

## わたしの研究

### ‘炎症’と精神疾患のかかわりについて

山西 恭輔<sup>1, 2)</sup>

1) Stanford University, School of Medicine, Department of Psychiatry and Behavioral Sciences

2) 兵庫医科大学医学部 精神科神経科学講座

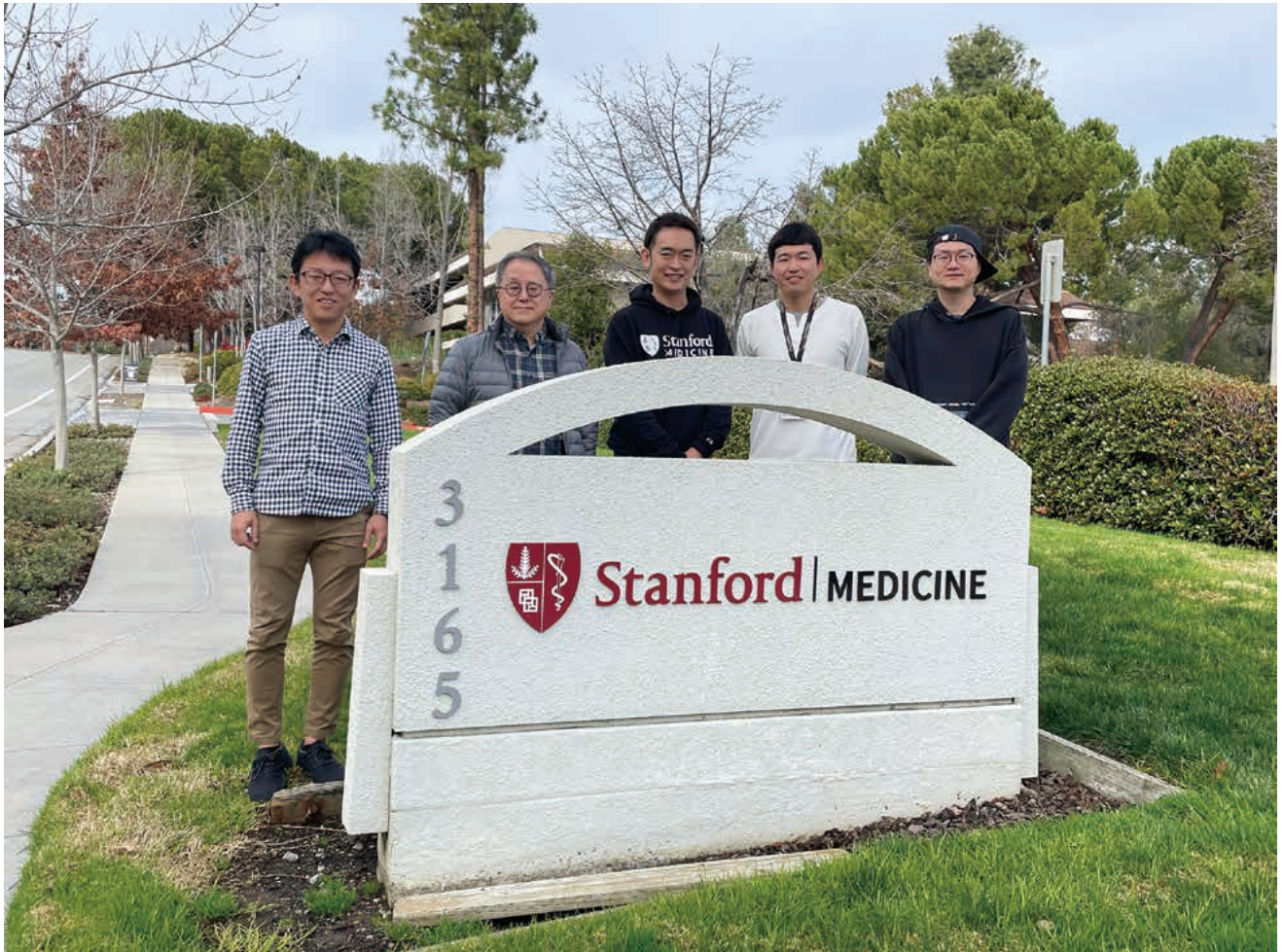
私は医師として卒後 14 年目になりますが、これまでそのかなりの期間を基礎研究に費やしてきました。私の在籍しております兵庫医科大学精神科神経科学講座は主に強迫症を中心とした臨床研究を行っておりますが、精神科医 1 年目より同大学の大学院に入学しました。精神科医・大学院生 2 年目からは、学生時代より大変お世話になっておりました岡村春樹主任教授（現在は名誉教授）の基礎講座にて研究をさせていただける機会に恵まれ、無事に学位を取得しました。岡村先生は世界で初めてインターロイキン 18 (IL18) を発見された先生で、このご縁が私のその後の研究生生活を決定づけるものになりました。

