

特集：D-アミノ酸制御システムのニューバイオロジー：
Frontier Science in Amino Acid and Protein Research

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

西 川 徹

D-セリンは、(i) *N*-methyl-D-aspartate (NMDA) 型グルタミン酸受容体の生理的活性化に不可欠なグリシン調節部位の刺激効果をもち、(ii) 哺乳類において脳優位に含まれ、脳内分布が NMDA 受容体 R2B サブユニットと酷似している、などの特徴から、哺乳類脳の内在性 NMDA 受容体コアゴニストと考えられている。脳では、D-セリンの生合成、細胞外液への放出、取り込み、分解などの代謝過程が観察され、一群のグリアとニューロンに D-セリンが検出される。さらに、神経細胞死および種々の精神神経症状とそのモデルでは NMDA 受容体機能障害や D-セリンの影響が認められ、難治性統合失調症状の改善を目的とした D-セリンの臨床投与試験も行われている。したがって、内在性 D-セリンの分子細胞機構の研究が、統合失調症を初めとする精神神経疾患の病態解明や新しい治療法開発に貢献することが期待される。

1. はじめに—内在性 D-セリンの検出—

D-セリンは、他の D 型アミノ酸と同様に、哺乳類の組織には存在しないと長い間信じられてきたが、筆者が難治性の統合失調症状に対する新たな治療法を研究する過程で、脳に遊離型として多く含まれる内在性物質であることを見出した。D-セリンの生理的機能や精神神経疾患との関連を検討して行く上でも重要と考えられるため、はじめに検出の経緯を紹介する。

精神科臨床における重大な問題のひとつとして、発症率の高い統合失調症患者が薬物療法に抵抗を示す症状のために、十分な社会復帰を妨げられている現状が挙げられる¹⁾。筆者は1986年頃より、フェンサイクリジン (phencyclidine: PCP) という麻薬が、統合失調症治療薬 (抗精神病薬) で改善される陽性症状 (発症後産出されるように

見える幻覚・妄想などの症状) と、改善が見られない陰性症状 (正常な精神機能が欠如または減弱したように見える感情鈍麻、意欲減退、会話・思考の貧困などの症状) の双方と類似した統合失調症様症状を引き起こす点や¹⁻³⁾、1983年には NMDA 型グルタミン酸受容体 (NMDA 受容体) の強力な遮断薬であることが発見されたこと⁴⁾に着目して、NMDA 受容体機能を促進する、難治性症状を含む統合失調症の包括的な治療戦略を考えるようになった^{2,3)}。

そこで、NMDA 受容体調節部位のうち、細胞死や痙攣につながるグルタミン酸結合部位ではなく、こうした過剰な効果が生じにくい、グリシン結合部位を刺激する標的として選んだ^{2,3)}。本部位に対する作動薬のグリシン、D-セリン、D-アラニンなどの中から、(i)細菌や無脊椎動物には存在するが哺乳類では内在性物質ではないため、分解系を欠き効果が持続することが予想される、(ii)対応する L 型は刺激作用がはるかに弱く、両者の比較により NMDA 受容体への作用が行い易い、などの点を理由に、二つの D 型アミノ酸を実験に用いた^{2,3)}。同時に、これらは極性が高く血液脳関門の透過性が低いことを考慮し、日本油脂筑波研究所・日比野氏に親油性が高まるように脂質で修飾した化合物の合成を依頼し、*N*-myristoyl-D-serine (NMD-Ser) および *N*-myristoyl-D-alanine (NMD-Ala) が考案・供与され

東京医科歯科大学大学院医歯学総合研究科精神行動医科学分野 (〒113-8519 東京都文京区湯島 1-5-45)

Metabolism and functions of brain D-serine in mammals: relevance to neuropsychiatric disorders

Toru Nishikawa (Department of Psychiatry and Behavioral Sciences, Tokyo Medical and Dental University Graduate School, 1-5-45, Yushima, Bunkyo-ku, Tokyo 113-8519, Japan)

た^{5,6)}。いずれも、脳室内 (D-セリン, D-アラニン) または腹腔内 (NMD-Ser, NMD-Ala) への投与により、難治性統合失調症モデルと考えられる、PCP 投与動物の異常行動を抑制した⁶⁻⁸⁾。この抗 PCP 作用はそれぞれの L 型ではほとんど見られず、グリシン調節部位の選択的拮抗薬で減弱したことより、NMDA 受容体グリシン調節部位の作動薬が新しい抗精神病薬として応用できる可能性が支持された⁶⁻⁸⁾。

さらに、ミリスチル化 D 型アミノ酸から、生体内で D-アミノ酸が遊離して効果を発揮する可能性を、蛍光検出器付き高速液体クロマトグラフィー、ガスクロマトグラフィー (GC), GC-マススペクトロメトリー (MS) などを用いて検討したところ、定説に反し、ラットの脳では内在性の D-セリンが、一生の間、神経伝達物質に匹敵する高濃度で維持されることがわかった^{3,9-11)}。また、脳内分布が NMDA 受容体結合能と類似し^{3,9,11)}、抗統合失調症作用

をもつと推測されたことから、内在性の NMDA 受容体アロステリックアゴニストとして精神機能の発現・調節に重要な役割を果たす可能性を提唱した^{3,9,11)}。

本稿では、以上の研究が端緒となって蓄積されてきた、哺乳類脳の内在性 D-セリンの代謝と機能に関する知見を概説し、精神神経疾患の病態や治療法開発における意義を探る。

2. 脳内 D-セリンの分布と代謝

脳組織においては、D-セリンの生合成、貯蔵、細胞外液への放出、取り込み、分解などの代謝過程の存在を示唆する現象が観察される (図 1)。しかし、それぞれの分子細胞機構については研究者間での不一致も多く結論に至っていない。

(1) 分布

ラット、マウス、ヒトをはじめとする哺乳類の成熟期に

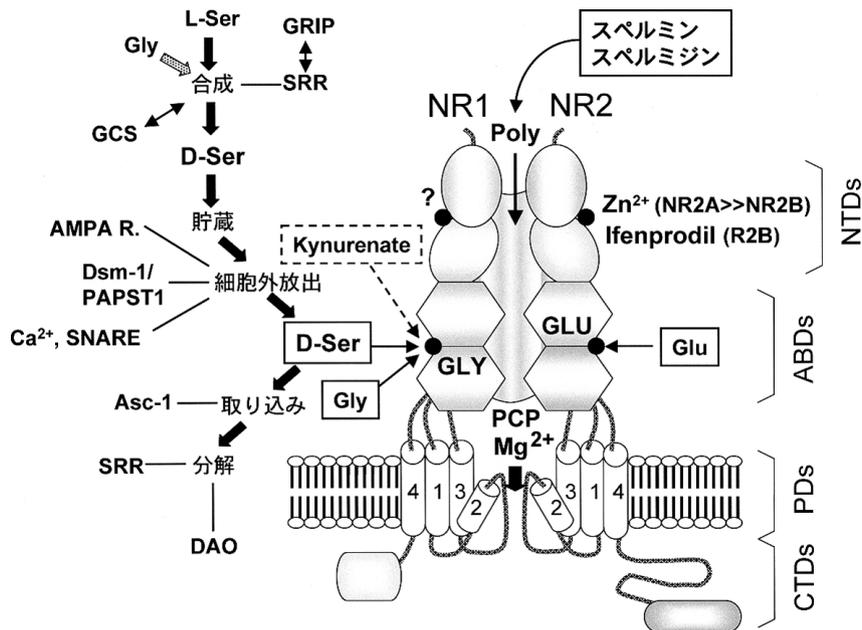


図 1 D-セリンの代謝過程と NR1/NR2 型 NMDA 受容体イオンチャネル

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 Ca²⁺ 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、グルタミン酸結合部位 (GLU)、グリシン結合部位 (GLY)、マグネシウムイオン結合部位 (Mg²⁺)、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. (2007) 7: 39-47) の Figure 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); , agonists (作動薬); , antagonists (遮断薬)

