

Mini Review

血清中の恒常的 IL-17A 過剰は海馬歯状回のミクログリア活性に影響を及ぼす—精神・神経系疾患への関与の可能性—

佐々木哲也^{1,2)}, 武井 陽介^{1,2)}

抄録: ヘルパー T 細胞サブセットである Th17 細胞による免疫反応は、自閉スペクトラム症、統合失調症、うつ病などの病態生理に関与することが臨床研究から示されている。これらの疾患では中枢神経系の構造異常がみられるが、Th17 細胞と IL-17A の寄与については不明である。本研究では、血清中の IL-17A 濃度が恒常的高値を示す遺伝子改変動物の脳の解析を行い、海馬歯状回でミクログリア活性状態の低下と密度の減少を見いだした。

日本生物学的精神医学会誌 32 (2) : 101-107, 2021

Key words : astrocyte, hippocampus, IL-17A, microglia, ROR γ t, Th17 cells

はじめに

精神・神経系疾患の病態生理において免疫系が重要な役割を果たす知見が集まっている。特にヘルパー T 細胞 17 (T helper 17 : Th17 細胞) による免疫反応は自閉スペクトラム症 (autism spectrum disorder : ASD), 統合失調症, うつ病などの病態に関与することが多くの臨床研究から示唆されている^{1, 8, 19)}。これらの疾患の中枢神経系ではニューロンの配列・層構造の異常, シナプスの密度・形態変化などが認められ, 機能異常の基盤となっていると考えられる³⁴⁾。しかし, 免疫反応がどのような過程を経て神経系に器質的変化を引き起こすのか不明な点が多く, Th17 細胞の寄与については理解が進んでいない。

インターロイキン (interleukin : IL) IL-17A 産生細胞として同定された CD4⁺ヘルパー T 細胞の一つである Th17 細胞は, 細菌や真菌の感染に対する防

御反応, 関節リウマチや多発性硬化症などの炎症性自己免疫疾患の病態形成に関与していると考えられている^{14, 18, 28)}。Th17 細胞は IL-6 と TGF- β の共刺激によってナイーブ T 細胞から分化誘導される²⁹⁾ (図 1)。その際, 転写因子であるレチノイン酸オーファン受容体因子関連核内受容体 γ t (retinoic acid receptor-related orphan nuclear receptor gamma t : ROR γ t) の発現が Th17 細胞分化に必須である¹⁵⁾。また Th17 細胞のほかに, IL-17A 産生 CD8⁺ T 細胞 (Tc17) や, インバリアントナチュラルキラー T (invariant natural killer T : iNKT) 細胞, $\gamma\delta$ T 細胞などの IL-17A 産生 T 細胞があり, それら IL-17A 産生 T 細胞の分化においても ROR γ t の発現が必要であることが知られている^{13, 26)}。

IL-17A は炎症性サイトカインの一つで, IL-17A, IL-17B, IL-17C, IL-17D, IL-17E からなる IL-17 ファミリーに属する。IL-17A は IL-17RA と IL-17RC の複合体からなる受容体に結合し, NF κ B, MAPK,

受理日 : 2021 年 2 月 8 日

Constitutive increase of IL-17A in serum affects microglial activity in the hippocampal dentate gyrus — Possible involvement in neuropsychiatric disorders —

1) 国立大学法人筑波大学医学医療系 解剖学・神経科学研究室 (〒 305-8577 茨城県つくば市天王台 1-1-1) Tetsuya Sasak, Yosuke Takei : Department of Anatomy and Neuroscience, Faculty of Medicine, University of Tsukuba. 1-1-1, Tennodai, Tsukubashi, Ibaraki 305-8577, Japan

2) 国立大学法人筑波大学大学院人間総合科学学術院 人間総合科学研究群 ニューロサイエンス学位プログラム (〒 305-8577 茨城県つくば市天王台 1-1-1) Tetsuya Sasak, Yosuke Takei : PhD Program of Neurosciences, Degree Program of Comprehensive Human Sciences, Graduate School of Comprehensive Human Sciences, University of Tsukuba. 1-1-1, Tennodai, Tsukubashi, Ibaraki 305-8577, Japan

