

## ストレスによる情動変容における Toll 様受容体の役割

北岡 志保, 古屋敷 智之

### 1. はじめに

感染時には発熱以外にも、食欲不振、倦怠感、抑うつ症状、睡眠障害を経験する。これらは疾病ストレスによる行動変化である。これらの行動変化の多くが自然免疫を担う Toll 様受容体 (Toll-like receptor: TLR) 4 を活性化するリポ多糖 (lipopolysaccharide: LPS) や炎症性サイトカインであるインターロイキン  $1\beta$  (interleukin- $1\beta$ : IL- $1\beta$ ) の投与により模倣できることから、TLR や炎症性サイトカインが惹起する炎症反応の重要性が示唆されてきた。その分子・神経回路基盤は長らく不明であったが、近年、LPS や IL- $1\beta$  によるうつ様行動 (不快感) に炎症関連分子プロスタグランジン  $E_2$  (PGE $_2$ ) と EP1 受容体によるドーパミン系制御が重要であることが示された<sup>1)</sup>。

疾病ストレスによりうつ様行動が誘導されることから、炎症とうつ病との関連も提唱されてきた。この仮説に合致し、うつ病患者の末梢血で炎症関連分子であるサイトカインや PGE $_2$  の増加が報告されてきた<sup>2,3)</sup>。社会や環境から受ける非感染性の慢性ストレスもうつ病など精神疾患のリスク因子であり、情動変容や認知機能低下を誘導する。反復社会挫折ストレスなど慢性ストレスを用いた動物のうつ病モデルでも、非感染性のストレスながら、脳内や末梢血で炎症関連分子が増加することが報告されてきた<sup>4,5)</sup>。さらに遺伝子欠損マウスや阻害薬を用い、慢性ストレスによるうつ・不安様行動に IL-1 受容体や PGE $_2$  の関与も示されてきた。慢性ストレスによる脳内炎症のメカニズムや意義は不明であったが、近年筆者らは、反復社会挫折ストレスによるうつ様行動 (社会忌避行動) に TLR2 と TLR4 を介するサイトカインや PGE $_2$  の産生とこれに引き続く神経細胞

の機能変化が重要であることを明らかにした。

本稿では、疾病ストレスや慢性ストレスによる情動変容における TLR を介した脳内炎症の役割について最新の知見を紹介する。

### 2. 疾病ストレスによるうつ様行動における血管内皮の TLR の働きと PGE $_2$ の関与

マウスは LPS や IL- $1\beta$  を投与された場所を不快と感じ、その場所を回避するようになる。このうつ様行動を指標に、Fritz らは疾病ストレスにより不快感が誘導される分子・神経回路を明らかにした<sup>1)</sup>。血管内皮細胞特異的に TLR4 や、TLR や IL-1 受容体に共通のアダプター分子である MyD88 を欠損したマウスでは LPS 投与による回避行動が消失した。PG 合成酵素であるシクロオキシゲナーゼ-1 (cyclooxygenase-1: COX1) の阻害や欠損、PGE $_2$  の受容体の一つである EP1 受容体の欠損によっても LPS 投与による回避行動は消失した。EP1 受容体は線条体においてドーパミン D1 受容体陽性の直接路神経細胞に発現する<sup>6)</sup>。これらの神経細胞に選択的に EP1 欠損マウスの EP1 発現を回復した結果、LPS による回避行動が回復した。LPS は線条体を含む皮質下脳領域において選択的に PGE $_2$  産生を増加した。また背側線条体への PGE $_2$  の局所投与が回避行動を誘導することから、背側線条体の EP1 受容体の重要性が示された。EP1 は線条体からの投射先である黒質での GABA の放出を促進し、ドーパミン神経細胞を抑制することが報告されている<sup>7)</sup>。D1 受容体拮抗薬を EP1 欠損マウスに投与すると LPS による回避行動が回復することから、EP1 欠損マウスではドーパミン機能が亢進し回避行動が消失した可能性が示唆された。そこで遺伝薬理学的手法を用い中脳ドーパミン神経細胞を活性化したところ、LPS による回避行動が消失した。これらの結果は、LPS や IL- $1\beta$  が血管内皮細胞に作用し、皮質下領域、特に、背側線条体で産生された PGE $_2$  が直接路神経細胞の EP1 受容体を介して黒質ドーパミン神経細胞を抑制した結果、回避行動を誘導することを示す (図 1 左)。

