

統合失調症病態モデル動物の開発

安部川 智浩^{1,2)}, 伊藤 侯輝²⁾, 仲唐 安哉²⁾, 小山 司²⁾

Tomohiro Abekawa, Koki Ito, Yasuya Nakato, Tsukasa Koyama :
Innovation of an Animal Model for the Pathophysiology of Schizophrenia

統合失調症の薬物療法は現在、歴史的転換点にあり、D₂型 dopamine 受容体遮断を主作用とする第一世代、第二世代型の抗精神病薬がほぼ出そろい、glutamate 放出増加の抑制や N-methyl-D-aspartate (NMDA) 受容体機能促進などの作用を有する glutamate 系神経伝達機能調整薬の臨床導入の準備期にある。これらの薬物使用を統合失調症治療の中に正しく位置づけるためには、時間軸を念頭に置いた病態理解が必須である。そこで今回、我々は、新たな「dopamine to glutamate 仮説」に基づく「包括病態進行モデル」を提出する。このモデルを用いて、病態進行中 stage と残遺病態 stage を明確に区別し、それぞれの病態 stage に、既存の抗精神病薬、気分安定薬、将来の臨床導入が期待される glutamate 系神経伝達調整薬を用いた薬物療法の位置づけを行う。

＜索引用語：統合失調症，病態モデル，病態進行，回復，薬物療法＞

I. はじめに

1950年代における chlorpromazine, haloperidol の臨床導入は、当時の統合失調症治療に変革をもたらした⁵⁵⁾、後に判明した D₂ 型 dopamine 受容体遮断作用^{19,76)}により「dopamine 神経伝達機能亢進仮説」(dopamine 仮説)が提出された。以来、D₂ 型 dopamine 受容体遮断力価を指標に種々の抗精神病薬が開発されたが⁵⁷⁾、錐体外路症状や高プロラクチン血症などの欠点があった。こうした副作用の発現を最小限にする意図で、D₂ 型 dopamine 受容体遮断作用に 5-HT_{2A} 型 serotonin 受容体遮断作用を加味して、いわゆる SDA (serotonin - dopamine antagonist) (risperidone, perospirone), MARTA (multi-acting receptor targeted agent) (clozapine,

olanzapine, quetiapine), DSA (dopamine serotonin antagonist) (blonanserin), さらには、D₂ 型受容体を介した dopamine 神経伝達を亢進し過ぎることも低下し過ぎることもさせない D₂ 型 dopamine 受容体部分作動薬 (aripiprazole) が創薬された⁵⁵⁾。これらは D₂ 型 dopamine 受容体遮断薬の進化の結晶として、統合失調症の寛解率やアドヒアランスを高めることでさらなる治療の進展をもたらした。しかしながら、D₂ 型 dopamine 受容体遮断を主作用とする抗精神病薬に対して精神病エピソード顕在化当初から³⁸⁾、あるいは、再燃・再発を反復するうちに治療抵抗性を示す症例が存在し⁴⁷⁾、D₂ 型 dopamine 受容体遮断主作用薬は、統合失調症の社会機能低下の主因⁷⁷⁾として抽出された認知機能障害¹⁵⁾、幻覚・

著者所属：1) 弘徳会愛光病院, Department of Psychiatry, Kotoku-kai, Aiko Hospital

2) 北海道大学大学院医学研究科神経病態学講座精神医学分野, Department of Psychiatry, Hokkaido University of Graduate School of Medicine

編 注：編集委員会からの依頼による総説論文である。

妄想などの精神病エピソードとは直接的に連動しない一次性的陰性症状²⁰⁾には効果不十分である^{18,42)}。また、統合失調症発症の早期から精神病エピソード顕在化までの間にも⁶³⁾、さらには、精神病エピソードの重症化、長期化、反復につれて脳萎縮が顕在化する場合があり、こうした変化に対する抗精神病薬の効果の検討⁴⁸⁾は緒に就いたばかりである。

こうした D₂ 型 dopamine 受容体遮断を主作用とする抗精神病薬の限界、問題点の超克を意図して、「dopamine 仮説」から脱却した NMDA 受容体機能低下およびこれに付随すると考えられて来た glutamate 放出増加からなる「glutamate 仮説」を理論的根拠に、NMDA 受容体機能を促進する glycine 系薬物⁸⁷⁾、glutamate 放出増加を抑制する 2, 3 型代謝型 glutamate 受容体作動薬 (2, 3 type metabotropic glutamate receptor agonist) (mGluR2, 3 agonist)⁶⁵⁾ など新たな作用機序の候補薬が創出され、現在、臨床試験が継続され、期待に反しない結果が報告されつつある。このように、現在、統合失調症の薬物療法は、D₂ 型 dopamine 受容体遮断や機能調節を主作用とするものから glutamate 系神経伝達調節を主作用とするものの臨床導入への歴史的転換点にある。こうした D₂ 型 dopamine 受容体遮断主作用薬および機能調節薬と glutamate 系神経伝達調節薬を統合失調症の薬物療法の中に適切に位置づけるためには、統合失調症の病態理解を dopamine 神経伝達機能亢進という観点から glutamate 放出増加、NMDA 受容体機能低下を含むものへと修正し、これらの諸様態が統合失調症の病態の中でどのように位置づけられるかを、時間経過の中でダイナミックに統合理解することが必須である。特に glutamate 系神経伝達調節薬による薬物療法は、glutamate 放出増加の病態 stage と NMDA 受容体機能低下の stage を明確に区別して位置づけないと、作用の意図するところを実現できないばかりか、かえって病態悪化につながる可能性がある。しかしながら、現状では、すぐれた種々の統合失調症病態モデルは提出され

ているものの、統合的理解に十分なものとは言えない。

今回我々は、「dopamine 神経伝達機能亢進仮説」(dopamine 仮説)に立脚し、dopamine 放出増加反復による再発・再燃脆弱性形成という時間軸を念頭に置いて⁹⁰⁾、佐藤ら⁷⁴⁾が創出した病態モデルを基盤として、「過剰な dopamine 放出に伴う glutamate 放出増加とその反復の結果、NMDA 受容体機能低下が惹起される」というように glutamate 仮説を発展させた統合的理解を目指す。本稿では、1)「dopamine to glutamate 仮説」を提示し、これに基づく「包括病態進行モデル」を提示する。このモデルでは、統合失調症と動物モデルに共通して併存観察される D₂ 型 dopamine 受容体遮断薬への抵抗性の形成、認知機能障害としての prepulse inhibition (PPI) 障害の形成、脳萎縮の基盤と推定されるアポトーシス誘導の 3 現象を指標として、各種薬物によるこれら 3 現象の形成阻止効果、さらには、一旦形成されてしまった PPI 障害からの回復効果のスクリーニングが可能である点について述べる。さらに、2)「包括病態進行モデル」から得られる知見を臨床に還元する視点について、病態 stage 診断の関係から述べる。

II. 病態研究の背景と動物モデルを用いた病態研究の意義

疾患治療においては、正しい病態理解がないと科学的根拠に基づく適切な対応が困難となり、不要な悲観主義による偏見の助長や楽観主義の行き過ぎを招く。疾患研究は進歩するほどに、個体→組織→細胞→分子へと対象の極小化が進む。こうした方向性は学問の進展に必須の過程であるが、疾患研究に際しては、細分化された研究による諸知見を俯瞰して統合する作業が、研究者個人あるいは研究組織として必要である。ヒトの複雑な刺激受容-情報処理-行動選択の複合体として表出される精神症状や行動変化を、モデル動物の行動変化を直接的に外挿して理解しようとすることは困難であるし乱暴である。そこで、疾患に罹患した

患者と病態動物モデルに共通した基盤を有すると推定される脳内神経化学的現象、生理学的機能異常および脳病理学的変化などを指標にして、統合失調症の病態を理解することが重要となる。ヒトが乱用することで統合失調症様の幻覚・妄想などのいわゆる陽性症状や陰性症状、認知機能障害を呈することが知られている覚醒剤^{83,86)}を実験動物に投与して、統合失調症患者と病態モデル動物に共通してみられる薬物反応性の変化、行動科学的变化、脳の組織化学的变化の科学的分析、こうした諸変化形成の阻止、一旦形成されてしまったこれらの諸変化からの回復について検討することは、統合失調症の病態理解と病態に応じた治療の適切な位置づけに資すると思われる。

Ⅲ. 従来仮説に基づく病態モデルの展望

1. dopamine 機能亢進仮説に立脚した「行動感作」と「履歴現象」

精神病症状が抑制され、安定期にある、少なくとも3週間服薬していない統合失調症患者に、d-amphetamine (覚醒剤) を負荷投与すると、single photon emission computerized tomography (SPECT) を用いた dopamine 放出の間接的定量法を用いて計測した線条体での dopamine 放出増加が健常コントロール群に比して亢進しており、統合失調症患者におけるこの dopamine 放出増加の程度と惹起された BPRS 評価によるいわゆる陽性症状悪化の程度との間に正の相関があることが明らかにされ⁴⁶⁾、dopamine 放出亢進を介した「dopamine 神経伝達機能亢進仮説」の強力な支持所見となった。「dopamine 仮説」に立脚した覚醒剤精神病の研究では、dopamine トランスポーターから取り込まれることで交感性に dopamine を放出することを第一義的薬理作用とする覚醒剤⁴³⁾をヒトが反復乱用すると、次第に統合失調症に酷似した幻覚・妄想状態からなる精神病エピソードが惹起され、精神病エピソードを反復するほどに再発・再燃脆弱性が高まり、十分な断薬後にもかかわらず、単回投与では精神病症状を誘発しえなかった少量の覚醒剤再注射や非特

