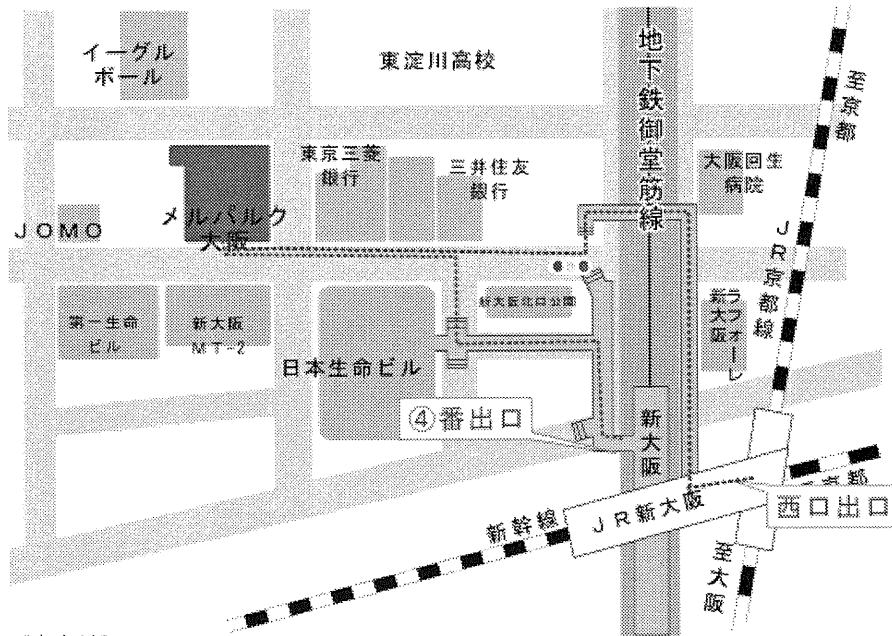


メルパルク大阪 アクセスマップ



《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

9 : 30 受付 【金子班スライド試写】 【西口班スライド受付】
10 : 00 開始

(1) 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)

(2) 金子班 (10 : 10~12 : 03)

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) 10 : 10-10 : 22 (発表 10 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) 10 : 22-10 : 32 (発表 8 分+討論 2 分)
成体海馬神経幹細胞における Galectin-1 の役割
今泉陽一、岡野栄之 (慶應義塾大学医学部生理学教室)
- 3) 10 : 32-10 : 42 (発表 8 分+討論 2 分)
Toll 様受容体シグナルによる成体ニューロン新生調節機構の解明
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研究室)
- 4) 10 : 42-10 : 52 (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) 10 : 52-11 : 02 (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 動態解析からの予見・予防・治療法の開発-
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) 11:12-11:20 (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)
- 7) 11:20-11:28 (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)

- 8) 11:28-11:36 (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)
- 9) 11:36-11:47 (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)
- 10) 11:47-11:55 (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)
- 11) 11:55-12:03 (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)

休憩 (昼食) ~13 : 15

(3) 講評 13 : 15-13 : 25

プログラム オフィサー
国立感染症研究所 富澤一郎 企画調整主幹

(4) 西口班 (13 : 25~17 : 00)

司会 西口修平 (兵庫医科大学 内科学 肝・胆・膵科)

① 全体研究

13 : 25-13 : 55
ガイドラインの検討
西口修平 (兵庫医科大学 内科学 肝・胆・膵科)

13 : 55-14 : 05
登録症例の解析
池田直人 (兵庫医科大学 内科学 肝・胆・膵科)

② 個別研究

- 1) 14 : 05-14 : 13 (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) 14 : 13-14 : 21 (発表 6 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 (東京医科歯科大学大学院医歯学総合研究科 肝胆膵・総合外科)
- 3) 14 : 21-14 : 29 (発表 6 分+討論 2 分)
血小板低値例における非侵襲的肝線維化診断
矢田典久・工藤正俊 (近畿大学医学部附属病院 消化器内科)
- 4) 14 : 29-14 : 37 (発表 6 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)
- 5) 14 : 37-14 : 45 (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
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)
- 6) 14 : 45-14 : 53 (発表 6 分+討論 2 分)
IFN 少量長期投与の臨床的意義
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)
- 7) 14 : 53-15 : 01 (発表 6 分+討論 2 分)
抗血管新生作用を介したカクテル療法による肝線維化抑制
吉治仁志・福井博 (奈良県立医科大学 消化器内科)

休憩 (コーヒーブレイク) ~15 : 20

- 8) 15 : 20-15 : 28 (発表 6 分+討論 2 分)
肝移植後 C 型肝炎治療の効果と問題点
西島規浩・上田佳秀 (京都大学大学院医学研究科 消化器内科)
- 9) 15 : 28-15 : 36 (発表 6 分+討論 2 分)
血小板低値例の IFN 治療中の血小板数の動態
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) 15 : 36-15 : 44 (発表 6 分+討論 2 分)
血小板低値 (10 万/m l 未満) の C 型慢性肝炎に対する PEG-IFNa2b・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)
- 11) 15 : 44-15 : 52 (発表 6 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
柏木浩和・富山佳昭 (大阪大学医学部附属病院 輸血部)
- 12) 15 : 52-16 : 00 (発表 6 分+討論 2 分)
標識インターフェロン製剤の受容体親和性評価法の開発
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) 16 : 00-16 : 08 (発表 6 分+討論 2 分)
脾摘による感染免疫応答への影響
内山良介・久家千紗・筒井ひろ子 (兵庫医科大学 病原微生物学)

