総説

うつ病と副腎皮質ステロイドホルモン受容体

吾郷由希夫¹⁾, 田熊 一徹¹⁾, 松田 敏夫^{1), 2)}

要約: ストレス応答の中核を担う視床下部-下垂体-副腎皮質系 (HPA 系) は, 外部環境刺激に適応していくために必要不可欠なものであり, その機能破綻は精神疾患の発症に深く関与していると考えられる. うつ病患者の多くで, デキサメタゾン/コルチコトリボン放出ホルモン負荷 (DEX/CRH 試験) における血中コルチゾール値の上昇といった HPA 系のネガティブフィードバック機能障害が認められ, この障害が抗うつ薬や電気けいれん療法による抑うつ症状の寛解と同調して改善されることから, うつ病の生物学的マーカーの一つと考えられており, HPA 系の機能維持はうつ病治療の標的である可能性が示されている. このような背景のもと, HPA 系のネガティブフィードバック制御を担うグルココルチコイド受容体 (GR) はその標的分子として注目されており, これまでに精神病的うつ病に対する GR 拮抗薬の有効性が見出されている. また我々は, 環境ストレス負荷モデルとしての長期隔離飼育マウス, およびグルココルチコイド長期負荷マウスを用いることで, GR 拮抗薬の抗うつ様作用を示し, 脳内モノアミン神経伝達物質遊離の解析から, 本作用における前頭前野ドーパミン神経活性との関連を見出した. 一方, うつ病患者において海馬ミネラルコルチコイド受容体 (MR) の発現量の低下や, 抗うつ薬の長期投与による MR の発現増加が示されており, さらに近年, 遺伝学的解析から MR 遺伝子多型とうつ病との関連が見出されるなど, うつ病態や抗うつ薬の作用発現における MR の重要性が指摘されている. そこで本稿では, HPA 系の機能異常とうつ病の関連について, GR および MR の役割に焦点を当てながら概説し, またうつ病治療薬として開発進行中の GR 拮抗薬の最新情報について紹介する.

1. はじめに

体内では外部刺激 (環境因子), いわゆるストレスに対処する防御反応として, 主に2つの生体システムが働く. 一つは視床下部-交感神経-副腎髄質系 (SAM 系) とよばれるもので, 副腎髄質や交感神経終末からアドレナリン, ノルアドレナリンが分泌され, 行動学的には攻撃または闘争・逃走反応を制御する. もう一方は神経内分泌系の活性化である. 視床下部-下垂体-副腎皮質系 (HPA 系) により制御され, 副腎皮質からグルココルチコイドが分泌され, 行動学的には行動意欲の減退といった受動的ストレス反応が現れる. 長期的あるいは過剰なストレスは, HPA 系の過活動を引き起こし, 疾患における脆弱性の構築や精神疾患の発症のしやすさ (易罹病性 liability) につながり, 様々なストレス性疾患を引き起こすと考えられている. この HPA 系機能の調節には, 脳内の2種類の副腎皮質ステロイドホルモン受容体が重要な役割を担っている. すなわち, グルココルチコイドやアルドステロンに対して低い親和性を示すグルココルチコイド受容体 (GR) と, より高い親和性を示すミネラルコルチコイド受容体 (MR) が存在している. GR はグルココルチコイド濃度が高い状態, すなわちストレス環境下においては HPA 系に対しネガティブフィードバックをかけ, ストレス刺激が過剰に伝わらないように制御している. また MR はグルココルチコイド分泌の日内リズムにおいて HPA 系の活性を基礎 (定常) 状態に維持・調節するのに関わっている. 本稿では, HPA 系の機能異常との関連が数多く報告されているうつ病に関して, GR および MR に着目した研究, またうつ病治療薬としての GR 拮抗薬の可能性について紹介する.

