

合失調症と相関すること²²⁾がメタ解析²³⁾によって支持され、D₂受容体を介するDA伝達が過剰になりやすい脆弱性の基盤として注目されている。

しかし、DA仮説は統合失調症全体ではなく、幻覚・妄想状態を中心とした一部の症状の病態を説明するにすぎない¹²⁾。多様な精神症状・縦断的経過を示す統合失調症の病態すべてを単独の薬理学的モデルで説明することは困難であり、AMPモデルは妄想型や急性期の統合失調症のモデルとして研究に応用するのが妥当と考えられている¹²⁾。

また、統合失調症とAMPモデルの違いにも留意する必要がある。統合失調症患者にみられるPPIの異常は、AMP急性投与時には認められるが、逆耐性現象が成立すると消失する。PETやSPECTを用いた研究において、MAPを長期乱用し統合失調症様異常を呈する覚せい剤精神病患者では、尾状核・被殻におけるDAトランスポーターが減少し²⁴⁾²⁵⁾、薬物中止後もこの状態が長期間続くこと²⁵⁾が見出されているが、統合失調症では変化しないとの報告²⁶⁾²⁷⁾が多い。

このような差異は、AMP類がDA神経終末に直接作用してDA伝達を亢進させるのに対して、統合失調症のDA伝達異常はDA以外の神経伝達または神経修飾の障害の結果、二次的に生ずる機序を考慮すべきことを示している。実際に、従来の脳を対象とした研究結果と臨床薬理的知見は、統合失調症の病態には複数の脳部位を含む特定の神経回路網（または情報処理システム）の障害とそれに伴う多くの神経伝達異常の関与を示唆している¹²⁸⁾。

たとえば、NMDA型グルタミン酸受容体遮断薬は、統合失調症と区別がむずかしい陽性・陰性双方の症状を誘発するが、実験動物に急性投与すると前頭葉皮質のDA伝達が著明に亢進する²⁹⁾。前頭葉皮質ではDAニューロンを抑制しているGABAニューロンが、NMDA受容体を介してグルタミン酸ニューロンから促進的調節を受けている。したがって、上記の現象は、NMDA受容体遮断薬によってGABAニューロンの機能が低下し、DAニューロンの脱抑制が生じたためと推察される²⁹⁾。また、健康なヒトで、NMDA受容体の機能を低下させると、SPECT上で、AMPによるDA放

出の著明な増加が観察される³⁰⁾。これらの結果は、NMDA受容体機能の低下により二次的にDAニューロンの制御が障害され、統合失調症の陽性症状や逆耐性現象が出現しうることを示唆している。

※おわりに—AMPモデルの新たな研究方向

統合失調症の病態の少なくとも一部には、過剰な脳内DA伝達に関与していると推測され、AMPモデルがその解析に有用なことが支持されている。本症では特定の神経回路網の障害から生ずる複数の神経伝達物質の異常が想定されることを考え合わせると、今後は、AMPモデルをDA伝達系だけでなく、その上流あるいは下流に位置する分子カスケードの異常を探索するのに役立つ視点が必要である。このため、既知の遺伝子や蛋白質の発現量の比較、differential cloning、DNAマイクロアレイなどを用いて、AMP類の急性投与や逆耐性現象の成立時に発現が変化する分子をスクリーニングする試みがおこなわれている³¹⁾。またわれわれは、①統合失調症が思春期以降に発症する、②AMP類の精神機能への影響も発達に従って変化する、③逆耐性現象が特定の生後発達時期(臨界期)以降にしか形成されない、などの点に着目し、統合失調症関連候補分子として、逆耐性現象の臨界期からAMP類投与時に異常を示すようになる遺伝子を検索している³¹⁾。以上の研究から、ΔFosB、NAC1、Cdk5、γGβ1、塩基性線維芽細胞増殖因子、mrt1などをはじめ、AMPモデルや統合失調症に関係する可能性がある、DA伝達系以外の分子が同定された¹⁾³¹⁾。

こうしたAMPモデルの新たな研究方向が、統合失調症の病態解析だけでなく、現在の受容体拮抗作用による対症療法的治療の域を超え、脆弱性・再発準備性の獲得を阻止するような新しい治療法の開発につながることを期待される。

[* 脚注]

突然の音や光の刺激に対する驚愕反応は、その直前に単独では刺激を引き起こさない弱い同種の刺激を与えておくことにより、著明に抑制される。この現象はpre-pulse inhibition (PPI) と呼ばれ、感覚運動情報制御機

能を反映する客観的指標の一つとして考えられている。統合失調症ではこの抑制が減弱している。DA 作動薬を投与すると PPI が減弱することから、統合失調症モデルの一指標として重視されている。ただし、PPI の減弱は強迫性障害をはじめとして、統合失調症以外の精神疾患でもみられる点に注意する必要がある。



文 献

- 1) 西川徹：統合失調症—動物モデルからのアプローチ。 *Molecular Medicine* 40 : 270-278, 2003
- 2) 西川徹：薬理作用の基礎。今日の分裂病治療。島田安雄、藤縄昭編。金剛出版、東京、1990、pp. 254-282
- 3) Carlsson A, Lindqvist M : Effect of chlorpromazine and haloperidol on formation of 3-methoxytyramine and normetanephrine in mouse brain. *Acta Pharmacol Toxicol (Copenh)* 20 : 140-144, 1963
- 4) van Rossum JM : The significance of dopamine-receptor blockade for the mechanism of action of neuroleptic drugs. *Arch Int Pharmacodyn Ther* 160 : 492-494, 1966
- 5) Javitt DC : Negative schizophrenic symptomatology and the PCP (phencyclidine) model of schizophrenia. *Hillside J Clin Psychiatry* 9 : 12-35, 1987
- 6) Sanfilippo M, Wolkin A, Angrist B *et al* : Amphetamine and negative symptoms of schizophrenia. *Psychopharmacology (Berl)* 123 : 211-214, 1996
- 7) Sedvall G : Monoamines and schizophrenia. *Acta Psychiatr Scand* (suppl.) 358 : S 7-S 13, 1990
- 8) Rothman RB, Vu N, Partilla JS *et al* : *In vitro* characterization of ephedrine-related stereoisomers at biogenic amine transporters and the receptorome reveals selective actions as norepinephrine transporter substrates. *J Pharmacol Exp Ther* 307 : 138-145, 2003
- 9) Jones SR, Gaidetdinov RR, Wightman RM *et al* : Mechanisms of amphetamine action revealed in mice lacking the dopamine transporter. *J Neurosci* 18 : 1979-1986, 1998
- 10) Kopnisky KL, Hyman SE : Molecular and Cellular Biology of Addiction. In : *Neuropsychopharmacology : The Fifth Generation of Progress*. ed. by Davis KL, Charney D, Coyle T *et al*, Lippincott Williams & Wilkins, Philadelphia, 2002, pp. 1367-1379
- 11) Vanderschuren LJ, Kalivas PW : Alterations in dopaminergic and glutamatergic transmission in the induction and expression of behavioral sensitization : a critical review of preclinical studies. *Psychopharmacology (Berl)* 151 : 99-120, 2000
- 12) 佐藤光源：覚醒剤精神病—基礎と臨床—。金剛出版、東京、1986
- 13) Dacidsen C, Lazarus C, Xiong X *et al* : 5-HT (2) receptor antagonists given in the acute withdrawal from daily cocaine injections can reverse established sensitization. *Eur J Pharmacol* 453 : 255-263, 2002
- 14) 首藤隆秀、島添隆雄、渡辺繁紀：メタンフェタミン逆耐性の薬理的消失に関する検討。第 23 回日本神経精神薬理学会年会発表要旨集、2002、p. 101
- 15) Laruelle M, Abi-Dargham A, van Dyck CH *et al* : Single photon emission computerized tomography imaging of amphetamine-induced dopamine release in drug free schizophrenia subject. *Proc Natl Acad Sci USA* 93 : 9235-9240, 1996
- 16) Breier A, Su TP, Saunders R *et al* : Schizophrenia is associated with elevated amphetamine-induced synaptic dopamine concentrations : evidence from a novel positron emission tomography method. *Proc Natl Acad Sci USA* 94 : 2569-2574, 1997
- 17) Laruelle M, Abi-Dargham A, Gil R *et al* : Increased dopamine transmission in schizophrenia : relationship to illness phases. *Biol Psychiatry* 46 : 56-72, 1999
- 18) Bigliani V, Pilowsky LS : *In vivo* neuropharmacology of schizophrenia. *Brit J Psychiatry* 174 (suppl.) : S 23-S 33, 1999
- 19) Abi-Dargham A, Rodenhiser J, Printz D *et al* : Increased baseline occupancy of D2 receptors by dopamine in schizophrenia. *Proc Natl Acad Sci USA* 97 : 8104-8109, 2000
- 20) Reith J, Benkelfat C, Sherwin A *et al* : Elevated dopa decarboxylase activity in living brain of patients with psychosis. *Proc Natl Acad Sci USA* 91 : 11651-11654, 1994
- 21) Hietala J, Syvalahti E, Vuorio K *et al* : Presynaptic dopamine function in striatum of neuroleptic-naïve schizophrenia patients. *Lancet* 346 : 1130-1131, 1995
- 22) Arinami T, Itokawa M, Enguchi H *et al* : Association of dopamine D2 receptor molecular variant with schizophrenia. *Lancet* 343 : 703-704, 1994
- 23) Glatt SJ, Faraone SV, Tsuang MT : Meta-analysis identifies an association between the dopamine D2 receptor gene and schizophrenia. *Mol Psychiatry* 8 : 911-915, 2003
- 24) Volkow ND, Chang L, Wang GJ *et al* : Association of dopamine transporter reduction with psychomotor impairment in methamphetamine abusers. *Am J*