おいては、D-セリンは脳選択的分布を示し、脊髄、末梢各組織および血液中ではさきわめて低濃度である（ただし尿中濃度は高い）^{3,9,11}。脳内分布は不均一で、前脳各部位では高濃度（最も高い大脳皮質、海馬、線条体などで0.2~0.3 μmol/g 組織）、間脳、中脳では中等度から低濃度、後脳の組織は痕跡程度である^{3,9,11}。この脳内分布は、NMDA受容体のグルタミン酸、PCPおよびグリシン各結合部位の密度分布と強い正の相関を示し、特にNMDA受容体R2Bサブユニット(NR2B)mRNAの分布と酷似している^{3,11,12}。

脳内D-セリンの分布は発達に伴って著しく変化する。齧歯類では、生直後には脳内にほぼ均一に分布しているが(0.1 μmol/g 程度)、生後3週頃までに成熟期のパターンに近づく^{9,11,13}。生後変化は脳部位によって異なり、大脳新皮質のD-セリン濃度は生後21日までに成熟期のレベル(0.3 μmol/g 程度)に達するのに対し、小脳では、生後7日までに成熟期の脳皮質と同等のレベルになった後、急速に減少する。この変化もNR2B mRNAの脳内分布の発達と一致する^{9,11,13}。

細胞レベルでは、D-セリン様免疫反応がアストロサイトに強く、オリゴデンドロサイトや、ニューロンの細胞体、樹状突起、軸索にも見られることが報告されている^{12,14,15}。ヒトの大脳新皮質では、白質と灰白質のD-セリン含量には差がなく、免疫組織化学的研究の結果と一致する¹⁶。また、ミクログリアにも組織化学的にD-セリンが検出されている¹⁷。しかし、各細胞間の分布差は明らかではない。

系統発生学的に見ると、魚類、両生類、鳥類などの脳には極めて低い濃度しか検出できず(0.001~0.018 μmol/g)、内在性D-セリンは哺乳類の脳で特異的に高濃度に保たれていることが示唆される¹⁸。

(2) 合成

ラットの脳では、(a)L-セリンまたはグリシンの濃度を高めるとD-セリン濃度が上昇し、D-セリン濃度を上昇させるとL-セリン濃度が選択的に増加する¹⁹、(b) [³H] L-セリンが [³H] D-セリンへ転換される²⁰などの現象より、D-セリンをL-セリンから合成するセリンラセマーゼの存在が推定された。実際、ピリドキサル5-リン酸依存性を示しATPやMg²⁺で活性化される、ラット、マウスおよびヒトのセリンラセマーゼが報告されている^{21,22}。本酵素は、免疫反応がアストロサイトおよびニューロンの双方に検出され²³、その遺伝子ノックアウトマウスの脳でD-セリンがワイルドタイプの、15~10%程度まで減少するという(Coyle JJらの研究グループ、Society for Neurosci. 37th Annual Meeting (2007)の学会発表、Abstract, 576.8/K18; 森寿らの研究グループ、第81回日本薬理学会年会(2008)の発表、Abstract, J Pharmacol Sci 106, Suppl 1, 2008, 140P (P 1 I 68))。しかし、哺乳類以外の生物とは異なり、(a)ラセマーゼ活性より高いセリンデヒドラターゼ活性を有し²⁴、

(b)酵母のアラニンラセマーゼと比較して1000分の1程度の低いセリンラセマーゼ活性しか見られない²⁴ことから、生理的D-セリン合成における役割についてさらに検討を要する。この他、グリシン開裂酵素の活性欠損症および阻害剤により脳内D-セリンが減少すること²⁵や理論的反応にもとづいて、グリシン開裂酵素系、セリンヒドロキシメチル基転移酵素、ホスホセリンホスファターゼなどがD-セリン合成に関与する可能性も研究されている^{25,26}。

(3) 貯蔵

D-セリンをグルタルアルデヒドによってキャリアタンパク質に架橋したものを抗原として作製した抗D-セリン抗体を用いると、グリア細胞や神経細胞の細胞質に免疫反応が観察される²³。これに対して、遊離型D-セリンを認識する抗体を用いた研究では、D-セリン免疫反応が小胞への集積を示唆する分布を示す²³。前者の免疫染色は脳組織をグルタルアルデヒド含有固定液で処理しているが、通常の固定液のみを用いる場合は固定操作中に遊離のアミノは細胞から流出すると言われており、結果の違いとの関係を検討しなければならない。

細胞の種類によって、D-セリンの貯蔵部位が異なる可能性もある。株化C6グリオーマ細胞および幼弱動物の脳組織から得た培養アストロサイトでは、少なくとも一群のD-セリンとシナプス様小胞マーカーVAMP2の免疫反応が共存することや、VAMP2を分解するテタヌス毒素によりD-セリン放出が見られなくなる²⁷から、D-セリンを貯蔵する開口放出関連の小胞構造があると考えられる。これに対して、大脳皮質の培養ニューロンでは、D-セリン放出が小胞への取り込みを阻害するbafilomycin A1にほとんど影響されず、上述のように、D-セリンの貯蔵部位が主に細胞質であることと矛盾しない²³。

(4) 細胞外遊離

in vivo マイクロダイアリシス法により、自由運動下の動物の脳内細胞外液中にD-セリンが検出される。その濃度は組織中濃度と同様にNMDA受容体と高い相関を示すことから(前頭葉では約 5×10^{-6} M)²⁸、本受容体グリシン調節部位に作用していることが支持される。D-セリンは古典的な神経伝達物質とは異なる機序によって細胞外へ遊離されると考えられる。すなわち、*in vivo*において、神経脱分極刺激後に細胞外液の神経伝達物質が急速に増加するのに対して、D-セリンは却って低下する²⁸。また、神経インパルス遮断時や細胞外Ca²⁺を除去した条件でも細胞外液中D-セリンは減少しない²⁸。さらに、グリア選択的な可逆性毒素のfluorocitrateがD-セリンの*in vivo*遊離を抑制する結果²⁹は、グリア細胞の関与を示唆している。

アストロサイトおよびニューロンの培養系^{12,23,27}や株化C6グリオーマ細胞²⁷では、グルタミン酸、AMPA (α-amino-3-hydroxy-5-methyl-4-isoxazolepropionic acid) または

