

動を惹起せず (Kikuchi et al., 1995), またパーキンソン病患者で抗パーキンソン病薬による幻覚に対して投与するとパーキンソン症状を悪化させる報告がある (Fernandez et al., 2004)。このことは臨床的には多少なりともパーキンソン症状を惹起する可能性を否定できないことを示唆している。他方プロラクチン値には影響を与えないかむしろ低下させることが報告されている (Kane et al., 2002, Potkin et al., 2003)。線条体に比して下垂体ではより作動薬として働く理由は明らかではないが、(1) 下垂体のシナプス間隙の内因性ドパミン濃度は線条体より低く下垂体では作動薬的にはたつきやすい、(2) 下垂体では余剰受容体が多い、(3) 線条体と下垂体では作動薬としての力価が異なる、などの可能性が考えられる。臨床的には体重増加や耐糖能低下が少なく (Newcomer, 2005)、しかもプロラクチン値に影響を与えないことは、現在日本で用いられている他の第二世代抗精神病薬にない優れた特徴となっている。またドパミン以外では、5-HT_{2A}受容体拮抗作用と5-HT_{1A}部分作動作用を有している (Kikuchi et al., 1995; Jordon et al., 2002)。一般に作動薬としての作用はD₂受容体の状態によって変化を受けやすいことが知られており、アリピプラゾールもD₂受容体の密度により作動薬としての力価が変化することが報告されている (Burris et al., 2002)。病態によりD₂受容体の状態が異なることが予想できるが、部分作動薬としての作用が強くなる病態では精神症状が悪化する可能性には注意を払う必要がある (Ramaswamy et al., 2004)。

h その他の非定型抗精神病薬 — 日本における未承認薬 —

フェニルインドール誘導体のsertindoleはD₂, 5-HT_{2A}, α_1 などに比較的限定した高親和性を示す。この薬物も統合失調症に対してハロペリドールと同様の効果があり、副作用や陰性症状の改善度ではハロペリドールに勝ることが報告されている (Zimbroff et al., 1997)。ziprasidoneも、D₂, 5-HT_{2A}を阻害するが、2, 5-HT_{2A}に対する親和性のほうが10倍高く、それ以外に5-HT_{1A}, 5-HT_{1B/1D}および5-HT_{2C}受容体にも親和性をもつ (Seeger et al., 1995; Simpson, 2004)。blonanserin (AD-5423) はわが国で開発され、5-HT_{2A}, D₂受容体に選択的な親和性を示し α_1 , D₁などへの結合活性は低い (岡, 1995)。わが国での臨床試験の結果、blonanserinは8~24mgの投与量で中等度改善以上の改善率が51%でありハロペリドールと同等で、錐体外路症状の発現は有意に低い (村崎とAD-4523研究会, 1997a; 三谷他, 2006)。ペロスピロンの代謝産物であるlurasidone (SM-13496) はD₂受容体と5-HT₂受容体に高親和性を示すSDAであるが、5-HT_{1A}および α_{2C} アドレナリン受容体にも高親和性を有する。一方、paliperidone (9-OH-risperidone) はリスベリドンの活性代謝物であり、徐放性製剤としての特性を有する。それ以外にも海外ではNNC 19-1228, NNC 22-0031 (Nielsen et al., 1997), melperon (Meltzer HY et al., 2001) など引き続いて新しいSDAが開発されている。amisulprideは、

D₂/D₃受容体に選択的で5-HT_{2A}拮抗作用をもたないにもかかわらず、前項で述べた非定型抗精神病薬としての臨床特性をもち錐体外路症状の出現が少ないとされている (Schoemaker et al., 1997)。

3 ドパミン系以外の神経伝達への作用と抗精神病効果

抗精神病薬は、ドパミン受容体以外にもセロトニン、ノルエピネフリン、アセチルコリンやヒスタミンなどの受容体にも作用する。例えば代表的な抗精神病薬であるクロロプロマジンにはドパミン系以外に α_1 アドレナリン、H₁ヒスタミン、ムスカリン性アセチルコリン受容体などにも作用する。リスペリドンはドパミン系とともに、5-HT_{2A}、 α_1 アドレナリン、H₁ヒスタミン受容体などに親和性が高い。例外的なものとしてはスルピリドが挙げられ、これはドパミン受容体（特にD₂ファミリー）に対する選択性が高い。しかしドパミン系以外の受容体に対する作用は抗精神病作用との間に有意な相関がみられず、一般に抗精神病薬の副作用と関連づけられることが多い。

a 抗コリン作用

抗精神病薬の中にはムスカリン性アセチルコリン受容体に高い親和性をもつものも多く、これが視力調節障害、口渇、頻脈、尿閉、腸管運動の抑制などの抗コリン性副作用の原因になると考えられる。一方、錐体外路性副作用の出現と抗精神病薬のもつ抗コリン作用とが関連づけられており、チオリダジンやclozapineなどが錐体外路系の副作用を生じにくい理由の1つは、これらの薬物が強い抗コリン作用をもつためであると考えられている。

b α_1 受容体遮断作用

抗精神病薬の多くは α_1 アドレナリン受容体に対する遮断作用をもつが、これも抗精神病作用との間には有意な相関が認められず、低血圧、起立性低血圧、過鎮静などの副作用に関係があると推察されている。一部は抗精神病薬のもつ鎮静作用などに関与している可能性も指摘されている。

c 5-HT_{2A/2C}受容体遮断作用

前述のようにリスペリド、オランザピン、クエチアピン、ペロスピロン、モサプラミン、clozapineなどの抗精神病薬はセロトニン受容体のサブタイプである

5-HT_{2A}受容体の遮断作用がD₂受容体遮断作用に比べて強い。動物実験では、5-HT拮抗薬が抗精神病薬で誘発されるカタレプシーの発現を抑制することや、ドパミン系ニューロンの発火頻度を上昇させることが知られている。5-HT_{2A}受容体拮抗薬によるドパミン系ニューロンの変化をドパミンの代謝物を指標として調べた実験では、5-HT_{2A}受容体による調節は線条体ではみられるが、嗅結節などの辺縁系ではみられないという (Saller et al., 1990)。したがって、5-HT_{2A}受容体遮断作用が錐体外路症状の出現を抑制している可能性がある。臨床的には5-HT_{2A}受容体阻害薬のritanserinが抗精神病薬で起こるパーキンソン症状を改善すると報告されている (Bersani et al., 1990)。また、5-HT_{2A}受容体によるドパミン系の調節はD₂受容体の阻害が強すぎると起こりにくいことから、5-HT_{2A}受容体とD₂受容体に対する親和性の比が抗精神病薬による副作用の出現と関係が強いとする考えもある。PETによる検討でも、clozapineやリスペリドンを投与された患者では、5-HT_{2A}受容体の占拠率が75~80%と高かった。興味深いことに、*in vitro*では10nM程度の強い親和性を示すハロペリドールがPETではほとんど5-HT_{2A}受容体に結合を示さなかったという (Nyberg et al., 1996)。一方で、5-HT_{2A}受容体に対する拮抗作用が、統合失調症の陰性症状に対する効果に関与する可能性が議論されている。動物実験では、統合失調症様症状惹起薬であるphencyclidine (PCP)の繰り返し投与で起こる強制水泳試験の無動時間の延長が、ritanserinの前投与で改善されるという報告があり、無動時間の延長を統合失調症の陰性症状のモデルと考えれば、5-HT_{2A}受容体拮抗薬がこれに直接的に効果があると考えられる (Noda et al., 1995)。しかしながら臨床的にはまだデータに乏しく、5-HT_{2A}受容体と陰性症状の関係についてはさらに検討が必要と思われる。

5-HT_{2A}受容体に高い親和性のある薬物は、同時に5-HT_{2C}受容体にも高い親和性をもつことが多いが、5-HT_{2A}受容体に選択性の高いM100907を使って、さらに5-HT_{2A}受容体の抗精神病効果に対する検討が進められている。M100907はマウスでアンフェタミンで誘発される移所運動量の増加を抑制し、またドパミンA10神経核への抑制効果が報告されている (Sorensen et al., 1993)。さらにPCPで誘発されるラットの移所運動量の増加を抑制することなどから、M100907がもつ抗5-HT_{2A}受容体作用が抗精神病作用に関与することが推定されている (Maurel-Remy et al., 1995)。またPCPによりラット前頭前野において誘導される最初期遺伝子c-fosの発現をM100907が抑制することから陰性症状に対する効果が期待された (Habara et al., 2001)。一方M100907は抗精神病薬で誘発されるカタレプシーを増強するといわれ、この結果は従来5-HT_{2A}受容体がもつと考えられていた錐体外路症状抑制作用に関して、5-HT_{2A}以外(5-HT_{2C}など)の受容体がより重要であることを示唆している。M100907は前期第Ⅱ相試験では幻覚・妄想などの陽性症状にも有効であり期待されたが、第Ⅲ相試験では有効性が確認されず、開発は中止となっている。選択的5-HT_{2A}拮抗薬は抗精神病作用はあるとしても弱