- 14) 16:08-16:16 (発表6分+討論2分)
肝星胞活性化・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) 16:16-16:24 (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 研究全般に対する討論

16:24-16:45

(5) 閉会の辞 西口修平 (兵庫医科大学 内科学 肝・胆・膵科)

.....

意見交換会 (17:00-19:00) 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」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
鵜飼 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

基礎研究 (歳長・女子)

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発現メカニズムの解明に関する基礎研究

金子美穂子・新藤順・澤本和昭(名古屋大学大学院医学研究科再生医学分野)

① げっ歯類幹細胞の増殖におけるメカニズムの解明
 ② 霊長類・人間幹細胞の増殖メカニズムの解明
 ③ げっ歯類幹細胞の増殖メカニズムの解明
 ④ げっ歯類幹細胞の増殖メカニズムの解明
 ⑤ げっ歯類幹細胞の増殖メカニズムの解明
 ⑥ げっ歯類幹細胞の増殖メカニズムの解明
 ⑦ げっ歯類幹細胞の増殖メカニズムの解明
 ⑧ げっ歯類幹細胞の増殖メカニズムの解明
 ⑨ げっ歯類幹細胞の増殖メカニズムの解明
 ⑩ げっ歯類幹細胞の増殖メカニズムの解明

臨床研究 (歳長・性別)

① げっ歯類幹細胞の増殖メカニズムの解明
 ② げっ歯類幹細胞の増殖メカニズムの解明
 ③ げっ歯類幹細胞の増殖メカニズムの解明
 ④ げっ歯類幹細胞の増殖メカニズムの解明
 ⑤ げっ歯類幹細胞の増殖メカニズムの解明
 ⑥ げっ歯類幹細胞の増殖メカニズムの解明
 ⑦ げっ歯類幹細胞の増殖メカニズムの解明
 ⑧ げっ歯類幹細胞の増殖メカニズムの解明
 ⑨ げっ歯類幹細胞の増殖メカニズムの解明
 ⑩ げっ歯類幹細胞の増殖メカニズムの解明

合同学会 2011.12.16

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

名古屋大学大学院医学研究科 再生医学分野
金子美穂子・新藤順・澤本和昭

成体脳におけるニューロン新生

成体脳でも、神経幹細胞によってニューロンの産生が行われている。

海馬のニューロン新生と抑うつ状態

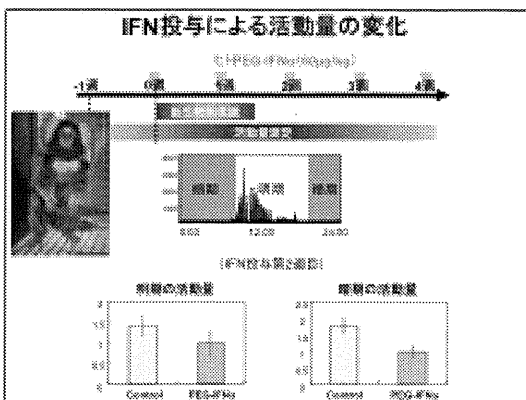
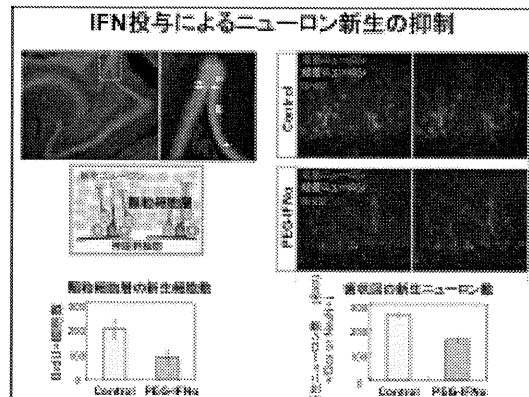
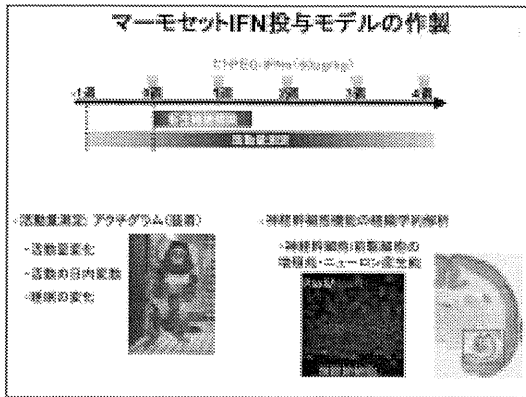
抑うつ状態 → 海馬ニューロン新生