カイニン酸による D-セリンの細胞外への放出増加が観察されているが、*in vivo* の実験系を用いると再現されない³⁰。培養アストロサイトおよび C6 細胞のグルタミン酸誘発性 D-セリン遊離は、細胞内外の Ca^{2+} 、および SNARE (可溶性 N-メチルマレイミド感受性因子付着タンパク質受容体) に依存し、シナプス小胞への取り込み阻害薬で抑制されることなどから、シナプス小胞内 D-セリンの開口放出によると推測されている²⁷。一方、培養ニューロンのグルタミン酸受容体を介する D-セリン放出は、細胞外の Ca^{2+} 依存性は共通であるが、細胞内の Ca^{2+} 除去やシナプス小胞への取り込み阻害薬では低下しないため²³、未知のメカニズムで細胞質から遊離される可能性がある。また、カリウムイオンによる脱分極刺激は、培養ニューロンの D-セリン遊離を増加させるが、培養アストロサイトの D-セリン遊離には影響しない。ASCT トランスポーターによって、L-セリン、L-アラニンなどの取り込みと交換に D-セリンが放出される現象は、培養ニューロンでは観察されない²³。

以上の所見は、グリアとニューロンにおける D-セリン放出の分子機構が異なることを示唆している。*in vivo* と *in vitro* の研究結果の不一致は、後者では人工的に D-セリンを負荷した条件で実験しているため、生理的放出に係わる細胞内プールではない部位に取り込まれた D-セリンの放出を観察していることに起因する可能性があり、さらに詳細な検討が必要である。

(5) 取り込み

ラット脳のホモジネート³¹、大脳皮質から得られたアストロサイト主体の培養標品¹²、ラットグリオーマ由来の C6 細胞³² などでは、放射性 D-セリンの取り込みが見られる。取り込みの薬理的性質は既知のトランスポーターとは異なり、D-セリンを細胞内に輸送する未知のキャリアの存在が示唆される。これまでに D-セリンを μM のオーダーで取り込む能力をもち脳に発現する分子としては、ナトリウム依存性中性アミノ酸トランスポーター ASCT1 および ASCT2³³、ナトリウム非依存性中性アミノ酸トランスポーター Asc-1^{34,35}、プロトン依存性アミノ酸トランスポーター PAT1³⁶ などがあげられる。このうち Asc-1^{34,35} は、最も D-セリンに対する親和性が高く (IC_{50} が $10\sim 50\mu\text{M}$ 程度)、脳内に広く分布し主に前シナプス神経終末に発現している。また、ノックアウトマウスの大脳皮質および小脳の D-セリン取り込みが約 3 分の 1 以下に減少することから、生理的な D-セリン輸送に関与する可能性が提唱されている³⁵。

(6) 分解

D-セリンを含む D 型アミノ酸の分解活性をもつ哺乳類の酵素としては、D-アミノ酸酸化酵素 (D-amino acid oxidase: DAO) が知られてきた³⁷。脳の DAO の分布は D-セ

リンと逆相関し、小脳・橋・延髄などでは D-セリン濃度が減少し始める生後 10 日前後から活性が急速に上昇する³⁷。大脳皮質から培養したアストロサイトで DAO 遺伝子の発現が認められるが³⁸、前脳部は DAO の活性および免疫反応がきわめて低いか検出感度以下である。また、本酵素活性を欠く突然変異マウスの D-セリン含量は、大脳皮質においては僅かしか増加しないが小脳で著明に上昇する³⁹。したがって、DAO は少なくとも後脳の D-セリンを分解すると推測されるが、前脳部における D-セリンシグナルの生理的な消去には DAO 以外の分子の関与を否定できない。筆者は、DAO が D-セリン合成細胞に含まれ特徴的な D-セリンの脳内の濃度勾配を形成し⁹、前脳部では、未知のトランスポーターや、セリンデヒドラターゼ活性をもち前脳部優位に分布するセリンラセマーゼが、情報伝達分子としての D-セリンを分解する可能性を検討する必要があると考えている⁹。

(7) D-セリン動態に関連する新規分子

筆者らは、ラット大脳新皮質から、発現が D-セリンで選択的に誘導され L-セリンでは変化しない新規転写産物 *dser-1* (D-serine-responsive transcript-1)⁴⁰ および *dser-2*⁴¹ を見出した。*dser-1* の一部はプロトン ATPase サブユニットをコードする M9.2 遺伝子と相同性があり、D-セリンの取り込みや放出に関与する可能性がある⁴⁰。*dser-2*⁴¹ は D-セリンおよび NR2B と酷似した脳内分布とその発達変化を示し、ゲノム遺伝子が NMDA 受容体機能調節に関係する *neurexin-3 α* 遺伝子の反対鎖にマップされる点から、D-セリンまたは NMDAR2B サブユニットとの機能的相関が推察された。一方、*Xenopus* 卵母細胞の機能的クローニング系を用い、D-セリンの細胞内濃度を減少させる転写産物として検出した *dsm-1*⁴²、ヒト 3'-phosphoadenosine 5'-phosphosulfate transporter 1 (PAPST1) 遺伝子のラットオルソログであることがわかった。強制発現した卵母細胞において前負荷した D-セリンの放出を促進し、D-セリンと同様の脳内発現分布を示すことから、細胞内外の D-セリン濃度調節に関与する可能性がある。

3. 脳内 D-セリンの生理的機能

(1) グルタミン酸受容体調節

1) NMDA 受容体

i) NR1/NR2 型 NMDA 受容体 (図 1)

D-セリンは、NR1 および NR2 サブユニットから構成される NMDA 受容体のグリシン結合部位を選択的に刺激し、本受容体を介するグルタミン酸の次のような作用を促進する⁴³: (a) 脱分極、(b) 内向き電流、(c) Ca^{2+} 流入、(d) cGMP の産生、(e) 種々の神経伝達物質の放出、(f) 神経細胞死など。これらの作用は、グリシンおよび D-アラニンと共通しており、L 型のセリンやアラニンにはほとんど

認められない立体特異性が特徴である。イオンチャネル内のフェンサイクリジン調節部位に対するリガンド結合の増加を伴うことにもとづいて、チャネルの開放頻度を増加させる結果と考えられている⁴³⁾。

グリシン結合部位の刺激は、単独では興奮性後シナプス膜電位を発生しないが、グルタミン酸による十分な神経伝達が生ずるためには不可欠であることから、グリシン、D-セリン、D-アラニンなどはNMDA受容体のコアゴニストと呼ばれる^{9,43)}。D-セリンとNR2Bの脳内分布の類似性および上述したNMDA受容体への作用の特徴は、脳内D-セリンがNR1/NR2型受容体の生理的なコアゴニストであることを示唆している。これを支持する所見として、海馬のスライスまたはニューロン・グリア混合培養系にDAOを作用させ、D-セリンのみを分解しグリシンの濃度を維持した条件では、NMDA受容体グルタミン酸結合部位刺激時の一酸化窒素合成酵素活性の上昇⁴⁴⁾や、NMDA受容体依存的な長期増強(LTP)の誘導⁴⁵⁾が著明に抑制される。また、*Xenopus* 卵母細胞に発現させた、NR1とNR2A~NR2Dのいずれかを組み合わせた4種のヘテロメリックNMDA受容体では、グルタミン酸が誘導する内向き電流を増強する効果はグリシンよりD-セリンの方が数倍強い⁴⁶⁾。

