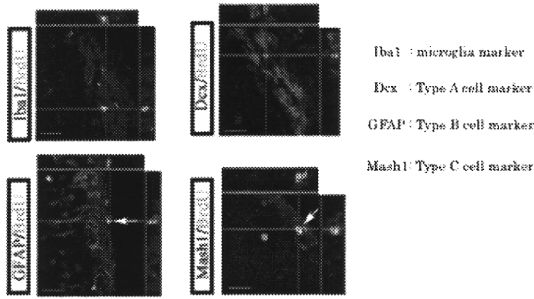
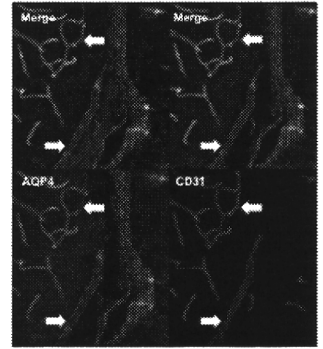
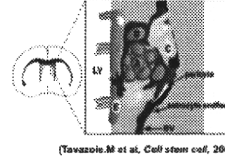


Long-labelingにより標識されたBrdU陽性細胞はGFAP陽性のType B細胞およびMash1陽性のType C細胞である

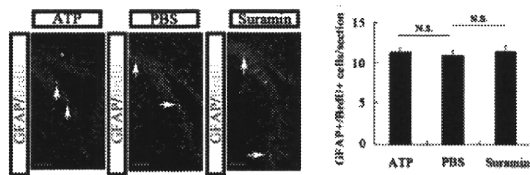


血管内皮細胞はATPを放出するのではない

ATPが増殖細胞、アストロサイト、血管内皮細胞、神経細胞など様々な細胞のコネキシンヘミチャンネルから放出されることが報告されている。



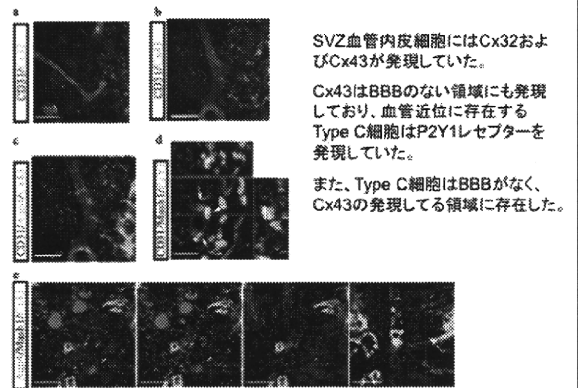
ATPはType B細胞の増殖には影響しない



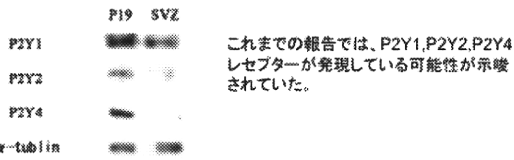
ATPはType B細胞ではなく、Type C細胞の増殖に影響する

この現象がPurinergetic signalingレセプターを介した直接の影響なのか、あるいは間接的な影響なのか？

血管内皮細胞はATPを放出する細胞の一つであると考えられる



P2Y1レセプターがType A細胞およびType C細胞に発現している

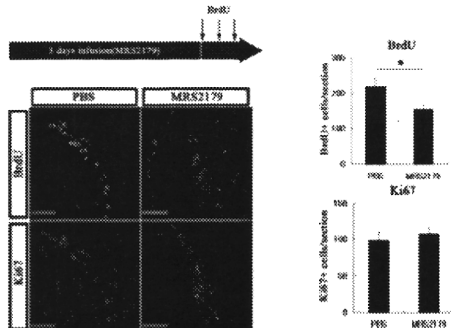


P2Y1レセプター特異的なantagonistによりSuraminと同様の現象が起こるか？

結論

- ATPはin vivo SVZにおいてType C細胞の増殖を促進する
- ATPによるType C細胞の増殖は主にP2Y1レセプターを介している
- 血管内皮細胞はATPを放出する細胞の一つであると考えられる

ATPによるType C細胞の増殖は主にP2Y1レセプターを通して起こる



ATPはどこから来るのか？

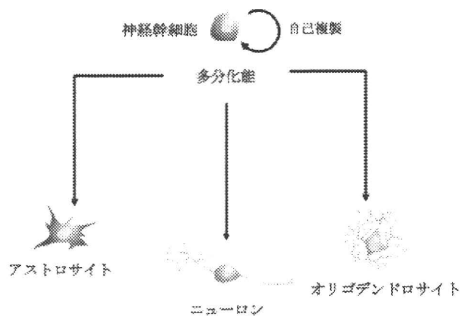
Toll様受容体シグナルによる神経幹細胞の 分化制御機構の解明

奈良先端科学技術大学院大学
バイオサイエンス研究所
分子神経分化制御学講座

切替臣枝、好岡夫洋子、中島 聡一

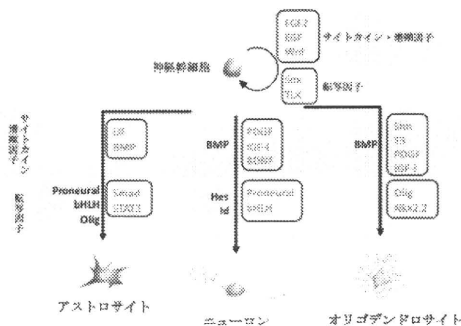


神経幹細胞



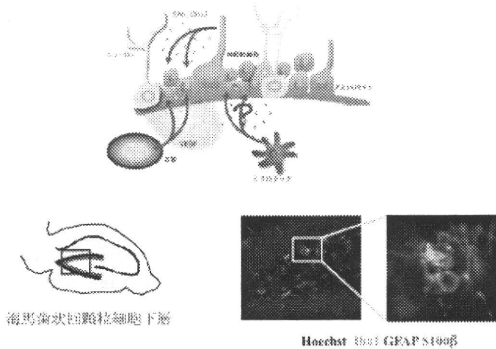
2

神経幹細胞の増殖・分化を制御する因子群



5

ニューロン新生に関する微小環境



6

成体中枢神経系は再生しない！？



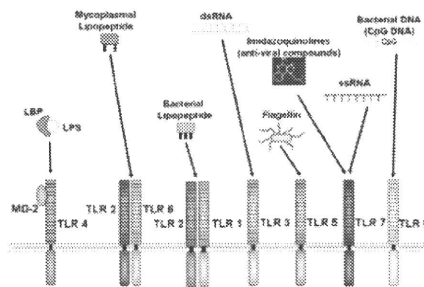
“Once development was ended, the founts of growth and regeneration of the axons and dendrites dried up irrevocably. In the adult centers, the nerve paths are something fixed, and immutable: everything may die, nothing may be regenerated.”

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

3

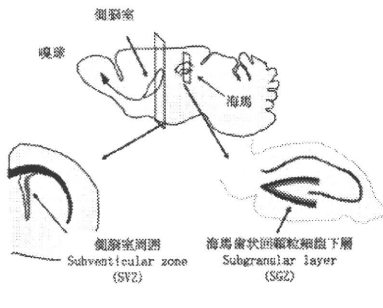
自然免疫を制御するToll様受容体(TLR)



7

成体脳におけるニューロン新生領域

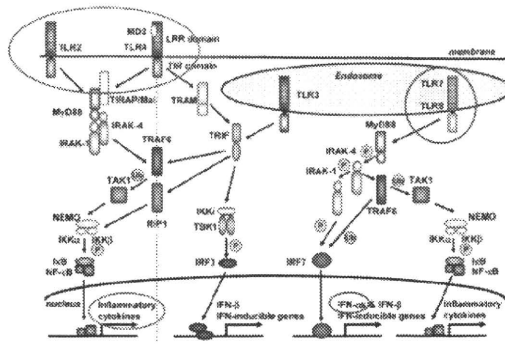
- Mouse
- Rat
- Cat
- Birds
- Tree Shrew
- Marmoset
- Rhesus
- Human



