

## 特集 1 心と体を繋ぐグリア細胞—基礎から臨床まで

## 3. 慢性ストレスによる炎症反応の多様性と情動変容における役割

聶 翔\*, 古屋敷智之\*

抄録：過酷な環境によるストレスは抑うつや不安など情動変容を誘導し、うつ病など精神疾患のリスクを高める。マウスの慢性ストレスは自然免疫受容体 TLR2/4 を介して内側前頭前皮質のミクログリアで炎症性サイトカインを誘導し、うつ様行動を促す。また神経細胞由来の 2AG がミクログリアに発現するプロスタグランジン (PG) 合成酵素 COX1 を介して代謝され、皮質下領域での PGE<sub>2</sub> 産生を増強し、EP1 受容体を介してうつ様行動を誘導する。この PGE<sub>2</sub> 産生は TLR2/4 依存的である。慢性ストレスによる不安様行動にも TLR2/4 や PGE<sub>2</sub>-EP1 経路が必須であるが、脳内の PGE<sub>2</sub> 産生は関与しない。慢性ストレスが白血球の動員を介して情動変容を促すことが示唆されており、末梢での PGE<sub>2</sub> 産生の関与が推測される。これらの結果は、TLR2/4 が慢性ストレスによる脳内外の多様な炎症反応を統御してうつ・不安様行動を促すことを示唆する。

日本生物学的精神医学会誌 32 (1) : 13-17, 2021

**Key words** : stress, depression, anxiety, neuroinflammation, microglia, innate immunity

## はじめに

過酷な環境によるストレスは抑うつや不安など情動変容を引き起こし、うつ病など多様な精神疾患のリスクを増大させる。うつ病など精神疾患には既存薬で寛解しない患者も多く、病態に基づく新たな治療薬の開発が求められる。臨床研究ではうつ病と炎症の関連性が長らく指摘されてきた。例えば、うつ病患者の血液や脳脊髄液で炎症関連分子であるサイトカインやケモカインの発現量が増加する<sup>21)</sup>。また 18kDa translocator protein (TSPO) リガンドを用いた脳画像研究では、うつ病患者の一部で脳内炎症が示唆された<sup>17)</sup>。非ステロイド性抗炎症薬が抗うつ薬の治療効果を増強することも示された<sup>1)</sup>。しかしこれらの研究では、うつ病の病態における炎症の役割は不明であった。

うつ病など精神疾患のストレス病態に迫るため、慢性緩徐ストレスや反復社会挫折ストレスなど慢性ストレスの動物モデルが用いられる。慢性ストレスモデルでは内側前頭前皮質など特定の脳領域でミクログリアが活性化される<sup>19, 25)</sup>。ミクログリアは病原

体除去や傷害応答だけでなく、脳の発生発達や機能維持など生理的な恒常性維持に深く関わる。近年、筆者らを含む複数の研究グループが、慢性ストレスによる情動変容に、分子メカニズムの異なる多様な脳内炎症が関与することを明らかにした<sup>18, 19, 22, 25)</sup>。さらに、慢性ストレスが単球や好中球など白血球の動員を介して情動変容を促進する可能性も示唆されている<sup>9, 24)</sup>。

本稿では、慢性ストレスによる脳内外の炎症反応に関する最新の知見を紹介し、慢性ストレスによる炎症反応の多様性と情動変容における役割を議論する。

## 1. 慢性ストレスによる脳内炎症の役割

げっ歯類の慢性ストレスモデルを用い、慢性ストレスによる情動変容にミクログリア活性化を起点とする脳内炎症が重要であることが示されている。例えば、ラットの慢性緩徐ストレスは海馬や内側前頭前皮質でアデノシン三リン酸 (ATP) の細胞外放出を増強し、その受容体である P2X7 と NLRP3 を含

Multiple inflammatory responses to chronic stress and their roles in emotional disturbances

\* 神戸大学大学院医学研究科薬理学分野 (〒 650-0017 兵庫県神戸市中央区楠町 7-5-1) Xiang Nie, Tomoyuki Furuyashiki : Division of Pharmacology, Graduate School of Medicine, Kobe University, 7-5-1 Kusunoki-cho, Chuo-ku, Kobe, Hyogo 650-0017, Japan

