

研究要旨

今回の我々の検討では、うつ病を発症する以前のインターフェロン療法開始後 4 週において、うつ病発症群では、BDI-II 得点の有意な上昇が認められ、また睡眠の質および睡眠薬の使用頻度に有意な差異が認められた。BDI-II についてはうつ病発症群において 4 週で有意に上昇するものの、 10.8 ± 4.4 と BDI-II のカットオフ値 14 点を下回っており、Subclinical な上昇と考えられる。それに比べて睡眠障害は 4 週で臨床的に明らかに認められるレベルであることから、インターフェロン誘発性うつ病の予防・早期発見には、インターフェロン療法開始後 4 週以内の早い時期における睡眠障害への対応が重要であることが示唆された。

A.研究目的

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る。本研究は「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」の中の臨床研究として名古屋市立大学と国立国際医療研究センター（国府台病院およびセンター病院）が共同して行うものである。

今回我々は、インターフェロン誘発性うつ病を早期に予測する指標を見出す目的で、うつ病を発症しなかった群とうつ病発症群におけるインターフェロン療法開始前と開始後 4 週の種々の指標の変化に着目し検討した。

B.研究方法

【対象】国立国際医療研究センター国府台病院および同センター病院にて、慢性C型肝炎に対してインターフェロン療法を受けるすべての患者のうち同意を得られた 34 例。そのうち欠損データの多かった 9 例を除いた 25 例（男性 6 例、女性 19 例、平均年齢 59.6 ± 12.4 歳）について解析を行った。

インターフェロン療法については、ペグインターフェロン α 2a+リバビリン併用療法 13 名、ペグインターフェロン α 2b+リバビリン併用療法 12 名であった。

なお、本研究は国立国際医療研究センター倫理委員会の承認を受けている。

【方法 1】人口統計学的変数、サイトカインなどの種々の生物学的マーカー、頭部単純MRI、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および遺

伝子変異、ウイルス量、投与するインターフェロンの種類と量、リバビリンの投与量、肝機能障害の有無、大うつ病及び双極性障害の既往歴の有無について調査した。

【方法 2】ベースラインの抑うつ症状（Composite International Diagnostic Interview : CIDI および Beck Depression Inventory-Second Edition : BDI-II）、睡眠状態（Pittsburgh Sleep Quality Index : PSQI）を測定する。抑うつ症状、睡眠状態の経時的変化については BDI-II および PSQI を IFN 治療開始後 4、8、12、16、20、24、36、48 週後に測定する。生物学的マーカーについては 0、12 週後、インターフェロン療法終了時（24 ないし 48 週後）に測定する。

C.研究結果

ベースラインの精神疾患の有無及びインターフェロン療法後のうつ病発症については、25 例全例で、ベースラインの CIDI において精神疾患を認めなかった。25 例のうち、5 例にうつ病発症を認めた。うつ病発症と年齢との関係については、うつ病を発症しなかった群 58.3 ± 13.2 歳、うつ病発症群 64.8 ± 7.0 歳であり、有意差は認めなかった。

BDI-II の得点について、インターフェロン開始前のベースラインの値と開始後 4 週の値の変化について、うつ病を発症しなかった群、およびうつ病発症群それぞれで検討した。うつ病を発症しなかった群では、ベースラインの値が 4.1 ± 4.7 、4 週の値が 3.4 ± 3.2 であり、有意な変化を認めなかった（ $P = 0.639$ 、Wilcoxon の符号付順位検定）。うつ病発症群では、ベースラインの値が 6.8 ± 4.6 、4 週の値が 10.8 ± 4.4 であり有意な上昇を認

めた ($P=0.042$, Wilcoxon の符号付順位検定)。PSQI の得点についても同様に、インターフェロン開始前のベースラインの値と開始後 4 週の変化について、うつ病を発症しなかった群、およびうつ病発症群それぞれで検討した。うつ病を発症しなかった群では、ベースラインの値が 4.1 ± 3.3 、4 週の値が 4.6 ± 2.5 であり、有意な変化を認めなかった ($P=0.316$, Wilcoxon の符号付順位検定)。うつ病発症群では、ベースラインの値が 6.8 ± 3.4 、4 週の値が 9.2 ± 3.1 であり、有意な変化を認めなかった ($P=0.104$, Wilcoxon の符号付順位検定)。

インターフェロン療法開始後 4 週における睡眠の質とうつ病発症との関係について検討した。うつ病を発症しなかった群では、20 名すべてが睡眠の質が良いと回答したのに対し、うつ病発症群では 1 名が睡眠の質が良いと回答、4 名が睡眠の質が悪いと回答しており、その割合に両群間で有意差を認めた

($P < 0.0001$ 、カイ 2 乗検定 Fisher の直接法両側検定)。つぎにインターフェロン療法開始後 4 週における睡眠薬使用頻度とうつ病発症との関係について検討した。うつ病を発症しなかった群では、18 名が睡眠薬をほとんど使用しないと回答、2 名が睡眠薬を頻繁に使用すると回答したのに対し、うつ病発症群では 5 名すべてが睡眠薬を頻繁に使用すると回答しており、その割合に両群間で有意差を認めた ($P < 0.0001$ 、カイ 2 乗検定 Fisher の直接法両側検定)。

