

図 7-3 NMDA 受容体および主要な内在性リガンドの代謝経路と統合失調症関連薬物

NR1 サブユニットと 4 種の NR2 サブユニット A~D の 1 種が組み合わさったヘテロメリック集合体を形成するタイプの NMDA 受容体を模式的に示す。細胞外から Na^+ や Ca^{2+} を流入させ、細胞内から K^+ を透過させるイオンチャンネルを構成しており、グルタミン酸結合部位 (Glu)、グリシン調節部位 (Gly) (概念図および本文 図 2) を参照)、マグネシウムイオン結合部位 (Mg^{2+})、フェンサイクリジン結合部位 (PCP)、ポリアミン結合部位 (Poly) 等の調節部位をもつ。臨床的に PCP 結合部位 (PCP, ketamine, dizocilpine (MK801)), Glu 結合部位 (CPP, CPPene) のいずれの遮断薬も統合失調症様異常を誘発することが知られている。NMDA 受容体の調節に関わる内在性リガンドのうち、Glu、グリシンおよび D-セリンについては代謝経路の概略を図示した。後二者はコ・アゴニストと呼ばれ、単独では神経伝達を引き起こすことはないが、Glu が神経伝達を生じさせるにはその存在が不可欠である。このような生理機能の重要性から、Glu だけでなく D-セリンやグリシンの代謝・機能の分子機構またはその制御系と統合失調症との関連が注目されている

2) NMDA 型グルタミン酸受容体機能の低下

次のような薬理学的根拠に基づいて、NMDA 型 Glu 受容体 (図 7-3) を介する Glu 伝達の低下が推測されている。

- ① phencyclidine [1 (1-phenylcyclohexyl) -piperidine : PCP], ketamine をはじめとする NMDA 受容体遮断薬が統合失調症様の陽性ならびに陰性症状を引き起こす (概念図)
- ② ketamine は、NMDA 受容体遮断作用の強い立体異性体 (S 体 \gg R 体) の方が精神異常を誘発しやすい
- ③ 統合失調症患者は健常者より、NMDA 受容体遮断薬に感受性が高く精神障害が生じやすい
- ④ PCP が精神障害のみを引き起こし、麻酔作用・意識障害を示さないときの血中濃度は nM オーダーで、NMDA 受容体以外の神経伝達系には作用しない低レベルである
- ④ 統合失調症患者において、NMDA 受容体機能を促進する本受容体グリシン調節部位 (図 7-3, 概念図も参照) の作動薬 (グリシン, D-セリン, D-サイクロセリン, D-アラニン, グリシントランスポーター阻害薬等) を既存の抗精神病薬と併用すると、抗精神病薬抵抗性の陰性症状や認知機能障害が改善される

死後脳の研究からは、NMDA 受容体の結合・遺伝子を含む、さまざまな Glu 伝達系の変化が報告されているが、研究者間で不一致の結果も多い。

3) ドーパミン-グルタミン酸相互作用の異常

PCP, ketamins 等を急性投与した動物脳では、特に大脳皮質を中心に DA 伝達が亢進する。これらの NMDA 遮断薬を反復投与すると前頭葉皮質の DA 代謝が低下するという報告もあるが、amphetamine をチャレンジしたときの DA 遊離は前頭葉皮質と線条体の双方で増強している。NMDAR1 サブユニットの発現低下マウスでは、DA 作動薬への感受性が上昇していることも考え合わせると、NMDA 受容体機能が低下した状態では、DA 伝達が高まると推測される。したがって、少なくとも一群の統合失調症では、NMDA 受容体を介する Glu 伝達が減弱し、DA 伝達が過剰になった結果陽性症状が出現し、DA 以外の分子カスケードの異常により陰性症状が引き起こされる可能性がある（概念図）。

臨床的研究でも、こうした仮説を支持する所見が得られている。すなわち、katamine を健常ボランティアに投与した研究では、統合失調症様の精神変調が見られ、ketamine 投与群は非投与の対照群に比較して、amphetamine 誘発性の DA 遊離の増加が亢進していた。

以上の相互作用より、NMDA 受容体機能促進薬は陰性・陽性双方の症状を改善すると考えられる。ただし、臨床的には未だ十分な検証が行われていない。

MEMO

統合失調症様異常発現薬には DA 作動薬と NMDA 受容体遮断薬があり、前者は陽性症状と、後者は陽性・陰性双方の症状と類似した異常を引き起こす。これらの異常は、しばしば統合失調症と誤診される。NMDA 受容体の内在性コ・アゴニストで NMDA 受容体グリシン調節部位を刺激するグリシンおよび D-セリンは、抗精神病薬抵抗性の統合失調症を改善することが報告されている。このうち D-セリンは、NMDA 受容体選択的な作用をもち、NR2B サブユニットと類似した脳内分布を示す。

3

分子遺伝学的解析

これまでに単独の研究だけで、全ゲノム解析のレベルで統合失調症と有意な連鎖が認められた領域は、1q21-q22, 6p24-p22, 6q21-q25, 10q25-q26, 13q32-q34, 17p11-q25 である。また、少なくとも独立した 2 つ以上の研究から連鎖が報告されているのは、1q21-q22, 1q42, 6p24-p22, 6q21-q25, 8p22-p21, 10p15-p11, 13q32-q34, 22q11-q22 の領域である。最近の 2 つの大規模メタ解析を比較すると、双方から連鎖が支持されたのは 8p と 22q のみであり、1q, 2q, 3p, 5q, 6p, 11q, 13q, 14p, および 20q はいずれか一方の研究から連鎖が示唆された。さらに、日本人の 236 家系についての新たな大規模解析では、1p, 14q, および 20p と統合失調症の連鎖が検出されている。

連鎖が見られたゲノム領域から、統合失調症の感受性遺伝子として有意な関連が見出され、多くの研究が追認しているのは *DTNBPI*** [dytrobrevin binding-protein 1 (dysbindin) : 6p22.3, 遺伝子名の右肩についている記号 (*, **, #) については本節の第 4 パラグラフを参照] および *NRG1*** (neuregulin 1 : 8p22-p21) である (ただし、*DTNBPI* では関連部位は研究者間で必ずしも一致せず、*NRG1* については関連を確認できなかった研究もある)。その他、D-amino-acid oxidase** (*DAO* : 12q23-q24, 図 7-3 参照), D-amino-acid oxidase activator** (*DAOA* または *G72* : 13q34, 図 7-3 参照), regulator of G-protein signalling 4** (*RGS4* : 1q23.3),

carboxy-terminal PDZ domain ligand of neuronal nitric oxide synthase^{**} (*CAPON*: 1q22), protein phosphatase 3, catalytic subunit[#] (*PPP3CC*: 8p21.3) and trace amine receptor 4^{*} (*TRAR4*: 6q23.2) 等も、十分ではないが、複数の報告があり注目されている。

染色体異常を手がかりとした検索も行われ、22q11領域の欠失が見られるVCFS (velo-cardio-facial syndrome) の患者では、妄想型統合失調症と類似の精神症状が出現する頻度が高いため、この領域の遺伝子の機能不全がある種の統合失調症を引き起こす可能性が考えられている。候補遺伝子としては、catechol-*o*-methyltransferase^{*} (*COMT*, 図7-2参照), proline dehydrogenase[#] (*PRODH*), zinc finger- and Asp-His-His-Cys (*DHHC*) domain-containing protein 8 (*ZDHHC8*) 等が注目されている。一方、スコットランドの家系解析から統合失調症と関連する1q42.1と11q14.3の相互転座が見出され、ブレークポイント領域にマップされる*DISC1* (disrupted in schizophrenia 1) またはその相互作用タンパク質の遺伝子と統合失調症の相関が報告されている。また、ブレークポイント近傍に位置する代謝型Glu受容体サブタイプ5 (*GRM5*) 遺伝子^{**}の多型については、有意な相関が認められた。

以上の感受性遺伝子の中には、DA^{*}、Glu伝達^{**}または双方[#]に関係の深いものが含まれていることは注目に値する。ただし、個々の多型またはハプロタイプと統合失調症との関連は最も信頼できるレベルでもオッズ比が2.5に満たず、effect sizeは小さい。したがって、関連性は見かけ上である可能性も否定できないが、各遺伝子内または連鎖を示す遺伝子座内の複数の部位と本症の病態との関係を検討する必要がある。

