

運動による抗うつ効果の分子メカニズム

近藤 誠

| | |
|--------------------|---|
| Citation | 大阪市医学会雑誌. 71; 1-7 |
| Issue Date | 2022-12-25 |
| Type | Journal Article |
| Textversion | Publisher |
| Rights | © 大阪市医学会. © Osaka City Medical Association. https://osakashi-igakukai.com/ . |

Placed on: Osaka City University

運動による抗うつ効果の分子メカニズム

近 藤 誠

大阪公立大学大学院医学研究科 脳神経機能形態学

Molecular Mechanisms of Exercise-induced Antidepressant Effects

Makoto Kondo

(Department of Anatomy and Neuroscience, Graduate School of Medicine, Osaka Metropolitan University)

Abstract

Major depression is a highly prevalent mental disorder affecting around 280 million people worldwide. Although selective serotonin reuptake inhibitors (SSRIs) are the most widely used antidepressants, a significant proportion of depressed patients do not achieve remission with SSRIs. Therefore, development of novel and effective antidepressants is highly desirable. It has been known that physical exercise provides neurogenic and antidepressant effects. Brain serotonin (5-hydroxytryptamine; 5-HT) system has been suggested to have an important role in these exercise-induced neuronal effects. By using gene knockout mice, we revealed that the 5-HT type 3 (5-HT3) receptor is essential for exercise-induced hippocampal neurogenesis and antidepressant effects. Then, we further investigated the 5-HT3 receptor-mediated mechanism underlying hippocampal neurogenesis and antidepressant effects induced by exercise. Our detailed analyses showed that treatment with a 5-HT3 receptor agonist induces antidepressant effects as well as hippocampal neurogenesis independent of fluoxetine (a commonly used SSRI). Notably, the histological experiments revealed that the 5-HT3 receptor and insulin-like growth factor 1 (IGF-1) are expressed in the same neurons in the subgranular zone of the hippocampal dentate gyrus. Moreover, our *in vivo* microdialysis and drug microinjection analyses showed that 5-HT3 receptor agonist treatment increases hippocampal extracellular IGF-1 levels, and that IGF-1 signaling is required for the 5-HT3 receptor-dependent hippocampal neurogenesis. In addition, we further showed that a 5-HT3 receptor agonist exhibits antidepressant effects and increases hippocampal neurogenesis in mice with depressive-like behavior. Our findings suggest a novel 5-HT3 receptor-IGF-1 mechanism that is distinct from fluoxetine-induced responses and that provides a new therapeutic target for depression, which is based on mechanisms of exercise-induced beneficial effects.

要 約

うつ病患者は世界で約2.8億人と推計されている。うつ病は私たちにとって身近な疾患であり、うつ病のもたらす社会経済的損失は大変大きい。しかし、現在、選択的セロトニン再取り込み阻害薬（SSRI）を主とする既存の抗うつ薬が奏功しない治療抵抗性うつ病の患者が多いという問題があり、新たな治療薬の開発が必要とされている。運動には、うつ病の予防改善効果（抗うつ効果）があり、運動により脳内で遊離が増加するセロトニンが抗うつ効果に関与していることが報告されている。我々はセロトニンの作用に着目し、遺伝子改変マウスを用いた検討を行い、運動による抗うつ効果にセロトニン3型（5-HT3）受容体が必須の役割を担っていることを明らかにした。続いて、5-HT3受容体を介する抗うつ効果に着目し、さらに詳しい検討を行った。まず我々は、5-HT3受容体を発現するニューロンは海馬歯状回の顆粒細胞下帯に多く存在し、インスリン様成長因子1（IGF-1）を産生していることを見出した。さらに、アゴニストによって5-HT3受容体を刺激すると、海馬のIGF-1放出が促進され、IGF-1シグナル経路を介して海馬の神経新生が増加し、抗うつ効果が得られることを新たに発見した。また、既存の抗うつ薬SSRIの効果との比較検討により、5-HT3受容体を介する抗うつ作用メカニズムは、既存薬と異なる新たな治療メカニズムであることを明らかにした。我々の研究成果は、運動による抗うつ効果の分子メカニズムに基づく新たなうつ病治療薬の開発につながり、SSRIな

どの既存薬が奏功しない治療抵抗性うつ病の治療への貢献が期待できる。

Key Word: 運動, 抗うつ効果, セロトニン, 5-HT3 受容体

1. はじめに

WHOの報告によれば, うつ病患者は世界で約2.8億人と推計されている¹⁾. うつ病は私たちにとって身近な疾患であり, うつ病のもたらす社会経済的損失は大変大きい. 厚生労働省が策定した「21世紀における国民健康づくり運動(健康日本21)」においては, こころの健康の観点からうつ病の予防や早期治療が重要視されている.