異的ストレスにより精神病症状が惹起されることが報告されている^{74,75)}。この経過が統合失調症における再発・再燃反復によるさらなる再発脆弱性の惹起と、ストレスによる精神病エピソードの再発・再燃という臨床経過に酷似することから、覚醒剤精神病は統合失調症の横断面での精神病症状と縦断面での再発・再燃脆弱性の病態モデルとされてきた。

実験動物に覚醒剤を投与するごとに、惹起される移所運動や常同行動の強さが高まり、十分な断薬の後に少量の覚醒剤チャレンジ投与により、生理食塩水反復投与では成立しえない異常行動の増強が発現する。このような覚醒剤反復投与によって惹起される可塑的变化の神経化学的、行動科学的側面を明らかにしたのが佐藤の「行動感作」(逆耐性現象)であった⁷⁴⁾。行動感作惹起の評価は、反復投与の覚醒剤が体外に完全に排出された十分な断薬期間後に、少量の覚醒剤を再チャレンジ投与することで発現する移所運動や常同行動などの異常行動や、側坐核、線条体での dopamine 放出などの神経化学的異常を計測することで行う。「行動感作」惹起の研究では、形成過程と発現過程の区別が必要である。形成過程の研究では、覚醒剤反復投与中の行動、脳内現象や、覚醒剤反復投与時に併用反復投与した抗精神病薬などが行動感作惹起に与える影響を検討する。こうした研究により、再発・再燃脆弱性形成に関わる脳内機構や、この脆弱性形成を阻止する方法などの基礎的知見を得ることができる。「行動感作」の形成過程には、中脳腹側被蓋野における dopamine による D₁ 型 dopamine 受容体の反復刺激が必要であるが D₂ 型 dopamine 受容体刺激は不要であることが明らかにされている⁷⁸⁾。さらに、我々のグループは、脳内神経回路の部位を局所的に特定はできないが、glutamate による NMDA 受容体反復刺激⁶¹⁾、acetylcholine によるムスカリン性受容体反復刺激⁶²⁾、nitric oxide (NO) 反復産生¹⁾などが行動感作形成過程に関与し、benzodiazepine 系薬物による GABA_A 受容体機能反復亢進などが行動感作形成過程を減弱させる²⁹⁾ ことを

明らかにして来た。「行動感作」発現過程の研究では、覚醒剤反復投与後、十分な断薬期間後に覚醒剤をチャレンジ再投与した際の、生理食塩水反復投与群ではみられない異常行動や神経化学的变化について、あるいはこれらの変化に対して、覚醒剤再投与に併用する抗精神病薬などの影響について分析する。「行動感作」が惹起された動物での行動異常発現過程には、dopamine 神経終末の側坐核や線条体における D_2 型 dopamine 受容体の過感受性⁷⁴⁾ と dopamine 放出増大⁷⁰⁾ が関与していることが明らかにされている。

一方、統合失調症の再発機制的詳細な検討を基にして、再発すればするほどに再発を惹起しやすくなり、しかも再発時の様相は毎回、「古い歌を思い出すかのようによく似ている」という時間軸を視点に入れた縦断面での特徴を「履歴現象」とし、さらにはこの「履歴現象」を呈して再発した時の表出病像を、外界からの知覚情報と内的イメージの「照合障害」や「チャンネル転換障害」として横断面の特徴をとらえ、統合失調症の再発過程を統合的に理解し直したのが臺であった⁹⁰⁾。臺はこの「履歴現象」の形成過程に、覚醒剤反復投与によって形成される佐藤の「行動感作」との関連を提起し、さらに「履歴現象」の発現過程において、「チャンネル転換障害」と覚醒剤急性投与時に実験動物に表出される常同行動が外界との認知的接触を欠いているという点での共通性を見だし、これらを dopamine 神経伝達機能の亢進という共通脳内基盤を介して理解しようとした。臺は、このような科学的知見を基盤において統合失調症の再発防止や再発徴候の早期発見とそれへの早急な対応などの臨床実践を「生活臨床」という形で、個としての患者への臨床対応に還元している。

このように「dopamine 神経機能亢進仮説」を基盤にして、統合失調症の再発・再燃の形成過程および発現過程の可塑的側面を行動科学的、神経化学的に統合理解することを提案した臺や佐藤の先駆的業績が統合失調症の病態研究に与えた影響は計り知れないが、一方で彼らは「履歴現象」や

「行動感作」が、初発メカニズム、難治化メカニズム、残遺状態惹起メカニズムの解明には研究方法論として不十分である点も当初から見通していた。

2. 統合失調症の「glutamate 仮説」

上記のような「dopamine 神経伝達機能亢進仮説」とこれに立脚した「履歴現象」や「行動感作」の限界の克服を目指して「glutamate 仮説」が注目されるようになった。1970 年代、Washington, D.C. で「統合失調症」の発症が疫学的頻度を逸脱して報告されたが、調査の結果、1954 年に解離性麻酔薬として開発された phencyclidine (PCP) の乱用によるものであったことが判明した⁶⁷⁾。その精神症状は、幻覚・妄想などの精神病症状のみならず、思考解体、無為、自閉などの陰性症状、認知機能障害など広汎にわたる統合失調症との類似性を呈した^{35,51)}。この点、陽性症状を主体に呈する覚醒剤精神病とは大きな違いがあり、PCP 精神病は、より包括的な統合失調症モデルとして位置づけられるようになった。当初 PCP の薬理作用は不明であったが、1979 年に Vincent らにより NMDA 受容体の非競合的拮抗作用が明らかにされた⁹¹⁾ こと、その乱用により上記、統合失調症に酷似した精神症状が惹起されることから、統合失調症の「NMDA 受容体機能低下仮説」が提出された。こうしたことから、 D_2 型 dopamine 受容体遮断薬では十分な改善が得られない統合失調症の幻覚・妄想などの陽性症状、無為、自閉などの陰性症状や認知機能障害の基盤に、NMDA 受容体機能低下を介した glutamate 系神経伝達機能の低下がある可能性が想定されるようになった。PCP 乱用者の示す精神病症状は haloperidol などの定型抗精神病薬には反応せず¹⁰⁾、PCP と同様の作用を有する ketamine を急性負荷投与された健常被験者の示す精神病症状は haloperidol に反応せず⁴⁵⁾、clozapine により改善する⁵²⁾ ことから、NMDA 受容体機能低下が、統合失調症の D_2 型 dopamine 受容体遮断薬への治療抵抗性の基盤にあるという仮説が提示されるよ

うになった。

以上のような D₂ 型 dopamine 受容体遮断を主作用とする抗精神病薬に抵抗性の精神病症状、無為、自閉などの陰性症状および認知機能障害の基盤に NMDA 受容体機能低下を介した glutamate 系神経伝達低下が存在するという想定のもとで、次のような動物実験が展開されてきた。PCP やその他 MK-801 などの NMDA 受容体の非競合的遮断薬を実験動物に急性投与した際に惹起される移所運動増加、常同行動⁷⁹⁾、PPI 障害⁸⁰⁾、作業記憶²⁶⁾などの認知機能障害、社会接触障害²¹⁾などの行動、認知の変化は、haloperidol, risperidone では十分に改善されないが、NMDA 受容体を介した glutamate 系神経伝達を促進する clozapine や olanzapine, NMDA 受容体 co-agonist である glycine 系薬物などにより改善される^{2,13,17,22,25,26,39)}。こうしたことから、統合失調症の D₂ 型 dopamine 受容体を主作用とする抗精神病薬への抵抗性の精神病症状、陰性症状、認知機能障害に有効な薬物を創薬、発見するために、特に NMDA 受容体遮断薬の実験動物への急性投与によって惹起される PPI 障害⁴⁹⁾、作業記憶障害²⁶⁾を D-serine などの glycine 系薬物が改善することが、統合失調症の認知機能障害や陰性症状改善効果を有する新たな薬物創薬のための理論的根拠となっている⁵⁷⁾。現在までに、glycine 系薬物は、D₂ 型 dopamine 受容体遮断を主作用とする抗精神病薬と併用することで、陰性症状を改善するという臨床治験の結果が集積されている⁸⁷⁾。

PCP や MK-801 などの非競合的 NMDA 受容体遮断薬を実験動物に急性投与すると、GABA 系介在ニューロン上において GABA ニューロン活動を tonic に促進調節している NMDA 受容体機能が阻止される²⁸⁾。これにより、glutamate ニューロンに対する GABA ニューロンを介した抑制が急激に低下することで、皮質や辺縁系で glutamate 放出が増加する。Moghaddam と Adams は、ラットに PCP を急性単回投与した際に内側前頭前野や側坐核で惹起される glutamate 放出増加⁹⁾は、glutamate ニューロン

