

## 第61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

2025年10月23日(木)10時40分から12時40分、4階小講義室において第61回 CRRC セミナーがハイブリッド形式で開催された。大学院生も含め講義室に13名の参加があり、講演を挿み住友ファーマ株式会社から情報提供が行われた。

### 大学からの研究報告



作業療法学専攻 専攻長 教授 岸村厚志先生より、「応用行動分析学をリハビリテーションに活かす」と題してお話しいただいた。

〔要旨〕 本学に着任後の研究活動について報告する。第1は、主たる研究テーマである「介護技術教育における応用行動分析学の活用とその有効性の検討」である。本研究では、ベッドと車いす間の移乗助技術の一つであるスライディングボードを用いたノーリフトケアを対象とした。厚生労働省の腰痛予防対策指針においても推奨される介助法であるが、実施時の介助者姿勢により腰部負担が異なる可能性が指摘された。そこで、立位・膝立位・蹲踞姿勢の3条件で比較実験を行い、本学のPT・OT教員12名を対象に各姿勢での動作負荷を測定した。その結果、全工程では有意差を認めなかったものの、移乗動作に限定すると膝立位姿勢で腰部負担が有意に高かった。蹲踞姿勢は腰部負担が低く、また床に直接膝をつかないため感染予防上も適しており、今後はこの姿勢を取り入れた教育法の確立を目指す。

第2は、科研費分担研究「IoT機器を活用した在宅腎臓リハビリテーションの遠隔支援システムの構築」に関するものである。血液透析患者はフレイルの有病率が高く、活動量の低下が健康や生活の質の低下、さらには医療費の増大につながる事が報告されている。本研究では、ウェアラブル活動量計(Fitbit)を用いて透析患者の活動データを収集し、ウェブ面談により遠隔でフィードバックを行った。介入群では握力および左膝伸展筋力に向上傾向がみられたが、有意差は得られなかった。SF-8やCOPMでは大きな変化はなかったものの、対象者が自身の活動を意識化する契機となり、日常的な運動支援の可能性が示唆された。今後はサンプル数を増やし、フィードバックの内容や頻度を最適化する検討を進める。

第3は、卒業研究指導における成果として、「車いすのキャスターアップ習得方法の検討」を実施したものである。応用行動分析学の技法である逆行連鎖化と先行刺激を活用し、効果的な学習過程を設計した。10名の学生を対象とした結果、7名が30秒以上のキャスター保持を達成し、うち3名がキャスターを上げたまま10m前進および段差乗り越えを可能とした。習得に要した時間は41～85分と、先行研究の95分を下回り、短時間での技能習得が確認された。

これらの成果から、応用行動分析学に基づく指導法は、介護技術教育およびリハビリテーション支援の双方において有効性を持つことが示唆された。今後は、科学的根拠に基づく教育モデルの確立と、臨床現場への実装を視野に研究を発展させていく。

### 論文紹介

認知予備力研究センターセンター長 学長 武田雅俊先生より、「脳内Li欠乏とAD病理」と題して論文紹介をしていただいた。

Lithium deficiency and the onset of Alzheimer's disease. Liviu Aron, Zhen Kai Ngian, Chenxi Qiu, Jaejoon Choi, Marianna Liang, Derek M. Drake, Sara E. Hamplova, Ella K. Lacey, Perle Roche, Monlan Yuan, Saba S. Hazaveh, Eunjung A. Lee, David A. Bennett & Bruce A. Yankner. Nature (2025) Published: 06 August 2025

ADにおける金属イオンの恒常性役割を解明するため、認知機能障害のない高齢者(NCI)とMCI、ADの脳と血液中の27種類の主要金属と微量元素を、誘導結合プラズマ質量分析法(ICP-MS)で測定した。金属濃度は、ADで著しく影響を受ける前頭前野(PFC)と、比較的影響を受けない小脳で測定した。調査したすべての金属のうち、リチウム(Li)のみがMCIとADの両群のPFCで有意に減少していた。前頭前皮質と血清のLi比の平均値と中央値、および総皮質Li量は、MCIとADを有する個人のPFCで有意に減少していた。第2の独立したコホートでは、ADを有する個人のPFCにおけるLi濃度が有意に減少していた。一方、MCIとADの血清Li濃度は対照群と有意な差は認められなかった。これらの結果は、MCIとADにおいて脳内の内因性Liの恒常性が乱れていることを示している。