IFNと中枢神経系有害作用

インターフェロン誘発性うつ病の病態解明・予防対策法の確立に有用な基礎的メカニズムの解明

抑うつ・ニューロン新生に対するIFN-α・βの作用の差異

IFN-αは抑うつ状態を誘発し、ニューロン新生抑制作用が強い
IFN-βはうつ病の発症率を低下させる(野村ら未発表)



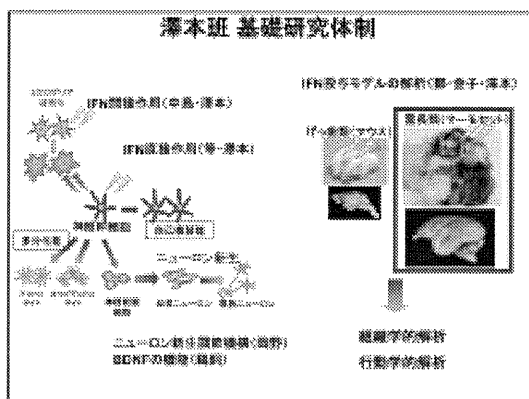
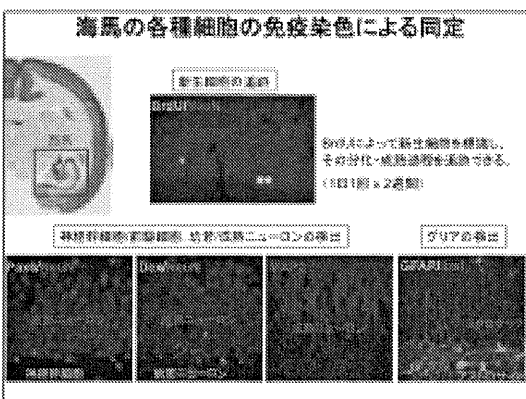
霊長類モデル研究の位置づけと意義

臨床研究

- ヒトの活動・気分IFNの投与に対する効果 有害作用を回避
- 霊長類行動パターン・社会性...精神疾患研究への適用
- 非常に高価(1) ... 個体差に制限がある
- 複雑な実験手段が困難

マーモセット

- マウスモデル 経路標的治療 詳細な各局標的治療
- IFN誘発性うつ病の病態解明 新規治療法の検索



成体海馬におけるGalectin-1の発現とその機能解析

Kate University, School of medicine,
Department of physiology
Yoshiaki IMAIZUMI
Hideyuki OKANO

うつ病

原因: 強いストレス、突然や重圧の増加、生活習慣の変化、睡眠の障害、運動不足の増加 (遺伝子による脆弱性)、産科や予後、免疫力の低下、認知機能低下、思考力や集中力の低下、気分の落ち込み

発症率: 30~40%の人、生涯有病率は10~15%の人

仮説: 脳、神経系がうつ病(TD)の原因となる

モノアミン神経伝達物質(MAO阻害薬)
神経伝達物質(5-HT)の再取り込み阻害薬(SSRI)
セロトニン/ノルアドレナリン/ドパミン再取り込み阻害薬(SNDRI)
ノルアドレナリン再取り込み阻害薬(NDRI)
ノルアドレナリン再取り込み阻害薬(NDRI)とセロトニン再取り込み阻害薬(SNDRI)

うつ病と成体海馬神経新生の関係性

成体海馬神経新生
海馬歯状回神経前駆細胞の分裂は、グルココルチコイドの投与により抑制される
(Gould et al., 1998)

ストレス → HPA軸活性化 → CRH → ACTH → Cortisol → 神経新生抑制

うつ病と成体海馬神経新生の関係性

成体海馬神経新生
海馬歯状回神経前駆細胞の分裂は、グルココルチコイドの投与により抑制される
(Gould et al., 1998)

うつ病 → 神経伝達物質不足 → 神経新生抑制

うつ病と成体海馬神経新生の関係性

うつ病では免疫系の異常、特に炎症性サイトカインレベルの上昇が見られる

↓ IFN- α , IFN- γ , TNF- α

- シグナル伝達経路の活性化
- MAPK経路の活性化
- 神経新生抑制

うつ病の投与により、成体海馬神経新生が促進される
(Brenti et al., 2005; Berg et al., 2005; Akbar et al., 2007)

↓ 神経伝達物質不足 → 神経新生抑制

成体海馬神経新生は、うつ病と関連しており、うつ病の治療につながるメカニズムであると考えられる。
(Suzuki et al., 2005)

Galectin-1

1. is a soluble carbohydrate binding protein (Lectin)
2. loses its Lectin activity by oxidation (Ox-Galectin-1)
3. involved in many physiological phenomena (axon pathfinding, myoblast differentiation, T-cell apoptosis, etc...)
4. causes the biphasic (positive or negative) modulation of cell growth

Two faces of Galectin-1

増進を促進させる
 Galectin-1 promotes proliferation of adult neural stem cells.
 Okabe et al., Proc Natl Acad Sci, 2006

