

## 【展望】

## 海馬神経細胞新生の機能的意義

花田 安弘 (明治学院大学心理学部)

## 要約

成体での神経細胞の新生が脳内の嗅球と海馬歯状回の2か所で生じていることが明らかにされてきている。海馬歯状回は類似刺激を区別するパタン分離機能に関わるとされ、また以前より海馬が学習や記憶過程に関わることが知られている。一方抗鬱薬の効果に海馬歯状回の神経細胞新生が関与することを示すデータが集まってきている。海馬の背側部と腹側部では投射部位、破壊効果に違いがあることが示されてきており、この学習関連機能と不安や鬱に関する機能は背側と腹側の海馬がそれぞれ担っていると考えられる。海馬歯状回の神経新生の阻害は、背側では空間学習などの障害に、腹側ではパタン分離機能障害による不安刺激弁別障害や抗鬱薬の効果の減少に関連すると考えられる。

キーワード：歯状回神経細胞新生、パタン分離、空間学習、不安、鬱病、背側海馬、腹側海馬

## 1. 序論

神経細胞は他の細胞とは異なり、成体では新生しないものと考えられてきたが、近年、嗅球と海馬歯状回（以下歯状回とする）の脳内の2か所において、成体でも神経細胞の新生が生じていることが明らかになってきた (Gross, 2000)。成体の神経新生は Altman (1965) がラット海馬で報告したが、当時はまだグリア細胞との区別が明確でなかった。その後 Cameron (1993) がラット海馬歯状回での神経新生を確認している。

この成体での神経細胞新生がどのような機能を持つのか、関心が持たれてきており、最近では歯状回の神経新生については、パタン分離機能との関連、及び鬱との関連が注目を集めてきている。

パタン分離 (pattern separation) とは、類似の刺激に対し異なる神経活動を生じさせる働きであり、後述するように歯状回の破壊により類似刺激の弁別が困難になるという報告があり、歯状回がパタン分離の機能を持つと想定さ

れている。なお、不完全な刺激情報から完全な刺激情報に対応する神経活動を再現する働きはパタン完成 (pattern completion) と呼ばれ、こちらは歯状回に隣接し、パタン完成機能に最適な再帰回路網を持つ海馬 CA 3 (以下 CA 3) 領域にその機能があると想定されている (Rolls, 2013)。

鬱病については、DA、NA、5HT の不足やアンバランスが鬱の原因だとするモノアミン仮説が有力であり、抗鬱薬として三環系抗鬱薬や SSRI (選択的セロトニン再取り込み阻害薬) が多く用いられてきているが、抗鬱薬が効くのは半分程度であること、また抗鬱薬の効果が出るのにその薬理作用の時間よりも時間がかかることなどの疑問点も指摘されてきている (Hyman, 1996, Lee, 2010, Nestler, 2002)。海馬と鬱病との関連については、鬱病患者や PTSD 患者の海馬体積が減少しているという報告はいくつかある (Sheline, 2002, Videbech, 2004)。また後述するように、ストレスにより海馬神経新生が減少する (Malberg, 2003, Wu, 2014) という報告があり、さらに三環系抗鬱薬や SSRI が

ラット歯状回の細胞分裂を促進させる (Boldrini, 2009) という報告や、抗鬱薬投与で歯状回神経新生が増加し、その時間経過が抗鬱薬の治療効果の時間経過と同様であるという報告 (Malberg, 2000) もあり、抗鬱薬の効果が歯状回の神経細胞新生と関連することを示唆している。

このように、歯状回細胞新生を、パタン分離の機能と結びつける報告がある一方、鬱との関連を示す研究も多く存在する。この2つの一見かなり異なる機能と海馬歯状回はどのように関わるのであろうか。本論では、特に海馬歯状回での神経細胞新生について、最近の研究結果を紹介しつつ、海馬神経細胞新生の機能的意義について考察する。

## 2. 記憶との関連

### (1) 歯状回とパタン分離

序論で述べたように歯状回に対してはパタン分離機能が想定されている。まず破壊実験で Gilbert (2001) はラットの歯状回の破壊により空間内で近接した位置の弁別が障害されることを報告している。また McHugh (2007) はマウスで歯状回の NMDA 受容体を除去し文脈恐怖条件付けを行ったところ、学習は障害されないが2つの類似の文脈を用いると弁別が障害され、歯状回の NMDA 受容体がパタン分離に関与することを示した。記録実験では Leutgeb (2007) は探索行動中のラットの歯状回から神経細胞活動を記録し、環境の少しの変化により歯状回の活動が大きく変化することを報告している。同様に Deng (2013) もマウスで環境からの入力小さな変化により歯状回の別な細胞集団が活動するようになることを報告している。このような報告は歯状回がパタン分離機能に関与することを示している。

