

第 100 回日本精神神経学会総会

精神医学奨励賞受賞講演

海馬セロトニン 1A 受容体と記憶機能

安野 史彦

近年の研究はセロトニン神経系が記憶機能に重要な役割を有することを示唆している。我々は脳内 5-HT_{1A} 受容体に特異的に結合する [¹¹C]WAY-100635 をリガンドとした positron emission tomography (PET) を用いて脳内 5-HT_{1A} 受容体結合能を測定し、記憶機能との関連を検討した。さらに 5-HT_{1A} 受容体の作動薬であるタンドスピロンを用い、5-HT_{1A} 受容体の刺激が認知機能に及ぼす効果について検討を行った。両側海馬に限局した後シナプス 5-HT_{1A} 受容体の結合能は、被験者の顕在記憶機能との間で負の相関を示した。タンドスピロン投与は用量依存的に言語性顕在記憶機能を低下させた。結果は海馬に局在する後シナプス 5-HT_{1A} 受容体が、顕在記憶機能に対して抑制的な影響を有することを明らかにした。

<索引用語：海馬，セロトニン，顕在記憶，受容体，アゴニスト>

Recent studies have indicated that the serotonergic system plays important roles in memory functions. To clarify this relationship, we examined 5-HT_{1A} receptors using positron emission tomography (PET) with [¹¹C]WAY-100635 and assessed the relationship with memory functions. To interpret the pharmacological implications, we administered the 5-HT_{1A} agonist tandospirone to subjects and investigated the effect of the stimulation of 5-HT_{1A} receptors on cognitive function together with the neuroendocrinological response. There was a significant negative correlation between explicit memory function and 5-HT_{1A} receptor binding localized in the bilateral hippocampus where the postsynaptic 5-HT_{1A} receptors are enriched. Furthermore, we found that the administration of tandospirone dose-dependently impaired explicit verbal memory, while other cognitive functions showed no significant changes. The results show that the postsynaptic 5-HT_{1A} receptors localized in the hippocampal formation have a negative influence on explicit memory function.

<Keywords: Hippocampus, serotonin, explicit memory, receptor, agonist>

はじめに

記憶は、多くの神経構造および伝達物質システムを含む高度に複雑な過程から成る。神経精神疾患における記憶障害の神経伝達物質に関連した機序の解明および薬理的療法の開発に向けた努力がなされてきた。これまでにコリンおよびグルタミン

系システムが注意、学習および記憶機能などの認知過程と結び付けられてきた (Winkler et al., 1995; Tang et al., 1999)。しかし、近年の研究は、それ以外の伝達物質、特にセロトニン (5-HT) が、高次の認知過程において重要な役割を果たすことを明らかにしている (Meneses, 2000)。

学習と記憶機能において役割を有することが想定されている5-HT受容体サブタイプの中でも特に5-HT_{1A}受容体は注目されてきたもののひとつである。この受容体は辺縁系、なかでも学習と記憶に重要な役割を有することが明らかとされている (Press et al., 1989; Squire & Zola-Morgan, 1991) 海馬領域に高い分布を示す (Buhot et al., 2000)。この受容体は、グルタミン酸やアセチルコリン神経系と相互に関連を有している (Steckler & Sahgal, 1995; Boast et al., 1999)。さらに動物実験においてこの受容体に対する特異的作動薬もしくは阻害薬が記憶機能に影響を与えることも明らかにされている (Buhot et al., 2000)。

また、いくつかの証拠によって5-HT_{1A}受容体が統合失調症の病態に関連し、非定型抗精神病薬の効果の発現に寄与することが示唆されている (Meltzer, 1999; Newman-Tancredi et al., 1998; Elliott & Reynolds, 1999)。5-HT_{1A}受容体に対して部分的アゴニストの性質をもつ非定型抗精神病薬が統合失調症の言語性記憶機能を改善することが報告されている (Meltzer & McGurk, 1999; Velligan et al., 2002; McGurk, 1999)。さらに統合失調症患者に対する低用量の5-HT_{1A}作動薬：タンドスピロンの投与が言語記憶機能を改善することも報告されている (Sumiyoshi et al., 2001 a, b)。しかしながらこれらの効果の背景にある機構は十分に明らかではなく、関与する脳内システムおよびそのシステムにおける分子機構を通じた5-HT_{1A}受容体と認知機能の関係については十分な検討がなされてきたとはいえない。

5-HT_{1A}受容体と認知機能の関係について検討するために、我々は [¹¹C]WAY-100635 (Farde et al., 1998; Pike et al., 1996) をリガンドとした positron emission tomography (PET) を用いて脳内5-HT_{1A}受容体を測定し、記憶機能との関連を検討した。この検討に並行して、薬理的な検討として、5-HT_{1A}受容体の作動薬であるタンドスピロン (Shimizu et al., 1998 a, b; Hamik et al., 1990) を被験者に投与することで、5-