現在, うつ病の薬物治療には, 選択的セロトニン再取り込み阻害薬(selective serotonin reuptake inhibitor; SSRI)を主とする抗うつ薬が用いられているが, その寛解率は半数以下であり十分な治療効果が得られていない²⁾. 既存の抗うつ薬が奏功しない治療抵抗性うつ病の患者が多いことは大きな社会問題となっており, うつ病に対する新たな治療薬の開発が求められている³⁾.

2. 運動による抗うつ効果

運動が心血管疾患, 糖尿病, 骨粗鬆症などの予防や改善に有益であることはよく知られているが, 近年の研究により, 運動は脳に対しても有益な効果があることが明らかになった^{4,5)}. 海馬における神経新生の促進効果^{6,7)}, うつ病の予防改善効果(抗うつ効果)^{8,9)}, 記憶学習能力の向上効果^{10,11)}などが実験動物やヒトのレベルで報告されている.

セロトニン(5-hydroxytryptamine; 5-HT)は, 中枢神経系において体温調節, 摂食行動, 睡眠覚醒, 情動, 記憶などの様々な生理機能の調節に働く神経伝達物質であり¹²⁾, うつ病や海馬の神経新生との関わりが報告されている¹³⁾. 近年, 運動により海馬ではセロトニンの遊離が増加しており, 運動による海馬神経新生の増加や抗うつ効果にセロトニンが重要な役割を果たしていることが報告された¹⁴⁾. しかし, 運動によって海馬で増加したセロトニンがどの様に海馬神経新生を促進し抗うつ効果をもたらすのか, その詳細なメカニズムは明らかになっていない¹⁵⁾.

セロトニン受容体は, 7種類のサブファミリー(5-HT1~5-HT7受容体)からなる¹⁶⁾. そのほとんどがG蛋白共役型受容体であるが, 5-HT3受容体は唯一のイオンチャネル型受容体である¹⁷⁾. 5-HT3受容体は脳において海馬, 扁桃体, 前頭前野などの辺縁系領域に発現しており^{18,19)}, 情動や記憶に関与していることが報告されているが²⁰⁻²²⁾, 海馬神経新生やうつ病との関わりは明らかになっていない. そこで我々は, 5-HT3受容体ノックアウト(*Htr3a*^{-/-})マウスを用いて, 運動による海馬神経新生の増加や抗うつ

効果と5-HT3受容体との関連に着目し, 検討を行った.

3. 運動による抗うつ効果のメカニズム

1) 運動による海馬神経新生の増加と5-HT3受容体

海馬の歯状回は, 成体の脳で神経新生が起こる部位である. 海馬歯状回には多くのセロトニン神経が投射しており²³⁾, セロトニンは海馬の神経新生を促進することが知られている²⁴⁾. また, 海馬神経新生は抗うつ薬や運動による抗うつ効果の発現に重要であることが報告されている^{25,26)}. まず我々は, 運動による海馬神経新生の増加と5-HT3受容体の関連について検討した.

BrdUをマウスに投与して分裂細胞を標識し, 海馬歯状回の顆粒細胞下帯(subgranular zone)における神経新生を免疫組織化学法により解析した. 野生型マウスを運動環境(図1A)で3週間飼育すると, 運動していないマウス(非運動群)と比べて, 海馬歯状回におけるBrdU陽性の成熟顆粒細胞(BrdU/NeuN陽性細胞)(図1B)が増加した. 一方, *Htr3a*^{-/-}マウスでは運動をしてもBrdU陽性成熟顆粒細胞の増加は見られなかった(図1B). また, 運動環境で飼育した野生型マウスと*Htr3a*^{-/-}マウスで3週間の総運動量(回転車輪の総回転数)に差はなかった. 以上の結果から, 運動による海馬神経新生の増加に5-HT3受容体が必須であることが明らかとなった²⁷⁾.

2) 運動による抗うつ効果と5-HT3受容体

次に, マウスを運動環境で3週間飼育した後に強制水泳テストと尾懸垂テストを行い, うつ様行動の解析を行った. 野生型マウスでは, 3週間の運動後に強制水泳テスト(図1C)と尾懸垂テスト(図1D)において無動時間が減少し, 運動による抗うつ効果を認めた. 一方, *Htr3a*^{-/-}マウスでは, 3週間の運動後にいずれのテストでも無動時間の減少は見られず(図1C, 1D), 運動による抗うつ効果に5-HT3受容体が必須であることが示された²⁷⁾.