### (2) 神経細胞新生とパタン分離, 学習

では歯状回神経細胞新生と歯状回のパタン分離機能の間にはどのような関連があるのだろうか。ラット歯状回の神経新生がパタン分離に関

連することがいくつかの研究で示されている。まず海馬神経新生を妨害するとパタン分離が悪くなることを示した研究を紹介する。Clelland (2009) はマウスの海馬神経新生を障害すると、8方向放射状迷路を用いた空間弁別学習で、2本の正解の通路が近い位置にあると障害されるが、正解の通路が離れている場合は障害がないことを報告し、神経新生がパタン分離に関与することを示した。

逆に神経新生を増加させその効果をみた研究もある。Sahay (2011) は海馬神経新生を増加させるとパタン分離が改善されたと報告しており、また Kent (2015) は食欲促進作用のあるホルモンであるアシルグレリンで海馬神経新生とパタン分離とも増加したことを報告している。

学習により神経新生が増加することは Shors (2001) で示されている。また Jeong (2014) は内側中隔から海馬へのコリン系投射を破壊後、内側中隔に電気刺激を与えることにより空間学習が改善され、同時に海馬コリン系活動と神経新生が増加していることを報告している。記憶の基礎過程と目されている LTP については、Singer (2011) が海馬神経新生を妨害するとマウス歯状回 LTP が阻害されることを報告している。Massa (2011) は遺伝子改変マウスで歯状回新生除去すると嗅内野からの貫通路と歯状回間のシナプス伝達が障害され、LTP も障害された。

新生細胞の成熟度により機能が変化するという報告もある。Nakashiba (2012) は若い歯状回細胞はパタン分離、古い歯状回細胞はパタン完成を促進すると述べており、Aimone (2010) は未熟な新生細胞は時間接近出来事のパタン統合機能を持ち、成熟細胞はパタン分離機能を持つという仮説を述べている。Deng (2010) も新生細胞は歯状回パタン分離に関与するが、新生の段階で異なる機能を持ち、成熟前はパタン統合機能を持つとしている。

以上、成熟前の新生細胞の機能としてはパタン分離とは異なるとする報告もあるが、成熟後はパタン分離の機能を持ち、学習とも関連する

ことが示されてきている。

### 3. 不安や鬱との関連

#### (1) 妊娠中や生後初期のストレス

まず妊娠中あるいは生後直後のストレスによる行動異常や海馬神経新生への影響を調べた研究をいくつか紹介する。Lee (2007) は妊娠中のストレスが生まれてきたラットの成長後の社会行動を障害することを報告している。Beloué (2013) は妊娠マウスに拘束ストレスを与え、生まれた雄の嗅球の神経新生と嗅覚を調べたところ変化はなかったが、歯状回の神経新生は減少していた。Wu (2014) はラットの生後1-9日間に1日に1時間母親と巣から離し孤立させ、生後42-56日にテストを行ったところ、社会的障害、過剰なグルーミング、不安抑鬱行動、など自閉的な行動がみられ、海馬の神経新生も減少していた。Lemaire (2000) はラットの妊娠中ストレスで、生まれた子の歯状回の神経新生が減少し、空間課題も障害され、学習による神経新生増加もみられなかった。妊娠中のストレスにより子の脳に変化が生じることも知られており、Murmu (2006) は妊娠中ストレスラットの子の前頭皮質の棘密度、樹状突起の複雑さの減少を報告している。Uchida (2014) はストレスを与えたマウスの子の小脳のGABA 介在細胞が減少していることを報告した。

生後については、ラットの母親も人と同様に子の世話の程度がラットにより異なっており、Liu (2000) は子の世話を良くする母親ラットの子は海馬のNMDA 受容体多く、BDNF のmRNA 多く、コリン系支配多く、空間学習記憶が促進されたことを報告している。

ヒトでも子供時代の虐待により脳の構造の変化が生じることが示されており、Herringa (2013) は静止状態の海馬と帯状回間の機能的な脳の結合性が子供の時に虐待を受けた人では低くなっていることを報告しており、Chaney (2014) は、子供時代の虐待有無、大

鬱病有無で4群に分け、脳構造を比較したところ、大鬱病患者で子供時代虐待を受けた人は虐待のない大鬱病患者より海馬の体積が減少していることを報告している。

以上のように妊娠中あるいは生後初期のストレスにより学習や社会的行動の障害、脳構造の変化が見られ、それらと同時に海馬歯状回の神経新生も障害されることが示されている。

