

201125006A・B

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 21～23 年度 総合研究報告書  
平成 23 年度 総括・分担研究報告書

平成 24 年 3 月

研究代表者 金子 奈穂子

## 目 次

### I. 平成 21～23 年度 総合研究報告書

#### 1. 総合研究報告

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
金子 奈穂子	

#### 2. 研究成果の刊行に関する一覧表

H21～H23 年度 研究成果の刊行に関する一覧表.....	24
--------------------------------	----

### II. 平成 23 年度 総括・分担研究報告書

#### 1. 総括研究報告

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.....	39
金子 奈穂子	

#### 2. 分担研究報告

げっ歯類・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.....	50
金子 奈穂子	

成体神経幹細胞における ATP の役割.....	53
岡野 栄之	

Toll 様受容体シグナルによる神経幹細胞の増殖・分化制御機構の解明.....	56
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.....	60
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－.....	62
鵜飼 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.....	65
竹内 浩	

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.....	67
野尻 俊輔	

インターフェロン誘発性うつ病に関連した遺伝要因の探索.....	69
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.....	71
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 .....	73
早川 達郎	
インターフェロン(IFN)少量長期投与における酸化ストレスと鉄代謝.....	75
日野 啓輔	
セロトニントランスポーター関連遺伝子の解析 .....	77
島田 昌一	
PEG-IFN $\alpha$ 製剤とIFN $\beta$ 製剤のうつ状態出現について.....	79
野村 秀幸	

### 3. 資料

第1回班会議（平成23年7月22日） .....	81
第2回班会議（平成23年12月16日） .....	91
第2回班会議発表スライド（平成23年12月16日） .....	99

### 4. 研究成果の刊行に関する一覧表

H23年度 研究成果の刊行に関する一覧表.....	130
---------------------------	-----

#### 【別冊】

### 5. 研究成果の刊行物・別刷

## Ⅱ. 平成 23 年度 総括・分担研究報告書

# 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 金子 奈穂子 名古屋市立大学大学院医学研究科 助教

研究要旨（当該年度は 3 年計画の 3 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た。今年度の研究により、IFN 誘発性うつ病の発症に脳内の免疫系細胞と神経幹細胞・前駆細胞の相互作用が深く関与していることが明らかになった。また臨床的に IFN 誘発性うつ病発症のハイリスク患者の検出や治療開始早期の予測に関連すると考えられる遺伝学・精神医学・生物学的指標を提示した。これらの成果は、IFN 誘発性うつ病の発症メカニズム解明とその対処法の開発、各患者に最適な治療法の選択に有用な情報であり、慢性 C 型肝炎の医療の発展に貢献するものである。

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関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）。研究

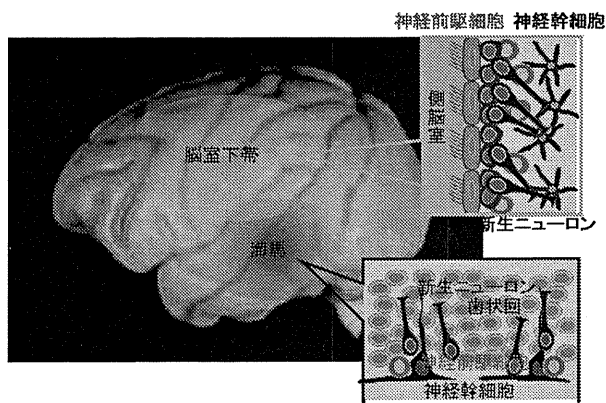
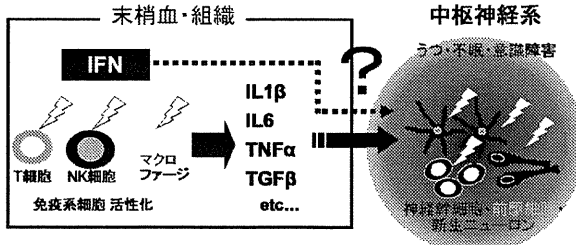


図 1 成人脳の脳室下帯と海馬歯状回に神経幹細胞が存在しニューロンを産生する。海馬のニューロン新生はうつ病と深く関連しており、IFN によって変化する。

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が、抑うつ状態



の形成や抗うつ薬の効果発現に関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、INF 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11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3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INF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だ。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した。昨年度まで代表を務めた名古屋市立大学・澤本和延も引き続き本研究に協力した。

### (基礎研究)

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)

### (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)  
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)  
島田 昌一 (大阪大学)  
鵜飼 渉 (札幌医科大学)  
日野 啓輔 (川崎医科大学)  
野村 秀幸 (新小倉病院)

基礎研究においては、以下のような様々な手法でINFによる神経幹細胞への作用を多角的に解析した。

- 1) INF $\alpha$ 投与時に出現する抑うつ行動、海馬のミクログリア活性化・炎症性サイトカイン増加と神経幹細胞機能の低下に対し、ミクログリアの活性化を抑制するミノサイクリンを投与してその効果を解析 (金子)
- 2) 海馬の神経前駆細胞の増殖を調整する細胞外シグナルとしてのATPの作用機序を

P2Y1受容体特異的アンタゴニスト・ノックアウトマウスを用いて解析 (岡野)

- 3) 海馬ミクログリアに発現し、内在性のINFの発現誘導に関与する可能性のあるToll様受容体の機能を解析 (中島)
- 4) ニューロスフェア法により神経幹細胞の増殖・分化能のINFによる変化・ミノサイクリンの作用をin vitroで解析 (等)

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、

1. 患者背景、肝炎病像及び精神疾患既往歴
  2. INF療法開始前、開始後12週、終結時の生物学的マーカー測定
  3. INF療法開始前、開始後4〜48週における抑うつ症状、睡眠状態の経時的変化の自記式評価尺度を用いた評価
  4. INF療法終結時の精神科的半構造化面接によるうつ病エピソード出現の判定
  5. INF療法完遂率、肝炎寛解率の判定
- 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する。また、野尻、田中は特にゲノムワイド関連解析も行った。島田は、特にセロトニン神経伝達関連遺伝子多型部位の解析を行った。鵜飼は、INF療法中の血中BDNF値の減少・サイトカイン値の変化とうつ病発症の関係を解析した。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、睡眠状態の経時変化、各因子の評価を行った。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た。野村はINF $\alpha$ ・ $\beta$ における抑うつ・不眠の経時的変化の差異を検討した。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を用いて把握した。