うつ病発症とセロトニントランスポーター遺伝子多型との関連は認めなかった。また、IL1 β 、IL6、および TNF α のベースライン、12 週の値とうつ病発症の有無、PSQI 総合得点の継時的変化との関係を検討したが、有意な関係は認められなかった。

D. 考察

今回の我々の検討では、うつ病を発症する以前のインターフェロン療法開始後 4 週において、うつ病発症群では、BDI-II 得点の有意な上昇が認められ、また睡眠の質および睡眠薬の使用頻度に有意な差異が認められた。

BDI-II についてはうつ病発症群において 4 週で有意に上昇するものの、 10.8 ± 4.4 と BDI-II のカットオフ値 14 点を下回っており、Subclinical な上昇と考えられる。それに比べて睡眠障害は 4 週で臨床的に明らかに認

められるレベルであることから、インターフェロン誘発性うつ病の予防・早期発見には、インターフェロン療法開始後 4 週以内の早い時期における睡眠障害への対応が重要であることが示唆された。

E. 結論

今回の我々の検討結果では、インターフェロン誘発性うつ病では、インターフェロン療法開始後早期から睡眠障害が出現することが示された。インターフェロン療法に伴う睡眠障害に迅速に対応することにより、うつ病の予防、早期発見、早期治療に繋げ、これによりインターフェロン療法をうつ状態のために中断することなく、予定期間継続できるようにすることが肝要と考える。

F. 研究発表

1. 論文発表
なし

2. 学会発表

1) 早川達郎、今村雅俊、安井玲子、鶴重順康、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、鶴重順康、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.

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

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

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

分担研究者 日野啓輔 川崎医科大学 肝胆膵内科学 教授

研究要旨： C型肝炎の肝発癌機序と密接な関係にある酸化ストレス、鉄代謝の観点から IFN の肝発癌抑制効果について検討した。IFN 無効、年齢などの理由により HCV 排除を目指さない C 型慢性肝炎患者のうち同意の得られた症例に対して PEG-IFN α 2a 90 μ g の皮下注射を週 1 回行い（IFN 群）、3 ヶ月ごとに酸化ストレスマーカーと鉄代謝関連マーカーを測定し、同意の得られなかった症例をコントロールとした。登録した IFN 群 10 例とコントロール 12 例では開始前の臨床背景に差を認めなかった。36 週目まで経過観察し得た結果では、IFN 群はコントロールに比べて ALT 値が 36 週目、AFP 値が 24、36 週目、血中の酸化ストレスマーカーである dROM が 24、36 週目に有意に低く、鉄代謝を負に制御する hepcidin は 12、24、36 週目に有意に高かった。IFN 少量長期投与は ALT 値、AFP 値を低下させ、hepcidin の転写を活性化し鉄代謝異常を是正し、酸化ストレスを軽減した。これは IFN の肝発癌抑制機構のひとつである可能性が示唆された。

A. 研究目的

血小板低値の C 型慢性肝炎は肝線維化進展症例が多く、肝発癌抑制の観点からも C 型肝炎ウイルス(HCV)排除を目指した抗ウイルス療法の適応であることが多い。しかし、一方で血小板低値のためインターフェロン(IFN)による更なる血小板数の減少が危惧され、十分量の IFN 投与が行えずに HCV 排除が不成功に終わる場合も多い。このため摘脾や脾動脈部分塞栓術を行い、血小板数を増加させた後に IFN 治療を行う場合も多いが、HCV 排除を目指すのではなく、肝発癌抑制を目的として IFN の少量長期投与が行われることもしばしば認められる。本邦ではいくつかの retrospective な大規模コホートにおいて、IFN 治療でたとえ sustained viral response (SVR)が得られなくても、治療終了後のトランスアミナーゼが安定化している症例は肝発癌が抑制されることが明らかにされてきた。加えて、線維化進展例の C 型慢性肝炎に対する IFN 少量長期投与の病態進展抑制効果を前向きに検証した HALT-C study において、約 8 年間の経過観察の後に肝硬変症例に対しては IFN 少量長期投与が肝発癌抑制効果を示すことが明らかとなっ

た。しかし、HCV 排除を伴わない IFN 投与がどのようにして肝発癌を抑制するのかその機序については不明のままである。

C 型慢性肝疾患からの肝発癌において酸化ストレスが重要な役割を果たすことはよく知られている。さらに、われわれは C 型慢性肝疾患において鉄代謝異常に伴う肝内の鉄蓄積が酸化ストレス増強因子となり、肝発癌を促進させることを明らかにしてきた。そこで本分担研究においては IFN 少量長期投与がどのように肝発癌抑制効果を発揮するのかを明らかにする目的で、IFN 少量投与時における酸化ストレス、鉄代謝の変化について検討を行った。

B. 研究方法

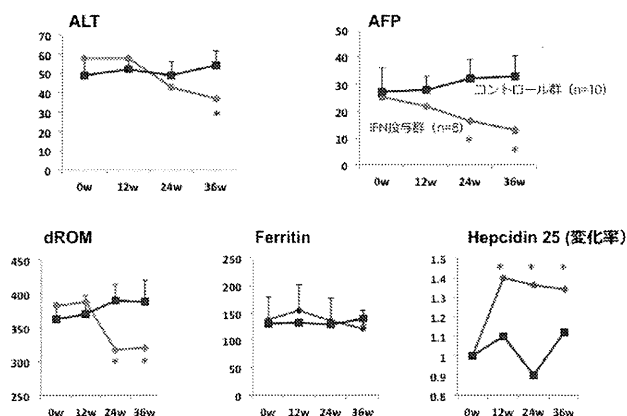
過去の IFN 治療が無効、peg インターフェロン+リバビリン治療の null responder、高齢などの理由で HCV 排除を目指さない C 型慢性肝炎患者のうち、IFN 少量長期投与の同意が得られた症例に対して、PEG-IFN α 2a 90 μ g の皮下注射を週 1 回行い（IFN 群）、通常の血液検査に加えて 3 ヶ月ごとに酸化ストレスマーカーと鉄代謝関連マーカーを測定した。なお、IFN 少量長期投与の同意が得られなかった症例をコントロールとした。本研究は「ヘルシンキ