#### (2) 成体でのストレスや鬱による海馬の変化

まず動物実験では、ストレスやグルココルチコイドにより海馬神経細胞新生が阻害されるという報告がいくつかある。Mirescu (2006) は、ストレスやグルココルチコイドで海馬の神経細胞新生が抑制されることを報告している。Gould (1998) はサルに社会的ストレス(他のサルのいるケージに入れる)を与えたところ歯状回の細胞新生減少がみられた。学習との関連では、Lagace (2010) はマウスで社会ストレス(他の強いマウスと一緒にすること)を回避する学習をしたマウスは海馬の神経新生が増加し、逆に神経新生を妨害すると社会回避学習も障害されることを報告した。学習により神経新生が促進され、神経新生を妨害すると学習が障害されることがわかる。またKitamura(2009) はマウスで、回転かご運動で神経新生が促進すると記憶の海馬依存が早く消えることを報告した。これは 神経新生により海馬から新皮質への記憶の固定が促進されることを示唆している。

ヒトにおいても、ストレスや鬱により海馬に変化が生じるという報告はいくつかある。Bremner (1995) はベトナム戦争のPTSD 患者26名と年齢教育性社会的地位などが同程度のコントロール群22名の脳をMRI で計測したところ、PTSD 群の右の海馬がコントロール群より8%小さく、また短期の言語記憶もPTSD 患者で障害されていることを報告した。Sheline (1996) は海馬の体積が大鬱病で減少していることを報告している。MacQueen (2003) は鬱病の第1エピソードの患者では海馬の体積の減少はみられないが、マルチエピソード患者の海馬は有意に減少していることを報告した。

このように成体に対するストレスによって、海馬神経新生が障害され、学習の障害も生じることがわかる。

### (3) 抗鬱薬の効果と神経新生

まず抗鬱薬で海馬神経新生が増えるという報告がいくつかある。Banasr (2006) は抗鬱薬アゴメラチンがラット腹側海馬の神経新生だけ選択的に増加させたことを報告した。Boldrini (2009) は人で SSRI と三環系抗鬱薬が前部歯状回(ラットの腹側歯状回)で細部分裂を促進することを報告している。ストレスで神経新生が減少し抗鬱薬で回復する報告もある。Malberg (2003) はラットに避けられないショックを与えたところ海馬神経新生が減少し、それがフルオキセチン(Fluoxetine: 抗鬱薬で選択的セロトニン再取り込み阻害薬)で回復することを報告した。Malberg (2000) はラットでいくつかの抗鬱薬を慢性投与したところ歯状回神経新生が増加するが、投与直後には増加は見られず、人での治療効果の時間経過と対応していることを報告した。抗鬱薬はストレスで減少した海馬細胞を補うことで効いている可能性を示唆している。

次に、海馬神経新生の妨害と抗鬱薬の効果について検討した研究を紹介する。Santarelli (2003) はマウスで遺伝子組み換えと放射線で歯状回の神経新生を障害すると、抗鬱薬の抗鬱効果が消失することを報告した。Surget (2008) はマウスでストレスを長期間与え体重や移動活動などを測定し、放射線で海馬神経新生を妨害し、イミプラミンやフルオキセチンの投与効果を調べたところ、神経新生の妨害により抗鬱薬の効果が阻害されることを報告した。Wang (2008) は海馬 LTP に及ぼすフルオキセチンと神経新生妨害の効果を検討し、フルオキセチンで LTP が促進され、それが放射線による海馬神経新生の妨害により障害されることを報告した。

このように、抗鬱薬により海馬神経新生が増加すること、ストレスによる海馬神経新生の減少が抗鬱薬により回復すること、逆に海馬神経

新生を妨害すると抗鬱薬の効果が阻害されることなどが知られてきている。

## 4. 海馬背腹差

これまで紹介してきた海馬歯状回の学習関連機能と鬱関連機能というかなり異なる機能はどのように説明されるのだろうか。海馬の背側と腹側で機能に違いがあり、背側海馬は学習や空間記憶関連の機能に関わり、腹側海馬は情動や動機づけの機能に関わることが明らかになってきている(Fanselow, 2010, Kheirbek, 2011)。

