

研究成果の刊行に関する一覧表

Matsui M., Arai H., Yonezawa M., Sumiyoshi T., Suzuki M., Kurachi M. :	The effects of cognitive rehabilitation on social knowledge in patients with schizophrenia.	Applied Neuropsychology	16	158-164.	2009
Uehara, T., Sumiyoshi, T., Seo, T., Itoh, H., Matsuoka, T., Suzuki, M., Kurachi, M.	Long-term effects of neonatal MK-801 treatment on prepulse inhibition in young adult rats.	Psychopharmacology (Berl)	206	623-630	2009
荒井宏文, 松井三枝, 米沢峰男, 住吉太幹, 倉知正佳	統合失調症患者に対する自動車運転訓練を導入した認知リハビリテーションの効果研究.	精神医学	51	65-69	2009
Owashi T, Iwanami A, Nakagome K, Higuchi T, Kamijima K.	Thought disorder and executive dysfunction in patients with schizophrenia.	International Journal of Neuroscience	Volume 119, Issue 1	105 - 123 (19)	2009
Takeda S, Nakagome K, Tajime K, Saito M	Effectiveness of the Takeda Three Colors Combination Test as a screening test for dementia.	Psychogeriatrics	Volume 9, Number 1	4-10 (7)	2009
椛間玄以, 岩田正明, 中込和幸	Paroxetineによる寝汗の臨床的特長について	精神科治療学	24/6 2009年6月号	729-734 (6)	2009

研究成果の刊行に関する一覧表

長田泉美, 廣江ゆう, 池澤聰, 中込和幸	Quetiapine投与中に持続勃起症を呈した統合失調症の1症例	臨床精神薬理	12/8 2009年8月号	1841-1845 (5)	2009
池澤聰, 朴盛弘, 三木志保, 加藤正人, 玉城国哉, 岩崎彰, 佐藤いづみ, 片山征爾, 梅林麻紀, 栗村真由美, 速水淑子, 小松千昭, 千田雪菜, 山田香子, 廣江ゆう, 長田泉美, 大宮啓徳, 佐々木淳也, 加藤明孝, 吉澤丸子, 松村健司, 岡純子, 木村一朗, 兼子幸一, 最上多美子, 中込和幸, 黒沢洋一	統合失調症の認知機能障害に対する認知矯正療法の効果に関する予備的検討	精神医学	51巻10号	999-1008 (10)	2009
Sengoku M, Murata H, Kawahara T, Imamura K, Nakagome K.	Does daily Naikan therapy maintain the efficacy of intensive Naikan therapy against depression?	Psychiatry and Clinical Neurosciences	Volume 64, Number 1	44-51 (8)	2010
Miyakoshi T, Matsumoto K, Ito F, Ohmuro N, Matsuoka H	Application of the Comprehensive Assessment of At-Risk Mental States (CAARMS) to the Japanese population: reliability and validity of the Japanese version of the CAARMS	Early Intervention in Psychiatry	3	123-130	2009

研究成果の刊行に関する一覧表

Uchida T, Matsumoto K, Kikuchi A, Miyakoshi T, Ito F, Ueno T, Matsuoka H	Psychometric properties of the Japanese version of the Beck Cognitive Insight Scale: relation of cognitive insight to clinical insight.	Psychiatry and Clinical Neurosciences	63	291-297	2009
Kaneda Y	Assessing weight-related quality of life in persons with schizophrenia.	International Medical Journal	16(2)	107-111	2009
Yasuhiro Kaneda, Karuna Jayathilak, Herbert Y. Meltzer	Determinants of work outcome in schizophrenia and schizoaffective disorder: Role of cognitive function	Psychiatry Research	169(2)	178-179	2009
Kaneda Y	Verbal working memory impairment in patients with current episode of unipolar major depressive disorder and in remission.	Clinical Neuropharmacology	32(6)	346-347	2009
Kaneda Y	Verbal working memory and functional outcome in patients with unipolar major depressive disorder	The World Journal of Biological Psychiatry	10(4)	591-594	2009
Yasuhiro Kaneda, Karuna Jayathilak, Herbert Y. Meltzer	Determinants of work outcome in neuroleptic-resistant schizophrenia and schizoaffective disorder: cognitive impairment and clozapine treatment.	Psychiatry Research			In press

研究成果の刊行に関する一覧表

兼田康宏、上岡義典、住吉太幹、古郡規雄、伊藤徹、樋口悠子、河村一郎、鈴木道雄、大森哲郎	統合失調症認知評価尺度日本語版 (ScorS-J)	精神医学			印刷中
総説 発表者氏名					
Sora I, Li B, Fumushima S, Fukui A, Arime Y, Kasahara Y, Tomita H, Ikeda K.	論文タイトル名 Monoamine transporter as a target molecule for psychostimulants	発表誌名 International Review Of Neurobiology	巻号 85	ページ 29-33	出版年 2009
Ide S, Minami M, Sora I, Ikeda K.	Combination of cell culture assays and knockout mouse analyses for the study of opioid partial agonism	Methods Mol Biol	617	363-374	2010
曾良一郎, 笠原好之, 内海修, 久保有美子, 富田博秋, 池田和隆.	AD/HDの遺伝要因解明の現状	分子精神医学	9(3)	262-267	2009
池田和隆, 高松幸雄, 萩野洋子, 曾良一郎.	メチルフェニデートの精神神経系に及ぼす影響	日本神経精神薬理学雑誌	29	121-123	2009
曾良一郎, 小松浩, 猪狩もえ, 井手総一郎, 池田和隆, 下山直人.	遺伝子多型とオピオイドの副作用～特集：痛みと遺伝子多型～	麻醉	58(9)	1109-1111	2009
曾良一郎, 福井麻美, 池田和隆, 笠原好之	Atomoxetineのプロフィールと薬理作用～特集Atomoxetineの導入でAD/HD治療はどう変わるか？～	臨床精神薬理	12(9)	1951-1956	2009

研究成果の刊行に関する一覧表

富田博秋, 田中千晶, 兪志前, 小松浩, 木村好, 曾良一郎, ヘレンB. キム, ウィリアムE. バニー.	気分安定薬奏功機序解明のための包括的遺伝子発現解析	臨床薬理の進歩	30	52-59	2009
佐藤拓, 兼田康宏, 住吉チカ, 住吉太幹, 曾良一郎.	MATRICESコンセンサス認知機能評価バッテリー (MCCB) の開発-統合失調症治療への導入を目指して-	臨床精神薬理	13 (2)	289-296	2010
小林秀昭, 曾良一郎.	メタンフェタミン依存. ~特集 精神疾患の遺伝子は、本当に見つかったのか? ~	分子精神医学	10 (1)	17-26	2010
曾良一郎.	薬物依存の脆弱性要因	実験医学	28 (5)	38-42	2010
曾良一郎, 久保有美子, 有銘預世布, 笠原好之, 佐藤拓.	脳内報酬系を担うドーパミン神経伝達. 「ADHD薬物療法の新時代」.	現代のエスプリ	4	124-133	2010
住吉太幹	統合失調症前駆期における薬物療法	臨床精神薬理	13	37-46	2010
Melitzer H. Y., 住吉太幹	Clonidine: 治療抵抗性統合失調症および自殺予防への適応.	臨床精神薬理	13	585-599	2010
中込和幸	統合失調症における早期介入の重要性	臨床精神薬理	12号 2頁	323-330 (8)	2009