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INF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、合同で班会議を行うとともに、共同研究を行った。

班会議は以下の通り、西口班と合同で二回開催した。

平成23年7月22日 第1回班会議 (名古屋市立大学) 【3. 資料 (P81) 参照】

平成 23 年 12 月 16 日 第 2 回班会議 (メルパルク大阪) 【3. 資料 (P91) 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 23 年 4 月 7 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: 金子、竹内、田中、野尻、澤本

平成 23 年 11 月 22 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: 金子、田中、澤本

平成 24 年 1 月 18 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: 金子、竹内、田中、澤本

### 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だ。3 年計画の 3 年目に当たる H23 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制御機構の解明 (岡野)、IFN 投与動物における抑うつ状態とニューロン新生減少を防止する介入法の検討 (金子)、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 の発現誘導に関与する可能性のある受容体の解析 (中島) を行い、以下の通り重要なデータを取得した。

金子・澤本は、IFN $\alpha$  を投与したマウスにおいて、海馬の炎症性サイトカイン値が上昇することに着目し、脳内の免疫担当細胞であるミクログリアと神経幹細胞・前駆細胞機能の関連を解析した。マウス IFN $\alpha$  を投与したマウスおよびヒト PEG-IFN $\alpha$  を投与したコモンマーモセットの両者で、海馬のミクログリアが活性化していた。そこでミクログリアの活性化を抑制する作用があるミノサイクリンと IFN と同時にマウスに投与すると、IFN $\alpha$  単独投与時に生じた神経幹細胞・前駆細胞のニューロン産生能の低下や抑うつ行動の出現を阻止することができた。これらの結果から、IFN はミクログリアの活性化を介して神経幹細胞や前駆細胞の機能障害、更にはうつ病様行動異常を惹起している可能性が示唆された。

岡野は、うつ病の際に脳内濃度が低下する ATP に着目し、神経幹細胞への作用を検討した。ATP の脳室内投与、P2Y1 受容体特異的アンタゴニストの投与や P2Y1 受容体ノックアウトマウスを使用した実験により、ATP が P2Y1 受容体を介して神経前駆細胞の増殖を制御していることを明らかにした。

中島は、IFN の発現誘導に関与する可能性のある Toll 様受容体 (TLR) ファミリーのうち、海馬のミクログリアに発現している TLR9 の遺

伝子欠損マウスを解析した。生理的条件下では、この遺伝子欠損マウスには、神経幹細胞の増殖に異常は認められなかったが、カイン酸を投与しててんかんを誘発したときに生じる海馬の神経幹細胞・前駆細胞の増殖が野生型マウスと比較して増加していた。この結果から、ミクログリアの TLR9 シグナルが神経幹細胞・前駆細胞の増殖を制御している可能性が示唆された。

等は、ニューロスフェア法により神経幹細胞を培養し、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、金子らのマウスへの投与実験で IFN 誘発性の変化を阻止する効果を示したミノサイクリンが、神経幹細胞の増殖能を高める作用があることを示した。

臨床研究については、野尻、田中、竹内が名古屋市立大学病院で本研究にエントリーされた 68 症例について、経時的なデータの収集を継続中である。治療 12 週まで終了した 41 症例中、抑うつ評価尺度で有症状と判定されたのは 10 症例であり、精神科疾患の既往や治療開始前からの抑うつ傾向との関連が考えられた。また、田中によるゲノムワイド関連解析では、IFN 誘発性うつ病発症に関連する可能性のある複数の SNP が同定された。

今村、早川は国府台病院でエントリーされた 34 例について解析を行っている。今村は、治療前と治療開始 12 週の 2 点で血中サイトカイン (IL-6, IL1- $\beta$ , TNF- $\alpha$ ) 値を計測しえた 26 例について、サイトカインの動向とうつ病発症の関係について検討したところ、うつ病発症群では血中 TNF- $\alpha$  や IL-6 値が低下する傾向にあった。早川は、25 症例の解析を行い、自記式の抑うつ及び睡眠評価票におけるスコアの上昇がうつ病発症に先行して生じることを示し、これらがうつ病発症の予測に有用であることを示唆した。

島田は、IFN 誘発うつ病とセロトニントランスポーター及びセロトニン受容体 3B の遺伝子多型との関連性について解析し、女性において特定の遺伝子多型の組み合わせが IFN 誘発性うつ病への抵抗性に関与している可能性が示唆された。野村は、IFN $\alpha$ ・ $\beta$  療法導入症例における抑うつ・不眠症状の経時変化とうつ病発症について解析を行い、IFN $\beta$  では開始 4 週目の抑うつ・不眠スコアが有意に低く、その後のうつ病発症リスクも低いこと、精神疾患の既往のある症例でも安全に使用できることを示した。日野は IFN 少量・長期投与時の酸化スト



レスの変化を解析した。鵜飼は西口修平班と共同研究を行い、IFN $\alpha$ 療法中の患者の末梢血中のBDNF値が減少し、特にうつ病発症群ではこれが顕著で、他のサイトカイン値(IL-6, VEGF, TNF- $\alpha$ )の低下も生じていること、IFN $\beta$ ではBDNF値の変動が生じないことを明らかにした。

#### 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関連は以下の通りである。

1) 神経幹細胞・前駆細胞は、細胞外の様々な因子によってその機能を制御されていると考えられているが、不明な点が多い。岡野によりATPがP2Y1受容体を介して神経前駆細胞の増殖制御を行っていることが明らかになった。うつ病では脳内のATP濃度が減少することが報告されており、このような細胞外の変化がうつ病の脳内で神経幹細胞・前駆細胞の機能低下をひき起こしている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 $\alpha$ の発現誘導に関与する可能性のあるToll様受容体が侵襲への反応性の神経前駆細胞の増殖の制御に関与していることが示唆された。これらのTLRは海馬の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、侵襲時の免疫系細胞と神経系細胞との相互作用がTLRシグナルにより制御されている可能性がある。

