

# うつ IL-1 仮説

浜松医科大学医学部3年 伊藤 凌

## Abstract ～要旨～

うつ病の発症メカニズムはいまだ不明であるが、以前からモノアミン仮説が提唱されている。しかし、モノアミン神経伝達物質の再取り込み阻害薬の薬理作用は、投与後速やかに現れ、モノアミンの増加がみられるのに対し、抗うつ効果は2～4週間慢性投与しなければ現れない。このことを考えると、モノアミン仮説は、うつ病発症メカニズムの一つの経路、もしくはあくまでうつ病による結果でしかないと考えられる。最近の研究では、モノアミン仮説だけでなく、視床下部—下垂体—副腎皮質 (hypothalamic-pituitary-adrenal axis: HPA) 系および海馬障害仮説や脳由来神経栄養因子 (brain-derived neurotrophic factor: BDNF) が関与する神経新生・神経可塑性仮説などが提唱されている。現在、様々な仮説が提唱されているが、個々の仮説ではすべての病態を説明することができない。

そこで、私はより広範なうつ病の病態を説明する仮説をたてるために、ストレスがうつ病の根本原因であるということから端を発し様々な文献にあたったところ、サイトカインである IL-1 が重要であることが導き出された。IL-1 は炎症反応に深く関与し、炎症性サイトカインとして知られている。この論文では、ストレス負荷によって IL-1 が上昇し、視床下部—下垂体—副腎皮質 (HPA) 系、ミクログリア、モノアミンが異常をきたし、HPA 系、ミクログリアの異常により神経細胞が損傷し、モノアミンの異常により神経細胞の回復機構が破綻してうつ病が起こるといふ仮説、IL-1 仮説を提唱する。

## Introduction ～導入～

うつ病では、抑うつ気分や精神運動制止、興味関心の喪失、食欲低下、不眠、そして最悪の場合自殺を引き起こす恐ろしい精神疾患である。うつ病を治療する手立てとして、選択的セロトニン再取り込み阻害薬 (selective serotonin reuptake inhibitor: SSRI) を含めた抗うつ薬の投与が行われているが、投与者の約3分の1にしか治療効果がみられない。このようなうつ病は、生涯有病率が3～7%と報告されていて、とても身近な精神疾患であるが、その発症メカニズムはいまだ不明である。現在では、う

つ病の生物学的変化に基づいて、モノアミン仮説、視床下部—下垂体—副腎皮質 (hypothalamic-pituitary-adrenal axis: HPA) 系および海馬障害仮説や脳由来神経栄養因子 (brain-derived neurotrophic factor: BDNF) が関与する神経新生・神経可塑性仮説などが提唱されている。

このうち、モノアミン仮説は以前から提唱されているもので、この仮説は、主に以下のような発見から提唱された。まず、高血圧の薬であるレセルピンの使用により高頻度にうつ病が発症し、動物に投与するとうつ様行動がみられた。次に、レセルピンの脳への影響を調べると、セロトニンやノ

ルアドレナリンなどのモノアミン神経伝達物質が枯渇していることがわかった。また、臨床的に抗うつ作用のあることが偶然発見されたイミプラミンの薬理作用を調べてみると、モノアミン神経伝達物質の再取り込み阻害作用があることが発見された。これらのことから、うつ病では脳内モノアミン神経伝達機能が低下しているのではないかと考えられるようになった。しかし、イミプラミンの薬理作用は投与後速やかに現れ、モノアミンの増加がみられるのに対し、抗うつ効果は2~4週間慢性投与しなければ現れない。このような現象は、選択的セロトニン再取り込み阻害薬 (selective serotonin reuptake inhibitor: SSRI) を含め、すべての抗うつ薬で共通にみられる。もし、うつ病が単純に脳内のモノアミンの枯渇によるものであるとすると、抗うつ薬の薬理作用と臨床の効果が出るまでのタイムラグは存在しないはずである。また、レセルピンを投与したすべての人がうつ状態になるわけではなく、イミプラミンのようなモノアミンの再取り込み阻害薬を投与しても必ずしもうつ病が改善するわけではない。このことを考えると、モノアミンの異常は、うつ病発症メカニズムの一つの経路、もしくはあくまでもうつ病による結果でしかないと考えられる。