大学院を卒業後、精神科医としての臨床業務は最小限で基礎研究に没頭する日々がしばらく続きました。臨床主体の講座でありますので基礎研究を行っているのは私だけという状況で、なかなか周囲の理解を得られず大変苦労した思い出があります。一方で、臨床での診療から新しい視点を得ることも多く、精神科医としての仕事の重要性も再認識し、基礎研究を継続しながらも臨床業務を再開し、精神保健指定医、精神科専門医、指導医を取得しました。それから、臨床業務に追われ、基礎研究とバランスをとるのが難しく苦悩する日々もありましたが、たくさんの方々を支えていただきながら研究を続けてきました。

そうした中でも、以前から海外の研究に大変興味があり、海外留学を希望しておりました。しかしながら、新型コロナウイルスの大流行に伴い、コンタクトを取っていた留学候補先との連絡がすべて途絶え、半ば諦めておりました。そのような時、ある製薬会社の研究部門の方から、佐賀大学の門司晃教授にご紹介をお願いすることを提案され、所属しておりました講座の松永寿人主任教授に相談しました。松永先生から門司先生に連絡を取っていただき、2021 年 9 月に開催された日本精神神経学会総会にてご挨拶させていただいたところ、門司先生から現

在留学をしておりますスタンフォード大学精神科の篠崎元先生をご紹介いただきました。早速ご連絡したところ、直接オンラインで面談をさせていただくことになりました。これまでの研究をプレゼンテーションさせていただいたところ、神経炎症という私の研究内容が、篠崎研究室の主要研究対象であるせん妄とマッチしていたこともあり、「ぜひお越しいただきたい」と大変光栄なお返事をいただき、2022 年 9 月より留学させていただいております。目にする研究レベルや研究技術にただだ圧倒されるばかりでしたが、せっかくの機会と思い、一生懸命勉強させていただきつつ、篠崎研究室に留学されている同僚の先生方やスタンフォードの学生さん達とともに留學生生活を楽しんでおります。学位取得後、現在 7 年が経過しましたが、このようなご縁に恵まれ、日々感謝しております。

私の研究は炎症と精神疾患という漠然とした研究内容ではありますが、これは学生時代より岡村先生に大変お世話になっていたことも影響し、免疫と精神について勉強し始めたことがきっかけです。精神疾患は具体的な機序が明らかになっておらず、さまざまな仮説が提唱されてきました。文献を読んでいますと精神疾患と免疫、炎症についても数十年以上前から言われておりました。そこで、大学院在籍中より精神疾患と身体の関係について研究を始めました。例えば、うつ状態、うつ病の人は糖尿病や脂質異常症など身体疾患の合併が多く、逆も然りです。さらにうつ状態、うつ病の人は末梢にて弱い炎症状態にあることが臨床研究からも言われております。そこで、うつ病と身体状態はリンクするのではないかと仮説を立て、研究を始めました。大学院在籍中は、慢性弱ストレス負荷によるうつモデルマウスを用いて、うつ病からアプローチを行いました。さらに上記仮説を証明するために、IL18 欠損マウスを使用し、免疫不全状態でエネルギー代謝や精神症状がどうなるのかという検討を行いました。IL18 欠損マウスの解析を行ったところ、IL18 欠損マウス