キーワード: うつ病, グルココルチコイド受容体 (GR), ミネラルコルチコイド受容体 (MR), GR 拮抗薬, ドパミン

¹⁾ 大阪大学 大学院薬学研究科 複合薬物動態学分野 (〒565-0871 大阪府吹田市山田丘 1-6)

²⁾ 大阪大学 大学院医学系研究科 附属子どもたちの分子統御機構研究センター (〒565-0871 大阪府吹田市山田丘 2-2)

E-mail: matsuda@phs.osaka-u.ac.jp 原稿受領日: 2009 年 9 月 7 日, 依頼原稿

Title: Depression and corticosteroid receptors. Author: Yukio Ago, Kazuhiro Takuma, Toshio Matsuda

2. うつ病と GR

うつ病患者において、血中、尿中あるいは髄液中コルチゾール濃度の増加、コルチコトロピン放出ホルモン (CRH) 濃度の増加、また死後脳海馬や扁桃体、皮質領域における GR mRNA の発現低下が見られ、デキサメタゾン (DEX: GR アゴニスト) 抑制試験における反応性の低下、あるいは DEX/CRH 負荷試験における血中コルチゾール濃度の増加が認められる。これら HPA 系の過活動や GR の機能低下、ネガティブフィードバック機構の障害はうつ病患者の約半数に見られるといった報告がなされている(1)。GR には C 末端の配列の違いで 2 種のアイソフォーム、GR α と GR β 、が存在することが知られており、ヒト GR α は、exon 9 α を含む計 9 個の exon によりコードされる。GR β は、exon 9 α に代えて exon 9 β を有する選択的スプライシング型であり、GR α とヘテロ二量体を形成することでドミナントネガティブ体として機能するが、その発現量自体は GR α に比べて極めて少ない。GR には数種類の遺伝子多型が見出されており、近年の臨床研究から、exon 2 に存在する ER22/23EK 多型 (アレル頻度: 3%)、N363S 多型 (アレル頻度: 4%)、intron 2 に存在する *BclII* 制限酵素断片長多型 (exon 2 から 646bp 下流。アレル頻度: 37%) が大うつ病の発症 (脆弱性) あるいは抗うつ薬への治療反応性と有意に関連することが示されている(2)。N363S 多型、*BclII* 多型は GR のグルココルチコイドやデキサメタゾンに対する感受性を増大させ、ER22/23EK 多型はグルココルチコイド耐性を引き起こすことが示されている。これらの知見は、GR の機能低下、あるいは HPA 系の機能異常が少なくともうつ病の病態生理の一端を担うことを示していると考えられる。GR の HPA 系における役割や精神機能との関連については、その遺伝子改変マウスを用いた研究からも解析が進められている。時間依存的に海馬や皮質領域の GR を特異的に欠損させたトランスジェニックマウス (前脳特異的 GR 遺伝子欠損マウス)(3) では、海馬神経細胞における GR の免疫反応性が、3 週齢以前では全く影響が無いものの、2 カ月齢において 60% 低下し、4~6 カ月齢においてはほぼ完全に見られなくなっている。一方で、MR の発現量に関して変化は見られていない。このマウスでは成長に伴って HPA 系の過活動 (コルチコステロン分泌の増加)、ネガティブフィードバック機能の低下、強制水泳試験や尾懸垂試験においてうつ様行動の増加、スクロース摂取量の低下 (anhedonia) が認められている。しかしながら、脳特異的 GR 遺伝子欠損マウスにおいては、血中コルチコステロンの基礎値が野生型マウスに比べ高いものの、不安およびう

つ様行動は低下していることが示されている(4)。一方、前脳特異的 GR 遺伝子過剰発現マウスでは、前脳特異的 GR 遺伝子欠損マウスと同様、不安およびうつ様行動が増加している(5)。これらの結果は、GR の HPA 系機能調節への関連を強く支持するものであるが、脳部位あるいは時期特異的な GR 機能 (GR 活性化) のバランスの重要性から、GR の情動行動制御における役割の詳細は未だ不明な点が多く残されている。