研究成果の刊行に関する一覧表

中込和幸, 最上多美子, 池澤聰	特集 社会脳をめぐって 統合失調症と社会脳	精神医学	51巻3号	257-263 (7)	2009
長田泉美, 中込和幸	気分障害の薬物療法と認知機能	臨床精神医学	38巻4号	447-453 (7)	2009
植田俊幸, 池澤聰, 中込和幸	障害特性と就労支援 - 認知機能障害に焦点をあてて -	精神科臨床サービズ	9巻2号	191-196 (6)	2009
山田武史, 中込和幸	不安障害の薬物療法. 特集/最新の向精神薬の使い方-うつ・不安・睡眠障害	臨床と研究	86巻8号	969-973 (5)	2009
松本和紀, 宮腰哲生, 伊藤文晃, 大室則幸, 松岡洋夫	精神病発症危険群への治療的介入: SAFEころこのリスグ外来の試み	精神神経学雑誌	111	298-303	2009
兼田康宏, Herbert Y. Meltzer	統合失調症の認知機能障害と機能的アウトカム	脳と精神の医学	20 (2)	83-88	2009

研究成果の刊行物・別刷

MATRICS コンセンサス 認知機能評価バッテリーの開発

—統合失調症治療への導入を目指して—

佐藤 拓¹⁾ 兼田 康宏²⁾ 住吉 チカ³⁾住吉 太幹⁴⁾ 曾良 一郎¹⁾

抄録：認知機能障害は統合失調症の中核症状の1つとされ、その改善に向けた治療法の開発が望まれている。これまで、統合失調症患者の認知機能を包括的に評価し、かつ国際標準となりうるテストバッテリーが存在せず、認知機能障害の改善を目的とした治療薬などの開発を妨げる要因の1つとなっていた。こうした中、米国立精神保健研究所（NIMH）主導のもと、MATRICS コンセンサス 認知機能評価バッテリー（MCCB）が近年開発され、統合失調症の認知機能を評価する標準的なテストバッテリーとして米国食品医薬品局（FDA）にも認められている。本論文では MCCB 最終版の開発に至るまでの過程ならびに同バッテリーの特徴を紹介した。また、本邦への MCCB 導入に関して、グローバル治療への参加の必要性などの背景を踏まえ、その過程と意義について論じた。

臨床精神薬理 13 : 289-296, 2010

Key words : cognition function, schizophrenia, MATRICS Consensus Cognitive Battery (MCCB), functional outcome

I. はじめに

統合失調症は、幻覚・妄想・思考障害などの陽性症状、感情的引きこもり・自閉などの陰性症状、記憶、遂行機能、注意、語流暢性などの認知

機能領域の障害を伴う¹⁸⁾。このうち、認知機能障害は、精神病初回エピソード³⁾や顕在発症前^{16, 36)}の時点ですでに認められ、発症後も安定して存在することが知られている³⁵⁾。また、社会適応や就労状況といった機能的転帰に影響し^{11, 12)}、長期的予後の予測因子にもなっている¹³⁾。以上から、認知機能障害は統合失調症の中核症状の1つとして捉えられ、認知機能改善に向けた治療法の開発が望まれている^{14, 17, 29)}。

認知機能の改善を目指した薬物の開発には、国際標準となり得る認知機能評価バッテリーを用いることが望まれる。従来は、認知機能の各領域を反映する複数の検査を個別に組み合わせた神経心理学的テストバッテリー（NTB）が用いられることが多かった¹⁹⁾。しかしこの方法では実施に時間を要する上、使用する検査項目や成績にばらつきが生じ、得られた結果の施設間での比較は困難となる¹⁸⁾。そのため、認知機能障害の改善薬の治

Development of the MATRICS Consensus Cognitive Battery : towards effective treatment of schizophrenia.

1) 東北大学大学院 医学系研究科 精神・神経生物学分野
〔〒980-8575 宮城県仙台市青葉区星陵町1-1〕

Taku Sato, Ichiro Sora : Department of Biological Psychiatry, Tohoku University Graduate School of Medicine, 1-1, Seiryochō, Aoba-ku, Sendai, Miyagi, 980-8575, Japan.

2) 岩城クリニック 心療内科

Yasuhiro Kaneda : Department of Psychiatry, Iwaki Clinic.

3) 福島大学 人間発達文化学類

Chika Sumiyoshi : Faculty of Human Development and Culture, Fukushima University.

4) 富山大学大学院 医学薬学研究部 神経精神医学講座

Tomiki Sumiyoshi : Department of Neuropsychiatry, University of Toyama Graduate School of Medicine and Pharmaceutical Sciences.

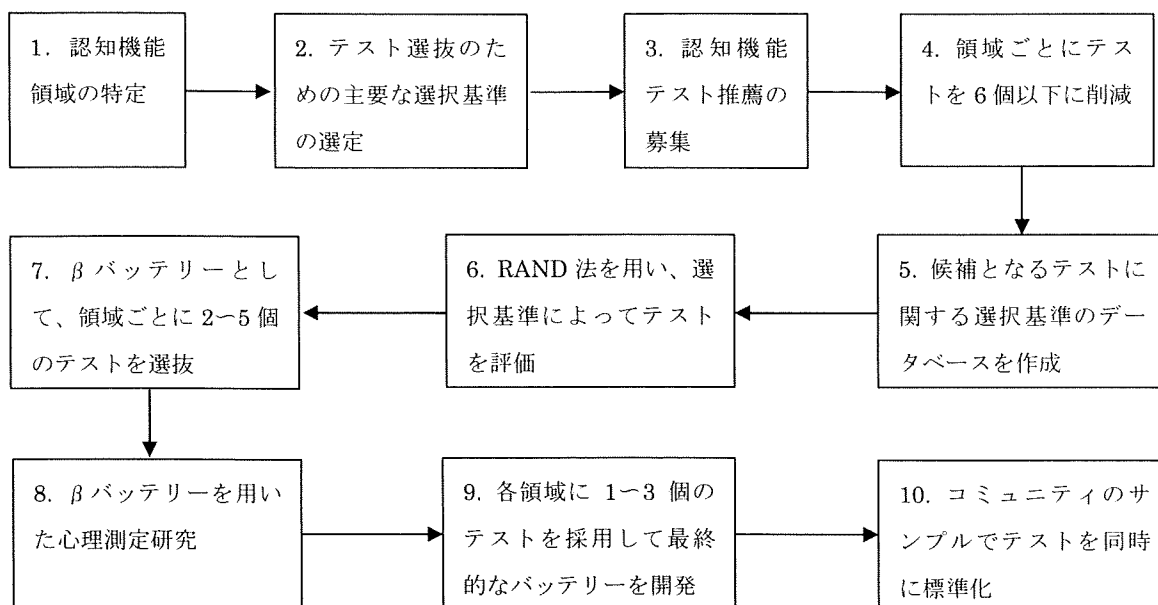


図1 MATRICS コンセンサス認知機能評価バッテリーの作成手順
MATRICS Consensus Cognitive Battery manual³¹⁾より改編

