

科学研究費助成事業（科学研究費補助金）研究成果報告書

平成24年 5月10日現在

機関番号：31201

研究種目：基盤研究(C)

研究期間：2009～2011

課題番号：21590857

研究課題名（和文） 加齢・性差を視点にしたインターフェロンの中樞神経系の機能・形態に及ぼす影響

研究課題名（英文） Influence of interferon on the functional and structural changes of central nervous system from the viewpoints of aging and gender

研究代表者

鈴木 一幸 (SUZUKI KAZUYUKI)

岩手医科大学・医学部・教授

研究者番号：00137499

研究成果の概要（和文）：

臨床的検討：PEG-IFN/リバビリン治療後に出現する精神症状(不眠、気分低下、抑うつ状態)は年齢に関わらず男性に多いが、ウイルス消失に関わる因子として年齢、性差は抽出されなかった。うつスケールは治療中悪化する例が多く、治療終了後には回復した。脳内グルコース代謝率も治療後低下し、治療終了後に回復した。しかし、うつスケール(self-rating depression Scale; SDS)の悪化と脳内グルコース代謝率の低下には相関関係は認めなかった。**基礎的検討：**ヒト astrocyte には IFN 受容体(1, 2)の発現を認め、IFN α 製剤(2a, 2b)の投与(2 IU/ml)によりその発現低下と細胞増殖抑制を示した。しかし、 β 製剤は細胞増殖に影響を与えなかった。また、Glut-1 の発現低下により細胞内でのグルコース代謝の低下が観察され、その機序の一部に IL-8 などのサイトカインの関与が示唆された。

研究成果の概要（英文）：

Clinical study: Among the patients with chronic hepatitis C treated with PEG-IFN/Ribavirin, the neuropsychiatric symptoms (insomnia, poor mood and depressive state) appeared more commonly in males than females. The age and sex were not associated with the sustained viral response. The self-rating depression scale (SDS) points worsened during the treatment and PDG-PET scan revealed a tendency of decreased cerebral glucose metabolism (CMRglu) in the entire brain regions. However, SDS points and CMRglu returned to pre-treatment values after the therapy. However, no relationship was seen between two parameters. **Experimental study:** The expressions of both IFN receptors (IFN-R1 and R2) were detectable in the cultured human astrocytes. A physiologically-relevant concentrations of IFN α 2a and α 2b (i.e., 2 IU/ml) both inhibited the expression of the INF receptors and significantly decreased the proliferation of human astrocytes. In contrast, IFN- β did not affect astrocyte proliferation. IFN- α treatment inhibited the Glut-1 expression, resulting in decreased glucose consumption. These effects were associated, in part, with the alterations in cytokines such as interleukin-8.

交付決定額

(金額単位：円)

	直接経費	間接経費	合計
2009年度	1,500,000	450,000	1,950,000
2010年度	900,000	270,000	1,170,000
2011年度	1,000,000	300,000	1,300,000
年度			
年度			
総計	3,400,000	1,020,000	4,420,000

研究分野：医歯薬学

科研費の分科・細目：内科系臨床医学・消化器内科学

キーワード：ウイルス、インターフェロン、薬剤反応、細胞・組織、シグナル伝達

1. 研究開始当初の背景

わが国のC型肝炎ウイルス(HCV)感染者は約100~200万人存在し、感染者の多くは慢性肝炎から肝硬変を経て肝臓に至ることより、原因療法としての抗ウイルス療法が展開されている。現在、C型慢性肝炎患者に対する標準的治療であるPEG-IFNとリバビリンの併用療法の著効率は約60%と向上してきているが、高齢者(65歳以上)ではIFNによる副作用である脳血管障害のみならず不眠、精神神経異常(うつ状態)の発生により治療の中断が余儀なくされる例が多い。さらに、IFN治療成績は性差によって著効率が異なる(女性でウイルス消失率が低い)ことも明らかにされてきている。これまでの臨床的あるいは基礎的検討よりIFNによる精神神経機能異常の発現にはIFNの直接作用(IFNの血液脳関門通過は約5%以下といわれている)よりもIFN投与によって誘導される各種サイトカインの作用によることが報告されているが、いまだ明確にされてはいない。また、精神神経機能異常の発現までの期間はIFNの投与期間とは明らかな関連はないと報告されており、これらの異常の発現を予知することはきわめて難しいことが指摘されている。

