

抗うつ作用と海馬神経可塑性

小林 克典

日本医科大学大学院医学研究科薬理学分野

Antidepressant Action and Hippocampal Neuronal Plasticity

Katsunori Kobayashi

Department of Pharmacology, Graduate School of Medicine, Nippon Medical School

Abstract

Antidepressant drugs are widely used to treat mood and anxiety disorders. However, the cellular mechanisms underlying their therapeutic effects and adverse reactions are not well understood. We have shown that chronic treatment with the serotonergic antidepressant fluoxetine causes various changes in physiological functions of granule cells in the hippocampal dentate gyrus in mice. A lower dose of fluoxetine can stabilize serotonergic modulation at the synapse formed by the mossy fiber axon of the granule cell onto the pyramidal cell in the CA3 region. A higher dose of fluoxetine markedly enhances both serotonergic and dopaminergic modulations at the mossy fiber synapse. In addition, higher-dose fluoxetine reverses the state of maturation of the dentate granule cells in adult mice. After treatment with fluoxetine, the granule cell shows immature physiological properties, including higher somatic excitability and reduced frequency facilitation at the mossy fiber synapse. This “dematuration” is induced in a large population of the dentate neurons and is maintained for at least 1 month after withdrawal of fluoxetine. In a mouse model of neuroendocrine dysregulation of mood disorders produced through chronic treatment with corticosterone, the fluoxetine-induced plastic changes in the dentate gyrus are facilitated, and the granule cell dematuration can be induced at a fluoxetine dose producing blood levels comparable to those in patients receiving chronic fluoxetine treatment. Our findings suggest that the fluoxetine-induced plastic changes in the hippocampal dentate gyrus are candidate cellular bases involved in mechanisms of action of antidepressant drugs.

(日本医科大学医学会雑誌 2014; 10: 6-12)

Key words: hippocampus, antidepressant, neuronal plasticity, maturation, synaptic transmission

はじめに

抗うつ薬は気分障害や不安障害の治療に広く用いら

れているが、その治療効果や有害反応の神経基盤の詳細は不明である。現在臨床で用いられている抗うつ薬の主な標的は、セロトニン、ノルアドレナリンなどを伝達物質とする中枢のモノアミン神経系で、これらの

Correspondence to Katsunori Kobayashi, Department of Pharmacology, Graduate School of Medicine, Nippon Medical School, 1-1-5 Sendagi, Bunkyo-ku, Tokyo 113-8602, Japan

E-mail: katsu@nms.ac.jp

Journal Website (<http://www.nms.ac.jp/jmanms/>)

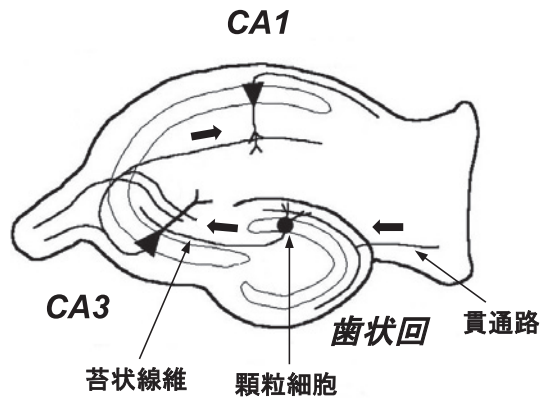


図1 海馬の興奮性神経回路

伝達物質のトランスポーターや受容体に作用してモノアミン神経機能を増強することが治療効果に結びつくと考えられている。例として、選択的セロトニン再取込阻害薬 (selective serotonin reuptake inhibitor, SSRI) はセロトニントランスポーターを阻害して細胞外のセロトニン濃度を上昇させる。しかし、この効果が速やかに生じるのに対して、一般に抗うつ効果や抗不安効果の発現には数週間以上を要する。したがって、セロトニン濃度上昇に続く何らかの二次的な変化が治療効果に結び付くと考えられる。この抗うつ薬の作用の神経基盤に関しては多くの仮説が提唱されており、抗うつ薬の直接の作用部位がモノアミン神経系であることから、初期にはモノアミンの受容体発現変化などが有力仮説とされた。近年はグルタミン酸作動性のニューロンやシナプスの変化が有力視されているが、現時点でも確定的な説はない。筆者らは抗うつ薬の作用機序について精力的に研究を行っており、セロトニン作用の安定化や神経脱成熟などの新仮説を提唱してきた。本稿では筆者らの研究を中心に、抗うつ薬の作用機序と海馬神経可塑性の関係について概説する。

