

201030017A

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

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

(H21 - 肝炎 - 一般 - 006)

平成 22 年度 総括・分担研究報告書

平成 23 年 3 月

研究代表者 澤本 和延

目 次

1. 総括研究報告書

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	1
澤本 和延	

2. 分担研究報告書

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	15
澤本 和延	
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	19
金子 奈穂子	
成体神経幹細胞における ATP の役割	22
岡野 栄之	
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	24
中島 欽一	
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	28
等 誠司	
インターフェロン誘発性うつ病の病態理解 －末梢 BDNF 動態から考える新たな予防・治療法の可能性－	30
鶴飼 渉	
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	32
竹内 浩・野尻 俊輔・田中 靖人	
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	35
今村 雅俊	
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	37
早川 達郎	
C型慢性肝炎に対するインターフェロン投与中のうつ症状ならびに 間質性肺炎の早期発見に関する研究	39
日野 啓輔／是永 匡紹	
セロトニントランスポーター関連遺伝子の解析	41
島田 昌一	

3. 資料

第1回班会議（平成22年7月14日）	43
第2回班会議（平成22年11月24日）	73

【別冊】

4. 研究成果の刊行に関する一覧表

5. 研究成果の刊行物・別刷

1. 総括研究報告

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）
 総括研究報告書

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

研究代表者 澤本 和延 名古屋市立大学大学院医学研究科 教授

研究要旨（当該年度は3年計画の2年目に当たる）

慢性 C 型肝炎に対するインターフェロン療法においては、副作用としてうつ病が高頻度に発生し、これが治療完遂の妨げとなっている。現在このような IFN 誘発性うつ病の発症リスク評価に関する臨床データが不足しており、またそのメカニズムについてはほとんど解明されていない。そこで、本研究では、脳内の海馬に存在する神経幹細胞に着目した新しい視点によって、IFN 誘発性うつ病の発症のメカニズムを解明するとともに、発症リスクの評価方法の確立と有効な予防方法・治療法の開発を目指して研究を行っている。今年度の研究により IFN 誘発性うつ病の原因となるメカニズムとして、ATP の減少、炎症性サイトカインの発現誘導、BDNF の減少、海馬における幹細胞のニューロン新生機能の低下、不眠等の関与が示唆された。IFN α と β には抑うつ症状の出現の頻度等、脳への作用に差異があることが動物実験と臨床研究の両方で示された。田中班・西口班との共同により、多数の臨床研究サンプルが集積されつつあり、来年度に解析を完了する見込みである。これらの研究によって、IFN 誘発性うつ病の発症メカニズム解明と、ハイリスク患者の検出方法の確立、及び予防・治療方法の開発に必要な情報を提供し、慢性 C 型肝炎の医療の発展に貢献することを目指す。

A. 研究目的

慢性 C 型肝炎の唯一の根治療法はインターフェロン (IFN) 療法であるが、IFN はうつ病等の中枢神経系有害作用を高頻度に惹起し、時に治療中止を余儀なくさせられる。しかしその神経病理学的機構や発症に關与する臨床的因子については殆ど分かっておらず、これらの解明は現在の慢性肝炎治療研究における最も重要な課題の 1 つである。

近年、成体脳でも側脳室周囲の脳室下帯・海馬には神経幹細胞が存在し、ニューロンを産生していることが明らかになった(図 1)。

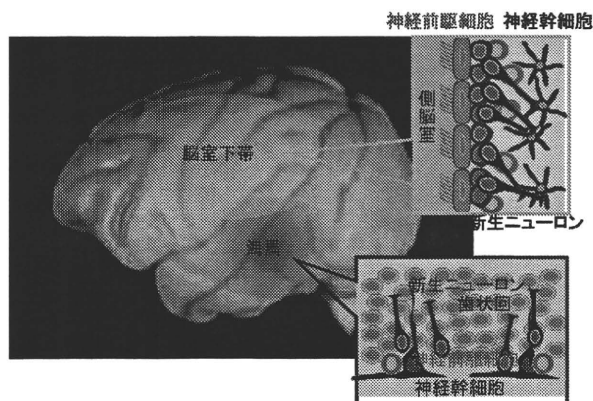


図 1 成人脳の脳室下帯と海馬歯状回に神経幹細胞が存在しニューロンを産生する。海馬のニューロン新生はうつ病と深く関連しており、IFN によって変化する。

研究代表者らは、成体脳の神経幹細胞の機能・制御メカニズムに関する研究を行ってきた。この機構の生理的意義の多くは未解明だ

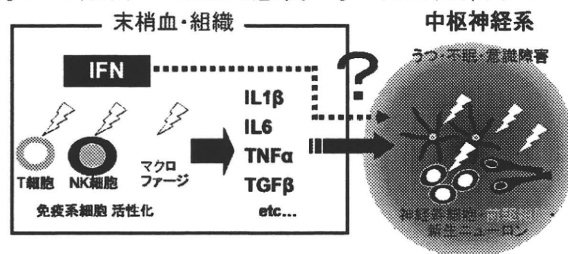


図 2 IFN による幹細胞機能の変化がうつ病発症の原因であるかどうかは不明である。その作用機構にも複数の異なる可能性がある。

が、抑うつ状態の形成や抗うつ薬の効果発現に關与することが報告されている。分担者金子らの研究によって、IFN 投与によって海馬の神経幹細胞の増殖が抑制されることが明らかになった。これは、IFN 誘発性うつ病においても、神経幹細胞機能の変化が神経病理学的基盤となっている可能性(図 2)を強く示唆している。本研究は、IFN によって惹起される神経幹細胞機能の変化を分子・細胞・動物レベルで詳細に解析することにより IFN 誘発性うつ病の発症メカニズムを解明し、肝炎医療に貢献することを目的とする。

現行の IFN 療法をドロップアウトなく効

率よく遂行するには、うつ病発症の可能性を事前に的確に把握し対応することが重要であるが、これらの知見は世界的にも非常に不足している。

そこで本研究では、IFN療法導入患者の精神医学的評価・画像診断・生物学的マーカーの追跡により、うつ病発症に関連した臨床的因子の同定を行うことを目的とした臨床研究を並行して行う。これは、抑うつ状態を正確に評価する構造化面接によって、INF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、INF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。

本研究は、神経幹細胞研究を精力的に行っている基礎研究者と、同病院内で連携して診療を行っている内科・精神科臨床医が、相互に情報交換・議論し、協力のもとに遂行することを特色とする。霊長類モデルも含めた詳細な発症メカニズムの解析から得られる知見は、うつ病発症に関連する因子検索に活用する。この体制の構築により、基礎・臨床研究が乖離することなく相乗的に機能し、IFN誘発性うつ病の本態に迫ることが可能である。

B.研究方法

上述の目標を達成するため、以下の12名の分担研究者からなる研究班を組織した。基礎研究では、研究代表者と5名の分担研究者が、相互に関連した課題について様々なアプローチでIFNと神経幹細胞および抑うつ症状の関連について、協力して研究に取り組んでいる。臨床研究においては、臨床研究責任者である竹内が他の精神科・内科臨床医との連携を図り、効率良く多施設共同研究を推進する体制となっている。

(基礎研究)

金子 奈穂子 (名古屋市立大学)
岡野 栄之 (慶應義塾大学)
中島 欽一 (奈良先端科学技術大学院大学)
等 誠司 (生理学研究所)
鵜飼 渉 (札幌医科大学)

(臨床研究)

竹内 浩 (名古屋市立大学)
田中 靖人 (名古屋市立大学)
野尻 俊輔 (名古屋市立大学)
島田 昌一 (大阪大学)
早川 達郎 (国立国際医療センター)
今村 雅俊 (国立国際医療センター)
日野 啓輔 (川崎医科大学)

基礎研究においては、以下のような様々な

手法でIFNによる神経幹細胞への作用を多角的に解析している。

- 1) IFN α またはIFN β をマウスに投与し、神経幹細胞の増殖・ニューロンへの分化等を組織学的に解析するとともに、抑うつ症状を行動学的に解析 (鄭・金子・澤本)
- 2) コモンマームセットにPEG-IFN α を投与し、霊長類における神経幹細胞への影響ならびに抑うつ症状を解析 (金子)
- 3) ATP、ATPアンタゴニスト、またはATP受容体のアンタゴニストをマウス脳室内に投与し、神経前駆細胞への影響を解析 (岡野)
- 4) 内在性のIFNの発現に関与する可能性のあるToll様受容体に着目し、その発現と機能を解析 (中島)
- 5) ニューロスフェア法により神経幹細胞の増殖・分化能をin vitroで解析 (等)
- 6) 抗うつ薬を投与したラットの血小板から遊離するBDNFの量を測定するとともに、蛍光標識したBDNFの血液から脳内への移行を組織学的に解析 (鵜飼)