3) 金子らが行ったげっ歯類(マウス)・霊長類(コモンマーモセット)へのIFN投与実験により、末梢投与したIFNが海馬でミクログリアの活性化を惹起することが明らかになった。ミクログリアは近年、様々な精神・神経疾患の病態に関与することが示唆され注目されている。ミクログリアの活性化を抑制する処置により、IFN投与時に見られた海馬の炎症性サイトカインの発現上昇、神経前駆細胞の増殖低下、新生ニューロンの減少の全てが消失し、抑うつ行動も出現しなくなったことから、ミクログリアの活性化がIFN誘発性の幹細胞機能や行動の変化の引き金として機能し、IFN誘発性うつ病に対してミクログリアをターゲットとした介入が有効である可能性が示唆された。

4) 臨床研究では(竹内・田中・野尻・早川・今村・野村・島田・日野・鵜飼)、田中のゲノムワイド関連解析及び島田のセロトニン神経伝達関連遺伝子多型の解析により、IFN誘発性うつ病発症のハイリスク患者の検出が可能になることが期待される。更に、竹内・早川らが検討した簡便な自記式のうつ・不眠スコアリングや、鵜飼が示した治療導入前・後の血中BDNF値の変化に着目してIFN療法中の患者

をフォローすることにより、うつ病に発展する前段階の患者を検出し、早期介入することが可能である。また、うつ病発症ハイリスク患者へのIFN $\beta$ 適応の安全性は、野村の研究により実証されている。これらを駆使することにより、各患者に最適な治療法の提示やIFN療法中のうつ病発症の予防や早期介入が可能となり、治療完遂率を向上することができる。

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いて進めてきたことにある。この研究体制により、臨床的な意義があり、かつ学術的な価値も高い研究を遂行することができた。

#### E. 結論

基礎研究においては、各自が活発な分担研究を行い、IFNによる神経幹細胞機能の変化、神経幹細胞機能の調節機構に関する学術的に重要な所見が多数得られたことに加え、神経-免疫相互作用をターゲットとした新たなIFN誘発性うつ病の介入法の可能性を示唆する結果を得ることができた。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。

臨床研究で得られた成果は、遺伝子多型解析に基づくIFN誘発性うつ病のハイリスク患者の検出、IFN開始後早期の精神医学的および生物学的マーカー解析に基づくうつ病発症の予測の双方により、各患者に適した安全でドロップアウトの少ない治療法を提示することを可能にし、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

[金子奈穂子]

- 1) Shinohara R, Thumkeo D, Kamijo H, Kaneko N, Sawamoto K, Watanabe K, Takebayashi H, Kiyonari H, Ishizaki T, Furuyashiki T, Narumiya S. A role for mDia, a Rho-regulated actin nucleator, in tangential migration of interneuron precursors. *Nature Neuroscience*. 15: 373-80, 2012
- 2) Sawada M, Kaneko N, Inada H, Wake H, Kato Y, Yanagawa Y, Kobayashi K, Nemoto T, Nabekura J, Sawamoto K. Sensory input regulates spatial and subtype-specific patterns of neuronal turnover in the adult olfactory bulb.

The Journal of Neuroscience, 31: 11578-96, 2011

- 3) Wang Y, Kaneko N, Asai N, Enomoto A, Isotani-Sakakibara M, Kato T, Asai M, Murakumo Y, Ota H, Hikita T, Namba T, Kuroda K, Kaibuchi K, Ming G, Song H, Sawamoto K, Takahashi M. Girdin is an intrinsic regulator of neuroblast chain migration in the rostral migratory stream of the postnatal brain. The Journal of Neuroscience, 31: 8109-22, 2011
- 4) Nakaguchi K, Masuda H, Kaneko N, Sawamoto K. Strategies for regenerating striatal neurons in the adult brain by using endogenous neural stem cells Neurology Research International, 2011: 898012, 2011

[岡野栄之]

- 1) Nori S, Okada Y, Yasuda A, Tsuji O, Takahashi Y, Kobayashi Y, Fujiyoshi K, Koike M, Uchiyama Y, Ikeda E, Toyama Y, Yamanaka S, Masaya N, Okano H. Grafted human induced pluripotent stem cell-derived neurospheres promotes motor functional recovery after spinal cord injury in mice. Proc.Natl.Acad.Sci.USA 108(40):16825-30, 2011
- 2) Yagi T, Ito D, Okada Y, Akamatsu W, Nihei Y, Yoshizaki T, Yamanaka S, Okano H, Suzuki N. : Modeling familial Alzheimer's disease with induced pluripotent stem cells. Hum Mol Genet. 20(23):4530-39, 2011
- 3) Renault-Mihara F, Katoh H, Ikegami T, Iwanami A, Mukaino M, Yasuda A, Nori S, Mabuchi Y, Tada H, Shibata S, Saito K, Matsushita M, Kaibuchi K, Okada S, Toyama Y, Nakamura M, Okano H. : Beneficial compaction of spinal cord lesion by migrating astrocytes through glycogen synthase kinase-3 inhibition. EMBO Mol Med. 3(11):682-96, 2011
- 4) Fujioka M, Tokano H, Fujioka-Shiina K, Okano H, Edge A.S. : Cre/lox mediated in vivomosaic cell ablation to generate novel models for early stages of degenerative disease and tissue repair. J. Clin. Invest. 121(6):2462-2469, 2011
- 5) Kubota Y, Hirashima M, Takubo K, Nagoshi N, Kishi K, Murakami M, Shibuya M, Takakura N,

Okano H, Suda T. : Isolation and function of mouse tissue resident vascular precursors marked by myelin protein zero. J. Exp. Med 208(5):949-960, 2011

