

第三十八回大阪河崎リハビリテーション大学認知予備力研究センターセミナー

2023年6月21日(水)10時40分から12時40分、4階小講義室において第38回CRRCセミナーがハイブリッド形式で開催された。河崎病院、水間病院、水間が丘、本学などから、大学院生も含め講義室に22名の参加があり、講演を挿み大塚製薬株式会社から情報提供が行われた。

大学からの研究報告



理学療法学専攻の肥田光正講師より、「AIと1年4ヶ月 共に過ごし理解できたこと」と題してお話しいただいた。

AI (Artificial Intelligence) とは、人間の思考プロセスと同じような形で動作するプログラム、あるいは人間が知的と感じる情報(じょうほう)処理(しより)・技術(ぎじゅつ)といった広い概念で理解されている。「AI」という言葉だけではなく、最近では「機械学習」、「深層(しんそう)学習(ディープラーニング)」といった言葉もよく使われている。今回紹介する研究では、外反母趾のスクリーニングツールの開発にAIを用いた。なお、本研究は九州工業大学大学院、城西国際大学と共同で実施している。

外反母趾は、重症度が増加するとQOLや種々の機能の低下に関連するため、早期発見による予防的取り組みや重症化の予防が重要である。この点で問題と考えているのが、自分の足が外反母趾なのかどうかを検査するために医療機関に行く必要があることである。血圧計や体温計のように、家庭で簡単に測定できるツールがあれば、医療費の削減にも貢献できるため、外反母趾のスクリーニングツールを開発することは重要であると考えている。そのためにもまずpythonのオンライン

スクールを受講し、最初の研究として共同研究機関に依頼し既存の足部の画像を加工せず用いて機械学習を実施し、その精度を確認した。その結果、学習中の精度を意味する訓練精度や、学習結果をテストした際の精度を意味する検証精度はいずれも90%を超えていたが、機械学習モデル全体の精度を表す指標は低いものであった。そのため、さらにプログラミングに工夫を加える作業を実施したが、コーディング中のエラーが頻繁に生じる問題に直面し、なかなか研究が進まなかった。

この問題を解決するために役に立ったのが、YouTubeや機械学習のコーディングを紹介するサイト、また書籍であった。コーディング中のエラーの原因が判明し修正した結果、機械学習を実行することができた。機械学習に用いたフレームワークはVGG16で、画像を前処理する方法を2種類実施し、それぞれ機械学習を実行した。簡単な画像の前処理では良い精度が得られなかったが、より足部を強調するような前処理の方法を実施した結果、良い精度が得られたことがわかり、その結果を国際誌に投稿し掲載された。今後は、外反母趾の重症度を判別できるツールの開発だけでなく、円背や側弯などの姿勢異常や関節変形の程度までスクリーニングできるツールの開発を目指して研究を進めていきたい。

論文紹介

永井先生には、本学教員大学院生のために内容のある講義をしていただいた。できるだけ長時間永井教授の話をお聞きしたかったので、認知予備力研究センター長 武田雅俊先生担当の論文紹介は割愛した。用意していた論文は、Am J Psychiatry 最新号(May 2023)に掲載されていた統合失調症の陰性症状に対するMI-CBT(motivational interviewing and CBT)に関する論文であった。大事な論文だろうと思うので紙面で紹介しておく。

①L.Felice Reddy, et al. A Novel Psychosocial Intervention for Motivational Negative Symptoms in Schizophrenia: Combined Motivational Interviewing and CBT. *Am J Psychiatry* 180:5, 367-376, May 2023

精神疾患に対する治療法は確実に進歩している。統合失調症の陰性症状は、抗精神病薬による薬物療法では治療困難であるが、認知行動療法CBTにはその可能性がある。工夫してMIを付け加えることで有用性が高まること、その効果は長く続くこと、瞳孔反応という生理的指標でも確かめられることなどを報告した論文である。

統合失調症の陰性症状は、感情表出や目的を有する行為の低下のことであり、expressive negative symptom と motivational negative symptom とに区別される。CBT は不適切な行為行動を変化させるための構造化された行動に注目した心理療法であるが、統合失調症の陰性症状は、敗北主義信念 (defeatist belief) と回避行動 (avoidant behavior) に関連している。CBT における動機づけの重要性から motivational interviewing と組み合わせた CBT (MI-CBT) が考案されている。本論文は MI-CBT の統合失調症への有効性について検討したものであり、瞳孔開大を、注意集中、認知機能、課題への動機づけの指標となる生理学的指標であることから、これを生理的指標として MI-CBT の有効性を評価している。統合失調症の陰性症状に対する治療的介入として MI-CBT が有効であることを科学的に示した論文として評価したい。関心のある方は、以下の Grant & Beck による記念碑的な論文にも目を通してほしい。

②Paul M. Grant, Aaron T Beck (Univ Pennsylvania), Defeatist Beliefs as a Mediator of Cognitive Impairment, Negative Symptoms, and Functioning in Schizophrenia *Schizophrenia Bull* 35, 798-806, 2009

