

田中靖人（名古屋市立大学大学院医学研究科ウイルス学分野）

- 4) 11:50-12:05
臨床研究のうち国立国際医療センターの進捗状況について
早川達郎・今村雅俊（国立国際医療センター国府台病院精神科・消化器科）
正木尚彦・今井公文（国立国際医療センター戸山病院消化器科・精神科）
- 5) 12:05-12:20
セロトニントランスポーター関連遺伝子解析について
島田昌一（大阪大学大学院医学研究科神経細胞生物学）
- 6) 12:20-12:30 臨床研究における西口班との共同研究に関するお願い
うつ病研究及びゲノム研究(IL28B含む) 参加予定施設
・ 西口修平（兵庫医科大学 内科学 肝・胆・膵科）
・ 八橋弘（国立病院機構長崎医療センター 臨床研究センター 内科・肝臓病学）
・ 日野啓輔（川崎医科大学 肝胆膵内科学）
・ 山本和秀（岡山大学大学院医歯薬学総合研究科 消化器・肝臓内科）
・ 河田則文（大阪市立大学大学院医学研究科 肝胆膵病態内科）

③ 基礎・臨床総合討論

12:30-12:40

休憩 12:40-13:30 （西口班スライド受付）

II 西口班・研究発表

司会 西口修平（兵庫医科大学 内科学 肝・胆・膵科）

① 全体研究

13:30-14:00

今西宏安・池田直人（兵庫医科大学 内科学 肝・胆・膵科）
山本聡（兵庫医科大学 放射線科）
飯室勇二（兵庫医科大学 外科学 肝・胆・膵外科）

- 1) アンケート調査の集計結果
- 2) 血小板低値例への IFN 治療成績の集計結果
- 3) PSE について
- 4) 脾摘について
- 5) 新規合同臨床研究の提案

② 個別研究

- 1) 14:00-14:10（発表8分＋討論2分）
肝癌に対する脾摘併施肝切除の短・中期予後
有井滋樹・入江工（東京医科歯科大学大学院医歯学総合研究科 肝胆膵・総合外科）
- 2) 14:10-14:20（発表8分＋討論2分）
IFN少量長期投与の臨床的意義
八橋弘・柳謙二（国立病院機構長崎医療センター 臨床研究センター 内科・肝臓病学）
- 3) 14:20-14:30（発表8分＋討論2分）
C型肝硬変に対する Peg-IFN/RBV 治療の効果
会澤信弘（兵庫医科大学 内科学 肝・胆・膵科）

- 4) 14:30-14:40 (発表8分+討論2分)
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・是永匡紹 (川崎医科大学 肝胆膵内科学)
- 5) 14:40-14:50 (発表8分+討論2分)
造影超音波による脾摘効果予測
鄭浩柄・工藤正俊 (近畿大学医学部附属病院 消化器内科)
- 6) 14:50-15:00 (発表8分+討論2分)
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
山本和秀・岩崎良章 (岡山大学大学院医歯薬学総合研究科 消化器・肝臓内科)

休憩 (コーヒープレイク) 15:00-15:10

- 7) 15:10-15:20 (発表8分+討論2分)
インターフェロン治療患者における疲労症状の実態調査
河田則文・田守昭博 (大阪市立大学大学院医学研究科 肝胆膵病態内科)
- 8) 15:20-15:30 (発表8分+討論2分)
インターフェロン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 精神神経医学)
- 9) 15:30-15:40 (発表8分+討論2分)
リバビリンの血管新生阻害効果
福井博・吉治仁志 (奈良県立医科大学 消化器内科)
- 10) 15:40-15:50 (発表8分+討論2分)
C型慢性肝疾患における血小板減少の病態解析
柏木浩和・富山佳昭 (大阪大学医学部附属病院 輸血部)
- 11) 15:50-16:00 (発表8分+討論2分)
当施設における研究準備状況
柏木徹 (兵庫医科大学 核医学・PETセンター)
- 12) 16:00-16:10 (発表8分+討論2分)
PET追跡用インターフェロン分子プローブ合成についての基礎検討
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分子イメージング) 代理発表: 岩田恵典 (兵庫医科大学 内科学 肝・胆・膵科)
- 13) 16:10-16:20 (発表8分+討論2分)
脾摘の感染防御に及ぼす影響
筒井ひろ子・松田二子・内山良介 (兵庫医科大学 病原微生物学)
- 14) 16:20-16:30 (発表8分+討論2分)
肝星細胞活性化・肝線維化に対する摘脾の効果～ノンコーディングRNA発現の検討～
池田一雄 (名古屋市立大学大学院医学研究科 機能解剖学)

③ 研究全般に対する討論

16:30-16:40

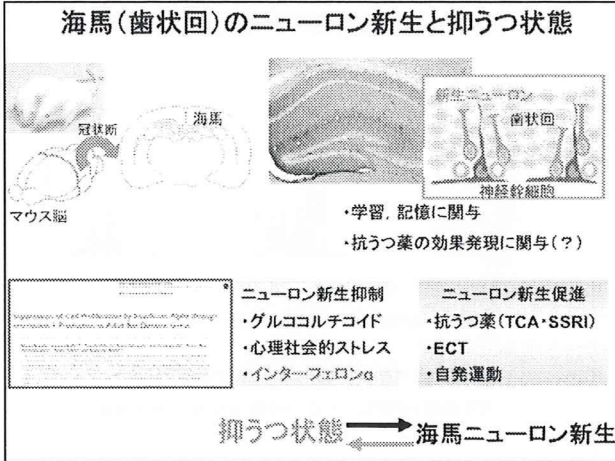
III 講評 16:40-16:50

プログラム オフィサー

国立感染症研究所 エイズ研究センター 武部 豊先生

IV 意見交換会 (17時頃～) 会場 メルパルク大阪 3階ボヤール

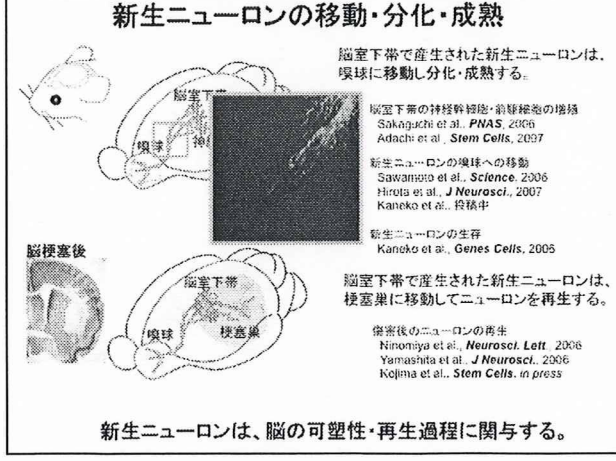
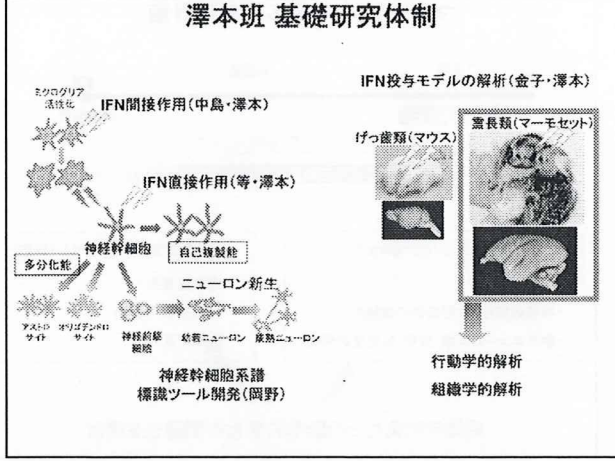
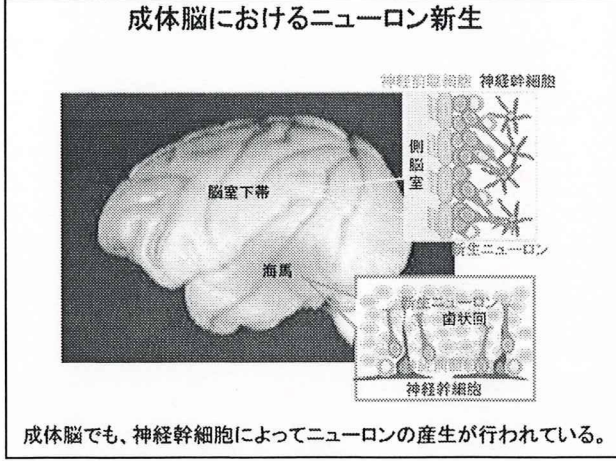
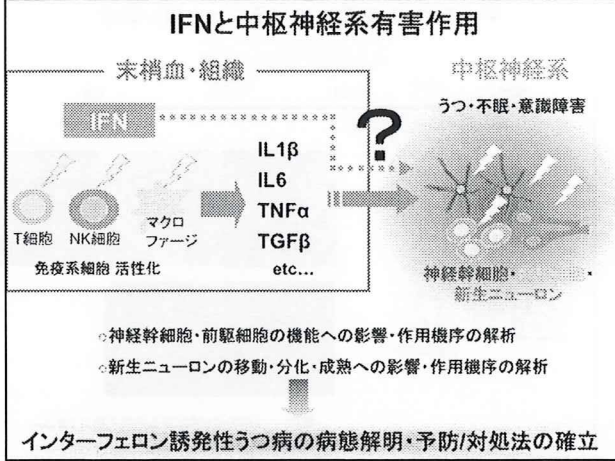
- ① 基礎研究 司会：澤本和延(名古屋市立大学大学院医学研究科再生医学分野)
1. 霊長類モデルを用いたインターフェロン治療における幹細胞機能の変化とうつ病発症に関する基礎研究(金子奈穂子・澤本和延(名古屋市立大学大学院医学研究科再生医学分野))
 2. マウスモデルを用いたインターフェロン療法における海馬幹細胞機能の変化とうつ病発症に関する基礎研究(金子奈穂子・澤本和延(名古屋市立大学大学院医学研究科再生医学分野))
 3. 転写調節因子Sox21による成体ニューロン新生の調節(室野美之(徳島大学理学部生理学教室))
 4. Toll様受容体シグナルによる神経幹細胞の増殖・分化制御機構の解明(切谷祐枝・中島敦一(奈良先端科学技術大学院大学ハイオサイエンス研究科分子神経分化制御学講座))
 5. 抑うつ作用を有する薬物の神経幹細胞に対する効果の検討(寺岡明(北海道研究開発分子生物学研究科))
 6. 末梢血BDNF動態から考えるうつ病の病態理解(松岡幸・札幌医科大学大学院神経精神学教室)
- 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. 臨床研究全般について(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. 臨床研究のうち名古屋市立大学病院の遷移状況について(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. 臨床研究のうち産科系について(西中隼人(名古屋市立大学大学院医学研究科ウイルス学分野))
 4. 臨床研究のうち国立国際医療センターの遷移状況について(早川達郎・今村俊徳(国立国際センター・脳科・高松院精神科・消化器科))
 5. 正木尚彦・今井公文(国立国際センター・戸山院消化器科・精神科)
 5. セロトニントランスポーター関連遺伝子多型について(島田昌一(大塚大学大学院医学研究科神経細胞生物学))
- 臨床研究における西口班との共同研究に関するお願い
- ③ 基礎・臨床総合討議