HT_{1A}受容体の刺激が認知機能に対して及ぼす効果について、内分泌的反応 (Millan et al., 1993; Blier et al., 1994; Seletti et al., 1995) とあわせて検討を行った (Yasuno et al., 2003)。

方 法

PET 研究被験者

被験者は21歳から48歳までの健常男性16名からなる (mean±SD, 28.7±6.7歳)。全例に精神疾患の既往歴および家族歴はない。MRI-T1強調画像において器質的異常は認められなかった。各被験者の記憶機能については Wechsler Memory Scale-Revised (WMS-R) によって評価を行った (Wechsler, 1987; Sugishita, 2001)。全例に文書による説明を行い同意を得た。

PET 測定手順

⁶⁸Ge-⁶⁸Ga線源を用いたトランスミッション撮像ののちに、176.5-237.9MBqの [carbonyl-¹¹C]WAY-100635 ([¹¹C]WAY-100635) の投与を行った。特異放射能活性は注入時において42.6-400.0GBq/μmolであった。PET装置としてCTI-Siemens ECAT EXACT HR+ (CTI-Siemens, Knoxville, TN) を用い (63 planes, a 15.5-cm field of view), 3D収集により90分間放射能の測定を行った。画像の再構成に Hanning filter を用いた (cut-off frequency of 0.4 [FWHM=7.5 mm])。T1強調MRI画像はPhillips Intera, 1.5 tesla. によって撮像を行った。

5-HT_{1A} 受容体定量

9つの領域 (小脳, 前部帯状回, 前頭葉, 側頭葉, 頭頂葉, 後頭葉, 扁桃核, 海馬と中脳縫線核) における放射能について測定を行った。これらの関心領域の設定は、中脳縫線核を除き、我々の研究によって開発したテンプレート法 (Yasuno et al., 2002) によって自動的に設定された。中脳縫線核における関心領域は、PET画像およびそれに重ね合わせたMRI画像を参照して半径5mmの円形の関心領域を手動的に設定し

た (Drevets et al., 1999). S/N 比を上げるために左右の関心領域の平均値を測定に用いた. [¹¹C]WAY-100635 の受容体結合能 (Binding Potential [BP]) は, 小脳を参照部位としたコンパートメント法によって定量された (Gunn et al., 1998). 各領域における BP 値と WMS-R による記憶指標の関係についてピアソン相関係数が求められた. ボンフェローニによる多重比較の補正を行い P 値として <0.006 ($0.05/8$) を用いた.

SPM99 を用いた BP のパラメトリック画像 (Gunn et al., 1997) による解析により, 5-HT_{1A} 受容体結合と顕在記憶機能の関係についてボクセルレベルでの検討も行った (Friston et al., 1995). ボクセル毎の BP 値と各被験者の WMS-R 総合記憶指標の相関について評価を行った. リガンド特異的なテンプレート画像が [¹¹C]WAY-100635 の BP 画像の標準画像への変形に用いられた (Meyer et al., 1999). 標準化された BP 画像は 16 mm の半値幅になるようにガウスフィルターによって平滑化された. P 値として $P < 0.001$, uncorrected ($T=3.50$) を用いた. 50 ボクセル以上の領域について検討を行った. この閾値は, 検出された領域が学習と記憶に重要な役割を果たすことが知られている場合に正当化されるものと思われた.

タンドスピロン投与実験

26-35 歳 (30.9 ± 3.0) の 9 人の健常男性被験者が研究に参加した. 研究はランダム化された 2 重盲検法に基づいて行われ, 全被験者に対し 7 日以上の間隔をおいて 3 度の検査が施行された. そのうち 1 度はプラセボ薬を投与され, 残りの 2 度は 2 つの異なる用量に基づくタンドスピロンの投与からなる. 服薬直前の血漿中の成長ホルモン (GH) の値は 14 時に測定した. 同時に体温の測定も行った. その後被験者は, 30 mg と 60 mg のタンドスピロンおよびプラセボ薬の服薬を 3 度のセッションにわたりランダムに行った. 服薬 1 時間後に成長ホルモンの測定と体温の測定が行われ, さらに Auditory Verbal Learning Test

