

第 104 回日本精神神経学会総会

教育講演

統合失調症とグルタミン酸伝達系

西川 徹（東京医科歯科大学大学院精神行動医科学分野）

フェンサイクリジン、ケタミン、その他の NMDA (N-methyl-D-aspartate) 型グルタミン酸受容体遮断薬が、統合失調症と区別し難い陽性・陰性症状および認知機能障害を引き起こし、統合失調症と同様に、D2 型ドーパミン受容体を強力に遮断する抗精神病薬がこのうち陽性症状しか改善しないことなどを、主な根拠として、統合失調症の病態には、グルタミン酸伝達の低下が関与すると考えられている。NMDA 受容体遮断によって脳内ドーパミン伝達が亢進するため、この仮説は、従来のドーパミン伝達過剰仮説とも矛盾しない。以上の所見から、既存の抗精神病薬に抵抗性・反応性の双方の症状に対する改善作用を期待して、グルタミン酸伝達系を標的とする新たな統合失調症治療薬の開発が注目されるようになった。実際に、NMDA 受容体または代謝型グルタミン酸受容体の機能を促進する薬物の臨床試験が行われている。

1. はじめに

統合失調症の原因は未だ不明であるが、治療薬や本症と区別し難い症状を引き起こす薬物の作用に基づいて、症状発現の分子機構の理解が進められてきた。その端緒となったのは、1950 年代に本症の治療に導入された抗精神病薬によってパーキンソン病様の副作用が生ずることや、パーキンソン病では脳内のドーパミン (dopamine: DA) 量が激減することが見出されたことである。これらの観察から DA 伝達系と本症との関係が注目されるようになり、1) 抗精神病薬は統合失調症患者の陽性症状を改善し、その力価は D2 型 DA 受容体遮断作用と正比例する、2) 覚醒剤 (アンフェタミン類) やコカインは、DA 伝達を亢進させる作用をもち、統合失調症と区別し難い幻覚・妄想状態を引き起こす、などの所見を根拠として「統合失調症の DA 伝達過剰仮説」(DA 仮説) が生まれた^{27,28)}。ところが、DA 仮説は抗

精神病薬が効果を及ぼさない陰性症状や認知機能障害の発現機序を説明できず、こうした薬物抵抗性症状の治療法開発には結びつかなかった²⁸⁾。本稿では、DA 仮説の限界を補うことが期待される考え方として、グルタミン酸 (glutamate: Glu) 伝達から見た統合失調症の病態と新しい治療法について概説したい。

2. 統合失調症における
グルタミン酸伝達機構の病態

統合失調症における脳内の Glu 伝達異常の可能性を最初に指摘したのは、Kim ら¹⁷⁾である。すなわち、本症患者の脳脊髄液中の Glu 濃度が健常対照者に比べ著しく低下していたことを報告し、「統合失調症の Glu 伝達低下仮説」(Glu 仮説) を提唱した。その後も、筆者ら²⁶⁾が患者死後脳でカイニン酸型 Glu 受容体の変化を検出したのをはじめ、Glu 伝達系の障害を示唆するデー

表1 グルタミン酸受容体の分類とサブユニット

分類	サブユニット
イオンチャネル型 (ionotropic)	
NMDA 型	NR1 NR2A, 2B, 2C, 2D NR3A, 3B
AMPA 型	GluR1, 2, 3, 4
カイニン酸型	GluR5, 6, 7 KA1, 2
δ 型	δ1, 2
代謝型 (metabotropic)	
Group I	mGluR1, 5
Group II	mGluR2, 3
Group III	mGluR4, 6, 7, 8

AMPA: alpha-amino-3-hydroxy-5-methyl-4-isoxazolepropionic acid

NMDA: N-methyl-D-aspartate

タが蓄積されている。現在、この中で最も重視されているのは、多様な Glu 受容体 (表1) のうち NMDA 受容体を遮断する薬物の精神異常発現作用である²⁸⁾。