一方、ラット前頭前野では、グリア型グリシントランスポーターGLYT1の選択的阻害剤投与時にNMDA受容体反応が増強されることから、内在性のグリシンもNMDA受容体調節に関与すると考えられる⁴⁷⁾。D-セリン投与後にも同様の反応増強が認められるため、生理的状态では、NMDA受容体グリシン結合部位が飽和していない場合があると推察される⁴⁷⁾。

以上の観察結果は、D-セリンおよびグリシンの細胞外液中濃度の調節機構がNMDA受容体の生理的機能維持に極めて重要なことを示唆している。二つのアミノ酸は、脳内分布¹¹⁾およびグリア毒²⁹⁾やD-サイクロセリン⁴⁸⁾投与後の細胞外液中濃度変化に著明な差異があり、NMDA受容体へのシグナルとしての異なる調節系をもつことが示唆される。

ii) NR1/NR3型NMDA受容体

NR1/NR2型NMDA受容体と異なり、NR1とNR3AまたはNR3BのヘテロメリックNMDA受容体では、グルタミン酸やNMDAへの応答が見られず、グリシンが興奮性の反応(内向き電流)を引き起こす⁴⁹⁾。このグリシン誘発性電流は、グルタミン酸結合部位またはPCP結合部位の拮抗薬に影響を受けないが、グリシン結合部位の選択的拮抗薬で抑制される⁴⁹⁾。また、NR1/NR3型NMDA受容体においては、D-セリンはグリシンとは対照的に、単独ではほとんど効果を示さないが、グリシン誘発性電流を阻害し⁴⁹⁾、NR1/NR3型NMDA受容体の内在性調節因子の候補でもあるが、コアゴニストとは言えない。

2) $\delta 2$ 受容体

主として小脳のプルキンエ細胞に発現するオーファン受容体の $\delta 2$ 受容体は、アミノ酸配列にもとづいてイオンチャネル型グルタミン酸受容体ファミリーに分類され、LTD(長期抑圧)の形成に関与することが報告されている。しかし、グルタミン酸作動型にチャネルを形成せず内在性のリガンドが未だ明らかになっていない。最近、D-セリンおよびグリシンが、 $\delta 2$ 受容体に結合してコンフォメーション変化を引き起こすことにより、 $\delta 2$ 受容体を不活性化することが示され、内在性調節因子の可能性が考えられるようになった⁵⁰⁾。

(2) グリア-ニューロン相互作用

脳内D-セリンは、その免疫反応がアストロサイト、オリゴデンドロサイトなどのグリア細胞に認められ^{12,14,15,17)}、グリア選択的毒素によりその細胞外液中濃度が低下すること²⁹⁾などから、神経修飾物質(neuromodulator)としてグリア細胞から放出される可能性がある。雌ラットの視床下部視索上核では、D-セリン免疫反応がアストロサイトに見られ、アストロサイトがグルタミン酸シナプスを取り囲む状態が、*virgin*の時には密であるのに比較して授乳期には疎になる⁵¹⁾。また、*virgin*期の方が、ニューロンのNMDA受容体によるEPSC(excitatory postsynaptic current:興奮性シナプス後電位)やLTP(長期増強)が生じやすく、シナプス中のD-セリン濃度が高いことや、この活性化はグリシンではなくD-セリンに依存することから、実際にアストロサイトから放出されるD-セリンによってニューロンのNMDA受容体が制御されていることが示唆された⁵¹⁾。

一方、ニューロンが存在しない条件で培養したアストロサイト⁴⁵⁾や、選択的に神経細胞体を破壊した前頭葉皮質(未発表データ)ではD-セリン濃度が著明に低下する。以上の知見より、脳内D-セリンはグリアとニューロンの相互作用に関与するシグナル分子として機能していると推測される。

(3) 神経回路形成

小脳では、NMDA受容体を介するグルタミン酸伝達に依存した顆粒細胞の移動やシナプス形成が生ずる発達期に、その周囲に突起を伸ばす放射状グリア細胞であるバグマングリア内のD-セリン濃度が一過性に高まる⁵²⁾。また、顆粒細胞の移動は、(i)D-セリンの選択的分解やセリンラセマーゼの阻害によって抑制され、D-セリンの添加後に回復することや、(ii)GRIP(glutamate receptor interacting protein)を過剰発現させた実験系においてはD-セリンの細胞外遊離が上昇するとともに(セリンラセマーゼおよびAMPA型グルタミン酸受容体と結合することによりAMPA受容体刺激誘導性のセリンラセマーゼ活性化が起こるといふ)、促進される。これらの現象は、発達期小脳

のD-セリンが神経回路形成に重要な役割を果たすことを示唆している⁵³⁾。

4. 精神神経疾患の病態と脳内D-セリン

哺乳類の内在大D-セリンは、代謝・機能とその発達変化などの特徴から、D-セリンシステムとも呼べる独自の分子細胞機構を構築していると推察される。D-セリンが、多様な高次脳機能の発現・制御に重要な役割を果たすことが知られる、NMDA受容体の生理的活性の維持に不可欠な点は、D-セリンシステムの異常が種々の精神神経疾患に関与する可能性を示唆している。

(1) 統合失調症

PCPに代表されるNMDA受容体遮断薬が作用の強さに比例して統合失調症全体と類似した病像を引き起こすこととともに、統合失調症患者が健常者に比してNMDA受容体遮断薬により症状の増悪が生じやすい(精神異常惹起作用に対する感受性が亢進している)ことにもとづいて、統合失調症ではNMDA受容体を介するグルタミン酸神経伝達が低下する病態が推測されている¹⁻³⁾。その原因のひとつとして、NMDA受容体の内在性コアゴニストとして作用するD-セリンシグナルが減少している可能性がある¹⁻³⁾。

筆者らは統合失調症患者と非精神神経疾患患者の死後脳で前頭葉皮質および側頭葉皮質の組織中D-セリン濃度を比較したが、両群間に有意な差は認めなかった¹⁶⁾。しかし、統合失調症患者の死後脳では、角回、縁上回、体性感覚野、運動前野などの大脳新皮質領域でNMDA受容体グルタミン調節部位の増加が観察され⁵⁴⁾、特定の神経回路におけるD-セリンの細胞外放出が減少したための代償的变化と考えることもできる。さらに、D-セリン分解能をもつD-アミノ酸化酵素(DAO)とその活性化因子(DAOA: G72)、およびセリンラセマーゼの遺伝子多型やハプロタイプと統合失調症との有意な相関、あるいはタンパク質・mRNAの統合失調症死後脳における発現の変化などの報告がある⁵⁵⁻⁶¹⁾。ただし、(i) 双極性障害(躁うつ病)でも同様のDAOA遺伝子解析結果が得られている⁶²⁾、(ii) 死後脳の分析は研究者間で一致していない、(iii) Bendikovら⁶¹⁾は、同一の死後脳組織でD-アミノ酸化酵素タンパク質の増加とセリンラセマーゼタンパク質の減少を見出し、本症におけるD-セリンの合成低下と分解促進を推定しているが、D-セリン濃度には変化が見られない、などの点に注意する必要がある。血液中や脳脊髄液中のD-セリン濃度またはD・L型セリンの総量に対するD-セリン量の比の低下も報告されているが^{61, 63, 64)}、アルツハイマー病患者の血液でも類似の傾向が見られ⁶⁵⁾、疾患特異性、食事や服薬の影響をはじめ、今後の詳細な分析が待たれる。このほか、D-セリンに高い親和性を示すAsc-1トランスポーターや、筆者らが新たにクローニングした*dsr-1*、*dsr-2*、*dsm-*