【古屋敷智之 E-mail : tfuruya@med.kobe-u.ac.jp】

む inflammasome を介して IL-1 $\beta$  の産生を促し情動変容を誘導する<sup>10)</sup>。また反復社会挫折ストレスによる情動変容に炎症関連分子プロスタグランジン (PG) E<sub>2</sub> の生合成に関わる cyclooxygenase (COX) 1 と PGE 受容体 EP1 が必須である<sup>22)</sup>。IL-1 $\beta$  や COX-1 は脳内では主にミクログリアに発現しており、慢性ストレスによる情動変容におけるミクログリア活性化の関与が示唆された<sup>19, 22)</sup>。反復社会挫折ストレスにおける自然免疫受容体 TLR2/4 の役割も示されている<sup>19)</sup>。TLR2/4 は脳内ではミクログリアに濃縮して発現している<sup>19)</sup>。脳領域かつミクログリア選択的な遺伝子発現操作・解析により、反復社会挫折ストレスが TLR2/4 を介して内側前頭前皮質のミクログリアを活性化し、IL-1 $\alpha$  と TNF- $\alpha$  といった炎症性サイトカインを介してうつ様行動を誘導することが示された<sup>19)</sup>。以上の研究はいずれも、慢性ストレスによる情動変容におけるミクログリア活性化の重要性を示している (図)。

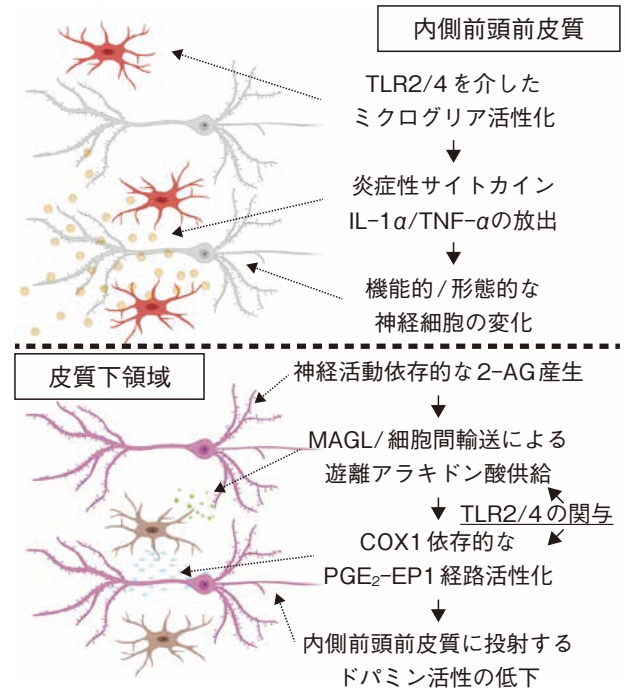


図 慢性ストレスによる情動変容を担う脳内炎症の多様性 (Created with BioRender.com)

## 2. 慢性ストレスによる脳内炎症の作用機序

慢性ストレスによる脳内炎症は複数の作用機序を介して情動変容を誘導すると考えられている。例えば、反復社会挫折ストレスによる情動変容には血管内皮細胞に発現する I 型 IL-1 受容体が関与する<sup>23)</sup>。実際、反復社会挫折ストレスは血液脳関門を傷害し、情動変容を誘導することも報告された<sup>16)</sup>。また IL-1 $\alpha$  は TNF $\alpha$  等と協調して神経傷害性アストロサイトを誘導する<sup>14)</sup>。多発性硬化症のモデルである実験的自己免疫性脳脊髄炎における海馬神経細胞の過興奮や認知機能低下にはアストロサイトの I 型 TNF 受容体が必須である<sup>7)</sup>。これらの知見は、慢性ストレスによりミクログリアから産生される炎症性サイトカインが血管内皮細胞やアストロサイトに働いて情動変容を促す可能性を示す。しかし IL-1 受容体と TNF 受容体は神経細胞にも発現しており<sup>7)</sup>、これらのサイトカインが神経細胞に直接作用する可能性も考えられる。反復社会挫折ストレスにより脳内で産生される PGE<sub>2</sub> は EP1 受容体を介して内側前頭前皮質に投射するドパミン系を抑制し情動変容を促す<sup>22)</sup>。EP1 は中脳ドパミン細胞に結合する抑制性シナプスに発現しており、EP1 の薬理的刺激はドパミン細胞の抑制性シナプス入力を増強する<sup>22)</sup>。したがって、慢性ストレスによりミクログリアから放出された炎症関連分子は複数の分子・細胞経路を介して情動変容を促すと考えられる (図)。これらの経路の使い分けや相互作用は今後の検討課題である。

