

and other mammals.^{11,14,19,20} At the cell level,¹⁶⁻¹⁸ a D-serine-like immunoreactivity has been described in astrocytes, oligodendrocytes and the cell bodies, dendrites, and axons of neurons.

The D-serine distribution in the brain significantly changes with postnatal development,^{8,14,15,21} and is almost homogeneous immediately after birth but approaches the pattern of the mature stage during the 3-week period after birth in the rat.^{8,14,21} These developmental changes are also similar to those for the distribution of the R2B subunit mRNA in the brain.^{8,13,14,21}

2) Extracellular Release D-Serine is detected in extracellular fluid by an *in vivo* dialysis technique in the medial frontal cortex, striatum and cerebellum.²² The extracellular contents of D-serine are closely correlated with its concentration in tissue (about 5×10^{-6} M in the cortex of the medial frontal cortex) and the NMDA receptor distribution.²² Unlike classical neurotransmitters, such as glutamate, glycine and dopamine, the amount of D-serine in the frontal extracellular fluid was not increased, but rather decreased, by depolarization following a veratrine or high concentration of potassium ion application.²² Furthermore, the interruption of the nerve impulse flow or removal of extracellular calcium ions failed to reduce the extracellular D-serine levels.²²

In vitro studies using cultured astrocytes from the rat cerebral cortex or C6 glioma cells^{16,23} indicate that kainite- and AMPA ((S)- α -amino-3-hydroxy-5-methyl-4-isoxazolepropionic acid) induce the D-serine release. In contrast to the spontaneous liberation, this evoked release is shown to be dependent upon the calcium ion and SNARE (soluble N-ethylmaleimide-sensitive factor attachment protein receptor) protein as other transmitters released from the astroglial cells including glutamate and ATP.²³ The relationship between the evoked and the basal (spontaneous) release of D-serine awaits further elucidation.

3) Uptake Rat brain homogenates²⁴⁻²⁶ and C6 cells²⁷ have been demonstrated to have a sodium-dependent or -independent, saturable and temperature-sensitive uptake activity for D-serine. The pharmacological characteristics of the D-serine uptake by rat brain homogenates differ from those of the uptake of known transporters. Although a specific and physiological transporter for D-serine has not yet been identified, it is of interest to note that the sodium-independent neutral amino acid transporter Asc1 shows a high affinity not only to L-serine, L-cysteine, and L-alanine, but also to D-serine.²⁸

4) Synthesis In the rat brain, the augmented concentration of L-serine by its systemic administration results in an increase in the D-serine content, and *vice versa*.²⁹ Moreover, [³H]L-serine has been shown to be converted into [³H]D-serine.³⁰ These phenomena suggest the presence of a serine racemase that catalyzes the synthesis of D-serine from L-serine. Indeed, a pyridoxal 5'-phosphate-dependent serine racemase with D- and L-serine α,β -elimination activities has been reported in rat and human tissues.^{31,32} However, it cannot be excluded that D-serine biosynthesis might be regulated by other enzymes, such as a phosphoserine phosphatase, glycine cleavage system and serine hydroxymethyl transferase, because of 1) the formation of D-serine from L-phosphoserine in brain synaptosomes,³³ 2) a reduction in the D-serine contents in the cerebral cortex of patients with non-ketotic hy-

perglycinemia lacking the glycine cleavage system and of the rat treated with an inhibitor of this enzyme system,³⁴ and 3) an increase in the brain D-serine concentrations by application of glycine.²⁹

5) Degradation A long-known mammalian enzyme, D-amino acid oxidase (DAO), has a D-serine degradation activity.^{35,36} In the rat brain, the distribution and its postnatal development of DAO are inversely correlated with those of D-serine; the DAO activity rapidly increases in the cerebellum, pons, and medulla oblongata about 10 d after birth,^{36,37} when the D-serine concentration begins to decrease.^{14,21} In mutant mice lacking this enzyme activity, there is a marked and very slight increase in D-serine contents in the cerebellum and cerebral cortex, respectively.³⁷ These findings indicate the involvement of DAO in the formation of a D-serine concentration gradient in the brain, and, at least, in the D-serine degradation in the metencephalon. A very slight activity,³⁷ mRNA expression³⁹ and immunoreactivity^{16,37} of DAO in the forebrain tissues or astrocytes cultured from the rat cerebral cortex do not deny the possible presence of other enzymes that catalyze the physiological D-serine degradation in the forebrain areas.

6) D-Serine Responsive Novel Genes We have recently isolated two novel transcripts, *dsr-1* (D-serine-responsive transcript-1)⁴⁰ and *dsr-2*,⁴¹ of which the expressions are selectively induced by D-serine but not by L-serine. A part of *dsr-1* is homologous with the M9.2 gene that encodes the proton ATPase subunit, suggesting its possible involvement in the D-serine uptake and release.⁴⁰ Also, *dsr-2* seems to be involved in the metabolism or functions of D-serine, because the mRNAs of *dsr-2* are exclusively expressed in the brain and show a D-serine- and NMDA receptor R2B subunit-like distribution in the brain.⁴¹

2. PHYSIOLOGICAL FUNCTIONS OF D-SERINE IN THE BRAIN

1) Regulation of the NMDA Receptor i) NMDA Receptors Consisting of NR1 and NR2 Subunits (Fig. 1): Before D-serine was found to be an endogenous substance, this D-amino acid was initially known as a selective agonist for the glycine-binding site of the NMDA receptor.⁴² Like glycine and D-alanine, D-serine stimulates the glycine site of the NMDA type receptor consisting of NR1 and NR2 subunits and enhances the action of glutamate on the receptor as follows⁴²: (a) depolarization, (b) inward electric current, (c) Ca⁺⁺ inflow, (d) cGMP production, (e) release of various neurotransmitters, and (f) neuron death. Stimulation of the glycine modulatory site alone does not induce excitatory postsynaptic potentials, but is indispensable for adequate neurotransmission by glutamate.⁴² Consequently, glycine, D-serine, and D-alanine are called "co-agonists" for the NMDA receptor.⁴² The actions of the two D-amino acids are stereoselective and much more potent than the respective L-amino acids.⁴²

Together with these characteristic actions, the NMDA receptor-like distribution of D-serine in the mammalian brains (see 1.-1)) suggests that D-serine in the brain is a physiological co-agonist for the NMDA receptor.⁸ Glycine is another intrinsic co-agonist of the NMDA receptor with a different distribution pattern and metabolic pathway in the brain from

Table 1. Comparison between D-Serine and Glycine as the Endogenous Ligands for the Glycine Modulatory Site of the NMDA Receptor (NR) in Mammalian Brains

	D-Serine	Glycine
Binding selectivity		
NR-associated glycine site	High affinity	High affinity
Inhibitory glycine receptor	Low affinity	High affinity
Effects on NR1/NR2 receptor	Facilitatory	Facilitatory
Effects on NR1/NR3 receptor	Inhibitory	Excitatory ^{a)}
Distribution: Adult period	Brain-selective	Ubiquitous in CNS & periphery
	Forebrain-dominant	Hindbrain-preferential
	NR2B-related	NR-unrelated?
Postnatal development	NR2B-related	NR-unrelated?
Immunoreactivity	Neuron < Glia	Neuron > Glia
Precursor	L-Serine and/or glycine?	L-Serine
Synthesis	Serine racemase?	Serine hydroxymethyl transferase
Extracellular release	Depolarization-induced increase (-)	Depolarization-induced increase (+)
Uptake	(+): Na-dependent & -independent	(+): Na-dependent
Transporter	? (asc1?)	GLYT1 & GLYT2
Degradation	D-Amino acid oxidase?	Glycine cleavage system
Effects of depletion on NR	NR hypofunction	?
Roles in neurotransmission	Neuromodulator	Inhibitory transmitter ^{a)} /Neuromodulator

CNS, central nervous system; NR, NMDA receptor; NR-associated glycine site, strychnine-insensitive glycine receptor (cf. inhibitory glycine receptor, strychnine-sensitive glycine receptor). a) Note that glycine alone has been reported to induce the excitatory responses in the NR1/NR3 type heteromeric NR receptor.

