

## 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

名古屋国立大学大学院医学部  
精神・認知・行動医学分野  
竹内 浩

## 目的

- 抑うつ状態を正確に評価する構造化面接によって、C型肝炎に対してインターフェロン療法を受ける患者の抑うつ症状を追跡する探索的コホート研究。
- 年齢・性別・生物学的マーカーなどの因子との関連性の検索により、うつ病の発症に影響を与える因子を明らかにする。

## 方法

- 慢性C型肝炎に対してインターフェロン療法を受ける患者について、

1. 観察開始時
  - 人口統計学的変数(年齢、性別)
  - 生物学的マーカー(肝臓酵素、貧血、サイトカイン)
  - MMSE(認知機能の評価)
  - セロトニントランスポーター関連遺伝子多型型位
  - 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、リビドリンの投与量
  - 肝臓病理学的所見(AST、ALT等)
  - 臨床指標、(G、chokozyme、AFP、F1-F)
  - 大うつ病および双極性障害の既往歴
  - ペースラインの抑うつ症状、睡眠状態を測定する。

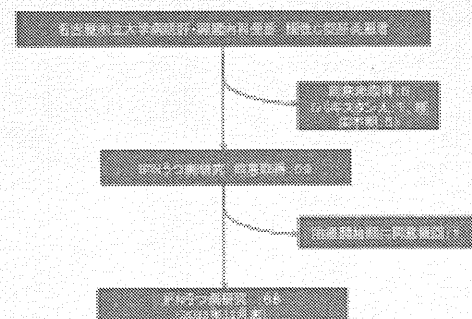
## 方法

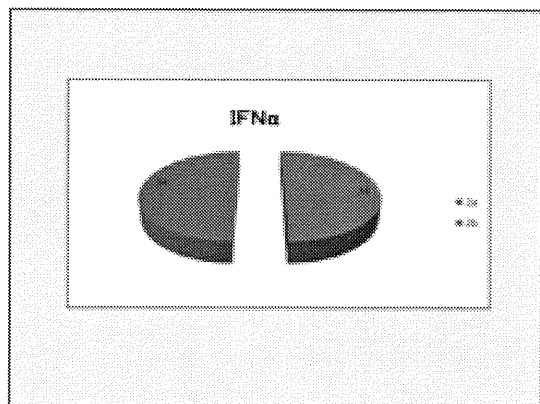
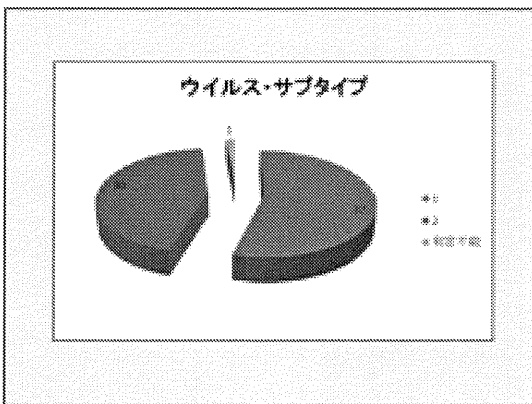
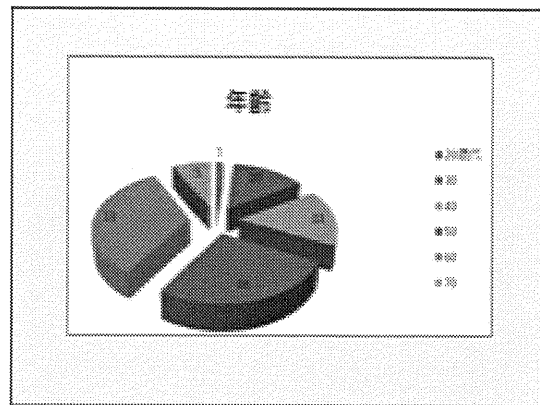
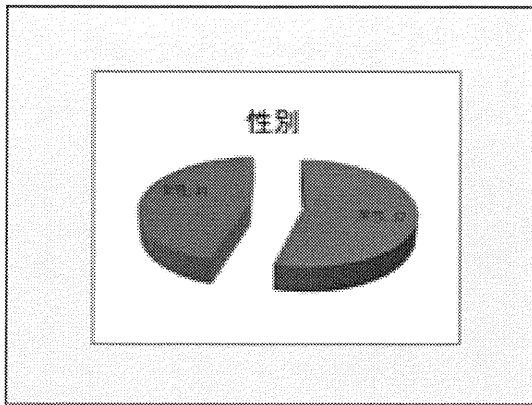
2. 抑うつ症状、睡眠状態の経時変化  
ベック抑うつ質問票・第2版(BDI-II)およびビッグハイグランド  
睡眠問票(PSQI)を0、8、12、18、24、36、48週後に測定する。
3. インターフェロン療法終結時  
精神科的構造化面接(直接または電話)を行い、大うつ病エピソードの発症の有無・その時期を決定する。  
また、治療完成率、C型肝炎寛解率を測定する。
4. 生物学的マーカーを0、12週後、インターフェロン療法終了後(24、48ないし72週後)に測定する。

これらの解析により、インターフェロン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。

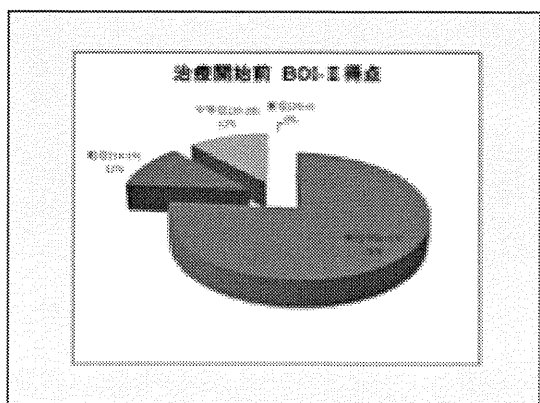
## 名古屋市立大学病院

- ・ 2009年11月 エントリー開始
- ・ 2010年1月 エントリー患者の治療開始
- ・ 2011年11月末 68例エントリー





- 今回治療開始以前にうつ病の既往あり: 7例  
 - 1例を除いて治療歴なし
- 今回治療開始以前に双極性障害の既往あり: 1例  
 - 治療歴なし
- 治療開始時点にうつ病と診断: なし