スタンフォード大学精神科のラボのメンバーとラボ前にて (写真中央が著者)

は若年より脂質異常症を呈し、最終的には非アルコール性脂肪肝になることを発見しました。さらにこれらの異常は組換え IL18 を投与し IL18 を補うことで治療効果がみられました。つまり、免疫因子といわれていた IL18 はエネルギー代謝にも重要な役割を担っていることが示唆されました。

さらに精神症状との関係を観察するため、行動学的解析を行ったところ、IL18 欠損マウスに抑うつ様行動変化、学習・記憶力障害があることが明らかになりました。機序解明のために海馬の形態的な観察を行い、海馬の神経終末のミトコンドリアの変性が観察されました。つまり、IL18 はミトコンドリア機能に何らかの作用や役割を担っており、結果としてこれらの変化につながると考えております。

現在、IL18 を中心としたインフラマソームと精神ストレスの関係について研究を行っています。すでに広く知られておりますように、うつ病は遺伝的素因より環境因子による影響が大きい疾患です。そのため、IL18 欠損マウスを用いて、さまざまなストレスを負荷し検討を行っています。最近では

IL18 欠損マウスに単回のストレスを負荷することで、さまざまな行動変化や脳内炎症が遷延する結果をまとめ、学会発表、原著論文として報告しました。現在せっかくの留学中ですので、これまでの研究で得られた知見を留学先での研究へ応用することでさらなる発展をめざしたいと考えております。

留学中は主に、せん妄患者さんを対象にヒトの検体を用いた臨床、トランスレーショナル研究を行っています。せん妄は、その診断基準 (DSM-V) にもありますように、何らかの身体疾患を患っている人に発症します。以前は末梢と中枢は別と考えられており、中枢神経は血液脳関門というバリアに保護されていると考えられておりました。しかし近年、末梢炎症が血液脳関門機能を低下させ、中枢炎症に波及するということが明らかになっております。篠崎研究室では、せん妄こそ神経炎症の究極の状態であるとの観点から、せん妄の機序解明と治療法を模索するために中枢神経の免疫担当細胞であるミクログリアの機能解析をめざしております。私の研究テーマでは、患者さんの末梢血より peripheral



blood mononuclear cells (PBMCs) を抽出し、サイトカインを付与し培養することでミクログリア様細胞 (iMG 細胞) に誘導されるという方法を用います。この手法は九州大学の加藤隆弘先生が開発されたもので、留学前に篠崎先生から加藤先生をご紹介いただき、加藤研究室にてご指導いただいて技術を習得しました。この iMG 細胞を用いるのはヒト脳内の免疫環境、機能を理解するためですが、ヒトの末梢血から採取した細胞が脳の免疫担当細胞を正確に反映しているのかという議論はあるものの、すでにさまざまな先行研究で検証がなされており、かなりの相似性があるという報告がされています。患者群、健常群からの iMG 細胞をさまざまな角度から比較することで、せん妄発症機序の解明につなげたいと期待しております。特に篠崎研究室の専門の一つであるエピジェネティクス解析も楽しみにしております。現在研究参加者のリクルートを進めている段階

ですが、これから非常に期待のもてる研究であると考えております。

このように神経炎症、免疫と精神疾患は非常に深く関連しているとの仮説のもと、研究を続けております。免疫は秒単位で刻一刻と変化しますが、精神状態も同じくふとした事がきっかけで大きく動きます。また精神疾患は目に見えず、客観的に評価が難しいいうえ、精神面で悩んでいる人は毎年増え続けています。精神疾患で苦しむ患者さんへ少しでも還元できればとの理念のもと研究を行っております。非常に奥の深い分野で、おそらく一生終わることのないであろう研究の道をこれからも一歩ずつ進んでまいりたいと思います。最後に、私の研究を支えてくださっているたくさんの方々にこの場を借りて、心より感謝申し上げます。

開示すべき利益相反はない。