D-serine and/or the NMDA receptor⁸⁾ (Table 1). The neurobiological differences indicate the distinct physiological roles between D-serine and glycine in the control of the NMDA receptor, which are still unclear (Table 1).

The pivotal role of D-serine in the NMDA receptor activation is supported by the fact that in the hippocampal slice preparation, selective depletion of the endogenous D-serine in the hippocampal slice preparation by DAO results in a marked inhibition of the NMDA receptor-mediated spontaneous and evoked synaptic currents,⁴³⁾ nitric oxide synthase activation,⁴³⁾ cGMP production⁴³⁾ and long-time potentiation (LTP) induction⁴⁴⁾ without significant changes in the glycine contents. The 4 types of heteromeric NMDA receptors in any combination with NR2A-NR2D and NR1 that are expressed on the *Xenopus* oocytes displayed no differences in responses to D-serine and glycine.⁴⁵⁾ The enhancing effect of D-serine on the glutamate-induced inward current was several times as potent as that of glycine in each type of receptor.⁴⁵⁾

ii) NMDA Receptors Composed of NR1 and NR3 Subunits: Heteromeric NMDA receptors composed of NR1 and NR3A or NR3B respond to neither glutamate nor NMDA, but glycine induces excitatory responses (inward current).⁴⁶⁾ Interestingly, D-serine shows an action opposite to that of glycine in the NR1/NR3 NMDA receptors, having negligible effects when used alone, but markedly blocking the glycine-induced inward currents.⁴⁶⁾ Therefore, D-serine is also a candidate as an endogenous modulator for NR1/NR3 type NMDA receptors, but not a co-agonist.

2) **Glia/Neuron Interaction** The lack of increase in the levels of the extracellular D-serine following depolarization stimuli²³⁾ and a substantial D-serine-like immunoreactivity in the glia cells including astrocytes^{16,18)} suggest that D-serine may be released as a neuromodulator from these glia cells. Several studies indeed reported the presence of a serine racemase-like immunoreactivity,^{23,31)} uptake¹⁶⁾ and release^{16,23)} activity of D-serine and DAO mRNA³⁹⁾ in the astrocyte. The D-serine synthesis in the astrocytes is also indicated to depend on the co-existence of neurons in the culture system.⁴⁴⁾

These observations are consistent with the idea that D-serine may be implicated in the glia-neuron interaction that is required for the control of the NMDA receptor in the brain, although its exact cellular setups remain to be clarified.

3) **Neural Circuit Formation** In the cerebellar slices, D-serine is shown to enhance granule cell migration while the selective degradation of D-serine by DAO and pharmacologic attenuation of the serine racemase activity hamper the process.⁴⁷⁾ These phenomena suggest the involvement of brain D-serine in neural circuit formation possibly *via* the NMDA receptors in a certain growth stage or during repair of the nerve wiring.

3. D-SERINE AND NEUROPSYCHIATRIC DISORDERS

1) **Implications for the Pathophysiology** D-Serine, a putative endogenous co-agonist for the NR1/NR2 type NMDA receptor, is supposed to play a critical role in the development and control of various higher brain functions in which NMDA receptors are involved. Therefore, disturbances in the brain D-serine and the molecular system for its metabolism and function may induce a variety of neuropsychiatric symptoms. Indeed, substances including D-serine that act on the glycine site of the NMDA receptor influence schizophrenic symptoms⁴⁸⁾ and their animal models,^{1-5,49)} cerebral ataxia,^{50,51)} the action of alcohol,⁴²⁾ learning ability in dementia model animals,⁴²⁾ anxiety behavior,⁴²⁾ convulsion threshold,⁴²⁾ ischemic neuron death,^{42,52)} and long-term behavioral abnormalities due to drug dependence.⁴²⁾ A drastic reduction in the brain D-serine contents was found in patients with non-ketotic hyperglycinemia³⁴⁾ lacking the glycine cleavage system who presented various central nervous symptoms such as mental retardation, convulsive attacks, apnea, and drowsiness. Particularly, attention has recently been directed to the possible association of endogenous D-serine with the pathophysiology of schizophrenia. NMDA receptor antagonists acting at the PCP and glutamate site induce schizophrenia-like psychosis exhibiting both

positive (e.g., hallucination and delusion) and negative (e.g., affective flattening, alogia and avolition) symptoms in proportion to the potency of the blocking action.^{1,48)} In contrast, various symptoms in patients with schizophrenia have been demonstrated to be improved by the oral administration of glycine, D-cycloserine, or D-serine which facilitate the NMDA receptor function by stimulating the glycine modulatory site of the glutamate receptor.⁴⁸⁾ Based on these observations, it is widely accepted that glutamate neurotransmission via the NMDA receptor may be decreased in schizophrenia.⁴⁸⁾

One possible cause of this decrease is the reduced activation of this receptor due to a deficit in the D-serine signals conveyed to the glycine site resulting from abnormalities in molecules crucial for the metabolism or function of the brain D-serine, although no direct evidence for this hypothesis has been so far provided. There are no reports describing significant changes in the D-serine concentrations in the post-mortem brain tissues from the patients with schizophrenia as compared to those without neuropsychiatric disorders.^{11,20)} However, in the postmortem schizophrenic brains, an increase in the NMDA glycine binding sites was observed in some cerebral cortical areas,⁵⁴⁾ which might be compensatory responses to the decreased extracellular D-serine release in the specific neural circuit. In addition, the association of single-nucleotide polymorphism markers from both the DAO gene and a new gene G72 from chromosome 13q34 with schizophrenia, together with an *in vitro* augmentation of DAO activity by a G72 protein product,⁵⁵⁾ suggest an altered D-serine metabolism in this disorder.

2) Implications for the Development of Novel Pharmacotherapy Clinical studies have been performed to apply the anti-psychotomimetic^{1,5,49,55)} and anti-ataxic^{50,51)} actions of D-serine or other agonists for the NMDA glycine site, which are proven in animal experiments, to the treatment of schizophrenia and cerebellar ataxia. As expected by the ability of NMDA antagonists to induce schizophrenia-like antipsychotic-insensitive symptoms, the glycine agonists including glycine, D-cycloserine, D-serine and a glycine transporter inhibitor, N-methylglycine, have been found to ameliorate the schizophrenic symptoms that are resistant to conventional pharmacotherapy.⁴⁸⁾ We reported that a NMDA glycine site agonist, D-cycloserine, improved some ataxic movements in patients with spinocerebellar degeneration⁵⁰⁾ for which there are few effective treatment drugs. The above clinically applicable NMDA receptor potentiators, however, have problems in the effective administration doses⁴⁸⁾ and side effects.⁵⁶⁾ Advances in the research on molecular mechanisms of the D-serine metabolism in the brain may allow a search for D-serine signal regulatory drugs targeting D-serine-associated molecules, such as D-serine-specific transporter inhibitors, and also overcome these problems.