### 治療12週後、BDI(41例)

- 有症状: 10例
  - 0週で既に有症状
  - うつ病既往
- 横濱北国でうつ病と診断: 1例

### 治療12週後、BDI(41例)

- 0週から6点以上変化: 11例
  - 女性が多い
  - 1型ウイルスが多い
  - うつ病既往
- 6点以上変化しても、無症状の場合もあり

### 治療4週後、BDI(37例)

- 有症状: 7例
  - うつ病既往
- 横濱北国でうつ病と診断: 1例

### 治療4週後、BDI(37例)

- 0週から6点以上変化: 13例
  - 女性が多い
  - 2型ウイルスが多い
- 得点が減少(抑うつ症状が改善): 5例

- IFN治療中に「抑うつ状態」を呈する患者はあるが、治療12週後まででは特定傾向はあるとは言えない
  - 治療開始前から、抑うつ症状を自覚している。
  - うつ病の既往があると、抑うつ症状が強くなる。
- 治療初期では、さらに特定の傾向はあるとは言えない。
  - 自覚的症狀は変動しやすい可能性
- 今後の経過と、CIDIIによる症例の集積を待ちたい

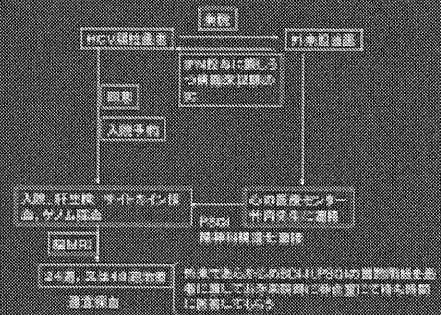
IFN Therapy	Depression Score	Outcome
IFN-α2b 100 IU tid for 4 weeks	1000-0	50% of patients developed depression
IFN-α2b 100 IU tid for 4 weeks	1000-0	50% of patients developed depression
IFN-α2b 100 IU tid for 4 weeks	1000-0	50% of patients developed depression
IFN-α2b 100 IU tid for 4 weeks	1000-0	50% of patients developed depression
IFN-α2b 100 IU tid for 4 weeks	1000-0	50% of patients developed depression

## 23年度 厚生労働科学研究費 補助金

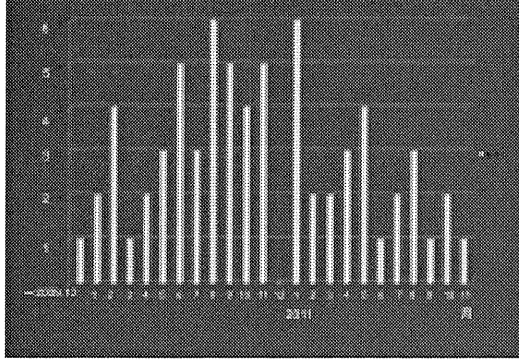
肝炎等克服緊急対策研究事業  
第2回 合同研究会議

平成23年12月18日(金) ホテルメルパルク  
名古屋市立大学新学館 604号(1404号) 野村豪樹

### 病院での実態の流れ、手順



名市大 月別症例数推移



### 名古屋市立大学病院での 進行状況

平成23年7月現在までで名古屋市立大学内65名がエントリーされている。昨年末までは順調にエントリーされていたが今年になりのPIの導入情報もありエントリー数は減少し、さらに名市大では秋以降臨床治験が入りエントリー数が伸び悩んだ。共同施設からのエントリーは現在160名であり合計で225名となり一応200名は突破した。

精神科医科のインターフェロン療法における副作用  
機能的変化とうつ病発症に関する基礎・臨床連携研究  
2011.12.19  
大塚

## インターフェロン誘導性うつ病 (抑うつ)の遺伝要因

名古屋市立大学 医学研究科  
田中靖人

## IFN誘導性抑うつ病の遺伝的要因

PEG-IFN and/or RBV施行例(田中研)

ヒトゲノム研究の得意な取得法、標本収集(2007.4~)  
これまでにGWAS(30万SNP×2)実施例(n=325)

アンケート調査実施

1. IFNにより抑うつ状態が見られましたか?
2. ドグマテールやザバスなど抗ウイルス薬の内服はありましたか?
3. 精神科受診歴はありましたか? その際の病名をお知らせ下さい。
4. BSNPなど抑うつ剤の内服はありましたか?

## PEG-IFN/RBV施行例(後向き研究)

主治医あるいは精神科医の経歴(n=250)

北海道大学	山梨大学
東京医科歯科大	武蔵野日赤
信州大学	金沢大学
名古屋市大	京都府立医大
大阪市大	兵庫医大
川崎医大	山口大学
愛媛大学	新小倉病院
長崎医療センター	

## Affymetrix SNPsの搭載SNPおよびCNV種類

Total 998,656 SNPs (京大大学 人数医学 伊藤先生との共同研究)

- 482,000 SNPs: SNP array 5.0に搭載されていたSNPs (公共データベースやPerlegenDBに登録された252万SNPsからの選択)
- 424,000 SNPs:
  - Tag SNPs
  - X染色体、Y染色体に存在するSNPs
  - BACチップSNPs
  - 公共データベースに新しく登録されたSNPs
  - 組み換え断片に存在するSNPs

Total 945,000 CNV (copy number variation) probes

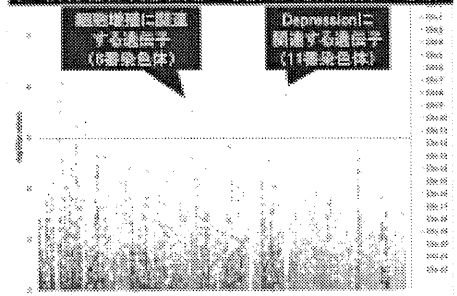
- 202,000 probes:
  - Toronto Database of Genome Variantsに
  - 登録されている5,877CNV領域
  - オーバーラップのない5,182CNV領域に
  - 対して平均11プローブ/領域
- 74,000 probes: ゲノム上に均等に配置