*1*などの遺伝子についても統合失調症との関連が注目される。

NMDA受容体機能不全をもたらす機序については、D-セリンシステムの分子細胞機構の異常以外にも、内在性のグリシン調節部位拮抗物質キヌレン酸、グリシン代謝系、ポリアミン調節部位に作用する内在性物質、グルタミン酸代謝、NMDA受容体へのGluの作用に拮抗するN-acetylaspartylglutamateなどの変化も考えられ、D-セリンシステムとの相互作用の視点からも検討が必要である^{1, 66)}。

(2) 双極性障害(躁うつ病)

DAOAのSNPs(single nucleotide polymorphisms: 一塩基多型)やハプロタイプとの関連は統合失調症だけでなく、双極性障害にも認められ、D-セリンシステムの変化が双方の精神疾患で生じている可能性がある⁶²⁾。この所見は、DAOAの多型が疾患ではなく、たとえば興奮や妄想のような共通の症状群に関連することを示唆しており、さらに検討を要する。

(3) 非ケトーシス型高グリシン血症

グリシン開裂酵素系の活性が欠損または顕著に低下するために血液中グリシンが極度に上昇する非ケトーシス型高グリシン血症患者の死後脳では、対照群の患者に比べ、大脳皮質中のグリシン濃度が著明に増加するとともにD-セリン濃度が3分の1程度に減少している²⁵⁾。ラット脳のD-セリン濃度は、大量のグリシン投与によって脳のグリシン濃度を高めると上昇する¹⁹⁾が、グリシン開裂酵素系の阻害作用をもつシステアミン投与後には減少する²⁵⁾ことから、上記の減少は、グリシン開裂酵素系の活性欠損が原因で生ずると考えられ、本症に認められる、精神発達遅滞、けいれん発作、無呼吸発作、嗜眠などの多彩な中枢神経症状と関係する可能性がある。

(4) セリン欠損症候群

まれに、血液および脳脊髄液のL-セリン濃度の著明な低下とともに、小頭症、けいれん発作、精神運動発達遅滞などの重篤な神経系の障害が認められる症例が見出され、セリン欠損症候群と呼ばれている⁶⁷⁾。L-セリンの補充療法が有効であり、L-セリン生合成系の3-phosphoglycerate dehydrogenase (3-PGDH)あるいは3-phosphoserine phosphatase (3-PSP)の活性を欠く例があることが明らかにされているが、既知のL-セリン合成酵素には異常が検出できない例も報告されている⁶⁷⁾。本症候群患者の脳脊髄液ではD-セリン濃度が著しく減少しており、精神神経症状との関連が推察される⁶⁷⁾。これらの所見は、ヒトの中枢神経系のD-セリンが主にL-セリンに由来することを示唆している。

(5) 脳虚血

一過性虚血時のウサギ梨状葉皮質では細胞外D-セリン濃度が上昇し⁶⁸⁾、DAO処置によりD-セリンが選択的に低下したラットの海馬スライスでは、もうひとつのNMDA

受容体コアゴニストのグリシンが存在しているにもかかわらず虚血性神経細胞損傷が抑制される^{69,70}。これらの結果は、脳血管性障害時のNMDA受容体の過剰な刺激による神経細胞損傷にD-セリンシグナルの増強が関与することを示唆している。

(6) 小脳失調

小脳失調にもD-セリンシグナルの異常が関与する可能性がある^{71,72}。すなわち、(i) NMDA受容体遮断薬やNR2AおよびNR2Cサブユニット遺伝子のノックアウトによって小脳失調症状が生ずる、(ii) 小脳では成熟哺乳類のD-セリンの濃度はきわめて低い、取り込み活性は高くDAO活性欠損によりD-セリン濃度が上昇するため、D-セリンの生合成が行われ生理的役割を果たしていると推察される。こうした可能性を支持する所見として、筆者らは薬物性あるいは遺伝性の小脳変性モデルマウスや脊髄小脳変性症患者で、D-セリンまたはD-サイクロセリンが運動失調を改善することを報告した^{71,72}。しかし、小脳失調患者における脳内D-セリン濃度の変化や関連分子の脳内発現・ゲノム遺伝子との関連などは未解析である。

(7) アルツハイマー病

アルツハイマー病では、過剰に蓄積するアミロイドβペプチドが、神経変性につながる興奮性アミノ酸による神経毒性や炎症に関与する可能性が検討されている。アミロイドβペプチドは、ミクログリアからのグルタミン酸およびD-セリン放出の刺激や、ミクログリア内のセリンラセマーゼmRNAの転写亢進を引き起こし、アルツハイマー病患者死後脳の海馬においてセリンラセマーゼmRNAの発現が増加していたことから、アミロイドβペプチドによるD-セリンの合成と細胞外放出の増加が神経細胞死を促進していることが示唆されている⁷³。ただし、アルツハイマー病患者の死後脳組織中D-セリン濃度の有意な変化は認められていない¹⁶。

(8) 筋萎縮性側索硬化症

筋萎縮性側索硬化症(ALS: amyotrophic lateral sclerosis)で見られる運動ニューロン死は、グリアが関係する興奮性アミノ酸の神経細胞毒性によって生ずる可能性がある。最近Sasabeらは⁷⁴、ALSモデルマウスでは、脊髄運動ニューロンがNMDAの毒性に対して対照群より脆弱であり、病態の進行に伴って脊髄中のD-セリンおよびセリンラセマーゼが増加することを見出した。さらに、家族性および孤発性ALS患者の脊髄中D-セリンレベルの上昇が認められた⁷⁴。これらの結果から、ALS患者ではグリア細胞におけるD-セリンの過剰な産生が運動ニューロンを障害するメカニズムが提唱されている⁷⁴。

(9) 神経因性疼痛

NMDA受容体が関係する神経因性疼痛の中枢性増感メカニズムでは、次のような所見をもとに内在性のD-セリ

ンが重要な役割を果たすと推測されている。すなわち、(i) NMDA受容体コアゴニストのD-セリンが、熱やホルマリンの刺激による痛みに対するgabapentinやS(+)-3-butyl GABAの鎮痛作用に拮抗し⁷⁵、(ii) DAO活性欠損マウスではホルマリン誘発性疼痛に対する反応および脊髄のNMDA受容体を介する興奮性後シナプス電流の増強が見られ⁷⁶、(iii) D-セリンを選択的に分解するDAOやグリシン調節部位の選択的遮断薬を前部帯状回に注入したラットでは、ホルマリンによる痛みの回避行動形成が抑制される⁷⁷。

