

の単独投与では、これらの異常行動は出現しなかった。本実験の溶媒、ミリスチン酸、D-アラニンあるいはD-セリンを腹腔内に投与しても、PCPによる異常行動の改善は全く認められなかった (Fig. 10)。

D体アミノ酸は、末梢投与してもPCPによる異常行動に影響しなかったが、脂肪酸と結合させ脂溶性を高めると、末梢投与時にもPCP投与後の異常行動を改善することがわかった。D体アミノ酸はBBBを透過し難いといわれており、実際に全体的に投与してもPCPによる異常行動を抑制しない。そこで、BBBの透過性を向上させる目的で、D-セリンと脂肪酸と結合させたNMD-Serを投与したところ、PCP投与後に認められる異常行動を軽減させることがわかった。上記の観察から、このアシル化誘導体は脳内に移行したあと脂肪酸部分が解離して、D体アミノ酸となってNMDA受容体のアロステリック調節部位に結合することにより、抗PCP作用を示すと推測される。

NMD-SerはNMDA受容体のアロステリック拮抗薬の7-クロロ-キヌレン酸を脳室内に注入するとPCPによる異常行動に対する抑制効果が減弱すること、ミリスチン酸は抗PCP作用を示さないことから、末梢投与した脂肪酸誘導体が脳内のNMDA受容体のアロステリック調節部位を介して、作用を発現していることが再確認された。さらに、PCP投与後に認められる異常行動はD-アラニンを脳室内注入すると明らかに軽減させるが、L-アラニンにはその効果が弱かった。この際、ポジティブコントロールとして並行実験したD-セリンにも同様の

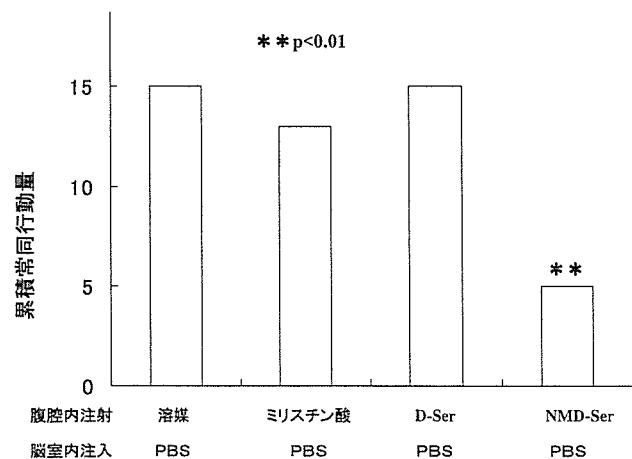


Fig. 10 フェンサイクリジン誘導により常同行動を起こしたラットに対するミリスチン酸、D-セリン(Ser)、NMD-Serの効果
行動評価はフェンサイクリジン投与10分後より90分後まで20分毎に行い、それぞれの常同行動スコアを合計したものを比較した。グラフは平均値±標準誤差を表す (n=5~12)。
**は対象群 (溶媒+PBS) に対する有意差を示す。

効果が認められD体アミノ酸の立体異性体が脳機能に及ぼす影響の違いも再確認された (Fig. 11)。

6.2 受動的回避学習による抗健忘試験

6.2.1 動物実験系

実験には、6週齢の雄性Crj:Wisterラットを用いた。ラットは24±2℃、湿度55%、7時より19時を明期とする明暗条件下で5匹づつ飼育した。NMD-Serは1% Tween 80を含む0.5% CMC水溶液を少量づつ加え乳鉢にて懸濁し、さらに5分間超音波処理した後、必要に応じて希釈して使用した。スコボラミンとPCPはいずれも生理的食塩水に溶解0.02%溶液を調整して使用した。

スコボラミン誘発健忘に対する作用は、ラットを1群10匹とし、無処置群 (生理的食塩水投与)、対照群 (媒体投与) およびNMD-Ser 20, 100, 200 mg/kg投与群 (5 ml/kg) を設け、フットショックの電気刺激強度は0.8 mA, 1秒間として評価した。対照群およびNMD-Ser投与群へのスコボラミンの投与量は1 mg/kg (s.c.) とした。

PCP誘発健忘に対する作用はラットを1群10匹とし、無処置群 (生理的食塩水投与)、対照群 (媒体投与) およびNMD-Ser 20, 100, 200 mg/kg投与群 (5 ml/kg) を設け、フットショックの電気刺激強度は第1段階では0.5 mA, 3秒間とし、第2段階では0.5 mA, 3秒間とし10秒間隔で2度刺激を与えて評価した。対照群およびNMD-Ser投与群へのPCPの投与量は1 mg/kg (s.c.) とした。

6.2.2 行動の評価

実験装置は明室および暗室の2室からなるラット用受動的回避反応明暗箱を用いた。2室の境界にはギロチン

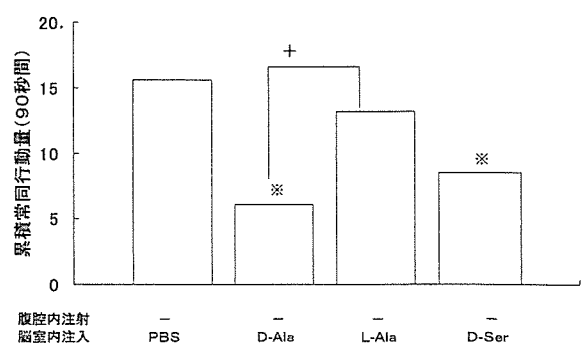


Fig. 11 フェンサイクリジン誘導により常同行動を起こしたラットに対するD-, L-アラニン(Ala), D-セリン(Ser)の効果
結果は7~11匹から得られたデータの平均値で表示した。
食塩水注射 PBS注入対照 (完全対照) は常同行動を示さない。*フェンサイクリジン処理PBS注入動物と比較してP<0.05。+2群間P<0.05。フェンサイクリジン:10 mg/kg; D- および L-Ala:200 µg/ラット; D-セリン:1000 µg/ラット

ドアを設け、暗室の床にはショックジェネレーター・スクランブラーを介してフットショックを加えるため、等間隔でステンレス製床グリットを設置した。

ラットは夜行性であるので、明室に入れると光を避けて照明のない暗室に逃げ込む。ラットが暗室に入ると同時に電気フットショックを与えると、2度目の試験を行うとフットショックを恐れてなかなか暗室に入らない。明室に入ってから暗室に入るまでの時間を潜時という。潜時が長いほど学習効果が記憶として良く保持されていることを示している。

獲得試行として、動物をこの装置に慣れさせた翌日に明室側に入れ、動物が暗室に入った直後にギロチンドアを閉め、フットショックを与える。このような方法を受動的回避行動テストという。ラットはそれを学習して、次のテストでは電気フットショックが与えられた暗室には入りたがらない。また、再生試行として獲得試行24時間後、再び動物を明室に入れた際、暗室に入るまでの時間(ステップスルー潜時)を測定した。健忘を惹起するために、獲得試行時においてフットショックを与える30分前にスコポラミンあるいはPCP 1 mg/kgを皮下投与した。NMD-Serはフットショック1時間前に腹腔内投与した。

6.2.3 抗健忘試験結果

スコポラミンおよびPCP誘発健忘に対するNMD-Serをラット一試行性ステップスルー型受動回避反応を指標にして検討した。

①スコポラミン誘発健忘に対する作用

無処置群に対して対照群では有意な潜時の短縮が認められ、スコポラミン投与による健忘作用が確認された。このスコポラミン誘発健忘に対してNMD-Serはいずれの投与量においても有意な潜時の延長作用を示さなかった(Table 2)。スコポラミンは主に学習および固定の過程に関与しているコリン作動性ニューロンの神経伝達に

関し、ムスカリン受容体を遮断することにより、それ以降の学習・記憶の形成を障害しヒトでも動物でも同様の痴呆症状様の健忘を一時的に起こす。NMD-Serはコリン作動性ニューロンの神経伝達に影響を与えないと考えられた。

②PCP誘発健忘に対する作用

第1段階では無処置群に対して、対照群では有意な潜時の短縮が認められ、PCP投与による健忘作用が確認された。このPCP誘発健忘に対して、NMD-Ser 10および100 mg/kg投与群においては対照群との間に潜時の延長作用が認められなかったが、1 mg/kg投与群において潜時の延長傾向が認められた(Table 3)。第2段階では第1段階に比べて無処置群および対照群のいずれも潜時の延長が認められ、第1段階同様にPCP誘発による健忘作用が認められた。PCP誘発健忘に対して、第2段階でもNMD-Ser投与群は第1段階とほぼ同様な結果が得られた(Table 4)。PCPは4章で述べたようにNMDA受容体を介して記憶を阻害する。NMDA受容体の刺激はLTPを引き起こし、記憶の過程に重要であるシナプス伝達を増強させる。シナプス伝達の機械的変化が学習・記憶をする際の脳の機能状態を長期間持続的に変化させる脳可塑性の要因の一つである¹⁴⁾。さらにPCPはNMDA受容体上のイオンチャンネルを遮断することにより、LTPの発現を阻害し、動物実験でPCP処置による受動的回避反応や迷路学習で記憶が阻害される^{15~17)}。

PCP誘発健忘に対してNMD-Serは低用量(1 mg/kg)で潜時の延長を示したが、高用量では潜時の延長はみられず、明らかな用量相関性はなかった。

本試験においても、アシル化アミノ酸のNMD-Serを脳血液関門の外である腹腔内より投与した状態で、その拮抗薬の脳室内注入により誘導された中枢機能の阻害が改善されることから本誘導体の脳内への到達を直接的に確認できた。NMD-SerがNMDA受容体に作用して作

Table 2 ラットの受動的回避学習能に関するN-ミリストイル-D-セリンの効果

薬剤	投与量 (mg/kg, 皮下投与)	スコポラミン	反応潜時 (秒)
無処置群	-	- (生理食塩水)	245 ± 25
対照群	-	+	**90 ± 26
N-ミリストイル -D-セリン	20	+	71 ± 27
	100	+	76 ± 28
	200	+	58 ± 15

N-ミリストイル-Dセリンは学習試験の1時間前に投与した。生理食塩水やスコポラミン(1 mg/kg)は学習試験の30分前に皮下投与した。

電気ショックの強度は0.5 mA, 3秒である。各数値はラット10匹の平均±S.Eで表現した。

** : P<0.01; 無処置群に対して有意差。

Table 3 ラットの受動的回避学習能に関する
N-ミリストイル-D-セリンの効果 (ステップ 1)