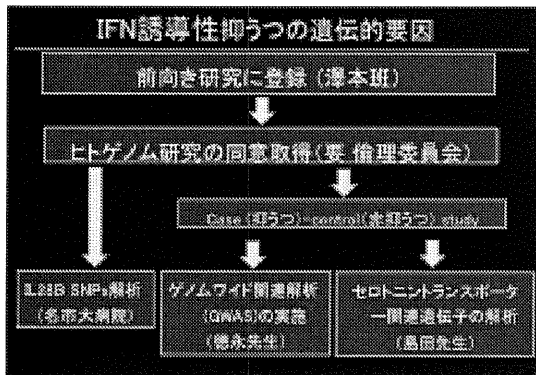
## SNP Array 5.0の作成工程

1. 1st step	<ul style="list-style-type: none"> <li>・ 制御酵素 (NotI) による断片化</li> <li>・ ライゲーション</li> <li>・ PCR</li> </ul>	
2. 2nd step	<ul style="list-style-type: none"> <li>・ 制御酵素 (NotI) による断片化</li> <li>・ ライゲーション</li> <li>・ PCR</li> </ul>	
3. 3rd step	<ul style="list-style-type: none"> <li>・ Spy Tag 反応液との混合</li> <li>・ PCRサンプルの複製</li> <li>・ 複製産物の濃度測定</li> </ul>	
4. 4th step	<ul style="list-style-type: none"> <li>・ 断片化</li> <li>・ プレベリング</li> <li>・ アレイへのハイブリダイゼーション</li> </ul>	
5. 5th step	<ul style="list-style-type: none"> <li>・ アレイの洗浄・染色</li> <li>・ スキャニング</li> </ul>	

(48 samples/batch)

## 過去のIFN治療でうつ病と診断(Case)GWAS実施 する検体(後向き研究)100検体と比較対照群101検体





- ### 多施設共同の臨床研究
- C型肝炎に対してインターフェロン療法を受ける患者の抑うつ症状の探索的コホート研究
  - 抑うつ症状の経時的変化を、自己記入式うつ病評価尺度 (BDI-II) で追跡する。
  - 臓器状況の経時的変化を、ピッツバーグ睡眠質問表 (PSQI) で追跡する。
  - 治療完遂率 (薬剤中止率)
  - インターフェロン有効率 (SVR)

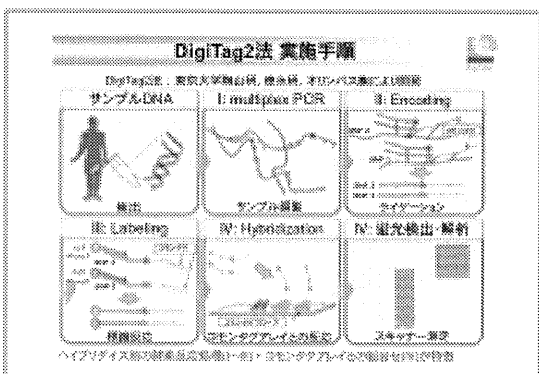
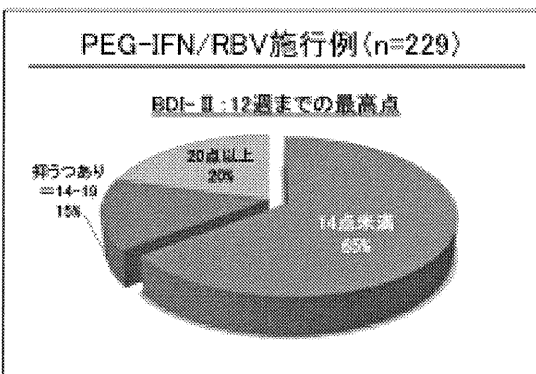
### BDI-II (Beck Depression Inventory) 日本版

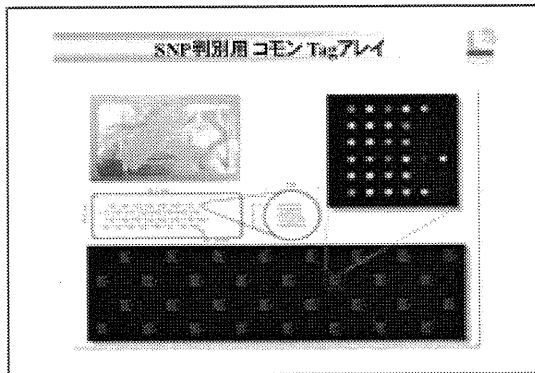
1. 無気力	8. 自己批判	15. 元気が失 (loss of energy)
2. 悲観	9. 自殺念慮	16. 睡眠習慣の変化 (sleep)
3. 抑々の気分	10. 疲労	17. 憂鬱感情
4. 喜びの喪失	11. 食慾	18. 食欲の変化 (appetite)
5. 罪責感	12. 興味喪失	19. 集中困難
6. 無価値感	13. 活動力低下	20. 疲労感
7. 自己疑念	14. 無望感	21. 生命の喪失

21項目の合計点数を算出

29~63点: 重症  
20~28点: 中等度  
14~19点: 軽症

- ### PEG-IFN/RBV 施行例 (前向き研究)
- BDI-II などで評価 (n=229): GWAS 施行例
- |        |               |
|--------|---------------|
| 国府台病院  | 今村先生 (n=36)   |
| 聖マリアンナ | 奥瀬先生 (n=6)    |
| 名古屋市大  | 野尻, 田中 (n=60) |
| 大阪市大   | 田守先生 (n=35)   |
| 奈良医大   | 吉治先生 (n=14)   |
| 兵庫医科大学 | 西口先生 (n=10)   |
| 岡山大学   | 山本先生 (n=14)   |
| 川崎医科大学 | 日野先生 (n=12)   |
| 新小倉病院  | 野村先生 (n=23)   |
| 久留米大学  | 井出先生 (n=10)   |



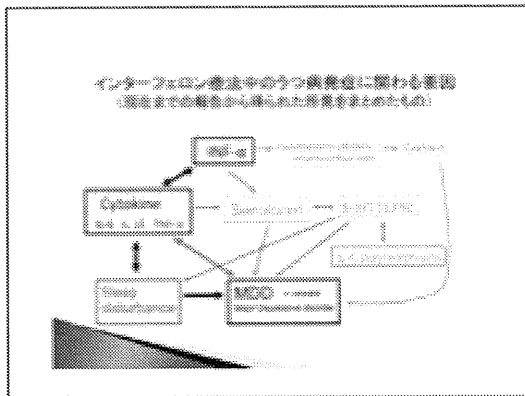


## 今後の展望

- GWASの追加
  - DigiTag2法によるvalidation
  - 候補遺伝子周辺のFine Mapping
- 候補SNPsとうつ病(抑うつ)  
BDI-IIの臨床的意義