- Psychiatry* 158 : 377-382, 2001
- 25) Sekine Y, Iyo M, Ouchi Y *et al* : Metamphetamine-related psychiatric symptoms and reduced brain dopamine transporters studied with PET. *Am J Psychiatry* 158 : 1206-1214, 2001
- 26) Laruelle M, Abi-Dargham A, van Dyck CH *et al* : Dopamine and serotonin transporters in patients with schizophrenia : an imaging study with [123 I] beta-CIT. *Biol Psychiatry* 47 : 371-379, 2000
- 27) Laakso A, Vilkkumä H, Alakare B *et al* : Striatal dopamine transporter binding in neuroleptic-naive patients with schizophrenia studied with positron emission tomography. *Am J Psychiatry* 157 : 269-271, 2000
- 28) Andreasen NC : Schizophrenia : the fundamental questions. *Brain Res Brain Res Rev* 31 : 106-112, 2000
- 29) Umino A, Takahashi K, Nishikawa T : Characterization of the phencyclidine-induced increase in prefrontal cortical dopamine metabolism in the rat. *Br J Pharmacology* 124 : 377-385, 1998
- 30) Kegeles LS, Abi-Dargham A, Zea-Ponce Y *et al* : Modulation of amphetamine-induced striatal dopamine release by ketamine in humans : implications for schizophrenia. *Biol Psychiatry* 48 : 627-640, 2000
- 31) 西川徹 : mrt1 をめぐって. 特集「統合失調症の神経生物学」, *Schizophrenia Frontier* 5 : 18-24, 2004

統合失調症：分子から治療まで

統合失調症の分子薬理学的解析 — ドーパミン受容体および NMDA 受容体 作用薬を用いたアプローチ —

にしかわ とおる | 東京医科歯科大学大学院精神行動医学分野 (〒113-8519 東京都文京区湯島 1-5-45)
西川 徹 | E-mail: tnis.psyc@tmd.ac.jp

SUMMARY

統合失調症の原因・病態の解明と新しい治療法開発の手がかりを得るため、私たちは、ドーパミン作動薬（覚せい剤・コカイン他）や NMDA 受容体遮断薬（フェンサイクリジン・ケタミン他）などの統合失調症様異常発現薬を手がかりに、統合失調症関連分子の探索と解析を進めている。この過程で、NMDA 受容体コ・アゴニストであり、統合失調症とその薬理学的モデルの異常を改善する D-セリンが内在性物質であることを見出した。さらに、D-セリンの代謝および機能の分子機構を調べ、D-セリン選択的応答を示す新規遺伝子をクローニングした。また、統合失調症や統合失調症様異常発現薬による精神病状態が思春期以降に生ずることに着目し、統合失調症の発症や再発に関連する候補分子として、覚せい剤に対し、特定の生後発達期以降に異常な応答を示す新規遺伝子を検出した。現在、これら分子の統合失調症患者における変化や、治療薬開発の標的としての意義を検討中である。

KEY WORDS

統合失調症
ドーパミン作動薬
NMDA 受容体遮断薬
内在性 D-セリン
発達

はじめに

統合失調症は、およそ 0.8% もの高率で発症し、15～35 歳頃から冒される例が大部分を占める。しかも、治療薬（抗精神病薬）に抵抗する症状のために容易に慢性化し、十分な社会復帰を果たせない患者が多く、わが国だけでも 20 万人以上が入院生活を余儀なくされている重大な疾患である。

脳科学の進歩に伴って、統合失調症の分子病態を理解するための多様なアプローチが行われるようになったが、脳器質性精神疾患とは異なって、脳細胞の明らかな変性・脱落あるいは炎症を伴わず、他に生物学的マーカーも確立されていないことから、神経変性疾患で得られてきたような著しい成果があがるに至っていない。したがって、未知の作動原理に従う脳内システムや病的過程を念頭のおいた視点が必要と考えられる。本稿では、こうした可能性を考慮して筆者らが進めている統合失調症の分子薬理学的解析の試みを紹介したい。

I. 統合失調症状の薬理学的特徴

統合失調症においては、思考、知覚、感情、意欲などの脳機能が広汎に障害され、多彩な精神症状が出現する。これらの症状は一般に、陽性症状と陰性症状に

分類される。陽性症状は、妄想、幻覚、統制を欠いた行動・興奮など、発症すると新たに産出されたように見える異常をさす。陰性症状は、健常時の諸機能が減弱・脱落する異常という意味で、会話・思考内容の貧困化、感情鈍麻、意欲の減退、引きこもりなどを含む。

これらの症状に対応する器質的または分子遺伝学的変化は見出されておらず、次のような薬理学的事実にもとづき、ドーパミン (dopamine: DA) 伝達の過剰が陽性症状に関係し、グルタミン酸伝達の低下が陽性・陰性双方の症状に関与する可能性が示唆されている¹⁵⁾ (図1)。①覚せい剤 (アンフェタミン (amphetamine), メタンフェタミン (methamphetamine: MAP) など) やコカインは DA 伝達を亢進させる作用をもち、主として統合失調症と区別し難い幻覚・妄想状態を引き起こす、②抗精神病薬は統合失調症患者の主に幻覚・幻覚妄想状態を改善し、その力価は D₂ 型 DA 受容体遮断作用と正比例するが、感情鈍麻、意欲減退をはじめとする陰性症状にはほとんど効果がない、③フェンサイクリジン (phencyclidine: PCP), ケタミン, その他の NMDA (N-methyl-D-aspartate) 型グルタミン酸受容体遮断薬は、遮断作用の強さに相関して統合失調症様の陽

性および陰性症状を発現させる、④健常者には明らかな異常を引き起こさない少量の PCP または ケタミンを寛解期の統合失調症患者に投与すると、精神症状の増悪や脳の活動異常が出現する、⑤抗精神病薬は DA 作動薬による統合失調症様状態は改善するが、NMDA 受容体遮断薬による異常に対しては陽性症状に効果を及ぼすにとどまり陰性症状には無効である、⑥ NMDA 受容体遮断薬投与により大脳皮質優位に DA 伝達が亢進する。

さらに、5HT₂ 型セロトニン受容体遮断作用が相対的に強い抗精神病薬は、D₂ 受容体遮断作用が主体の抗精神病薬より陰性症状に対する改善効果が大きいこと⁶⁾や、NMDA 受容体遮断薬により脳内セロトニンの細胞外放出が増加すること⁷⁾などにより、陰性症状の一部にセロトニン伝達異常の関与が推測される。

II. NMDA 受容体に作用する新しい抗精神病薬

以上の所見は、少なくとも一群の統合失調症患者において、NMDA 受容体を介したグルタミン酸伝達の低下が抗精神病薬抵抗性・反応性双方の症状に関係す

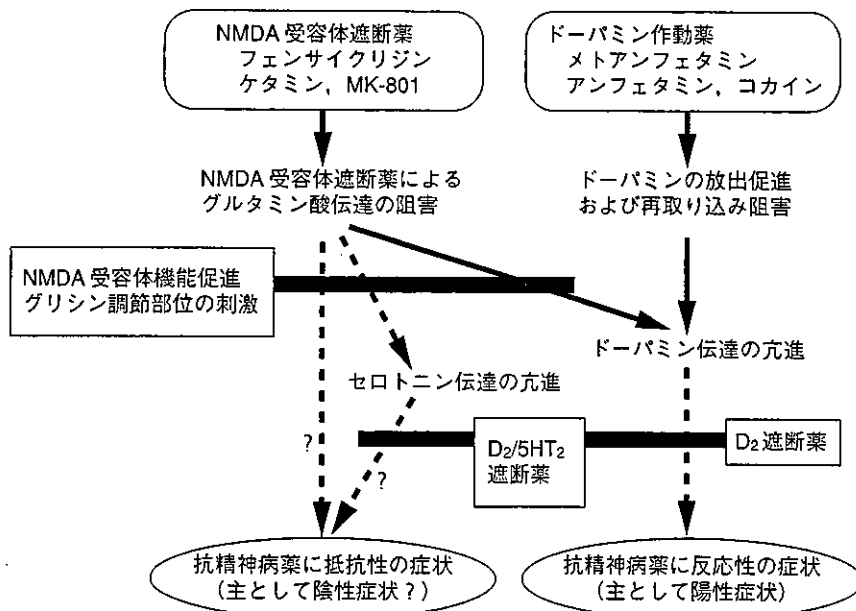


図1 薬物の作用から見た統合失調症状の発現機序 (仮説)

ることを示唆している。したがって、NMDA受容体機能を促進する物質が、陽性症状だけでなく難治性の陰性症状に対しても有効であることが期待される(図1)。筆者らは、この仮説をもとに、ラットを用いて新しい治療法開発の研究を行い、NMDA受容体のグリシン調節部位を選択的に刺激してNMDA受容体機能を促進するD-セリンやD-アラニン、PCPが脳内DA伝達亢進や異常行動を惹起する作用を抑制することを明らかにした^{2,8)}。他の研究グループも、グリシンまたはD-セリンが抗PCP作用をもつことを報告している⁹⁾。