### (1) 破壊実験

まず破壊実験で背側と腹側の違いを見た研究を紹介する。Moser (1995) はラットで水迷路学習に必要な海馬の領域を検討し、背側海馬が空間学習に重要であることを報告した。Bannerman (1999) はラットを用い、海馬全破壊、背側破壊、腹側破壊の学習に及ぼす効果を比較したところ、背側破壊で空間課題の障害が見られ、腹側破壊では泳ぐ速度の上昇がみられた。Richmond (1999) はラットで恐怖条件付けと空間学習に及ぼす海馬の全破壊、背側破壊、腹側破壊の効果を比較したところ、恐怖条件付けは海馬全破壊と腹側破壊で障害され、空間学習は腹側海馬破壊の成績が背側破壊群や全破壊に比べ良かったことを報告している。Kjelstrup (2002) はラットの腹側海馬破壊で高十字迷路のオープンアームを避けなくなったが、背側海馬の破壊ではその効果は見られなかったことを報告した。McHugh (2004) はラット腹側海馬細胞破壊で側壁の低い走路課題での不安減をみているが、背側海馬破壊では不安効果がないことを報告している。

このように破壊実験では背側海馬が空間的学習に、腹側海馬が動機づけや不安、恐怖条件付けに関わることが示されている。

### (2) 記録実験

次に電気活動を記録した研究を紹介する。Adhikari (2010) はマウスの内側前頭皮質と背側海馬と腹側海馬から脳波を記録し、それらの

活動の同調を検討した。内側前頭皮質と腹側海馬のシータ活動が関連が高く、不安を感じさせる環境で相関が高くなった。内側前頭皮質のシータパワーが回避行動の直前に増加すること、不安行動が増加する遺伝的モデルであるセロトニン1A受容体を欠損させたマウスにおいてもシータパワーの増加がみられることを報告した。Adhikari (2011) はマウス内側前頭皮質の不安関連発火細胞（迷路上の安全な場所とそうでない場所での発火頻度に差がある細胞）は背側海馬ではなく腹側海馬のシータ波活動に同期することを報告した。McHugh (2011) はラットで脳組織の酸素量を測定したところ、不安課題中は腹側海馬の酸素量が増加したのに対し、空間課題中は背側海馬の酸素量が増加することをみた。これも不安に際しては腹側海馬の活動が増加し、空間的課題では背側海馬の活動が増加することを示している。またKheirbek (2013) は近年開発された新しいテクニックであるオプトジェネティック法を用いてマウスの歯状回顆粒細胞の活動を変化させたところ、背側歯状回の活動を抑制すると空間的学習が障害され、腹側歯状回の活動を促進すると不安が減少することを報告した。

このように記録実験においても、背側海馬と空間課題との関連、腹側海馬は不安との関連が強いことが示されてきている。

### (3) 投射部位

これらの結果の違いの基礎として、投射部位の違いが挙げられている (Bannerman, 2004, Fanselow, 2000, Kheirbek, 2011)。Tannenholtz (2014) もこれまでのラットを用いた研究をまとめ、背側海馬は帯状回前部、腹側被蓋野 (中隔経由) へ投射し文脈依存的な認知過程の役割を持ち、腹側海馬は内側前頭前皮質、視床下部、扁桃核、分界条床核、腹側被蓋野 (側坐核経由) へ投射し恐怖表出や不安の機能を持つとしている。またTanaka (2012) はマウス海馬のセロトニン受容体の分布を検討したところ、腹側にセロトニン受容体が多いことを示しており、これはSSRIが海馬では主に腹側海馬

に作用していることを示唆している。

このような投射や受容体分布の差などにより、海馬の背側と腹側の機能の違いが生まれてくると考えられる。

## 5. 結語

海馬歯状回の神経新生がパタン分離機能を介して学習に関連し、また一方鬱との関連も持つこと、それら2つの機能は背側部と腹側部にそれぞれの役割があることを紹介してきた。

神経新生と記憶については、これまで述べてきたこと以外に、同時期の出来事 (A, B) は時期の異なる出来事 (C) に比べ、同じ新生細胞群により回路形成され記憶される可能性が高いので、出来事Aを思い出すとBも引き続いて思い出されるがCは思い出されにくいという日常的に良く経験する現象との関連も指摘されている (Aimone, 2006)。

パタン分離と学習との関連については既に述べたが、不安や鬱との関連については、安全な刺激と危険な刺激の区別、危険な刺激の認識にもパタン分離の機能が関わっており、腹側歯状回のパタン分離が不良になると、安全な刺激と危険な刺激の弁別が障害され、不安が高まることになるという考えも提唱されている (Eisch, 2012, Kheirbek, 2012)。