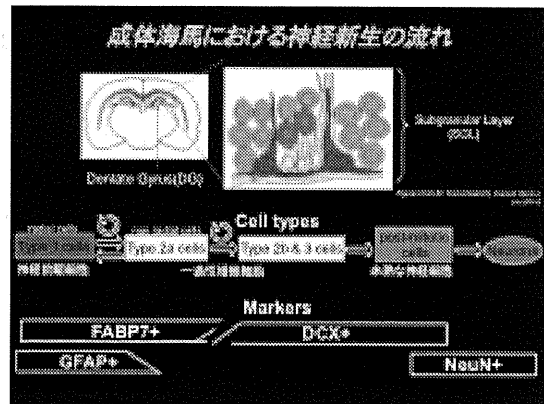
増進を抑制させる
 Galectin-1 is an autocrine negative growth factor
 Wata E and Matsuoka T, Dev, 1991

成体海馬においてGalectin-1は、どのステージの神経前駆細胞に発現し、作用しているのか?

or

増進を抑制させる
 Apoptosis of T cells mediated by Galectin-1.
 Pardo ML, Nature, 1995

増進を促進させる
 Galectin-1 promotes proliferation of adult neural stem cells.
 Okabe et al., Proc Natl Acad Sci, 2006



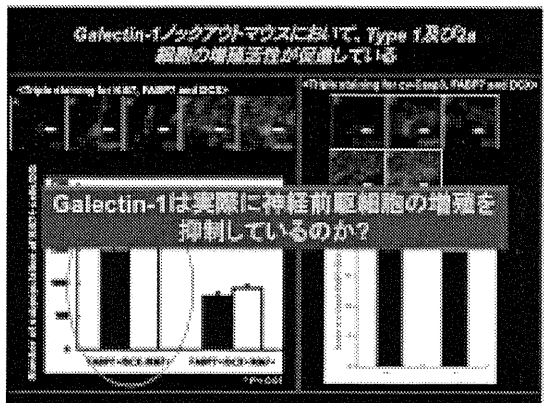
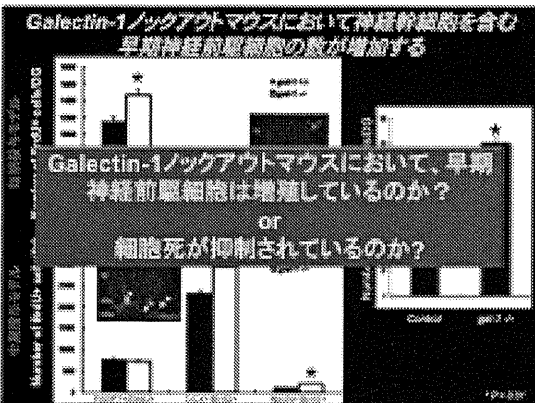
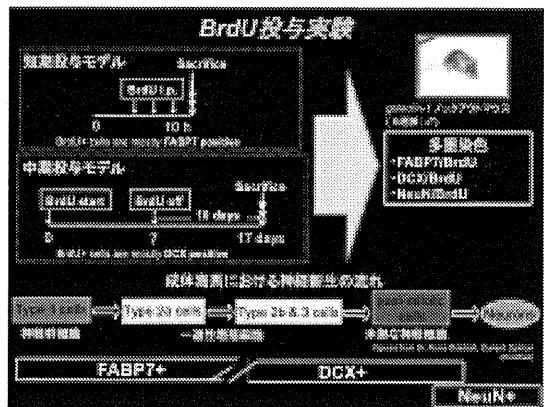
Galectin-1はtype1及び2a細胞に発現する

