

発表者氏名	論文タイトル名	発表誌名	巻号	ページ	出版年
岩崎良章, 池田房雄, 山本和秀	ガイドラインの補完 C型肝炎に対する Add-On療法の可能性 について	肝・胆・膵	60(2)	213-221	2010

工藤 正俊 近畿大学医学部 消化器内科 教授

雑誌

発表者氏名	論文タイトル名	発表誌名	巻号	ページ	出版年
Tatsumi C, Kudo M, et al.	Non-invasive evaluation of hepatic fibrosis for type C chronic hepatitis.	Intervirolgy	53	76-81	2010
Ueda T, Chung H, Kudo M, et al.	Prolonged PEG-IFN and RBV is effective in patients with HCV genotype 1 and high viral load who achieved virological response later than 24 weeks.	Intervirolgy	53	55-59	2010
Chung H, Watanabe T, Kudo M, et al.	Correlation between hyporesponsiveness to Toll-like receptor ligands and liver dysfunction in patients with chronic hepatitis C virus infection	Journal of viral hepatitis	In press	In press	2010

日野 啓輔 川崎医科大学 肝胆膵内科学 教授

雑誌

発表者氏名	論文タイトル名	発表誌名	巻号	ページ	出版年
日野啓輔 他	慢性肝障害における鉄代謝異常と除鉄療法	日本内科学会雑誌	99	1248-1254	2010

発表者氏名	論文タイトル名	発表誌名	巻号	ページ	出版年
日野啓輔 他	C型慢性肝炎・非アルコール性脂肪性肝炎(NASH)における鉄代謝と酸化ストレス	日本医師会雑誌	139	301-305	2010
是永匡紹、坂井田功、日野啓輔	PegIFN/RBV療法無効例への工夫-再燃・null例への再治療の試み-	消化器内科	50	595-600	2010
富山恭行、日野啓輔	肝疾患の地域連携医療-肝疾患診療連携拠点病院、公費助成制度、治療計画の運用- B型肝炎とC型肝炎治療薬	肝胆膵	61	853-60	2010
日野啓輔	高齢者における肝庇護療法についての再考	CLINICIAN,	57	20-25	2010
日野啓輔	肝発癌における鉄代謝異常と脂質代謝異常のクロストーク	平成20年度両備櫻園記念財団研究助成金による研究報告	25	114-121	2009
Korenaga M, Hidaka I, Hino K, et al.	A glycyrrhizin-containing preparation reduces hepatic steatosis induced by hepatitis C virus protein and iron in mice.	Liver Int	in press		2011
Doi N, Tomiyama Y, Hino K, et al.	Focal nodular hyperplasia-like nodule with reduced expression of organic anion transporter 1B3 in alcoholic liver cirrhosis.	Intern Med	in press		2011
Namiki I, Nishiguchi S, Hino K, et al	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

発表者氏名	論文タイトル名	発表誌名	巻号	ページ	出版年
Nishina S, Korenaga M, Hino k, et al	Hepatitis C virus protein and iron overload induce hepatic steatosis through the unfolded protein response in mice.	Liver Int	30	683-92	2010
Yanagihara, M. Tsuneoka, Hino k, et al	Molecular typing of Bartonella henselae DNA extracted from human clinical specimens and cat isolates in Japan.	FEMS Immunol Med Microbiol	60	44-48	2010

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 教授

雑誌

発表者氏名	論文タイトル名	発表誌名	巻号	ページ	出版年
Noguchi N, Tamori A, Ogura N, Hori Y, Ikeda S, Nishiguchi S.	Investigation of Interferon- α Response by a Single Amino Acid Substitution of Nonstructural Protein 5A in Hepatitis C Virus Infected Patients.	J Interferon Cytokine Res.		印刷中	2011
Sakamoto N, Nakagawa M, Tanaka Y, Sekine-Osajima Y, Ueyama M, Kurotaki M, Nishida N, Tamori A, Nishimura-Sakurai Y, Itsui Y, Azuma S, Kakinuma S, Hige S, Ito Y, Tanaka E, Hiasa Y, Izumi N, Tokunaga K, Mizokami M, Watanabe M.	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.		印刷中	2011
Kurosaki M, Sakamoto N, Iwasaki M, Sakamoto M, Suzuki Y, Hiramatsu N, Sugauchi F, Tamori A, Nakagawa M, Izumi N.	Sequences in the Interferon Sensitivity Determining Region and Core Region of Hepatitis C Virus Impact Pretreatment Prediction of Response to Peg-interferon Plus Ribavirin: Data Mining Analysis.	J Med Virol.		印刷中	2011

