

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

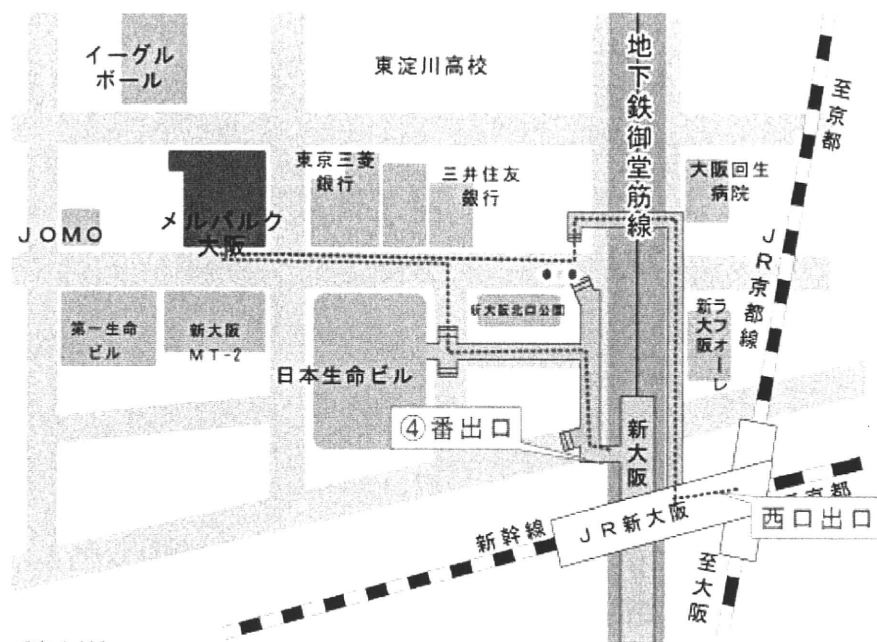
「慢性C型肝炎のインターフェロン療法における幹細胞機能の変化とうつ病発症に関する基礎・臨床連携研究」

「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
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) 11:35-11:50
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) 11:50-12:05
PEG-IFN/RBV 治療と IFN β /RBV 治療のうつ症状の出現についての検討
野村秀幸 (新小倉病院肝臓病センター)
- 6) 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
石田雄介・島田昌一 (大阪大学大学院医学研究科神経細胞生物学)

③ 基礎・臨床総合討論
(西口班との共同研究についても含む)

12:20-12:35
ITPA 遺伝子多型と血小板数の変動について
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)

休憩 12:35-13:30 (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 個別研究

13:30-13:38 (発表 6分+討論 2分)
IFN に誘発される精神症状とその対処法の確立
内村直尚 (久留米大学 精神神経医学)

② 全体研究

13:38-14:10
今西宏安・岩田恵典・池田直人・會澤信弘 (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)

- 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

③ 個別研究

- 1) 14:10-14:18 (発表 6分+討論 2分)
肝細胞癌患者に対する脾摘術併施肝切除の功罪
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) 14:18-14:26 (発表 6分+討論 2分)
血小板低値例に対する IFN 治療に関する QOL 評価の解析
山本和秀・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) 14:26-14:34 (発表 6分+討論 2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)

- 4) 14:34-14:42 (発表6分+討論2分)
 当院における線維化進行C型肝炎に対する脾摘症例の検討
 鄭浩柄・工藤正俊 (近畿大学医学部附属病院 消化器内科)
- 5) 14:42-14:50 (発表6分+討論2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・是永匡紹 (川崎医科大学 肝胆膵内科学)

休憩 (コーヒーブレイク) 14:50-15:00

- 6) 15:00-15:08 (発表6分+討論2分)
 インターフェロン治療患者における疲労マーカーの推移
 田守昭博・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)
- 7) 15:08-15:16 (発表6分+討論2分)
 nIFNおよびPeg-IFN α -2aの長期投与の臨床的意義
 八橋弘・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)
- 8) 15:16-15:24 (発表6分+討論2分)
 肝線維化抑制におけるリバビリンの双方向作用
 吉治仁志・福井博 (奈良県立医科大学 消化器内科)
- 9) 15:24-15:32 (発表6分+討論2分)
 肝移植後C型肝炎に対する治療成績
 上田佳秀 (京都大学大学院医学研究科 消化器内科)
- 10) 15:32-15:40 (発表6分+討論2分)
 インターフェロン治療におけるうつ病発症と血小板数について
 井出達也 (久留米大学医学部内科学講座消化器内科部門)
- 11) 15:40-15:48 (発表6分+討論2分)
 C型肝炎硬変に対する腹腔鏡的脾臓摘出の効果とインターフェロン治療成績
 小川栄一・林純 (九州大学医学研究院 感染環境医学)
- 12) 15:48-15:56 (発表6分+討論2分)
 C型肝炎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)
- 13) 15:56-16:04 (発表6分+討論2分)
 放射性コロイドシンチグラフィによる脾機能の評価
 丸山薫・柏木徹 (兵庫医科大学 核医学・PETセンター)
- 14) 16:04-16:12 (発表6分+討論2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・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)
- 15) 16:12-16:20 (発表6分+討論2分)
 脾摘による感染免疫応答への影響
 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)
- 16) 16:20-16:28 (発表6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
 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