次に、脳内の内因性リチウムの恒常性がAD病理によって乱されるかどうかをレーザー吸収(LA)-ICP-MSを実施して調査した。MCIとADのすべての症例で、Aβ斑に高濃度のLiが検出され、MCIからADにかけて増加した。PFCのプラーク非含有分画におけるLiの平均値と中央値は、対照群のNCI例と比較してADで有意に低下していた。さらに、プラーク非含有皮質分画におけるLiの低値は、エピソード記憶と語彙記憶の認知テストスコア、および認知機能の全体的な指標の低下と、全高齢人口において相関していた。AD患者において、非プラーク皮質分画のLi濃度が低いことは、エピソード記憶のスコアおよび認知機能の全体的な指標の低下と相関していた。

LiとAβの関係をさらに探索するため、広範なAβ沈着を示すJ20Aβ前駆体タンパク質(App)トランスジェニックマウスにおいて、皮質内の内因性Liの分布を解析した。LA-ICP-MSにより、12ヶ月齢のJ20マウスにおいて、プラークのない隣接皮質領域と比較して、皮質Aβ沈着物中のLi濃度が約3～4倍高いことが示された。さらに、皮質のサブ分画化により、J20マウスでは野生型マウスに比

べてプラーク非含有皮質分画中の Li 濃度が有意に低下しており、アミロイド沈着物による Li の封じ込めと一致する結果が得られた。一方、アミロイド沈着の発症前の 3 ヶ月齢の J20 マウスでは、年齢一致の野生型マウスと比較して、可溶性皮質分画中の Li 濃度が低下していなかった。これらの結果は、Li が A $\beta$  沈着物によって封じ込められ、その生物学的利用能が低下することを示している。内因性 Li の減少による病理学的効果は、A $\beta$  沈着とリン酸化タウを蓄積する 3xTg AD マウスモデル 14、J20 AD マウスモデル 13（豊富な A $\beta$  沈着を蓄積する）および AD 病理のない老化野生型マウスにおいて評価された。Li 欠乏食を摂取した 3xTg および J20 マウスでは、海馬における A $\beta$  沈着の有意な増加が観察された。Li 欠乏食を開始後 5 週間でアミロイド斑の負荷が増加し、長期投与に伴いさらに増加した。

アルツハイマー病（AD）における神経原線維変化（NFT）の早期（pSer202-tau）と進行期（pSer396/Ser404-tau）に関連するリン酸化タウアイソフォームを評価することで、3xTg マウスにおいて Li の恒常性がタウ病理に与える役割が検討された。pSer202-tau と pSer396/Ser404-tau は、Li 欠乏 3xTg マウス海馬神経細胞で 3~4 倍増加していた。

次に、AD 型病理の背景や正常な加齢過程において、内因性 Li が認知機能に影響を与えるかどうかを評価した。3xTg マウスにリチウム欠乏食を投与すると、モリス水迷路パラダイムで測定された学習および長期記憶が有意に障害された。3xTg マウスにおける Li 欠乏は、記憶機能の Y 迷路テストと新規物体認識テストにおいても有意な障害を引き起こした。さらに、老化に伴う Li 欠乏野生型マウスにおいても、モリス水迷路と新規物体認識テストにおいて有意な記憶障害が観察された。

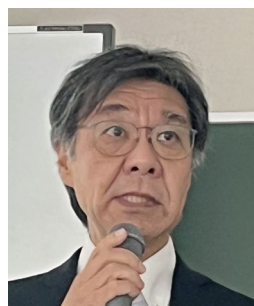
Li 欠乏は、興奮性および抑制性ニューロン、オリゴデンドロサイト、アストロサイト、ミクログリアにおいて有意な転写体の変化を引き起こす。シナプス信号伝達に関与する遺伝子がダウンレギュレーションされ、AD に関連する経路がアップレギュレーションされる。また、リチウム欠乏の転写体は、ヒトの AD 病理の転写体と広範に重なり合っていた。内因性 Li は老化マウス脳におけるシナプス維持に寄与していた。Li 欠乏は、オリゴデンドロサイトにおけるミエリン関連遺伝子の発現を低下させ、ミエリン関連タンパク質の量を減少させた。長期リチウム欠乏後の 3xTg マウスでミエリンの著しい減少が示された。

Li 欠乏における snRNA-seq 解析では、恒常性マーカーをコードする遺伝子 Cx3cr1 を発現するミクログリアの数が減少しており、Apoe を発現するミクログリアの増加が観察された。これは、AD で観察される反応性ミクログリアの状態と類似している。Li 欠乏がミクログリアの機能に与える影響を探索した。Li 欠乏は、ミクログリアの反応性を高め、アミロイド  $\beta$  のクリアランスを低下させる。Li 欠乏により、炎症性サイトカインの放出が増加し、AD に関連する遺伝子の発現が変化する。