発表者氏名	論文タイトル名	発表誌名	巻号	ページ	出版年
Morikawa H, Fukuda K, Kobayashi S, Fujii H, Iwai S, Enomoto M, Tamori A, Sakaguchi H, Kawada N.	Real-time tissue elastography as a tool for the noninvasive assessment of liver stiffness in patients with chronic hepatitis C.	J Gastroenterol.	印刷中		2011
Izumi N, Nishiguchi S, Hino K, Suzuki F, Kumada H, Itoh Y, Asahina Y, Tamori A, Hirama tsu 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	347-368	2010

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 治療研究部長

雑誌

発表者氏名	論文タイトル名	発表誌名	巻号	ページ	出版年
Taura N, Kawaguchi T, Yatsuhashi H, Takami Y, Seike M, Watanabe H, Mizuta T, Sasaki Y, Nagata K, Tatabara A, Komori zono Y, Taketomi A, Matsumoto S, Tsubouchi H, Muro T, Nakao K, Fukuizumi K, Maeshiro T, Inoue O, Sata M.	The incidence of hepatocellular carcinoma associated with hepatitis C infection decreased in Kyushu area.	Med Sci Monit	17(2)	PH7-11	2011
Tateyama M, Yatsuhashi H, Taura N, Motoyoshi Y, Nagaoka S, Yanagi K, Abiru S, Yano K, Komori A, Migita K, Nakamura M, Nagahama H, Sasaki Y, Miyakawa Y, Ishibashi H.	Alpha-fetoprotein above normal levels as a risk factor for the development of hepatocellular carcinoma in patients infected with hepatitis C virus.	J Gastroenterol.	46(1)	92-100	2011

発表者氏名	論文タイトル名	発表誌名	巻号	ページ	出版年
Kurosaki M, Sakamoto N, Iwasaki M, Sakamoto M, Suzuki Y, Hiramatsu N, Sugauchi F, Yatsuhashi H, Izumi N.	Pretreatment prediction of response to peginterferon plus ribavirin therapy in genotype 1 chronic hepatitis C using data mining analysis.	J Gastroenterol.			2010 Sep 10.

上田 佳秀 京都大学大学院医学研究科 消化器内科学 講師

書籍

著者氏名	論文タイトル名	書籍全体の編集者名	書籍名	出版社名	出版地	出版年	ページ
上田佳秀、上本伸二	肝移植後のウイルス肝炎対策 第2版	日本肝臓学会	肝癌診療マニュアル	医学書院		2010	156-159

雑誌

発表者氏名	論文タイトル名	発表誌名	巻号	ページ	出版年
Ueda Y, Takada Y, Marusawa H, Haga H, Sato T, Tanaka Y, Egawa H, Uemoto S, Chiba T.	Clinical features of biochemical cholestasis in patients with recurrent hepatitis C after living-donor liver transplantation.	J Viral Hepat	17	481-487	2010
Ueda Y, Takada Y, Marusawa H, Egawa H, Uemoto S, Chiba T.	Individualized extension of pegylated interferon plus ribavirin therapy for recurrent hepatitis C genotype 1b after living-donor liver transplantation.	Transplantation	90	661-665	2010

井出 達也 久留米大学医学部 内科学講座 消化器内科 講師

雑誌

発表者氏名	論文タイトル名	発表誌名	巻号	ページ	出版年
Ide T, Sata M, Sakisaka S, Nakamuta M, Fujiyama S, Mizuta T, Tahara K, Fujisaki K, Komorizono Y, Watanabe H, Morita Y, Tsubouchi H	Peginterferon-alpha-2b plus ribavirin therapy in patients with chronic hepatitis C as assessed by a multi-institutional questionnaire in Japan	Hepatol Res	40	557-565	2010