(10) 不安

D-セリンを背側中脳中心灰白質や上丘に局所注入した動物では、不安に関連した行動が引き起こされる⁷⁸。この効果は、グリシンでも生じ、NMDA受容体グリシン調節部位遮断薬で拮抗されることから、特定の脳部位のD-セリンは不安の出現にも関係していると推測される⁷⁸。

5. D-セリン代謝系を標的とした精神神経疾患治療薬の開発

前項で述べたように、様々な精神神経疾患でNMDA受容体機能の異常が疑われるため、NMDA受容体機能を調節する新規治療薬の開発が試みられている。すなわち、NMDA受容体の機能促進薬には統合失調症状、小脳失調、PTSD(外傷後ストレス障害: posttraumatic stress disorder)などに対して、活動性抑制薬には神経変性疾患や脳虚血における興奮性アミノ酸の神経細胞毒性、神経因性疼痛、病的不安などへの治療効果が期待されている。これまでの実験では、グリシン調節部位に作用するNMDA受容体の調節物質には有害な作用が少ないことが知られている。したがって、D-セリンの代謝・機能を制御する分子細胞機構を標的としてD-セリンシグナルを増強または抑制する物質は、有力な治療薬候補と考えられる。

統合失調症では、NMDA受容体機能促進薬に、抗精神病薬反応性の陽性症状とともに、難治性の陰性症状および認知機能障害の改善効果が期待できることを既に述べたが^{1,79}、動物実験と臨床試験の双方からこの仮定を支持する結果が得られている^{1,79}。

PCPを急性投与した統合失調症モデル動物では、D-セリン、D-アラニン、グリシンなどのNMDA受容体コアゴニストが、抗精神病薬抵抗性の異常行動を改善する^{2,3,6}。臨床試験においては、グリシン調節部位作動薬として、グリシン、D-セリン、D-サイクロセリン、GLYT1阻害薬(サルコシン)などが用いられている⁷⁹。いずれも、種々の抗精神病薬との併用療法が行われ、クロザピンが併用薬の場合を除き、抗精神病薬単独治療の患者と比べ、陰性症状や認知機能障害の改善度が高いことが報告されている⁷⁹。NMDA受容体コアゴニストは、次のような実験から、抗

精神病薬を併用せず単独でも陽性症状を含む全体の異常を改善する可能性が示唆される：(i) NMDA 受容体コアゴニストが NMDA 受容体遮断薬を急性投与した統合失調症モデル動物の前頭葉のドーパミン (DA) 伝達亢進を抑制する⁸⁰⁾, (ii) PCP を反復投与した統合失調症モデル動物に見られる, アンフェタミン (間接的 DA 作動薬) 誘発性の前頭葉 DA 遊離亢進が (統合失調症の線条体で同様の現象の報告がある), グリシンを PCP と併用投与することにより認められなくなる⁸¹⁾.

人工的な NMDA 受容体機能不全状態によって小脳失調症状が出現することから, 脊髄小脳変性症を初めとする神経疾患で生ずる小脳失調症状を, NMDA 受容体機能促進薬が改善する可能性がある⁷²⁾. Kawai らと筆者らが共同で進めている D-サイクロセリンの脊髄小脳変性症患者への投与試験⁷²⁾では, 国際協同運動失調評価尺度 (ICARS) の低下が見られた。

さらに最近, D-サイクロセリンを用いてグリシン調節部位を刺激し, NMDA 受容体機能増強を介した新しい記憶の獲得を促進し, いわば「上書き」の効果により, PTSD, 恐怖症などにおける条件づけられた恐怖を消去して治療効率を上げる試みが行われ, 有意な成果が発表されている⁸²⁾.

しかし, 現在臨床応用可能な NMDA 受容体コアゴニストは, (i) BBB (血液脳関門) 透過性が低く大量投与が必要であり (グリシン, D-セリン, D-アラニン, グリシントランスポーター阻害薬), (ii) 抑制性グリシン受容体にも作用するため NMDA 受容体への選択性が低い (グリシン, グリシントランスポーター阻害薬), (iii) BBB 透過性は高いが部分作動薬のため治療用量の範囲が狭く設定が難しい (D-サイクロセリン), (iv) 腎臓への毒性 (D-セリン) などが問題になっている^{1,79)}. また, 直接, グリシン調節部位を刺激する薬物は合成が難しいという. そこで, D-セリン特異的なトランスポーターあるいは分解酵素の阻害薬のように, 内在性 D-セリンシグナルを選択的に増強する治療薬の開発が有用と考えられる。

一方, NMDA 受容体遮断薬は, 実験的には脳虚血, 興奮性神経毒などによる神経細胞死, 神経因性疼痛などを抑制する成績が報告されているが, 臨床的試験では精神症状を引き起こす副作用が問題になる^{70,83)}. ここでも, D-セリン特異的な合成酵素や放出機構に選択的に作用して, D-セリンシグナルの過剰を抑制する薬物の開発が望まれる。

6. おわりに

内在性 D-セリンは, D 型のアミノ酸であることのほかに, これまで研究されてきた脳の情報伝達物質とは多くの相違点をもつことが明らかになりつつある. これらの違いが脳の D-セリンシステムへのアプローチを難しくしてお

り, 研究者間の不一致を生むもとになっていると考えられる. 第一には, NR1/NR2 型 NMDA 受容体のコアゴニストとして神経伝達物質とは異質な役割を果たし, 神経伝達物質のように神経インパルス依存的な放出の増加や迅速なシナプス間隙からの消去が認められないことから, 適切な範囲の細胞外濃度を常に維持する機構の存在が推測される. また, グリアとニューロンの双方に広く検出され, その相互作用に不可欠なことや, 統合失調症状を初めとするさまざまな精神神経症状と密接に関連することが強く示唆される. したがって, 脳内 D-セリンの代謝・機能の分子細胞機構が解明されることにより, 脳機能を制御する未知の情報処理システムの手がかりがもたらされ, 精神神経疾患の原因・病態の理解と新たな治療法開発が大きく前進することが期待される. そのためには, 今後, 従来とは異なる視点を導入した研究が必要であろう。

謝辞

本稿で紹介した筆者の研究は, 文献欄にあげた論文 (Nishikawa T. または西川徹を著名に含むもの) の共著者の方々と共同で行ったものであり, この機会に改めて皆様に深く感謝申し上げます。