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

宣言」、厚生労働省「臨床研究に関する倫理指針」を遵守し、川崎医科大学倫理委員会の承認を得て行った。

C. 研究結果

IFN 群 10 例、コントロール群 12 例を登録したが登録開始時の臨床的背景に差を認めなかった。このうち 36 週まで IFN 投与あるいは経過観察が可能であった IFN 群 8 例、コントロール群 10 例について血液生化学検査、酸化ストレスマーカー、鉄代謝関連マーカーを比較検討した。IFN 群はコントロール群に比べて血清 ALT 値が 36 週目、AFP 値が 24 週、36 週目に有意に低かった。また、IFN 群は血液中の酸化ストレスマーカーとして dROM（ヒドロキシペルオキシド；R-OOH の量）が 24 週、36 週目で有意に低く、鉄吸収を抑制するペプチドホルモンである hepcidin の血清濃度が 12 週、24 週、36



週目で有意に高かった。しかし、血清フェリチン値は両群間で明らかな差を認めなかった（図 1）。

図 1

D. 考察

HALT-C study の結果を受けて線維化が進展した C 型慢性肝炎に対する IFN 少量長期投与の肝発癌抑制効果は広く認められつつある。しかし、HCV 排除を伴わないにもかかわらず肝

発癌を抑制する機序はこれまで明らかにされていない。今回の分担研究において IFN は C 型慢性肝炎に付随する鉄代謝異常を改善し、酸化ストレスを抑制する可能性が示唆された。

Hepcidin の転写を亢進させ鉄吸収を抑制することで肝内の鉄含有量が低下すると考えられるが、鉄濃度の低下が酸化ストレス、さらには酸化的 DNA 障害を抑制するのではないかと推察される。今後は IFN の更なる長期投与により鉄代謝、酸化ストレスに及ぼす臨床的な効果について検証して行く必要があると考えられる。

E. 結論

C 型慢性肝炎患者において IFN 少量長期投与は ALT、AFP 値を低下させ、血清 hepcidin 濃度を上昇させ、酸化ストレス状態を改善した。これらの作用は IFN の肝発癌抑制機構のひとつである可能性が示唆された。

F. 健康危険情報

特になし

G. 研究発表

論文発表

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* 2011;31:552-60.
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- α /Ribavirin Therapy in Japanese Patients than Other SNPs Associated with IL28B. *J Clin Microbiol* 2011;49:1853-60.

H. 知的財産権の出願・登録状況

特になし

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

セロトニントランスポーター関連遺伝子の解析

研究分担者 島田 昌一 大阪大学大学院医学系研究科神経細胞生物学 教授

研究要旨

セロトニントランスポーターは三環系抗うつ薬や SSRI の標的分子である。また、抗うつ薬の中にはミルタザピンの様にセロトニン受容体の一つである 5-HT₃ 受容体に阻害作用を示すものがある。本研究では、セロトニントランスポーターの遺伝子多型とその関連分子である 5-HT_{3B} 受容体の遺伝子多型を解析し、慢性 C 型肝炎に対するインターフェロン療法の際に誘発されるうつ病発症の関連性について解析した。5-HT_{3B} 受容体 (HTR3B 遺伝子) の Y129S の遺伝子多型 (A/A 型、A/C 型、C/C 型) とセロトニントランスポーターの 5-HTTLPR 遺伝子多型を同一検体で解析し、インターフェロン療法の際のうつ症状の出現率との関連を解析したところ、女性において、HTR3B が C/C 型でかつ 5-HTTLPR が L 型の場合、うつ病を発症しにくい傾向が認められた。

A. 研究目的

セロトニントランスポーターは三環系抗うつ薬や SSRI の標的分子である。また、抗うつ薬の中にはミルタザピンの様にセロトニン受容体の一つである 5-HT₃ 受容体に阻害作用を示すものがある。本研究では、セロトニントランスポーターの遺伝子多型とその関連分子である 5-HT_{3B} 受容体の遺伝子多型を解析し、慢性 C 型肝炎に対するインターフェロン療法の際に誘発されるうつ病発症の関連性について解析した。

B. 研究方法

HT3RB セロトニント受容体 Y129S の遺伝子多型を調べるために

5'-GTGGACATTGAAAGATCCCCTGACCTTCCCTATG-3' (forward) と

5'-CATAGGGAAGGTCAGGGGATCTTCAATGTCCAC-3' (reverse) のプライマーを用いて PCR を行い c/c、c/a、a/a タイプの同定を行った。

