

## わたしの研究

### Non-MD PhD 研究者の立場から見た生物学的精神医学研究

内田 周作

京都大学大学院医学研究科 メディカルイノベーションセンター SKプロジェクト

2018年4月に京都大学メディカルイノベーションセンターに着任し、2年が過ぎました。このたび、幸運にも本学会誌に研究紹介の機会をいただきましたので、僭越ながらこれまでの私の研究生活について書かせていただきます。読者の皆様のご参考になるかわかりませんが、ご笑覧いただければ幸いです。

私自身の経歴としましては、東京農業大学大学院農学研究科の喜田聡先生（現東京大学教授）の指導の元で分子生物学・遺伝子工学・マウス行動学的アプローチによる記憶・情動行動制御のメカニズム解明研究に従事し、2005年3月に学位を取得しました。2005年4月より山口大学医学部精神科・渡邊義文教授（当時）の研究室に助手として着任し、マウス・ラットを用いた脳内ストレス適応機構の分子メカニズム解明研究を開始しました。山口大学在職中に日本学術振興会海外特別研究員として約3年間、ニュージャージー州立大学（ラトガース大学）のGleb Shumyatsky 准教授（当時）の研究室で記憶・情動に関する分子・神経基盤研究に従事し、帰国後の2013年12月より、山口大学医学部精神科の講師として再びストレス研究を行いました。2018年4月より、京都大学と塩野義製薬の産学連携プロジェクト（SKプロジェクト）の特定准教授（PI）として、ポスドク2名、大学院生3名、技術補佐員2名、医学部生1名という構成で引き続き脳内ストレス適応の分子・神経基盤研究に取り組んでいます。このように、私は非医学部出身の生命科学研究者（いわゆる Non-MD PhD）で、15年近く精神疾患の克服を意識したストレス研究に携わっていることとなります。

本学会誌の読者の先生方の多くは精神科医・臨床研究医あるいは基礎研究医で、私のような Non-MD PhD 研究者は少数派だと推測します。私が山口大学精神科に着任した2005年当時、「とうとう日本でも精神科臨床教室に Non-MD 研究者が現れるようになったか」という驚きの声を国内外の多くの先生からいただきました。おそらく半分は期待感

で残り半分は「マウスで精神疾患を理解できるのか？所詮、マウスでしょ」(心の声)という雰囲気だったのではなかろうかと思っています。山口大学精神科の分子精神医学研究チームは、臨床業務に忙殺されながらも分子生物学実験・動物実験・細胞実験に興味を持って土日・深夜問わずハードワークする人が多く、基礎研究の成果を PNAS 誌, Neuron 誌, Journal of Neuroscience 誌, Biological Psychiatry 誌等に発表することができる精神科教室となりました。なかでも、遺伝・環境相互作用に起因するうつモデル・ストレス耐性モデルマウスの確立とその分子メカニズム解析結果を報告した論文 (Uchida et al., Neuron 2011) は強く印象に残っています。私自身がストレスで重度の十二指腸潰瘍を患いながらも論文を投稿し、数週間後に届いたエディターからの decision メールで「All reviewers are enthusiastic about the topic of your study…」を目にした時の興奮（実際には“enthusiastic”の解釈に自信がなくドキドキしながら辞書で確認した）と、リバイズ投稿後のエディターからのメール冒頭で「Congratulations on a very interesting paper; we are pleased to be bringing it to the attention of our readers」を目にした時の“解放感”は今も忘れられません。この一件で“ストレスレジリエンス”のポイントを大量に獲得できた気がします。論文を通すまでの作業は非常に大変ですが、“胃腸を壊してでももう1度メジャー雑誌に論文を通したい”と思ったことを記憶しています。

臨床教室に潜り込んで基礎研究を行った経験のある者として、最初に苦労したのはモデル動物の確立です。特にうつ病モデル動物は難しい（いまだに確立できていません）。2000年代はじめ、「遺伝子改変マウスを作製して強制水泳試験で無動時間が延長していればうつ病モデル！」としてハイインパクト雑誌に論文が掲載されていました。当然私もそのようなストーリーを思い浮かべて、なかば楽観的・楽勝モードで実験に取り組んでいました。しかし、精



