

3. 脾容種と肝機能の相関と脾摘の影響  
入江工、有井滋樹（東京医科歯科大学 肝胆膵・総合外科）
4. 全身倦怠感の定量評価を指標とした血小板低値例への IFN 治療の評価  
岩崎良章、山本和秀（岡山大学病院 消化器内科）
5. 血小板低値例に対する IFN 治療の多施設研究造影超音波による摘脾後の肝血流の評価  
鄭浩柄、工藤正俊（近畿大学医学部 消化器内科）
6. インターフェロン少量長期投与における酸化ストレス・鉄代謝の検討  
日野啓輔（川崎医科大学 内科学肝胆膵）
7. 肝の線維化課程に及ぼす脾臓摘出の影響  
河田則文（大阪市立大学大学院医学研究科）
8. IFN 少量長期投与の臨床的意義  
柳謙二、八橋弘（国立病院機構長崎医療センター 消化器科）
9. 血小板低値例に対するレニンアンジオテンシン系阻害薬併用による治療法開発の基礎的検討  
吉治仁志、福井博（奈良県立医科大学第 3 内科）
10. IFN に誘発される精神症状とその対処法の確立  
内村直尚（久留米大学医学部 精神神経科）
11. C 型慢性肝疾患における血小板減少の病態解析  
富山佳昭（大阪大学医学部附属病院 輸血部）
12. 血小板低値例に対する摘脾前後の PET を用いた評価  
柏木徹（兵庫医科大学 核医学・PET センター）
13. 脾臓摘出術前後のサイトカインの分子イメージングによる検討  
渡辺恭良（独立行政法人理化学研究所 分子イメージング科学研究センター）
14. 摘脾による感染免疫応答への影響  
筒井ひろ子（兵庫医科大学 病原微生物学）
15. 肝星細胞活性化・肝線維化に対する摘脾の効果についての検討  
池田一雄（名古屋市立大学大学院医学研究科機能解剖学）

※ 途中、兵庫医科大学 学務部学務課 厚労科研担当よりご挨拶させていただきます。

休憩（16：45～17：00） 【澤本班スライド試写】

(3) 澤本班・基礎研究 (17:00~18:00)

座長：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)

1. インターフェロン療法による幹細胞機能の変化とうつ病発症に関する基礎研究  
金子奈穂子、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)
2. 蛍光蛋白を使った神経新生の可視化 (発表8分+討論2分)  
神吉浩明、岡野栄之 (慶應義塾大学医学部 生理学教室)
3. Toll様受容体シグナルによる神経幹細胞の増殖・分化制御機構の解明 (発表8分+討論2分)  
中島欽一 (奈良先端科学技術大学バイオサイエンス研究科 分子神経分化制御学講座)
4. セロトニントランスポーターとうつ病 (発表8分+討論2分)  
島田昌一 (大阪大学大学院医学研究科 神経細胞生物学)
5. 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 (発表8分+討論2分)  
等誠司 (生理学研究所 分子生理研究系)

(4) 両班の共同研究 (臨床研究) について (18:00~18:15)

進行 西口修平・竹内浩・田中靖人

講評 (18:15~)

東芝病院 研究部 部長 三代俊治先生

閉会の辞 西口修平 (兵庫医科大学 内科学 肝・胆・膵科)

**集合写真撮影**

意見交換会 (18:30頃~) 名古屋市立大学 桜山 (川澄) キャンパス  
厚生会館西棟1階 生協食堂

## 「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」 基礎研究発表抄録

インターフェロン療法による幹細胞機能の変化とうつ病発症に関する基礎研究  
金子奈穂子、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）

インターフェロンは、抑うつ状態をはじめとする精神機能の変調を惹起するが、その作用メカニズムはほとんど分かっていない。海馬や脳室周囲に存在する神経幹細胞は、成体脳においても持続的にニューロンの産生を行っている。産生されたニューロンは、既存の神経回路に統合されるが、その過程は様々な外的刺激や内的要因によって変化し、また近年の研究により、うつ病の神経病理との関係が示唆されている。

我々はこれまでの研究で、インターフェロン連続投与により、げっ歯類の海馬におけるニューロン新生が抑制されることを明らかにした。この結果は、インターフェロン誘発性うつ病において、神経幹細胞機能の障害が重要な役割を果たしている可能性を示唆するものである。そこで本研究では、インターフェロン投与時の神経幹細胞機能の障害と抑うつ症状の出現との関連について、げっ歯類・霊長類モデルを用いて詳細な解析を行い、インターフェロン誘発性うつ病の神経病理の解明を目指す。

本年度は、1) IFN投与(1週間)マウス脳を用いたニューロン新生・炎症性変化に関する組織学的解析、2) 脳室下帯・海馬の培養神経幹細胞を用いたIFNの直接作用の解析、3) 霊長類モデルの作製準備を行う。

### 蛍光蛋白を使った神経新生の可視化

神吉浩明、岡野栄之（慶應義塾大学医学部 生理学教室）

本研究で我々は、蛍光蛋白を使って神経新生を可視化するためのマウスシステムの構築を試みている。簡単には、神経新生の様々な段階で特異的に発現する各種遺伝子の発現領域で、それぞれ異なる色の蛍光蛋白の産生を制御し、神経系細胞が神経幹細胞→神経前駆細胞→神経細胞と分化するに伴い、発する蛍光色に変化するというものである。

制御領域を使用する遺伝子は、神経幹/前駆細胞のラベリング用にネスチン、幼弱神経細胞用にダブルコルチン、成熟神経細胞用に KCC2 を、また蛍光蛋白は、緑色蛍光蛋白 GFP の他、赤色蛍光蛋白カツウ・シュカ、オレンジ色蛍光蛋白クサビラ・オレンジ、シアン色蛍光蛋白セルリアン、等を使用している。

これまでに、ネスチン/クサビラ・オレンジ、及び、ダブルコルチン/カツウ・シュカの 2 種類のトランスジェニックマウス作製が完了しており、現在それらのシングルトランスジェニックマウスにおける蛍光蛋白の産生を精査中である。

## Toll様受容体シグナルによる神経幹細胞の増殖・分化制御機構の解明

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)