く、単独では有効性が有意差をもって証明されなかったと考えられる。

4 新たな抗精神病薬の開発

a ドパミン受容体サブタイプに対する選択的薬物

ドパミンの受容体が細分化された結果、受容体のサブタイプに対する特異性の高い薬物がいくつか開発され、その臨床効果が調べられている (図20)。

1 D₁拮抗薬の抗精神病作用

1991年にD₁拮抗薬のSCH23390が双極性障害、並びに失調感情障害の躁状態の患者7例に投与されたが、精神症状の改善はみられなかった (Gessa et al., 1991)。SCH23390は生物学的半減期が短いため、その後より半減期の長いSCH39166が開発され、統合失調症や失調感情障害患者でその治療効果が検討された。陰性症状に多少の効果がみられたとする報告もあるが、SCH39166の投与による精神症状の改善はみられなかったとする報告が多く、全体としてその治療効果は否定的であった (Karlsson et al., 1995; Den Boer et al., 1995; de Beaurepaire et al., 1995)。しかしながら、これらのD₁拮抗薬は5-HT₂受容体結合能をも示すため、さらに選択性を高めたNNC01-0687での統合失調症に対する治療効果の検討も始められている (Karle et al., 1995)。

一方、前頭前野のD₁受容体は、記憶や認知機能に関係することが報告されているが、PETを用いた研究でも統合失調症の患者では前頭前野のD₁受容体結合能が有意に低下しており、その低下は陰性症状の強さと逆相関していることが報告されている (Okubo et al., 1997)。また、統合失調症患者では認知課題遂行時に起こる前帯状回の活性化が障害されており、この低下がドパミン作動薬のアポモルフィンで改善されるという報告がある (Dolan et al., 1995)。大脳皮質にはD₂受容体は比較的少なくアポモルフィンの作用がD₁受容体を介している可能性が高い。これらの結果はD₁受容体作動薬が統合失調症の陰性症状に効果がある可能性を示しており、今後の研究が期待される。

2 D₄拮抗薬の効果

非定型抗精神病薬のclozapineがD₂ファミリーの中でも特にD₄受容体に親和性が高いことが報告され、その後D₄受容体に選択性の高い拮抗薬L-745, 870が開発された。38例の統合失調症患者でその治療効果が検討されたが、BPRS (Brief Psychiatric Rating Scale) やCGI (Clinical Global Impressions) の得点では、プラセボ群に比べて症状がむしろ悪化したものが多いという結果であった (Kramer et

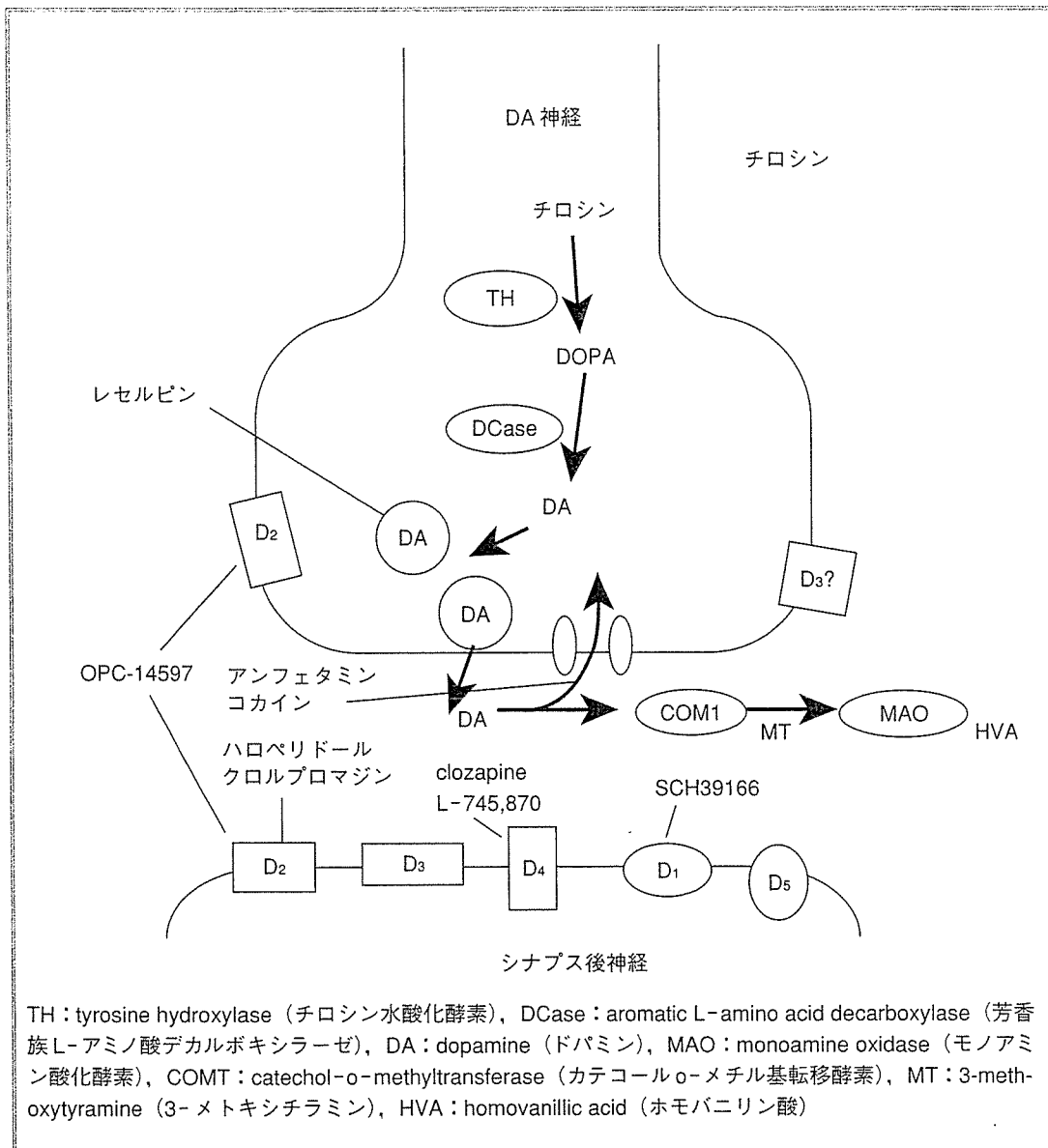


図20 ドパミンニューロンの神経終末部

al., 1997)。

b NMDA 受容体その他のグルタミン酸神経伝達系に作用する
抗精神病薬開発

統合失調症様症状惹起薬 (psychotomimetic drug) である phencyclidine (PCP) によって引き起こされる精神症状は、アンフェタミンやコカインのようなドパミン系に直接作用する薬物でみられる幻覚・妄想などの陽性症状類似の症状だけではなく、感情鈍麻や意欲減退などの陰性症状類似の症状も認められ、統合失調症のより包括的な薬物病態モデルと考えられている (西川他, 2000)。PCP のみならず同様の症状を引き起こすケタミンもまたNMDA受容体チャネル遮断作用をもってい