また、5-HTTLPR のセロトニントランスポーターの遺伝子多型を調べるために

5'-TCCTCCGCTTTGGCGCCTCTCC-3' (forward) と

5'-TGGGGTTGCAGGGGAGATCCTG-3' (reverse) のプライマーを用いて PCR を行いセロトニントランスポーター遺伝子のプロモーター領域の long (L) と short (S) のリピートを同定し、L/L、L/S、S/S のタイプの分類を行った。

さらに、5-HT_{3B} 受容体の Y129S の遺伝子多型はアミノ酸配列が変わる cSNP なので、129 番目のアミノ酸残基の変異による 5-HT₃ 受容体の機能の差異を解析するために、ヒト 5-HT_{3B} 受容体の 129 番目のアミノ酸残基がチロシンの cRNA とセリンの cRNA を作成し、5-HT_{3A} 受容体

とアフリカツメガエル卵母細胞に同時に発現させて電気生理学的に機能を解析した。

C. 研究結果

5-HT_{3B} 受容体 (HTR3B 遺伝子) の Y129S の遺伝子多型 (A/A 型、A/C 型、C/C 型) とセロトニントランスポーターの 5-HTTLPR 遺伝子多型を同一検体で解析し、インターフェロン療法の際のうつ症状の出現率との関連を解析したところ、女性において、HTR3B が C/C 型でかつ 5-HTTLPR が L 型の場合、うつ病を発症しにくい傾向が認められた。

また、アフリカツメガエル卵母細胞発現系を用いて電気生理学的に 5-HT_{3B} 受容体の 129 番目のアミノ酸残基をチロシンからセリンに置換したものを解析したところ、いくつかの薬剤の感受性が変化することがわかった。このことから HTR3B の Y129S の多型は薬理学的特性を変化させ機能に影響を与えることが分かった。

D. 考察

セロトニントランスポーターの 5-HTTLPR 遺伝子多型に関して、Lotrich らはコホート研究でインターフェロン投与によるうつ病発症と La/La 型の 5-HTTLPR 遺伝子多型の関連性について報告している (Lotrich FE et al. Biol Psychiatry. 2009;65(4):344-8)。彼らは Caucasian と African の検体で遺伝子解析をしているが、この多型には人種差が存在し、我々が対象にしている Asian では 5-HTTLPR の S 型と L 型の比率が Caucasian と African に比較すると逆になっているため、L/L 型の発現頻度が極端に少なく、解析がでは困難であるため、本研究では、L/S 型と S/S 型を対象として、同時

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

にセロトニン受容体の遺伝子多型との相互的な関連性を解析した。

セロトニン受容体の遺伝子としては、5-HT₃セロトニン受容体の遺伝子多型とうつ病の関連性が報告されているので（Yamada K et al. Biol Psychiatry, 2006; 60:192-201）。本研究では5-HTTLPRとHTR3Bを組み合わせて解析した。その結果、女性において、HTR3BがC/C型でかつ5-HTTLPRがL型の場合、うつ病を発症しにくい傾向が認められたが、コホート研究なので、検体数が未だ十分では無いため、今後継続してこの研究を行っていく必要がある。

E. 結論

セロトニントランスポーターと5-HT₃受容体遺伝子の遺伝子多型と、慢性C型肝炎に対するインターフェロン療法の際に誘発されるうつ病発症の関連性について解析した結果、女性において、HTR3BがC/C型でかつ5-HTTLPRがL型の場合、うつ病を発症しにくい傾向が認められた。

また、今回の遺伝子多型解析に用いた5-HT₃受容体の129番目のアミノ酸残基をチロシンからセリンに置換したものを電気生理学的に解析したところ、実際にHTR3BのY129Sの多型は薬理学的特性を変化させ機能に影響を与えることが分かった。

F. 研究発表

1. 論文発表

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. 2011, 415:416-420.

2. 学会発表

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が5-HT_{3A}受容体の応答を阻害する
第54回日本神経化学学会大会（石川）
平成23年9月26日開催

G. 知的財産権の取得状況

1. 特許取得

該当無し

2. 実用新案登録

該当無し

3. その他

該当無し

PEG-IFN α 製剤と IFN β 製剤のうつ状態出現について

研究分担者 野村秀幸 国家公務員共済組合連合会 新小倉病院 診療部長

研究要旨：PEG-IFN α 製剤使用によるうつ状態の出現が問題になっている。一方、IFN β 製剤ではうつ状態の出現が低い。PEG-IFN/RBV (PR) 治療と IFN β /RBV (FR) 治療患者へ治療前、4 週目、12 週目にアンケート調査 (BDI-II、PSQI-J) を行い IFN 治療とうつ状態出現について検討した。12 週目の BDI-II 異常率 (14 点以上) と PSQI-J 異常率 (10 点以上) は PR 群が FR 群に比べ高かった。BDI-II 異常値かつ PSQI-J 異常値の症例からうつ状態による中止症例がみられた。PR 群の BDI-II は、治療前から 12 週目まで上昇したが、FR 群では不変で、PR 群に比べ FR 群ではうつ状態の出現が低かった。

共同研究者

谷本博徳 新小倉病院肝臓内科 医長
山下信行 新小倉病院肝臓内科 部長

A. 研究目的

高ウイルス量の C 型慢性肝炎に対してペグインターフェロン α ・リバビリン (PEG-IFN/RBV) 併用治療が一般化し、治療を行った約 50% の患者が治癒した。しかし、治療開始 8 から 12 週目に PEG-IFN α 製剤使用による不眠や抑うつ状態が出現し、治療中止例も約 5% にみられる。また、抑うつ傾向の患者の治療が制限されている。うつ状態出現の低い IFN β を用いた IFN β /RBV 治療が 2010 年 10 月から開始された。今回我々は、PEG-IFN/RBV 治療と IFN β /RBV 治療患者にアンケート調査を行い、不眠の出現、抑うつ状態の出現・程度について検討を行ったので報告する。

