗅結節 側坐核	前頭葉 扁桃核 中脳	海馬 線条体 視床下部 視床	

ている。

統合失調症はD2受容体拮抗薬が有効である場合が多いが、抵抗性を示すものの存在も認められる。このような場合の薬物治療にはクロザピンを用いることが効果的とされるのであるが、この薬物のターゲットとして想定されているのがD4受容体である。このことから、D4受容体がD3受容体と同様に新しい抗精神病薬の作用点であることが期待されている。

また、D4受容体には多型が認められることから、抗精神病薬の効果に個体差が多いことや、統合失調症の罹患率に差異を生ずる理由を説明する分子機構としての期待も大きい。

### 1.7 ドパミンの末梢系での役割

ドパミンは中枢神経系における主要な伝達物質であり、中枢での多彩な作用が目を引くものであるが、末梢にも少数のドパミン作動性神経が存在する。本稿は中枢、特に脳機能に対するドパミンの作用を軸とするものであるので、ドパミンの末梢でのプロフィールはここでまとめることにする。

末梢でのドパミン受容体はD1受容体とD2受容体に分類されている。D1受容体は主に血管平滑筋に存在し、腎臓をはじめとする内臓の血管を拡張させる作用をもつ。D2受容体は、交感神経からのノルアドレナリンや副交感神経からのアセチルコリンの遊離を抑制するシナプス前受容体として働く。

ドパミンの末梢での薬理作用としては、腎臓などの内臓の血管に存在するD1受容体に直接作用して血管を拡張させることで血流量を増大させることが知られている。また消化管では、胃の副交感神経に

あるD2受容体に作用することで、胃の運動性や機能性を支配するアセチルコリンの遊離を抑制し、胃の運動を緩和することができる。さらに心臓では、中等量のドパミンが心収縮力を増加し心拍出量は増大するのであるが、その際には心拍数と血圧には変化がみられないことが知られる。これはドパミンが循環器系に大きな影響をおよぼしている交感神経の終末部に作用することで、ノルアドレナリンを遊離させ心臓の拍出量や心拍数の増加、血管収縮による血圧上昇が生じやすい状態にする一方で、同時にD1作用による腎臓などの内臓の血管拡張を起こすことにより血圧を低下させるからである。すなわち、同時に複数の受容体に作用することでその効果を相殺するのである。

また血圧については、大量のドパミンでは血管収縮作用が強くなり血圧が上昇する。これは、血管のアドレナリン受容体へ直接的に作用することで血管の収縮を引き起こすことによるとされている。

ドパミンは、末梢での効果を期待して臨床の現場でも用いられている。特に、急性循環不全の際には、血圧を上昇させる昇圧薬としてドパミンを静脈内に持続投与する処置が採られることがある。またドパミンは腎臓の血管拡張作用により昇圧時にも乏尿を伴わないので、出血などにより反射性に血管収縮を起こしたショック症状の際にも汎用されている。

治療量のドパミンは副作用が少ないことで知られる。しかし、ときには頭痛や不安といった中枢での症状や、心悸亢進、不整脈、胃腸障害という末梢での副作用が現れることがある。また、まれに末梢虚血などの重大な副作用をひき起こすことがあるので、末梢血管障害の患者には使用を避けることが重



要とされるが、概ね薬として安全に用いることができるものとして認識されている。

### 1.8 ドパミンの生体内分布と神経投射

ドパミン作動性神経細胞群は、主に中脳に認められ、一部は視床下部にあることが知られる。

中脳網様体、黒質、腹側被蓋のドパミン神経は線条体および辺縁系へ投射している。線条体は中枢神経のもつ全ドパミン量の約80%を含み、黒質-線条体系のドパミンの減少がパーキンソン病の主病変として認められる。中脳-辺縁系は動物の行動や情動に関与するといわれ、精神病との関連が想定されている。

視床下部弓状核および脳室周辺核から下垂体間葉、正中隆起に投射する漏斗-下垂体系は、下垂体ホルモンの分泌を調節している。網膜のアマクリン細胞および嗅球の籠周囲細胞は近くに関与するドパミン細胞として知られる。

## 第2章 大脳基底核の構造・機能とドパミンの作用の関係

### 2.1 基底核を中心とした神経解剖

基底核は尾状核、被殻、淡蒼球（図3, 4）、視床下核、そして黒質の5つの神経核群で構成され、小脳と並んで運動に大きな影響を持つ皮質下構造である。これらの核は、入力と出力が相互に接続しあって機能的に統合された回路網（ネットワーク）を形成している。また、症状は病変の位置によって相当異なるものの、基底核のいかなる部分の障害も協調運動を損なうことが知られている。

これらの障害のいくつかは、基底核を中心とした神経の解剖学的側面から説明することができる。基底核に入る求心性線維は、体性感覚野、運動野、連合皮質を含む大脳皮質の多くの領域から発し、一次求心系からの直接入力は無く、ほとんど全て線条体（尾状核と被殻）に終末する（図5）。基底核からの遠心性線維もやはり限定されており、基底核からの出力は淡蒼球内節（internal segment of globus pallidus; GPi）と黒質網様部（substantia nigra pars reticulata; SNr）から起始する。GPiの軸索は視床に入り、次に視床から運動野、補足運動野、前頭前野を含む大脳皮質へ投射するので、ループを形成している。一方SNrの軸索は主に上丘に入り、眼球運動の開始に重要な信号を送る。線条体からGPi/SNr

への投射には直接経路と間接経路がある。直接経路は線条体からGPi/SNrへの抑制性直接投射からなり、間接経路もやはり線条体とこれらの出力核を連結するが、途中淡蒼球外節（external segment of globus pallidus; GPe）と視床下核（subthalamic nucleus; STN）を介する。基底核からの出力信号は全て抑制性である。GPiとSNrの神経細胞は常に高頻度発火しており、上丘と視床の標的神経細胞を強く抑制している。最後に黒質緻密部（substantia

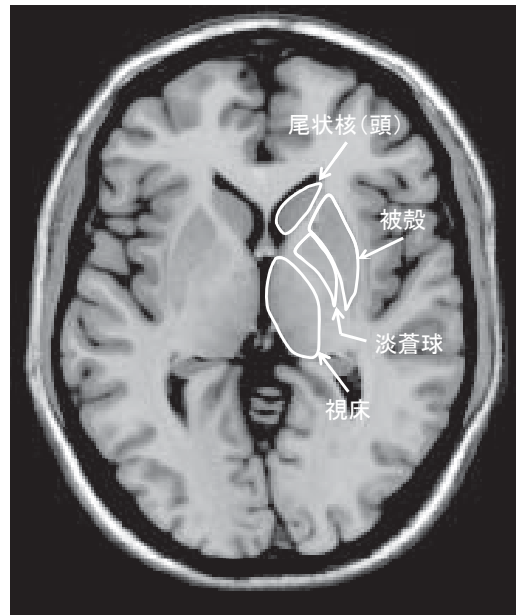


図3. 大脳基底核の一部と視床。MRI T1-強調画像の横断面上で、大脳右半球の尾状核頭、被殻、淡蒼球、視床を白線で囲って示した（neurological convention）。