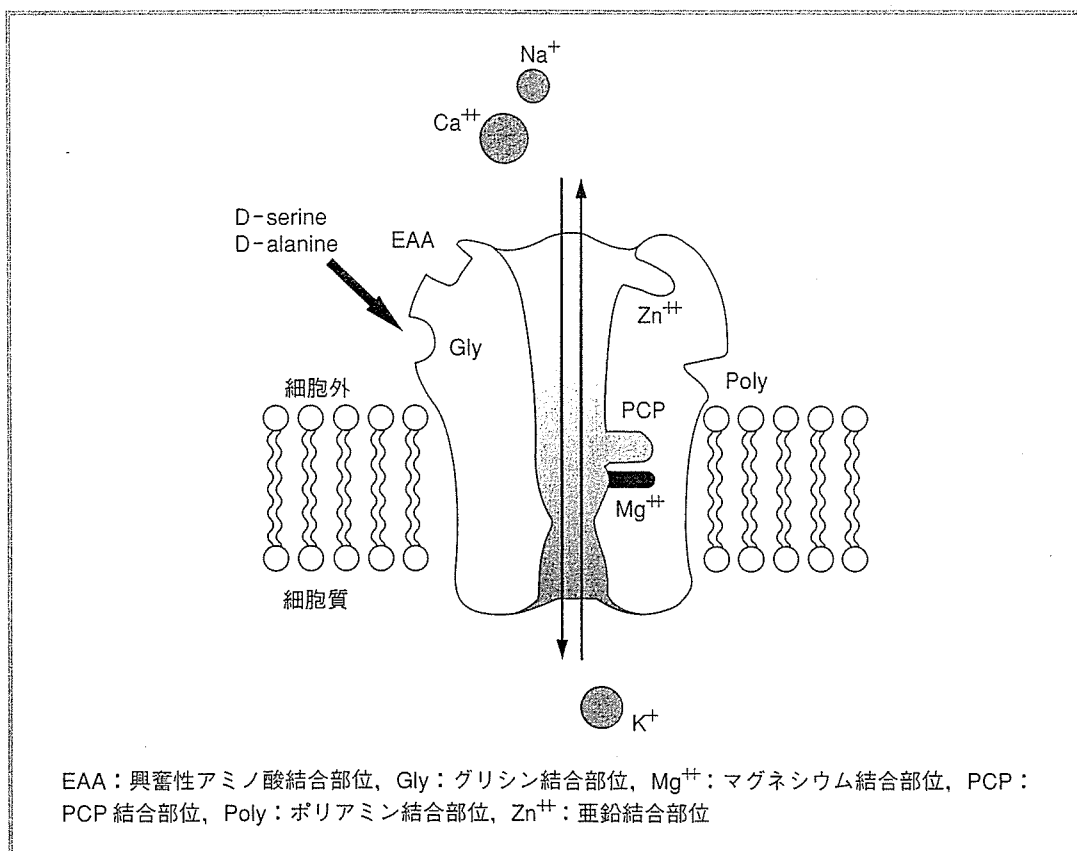


図21 NMDA型興奮性アミノ酸受容体

る。このことから少なくとも一部の統合失調症ではNMDA受容体を介する興奮性アミノ酸神経伝達が低下している可能性が推定されている。そこで、NMDA受容体伝達を促進することによって統合失調症を改善する試みが始められた (Javitt, 2004 ; Kemp & McKernan., 2002)。現在、臨床的に使用されている抗精神病薬は特に陰性症状に対する効果が乏しい点が問題とされているが、NMDA受容体を活性化する薬物は陽性症状のみならず、陰性症状にも効果が期待される。NMDA受容体はイオンチャネル内に存在するPCP結合部位の他に、グリシン調節部位 (glycine modulatory site, ストリキニン非感受性グリシン受容体, あるいはグリシンB受容体とも呼ばれる), 興奮性アミノ酸 (glutamate, aspartate) 結合部位, ポリアミン結合部位といった多彩なりガンド調節部位をもつ (図21)。現在のところ、NMDA受容体に直接作用する薬物としてはグリシン調節部位作動薬の臨床検討がもっとも進んでいる (Coyle & Tsai, 2004)。さらに、間接的にNMDA受容体機能を賦活する薬物として、グリシンの再取り込み阻害薬, NMDA受容体以外のグルタミン酸受容体の調節分子なども統合失調症治療薬の候補と考えられている (表12)。

表 12 グルタミン酸受容体機能調節にかかわる統合失調症新規治療薬候補分子

作用部位	分子	特性
NMDA 受容体グリシン調節部位 (GMS)	glycine	アゴニスト
	D-serine	アゴニスト
	D-cycloserine	部分アゴニスト
GlyTI グリシントランスポーター	glycyldodecylamide	ブロッカー
	N-methylglycine (sarcosine)	ブロッカー
	NFPS *	ブロッカー
	Org24598	ブロッカー
AMPA 受容体	CX516 **	ampakine
代謝型グルタミン酸受容体	MPEP ***	group I アゴニスト
	MTEP ****	group I アゴニスト
	LY-379268	group II / III アゴニスト
	LY-354740	group II / III アゴニスト

* NFPS: N-[3-(4'-fluorophenyl)-3-(4'-phenylphenoxy)propyl]sarcosine

** CX516: L-(quinoxalin-6-yl carbonyl)piperidine

*** MPEP: 2-methyl-6-(phenylethynyl)pyridine

**** MTEP: 3-[2-methyl-1,3-thiazol-4-yl]ethynyl]pyridine



1 NMDA 受容体グリシン調節部位作動薬

NMDA 受容体を介した神経伝達を賦活するものとして、グリシン調節部位に作用する薬物の臨床検討が進んでいる。統合失調症患者に対するグリシンの投与は、かつて「L-セリンからグリシンを合成する酵素セリンヒドロキシメチルトランスフェラーゼ (serine hydroxymethyltransferase) が統合失調症やその他の精神疾患で低活性である」という仮説に基づいて、グリシン補充療法として検討が始められた (Waziri, 1988)。その後上述のNMDA 受容体機能障害仮説に論拠が置き換わってグリシン調節部位の賦活効果を期待したグリシンの臨床試験が続けられている。おおむね定型抗精神病薬に併用することにより陰性症状スコアの改善が得られたという報告が多い。ただし、clozapine との併用では、clozapine 単独に比べてそれ以上の効果は得られにくい (Evins et al, 2000 ; Potokin et al, 1999)。さらに、グリシンの血液脳関門の移行効率が低く、きわめて高用量 (400~800 mg/kg 体重/日) の経口投与を必要とすることから長期投与の際の安全性の問題が議論されている (Waziri, 1996 ; Javitt, 1996)。

グリシンの前駆薬物 (prodrug) である milacemide は、抗てんかん作用をもつが、グリシンに比べて血液脳関門を通過しやすく、グリシナミドを経てグリシンに変換される。動物実験でも milacemide の末梢投与により脳内のグリシンが上昇することが確認されている。このため、milacemide を統合失調症治療に用いる試

みが行われたが、その結果、症状は不変かあるいはむしろ増悪することがわかった (Rosse et al., 1991)。しかし、その後の解析により、milacemideによる精神症状の悪化は必ずしもグリシン調節部位に対する薬物療法の効果を否定するものではなく、milacemideのもつモノアミン酸化酵素阻害作用によって脳内ドパミン伝達の亢進が生じる可能性が指摘されている (Semba et al., 1992)。

D-セリンは従来の「遊離体のD体アミノ酸は哺乳類の生体内には恒常的に存在しない」という定説に反して、脳選択的に存在する内在性物質であることが明らかにされている。すなわち、NMDA受容体グリシン調節部位のもうひとつの内在性アゴニストであるD-セリンが、前脳部優位の分布特性を示すことから高次脳機能により密接にかかわると推定されている。実際、1998年にTsaiらは、定型抗精神病薬に難治性の統合失調症患者に対してD-セリン (30 mg/kg 体重/日) を併用経口投与して、陰性症状や認知障害を含む全般的な改善効果を認めたと報告している (Tsai et al., 1998)。ただし、D-セリンをclozapineに併用した場合には、clozapine単独投与群に比してそれ以上の効果を認めなかった (Tsai et al., 1999)。また、齧歯類においてはD-セリンに尿細管毒性があることが指摘されている。このことから、今後、脳内在性D-セリンの代謝や再取り込みに関与する分子が今後あらたな抗精神病薬開発の標的になることが期待される (西川他, 2000; 山本と西川, 2001; Yamamoto et al., 2001)。

D-サイクロセリンは、細菌の細胞壁ペプチドグリカン生合成阻害作用をもつことからわが国でも結核治療薬として長らく用いられてきた。中枢神経系においてはD-サイクロセリンがグリシン調節部位に対して部分アゴニスト (partial agonist) として働くことが知られている。したがって、内在性リガンドとの兼ね合いにより、投与量によってアゴニストとして作用する場合とアンタゴニストとして働く場合が起こりうる (Watson et al., 1990)。実際に、統合失調症症状に対する治療至適投与量が検討され、250 mg/日では精神症状の増悪が認められたが、50 mg/日では陰性の改善効果が得られたと報告されている (Goff et al., 1995)。

2 グリシンの再取り込み阻害薬

動物実験ではPCPによって誘発される異常行動に対して、glycylododecylamide (GDA) に抑制効果があることが知られていたが、この作用は脳内に広く分布するGLYT1グリシントランスポーターによるグリシン再取り込みを阻害することによって明らかになってきた (Javitt & Frusciante, 1997; Javitt et al., 2000)。GLYT1の阻害薬としては最近TsaiらがN-methylglycine (sarcosine) 投与により陰性症状、認知機能を含めた精神症状を有意に改善したと報告している (Tsai et al., 2004)。さらに阻害選択性の高い分子としてN[3-(4'-fluorophenyl)-3-(4'-phenylphenoxy)propyl]sarcosine (NFPS) やOrg24598が期待されており、今後GLYT1に作用する薬物が統合失調症の治療薬となる可能性がある (Kinney

et al., 2003)。

ところで、前述したように clozapine 単独投与群と、clozapine に加えてグリシンあるいは D-セリンを付加投与した群との間に治療効果には差が認められなかった。Javitt らは、これを説明する現象として *in vitro* で clozapine そのものがグリシンのシナプトソームへの再取り込みを抑制することを示した (Javitt et al., 2005)。したがってこの clozapine のグリシン再取り込み阻害薬作用が NMDA 受容体シグナルを賦活する可能性が考えられている。

3 AMPA 型グルタミン酸受容体および代謝型グルタミン酸受容体の調節分子

AMPA 受容体は、非 NMDA 受容体に分類されるイオンチャンネル型のグルタミン酸受容体の 1 つであり、NMDA 受容体と協調的に作用してグルタミン酸神経伝達を担っている。AMPA 受容体を調節する薬物として ampakine が知られている。現在までに ampakine の 1 つである CX-516 を統合失調症に対して投与したパイロットスタディの結果が複数報告されているがその評価は定まっていない (Goff et al., 2001; Marenco et al., 2002)。

代謝型グルタミン酸受容体は、薬理学的特性に基づいて group I から III に分類される。group I 受容体は神経終末からのグルタミン酸放出を促進し、その結果 NMDA 受容体シグナルを活性化する。実際に、group I アゴニストである MPEP や MTEP は PCP で誘発される行動異常を抑制することが知られている。逆に group II/III 受容体はグルタミン酸放出を抑制すると考えられている。その結果 group II/III アゴニストは、NMDA 受容体阻害薬がもつドパミン放出作用に対して促進的に働く (Javitt, 2004)。ところがこれらの group II/III アゴニストは、個体レベルでは、NMDA 受容体阻害薬で誘発された異常行動や作業記憶障害に対して改善する効果をもつ。前頭葉におけるグルタミン酸の過活動を改善するためであろうという意見もある。このため、その作用機序は複雑であると考えられるが、LY-379268 や LY-354740 などの group II アゴニストについて前臨床および臨床研究が検討されている。ただし、AMPA 受容体や代謝型受容体については、治療薬の長期投与による脱感作効果を特に考慮する必要がある。

