

平成29年5月31日  
国立大学法人千葉大学**関節リウマチ治療薬に即効性抗うつ効果？  
～末梢におけるインターロイキン6受容体の阻害が重要～**

千葉大学（学長：徳久剛史）社会精神保健教育研究センターの橋本謙二教授（神経科学）、張継春特任助教（現：中国）らは、うつ病の新しい治療法として、炎症性サイトカインの一つであるインターロイキン6（IL-6）受容体の阻害が有効であることを明らかにした。

うつ病は、代表的な精神疾患であるが、その病因は未だ明らかでない。また現在の治療薬（抗うつ薬）に奏功しない治療抵抗性うつ病患者が約30%存在する。これまでの多くの研究から、うつ病患者では血液中のIL-6濃度が、健常者と比較して有意に高いことが報告されている。今回、うつ病のモデル動物（社会的敗北ストレスモデル）を用い、IL-6シグナルを阻害する方法として、IL-6受容体抗体をマウスに静脈投与すると、即効性の抗うつ効果を示し、またうつ症状を示すマウス脳内における樹状突起スパイン密度の減少も改善した。一方、脳室内投与では抗うつ効果を示さなかった。さらに、IL-6受容体抗体は、うつ症状を示すマウスの腸内細菌叢の変化を改善することも判った。これらの知見は、末梢におけるIL-6受容体の阻害が、脳腸連関を介して、抗うつ作用に関わっている可能性を示唆した。

今回の研究成果は、近年提唱されているうつ病の炎症仮説を支持する成果である。またIL-6受容体抗体は、関節リウマチの治療薬として世界中で使用されているので、血液中IL-6濃度の高い治療抵抗性うつ病患者の新しい治療薬として期待できる。

本研究成果は、2017年05月30日（米国東海岸時刻：午前10時、日本時刻午後11時）にオープンアクセス雑誌、Translational Psychiatryに掲載されます。

本成果は、以下の研究費等によって得られました。

文部科学省：新学術領域「マイクロエンドフェノタイプによる精神病態学の創出」  
研究課題「グルタミン酸シグナルを介した精神疾患動態におけるマイクロエンドフェノ  
タイプの解明」

研究代表者：橋本謙二（千葉大学社会精神保健教育研究センター教授）

研究期間：平成24年度～平成28年度

AMED：脳科学研究戦略推進プログラム「融合脳」

研究課題「うつ症状の神経基盤に基づく診断・治療法の開発－皮質・側坐核・中脳への  
着目」

研究代表者：橋本謙二（千葉大学社会精神保健教育研究センター教授）

研究期間：平成28年度～平成32年度

### 【用語解説】

- 1). うつ病：わが国では、100人に3～7人という割合でうつ病を経験したという調査報告がある。世界保健機構（WHO）の報告では、世界中で3.2億人がうつ病に罹患しており、年間80万人の方が自殺で自ら命を絶っています。うつ病の薬物療法として、抗うつ薬などが使用されているが、既存の抗うつ薬が効かない治療抵抗性の患者が約30%存在する。ストレスなどの要因がうつ病の発症に関わっている事が知られているが、うつ病発症の詳細なメカニズムは未だ明らかでない。
- 2). インターロイキン-6（IL-6）：T細胞やマクロファージ等の細胞から産生される炎症性サイトカインの一つである。うつ病患者の血液中のIL-6濃度が、健常者と比較して高いことが知られており、うつ病の炎症仮説が提唱されている。
- 3). IL-6受容体抗体：関節リウマチ患者の多くの症状は、血液中IL-6濃度の上昇で説明できるため、IL-6受容体抗体が治療薬として開発された。現在、トシリズマブ（商品名：アクテムラ、中外製薬株式会社）などのIL-6受容体抗体が世界中で使用されている。
- 4). 社会的敗北ストレスモデル：比較的小さなマウスが、体の大きい攻撃的なマウスと1日10分間、10日間対面して、攻撃を受け、残りの期間も、同じケージ（仕切り版で両者は接触できない）で10日間生活する。繰り返しの身体的・精神的ストレスにより、大多数の小さなマウスが、社会的回避や快樂喪失反応（アンヘドニア）などのうつ症状を引き起こす。このモデルは、現在、うつ病の動物モデルとして世界中で幅広く使用されている。

### 【論文タイトル】

Zhang JC, Yao W, Dong C, Yang C, Ren Q, Ma M, Hashimoto K.

Blockade of interleukin-6 receptor in the periphery promotes rapid and sustained antidepressant actions: a possible role of gut-microbiota-brain axis.

Translational Psychiatry 2017; 7: e1138. doi:10.1038/tp.2017.112.

本件に関するお問い合わせ先  
千葉大学社会精神保健教育研究センター  
橋本謙二  
Tel : 043-226-2587 Fax : 043-226-2561  
E-mail : hashimoto@faculty.chiba-u.jp