腹側海馬の神経新生が鬱に効果があるなら、抗鬱薬以外の神経新生を高める処理も鬱に効果を持つ可能性が考えられる。海馬の神経新生を増加させる方法として、運動が効果があることが知られてきている。Speisman (2013) は老齢ラットに毎日運動させると、海馬の神経新生が増え、水迷路の成績も上昇したことを報告している。Kwon (2013) はラットを統制群、運動群、明光群、運動と明光群の4群に分け、運動群は1日30分の踏み車運動を5日間、明光群は1日30分の1万ルクス光を5日間、運動と明光群はその両方を与えて海馬の神経新生に及ぼす効果を検討したところ、運動群、明光群、運動と明光群の3群で神経細胞の新生が促進さ

れたことを報告した。このように、運動することにより海馬神経新生が高まることは、運動が鬱に対し効果を持つ可能性を示唆していると考えられる。今後の研究により、鬱に対する運動療法が発展することが期待される。

#### 引用文献

- Adhikari A., Topiwala M.A., Gordon J.A. (2010). Synchronized activity between the ventral hippocampus and the medial prefrontal cortex during anxiety. *Neuron*. **65**, 257-269.
- Adhikari A., Topiwala M.A., Gordon J.A. (2011). Single units in the medial prefrontal cortex with anxiety-related firing patterns are preferentially influenced by ventral hippocampal activity. *Neuron*. **71**, 898-910.
- Aimone J.B., Deng W., Gage F.H. (2010). Adult neurogenesis: integrating theories and separating functions. *Trends Cogn Sci*. **14**, 325-337.
- Aimone J.B., Wiles J., Gage F.H. (2006). Potential role for adult neurogenesis in the encoding of time in new memories. *Nat Neurosci*. **9**, 723-727.
- Altman J., Das G.D. (1965). Autoradiographic and histological evidence of postnatal hippocampal neurogenesis in rats. *J Comp Neurol*. **124**, 319-335.
- Banasr M., Soumier A., Hery M., Mocaër E., Daszuta A. (2006). Agomelatine, a new antidepressant, induces regional changes in hippocampal neurogenesis. *Biol Psychiatry*. **59**, 1087-1096.
- Bannerman D.M., Rawlins J.N., McHugh S.B., Deacon R.M., Yee B.K., Bast T., Zhang W.N., Pothuizen H.H., Feldon J. (2004). Regional dissociations within the hippocampus-memory and anxiety. *Neurosci Biobehav Rev*. **28**, 273-283.
- Bannerman D.M., Yee B.K., Good M.A., Heupel M.J., Iversen S.D., Rawlins J.N. (1999). Double dissociation of function within the hippocampus: a comparison of dorsal, ventral, and complete hippocampal cytotoxic lesions. *Behav Neurosci*. **113**, 1170-1188.
- Belnoue L., Grosjean N., Ladevèze E., Abrous D.N., Koehl M. (2013). Prenatal stress inhibits hippocampal neurogenesis but spares olfactory bulb neurogenesis. *PLoS One*. **8**, e72972. doi: 10.1371/journal.pone.0072972. eCollection 2013.
- Boldrini M., Underwood M.D., Hen R., Rosoklija G.B., Dwork A.J., John Mann J., Arango V. (2009). Antidepressants increase neural progenitor cells in the human hippocampus. *Neuropsychopharmacology*. **34**, 2376-2389.
- Bremner J.D., Randall P., Scott T.M., Bronen R.A., Seibyl J.P., Southwick S.M., Delaney R.C., McCarthy G., Charney D.S., Innis R.B. (1995). MRI-based measurement of hippocampal volume in patients with combat-related posttraumatic stress disorder. *Am J Psychiatry*. **152**, 973-981.
- Cameron H.A., Woolley C.S., McEwen B.S., Gould E. (1993). Differentiation of newly born neurons and glia in the dentate gyrus of the adult rat. *Neuroscience*. **56**, 337-344.
- Chaney A., Carballedo A., Amico F., Fagan A., Skokauskas N., Meaney J., Frodl T. (2014). Effect of childhood maltreatment on brain structure in adult patients with major depressive disorder and healthy participants. *J Psychiatry Neurosci*. **39**, 50-59.
- Clelland C.D., Choi M., Romberg C., Clemenson G.D. Jr, Fragniere A., Tyers P., Jessberger S., Saksida L.M., Barker R.A., Gage F.H.,