合同班会議 2010.01.22

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

名古屋市立大学大学院医学研究科 再生医学分野
金子奈穂子・澤本和延

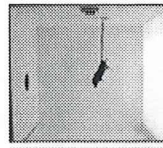


マウスモデルを用いたインターフェロン療法における海馬神経幹細胞機能の変化とうつ病発症に関する基礎研究

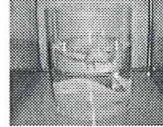
名古屋市立大学大学院医学研究科再生医学分野
鄭運順・金子奈穂子・澤本和延

行動学的解析

うつ様行動のテスト



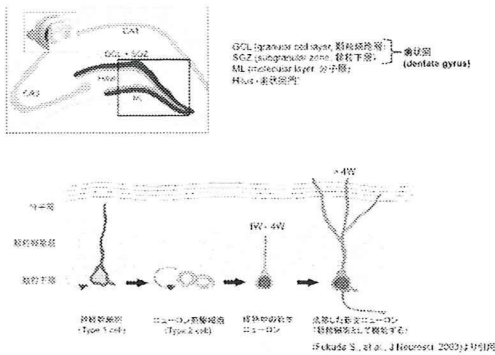
尾懸垂試験(tail suspension test)
6分間での無動時間を測定し、回避意欲の程度を評価する。



強制水泳試験(forced swim test)
6分間での無動時間を測定し、回避意欲の程度を評価する。

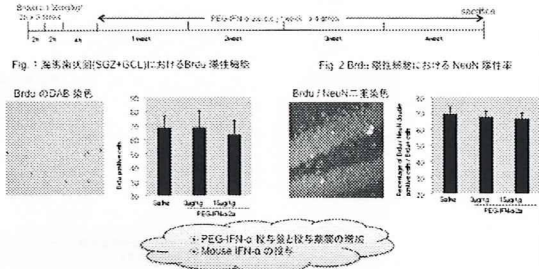
IFN 種類、投与量、投与期間、投与経路、動物種、テスト方法によって結果は不一致、投与量、投与期間などを検討する必要がある。

成体海馬における新生ニューロンの成熟過程



組織学的解析

1. 増殖細胞のニューロンへの分化、生存における IFN の影響。BrdU 染色、BrdU と Dcx, NeuN の二重染色、BrdU と ssDNA, Caspase-3 など apoptosis マーカーの二重染色。
2. 海馬神経幹細胞・前駆細胞の増殖における IFN の影響。増殖マーカー Ki67, PCNA 染色または neurogenin 2 (プロニューラル遺伝子) などの染色。



背景

Type I IFN (IFN-α, -β) は C 型肝炎治療に有効性が認められているが、うつ等の精神症状が治療中に至る副作用として顕著となっている。

- IFN 投与
1. セロトニン (5-HT) 神経伝達物質の減少 (Matsuda et al. J Psychosom Res. 2001; Saito et al. Psychiatry and Clinical Neurosci. 2002)
 2. 視床下部-下垂体-副腎系 (HPA axis) の促進 (Pantazis, Biochimie 2007; Kasper et al. Med Psychiatry 2010)
 3. 炭水化物サイトカイン増加 (Gammie et al. Integ Psych Behav Sci. 2003; Hasegawa et al. Neuroscience 2005)
 4. インドールアミン2,3-ドキシゲナーゼ (IDO) の過剰誘導 (Gammie et al. Acta Psychiatrica 2002; Venkov et al. International Psychiatry 2005)
 5. その他 神経免疫調節因子、一酸化窒素など
- うつ病

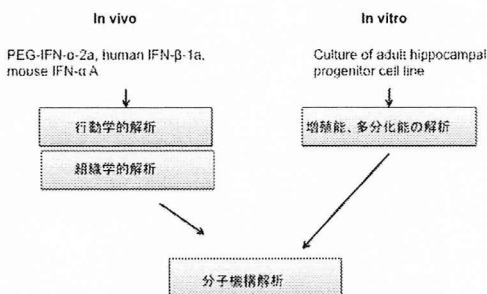
IFN-α 投与により海馬神経幹細胞の機能が抑制されることを報告したが、そのメカニズムは明らかになっていません。 (Hasegawa et al. Immunology 2008; 123:390)

培養の海馬神経幹細胞 増殖能、多分化能の解析

海馬神経幹細胞に対するインターフェロンの直接的な影響を判定する。

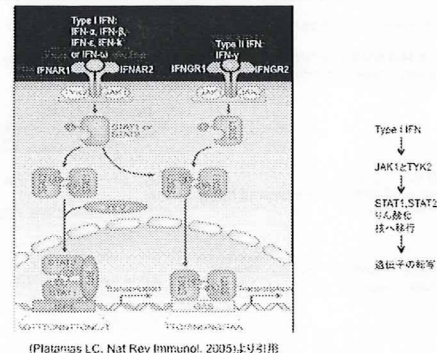
1. 増殖維持medium 培養での海馬神経幹細胞の自己複製能を見る。BrdU, Ki67 など染色で。
2. 分化維持medium 培養での海馬神経幹細胞の多分化能を計測する。neuron, astrocyte, oligodendrocyte など細胞マーカーで。

実験流れの概要



分子機構解析

I 型およびII型インターフェロンによる細胞内シグナル伝達経路

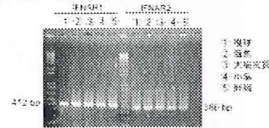


分子機構解析 1

1. 海馬における IFN α/β receptor (IFNAR1 と IFNAR2) 局在の確認

IFN α/β receptor はユビキタスに様々な cell type で発現している (ニューロン、アストロサイト、オリゴデンドロサイト、マイクログリア細胞) (Zhu, J. and Wang, J., *Pharmacol Ther* 2004)

- ◆ RT-PCR
- ◆ ウェスタンブロッティング
- ◆ in situ hybridization と免疫染色ダブル染色



2. Human または mouse IFN を末梢投与した後、脳内での IFN の発現レベルを確認

- ◆ IFN の分子量 (2万から3万) は大きくて 0.02-0.18% しか血液脳関門 (BBB) を通りれない (Bhatnagar, D., *Pharmacol Ther* 1992)
- ◆ IFN の末梢投与は直接脳内に進入して IFN 誘導遺伝子などの発現を活性化する (Liang, S.-C., *Pharmacol Ther* 2002)
- ◆ IFN は正常細胞においても免疫系と中枢神経系の細胞から微量に産生される (Liang and Wang, *Exp Neurol* 2002)

- ◆ Human IFN は免疫染色または ELISA 法
- ◆ Mouse IFN は ELISA 法または Real Time PCR 法

御静聴どうもありがとうございました

分子機構解析 2

1. 海馬におけるシグナル伝達物質 STAT1 とリン酸化 STAT1 の局在と発現レベルの確認

- ◆ 免疫染色
- ◆ ウェスタンブロッティング



IFN 投与と脳臓器下層のニューロン前駆細胞の関連?