験等においては、特定の企業や研究者により恣意的に選択された評価バッテリーでは限界があった。そこで、信頼性や妥当性、ならびに他の臨床的指標との関連性などに基づく、客観的かつ多数の専門家のコンセンサスを反映した評価バッテリーの使用が必要となった²⁹⁾。

II. MATRICS コンセンサス認知機能評価バッテリー (MCCB) の開発

米国では、国立精神保健研究所 (NIMH) 主導のもと、米国食品医薬品局 (FDA)、学界、製薬企業が連携して“統合失調症における認知機能の改善のための測定と治療研究” (Measurement and Treatment Research to Improve Cognition in Schizophrenia: MATRICS) と呼ばれるプロジェクトを企画した³¹⁾。このプロジェクトでは、統合失調症患者の認知機能を高める薬物の治験に使用可能な、複数の専門家による検討を経た認知機能評価バッテリー (MATRICS Consensus Cognition Battery: MCCB) を開発することが目標とされ³²⁾、下記の手続きで進められた (図1)。

1. 認知機能領域の決定

MCCB の開発には、まず評価する認知機能領域を決定する必要があった。MATRICS コンセンサス会議に先立ち、MATRICS 神経認知委員会の小委員会は、統合失調症と関連する精神疾患を対象とした神経心理学的テストの因子分析研究を中心にレビューを行い、分離可能な7つの認知機能領域を同定した³²⁾。そのうちの言語理解は、統合失調症で障害が顕著ではない領域であるため²⁸⁾、バッテリーからは除かれることになった。最終的に、小委員会によって6つの領域 (処理速度、注意・覚醒、ワーキングメモリ、言語学習、視覚学習、および推論と問題解決) が推薦された。

小委員会から推薦されたこれらの認知機能領域は、より大規模な研究者集団 (学界、産業界、政府からの100を超える代表) からの情報提供を要請するため、2003年4月に第1回 MATRICS コンセンサス会議で公表された³¹⁾。そこでの議論をもとに、近年になって統合失調症の認知機能障害の領域として注目され始めた社会認知が加えられ²⁹⁾、最終的に7つの認知機能領域が MCCB 作成のために採択された³²⁾。

表1 MCCB テストの選択基準¹⁵⁾

- | |
|-----------------------|
| 1. 再テスト信頼性 |
| 2. 繰り返し用いる評価尺度としての有用性 |
| 3. 機能的転帰との関連性 |
| 4. 薬物に対する反応可能性 |
| 5. 忍容性と実用性 |

2. テストの選択基準の決定

MATRICES 神経認知委員会は、様々なバックグラウンドを持つ専門家からの意見聴取や、コンセンサス会議等での議論の結果をもとに、バッテリーに加えるテストの選択基準として、表1に示される5つの基準を選定した¹⁵⁾。

1つ目は、再テスト信頼性である。この基準は専門家の中で最も重要な判断基準であった¹⁵⁾。再テスト信頼性が低くなると、同じ量の変化を検知するのにより大きなサンプルが必要になる²⁷⁾。そのため、治験のような短期間の治療効果による変化を鋭敏に検出するには再テスト信頼性が高いことが必須となる。

2つ目は、繰り返し用いる評価尺度としての有用性である。繰り返しによるパフォーマンスの向上（いわゆる“練習効果”）が存在すると、フォローアップ時の遂行成績が上限に近づくことでその変動が小さくなり、治療効果を検知することが困難になる可能性がある³¹⁾。そのため、練習効果のほとんどない評価尺度を選択することが望ましい。テストによっては代替フォームを用いることで練習効果を低減することは可能である。ただし、代替フォームは必ずしもオリジナルのフォームと等質とは言えず、再テスト信頼性を低下させる可能性が指摘されている¹⁵⁾。

3つ目は機能的転帰との関連性である。FDAは、ある薬剤の認知機能改善効果への適応を承認するには、その投与による日常的機能を反映する評価尺度の成績向上が、認知機能の改善と相関する結果が必要という見解を示している¹⁵⁾。そのため、候補となる認知機能テストの選択には、機能的転帰のいくつかの側面（たとえば、仕事や自立生活など）との関連性が実証されているものが優先された³¹⁾。

4つ目は薬物治療に対する反応性である。上記

の基準を満たしたテストであっても、薬物によって変化しない機能を評価するものである可能性が残る。今のところ、統合失調症の認知機能障害を完全に正常化する薬剤は存在しないが、新しい世代の抗精神病薬に対する反応性を示す認知機能テストが優先された¹⁵⁾。

最後の選択基準は、忍容性と実用性である。忍容性とは、回答者が感じる課題の取り組みやすさのことである³¹⁾。検査課題が難しすぎたり、課題数が多すぎたりすれば、忍容性は低下する。一方、実用性とは、実施者が感じるテスト実施のしやすさである³¹⁾。これは、テストの準備、スタッフへのトレーニング、施行、採点の容易さによって決まる。忍容性や実用性に問題があると、回答者の反応の質は低下し、脱落率が高まる懸念される。

3. テストの推薦とβ版バッテリーの決定

MCCBの候補となるテストは、第1回 MATRICES コンセンサス会議の前に行われた調査に参加した専門家、および第1回 MATRICES コンセンサス会議の参加者によって推薦された。その結果、90以上のテストが候補に挙げられた²⁹⁾。MATRICES 神経認知委員会は、推薦された各々のテストを7つの認知機能領域に分類し、上記の選択基準により、1領域のテストの数を6つ以下に削減した¹⁵⁾。その結果、7つの領域で36個のテストに絞られた。