の自己受容体機能を促進することで glutamate 放出を抑制調節することが知られている^{2, 3}型代謝型 glutamate 受容体作動薬 (mGluR2, 3 agonist) を PCP と併用投与することで抑制され、これに関連して移所運動増加、常同行動、作業記憶障害も緩和されることを示した⁵⁶⁾。この結果は、glycine 系薬物のような NMDA 受容体を介した glutamate 系神経伝達を促進する効果は持たないが、glutamate 放出増加を抑止する mGluR2, 3 作動薬が、PCP 急性投与によって惹起される認知機能障害、行動異常を改善するという新たな作用メカニズムを提示することになり、D₂ 型 dopamine 受容体遮断を主作用とする抗精神病薬に抵抗性の精神病症状、認知機能障害を改善する新たな抗精神病薬として、mGluR2, 3 作動薬の臨床試験が開始された。2007 年に Patil らは、mGluR2, 3 作動薬である LY404039 の経口吸良好なメチオニンアミド化合物である LY2140023 を、入院を要するような精神病症状悪化を呈した統合失調症患者に二重盲験下で投与し、PANSS 総合精神病理尺度、陽性症状尺度および陰性症状尺度がプラセボ投与群に比して改善し、その改善の程度は olanzapine と同様であり、錐体外路症状、体重増加、高プロラクチン血症などの問題はプラセボ群と同様にみられないことを報告した⁶⁵⁾。

以上のように、glycine 系薬物は、統合失調症における NMDA 受容体機能低下を修復することで、D₂ 型 dopamine 受容体遮断を主作用とする抗精神病薬への抵抗性の陰性症状および認知機能障害の改善を目指し、mGluR2, 3 作動薬は、glutamate 放出増加を抑制することで、D₂ 型 dopamine 遮断主作用薬抵抗性の陽性症状およびそれに連動する陰性症状の改善を目指している。これらの glutamate 系神経伝達調整薬への期待の根拠となったのが、NMDA 受容体遮断薬急性投与時の NMDA 受容体遮断とこれによる前頭前野や辺縁系側坐核での二次的な glutamate 放出増加という脳内現象であった。こうした NMDA 受容体機能の急激低下と二次的な glutamate 放

出増加という脳内現象は、NMDA 受容体遮断薬急性投与によって人為的に作り出された脳内環境では併存するが、実際に統合失調症患者において同時に起こっているという根拠はないのが現状である。したがって、glycine 系薬物と mGluR2, 3 作動薬といった新しい抗精神病薬候補薬の臨床導入にあたっては、NMDA 受容体機能低下が起こっている病態 stage と glutamate 放出増加が起こっている病態 stage を区別すべきであると思われるが、こうした病態 stage を明確に区別しうるような、経過という時間軸を考慮に入れた適切な病態モデルは提示されていない。さらにまた、統合失調症の臨床経過において、当初は D₂ 型 dopamine 受容体遮断主作用薬に良く反応した症例が再発・再燃を反復するうちに、いかなるメカニズムで D₂ 型 dopamine 受容体遮断主作用薬に反応不良な病態への変化や、認知機能障害進行などの病態進行が惹起されるのかは「glutamate 仮説」によっても説明が困難である。

IV. 「dopamine to glutamate 仮説」に基づく「包括病態進行モデル」の提案

1. 統合失調症の病態進行の様態

統合失調症の病態の変遷は様々にとらえられてきた。Kraepeline は、「早期に発症してその後進行性に人格荒廃に至る」として、その後に要らざる悲観論と不幸なスティグマを惹起することになった。Zubin は、統合失調症の本態は慢性化、進行にあるのではなく、修復可能な精神病エピソードの反復であるとする。すなわちその本態は、再発脆弱性を有する個体に誘発因子が負荷され、代償不全となった結果として発現する幻覚・妄想状態からなる精神病エピソードにあるのであって、再発しても間欠期での機能レベルの低下はみられないとする⁷⁾。このように Zubin のエピソード主義が Kraepeline 流の行き過ぎた悲観論からの揺り戻しに果たした役割は大きいですが、現実には以下のような病態進行が示唆される一群の患者が少なからず存在することを見逃してはならない。

未治療期間 (DUP) が長くなったり⁶⁶⁾、再

発・再燃エピソードが反復されたりすると⁴⁷⁾、D₂ 型 dopamine 受容体遮断を主作用とする抗精神病薬への反応が不良となってしまうたり、精神病エピソードを反復するほど実行機能、言語記憶、注意力などの認知機能の障害の程度が強くなったり⁶⁹⁾、さらには 5 年間の精神病エピソード発現による入院回数が多いほど左前頭領域灰白質の萎縮が進行する⁵⁴⁾。古くは、すでに内村、大山 (1934 年) が気脳写を用いて、進行性の側脳室、第三脳室の拡大を報告している⁸⁸⁾。Kasai らのグループは、初回精神病エピソードから平均 1.5 年の後に、初回計測時に既に存在していた左上側頭回のヘシエル回領域の灰白質体積が約 7% 進行性に減少し⁴⁰⁾、この減少の程度は、同領域の NMDA 受容体を介した glutamate 系神経伝達に起因する感覚記憶または自動的变化検出機能を反映する事象関連電位である mismatch negativity (MMN)³⁶⁾ の振幅減少 (初回測定時にはみられなかった) と相関することを報告した⁷²⁾。すなわち、左上側頭回の進行性の脳萎縮とともに、NMDA 受容体を介する glutamate 系神経伝達機能低下も惹起されたことを示唆する。実際、統合失調症における NMDA 受容体を介する glutamate 系神経伝達機能低下を示唆する以下のような所見がある。すなわち、Pilowsky らは、[¹²³I]CNS-1261 という NMDA 受容体に結合するプローブを用いて、未服薬の統合失調症被験者では健常コントロール群に比して、海馬での NMDA 受容体数は少ないが、定型抗精神病薬や clozapine 服用患者では、この NMDA 受容体数の低下がみられないことを示した⁶⁸⁾。以上のような、病態進行に伴う D₂ 型 dopamine 受容体遮断主作用薬への抵抗性形成、認知機能障害の進行、認知の基盤となるような神経生理現象の障害と関連する脳萎縮の進行などからなる複合実体が、病態進行に伴う社会機能低下を形成している可能性がある。

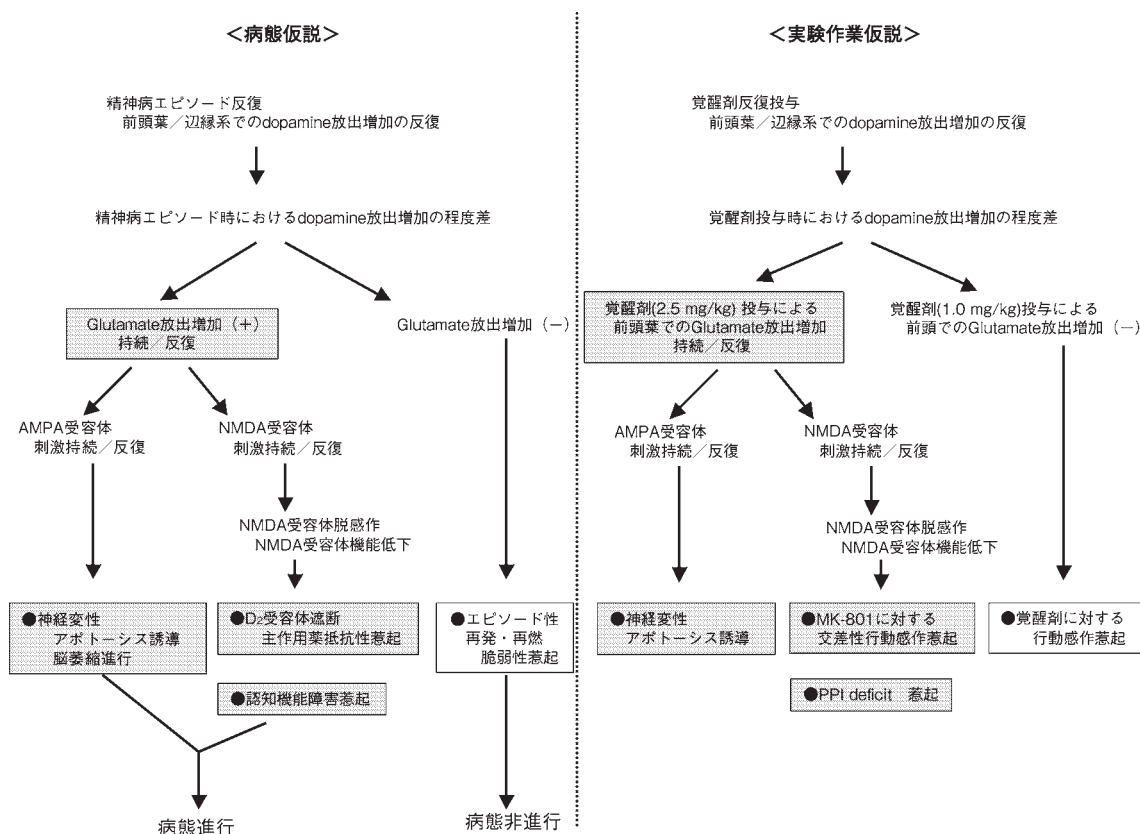


図1 病態進行についての我々の仮説と実験作業仮説

2. 「dopamine to glutamate 仮説」とこれに基づく「包括病態進行モデル」の提案

2.1. 病態進行についての我々の仮説 (図1)