(AVLT) を用いた顕在記憶機能の評価が行われた (Rey, 1964). この課題において 15 の語彙が聴覚的に同じ順番で提示され, 5 回の語彙の自由再生を行った (即時再生). 5 回の施行ののち, 異なる干渉用の語彙リストの提示と即時再生を行い, さらに即時再生で用いた語彙の再生を行った (干渉後再生). 20 分後に被験者は語彙の再認を行った (遅延再認) (Mitrushina, 1991). 練習効果を避けるために, 3 回のセッションで異なる語彙リストがランダムに提示された. 数唱課題 (順唱と逆唱) と語彙流暢性課題 (語頭音と意味カテゴリ) をさらに施行した (Gourovitch et al., 2000). 最後にタキストスコープを用いたストローク色彩-命名課題を施行した (Ilan & Polich, 2001). 干渉効果は一致条件と不一致条件間の反応時間の差によって評価された. 服薬による血漿 GH, 体温および認知機能の変化は, 繰り返し分散分析によって評価された (ANOVA). 事後検定はプラセボ条件と 2 つの服薬条件を比較するかたちで行われた (Dunnett's T-test). P 値として $P < 0.05$ を用いた.

結 果

海馬における 5-HT_{1A} 受容体結合能と WMS-R 言語および総合記憶指標の間で有意な負の相関がみられた (表 1 と図 1). 他の領域および記憶指標の間で有意な相関はみられず, また年齢による有意な影響も無視しえるものであった. この相関の有意性は, SPM を用いたパラメトリック画像による解析でも同様であり, 両側海馬に記憶指標と有意な負の相関を認めた [MNI 座標: (x, y, z) = (-30, -22, -14); (34, -28, -12) および (40, -4, -28)] (図 1).

AVLT によって測定された顕在記憶機能に対するタンドスピロンの 5-HT_{1A} 受容体刺激の影響は, 有意な用量依存性の課題成績の低下を示した (即時再生 $F_{2,16}=7.33$, $P=0.005$; 干渉後再生 $F_{2,16}=4.47$, $P=0.029$; 遅延再認 $F_{2,16}=3.65$, $P=0.050$) (表 2, 図 2). 事後検定においてプラセボ服薬条件は, 60 mg のタンドスピロン服薬条

表1 各関心領域の ^{11}C WAY-100635受容体結合能とウェクスラー記憶課題における記憶指標の間の相関係数(P値)

領域	言語性	視覚性	総合	遅延	注意
	R(P)				
前頭前野	-0.26(0.32)	-0.28(0.30)	-0.30(0.26)	-0.14(0.61)	-0.14(0.61)
側頭葉	-0.45(0.08)	-0.30(0.25)	-0.46(0.07)	-0.30(0.26)	-0.17(0.53)
頭頂葉	-0.38(0.15)	-0.17(0.53)	-0.38(0.15)	-0.38(0.15)	-0.16(0.55)
後頭葉	-0.41(0.12)	-0.26(0.34)	-0.43(0.10)	-0.47(0.07)	-0.06(0.85)
海馬	-0.70(0.003) ^a	-0.36(0.17)	-0.69(0.003) ^a	-0.17(0.52)	-0.01(0.97)
扁桃体	-0.44(0.09)	-0.34(0.19)	-0.46(0.07)	-0.12(0.65)	-0.21(0.43)
前部帯状回	-0.31(0.24)	-0.29(0.27)	-0.34(0.20)	-0.11(0.69)	-0.05(0.85)
中脳縫線核	-0.30(0.26)	-0.07(0.80)	-0.28(0.29)	-0.14(0.61)	-0.01(0.99)

^ap<0.006 (0.05/8).

件と比較して、即時再生 ($t=12.3$, $p=0.003$), 干渉後再生 ($t=2.22$, $p=0.036$), および遅延再認 ($t=0.67$, $p=0.041$) のいずれにおいても有意な差異を示した。一方で語彙流暢性課題 (語頭音 $F_{2,16}=2.31$, $P=0.13$; 意味カテゴリ $F_{2,16}=2.22$, $P=0.14$), 数唱 (順唱 $F_{2,16}=0.17$, $P=0.85$; 逆唱 $F_{2,16}=0.26$, $P=0.77$), およびストループ課題 ($F_{2,16}=1.37$, $P=0.28$) のいずれにおいても有意な服薬の効果は見られなかった。

神経内分泌の検討は、タンドスピロンの服薬が用量依存的に体温を低下させ、血漿中成長ホルモンを増加させることを明らかにした (体温 $F_{2,16}=17.84$, $P=0.008$; 成長ホルモン $F_{1,1,8,7}=12.04$, $P=0.007$)。事後検定においてプラセボ条件は、タンドスピロン服薬 30 mg と 60 mg の双方で体温に関して有意な差があり (30 mg $t=0.16$, $p=0.035$; 60 mg $t=0.33$, $p=0.0001$)、また成長ホルモンにおいても 60 mg で有意な差異がみられた ($t=9.0$, $p=0.001$)。記憶機能は、これら体温と成長ホルモンに対して平行な変化を示した (表 2, 図 2)。