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や分化は、周りを取り巻く微小環境からのシグナルと細胞内在性プログラムの両者により厳密に制御されていると考えられている。微小環境について、これまでにアストロサイト (Lie et al., *Nature* 2005) や血管内皮細胞 (Cao et al., *Nat genet* 2004) による影響については明らかとなりつつあるが、免疫系細胞による神経幹細胞の増殖・分化制御については未だ不明な点が多い。自然免疫で重要な役割を担う Toll 様受容体 (Toll like receptor; TLR) は、細菌やウイルスの構成因子を認識し、インターフェロンや様々な炎症性サイトカインの発現を誘導するとされ、中枢神経系においてはマクロファージ様の役割を担うミクログリアでの発現が報告されている。また最近になり、TLR2 及び TLR4 は神経幹細胞自身でも発現され、その増殖や分化を制御することが示唆されている (Rolls et al., *Nat cell biol* 2007)。しかしながらその詳細な分子メカニズムについてはよく分かっていない。

そこで本研究は、先の報告とは細胞内局在やリガンドの異なる TLR7, TLR9 及び 2 つに共通のアダプタータンパク質である MyD88 に着目し、①遺伝子欠損マウスの解析による TLRs の神経幹細胞の分化・増殖に対する役割の解明と、②*in vitro* でのミクログリアと神経幹細胞の共培養実験による自律的あるいは間接的な TLRs シグナルによる神経幹細胞の分化・増殖制御の分子メカニズムの解明及び、③TLRs シグナルにより発現が誘導され神経幹細胞の分化・増殖を制御する分子実体の解明を目的とする。

## セロトニントランスポーターとうつ病

島田昌一 (大阪大学大学院医学系研究科 神経細胞生物学講座)

セロトニントランスポーターは、神経終末から放出されたセロトニンを  $\text{Na}^+$ 、 $\text{Cl}^-$  依存性に再取り込みをする膜タンパクで、選択的セロトニン再取り込み阻害薬 (SSRI)、三環系抗うつ薬の標的分子である。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、本研究では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 の解析ではセロトニントランスポーター遺伝子の第 2 イントロンの 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。これらの解析結果をもとに、慢性 C 型肝炎のインターフェロン療法を受けた患者のうつ病発症とセロトニントランスポーターの遺伝子多型との関連性について検討する。

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  
等 誠司 (生理学研究所 分子神経生理部門)

慢性ストレスの負荷や抗うつ薬の投与が、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、抗うつ薬の作用が海馬の神経細胞新生を介しているという可能性も報告された。しかし、抑うつ状態を引き起こすような薬剤や環境、逆に抗うつ作用を示す薬物などの作用機序には、不明な部分が多い。特に、新生神経細胞を供給している神経幹細胞に対する、これら薬剤や環境の効果については、解明すべき点が多く残されている。本研究では、長期投与によって抑うつ状態を惹起することが多いインターフェロン、特にインターフェロン $\alpha$ の神経幹細胞に対する薬理作用を明らかにする。本年度は、神経幹細胞の培養系である Neurosphere assay を用い、神経幹細胞の自己複製能や神経細胞・グリア細胞への分化能を計測することにより、インターフェロン $\alpha$ の神経幹細胞に対する直接的な効果を判定する。これら培養系を用いた実験結果は、来年度以降に計画している、成体マウスへのインターフェロン $\alpha$ 慢性投与実験の基礎データになると考えられる。

## 国立国際医療センター国府台病院 消化器科における臨床研究

国府台病院消化器科の現状

第二消化器科医長  
 今村 雅俊

### C-CH 症例 (n=46)

#### IFN投与例(18)

既投与	4例	著効	1例
		無効	3例 (1例はうつ病悪化のため中止)
投与終了	9例	うつ病	1例
		統合失調症	1例
		急性咽喉炎 (中断)	1例
投与中	5例	うつ状態悪化のため再入院し継続中	

#### IFN非投与例(28) 70歳未満 14例

うつ病	3例 (2例がIFN希望)
統合失調症	2例 (2例がIFN希望)
不安神経症	1例
自然治癒例	2例
希望せず	2例
予定	3例 (数ヶ月～数年以内)
脳梗塞後	1例

## 国立国際医療センター 国府台病院 National Hospital, International Medical Center of Japan

明治5年 東京教導団兵学寮病室として創設  
 昭和11年 国府台陸軍病院と改称  
 昭和20年 厚生省に移管、国立国府台病院として発足  
 昭和34年 市川市立伝染病棟を併設  
 昭和62年 国立精神・神経センターと統合  
 平成20年4月 国立国際医療センター国府台病院として組織再編  
 平成20年10月 肝炎・免疫研究センター併設

一般診療科及び肝炎、免疫などを主体に研究・診療する  
 ナショナルセンターに方向転換。

国府台病院はこれまでに精神科救急、児童精神を中心とする精神科医療を担ってきた歴史がある。

### C-LC 症例 (n=31)

#### HCC合併 23例

IFN投与	5例
発症前投与	2例(無効)
発症後投与	3例
継続中	1例 (ベガシス単独)
中止	2例
	1) 血小板数、ヘモグロビン低下
	2) 脳出血

#### HCC非合併 8例

70歳以下	3例
希望せず	2例
HCV自然治癒例	1例

### 国立国際医療センター・消化器科スタッフ

大和 浩 (部長)  
 有賀 元 (厚労技官)  
 天野 智文 (厚労技官)

#### 第一消化器科(消化管担当)

松枝 啓 (院長)

国府台病院はナショナルセンターとして  
 我が国医療の牽引者としての役割を果た  
 すべく臨床研究を重視した病院として発  
 展していきたいと意欲しております。



松枝 啓

為我井 芳郎 (内視鏡部長)  
 工藤 恵子 (厚労技官)  
 小池 貴志 (厚労技官)  
 吉沢 大 (厚労技官)

#### 第二消化器科(肝胆臓担当)

溝上 雅史 (肝炎・免疫研究センター長)



溝上 雅史

肝炎・免疫研究センター開設  
 国府台病院は、肝炎・免疫研究センターを開設し、  
 肝炎・免疫研究の推進を図ります。また、肝炎・免疫研究  
 推進センターを開設し、肝炎・免疫研究の推進を図ります。

今村 雅俊 (第二消化器科医長)  
 矢野 公士 (研修推進室医長)  
 伊藤 清彦 (臨床推進室医長)