薬剤	投与量 (mg/kg, 皮下投与)	フェンサイクリ ジン	反応潜時 (秒)
無処置群	-	- (生理食塩水)	228 ± 31
対照群	-	+	**52 ± 14
N-ミリストイル	1	+	107 ± 29
-D-セリン	10	+	77 ± 21
	100	+	58 ± 28

N-ミリストイル-D セリンは学習試験の1時間前に投与した。
生理食塩水やフェンサイクリジン (1 mg/kg) は学習試験の30分前に皮下投与した。
電気ショックの強度は0.5 mA, 3秒である。
各数値はラット10匹の平均± S.E で表現した。
** : P<0.01; 無処置群に対して有意差。

Table 4 ラットの受動的回避学習能に関する
N-ミリストイル-D-セリンの効果 (ステップ 2)

薬剤	投与量 (mg/kg, 皮下投与)	フェンサイクリ ジン	反応潜時 (秒)
無処置群	-	- (生理食塩水)	262 ± 26
対照群	-	+	**139 ± 32
N-ミリストイル	1	+	167 ± 31
-D-セリン	10	+	88 ± 24
	100	+	119 ± 37

N-ミリストイル-D セリンは学習試験の1時間前に投与した。
生理食塩水やフェンサイクリジン (1 mg/kg) は学習試験の30分前に皮下投与した。
電気ショックの強度は0.5 mA, 3秒 (2回, 間隔10秒) である。
各数値はラット10匹の平均± S.E で表現した。
** : P<0.01; 無処置群に対して有意差。

用を発現するにはこの受容体に対する最適濃度が存在するようである。アミノ酸をアシル化することによって、末梢投与からBBBを通過し、脳細胞に取り込まれることから、「脂肪に溶けにくい物質の脂溶性を増すことによりBBB通過性が高まる」一例を示すことができたと思われる。

7 天然脂質による NMDA 受容体の応答増強

7.1 脂肪酸¹⁸⁾

Nishikawaらは、1~2週齢ラットより、酵素的、機械的処理により急性単離した大脳皮質錐体細胞を用い、パッチクランプ法 whole-cell 様式により NMDA 受容体の応答を記録した。NMDA 15 μM で NMDA 受容体の応答が得られるが、DHA やアラキドン酸を共存させると応答が増強されるが、パルミチン酸、オレイン酸、ドコサトリエン酸、ドコサペンタエン酸ではほとんど観察されなかった (Fig. 12)。また、NMDA 1 μM では NMDA 受容体の応答は通常認められないが、DHA を共存させると応答を示すことも観察した。これらの結果から、DHA が NMDA 受容体の応答を増強することから、

脳内で LTP が形成される際、なんらかの作用機序で DHA が神経細胞膜より切り出されたり、放出されて NMDA 受容体近辺に存在していたと仮定すると NMDA 受容体の応答を増強し LTP の形成を高めると推定されている。

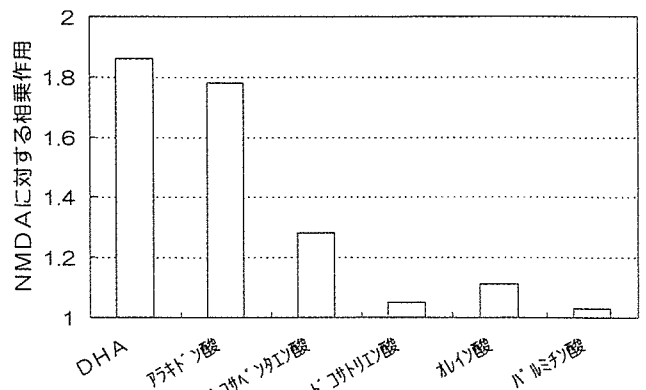


Fig. 12 各種脂肪酸の NMDA 受容体の応答増強作用
M. Nishikawa, S. Kimura & N. Araki., *J. Physiol.*, 473, 83 (1994)

7.2 ホスファチジルセリン(PS)¹⁹⁾

雌性 NMRI マウス前頭葉の NMDA 受容体の加齢による機能変化を、放射性リガンドとしてアンタゴニストの [³H]MK-801 (methyl dihydro dibenzo cyclopententen imine) を用いて調べた。老化 (20 ヶ月) マウスは若齢 (3 ヶ月) マウスに比較して NMDA 受容体の数 (Bmax) が 35% も減少していた (Fig. 13)。これらのマウスに 3 週間 1 日 1 回 PS 20 mg/kg を i.p. 投与し、その前頭葉ホモジネイトに対する Bmax を測定した。その結果、老化

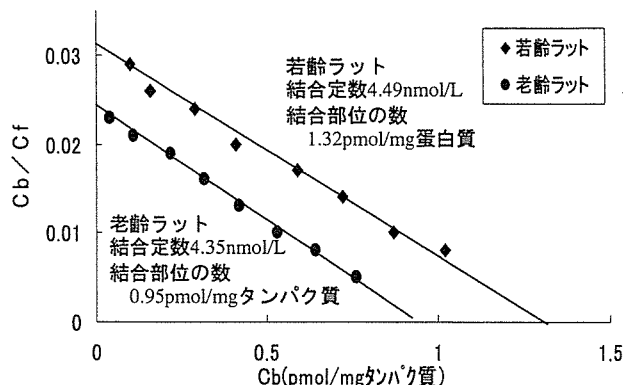


Fig. 13 若齢ラットと老齢ラットの脳前葉ホモジネイトの NMDA 受容体に対する [³H]MK801 結合の濃度増加に関する特異結合のスキヤッチャードプロット図 S.A. Cohen & W.E. Muller, *Brain Res.*, 584, 174-80 (1992)

マウスに PS を慢性投与すると、前頭部位の Bmax を増加させる。また、加齢によって NMDA 受容体のアゴニストであるグルタミン酸 (Fig. 14) やグリシン (Fig. 15) による [³H]MK-801 の結合の ED₅₀ が減少するが、PS を投与すると若齢マウスのレベルまで 25% も増加する。さらに、若齢マウスに PS を慢性投与しても NMDA 受容体の数に変化はないが、老化マウスでは減少した数が増加して若齢マウスの値に近づいていた。PS の慢性投与が NMDA 受容体の数を増加させることから、NMDA 受容体機能の低下による高齢者の認知低下、例えば痴呆の症状の改善が期待される。天然脂質による NMDA 受容体の応答増強が報告された。

8 おわりに

脳に送達される物質は血液脳関門の実体である脳の毛細血管内皮細胞を通過しなくてはならない²⁰⁾。内皮細胞の脂質二重膜は脂溶性の低い物質や荷電物質は通過し難い。脳に必要なグルコース、アミノ酸および無機イオンは細胞膜に埋め込まれた固有な輸送系で取り込まれる。脳内で一定濃度に維持すべき物質は脳側の細胞膜にある固有な能動的輸送系で血液中に汲み出されていく。毛細血管内皮細胞に発現した P-糖蛋白質は細胞内に流入した抗ガン剤を再び血管側へ選択的に輸送排除する機能をもっている²¹⁾。

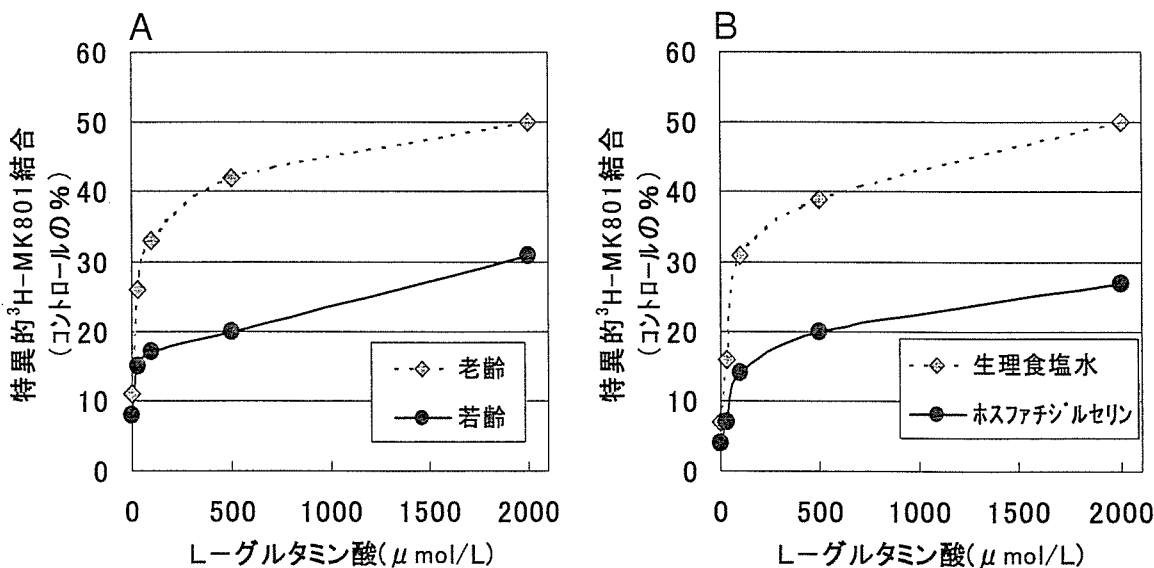


Fig. 14 加齢と PS 摂取による NMDA 受容体への L-グルタミン酸結合濃度の変化
 A: 若齢と加齢マウスの前頭葉ホモジネイトへの [³H]MK-801 の特異的結合に対する L-グルタミン酸の濃度増加の効果
 データは L-グルタミン酸の存在下、特異的リガンド結合の増加を表しそして 0.3 nmol/L の放射リガンド濃度を用いて L-グルタミン酸の非存在下の各の結合ベアラインの増加 % として表現する。すべてのデータは個々別々の動物をそれぞれ意味した 10 測定値の ± S.D. を意味する。
 B: 3 週間ホスファチジルセリン (20 mg/kg, i.p. 1 日 1 回) あるいは生理食塩水を飲ませた加齢マウスの前頭葉ホモジネイトへの [³H]MK-801 の特異的結合に対する L-グルタミン酸の濃度増加の効果
 データは個々別々の動物をそれぞれ意味した 7 測定値の ± S.D. を意味する。
 S.A. Cohen & W.E. Muller, *Brain Res.*, 584, 174-80 (1992)