考 察

本研究の結果は顕在記憶機能と、両側海馬に局限した 5-HT_{1A} 受容体結合の間に有意な負の相関があることを示した。年齢に関連した海馬の萎縮が以前の研究において報告されているが (Pruessner et al., 2001), 本研究における年齢範

囲では有意な海馬 5-HT_{1A} 受容体結合の年齢による低下は認められなかった ($r=-0.1$, $p>0.7$)。また、本研究の結果は受容体結合の低いことが記憶機能の向上に関連することを示しており、年齢の効果から予想される結果とは逆である。従って年齢に基づく萎縮および関連した部分容積効果の影響は無視しえると思われた。

^{11}C WAY-100635 結合は末梢セロトニン量の変化に対して感受性をもたないことから (Maeda et al., 2001), 我々の結果は 5-HT_{1A} 受容体密度に関連したものであると思われた。さらに我々は 5-HT_{1A} 受容体の特異的作動薬であるタンドスピロンの投与が、他の認知機能に影響を与えることなく、用量依存的に顕在記憶機能を低下させることを明らかにした。この記憶機能の変化は、体温と血漿成長ホルモンの変化と平行に推移したが、これらの内分泌機能の変化は後シナプス 5-HT_{1A} 受容体の刺激によっておこることが明らかにされている (Blier et al., 1994; Seletti et al., 1995)。

これらの所見を合わせて考慮すると、海馬における後シナプス受容体の活動がヒトの顕在記憶機能に対して抑制的な影響を有することが明らかであると思われる。海馬における 5-HT_{1A} 受容体密度の個人間の差異が、遺伝的に決定されるものなのか、ストレス要因のような環境因に依存するものなのかはこの研究からは明らかではないが、少なくとも記憶能力の個人的な差異の原因のひとつ