3. うつ病と MR

うつ病の既往歴がある自殺者脳において、海馬 GR mRNA に変化は見られないものの、MR mRNA の減少、MR/GR 比の減少が見出されている(6)。また種々の抗うつ薬の長期投与により、GR に加え、海馬 MR の発現増加が顕著に見られること (表 1)、三環系抗うつ薬であるアミトリプチリンの抗うつ作用が MR 拮抗薬スピロラクトンの併用により抑制されることが示されていることから(7)、うつ病の発症ならびにその治療に、MR の関与が示唆される。上述の前脳特異的 GR 遺伝子欠損マウスでは、GR が存在しないにも関わらず、三環系抗うつ薬であるイミプラミンの慢性投与により、本マウスの HPA 系機能の異常やうつ様行動が改善されている(3)。つまり、前脳 GR がイミプラミンの抗うつ作用に必須でないことを示している。前脳特異的 GR 遺伝子欠損マウスにおいてはイミプラミンにより MR mRNA 発現の増加が認められており、これは GR 欠損の代償的作用である可能性が考えられる。ヒト MR は、2 つのスプライシングバリエーションの exon 1 (1 α , 1 β) を含む 10 個の exon から成り、異なるプロモーターにより exon 1 α または 1 β から MR α mRNA または MR β mRNA が転写される。翻訳開始点は exon 2 にあるため、いずれの mRNA から翻訳された MR もその構造は同じである。MR にも数種類の遺伝子多型が見出されており、-2 G/C 多型 (アレル頻度: 50%) に関して、C-allele 保有者で定常状態のコルチゾール値が低下していること、また exon 2 に存在する I180V 多型 (アレル頻度: 11%) に関して、老年期うつ病評価尺度 (GDS-15) において抑うつ症状との有意な相関が報告されている(8)。現在うつ病とグルココルチコイドの関連については主に GR が注目されているが、以上の結果は、MR の重要性を指摘する有力な知見と考えられる。GR 同様、MR 遺伝子改変マウスに関する報告もいくつかなされており、MR 遺伝子欠損マウスでは、視床下部室傍核の CRH 発現量の増加、血中コルチコステロン濃度の上昇が見られるが(9)、前脳特異的 MR 遺伝子欠損マウスでは室傍核 CRH mRNA、定常状態および拘束ストレス負荷時の血中コルチコステロン濃度に関して野生型と有

表1 海馬および大脳皮質の GR, MR mRNA 発現に対する抗うつ薬の影響

	用量／投与経路／動物種	投与期間	GR		MR	参考文献
			海馬	大脳皮質	海馬	
三環系抗うつ薬						
Amitriptyline	20 mg/kg/day/i.p./rat	2 週間	↑	±	↑	Seckl et al., 1992
	10 mg/kg/twice daily/s.c./rat	3 週間	↑	±	↑	Johansson et al., 1998
	10 mg/kg/day/i.p./rat	9 週間	±	n.d.	↑	Yau et al., 1995
Desipramine	10 mg/kg/twice daily/i.p./mouse	1 週間	↑	±	±	Yau et al., 2007
	10 mg/kg/day/i.p./rat	10 日間	↑	n.d.	n.d.	Rossby et al., 1995
	20 mg/kg/day/i.p./rat	10 日間	↑	n.d.	n.d.	Peiffer et al., 1991
	10 mg/kg/day/i.p./rat	2 週間	↑	n.d.	↑	Seckl et al., 1992
	10 mg/kg/day/i.p./rat	4 週間	±	n.d.	±	López et al., 1998
Imipramine	20 mg/kg/day/i.p./rat	10 日間	↑	n.d.	n.d.	Peiffer et al., 1991
	5 mg/kg/day/i.p./rat	2 週間	±	n.d.	±	Brady et al., 1991
	5 mg/kg/day/i.p./rat	8 週間	±	n.d.	↑	Brady et al., 1991
モノアミンオキシダーゼ阻害薬						
Moclobemide	10 mg/kg/twice daily/s.c./rat	3 週間	↑	±	↑	Bjartmar et al., 2000
Phenelzine	5 mg/kg/day/i.p./rat	2, 8 週間	±	n.d.	±	Brady et al., 1992
選択的 5-HT 再取り込み阻害薬 (SSRI)						
Fluoxetine	10 mg/kg/day/i.p./rat	10 日間	±	n.d.	n.d.	Rossby et al., 1995
	5 mg/kg/day/i.p./rat	2 週間	±	n.d.	±	Brady et al., 1992
	5 mg/kg/twice daily/s.c./rat	3 週間	↓	±	±	Bjartmar et al., 2000
	10 mg/kg/day/p.o./rat	4 週間	↑	n.d.	↑	Yau et al., 2002
	5 mg/kg/day/i.p./rat	8 週間	±	n.d.	↑	Brady et al., 1992
Citalopram	20 mg/kg/day/i.p./rat	2 週間	±	n.d.	↑	Seckl et al., 1992

