

わたしの研究 研究する精神科医になるまで

横倉 正倫
浜松医科大学精神医学講座

本企画の過去の記事を拝読すると留学経験のある素晴らしい方ばかりで、留学経験がない自分が何を書けばよいか悩みました。新理事長に就任された加藤忠史先生のご挨拶からは基礎と臨床をつなぐ研究をする精神科医が少ないとのお話があり、現在自分は地方単科医大で助教として臨床・教育に忙殺されながらも研究を続けて学術的にも楽しく過ごせていることから、今に至る自分の経験をお話しさせていただくことで研究する精神科医が少しでも増えればと今回考えました。

自分は小学生のときに大人が酔って記憶がなくなる姿を見聞きすることで記憶がなくなることの不思議さを感じ、徐々に意識とは何かと考えるようになりました。中学生のときに Scientific American 日本版 (日経サイエンス) 1992 年 11 月号で、フランシス・クリック氏とクリストフ・コッホ氏が科学的手法で脳を対象に意識を研究することをめざすという特集を読み、脳科学による意識の研究を志しました。しかし当時はインターネットもなかったため意識を研究できる場所がわからず脳科学の一般書を読みながら著者に手紙を書き、今ではテレビによく出演されるある先生から医学部での生体での脳研究を強く勧められ、試験結果などから幸運にも浜松医科大学に入学しました。しかし大学入学後は部活動に精を出したことで脳組織が筋組織に置換され、1年間の夏休み (留年) をいただくことになりました。その間だけでも脳研究にかかわりたいと同大学神経生理学講座の福田敦夫教授にお願いして岡部明仁先生 (現・西南女学院大学教授) のもとでラットの in situ hybridization 法を学ばせていただきました。小さな可愛いラットに餌をあげて部屋を掃除して大切に育てて、最後に脳組織の切片を切り出すという行為に複雑な感情を抱きながらも、早く脳研究に携われた充実感から解析を続けて論文の共著者に入れていただいたことはよい思い出です²⁻⁴⁾。

医師免許取得後に基礎研究に進むか臨床医として働くか悩むなかで母校の精神科が positron emission

tomography (PET) を用いた生体脳での機能画像研究が盛んなことを知り、PET 研究にかかわりたいと考えて浜松医科大学精神科に勤務しました。当時は森則夫先生 (前・精神科教授) のもとで武井教使先生 (前・浜松医科大学教授)、中村和彦先生 (現・弘前大学教授)、須田史郎先生 (現・自治医科大学教授)、杉原玄一先生 (現・東京医科歯科大学准教授)、土屋賢治先生 (現・浜松医科大学教授)、松崎秀夫先生 (現・福井大学教授)、鈴木勝昭先生 (前・浜松医科大学准教授) が議論される様子に触れて研究姿勢を学ばせていただきました。その後大学院に進み、尾内康臣先生 (現・浜松医科大学教授) のもとで PET 研究に参加させていただけることになり、浜松医科大学だけでなく菊知充先生 (現・金沢大学教授) をはじめさまざまな研究をお手伝いさせていただく機会に恵まれました。主に認知症患者を対象とした PET 研究にかかわらせていただくことが多く、当時はアルツハイマー病やレビー小体型認知症などの違いも知らずに被験者募集も兼ねて認知症病棟に勤務しながら必死に勉強していました。PET 研究を通じて、神経細胞のブドウ糖代謝の低下部位の違いから認知症を鑑別する方法や、アミロイドの可視化によるアルツハイマー病の早期発見、さらに ADNI などの早期介入という、研究結果から臨床応用へ至る大きな流れを直接感じられたことで研究に大きな魅力を感じました。さらに、自分の学位論文で、アルツハイマー病患者においてアミロイド蓄積に先行してミクログリアが活性化する可能性を PET で見いだせたことも大きな動機づけとなりました⁷⁾。

臨床研修のため研究を一時中断しましたが、2012 年から浜松医科大学精神科で助教として精神障害患者に対する PET 研究を始める機会をいただきました。大学院時代に検討した活性化ミクログリアの新規 PET トレーサーの研究を始めましたが代謝物を動脈血で測定する必要性がありました。一般的に動脈は静脈より深い場所にあり血管壁が厚いため比較的



浜松医科大学精神医学講座のメンバーと共に（前列左から二番目が筆者）。

太い針を使って採血するため強い痛みを伴います。若年健常者を募集するため母校の部活から 20 名程に協力いただいたのですが、自分が針を何度刺しても嫌な顔せず協力してくれた部員達に出会えて、脳が筋肉になるほど部活動をして本当によかったと感じました⁹⁾。浜松医科大学精神科では摂食障害の診療に力を入れていたことから、次に拒食症患者の主要症状であるボディイメージの障害と脳内のセロトニントランスポーターとの関係を PET を用いて検討する研究を始めました。拒食症は精神症状のために食事を摂れなくなり低体重となる致死的な精神障害です。BMI 10 程度で動けない状態で入院となる方も多く、栄養を補って BMI 14 程になってから研究協力をお願いしていましたが、痩せたいにもかかわらず体重が増えている状況ではさまざまなことに拒否的なことが多く、なかなか協力が得られない経験をしました。精神障害患者を対象とした研究では学術的重要性も大切ですが、研究参加によって患者自身に（将来的でもよいので）どんな利点があるかについて十分に説明して理解を得る姿勢や努力が必要だと痛感しました¹⁰⁾。また浜松医科大学では 2006 年に子どものこころの発達研究センター、