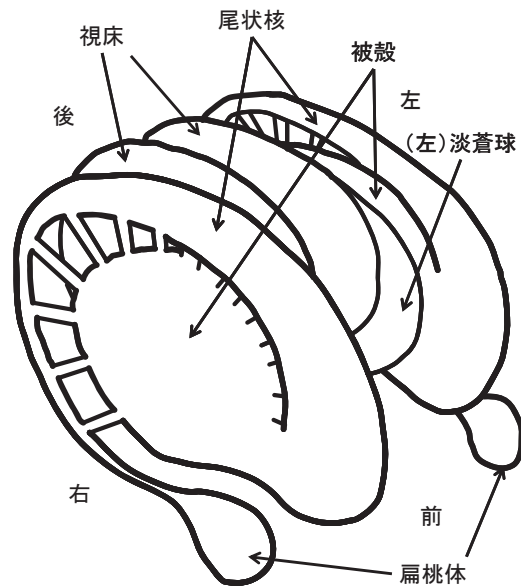


図4. 大脳基底核の一部と視床を取り出した模式図。右淡蒼球は右被殻に隠れて示されていない。

nigra pars compacta; SNc) から線条体への投射であるが、この経路の神経伝達物質はともにドパミンであるにもかかわらず、直接経路・間接経路に正反対の影響を及ぼす。黒質は線条体のドパミン受容体 D1 に作用して直接経路を興奮させ、ドパミン受容体 D2 に作用して間接経路を抑制する。

## 2.2 大脳基底核の運動機能への関与

皮質線維の興奮性出力が線条体に入力すると、直接経路によって基底核の出力核 (GPi/SNr) にある標的神経細胞は抑制され、その結果視床と皮質運動野を興奮させる (図5)。一方、線条体の活動は間接経路を経て出力核を強く興奮させ、結局視床と皮質を強く抑制する。直接経路と間接経路の機能は一見食いちがっているように見える。しかし前述のように、黒質-線条体間の線維は直接経路を増強する一方、間接経路の影響を減弱させるので、間接経路の処理が遅い場合 GPi/SNr は直接経路から弱く抑制された後、間接経路から強く抑制される。つまり視床と皮質は弱く興奮した後、強く興奮するのであ

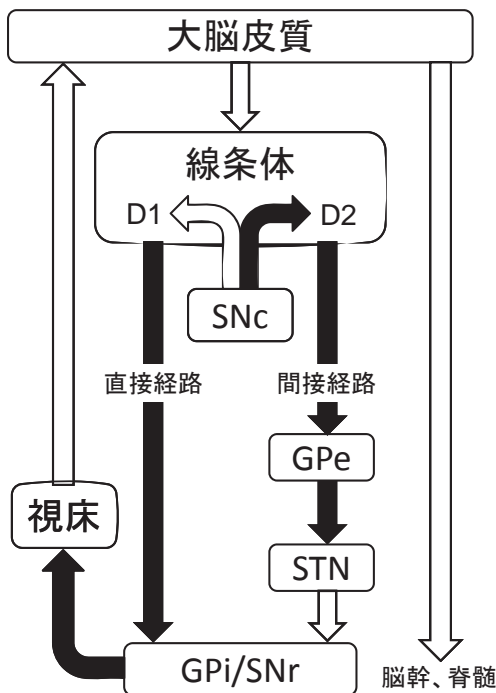


図5. 大脳基底核の神経接続。白の矢印は興奮性神経投射を、黒の矢印は抑制性神経投射を示している。大脳皮質から線条体への出力およびSTNからGPi/SNrへの出力はグルタミン酸、SNcから線条体への出力はドパミン (D1, D2)、その他の抑制性出力はGABAが主要な神経伝達物質である。SNc: 黒質緻密部、GPe: 淡蒼球外節、STN: 視床下核、GPi: 淡蒼球内節、SNr: 黒質網様部。

る。このように、淡蒼球内節と黒質網様部へ投射する線条体からの直接経路と間接経路の働きが引き金となることで、この経路は運動の開始や増大を引き起こし、基底核が大脳皮質の活動性を監視する「門番」としての役割を果たしている。

この点から、基底核は運動の開始に決定的な役割を果たしていると考えられる。皮質運動野での処理は、潜在的に候補となっている運動計画が運動器官の制御のために競合している競合過程として見なせる。基底核は競合する複数の候補の中から一つを選択する機能を持つ。定常的な神経活動により通常は運動系が強く抑制され、筋肉を動かすことなく候補となっている運動計画に関わる神経細胞を活動させることが可能である。特定の運動計画が強度を増すにつれ、選択された神経細胞へ向かう抑制信号が減弱する。

ドパミンは報酬系に非常に重要な神経伝達物質であることが古くから知られている。基底核内のドパミンは、特定の反応を生み出すように他のシステムを偏らせているという仮説がある。ある行動が成功すると、線条体でドパミンが放出される。ドパミンは基底核内の入出力チャンネルを修飾して、過去に報酬を得られた刺激と同じパターンが再び入力したときに、成功した行動と同じ反応を開始する確率を高めていると考えられている。

## 2.3 基底核障害としての精神神経疾患

### (1) パーキンソン病

パーキンソン病は、基底核が障害される有名な変性疾患であり、筋活動を増強させる陽性徴候と減弱させる陰性徴候によって特徴づけられる。陽性徴候には安静時振戦と筋固縮が含まれる。安静時振戦は遠位効果器に著明な速い震えである。固縮は主動筋と拮抗筋が同時に活動することによって生じ、一旦患者が意図的な運動を開始すると緩和される。上下肢を受動的に動かすと、抵抗と弛緩が交互に反復するのが感じられる。これを歯車様固縮と呼ぶ。パーキンソン病の陰性徴候には姿勢保持反射障害と動作緩慢がある。患者が座っている時は頭部が前方に垂れ下がり、立っている時はしばしばバランスを崩してしまう。パーキンソン病患者は一つの姿勢から動くことができない。このような自発運動の減弱や欠失は寡動症や無動症と呼ばれ、患者が新しい運動を開始しようとするときに特に著明である。歩みは遅



く動作緩慢ではあるが、一旦歩き出すと一見正常に見える場合もある。全ての動作は緩慢だが目標物へ手を伸ばすことは可能である。

パーキンソン病は30～80歳代に幅広く特発性に発症するが、特に50～60歳代に多く、基底核障害で最も多い疾患である。脳炎や薬物乱用による基底核の障害で同様の症状を呈することもあり、パーキンソン病と併せてパーキンソン症候群と総称される。常染色体優性・劣性遺伝の家族性パーキンソン病など原因遺伝子はいくつか明らかにされているが、家族性のパーキンソン病のケースは実際は少なく、遺伝的要因との組み合わせで環境要因が重要であろうと考えられている。近年早期発症型パーキンソン病が増加しており、環境毒素の増加も原因として疑われている。詳細は不明だが、環境下で蓄積する未知の毒素によってドパミン作動性神経細胞の細胞死が加速されるのではないかと疑われている。

ほとんどの脳組織と同様、SNcのドパミン作動性神経細胞は加齢によって萎縮する。萎縮神経細胞が過剰になるとパーキンソン病の徴候が出現する(図5)。黒質から線条体へのドパミン作動性投射神経細胞が欠失する結果、直接経路の抑制が減弱する。したがって淡蒼球から視床への抑制は増強し、視床から皮質への興奮は減弱する。