2. 研究の目的

加齢・性差を視点にしたIFNによる中枢神経系の機能および形態に及ぼす影響を明らかにすることにより、最終的には高齢者C型慢性肝炎・肝硬変患者に対して安全にかつ著効率を下げない抗ウイルス療法を確立する。

3. 研究の方法

(1)臨床的検討

①当科でPEG-IFN・リバビリン療法を施行した慢性肝疾患患者についてその治療効果を左右する因子を検討し、精神機能異常(不眠、集中力低下、うつ傾向など)出現の有無を後ろ向きに調査し、その発現に関与する臨床的背景因子を検討した。

②脳内に器質的異常を認めないC型慢性肝炎・肝硬変患者のうち、本研究の意義を十分に理解し、文書による同意を得た14例に、標準的治療であるPEG-IFN・リバビリン療法を48週間施行し、治療前、治療後8週目、72週目(最終的なウイルス消失確認時期)にPETにて大脳ブドウ糖代謝率を測定した。また、同時期に、コンピュータによる精神神経機能検査、血液生化学検査、うつスケール(SDS)を評価した。なお、大脳ブドウ糖代謝率は当大学の附属施設であるサイクロロン・センター(滝沢地区)にて実施した。

(2)基礎的検討

①ヒト神経細胞(astrocyte)を用いてIFN受容体の存在を確認し、IFN- α (α 2a, α 2b), IFN- β の細胞増殖に及ぼす影響を検討した。次に、ブドウ糖の取り込みに関与するGlucose transporter Glut-1の発現を検討した。さらに17種類のサイトカインプロファイルを比較検討した。

②ラット(Wister系、雄、体重300g台)にPEG-IFN(1.5 μ g/kg)を週1回4週間投与し、行動量を測定し、脳内サイトカインおよび組織変化を観察した。

4. 研究成果

(1)臨床的検討

①PEG-IFN/リバビリン治療を行ったC型慢性肝炎67例について精神症状(不眠、気分低下、抑うつ状態)発現の有無を確認し、症状発現群と非発現群について臨床的背景因子を比較検討したところ、性差のみに有意差を認めた。すなわち、男性では女性に比し有意に症状発現の頻度が高い結果を得た(表1)。

表1. 性差による精神症状発現の頻度

	精神症状有		精神症状無	
	n	(%)	n	(%)
患者数	15	(22.4)	52	(77.6)
男性	11	(73.3)	25	(48.1)
女性	4	(26.7)	27	(51.9)

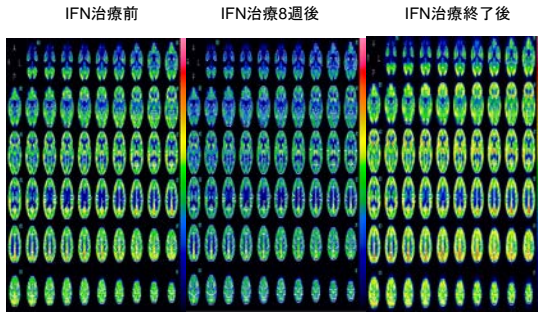
②PEG-IFN/Ribavirin治療を48週間行ったC型慢性肝炎36例を対象に、ウイルス消失に寄与する因子を統計学的に検討し、治療48時間目のウイルス減少量(2 log以上)が独立した一因子であることを明らかにした。

③PEG-IFN/Ribavirin治療を行ったC型慢性肝疾患(肝硬変も含む)14例のうち治療を終了した7例について投与前、投与8週後、治療終了後に脳内ブドウ糖取り込み率を測定した。7例中5例で投与前に比し8週目に約10~15%減少し、治療後に前値に復すまたは増加傾向を示した。うつスコアは大部分の例で投与8週後に悪化し、治療終了後に投与前値に復したが、脳内ブドウ糖取り込み率との相関関係は明らかでなかった。また、精神神経症状の増悪により治療を中断せざるを得ない症例は認めなかった。さらに、精神神経機能検査の変化を観察したが、治療中および治療終了後の各検査項目(NCT-A, NCT-B, DST, BDT)は治療前に比し一定の傾向は認めなかった。