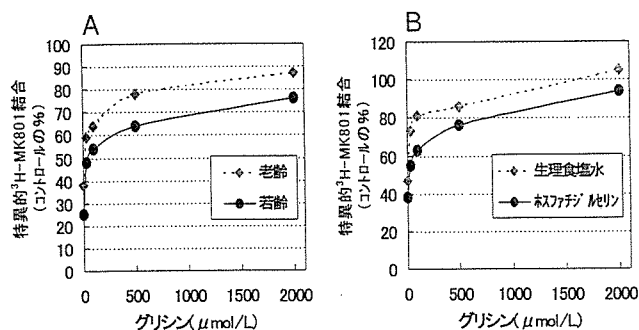


Fig. 15 加齢とPS摂取によるNMDA受容体へのグリシン結合濃度の変化

A: 若齢と加齢マウスの前頭葉ホモジネートへの[3H]MK-801の特異的結合に対するグリシンの濃度増加の効果

データはグリシンの存在下, 特異的リガンド結合の増加を表しそして0.3 nmol/Lの放射リガンド濃度を用いてグリシンの非存在下の各の結合ペーセラインの増加%として表現する。すべてのデータは個々別々の動物をそれぞれ意味した10測定値の± S.D.を意味する。

B: 3週間ホスファチジルセリン (20 mg/kg, i.p. 1日1回)あるいは生理食塩水を飲ませた加齢マウスの前頭葉ホモジネートへの[3H]MK-801の特異的結合に対するグリシンの濃度増加の効果

データは個々別々の動物をそれぞれ意味した7測定値の± S.D.を意味する。

S.A. Cohen & W.E. Muller, *Brain Res.*, 584, 174-80 (1992)

本総説では, 末梢投与で賦活効果を示さないアミノ酸をアシル化することに中枢作用を示すことを動物の行動薬理学的手法を用いて確認したことから, 中枢神経領域に賦活効果をもたらす物質を効率的に送達する仕掛けとして脂質系物質や天然脂質の利用が適していることを述べた。

謝 辞

本総説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疾病研究第三部において, 西川の研究プロジェクトのもとで次の方々と行ったものです。

(職名は当時, カッコは現所属): 高橋清久部長 (藍野大学学長), 海野麻未研究員 (東京医科歯科大学研究

員), 谷井靖之研究生 (故人), 橋本篤司研究員 (日本油脂(株)より派遣, 現東海大学講師) 岡高恵研究補助員。また, 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を致します。

文 献

- 1) 丸山一輝, 西川正純, 月刊フードケミカル, 11, 81 (1995).
- 2) 中川八郎, 脳の栄養, 共立出版, p. 51 (1998).
- 3) 中川八郎, 脳の栄養, 共立出版, p. 22 (1998).
- 4) W.M. Pardridge, *Physiol. Rev.*, 63, 1481 (1983).
- 5) 中川八郎, 脳の栄養, 共立出版, p. 27 (1998).
- 6) 西川徹, *細胞工学*, 23, 1180 (2004).
- 7) J.A. Kemp, A.C. Foster, & E.H.F. Wong, *Trends Neurosci.*, 10, 294 (1987).
- 8) 谷井靖之, 西川徹, 橋本篤司, 日比野英彦, 高橋清久, *脳と精神の医学*, 2, 479 (1991).
- 9) Y. Tanii, T. Nisikawa, A. Hashimoto & K. Takahashi, *Brain Res.*, 563, 281 (1991).
- 10) Y. Tanii, T. Nisikawa, A. Hashimoto & K. Takahashi, *J. Pharmacol. Exp. Ther.*, 269, 1040 (1994).
- 11) A. Umino, K. Takahashi & T. Nisikawa, *Br. J. Pharmacol.*, 124, 377 (1998).
- 12) R.D. Sturgeon, R.G. Fessler, H.Y. Meltzer, *J. Pharmacol.*, 59, 169 (1979).
- 13) R.W. Ransom & N.L. Deschenes, *Eur. J. Pharmacol.*, 156, 149 (1988).
- 14) T.V.P. Bliss & T. Lomo, *J. Physiol.*, 232, 331 (1973).
- 15) W. Danysz, *et al.*, *Nuropsychopharmacol.*, 27, 653 (1988).
- 16) K.W. Jones, *et al.*, *European J. Pharmacol.*, 179, 97 (1990).
- 17) G.E. Handelman, *et al.*, *European J. Pharmacol.*, 179, 97 (1990).
- 18) M. Nishikawa, S. Kimura & N. Akaike, *J. Physiol.*, 475, 83 (1994).
- 19) S.A. Cohen & W.E. Muller, *Brain Res.*, 584, 174 (1992).
- 20) G.W. Goldstein & A.L. Betz, *Sci. Am.*, 16, 28 (1986).
- 21) 鶴尾隆: がん研究の進展: 分子標的薬と疾患遺伝子研究, 第4回ミレニアムプロジェクト「がん・ゲノム・脳」合同シンポジウム p.4, (2005).

違法ドラッグと依存性薬物による精神障害の分子病態

Molecular mechanisms of psychoses induced by drugs of abuse



山本直樹(写真) 西川 徹

Naoki YAMAMOTO and 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

◎MDMA などの違法ドラッグやアンフェタミン類、コカインなどの中枢刺激薬は、その濫用によりしばしば統合失調症に類似した精神症状を引き起こす。このような症状は一度出現すると、たとえ薬物使用を長期間中断していても、ごく少量の薬物使用により容易に同じ症状が出現しうる。これは逆耐性現象あるいは行動感作とよばれるが、中枢刺激薬を動物に投与した場合にも発達依存性に類似の行動異常の薬物感受性変化が起こることから、脳の情報処理回路の発達に依存した現象として理解される。その分子生物学的基盤として、報酬系を構成する中脳皮質辺縁系ドーパミン神経投射路に対する大脳皮質グルタミン酸神経伝達系の調節機構が推定され、これにかかわる複数の遺伝子発現を介した神経シナプスの可塑的变化(長期増強および長期抑圧)が現在明らかになりつつある。



逆耐性, 行動感作, MDMA, methamphetamine, cocaine

違法ドラッグによる精神障害

いわゆる違法ドラッグ(illicit drugs)は、法的取締り上の用語としての総称である“規制薬物”の一部を占め、MDMA(3,4-methylenedioxyamphetamine, 別称 Ecstasy, Adam, E あるいは X)を中心として、合成麻薬, designer's drugs, Club-drugs あるいは recreational drugs としてわが国でも急速に濫用されるようになってきている。これらの薬物の所持・使用などに対しては、麻薬および向精神薬取締法や条例[平成 17 年(2005)施行“東京都薬物の濫用防止に関する条例”など]が適用されるが、警察庁の薬物・銃器情勢報告書によれば、平成 17 年におけるわが国の MDMA 等合成麻薬事犯は 881 件、検挙人員も 403 人にのぼり、過去最高であった前年とほぼ同水準、押収量も 50 万錠を超え過去最高となっている。

MDMA は phenylethylamine 類に属し、構造的には中枢刺激薬(psychostimulant)である methamphetamine と催幻覚剤(hallucinogen)である mescaline の

いずれにも類似性をもっており、実際、中枢刺激作用と催幻覚作用の両方を有する¹⁾。通常 MDMA は錠剤として 75~150 mg 摂取される。1~3 時間で血中濃度がピークとなり、その作用は 4~6 時間持続する。急性作用としては感情移入を伴うような対人接触の改善効果が以前より指摘され、このことから、精神療法における補充療法としての役割が考慮されていたが²⁾、一方で、視覚性幻覚、多幸感、焦燥、パニック発作様症状、頻脈、口渇、筋肉痛を生じ、身体合併症としてときには横紋筋融解症、高熱、低ナトリウム血症などがもたらされる。連用により非定型精神病症状、抑うつ気分、認知機能低下、記憶障害などの持続性症状が認められ、身体的依存の出現の可能性も指摘されている。

MDMA は、セロトニン 5-HT_{2A} 受容体とともにセロトニントランスポーター(SERT)にも高い親和性を有する²⁾。このため MDMA は SERT を介して、縫線核を起始核とするセロトニン神経細胞内に取り込まれ、さらに細胞内での hydroxyl radical

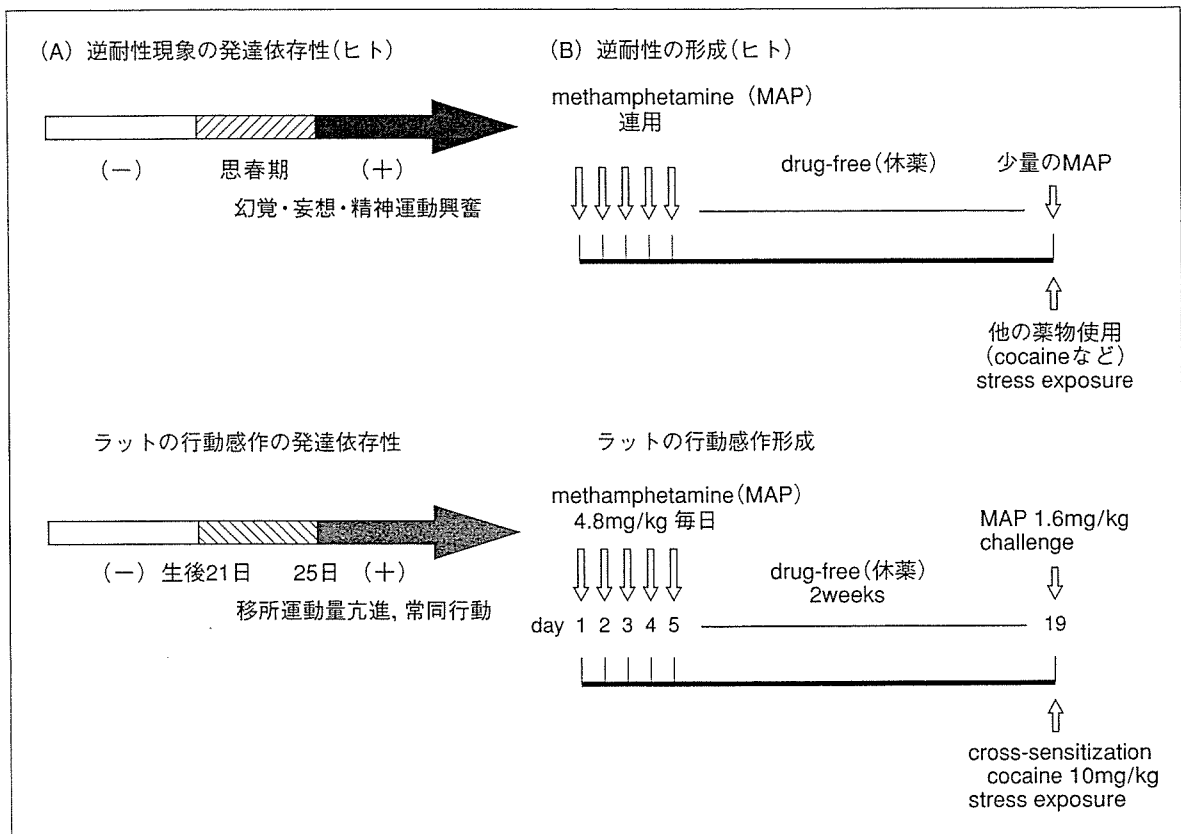


図 1 中枢刺激薬反復投与による逆耐性(行動感作)の形成と発達依存性(文献⁵⁾より改変)

A: ヒトにおける逆耐性現象と, ラットにおける行動感作の発達依存性.

