

E：同調傾向尺度

以下の1～12までの文章をよく読んで、それぞれの文章が、どの程度普段の日常生活での自分に当てはまるかを選んで○をつけて教えてください。(正しい答え、誤った答えというものはありません。あまり時間をかけずに、全般的に見て、そう思うものを教えてください。)

	ほとんどない	たまにある	しばしばある	ほとんどいつもある
1 <small>あいて なかよ</small> 相手と仲良くするために、 <small>じぶん</small> 自分がやりたいことをしないで、 <small>いや ひ う</small> 嫌なことを引き受けたりする。	1	2	3	4
2 <small>じぶん じんせい もくてき した</small> 自分の人生の目的は、 <small>ともたち かぞく い</small> 親しい友達や家族のために生きることであり、 <small>じぶんじしん</small> 自分自身のために何かすることではない。	1	2	3	4
3 <small>わたし す</small> 私はいつでも直ぐに、 <small>じぶん たいせつ ひと</small> 自分にとって大切な人のためになり得る人間である。	1	2	3	4
4 <small>した ひと なか く</small> 親しい人と仲よく暮らしていくことを、 <small>せつ のぞ</small> 切に望んでいる。	1	2	3	4
5 <small>じぶん かた か</small> 自分のやり方を変えて、 <small>じぶん ひと</small> 自分にとってかけがえのない人のためになるようなことをする。	1	2	3	4
6 <small>あい ひとたち</small> 愛する人達とうまくやっていくためならば、 <small>よろこ じぶん ぎせい</small> 喜んで自分を犠牲にする。	1	2	3	4
7 <small>だいじ ひとたち なかよ</small> 大事な人達と仲良くなるために、 <small>なん ころが</small> 何でもやっていくように心掛ける。	1	2	3	4
8 <small>した ともたち あ</small> 親しい友達と会えないときには、 <small>でんわ はなし おも</small> 電話で話をしたいと思う。	1	2	3	4
9 <small>じぶん あい ひとたち しあわ</small> 自分が愛する人達を幸せにすることは、 <small>たいせつ</small> とても大切なことである。	1	2	3	4
10 <small>じぶん じぶん だいじ ひと</small> 自分がしたいことと、自分の大事な人のためになることが一致しない時には、 <small>いっち とき</small> 自分を犠牲にしてその人のためになることをする。	1	2	3	4
11 <small>たにん</small> 他人とうまくやっていくために、 <small>じぶんじしん せきにん かん</small> いつも自分自身の責任を感じている。	1	2	3	4
12 <small>した ひとたち かんけい い じ</small> 親しい人達とよい関係を維持していくことは、 <small>たいせつ</small> とても大切なことである。	1	2	3	4

F：問題解決尺度

35個の文が並べられています。それぞれの文を読み、その文に述べられていることに自分がどの程度あてはまるかを、次の選択肢から選んでください。

	あてはまる	あてはまる	あてはまる	あてはまる	あてはまる	あてはまる
	1	2	3	4	5	6
1	問題解決がうまく解決できなかった場合に、なぜうまくいかなかったのかその原因を調べない。					
2	複雑な問題にぶつかったとき、何が問題なのかその本質を明らかにするために情報を集める戦略をわざわざたてることはしない。					
3	問題を解決しようとして最初に失敗すると、自分にはその状況を乗り切る力がないのではと不安になる。					
4	問題を解決した後で、何がうまくいき何がうまくいかなかったのか分析しない。					
5	たいいていの場合、問題を解決するのに創造的で効果的な解決策を考え出すことができる。					
6	何らかの活動をおこなって問題を解決しようと試みた後で、時間をとって、実際の結果とこうなるべきだと自分が考えていたこととを比較する。					
7	問題があるときには、これ以上何もアイデアが出てこないというところまで考えて、できるだけたくさん処理法を考え出す。					
8	問題にぶつかると、自分の感情を徹底的に吟味して、問題状況において何が起きているのかを知ろうとする。					
9	問題が生じてまごついているとき、ぼんやりした考えや感じを具体的または明確な言葉ではっきり言い表してみようとししない。					
10	最初すぐには解決策が見あたらない場合でも、たいいてい問題を解決することができる。					
11	自分が直面する多くの問題は、複雑すぎて自分には解決できない。					
12	決断をした後でその決断に満足する。					
13	問題に直面したときには、それを解決するために最初に思いついたことをする傾向がある。					
14	行く末は混乱だけなのに、立ち止まって問題を処理するための時間をとらないことがある。					
15	問題に対するアイデアや解決策を決定するに際して、それぞれの選択がうまくいく可能性について時間をかけて考察しない。					

	あ て は ま る	よ く は ま る	あ て は ま る	あ て は ま る 少 し	あ ま り は ま ら な い	あ て は ま ら な い	あ て は ま ら な い 全 く
16	<p>問題に直面したときは、次のステップを決める前に問題について相談する。</p>						
17	<p>たいていの場合、最初に心に浮かんだよい思いつきで行動する。</p>						
18	<p>決断をするときには、それぞれの選択結果を検討し、比較する。</p>						
19	<p>問題を解決するための計画を立てるとき、うまくいくとほとんど信じている。</p>						
20	<p>個々の活動について、それを行った場合のあらゆる結果を予測するようにしている。</p>						
21	<p>問題の解決策を考えたそうとすると、あまりたくさん提案しない。</p>						
22	<p>問題を解決しようとするときによく用いる手として、過去の問題でよく似たものを思い出す。</p>						
23	<p>十分時間と力を与えられれば、自分の直面する問題のほとんどを解決できると信じている。</p>						
24	<p>まったく新しい場面にぶつかったとき、起こってくるかもしれない問題を処理できる自信がある。</p>						
25	<p>問題に取り組んではいっても、手探りをしたりさまよっていたりするような感じで、真の問題点に至っていないような気がすることがある。</p>						
26	<p>即断して後で後悔する。</p>						
27	<p>新しい問題や難問を解決する力が自分にあると信じている。</p>						
28	<p>選択肢を比較し決断するための体系的な方法をもっている。 ※複数の選択肢を見渡すこと</p>						
29	<p>ある問題を処理する方法を考えようとしているとき、異なった考えを一緒に組み合わせようとしなない。</p>						
30	<p>問題に直面したとき、自分の環境の中でどんなものが問題の解決の役に立つか、調べないことが多い。</p>						
31	<p>問題に直面したときには、まず状況を見渡し、関係のある情報をすべて考慮に入れる。</p>						
32	<p>ときどき感情的に飽和状態になってしまい、自分の問題を処理する方法をいろいろ考えてみることができなくなる。</p>						
33	<p>決断後に、予想していた結果と実際の結果とが一致することが多い。</p>						
34	<p>問題に直面したとき、自分はその状況を乗り切れるかどうか不安である。</p>						
35	<p>問題に気付いたら、まず何が問題なのかを正しく知ろうとする。</p>						

「乱用薬物による薬物依存の発症メカニズム・予防・診断 及び治療法についての研究」

平成 22 年度～平成 24 年度総合研究報告書

依存性薬物による精神障害発症の分子機構解明と治療・予防法の開発

分担研究者：西川 徹

研究協力者：村岡新一郎¹，石渡小百合¹，板坂典郎¹，海野麻未¹，海野真一¹，山本直樹¹，
車地暁生¹，梶井 靖^{1,2}，沼知陽太郎³，金野柳一⁴

¹東京医科歯科大学大学院精神行動医科学分野，²アッヴィ合同会社（現），³グラクソ・
スミスクライン開発本部（現），⁴国際医療福祉大学薬学部ゲノム・分子生物学

[研究要旨]