【佐々木哲也 E-mail : tsasaki@md.tsukuba.ac.jp】

【武井 陽介 E-mail : ytakei@md.tsukuba.ac.jp】

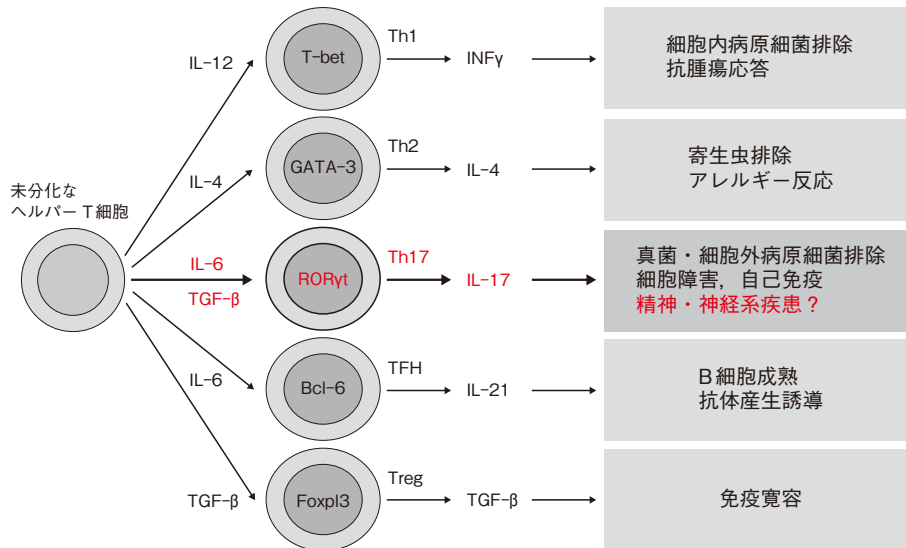


図1 Th17細胞の分化

Th17細胞は、IL-6とTGF-βの共刺激によってナイーブT細胞から分化誘導される。転写調節因子であるRORytの発現がTh17細胞分化に必須である。(文献15をもとに作成)

C/EBPを含む下流経路を活性化させ、標的細胞の抗菌ペプチド、サイトカイン、ケモカインの発現を誘導し炎症応答を惹起させる¹²⁾。

Th17細胞は、小腸および大腸の粘膜固有層に多く存在する⁹⁾。先行研究では、食事内容や腸内細菌の種類によって腸管Th17細胞の活性度が異なることが報告されている。例えば、マウスに高食塩食を摂取させるとTh17細胞への分化が亢進し、血中IL-17Aが上昇する¹⁷⁾。これは腸内環境の変化が血中IL-17Aを介して全身に影響を及ぼしていることを示している。

ASD患者では血中IL-17A濃度が上昇しており、IL-17Aレベルと重症度が相関することが報告されている¹⁾。マウスでは血中IL-17Aの慢性高値により、IL-17Aが内皮細胞の一酸化窒素産生能を抑制され、脳血流量が低下することが報告されている。このマウスでは認知機能低下が観察される^{6, 10)}。しかし、血中IL-17Aの慢性的高値が中枢神経系のニューロンやグリア細胞に対してどのような影響を与えるかは不明のままである。筆者らは、T細胞特異的にRORytを過剰発現するトランスジェニック(transgenic:Tg)マウス^{36, 37)}をモデルとして、IL-17Aの上昇による中枢神経系の変化と行動への影響を解析している。本稿は、当研究室から発表された論文“Effects of RORyt overexpression on the murine central nervous system”³²⁾の内容をMini Reviewとして紹介するものである。

1. RORyt 過剰発現マウスの血清中 IL-17A 濃度の上昇

CD2プロモーター下でRORytを過剰発現するTgマウスは筑波大学医学医療系解剖学・発生学研究室で作製され、先行研究によりポリクローナル形質細胞増加症および自己抗体産生の誘導が報告されている³⁷⁾。本Tgマウスは、野生型マウスと比較してやや低体重であり、脱毛が観察される個体が多かった(未発表)。*Rorc*(RORytをコードする遺伝子)と*Il17A*の発現状態を確認するため、大腸組織における両遺伝子の発現量を定量PCRで比較したところ、本Tgマウスは野生型マウスと比べて両遺伝子とも発現が有意に高かった(図2A)。血清中のIL-17A濃度をELISAによって測定したところ、野生型と比較してRORyt Tgマウスでは有意にIL-17A濃度が高かった(図2B)。これらの結果から、本TgマウスではTh17細胞への分化過剰およびIL-17Aの発現増加が起きていることが確認された。