Li 欠乏は、GSK3 $\beta$  の発現を増加させ、タウのリン酸化を促進する。GSK3 $\beta$  の活性化は、AD の病理において重要な役割を果たす。リチウムオロレート（LiO）はリチウム炭酸塩（LiC）に比べてアミロイド沈着の抑制効果が低く、脳内のプラーク非含有領域における Li 濃度の上昇効果が高い。成人 3xTg マウスに LiO を投与した場合、生理的用量はほぼ完全に A $\beta$  プラークの沈着とリン酸化タウの蓄積を防止した。

正常な脳の老化に対する Li の効果を調べるため、野生型マウスに 12~24 ヶ月齢の期間、低用量 LiO（4.3  $\mu$ Eq/L Li）を投与した。LiO は、海馬、皮質、脳梁における加齢に伴うミクログリア増殖とアストロサイト増殖をほぼ完全に抑制した。さらに、LiO は年齢に伴うプロ炎症性サイトカイン IL-6 と IL-1 $\beta$  の産生を減少させた。

## 特別講演



甲南女子大学心理学部心理学科教授 中尾和久先生より、「生活習慣とうつ病の関連：睡眠を中心に」と題してご講演いただいた。

〔要旨〕 本日は生活習慣とうつ病の関連についてお話しします。

睡眠、運動、食事、飲酒、喫煙といった生活習慣が生活習慣病と関連があるのは当然ですが、うつ病や認知症などの精神疾患とも関連があり、さらに生活習慣病と精神疾患にも深い結びつきがみられます。話の前半は生活習慣とうつ病の関連、および、生活習慣の中でもとりわけ睡眠とうつ病の関連について解説します。後半は睡眠の基礎と臨床についてお話しします。

### 1) 生活習慣とうつ病の関連

睡眠とうつ病には強い関連があります。運動とうつ病は予防や治療効果を認める報告があります。

食事とうつ病は不飽和脂肪酸の効果が言われており、適正な BMI も重要です。飲酒はうつ病の重要なリスク要因となります。喫煙は長期的にはうつ病のリスク要因となりますが、短期的には禁煙によるうつ病の増悪も考慮しなければなりません。以上のように、生活習慣はうつ病と関連し、中でも睡眠と飲酒の関連性は大きいものです。

### 2) 睡眠とうつ病の関連

睡眠障害は縦断的に見ればうつ病のリスク要因であり、横断的に見れば前駆症状・部分症状（随伴症状）・残遺症状です。部分症状（随伴症状）であっても併存疾患として治療の標的にする必要があります。また、うつ病のタイプによって不眠のタイプが異なります。うつ病では中途覚醒、早朝覚醒が見られるといわれますが、それはメランコリー型うつ病（内因性うつ病）であり、うつ病全体では入眠困難との関連が強くなります。また、過眠は非定型うつ病で見られますが、非定型うつ病は双極性うつ病と関連が深く、躁転すると睡眠時間が短縮しても疲労がみられません。その他、睡眠時無呼吸症、ストレス・レックス症候群、概日リズム睡眠・覚醒障害もうつ状態を合併することがあります。その場合、抑うつ気分、楽しめないなどの症状はみられますが、自責感は少なく、メランコリー型（内因性）うつ病とはニュアンスを異にします。

### 3) 睡眠の基礎と臨床

睡眠にはレム睡眠とノンレム睡眠があり、一晩に約 90 分の睡眠サイクルを数回繰り返します。必要な睡眠時間は個人差が大きく、日中の眠気、平日と休日の睡眠時間の差が適切か否かの目安となります。臨床では様々な睡眠衛生指導が行われます。とりわけ有効なのは認知行動療法で、睡眠日誌をつけ、ベッドと睡眠を条件付けし、起床時間を一定にすることは重要です。また、食事、運動、日光、飲酒など生活習慣も重要で、しかも相互に密接に絡んでいます。

## 次回 CRRC セミナーのお知らせ

第 62 回 CRRC セミナーは、2025 年 10 月 27 日（木曜日）10:40-12:40 に開催予定です。近畿大学病院 リハビリテーション部 白石 匡先生と本学理学療法専攻 中村 美砂教授 による講演及び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、事前に本学事務総務係 <soumu@kawasakigakuen.ac.jp> にお申し込みください。