依存性薬物による精神障害発症の分子機構の手がかりを得る目的で、(i) 樹状突起に発現してシナプス機能に関係し、乱用される統合失調症様症状発現薬の影響が報告されてきた脳の spinophilin に対する、覚せい剤・methamphetamine の作用、(ii) 乱用薬物による精神病症状のモデルと考えられる逆耐性現象やその再発を誘導するストレスと関係する海馬や中脳辺縁系ドーパミンニューロンの投射領域における methamphetamine の遺伝子発現に対する影響、および (iii) 乱用の対象とされるドーパミン作動薬や NMDA 型グルタミン酸受容体遮断薬の異常行動発現作用を抑制する内在性物質 D-セリンのシグナル調節機構、等について実験動物を用いて検討した。これらの研究から、(i) 大脳新皮質の spinophilin が methamphetamine その他のドーパミン作動薬による逆耐性現象以外の長期持続性の変化の維持と形成に関与すること、(ii) 海馬や中脳辺縁領域の dual-specificity protein phosphatase 1 (Dusp1) 遺伝子が逆耐性現象の維持に関与すること、(iii) 細胞外 D-セリン濃度が D-セリン合成酵素の一つのセリンラセマーゼの活性に影響されることや NMDA 受容体に特異的結合部位をもつ亜鉛イオンが制御に関与すること、等が示唆された。以上の分子は、依存性薬物による精神病状態の発症や再発の、基盤となる分子異常の解析や、新たな治療・予防法開発の標的となる可能性があると考えられる。

A. 研究目的

本研究課題では、依存が問題となっている覚醒剤（アンフェタミン、メトアンフェタミン（MAP）など）、コカインなどのドーパミン（DA）作動薬や、フェンサイクリジン（PCP）、ケタミンなどの NMDA 型グルタミン酸受容体遮断薬による易再発性の統合失調症様精神病状態の分子機構を解明し、新しい治療法開発の標的となる神経機構や、臨床診断、経過、予後などの分子マーカー

を見いだすことを目指している。このため、DA 作動薬や NMDA 受容体遮断薬のが引き起こす脳内分子の発現変化、および、これら薬物の行動異常発現作用に拮抗する脳の内在性物質 D-セリンに関する研究を進めた。薬物に反応する脳内分子の研究では、(a) DA 作動薬や NMDA 受容体遮断薬の精神機能に及ぼす影響が思春期前後では異なり、小児期までは依存形成や精神症状が生じ難いことが知られている^{17,18}、(b) 齧歯類では、上記の薬

物が引き起こす行動変化およびその易再発性状態（逆耐性現象）がヒトの統合失調症型精神病状態のモデルと考えられているが、こうした行動異常は一定の生後発達期（臨界期）以降に見られるようになる¹⁰⁾、などの点に着目し、従来一般に行われてきた成熟動物における実験だけでなく、発達段階による変化についても検討した。今回の研究期間中は、樹状突起に豊富に存在する足場タンパクとして、シナプスの可塑性に重要な役割を果たすことが報告され、薬物依存および統合失調症との関連が指摘されている spinophilin タンパク^{20,21)}をコードする遺伝子の発現を調べた。また、薬物による精神症状の再発にストレスの影響が大きいと推測されていることから、発達によるストレス応答の変化が著しく、MAPによる逆耐性現象の形成にも関与する海馬にも注目した^{13,26)}。

一方、D-セリンは、(a) 高次脳機能の発現に重要なNMDA (N-methyl-D-aspartate) 型グルタミン酸受容体グリシン調節部位に選択的に結合するco-agonistとして本受容体の活性化に不可欠である、(b)他のグリシン調節部位の作動薬と同様に、PCPまたはMAPが動物に引き起こす異常行動を抑制し¹⁶⁾、ヒトでは統合失調症症状を改善する¹⁶⁾、(c) コカインがconditioned place preferenceを誘発する作用を減弱し^{7,24)}、コカインによる行動感作の形成に影響する⁴⁾、(d)D-セリンの分解活性をもつD-アミノ酸酸化酵素の活性化因子をコードする遺伝子と覚せい剤精神病患者の相関が見られる¹¹⁾、等の点から、依存性薬物の作用に深く関与していると推測される。したがって、内在性D-セリンの代謝および機能の分子機構を明らかに

することにより、薬物乱用または統合失調症における精神病状態の病態や治療法の手がかりが得られると考えられる。そこで、特に、NMDA受容体グリシン調節部位に直接作用する細胞外D-セリンの濃度調節機構を検索した。

B. 研究方法

報告した研究は、東京医科歯科大学の実験動物委員会の承認を得た上、倫理ガイドラインを遵守して行った。

1. 実験動物および薬物

動物実験には、生後 8~56 日令の Wistar 系雄性ラットまたは C57BL/6 系雄性マウス（遺伝子を改変した動物を含む）を用いた。動物は 25.0±0.5°C、湿度 55%、8 時より 20 時を明期とする明暗条件下で飼育した。

PCP は山之内製薬（現、アステラス製薬）のご好意で合成・分与していただいた。そのほかの試薬は、すべて市販のものを用いた。薬物投与は、皮下 (s.c.) あるいは腹腔内 (i.p.) への注射により行った。対照群の動物には注射溶媒を投与した。薬物の投与量は、常に free base で計算した。

MAP の反復投与は、1 日 1 回、1.0 mg/kg の MAP を 10 回行い、23 ないし 24 日間休薬して、0.24 mg/kg の MAP を皮下投与した。

2. 遺伝子発現の定量的解析

種々の遺伝子発現の定量的解析は、ラットまたはマウスから、MAP 投与一定時間後に、脳を取り出し、氷冷下で、大脳新皮質、海馬、側坐核を含む中脳辺縁系ドーパミンニューロン投射領域（中脳辺縁領域）、前頭前野、線条体等を実験目的に応じて採取した。これらの脳組織から total RNA を調整し、これから合成

した cDNA を、10 倍量の TE buffer で希釈し、既報^{12,13)}に準じて定量的 RT-PCR 法で測定した。標的遺伝子の発現量補正のための内部標準としては、glyceraldehyde-3-phosphate dehydrogenase を用いた。

3. マイクロダイアリス

内側前頭葉の細胞外液中の D-セリンおよび他のアミノ酸は、既報⁹⁾に従ってマイクロダイアリス法により測定した。すなわち、ペントバルビタール (40mg/kg、腹腔内注射 (i.p.)) 麻酔下で、ステレオタキシーを使い、直管型透析プローブ (エイコム社製)、透析膜部位の長さが 3mm (ラット) または 2mm (マウス) のものを内側前頭葉皮質に埋め込んだ。薬物投与実験は、手術 2 日後に遂行した。動物を飼育ケージから実験用ケージに移し、プローブ内への Ringer 液 (NaCl, 147 mM; KCl 4 mM; CaCl₂, 1.3 mM; pH 7.3) の持続的灌流を開始した (流速 2μl/min)。脳内の細胞外液中の低分子を含む灌流液は、マイクロフラクションコレクターにより 0.8ml バイアル内へ蓄積して 20 分毎に回収し、-80°C で保存した。

亜鉛イオンの影響を検討する実験では、40 分間基底値測定のためのサンプルを採取した後、Ringer 液中に溶解した塩化亜鉛 (100、200、500 μM: 各濃度に応じて灌流液内の塩素イオン濃度が変化しないように調整した) を、透析プローブを通じて内側前頭葉皮質内に 20~60 分の 40 分間灌流した。対照群の動物には、Ringer 液のみ (vehicle) の灌流を続けた。

4. アミノ酸分析

各サンプル中の遊離型アミノ酸は、既報^{3,7)}に従い、蛍光検出器付き高速液体クロマ

トグラフィー (以下 HPLC) によって測定した。凍結保存しておいたサンプルは、測定時に融解し、キラルアミノ酸の分離のため、Bos-L-Cys を加えて誘導体化した後、さらに蛍光測定用誘導体化のため OPA を添加した。前処理が終わったサンプル中のアミノ酸を、逆相カラム (Nova-PakC18 (300×3.9mm,i.d, Waters, Japan)) で分離した後、蛍光検出器 (821-FPS spectrofluorometer (Jasco international CO. Ltd, Japan)) により、励起光波長 344nm、検出波長 433nm で定量した⁸⁾。

5. 行動測定

マウスの行動測定は、Supermex Instrument (Muromachi-kikai Co. Ltd) を用いて測定した。この装置は、温度変化を感知することによって、実験動物の多彩な運動および体動を包括的に測定することができ⁸⁾。