抗うつ薬の標的としての海馬歯状回

抗うつ薬の標的であるモノアミン神経系は脳全体に神経線維を投射しているため、抗うつ薬は様々な脳部位の機能に影響を及ぼし得る。動物実験によっていくつかの脳部位が抗うつ薬の作用部位として重要な役割を果たすことが示されているが、その一つとして海馬の歯状回が挙げられる。歯状回は海馬の興奮性神経回路の入り口に位置し(図1)、記憶などの認知機能や情動の調節において重要な役割を果たす。歯状回の主

要ニューロンである顆粒細胞はその軸索、苔状線維を海馬CA3領域に投射して興奮性シナプスを形成する。苔状線維が形成するシナプスは、CA3領域の錐体細胞の興奮性に対して強い影響を持ち、単一の苔状線維入力によって錐体細胞の発火に必要な電位変化が生じる。この性質によって、苔状線維入力はCA3神経回路におけるシナプス可塑性を制御する教師入力としての機能を果たす¹。したがって、歯状回は海馬神経回路の動作制御において重要な役割を果たす部位であり、歯状回の神経細胞の機能変化は海馬全体に大きな影響を及ぼし得る。歯状回では成体でも神経新生が継続しており、新たに生まれた顆粒細胞は歯状回の神経回路に組み込まれて機能する。実験動物において抗うつ薬を投与すると、歯状回の成体神経新生が促進されることが示された²。ある種のストレスに歯状回の成体神経新生を抑制する効果があることから、神経新生の変化がうつ病の病態と治療の両者に関与することが提唱された³。抗うつ効果の発現と同様に神経新生の促進は薬物の慢性投与を必要とし、うつ病の電気痙攣療法の動物モデルである電気痙攣刺激も同様の効果を持つ。実験動物において、細胞増殖を阻害するX線を海馬に照射すると抗うつ薬による行動変化が抑制されることが報告され、歯状回の神経新生が抗うつ薬の効果に必要であることが示唆された⁴。この抗うつ作用の神経新生仮説は抗うつ薬の慢性投与の必要性や、異なる処置が同様の抗うつ効果を持つという臨床的事実を良く説明できる。しかし、神経新生を特異的に促進させたマウスでは、抗うつ薬投与を模倣するような行動変化は生じないことが報告された⁵。歯状回の神経新生が抗うつ薬の効果に必要であるかまたは寄与する可能性はあるが、神経新生の増減のみによってうつ病・抗うつ作用を説明する単純な神経新生仮説に関しては現在では否定的である³。

モノアミンによる苔状線維シナプスの修飾と抗うつ薬の効果

一般にモノアミンはシナプス伝達の修飾や遅い電位変化などによって中枢神経機能に対して調節的に作用する。苔状線維入力はCA3神経回路に強い影響を及ぼすため、苔状線維シナプス伝達の修飾は海馬機能制御において重要と考えられる。著者らは電気生理学的手法を用いて苔状線維シナプス伝達に対するモノアミンの効果を検討し、セロトニンとドーパミンがシナプス伝達を増強することを発見した^{6,7}。詳細な解析の結果、セロトニンは5-HT₄受容体を活性化し、ドーパミ