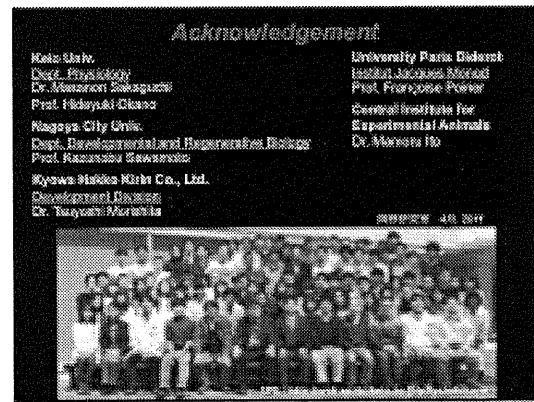
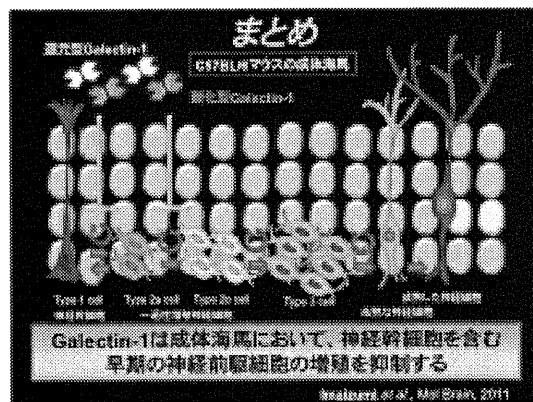
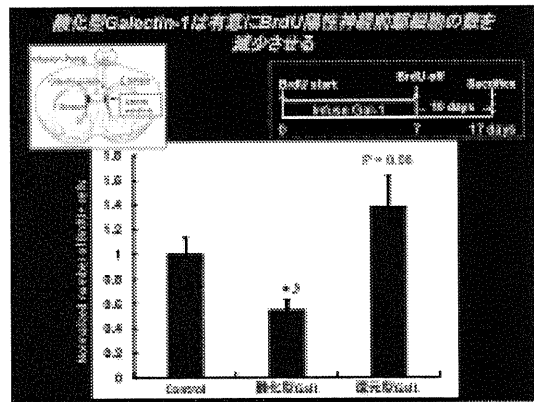
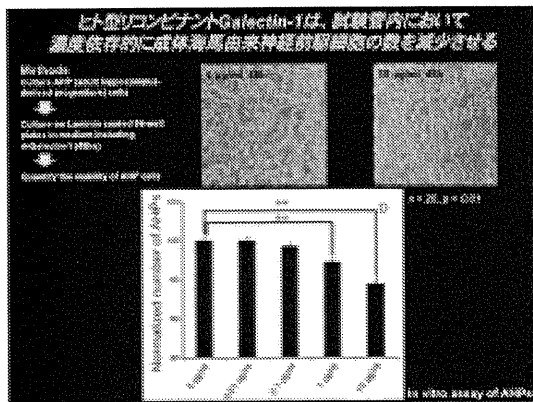
成体海馬においてGalectin-1はどのステージの神経細胞に作用するのか?

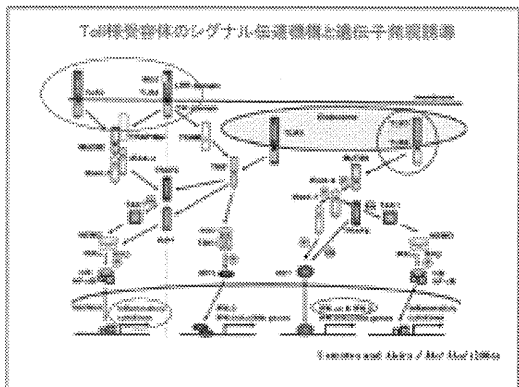
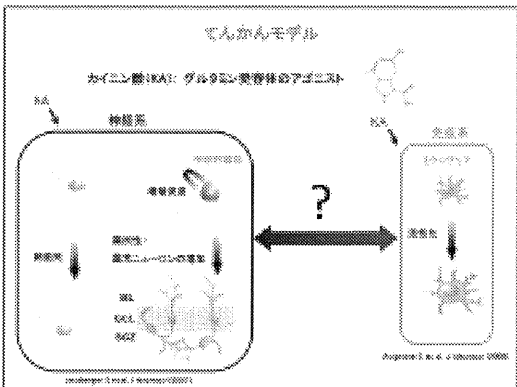
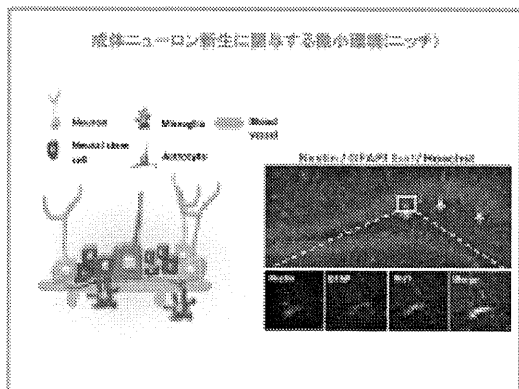
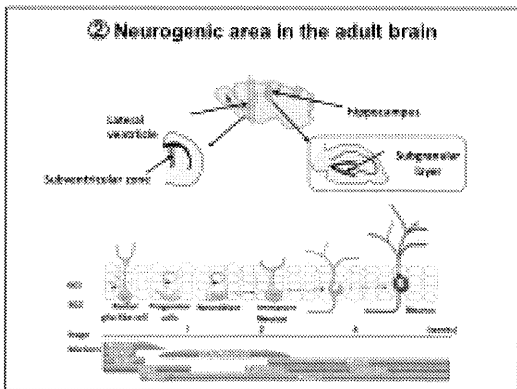
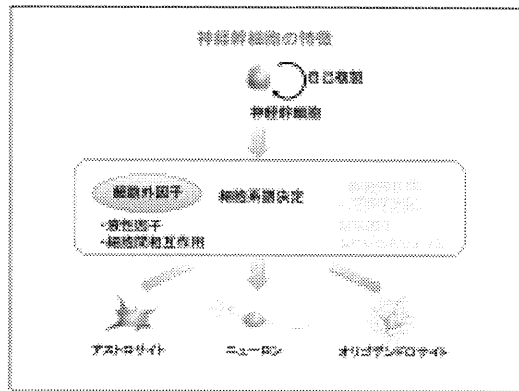
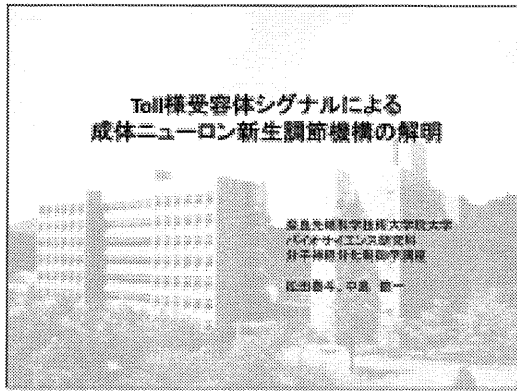
Galectin-1 Type 1 (Type 1 cells)