海馬におけるニューロン新生とつうの関与も示唆
Zhao et al. Cell (2008)

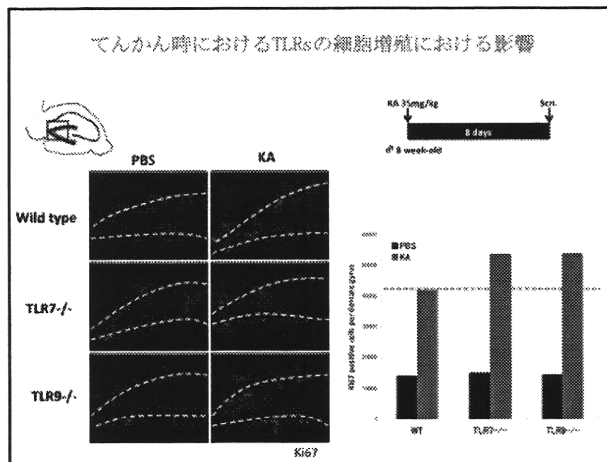
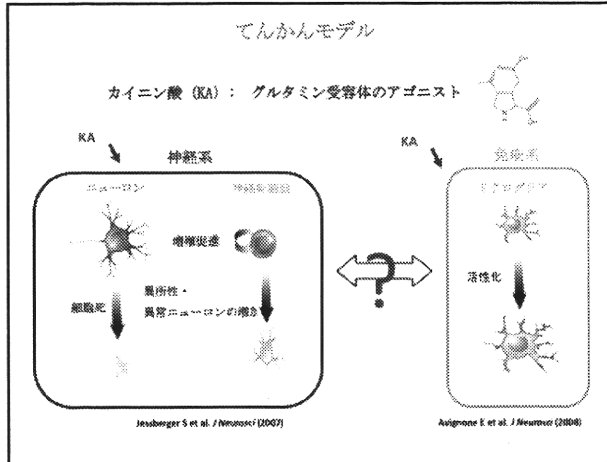
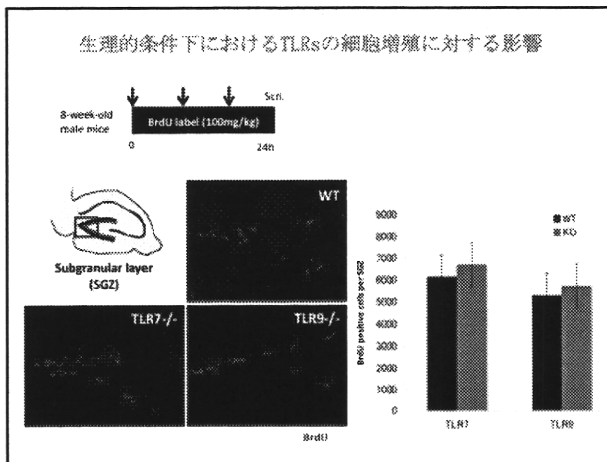
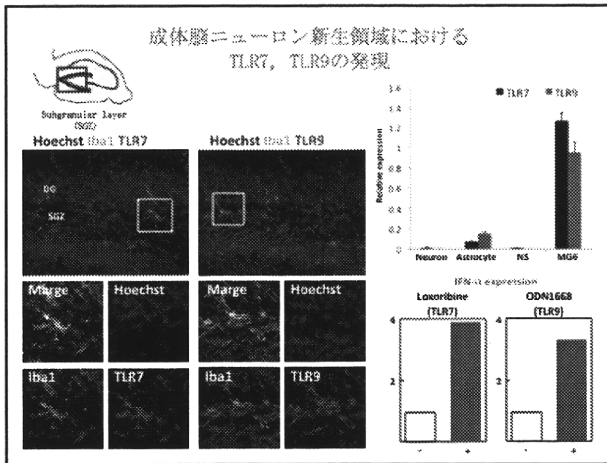
4

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)

8

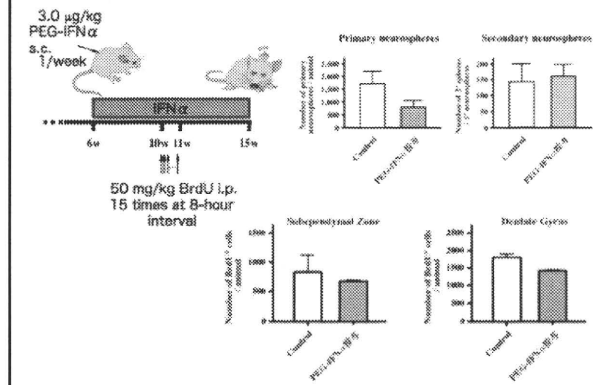


抑うつ作用を有する薬剤の神経幹細胞に対する効果の検討

自然科学研究機構・生理学研究所
分子神経生理

等 誠 司

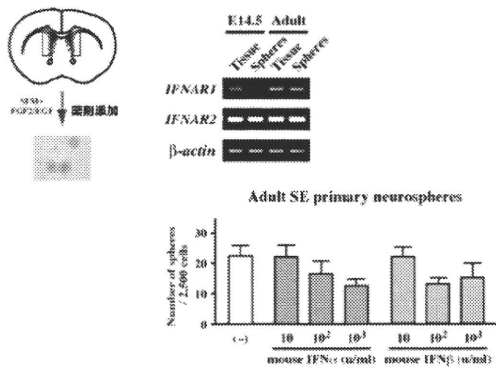
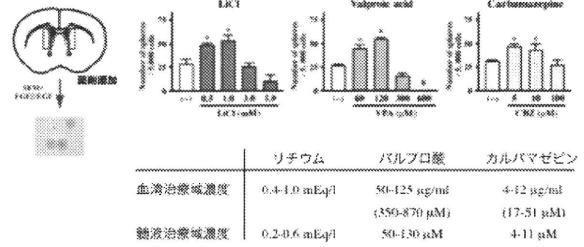
2010.7.11 第1回厚労科研肝次班会議 (名古屋)



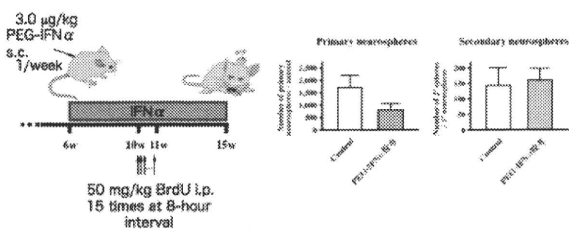
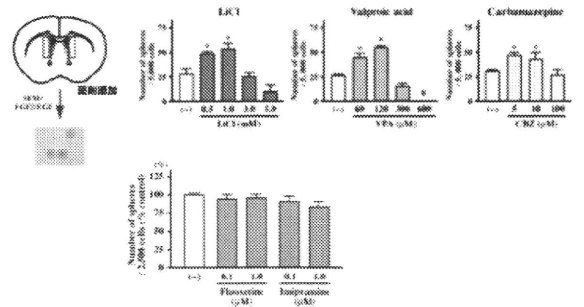
課題

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。

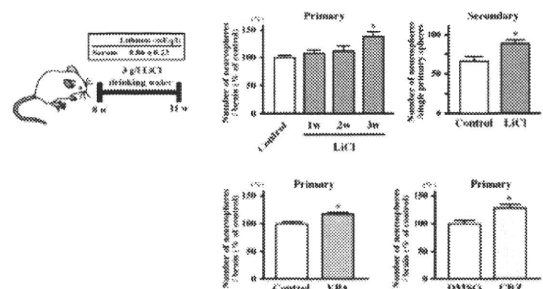
気分安定薬は、髄液中治療域濃度で直接神経幹細胞に作用し、自己複製能を亢進させる。