臨床研究は、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、2. 抑うつ症状、睡眠状態の経時的变化、3. INF療法終了時、4. 生物学的マーカーを測定し、これらを解析することにより、INF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、野尻、田中は特にウイルス学的・ゲノムワイド関連の解析も行う。島田は、特にセロトニントランスポーター関連遺伝子多型部位の解析を行う。早川、今村は、国立国際医療センターの慢性C型肝炎に対してINF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、名古屋市立大学病院と同様のプロトコルを用いて抑うつ症状、睡眠状態の経時变化、各因子の評価を行う。特に睡眠状態については客観的評価のための活動量測定器を用いて測定することとしている。日野は、治療中の副作用であるうつ病と間質性肺炎合併の実態をBDI-IIを用いて把握する。

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および国立国際医療センター倫理審査委員会の承認を得ている。

尚、本研究は、同様にIFNの副作用の研究を行っている西口修平班と連携して推進し

ており、合同で班会議を行うとともに、共同研究を進めている。

班会議は以下の通り、西口班と合同で二回開催した。

平成 22 年 7 月 14 日 第 1 回班会議(名古屋市立大学) 【3. 資料 (P43) 参照】

平成 22 年 11 月 24 日 第 2 回班会議(メルパルク大阪) 【3. 資料 (P73) 参照】

また、研究の進捗状況を報告し問題点を議論するため、以下の通りミーティングを行った。

平成 22 年 9 月 30 日 第一回基礎・臨床合同ミーティング(名古屋市立大学) 参加者: 澤本、金子、竹内、田中、野尻

平成 22 年 10 月 26 日 第二回基礎・臨床合同ミーティング(名古屋市立大学) 参加者: 澤本、金子、竹内、田中、野尻

平成 23 年 4 月 7 日 第三回基礎・臨床合同ミーティング(名古屋市立大学) 参加者・澤本、金子、竹内、田中、野尻

C. 研究結果

基礎研究においては、海馬の幹細胞によるニューロン新生に着目して、IFN によるうつ病発症のメカニズム解明に取り組んでいる。3 年計画の 2 年目に当たる H22 年度においては、昨年度の各分担研究の成果をさらに発展させて、海馬ニューロン新生のメカニズム解明(岡野)、IFN を投与したマウス(澤本)およびマーモセット(金子)のニューロン新生及び抑うつ状態の解析、培養実験による神経幹細胞への IFN の作用の解析(等)、内在性の IFN の発現誘導に關与する可能性のある受容体の解析(中島)、及び血小板から遊離する BDNF の解析(鵜飼)を行い、以下の通り重要なデータを取得した。

澤本は金子・鄭とともに、マウス IFN α または IFN β をマウスに投与し、海馬における細胞増殖、抑うつ症状、及びサイトカインの発現レベルを解析した。IFN 投与によって、抑うつ症状とともに、海馬における神経前駆細胞の減少とサイトカインの発現誘導が観察されたことから、これらの因果関係が示唆された。また IFN β 投与によるこれらの作用は、IFN α と比較して軽度であった。

金子は、PEG-IFN α を投与したコモンマーモセットの海馬を解析し、齧歯類と同様に、霊長類においても、幹細胞からのニューロン新生が抑制されていることを明らかにした。さらに、投与動物の活動量を測定し、PEG-IFN α 投与が段階的・持続的に活動量を低下させることを明らかにした。

岡野は、うつ病の際に脳内濃度が低下する

重要な分子である ATP に着目し、神経幹細胞への作用を検討した。ATP または ATP アンタゴニスト等を脳室内に投与する実験により、ATP が P2Y1 リセプターを介して神経前駆細胞の増殖を制御していることが明らかにした。

中島は、IFN の発現誘導に關与する可能性のある Toll 様受容体 (TLR) ファミリーのうち、TLR7 および TLR9 の遺伝子欠損マウスを解析した。生理的条件下では、野生型とこれらの遺伝子欠損マウスの間には、神経幹細胞の増殖に差は認められなかった。一方、カイン酸によるてんかん誘導時には、これらの遺伝子欠損マウスの方が増殖細胞が増加し、ニューロン細胞死が減少していることを明らかにした。

等は、IFN α および IFN β の存在下で神経幹細胞を培養し、これら IFN が成体脳の神経幹細胞に直接作用して、自己複製能および分化能を低下させることを明らかにした。

鵜飼は、抗うつ薬を投与されたラットの血小板において BDNF の遊離が促進されることを明らかにした。また、蛍光標識した BDNF を用いて、BDNF が血中から脳内へ移行し得ることを示した。さらに、西口修平班と共同でインターフェロン療法を受けた患者の血清サンプルを解析し、ほぼ前例で BDNF 濃度が低下していることを明らかにした。

臨床研究については、野尻、田中、竹内は名古屋市立大学病院での症例集積中であり、2010 年中に治療 12 週まで終了した症例では、抑うつ症状の悪化したものが 8 例/23 例であったが、うつ病とは診断されていなかった。今村は治療 12 週まで観察しえた 6 例のサイトカインの動向とうつ病発症の關係について検討し、血中 IL-6 濃度がうつ病群で高かった。早川は、治療 8 週まで経過を追うことができた 10 例のうちうつ病を発症した 3 例の特徴を検討した。島田は、IFN 誘発うつ病とセロトニントランスポーターの遺伝子多型との關連性について解析し、うつ病と診断されている 53 例について発症率が S/S 型が 18.8%、L/S 型が 38.1%、L/L 型が 0% であった。日野は、所属機関の倫理委員会に研究を申請中であり、承認されればすぐに症例の集積を行う予定である。

D. 考察

今年度の研究により得られた成果の学術的意義および IFN 療法によるうつ病への対策との關連は以下の通りである。

1) 成体脳におけるニューロン新生の制御機

構には不明な点が多い。岡野により ATP が神経前駆細胞の増殖制御において重要な働きをしていることが明らかになった。このことから、細胞外の ATP 濃度がニューロン新生の制御において重要な役割をしていることが示唆されるとともに、うつ病においては ATP 濃度の異常によって適切なニューロン新生が起こっていない可能性が示唆された。

2) IFN による抑うつ症状を理解するためには、投与された IFN の作用とともに、内在性 IFN の発現調節機構を研究することも重要である。中島の研究により、内在性 IFN α の発現誘導に関与する可能性のある Toll 様受容体 (TLR7 と TLR9) が神経幹細胞の増殖とニューロンの細胞死に関与していることが示唆された。これらの TLR は神経幹細胞に隣接するミクログリアに発現することから、成体海馬内において、神経系細胞と免疫系細胞が TLR シグナルを介して相互作用する可能性がある。

3) 鄭が行ったマウスへの IFN 投与実験により、海馬における細胞増殖の低下と抑うつ行動の出現が同時に観察されたことから、IFN 投与によるうつ病発症と幹細胞機能低下の間には何らかの因果関係が存在することが考えられる。IFN 投与によりマウス脳内で幹細胞機能が低下するメカニズムとして、脳内におけるサイトカインの誘導が関与している可能性が示唆された。同様に、今村らによる臨床研究においても、うつ病を発症した患者において IL6 濃度の上昇が認められた。よって、サイトカインの誘導を抑制する薬剤を投与することにより、うつ病の発症を予防できる可能性が考えられる。

4) 鄭が行った IFN α と IFN β の効果の比較により、IFN β の方が、マウスにおける神経幹細胞機能の低下と抑うつ行動の出現が起こりにくいことが明らかになった。同様に、今年度の野村らによる臨床研究において、IFN β を投与された患者の方が、抑うつ症状が起こりにくいことが明らかになった。これらのことから、IFN β は IFN α よりも、海馬への作用が小さく、うつ病を起こしにくい可能性が示唆された。