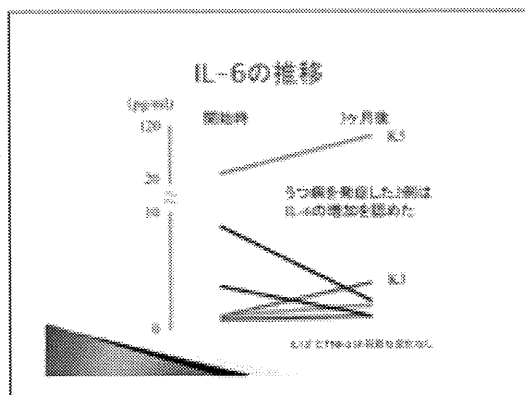






エンターリーア症例 2012年12月26日

日付	年齢	性別	身長	体重	体温	呼吸数	心拍数	血圧	SpO2	白血球	血小板	CRP	IL-6	IL-10	TNF-α	IFN-α	IFN-β	IFN-γ	IFN-α/β	IFN-α/β/γ	
12/27	35	男	165	65	37.0	18	95	110/70	98	10000	100000	10	100	100	100	100	100	100	100	100	100
12/28	35	男	165	65	37.0	18	95	110/70	98	10000	100000	10	100	100	100	100	100	100	100	100	100
12/29	35	男	165	65	37.0	18	95	110/70	98	10000	100000	10	100	100	100	100	100	100	100	100	100
12/30	35	男	165	65	37.0	18	95	110/70	98	10000	100000	10	100	100	100	100	100	100	100	100	100
12/31	35	男	165	65	37.0	18	95	110/70	98	10000	100000	10	100	100	100	100	100	100	100	100	100
1/1	35	男	165	65	37.0	18	95	110/70	98	10000	100000	10	100	100	100	100	100	100	100	100	100
1/2	35	男	165	65	37.0	18	95	110/70	98	10000	100000	10	100	100	100	100	100	100	100	100	100
1/3	35	男	165	65	37.0	18	95	110/70	98	10000	100000	10	100	100	100	100	100	100	100	100	100
1/4	35	男	165	65	37.0	18	95	110/70	98	10000	100000	10	100	100	100	100	100	100	100	100	100
1/5	35	男	165	65	37.0	18	95	110/70	98	10000	100000	10	100	100	100	100	100	100	100	100	100
1/6	35	男	165	65	37.0	18	95	110/70	98	10000	100000	10	100	100	100	100	100	100	100	100	100
1/7	35	男	165	65	37.0	18	95	110/70	98	10000	100000	10	100	100	100	100	100	100	100	100	100
1/8	35	男	165	65	37.0	18	95	110/70	98	10000	100000	10	100	100	100	100	100	100	100	100	100
1/9	35	男	165	65	37.0	18	95	110/70	98	10000	100000	10	100	100	100	100	100	100	100	100	100
1/10	35	男	165	65	37.0	18	95	110/70	98	10000	100000	10	100	100	100	100	100	100	100	100	100
1/11	35	男	165	65	37.0	18	95	110/70	98	10000	100000	10	100	100	100	100	100	100	100	100	100
1/12	35	男	165	65	37.0	18	95	110/70	98	10000	100000	10	100	100	100	100	100	100	100	100	100
1/13	35	男	165	65	37.0	18	95	110/70	98	10000	100000	10	100	100	100	100	100	100	100	100	100
1/14	35	男	165	65	37.0	18	95	110/70	98	10000	100000	10	100	100	100	100	100	100	100	100	100
1/15	35	男	165	65	37.0	18	95	110/70	98	10000	100000	10	100	100	100	100	100	100	100	100	100
1/16	35	男	165	65	37.0	18	95	110/70	98	10000	100000	10	100	100	100	100	100	100	100	100	100
1/17	35	男	165	65	37.0	18	95	110/70	98	10000	100000	10	100	100	100	100	100	100	100	100	100
1/18	35	男	165	65	37.0	18	95	110/70	98	10000	100000	10	100	100	100	100	100	100	100	100	100
1/19	35	男	165	65	37.0	18	95	110/70	98	10000	100000	10	100	100	100	100	100	100	100	100	100
1/20	35	男	165	65	37.0	18	95	110/70	98	10000	100000	10	100	100	100	100	100	100	100	100	100
1/21	35	男	165	65	37.0	18	95	110/70	98	10000	100000	10	100	100	100	100	100	100	100	100	100
1/22	35	男	165	65	37.0	18	95	110/70	98	10000	100000	10	100	100	100	100	100	100	100	100	100
1/23	35	男	165	65	37.0	18	95	110/70	98	10000	100000	10	100	100	100	100	100	100	100	100	100
1/24	35	男	165	65	37.0	18	95	110/70	98	10000	100000	10	100	100	100	100	100	100	100	100	100
1/25	35	男	165	65	37.0	18	95	110/70	98	10000	100000	10	100	100	100	100	100	100	100	100	100
1/26	35	男	165	65	37.0	18	95	110/70	98	10000	100000	10	100	100	100	100	100	100	100	100	100
1/27	35	男	165	65	37.0	18	95	110/70	98	10000	100000	10	100	100	100	100	100	100	100	100	100
1/28	35	男	165	65	37.0	18	95	110/70	98	10000	100000	10	100	100	100	100	100	100	100	100	100
1/29	35	男	165	65	37.0	18	95	110/70	98	10000	100000	10	100	100	100	100	100	100	100	100	100
1/30	35	男	165	65	37.0	18	95	110/70	98	10000	100000	10	100	100	100	100	100	100	100	100	100
1/31	35	男	165	65	37.0	18	95	110/70	98	10000	100000	10	100	100	100	100	100	100	100	100	100



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

国立国際医療研究センター国府台病院  
精神科 早川達也、安井裕子  
消化器科 今村雅規

国立国際医療研究センターア山病院  
精神科 今井公文  
消化器科 正木直康

「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」研究費  
2011.12.16 掲載



【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α2a+リバビリン併用療法13名、ペグインターフェロンα2b+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。