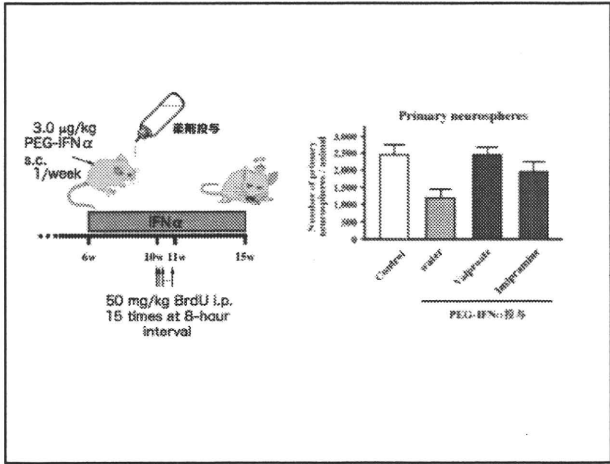
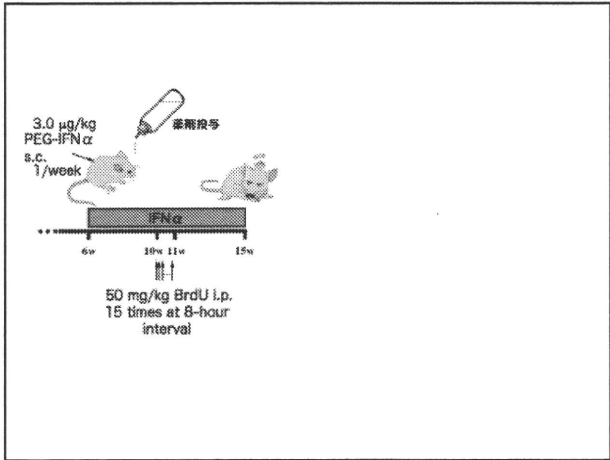


気分安定薬は、髄液中治療域濃度で直接神経幹細胞に作用し、自己複製能を亢進させる。



気分安定薬を3週間投与することにより、成体の脳内の神経幹細胞が増加する。





結論

1. 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。
2. 気分安定薬もしくは抗うつ薬の投与でインターフェロン α の成体脳神経幹細胞に対する効果を打ち消すことができる。

課題

1. インターフェロン β 慢性投与の神経幹細胞に対する効果は？
2. 高齢マウスにインターフェロン α を投与した場合の、成体脳神経幹細胞に対する効果は？

122 厚生労働科学研究費補助金 神経系研究費助成事業 統合研究事業 第1回合同研究会
July 14, Nagoya 2010

基本型 基礎研究 (6)

インターフェロン誘発性うつ病の病態 —末梢BDNF動態からの予測—

高橋亨, 渡邊公彦, 榎本幸理, 吉水敏弘, 渡邊一平, 白坂知彦, 空田 博博, 加藤 晴, 石井典男, 齊藤利和, 札幌医科大学医学部神経精神医学講座

うつ病における神経ネットワークの異常

Neurogenesis and Depression

抗うつ薬 → BDNF ↑ → 神経細胞 → 神経新生抑制 ↓

HPA axis: CRF → ACTH → Cortisol → Neurogenesis inhibition

BDNF ↑ (Antidepressants) / BDNF ↓ (Stress)

Hippocampal volume in human ↓, Neurogenesis in hippocampus in animal models of depression ↓, Neurogenesis by antidepressants ↑

Neurogenesis hypothesis (Shibata YI, 1996)

免疫系・血中サイトカイン変化とうつ病の相関

Key Reviews: Slavov 2009, IJARS 2009
Cascading effects of stressors and inflammatory immune system activation: key factors for major depressive disorder
Hymie Anisman, PhD

Stressors → Cytokines (IL-1, IL-6, TNF-α) → Depression

BDNF ↓

Interferon

インターフェロン療法による血中BDNFの変化

Mult Scler. 2007

Interferon-beta regulates cytokines and BDNF: greater effect in relapsing than in progressive multiple sclerosis.
Hamamitoglu K, Reider AT

インターフェロン療法による血中BDNFの変化についての報告はまだほとんど無い。

今回, preliminary ではあるが, インターフェロン療法患者の血中BDNFの変化について, 西口先生からSampleを頂き, 検討を加えた。

インターフェロン

インターフェロン療法による血中BDNFの変化

Serum Brain-Derived Neurotrophic Factor (BDNF) Concentration Values Before and After a Course of IFN treatment in 20 Subjects

インターフェロン → 採血 → 血清BDNF濃度をELISAで測定 → BDNF

患者背景: IFN療法の内容, うつ症状の有無など, 薬理因子の情報をしなくてはならないが, 今回, 測定した患者のほとんどにおいて(1例のみ増加), 治療経過中に伴う血中BDNFの低下を認めた。

インターフェロン療法による血中BDNFの変化

Serum Brain-Derived Neurotrophic Factor (BDNF) Concentration Values Before and After a Course of IFN treatment in 20 Subjects.

インターフェロン → 採血 → 血清BDNF濃度をELISAで測定 → BDNF

慢性B型肝炎の患者さんでは, インターフェロン療法によって血中BDNFの低下がみられる!

血中BDNFの低下と精神症状

Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry. 2008 Apr 1;32(4):674-5. Epub 2007 Nov 17.
Stress at work alters serum brain-derived neurotrophic factor (BDNF) levels and plasma 3-methoxy-4-hydroxyphenylethyl (MHPG) levels in healthy volunteers: BDNF and MHPG as possible biological markers of mental stress?
Mitsuo M, Yoshitane R, Sugita A, Uenoue W, Hori H, Nakano H, Ueda N, Nakamura J

健康成人において, 血中BDNF濃度はストレス指標と負の相関を示す。

Fig. 1 Negative correlation between serum BDNF levels and S-SACL score (stress) ($r = -0.523, p = 0.002$).

血中BDNFの低下と精神症状

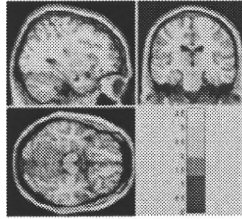
Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry. 2007 Jun 30;31(5):1034-7. Epub 2007 Mar 7.
Effects of paroxetine or mirtazapin on serum brain-derived neurotrophic factor in depressed patients.
Yoshimura R, Mitsuo M, Sugita A, Hori H, Okamoto T, Uenoue W, Ueda N, Nakamura J.

血中BDNF濃度は, うつ病患者における脳うつ症状の重症度と負の相関を示す。
※ Ham-D 値は高いほど脳うつ症状が重い。

Fig. 2 A negative association between baseline serum BDNF levels and baseline Ham-D scores, $r = -0.34, p = 0.04$

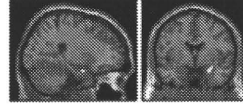
BDNFのval/met遺伝子多型では、海馬の体積減少や、恐怖刺激による扁桃体活性化の亢進が認められる

FIGURE 1. Voxel-based morphometry of hippocampal volume shows significantly reduced hippocampal volume in BDNF-met carriers²⁴



Pizzarello L, Verchinski BA, Mattay VS, et al. The brain-derived neurotrophic factor val66met polymorphism may contribute to disorder-specific hippocampal J. Neurosci. 2005;25:10295-10302. Reproduced with permission. Copyright 2004

FIGURE 2. Increased activation of the amygdala on fMRI in subjects with the BDNF-met allele on exposure to unpleasant versus neutral images²⁵



Murray C, Richter GJ, Sawford B, et al. The BDNF val66met polymorphism affects attentional ability in response to emotional stimuli: evidence from a genetic imaging study. NeuroImage. 2004;22:1554-1562. Reproduced with permission. Copyright 2004

CNS Spectr. 2008 Nov;13(11):945-9.

Brain-derived neurotrophic factor: the neurotrophin hypothesis of psychopathology.

Stein DJ, Daniels WM, Savitz J, Harvey BH.