B. 研究方法

1) 対象: 新小倉病院で IFN 治療を開始した IFN 治療未治療の C 型慢性肝炎を対象とした。男性 32 例、女性 20 例で、年齢は 39 歳から 81 歳で、平均年齢は 59.1 歳であった。PEG-IFN/RBV (PR) 治療患者 28 例、IFN β /RBV (FR) 治療患者 22 例であった。12 週目までの中止、IFN の減量症例はなかった。
登録時除外症例: 登録時に CES-D テストを行い、うつ状態患者は除外した。抗うつ剤と就眠剤使用者および抗うつ剤と就眠剤使用既往者も除外した。

2) 治療方法

PEG-IFN/RBV 群は、PEG-IFN として PegIntron (80 μ g から 100 μ g) を用いて週 1 回皮下注を行い、Rebetol (400mg から 800mg) を毎日経口投与した。IFN β /RBV 群は、IFN β として Feron (600 万単位) を用いて開始 4 週間は連日静注、その後は週 3 回静注を行い、Rebetol (400mg から 800mg) を毎日経口投与した。

アンケート調査

BDI-II (Beck Depression Inventory) 日本語版と

PSQI-J (ピッツバーグ睡眠質問票日本語版) を用いて、治療開始時、4 週目、12 週目に行った。BDI-II は 14 点以上を軽症抑うつ状態とし、PSQI-J は 10 点以上を不眠傾向ありとした。インフォームドコンセント

今研究開始前に、新小倉病院の研究審査委員会と倫理委員会の承認を得た。患者へは、登録時に今研究について十分に説明し、承諾を得た。

C. 研究結果

- 1) 2 群間の対象者の男性比は、PR 群が 79%、FR 群は 45% で、有意に PR 群の男性比率が高かった ($p < 0.01$)。平均年齢は PR 群が 54.3 歳、FR 群は 62.0 歳で有意に PR 群に比べ高かった ($p < 0.05$)。治療前検査値では、Hb 値、血小板数、ALT 値、G-GTP 値、T.Chol 値、FBS 値など両群間で差はみられなかった。
- 2) 12 週目の BDI-II スコアと PSQI-J スコアの相関関係は、相関係数 $r = 0.7495$ ($p < 0.01$) で強い相関関係がみられた。PR 群では相関関係がみられたが、FR 群ではみられなかった。
- 3) IFN 治療別の 12 週目の BDI-II、PSQI-J スコアは、PR 群の BDI-II は、12.6 で FR 群の 5.9 に比べ有意に高かった ($p < 0.01$)。BDI-II 14 点以上は、PR 群の 39% (11/28) で、FR 群の 9% (2/22) に比べ有意に高かった ($p < 0.05$)。PR 群の PSQI-J は 8.0 で、FR 群は 6.2 であったが有意差はみられなかった。PSQI-J 10 点以上は、PR 群の 36% (10/28) で、FR 群の 9% (2/22) に比べ有意に高かった ($p < 0.05$)。BDI-II 14 点以上の患者では、PR 群の PSQI-J は 13.6 で、FR 群の 7.0 に比べ有意に高かった ($p < 0.05$)。
- 4) PR 群では、BDI-II スコアは、治療時から 12 週まで上昇したが、FR 群では不変であった。
- 5) 12 週目の BDI-II 異常値かつ PSQI-J 異常値の患者は、PR 群のみで、この症例からうつ状態による中止例がみられた。

D. 考察

PEG-IFN α 製剤による、うつ状態の出現は、不眠が先行すると言われている。また、不眠とうつ状態の関連性も高い。今回の検討では、これらを同時に確認するために、抑うつ状態の検出

のために BDI-II アンケートを、不眠傾向の検出のために PSQI-J アンケートを行った。PEG-IFN/RBV 治療によるうつ傾向は、4 週目から 8 週目頃に出現し、12 週目には訴えも強くなる。このため我々は、治療時、4 週目、12 週目にアンケート調査を行った。また、抑うつ状態の出現が軽いといわれている IFN β を用いた IFN β /RBV 治療患者についても同時期にアンケート調査を行った。BDI-II では、14 点以上が軽症の抑うつ状態である。今回の検討では、12 週目の PR 群と FR 群の BDI-II は、有意に PR 群が高く、BDI-II 14 点以上の異常率も PR 群の方が高かった。PEG-IFN/RBV に比べ IFN β /RBV 治療では抑うつ傾向の出現が低いことが認められた。一方、PSQI-J 10 点以上は、PR 群が有意に FR 群より高く、BDI-II と PSQI-J は、強い相関関係がみられた。PEG-IFN/RBV 治療における抑うつ状態と不眠傾向との関連性が認められた。うつ状態での中止症例は、12 週目の BDI-II 異常値かつ PSQI-J 異常値の患者からみられているので、不眠やうつ状態の強い患者へは PEG-IFN α 製剤の変更や厳重な患者観察が必要である。