また、薬物投与後の行動測定は、マウスを、飼育ケージから、1 個体ずつ新しいケージに入れて、120~150 分経過後に、薬物を投与し、その直後から行った。

6. データ解析

マイクロダイアリス実験における各アミノ酸の各時間における濃度は、基底値測定 40 分間の 3 サンプル中の各アミノ酸濃度の平均値を 100% とした相対値としてパーセント表示した。これらの値の統計的解析には、Matthews らの summary measure 法⁹⁾を用いた。すなわち、各固体について、薬物投与開始以降の経時変化曲線の下側の面積 AUC (area under the curve) を算出して統計量とした。また、各測定時点の各アミノ酸濃度についても比較した。

各実験の平均値の差は、Student's t-test または Cochran-Cox t-test により検定し、3 群以上の比較では、Bonferroni 法による補正を行った。

一部の実験では、多群間（3 群以上）の比較には、一元分散分析（one-way ANOVA）または Kruskal-Wallis テストにもとづく、多重比較を用いた。

C. 研究結果

1. MAP によるラット大脳新皮質 spinophilin 遺伝子の発現変化（Table 1）

(1) MAP 急性投与時の spinophilin 遺伝子発現の経時的変化

MAP 投与（4.8 mg/kg, s.c.）成熟ラット（50 日齢）の大脳親皮質において spinophilin mRNA の発現量が 1 時間後に有意に減少したが、2～24 時間後では生理食塩水投与対照群に比べて変化は見られなかった

(2) MAP 以外の DA 作動薬急性投与後の大脳新皮質における spinophilin 遺伝子発現の変化

MAPと同様に、反復投与により。依存性薬物による易再発性精神病状態や薬物渴望のモデルと考えられている逆耐性現象を引き起こす、cocaine（30 mg/kg）および nomifensine（40mg/kg）の急性投与60分後で

も有意な減少が認められた。

(3) MAP 急性投与時の spinophilin 遺伝子発現の変化に対する D1 型 DA 受容体遮断薬の影響

これに対して、MAP反復投与時に併用すると、逆耐性の形成を阻害するD1型DA受容体遮断薬のSCH23390（0.5mg/kg, i.p.）を、MAP急性投与前に処置しても spinophilin 遺伝子の発現減少を抑制しなかった。

(4) MAP反復投与後の大脳新皮質における spinophilin 遺伝子発現の変化

MAP（4ng/kg）を5日間、1日1回反復投与した後19日間休薬した、逆耐性現象が確認される動物の大脳新皮質では、spinophilin 遺伝子の基礎的発現が有意に低下した。この低下は、MAP反復投与時にD1型DA受容体遮断薬を併用投与し、行動上の逆耐性現象が認められなくなった動物でも、観察された。

(5) MAP反復投与動物の大脳新皮質における MAP チャレンジ後の spinophilin 遺伝子発現の変化

上記(4)とは別の動物で、MAP（4ng/kg）を5日間、1日1回反復投与した後19日間休薬したところ、逆耐性現象と spinophilin 遺伝子の基礎

Table 1. Spinophilin 遺伝子 mRNA の変化

薬物 (mg/kg)	投与条件	変化	備考
MAP (4.8)	急性投与	減少	3, 6, 24時間後は不変
Cocaine (30)	急性投与	減少	
Nomifensine (40)	急性投与	減少	
MAP (4.8) + Saline	急性投与 + 併用投与	減少	MAPの急性効果にD1遮断薬の影響なし
MAP (4.8) + SCH23390 (0.5)	急性投与 + 併用投与	減少	
MAP (4) + Saline	反復併用投与	減少	基礎的発現の減少にD1遮断薬の影響なし
MAP (4) + SCH23390 (0.5)	反復併用投与	減少	
Saline + MAP (1.6)	反復投与+チャレンジ	減少	MAP反復投与によりMAPの効果が消失
MAP (4) + MAP (1.6)	反復投与+チャレンジ	不変	

・ 定量はMAP投与1時間後 ・ SCH23390またはsalineの併用投与はMAP投与30分前
 ・ 反復投与は1日1回5日間で終了19日後に定量（チャレンジ）

的発現の低下が再現された。この条件においては、生理食塩水を反復投与した対照群にMAP (1.6ng/kg) をチャレンジしたときに見られる、大脳新皮質のspinophilin mRNA発現の抑制が消失することがわかった。

2. MAP によるマウス海馬 dual-specificity protein phosphatase 1 (Dusp1)遺伝子の発現変化

(1) MAP 反復投与マウスにおける移所運動量の長期持続性逆耐性の形成

マウスに、1日1回、1.0 mg/kg のMAPを10回、反復投与した。第1回、3回、7回および10回目のMAP投与後、60分間の行動を測定したところ、3回目の投与後の行動測定値は、初回投与後に比べて、約1.8倍に増加しており、7回目および10回目投与後もほぼ同様の数値を示した。

マウスに10回、MAP (1.0 mg/kg, s.c.)を反復投与し、23ないし24日の休薬期間において、0.24 mg/kg のMAPを皮下投与し、その後60分間の行動を測定した。MAP反復投与群に少量MAPを投与した群は、その他のいずれの3群と比較しても、統計学的に有意に行動量が増加していた。従って、MAP反復投与によって、少量のMAPに対する感受性亢進が、行動測定の結果によって確認された。

(2) 逆耐性形成マウスにおける Dusp1 遺伝子の基礎的およびMAP誘発性の発現

海馬におけるDusp1遺伝子発現量の変化は、MAPの反復投与による効果(p < 0.05)、少量のMAP急性投与の効果(p < 0.05)および交互作用(p < 0.01)において、いずれも有意であった。Cyr61は、少量MAP急性投与(p < 0.01)および交互作用(p < 0.05)については有意であり、その他、少量MAP投与の急性効

果においてのみ、Fos (p < 0.01)とBtg2 (p < 0.01) は有意であった。

中脳辺縁領域では、MAP反復投与(p < 0.05)および少量MAP投与の急性効果(p < 0.01)は、いずれも有意であったが、この両者の交互作用は有意ではなかった。また、前頭前野と線条体では、有意な変化は認められなかった。

3. 細胞外D-セリン

(1) 亜鉛イオン灌流による内側前頭葉皮質細胞外アミノ酸濃度の変化

塩化亜鉛の灌流により、細胞外D-セリンは濃度依存的で、最大基底値の50%程度に減少した。減少傾向は灌流開始後、直ちに生ずるのではなく、灌流終了後60分頃より見られ特徴があった。これに対して、細胞外のL-セリン(160分頃より)、およびL-グルタミン酸(80分頃より)は有意に上昇した。タウリン、グリシン、L-アラニンも上昇した(500 μMのみ検討)。一方、vehicleを還流した対照群では細胞外D-セリン濃度にほとんど変化は見られなかった。

いずれの亜鉛イオン濃度においても、明らかな行動変化は認めなかった。

(2) Serine racemase ノックアウトマウスにおける内側前頭葉皮質細胞外アミノ酸濃度の変化

Serine racemase ノックアウトマウス¹⁵⁾の実験では、ホモ欠失マウスと同腹のワイルドタイプマウスの結果を比較した。ホモマウスの内側前頭葉皮質における細胞外D-セリン濃度は、ワイルドタイプマウスのおよそ40%まで低下していた。同部位のグリシンおよびL-セリンの細胞外液中濃度には有意な変化は認められなかった。

D. 考察

本研究から、齧歯類において、依存性のMAP

の急性あるいは反復投与後に、樹状突起機能に関連する *Spinophilin* 遺伝子²⁰⁾の脳新皮質での発現が抑制されることや、MAP キナーゼ pathway に含まれる *Dusp1* 遺伝子⁷⁾の海馬での発現が上昇することが初めて明らかになった。また、統合失調症様症状を引き起こす依存性薬物による動物の異常行動に拮抗する D-セリンの内側前頭葉皮質の細胞外液中濃度について、serine racemase が欠損すると基礎的レベルが低下し、亜鉛イオン急性の局所灌流によって減少することを見出した。

1. *Spinophilin*

MAPの急性および慢性投与により、脳新皮質における樹状突起関連タンパク *spinophilin* をコードする遺伝子の発現が減少することがわかった。急性投与の効果は一過性であり、D1型DA受容体遮断薬によって拮抗されなかった。