- 6) Ishizuka K, Kamiya A, Oh EC, Kanki H, Sehadri S, Robinson J, Murdoch H, Dunlop AJ, Kubo KI, Furukori K, Huang B, Zeledon M, Hayashi-Takagi A, Okano H, Nakajima K, Houslay MD, Katsanis N, Sawa A. : DISC1-dependent switch from progenitor proliferation to migration in the developing cortex. Nature 473(7345):92-96, 2011
- 7) Nagoshi N, Shibata S, Nakamura M, Mabuchi Y, Matsuzaki Y, Toyama Y, and Okano H: Schwann Cell Plasticity After Spinal Cord Injury Shown by Neural Crest Lineage Tracing. Glia 59(5):771-84, 2011
- 8) 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 JM, 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

[中島欽一]

〈書籍〉

- 1) Namihira M. & Nakashima K. Fate specification of neural stem cells. in Neurogenesis in the adult brain I (eds. Seki, T., Sawamoto, K., Parent, J.M. & Alvarez-Buylla, A.) 87-107 (Springer, Tokyo, 2011).

〈雑誌〉

- 1) Fujimoto Y., Abematsu M., Falk A., Tsujimura K., Sanosaka T., Juliandi B., Semi K., Namihira M., Komiya S., Smith A. & Nakashima K. Treatment of a mouse model of spinal cord injury by transplantation of human iPS cell-derived long-term self-renewing neuroepithelial-like stem cells. Stem Cells in press.
- 2) Mutoh T., Sanosaka T., Ito K. & Nakashima K. Oxygen levels epigenetically regulate fate

switching of neural precursor cells via HIF1 $\alpha$ -Notch signal interaction in the developing brain. *Stem Cells* 30, 561-569, 2012

- 3) Juliandi B., Abematsu M., Sanosaka T., Tsujimura K., Smith A. & Nakashima K. Induction of superficial cortical layer neurons from mouse embryonic stem cells by valproic acid. *Neurosci Res* 72, 23-31, 2012
- 4) Nagao H., Ijiri K., Hirotsu M., Ishidou Y., Yamamoto T., Nagano S., Takizawa T., Nakashima K., Komiya S. & Setoguchi T. Role of GLI2 in the growth of human osteosarcoma. *J Pathol* 224, 169-179, 2011
- 5) Kuwabara T., Kagalwala M.N., Onuma Y., Ito Y., Warashina M., Terashima K., Sanosaka T., Nakashima K., Gage F.H. & Asashima M. Insulin biosynthesis in neuronal progenitors derived from adult hippocampus and the olfactory bulb. *EMBO Mol Med* 3, 742-754, 2011

[等誠司]

- 1) Kato S., Kuramochi M., Takasumi K., Kobayashi K., Inoue K.-i., Takahara D., Hitoshi S., Ikenaka K., Shimada T., Takada M., Kobayashi K. Neuron-specific gene transfer through retrograde transport of lentiviral vector pseudotyped with a novel type of fusion envelope glycoprotein. *Hum Gene Ther* 22, 1511-1523, 2011
- 2) Hitoshi S., Ishino Y., Kumar A., Jasmine S., Tanaka K.F., Kondo T., Kato S., Hosoya T., Hotta Y., Ikenaka K. Mammalian *Gcm* genes induce *Hes5* expression by active DNA demethylation and induce neural stem cells. *Nat Neurosci* 14, 957-964, 2011
- 3) Kamitani A., Hamada M., Moriguchi T., Miyai M., Hitoshi S., Ikenaka K., Hosoya T., Hotta Y., Takahashi S., Kataoka K. MafB interacts with *Gcm2* and regulates parathyroid hormone expression and parathyroid development. *J Bone Mineral Res* 26, 2463-2472, 2011

[鵜飼渉]

- 1) Iwai T, Saitoh A, Ukai W et al. Rhotekin

modulates differentiation of cultured neural stem cells to neurons. *J Neurosci Res*. 2012 [Epub ahead of print]

- 2) Iwamoto K, Bundo M, Ukai W et al. Neurons show distinctive DNA methylation profile and higher interindividual variations compared with non-neurons. *Genome Res*. 21: 688-696, 2011
- 3) Shirasaka T, Ukai W, Yoshinaga T et al. Promising therapy of neural stem cell transplantation for FASD model--neural network reconstruction and behavior recovery. *Nihon Arukoru Yakubutsu Igakkai Zasshi*. 46: 576-584, 2011 (Japanese).

[野尻俊輔]

- 1) Nojiri S, Kusakabe A, Shinkai N, Matsuura K, Iio E, Miyaki T, Joh T. Factors influencing distant recurrence of hepatocellular carcinoma following combined radiofrequency ablation and transarterial chemoembolization therapy in patients with hepatitis C. *Cancer Management and Research* 3 267-272, 2011

[田中靖人]

- 1) Seto WK, Tanaka Y, Liu K, Lai CL, Yuen MF. The Effects of IL-28B and ITPA Polymorphisms on Treatment of Hepatitis C Virus Genotype 6. *Am J Gastroenterol*. 106(5):1007-8, 2011
- 2) Tanaka Y, Kurosaki M, Nishida N, Sugiyama M, Matsuura K, Sakamoto N, Enomoto N, Yatsushashi H, Nishiguchi S, Hino K, Hige S, Itoh Y, Tanaka E, Mochida S, Honda M, Hiasa Y, Koike A, Sugauchi F, Kaneko S, Izumi N, Tokunaga K, Mizokami M. Genome-wide association study identified ITPA/DDRGGK1 variants reflecting thrombocytopenia in pegylated interferon and ribavirin therapy for chronic hepatitis C. *Hum Mol Genet*. 20(17):3507-16, 2011
- 3) Kurosaki M, Tanaka Y, Tanaka K, Suzuki Y, Hoshioka Y, Tamaki N, Kato T, Yasui Y, Hosokawa T, Ueda K, Tsuchiya K, Kuzuya T, Nakanishi H, Itakura J, Takahashi Y, Asahina Y, Matsuura K, Sugauchi F, Enomoto N, Nishida N, Tokunaga K, Mizokami M, Izumi N. Relationship between polymorphisms of the

inosine triphosphatase gene and anaemia or outcome after treatment with pegylated interferon and ribavirin. *Antivir Ther.* 16(5):685-94, 2011

