

研修完了報告書

令和元年度 海外研修員
岡山大学病院 精神科神経科
酒本真次

【留学先】 Department of Psychiatry and Behavioral Sciences, Johns Hopkins University
School of Medicine

【留学期間】 2019年4月1日より2021年3月31日まで

【指導者】 Atsushi Kamiya

【研究テーマ】 精神疾患と炎症

【はじめに】

私は令和元年度の日本臨床精神神経薬理学会海外研修員として助成いただきました。私は2019年4月より2年間、Johns Hopkins 大学医学部に留学しており、留学先の Kamiya 研究室では、精神疾患の脳内炎症に注目し、精神疾患モデルマウスを用いた精神疾患の病態解明を主に行っておりました。留学中に従事した研究を以下にご紹介させていただきます。

【主な研究内容】

1) 免疫-炎症系に注目したうつ病の病態解明研究

うつ病の病態として、脳内や末梢組織での炎症に焦点を当てた研究を行いました。精神的ストレスにより惹起される末梢組織での炎症に特定の免疫細胞が寄与しており、その免疫細胞が脳に炎症を及ぼしストレス関連行動にも影響を与える、という仮説を元に研究を進めました。論文投稿中であるため詳細はまだ報告できませんが、今後発表の機会をいただければと考えています。また同テーマで臨床寄りの内容を PCN にて発表しております (Sakamoto et al., 2021 Psychiatry Clin Neurosci)。

2) 細胞外小胞がうつ病に及ぼす影響

免疫-炎症系の中でも、細胞外小胞の役割に注目し精神疾患との関連を検討しました。ストレスモデルマウスを用いて、細胞外小胞および関連した miRNA が、ストレス関連行動の炎症誘発性メカニズムに関連している可能性があることを示しました (Sakamoto et al., 2021 FEBS Open Bio)。

3) 高齢手術モデルマウスを用いたせん妄の病態解明研究

高齢マウスに疑似手術を施したせん妄（術後機能障害）モデルマウスの研究も並行して行っております。こちらも詳細は執筆中のためまだ報告できませんが、特定の脳領域や特定の免疫細胞に焦点を当てた研究を進めており、マウスの行動は複数の検査バッテリーで評価しています。こちらも以後追って報告させていただきたく思っています。

【Publication】(1-3 は米国での研究業績、4-14 は米国滞在中の日本での研究業績です)

1. Sakamoto S, Zhu X, Hasegawa Y, Karma S, Obayashi M, Alway E, Kamiya A. Inflamed brain: Targeting immune changes and inflammation for treatment of depression. *Psychiatry Clin Neurosci*. 2021 Oct;75(10):304-311.
2. Sakamoto S, Mallah D, Medeiros DJ, Dohi E, Imai T, Rose IV, Matoba K, Zhu X, Kamiya A, Kano SI. Alterations in circulating extracellular vesicles underlie social stress-induced behaviors in mice. *FEBS Open Bio*. 2021 May 27.
3. Hasegawa Y, Namkung H, Smith A, Sakamoto S, Zhu X, Ishizuka K, Lane AP, Sawa A, Kamiya A.
Causal impact of local inflammation in the nasal cavity on higher brain function and cognition. *Neurosci Res*. 2021 Apr 28:S0168-0102(21)00093-6.
4. Okamoto S, Takaki M, Hinotsu K, Kawai H, Sakamoto S, Okahisa Y, Takao S, Tsutsui K, Kanbayashi T, Tanaka K, Yamada N. Impairment of early neuronal maturation in anti-NMDA-receptor encephalitis. *Psychopharmacology (Berl)*. 2021 Dec 2.
5. Hashimoto Y, Kotake K, Watanabe N, Fujiwara T, Sakamoto S. Lamotrigine in the maintenance treatment of bipolar disorder. *Cochrane Database Syst Rev*. 2021 Sep 15;9(9):CD013575.
6. Shibata T, Kawai H, Sakamoto S, Tsutsui K, Kanbayashi T, Tanaka K, Takaki M. Rituximab Was Effective for Treatment of Anti-N-Methyl-d-Aspartate Receptor Encephalitis in Early Adolescence in Initially Suspected Dissociative Disorder. *Clin Neuropharmacol*. 2021 May-Jun 01;44(3):99-100.
7. Mizuki Y, Sakamoto S, Okahisa Y, Yada Y, Hashimoto N, Takaki M, Yamada N. Mechanisms underlying the comorbidity of schizophrenia and type 2 diabetes mellitus. *Int J Neuropsychopharmacol*. 14:pyaa097. 2020
8. Yada Y, Kitagawa K, Sakamoto S, Ozawa A, Nakada A, Kashiwagi H, Okahisa Y, Takao S, Takaki M, Kishi Y, Yamada N. The relationship between plasma clozapine concentration and clinical outcome: a cross-sectional study. *Acta Psychiatr Scand*. 143(3):227-237. 2021
9. Kawai H, Takaki M, Sakamoto S, Shibata T, Tsuchida A, Yoshimura B, Yada Y, Matsumoto N, Sato K, Abe K, Okahisa Y, Takao S, Tsutsui K, Kanbayashi T, Tanaka K, Yamada N. Anti-NMDA-receptor antibody in initial diagnosis of mood disorder. *Eur Eur Neuropsychopharmacol*. 29(9):1041-1050 2019
10. Sakamoto S, Kawai H, Okahisa Y, Tsutsui K, Kanbayashi T, Tanaka K, Mizuki Y, Takaki M, Yamada N. Anti-N-Methyl-D-Aspartate Receptor Encephalitis in Psychiatry. *Acta Med Okayama*; 73 (3): p189-195. 2019
11. Obayashi Y, Mitsui S, Sakamoto S, Mino N, Yoshimura B, Kono T, Yada Y, Okahisa Y,