これまでに提出された D₂ 型 dopamine 受容体を介した「dopamine 神経伝達機能亢進仮説」および NMDA 受容体機能低下とこれに付随して起こるとされる glutamate 放出増加を併含する「glutamate 仮説」は、それぞれ、統合失調症の D₂ 型 dopamine 受容体遮断主作用薬への反応性、抵抗性についての横断面での病態説明に役立ったが、時間軸の中での病態進行をダイナミックに説明するには不十分であった。「dopamine 神経伝達機能亢進仮説」に立脚する臺の「履歴現象」も佐藤の「行動感作現象」も統合失調症の再発・再燃反復に伴う再発・再燃脆弱性の形成や再発時の表出については示唆に富む内容を有しているが、

病態進行に伴う D₂ 型 dopamine 受容体遮断主作用薬への反応性低下の形成、認知機能障害の進行、脳萎縮の進行などの病態進行を説明することは難しい。

精神病エピソード出現時に辺縁系領域で dopamine 放出が増加していることは、Laruelle らの d-amphetamine 負荷研究⁴⁶⁾ によってかなり根拠のある現象となっている。さらに Kasai らのグループの研究から、精神病エピソード時の思考解体などの精神病症状が重度であるほど、時間的に連関する脳萎縮の進行が強く、おそらく、これに付随して NMDA 受容体機能低下に基づく MMN 振幅低下³⁶⁾ も顕著となる^{40,72)} と推測される。我々はすでに、内側前頭前野、辺縁系側坐核、線条体における dopamine 放出の急激増加の程度が強いと dopamine 放出増加のピークから数十分

遅発性に glutamate 放出増加が惹起されるという所見を、所定用量の覚醒剤を実験動物に投与することで人為的に実現可能であるというデータを得ていた^{3,5,6,30)}。この所見と上述した統合失調症の病態進行についての知見を統合して、我々は以下のような病態進行についての仮説を提出する⁸⁾。すなわち、①統合失調症の精神病エピソード発現時には、内側前頭前野や辺縁系などで dopamine 放出が増加するが、その程度が重度な場合には glutamate 放出増加を伴う。②重度な精神病エピソード反復の際に、放出増加した glutamate が NMDA 受容体を反復刺激すると、NMDA 受容体が脱感作されて⁷³⁾機能低下が惹起され⁹²⁾、glutamate 放出増加が消退した後は、NMDA 受容体機能低下を介する glutamate 系神経伝達低下が残遺し、a) D₂ 型 dopamine 受容体遮断主作用薬に対する抵抗性の形成を示唆する NMDA 受容体遮断薬負荷への感受性亢進、b) 認知機能障害などが形成される。また③ NMDA 受容体のみならず AMPA (α -amino-3-hydroxy-5-methyl-4-isoxazole propionic acid) 受容体が反復刺激されることで、アポトーシス誘導などの神経変性が惹起され、脳萎縮の進行を引き起こす。以上のように、まず dopamine 放出が増加し、これに伴って二次的に glutamate 放出が惹起され、これが反復されることで、以降の段階で NMDA 受容体、AMPA 受容体を介した glutamate 系神経伝達が進行性に変化して行くという意味で、この時間軸を考慮に入れた病態仮説を「dopamine to glutamate 仮説」と呼ぶことを提案する。

2.2. 統合失調症の病態進行メカニズム解明のための実験作業仮説 (図 1)

我々は上記「dopamine to glutamate 仮説」を基盤に、以下のような実験作業仮説を立てる。

①ラットに所定用量の覚醒剤 (methamphetamine) を投与すると、内側前頭前野において dopamine 放出増加のみならず glutamate 放出増加を伴う。②放出増加した glutamate により NMDA 受容体が反復刺激される結果、脱感作による機能低下が形成され、覚醒剤反復投与から

の十分な断薬期間後に急性単回チャレンジ投与された NMDA 受容体遮断薬 MK-801 の移所運動惹起作用への感受性亢進 (交差性行動感作: cross-sensitization)、NMDA 受容体遮断薬の急性チャレンジ投与なしの条件下での PPI 障害が惹起される。③放出増加した glutamate により NMDA 受容体や AMPA 受容体が反復刺激されることで、内側前頭前野においてアポトーシスが誘導される。Dopamine 放出増加、glutamate 放出増加などの動態およびアポトーシス誘導について内側前頭前野に注目した理由は、NMDA 受容体遮断薬の実験動物への急性単回投与による移所運動量増加、PPI 障害惹起作用が内側前頭前野-側坐核経路という共通路を介して出現する^{37,81)}こと、抗精神病薬の主作用部位の1つである⁸⁹⁾こと、統合失調症精神病エピソードを反復するほどに進行する作業記憶障害の責任部位の1つである¹⁶⁾こと、病態進行にともなって顕著な脳萎縮進行がみられる部位の1つである⁶⁵⁾ことなどによる。

2.3. 「包括病態進行モデル」の提案

2.3.1. 病態進行3様態の包括評価 (図 2)

我々は、上記実験作業仮説を以下のように実験的に検証した⁵⁾。覚醒剤用量について、内側前頭前野において dopamine 放出増加のみならず glutamate 放出増加を惹起する 2.5 mg/kg と dopamine 放出増加は惹起するが glutamate 放出増加は惹起できない 1.0 mg/kg という2用量を決定した。Glutamate 放出増加を惹起する 2.5 mg/kg の覚醒剤を反復投与すると十分な断薬期間後に、①急性単回チャレンジ投与された NMDA 受容体遮断薬 MK-801 への感受性増大 (交差性行動感作 <cross-sensitization>),

② PPI 障害 (NMDA 受容体遮断のチャレンジ投与なし)、③内側前頭前野における TUNEL 染色法により検知されるアポトーシス誘導などの病態進行3様態を確認できた。④内側前頭前野での glutamate 放出増加を惹起できない 1.0 mg/kg の覚醒剤を反復投与して形成されたことが確認されたのは、十分な断薬期間後の覚醒剤急性単回チ

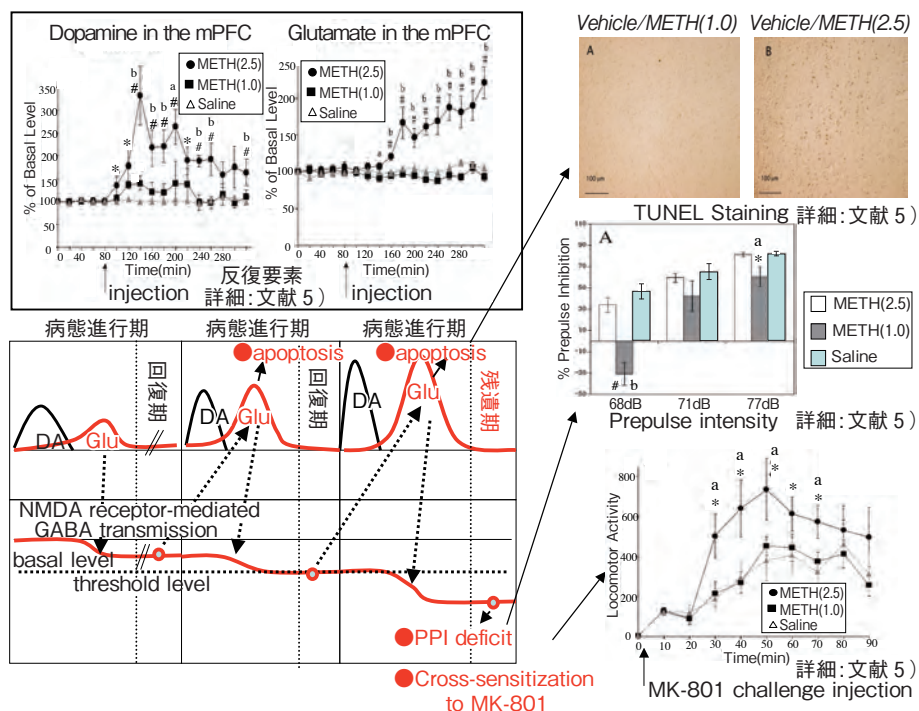


図2 「dopamine to glutamate 仮説」に基づく「包括病態進行モデル」

チャレンジ投与による移所運動量増加のみで（行動感作の惹起），MK-801 への交差性行動感作，PPI 障害，アポトーシス誘導などは惹起されなかった．これらの病態進行の3様態は，2.5 mg/kg の覚醒剤単回投与で人為的に誘発された内側前頭前野での glutamate 放出増加が反復されることで，二次的に同時に惹起されたと考えられる．我々は，この時間軸を考慮に入れた病態モデルを「包括病態進行モデル」として提案する．

実際，統合失調症患者を対象とした研究でも，今回提示した「包括病態進行モデル」から得た実験結果と共通の点を有する以下のような所見が蓄積されている．シナプス間隙に放出された glutamate の80～100 % は glutamine に転換されるので，MRS (magnetic resonance spectroscopy) で検知した脳内 glutamine 濃度の増加は，glutamate 放出の指標となりうる⁷¹⁾．これによると，前部帯状回における glutamine 濃度は，初回精神病エピソードを呈する統合失調症患者では