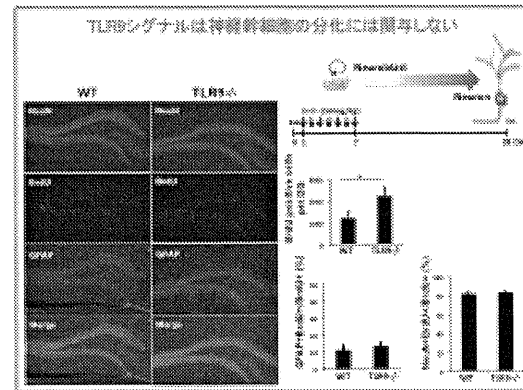
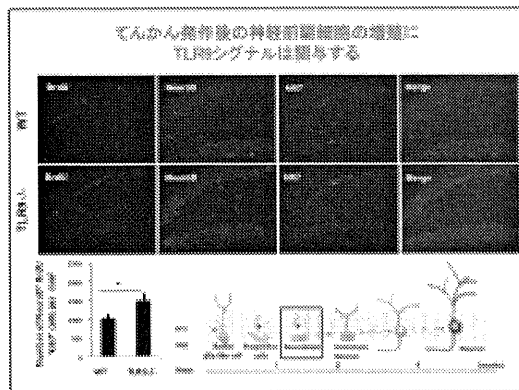
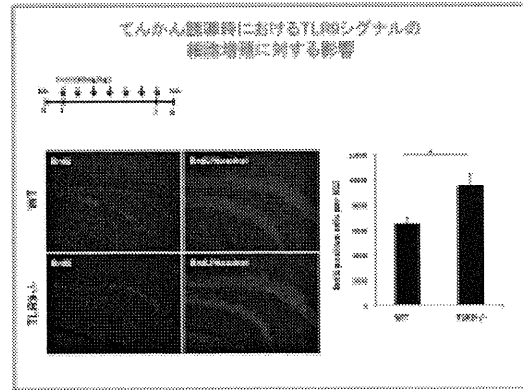
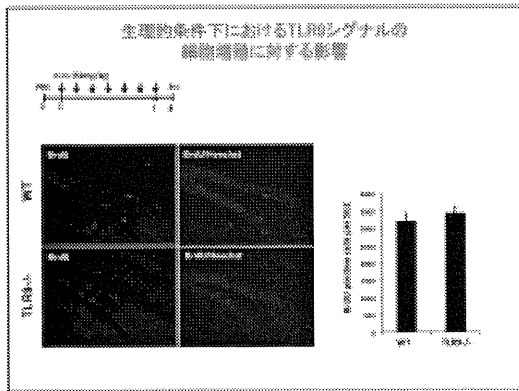
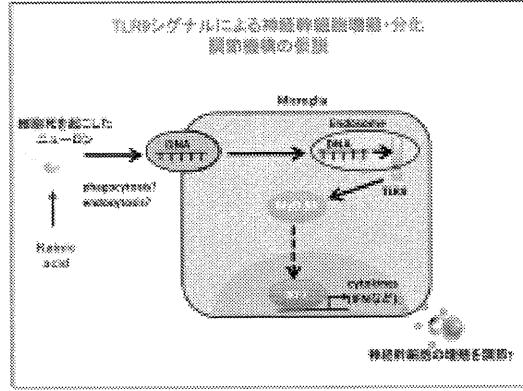
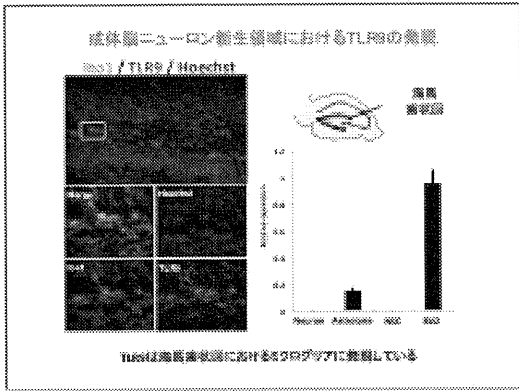
Galectin-1 Type 2a (Type 2a cells)

Galectin-1 Type 2b & 3 (Type 2b & 3 cells)