4

神経回路異常と神経発達障害仮説

PETを用いた脳の血流や糖代謝の研究、fMRI (functional MRI) による研究等から、研究者間で比較的一致した所見として、統合失調症では、安静時または課題遂行時に、背外側前頭前野、内側前頭葉皮質、前部帯状回、左側頭葉、視床、海馬、小脳等における脳の活動性の変化が報告されている。このうち、前頭葉皮質各領域、視床、海馬等の体積については、メタ解析により、統合失調症における有意な減少が示唆された。したがって、以上の脳部位を含む、特定の神経回路が障害されている可能性がある。また、動物実験では、中脳から辺縁系領域に投射するDAニューロンの活動亢進と、大脳皮質から線条体、側坐核、中脳腹側被蓋野等の皮質下領域に投射するGluニューロンの機能低下が示唆されている。その原因として中脳皮質系、特に前頭葉皮質に投射するDAニューロンの低活動を想定する仮説が注目されている。ただし、DA作動薬により明らかに改善する統合失調症状が確認されない点は、この仮説を支持しない。

統合失調症の神経回路異常は、神経発達障害によってもたらされる可能性がある。すなわち、疫学的研究より、胎生期または周産期の栄養障害、薬物使用、ウイルス感染、神経発生過程の障害等と統合失調症の関連が指摘され、本症の一群では、特定の発達段階における何らかの侵襲、あるいは神経発達に重要な分子の異常が、正常な神経回路形成を阻害していることが示唆された。

神経発達障害を反映する所見として、当初、統合失調症患者死後脳における、ニューロンの配列、サイズ、樹状突起分枝等の変化が注目を集めたが、その後の研究では本症に対する特異性が確認されていない。最近では、①分子遺伝学的解析から統合失調症との関連が示唆されている候補遺伝子群が、発達期を通じてシナプスの構造や機能に影響する点や、②死後脳でオリゴデンドロサイトまたはミエリン形成に関連した分子群の発現が変化している点が、統合失調症における神経回路発達障害に関与する可能性が検討されている。

文献

- 1) 統合失調症および他の精神病性障害。「DSM-IV-TR 精神疾患の診断・統計マニュアル 新訂版」(高橋三郎ほか訳/Diagnostic and statistical manual of mental disorders, 4th edition, text revision, American Psychiatric Association, 2000), pp291-333, 医学書院, 2002
- 2) Buchanan, R. W. & Carpenter, W. T.: Schizophrenia, In: Sadock, B. J. & Sadock, V. A. eds. "Kaplan & Sadock's Comprehensive Textbook of Psychiatry, 7th edition" Volume 1, pp1096-1231, Lippincott Williams & Wilkins, Philadelphia, 2000
- 3) Plomin, R. et al.: The genetic basis of complex human behaviors. *Science*, 264 : 1733-1739, 1994
- 4) Owen, M. J. et al.: Schizophrenia: genes at last? *Trends Genet.*, 21 : 518-525, 2005
- 5) Kapur, S. & Mamo, D.: Half a century of antipsychotics and still a central role for dopamine D2 receptors. *Prog. Neuropsychopharmacol. Biol. Psychiatry*, 27 : 1081-1190, 2003
- 6) 樋口宗史 監訳: クーパー・ブルーム・ロス 神経薬理学—生化学からのアプローチ (Cooper, J. R. et al. eds.: *The biochemical basis of neuropharmacology*, 8th edition, 2003), ドーパミン, pp197-234, メディカル・サイエンス・インターナショナル, 2005
- 7) 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
- 8) 西川 徹: 精神分裂病(統合失調症)の分子メカニズム. *Pharma Medica*, 20 : 25-33, 2002
- 9) Meltzer, H. Y. et al.: Serotonin receptors: their key role in drugs to treat schizophrenia. *Prog. Neuropsychopharmacol. Biol. Psychiatry*, 27 : 1159-1172, 2003
- 10) Coyle, J. T. & Tsai, G.: NMDA receptor function, neuroplasticity, and the pathophysiology of schizophrenia. *Int. Rev. Neurobiol.*, 59 : 491-515, 2004
- 11) Kemp, J. A. & McKernan, R. M.: NMDA receptor pathways as drug targets. *Nature Neurosci.*, 5 Suppl : 1039-1042, 2002
- 12) 西川 徹: ヒトの脳に存在する遊離型D-セリンの機能と病態—精神神経疾患の治療への応用. *ファルマシア*, 41 : 863-868, 2005
- 13) Javitt, D. C.: Glutamate as a therapeutic target in psychiatric disorders. *Mol. Psychiatry*, 9 : 979, 984-997, 2004
- 14) Tsai, G. E. et al.: D-Alanine added to antipsychotics for the treatment of schizophrenia. *Biol. Psychiatry*, 59 : 230-234, 2006
- 15) Laruelle, M. et al.: Mechanism of action of antipsychotic drugs: from dopamine D₂ receptor antagonism to glutamate NMDA facilitation. *Clin. Ther.*, 27 Suppl A : S16-24, 2005
- 16) Arinami, T. et al.: Genomewide high-density SNP linkage analysis of 236 Japanese families supports the existence of schizophrenia susceptibility loci on chromosomes 1p, 14q, and 20p. *Am. J. Hum. Genet.*, 77 : 937-944, 2005
- 17) Gottesman, I. I. & Gould, T. D.: The endophenotype concept in psychiatry: etymology and strategic intentions. *Am. J. Psychiatry*, 160 : 636-645, 2003
- 18) Rapoport, J. L. et al.: The neurodevelopmental model of schizophrenia: update 2005. *Mol. Psychiatry*, 10 : 434-449, 2005
- 19) Peirce, T. R. et al.: Convergent evidence for 2', 3'-cyclic nucleotide 3'-phosphodiesterase as a possible susceptibility gene for schizophrenia. *Arch. Gen. Psychiatry*, 63 : 18-24, 2006
- 20) Miyakawa, T. et al.: Conditional calcineurin knockout mice exhibit multiple abnormal behaviors related to schizophrenia. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 100 : 8987-8992, 2003

Topics

近年、従来から用いられてきた統合失調症様異常発現薬を投与した動物のほかに、遺伝子操作動物や、生後発達期に脳に侵襲を加えた動物も統合失調症モデルとして用いられるようになった。本症のモデルと判断する指標は、主に、①DA作動薬およびNMDA受容体遮断薬の異常行動惹起作用の亢進、②prepulse inhibitionの減弱(強い刺激への驚愕反応が、比較的弱い類似の刺激を先行させると抑制される現象で、知覚情報処理と密接に関係する: 統合失調症において疾患特異的ではないが減弱がみられ、動物でも計測可能な生理学的指標として重視さ

統合失調症の動物モデル

れている)、③社会的行動の異常、④認知機能障害、⑤抗精神病薬の改善作用等である。これらの異常は、Dishevelled (*Dvl*)、NR1サブユニット、calcineurin、*PRODH*等をはじめとした多くの遺伝子改変マウスや、新生仔期に海馬神経細胞の破壊またはサイトカイン(IL1- α)や成長因子(EGF: epidermal growth factor)の負荷を行ったラットで認められている。海馬破壊やIL1- α ・EGF負荷では、統合失調症モデルの異常行動が思春期以降に発現する点も注目されている。

Human Mind Selection
こころの科学セレクション

統合失調症

風祭 元格^[編集]
山下 格

Kazamatsuri Hajime
Yamashita Itaru

神経化学から

はじめに

古くから、統合失調症は脳の病であると信じられてきたにもかかわらず、研究者たちは、アルツハイマー病やパーキンソン病のようにはっきりとわかる病変を、統合失調症患者の脳に見出すことはできなかった。この謎は、いまだに解き明かされたとはいえない。しかし、近年の脳研究の進歩は、どのような脳内物質の異常が統合失調症を引き起こすのかについて、多くのヒントを与えている。

統合失調症で障害される思考、感情、意欲などの精神機能は、他の脳機能と同様、脳に100億個以上あるといわれるニューロン（神経細胞）が高度に組織化された神経回路網によつ

て支えられている。神経回路網の中では、ニューロンが電気的な信号をたがいに伝えあつて、脳のはたらきを維持する(図1)。

ニューロン同士は、一ミリメートルの五万分の一ほどのシナプスと呼ばれる間隙で隔てられているため、電気的信号はニューロンの終末部から化学物質(神経伝達物質または伝達物質という)をシナプス間隙に放出させることによって、化学的な信号に変わり、次のニューロンに到達する(図1)~(図3)。伝達物質が、標的となるニューロン上の受容体(レセプター)という特殊な装置に結合すると、この情報はふたたび電気信号に置き換えられニューロンの中を伝わって行く(図1)~(図3)。