皮質興奮の低下は運動減弱の徴候として現れ、運動開始が遅くなる。皮質は一つの運動計画を選択した状態のままであるが、その計画を開始するためには基底核による皮質の抑制を減弱させることが必要である。パーキンソン病では自発運動の柔軟性も減少する。例えば、患者は運動を生み出すための力を変化させることができない。健常者は通常、初期主動筋のバーストの振幅を調整することによって、異なる大きさの運動を生み出す。強いバーストは大きな力を生み出し、運動を完了するために必要な時間の最小限の増加でより遠くへ動かすことができる。対照的に、パーキンソン病患者は、長距離の運動を行うために小さなバーストを連続して発生させる。このように、基底核は運動の開始だけでなく力の調節にも重要な役割を果たしており、いずれも運動計画の適切な賦活に関係している。皮質の活動が抑制されることにより筋肉の賦活が妨げられ、運動の開始が障害される。力の調節の障害は、運動計画は実行されているが硬直した状態であることによる。

患者の線条体のドパミンが減少していることが

ら、パーキンソン病と神経伝達物質ドパミンの欠乏が関連付けられた。ドパミンは血液脳関門 (blood brain barrier; BBB) を通過しないが、その前駆体のL-ドーパはBBBを通過するので、L-ドーパを飲み薬で補充する治療法が開発され、ほとんどの患者に奏効している。多くの患者はほとんど疾患の徴候なく生活でき、パーキンソン病はもはや生命を脅かす疾患とはみなされていないが、L-ドーパの薬効は完璧とは言い難い。症状の急速な日内変動が認められることがある。また、長期的には、重度の運動低下が発現する患者も多い。

## (2) ハンチントン病

基底核の障害で姿勢の安定性と運動の微妙なバランスが崩れたり、抑制できない随意運動が生じたり、急速な随意運動が実行不可能になるような神経内科的疾患がいくつかある。ハンチントン病は中年以降に発症する進行性の変性疾患である。発症の特徴は、短気や、放心状態、日常の営みに興味を失うといった、通常かすかで緩徐な心的態度の変化である。一年以内で運動の異常を認め、不器用になり、平衡感覚が障害され、全般的に落ち着きがなくなる。これらの非自発性運動はヒョレア (chorea) と呼ばれ、次第に正常運動機能より優位になっていく。患者はねじ曲がった姿勢をとり、上肢、下肢、体幹、頭部を絶えず動かしている。ハンチントン病患者は、運動障害が悪化するにつれて皮質下型の認知失調も進行する。この認知失調は、アルツハイマー病のような皮質型の認知失調症に共通した徴候である失行や失語、失認を伴わないが、特に新しい運動技能の獲得に関する記憶が障害され、計算力低下も見られる。不安、抑うつ、妄想や自殺企図など情動変化および人格変化も伴うが、これらの精神症状は病気自体のためかそれとも上記の障害のためかは不明である。

ハンチントン病は第4染色体短腕先端部に存在する遺伝子異常が原因で、常染色体優性遺伝である。グルタミンのコードン：シトシン-アデニン-グアニン (CAG) 配列は11～34回反復するのが正常であるが、患者では42～86回である。反復が多いほど低年齢で発症し、進行も速い。通常30～50歳で発病し、10～20年程で感染症、嚥下困難による窒息などで死亡する傾向がある。典型的な患者の脳では皮質および皮質下領域の広範囲に病変が見られ

る。萎縮は基底核で最も顕著で、線条体の細胞脱落率は90%にも上り、 $\gamma$ -アミノ酪酸 (GABA) 作動性神経細胞とアセチルコリン作動性神経細胞が消失する。このため線条体から間接経路へのGABAの分泌が低下し、GPeへの抑制が阻害される。STNへの抑制が亢進してGPI/SNrの興奮が低下、脱抑制により視床から皮質への興奮が亢進して、発病早期の運動亢進を生ずる。続いて生じる多動障害、つまりヘミパリスムも間接経路の病変と関連するが、この場合の病変はSTNに集中している。線条体の細胞脱落と同様に、STNおよびGPI/SNrの興奮が低下することにより視床および皮質の興奮が亢進する。患者は制御不能な激しい運動を行う。

### (3) 統合失調症

精神障害は統合失調症の主要な症状であるが、一般に覚せい剤として知られるアンフェタミンの乱用が誘因となって引き起こされることがある。また、アンフェタミンはドパミンなどの神経伝達物質の放出を刺激する作用がある。そこでドパミン過剰は統合失調症の症状の原因となっているとする「統合失調症のドパミン理論」が導き出される。抗精神病薬は統合失調症の精神障害やアンフェタミンに誘発された精神障害に関連する妄想や幻覚を緩和する作用がある。代表的な抗精神病薬はドパミン拮抗薬である。しかし近年、興奮性伝達物質グルタミン酸の作動薬も統合失調症の治療に効果を示す可能性があることがわかってきた。統合失調症は、恐らくドパミン系、グルタミン酸系の一方または双方で正常神経伝達物質の機能が障害されることに起因するだろうと考えられている。

## 第3章 ドパミン・システムと動機づけ、学習

### 3.1 動機づけの脳内プロセスとドパミンの関与

動機づけは行動を支配する重要な因子である。食物や金銭等の報酬に動機づけられた目標志向行動に線条体、前頭眼窩野、島皮質が関与していることが明らかにされている<sup>(1)~(4)</sup>。その一方で、例えば、試験の合格のために勉強に励むことや、障害の克服のためにリハビリテーションに取り組むことなどは報酬獲得を伴わない目標に動機づけられた目標志向行動であることが知られている<sup>(5)</sup>。臨床において、線条体や前頭眼窩野の障害を負った患者では、機能

回復への関心が薄れ、リハビリテーションに対する意欲が低下することが報告されているが<sup>(6)</sup>、報酬獲得を伴わない結果に動機づけられた目標志向行動に関与する脳領域は明らかでない。

そこで我々は、報酬獲得を伴わない目標志向行動と動機づけに関連する神経領域の関係を解明するために、機能的MRIを用いて、目標達成を目指して道具を操作する時の脳活動と明確な目標がない動作を遂行する時の脳活動を計測し両者を比較することで、報酬を伴わない目標志向行動の動機づけに関連する脳領域の関与を明らかにすることを試みた<sup>(7)</sup>。

インフォームドコンセントを得た健康な16名(男性8名、女性8名、全員右利き)のボランティアが被験者として実験に参加した。実験課題は、目標志向行動としてドライバーでボルトを締める課題 (REAL) と明確な目標がない動作としてボルトを締めるようにドライバーを回す課題 (SIMU) の2種類とし、それぞれ両手で行わせた。脳機能画像は1.5T MR装置を用い撮像した。解析は、Statistical Parametric Mappingを用い、各被験者のREAL条件からSIMU条件を差分した脳活動画像 (REAL vs SIMU) を求めた後、被験者集団におけるREAL vs SIMUの有意な脳活動領域を求めた。

右手のREAL vs SIMUは、腹側線条体、前頭眼窩野、島皮質、前帯状回、前頭前野、扁桃核、腹側被蓋野、上側頭溝後部、小脳前部に有意な活動 ( $P < 0.001$ ) を示した。左手のREAL vs SIMUでは、背側線条体、前頭眼窩野、島皮質、前帯状回、前頭前野、上側頭溝後部、小脳前部に有意な活動 ( $P < 0.001$ ) を示した。

これらの結果から、報酬の獲得を伴わない目標志向行動は、明確な目標がない行動に比べ、線条体、前頭眼窩野、島皮質、前頭前野、前帯状回の活動を引き起こすことが判明した。霊長類やヒトの動機づけに関連した先行研究において、線条体、前頭眼窩野、島皮質、前頭前野、前帯状回の各部位は、行動の動機づけに密接に関係することが別個に報告されているが<sup>(8)~(12)</sup>、これら全ての部位をヒトにおいて同時に検出したのは我々が初めてである。従って、これらの脳領域は物質的な報酬の獲得を伴わない動機づけ行動において重要な役割を演じることが示唆され、教育や学習、リハビリテーションを臨床を進める上での有用な基盤的情報となり得ると考えられる。