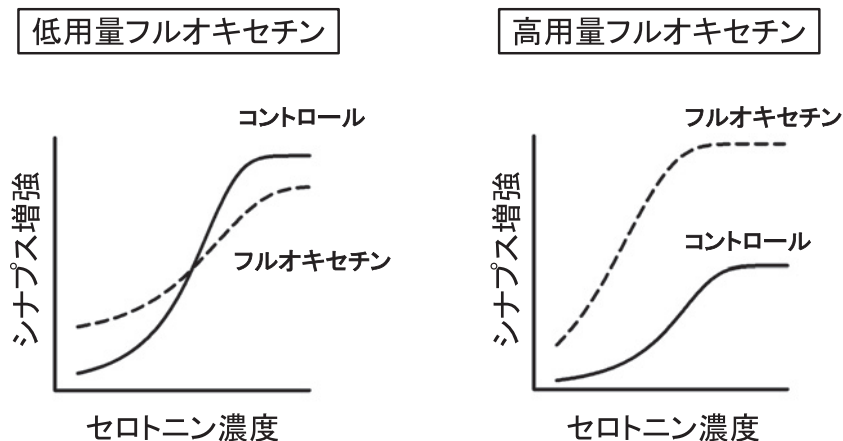


図2 セロトニンによるシナプス修飾に対するフルオキセチンの効果

ンは D_1 様受容体を活性化し、いずれも cAMP 経路を介してシナプス前性に苔状線維シナプス伝達を増強することが明らかになった。これらのモノアミンによるシナプス修飾に対する SSRI フルオキセチンの効果を検討したところ多様な効果が観察された。成体マウスに比較的低用量 (10 mg/kg/day) のフルオキセチンを慢性投与したところ、低濃度のセロトニンによるシナプス修飾は増強され、逆に高濃度のセロトニンによるシナプス修飾は抑制された⁷。この効果は、セロトニンが不足している場合にはその作用を高め、過剰の時には抑制するため、セロトニンの作用を安定化すると考えられる。この安定化作用にはフルオキセチンの慢性投与が必要で、急性投与ではこのような効果は見られなかった。高用量 (22 mg/kg/day) のフルオキセチンを慢性投与すると、セロトニンによるシナプス修飾の顕著な亢進が見られ、この効果はセロトニンが高濃度の時にも見られた⁸。つまり、セロトニンのシナプス修飾作用に対するフルオキセチンの効果は、セロトニンの濃度とフルオキセチンの用量に依存して変化の方向が変わることになる (図 2)。高用量のフルオキセチンを投与したマウスを用いて 5-HT_{1A} 受容体特異的リガンドの結合を検討したところ、脳全体において減少傾向が見られ、一部の領域では有意な減少が検出された⁹。このリガンド結合低下は細胞外セロトニン濃度上昇に対して順応的に生じた受容体のダウンレギュレーションを反映すると考えられる。したがって、高用量フルオキセチンによって誘導されるセロトニンのシナプス修飾作用の増強は、受容体の発現上昇によるものではなく、その下流のシグナル機構の増強によって生じると考えられる。

高用量のフルオキセチンを投与すると、ドーパミンによるシナプス修飾も顕著に増強され、その状態が一

カ月以上持続した⁹。この効果はセロトニン神経毒の脳室内投与によって抑制されるため、セロトニンを介した効果と言える。この時、ドーパミン D_1 様受容体リガンドの結合は上昇していたため、ドーパミンによるシナプス修飾の増強については少なくとも一部は受容体発現量の上昇によるものと考えられる。ドーパミンによるシナプス修飾とセロトニンによるシナプス修飾は共通の細胞内経路を介しているため、セロトニンによるシナプス修飾の増強と同様に、受容体の下流の経路の変化もフルオキセチンの効果に関与する可能性がある。リガンド結合の上昇は歯状回と苔状線維束に特異的であり、ほかの脳部位では有意な変化は見られなかった。以上より、フルオキセチンはドーパミン D_1 様受容体によるシナプス修飾に対して海馬特異的に可塑的な変化を誘導することが示された。