林 純 九州大学大学院医学研究院 肝炎ウイルス 教授

雑誌

発表者氏名	論文タイトル名	発表誌名	巻号	ページ	出版年
Ide T, Sata M, Sakisaka S, Nakamuta M, Fujiyama S, Mizuta T, Tahara K, Fujisaki K, Komorizono Y, Watanabe H, Morita Y, Tsubouchi H	Peginterferon-alpha-2b plus ribavirin therapy in patients with chronic hepatitis C as assessed by a multi-institutional questionnaire in Japan	Hepatol Res	40	557-565	2010
Furusyo N, Murata M, Ogawa E, Toyoda K, Ihara T, Ikezaki H, Hyashi T, Kogata T, Kainuma M, Hayashi J	Ribavirin concentration in the later stages of 48-week pegylated interferon-alfa 2b plus ribavirin therapy for chronic hepatitis C is useful for predicting virological response	Journal of Antimicrobial Chemotherapy	in press		
Kainuma M, Furusyo N, Kajiwara E, Takahashi K, Nomura H, Tsubouchi Y, Satoh T, Maruyama T, Nakamuta M, Kotoh K, Azuma K, Shimono J, Shimoda S, Hayashi J	Pegylated interferon alpha-2b plus ribavirin for older patients with chronic hepatitis C	World Journal of Gastroenterology	16(35)	4400-4409	2010

発表者氏名	論文タイトル名	発表誌名	巻号	ページ	出版年
Ogawa E, Furusyo N, Toyoda K, Tani H, Otaguro S, Kainuma M, Murata M, Sawayama Y, Hayashi J	Excellent superiority and specificity of COBAS TaqMan HCV assay in an early viral kinetic change during pegylated interferon alpha-2b plus ribavirin treatment	BMC Gastroenterology	10	38	2010
林 純、古庄憲浩	C型肝炎ウイルスの疫学的・臨床的研究	福岡医学雑誌	101(3)	46-52	2010

富山 佳昭 大阪大学附属病院 血栓止血(輸血部) 講師

雑誌

発表者氏名	論文タイトル名	発表誌名	巻号	ページ	出版年
Kashiwagi H, Kiyomizu K, Kamae T, Nakazawa T, Tadokoro S, Takiguchi S, Doki Y, Kanakura Y, Tomiyama Y	Molecular analysis of a patient with type I Glanzmann thrombasthenia and clinical impact of the presence of anti- α IIb β 3 alloantibodies.	Int J Hematol	93(1)	106-111	2011
Tadokoro S, Nakazawa T, Kamae T, Kiyomizu K, Kashiwagi H, Honda S, Kanakura Y, Tomiyama Y	A potential role for α -actinin in inside-out α IIb β 3 signaling.	Blood	117(1)	250-258	2011
富山佳昭	特発性血小板減少性紫斑病.	小児科診療	73(12)	2193-2196	2010
Suzuki-Inoue K, Inoue O, Ding G, Nishimura S, Hokamura K, Eto K, Kashiwagi H, Tomiyama Y, Yatomi Y, Umemura K, Shin Y, Hirashima M, Ozaki Y	Essential in vivo roles of the C-type lectin receptor CLEC-2: Embryonic/Neonatal lethality of CLEC-2-deficient mice by blood/lymphatic misconnections and impaired thrombus formation of CLEC-2-deficient platelets.	J Biol Chem.	285(32)	24494-24507	2010
富山佳昭	ITPに関する用語の標準化：国際作業部会からの報告.	日本血栓止血学会誌	21(3)	278-282	2010

雑誌

発表者氏名	論文タイトル名	発表誌名	巻号	ページ	出版年
長谷川功紀、 渡辺恭良	バイオ医薬品開発への 応用：マイクロドーズ 臨床試験に向けたバイ オ医薬品のPETブロー プ化技術開発	遺伝子医学 MOOK別冊 創薬技術の革新 マイクロドーズ からPET分子イ メージングへの 展開		132-138p	2011年