【結果】

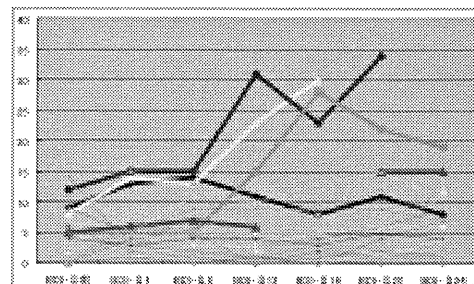
1. ベースラインの精神疾患の有無及びインターフェロン療法後のうつ病発症について

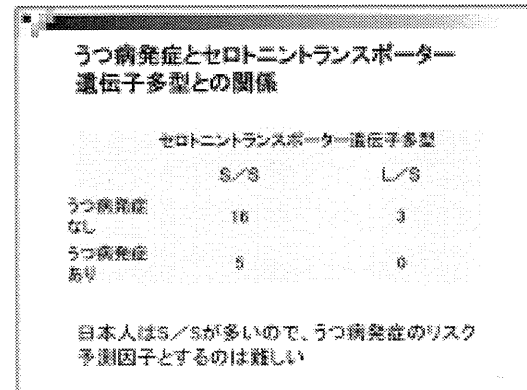
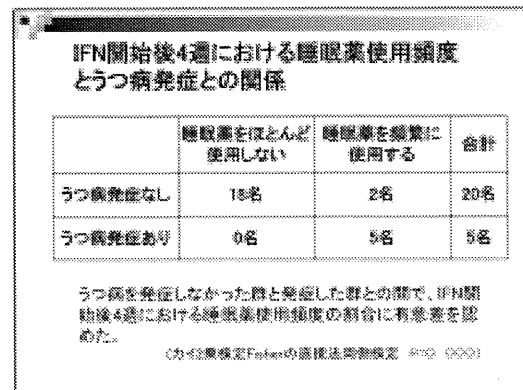
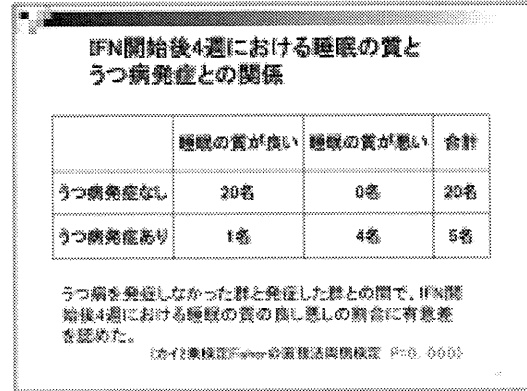
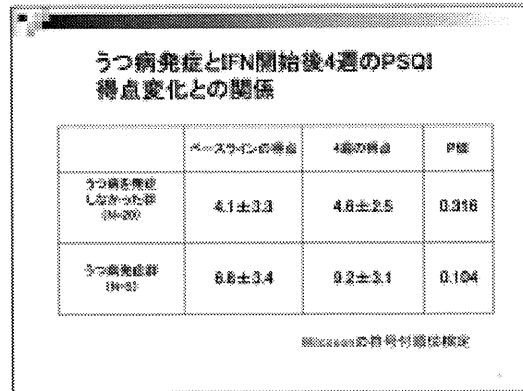
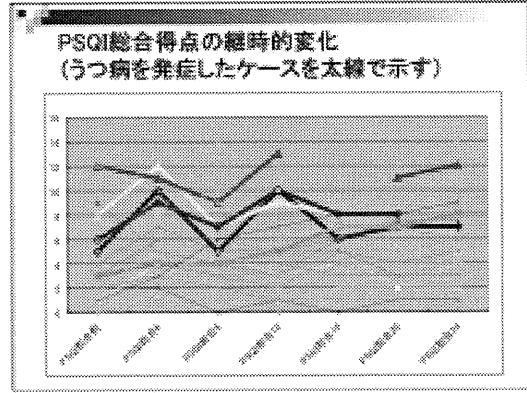
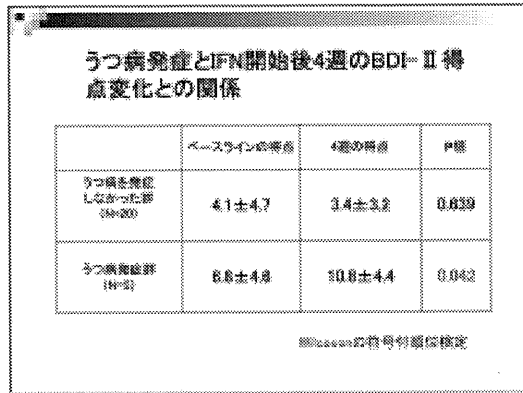
- ・25例全例で、ベースラインのCIDIにおいて精神疾患を認めなかった。
- ・25例のうち、5例にうつ病発症を認めた。

2. うつ病発症と年齢との関係

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の経時的変化  
(うつ病を発症したケースを太線で示す)





### うつ病発症の有無およびPSQI総合得点と サイトカインとの関係

IL1 $\beta$ 、IL6、およびTNF $\alpha$ のベースライン、12週の  
値とうつ病発症の有無、PSQI総合得点の経時的  
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。

### 【考察・結論】

・今回の我々の検討では、うつ病を発症する以前のFM療法開始  
後4週において、うつ病発症群では、IL6 $\beta$ 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。