増加する⁸⁵⁾が，慢性化した患者では減少する⁸⁴⁾．病状が安定している統合失調症患者に NMDA 受容体非競合的遮断薬である PCP や ketamine を負荷投与すると，健常コントロール群よりも強い精神病症状を惹起することが報告されている^{50,53)}．すなわち，統合失調症患者では NMDA 受容体遮断薬への感受性が亢進しているのである．また，統合失調症患者では少なからず PPI 障害がみられ，その程度が重度であるほど社会機能の低下も著しいとされ⁸²⁾，病態進行に伴って PPI 障害の程度が重度化する可能性を示唆する．さらに，統合失調症患者の死後脳の中部側頭回において Bax/Bcl-2 比の上昇が見いだされ (caspase-3 の活性化は伴わない)³³⁾，アポトーシスの準備状態を示唆する．統合失調症の死後脳で TUNEL 染色法によってアポトーシス誘導が検出されない¹⁴⁾ことから，統合失調症におけるアポトーシス誘導を否定する論考もある．しかしながら，死後脳を提供する患者の多くは慢性化状態にあり，すでに

表 1 病態進行形成の阻止効果

	NMDA 受容体遮断薬への 交差性行動感作形成	PPI 障害形成	アポトーシス誘導	
			覚醒剤と併用	生理食塩水と併用
Olanzapine ⁵⁾	阻止	阻止	阻止	なし
Risperidone ⁵⁾	阻止	阻止	阻止	なし
Aripiprazole ⁶⁾	阻止	阻止	阻止	なし
Haloperidol ⁶⁾	阻止	阻止	阻止	誘導
Quetiapine ³¹⁾	データなし	阻止	阻止	なし
Valproic acid ³²⁾	阻止	阻止	阻止	なし
Lamotrigine ^{58,59)}	阻止	阻止	阻止	なし
Clonazepam	阻止	阻止	阻止	なし

表内の上付き数字は文献番号

Clonazepam のデータは、第 38 回日本神経精神薬理学会（2009 年、京都）で伊藤侯輝らが発表

脳萎縮が最も起こりやすい顕在発症初期の段階にはない³⁴⁾。しかも、アポトーシスによる細胞死に至った細胞は、短時間のうちに除去される²⁷⁾ことから、病初期のアポトーシス誘導の可能性を否定することはできない。

2.3.2. 病態進行 3 様態惹起における形成過程と発現過程

「包括病態進行モデル」における病態進行 3 様態の惹起について、形成過程と発現過程に分けて研究するという構図は、先に説明を終えた「行動感作現象」惹起について形成過程と発現過程に区別して検討する構図と相等である。すなわち、病態進行 3 様態が形成されたことについては、内側前頭前野での glutamate を放出増加させる覚醒剤の反復処置から十分な断薬期間の後に確認する。また、形成過程への治療的介入効果については、覚醒剤反復投与と治療的介入の併用反復の後、断薬期間の後、NMDA 受容体遮断薬である MK-801 の移所運動増加作用への感受性亢進の形成、PPI 障害の形成および内側前頭前野でのアポトーシス誘導への影響の有無を評価する。この過程は、病態進行形成への阻止効果を検討することになる。発現過程への治療的介入については、覚醒剤反復投与後の十分な断薬期間の後に確認される一旦形成されてしまった PPI 障害に対して、PPI 測定前に治療的介入をほどこして PPI 障害

を回復させるかを検討する。この過程は、一旦進行してしまった PPI 障害発現からの回復効果を検討することになる。以上の両過程について様々な薬物の効果の検討結果を以下に示す。

2.3.3. 病態進行 3 様態形成の阻止効果 (表 1)

Olanzapine⁵⁾, risperidone⁵⁾, quetiapine³¹⁾, aripiprazole⁶⁾ などの新規抗精神病薬や haloperidol⁶⁾, 気分安定薬として統合失調症の臨床にも用いられている valproic acid³²⁾, lamotrigine⁵⁹⁾ などは用量関連性に、覚醒剤 (2.5 mg/kg) 急性単回投与による内側前頭前野での glutamate 放出増加を阻止あるいは顕著に抑制し、これに関連して、これらの薬物を覚醒剤と併用反復投与すると、NMDA 受容体遮断薬 MK-801 への交差性行動感作形成、PPI 障害形成および内側前頭前野でのアポトーシス誘導が阻止された (表 1)。Haloperidol の結果については注意を要する。Haloperidol と生理食塩水の反復投与では、glutamate 放出増加がないにもかかわらず、アポトーシスが誘導された。このことは、haloperidol 反復投与は、glutamate 放出増加が続いているような病期においてはアポトーシス誘導阻止に有効であるが、一旦こうした glutamate 放出増加を伴うような病期が過ぎ去った後には、その継続使用によってかえって glutamate 放出増加と

表2 PPI 障害からの回復効果

Clozapine	回復
Olanzapine	回復
Risperidone (0.1 mg/kg)	なし
Risperidone (0.03 mg/kg)	回復
Aripiprazole	なし
Haloperidol (0.1 mg/kg)	なし
Haloperidol (0.02 mg/kg)	回復
Quetiapine	データなし
Valproic acid	データなし
Lamotrigine ⁵⁸⁾	回復
Clonazepam	回復
Muscimol	回復
ALX 5407	回復

Lamotrigine の上付き数字は文献番号

は別のメカニズム, 例えば GSK3 β 活性化などを介するアポトーシス⁶⁴⁾を惹起してしまう可能性を示唆する。

2.3.4. 病態進行に関連して惹起された PPI 障害からの回復効果 (表2)

内側前頭前野で glutamate 放出増加を惹起する覚醒剤 (2.5 mg/kg) をラットに反復投与することで一旦形成されてしまった PPI 障害発現からの回復効果について表2にまとめる。Lamotrigine のデータ⁵⁸⁾ 以外はいまだ論文化していない preliminary なデータであるが, 被験ラット数は十分であり, 今後発表予定の興味深い結果であるから提示する。我々の「包括病態進行モデル」では, 重度精神病エピソード発現中に想定される前頭葉や辺縁系での dopamine 放出増加に伴い放出増加された glutamate によって NMDA 受容体が反復刺激された結果, すでに glutamate 放出増加が消退した十分な断薬期間後の時点では, 同受容体を介した glutamate 系神経伝達機能が低下していることが想定される。既述のように NMDA 受容体を介した glutamate 系神経伝達機能低下は, glutamate ニューロンに対して抑制的調節をする GABA ニューロンの活動を低下させる²⁸⁾。このような脳内環境において, PPI 障害が発現していると想定されるので, この NMDA 受容体機能低下に連動する GABA ニューロンの活

動低下を改善させる薬物が, 残遺病態の基盤の1つである可能性がある PPI 障害を回復させうると考える。Clozapine^{4,11)}, olanzapine⁶⁰⁾ は NMDA 受容体を介した glutamate 系神経伝達促進能を有しており, risperidone⁴¹⁾, haloperidol¹¹⁾ も clozapine や olanzapine ほどではないが, 同様の作用を有していることから, この残遺病態 stage を反映すると想定される覚醒剤反復投与からの断薬後にも残存する PPI 障害を回復させたと考える。Risperidone, haloperidol が比較用量の 1/3~1/5 の少用量においてのみ PPI 障害を回復させうるという点は, 高用量の抗精神病薬が認知機能障害改善能を発揮しにくい^{23,24)} という点との関連で興味深い。Clonazepam は benzodiazepine 受容体刺激に連動する GABA 系神経伝達促進により, muscimol は GABA_A 受容体刺激作用を介した GABA 系神経伝達促進により残存 PPI 障害を回復させうると考えられる。Lamotrigine は GABA 系神経伝達促進⁴⁴⁾ を介して残存 PPI 障害を回復させた可能性がある。ALX5407 は glycine 再取り込み阻害薬であり, NMDA 受容体 modulator である glycine のシナプス間隙濃度を高めることで, NMDA 受容体を介する glutamate 系神経伝達を促進し¹²⁾, 残存 PPI 障害を回復させうると考えられる。

V. 我々の「包括病態進行モデル」の臨床への還元

1. 「包括病態進行モデル」における病態 stage の区分と臨床病期との関係

精神病エピソード出現により入院加療を余儀なくされている患者の治療を, 時間軸を念頭に置いて緊張感をもって達成するためには, 時間的に限定された病期の設定が必要である。統合失調症の治療目的は, 疾患によって変容した存在様式を, 日常的存在様式へと復帰させることであることを考慮に入れると, 「寛解」と「回復」の相違を明確にした病期の把握が求められる。試論的には, 「急性期」, 「急性期症状消退期」, この消退期の長期安定化の到達点である「寛解期」, この寛解期

を維持した上で社会機能障害からの回復による役割復帰を目指す「回復期」、遺憾ながら治療的努力によっても機能障害からの回復や寛解にすら到達できなくなった「慢性期」という病期区分としておきたい。

我々の「包括病態進行モデル」では、病態進行を惹起する dopamine 放出増加とこれに付随して起こる glutamate 放出増加が持続あるいは反復されている病態 stage と、dopamine および glutamate 放出が既に消退し、前 stage での glutamate 放出増加の持続/反復によって引き起こされた NMDA 受容体脱感作に起因する NMDA 受容体の機能低下を介した glutamate 系神経伝達が低下している病態 stage とを区別できる。前者は「病態進行惹起脳内現象出現期」とでも呼べる時期であり、前頭葉や辺縁系などで過剰な dopamine 放出と付随する glutamate 放出が惹起されていると推定される「急性期」に相当するものと思われる。後者は「病態進行惹起脳内現象消退期」とでも呼べる時期であり、dopamine 放出増加や glutamate 放出増加はすでに消退し、放出増加していた glutamate による持続/反復的 NMDA 受容体刺激の結果惹起された NMDA 受容体機能低下のみが残遺しているものと想定される「急性期症状消退期」、「寛解期」および「回復期」の3つの病期に対応すると思われる。

