

stem cells. J. Neurochem. 110(5):1575-1584, 2009.

9)

Oishi K, Watatani K, Itoh Y, Okano H, Guillemot F, Nakajima K and Gotoh Y. : Selective induction of neocortical GABAergic neurons by the PDK1-Akt pathway through activation of Mash1. Proc. Natl. Acad. Sci. USA 106(31):13064-13069, 2009.

10)

Sasaki E, Suemizu H, Shimada A, Hanazawa K, Oiwa R, Kamioka M, Sotomaru Y, Hirakawa R, Eto T, Shiozawa S, Maeda T, Ito R, Kito C, Yagihashi C, Kawai K, Miyoshi H, Tanioka Y, Tamaoki N, Habu S, Okano H and Nomura T. : Efficient generation of transgenic nonhuman primates using common marmoset embryos. Nature, 459(7246):523-527, 2009. (*H. Okano is the corresponding author in this paper)

11)

Kiso M, Tanaka S, Saba R, Matsuda S, Shimizu A, Ohyama M, James-Okano H, Shiroishi T, Okano H and Saga Y. : Cyclic alopecia caused by the disruption of Sox21-mediated hair shaft cuticle differentiation. Proc. Natl. Acad. Sci. USA, 106(23):9292-9297, 2009.

12)

Okano H and Temple S. : Cell types to order: Temporal specification of CNS stem cells. Current Opinion in Neurobiology, 19: 112-119, 2009.

2. 学会発表

International Society for Stem Cell Research, 7th annual meeting. Concurrent Session. "Sox21, a regulator of adult neurogenesis in mouse hippocampus" 2009年7月10日、Barcelona, Spain

第32回日本神経科学大会 シンポジウム "Distinct roles of Sox family transcription factors in adult neurogenesis" 2009年9月16日、名古屋

Neuroscience 2009. Satellite Symposium. "Sox and Notch signaling interaction regulates adult neurogenesis in mouse hippocampus" 2009年10月19日、Chicago, USA

H. 知的財産権の出願・登録状況

1. 特許取得

【平成21年度】国内3件 海外4件

【国内】

(1)

発明の名称 神経幹細胞の増殖誘導方法

出願番号 特願 2003-578547

特許番号 特許第 03984959 (2009. 7. 13)

出願人 株式会社G B S研究所

発明者 戸田 正博、岡野 栄之、河上 裕、戸山 芳昭、三上 裕嗣、坂口 正徳

(2)

発明の名称 脊髄損傷サルモデルの作成法及びその利用

出願番号 特願 2003-546653

特許番号 特許第 4332650 (2009. 7. 3)

出願人 独立行政法人科学技術振興機構、学校法人慶應義塾

発明者 岡野 栄之、戸山 芳昭、中村 雅也、野村 達次、谷岡 功邦、安東 潔、金村 米博

(3)

発明の名称 記憶障害治療剤

出願番号 特願 2003-559527

特許番号 特許第 4374469 (2009. 9. 18)

出願人 独立行政法人科学技術振興機構、学校法人慶應義塾

発明者 岡野栄之、島崎琢也、長尾省吾、松本義人

【海外】

(1)

発明の名称 インターロイキン-6 アンタゴニストを含有する脊髄損傷治療剤

出願番号 ロシア 2005130011

特許番号 ロシア 2358761 (2009. 6. 20)

出願人 中外製薬(株)、学校法人慶應義塾

発明者 岡野栄之、岡田誠司、中村雅也、吉崎和幸

(2)

発明の名称 インターロイキン-6 アンタゴニストを含有する脊髄損傷治療剤

出願番号 オーストラリア 2004212843

特許番号 オーストラリア

2004212843(2009. 10. 08)

出願人 中外製薬(株)、学校法人慶應義塾

発明者 岡野栄之、岡田誠司、中村雅也、吉崎和幸

(3)

発明の名称 神経幹細胞の増殖抑制剤

出願番号 アメリカ 11/704, 185
特許番号 特許査定 (2009. 9. 29)
出願人 学校法人慶應義塾、(独) 産業技術総合研究所
発明者 岡野栄之、坂口昌徳、澤本和延、平林淳

2. 実用新案登録
なし

3. その他
出願特許

【平成21年度】(国内2 国外4)

【国内】

(1)

発明の名称 シュワン前駆細胞の製造方法及び増殖方法

出願番号(出願日): 特願 2009-178340
(2009. 7. 30)

出願人名 学校法人慶應義塾

発明者 岡野栄之、中村雅也、戸山芳昭、石井賢、高木岳彦

(2)

発明の名称 分化細胞由来多能性幹細胞の樹立方法

出願番号(出願日): 特願 2009-181009
(2009. 8. 3)

出願人名 学校法人慶應義塾

発明者 岡野栄之、松崎有未、新部邦透、森川暁、馬淵洋、永井康夫

【国外】

(1)

発明の名称 人工多能性幹細胞の選択方法

出願番号(出願日): アメリカ 61/217, 362
(2009. 5. 29)

出願人名 学校法人慶應義塾、国立大学法人京都大学

発明者 岡野栄之、岡田洋平、山中伸弥、三浦恭子

(2)

発明の名称 分化細胞由来誘導多能性幹細胞由来の二次ニューロスフェアの選択方法、その選択方法によって選択されたクローン、及びそのクローンの使用方法

出願番号(出願日): PCT/JP2009/003755
(2009. 8. 5)

基礎出願(優先日): アメリカ 61/086, 369
(2008. 8. 5)

出願人名 学校法人慶應義塾、国立大学法人京

都大学

発明者 岡野栄之、中村雅也、辻収彦、山中伸弥、三浦恭子

(3)

発明の名称 神経分化促進剤

出願番号(出願日): PCT/JP2009/003195
(2009. 7. 8)

基礎出願(優先日): アメリカ 61/088, 521
(2008. 8. 13)

出願人名 学校法人慶應義塾

発明者 岡野栄之、島崎琢也、仲勇人

(4)

発明の名称 神経幹細胞製造方法

出願番号(出願日): PCT/JP2009/005856
(2009. 11. 4)

基礎出願(優先日): アメリカ 61/198, 365
(2008. 11. 5)

出願人名 学校法人慶應義塾

発明者 岡野栄之、赤松和土

厚生労働科学研究費補助金（肝炎等克服緊急対策研究事業）
分担研究報告書

インターフェロンシグナルによる神経幹細胞制御の解析

研究分担者 中島 欽一 奈良先端科学技術大学院大学バイオサイエンス研究科
分子神経分化制御学講座・教授

研究要旨

近年、成体脳においても神経幹細胞が存在することが明らかとなり、この神経幹細胞の増殖・分化制御には、それを取り巻く微小環境（ニッチ）からのシグナルが重要な役割を果たすと考えられている。本研究では神経幹細胞と隣接して存在するミクログリアに発現するToll様受容体を介したシグナル伝達に着目し、神経系と免疫系のクロストークのメカニズムを明らかにする。