1) NMDA 受容体遮断薬による統合失調症様症状

米国ワシントン D.C. において、1970 年代はじめに、抗精神病薬に抵抗性の症状をもつ初発の統合失調症患者の発症数が、突然通常の 3 倍になるという事態が生じた³¹⁾。直ちに調査を行ったところ、フェンサイクリジン (phenylcyclohexyl piperidine: PCP) が乱用された結果であることがわかった³¹⁾。1980 年代になって、PCP が NMDA 受容体イオンチャネル内の特異的結合部位に作用し非競合的に NMDA 受容体を遮断すること²⁸⁾が明らかになり、統合失調症と NMDA 受容体機能低下との関連が注目されるようになった。

この関連性は、次のような研究結果により支持され、広く受け入れられている^{15,28,42)}: ① PCP のほか、ketamine, dizocilpine をはじめとする NMDA 受容体遮断薬は例外なく統合失調症様の陽性ならびに陰性症状を引き起こす (図1)、② 精神異常を誘発する力価は NMDA 受容体遮断作

用と相関しており、例えば 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易い、③ 統合失調症患者は健常者より、NMDA 受容体遮断薬に感受性が高く精神障害が生じやすい、④ PCP が精神障害のみを引き起こし、麻酔作用・意識障害を示さない時の血中濃度は、NMDA 受容体以外の神経伝達系には作用しない低レベルである。

2) 統合失調症患者における NMDA 受容体機能

死後脳の研究でも、NMDA 受容体の結合能、各サブユニット (NR1・NR2A・NR2B・NR2C・NR2D・NR3A; NR3B は未検討) の mRNA 発現の変化が報告されている¹⁸⁾。また、ゲノム解析で、NR1・NR2A・NR2B 各サブユニットの遺伝子と統合失調症の相関が認められている¹⁴⁾。ただし、研究者間で不一致も多く、mRNA の発現については抗精神病薬の長期服用の影響が十分検討されていないため、未だ確立された所見とは言えない。

最近 Pilowsky ら³²⁾ は、PET により、未服薬の統合失調症患者の海馬において NMDA 受容体チャンネル内 PCP 部位へのリガンド結合の低下が見られたと報告している。この結果は、NMDA