実際に、欧米においては、グリシン、D-サイクロセリン(NMDA受容体グリシン部位の部分的作動薬)、D-セリン、あるいはグリシントランスポーター阻害薬を、統合失調症患者に従来の抗精神病薬と併用投与する二重盲検試験が行われ、抗精神病薬単独投与群より、陰性症状および認知障害の改善度が有意に高いことが報告されている⁹⁾。

III. 内在性D-セリンと統合失調症

筆者らは、D-アミノ酸がもつ抗PCP作用の発現機序を検討する過程で、「哺乳類の組織中アミノ酸はL体で占められており、D体が恒常的に存在することはない」という定説に反して、D-セリンがラットの脳に一生の間高い濃度で維持される内在性物質であることを発見した¹⁰⁾。

D-セリンは、グリシン、D-アラニンと同様に単独では神経伝達を生じないが、グルタミン酸が十分なNMDA受容体の神経伝達を起こすためには不可欠であるという重要な役割をもつため、NMDA受容体のコ・アゴニストと呼ばれる。筆者らはさらに、内在性コ・アゴニストのD-セリンが、①脳に選択的でNMDA受容体—特にNMDAR2Bサブユニット—と酷似した分布を示し、②細胞外液中への神経インパルス非依存的な遊離、③脳組織への取り込み、④L-セリン

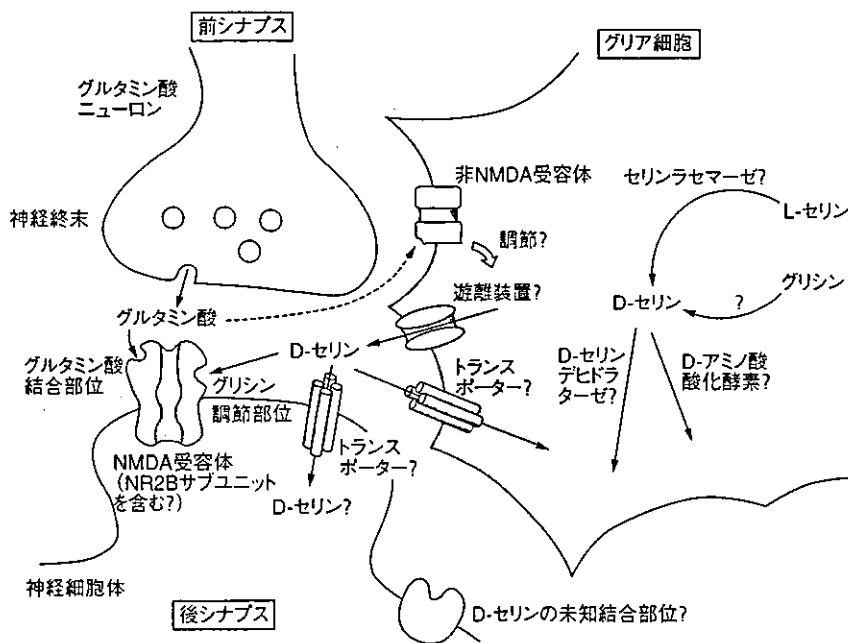


図2 脳内D-セリン動態の模式図(仮説:文献10)を改変)

脳内D-セリンは、神経細胞とグリア細胞の双方に含まれ、いずれかに生合成系、細胞外への放出機構、取り込み機構、分解系などが存在すると推測される。細胞外液中のD-セリンは、少なくともグルタミン酸シナプスにおいてNMDA受容体グリシン結合部位に作用し、グルタミン酸伝達を制御する。これ以外にも生理的作用部位と推測される高親和性結合部位が検出されるが、分子の実体と局在は不明である。グルタミン酸は、アストロサイトの非NMDA型受容体を介してD-セリンの放出を促進するという説がある。D-セリンの代謝系はニューロンにも存在する可能性がある。

からの生合成, ⑤グリシン開裂酵素活性低下による減少, ⑥D-アミノ酸酸化酵素活性消失による増加などの反応系あるいは調節系をもつことを明らかにした¹⁰⁾(図2)。免疫組織化学的研究では, グリア細胞(アストロサイトおよびオリゴデンドロサイト)と神経細胞の双方に存在することが報告されている¹⁰⁾(図2)。

抗PCP作用や統合失調症状を改善する作用をもつことを考え合わせると, D-セリンは哺乳類の脳において, NMDA受容体を調節する内在性神経修飾物質であって, 行動や精神機能の発現・制御に関与すると推測される。そこで, 筆者らは統合失調症においてD-セリンの代謝や機能が障害された結果, NMDA受容体機能が低下する可能性の検討を始めたが, D-セリンの死後脳組織中の変化は認められなかった¹¹⁾。ただし, D-セリンシグナルの異常を間接的に支持する所見として, グリシン結合部位の増加¹²⁾, D-セリン分解能をもつD-アミノ酸酸化酵素とその調節に関わる因子の遺伝子多型と統合失調症との間の有意な相関などの報告がある¹³⁾。血液中D-セリン濃度の低下も報告されたが¹⁴⁾, アルツハイマー病でも同様の傾向があり¹⁵⁾, 今後の検討が待たれる。一方, NMDA受容体機能を促進する新しい抗精神病薬の開発においても, グリシン, D-セリン, D-サイクロセリンなどには, 脳への移行性, 作用の選択性, 毒性のいずれかに問題があるため, 脳の内在性D-セリンの代謝系に作用してそのシグナルを増強する薬物が期待されている^{2,10)}。

これらの研究に必要な, D-セリンの代謝・機能を担う分子の解明は未だ十分ではないが, D-セリンのL-セリンからの生合成に関与するセリンラセマーゼ¹⁶⁾(最近本酵素遺伝子のノックアウトマウスがD-セリンを欠損することが報告された¹⁷⁾)や, D-セリンに高い親和性を持つ中性アミノ酸トランスポーター¹⁸⁾を単離したという報告が注目される。筆者らは, D-セリンに立体選択的応答を示す(L-セリン投与後には有意な変化が見られない)新規遺伝子, *dsr-1*(D-serine-responsive transcript-1)¹⁹⁾および*dsr-2*²⁰⁾をラット大脳新皮質からクローニングした。*dsr-1*の一部はプロトンATPaseサブユニットをコードするM9.2遺伝子と相同性があり, D-セリンの取り込みや放出に関与する可能性がある。また, *dsr-2*はD-セリンと酷似した体内・脳内分布と

その発達変化を示し, D-セリンまたはNMDAR2Bサブユニットとの機能的相関が推察された。

IV. 統合失調症発症の発達薬理学的仮説

統合失調症とDAおよびグルタミン酸伝達系との関連を示唆する薬理学的所見は, 本症の分子病態の重要な手がかりであるが, 必ずしもこれらの伝達系自体の異常が原因であることを意味しない。したがって, 冒頭に述べた「未知の脳内システム」を考慮して病態を解析する必要があり, D-セリンが構築するシステムも候補のひとつと考えている。さらに筆者は, 薬理学的所見を活用した別の戦略として, 統合失調症やそのモデルとなる薬物誘発性の異常が一定の発達段階以降に出現することに注目し, 統合失調症状に関する発達薬理学的仮説を立て検討を進めている²¹⁾(図3)。

ほとんどの統合失調症は思春期以降に発症するが, ①PCPと同様にNMDA受容体遮断作用をもつケタミンは, 成人に比べて小児には精神異常を起こし難い²²⁾, ②アンフェタミンを投与したときの反応も小児と成人では異なる²³⁾, などの臨床観察から, 薬物による統合失調症様異常も思春期以降に生じ易いことが推測される。こうした現象は, 統合失調症で特異的に障害される情報処理システムがあつて, ③思春期頃に機能的成熟を遂げ, ④それまでは構造的にも未成熟か, 個体の精神機能の制御に主要な役割を果たしていないが, ⑤機能的成熟後には精神機能の調節に不可欠な重要な役割を果たすこと, などの仮定が成り立てば説明可能である(図3)。

すなわち, このシステムの発達過程や成熟時期を規定する因子に異常があつても, 思春期までは, 行動の変化は目立たないはずであり(図3), 思春期以降の誤作動は精神機能に重大な障害をもたらす, 特有の精神症状となって顕在化することが予想される(図3)。統合失調症特異的なシステムに障害を与える薬物が本症類似の異常を引き起こすと考えられるため, そのシステムの完成以前には, こうした異常は生じ難いことになる(図3)。