2. 新たな「包括病態進行モデル」を用いた薬物スクリーニング

臨床導入の期待が高まっている glutamate 放出抑制薬、glycine 系薬などの glutamate 系神経伝達調整薬や既存の D₂ 型 dopamine 受容体遮断主作用薬、部分作動薬などを、統合失調症の時間軸を念頭に置いた治療の中に適切に位置づけるためには、これらの病態 stage に対応する臨床病期を把握する必要がある。特に glutamate 系神経伝達調整薬使用においては、glutamate 放出増加が想定される病態 stage には mGluR2, 3 作動薬などの glutamate 放出抑制薬⁶⁵⁾、glutamate 放出増加は消退し NMDA 受容体機能低下が残遺

していると想定される病態 stage には NMDA 受容体を介した glutamate 系神経伝達を促進する glycine 系薬物を⁸⁷⁾ 使用することが適切と考えられる。前者の stage において glycine 系薬物を使用した場合、過剰な NMDA 受容体機能促進により、glutamate 放出増加による glutamate 系神経伝達亢進をさらに悪化させてしまう可能性があるし、後者の stage において mGluR2, 3 作動薬を使用した場合、glutamate 放出抑制により、NMDA 受容体機能低下を介した glutamate 系神経伝達の低下をさらに増強させてしまう可能性もある。このように、「包括病態進行モデル」を用いることで、先述した病態進行3様態の形成阻止効果および一旦形成されてしまった PPI 障害からの回復効果を、既存あるいは将来の統合失調症治療薬についてスクリーニングすることが可能になり、病態進行阻止および残遺病態からの回復を実現可能な薬物開発に貢献しうるものと考ええる。

VI. おわりに

D₂ 型 dopamine 受容体遮断や部分作動を主作用とする非定型抗精神病薬がほぼ出そろい、glutamate 系薬物の臨床導入を準備中という歴史的転換点として現状をとらえ、「dopamine 仮説」、「行動感作」/「履歴現象」、「glutamate 仮説」を統合した新たな「dopamine to glutamate 仮説」に立脚した「包括病態進行モデル」を提案し、このモデルを用いた病態研究、臨床への還元として、病態進行阻止、残遺病態からの回復を実現するための病態 stage の区別と各 stage に対応した既存および開発中の抗精神病薬、気分安定薬などの適切な位置づけなどについて述べた。しかしながら、統合失調症患者における脳内での glutamate 放出の検知法、NMDA 受容体機能低下の評価法、脳内アポトーシス誘導を real time に検知できる方法などはいまだきわめて不十分であり、我々の仮説はこうした科学技術の進展とともに厳しく検証される必要がある。さらに、今回提案した「包括病態進行モデル」で、いわゆる前駆期（警告期）から顕在発症までの時間軸の中で

起こる症候，認知，脳形態の変化を説明できるかは不明である．本稿では，統合失調症の病態理解のための新たな生物学的仮説と病態モデルについて述べたものであり，精神療法，認知行動療法，生活療法などについては触れていない．しかしながら，薬物療法とこれらの治療法を適切に統合して最大の治療効果を得るためには，個としての患者の臨床病期を正しく見極めながら，脳内病態 stage を理解する必要がある，本稿がそうした臨床実践に些少でも役立てば幸いである．

Translational research を志向する臨床医は，日々の臨床や庶務に取り組みながら，夜討ち朝駆けなど寸暇をひねり出して研究を継続していることであろう．筆者もまた，体力，諸事を勘案しながら，発想の自由度を保持できるような心理環境を維持しつつ可能な限り研究時間を創出して前進してきたが，こうした活動は，自らの時間的自由度をしぼるデメリットではない．Molecular な基礎的追求の重要性は言うまでもないが，学問の進化につれてミクロからさらにミクロへと細分化は際限ない．しかしながら研究の最終目標は，精神疾患で苦しんでいる患者の病態を理解し，有効な治療法を作り出し，不適切な対応は排除して，生活障害からの回復を実現することである．したがって細部に分け入ろうとする研究を統合して疾患の病態の全体像を理解しようという方向性は必須である．こうした統合的観点を正しく保持しうる最も有利な立場にいるのが我々臨床医であろう．臨床と研究の両立は楽ではない．しかしながら，臨床医としての identity から発想された研究テーマこそが精神疾患の病態理解，診断，治療の開発に真に資するのであり，獲得した科学的知見を臨床に還元できるのだということを念頭において日々の実践に励んでゆきたいものである．

謝 辞

今回，拙著を投稿する機会を与えていただいた日本精神神経学会に感謝致します．また，臨床，研究の場を与えていただいた北海道大学精神医学教室，臨床，研究のあらゆる面で指導，見守りをいただいた同教室の小山 司教授，研究に協力し新たな知見で刺激を与え続けてくれていた

いている同教室の伊藤侯輝，仲唐安哉の両医学博士，実験助手の皆様に深謝申し上げます．

文 献

- 1) Abekawa, T., Ohmori, T., Koyama, T.: Effects of nitric oxide (NO) synthesis inhibition on the development of supersensitivity to stereotypy and locomotion stimulating effects of methamphetamine. *Brain Res*, 679; 200-204, 1995
- 2) Abekawa, T., Honda, M., Ito, K., et al.: Effects of NRA0045, a novel potent antagonist at dopamine D₄, 5-HT_{2A}, and α 1 adrenaline receptors, and NRA0160, a selective D₄ receptor antagonist, on phencyclidine-induced behavior and glutamate release in rats. *Psychopharmacology*, 169; 247-256, 2003
- 3) Abekawa, T., Ohmori, T., Koyama, T.: Effects of repeated administration of a high dose of methamphetamine on dopamine and glutamate release in striatum and nucleus accumbens. *Brain Res*, 643; 276-281, 1994
- 4) Abekawa, T., Ito, K., Koyama, T.: Role of the simultaneous enhancement of NMDA and dopamine D1 receptor-mediated neurotransmission in the effects of clozapine on phencyclidine-induced acute increases in glutamate levels in the rat medial prefrontal cortex. *Naunyn-Schmiedeberg's Arch Pharmacol*, 374; 177-193, 2006
- 5) Abekawa, T., Ito, K., Nakagawa, S., et al.: Olanzapine and risperidone block a high dose of methamphetamine-induced schizophrenia-like behavioral abnormalities and accompanied apoptosis in the medial prefrontal cortex. *Schizophr Res*, 101; 84-94, 2008
- 6) Abekawa, T., Ito, K., Nakagawa, S., et al.: Effects of aripiprazole and haloperidol on progression to schizophrenia-like behavioural abnormalities and apoptosis in rodents. *Schizophr Res*, 125; 77-87, 2011
- 7) 安部川智浩，伊藤侯輝，小山 司：統合失調症の神経発達障害，病態進行と抗精神病薬．*脳* 21, 9; 413-418, 2006
- 8) 安部川智浩，伊藤侯輝，仲唐安哉ほか：統合失調症の病態進行，治療抵抗性形成のメカニズムと神経保護について．*脳と精神の医学*, 19; 1-5, 2008
- 9) Adams, B., Moghaddam, B.: Corticolimbic dopamine neurotransmission is temporally dissociated

from the cognitive and locomotor effects of phencyclidine. *J Neurosci*, 18 ; 5545-5554, 1998

10) Allen, M.R., Young, S.J.: Phencyclidine-induced psychosis. *Am J Psychiatry*, 135 : 1081-1084, 1978

11) Arvanov, V.L., Liang, X., Schwartz, J., et al.: Clozapine and haloperidol modulate N-methyl-D-aspartate- and non-N-methyl-D-aspartate receptor-mediated neurotransmission in rat prefrontal cortical neurons in vivo. *J Pharmacol Exp Ther*, 283 ; 226-234, 1997

12) Atkinson, B.N., Bell, S.C., Vivo, M.D.E., et al.: ALX5407: a potent, selective inhibitor of the hGlyT1 glycine transporter. *Mol Pharmacol*, 60 ; 1414-1420, 2001

13) Bakshi, V.P., Swerdlow, N.R., Geyer, M.A.: Clozapine antagonizes phencyclidine-induced deficits in sensorimotor gating of the startle response. *J Pharmacol Exp Ther*, 271 ; 787-794, 1994

14) Benes, F.M., Walsh, J., Bhattacharyya, S., et al.: DNA fragmentation decreased in schizophrenia but not bipolar disorder. *Arch Gen Psychiatry*, 60 ; 359-364, 2003

15) Blyer, C.R., Gold, J.M.: Cognitive effects of typical antipsychotic treatment: another look. *Cognition in schizophrenia: Impairments Importance, and Treatment Strategies* (ed. By Sharma, T., Harvey, P. D.). Oxford University Press, Oxford, p. 241-265, 2000

16) Brozoski, T.J., Brown, R.M., Rosvold, H.E., et al.: Cognitive deficit caused by regional depletion of dopamine in prefrontal cortex of rhesus monkey. *Science*, 205 ; 929-939, 1979