結論

発現

- > TLR8 はミクログリアに発現している。

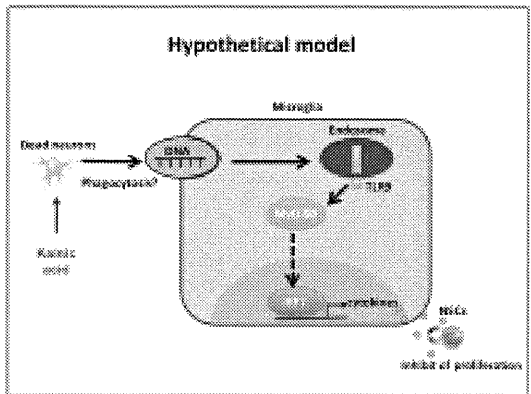
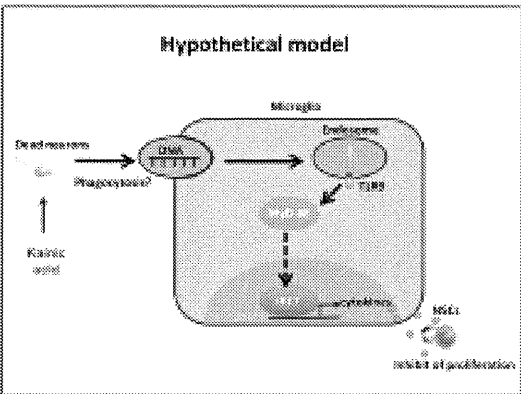
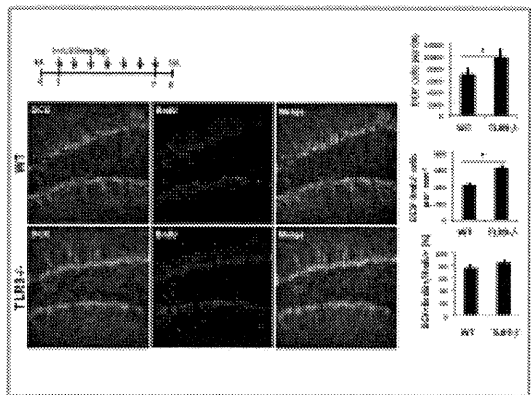
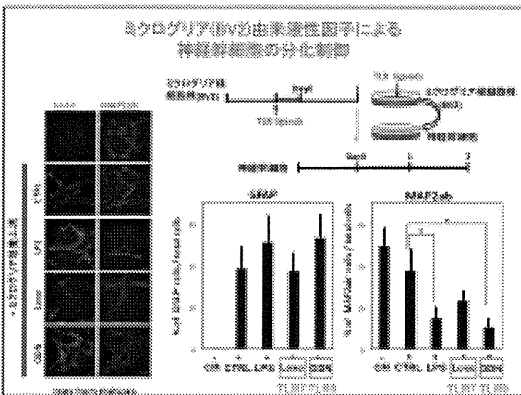
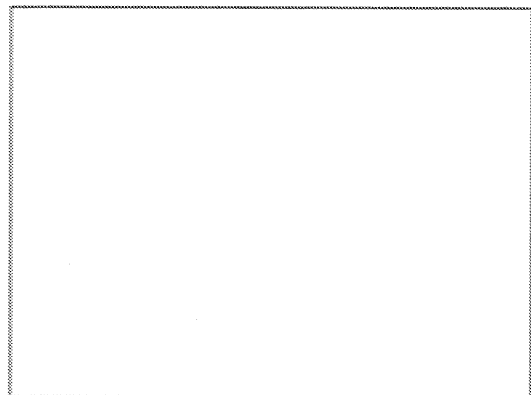
機能

病的状態(てんかん発作時)

- > TLR8 は神経系免疫細胞の増殖を抑制する。

in vitro での実験系

- > ミクログリアのTLR8 は、神経系細胞のニューロンへの分化を抑制し、アストロサイトへの分化を促進する可能性がある。



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

滋賀医科大学・生理学講座
統合脳生理学部門

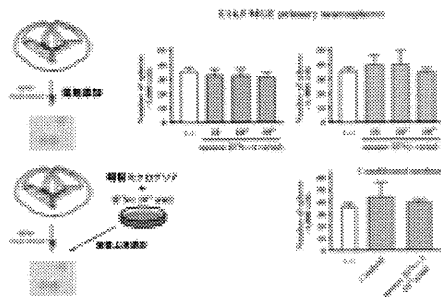
専 属 司

2011.12.16 第10回学術科研究発表会(第9期)

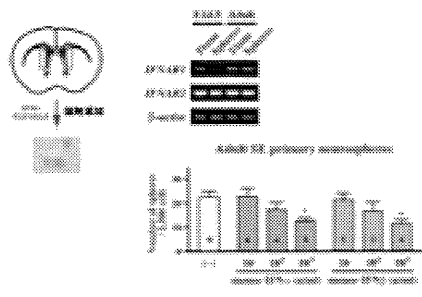
課 題

1. インターフェロン α の神経幹細胞に対する生理学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増殖的作用を阻害する可能性を探る。