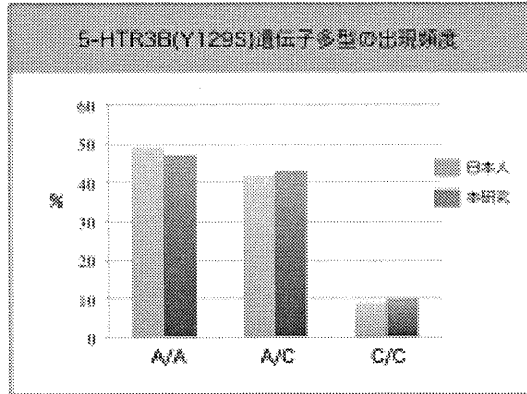
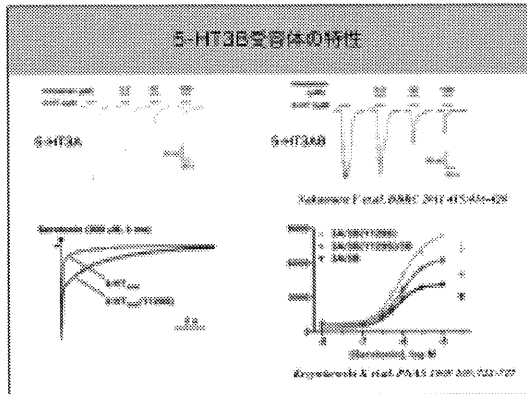
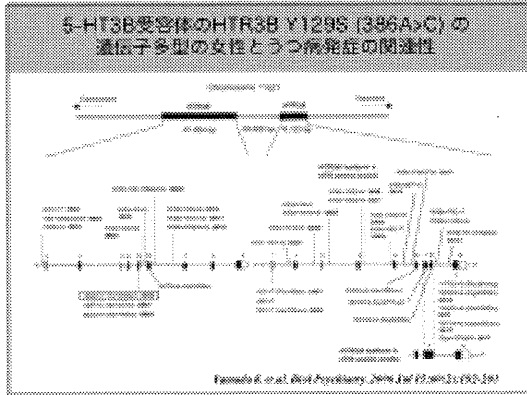
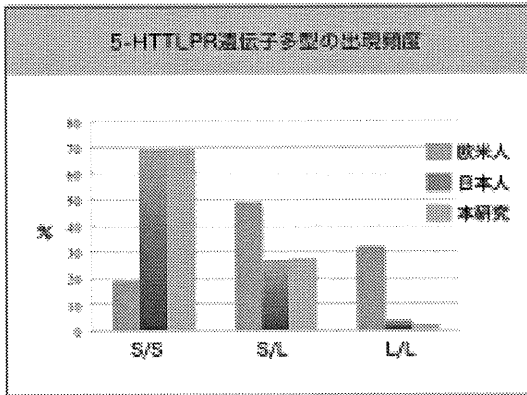
・IL6 $\beta$ については有意に上昇するもののSubclinicalな上昇であり、  
それと比べて臨床検査は臨時的に特らかに認められるレベル  
であることから、FM誘発性うつ病の予防・早期発見には睡眠  
障害への対応が重要であることが示唆された。

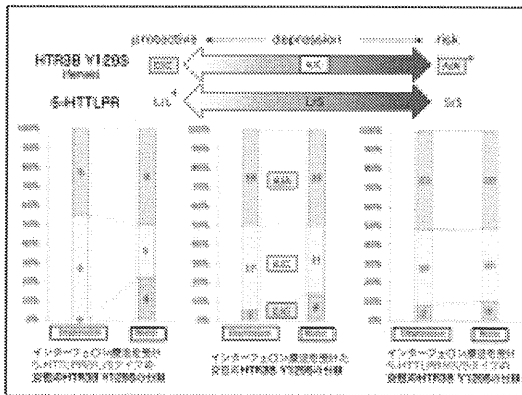
## セロトニントランスポーター 関連遺伝子の解析

大阪大学大学院医学系研究科神経細胞生物学  
島田昌一、中村雪子

### 共同研究者

名古屋市立大学 田中清人、野尻俊輔  
 北海道大学 髙橋孝平  
 徳府台病院 今村進徳  
 東京医科歯科大学 坂本直俊  
 国立国際医療研究センター 渡上雅史  
 聖マリアンナ医科大学 奥瀬平亮  
 金沢大学 池井明人  
 大阪市立大学 田守昭博  
 兵庫医科大学 西口修平  
 奈良県立医科大学 吉田仁志  
 川崎医科大学 日野孝輔  
 岡山大学 池田篤雄  
 新小倉病院 野村秀幸  
 久留米大学 井出達白 (敬称略)





### まとめ

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して、5-HT3B Y129Sと5-HTTLPR遺伝多型の相互関係について解析した。

インターフェロン療法を受けた5-HTTLPRのL/Lタイプの女性において、5-HT3B Y129SのC/Cタイプが、うつ病症状が出現しにくい傾向があることが分かったため、引き続き症例の集積を得て確認する必要がある。

**IFNα製剤のうつ状態出現と体重減少の関連**

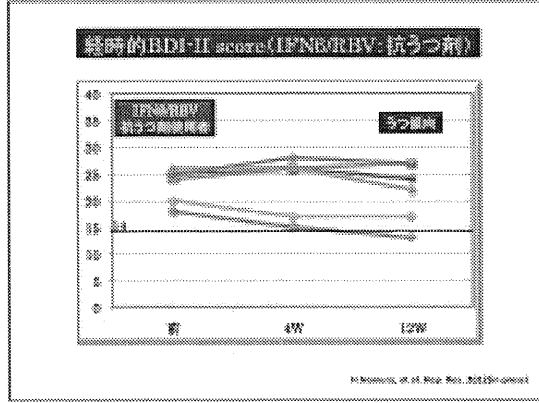
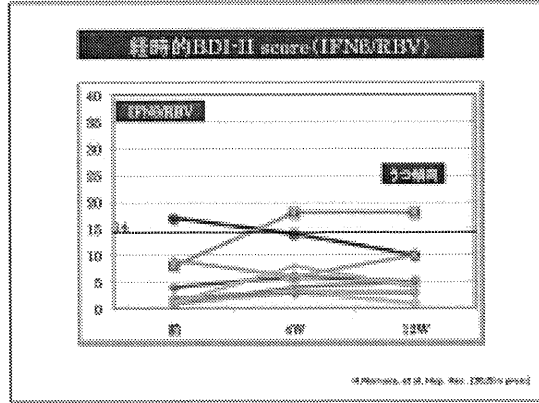
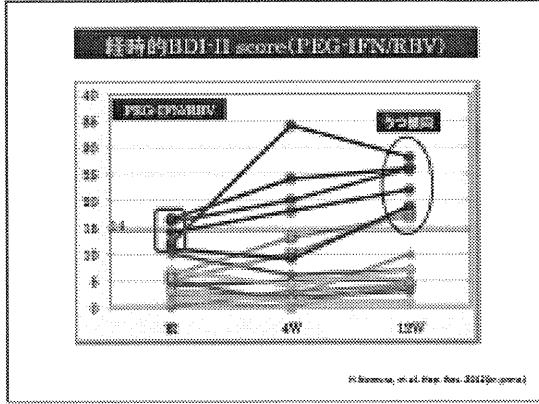
国家公務員共済連合会「中小企業経営継承センター」野村博幸