低用量のフルオキセチンを投与したマウスでは、新奇環境における活動量の低下が見られた⁷。ドーパミンによる苔状線維シナプス伝達の修飾と新奇環境における活動量は負の相関を示すことが分かっており、モノアミンによる苔状線維シナプスの修飾は新奇環境における活動量の調節に関与すると考えられる¹⁰。ホームケージから新奇環境にマウスを移すと活動量が増加し、海馬においてセロトニン濃度が上昇する。図 2 に示す通り低用量のフルオキセチン投与後は苔状線維シナプス伝達の修飾のセロトニン濃度依存性が緩やかになっているため、セロトニン濃度上昇の影響が弱まり活動量の変化も少なくなった可能性がある。低用量のフルオキセチンによるこのような行動変化は、抗うつ作用よりも抗不安作用や多動を示す疾患に対する治療効果に関与することが推測される。高用量のフルオキセチンを投与した場合は新奇環境における活動量の変化は見られず、ホームケージでの活動量、不安様行動、

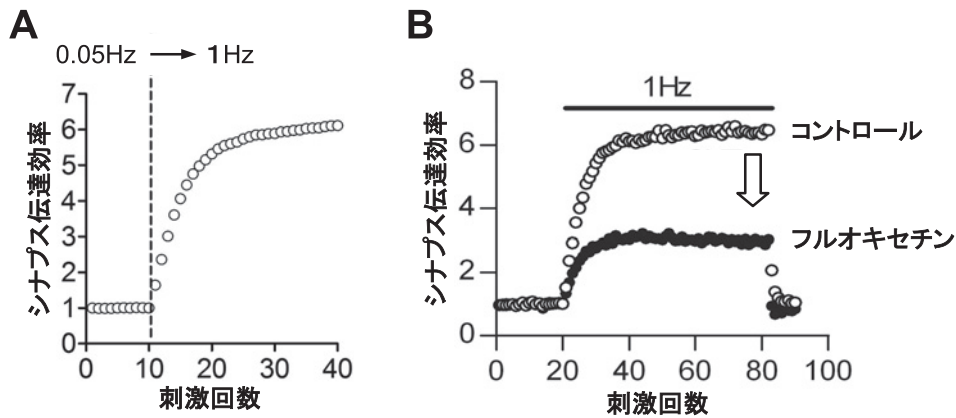


図3 フルオキセチンによるシナプス促進の抑制

(A) 1 Hz 刺激によって誘導した、苔状線維シナプス伝達の促進. (B) 高用量のフルオキセチンによるシナプス促進の抑制

うつ様行動などに多様な変化が見られる¹¹。後述の通り高用量のフルオキセチンはモノアミンによるシナプス修飾以外にも様々な機能的変化を誘導するため、モノアミンの作用の変化と行動変化を関連付けることは難しい。

海馬歯状回における神経細胞の脱成熟

苔状線維シナプス伝達に対するフルオキセチンの効果を検討する過程で、フルオキセチンがシナプス伝達そのものに対して非常に強い効果を持つことに気付いた。苔状線維シナプスでは頻回刺激によって顕著なシナプス伝達効率の短期的上昇（促進）が生じる。苔状線維シナプスにおけるシナプス促進は中枢シナプスの促進としては例外的に大きく（図3A）、CA3神経回路における苔状線維シナプスの教師入力としての役割において重要である¹。一般にシナプス促進はシナプス前細胞（この場合は顆粒細胞）由来の機能で、伝達物質の放出確率の増加を反映する。苔状線維シナプスの促進は生後発達とともに上昇し、3~4週齢で成熟レベルに達する。したがって、巨大な促進は苔状線維シナプスおよびシナプス前細胞である顆粒細胞の機能的成熟の指標となる⁸。著者らの研究によって、複数の系統の遺伝子改変マウスにおいて歯状回顆粒細胞が成体においても未成熟状態にあることが示されているが、これらのマウスでは苔状線維シナプスも未成熟で、野生型マウスに比べてシナプス促進が顕著に低下している^{12,13}。高用量のフルオキセチンを9週齢のマウスに4週間投与すると、この苔状線維シナプスの促進が強く抑制され（図3B）、その大きさは生後10日齢のマウスと同程度になった⁸。基底状態の伝達物質