i.p.: 腹腔内投与, s.c.: 皮下投与, p.o.: 経口投与. ↑: 増加, ↓: 減少, ±: 変化無し, n.d.: 検討無し.

意な差は見られておらず, 逆に海馬 GR の発現増加が認められている(10). 一方, 前脳特異的 MR 遺伝子過剰発現マウスにおいても血中コルチコステロン濃度に変化は見られず, またうつ関連行動に対する作用は検討されていないものの, オープンフィールド試験や明暗試験, 高架式十字迷路試験において, 不安様行動の低下が認められる(11, 12). 本マウスでは海馬 GR 発現の低下に加えセロトニン(5-HT)_{1A} 受容体の発現増加が認められており, MR (および GR) のシグナル変化は脳内 5-HT 神経システムと関連していると考えられる. 実際, コルチコステロンを慢性投与したマウスでは, 縫線核 5-HT_{1A} 受容体の発現あるいは機能低下(8-OH-DPAT による体温下降やプレパルスインヒビション阻害の減弱)が認められ(13, 14), 副腎摘出ラットにおいては海馬 5-HT_{1A} 受容体 mRNA あるいは結合部位の増加が見られる(15). なお, 後者は MR アゴニストであるアルドステロンの処置により抑制されることが示されている.

4. HPA 系機能調節と抗うつ作用

うつ病患者の多くに血中コルチゾール濃度の増加が認められ, HPA 系の過活動が生じていること, また HPA 系の脱抑制状態であるクッシング症候群患者においてうつ症状の併発が見られることから, 副腎皮質からの過剰なグルココルチコイド分泌を抑制する薬物

は, 新しい抗うつ薬となる可能性がある. これまでに, コルチゾール合成阻害作用を有するメチラポン, ケトコナゾール, アミノグルテチミドを用いた臨床試験が実施され, うつ病患者ならびにクッシング症候群患者に対する有効性が示されている(16, 17). メチラポンは 11 β -hydroxylase の阻害作用から, コルチゾール産生を抑制するとともに, その前駆物質である 11-デオキシコルチゾールの増加を引き起こすが, 11-デオキシコルチゾールは MR アゴニストとして作用することが報告されている(18). また, メチラポンが選択的 5-HT 再取り込み阻害薬 (SSRI) であるフルボキサミンやナファゾドン(強力な 5-HT₂ 受容体遮断作用と, 5-HT, ノルアドレナリン再取り込み阻害作用を有する)の抗うつ作用の発現を有意に早めたとの臨床成績も報告されている(19).

一方, うつ病患者において, 定常状態ならびに DEX/CRH 負荷試験における血中コルチゾール濃度の増加など, HPA 系のネガティブフィードバック機能の障害が認められ, これらが抗うつ薬や電気けいれん療法により抑うつ症状(ハミルトンうつ病評価尺度により解析)の寛解と相関して改善されることが報告されている(20). 本成績は, HPA 系機能の正常化が抗うつ薬の作用機序の一つであることを示唆すると同時に, DEX/CRH 負荷試験におけるコルチゾール分泌の増加が, うつ病の state-dependent マーカーである可

能性を示している。また、うつ病患者の末梢白血球において GR α mRNA の発現低下が報告されているが、この低下はうつ病相のみならず寛解期においても認められることから、うつ病の trait-dependent マーカーである可能性が指摘されている (21)。