以上の結果から, 運動による海馬神経新生の増加や抗うつ効果に5-HT3受容体が必須の役割を担っていることが明らかとなった. すなわち, 運動によって海馬で増加したセロトニンは, 5-HT3受容体を介して海馬神経新生を増やし, 抗うつ効果をもたらすことが示唆された²⁷⁻²⁹⁾. そこで次に, 5-HT3受容体を介する抗うつ効果に着目し, さらに詳しい検討を行った.

4. 5-HT3受容体を介する抗うつ作用メカニズム

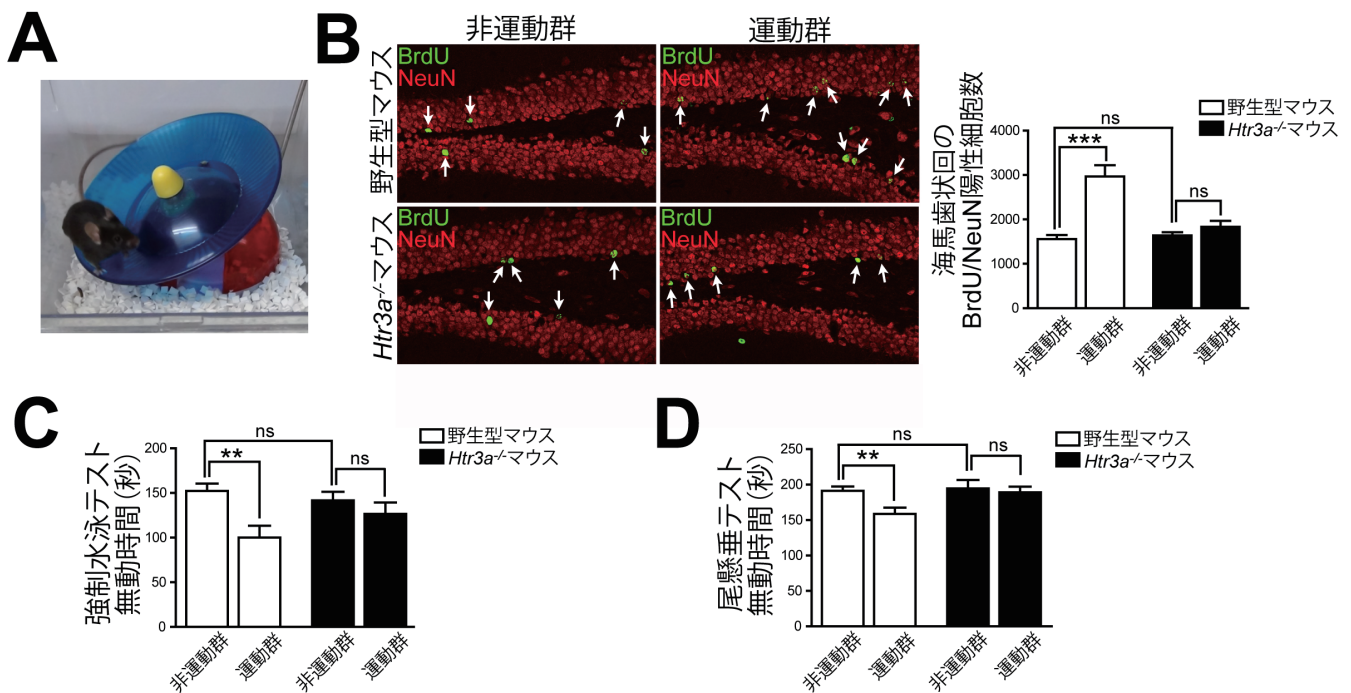


図1 運動による海馬神経新生の増加や抗うつ効果に5-HT₃受容体が必須である。(A) マウスの運動環境。(B) 野生型マウスの運動群では海馬歯状回のBrdU陽性成熟顆粒細胞(BrdU/NeuN陽性細胞)が増加したが、*Htr3a*^{-/-}マウスの運動群では増加は見られなかった。(C, D) 野生型マウスの運動群では無動時間が減少し抗うつ効果を認めたが、*Htr3a*^{-/-}マウスの運動群では無動時間の減少は見られなかった(C: 強制水泳テスト, D: 尾懸垂テスト)。***p* < 0.01; ****p* < 0.001; ns, not significant. (文献3, 27より改変)。

1) 5-HT₃受容体アゴニストがうつ行動に与える影響

まず、アゴニストを用いて5-HT₃受容体を刺激した場合、うつ行動にどのような影響を与えるか検討を行った。野生型マウスに5-HT₃受容体アゴニスト(SR 57227A)を投与すると、尾懸垂テストにおいて無動時間が減少し、抗うつ効果が得られた(図2A)。一方、*Htr3a*^{-/-}マウスでは無動時間の減少は見られなかった(図2A)。