筒井 ひろ子 兵庫医科大学 病原微生物学 教授

雑誌

発表者氏名	論文タイトル名	発表誌名	巻号	ページ	出版年
Kawa K, <u>Tsutsui H</u> , Uchiyama R, Kato J, Matsui K, Iwakura Y, Matsumoto T, Nakanishi K.	IFN- γ is a master regulator of endotoxin shock syndrome in mice primed with heat-killed <i>Propionibacterium acnes</i> .	Int. Immunol.	22	157-166	2010
Toma C, Higa N, Koizumi Y, Nakasone N, Ogora Y, McCoy AJ, Franchi L, Uematsu S, Sagarra J, Taniguchi S, <u>Tsutsui H</u> , Akira S, Tschopp J, Núñez G, Suzuki T.	Pathogenic <i>Vibrio</i> activate NLRP3 inflammasome via cytotoxins and TLR/Nucleotide-binding oligomerization domain-mediated NF- κ B signaling.	J. Immunol.	184	5287-5297	2010
Kuroda-Morimoto M, Tanaka H, Hayashi N, Nakahira M, Imai Y, Imamura M, Yasuda K, Yumikura-Futatsugi S, Matsui K, Nakashima T, Sugimura K, <u>Tsutsui H</u> , Sano H, Nakanishi K	Contribution of IL-18 to eosinophilic airway inflammation induced by immunization and challenge with <i>Staphylococcus aureus</i> proteins.	Int. Immunol.	22	561-570	2010

発表者氏名	論文タイトル名	発表誌名	巻号	ページ	出版年
Taniguchi S, Fujimori M, Sasaki T, <u>Tsutsui H</u> , Shimatani, Y, Seki K, Amano J.	Targeting solid tumors with non-pathogenic obligate anaerobic bacteria.	Cancer Sci.	101	1925-1932	2010
<u>Tsutsui, H.</u> , Imamura, M., Fujimoto, J., Nakanishi, K.	The TLR4/TRIF-mediated activation of NLRP3 inflammasome underlies endotoxin-induced liver injury in mice.	Gastroenterol. Res. Practice (Online Journal)	2010	641865	2010

IV. 資料

平成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

「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再生医学分野）

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

研究代表者 西口修平（兵庫医科大学 内科学 肝・胆・膵科）

ご 案 内

1. 日時：平成22年7月14日（水） 13時00分～

2. 場所：名古屋市立大学 桜山（川澄）キャンパス

厚生会館東棟2階 会議室

3. 参会受付

12時30分より厚生会館東棟2階 会議室入口にて

（会場には12時00分から入場できます）

4. 意見交換会について

意見交換会を会議終了後の18時15分頃より厚生会館西棟1階の生協食堂
（会議会場の西隣）にて開催致します。会費2,000円を参会受付時にお支
払いください。

第2回合同研究会議のご案内（予定）

11月24日（水）10：00～17：00

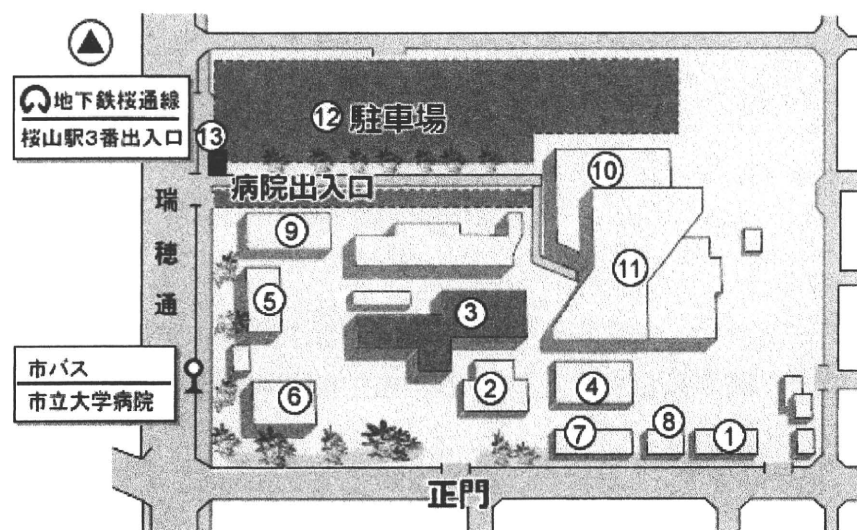
於 メルパルク大阪

意見交換会 17：00～19：00

名古屋市立大学 桜山（川澄）キャンパス アクセスマップ



構内案内図



名古屋駅から地下鉄桜通線で約16分弱の桜山駅を出て、すぐの所にあります。最寄り3番出入口を出て正門からお入りいただき、⑧の建物が厚生会館東棟です。2階の会議室におあがり下さい。

