

【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抗うつ薬の投与が、成体脳の神経細胞新生を変動させることが広く知られるようになり、抗うつ薬の作用が海馬の神経細胞新生を介しているという可能性が示唆されている。しかし、抑うつ状態を引き起こすような薬剤や環境、逆に抗うつ作用を示す薬物などの作用機序には、不明な部分が多い。特に、新生神経細胞を供給している神経幹細胞に対する、これら薬剤や環境の効果については、解明すべき点が多く残されている。本研究では、長期投与によって抑うつ状態を惹起することが多いインターフェロン、特にインターフェロン α の神経幹細胞に対する薬理作用を明らかにすることを目的とする。昨年度までに、神経幹細胞の培養系である Neurosphere assay を用いた実験や、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－」

鵜飼 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 涉	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 肝胆脾胃内科学

「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

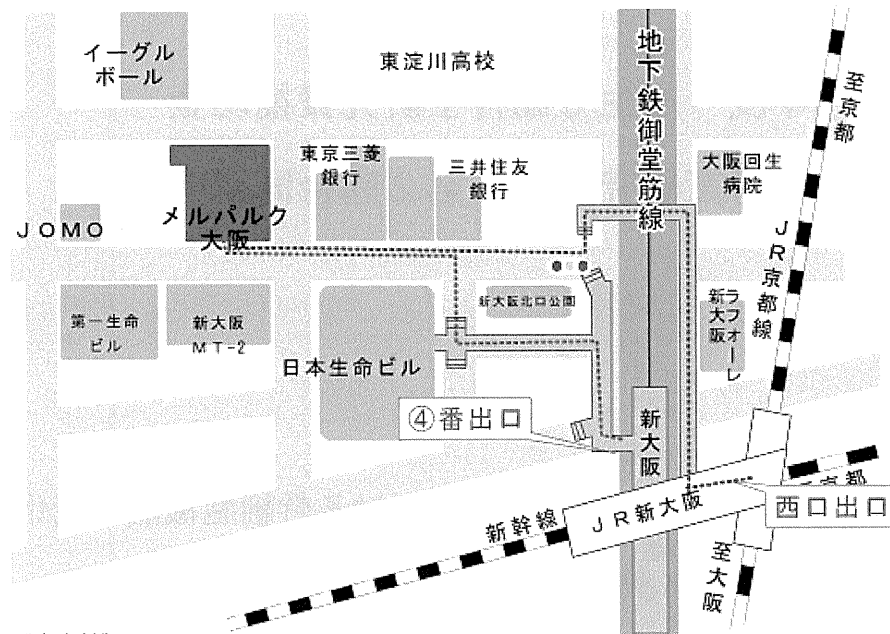
日時：平成23年12月16日（金） 10時00分～

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。

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/m¹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
鶴飼 涉	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