A.研究目的

我々の生体には様々な多分化能を有する組織幹細胞が存在し、成体脳においても神経幹細胞が存在し、恒常的にニューロン新生が起こっていることが明らかとされている。神経幹細胞の分化は様々な細胞外因子によって制御されているが、最近、自然免疫で重要な役割を担うToll様受容体（TLR）ファミリー分子のうち、細胞表面に発現しLPSなどに結合するTLR2、TLR4及びそのアダプターとして機能するシグナル伝達因子MyD88が神経幹細胞の増殖・分化を制御しているとの報告がなされた(Rolls et al., *Nat cell biol* 2007)。TLRファミリーは10種類ほどのメンバーから構成されるが、その多くの活性化が炎症性サイトカインであるインターフェロン（IFN）の発現誘導に至る。そこで本研究では先に報告のあったTLR2及びTLR4とはリガンドや局在が異なるものの、同様にその活性化によってIFNの発現が惹起されるTLR7及びTLR9（TLR7及びTLR9はエンドソームに局在し、それぞれ一本鎖RNA及び非メチル化DNAをリガンドとする）遺伝子欠損マウスを用いて、生理的あるいは脳障害時においてこれらシグナル活性化の神経幹細胞の増殖・分化における役割を解析する。

B.研究方法

本年度は、免疫染色およびRT-PCR法により神経幹細胞とミクログリアの成体マウス海馬内における局在とTLR7,9発現細胞を検討した。（倫理面への配慮）

本実験は奈良先端科学技術大学院大学の動物倫理委員会の規定に基づき行ったものである。

C.研究結果

1. 成体マウス海馬領域では、脳内免疫系細胞ミクログリアと神経幹細胞は隣接して存在していることが分かった。
2. 成体マウス脳海馬領域では、TLR7及びTLR9が神経幹細胞ではなく、ミクログリアで発現していることを見出した。
3. *in vitro*培養系でのRT-PCR解析において、神経幹細胞にはTLR7及びTLR9のmRNAの発現は見られず、ミクログリア細胞株MG6においてそれらの発現が観察された。

D.考察

今回神経幹細胞とミクログリアが隣接して存在することが明らかになったことから、それらが互いにクロストークする可能性が示唆された。また、TLR7,9は共にミクログリア及びミクログリア細胞株MG6で発現することが確認されたため、今後これらの細胞を用いて、TLRシグナル伝達の解析が可能であることが分かった。

E.結論

本年度の研究で、神経系細胞と免疫系細胞が成体海馬内で相互作用する可能性は示唆されたものの、確実な結論を得るまでには至らなかった。

G.研究発表

1.論文発表

1. Kohyama J., Sanosaka T., Tokunaga A.,

- Takatsuka E., Tsujimura K., Okano H., Nakashima K. BMP-induced REST regulates the establishment and maintenance of astrocytic identity. *J Cell Biol* in press.
2. Juliandi B., Abematsu M., Nakashima K. Epigenetics, Stem cells and Cellular differentiation. in *Handbook of epigenetics: The new molecular and medical genetics* (eds. Tollefsbol T.O.) (Elsevier) in press.
 3. Asano H., Aonuma M., Sanosaka T., Kohyama J., Namihira M., Nakashima K. Astrocyte Differentiation of Neural Precursor Cells is Enhanced by Retinoic Acid Through a Change in Epigenetic Modification. *Stem Cells* 27, 2744-2752 (2009).
 4. Kuwabara T., Hsieh J., Muotri A., Yeo G., Warashina M., Lie D.C., Moore L., Nakashima K., Asashima M., Gage F.H. Wnt-mediated activation of NeuroD1 and retro-elements during adult neurogenesis. *Nat Neurosci* 12, 1097-1105 (2009).
 5. Tsujimura K., Abematsu M., Kohyama J., Namihira M., Nakashima K. Neuronal differentiation of neural precursor cells is promoted by the methyl-CpG-binding protein MeCP2. *Exp Neurol* 219, 104-111 (2009).
 6. Suzuki A., Raya A., Kawakami Y., Morita M., Matsui T., Nakashima K., Gage F.H., Rodriguez-Esteban C., Izpisua Belmonte J.C. Maintenance of embryonic stem cell pluripotency by Nanog-mediated dedifferentiation of committed mesoderm progenitors. in *Regulatory networks in stem cells* (eds. Rajasekhar, V.K. & Vemuri, M.C.) 37-53 (Humana Press, New York, 2009).
2. 学会発表
(国内学会)
1. °辻村啓太、鈴木暁也、中島欽一：Rett 症候群原因遺伝子産物 MeCP2 の機能解析、第 4 回神経発生討論会、岡崎コンファレンスセンター、2010 年 3 月 19-20 日
 2. °高木美智、滝沢琢己、笹岡寛敏、中島欽一：ニューロン活動依存的に発現する遺伝子の核内空間配置解析、第 32 回日本分子生物学会年会、パシフィコ横浜、2009 年 12 月 9-12 日
 3. °Sasaoka, H., Takizawa, T., Kimura, H., Nakashima, K. : Analysis of chromatin modifications and transcriptional regulations of activity-dependent genes in post-mitotic neurons、第 32 回日本分子生物学会年会、パシフィコ横浜、2009 年 12 月 9-12 日
 4. °Urayama, S., Takizawa, T., Hori, Y., Kohyama, J., Nakashima, K. : Analysis of DNA methylation-independent regulatory mechanisms of astrocyte specific gene expression、第 32 回日本分子生物学会年会、パシフィコ横浜、2009 年 12 月 9-12 日
 5. °Sanosaka, T., Inubushi, H., Kohyama, J., Takizawa, T., Nakashima, K. : A source of astrocyte-inducing cytokines in the developing mouse brain、第 32 回日本分子生物学会年会、パシフィコ横浜、2009 年 12 月 9-12 日
 6. °Berry, J., Tsujimura, K., Abematsu, M., Kohyama, J., Nakashima, K. : The Role of Histone Acetylation on Cortical Development、第 32 回日本分子生物学会年会、パシフィコ横浜、2009 年 12 月 9-12 日
 7. °浅野弘嗣、青沼真、佐野坂司、神山淳、波平昌一、中島欽一：レチノイン酸誘導性ヒストンアセチル化による神経幹細胞のアストロサイト分化促進機構、第 32 回日本分子生物学会年会、パシフィコ横浜、2009 年 12