### 3.2 ドパミン・システムと学習プロセスとの相互作用

ドパミンによる脳機能の調節において、学習プロセスに関わる働きは、ヒトを含めた動物個体の活動性に大きく影響を及ぼすものである。これまでも動物を用いた研究では、ユニット記録法のような電気生理学的な実験から脳破壊実験や薬理的な実験まで、さまざまな方法でのアプローチが試みられてきた。そしてこれらの成果として、ドパミンが記憶・学習の過程に関連した神経活動を調節していることを明らかにしてきている。

ここでは、記憶・学習に重要な海馬領域およびパーキンソン病などの認知障害を伴う病態と深く関連する線条体を例にとり、まず、動物の学習に対するドパミン・システムの役割をまとめることにする。

### 3.3 海馬領域でのドパミン・システム

海馬領域に依存した空間学習の成立は Morris 型の水迷路試験を用いて評価する例が多い。ドパミンが学習に及ぼす影響を調べた報告では、ドパミン神経毒の 6-OHDA を両側の海馬領域へ注入する破壊実験を行うことで、対象となったラットの空間学習課題の成績が悪化することが観察された。このような変化は、他のタイプの古典的な学習試験である受動回避学習課題では観察されなかったという<sup>(13)</sup>。

このような学習に対するドパミンの役割は、ドパミン受容体に対する薬理的な処置を行うことで、さらに詳細な情報が得られている。

D1 受容体と D2 受容体に対する作動薬を海馬領域に注入する実験では、ドパミン受容体が活性化され、先の水迷路学習課題を行ったところ成績の向上が見られた。この処置は、同様に空間学習能を評価するための八方迷路学習課題を行った際にも成績の向上が見られることが報告されている<sup>(14)</sup>。

一方で、薬理的に D1 受容体の機能を調節しても大きな変化が観察されなかったのに対して、D2 受容体が動物の学習に対して重要な役割を演じていることも報告されている。これらは D2 受容体の作動薬であるキンピロールが学習成立を促進することや拮抗薬のラクロプリドが抑制することを基盤として受容体レベルでのドパミン作用を結論づけたものである。D2 受容体の関与は、さらに複雑な学習課題を用いることによって、腹側海馬領域での活性化

が動物の学習成立を抑制することが明らかとされていることから<sup>(15)</sup>、海馬領域に依存した学習の成立には D2 受容体の重要性が大きいものと考えられる。

このようなドパミン受容体を薬理的に操作した研究報告では、海馬領域におけるドパミン神経のほとんどが腹側部に存在していることから、D1 受容体と D2 受容体の作動薬や拮抗薬をこの部位に局所投与した例が多い<sup>(16)~(18)</sup>。

しかし、海馬領域における詳細なシナプスレベルでの研究は、その多くが腹側部ではなく背側部で記録されたものであった。海馬体の機能発現には背側部にあるシナプス機能も重要であることから、この領域でのドパミン・システムの役割を明らかにしていくことも必須であり、また逆に、ドパミンを多く含む腹側部での研究報告を積み重ねていくことも重要といえる。

さらに、D5 受容体は比較的新しく同定された受容体であり D1 受容体に類似していることから<sup>(19)</sup>、古典的な D1 受容体ではなく、D5 受容体の学習に対する役割を明らかにすることもドパミンの役割を描ききるためには重要なことであろう。

### 3.4 線条体におけるドパミン・システム

パーキンソン病が進行して重度となった場合に現れる認知障害は、線条体でのドパミンが不足することにより運動活動性と学習過程の変調として現れる。パーキンソン病に関連した学習障害を明らかにするためのモデルとしては、脳内のドパミンとその代謝産物を選択的に減少させるドパミン神経毒の MPTP を使ったものが報告されている。

報告により若干の矛盾がみられるのであるが、MPTP 処置をしたサルを用いた結果では、学習の一環として行った遅延応答作業と古典的条件づけ課題での成績に障害性が現れることが明らかにされている<sup>(20),(21)</sup>。そして、これらの動物では、注意欠損などの障害性も同時に発現することが報告されている<sup>(22)</sup>。

これらの報告例を通して、パーキンソン病のモデル動物においては、ほとんどの認知障害が運動障害に先行して現れると考えられるようになってきた。そして、これらに対しては、脳内でドパミン量を増やす L-ドーパによる治療が著しい改善を示すことも報告されていることから<sup>(22),(23)</sup>、ドパミンの認知機能における役割の重要性が確固たるものとなってい



る。

このような学習障害は、ラットを用いたパーキンソン病のモデル研究によっても示されている<sup>(24)</sup>。ラットを同じくドパミン神経毒のMPTPで処置すると、複数の学習課題によって障害性が認められるのであるが、このラットでは長期の空間記憶が保存されているという<sup>(25, 26)</sup>。

このようなドパミン神経の破壊実験や、薬理学的にドパミン受容体を阻害した報告から<sup>(27)</sup>、線条体が関与する学習過程においては、黒質-線条体のドパミン系に依存したメカニズムが存在していることが明らかとなったのである<sup>(28)</sup>。

### 3.5 ドパミン・システムとシナプス可塑性

海馬領域が学習の成立や記憶の形成に深く関与していることは、ヒトでの知見ばかりでなく動物を用いた研究からも明らかにされてきた。動物を用いる利点は、ヒトでは得難い詳細なメカニズムを調べられることであり、神経ネットワークの機能性という現象に落とし込んだ解析が可能となる点ともいえる。

このような流れから、動物の学習機能の基礎メカニズムとして、神経レベルでの可塑的な変化が研究対象となっている。

可塑性 (plasticity) とは「外力を取り去っても歪 (ひずみ) が残り、変形する性質」と定義される現象であり、その本質が「変化の保存」であることから、神経の可塑性は「外界からの刺激に対応して神経ネットワークの性質を変化させ、それを保存すること」と解釈することができる。

このような神経ネットワークにおける可塑的な変化は、主にシナプス部で生じることとなる。これをシナプス可塑性 (synaptic plasticity) と呼び、「変化の保存」という性質から学習過程との関連が考えられている。特にシナプスでの情報伝達が持続的に増大する長期増強 (long-term potentiation; LTP) と呼んでいる現象は、そのシナプスをもつ神経ネットワークでの情報処理のしくみを変化させるモデルとして研究対象となるものである。

このようなシナプス部における可塑的な変化は、記憶・学習との関連性が高い海馬領域で発見されたのであるが<sup>(29)</sup>、以来、様々な方向からの研究が行われたことにより、脳の様々な領域で見いだされてきた。そして、脳が新しい情報や機能性を獲得する際

の細胞レベルでの基礎メカニズムであるとされ、脳機能と神経ネットワークとの関連を鑑みる上で極めて重要な現象と捉えられるものとなっている。

海馬領域で観察される LTP は記憶・学習の神経細胞モデルとして考えられていることから、本稿でとりあげるドパミンと学習機能との関連性をまとめるためには触れる必要がある。特に、ドパミン神経の影響下にある脳部位における可塑性の調節が脳機能の発現に及ぼす影響を考える上では重要となる。

通例、実験室において LTP を観察する場合には、その発現を高頻度の電気刺激などの人工的なパターン刺激により生じせしめる。しかし、シナプスにおける情報伝達性の強弱を調節する LTP のような可塑的な変化と動物個体の学習機能との関連のような脳をシステムとして捉える視点を必要とする考察には、実験室における人工的な刺激のような特定パターンに頼ったものだけではなく、ドパミンのような生体内の調節因子によるものも含めて考えるべきである。