MAP急性投与による *spinophilin* 遺伝子の発現低下は、他のDA作動薬の *cocaine* や *nomifensine* でも生ずることからDA伝達の亢進と関係すると考えられるが、D1DA受容体遮断薬SCH23390によって阻害されないため、D1受容体刺激が必要な逆耐性現象の形成には直接関与しないと推察される。実際に、逆耐性現象の成立がD1受容体遮断薬によって見られなくなった動物でも、本現象が認められる動物と同様に、脳新皮質 *spinophilin* 遺伝子の基礎的発現の減少が観察された。

さらに、MAP反復投与後の脳新皮質では、*spinophilin* 遺伝子の基礎的発現減少だけでなく、MAPチャレンジへの応答性の抑制が、長期間維持されている結果は、*spinophilin* が樹状突起の形態および機能の

調節に関係している点¹⁸⁾を考え合わせると、依存性薬物が引き起こす逆耐性現象以外の神経機構の可塑的变化に、本遺伝子や産生タンパクがD1受容体以外の分子との相互作用を介して重要な役割を果たすことを示唆している。従来の研究では、逆耐性現象が成立した動物の線条体・辺縁系・間脳などでは *spinophilin* タンパクがむしろ増加し¹⁾、*spinophilin* 遺伝子ノックアウトマウスでは、モルフィンによる報酬行動への感受性増加が出現する²⁾などの所見が得られており、*spinophilin* の発現または機能の低下は、薬物依存およびそれに関連する認知機能障害の形成と維持に関わる可能性がある。

一方、統合失調症患者死後脳において、BA 41・BA 42の3層深部で *spinophilin* 様免疫反応を示すスパインの減少²¹⁾や海馬の *spinophilin* mRNA の減少²⁷⁾が報告され、MAPの急性または慢性投与動物の前頭葉皮質では樹状突起の減少や異常が見いだされていること³⁾から、依存性薬物による統合失調症様症状の発現機序と *spinophilin* との関連が注目される。

今後は、*spinophilin* 遺伝子の薬物依存とそれに伴う精神症状の分子基盤や、これらの治療法開発の標的としての意義を明らかにするため、MAPによる *spinophilin* 遺伝子発現低下について、その発達や、依存性薬物に対して、薬物性精神障害モデルの臨界期頃に応答を変化させる遺伝子との相互作用を検討する必要がある。

2. *Dusp1*

本研究では、海馬において、新環境ストレスで発現量が変化する遺伝子群のなかで、*Dusp1* が、MAP に対する感受性亢進現象との関連が最も強いことが示唆された。すなわち、海馬の *Dusp1* 遺伝子は、対照群では MAP によ

る有意な変化は生じなかったが、運動量を指標として MAP に対する感受性亢進が確認される動物において、MAP チャレンジにより mRNA 量が増加する応答性を示した。また、中脳辺縁領域では、MAP 反復投与による Dusp1 遺伝子の基礎的な発現量の増加があり、MAP に対する感受性亢進の誘発やその維持に関与している可能性がある。

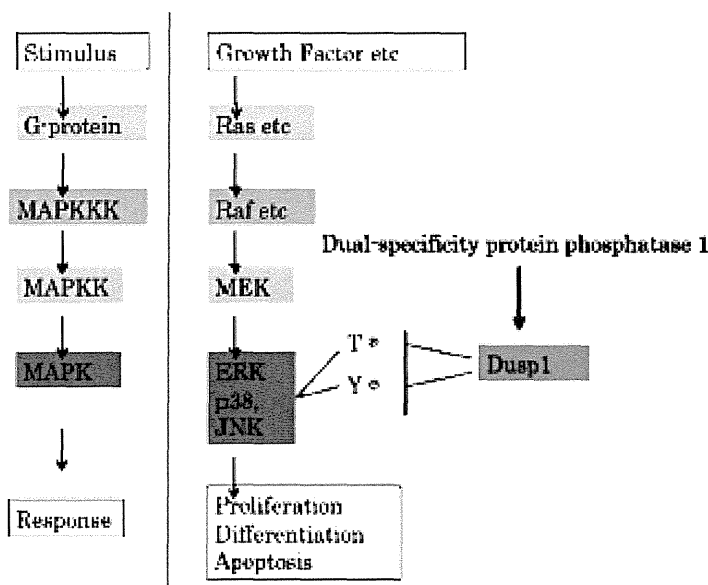


Figure 1. Mitogen-activated protein kinase pathway

Dusp1 に対するアンフェタミン類薬物投与による影響については、Takaki ら²²⁾がラットにメトアンフェタミン(4.0 mg/kg, i.p.)を投与すると、大脳皮質、線条体および視床において、Dusp1 の遺伝子発現量が増加し、この増加は、D1 型 DA 受容体の拮抗薬によって、抑制されることを報告している。また、ラットにアンフェタミン(5.0 mg/kg/day, i.p.)を5日間反復投与すると、腹側被蓋野の Dusp1 のタンパク量が増加するが報告されている¹⁹⁾。これらの研究結果も、アンフェタミン類の感受性亢進の分子生物学的機構を構成する神経回路において、

Dusp1 がある役割を果たしている可能性が示唆された。

この Dusp1 は、Figure 1 に示すように、mitogen-activated protein kinase (MAPK) pathway の MAPK のふたつのアミノ酸(スレオニンとチロジン)を脱リン酸化する機能があり、この MAPK pathway の機能調節に関与している²⁰⁾。MAPK pathway は、アンフェタ

ミン類薬物に対する感受性亢進に関与する可能性がこれまでの研究からも指摘されている²³⁾が、本研究では、MAPK pathway を構成するその他の構成因子の変化については十分には調べておらず、今後の研究において、この点を明らかにしていく必要がある。

このほか、依存性薬物による精神症状に対する治療については、

選択的セロトニン再吸収阻害薬を用いた研究を計画している。本研究室の Kaneko ら⁸⁾は、MAP 反復投与による感受性亢進は、SSRI であるフルオキセチンやパロキセチンを、MAP の反復投与後に、5日間反復投与することによって、減弱することを、運動量を指標とした実験で確認している。従って、この実験系において、海馬における Dusp1 の遺伝子発現量の変化を中心に、SSRI 反復投与による影響を調べていくことによって、特に治療的側面を含んだ新しい知見をもたらすことが期待される。

3. 細胞外 D-セリン

本実験から、内側前頭葉皮質の細胞外液中 D-セリン濃度が亜鉛イオンにより低下することが初めて明らかになった。亜鉛イオンの灌流後、L-セリン、L-グルタミン、L-セリン、タウリン、グリシン、L-アラニン等の濃度は上昇した点から、非特異的な現象に基づく変化ではないと考えられる。

亜鉛イオンが細胞外 D-セリンレベルを抑制するメカニズムは、現在検討中であるが、NMDA 受容体に対する亜鉛イオンの作用に関係する可能性がある。これまでに、亜鉛イオンがグリア細胞に発現するグルタミン酸トランスポーターGLT-1 を阻害するという報告があること²⁵⁾や、本研究グループの別の実験で、AMPA 型グルタミン酸受容体刺激で細胞外 D-セリンが低下する結果が得られていること⁶⁾から、亜鉛イオンのグルタミン酸トランスポーター阻害により、シナプスのグルタミン酸濃度が上昇し、AMPA 受容体を介した D-セリン放出の低下が生ずるとも考えられる。実際に、本実験では細胞外グルタミン酸濃度の増加が見られた。この増加が D-セリンのシグナルを減弱し、NMDA 受容体の過剰な刺激を回避するフィードバック系としての役割を果たすのかもしれない。

一方、serine racemase ノックアウトマウス¹⁵⁾では、内側前頭葉皮質の細胞外 D-セリン濃度が著明に減少した。Serine racemase 欠失マウスの海馬では、細胞外 D-セリン濃度が対照群の 10%程度に低下することが報告されており⁵⁾、本研究の減少率 60%より大きい。その理由は、明らかではないが、D-セリンの合成阻害が、組織中 D-セリンだけでなく細胞外 D-セリンも低下させる点では一致している。いずれも、組織中 D-セリン