一方, 成熟した動物に統合失調症様異常発現薬を投与すると, ヒトで見られる統合失調症状と同様の薬理

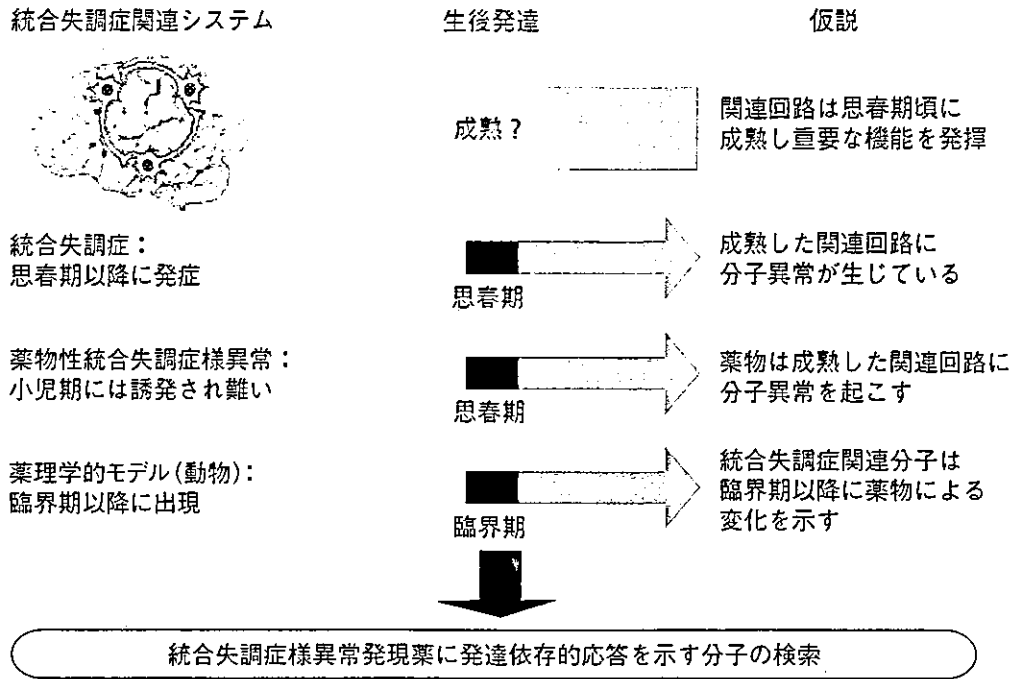


図3 生後発達と統合失調症および薬物性統合失調症様異常の発症 (仮説)

学的反応をもつ異常行動が認められ、統合失調症治療薬のスクリーニングに用いられてきた^{1,2,6)}。したがって、動物の脳にも、ある種の統合失調症で異常を呈する情報処理システムと基本的に類似したシステムの存在が推測される。興味深いことに、これらの行動異常も特定の臨界期以降に出現する。たとえば、アンフェタミン類やコカインによって引き起こされ、統合失調症陽性症状の発症および再燃のモデルと考えられている逆耐性現象(行動感作:脚注参照*)は、ラットでは生後3週以降にならないと成立せず^{24,25)}、PCP投与ラットの異常行動も生後発達時期によって違いが見られる²⁶⁾。

以上の仮説に従えば、ヒトでは思春期頃、動物では上記の臨界期以降に、統合失調症様異常発現薬に対し

て異常な応答を示すようになる分子またはそれを含む分子カスケードや神経回路が存在し、統合失調症の病態に関与する可能性が高い。そこで、MAPまたはPCP投与後の活動異常のパターン(神経活動のマーカーである*c-fos*遺伝子発現を指標として検討)が発達に伴って変化し、臨界期頃に成熟期のパターンに近づく大脳新皮質^{25,27)}を、統合失調症関連システムを含む脳部位として選び、これら薬物に対する反応が臨界期の前後で差がある遺伝子群をRAP-PCR(RNA arbitrarily primed PCR)およびRT-PCRを用いて探索した。この結果、実際に、MAP(*mrt1*(MAP-responsive transcript 1), *mrt3*)あるいはPCP(*pvt1*(PCP-responsive transcript 1), *pvt4*)に発達依存的応答を示す遺伝子群が検出された。

逆耐性現象

逆耐性現象は、ヒトや実験動物において、覚せい剤、コカインなどのDA作動薬を単回または反復投与すると、幻覚・妄想あるいは異常行動(移所運動(場所を変えて歩き回る行動)および常同行動(たとえば首を左右に振るといった、単純で無目的な行動を繰り返す))が薬物やストレスによって誘発されやすくなる状態が長期間持続する現象を指し、行動感作とも呼ばれる。統合失調症患者においては、健常者には異常を引き起こさない少量のDA作動薬が幻覚・妄想状態を容易に増悪・再燃させることから、DA作動薬による精神病状態ばかりでなく、統合失調症における幻覚・妄想状態の発症あるいは再燃のモデルと考えられている。

V. 覚せい剤に発達依存的応答を示す *mrt1*

このうち新規遺伝子 *mrt1* について最も解析が進み、逆耐性現象と共通した薬理学的特徴をもつことがわかった^{28,29}。つまり、① *mrt1* から PDZ, PX (phox), RA (Ras association) の各ドメインをひとつずつもつ少なくとも2種類のイソ蛋白が産生され、MAPに反応するのはシナプトゾーム画分に多く含まれる *Mrt1b* 蛋白をコードし、末梢より脳に優位に発現する *mrt1b* mRNA であること、*mrt1b* は、② MAP への応答が出現するのは逆耐性現象が成立するようになる時期と一致しており、③ MAP 反復投与によって逆耐性が形成された動物の脳では、持続的に上昇し MAP 再投与後には変化しないこと、④ 逆耐性を形成するコカインにも反応し、⑤ 逆耐性を阻害する D1 型 DA 受容体遮断薬を前処置すると MAP による発現誘導が生じなくなること、などが明らかになった。さらに、アンチセンスオリゴヌクレオチドを脳室内に持続注入した動物では、MAP の反復投与を行っても逆耐性現象が認められなかった(未発表データ)。

これらの結果は、*mrt1b*, *Mrt1b* などが逆耐性現象の形成や維持に重要なことを示唆しており、統合失調症の陽性症状の発症・再燃に関与する可能性がある。現在、さらに検討を加えるため、*mrt1* を前脳選択的に過剰発現するマウスの作製と、統合失調症患者のゲノムにおける相同遺伝子およびそのプロモーター領域の解析を進めている。

mrt1 は最近 sorting nexin ファミリーに分類された。構造上の特徴から膜蛋白、細胞内シグナル系あるいは細胞骨格系蛋白と結合すると考えられ、5HT₄ セロトニン受容体と結合するという報告がある³⁰。筆者らも、酵母ツーハイブリッド法を使って、*Mrt1b* と相互作用をもつ分子群を解析中である³¹。

おわりに

統合失調症の臨床薬理学的・発達薬理学的特徴をもとに、病因・病態の手がかりとなる分子の探索を試みた結果、筆者らは D-セリンとその代謝・機能系、D-セ

リンに対して立体選択的に応答する *dsr-1* および *dsr-2*, MAP に発達依存的応答を示し逆耐性現象に関与する *mrt1* などを見出した。いずれも、既知の分子とは異なる構造上の特徴をもつことより、グルタミン酸伝達のコ・アゴニスト調節系(古典的神経伝達物質とは異なり、シナプス間隙に一定以上の濃度維持が要求され、グリア細胞と密接に関係するなどの特性をもつ)や、逆耐性のような長期持続性の神経機能変化などの、未解明の脳内制御システムの分子機構および統合失調症の病態との関連を検討する有用なプローブになりうると予想している。また D-セリンシステムは、D-セリン自体が発達にとまって著明な脳内分布の変化を遂げ、統合失調症様異常発現薬の行動への作用が転換する時期に成熟期のパターンに移行する点からも、本症発症との関連が注目される¹⁰。さらに、幼若期と成熟期 PCP に対する応答が異なる遺伝子も検出されている³²。

統合失調症が未知の病態形成原理をもつ可能性を考え合わせると、本稿で紹介した統合失調症関連候補分子の今後の検討にあたっては、遺伝子転写産物、産生蛋白、ゲノムの塩基配列だけでなく、遺伝子がマップされるゲノム領域の高次構造や化学修飾などのエピジェネティックな要因との関係を考慮した研究を進める必要があろう。

謝辞

本稿で紹介した筆者らの研究は、国立精神・神経センター神経研究所および東京医科歯科大学大学院精神行動医学分野において、次の方々と共同で行ったものです(所属は共同研究当時)：国立精神・神経センター、高橋(清久)、海野*, 谷井(故人)、橋本(篤司)、柏*, 林(時司)(故人)、岡、熊代、富田、的場、金田、高橋(勝宣)、林(文彦)、山本*, 土田、梶井*, 橋本(隆紀)、平岡、戸田、佐藤、藤山、村岡*, 黒田*, 松井、関口、和田；東京医科歯科大学(*を含む)、櫻井、嶋津、谷口、伊藤、金子、竹林、兼松；他施設、日比野(日本油脂筑波研究所)、藤井(筑波大学)、金野(獨協医科大学)。PCP 塩酸塩をご供与下さった住友製薬研究所および山之内製薬研究所に深謝致します。