分子機構解析 2

2. 海馬における IFN 誘導性遺伝子の発現と発現レベルの変化を確認

Gene	IFN- α 投与	IFN- α 投与	IFN- α 投与	IFN- α 投与	IFN- α 投与
IL-1 β	0.000	0.000	0.000	0.000	0.000
IL-6	0.000	0.000	0.000	0.000	0.000
IL-10	0.000	0.000	0.000	0.000	0.000
IFN- γ	0.000	0.000	0.000	0.000	0.000
IFN- β	0.000	0.000	0.000	0.000	0.000
IFN- α	0.000	0.000	0.000	0.000	0.000
IFNAR1	0.000	0.000	0.000	0.000	0.000
IFNAR2	0.000	0.000	0.000	0.000	0.000
STAT1	0.000	0.000	0.000	0.000	0.000
STAT3	0.000	0.000	0.000	0.000	0.000
STAT5	0.000	0.000	0.000	0.000	0.000
IRF3	0.000	0.000	0.000	0.000	0.000
IRF7	0.000	0.000	0.000	0.000	0.000
ISG15	0.000	0.000	0.000	0.000	0.000
USP18	0.000	0.000	0.000	0.000	0.000
ISG20	0.000	0.000	0.000	0.000	0.000
ISG54	0.000	0.000	0.000	0.000	0.000
ISG63	0.000	0.000	0.000	0.000	0.000
ISG83	0.000	0.000	0.000	0.000	0.000
ISG91	0.000	0.000	0.000	0.000	0.000
ISG100	0.000	0.000	0.000	0.000	0.000
ISG151	0.000	0.000	0.000	0.000	0.000
ISG156	0.000	0.000	0.000	0.000	0.000
ISG161	0.000	0.000	0.000	0.000	0.000
ISG167	0.000	0.000	0.000	0.000	0.000
ISG171	0.000	0.000	0.000	0.000	0.000
ISG172	0.000	0.000	0.000	0.000	0.000
ISG173	0.000	0.000	0.000	0.000	0.000
ISG174	0.000	0.000	0.000	0.000	0.000
ISG175	0.000	0.000	0.000	0.000	0.000
ISG176	0.000	0.000	0.000	0.000	0.000
ISG177	0.000	0.000	0.000	0.000	0.000
ISG178	0.000	0.000	0.000	0.000	0.000
ISG179	0.000	0.000	0.000	0.000	0.000
ISG180	0.000	0.000	0.000	0.000	0.000
ISG181	0.000	0.000	0.000	0.000	0.000
ISG182	0.000	0.000	0.000	0.000	0.000
ISG183	0.000	0.000	0.000	0.000	0.000
ISG184	0.000	0.000	0.000	0.000	0.000
ISG185	0.000	0.000	0.000	0.000	0.000
ISG186	0.000	0.000	0.000	0.000	0.000
ISG187	0.000	0.000	0.000	0.000	0.000
ISG188	0.000	0.000	0.000	0.000	0.000
ISG189	0.000	0.000	0.000	0.000	0.000
ISG190	0.000	0.000	0.000	0.000	0.000
ISG191	0.000	0.000	0.000	0.000	0.000
ISG192	0.000	0.000	0.000	0.000	0.000
ISG193	0.000	0.000	0.000	0.000	0.000
ISG194	0.000	0.000	0.000	0.000	0.000
ISG195	0.000	0.000	0.000	0.000	0.000
ISG196	0.000	0.000	0.000	0.000	0.000
ISG197	0.000	0.000	0.000	0.000	0.000
ISG198	0.000	0.000	0.000	0.000	0.000
ISG199	0.000	0.000	0.000	0.000	0.000
ISG200	0.000	0.000	0.000	0.000	0.000
ISG201	0.000	0.000	0.000	0.000	0.000
ISG202	0.000	0.000	0.000	0.000	0.000
ISG203	0.000	0.000	0.000	0.000	0.000
ISG204	0.000	0.000	0.000	0.000	0.000
ISG205	0.000	0.000	0.000	0.000	0.000
ISG206	0.000	0.000	0.000	0.000	0.000
ISG207	0.000	0.000	0.000	0.000	0.000
ISG208	0.000	0.000	0.000	0.000	0.000
ISG209	0.000	0.000	0.000	0.000	0.000
ISG210	0.000	0.000	0.000	0.000	0.000
ISG211	0.000	0.000	0.000	0.000	0.000
ISG212	0.000	0.000	0.000	0.000	0.000
ISG213	0.000	0.000	0.000	0.000	0.000
ISG214	0.000	0.000	0.000	0.000	0.000
ISG215	0.000	0.000	0.000	0.000	0.000
ISG216	0.000	0.000	0.000	0.000	0.000
ISG217	0.000	0.000	0.000	0.000	0.000
ISG218	0.000	0.000	0.000	0.000	0.000
ISG219	0.000	0.000	0.000	0.000	0.000
ISG220	0.000	0.000	0.000	0.000	0.000
ISG221	0.000	0.000	0.000	0.000	0.000
ISG222	0.000	0.000	0.000	0.000	0.000
ISG223	0.000	0.000	0.000	0.000	0.000
ISG224	0.000	0.000	0.000	0.000	0.000
ISG225	0.000	0.000	0.000	0.000	0.000
ISG226	0.000	0.000	0.000	0.000	0.000
ISG227	0.000	0.000	0.000	0.000	0.000
ISG228	0.000	0.000	0.000	0.000	0.000
ISG229	0.000	0.000	0.000	0.000	0.000
ISG230	0.000	0.000	0.000	0.000	0.000
ISG231	0.000	0.000	0.000	0.000	0.000
ISG232	0.000	0.000	0.000	0.000	0.000
ISG233	0.000	0.000	0.000	0.000	0.000
ISG234	0.000	0.000	0.000	0.000	0.000
ISG235	0.000	0.000	0.000	0.000	0.000
ISG236	0.000	0.000	0.000	0.000	0.000
ISG237	0.000	0.000	0.000	0.000	0.000
ISG238	0.000	0.000	0.000	0.000	0.000
ISG239	0.000	0.000	0.000	0.000	0.000
ISG240	0.000	0.000	0.000	0.000	0.000
ISG241	0.000	0.000	0.000	0.000	0.000
ISG242	0.000	0.000	0.000	0.000	0.000
ISG243	0.000	0.000	0.000	0.000	0.000
ISG244	0.000	0.000	0.000	0.000	0.000
ISG245	0.000	0.000	0.000	0.000	0.000
ISG246	0.000	0.000	0.000	0.000	0.000
ISG247	0.000	0.000	0.000	0.000	0.000
ISG248	0.000	0.000	0.000	0.000	0.000
ISG249	0.000	0.000	0.000	0.000	0.000
ISG250	0.000	0.000	0.000	0.000	0.000
ISG251	0.000	0.000	0.000	0.000	0.000
ISG252	0.000	0.000	0.000	0.000	0.000
ISG253	0.000	0.000	0.000	0.000	0.000
ISG254	0.000	0.000	0.000	0.000	0.000
ISG255	0.000	0.000	0.000	0.000	0.000
ISG256	0.000	0.000	0.000	0.000	0.000
ISG257	0.000	0.000	0.000	0.000	0.000
ISG258	0.000	0.000	0.000	0.000	0.000
ISG259	0.000	0.000	0.000	0.000	0.000
ISG260	0.000	0.000	0.000	0.000	0.000
ISG261	0.000	0.000	0.000	0.000	0.000
ISG262	0.000	0.000	0.000	0.000	0.000
ISG263	0.000	0.000	0.000	0.000	0.000
ISG264	0.000	0.000	0.000	0.000	0.000
ISG265	0.000	0.000	0.000	0.000	0.000
ISG266	0.000	0.000	0.000	0.000	0.000
ISG267	0.000	0.000	0.000	0.000	0.000
ISG268	0.000	0.000	0.000	0.000	0.000
ISG269	0.000	0.000	0.000	0.000	0.000
ISG270	0.000	0.000	0.000	0.000	0.000
ISG271	0.000	0.000	0.000	0.000	0.000
ISG272	0.000	0.000	0.000	0.000	0.000
ISG273	0.000	0.000	0.000	0.000	0.000
ISG274	0.000	0.000	0.000	0.000	0.000
ISG275	0.000	0.000	0.000	0.000	0.000
ISG276	0.000	0.000	0.000	0.000	0.000
ISG277	0.000	0.000	0.000	0.000	0.000
ISG278	0.000	0.000	0.000	0.000	0.000
ISG279	0.000	0.000	0.000	0.000	0.000
ISG280	0.000	0.000	0.000	0.000	0.000
ISG281	0.000	0.000	0.000	0.000	0.000
ISG282	0.000	0.000	0.000	0.000	0.000
ISG283	0.000	0.000	0.000	0.000	0.000
ISG284	0.000	0.000	0.000	0.000	0.000
ISG285	0.000	0.000	0.000	0.000	0.000
ISG286	0.000	0.000	0.000	0.000	0.000
ISG287	0.000	0.000	0.000	0.000	0.000
ISG288	0.000	0.000	0.000	0.000	0.000
ISG289	0.000	0.000	0.000	0.000	0.000
ISG290	0.000	0.000	0.000	0.000	0.000
ISG291	0.000	0.000	0.000	0.000	0.000
ISG292	0.000	0.000	0.000	0.000	0.000
ISG293	0.000	0.000	0.000	0.000	0.000
ISG294	0.000	0.000	0.000	0.000	0.000
ISG295	0.000	0.000	0.000		