と同様に、完全な消失は見られないことから、D-セリンには serine racemase 以外にも合成系があるか、または末梢から何らかのメカニズムで供給されると推測される。

細胞外 D-セリンについては、その重要性にも拘わらず、未だ主要な放出細胞や分子機構が解明されていない¹⁶⁾。本研究から、亜鉛イオンの関与が新たに示唆されるとともに、serine racemase の活性に影響されることがさらに支持された。本研究グループでは、アフリカツメガエルの卵母細胞の発現実験系で D-セリンの細胞内外の濃度を変化させる因子として dsm-1 遺伝子 (ヒト 3'-phosphoadenosine 5'-phosphosulfate transporter 1 のオーソログ (orthologue)) を検出し、脳内で D-セリンと類似した発現分布を示すことを見出した¹⁶⁾。さらに、D-セリンの取り込み能・分解能をもつ分子や NMDA 受容体に作用する D-サイクロセリンが細胞外 D-セリンを増加させることも観察した¹⁶⁾。

前述したように、D-セリン、D-サイクロセリン等が、実験動物において、依存性薬物の異常行動惹起作用や依存性行動に拮抗すること²⁴⁾や、消去学習を促進する点¹⁴⁾を考慮すると、これらの所見は、D-セリンの細胞外シグナル調節機構だけでなく、依存性薬物による精神障害や依存形成の治療・予防法開発の標的分子の手がかりになると考えられる。今後は、1)本研究に用いた serine racemase 欠失マウス、2)後脳優位に脳内 D-セリン濃度を増加させる D-アミノ酸参加酵素活性欠損マウス、等における、精神症状や依存形成のモデルに対する影響を検討する予定である。

E. 結論

3年間の本研究より、ラットまたはマウスにおいて、依存性薬物 MAP の精神障害発現作用

と関連すると考えられる、大脳新皮質の spinophilin 遺伝子および海馬・中脳辺縁領域の Dusp1 遺伝子の発現変化を新たに検出した。また、依存性薬物による行動異常を改善する作用をもつ内在性物質 D-セリンの細胞外シグナルの調節について新知見を得た。

ラット大脳新皮質における樹状突起関連分子の spinophilin の発現については、依存性薬物 MAP の急性投与により一過性減少が見られ、反復投与後に逆耐性現象が成立している状態では、基礎的発現の低下と MAP チャレンジによる減少の消失が認められることが明らかになった。薬理的検討から、spinophilin 遺伝子発現の変化は DA 伝達との関係が示唆されたが、DA 作動薬が引き起こす逆耐性現象の形成や維持における役割を支持する所見は得られなかった。MAP による前頭葉の樹状突起の減少や異常、spinophilin 遺伝子欠損マウスでの報酬行動の増大、統合失調症患者死後脳の大脳新皮質における spinophilin 遺伝子またはタンパク質の減少などが報告されていることを考え合わせると、本年度の研究結果は、大脳新皮質の spinophilin が MAP による逆耐性現象以外の長期持続性の変化の形成と維持に関与することを示唆しており、薬物による依存や精神障害が樹状突起異常と関係する可能性が注目される。

Dusp1 遺伝子は、従来 MAP の影響が報告されていない海馬において、MAP に対する感受性亢進現象が成立している条件下では、MAP チャレンジにより発現上昇が誘発されることが明らかになった。側坐核・嗅結節・中隔等を含む領域では、このときに MAP に対する応答性は変化しないが、基礎的発現

が増加した。従来から依存性薬物の精神症状の発現に関与する可能性が示唆されている MAPK pathway の機能調節に、Dusp1 遺伝子が関与することから、今回の結果は、依存性薬物が引き起こす MAPK pathway の機能障害が生ずる神経回路や分子メカニズムと、その治療にさらなる手がかりを与えられ

る。一方、齧歯類の内側前頭葉皮質において、serine racemase の欠損や亜鉛イオンが D-セリンの細胞外液中濃度を低下させることがわかり、これらの分子が D-セリンの放出調節に関与することが示唆された。D-セリンは、依存性薬物による精神症状誘発や依存形成の動物モデルに抑制的影響を及ぼすことから、D-セリンシグナルを変化させる物質は、これらの精神障害の治療・予防に役立つと推測される。

したがって、spinophilin、Dusp1、serine racemase、および亜鉛イオンと、これらが関係する分子カスケードは、薬物依存による精神障害発症・再発の分子病態解析や治療・予防法開発の標的系として期待される。

[参考文献]

1. Boikess SR., Marshall JF.: A sensitizing d-amphetamine regimen induces long-lasting spinophilin protein upregulation in the rat striatum and limbic forebrain. *Eur J Neurosci.* 28: 2099-2107. 2008.
2. Charlton JJ., Allen PB., Psifogeorgou K., Chakravarty S., Gomes I., Neve RL., Devi LA., Greengard P., Nestler EJ., Zachariou V.: Multiple actions of spinophilin regulate mu opioid receptor function. *Neuron.* 58:238-247. 2008.
3. Coutinho A., Flynn C., Burdo TH., Mervis RF.,

- Fox HS.: Chronic methamphetamine induces structural changes in frontal cortex neurons and upregulates type I interferons. *J Neuroimmune Pharmacol.* 3:241-245, 2008.
4. Fernandez-Espejo E, Ramiro-Fuentes S, Portavella M, Moreno-Paublete R. D-serine within the ventral tegmental area in the development of cocaine's sensitization. *Neuropsychopharmacology.* 33:995-1003, 2008.
 5. Horio M, Kohno M, Fujita Y, Ishima T, Inoue R, Mori H, Hashimoto K. Levels of D-serine in the brain and peripheral organs of serine racemase (Srr) knock-out mice. *Neurochem Int* 59:853-859, 2011.
 6. Ishiwata S, Umino A, Umino M, Yorita K, Fukui K, Nishikawa T. Modulation of extracellular d-serine content by calcium permeable AMPA receptors in rat medial prefrontal cortex as revealed by in vivo microdialysis. *Int J Neuropsychopharmacol.* 2013, in press.
 7. Jeannetea, F. and Deinhardt, K.: Fine-tuning MAPK signaling in the brain. *Communicative & Integrative Biology,* 4: 2813-283, 2011.
 8. Kaneko, Y., Kashiwa, A., Ito, T., Ishii, S., Umino, A. and Nishikawa, T.: Selective serotonin reuptake inhibitors, fluoxetine and paroxetine, attenuate the expression of the established behavioral sensitization induced by methamphetamine. *Neuropsychopharmacology,* 32: 658-664, 2007.
 9. Kanematsu S, Ishii S, Umino A, Fujihira T, Kashiwa A, Yamamoto N, Kurumaji A, Nishikawa T. Evidence for involvement of glial cell activity in the control of extracellular D-serine contents in the rat brain, *J Neural Transm,* 113:1717-1721, 2006.
 10. Kelamangalath L, Wagner JJ. D-serine treatment reduces cocaine-primed reinstatement in rats following extended access to cocaine self-administration. *Neuroscience.* 169:1127-1135, 2010.
 11. Kotaka T, Ujike H, Okahisa Y, et al. G72 gene is associated with susceptibility to methamphetamine psychosis. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry.* 33:1046-1049, 2009.
 12. Kurumaji, A., Umino, M. and Nishikawa, T.: Effects of novelty stress on hippocampal gene expression, corticosterone and motor activity, *Neurosci Res.,* 71: 161-167, 2011.
 13. Kurumaji, A. and Nishikawa, T.: An anxiogenic drug, FG 7142, induced an increase in mRNA of Btg2 and Adamts1 in the hippocampus of adult mice. *Behav Brain Funct.* 22:8:43. 2012.
 14. Law AJ., Weickert CS., Hyde TM., Kleinman JE., Harrison PJ.: Reduced spinophilin but not microtubule-associated protein 2 expression in the hippocampal formation in schizophrenia and mood disorders: molecular evidence for a pathology of dendritic spines. *Am J Psychiatry.* 161:1848-1855. 2004.
 15. Miyoshi Y, Konno R, Sasabe J, Ueno K, Tojo Y, Mita M, Aiso S, Hamase K. Alteration of intrinsic amounts of D-serine in the mice lacking serine racemase and D-amino acid oxidase. *Amino Acids.* 43:1919-1931, 2012.
 16. Nishikawa T. Analysis of free D-serine in mammals and its biological relevance. *J Chromatogr B Analyt Technol Biomed Life Sci.* 879: 3169-3183, 2011.
 17. Nishikawa T., Umino A., Kashiwa A., Ooshima A., Nomura N., Takahashi K.: Stimulant-induced behavioral sensitization and cerebral neurotransmission. In: Toru M (Eds.),