5) 一方、等らの神経幹細胞の選択的培養法を用いた実験によって、IFN α と IFN β が神経幹細胞に直接作用してニューロン新生に影響を与えうる可能性が示唆された。この点に関して、脳内の IFN 受容体がうつ病の発症に関与しているかどうかを調べるため、中枢神経系特異的な IFN 受容体遺伝子欠損マウスを用いた実験を準備中である。

6) 鶴飼らのラットを使った実験によって、抗うつ薬が血小板からの BDNF 遊離を促進することが明らかになった。また、血液中の BDNF が脳内に移行し得ることも明らかになった。興味深いことに、インターフェロン治療開始によって血中の BDNF が低下し、

その程度が患者の抑うつ症状の発現と有意に相関していたことから、インターフェロンによって誘発されるうつ病と末梢血 BDNF の低下との深い関わりが推察された。

7) 金子が行ったコモンマウスへの PEG-IFN α 投与実験によって、霊長類においても海馬神経幹細胞のニューロン新生機能の低下と行動学的変化を検出することに成功した。ヒトに近い霊長類の病態モデルとその解析方法が確立されたことにより、今後インターフェロンによるうつ病発症メカニズムの解明と予防・治療方法の研究が促進されることが期待される。

8) 臨床研究については、症例数が少なく、統計学的検討はできていないが、これまで IFN 誘発性うつ病で報告されてきたことと比較的似た結果が得られている。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合って進めていくところにある。精神科的構造化面接まで含めた本研究と自記式質問票を中心とした多施設共同研究(兵庫医科大学の西口班の5施設)を進めていくことで症例増加を見込んでいる。

E. 結論

進捗状況:

基礎研究においては、活発な分担研究を行い、IFN による神経幹細胞機能の変化と抑うつ症状の解析に関する各自の計画を実施して学術的に重要な成果が得られた。3年目以降に行う予定の動物実験等の準備も順調に進んでおり、今後の進展が期待できる。臨床研究は2010年中に50例はエントリーされた。今後は多施設共同研究分も含めて症例数を増やしていく予定である。3年計画の2年目の目標について、概ね達成できたと考えられる。

展望:

IFN 誘発性うつ病発症メカニズムの解明により、IFN 療法の完遂を妨げるうつ病の予防・治療方法を提示できる可能性がある。また、本研究の成果は IFN 誘発性うつ病に限らず、より患者数が多く大きな社会問題となっている内因性うつ病の病態解明および治療に役立つ可能性もある。臨床研究により、IFN 療法に伴ううつ病発症のハイリスク患者を検出が可能になれば、各患者に適した治療方法を選択することが可能になり、医療経済的な貢献も期待できる。

F. 健康危険情報

該当なし

G. 研究発表

1. 論文発表

[澤本 和延]

(英文)

- 1) Sawada, M., Huang, S., Hirota Y., Kaneko, N. and Sawamoto, K. Neuronal migration in the adult brain. Ed. Seki, T., Sawamoto, K., Parent, J., Alvarez-Buylla, A. *Neurogenesis in the adult brain*. Springer, in press
- 2) Imaizumi Y, Sakaguchi M, Morishita T, Ito M, Poirier F, Sawamoto, K., Okano H. Galectin-1 is expressed in early-type neural progenitor cells and down-regulates neurogenesis in the adult hippocampus *Mol Brain*. 4(1):7. 2011
- 3) Sawamoto, K., Hirota, Y., Alfaro-Cervello, C., Soriano-Navarro, M., He, X., Hayakawa-Yano, Y., Yamada, M., Hikishima, K., Tabata, H., Iwanami, A., Nakajima, K., Toyama, Y., Itoh, T., Alvarez-Buylla, A., Garcia-Verdugo, J.M., and Okano, H. Cellular composition and organization of the subventricular zone and rostral migratory stream in the adult and neonatal common marmoset brain. *J Comp Neurol* 519(4):690-713. 2011
- 4) Kaneko, N., Kako, E., Sawamoto, K. Prospects and Limitations of Using Endogenous Neural Stem Cells for Brain Regeneration *Genes* 2(1), 107-130. 2011
- 5) Ikeda M, Hirota Y, Sakaguchi M, Yamada O, Kida YS, Ogura T, Otsuka T, Okano, Sawamoto, K. Expression and Proliferation-Promoting Role of Diversin in the Neuronally Committed Precursor Cells Migrating in the Adult Mouse Brain. *Stem Cells*. 2(11):2017-26. 2010
- 6) Hirota Y, Meunier A, Huang S, Shimozawa T, Yamada O, Kida YS, Inoue M, Ito T, Kato H, Sakaguchi M, Sunabori T, Nakaya MA, Nonaka S, Ogura T, Higuchi H, Okano H, Spassky N, Sawamoto, K. Planar polarity of multiciliated ependymal cells involves the anterior migration of basal bodies regulated by non-muscle myosin II. *Development*. 137(18):3037-46. 2010
- 7) Kaneko N, Marín O, Koike M, Hirota Y, Uchiyama Y, Wu JY, Lu Q, Tessier-Lavigne M, Alvarez-Buylla A, Okano H, Rubenstein JL, Sawamoto, K. New neurons clear the path of astrocytic processes for their rapid migration in the adult brain. *Neuron*. 67(2):213-23. 2010
- 8) Mirzadeh Z, Doetsch F, Sawamoto, K., Wichterle H, Alvarez-Buylla A. The subventricular zone en-face: wholemount staining and ependymal flow. *J Vis Exp*. (39). pii: 1938. doi: 10.3791/1938. 2010
- 9) Sakaguchi M, Imaizumi Y, Shingo T, Tada H, Hayama K, Yamada O, Morishita T, Kadoya T, Uchiyama N, Shimazaki T, Kuno A, Poirier F, Hirabayashi J, Sawamoto, K., Okano H. Regulation of adult neural progenitor cells by Galectin-1/beta1 Integrin interaction. *J Neurochem*. 113(6): 1516-24. 2010
- 10) Guirao B, Meunier A, Mortaud S, Aguilar A, Corsi JM, Strehl L, Hirota Y, Desoeuvre A, Boutin C, Han YG, Mirzadeh Z, Cremer H, Montcouquiol M, Sawamoto, K., Spassky N. Coupling between hydrodynamic forces and planar cell polarity orients mammalian motile cilia. *Nat. Cell Biol*. 12(4): 341-350. 2010
- 11) Kojima, T., Hirota, Y., Ema, M., Takahashi, S., Miyoshi, I., Okano, H., Sawamoto, K. Subventricular zone-derived neural progenitor cells migrate along a blood vessel scaffold toward the post-stroke striatum *Stem Cells* 28(3):545-554. 2010
- 12) Oki, K., Kaneko, N., Kanki, H., Imai, T., Suzuki, N., Sawamoto, K., Okano, H. Musashi1 as a marker of reactive astrocytes after transient focal brain ischemia *Neurosci. Res*. 66(4): 390-395, 2010

(和文)

- 1) 黄誌恵、廣田ゆき、澤本和延。
繊毛の構造と機能。
細胞 印刷中
- 2) 太田晴子、匹田貴夫、祖父江和哉、澤本和延。
脳卒中の再生医療に向けて。
循環器内科 68(4): 393-397, 2010.
- 3) 金子奈穂子、澤本和延。
成体脳を移動する新生ニューロンは周囲のアストロサイトの形態を制御することにより移動経路を形成・維持している。
ライフサイエンス新着論文レビュー
<http://first.lifesciencedb.jp/archives/882>
- 4) 廣田ゆき、澤本和延
中枢神経系における繊毛の機能
小児の脳神経 35(1): 11-14, 2010.

[金子 奈穂子]

- 1) Kaneko N, Marín O, Koike M, Hirota Y, Uchiyama Y, Wu J, Lu Q, Tessier-Lavigne M, Alvarez-Buylla A, Okano H, Rubenstein J & Sawamoto K. New neurons clear the path of astrocytic processes for their rapid migration in the adult brain. *Neuron* 67: 212-223 (2010).
- 2) Sawada M, Shi-hui Huang, Yuki Hirota, Kaneko N & Sawamoto K. Neuronal migration in the adult brain. *Neurogenesis in the adult brain*, Springer, in press.
- 3) Kaneko N, Kako E & Sawamoto K. Prospects and Limitations of Using Endogenous Neural Stem Cells for Brain Regeneration. *Genes*, 2: 107-130 (2011).
- 4) 金子奈穂子「成体脳内で産生され長距離を移動する新生ニューロンとアストロサイトの相互作用」 *神経化学* : in press.
- 5) 金子奈穂子「成体脳におけるニューロン-グリア相互作用と新生ニューロンの移動制御機構」 *Nagoya Medical Journal* : in press.
- 6) 金子奈穂子「グリア細胞との相互作用による新生ニューロンの移動制御機構」 *再生医療* 10 : 45-51 (2011).
- 7) 金子奈穂子・澤本和延「成体脳を移動する新生ニューロンは周囲のアストロサイトの形態制御によって自らの移動経路を形成・維持している」 *ライフサイエンス新着論文レビュー*(2010).