最近の研究の進歩により、視床下部—下垂体—副腎皮質 (HPA) 系の機能障害によるグルココルチコイドの分泌亢進によって、海馬の神経が損傷を受けることでうつ病が発症すると考える視床下部—下垂体—副腎皮質 (HPA) 系および海馬障害仮説が提唱されている。また、脳由来神経栄養因子 (BDNF) と呼ばれる、神経細胞の発達、

分化、生存に重要な因子が低下することによって、海馬の神経細胞の新生が障害されてうつ病が発症すると考える神経新生・神経可塑性仮説もある。このように、現在様々な仮説が提唱されているが、個々の仮説ではすべての病態を説明することができない。

そのような状況の中で、私はより広範なうつ病の病態を説明する仮説をたてるために、ストレスがうつ病の根本原因であるということから端を発した。ストレスによって生体に何が起こるのかを知るために様々な文献にあたったところ、血中や脳実質内でサイトカインである IL-1 が上昇していることがわかった。

一般的に IL-1 は炎症反応に深く関与し、炎症性サイトカインとして知られている。IL-1 はマクロファージや単球、滑膜表層細胞など様々な細胞によって産生され、マクロファージやリンパ球、血管内皮細胞、滑膜細胞などを活性化する。この結果、これらの細胞で IL-1 はそれ自身や、IL-6、TNF $\alpha$ 、IL-17、シクロオキシゲナーゼ (Cox-2) などの種々のサイトカイン、ケモカイン、炎症性メディエーターなどの発現が誘導される。この作用によって血管の透過性が亢進したり、発熱したり、あるいは種々の炎症性細胞の浸潤を招き、炎症を引き起こす<sup>1</sup>。このような炎症は脳内でも起こっていて、うつ病患者では脳の炎症が起こっていることが知られている。また、IL-1 が抗うつ薬の作用に関連している可能性があることもわかった。そこで、IL-1 とうつ病の関係を導き出すことにした。

すると、IL-1 によって、今までに提唱されている仮説であるモノアミン仮説、視床下部—下垂体—副腎皮質 (HPA) 系および

海馬障害仮説や脳由来神経栄養因子 (BDNF) が関与する神経新生・神経可塑性仮説が統合される可能性があることを発見した。

この論文では、ストレスと既存のうつ病の仮説であるモノアミン仮説、視床下部—

下垂体—副腎皮質 (HPA) 系および海馬障害仮説や神経新生・神経可塑性仮説が IL-1 を介して複合的に関与することで、うつ病が発症するという IL-1 仮説を提唱したいと思う。