- Bussey T.J. (2009). A functional role for adult hippocampal neurogenesis in spatial pattern separation. *Science*. **325**, 210–213.
- Deng W., Aimone J.B., Gage F.H. (2010). New neurons and new memories: how does adult hippocampal neurogenesis affect learning and memory? *Nat Rev Neurosci*. **11**, 339–350.
- Deng W., Mayford M., Gage F.H. (2013). Selection of distinct populations of dentate granule cells in response to inputs as a mechanism for pattern separation in mice. *Elife*. e00312. doi: 10.7554/eLife.00312.
- Eisch A.J., Petrik D. (2012). Depression and hippocampal neurogenesis: a road to remission? *Science*. **338**, 72–75.
- Fanselow M.S., Dong H.W. (2010). Are the dorsal and ventral hippocampus functionally distinct structures? *Neuron*. **65**, 7–19.
- Gilbert P.E., Kesner R.P., Lee I. (2001). Dissociating hippocampal subregions: double dissociation between dentate gyrus and CA 1. *Hippocampus*. **11**, 626–636.
- Gould E., Tanapat P., McEwen B.S., Flügge G., Fuchs E. (1998). Proliferation of granule cell precursors in the dentate gyrus of adult monkeys is diminished by stress. *Proc Natl Acad Sci USA*. **95**, 3168–3171.
- Gross C.G. (2000). Neurogenesis in the adult brain: death of a dogma. *Nat Rev Neurosci*. **1**, 67–73.
- Herringa R.J., Birn R.M., Ruttle P.L., Burghy C.A., Stodola D.E., Davidson R.J., Essex M.J. (2013). Childhood maltreatment is associated with altered fear circuitry and increased internalizing symptoms by late adolescence. *Proc Natl Acad Sci USA*. **110**, 19119–19124.
- Hyman S.E., Nestler E.J. (1996). Initiation and adaptation: a paradigm for understanding psychotropic drug action. *Am J Psychiatry*. **153**, 151–162.
- Jeong da U., Lee J.E., Lee S.E., Chang W.S., Kim S.J., Chang J.W. (2014). Improvements in memory after medial septum stimulation are associated with changes in hippocampal cholinergic activity and neurogenesis. *Biomed Res Int*. 2014: 568587. doi: 10.1155/2014/568587. Epub 2014 Jul 2.
- Kent B.A., Beynon A.L., Hornsby A.K., Bekinschtein P., Bussey T.J., Davies J.S., Saksida L.M. (2015). The orexigenic hormone acylghrelin increases adult hippocampal neurogenesis and enhances pattern separation. *Psychoneuroendocrinology*. **51**, 431–439.
- Kheirbek M.A., Drew L.J., Burghardt N.S., Costantini D.O., Tannenholz L., Ahmari S.E., Zeng H., Fenton A.A., Hen R. (2013). Differential control of learning and anxiety along the dorsoventral axis of the dentate gyrus. *Neuron*. **77**, 955–968.
- Kheirbek M.A., Hen R. (2011). Dorsal vs ventral hippocampal neurogenesis: implications for cognition and mood. *Neuropsychopharmacology*. **36**, 373–374.
- Kheirbek M.A., Klemenhagen K.C., Sahay A., Hen R. (2012). Neurogenesis and generalization: a new approach to stratify and treat anxiety disorders. *Nat Neurosci*. **15**, 1613–1620.
- Kitamura T., Saitoh Y., Takashima N., Murayama A., Niibori Y., Ageta H., Sekiguchi M., Sugiyama H., Inokuchi K. (2009). Adult neurogenesis modulates the hippocampus-dependent period of associative fear memory. *Cell*. **139**, 814–827.
- Kjelstrup K.G., Tuvnes F.A., Steffenach H.A., Murison R., Moser E.I., Moser M.B. (2002). Reduced fear expression after le-