月 9-12 日

8. ° 畑田出穂、波平昌一、森田純代、堀居拓郎、木村美香、中島欽一：Astrocyte-specific genes are generally demethylated in neural precursor cells prior to astrocytic differentiation.、第 32 回日本分子生物学会年会、パシフィコ横浜、2009 年 12 月 9-12 日
 9. ° 中島欽一：脊髄損傷に対するエピジェネティック治療、第 32 回日本神経科学大会、名古屋国際会議場、2009 年 9 月 16-18 日（シンポジウム、口頭）
 10. ° 精松昌彦、辻村啓太、山野真利子、斉藤美知子、河野憲二、神山淳、波平昌一、小宮節郎、中島欽一：移植神経幹細胞のエピジェネティック制御による損傷脊髄再生治療、第 32 回日本神経科学大会、名古屋国際会議場、2009 年 9 月 16-18 日
 11. ° 佐野坂司、波平昌一、神山淳、蟬克憲、田賀哲也、中島欽一：神経幹細胞のアストロサイト分化能獲得を制御するエピジェネティクス機構、第 32 回日本神経科学大会、名古屋国際会議場、2009 年 9 月 16-18 日（シンポジウム、口頭）
 12. ° 中島欽一：メチル化 DNA 結合タンパク質による神経系細胞の分化・可塑性制御、神経化学会-GRT 研究会連携オープンシンポジウム、伊香保温泉 ホテル天坊、2009 年 6 月 21 日（シンポジウム、口頭）
 13. ° 滝沢琢己、中島欽一：アストロサイト特異的遺伝子 GFAP 発現制御に関する DNA メチル化と遺伝子座核内配置、第 52 回日本神経化学会大会、伊香保温泉 ホテル天坊、2009 年 6 月 21-24 日（シンポジウム、口頭）
 14. ° 中島欽一：神経幹細胞が生み出す細胞の順番付けの仕組み、第 52 回日本神経化学会大会、伊香保温泉 ホテル天坊、2009 年 6 月 21-24 日（シンポジウム、口頭）
 15. ° 滝沢琢己、Tom Misteli、中島欽一：アストロサイト特異的遺伝子 GFAP の核内配置と転写活性、第 3 回日本エピジェネティクス研究会年会、東京学術総合センター、2009 年 5 月 22-23 日
 16. ° 辻村啓太、精松昌彦、神山淳、波平昌一、中島欽一：メチル化 DNA 結合タンパク質 MeCP2 によるニューロン分化誘導機構と中枢神経系再生医療への応用、第 3 回日本エピジェネティクス研究会年会、東京学術総合センター、2009 年 5 月 22-23 日
 17. ° 笹岡寛敏、滝沢琢己、中島欽一：ニューロンでの遺伝子発現におけるエピジェネティック修飾の解析、第 3 回日本エピジェネティクス研究会年会、東京学術総合センター、2009 年 5 月 22-23 日
 18. ° 蟬克憲、波平昌一、神山淳、佐野坂司、中島欽一：第 7 回幹細胞シンポジウム、Committed neuronal precursors confer astrocyte-differentiation potential on neural stem cells through Notch-signal mediated DNA demethylation during mouse brain development、泉ガーデンギャラリー、2009 年 5 月 15-16 日（シンポジウム、口頭）
- 〈国際学会〉
1. ° Nakashima, K. : Mechanism in sequential differentiation of neural stem cells mediated by neuron-stem cell interaction. The 1st International Global COE Symposium. Gonryo Hall, Sendai, Japan. December 7-8, 2009 (oral)
 2. ° Takizawa, T., Sasaoka, H., Takagi, M., Kimura, H., Nakashima, K. : The spatio-temporal regulation of activity-dependent genes in post-mitotic neurons. The 4th International Workshop on Cell Regulations in Division and Arrest. OIST Seaside House. Okinawa, Japan. November 29-December 3, 2009

3. ° Nakashima, K. : Mechanism for sequential acquisition of differentiation potential of neural stem cells. The 22nd Biennial Meeting of the ISN/APSN 2009. Busan, Korea. August 23-25, 2009 (Symposium oral)
4. ° Nakashima, K. : Epigenetic Regulations for Neural Cell Differentiation and Plasticity. Lasker/IRRF Initiative for Innovation in Vision Research, J. Erik Jonsson Center, Woods Hole, Massachusetts. July 13-15, 2009 (oral)
5. ° Sanosaka, T., Namihira, M., Kohyama, J., Semi, K., Benjamin, D., Taga, T., Nakashima, K. : COMMITTED NEURONAL PRECURSORS CONFERENCE. ASTROCYTE-DIFFERENTIATION POTENTIAL ON NEURAL STEM CELLS THROUGH NOTCH SIGNAL MEDIATED DNA DEMETHYLATION DURING MOUSE BRAIN DEVELOPMENT. ISSCR 7th Annual Meeting. Barcelona, Spain. July 8-11, 2009
6. ° Asano, H., Namihira, M., Kohyama, J., Aonuma, M., Sanosaka, T., Nakashima, K. : RETINOIC ACID-INDUCED CHROMATIN REMODELING PROMOTES ASTROCYTE DIFFERENTIATION OF NEURAL STEM CELLS. ISSCR 7th Annual Meeting. Barcelona, Spain. July 8-11, 2009
7. ° Kohyama, J., Tsujimura, K., Kirikae, I., Abematsu, M., Takebayashi, H., Nakashima, K. : REGULATION OF NEURAL CELL DIFFERENTIATION PLASTICITY IN ADULT CENTRAL NERVOUS SYSTEM. ISSCR 7th Annual Meeting, Barcelona. Spain. July 8-11, 2009
8. ° Takizawa, T., Taga, T., Misteli, T., Nakashima, K. : DYNAMIC CHANGES IN DNA METHYLATION AND SPATIAL POSITIONING OF AN ASTROCYTE SPECIFIC GENE, GFAP DURING ASTROCYTE DIFFERENTIATION. ISSCR 7th

Annual Meeting. Barcelona, Spain. July 8-11, 2009

9. ° Nakashima, K. : Neuro-to-gliogenic switch triggered by Notch-induced demethylation in neural stem cells. CREST Neuroscience International Symposium. Awaji Yumebutai International Conference Center. June 2-3, 2009 (oral)

H. 知的財産権の出願・登録状況

1. 特許取得
該当なし。
2. 実用新案登録
該当なし。
3. その他

厚生労働科学研究費補助金（肝炎等克服緊急対策研究事業）
分担研究報告書

抑うつ作用を有する薬剤の神経幹細胞に対する効果の検討

研究分担者 等 誠司 生理学研究所・分子神経生理部門 准教授

研究要旨

インターフェロン α の長期投与後にしばしば観察される抑うつ症状のメカニズムを明らかにするため、インターフェロン α の神経幹細胞に対する効果を、マウス神経幹細胞の培養系である neurosphere assay を用いて検討した。成体脳の脳室下層に存在する神経幹細胞は、インターフェロン α 存在下では形成される neurosphere の数を減らし、自己複製能の低下が示唆された。このような効果は胎仔脳から採取した神経幹細胞では観察されなかったが、これは主にインターフェロン α の受容体の発現の差によると考えられた。発達期と成体脳とではインターフェロン α に対する感受性が異なることが示唆された。

A. 研究目的

慢性ストレスの負荷や抗うつ薬の投与、成体脳の神経細胞新生を変動させることが広く知られるようになり、逆に成体脳の神経幹細胞およびそれから産生される新生神経細胞の数の減少が抑うつ状態の原因となる可能性が指摘されている。副作用として抑うつ症状を伴うインターフェロン α の、神経幹細胞に対する薬理効果を明らかにし、その分子メカニズムを解明するとともに、抑うつ症状を克服する治療戦略構築の分子細胞基盤を得ることを目的とする。

B. 研究方法

マウス胎仔および成体の脳から神経幹細胞を採取し、neurosphere assay を用いて培養した。インターフェロン α/β を培養液に添加し、神経幹細胞の増殖・分化に対する影響を観察した。また、インターフェロンの直接のターゲットと考えられる脳の免疫担当細胞であるミクログリアを培養し、インターフェロンを添加して培養した培地を神経幹細胞の培養に加え、インターフェロンの間接的な効果も測定した。

C. 研究結果

マウス胎仔脳から培養した神経幹細胞はインターフェロン α/β に対する(共通の)受容体を発現しておらず、直接のターゲットとはなり得ない。また、インターフェロン α 添加のミクログリア培養上清も神経幹細胞に対して大きな効果を示さなかった。

一方、マウス成体脳の神経幹細胞はインターフェロン α/β 受容体を発現しており、インターフェロン α/β の添加によって濃度依存的に

neurosphere の形成が阻害された。ただし、形成された primary neurosphere から secondary neurosphere への継代培養は対照と同程度であった。インターフェロン α を添加したミクログリアの培養上清は、成体脳の神経幹細胞に対しても大きな効果はなかった。

D. 考察

インターフェロン α/β は、成体脳の脳室下層に存在する神経幹細胞に直接的に作用し、neurosphere の形成を阻害するが、神経幹細胞の自己複製能は低下させない。むしろ neurosphere の中で大多数を占める、neurosphere 形成には寄与しない神経前駆細胞の増殖を阻害している可能性が考えられた。