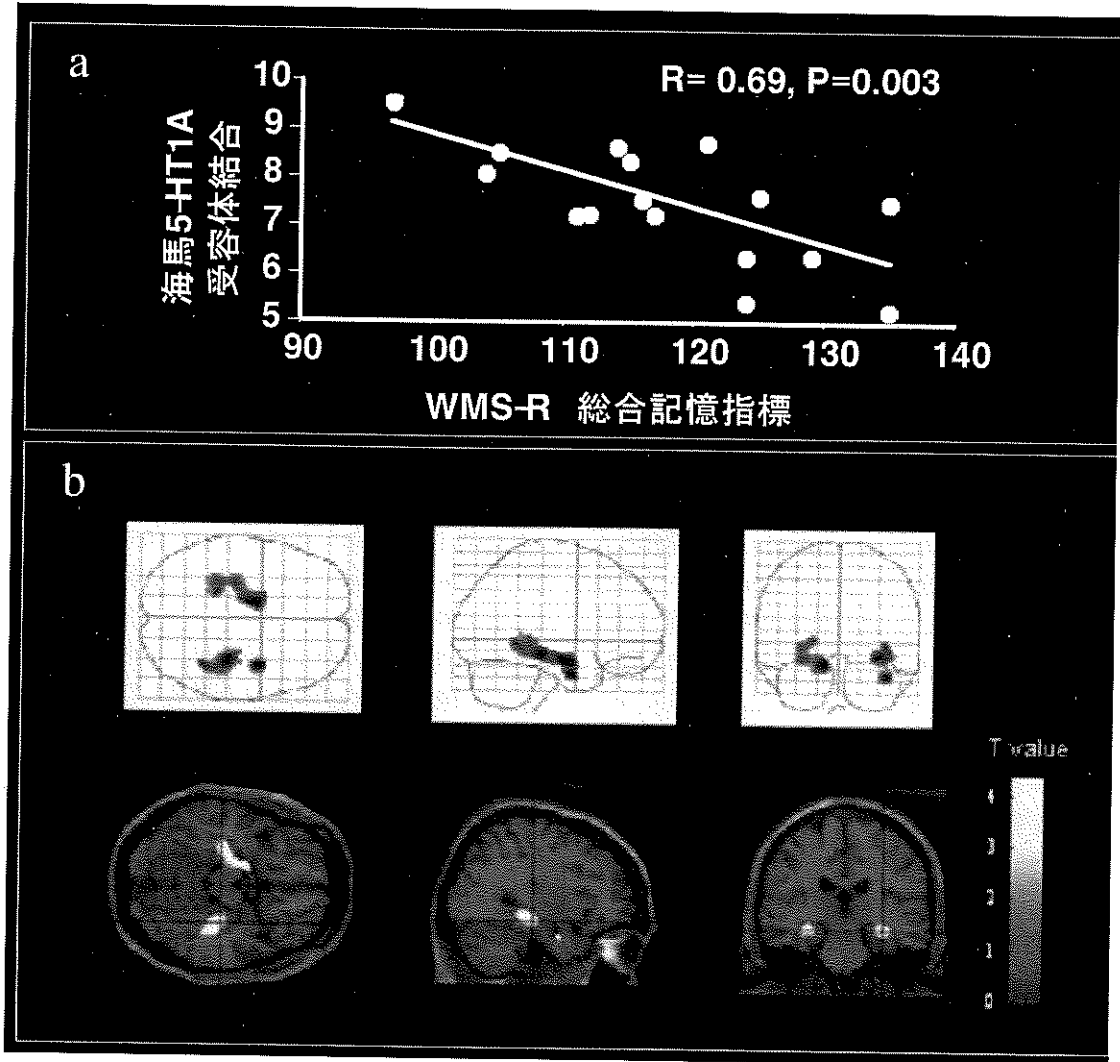


図1 16人の健常被験者における [¹¹C]WAY-100635による海馬5-HT_{1A}受容体結合能とWMS-R総合記憶指標の間の相関(上段^a)とSPM^bを用いた解析から明らかとなった,受容体結合とWMS-R総合記憶指標で負の相関がみられた領域(下段上^c,下^d)

- ^a 海馬受容体結合能と記憶指標の間に有意な相関 ($r=0.69$, $p<0.003$).
- ^b 有意水準は多重比較の補正をしない形での $p<0.001$ で50以上のボクセル数からなる領域のみを提示.
- ^c 有意な負の相関のみられる領域を標準グラス画像上に投影
- ^d 有意な負の相関のみられる領域を標準MRI画像上に投影 [水平断 ($z=-15$), 矢状断 ($x=35$) および冠状断 ($y=-25$)].

つとみなすことができると思われる。

動物モデルにおいては,全身もしくは海馬への5-HT_{1A}受容体作動薬の注入が記憶と学習機能の障害をもたらし(Carli et al., 1993; Kant et al.,

1996), また5-HT_{1A}受容体刺激が神経の過分極を促し,海馬における神経活動を抑制することが示されている(Pugliese et al., 1998). 後シナプス5-HT_{1A}受容体は錐体細胞上に多く存在する

表2 タンドスピロン 0.0 mg (プラセボ), 30 mg および 60 mg を投与したときの認知課題結果と体温, 血漿中成長ホルモン量の変化 [平均 (SD)]

	投与量 (mg)		
	0.0	30	60
聴覚性言語学習課題			
即時再生 (施行 1-5 回の合計) ^a	62.2(5.7)	57.3(6.7)	49.9(10.2) ^b
干渉後再生 ^a	13.6(1.0)	13.4(1.7)	11.2(2.6) ^b
遅延再認 ^a	14.9(0.3)	14.8(0.4)	14.2(0.7) ^b
語流暢性課題			
語頭音	40.0(6.2)	43.7(9.5)	41.1(11.2)
意味カテゴリー	57.4(5.1)	59.4(8.0)	57.6(12.0)
数唱			
順唱	8.4(1.0)	8.4(0.5)	8.6(0.7)
逆唱	7.6(0.7)	7.7(1.0)	7.4(0.5)
ストループ課題			
一致条件-不一致条件(ms)	39.4(26.8)	29.5(24.2)	39.6(18.6)
体温 (°C) ^a	-0.04(0.1)	-0.13(0.2) ^b	-0.31(0.2) ^b
成長ホルモン (ng/ml) ^a	0.03(0.2)	1.59(1.7)	9.00(7.3) ^b

^a 繰返し分散分析において有意差あり ($p < 0.05$).

^b 事後 Dunnett's 検定 (対 0 mg) において有意差あり ($p < 0.05$).