## 3. 慢性ストレスによる脳内炎症への神経細胞の関与

慢性ストレスによる脳内炎症の誘導には神経細胞の関与も推測される。TLR は細菌やウイルスなど微生物が持つ分子パターン (PAMPs) を認識する受容体として同定されたが、近年ダメージ関連分子パターン (DAMPs) と称する内因性リガンドが同定されている。その内因性リガンドの一つ HMGB1 は核内蛋白であるが、初代培養神経細胞では光遺伝学的刺激により細胞外に放出される<sup>4)</sup>。ストレス刺激は海馬や内側前頭前皮質で神経細胞の過興奮を誘導することから、慢性ストレスが神経細胞からの HMGB1 の放出を促し、TLR2/4 を介してミクログリアを活性化する可能性がある。脳内の PGE<sub>2</sub> は主には monoacylglycerol lipase (MAGL) によりエンドカンナビノイドの一つ 2-arachidonoylglycerol (2AG) から生じる遊離アラキドン酸を前駆体として産生される<sup>20)</sup>。MAGL 阻害薬 JZL184 を用い、反復社会挫折ストレスによるうつ様行動に MAGL 依存的な脳内での PGE<sub>2</sub> 産生が重要であることが示された<sup>18)</sup>。2AG は神経活動に依存してシナプス後部より産生されることから<sup>11)</sup>、反復社会挫折ストレスが神経細胞の 2-AG 産生を増強し、ミクログリアの COX1 を介して PGE<sub>2</sub> 産生を誘導したと考えられる (図)。

#### 4. 慢性ストレスによる炎症反応の多様性と統御

上記の通り、慢性ストレスには複数の脳内炎症反応が関与する。反復社会挫折ストレスは内側前頭前皮質のミクログリアで炎症性サイトカインを誘導しうつ様行動を促す<sup>19)</sup>。並行して、大脳皮質と海馬を除く皮質下領域で選択的に MAGL を介した PGE<sub>2</sub> 産生を増強し、うつ様行動を誘導する<sup>18)</sup>。また、反復社会挫折ストレスのミクログリア活性化は、海馬や内側前頭前皮質など特定の脳領域でのみ生じ<sup>19, 25)</sup>、同じく慢性ストレスに関わりの深い側坐核では観察されない<sup>19)</sup>。これらの知見はミクログリアのストレス応答が脳領域により多様であることを示す。

社会挫折ストレスによるミクログリア活性化は一過性であるが、ストレスの反復によりミクログリア活性化が増強される<sup>19)</sup>。すなわち、ストレスの反復はミクログリアのプライミングを誘導する。培養マクロファージのプライミングにはヒストン修飾などエピゲノム制御の関与が提唱されてきた。近年ヒストンメチル化を介するエピゲノム制御が脳領域によるミクログリアの貪食能の違いに関与することが示された<sup>2)</sup>。慢性ストレスによるミクログリアのプライミングや脳領域特異性にもエピゲノム制御が関与する可能性が期待される。

反復社会挫折ストレスによる不安様行動には PGE<sub>2</sub>-EP1 経路が必須であるが、MAGL 阻害薬により脳内の PGE<sub>2</sub> 産生を抑制しても不安様行動は阻害されない<sup>18)</sup>。PGE<sub>2</sub> は細胞質型ホスホリパーゼ A2 $\alpha$  (cPLA2 $\alpha$ ) により細胞膜から遊離されるアラキドン酸からも産生されることから、末梢臓器での cPLA2 $\alpha$  依存的な PGE<sub>2</sub> 産生が不安様行動を促す可能性がある。実際、反復社会挫折ストレスは単球や好中球の動員を促し、その一部が脳内にも浸潤する<sup>9, 24)</sup>。また、反復社会挫折ストレスによる不安様行動には、骨髄細胞での IL-1 $\beta$  活性化に関わる caspase-1 が必須である<sup>15)</sup>。

これらの結果は、慢性ストレスが脳内外の複数の部位で異なった炎症反応を惹起することを示唆している。これらの部位特異的な炎症反応にはそれぞれ固有の役割や働きが存在する可能性があり、今後の検討課題である。興味深いことに、TLR2/4 は内側前頭前皮質の炎症性サイトカインの発現増強だけでなく<sup>19)</sup>、皮質下領域の PGE<sub>2</sub> 産生にも必須である<sup>18)</sup>。またうつ様行動に加え、不安様行動にも TLR2/4 は必須である<sup>19)</sup>。これらの知見は、TLR2/4 が慢性ストレスによる脳内外の複数の炎症反応を統御して、