参考文献

- 1) 西川 徹：薬理作用の基礎、今日の分裂病治療(鳥菌

- 安雄, 藤縄 昭編) 金剛出版, 東京, p254-282, 1990.
- 2) 西川 徹: 分裂病と興奮性アミノ酸伝達異常, 精神医学レビュー. 別巻「21世紀に向けて精神分裂病を考える」(融 道男・大森健一編), ライフサイエンス, 東京, p26-37, 1994.
 - 3) Petersen RC, Stillman RC (eds.): Phencyclidine (PCP) Abuse: An Appraisal National Institute on Drug Abuse Research Mono graphs, Superintendent of Documents, U.S. Government Printing Office, Washington, D.C., pp. 313, 1978.
 - 4) Umino A, et al: Characterization of phencyclidine-induced increase in prefrontal cortical dopamine metabolism in the rat, *Br J Pharmacol* **124**: 377-385, 1998.
 - 5) Malhotra AK, et al: Ketamine-induced exacerbation of psychotic symptoms and cognitive impairment in neuroleptic-free schizophrenics. *Neuropsychopharmacology* **17**: 141-150, 1997.
 - 6) Kapur S, Remington G: Atypical antipsychotics: New directions and new challenges in the treatment of schizophrenia. *Ann Rev Med* **52**: 503-517, 2001.
 - 7) Yan QS, et al: Dizocilpine (MK-801) increases not only dopamine but also serotonin and norepinephrine transmissions in the nucleus accumbens as measured by microdialysis in freely moving rats. *Brain Res* **765**: 149-158, 1997.
 - 8) Tanii Y, et al: Stereoselective antagonism by enantiomers of alanine and serine of phencyclidine-induced hyperactivity, stereotypy and ataxia in the rat. *J Pharmacol Exp Ther* **269**: 1040-1048, 1994.
 - 9) Javitt DC: Glutamate as a therapeutic target in psychiatric disorders. *Mol Psychiatry* **9**(11): 984-997, 2004.
 - 10) 西川 徹: 脳内D-セリンの代謝と生理作用. *細胞工学* **23**: 1180-1185, 2004.
 - 11) Kumashiro S, et al: Free D-serine in post-mortem brains and spinal cords of individuals with and without neuropsychiatric diseases. *Brain Res* **681**: 117-125, 1995.
 - 12) Ishimaru M, et al: Increases in strychnine-insensitive glycine binding site in cerebral cortex of chronic schizophrenics: Evidence for glutamate hypothesis. *Biol Psychiat* **35**: 84-95, 1994.
 - 13) Chumakov I, et al: Genetic and physiological data implicating the new human gene *G72* and the gene for D-amino acid oxidase in schizophrenia. *Proc Natl Acad Sci USA* **99**: 13675-13680, 2002.
 - 14) Hashimoto K, et al: Decreased serum levels of D-serine in patients with schizophrenia: evidence in support of the N-methyl-D-aspartate receptor hypofunction hypothesis of schizophrenia. *Arch Gen Psychiatry* **60**: 572-576, 2003.
 - 15) Hashimoto K, et al: Possible role of D-serine in the pathophysiology of Alzheimer's disease. *Prog Neuro-psychopharmacol Biol Psychiatry* **28**: 385-388, 2004.
 - 16) Wolosker H, et al: Serine racemase: a glial enzyme synthesizing D-serine to regulate glutamate-N-methyl-D-aspartate neurotransmission. *Proc Natl Acad Sci USA* **96**: 13409-13414, 1999.
 - 17) Coyle JT, et al: Gene knockout study of serine racemase. *Society for Neurosci. 34th Annual Meeting Program* 952.1, Oct. 27, 2004
 - 18) Fukasawa Y, et al: Identification and characterization of a Na(+)-independent neutral amino acid transporter that associates with the 4F2 heavy chain and exhibits substrate selectivity for small neutral D- and L-amino acids. *J Biol Chem* **275**: 9690-9698, 2000.
 - 19) Tsuchida H, et al: Cloning of a D-serine-regulated transcript *dsr-1* from the rat cerebral cortex. *Biochem Biophys Res Commun* **280**: 1189-1196, 2001.
 - 20) Taniguchi, et al: Cloning of a D-serine-regulated transcript *dsr-2* from the rat cortex. *Neurosci Res* **50**: Supplement 1, S53, 2004.
 - 21) 西川 徹, 他: 分裂病の成因は薬理・生化学的アプローチから解明されるか. *精神科治療学* **12**: 617-623, 1997.
 - 22) White PF, et al: Ketamine-its pharmacology and therapeutic uses. *Anesthesiology* **56**: 119-136, 1982.
 - 23) Rapoport JL, et al: Dextroamphetamine: Its cognitive and behavioral effects in normal and hyperactive boys and normal men. *Arch Gen Psychiatry* **37**: 966-943, 1980.
 - 24) Fujiwara Y, et al: Behavioral sensitization to methamphetamine in the rat: an ontogenic study. *Psychopharmacol* **91**: 316-319, 1987.
 - 25) Nishikawa T, et al: Stimulant-induced behavioral sensitization and cerebral neurotransmission. In *Neurotransmitters in neuronal plasticity and psychiatric disorders*, pp. 53-62, Excerpta Medica, Ltd. Tokyo, 1993.
 - 26) Scalzo FM, Burge LJ: The role of NMDA and sigma systems in the behavioral effects of phencyclidine in preweaning rats. *Neurotoxicology* **15**: 191-200, 1994.
 - 27) Sato D, et al: Developmental changes in distribution patterns of phencyclidine-induced c-Fos in rat forebrain. *Neurosci Lett* **239**: 21-24, 1997.
 - 28) Kajii Y, et al: A developmentally regulated and psychostimulant-inducible novel rat gene *mrtl1* encoding PDZ-PX proteins isolated in the neocortex. *Mol Psychiatry* **8**: 434-444, 2003.
 - 29) Fujiyama K, et al: Differential regulation by stimulants of neocortical expression of *mrtl1*, *arc*, and *homer1a* mRNA in the rats treated with repeated methamphetamine. *Synapse* **49**: 143-149, 2003.
 - 30) Joubert L, et al: New sorting nexin (SNX27) and NHERF specifically interact with the 5-HT4a receptor splice variant: roles in receptor targeting. *J Cell Sci* **117**: 5367-5379, 2004.
 - 31) 柏 淳, 他: 逆耐性現象に関与する新規遺伝子 *mrtl1b* と相互作用する分子の検索. *精神薬療研究年報* **35**: 59-61, 2003.
 - 32) 平岡秀一, 他: ラット脳において Phencyclidine による発現誘導が発達段階依存的に増強する遺伝子の同定. *精神薬療研究年報* **32**: 17-22, 2000.

12 病 気

統合失調症のグルタミン酸仮説

西 川 徹

生 体 の 科 学

第 55 卷 第 5 号 別刷

2004 年 10 月 15 日 発行

(財) 金原一郎記念医学医療振興財団／医学書院

統合失調症のグルタミン酸仮説

西川 徹

統合失調症(精神分裂病)のグルタミン酸(Glu)仮説は、本症の病態として、脳内のグルタミン酸伝達機能が低下している可能性を指摘した仮説で、1980年に、Kimらが統合失調症患者の脳脊髄液中グルタミン酸濃度が著明に減少していることを見出し提唱した¹⁾。この結果自体は追認されなかったが、その後本症患者の死後脳でカイニン酸受容体の増加が観察されたのに続いて²⁾、Glu伝達系の様々な変化が報告されるようになった³⁾。同時に、Glu受容体研究が著しい進歩を遂げる過程で、古くから統合失調症様異常を引き起こすことが知られていたフェンサイクリジン(phencyclidine : PCP)がNMDA(N-methyl-D-aspartate)型Glu受容体を強力に遮断することが明らかにされた⁴⁾。この発見を契機に、グルタミン酸仮説は主として薬理学的所見によって広く支持されるようになり、この仮説にもとづいた統合失調症の新しい治療法開発も進展している⁵⁾。

現在は、次のような根拠により、統合失調症では少なくともNMDA受容体を介するGlu伝達の低下があると推測されている^{4,5)}:(1)PCPを使用したヒトで麻酔作用や意識障害が見られずに統合失調症様の精神症状だけが出現する時の血液中PCP濃度は極めて低く、NMDA受容体以外の神経伝達系には作用しない、(2)PCPだけでなくNMDA受容体遮断作用を持つ薬物は共通して統合失調症の既往のないヒトに本症と類似した症状を誘導し、その力価はNMDA受容体遮断作用と正の相関を示す(特にケタミンの立体異性体間では、NMDA受容体に対する親和性の高いS体の方が、低親和性のR体より健常者に統合失調症様の精神異常を惹起する作用がはるかに強い)、(3)

健常者には精神異常を惹起しない程度の少量のPCPやケタミンが、統合失調症患者の基底にある症状を増悪させる、(4)NMDA受容体機能を促進する薬物が統合失調症状を改善する(後述)。

NMDA受容体遮断薬は、統合失調症に類似した陽性症状(幻覚・妄想・興奮などのように発症により新たに産出されたように見える症状)だけでなく陰性症状(感情鈍麻、意欲減退などの正常な精神機能が欠如または低下したようにみえる症状)を引き起こすため、Glu伝達の低下は、既存の抗精神病薬(統合失調症治療薬)が奏功する陽性症状と、抗精神病薬に抵抗性で難治の陰性症状の双方の発現に関与すると考えられる^{3,5)}。これに対して、統合失調症のドーパミン(dopamine ; DA)仮説は、抗精神病薬が本症の陽性症状を改善する臨床力価に比例したD2型DA受容体遮断作用をもつことと、DA作動薬が統合失調症様の幻覚・妄想状態を誘発することを主な根拠として、陽性症状がDA伝達の亢進によって引き起こされると推論しているが、抗精神病薬が効果を示さない陰性症状の病態には有用な情報を与えていない⁵⁾。したがって、Glu仮説の方が統合失調症のより総合的な理解に貢献することが期待されている⁵⁾。また、NMDA受容体遮断薬が脳皮質を中心とした脳内DA伝達を亢進させる作用は、陽性症状を誘発する可能性があり、Glu仮説とDA仮説は互いに矛盾しないことを示唆している^{3,5)}。

統合失調症患者の死後脳においては、Gluの受容体(代謝調節型受容体と3種のイオンチャネル型受容体[カイニン酸、AMPA、NMDA各受容体]に分類される)、トランスポーター、遊離機構、Glu伝達系と関連するアミノ酸(Glu、アスパラギン

酸、グリシンほか)・蛋白質やそれらの代謝酵素の量、活性または遺伝子発現の変化が報告され、Glu 伝達異常を反映する可能性がある。しかし、研究者間での不一致も見られ、抗精神病薬の長期服用の影響も否定できないため、今後さらに検討が必要である^{3,5)}。また、以上の分子に対応するゲノム遺伝子が解析され、代謝調節型受容体の mGluR3、カイニン酸受容体の GluR7、AMPA 受容体の GluR3 と GluR4、NMDA 受容体の NR1、NR2A と NR2B などの各サブユニット遺伝子の多型と統合失調症の相関が発表されている⁶⁾。