E. 結論

インターフェロン α は成体脳の神経幹細胞に直接的に作用し、神経細胞の新生を減少させる。

G. 研究発表

1. 論文発表

なし

2. 学会発表

なし

H. 知的財産権の出願・登録状況

1. 特許取得

なし

2. 実用新案登録

なし

3. その他

なし

厚生労働科学研究費補助金（肝炎等克服緊急対策研究事業）
分担研究報告書

慢性C型肝炎のインターフェロン療法におけるうつ病発症に関する臨床研究

研究分担者 竹内 浩 名古屋市立大学大学院医学研究科 精神・認知・行動医学 病院講師
研究分担者 野尻 俊輔 名古屋市立大学大学院医学研究科 消化器・代謝内科 病院講師
研究分担者 田中 靖人 名古屋市立大学大学院医学研究科 ウイルス学 教授

研究要旨

インターフェロン（IFN）はC型肝炎の唯一の根治薬であるがうつ病などの重篤な副作用を誘発するため治療継続が困難となっている症例も少なくない。従ってIFN誘発性うつ病の発症メカニズムの解明とその治療法、予防法の開発が必須であるが未だその多くは未解明である。本研究では慢性C型肝炎患者にIFN療法導入時の抑うつ症状を追跡するコホート研究である。IFN療法の開始から終了までの抑うつ症状と睡眠状態を経時的に測定すると共に、うつ病発症に影響を与えると考えられている因子について測定をすることで、発病メカニズムの解明を目指している。研究初年度である本年度は研究開始までに準備期間が必要であったために症例数が当初予定よりも少なくなった。次年度以降症例の確保を目指すと共に、同じくIFNの副作用を研究している西口班との連携することでより大規模な研究を予定している。

A.研究目的

インターフェロン（IFN）はC型肝炎の唯一の根治薬であるが、うつ病などの重篤な副作用を誘発するため治療継続が困難となるのが大きな問題となっている。したがってIFN誘発性うつ病への対策は肝炎治療研究における最重要課題の一つであるが、その発症・成立メカニズムの多くは未解明であり、世界的にも十分な対策・研究は行われていない。本研究は、抑うつ状態を正確に評価する構造化面接によって、IFN療法導入時の慢性C型肝炎患者の抑うつ症状を追跡するコホート研究である。年齢・性別・生物学的マーカー、海馬容積等の因子との関連性の探索により、IFN誘発性うつ病の発症に影響を与える因子をあきらかにする。得られる知見は、重篤なIFNの副作用の一つであるうつ病の発症メカニズム解明とその予防法、治療法の開発に不可欠なものである。

B.研究方法

本研究は観察コホート研究である。名古屋市立大学病院肝・膵臓内科にて慢性C型肝炎に対してIFN療法を受けるすべての患者を対象に同意を得られた症例について、1. 観察開始時：人口統計学的変数、生物学的マーカー（甲状腺機能、貧血、生体内炎症性サイトカイン（IL-1 β , IL-6, TNF- α ））、頭部MRI（海馬体積の測定）、セロトニントランスポーター関

連遺伝子多型部位、ウイルスのサブタイプおよび遺伝子変異、ウイルス量、投与するIFNの種類と量、リバビリンの投与量、肝機能障害の有無（ALT, γ -GTP等）、随時血糖、LDL-cholesterol, AFP, KL-6、自己抗体を測定すると共に、構造化面接によって大うつ病および双極性障害の既往歴、ベースラインの大うつ病エピソードの有無を判定する。同時にベースラインの抑うつ症状、睡眠状態を自記式評価尺度で測定する。2. 抑うつ症状、睡眠状態の経時変化：自記式うつ病評価尺度およびピッツバーグ睡眠質問票を治療開始後4、8、12、16、20、24、36、48週後に測定する。3. IFN療法終結時：精神科的構造化面接を行い、大うつ病エピソードの発症の有無・その時期を測定する。また、治療完遂率、C型肝炎寛解率を測定する。4. 生物学的マーカーを0、12週後、IFN療法終了時（24ないし48週後）に測定する。これらを解析することにより、IFN療法中の抑うつ症状の出現・変化に関連する因子を明らかにしていく。

また、ウイルス学的・ゲノムワイド関連の解析も行うために、IFN療法中の血清保存を0、12、24週、IFN療法終了時（24ないし48週後）、終了後24週に行う。

本研究は名古屋市立大学大学院医学研究科倫理審査委員会の承認を得ている。

C.研究結果

倫理審査委員会の承認を得ること、検体検査の実施について準備期間が必要であったことなどから研究の開始が遅れたため、2009 年末から患者のエントリーが始まった。現在8名がエントリーし7名の治療が開始されているが日程が浅く、症例数からも検査項目からも具体的な結果はまだ出るまでにはなっていない。今後本研究班の別の分担研究者の施設との共同で行う予定であり、更なる症例数の増加が見込まれる。現在のところ2年間で200例程度を見込んでいる。

D.考察

まだ研究は始まったばかりであり臨床研究は症例数が少なく具体的な研究成果は今しばらく時間が必要であるが本研究の特徴は臨床と基礎的研究が絶えず連絡を取り合いお互いの研究成果を検討しあって勧めていくところにある。臨床研究にあつては、1) 構造化面接まで含めたフルスペックの共同研究(名市大、国際医療センター)及び2) アンケートを中心とした簡素化された多施設共同研究(兵庫医科大学の西口班の5施設)を進めていくことになっており症例の増加が期待される。また新たに基礎研究として加わった鶴飼渉氏の研究室にて **brain-derived neurotrophic factor (BDNF)** の測定を加えることによりこのタンパクを介した **IFN** 誘導性うつ病の発症への関与も検討する予定である。

E.結論

研究はまだ始まったばかりであり次年度中にはある程度の成果を期待している。

G.研究発表

本年度は班会議での発表にとどまった。

1.論文発表

Nojiri S, Nakao H, Sugauchi F, Miyaki T, Senda K, Sasaki M, Kataoka H, Kamiya T, Nakazawa T, Ohara H, Orito E, Joh T. Effect of ursodeoxycholic acid on serum liver enzymes and bile acid metabolism in chronic active hepatitis C virus infection. *Hepatology Res.* Jan;39(1):21-30. 2009.

2.学会発表

本年度なし

H.知的財産権の出願・登録状況

1.特許取得

なし

2.実用新案登録

なし

3.その他

なし

厚生労働科学研究費補助金（肝炎等克服緊急対策研究事業）
分担研究報告書

慢性 C 型肝炎のインターフェロン療法における幹細胞機能の変化と
うつ病発症に関する基礎・臨床連携研究

研究分担者 今村 雅俊 国立国際医療センター消化器科国府台病院 第二消化器科医長

研究要旨

慢性 C 型肝炎に対するインターフェロン (INF) 療法の副作用のひとつである、うつ病発症のメカニズムを解明する目的で研究チームを構成した。この臨床および基礎研究は、名古屋市立大学と共同で行い、同等のクオリティで行えるよう準備を進めている最中である。研究内容の概要は、睡眠評価など精神状態の把握の評価、各種サイトカインやセロトニントランスporter関連遺伝子多型部位の測定のほか、頭部 MRI による海馬容積の評価などである。当センター独自の評価項目として、活動量測定器を用いた睡眠状態の経時変化や頭部 MRI の治療前後の比較を行い、精神科医による治療中の介入がうつ病発症に与える影響についても検討することとした。