今後の展開

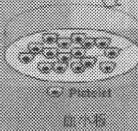
インターフェロン療法患者、モデルの Sample用いて、血中BDNFの量、血小板からのBDNF遊離能を測定する

精神科うつ病研究班

抗うつ薬によるBDNFの放出機能を見る



種々の抗うつ薬



培養への遊離を ELISAで測定

1) 抗うつ薬開始前に、各患者の種々の抗うつ薬に曝した血小板からのBDNFの量を測定する。この血小板サンプルの輸送のための試管を準備する。

2) 抗うつ薬の曝露後、各患者の血小板からのBDNFの量を測定する。この血小板サンプルの輸送のための試管を準備する。

3) 抗うつ薬の曝露後、各患者の血小板からのBDNFの量を測定する。この血小板サンプルの輸送のための試管を準備する。

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

今回の臨床研究

- 抑うつ状態を正確に評価する構造化面接によって、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を追跡する探索的コホート研究
- 大うつ病性障害の発症を、精神的構造化面接(CIDI)によって測定する。
- 抑うつ症状の経時の変化を、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

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

- インターフェロンはウイルス性慢性肝炎の唯一の根治薬であるが、うつ病を高頻度に誘発し、治療継続が困難になることが大きな問題となっている。従ってインターフェロン誘発性うつ病への対策は肝炎治療研究における最重要課題の一つであるが、その発症・成立メカニズムの多くは未解明であり、世界的にも十分な対策・研究は行われていない。
- これまでの研究では
 - 有病率が評価者により大きく異なる。
 - 診断方法がまちまち
 - 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
 - コンピュータ・ソフト化されたものを使用
- 直接面接あるいは電話面接
 - 面接終了時点で、うつ病既往歴・現在症診断が可能
- インターフェロン療法の開始前と終了後に施行

IFN-induced Depression: Prevalence Rates

First Author	Disease	IFN Therapy	Depression Scales	Outcome
Fukuda(1999)	1241, CHC			1% of subjects developed depression
Chakravarti(1996)	677, CHC			3.4% of patients developed depression and depressive state
Rivara(1987)	58, CHC			12% of patients developed organic affective disorder
Wong(1994)	194, CHC	IFN- α 1b or 1b MU/day for 6 or 22wks		9.7% of patients developed depression, state (any depressive clinical depression)
藤井(1994)	94, CHC			9.2% of subjects developed depressive state
文部(1987)	85, CHC			31.2% of patients developed depression
斎藤(1985)	237, CHC			24.8% of patients developed agitation, anxiety, and decreased motivation
Hosoda(2002)	842, CHC			2.2% of patients developed depression
伊藤(1995)	73, CHC	IFN- α 2a, IFN- α 1b, IFN- α , IFN- β	original self rating scale	52.3% of patients developed agitation
Melgarejo(1991)	95, CHC			100% of patients developed depression according to
Fortanet(1991)	28, CHC			58% of subjects developed neurovegetative toxicity

CHC: chronic hepatitis C; IFN: interferon; IFN- α : pegylated interferon; BDI: Beck's Depression Inventory; HAM-D: Hamilton rating scale for depression; DSM: diagnostic and statistical manual of mental disorders; Carroll Dep. scale: depression scale; BDI: Beck depression inventory; SCID: structured clinical interview for DSM-IV Axis I disorders; MADRS: Montgomery-Asberg depression rating scale; PHQ: Patient Health Questionnaire

© 2006 年 第 18 卷 第 10 号 1004-1010

構造化面接 structured interview

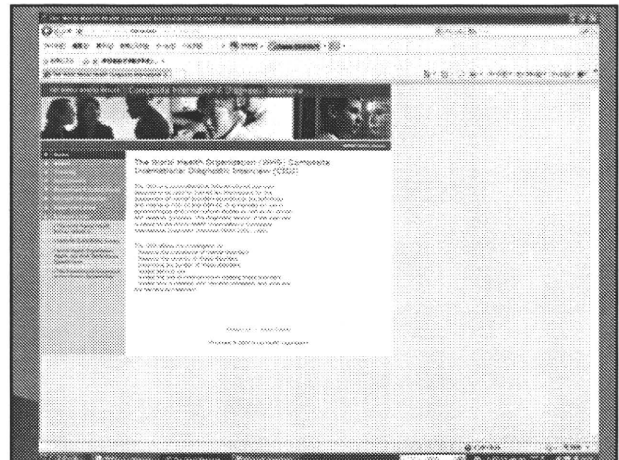
- 被験者以外の者が評価を実施する手法で、かつ評価手順のかなりの部分が事前に決められており、評価者の裁量の範囲が狭いもの
- 被験者一人当たりにより費やされる時間が長く、評価者の負担が多い
- 評価者の事前の訓練が不可欠
- 多数の項目についての情報を得やすい
- 多くの場合、操作的診断基準 operationalised diagnostic criteria に従った評価を行なうことを目的に作成されている

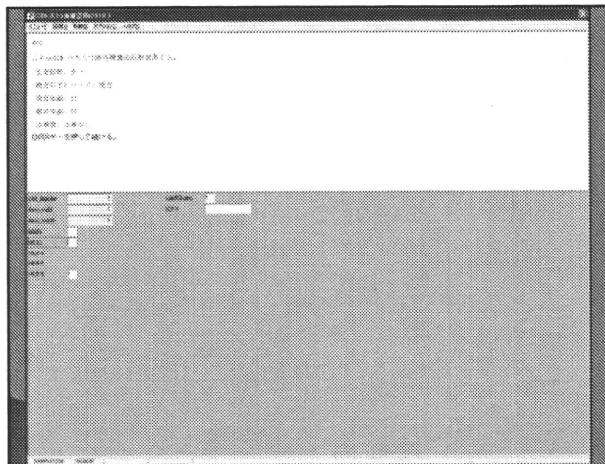
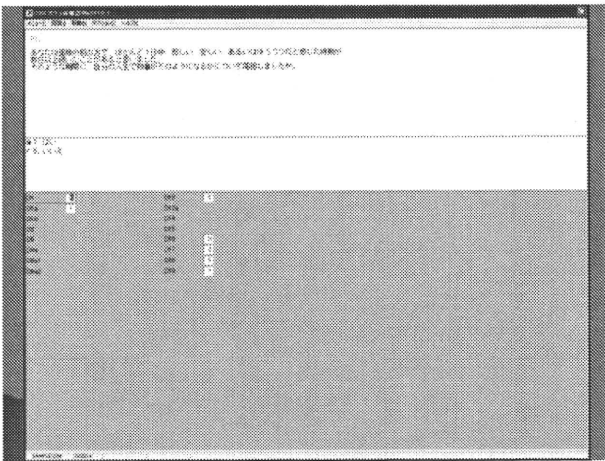
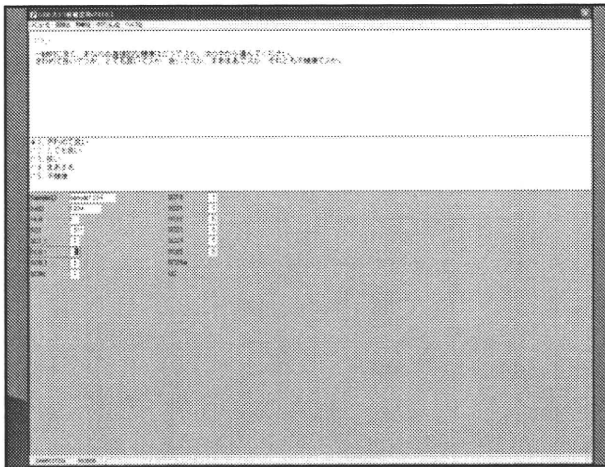
IFN-induced Depression: Prevalence Rates