17) Buvenikova, V., Votava, M., Horacek, J., et al.: The effect of zotepine, clozapine and olanzapine on MK-801-disrupted sensorimotor gating. *Pharmacol Biochem Behav*, 80 ; 591-596, 2005

18) Buchanan, R.W., Breier, A., Kirkpatrick, B., et al.: Positive and negative symptom response to clozapine in schizophrenic patients with and without the deficits syndrome. *Am J Psychiatry*, 155 ; 751-760, 1998

19) Carlsson, A., Lindqvist, M.: Effect of chlorpromazine or haloperidol on formation of 3-methoxytyramine and normethanephine in mouse brain. *Acta Pharmacol*, 20 : 140-144, 1963

20) Carpenter, W.T.: Deficit and nondeficit forms of schizophrenia: The concept. *Am J Psychiatry*, 145 ; 578-583, 1988

21) Corbett, R., Camacho, F., Woods, A.T.: Anti-psychotic agents antagonize non-competitive N-methyl-D-aspartate antagonist-induced behaviors. *Psychopharmacology*, 120 ; 67-74, 1995

22) Gleason, S.D., Shannon, H.E.: Blockade of phencyclidine-induced hyperlocomotion by olanzapine, clozapine and serotonin receptor subtype selective antagonists in mice. *Psychopharmacology*, 129 ; 79-84, 1997

23) Green, M.F., Marshall, B.D. Jr., Wirshing, V.C., et al.: Does risperidone improve verbal working memory in treatment-resistant schizophrenia? *Am J Psychiatry*, 154 ; 799-804, 1997

24) Green, M.F., Marder, S.R., Glynn, S.M., et al.: The neurocognitive effects of low-dose haloperidol: A two-year comparison with risperidone. *Biol Psychiatry*, 51 ; 972-978, 2002

25) Harsing, L.G. Jr., Gacsalyi, I., Szabo, G., et al.: The glycine transporter-1 inhibitors NFPS and Org 24461: a pharmacological study. *Pharmacol Biochem Behav*, 74 ; 811-825, 2003

26) Hashimoto, K., Fujita, Y., Shimizu, E., et al.: Phencyclidine-induced cognitive deficits in mice are improved by subsequent subchronic administration of clozapine, but not haloperidol. *Eur J Pharmacology*, 519 ; 114-117, 2005

27) Hetts, S.W.: To die or not to die: an overview of apoptosis and its role in disease. *JAMA*, 279 ; 300-307, 1998

28) Homayoun, H., Moghaddam, B.: NMDA receptor hypofunction produces opposite effects on prefrontal cortex interneurons and pyramidal neurons. *J Neurosci*, 27 ; 11496-11500, 2007

29) Ito, K., Ohmori, T., Abekawa, T., et al.: Clonazepam prevents the development of sensitization to methamphetamine. *Pharmacol Biochem Behav*, 58 ; 875-879, 1997

30) Ito, K., Abekawa, T., Koyama, T.: Relationship between development of cross-sensitization to MK-801 and delayed increases in glutamate levels in the nucleus accumbens induced by a high dose of

methamphetamine. *Psychopharmacology*, 187 ; 293-302, 2006

31) Ito, K., Abekawa, T., Nakato, Y., et al. : Quetiapine blocks high-dose methamphetamine-induced apoptosis in the medial prefrontal cortex and the accompanying PPI deficit. *Soc for Neurosci Abstr*, 159, 6, 2010

32) Ito, K., Abekawa, T., Nakato, Y., et al. : Valproate blocks a high dose of methamphetamine-induced apoptosis in the medial prefrontal cortex and accompanied neuroplastic PPI deficit. *Soc for Neurosci Abstr*, 657, 26, 2007

33) Jarskog, L.F., Selinger, E.S., Lieberman, J.A., et al. : Apoptotic proteins in the temporal cortex in schizophrenia : High Bax/Bcl-2 ratio without caspase-3 activation. *Am J Psychiatry*, 161 ; 109-115, 2004

34) Jarskog, L.F., Glantz, L.A., Gilmore, J.H., et al. : Apoptotic mechanisms in the pathophysiology of schizophrenia. *Prog in Neuro-Psychopharmacol & Biol Psychiat*, 29 ; 846-858, 2005

35) Javitt, D.C., Zukin, S.R. : Recent advances in the phencyclidine model of schizophrenia. *Am J Psychiatry*, 148 ; 1301-1308, 1991

36) Javitt, D.C., Steinschneider, M., Schroeder, C. E., et al. : Role of cortical N-methyl-D-aspartate receptors in auditory sensory memory and mismatch negativity generation : implications for schizophrenia. *Proc Natl Acad Sci USA*, 93 ; 11962-11967, 1996

37) Jentsch, J.D., Tran, A., Taylor, J.R., et al. : Prefrontal cortical involvement in phencyclidine-induced activation of the mesolimbic dopamine system : behavioral and neurochemical evidence. *Psychopharmacology*, 138 ; 89-95, 1998

38) Kane, J., Honigfeld, G., Singer, J., et al. : Clozapine for the treatment-resistant schizophrenic : A double-blind comparison with chlorpromazine. *Arch Gen Psychiatry*, 45 ; 789-796, 1988

39) Karasawa, J., Hashimoto, K., Chaki, S. : D-serine and a glycine transporter inhibitor improve MK-801-induced cognitive deficits in a novel object recognition test in rats. *Behavioural Brain Res*, 186 ; 78-83, 2008

40) Kasai, K., Shenton, M.E., Salisbury, D.F., et al. : Progressive decrease of left Heschl gyrus & planum

temporale gray matter volume in first-episode schizophrenia : a longitudinal magnetic resonance imaging study. *Arch Gen Psychiatry*, 60 ; 766-775, 2003

41) Konradsson, A., Marcus, M.M., Hertel, P., et al. : Inhibition of the glycine transporter GlyT-1 potentiates the effect of risperidone, but not clozapine, on glutamatergic transmission in the rat medial prefrontal cortex. *Synapse*, 60 ; 102-108, 2006

42) Kopelowicz, A., Zarte, R., Tripodis, K., et al. : Differential efficacy of olanzapine for deficit and nondeficit negative symptoms in schizophrenia. *Am J Psychiatry*, 157 ; 987-993, 2000

43) Kuczenski, R., Segal, D.S. : Effects of methylphenidate on extracellular dopamine, serotonin, and norepinephrine : comparison with amphetamine. *J Neurochem*, 68 ; 2032-2037, 1997

44) Kuzniecky, R., Ho, S., Pan, L., et al. : Modulation of cerebral GABA by topiramate, lamotrigine, and gabapentin in adults. *Neurology*, 58 ; 368-372, 2002

45) Lahti, A.C., Koffel, B., LaPorte, D., et al. : Subanesthetic doses of ketamine stimulates psychosis in schizophrenia. *Neuropsychopharmacology*, 13 ; 9-19, 1995

46) Laruelle, M., Dargham, A.A., van Dyck, C.H., et al. : Single photon emission computerized tomography imaging of amphetamine-induced dopamine release in drug-free schizophrenic subjects. *Proc Natl Acad Sci USA*, 93 ; 9235-9240, 1996

47) Lieberman, J.A. : Is schizophrenia a neurodegenerative disorder? A clinical and biological perspective. *Biol Psychiatry*, 46 ; 729-739, 1999

48) Lieberman, J.A., Tollefson, G.D., Charles, C., et al. : Antipsychotic drug effects on brain morphology in first-episode psychosis. *Arch Gen Psychiatry*, 62 ; 361-370, 2005

49) Lipina, T., Labrie, V., Weiner, L. : Modulators of the glycine site on NMDA receptors, D-serine and ALX 5047, display similar beneficial effects to clozapine in mouse models of schizophrenia. *Psychopharmacology*, 179 ; 54-67, 2005

50) Luby, E.D., Cohen, B.D., Rosenbaum, G., et al. : Study of a new schizophrenomimetic drug-Sernyl. *Arch Neurol Psychiat*, 8 ; 363-369, 1959

51) Luisada, P.V. : The phencyclidine psychosis :

phenomenology and treatment. Phencyclidine (PCP) Abuse: An Appraisal (ed. by Pertersen, R.C., Stillman, R.C.). NIDA Research Monograph 21, U.S. Government Printing Office, Washington, D.C., p. 241-253, 1978

52) Malhotra, A.K., Adler, C.M., Kennison, S.D., et al.: Clozapine blunts N-methyl-D-aspartate antagonist-induced psychosis: a study with ketamine. *Biol Psychiatry*, 42; 664-668, 1997

53) Malhotra, A.K., Pinals, D.A., Adler, C.M., et al.: Ketamine-induced exacerbation of psychotic symptoms and cognitive impairment in neuroleptic-free schizophrenics. *Neuropsychopharmacology*, 17; 141-150, 1997

54) Mathalon, D.H., Sullivan, E.V., Lim, K.O., et al.: Progressive brain volume changes and clinical course of schizophrenia in men: a longitudinal magnetic resonance imaging study. *Arch Gen Psychiatry*, 58; 148-157, 2001

55) 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

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

57) 森本保人: 抗精神病薬の薬理～コンセプトとそのスクリーニングの変遷. 諏訪・佐野メモリアルシンポジウム～抗精神病薬 50 年を振り返る (小山 司編). 星和書店, 東京, p. 26-37, 2008