### 国府台病院・今後の展望

1. 肝炎・免疫研究センターの周知が少しずつ進んだ結果、  
 外来・入院患者数とも増加してきています。

2. 溝上先生を中心に肝臓の臨床および研究が充実する  
 ことを期待されています。

3. 精神・神経疾患領域は国府台病院の伝統的な強み  
 であり、精神科と連携を強化することによって本研究の  
 一翼を担えるものと思われます。

### 外来症例今村担当 N=130

HBV(CH~LC)	16
HCV	77 (59%)
CH	46
LC	31
NBNC(CH~LC)	19
AIH	1
PBC	6
Others	11

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  
— 国府台病院精神科における臨床研究 —

国立国際医療センター国府台病院精神科  
早川達郎

### IFN療法導入患者の抑うつ症状の経時的評価

※ 説明変数: 目的変数のアウトカムに影響し得る因子

- 1)人口統計学的変数: 性別、年齢
- 2)生物学的マーカー: 甲状腺機能、貧血、サイトカイン、sICAM-1
- 3)MRI: 海馬体積を定量的または半定量的に測定
- 4)遺伝子: 定量的遺伝子解析をIFN療法開始前、開始4週間後に施行
- 5)5-HTTLPR(セロトントランスポーター関連遺伝子多形部位)
- 6)ウイルスのサブタイプ
- 7)投与するIFNの種類と量
- 8)リビリンの投与量
- 9)肝機能障害の有無
- 10)大うつ病および双極性障害の既往歴
- 11)ベースラインの抑うつ症状: SCID, BDI2, HADS
- 12)認知機能: MMSEをIFN療法開始前、開始4週間後に施行
- 13)睡眠状態の評価: PSQIをIFN療法前、開始後4週、12週、20週、28週、36週、最終時に評価

(赤字は追加で入れたほうが良いかどうかの検討事項)

### 国府台病院の概要(平成21年6月現在)

■ 標榜診療科26科

■ 病床数 353床

精神科病床数 135床

児童精神科病棟 45床

精神科救急入院料算定病棟 42床

一般病床数 218床

### IFN療法と脳波変化

※ INF療法後、徐波の増加が認められ、肝炎のステージやグレードが上昇するほど、明白であったという報告がある。

Kamei S, et al.

Relationships between quantitative electroencephalographic alterations and the severity of hepatitis C based on liver biopsy in interferon-alpha treated patients.

Intern Med. 2009;48(12):975-80

### 国府台病院精神科の役割

- ・精神科救急医療
- ・ACT
- ・児童精神科医療
- ・身体合併症医療、  
リエゾン精神医療
- ・睡眠医療
- ・治験

} 市川地域の中で特に重要な役割を持つ

### Pittsburgh Sleep Quality Index (PSQI)

※ PSQIは睡眠の質を調べるための29項目からなる自記式質問紙

※ ベースラインのPSQIの得点が、セロトントランスポーター関連遺伝子多型部位と有意な関連があると報告されている。

Lotrich FE, et al.

Risk for depression during interferon-alpha treatment is affected by the serotonin transporter polymorphism.

Biol Psychiatry. 2009 Feb 15;65(4):344-8

### インターフェロン(IFN)療法導入患者の抑うつ症状の経時的評価

- ※ 手順:  
ベースラインでの測定後、48週後まで以下の変数を反復測定
- ※ 目的変数:  
1)大うつ病の発症: IFN療法最終時にComposite International Diagnostic Interview(CIDI)を心理士(または医師)が電話で行い、IFN療法中の大うつ病エピソードの発症の有無・その時期を測定
- 2)抑うつ症状の経時的変化: うつ病評価尺度Beck Depression Inventory-II (BDI2) およびThe Hospital Anxiety and Depression Scale (HADS) を4週毎に追跡
- 3)治療完遂率
- 4)C型肝炎の寛解率

(赤字は追加で入れたほうが良いかどうかの検討事項)



## IFNが神経幹細胞・神経前駆細胞の機能・ニューロン新生に与える影響の解析

### 1. インターフェロン投与モデルの解析(マウス)



- 海馬神経幹細胞・前駆細胞の定量・増殖能の変化
- 海馬・脳室下帯新生ニューロンの移動・分化・生存 (BrdU, ウイルス標識)
- 脳内の炎症関連細胞の挙動(分布・定量解析)
- IFN投与に伴う遺伝子発現変化

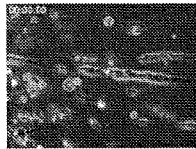
### 2. マウス脳室下帯・海馬神経幹細胞を用いた培養実験

脳室下帯



- IFNの神経幹細胞・前駆細胞・新生ニューロンへの直接作用の解析(増殖能・分化能・移動能・生存)
- IFN投与モデルの解析で変化が見られた炎症関連物質の作用の解析
- 下流シグナルの解析

### 3. インターフェロン投与モデルの解析(マーモセット)



- 海馬・脳室下帯神経幹細胞・前駆細胞の増殖能の変化
- 海馬・脳室下帯新生ニューロンの移動・分化・生存 (BrdU標識)
- 行動学的解析(活動量・活動時間・概日リズム)

## 本研究の特徴・意義

### IFNによる抑うつ症状の誘発

- IFN療法実施の妨げとなる重要な有害事象
- 発症メカニズムは不明

### 基礎・臨床連携研究

#### 基礎研究者による新たな視点からの病態研究

- 神経幹細胞機能に焦点をあてた、新たな視点からの病態研究
- 基盤となる研究実績
- 霊長類モデル～細胞内シグナルの解析を含む、包括的基礎研究

#### 臨床研究との連携

- 並行して行われる臨床研究で得られた知見との補完

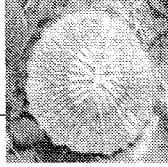
### IFN誘発性うつ病の病態解明・新規治療法の検索



## Kusabira-Orange (KOr)

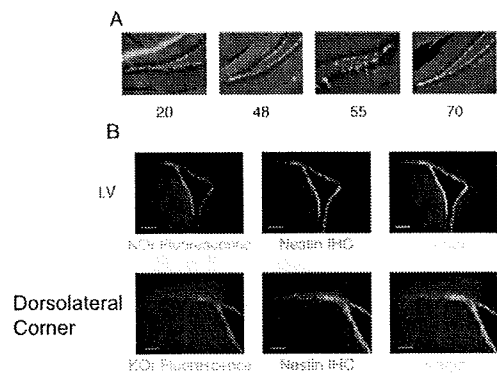
- Cloned from Hirata Kusabira-ishi (*Fungia concinna*) and codon-optimized for expression in mammalian cells by Mr. Karasawa of Amalgaam