16:28-16:40

Ⅲ 意見交換会 (17時頃～) 会場 メルパルク大阪 5階コムナーレ

「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

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（IFN）の長期投与が、抑うつ状態などの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。海馬・脳室周囲では、成体においても神経幹細胞/前駆細胞によるニューロンの新生が持続的に行われており、海馬のニューロン新生の抑制は抑うつなどの精神機能の障害との関連が示唆されている。我々は、IFN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明らかにしており、この作用が抑うつ状態の誘発に関与しているのではないかと考えている。これを霊長類モデルを用いて検討するため、コモンマーモセットにヒトPEG-IFN α を4週間投与したモデルを作製した。新生細胞を標識するBrdUを並行して投与し、この間の活動量・睡眠パターンはアクチグラムにてモニターした。投与終了後に固定し作製した脳切片について、これまでに検討を行ってきた海馬神経幹細胞・前駆細胞や新生ニューロン、グリア等の各種細胞マーカー・増殖マーカーの免疫染色法を用いて脳組織学的解析を行っている。

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）

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障害因子となっている。

本研究は、近年抑うつ状態の神経病理との関連が示唆されている海馬神経幹細胞・前駆細胞の機能に対するIFNの作用とその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、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、マウスIFN- α ・IFN- β を4週投与したマウスを用いて、行動学的解析・海馬の組織学的解析を行い比較した。IFN- α 投与は、抑うつ行動の出現・神経前駆細胞の増殖抑制をひき起こしたが、これらの変化はIFN- β 投与個体においては軽度であった。IFN- α ・IFN- β のこれらの差異を担う分子機構について、現在検討を進めている。

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）

HMGボックスを有する転写因子Sox21は、成体脳海馬歯状回の神経幹・前駆細胞領域に発現する。Sox21ノックアウトマウスにおいて、海馬歯状回のFABP7陽性のTA細胞 (type-2a)の数が約2倍に増加しているが、新生ニューロン数(BrdU+/NeuN+)は約1/4に減少していることが観察された。ChIP-シーケンシングによる標的遺伝子の解析により、Sox21がHes5遺伝子のプロモーター領域に結合し、過剰発現によってHes5の発現を抑制することがわかった。Sox21は、Hes5プロモーター領域のみならず、さらに上流に位置するコンセンサス配列（Hes5エンハンサー領域）をも認識し結合することが示された。レポーターアッセイにより、Sox21はエンハンサー領域への結合を介して、Notchシグナル依存性に促進されるHes5の発現を抑制することがわかった。また、成体海馬歯状回の神経幹細胞への遺伝子導入実験を行った結果、Sox21を強制発現させるか、もしくはRNAiによってHes5の発現を低下させると神経分化が促進されることがわかった。以上の結果から、Sox21はHes5の発現を低下させることにより成体海馬歯状回の神経新生においてニューロンの分化を誘導していることが明らかになった。

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）

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、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、カイニン酸によりてんかんが誘導された状態では、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 および β 慢性投与モデルを作製し、Neurosphere assayやBrdUによる分裂細胞標識実験などによって、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）

近年、うつ病や統合失調症といった精神疾患の患者において、末梢血中の脳由来神経栄養因子（BDNF）の変化の報告が相次ぎ、これが疾患病態と何らかに関わる可能性が指摘されている。うつ病については、特に、血中BDNFの低値が多く報告され、それが薬物治療反応群では健常人のレベルまで回復することが示され、病態と治療反応性の生物学的マーカーとしての有用性が種々に報告されている。このような中、インターフェロンうつ病と末梢BDNFの関連についてはまだ報告が無く、前回の報告会で我々は、兵庫医科大学 西口先生らの協力を得て、インターフェロン療法を受けた患者さんの血清サンプルを調べ、解析したサンプルにおいては、ほとんど全ての患者さんにおいて、血中BDNFがインターフェロン治療開始によって有意に低下することを発見、報告した。また、本会での報告直後には、海外研究者によって、インターフェロン療法による血中BDNF低下の報告が数件あったことから、インターフェロン療法による血中BDNFの低下はほぼ間違いのないものと推察している。これまでの検討で我々は、ヒトや動物を用いて、抗うつ薬の投与が、血中BDNFの主要なプール先である血小板からのBDNF遊離を促進することを示すとともに、末梢血のBDNFが海馬領域では脳内へ移行し脳細胞に取り込まれていることを、蛍光BDNFを用いるなどして明らかとしてきた。現在、うつ病モデル動物を用いて、末梢血由来のBDNFが病態を改善する効果を有するかどうかの検討を実施中である。以上より、我々は、インターフェロン誘発うつ病ラット（あるいはアルコール誘発肝障害ラット）に対する末梢BDNF投与の有効性を解析する計画を進めており、本報告会では、このことを含めて、末梢BDNF投与が、インターフェロンうつ病を予防・治療する新たな手段になり得るかについて、議論を深めたいと考えている。