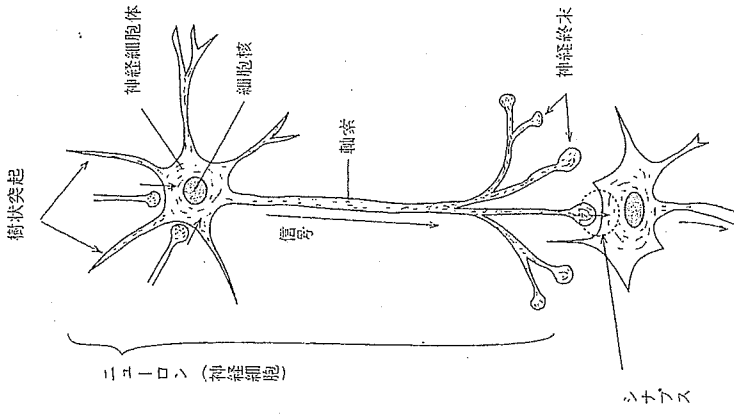


図1 ニューロンの模式図

ニューロンは、神経細胞体、樹状突起、軸索、神経終末などからなり、含有する伝達物質によって名付けられる(例: ドーパミンニューロン)。→は信号伝達方向を示す。図2および図3はシナプスを拡大したところである。

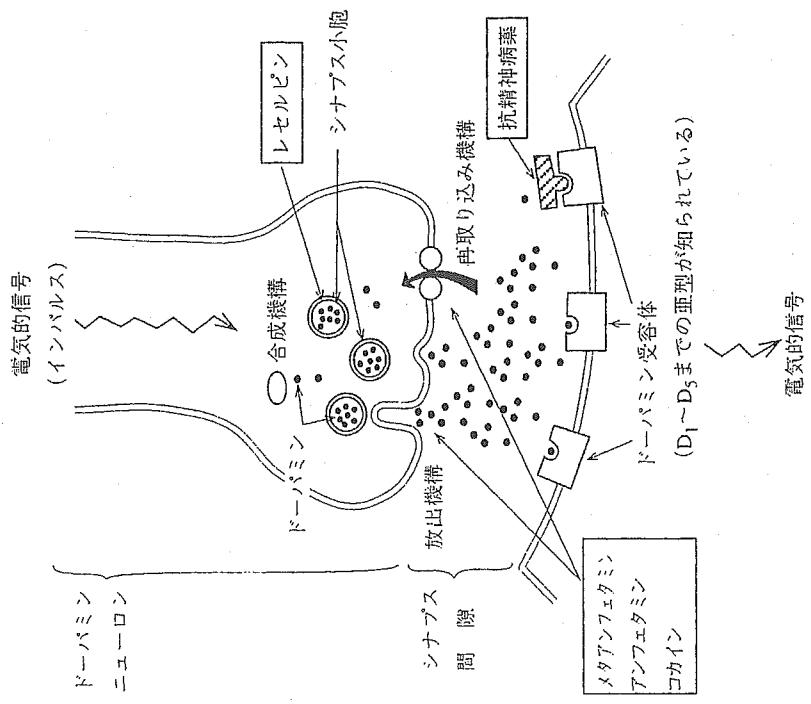


図2 ドーパミンシナプスの模式図

ドーパミンの信号を受け取るニューロンはさまざまである。
□ → は薬物のおもな作用部位。

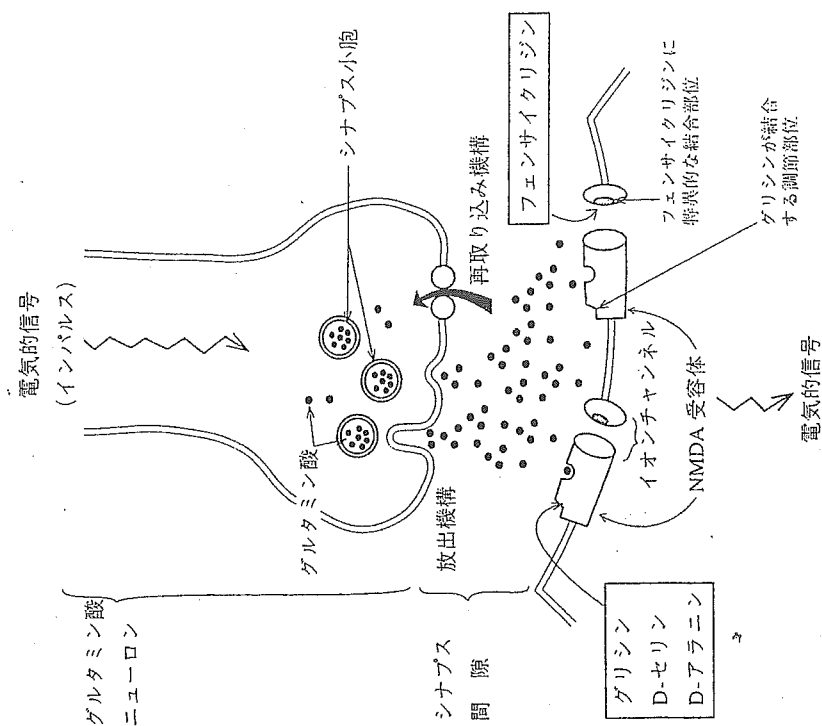


図3 グルタミン酸シナプスの模式図

グルタミン酸受容体は多くの種類があるが、ここでは NMDA 受容体のみを示す。グルタミン酸の信号を受け取るニューロンはさきまでである。□→は薬物のおもな作用部位。

統合失調症では、こうした微細なシナプスを介した神経伝達に異常が生じていると考えられている。神経伝達物質には多くの種類があるが、これまでの研究は、ドーパミンとグルタミン酸による伝達の障害が統合失調症と最も関係が深いことを示唆している。

統合失調症とドーパミン伝達の亢進

(1) 抗精神病薬の作用機序

統合失調症と神経伝達の異常を結びつける契機となったのは、抗精神病薬の登場である。

最初の抗精神病薬であるクロルプロマジン、フランスの外科医ラボリの鋭い観察眼によって、一九五二年、精神科領域に導入されることになった。その頃、手術時のショック死を予防する薬物の研究を行っていたラボリは、クロルプロマジンが優れた予防効果をもつことを見出したが、投与した患者が意識や知的な能力を失わないのに、周囲の状況によって動揺しない状態（感情的に無関心になるため「不関」といわれる）になることから、精神病の治療に応用できるかもしれないと考えた。パリ、サンタンヌ病院の精神科医であったドレーとドニケルはこの報告に注目し、クロルプロマジンが統合失調症患者の幻覚・妄想や興奮を著明に改善することを実証した。こうして開始された統合失調症の薬物療法の効果は劇的であり、精神科病棟の様子も一変したという。その後、クロルプロマジンの構造や実験動物に対する作用をもとに多く

の抗精神病薬が開発され、現在、日本では三〇種あまりが臨床で使われている。このようにクロルプロマジン、統合失調症の治療に革命を起こしたのはもちろんのこと、その作用機序を研究することによって統合失調症の原因となる脳内物質の異常に迫る希望をもたらした。

クロルプロマジンにやや遅れて、レセルピンという高血圧治療薬にも統合失調症を改善する作用が見出された。レセルピンは、血圧を過度に降下させたり抑うつ状態を起こす副作用のため、統合失調症の治療には次第に用いられなくなった。しかし、構造がまったく異なるクロルプロマジンと抗統合失調症作用を共有するのは、どのような薬理作用によるのかについて興味もたれ、精力的に研究が行われた。その結果、レセルピンは脳内のセロトニン、ノルアドレナリン、ドーパミンなどを枯渇させることがわかった(図2)。

一方、これらの抗精神病薬を使った精神科医たちは、不思議な現象に気づいていた。統合失調症の症状が改善されるとともに、副作用としてパーキンソン病に似た症状が必ず出現したのである。一九六〇年になると、パーキンソン病患者の脳でドーパミンが著明に減少していることが発見された。この頃には、ドーパミンが神経伝達物質であることを示す所見も蓄積されており、レセルピンの効果との対比から、抗精神病薬の効果はドーパミンの神経伝達作用に拮抗することによって発揮されるのではないかと考えられるようになった。