B: ヒトにおける逆耐性現象およびラットにおける行動感作の形成(induction)および発現(expression)の共通性.

の増加といった酸化ストレスを介して, 不可逆的なセロトニン細胞の傷害をもたらすと考えられている。ただし MDMA の代謝産物と神経毒性の関係については, 動物種差もあって結論には至っていない。なお, 2002 年に Johns Hopkins 大学の研究グループによって, MDMA がドパミン神経細胞に対して強い神経毒性を生じる結果が『Science』誌に一度報告されたが, これについては薬物の取り違えがあつて追加実験で再現性が得られなかったため, 後に撤回されている。現在, ドパミンの前駆物質が MDMA によるセロトニン神経終末への傷害作用にかかわる可能性が指摘されている³⁾。

依存性薬物による精神障害と発達依存性

Methamphetamine (MAP), cocaine, methylphenidate などの中枢刺激薬あるいは違法ドラッグによって引き起こされる幻覚・妄想, 精神運動興奮などの精神症状は, 統合失調症においても認めら

れ陽性症状とよばれる⁴⁾。一方, 実験動物に対してこれらの中枢刺激薬を投与すると, 移所運動量(場所を変えて動きまわる)の増加, 常同行動(首を左右に振るといった単純で無目的な運動を繰り返す)などの異常行動が認められる。ヒトでも動物でも単回または反復投与によって薬物に対する感受性が亢進した結果, 本来ならば異常行動には至らない程度の少量の薬物投与(challenge dose)によっても異常行動が誘発されやすい状態が長期にわたって持続する。この現象は逆耐性現象(reverse tolerance)あるいは行動感作(behavioral sensitization)とよばれる(図 1)⁵⁾。

統合失調症はその発症が思春期以前に起こることはまれであるという特性をもつが, 興味深いことに, 中枢刺激薬投与によって誘発される精神病症状および薬物依存形成も同様に思春期以前には出現しにくい⁵⁾。このため, たとえば臨床的には注意欠陥多動性障害(attention-deficit/hyperactivity

依存性薬物による精神障害にかかわる神経回路

行動感作の形成にかかわる神経ネットワークについては現段階では十分には明らかとはいえないが、近年いくつかの重要な知見が得られている。

中枢刺激薬による報酬系への作用には複雑な limbic cortical-ventral striatopallidal circuitry が脳内ネットワークとして関与しているが、なかでも中脳の腹側被蓋野(ventral tegmental area : VTA) を起始核とするドパミン作動性中脳皮質辺縁系投射路(mesocorticolimbic pathway)が中心的な役割を担っている⁵⁾。このドパミンニューロンは VTA において大脳皮質からのグルタミン酸神経系による調節を受けているが、動物個体に cocaine を単回投与することによって、VTA ドパミン細胞において NMDA 受容体依存性の LTP(long-term potentiation)の形成が認められる(図 2)⁶⁾。この際に、ドパミンニューロンの firing にかかわる AMPA 受容体/NMDA 受容体の活動性の比が上昇する。このことから、大脳皮質から VTA へ投射する興奮性神経系を含めた上記回路が、中枢刺激薬の投与によってもたらされるいくつかの遺伝子の発現変化により可塑的な修飾を受けることが推測される。とくに、行動感作の誘導“induction”において、その initiation の時期に VTA における神経活動性の変化が生じると考えられる。一方、ひとたび行動感作を獲得した動物では薬物 challenge 投与、すなわち本来行動異常が出現しない用量の薬物を投与した場合にも行動異常が認められるようになる(図 1)。このような時期、つまり行動感作の発現“expression”の際には薬物 challenge 投与により VTA からのドパミン系放射路の神経終末である側坐核(nucleus accumbens : NAc)において LTD(long-term depression)が認められ、このとき NAc の殻部における AMPA 受容体/NMDA 受容体の活動性の比の低下が観察されている⁷⁾。さらにこの行動感作発現は、NAc における AMPA 受容体 GluR2 サブユニットのダウンレギュレーションを介していることが明らかとなった⁸⁾。

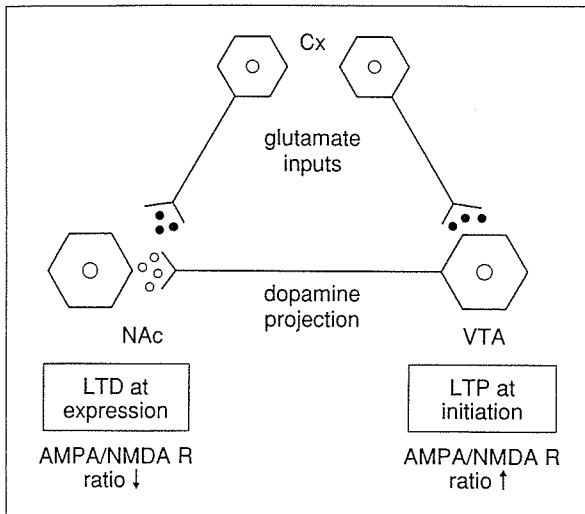


図 2 行動感作の形成および発現における神経回路の可塑性

中脳腹側被蓋野(VTA)から側坐核(NAc)に投射するドパミン神経投射路は、起始部および神経終末の両部位でそれぞれ大脳皮質(Cx)からのグルタミン酸神経系による制御を受けている。VTA のドパミン神経細胞において、行動感作形成の initiation の時期に中枢刺激薬投与による LTP(long-term potentiation, 長期増強)が認められ、AMPA/NMDA 受容体比が上昇する。一方、ひとたび成立した行動感作の発現の時期には、中枢刺激薬 challenge 投与によって NAc において LTD(long-term depression, 長期抑圧)が生じ、AMPA/NMDA 受容体比の低下が認められる。

disorder : ADHD) に対する薬物療法として中枢刺激薬のひとつ methylphenidate が学童期には比較的安全に用いられるが、思春期以降には精神病症状の発現を避けるため可能なかぎり減薬されることが多い。また、小児麻酔薬として一般的に ketamine が用いられるが、これも思春期以降での使用は限定される⁵⁾。さらに、実験動物における行動感作の形成も、ラットなどの齧歯類動物ではおよそ生後 21~25 日(臨界期)以降に発達している場合にのみ認められ、それ以前の幼若期の動物では行動感作が成立しない⁵⁾。このような発達依存性の現象は、統合失調症において生じる情報処理系の障害と共通の変化であると推測される。すなわち、ある情報処理回路が特定の発達時期に成熟し、それに伴って薬物投与による行動感作が成立すると考えることができる。

表 1 中枢刺激薬により発現が誘導される遺伝子

	遺伝子名	分子特性	中枢刺激薬	部位
<A 群> 反復投与により基礎発現量が段階的に増加するが, challenge 投与による反応は認められなくなる	<i>mrt1</i> Δ <i>fosB</i> NAC-1 bFGF	PDZ-PX domain protein transcriptional regulator POZ/BTB motif protein growth factor	MAP cocaine, AMP cocaine AMP	Cx NAc Cx, NAc VTA, SNc
<B 群> 急性投与に反応, 反復投与による基礎発現量は増加しない	<i>arc</i> <i>homer1</i>	effector IEG mGluR binding protein	cocaine, MAP cocaine	Cx NAc
<C 群> 休薬期間中に発現増加	AGS3	Gi α binding protein	cocaine	Cx

AMP : d-amphetamine, Cx : cerebral neocortex, MAP : methamphetamine, NAc : nucleus accumbens, SNc : substantia nigra pars compacta, VTA : ventral tegmental area.

依存性薬物による遺伝子発現と精神障害の分子病態

これまでに, MAP や cocaine などの中枢刺激薬の投与によって誘導される遺伝子の解析については, 著者らを含めて複数の研究室から報告されている. 行動感作をもたらす中枢刺激薬の繰返し投与によってこれらの遺伝子の薬物応答性が変化することは注目に値する.

後述の遺伝子はいずれも行動感作の形成過程や発現過程にとってそれぞれ重要な役割を果たしていると考えられるが, その薬物応答性のパターンは異なっている(表 1). たとえば, *mrt1* (methamphetamine responsive transcript 1), Δ *fosB*, NAC-1 や bFGF は中枢刺激薬繰返し投与により基礎発現量の上昇が生じ, その後に少量の薬物投与(challenge)をしても, 基本的にそれ以上の応答はみかけ上ほとんど認められなくなる⁹⁻¹³). 一方, effector IEGs (immediate-early genes) である *arc* (activity-regulated, cytoskeleton-associated) や, scaffolding にかかわる adaptor protein 遺伝子 *homer1a* は, 中枢刺激薬の繰返し投与によって基礎発現量が増加することはないが, 休薬後の challenge に対しても急性投与時と同様の発現応答性は保たれている^{13,14}). また, AGS3 (activator of G protein signaling 3) は, 薬物繰返し投与後の休薬期間中に上昇していることがわかった¹⁵). これらの発現はそれぞれの神経細胞の活動性(neural activity)や応答準備性を反映していると考えられる. すなわち, 行動感作の成立に関与する神経ネット

ワークの変化(plasticity)において空間的・時間的に異なった分子機能をもつと考えられる.

今後, 発達依存的に形成される行動感作にかかわる分子機構を検索することによって, 薬物依存および統合失調症に関与する神経回路とその病態を解明する重要な手がかりを得ることが可能となると考えられる.