First Author	Disease	IFN Therapy	Depression Scales	Outcome
Myasaka(1999)	68, CHC	IFN- α 2b or lymphoblasts IFN- α or others 18 or 30 MU/day for 2wks, then 3w/week for 22wks	HAM-D DSM-III-R	64% of patients developed MDD
Muscarelli(2001)	38, Melanoma	IFN- α 2b 120 MU/3d 3w/week for 4wks, then 180 MU/3d 2w/week for 8wks	HAM-D Carroll Dep. DSM-IV	15% of patients developed depression on carroll depression scale vs. 40% on placebo
Hauser(2002)	36, CHC	IFN- α 2b 3 MU 3w/week for 6-12 months	BDI	32% of patients developed MDD
Beneconcini(2002)	21, CHC	IFN- α 2b 3 MU 3w/week for 3 months	MADRS	41% of patients developed MDD
Herkawa(2002)	98, CHC	IFN- α or IFN- α 2b 6 or 10 MU/day for 4 wks, then 3w/week 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; Carroll Dep. scale: depression scale; BDI: Beck depression inventory; SCID: structured clinical interview for DSM-IV Axis I disorders; MADRS: Montgomery-Asberg depression rating scale

Gregory M. Assis and Richard De La Garza, II, J Clin Gastroenterol, 40(6): 2006





自記式うつ病評価尺度

- ▶ ベック抑うつ質問票・第2版 Beck Depression Inventory-Second Edition (BDI-II)
 - 抑うつ症状の重症度を判定する
 - DSM-IVの診断基準に沿った症状評価をするために開発されたもの
 - 21項目選択肢の番号を合計して、得点とする(最高点:63点)
 - うつ病の重症度を反映(うつ病の診断には医師による診察が必要)
- ▶ 治療開始前、4、8、12、16、20、24、36、48週、治療終了時に施行

BDI-II 21項目

- | | |
|---------|-----------|
| ▶ 悲しさ | ▶ 興味喪失 |
| ▶ 悲観 | ▶ 決断力低下 |
| ▶ 過去の失敗 | ▶ 無価値感 |
| ▶ 喜びの喪失 | ▶ 活力喪失 |
| ▶ 罪責感 | ▶ 睡眠習慣の変化 |
| ▶ 被罰感 | ▶ 易刺激性 |
| ▶ 自己嫌悪 | ▶ 食欲の変化 |
| ▶ 自己批判 | ▶ 集中困難 |
| ▶ 自殺念慮 | ▶ 疲労感 |
| ▶ 落涙 | ▶ 性欲減退 |
| ▶ 激越 | |

BDI-II 重症度判定

- ▶ カットオフポイントの適用は、十分な臨床的配慮に基づくものでなければならない
 - ▶ 0-13: ほぼ無症状
 - ▶ 14-19: 軽症
 - ▶ 20-28: 中等症
 - ▶ 29 ≤ : 重症
- (Hiroe T, et al: Psychiatry Research, 2005)

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) 精神運動性の激減または増進
 - (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、物質の直接的な生理学的作用、または一般身体疾患によるものではない
- E. 症状は死別反応ではうまく説明されない

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-1 β , IL-6, TNF- α
 - 肝機能: ALT, γ -GTP, BS, LDL-cholesterol, AFP, KL-6
 - 治療開始前、12週、治療終了時に施行
- 頭部MRI: 海馬体積
 - 治療開始時に施行
 - 3D(MPRAGE)で 1mm
 - ただし AC-PC line に垂直なスライス厚の1 mm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

大うつ病性障害発症に影響し得る因子

- 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
- リバビリンの投与量
- 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

- ▶ 名古屋市立大学病院 17例
- ▶ 国立国際医療研究センター国府台病院 7例
- ▶ 国立国際医療研究センター病院 0例

ピッツバーグ睡眠質問票

- ▶ Pittsburgh Sleep Quality Index (PSQI)
 - 睡眠習慣、睡眠障害自己評価の測定、症状の変化の測定
 - 睡眠の質、睡眠時間、入眠時間、睡眠効率、睡眠困難、眠剤使用、日中の眠気などによる日常生活への支障の7要素から構成される。
 - 総合得点:0~21点
- ▶ 治療開始前、4、8、12、16、20、24、36、48週、治療終了時に施行

名古屋市立大学病院

- ▶ 男:女=9:8
- ▶ 年齢
 - 20代:1、30代:2、40代:3、50代:4、60代:6、70代:1
- ▶ うつ病および双極性障害の既往:1
- ▶ ベースラインの抑うつ症状
 - 無症状:14
 - 軽症:3
- ▶ ベースラインの睡眠状態(PSQI総合点)
 - ≤5:10
 - 6~10:7
- ▶ 現在まで、「うつ病」診断・治療に至った例:0

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

- ▶ 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
- ▶ 名古屋市立大学病院
- ▶ 国立国際医療研究センター国府台病院
- ▶ 国立国際医療研究センター病院
- ▶ 2年で200症例

「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」班との合同研究

- ▶ C型慢性肝疾患に対する患者背景因子の評価と各種IFN治療法の有効性に関する調査研究
- ▶ 名古屋市立大学IRBに申請準備中
- ▶ 「うつ病」と診断されないで経過する例も追跡
 - BDI-II、PSQIを治療開始前、4、12、24、治療終了12週後に施行
 - 「うつ病」と診断される例については、引き続き当研究で追跡

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

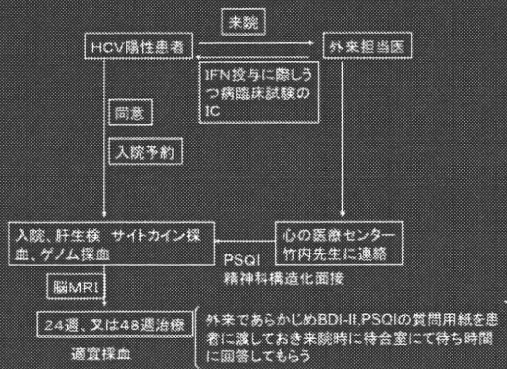
- ▶ 2009年8月 名古屋市立大学大学院医学研究科倫理審査委員会 承認
- ▶ 2009年10月 国立国際医療センター倫理審査委員会 承認
- ▶ 2009年11月 名古屋市立大学病院エントリー開始
- ▶ 2010年1月 名古屋市立大学病院エントリー患者の治療開始
- ▶ 2010年2月 CIDITレーニング
- ▶ 2010年3月 国立国際医療センターエントリー開始

22年度 厚生労働科学研究費 補助金

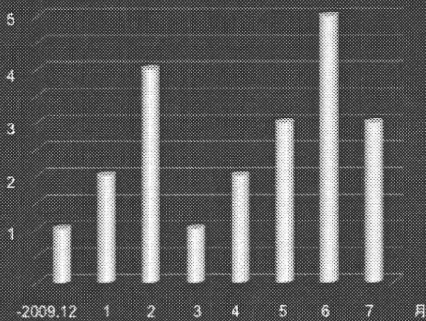
肝炎等克服緊急対策研究事業 第1回 合同研究会議

平成22年7月14日(水) 名古屋市立大学医学部
名古屋市立大学医学部 消化器・代謝内科 野尻俊輔

当院での実際の流れ、手順



月別症例登録数



名古屋市立大学病院での進行 状況

平成22年7月現在までで23名がエントリーされている。そのうち13名が今年4月以降の症例であり助成金改正の影響もありここ3カ月で増加傾向である。

また共同施設からのエントリーは現在5名(48週4名、24週1名)である。

昨年の当院のIFN導入数60人であり今年度も70人程度を予想している。

慢性の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
2010.7.14
名古屋

インターフェロン誘導性うつ病 (抑うつ) の遺伝要因

名古屋市立大学 医学研究科
田中靖人

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) 13: 1-13
2007年の報告 (15q24-q26領域の遺伝子) より多くの患者とはる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染色体領域は見つからなかった。

② P.F. Sullivan et al. : Genome-wide association for major depressive disorder: a possible role for the presynaptic protein piccolo. *Molecular Psychiatry* (2009) 14: 359-375