[岡野 栄之]

- 1) Kojima T, Hirota Y, Ema M, Takahashi S, Miyoshi I, Okano H & Sawamoto K. Subventricular zone-derived neural progenitor cells migrate along a blood vessel scaffold toward the post-stroke striatum. *Stem Cells*. 28(3):545-554 (2010).
- 2) Kanki H, Shimabukuro MK, Miyawaki A & Okano H. "Color Timer" mice: visualization of neuronal differentiation with fluorescent proteins. *Mol. Brain* 3: 5 (2010).

[中島 欽一]

- 1) Muotri A R, Marchetto M C, Coufal N G, Oefner R, Yeo G, Nakashima K & Gage F H.

L1 retrotransposition in neurons is modulated by MeCP2. *Nature* 468: 443-446 (2010).

- 2) Abematsu M, Tsujimura K, Yamano M, Saito M, Kohno K, Kohyama J, Namihira M, Komiya S & Nakashima K. Neurons derived from transplanted neural stem cells restore disrupted neuronal circuitry in a mouse model of spinal cord injury. *J Clin Invest* 120: 3255-3266 (2010).
- 3) 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* 189: 159-170 (2010).
- 4) Mira H, Andreu Z, Suh H, Lie D C, Jessberger S, Consiglio A, San Emeterio J, Hortiguera R, Marques-Torres M A, Nakashima K, Colak D, Gotz M, Farinas I & Gage F H. Signaling through BMP-IA regulates quiescence and long-term activity of neural stem cells in the adult hippocampus. *Cell Stem Cell* 7: 78-89 (2010).
- 5) Juliandi B, Abematsu M & Nakashima K. Chromatin remodeling in neural stem cell differentiation. *Curr Opin Neurobiol* 20: 408-415 (2010).
- 6) Juliandi B, Abematsu M & Nakashima K. Epigenetics, Stem cells and Cellular differentiation. in *Handbook of epigenetics: The new molecular and medical genetics* (ed. Tollefsbol T.O.) 315-328 (Elsevier, 2010).
- 7) Juliandi B, Abematsu M & Nakashima K. Epigenetic regulation in neural stem cell differentiation. *Dev Growth Differ* 52: 493-504 (2010).

[等 誠司]

- Espinosa-Jeffrey A., Hitoshi S., Zhao P., Awosika O., Agbo C., Olaniyan E., Garcia J., Valera R., Thomassian A., Chang-Wei R.,

Yamaguchi M., de Vellis J., Ikenaka K.
(2010) Functional central nervous system myelin repair in an adult mouse model of demyelination caused by proteolipid protein overexpression. *J Neurosci Res* 88, 1682–1694

[鶴飼 渉]

- 1) Yamada M, Takahashi K, Ukai W et al. Neuroserpin is expressed in early stage of neurogenesis in adult rat hippocampus. *Neuroreport*. 2010; 21(2):138-142.
- 2) Ono T, Hashimoto E, Ukai W et al. The role of neural stem cells for in vitro models of schizophrenia: neuroprotection via Akt/ERK signal regulation. *Schizophr Res*. 2010; 122(1-3):239-247.
- 3) Watanabe K, Hashimoto E, Ukai W et al. Effect of antidepressants on brain-derived neurotrophic factor (BDNF) release from platelets in the rats. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry*. 2010; 34(8):1450-1454.

[竹内 治・野尻俊輔・田中靖人]

- 1) Miyaki T, Nojiri S, Shinkai N, Kusakabe A, Matsuura K, Iio E, Takahashi S, Yan G, Ikeda K, Joh T. Pitavastatin inhibits hepatic steatosis and fibrosis in non-alcoholic steatohepatitis model rats. *Hepato Res*. in press
- 2) Kataoka H, Hayano J, Mizushima T, Tanaka M, Kubota E, Shimura T, Mizoshita T, Tanida S, Kamiya T, Nojiri S, Mukai S, Mizuno K, Joh T. Cardiovascular tolerance and autonomic nervous responses in unsedated upper gastrointestinal small-caliber endoscopy: a comparison between transnasal and peroral procedures with newly developed mouthpiece. *Dig Endosc*. 23(1):78-85. 2011
- 3) Naitoh I, Zen Y, Nakazawa T, Ando T, Hayashi K, Okumura F, Miyabe K, Yoshida M, Nojiri S, Kanematsu T, Ohara H, Joh T. Small bile duct involvement in IgG4-related sclerosing cholangitis: liver biopsy and cholangiography correlation. *J Gastroenterol*. 46(2):269-76. 2011
- 4) Kusakabe A, Tanaka Y, Inoue M, Kurbanov F, Tatematsu K, Nojiri S, Joh T, Tsugane S, Mizokami M. A population-based cohort study for the risk factors of HCC among hepatitis B virus mono-infected subjects in

- Japan. *J Gastroenterol*. 46(1):117-24. 2011
- 5) N Sakamoto, M Nakagawa, Y Tanaka, Y Sekine-Osajima, M Ueyama, M Kurosaki, N Nishida, A Tamori, Y Nishimura-Sakurai, Y Itsui, S Azuma, S Kakinuma, S Hige, Y Ito, E Tanaka, Y Hiasa, N Izumi, K Tokunaga, M Mizokami, M Watanabe. Association of IL28B polymorphism with response to pegylated-interferon alpha plus ribavirin combination therapy in patients with chronic genotype 2 hepatitis C *J Med Virol*. in press.
 - 6) Afdhal NH, McHutchison JG, Zeuzem S, Mangia A, Pawlotsky JM, Murray JS, Shianna KV, Tanaka Y, Thomas DL, Booth DR, Goldstein DB; Pharmacogenetics and Hepatitis C Meeting Participants. Hepatitis C pharmacogenetics: state of the art in 2010 *Hepatology*. 53(1) 336-45. 2011
 - 7) Kurosaki M, Tanaka Y, Nishida N, Sakamoto N, Enomoto N, Honda M, Sugiyama M, Matsuura K, Sugauchi F, Asahina Y, Nakagawa M, Watanabe M, Sakamoto M, Maekawa S, Sakai A, Kaneko S, Ito K, Masaki N, Tokunaga K, Izumi N, Mizokami M. Pre-treatment Prediction of Response to Pegylated-Interferon Plus Ribavirin for Chronic Hepatitis C using Genetic Polymorphism in IL28B and Viral Factors. *J Hepatol*. 54(3)439-448. 2011
 - 8) Tanaka Y, Nishida N, Sugiyama M, Tokunaga K, Mizokami M. lambda-Interferons and the single nucleotide polymorphisms: A milestone to tailor-made therapy for chronic hepatitis C. *Hepato Res*. 40(5):449-60. 2010
 - 9) Sakamoto N, Tanaka Y, Nakagawa M, Yatsushashi H, Nishiguchi S, Enomoto N, Azuma S, Nishimura-Sakurai Y, Kakinuma S, Nishida N, Tokunaga K, Honda M, Ito K, Mizokami M, Watanabe M. ITPA gene variant protects against anemia induced by pegylated interferon- α and ribavirin therapy for Japanese patients with chronic hepatitis C. *Hepato Res*. 40(11):1063-1071. 2010
 - 10) Kurbanov F, Tanaka Y, Matsuura K, Sugauchi F, Elkady A, Khan A, Hasegawa I, Ohno T, Tokuda H, Mizokami M. Positive selection of core 70Q variant genotype 1b hepatitis C virus strains induced by pegylated interferon and ribavirin. *J Infect Dis*. 201(11):1663-71. 2010

[日野啓輔]