神戸大学大学院医学研究科薬理学分野 (兵庫県神戸市中央区楠町 7-5-1)

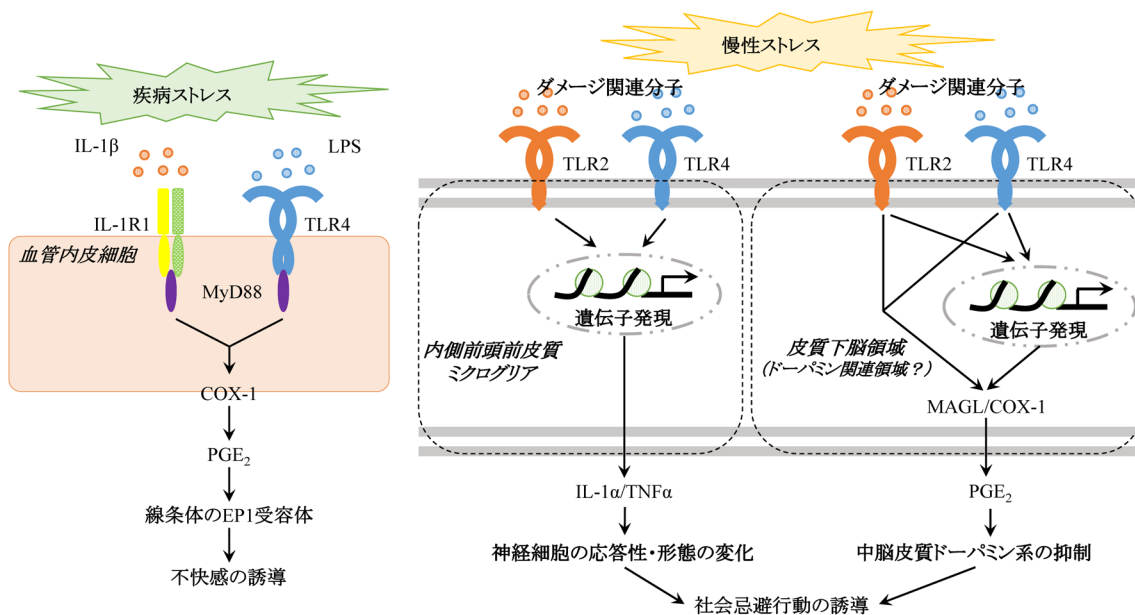
**Roles of Toll-like receptors for stress-induced changes in emotional behaviors**

Shiho Kitaoka and Tomoyuki Furuyashiki (Division of Pharmacology, Kobe University Graduate School of Medicine, 7-5-1, Kusunokicho, Chuo-ku, Kobe)

本論文の図版はモノクロ (冊子版) およびカラー (電子版) で掲載。

DOI: 10.14952/SEIKAGAKU.2020.920458

© 2020 公益社団法人日本生化学会



**図1** 疾病ストレスと非感染性の慢性ストレスによるうつ様行動の誘導におけるTLRの役割  
 (左)疾病ストレスを誘導するLPSやIL-1 $\beta$ は脳内の血管内皮細胞に発現するTLR4とIL-1受容体タイプ1 (IL-1R1)を活性化し、共通のアダプタータンパク質であるMyD88を介してシグナルを伝達する。COX-1依存的に産生されたPGE<sub>2</sub>が線条体神経細胞のEP1受容体を活性化し、中脳ドーパミン神経細胞を抑制し、うつ様行動(不快感)を誘導する。(右)慢性ストレスの一種である反復社会挫折ストレスは内側前頭前皮質ミクログリアのTLR2/4を介してミクログリアを活性化し、活性化したミクログリアから炎症性サイトカインであるIL-1 $\alpha$ /TNF $\alpha$ が放出され、神経細胞の応答性や形態の変化を介し、社会忌避行動を誘導する。また、中脳ドーパミン神経系を含む皮質下脳領域ではTLR2/4依存的にMAGLやCOX-1の発現を誘導しつつ、PGE<sub>2</sub>産生を促進する。PGE<sub>2</sub>はEP1受容体に作用し、中脳皮質ドーパミン系を抑制し、うつ様行動(社会忌避行動)を誘導する。