これまでも様々な標本レベルでの研究による報告がなされてきたが、ドパミンの LTP 発現調節に関する研究は海馬領域、線条体、大脳皮質という脳部位に多く見られるようになってきた。これらの脳部位はすべて腹側被蓋野、黒質、赤核後部を起始核とするドパミン作動性神経の投射を受けている。これらの神経投射は、起始核となる脳部位が隣接して位置していることから、それぞれの投射系を A10、A9、A8 グループと同列の呼称が付けられており、起原となるドパミン作動性神経細胞や投射の強さの差異がありながらも、その機能発現に及ぼすドパミンの重要性は広く認められている。

### 3.6 細胞レベルでの学習プロセスにおよぼすドパミン・システムの影響

ドパミンが学習に関連した細胞内メカニズムに及ぼす影響を検討した例としては、海馬 CA1 野における薬理学的研究があげられる。これは、細胞内のタンパク質リン酸化酵素である protein kinase A (PKA) を阻害することにより長期記憶が障害されたというものである。学習成立後の記憶の固定過程においては、海馬の細胞内ではドパミンに関連した cAMP-PKA 経路の活性化が観察されている<sup>(30, 31)</sup>。

また、学習課題のトレーニングを受けたラットで

は、課題の3時間後と6時間後における測定で、海馬領域のD1受容体数が増加していることも明らかにされた。PKAを遺伝子レベルで抑制した報告からは、海馬領域に依存した長期記憶の形成を阻害することが明らかにされている<sup>(32, 33)</sup>。

他の研究では、側坐核に細胞内PKAの抑制薬であるRp-cAMPSを注入した場合においても、報酬(インセンティブ)に関連した学習課題や道具を用いた学習課題が細胞内のcAMP-PKA経路と関連することや<sup>(34)</sup>、このタイプの学習がD1受容体の活動性に強く依存していることが明らかとされている<sup>(35, 36)</sup>。

このようなことから、動物の学習過程の分子プロセスに対するドパミンの役割が重要なものであることが伺える。学習成立の細胞内分子機構として次に明らかとするべきステップは、D1受容体-cAMP-PKAの経路においてPKA活性化の下流に位置するタンパク質を描ききることとそれに関連した特定の遺伝子を同定することであろう。そしてこれらが明らかにされることで、さらに詳細な学習プロファイルを描くことができるようになると考えられる。

### 3.7 海馬体におけるLTP発現とドパミン・システム

海馬体はそれ自体が中脳の様々な部位からドパミン作動性神経の入力を受けている。Swanson (1982)が見積もったところによると、A9系とA10系では、ほぼ同数のドパミン神経が海馬体の背側部に投射しているという<sup>(37)</sup>。ここには学習の成立に重要なアンモン角や歯状回と呼ばれる領域があることから、ドパミン神経が動物の行動やそれを導く脳活動に対して寄与していることが想定された。しかし、Gasbarriらが行った一連の詳細な免疫組織化学的研究では、A9系とA10系のみでなくA8系の投射も存在し、さらにその投射先も海馬体の背側部だけでなく腹側部にまで及ぶことが明らかとなっている<sup>(38)~(40)</sup>。

その後の報告を照らし合わせるにより、現在では、海馬領域に対して相当数のドパミン神経の投射が認められることは動かざる事実として認識され、背側部よりむしろ腹側部への入力の方が多数であると考えの方がよいとされてきている。そして、先に挙げたドパミン神経系のすべてが海馬領域のもつ機能性に対して影響を及ぼすことも想定されてい

る<sup>(41, 42)</sup>。

海馬領域の中でもアンモン角にあるCA1野は、動物の空間学習に深く関与することが知られている。CA1野では錐体細胞が興奮性の情報を入出力しており、LTPを発現する神経ネットワークでも主要な役割を担っている。

このCA1野の錐体細胞に対するドパミン作用についての最初の報告は、神経情報の元となるスパイクが発生するための閾値を上昇させるというものや<sup>(43)</sup>、神経の興奮性を長時間調節するというものであった<sup>(44)</sup>。また少し遅れて、スパイクが連続した後の神経活動の過分極を抑制するという報告もなされた<sup>(45)</sup>。このような報告が端緒となり、ドパミンとLTPとの関連性が薬理的アプローチの土俵に上ることで明らかにされてきた。

通常、脳内の神経ネットワークにおいてLTPが発現する場合、平常時の情報伝達を担うグルタミン酸に対する受容体が活性化される。これは、グルタミン酸受容体のサブタイプでNMDA受容体やnon-NMDA受容体と呼ばれるものである。

しかし、ドパミンのD1受容体とD2受容体の拮抗薬を同時に適用したいくつかの研究では、NMDA受容体やnon-NMDA受容体の他にも、ドパミン受容体を介したシグナルがLTPの長時間の維持に付加的に働くことを示している。このドパミンのLTP維持作用は、実験室でLTPを発現させるための高頻度電気刺激の最中にD1受容体に特異的な拮抗薬であるSCH 23390を適用することがLTPの長時間維持を阻害するのであるが、電気刺激の直後に与えたとしてもLTPの発現にはなんら影響を及ぼさなかったことから確認された<sup>(46, 47)</sup>。

このことは、後にHuangとKandelによってさらに確認された<sup>(48)</sup>。彼らは、D1受容体とD5受容体の作動薬であるSKF 38393がシナプス部での情報伝達の証拠となる興奮性シナプス後電位(excitatory postsynaptic potential; EPSP)の傾きの持続的な増強を誘発し、情報伝達をLTP様に効率化すること、そしてそれは、非常に遅い反応で、薬物を与えてから50分から90分後に変化が始まり、3~4時間後に反応のピークを迎えるようであったことを報告している。この作用は受容体特異的であり、D2受容体の作動薬では、このような増強は示さないことも報告している。

さらに、Swanson-Parkらがラットの脳スライス

標本を用いた研究では、海馬 CA1 野での LTP が、D1 受容体と D5 受容体の拮抗薬によって持続できなくなることを示されたことによって、先の報告が支持されている<sup>49)</sup>。

海馬 CA1 野での LTP に対する D1 受容体の関与は、遺伝子を改変したマウスを用いた研究によっても示されている。Matthies らの報告によると、遺伝子操作により D1 受容体を発現しなくしたマウスでは、高頻度の電気刺激により誘導された LTP は 6 時間以上に及び減少を続け、刺激前の状態に戻ることが明らかにされた<sup>50)</sup>。

このように、ドパミンが海馬 CA1 野の LTP に対して演じる役割は、神経細胞レベルでの研究から生きたままの動物を用いた研究に至るまで様々なレベルでの研究から、その重要性が明らかにされてきたのである。

### 3.8 学習と認知への基底核の寄与

基底核は、小脳のように認知に寄与しているのか、しているとすればどのように寄与しているのか、現在も論争が続いている。病歴の長いパーキンソン病患者は、様々な神経生理学的機能検査の成績が健常者よりも低い、それは慢性的 L-ドーパ治療の効果による二次的なものか、さもなくば大脳皮質へ入力するドパミン作動性神経細胞の減弱の結果である可能性もある。