4. CONCLUSION

Compelling evidence has been accumulated indicating that brain D-serine is a neuromodulator for, at least, the NMDA type glutamate receptor (Table 1) and is involved in a neuron-glia interaction, wiring and rearrangement of neuron circuits and behavioral expression in mammals. The NMDA co-agonist nature of D-serine suggests that the endogenous

D-amino acid should be maintained above a certain concentration in synaptic clefts for the physiological glutamate transmission via the NMDA receptor and requires a distinct molecular and cellular system from those for classical neurotransmitters that should be rapidly removed after their quantal release in the synaptic clefts. This hypothesis appears to be consistent with the data showing the unique profiles of release, uptake and disappearance of D-serine in the brain tissues which are not seen in the other known neuroactive substances. Therefore, clarifying the molecular mechanisms of the metabolism and physiological function of the brain D-serine is expected to lead to not only new physiochemical findings, but also clues to unknown information processing systems controlling the brain functions, which may markedly promote the understanding of the cause/pathology of neuropsychiatric disorders and the development of new treatment methods.

Acknowledgments The author thank all my past and current collaborators concerned with the studies of D-serine described in this review article, who are listed as the co-authors of our papers in the reference section.

REFERENCES

- 1) Nishikawa T, Umino A., Tani Y., Hashimoto A., Hata N., Takashima M., Takahashi K., Toru M., "Biological Basis of Schizophrenic Disorders," ed. by Nakazawa T., Japan Scientific Societies Press, Tokyo, 1991, pp. 65—76.
- 2) Tani Y., Nishikawa T., Umino A., Takahashi K., *Neurosci. Lett.*, **112**, 318—323 (1990).
- 3) Tani Y., Nishikawa T., Hashimoto A., Hibino H., Takahashi K., *Jpn. J. Psychiatry Neurol.*, **44**, 790 (1990).
- 4) Tani Y., Nishikawa T., Hashimoto A., Takahashi K., *Brain Res.*, **563**, 281—284 (1991).
- 5) Tani Y., Nishikawa T., Hashimoto A., Takahashi K., *J. Pharmacol. Exp. Ther.*, **269**, 1040—1048 (1994).
- 6) Tani Y., Nishikawa T., Hashimoto A., Hibino H., Takahashi K., *Brain Science and Mental Disorders*, **2**, 497—502 (1991) (in Japanese with English abstract).
- 7) Hashimoto A., Nishikawa T., Hayashi T., Fujii N., Harada K., Oka T., Takahashi K., *FEBS Lett.*, **296**, 33—36 (1992).
- 8) Hashimoto A., Nishikawa T., Oka T., Takahashi K. *J. Neurochem.*, **60**, 783—786 (1993).
- 9) Fujii N., *Orig. Life Evol. Biosph.*, **32**, 103—127 (2002).
- 10) Nagata Y., Yamamoto K., Shimojo T., Konno R., Yasumura Y., Akino T., *Biochim. Biophys. Acta*, **1115**, 208—211 (1992).
- 11) Chouinard M., Gaitan D., Wood P., *J. Neurochem.*, **61**, 1561—1564 (1993).
- 12) Bruckner H., Haasmann S., Friedrich A., *Amino Acids*, **6**, 205—211 (1994).
- 13) Watanabe M., Inoue Y., Sakimura K., Mishina M., *Neuroreport*, **3**, 1138—1140 (1992).
- 14) Nagata Y., Horiike K., Maeda T., *Brain Res.*, **634**, 291—295 (1994).
- 15) Hamase K., Homma H., Takigawa Y., Fukushima T., Santa T., Imai K., *Biochim. Biophys. Acta*, **1334**, 214—222 (1997).
- 16) Schell M. J., Molliver M. E., Snyder S. H., *Proc. Natl. Acad. Sci., U.S.A.*, **92**, 3948—3952 (1995).
- 17) Schell M. J., Brady R. O., Jr., Molliver M. E., Snyder S. H., *J. Neurosci.*, **17**, 1604—1615 (1997).
- 18) Yasuda E., Ma N., Semba R., *Neurosci. Lett.*, **299**, 162—164 (2001).
- 19) Hashimoto A., Kumashiro S., Nishikawa T., Oka T., Takahashi K., Mito T., Takashima S., Doi N., Mizutani Y., Yamazaki T., Kaneko T., Ootomo E., *J. Neurochem.*, **61**, 348—351 (1993).
- 20) Kumashiro S., Hashimoto A., Nishikawa T., *Brain Res.*, **681**, 117—125 (1995).
- 21) Hashimoto A., Oka T., Nishikawa T., *Eur. J. Neurosci.*, **7**, 1657—1663 (1995).