うつ・不安様行動を誘導することを示唆している。

#### おわりに

本稿では、慢性ストレスによる脳内外の炎症反応の多様性と情動変容における役割について筆者らの研究を中心に紹介した。ストレスのない生理的条件下でも、ミクログリアの密度や突起の数、遺伝子発現、貪食能や細胞膜特性は脳領域によって多様である<sup>6, 13)</sup>。成体マウスのミクログリア除去後に再増殖してくるミクログリアが脳領域特異性を維持することから<sup>3)</sup>、ミクログリアの脳領域特異性は脳領域局所の環境により誘導されると考えられる。慢性ストレスによるミクログリアの脳領域多様性を生み出す脳領域局所環境の同定が不可欠である。またオミクス解析や一細胞解析の進歩により、加齢や疾患によるミクログリアの多様性も示されている。例えば、マウスでは加齢に伴い脳領域選択的にミクログリアの遺伝子発現が変化する<sup>8)</sup>。ヒト頭頂葉のミクログリアでも加齢に伴い、免疫関連受容体や細胞骨格・細胞接着の制御因子の遺伝子発現が変化する<sup>5)</sup>。またアルツハイマー病など神経変性疾患では、疾患関連ミクログリア (disease-associated microglia : DAM) と称する、特徴的な遺伝子発現を有し抑制制御が破綻し貪食能が亢進しているミクログリアのサブセットが出現する<sup>12)</sup>。慢性ストレスにより活性化されたミクログリアと加齢や疾患に伴うミクログリアの機能変化との関連も今後の検討課題である。またミクログリアの多様性をより深く理解するには、転写・エピゲノム制御、タンパク質制御、代謝制御にわたる多階層の因果律に迫る新たな解析手法が不可欠である<sup>26)</sup>。ミクログリアの多様性を担う分子ネットワークの解明が炎症反応を標的とした新たな精神疾患創薬につながることを期待される。

本稿に関連して開示すべき利益相反は存在しない。

#### 文 献

- 1) Akhondzadeh S, Jafari S, Raisi F, et al (2009) Clinical trial of adjunctive celecoxib treatment in patients with major depression : a double blind and placebo controlled trial. *Depress Anxiety*, 26 (7) : 607-611.
- 2) Ayata P, Badimon A, Strasburger HJ, et al (2018) Epigenetic regulation of brain region-specific microglia clearance activity. *Nat Neurosci*, 21 (8) : 1049-1060.
- 3) De Biase LM, Schuebel KE, Füsfield ZH, et al (2017)