2019年12月。京都大学SKプロジェクト・ストレス克服研究グループの集合写真。  
後列右端が筆者。

神科で動物実験を進めてディスカッションしていくにつれ、既存のモデルは基礎研究者が勝手にうつ病モデルと謳っているにすぎない偽物であることに気づかされました。当時、意欲低下・アンヘドニア・性欲減退・食欲減退（増加）・興味喪失などのうつ病のコアな症状が動物モデルでは重要視されていない一方で、強制水泳試験がその簡便さから汎用（乱用？）されていたのです（表面的妥当性の問題）。また、うつ病発症の素因の1つとしてのストレス脆弱性という視点が考慮されていない、そもそもうつ病は遺伝病ではないので遺伝子改変だけで環境負荷もせずうつ症状が出るのはおかしい、といった構成的妥当性の問題。そして抗うつ薬の単回投与では効果がなく慢性投与で行動異常が回復するかといった予測妥当性も曖昧な状況で、精神科医からみれば当時のうつ病モデル動物にはまったく妥当性がない、というものでした。また、うつ病モデルとうつ状態モデルを混同してはいけない、まったくの別物である、ことも理解しました。正直、当時20代後半の私は衝撃を受けました。精神科の先生からみれば当然のことだと思われるかもしれませんが、非医学部出身の基礎研究者の中で上述の話にピンとくる人は国内外を問わずいまだに少ないのではないのでしょうか。実際、論文を査読する際に、ストレス負荷マウスを“Depressed”やひどい時には“Major depression”と表記しているものを多くみかけます。現在の私の研究のキーワードとなっている「ストレ

ス脆弱性・レジリエンス」「遺伝・環境相互作用」「個体差」は臨床教室に潜り込んでいなければ出会えなかったワードかもしれません。

精神疾患の基礎的研究の進展には、私と同じような立場のNon-MD研究者を精神科教室やPIが精神科医のラボに潜り込ませて、臨床的側面も学べる環境を提供する、あるいは若い精神科医が基礎研究のラボに赴いて臨床でのクエスションを基礎に落とし込んで実験に没頭することで、“真の”生物学的精神医学研究が可能になるのではないかと考えています。臨床はクエスションの宝庫だと思います。臨床医と基礎研究者が同じ屋根の下で（研究室間の共同研究だけではなく）研究することでシナジー効果が生まれる、双方にとってプラスになると信じています。事実、Non-MD研究者が活躍している精神科教室からはトップジャーナルに基礎的研究論文が掲載されるようになってきました。また、現在の私のラボには京大精神科の大学院生（精神科医）が複数名在籍していますが、臨床で感じているクエスションを複数挙げてもらい、その中から重要と思われ、動物実験に落とし込むことで面白いストーリーになりそうなテーマを発掘しています。

飽きっぽい性格の自分が何故これだけストレス実験に固執しているのか、それは「さっぱりわからない」「実験をやればやるほど疑問が湧いてくる」ことに尽きると思います。ご承知の通り、近年のストレス社会を背景に、うつ病や不安障害などの精神疾

患者が急増しています。私たちの脳には、ストレスに対する適応・防御システムが備わっているため、精神的安定性を維持しながら通常の生活を送ることができます。しかし一部の人は、心理社会的・肉体的ストレスに適応することができずに精神疾患を発症します。このように、ストレスに対する防御機構には個人差があり、またストレス反応として表出する行動変容・精神症状も多種多様です。しかし、このストレス反応の個体差構築のメカニズムはまったくわかっていません。ストレス反応に限らず、疾患脆弱性や治療反応性といった個人差のメカニズムはまったく不明です。このような個人差をサイエンスとして研究することは、精神疾患のような極めて異種性の高い疾患の病因・病態生理を明らかにしていくうえでは非常に重要ではないかと考えるように至りました。

現在、京都大学SKプロジェクトでは、慢性ストレス負荷マウスや向精神薬投与マウスを用いて、それらマウスに認められる行動変容の多様性(個体差・個性)に着目し、特定の行動(症状)発現にかかわる神経ネットワークを突き止め、その分子メカニズムを明らかにすることで新たな治療法につなげられないかを検討しています。従来のマウスを用いたストレス研究の多くは、集団を平均化したデータで議論しているために個体差を考慮していません。近交系マウスは遺伝的に均一な集団であるために個体差をほぼ無視できる、と考えられてきました。しかし、

最近のエピジェネティクス研究にみられるように、遺伝的背景が同じマウスにおいても特定のゲノム上のDNAメチル化パターンやヒストンタンパク質の化学修飾パターンが個々のマウスで異なっており、個体差が存在することが明らかとなっています。私のラボでは、ストレスによる脳内ネットワーク変容という、複雑かつ未解明のシステムへと切り込むことで、生命現象や精神疾患の理解を飛躍的に深化させ、治療技術の創出をめざしています(詳細はHPをご覧ください。<http://www.sk.med.kyoto-u.ac.jp/>)。

最後になりましたが、これまでご指導・ご助言いただいた多くの先生方や共同研究者の方々に深くお礼申し上げます。特に、厳しくも温かくご指導いただいた東京大学・喜田聡先生、何処の馬の骨ともわからない若造を助手として採用し、「教科書にのる仕事を！」とご指導・ご支援いただいた渡邊義文先生、そして京都大学SKプロジェクトではラボの立ち上げからお世話になっている京都大学精神科の村井俊哉先生に深謝いたします。研究を行ううえで論文発表は1つのゴールですが、ただ成果を発表するだけでなく、応用につながる・人に役立つ研究を目指したいと思います。基礎研究者の立場からストレス性精神疾患の原因解明とその克服を意識した研究を続けることで、少しでも生物学的精神医学研究の発展に貢献できるよう、今後も精進致しますので、ご指導・ご鞭撻のほど、宜しくお願い申し上げます。