

第五十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

2024年9月18日(水)10時40分から12時40分、4階小講義室において第50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約20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



理学療法学専攻の今井亮太講師より、「痛みと運動恐怖」と題してお話しいただいた。急に痛みを感じた時、人は瞬時にその痛みが生じないように運動戦略を取り、その場を凌ごうとする。こうした経験は多くの人に見られる。このように、この痛みから逃れる運動、行動を恐怖回避行動と言う。この恐怖回避行動は、「Fear-avoidance model (恐怖回避モデル)」と呼ばれ、痛みの慢性化モデルの1つとして提唱されている。この恐怖回避モデルは、痛み経験から破局的思考や不安を喚起することで、廃用を引き起こし、痛みが慢性化するモデルである。その後Leeumらにより、痛みと運動、そして恐怖との関連性が明確に示され、新たなFear-avoidance model (恐怖回避モデル)が提唱された。従来のモデルでは、恐怖回避モデルと記載しているものの、痛みと運動との関連性や運動に対する恐怖が関与しているかが不明確であった。この新しいモデルでは、痛みを脅威として知覚することが回避行動を引き起こす要因として明記されている。Annは、運動恐怖によって引き起こされた回避行動が、様々な動作に汎化し運動範囲だけでなく活動範囲も狭小化すると述べている。例えば、「体幹を屈曲した時に痛みが生じた場合、この痛みが引き起こされた動作に対して恐怖が喚起され、この動作を回避しようとする。

その後、この痛みが生じた動作に似た動作(屈曲角度が近い動作)でも、痛みが生じるかもしれないという恐怖が喚起されると、この動作も回避しようとする。つまり、痛みが生じた動作に対する回避から、痛みが生じるかもしれない動作に対する回避へと変化し、最終的に運動範囲が小さくなってしまふ。これらは、単に運動範囲が狭小化するだけでなく、様々な日常生活動作にも影響を及ぼす。ここで重要なことは、痛みが生じていないにも関わらず、その動作を行わないよう、無意識に運動範囲を減少させている点である。

さらに、Annらは、運動恐怖と回避行動に対して新たな恐怖回避モデルを提唱した。ここでは、痛みに対する解釈から、痛みを脅威と感ずるかどうかを重要なポイントとしている。この捉え方として、ポジティブな感情が伴う場合、目標が明確化し、アプローチにより改善が得られやすくなる。一方で、ネガティブな感情が関与していることで、痛みのコントロールが難しくなり、恐怖心が増悪することで運動が制限され、さらなる痛みが生じると示している。以上のように、痛みと運動恐怖は非常に密接に関わっている。術後急性期の非常に痛みが強い時期では、術後痛の管理やマネジメントが重要となる。積極的な運動療法は、痛みが生じた状態で継続すると運動恐怖を助長し、回避行動、代償動作を獲得させる可能性がある。

論文紹介

認知予備力研究センター武田雅俊センター長より、「アルツハイマー病はなぜ女性に多いのか」と題して論文紹介をいただいた。

Michael E. Belloy, et al. Role of the X Chromosome in Alzheimer Disease Genetics. *JAMA Neurology online Sep9 2024*

- ✓ 疫学的コホートで女性はAD有病率が高い
- ✓ 疫学的コホートで女性はAD発症率が高い
- ✓ 高齢女性では男性に比べてタウ負荷量が高い

アルツハイマー病(AD)研究において、X染色体は長い間見過ごされてきた。脳内で発現するX連鎖遺伝子の密度が高いことから、X染色体を探索することは、アルツハイマー病(AD)の発症に関与する新たな遺伝的変異を発見する絶好の機会となる。

Belloyらによる最新の報告は、ADに関する初の大規模X染色体ワイド関連(XWAS)研究であり、性生物学的メカニズムの解明に向けた重要な前進となった。Belloyらは、多数のコホートから得られた遺伝学的データを用いて、ADの症例対照メタ解析を行った。115万人以上の参加者を対象とした解析の結果、X染色体全体で有意な6つの遺伝子座が同定された(P値 $<1 \times 10^{-5}$)、4つはADリスクとの関連について因果関係を示すものであった。

SLC9A7 または CHST7 のイントロンにある遺伝子座が特に注目された。同定された遺伝子座はゴルジ体分泌コンパートメントにおける pH ホメオスタシスの制御に関与しており、研究者らは SLC9A7 が β アミロイド蓄積の下流で影響すると考えている。SLC9A7 は脳組織で発現しており、活性対立遺伝子では発現が 17% から 44% 増加することが示唆され、この遺伝子が AD を修飾する可能性を裏付けている。AD に関連する生物学的経路は不明であるが、大きな前進である。

SLC9A7 遺伝子座の発見は、CHST7 などの他の重要な遺伝子座とともに新たな道を開くものである。隣接遺伝子である SLC9A6 は、以前から AD への関与が言われていた。最近の動物モデル研究では、SLC9A6 をノックアウトした ApoeAPOE4 および AppNL-F マウスにおいて、アミロイド負荷のレベルが著しく低いことが示されている。このことは、NHE6 (SLC9A6 によってコードされる) の欠損が、APOE ϵ 4 保有していてもアミロイド沈着を効果的に抑制する可能性を示唆している。X 染色体と APOE ϵ 4 の両方の相乗的な役割は、APOE ϵ 4 が AD に進行するリスクを悪化させ男性保因者に比べて女性保因者ではタウ濃度が上昇するというよく知られた知見を考えると、興味深い。AD リスクにおける APOE ϵ 4 の性特異的な性質は注目されているが、X がこの関連にどのように関与しているかについてはほとんど注目されていない。