E. 結論

BDI-II と PSQI-J は強い相関関係がみられた。IFN β /RBV 治療は PEG-IFN/RBV 治療に比べ、抑うつ傾向、不眠傾向の出現は低かった。PEG-IFN/RBV 治療による抑うつ患者は、不眠傾向が強かった。

F. 健康危険情報

特記すべきことなし。

G. 研究発表

1. 論文発表

- 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. *Hepatol 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, Yatsuhashi 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 α -2b plus ribavirin for Japanese chronic hepatitis C patients with normal alanine aminotransferase. *Hepatol 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 Hepatol.* 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 *Hepatol Res.* 42: 241-247, 2012.
2. 学会発表
- 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(San Francisco)2011.11.*
 - 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(San Francisco)2011.11.*

H. 知的財産権の出願・登録状況

今回の研究内容については特になし。

3. 資 料

平成23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 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）

「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）

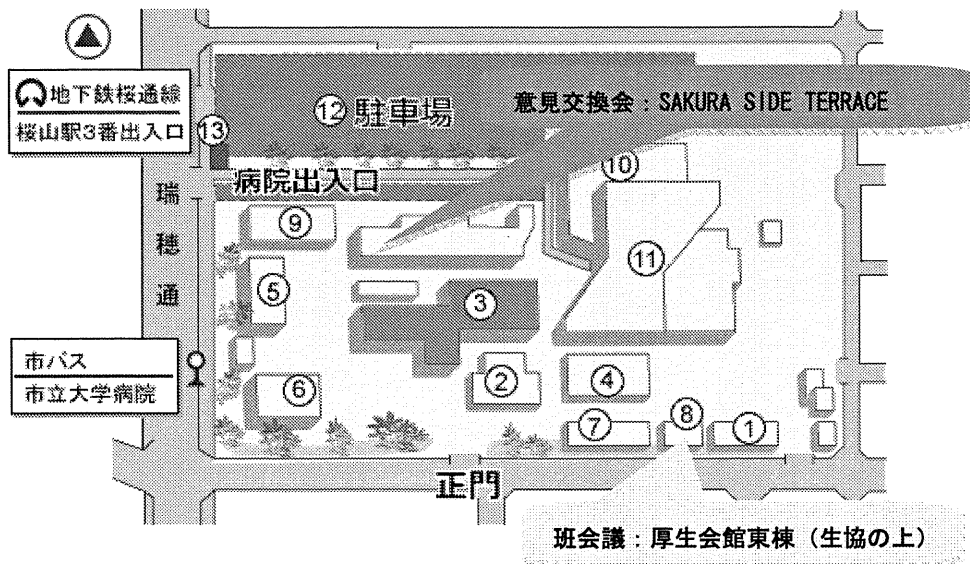
ご 案 内

1. 日時：平成23年7月22日（金） 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. 参加受付：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10分頃より、西棟1Fのサクラサイドテラス(SAKURA SIDE TERRACE)にて開催致します。会費3000円を参会受付時にお支払いください。

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。1階に生協が入っています。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、西棟 1F のサクラサイドテラス (SAKURA SIDE TERRACE) です。
(昨年と異なりますのでご注意ください)

進 行 予 定

平成 22 年 7 月 22 日 (金)

12:30 受付 【金子班スライド試写】 【西口班スライド受付】

13:00 開始

開会の辞 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)
事務連絡

(1) 金子班 (13:10~15:00)

①基礎研究

座長：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)

- 1) 13:10-13:20 (発表 8 分+討論 2 分)
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
金子奈穂子、鄭蓮順、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)
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)
- 3) 13:30-13:40 (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・分化制御機構の解明
松田泰斗、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)
- 4) 13:40-13:50 (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 (生理学研究所分子神経生理部門)
- 5) 13:50-14:00 (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)

- 6) 14:05-14:13 (発表 5 分+討論 3 分)
IFN α 製剤のうつ状態出現と体重減少の関連について
野村秀幸 (新小倉病院肝臓病センター)
- 7) 14:13-14:21 (発表 5 分+討論 3 分)
セロトニントランスポーター関連遺伝子の解析
島田昌一、中村雪子、山田貴博、石田雄介
(大阪大学大学院医学研究科神経細胞生物学)
- 8) 14:21-14:29 (発表 5 分+討論 3 分)
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)
- 9) 14:29-14:37 (発表 5 分+討論 3 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)
- 10) 14:37-14:45 (発表 5 分+討論 3 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)
- 11) 14:45-14:56 (発表 8 分+討論 3 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)

休憩 (15:00~15:20)

(2) 西口班 (15:20~17:35)

①全体研究

ガイドラインの作成について : 西口修平 (兵庫医科大学 内科学 肝・胆・膵科)
飯室勇二 (兵庫医科大学 外科学 肝・胆・膵外科)
山本聡 (兵庫医科大学 放射線科)

②個別研究

座長: 西口修平 (兵庫医科大学 内科学 肝・胆・膵科)