[日野啓輔]

- 1) Korenaga M, Nishina S, Hino K, et al. A glycyrrhizin-containing preparation reduces hepatic steatosis induced by hepatitis C virus protein and iron in mice. *Liver Int* 31;552-60, 2011
- 2) Ito K, Higami K, Hino K, et al. The rs8099917 Polymorphism, Determined by a Suitable Genotyping Method, is a Better Predictor for Response to Pegylated Interferon- $\alpha$ /Ribavirin Therapy in Japanese Patients than Other SNPs Associated with IL28B. *J Clin Microbiol* 49;1853-60, 2011

[島田昌一]

- 1) Nakamura Y, Ishida Y, Yamada T, Shimada S. Anticancer drug irinotecan inhibits homomeric 5-HT(3A) and heteromeric 5-HT(3AB) receptor responses. *Biochem Biophys Res Commun.* 415:416-420, 2011

[野村秀幸]

- 1) Matsuura K, Tanaka Y, Kusakabe A, Hige S, Inoue J, Komatsu M, Kuramitsu T, Hirano K, Ohno T, Hasegawa I, Kobashi H, Hino K, Hiasa Y, Nomura H, Sugauchi F, Nojiri S, Joh T, Mizokami M. Recommendation of lamivudine-to-entecavir switching treatment in chronic hepatitis B responders: Randomized controlled trial. *Hepato Res.* 41: 505-511, 2011
- 2) Ito K, Higami K, Masaki N, Sugiyama M, Mukaide M, Saito H, Aoki Y, Sato Y, Imamura M, Murata K, Nomura H, Hige S, Adachi H, Hino K, Yatsushashi H, Orito E, Kani S, Tanaka Y, Mizokami M. The rs8099917 polymorphism, when determined by a suitable genotyping method, is a better predictor for response to pegylated alpha interferon/ribavirin therapy in Japanese patients than other single nucleotide polymorphisms associated with interleukin-28B. *J Clin Microbiol.* 49: 1853-1860, 2011

- 3) Chayama K, Hayes CN, Yoshioka K, Moriwaki H, Okanoue T, Sakisaka S, Takehara T, Oketani M, Toyota J, Izumi N, Hiasa Y, Matsumoto A, Nomura H, Seike M, Ueno Y, Yotsuyanagi H, Kumada H. Factors predictive of sustained virological response following 72 weeks of combination therapy for genotype 1b hepatitis C. *J Gastroenterol.* 46: 545-555, 2011
- 4) Kainuma M, Furusyo N, Azuma K, Kajiwara E, Takahashi K, Nomura H, Tanabe Y, Satoh T, Maruyama T, Nakamuta M, Kotoh K, Shimoda S, Hayashi J; the Kyushu University Liver Disease Study (KULDS) Group. Pegylated interferon  $\alpha$ -2b plus ribavirin for Japanese chronic hepatitis C patients with normal alanine aminotransferase. *Hepato Res.* 42: 33-41, 2011
- 5) Ogawa E, Furusyo N, Kajiwara E, Takahashi K, Nomura H, Tanabe Y, Satoh T, Maruyama T, Nakamuta M, Kotoh K, Azuma K, Dohmen K, Shimoda S, Hayashi J; The Kyushu University Liver Disease Study (KULDS) Group. An evaluation of the adverse effect of premature discontinuation of pegylated interferon alpha-2b and ribavirin treatment for chronic hepatitis C virus infection: Results from Kyushu University Liver Disease Study (KULDS). *J Gastroenterol Hepato.* 18, 2011(in press)
- 6) Nomura H, Miyagi Y, Tanimoto H, Yamashita N, Oohashi S, Nishiura S. Occurrence of clinical depression during combination therapy with pegylated interferon alpha or natural human interferon beta plus ribavirin *Hepato Res.* 42: 241-247, 2012

## 2.学会発表

[金子奈穂子]

〈招待講演〉

- 1) 金子奈穂子・澤本和延 成体脳内を移動する新生ニューロンによるアストロサイトの形態制御 第117回日本解剖学会総会・全国学術集会「グリア細胞の形態と脳機能」山梨大学甲府キャンパス 2012.03.26
- 2) 金子奈穂子 霊長類脳の内在性神経幹細胞によるニューロンの再生 第20回日本意識障害学会シンポジウム4「神経再生意識障害治療への可能性 弘前 2011.09.20

〈学会発表〉

- 1) Naoko Kaneko, Oscar Marín, Masato Koike, Yuki Hirota, Yasuo Uchiyama, Jane Y Wu, Qiang Lu, Marc Tessier-Lavigne, Arturo Alvarez-Buylla, Hideyuki Okano, John L. R. Rubenstein and Kazunobu Sawamoto New neurons use Slit1 to maintain astrocytic tunnels for their rapid migration in the adult brain. Society for Neuroscience 2011, Postnatal Neurogenesis VI. Nanosymposium, 2011.11.16(Washington DC)
- 2) Naoko Kaneko, Jane Y Wu, Marc Tessier-Lavigne, Kazunobu Sawamoto New neurons in the injured brain actively interact with activated astrocytes to migrate efficiently toward the injured area. 第34回日本神経科学大会 (Neuro2011) 2011.09.16(横浜)

[岡野栄之]

- 1) Hideyuki Okano : Regeneration of the damaged CNS using human iPSCs-derived neural progenitor cells :The ISSCR/CSH – Asia Conference on Cellular Programs and Reprogramming is the first of the new conference series of topic-specific regional meetings, 2011.10.26 \*session 2011.10.24-28 (the Suzhou Dushku Lake Conference Center in Suzhou, China.)
- 2) Hideyuki Okano, Takeshi Matsui, Kenji Yoshida, Wado Akamatsu : Direct induction of neural stem cells from adult mouse fibroblasts : Neuroscience 2011, SfN's 41st annual meeting, 2011, 2011.11.15 \*session 2011.12-16 (the Walter E. Washington Convention Center, Washington, DC, USA)
- 3) Hideyuki Okano : Regeneration of the damaged CNS using reprogrammed fibroblasts.: 第34回日本分子生物学会年会シンポジウム, 2011.12.13 \*2011.12.13-16 (パシフィコ横浜、横浜)