- Takao S, Kishi Y, Takeda T, Takaki M, Yamada N. Switching strategies for antipsychotic monotherapy in schizophrenia: a multi-center cohort study of aripiprazole. *Psychopharmacology (Berl)*. 237(1):167-175. 2020
12. Yamada Y, Fujiwara M, So R, Eda Hiro S, Matsui Y, Sakamoto S, Kawada K, Takaki M, Ishizu S, Kanazawa K, Kishi Y, Yamada N. Electroconvulsive Therapy Is Effective and Safe for Serious Catatonia-Related Ileus: Two Case Reports. *J ECT*. 2020 Dec;36(4):e49-e51.
13. Kawai H, Takaki M, Sakamoto S, Shibata T, Tsuchida A, Yoshimura B, Yada Y, Matsumoto N, Sato K, Abe K, Okahisa Y, Kishi Y, Takao S, Tsutsui K, Kanbayashi T, Tanaka K, Yamada N. Anti-NMDA-receptor antibody in initial diagnosis of mood disorder. *Eur Neuropsychopharmacol*. 2019 Sep;29(9):1041-1050.
14. Sakamoto S, Kawai H, Okahisa Y, Tsutsui K, Kanbayashi T, Tanaka K, Mizuki Y, Takaki M, Yamada N. Anti-N-Methyl-D-Aspartate Receptor Encephalitis in Psychiatry. *Acta Med Okayama*. 2019 Jun;73(3):189-195.

【書籍】(1は米国での業績、2,3は米国滞在中の日本での業績です)

1. 長谷川 祐人, 酒本 真次, 神谷 篤 【精神疾患の病因は脳だけじゃなかった 全身性の代謝・炎症から腸内細菌、プロテオスタシスの影響まで】精神疾患と脳内炎症 免疫細胞システムの脳発達への関与 *実験医学* 39(9) 1356-1363, 2021年6月
2. 高木 学, 酒本 真次, 岡久 祐子, 山田 了士 【NMDA受容体と精神疾患】精神疾患の病因における抗NMDA受容体抗体 *医学のあゆみ* 277(11) 964-969, 2021年6月
3. 山田 了士, 高木 学, 岡久 祐子, 酒本 真次 【精神科で見落とされやすい身体疾患】自己免疫性脳炎・脳症と精神症状 *精神科治療学* 34(11) 1239-1245, 2019年11月

【コロナ禍にて】

留学2年目にコロナ禍に見舞われました。日常生活や研究生活ともに数多くの制限はありましたが、お互いに助け合い、また工夫することで、幸いに研究自体に大きな影を落とすことはなく、順調に進めることができました。他者と助け合うことの重要性について深く考えさせられた、とても貴重な期間でした。

【最後に】

このたびの留学にあたってご高配を賜りました日本臨床精神神経薬理学会理事長の下田和孝先生、前理事長の染矢俊幸先生、海外研修員選考委員の先生方、海外研修員の関係者の皆様に心より御礼申し上げます。