A. 研究目的

C 型慢性肝炎に対する標準治療として、インターフェロン (INF) が普及している。近年ではペグインターフェロン+リバビリン併用療法がその主体となっているが、食不振、不眠、うつ状態といった副作用は比較的高率に出現しており、その根本的な対策は講じられていないのが現状である。INF の奏功率を上げるためには長期間の投与が必要になるため、これらの副作用の発症・成立のメカニズムを解明し、治療につなげていくことは急務である。

本研究は、サイトカインおよびセロトニントランスporter関連遺伝子多型部位の測定により、INF とうつ病発症の関連を調べるとともに、うつ病発症と睡眠との関連を臨床的に調査することにより、発症のメカニズムを多面的に解明することを目的とする。

B. 研究方法

本研究は、抑うつ状態を客観的に評価する指標である構造化面接より、INF 導入後の精神・抑うつ状態を追跡評価するコホート研究である。国立国際医療センター国府台病院および戸山病院において INF 治療を受ける症例を対象として、名古屋市立大学と同じプロトコルに基づき調査・研究を行う予定である。研究・調査項目は下記の通りである。

IFN 療法導入患者の抑うつ症状の経時的評価

■外来受診：本研究についての説明

睡眠状態評価のための活動量測定開始

■入院：IFN 療法前の評価

心理士による構造化面接 (CIDI)
うつ病評価尺度 (BDI-2)、睡眠評価 (PSQI)
血液検査
(1)RBC, Hgb, TSH, FT3, FT4, ALT, γ -GTP, 血糖, LDL-cholesterol, AFP, KL-6
(2)IL-1 β , IL-6, TNF- α : S R L 依頼
(3)セロトニントランスporter関連遺伝子多型部位
(4)頭部 MRI

■外来：IFN 療法後の評価

睡眠状態評価のための活動量測定：4 週間
BDI-2 および PSQI：4 週、8 週、12 週、16 週、20 週、24 週、36 週、48 週、52 週（治療終了まで

血液検査(1)および(2)：12 週、治療終了時
心理士による構造化面接 (CIDI)：治療終了時

C. 研究結果

平成 21 年 7 月の第 1 回班会議以降、本研究を開始するにあたり準備に着手した。国立国際医療センター国府台病院および戸山病院間の連携をはかり、倫理委員会の承認を得た後、合同会議を開催した。

1) 当初構造化面接は、名古屋市立大学と当セ

ンター入院患者の間で、電話により行うこととしていたが、現実的には困難と判断。名古屋市立大学と同じクオリティで研究を行うために、臨床心理士による構造化面接が統一された基準で行われるようにすることが必要である。平成22年2月に臨床心理士5名を名古屋市立大学に派遣し、トレーニングを受ける予定となった。

- 2) 当センター独自の研究として、活動量測定器を用いた睡眠状態の客観的解析を導入することを決定した。
- 3) MRIによる海馬容積などの解析のため、当センターでは、入院時と治療後の2回に分けて撮影を行い、比較検討することを決定した。
- 4) 研究に関するデータベースは、セキュリティの確保できるコンピュータに保存し、そのアクセスも限定することとした。
- 5) 治療開始から終了に至るまでの間、当センターにおいては、消化器科の診察のみではなく、精神科においても定期的な診察を行い、うつ病の発病など精神状態の把握や適切な処置を迅速に行うことを確認した。

同2月中に研究の準備は完了し、3月より本研究に参加して頂く症例のエントリーが開始される予定である。

D. 考察・E. 結論

抑うつ状態の出現は、IFNによる精神神経症状の中で最多である。次いで多いのはせん妄であるが、他にも不眠、不安焦燥状態、攻撃的な性格変化幻覚妄想状態、躁状態やいわゆるIFN脳症と言われる傾眠、昏睡などの意識障害や健忘、短期記憶障害などの軽度認知障害が報告されている。

これらの精神症状の発現時期は、IFN投与1ヶ月～3ヶ月以内に高率であるとする報告が多い。この時期に症例の精神状態を把握し適切に対処することは、副作用を軽減させ、長期にわたるIFN治療を遂行することにたいへん重要である。

名古屋市立大学と違い、IFN導入初期から精神科医が積極的に介入することとした。このことが、うつ病の発現頻度や病状の重篤性に加え、各種血液データや睡眠状況、海馬容積などに影響を与えるのかどうか、名古屋市立大学のデータと比較することも検討している。

G. 研究発表

1. 論文発表
なし

2. 学会発表
なし

H. 知的財産権の出願・登録状況

1. 特許取得
なし

2. 実用新案登録
なし

3. その他
特記事項なし

厚生労働科学研究費補助金（肝炎等克服緊急対策研究事業）
分担研究報告書

慢性C型肝炎のインターフェロン療法におけるうつ病発症に関する臨床研究

研究分担者 早川 達郎 国立国際医療センター国府台病院 精神科医長

研究要旨

国立国際医療センターでは名古屋市立大学との共同研究のプロトコールに加えて、特に睡眠障害に着目し、睡眠状態の客観的評価のために活動量測定器を用いて睡眠中の活動量を測定することとした。今回はインターフェロン（IFN）誘発性うつ病発症における睡眠障害の重要性について文献的に検討し、その重要性を指摘した。睡眠障害について今後詳細に検討することにより、睡眠障害への早期介入によるうつ病発症予防の可能性について検討していきたい。

A.研究目的

インターフェロン（IFN）誘発性うつ病への対策は肝炎治療研究における最重要課題の一つであるが、その発症・成立メカニズムの多くは未解明である。本研究は「慢性C型肝炎のインターフェロン療法における幹細胞機能の変化とうつ病発症に関する基礎・臨床連携研究」の中の臨床研究として名古屋市立大学と国立国際医療センター（国府台病院および戸山病院）が共同して行うものである。詳細なプロトコールについては名古屋市立大学の報告書に記載されている通りであるが、国立国際医療センターでは特に睡眠障害に着目し、睡眠状態の客観的評価のために活動量測定器（ライフコーダ GS/Me；スズケン，名古屋）を用いて睡眠中の活動量を測定することとした。今回はIFN誘発性うつ病発症における睡眠障害の重要性について文献的に検討し、活動量測定器を用いた睡眠中の活動量測定の有用性について考察する。

B.研究方法

IFN誘発性うつ病の発症メカニズムに関する論文を検討し、睡眠障害の位置づけについて明確にすることを試みた。また、その結果に基づいて活動量測定器を装着する方法や時期について検討を行った。

現在本臨床研究自体については漸次進行中であるが、これについては国立国際医療センターの倫理審査委員会の承認を得ている。

C.研究結果

IFN療法中のうつ病発症に関わる要因に関して現在までの報告をまとめたものを図1に

示した。

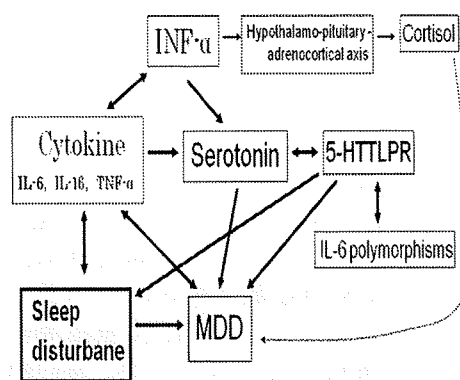


図1 インターフェロン療法中のうつ病発症に関わる要因
MDD：Major Depressive Disorder

IFN-αはinterleukin（IL）6などのサイトカイン放出を引き起こすことが知られており、そしてサイトカインが睡眠障害やうつ状態を引き起こすことがわかってきている¹⁾²⁾。またそれとは反対に、睡眠障害やうつ病がサイトカインを上昇させることも報告されている³⁾。また、IFN-αが髄液中のセロトニン代謝産物を減少させ、その減少が髄液中のIL-6およびうつ病と関連しているという報告⁴⁾がある。また、セロトニントランスポーター関連遺伝子多型部位（5-HTTLPR）がベースラインのPittsburgh Sleep Quality Index（PSQI）⁵⁾の得点と有意な関連があり、IFN療法中のうつ病発症とも関係していると報告⁶⁾されている。さらには、5-HTTLPRとIL-6放出を促進する部位の遺伝子多型とがうつ病発症に関して相互に関係しているという報告⁷⁾もされている。IFN-αが視床下部—下垂体—副腎皮質系を介してコルチゾールを上昇させることがうつ病