2009 年に連合小児発達学研究科が設立され、発達障害の診療と研究に力が注がれて自閉スペクトラム症の PET 研究が報告されました^{1, 5, 6)}。そこで自閉スペクトラム症に次ぐ主要な発達障害である注意欠如・多動症における活性化ミクログリアとドパミン D1 受容体の関連を検討する PET 研究を行う機会に恵まれました。PET 研究ではトレーサーとの相互作用を避けるために薬を内服していない被験者が望ましいのですが、注意欠如・多動症に対する薬物療法は効果量が高いため多くの当事者が薬を飲んでいきます。そこでさまざまな方面において薬物療法を受けていない当事者を募集する過程で、研究は多くの方々の協力で成立しているという当たり前のことを再認識しました⁸⁾。

このように自分は PET 研究を続けてきましたが、浜松医科大学精神科では臨床を希望する医師が多いため自分より若い精神科医で PET 研究に携わった方はほとんどおらず、基本的に学会には一人で参加して世界の流れを掴むことに必死でした。しかし 2016 年から山末英典先生が教授に就任され、精神障害患者に対する PET を含めた多角的な脳画像研究やオキシトシン製剤の医師主導治験などが行われ

るようになってから、毎年のように精神科医が大学院に進み、現在4名がPET研究にかかわっています。振り返るに、研究する精神科医として自分が成立しているのは上述の多くの方々との出会いの結果と考えています。自分も誰かに少しでもよい影響を与えられたらと考えて、かかわらせていただいた大学院生には少なくともPET研究で困らないようお手伝いし、研究にかかわっていない精神科医や医学生には研究における論理的思考が臨床で役立つことを実践して示したり、基礎研究から臨床応用へ至る実際を紹介することで、少しでも医学研究(可能なら精神医学研究)に興味をもってもらえるような行動を心がけています。最後に、自分は意識という切り口で精神医学研究に至ったのですが、現時点で意識を対象に研究できていません。2020年の日本神経科学大会でジュリオ・トノーニ氏の講演を拝聴しましたが意識の統合情報理論について残念ながら理解できませんでした。未だ脳組織が筋組織に置換されたままのようなので、子どものころの志を胸に今後とも可能であれば研究にかかわっていきながら改めて精進していきたいと考えています。今後とも多くの先生方のご指導ご鞭撻の程を何卒宜しくお願い申し上げます。

開示すべき利益相反は存在しない。

文 献

- 1) Nakamura K, Sekine Y, Ouchi Y, et al (2010) Brain serotonin and dopamine transporter bindings in adults with high-functioning autism. *Arch Gen Psychiatry*, 67 (1) : 59-68.
- 2) Okabe A, Ohno K, Toyoda H, et al (2002) Amygdala kindling induces upregulation of mRNA for NKCC1, a Na^+ , K^+ -2Cl⁻ cotransporter, in the rat piriform cortex. *Neurosci Res*, 44 : 225-229.
- 3) Okabe A, Yokokura M, Toyoda H, et al (2003) Changes in chloride homeostasis-regulating gene expressions in the rat hippocampus following amygdala kindling. *Brain Res*, 990 : 221-226.
- 4) Shimizu-Okabe C, Yokokura M, Okabe A, et al (2002) Layer-specific expression of Cl⁻ transporters and differential [Cl⁻]_i in newborn rat cortex. *Neuroreport*, 13 : 2433-2437.
- 5) Suzuki K, Sugihara G, Ouchi Y, et al (2011) Reduced acetylcholinesterase activity in the fusiform gyrus in adults with autism spectrum disorders. *Arch Gen Psychiatry*, 68 (3) : 306-313.
- 6) Suzuki K, Sugihara G, Ouchi Y, et al (2013) Microglial activation in young adults with autism spectrum disorder. *JAMA Psychiatry*, 70 (1) : 49-58.
- 7) Yokokura M, Mori N, Yagi S, et al (2011) In vivo changes in microglial activation and amyloid deposits in brain regions with hypometabolism in Alzheimer's disease. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*, 38 : 343-351.
- 8) Yokokura M, Takebasashi K, Takao A, et al (2020) In vivo imaging of dopamine D1 receptor and activated microglia in attention-deficit/hyperactivity disorder : A positron emission tomography study. *Mol Psychiatry*, May 21. doi : 10.1038/s41380-020-0784-7.
- 9) Yokokura M, Terada T, Bunai T, et al (2017) Depiction of microglial activation in aging and dementia : Positron emission tomography with [¹¹C] DPA713 versus [¹¹C] (R) PK11195. *J Cereb Blood Flow Metab*, 37 (3) : 877-889.
- 10) Yokokura M, Terada T, Bunai T, et al (2019) Alterations in serotonin transporter and body image-related cognition in anorexia nervosa. *Neuroimage Clin*, 23 : 101928.