- 22) Hashimoto A., Oka T., Nishikawa T., *Neuroscience*, **66**, 635—643 (1995).
- 23) Mothet J. P., Pollegioni L., Ouanounou G., Martineau M., Fossier P., Baux G., *Proc. Natl. Acad. Sci., U.S.A.*, **102**, 5606—5611 (2005).
- 24) Yamamoto N., Tomita U., Umino A., Nishikawa T., *Synapse*, **42**, 84—86 (2001).
- 25) Javitt D. C., Balla A., Sershen H., *Brain Res.*, **941**, 146—149 (2002).
- 26) Ribeiro C. S., Reis M., Panizzutti R., de Miranda J., Wolosker H., *Brain Res.*, **929**, 202—209 (2002).
- 27) Hayashi F., Takahashi K., Nishikawa T., *Neurosci. Lett.*, **239**, 85—88 (1997).
- 28) Fukasawa Y., Segawa H., Kim J. Y., Chairoungdua A., Kim D. K., Matsuo H., Cha S. H., Endou H., Kanai Y., *J. Biol. Chem.*, **275**, 9690—9698 (2000).
- 29) Takahashi K., Hayashi F., Nishikawa T., *J. Neurochem.*, **69**, 1286—1290 (1997).
- 30) Dunlop D. S., Neidle A., *Biochem. Biophys. Res. Commun.*, **235**, 26—30 (1997).
- 31) Wolosker H., Blackshaw S., Snyder S. H., *Proc. Natl. Acad. Sci., U.S.A.*, **96**, 13409—13414 (1999).
- 32) Foltyn V. N., Bendikov I., De Miranda J., Panizzutti R., Dumin E., Shleper M., Li P., Toney M. D., Kartvelishvily E., Wolosker H., *J. Biol. Chem.*, **280**, 1754—1763 (2005).
- 33) Wood P. L., Hawkinson J. E., Goodnough D. B., *J. Neurochem.*, **67**, 1485—1490 (1996).
- 34) Iwama H., Takahashi K., Kure S., Hayashi F., Narisawa K., Tada K., Mizoguchi M., Takashima S., Tomita U., Nishikawa T., *Biochem. Biophys. Res. Commun.*, **231**, 793—796 (1997).
- 35) Neims A. H., Zieverink W. D., Smilack J. D., *J. Neurochem.*, **13**, 163—168 (1966).
- 36) Weimar W. R., Neims A. H., *J. Neurochem.*, **29**, 649—656 (1977).
- 37) Horiike K., Tojo H., Arai R., Nozaki M., Maeda T., *Brain Res.*, **652**, 297—303 (1994).
- 38) Hashimoto A., Nishikawa T., Konno R., Niwa A., Yasumura Y., Oka T., Takahashi K., *Neurosci. Lett.*, **152**, 33—36 (1993).
- 39) Urai Y., Jinnouchi O., Kwak K. T., Suzue A., Nagahiro S., Fukui K., *Neurosci. Lett.*, **324**, 101—104 (2002).
- 40) Tsuchida H., Yamamoto N., Kajii Y., Umino A., Fukui K., Nishikawa T., *Biochem. Biophys. Res. Commun.*, **280**, 1189—1196 (2001).
- 41) Taniguchi G., Yamamoto N., Tsuchida H., Umino A., Shimazu D., Sakurai S., Takebayashi H., Nishikawa T., *J. Neurochem.*, in press (2005).
- 42) Danysz W., Parsons A. C. G., *Pharmacol. Rev.*, **50**, 597—664 (1998).
- 43) Mothet J. P., Parent A. T., Wolosker H., Brady R. O., Linden D. J., Ferris C. D., Rogawski M. A., Snyder S. H., *Proc. Natl. Acad. Sci., U.S.A.*, **97**, 4926—4931 (2000).
- 44) Yang Y., Ge W., Chen Y., Zhang Z., Shen W., Wu C., Poo M., Duan S., *Proc. Natl. Acad. Sci., U.S.A.*, **100**, 15194—15199 (2003).
- 45) Matsui T., Sekiguchi M., Hasegawa A., Tomita U., Nishikawa T., Wada K., *J. Neurochem.*, **65**, 454—458 (1995).
- 46) Chatterton J. E., Awobuluyi M., Premkumar L. S., Takahashi H., Talantova M., Shin Y., Cui J., Tu S., Sevarino K. A., Nakanishi N., Tong G., Lipton S. A., Zhang D., *Nature (London)*, **415**, 793—798 (2002).
- 47) Kim P. M., Aizawa H., Kim P. S., Huang A. S., Wickramasinghe S. R., Kashani A. H., Barrow R. K., Haganir R. L., Ghosh A., Snyder S. H., *Proc. Natl. Acad. Sci., U.S.A.*, **102**, 2105—2110 (2005).
- 48) Javitt D. C., *Mol. Psychiatry*, **9**, 984—997 (2004).
- 49) Hashimoto A., Nishikawa T., Oka T., Takahashi K., *Eur. J. Pharmacol.*, **20**, 105—107 (1991).
- 50) Ogawa M., Shigeto H., Yamamoto T., Oya Y., Wada K., Nishikawa T., Kawai M., *J. Neurol. Sci.*, **210**, 53—56 (2003).
- 51) Saigoh K., Matsui K., Takahashi K., Nishikawa T., Wada K., *Brain Res.*, **808**, 42—47 (1998).
- 52) Katsuki H., Nonaka M., Shirakawa H., Kume T., Akaike A., *J. Pharmacol. Exp. Ther.*, **311**, 836—844 (2004).
- 53) Ishimaru M., Kurumaji A., Toru M., *Biol. Psychiatry*, **35**, 84—95 (1994).
- 54) Chumakov I., Blumenfeld M., Guerassimenko O., Cavarec L., Palicio M., Abderrahim H., Bougueleret L. P., Grel P., Debailleul V., Simon A. M., Caterina D., Dufaure I., Malekzadeh K., Belova M., Luan J. J., Bouillot M., Sambucy J. L., Primas G., Saumier M., Boubkiri N., Martin-Saumier S., Nasroune M., Peixoto H., Delaye A., Pinchot V., Bastucci M., Guillou S., Chevillon M., Sainz-Fuertes R., Meguenni S., Aurich-Costa J., Cherif D., Gimalac A., Van Duijn C., Gauvreau D., Ouellette G., Fortier I., Raelson J., Sherbatich T., Riazanskaia N., Rogaev E., Raeymaekers P., Aerssens J., Konings F., Luyten W., Macciarri F., Sham P. C., Straub R. E., Weinberger D. R., Cohen N., Cohen D., *Proc. Natl. Acad. Sci., U.S.A.*, **99**, 13675—13680 (2002).
- 55) Umino A., Takahashi K., Nishikawa T., *Br. J. Pharmacol.*, **124**, 377—385 (1998).
- 56) Carone F. A., Ganote C. E., *Arch. Pathol.*, **99**, 658—662 (1975).

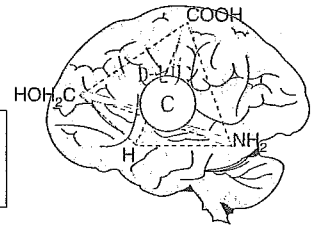
ヒトの脳に存在する遊離型 D-セリンの機能と病態

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中に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 週間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)} ヒトの大脳新皮質では、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

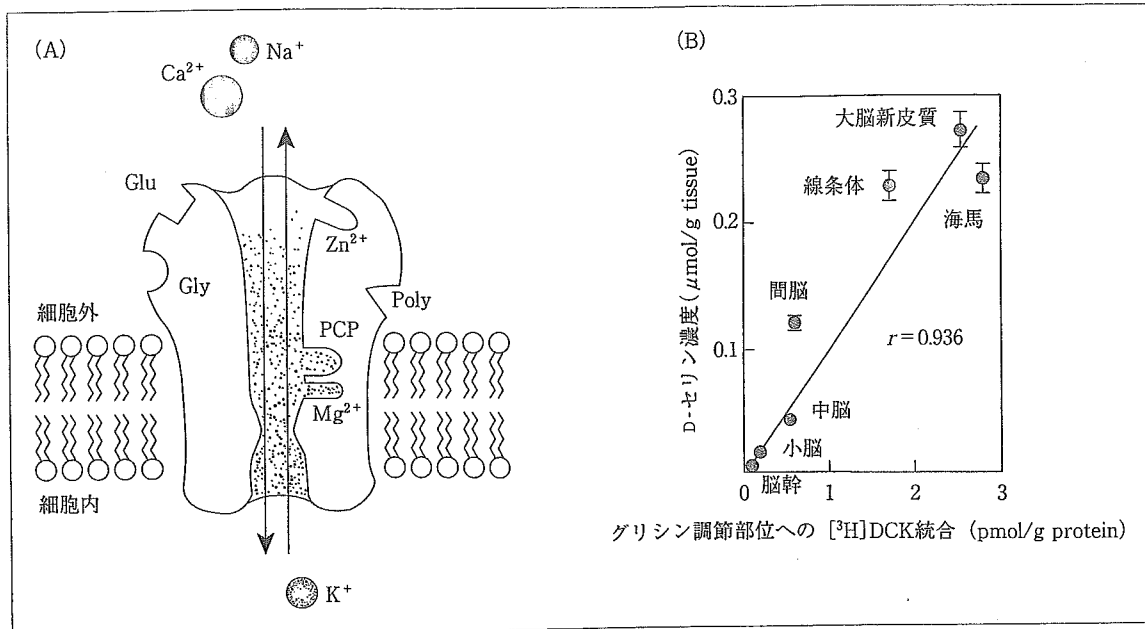


図1 NMDA 受容体と脳内セリンとの関係

(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、⁹⁾ 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は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-2¹²⁾ 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 遺伝子と同一性があり、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 Ca²⁺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 2 B 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、生理的状态では 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 2 A~NR 2 D 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 3 A または NR 3 B 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。¹⁶⁾ 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関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いだされ、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⁾ 事実は、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 NR 2 A 及び NR 2 C 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、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⁾

⑤ 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、D 2 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