### 3. 慢性ストレスによるうつ様行動における内側前頭前皮質のミクログリアでのTLRの働きと炎症性サイトカインの関与

うつ病患者では内側前頭前皮質の活動性や体積減少が報告されてきた。動物モデルを用いた研究でも、非感染性の慢性ストレスが内側前頭前皮質の神経細胞の樹状突起の退縮や神経活動の減少を誘導し、うつ様行動を誘導することが示されてきた。筆者らは、反復社会挫折ストレスにより内側前頭前皮質で誘導される遺伝子を網羅的に解析し、S100A8/A9の発現が増加することを見いだした<sup>8)</sup>。これらの分子はヘテロ二量体を形成し、TLR4の内在性リガンドとして作用することや、TLR2との機能的関連が報告されている。そこで、反復社会挫折ストレスにおけるTLR2/4の関与を調べ、野生型マウスでうつ様行動の一種である社会忌避行動が誘導されたが、TLR2/4二重欠損マウスでは社会忌避行動が誘導されないことを示した。また、反復ストレスによる神経細胞の応答性の減弱や樹状突起の退縮もTLR2/4に依存的であった。TLR2/4はミクログリアに高発現するが、反復ストレスによる内側前頭前皮質のミクログリアの活性化もTLR2/4二重欠損マウスで消失した。反復ストレスによるミクログリア活性化は側坐核ではみられ

ず、脳領域選択性がある。そこで内側前頭前皮質ミクログリア選択的にTLR2/4をノックダウンしたところ、反復ストレスによる社会忌避行動は消失した。内側前頭前皮質ミクログリアの網羅的遺伝子発現解析の結果、IL-1 $\alpha$ やTNF $\alpha$  (tumor necrosis factor  $\alpha$ ) といった炎症性サイトカインが反復ストレスによりTLR2/4依存的に誘導されることを示した。さらに、IL-1 $\alpha$ とTNF $\alpha$ の中和抗体の内側前頭前皮質への局所投与は反復ストレスによる社会忌避行動の誘導を抑制した。これらの結果は、反復ストレスがTLR2/4を介して内側前頭前皮質ミクログリアを活性化し、IL-1 $\alpha$ およびTNF $\alpha$ を介して神経細胞の応答性の減弱や神経細胞の樹状突起の退縮を誘導し、社会忌避行動を誘導することを示す(図1右)。

### 4. 慢性ストレスによるうつ様行動における皮質下脳領域でのTLRの役割とPGE<sub>2</sub>の関与

著者らは、脳内のPGE<sub>2</sub>がEP1受容体を介してドーパミン依存的な行動を制御すること、特に反復社会挫折ストレスがPGE<sub>2</sub>-EP1系を介して内側前頭前皮質ドーパミン系を抑制し社会忌避行動を誘導することを示してきた<sup>9)</sup>。しかし反復社会挫折ストレスによる脳内のPGE<sub>2</sub>産生のメカニ