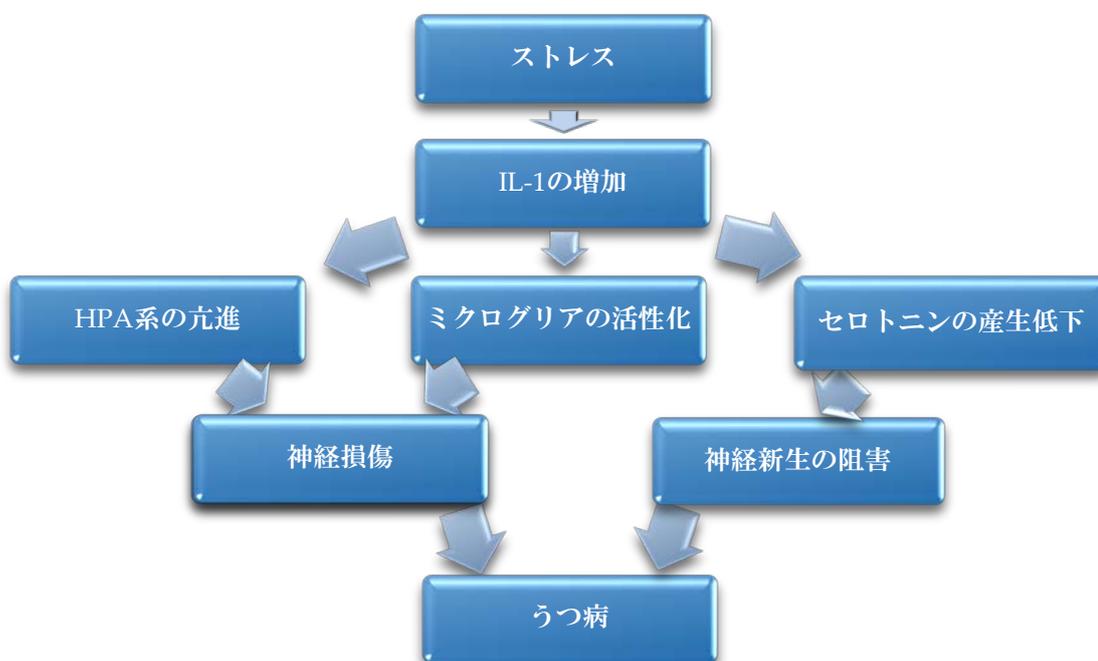


図1 本仮説の概念図  
ストレス負荷によってIL-1が上昇し、視床下部—下垂体—副腎皮質 (HPA) 系、ミクログリア、モノアミンが異常をきたし、HPA系、ミクログリアの異常により神経細胞が損傷し、モノアミンの異常により神経細胞の回復機構が破綻することでうつ病が発症する。

### Hypothesis ~仮説~

本論文では、以下の仮説を提唱する。

まず、ストレス負荷によってIL-1が上昇する。このIL-1によって視床下部—下垂体—副腎皮質 (HPA) 系が亢進しグルココルチコイドの上昇が慢性化することで、神経損傷を起こす。また、IL-1によってミクログリアが活性化することで神経損傷を起こす。さらに、IL-1によってセロトニンが減

少し、BDNFの産生が低下することで神経新生が低下する。このように、IL-1によって神経損傷と神経新生のバランスが神経損傷に偏ってしまうことで、うつ病が発症するという仮説を構築した (図1)。

つまり、ストレスの受容によってIL-1が上昇し、視床下部—下垂体—副腎皮質 (HPA) 系、ミクログリア、モノアミンが異常をきたし、HPA系、ミクログリアの異常により神経細胞が損傷し、モノアミンの異常によ