クロルプロマジンを含むいくつかの抗精神病薬を動物に投与したところ、脳におけるドーパミン自身の量はほとんど変化しなかったが、その代謝が著しく亢進することがわかった。これ

は、レセルピン投与時のように放出されるべきドーパミンが消失したのではなく、ニューロンから放出されたドーパミンが受容体に作用するのを妨げられ(図2)、代償的にドーパミンの放出が活発になったために生じた現象と解釈された。

さらに、放射性物質で受容体を標識する方法を使って、種々の抗精神病薬とドーパミン受容体との相互作用を調べてみると、驚くべきことに、統合失調症症状を改善する力はD₂型ドーパミン受容体(D₁からD₅まで少なくとも五種類の亜型がある)に作用する強さと正比例していた。ドーパミン以外の受容体に対する作用にはこのような関係は認められなかったことや、抗精神病薬がドーパミンの作用に拮抗することが確認されたことなどから、ドーパミン受容体の遮断こそが、抗精神病薬の作用機序であると推定されることになった(図2)。このことは同時に、統合失調症患者の脳ではドーパミンの伝達が亢進している可能性を示唆している。

(2) 覚醒剤による統合失調症様症状

この仮説は、抗精神病薬とは反対にドーパミン伝達を増大させる薬物が、健常なヒトに統合失調症と類似した症状を発現させることから支持される。すなわち、乱用があとを絶たず大きな社会問題となっている、覚醒剤(メタアンフェタミンおよびアンフェタミン)やコカインは、いずれも強力なドーパミンの放出促進作用ならびに再取り込み阻害作用(生理的狀態ではシナプス間隙に放出されたドーパミンはニューロンにふたたび取り込まれる)(図2)をもち、乱用した

人々に統合失調症と区別が難しい幻覚・妄想状態を引き起こす。こうした症状は、抗精神病薬で効果的に治療されることから、統合失調症の一モデルと見なされている。さらに、これらの中枢刺激薬を投与した実験動物に見られる異常行動も、抗精神病薬により、その臨床力価に応じて抑制されるため、統合失調症治療薬の開発に応用されている。実際、この異常行動抑制作用をもつドーパミン受容体の遮断薬は、例外なく統合失調症症状を改善する。

(3) 統合失調症患者の脳内ドーパミン伝達

以上のように、統合失調症を治療する薬物と、統合失調症様症状を引き起こす薬物の作用に基づいて、統合失調症における脳内のドーパミン伝達過剰仮説——ドーパミン仮説——が広く受け入れられるようになった。現在までのところ、この仮説に対する反証はない。

しかし、ドーパミン伝達機構のどの部分（たとえばドーパミンの合成、放出、ニューロンへの再取り込み、受容体、受容体が受け取ったシグナルの変換などさまざまなステップがある（図2））に異常が生じているのかは不明である。また、現時点では、統合失調症の脳でドーパミン伝達の亢進を直接証明するデータもない。

多くの研究が行われた中で、複数の研究グループの間で一致している所見として、統合失調症死後脳ではD₂型ドーパミン受容体が精神神経疾患の既往のない対照例よりも増加していることが報告されている。ドーパミンの伝達が過剰になることを説明しやすいデータであり、注目

されているが、抗精神病薬の長期間服薬によつてドーパミン伝達の減少が続いたことに対する代償的变化である可能性を否定できない。

近年は、微量の放射性標識物質を応用し、被験者にはほとんど侵襲を与えないPET (positron emission tomography) という方法を使つて、統合失調症患者の脳でドーパミン伝達系の状態を観察する研究がさかんに行われようになった。それによると、実際に抗精神病薬が脳のD₂型ドーパミン受容体に作用する様子は確認されるが、受容体の数や結合の性質に統合失調症と健常ボランティアとの間で差異があるかどうかについては、否定的な報告が多い。

最近はこちらに、ドーパミン伝達の状態を間接的に知ることができるよう、次のような現象を利用した研究が登場し、注目されている。すなわち、覚醒剤のように脳の内在性ドーパミンを遊離する薬物をヒトに少量投与した条件では、放出されたドーパミンがその受容体に特異的に作用する標識物質と競合するため、PETで観察するとドーパミン受容体への標識物質の結合が減少したように見え、この変化が大きいほどシナプス間隙へのドーパミン遊離が多いと考えられる。覚醒剤（アンフェタミン）を投与した統合失調症患者では、線条体におけるD₂受容体への放射性リガンド結合の減少率が、正常対照群と比較して有意に大きく、統合失調症ではドーパミン神経伝達の調節障害があり、内在性のドーパミンが過剰に遊離されやすい可能性が示唆された。また、ドーパミン合成阻害薬の急性投与により、シナプスのドーパミンを枯渇させる前後のD₂受容体結合能の差を観察した研究では、統合失調症患者のほうが健常者よりこの差

が有意に大きく、基礎的ドーパミン遊離が上昇していると推測された。

これらの結果は、統合失調症患者の脳ではドーパミン伝達が増加しやすいことを示唆しており、ドーパミン仮説と矛盾しない。

他にも、ドーパミン仮説を支持する所見が得られている。たとえば、ドーパミン受容体の設計図にあたる遺伝子の解析においては、統合失調症にのみ特異的な変化は見出されていないものの、D₂型ドーパミン受容体を細胞内に回収させにくくする塩基配列が統合失調症患者に相対的に多いことがわかった。また、統合失調症患者の線条体では、ドーパミンの前駆体の蓄積が上昇しており、ドーパミン合成の増強を反映している可能性がある。

今後、検討すべき課題は多いが、ドーパミン伝達機構だけではなく、ドーパミン伝達を調節する他のシステムの以上に基づいてドーパミン伝達の過剰が出現するメカニズムも考慮しながら研究を進める必要がある。

統合失調症とカルタミン酸伝達の低下

(1) フェンサイクリジンによる統合失調症様症状

抗精神病薬は、統合失調症でドーパミン伝達が過剰になっている可能性を強く示唆する一方で、統合失調症症状の発現機序がそれだけでは十分説明できないという問題をわれわれに投げ

かけている。すなわち、クロルプロマジンが導入された当初から、抗精神病薬は幻覚・妄想、興奮のような分裂病の急性期に目立つ症状にはよく奏功するが、慢性期に前景にたつ感情鈍麻、意欲減退、社会的ひきこもりなどの症状にはほとんど効果を及ぼさない限界をもつことが指摘されてきた。前者の症状群は、統合失調症で新たに産出されたように見えるので陽性症状、後者は精神機能が減少または脱落したようになる意味で陰性症状と呼ばれる。抗精神病薬の治療効果や、アンフェタミン類のようにドーパミン伝達を増強する薬物で生ずる統合失調症様症状が陽性症状中心である事実からみて、ドーパミン仮説で説明できるのは主として陽性症状であることがわかる。

近年、統合失調症の陽性・陰性双方の症状群を総合的に理解するモデルとして見直されているのは、代表的な依存性薬物のひとつであるフェンサイクリジンによつて生ずる精神病状態である。この状態では、覚醒剤やコカインの場合とは異なり、統合失調症様の陽性症状ばかりでなく陰性症状も観察される。興味深いことに、フェンサイクリジンの乱用にもとづく統合失調症様状態に対して、抗精神病薬は部分的な効果しか示さないことが報告されている。したがって、フェンサイクリジンの作用を調べることによつて、陰性症状のようにドーパミンの異常では説明できない症状の発現メカニズムの手がかりが得られる可能性がある。

フェンサイクリジンは一九五〇年代に麻酔薬として開発されたが、右で述べた精神異常を引き起こす副作用のため臨床応用が断念された薬物である。一九七〇年代はじめに、米国の首都

ワシントン周辺で統合失調症患者の数が三倍近くに増えたため政府が調査したところ、フェンサイクリジンが乱用された結果であったというエピソードからも、フェンサイクリジン精神病と統合失調症との類似性が見られる。当然のことながら、その薬理作用が精力的に研究され、覚醒剤のようにドーパミンの再取り込みを抑制したり遊離を促進する作用がみつかったものの、覚醒剤に比較すればかなり弱く、他に強力な中枢作用をもつことが疑われた。

