

質受容体への作用とのあいだには成立しない, ② AMP 類 [覚せい剤; AMP, メタンフェタミン (methamphetamine: MAP) など], コカイン, L-DOPA (L-dihydroxy phenylalanine) などの DA 伝達を亢進させる薬物は, 統合失調症と区別しがたい幻覚・妄想状態を引き起こす, ③ 一群の統合失調症患者では健常者にくらべ少量の DA 作動薬により精神症状が誘発される。

一方, 陰性症状については, 前頭葉を中心とした中脳皮質系 DA ニューロンの機能低下との関連を指摘する研究者も多いが, ① 選択的に DA 受容体を遮断するタイプの抗精神病薬により顕著な影響を受けない²⁾⁵⁾⁶⁾, ② DA 作動薬は本質的な改善をもたらすとはいえない⁶⁾, ③ 死後脳の分析では大脳皮質領域の DA または DA 代謝産物の減少が報告されていない⁷⁾など, 支持する根拠に乏しい。

❖ 2. AMP モデル (表 1)

1) AMP 類の DA 伝達に対する作用

統合失調症様異常を発現させる種々の DA 作動薬は, DA 伝達を亢進させる機序が異なる。AMP 類 (AMP, MAP) およびメチルフェニデートは, DA, ノルアドレナリン (noradrenaline: NA), セロトニン (5-hydroxytryptamine: 5-HT) などのトランスポーターから取り込まれ (作用の強さは $NA \geq DA \gg 5-HT$), これらのモノアミンの放出を促進する⁸⁾。とくに DA 系への作用は詳細に解析され, DA 神経終末に取り込まれた AMP 類がシナプス小胞への DA の凝集を阻害し, その結果増加した小胞外細胞質内 DA がトランスポーターを介してシナプス間隙に逆輸送される可能性が考えられている⁹⁾。コカインはモノアミントランスポーターに結合して, NA, DA, 5-HT などの取り込みを阻害する⁹⁾。L-DOPA は, 神経終末での DA 合成を高める²⁾。

後述の AMP 類が誘発する統合失調症モデルの異常行動は, DA トランスポーターをノックアウトした場合にのみ消失し, NA や 5-HT のトランスポーター欠失では変化しないことから, DA 伝達に最も密接に関係していることが確認されている¹⁰⁾。

表 1. AMP モデルと統合失調症の薬理的・行動学的特徴

薬理的・行動学的所見	DA 作動薬 (急性投与)	逆耐性	統合失調症
移所運動量増加	+	+	
常同行動	+	+	
抗精神病薬による改善	+	+	部分的
PPI 異常 ^a (感覚運動情報制御障害)	+		+
社会的行動障害 ^b		NT	+
認知機能障害	+	NT	+
DA 作動薬感受性		亢進	亢進
NMDA 遮断薬感受性	^c	亢進	亢進
発達依存性	- ^d	+	+

a: PPI → p. 61 の脚注を参照

b: 陰性症状との関連が推測される

c: 常同行動のうち急速な首ふりは増強されるが, 移所運動量増加作用は変化しない

d: 異常行動は発達時期に依存せずに生ずるが, 質的な詳細は未検討

NT: 未検討

(西川 徹, 2003¹⁾より改変引用)

2) 急性投与モデル

DA 作動薬を急性投与した動物では, 移所運動量 (歩き回る運動) の増加, 常同行動 (急速な首振り, 噛み, 舐めなどの無目的で単純な動作をくり返す異常行動) などが認められ, これらの異常行動が, 抗精神病薬の D₂ 受容体遮断作用の強さに正比例して抑制される²⁾。これは, 統合失調症様異常発現薬を投与した動物に, 統合失調症と同じ薬理的性質をもつ障害が出現することを示し, 本症のモデルと考えられるようになった。また, 統合失調症患者にみられる PPI (prepulse inhibition) *脚注の異常が, AMP 類を急性投与した動物にも認められる¹⁾。

3) 逆耐性モデル

AMP 類などの DA 作動薬を単回または反復投与した動物では, これらの薬物に対する感受性が亢進して異常行動が生じやすくなり, 逆耐性現象あるいは行動感作 (behavioral sensitization) とよばれる¹¹⁾。逆耐性現象では, ① 一度成立すると薬物投与を中止しても長期にわたり感受性の亢進が持続する (長期持続性), ② 前処置した薬物ばかりでなく, 他の DA 作動薬やストレスに対しても感受性が高まる (交差逆耐性), などの特徴が認められる¹¹⁾。

一群の統合失調症患者でも、健常者には異常を起こさない少量の DA 作動薬やストレスにより幻覚・妄想が容易に誘発される¹²⁾ことから、逆耐性現象と類似または同一の分子基盤をもつ病態の存在が推定され、逆耐性現象は統合失調症の発症や再燃のモデルと考えられている¹¹⁾¹²⁾。

逆耐性現象の分子機構はいまだ解明されていないが、D₁受容体遮断薬が逆耐性の形成を阻害し、D₁作動薬により逆耐性が引き起こされることなどから、その成立には D₁受容体の刺激が重要な役割を果たすと推測されている¹¹⁾。しかし、D₁ノックアウトマウスでは AMP への逆耐性が弱いながらも形成されることや、NMDA 受容体遮断をはじめ DA 以外の伝達系の操作によっても AMP への逆耐性形成が阻害されることなどから、逆耐性の形成には複数のシグナル伝達系の関与が考えられる¹¹⁾。また、逆耐性が成立した動物の脳における DA 遊離は、対照群にくらべ、基礎的レベルに変化はなく AMP 類やコカインの再投与時に増大するという報告があるが¹¹⁾、反対意見もあり、さらに検討を要する。

さらに最近、一度成立した逆耐性がセロトニン 2 型受容体¹³⁾や D₁受容体作動薬¹⁴⁾の反復投与により消失することが報告され、逆耐性現象の分子機構の特性や精神病状態の治療や再発予防の観点から注目されている。

4) 統合失調症の DA 伝達に対する AMP の影響

脳画像研究の進歩によって、統合失調症の AMP 類に対する反応性を、症状だけでなく DA 伝達の点からも検討することが可能になり、1990 年代なかばごろから健常者との違いが報告されるようになった。

ヒトに少量の AMP を投与すると、脳の内在性 DA が遊離し、これと競合する放射性リガンドの D₂受容体結合が減少する。この変化は間接的にシナプス間隙への DA 遊離の状態を反映している。AMP を投与した統合失調症患者の線条体における D₂受容体への放射性リガンド結合の減少率を single photon emission computed tomography (SPECT) や positron emission tomography (PET) で測定したところ、正常対照群と比較して有意に大きく¹⁵⁾¹⁶⁾、精神症状の増悪と相関していた¹⁷⁾。この結果は、統合失調症では DA 神経伝達の調節障害

があり、AMP によって内在性の DA が過剰に遊離されやすいために、精神症状が増悪する可能性を示唆している。

一方、これまでの PET および SPECT を用いた研究のほとんどで、統合失調症患者の線条体における D₂受容体結合能の変化は見出されていないが¹⁸⁾ (死後脳の線条体では D₂受容体結合能が増加しているという結果が多いが、長期服薬の影響を考慮する必要がある⁷⁾)、最近、基礎的に遊離されている内在性 DA の影響が検討されはじめた。つまり、DA 合成阻害薬の急性投与によりシナプス間隙の DA 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 DA 遊離の増加が推測された¹⁹⁾。また、結合差が大きい症例では抗精神病薬への反応が良好であった¹⁹⁾。

さらに、統合失調症患者の線条体では、DA の前駆体を標識した [¹⁸F] L-DOPA の蓄積の上昇が報告されている²⁰⁾²¹⁾。これは DA 合成が増加しているためと考えられ (DA は NA の前駆体でもあり、L-DOPA の蓄積は NA 合成とも関係するが、線条体の NA 濃度はきわめて低く、おもに DA 合成が反映される)、DA 伝達過剰仮説に矛盾はしない。

上述した所見のうち、AMP 投与後の変化は、逆耐性が形成された動物で AMP 類やコカインの再投与後に異常行動の増強と線条体の DA 遊離の増大がみられるという結果¹¹⁾と類似しており、AMP モデルと統合失調症の病態に共通性があることを支持している。DA 神経終末における基礎的な DA の放出および合成の異常は、逆耐性現象との関連は不明だが、AMP 投与時に作動する DA 伝達のフィードバック系の障害によってもたらされる可能性がある。

❖ 4. DA 仮説・AMP モデルの限界

DA 伝達過剰仮説は、統合失調症において分子レベルで証明されるには至っていないが、明らかに矛盾する所見は得られておらず、治療薬開発の基礎になっている点で、AMP モデルとともにいぜんとして重要な位置を占めている。分子遺伝学的研究でも、D₂受容体の細胞内移行を遅延させる Ser 311→Cys ミスセンス変異が統

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¹⁾²⁾。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应用するのが妥当と考えられている¹⁾²⁾。

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学的知見は、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¹⁾²⁸⁾。

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伝達が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¹⁾。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、 Δ FosB、NAC1、Cdk5、 γ G β 1、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与する可能性がある、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事が期待される。

[* 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，島藺安雄，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) Dacidson 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学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-naive 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 [¹²³I] beta-CIT. *Biol Psychiatry* **47** : 371-379, 2000
- 27) Laakso A, Vilkkumäki H, Alakare B *et al* : Striatal dopamine transporter binding in neuroleptic-naïve 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

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 元格
Kazamatsuri Hajime
Yamashita Itaru

6

西川 徹

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1000億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

日本評論社

73

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つて、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つて行く(図1~図3)。

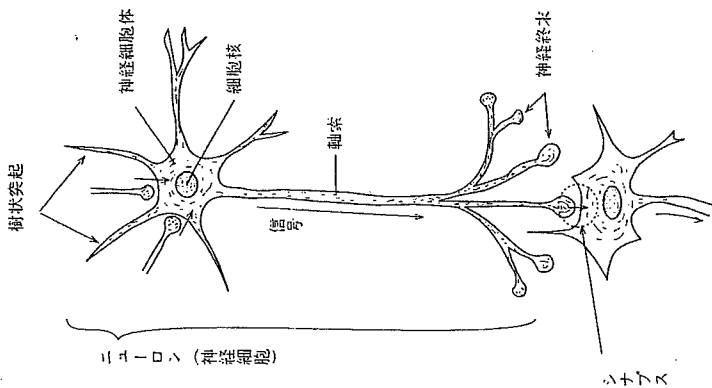


図1 ニューロンの模式図

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つて名付けられる(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。

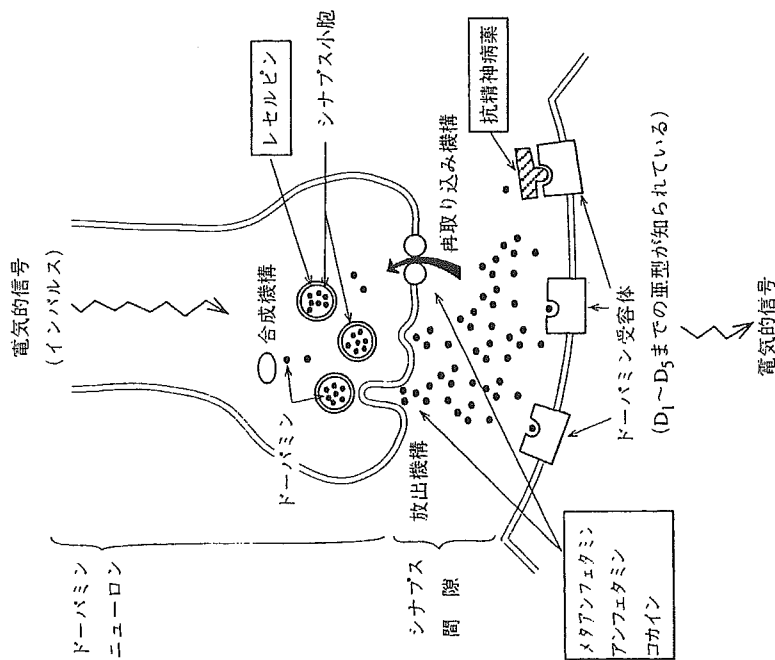


図2 ドーパミンシナプスの模式図

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。

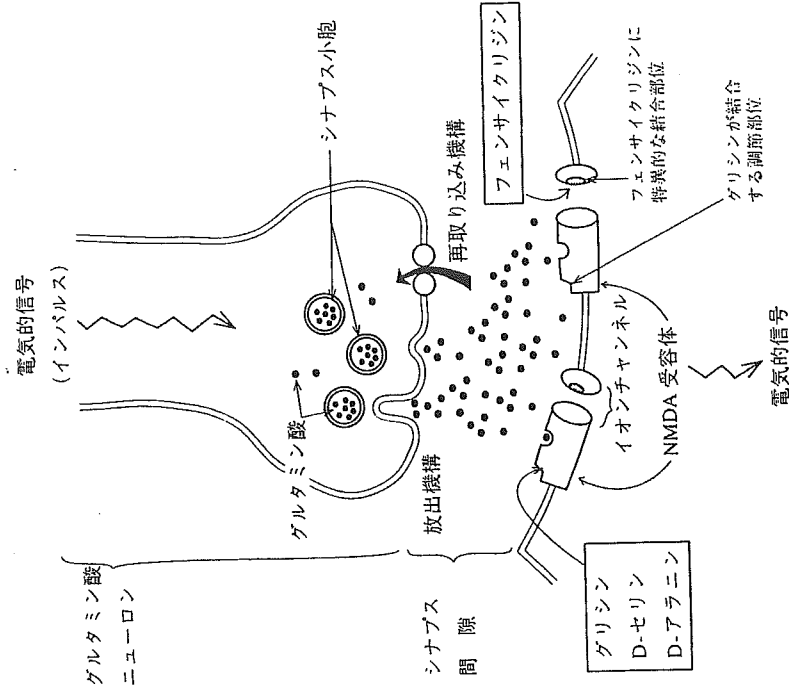


図3 グルタミン酸シナプスの模式図

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まざまである。
 □ → 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¹⁾は、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エ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、血圧を過度に低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をもたれ、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方は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(生理的状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っ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、被験者にほとんど侵襲を与えないPET (positron emission tomography) という方法を使って、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。

最近さらに、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ろう。

統合失調症とグ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っ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って、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わかる。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

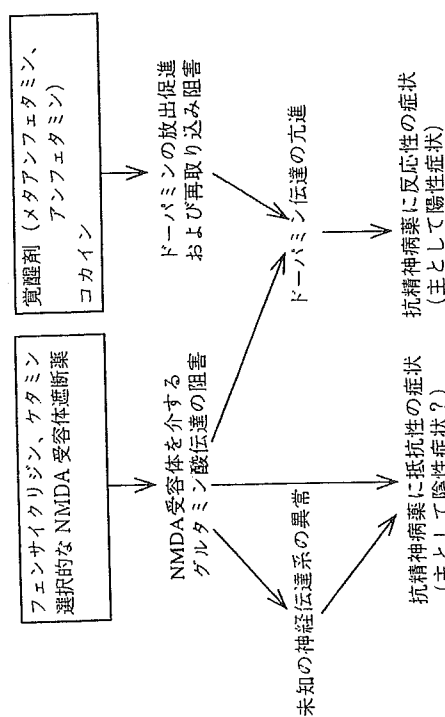


図4 薬物による統合失調症様症状の発現機序(仮説)
フェンサイクリジンにもドーパミンの放出や取り込みに対する弱い作用があるが、精神異常の発現における主作用ではない(本文参照)。

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酵素の量、活性または遺伝子発現の變化が報告されている。これらの變化は、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關が発表されている。

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様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。

Neuroanatomical and Molecular Changes in Stress Responses During Early Life: Implications for Stress Disorders

Toru Nishikawa, Akeo Kurumaji, Takashi Ito, Asami Umino, and Sumikazu Ishii

1. Introduction

Clinical observations have indicated that the symptoms and course of stress disorders including posttraumatic stress disorder (PTSD) vary with the developmental stages (Amaya-Jackson, 1995; 2000; McDermott and Palmer, 2002). For instance, childhood delayed-onset PTSD symptoms have often been described in victims of severe physical abuse, sexual abuse, or both (Amaya-Jackson 2000). These differences between the child and adult periods appear to be associated with the ontogenic development of the stress responses that compose a major defense and adaptation system to environmental stimuli. Therefore, clarifying the neuronal and molecular basis of the age-related changes in stress responsive systems should lead to a better understanding of the pathophysiology of and to a novel therapy for stress-related disorders. However, little effort has so far focused on these developmental aspects.

From this point of view, it is of interest to note that infant rats aged from about 2 to 14 days show an extremely low adrenocortical response to some systemic stressors (Fig. 1; Sapolsky and Meaney 1986; Vazquez 1998). This stress hyporesponsive period could reflect the ontogeny of the hypothalamic-pituitary-adrenocortical (HPA) axis or its regulatory neuron circuits (Sapolsky and Meaney 1986; Vazquez 1998). Postnatal development of the hippocampal glucocorticoid and mineral corticoid receptors has indeed been shown to play a substantial role in the postnatal shift in the stress-induced adrenocortical response (Vazquez 1998). It is also suggested that the alterations in the stress responses of the HPA axis could result from the maturation processes of the neuron networks and molecular cascades of a distinct stress responsive system until a certain developmental period around postnatal day 14. The matured system might contain the particular brain regions and substrates that could exhibit a developmentally regulated response to a stressor (Nishikawa et al. 1993).

To test this hypothesis, we investigated the effects of a pharmacological stressor,

Section of Psychiatry and Behavioral Sciences, Tokyo Medical and Dental University Graduate School, 1-5-45 Yushima, Bunkyo-ku, Tokyo 113-8519, Japan

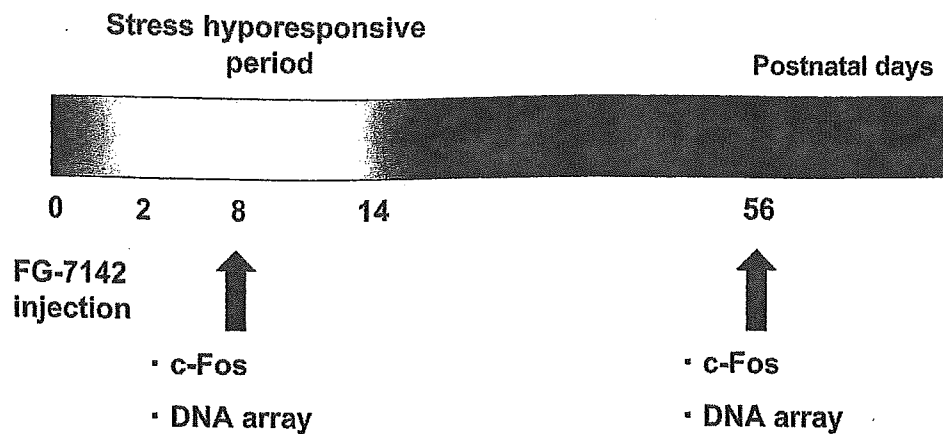


Fig. 1. Schematic representation of the postnatal development of adrenocortical responses to systemic stressors. The stress hyporesponsive period should be noted. The *arrows* indicate the postnatal days for the experiments that examined the regional and developmental differences in the gene expression following a pharmacological stressor, FG-7142. *c-Fos*, c-Fos immunostaining as a brain activity mapping; *DNA array*, exploring developmentally regulated stress-responsive transcripts using a DNA array technique

N-methyl- β -carboline-3-carboxamide (FG-7142), on the regional brain activity in infant and adult rats by monitoring the *c-fos* gene expression as the c-Fos immunoreactivity in brain slices (Morgan and Curren 1991). Moreover, we have explored the molecules that would respond differently to a stressor by applying a DNA array technique to the brain of the developing rats treated with an acute FG-7142 injection.

We have chosen FG-7142 as the psychological stressor, because (1) it has been widely documented that FG-7142 causes anxiety in humans and experimental animals (Adamec 2000; Sarter et al. 2001; Thiebot et al. 1988), and (2) like various types of stresses, FG-7142 has also been reported to produce the selective activation of mesocortical dopaminergic transmission (Bradberry et al. 1991; Deutch et al. 1991; Tam and Roth 1985), to increase the plasma corticosterone levels (Pellow and File 1985) and the central noradrenalin release (Nakane et al. 1994). The observations from *in vitro* studies showed that FG-7142 acts at the benzodiazepine site of the γ -amino butyric acid A (GABA_A) receptor as a partial inverse agonist (Sarter et al. 2001), and the anxiolytic and antistress property of the benzodiazepine receptor agonists (Fernandez-Teruel et al. 1991; Luddens and Korpi 1995) indicate that these behavioral and biochemical influences of FG-7142 may be associated with a reduced tone of brain GABA neurotransmission. The relevance of FG-7142 to stress disorder research seems to be further supported by recent clinical studies indicating the involvement of disturbed GABAergic transmission in the pathophysiology of PTSD (Fujita et al. 2004; Bremner et al. 2000).

2. Developmental Changes in Stress-Responsive Neuronal Systems in the Rat Brain Revealed by Brain Activity Mapping with c-Fos Immunostaining

To clarify the possible differences in the brain stress-responsive systems between the stress hyporesponsive period and adulthood, c-Fos immunostaining, as a brain activity mapping, was performed 2 h after an acute and systemic injection of FG-7142 (10, 20, and 40 mg/kg, intraperitoneally(i.p.)) or vehicle in the 8-day-old infant rats and the 56-day-old young adult rats (see Fig. 1). The rats were transcardially perfused under pentobarbital anesthesia (40 mg/kg, i.p.) with physiological saline followed by 4% paraformaldehyde (Umino et al. 1995). Immunocytochemistry was achieved on free-floating coronal sections as previously described (Umino et al. 1995). The density of nuclei stained by the anti-c-Fos antiserum in the pyriform cortex, neocortex, lateral septum, lateral habenular nucleus, paraventricular nucleus of the thalamus, retrosplenial cortex, and the central and medial nucleus of the amygdala (Swanson 1998) were quantified by counting the number of immunoreactive nuclei per unit area (Kurumaji et al. 2003).

In the adult rats, in agreement with the previous report, a sparse or marked expression of the c-Fos-like immunoreactivity was observed in the various brain areas after vehicle (Deutch et al. 1991; Umino et al. 1995; Sato et al. 1997; Singewald et al. 2003) or FG-7142 (Deutch et al. 1991; Singewald et al. 2003) injection, respectively, at the level of the rostral striatum and hippocampus (Fig. 2). The acute administration of FG-7142 (20 mg/kg, i.p.) produced a dense nuclear c-Fos-like immunoreactivity in the forebrain areas including the pyriform cortex, layers II–VI of the frontal cortex, amygdala nuclei, paraventricular nucleus of the thalamus, and anterior cingulate and retrosplenial cortex (Fig. 2). In other regions, such as the lateral habenula, and lateral septum, a moderate expression of the proto-oncogene product was detected (Fig. 2). Low or sporadic c-Fos immunostaining was seen in the hippocampus, striatum, and layer I of most of the neocortical areas. Although 40 mg/kg induced more c-Fos-like immunoreactivity than 10 and 20 mg/kg, a similar overall distribution pattern of the c-Fos-positive brain cells was observed among the three doses of FG-7142.

In the infant rats at postnatal day 8, 20 mg/kg of FG-7142 failed to cause an apparent increase in the c-Fos-like immunoreactivity in layers I–VI of the frontal, cingulate and retrosplenial cortex, lateral habenula, and medial nucleus of the amygdala, but induced a moderate expression of the gene product in the lateral septum (Fig. 2). In contrast, a similar pattern of c-Fos immunoreactivity was observed in the pyriform cortex, thalamic paraventricular nucleus, and central nucleus of the amygdala between the adult and infant rats following the FG-7142 administration (Fig. 2). In the striatum, the anxiogenic drug produced a patchy and diffuse pattern of c-Fos induction in the infant and adult period, respectively.

These findings demonstrate the regional variation in the postnatal development of the expression patterns of FG-7142-induced c-Fos in the rat forebrain. There was

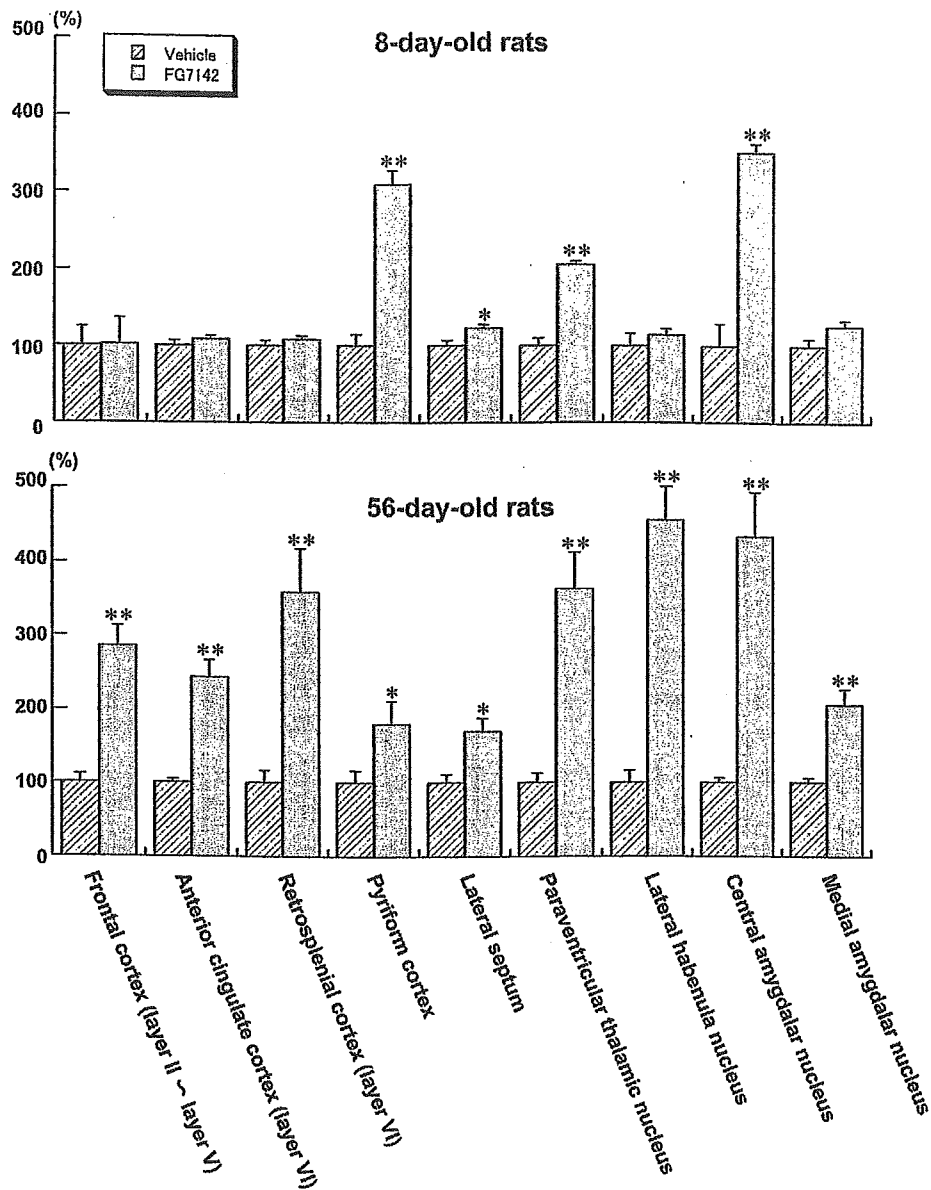


Fig. 2. The density of brain cell nuclei expressing c-Fos-like immunoreactivity in the fore-brain of rats at postnatal days 8 and 56 after the systemic administration of FG 7142 (Kurumaji et al. 2003). The rats were treated with FG 7142 (20 mg/kg, i.p.) or vehicle and were perfused 2 h thereafter. The density is expressed as the number of c-Fos-positive cell nuclei per square millimeter. Data are the mean \pm SEM obtained from three to eight animals and expressed as percentages of the respective control mean values which are: 8-day-old rats; frontal cortex, 18.7; anterior cingulate cortex, 92.0; retrosplenial cortex, 92.7; pyramidal cortex 88.0; lateral septum, 105.3; paraventricular thalamic nucleus, 111.6; lateral habenular nucleus, 46.0; central amygdalar. nucleus, 61.3; medial amygdalar nucleus, 91.3; 56-day-old rats; frontal cortex, 84.0; anterior cingulate cortex, 83.7; retrosplenial cortex, 85.0; pyramidal cortex 96.7; lateral septum, 130.6; paraventricular thalamic nucleus, 76.8; lateral habenular nucleus, 29.0; central amygdalar nucleus, 51.4; medial amygdalar nucleus, 84.2. * $P < 0.05$, ** $P < 0.01$ as compared with the retrospective vehicle-treated controls

a marked difference in the distribution and density of the FG-7142-induced nuclear c-Fos in the neocortex including the cingulate and retrosplenial cortex (mesocortex), lateral habenula, lateral septum, and medial nucleus of the amygdala between the stress hyporesponsive period and young adult period, while the c-Fos expression pattern remained rather constant in the pyriform cortex, paraventricular nucleus of the thalamus, and the central nucleus of the amygdala.

Based upon the adult c-Fos expression pattern, it can be postulated that the brain regions influenced by FG-7142 may be connected to the stress response systems. Thus, like the FG-7142 injection, systemic stresses such as noxious stimulation and hyperosmotic stress, but not processive stresses including immobilization (Senba and Ueyama 1997), induce a robust c-Fos expression in the central nucleus of the amygdala. Moreover, all four of these stressors increase the gene product in the cingulate cortex, lateral septum, medial nucleus of the amygdala, and paraventricular nucleus of the thalamus in adult rats.

The dramatic shift from the infant to adult pattern of c-Fos induction by FG-7142 could accordingly reflect the development and maturation of a stress-responsive information processing system, and be the basis for the apparent differences in behavioral modification by the anxiogenic drug between the infant and adult periods. In our experiments, the systemic injection of 20 mg/kg of FG-7142 (i.p.) caused a slight locomotor stimulation and discontinuous sniffing and rearing without overt ataxia and convulsion in the young adult rats (postnatal day 56), but exhibited sedative, hypoactive and less interactive effects on the infant rats (postnatal day 8) (Kurumaji et al. 2003). The neuroanatomical data indicating that the prefrontal cortex, lateral septum, and medial amygdala send hypothalamic efferents to the paraventricular nucleus of the hypothalamus that regulates stress responses of the HPA axis (Herman and Cullinan, 1997; Herman et al. 2002) buttress the idea that the much lower c-Fos induction by FG-7142 in these origin areas of hypothalamic projections in the infant rats as compared with the adult rats would, at least in part, be associated with the infant hyporesponsiveness of the HPA axis to stress. In terms of the ontogenic changes in the lateral habenular c-Fos expression after the anxiogenic injection, it should be noted that interruption of the habenular efferent pathway at the level of the fasciculus retroflexus at either 3 or 70 days of age affected the stress-related anxiety (elevated plus-maze test) and activity levels (locomotion and grooming in open-field test) in different ways (Murphy et al. 1996). This experiment suggests that the habenula might play distinct roles in modification of the stress response system as a function of age (Murphy et al. 1996).

3. Exploration of Developmentally Regulated Stress-Responsive Transcripts in the Rat Neocortex

The present brain activity mapping data indicate the presence of the mature or adult-type information processing system specifically related to a type of stress including