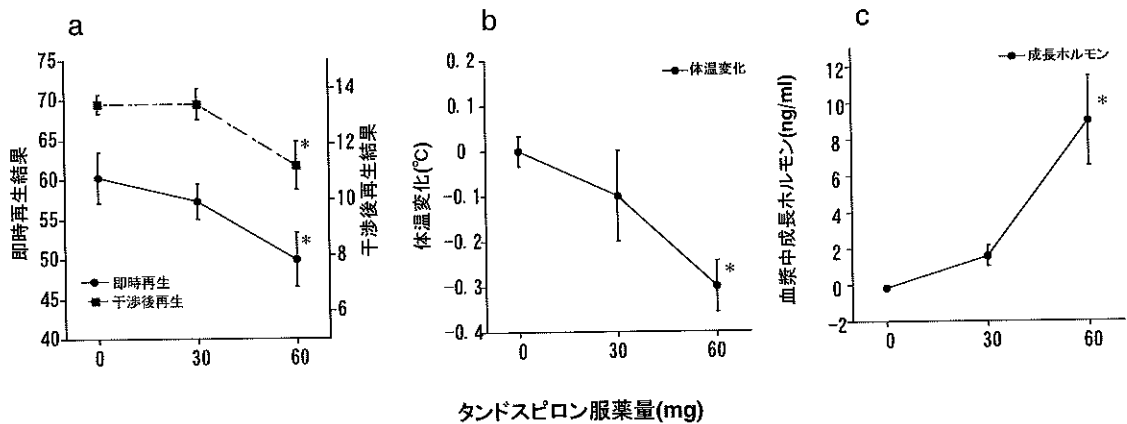


図2 聴覚性言語学習課題 (AVLT) の即時再生および干渉後再生得点(a), 体温(b)および血漿中成長ホルモン濃度(c)のタンドスピロン投与による用量依存的な変化 [0.0 mg (プラセボ), 30 mg and 60 mg]^a.

^a データは各条件における平均値で表示

ことが知られており (Buhot et al., 2000), 後シナプス 5-HT_{1A} 受容体の記憶機能に対する抑制的な効果が, 海馬錐体細胞に対する 5-HT もしくは 5-HT_{1A} 受容体作動薬の抑制的な効果を反

映するものと考えerことは自然であろう。また, 動物モデルにおいてムスカリンおよび NMDA 受容体の阻害薬の投与によって生じる記憶と学習機能の障害を, 5-HT_{1A} 受容体の阻害薬が緩和する

ことも報告されている (Carli et al., 1997; Har-der & Ridley, 2000). 5-HT_{1A} 受容体はコリン作動性もしくはグルタミン酸作動性神経系において存在することが示されており (Steckler & Sahgal, 1995; Boast et al., 1999), 5-HT_{1A} 受容体阻害薬がこれらの神経系の活動を高めることが想定される。

一方で5-HT_{1A} 受容体のノックアウトマウスによる研究において学習と記憶能力の低下が報告されている (Sarnyai et al., 2000). しかしながら, 全脳におよぶ前および後シナプスに存在する5-HT_{1A} 受容体の完全な欠損は, 学習と記憶の調節に重要な複数の神経ネットワークの障害につながると考えられるし (Millan et al., 2000), さらに神経ネットワークの生成過程における発達障害の可能性も除外できないと思われる (Whitaker-Azmitia, 1991).

タンドスピロンの慢性的な投与が統合失調症患者における言語性記憶を改善することが報告されている (Sumiyoshi et al., 2001, a, b). この研究で用いられている比較的低用量 (10 mg t.i.d) のアゴニストは, 中脳縫線核における高い感受性を有する前シナプス 5-HT_{1A} 受容体を主に活性化し (Meller et al., 1990), 結果として5-HT システムに対するフィードバックが生じ海馬をはじめとする後シナプス領域での5-HTの放出を抑制すると思われる (Blier et al., 1998). また投与方法の違いや被験者の疾患の有無なども結果を考慮する際に重要であると思われる。

5-HT_{1A} 受容体に対して部分的な作動性を有する非定型抗精神病薬は, 感受性の高い前シナプス5-HT_{1A} 受容体は活性化し, 感受性の低い後シナプス領域では受容体を遮断するように働くことが考えられる (Millan, 2000). 非定型抗精神病薬による記憶能力の改善は, 部分的には, その後シナプス領域における受容体機能の遮断によって生じることが考えられる。

我々の所見は, ヒト生体内における顕在記憶に関連した分子機能マッピングにおける最初の詳細な報告である。結果は海馬に局限した後シナプス

5-HT_{1A} 受容体が顕在記憶機能に対して抑制的な影響を有することを示した。この所見はさらに神経内分泌反応によって支持されるものであった。我々の所見は海馬における後シナプス5-HT_{1A} 受容体に対する遮断的効果がヒト記憶機能の改善につながる可能性を示した。後シナプス5-HT_{1A} 受容体に対して阻害的に働く薬剤が記憶障害の改善にとって望ましいと考えられた。