しかし、基底核と前頭前野の間の解剖学的神経接続を考慮して、パーキンソン病患者にみられる運動障害が認知課題に対してどのように顕在化するか研究が継続されてきた。基底核は心的構え (mental set) の切換えに決定的な役割を果たしているという仮説がある。運動の場合、運動の開始に関する障害は心的構えの切換えの障害と見なすことができる。パーキンソン病患者は一つの体位や姿勢にはまり込んで、新しい体位や姿勢に変えられない。恐らくパーキンソン病患者らの認知障害も心的構えを切換えることと関係していると考えられる。これは、操作の切換えが必要な 2 つの課題によって検証された<sup>51)</sup>。運動課題では、患者にそれぞれ 3 要素からなる 2 つの短い運動シーケンス (例えば「示指 (「人差し指」のこと) - 薬指 - 中指」や「示指 - 中指 - 薬指」の順のボタン押し) を練習させた後、患者は 2 つの運動シーケンスの連続 (切換え条件) (例えば「示指 - 薬指 - 中指 - 示指 - 薬指 - 中指」)、か、

一方のシーケンスの反復 (繰返し条件) (例えば「示指 - 薬指 - 中指 - 示指 - 中指 - 薬指」) のどちらかからなる 6 要素の運動シーケンスを行わせた。予想通りパーキンソン病患者の反応は、切換え条件で 3 番目から 4 番目の要素へ移行する切換えの際特に遅かった。繰返し条件も切換え条件もともに 4 番目の要素は示指によるボタン押しという同じ反応を要求していることに注意されたい。2 つの条件の差は、運動シーケンスの階層的コーディングである。切換え条件では、4 番目の要素は 1~3 番目の要素とは異なるシーケンスの一部である。認知課題では、患者らは色弁別と形弁別を含む 2 つの反応による反応時間課題を練習した後、2 つの反応が同じ次元 (例えば、色 - 色) に沿っているか、またはある次元から別な次元への切換え (例えば、形 - 色) が必要かいずれかの 2 つの試行が連続した課題を行った。運動課題と同様、パーキンソン病患者の反応は次元の切換えがあるとき著しく遅くなった。2 つめの試行の反応は全ての条件 (例えば、刺激の色が赤か青か) で同一なので、この障害を運動障害だけで説明することはできない。

この「切換え仮説」によって、運動および認知両方に関する基底核の機能を統一した枠組みで理解することができる。基底核は大脳皮質の広い領域にわたって活動をモニターし、神経細胞の抑制性の影響を選択的に取り除くことにより、行動や心的構えの切換えを可能にする。Brotchie らは、切換え作用は厳密に運動性または認知性の一方だけではなく、むしろ心的構えと行動双方の関係が必要だということを示した<sup>52)</sup>。この研究では、1 番目と 2 番目の運動の間に様々な遅延時間を挟んで 2 つの運動をするようにサルを訓練した。この遅延時間の最後に観察される淡蒼球の神経細胞のバーストは、一つの計画から別な計画へ切換えるために皮質へ出力される信号だと考えられている。

学習における基底核の役割を理解するためにも、切換え仮説は重要である。ドパミンは、脳の報酬系に決定的な役割を果たしている。直面している周囲の状況下で様々な反応を引き起こすために存在する強化随伴性の神経科学的マーカーを報酬系に送っているのである。

不慣れな状況下で適切な反応を獲得したり、慣れ親しんだ状況下で偶発的变化が生じる時に習慣になっている反応を止めたり、学習には行動の変化が



含まれている。野生のラットの場合は、狩猟採集の場所で食餌の入手可能性の変化に敏感であることに相当する。ヒトの場合は、型にはまったやり方では難しい問題を解決できないと認識することに相当する。基底核内のドーパミンは、ある反応が他の反応よりも生じやすくなるようにシステムを偏らせていると考えられる。ある行動が成功すると線条体でドーパミンが放出される。この神経伝達物質は基底核の入出力チャンネルを調整し、付随する入力パターンが将来再び賦活したときに、以前報酬を得た行動に切替える確率を上げる。

このような観点から、切替え能力は新しい行動を生み出すことや行動パターンを組み合わせる新しいシーケンスを生み出すのに必要である。基底核の障害とトゥレット症候群や強迫神経症のような精神疾患の関連を見ることができる。両疾患の主要な特徴は、型にはまった運動パターンを繰り返して生み出すことである。トゥレット症候群の患者の運動パターンは、肩を動かしたり顔をなでたりする単純なチックである。強迫神経症の患者は、何度も何度も手を洗う行動を繰り返すような行動全般である。切替えの障害は、パーキンソン病患者の障害である無動や、単純な運動パターンの反復となって現れる。どちらの場合も、感覚入力や内部目的が変化したときに、新しい行動の選択が基底核障害によって困難になっている。

### 3.9 「勉強」する態度における基底核のはたらき

基底核の機能は勉強する態度に関しても深く関係している。ヒトは勉強を始める際、それまでとっていた行動から勉強行動へ切替えなければならない。つまり線条体内のドーパミンの作用によって、勉強行動を生じるようにシステムを偏らせる必要がある。また勉強を継続するには、行動の切替えを生じず行動の偏りを勉強へ維持する必要がある。

この点を踏まえて、まだ勉強の習慣のない児童・生徒に勉強の習慣を身に着けさせるためにはどのような手法があるか考えてみよう。例えば、何時から何時まで何の科目を勉強する、と目標を定め、目標を達成できた場合には賛辞や食物など（つまりほめたりおやつを与えたり）の褒美を与えることにより、勉強を習慣づける手法が一つ考えられる。勉強の後褒美を得る、すなわち行動が成功すると、線条体からドーパミンが報酬系へと放出されて条件付けが

行われ、勉強行動の強化学習が成立する。つまり勉強をすると報酬が得られることを学習するのである。この手法は、科目毎の好ましい勉強時間の配分を工夫したり、おやつの過剰摂取によって健康を損なわないように留意したりする必要がある。

ある行動の後懲罰を与えるとその行動は失敗とされ、線条体は他の反応の方が生じやすくなるようにシステムを偏らせる。したがって叱責や折檻など懲罰を与えることによって、好ましくない行動を止めさせ、正しい方向へ導くことができると考えられる。しかし、例えば勉強はしているのに解答を誤る度に罰を与えたり、成績低下を理由に罰を与えたりするなど、懲罰を与え過ぎると勉強自体が失敗行動とされ、線条体は勉強行動に対する抑制を取り除かず、他の反応の方が生じやすくなるようにシステムを偏らせてしまう、つまり勉強を忌避するようになってしまう危険性がある。遊んでばかりで勉強しない、食事を摂らない、時間を守らないなど好ましくない生活習慣の場合は、叱ることによってそれらを正すことが期待される。しかしこの場合も、叱り過ぎてしまうと、保護者や教師など懲罰を与える人物を、ひいては家庭や学校など社会をも忌避するようになる危険が生じる。この点において、懲罰は報酬より注意深く与える必要があると考えられる。これは、経験的に良く知られている「甘やかしてはいけないが、厳し過ぎても逆効果」であることの大脳基底核の機能およびドーパミンの作用からの説明である。

### おわりに

本稿では、脳機能を修飾する生体内因子としてドーパミンに着目し、分子からヒトの行動に至るマルチレベルの視点からまとめた。ドーパミンは古典的な神経伝達物質として教科書にも載っているものであるが、未だ解明されていない面が多く、今後の研究が、私たちの日常的な行動から疾患に至るまで身近な生活で出会う様々な局面での新しい対処法を教えてくれるに違いない。