- First orange FP cloned
- Excitation maximum: 548 nm
- Emission maximum: ~560 nm

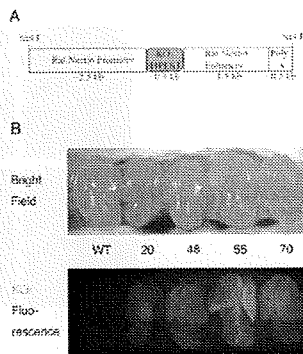


<http://www.kanagawa-u.ac.jp/~lab/kor/kor.html>

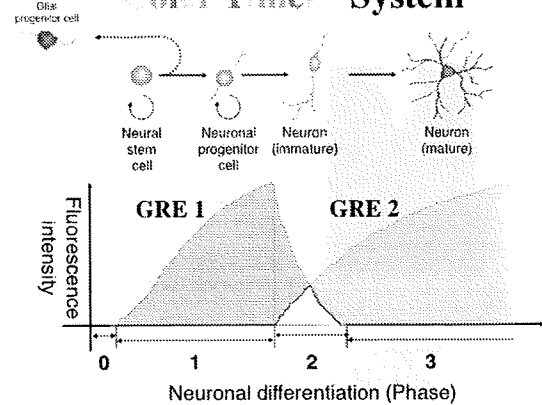
## KOr in adult mouse brain



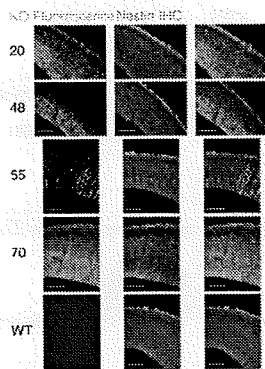
## Nestin/KOr Tg



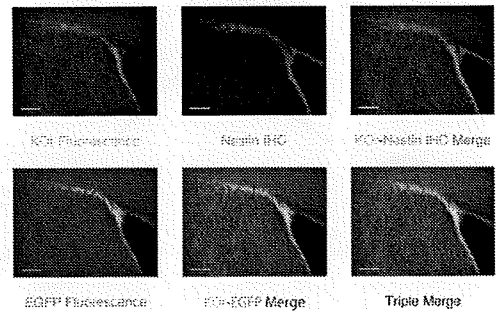
## "Color Time" System



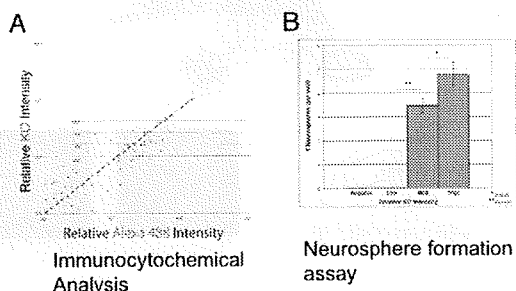
## KOr Fluorescence vs. Nestin



## Orange-to-green transition in LV



## Characterization of KOr-positive cells



## Currently in progress

- Movies for orange-to-green transition
- Embryonic cerebral cortex
- Adult DG

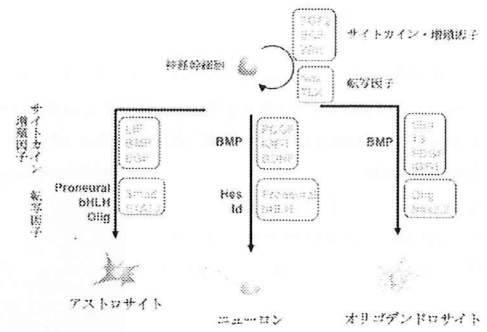
平成21年度最優秀論文・優秀論文発表賞  
 『樹状細胞由来のヘンツェル細胞』(4) 樹状細胞における神経制御機構の発見と  
 その病態に際する基礎 神経免疫研究 樹状細胞  
 平成21年7月22日

## Toll様受容体シグナルによる神経幹細胞の分化制御機構の解明

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  
 中島 敏一、切替郁枝



## 神経幹細胞の増殖・分化を制御する因子群



5

## 成体中枢神経系は再生しない？



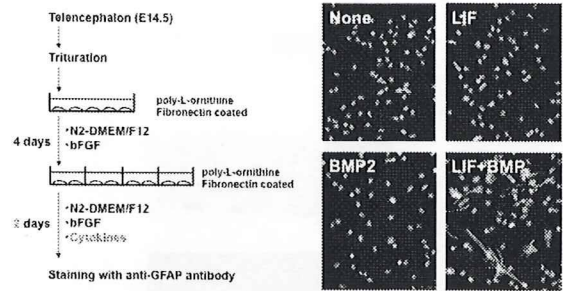
"Once development was ended, the founts of growth and regeneration of the axons and dendrites dried up irrevocably. In the adult centers, the nerve paths are something fixed, and immutable: everything may die, nothing may be regenerated."

一度損傷を受けた成体哺乳類の中枢神経系(脳、脊髄)は再生しない。

Santiago Ramon y Cajal, 1928

2

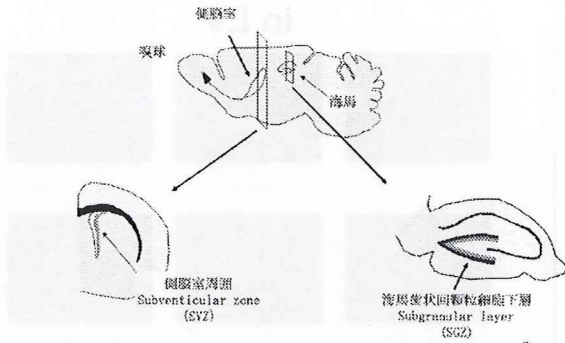
## LIFとBMP2による神経上皮細胞の相乗的なアストロサイト分化誘導



Nakashima K. et al., Science (1999)