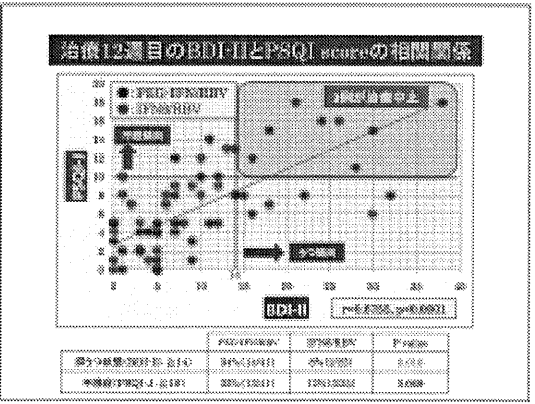
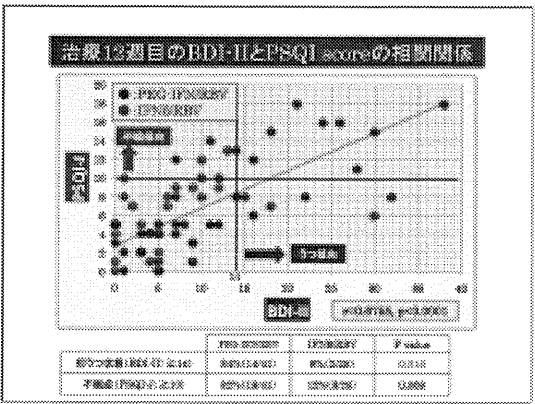
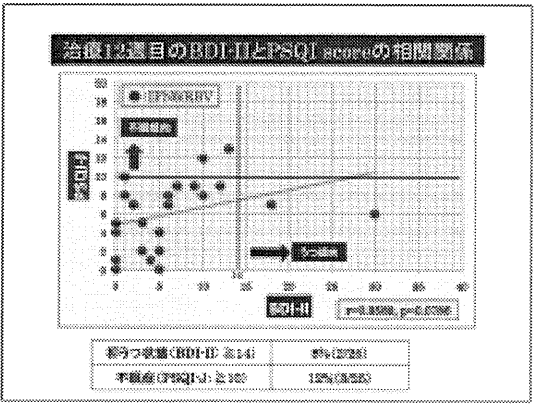
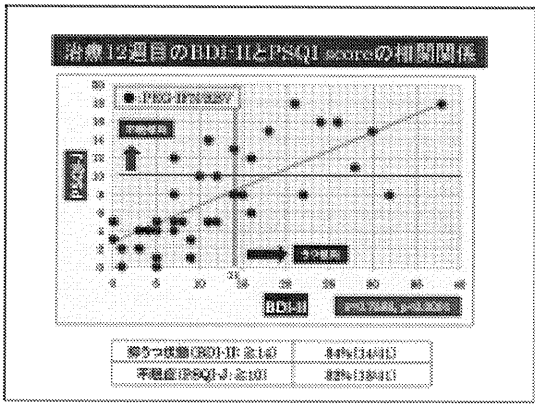
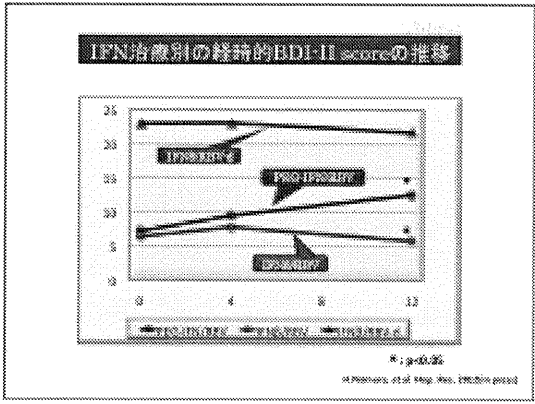
**ペグインターフェロン-リバビリンの主な副作用**

副作用の種類	よく見られる副作用	注意が必要の副作用
疲労感、頭痛、発熱、食欲不振、体重減少、肌痒、発疹、口炎、鼻出血、歯肉炎、歯周炎、歯槽膿漏、歯肉腫、歯肉増殖、歯肉腫瘍、歯肉癌	うつ状態、自死、自殺、自殺未遂、自殺企図、自殺行為、自殺完了	肝機能障害、腎機能障害、血液検査値異常、血小板減少、白血球減少、中性好中球減少
後遺症状 (2ヶ月以降)	抑うつ、鬱病	予後悪化、寛容

© 2010 Shionogi, Inc.

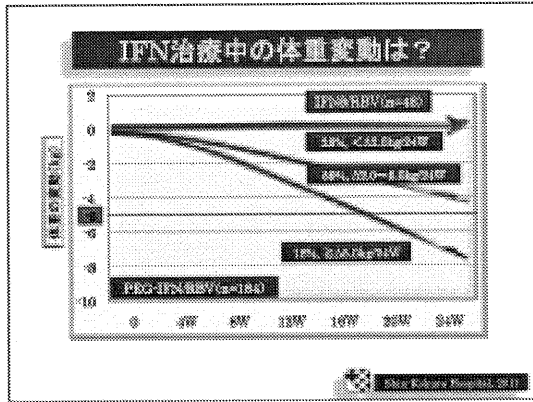
**Peg-IFNα製剤と抑うつ状態は？  
IFNβ(フェロン)は抑うつ状態にならないのか？**