- 1) Korenaga M, Hidaka S, Nishina S, Sakai S,

- Shinozaki A, Gondo T, Furutani T, Kawano H, Sakaida I, Hino K, et al. A glycyrrhizin-containing preparation reduces hepatic steatosis induced by hepatitis C virus protein and iron in mice. *Liver Int* 2011 (in press).
- 2) Doi N, Tomiyama Y, Hino K. Focal nodular hyperplasia-like nodule with reduced expression of organic anion transporter 1B3 in alcoholic liver cirrhosis. *Intern Med* 2011 (in press)
- 3) Namiki I, Nishiguchi S, Hino K, Suzuki F, Kumada H, Itoh Y, Asahina Y, Tamori A, Hiramatsu N, Hayashi N, Kudo M. Management of hepatitis C; Report of the Consensus Meeting at the 45th Annual Meeting of the Japan Society of Hepatology (2009). *Hepatol Res* 40: 347-68, 2010
- 4) Nishina S, Korenaga M, Hidaka I, Shinozaki A, Sakai A, Gondo T, Tabuchi M, Kishi F, Hino K. Hepatitis C virus protein and iron overload induce hepatic steatosis through the unfolded protein response in mice. *Liver Int* 30 : 683-92, 2010
- 5) Yanagihara, M. Tsuneoka, H. Hoshide, S. Ishido, E. Umeda, A. Tsukahara, M. Nojima, J. Ichihara, K. Hino, K. Hirai, I. Yamamoto, Y. Molecular typing of Bartonella henselae DNA extracted from human clinical specimens and cat isolates in Japan. *FEMS Immunol Med Microbiol* 60: 44-48 2010
- [島田 昌一]
- 1) Yagita K, Yamanaka I, Emoto N, Kawakami K, Shimada S. Real-time monitoring of circadian clock oscillations in primary cultures of mammalian cells using Tol2 transposon-mediated gene transfer strategy. *BMC Biotechnol.* 2010,22;10:3.
- 2) Yagita K, Horie K, Koinuma S, Nakamura W, Yamanaka I, Urasaki A, Shigeyoshi Y, Kawakami K, Shimada S, Takeda J, Uchiyama Y. Development of the circadian oscillator during differentiation of mouse embryonic stem cells in vitro. *Proc Natl Acad Sci USA.* 2010, 107: 3846-51.
- 2.学会発表
- [澤本 和延]
- 1) 金子奈穂子, 原晃一, 安達一英, 武藤淳, 井上賢, 伊藤豊志雄, 吉田一成, 岡野栄之, 澤本和延
 霊長類脳梗塞モデルにおけるニューロン・グリア再生過程の解析. 第10回日本再生医療学会総会、2011.3
- 2) Kishimoto, N., Shimizu, K., Sawamoto, K.
 A Zebrafish Model to Study Adult Brain Injury and Regeneration. BMB2010(第33回日本分子生物学会年会/第83回日本生化学会合同大会), 2010.12
- 3) Hirota, Y., Meunier, A., Huang, S., Shimozawa, T., Kida, Y. S., Inoue, M., Ito, T., Kato, H., Nakaya, M., Nonaka, S., Ogura, T., Higuchi, H., Okano, H., Spassky, N., Sawamoto, K.
 Planar polarity of multiciliated ependymal cells on the lateral ventricular wall of mouse brain regulated by non-muscle myosin II. BMB2010(第33回日本分子生物学会年会/第83回日本生化学会合同大会), 2010.12
- 4) Kaneko, N., Marin, O., Koike, M., Hirota, Y., Uchiyama, Y., Wu, J.Y., Lu, Q., Tessier-Lavigne, M., Alvarez-Buylla, A., Okano, H., Rubenstein, J. L. R. Sawamoto, K.
 New neurons use Slit1 to form/maintain their migration route for their rapid migration in the adult brain. BMB2010(第33回日本分子生物学会年会/第83回日本生化学会合同大会), 2010.12
- 5) 岸本憲人, 清水耕平, 澤本和延
 ゼブラフィッシュ成魚脳におけるニューロンの産生と移動. 第9回成体脳のニューロン新生懇談会, 2010.11
- 6) 澤田雅人, 金子奈穂子, 稲田浩之, 和氣弘明, 加藤康子, 柳川右千夫, 小林和人, 根本知己, 鍋倉淳一, 澤本和延
 感覚入力による嗅球系球体新生ニューロンの定着と除去の時空間的制御. 第9回成体脳のニューロン新生懇談会, 2010.11
- 7) Kaneko, N., Marin, O., Koike, M., Hirota, Y., Uchiyama, Y., Wu, J.Y., Lu, Q., Tessier-Lavigne, M., Alvarez-Buylla, A., Okano, H., Rubenstein, J.L.R., Sawamoto, K.
 New neurons form and maintain their path of astrocytic processes for rapid migration in the adult brain. Neuro2010 (第33回神経科学大会、第53回日本神経化学会大会、第20回日本神経回路学会大会), 2010.9
- 8) Kako, E., Kaneko, N., Takebayashi, H., Ikenaka, K., Hida, H., Sobue, K., Togari, H. Fate mapping and time-lapse imaging of Oligo2-expressing oligodendrocyte

- progenitors generated in the neonatal brain after hypoxia/ischemia. Neuro2010 (第33回神経科学大会、第53回日本神経化学学会大会、第20回日本神経回路学会大会), 2010.9
- 9) Hirota, Y., Meunier, A., Huang, S., Shimozawa, T., Kida, Y. S., Inoue, M., Ito, T., Kato, H., Nakaya, M., Nonaka, S., Ogura, T., Higuchi, H., Okano, H., Spassky, N., Sawamoto, K.
Planar cell polarity of multiciliated ependymal cells regulated by non-muscle myosin II. Neuro2010 (第33回神経科学大会、第53回日本神経化学学会大会、第20回日本神経回路学会大会), 2010.9
- 10) Kishimoto, N., Shimizu, K., Sawamoto, K.
Injury-induced Activation of Cell Proliferation and Migration in the Adult Zebrafish Telencephalon. Neuro2010 (第33回神経科学大会、第53回日本神経化学学会大会、第20回日本神経回路学会大会), 2010.9
- 11) Sawada, M., Kaneko, N., Inada, H., Wake, H., Kato, Y., Yanagawa, Y., Kobayashi, K., Nemoto, T., Nabekura, J., Sawamoto, K.
The spatio-temporal context for turnover of an adult-born interneuron subtype revealed by in vivo two-photon laser ablation. 成体嗅球介在ニューロンの入れ替わりにおける時間的・空間的特徴の解析. Neuro2010 (第33回神経科学大会、第53回日本神経化学学会大会、第20回日本神経回路学会大会), 2010.9
- 12) Kishimoto, N., Alfaro-Cervello, C., Shimizu, K., Garcia-Verdugo, J.M., Sawamoto, K.
The Cellular Composition of the Ventricular Zone and Neuronal Migration in the Adult Zebrafish Telencephalon. 第43回日本発生生物学会大会年会, 2010.6
- 13) 金子奈穂子, Martin, O., 小池正人, 廣田ゆき, 内山安男, Wu, J.Y., Lu, Q., Tessier-Lavigne, M., Alvarez-Buylla, A., 岡野栄之, Rubenstein, J.L., 澤本和延
新生ニューロン-アストロサイト相互作用によるニューロン移動経路の形成・維持機構. 日本分子生物学会第10回春季シンポジウム, 2010.6
- 14) 加古英介, 金子奈穂子, 森永智也, 竹林浩秀, 藤田義人, 祖父江和哉, 澤本和延
未熟児・先天性心疾患児におけるオリゴデンドロサイトの脆弱性. 日本麻酔科学会第57回学術集会, 2010.6
- (招待講演等)
- 1) 澤本和延
脳室下帯に内在する神経再生機構とその制御. 第10回日本再生医療学会, シンポジウム「神経再生医療の最前線」, 2011.3
- 2) Sawamoto, K.
Stem Cells & Regeneration. 理研 BSI チュートリアルシリーズ 2010, 2010.12
- 3) Sawamoto, K.
Cell polarization and migration in the postnatal brain. BMB2010(第33回日本分子生物学会年会・第83回日本生化学会大会 合同大会), シンポジウム Determination and Disruption of Polarity in Cell and Tissue Morphogenesis, 2010.12
- 4) 澤本和延
脳に内在する神経再生機構. 愛知県心身障害者コロニー発達障害研究所開催セミナー, 2010.11
- 5) 澤本和延
Directional ciliary beating and CSF flow on the developing ventricular wall
6th INTERNATIONAL ACADEMY OF PERINATAL MEDICINE (IAPM), シンポジウム International Symposium on Fetal Neurology (ISFN), Keynote Lecture, 2010.10
- 6) 澤本和延
Migration of new neurons towards the injured brain tissue. 第51回日本神経学会総会(日本神経化学会との合同シンポジウム), シンポジウム7 "The Forefront of Regenerative Medicine Research", 2010.5
- [金子 奈穂子]
- 【招待講演】
- 1) 金子奈穂子「グリアとの相互作用による新生ニューロンの移動制御と傷害脳の再生過程の解析」平成22年度名古屋市立大学医学会総会・名古屋市立大学医学会賞受賞記念講演 (2010)
- 2) 金子奈穂子「アストロサイトとの相互作用による新生ニューロン移動経路の形成・維持機構」第9回成体脳のニューロン新生懇談会, 東京医科大学 (2010)
- 3) 金子奈穂子「精神疾患と神経幹細胞の機能」星薬科大学認定薬剤師研修制度講演会シリーズ第2回講座「科学的根拠に基づくファーマシューティカルケアの実践

