

## 第四十一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10月18日(水)11時10分から12時40分、4階小講義室において第41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17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。

### 特別講演



神戸大学大学院保健学研究科准教授 四本かやの先生より、「精神科作業療法の臨床研究」と題してご講演いただいた。

医学 Medical Sciences は、「人体や人間の病気の本態を研究する学問」であり病気の治療を目的とする。一方保健学 Health Sciences は、「健康を守り高めるための学問」であり、人間と環境の関連性を把握し、更に健康になることを目的とする。医学研究は自然主義的・還元主義的手法によるが、作業療法の研究は問題解決を目的とした社会科学の要素を含む領域であり、現在の医学研究の思考に馴染まない部分もある。

精神科作業療法は我が国における標準治療であるが、1960年代の精神科病院の実践を基にして設定されており、身体障害領域のリハビリテーションの時代に合わせた変化とは全く異なる。作業療法臨床に還元できる研究が必要である。

演者は、精神科作業療法の臨床実践を少しでも治療的にしたいと考え臨床研究を行ってきた。研究デザインとして、臨床スタッフが業務と並行してでも研究協力できるような工夫、つまり介入を簡易化する、省力化するようにしてきた。例えば「統合失調症患者者の認知機能に対する1対1の作業療法の効果」は、先行研究の追試として同一デザインではなく、介入頻度を最小限にした。結果としては、入院患者の年齢や服薬量など属性も先行研究とは異なったこともあり、比較研究の成果は得られなかった。その後日本作業療法士協会による多施設研究として、実施中である。次に「精神科デイケアの長期利用統合失調症患者の社会機能に対する自己決定の影響 Psychiatry and Clinical Neurosciences Reports 2(1), 2023」については、介入は患者さん自身が実施できるような簡易で短時間、疾病特性に合わせた方法で実施し、スタッフはリクルートや属性データ収集、介入モニタリング程度の手間で臨床研究を行った。どちらも研究として最適な結果は導けなかったが、臨床スタッフは研究の中で、自らの臨床でのアセスメントの重要性を感じ、臨床業務に影響を及ぼしたと考える。

### 論文紹介

作業療法学専攻堺景子教授より、「パーキンソン病の最近の治療について」と題して論文を紹介いただいた。  
Long-term Effect of Regular Physical Activity and Exercise Habits in Patients With Early Parkinson Disease.  
Kazuto Tsukita, Haruhi Sakamaki-Tsukita, and Tyosuke Takahashi.

*Neurology* 2022 22;98(8):e859-e871. doi: 10.1212/WNL.0000000000013218

*JAMA* 2023; 329(24):2145-2153. doi: 10.1001/jama.2023.8627

運動は、PD患者の長期臨床経過を改善することができる有望な介入であると長い間想定されてきた。近年、厳密に設計された2件のランダム化臨床試験で、有酸素運動が少なくとも介入期間中に全体的な運動機能を改善できることが確認された。特に高強度の運動を伴う場合に改善が顕著であった。また、バランス、歩行、太極拳、ダンストレーニングの介入が、バランスと歩行を改善することが他のRCTでも報告されている。しかし、ほとんどの場合、これらの研究の評価は介入期間中のみ実施され、介入期間は短かった(6か月未満)。最近の観察研究では、運動習慣が数年間にわたる病気の進行を遅らせることと関連していることが示唆されている。また、運動に加えて、日常的な身体活動(身体の動きを必要とする日常生活活動)の効果に関して、PDの疾患経過に影響を与えるという結果が得られている。しかし、これらの観察研究は交絡因子について十分に調整されていない可能性がある。したがって、それらの結果は単に疾患特性の違いを反映しているだけの可能性がある。

The Parkinson's Progression Markers Initiative(PPMI)は2012年から実施されている大規模な国際多施設研究である。PPMI研究はPDの疾患経過をより深く理解し、疾患修飾因子を特定することを目的としている。PPMI研究には、背景因子、運動機能、認知機能の長期的かつ包括的な評価と、身体検査によって測定される日常的な身体活動レベルが含まれる。

PPMI 研究には、背景因子、運動機能、認知機能の長期的かつ包括的な評価と、身体検査によって測定される日常的身体活動レベルが含まれる。本研究では PPMI 研究データを使用して、日常的身体活動と運動習慣が PD の疾患経過に及ぼす長期的な影響を調査することを目的とした。結果として、ベースラインでは健常対照者と比較して、PD 患者は運動機能、認知機能、自律神経機能において有意に大きな障害を示した。追跡期間の中央値は 5 年で、追跡期間中、PD 患者の全体的な日常的身体活動レベルは徐々に低下した。一方、健常群では長期的に有意な変化は観察されなかった。中等度から激しい運動レベルでは、PD 患者と健常群で減少傾向が示されたが、統計的には差はなかった。日常的身体活動量と運動習慣を維持すれば、長期的な PD の症状経過の改善と関連する可能性があることが示された。また、1-2 時間程度の中等度以上の運動習慣を週に 1-2 回程度継続することは、主に歩行・姿勢の安定性の低下が遅いことと関連しており、1 日に 2-3 時間程度の労働に関連した活動を継続することは、主に処理速度低下の進行の改善と有意な関連を認めた。家事に関連した活動を継続して行うことは、主に ADL 低下の進行の改善と有意な関連を認めた。パーキンソン病において日常的身体活動量や運動習慣の維持が、長期にわたって疾患の進行を抑制する可能性を示唆し、活動の種類により異なる長期効果を持つ可能性を示した。本研究の成果は、運動介入によるパーキンソン病の進行を抑制する方法論の確立の第一歩になると考えられ、また、個々の患者に合わせた運動介入の重要性も示唆する。