ズムやTLR2/4との関与は不明であった。筆者らはこの問題を調べ、反復社会挫折ストレスによる脳内のPGE<sub>2</sub>産生がTLR2/4二重欠損マウスで消失することを示した<sup>10)</sup>。また、脳を大脳皮質と海馬を含む皮質領域とその他の皮質下領域に分けて調べた結果、社会挫折ストレスは皮質下領域で選択的にPGE<sub>2</sub>産生を増強した。反復ストレスによる社会忌避行動の誘導にはCOX-1が必須であるが<sup>9)</sup>、ストレスによる皮質下のPGE<sub>2</sub>産生もCOX-1依存的であった。脳では、主にモノアシルグリセロールリパーゼ (monoacylglycerol lipase : MAGL) による2-アラキドン酸グリセロールからの変換により、PGE<sub>2</sub>の前駆体であるアラキドン酸が供給される<sup>11)</sup>。そこでMAGL阻害薬であるJZL184を腹腔内に投与し、皮質下領域のPGE<sub>2</sub>産生とともに、反復ストレスによる社会忌避行動の誘導が抑制されることも示した。TLR2/4がPGE<sub>2</sub>産生に関わるメカニズムに迫るため、MAGLとCOX-1の発現へのTLR2/4の関与を調べた結果、皮質下のMAGLとCOX-1のmRNA発現がTLR2/4二重欠損マウスで減弱していた。これらの結果は、反復ストレスが皮質下の脳領域でTLR2/4-MAGL-COX-1経路によるPGE<sub>2</sub>産生を増強することを示唆している。この経路により産生されたPGE<sub>2</sub>はEP1受容体を介して中脳皮質ドーパミン系を抑制し、社会忌避行動を誘導すると考えられる<sup>9)</sup>(図1右)。

## 5. おわりに

これらの研究を通じて、疾病ストレスや非感染性の慢性ストレスによる行動変化にTLRを介した脳内炎症反応による神経回路の制御が重要であることが示された。皮質下脳領域でのTLR依存的なPGE<sub>2</sub>産生とそれに続くドーパミン系制御は疾病ストレスと慢性ストレスによるうつ様行動にともに関与しており、多様なストレスに共通のメカニズムである可能性が示唆される。また慢性ストレスが内側前頭前皮質でTLR依存的な炎症性サイトカイン産生を誘導し、神経細胞の応答性・形態変化やうつ様行動を誘導することも示した。したがって、少なくとも慢性ストレスでは、大脳皮質や海馬を含む皮質領域とその他の皮質下領域においてTLR依存的に異なる炎症関連分子が産生され、それぞれ異なる神経回路に働く可能性が考えられる。ストレスによるうつ様行動誘導におけるTLRの重要性は確立されたが、各脳領域でTLRを活性化する内因性リガンドの実体や産生細胞種、放出機構は不明である<sup>12)</sup>。うつ病などの精神症状には、心因性ストレスだけでなく、疾病ストレスも含めた多様なストレスがリスク因子となる。多様なストレスによる炎症反応の共通点や相違点を担う分子機序の解明が、病因・病態に即したストレス関連疾患克服に貢献することが期待される。