発症に関連しているという説もあるが、IFN 誘発性うつ病について血中サイトカイン濃度およびコルチゾール濃度を調べた研究では、IFN 誘発性うつ病とサイトカインとの間には明らかな関係があるが、コルチゾールとの間には関係は認められなかったとする報告⁸⁾がある。睡眠障害とうつ病との関係については、睡眠障害がうつ病に先行するという報告や睡眠障害を治療することでうつ病発症が予防できる可能性についての報告⁹⁾¹⁰⁾がされている。本研究においては、IFN 療法中における睡眠障害とうつ病との関係が重要と考えられるが、それに関して Prather らが報告²⁾しているので紹介する。対象は C 型肝炎治療のために PEG IFN- α 2 および Ribavirin を投与されたうつ状態のない患者 95 例である。方法は Beck Depression Inventory-II (BDI-II)、PSQI、IL-6 測定を IFN 療法開始前、および療法開始後 1 ヶ月毎に 4 ヶ月目まで施行するというものである。その結果、1) うつ病を発症しなかった群においては、IFN 療法後の経過で IL-6 上昇は見られず、うつ病を発症した群では IL-6 の上昇が見られた、2) IFN 療法施行前のベースラインの IL-6 が高い群では低い群に比べてうつ病発症率が大きかった、3) IFN 療法施行前のベースラインの IL-6 が低い群においては、IFN 療法開始後の PSQI 得点に変化は見られないが、高い群においては IFN 療法開始後 1 ヶ月目から PSQI 得点の上昇が認められ、IFN 療法によって睡眠障害が引き起こされたことが示唆された。さらに IL-6 は翌月の PSQI 得点の上昇を予測し、PSQI 得点は翌月の BDI-II 得点の上昇を予測すると述べている。

D. 考察

以上の結果から、IFN 誘発性うつ病発症について睡眠障害が非常に重要な役割を果たしていることが推察される。Prather らの報告では IFN 療法開始 1 ヶ月目から PSQI 得点は上昇しており、うつ病発症に先行している可能性が高いように思われる。PSQI は主観的な評価を表す自記式評価尺度であり、客観的なデータが取れない点と継時的に測定することができない点が欠点としてあげられる。その点、活動量測定器を用いての睡眠中の活動量測定は簡便に客観的なデータを継時的に測定することができ、種々の睡眠データについては自動解析することができるため IFN 療法前後での比較がしやすい利点がある。自動解析の精度については Enomoto らの報告¹¹⁾で確認されている。活動

量測定器装着の時期であるが、PSQI 得点が IFN 療法後 1 ヶ月で上昇していること、IFN 療法開始後早い時期がより IFN の直接的作用を表している可能性があること、および被験者の負担を考え併せ、IFN 療法開始前 2~3 週間および開始後 4 週間に設定した。

E. 結論

IFN 誘発性うつ病の発症要因について文献的に検討し、睡眠障害の重要性について指摘した。睡眠障害について今後詳細に検討することにより、睡眠障害への早期介入によるうつ病発症予防の可能性について検討していきたい。

F. 文献

- 1) Dantzer R et al. Nat Rev Neurosci. 2008; 9(1):46-56.
- 2) Prather AA et al. Brain Behav Immun. 2009; 23(8):1109-16.
- 3) Meier-Ewert HK et al. J Am Coll Cardiol. 2004; 18;43(4):678-83.
- 4) Raison CL et al. Biol Psychiatry. 2009; 15;65(4):296-303.
- 5) Buysse DJ et al. Psychiatry Res. 1989;28(2):193-213.
- 6) Lotrich et al. Biol Psychiatry. 2009 15;65(4):344-8.
- 7) Bull SJ et al. Mol Psychiatry. 2009; 14(12):1095-104.
- 8) Wichers et al. J Psychosom Res. 2007;62(2):207-14.
- 9) Motivala et al. Psychosom Med. 2005;67(2):187-94.
- 10) Franzen et al. Dialogues Clin Neurosci. 2008;10(4):473-81.
- 11) M Enomoto et al. Sleep and Biological Rhythms 2009;7:17-22

G. 研究発表

1. 論文発表
なし

2. 学会発表
なし

H. 知的財産権の出願・登録状況

1. 特許取得
なし

2. 実用新案登録
なし

3. その他 特記事項なし

厚生労働科学研究費補助金（肝炎等克服緊急対策研究事業）
分担研究報告書

セロトニントランスポーター関連遺伝子解析について

研究分担者 島田 昌一 大阪大学大学院医学系研究科神経細胞生物学 教授

研究要旨

インターフェロン（INF）に誘導されるうつ病とその背景に遺伝的素因があるのではないかという考えの基に本研究を行った。セロトニントランスポーターは SSRI や三環系抗うつ薬の標的遺伝子であり、この遺伝子とうつ病の関連性も示唆されていることからこの遺伝子多型を中心に解析を進める。検体の収集には時間を要するため、本年度は健常人によるコントロールの遺伝子解析を行った。5-HTTLPR では、S/S 型が約 7 割、L/S 型が約 3 割、L/L 型が約 数%の結果となりこれまでに Asian で報告されている結果と一致するものであった。また、セロトニントランスポーター関連遺伝子としてセロトニン受容体遺伝子の解析の解析も行う。セロトニンには多様な G タンパク質共役型受容体が存在しているが、これらの遺伝子は cSNP を含むタイプが存在している。cSNP が見つかった際に機能との関連性を調べるために、キメラ G タンパク質を用いて各種セロトニン受容体を共通のカルシウムイメージング法で解析できるアッセイ系を確立した。

A. 研究目的

慢性 C 型肝炎に対するインターフェロン（INF）療法の際に比較的高い頻度でうつ病の発症が認められるが、逆にうつ病が発症しないケースもあるため、INF 感受性のうつ病とその背景に遺伝的素因があるのではないかという考えの基に本研究を行った。特に詳しく解析する遺伝子として、SSRI や三環系抗うつ薬の標的遺伝子であるセロトニントランスポーターの研究を進めている。セロトニントランスポーターの遺伝子多型として、5-HTTLPR、rs25531、rs25532、STin2、I425V などが報告されているが、この中でも 5-HTTLPR とうつ病との関連性がこれまでの報告では示唆されている。

また、セロトニントランスポーター関連遺伝子としてセロトニン受容体遺伝子の解析の解析も行う。セロトニン受容体遺伝子の中で脳に豊富に存在するタイプとして 5-HT1A、5-HT2A、5-HT2C、5-HT7 受容体がある。これらの遺伝子は cSNP を含むタイプが存在しているために、cSNP が見つかった際に機能との関連性を調べるためにセロトニン受容体の統一した assay 系を確立する。