一九八〇年代に入り、グルタミン酸による神経伝達の研究が急速に進むと、フェンサイクリジンがN-メチル-D-アスパラギン酸(NMDA)型のグルタミン酸受容体(NMDA受容体)のきわめて強い遮断薬であることが発見された。フェンサイクリジンはNMDA受容体にあるイオンチャンネル内に結合して、これを閉じてしまうため神経伝達が起こらなくなる(図3)。

このNMDA受容体遮断作用は、次に挙げる諸点から、統合失調症様症状を引き起こす作用と深く関係していると考えられている。①NMDA受容体を遮断する種々薬物は、遮断作用の強さに比例して、フェンサイクリジンで見られるのと同様な精神異常状態を発現させる。②フェンサイクリジンを乱用または研究目的で使用したヒトの血液中フェンサイクリジン濃度と臨床症状の関係を調べてみると、血中濃度が上昇するにしたがって精神異常だけでなく意識の障害が現れ、その程度が重くなるが、精神異常のみが見られる低い濃度では、NMDA受容体遮断作用以外の神経伝達系への影響はほとんど認められない。③健常者には異常を引き起こさない、少量のフェンサイクリジン、ケタミンなどのNMDA受容体遮断薬によって統合失調症患者

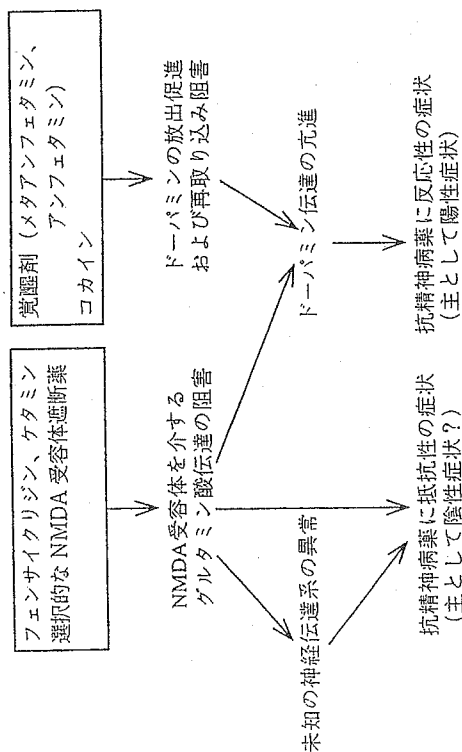


図4 薬物による統合失調症様症状の発現機序。(仮説)
フェンサイクリジンにもドーパミンの放出や取り込みに対する弱い作用があるが、精神異常の発現における主作用ではない(本文参照)。

者の諸症状が急速に増悪する。

また、フェンサイクリジンによって脳内のドーパミン伝達が著明に亢進することが知られているが、筆者らは、この効果も主としてNMDA受容体遮断作用に基づくことを明らかにした。したがって、フェンサイクリジンなどによってNMDA受容体を介するグルタミン酸伝達が阻害されると、ドーパミン伝達が亢進して抗精神病薬に反応する統合失調症様症状が出現し、ドーパミン以外の伝達系に生じた異常によって抗精神病薬に抵抗する症状が引き起こされると考えられる(図4)。

(2) 統合失調症患者の脳内グルタミン酸伝達
統合失調症患者の脳でグルタミン酸伝達
が変化している可能性は、フェンサイクリ

ジンのNMDA受容体遮断作用が注目される少し前から指摘されていた。

キムらが、統合失調症患者の脳脊髄液におけるグルタミン酸濃度の低下を一九八〇年に発表したのに続いて、筆者らは一九八三年、統合失調症死後脳でカイニン酸型のグルタミン酸受容体が増加していることを報告した。その後、死後脳においては、グルタミン酸の各種受容体(代謝調節型受容体と三種のイオンチャンネル型受容体(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、グルタミン酸伝達系と関連するアミノ酸・蛋白質やそれらの代謝産物の量、活性または遺伝子発現の変化が報告されている。これらの変化は、すべての脳部位で一樣に見られる現象ではないことから、統合失調症患者の特定の脳部位でグルタミン酸伝達異常が生じていることを反映している可能性がある。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結果とも考えられるため、さらに検討が必要である。

また、ドーパミン受容体と同様に、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GIER3、カイニン酸受容体のGIER7、AMPA受容体のGIER3とGIER4、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。

後に述べるように、NMDA受容体を介するグルタミン酸伝達を修飾するはたらきのある新たなアミノ酸も発見されており、少なくとも一群の統合失調症患者において、NMDA受容体機能が低下している可能性に関する今後の研究が注目される。

(3) NMDA受容体に作用する新しい抗精神病薬の可能性

フェンサイクリジンがNMDA受容体の遮断によって統合失調症様症状を引き起こすと考えられる点や、統合失調症でもグルタミン酸伝達の低下が疑われることから、NMDA受容体の機能を促進する物質は、統合失調症の新しい治療薬の開発に役立つと考えられる。しかも、フェンサイクリジンが引き起こす統合失調症様症状の性質から見ると、このような薬物は陽性症状だけでなく、陰性症状のように既存の抗精神病薬に抵抗する症状にも効果を及ぼすことが期待できる。

筆者らのラットを用いた実験では、この仮説が支持された。つまり、NMDA受容体のグリシン調節部位を刺激し本受容体機能を促進するD体のセリンおよびアラニン(図3)、フェンサイクリジン誘発性の異常な行動(従来の抗精神病薬により抑制されにくく難治性の統合失調症のモデルと考えられる)および脳内ドーパミン伝達の亢進を著しく抑制することがわかった。

実際に、最近欧米では、グリシン、D-サイクロセリン、D-セリンなどのNMDA受容体グリシン調節部位の作動薬を、抗精神病薬と併用投与する臨床試験が行われ、抗精神病薬単独投与の場合より、陰性症状や認知障害の改善度が高いことが報告されている。しかし、グリシンおよびD-セリンは脳への移行性が低いために大量投与を必要とし、副作用も懸念される。また、グリシンがNMDA受容体以外の受容体にも強い作用をもつことや、D-サイクロセリンは部分作動薬であるため治療用量の設定が難しいなどの課題もあり、新しい薬物の開発が検討

されている。

(4) 内在性D-セリンと統合失調症

筆者らは、NMDA受容体に作用する新規抗精神病薬の研究をする過程で、実験に用いていたD-セリンが、「哺乳類組織のアミノ酸はすべてL体からなり、恒常的にD体が存在することはない」という定説に反し、内在性アミノ酸であることを発見した。

D-セリンは、グリシンとともにNMDA受容体グリシン調節部位を刺激するが、単独では神経伝達を生じないのに、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(NMDA受容体のコ・アゴニストと呼ばれている)。興味深いことに、内在性D-セリンは脳に選択的でNMDA受容体と酷似した分布を示すことが明らかになった。また、グリア細胞またはニューロンから放出される神経修飾物質であることも示唆されている。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受容体の内在性調節物質であって、行動や精神機能の発現・制御に関与すると推測される。

以上のことから、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。D-セリン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、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かか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。血液中D-セリン濃度の低下も報告されたが、アルツハイマー病でも同様の傾向があり、今後の検討が待たれる。一方、内在性D-セリンの代謝や機能を調節する分子が解明されれば、脳内D-セリンのシグナルを増強する抗精神病薬の開発が可能になるかもしれない。

おわりに

本稿で紹介したように、神経伝達物質と、これに作用する薬物の研究が進むにつれて、統合失調症の症状を引き起こす脳内の異常について、次々に新しい視点もたらされ、理解が深まっている。最近提唱された、NMDA受容体を介するグルタミン酸伝達障害の可能性は、従来のドーパミン仮説とも矛盾せず、ドーパミン伝達の異常では説明しえなかった統合失調症症状の発現機序と治療法の開発に手がかりを与えている点で注目される。とくに、しばしば不可逆的な脳の変化に結びつけて考えられてきた陰性症状に対しても、薬物による治療の可能性を示唆しており、十分な検証が望まれる。

一方、現在も、脳で機能する新しい因子の発見があいついでおり、既知のさまざまな物質の性質に関しても、それらの設計図である遺伝子を含めた検討の進展によって、これまで知られ

ていなかった側面が次々と明らかになっている。これらの研究が発展するにしたがって、統合失調症におけるドーパミンおよびグルタミン酸伝達機構の異常の理解が深まるばかりでなく、その他の脳内システムと統合失調症との関連が明らかになりつつある。また、ドーパミン仮説やグルタミン酸仮説の薬理学的根拠は、必ずしもこれらの神経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点や、統合失調症が原因の異なる複数の疾患から構成される可能性についての解答も得られることが予想される。