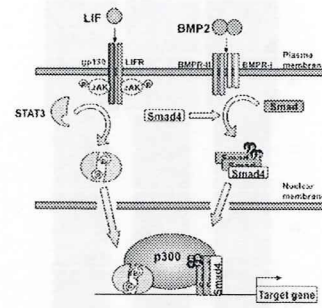
6

## 成体脳におけるニューロン新生領域



3

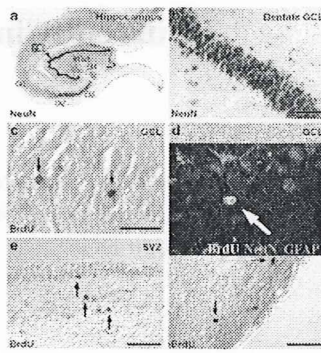
## LIFとBMP2による相乗的アストロサイト分化誘導の分子メカニズム



7

## 成体ニューロン新生

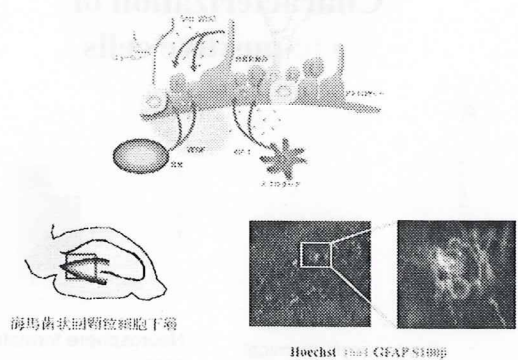
- Mouse
- Rat
- Cat
- Birds
- Tree Shrew
- Marmoset
- Rhesus
- Human



(samples from cancer patients with age from 58-72)  
 Eriksson et al., Nat. Med (1998)

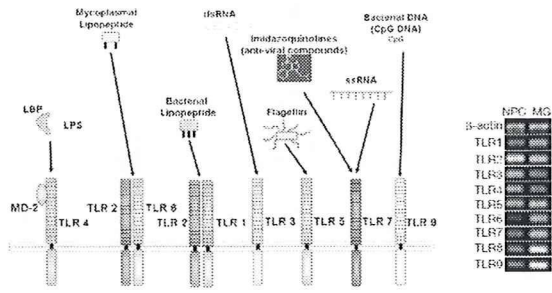
4

## ニューロン新生に関与する微少環境



Hoechst (blue) GFAP-N300p

自然免疫を制御するToll様受容体



Rolls A. et al., *Nat Cell Biol* (2007)

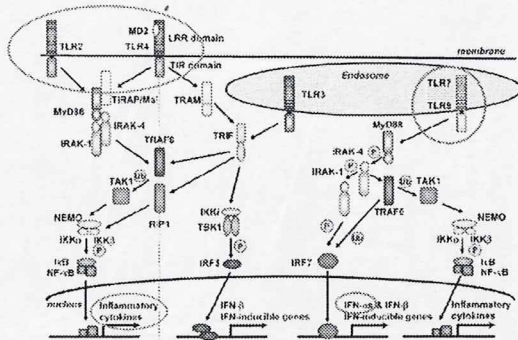
Toll-like receptors modulate adult hippocampal neurogenesis

Asya Rolls<sup>1,2</sup>, David Shechter<sup>1</sup>, Anat London<sup>1</sup>, Yanyu Zuo<sup>1</sup>, Avai Ronen<sup>1</sup>, Binat Levy<sup>1</sup> and Michal Schwartz<sup>1</sup>

*Nat Cell Biol* 9, 1081-1088 (2007)

Neurogenesis — the formation of new neurons in the adult brain — is considered to be one of the mechanisms by which the brain maintains its lifelong plasticity in response to extrinsic and intrinsic changes. The mechanisms underlying the regulation of neurogenesis are largely unknown. Here, we show that Toll-like receptors (TLRs), a family of highly conserved pattern-recognizing receptors involved in neural system development in *Drosophila* and innate immunity in mammals, regulate adult hippocampal neurogenesis. We show that TLR2 and TLR4 are found on adult neural stem/progenitor cells (NPCs) and have distinct and opposing functions in NPC proliferation and differentiation both in vitro and in vivo. TLR2 deficiency in mice impaired hippocampal neurogenesis, whereas the absence of TLR4 resulted in enhanced proliferation and neuronal differentiation. In vitro studies further indicated that TLR2 and TLR4 directly modulated self-renewal and the cell-fate decision of NPCs. The activation of TLRs on the NPCs was mediated via MyD88 and induced PKC $\alpha$ / $\beta$ -dependent activation of the NF- $\kappa$ B signalling pathway. Thus, our study identified TLRs as players in adult neurogenesis and emphasizes their specified and diverse role in cell renewal.

Toll様受容体のシグナル伝達機構と遺伝子発現誘導

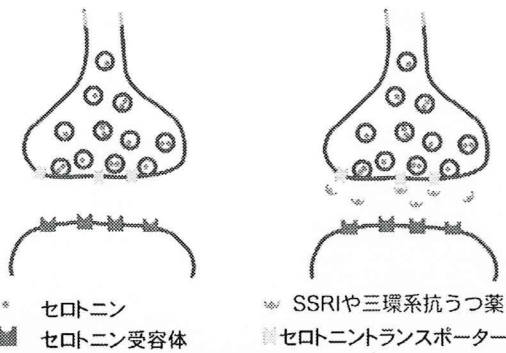


Uematsu and Akira *J Mol Med* (2006)

