

## わたしの研究 免疫・炎症がつなぐ精神疾患研究の日々

兪 志前  
東北大学精神神経学分野

東北大学大学院精神神経学分野の兪 志前と申します。研究生生活を始めてから、さらに言えば日本での生活も 25 年近くになりました。本コーナーへ寄稿させていただくにあたり、これまでの研究生生活を振り返り、自身の経験についてお話しさせていただきます。

私は首都医科大学（中国・北京市）の歯学部を卒業後、2002 年に東北大学大学院歯学研究科口腔診断学分野に入り、博士課程の大学院生として研究生生活をスタートしました。医局では歯科医師として臨床業務に従事しながら基礎実験を夜遅くまで行う日々で、学問・技術を学び、たくさんの経験を積むことができました。当時、慣れない日本での生活に加えて、日本語での診療業務は大変だったことを覚えています。今の生活基盤を築くうえで非常に貴重な経験となりました。

当時の私は、薬理的視点から、炎症と免疫応答を解析する研究に興味をもっていました。主に急性炎症反応が末梢モノアミン（セロトニン、ドーパミン、ノルアドレナリン、アドレナリン）に及ぼす影響および作用機序を解明するというのが、私の最初の研究でした。モノアミンは中枢神経系において神経伝達物質または神経修飾物質として働き、ストレスや炎症に起因するさまざまな精神疾患に関与することが知られています。これらの病態メカニズムに関心をもったことがきっかけとなり、博士修了後は同大学医学系研究科精神・神経生物学分野に入りました。現精神科教授の富田博秋先生は当時、精神・神経生物学分野の准教授で、精神疾患患者における血中の炎症マーカーの特定や中枢神経系における炎症性サイトカインに関する研究を行われていました。当初の私は、双極性障害に対するリチウムの作用機序解明に関する研究に取り組んでいましたが、研究を進めるにつれ、炎症に関与する末梢単球やグリア細胞などの免疫反応に着目することで理解を深めていき、「精神神経免疫」を主な研究テーマとしようと決意しました。その後、同分野でさまざまな

精神疾患の基礎研究を続けていき、2011 年 3 月の東日本大震災を経験、災害に対する支援や研究の重要性を実感しました。

そんな折、心的外傷後ストレス障害 (posttraumatic stress disorder : PTSD) の病態解明研究に携わる機会があり、恐怖記憶の形成において、脳内の炎症性サイトカインの産生が変化することを動物モデルで実証し、ミクログリアの tumor necrosis factor- $\alpha$  (TNF- $\alpha$ ) が恐怖記憶の持続において重要な要素であることを研究結果として報告しました<sup>1)</sup>。本研究成果を契機に、ミクログリアがもつ多種多様な役割に可能性を感じた私は、ストレス負荷に起因するさまざまな精神疾患の病態解明に向けて幅広い研究を進めることができました。

近年、神経科学の発展はめざましく、精神疾患の病態メカニズムを解明するためのさまざまな革新的な新規技術も開発され、ますます研究が加速していくと考えられます。一方、うつ病、統合失調症、双極性障害など精神疾患は、病態の複雑性、症状の個人差、客観的指標の不足により、いまだ克服に至っておりません。今後もグリア細胞に着目することで、臨床応用に向けた研究基盤も提供できるように研究を推進していきたいと考えています。さらに、ミクログリアが有するシナプス刈り込み・可塑性は、これらミクログリアの機能不全に関与するのではないかと思ひ、現在も解明への取り組みを続けています。最近、神経細胞間の情報伝達に重要と考えられていた分子が、恐怖記憶の制御時にミクログリアで高発現することで<sup>2)</sup>、ミクログリアと神経細胞が連動してミクログリアの活性が調節され、神経回路に刻まれる恐怖記憶の制御に関連している可能性が示唆され、非常に興味があるところです。