今後、統合失調症に関連する未知の脳内分子または分子システムの探索もさかんになろう。こうした一連の研究が、統合失調症の本態の解明と、より優れた治療法の開発に、一日も早く結びつくことを期待したい。

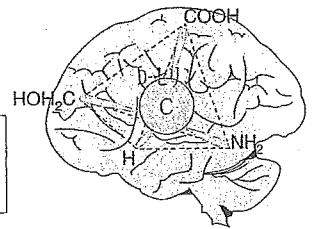
ヒトの脳に存在する遊離型 D-セリンの機能と病態

精神神経疾患の治療への応用

西川 徹

Toru NISHIKAWA

東京医科歯科大学大学院医歯学総合研究科精神行動医科学分野教授



① はじめに

D-セリンは、古くから細菌・真菌や、カイコ、ミミズなどの無脊椎動物の組織に含まれることが知られていたが、他の D-アミノ酸と同様に哺乳類では恒常的に存在することはないと考えられていた。¹⁾ その後 1980 年代に、NMDA (N-methyl-D-aspartate) 型グルタミン酸受容体を促進的に調節するストリキニン非感受性グリシン結合部位 (図 1 A) が発見され、D-セリンが D-アラニンとともにこの調節部位に対する選択的なアゴニスト (作動薬) であることが明らかになると、これらの D-アミノ酸は NMDA 受容体機能に関する実験のツールとして重用されるようになった。^{2,3)}

統合失調症の研究を進めていた筆者らは、NMDA 受容体アンタゴニスト (遮断薬) が本症と区別し難い症状を引き起こすことに着目して、D-セリンや D-アラニンを統合失調症の新しい治療薬の開発に応用する研究を開始し、遊離型 D-セリンが抗精神病作用を持つ哺乳類脳の内在性物質であることをみいだした。³⁾ 本稿では、ヒトを含む哺乳類脳における内在性 D-セリンの分布・代謝・機能と病態について概説し、精神神経疾患の治療への応用を探る。

② 内在性 D-セリンの分布と代謝

1. 分布

ラット、マウス、ヒトをはじめとする哺乳類の成熟期においては、D-セリンは脳選択的分布を示し、脊髄、末梢各組織及び血液の中では極めて低濃度である (ただし尿中濃度は高い)。³⁾ 脳内分布は不均一で、前脳各部位では高濃度、間脳、中脳では中等度から

低濃度、後脳の組織は痕跡程度である。³⁾ この脳内分布は、NMDA 受容体のグルタミン酸、フェンサイクリジン (phencyclidine: PCP) 及びグリシン各結合部位の密度分布と強い正の相関を示し (図 1 B)、特に NMDA 受容体 R2B サブユニット (NR2B)mRNA の分布と酷似している。³⁾

脳内 D-セリンの分布は発達に伴って著しく変化する。齧歯類では、この変化も NR2B mRNA の脳内分布の発達と一致しており、出生直後はほぼ均一に分布しているが、生後 3 週頃までに成熟期のパターンに近づく。³⁾ 細胞レベルでは、D-セリン様免疫反応がアストロサイトに強く、オリゴデンドロサイトや、ニューロンの細胞体、樹状突起、軸索にもみられることが報告されている。^{3,4)} ヒトの脳新皮質では、白質と灰白質の D-セリン含量には差がなく、免疫組織化学的研究の結果と矛盾しない。^{3,4)}

2. 細胞外遊離

In vivo ダイアリスिसにより、脳の細胞外液中に D-セリンが検出される。その濃度は脳部位間で差があり、組織中濃度と高い相関を示す (前頭葉では約 5×10^{-6} M)。³⁾ D-セリンの自発的な細胞外への遊離は古典的な神経伝達物質とは異なる機序によると考えられる。すなわち *in vivo* において、神経脱分極刺激後に細胞外液の神経伝達物質が急速に増加するのに対して、D-セリンはかえって低下する。³⁾ また、神経インパルス遮断時や Ca^{2+} を除去した条件でも細胞外液中 D-セリンは減少しない。³⁾ 培養細胞系では、グルタミン酸誘発性 D-セリン遊離は Ca^{2+} 依存性であるという。⁵⁾

3. 取り込み

ラット脳のホモジネート、⁶⁾ 大脳皮質から得られた

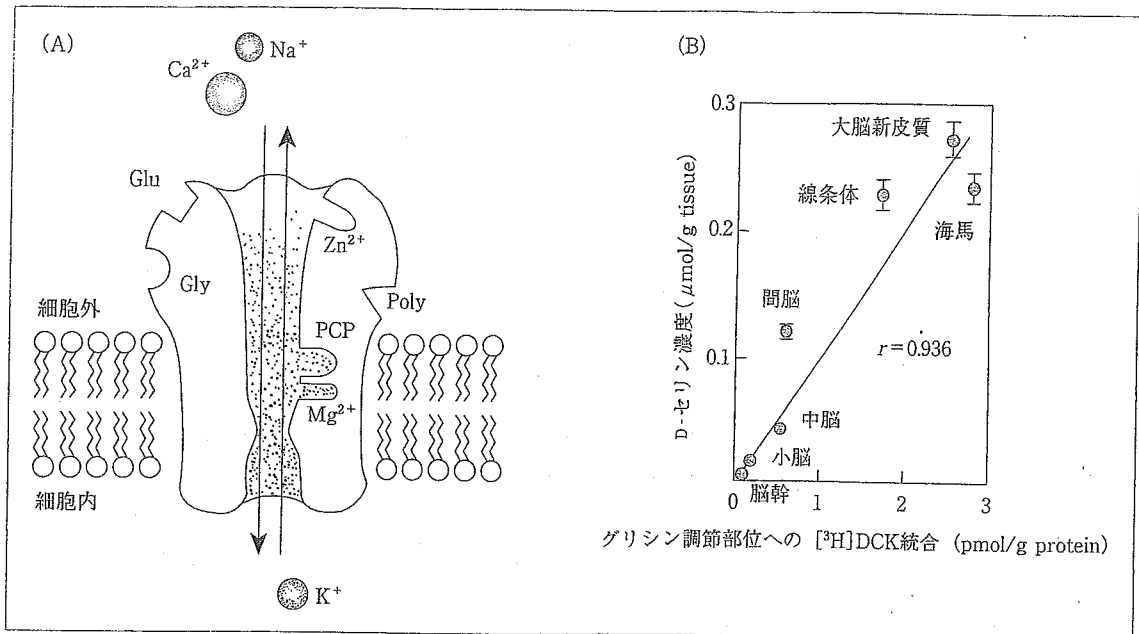


図1 NMDA 受容体と脳内セリンとの関係

(A) NMDA 受容体は、細胞外から Na^+ や Ca^{2+} を流入させ、細胞内から K^+ を透過させるイオンチャンネルを構成しており、グルタミン酸結合部位 (Glu)、グリシン結合部位 (Gly)、マグネシウムイオン結合部位 (Mg^{2+})、フェンサイクリジン結合部位 (PCP)、ポリアミン結合部位 (Poly) 等の、種々の調節部位を持つ。NR1 サブユニット (多様なバリエーションが存在) と 4 種の NR2 サブユニット A~D の、少なくとも 1 種が組み合わさったヘテロメリック集合体を形成することが示唆されており、Gly は NR1 上に、Glu は NR2 上にあると考えられている。最近、NR3 サブユニットが同定されたが、本模式図とは異なる調節部位を持つ可能性がある (本文参照)。

(B) 脳各部位の D-セリン濃度と、NMDA 受容体グリシン調節部位密度 (グリシン調節部位の選択的遮断薬 5,7-dihydroxy-kynurenic acid (DCK) により標識) との関係: 相関係数 (r) は 1 に近く、両者が酷似した分布をしていることが分かる。

アストロサイト主体の培養標品,³⁾ ラットグリオーマ由来の C6 細胞などでは、放射性 D-セリンの取り込みがみられる。³⁾ 取り込みの薬理的性質は既知のトランスポーターとは異なり、D-セリンを細胞内に輸送する未知のキャリアの存在が示唆される。ただし、最近クローニングされたナトリウム非依存性中性アミノ酸トランスポーター Asc1 は、L-セリン、L-システイン、L-アラニンとともに D-セリンにも高親和性を示し、内在性 D-セリンを生理的に輸送する可能性がある。⁷⁾