り神経細胞の回復機構が破綻してうつ病が起これると考えた(図2)。以下、本仮説を評

価していくことにする。

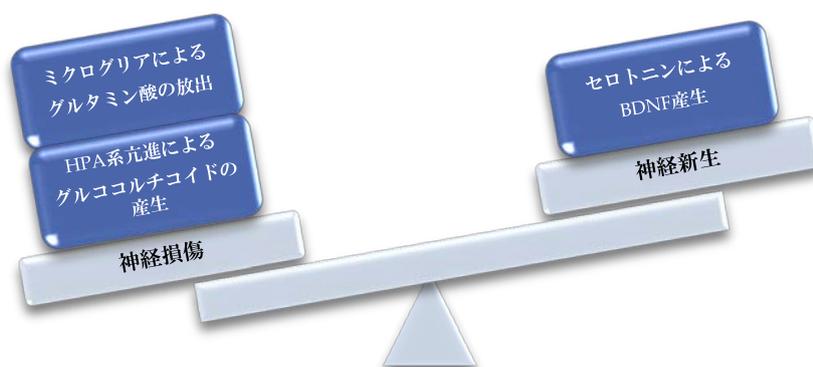


図2 神経損傷と神経新生のアンバランス  
神経損傷と神経新生のバランスが神経損傷に偏ってしまうことでうつ病が発症する。

#### Evaluation of the hypothesis

#### ～仮説の評価～

#### ストレスとIL-1

ストレスとIL-1の関係には、様々な報告がある。例えば、ラットにうつ病モデルの一つである慢性ストレスを施行したところ、IL-1 血中の上昇がみられていることがわかっている<sup>2</sup>。また、ヒトにおいても同様に、ストレスが血中や脳実質内でのIL-1の発現を誘導することが分かっている<sup>3,4</sup>。さらに、抗うつ薬の慢性投与によるラット脳内でのIL-1受容体アンタゴニスト(IL-1 receptor antagonist: IL-1ra)のmRNA発現増加や、ラットの学習性無力試験におけるIL-1ra投与による抗うつ効果が報告されている<sup>6</sup>。また、IL-1遺伝子の特異的な多型(塩基配列 rs16944 および rs116343)をもつう

つ病患者は、6週間の抗うつ薬治療を行っても十分な寛解を得られにくかった<sup>7</sup>。このから、IL-1の異常はストレスに対する脆弱性を招く可能性が考えられる。

また一方、ストレスによりIL-1が増加する一つのメカニズムとして、ミクログリアが考えられている。最近の研究では、海馬ではミクログリアがIL-1の主な産生源であることが示唆されている<sup>5</sup>。つまり、ストレスの負荷によりミクログリアが活性化することで、IL-1が増加する。

以上のようなことから、ストレスによってIL-1が増加していることは確かである。

#### IL-1と視床下部—下垂体—副腎皮質(HPA)系

最近の研究の進歩により、視床下部—下垂体—副腎皮質(HPA)系の機能障害によ

るグルココルチコイドの分泌亢進によって、海馬の神経が損傷を受けることでうつ病が発症すると考える視床下部—下垂体—副腎皮質（HPA）系および海馬障害仮説が提唱されている。この視床下部—下垂体—副腎皮質（HPA）系の活性化に、IL-1 がさらに上位で重要な働きをすることがわかっている<sup>8</sup>。つまり、IL-1 は、視床下部・下垂体・副腎皮質(HPA)系を調整するサイトカインであると考えられている。

IL-1 を腹腔内および脳室内に投与すると、視床下部からの CRH の分泌が亢進し、その結果、下垂体からの ACTH の分泌が促進されるということがわかっている。ストレスを受容することで IL-1 が産生されて IL-1 の上昇が起こり、視床下部からコルチコトロピン放出ホルモン（CRH）が分泌される。CRH は下垂体門脈系を介して下垂体前葉からの副腎皮質刺激ホルモン（ACTH）の放出を促し、最終的に副腎皮質からストレスホルモンであるグルココルチコイド（コルチゾール）の分泌が促進される。分泌されたグルココルチコイドは、海馬におけるグルココルチコイド受容体（GR）に結合し、その結果、海馬から視床下部へのネガティブ・フィードバックが働いて視床下部からの CRH 分泌は抑制されるのである。急性のストレスでは、このようにグルココルチコイドの上昇が抑えられている。しかし、ストレス負荷が持続することでネガティブ・フィードバック機構が破綻し、グルココルチコイドの上昇が慢性化すると、海馬、特に CA3 ニューロンが損傷を受ける<sup>9</sup>。このことから、慢性ストレスによって IL-1 が増加し続けることで、グルココルチコイドの上昇が慢性化し、海馬の神経細胞が損傷す

ると考えられる。つまり、IL-1 の増加によって視床下部・下垂体・副腎皮質(HPA)系を亢進することで、神経の損傷を引き起こしているのである。

## IL-1 とミクログリア

IL-1 はミクログリアを活性化していることがわかっている。IL-1 受容体 1 型欠損マウスでは、反復ストレスによる抑うつや不安亢進に加え、ミクログリア活性化も消失することが示された<sup>4</sup>。すなわち、反復ストレスによるミクログリア活性化には IL-1 系が必須である。前述したように、海馬ではミクログリアが IL-1 の主な産生源である。また、ミクログリアでの IL-1 発現は反復社会挫折ストレスにより増加することから<sup>4</sup>、反復ストレスによるミクログリア活性化に IL-1 による正のフィードバック回路が関わる可能性が考えられている。ゆえに、IL-1 がミクログリアを活性化していることがわかる。

