

## 要 旨

ストレスとは外的・内的環境の変化による心身の機能の歪みである。急性で制御可能なストレスは適応的な反応を誘導し、ストレスへの順化や抵抗性（レジリエンス）を促す。一方、慢性で制御不可能なストレスは抑うつ・不安亢進など情動変容や記憶学習能低下など認知機能変容を誘導し、うつ病などストレス関連疾患のリスクを高める。しかし、その生物学的基盤は長らく不明であった。古くより、げっ歯類などモデル動物への炎症誘発物質の投与がうつ・不安様行動を誘導することが知られ、慢性ストレスによる情動・認知機能変容に炎症が関わる可能性が提唱されていた。臨床研究では、ストレスの関わりが深いとされるうつ病患者の末梢血で炎症性サイトカインやプロスタグランジン（PG）E<sub>2</sub>など炎症関連分子や好中球・単球の増加が報告されてきた。脳イメージングや死後脳の研究では、うつ病患者の内側前頭前皮質など特定の脳領域で炎症反応が観察されていた。近年では、PG産生を阻害する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がメタ解析で示された。しかし、ストレス・うつ病における炎症の意義や働きは不明であった。

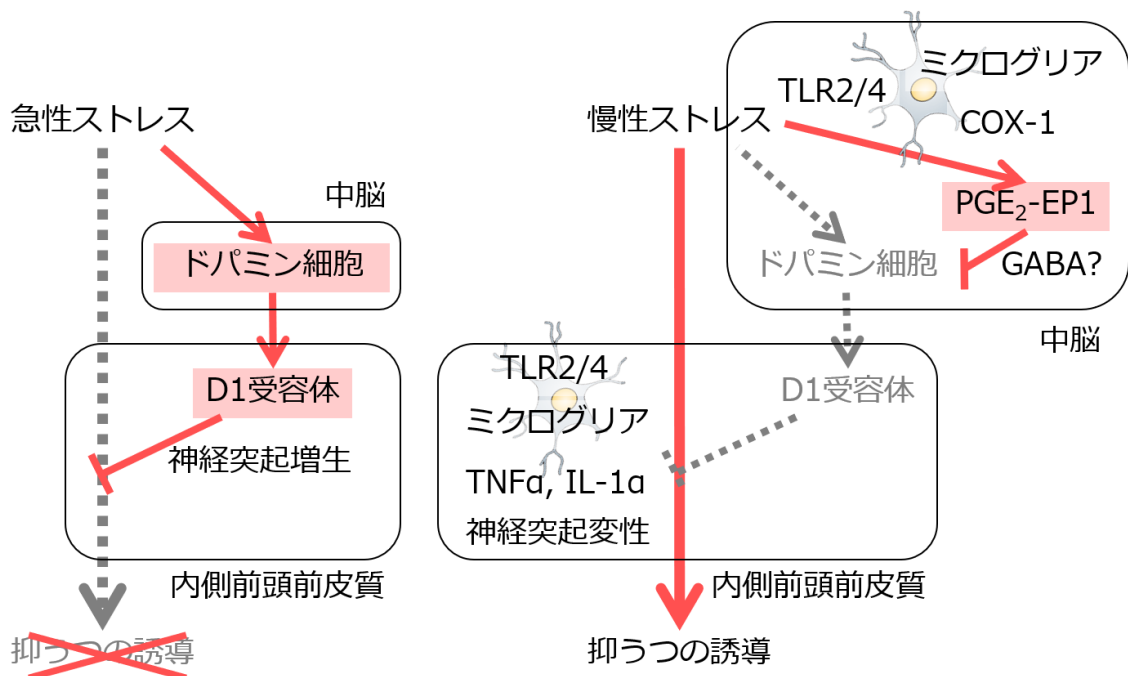
これらの問題を解決するため、我々を含む複数の研究グループがげっ歯類の慢性ストレスモデルを用いた研究を行ってきた。我々はマウスの慢性社会挫折ストレスモデルを用い、急性ストレスが内側前頭前皮質に投射するドパミン系を活性化し、ドパミンD1受容体を介して神経細胞の樹状突起やスパインを増生し、ストレスに対するレジリエンスを増強すること、一方、慢性ストレスによるうつ様行動や不安様行動には自然免疫受容体TLR2とTLR4（TLR2/4）を介した炎症反応が必須であることを示した。慢性ストレスはTLR2/4を介して内側前頭前皮質のミクログリアを活性化し、TNF $\alpha$ とIL-1 $\alpha$ を介して神経細胞の樹状突起の退縮、うつ様行動を誘導していた。並行して、皮質下領域ではTLR2/4依存的に神経細胞由来のエンドカナビノイド2-AGからミクログリアに発現するPG合成酵素COX-1を介してPGE<sub>2</sub>を産生し、その受容体EP1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、うつ様行動を促していた。これらの結果は、慢性ストレスがミクログリア活性化を起点とし、脳領域選択的な炎症関連分子を介してうつ様行動を司る複数の神経回路変容を誘導すること、自然免疫受容体TLR2/4がこれら複数の脳内炎症反応を統御していることを示している（図1）。