- sions of the ventral hippocampus. *Proc Natl Acad Sci U S A.* **99**, 10825-10830.
- Kwon S.J., Park J., Park S.Y., Song K.S., Jung S.T., Jung S.B., Park I.R., Choi W.S., Kwon S.O. (2013). Low-intensity treadmill exercise and/or bright light promote neurogenesis in adult rat brain. *Neural Regen Res.* **8**, 922-929.
- Lagace D.C., Donovan M.H., DeCarolis N.A., Farnbauch L.A., Malhotra S., Berton O., Nestler E.J., Krishnan V., Eisch A.J. (2010). Adult hippocampal neurogenesis is functionally important for stress-induced social avoidance. *Proc Natl Acad Sci USA.* **107**, 4436-4441.
- Lee P.R., Brady D.L., Shapiro R.A., Dorsa D.M., Koenig J.I. (2007). Prenatal stress generates deficits in rat social behavior: Reversal by oxytocin. *Brain Res.* **1156**, 152-167.
- Lee S., Jeong J., Kwak Y., Park S.K. (2010). Depression research: where are we now? *Mol Brain.* **10**, 3-8. doi: 10.1186/1756-6606-3-8.
- Lemaire V., Koehl M., Le Moal M., Abrous D.N. (2000). Prenatal stress produces learning deficits associated with an inhibition of neurogenesis in the hippocampus. *Proc Natl Acad Sci USA.* **97**, 11032-11037.
- Leutgeb J.K., Leutgeb S., Moser M.B., Moser E.I. (2007). Pattern separation in the dentate gyrus and CA 3 of the hippocampus. *Science.* **315**, 961-966.
- Liu D., Diorio J., Day J.C., Francis D.D., Meaney M.J. (2000). Maternal care, hippocampal synaptogenesis and cognitive development in rats. *Nat Neurosci.* **3**, 799-806.
- Malberg J.E., Duman R.S. (2003). Cell proliferation in adult hippocampus is decreased by inescapable stress: reversal by fluoxetine treatment. *Neuropsychopharmacology.* **28**, 1562-1571.
- Malberg J.E., Eisch A.J., Nestler E.J., Duman R.S. (2000). Chronic antidepressant treatment increases neurogenesis in adult rat hippocampus. *J Neurosci.* **20**, 9104-9110.
- Massa F., Koehl M., Wiesner T., Grosjean N., Revest J.M., Piazza P.V., Abrous D.N., Olier S.H. (2011). Conditional reduction of adult neurogenesis impairs bidirectional hippocampal synaptic plasticity. *Proc Natl Acad Sci USA.* **108**, 6644-6649.
- McHugh S.B., Deacon R.M., Rawlins J.N., Bannerman D.M. (2004). Amygdala and ventral hippocampus contribute differentially to mechanisms of fear and anxiety. *Behav Neurosci.* **118**, 63-78.
- McHugh S.B., Fillenz M., Lowry J.P., Rawlins J.N., Bannerman D.M. (2011). Brain tissue oxygen amperometry in behaving rats demonstrates functional dissociation of dorsal and ventral hippocampus during spatial processing and anxiety. *Eur J Neurosci.* **33**, 322-337.
- McHugh T.J., Jones M.W., Quinn J.J., Balthasar N., Coppari R., Elmquist J.K., Lowell B.B., Fanselow M.S., Wilson M.A., Tonegawa S. (2007). Dentate gyrus NMDA receptors mediate rapid pattern separation in the hippocampal network. *Science.* **317**, 94-99.
- Mirescu C., Gould E. (2006). Stress and adult neurogenesis. *Hippocampus.* **16**, 233-238.
- Moser M.B., Moser E.I., Forrest E., Andersen P., Morris R.G. (1995). Spatial learning with a minislab in the dorsal hippocampus. *Proc Natl Acad Sci USA.* **92**, 9697-9701.
- Murmu M.S., Salomon S., Biala Y., Weinstock M., Braun K., Bock J. (2006). Changes of spine density and dendritic complexity in the prefrontal cortex in offspring of mothers exposed to stress during pregnancy. *Eur J Neurosci.* **24**, 1477-1487.