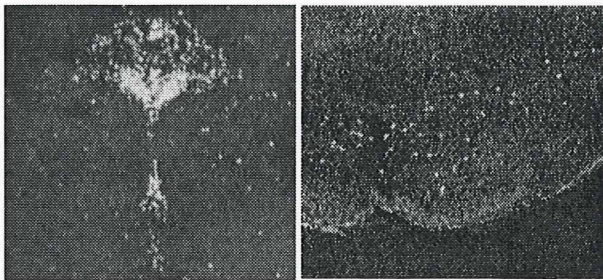
# セロトントランスポーターとうつ病

大阪大学大学院医学系研究科神経細胞生物学講座  
島田昌一

## セロトニン神経終末 セロトントランスポーターとSSRI

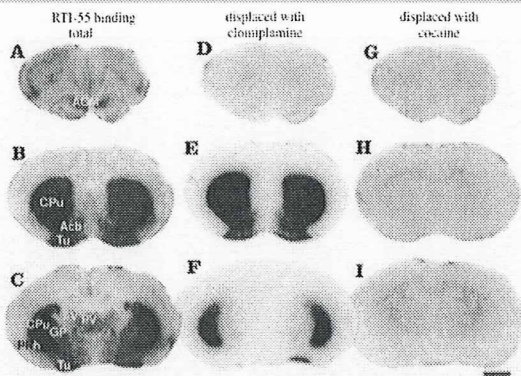


## セロトントランスポーターmRNAの脳内分布

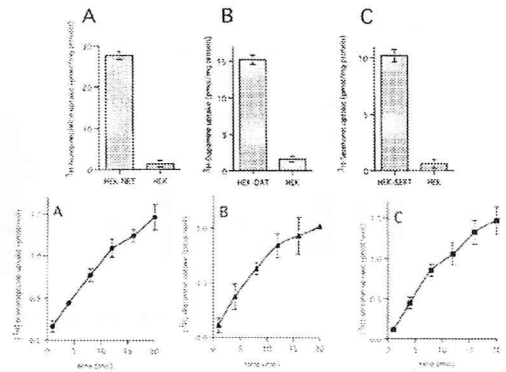


背側縫線核 正中縫線核 大縫線核

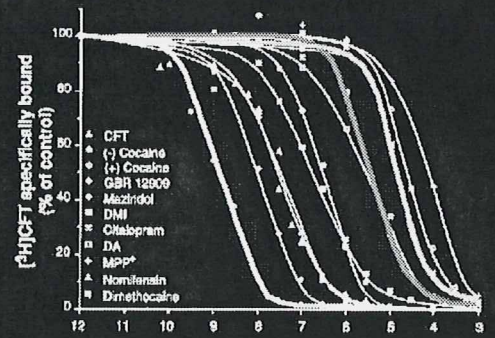
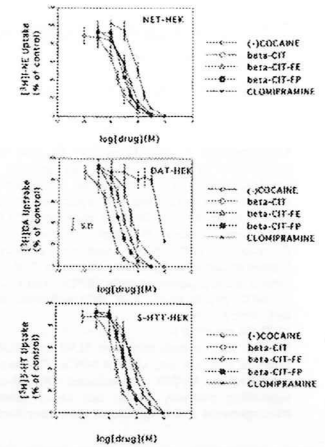
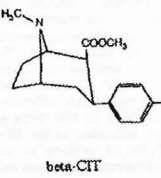
## セロトントランスポーター阻害薬の結合実験



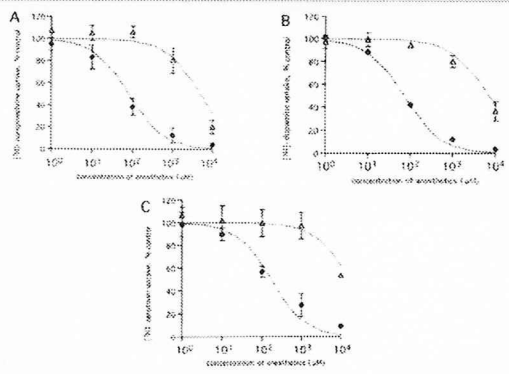
## 3種類のモノアミントランスポーターを permanentに発現するcell lineの確立



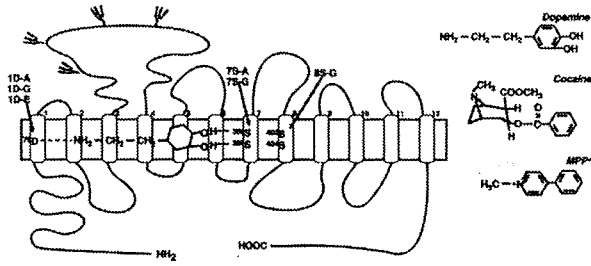
## β-CIT誘導体の 各種モノアミン トランスポーターに対する 阻害作用



## ケタミンの各種モノアミントランスポーターに 対する影響



## ドーパミントランスポーターの 点変異による機能解析



## 慢性C型肝炎のインターフェロン療法を受けた患者のうつ病発症と セロトニントランスポーターの遺伝子多型との関連性について

1) 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、1425V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。

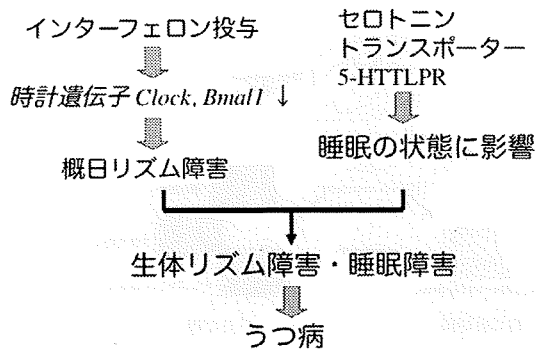


2) 5-HTTLPRの解析ではPCRを行いセロトニントランスポーター遺伝子のプロモーター領域のlong (L)とshort (S)のリピートの同定をし、L/L、L/S、S/Sのタイプ分類を行う。さらに、Lのタイプではこの領域に存在するSNP (rs25531) をMspIの制限酵素を用いて解析し、LAとLGのサブタイプに分類する。

3) STin2の解析ではPCRを行いセロトニントランスポーター遺伝子の第2イントロンの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。

4) セロトニン関連遺伝子の解析

## 睡眠障害とうつ病



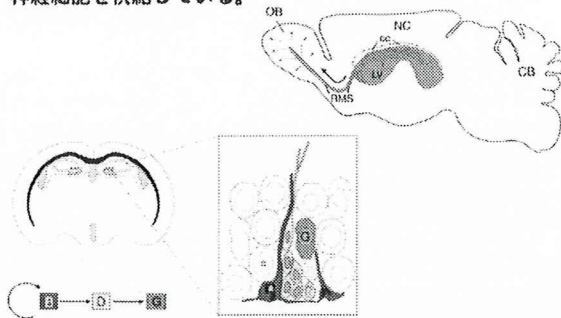
## 抑うつ作用を有する薬剤の神経幹細胞に対する効果の検討

自然科学研究機構・生理学研究所  
分子神経生理  
等 誠司

神経幹細胞とは...