2. 恒常的 IL-17A 過剰による中枢神経系への影響

恒常的なIL-17A産生過剰状態が中枢神経系に及ぼす影響について、成体の雄RORyt Tgマウス脳を用いて解析を試みた。スタンフォード大学のBarresらの研究グループの細胞種特異的RNA-seqによると、IL-17RAはミクログリアに、IL-17RCは上皮細胞に発現すると報告されている²⁰⁾。一方、培

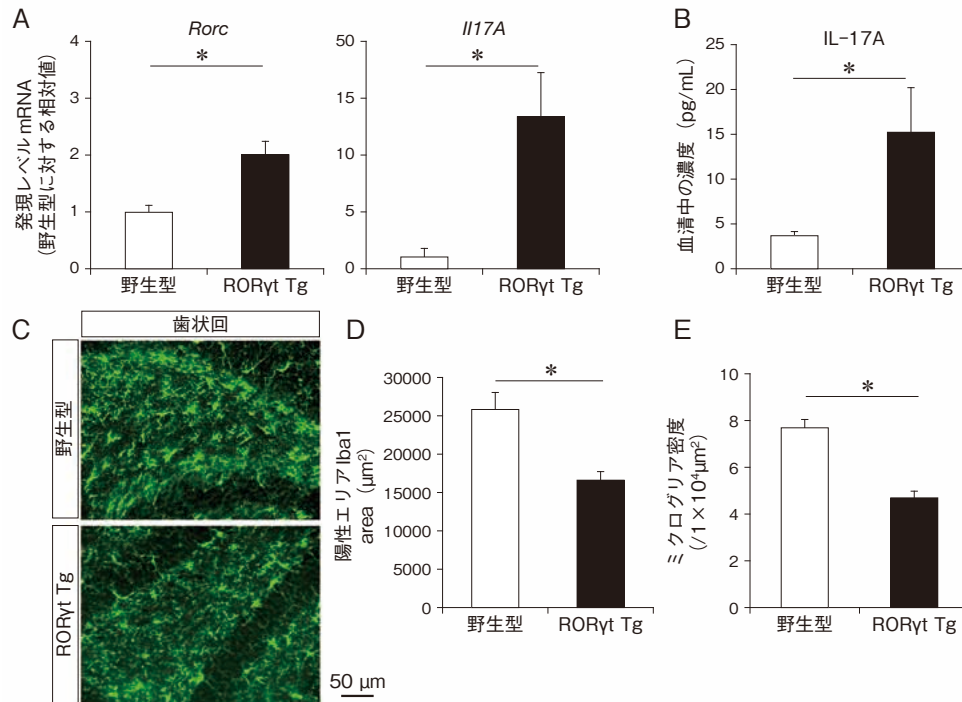


図2 RORγt 遺伝子改変マウスにおける IL-17A 過剰発現と海馬歯状回のみクログリア表現型
 A. 大腸における *Rorc* (左) および *Il17a* (右) の mRNA 発現レベル (two-way ANOVA * $P < 0.05$)。 *Rorc* 遺伝子は RORγt をコードする。 *Rorc* および *Il17a* mRNA の発現レベルは、野生型マウスに比べて本 Tg マウスで有意に高かった。 B. 血清中の IL-17A の濃度 (Student's t-test * $P < 0.05$)。血清中 IL-17A 濃度は、本 Tg マウスで有意に高かった。 C. 野生型マウスと RORγt Tg マウスの歯状回領域における Iba1 の免疫組織化学染色像。 D. Iba1 陽性面積 (Student's t-test * $P < 0.05$)。 E. Iba1+ミクログリア/マクロファージの密度 (Student's t-test * $P < 0.05$)。本 Tg マウスでは、ミクログリアの活性と密度が有意に低かった。本実験には 16 週齢の雄マウスを使用した。(文献 20 をもとに作成)