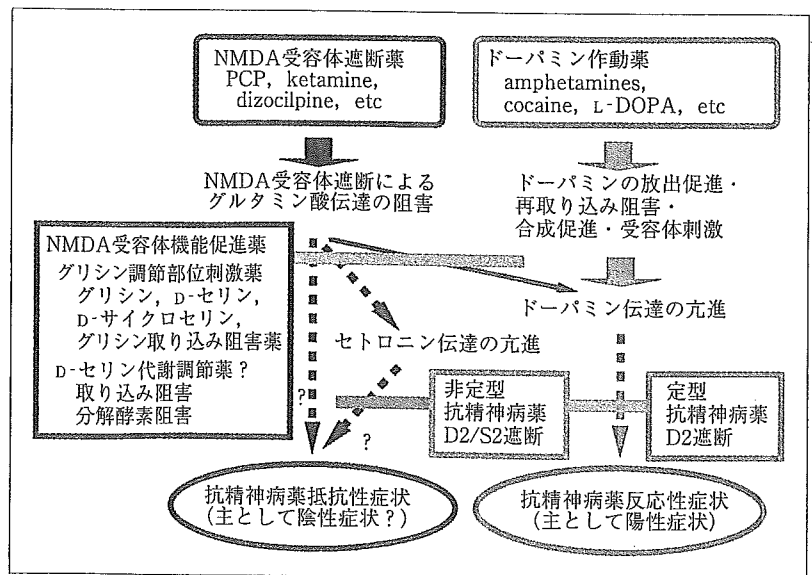


図 2 NMDA 受容体遮断薬の作用からみた統合失調症の発現機序と治療薬

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)。

障害の改善度が高いことが報告されている。^{3,19)}

NMDA 受容体コ・アゴニスト単独でも陽性症状が改善される可能性は、次のような実験動物から支持され、臨床試験が待たれる^{3,19)}：① NMDA 受容体コ・アゴニストが NMDA 受容体遮断薬を急性投与した統合失調症モデル動物の前頭葉の DA 伝達亢進を抑制する、② PCP を反復投与した統合失調症モデル動物にみられる、アンフェタミン(間接的 DA 作動薬)誘発性の前頭葉 DA 遊離亢進(統合失調症の線条体で同様の現象の報告がある)、グリシンを PCP と併用投与することにより認められなくなる。

一方、現在臨床応用可能な NMDA 受容体コ・アゴニストの限界も明らかになっている。グリシンは、BBB(血液脳関門)透過性が低く大量投与が必要であり、抑制性グリシン受容体にも作用し NMDA 受容体への選択性が低い欠点がある。D-サイクロセリンは、BBB 透過性は高いが、NMDA 受容体グリシン調節部位の部分作動薬のため、治療量の範囲が狭く設定が難しい。D-セリンは、グリシン調節部位への選択性は高く臨床効果も優れているが、BBB 低透過性のため高用量を要する上、腎臓への毒性が問題になる。GLYT 1 阻害薬も高用量を要し、グリシンと同様、NMDA 受容体への選択性に難点がある。さらに、グリシン調節部位への選択的作動薬を合成することが技術的に困難な現状がある。

そこで、D-セリンに特異的なトランスポーターあるいは分解酵素の阻害薬のように、内在性 D-セリンの代謝系を標的として、グリシン調節部位への D-セリンシグナルを選択的に増強する物質の開発が有用と考えられる。

前節で述べたように、脊髄小脳変性症をはじめとする神経疾患で生ずる小脳失調症状にも、NMDA 受容体機能促進薬の効果が期待できる。小脳失調治療薬としては、甲状腺刺激ホルモン放出ホルモン製剤があるが十分な臨床効果が得られない患者もあり、筆者らが進めている D-サイクロセリンの投与試験²⁰⁾や、今後の D-セリンシグナル調整薬の開発の意義があると推察される。

脳虚血性神経細胞障害に対しては、NMDA 受容体遮断薬が有効であるが、精神症状誘発の副作用を克服するため、緩徐な作用を持つ治療薬の開発が求められている。この障害への D-セリンシグナルの

増強の関与が示唆されていることから、D-セリン合成阻害薬が有効な可能性がある。

6 おわりに

内在性 D-セリンは、研究の進展に伴い、D 体のアミノ酸であることのほかに、脳の情報伝達に関わる機能的役割においても古典的な神経伝達物質とは多くの相違点を持つことが明らかになりつつある。シナプス間隙においては、神経伝達物質が神経インパルス依存的に放出された後速やか消去される必要があるのに対して、D-セリンは神経インパルス依存的な放出増加が生じず、コ・アゴニストとして一定以上の濃度が維持されなければならない。この現象にはグリア細胞の関与が示唆される。したがって、脳内 D-セリンの代謝及び生理機能の分子機構の解明により、新たな生化学的知見ばかりでなく、脳機能を制御する未知の情報処理システムの手がかりがもたらされる可能性が高い。さらに、精神神経疾患の原因・病態の理解と新たな治療法開発が大きく前進することが期待される。

参考文献

- 1) Fujii N., *Orig. Life Evol. Biosph.*, 32, 103(2002).
- 2) Danysz W., Parsons C. G., *Pharmacol. Rev.*, 50, 597(1998).
- 3) Nishikawa T., *Biol. Pharm. Bull.*, in press(2005); 西川 徹, 日本神経精神薬理学雑誌, 20, 33(2000).
- 4) Yasuda E. et al., *Neurosci. Lett.*, 299, 162(2001).
- 5) Mothet J. P. et al., *Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A.*, 102 : 5606(2005).
- 6) Yamamoto N. et al., *Synapse*, 42, 84(2001); Javitt D. C. et al., *Brain Res.*, 941, 146(2002); Ribeiro C. S. et al., *ibid.*, 929, 202(2002).
- 7) Matsuo H. et al., *Neurosci. Lett.*, 358, 123(2004).
- 8) Foltyn V. N. et al., *J. Biol. Chem.*, 280, 1754(2005); 吉村 徹, 生化学, 76, 378(2004).
- 9) Semba R., *Neurosci. Res.*, 50, S 34(2004) (Neuro 2004, Osaka, Sept., 2004).
- 10) Urai Y. et al., *Neurosci. Lett.*, 324, 101(2002).
- 11) Tsuchida H. et al., *Biochem. Biophys. Res. Commun.*, 280, 1189(2001).
- 12) Taniguchi G. et al., *J. Neurochem.*, in press(2005).
- 13) Mothet J. P. et al., *Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A.*, 97, 4926(2000).
- 14) Yang Y. et al., *Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A.*, 100, 15194(2003).
- 15) Chen L. et al., *J. Neurophysiol.*, 89, 691(2003).
- 16) Chatterton J. E. et al., *Nature*, 415, 793(2002).
- 17) Iwama H. et al., 7th International Congress on Amino Acids and Proteins, Vienna, Aug., 2001.
- 18) Schell M. J. et al., *J. Neurosci.*, 17, 1604(1997); Kim P. M. et al., *Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A.*, 102, 2105(2005).
- 19) Javitt D. C., *Mol. Psychiatry*, 9, 984(2004).
- 20) Ishimaru M. et al., *Biol. Psychiatry*, 9, 84(2004).
- 21) Chumakov I. et al., *Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A.*, 99, 13675(2002).
- 22) Hashimoto K. et al., *Arch. Gen. Psychiatry*, 60, 572(2003); Hashimoto K. et al., *Prog. Neuropsychopharmacol. Biol. Psychiatry*, 28, 385(2004).
- 23) Bordelon Y. M. et al., *Neurosci.*, 83, 459(1997).
- 24) Katsuki H. et al., *J. Pharmacol. Exp. Ther.*, 311, 836(2004).
- 25) Ogawa M. et al., *J. Neurol. Sci.*, 210, 53(2003).