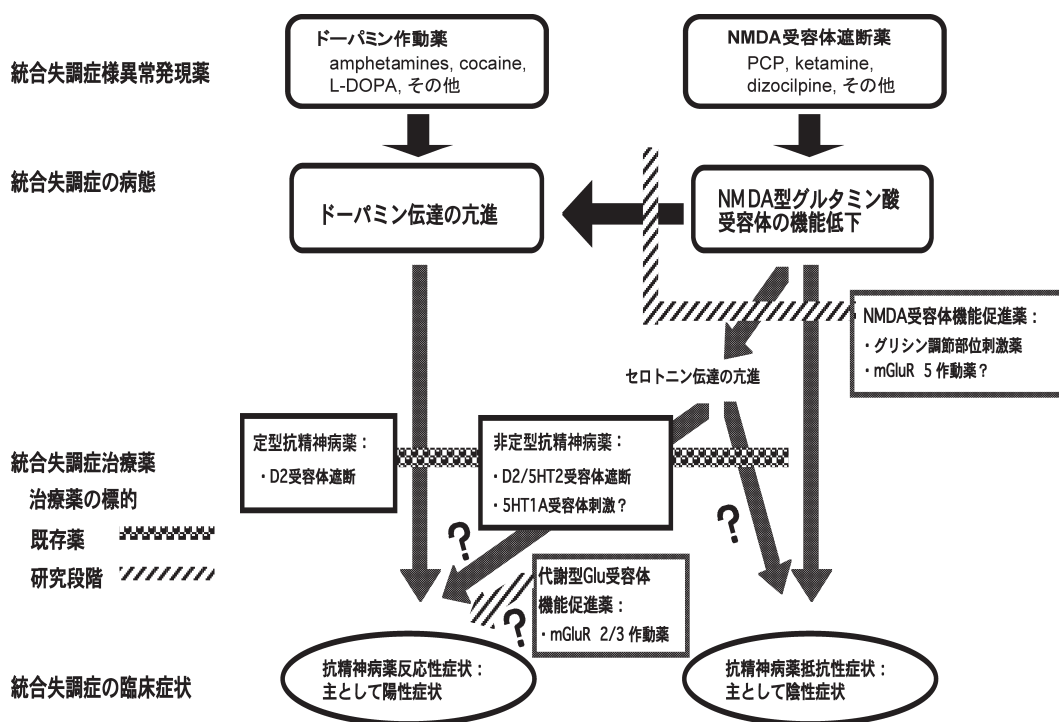


図1 薬理的に見た統合失調症と神経伝達系との関連（仮説）

DA 伝達系，セロトニン伝達系，NMDA 受容体型および代謝型 Glu 受容体などに作用する薬物の作用にもとづいた，統合失調症状の発現機序と治療効果の標的を示した（説明は本文参照）。代謝型 Glu 受容体 mGluR 2/3 の作動薬は，Glu や DA の放出に対して抑制的に作用し，臨床的には主として陽性症状を改善するが，セロトニン伝達系への影響は十分検討されていない。統合失調症には異なる原因をもつ複数の疾患が含まれると考えられることから（異質性），本図の仮説はすべての統合失調症患者にあてはまるものではないことに留意する必要がある。

受容体数の減少または NMDA 受容体チャネル開放頻度の減少を反映している可能性があり，いずれも NMDA 受容体性伝達の低下につながる点が興味深い。

3) D-セリンシステムから見た統合失調症

D-セリンは，グリシン，D-アラニンと同様に，単独では NMDA 受容体を介する神経伝達を生じないが，Glu が十分に NMDA 受容体を活性化するためには不可欠な，NMDA 受容体のコアゴニスト (coagonist) として作用することが知られている (図2)^{28,29)}。さらに，筆者ら²⁹⁾が，抗精神病作用をもつ可能性や，D-アミノ酸としては例外的に，脳を中心に哺乳類の組織に一生の間高

い濃度を保ち，NMDA 受容体 R2B サブユニットと酷似した分布（成熟期では前脳部優位）を示すことを見出し，精神機能に関与する内在性の NMDA 受容体制御因子であることを提唱した²⁹⁾。前脳部組織の D-セリンを選択的に分解すると，グリシン調節部位に結合するもう一つの内在性物質のグリシンの濃度が変化しなくとも，NMDA 受容体機能が低下すること²⁹⁾から，少なくとも前脳部では D-セリンが，NMDA 受容体の内在性コアゴニストであると考えられる²⁹⁾。以上の所見より，統合失調症では，D-セリンのシグナル減少のために NMDA 受容体機能が低下している可能性が注目されている。