養細胞を用いた *in vitro* の解析では、IL-17RA がアストロサイトに発現しているという報告もあり⁷⁾、結論は出ていない。血液脳関門を構成するアストロサイトは中枢神経系に入る分子に接し、IL-17A の濃度変化を検知するのではないかと推測された。また神経炎症では、アストロサイトの活性化はミクログリアの機能に影響を与えることが知られている²⁴⁾。筆者らの当初の仮説に反して、本 Tg マウスの海馬 GFAP 陽性アストロサイト、S100b 陽性アストロサイトの密度と形態に大きな変化は認められなかった。一方、歯状回の Iba1 陽性ミクログリア/マクロファージ密度の顕著な減少と Iba1 活性状態の低下が認められた (図 2C)。アメボイド型のミクログリア/マクロファージは観察されず、突起の繊細化と細胞体の縮小が顕著であった。

ミクログリアの活性化は神経幹細胞の数と活性状態に影響を与え、歯状回の神経新生を減少させることが知られている³⁸⁾。本 Tg マウスの海馬において、グリア細胞の活性状態の変化が神経新生に及ぼす影

響について検討するため、未成熟ニューロンのマーカーである doublecortin (DCX) による免疫組織化学染色を行った。本 Tg マウスでは、DCX 陽性細胞の数が増加傾向にあったが統計的な有意差は認められなかった。またグリア細胞は神経回路形成・再編成へ積極的に関与するため、シナプス可塑性にかかわる分子である NMDA 型グルタミン酸受容体のうち特に重要な NR2B と NR2A、そしてその足場タンパク質である PSD95 と PSD93 のタンパク質発現量をウェスタンブロットングで測定したが、本 Tg マウスと野生型マウスの間でそれらの発現量に有意差はみられなかった。物体位置認識試験 (novel object location recognition test)^{注1)}の結果も正常であった。

3. 精神・神経系疾患における免疫システムの異常

脳内の免疫系ではミクログリアが重要な役割を果

たすが、うつ病や統合失調症の患者では、その活性化による炎症性機序の変調が報告されている^{11, 30)}。これらの疾患患者では、血液中や髄液中でも炎症性サイトカインが上昇しており³⁹⁾、また死後脳研究では脳内ミクログリアの過剰活性化を示唆する病理所見が報告されている^{3, 35)}。ASD 患者の脳内では、炎症性サイトカイン (TNF- α , IL-6, IFN- γ) やケモカイン (IL-8) の増加がみられ、弱い炎症状態にあることが示唆されている²¹⁾。

Th17 細胞による免疫反応は当該個体の脳に直接影響を与えるだけでなく、次世代への影響が示されている。すなわち妊娠時のウイルス感染により母体内で活性化した Th17 細胞が放出する IL-17A が胎盤を通過して胎仔脳の形態形成に影響を与え、ASD²²⁾ や統合失調症²³⁾ の病態形成にかかわると考えられている。また、母体免疫活性 (maternal immune activation : MIA) による行動異常にミクログリアの活性化が関与しており、食食関連分子などの発現プロファイルに変化が起きることが示されている²⁵⁾。MIA モデルマウスでは疑似ウイルス感染時に母体 IL-17A 産生が誘導されるが、抗 IL-17A 抗体の投与や IL-17A 産生に関係する腸内細菌を除去することにより、仔の ASD 様脳構造・行動の異常が緩和される^{5, 16)}。これらの結果は、MIA における IL-17A が仔の ASD 発症に寄与する可能性を示している。

筆者の研究室では、IL-17A の脳形態形成への効果を直接的に評価するため、胎仔脳室内に組換え IL-17A タンパクを投与した。その結果、Iba1 陽性ミクログリアが大脳皮質外側 (一次体性感覚野) よりも内側 (帯状回皮質) に多数確認されること、帯状回皮質のなかでも脳室帯・脳室下帯に局在しており、それらの細胞は CD68 陽性であり活性化状態 (食食能が高い) にあることを見いだしている^{31, 33)}。

4. 本研究のまとめと展望

本稿では、T 細胞特異的 ROR γ t 過剰発現マウスを用いて、血清中の恒常的 IL-17A 高値が当該個体の中枢神経系に及ぼす影響についての研究の一端を紹介した。Th17 細胞を介した炎症反応は血液脳関門機能の破綻に寄与し、認知障害を引き起こす可能性がある^{2, 6)}。事前の予想に反して、海馬アストロサイトの形態や密度に変化は認められなかった。一方、歯状回ミクログリアの密度と活性化状態には顕著な低下がみられた。海馬シナプス分子の発現量に変化がないことと物体位置認識試験の結果が正常で