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

※意見交換会の会場は⑦の建物、厚生会館西棟の1階・生協食堂です。

進行予定

平成22年7月14日(水)

12:30 受付 【澤本班スライド試写】【西口班スライド受付】

13:00 開始

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)
事務連絡

(1)澤本班 (13:10~15:10)

①基礎研究

座長:澤本和延(名古屋市立大学大学院医学研究科 再生医学分野)

- 1) 13:10-13:20(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) 13:20-13:30(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神経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) 13:30-13:40(発表8分+討論2分)
成体神経幹細胞におけるATPの役割
陶山智史、砂堀毅彦、岡野栄之(慶應義塾大学医学部生理学教室)
- 4) 13:40-13:50(発表8分+討論2分)
Toll様受容体シグナルによる神経幹細胞の増殖・分化制御の解明
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) 13:50-14:00(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) 14:00-14:10(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—末梢 BDNF 動態からの予測—
鵜飼渉(札幌医科大学医学部神経精神医学教室)

②臨床研究

座長:竹内浩(名古屋市立大学大学院医学研究科 精神・認知・行動医学分野)

- 1) 14:10-14:20(発表8分+討論2分)
臨床研究全体について
竹内浩(名古屋市立大学大学院医学研究科精神・認知・行動医学分野)
- 2) 14:20-14:30(発表8分+討論2分)
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) 14:30-14:40(発表8分+討論2分)
臨床研究のうち遺伝子解析について
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) 14:40-14:50(発表8分+討論2分)
臨床研究のうち国立国際医療研究センターの進捗状況について
早川達郎・今村雅俊(国立国際医療研究センター国府台病院精神科・消化器科)
正木尚彦・今井公文(国立国際医療研究センター病院消化器科・精神科)

- 5) 14:50-15:00(発表 8 分+討論 2 分)
臨床研究における西口班との共同研究
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)
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)

③基礎・臨床総合討論(15:00~15:10)

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

休憩(15:10~15:25)

(2)西口班 (15:25~17:55)

①全体研究

2次アンケート調査について : 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)

②多施設前向き研究の進捗状況について : 西口修平(兵庫医科大学内科学 肝・胆・膵科)

③個別研究

座長:西口修平(兵庫医科大学 内科学 肝・胆・膵科)

- 1) 15:55-16:03(発表 5 分+討論 3 分)
脾摘・PSE 実施例への IFN 治療:有効性を規定する因子
會澤信弘(兵庫医科大学 内科学 肝・胆・膵科)
- 2) 16:03-16:11(発表 5 分+討論 3 分)
血小板低値例に対する IFN 治療に関する QOL 評価の解析
池田房雄(岡山大学大学院医歯薬学総合研究科 消化器・肝臓内科)
- 3) 16:11-16:19(発表 5 分+討論 3 分)
当院における C 型肝硬変に対する脾摘例の検討
鄭浩柄(近畿大学医学部 消化器内科)
- 4) 16:19-16:27(発表 5 分+討論 3 分)
インターフェロン少量長期投与における鉄代謝の検討
日野啓輔(川崎医科大学 肝胆膵内科学)
- 5) 16:27-16:35(発表 5 分+討論 3 分)
インターフェロン治療患者における疲労マーカーの評価
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)
- 6) 16:35-16:43(発表 5 分+討論 3 分)
IFN の単独療法を行った血小板低値 C 型肝硬変の 1 例
小澤栄介(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)
- 7) 16:43-16:51(発表 5 分+討論 3 分)
血小板低値例への血管新生阻害作用に基づく肝線維化進展予防
野口隆一(奈良県立医科大学 消化器内科)
- 8) 16:51-16:59(発表 5 分+討論 3 分)
肝移植後 C 型肝炎再発に対する抗ウイルス治療の現状
上田佳秀(京都大学大学院医学研究科 消化器内科学)
- 9) 16:59-17:07(発表 5 分+討論 3 分)
脾摘・PSE 例における肝予備能の変化と IFN 治療効果
井出達也(久留米大学医学部 内科学講座消化器内科部門)
- 10) 17:07-17:15(発表 5 分+討論 3 分)
C 型慢性肝炎における脾摘後、PEG-IFN α + RBV 療法
林純(九州大学医学研究院 感染環境医学)