同委員会は、テスト候補をさらに削減したβ版バッテリーを開発するためRANDパネル法³⁰⁾を用いた²⁹⁾。まず、MATRICES スタッフは、36の候補テストに関する学術論文やマニュアルなどのレビューを通じ、各テストの特徴について包括的で客観的なデータベースを作成した。次に、このデータベースを様々な分野から選出された14人の専門家（パネリスト）に提示し、各テストの特性を評定させた。各評定の不一致については、2003年9月に開催されたRANDパネル会議での議論によって調整された。会議に参加したパネリストはテストの特性を再度評定し、その結果をもとにMATRICES 神経認知委員会が最終的なテストの順位付けを行った³¹⁾。この順位に基づき、20個のテ

ストがβ版バッテリーに採択された。

4. 最終版バッテリーの決定と共通標準化の実施

β版からMCCB最終版を決定するため、カリフォルニア大学などの5つのサイトで“心理測定および標準化研究”(Psychometrics and Standardization Study: MATRICS-PASS)が実施された³³⁾。MATRICS-PASSの第1段階では、176人の統合失調症患者を対象に、β版バッテリーの各テストの再テスト信頼性、練習効果、機能的転帰との関連性、実用性・忍容性に関する直接的な比較が行われた。この研究で得られたデータをもとに、MATRICS神経認知委員会が前述の判断基準を鑑み、β版におけるテストに対し領域ごとに順位付けを行った³⁴⁾。その結果、MCCB最終版には、7つの認知機能領域を評価する10個のテストが採択された(表2)。

採択された10個のテストの多くに対しては、MCCBに採用される以前に標準データがすでに報告されていたが、それぞれ異なるサンプルで標準化されていたため、結果をテスト間で比較することが困難であった³⁴⁾。そのため、MATRICS-PASSの第2段階として、上記の5つのサイトで、コミュニティから募った健常者300人が調査に参加し、共通の規準データが収集された¹⁾。

MCCB最終版の構成や、治験デザインのための使用法やその他の提言について、その最終決定事項が2005年5月にNIMH国内精神保健審議会に提出された³¹⁾。これらの提言は満場一致で承認され、FDAによって認められた。

III. MCCBの特徴

上記の手続きを経て開発されたMCCBは、7つの認知機能領域を測定する10のテストによって構成されている。表2にMCCBの認知機能領域と各テスト名、課題内容、および平均実施時間を示した。各認知機能領域を測定するテストは基本的には1つであるが、実施の容易な「処理速度」には信頼性を高めるために3つの検査(トレイルメイキングテスト:パートA¹⁾、統合失調症認知機能簡易評価尺度(The Brief Assessment of Cog-

nition in Schizophrenia: BACS): 符号課題²²⁾、カテゴリー流暢性: 動物の名前³⁷⁾が組み込まれた³¹⁾。また、ワーキングメモリに対しては、非言語的な評価尺度としてウェクスラー記憶検査 第3版(Wechsler Memory Scale-III: WMS-III)の視覚性記憶範囲³⁸⁾が、言語的な評価尺度として語音整列¹⁰⁾が組み込まれた。

統合失調症患者を対象としたMATRICS-PASS³³⁾では、MCCBの各テストの平均実施時間は2.0~13.4分、全体で63.6分であり³¹⁾、認知機能を包括的に評価するテストバッテリーの実施時間として、専門家が最適と考える60分³⁶⁾とほぼ同値であった。また、忍容性や実用性にも問題はなかった³³⁾。

認知機能向上を目的とした治療法の評価に最も問題となる再テスト信頼性は、ほとんどのテストで治験に適用可能とみなされる規準を満たしていた³³⁾。また、練習効果に関しては、4週間後の再施行でいくつかの検査に有意な成績の向上が見られたが、天井効果等は見られず、問題はないとされた。さらに、いくつかの問題点があったものの、機能的転帰との関連性もある程度は支持された³³⁾。以上のことからMCCBは、治療効果を複数回評価する治験等での使用に耐えうるバッテリーであることが示された。

IV. MCCBとBACSの比較

統合失調症の認知機能を測定するテストバッテリーとして有効であり、本邦にもすでに導入されているBACS^{20, 23)}とMCCBを比較すると、いくつかの類似点と相違点が見られる。

まず類似点として、個々のテストが同時に標準化されたことが挙げられる。目的に応じていくつかのテストを組み合わせたNTBの場合、用いるテストの多くは出版社やテスト開発者が公表した規準データを利用することは可能である。ただし、それぞれのテストの規準データは、サンプルサイズも参加者の構成も異なるため、テスト間での比較が困難になる。そのため、テストバッテリーの規準データは同一のサンプルである必要がある²⁵⁾。MCCBとBACSは、それぞれ個々のテ

表2 MCCBテストにより測定される7つの認知機能領域

認知機能領域	テスト	検査の解説 (平均実施時間 ²⁹⁾)
処理速度	統合失調症認知機能簡易評価尺度 (BACS) : 符号課題 ²²	見本を見ながら無意味記号に対応した数字を書き込む制限時間ありの筆記テスト (3.0分)
	カテゴリー流暢性 : 動物の名前 (流暢性) ³⁷	1分間に動物の名前をできるだけ多く述べる口頭テスト (2.0分)
	トレイルメイキングテスト : パート A (TMT) ³⁷	紙面に不規則に配置された番号のついた丸を、順番につなげるように線を引く筆記テスト (2.1分)
注意 覚醒	持続的注意集中検査-同一ペア (CPT-IP) ⁷	同じ数字が続けて呈示された場合にボタンを押す、持続的注意を測定するコンピュータを用いたテスト (13.4分)
ワーキングメモリ (非言語)	ウェクスラー記憶検査-第3版 (WMS-III) : 視覚性記憶範囲 ³⁸	10個の立方体が不規則に置かれたボードを用いて、実施者と同じ (もしくは逆の) 順番で立方体を触るテスト (5.1分)
	(言語)	語音整列 (LNS) ³⁸
言語学習	ホプキンス言語学習テスト改訂版 (HVLRT-R) ¹	3種類に分類できるカテゴリーから12個の単語リストが呈示され、それぞれ3回の学習試行の後にできるだけ多くの単語を再生する口頭テスト (4.1分)
視覚学習	簡易視空間記憶テスト改訂版 (BVMRT-R) ²	6個の幾何学図形を記憶によって再生する検査 (4.7分)
推論と問題解決	神経心理学評価バッテリー (NAB) : 迷路 ³⁹	洞察力と計画性を測定するための筆記型の迷路検査。7つの迷路は次第に困難になり、かつ時間制限がある (11.2分)
社会認知	マイヤー・サロヴェイ・カルソー感情知能テスト (MSCEIT) : 感情の管理 ⁴⁰	回答者がどのように自分の感情を管理するかを評価する多項目選択式筆記検査 (12.0分)

注) MATRICS Consensus Cognitive Battery manual³¹より改編

テストを同じ基準集団を用いて標準化しているため、テスト間の比較を行うことが可能である。そのため、既存のテストを単に組み合わせたNTBに比べると、MCCBとBACSはテスト結果の解釈可能性の点で優れていると考えられる。

次に、両テストバッテリーにより測定される認知機能領域の類似点と相違点について述べる。表3に示すように、7領域中4つの認知機能領域 (処理速度、ワーキングメモリ、言語学習、推論および問題解決) は同じ領域を測定する検査と考えられるが、残りの3領域はBACSには取り入れられていない領域であった。1つは視覚学習の領域であり、この領域を測定するために簡易視空間記憶テスト改訂版 (Belief Visuospatial Memory Test-Revised : BVMRT-R)²が導入されている。2つ目は注意 覚醒の領域であり、この領域を測定

する持続的注意集中検査-同一ペア (Continuous Performance Test-Identical Pair Version : CPT-IP)⁷が取り入れられた。さらに、MCCBには、基礎的な認知機能領域だけではなく、社会認知⁴¹という領域が取り入れられている。

社会認知とは、社会的な相互作用の基礎となる心的操作から構成されており、他者の意図や内的状態を知覚するための能力、および潜在能力を含むものである⁵¹。MCCBでは、社会認知の領域を測定するために、マイヤー・サロヴェイ・カルソー感情知能テスト (Mayer-Solvey-Caruso Emotional Intelligent Test : MSCEIT)³⁰の部門4「感情の管理」を組み込んでいる。この下位検査は、MATRICS-PASSの第一段階において、全体的な機能的転帰と最も関連性が高い検査であった³³。また、他の研究でも、MSCEITと機能的転帰との

表3 各認知機能領域に含まれる MCCB と BACS の下位テスト

領域	MCCB 下位テスト	BACS 下位テスト
	BACS 符号課題	符号課題
処理速度	カテゴリー流暢性：動物の名前	カテゴリー&文字流暢
	TMT パート A	トークン運動課題
注意、覚醒	CPT-IP	—
	WMS-III 視覚性記憶範囲	数字順列課題
ワーキングメモリ	語音整列	
言語学習	HVLT-R	言語性記憶課題
視覚学習	BVMT-R	—
推論と問題解決	NAB 迷路	ロンドン塔検査
社会認知	MSCEIT 感情の管理	—

関連性を示す結果が報告されている^{8,21)}。さらに、MSCEIT 以外の検査を用いた研究ではあるが、いくつかの研究で、社会認知は基礎的な認知機能領域と機能的転帰を媒介する変数となる可能性が示唆されている^{6,38)}。以上より、社会認知を測定するテストを下位検査に含めた意味は大きいと考えられる。

なお、MCCB と BACS では実施時間が異なることを指摘しておきたい。前述のように MCCB の実施時間は約60分であり、BACS の約35分²³⁾に比べると長い。もちろん、測定する認知機能領域の数とのトレードオフになるが、日常診療での応用という見地からは、実施時間が短い BACS の方が用いやすいと思われる。一方、治験のような薬剤の効果を評価する場合は、認知機能領域によりポジティブあるいはネガティブな効果が検出される可能性も考えられる。そのような際には、認知機能をより精緻に測定しうる MCCB の方が適していると思われる。つまり、目的によってテストバッテリーを使い分けることが望ましいと考えられる。

V. MCCB 日本語版の開発

昨今、世界の有力市場における新薬の同時承認を目指すグローバル治験が盛んに行われるようになってきている。現在のところ、MCCB は英語

版のみが利用可能であるが、グローバル治験の必要性から MCCB を多言語に翻訳する MATRICS for co-primary and translation (MATRICS-CT) 計画がスタートしている (<http://www.matrics.ucla.edu/matrics-ct/home.html>)。MATRICS-CT 計画では、MCCB の出版を唯一許可されている MATRICS Assessment, Inc. (MAI) が主体となって、中国語、ドイツ語、ヒンディ語、ロシア語、スペイン語（中南米の3方言を含む）への翻訳が進められている。また、MCCB の出版を目的としない研究目的での翻訳も8カ国で行われている。

本邦では、著者らの研究グループが MAI と各テストの原著者の許可を得た上で、研究用の MATRICS コンセンサス認知機能評価尺度日本語版 (MCCB-J) の開発を行った。研究用 MCCB-J の開発では、まず仮日本語訳を作成し、その後、原文を知らない英語話者が、日本語訳の英語への back-translation を行った。原則として原文に忠実に翻訳を行ったが、必要に応じて言語的・文化的調整を行った。

VI. おわりに

統合失調症の諸症状の中で認知機能障害は、特に機能的転帰との関連において重要と考えられ、その改善に向けた治療法の開発が望まれている。

米国では、認知機能障害の治療法の開発を妨げていた認知機能評価尺度のばらつきを解消するため、信頼性・妥当性を有した認知機能評価尺度である MCCB を用いることが可能になった。本邦でも諸外国と比較可能な MCCB-J を用いることは、統合失調症の認知機能障害に関する研究の推進に貢献すると思われる。

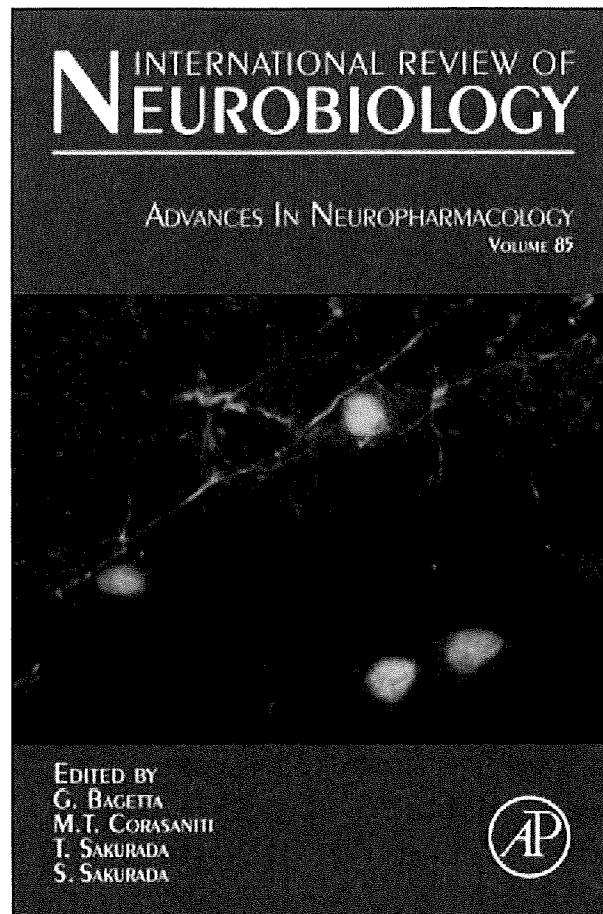
文 献

- 1) Army Individual Test Battery : Manual of Directions and Scoring. Adjutant General's Office, War Department, Washington, D. C., 1994.
- 2) Benedict, R. H. B. : Brief Visuospatial Memory Test-Revised. Psychological Assessment Resources, Inc., Odessa, FL, 1997.
- 3) Bilder, R. M., Goldman, R. S., Robinson, D. et al. : Neuropsychology of first-episode schizophrenia : initial characterization and clinical correlates. *Am. J. Psychiatry*, 157(4) : 549-559, 2000.
- 4) Brandt, J. and Benedict, R. H. B. : The Hopkins Verbal Learning Test-Revised : Professional manual. Psychological Assessment Resources, Inc., Odessa, 1989.
- 5) Brothers, L. : The social brain : a project for integrating primate behavior and neurophysiology in a new domain. *Concepts Neurosci.*, 1 : 27-61, 1990.
- 6) Brekke, J., Kay, D. D., Lee, K. S. et al. : Biosocial pathways to functional outcome in schizophrenia. *Schizophr. Res.*, 80(2-3) : 213-225, 2005.
- 7) Cornblatt, B. A., Risch, N. J., Faris, G. et al. : The Continuous Performance Test, identical pairs version (CPT-IP) : I. New findings about sustained attention in normal families. *Psychiatry Res.*, 26(2) : 223-238, 1988.
- 8) Eack, S. M., Greeno, C. G., Pogue-Geile, M. F. et al. : Assessing Social-Cognitive Deficits in Schizophrenia With the Mayer-Salovey-Caruso Emotional Intelligence Test. *Schizophr. Bull.*, 2008.
- 9) Fitch, K., Bernstein, S. J., Aguilar, M. D. et al. : The Rand/UCLA Appropriateness Method User's Manual. Rand Institute, Santa Monica, California, 1991.
- 10) Gold, J. M., Carpenter, C., Randolph, C. et al. : Auditory working memory and Wisconsin Card Sorting Test performance in schizophrenia. *Arch. Gen. Psychiatry*, 54(2) : 159-165, 1997.
- 11) Green, M. F. : What are the functional consequences of neurocognitive deficits in schizophrenia? *Am. J. Psychiatry*, 153(3) : 321-330, 1996.
- 12) Green, M. F., Kern, R. S., Braff, D. L. et al. : Neurocognitive deficits and functional outcome in schizophrenia : are we measuring the "right stuff"? *Schizophr. Bull.*, 26(1) : 119-136, 2000.
- 13) Green, M. F., Kern, R. S. and Heaton, R. K. : Longitudinal studies of cognition and functional outcome in schizophrenia : implications for MATRICS. *Schizophr. Res.*, 72(1) : 41-51, 2004.
- 14) Green, M. F. : Cognitive impairment and functional outcome in schizophrenia and bipolar disorder. *J. Clin. Psychiatry*, 67(10) : e12, 2006.
- 15) Green, M. F., Nuechterlein, K. H., Gold, J. M. et al. : Approaching a consensus cognitive battery for clinical trials in schizophrenia : the NIMH-MATRICES conference to select cognitive domains and test criteria. *Biol. Psychiatry*, 56(5) : 301-307, 2004.
- 16) Hawkins, K. A., Addington, J., Keefe, R. S. et al. : Neuropsychological status of subjects at high risk for a first episode of psychosis. *Schizophr. Res.*, 67(2-3) : 115-122, 2004.
- 17) Hyman, S. E. and Fenton, W. S. : Medicine. What are the right targets for psychopharmacology? *Science*, 299(5605) : 350-351, 2003.
- 18) 兼田康宏, Meltzer, H. Y. : 統合失調症の認知機能障害と機能的アウトカム. *脳と精神の医学*, 20(2) : 83-88, 2009.
- 19) 兼田康宏, 住吉太幹, 中込和幸 他 : 統合失調症認知機能簡易評価尺度日本語版 (BACS-J). *精神医学*, 50(9) : 913-917, 2008.
- 20) Kaneda, Y., Sumiyoshi, T., Keefe, R. et al. : Brief assessment of cognition in schizophrenia : validation of the Japanese version. *Psychiatry Clin. Neurosci.*, 61(6) : 602-609, 2007.
- 21) Kee, K. S., Horan, W. P., Salovey, P. et al. : Emotional intelligence in schizophrenia. *Schizophr. Res.*, 107(1) : 61-68, 2009.
- 22) Keefe, R. S. E. : Brief Assessment of Cognition in Schizophrenia. Duke University Medical Center, Durham, 1999.
- 23) Keefe, R. S., Goldberg, T. E., Harvey, P. D. et al. : The Brief Assessment of Cognition in Schizophrenia : reliability, sensitivity, and comparison with a standard neurocognitive battery. *Schizophr. Res.*, 68(2-3) : 283-297, 2004.

- 24) Kern, R. S., Green, M. F. and Marder, S. R. : The NIMH MATRICS initiative : development of a consensus cognitive battery. *Progress in Neurotherapeutics and Neuropsychopharmacology*, 2(1) : 173-186, 2007.
- 25) Kern, R. S., Nuechterlein, K. H., Green, M. F. et al. : The MATRICS Consensus Cognitive Battery, part 2 : co-norming and standardization. *Am. J. Psychiatry*, 165(2) : 214-220, 2008.
- 26) Kern, R. S., Green, M. F., Nuechterlein, K. H. et al. : NIMH-MATRICES survey on assessment of neurocognition in schizophrenia. *Schizophr. Res.*, 72(1) : 11-19, 2004.
- 27) Kraemer, H. C. : To increase power in randomized clinical trials without increasing sample size. *Psychopharmacol. Bull.*, 27(3) : 217-224, 1991.
- 28) Lezak, M. D. : *Neuropsychological assessment* (3rd ed.). xviii, pp. 1026, Oxford University Press, New York, 1995.
- 29) Marder, S. R. and Fenton, W. : Measurement and treatment research to improve cognition in schizophrenia : NIMH MATRICS initiative to support the development of agents for improving cognition in schizophrenia. *Schizophr. Res.*, 72(1) : 5-9, 2004.
- 30) Mayer, J. D., Salovey, P. and Caruso, D. R. : *Mayer-Salovey-Caruso Emotional Intelligence Test*. MHS Publishers, Toronto, 2002.
- 31) Nuechterlein, K. H. and Green, M. F. : *MATRICES Consensus Cognitive Battery*. MATRICS Assessment, Inc., Los Angeles, 2006.
- 32) Nuechterlein, K. H., Brach, D. M., Gold, J. M. et al. : Identification of separable cognitive factors in schizophrenia. *Schizophr. Res.*, 72(1) : 29-39, 2004.
- 33) Nuechterlein, K. H., Green, M. F., Kern, R. S. et al. : The MATRICS Consensus Cognitive Battery, part 1 : test selection, reliability, and validity. *Am. J. Psychiatry*, 165(2) : 203-213, 2008.
- 34) Penn, D. L., Corrigan, P. W., Bentall, R. P. et al. : Social cognition in schizophrenia. *Psychol. Bull.*, 121(1) : 114-132, 1997.
- 35) Rund, B. R. : A review of longitudinal studies of cognitive functions in schizophrenia patients. *Schizophr. Bull.*, 24(3) : 425-435, 1998.
- 36) Simon, T. J. : Cognitive characteristics of children with genetic syndromes. *Child Adolesc. Psychiatr. Clin. N. Am.*, 16(3) : 599-616, 2007.
- 37) Spreen, O. and Strauss, E. : *A compendium of neuropsychological tests : administration , norms, and commentary*. Oxford University Press, New York, 1991.
- 38) Vauth, R., Rüschi, N., Wirtz, M. et al. : Does social cognition influence the relation between neurocognitive deficits and vocational functioning in schizophrenia? *Psychiatry Res.*, 128(2) : 155-165, 2004.
- 39) Wechsler, D. : *The Wechsler Memory Scale*, 3rd ed. Psychological Corporation, San Antonio, TX, 1997.
- 40) White, T. and Stern, R. A. : *Neuropsychological Assessment Battery*. Psychological Assessment Resources, Inc., Lutz, FL, 2003.

**Provided for non-commercial research and educational use only.
Not for reproduction, distribution or commercial use.**

This chapter was originally published in the book *International Review of Neurobiology*, Vol. 85, published by Elsevier, and the attached copy is provided by Elsevier for the author's benefit and for the benefit of the author's institution, for non-commercial research and educational use including without limitation use in instruction at your institution, sending it to specific colleagues who know you, and providing a copy to your institution's administrator.



All other uses, reproduction and distribution, including without limitation commercial reprints, selling or licensing copies or access, or posting on open internet sites, your personal or institution's website or repository, are prohibited. For exceptions, permission may be sought for such use through Elsevier's permissions site at: <http://www.elsevier.com/locate/permissionusematerial>

From: Ichiro Sora, BingJin Li, Setsu Fumushima, Asami Fukui, Yosefu Arime, Yoshiyuki Kasahara, Hiroaki Tomita, and Kazutaka Ikeda, Monoamine Transporter as a Target Molecule for Psychostimulants.

In G. Bagetta, M.T. Corasaniti, T. Sakurada, S. Sakurada, editors:

International Review of Neurobiology, Vol. 85,

Burlington: Academic Press, 2009, pp. 29-33.

ISBN: 978-0-12-374893-5

© Copyright 2009 Elsevier Inc.

Academic Press.

MONOAMINE TRANSPORTER AS A TARGET MOLECULE FOR PSYCHOSTIMULANTS

Ichiro Sora,* BingJin Li,* Setsu Fumushima,* Asami Fukui,* Yosefu Arime,*
Yoshiyuki Kasahara,* Hiroaki Tomita,* and Kazutaka Ikeda[†]

*Department of Biological Psychiatry, Tohoku University Graduate School of Medicine,
Sendai 980-8574, Japan

[†]Molecular Psychiatry Research, Tokyo Institute of Psychiatry, Tokyo 156-8585, Japan

- I. Introduction
- II. MAP-Induced Behavioral Sensitization
- III. MAP-Induced Hyperthermia and Neuronal Toxicity
- References

Methamphetamine (MAP), a drug of abuse known worldwide for its addictive effects and neurotoxicity, causes somatic and psychiatric disorders. MAP enters terminals/neurons via monoamine transporters, displaces both vesicular and intracellular monoamines, and facilitates the release of monoamines into the extraneuronal space through synaptic transport via the monoamine transporters. Chronic psychostimulant abusers exhibit psychotic features, including delusions and auditory hallucinations. The dopamine transporter (DAT) and the vesicular monoamine transporter 2 (VMAT2) play pivotal roles in the action of MAP, including locomotor effects. The deletion of DAT attenuates the locomotor effects of MAP and may play larger role in behavioral responses to MAP compared to the deletion of VMAT2. MAP produces hyperthermia and/or neuronal toxicity in most species. The effects of MAP in DAT or serotonin transporter (SERT) single knockout (KO) mice and DAT/SERT double KO mice suggested that DAT and SERT are key molecules for hyperthermia and neuronal toxicity of MAP.

I. Introduction

Methamphetamine (MAP) is a psychostimulant that induces enhanced arousal and euphoria acutely, and psychosis and addiction chronically. MAP enters the terminals/neuron via the monoamine transporters (dopamine transporter: DAT, serotonin transporter: SERT, or norepinephrine transporter: NET), displaces

both vesicular and intracellular monoamines, and facilitates release of monoamines into the extraneuronal space by synaptic transport in the monoamine transporters (Seiden *et al.*, 1993). The large release of monoamine produced by psychostimulant is thought to contribute to the drug's effects in the brain.

II. MAP-Induced Behavioral Sensitization

The acute and chronic pharmacological consequences of MAP in human users have been observed in behavioral experiments in animals, including both hyperactivity and sensitization of locomotor responses (Segal and Schuckit, 1983). Behavioral sensitization is a phenomenon whereby repeated intermittent exposure to MAP-like psychostimulant elicits a progressive enhancement of those responses, which persists for extended time periods following withdrawal from the drug and are easily reinstated by exposure to the drug or psychosocial stress (Robinson and Becker, 1986). This process closely resembles the course of the relapse in MAP-induced psychosis or schizophrenia, thus sensitization in animals has been suggested to model these psychoses (Sato *et al.*, 1983). Behavioral sensitization is thought to be an early and enduring manifestation of neuronal plasticity associated with changes in mesolimbic dopamine neurotransmission (Kalivas *et al.*, 1993). MAP induces dopamine release through exchange diffusion of plasma membrane DAT (Seiden *et al.*, 1993), and release of vesicular dopamine into the cytosol by acting on the vesicular monoamine transporter 2 (VMAT2) (Sulzer *et al.*, 2005). The dopamine releasing effect of MAP has been postulated to mediate its locomotor stimulant and rewarding effects (White and Kalivas, 1998). Therefore, DAT and VMAT2 should play pivotal roles in the mechanisms underlying the actions of MAP.

DAT knockout (KO) mice and VMAT2 KO mice have been used to investigate the roles of DAT and VMAT2 in dopamine neurotransmission and pharmacological mechanisms underlying the actions of psychostimulants. Homozygous deletion of the DAT gene has been reported to produce a 10-fold increase (Shen *et al.*, 2004) or fivefold elevation (Jones *et al.*, 1998) of extracellular dopamine concentrations in the striatum measured by *in vivo* microdialysis, while heterozygous deletion of DAT was not found to significantly increase extracellular dopamine (Shen *et al.*, 2004) or to produce a smaller twofold elevation (Jones *et al.*, 1998) of dopamine in the striatum. Homozygous DAT KO mice show growth retardation and hyperactivity, whereas heterozygous DAT KO mice did not show gross abnormalities in either development or baseline behavioral parameters (Sora *et al.*, 1998). Habituated homozygous DAT KO mice do not show any significant cocaine-induced increase in locomotion (Sora *et al.*, 1998, 2001; Uhl *et al.*, 2002).

We examined locomotor activity and sensitization in heterozygous DAT KO (DAT^{+/-}), heterozygous VMAT2 KO (VMAT2^{+/-}), double heterozygous DAT/VMAT2 KO (DAT^{+/-} VMAT2^{+/-}), and wild-type (WT) mice to evaluate the roles of DAT and VMAT2 in MAP-induced locomotor behavior (Fukushima *et al.*, 2007). In DAT^{+/-} VMAT2^{+/-} mice, all of MAP-induced behavioral responses were similar to those in DAT^{+/-}, but not VMAT2^{+/-} mice. The behavioral effects of both acute and chronic MAP administration were suppressed in heterozygous DAT KO mice, whether or not it was combined with heterozygous VMAT2 KO. Contrary to the effect observed in heterozygous DAT KO mice, acute MAP administration produced greater locomotor responses in heterozygous VMAT2 KO mice. These findings indicate that the half deletion of DAT plays a major role in both acute and chronic behavioral responses to MAP, while the effect of the half deletion of VMAT2 is less prominent.

III. MAP-Induced Hyperthermia and Neuronal Toxicity

MAP abuse causes serious health hazards including irreversible neuronal degeneration, seizures, hyperthermia, and death in human and experimental animals (Davidson *et al.*, 2001). Among these side effects, MAP produces hyperthermia and/or dopaminergic neurotoxicity in most species. Clinical reports and animal studies indicate that lethality by MAP closely correlates with hyperthermia, which may be the primary cause of death. Animal studies suggest that dopamine receptor activation is crucial for MAP-induced hyperthermia (Broening *et al.*, 2005) and lethality (Bronstein and Hong, 1995). There has also been an assumption that the hyperthermia that follows MAP administration is serotonin receptor-mediated (Green *et al.*, 2003).

We examined hyperthermic and lethal toxic effects of MAP in DAT, SERT, and DAT/SERT double KO mice to elucidate the role of these two transporters in MAP-induced hyperthermia and lethality (Numachi *et al.*, 2007). MAP caused significant hyperthermia even in the mice with a single DAT gene copy and no SERT copies (DAT^{+/-} SERT^{-/-} mice). Mice with no DAT copies and a single SERT gene copy (DAT^{-/-} SERT^{+/-} mice) showed significant but reduced hyperthermia when compared to WT mice after MAP. These results demonstrate that MAP exerts a hyperthermic effect via DAT, or via SERT, in the absence of DAT. DAT gene deletion in mice strikingly increased LD₅₀ of MAP by 1.7–1.8 times that of WT mice, suggesting that the lethal toxic effect of MAP is mainly dependent on DAT. Although DAT and SERT were shown here to be involved in both the effects of MAP on temperature as well as MAP lethal toxicity, the mechanisms are nonetheless different; DAT single KO mice exhibited hyperthermia but greatly reduced MAP lethality, and the lethality was no different from

DAT/SERT double KO mice that had hypothermic responses to MAP. Thus, although the lethal toxic effect of MAP is mainly dependent on DAT, with some contribution from SERT, hyperthermia is not prerequisite for MAP-induced lethality.

In conclusion, these findings lead us to hypothesize that DAT variants may have more profound effects than VMAT2 or SERT variants on the clinically important consequences of acute and chronic MAP abuse in humans.

Acknowledgments

This study was supported in part by Grant-in-Aid for Health and Labor Science Research (Research on Pharmaceutical and Medical Safety) from the Ministry of Health, Labor and Welfare of Japan; by Grants-in-Aid for Scientific Research (B), Scientific Research on Priority Areas—System study on higher order brain functions and Research on Pathomechanisms of Brain Disorders, Core Research for Evolutional Science and Technology (CREST), from the Ministry of Education, Culture, Sports, Science, and Technology of Japan.

References

- Broening, H. W., Morford, L. L., and Vorhees, C. V. (2005). Interactions of dopamine D1 and D2 receptor antagonists with D-methamphetamine-induced hyperthermia and striatal dopamine and serotonin reductions. *Synapse*, **56**, 84–93.
- Bronstein, D. M., and Hong, J. S. (1995). Effects of sulpiride and SCH 23390 on methamphetamine-induced changes in body temperature and lethality. *J. Pharmacol. Exp. Ther.* **274**, 943–950.
- Davidson, C., Gow, A. J., Lee, T. H., and Ellinwood, E. H. (2001). Methamphetamine neurotoxicity: Necrotic and apoptotic mechanisms and relevance to human abuse and treatment. *Brain Res. Brain Res. Rev.* **36**, 1–22.
- Fukushima, S., Shen, H., Hata, H., Ohara, A., Ohmi, K., Ikeda, K., Numachi, Y., Kobayashi, H., Hall, F. S., Uhl, G. R., and Sora, I. (2007). Methamphetamine-induced locomotor activity and sensitization in dopamine transporter and vesicular monoamine transporter 2 double mutant mice. *Psychopharmacology (Berl.)* **193**, 55–62.
- Green, A. R., Mehan, A. O., Elliott, J. M., O'Shea, E., and Colado, M. I. (2003). The pharmacology and clinical pharmacology of 3,4-methylenedioxymethamphetamine (MDMA, "ecstasy"). *Pharmacol. Rev.* **55**, 463–508.
- Jones, S. R., Gainetdinov, R. R., Jaber, M., Giros, B., Wightman, R. M., and Caron, M. G. (1998). Profound neuronal plasticity in response to inactivation of the dopamine transporter. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* **95**, 4029–4034.
- Kalivas, P. W., Sorg, B. A., and Hooks, M. S. (1993). The pharmacology and neural circuitry of sensitization to psychostimulants. *Behav. Pharmacol.* **4**, 315–334.
- Numachi, Y., Ohara, A., Yamashita, M., Fukushima, S., Kobayashi, H., Hata, H., Watanabe, H., Hall, F. S., Lesch, K. P., Murphy, D. L., Uhl, G. R., and Sora, I. (2007). Methamphetamine-