1. 発達期の脳において、全ての神経細胞・グリア細胞を産生する未分化な細胞である。成体の脳にも存在し、神経細胞・グリア細胞を産生する能力を保持する。(多分化能)
2. 成体脳では非常にゆっくりと分裂して自分自身を再生産するとともに、特定の領域(齧歯類では海馬や嗅球)に生涯にわたって新生神経細胞を供給する。(自己複製能)

ヒトを含む哺乳類の成体脳にも神経幹細胞が存在し、新生神経細胞を供給している。



Avarez-Bustillo and Garcia-Verdugo, *J Neurosci* 22: 6275-634, 2002  
Avarez-Bustillo et al. *Brain Res Rev* 47: 751-755, 2002

ヒトを含む哺乳類の成体脳にも神経幹細胞が存在し、新生神経細胞を供給している。

成体脳における神経新生は嗅覚やある種の記憶に関係すると考えられている。

刺激の多い環境下の飼育や運動・学習の負荷などによって成体脳神経細胞新生が亢進する。

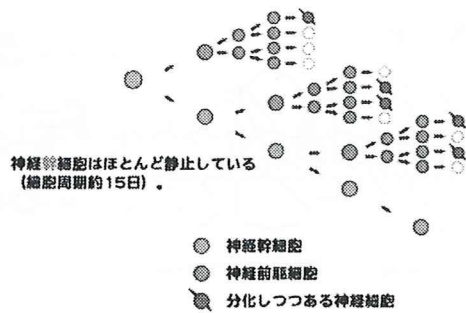
一方、加齢やストレスによって成体脳神経細胞新生は減少する。

成体脳神経細胞新生の減少は気分障害の病態と関連している可能性がある。

Avarez-Bustillo and Garcia-Verdugo, *J Neurosci* 22: 6275-634, 2002  
Avarez-Bustillo et al. *Brain Res Rev* 47: 751-755, 2002

神経幹細胞は脳室周囲に存在し、神経前駆細胞を産生する。

神経前駆細胞は活発に分裂する(細胞周期約13時間)。



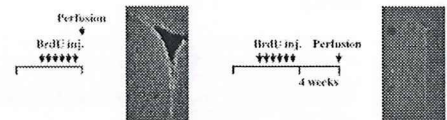
神経幹細胞はほとんど静止している(細胞周期約15日)。

● 神経幹細胞  
● 神経前駆細胞  
● 分化しつつある神経細胞

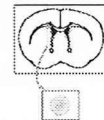
### 神経幹細胞の検出法

① 核酸類似物質BrdUで分裂細胞を標識する。

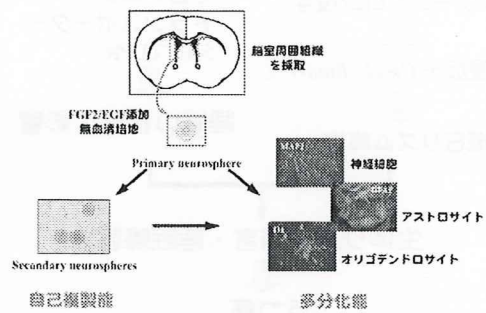
短期標識では、活発に分裂する神経前駆細胞が、標識細胞の大多数を占める。長期追跡ではじめて神経幹細胞を検出できる。



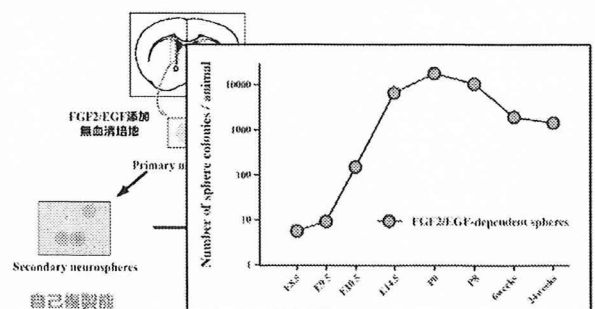
② 培養によって神経幹細胞を単離する。(Neurosphere assay)



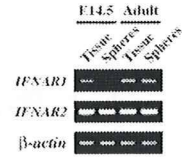
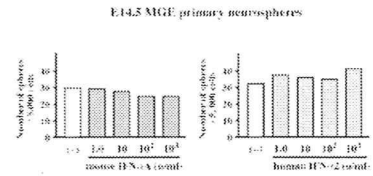
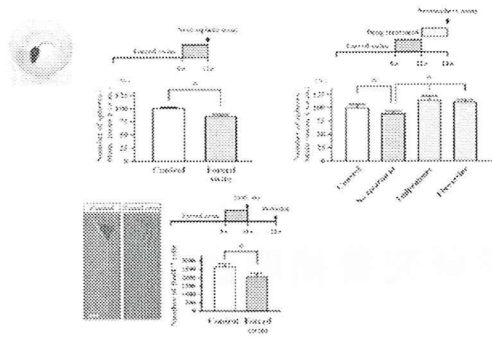
Neurosphere 法によって神経幹細胞の自己複製能と多分化能を測定できる



Neurosphere 法によって神経幹細胞の自己複製能と多分化能を測定できるのに加え、神経幹細胞の数を計測できる。

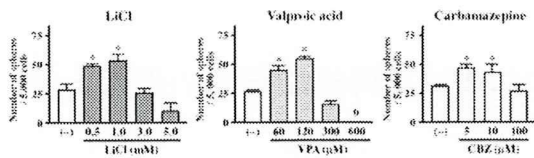


強制水泳による慢性ストレスモデルマウスにおいて神経幹細胞数が減少し、この減少は抗うつ薬の投与によって回復する。

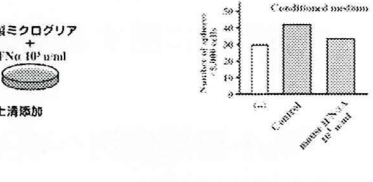
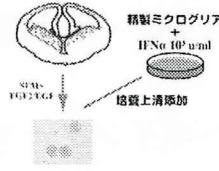
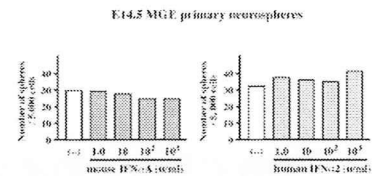