January 22, 2010

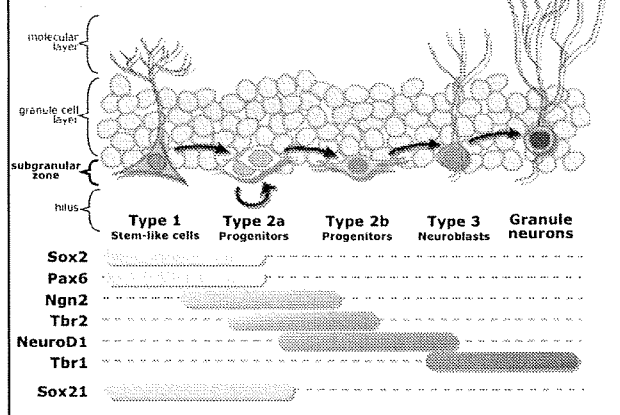
肝炎等克服緊急対策研究事業 第2回 合同班会議
「慢性C型肝炎のインターフェロン療法における幹細胞機能の変化とうつ病発症に関する基礎・臨床連携研究」

転写調節因子Sox21による成体ニューロン新生の調節

Sox and Notch signaling interaction regulates adult neurogenesis in mouse hippocampus

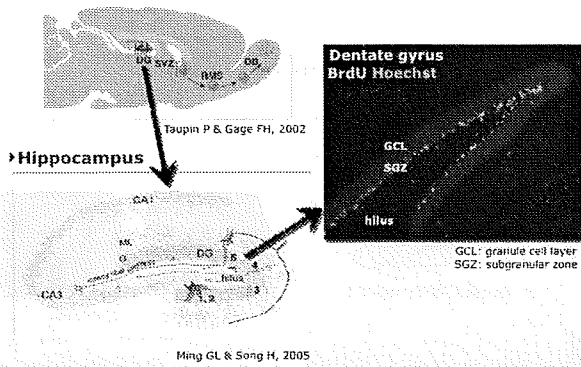
Department of Physiology
Keio University School of Medicine
Satoru Matsuda
Hideyuki Okano

Adult neurogenesis in dentate gyrus



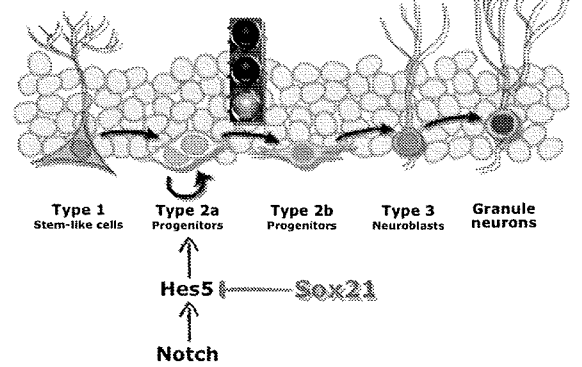
Adult neurogenesis in the mammalian brains

Adult neurogenesis occurs in SVZ & DG

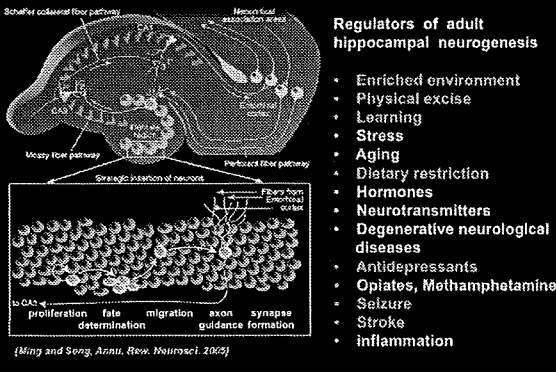


Model

Adult neurogenesis in dentate gyrus



海馬歯状回における成体ニューロン新生は、多様な細胞外シグナルによって正あるいは負に調節されている



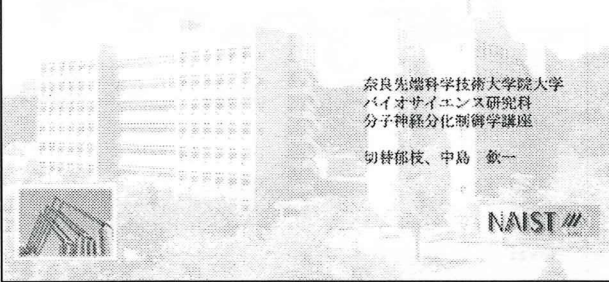
結論・意義

- Sox21は成体マウス海馬におけるニューロン新生の制御を担う転写因子であった。
- Sox21は成体海馬に存在する神経前駆細胞に選択的に発現しており、Hes5の発現を抑制することによりその未分化状態を解除し、ニューロンへの分化ステージへの移行を促進していた。
- Sox21が成体ニューロン新生に対して担う生理的意義についてのさらなる検討が、幹細胞機能の調節の立場から、うつ病発症機序の解明に貢献するものと期待される。
- 近年Notchシグナルとインターフェロンによるシグナルのクロストークが報告されており(Hu et al., *Immunity*, 2008)、NotchシグナルとSox21の機能に介入することにより、インターフェロンの神経幹細胞に対する作用を調節できる可能性がある。

問題提起

- 多様な細胞外のシグナルが、どのようなメカニズムで海馬歯状回の神経幹細胞に働きかけ、成体ニューロン新生を調節しているか不明である
- 海馬歯状回の神経幹細胞の自己複製や分化制御のメカニズムも不明の点が多い
- これらのメカニズムを解明することは、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因果関係とその病態解明に役立つものと考えられる

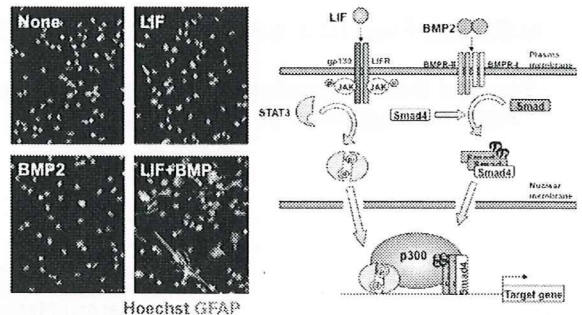
Toll様受容体シグナルによる神経幹細胞の分化制御機構の解明



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
 切替郁枝、中島 欽一

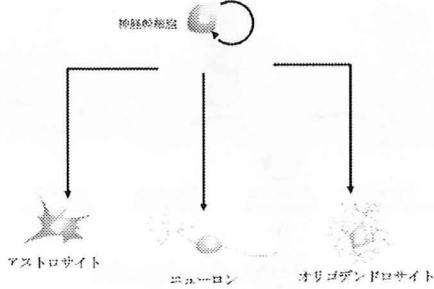
NAIST

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



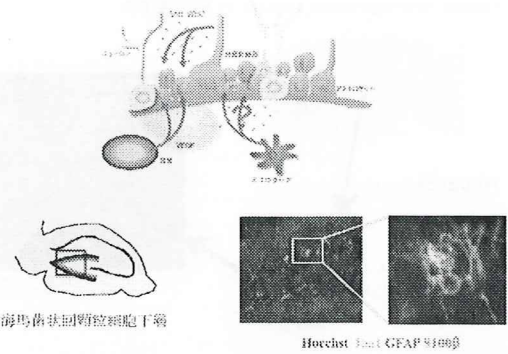
Nakashima K. et al., *Science* (1999)