図1にPEG-IFN/Ribavirin治療を行った1例(慢性肝炎、65歳、女性)の治療前、治療8週後お

よび治療終了後のPET FDG像を示す。治療8週目に脳各部位でのブドウ糖取り込みの低下が観察されるが、治療終了後に前値への回復が観察された。

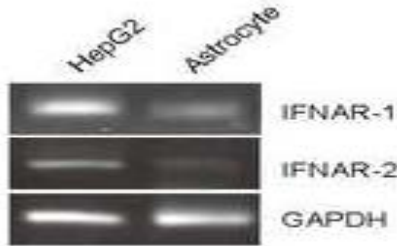
図1. PET FDG像の変化 (代表例)



(2) 基礎的検討

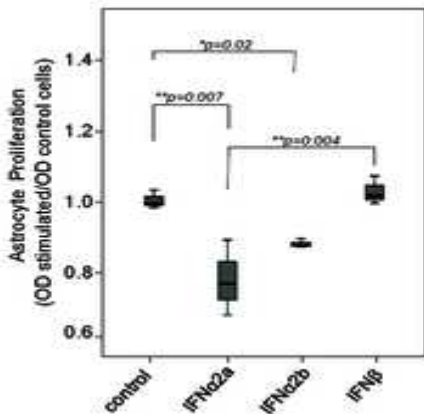
①ヒト神経細胞(astrocyte)を用いてIFN受容体(IFNR-1, 2)の存在を確認した(図2)。

図2. IFN受容体(IFNR-1, 2)の発現



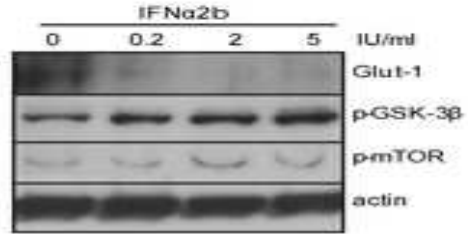
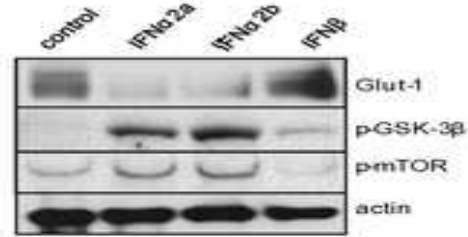
IFN- α (α 2a, α 2b), IFN- β の細胞増殖に及ぼす影響を検討したところ、 α 製剤ではいずれも細胞抑制を示した(図3)。

図3. IFNの細胞増殖に及ぼす影響



ブドウ糖の取り込みに関与するGlucose transporter Glut-1の発現およびシグナル伝達を検討すると、 β 製剤では影響を認めなかった(図4)。

図4. Glut-1発現とシグナル伝達に及ぼすIFNの影響



また、シグナル伝達ではIFNによるJNKのリン酸化の亢進およびIFN- α (α 2a, α 2b)製剤によるGSK-3 β とmTORのリン酸化が β 製剤に比し強いことを確認した(図4)。また、培養上清中の各種サイトカイン濃度を測定したところ、IFN製剤でIL-8の有意の低下を認め、GCSFはIFN- α (2b)製剤で有意の増加を認めた。

②ラットにPEG-IFNを投与し、行動量を測定し、脳内サイトカインおよび組織変化を観察中である。

5. 主な発表論文等

(研究代表者、研究分担者及び連携研究者には下線)

[雑誌論文] (計 11 件)

- ① Sawara K, Desjardins P, Chatauret N, Kato A, Suzuki K, Butterworth RF. Alterations in expression of genes coding for proteins of the neurovascular unit in ischemic liver failure. *Neurochem Int*, 査読有, 2009; 55:119-123.
- ② Kasai K, Kuroda H, Ushio A, Sawara K, Takikawa Y, Suzuki K. Evaluation of newly developed combination therapy of intra-arterial 5-fluorouracil and systemic pegylated interferon alpha-2b for advanced hepatocellular carcinoma with portal venous invasion: preliminary results. *Hepatol Res*, 査読有, 2009; 39:117-125.
- ③ Iwasaki Y, Shiratori H, Hige S, Nishiguchi S, Takagi H, Onji M, Yoshida H, Izumi N, Kohgo Y, Yamamoto K, Sato N, Shibuya A, Saito H, Sata M, Suzuki K, Kaneko S, Moriyama M, Omata M. A randomized trial of 24 weeks versus 48 weeks of peginterferon α -2a in patients infected with chronic hepatitis C virus genotype 2 or low viral load genotype 1: a multicenter