[中島欽一]

〈国内学会〉

- 1) Juliandi B., 精松昌彦, 佐野坂司, 辻村啓太, Smith A., 中島欽一<sup>○</sup> : Induction of superficial

cortical layer neurons from mouse embryonic stem cells by valproic acid, 1<sup>st</sup> International Symposium/59<sup>th</sup> NIBB Conference

NEOCORTICAL ORGANIZATION, 2012年3月10-13日 (岡崎コンファレンスセンター)

- 2) 波平昌一、野口浩史、田中友規、佐野坂司、中島欽一 : DNMT1 regulates neuronal differentiation of neural precursor cell in late-gestational forebrain, 1<sup>st</sup> International Symposium/59<sup>th</sup> NIBB Conference NEOCORTICAL ORGANIZATION 2012年3月10-13日 (岡崎コンファレンスセンター)
- 3) 武藤哲司、佐野坂司、伊藤慧、中島欽一 : Epigenetically regulated fate switching of neural stem cells by oxygen levels through HIF1  $\alpha$ -Notch signal interaction in the developing brain, 第34回日本分子生物学会年会、パシフィコ横浜、2011年12月13-17日 (パシフィコ横浜) (招待講演)
- 4) 佐野坂司、武藤哲司、伊藤慧、中島欽一 : Oxygen levels play a critical role in fate switching of neural stem cells during brain development, 第34回日本分子生物学会年会、パシフィコ横浜、2011年12月13-17日
- 5) 蟬克憲、佐野坂司、波平昌一、畑田出穂、中島欽一 : NFIA-induced DNA demethylation in Olig1 promoter regulates the expression of the gene in late-gestational neural precursor cells, 第34回日本分子生物学会年会、2011年12月13-17日 (パシフィコ横浜)
- 6) 野口浩史、波平昌一、田中友規、佐野坂司、中島欽一 : DNMT1 inhibits the neuronal differentiation of late-gestational neural precursor cells, 第34回日本分子生物学会年会、2011年12月13-17日 (パシフィコ横浜)
- 7) 田中友規、波平昌一、野口浩史、五十嵐勝秀、辻村啓太、中島欽一 : Functional analysis of DNA-methyltransferase 1 in post-mitotic neurons, 第34回日本分子生物学会年会、2011年12月13-17日 (パシフィコ横浜)
- 8) 中島欽一 : エピジェネティック因子による神経幹細胞制御とその再生医療への応用, 第37回日本重症心身障害学会学術集会、2011年9月29日 (ホテルクレメント徳島) (招待講演)
- 9) 波平昌一、中島欽一 : 神経発生に置けるDNAメチル化とその酵素群の役割, 第34回日本神

- 経科学大会、2011年9月14-17日（パシフィコ横浜）（口頭）
- 10) 蟬克憲、佐野坂司、波平昌一、畑田出穂、中島欽一：転写因子が誘導するOlig1遺伝子プロモーターの脱メチル化、第34回日本神経科学大会、パシフィコ横浜、2011年9月14-17日（パシフィコ横浜）
  - 11) 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作用による神経幹細胞制御とその影響、第38回日本トキシコロジー学会学術年会、2011年7月11日（パシフィコ横浜）（招待講演）
  - 12) 中島欽一：抗てんかん薬と神経幹細胞移植による脊髄損傷治療の可能性、第10回京都鴨川脊椎手術研究会、2011年6月25日（京都リサーチパーク）（招待講演）
  - 13) 中島欽一：Epigenetic regulation of neural stem cells by surrounding environment、第576回生医研セミナー、2011年6月17日（九州大学生体防御医学研究所）（招待講演）
  - 14) 中島欽一：Intra-and extra-cellular factors regulating astrocyte differentiation of neural stem cells during development、Neurogenesis 2011、2011年6月2-4日（理化学研究所 発生・再生科学総合研究センター）（招待講演）
  - 15) Juliandi Berry、種村健太郎、精松昌彦、五十嵐勝秀、菅野純、中島欽一：Adult hippocampal neurogenesis is impaired after prenatal histone deacetylase-inhibition、Neurogenesis 2011、2011年6月2-4日（理化学研究所 発生・再生科学総合研究センター）（口頭）
  - 16) 波平昌一、Fan Guoping、中島欽一：DNAメチル化による神経発生制御機構、第5回日本エピジェネティクス研究会年会、2011年5月19-20日（KKRホテル熊本）（口頭）
  - 17) 蟬克憲、佐野坂司、波平昌一、畑田出穂、中島欽一：転写因子NFIAによって誘導されるOlig1遺伝子プロモーターの脱メチル化、第5回日本エピジェネティクス研究会年会、2011年5月19-20日（KKRホテル熊本）（国際学会）
  - 1) Noguchi, H., Namihira, M., Tanaka, T., Sanosaka, T., Nakashima, K.: DNMT1 regulates neuronal differentiation of neural precursor cell in late-gestational forebrain. 40<sup>th</sup> KEYSTONE SYMPOSIA, January 17-22, 2012 (Keystone, Colorado, USA)
  - 2) Sanosaka, T., Mutoh, T., Ito, K., Nakashima, K.: Oxygen levels epigenetically regulate fate switching of neural precursor cells during brain development. 40<sup>th</sup> KEYSTONE SYMPOSIA, January 17-22, 2012 (Keystone, Colorado, USA)
  - 3) Nakashima, K.: Neurons derived from transplanted neural stem cells reconstruct disrupted neuronal circuits in the injured mouse spinal cord. StepAhead Australia Ltd's 7<sup>th</sup> Annual Scientific Conference, November 29-December 4, 2011 (Melbourne) (Invited)
  - 4) Nakashima, K.: Effect of HDAC Inhibitor VPA on neural stem cell differentiation and its application to the treatment of spinal cord injury. October 22-23, 2011(Shanghai) (Invited)
  - 5) Nakashima, K.: BMP-INDUCED REST/NRSF REGULATES THE ESTABLISHMENT AND MAINTENANCE OF ASTROCYTE IDENTITY. 10<sup>th</sup> European meeting on Glial Cells in Health and Disease, September 13-17, 2011 (Prague) (Invited)
  - 6) Nakashima, K.: Effect of Valproic Acid on Neural Stem Cell Differentiation and Its Therapeutic Application to Spinal Cord Injury. 2011 Seoul Symposium on Stem Cell Research, August 31, 2011 (Seoul) (Invited)
  - 7) Nakashima, K.: Intra-and extra-cellular factors regulating neural stem cell differentiation during brain development. 8<sup>th</sup> IBRO WORLD CONGRESS OF NEUROSCIENCE, July 14-18, 2011 (Florence) (Invited)
  - 8) Juliandi, B., Abematsu, M., Sanosaka, T., Nakashima, K.: Induction of neurons for superficial cortical layers from mouse embryonic stem cells by valproic acid. 8<sup>th</sup> IBRO WORLD CONGRESS OF NEUROSCIENCE, July 14-18, 2011 (Florence)
  - 9) Tsujimura, K., Fukao, Y., Fujiwara, M. & Nakashima, K.: Proteomic identification of co-factors for the Rett syndrome responsible gene product, MeCP2. 8<sup>th</sup> IBRO WORLD CONGRESS OF NEUROSCIENCE, July 14-18, 2011 (Florence)