文 献

- 1) 西川 徹 (2006) 実験医学, 24, 2663-2671.
- 2) Nishikawa, T., Umino, A., Tani, Y., Hashimoto, A., Hata, N., Takashima, M., Takahashi, K., & Toru, M. (1991) in *Biological Basis of Schizophrenic Disorders* (Nakazawa, T. ed.), pp. 65-76, Japan Scientific Societies Press (Tokyo) and Karger (Basel).
- 3) Nishikawa, T., Hashimoto, A., Tani, Y., Umino, A., Kashiwa, A., Kumashiro, S., Nishijima, K., Oka, T., Shirayama, Y., & Takahashi, K. (1994) in *The Biology of Schizophrenia* (Moroji, T. & Yamamoto, K. eds.) *Development of Psychiatry Series*, pp. 197-207, Elsevier, Amsterdam.
- 4) Anis, N.A., Berry, S.C., Burton, N.R., & Lodge, D. (1983) *Br. J. Pharmacol.*, 79, 565-575.
- 5) 日比野英彦, 西川 徹 (2007) オレオサイエンス, 7, 456-457.
- 6) 西川 徹, 橋本篤司, 谷井靖之, 岡 高恵, 海野麻未, 白山幸彦, 柏 淳, 高橋清久 (1991) 精神薬療基金年報, 23, 213-220.
- 7) Tani, Y., Nishikawa, T., Hashimoto, A., & Takahashi, K. (1991) *Brain Res.*, 563, 281-284.
- 8) Tani, Y., Nishikawa, T., Hashimoto, A., & Takahashi, K. (1994) *J. Pharmacol. Exp. Ther.*, 269, 1040-1048.
- 9) Nishikawa, T. (2005) *Biol. Pharm. Bull.*, 28, 1561-1565.
- 10) Hashimoto, A., Nishikawa, T., Hayashi, T., Fujii, N., Harada, K., Oka, T., & Takahashi, K. (1992) *FEBS Lett.*, 296, 33-36.
- 11) Hashimoto, A., Nishikawa, T., Oka, T., & Takahashi, K. (1993) *J. Neurochem.*, 60, 783-786.
- 12) Schell, M.J., Molliver, M.E., & Snyder, S.H. (1995) *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.*, 92, 3948-3952.
- 13) Hashimoto, A., Oka, T., & Nishikawa, T. (1995) *Eur. J. Neu-*

- roschi.*, 7, 1657-1663.
- 14) Wako, K., Ma, N., Shiroyama, T., & Semba, R. (1995) *Neurosci. Lett.*, 185, 171-174.
 - 15) Yasuda, E., Ma, N., Semba, R. (2001) *Neurosci. Lett.*, 299, 162-164.
 - 16) Kumashiro, S., Hashimoto, A., & Nishikawa, T. (1995) *Brain Res.*, 681, 117-125.
 - 17) Williams, S.M., Diaz, C.M., Macnab, L.T., Sullivan, R.K., & Pow, D.V. (2006) *Glia.*, 53, 401-411.
 - 18) Nagata, Y., Horiike, K., Maeda, T. (1994) *Brain Res.*, 634, 291-295.
 - 19) Takahashi, K., Hayashi, F., & Nishikawa, T. (1997) *J. Neurochem.*, 69, 1286-1290.
 - 20) Dunlop, D.S. & Neidle, A. (1997) *Biochem. Biophys. Res. Commun.*, 235, 26-30.
 - 21) Wolosker, H., Sheth, K.N., Takahashi, M., Mothet, J.P., Brady, R.O. Jr., Ferris, C.D., & Snyder, S.H. (1999) *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.*, 96, 721-725.
 - 22) De Miranda, J., Panizzutti, R., Foltyn, V.N., Wolosker, H. (2002) *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.*, 99, 14542-14547.
 - 23) Kartvelishvily, E., Shleper, M., Balan, L., Dumin, E., & Wolosker, H. (2006) *J. Biol. Chem.*, 281, 14151-14162.
 - 24) Yoshimura, T. & Esaki, N. (2003) *J. Biosci. Bioeng.*, 96, 103-109.
 - 25) Iwama, H., Takahashi, K., Kure, S., Hayashi, F., Narisawa, K., Tada, K., Mizoguchi, M., Takashima, S., Tomita, U., & Nishikawa, T. (1997) *Biochem. Biophys. Res. Commun.*, 231, 793-796.
 - 26) Wood, P.L., Hawkinson, J.E., & Goodnough, D.B. (1996) *J. Neurochem.*, 67, 1485-1490.
 - 27) Mothet, J.P., Pollegioni, L., Ouanounou, G., Martineau, M., Fossier, P., & Baux, G. (2005) *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.*, 102, 5606-5611.
 - 28) Hashimoto, A., Oka, T., & Nishikawa, T. (1995) *Neurosci.*, 66, 635-643.
 - 29) Kanematsu, S., Ishii, S., Umino, A., Fujihira, T., Kashiwa, A., Yamamoto, N., Kurumaji, A., & Nishikawa, T. (2006) *J. Neural. Transm.*, 113, 1717-1721.
 - 30) Hashimoto, A., Kanda, J., & Oka, T. (2000) *Brain Res. Bull.*, 53, 347-351.
 - 31) Yamamoto, N., Tomita, U., Umino, A., & Nishikawa, T. (2001) *Synapse*, 14, 284-286.
 - 32) Hayashi, F., Takahashi, K., & Nishikawa, T. (1997) *Neurosci. Lett.*, 239, 85-88.
 - 33) Dun, Y., Mysona, B., Itagaki, S., Martin-Studdard, A., Ganapathy, V., & Smith, S.B. (2007) *Exp. Eye Res.*, 84, 191-199.
 - 34) Fukasawa, Y., Segawa, H., Kim, J.Y., Chairoungdua, A., Kim, D.K., Matsuo, H., Cha, S.H., Endou, H., & Kanai, Y. (2000) *J. Biol. Chem.*, 275, 9690-9698.
 - 35) Rutter, A.R., Fradley, R.L., Garrett, E.M., Chapman, K.L., Lawrence, J.M., Rosahl, T.W., & Patel, S. (2007) *Eur. J. Neurosci.*, 25, 1757-1766.
 - 36) Metzner, L., Kottra, G., Neubert, K., Daniel, H., & Brandsch, M. (2005) *FASEB J.*, 19, 1468-1473.
 - 37) Weimar, W.R. & Neims, A.H. (1977) *J. Neurochem.*, 29, 649-556.
 - 38) Urai, Y., Jinnouchi, O., Kwak, K.T., Suzue, A., Nagahiro, S., & Fukui, K. (2002) *Neurosci. Lett.*, 324, 101-104.
 - 39) Hashimoto, A., Nishikawa, T., Konno, R., Niwa, A., Yasumura, Y., Oka, T., & Takahashi, K. (1993) *Neurosci. Lett.*, 152, 33-36.
 - 40) Tsuchida, H., Yamamoto, N., Kajii, Y., Umino, A., & Nishikawa, T. (2001) *Biochem. Biophys. Res. Com.*, 280, 1189-1196.
 - 41) Taniguchi, G., Yamamoto, N., Tsuchida, H., Umino, A., Shimazu, D., Sakurai, S., Takebayashi, H., & Nishikawa, T. (2005) *J. Neurochem.*, 95, 1541-1549.
 - 42) Shimazu, D., Yamamoto, N., Umino, A., Ishii, S., Sakurai, S., & Nishikawa, T. (2006) *J. Neurochem.*, 96, 30-42., 2006.
 - 43) Danysz, W. & Parsons, A.C. (1998) *Pharmacol. Rev.*, 50, 597-664; Kemp, J.A. & McKernan, R.M. (2002) *Nat. Neurosci.*, 5 Suppl., 1039-1042.
 - 44) Mothet, J.P., Parent, A.T., Wolosker, H., Brady, R.O. Jr., Linden, D.J., Ferris, C.D., Rogawski, M.A., & Snyder, S.H. (2000) *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.*, 97, 4926-4931.
 - 45) Yang, Y., Ge, W., Chen, Y., Zhang, Z., Shen, W., Wu, C., Poo, M., & Duan, S. (2003) *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.*, 100, 15194-15199.
 - 46) Matsui, T., Sekiguchi, M., Hashimoto, A., Tomita, U., Nishikawa, T., & Wada, K. (1995) *J. Neurochem.*, 65, 454-458.
 - 47) Chen, L., Muhlhauser, M., & Yang, C.R. (2003) *J. Neurophysiol.*, 89, 691-703.
 - 48) Fujihira, T., Kanematsu, S., Umino, A., Yamamoto, N., & Nishikawa, T. (2007) *Neurochem. Int.*, 51 (2-4), 233-236.
 - 49) Chatterton, J.E., Awobuluyi, M., Premkumar, L.S., Takahashi, H., Talantova, M., Shin, Y., Cui, J., Tu, S., Sevarino, K.A., Nakanishi, N., Tong, G., Lipton, S.A., & Zhang, D. (2002) *Nature*, 415, 793-798.
 - 50) Naur, P., Hansen, K.B., Kristensen, A.S., Dravid, S.M., Pickering, D.S., Olsen, L., Vestergaard, B., Egebjerg, J., Gajhede, M., Traynelis, S.F., & Kastrup, J.S. (2007) *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.*, 104, 14116-14121.
 - 51) Panatier, A., Theodosis, D.T., Mothet, J.P., Touquet, B., Pollegioni, L., Poulain, D.A., & Oliet, S.H. (2006) *Cell.*, 125, 775-784.
 - 52) Schell, M.J., Brady, R.O. Jr., Molliver, M.E., & Snyder, S.H. (1997) *J. Neurosci.*, 17, 1604-1615.
 - 53) Kim, P.M., Aizawa, H., Kim, P.S., Huang, A.S., Wickramasinghe, S.R., Kashani, A.H., Barrow, R.K., Haganir, R.L., Ghosh, A., & Snyder, S.H. (2005) *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.*, 102, 2105-2110.
 - 54) Ishimaru, M., Kurumaji, A., & Toru, M. (1994) *Biol. Psychiatry*, 35, 84-95.
 - 55) Chumakov, I. Blumenfeld, M., Guerassimenko, O., et al. (2002) *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.*, 99, 13675-13680.
 - 56) Goltsov, A.Y., Loseva, J.G., Andreeva, T.V., et al. (2006) *Mol. Psychiatry*, 11, 325-326.
 - 57) Li, D. & He, L. (2007) *Genetics*, 175, 917-922.
 - 58) Morita, Y., Ujike, H., Tanaka, Y., et al. (2007) *Biol. Psychiatry*, 61, 1200-1203.
 - 59) Steffek, A.E., Haroutunian, V., & Meador-Woodruff, J.H. (2006) *Neuroreport*, 17, 1181-1185.
 - 60) Verrall, L., Walker, M., Rawlings, N., et al. (2007) *Eur. J. Neurosci.*, 26, 1657-1669.
 - 61) Bendikov, I., Nadri, C., Amar, S., Panizzutti, R., De Miranda, J., Wolosker, H., & Agam, G. (2007) *Schizophr. Res.*, 90, 41-51.
 - 62) Detera-Wadleigh, S.D. & McMahon, F.J. (2006) *Biol. Psychiatry*, 60, 106-114.
 - 63) Hashimoto, K., Fukushima, T., Shimizu, E. et al. (2003) *Arch. Gen. Psychiatry*, 60, 572-576.
 - 64) Hashimoto, K., Engberg, G., Shimizu, E., Nordin, C., Lindström, L.H., & Iyo, M. (2005) *Biol. Psychiatry*, 29, 767-769.