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 西川 徹 | 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)
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
状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て
きたが、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のもとづき、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¹⁻⁵⁾ (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

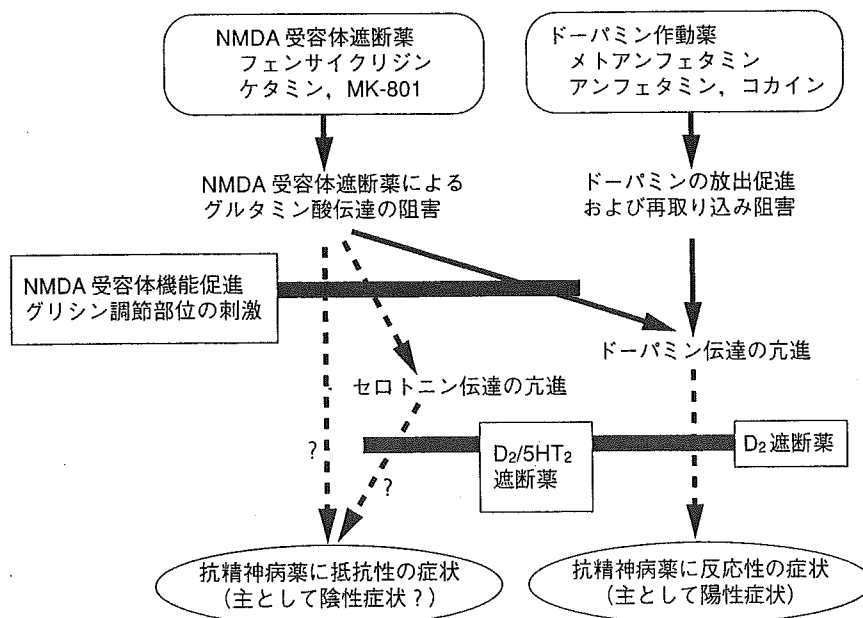


図1 薬物の作用から見た統合失調症状の発現機序 (仮説)

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^{2,9)}。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

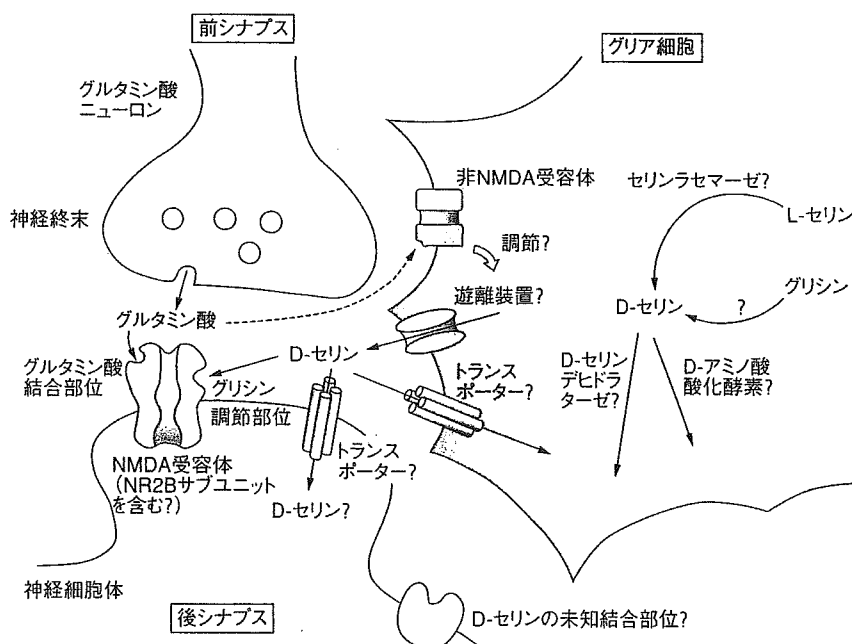


図2 脳内D-セリン動態の模式図(仮説:文献10)を改変)

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NNDAR2B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逃げ, 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し, 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

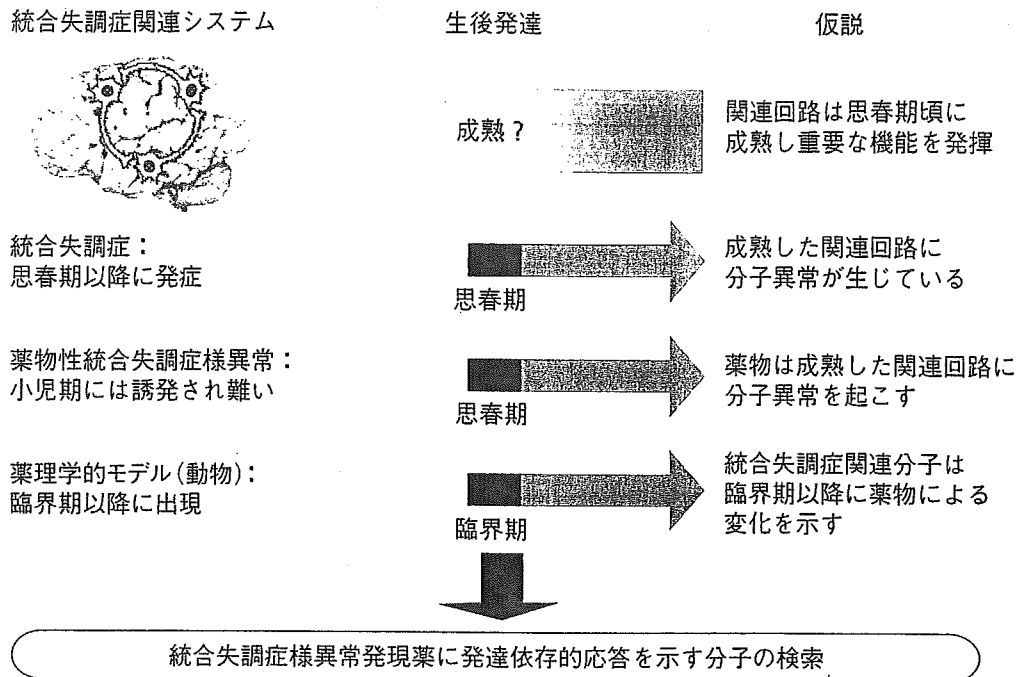


図3 生後発達と統合失調症および薬物性統合失調様異常の発症（仮説）

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など、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 *dser-1* および *dser-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る。

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 (島蘭

- 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 Monographs, 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 durations 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 preweanling 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 *mrtl* 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 *mrtl*, *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.

統合

標準治療と最新治療—メリット・デメリット

統合失調症は、人生の早期(主に15~35歳)に高率(約0.8%)で発症し、治療薬(抗精神病薬)に抵抗する症状のために慢性化し易く、多くの患者の社会復帰を阻む重大な精神障害である。広汎な精神機能異常が認められ、主症状は幻覚・妄想・思路障害・興奮・感覚過敏などの陽性症状と、感情鈍麻・意欲低下・無為自閉などの陰性症状に大別される。神経変性疾患のような粗大な形態学的病変を伴わないことから、本症は脳の機能異常に基づくと考えられている。病因として、シナプス間のドーパミンの過剰(特にD2受容体が関与)が重要視されてきた。また、グルタミン酸、セロトニン、GABA(γ -aminobutyric acid)、アセチルコリン、各種神経ペプチド等の神経伝達系の関与が考えられているが、今なお特定されていない。幻覚妄想などの陽性症状が治療により軽減しても、陰性症状の持続が患者の社会適応能力を低下させることが多い。また病識の持ちにくい疾患であるため、内服コンプライアンスの不良から再発・再燃することも多い。陽性症状が活発な時期を急性期と呼び、陽性症状が軽減し陰性症状が持続する時期を慢性期と呼ぶ。

治療は病期により異なるが、いずれも抗精神病薬による薬物療法が中心となる。電気けいれん療法が急性期や難治例に併用されることがある。身体的治療以外にも、精神療法、作業療法、心理社会的介入も重要であり、近年、これらの領域でさまざまな新しい取り組みが行われており、患者のQOLの維持・改善に効果をあげている。