あったことから、本 Tg マウスの脳内炎症のレベルは軽度なものであることが示唆される。筆者らの先行研究では、本 Tg マウスは、妊娠中に poly (I:C) 依存性の炎症反応性を減弱することが示されている³⁶⁾。IL-17A の継続的高値は、免疫システムの抑制系を刺激し、ミクログリアの活性を抑制しているのかもしれない。Th1, Th2, および調節性 T (regulatory T : Treg) 細胞、ならびに IL-4 や IFN- γ などの複数の制御系が IL-17A 経路を阻害することが知られており、これらの調節系のうち、特に Th17 細胞と Treg 細胞のバランスが Th17 細胞関連免疫応答の調節に重要である^{4, 27)}。ROR γ t の過剰発現による IL-17A の継続的な高値は、これらの抑制系を増強すると推測している。また ROR γ t Tg マウスの遺伝的背景を C57BL/6 から C57BL/6 と BALB/c の混合型に変更すると、IL-17 と IL-6 の炎症アンプによるポリクローナル形質細胞症が生じたことを考えると³⁷⁾、中枢神経系の表現型も遺伝的背景に依存している可能性がある。ROR γ t Tg マウスのミクログリアの脳内表現型に関与する免疫制御系の詳細を解明するため、遺伝子発現解析や IL-17 受容体の中枢神経系の発生・発達に伴う発現変化も含めて、詳細な解析を計画している。

おわりに

本研究は、筑波大学医学医療系の大塚優江さんに技術的なサポートをいただいた。本研究の一部は、先進医薬研究振興財団、内藤記念科学振興財団、武田科学振興財団、金原一郎記念医学医療振興財団、基礎生物学研究所・共同利用研究 (Nos. 18-509 ; 20-507)、筑波大学オープンファシリティー推進室のサポートのもとで行われた。佐々木は、新学術領域「マルチスケール脳」 (<http://multiscale-brain.umin.ne.jp/>)、 「先端モデル動物支援プラットフォーム」 (16H06276)、自然科学大学間連携推進機構 (NICA) のサポートを受けている。すべての動物実験は、国立大学法人筑波大学動物実験取扱規程に従って行われた。開示すべき利益相反は存在しない。

注 1) 物体位置認識試験 (novel object location recognition test) は、海馬依存性記憶を試験する行動テストである。1 日目は、アリーナ内に 2 つのブロックを平行に配置し、2 日目には、右側のブロックを異なる場所に配置する。マウスがそれぞれのブロックを探索する時間を測定する。詳細は文献 20 図 3 を参照。