58) Nakato, Y., Abekawa, T., Ito, K., et al.: Lamotrigine prevented neuroplastic disruption of pre-pulse inhibition induced by repeated administration of a high-dose of methamphetamine. *Neurosci Lett*, 481; 183-187, 2010

59) Nakato, Y., Abekawa, T., Ito, K., et al.: Lamotrigine blocks apoptosis induced by repeated administration of high-dose methamphetamine in the medial prefrontal cortex of rats. *Neurosci Lett*, 490; 161-164, 2011

60) Ninan, I.P.E., Jardemark, K.E., Wang, R.Y.: Differential effects of atypical and typical antipsychotic drugs on N-methyl-D-aspartate- and electrically evoked responses in the pyramidal cells of the rat medial prefrontal cortex. *Synapse*, 48; 66-79, 2003

61) Ohmori, T., Abekawa, T., Koyama, T.: Com-

petitive and noncompetitive NMDA antagonists block sensitization to methamphetamine. *Pharmacol Biochem Behav*, 48; 587-591, 1994

62) Ohmori, T., Abekawa, T., Koyama, T.: Scopolamine prevents the development of sensitization to methamphetamine. *Life Sci*, 56; 1223-1229, 2005

63) Pantelis, C., Velakoulis, D., McGorry, P.D., et al.: Neuroanatomical abnormalities before and after onset of psychosis: a cross-sectional and longitudinal MRI comparison. *Lancet*, 361; 281-288, 2003

64) Park, S.W., Lee, J.G., Ha, E.K., et al.: Differential effects of aripiprazole and haloperidol on BDNF-mediated signal changes in SH-SY5Y cells. *Eur J Neuropsychopharmacology*, 19; 356-362, 2009

65) 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. *Nature Medicine*, 13; 1102-1107, 2007

66) Perkins, D., Lieberman, J., Gu, H., et al.: Predictors of antipsychotic treatment response in patients with first-episode schizophrenia, schizoaffective and schizophreniform disorders. *Br J Psychiatry*, 185; 18-24, 2004

67) Petersen, R.C., Stillman, W.E.: Phencyclidine: An overview. *Phencyclidine (PCP) Abuse: An Appraisal* (ed. by Petersen, R.C., Stillman, R.C.). NIDA Research Monograph 21, U.S. Government Printing Office, Washington, D.C., p. 1-17, 1978

68) Pilowsky, L.S., Bressan, R.A., Stone, J.M., et al.: First in vivo evidence of an NMDA receptor deficit in medication-free schizophrenic patients. *Mol Psychiatry*, 11; 118-119, 2005

69) Pukropf, R., Schultze-Lutter, F., Ruhrmann, S., et al.: Neurocognitive functioning in subjects at risk for a first episode of psychosis compared with first- and multiple-episode schizophrenia. *J Clin Exp Neuropsychol*, 28; 1388-1407, 2006

70) Robinson, T.E., Jurson, P.A., Bennett, J.A., et al.: Persistent sensitization of dopamine neurotransmission in ventral striatum (Nucleus accumbens) produced by prior experience with (+)-amphetamine: A microdialysis study in freely moving rats. *Brain Res*, 462; 211-222, 1988

71) Rothman, D.L., Behar, K.L., Hyder, F., et al.:

In vivo NMR studies of the glutamate neurotransmitter flux and neuroenergetics: Implications for brain function. *Ann Rev Physiol*, 65 ; 401-427, 2003

72) Salisbury, D.F., Kuroki, N., Kasai, K., et al.: Progressive and interrelated functional and structural evidence for post-onset brain reduction in schizophrenia. *Arch Gen Psychiatry*, 64 ; 521-529, 2007

73) Sather, W., Dieudonne, S., MacDonald, J.F., et al.: Activation and desensitization of N-methyl-D-aspartate receptors in nucleated outside-out patches from mouse neurons. *J Physiol*, 450 ; 643-672, 1992

74) 佐藤光源：慢性覚醒剤中毒にみる分裂病状態の発現と再燃に関する実験的研究。精神誌, 81 ; 21-32, 1979

75) 佐藤光源, 伊藤千裕, 豊田 洋ほか：覚醒剤による遅発性精神病～疾患概念と成因研究の現状。精神医学, 38 ; 796-805, 1996

76) Seeman, P., Lee, T., Chau-Wong, M., et al.: Antipsychotic drug doses and neuroleptic/dopamine receptors. *Nature*, 261 ; 717-719, 1976

77) Shepherd, M., Watt, D., Falloon, I., et al.: The natural history of schizophrenia: a five year follow-up study of outcome and prediction in a representative sample of schizophrenics. *Psychol Med Monogr Suppl*, 15 ; 1-46, 1989

78) Stewart, J., Vezina, P.: Microinjection of SCH-23390 into the ventral tegmental area and substantia nigra pars reticulata attenuate the development of sensitization to the locomotor activating effects of systemic amphetamine. *Brain Res*, 495 ; 401-406, 1989

79) Sturgeon, R.D., Fessler, R.G., Meltzer, H.Y.: Behavioral rating scales for assessing phencyclidine-induced locomotor activity, stereotyped behavior and ataxia in rats. *Eur J Pharmacology*, 59 ; 169-179, 1979

80) Swerdlow, N.R., Braff, D.L., Taaid, N., et al.: Assessing the validity of an animal model of deficit sensorimotor gating in schizophrenic patients. *Arch Gen Psychiatry*, 51 ; 139-154, 1994

81) Swerdlow, N.R., Geyer, M.A., Braff, D.L.: Neural circuit regulation of prepulse inhibition of startle in the rat: current knowledge and future challenges. *Psychopharmacology*, 156 ; 194-215, 2001

82) Swerdlow, N.R., Light, G.A., Cadenhead, K.S., et al.: Startle gating deficits in a large cohort of patients with schizophrenia. *Arch Gen Psychiatry*, 63 ; 1325-1335, 2006

83) 立津政順, 後藤彰夫, 藤原 豪: 覚醒剤中毒。医学書院, 東京, 1956

84) Theberge, J., Al-Semaan, Y., Williamson, P.C., et al.: Glutamate and glutamine in the anterior cingulate and thalamus of medicated patients with chronic schizophrenia and healthy comparison subjects measured with 4.0-T proton MRS. *Am J Psychiatry*, 160 ; 2231-2233, 2003

85) Theberge, J., Williamson, K.E., Aoyama, N., et al.: Longitudinal grey-matter and glutamatergic losses in first-episode schizophrenia. *Br J Psychiatry*, 191 ; 325-334, 2007

86) 富山學人: メタンフェタミン精神障害の再検討—分裂病との比較を中心に—。神経精神薬理, 10 ; 101-109, 1988

87) Tsai, G.E., Lin, P.Y.: Strategies to enhance N-methyl-D-aspartate receptor-mediated neurotransmission in schizophrenia, a critical review and meta-analysis. *Curr Pharma Des*, 16 ; 522-537, 2010

88) 内村佑之: 遺稿 精神分裂病の原因論。内村佑之: その人と業績 (内村佑之先生追悼録刊行会編)。創造出版, 東京, p. 36-70, 1982

89) 内村英幸: 情動の統合と前頭前野—精神障害の病因に關与する前頭前野—。情動と脳 (内村英幸編)。金剛出版, 東京, p. 232-250, 1981

90) 臺 弘: 履歴現象と機能的切断症状群—精神分裂病の生物学的理解—。精神医学, 21 ; 453-463, 1979

91) Vincent, J.P., Kartalovski, B., Geneste, P., et al.: Interaction of phencyclidine (angel dust) with a specific receptor in rat brain membranes. *Proc Natl Acad Sci USA*, 76 ; 4678-4682, 1979

92) Yamamoto, H., Kitamura, N., Lin, X.H., et al.: Differential changes in glutamatergic transmission via N-methyl-S-aspartate receptors in the hippocampus and striatum of rats behaviorally sensitized to methamphetamine. *Int J Neuropsychopharmacol*, 2 ; 155-163, 1999

Innovation of an Animal Model for the Pathophysiology of Schizophrenia

Tomohiro ABEKAWA^{1,2)}, Koki ITO²⁾, Yasuya NAKATO²⁾, Tsukasa KOYAMA²⁾

1) *Department of Psychiatry, Kotoku-kai, Aiko Hospital*

2) *Department of Psychiatry, Hokkaido University of Graduate School of Medicine*

The pharmacological treatment of schizophrenia now faces a turning point where we are preparing for the introduction of medications which have the mechanism of modulating glutamatergic neurotransmission, in contrast to antipsychotics which have the main mechanism of blocking and modulating D₂-type dopamine receptor-mediated dopaminergic neurotransmission. In order to predict the effects of new medications modulating glutamatergic neurotransmission, we have to understand the pathophysiology of schizophrenia in the light of the dynamic time-axis. In the present review article, we have proposed a new “comprehensive progressive pathophysiology model” based on the “dopamine to glutamate hypothesis”. Using this model, we distinguish the progressive pathophysiology-stage and subsequent residual-stage, to predict the effects of antipsychotics, mood stabilizers, and new glutamatergic modulators.

<Authors' abstract>

<**Key words**: schizophrenia, pathophysiological model, progression, recovery, pharmacotherapy>