5. GR 拮抗薬の抗うつ作用

先に述べたように (表 1)、既存の抗うつ薬により GR や MR の発現増加が見られることから、その抗うつ作用に両受容体の関与が考えられるが、現在のところ MR を標的とする創薬研究は少なく、本項では GR を標的とした創薬研究について、我々の研究成果を含め紹介したい。

GR 拮抗薬は、長期的あるいは過剰なストレスによる本受容体の持続的な刺激を遮断することにより、HPA 系機能破綻の進行を抑制できる可能性が考えられるが、すでに GR の発現 (機能) が低下している状態において効果を示すのか、またどういったメカニズムで作用を発揮するのかは不明である。正常動物を用いた検討としては、1988 年の de Kloet らの報告が最も古いものである (22)。彼らは、古典的 GR 拮抗薬であるミフェプリストン (RU-486/RU-38486) をラット海馬歯状回へ局所投与することにより、強制水泳試験において無動状態の抑制が見られることを報告している。また選択的 GR 拮抗薬である ORG34116 の慢性投与により、海馬や大脳皮質、扁桃体、下垂体前葉において MR の結合部位が増加すること、ラット強制水泳試験において抗うつ様作用が認められている (23, 24)。これらの知見は、GR 拮抗薬の抗うつ薬としての適用の可能性を示すものであるが、HPA 系機能が正常であることから、実際にストレスを負荷した動物において抗うつ様作用を示すか否かは不明である。そこで我々は、ストレスラーとして環境因子負荷を用い、発育過程での環境リスクの影響を加味した「長期隔離飼育マウス」、ならびにコルチコステロンを慢性的に投与し、環境刺激により見られる HPA 系の過活動を人為的に引き起こし GR の機能を破綻させた「グルココルチコイド長期負荷マウス」を作製し、解析を行った (25)。

6 週齢から 3 週間にわたりコルチコステロン (20 mg/kg) を慢性投与した雄性マウス、あるいは 3 週齢から周囲の見えないケージにて 6 週間以上個別飼育した雄性マウスでは、対照群に比べ強制水泳試験、および尾懸垂試験において無動時間の延長が見られ、うつ様行動を反映する病態モデルと考えられた。両モデルマウスにおいて、選択的 GR 拮抗薬である RU-43044 は用量依存的に無動時間の延長を抑制したが、正常マウスの無動時間に対しては全く作用を示さなかった。

コルチコステロン慢性投与マウスでは、HPA 系の機能不全 (大脳皮質 GR 発現量の低下、強制水泳ストレス誘発コルチコステロン分泌の抑制、デキサメタゾン反応性の消失) が認められたが、隔離飼育マウスでは HPA 系の異常は見られなかった。つまり、HPA 系の機能異常の有無に関わらず、GR 拮抗薬は抗うつ様作用を示す。治療抵抗性うつ病態に HPA 系の異常が関与しているとの臨床報告がなされていることから、コルチコステロン慢性投与マウスが一部難治性うつ症状を反映している可能性がある。治療抵抗性うつ病の病態像や、HPA 系過活動に基づいたモデル動物の作製および薬効評価に関しては、本誌、北村らの総説 (26) を参照されたい。