- Neurotransmitters in neuronal plasticity and psychiatric disorders (pp. 53-62). Tokyo: Excerpta Medica, 1993.
18. Paus T., Keshavan M., Giedd J.N.: Why do many psychiatric disorders emerge during adolescence? *Nat Rev Neurosci.* 9:947-957, 2008.
 19. Rajadhyaksha, A., Husson, I., Satpute, S.S., Kuppenbender, K.D., Ren, J.Q., Guerriero, R.M., Standaert, D.G. and Kosofsky, B.E.: L-type Ca²⁺ channels mediate adaptation of extracellular signal-regulated kinase 1/2 phosphorylation in the ventral tegmental area after chronic amphetamine treatment. *J Neurosci.* 24: 7464-7476, 2004.
 20. Sarrouilhe D., di Tommaso A., Métayé T., Ladeveze V.: Spinophilin: from partners to functions. *Biochimie.* 88: 1099-1113, 2006
 21. Sweet R.A., Henteloff R.A., Zhang W., Sampson A.R., Lewis D.A.: Reduced dendritic spine density in auditory cortex of subjects with schizophrenia. *Neuropsychopharmacology.* 34(2):374-389. 2009.
 22. Takaki, M., Ujike, H., Kodama, M., Takehisa, Y., Nakata, K. and Kuroda, S.: Two kinds of mitogen-activated protein kinase phosphatases, MKP-1 and MKP-3, are differentially activated by acute and chronic methamphetamine treatment in the rat brain. *J. Neurochem.* 79: 679-688, 2001.
 23. Ujike, H., Takaki, M., Kodama, M. and Kuroda, S.: Gene expression related to synaptogenesis, neuritogenesis, and MAP kinase in behavioral sensitization to psychostimulants. *Ann NY acad.* 965: 55-67-2002.
 24. Yang FY, Lee YS, Cherng CG, Cheng LY, Chang WT, Chuang JY, Kao GS, Yu L[‡] D-cycloserine, sarcosine and D-serine diminish the expression of cocaine-induced conditioned place preference. *J Psychopharmacol*, in press.
 25. Yao X. Effect of zinc exposure on HNE and GLT-1 in spinal cord culture. *Neurotoxicology* 30:121-126, 2009.
 26. Yoshikawa, T., Shibuya, H., Kaneno, S. and Toru, M.: Blockade of behavioral sensitization to methamphetamine by lesion of hippocampo-accumbal pathway. *Life Sci.*, 48: 1325-1332, 1991.
- F. 健康危険情報**
- なし
- G. 研究発表**
- [原著]
1. Hiraoka S, Kajii Y, Kuroda Y, Umino A, Nishikawa T. The development- and phencyclidine- regulated induction of synapse-associated protein-97 gene in the rat neocortex. *Eur Neuropsychopharmacol.* 20:176-186, 2010.
 2. Oshima K, Okimura T, Yukizane T, Yasumi K, Iwawaki A, Nishikawa T, Hanamura S. Reliability and diagnostic validity for schizophrenia of Japanese version of the Bonn Scale for Assessment of Basic Symptoms (BSABS). *J Med Dent Sci.* 57:83-94, 2010.
 3. Kuroda Y, Motohashi N, Ito H, Ito S, Takano A, Takahashi H, Nishikawa T, Suhara T. Chronic repetitive transcranial magnetic stimulation failed to change dopamine synthesis rate: Preliminary L-[b-11C]DOPA positron emission tomography study in patients with depression, *Psychiatry and Clinical Neurosciences.* 64:659-662, 2010.
 4. Shioiri A, Kurumaji A, Takeuchi T, Matsuda H, Arai H, Nishikawa T. White matter abnormalities as a risk factor for postoperative delirium revealed by diffusion tensor imaging, *Am J Geriatr Psychiatry.*

- 18:743-753, 2010.
5. 佐々木健至, 行実知昭, 熱田英範, 石川洋世, 吉池卓也, 竹内 崇, 大島一成, 山本直樹, 車地暁生, 西川 徹. 幻覚妄想状態を呈したチアミン欠乏症の1例-チアミン血中濃度と治療反応性-. 精神神経学雑誌. 112(2):97-110, 2010.
 6. 竹内 崇, 西川 徹. Perospirone と気分安定薬の併用により病相予防が可能となった双極性障害の2症例. 精神科治療学 25(9):1257-1262, 2010.
 7. 藤田宗久, 上里彰仁, 川上礼子, 竹内崇, 西川 徹, 車地暁生. 松果体・鞍上部 germinoma 治療経過中に緊張病、その後躁状態を繰り返した1症, 精神科 17(6):643-647, 2010.
 8. Nishida M, Nariyai T, Hiura M, Ishii K, Nishikawa T. Memory deficits due to brain injury: unique PET findings and dream alterations. *BMJ Case Reports*, doi:10.1136/bcr.09.2011.4845
 9. Kurumaji A, Umino M, Nishikawa T. Effects of novelty stress on hippocampal gene expression, corticosterone and motor activity in mice. *Neuroscience Research*. 2011;71:161-167.
 10. Jitoku D, Hattori E, Iwayawa Y, Yamada K, Toyota T, Kikuchi M, Maekawa M, Nishikawa T, Yoshika T. Association Study of Nogo-related Genes with Schizophrenia in a Japanese Case-control Sample. *Am J Med Genet B Neuropsychiatr Genet*. 2011;156:581-592.
 11. 吉池卓也, 竹内 崇, 佐々木健至, 石川洋世, 藤田宗久, 熱田英範, 正木秀和, 西多昌規, 行実知昭, 大島一成, 柏 淳, 山本直樹, 車地暁生, 西川 徹. Aripiprazole のせん妄に対する有用性. 精神医学. 2011;53: 543-549.
 12. Uezato, A., Yamamoto, N., Kurumaji, A., Toriihara, A., Umezaki, Y., Toyofuku, A. and Nishikawa, T.: Improvement of asymmetrical temporal blood flow in refractory oral somatic delusion after successful electroconvulsive therapy. *J ECT.*, 28, 50-51(2012)
 13. Uezato, A., Kimura-Sato, J., Yamamoto, N., Iijima, Y., Kunugi, H. and Nishikawa, T.: Further evidence for a male-selective genetic association of synapse-associated protein 97 (SAP97) gene with schizophrenia. *Behavioral and Brain Functions.*, 8, 2(2012)
 14. Sasaki, T., Ito, H., Kimura, H., Arakawa, R., Takano, H., Seki, C., Kodaka, F., Fujie, S., Takahata, K., Nogami, T., Suzuki, M., Fujiwara, H., Takahashi, H., Nakao, R., Fukumura, T., Varrone, A., Halldin, C., Nishikawa, T. and Suhara, T.: Quantification of Dopamine Transporter in Human Brain Using Positron Emission Tomography with 18F-FE-PE2I. *J Nuc Med.*, 53, 1065-1073 (2012)
 15. Hayashi, H., Naoi, S., Nakagawa, T., Nishikawa, T., Imajoh-Ohmi, S., Kondo, A., Kubo, K., Yabuki, T., Hattori, A., Hirouchi, M. and Sugiyama, Y.: Sorting nexin 27 interacts with multidrug resistance-associated protein 4 (MRP4) and mediates the internalization of MRP4. *J Biol Chem.*, 287,15054-15065(2012)
 16. Ozaki, A., Nishida, M., Koyama, K., Ishikawa, K. and Nishikawa T.: Donepezil-induced sleep spindle in a patient with dementia with Lewy bodies. *Psychogeriatrics.*, 2, 255-228(2012)