を目指して」, 星薬科大学 (2010)

- 4) Kaneko N, Marín O, Koike M, Hirota Y, Uchiyama Y, Wu JY, Lu Q, Tessier-Lavigne M, Alvarez-Buylla A, Okano H, Rubenstein J & Sawamoto K. Dynamic interaction of migrating neurons with glial cells in adult brain. 第2回日本再生医療学会 Young Investigator's Award 受賞者講演, 第9回日本再生医療学会総会, 広島国際会議場 (2010)

【一般口演】

- 1) 金子奈穂子, 原晃一, 安達一英, 武藤淳, 井上賢, 伊藤豊志雄, 吉田一成, 岡野栄之, 澤本和延 「霊長類脳梗塞モデルにおけるニューロン・グリア再生過程の解析」 第10回日本再生医療学会総会, 京王プラザホテル (2011)
- 2) Kaneko N, Marín O, Koike M, Hirota Y, Uchiyama Y, Wu JY, Lu Q, Tessier-Lavigne M, Alvarez-Buylla A, Okano H, Rubenstein J & Sawamoto K. New neurons form and maintain their path of astrocytic processes for rapid migration in the adult brain. 第53回日本神経化学学会大会, 神戸国際会議場 (2010)
- 3) 金子奈穂子, Marín O, 小池正人, 廣田ゆき, 内山安男, Wu JY, Lu Q, Tessier-Lavigne M, Alvarez-Buylla A, 岡野栄之, Rubenstein J & 澤本和延 「成体脳内を移動する新生ニューロンの Slit1 分泌を介した移動経路維持メカニズム」 第33回日本分子生物学会年会, 神戸国際会議場 (2010)
- 4) 金子奈穂子, Marín O, 小池正人, 廣田ゆき, 内山安男, Wu JY, Lu Q, Tessier-Lavigne M, Alvarez-Buylla A, 岡野栄之, Rubenstein J & 澤本和延 「グリアとの相互作用による新生ニューロンの移動制御と傷害脳の再生過程の解析」 平成22年度名古屋市立大学医学例会 (2010)

【岡野 栄之】

- 1) Hideyuki Okano: "Regeneration of CNS using iPS cells", 2010 SEOUL SYMPOSIUM

ON STEM CELL RESEARCH,*session 8/25
(Centennial Hall, Yonsei University, Seoul, Korea)

[中島 欽一]

〈国内学会〉

- 1) 伊藤謙治、滝沢琢己、中島欽一、神経幹細胞性質変換に伴う遺伝子座の核内配置の変動解析、第5回神経発生討論会、福井県民ホール
- 2) 鈴木暁也、辻村啓太、中島欽一：神経幹細胞の増殖・分化におけるメチル化DNA結合タンパク質MECP2の役割、第5回神経発生討論会、福井県民ホール
- 3) 好岡美津子、切替郁枝、中島欽一：哺乳類の中枢神経系および免疫系の相互作用による神経幹細胞の増殖・分化制御機構の解明ー中枢神経系の免疫担当細胞ミクログリアにおけるToll様受容体の観点からー、第5回神経発生討論会、福井県民ホール
- 4) 裏山悟司、滝沢琢己、神山淳、中島欽一：Analysis of DNA methylation-independent regulatory mechanisms of astrocyte specific gene expression in embryonic stem cells (ESCs). BMB2010、神戸ポートアイランド
- 5) 鈴木暁也、辻村啓太、中島欽一：Rett 症候群原因遺伝子産物 MeCP2 の新規機能解析. BMB2010、神戸ポートアイランド
- 6) 武藤哲司、中島欽一：Hypoxic condition facilitates Notch-induced DNA demethylation of astrocytic genes, resulting in the enhanced astrocyte differentiation of neural precursor cells. BMB2010、神戸ポートアイランド
- 7) 中島欽一：抗てんかん薬バルプロ酸のエピジェネティックな作用とその応用. 第3回 Stroke Science Academy、ホテル日航福岡 (口頭)
- 8) 中島欽一：神経幹細胞制御におけるヒストン脱アセチル化酵素阻害剤の影響とその影響. 大阪大学蛋白質研究所セミナー、大阪大学吹田キャンパス (口頭)

- 9) 中島欽一, Berry, J.: 抗てんかん薬バルプロ酸の神経系における良い作用と悪い作用、日本遺伝学会第 82 回大会、北海道大学高等教育機能開発総合センター (口頭)
- 10) Berry J, Tanemura K, Abematsu M, Igarashi K, Kanno J & Nakashima, K.: Prenatal HDAC inhibition affects adult hippocampal neurogenesis. Neuro2010、神戸コンベンションセンター
- 11) 辻村啓太、鈴木暁也、深尾陽一郎、藤原正幸、中島欽一: メチル化 DNA 結合タンパク質 MeCP2 の相互作用因子解析。Neuro2010、神戸コンベンションセンター
- 12) 佐野坂司、波平昌一、滝沢琢己、中島欽一: アストロサイト分化誘導性サイトカイン発現細胞の同定。Neuro2010、神戸コンベンションセンター
- 13) 齋藤敦、落合希実子、村上智彦、佐野坂司、中島欽一、和中明生、今泉和則: アストロサイト分化における小胞体ストレス応答の役割。Neuro2010、神戸コンベンションセンター (口頭)
- 14) 滝沢琢己、高木美智、笹岡寛敏、伊藤謙治、中島欽一: 神経活動依存性遺伝子発現の時空間制御。Neuro 2010、神戸コンベンションセンター (口頭)
- 15) 中島欽一: 発生期脳における神経幹細胞のアストロサイトへの分化能獲得および分化誘導機構。第 50 回日本先天異常学会学術集会、淡路夢舞台国際会議場 (口頭)
- 16) 裏山悟司、滝沢琢己、堀由貴奈、神山淳、中島欽一: 胚性幹細胞における GFAP 遺伝子の発現制御機構の解析。日本分子生物学会 第 10 回春季シンポジウム、ホテル松島大観荘
- 17) 滝沢琢己、高木美智、伊藤謙治、中島欽一: 神経活動依存性転写の時空間的制御。第 9 回核ダイナミクス研究会、ラフォーレ修善寺 (口頭)
- 18) 辻村啓太、鈴木暁也、藤原正幸、深尾洋一郎、中島欽一: メチル化 DNA 結合タンパク質 MeCP2 の新規相互作用因子の探索。日本エピジェネティクス研究会 第 4 回年会、米子市文化ホール
- 19) 武藤哲司、武藤正弘、古関庸子、古関明彦、中島欽一: 成体海馬ニューロン新生における NP95 の役割。日本エピジェネティクス研究会第 4 回年会、米子市文化ホール
- 20) 中島欽一: HDAC 阻害剤を用いた神経幹細胞制御による損傷脊髄新規治療法。日本エピジェネティクス研究会第 4 回年会、米子市文化ホール (口頭)
- 21) 中島欽一: 移植神経幹細胞由来ニューロンによる脊髄損傷治療。神経組織の成長・再生・移植研究会 第 25 回学術集会、大阪市立大学 (口頭)
- 22) Berry, J., 辻村啓太、精松昌彦、神山淳、中島欽一: The role of histone acetylation on cortical development. 第 8 回幹細胞シンポジウム、淡路夢舞台国際会議場
- 23) 武藤哲司、中島欽一: Oxygen tension can control the DNA methylation status of GFAP promoter through Notch signaling and allows propagation and maturation of neuronal progenitor. 第 8 回幹細胞シンポジウム、淡路夢舞台国際会議場
- (国際学会)
- 1) Takiazawa T, Takagi M, Itoh K & Nakashima K.: Spatiotemporal regulation of activity dependent genes in post-mitotic neurons. 40th Annual Meeting NEUROSCIENCE2010, San Diego, November 13-17, 2010 (oral)
- 2) Abemastu M, Tsujimura K, Yamano M, Saito M, Kohno K, Kohyama J, Namihira M, Komiya S & Nakashima K.: Epigenetic regulation of transplanted neural stem cells reconstructed injured spinal cord. 40th Annual Meeting NEUROSCIENCE2010, San Diego, November 13-17, 2010
- 3) Sanosaka T, Namihira M, Takizawa T & Nakashima K.: Meningeal cells express