我々は、GR 拮抗薬の抗うつ作用のメカニズムに関して、脳内モノアミン遊離の面から解析し、両病態モデルマウスにおいて脱分極刺激による大脳皮質前頭前野ドパミン (DA) 遊離が増強されていることを見出した。両病態モデルマウスでの DA 神経活性の亢進は RU-43044 の抗うつ様作用と相関して抑制された。前頭前野 DA 神経過活動と GR の関連については、メタンフェタミンによる DA 遊離上昇が RU-43044 により抑制されることから支持される (27)。これまでに、抗うつ薬の作用機序の一つとして前頭前野での細胞外 DA 遊離の増加が示唆されており (28)、我々も正常動物を用いた過去の研究において、SSRI と抗精神病薬との併用処置による抗うつ作用と前頭前野 DA 遊離の増強を見出している (29, 30)。一方で、うつ様行動と前頭前野 DA 神経活動の亢進との関連を示す報告も数多くなされており (31)、ストレス刺激が前頭前野 DA 遊離を特異的に上昇させること、慢性マイルドストレス負荷を行った動物においては、拘束ストレスによる前頭前野 DA 遊離が増強しており、この反応は抗うつ薬により抑制されることが示されている (32)。またメランコリー型、精神病性の特徴を有する単極性うつ病患者においては、血中コルチゾール値の上昇に加え、DA 神経過活動の二次的変化と見られる DA 受容体の機能低下が見られている (33)。一方、前頭前野への 6-OHDA 局所投与により DA 含量が 14% にまで低下したラットでは、強制水泳試験においてうつ様行動の抑制が見られるが、このとき側坐核においては逆に DA 神経活性が上昇している (34)。側坐核 DA 神経活性、同部位 DA 受容体の機能調節については、うつ病 (うつ様行動) および抗うつ薬の作用と関連して近年注目されている (35, 36)。今後、GR の機能と前頭前野 DA 神経系の関連、さらには側坐核 DA 神経系との関連の詳細が解明されることが期待される。

GR 拮抗薬の臨床試験に関しては、ミフェプリストンの精神病性うつ病に対する有効性が米国スタンフォ

ード大学メディカルセンターの Schatzberg らのグループにより数多く報告されている(37)。精神病性うつ病では健常対象者や非精神病性うつ病に比べコルチゾール値が高く(38)、難治性であることが多いが、ミフェプリストンの服用により、うつ症状、精神病症状の寛解が認められている。現在 Corcept Therapeutics 社(ミフェプリストン) および Organon 社(ORG34517, ORG34850) が臨床開発中である。

6. おわりに

抗うつ薬により GR や MR の発現増加が見られること、またうつ病患者において、症状の寛解に伴い HPA 系のネガティブフィードバック機能障害の改善が認められることから、抗うつ薬の作用機序としての HPA 系機能正常化が見出されてきた。そのメカニズムの詳細は未だ不明であるが、GR や MR の発現に関しては、5-HT やノルアドレナリンなど、モノアミン遊離の促進から各種受容体を介した転写因子 CREB や NGFI-A (神経栄養因子 NGF により誘導されるジンクフィンガー型の転写因子で、zif/268, krox-24, TIS8, Egr-1 とよばれる) の活性化が関与することが示されている。また、MR 遺伝子改変動物における GR 発現の変化や、GR 拮抗薬の慢性投与により MR の増加が認められることから、GR と MR が相互に関連し、HPA 系機能を協調的に調節していると考えられる。このような背景において、我々は GR 拮抗薬の作用に前頭葉 DA 遊離が関わっていることを示した。このことは HPA 系と中枢モノアミン神経系の機能的関連を示唆しており、この相互作用に関わっている GR は新しい抗うつ薬の作用標的として注目される。一方で、GR や MR は中枢神経系のみならず、末梢神経系においても広く分布しており、その作用は糖・脂代謝、水・電解質代謝、血圧調節、抗炎症、免疫抑

制作用など、多岐にわたっている。両受容体を標的とする薬物開発を行う上で、副作用との乖離は大変重要かつ困難な課題であると考えられるが、うつ病の HPA 系機能不全仮説に基づく研究から新しい抗うつ薬が登場することを期待している。