一方、グリシンを含む NMDA 受容体グリシン結合部位を刺激する物質は、単独では神経伝達を生じないが Glu 結合部位のアゴニストが十分な受容体反応を起こすためには不可欠であるところから、本受容体のコ・アゴニストと呼ばれ、統合失調症との関連が注目されている³⁾。すなわち、コ・アゴニストのグリシン、D-セリン、D-アラニンなどは、(1) 実験動物において、統合失調症様異常発現薬の PCP やメトアンフェタミン(間接的 DA 作動薬)が引き起こす行動または脳内 DA 伝達の変化を抑制する³⁾、(2) 後述するように統合失調症状を改善する³⁾。また、統合失調症患者死後脳の縁上回、角回、体性感覚野、運動前野などの NMDA 受容体グリシン結合部位の増加が認められる³⁾。最近、これらの中でグリシンだけでなく D-セリンも内在性アミノ酸であって、脳選択的で NMDA 受容体 R2B サブユニットと同様の分布を示すことが明らかにされた。グリシンが抑制性グリシン受容体にも親和性が高いのに対して、D-セリンは NMDA 受容体に選択的な作用をもち、*in vitro* の実験では NMDA 受容体コ・アゴニストとして、グリシンより数倍強い効果を発揮する。

以上の所見から、統合失調症において D-セリンの代謝や機能が障害された結果、NMDA 受容体機能が低下する可能性も考えられるようになった³⁾。D-セリン濃度の死後脳組織中の変化は見出されていないが、D-セリンシグナルの異常を間接的に支持する所見として、上述したグリシン結合部位の増加、D-セリン分解能をもつ D-アミノ酸酸化酵素とその調節に関わる G72 の遺伝子多型と統合失調症との間の有意な相関などの報告をあげることができる³⁾。統合失調症死後脳や脳脊髄液中で観察される、グリシン結合部位に対する内在性拮抗物質キヌレン酸の増加も、NMDA 受容体機能低下を引き起こしうる³⁾。

Glu 仮説の薬理学的根拠は、必ずしも Glu 伝達系自体が統合失調症の原因となる異常をもつことを意味しないが、少なくとも病態形成に関与することを支持しており、新しい治療法開発の標的になりうると考えられている。特に、PCP の精神異常発現作用から、NMDA 受容体機能の賦活が、既存の薬物療法に抵抗性の症状にも効果を及ぼすことが期待されている。実際に、グリシン、D-サイクロセリン、D-セリンなどの NMDA 受容体コ・アゴニストの臨床試験が行われ、抗精神病薬投与中の統合失調症患者において、残存していた陰性症状や認知機能障害の改善が見られたとの報告がある³⁾。

文 献

- 1) Kim JS et al: *Neurosci Lett* 20: 379-382, 1980
- 2) Nishikawa T et al: *Neurosci Lett* 40: 245-250, 1983
- 3) Pietraszek M: *Polish J Pharmacol* 55: 133-154, 2003
- 4) Lodge D et al: *Eur J Pharmacol* 77: 203-204, 1982
- 5) 西川 徹: 老年精神医学誌 14: 1541-1551, 2003
- 6) 糸川昌成・他: 精神神経誌 105: 1349-1362, 2003

別刷

Schizophrenia Frontier

Vol. **5** No. **3**

2004.8

メヂカルビュー社

mrt1をめぐって

mrt1 ; Possible implication in the pathophysiology of schizophrenia

東京医科歯科大学大学院
精神行動医学分野教授

西川 徹

Toru Nishikawa

要約

統合失調症の分子病態を明らかにする目的で、①統合失調症が思春期以降に発症し、②薬物による統合失調症様異常やその動物モデルも思春期または一定の発達段階(臨界期)以後に出現することに着目した発達薬理学的研究を進めている。このうち、統合失調症の幻覚・妄想状態の発症・再燃モデルである、methamphetamine(MAP, 覚醒剤), cocaineなどのドーパミン作動薬が誘導する逆耐性現象の研究において、ラット大脳新皮質から本現象の臨界期前後で、MAPに対する応答が変化する遺伝子 *mrt1* (MAP-responsive transcript1)を見出した。*mrt1b* mRNA バリエーションは、① MAP に対する応答性を逆耐性現象の臨界期以降に獲得する、②逆耐性現象惹起薬で選択的に発現が増加する、③逆耐性現象成立時に基礎的発現が上昇し本現象惹起薬への反応が消失する、④これらの変化は逆耐性現象形成を阻害する D₁受容体遮断薬で抑制される、などの結果が得られ、*mrt1b* および Mrt1b タンパクが逆耐性現象の形成や維持に関与することが示唆された。そこで *mrt1* について、統合失調症の関連候補遺伝子としてゲノム上の変化を検討中である。

Key words

methamphetamine(覚醒剤), *mrt1* (methamphetamine-responsive transcript1), 発達, 神経回路, 統合失調症の発症, 逆耐性現象

はじめに

脳科学やゲノム科学の進歩に伴って、統合失調症の分子病態に対する多様なアプローチが可能になったが、種々の神経変性疾患で得られてきたような著しい成果が上がるには至っていない。分子遺伝学的解析では、統合

失調症の発症危険率を高めると推測される遺伝子変異が多数報告されているものの、現在のところ統合失調症の原因となる分子異常は同定されておらず、複数の要因が関与するという解釈が一般的である¹⁾。筆者は、こうした現状と、①精神疾患は神経変性疾患とは異なり脳細胞の明らかな変性・脱落なしに重大な情報処理障害を呈する、②分子生物学は細胞の分裂、増殖、分化、変性、死などのプロセスの解明に大きく貢献してきたが、脳が

行っていると推測される高速・並列型の情報処理、記憶を代表とする情報の蓄積、その他の統合的機能の分子機構を解明したとはいえない、などの点から、統合失調症の分子機構を理解するためには、未知の作動原理に従う脳内システムや病的過程を検出する可能性をもつ戦略も有用であると考えている²⁾。本稿では、この可能性を考慮した仮説に基づいて筆者らが行った統合失調症関連候補分子の探索と、その結果見出された新規遺伝子 *mrt1* を中心に紹介する。

1 統合失調症状の発達薬理的仮説

筆者は、既知であるか未知であるかを問わずに、統合失調症に関連した脳の情報処理システムを構築する分子を見出すため、統合失調症やそのモデルとなる薬物誘発性の異常が一定の発達段階以降に出現することに注目し、そのシステムの特徴を推定した(図1)。これは「発達薬理的仮説」(図1)と呼ぶことができるが、いわゆる「神経発達異常仮説」³⁾とは異なり、必ずしも「神経発達異常」それ自体を前提としていない。

1. 統合失調症状の発達依存性

統合失調症様の症状を引き起こす薬物としては、覚醒剤 [amphetamine, methamphetamine (MAP) など] や cocaine に代表されるドーパミン (dopamine ; DA) 作動薬と、phencyclidine (PCP) や ketamine をはじめとする N-methyl-D-aspartate (NMDA) 型グルタミン酸受容体遮断薬が知られている⁴⁾。前者により、統合失調症と区別しにくい幻覚・妄想などの陽性症状を中心とした精神病状態がみられ、後者では陽性・陰性双方の統合失調症様症状が出現する。興味深いことに、統合失調症が主に思春期以降に発症するのに類似して、双方の薬物ともに、精神機能への影響が発達に従って変化し、小児期までは統合失調症様精神病状態を誘発しにくいことが報告されている^{5,6)}。

2. 発達からみた統合失調症状に関与する神経情報処理システム⁷⁾

ヒトの行動の発達過程において、精神機能を支える情報処理システムにはさまざまなサブセットがあり、構造的・機能的に胎生期から生後にかけて次第に発達して、それぞれが特定の発達時期に機能的に成熟することが示唆されている。このうち統合失調症で特異的に障害され

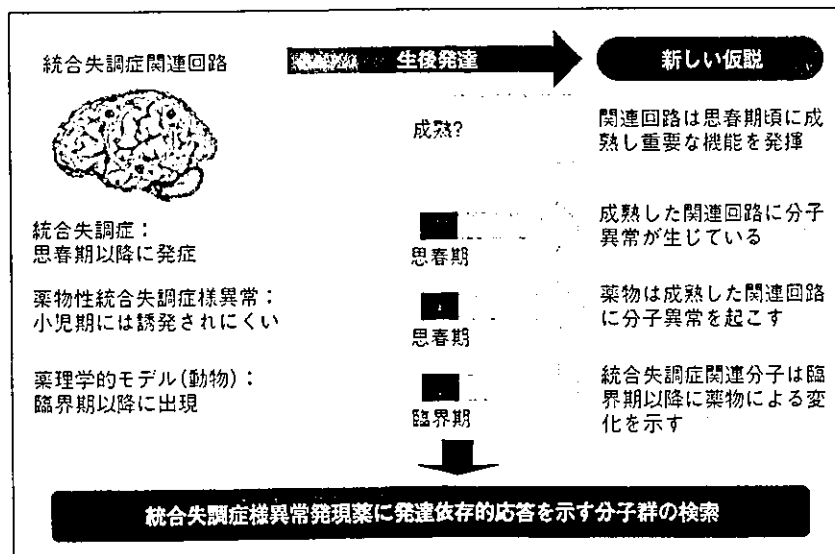


図1. 統合失調症の病態に関する発達薬理的仮説

統合失調症および薬物性の統合失調症様異常とその動物モデルの発症について生後発達からみた相互関係を示す。

るシステムについては、①思春期頃に機能的成熟を遂げ、②それまでは生理的機能をほとんどもたないか個体の精神活動に大きく影響するような機能は発揮していないが、③機能的成熟後には精神機能の調節に不可欠で重要な役割を果たすこと、などが仮定できれば、統合失調症と薬物性の統合失調症様精神病状態が小児期には発症しにくい事実が説明可能である(図1)。すなわち、発達過程や成熟を規定する因子に障害があっても、思春期までは精神機能の制御に主要な役割を果たしていないので、行動の異常は目立たずに神経機能や性格の特有な傾向がみられる程度に留まるであろう(図1)。しかし、思春期以降になるとこのシステムの誤作動は精神機能に重大な障害をもたらす、特有の多彩な精神症状となって顕在化すると考えることができる。統合失調症は原因が異なる複数の疾患の総称と推測されていることから、本症に関係するシステムも複数存在すると予想される(図1)。