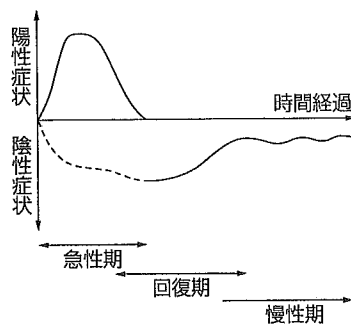
統合失調症の薬物療法の歴史は、1952年にクロロプロマジンが本症の患者に用いられたことに始まる。以後ハロペリドール(1958年)をはじめとして、多種類の抗精神病薬が開発された。抗精神病薬は、主に統合失調症の陽性症状を改善し、この治療効果はD2型ドーパミン受容体の拮抗作用と関係することが明らかにされた。しかし、陰性症状に対する効果は不十分であった。また患者にとって不快な副作用も多く(錐体外路症状、不快な鎮静感、薬剤性の認知機能障害、口渇・便秘など)、服薬コンプライアンス低下がおりやすく、維持治療が困難なことも多かった。このタイプの抗精神病薬が長らく薬物療法の中心であったが、1990年代より錐体外路症状が出現しにくい抗精神病薬が次々と開発された。これらの薬剤を従来の抗精神病薬と区別して「非定型抗精神病薬」と総称する。従来型の薬剤は「定型抗精神病薬」と呼ばれる。非定型抗精神病薬は錐体外路症状が出にくいだけでなく、陰性症状への効果も定型抗精神病薬より期待できるため、今日、欧米では統合失調症の薬物療法は非定型抗精神病薬が第一選択薬として用いられており、わが国でも主流になりつつある。本稿では定型抗精神病薬による治療を標準治療として紹介し、非定型抗精神病薬について最新治療の項で紹介する。さらに、今後有望視されている薬剤についても言及する。

標準治療¹⁻³⁾

■ 急性期

急性期には幻覚・妄想や精神運動興奮・昏迷などを認めることが多い。強い不安・焦燥や睡眠障害も出現率が高い。そのため鎮静作用の強い抗精神病薬を主剤として選択し、ベンゾジアゼピン系の抗不安薬や睡眠薬をしばしば併用する。自宅での安静が困難な場合は、刺激を避けるため入院による休養が必要となる。入院治療に患者の同意が得られない場合、医療保護入院などの強制入院が行われる。

外来・入院とも薬物療法は内服が基本である。幻覚・妄想状態に対してはハロペリドール2~6 mg/日を、これに加えて不安焦燥が強度の時はクロロプロマジン50~150 mgを1日2~3回に分けて投



統合失調症の経過概念図
統合失調症の発症または再発時の一般的な症状変化を示す。急性期では、陽性症状が目立つ。同時に出現している陰性症状は、この時期には背景化しており(点線)、陽性症状が改善する頃から表面化するようになる(実線部分)。各時期の持続期間や本症全体の経過は多様である。

与する。投与開始時は少量からはじめ、数日単位で増量し十分量を用いるようにする。

入院治療が必要で興奮が強い、内服ができないなどの問題がある場合は、ハロペリドール5~30 mg/日の静脈内投与、レボメプロマジン25 mgの筋注などが用いられる。鎮静を目的としてフルニトラゼパム1~4 mgの静注が用いられることもある。ベンゾジアゼピン系薬剤の静注は急激な鎮静が必要な場合に有効であるが、呼吸循環抑制に十分な注意が必要であり、心電図・動脈血酸素飽和度をモニターした上で、蘇生処置の準備を整えてから行うことが望ましい。

急性期には患者に対する安全の確保や、安心感を与えるアプローチが重要である。幻覚・妄想・興奮・昏迷などの改善にしたがって、支持的精神療法(個人・集団精神療法)や、作業療法、生活技能訓練などのリハビリテーションを導入する。

■ 回復期・慢性期

薬物療法の継続とともに、心理・社会的な介入の重要性が増す。デイケア、作業所、授産施設などの社会的資源を活用したりリハビリテーションを積極的に進める。可能であれば抗精神病薬の減量を試みる。ただし、薬物による維持療法が統合失調症の再発予防に有意な効果があることが確認されており、抗精神病薬を減量・中止できるかどうかはケースごとに慎重な判断が必要である。怠業から再発・再燃を繰り返すケースや患者本人の希望があるときは、持続性注射剤(ハロペリドール、フルフェナジンの2種の定型抗精神病薬の製剤がある)を用いることもある。

■ 定型抗精神病薬の特徴

定型抗精神病薬は、1)鎮静作用が強力、2)抗幻覚妄想効果に優れる、3)経口以外の投与が可能(静注、筋注)、などの利点がある。しかし副作用として、ドーパミンD2受容体の遮断による錐体外路症状(特に悪性症候群は致死的となることがある)、高プロラクチン血症などの出現率が高い。また抗コリン作用による口渇・便秘・霧視・排尿障害、抗アドレナリン作用による低血圧、その他心伝導障害も比較的高頻度である。さらに、抑うつ・認知機能障害なども副作用として生じることがある。

錐体外路症状に対し抗パーキンソン薬である抗コリン薬(ピペリデン、トリヘキシフェニジルなど)を併用せざるを得ないことも多く、その抗コリン作用により認知機能障害や口渇・眠気を生じることがある。慢性期の維持治療では急性期より少ない容量の薬剤を用いることが多いが、常に錐体外路症状のリスクがあり、中でも選発性ジスキネジアは治療が難しい。

失調症

古田 光 東京医科歯科大学 大学院精神行動医学分野
 西川 徹 同 教授
ふる た こう にし かわ とおる

	標準治療(従来の治療)	最新治療(標準となりつつある治療)
薬 剤	定型抗精神病薬 クロルプロマジン・ハロペリドールほか	非定型抗精神病薬 リスペリドン・ペロスピロン・クエチアピン・オランザピン
メリット	1. 経静脈投与, 筋肉注射できる注射剤が存在 2. 液剤, 持効性注射薬がある 3. 非定型抗精神病薬の効かない症状に有効なことがある 4. 薬価が低い	1. 錐体外路症状が出現しにくい 2. 陰性症状の部分的改善効果が期待できる 3. 服薬コンプライアンスが良い 4. 定型抗精神病薬無効症例で有効なことがある
デメリット	1. 錐体外路症状をはじめ, 高プロラクチン血症・便秘・口渇・低血圧などの副作用の出現率が高い 2. 薬剤性の認知機能障害をきたしやすい 3. 服薬コンプライアンスが低下しやすい	1. セロクエル・クエチアピンでは耐糖能異常の副作用があり, 糖尿病患者には禁忌 2. 抗幻覚妄想効果・鎮静効果が不十分なことがある 3. 経口薬しかない 4. 薬価が比較的高い

最新治療¹⁻⁶⁾

■ 非定型抗精神病薬

非定型抗精神病薬は, 1996年からわが国に導入されはじめ, 現在は, リスペリドン, ペロスピロン, クエチアピン, オランザピンの4種が処方可能である。いずれもD2型ドパミン受容体拮抗作用だけでなく, 相対的に強力な5HT2型セロトニン受容体拮抗作用を持ち, SDA(セロトニン-ドパミン拮抗薬)と呼ばれることがある。この中でオランザピンは, その他にも各種の神経伝達物質受容体に親和性を持ち, MARTA(multi-acting-receptor-targeted antipsychotics: 多元受容体標的化抗精神病薬)と名付けられた。