17. Kurumaji, A. and Nishikawa, T.: An anxiogenic drug, FG 7142, induced an increase in mRNA of Btg2 and Adamts1 in the hippocampus of adult mice. *Behavioral and Brain Functions.*, 8, 43(2012)
 18. 武田充弘, 川俣光太郎, 石橋哲, 西川徹, 車地暁生. :パーキンソン病の幻覚・妄想状態にaripiprazoleが著効した一症例. *精神科*, 20, 343-349(2012)
 19. Umezaki, Y., Katagiri, A., Watanabe, M., Takenoshita, M., Sakuma, T., Sako, E., Sato, Y., Toriihara, A., Uezato, A., Shibuya, H., Nishikawa, T., Motomura, H. and Toyofuku, A.: Brain perfusion asymmetries in patients with oral somatic delusions. *European Archives of Psychiatry and Clinical Neuroscience.*, in press(2013)
 20. Ishiwata, S., Umino, A., Umino, M., Yorita, K., Fukui, K. and Nishikawa, T.: Modulation of extracellular d-serine content by calcium permeable AMPA receptors in rat medial prefrontal cortex as revealed by in vivo microdialysis. *Int J Neuropsychopharmacol.*, in press (2013)
 21. Ishiwata, S., Ogata, S., Umino, A., Shiraku, H., Ohashi, Y., Kaji, Y. and Nishikawa, T.: Increasing effects of S-methyl-L-cysteine on the extracellular D-serine concentrations in the rat medial frontal cortex. *Amino Acids.*, in press (2013)
- [著書]
1. 西川 徹. Ⅲ精神薬理学 3. D-セリンと統合失調症. 神庭重信・加藤忠史(編). 専門医のための精神科臨床リュミエール 16 脳科学エッセンシャル-精神疾患の生物学的理解のために. 東京, 中山書店, 209-211, 2010.
 2. 西川 徹. 薬の作用メカニズムから見た統合失調症の病態. 脳 (ブレイン) バンク-精神疾患の謎を解くために-. 加藤忠史&ブレインバンク委員会 (編集). 東京, 光文社, 2011, pp. 184-193.
 3. 竹内 崇, 西川 徹. :抑うつ (うつ病) 病期・病態・重症度からみた疾患別看護過程+病態関連図 第2版. 井上智子, 佐藤千史 編集, 東京, 医学書院, pp.1290-1293(2012)
- [総説]
1. 西川 徹. D-セリンの脳機能への関与. *BIO INDUSTRY*. 『特集 D-アミノ酸の科学』 27:13-20, 2010.
 2. 西川 徹. NMDA 受容体-D-セリン系を標的とした新規統合失調症治療薬の開発. 特集:統合失調症グルタミン酸系治療薬の臨床開発と基礎研究. *日本神経精神薬理学雑誌 (Jpn. J. Neuropsychopharmacol.)*, 29:201-206, 2010.
 3. 西多昌規, 西川 徹. 神経診察法の基本とピットフォール 精神症状と兆候 *Clinical Neuroscience*. 28:1340-1341, 2010.
 4. 成島健二, 西川 徹. 新薬展望 2010 第 III 部 治療における最近の新薬の位置付け (薬効別) ~新薬の広場~ 統合失調症治療薬・抗精神病薬. *医薬ジャーナル増刊号 新薬展望 46(S-1):330(540)-341(551)*, 2010.
 5. Nishikawa T. Analysis of free D-serine in mammals and its biological relevance. *J Chromatogr B Analyt Technol Biomed Life*

- Sci. 2011;879:3169-3183.
6. 西川 徹. 統合失調症の臨床と基礎の最前線. *Medical Science Digest*, 2011; 37:14(402)-17(405).
 7. 上里 彰仁, 西川 徹. 統合失調症の病態メカニズム. *ファルマシア* 2011;47(9): 824-828.
 8. 治徳大介, 西川 徹, 吉川武男. 統合失調症における遺伝と環境要因. *精神科治療学* 2011; 26:1355-1362.
 9. 山本 直樹, 西川 徹. :統合失調症のDA仮説. *Progress in Medicine*, 32, pp. 71(2357)-76(2362) (2012)
 10. 上里彰仁, 西川徹. :1. 統合失調症の分子病態, II. 統合失調症の基礎. 特集「統合失調症－病態解明と治療最前線－」, 日本臨床, 印刷中.
2. 学会発表
[特別講演, シンポジウム]
(国際学会)
1. Nishikawa T. D-Serine and schizophrenia. CBIR International Symposium, Tokyo, September 10, 2011.
 2. Uezato A. Genetic association and postmortem studies of D-serine modulator PAPST1 in bipolar disorder. Proceedings of the CBIR International Symposium: Function and dysfunction of D-amino acids in the central nervous system, Tokyo, September 10, 2011.
 3. Nishikawa T. Molecular mechanisms of adolescence-dependent onset of schizophrenia. The 32nd Naito Conference on Biological basis of mental functions and disorders, Yamanashi, October 19, 2011.
 4. Nishikawa, T.: D-Serine, glia-synapse interaction and schizophrenia. Symposium “Novel NMDA amino acids for the pathophysiology and treatment of mental disorders” XXVIII CINP CONGRESS 2012 WORLD CONGRESS., Stockholm , 2012.6.6.
 5. Nishikawa, T.: Molecular basis of schizophrenia, Lecture “Research on Neurological Diseases & Mental Illness”. ISP2012 (International Summer Program 2012) Tokyo Medical & Dental University., Tokyo, 2012.8.28.
- (国内学会)
1. 西川 徹. 新規抗精神病薬の可能性～第二世代薬の D2 以外の標的分子と第三世代薬への展開～, 統合失調症治療セミナー IN 信州, 松本, 2010年7月9日.
 2. 西川 徹. 統合失調症の治療に向けた分子病態研究戦略 「病態脳科学関連ワークショップ・脳疾患研究の新しい潮流」平成 22 年度「包括脳ネットワーク」夏のワークショップ, 札幌, 2010年7月28日.
 3. 西川 徹. 統合失調症におけるシナプス-グリア系病態の評価・修復への臨床・基礎融合的アプローチ. Neuro 2010 サテライトシンポジウム 2010 年度文部科学省関連脳科学研究事業合同ワークショップ「脳科学におけるヒト研究と動物研究のクロスオーバー」, 神戸, 2010年9月1日.
 4. 西川 徹. 統合失調症の分子機構への発達神経薬理学的アプローチ (A developmental neuropharmacological approach to the molecular basis of schizophrenia). Neuro2010, 神戸, 2010年9月3日.
 5. Nishikawa T. D-Serine-mediated