文 献

- 1) Al-Ayadhi LY and Mostafa GA (2012) Elevated serum levels of interleukin-17A in children with autism. *J Neuroinflammation*, 9 : 158.
- 2) Argaw AT, Asp L, Zhang J, et al (2012) Astrocyte-derived VEGF-A drives blood-brain barrier disruption in CNS inflammatory disease. *J Clin Invest*, 122 : 2454-2468.
- 3) van Berckel BN, Bossong MG, Boellaard R, et al (2008) Microglia activation in recent-onset schizophrenia : a quantitative (R) - [11C] PK11195 positron emission tomography study. *Biol Psychiatry*, 64 : 820-822.
- 4) Chen X and Oppenheim JJ (2014) Th17 cells and Tregs : unlikely allies. *J Leukoc Biol*, 95 : 723-731.
- 5) Choi GB, Yim YS, Wong H, et al (2016) The maternal interleukin-17a pathway in mice promotes autism-like phenotypes in offspring. *Science*, 351 : 933-939.
- 6) Cipollini V, Anrather J, Orzi F, et al (2019) Th17 and cognitive impairment : possible mechanisms of action. *Front Neuroanat*, 13 : 95.
- 7) Das Sarma J, Ciric B, Marek R, et al (2009) Functional interleukin-17 receptor A is expressed in central nervous system glia and upregulated in experimental autoimmune encephalomyelitis. *J Neuroinflammation*, 6 : 14.
- 8) Debnath M and Berk M (2014) Th17 pathway-mediated immunopathogenesis of schizophrenia : mechanisms and implications. *Schizophr Bull*, 40 : 1412-1421.
- 9) Dong C (2008) TH17 cells in development : an updated view of their molecular identity and genetic programming. *Nat Rev Immunol*, 8 : 337-348.
- 10) Engelhardt B and Ransohoff RM (2012) Capture, crawl, cross : the T cell code to breach the blood-brain barriers. *Trends Immunol*, 33 : 579-589.
- 11) Foster R, Kandaneeratchi A, Beasley C, et al (2006) Calprotectin in microglia from frontal cortex is up-regulated in schizophrenia : evidence for an inflammatory process? *Eur J Neurosci*, 24 : 3561-3566.
- 12) Gaffen SL (2009) Structure and signalling in the IL-17 receptor family. *Nat Rev Immunol*, 9 : 556-567.
- 13) Huber M, Heink S, Grothe H, et al (2009) A Th17-like developmental process leads to CD8 (+) Tc17 cells with reduced cytotoxic activity. *Eur J Immunol*, 39 : 1716-1725.
- 14) Ishigame H, Kakuta S, Nagai T, et al (2009) Differential roles of interleukin-17A and-17F in host defense against mucosal bacterial infection and allergic responses. *Immunity*, 30 : 108-119.
- 15) Ivanov II, McKenzie BS, Zhou L, et al (2006) The orphan nuclear receptor ROR γ directs the differentiation program of proinflammatory IL-17 + T helper cells. *Cell*, 126 : 1121-1133.
- 16) Kim S, Kim H, Yim YS, et al (2017) Maternal gut bacteria promote neurodevelopmental abnormalities in mouse offspring. *Nature*, 549 : 528-532.
- 17) Kleiweietfeld M, Manzel A, Titze J, et al (2013) Sodium chloride drives autoimmune disease by the induction of pathogenic TH17 cells. *Nature*, 496 : 518-522.
- 18) Langrish CL, Chen Y, Blumenschein WM, et al (2005) IL-23 drives a pathogenic T cell population that induces autoimmune inflammation. *J Exp Med*, 201 : 233-240.
- 19) Leff-Gelman P, Mancilla-Herrera I, Flores-Ramos M, et al (2016) The immune system and the role of inflammation in perinatal depression. *Neurosci Bull*, 32 : 398-420.
- 20) Li Q, Cheng Z, Zhou L, et al (2019) Developmental heterogeneity of microglia and brain myeloid cells revealed by Deep Single-Cell RNA sequencing. *Neuron*, 101 : 207-223 e10.
- 21) Li X, Chauhan A, Sheikh AM, et al (2009) Elevated immune response in the brain of autistic patients. *J Neuroimmunol*, 207 : 111-116.
- 22) Lombardo MV, Moon HM, Su J, et al (2018) Maternal immune activation dysregulation of the fetal brain transcriptome and relevance to the pathophysiology of autism spectrum disorder. *Mol Psychiatry*, 23 : 1001-1013.
- 23) Luan R, Cheng H, Li L, et al (2015) Maternal lipopolysaccharide exposure promotes immunological functional changes in adult offspring CD4 + T Cells. *Am J Reprod Immunol*, 73 : 522-535.
- 24) Matejuk A and Ransohoff RM (2020) Crosstalk between astrocytes and microglia : An overview. *Front Immunol*, 11 : 1416.
- 25) Mattei D, Ivanov A, Ferrai C, et al (2017) Maternal immune activation results in complex microglial transcriptome signature in the adult offspring that is reversed by minocycline treatment. *Trans Psychiatry*, 7 : e1120.