4. 合成

ラットの脳では、① L-セリンまたはグリシンの濃度を高めると D-セリン濃度が上昇し、D-セリン濃度を上昇させると L-セリン濃度が選択的に増加する、② [³H]L-セリンが [³H]D-セリンへ転換されるなどの現象がみられ、D-セリンを L-セリンから合成するセリンラセマーゼの存在が予想された。³⁾ 実際、ピリドキサル 5'-リン酸依存性を示すラット及びヒトのセリンラセマーゼが報告されている。^{3,8)} しかし同定された酵素は、① D-, L-セリンデヒドラター

ゼ反応も触媒し、② 酵母のアラニンラセマーゼと比較して 1,000 分の 1 程度の活性しか持たない、⁸⁾ ③ 免疫反応がグリア細胞に、mRNA が神経細胞に検出される、⁹⁾ などの点より生理的ラセマーゼとしての意義については更に検討を要する。

この他にも、グリシン開裂酵素の欠損 (後述) または阻害により脳内 D-セリンが減少すること³⁾ や理論的反応に基づいて、ある種のグリシン開裂酵素系、セリンヒドロキシメチル基転移酵素、phosphoserine phosphatase などが D-セリン合成に関与する可能性も研究されている。³⁾

5. 分解

D-セリン分解活性を持つ哺乳類の酵素としては、D-アミノ酸酸化酵素 (D-amino acid oxidase; DAO) が、内在性 D-セリンの検出以前から知られてきた。³⁾ 脳の DAO の分布は D-セリンと逆相関し、小脳・橋・延髄などでは D-セリン濃度が減少し始める生後 10 日前後から活性が急速に上昇する。³⁾ また、本酵素活性を欠く突然変異マウスの D-セリン含量は、大

脳皮質においては僅かしか増加しないが、小脳で著明に上昇する。³⁾ これらの観察から、DAOはD-セリンの脳内濃度勾配形成に関与する可能性があり、少なくとも後脳のD-セリンの分解に関与していると考えられる。³⁾ 大脳皮質から培養したアストロサイトでDAO遺伝子の発現が認められるが、¹⁰⁾ 前脳部はDAOの活性及び免疫反応が極めて低く、D-セリンを生理的に分解する他の酵素の存在も否定できない。³⁾

6. D-セリン反応性新規遺伝子

筆者らは、ラット大脳新皮質から発現がD-セリンで選択的に誘導され、L-セリンでは変化しない新規転写産物 *dsr-1* (D-serine-responsive transcript-1)¹¹⁾ 及び *dsr-2*¹²⁾ をみだし、次のような所見からD-セリンの代謝または機能の調節への関与を推測している：① *dsr-1* の一部はプロトンATPaseサブユニットをコードする *M 9.2* 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、¹¹⁾ ② *dsr-2* は mRNA の発現分布がD-セリンや NR 2 B と酷似している。¹²⁾

3. 脳内D-セリンの生理作用

1. NMDA受容体の調節

1) NR 1/NR 2型 NMDA 受容体：D-セリンは、グリシンやD-アラニンと同様に、NR 1及びNR 2サブユニットから構成されるNMDA受容体のグリシン結合部位を選択的に刺激し、次のようなグルタミン酸の本受容体を介する作用を増強する²⁾：① 脱分極、② 内向き電流、③ Ca^{2+} 流入、④ cGMPの産生、⑤ 種々の神経伝達物質の放出、⑥ 神経細胞死など。また、グリシン結合部位の刺激は、単独では興奮性後シナプス膜電位を引き起こすことはないが、グルタミン酸による十分な神経伝達が生ずるためには不可欠であり、グリシン、D-セリン、D-アラニンなどはNMDA受容体の「コ・アゴニスト」と呼ばれる。²⁾ 2種のD体アミノ酸の作用は、それぞれのL体に比べてはるかに強く立体選択的である。²⁾

D-セリンとNR 2Bの脳内分布の類似性(2-1. 参照)を考え合わせると、上記の特徴的な作用は脳内D-セリンがNR 1/NR 2型受容体の生理的なコ・アゴニストとして機能することを示唆している。この点については、もう1つの内在性コ・アゴニストで

あるグリシンとの比較検討が進められている。

海馬のスライスまたはニューロン-グリア混合培養系にDAOを作用させ、D-セリンのみを分解しグリシンの濃度を維持した条件では、NMDA受容体グルタミン酸結合部位刺激時の一酸化窒素合成酵素活性の上昇¹³⁾や、NMDA受容体依存的な長期増強(LTP)の誘導¹⁴⁾が著明に抑制される。これらの結果は、海馬のNMDA受容体に、D-セリンが内在性コ・アゴニストとして作用することを支持している。

一方、ラット前頭前野では、グリア型グリシントランスポーター(GLYT 1)の選択的阻害剤投与時にNMDA受容体反応が増強されることから、内在性のグリシンもNMDA受容体調節に関与すると考えられる。¹⁵⁾ また、D-セリン投与後にも同様の反応増強が認められるため、生理的狀態ではNMDA受容体グリシン結合部位が飽和していない場合があると推察される。¹⁵⁾

グリシンとD-セリンは脳内分布に著明な差異があり、生理的に作用するNMDA受容体の種類が異なる可能性がある。³⁾ しかし、*Xenopus oocyte* に発現させた、NR 1とNR 2A~NR 2Dのいずれかを組み合わせた4種のヘテロメリックNMDA受容体では、グルタミン酸が誘導する内向き電流を増強する効果はすべてグリシンよりD-セリンの方が数倍強かった。³⁾

2) NR 1/NR 3型 NMDA 受容体：NR 1/NR 2型 NMDA受容体と異なり、NR 1とNR 3AまたはNR 3BのヘテロメリックNMDA受容体では、グルタミン酸やNMDAへの応答がみられず、グリシンが興奮性の反応(内向き電流)を引き起こす。¹⁶⁾ このグリシン誘発性電流は、グルタミン酸結合部位またはPCP結合部位の拮抗薬に影響を受けないが、グリシン結合部位の選択的拮抗薬で抑制される。¹⁶⁾ また、NR 1/NR 3型 NMDA受容体においては、D-セリンはグリシンとは対照的に、単独ではほとんど効果を示さないが、グリシン誘発性電流を阻害する。¹⁸⁾ つまり、D-セリンはNR 1/NR 3型 NMDA受容体の内在性調節因子の候補でもあるが、コ・アゴニストとはいえない。

2. グリア-ニューロン相互作用

脳内D-セリンは、その免疫反応がアストロサイト、オリゴデンドロサイトなどのグリア細胞に認められること^{3,4)}や、細胞外液中の濃度が脱分極によって増加しないこと³⁾などから、神経修飾物質(neuromodula-

tor)としてグリア細胞から放出される可能性がある。アストロサイトはD-セリンの合成、取り込み、分解に関係する過程または酵素を持つことが報告され、グルタミン酸シナプスのNMDA受容体へのD-セリンシグナルを調節することが示唆されている。³⁾

また、ニューロンが存在しない条件で培養したアストロサイト¹⁴⁾や、選択的に神経細胞体を破壊した前頭葉皮質では¹⁷⁾D-セリン濃度が著明に低下する。さらに、大脳皮質から得た培養アストロサイトにあらかじめ取り込ませた³H]D-セリンの放出を、カイニン酸やグルタミン酸が増加させるというデータもある。³⁾

これらの知見より、脳内D-セリンはグリアとニューロンの相互作用に参与するシグナル分子として機能している可能性が考えられる。

3. 神経回路形成

小脳のプルキンエ細胞と登上線維及び平行線維との間にNMDA受容体の活動性に依存したシナプス形成が生ずる発達期には、この周囲に突起を伸ばすバグマングリア細胞内に高濃度のD-セリンが一過性に出現するという。¹⁸⁾また、D-セリンと酷似した脳内発現分布を示すNMDA受容体NR2Bサブユニット遺伝子のノックアウトマウスでは神経回路形成に著明な異常が見られる。³⁾以上の現象は、脳内D-セリンが一定の発達時期または神経修復の際に、NMDA受容体を介して神経回路形成に関与することを示唆している。