謝辞: わが国の MDMA 等合成麻薬の濫用の現状および取締りについてご教示いただいた厚生労働省関東信越厚生局麻薬取締部の大城健主任情報官に深謝致します.

文献

- 1) Ricaurte, G. A. and McCann, U. D. : Recognition and management of complications of new recreational drug use. *Lancet*, **365** : 2137-2145, 2005.
- 2) Grob, C. S. and Poland, R. E. : MDMA. *In* : Substance abuse : a comprehensive textbook, 4th ed (ed. by Lowinson, J. H. et al.). Williams and Wilkins, Philadelphia, 2005, pp.374-386.
- 3) Breier, J. M. et al. : L-Tyrosine contributes to (+)-3,4-methylenedioxymethamphetamine-induced serotonin depletions. *J. Neurosci.*, **26** : 290-299, 2006.
- 4) 山本直樹, 西川 徹 : コカイン関連精神障害. 日本臨床別冊領域別症候群シリーズ. 精神医学症候群Ⅲ. 日本臨床社, 2003, pp.501-504.
- 5) 西川 徹 : 逆耐性現象—神経回路網の分子生物学的研究. 覚せい剤精神病と麻薬依存(佐藤光源, 櫻井映子編). 東北大学出版会, 2004, pp.43-55.
- 6) Ungless, M. A. et al. : Single cocaine exposure *in vivo* induces long-term potentiation in dopamine neurons. *Nature*, **411** : 583-587, 2001.
- 7) Thomas, M. J. et al. : Long-term depression in the nucleus accumbens : a neural correlate of behav-

- ioral sensitization to cocaine. *Nat. Neurosci.*, **4** : 1217-1223, 2001.
- 8) Brebner, K. et al. : Nucleus accumbens long-term depression and the expression of behavioral sensitization. *Science*, **310** : 1340-1343, 2005.
 - 9) Kajii, Y. et al. : A developmentally regulated and psychostimulant-inducible novel rat gene *mrt1* encoding PDZ-PX proteins isolated in the neocortex. *Mol. Psychiatry*, **8** : 434-444, 2003.
 - 10) Chen, J. et al. : Chronic Fos-related antigens : stable variants of Δ fosB induced in brain by chronic treatments. *J. Neurosci.*, **17** : 4933-4941, 1997.
 - 11) Cha, X. et al. : NAC-1, a rat brain mRNA, is increased in the nucleus accumbens three weeks after chronic cocaine self-administration. *J. Neurosci.*, **17** : 6864-6871, 1997.
 - 12) Flores, C. et al. : Long-lasting induction of astrocytic basic fibroblast growth factor by repeated injections of amphetamine : blockade by concurrent treatment with a glutamate antagonist. *J. Neurosci.*, **18** : 9547-9555, 1998.
 - 13) Fujiyama, K. et al. : Differential regulation by stimulants of neocortical expression of *mrt1*, *arc*, and *homer1a* mRNA in the rats treated with repeated methamphetamine. *Synapse*, **49** : 143-149, 2003.
 - 14) Vazdarjanova, A. et al. : Experience-dependent coincident expression of the effector immediate-early genes *Arc* and *Homer 1a* in hippocampal and neocortical neuronal networks. *J. Neurosci.*, **22** : 10067-10071, 2002.
 - 15) Bowers, M. S. et al. : Activator of G protein signaling 3 : gatekeeper of cocaine sensitization and drug seeking. *Neuron*, **22** : 269-281, 2004.

● お知らせ ●

■ 第 87 回日本形成外科学会関西支部学術集会

開催日 : 2006 年 12 月 2 日

会 場 : 奈良県奈良市・奈良県文化会館

代表者 : 桑原理充(奈良県立医科大学 皮膚科・形成外

科学教室)

連絡先 : 奈良県立医科大学 皮膚科・形成外科学教室

TEL 0744-29-8891, FAX 0744-25-8511

E-mail : kansai87th@yahoo.co.jp

特集 統合失調症解明へのアプローチ

統合失調症の薬理的発展*

● 熱田英範** / 西川 徹**

Key Words : dopamine, second-generation antipsychotics, glutamate, N-methyl-D-aspartate (NMDA) receptor, schizophrenia

はじめに

1952年のchlorpromazineの発見を契機に、抗精神病薬を用いた薬物療法は統合失調症の治療の中心となり、以前は不治の病とまでいわれていた予後も大きく改善した。抗精神病薬がもつ共通作用として、ドパミン(dopamine: DA)のD₂受容体遮断作用が明らかとなり、統合失調症状の発現にDA伝達過剰が関与していることが推測されるようになった¹⁾²⁾。これは統合失調症の「ドパミン仮説」と呼ばれ、統合失調症に類似した幻覚・妄想状態をひき起こすamphetamine類やcocaineがDA伝達を亢進させることや、統合失調症患者脳においてDAD₂受容体密度が増加しているという報告(ただし、この増加は抗精神病薬の長期投与の影響を完全に除外できない)からも支持されてきた¹⁾²⁾。この仮説に基づいて数多くのD₂受容体遮断薬が開発されたが、感情鈍麻、無為、自閉をはじめとする陰性症状に対する効果はほとんど得られず、錐体外路症状や認知機能障害などの副作用も高い頻度で出現した²⁾³⁾。

1990年代以降、精神科臨床に導入された第2世代抗精神病薬³⁾⁴⁾は、従来の抗精神病薬と比べて

錐体外路症状を起こし難いだけでなく、陰性症状に対する若干の効果も期待できるため、欧米から世界各国に急速に広まっていった(米国では潜在的なマーケットは年間およそ100億ドルともいわれる)。しかし、その一方で第2世代抗精神病薬は体重増加や脂質代謝異常といった問題点も指摘されている。そこで、その非定型性に関連する分子機構を明らかにしようと多くの取り組みがなされているが、すべての第2世代抗精神病薬に共通する薬理学的特性は明らかでない⁵⁾。また、あらゆる薬剤を十分に投与しても症状の改善が乏しい、治療抵抗性の患者も少なくないという問題も残されている。このため、第2世代抗精神病薬も含めた従来の治療薬とは異なる、新しい治療法の開発が待たれている。このような観点から、統合失調症治療薬開発の新しい標的分子候補の一つとしてNMDA(N-methyl-D-aspartate)型グルタミン酸受容体(NMDA受容体)が近年注目されている。

本稿では第2世代抗精神病薬の作用機序について、これまで明らかになっていることを概説する。また、統合失調症の病態とNMDA型グルタミン酸受容体の関連性について近年の基礎的・臨床的研究について紹介する。

第2世代抗精神病薬の作用機序

抗精神病薬はすべてDA受容体、とくにD₂受容

* Molecular pharmacological basis of schizophrenia.

** Hidenori ATSUTA, M.D. & Toru NISHIKAWA, M.D., Ph.D.: 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]; Section of Psychiatry and Behavioral Sciences, Tokyo Medical and Dental University, Graduate School, Tokyo 113-8519, Japan.

体への遮断作用を有している。主な脳内DA経路のうち、とくに中脳辺縁DA系と中脳皮質DA系が、統合失調症の陽性症状と関連すると考えられている^{2*)}。これに対して黒質線条体DA系と隆起漏斗DA系はそれぞれ錐体外路系の運動調節、プロラクチン分泌の抑制に関連すると考えられている²⁾。第1世代抗精神病薬は、DA仮説の下にDAD₂受容体に対する選択性が高いことを主な目標として開発されたが、高い抗精神病効果を示す一方で、錐体外路症状や高プロラクチン血症を呈することが多かった。

第2世代抗精神病薬のもつ「非定型性」の定義は明確ではない。元来は、動物実験において抗精神病効果が予想されるが、カタレプシーを生じない薬物に対して用いられた⁴⁾。現在では抗精神病効果をもちながらも錐体外路症状や高プロラクチン血症が少なく、陰性症状にもやや有効である点が特徴とされている。第2世代抗精神病薬がいかにしてこのような特徴をもつのか、その薬理学的特性に関してはいくつかの仮説が唱えられている。

Meltzerら⁶⁾は、非定型抗精神病薬の薬理学的特性として、DAD₂受容体よりもセロトニン2A(5-hydroxytryptamine-2A : 5-HT_{2A})受容体結合能が高いことを指摘し、これがセロトニン・ドパミン仮説として広く受け入れられてきた。彼ら⁶⁾は、定型抗精神病薬20種類、非定型抗精神病薬17種類について、DAD₁、DAD₂、5-HT_{2A}受容体結合能を調べ、非定型抗精神病薬群では5-HT_{2A}受容体結合能の方がDAD₂受容体結合能よりも高いことを見出した。その機序について、KapurとRemington⁷⁾は、背側縫線核から黒質や線条体に投射する5-HTニューロンが、5-HT_{2A}受容体を介して黒質線条体系DAニューロンの発火を抑制するというセロトニン・ドパミン系間の相互作用が錐体外路症状の軽減に寄与していると推測した。

後にKapurら⁸⁾は、haloperidolを用いたPET研究で、DAD₂受容体占有率が65%以上で臨床症状

*1) 陰性症状の原因として、中脳皮質系、とくに前頭葉皮質に投射するDAニューロンの低活動を想定する仮説が提唱されている。ただし、DA作動薬により明らかに改善する統合失調症症状が確認されない点は、この仮説を支持しない。

改善効果を認め、錐体外路症状は78%以上となって初めて出現することを示した。Risperidone, olanzapineなどの非定型抗精神病薬は、臨床効果を得るにはhaloperidolと同様にDAD₂受容体を65%以上占有することが必要であるが、それよりも少量で5HT_{2A}受容体を高い割合で占拠すること⁹⁾や、選択的5-HT_{2A}受容体遮断薬であるM100,907は抗精神病効果をもたないことなどから、5-HT_{2A}受容体遮断作用が非定型性にとってどの程度重要であるのか疑問視する考えもある。KapurとSeeman¹⁰⁾は、DAD₂受容体からの急速な解離('fast dissociation')こそが運動系の副作用、プロラクチン値の上昇、薬剤誘発性の陰性症状がないという非定型抗精神病薬の特徴を規定するとして、5-HT_{2A}受容体を含むほかの受容体の阻害は必要でないというfast-dissociation仮説を提唱している。