10) Nakashima, K.: Effect of a hdac inhibitor on neural stem cell regulation and its application to spinal cord injury. 11<sup>th</sup> INTERNATIONAL CONFERENCE ON NEURAL TRANSPLANTATION AND REPAIR, Florida, May 4-8, 2011 (Invited)

11) Nakashima, K.: Hdac inhibitor and neural stem cell transplantation(HINT)method for the treatment of spinal cord injury. Symposium of the Bavarian Research Network for Adult Neural Stem Cells ForNeuroCell, Munchen, April 7-8, 2011 (Munchen) (Invited)

[鵜飼渉]

1) Watanabe K, Hashimoto E, Ukai W et al. The migration of peripheral brain-derived neurotrophic factor (BDNF) to the hippocampus in rats. 10th World Congress of Biological Psychiatry, May 29- June 2, 2011 (Prague, Czech Republic)

2) Watanabe K, Shirasaka T, Ukai W et al. Serum BDNF as a Potential Biomarker for Fetal Alcohol Effects. 2nd Congress of Asian College of Neuropsychopharmacology, September 23-24, Seoul, Korea, 2011

3) Ukai W, Watanabe K et al. Antidepressant-induced platelet BDNF release: Implication to the neurogenesis dysfunction in depression. Society for Neuroscience, Nov 13-17, Washington DC, 2011

[田中靖人]

1) Kuga C, Matsuda F, Torii Y, Enomoto H, Aizawa N, Tanaka H, Iwata Y, Saito M, Imanishi H, Shimomura S, Nakamura H, Tsutsi H, Iijima H, Tanaka Y, Nishiguchi S. INTERFERON- $\beta$  TREATMENT IS EFFECTIVE FOR CHRONIC HEPATITIS C PATIENTS WITH ANTI-INTERFERON- $\alpha$  NEUTRALIZING ANTIBODIES. THE 62ND ANNUAL MEETING OF THE AMERICAN ASSOCIATION FOR THE STUDY OF LIVER DISEASES. Nov.4-8, 2011 (San Francisco)

[早川達郎]

1) 早川達郎、今村雅俊、安井玲子、鵜重順康、

芦澤裕子、樽谷精一郎、亀井雄一、正木尚彦、伊藤清顕、村田一素、青木孝彦、斉藤紘昭、入砂文月、木沢由紀子、今井公文、溝上雅史。慢性C型肝炎のインターフェロン療法施行中における睡眠障害に関する検討。日本睡眠学会第36回定期学術集会。2011年10月(京都)

2) 早川達郎、今村雅俊、安井玲子、鵜重順康、芦澤裕子、樽谷精一郎、亀井雄一、正木尚彦、伊藤清顕、村田一素、青木孝彦、斉藤紘昭、入砂文月、木沢由紀子、今井公文、溝上雅史。インターフェロン治療と睡眠障害。第24回日本総合病院精神医学会総会。2011年11月(福岡)

[島田昌一]

1) 中村雪子、石田雄介、山田貴博、島田昌一 抗癌剤イリノテカンは5-HT<sub>3A</sub>受容体の応答を阻害する 第54回日本神経化学学会大会 平成23年9月26日(石川)

[野村秀幸]

1) Doumen K, Kawano A, Takahashi K, Shigematsu H, Tanaka H, Haruno M, Yanagita K, Ichiki Y, Mori T, Hayashida K, Shimoda S, Ishibashi H, Nomura H. The incidence and risk factors for the development of hepatocellular carcinoma after peginterferon plus ribavirin therapy for chronic hepatitis C. AASLD, 2011.11 (San Francisco)

2) Nakamuta M, Yoshimoto T, Kohjima M, Fukushima N, Fukuizumi K, Tada S, Higashi N, Kawabe K, Mizutani T, Harada N, Dohmen N, Nomura N, Enjoji M. Add-on lipid modulators (statin and EPA) for peg-IFN and RBV increases SVR particularly in HCV patients with intractable IL-28B rs8099917 TG/GG allele.. AASLD (San Francisco) 2011.11.