- astrocyte inducing cytokines in the developing mouse brain. 40th Annual Meeting NEUROSCIENCE2010, San Diego, November 13-17, 2010
- 4) Tsujimura K, Fukao M, Fujiwara R, Suzuki A, & Nakashima K.: Protomic identification of co-factors for the methyl-CpG binding protein, MeCP2. 40th Annual Meeting NEUROSCIENCE2010. San Diego, November 13-17, 2010
 - 5) Urayama S, Takizawa T, Hori Y, Kohyama J, & Nakashima K.: Analysis of DNA methylation independent regulatory mechanisms of astrocyte specific gene expression in embryonic stem cells. 40th Annual Meeting NEUROSCIENCE2010, San Diego, November 13-17, 2010
 - 6) Mutoh T & Nakashima K.: Hypoxic condition facilitates Notch induced DNA demethylation of astrocytic genes, resulting in the enhanced astrocyte differentiation of neural precursor cells in response to the astrocyte inducing cytokine LIF. 40th Annual Meeting NEUROSCIENCE2010, San Diego, November 13-17, 2010
 - 7) Berry J, Tsujimura K, Abematsu M, Kohyama J & Nakashima K.: The effects of histone deacetylase inhibition on cortical development. 40th Annual Meeting NEUROSCIENCE2010, San Diego, November 13-17, 2010
 - 8) Sanosaka T, Namihira M, Takizawa T, & Nakashima K.: Meningeal Cells Induce Astrocyte Differentiation of Neural Stem Cells. The 29th NAITO CONFERENCE ON GLIA WORLD, SHONAN VILLAGE CENTER, October 5-8, 2010
 - 9) Mutoh T, Koseki Y, Mutoh M, Koseki H, & Nakashima K.: Np95 Regulates Astroglialgenesis in the Developing Cerebral Cortex. The 29th NAITO CONFERENCE ON GLIA WORLD, SHONAN VILLAGE CENTER, October 5-8, 2010
 - 10) Nakashima K.: Astrocyte Differentiation Mediated by Cytokines' Signaling. The 29th NAITO CONFERENCE ON GLIA WORLD, SHONAN VILLAGE CENTER, October 5-8, 2010 (oral)
 - 11) Nakashima K.: Neurons derived from transplanted neural stem cells reconstruct disrupted neuronal circuits in the injured mouse spinal cord. 2010 Shanghai Summer Stem Cell Symposium, Shanghai, August 9-10, 2010 (oral)
 - 12) Takagi M, Sasaoka H, Itoh K, Kimura H, Nakashima K & Takizawa T.: Spatiotemporal regulation of activity dependent gene expression in post-mitotic neurons. The 75th Cold Spring Harbor Symposium, Cold Spring Harbor, New York, June 2-9, 2010
- [鵜飼 渉]
- 1) Watanabe K, Hashimoto E, Ukai W et al. The change of brain-derived neurotrophic factor (BDNF) and tyrosine kinase B (TrkB) receptor on platelet in depression. Collegium Internationale Neuro-Psychopharmacologicum, June 6-10, Hong Kong, 2010
 - 2) 渡邊公彦, 橋本恵理, 鵜飼渉 他. 末梢 BDNF の脳内移行に関する検討. 第 32 回日本生物学的精神医学会, 10 月 7-9 日, 小倉, 2010
 - 3) Saito T, Hashimoto E, Ukai W et al. The Change of Brain-Derived Neurotrophic Factor and TrkB Receptor on Platelet in Depression. American College of Neuropsychopharmacology 49th Annual Meeting, December 5-9, The Fontainebleau Miami Beach, Florida, 2010
- [竹内 治・野尻俊輔・田中靖人]
- 1) 竹内浩, 古川壽亮, 田中靖人, 野尻俊輔: 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 (第1報) 第23回日本総合病院精神医学会総会. 2010年11月. 東京.

- 2) Shunsuke Nojiri, etsuko Iio, Kentaro Matsuura, Atsunori Kusakabe, Katsuhiro Senda, Noboru Shinkai, Tomokatsu Miyaki and Takashi Joh Albumin suppresses human hepatocellular carcinoma proliferation and the cell cycle 45th Annual meeting of the European association for the study of the liver (EASL). April 14-18, 2010, Vienna, Austria.
- 3) Shunsuke Nojiri, etsuko Iio, Kentaro Matsuura, Atsunori Kusakabe, Katsuhiro Senda, Noboru Shinkai, Tomokatsu Miyaki and Takashi Joh Noninvasive evaluation of hepatic fibrosis in HCV-infected patients using EOB-MR imaging 45th Annual meeting of the European association for the study of the liver (EASL). April 14-18, 2010, Vienna, Austria.

[日野啓輔]

- 1) 第45回日本肝臓学会総会 ワークショップ3「肝発癌・進展とインスリン抵抗性」肝発癌過程における鉄代謝異常が誘導する耐糖能異常は性差によって異なるか？ 是永匡紹, 是永圭子, 仁科惣治, 富山恭行, 吉岡奈穂子, 原裕一, 日野啓輔 肝臓 51sup(1) A66
- 2) 第45回日本肝臓学会総会 一般演題 C型慢性肝疾患における抗酸化剤投与の有効性と酸化ストレスマーカーの意義 是永匡紹, 是永圭子, 仁科惣治, 富山恭行, 吉岡奈穂子, 原裕一, 日野啓輔 肝臓 51sup(1) A180
- 3) 第14回日本肝臓学会大会 サテライトシンポジウム19 Peg-IFN/Ribavirin 併用療法における治療の新しい工夫 日野啓輔
- 4) 第14回日本肝臓学会大会 パネルディスカッション7代謝異常(金属代謝を含む)からみたC型肝炎の病態解析 肝内鉄過剰とミトコンドリア障害が誘導する酸化ストレスはC型肝炎ウイルス(HCV)増殖を抑制するー 是永匡紹 池田正徳 日野啓輔 肝臓 51sup(2) A453
- 5) 第14回日本肝臓学会大会 ワークショップ10 肝細胞癌に対する画像診断の

進歩と新たな治療戦略 EOB-MRI で診断される乏血性結節に対するソナゾイド造影超音波の有用性 是永圭子, 畠二郎, 日野啓輔

- 6) The 61th Annual meeting of the american association for the study of liver diseases (poster presentation) Iron Induced Oxidative Stress Inhibits Viral Replication in Full Genomic Hepatitis C Virus Replicon Cells Korenaga M, Ikeda M, Kato N, Hino K Hepatology 52 sup 616A 2010
- 7) The 61th Annual meeting of the american association for the study of liver diseases (poster presentation) Glycyrrhizin reduces hepatic steatosis induced by hepatitis C virus protein and iron overload in mice Korenaga M, Hidaka I, Nishina S, Furutani T, Gondo T, Hino K. Hepatology 52 sup 616-7A 2010
- 8) The 7th APASL Single Topic Conference Invited lecture (oral session; Factors influencing the IFN/ribavirin therapy IV: Changes caused by HCV infection) Hino K, Nishina S, Furutani T, Korenaga