陰性症状を、認知機能障害と機能低下とどのように結びつけるかは、Hughlings Jackson, Kraepelin, Bleuler などの論述があるものの、必ずしも実証されていない。陰性症状と神経認知機能は必ずしも 100% 対応していない。認知機能 (inflexibility, memory, attention) と陰性症状 (anhedonia, asociality, lack of motivation) はどのような関係にあるのか、両者を関係づけている因子があるのではとの考えから「Cognitive-behavioral model of psychopathology」として defeatist beliefs が cognitive impairment, negative symptoms, functioning を関係づける重要な因子であることを提唱した論文。患者の考える内容に踏み込んでいる点において生物学とは異なる領域を開拓しようとしている点が精神医学の特徴。

Defeatist Belief (敗北主義、負け犬の考え、自己肯定感の欠如) は、本当にキーワードとなるのか。神経認知機能は生活機能や陰性症状と相関し、陽性症状とは相関しないことが知られている。Defeatist beliefs も同様に生活機能や陰性症状と相関し、陽性症状とは相関しない。defeatist belief を持つ人は陰性症状が強く生活機能が低下し神経認知が低いと考えられる。陰性症状の強い患者では、自分の能力についての defeatist belief が強いのか (eg. If I fail partly, it is as bad as a complete failure.) を調べた論文であるが、統合失調症患者は defeatist belief が強く、needs for acceptance も強いことが示された。

特別講演



近畿大学医学部脳神経内科永井義隆教授より、「脊髄小脳変性症に対する新規治療薬の開発」と題してご講演いただきました。

脊髄小脳変性症は、小脳と関連経路の進行性神経変性により、小脳性運動失調（歩行時ふらつき、四肢の協調運動障害、構音障害、眼振など）を主症状とし、その他パーキンソンズム、錐体路障害、末梢神経障害など様々な神経症状を呈する神経変性疾患の総称である。長らく原因不明であったため有効な治療法には乏しいものの、リハビリテーションの有効性が示されている。日本では約3万人の患者が推定されており、その約1/3が家族性に発症し、約2/3が孤発性発症である。孤発性脊髄小脳変性症のうち、皮質性小脳萎縮症は純粋小脳型の症状を呈し、多系統萎縮症は多系統障害型の症状を呈する。

近年の分子遺伝学的解析の進展により、家族性脊髄小脳変性症の約8割程度で50を超える様々な原因遺伝子が同定されている。驚くべきことに、そのうち脊髄小脳失調症 (SCA) 1、2、3、6、7、17型および歯状核赤核淡蒼球ルイ体萎縮症 (DRPLA) の7疾患において、それぞれ異なる原因遺伝子内のグルタミンをコードするCAGリピート配列の異常伸長 (>40回、正常<35回) という共通の遺伝子変異が発見され、これらはポリグルタミン (PolyQ) 病と総称されている。PolyQ病では、異常伸長PolyQ鎖を持つ変異蛋白質が凝集体を形成して神経細胞内に蓄積し、神経変性を引き起こすと考えられている。私たちは、アルツハイマー病やパーキンソン病、筋萎縮性側索硬化症など他の神経変性疾患にも共通の原因と考えられている蛋白質凝集を標的として、治療法の開発をめざして長年研究を行ってきた。

PolyQ蛋白質の試験管内での凝集体形成実験アッセイを用いて約46,000化合物のスクリーニングを行い、蛋白質安定化作用を持つアルギニンがPolyQ蛋白質の凝集阻害活性を発揮することを見出した。そして、アルギニンが異常伸長PolyQ蛋白質のβシート構造転移を阻害して凝集阻害活性を示すことを明らかにした。さらに、アルギニン投与によりPolyQ病モデルショウジョウバエ、マウスの運動障害、神経変性、PolyQ蛋白質凝集体に対する抑制効果を明らかにした。以上の結果から、アルギニンのPolyQ病治療薬としての可能性を検証するために、医薬品医療機器総合機構 (PMDA) の対面助言を受けて、2020年より日本医療研究開発機構 (AMED) の支援の下、SCA6患者を対象としたアルギニンの医師主導治験を実施し、今年3月に終了した。治験結果の詳細については、今年度に発表される見込みである。

次回 CRRC セミナーのお知らせ

第39回CRRCセミナーは、2023年7月19日(水曜日)10:40-12:40に開催予定です。講演者として、大東市保健医療部高齢介護室課長逢坂伸子先生に「地域リハビリテーションの魅力」、本学言語聴覚学専攻野村和樹准教授に「子どもロコモ測定会への参加が生活習慣および自尊感情に及ぼす影響について」、作業療法学専攻堺景子教授による論文紹介を予定しています。会場でもネットでも参加できますが、会場にご参集の方はお弁当準備の都合がありますので、事前に本学事務庶務係 <soumu@kawasakigakuen.ac.jp> にお申し込みください。