統合失調症と酷似した精神病状態を引き起こす薬物は、直接的もしくは間接的に、ある種の統合失調症で障害されるシステムに異常をきたすはずである。したがって、これらのシステムが完成していない思春期以前には、統合失調症様異常発現薬を使用しても、精神機能の調節障害に結びつく標的がないため、統合失調症様の精神症状は出現しないことになる。つまり、統合失調症で障害されるシステムあるいは神経回路には、思春期前後でDA作動薬やNMDA受容体遮断薬に対して反応性、または基礎的発現が変化する分子が存在する可能性が高い。ただし、こうした分子は必ずしもDAあるいはグルタミン酸伝達系の構成因子に限定されない。

3. 薬物を用いた統合失調症関連候補遺伝子の探索

以上に述べた発達薬理学的仮説は、発達に伴う統合失調症様異常発現薬に対する反応の差異を指標に、本症に関連する新たな候補分子を探索できることを示しているが、動物実験が必要となる。動物を用いて探索を進めることの合理性は、以下の諸点から支持される。①成熟した動物に統合失調症様異常発現薬を投与すると、ヒトで見られる統合失調症症状と同様の薬理学的反応をもつ異常行動が認められ、統合失調症治療薬のスクリーニングに用いられてきたことから、実験動物の脳にもある種の統合失調症で障害される情報処理システムと基本的な部分

では類似したシステムが存在すると推測される²⁰⁾、②実験動物においても、統合失調症モデルと考えられているDA作動薬によって引き起こされる逆耐性現象やNMDA受容体遮断薬誘発性の異常行動は、一定の発達時期以降に出現する²¹⁾。

そこで筆者らは、MAPまたはPCPを投与した種々の発達段階のラットで、統合失調症に関連する神経回路または脳部位と候補分子を検索中である。次項では、逆耐性現象をモデルとしたMAP応答性の統合失調症関連候補遺伝子の研究について概説する。

2 逆耐性現象による統合失調症 関連候補遺伝子へのアプローチ

1. 逆耐性現象の生後発達

逆耐性現象は、ヒトや実験動物において、覚醒剤、cocaineなどを単回または反復投与すると、幻覚・妄想あるいは異常行動(移所運動:場所を変えて歩き回る行動、常同行動:たとえば首を左右に振るといった、単純で無目的な行動を繰り返す)が薬物やストレスによって誘発されやすくなる状態が長期間持続する現象を指し、行動感作とも呼ばれる²²⁾。統合失調症患者においては、健常者では異常を引き起こさない少量のDA作動薬が幻覚・妄想状態を容易に増悪・再燃させることから、DA作動薬による精神病状態ばかりでなく、統合失調症における幻覚・妄想状態の発症あるいは再燃のモデルと考えられている¹⁰⁻¹⁶⁾。

逆耐性現象は、齧歯類では生後21~25日以降に形成される(臨界期:これ以前でも移所運動量増加については誘導されることがあるが長期持続性はないと報告されている)²³⁾。発達薬理学的仮説に従えば、本現象の成立にはある種の可塑性に関与する情報処理システムの成熟が必要であり、臨界期前後でMAPへの応答性を変える逆耐性現象特異的因子の存在が予想され、陽性症状を中心とする一群の統合失調症の分子異常の手がかりとなる可能性がある(図1)。

2. 逆耐性現象と関連する脳部位

逆耐性現象が形成されない幼若期のラットでも、成熟期との差異はあるもののMAP投与直後の移所運動量増

加や常同行動が出現する^{20,21,22}。これは、覚醒剤による行動変化が、発達様式の異なる少なくとも2種類の情報処理システムを介して発現し、異常行動発現に直接関係するシステムは出生後早期からすでに機能しており、発達による変化は小さいが逆耐性現象に関与するシステムはそれを変調させる役割をもち、生後遅れて発達することを示唆している²³。

この仮定は、*c-fos* 遺伝子産物である c-Fos の発現をマーカーとした実験によって支持された(*c-fos* 遺伝子は基礎的発現がきわめて少なく、さまざまな刺激にตอบสนองして一過性に発現するため、脳の活動性のマッピングに広く応用されている²⁴)。つまり、逆耐性現象が成立しない幼若期と確実に形成される成熟期では、MAP 急性投与誘導性の c-Fos の分布が大脳新皮質や線条体では著しく異なり、梨状葉皮質、嗅結節、中隔などでは目立たないことがわかった^{25,26}。さらに、MAP 誘導性 c-Fos の発現パターンは、逆耐性現象が成立しはじめる生後21~25日頃からほぼ一定となり、成熟期と同じパターンを示した。同様の c-Fos 発現の生後変化は、別の逆耐性現象惹起薬の cocaine 投与後にも認められた。以上の結果は、統合失調症で障害されると考えられる逆耐性現象関連情報処理システムが、生後発達とともに変化して臨界期頃に成熟することを示唆しており、発達薬理学的仮説と矛盾しない。また、このシステムは c-Fos 発現の変化が著明な大脳新皮質や線条体に存在する可能性が高い。

3. 逆耐性現象関連候補遺伝子 *mrt1* の検出

そこで筆者らは、大脳新皮質および線条体において、異なる条件下において発現に差のある遺伝子を同定する方法である RNA arbitrarily primed PCR (RAP-PCR) 法と、定量的 PCR 法 (competitive PCR 法, co-amplification RT-PCR 法, real time RT-PCR 法など) を組み合わせ、発達依存的に MAP への応答が変化する遺伝子を検索している^{27,28}。これまでに、ラット大脳新皮質から MAP 急性投与1時間後に、生後8日には対照群と差がないが生後50日では有意な発現誘導がみられる3種の新規転写産物が検出され、*mrt1*~*mrt3* (MAP-responsive transcript 1~3) と名付けた。

このうち *mrt1* に関する解析が進み、次のように構造、発現分布およびコードするタンパクなどが明らかになった(図2)²⁹。①少なくとも4種のバリエーションがある全長6 kb 程度の mRNA を発現していることが予想される、② splicing acceptor site の選択により2種類のコーディングフレームが存在し、N 末端側にグリシンが豊富な領域があり(図2において G で示す)、PDZ、PX および Band 4.1 ドメインを1つずつもった2種類のタンパク *Mrt1a* および *Mrt1b* が発現する、③ 特異的抗体に対する *Mrt1b* 免疫反応性は、脳のシナプトゾーム画分に強く post-synaptic density (PSD) にはきわめて弱いことと、前シナプス側に局在するタンパクと共通のプロファイルを示すことから、前シナプスに多く分布すると推測される、④ *Mrt1a* 免疫反応性は脳のシナプトゾーム画

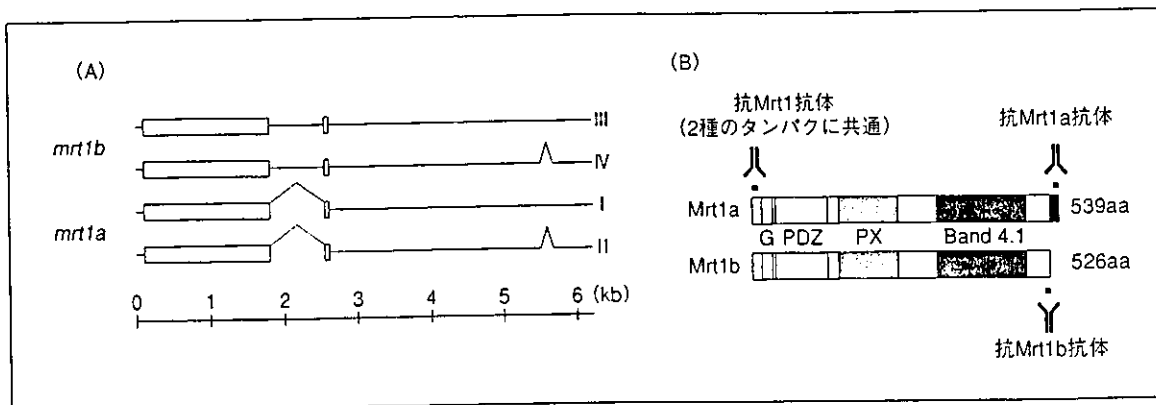


図2. *mrt1* (A) とコードタンパク *Mrt1* (B) の構造の模式図

たところ、逆耐性現象形成が抑制されるという予備的結果を得ている(未発表データ)。

4. *mrt1b* と統合失調症との関連

mrt1b および *Mrt1b* の逆耐性現象への関与については、作製中の *mrt1b* の過剰発現または欠損を示す遺伝子改変マウスを用いてさらに検討する予定である。一方、*mrt1b* は薬理学的特徴だけでなく、コードする *Mrt1b* タンパクの構造上の特色からも、逆耐性現象あるいは統合失調症との関連が考えられる。すなわち、① PDZ ドメインは神経伝達物質の受容体、トランスポーター、遊離装置などの細胞膜または近傍の分子と細胞骨格系タンパクとを結合させる働きをもつ分子に多くみられる²⁴⁾、② PX ドメインはタンパク質の細胞内局在に関与する²⁵⁾、③ Band 4.1 ドメインは細胞膜上での分子の安定化や整列との密接な関係が推測される²⁶⁾、などの報告は、*Mrt1b* がシナプスにおいて情報伝達関連分子のダイナミクスを制御しうることを示唆しており、その異常が逆耐性現象あるいは統合失調症の病態形成に重要な役割を果たす可能性がある²⁷⁾。