5-HT₃受容体アゴニストによる抗うつ効果を詳しく解析するため、既存の抗うつ薬SSRIの抗うつ効果との比較検討を行った。FluoxetineはSSRIに属する代表的な抗うつ薬である。野生型マウスにFluoxetineを投与すると、濃度依存的に無動時間が減少し、20 mg/kgで最大の抗うつ効果が得られた(図2B)。一方、*Htr3a*^{-/-}マウスにおいても、Fluoxetine投与により野生型マウスと同程度の抗うつ効果が得られた(図2B)。興味深いことに、野生型マウスにFluoxetine(20 mg/kg)とSR 57227A(5 mg/kg)を併用投与すると、Fluoxetine(20 mg/kg)の単独投与で得られる効果を上回る抗うつ効果が得られた(図2B)。以上の結果から、5-HT₃受容体はFluoxetineによる抗うつ効果に関与していないこと、5-HT₃受容体アゴニストはFluoxetineと異なるメカニズムで抗うつ効果をもたらすことが示唆された³⁰⁾。

2) 5-HT₃受容体アゴニストが海馬神経新生に与える影響

抗うつ効果の発現には、海馬神経新生の関与が報告されている^{25,26)}。そこで、5-HT₃受容体アゴニスト(SR 57227A)が海馬神経新生に与える影響を、SSRI(Fluoxetine)による海馬神経新生の促進効果と比較し検討を行った。BrdUによる分裂細胞の標識法を用いて、海馬歯状回における神経前駆細胞(BrdU/DCX陽性細胞)を免疫組織化学法により解析した。野生型マウスにSR 57227Aを3日間投与すると、海馬歯状回の神経前駆細胞が増加したが、*Htr3a*^{-/-}マウスでは増加は見られなかった(図2C)。一方、Fluoxetineは、野生型マウスにおいて3日間の投与では分裂細胞の増加が見られず、3週間の慢性投与により神経前駆細胞が増加した(図2C)。これは、SSRIによる海馬神経新生の増加には数週間の慢性投与を必要とするという先行研究の報告と一致する³¹⁾。また、*Htr3a*^{-/-}においても、3週間のFluoxetine投与により野生型マウスと同程度の神経前駆細胞の増加が見られた(図2C)。さらに、野生型マウスにFluoxetineとSR 57227Aを併用投与すると、Fluoxetineの単独投与と比べ、より多くの神経前駆細胞の増加が見られた(図2C)。以上の結果から、5-HT₃受容体はFluoxetineによる海馬神経新生の増加に関与していないこと、5-HT₃受容体アゴニストはFluoxetineと異なるメカニズムで海馬神経新生を増加させることが示唆された³⁰⁾。