Pre-clinical study of induced pluripotent stem cell-derived dopaminergic progenitor cells for Parkinson's disease. Daisuke Doi, Hiroki Magotani, Tetsuhiro Kikuchi, Megumi Ikeda, Satoe Hiramatsu, Kenji Yoshida, Naoki Amano, Masaki Nomura, Masafumi Umekage, Asuka Morizane and Jun Takahashi. *NATURE COMMUNICATIONS* (2020)11:3369 <https://doi.org/10.1038/s41467-020-17165-w>

本邦では PD は約 17 万人の患者がいる。発症初期には L-DOPA などの薬物療法が著効するが、病気の根本治療ではないため病期の進行に伴い効果の減弱や副作用が認められる。外科的治療として微小電極を使用した DBS (脳深部刺激治療) があるが、同様に長期的には効果が減弱する。失われたドパミン神経細胞を移植により補充する細胞移植治療はより根治的な新たな治療法の一つとして期待されている。細胞移植治療では移植された細胞は脳内に生着して、ドパミン神経として機能することが期待されるため、厳格な管理が必要と考えられる。

結果

- 1) DAP (ドパミン神経前駆細胞) の製造工程 原料として HLA ホモ接合体ボランティアドナーから京都大学 iPS 細胞研究所で樹立された iPS 細胞ストックを使用し、数百本のマスターセルバンク (MCB) を作製した。MCB のバイアル 1 本を融解し DAP を分化誘導して凍結せずそのまま移植に使用する。
- 2) iPS 細胞および最終製品の特性評価 分化誘導行程中の品質評価として 3 点のチェックポイント (iPS 細胞、セルソーティング前後、最終製品) を設定した。DAP は 25 回の分化誘導を行い、分化誘導 12 日目のセルソーティング前後で分化マーカー・未分化マーカーの発現割合の確認、分化誘導 26 日目 (最終製品) において DAP が主体 (80% 以上) であること、未分化な細胞を含まないこと、を確認した。さらに、DAP が機能的な成熟ドパミン神経細胞へ分化することを、培地に放出されるドパミン量や自発的な活動電位の電気生理学的解析で確認した。
- 3) ゲノム・エピゲノム解析、シングルセル解析 細胞製剤のゲノム・エピゲノムの変異は、移植後の細胞の挙動に影響する可能性があるため、分化誘導を 6 回行い、それぞれの iPS 細胞、分化誘導 12 日目および 26 日目のサンプルで全ゲノム解析およびエクソーム解析を行い、iPS 細胞を樹立した末梢血の細胞と比較した。その結果、ゲノム解析ではがん関連遺伝子の変異は検出されなかった。細胞製造工程の再現性を確認するために、6 回の分化誘導で製造された細胞のシングルセル発現解析を行った。その結果、6 回の分化誘導で製造された細胞集団は同じような分布を示し、ドパミン神経分化に関する遺伝子発現は 6 回の製造で同様であることを確認した。
- 4) 一般毒性および造腫瘍性試験の結果 ゲノム・エピゲノム解析に使用した細胞と同じ細胞を用いて、GLP 施設において一般毒性・体内分布および造腫瘍性試験を実施した。免疫不全マウスの寿命期間、最低 10 匹は組織学的評価を行う計画とし、80 匹 (対照群 50 匹) に投与した。その結果、H-E 染色で組織学的悪性所見や増殖像は認められず、ドパミン神経細胞の生着が確認された。また、移植を受けた動物に細胞移植が原因と思われる異常所見は認められず、ヒト細胞は脳内のみ存在し他臓器への転移は認められなかった。5) 有効性試験の結果 有効性を確認するために、6-OHDA で片側のドパミン神経細胞を脱落させた PD モデルラットへ最終製品の移植を行った。移植後 16 週間でメタンフェタミン投与下の異常回転運動は正常化し、線条体にはドパミン神経細胞の生着と神経突起伸張が確認された。

本研究において、臨床用ヒト iPS 細胞に由来するドパミン神経前駆細胞 (DAP) の安全性と有効性を確認し、臨床試験のための品質規格を確立した。これらの結果に基づき、PD 患者に対する細胞移植治療の臨床試験 (医師主導試験) を 2018 年に開始した。

## 次回 CRRC セミナーのお知らせ

第 42 回 CRRC セミナーは、2023 年 11 月 15 日 (水曜日) 10:40-12:40 に開催予定です。講演者として、関西医科大学リハビリテーション学部理学療法学科長池添冬芽先生から「高齢者に対する根拠に基づいた運動療法」、本学作業療法専攻中越雄也助教 (講演題未定)、認知予備力研究センター武田雅俊センター長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](mailto:soumu@kawasakigakuen.ac.jp)> にお申し込みください。