放出確率が増加するとシナプス促進の低下が生じ得るが、フルオキセチン投与後も伝達効率の変化は見られなかったためこの可能性は低い。上述の通り、苔状線維シナプスの促進は成熟とともに増加するため、この場合フルオキセチンによって苔状線維シナプスおよび顆粒細胞が機能的に幼若化した可能性がある。高用量のフルオキセチンはさらに以下の特徴的な変化を誘導した：1)カルビンジンなどの成熟顆粒細胞マーカーの発現低下、2)幼若顆粒細胞マーカー発現上昇、3)フットショックによって誘導される最初期遺伝子 *c-fos* 発現の低下、4)細胞体興奮性上昇（図4）。最初期遺伝子発現は *in vivo* におけるニューロンの刺激反応性の成熟を反映し、細胞体興奮性は成熟に伴って低下する。したがって、これらの変化はフルオキセチン投与後の顆粒細胞の機能特性およびステージマーカー発現が全般的に未成熟様の状態にあることを示している。この効果の説明としては以下の二通りが考えられる：1)神経新生の促進によって未成熟細胞が増加して成熟細胞と入れ替わった、2)成熟細胞の表現型が未成熟様に変化した。これらの可能性を直接的に検討するため、生後1~3日で新生したニューロンをS期マーカー BrdU でラベルし、その成熟過程を追跡する実験を行ったところ、いったん成熟状態に達した顆粒細胞がフルオキセチン投与によって未成熟細胞様に変化することが明らかになった。この新しい現象を成熟の逆転という意味で、脱成熟“dematuration”と名付けて報告した⁸。脱成熟はセロトニン神経毒の脳室内投与で抑制され、セロトニン 5-HT₁受容体欠損マウスにおいて低下していた。したがって、脱成熟の誘導にはセロトニン 5-HT₁受容体が重要な役割を果たすと考えられる。カルビンジンや *c-fos* の発現は生後10日

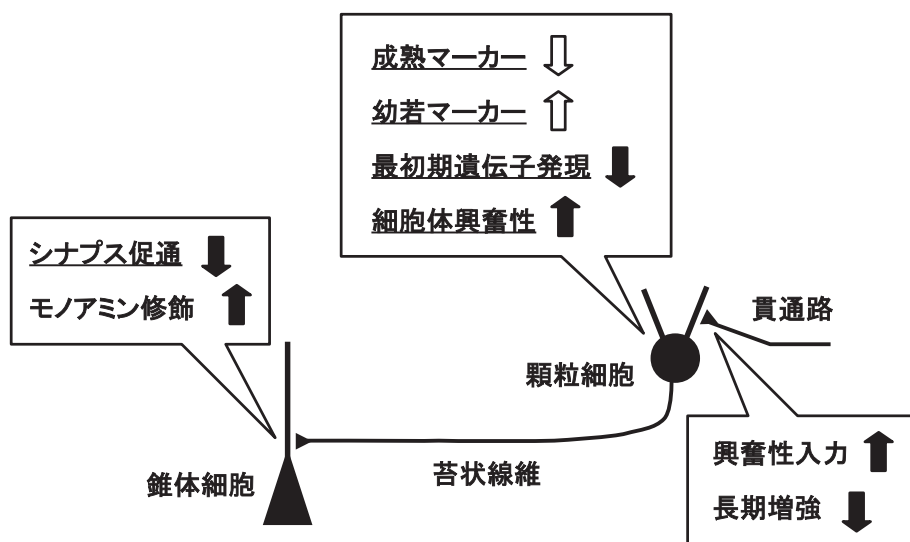


図4 フルオキシセチンによる歯状回神経回路の変化
高用量のフルオキシセチンによる機能変化（黒矢印）と成熟ステージマーカー発現変化（白矢印）。下線は脱成熟誘導を特徴付ける変化を示す。

齢程度から見られ、シナプス促通の低下から推定した日齢と一致している。また、成体で新生した顆粒細胞におけるマーカー発現の変化などと比較すると、脱成熟顆粒細胞の成熟度は顆粒細胞の通常の成熟過程における3~4週齢の「細胞」と同程度と推定される⁸。5~6週で成熟顆粒細胞となるため、フルオキシセチンは顆粒細胞の状態を成熟に達する約2週前の状態に戻したことになる。これもシナプス促通の変化から推定した値とほぼ一致する。