- 26) Michel ML, Mendes-da-Cruz D, Keller AC, et al (2008) Critical role of ROR-gammat in a new thymic pathway leading to IL-17-producing invariant NKT cell differentiation. *Proc Natl Acad Sci USA*, 105 : 19845-19850.
- 27) Okubo Y, Mera T, Wang L, et al (2013) Homogeneous expansion of human T-regulatory cells via tumor necrosis factor receptor 2. *Sci Rep*, 3 : 3153.
- 28) Pene J, Chevalier S, Preisser L, et al (2008) Chronically inflamed human tissues are infiltrated by highly differentiated Th17 lymphocytes. *J Immunol*, 180 : 7423-7430.
- 29) Bhaumik S and Basu R (2017) Cellular and molecular dynamics of Th17 differentiation and its developmental plasticity in the intestinal immune response. *Front Immunol*, 8 : 254.
- 30) Radewicz K, Garey LJ, Gentleman SM, et al (2000) Increase in HLA-DR immunoreactive microglia in frontal and temporal cortex of chronic schizophrenics. *J Neuropathol Exp Neurol*, 59 : 137-150.
- 31) Sasaki T, Bao P, Takada T, et al (2020) Effects of IL-17A on activation and localization of microglia in murine cerebral cortex-Aiming to understand cortical abnormalities and ASD pathogenesis by IL-17A. *Japanese J Bio Psychiatry*, 31 (3) 93-98.
- 32) Sasaki T, Nagata R, Takahashi S, et al (2021) Effects of ROR γ t overexpression on the murine central nervous system. *Neuropsychopharmacol Rep*, 102-110.
- 33) Sasaki T, Tome S and Takei Y (2020) Intraventricular IL-17A administration activates microglia and alters their localization in the mouse embryo cerebral cortex. *Mol Brain*, 13 : 93.
- 34) Stoner R, Chow ML, Boyle MP, et al (2014) Patches of disorganization in the neocortex of children with autism. *N Engl J Med*, 370 : 1209-1219.
- 35) Takano A, Arakawa R, Ito H, et al (2010) Peripheral benzodiazepine receptors in patients with chronic schizophrenia : a PET study with [11C] DAA1106. *Int J Neuropsychopharmacol*, 13 : 943-950.
- 36) Tome S, Sasaki T, Takahashi S, et al (2019) Elevated maternal retinoic acid-related orphan receptor-gammat enhances the effect of polyinosinic-polycytidylic acid in inducing fetal loss. *Exp Anim*, 68 : 491-497.
- 37) Yoh K, Morito N, Ojima M, et al (2012) Overexpression of RORgammat under control of the CD2 promoter induces polyclonal plasmacytosis and autoantibody production in transgenic mice. *Eur J Immunol*, 42 : 1999-2009.
- 38) Yousef H, Czupalla CJ, Lee D, et al (2019) Aged blood impairs hippocampal neural precursor activity and activates microglia via brain endothelial cell VCAM1. *Nat Med*, 25 : 988-1000.
- 39) Zorrilla EP, Luborsky L, McKay JR, et al (2001) The relationship of depression and stressors to immunological assays : a meta-analytic review. *Brain Behav Immun*, 15 : 199-226.

■ ABSTRACT**Constitutive increase of IL-17A in serum affects microglial activity in the hippocampal dentate gyrus
— Possible involvement in neuropsychiatric disorders —**Tetsuya Sasaki^{1,2)}, Yosuke Takei^{1,2)}1) *Department of Anatomy and Neuroscience, Faculty of Medicine, University of Tsukuba*2) *PhD Program of Neurosciences, Degree Program of Comprehensive Human Sciences,
Graduate School of Comprehensive Human Sciences, University of Tsukuba*

Immune responses often play an important role in the pathogenesis of neuropsychiatric disorders. T-helper 17 (Th17) cells are a subset of CD4⁺ T cells that produce interleukin (IL)-17A. Recent studies showed that an increase in circulating IL-17A causes cognitive dysfunction, although it is unknown how increased systemic IL-17A affects brain function. Using transgenic mice overexpressing ROR γ t, a transcription factor essential for differentiation of Th17 cells (ROR γ t Tg mice), we examined changes in the brain caused by chronically increased IL-17A resulting from excessive activation of Th17 cells. ROR γ t Tg mice exhibited upregulated *Rorc* and *Il17A* mRNA expression in the colon, as well as a constitutive increase in circulating IL-17A. We found that the immunoreactivity of Iba1 and density of Iba1+ microglia were lower in the dentate gyrus of ROR γ t Tg mice compared with wild-type mice. However, GFAP⁺ astrocytes were unchanged in the hippocampi of ROR γ t Tg mice. In addition, novel object location test results indicated no difference in preference between these mice. Our findings indicate that a continuous increase of IL-17A in response to ROR γ t overexpression resulted in decreased microglia activity in the dentate gyrus.

(Japanese Journal of Biological Psychiatry 32 (2) : 101-107, 2021)