したがって、覚醒剤精神病や統合失調症における意義を明らかにする目的で、*mrt1* のヒト相同遺伝子を同定し、血液から得られたゲノム DNA の多型と種々の精神疾患との相関を解析中である。さらに、*mrt1* が含まれる分子カスケードの他分子を、酵母ツーハイブリッド法を使ってヒト *Mrt1* タンパクと前記のドメインなどを介して相互作用をもつ分子として検索中である²⁸⁾。

おわりに

本稿で紹介した研究戦略により、発達薬理学的仮説をもとに予想したように、統合失調症様異常発現薬に対して脳で発達依存的応答を示す神経回路(脳部位)と分子が実際に存在することがはじめて示唆された。筆者らは、発達に伴って PCP に対する反応性が変化する神経回路²¹⁾²⁸⁾²⁹⁾と遺伝子 *prt1* (PCP-responsive transcript 1)³⁰⁾を検出しているが、薬理学的反応において、臨界期は一致していたものの、MAP をプローブとして検出した *mrt1* とは異なっていた。これらの結果から、陽性症状と陰性

症状に関係する情報処理システムは機能的成熟時期は近いが、異なる分子カスケードおよび脳部位から構成されると推察される。

このように、統合失調症様異常発現薬に発達依存的応答を示す分子およびそれらと相互作用をもつ分子の研究は、新たに統合失調症との関連をもつ情報処理システムや分子を見出せる点で、本症の原因となる分子異常の手がかりを拡大するかもしれない。同時に、これら分子は、新しい予防・治療法を開発するための標的として応用できる可能性がある。

本稿で紹介した筆者らの研究は、東京医科歯科大学大学院精神行動医学分野で進めており、一部は2002年4月までの間、国立精神・神経センター神経研究所疾病研究第三部において行いました。共同研究者は次の方々です(参加順)。海野麻未、柏淳、梶井靖(現 三菱ウエルファーマ)、平岡秀一(現 明治製菓)、藤山航(現 東北大学)、黒田安計、村岡新一郎、山本直樹、伊藤卓、金子雄二郎

●文 献●

- 1) Berry N, Jobanputra V, Pal H: Molecular genetics of schizophrenia; A critical review. *J Psychiatry Neurosci* 28: 415-429, 2003
- 2) 西川徹, 海野麻未, 梶井靖, 他: 統合失調症の成因は薬理・生化学的アプローチから解明されるか. *精神科治療学* 12: 617-623, 1997
- 3) 西川徹: 統合失調症-動物モデルからのアプローチ. *Mol Med* 40: 270-278, 2003
- 4) 西川徹: 統合失調症と興奮性アミノ酸伝達異常. *精神医学レビュー別巻(21世紀に向けて精神統合失調症を考える)*, 融道男, 大森健一 編. 東京, ライフ・サイエンス, 26-37, 1994
- 5) Rapoport JL, Buchsbaum MS, Weingartner H, et al: Dextroamphetamine; Its cognitive and behavioral effects in normal and hyperactive boys and normal men. *Arch Gen Psychiatry* 37: 933-943, 1980
- 6) Rapoport JL, Buchsbaum MS, Zahn TP, et al: Dextroamphetamine; Cognitive and behavioral effects in normal prepubertal boys. *Science* 199: 560-562, 1978
- 7) Reich DL, Silvey G: Ketamine; An update on the first twenty-five years of clinical experience. *Can J Anaesth* 36: 186-197, 1989
- 8) White PF, Way WL, Trevor AJ: Ketamine; Its pharmacology and therapeutic uses. *Anesthesiology* 56: 119-136, 1982
- 9) Fujiwara Y, Kazahaya M, Nakashima M, et al:

たところ、逆耐性現象形成が抑制されるという予備的結果を得ている(未発表データ)。

4. *mrt1b* と統合失調症との関連

mrt1b および *Mrt1b* の逆耐性現象への関与については、作製中の *mrt1b* の過剰発現または欠損を示す遺伝子改変マウスを用いてさらに検討する予定である。一方、*mrt1b* は薬理学的特徴だけでなく、コードする *Mrt1b* タンパクの構造上の特色からも、逆耐性現象あるいは統合失調症との関連が考えられる。すなわち、① PDZ ドメインは神経伝達物質の受容体、トランスポーター、遊離装置などの細胞膜または近傍の分子と細胞骨格系タンパクとを結合させる働きをもつ分子に多くみられる²⁴⁾、② PX ドメインはタンパク質の細胞内局在に関与する²⁵⁾、③ Band 4.1 ドメインは細胞膜上での分子の安定化や整列との密接な関係が推測される²⁶⁾、などの報告は、*Mrt1b* がシナプスにおいて情報伝達関連分子のダイナミクスを制御しうることを示唆しており、その異常が逆耐性現象あるいは統合失調症の病態形成に重要な役割を果たす可能性がある²⁷⁾。

したがって、覚醒剤精神病や統合失調症における意義を明らかにする目的で、*mrt1* のヒト相同遺伝子を同定し、血液から得られたゲノム DNA の多型と種々の精神疾患との相関を解析中である。さらに、*mrt1* が含まれる分子カスケードの他分子を、酵母ツーハイブリッド法を使ってヒト *Mrt1* タンパクと前記のドメインなどを介して相互作用をもつ分子として検索中である²⁸⁾。

おわりに

本稿で紹介した研究戦略により、発達薬理学的仮説をもとに予想したように、統合失調症様異常発現薬に対して脳で発達依存的応答を示す神経回路(脳部位)と分子が実際に存在することがはじめて示唆された。筆者らは、発達に伴って PCP に対する反応性が変化する神経回路^{21,28)}と遺伝子 *prt1* (PCP-responsive transcript 1)²⁹⁾を検出しているが、薬理的反応において、臨界期は一致していたものの、MAP をプローブとして検出した *mrt1* とは異なっていた。これらの結果から、陽性症状と陰性

症状に関係する情報処理システムは機能的成熟時期は近いが、異なる分子カスケードおよび脳部位から構成されると推察される。

このように、統合失調症様異常発現薬に発達依存的応答を示す分子およびそれらと相互作用をもつ分子の研究は、新たに統合失調症との関連をもつ情報処理システムや分子を見出せる点で、本症の原因となる分子異常の手がかりを拡大するかもしれない。同時に、これら分子は、新しい予防・治療法を開発するための標的として応用できる可能性がある。

本稿で紹介した筆者らの研究は、東京医科歯科大学大学院精神行動医学分野で進めており、一部は2002年4月までの間、国立精神・神経センター神経研究所疾病研究第三部において行いました。共同研究者は次の方々です(参加順)。海野麻未、柏淳、梶井靖(現 三菱ウェルファーマ)、平岡秀一(現 明治製菓)、藤山航(現 東北大学)、黒田安計、村岡新一郎、山本直樹、伊藤卓、金子雄二郎

●文 献●

- 1) Berry N, Jobanputra V, Pal H: Molecular genetics of schizophrenia: A critical review. *J Psychiatry Neurosci* 28: 415-429, 2003
- 2) 西川徹, 海野麻未, 梶井靖, 他: 統合失調症の成因は薬理・生化学的アプローチから解明されるか. *精神科治療学* 12: 617-623, 1997
- 3) 西川徹: 統合失調症-動物モデルからのアプローチ. *Mol Med* 40: 270-278, 2003
- 4) 西川徹: 統合失調症と興奮性アミノ酸伝達異常. *精神医学レビュー別巻(21世紀に向けて精神統合失調症を考える)*, 融道男, 大森健一 編. 東京, ライフ・サイエンス, 26-37, 1994
- 5) Rapoport JL, Buchsbaum MS, Weingartner H, et al: Dextroamphetamine; Its cognitive and behavioral effects in normal and hyperactive boys and normal men. *Arch Gen Psychiatry* 37: 933-943, 1980
- 6) Rapoport JL, Buchsbaum MS, Zahn TP, et al: Dextroamphetamine; Cognitive and behavioral effects in normal prepubertal boys. *Science* 199: 560-562, 1978
- 7) Reich DL, Silvey G: Ketamine; An update on the first twenty-five years of clinical experience. *Can J Anaesth* 36: 186-197, 1989
- 8) White PF, Way WL, Trevor AJ: Ketamine; Its pharmacology and therapeutic uses. *Anesthesiology* 56: 119-136, 1982
- 9) Fujiwara Y, Kazahaya M, Nakashima M, et al: