統合失調症の認知機能障害に注目した 非臨床からのアプローチ

渡邊 裕美

要約：統合失調症の治療のゴールは、患者を社会復帰させることである。しかしながら、既存の抗精神病薬は陽性症状をよく改善するが、陰性症状や認知機能障害に対する作用は十分ではない。また、認知機能障害と患者の機能的転帰が高い相関を示すことから、統合失調症の治療薬研究において、認知機能障害を改善する薬物の開発が注目されている。米国では「統合失調症における認知機能改善のための測定と治療研究」と呼ばれるプロジェクト (Measurement and Treatment Research to Improve Cognition in Schizophrenia: MATRICS) において、統合失調症で障害されている認知機能領域が同定され、それらを包括的に評価できるテストバッテリーが開発された。このテストバッテリーを構成する臨床検査に対応する動物試験を、前臨床における薬効評価に用いれば、その試験成績をヒトに外挿しやすく、予測妥当性を高められるのではないかと考えられる。そこで我々は、Glasgow 大学および Strathclyde 大学と共同で行った Yoshitomi Research Institute of Neuroscience in Glasgow (YRING) というプロジェクトにおいて、非競合的 NMDA 受容体拮抗薬フェンシクリジン (phencyclidine: PCP) を反復投与したラットの認知機能を、attentional set-shifting task および 5-選択反応時間課題を用いて評価した。その結果、PCP 処置ラットは統合失調症の認知機能障害の一側面を反映している可能性が示唆された。

1. 統合失調症における認知機能障害とその評価

統合失調症は、思春期から 40 歳までに発症することが多く、慢性の経過を辿る精神疾患で、人口の約 1% が罹患する。その症状は多彩であるが、以下に示す 3 つに大きく分類される。①陽性症状 (幻覚や妄想、まとまりのない会話や行動など)、②陰性症状 (感情の

平板化、意欲の低下、自閉など)、③認知機能障害 (外界からの身体的刺激を心理学的情報として転送する過程における障害)。これらの症状は統合失調症患者の日常生活に多大な影響を及ぼす。例えば、幻覚や妄想、自閉などの症状が現れると、周囲とのコミュニケーションがとれなくなったり、社会生活上のルールや習慣に従えなくなったりする。また、言語、動作、運動などのあらゆる面に支障をきたす認知機能障害は、作業能力や対人関係などに著しい影響を及ぼす。このように、統合失調症患者は社会的機能や職業的機能が低下した状態にあることから、統合失調症の治療のゴールは、患者が自立して社会参加できるようにすること、すなわち患者を社会復帰させることにある、と言える。しかしながら、既存の抗精神病薬は陽性症状をよく改善するが、陰性症状や認知機能障害に対する作用は十分ではない。さらに、統合失調症の症状と機能的転帰の関係を検討した総説で、認知機能障害が機能的転帰と強く関連することが結論づけられた(1)。以降、統合失調症の治療薬研究は、患者の認知機能障害を改善することにより、社会適応や雇用といった社会的な機能全般の回復を目指す方向へとシフトした。その結果、認知機能に関する基礎研究が進み、その解剖学的・薬理学的理解は深まったが、治療薬の開発には至っていない。そこで米国では国立精神保健研究所 (NIMH) が中心となり、統合失調症における認知機能障害の治療薬の開発促進を目的として、「統合失調症における認知機能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が企画された。MATRICS ではまず、統合失調症患者で障害されている 7 つの認知機能領域 (注意 / 覚醒、処理速度、推論と問題解決、作業記憶、視覚的学習と

キーワード：認知機能障害、社会復帰、MATRICS-Consensus Cognitive Battery、フェンシクリジン
田辺三菱製薬株式会社 薬理第一研究所第二部 (〒227-0033 横浜市青葉区鴨志田町 1000)

E-mail: watanabe.yumi@mf.mt-pharma.co.jp 原稿受領日：2010 年 6 月 1 日、依頼原稿

Title: Preclinical approaches for drugs targeting cognitive deficits of schizophrenia. Author: Yumi Watanabe

記憶、言語的学習と記憶および社会的認知)を同定した。同時に、これらの7つの機能を包括的に評価できる国際標準のテストバッテリーとして、MATRICES-Consensus Cognitive Battery (MCCB)と呼ばれる、10個のテストから成る神経心理学的テストバッテリーを開発した。MCCBは認知機能障害治療薬の評価法として米国食品医薬品局 (FDA) に推奨され、すでに治験で使用されている。

臨床における認知機能の評価方法などが確立されたのに対し、前臨床における新規化合物の認知機能障害改善作用の評価方法については、現在も議論が続けられている。前臨床で問題となっているのは、動物実験では認知機能障害を改善した化合物が、臨床試験では改善作用を示さない、という予測妥当性の低さである。その原因のひとつとして、統合失調症患者の認知機能障害とは合致しない評価系を用いて薬効評価を行っていた可能性が指摘されている(2, 3)。さらにMATRICSにおいてMCCBが開発されたことに伴い、これを構成している臨床検査に対応する動物試験を用いることにより、予測妥当性が高められるのではないかと考えられるようになった。表1に統合失調症患者で障害されている7つの認知機能とMCCB、そしてMCCBを構成する臨床検査に対応すると考えられている動物試験を示す。これらの動物試験で得られた試験成績は、ヒトへ外挿しやすいと考えられる。

非競合的 NMDA 受容体拮抗薬であるフェンシクリジン (phencyclidine: PCP) の急性または慢性投与は、動物に統合失調症様の症状を誘発させる。また PCP の慢性投与は、前頭前皮質におけるドパミンの生合成や代謝の低下、中脳辺縁系のドパミン神経系の感作も

誘発させる。さらに前頭前皮質において NMDA 受容体のサブユニットである NR1 のリン酸化率を低下させることも確認されている。このようなドパミン神経系およびグルタミン酸神経系の変化は、統合失調症患者においても報告されている。以上のことから、PCP を反復投与した動物は、表面妥当性のみならず構成概念妥当性も示す、有用な統合失調症の病態モデルと考えられている(4)。

そこで我々は、Glasgow 大学および Strathclyde 大学と共同で行った Yoshitomi Research Institute of Neuroscience in Glasgow (YRING) というプロジェクトにて、PCP 反復投与ラットの認知機能について検討した。本稿では、脳内の代謝活動変化と、表1に示した評価系のうち、attentional set-shifting task および5-選択反応時間課題を用いて行った検討結果について紹介する。

2. PCP 処置ラットにおける局所脳グルコース利用率の変化

局所脳グルコース利用率 (local cerebral glucose utilization: LCGU) や脳血流量などの代謝的なパラメータは、神経活動を反映した指標として汎用される。統合失調症患者においては、前頭前野でのこれらのパラメータの低下が陰性症状や認知機能障害と相関し、側頭葉や視床での低下が陽性症状と相関することが報告されている(5-7)。また PCP 濫用者においても、前頭前野を活性化させる作業課題中に代謝活動が増加せず、永続的な認知機能障害を呈する、といった統合失調症患者と類似した変化が観察される。そこで PCP 処置ラットの LCGU の変化について検討した。

表1 MCCB を構成する認知機能検査とそれに対応する動物試験

認知機能領域	認知機能検査	動物試験
注意 / 覚醒	連続遂行課題	5-選択反応時間課題, Sarter の持続的注意課題, Lateralized 反応時間課題
処理速度	統合失調症認知機能簡易評価尺度: 符号課題	5-選択反応時間課題, Lateralized 反応時間課題, 嗅覚弁別課題
	カテゴリー流暢課題	
	トレール作成試験: パート A	
推論と問題解決	神経心理学評価バッテリー: 迷路	Attentional set-shifting task, 十字迷路 set-shifting task, Serial reversal acquisition paradigm
作業記憶	ウエクスラー記憶尺度 3 版	放射状迷路, 空間スパン課題, 匂いスパン課題
	文字数スパン	
視覚的学習と記憶	簡易視空間記憶テスト改訂版	新奇物体認識試験, バーンズ迷路, モリス水迷路
言語的学習と記憶	ホブキンス言語学習テスト改訂版	—
社会的認知	マイヤー・サロヴェイ・カルーソー感情知能テスト	社会性相互作用, 社会認識試験

(文献 2, 3 より改変)

実験には PCP (2.6 mg/kg) を 5 日間連続で腹腔内投与した後、26 日目まで間歇的に投与したラットを用いた。29 日目に LCGU を測定したところ、PCP 処置ラットでは前頭前皮質や外側毛帯などで LCGU の低下がみられた(8)。クロザピンおよびハロペリドールは、ミニ浸透圧ポンプによる注入(実験 8 日目～29 日目の 21 日間)により、外側毛帯(側頭葉)でのみ PCP 処置による LCGU 低下に拮抗作用を示した。この結果は、側頭葉での代謝活動低下は陽性症状と相関すること、既存薬は陽性症状を改善すること、を反映した結果であると考えられる。また、前頭葉での代謝活動低下は、薬物治療を受けている患者でも認められており、本検討でクロザピンおよびハロペリドールが作用を示さなかったことと一致する。PCP 処置ラットにおける LCGU の変化が、臨床報告での所見と類似していることが確認されたので、次に認知機能について検討を行った。

3. Attentional set-shifting task における変化

MCCB において、推論と問題解決能力の測定に用いられる認知機能検査は、神経心理学評価バッテリー(Neuropsychological assessment battery: NAB)に含まれている迷路課題である。NAB - 迷路課題を直接反映したげっ歯類における作業課題は存在しないが、この課題の遂行に必要な視空間をスキャンする能力、視覚 - 運動の制御、処理速度、学習を要する作業課題は存在する。そのような課題のひとつが attentional set-shifting task である。この作業課題はヒトでのウィスコンシン・カード分類テストやそのコンピュータ版であるケンブリッジ神経心理学的テストバッテリーの内次的／外次的シフト課題に類似した課題であり、注意対象の変更に対応できるかどうか、すなわち認知の柔軟性を測定するものである。

Attentional set-shifting task の実験装置は、開始時にラットを置くスタートボックスとボウルが置かれたふたつのゴールボックスから成る。ボウルには材質の異なるチップが入れられ、異なる匂いがつけられ、どちらか一方にのみ餌が隠されている。ラットは餌を獲得するため、チップの種類や匂いで判断してどちらかのボウルを掘るように訓練される。その後、その判断基準を逆にする反転学習、同じカテゴリー内で基準を変更する内次的シフト、基準のカテゴリーを変える外次的シフトを行う。評価には、正しい判断基準への切り替えまでに要した試行回数を指標として用いる。本課題において PCP 処置ラットでは、外次的シフトでのみ試行回数の増加が認められた(9)。統合失調症患者で

は、内次的／外次的シフト課題の外次的シフトのフェーズにおける成績が、最も障害されている(10)。従って PCP 処置ラットは、attentional set-shifting task において統合失調症患者と類似した変化を示すことが確認された。

4. 5-選択反応時間課題における変化

統合失調症患者の認知機能障害の中でも、注意／覚醒障害は古くから挙げられていたもののひとつである。注意機能は、「検出」、「選択的注意」および「持続的注意」の3つのサブドメインに分けられ、持続的注意の障害は統合失調症の遺伝的脆弱性の指標と考えられている(11)。MCCB では注意／覚醒機能の測定に、持続的注意の評価に使用される連続遂行課題が用いられるが、この課題を動物試験として改変したものが5-選択反応時間課題である。

5-選択反応時間課題の実験装置には前方にライトが点灯する5つの穴があり、後方に餌の供給口がある。5つのうちいずれかひとつの穴のライトが0.5秒間点灯してから、5秒以内に点灯した穴に鼻先を入れると、それにより背後から餌が供給される。しかしながら、ライトの点灯順序はランダムであるため、餌を獲得するためには、5つの穴に持続的に注意を向けていなければならない。この一連の行動において、ラットがライトの点灯前にいずれかの穴に鼻を入れてしまった場合を尚早反応、点灯した穴へ5秒以内に鼻を入れた場合を正反応、点灯していない穴に鼻を入れた場合を誤反応、いずれの穴にも鼻を入らなかった場合を無反応としてカウントする。

PCP 処置ラットでは、この課題における正解率が低下する傾向がみられた。また尚早反応は増加する傾向を示した。この結果は、連続遂行課題における統合失調症患者の成績と類似したものであった。

5. モダフィニルの作用

ナルコレプシーの治療薬であるモダフィニルは、最近、認知機能改善作用を示すことが報告されている(12-14)。統合失調症患者においてモダフィニルは、①文字流暢性課題の成績向上と相関した背外側前頭前野の活性化、②短期作業記憶課題の改善と相関した帯状回皮質の活性化、③ attentional set-shifting task における外次的シフト障害の改善、といった作用を示す。特に attentional set-shifting task では、健常者や注意欠陥多動性障害患者に対しては作用を示さず、統合失調症患者でのみ改善作用を示したことから注目されている。

前述のYRINGの後継体で、Glasgow大学、Strathclyde大学およびGartnavel Royal Hospitalの共同研究体であるPsychiatric Research Institute of Neuroscience in Glasgow (PsyRING)では、このようなモダフィニルの臨床での知見に着目し、PCP処置ラットにおける局所脳グルコース利用率の変化およびattentional set-shifting taskにおける障害に対するモダフィニルの作用を検討している。PCP処置により、前頭前野皮質での代謝活動が低下し、attentional set-shifting taskの外次的シフトにおける試行回数が増加するが、これらの変化に対してモダフィニルは拮抗作用を示したことが報告されている(15)。従ってPCP処置ラットを用いた、局所脳グルコース利用率の測定およびattentional set-shifting taskは、統合失調症の認知機能障害の評価系として、妥当性を有することが示唆される。

6. 今後の展望

PCPを反復投与したラットでは、前頭葉および側頭葉での代謝活動の低下、attentional set-shifting taskや5-選択反応時間課題における障害が認められた。一方、プレパルスインヒビションや社会性相互作用では変化がみられていない(9)。PCP処置によるこのような変化に対し、クロザピンは側頭葉での代謝活動低下に対して拮抗作用を示した。また、モダフィニルは前頭葉における代謝活動低下およびattentional set-shifting taskにおける外次的シフトの障害に拮抗作用を示すことが報告された。これらの結果は、臨床での所見と類似するものである。以上のことから、さらなる検討が必要ではあるが、PCP反復投与ラットは、統合失調症の認知機能障害の一側面を反映している可能性が示唆される。

今後は本モデルの認知機能障害のプロファイリングを進めるとともに、他の病態モデルでの認知機能障害についても検討を進め、治療薬創出に有用な前臨床評価系の整備を進めたい。それらを用いてターゲット分子の評価を行い、ヒトに投与可能な化合物を創製し、臨床で評価することにより、現在考えているアプローチが正しいかが検証されるとともに、統合失調症の病態の解明も進み、治療薬開発も促進されるものと考ええる。

文 献

- 1) Green MF, et al. Am J Psychiatry. 1996;153:321-330.
- 2) Hagan JJ, et al. Schizophr Bull. 2005;31:830-853.
- 3) Young JW, et al. Pharmacol Ther. 2009;122:150-202.
- 4) Bubeniková-Valesová V, et al. Neurosci Biobehav Rev. 2008;32:1014-1023.
- 5) Buchsbaum MS, et al. Schizophr Bull. 1998;24:343-364.
- 6) Hazlett EA, et al. Schizophr Res. 2000;43:33-46.
- 7) Volz H, et al. Eur Psychiatry. 1999;14:17-24.
- 8) Cochran SM, et al. Neuropsychopharmacology. 2003;28:265-275.
- 9) Egerton A, et al. Psychopharmacology. 2008;198:37-49.
- 10) Joyce E, et al. Br J Psychiatry Suppl. 2002;43:s38-s44.
- 11) Chen WJ, et al. Am J Med Genet. 2000;97:52-57.
- 12) Hunter MD, et al. Am J Psychiatry. 2006;163:2184-2186.
- 13) Spence SA, et al. Br J Psychiatry. 2005;187:55-61.
- 14) Turner DC, et al. Neuropsychopharmacology. 2004;29:1363-1373.
- 15) Thompson RJ, et al. Glasgow Neuros Day. 2010.
http://www.psyring.co.uk/media/media_144542_en.pdf

著者プロフィール

渡邊 裕美 (わたなべ ゆみ)

田辺三菱製薬株式会社 薬理第一研究所第二部、副主任研究員、博士(神経科学)

◇1994年筑波大学大学院医科学研究科修了、田辺製薬株式会社入社。薬理研究所研究員として現在に至る。◇研究テーマ：中枢神経系疾患、特に統合失調症の治療薬の研究開発。◇趣味：バードウォッチング。