ミクログリアは、損傷を受けた神経細胞の神経保護作用を担っていると同時に、変性神経細胞を貪食、処理する役割や反対に神経細胞を損傷している可能性も考えられている。では、ミクログリアの神経損傷作用の発現はどのようにして起こっているのか。ミクログリアの神経損傷には TNF $\alpha$ （tumor necrosis factor- $\alpha$ ）によって産生されるグルタミン酸が最も重要なことが発見されている。TNF $\alpha$  は単独では神経細胞死を誘導しないが、ミクログリアに作用しグルタミン酸を産生させることで、間接的に強い神経細胞傷害を引き起こす。つまり、ミクログリアは、TNF $\alpha$  の作用によってグ

ルタミン酸を産生し、神経損傷を起こすのである。

それでは、 $\text{TNF}\alpha$  はどのように産生されているのか。これに関係するのが IL-1 である。IL-1 はそれ自身、あるいは下流の物質で IL-17 や IL-6,  $\text{TNF}\alpha$  などの発現を誘導する。細胞膜上に発現している IL-1 受容体に IL-1 が結合することにより細胞内でシグナル伝達が誘導され、活性化された転写因子  $\text{NF-}\kappa\text{B}$  によって、サイトカインやケモカインが発現誘導される。不活性な  $\text{NF-}\kappa\text{B}$  は細胞質に優位に存在し、アンキリンファミリーに属する分子である  $\text{I}\kappa\text{B}$  (Inhibitor  $\kappa\text{B}$ ) と結合することによりその活性を抑制されている。しかし、IL-1 の受容体への結合に伴い、少なくとも 4 つのタンパク質 (IL-1R, IL-1R-AcP, MyD88, IRAK) から成る複合体が形成される。そして、MyD88 を介して IRAK, TRAF6 が活性化される。この TRAF6 はポリユビキチン鎖を介して、下流のリン酸化酵素である TAK1 と TAB2 の複合体と結合します。この結合により活性化した TAK1 が IKK をリン酸化することで活性化させ、続いて IKK が  $\text{NF-}\kappa\text{B}$  の抑制因子である  $\text{I}\kappa\text{B}$  のリン酸化、それに続くプロテアソーム分解を誘導することで、 $\text{NF-}\kappa\text{B}$  の核移行を促し、転写活性化を行うことでサイトカインの発現が誘導される。

以上のことから、IL-1 によってミクログリアが活性化し、IL-1 によって産生された  $\text{TNF}\alpha$  によってミクログリアがグルタミン酸を産生し、このグルタミン酸が神経損傷を起こすのである。

## IL-1 とセロトニン

IL-1 は、血中のセロトニンの前駆物質であるトリプトファンをキヌレニンに分解する IDO (indoleamine 2, 3-dioxygenase) を活性化することによって血中のトリプトファン濃度を下げ、結果的に脳内におけるセロトニンの合成を阻害する。さらに、IL-1 はセロトニン・トランスポーターを活性化し<sup>10</sup>、シナプス間隙のセロトニンを減少させる<sup>11</sup>。このどちらもセロトニンが枯渇するというモノアミン仮説に一致している。

セロトニンが増加すると、受容体に結合することにより、細胞内に情報を伝える。セロトニンは、受容体に結合した後プロテインキナーゼ C (PKC) を活性化させ、CREB (cAMP response element binding protein) タンパクのリン酸化を促進する。CREB タンパクのリン酸化によって、BDNF の遺伝子発現が増加し、神経可塑性の変化や神経新生につながると推測されている。このことから、抗うつ薬を投与すると、セロトニンが増加することで BDNF の発現量が上昇し神経新生が亢進し、うつ病が改善すると考えることができるだろう。

以上のことから、IL-1 や IL-1 によって産生された炎症性サイトカインによって、セロトニンが減少することで、BDNF の遺伝子発現が低下して、神経新生、神経可塑性が阻害されるのである。