- 65) Hashimoto, K. Fukushima, T., Shimizu, E. et al. (2004) *Prog. Neuro-psychopharmacol. Biol. Psychiatry*, **28**, 385-388.
- 66) Coyle, J.T. & Tsai, G. (2004) *Int. Rev. Neurobiol.*, **59**, 491-515.
- 67) Fuchs, S.A., Dorland, L., de Sain-van, der Velden, M.G., Hendriks, M., Klomp, L.W., Berger, R., & de Koning, T.J. (2006) *Ann. Neurol.*, **60**, 476-480.
- 68) Gauchy, C., Nairn, A.C., Glowinski, J., & Prémont, J. (2002) *Neuroscience*, **114**, 859-867.
- 69) Katsuki, H. Nonaka, M., Shirakawa, H., Kume, T., & Akaike, A. (2004) *J. Pharmacol. Exp. Ther.*, **311**, 836-844.
- 70) Shleper, M., Kartvelishvily, E., Wolosker, H. (2005) *J. Neurosci.*, **25**, 9413-9417.
- 71) Saigoh, K., Matsui, K., Takahashi, K., Nishikawa, T., & Wada, K. (1998) *Brain Res.*, **808** (1), 42-47.
- 72) Ogawa, M., Shigeto, H., Yamamoto, T., Oya, Y., Wada, K., Nishikawa, T., & Kawai, M. (2003) *J. Neurol. Sci.*, **210**, 53-56.
- 73) Wu, S., Basile, A.S., & Barger, S.W. (2007) *Curr. Alzheimer Res.*, **4**, 243-251.
- 74) Sasabe, J., Chiba, T., Yamada, M., Okamoto, K., Nishimoto, I., Matsuoka, M., & Aiso, S. (2007) *EMBO J.*, **26**, 4149-4159.
- 75) Singh, L., Field, M.J., Ferris, P., Hunter, J.C., Oles, R.J., Williams, R.G., & Woodruff, G.N. (1996) *Psychopharmacology (Berl.)*, **127**, 1-9.
- 76) Wake, K., Yamazaki, H., Hanzawa, S., Konno, R., Sakio, H., Niwa, A., & Hori, Y. (2001) *Neurosci. Lett.*, **297**, 25-28.
- 77) Ren, W.H., Guo, J.D., Cao, H., Wang, H., Wang, P.F., Sha, H., Ji, R.R., Zhao, Z.Q., & Zhang, Y.Q. (2006) *J. Neurochem.*, **96**, 1636-1647. Erratum in: *J. Neurochem.*, 2006, **98**: 1344.
- 78) Santos, P., Bittencourt, A.S., Schenberg, L.C., & Carobrez, A.P. (2006) *Neuropharmacology*, **51**, 203-212.
- 79) 山本直樹, 黒田安計, 西川 徹 (2007) 統合失調症の治療—臨床と基礎— (佐藤, 丹羽, 井上編), pp. 38-54, 朝倉書店, 東京.
- 80) Umino, A., Takahashi, K., & Nishikawa, T. (1998) *Br. J. Pharmacol.*, **124**, 377-385.
- 81) Javitt, D.C., Balla, A., Burch, S., Suckow, R., Xie, S., & Ser-shen, H. (2004) *Neuropsychopharmacology*, **29**, 300-307.
- 82) Heresco-Levy, U., Kremer, I., Javitt, D.C., Goichman, R., Reshef, A., Blararu, M., & Cohen, T. (2002) *Int. J. Neuropsychopharmacol.*, **5**, 301-307.
- 83) Guindon, J., Walczak, J.S., & Beaulieu, P. (2007) *Drugs*, **67**, 2121-2133.
-