ただし、第2世代抗精神病薬のうち、DAD_{2A}/D₃受容体遮断薬であり5-HT_{2A}受容体親和性をもたないamisulprideは、セロトニン・ドパミン仮説に当てはまらず、D₂受容体に強い親和性を示すrisperidoneはfast dissociation仮説に矛盾する。さらに、aripiprazole¹¹⁾¹²⁾はDAD₂受容体に部分作動薬として作用する世界で初めての非定型抗精神病薬である。従来の抗精神病薬がDAD₂受容体を常に遮断するのに対して、aripiprazoleはDA作動性神経伝達が過剰活動状態の場合には遮断薬として作用し、低下している場合には作動薬として働くため、dopamin system stabilizerとも呼ばれる。錐体外路症状や高プロラクチン血症が生じにくく、強力な抗陽性症状作用とともに陰性症状にも弱い改善効果を示す。このように、非定型性を説明する共通の機序はいまだ明らかでない。

NMDA受容体と統合失調症

1973年頃、Washington, D.C.において、長期間続く重度で抗精神病薬抵抗性の症状を呈する初発の統合失調症患者の入院が、突然それまでの約3倍になり、直ちに調査が行われたところ、phencyclidine (PCP) が乱用されたためであることがわかった¹³⁾。統合失調症のDA仮説の重要な根拠の一つである覚醒剤精神病(amphetamine, methamphetamineなどによる精神病)では統合失

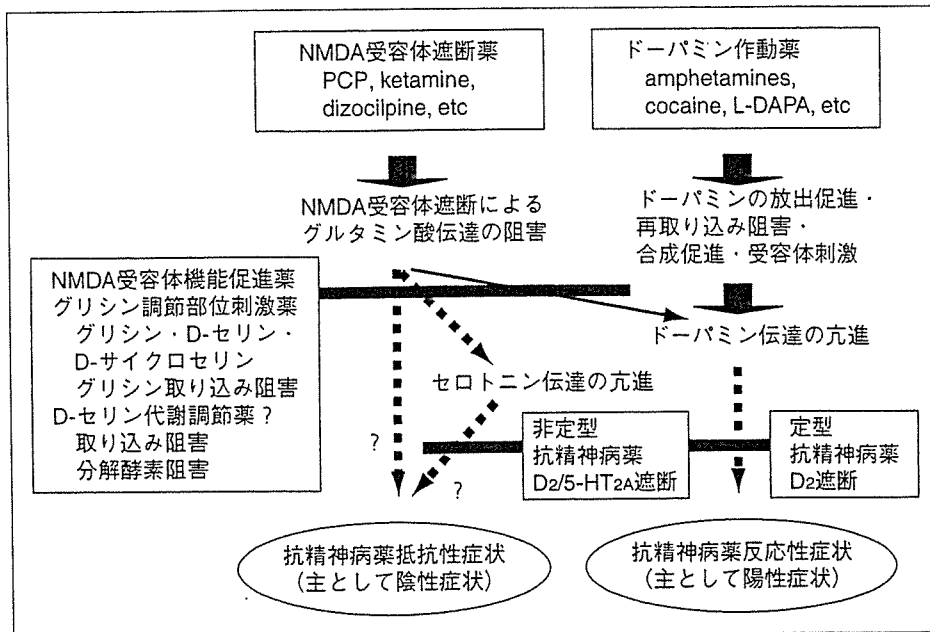


図1 抗精神病薬および統合失調症様異常発現薬の作用からみた統合失調症の病態と新しい治療法

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)。

調症様の陰性症状が生じることは稀であるが、PCP精神病では幻覚・妄想とともに、上述した米国でのエピソードのように、抗精神病薬抵抗性の感情鈍麻や意欲減退といった陰性症状に相当する症状を認め、統合失調症のより包括的なモデルと考えられている¹⁴⁾¹⁵⁾。PCPはNMDA型グルタミン酸受容体の強力な非競合的遮断薬であることから、この作用が、PCP精神病および統合失調症においてNMDA受容体を介するグルタミン酸伝達の低下が陽性・陰性症状のいずれにもかかわっているというグルタミン酸仮説の根拠となっている¹⁴⁾¹⁵⁾。Ketamine, MK-801 (dizocilpine)をはじめとしてPCP以外のNMDA受容体遮断薬もその力価に従って統合失調症様症状をひき起こす事実は、この仮説を支持している¹⁴⁾¹⁵⁾。実験動物にNMDA受容体遮断薬を急性投与すると、主に大脳皮質のDA伝達が著明に亢進する¹⁴⁾¹⁶⁾。これはNMDA受容体の遮断によって、グルタミン酸ニューロンから促進的調節を受けるGABAニューロンの活動性が低下し、これらのGABAニューロンにより抑制されているDAニューロンの脱抑制が生じてDA放出が亢進するためと推測されている¹⁶⁾。また、NMDA受容体遮断薬は、

DA系の変化を介さずに、線条体でのセロトニン放出の増加¹⁷⁾や前頭葉のサブスタンスP濃度の減少¹⁸⁾をひき起こすことが報告されている。したがって、PCP精神病や一群の統合失調症では、NMDA受容体機能が低下したために生ずる過剰なDA伝達が陽性症状に、DA以外の伝達系の異常が陰性症状につながると考えることができる¹⁾(図1)。

PETを用いた近年の研究において、統合失調症患者の脳では、実際にDA伝達の亢進が生じやすい状態があることが示唆されており、健常者の研究からNMDA受容体機能の低下によって過剰なDA遊離がひき起こされることも明らかになった。すなわち、シナプス間隙のDA量に影響される性質をもつD₂受容体リガンドを利用したPET研究が行われ(たとえばDA放出が増加するとリガンド結合が減少する)、①少量のamphetamineで誘発される線条体のDA放出が健常者より統合失調症患者の方が多く、②DA合成を一時的に阻害したときのリガンド結合の増加を指標とした基礎的なDA放出量は、統合失調症の方が高いことなどがわかった¹⁹⁾。さらに、ketamineを健常ボランティアに投与した研究では統合失調症様の精神変調がみられ、ketamine投与群は非投与の対

照群に比較して、上述したamphetamine誘発性のDA遊離の増加が亢進していた¹⁹⁾。

以上の研究結果は、統合失調症のドパミン仮説とグルタミン酸仮説が互いに矛盾するものではなく、動物実験のデータから推測されたように、統合失調症においてNMDA受容体性グルタミン酸伝達の低下がDA伝達の亢進に繋がる可能性を支持している(図1)。

NMDA受容体機能促進薬の 抗精神病作用

NMDA受容体遮断薬が統合失調症様の陽性・陰性双方の異常を発現させることから、陽性症状だけでなく陰性症状も改善する効果を期待して、NMDA受容体を標的とした統合失調症の新しい治療薬について研究が進められている。NMDA受容体は細胞外から Na^+ や Ca^{2+} を流入させ、細胞内から K^+ を透過させるイオンチャンネルを構成しており、グルタミン酸結合部位、グリシン結合部位、マグネシウムイオン結合部位、PCP結合部位、ポリアミン結合部位などの、種々の調節部位をもつ(図2)²⁰⁾。グルタミン酸結合部位に直接作用する作動薬は、けいれん誘発や神経細胞毒性の危険が高く、臨床応用には向いていない¹⁴⁾¹⁵⁾。そこで、実験的にこのような副作用が少ないことが知られているグリシン結合部位を刺激するNMDA受容体コ・アゴニストが注目されるようになった。コ・アゴニストは、単独では神経伝達物質として作用しないが(興奮性後シナプス電位を生じない)、その存在なしにはグルタミン酸による十分な神経伝達が生じないため、このように名づけられている²⁰⁾。

PCPを急性投与した実験動物で出現する異常行動は、抗精神病薬によって部分的にしか抑制されず、その効果も DAD_2 受容体遮断作用と相関しない¹⁴⁾。しかし、D-セリン、D-アラニン、グリシンなどのNMDA受容体コ・アゴニストは、グリシン結合部位への親和性に従ってPCP誘発性の異常行動を全体的に抑制する²¹⁾。また、グリシンはPCP慢性投与と動物の前頭葉におけるamphetamine単回投与によるDA遊離の増大を抑制する²²⁾。これらの実験結果は、NMDA受容体のグリシン調節部位の刺激物質が、統合失調症の陽性症状だ

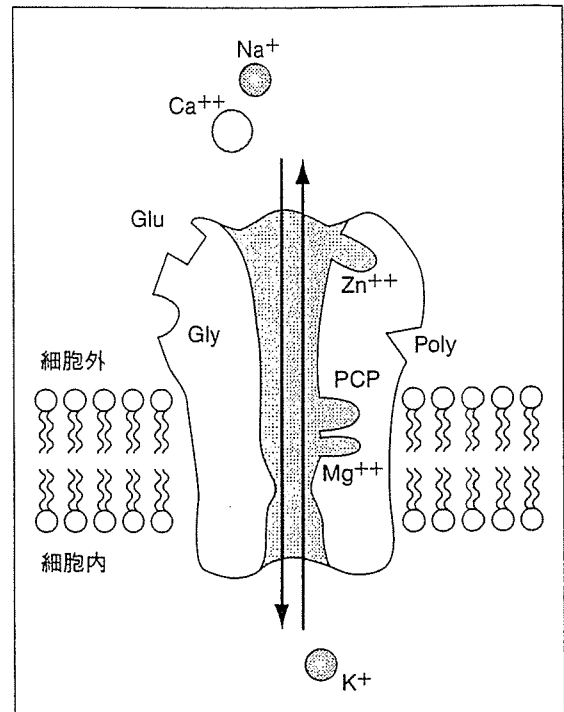


図2 NMDA型グルタミン酸受容体の模式図

説明は本文も併せて参照。NMDA受容体は、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^{++})、フェンサイクリジン結合部位(PCP)、ポリアミン結合部位(Poly)などの、種々の調節部位をもつ。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の少なくとも一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もつ可能性がある。

けでなく難治性の陰性症状にも効果を及ぼすことを示唆している。

これまで実際に臨床試験が行われたグリシン調節部位作動薬としては、グリシン、D-サイクロセリン、D-セリン、グリシントランスポータータイプ1阻害薬(sarcosine)、D-アラニンなどがある(表1)¹⁵⁾²³⁾。いずれも抗精神病薬に対する補助療法として用いられ(既存の抗精神病薬と併用投与)、治療評価は確定していないが、陰性症状や認知機能障害の改善が報告されている。その一方で、現在臨床応用が可能なNMDA受容体コ・アゴニストにはそれぞれ短所もみられる²⁰⁾。グリシンは脳血管関門透過性が低く0.8g/kg/日もの大量投与を要する。また、抑制型グリシン受容体にも作用し、NMDA受容体への選択性が低い。

表1 統合失調症に対する効果を検討中のNMDA受容体グリシン調節部位作動薬

アゴニスト(1日用量)	アゴニストとしての性質	選択性	脳への移行	副作用
グリシン(30~60g)	Full agonist	非選択的	低い	けいれん 閾値低下? 精神症状
D-サイクロセリン(50mg)	Partial agonist (治療用量域が狭い)	非選択的	高い	精神症状
D-セリン(2.1g)	Full agonist	選択的	低い	腎毒性?
グリシントランスポーター阻害 (Sarcosine : 2 g)	Full agonist	非選択的?	低い?	けいれん 薬閾値低下? ?
D-アラニン(6 g)	Full agonist	選択的	低い	?