脱成熟の誘導と同時に、貫通路→顆粒細胞シナプスにおいて興奮性入力の増強が生じ、さらにシナプス伝達の長期増強が低下する。上記のモノアミンによるシナプス修飾も併せると、高用量のフルオキシセチンは歯状回を中心とする神経回路にきわめて多様な機能的変化を誘導する（図4）。ドーパミンによるシナプス修飾の増強と同様に、脱成熟もフルオキシセチンの断薬後一カ月以上持続する可塑的な変化である¹¹。これらの結果はSSRIが長期的に脳機能に影響を及ぼすことを良く説明できる。脱成熟誘導後は、活動性の指標とされるc-fos発現が低下しているにもかかわらず、興奮性入力や細胞体興奮性入力は上昇している。したがって、フルオキシセチンによるc-fos発現の低下は活動性の低下ではなく、神経細胞が活動してもc-fosを発現しない状態になったと考えなければならない。同様に、フルオキシセチンの効果を単純に興奮性上昇と考えるのも間違いであり、これらの変化は脱成熟とそれに伴う機能変化として包括的に考慮する必要がある。また、これらの効果は脳機能に対して必ずしも有益に働

くとは限らず、健康なマウスに脱成熟を誘導すると行動の不安定化などの行動異常も発現する¹¹。行動の不安定化と脱成熟によるシナプス促通の低下は個体レベルで相関が見られるため、行動変化の基盤に脱成熟が関与する可能性が高い。脱成熟が治療効果に寄与するか否かは、薬物投与以前の神経病態あるいは神経機能異常がいかなる状態にあるかに依存すると考えられる。

コルチコステロンによる脱成熟の促進

脱成熟仮説は抗うつ薬の神経基盤を説明する有力仮説となる可能性があるが、脱成熟の誘導に比較的高用量のフルオキシセチンを必要とすることがこの仮説の問題点であった。薬物の血中濃度を指標とした場合、マウスに10~18 mg/kg/dayのフルオキシセチンを経口投与すると臨床用量使用時のヒトと同様の濃度になることが報告されている¹⁴。脱成熟の安定な誘導には22 mg/kg/dayが必要であり、これは過量投与となる可能性がある。また、上記の解析はすべて健康なマウスを用いているが、病的な状態で脱成熟が誘導されるかどうか不明である。これらの点を検討するため、著者らはコルチコステロンの慢性投与によって作製した、うつ・不安のモデルマウスを用いて適正值とされる10 mg/kg/dayのフルオキシセチンの効果を再検討した¹⁵。フルオキシセチンの血中濃度を測定したところ、臨床用量使用時のヒトの血中濃度と同程度であり、コルチコステロン投与はフルオキシセチンの血中濃度に影

響を及ぼさなかった。コントロール群（コルチコステロンの溶媒投与）では、フルオキセチンは苔状線維シナプスにおけるシナプス促進、ドーパミンによる修飾、顆粒細胞の成熟マーカー発現に対して有意な変化を及ぼさなかったが、コルチコステロン投与群ではこれらがすべて 22 mg/kg/day 投与時と同様に变化した。また、セロトニンによるシナプス修飾はコントロール群では減少傾向であったのに対し、コルチコステロン投与群では増加傾向に転じ、コルチコステロン投与とフルオキセチン投与との間には有意な交互作用が見られた。以上より、コルチコステロンはフルオキセチンによる脱成熟とモノアミンのシナプス修飾作用の増強を促進すると結論した。したがって、脱成熟の誘導には必ずしも高用量のフルオキセチンは必要ではなく、病的状態では脱成熟の誘導が促進されることが示された。コルチコステロン慢性投与によるモデルマウスは、うつ病などに見られるストレス応答系の機能異常を模したものであり、これらの結果はヒトにおいてもある種の病的状態では臨床用量の抗うつ薬によって脱成熟が誘導されることを示唆している。