3) Yoshimoto T, Kohjima M, Fukushima N, Fukuizumi K, Tada S, Higashi N, Kawabe K, Mizutani T, Harada N, Dohmen K, Nomura H, Enjoji M, Nakamuta N. Role of Iron Metabolism during Treatment for Chronic Hepatitis C: Importance of Hcpidin Expression and Its Regulations. AASLD 2011.11 (San Francisco)

## 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

なし



## 2. 分担研究報告

げっ歯類・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

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

研究要旨

タイプⅠインターフェロン (IFN- $\alpha$ 、 $\beta$ ) 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- $\alpha$  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- $\alpha$  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霊長類であるコモンマーモセット及びげっ歯類であるマウス個体を用い、行動学・組織学・生化学・分子生物学的解析により個体・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、幹細胞機能と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 誘発性うつ病モデルマウスの行動変化の網羅的解析  
前年度に抑うつ行動の出現を確認した

IFN- $\alpha$  長期投与マウスについて、運動機能・社会性・不安・抑うつ評価試験を含む行動バッテリーを用いて網羅的に解析した。

2) ミクログリア活性化抑制薬の投与による IFN 誘発性変化の制御

前年度までの研究で、IFN- $\alpha$  長期投与マウスの海馬では、神経前駆細胞の増殖抑制・新生ニューロンの減少とともに、ミクログリア活性化・炎症性サイトカイン発現増加が生じることを見いだした。そこでミクログリアの活性化を抑制する薬剤を IFN- $\alpha$  と同時に長期投与し、抑うつ行動の変化と海馬の炎症性サイトカインレベル、神経前駆細胞の増殖能・ニューロン産生能への影響を定量的に解析した。

(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) IFN- $\alpha$  投与マウスでは、運動機能・感覚には異常は見られなかったが、ストレス曝露時の活動量の減少・社会的交流の減少・抑うつ行動などの行動変化が検出された。

2) ミクログリア活性化抑制薬の同時投与により、IFN- $\alpha$  誘発性の抑うつ行動 (強制水泳試験・尾懸垂試験における無動時間延長) は消失した。

IFN- $\alpha$  投与時に生じた海馬の炎症性サイトカインの発現上昇は、この薬剤を投与したマウスでは見られなかった。

また、これらのマウスの海馬では、神経前駆細胞の増殖・ニューロン産生能は低下せず、IFN- $\alpha$  を投与しない対照群と同等に維持された。

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

D. 考察

行動バッテリーを用いた網羅的行動解析により、IFN- $\alpha$  投与時の行動変化が明らかになった。これらの行動変化はうつ病モデルとして妥当なものと考えられる。

IFN- $\alpha$  は海馬の炎症性サイトカイン発現を促進するが、本研究結果から、これがミクログリアの活性化に起因するものであることが示唆された。近年、ミクログリアは様々な精神・神経疾患の病態生理に関与することが注目されている。また炎症性サイトカインは神経幹細胞・前駆細胞の機能に様々な影響を与えることが報告されており、今後 IFN- $\alpha$  誘発性の神経前駆細胞機能の低下・抑うつ行動出現に直接関わるサイトカインを同定し、IFN- $\alpha$  誘発性うつ病の発症におけるミクログリアの役割を解明することができれば、他の疾患の病態生理の理解を助ける重要な知見となる。

E. 結論

IFN- $\alpha$  により惹起されるサイトカイン発現上昇・神経前駆細胞機能の低下は、ミクログリアの活性化を抑制することにより消失した。同時にこの介入によって IFN- $\alpha$  誘発性の抑うつ行動の出現も抑制することができた。

F. 研究発表

1. 論文発表

- 1) Shinohara R, Thumkeo D, Kamiyo H, Kaneko N, Sawamoto K, Watanabe K, Takebayashi H, Kiyonari H, Ishizaki T, Furuyashiki T, Narumiya S.  
A role for mDia, a Rho-regulated actin nucleator, in tangential migration of interneuron precursors.  
*Nature Neuroscience*. 15: 373-80 (2012).
- 2) Sawada M, Kaneko N, Inada H, Wake H, Kato Y, Yanagawa Y, Kobayashi K, Nemoto T, Nabekura J, Sawamoto K.  
Sensory input regulates spatial and subtype-specific patterns of neuronal turnover in the adult olfactory bulb.  
*The Journal of Neuroscience*, 31: 11578-96 (2011).
- 3) Wang Y, Kaneko N, Asai N, Enomoto A, Isotani-Sakakibara M, Kato T, Asai M, Murakumo Y, Ota H, Hikita T, Namba T,

- Kuroda K, Kaibuchi K, Ming G, Song H, Sawamoto K, Takahashi M.  
Girdin is an intrinsic regulator of neuroblast chain migration in the rostral migratory stream of the postnatal brain.  
*The Journal of Neuroscience*, 31: 8109-22 (2011).
- 4) Nakaguchi K, Masuda H, Kaneko N, Sawamoto K  
Strategies for regenerating striatal neurons in the adult brain by using endogenous neural stem cells  
*Neurology Research International*, 2011: 898012 (2011)

2. 学会発表

招待講演

- 1) 金子奈穂子・澤本和延  
成体脳内を移動する新生ニューロンによるアストロサイトの形態制御  
第 117 回日本解剖学会総会・全国学術集会「グリア細胞の形態と脳機能」  
山梨大学甲府キャンパス 2012.03.26
- 2) 金子奈穂子  
霊長類脳の内在性神経幹細胞によるニューロンの再生  
第 20 回日本意識障害学会シンポジウム 4「神経再生—意識障害治療への可能性」  
弘前 2011.09.20

学会発表

- 1) New neurons use Slit1 to maintain astrocytic tunnels for their rapid migration in the adult brain.  
Naoko Kaneko, Oscar Marín, Masato Koike, Yuki Hirota, Yasuo Uchiyama, Jane Y Wu, Qiang Lu, Marc Tessier-Lavigne, Arturo Alvarez-Buylla, Hideyuki Okano, John L. R. Rubenstein and Kazunobu Sawamoto  
Society for Neuroscience 2011, Postnatal Neurogenesis VI. Nanosymposium, Washington DC, 2011.11.16
- 2) New neurons in the injured brain actively interact with activated astrocytes to migrate efficiently toward the injured area.  
Naoko Kaneko, Jane Y Wu, Marc Tessier-Lavigne, Kazunobu Sawamoto  
第 34 回日本神経科学大会 (Neuro2011)、横浜、2011.09.16 (一般口演)

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

G.知的財産権の取得状況

1.特許取得

なし

2.実用新案登録

なし

3.その他

なし