文 献

- 1) Blier P, Seletti B, Young S et al.: Serotonin 1 A receptor activation and hypothermia: evidence for a postsynaptic mechanism in humans. *Neuropsychopharmacology* 10: 92S, 1994
- 2) Blier P, Pineyro G, Mansari M et al.: Role of somatodendritic 5-HT autoreceptors in modulating 5-HT neurotransmission. *Ann N Y Acad Sci* 861: 204-216, 1998
- 3) Boast C, Bartolomeo AC, Morris H et al.: 5HT antagonists attenuate MK801-impaired radial arm maze performance in rats. *Neurobiol Learn Mem* 71: 259-271, 1999
- 4) Buhot MC, Martin S, Segu L: Role of serotonin in memory impairment. *Ann Med* 32: 210-221, 2000
- 5) Carli M, Tatarczynska E, Cervo L et al.: Stimulation of hippocampal 5-HT_{1A} receptors causes amnesia and anxiolytic-like but not antidepressant-like effects in the rat. *Eur J Pharmacol* 234: 215-221, 1993
- 6) Carli M, Bonalumi P, Samanin R: WAY 100635, a 5-HT_{1A} receptor antagonist, prevents the impairment of spatial learning caused by intra-hippocampal administration of scopolamine or 7-chloro-kynurenic acid. *Brain Res* 774: 167-174, 1997
- 7) Drevets WC, Frank E, Price JC et al.: PET imaging of serotonin 1A receptor binding in depression. *Biol Psychiatry* 46: 1375-1387, 1999
- 8) Elliott J, Reynolds GP: Agonist-stimulated GTPgamma[35S] binding to 5-HT_{1A} receptors in human post-mortem brain. *Eur J Pharmacol* 386: 313-315, 1999
- 9) Farde L, Ito H, Swahn CG et al.: Quantitative analyses of carbonyl-carbon-11-WAY-100635 binding

to central 5-hydroxytryptamine-1A receptors in man. *J Nucl Med* 39: 1965-1971, 1998

10) Friston KJ, Holmes AP, Worsley KJ et al.: Statistical Parametric Maps in Functional Imaging: A General Linear Approach. *Human Brain Map* 2: 189-210, 1995

11) Gourovitch ML, Kirkby BS, Goldberg TE et al.: A comparison of rCBF patterns during letter and semantic fluency. *Neuropsychology* 14: 353-360, 2000

12) Gunn RN, Lammertsma AA, Hume SP et al.: Parametric imaging of ligand-receptor binding in PET using a simplified reference region model. *Neuroimage* 6: 279-287, 1997

13) Gunn RN, Sargent PA, Bench CJ et al.: Tracer kinetic modeling of the 5-HT_{1A} receptor ligand [carbonyl-¹¹C]WAY-100635 for PET. *Neuroimage* 8: 426-440, 1998

14) Hamik A, Oksenberg D, Fischette C et al.: Analysis of tandospirone (SM-3997) interactions with neurotransmitter receptor binding sites. *Biol Psychiatry* 28: 99-109, 1990

15) Harder JA, Ridley RM: The 5-HT_{1A} antagonist, WAY 100635, alleviates cognitive impairments induced by dizocilpine (MK-801) in monkeys. *Neuropharmacology* 39: 547-552, 2000

16) Ilan AB, Polich J: Tobacco smoking and event-related brain potentials in a Stroop task. *Int J Psychophysiol* 40: 109-118, 2001

17) Kant GJ, Meininger GR, Maughan KR et al.: Effects of the serotonin receptor agonists 8-OH-DPAT and TFMPP on learning as assessed using a novel water maze. *Pharmacol Biochem Behav* 53: 385-390, 1996

18) Maeda J, Suhara T, Ogawa M et al.: In vivo binding properties of [carbonyl-¹¹C]WAY-100635: effect of endogenous serotonin. *Synapse* 40: 122-129, 2001

19) McGurk SR: The effects of clozapine on cognitive functioning in schizophrenia. *J Clin Psychiatry* 60: 24-29, 1999

20) Meltzer HY: The role of serotonin in antipsychotic drug action. *Neuropsychopharmacol* 21: 106S-115S, 1999

21) Meltzer HY, McGurk SR: The effects of clozapine, risperidone, and olanzapine on cognitive

function in schizophrenia. *Schizophr Bull* 25: 233-255, 1999

22) Meneses A: 5-HT system and cognition. *Neurosci Biobehav Rev* 23: 1111-1125, 2000

23) Meyer JH, Gunn RN, Myers R et al.: Assessment of spatial normalization of PET ligand images using ligand-specific templates. *Neuroimage* 9: 545-553, 1999

24) Meller E, Goldstein M, Bohmaker K: Receptor reserve for 5-hydroxytryptamine-1A-mediated inhibition of serotonin synthesis: possible relationship to anxiolytic properties of 5-hydroxytryptamine-1A agonists. *Mol Pharmacol* 37: 231-237, 1990

25) Millan MJ, Rivet JM, Canton, H et al.: Induction of hypothermia as a model of 5-hydroxytryptamine-1A receptor-mediated activity in the rat: a pharmacological characterization of the actions of novel agonists and antagonists. *J Pharmacol Exp Ther* 264: 1364-1376, 1993

26) Millan MJ: Improving the treatment of schizophrenia: focus on serotonin (5-HT)_{1A} receptors. *J Pharmacol Exp Ther* 295: 853-861, 2000