5 まとめ

この 50 年間にドパミン系伝達遮断作用をもった抗精神病薬が臨床的に使用された結果、統合失調症の主として陽性症状に対してある程度の治療が可能となってきた。最近では第二世代抗精神病薬として 5-HT_{2A}/D₂ 比に重点を置いた SDA、多種受容体を標的とする MARTA などが開発され、錐体外路系副作用が少なく、陰性症状に対する効果も期待される薬物として臨床応用されている。さらに D₂ 受容体



占拠率からみた抗精神病薬の作用・副作用の出現が議論されるようになりつつある。しかしながら、このような非定型抗精神病薬の開発にもかかわらず陰性症状や認知機能障害に対してははまだ十分な治療効果が得られていないのが現状であり、また、非定型薬による耐糖能・脂質代謝異常などの重篤な副作用の克服が新たな課題となっている。今後、わが国でもドパミンD₂部分アゴニストの登場により副作用のよりすくない治療選択が可能となると推測される。さらに、将来、グルタミン酸伝達系に作用する新規治療薬が統合失調症の全般的な症状改善効果をもたらすことが期待される。

■ 文献

- 1) Bacopoulos NC, Spokes EG, Bird ED et al. : Antipsychotic drug action in schizophrenic patients : effect on cortical dopamine metabolism after long-term treatment. *Science* 205 : 1405-1407, 1979
- 2) Bersani G, Grispini A, Marini S et al. : 5-HT₂ antagonist ritanserin in neuroleptic-induced Parkinsonism : a double-blind comparison with orphenadrine and placebo. *Clin Neuropharmacol* 13 : 500-506, 1990
- 3) Björklund A, Lindvall C : Dopamine-containing systems in the CNS. In : Björklund A, Hökfelt T (eds.) : *Handbook of Chemical Neuroanatomy. Vol. 2 Classical Transmitters in the CNS part I.* pp55-122. Elsevier, Amsterdam, 1984
- 4) Burris KD, Molski TF, Xu C, et al. : Aripiprazole, a novel antipsychotic, is a high-affinity partial agonist at human dopamine D₂ receptors. *J Pharmacol Exp Ther* 302 : 3819, 2002
- 5) Coyle JT, Tsai G : The NMDA receptor glycine modulatory site : a therapeutic target for improving cognition and reducing negative symptoms in schizophrenia. *Psychopharmacology* 174 : 32-38, 2004
- 6) Creese I, Burt DR, Snyder SH : Biochemical actions of neuroleptic drugs : focus on the dopamine receptor. In : Iversen LL, Iversen SD, Snyder SH (eds.) : *Handbook of Psychopharmacology, vol. 10.* Plenum Press, New York and London, 1978
- 7) Dearry A, Gingrich JA, Falardeau P et al. : Molecular cloning and expression of the gene for a human D₁ dopamine receptor. *Nature* 347 : 72-76, 1990
- 8) de Beaupaire R, Labelle A, Naber D et al. : An open trial of the D₁ antagonist SCH39166 in six cases of acute psychotic states. *Psychopharmacology* 121 : 323-327, 1995
- 9) Den Boer JA, van Megen HJGM, Fleischhacker WW et al. : Differential effects of the D₁-DA receptor antagonist SCH39166 on positive and negative symptoms of schizophrenia. *Psychopharmacology* 121 : 317-322, 1995
- 10) Dolan RJ, Fletcher P, Frith CD et al. : Dopaminergic modulation of impaired cognitive activation in the anterior cingulate cortex in schizophrenia. *Nature* 378 : 180-182, 1995
- 11) Evins AE, Fitzgerald SM, Wine L et al. : Placebo-controlled trial of glycine added to clozapine in schizophrenia. *Am J Psychiatry* 157 : 826-828, 2000
- 12) Farde L, Nordstrom AL, Wiesel FA et al. : Positron emission tomographic analysis of central D₁ and D₂ dopamine receptor occupancy in patients treated with classical neuroleptics and clozapine. Relation to extrapyramidal side effects. *Arch Gen Psychiatry* 49 : 538-544, 1992
- 13) Farde L, Suhara T, Nyberg S et al. : A PET-study of [¹¹C] FLB 457 binding to extrastriatal D₂-dopamine receptors in healthy subjects and antipsychotic drug-treated patients. *Psychopharmacology (Berl)* 133 : 396-404, 1997
- 14) Fernandez HH, Trieschmann ME, Friedman JH et al. : Aripiprazole for drug-induced psychosis in Parkinson disease : preliminary experience. *Clin Neuropharmacol* 27 : 4-5, 2004
- 15) Frankle WG, Gil R, Hackett E et al. : Occupancy of dopamine D₂ receptors by the atypical antipsychotic drugs risperidone and olanzapine : theoretical implications. *Psychopharmacology (Berl)* 175 : 473-480, 2004
- 16) Gessa GL, Canu A, Zompo MD et al. : Lack of acute antipsychotic effect of Sch 23390, a selective dopamine D₁ receptor antagonist. *Lancet* 337 : 854-855, 1991

- 17) Gingrich JA, Caron MG : Recent advances in the molecular biology of dopamine receptors. *Annu Rev Neurosci* 16 : 299-321, 1993
- 18) Goff DC, Tsai G, Manoach DS et al. : Dose-finding trial of D-cycloserine added to neuroleptics for negative symptoms in schizophrenia. *Am J Psychiatry* 152 : 1213-1215, 1995
- 19) Goff DC, Leahy L, Berman I et al. : A placebo-controlled pilot study of the ampakine CX516 added to clozapine in schizophrenia. *J Clin Psychopharmacol* 21 : 484-487, 2001
- 20) Grandy DK, Marchionni MA, Makam H et al. : Cloning of the cDNA and gene for a human D₂ dopamine receptor. *Proc Natl Acad Sci USA* 86 : 9762-9766, 1989
- 21) Habara T, Hamamura T, Miki M et al. : M100907, a selective 5-HT_{2A} receptor antagonist, attenuates phencyclidine-induced Fos expression in discrete regions of rat brain. *Eur J Pharmacol* 417 : 189-194, 2001
- 22) 濱村貴史, 黒田重利 : 錐体外路症状発症機序とその対策. *Schizophrenia Frontier* 4 : 22-28, 2003
- 23) 原田俊樹 : Benzisoxazole 誘導体—Risperidone (R64766) を中心に. *神経精神薬理* 11 : 677-683, 1983
- 24) Hirsch SR, Link CGG, Goldstein JM et al. : ICI 204, 636 : a new atypical antipsychotic drug. *Br J Psychiatry* 168 (Suppl 29) : 45-56, 1993
- 25) Javitt DC : Correspondence : Glycine therapy of schizophrenia. *Biol Psychiatry* 40 : 684-685, 1996
- 26) Javitt DC, Frusciante M : Glycyl-dodecylamide, a phencyclidine behavioral antagonist, blocks cortical glycine uptake : implications for schizophrenia and substance abuse. *Psychopharmacology* 129 : 96-98, 1997
- 27) Javitt DC, Sershen H, Hashim A et al. : Inhibition of striatal dopamine release by glycine and glycyl-dodecylamide. *Brain Res Bull* 52 : 213-216, 2000
- 28) Javitt DC : Glutamate as a therapeutic target in psychiatric disorders. *Mol Psychiatry* 9 : 984-997, 2004
- 29) Javitt DC, Duncan L, Balla A et al. : Inhibition of system A-mediated glycine transport in cortical synaptosome by therapeutic concentrations of clozapine : implications for mechanism of action. *Mol Psychiatry* 10 : 275-287, 2005
- 30) Jordan S, Koprivica V, Chen R et al. : The antipsychotic aripiprazole is a potent, partial agonist at the human 5-HT_{1A} receptor. *Eur J Pharmacol* 441 : 137-140, 2002
- 31) Kane JM, Carson WH, Saha AR et al. : Efficacy and safety of aripiprazole and haloperidol versus placebo in patients with schizophrenia and schizoaffective disorder. *J Clin Psychiatry* 63 : 763-771, 2002
- 32) Kapur S, Seeman PA : Does fast dissociation from the dopamine D₂ receptor explain the action of atypical antipsychotics? A new hypothesis. *Am J Psychiatry* 158 : 360-369, 2001
- 33) Karle J, Clemmesen L, Hansen L et al. : NNC 01-0687, a selective dopamine D₁ receptor antagonist, in the treatment of schizophrenia. *Psychopharmacology* 121 : 328-329, 1995
- 34) Karlsson P, Smith L, Farde C et al. : Lack of apparent antipsychotic effect of D₁-dopamine receptor antagonist SCH39166 in acutely ill schizophrenic patients. *Psychopharmacology* 121 : 309-316, 1995
- 35) Kemp JA, McKernan RM : NMDA receptor pathways as drug targets. *Nature Neurosci* 5 : 1039-1042, 2002
- 36) Kikuchi T, Tottori K, Uwahodo Y et al. : 7-[4-[4-(2,3-Dichlorophenyl)-1-piperazinyl] butyloxy]-3,4-dihydro-2(1H)-quinolinone (OPC-14597), a new putative antipsychotic drug with both presynaptic dopamine autoreceptor agonistic activity and postsynaptic D₂ receptor antagonistic activity. *J Pharmacol Exp Ther* 274 : 329-336, 1995
- 37) Kinney GG, Sur C, Burno M et al. : The glycine transporter type 1 inhibitor N-[3-(4'-fluorophenyl)-3-4'-(phenylphenoxy)propyl] sarcosine potentiates NMDA receptor-mediated responses *in vivo* and produces an antipsychotic profile in rodent behavior. *J Neurosci* 23 : 7586-7591, 2003
- 38) Kramer MS, Last B, Getson A et al. : The effect of a selective D₄ dopamine receptor antagonist (L-745,870) in acutely psychotic inpatients with schizophrenia. *Arch Gen Psychiatry* 54 : 567-572, 1997
- 39) 工藤義雄, 中島照夫, 斉藤正己, 他 : セロトニン2・ドーパミン受容体拮抗薬 (SDA) 塩酸 perospirone の精神分裂病に対する臨床評価—塩酸 mosapramine を対照薬とした第Ⅲ相試験. *臨床評価* 24 : 207-248, 1997
- 40) Marder SR, McQuade RD, Stock E et al. : Aripiprazole in the treatment of schizophrenia : safety and tolerability in short-term, placebo-controlled trials. *Schizophr Res* 61 : 123-136, 2003



VII 抗精神病薬の作用機序

- 41) Marenco S, Egan MF, Goldberg TE et al : Preliminary experience with an ampakine (CX516) as a single agent for the treatment of schizophrenia : a case series. *Schizophrenia Res* 57 : 221-226, 2002
- 42) Maurel-Remy S, Bervoets K, Millan MJ : Blockade of phencyclidine-induced hyperlocomotion by clozapine and MDL 100, 907 in rats reflects antagonism of 5-HT_{2A} receptors. *Eur J Pharmacol* 280 : R9-R11, 1995
- 43) Meltzer HY, Sumiyoshi T, Jayathilake K: Melperone in the treatment of neuroleptic-resistant schizophrenia. *Psychiatry Res* 105 : 201-209, 2001
- 44) 三谷万里奈, 村崎光邦 : 今後に期待される抗精神病薬. *臨床精神薬理* 9 : 431-438, 2006
- 45) Muramatsu M, Tamaki-Ohashi I, Usuki C et al : 5-HT₂ antagonist and minaprine block the 5-HT induced inhibition of dopamine release from rat brain striatal slices. *Eur J Pharmacol* 153 : 89-95, 1988
- 46) 村崎光邦, AD-5423研究会 : 新規SDA系抗精神病薬AD-5423の後期第二相試験. 第7回日本臨床精神神経薬理学会抄録集, p89, 1997a
- 47) 村崎光邦, 小山 司, 町山幸輝, 他 : 新規抗精神病薬塩酸perospironeの精神分裂病に対する臨床評価—haloperidolを対照薬とした第Ⅲ相試験. *臨床評価* 24 : 159-205, 1997b
- 48) Newcomer JW : Second-generation (atypical) antipsychotics and metabolic effects : a comprehensive literature review. *CNS Drugs* 19 (Suppl 1) : 1-93, 2005
- 49) Nielsen EB, Hansen JB, Cronvald FC et al : NNC 19-1228 and NNC 22-0031, novel neuroleptics with a "mesolimbic-selective" behavioral profile. *Psychopharmacology* 129 : 168-178, 1997
- 50) 西川 徹, 山本直樹, 土田英人, 他 : 哺乳類脳における内在性D-セリン. *日本神経精神薬理学雑誌* 20 : 33-39, 2000
- 51) 西川 徹 : シーマンほか「抗精神病薬の臨床用量とドーパミン受容体」. *精神医学文献事典*. 弘文堂, 2003
- 52) Noda Y, Yamada K, Furukawa H et al : Enhancement of immobility in a forced swimming test by subacute or repeated treatment with phencyclidine : a new model of schizophrenia. *Br J Pharmacol* 116 : 2531-2537, 1995
- 53) Nordstrom AL, Farde L, Wiesel FA et al : Central D₂-dopamine receptor occupancy in relation to antipsychotic drug effects : a double-blind PET study of schizophrenic patients. *Biol Psychiatry* 33 : 227-235, 1993
- 54) Nyberg S, Nakashima Y, Nordstrom AL et al : Positron Emission Tomography of in-vivo binding characteristics of atypical antipsychotic drugs : review of D₂ and 5-HT₂ receptor occupancy. *Br J Psychiatry* 168 (Suppl 29) : 40-44, 1996
- 55) Nyberg S, Eriksson B, Oxenstierna G et al : Suggested minimal effective dose of risperidone based on PET-measured D₂ and 5-HT_{2A} receptor occupancy in schizophrenic patients. *Am J Psychiatry* 156 : 869-875, 1999
- 56) Ohashi K, Hamamura T, Lee Y et al : Clozapine- and olanzapine-induced Fos expression in the rat medial prefrontal cortex is mediated by beta-adrenoceptors. *Neuropsychopharmacology* 23 : 162-169, 2000
- 57) 岡 眞 : AD-5423の前臨床薬理. *神経精神薬理* 17 : 729-736, 1995
- 58) Oka T, Hamamura T, Lee Y et al : Atypical properties of several classes of antipsychotic drugs on the basis of differential induction of Fos-like immunoreactivity in the rat brain. *Life Sci* 76 : 225-237, 2004
- 59) Okubo Y, Suhara T, Suzuki K et al : Decreased prefrontal dopamine D₁ receptors in schizophrenia revealed by PET. *Nature* 385 : 634-636, 1997
- 60) 大野行弘 : 新規抗精神病薬 SM-9018 の前臨床薬理. *神経精神薬理* 17 : 693-700, 1995
- 61) 大野行弘 : 新規抗精神病薬塩酸ペロスピロンの薬理学的特性. *日本薬理学雑誌* 116 : 225-231, 2000
- 62) Peuskens J, Risperidone Study Group : Risperidone in the treatment of patients with chronic schizophrenia : a multi-national, multi-center, double-blind, parallel-group study versus haloperidol. *Br J Psychiatry* 166 : 712-726, 1995
- 63) Pilowsky LS, Mulligan RS, Acton PD et al : Limbic selectivity of clozapine. *Lancet* 350 : 490-491, 1997
- 64) Potkin SG, Jin Y, Bunney BG et al : Effect of clozapine and adjunctive high-dose glycine in treatment-resistant schizophrenia. *Am J Psychiatry* 156 : 145-147, 1999
- 65) Potkin SG, Saha AR, Kujawa MJ et al : Aripiprazole, an antipsychotic with a novel mechanism of action, and risperidone vs placebo in patients with schizophrenia and schizoaffective disorder. *Arch*

- Gen Psychiatry 60 : 681-690, 2003
- 66) Ramaswamy S, Vijay D, William M et al. : Aripiprazole possibly worsens psychosis. *Int Clin Psychopharmacol* 19 : 45-48, 2004
 - 67) Robertson GS, Matsumura H, Fibiger HC : Induction patterns of Fos-like immunoreactivity in the forebrain as predictors of atypical antipsychotic activity. *J Pharmacol Exp Ther* 271 : 1058-1066, 1994
 - 68) Rosenheck R, Cramer J, Xu W et al. : A comparison of clozapine and haloperidol in hospitalized patients with refractory schizophrenia. *N Engl J Med* 337 : 809-815, 1997
 - 69) Rosenheck R, Perlick D, Bingham S et al. : Effectiveness and cost of olanzapine and haloperidol in the treatment of schizophrenia : a randomized controlled trial. *JAMA* 290 : 2693-2702, 2003
 - 70) Rosse RB, Schwartz BL, Davis RE et al. : An NMDA intervention strategy in schizophrenia with "low-dose" milacemide. *Clin Neuropharmacol* 14 : 268-272, 1991
 - 71) Roth RH : Neuroleptics : functional neurochemistry, In : Coyle JT and Enna SJ (eds.) : Neuroleptics : Neurochemical, Behavioral, and Clinical Perspectives., pp119-156, Raven Press, New York, 1983
 - 72) Saller CF, Czupryna MJ, Salama AI : 5-HT₂ receptor blockade by ICI 169, 369 and other 5-HT₂ antagonists modulates the effects of D₂ dopamine receptor blockade. *J Pharmacol Exp Ther* 253 : 1162-1170, 1990
 - 73) Schoemaker H, Claustre Y, Fage D et al. : Neurochemical characteristics of amisulpride, an atypical dopamine D₂/D₃ receptor antagonist with both presynaptic and limbic selectivity. *J Pharmacol Exp Ther* 280 : 83-97, 1997
 - 74) Seeger TF, Seymour PA, Schmidt AW et al. : Ziprasidone (CP-88, 059) : a new antipsychotic with combined dopamine and serotonin receptor antagonist activity. *J Pharmacol Exp Ther* 275 : 101-113, 1995
 - 75) Seeman P, Lee T, Chou-Wong M et al. : Antipsychotic drug doses and neuroleptic/dopamine receptors. *Nature* 26 : 717-719, 1976
 - 76) Seeman P, Talerico T : Antipsychotic drugs which elicit little or no parkinsonism bind more loosely than dopamine to brain D₂ receptors, yet occupy high levels of these receptors. *Mol Psychiatry* 3 : 123-134, 1998
 - 77) Seeman P, Talerico T : Rapid release of antipsychotic drugs from dopamine D₂ receptors : an explanation for low receptor occupancy and early clinical relapse upon withdrawal of clozapine or quetiapine. *Am J Psychiatry* 156 : 876-884, 1999
 - 78) Seeman P : Dopamine receptor sequences. Therapeutic levels of neuroleptics occupy D₂ receptors, clozapine occupies D₄. *Neuropsychopharmacology* 7 : 261-284, 1992
 - 79) Semba J, Doheny M, Patsalos PN et al. : Effect of milacemide on extracellular and tissue concentrations of dopamine and 5-hydroxytryptamine in rat frontal cortex. *Br J Pharmacol* 105 : 59-62, 1992
 - 80) Sharma T : Quetiapine-efficacy in different domains. *Eur Neuropharmacol* 11 : S85-S390, 2001
 - 81) Simpson GM, Glick ID, Weiden PJ et al. : Randomized, controlled, double-blind multicenter comparison of the efficacy and tolerability of ziprasidone and olanzapine in acutely ill inpatients with schizophrenia or schizoaffective disorder. *Am J Psychiatry* 161 : 1837-1847, 2004
 - 82) Small JG, Hirsch SR, Arvanitis LA et al. : Quetiapine in patient with schizophrenia. *Arch Gen Psychiatry* 54 : 549-557, 1997
 - 83) Sokoloff P, Martres M-P, Giros B et al. : The third dopamine receptor (D₃) as a novel target for antipsychotics. *Biochem Pharmacol* 43 : 659-666, 1992
 - 84) Sokoloff P, Schwartz J-P : Novel dopamine receptors half a decade later, *Trends Pharmacol Sci* 16 : 270-275, 1995
 - 85) Sorensen SM, Kehne JH, Fadayel GM et al. : Characterization of the 5-HT₂ receptor antagonist MDL 100907 as a putative atypical antipsychotic: behavioral, electrophysiological and neurochemical studies. *J Pharmacol Exp Ther* 266 : 684-691, 1993
 - 86) Sunahara RK, Guan H-C, O'Dowd BF et al. : Cloning of the gene for a human dopamine D₅ receptor with high affinity for dopamine than D₁. *Nature* 350 : 614-619, 1991
 - 87) Tollefson GD, Beasley CM, Tran PV et al. : Olanzapine versus haloperidol in the treatment of schizophrenia and schizoaffective and schizophreniform disorders : result of an international collaborative trial. *Am J Psychiatry* 154 : 457-465, 1997a
 - 88) Tollefson GD, Sanger TM : Negative symptoms : a path analytic approach to a double-blind, placebo- and haloperidol-controlled clinical trial with olanzapine. *Am J Psychiatry* 154 : 466-474, 1997b



VII 抗精神病薬の作用機序

- 89) 融 道男 : 総説アripiprazolの創薬性. 統合失調症治療薬における新しいドーパミンD₂受容体. 精神医学 46 : 855-864, 2004
- 90) Tsai G, Yang P, Chung LC et al. : D-serine added to antipsychotics for the treatment of schizophrenia. *Biol Psychiatry* 44 : 1081-1089, 1998
- 91) Tsai GE, Yang P, Chung LC et al. : D-serine added to clozapine for the treatment of schizophrenia. *Am J Psychiatry* 156 : 1822-1825, 1999
- 92) Tsai G, Lane H-Y, Yang P et al. : Glycine transporter I inhibitor, N-methylglycine (sarcosine) , added to antipsychotics for the treatment of schizophrenia. *Biol Psychiatry* 55 : 452-456, 2004
- 93) Van Tol HHM, Bunzow JR, Guan H-C et al. : Cloning of the gene for a human dopamine D₄ receptor with high affinity for the antipsychotic clozapine. *Nature* 350 : 610-614, 1991
- 94) Waziri R : Glycine therapy of schizophrenia. *Biol Psychiatry* 23 : 210-211, 1988
- 95) Waziri R : Correspondence : glycine therapy of schizophrenia: some caveats. *Biol Psychiatry* 40 : 685-686, 1996
- 96) Watson GB, Bolanowski MA, Baganoff MP et al. : D-cycloserine acts as a partial agonist at the glycine modulatory site of the NMDA receptor expressed in *Xenopus* oocytes. *Brain Res* 510 : 158-160, 1990
- 97) 山本直樹, 西川 徹 : 新たな抗精神病薬開発の未来. *Frontier* 2 : 99-105, 2001
- 98) Yamamoto N, Tomita U, Umino A et al. : Uptake of D-serine by synaptosome P2 fraction isolated from rat brain. *Synapse* 42 : 84-86, 2001
- 99) Yasuno F, Suhara T, Okubo Y et al. : Dose relationship of limbic-cortical D₂-dopamine receptor occupancy with risperidone. *Psychopharmacology (Berl)* 154 : 112-114, 2001
- 100) Yokoi F, Grunder G, Biziere K et al. : Dopamine D₂ and D₃ receptor occupancy in normal humans treated with the antipsychotic drug aripiprazole (OPC 14597) : a study using positron emission tomography and [¹¹C] raclopride. *Neuropsychopharmacology* 27 : 248-259, 2002
- 101) Zimbroff DL, Kane JM, Tamminga CA et al. : Controlled dose-response study of sertindole and haloperidol in the treatment of schizophrenia. *Am J Psychiatry* 154 : 782-791, 1997

V. 「グルタミン酸」と「てんかん、統合失調症」

3. グルタミン酸-D-セリンシステムと統合失調症

はじめに

近年の脳科学の進歩に伴って、哺乳類の脳においてはグルタミン酸 (Glu: glutamate) が主要な興奮性神経伝達物質であり、多様な受容体を介して学習・記憶をはじめとする高次脳機能に深く関与していることが明らかになった⁵⁾。したがって、精神疾患や神経変性疾患の病態と Glu 伝達異常の関係が注目を集めている²⁸⁾。本稿では、このうちもっとも多く研究が行われている精神疾患である統合失調症に関して、N-methyl-D-aspartate (NMDA) 型 Glu 受容体 (NMDA 受容体) の機能低下が推測される根拠を概説し、本受容体機能を促進する治療法の基礎的・臨床的研究を紹介する。また、NMDA 受容体機能増強作用をもつ D-セリンが、最近の筆者らの研究により脳の内在性アミノ酸であることが見出されたことから、D-セリンが構築するシステムと統合失調症が関連する可能性についても触れてみたい。

1. 治療薬の作用から見た 統合失調症の病態

統合失調症⁷⁾は、約 0.8% の高率で発症し、国内だけでも現在 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。その多くは思春期から 35 歳頃までに発症し慢性化し易いため、長期間にわたって患者を苦しめる。本症では、認知・思考・感情・行動などの精神機能が広汎に障害され、多彩な精神症状が出現する。主な症状は一般に、幻覚・妄想などの陽性症状（発症すると新たに産出されるように見える）と、無為自閉、感情鈍麻、意欲の減退、会話・思考の貧困化などの陰性症状（正常な精神機能が低下したように見える）の 2 群に分類される。既存の治療薬（抗精神病薬）は、陽性症状を比較的良く改善するのと対照的に、陰性症状にはほとんど効果を示さない。

このことが、多くの統合失調症患者の十分な社会復帰を妨げている。

統合失調症の生化学・薬理学的研究は、1952 年に最初の抗精神病薬としてクロールプロマジンが登場して以来、抗精神病薬の作用機序を手がかりとして進められてきた。すなわち、種々の抗精神病薬の臨床力価が、D2 型ドーパミン (DA: dopamine) 受容体の拮抗作用と高い正の相関を示すことから、統合失調症患者の脳内では過剰な DA 伝達が生じていると推測されるようになった⁴⁾。この仮説は、覚せい剤（アンフェタミン、メタンフェタミン等）、コカインをはじめとする DA 作動薬が、統合失調症に罹患していないヒトに本症と類似した幻覚・妄想状態を引き起こすことから支持される³⁴⁾。しかし、抗精神病薬が改善するのはほぼ陽性症状に限られており、DA 作動薬が陰性症状様の異常を惹起することは希なため、DA 伝達の異常のみでは陰性症状の発現機序を説明するのが困難であった。

2. 統合失調症と NMDA 受容体機能低下

陽性症状だけでなく陰性症状の病態についても手がかりを与える統合失調症様異常発現薬として注目されてきたのは、1950 年代に開発された麻酔薬のフェンサイクリジン (PCP: phencyclidine (1(1-phenylcyclohexyl)-piperidine)) である⁴²⁾。PCP は、米国ワシントン D.C. 周辺で、1970 年代に乱用された結果、「抗精神病薬抵抗性の症状をもつ初発の統合失調症」と診断される患者が激増したというエピソードがあるほど、陽性・陰性症状の双方に酷似した症状を引き起こすことが知られている⁴¹⁾。その薬理作用は長い間不明であったが、Glu 受容体研究が急速に進歩した 1980 年代になり、NMDA 受容体のチャンネル内部

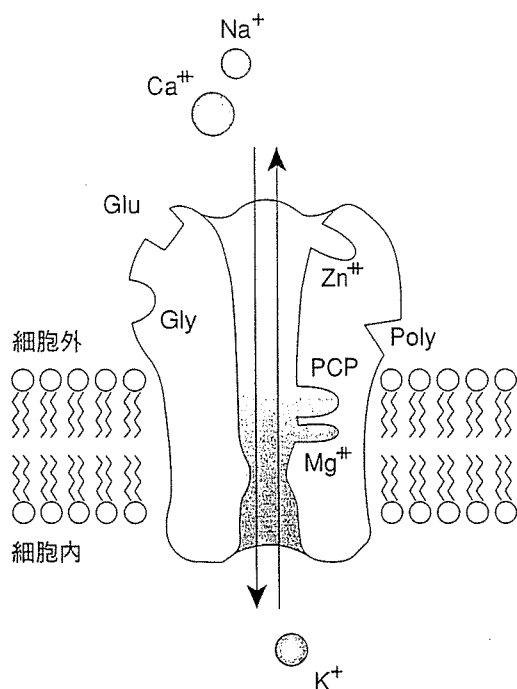


図1. NMDA 受容体の模式図

NMDA 受容体イオンチャネルは、グルタミン酸が作用する部位 (Glu)、グリシン結合部位 (Gly)、マグネシウムイオン結合部位 (Mg^{++})、フェンサイクリジン結合部位 (PCP)、ポリアミン結合部位 (Poly)、亜鉛イオン結合部位 (Zn^{++}) 等の調節部位をもつ。実際には、NR1 と NR2A~D のいずれかのサブユニットが組み合わさっている。

にある PCP 特異的結合部位を介してこのイオンチャネルを遮断する、NMDA 受容体の非競合的拮抗薬であることが見出された¹⁾ (図1)。

PCP 以外にも、強力な NMDA 受容体遮断作用をもつ薬物の使用によって、例外なく統合失調症様の陽性・陰性症状が出現することが報告されている³⁰⁾。また、ケタミンの立体異性体の S および R 体を用いた臨床研究では、NMDA 受容体に親和性の高い S 体の方が精神症状を起こしやすいことがわかった⁵⁷⁾。これらの研究は NMDA 受容体の機能低下が統合失調症様の陽性・陰性双方の症状発現に関与することを示唆している。

実験動物では、PCP その他の NMDA 受容体拮抗薬が前頭葉を中心とする大脳皮質において DA 代謝を亢進させる⁵⁶⁾。この時、同じ脳部位で細胞外への GABA (γ -アミノ酪酸) の放出が減

少する⁶³⁾。さらに、NMDA 受容体の前頭葉内 DA 遊離促進作用は GABA_A 受容体作動薬によって抑制される⁶³⁾。以上の結果は、前頭葉内では、NMDA 受容体が遮断されると、DA ニューロンを抑制する GABA ニューロンの活動性が低下し、DA ニューロンの脱抑制が生じて DA 放出が亢進することを示唆している。すなわち、NMDA 受容体機能低下により DA 伝達が亢進することが陽性症状の出現に関与していると推察される。

一方、NMDA 受容体遮断薬は、DA 伝達系への影響とは独立に、脳内各部位のセロトニン伝達亢進²⁷⁾や前頭葉のサブスタンス P 濃度の減少⁴⁶⁾を引き起こす。こうした変化やその他の未知の情報伝達系の DA 系非依存性変化が陰性症状に関与する可能性がある。

これらの臨床的・基礎的研究の結果から、PCP 精神病は、覚せい剤またはコカイン精神病に比べて、統合失調症の病態のより包括的なモデルとして広く受け入れられるようになった。つまり、ある種の統合失調症においては、PCP 精神病同様、NMDA 受容体を介する Glu 伝達の低下により陽性・陰性症状が出現すると考えられる。

3. NMDA 受容体機能促進による 統合失調症の治療

PCP 精神病の薬理的検討結果から見ると、NMDA 受容体機能の増強によって、陽性症状だけでなく、既存の抗精神病薬に抵抗性の陰性症状も改善することが期待される³⁷⁾。したがって、臨床応用可能な NMDA 受容体機能促進法を見出すことが重要な課題になる。

NMDA 受容体は複数のサブユニットからなるイオンチャネル構造を持ち、チャネルの透過性を変化させることでその機能を果たす。NMDA 受容体は、神経伝達物質としての Glu が結合する部位の他に、グリシン結合部位 (抑制性グリシン受容体と異なりストリキニン非感受性)、PCP 結合部位、ポリアミン結合部位、亜鉛結合部位、マグネシウム結合部位等によって制御を受ける (図1)^{6,38)}。グリシン結合部位の刺激は、単独では神経伝達を生じないが、Glu 結合部位の作動薬が NMDA 受容体を十分に活性化するには必須であ

る⁶⁾。そのため、グリシン結合部位の作動薬（アゴニスト）はNMDA受容体のコ・アゴニストと呼ばれる⁶⁾。Glu結合部位を直接刺激すると、細胞死やけいれんが誘発される危険があるのに対して、グリシン結合部位作動薬ではこうした現象が生じにくい³⁹⁾。以上の実験結果にもとづき、動物モデルや統合失調症患者に対して、NMDA受容体コ・アゴニストの治療効果が検討されている^{26,48,49)}。

1) 動物モデルにおける検討

PCPをはじめとするNMDA受容体拮抗薬が動物に発現させる異常行動は、統合失調症状のモデルと考えられている。例えば、ラットでは、PCP投与により移所運動量の亢進、常同行動の出現などの異常が出現する。既存の抗精神病薬は、これらの変化を部分的にしか抑制できない⁴⁸⁾。しかし、D-セリン、D-アラニン、グリシン等のNMDA受容体グリシン結合部位の作動薬を投与すると、PCPが引き起こす異常行動が全体的に抑制される⁴⁹⁾。D-アミノ酸の抑制効果は、グリシン結合部位への親和性に一致した立体特異性（D-セリン>L-セリン、D-アラニン>L-アラニン）を示すこと⁴⁹⁾や、この部位の選択的拮抗薬の前処置によって消失すること⁴⁹⁾から、NMDA受容体グリシン結合部位の刺激を介してもたらされたと考えられる。

また、PCP急性投与後に見られる前頭葉内のDA伝達亢進は、D-アラニンによって立体特異的に抑制される。さらに、PCP慢性投与による前頭葉や線条体におけるアンフェタミン誘発性DA放出の増加^{2,3)}（統合失調症患者でも同様のDAニューロンの反応性変化が認められる³³⁾）が、グリシンの慢性投与により減弱することも報告されている²⁶⁾。

以上の結果は、グリシン結合部位の刺激が抗精神病薬に反応性・抵抗性双方の症状に効果を示すことを示唆している。

2) 臨床試験（表1）

グリシン結合部位作動薬の臨床試験は、現在までのところ国外の施設で行われている⁵⁵⁾。

(1) グリシン

グリシンによる統合失調症の治療の試みは、1988年にWaziriにより初めて報告され（当初はserine hydroxymethyltransferase活性の低下によりグリシン欠乏状態が生じている可能性が考えられていた）、今日まで続けられている⁵⁸⁾。抗精神病薬との併用により、陰性症状の改善が認められたという報告が多く、メタ解析でも有効性が確認された⁵⁵⁾。ただし、clozapineとの併用では、clozapine単独の効果と有意差がない。なお、グリシンは他の中性アミノ酸と同様に脳内移行性が低いため高用量（60 g/day）を用いなければならず、経口摂取の負担はもとより、腎臓におけるアンモニアの発生、抑制性グリシン受容体への作用などの問題に留意する必要がある^{25,59)}。

(2) D-サイクロセリン

D-サイクロセリンは細胞壁ペプチドグリカン生合成阻害作用をもち、わが国でも結核治療薬として長く使用されているが、中枢神経系においてはNMDA受容体グリシン結合部位に対して部分作動薬として働くことが知られている²³⁾。つまり、投与量によって作動薬として作用する場合と拮抗薬として作用する場合が起こりうる。したがって、脳への移行性は比較的良いのは利点であるが、治療用量の設定が難しい。1994年以降、統合失調症治療に応用され、高用量（250 mg/day～）では精神症状が増悪したが、50 mg/dayを定型または非定型（risperidone, olanzapine）抗精神病薬と併用投与した場合は、陰性症状の改善が認められたという報告が多い^{8,10,12,20,21)}（clozapineとの併用ではむしろ悪化したという^{11,13)}）ただし、最近の長期間の投与試験では、D-サイクロセリンはfull agonistに比べて治療効果は低く、陰性症状や認知機能に関して有意な治療効果が見られなかった¹⁴⁾。

(3) D-セリン

1998年にTsaiら⁵⁰⁾は、定型抗精神病薬で治療中の、症状の変動が少ない慢性期の統合失調症患者に対してD-セリン（2 g/day）を併用経口投与し、定型抗精神病薬抵抗性の陰性症状、認知機能および陽性症状の改善効果を認めたと報告した。その後、非定型抗精神病薬との併用でも同様の改

善効果が追認されているが⁵²⁾, clozapine との併用では clozapine 単独と差異は認められない⁵¹⁾。D-セリンは、グリシン結合部位の選択的 full agonist であり臨床効果も高いが、グリシンと同様に脳への移行性が低いため高用量を必要とし、腎毒性（尿細管壊死）をもつ可能性を否定できない点等が問題である⁶¹⁾。

(4) D-アラニン

D-セリンと同じく、NMDA 受容体グリシン調節部位の選択的 full agonist である D-アラニンも (7 g/day), 抗精神病薬と併用投与した統合失調症患者において、陽性症状、陰性症状、認知障害等のスコアを改善することが報告された⁵²⁾。D-アラニンにも脳への移行を図るのに高用量を要する欠点がある。

(5) グリシントランスポーター阻害薬

グリシンの投与量が著しく高い点を克服するため、血液脳関門を透過しやすく、シナプス間隙のグリシン濃度上昇作用が期待できるグリシントランスポーター阻害薬の開発が試みられている。現在、NMDA 受容体のように前脳部に多く存在する I 型グリシントランスポーターを阻害する N-methyl-glycine (sarcosine), glycyl-dodecylamide (GDA), N[3-(4'-fluorophenyl)-3-(4'-phenyl-phenoxy) propyl]-sarcosine (NEPS), Org 24598 などが開発中であるが、臨床治験が行われているのは sarcosine のみである⁵³⁾。Tsai らの研究³²⁾によると、性統合失調症患者の急性増悪に対するの改善効果は、グリシンや D-セリンに比較して高い。

4. 内在性 D-セリンと統合失調症

NMDA 受容体グリシン結合部位が見出された時点では、本部位に対する内在性リガンドはグリシンのみであると信じられていた。しかし、グリシン結合部位に作用する D-アミノ酸のうち D-セリンは、「D 体アミノ酸が哺乳類組織に恒常的に存在することはない」という定説に反し内在性物質であることが、最近の筆者らの研究から明らかになった¹⁵⁾。

1) 内在性 D-セリンの生理的意義³⁸⁾

D-セリンは脳選択的に高濃度で存在し、NMDA 受容体の R2B サブユニットに類似した前頭部優位の脳内分布および発達に伴う変化を示す¹⁶⁾。グリシンは、抑制性グリシン受容体（ストリキニン感受性）にも高い親和性を示し、NMDA 受容体とは異なる脳内分布パターンを示すこと¹⁶⁾や、D-セリンを選択的に低下させた脳組織では NMDA 受容体機能が低下すること⁶²⁾などから、D-セリンが NMDA 受容体に対する主要な内在性コ・アゴニストであると推定される。

この推論は、a) アフリカツメガエルの卵母細胞に人工的に発現させたヘテロメリックな NMDA 受容体 (NR1 と NR2A~NR2D のいずれかのサブユニットの組み合わせ) では、D-セリンはグリシンと同等かやや強い NMDA 受容体機能促進作用を示すこと³⁵⁾や、b) *in vivo* においてラットやマウスの脳の細胞外液中に D-セリンが検出され、その濃度と NMDA 受容体の分布は正比例すること¹⁷⁾などからも支持される。さらに、哺乳類の脳には、上記の結合部位や細胞外放出のほかに、生合成、取り込み、分解等の過程の存在を示すデータが蓄積されており、D-セリンが固有の代謝・機能システムを構築している可能性が高い。

D-セリンが実験動物において、統合失調症様異常を引き起こす NMDA 受容体遮断薬や覚せい剤の行動や脳内物質への作用に拮抗し^{48,49)}、統合失調症状を改善する事実を考え合わせると、これらの D-セリンに関する神経解剖学的、薬理的、生化学的所見より、D-セリンが NMDA 受容体調節を介して、精神機能の発現・制御にきわめて重要な役割を果たすことが推測される。

2) 統合失調症における内在性 D-セリン

上述したような内在性 D-セリンの特徴は、統合失調症の病態にこの D アミノ酸の異常が関与する可能性を示唆している。すなわち、D-セリンは脳内の NMDA 受容体が生理的に機能するために、一定の細胞外濃度が維持される必要があると考えられ、その異常な減少が、統合失調症で推測される NMDA 受容体機能の低下の原因となり

表 1. NMDA 受容体グリシン調節部位作動薬の

報告者	発表年	物質名	内服量	期間(週間)	患者数
Tsai, et al	1998	D-serine	30 mg/kg/day	6	31
Tsai, et al	1999	D-serine	30 mg/kg/day	6	20
Heresco-Levy, et al	2005	D-serine	30 mg/kg/day	6	39
Javitt, et al	1994	glycine	0.4 g/kg/day (=30 g/day)	8	14
Heresco-Levy, et al	1996	glycine	0.8 g/kg/day (=60 g/day)	6	11
Heresco-Levy, et al	1999	glycine	0.8 g/kg/day (=60 g/day)	6	22
Potkin, et al	1999	glycine	30 g/day	12	19
Evins, et al	2000	glycine	60 g/day	8	27
Javitt, et al	2001	glycine			21
Heresco-Levy, et al	2004	glycine	0.8 g/kg/day (=60 g/day)	6	17
Diaz, et al	2005	glycine	60 g/day	12	12
Cascella, et al	1994	D-cycloserine	250 mg/day	6	
Goff, et al	1995	D-cycloserine	50 mg/day	2	9
Rosse, et al	1996	D-cycloserine	10/30 mg/day	4	13
Goff, et al	1996	D-cycloserine	50 mg/day	2	10
Heresco-Levy, et al	1998	D-cycloserine	50 mg/day	6	9
Goff, et al	1999	D-cycloserine	50 mg/day	8	47
Goff, et al	1999	D-cycloserine	50 mg/day	6	17
van Berckel, et al	1999	D-cycloserine	100 mg/day	8	26
Evins, et al	2002	D-cycloserine	50 mg/day	2	10
Heresco-Levy, et al	2002	D-cycloserine	50 mg/day	6	24
Duncan, et al	2002	D-cycloserine	50 mg/day	4	22
Goff, et al	2005	D-cycloserine	50 mg/day	24	26
Tsai, et al	2005	D-alanine	100 mg/kg/day	6	32
Tsai, et al	2004	sarcosine	2 g/day	6	38
Lane, et al*	2005	sarcosine or D-serine	2 g/day	6	65

sarcosine=N-methylglycine; * Sarcosineの方が改善効果は大きい。

得る³⁸⁾。筆者らのグループ³¹⁾が、統合失調症死後脳の前頭葉皮質と頭頂葉皮質の組織中 D-セリン濃度を測定したところ、非精神神経疾患群に比して有意な変化は認められなかった。一方、D-セリンシグナルを受けるグリシン結合部位が種々の脳部位で増加していることを報告がある²⁴⁾。したがって、統合失調症では何らかの機序で細胞外 D-セリンの減少が生じ、代償的に結合部位が増加した可能性がある。最近、D-セリン分解能をもつ D-アミノ酸酸化酵素あるいは本酵素と相互作用する G72 蛋白の遺伝子の多型が統合失調症

と相関するという研究⁴⁾や、血液中または脳脊髄液中の L-セリンに対する D-セリンの比が統合失調症患者で減少しているという報告^{18,19)}があり、脳内 D-セリンとの関連の検討が待たれる。

3) 内在性 D-セリンの代謝・機能の分子細胞メカニズム

内在性 D-セリンと統合失調症をはじめとする精神神経疾患の病態との関係をさらに検討するためには、D-セリンの代謝および機能の分子機構を明らかにする必要がある。これらの分子は、

統合失調症に対する効果

(人)	方法	併用：抗精神病薬	陽性症状	陰性症状	認知機能
	double-blind	多種 (clozapine なし)	改善	改善	改善
	double-blind	clozapine	不変	不変	不変
	double-blind, crossover	risperidone or olanzapine	改善	改善	改善
	double-blind	多種		改善	
	double-blind, crossover	多種		改善	改善
	double-blind, crossover	多種 (clozapine 含む)		改善	
	double-blind	clozapine	不変～悪化	不変	
	double-blind	clozapine	不変	不変	不変
		clozapine or olanzapine		改善	
	double-blind, crossover	risperidone or olanzapine	改善	改善	改善
	double-blind, crossover	clozapine	不変	不変	
	open-label study	多種	悪化		
	single blind, rater blind	多種		改善	
	double-blind	molindone	不変	不変	
	single blind, rater blind	clozapine		悪化	
	double-blind	多種 (clozapine 含む)		改善	
	double-blind	多種 (clozapine なし)		改善	改善
	double-blind, crossover	clozapine		悪化	
	double-blind	多種 (clozapine なし)	悪化	悪化	
	single-blind	risperidone		改善	
	double-blind, crossover	多種 (clozapine なし)		改善	
	double-blind	多種 (clozapine なし)		不変	不変
	double-blind	多種 (clozapine なし)		不変	不変
	double-blind	多種 (clozapine なし)	改善	改善	改善
	double-blind	多種 (clozapine なし)	改善	改善	改善
	double-blind	多種 (clozapine なし)	改善	改善	改善

NMDA 受容体グリシン結合部位への D-セリンシグナルを調節する，統合失調症の治療薬の標的としても重要である。例えば，D-セリン特異的トランスポーターが同定されれば，その阻害薬が優れた抗精神病薬になる可能性がある。

これまでに D-セリンの代謝・機能の分子細胞メカニズムに関する研究で，D-セリンを L-セリンから合成するセリンラセマーゼ⁶⁰⁾や，D-セリンに高親和性をもつ中性アミノ酸トランスポーター⁹⁾の遺伝子をクローニングしたとの報告がある。また，D-セリンは免疫組織化学的にニューロン，

アストロサイト，オリゴデンドロサイト等に検出され，アストログリアから Glu 受容体調節下に放出されるという仮説が提唱されている^{36,43)}。しかし，以上の研究結果の生理的な意義については多くの議論があり，いまだ結論に至っていない³⁸⁾。

筆者らも，D-セリンによって立体選択的に発現が増加する dsr-1 (D-serine responsive transcript-1)⁵⁴⁾ および dsr-2⁴⁷⁾，D-セリンのアフリカツメガエル卵母細胞への蓄積を変化させる dsm-1 (D-serine modulator-1)⁴⁵⁾等を，大脳新皮質からクローニングした。dsr-1 は構造上プロ