Full agonist : 全作動薬, Partial agonist : 部分的作動薬.

D-サイクロセリンは細胞壁ペプチドグリカン合成阻害作用をもち、抗結核薬として長く使用されてきたために安全性に関する臨床データは豊富であるが、NMDA受容体グリシン調節部位に対しては部分的作動薬として働くため治療用量の設定が難しい。実際に1日250mgの高用量では精神症状の増悪を認めている²⁴⁾。D-セリンやD-アラニンはグリシン調節部位への選択性が高く、優れた臨床効果が報告されている。しかし、脳血管関門透過性は低く高用量を要し、D-セリンには尿管管壊死のような腎毒性の可能性もある。Sarcosineは陰性症状だけでなく、陽性症状にも効果を認めるという報告があるが、高用量を要しグリシンを増加させることから、作用がNMDA受容体選択的でない可能性がある。

これらの問題を解決する手段の一つとして、内在性D-セリンのシグナル調節が注目されている。D-セリンは、ヒトを含む哺乳類の組織に存在する例外的なD-アミノ酸で、成熟期には脳選択的に高い濃度で存在し、脳内濃度は前脳部に高く後脳では痕跡程度になる不均一な分布を示す²⁰⁾。この脳内分布と発達に伴う変化はNMDA受容体NR₂サブユニットと酷似しており、前脳部における内在性のNMDA受容体コ・アゴニストとして機能すると推測されている²⁰⁾。したがって、D-セリンに特異的なトランスポーターや分解酵素の阻害薬が内在性D-セリンのシナプス間隙中の濃度を高め、NMDA受容体を選択的に促進することが期待される。すなわち、内在性D-セリンの代謝および機能に関連する分子を標的とする薬剤の開発が、新しい統合失調症治療薬として有用であると考えられる。

一方、コ・アゴニストとしての性質から、シ

ナプス間隙中D-セリンが不足した状態では、NMDA受容体機能が低下し、統合失調症状が出現する可能性がある。これまでの研究では、統合失調症患者の死後脳各部位におけるD-セリン濃度の低下は見出されていないが²⁰⁾、D-セリンが作用するグリシン結合部位の増加が認められるとともに²⁰⁾、統合失調症患者の血液中D-セリン濃度や、脳脊髄液中のD-セリン/L-セリン濃度比の減少が報告されており²⁰⁾、統合失調症におけるD-セリンの代謝・機能の分子機構についての検討が待たれる。しかし、これらの分子群は未だ明らかではなく、統合失調症の病態の理解や治療法開発のためにも解明が急がれる。

おわりに

本稿では、抗精神病薬や統合失調症様異常発現薬に関する所見に基づいた統合失調症の陽性症状の発現機序を説明するドパミン(DA)伝達過剰仮説から、陽性・陰性症状を包括的かつDA仮説とも融合的に理解しようとするNMDA受容体性グルタミン酸伝達低下仮説への薬理学的研究の発展を概観した。

統合失調症では、多彩な精神症状に対応する脳の明らかな変性、細胞死、炎症などの神経病理学的変化異常を欠いている上、分子遺伝学的アプローチも難航しており、薬理学的研究の果たす役割は大きいと考えられる。最近の分子遺伝学的解析において、グルタミン酸伝達やD-セリンに関連した分子の多型と統合失調症との関連が研究者間で比較的一致して示唆されていることから、今後、薬理学とゲノム科学を統合した研究が本症解明の有力な手段となることが期待される。

さらに、従来の抗精神病薬の限界を克服しうる治療薬開発に発展する可能性もある。すなわち、これまでの開発はchlorpromazine, haloperidolやclozapineといった臨床効果が見出された特定の薬剤をモデルとして、DA受容体に対してできるだけ選択性の高い薬剤を理想として進められてきた。この方法は、副作用の少ない薬剤は開発できても、モデルとなる薬剤の「改良版」にすぎず、既存の抗精神病薬を越えた画期的な治療効果を得ることは難しかった。薬理学-ゲノム科学統合型の研究が治療薬の標的分子を検索するのに役立つ特徴が活かされて、既存の向精神薬にはなかったNMDA受容体への選択的で強力な作用をもつ新しい抗精神病薬の早期開発が実現することを望みたい。

文 献

- 1) 西川 徹. 統合失調症. In: 森 寿, 真鍋俊也, 渡辺雅彦, ほか・編. 脳神経科学イラストレイテッド 改訂第2版. 東京: 羊土社; 2006. p. 276.
- 2) 西川 徹. 薬理作用の基礎. In: 島菌安雄, 藤縄昭・編. 今日の分裂病治療. 東京: 金剛出版; 1990. p. 254.
- 3) Tandon R, Fleischhacker WW. Comparative efficacy of antipsychotics in the treatment of schizophrenia: a critical assessment. *Schizophr Res* 2005; 79: 145-55.
- 4) Geddes J, Freemantle N, Harrison P, et al. Schizophrenia Guideline Development Group: Atypical antipsychotic in the treatment of schizophrenia: systematic overview and meta-regression analysis. *Br Med J* 2000; 321: 1371.
- 5) Roth BL, Scheffler DJ, Kroeze WK. Magic shotguns versus magic bullets: selectively non-selective drugs for mood disorder and schizophrenia. *Nature Rev Drug Discov* 2004; 3: 353.
- 6) Meltzer HY, Matsubara S, Lee J-C. Classification of typical and atypical antipsychotic drugs on the basis of dopamine D-1, D-2 and serotonin₂ pKi values. *J Pharmacol Exp Ther* 1989; 251: 238.
- 7) Kapur S, Remington G. Serotonin-dopamine interaction and its relevance to schizophrenia. *Am J psychiatry* 1996; 153: 466.
- 8) Kapur S, Zipursky R, Jones C, et al. Relationship between dopamine D₂ occupancy, clinical response, and side effect: a double-blind PET study of first episode schizophrenia. *Am J Psychiatry* 2000; 157: 514.
- 9) Kapur S, Zipurski RB, Remington G. Clinical and theoretical implications of 5-HT₂ and D₂ receptor occupancy of clozapine, risperidone, and olanzapine in schizophrenia. *Am J Psychiatry* 1999; 156: 286.
- 10) Kapur S, Seeman P. Does fast dissociation from the dopamine D₂ receptor explain the action of atypical antipsychotics? A new hypothesis. *Am J Psychiatry* 2001; 158: 360.
- 11) Stahl SM. Dopamine system stabilizers, aripiprazole, and the next generation of antipsychotics, part 1, "Goldilocks" actions at dopamine receptors. *J Clin Psychiatry* 2001; 62: 841.
- 12) Stahl SM. Dopamine system stabilizers, aripiprazole, and the next generation of antipsychotics, part 2: illustrating their mechanism of action. *J Clin Psychiatry* 2001; 62: 923.
- 13) Petersen RC, Stillman RC. Phencyclidine: An overview. In: Peterson RC, Stillman RC, editors. Phencyclidine (PCP) abuse: An appraisal. NIDA research monograph 21. Washington DC, US: Government Printing Office; 1978. p.1.
- 14) 西川 徹, 岩間久行. 興奮性アミノ酸受容体と新しい抗精神病薬. In: 町山幸輝, 樋口輝彦・編. 精神分裂病はどこまでわかったか. 東京: 星和書店; 1992. p.123.
- 15) Javitt DC. Glutamate as a therapeutic target in psychiatric disorders. *Mol Psychiatry* 2004; 9: 984-79.
- 16) Umino A, Takahashi K, Nishikawa T. Characterization of phencyclidine-induced increase in prefrontal cortical dopamine metabolism in the rat. *Br J Pharmacol* 1998; 124: 377.
- 17) Martin P, Carlsson ML, Hjorth S. Systemic PCP treatment elevates brain extracellular 5-HT: a microdialysis study in awake rats. *NeuroReport* 1998; 9: 2985.
- 18) Shirayama Y, Mitsushio H, Takahashi K, et al. Differential effects of haloperidol on phencyclidine-in-

- duced reduction in substance P contents in rat brain regions. *Synapse* 2000 ; 35 : 292.
- 19) Laruelle M, Frankle WG, Narendran R, et al. Mechanism of action of antipsychotic drugs : from dopamine D (2) receptor antagonism to glutamate NMDA facilitation. *Clin Ther* 2005 ; 27 Suppl A : S16.
- 20) 西川 徹. ヒトの脳に存在する遊離型 D-セリンの機能と病態. 精神神経疾患の治療への応用. *ファルマシア* 2005 ; 41 : 863.
- 21) Tanii Y, Nishikawa T, Hashimoto A, et al. Stereo-selective antagonism by enantiomers of alanine and serine of phencyclidine-induced hyperactivity, stereotypy and ataxia in the rat. *J Pharmacol Exp Ther* 1994 ; 269 : 1040.
- 22) Javitt DC, Balla A, Sershen H, et al. Reversal of phencyclidine-induced dopaminergic dysregulation by N-methyl-D-aspartate receptor/glycine site-agonists. *Neuropsychopharmacology* 2004 ; 29 : 300-7.
- 23) Tsai GE, Yang P, Chong MY, et al. D-Alanine added to antipsychotics for the treatment of schizophrenia. *Biol Psychiatry* 2006 ; 59 : 230.
- 24) Cascella NG, Macciardi F, Cavallini C, et al. D-cycloserine adjuvant therapy to conventional neuroleptic treatment in schizophrenia : an open-label study. *J Neural Transm Gen Sect* 1994 ; 95 : 105.