ドーパミンのもつ機能性を、脳の領域に特化した機能性との関連で考察することは、知的好奇心を喚ばれるものでもある。特に学習機能と線条体の機能を基盤においた考察では、教育の現場においてまだ勉強する習慣のない児童・生徒に限らず、学生、成人などを対象に応用することが可能であろう。ものご

ごろついた大学生や成人を対象とする場合は、賛辞、金銭、地位、名誉、などが報酬（インセンティブ）になりうる。また十分に条件づけられている場合は、線条体の作用によって報酬を提示されなくとも習慣的に勉強や勤労する傾向を持っているともいえるのである。

過去に条件づけられた行動や報酬が与えられる場面ではなくとも、しっかりとした目標に動機づけられた新たな目標志向行動を行う場合は、明確な目標設定や達成すべき目標の価値を強調して説明することが重要となる。つまり、新たに勉強や作業、訓練、仕事、リハビリテーションなどを行う際に、「行動の成功」をはっきり定義してその意義や効果、利点などを理解した上で取り組めば、目標を達成したというその価値を認識できることにより、金銭的・物質的報酬がなくとも線条体からドーパミンが報酬系へと放出されて強化学習が成立し、動機づけが維持されて目標思考行動が継続することが考えられる。

以上の手法は教育だけでなく、日常的には運動をしない人や減量の必要のある人に運動やダイエットの動機づけを行い、運動やダイエットの開始、習慣化、そしてモチベーションの維持のために応用することができるだろう。また、上司が部下を如何にしてモチベーションを維持しながら教育・指導するか、などの参考になるかもしれない。

#### 参考文献

本稿では、用語の定義やドーパミンの分子構造、神経解剖学などの既に確立した事柄については以下の書籍を参考にし、研究報告などの知見については、それ以降の文献リストに挙げた。

Brunton, L., Lazo, J., Parker, K., 2005, Goodman & Gilman's Pharmacological Basis of Therapeutics, McGraw-Hill Professional.

Nieuwenhuys, R., Voogd, J., van Huijzen, Chr., 1991. The human central nervous system-A synopsis and atlas. Springer-Verlag.

大地陸男, 2007, 生理学テキスト第5版, 文光堂.

田中千賀子, 加藤隆一編, 2007, NEW 薬理学, 南江堂.

新村出編, 1998, 広辞苑第五版, 岩波書店.

- (1) Grace, A. A., Floresco, S. B., Goto, Y., Lodge, D. J., 2007. Regulation of firing of dopaminergic neurons and control of goal-directed behaviors. *Trends Neurosci* 30, 220-227.
- (2) Hikosaka, K., Watanabe, M., 2000. Delay activity of orbital and lateral prefrontal neurons of the monkey varying with different rewards. *Cereb Cortex* 10, 263-271.
- (3) Izuma, K., Saito, D. N., Sadato, N., 2008. Processing of

social and monetary rewards in the human striatum. *Neuron* 58, 284-294.

- (4) Tsukamoto, T., Kotani, Y., Ohgami, Y., Omura, K., Inoue, Y., Aihara, Y., 2006. Activation of insular cortex and subcortical regions related to feedback stimuli in a time estimation task: an fMRI study. *Neurosci Lett* 399, 39-44.
- (5) Ryan, R. M., Deci, E. L., 2000. Intrinsic and extrinsic motivations: classic definitions and new directions. *Contemp Educ Psychol* 25: 54-67.
- (6) Habib, M., 2004. Athymhormia and disorders of motivation in basal ganglia disease. *J Neuropsychiatry Clin Neurosci* 16, 509-524.
- (7) Nishimura, M., Yoshii, Y., Watanabe, J., Ishiuchia, S., 2009. Paralimbic system and striatum are involved in motivational behavior. *NeuroReport* 20, 1407-1413.
- (8) Aosaki, T., Tsubokawa, H., Ishida, A., Watanabe, K., Graybiel, A. M., Kimura, M., 1994. Responses of tonically active neurons in the primate's striatum undergo systematic changes during behavioral sensorimotor conditioning. *J Neurosci* 14, 3969-3984.
- (9) Hikosaka, K., Watanabe, M., 2004. Long- and short-range reward expectancy in the primate orbitofrontal cortex. *Eur J Neurosci* 19, 1046-1054.
- (10) Balleine, B. W., Dickinson, A., 2000. The effect of lesions of the insular cortex on instrumental conditioning: evidence for a role in incentive memory. *J Neurosci* 20, 8954-8964.
- (11) Watanabe, M., Hikosaka, K., Sakagami, M., Shirakawa, S., 2002. Coding and monitoring of motivational context in the primate prefrontal cortex. *J Neurosci* 22, 2391-2400.
- (12) Tsujimoto, T., Ogawa, M., Tsukada, H., Kakiuchi, T., Sasaki, K., 2000. Decline of the monkey's limbic and prefrontal activity during task repetition. *Neurosci Lett* 283, 69-72.
- (13) Gasbarri, A., Sulli, A., Innocenzi, R., Pacitti, C., Brioni, J. D., 1996. Spatial memory impairment induced by lesion of the mesohippocampal dopaminergic system in the rat. *Neuroscience* 74, 1037-1044.
- (14) Packard, M. G., White, N. M., 1991. Dissociation of hippocampus and caudate nucleus memory systems by posttraining intracerebral injection of dopamine agonists. *Behav. Neurosci.* 105, 295-306.
- (15) Umegaki, H., Munoz, J., Meyer, R. C., Spangler, E. L., Yoshimura, J., Ikari, H., Iguchi, A., Ingram, D. K., 2001. Involvement of dopamine D2 receptors in complex maze learning and acetylcholine release in ventral hippocampus of rats. *Neuroscience* 103, 27-33.
- (16) Verney, C., Baulac, M., Berger, B., Alvarez, C., Vigny, A., Helle, K. B., 1985. Morphological evidence for a dopaminergic terminal field in the hippocampal formation of young and adult rat. *Neuroscience* 14, 1039-1052.
- (17) Gasbarri, A., Packard, M. G., Campana, E., Pacitti, C., 1994. Anterograde and retrograde tracing of projections from the ventral tegmental area to the hippocampal formation in the rat. *Brain Res. Bull.* 33, 445-452.
- (18) Wilkerson, A., Levin, E. D., 1999. Ventral hippocampal dopamine D1 and D2 systems and spatial working memory in rats. *Neuroscience* 89, 743-749.