27) Millan MJ, Lejeune F, Gobert A: Reciprocal autoreceptor and heteroreceptor control of serotonergic, dopaminergic and noradrenergic transmission in the frontal cortex: relevance to the actions of antidepressant agents. *J Psychopharmacol* 14: 114-138, 2000

28) Mitrushina M, Satz P, Chervinsky A et al.: Performance of four age groups of normal elderly on the Rey Auditory-Verbal Learning Test. *J Clin Psychol* 47: 351-357, 1991

29) Newman-Tancredi A, Gavaudan S et al.: Agonist and antagonist actions of antipsychotic agents at 5-HT_{1A} receptors: a [³⁵S]GTPγS binding study. *Eur J Pharmacol* 355: 245-256, 1998

30) Pike VW, McCarron JA, Lammertsma AA et al.: Exquisite delineation of 5-HT_{1A} receptors in human brain with PET and [carbonyl-¹¹C]WAY-100635. *Eur J Pharmacol* 301: R5-7, 1996

31) Press GA, Amaral DG, Squire, LR: Hippocampal abnormalities in amnesic patients revealed by high-resolution magnetic resonance imaging. *Nature* 341: 54-57, 1989

32) Pruessner JC, Collins DL, Pruessner M et al.:

Age and gender predict volume decline in the anterior and posterior hippocampus in early adulthood. *J Neurosci* 21: 194-200, 2001

33) Pugliese AM, Passani MB, Corradetti R: Effect of the selective 5-HT_{1A} receptor antagonist WAY 100635 on the inhibition of e.p.s.ps produced by 5-HT in the CA1 region of rat hippocampal slices. *Br J Pharmacol* 124: 93-100, 1998

34) Rey A: L'examen clinique en psychologie. Paris, Presses Universitaires de France, 1964

35) Seletti B, Benkelfat C, Blier P et al.: Serotonin_{1A} receptor activation by flesinoxan in humans. Body temperature and neuroendocrine responses. *Neuropsychopharmacol* 13: 93-104, 1995

36) Sarnyai Z, Sibille EL, Pavlides C et al.: Impaired hippocampal-dependent learning and functional abnormalities in the hippocampus in mice lacking serotonin 1A receptors. *Proc Natl Acad Sci USA*; 97: 14731-14736, 2000

37) Shimizu H, Tatsuno T, Hirose A et al.: Characterization of the putative anxiolytic SM-3997 recognition sites in rat brain. *Life Sci* 42: 2419-2427, 1988

38) Shimizu H, Karai N, Hirose A et al.: Interaction of SM-3997 with serotonin receptors in rat brain. *Jpn J Pharmacol* 46: 311-314, 1988

39) Sugishita M: The Japanese Version of the Wechsler memory scale-revised. Tokyo, Nihon Bunka Kagakusya, 2001

40) Sumiyoshi T, Matsui M, Nohara S et al.: Enhancement of cognitive performance in schizophrenia by addition of tandospirone to neuroleptic treatment. *Am J Psychiatry* 158: 1722-1725, 2001

41) Sumiyoshi T, Matsui M, Yamashita I et al.:

The effect of tandospirone, a serotonin_{1A} agonist, on memory function in schizophrenia. *Biol Psychiatry* 49: 861-868, 2001

42) Squire LR, Zola-Morgan S: The medial temporal lobe memory system. *Science* 253: 1380-1386, 1991

43) Steckler T, Sahgal A: The role of serotonergic-cholinergic interactions in the mediation of cognitive behaviour. *Behav Brain Res* 67: 165-199, 1995

44) Tang YP, Shimizu E, Dube GR et al.: Genetic enhancement of learning and memory in mice. *Nature* 401: 63-69, 1999

45) Veiligan DI, Newcomer J, Pultz J et al.: Does cognitive function improve with quetiapine in comparison to haloperidol? *Schizophr Res* 53: 239-248, 2002

46) Wechsler D: Wechsler memory scale-revised. San Antonio, Harcourt Brace Jovanovich, 1987

47) Winkler J, Suhr ST, Gage FH et al.: Essential role of neocortical acetylcholine in spatial memory. *Nature* 375: 484-487, 1995

48) Whitaker-Azmitia PM: Role of serotonin and other neurotransmitter receptors in brain development: basis for developmental pharmacology. *Pharmacol Rev* 43: 553-561, 1991

49) Yasuno F, Hasnine AH, Suhara T et al.: Template-based method for multiple volumes of interest of human brain PET images. *Neuroimage* 16: 577-586, 2002

50) Yasuno F, Suhara T, Nakayama T et al.: Inhibitory effect of hippocampal 5-HT_{1A} receptors on human explicit memory. *Am J Psychiatry* 160: 334-340, 2003