今では臨床研究にも参画し、東北大学東北メディカル・メガバンク機構 (Tohoku University Tohoku Medical Megabank Organization : ToMMo) と共同研究を行い、産後うつに関する研究テーマに取り組んでいます。周産期における母体のメンタルヘル

ス不調については、母体だけでなく胎児、家族に大きな悪影響を及ぼし、産後5日～6週間に約15%の女性が産後うつに罹患し、気力の減退や食欲低減、不眠などの症状が現れることが知られています。症状の悪化により、希死念慮が生じる可能性があるため、産後うつは重要な課題ですが、発症に関連する生物学的リスク因子は解明するに至っておりません。このような背景から、私はToMMoの大規模コホート事業により収集された8,000名を超える母親のデータから、健常者および産後うつ様症状を呈する母親、各250名を選定し、妊娠中および産後の血漿検体を対象にガスクロマトグラフィー質量分析(gas chromatography-mass spectrometry: GC-MS)解析を行いました。そして本研究により、健常女性の妊娠から出産までの生理的なメタボローム変動を把握し、産後うつ様症状を呈する母親におけるクエン酸(citric acid cycle: TCA)回路を構成する代謝物の発現変動を突き止めました<sup>2)</sup>。さらに、産後うつ様症状モデル動物の確立および解析を並行して進めることで、バイオマーカーの同定および病態解明につなげるべく日々研究を行っています。また、現在はToMMoにおいてうつ様症状を呈する方を対象者として、数万人規模の血漿代謝物の解析を行っており、産後うつだけでなく、うつ病と共通の発症機序を明らかにするための研究を進めています。

このように、論文発表を含め研究の完成に努めておりますが、現在は学部生および大学院生の指導にも取り組むようになりました。私は学生を育てることに重要な意味を感じています。その根底には、これまで自分が先生・先輩方から支えていただいたように、今後は私自身が次世代を担う学生教育に携わり、教育を通して研究の裾野の拡大に少しでも貢献したいという考えがあります。学生がリサーチマインドをもてるよう、その主体的探究心を引き出すために支援していくことは楽しく挑戦的な試みで、今後も精進していきたいです。

最後になりますが、ご指導およびご助言をいただ

きましたすべての方々に感謝申し上げます。現在の私が、精神疾患の病態解明に向けて研究を続けられているのは、富田博秋先生や、共同研究をくださった先生をはじめ、多くの先生方のご支援のおかげです。特に、来日直後の右も左もわからない状態の私を温かく受け入れてくださった笹野高嗣先生、厳しいながらも熱心にご指導くださった遠藤康男先生に深謝いたします。

これまでの研究生活を振り返ると、歯科から精神疾患へと分野を横断して研究を進めつつも、一貫して免疫機能や炎症をテーマに熱意をもって取り組んできたと言えます。私の学問分野では、炎症反応は、病態ではなく、正常な生理的機能を維持するという点も重要であり、末梢・中枢神経系の両方において数多くのリサーチクエスチョンが残されているかと思えます。そして、物事の本質を見極めながら課題解決に向けて根気強く取り組んでいる人ほど、日々小さな努力を積み重ねて、成果につながっていると実感しています。私自身、これまで培った知識や新しい技術を取り入れながら、広い視野をもって研究に取り組む続けることで、少しでも社会に還元できるよう邁進してまいりますので、今後ご指導・ご鞭撻のほど、宜しくお願い申し上げます。

開示すべき利益相反はない。

## 文 献

- 1) Yu Z, Fukushima H, Ono C, et al (2017) Microglial production of TNF- $\alpha$  is a key element of sustained fear memory. *Brain Behav Immun*, 59 : 313-321.
- 2) Yu Z, Matsukawa N, Saigusa D, et al (2022) Plasma metabolic disturbances during pregnancy and postpartum in women with depression. *iScience*, 25 (12) : 105666.
- 3) Yu Z, Sakai M, Fukushima H, et al (2022) Contextual fear conditioning regulates synapse-related gene transcription in mouse microglia. *Brain Res Bull*, 15 : 189 : 57-68.