

## 「治療薬開発研究の焦点」

西川 徹

東京医科歯科大学大学院精神行動医科学分野

抗精神病薬は、強力な D2 型ドーパミン (dopamine: DA) 受容体遮断作用をもち、統合失調症の急性期の陽性症状を改善する。近年開発が進んだ非定型抗精神病薬は、従来薬より副作用が少なく、陰性症状への効果も注目を集めてきた。しかし、この効果は極めて限局しており、薬物療法抵抗性の陰性症状や認知障害は、未だに統合失調症患者の十分な社会適応を拒み、多くの入院患者を生み出している。これらの難治性症状を改善するためには、既存の抗精神病薬とは異なる作用機序をもつ薬物の開発が必要と考えられる。

統合失調症の脳においては、向精神薬の次のような作用にもとづいて、DA 伝達の亢進は主に陽性症状に、NMDA (N-methyl-D-aspartate) 型グルタミン酸受容体を介する伝達の低下は陽性・陰性双方の症状に関与することが推測されている： 1) 覚せい剤、コカイン等の DA 作動薬は、統合失調症と区別し難い幻覚・妄想状態を引き起こす、2) 抗精神病薬は、陽性症状を改善する力価と正比例する D2 受容体遮断作用を示すが、陰性症状にはほとんど効果がない、3) フェンサイクリジン、ケタミン、その他の NMDA 受容体遮断薬は統合失調症様の陽性および陰性症状を発現させる、4) 抗精神病薬は、DA 作動薬による幻覚・妄想状態を改善するが、NMDA 受容体遮断薬が惹起する精神病状態では陽性症状には奏功するものの陰性症状には無効である。

以上の所見は、NMDA 受容体機能促進薬が難治性の統合失調症状を改善することを示唆している。実際に、NMDA 受容体グリシン調節部位を刺激することにより本受容体機能を促進する、グリシン、D-サイクロセリン、D-セリン、D-アラニン等を、抗精神病薬と併用投与した研究では、抗精神病薬抵抗性の陰性症状や認知障害の改善が報告されている。このうち D-セリンは、脳に高い濃度に維持され NMDA 受容体と酷似した分布を示す内在性物質であることから、統合失調症の病態との関連や新しい治療薬の標的システムとしての可能性が検討されはじめています。