文 献

- 1) Nestler EJ, et al. Neuron. 2002;34:13-25.
- 2) van Rossum EF, et al. Biol Psychiatry. 2006;59:681-688.
- 3) Boyle MP, et al. Proc Natl Acad Sci U S A. 2005;102:473-478.
- 4) Tronche F, et al. Nat Genet. 1999;23:99-103.
- 5) Wei Q, et al. Proc Natl Acad Sci U S A. 2004;101:11851-11856.
- 6) López JF, et al. Biol Psychiatry. 1998;43:547-573.
- 7) Holsboer F. J Psychiatr Res. 1999;33:181-214.
- 8) Kuningas M, et al. Neuropsychopharmacology. 2007;32:1295-1301.
- 9) Gass P, et al. Physiol Behav. 2001;73:811-825.
- 10) Berger S, et al. Proc Natl Acad Sci U S A. 2006;103:195-200.
- 11) Lai M, et al. Eur J Neurosci. 2007;25:1832-1842.
- 12) Rozeboom AM, et al. Proc Natl Acad Sci U S A. 2007;104:4688-4693.
- 13) Czyrak A, et al. Neuropsychopharmacology. 2003;28:1300-1310.
- 14) Young AH, et al. Psychopharmacology. 1994;114:360-364.
- 15) Kuroda Y, et al. Brain Res. 1994;648:157-161.
- 16) Reus VI, et al. Expert Opin Investig Drugs. 2001;10:1789-1796.
- 17) Engelhardt D, et al. J Steroid Biochem Mol Biol. 1994;49:261-267.
- 18) Sturm A, et al. Endocrinology. 2005;146:47-55.
- 19) Jahn H, et al. Arch Gen Psychiatry. 2004;61:1235-1244.
- 20) Kunugi H, et al. Neuropsychopharmacology. 2006;31:212-220.
- 21) Matsubara T, et al. Biol Psychiatry. 2006;59:689-695.
- 22) de Kloet ER, et al. Neuroendocrinology. 1988;47:109-115.
- 23) Bachmann CG, et al. Neuropsychopharmacology. 2003;28:1056-1067.
- 24) Bachmann CG, et al. Neuroendocrinology. 2005;81:129-136.
- 25) Ago Y, et al. Neuropharmacology. 2008;55:1355-1363.
- 26) 北村佳久, 他. 日薬理誌. 2008;132:329-333.
- 27) Ago Y, et al. Synapse. 2009;63:7-14.
- 28) Tanda G, et al. Psychopharmacology. 1994;115:285-288.
- 29) Ago Y, et al. Neuropsychopharmacology. 2005;30:43-51.
- 30) Ago Y, et al. Eur J Pharmacol. 2005;520:86-90.
- 31) Pani L, et al. Mol Psychiatry. 2000;5:14-21.
- 32) Caudra G, et al. Neuropsychopharmacology. 2001;25:384-394.
- 33) Duval F, et al. Psychoneuroendocrinology. 2006;31:876-888.
- 34) Espejo EF, et al. Neuroscience. 1999;88:609-615.
- 35) Shirayama Y, et al. Curr Neuropharmacol. 2006;4:277-291.
- 36) Kitagawa K, et al. Naunyn Schmiedeberg's Arch Pharmacol. 2009;380:59-66.
- 37) Schatzberg AF, et al. Eur J Pharmacol. 2008;583:358-364.
- 38) Keller J, et al. Biol Psychiatry. 2006;60:275-281.

著者プロフィール (写真は左から吾郷, 松田, 田熊)

吾郷 由希夫 (あごう ゆきお)

大阪大学 大学院薬学研究科 複合薬物動態学分野 助教, 博士 (薬学)。

◇2003 年大阪大学大学院薬学研究科 修士課程修了。'05 年大阪大学大学院薬学研究科 神経薬理学分野 助手。'06 年同研究科 複合薬物動態学分野 助手, 現在に至る。◇研究テーマ: 精神神経機能に対する環境因子の役割: モノアミン, グルタミン酸神経系とグルココルチコイド。

◇趣味: 旅行, サッカー, 釣り。

田熊 一敏 (たくま かずひろ)

大阪大学 大学院薬学研究科 複合薬物動態学分野 准教授, 博士 (薬学)。本誌 134, 180 ~ 183 (2009) に記載の項を参照。

松田 敏夫 (まつだ としお)

大阪大学 大学院薬学研究科 複合薬物動態学分野 教授, 博士 (薬学)。本誌 122, 135 ~ 140 (2003) に記載の項を参照。

(写真は左から吾郷, 松田, 田熊)