- Glia-synapse Interaction and Schizophrenia. The 29th Naito Conference on GLIA WORLD, Hayama, Kanagawa, Japan, October 8, 2010.
6. 西川 徹. 精神科薬物療法における将来展望—基礎的観点から臨床まで—. 郡山学術講演会, 郡山, 2010年10月23日.
 7. 西川 徹. 統合失調症の病因論. 第20回地域精神保健講座, 東京, 2010年11月26日.
 8. 西川 徹. 統合失調症発症の分子機構—なぜ思春期以降なのか—. 第43回精神神経系薬物治療研究報告会, 大阪, 2010年12月3日.
 9. 西川 徹. 心の健康を考える, 公開市民講演会 輝く未来のために. 日本薬剤学会第26年会, 東京, 2011年5月28日.
 10. 西川 徹. グルタミン酸系を標的とした新しい抗精神病薬について. 第4回城北統合失調症研究会, 東京, 2011年5月30日.
 11. 西川 徹. 統合失調症発症の分子メカニズム—発達神経科学的視点から—. 旭川精神医学研究会, 旭川, 2011年9月2日.
 12. 西川 徹. D-セリンと統合失調症. シンポジウム「D-アミノ酸の生化学:飛躍する新領域」, 第84回日本生化学会大会, シンポジウム. 京都, 2011年9月24日.
 13. 西川 徹. D-セリンの代謝・機能の分子細胞機構—統合失調症の病態解析と治療法開発における意義—. 鳥取県精神科医療講演会, 米子, 2011年10月7日.
 14. 上里彰仁, 西川 徹. PCP 精神病. 第21回日本臨床精神神経薬理学会 第41回日本神経精神薬理学会 合同年会, シンポジウム. 東京, 2011年10月27日.
 15. 西川 徹. 統合失調症の病因論. 第21回地域精神保健学講座, 東京, 2011年11月25日.
 16. 西川 徹. 新しい診断・治療法開発に向けた統合失調症の分子病態の解析. 第3回北里神経科学フォーラム, 相模原, 2011年12月19日.
 17. 西川 徹. 統合失調症の分子病態の解析と治療法開発への応用. 京都府立医科大学特別講義, 京都, 2012年1月20日.
 18. 西川 徹. 統合失調症の分子メカニズムの解析と新しい治療法開発への応用. 第4回脳プロ公開シンポジウム, 東京, 2012年2月4日.
 19. 西川 徹. 統合失調症の分子病態. 神経・精神疾患の基礎と臨床(うつ病・統合失調症を中心に). 最先端医療科学学術シンポジウム—基礎研究から臨床応用まで—, 大阪, 2012年3月17日.
 20. 西川 徹. 統合失調症の病態解明はどこまで進んだか—新しい治療法への展望—. 第2回 多摩精神医学研究会, 東京, 2012年6月27日.
 21. 西川 徹. 統合失調症の新しい治療と予防をめざして. 脳科学研究戦略推進プログラム 公開シンポジウム in KYOTO, 京都, 2012年9月8日.
 22. 西川 徹. 統合失調症様症状惹起薬に対する発達依存的遺伝子応答と統合失調症の発症機構. 第34回日本生物学的精神医学会, 神戸, 2012年9月28日.
 23. 西川 徹. D-セリンと統合失調症. 第34回日本生物学的精神医学会, 神戸, 2012年9月28日.
 24. 西川 徹. NMDA レセプターと統合失調症. 第22回日本臨床精神神経薬理学会・

- 第 42 回日本神経精神薬理学会合同年会, 宇都宮, 2012 年 10 月 20 日.
25. 上里彰仁, 豊福明, 梅崎陽二郎, 鳥井原明, 山本直樹, 車地暁生, 西川 徹. 口腔異常感評価尺度 Oral PRS の開発と信頼性評価. 第 32 回日本精神科診断学会, 沖縄, 2012 年 11 月 23 日.
 26. 西川 徹. 脳科学から見た統合失調症研究の最先端. 第 22 回地域精神保健講座, 東京, 2012 年 11 月 30 日.
 27. 西川 徹. こころの病と脳のはたらき. 平成 24 年度メンタルヘルス講演会, 茨城, 2013 年 1 月 25 日.
 28. 西川 徹. 統合失調症のシナプスグリア系病態の研究. 第 4 回公開シンポジウム 脳とこころの病気の克服をめざして～脳科学からのアプローチ～, 東京, 2013 年 1 月 31 日.
 29. 西川 徹. 統合失調症の分子メカニズムを探る. つくばブレインサイエンスセミナー 200 回記念講演会, 茨城, 2013 年 2 月 9 日.
- [国際学会]
1. Uezato A, Kimura-Sato J, Yamamoto N, Iijima Y, Kunugi H, Nishikawa T. A genetic association between schizophrenia and synapse-associated protein 97 (SAP97) gene. XXVII CINP Congress, Hong Kong, June 6-10, 2010. *Int J Neuropsychopharmacol*, 13(S1):171, 2010.
 2. Yamamoto N, Kimura-Sato J, Uezato A, Jitoku D, Umino M, Umino A, Kurumaji A, Iijima Y, Kunugi H, Nishikawa T. Genetic association of synapse-associated protein 97(SAP97) in Schizophrenia. The 32nd Naito Conference on Biological basis of mental functions and disorders, Yamanashi, October 20, 2011.
 3. Uezato A, Yamamoto N, Shimazau D, McCullumsmith RE, Meador-Woodruff JH, Nishikawa T. Alteration of genomic DNA and gene expression of D-serine modulator PAPST1 in schizophrenia. The 32nd Naito Conference on Biological basis of mental functions and disorders. Yamanashi, October 18-21, 2011.
 4. Yoshiike T, Kuriyama K, Honma M, Simazaki M, Kim Y, Nishikawa T. An NMDA receptor agonist facilitates sleep-independent synaptic plasticity associated with enhancement of working memory capacity, Worldsleee2011, Kyoto, October 16-20, 2011.
 5. Ishiwata, S., Umino, A., Umino, M. and Nishikawa, T. Modulation of the extracellular D-serine contents by the α -amino-3-hydroxyl-5-methyl-4-isoxazole-propionate type glutamate receptor in the rat medial frontal cortex as revealed by *in vivo* microdialysis. XXVIII CINP CONGRESS 2012 WORLD CONGRESS, Stockholm, June 6, 2012.
 6. Umino, A., Iwama, H. and Nishikawa, T. GABAergic regulation of extracellular D-serine concentrations in the rat medial frontal cortex of the rat as revealed by *in vivo* microdialysis. XXVIII CINP CONGRESS 2012 WORLD CONGRESS, Stockholm, June 5, 2012.
 7. Yamamoto, N., Uezato, A., Sato-Kimura, J., Haramo, E., Jitoku, D., Umino, M., Umino,

- A., Kurumaji, A., Iijima, Y., Kunugi, H. and Nishikawa, T. Association study of phencyclidine-responsive synapse-associated protein 97 (SAP97) gene in schizophrenia. XXVIII CINP CONGRESS 2012 WORLD CONGRESS, Stockholm, June 5, 2012.
8. Haramo, E., Yamamoto, N., Uezato, A., Hiraoka, S., Hiraaki, E., Umino, M., Umino, A., Kurumaji, A. and Nishikawa, T. Pharmacological characterization and exploration of novel transcripts of a developmentally regulated and phencyclidine-inducible gene, SAP97, in mammalian brains. XXVIII CINP CONGRESS 2012 WORLD CONGRESS, Stockholm, June 5, 2012.
9. Umino, M., Yamamoto, N., Umino, A., Kurumaji, A. and Nishikawa, T. Postnatal developmental changes in the gene expression patterns induced by systemic administration of methamphetamine in the rat neocortex. XXVIII CINP CONGRESS 2012 WORLD CONGRESS, Stockholm, June 6, 2012.
10. Tanaka, K.-I., Kitanaka, N., Kitanaka, J., Yokoyama, S., Miyake, T., Park, M., Hanatani, J., Ohi, H., Kishi, Y., Sato, T., Nishikawa, T., Takemura, M., Baba, A. and Nishiyama, N. Mechanism of thymidine incorporation into astrocytic acid insoluble fraction via SLC28 and SLC29 on oxidative stress DNA injury. The 11th Biennial Meeting of the Asian-Pacific Society for Neurochemistry/55th Annual Meeting of the Japanese Society for Neurochemistry, Kobe, September 30-October 1, 2012.
11. Yamamoto, N., Takebayashi, H., Umino, M., Umino, A., Kurumaji, A. and Nishikawa, T. Isolation of ontogenic development-dependent phencyclidine-responsive non-coding transcript prt6 in the rat brain. The 11th Biennial Meeting of the Asian-Pacific Society for Neurochemistry/55th Annual Meeting of the Japanese Society for Neurochemistry, Kobe, September 30-October 1, 2012.
12. Jitoku, D., Hattori, E., Iwayama, Y., Yamada, K., Toyota, T., Maekawa, M., Nishikawa, T. and Yoshikawa, T. Association Study of Nogo-Related Genes with Schizophrenia in a Japanese Case control Sample. 20th World Congress of Psychiatric Genetics 2012, Hamburg, Oct 14-18, 2012.
- [国内学会]
1. 小方茂弘, 大島一成, 田村赳紘, 久光麻理子, 高橋英至, 横関博雄, 車地暁生, 西川 徹. 向精神薬を投与中に膿疱型薬疹を呈した統合失調症の1例. 第88回東京精神医学会学術集会, 東京, 2010年2月27日.
2. 海野真一, 山本直樹, 荒木誠, 海野麻未, 上里彰仁, 車地暁生, 西川 徹. メトアンフェタミンを用いた統合失調症の分子病態への発達薬理学的アプローチ. 第5回日本統合失調症学会, 福岡, 2010年3月27日.