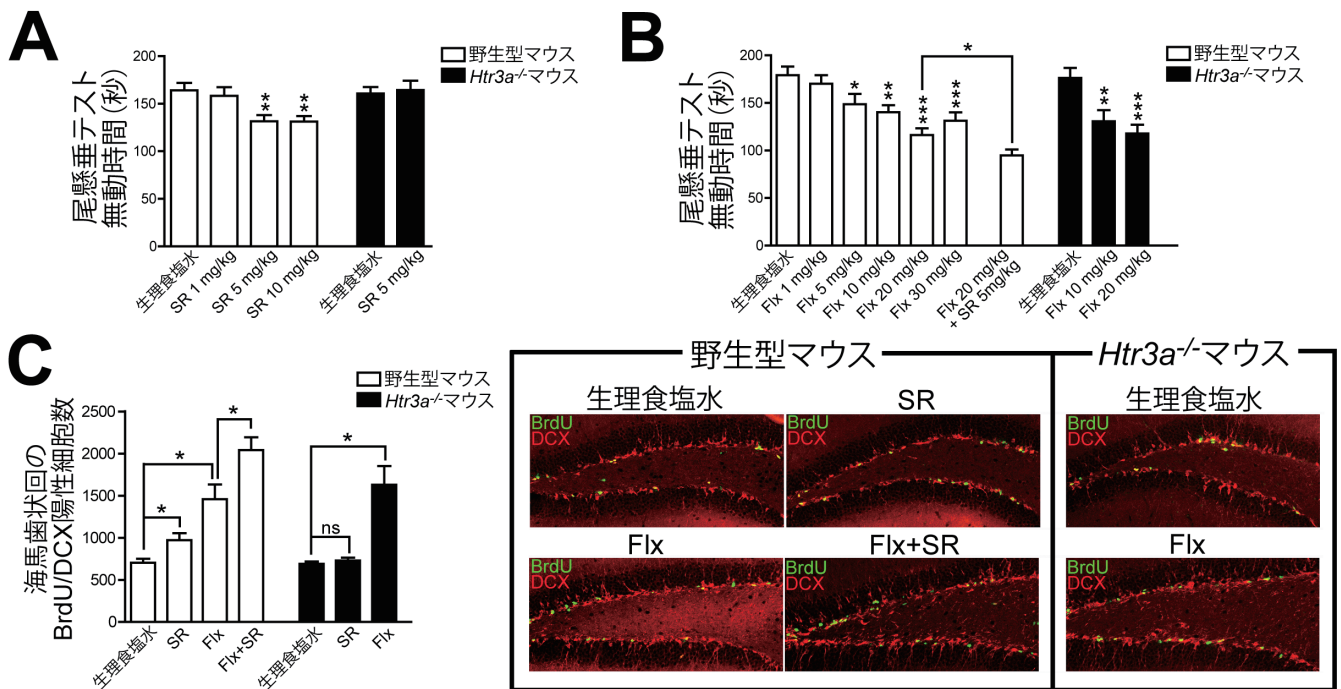


図2 5-HT₃ 受容体アゴニストは、Fluoxetine と異なるメカニズムで海馬神経新生の増加や抗うつ効果をもたらす。(A) 野生型マウスに SR 57227A を投与すると抗うつ効果が得られた。(B) 野生型および *Htr3a*^{-/-} マウスに Fluoxetine を投与すると濃度依存的な抗うつ効果が得られた。野生型マウスに Fluoxetine (20 mg/kg) と SR 57227A (5 mg/kg) を併用投与すると、Fluoxetine (20 mg/kg) の単独投与で得られる効果を上回る抗うつ効果が得られた。(C) 野生型マウスに SR 57227A を3日間投与すると、海馬歯状回の神経前駆細胞 (BrdU/DCX 陽性細胞) が増加した。野生型及び *Htr3a*^{-/-} マウスに Fluoxetine を3週間投与すると神経前駆細胞が増加した。野生型マウスに Fluoxetine と SR 57227A を併用投与すると、Fluoxetine の単独投与と比べ、より多くの神経前駆細胞の増加が見られた。SR, SR 57227A; Flx, Fluoxetine; **p*<0.05; ***p*<0.01; ****p*<0.001; ns, not significant. (文献3, 30より改変)。

3) 5-HT₃ 受容体を介する海馬神経新生の増加や抗うつ効果のメカニズム

では、Fluoxetine とは異なる、5-HT₃ 受容体を介する海馬神経新生の増加や抗うつ効果のメカニズムとは何であろうか?

まず我々は、5-HT₃ 受容体-EGFP レポーターマウスを用いて、海馬における 5-HT₃ 受容体の発現分布パターンを詳細に解析し、5-HT₃ 受容体が海馬歯状回の顆粒細胞下帯 (subgranular zone) のニューロンに多く発現していることを見出した (図3A)³²⁾。

インスリン様成長因子1 (insulin-like growth factor-1: IGF-1) は、神経栄養因子の1つで海馬に発現しており³³⁾、海馬神経新生の促進作用や抗うつ作用があることが報告されている^{34,35)}。我々は IGF-1 に着目し、海馬歯状回における 5-HT₃ 受容体と IGF-1 の関連について形態学的に検討した。レポーターマウスを用いた海馬の免疫組織学的解析により、5-HT₃ 受容体と IGF-1 は同じニューロンに発現していることを見出した (図3B)。さらに、*in situ* hybridization 法により、海馬歯状回の subgranular zone ではほとんどの IGF-1 産生細胞が 5-HT₃ 受容体を発現していることを明らかにした³⁰⁾。

次に、海馬歯状回における 5-HT₃ 受容体と IGF-1 の関連をさらに詳しく検討するため、*in vivo* マイクロダイアリシス法を用いて海馬の IGF-1 放出を解析した。野生型マウスに SR 57227A を投与すると、海馬の細胞外液中 IGF-1 濃度が増加したが (図3C)、血清 IGF-1 濃度は変化しなかった。一方、Fluoxetine を投与しても海馬の細胞外液中 IGF-1 濃度に変化はなかった (図3C)。また、*Htr3a*^{-/-} マウスでは、SR 57227A を投与しても海馬の IGF-1 濃度に変化はなかった。以上の結果から、5-HT₃ 受容体アゴニストは海馬の IGF-1 放出を促進することが明らかとなり、さらに、この現象は Fluoxetine では起こらないことが示された³⁰⁾。