H. 知的財産権の出願・登録状況

1. 特許取得

なし

2. 出願特許

【国内】

発明の名称 神経幹細胞の自己複製促進剤およびその使用方法

出願番号(出願日) 特願 2010-101415 (2010/04/26)

出願人名 学校法人慶應義塾

発明者 並木 淳、岡野栄之

2. 分担研究報告

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

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

研究代表者 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・教授
研究分担者 金子 奈穂子 名古屋市立大学大学院医学研究科再生医学分野・助教
研究協力者 鄭 蓮順 名古屋市立大学大学院医学研究科再生医学分野・助教

研究要旨

タイプ I インターフェロン (IFN- α 、 β) は抗ウイルス効果として 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断に至る副作用として問題となっている。しかしながら、IFN 投与によるうつ発症のメカニズムは未解明である。我々はこれまでに IFN- α が海馬神経幹細胞の増殖を抑制することを報告した。本研究では、IFN の神経幹細胞・前駆細胞・新生ニューロンへの作用を個体・細胞・分子レベルで詳細に解析し、各種 IFN の作用の差異、抑うつ行動との関連を明らかにし、IFN 療法におけるサブタイプ選択・うつ病予防/対策に関する科学的基盤となる情報を提示する。

A.研究目的

インターフェロン (IFN) 投与によるうつ病の発症には、複数の異なる成因が関与していることが示唆されている。しかしながら、その包括的な発症機序は解明されておらず、うつ病は依然として重大な治療阻害因子となっている。

成体脳の一部では、ニューロンが生涯にわたって産生され続けており、これらが感情・情動や記憶・学習など様々な脳機能に影響を与えることが近年の研究で明らかになってきた。我々はこれまでに、IFN- α が成体海馬の神経幹細胞の増殖を抑制することを報告したが (Kaneko et al, *Neuropsychopharmacology*, 2006)、そのメカニズムは不明である。本研究では、IFN の神経幹細胞・前駆細胞・新生ニューロンへの作用をマウス個体を用いた行動学的・組織学的解析や神経幹細胞の培養実験系を用いて個体・細胞・分子レベルで詳細に解析し、各種 IFN の神経幹細胞への作用の差異、抑うつ行動との関連を明らかにする。本研究で得られる知見は、IFN 療法におけるサブタイプ選択・うつ病発症の予防や対策における科学的基盤となることが期待される。

B.研究方法

1) IFN 投与モデルの作製と抑うつ行動試験
マウス IFN- α (mIFN- α , 1×10^5 IU/kg, 4×10^5 IU/kg) とその溶媒 (生理食塩水)、または mIFN- β (1×10^5 IU/kg, 4×10^5 IU/kg, 2.4×10^6 IU/kg) とその溶媒 (酢酸バッファー) を 1 日 1 回、4 または 5 週にわたって腹腔内投与した。

IFN 投与終了 1 週間前に、細胞周期 S 期特異的に DNA に取り込まれるチミジン類似体である BrdU を 8 時間毎に 6 回腹腔内投与し、新生細胞の標識を行った。

IFN 投与終了時に抑うつ行動評価法として用いられる尾懸垂試験・強制水泳試験を行った後、灌流固定を行った。

2)組織学的解析

灌流固定した脳の組織切片を作製して免疫染色を行い、海馬における細胞増殖活性や神経幹細胞・前駆細胞の動態、ニューロン産生能を定量的に解析した。また、炎症により活性化されるグリア細胞について、IFN 投与による変化を調べた。

3) mRNA 抽出とリアルタイム RT-PCR

mIFN- α または mIFN- β の投与による海馬領域のサイトカインの変化を調べるために、リアルタイム RT-PCR 法を用いて IL-6・TNF- α ・IL-1 β などの mRNA の定量を行った。

(倫理面への配慮)

本実験は名古屋市立大学動物実験規定に基

づき行ったものである。

C. 研究結果

1) mIFN- α 投与により低用量(1×10^5 IU/kg)でも抑うつ行動が誘導された。一方 mIFN- β では高用量(2.4×10^6 IU/kg)群のみ同様の抑うつ行動が惹起された。

2) mIFN- α 投与により低用量(1×10^5 IU/kg)でも海馬における増殖細胞数・ニューロン産生能が低下したが、mIFN- β では高用量(2.4×10^6 IU/kg)群のみでこの現象が観察された。

3) mIFN- α 投与により、海馬においてミクログリアが活性化し、サイトカインの発現が上昇した。これらの変化は mIFN- β では軽度であった。

D. 考察

mIFN- α 投与による顕著な抑うつ行動の出現は、今回確立したマウスモデルが IFN 誘発性うつ病のモデルとして有用であることを示している。また、このとき並行して海馬の神経前駆細胞数や増殖細胞数、新生ニューロン数の減少が見られた。一方 mIFN- β では、海馬の神経前駆細胞機能の低下は高用量投与時に限定されており、抑うつ行動もこの変化と並行して出現した。これらの結果から、行動学的変化と海馬における神経前駆細胞の機能低下との間に、何らかの因果関連が存在する可能性が考えられる。

神経幹細胞機能は様々なサイトカインによって制御されている。今年度の研究により、mIFN- α は mIFN- β よりも海馬における炎症性サイトカインの誘導作用が強いことが明らかになった。この差異が、各 IFN の神経前駆細胞機能への影響、さらにはうつ病発症率の違いと関連している可能性がある。

次年度においては、このメカニズムを検討するため、グリア細胞活性化・サイトカイン産生の抑制下で mIFN- α を投与したマウスの行動学的変化・神経前駆細胞機能への作用について検討を行う。また、IFN 投与時のマウスの行動変化をより詳細に検討するため、行動バッテリーを用いて網羅的な解析を行う。

E. 結論

mIFN- α 投与モデルマウスでは、抑うつ行動とともに、海馬の神経前駆細胞・増殖細胞が減少し、グリア細胞の活性化や炎症性サイ

トカインの発現増加が見られ、抑うつ行動の出現との関連が示唆された。また、これらの作用は mIFN- β では軽度であった。

G. 研究発表

1. 論文発表

(英文)

Sawada, M., Huang, S., Hirota Y., Kaneko, N. and Sawamoto, K. Neuronal migration in the adult brain. Ed. Seki, T., Sawamoto, K., Parent, J., Alvarez-Buylla, A. *Neurogenesis in the adult brain*. Springer, in press

Imaizumi Y, Sakaguchi M, Morishita T, Ito M, Poirier F, Sawamoto, K., Okano H. Galectin-1 is expressed in early-type neural progenitor cells and down-regulates neurogenesis in the adult hippocampus *Mol Brain*. 4(1):7. 2011

Sawamoto, K., Hirota, Y., Alfaro-Cervello, C., Soriano-Navarro, M., He, X., Hayakawa-Yano, Y., Yamada, M., Hikishima, K., Tabata, H., Iwanami, A., Nakajima, K., Toyama, Y., Itoh, T., Alvarez-Buylla, A., Garcia-Verdugo, J.M., and Okano, H.

Cellular composition and organization of the subventricular zone and rostral migratory stream in the adult and neonatal common marmoset brain.

J Comp Neurol 519(4):690-713. 2011

Kaneko, N., Kako, E., Sawamoto, K. Prospects and Limitations of Using Endogenous Neural Stem Cells for Brain Regeneration *Genes* 2(1), 107-130. 2011

Ikeda M, Hirota Y, Sakaguchi M, Yamada O, Kida YS, Ogura T, Otsuka T, Okano, Sawamoto, K.

Expression and Proliferation-Promoting Role of Diversin in the Neuronally Committed Precursor Cells Migrating in the Adult Mouse Brain.

Stem Cells. 2(11):2017-26. 2010

Hirota Y, Meunier A, Huang S, Shimosawa T, Yamada O, Kida YS, Inoue M, Ito T, Kato H, Sakaguchi M, Sunabori T, Nakaya MA, Nonaka S, Ogura T, Higuchi H, Okano H, Spassky N, Sawamoto, K.

Planar polarity of multiciliated ependymal cells involves the anterior migration of basal bodies regulated by non-muscle myosin II.

Development. 137(18):3037-46. 2010

Kaneko N, Marín O, Koike M, Hirota Y, Uchiyama Y, Wu JY, Lu Q, Tessier-Lavigne