B. 研究方法

セロトニントランスポーターの遺伝子多型として、5-HTTLPR、rs25531、rs25532、STin2、I425V などが報告されているが、この中でもうつ病との関連性が示唆されている 5-HTTLPR や

STin2 を中心に解析する。5-HTTLPR の解析では 5'-TCCTCCGCTTTGGCGCCTCTTCC-3'

(forward)と 5'-TGGGGGTTGCAGGGGAGATCCTG-3' (reverse)のプライマーを用いて PCR を行いセロトニントランスポーター遺伝子のプロモーター領域の long (L)と short (S)のリピートを同定し、L/L、L/S、S/S のタイプの分類を行う。さらに、L のタイプではこの領域に存在する SNP (rs25531) を MspI の制限酵素を用いて解析し、LA と LG のサブタイプに分類する。

STin2 の解析で 5'-GGGCAATGTCTGGCGCCTTCCCTACATA-3' (forward)と

5'-TTCTGGCCTCTCAAGAGGACCTACCAGC-3' (reverse)のプライマーを用いて PCR を行いセロトニントランスポーター遺伝子の第 2 インترونの variable number of tandem repeats (VNTR)を解析し、10/10、10/12、12/12 のリピートのタイプを同定する。まだ INF 療法を行っている患者の検体が十分に集まっていないので、今年度はコントロールとして健常人の血液サンプルを元にセロトニントランスポーターの多型を調べた。

また、セロトニントランスポーター関連遺伝子としてセロトニン受容体遺伝子に着目し、本研究では受容体の cSNP などの遺伝子多型と機能との関係を調べるために、キメラ G タンパク質を作成し、多様なセロトニン受容体を共通のカルシウムイメージング法により測定できる系を作った。その方法としてフォスフォリバ

一ゼCと共役できるGqタンパクのN末端部分とそれぞれの受容体と結合するC末端部分を結合させたキメラGタンパク質を作成し、カルシウムイメージング法によりそれぞれのセロトニン受容体のアッセイ系について検討した。

C. 研究結果

慢性C型肝炎に対するINF療法を行っている検体の収集には時間を要するため、本年度は健常人によるコントロールの遺伝子解析を行った。

セロトニントランスポーターの遺伝子多型の5-HTTLPRでは、S/S型が約7割、L/S型が約3割、L/L型が約数%の結果となりこれまでにAsianで報告されている結果と一致するものであった。また、STin2の解析では10/10、10/12、12/12のリピートのタイプを同定することができた。5-HTTLPRの多型のL型とS型の頻度はCaucasianやAfricanとは大きく異なるので、今後さらに検体数を増やした解析が必要である。

セロトニン受容体のアッセイ系ではGiタンパク質と共役する5-HT1A受容体、Gqタンパク質と共役する5-HT2Aと5-HT2C受容体、Gsタンパク質と共役する5-HT7受容体の全てのシグナルを共通のカルシウムイメージング法で解析できる系を確立した。

D. 考察

セロトニントランスポーター遺伝子多型についてはCaspiらがストレスによって誘発されるうつ病と5-HTTLPRの関連性について報告

(Caspi A et al. Science, 2003;301: 386-9)して以来、この研究結果を支持する多くの報告が成されてきた。しかし、本研究を開始した後、本年度にRischらがメタ解析によって精神的ストレスによって誘発されるうつ病と5-HTTLPRのS型との関連性がないと報告した(Risch Net al. JAMA, 2009;301:2462-71)。ほぼ同時に、Lotrichらはコホート研究でインターフェロン投与によるうつ病発症とセロトニントランスポーターの5-HTTLPR遺伝子多型の関連性について報告した(Lotrich FE et al. Biol Psychiatry. 2009;65(4):344-8)。彼らは5-HTTLPRのLa型とうつ病の成りにくさとの関連を明らかにした。この報告はRishらの研究とも矛盾することがない。我々の研究もLotrichらと同じ方向性で進めているが、彼らの検体はCaucasianやAfricanを用いている。CaucasianやAfricanとAsianでは5-HTTLPR

のS型とL型の比率が全く異なり逆になっているため、今後検体が十分数集まった際に本研究でどの様な解析結果になるのか興味深い。

Gタンパク質共役型のセロトニン受容体は多種存在し、それぞれ共役するGタンパク質の種類によって、細胞内のcAMP濃度の上昇、cAMP濃度の減少、細胞内カルシウムイオン濃度の上昇など多様なセカンドメッセンジャーの出力系を要しているため、これらの受容体の機能を共通の物差しで評価していくことが難しかった。我々は本研究で数種類のキメラGタンパク質を作成することによって全てのGタンパク質共役型のセロトニン受容体の機能をカルシウムイメージング法で計測する共通なアッセイ系を確立した。この方法を用いることにより、セロトニン受容体のcSNPなどの遺伝子解析結果と受容体機能の変化とを直結して解析することができるようになった。

E. 結論

患者検体の収集には時間を要するため、本年度は健常人によるコントロールの遺伝子解析を行った。5-HTTLPRでは、S/S型が約7割、L/S型が約3割、L/L型が約数%の結果となりこれまでにAsianで報告されている結果と一致するものであった。また、セロトニン受容体遺伝子の解析でcSNPが見つかった際に機能との関連性を調べるために、キメラGタンパク質を用いて各種セロトニン受容体を共通のカルシウムイメージング法で解析できるアッセイ系を確立した。

G. 研究発表

1. 論文発表

Ueda T, Ugawa S, Ishida Y, Hondoh A, Shimada S. Development of Generic Calcium Imaging Assay for Monitoring Gi-Coupled Receptors and G-Protein Interaction. J Biomol Screen. 2009; 14, 781-788.

2. 学会発表

植田高史、鶴川真也、石田雄介、島田昌一
Gタンパク質との会合を指標にしたGi共役型受容体アッセイ系の確立。
第52回日本神経化学会大会. 2009年6月21~24日、会場：群馬県伊香保温泉

H. 知的財産権の出願・登録状況

1. 特許取得 該当無し
2. 実用新案登録 該当無し
3. その他 該当無し

3. 資 料

平成21年度 厚生労働科学研究費補助金
肝炎等克服緊急対策研究事業 合同研究会議

「慢性C型肝炎のインターフェロン療法における幹細胞機能の変化
とうつ病発症に関する基礎・臨床連携研究」

「血小板低値例へのインターフェロン治療法の確立を目指した基礎
および臨床的研究」

日時：平成21年7月22日（水） 13時00分

場所：名古屋市立大学 桜山（川澄）キャンパス
厚生会館東棟2階 会議室

第2回合同研究会議のご案内

平成22年1月22日（金）

9:00～17:00

メルパルク大阪（最寄駅：新大阪）

平成21年度 厚生労働科学研究費補助金
肝炎等克服緊急対策研究事業 合同研究会議

「慢性 C 型肝炎のインターフェロン療法における幹細胞機能の変化と
うつ病発症に関する基礎・臨床連携研究」

主任研究者 澤本和延 (名古屋市立大学大学院医学研究科再生医学分野)