神経幹細胞



2

ニューロン新生に關与する微小環境

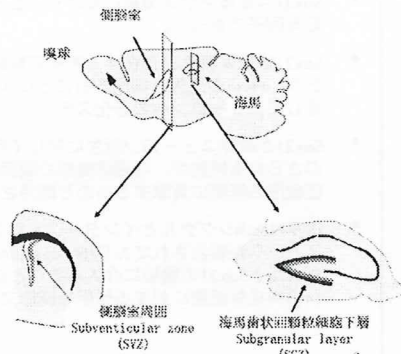


Hoechst Nestin GFAP p300

6

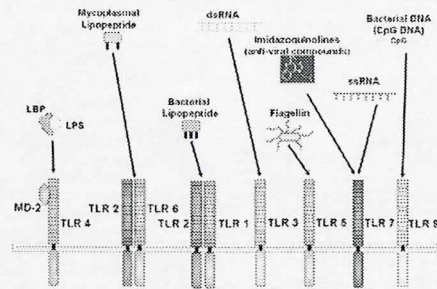
成体脳におけるニューロン新生領域

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



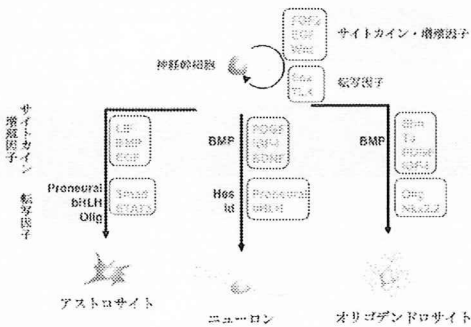
3

自然免疫を制御するToll様受容体 (TLR)



7

神経幹細胞の増殖・分化を制御する因子群



4

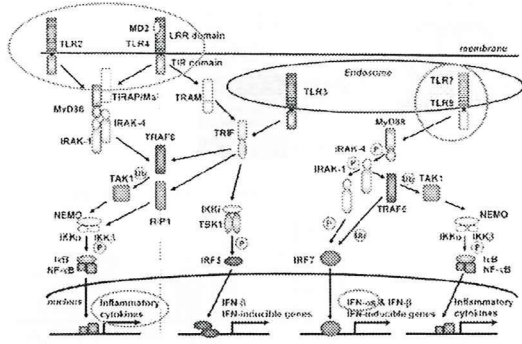
Toll-like receptors modulate adult hippocampal neurogenesis

Awa Rullig¹, David Shechter¹, Anat London¹, Yana Ziv¹, Axel Rosen¹, Hana Levy¹ and Michal Schwartz¹
Nat Cell Biol 9, 1031-1038 (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 immune activity 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 impairs 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 α / β -dependent activation of the NF- κ B signalling pathway. Thus, our study identified TLRs as players in adult neurogenesis and emphasizes their specified and diverse role in cell renewal.

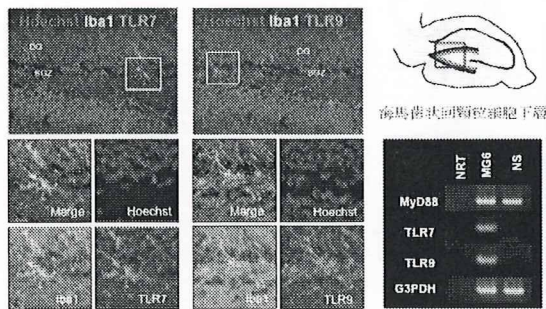
8

To11様受容体のシグナル伝達機構と遺伝子発現誘導



Yematsu and Akira *J Mol Med* (2006)

成体脳ニューロン新生領域における TLR7, TLR9の発現



10

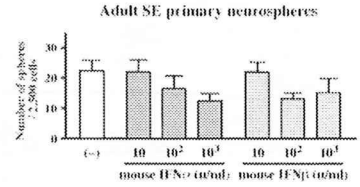
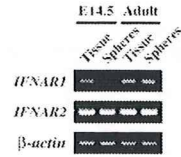
抑うつ作用を有する薬剤の神経幹細胞に 対する効果の検討

自然科学研究機構・生理学研究所
分子神経生理
等 誠司

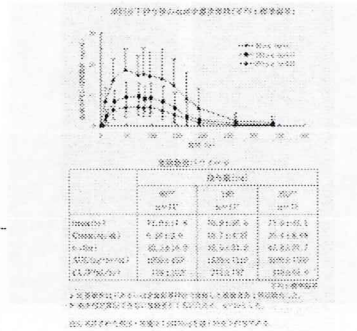
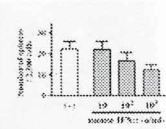
2010.1.22 第2回薬学科研研炎症研会議 (大阪)

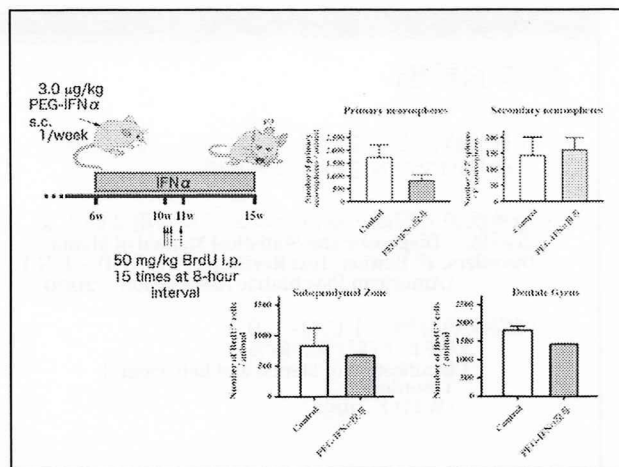
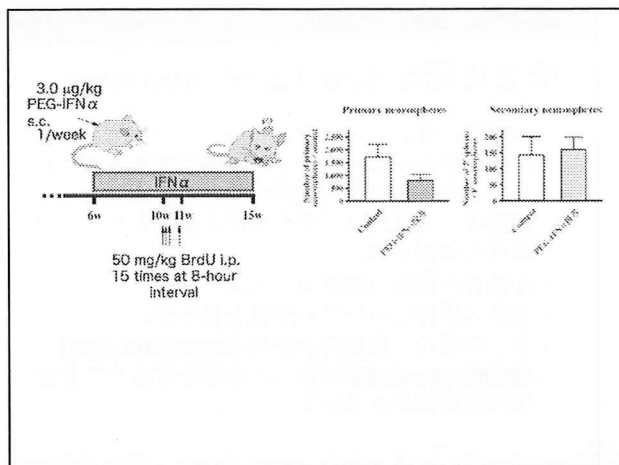
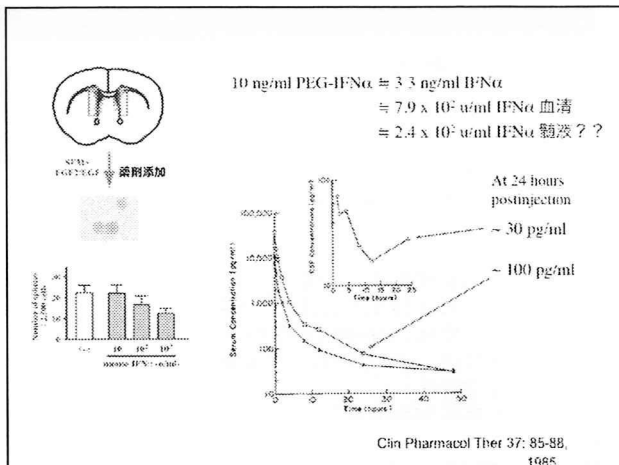
課題