- 1) 15:50-15:57 (発表 5 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)
- 2) 15:57-16:04 (発表 5 分+討論 2 分)
血小板数低値 C 型慢性肝炎に対する PEG-IFN α 2 b-RBV 併用療法の効果
古庄憲浩 (九州大学医学研究院 感染環境医学)
- 3) 16:04-16:11 (発表 5 分+討論 2 分)
肝細胞癌症例に対する脾摘併用肝切除の功罪
有井 滋樹、入江工 (東京医科歯科大学 肝胆膵・総合外科)
- 4) 16:11-16:18 (発表 5 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
池田房雄、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)
- 5) 16:18-16:25 (発表 5 分+討論 2 分)
慢性 C 型肝疾患における非侵襲的線維化診断—特に血小板低値例での検討—
工藤正俊、矢田典久 (近畿大学医学部 消化器内科)
- 6) 16:25-16:32 (発表 5 分+討論 2 分)
IFN 少量長期投与における酸化ストレスと鉄代謝—臨床と基礎的検討—
日野啓輔、是永匡紹 (川崎医科大学 肝胆膵内科学)
- 7) 16:32-16:39 (発表 5 分+討論 2 分)
IIFN の少量長期療法
八橋弘、佐伯哲
(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) 16:39-16:46 (発表 5 分+討論 2 分)
カクテル療法による肝線維化抑制の試み
吉治仁志、福井博 (奈良県立医科大学 消化器内科)
- 9) 16:46-16:53 (発表 5 分+討論 2 分)
肝移植後 C 型肝炎治療の現状
高橋健、上田佳秀 (京都大学大学院医学研究科 消化器内科学)
- 10) 16:53-17:00 (発表 5 分+討論 2 分)
当科における血小板低値例の IFN 治療の現状 (脾摘・PSE 例をのぞく)
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) 17:00-17:07 (発表 5 分+討論 2 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) 17:07-17:14 (発表 5 分+討論 2 分)
標識インターフェロンの PET による動態解析研究
渡辺恭良、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)

- 13) 17:14-17:21 (発表5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、内山良介、久家千紗 (兵庫医科大学 病原微生物学)
- 14) 17:21-17:28 (発表5分+討論2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 (大阪市立大学大学院医学研究科 機能細胞形態学)
- 15) 17:28-17:35 (発表5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
河田則文、田守昭博 (大阪市立大学大学院医学研究科 肝胆膵病態内科)

(3) 総合討論 (17:35~17:55)

講評 研究評価協力者 (PO) 国立感染症研究所 企画調整主幹 富澤一郎先生

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 (18:10頃~/1~2時間程度)
名古屋市立大学 桜山 (川澄) キャンパス
西棟1F サクラサイドテラス (SAKURA SIDE TERRACE)

【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

「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」

金子 奈穂子、鄭 蓮順、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発見し、この作用と抑うつ状態の誘発の関連に着目して研究を行っている。

IFN が海馬ニューロン新生を抑制するメカニズムについて、マウスに IFN を長期投与した動物モデルを用いて解析を行ったところ、炎症性サイトカインの上昇が関与している可能性を示唆する結果を得た。そこで、脳内免疫細胞であるミクログリアの活性化を抑制する薬剤を同時に投与すると、IFN 投与によるニューロン新生の減少や行動学的異常は消失した。また、IFN 長期投与による海馬のニューロン新生の抑制・海馬ミクログリアの活性化と行動学的異常は、霊長類であるコモンマーモセットでも同様に生じることを明らかにし、霊長類にも同様のメカニズムが存在することが示唆された。

「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）

神経幹細胞の増殖や分化などの運命決定は、増殖因子などの様々な細胞外シグナルによって制御されていることが明らかになってきた。ATP は生体エネルギーとして機能することがよく知られているが、細胞外に放出され細胞外シグナルや神経伝達物質として、細胞増殖、細胞移動、神経活動など様々な機能に関与していることが知られており、中枢神経系における重要なシグナル物質と考えられている。しかしながら、*in vivo* における ATP の神経幹細胞に対する役割は未だ不明である。

本研究では、浸透圧ポンプを用い ATP および ATP アンタゴニストを脳室へ投与し、ATP の神経幹細胞に対する機能を解析した。その結果、ATP が神経前駆細胞の増殖を制御していることを明らかとした。また、プリン受容体発現解析より、神経前駆細胞が P2Y1 レセプターを発現していることを明らかとし、P2Y1 特異的なアンタゴニストを脳室へ投与したマウス及び P2Y1 ノックアウトマウスにおいて神経前駆細胞の増殖が減少することより神経前駆細胞の増殖を制御する ATP の受容体が P2Y1 レセプターであることを明らかとした。

これらのことより、側脳室側壁において ATP が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・分化制御機構の解明」

松田 泰斗、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研究室）

神経幹細胞はニューロン及びその機能を支持するアストロサイトやオリゴデンドロサイトへの多分化能を持った細胞である。神経疾患の1つであるてんかんでは、ニューロンのアポトーシスが誘導されると同時に、神経幹細胞の増殖・分化が攪乱される。これが物体認識記憶などに悪影響を及ぼすとされているが、そのメカニズムは不明である。最近、てんかん発症時に増加する神経細胞死は、ミクログリアで発現している Toll 様受容体 (TLR) によって制御されている可能性が示唆された。自然免疫活性化で知られる TLR シグナルは、活性化に伴い炎症性サイトカイン (IFN など) の発現誘導に至る。これらの報告から、TLR シグナルを介してミクログリアで発現誘導される因子が、神経幹細胞の増殖・分化を制御している可能性を検討する本研究課題立案に至った。これまでに、*in vivo* での実験の結果から、TLR の神経系での役割について報告してきた。今回新たに、*in vitro* での実験系において、TLR 活性化に伴いミクログリアから放出される因子が、神経幹細胞の分化を制御している可能性を示唆する結果が得られたので、これまでの研究結果と併せて報告したい。