続いて、5-HT₃ 受容体を介する IGF-1 放出と海馬神経新生の関連について検討を行った。BrdU を投与した野生型マウスに SR 57227A を投与すると、海馬歯状回の神経前駆細胞 (BrdU/DCX 陽性細胞) が増加するが、この増加は IGF-1 受容体アンタゴニスト (AG 1024) の海馬内投与により阻害された (図3D)。以上の結果から、5-HT₃ 受容体を介する海馬神経新生の増加や抗うつ効果には、IGF-1 を介するシグナル経路が重要であることが示唆された³⁰⁾。

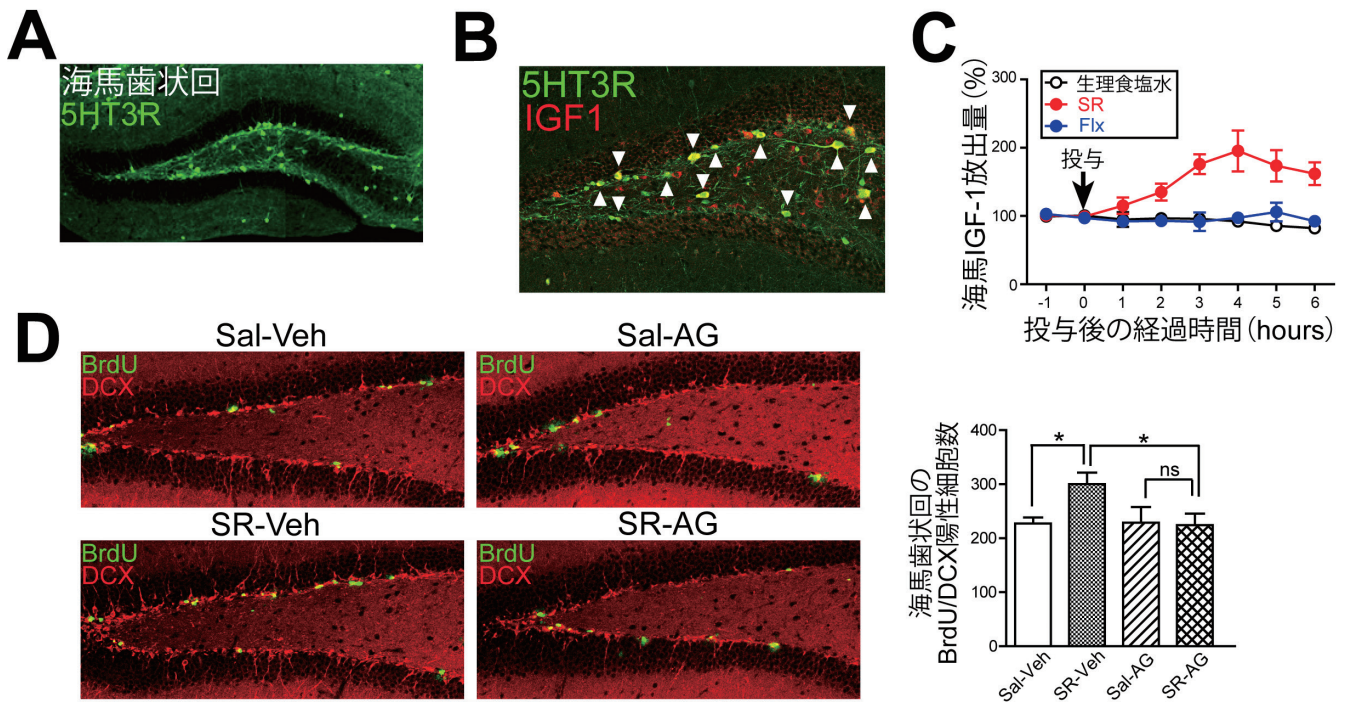


図3 5-HT3 受容体アゴニストは海馬の IGF-1 放出を促進し、海馬神経新生を増加させる。(A) 5-HT3 受容体は、海馬歯状回の顆粒細胞下帯のニューロンに多く発現する。(B) 海馬歯状回において5-HT3 受容体と IGF-1 は同じニューロンに発現している。(C) 野生型マウスに SR 57227A を投与すると、海馬の細胞外液中 IGF-1 濃度が増加したが、Fluoxetine を投与しても変化はなかった。(D) SR 57227A を投与すると、海馬歯状回の神経前駆細胞 (BrdU/DCX 陽性細胞) が増加するが、この増加は AG 1024 の海馬内投与により阻害された。5-HT3R, 5-HT3 受容体; SR, SR 57227A; Flx, Fluoxetine; Sal, Saline; Veh, Vehicle; AG, AG 1024; * $p < 0.05$; ns, not significant. (文献 3, 30 より改変)。