1. インターフェロン α の神経幹細胞に対する薬理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。



PEG-IFN α (ベガシス®)
180 μ g s.c. / 60 kg BW





結論

1. インターフェロン α は胎仔期の神経幹細胞には作用しないが、成体の神経幹細胞のneurosphere形成を阻害する。
2. インターフェロン α の成体脳神経幹細胞に対する効果は、自己複製能の抑制ではなく、さらに検討を要する。
3. 成体マウスへのインターフェロン α の慢性投与によって、神経幹細胞数は減少する。

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

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
竹内 浩

IFN-induced Depression: Prevalence Rates

First Author	No. of Subjects Disease	IFN Therapy	Depression Scale	Outcome
Watanabe 1996 ¹	1741, CHC			11 of 14 items structured depression 14% of patients developed depression and depressive state
Okamoto 1996 ²	577, CHC			12% of patients developed depressive state 9% of patients developed depressive state/prospective clinical depression
Rezaei 1987 ³	35, CHC			33% of patients developed depression state
Witt 1994 ⁴	194, CHC	IFN-α1b or 10 MIU 3x/week for 6 or 22wk		37.2% of patients developed depression
Yoshida 1994 ⁵	54, CHC			29.6% of patients developed agitation, anxiety and depressive state
Yoshida 1997 ⁶	95, CHC			27% of patients developed depression
Witt 1993 ⁷	230, CHC			33.3% of patients developed depression
Hopwood 2000 ⁸	983, CHC			10% of patients developed depression
IFN 1999 ⁹	72, CHC	IFN-α2a, IFN-α2b, IFN-α1, IFN-β	depression rating scale depression inventory	33.3% of patients developed depression
Makgomeni 1999 ¹⁰	25, CHC			100% of patients developed depression
Forsgren 1991 ¹¹	26, CHC			35% of patients developed depression/acute anxiety

CHC, chronic hepatitis C; IFN, interferon; IFN-β, interferon beta; IFN-α, interferon alpha; HAM-D, Hamilton rating scale for depression; DSM, diagnostic and statistical manual of mental disorders; Caroff Dep, caroff depression scale; BDI, beck depression inventory; SCD, structured clinical interview for DSM-IV Axis I disorders; MADRS, Montgomery-Åsberg depression rating scale; IFN, Interferon; Health-Self-Rating

1) J Clin Psychiatry 57:1005-1008, 1996
2) J Clin Psychiatry 57:1009-1012, 1996
3) J Clin Psychiatry 48:1005-1008, 1987
4) J Clin Psychiatry 55:1005-1008, 1994
5) J Clin Psychiatry 55:1009-1012, 1994
6) J Clin Psychiatry 58:1005-1008, 1997
7) J Clin Psychiatry 54:1005-1008, 1993
8) J Clin Psychiatry 61:1005-1008, 2000
9) J Clin Psychiatry 60:1005-1008, 1999
10) J Clin Psychiatry 60:1005-1008, 1999
11) J Clin Psychiatry 52:1005-1008, 1991

今回の臨床研究

- ・ C型肝炎に対してインターフェロン療法を受ける患者の抑うつ症状の探索的コホート研究
- ・ うつ病性障害の発症を、精神科的構造化面接 (CIDI) によって測定する。
- ・ 抑うつ症状の経時的変化を、自記式うつ病評価尺度 (BDI-II) で追跡する。
- ・ 治療完遂率
- ・ C型肝炎の寛解率

構造化面接 structured interview

- ・ 被験者以外の者が評価を実施する手法で、かつ評価手順のかなりの部分が事前に決められており、評価者の裁量の範囲が狭いもの
- ・ 被験者一人当たりで費やされる時間が長く、評価者の負担が多い
- ・ 評価者の事前の訓練が不可欠
- ・ 多数の項目についての情報を得やすい
- ・ 多くの場合、操作的診断基準 operationalised diagnostic criteria に従った評価を行なうことを目的に作成されている

IFN-induced Depression: Prevalence Rates

First Author	No. of Subjects Disease	IFN Therapy	Depression Scale	Outcome
Myajima 1999 ¹	66, CHC	IFN-α-2b or lysohoblastic IFN-β or others (6 or 10 MIU/day for 2wks, then 3wks for 22wks)	HAM-D DSM-III-R	64% of patients developed MDD
Muselman 2001 ²	39, Melanoma	IFN-α-2a (20 MIU/m ² 5x/week for 4wks, then 10MIU/m ² 3x/week for 8wks)	HAM-D Caroff Dep DSM-IV	11% of patients developed depression on paroxetine antidepressant vs. 45% on placebo
Hausel 2002 ³	38, CHC	IFN-α-2b (3MIU 3x/week for 6-12 months)	BDI SCD	33% of patients developed MDD
Bonaccorsi 2002 ⁴	27, CHC	IFN-α (18 MIU 5x/week for 3 months)	MADRS DSM-IV	41% of patients developed MDD
Hankawa 2003 ⁵	39, CHC	IFN-α or IFN-β (2wks or 10 MIU/day for 4 wks, then 3wks for 20 wks)	HAM-D DSM-IV	23% of patients developed MDD

CHC, chronic hepatitis C; IFN, interferon; HAM-D, Hamilton rating scale for depression; DSM, diagnostic and statistical manual of mental disorders; Caroff Dep, caroff depression scale; BDI, beck depression inventory; SCD, structured clinical interview for DSM-IV Axis I disorders; MADRS, Montgomery-Åsberg depression rating scale

1) J Clin Psychiatry 60:1005-1008, 1999
2) J Clin Psychiatry 62:1005-1008, 2001
3) J Clin Psychiatry 63:1005-1008, 2002
4) J Clin Psychiatry 63:1005-1008, 2002
5) J Clin Psychiatry 64:1005-1008, 2003

操作的診断

- ・ 主観や直感を出来る限り排除した、症状記述的で操作的な内容を持つ診断基準
- ・ 精神疾患の診断・統計マニュアル 第4版本文改訂版 Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, 4th Edition, Text Revision (DSM-IV-TR) (American Psychiatric Association, 2000)
- ・ 国際疾病分類 ICD-10
精神および行動の障害
Classification of Mental and Behavioural Disorders (WHO, 1992)

これまでの研究の問題点

- ・ うつ病の診断・評価方法が一定でない
 - ・ 雑多な精神症状の一部としてのうつ病 (抑うつ症状)
 - ・ 臨床診断としてのうつ病
 - ・ 患者の自己評価 (尺度)
 - ・ 操作的診断基準

精神科的構造化面接

- ・ Composite International Diagnostic Interview (CIDI)
 - ・ WHO開発の構造化面接
 - ・ ICDおよびDSMに準拠した診断が可能
- ・ 直接面接あるいは電話面接
- ・ インターフェロン療法の開始前と終了後に施行

D1 あなたの日常生活の中で、日中ほとんどの時間、悲しい、苦しい、あるいは何事に対しても感心や喜びの数が目下よりも減ったことがあるか、はい/いいえ。そのうち3週間以上、自分の人生で物事がこのように感じられてきたことがありましたか。(D11-D15)

D1a 悲しい、苦しい、あるいは何事に対しても感心や喜びの数が、仕事、趣味、あるいは日常生活全般についてこのように感じられてきたことがありましたか。(D11-D15)

D12 今までに、日中ほとんどの時間、悲しかったり、落胆したり、物事に興味を失ったこと、感心することが毎日、2週間以上続いたことがありますか。(D11-D15)

D12a 今までに、日中ほとんどの時間、悲しかったり、落胆したり、興味を失ったこと、感心することが毎日、2週間以上続いたことがありましたか。(D11-D15)

D11 今までに、1年以上にわたって、数日以上続けて悲しかったり、落胆したり、興味を失ったこと、感心することが毎日あったことがありますか。(D11-D15)

D15 あなたの気分に関するこれらの問題が、最もひどく、どの頻度にあつたか、数日以上の期間について思い出して下さい。その期間に、悲しかったり、落胆したり、興味を失った気分は、普通、1日にどれくらい発生しましたか。
(4件法、1時間未満-M5、1-3時間 3-5時間、5時間以上-D17)

BDI-II

0-13: ほぼ無症状
14-19: 軽症
20-28: 中等症
29-63: 重症

10

大うつ病エピソードの診断基準 (DSM-IV-TR)

A. 以下の症状のうち5つ (またはそれ以上) が同じ2週間の間
に存在し、病前の機能からの変化を起こしている

- (1) 抑うつ気分
- (2) 興味・喜びの著しい減退
- (3) 食欲変化・体重変化 (減少または増加)
- (4) 睡眠障害 (不眠または過眠)
- (5) 精神運動性の焦燥または抑制
- (6) 易疲労性または気力の減退
- (7) 無価値感あるいは罪責感
- (8) 思考力・集中力の減退または決断困難
- (9) 自殺念慮・自殺企図