慢性ストレスはうつ様行動、不安様行動、認知機能低下など多様な行動変化を誘導するが、これらの行動の個体差は必ずしも相関せず、各行動変化に特異的なメカニズムの存在が推測された。さらに、慢性ストレスによるうつ様行動と不安様行動にはいずれもTLR2/4やPGE<sub>2</sub>-EP1経路が必須であるが、脳内のPGE<sub>2</sub>産生の阻害は慢性ストレスによるうつ様行動を抑制する一方、不安様行動に影響を与えないことも見出した。これらの結果は、慢性ストレスによる行動変化の少なくとも一部に、脳外の炎症反応が関与することを示唆する。我々は、慢性ストレスが骨髄から血管内への好中球・単球の動員を促し、その細胞の一部は脳に浸潤・

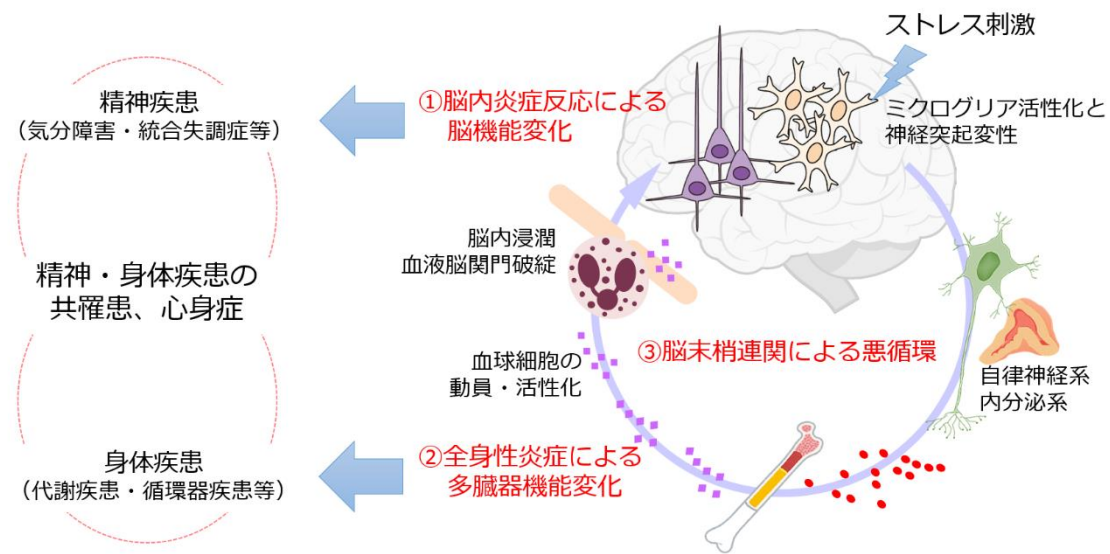
集積することを見出した。特に、慢性ストレスによる好中球の動員は、ストレス終了後長期的に持続し、ストレス感受性のマウス系統差と相関していた。現在、好中球・単球を薬理・遺伝学的に操作することで、慢性ストレスによる行動変化における血液細胞の関与を示しつつある。

これら一連の発見は、ストレス応答が適応的反応から適応不全に至る過程に、脳領域局所の炎症反応と全身性の炎症反応による神経回路リモデリングが重要であることを示唆している（図2）。しかし、慢性ストレスがどのようにミクログリア活性化を増強（プライミング）するのか、ミクログリア活性化がどのように神経回路選択的な作用を発揮するのか、神経細胞の機能・形態変化が生じるメカニズムは何か、慢性ストレスによる複数の炎症反応はどのように相互作用するのか、慢性ストレスによる脳組織リモデリングに抵抗するレジリエンスの実態は何か、ストレス感受性の個体差はどのように生じるのか、動物実験で得られたストレス応答がうつ病などストレス関連疾患の病態にも当てはまるのか、など重要な問題が山積している。今後、ストレスの生物学的基盤の全貌が解明され、ストレス反応を予測し自在に操作する技術が開発されることで、うつ病などストレス関連疾患が克服される日が来ることを願っている。

## ストレスによる脳内炎症を介する脳組織リモデリング



## ストレスによる心身の機能変容の生物学的基盤に関する仮説



### 参考文献

1. Tanaka K et al. 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, 4319-4329 (2012).
2. Deguchi Y et al. mDia and ROCK mediate actin-dependent presynaptic remodeling regulating synaptic efficacy and anxiety. *Cell Rep* 17, 2405-2417 (2016).
3. Shinohara R et al. Dopamine D1 receptor subtype mediates acute stress-induced dendritic growth in excitatory neurons of the medial prefrontal cortex and contributes to suppression of stress susceptibility in mice. *Mol Psychiatry* 23, 1717-1730 (2018).
4. Nie X et al. The innate immune receptors TLR2/4 mediate repeated social defeat stress-induced social avoidance through prefrontal microglial activation. *Neuron* 99, 464-479 (2018).
5. Nie X et al. 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 (2019).
6. Ishikawa Y et al. Repeated social defeat stress induces neutrophil mobilization in mice: maintenance after cessation of stress and strain-dependent difference in response. *Br J Pharmacol* 178, 827-844 (2021).
7. Furuyashiki T, Narumiya S. Stress responses: the contribution of prostaglandin E<sub>2</sub> and its receptors. *Nature Rev Endocrinol* 7, 163-175 (2011). (総説)
8. Furuyashiki T, Kitaoka S. Neural mechanisms underlying adaptive and maladaptive consequences of stress: Roles of dopaminergic and inflammatory responses. *Psychiatry Clin Neurosci* 73, 669-675 (2019). (総説)