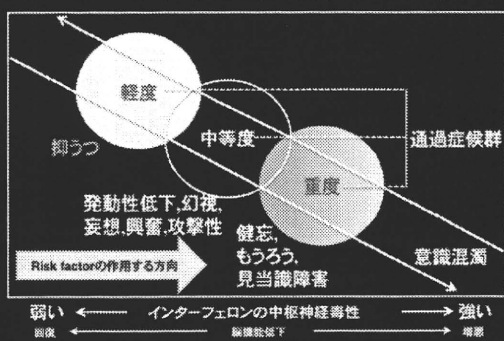
2009年の報告では、3500人を使ったゲノムワイドスキャンの結果、piccolo遺伝子がうつ病に関連する遺伝子として取れたものの、別の12000人のサンプルを用いて追加検討した結果、再現性が得られなかった。

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 (SERT) 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。

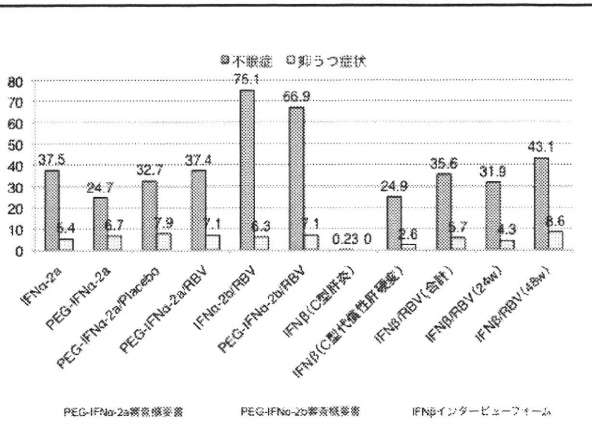
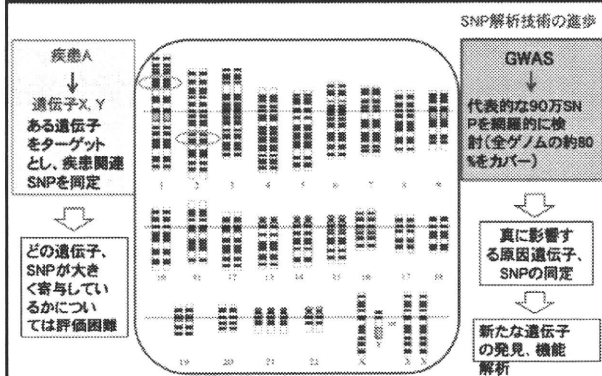
⇒ うつ病の発症に占める遺伝的要因は30-40%、環境要因 (ストレスなど) の影響の方が大きいと言われている ⇒ インターフェロンは?

インターフェロンによる精神症状のとりえ方

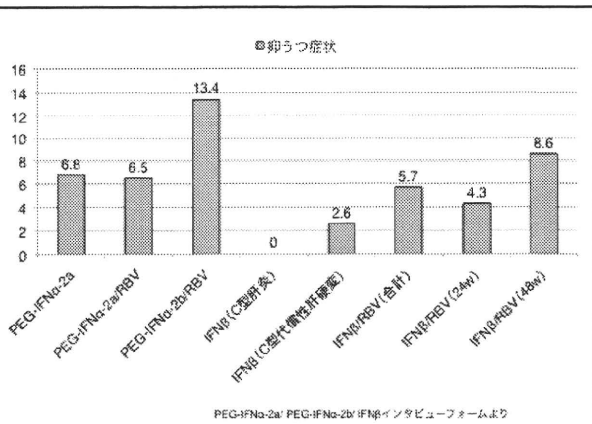
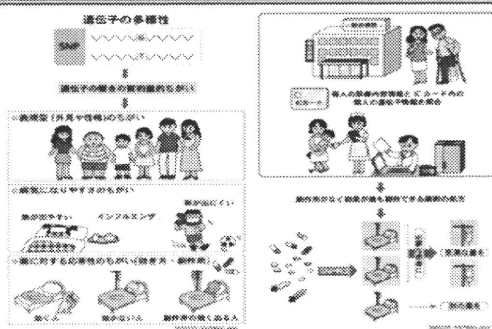


(Week12)による一部改善 精神科治療学 第11巻 2号 1996年2月

疾患関連SNPの同定



遺伝子多型(SNPs)の臨床応用



これまでのGWAS研究

~薬剤の効果及び副作用~

Published pharmacogenomics GWA studies on drug response

Drug	Response	Cases	Genome-wide significance of replication	Lowest p-value	SNP genotyping platform	Significant gene(s)
Warfarin	Maintenance dose	181, 1,053	Yes/Yes	6×10^{-10} , 1×10^{-78}	Illumina 550K, IlluminaCNV 370	VKORC1, CYP2C9, CYP4F2
Acenocoumarol	Maintenance dose	1,451	Yes/Yes	2×10^{-123}	Illumina 550K	VKORC1, CYP2C9, CYP4F2, CYP2C18
Interferon- α	Response in hepatitis C infection assessed by absence of viral RNA in serum	1,137, 233, 154	Yes/Yes	1×10^{-28} , 3×10^{-9} , 3×10^{-15}	Illumina 610 Affymetrix 900K	IL28B
Clopidogrel	Antiplatelet effect assessed by platelet aggregation	429	Yes/Yes	4×10^{-11}	Affymetrix 550K or 1M	CYP2C19
Methotrexate	Drug clearance and incidence of gastrointestinal toxicity in childhood leukemia patients	434	Yes/Yes	1.7×10^{-10}	Affymetrix 550K	SLCO1B1
Thiazide 利尿剤	Diuretic response assessed by diastolic blood pressure change	389*	Yes/No	2×10^{-7}	Affymetrix 100K	Region of chromosome 12q15

インターフェロン療法の副作用

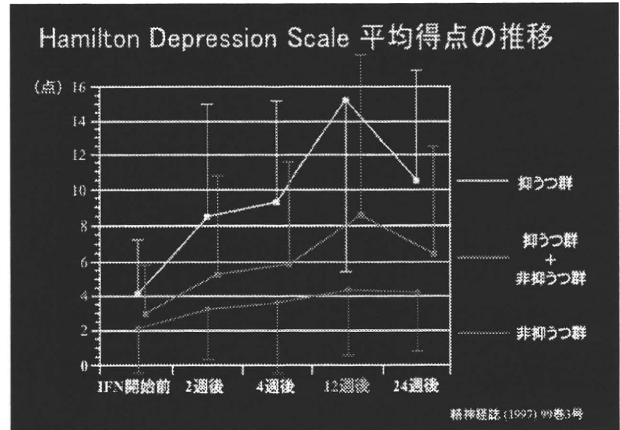
初期 (1~2週) 中期 (3週~3ヵ月) 後期 (3ヵ月目~)

- 初期 (1~2週):
 - インフルエンザ様症状
 - 発熱・全身倦怠感など
 - 皮膚症状
 - 発疹・かゆみなど
 - 血球減少
- 中期 (3週~3ヵ月):
 - うつ病
 - 間質性肺炎
 - 甲状腺機能異常
 - 眼底出血・網膜症
 - 自己免疫性疾患
- 後期 (3ヵ月目~):
 - 脱毛

副作用発症は3ヵ月までが多い
治療前に治るかどうかが知りたい!