死後脳における D-セリン濃度は，統合失調症

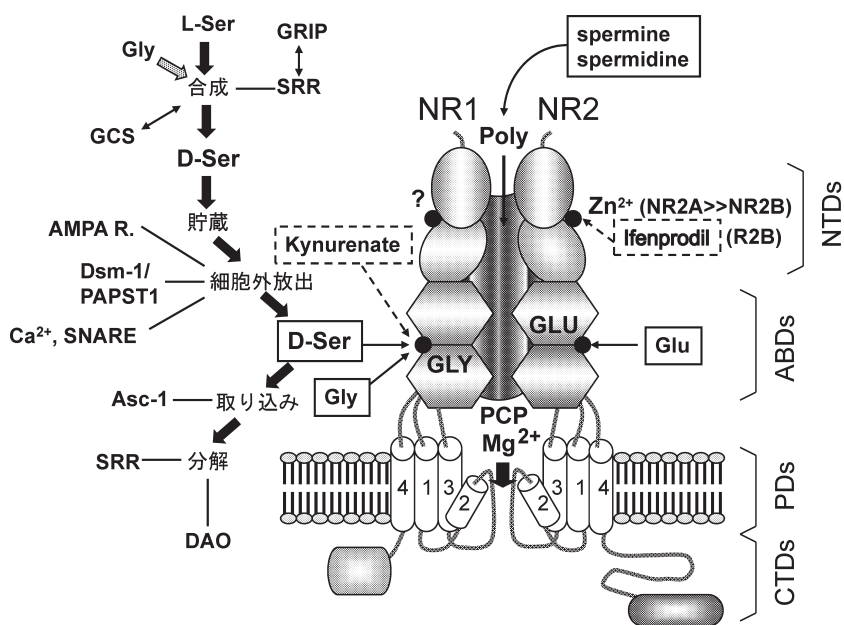


図2 D-セリンの代謝過程と NR1/NR2 型 NMDA 受容体イオンチャネル

D-セリンの代謝の分子機構は確立されていないため、現在推測されている過程と関連する候補分子を記載した (実線は直接の関係を示す実験データがあることを、両矢印は相互作用が示唆されることを表す)。NMDA 受容体は、細胞外から Na^+ や Ca^{2+} を流入させ、細胞内から K^+ を透過させるイオンチャネルを構成しており、Glu 結合部位 (GLU)、グリシン結合部位 (GLY)、マグネシウムイオン結合部位 (Mg^{2+})、フェンサイクリジン結合部位 (PCP)、ポリアミン結合部位 (Poly) 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 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。NMDA 受容体の模式図は Paoletti & Neyton の総説 (Curr Opin Pharmacol, 7: 39-47, 2007) の Figure 1 を、また図全体は筆者の総説 (生化学, 80: 267-276, 2008) の図 1 を改変。

省略: ABDs, agonist binding domain (作動薬結合ドメイン); CTDs, C-terminal domains (C 末端ドメイン); GCS, glycine cleavage system (グリシン開裂酵素系); NTDs, N-terminal domains (N 末端ドメイン); PDs, pore domains (膜開口部ドメイン); SRR, serine racemase (セリンラセマーゼ);

□ 作動薬; [---] 遮断薬

と対照群との間で有意差がないことを、複数の研究グループが一致して報告している²⁹⁾。これに対して、D-セリンが選択的に結合する NMDA 受容体グリシン調節部位の密度は、大脳新皮質の各部位において統合失調症患者群の方が有意に高かった¹³⁾。この増加が抗精神病薬の長期投与によることを除外できないが、統合失調症では、死後脳ホモジネート中の濃度が主に反映する細胞内 D-

セリン量は変化しないのに対し、細胞外液中への遊離が減少したため、標的となる NMDA 受容体の結合部位が代償的に増加したことが推測される。上述した PET 研究³²⁾で見出された NMDA 受容体チャネル内への結合能低下は、死後脳の所見から推定される細胞外 D-セリンシグナルの不足により、チャネルの開放頻度が低下し、PET リガンドがチャネル内に入る確率が下がった結果と見

なすこともできる。

このようなD-セリンシグナル異常の可能性を検討するため、D-セリン代謝の分子機構の統合失調症における変化に関する研究が試みられている。脳内では、内在性D-セリンの生合成、貯蔵、細胞外遊離、取り込み、分解などの代謝過程が存在することが明らかになっており、生理的な生合成、取り込みおよび分解に関与する候補分子として、それぞれ、L体のセリンをD体に変換するセリンラセマーゼ (SRR)、ASC1 中性アミノ酸トランスポーター (ASC1) およびD-アミノ酸酸化酵素 (DAO) が検討されている²⁹⁾。これらの mRNA または蛋白質の統合失調症死後脳における発現変化が報告される^{1,4,5,19,34,41)} とともに、SRR, DAO および霊長類のみに発現する DAO 活性化因子 (DAOA) のゲノム遺伝子やその調節領域と統合失調症との関連も認められており^{5,11,21,24)} (DAO・DAOA 遺伝子は双極性障害との関連も報告されている)、D-セリンシグナル異常を引き起こす基盤として注目されている。なお、血液中・脳脊髄液中D-セリン濃度も検討されているが、研究者間で一致したデータが得られておらず、食餌や抗精神病薬の影響の面からも検討する必要がある²⁹⁾。

4) NMDA 受容体機能低下による DA およびセロトニン伝達異常

PCP, ketamins 等を急性投与した動物脳では、特に大脳皮質を中心に DA 伝達が亢進する³⁹⁾。NMDA 遮断薬を反復投与すると前頭葉皮質の DA 代謝が却って低下するという報告もあるが、amphetamine をチャレンジした時の DA 遊離は、統合失調症患者に類似して、前頭葉皮質と線条体の双方で増強している^{15,16)}。NMDAR1 サブユニットの発現低下マウスでは、DA 作動薬への感受性が上昇していること⁹⁾ も考え合わせると、NMDA 受容体機能が低下した状態では、DA 伝達が亢進し易いと推測される。従って、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 (図1)²⁸⁾。この仮説は、katamine 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見られ、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²⁰⁾。