- national study in Japan. Hepatol Int, 査読有, 2009; 3:468-479.
- ④ 鈴木一幸. 私の処方 潜在性肝性脳症の治療. Modern Physician, 査読無, 2009; 29:109.
- ⑤ Ohsawa M, Kato K, Itai K, Tanno K, Fujishima Y, Konda R, Okayama A, Abe K, Suzuki K, Nakamura M, Onoda T, Kawamura K, Sakata K, Akiba T, Fujioka T. Standardized prevalence ratios for chronic hepatitis C virus infection among adult Japanese hemodialysis patients. J Epidemiol, 査読有, 2010; 20:30-39.
- ⑥ 宮坂昭生, 鈴木一幸. C型肝炎ウイルスの検診 - わが国の実態と課題. 総合臨床, 査読無, 2010; 59:623-624.
- ⑦ 鈴木一幸. 肝性脳症の治療のup-date. 日本消化器病学会雑誌, 査読無, 2010;107:14-21.
- ⑧ Kasai K, Ushio A, Kasai Y, Sawara K, Miyamoto Y, Oikawa K, Kuroda H, Takikawa Y, Suzuki K. Therapeutic efficacy of combination therapy with intra-arterial 5-fluorouracil and systemic pegylated interferon a-2b for advanced hepatocellular carcinoma with portal venous invasion. Cancer, 査読有, 2011, doi: 10.1002/cncr.26648
- ⑨ 宮坂昭生, 坂本十一, 福田真作, 後藤 隆, 大西洋英, 上野義之, 下瀬川 徹, 斎藤貴史, 河田純男, 大平弘正, 小松真史, 阿部弘一, 鈴木一幸. Serotype 1 高ウイルス量C型慢性肝炎に対するペグインターフェロン α -2b, リバビリン併用療法の有用性: 東北地区における多施設共同研究成績, 肝臓, 査読有, 2011;28:652-661.
- ⑩ Miyasaka A, Kumagai I, Abe K and Suzuki K. Viral decline over 48h and HCV amino acid mutations are related to efficacy of PEG-IFN/Ribavirin. Hepato-Gastroenterology, 査読有, 2012; 59:794-799.
- ⑪ Wang T, Takikawa Y, Sawara K, Yoshida S, Suzuki K. Negative regulation of human astrocytes by IFN α : the involvement of growth inhibition and impaired glucose utilization. Neurochem Res, 査読有, 2012 (in press).
- [学会発表] (計2件)
- ① Sawara K, Yoshida S, Oikawa A, Miyasaka A, Endo R, Takikawa Y, Kato A, Suzuki K. Cerebral glucose metabolism and neuropsychiatric symptoms in chronic hepatitis C patients under antiviral therapy. 21st APASL, 2011, Feb 17, Bangkok, Thailand.
- ② Wang T, Takikawa Y, Yoshida S, Sawara K, Suzuki K. Interferon- α

inhibits the proliferation of human astrocyte and decrease the expression glucose transporter Glut-1. 22st APDW, 2011, Oct 7, Singapore, Malaysia.

[図書] (計0件)

[産業財産権]

○出願状況 (計0件)

名称:
発明者:
権利者:
種類:
番号:
出願年月日:
国内外の別:

○取得状況 (計0件)

名称:
発明者:
権利者:
種類:
番号:
取得年月日:
国内外の別:

[その他]

ホームページ等

6. 研究組織

(1) 研究代表者

鈴木 一幸 (SUZUKI KAZUYUKI)
岩手医科大学・医学部・教授
研究者番号: 00137499

(2) 研究分担者

佐原 圭 (SAWARA KEI)
岩手医科大学・医学部・助教
研究者番号: 40405816
滝川 康裕 (TAKIKAWA YASUHIRO)
岩手医科大学・医学部・教授
研究者番号: 50254751
宮坂 昭生 (MIYASAKA AKIO)
岩手医科大学・医学部・助教
研究者番号: 80382597
王 挺 (WANG TEI)
岩手医科大学・医学部・助教
研究者番号: 70416171

(3) 連携研究者

なし