## Conclusion ~結論~

以上の考察より、私はうつ病の病態を以下のように考える。ストレスの負荷によって IL-1 が上昇する。この IL-1 によって視床下部—下垂体—副腎皮質 (HPA) 系が亢進しグルココルチコイドの上昇が慢性化する

ことで、神経損傷を起こす。また、IL-1 によってミクログリアが活性化することで神経損傷を起こす。さらに、IL-1 によってセロトニンが減少し、BDNF の産生が低下することで神経新生が低下する。これによって、神経損傷と神経新生のバランスが神経損傷に偏ってしまうことでうつ病が発症すると考えた。

#### Discussion ～考察～

#### 考察

ここまで私は、IL-1 仮説を提唱してきたが、この仮説で何が説明できるのだろうか。まず、従来の仮説であったモノアミン仮説、視床下部—下垂体—副腎皮質（HPA）系および海馬障害仮説や脳由来神経栄養因子（BDNF）が関与する神経新生・神経可塑性仮説の 3 つの仮説が上位で統合することがわかった。また、うつ病を、神経損傷と神経新生のバランスと捉えることができた。

それでは、うつ病患者に対して抗うつ薬を投与するとうつは改善するが、これは IL-1 仮説に矛盾しないだろうか。抗うつ薬の投与によって、セロトニンなどのモノアミンが上昇することで、BDNF の発現量が上昇し神経新生が亢進したと考えられるため、これは正しいと言えるだろう。実際に抗うつ薬の慢性投与により、ラットの海馬において BDNF の mRNA の発現が CREB を介して増加することが示されている<sup>12</sup>。また、抗うつ薬の薬理作用と臨床の効果が出るまでのタイムラグは、モノアミンが上昇してから、神経が新生するまでの時間であると考えられるだろう。

#### 今後の展望

IL-1 の上昇がうつ病を引き起こすことを述べてきた。つまり、IL-1 の上昇を抑える、もしくは IL-1 によるシグナル伝達を抑えることができればうつ病を治療することができる。現在、IL-1ra 投与による抗うつ効果が報告されていることから、IL-1 受容体の抑制が抗うつ作用の新たな機序として期待できるだろう。このような薬が 1 日も早く開発されて、うつ病の患者さんに役立つことを望む。

#### References

1. Dinarello, C. A. Biologic basis for interleukin-1 in disease. *Blood*, 87: 2095-2147, 1996.
2. Suzuki E, Shintani F, Kanba S, et al: Induction of interleukin-1 beta and interleukin-1 receptor antagonist mRNA by chronic treatment with various psychotropics in widespread area of rat brain. *Neurosci Lett* 1996; 215: 201-204.
3. Minami M, et al. *Neurosci Lett*. 1991; 123: 254-256.
4. Wohleb ES, et al. *Neurosci*. 2011; 31: 6277-6288.
5. Williamson LL, et al. *J Neurosci*. 2011; 31: 15511-15521.
6. Slattery DA, Hudson AL, Nutt DJ : Invited review : the evolution of antidepressant mechanisms. *Fundam Clin Pharmacol* 2004 ; 18 : 1—21.
7. Baune BT, Dannlowski U, Demoschke K

- et al: The interleukin 1 beta (IL 1B) gene is associated with failure to achieve remission and impaired emotion processing in major depression. *Biol Psychiatry* 67: 543-549, 2010
8. ストレス応答における視床下部インターロイキン-1 の役割 神庭 重信 山梨医科大学 山梨医大誌 12 (2) ,35~43, 1997
9. Nestler EJ, Barrot M, DiLeone RJ, *et al* : Neurobiology of depression. *Neuron* 2002 ; 34 : 13-25.
10. Dunn AJ, Swiergiel AH, de Beaure-paire R: *Neurosci Biobehav Rev* 29: 891-909, 2005
11. Zhu CB, Blakely RD, Hewlett WA: *Neuropsychopharmacology* 31: 2121-2131, 2006
12. D' Sa C, Duman RS : Antidepressants and neuroplasticity. *Bipolar Disord* 2002 ; 3 : 183—194.