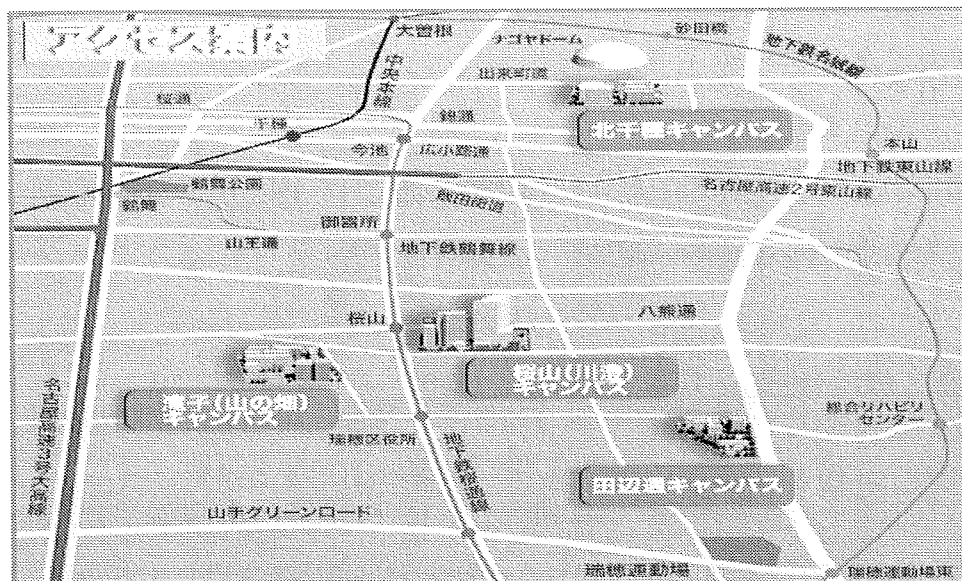
「血小板低値例へのインターフェロン治療法の確立を目指した
基礎および臨床的研究」

主任研究者 西口修平 (兵庫医科大学 内科学 肝・胆・膵科)

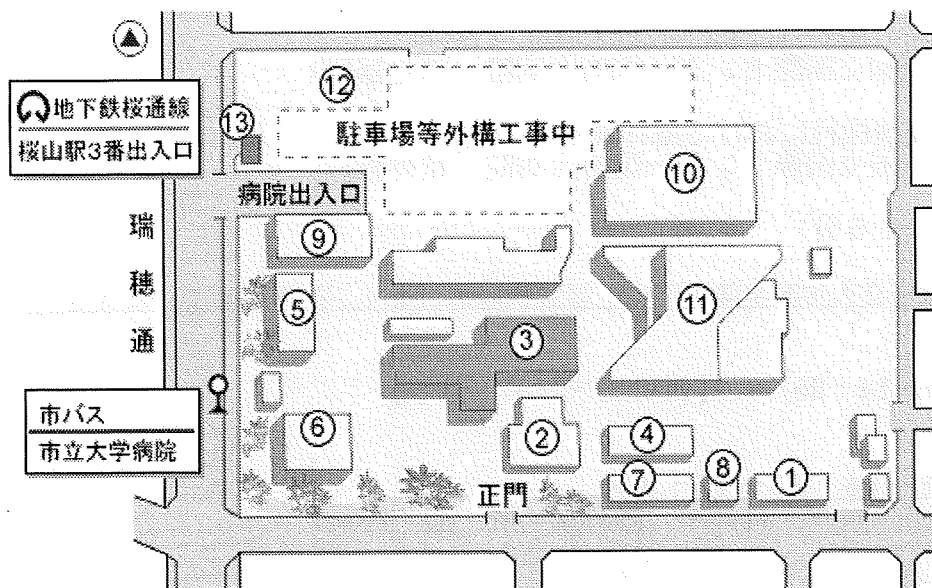
ご 案 内

1. 日時：平成21年7月22日(水) 13時00分
2. 場所：名古屋市立大学 桜山(川澄)キャンパス 厚生会館東棟2階 会議室
3. 参会受付
12時30分より厚生会館東棟2階 会議室受付にて開始致します。
(会場には12時00分から入場できます)
4. 発表者の皆様へ
 - 原則、ご自身のノート型 PC(Windows、Mac とも可)をご持参ください。
(ご持参が困難な先生は、事前にご相談下さい)
 - PCに「外部出力 D-Sub ミニ 15 ピン (3列) があるかどうかあらかじめご確認ください。
 - Mac をご持参の方は、プロジェクターと PC を接続するための専用アダプターをご持参ください。
 - 発表者の先生方は、事前にスライドの試写をお願いいたします。
 - 澤本班臨床研究：開場～会議開始前
 - 西口班：1 回目の休憩時間
 - 澤本班基礎研究：2 回目の休憩時間
 - ご自身の発表の一つ前になりましたら、PC をご準備の上、次演者席にお越し下さい。
5. 会議当日、事務処理についてのご案内の時間を設ける予定です。
6. 意見交換会について
意見交換会は会議終了後の18時30分頃より厚生会館西棟1階の生協食堂(会議会場の西隣)にて開催されます。会費2,000円は参会受付時にお預かり致します。

名古屋市立大学 桜山（川澄）キャンパス アクセスマップ



構内案内図



名古屋駅から地下鉄「桜通線」に乗り換えていただき「桜山」駅で下車してください。

最寄り3番出入口になります。正門からお入りいただき、⑧の建物が厚生会館東棟になります。2階の会議室におあがり下さい。

何かお困りの場合は、052-853-8532（名古屋市立大学大学院医学研究科 再生医学分野 澤本和延研究室）までお電話下さい。

※意見交換会は⑦の建物、厚生会館西棟の1階・生協食堂になります。

進 行 予 定

平成21年7月22日
開始 13:00
終了 18:30 (予定)

開会の辞 澤本和延 (名古屋市立大学大学院医学研究科 再生医学分野)

挨拶 藤井紀男先生 (国立感染症研究所 企画調整主幹)

事務連絡

(1) 澤本班・臨床研究 (13:10~14:10)

座長：竹内浩 (名古屋市立大学大学院医学研究科 精神・認知・行動医学分野)

1. 臨床研究の全体像と今後の予定について (討論含めて20分)
竹内浩 (名古屋市立大学大学院医学研究科 精神・認知・行動医学分野)
2. C型慢性肝炎の遺伝子多型について～うつ病と SNP (討論含めて15分)
田中靖人 (名古屋市立大学大学院医学研究科 臨床分子情報医学分野)
野尻俊輔 (名古屋市立大学大学院医学研究科 消化器・代謝内科学)
3. 国府台病院消化器科における臨床研究 (5分)
今村雅俊 (国立国際センター国府台病院 消化器科)
4. 国府台病院精神科における臨床研究 (5分)
早川達郎 (国立国際センター国府台病院 精神科)
5. 総合討論 (15分)

※途中、名古屋市立大学医学部事務室 厚労科研担当よりご挨拶させていただきます。

休憩 (14:10~14:25) 【西口班スライド試写】

(2) 西口班 (14:25~16:45)

座長：西口修平 (兵庫医科大学 内科学 肝・胆・膵科)

1. 班合同研究
 - ① アンケート調査
脾摘 兵庫医科大学 外科学 肝・胆・膵外科 飯室勇二
PSE 兵庫医科大学 放射線科 山本聡
 - ② 血小板低値例への IFN 治療成績の集計
兵庫医科大学 内科学 肝・胆・膵科 今西宏安
 - ③ 血小板低値例への IFN 治療の前向き研究
大阪市立大学大学院医学研究科
肝胆膵病態内科 河田則文
2. 血小板低値 C 型慢性肝疾患患者に対するヘリコクターピロリ除菌の有
性について
岩田恵典、今西宏安、西口修平 (兵庫医科大学 内科学 肝・胆・膵科)