一方、① NMDA 受容体遮断薬を投与した動物では、前頭葉皮質、側坐核、線条体などのセロトニン遊離が増加し⁴³⁾、異常行動が S2 型セロトニン受容体 (S2 受容体) で部分的に抑制されること^{25,40)}、② S2 受容体選択的作動薬により統合失調症様の感情および思考の障害が認められること¹⁰⁾、などから、統合失調症では NMDA 受容体機能低下による S2 受容体を介した伝達が亢進し、過剰な DA 伝達に関連する幻覚・妄想以外の症状に関与することが示唆される。これは、第二世代抗精神病薬は後シナプスのセロトニン 2A 受容体遮断作用 (第一世代より相対的に強い) と前シナプスのセロトニン 1A 受容体刺激作用により、セロトニン伝達に対して抑制的に作用し、第一世代薬より陰性症状スコアの改善度が有意に高いこと²²⁾ と矛盾しない (図1)。

3. 新規抗精神病薬の標的としてのグルタミン酸伝達機構

1) NMDA 受容体-D-セリン系

NMDA 受容体遮断薬が、統合失調症様の陽性症状だけでなく抗精神病薬抵抗性の陰性症状や認知機能障害も引き起こす点から、NMDA 受容体機能の促進物質に、従来の D2 受容体遮断薬の陽性症状抑制作用に加えて、難治性統合失調症を改善することを期待できる。

筆者らは、① D-セリンやD-アラニンは、PCP が誘発する異常行動や前頭葉皮質の DA 伝達亢進あるいは DA 作動薬 MAP による移所運動量増加を軽減するが、これらのアミノ酸の L 体は無効なこと^{12,35,36,39)}、② NMDA 受容体グリシン調節部位の選択的遮断薬により①の軽減効果は阻害されること³⁵⁾ などを明らかにし、ほぼ同時期に NMDA 受容体遮断薬誘発性異常行動に対

する D-セリンの拮抗作用を報告した Contreras⁸⁾とともに、グリシン調節部位の作動薬 (NMDA 受容体コアゴニスト) が既存の薬物より優れた抗精神病薬になる可能性を実験的に示した。その後、実際にグリシン、D-セリン、D-アラニン、D-サイクロセリン、I 型グリシントランスポーター阻害薬サルコシンなどのいずれかを、既存の抗精神病薬を服用中の患者に投与する臨床試験が行われ、risperidone, quetiapine, olanzapine, 第一世代抗精神病薬などと併用した場合は、陰性症状・認知機能障害のスコアの改善度が既存薬単独より有意に高かった^{16,42)}。メタ解析でも有効性が支持されているが³⁸⁾、効果は強いとは言えず、最近の長期投与試験では否定的な結果も報告された³⁾。こうした問題の原因としては、現在用いられているグリシン調節部位作動薬の脳への低移行性、作用の非選択性、毒性などとの関連を分析する必要がある。また、clozapine との併用では相加効果は認められないため^{16,42)}、clozapine と NMDA 受容体機能との相互作用の検討も重要と考えられる。

そこで、内在性 D-セリンシグナルを増強することにより NMDA 受容体機能を促進する抗精神病薬開発の標的として D-セリン代謝系が注目を集めている。従来の向精神薬の特徴から見ると、D-セリンの取り込み阻害薬、分解抑制薬などが考えられ、Asc-1 トランスポーターや D アミノ酸化酵素を対象とした研究が始まっている。しかし、D-セリンの代謝、機能の分子細胞機構については未だ不明な点が多く、基礎的な研究によって、種々の D-セリン関連候補細胞・分子を探索し、それらの生理的役割の解明を通じて創薬の標的としての意義が明らかになることが望まれる。この観点から、筆者らがクローニングした dsr-2 (D-serine responsive transcript-2)³⁷⁾ や dsm-1 (D-serine modulator-1)³³⁾ は、D-セリンと類似した脳内分布を示すことから興味深い。すなわち、dsr-2 は D-セリン選択的応答性を示し、dsm-1 は細胞内 D-セリン濃度を変調させる上、両者の脳内分布パターンが D-セリンと類似して