### PEG-IFN/RBV、IFN/RBV治療による体重減少は？





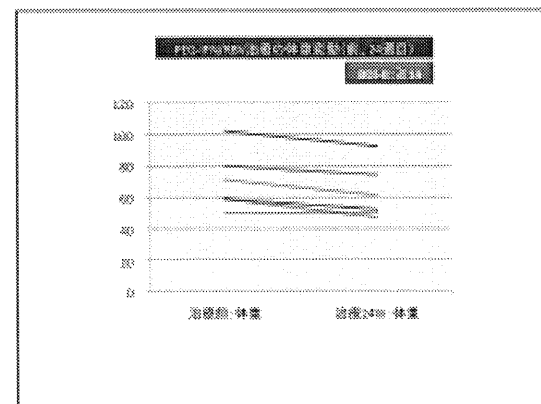
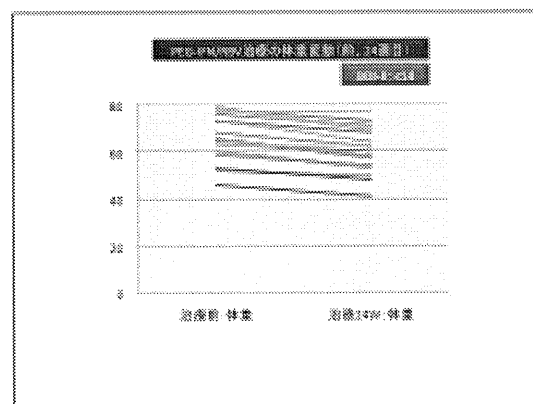
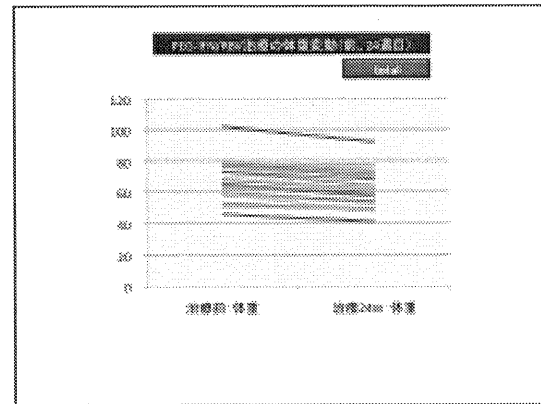
### グレリン (Ghrelin) とは？

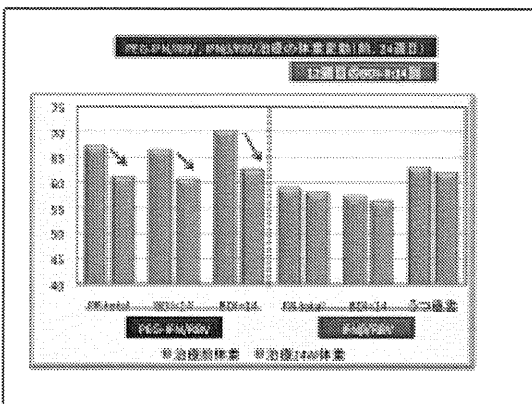
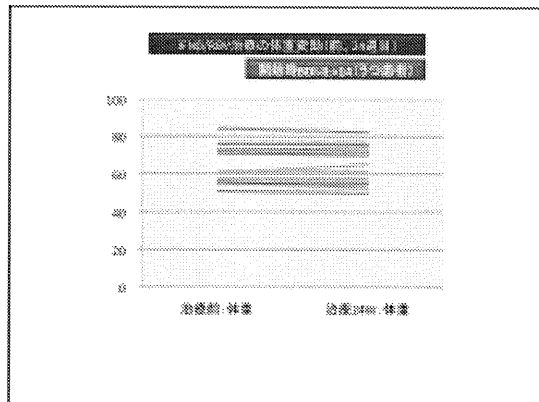
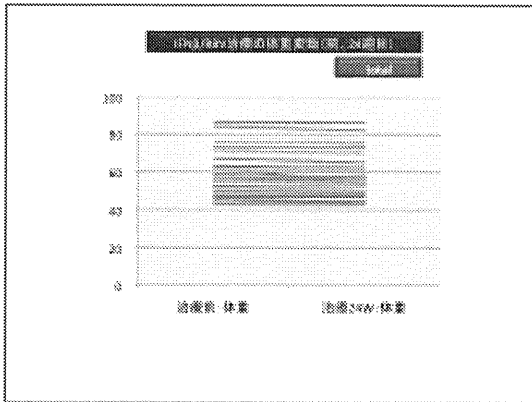
1999年12月、国立循環器病センターの児島・寒川らによって新しい成長ホルモン (GH) 分泌促進ペプチド、グレリンが発見され、構造決定された (Nature 1999, 402: 660-660)。

また、2001年1月にグレリンが中枢性に強力に摂食を促進するという新しい機能が明らかになった (Nature 2001, 409: 194-198)。

**アシルグレリン (Acylated ghrelin) 活性型グレリン**

### PEG-IFN/BBV、IFN/BBV治療のうつ状態による体重減少は？





- まとめ
1. IFNβ/IFNα/IFNγ治療患者の約80%に、治療13週目にうつ状態、睡眠障害が出現する。
  2. IFNβ/IFNα治療患者では、約16%に軽度のうつ状態、睡眠障害が出現するが、副薬剤、抗不安剤の投与で治療寛解が可能であった。
  3. 13週目のうつ状態出現率では、IFNβ/IFNα群はIFNβ/IFNα/IFNγ群に比べ有意に低かった。
  4. 抗うつ剤使用者へのIFNβ/IFNα治療では、うつ状態の悪化はみられなかった。
  5. IFNβ/IFNα治療中の体重減少とうつ状態との間に関連性は低かった。
  6. IFNβ/IFNα治療群では、治療中の体重減少はみられなかった。

## 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

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
Namihira M. & Nakashima K.	Fate specification of neural stem cells.	Seki,T.,Sawamoto,K.,Parent,J.M.&Alvarez-Buylla,A.	in Neurogenesis in the adult brain I	Springer	JAPAN	2011	87-107
Hitoshi S., Kippin T., van der Kooy D	Culturing adult neural stem cells: Application to the study of neurodegenerative and neuropsychiatric pathology.	Seki T., Parent J.M., Alvarez-Buylla A.	Neurogenesis in the Adult Brain II: Clinical Implications	Springer	New York	2011	187-207
日野啓輔, 富山恭行, 吉岡奈穂子	進行肝臓に対する5-FU動注/IFN治療効果予測因子としての末梢血単核球(PBMC)IFN receptorの	犬山シンポジウム記録刊行会	第28回犬山シンポジウム記録集 肝炎・肝臓の新しい診断と治療	メディカルトリビューン	東京	2011	183-190
是永匡紹, 池田正徳, 加藤宣之, 日野啓輔	過剰鉄とミトコンドリア障害が誘導する酸化ストレスはC型肝炎ウイルス増殖を抑制する	沖田極	第7回「酸化ストレスと肝」研究会記録 酸化ストレスと肝疾患 第7巻	メディカルトリビューン	東京	2011	41-46
日野啓輔, 仁科惣治, 是永匡紹	C型肝炎における鉄代謝異常	日本臨床分子形態学会	モノグラフ 病気の分子形態学	学際企画株式会社	東京	2011	112-115

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
Shinohara R, Thumkeo D, Kamijo H, Kitano 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(3)	373-80	2012