- Local cues establish and maintain region-specific phenotypes of basal ganglia microglia. *Neuron*, 95 (2) : 341-356.e6.
- 4) Fujita K, Motoki K, Tagawa K, et al (2016) HMGB1, a pathogenic molecule that induces neurite degeneration via TLR4-MARCKS, is a potential therapeutic target for Alzheimer's disease. *Sci Rep*, 6 : 31895.
  - 5) Galatro TF, Holtman IR, Lerario AM, et al (2017) Transcriptomic analysis of purified human cortical microglia reveals age-associated changes. *Nat Neurosci*, 20 (8) : 1162-1171.
  - 6) Grabert K, Michoel T, Karavolos MH, et al (2016) Microglial brain region-dependent diversity and selective regional sensitivities to aging. *Nat Neurosci*, 19 (3) : 504-516.
  - 7) Habbas S, Santello M, Becker D, et al (2015) Neuroinflammatory TNF $\alpha$  impairs memory via astrocyte signaling. *Cell*, 163 (7) : 1730-1741.
  - 8) Hammond TR, Dufort C, Dissing-Olesen L, et al (2019) Single-cell RNA sequencing of microglia throughout the mouse lifespan and in the injured brain reveals complex cell-state changes. *Immunity*, 50 (1) : 253-271.e6.
  - 9) Ishikawa Y, Kitaoka S, Kawano Y, et al (2021) Repeated social defeat stress induces neutrophil mobilization in mice : maintenance after cessation of stress and strain-dependent difference in response. *Br J Pharmacology*, 178 (4) : 827-844.
  - 10) Iwata M, Ota KT, Li XY, et al (2016) Psychological stress activates the inflammasome via release of adenosine triphosphate and stimulation of the purinergic Type 2X7 receptor. *Biol Psychiatry*, 80 (1) : 12-22.
  - 11) Kano M (2014) Control of synaptic function by endocannabinoid-mediated retrograde signaling. *Proc Jpn Acad Ser B Phys Biol Sci*, 90 (7) : 235-250.
  - 12) Keren-Shaul H, Spinrad A, Weiner A, et al (2017) A unique microglia type associated with restricting development of Alzheimer's disease. *Cell*, 169 (7) : 1276-1290.e17.
  - 13) Lawson LJ, Perry VH, Dri P, et al (1990) Heterogeneity in the distribution and morphology of microglia in the normal adult mouse brain. *Neuroscience*, 39 (1) : 151-170.
  - 14) Liddelow SA, Guttenplan KA, Clarke LE, et al (2017) Neurotoxic reactive astrocytes are induced by activated microglia. *Nature*, 541 (7638) : 481-487.
  - 15) McKim DB, Weber MD, Niraula A, et al (2018) Microglial recruitment of IL-1 $\beta$ -producing monocytes to brain endothelium causes stress-induced anxiety. *Mol Psychiatry*, 23 (6) : 1421-1431.
  - 16) Menard C, Pfau ML, Hodes GE, et al (2017) Social stress induces neurovascular pathology promoting depression. *Nat Neurosci*, 20 (12) : 1752-1760.
  - 17) Mondelli V, Vernon AC, Turkheimer F, et al (2017) Brain microglia in psychiatric disorders. *Lancet Psychiatry*, 4 (7) : 563-572.
  - 18) Nie X, Kitaoka S, Shinohara M, et al (2019) Roles of Toll-like receptor 2/4, monoacylglycerol lipase, and cyclooxygenase in social defeat stress-induced prostaglandin E<sub>2</sub> synthesis in the brain and their behavioral relevance. *Sci Rep*, 9 (1) : 17548.
  - 19) Nie X, Kitaoka S, Tanaka K, et al (2018) The innate immune receptors TLR2/4 mediate repeated social defeat stress-induced social avoidance through prefrontal microglial activation. *Neuron*, 99 (3) : 464-479.e7.
  - 20) Nomura DK, Morrison BE, Blankman JL, et al (2011) Endocannabinoid hydrolysis generates brain prostaglandins that promote neuroinflammation. *Science*, 334 (6057) : 809-813.
  - 21) Pfau ML, Ménard C and Russo SJ (2018) Inflammatory mediators in mood disorders : Therapeutic opportunities. *Annu Rev Pharmacol Toxicol*, 58 (1) : 411-428.
  - 22) Tanaka K, Furuyashiki T, Kitaoka S, et al (2012) Prostaglandin E<sub>2</sub>-mediated attenuation of mesocortical dopaminergic pathway is critical for susceptibility to repeated social defeat stress in mice. *J Neurosci*, 32 (12) : 4319-4329.
  - 23) Wohleb ES, Patterson JM, Sharma V, et al (2014) Knockdown of interleukin-1 receptor type-1 on endothelial cells attenuated stress-induced neuroinflammation and prevented anxiety-like behavior. *J Neurosci*, 34 (7) : 2583-2591.
  - 24) Wohleb ES, Powell ND, Godbout JP, et al (2013) Stress-induced recruitment of bone marrow-derived monocytes to the brain promotes anxiety-like behavior. *J Neurosci*, 33 (34) : 13820-13833.
  - 25) Wohleb ES, Terwilliger R, Duman CH, et al (2018) Stress-induced neuronal colony stimulating factor 1 provokes microglia-mediated neuronal remodeling and depressive-like behavior. *Biol Psychiatry*, 83 (1) : 38-49.
  - 26) Yugi K, Kubota H, Hatano A, et al (2016) Trans-

omics : How to reconstruct biochemical networks (4) : 276-290.  
across multiple “omic” layers. Trends Biotechnol, 34

---

**■ ABSTRACT**

---

**Multiple inflammatory responses to chronic stress and their roles in emotional disturbances**

Xiang Nie, Tomoyuki Furuyashiki

*Division of Pharmacology, Graduate School of Medicine, Kobe University*

Stress due to severe environments causes emotional disturbances, including depression and anxiety, and increases the risk of depression and other mental illnesses. Chronic stress in mice induces proinflammatory cytokines in microglia of the medial prefrontal cortex and promotes depressive-like behavior. Besides, chronic stress augments prostaglandin (PG) E<sub>2</sub> synthesis in subcortical regions through metabolizing neuron-derived 2AG by COX1, a microglia-expressing PG synthase, and promotes depressive-like behavior via the EP1 receptor. This PGE<sub>2</sub> synthesis depends on TLR2/4. Chronic stress-induced anxiety-like behavior also depends on TLR2/4 and PGE<sub>2</sub>-EP1 pathway, but not on brain PGE<sub>2</sub> synthesis. As it has been suggested that chronic stress induces emotional changes with leukocyte mobilization, peripheral PGE<sub>2</sub> synthesis could be involved. These findings suggest that TLR2/4 orchestrates multiple inflammatory responses to chronic stress inside and outside the brain, thereby leading to depressive- and anxiety-like behaviors.

---

(Japanese Journal of Biological Psychiatry 32 (1) : 13-17, 2021)

---