脱成熟と成体神経新生促進の関係

抗うつ薬による成体神経新生の促進は抗うつ作用の基盤を説明する最有力仮説の一つであるが、神経新生率が非常に低いことが大きな問題である。通常実験に用いられる 10 週齢程度のラットやマウスで、典型的な一カ月間の慢性投与中に新生するニューロンは歯状回全体ニューロンの 1% 程度で、ヒトの成人の推定値はさらに少なく 0.1% 程度である¹⁶。このような量的な点から神経新生の促進のみでは機能的変化が不十分であることが予想され、実際上記の通りそれだけでは抗うつ薬投与と同様の行動変化は生じない。一方、脱成熟は歯状回全体に誘導されて、顆粒細胞の機能を幼若化するため、歯状回および海馬機能に強い影響を持つと考えられる。神経新生促進と同様に脱成熟誘導も抗うつ薬の慢性投与を必要とし、両者は同時に進行すると考えられる。また、神経新生促進もコルチコステロンによって促進されることが示されており¹⁷、神経新生促進と脱成熟誘導のフルオキセチン用量依存性とそのコルチコステロンによる促進は類似している。行動に対する抗うつ薬の効果が X 線照射によって抑制されることも考慮すると、神経新生と脱成熟の誘導に何らかの関係があることが予想される。上記の通り脱成熟による顆粒細胞の幼若化は新生細胞の増加では説明できないが、神経新生促進または細胞増殖が細胞間

シグナル分子などを介して脱成熟の誘導に修飾的に作用する可能性が考えられる。この点については現時点では推測に過ぎず、今後の検討課題である。

ほかの脳部位における脱成熟様現象

歯状回の脱成熟仮説は抗うつ作用の神経基盤として広く認められつつあり^{3,18}、扁桃体や前頭葉においても類似の変化が誘導されることが報告されている^{19,20}。扁桃体、前頭葉の両者において、フルオキセチン投与によって神経成熟のマーカーの一つであるペリニューロナル・ネットが減少する。さらに、前頭葉ではある種の抑制性介在ニューロンの成熟マーカーであるパルブアルブミンの発現低下も見られる²⁰。これらの変化は脱成熟による表現型変化の一部を反映している可能性がある。フルオキセチンは大脳皮質において抑制性ニューロンの新生を誘導することも報告されている²¹。したがって、脱成熟誘導とともに神経新生を促進するフルオキセチンの効果は、歯状回に限ったものではなく一般性を持つ可能性がある。

おわりに

本稿で紹介した通り、フルオキセチンは海馬歯状回の神経機能に対して多様な効果を持つ。さらに、これらの効果はフルオキセチンの用量のみならず、マウスの状態に依存して変化する。著者らの一連の発見は、気分障害、不安障害などに対する SSRI の広い治療スペクトルと、不適切な薬物使用による重篤な有害反応の発現の両者を説明し得るものと考えられる。上記の通り、これらの変化の一部に注目することは無意味であり、脱成熟の誘導とそれに関連する変化として全体をとらえる必要がある。脱成熟の発見は、単に抗うつ薬の作用機序に関する新仮説を提唱したのみならず、神経系の機能変化を検討する上での新たな概念的枠組みを確立したと言える。つまり、神経機能が大きく変化する場合には、それが細胞の状態移行による表現型の全般的变化によって生じる可能性を示したものである。また、脱成熟の発見は成体の脳神経細胞の成熟度が可塑的に変化することを示している。著者らは、精神疾患のモデルマウスの解析結果に基づいて、歯状回の成熟の異常が精神疾患の神経病態に関与することを提唱している^{12,13}。これらのマウスにおける神経機能異常、さらにヒトの精神疾患における神経機能不全も、成体において神経成熟度を変化させることによって、適正化または治療できる可能性がある。