B. 症状は混合性エピソードの基準を満たさない
C. 症状は、臨床的に著しい苦痛、または社会的、職業的、または他の重要な領域における機能の障害を引き起こしている
D. 症状は、他の医学的、薬学的、または一時的な原因で説明されず、かつ、
E. 症状は死別反応ではうまく説明されない

BDI-II 重症度判定

- 0-13: ほぼ無症状
- 14-19: 軽症
- 20-28: 中等症
- 29 ≤ : 重症

自記式うつ病評価尺度

- Beck Depression Inventory-Second Edition (BDI-II)
- 重症度の測定、症状の変化の測定

大うつ病性障害発症に影響し得る因子

- 人口統計学的変数: 性別、年齢
- 生物学的マーカー
 - 甲状腺機能: TSH, FT3, FT4
 - 貧血: RBC, Hgb
 - サイトカイン: IL-1β, IL-6, TNF-α
 - 肝機能: ALT, γ-GTP, BS, LDL-cholesterol, AFP, KL-6
- 頭部MRI: 海馬体積
- 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
- 投与するIFNの種類と量
- リペヒリンの投与量
- 大うつ病および双極性障害の既往歴
- ベースラインの抑うつ症状
- 睡眠状態

日本版

BDI-II

頭部MRI: 海馬体積の測定

- 3D (MPRAGE) で 1mm
- ただし AC-PC line に垂直なスライス厚の1mmのMPRAGE冠状断面
- DTI (diffusion tensor imaging)
- 白質病変の検査のため、T2およびフレアは3mmスライスで

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

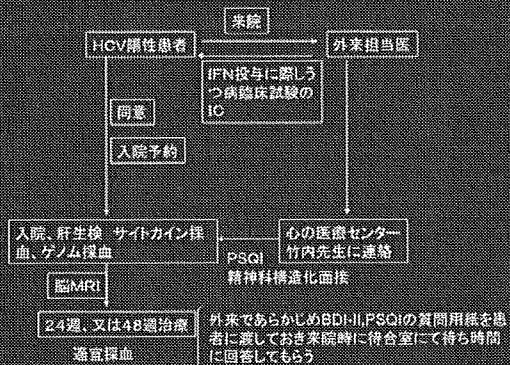
平成22年1月22日(金) メルパルク大塚 3階フォウンテース
名古屋市立大学医学部 消化器・代謝内科 野原俊輔

名古屋市立大学病院での進行 状況

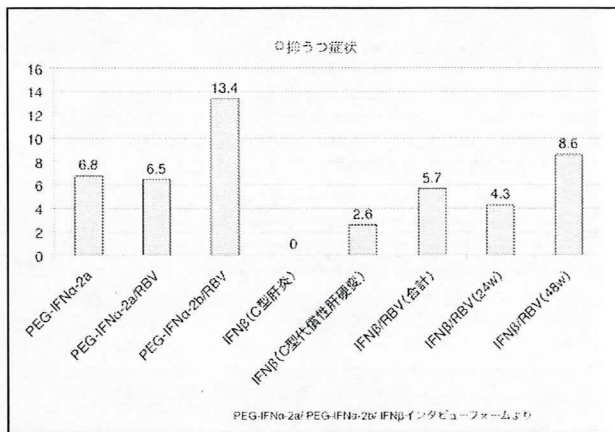
平成22年1月現在までで7名がエントリーされている。

昨年の当院のIFN導入数60人であり今年度は更なる増加がみこまれ、70人程度を予想している。

当院での実際の流れ、手順



* 統合失調症やうつ病といった疾患は
ナルコレプシーとは違いHeterogeneityが高い
ために、患者群は複数の症状を持つ。そのため、GWASなどで遺伝要因を特定することが
難しいと考えられている。

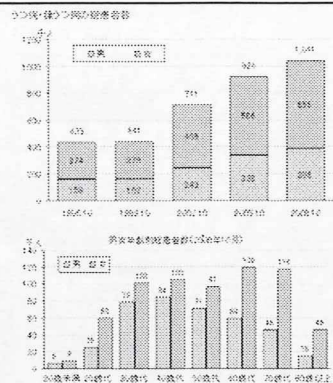


大うつ病と遺伝的要因(遺伝子マーカー)

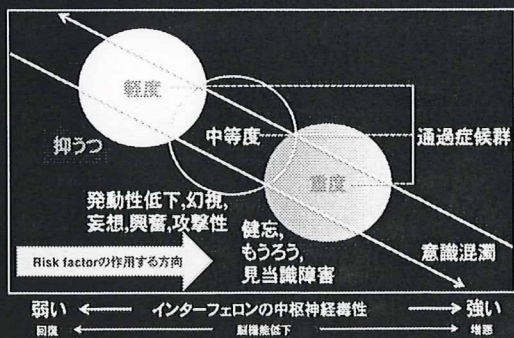
- ① P Muglia et al. Genome-wide association study of recurrent major depressive disorder in two European case-control cohorts. *Molecular Psychiatry* (2008) 14: 1-13
2007年の報告(15,274名)と26領域の遺伝子より多くの患者とほかに多くの遺伝子マーカーを使ってスキャンした結果、有意にうつ病と関連する遺伝領域は見つからなかった。
- ② PF Sullivan et al. Genome-wide association for major depressive disorder: a possible role for the presynaptic protein piccolo. *Molecular Psychiatry* (2009) 14: 359-375
2009年の報告では、3500人を使ったゲノムワイドスキャンの結果、piccolo遺伝子がうつ病に関与する遺伝子として取れたもの、別の12000人のサンプルを用いて追加検討した結果、再現性が得られなかった。
- ③ Neil Risch et al. Interaction Between the Serotonin Transporter Gene (5-HTTLPR), Stressful Life Events, and Risk of Depression: A Meta-analysis. *JAMA* 2009;301(23):2462-2471
うつ病においては、以前からセロトニントランスポーター (SST) の作用分子(遺伝子)の変異が発症しやすさと関係すると言われていたが、最近のメタ解析では否定された。

⇒ うつ病の発症に占める遺伝的要因は30-40%、環境要因(ストレスなど)の影響の方が大きいと言われている ⇒ インターフェロンは?

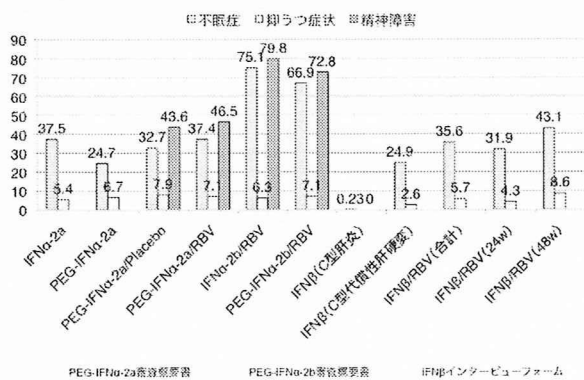
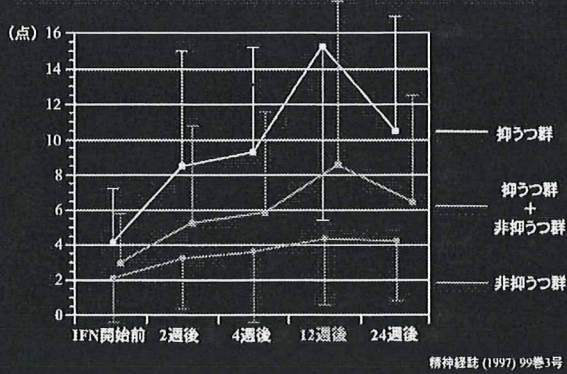
1999年 SSRI発売