Published pharmacogenomics GWA studies on adverse drug reactions (Daly AK, Nature Review, Genetics, 2010)

Drug (商品名)	Response	Cases/Controls	GWA significance/replication	Lowest p-value	SNP genotyping Platform	Significant gene	
Sildenafil (リボバス)	HMO, O-AH 酵素阻害薬	51/50	Yes/Yes	4×10^{-4}	Illumina Nap 300K	SLCO1B1	
Fluoxetine (フルベン 発売中止)	ペニシリン系 抗生物質	51/352	Yes/Yes	8.7×10^{-10}	Illumina Nap 1M	HLA-B*57:01	
Etoposide (ラステッド, ペブランド)	抗悪性腫瘍薬	2次性白血病	13/168	No	<0.001	Affymetrix 100K	None found
Antipsychotics (日本未発売)	抗精神病薬	悪性性ジスキネジア	90/50	No	0.00008	Illumina Human 1 (40,000tag SNP)	None found
Xenogestran (日本未発売)	抗がん剤	肝臓癌増悪	74/162	No	6×10^{-4}	Perlegen 250K	None found
Bupropion (ボナロン, ペネット)	骨密度抑制薬	骨折増悪	25/85	No	1×10^{-4}	Affymetrix 500K	None found
Risperidone (日本未発売)	抗精神病薬	QT延長	183/0	No	1.8×10^{-4}	Affymetrix 500K	None found
Ribavirin (レベトール, コペガス)	抗ウイルス剤	腎炎	527/723	Yes/Yes	4.8×10^{-12}	Illumina Human 610	ITPA rs1121254



LETTERS

genetics

C型慢性肝炎に対するペグインターフェロン+リバビリン併用療法の有効性を規定する *IL28B* (インターフェロン λ) 領域の遺伝子多型 (SNPs)

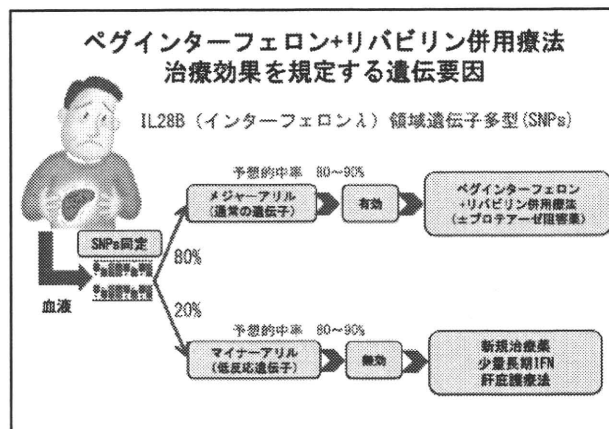
Genome-wide association of *IL28B* with response to pegylated interferon- α and ribavirin therapy for chronic hepatitis C

Yasuhito Tanaka^{1,2*}, Nao Nishida^{1,2*}, Masaya Sugiyama³, Masayuki Karasaki⁴, Kenzaro Matsuo⁵, Naoya Sekimoto⁶, Miwa Nakagawa⁷, Masashi Kurenaga⁸, Keisuke Hino⁹, Shuhei Higo⁹, Yoshito Ito⁹, Eiji Mita⁹, Eiji Tanaka⁹, Satoshi Mochida⁹, Yoshikazu Murawaki¹⁰, Masao Honda¹¹, Akito Sakai¹², Yoshiki Hasegawa¹³, Shuhei Nishiguchi¹⁴, Asahi Koike¹⁵, Ito Sakaida¹⁶, Masatoshi Imamura¹⁷, Kiyonori Ito¹⁷, Koji Yano¹⁷, Naohiko Masaki¹⁷, Fuminaka Suguchi¹⁸, Namiki Irumi¹⁹, Kazuishi Tokunaga²⁰ & Masashi Mizokami^{1,2*}

Tanaka Y, Mizokami M., et al. Nature Genetics 2009

多施設共同の臨床研究

- 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
- 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。
- 睡眠状況の経時的変化を、ピッツバーグ睡眠質問表 (PSQI) で追跡する。
- 治療完遂率
- C型肝炎の着効率 (SVR)



BDI-II (Beck Depression Inventory) 日本版

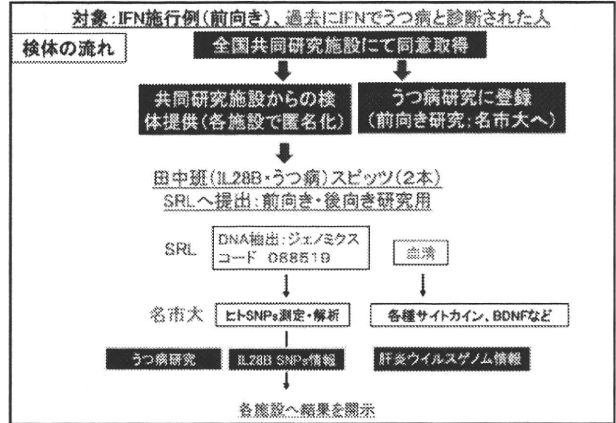
1. 悲しさ	8. 自己批判	15. 活力喪失 loss of energy
2. 悲観	9. 自殺念慮	16. 睡眠習慣の変化 sleep
3. 個々の失敗	10. 落涙	17. 易刺激性
4. 喜びの喪失	11. 激感	18. 食欲の変化 appetite
5. 罪責感	12. 興味喪失	19. 集中困難
6. 被罰感	13. 決断力低下	20. 疲労感
7. 自己嫌悪	14. 無価値感	21. 性欲減退

29~63点: 重症
20~28点: 中等度
14~19点: 軽症

21項目の合計点数を算出

氏名	性別	年齢	病歴	検査結果	治療	経過	備考
田中 健	男	45	うつ病	陽性	抗うつ薬	軽快	
佐藤 美	女	32	うつ病	陽性	抗うつ薬	軽快	
鈴木 一郎	男	58	うつ病	陽性	抗うつ薬	軽快	
山田 花子	女	28	うつ病	陽性	抗うつ薬	軽快	
高橋 太郎	男	41	うつ病	陽性	抗うつ薬	軽快	
渡辺 真	男	35	うつ病	陽性	抗うつ薬	軽快	
田村 由	女	39	うつ病	陽性	抗うつ薬	軽快	
佐々木 隆	男	52	うつ病	陽性	抗うつ薬	軽快	
松本 千	女	31	うつ病	陽性	抗うつ薬	軽快	
山崎 大	男	48	うつ病	陽性	抗うつ薬	軽快	
田中 健	男	45	うつ病	陽性	抗うつ薬	軽快	
佐藤 美	女	32	うつ病	陽性	抗うつ薬	軽快	
鈴木 一郎	男	58	うつ病	陽性	抗うつ薬	軽快	
山田 花子	女	28	うつ病	陽性	抗うつ薬	軽快	
高橋 太郎	男	41	うつ病	陽性	抗うつ薬	軽快	
渡辺 真	男	35	うつ病	陽性	抗うつ薬	軽快	
田村 由	女	39	うつ病	陽性	抗うつ薬	軽快	
佐々木 隆	男	52	うつ病	陽性	抗うつ薬	軽快	
松本 千	女	31	うつ病	陽性	抗うつ薬	軽快	
山崎 大	男	48	うつ病	陽性	抗うつ薬	軽快	

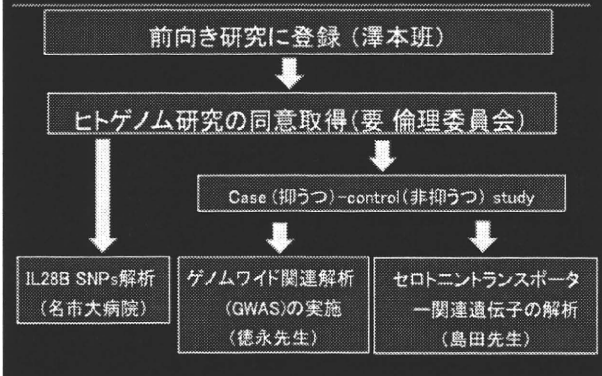
⇒ BDI-II, PSQI:治療前, 4, 12, 24週, 終了後12週



精神科関与が必要な状態(案)

- ・BDI-II が17点以上 (変化率+6点以上)
- ・PSQI 総合点6点以上あるいは問6において、睡眠の自己評価が「非常に良い」「かなり良い」から「非常に悪い」「かなり悪い」に変化した場合
- ・消化器科・肝臓内科担当医が必要と認めた時

IFN誘導性抑うつの遺伝的要因



うつ病研究登録症例数

すべての項目を評価(構造化面接、MRIなど)

・名古屋市立大学病院 23例～

・国府台病院 7例～

アンケートのみで評価

・協力施設 数例～

兵庫医科大学、大阪市立大学、岡山大学、川崎医科大学、久留米大学、新小倉病院など

INF投与前後の睡眠の評価

(独)国立国際医療研究センター国府台病院
精神科 早川達郎 安井玲子
消化器科 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」研究会
2010.7.14 名古屋市立大学