この貴重な報告については留意すべき点もある。1 つは、報告されたエフェクトサイズが非常に小さいことである。今回発見されたすべての X 連鎖変異体のうち、SLC9A7 の活性対立遺伝子を持つことは、持たない人に比べて AD のオッズを 5.4% (95%CI、3.5%-7.5%) 増加させるに過ぎない。しかし、この程度の影響は、AD のような複雑な疾患では典型的なものであり、複数の遺伝的因子と修正可能な環境因子が疾患の緩和に関与している。その他の X 染色体関連因子も AD に関与している可能性があり、これには X のエピジェネティック変化 (女性における X の活性化逃避を含む)、ゲノムインプリンティング、X に関連したプロテオミクスシグネチャーなどが含まれる。これらの構成因子はいずれも、X 染色体のエピジェネティックな変化には関与していない。

Davis らは、ROSMAP (Religious Orders Study and Memory and Ag-ing Project) の 500 人以上の参加者を対象に、死後の前頭前野背外側部の脳組織から得られた X-連鎖遺伝子の発現と神経原線維タウ、および死後の認知機能低下との関連を検討し、前頭前野背外側部組織の遺伝子発現が、死後の認知機能低下と関連していることを発見している。女性では 19 の X 連鎖遺伝子が、男性では 3 つの X 連鎖遺伝子がタウのもつれと関連していた。特筆すべきは、GRIA3、GPRASP2、GRIPAP1 で、これらはシナプス伝達とプラスミンのメカニズムに関連するタンパク質をコードしている。これらの知見は、男性でも女性でも AD のリスクだけでなく回復力にも X 染色体が関与していることを示唆する。Belloy らの発見は、いくつかの方向性を示すものである。XWAS とトランススクリプトーム、エピゲノム、プロテオミクスのデータをさらに組み合わせることで、X 連鎖遺伝子変異の機能的結果についてより深い洞察が得られる可能性がある。同定された遺伝子座の生物学的機能を *in vitro* および *in vivo* 実験によって明らかにすることは、AD 発症における遺伝子座の役割を理解する上で極めて重要である。最後に、おそらく最も重要なことであるが、APOE ϵ 4 と X の相乗的な役割を解明することは、なぜ APOE ϵ 4 の保有が男性に比べて女性の AD リスクを悪化させるのかを理解する上で重要であろう。早期診断のためのバイオマーカーとして、あるいは治療標的としてのこれらの遺伝子座の可能性を探ることは、AD の治療と予防における重要な進歩につながる可能性がある。

特別講演



関西医療大学保健医療学部はり灸・スポーツトレーナー学科谷万喜子教授より、「鍼灸治療について—ジストニア患者さんへの鍼治療を中心に—」と題してご講演いただいた。

まず初めに、鍼灸について紹介していただき、次に先生の研究テーマである頸部ジストニアの鍼灸治療についてご講演いただいた。鍼灸とは鍼と灸を使っていろいろな身体の症状を治療するものである。経穴は鍼灸治療を行う上で重要な意味を持つ。経穴は解剖学的に確認されているものではないが、年代とともに徐々に見つかって増えてきている。2008 年に WHO 西太平洋地域事務局から出版された「WHO Standard Acupuncture Point Locations in the Western Pacific Region」には 14 の経絡と 361 の経穴がまとめられている。経穴は経絡で結ばれている。鍼灸治療における経穴の使い方は、直接刺激部位の筋に変化をもたらす、刺激部位の血流に変化をもたらす、経穴そのものの効果を期待する、臓腑へのアプローチ、経穴刺激によって当該経路の走行領域に存在する筋に変化をもたらす (それによって一部ではあるが脳・脊髄神経・筋への影響が明らかになってきている) といったことである。先生が鍼の実物をご持参くださり、セミナー参加者も長さ 5 センチ、直径 0.18 ミリ、ステンレス製のディスポーザブルタイプの鍼を実際に手に取ってみた。

頸部ジストニアの鍼灸治療機序 (仮説) は、罹患筋を直接治療するのではなく、知覚入力を正常化させて運動出力を正しくもっていくという運動サブルーチンの正常化が治療として大事 (M.Hallett, 1955) というに基づいている。鍼灸治療方針としては、一次的障害 (本疾患による障害) へのアプローチと、二次的障害 (廃用症候群 (皮膚・筋短縮) による障害) へのアプローチがあり、まず二次的障害を最初に治療した後に、一次的障害に対応する。頸部ジストニア患者の場合、一次的障害として罹患筋の筋緊張亢進 (過剰収縮) または筋緊張低下 (収縮不全)、不随意運動、二次的障害として疼痛、筋短縮 (筋緊張低下)、皮膚短縮、筋短縮 (筋緊張亢進) がみられる。これらに対して、鍼灸治療を週 1 回行い、初診時と 10 回終了時の臨床的所見と筋電図所見の変化を比較すると、72.8% で臨床的評価 (Tsui (変法) スコア、自覚症状) が改善しており、筋電図評価 (筋放電パターン、筋放電量、筋電図反応時間) は 100% 改善していた。鍼灸治療の利点としては、筋収縮不全が原因で生じるジストニアに対して有効、筋・皮膚の短縮 (二次的障害) に有効、副作用がないということである。また、欠点としては、効果に即効性がない、持続的な治療が必要であるということである。