- (19) Ciliax, B. J., Nash, N., Heilman, C., Sunahara, R., Hartney, A., Tiberi, M., Rye, D. B., Caron, M. G., Niznik, H. B., Levey, A. I., 2000. Dopamine D5 receptor immunolocalization in rat and monkey brain. *Synapse* 37, 125-145.
- (20) Roeltgen, D. P., Schneider, J. S., 1994. Task persistence and learning ability in normal and chronic low dose MPTP-treated monkeys. *Behav. Brain Res.* 60, 115-124.
- (21) Aosaki, T., Tsubokawa, H., Ishida, A., Watanabe, K., Graybiel, A. M., Kimura, M., 1994. Responses of tonically active neurons in the primate's striatum undergo systematic changes during behavioral sensorimotor conditioning. *J. Neurosci.* 14, 3969-3984.
- (22) Schneider, J. S., Pope-Coleman, A., 1995. Cognitive deficits precede motor deficits in a slowly progressing model of Parkinsonism in the monkey. *Neurodegeneration* 4, 245-255.
- (23) Fernandez-Ruiz, J., Doudet, D., Aigner, T. G., 1999. Spatial memory improvement by levodopa in parkinsonian MPTP-treated monkeys. *Psychopharmacology (Berl.)* 147, 104-107.
- (24) Da Cunha, C., Angelucci, M. E., Canteras, N. S., Wonnacott, S., Takahashi, R. N., 2002. The lesion of the rat substantia nigra pars compacta dopaminergic neurons as a model for Parkinson's disease memory disabilities. *Cell Mol. Neurobiol.* 22, 227-237.
- (25) Da Cunha, C., Gevaerd, M. S., Vital, M. A., Miyoshi, E., Andreatini, R., Silveira, R., Takahashi, R. N., Canteras, N. S., 2001. Memory disruption in rats with nigral lesions induced by MPTP: a model for early Parkinson's disease amnesia. *Behav. Brain Res.* 124, 9-18.
- (26) Miyoshi, E., Wietzikoski, S., Camplessei, M., Silveira, R., Takahashi, R. N., Da Cunha, C., 2002. Impaired learning in a spatial working memory version and in a cued version of the water maze in rats with MPTP-induced mesencephalic dopaminergic lesions. *Brain Res. Bull.* 58, 41-47.
- (27) Packard, M. G., McGaugh, J. L., 1992. Double dissociation of fornix and caudate nucleus lesions on acquisition of two water maze tasks: further evidence for multiple memory systems. *Behav. Neurosci.* 106, 439-446.
- (28) Setlow, B., McGaugh, J. L., 2000. D2 dopamine receptor blockade immediately post-training enhances retention in hidden and visible platform versions of the water maze. *Learn. Mem.* 7, 187-191.
- (29) Bliss, T. V., Lomo, T., 1973. Long-lasting potentiation of synaptic transmission in the dentate area of the anaesthetized rabbit following stimulation of the perforant path. *J. Physiol.* 232, 331-356.
- (30) Bernabeu, R., Schroder, N., Quevedo, J., Cammarota, M., Izquierdo, I., Medina, J. H., 1997. Further evidence for the involvement of a hippocampal cGMP/cGMP-dependent protein kinase cascade in memory consolidation. *NeuroReport* 8, 2221-2224.
- (31) Vianna, M. R., Izquierdo, L. A., Barros, D. M., Medina, J. H., Izquierdo, I., 1999. Intrahippocampal infusion of an inhibitor of protein kinase A separates short- from long-term memory. *Behav. Pharmacol.* 10, 223-237.
- (32) Abel, T., Nguyen, P. V., Barad, M., Deuel, T. A., Kandel, E. R., Bourtochouladze, R., 1997. Genetic demonstration of a role for PKA in the late phase of LTP and in hippocampus-based long-term memory. *Cell* 88, 615-626.
- (33) Bourtochouladze, R., Abel, T., Berman, N., Gordon, R., Lapidus, K., Kandel, E. R., 1998. Different training procedures recruit either one or two critical periods for contextual memory consolidation, each of which requires protein synthesis and PKA. *Learn. Mem.* 5, 365-374.
- (34) Baldwin, A. E., Sadeghian, K., Holahan, M. R., Kelley, A. E., 2002a. Appetitive instrumental learning is impaired by inhibition of cAMP-dependent protein kinase within the nucleus accumbens. *Neurobiol. Learn. Mem.* 77, 44-62.
- (35) Beninger, R. J., Miller, R., 1998. Dopamine D1-like receptors and reward-related incentive learning. *Neurosci. Biobehav. Rev.* 22, 335-345.
- (36) Baldwin, A. E., Sadeghian, K., Kelley, A. E., 2002b. Appetitive instrumental learning requires coincident activation of NMDA and dopamine D1 receptors within the medial prefrontal cortex. *J. Neurosci.* 22, 1063-1071.
- (37) Swanson, L. W., 1982. The projections of the ventral tegmental area and adjacent regions: a combined fluorescent retrograde tracer and immunofluorescence study in the rat. *Brain Res. Bull.* 9, 321-353.
- (38) Gasbarri, A., Campana, E., Pacitti, C., Hajdu, F., Tombol, T., 1991. Organization of the projections from the ventral tegmental area of Tsai to the hippocampal formation in the rat. *J. Hirnforsch.* 32, 429-437.
- (39) Gasbarri, A., Packard, M. G., Campana, E., Pacitti, C., 1994. Anterograde and retrograde tracing of projections from the ventral tegmental area to the hippocampal formation in the rat. *Brain Res. Bull.* 33, 445-452.
- (40) Gasbarri, A., Sulli, A., Innocenzi, R., Pacitti, C., Brioni, J. D., 1996. Spatial memory impairment induced by lesion of the mesohippocampal dopaminergic system in the rat. *Neuroscience* 74, 1037-1044.
- (41) Hortnagl, H., Berger, M. L., Sperk, G., Pifl, C., 1991. Regional heterogeneity in the distribution of neurotransmitter markers in the rat hippocampus. *Neuroscience* 45, 261-272.
- (42) Verney, C., Baulac, M., Berger, B., Alvarez, C., Vigny, A., Helle, K. B., 1985. Morphological evidence for a dopaminergic terminal field in the hippocampal formation of young and adult rat. *Neuroscience* 14, 1039-1052.
- (43) Stanzione, P., Calabresi, P., Mercuri, N., Bernardi, G., 1984. Dopamine modulates CA1 hippocampal neurons by elevating the threshold for spike generation: an in vitro study. *Neuroscience* 13, 1105-1116.
- (44) Gribkoff, V. K., Ashe, J. H., 1984. Modulation by dopamine of population responses and cell membrane properties of hippocampal CA1 neurons in vitro. *Brain Res.* 292, 327-338.
- (45) Malenka, R. C., Nicoll, R. A., 1986. Dopamine decreases the calcium-activated afterhyperpolarization in hippocampal CA1 pyramidal cells. *Brain Res.* 379, 210-215.
- (46) Frey, U., Schroeder, H., Matthies, H., 1990. Dopaminergic antagonists prevent long-term maintenance of posttetanic LTP in the CA1 region of rat hippocampal slices. *Brain Res.* 522, 69-75.
- (47) Frey, U., Matthies, H., Reymann, K. G., 1991. The effect



of dopaminergic D1 receptor blockade during tetanization on the expression of long-term potentiation in the rat CA1 region in vitro. *Neurosci. Lett.* 129, 111-114.

- (48) Huang, Y. Y., Kandel, E. R., 1995. D1/D5 receptor agonists induce a protein synthesis-dependent late potentiation in the CA1 region of the hippocampus. *Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A.* 92, 2446-2450.
- (49) Swanson-Park, J. L., Coussens, C. M., Mason-Parker, S. E., Raymond, C. R., Hargreaves, E. L., Dragunow, M., Cohen, A. S., Abraham, W. C., 1999. A double dissociation within the hippocampus of dopamine D1/D5 receptor and beta-adrenergic receptor contributions to the persistence of long-term potentiation. *Neuroscience* 92, 485-497.
- (50) Matthies, H., Becker, A., Schroeder, H., Kraus, J., Hollt, V., Krug, M., 1997. Dopamine D1-deficient mutant mice do not express the late phase of hippocampal long-term potentiation. *NeuroReport* 8, 3533-3535.
- (51) Hayes, A., Davidson, M., Keele, S. W., Ivory, R., 1997. Toward a functional analysis of the basal ganglia. *Journal of Cognitive Neuroscience* 10, 178-198.
- (52) Brotchie, P., Iansek, R., Horne, M. K., 1991. Motor function of the monkey globus pallidus. *Brain* 114, 1685-1702.