文 献

1. Kobayashi K, Poo MM: Spike train timing-dependent associative modification of hippocampal CA3 recurrent synapses by mossy fibers. *Neuron* 2004; 41: 445-454.
2. Malberg JE, Eisch AJ, Nestler EJ, Duman RS: Chronic antidepressant treatment increases neurogenesis in adult rat hippocampus. *J Neurosci* 2000; 20: 9104-9110.
3. Hanson ND, Owens MJ, Nemeroff CB: Depression, antidepressants, and neurogenesis: a critical reappraisal. *Neuropsychopharmacology* 2011; 36: 2589-2602.
4. Santarelli L, Saxe M, Gross C, et al: Requirement of hippocampal neurogenesis for the behavioral effects of antidepressants. *Science* 2003; 301: 805-809.
5. Sahay A, Scobie KN, Hill AS, et al: Increasing adult hippocampal neurogenesis is sufficient to improve pattern separation. *Nature* 2011; 472: 466-470.
6. Kobayashi K, Suzuki H: Dopamine selectively potentiates hippocampal mossy fiber to CA3 synaptic transmission. *Neuropharmacology* 2007; 52: 552-561.
7. Kobayashi K, Ikeda Y, Haneda E, Suzuki H: Chronic fluoxetine bidirectionally modulates potentiating effects of serotonin on the hippocampal mossy fiber synaptic transmission. *J Neurosci* 2008; 28: 6272-6280.
8. Kobayashi K, Ikeda Y, Sakai A, et al: Reversal of hippocampal neuronal maturation by serotonergic antidepressants. *Proc Natl Acad Sci USA* 2010; 107: 8434-8439.
9. Kobayashi K, Haneda E, Higuchi M, Suhara T, Suzuki H: Chronic fluoxetine selectively upregulates dopamine D₁-like receptors in the hippocampus. *Neuropsychopharmacology* 2012; 37: 1500-1508.
10. Kobayashi K, Ikeda Y, Suzuki H: Locomotor activity correlates with modifications of hippocampal mossy fiber synaptic transmission. *Eur J Neurosci* 2006; 24: 1867-1873.
11. Kobayashi K, Ikeda Y, Suzuki H: Behavioral destabilization induced by the selective serotonin reuptake inhibitor fluoxetine. *Mol Brain* 2011; 4: 12.
12. Yamasaki N, Maekawa M, Kobayashi K, et al: Alpha-CaMKII deficiency causes immature dentate gyrus, a novel candidate endophenotype of psychiatric disorders. *Mol Brain* 2008; 1: 6.
13. Takao K, Kobayashi K, Hagihara H, et al: Deficiency of schnurri-2, an MHC enhancer binding protein, induces mild chronic inflammation in the brain and confers molecular, neuronal, and behavioral phenotypes related to schizophrenia. *Neuropsychopharmacology* 2013; 38: 1409-1425.
14. Dulawa SC, Holick KA, Gundersen B, Hen R: Effects of chronic fluoxetine in animal models of anxiety and depression. *Neuropsychopharmacology* 2004; 29: 1321-1330.
15. Kobayashi K, Ikeda Y, Asada M, Inagaki H, Kawada T, Suzuki H: Corticosterone facilitates fluoxetine-induced neuronal plasticity in the hippocampus. *PLoS One* 2013; 8: e63662.
16. Spalding KL, Bergmann O, Alkass K, et al: Dynamics of hippocampal neurogenesis in adult humans. *Cell* 2013; 153: 1219-1227.
17. David DJ, Samuels BA, Rainer Q, et al: Neurogenesis-dependent and -independent effects of fluoxetine in an animal model of anxiety/depression. *Neuron* 2009; 62: 479-493.
18. Castrén E, Hen R: Neuronal plasticity and antidepressant actions. *Trends Neurosci* 2013; 36: 259-267.
19. Karpova NN, Pickenhagen A, Lindholm J, et al: Fear erasure in mice requires synergy between antidepressant drugs and extinction training. *Science* 2011; 334: 1731-1734.
20. Ohira K, Takeuchi R, Iwanaga T, Miyakawa T: Chronic fluoxetine treatment reduces parvalbumin expression and perineuronal nets in gamma-aminobutyric acidergic interneurons of the frontal cortex in adult mice. *Mol Brain* 2013; 6: 43.
21. Ohira K, Takeuchi R, Shoji H, Miyakawa T: Fluoxetine-induced cortical adult neurogenesis. *Neuropsychopharmacology* 2013; 38: 909-920.

(受付 : 2013 年 12 月 2 日)

(受理 : 2013 年 12 月 16 日)