脳内D-セリンの病態

哺乳類の内在性D-セリンは、局在、合成・放出・取り込み過程、受容体への作用、発達変化などの特徴からみて、D-セリンシステムとも呼べる独自の代謝・機能系を構築している可能性がある。また脳内では、少なくともNMDA受容体の内在性調節因子として機能し、NMDA受容体に関与する種々の精神神経機能の発現・制御に重要な役割を果たすと推測される。この仮説は、D-セリンを含むNMDA受容体グリシン結合部位の作用物質が、統合失調症状、小脳失調症状、アルコールの作用、痴呆モデル動物の学習能、不安行動、けいれん閾値、虚血性神経細胞死、依存性薬物による長期的行動異常などの高次脳機能の変化に影響を及ぼすことから支持される。³⁾

したがってD-セリンシステムの異常は、様々な

精神神経症状を生ずると考えられる。D-セリンの代謝・機能の分子機構については、現在のところ未解明の点が多いため、その病態の解析も遅れているが、最近には主に薬理的・分子遺伝学的データに基づいて、特に統合失調症との関連が注目されている。^{3,19)}

1. 統合失調症

PCPに代表されるNMDA受容体遮断薬は作用の強さに比例して統合失調症様の精神異常を引き起こし、グリシン、D-サイクロセリン、D-セリンなどの本受容体グリシン結合部位の作動薬によって統合失調症患者の症状が改善することから、統合失調症ではNMDA受容体を介するグルタミン酸神経伝達の低下が病態発現に関与することが推測されている。^{3,19)}その原因の1つとして、脳内D-セリンの代謝や機能に関与する分子の異常などによって、グリシン結合部位へのD-セリンシグナルが減少し、本受容体機能が低下する可能性がある。³⁾

筆者らは統合失調症患者と非精神神経疾患患者の死後脳で、前頭葉皮質及び側頭葉皮質の組織中D-セリン濃度を測定したが、両群間に有意な差は認めなかった。³⁾しかし、統合失調症患者の死後脳では、角回、縁上回、体性感覚野、運動前野などの大脳新皮質領域でNMDA受容体グリシン結合部位の増加が観察され、²⁰⁾特定の神経回路におけるD-セリンの細胞外放出が減少したための代償的变化と考えることもできる。さらに分子遺伝学的解析において、DAO及びその活性に影響するG72の遺伝子多型と統合失調症が有意に相関することがみだされ、D-セリン代謝の変化との関連が推定されている。²¹⁾

統合失調症患者の血液中D-セリンの低下も報告された²²⁾が、アルツハイマー病患者でも同様の減少が認められ、²²⁾疾患特異性、薬物の影響、血液中と脳内のD-セリン濃度の関係などについて、さらに検討する必要がある。

2. 非ケトーシス型高グリシン血症

非ケトーシス型高グリシン血症では(2-4. 項を参照)、脳病変を伴わず代謝性疾患も否定される患者に比べ、死後脳大脳皮質中のD-セリン濃度が3分の1程度に激減している。³⁾本症では精神発達遅滞、けいれん発作、無呼吸発作、嗜眠などの多彩な中枢神経症状がみられ、D-セリンの減少との関連が疑われる。

3. 脳虚血

一過性虚血時のラビット梨状葉皮質では細胞外D-セリン濃度が上昇し、²³⁾ DAO 処置により D-セリンが選択的に低下したラットの海馬スライスでは虚血性神経損傷が抑制される²⁴⁾ 事実、脳血管性障害の病態に D-セリンシグナルの増強が関与していることを示唆している。

4. 小脳失調

小脳失調にも D-セリンの異常が関与する可能性がある。²⁵⁾ すなわち、①NMDA 受容体の遮断薬や NR2A 及び NR2C サブユニット遺伝子のノックアウトによって小脳失調症状が生ずる、②小脳では D-セリンの濃度は極めて低いが、取り込み活性は高く DAO 活性欠損により D-セリン濃度が上昇するため、D-セリンの生合成が行われ生理的役割を果たしていると推察される。実際に、筆者らは薬物性あるいは遺伝性の小脳変性モデルマウスや脊髄小脳変性症患者で、D-セリンまたは D-サイクロセリンが運動失調を改善することを報告した。^{3, 25)}

5. パーキンソン病・アルツハイマー病

神経変性疾患のうち、パーキンソン病及びアルツハイマー病の患者の死後脳では、非精神神経疾患患者と比べて D-セリン濃度の有意な差異は認められていない。³⁾

精神神経疾患の新規治療法開発の標的としての脳内 D-セリン代謝系

前項でも触れたように、様々な精神神経疾患で NMDA 受容体機能の異常が疑われ、NMDA 受容体機能を調節する物質を新規治療薬として応用する試みが行われている。NMDA 受容体のグルタミン酸結合部位を直接刺激する薬物は、神経細胞死やけいれんを誘発する危険が高く、グルタミン酸結合部位や PCP 結合部位に作用する拮抗薬は精神症状を引き起こしやすい。そこで、実験的にこれらの副作用が少ないことが知られているグリシン調節部位の作動薬、または遮断薬が注目されるようになった。

統合失調症に対する治療には、D2 型ドーパミン (dopamine ; DA) 受容体

遮断作用を主体とした抗精神病薬が用いられている。しかし、抗精神病薬は幻覚・妄想状態を中心とする陽性症状(病気になるると新たに産出されるように見える)を改善するのに対して、感情鈍麻、意欲減退をはじめとする陰性症状(健常者に備わっている機能が減弱または脱落したように見える)にはほとんど効果がない(図 2)。NMDA 受容体遮断薬が、統合失調症様の陽性・陰性双方の症状群を引き起こし、主に大脳皮質の DA 伝達を著明に亢進させることから、PCP 精神病や一群の統合失調症患者では、NMDA 受容体機能が低下したために生ずる過剰な DA 伝達が幻覚・妄想状態に、DA 以外の伝達系の異常が陰性症状につながると考えられる(図 2)。以上の観察結果にもとづき、陽性症状だけでなく難治性の陰性症状も改善する治療法として NMDA 受容体のグリシン調節部位の刺激が考えられるようになった。

PCP を急性投与した統合失調症モデル動物では、D-セリン、D-アラニン、グリシンなどの NMDA コ・アゴニストが、抗精神病薬抵抗性の異常行動を改善する。^{3, 19)} 臨床試験においては、グリシン調節部位作動薬としてグリシン、D-セリン、D-サイクロセリン、GLYT 1 阻害薬(sarcosine)などが用いられている。^{3, 19)} いずれも、抗精神病薬との併用療法が行われ、抗精神病薬単独治療の患者と比べ、陰性症状や認知機能

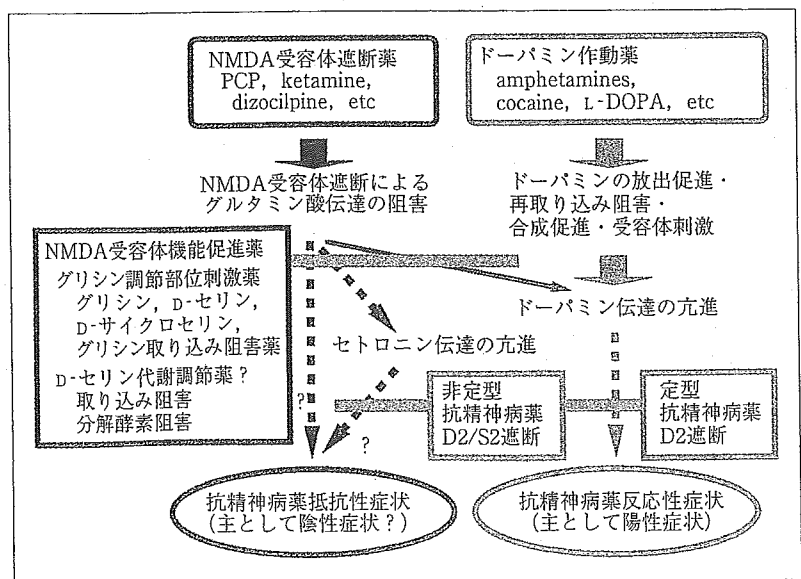


図 2 NMDA 受容体遮断薬の作用からみた統合失調症の発現機序と治療薬

NMDA 受容体グリシン調節部位の作動薬や、D-セリン代謝系を標的とする D-セリンシグナル増強薬が、統合失調症の新しい治療薬となる可能性がある(本文参照)。また、小脳失調症状にも応用する意義がある(本文参照)。