いる。

2) 代謝型グルタミン酸受容体

NMDA 受容体遮断薬が精神病状態を引き起こす機序については、フィードバック調節によって Glu 放出が高まる結果、後シナプス側の NMDA 受容体以外の Glu 受容体が過剰に刺激されることを重視する仮説が提案されている。これを支持するデータとして、PCP を投与した動物において、前頭葉皮質の Glu 放出が増加し、これを抑制するグループ II 代謝型 Glu 受容体 (mGluR) 作動薬 (mGluR 2/3 作動薬) が異常行動も改善するという報告がある²³⁾。また、過剰になった Glu が細胞死を誘発し、その結果これら細胞膜の NMDA 受容体が減少することも考えられ、急性期の陽性症状を中心とする病像から慢性期の陰性症状や認知機能障害主体の病像に移行するメカニズムを探る上でも注目されている。

以上の所見にもとづき、急性期統合失調症の治療に mGluR 2/3 作動薬を応用する開発研究が進められている。最近行われた mGluR 2/3 作動薬の臨床試験では有意な抗精神病作用が認められた³⁰⁾。ただし、治療効果は同時に比較した olanzapine をやや下回った³⁰⁾。DA 系を標的としない抗精神病薬の可能性を示したもので、副作用低減の点からも今後の発展が期待されている。ここで、代謝型 Glu 受容体への直接作用を欠く既存の抗精神病薬が、mGluR 2/3 拮抗薬が誘発する慣れの障害 (新規環境における時間依存的な行動量減少の障害) を共通して改善する点²⁾ に留意する必要がある。すなわち、既存薬が間接的な mGluR 2/3 刺激作用をもつために、mGluR 2/3 作動薬の抗精神病効果が既存薬を上回らない可能性がある。

この他にも、グループ I mGluR に属する mGluR5 の作動薬が、NMDA 受容体機能を促進することより、陽性・陰性双方の症状を改善する抗精神病薬開発の NMDA 受容体-D-セリン系以外の標的候補と考えられている⁷⁾。

4. おわりに

本稿で述べてきたように、NMDA 受容体を介する Glu 伝達障害と統合失調症状との関連を検討する研究から、DA 伝達過剰仮説と矛盾せずに、統合失調症の分子病態についてのより包括的な理解を深めることができるようになった。この理解をもとに、患者の社会復帰を拒む難治性統合失調症状にも効果を及ぼすことが期待される治療法の研究が進み、臨床試験も始まっている。関連する領域の基礎的・臨床的研究の成果は、さらなる発展のため、NMDA 受容体と D-セリンシステムおよび代謝型 Glu 受容体との相互作用の分子細胞機構を解明し、統合失調症の病態における意義を検討することが重要なことを示唆している。

謝 辞

本稿で紹介した筆者らの研究は、国立精神・神経センター神経研究所ならびに東京医科歯科大学大学院精神行動医学分野において、各引用文献の共著者にあげた多くの共同研究者と行ったものです。

文 献

- 1) Bendikov, I., Nadri, C., Amar, S., et al.: A CSF and postmortem brain study of D-serine metabolic parameters in schizophrenia. *Schizophr Res*, 90; 41-51, 2007
- 2) Bernalov, A., Jongen-Rêlo, A.L., van Gaalen, M., et al.: Habituation deficits induced by metabotropic glutamate receptors 2/3 receptor blockade in mice: reversal by antipsychotic drugs. *J Pharmacol Exp Ther*, 320; 944-950, 2007
- 3) Buchanan, R.W., Javitt, D.C., Marder, S.R., et al.: The Cognitive and Negative Symptoms in Schizophrenia Trial (CONSIST): the efficacy of glutamatergic agents for negative symptoms and cognitive impairments. *Am J Psychiatry*, 164; 1593-1602, 2007
- 4) Burnet, P.W., Eastwood, S.L., Bristow, G.C., et al.: D-amino acid oxidase activity and expression are increased in schizophrenia. *Mol Psychiatry*, 13; 658-660, 2008
- 5) Burnet, P.W., Hutchinson, L., von Hesling, M., et al.: Expression of D-serine and glycine transporters

in the prefrontal cortex and cerebellum in schizophrenia. *Schizophr Res*, 102; 283-294, 2008