* * *



統合失調症の治療薬開発研究

正木 秀和 西川 徹

Key Words

統合失調症, 陰性症状, フェンサイクリジン精神病, NMDA型グルタミン酸受容体, D-セリン

1 はじめに

統合失調症は、思春期から青年期前半を中心に0.8%の高率で発症し、慢性化しやすい重大な疾患である。治療薬に抵抗性の症状のため、現在も国内だけで20万人以上が入院生活を余儀なくされている。長期予後調査によると、1952年に抗精神病薬が導入された後も、症状がほとんど消失する例3割に満たない²⁾。したがって、非定型抗精神病薬を含めた既存の抗精神病薬とは異なる薬理作用、効果を持つ治療薬の開発が望まれる。この観点から、近年、統合失調症状発現にNMDA (N-methyl-D-aspartate)型グルタミン酸 (glutamate; Glu) 受容体を介する伝達の低下が関与する可能性に基づいて、本受容体機能促進薬が次世代の抗精神病薬として期待されるようになった⁴⁾。

本稿では、従来の抗精神病薬の作用機序について概説した後、統合失調症においてNMDA受容体性伝達の低下が推測される根拠を示し、NMDA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。さらに、内源性D-セリンと統合失調症の関連性についても言及する。

2 既存の抗精神病薬の作用機序

統合失調症の薬物療法は、1952年にchlorpromazineの統合失調症状改善作用が発見されたことにはじまる。その後、haloperidolをはじめ多くの異なった化学構造を持つ抗精神病薬が開発・導入されてきた。これらの抗精神病薬の臨床力価がドパミン (dopamine; DA) のD₂受容体遮断作用にほぼ比例する事実より、統合失調症では脳内DA伝達が亢進している可能性が考えられるようになった⁴⁵⁾。この仮説 (ドパミン仮説) は、amphetamine類, cocaine, L-DOPA (1,3,4-dihydroxyphenylalanine) その他のDA作動薬が、統合失調症患者以外のヒトにしばしば本症と区別し難い幻覚・妄想状態を引き起こすことや、症状が目立たなくなった状態の統合失調症患者に、健常者には精神変調を惹起しない少量のDA作動薬を投与すると、幻覚・妄想状態が再燃することからも支持された^{35,36)}。ただし、抗精神病薬は主として統合失調症の陽性症状を改善し、陰性症状にはほとんど効果がないため、DA伝達の亢進が主に陽性症状の発現と関与し、陰性症状の発現機序を説明できないことが示唆されている。

近年開発が進んだ、いわゆる非定型抗精神病薬は、それ以前に導入されていた定型抗精神病

Current studies on development of novel antipsychotic drugs for schizophrenia

MASAKI Hidekazu and NISHIKAWA Toru 東京医科歯科大学大学院精神行動医科学分野 [〒113-8519 東京都文京区湯島 1-5-45]

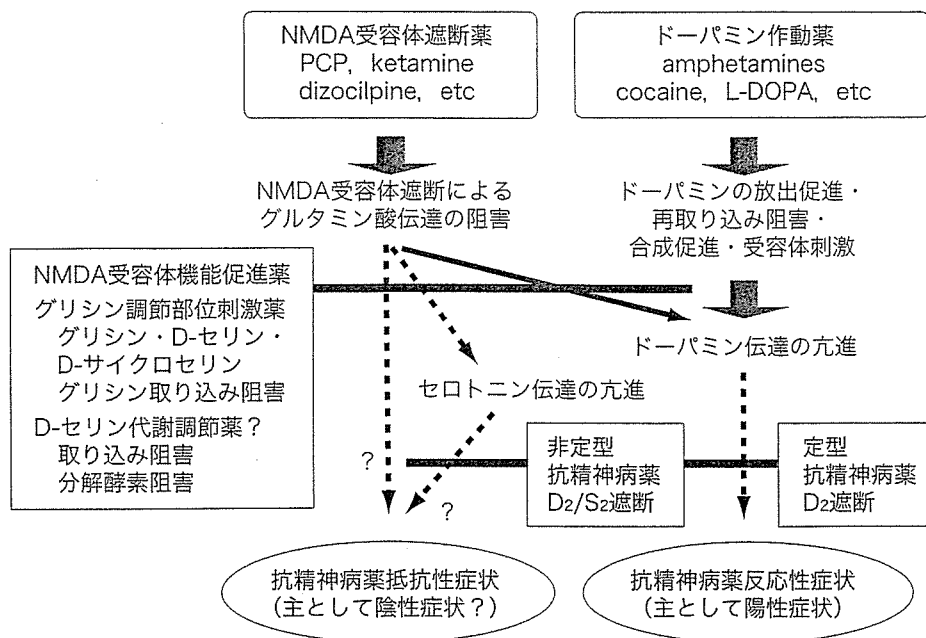


図1 抗精神病薬および統合失調症様異常発現薬の作用からみた統合失調症の病態と新しい治療法
NMDA受容体グリシン調節部位の作動薬や、D-セリン代謝系を標的とするD-セリンシグナル増強薬が、統合失調症の新しい治療薬となる可能性がある(本文参照)。

薬より、錐体外路症状、プロラクチン分泌増加等の抗DA作用による副作用を生じにくく、陰性症状評価尺度の低減効果も若干優れていることから、統合失調症の治療において中心的役割を担うようになった。非定型抗精神病薬は、厳密に定義されていないが、相対的にセロトニン2A (5-hydroxytryptamine-2A; 5-HT_{2A})型受容体遮断作用が強く³⁸⁾、D₂DA受容体から比較的解離しやすい性質を持つこと³¹⁾などが、D₂DA受容体への親和性がその他の神経伝達物質受容体より際だって高い定型薬との差異に関係すると推察されている。しかし、非定型抗精神病薬の非定型性を説明する共通の機序はいまだ明らかではない。

3 統合失調症状の発現におけるNMDA受容体の役割

過剰なDA伝達では説明できない陰性症状を、陽性症状とともに総合的に理解する手がかりとして注目されているのは、NMDA型Glu受容体遮断薬である²⁹⁾(図1)。

1973年頃、Washington DCにおいて、長期間続く重度で抗精神病薬抵抗性の症状を呈する初発の統合失調症患者の入院が、突然それまでの約3倍になり、直ちに調査が行われたところ、フェンサイクリジン(phenylcyclohexyl piperidine; PCP)が乱用されたためであることがわかった⁴²⁾。統合失調症のドーパミン仮説の重要な根拠の1つである覚醒剤精神病(amphetamine, methamphetamineなどによる精神病)では、統合失調症の陰性症状が生じることは稀であるが、PCP精神病では幻覚・妄想とともに、上述した米国でのエピソードのように、抗精神病薬抵抗性の感情鈍麻や意欲減退といった陰性症状に相当する症状を認め、統合失調症のより包括的なモデルと考えられている^{29,40)}。PCPは、NMDA受容体のチャンネル内部にあるPCP特異的結合部位を介してこのイオンチャンネルを遮断する、NMDA受容体の非競合的遮断薬である³⁾ことから(図1)、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。また、PCP以

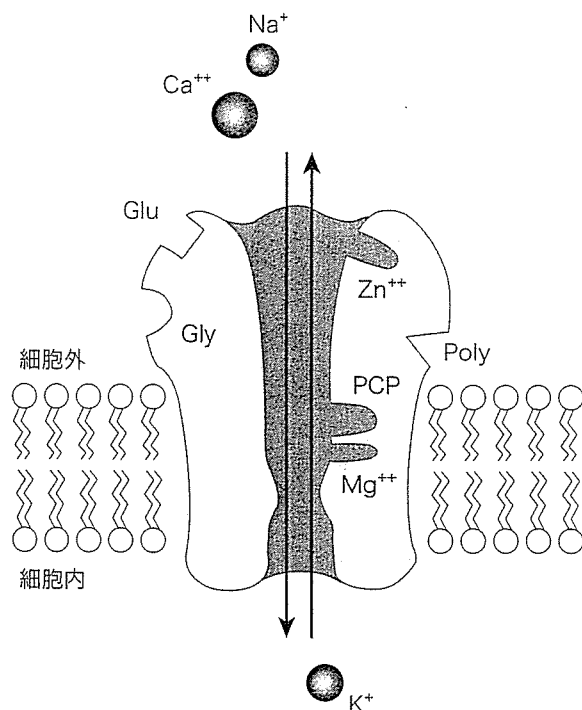


図2 NMDA型グルタミン酸受容体の模式図

NMDA受容体は、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⁺⁺)、フェンサイクリジン結合部位(PCP)、ポリアミン結合部位(Poly)などの、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。

外のNMDA受容体遮断薬も統合失調症様の陽性・陰性症状を引き起こすこと³²⁾、ketamineはNMDA受容体遮断作用の強い立体異性体(S体 >> R体)の方が精神異常を誘発しやすいこと⁵⁶⁾なども、NMDA受容体機能低下と統合失調症様の関連性を支持している。

実験動物にNMDA受容体遮断薬を急性投与すると、特に大脳皮質のDA伝達が著明に亢進する⁵⁴⁾。これはNMDA受容体の遮断によって、グルタミン酸ニューロンから促進的調節を受けるGABAニューロンの活動性が低下し、これらのGABAニューロンにより抑制されているDAニューロンの脱抑制が生じてDA放出が促進す

るためと推測されている。また、NMDA受容体遮断薬は、DA伝達系への影響とは独立に、線条体でのセロトニン放出の増加³⁰⁾や前頭葉のサブスタンスP濃度の減少⁴⁶⁾を引き起こす。したがって、PCP精神病や一群の統合失調症では、NMDA受容体を介するGlu伝達が減弱するため、DA伝達が過剰になった結果陽性症状が出現し、DA以外の分子カスケードの異常により陰性症状が引き起こされる可能性がある⁴¹⁾(図2)。この仮説は、ketamineを健常ボランティアに投与すると、統合失調症様の精神変調がみられ、amphetamine誘発性のDA遊離の増加が亢進することからも支持される³⁵⁾。

4 NMDA受容体機能促進薬による統合失調症の治療

NMDA受容体遮断薬が、統合失調症様の陽性・陰性症状の双方を誘発させることから、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させる効果を期待して、NMDA受容体機能促進薬による新たな薬物療法が試みられている。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(図1)。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、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などによって制御を受ける⁴¹⁾(図1)。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ためには、グリシン結合部位の刺激が必須である。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⁴⁾。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^{4,41)}。以上の実験結果に基づき、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