症例:60代 女性

【現病歴】

- ・16年前に肝機能障害(+)、HCV陽性と判明
- ・T病院で肝生検
- ・SNMCを3回/週iv継続

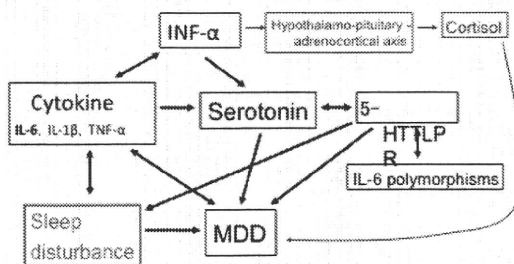
目的

昨年度本研究班報告書において、IFN誘発性うつ病の発症要因について文献的に検討し、睡眠障害の重要性について指摘した。
うつ病発症に先行して睡眠障害が生じている可能性も指摘されており、INF投与前後の睡眠状態と各種パラメーターとの関係を詳細に検討することにより、INF投与による睡眠障害とうつ病発症との関係を明らかにすることを目的とする。

症例

- ・X-1年他院での所見
AST/ALT=56/57
HCV-RNA(RTPCR)=6.79
ジェノタイプ1b
- ・X年3月当院消化器科初診
- ・X年4月IFN治療前スクリーニング目的にて当科コンサルト

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)



症例

- ・X-3年不眠症で近医よりゾルピデム(マイスリー)処方され、初診時も内服中
- ・X-7~X-5年、近隣騒音の影響で近医よりエチゾラム(デパス)処方されたことがある
- ・精神科受診歴(-)
- ・家族歴(-)

方法

IFN投与前と投与後の睡眠の質および量の変化を、自覚的評価(PSQI)、客観的評価(活動量測定)に基づき検討する。

症例

- ・当科初診時精神疾患の診断はつかず。
- ・Peg INF α2b+Ribavirin投与開始予定となる。

精神科受診の基準

	受診不要	要受診
BDI-II	17点未満	17点以上
睡眠の質に関する質問	非常に良い かなり良い	非常に悪い または かなり悪い に変化
消化器科担当医判断	不要	必要

要受診のいずれかに該当した場合には、精神科受診を勧める

結果

- INF投与前と投与後の睡眠の変化を、自覚的評価、客観的評価に基づき検討した。
- PSQIを用いた自覚的評価では5点から10点と点数の増加もみられ、睡眠の質に関する質問では「かなり良い」から「かなり悪い」に変化した。
- 活動量測定による客観的評価においては、INF投与後早期から中途覚醒の増加が見られた。

INF投与後の変化

	投与前	投与4週後
BDI-II	9点	13点↑
PSQI	5点	10点↑
睡眠の質に関する質問	かなり良い	かなり悪い

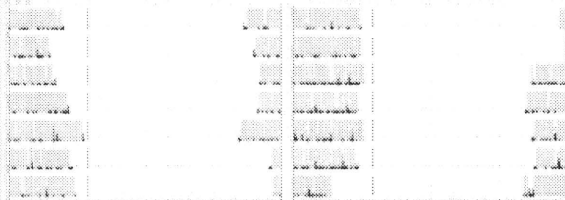
結果

- このような睡眠の変化をふまえ、精神科受診をすすめた。
- 今後は睡眠の改善を目指し、向精神薬の調整を行っていく予定である。

活動量測定の変化

INF投与前1週間

INF投与後1週間



結語

- 活動量測定を用いて睡眠の客観的評価を行うことで、INF投与後早期からの睡眠状態の評価が可能であった。
- 今回の症例はINF投与前から睡眠障害で投薬を受けていた。睡眠障害や精神疾患の既往のある患者にINF投与を行った場合の検討も本研究においては重要であると考えられた。

INF投与前後における睡眠パラメーターの比較

	INF投与前平均	INF投与後平均
総睡眠時間	5時間0分	5時間32分
中途覚醒回数	4.7回	8.0回
中途覚醒時間	28分	64分
睡眠効率	90.2%	81.1%

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

国立国際医療研究センターの進捗状況について

国府台病院	消化器科	今村 雅俊
		正本 尚彦
	精神科	早川 達郎
センター病院	精神科	今井 公文
肝炎・免疫研究センター		満上 雅史

現在までの経緯

- H21.08.遺伝子解析にする当センター倫理委員会承認
- H21.10.本研究に対する当センター倫理委員会承認
- H21.11.名古屋市立大学のプロトコール入手(11/24)
- H22.1.に国立国際医療センター第1回会議
- H22.2. CIDI担当臨床心理士:2月中に名古屋市立大学でトレーニング
- H22.3.に当センター第2回会議
- H22.5.CIDIソフト使用許可
- H22.5月よりエントリー開始

エントリー7症例

	開始日	年齢	性	ALT	Alb	PLT	HCV-RNA	肝生検	SNPs
1	5/21	65	F	80	4.5	11.1	1b 6.7	F1-2 A2	Major
2	6/24	73	F	60	4.5	23.1	1b 7.0	-	-
3	6/25	68	M	45	4.6	14.0	1b 7.1	F2 A1-2	Major
4	7/8	53	F	26	4.6	13.7	1b 6.6	-	Major
5	7/16	72	F	100	4.2	13.6	1b 4.9	予定	Major
6	7/9	54	F	294	4.4	11.6	1b 7.0	未着	-
7	7/2	60	F	20	4.2	22.1	1b 7.1	F0-1 A1	-

22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

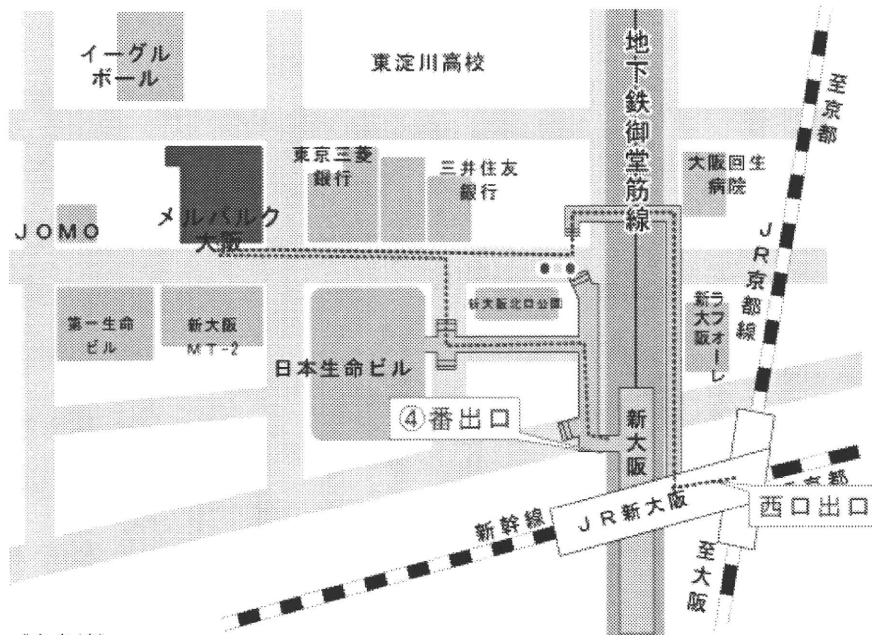
「慢性C型肝炎のインターフェロン療法における幹細胞機能の変化とう
つ病発症に関する基礎・臨床連携研究」

「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11月24日（水） 10時00分

場所：メルパルク大阪 5階カナーレ

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）
成体脳神経新生における Sox21 の機能
岡野ジェイムス洋尚・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）
TLRs シグナルによる神経幹細胞の増殖・分化制御の解明
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）
インターフェロン誘発性うつ病の病態理解－BDNF 末梢投与による
予防・治療可能性の検討に向けて－
鶴飼渉（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
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
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) 11：25-11：30
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) 11：30-11：35