- Nakashiba T., Cushman J.D., Pelkey K.A., Renaudineau S., Buhl D.L., McHugh T.J., Rodriguez Barrera V., Chittajallu R., Iwamoto K.S., McBain C.J., Fanselow M.S., Tonegawa S. (2012). Young dentate granule cells mediate pattern separation, whereas old granule cells facilitate pattern completion. *Cell*. **149**, 188-201.
- Nestler E.J., Barrot M., DiLeone R.J., Eisch A.J., Gold S.J., Monteggia L.M. (2002). Neurobiology of depression. *Neuron*. **34**, 13-25.
- Richmond M.A., Yee B.K., Pouzet B., Veenman L., Rawlins J.N., Feldon J., Bannerman D.M. (1999). Dissociating context and space within the hippocampus: effects of complete, dorsal, and ventral excitotoxic hippocampal lesions on conditioned freezing and spatial learning. *Behav Neurosci*. **113**, 1189-1203.
- Rolls E.T. (2013). The mechanisms for pattern completion and pattern separation in the hippocampus. *Front Syst Neurosci*. **7**, 74. doi: 10.3389/fnsys.2013.00074
- Sahay A., Scobie K.N., Hill A.S., O'Carroll C.M., Kheirbek M.A., Burghardt N.S., Fenton A.A., Dranovsky A., Hen R. (2011). Increasing adult hippocampal neurogenesis is sufficient to improve pattern separation. *Nature*. **472**, 466-470.
- Santarelli L., Saxe M., Gross C., Surget A., Battaglia F., Dulawa S., Weisstaub N., Lee J., Duman R., Arancio O., Belzung C., Hen R. (2003). Requirement of hippocampal neurogenesis for the behavioral effects of antidepressants. *Science*. **301**, 805-809.
- Sheline Y.I., Mittler B.L., Mintun M.A. (2002). The hippocampus and depression. *Eur Psychiatry*. Suppl **3**, 300-305.
- Shors T.J., Miesegaes G., Beylin A., Zhao M., Rydel T., Gould E. (2001). Neurogenesis in the adult is involved in the formation of trace memories. *Nature*. **410**, 372-376
- Singer B.H., Gamelli A.E., Fuller C.L., Temme S.J., Parent J.M., Murphy G.G. (2011). Compensatory network changes in the dentate gyrus restore long-term potentiation following ablation of neurogenesis in young-adult mice. *Proc Natl Acad Sci USA*. **108**, 5437-5442.
- Speisman R.B., Kumar A., Rani A., Foster T.C., Ormerod B.K. (2013). Daily exercise improves memory, stimulates hippocampal neurogenesis and modulates immune and neuroimmune cytokines in aging rats. *Brain Behav Immun*. **28**, 25-43.
- Surget A., Saxe M., Leman S., Iburguen-Vargas Y., Chalon S., Griebel G., Hen R., Belzung C. (2008). Drug-dependent requirement of hippocampal neurogenesis in a model of depression and of antidepressant reversal. *Biol Psychiatry*. **64**, 293-301.
- Tanaka K.F., Samuels B.A., Hen R. (2012). Serotonin receptor expression along the dorsal-ventral axis of mouse hippocampus. *Philos Trans R Soc Lond B Biol Sci*. **367**, 2395-2401.
- Tannenholz L., Jimenez J.C., Kheirbek M.A. (2014). Local and regional heterogeneity underlying hippocampal modulation of cognition and mood. *Front Behav Neurosci*. **8**, 147. doi: 10.3389/fnbeh.2014.00147. eCollection 2014.
- Uchida T., Furukawa T., Iwata S., Yanagawa Y., Fukuda A. (2014). Selective loss of parvalbumin-positive GABAergic interneurons in the cerebral cortex of maternally stressed Gad1-heterozygous mouse offspring. *Transl Psychiatry*. **4**, e371. doi: 10.1038/tp.2014.13.
- Videbech P., Ravnkilde B. (2004). Hippocampal volume and depression: a meta-analysis of MRI studies. *Am J Psychiatry*. **161**,

1957-1966.

- Wang J.W., David D.J., Monckton J.E., Battaglia F., Hen R. (2008). Chronic fluoxetine stimulates maturation and synaptic plasticity of adult-born hippocampal granule cells. *J Neurosci.* **28**, 1374-1384.
- Wu X., Bai Y., Tan T., Li H., Xia S., Chang X., Zhou Z., Zhou W., Li T., Wang Y.T., Dong Z. (2014). Lithium ameliorates autistic-like behaviors induced by neonatal isolation in rats. *Front Behav Neurosci.* **8**, 234. doi: 10.3389/fnbeh.2014.00234. eCollection 2014.

# The functional significance of the hippocampal neurogenesis

Yasuhiro HANADA  
(Meiji Gakuin University)

## Abstract

Adult neurogenesis has been demonstrated in two sites of the brain, the olfactory bulb and the hippocampal dentate gyrus. The hippocampal dentate gyrus has been involved in pattern separation, the function of distinguishing similar stimuli, and in learning and memory processes. On the other hand, there has been accumulating data which demonstrate the involvement of dentate neurogenesis in the effects of antidepressant. The differences between the dorsal and ventral hippocampus have been demonstrated in the projection sites and the effects of lesion on behavior. The function of learning and the function of anxiety and depression are considered to be implemented by the dorsal hippocampus and the ventral hippocampus, respectively. Deficit in dentate neurogenesis is considered to be related to spatial learning deficits in the dorsal hippocampus, and to discrimination deficits between anxious stimulus and safe stimulus or decrease in the effects of antidepressant in the ventral hippocampus.

**Key words:** dentate neurogenesis, pattern separation, spatial learning, anxiety, depression, dorsal hippocampus, ventral hippocampus