「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・分子神経生理部門）

慢性ストレスの負荷や抑うつ薬の投与が、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、抑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、逆に抑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 を用いた実験や、成体マウスへのインターフェロン α および β 慢性投与モデルによって、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。今年度は、インターフェロン α の神経幹細胞に対する作用を減弱させる方策を探り、インターフェロン α の抑うつ作用に対する新たな治療法の開発を目指す。

「インターフェロン誘発性うつ病の病態理解とその予防—BDNF 末梢投与と血小板機能変化に着目して—」

鶴飼 渉, 渡邊 公彦, 橋本 恵理, 吉永 敏弘, 館農 勝, 齋藤 利和 (札幌医科大学医学部神経精神医学講座)

近年, うつ病や統合失調症, アルコール依存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) の変化の報告が続き, 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。インターフェロン誘発性うつ病についても, 昨年, オランダの Kenis 等によって報告がなされたところである。特に, うつ病, そして統合失調症においては, 血中 BDNF の低値と, 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, 血中 BDNF の変化が病態と治療反応性の生物学的マーカーと成りうるということが種々に報告されている。

これまでの検討で我々は, 兵庫医科大学 西口先生, 会澤先生らの協力を得て, インターフェロン α 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で, 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しているとの知見を得て報告してきた。今回, さらに両先生等のご協力を得て, (1) 上記とは異なるインターフェロン β 投与患者についても, 抑うつ症状発現と血中 BDNF の変動について測定・解析をさせて頂いた。さらに, (2) 先のインターフェロン α 投与患者のサンプルについて, 精神疾患との関連が報告されている他のサイトカイン類の変動についても解析し, BDNF の変化とどのような関係にあるかについて調べを進めた。(2) で測定した因子のうち, BDNF と同様の変動を示したものは, BDNF の血中での主要なプール先である血小板に蓄えられ放出されることが報告されているものであった。このことは, インターフェロン誘発性うつ病の病態における血小板機能変化の重要性を示唆しているとともに, これらの BDNF 以外の因子の変動が病態にどう影響しているのかについても考えていかないといけないことを示しているものと思われた。我々は, 現在, インターフェロン誘発性うつ病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いるが, 本報告会では, 上記の検討の結果も含めて, こうした末梢 BDNF 投与がインターフェロンうつ病の新たな予防・治療手段になり得るかについて, さらに議論を進めたいと考えている。

「セロトニントランスポーター関連遺伝子の解析」

島田 昌一, 中村 雪子, 山田 貴博, 石田 雄介 (大阪大学大学院医学系研究科神経細胞生物学)

セロトニントランスポーターは SSRI や三環系抗うつ薬の標的分子であり, この遺伝子とうつ病との関連性について現在まで多くの研究が成されてきた。本研究では, 慢性 C 型肝炎に対するインターフェロン療法の際にインターフェロンによって誘発される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関連性について解析している。本研究班の関連施設との共同研究で, 慢性 C 型肝炎に対するインターフェロン治療中の症例のセロトニントランスポーターの遺伝子多型を解析したところ, 5-HTTLPR に関しては, S/S 型が 64.2%, L/S 型が 34.5%, L/L 型が 1.29%であった。このアレル頻度は人種により大きく異なるが, 本結果は, これまでの Asian での報告と矛盾しないものであった。また, その中でうつ病が発症しているかどうか診断が判明している症例について検討し, 慢性 C 型肝炎に対するインターフェロン療法によるうつ病の発症との 5-HTTLPR 関連性について解析中である。

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
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
鶴飼 渉	札幌医科大学医学部 神経精神医学
岡野 栄之	慶應義塾大学医学部 生理学教室
金子 奈穂子	名古屋市立大学大学院医学研究科 再生医学
島田 昌一	大阪大学大学院医学系研究科 神経細胞生物学
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
田中 靖人	名古屋市立大学大学院医学研究科 ウイルス学
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
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
野村 秀幸	国家公務員共済組合連合会 新小倉病院 肝臓病センター
早川 達郎	国立国際医療研究センター国府台病院 精神科
等 誠司	自然科学研究機構生理学研究所 分子神経生理部門
日野 啓輔	川崎医科大学医学部 肝胆膵内科学

「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
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
飯室 勇二	兵庫医科大学 外科学 肝胆膵外科
池田 一雄	大阪市立大学大学院医学研究科 機能細胞形態学
井出 達也	久留米大学医学部 内科学講座消化器内科部門
上田 佳秀	京都大学大学院医学研究科 消化器内科学
内村 直尚	久留米大学 精神神経医学
柏木 徹	兵庫医科大学 核医学・PETセンター
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
工藤 正俊	近畿大学医学部 消化器内科
筒井ひろ子	兵庫医科大学 病原微生物学
富山 佳昭	大阪大学医学部附属病院 輸血部
西口 修平	兵庫医科大学 内科学 肝・胆・膵科
日野 啓輔	川崎医科大学 肝胆膵内科学
福井 博	奈良県立医科大学 消化器内科
古庄 憲浩	九州大学医学研究院 感染環境医学
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
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
山本 聡	兵庫医科大学 放射線科
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

平成23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 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）

「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

日時：平成23年12月16日（金） 10時00分～

場所：メルパルク大阪 5階カナーレ

意見交換会：メルパルク大阪 5階コムナーレ

会費3000円を参会受付時にお支払いください。