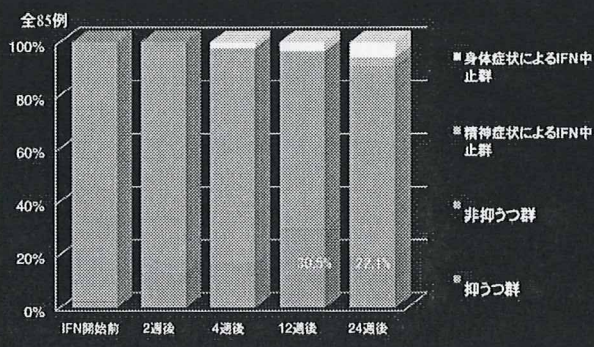
インターフェロンによる精神症状のとらえ方



Hamilton Depression Scale 平均得点の推移



大うつ病エピソード (DSM-III-R) による有病率



IFNによる精神症状の特徴

- あらゆる精神障害が出現し得るが、そのほとんどが抑うつ状態で次いで多いのがせん妄である。
- 抑うつ状態には、精神運動抑制型(ぼーっとした印象)及び活動型(不安・焦燥が強く、時に攻撃性を伴う)がある。
- 抑うつ状態に不眠や焦燥感が先行することが多い。
- 時に急激に衝動的な自殺企図に至ることがある。
- IFNの中止や向精神薬の投与が必要な重症例は約10%、対処の必要がない軽度の抑うつ状態は約30%の症例にみられる。
- 精神症状はIFN投与中いずれの時期にも生じ得るが、1ヵ月以内が多い。
- 精神症状はIFNの中止により、1週間以内に消退する例が多い。
- はっきりした意識障害がなくても、徐波化を中心とした脳波異常を認めることがある。

肝胆脾 45巻6号 2002年12月

BDI-II (Beck Depression Inventory) 日本版

- | | | |
|----------|-----------|-------------------------|
| 1. 悲しさ | 8. 自己批判 | 15. 活力喪失 loss of energy |
| 2. 状態 | 9. 自殺念慮 | 16. 睡眠習慣の悪化 sleep |
| 3. 個々の失敗 | 10. 落涙 | 17. 易刺激性 |
| 4. 喜びの喪失 | 11. 激越 | 18. 食欲の悪化 appetite |
| 5. 罪責感 | 12. 興味喪失 | 19. 集中困難 |
| 6. 疲弊感 | 13. 決断力低下 | 20. 疲労感 |
| 7. 自己嫌悪 | 14. 無価値感 | 21. 性欲減退 |

21項目の合計点数を算出

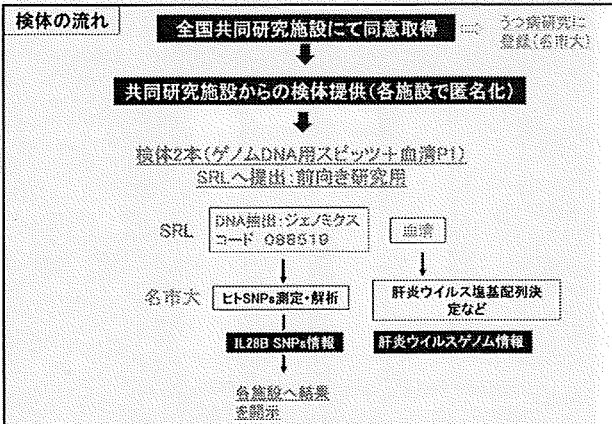
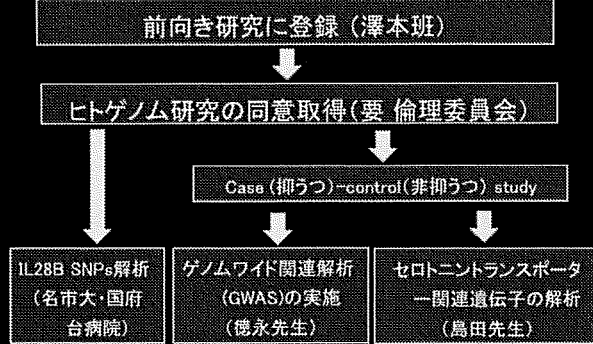
29～63点:重症
20～28点:中等度
14～19点:軽症

IFNによる精神症状の危険因子

- 高投与量(1日量)
 - 高齢者
 - 脳内器質疾患(萎縮、外傷、腫瘍)
 - 精神疾患の既往、薬物乱用歴
 - 病前の不眠傾向
 - 病前の抑うつ傾向
 - 病前の病気に対する不安が強い
 - うつ病親和性性格傾向
 - HIV感染者
 - 人格障害
- ⇒ 遺伝的要因(SNPなど)は不明

肝胆脾 45巻6号 2002年12月

IFN誘導性抑うつの遺伝的要因

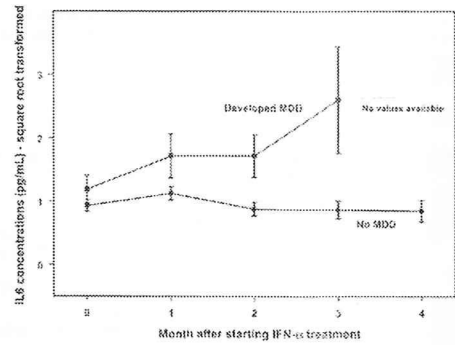


慢性C型肝炎のインターフェロン療法における幹細胞機能の変化とうつ病発症に関する基礎・臨床連携研究

国立国際医療センター国府台病院
 精神科 早川達郎
 消化器科 今村雅俊
 肝炎・免疫研究センター 溝上雅史

国立国際医療センター戸山病院
 消化器科 正木尚彦
 精神科 今井公文

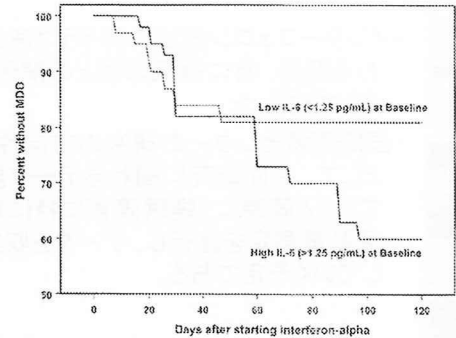
うつ病発症の有無とIL-6値の変化



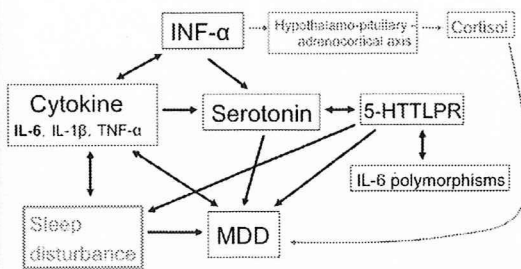
インターフェロン(IFN)療法導入患者の抑うつ症状の経時的評価

- 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-1β, IL-6, TNF-α: SRL依頼
(3) セロトントランスポーター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

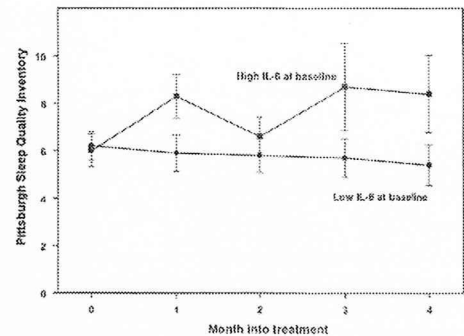
IFN療法施行前のIL-6値とうつ病発症との関係



インターフェロン療法中のうつ病発症に関わる要因 (現在までの報告から得られた所見をまとめたもの)



IFN療法施行前のIL-6値とPSQI総合得点の変化



Cytokine-induced depression IFN-α treatment: The role of IL-6 and sleep quality
 A.A. Prother et al. / Brain, Behavior, and Immunity 23(2009)

対象: 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

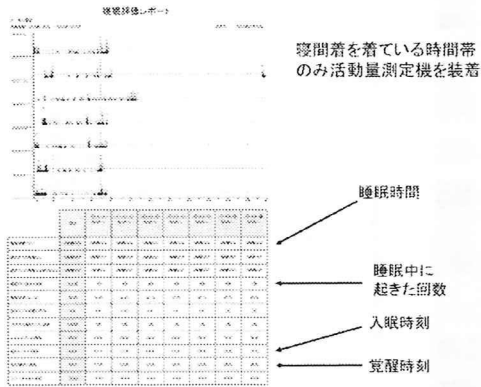
方法:

- ①BDI-II, PSQI, IL-6測定をIFN治療開始前、および治療開始後1ヶ月毎に4ヶ月目まで施行
- ②構造化面接(SCID-1)を治療開始前に施行、BDI-II > 15の時は治療開始後2ヶ月目、4ヶ月目にも施行、および担当医または患者から要請があった場合にはすぐに施行

- ・IL-6は翌月のPSQI得点の上昇を予測
- ・PSQI得点は翌月のBDI-II得点の上昇を予測

睡眠がIL-6上昇とMDD発症の間を仲介しているかどうか今後の検討課題

活動量測定機の解析データ



まとめ

- ・インターフェロン療法に伴ううつ病発症に関わる要因、特に睡眠障害との関係を文献的に検討した。
- ・国際医療センターの研究の方向性の一つとして、共同研究に関わるデータを収集していくと同時に、睡眠障害に特に着目して活動量測定を施行し、データを収集・解析していく予定である。