- 11) 17:15-17:23(発表 5 分+討論 3 分)
C 型慢性肝疾患における血小板減少の病態解析
富山佳昭(大阪大学医学部附属病院 輸血部)
- 12) 17:23-17:31(発表 5 分+討論 3 分)
脾機能評価への核医学的アプローチ
柏木徹(兵庫医科大学 核医学・PETセンター)
- 13) 17:31-17:39(発表 5 分+討論 3 分)
脾臓摘出術前後のサイトカインの分子イメージングによる検討
長谷川功紀(独立行政法人理化学研究所分子イメージング科学研究センター)
- 14) 17:39-17:47(発表 5 分+討論 3 分)
脾摘による感染防御活性に及ぼす影響
筒井ひろ子(兵庫医科大学 病原微生物学)
- 15) 17:47-17:55(発表 5 分+討論 3 分)
肝星細胞活性化・肝線維化に対する脾摘の効果
池田一雄(名古屋市立大学大学院医学研究科 機能解剖学)

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

(3)総合討論(17:55～18:05)

講評 研究評価協力者(PO) 東芝病院 研究部 部長 三代俊治先生

閉会の辞 西口修平(兵庫医科大学 内科学 肝・胆・膵科)

集合写真撮影

意見交換会(18:15 頃～/1 時間程度) 名古屋市立大学 桜山(川澄)キャンパス
厚生会館西棟1階 生協食堂

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

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

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）

タイプ I インターフェロン (IFN- α 、- β) は C 型肝炎治療に有効性が認められているが、重大な有害作用として高頻度とうつ病などの精神症状を惹起する。しかしながら、これらの有害作用の発症機序は同定されておらず、重大な治療阻害因子となっている。

本研究は、海馬神経幹細胞・前駆細胞に対する IFN の作用機序の詳細な解析を行うとともに、IFN- α ・ β 各サブタイプにおけるこれらの作用の差異、抑うつ症状との関連を明らかにし、臨床現場での IFN 療法における適切なサブタイプ選択・うつ病予防や対策に関する科学的基盤となる情報を提示することを目指すものである。

今回 IFN を投与したマウス脳の組織学的解析を行い、マウス IFN- α ・高用量ヒト PEG-IFN- α が海馬の神経幹細胞の増殖を抑制することを見いだした。この現象の分子機構、これらのマウスにおける抑うつ行動の解析について、現在更に検討を進めている。また、マウス IFN- β 製剤についても同様の実験を行い、比較検討を行っている。

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）

インターフェロンの長期投与が、抑うつ状態をはじめとする精神神経機能の障害を惹起するメカニズムは、現在のところほとんど分かっていない。

近年、海馬・脳室周囲には神経幹細胞/前駆細胞によるニューロン新生過程が成体脳でも維持されていることが明らかにされ、この過程の障害はうつ病の神経病理の一部を担っていると考えられている。我々はこれまでに、インターフェロンがげっ歯類の海馬におけるニューロン新生を抑制することを見出しており、この現象が抑うつ状態の誘発に重要な役割を果たしている可能性が示唆されている。

本研究では、高度な社会性を有する霊長類であるコモンマーモセットを用い、インターフェロン投与時の神経幹細胞機能の障害と行動学的変化との関連について解析を行う。これまでに、コモンマーモセットの非侵襲時の活動量の日内変動についてアクチグラムの装着により検討を行い、昼行性であるコモンマーモセットの明・暗期における明確な活動量の変化・夜間睡眠パターンを検出することができた。また、非侵襲個体の脳組織切片を用い、各種細胞マーカー・増殖マーカーの免疫染色の条件検討を行った。