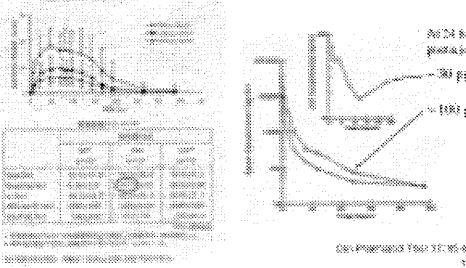
IFN α / β は胎仔マウス由来の神経幹細胞には明らかな増殖作用を示さない。



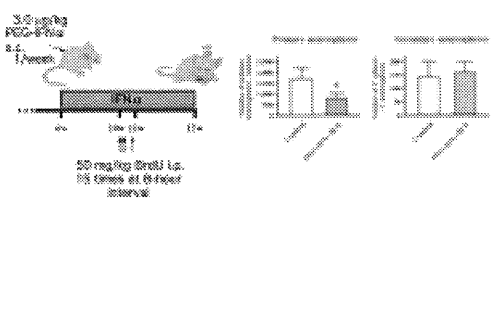
一方、IFN α / β はマウス成体脳の神経幹細胞には増殖作用し、neurosphere形成を抑制する。

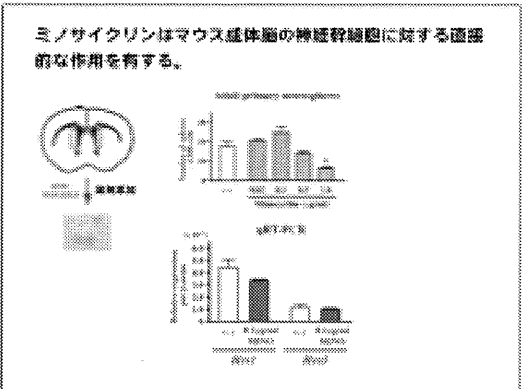
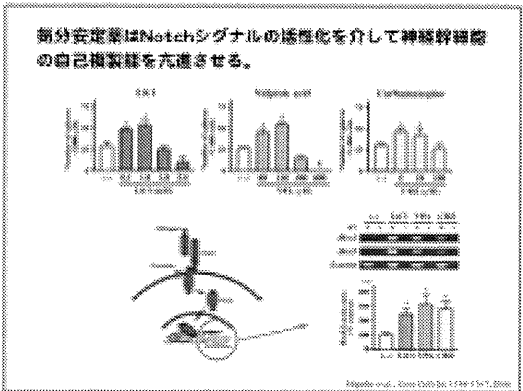
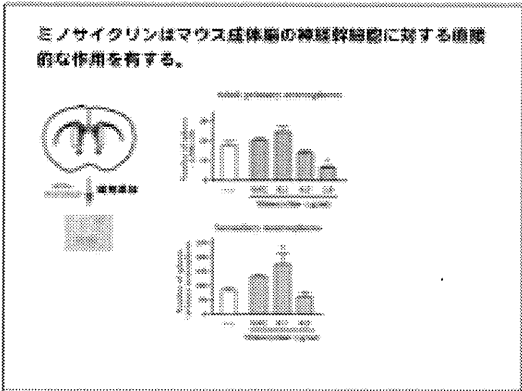
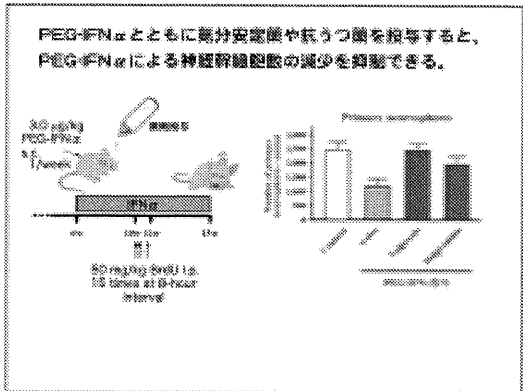
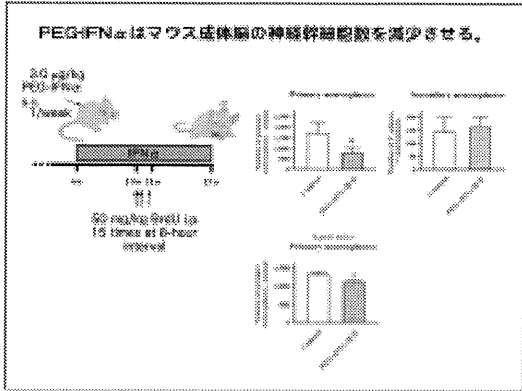


4000 30000 10 ng/ml PEG-IFN α = 3.3 ng/ml IFN α
PEG-IFN α 400 ng/ml
IFN α 400 ng/ml



PEG-IFN α はマウス成体脳の神経幹細胞数を減少させる。





結 論

1. 経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. インターフェロン α 慢性投与の効果は高薬マウスでも認められるが、特に強い作用は観察されなかった。
3. 別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打ち消すことができる。
4. ミノサイクリンは成体脳神経幹細胞に対する顕微的效果を有する。