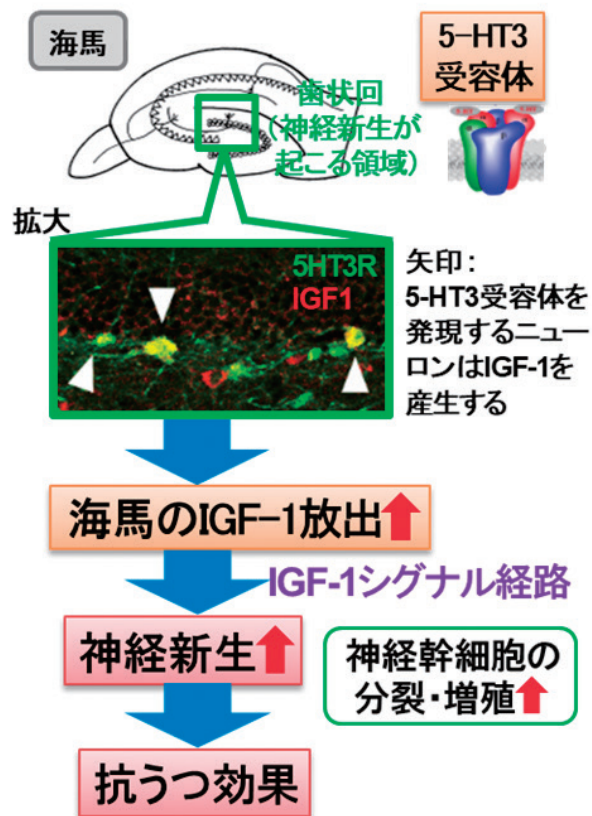


図4 概略図。5-HT3 受容体をアゴニストで刺激すると、海馬の IGF-1 放出が促進され、IGF-1 シグナル経路を介して海馬神経新生が増加し、抗うつ効果が得られる (文献 3 より改変)。

5. おわりに

我々は、マウスを用いた検討により、運動による海馬神経新生の増加や抗うつ効果に5-HT₃受容体が必須の役割を担っていることを明らかにした²⁷⁾。さらに、5-HT₃受容体をアゴニストで刺激すると、海馬のIGF-1放出が促進され、IGF-1シグナル経路を介して海馬神経新生が増加し抗うつ効果が得られることを見出し、既存の抗うつ薬SSRIと異なる新たな治療メカニズムを明らかにした(図4)³⁰⁾。また我々は、リポポリサッカライド投与によるうつ病モデルマウスに5-HT₃受容体アゴニストを投与すると、海馬神経新生が促進され、うつ様行動が減少することを確認している³⁰⁾。我々の研究成果は、運動による抗うつ効果の分子メカニズムに基づく新たなうつ病治療薬の開発につながると期待できる。今後は、本研究成果を基盤とし、抗うつ作用メカニズムに関するさらなる研究を展開していきたい。