現在、PEG-IFN α の 4 週投与モデルの作製に着手している。

成体神経幹細胞における ATP の役割

陶山智史、砂堀毅彦、岡野栄之（慶應義塾大学医学部生理学教室）

成体哺乳類の側脳室側壁（SVZ）及び海馬歯状回（SGZ）には神経幹細胞が存在し、恒常的な神経新生が起こっている。これらの領域には特異的な微小環境(niche)が存在し、様々な細胞間コミュニケーションにより神経幹細胞の増殖や運命決定が制御されている。ATP は、中枢神経系で細胞間コミュニケーションを担う重要なシグナルであることが知られているが、*in vivo* neurogenic niche における役割は分かっていなかった。

我々は、成体マウス SVZ の神経前駆細胞に ATP を受容する P2Y1 レセプターが発現していることを示し、浸透圧ポンプを用いて、ATP および ATP アンタゴニストを脳室へ投与することで、神経前駆細胞の増殖が ATP によって制御されることを示した。また、神経前駆細胞は、血管の近位に存在し、脳血液関門の影響を受けずに様々な細胞外シグナルを血管より受容していることが示唆されており、我々は、ATP もこの細胞外シグナルの一つである可能性を示唆する結果を得た。

これらのことより、SVZ neurogenic niche において ATP は神経前駆細胞の増殖を制御していることが明らかとなった。

Toll 様受容体シグナルによる神経幹細胞の増殖・分化制御の解明

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）

近年、神経幹細胞の増殖や分化は、周りを取り巻く微小環境シグナルの影響を強く受けることが明らかになりつつある。微小環境については、これまでにアストロサイトや血管内皮細胞による影響などについては明らかとなりつつあるが、免疫系細胞による神経幹細胞の増殖・分化制御については未だ不明な点が多い。本研究では、自然免疫で重要な役割を担う Toll 様受容体（Toll like receptor; TLR）ファミリーのうち、核酸分子と結合し、インターフェロン α の遺伝子発現を誘導する事が知られている TLR7 および TLR9 の成体海馬付近における発現を解析した結果、これらはミクログリア特異的に発現することが分かった。また、各遺伝子欠損マウスにおいて、海馬歯状回に存在する神経幹細胞の増殖を調べたところ、生理的条件下では野生型マウスと比較して大きな差は見られなかった。しかしながら現在までに、カイン酸によりてんかんが誘導された状態では、各遺伝子欠損マウスにおいて神経幹細胞の増殖が亢進される傾向にあることを観察している。このことは、TLR を介した免疫系-神経系クロストークの存在を示唆しており、今後はそのメカニズムを解明したいと考えている。

抑うつ作用を有する薬剤の神経幹細胞に対する効果の検討

等誠司（生理学研究所分子生理研究系）

慢性ストレスの負荷や抗うつ薬の投与が、成体脳の神経細胞新生を変動させることが広く知られるようになり、抗うつ薬の作用が海馬の神経細胞新生を介しているという可能性が示唆されている。しかし、抑うつ状態を引き起こすような薬剤や環境、逆に抗うつ作用を示す薬物などの作用機序には、不明な部分が多い。特に、新生神経細胞を供給している神経幹細胞に対する、これら薬剤や環境の効果については、解明すべき点が多く残されている。本研究では、長期投与によって抑うつ状態を惹起することが多いインターフェロン、特にインターフェロン α の神経幹細胞に対する薬理作用を明らかにすることを目的とする。昨年度までに、神経幹細胞の培養系である Neurosphere assay を用い、インターフェロン α が神経幹細胞の増殖に対して抑制的に作用することを明らかにした。これら培養系を用いた実験結果を踏まえ、今年度は成体マウスへのインターフェロン α 慢性投与モデルを用いて、成体脳に存在する神経幹細胞の動態の変化を解明していく予定である。