- 6) Chumakov, I., Blumenfeld, M., Guerassimenko, O., et al.: Genetic and physiological data implicating the new human gene G72 and the gene for D-amino acid oxidase in schizophrenia. *Proc Natl Acad Sci USA*, 99; 13675-13680, 2002
- 7) Conn, P.J., Lindsley, C.W., Jones, C.K.: Activation of metabotropic glutamate receptors as a novel approach for the treatment of schizophrenia. *Trends Pharmacol Sci*, 30 (1); 25-31, 2009
- 8) Contreras, P.C.: D-serine antagonized phencyclidine- and MK-801- induced stereotyped behavior and ataxia. *Neuropharmacology*, 29; 291-293, 1990
- 9) Gainetdinov, R.R., Mohn, A.R., Caron, M.G.: Genetic animal models: focus on schizophrenia. *Trends Neurosci*, 24; 527-533, 2001
- 10) Gouzoulis-Mayfrank, E., Heekeren, K., Neukirch, A., et al.: Psychological effects of (S)-ketamine and N,N-dimethyltryptamine (DMT): a double-blind, cross-over study in healthy volunteers. *Pharmacopsychiatry*, 38; 301-311, 2005
- 11) Goltsov, A.Y., Loseva, J.G., Andreeva, T.V., et al.: Polymorphism in the 5'-promoter region of serine racemase gene in schizophrenia. *Mol Psychiatry*, 11; 325-326, 2006
- 12) Hashimoto, A., Nishikawa, T., Oka, T., et al.: D-alanine inhibits methamphetamine-induced hyperactivity in rats. *Eur J Pharmacol*, 202; 105-107, 1991
- 13) Ishimaru, M., Kurumaji, A., Toru, M.: Increases in strychnine-insensitive glycine binding site in cerebral cortex of chronic schizophrenics: Evidence for glutamate hypothesis. *Biol Psychiat*, 35; 84-95, 1994
- 14) 糸川昌成, 吉川武男: 統合失調症・気分障害と遺伝子. *精神科*, 11; 187-195, 2007
- 15) Javitt, D.C., Balla, A., Burch, S., et al.: Reversal of phencyclidine-induced dopaminergic dysregulation by N-methyl-D-aspartate receptor/glycine-site agonists. *Neuropsychopharmacology*, 29; 300-307, 2004
- 16) Javitt, D.C.: Glutamate as a therapeutic target in psychiatric disorders. *Mol Psychiatry*, 9; 984-997, 2004
- 17) Kim, J.S., Kornhuber, H.H., Schmid-Burgk, W., et al.: Low cerebrospinal fluid glutamate in schizo-

phrenic patients and a new hypothesis on schizophrenia. *Neurosci Lett*, 20; 379-382, 1980

18) Kristiansen, L.V., Huerta, I., Beneyto, M., et al.: NMDA receptors and schizophrenia. *Curr Opin Pharmacol*, 7; 48-55, 2007

19) Madeira, C., Freitas, M.E., Vargas-Lopes, C., et al.: Increased brain D-amino acid oxidase (DAAO) activity in schizophrenia. *Schizophr Res*, 101; 76-83, 2008

20) Laruelle, M., Frankle, W.G., Narendran, R., et al.: Mechanism of action of antipsychotic drugs: from dopamine D(2) receptor antagonism to glutamate NMDA facilitation. *Clin Ther*, 27 (Suppl A); S16-24, 2005

21) Li, D., He, L.: G72/G30 genes and schizophrenia: a systematic meta-analysis of association studies. *Genetics*, 175; 917-922, 2007

22) Meltzer, H.Y., Li Z, Kaneda Y, et al.: Serotonin receptors: their key role in drugs to treat schizophrenia. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry*, 27; 1159-1172, 2003

23) Moghaddam, B., Adams, B.W.: Reversal of phencyclidine effects by a group II metabotropic glutamate receptor agonist in rats. *Science*, 281; 1349-1352, 1998

24) Morita, Y., Ujike, H., Tanaka, Y., et al.: A genetic variant of the serine racemase gene is associated with schizophrenia. *Biol Psychiatry*, 61; 1200-1203, 2007

25) Nagai, T., Noda, Y., Une, T., et al.: Effect of AD-5423 on animal models of schizophrenia: phencyclidine-induced behavioral changes in mice. *Neuroreport*, 14; 269-272, 2003