文 献

- 1) WHO. Depression fact sheets. <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/depression/>. 2021
- 2) Trivedi MH, Rush AJ, Wisniewski SR, et al. Evaluation of outcomes with citalopram for depression using measurement-based care in STAR*D: implications for clinical practice. *Am J Psychiatry* 2006;163:28-40.
- 3) 近藤 誠. 運動による抗うつ効果のメカニズムに基づいたうつ病の新規治療薬開発を目指して. 月刊 BIO INDUSTRY 2017;34:36-44.
- 4) Cotman CW, Berchtold NC, Christie LA. Exercise builds brain health: key roles of growth factor cascades and inflammation. *Trends Neurosci* 2007;30:464-472.
- 5) van Praag H. Exercise and the brain: something to chew on. *Trends Neurosci* 2009;32:283-290.
- 6) van Praag H, Kempermann G, Gage FH. Running increases cell proliferation and neurogenesis in the adult mouse dentate gyrus. *Nat Neurosci* 1999;2:266-270.
- 7) van Praag H, Christie BR, Sejnowski TJ, et al. Running enhances neurogenesis, learning, and long-term potentiation in mice. *Proc Natl Acad Sci USA* 1999;96:13427-13431.
- 8) Strawbridge WJ, Deleger S, Roberts RE, et al. Physical activity reduces the risk of subsequent depression for older adults. *Am J Epidemiol* 2002;156:328-334.
- 9) Duman CH, Schlesinger L, Russell DS, et al. Voluntary exercise produces antidepressant and anxiolytic behavioral effects in mice. *Brain Res* 2008;1199:148-158.
- 10) Anderson BJ, Rapp DN, Baek DH, et al. Exercise influences spatial learning in the radial arm maze. *Physiol Behav* 2000;70:425-429.
- 11) Kondo M, Takei Y, Hirokawa N. Motor protein KIF1A is essential for hippocampal synaptogenesis and learning enhancement in an enriched environment. *Neuron* 2012;73:743-757.
- 12) 近藤 誠. 運動が情動や記憶に影響を与える分子メカニズム. *脳* 2016;19:472-476.
- 13) Sahay A, Hen R. Adult hippocampal neurogenesis in depression. *Nat Neurosci* 2007;10:1110-1115.
- 14) Klempin F, Beis D, Mosienko V, et al. Serotonin is required for exercise-induced adult hippocampal neurogenesis. *J Neurosci* 2013;33:8270-8275.
- 15) Kondo M, Shimada S. Serotonin and exercise-induced brain plasticity. *Neurotransmitter* 2015;2:e793.
- 16) Barnes NM, Sharp T. A review of central 5-HT receptors and their function. *Neuropharmacology* 1999;38:1083-1152.
- 17) Derkach V, Surprenant A, North RA. 5-HT₃ receptors are membrane ion channels. *Nature* 1989;339:706-709.
- 18) Tecott LH, Maricq AV, Julius D. Nervous system distribution of the serotonin 5-HT₃ receptor mRNA. *Proc Natl Acad Sci USA* 1993;90:1430-1434.
- 19) Morales M, Bloom FE. The 5-HT₃ receptor is present in different subpopulations of GABAergic neurons in the rat telencephalon. *J Neurosci* 1997;17:3157-3167.
- 20) Stäubli U, Xu FB. Effects of 5-HT₃ receptor antagonism on hippocampal theta rhythm, memory, and LTP induction in the freely moving rat. *J Neurosci* 1995;15:2445-2452.
- 21) Kondo M, Nakamura Y, Ishida Y, et al. The 5-HT_{3A} receptor is essential for fear extinction. *Learn Mem* 2014;21:1-4.
- 22) Kondo M, Shimada S. 5-hydroxytryptamine type-3A receptor in the process of fear extinction. *Receptor & Clinical Investigation* 2014;1:33-37.
- 23) Moore RY, Halaris AE. Hippocampal innervation by serotonin neurons of the midbrain raphe in the rat. *J Comp Neurol* 1975;164:171-183.
- 24) Gould E. Serotonin and hippocampal neurogenesis. *Neuropsychopharmacology* 1999;21:46S-51S.
- 25) Santarelli L, Saxe M, Gross C, et al. Requirement of hippocampal neurogenesis for the behavioral effects of antidepressants. *Science* 2003;301:805-809.
- 26) Li Y, Luikart BW, Birnbaum S, et al. TrkB regulates hippocampal neurogenesis and governs sensitivity to antidepressive treatment. *Neuron* 2008;59:399-412.
- 27) Kondo M, Nakamura Y, Ishida Y, et al. The 5-HT₃ receptor is essential for exercise-induced hippocampal neurogenesis and antidepressant effects. *Mol Psychiatry* 2015;20:1428-1437.
- 28) Kondo M, Shimada S. Exercise-induced neuronal effects and the 5-HT₃ receptor. *Neurotransmitter* 2015;2:e764.
- 29) 近藤 誠. 記憶や情動が経験に依存して変化する分子メカニズムの解析. 廣川信隆編. *ブレインサイエンス・レビュー* 2016. 1版. 東京:クパプロ, 2016. pp. 237-262.
- 30) Kondo M, Koyama Y, Nakamura Y, et al. A novel 5HT₃

- receptor-IGF1 mechanism distinct from SSRI-induced antidepressant effects. *Mol Psychiatry* 2018;23:833-842.
- 31) Malberg JE, Eisch AJ, Nestler EJ, et al. Chronic antidepressant treatment increases neurogenesis in adult rat hippocampus. *J Neurosci* 2000;20:9104-9110.
- 32) Koyama Y, Kondo M, Shimada S. Building a 5-HT_{3A} receptor expression map in the mouse brain. *Sci Rep* 2017;7:42884.
- 33) Bondy C, Werner H, Roberts CT Jr, et al. Cellular pattern of type- I insulin-like growth factor receptor gene expression during maturation of the rat brain: comparison with insulin-like growth factors I and II. *Neuroscience* 1992;46:909-923.
- 34) Aberg MA, Aberg ND, Palmer TD, et al. IGF- I has a direct proliferative effect in adult hippocampal progenitor cells. *Mol Cell Neurosci* 2003;24:23-40.
- 35) Deyama S, Kondo M, Shimada S, et al. IGF-1 release in the medial prefrontal cortex mediates the rapid and sustained antidepressant-like actions of ketamine. *Transl Psychiatry* 2022;12:178.