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－

鵜飼渉（札幌医科大学医学部神経精神医学教室）

脳由来神経栄養因子（BDNF）は、脳内だけでなく末梢血中にも存在することが知られている。近年、うつ病患者の血清 BDNF 濃度と治療反応性についての報告が多数なされ、末梢血 BDNF 濃度がうつ病の病態を反映している可能性が示唆されている。我々はこれまでに、末梢血 BDNF の大部分が血小板内に存在することに注目し、抗うつ薬が血小板からの BDNF 遊離を促進する効果を持つことを明らかとしてきた。BDNF は巨核球では検出されないため、他の組織（血管上皮細胞や平滑筋）で産生されたものが血小板に取り込まれていると考えられているが、血小板から遊離された BDNF がその後体内でどのような経過をめぐりどんな機能を発揮しているのかについてはほとんど不明である。また、末梢血 BDNF が血液脳関門（BBB）を通り、脳内で作用を示すのかどうかについても全く分かっていない。インターフェロン誘発性うつ病患者の末梢 BDNF 動態変化を調べていくにあたり、インターフェロン誘発性うつ病の病態と BDNF の変化の意義についてさらに理解を深めたいと思う。

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」研究者一覧（五十音順）

氏名	所属機関	E-mail
今村 雅俊	国立国際医療研究センター国府台病院 消化器科	dmimamura@hospk.ncgm.go.jp
鶴飼 涉	札幌医科大学医学部 神経精神医学	ukai@sapmed.ac.jp
岡野 栄之	慶應義塾大学医学部 生理学教室	hidokano@sc.itc.keio.ac.jp
金子 奈穂子	名古屋市立大学大学院医学研究科 再生医学	naokoka@med.nagoya-cu.ac.jp
澤本 和延	名古屋市立大学大学院医学研究科 再生医学	sawamoto@med.nagoya-cu.ac.jp
島田 昌一	大阪大学大学院医学系研究科 神経細胞生物学	shimada@anat1.med.osaka-u.ac.jp
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	hirot@med.nagoya-cu.ac.jp
田中 靖人	名古屋市立大学大学院医学研究科 ウイルス学	ytanaka@med.nagoya-cu.ac.jp
中島 欽一	奈良先端科学技術大学院大学 バイオサイエンス研究科	kin@bs.naist.jp
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	snojiri@med.nagoya-cu.ac.jp
早川 達郎	国立国際医療研究センター国府台病院 精神科	dhykw@hospk.ncgm.go.jp
等 誠司	自然科学研究機構生理学研究所 神経生理部門	shitoshi@nips.ac.jp
日野 啓輔	川崎医科大学医学部 肝胆膵内科学	khino@med.kawasaki-m.ac.jp

「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」研究者一覧（五十音順）

氏名	所属機関	E-mail
有井 滋樹	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	ars.msrg@tmd.ac.jp
飯室 勇二	兵庫医科大学 外科学 肝胆膵外科	siimuro@hyo-med.ac.jp
池田 一雄	名古屋市立大学大学院医学研究科 機能解剖学	ikedamed.nagoya-cu.ac.jp
井出 達也	久留米大学医学部 内科学講座消化器内科部門	ide@med.kurume-u.ac.jp
上田 佳秀	京都大学大学院医学研究科 消化器内科学	yueda@kuhp.kyoto-u.ac.jp
内村 直尚	久留米大学 精神神経医学	naohisa@med.kurume-u.ac.jp
柏木 徹	兵庫医科大学 核医学・PETセンター	kashiwag@hyo-med.ac.jp
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	kawadanori@med.osaka-cu.ac.jp
工藤 正俊	近畿大学医学部 消化器内科	m-kudo@med.kindai.ac.jp
筒井ひろ子	兵庫医科大学 病原微生物学	gorichan@hyo-med.ac.jp
富山 佳昭	大阪大学医学部附属病院 輸血部	yoshi@hp-blood.med.osaka-u.ac.jp
西口 修平	兵庫医科大学 内科学 肝・胆・膵科	nishiguc@hyo-med.ac.jp
林 純	九州大学医学研究院 感染環境医学	hayashij@genmedpr.med.kyushu-u.ac.jp
日野 啓輔	川崎医科大学 肝胆膵内科学	khino@med.kawasaki-m.ac.jp
福井 博	奈良県立医科大学 消化器内科	hfukui@naramed-u.ac.jp
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	yatsuhashi@nmc.hosp.go.jp
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	kazuhide@md.okayama-u.ac.jp
山本 聡	兵庫医科大学 放射線科	s-yama@hyo-med.ac.jp
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	yywata@riken.jp