26) Nishikawa, T., Takashima, M., Toru, M.: Increased [3H] kainic acid binding in the prefrontal cortex in schizophrenia. *Neurosci Lett*, 40; 245-250, 1983

27) 西川 徹:薬理作用の基礎。今日の分裂病治療(島藺 安雄, 藤縄 昭編)。金剛出版, 東京, p. 254-282, 1990

28) 西川 徹:統合失調症の分子機構研究の最前線; 疾患解明 Overview. *実験医学*, 24; 2663-2671, 2006

29) 西川 徹:脳の内在性D-セリンの代謝・機能と精神神経疾患における意義「D-アミノ酸制御システムの

ニューロバイオロジー」. *生化学*, 80; 267-276, 2008

30) Patil, S.T., Zhang, L., Martenyi, F., et al.: Activation of mGlu2/3 receptors as a new approach to treat schizophrenia: a randomized Phase 2 clinical trial. *Nat Med*, 13; 1102-1107, 2007

31) Petersen, R.C., Stillman, R.C.: Phencyclidine (PCP) Abuse: An Appraisal. National Institute on Drug Abuse Research Monograph Series, Superintendent of Documents. US Government Printing Office, Washington, D.C., 1978

32) Pilowsky, L.S., Bressan, R.A., Stone, J.M., et al.: In vivo evidence of an NMDA receptor deficit in medication-free schizophrenic patients

33) Shimazu, D., Yamamoto, N., Umino, A., et al.: Inhibition of D-serine accumulation in the *Xenopus* oocyte by expression of the rat ortholog of human 3'-phosphoadenosine 5'-phosphosulfate transporter gene isolated from the neocortex as D-serine modulator-1. *J Neurochem*, 96; 30-42, 2006

34) Steffek, A.E., Haroutunian, V., Meador-Woodruff, J.H.: Serine racemase protein expression in cortex and hippocampus in schizophrenia. *Neuroreport*, 17; 1181-1185, 2006

35) Tanii, Y., Nishikawa, T., Hashimoto, A., et al.: Stereoselective antagonism by enantiomers of alanine and serine of phencyclidine-induced hyperactivity, stereotypy and ataxia in the rat. *J Pharmacol Exp Ther*, 269; 1040-1048, 1994

36) Tanii, Y., Nishikawa, T., Hashimoto, A., et al.: Stereoselective inhibition by D- and L-alanine of phencyclidine-induced locomotor stimulation in the rat. *Brain Res*, 563; 281-284, 1991

37) Taniguchi, G., Yamamoto, N., Tsuchida, H., et al.: Cloning of a D-serine-regulated transcript *dser-2* from rat cerebral neocortex. *J Neurochem*, 95; 1541-1549, 2005

38) Tuominen, H.J., Tiihonen, J., Wahlbeck, K.: Glutamatergic drugs for schizophrenia. *Cochrane Database Syst Rev*, 2006 Apr 19; (2); CD003730

39) Umino, A., Takahashi, K., Nishikawa, T.: Characterization of phencyclidine-induced increase in prefrontal cortical dopamine metabolism in the rat. *Br J Pharmacol*, 124; 377-385, 1998

40) Varty, G.B., Bakshi, V.P., Geyer, M.A.:

M100907, a serotonin 5-HT_{2A} receptor antagonist and putative antipsychotic, blocks dizocilpine-induced prepulse inhibition deficits in Sprague-Dawley and Wistar rats. *Neuropsychopharmacology*, 20 ; 311-321, 1999

41) Verrall, L., Walker, M., Rawlings, N., et al. : d-Amino acid oxidase and serine racemase in human brain: normal distribution and altered expression in schizophrenia. *Eur J Neurosci*, 26 ; 1657-1669, 2007

42) 山本直樹, 黒田安計, 西川 徹 : ドーパミン・興

奮性アミノ酸仮説—3.原因と病態モデル—. 統合失調症の概念—統合失調症の治療・臨床と基礎—. 朝倉書店, 東京, p. 38-54, 2007

43) Yan, Q.S., Reith, M.E., Jobe, P.C., et al. : Dizocilpine (MK-801) increases not only dopamine but also serotonin and norepinephrine transmissions in the nucleus accumbens as measured by microdialysis in freely moving rats. *Brain Res*, 765 ; 149-158, 1997