SDAの薬理学的特性は, 錐体外路症状の原因となる黒質線条系のドパミン伝達遮断を軽減するという意見がある^{2,5)}(とはいえ, どの薬剤も10%以上の症例でなんらかの錐体外路症状はみられ, 高用量ではその頻度が増加する)。PETを用いた研究からは, D2受容体占拠率が60~65%以上で抗精神病作用が得られ, 約80%以上で錐体外路副作用が出現し易くなると推定され, 治療量の非定型抗精神病薬は定型抗精神病薬よりこの占拠率が低い点が, 本副作用の減少に関与する可能性が示唆されている。

一方, 抗精神病作用の共通した特徴は, 定型抗精神病薬と比較し, 幻覚・妄想といった陽性症状の改善だけでなく, 感情鈍麻・意欲低下などの陰性症状にもある程度の治療効果を示す点である。また, 上記のように薬物毎に異なる多様な薬理作用を反映して, 抗精神病効果にも差異が認められる部分がある。

近年は, 急性期の治療にも積極的に非定型抗精神病薬が用いられ効果をあげている。リスペリドン内服液とベンゾジアゼピン系抗不安薬であるロラゼパムの併用が, 急性期治療に効果を上げたという報告や, 急性期の治療をオランザピン内服で開始し, 入院期間の短縮につながったという報告がある。興奮が強いときや幻覚・妄想が著しいときは, 治療開始初期にハロペリドールの静注など定型抗精神病薬を併用せざるを得ないことも多い。治療開始時より非定型抗精神病薬を用いることで, 症状改善後の主剤の切り替えが不必要となるという利点がある。慢性期の症例でも定型抗精神病薬から非定型抗精神病薬への切り替えて, 陰性症状や薬剤性の認知機能障害の改善が期待できる。その際には, 再発・再燃や, 認知機能の改善に伴って患者の自己の病的状態や現実への認識が向上することによる不安に注意する必要がある。

このように, 今日では, 統合失調症の薬物治療はできるだけ非定型抗精神病薬単剤で行い, 病状極期や急性の増悪時のみ定型抗精神病薬を付加することが多くなる傾向がある。ただし, クエチアピン・

オランザピンは, 糖尿病あるいは耐糖能の低い患者では致死的な耐糖能異常をきたすことがあり, 定型抗精神病薬には見られなかった重大な副作用として, 投与開始前の慎重なスクリーニングが行われている。

■ 今後の治療薬

現在日本では利用できないが, 海外で高い評価を受けているMARTAタイプの非定型抗精神病薬に分類される薬剤としては, クロザピンとジブラシドンがある²⁾。クロザピンは他の治療に反応しない難治例に効果があるが, 顆粒球減少という重篤な副作用をきたすことがあり, 適応に限られる²⁾。ジブラシドンは1998年よりヨーロッパで用いられており, 体重増加の副作用が少ないことが特徴である²⁾。

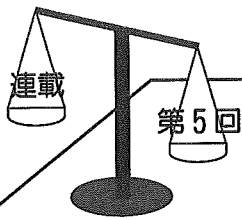
2002年末には, 従来の抗精神病薬には見られなかった, D2型ドパミン受容体パーシャルアゴニストとしての作用をもつアリピプラゾールが米国で臨床使用が承認された⁵⁾。この薬剤はドパミン伝達の過剰な遮断をおこしにくいという特徴を持ち, 陽性症状・陰性症状への効果を認めるうえ, 錐体外路症状, 高プロラクチン血症などの副作用をおこしにくい⁵⁾。

クロザピンやアリピプラゾールは, 現在日本でも導入が検討されており, 薬物療法の選択肢が拡大して, 難治性症状や副作用の軽減が図られることが期待されている。

一方, 近年の基礎的・臨床的研究から, 統合失調症の陽性および陰性症状に, NMDA受容体を介するグルタミン酸伝達の低下が関与することが示唆されている⁶⁾。したがって, NMDA受容体機能を賦活する作用を持った物質が, 既存の抗精神病薬に反応性・抵抗性双方の症状を改善することが期待されている⁶⁾。これまでに, 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を刺激する本受容体機能促進薬を既存の抗精神病薬と併用投与することにより, 難治性の陰性症状や認知障害の改善をみたという報告があり, 今後の発展が注目される⁶⁾。

文 献

- 1) 融 道男, 向精神薬マニュアル, 2版, 医学書院; 2001.
- 2) Stahl SM, 著 仙波純一, 訳, 精神薬理学エッセンシャルズ, 2版, メディカルサイエンスインターナショナル; 2002.
- 3) Kapur S, Mamo D. Half a century of antipsychotics and still a central role for dopamine D2 receptors. Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry. 2003; 27: 1081-90.
- 4) 吉岡正哉, 石郷岡 純, 非定型抗精神病薬のみで対応しうるか. 特集「統合失調症の新しい治療戦略を考える」. 臨床精神薬理. 2004; 7: 1715-25.
- 5) 融 道男, アリピプラゾールの劇薬性-統合失調症治療における新しいドパミンD2受容体パーシャルアゴニスト. 精神医学. 2004; 46: 855-64.
- 6) 山本直樹, 西川 徹, 新たな抗精神病薬開発の未来. Schizophrenia Frontier. 2001; 2: 99-106.



統合失調症の仮説とそのモデル検証

モノアミン障害・アンフェタミンモデル

嶋津 奈* 西川 徹*

キーワード

統合失調症
ドパミン伝達
アンフェタミン
(ドパミン作動薬)
抗精神病薬
陽性症状

統合失調症のおもに幻覚・妄想などの陽性症状を改善する抗精神病薬が、その力価と比例した強力な D_2 型ドパミン受容体遮断作用をもつことや、ドパミン作動薬が本症と類似した幻覚・妄想状態を引き起こすことから、統合失調症の陽性症状には脳内ドパミン伝達の過剰が関与すると考えられている。この「ドパミン仮説」のモデルとして、アンフェタミンその他のドパミン作動薬を投与した動物やヒトが研究され、一般にアンフェタミンモデルとよばれる。陽性症状の病態モデルという限界はあるが、最近では脳画像や分子生物学的方法を導入した従来とは異なる視点からの研究が進み、統合失調症の分子機構解明への新たな貢献が期待されている。

※はじめに

統合失調症は、認知・思考・感情・行動などの精神機能が広汎に冒される疾患である。これまでのところ、その生物学的診断は確立されておらず、原因の異なる複数の疾患から構成される可能性（異質性）があることから、分子機構の解明が難航している。その手がかりとして現在有力視されているのは、統合失調症の陽性症状がドパミン (dopamine: DA) 伝達を阻害する薬物によって改善され、DA 作動薬や NMDA (N-methyl-D-aspartate) 型グルタミン酸受容体遮断薬が統合失調症と区別しがたい異常を引き起こす臨床薬理学的事実である¹⁾。統合失調症のモノアミン障害仮説とアンフェタミン (amphetamine: AMP) モデルは、このうち DA 伝達に関する薬理学的所見にもとづいて古くから検討され

てきたものである^{2,3)}。1966 年には van Rossum⁴⁾が DA 伝達過剰仮説を提唱し、そのモデルとして、AMP 類その他の DA 作動薬による精神病や動物の異常行動が研究されている（広義の AMP モデル）。本稿では、これらの仮説とモデルについて概説し、問題点と限界を考えるとともに、統合失調症の病態解明に向けた新たな視点を探る。

※ 1. 脳内ドパミン伝達障害

統合失調症では、つぎのような所見にもとづいて、幻覚・妄想を中心とした陽性症状と脳内 DA 伝達の過剰との関連が推測されている^{2~4)}：①抗精神病薬が統合失調症の陽性症状を改善する力価は、 D_2 型 DA 受容体 (D_2 受容体) 遮断作用の強さと正比例するが、この関係は D_1 型 DA 受容体 (D_1 受容体) や DA 以外の神経伝達物