## 文 献

- 1) Fritz, M., Klawonn, A.M., Nilsson, A., Singh, A.K., Zajdel, J., Wilhelms, D.B., Lazarus, M., Löfberg, A., Jaarola, M., Kugelberg, U.Ö., et al. (2016) Prostaglandin-dependent modulation of dopaminergic neurotransmission elicits inflammation-induced aversion in mice. *J. Clin. Invest.*, **126**, 695–705.
- 2) Syed, S.A., Beurel, E., Loewenstein, D.A., Lowell, J.A., Craighead, W.E., Dunlop, B.W., Mayberg, H.S., Dhabhar, F., Dietrich, W.D., Keane, R.W., et al. (2018) Defective Inflammatory Pathways in Never-Treated Depressed Patients Are Associated with Poor Treatment Response. *Neuron*, **99**, 914–924.
- 3) Zorrilla, E.P., Luborsky, L., McKay, J.R., Rosenthal, R., Houldin, A., Tax, A., McCorkle, R., Seligman, D.A., & Schmidt, K. (2001) The relationship of depression and stressors to immunological assays: a meta-analytic review. *Brain Behav. Immun.*, **15**, 199–226.
- 4) Iwata, M., Ota, K.T., Li, X.Y., Sakaue, F., Li, N., Duthel, S., Banas, M., Duric, V., Yamanashi, T., Kaneko, K., et al. (2016) Psychological Stress Activates the Inflammasome via Release of Adenosine Triphosphate and Stimulation of the Purinergic Type 2X7 Receptor. *Biol. Psychiatry*, **80**, 12–22.
- 5) Hodes, G.E., Pfau, M.L., Leboeuf, M., Golden, S.A., Christoffel, D.J., Bregman, D., Rebusi, N., Heshmati, M., Aleyasin, H., Warren, B.L., et al. (2014) Individual differences in the peripheral immune system promote resilience versus susceptibility to social stress. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, **111**, 16136–16141.
- 6) Kitaoka, S., Furuyashiki, T., Nishi, A., Shuto, T., Koyasu, S., Matsuoka, T., Miyasaka, M., Greengard, P., & Narumiya, S. (2007) Prostaglandin E2 acts on EP1 receptor and amplifies both dopamine D1 and D2 receptor signaling in the striatum. *J. Neurosci.*, **27**, 12900–12907.
- 7) Tanaka, Y., Furuyashiki, T., Momiyama, T., Namba, H., Mizoguchi, A., Mitsumori, T., Kayahara, T., Shichi, H., Kimura, K., Matsuoka, T., et al. (2009) Prostaglandin E receptor EP1 enhances GABA-mediated inhibition of dopaminergic neurons in the substantia nigra pars compacta and regulates dopamine level in the dorsal striatum. *Eur. J. Neurosci.*, **30**, 2338–2346.
- 8) Nie, X., Kitaoka, S., Tanaka, K., Segi-Nishida, E., Imoto, Y., Ogawa, A., Nakano, F., Tomohiro, A., Nakayama, K., Taniguchi, M., et al. (2018) The Innate Immune Receptors TLR2/4 Mediate Repeated Social Defeat Stress-Induced Social Avoidance through Prefrontal Microglial Activation. *Neuron*, **99**, 464–479.
- 9) Tanaka, K., Furuyashiki, T., Kitaoka, S., Senzai, Y., Imoto, Y., Segi-Nishida, E., Deguchi, Y., Breyer, R.M., Breyer, M.D., & Narumiya, S. (2012) Prostaglandin E2-mediated attenuation of mesocortical dopaminergic pathway is critical for susceptibility to repeated social defeat stress in mice. *J. Neurosci.*, **32**, 4319–4329.
- 10) Nie, X., Kitaoka, S., Shinohara, M., Kakizuka, A., Narumiya, S., & Furuyashiki, T. (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**, 17548.
- 11) Nomura, D.K., Morrison, B.E., Blankman, J.L., Long, J.Z., Kinsey, S.G., Marcondes, M.C., Ward, A.M., Hahn, Y.K., Lichtman, A.H., Conti, B., et al. (2011) Endocannabinoid hydrolysis generates brain prostaglandins that promote neuroinflammation.

*Science*, **334**, 809–813.

12) Gong, T., Liu, L., Jiang, W., & Zhou, R. (2020) DAMP-sensing

receptors in sterile inflammation and inflammatory diseases. *Nat. Rev. Immunol.*, **20**, 95–112.

#### 著者寸描

●北岡 志保 (きたおか しほ)



神戸大学大学院医学研究科薬理学分野講師。医学博士（京都大学）。

■略歴 1999年大阪大学工学部卒業，2001年同大学院工学研究科修士課程修了，06年大阪大学大学院医学研究科博士課程単位取得退学，08年京都大学iPS細胞研究所特定研究員，11年京都大学大学院医学研究科特定研究員，14年神戸大学大学院医学研究科薬理学分野助教，19年

より現職。

■研究テーマと抱負 社会や環境から受けるストレスは精神疾患をはじめ様々な疾患のリスク因子である。ストレスが組織恒常性の破綻を誘導する分子機序を明らかにし，疾患の予防や治療に繋げたい。

■ウェブサイト <http://www.med.kobe-u.ac.jp/yakuri/>

■趣味 模様替え。