気分安定薬は、髄液中治療域濃度で直接神経幹細胞に作用し、自己複製能を亢進させる。

*In vitro effects*

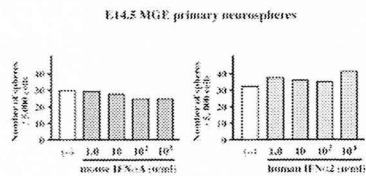
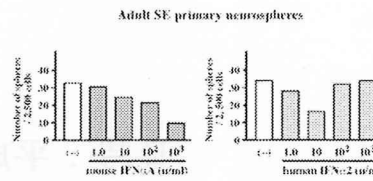


	リチウム	バルプロ酸	カルバマゼピン
血清治療域濃度	0.4-1.0 mEq/l	50-125 μg/ml	4-12 μg/ml
髄液治療域濃度	0.2-0.6 mEq/l	(350-870 μM)	(17-51 μM)
		50-130 μM	4-11 μM



課題

1. インターフェロンαの神経幹細胞に対する薬理学的効果を解明するとともに、インターフェロンβとの作用の違いを明らかにする。
2. インターフェロンαの慢性投与による、成体脳における神経幹細胞の動態変化を明らかにする。
3. インターフェロンαの神経幹細胞に対する細胞障害的作用を回避する可能性を探る。



課題

1. インターフェロンαの神経幹細胞に対する薬理学的効果を解明するとともに、インターフェロンβとの作用の違いを明らかにする。
2. インターフェロンαの慢性投与による、成体脳における神経幹細胞の動態変化を明らかにする。
3. インターフェロンαの神経幹細胞に対する細胞障害的作用を回避する可能性を探る。

## 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 第2回 合同班会議

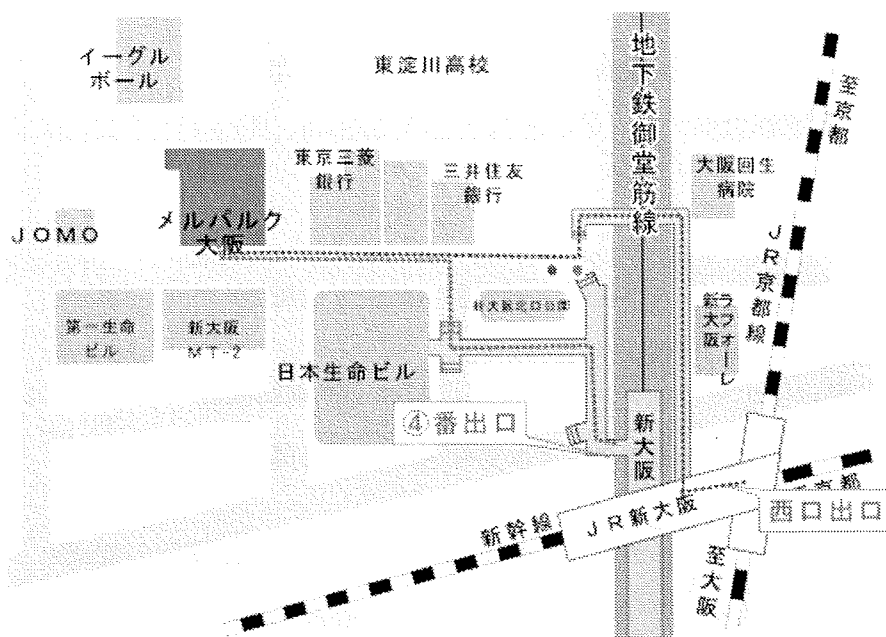
「慢性C型肝炎のインターフェロン療法における幹細胞機能の変化とう  
つ病発症に関する基礎・臨床連携研究」

「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22年1月22日（金） 10時00分

場所：メルパルク大阪 3階フォンテーヌ

## メルパルク大阪 アクセスマップ



### 《青点線》

新幹線中央出口又はJR線東改札口を出て右へ300m直進し、西口を右折します。  
歩道橋を点線に沿ってお越し下さい。(徒歩約8分)

### 《赤点線》

地下鉄ホームのA又はB階段を降り、4番出口より点線に沿ってお越し下さい。  
(徒歩約5分)

JR新大阪駅徒歩8分。

地下鉄御堂筋線新大阪駅下車徒歩5分。

JR大阪駅からタクシー約10分。

大阪国際空港からタクシー約20分。

大阪南港からタクシー約30分。

関西国際空港からJR特急で約45分、またはタクシーで約60分。

メルパルク大阪

〒532-0003 大阪市淀川区宮原4-2-1

TEL 06-6350-2111 (代) FAX

06-6350-2117

# 進行予定

受付開始：9時30分

10:00-10:10

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）

## I 澤本班・研究発表

### ①基礎研究

司会 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）

- 1) 10:10-10:20（発表8分+討論2分）  
霊長類モデルを用いたインターフェロン治療における幹細胞機能の変化とうつ病発症に関する基礎研究  
金子奈穂子・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）
- 2) 10:20-10:30（発表8分+討論2分）  
マウスモデルを用いたインターフェロン療法における海馬幹細胞機能の変化とうつ病発症に関する基礎研究  
鄭蓮順・金子奈穂子・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）
- 3) 10:30-10:40（発表8分+討論2分）  
転写調節因子 Sox21 による成体ニューロン新生の調節  
岡野栄之（慶應義塾大学医学部生理学教室）
- 4) 10:40-10:50（発表8分+討論2分）  
Toll 様受容体シグナルによる神経幹細胞の増殖・分化制御機構の解明  
切替郁枝・中島欽一（奈良先端科学技術大学バイオサイエンス研究科分子神経分化制御学講座）
- 5) 10:50-11:00（発表8分+討論2分）  
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  
等誠司（生理学研究所分子生理研究系）
- 6) 11:00-11:10（発表8分+討論2分）  
末梢血 BDNF 動態から考えるうつ病の病態理解  
鵜飼渉（札幌医科大学医学部神経精神医学教室）

### ②臨床研究

司会 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) 11:10-11:25  
臨床研究全体について  
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) 11:25-11:35  
臨床研究のうち名古屋市立大学病院の進捗状況について  
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) 11:35-11:50  
臨床研究のうち遺伝子解析について