우울증의 신경생물학

김영훈*† · 이상경* · 이정구* · 김정익**

Neurobiology of Depression

Young-Hoon Kim, M.D.,*† Sang-Kyeong Lee, M.D.,* Chung-Goo Rhee, M.D.,* Jeong-Ik Kim, M.D.**

ABSTRACT

At the beginning, researches on the biology of depression or affective illness have focused mainly on the receptor functions and neuroendocrine activities. And the studies of the past years did not break new theoretical background, but the recent advances in the research on the molecular mechanisms underlying neural communication and signal transduction do add some insights to many established ideas. This article will overview some of the more recent advances in the clinical researches of depression. Our major concerns to be presented here include the followings : (1) alterations in the post-synaptic neural transduction ; (2) changes in the neurons of hypothalamic neuropeptides ; (3) decreased peptidase enzyme activities ; (4) associations of hypothalamic-pituitary-adrenal axis abnormalities with serotonin neurotransmission ; (5) role of serotonin transporter ; (6) changes in the responsiveness of intracellular calcium ion levels ; (7) the inositol deficiency theory of lithium and depression ; (8) the transcription factors including immediate early genes ; (9) recent genetic studies in some families. This brief overview will suggest that changes in DNA occur during antidepressant therapy. These changes at the DNA level initiating a cascade of events underlying antidepressant modality will give us the insights on the molecular biological basis of the pathogenesis of depression and cues for a new class of antidepressants.

KEY WORDS : Depression · Neurobiology · Serotonin · Neuropeptide · Enzyme.

서 론

우울증의 신경생물학적 연구들은 항우울제들의 치료기전과 관련된 단가아민 가설에 근간을 두고 있다. 상당수의 항우울제들의 경우 단가아민 재흡수 차단작용이 그 일차적 약리작용이며, 모든 항우울제들의 작용기전에 대한 연구결과들 중 공통적이며 항상성 있게 재현 가능했던 연구결과는 이들이 장기처치시 첫째 베타-아드레날린 수용체(β-adrenoceptor : β-AR)를 하향조절하고, 노르에피네프린이나 isoproterenol과 같은 효현제 자극시 cAMP 형성을 증가시키며, 둘째 세로토닌 신경전도를 강화시킨다는 것으로 요약된다(Manier등 1996). 또한 우울증에서 많은 신경내분비적인 생물학적 지표들이 발견되었으나, 이들이 우울증의 실체를 밝히는데 있어서의 역할은 극히 미미했다. 최근 기초과학의 발전과 연구기술의 개발은 정신질환에 대해서도 보다 진보된 생물학적 연구의 접근을 가능하게 하였다. Fura-2를 이용하여 세포내 칼슘농도를 쉽게 측정할 수 있게 되었고(久住一郎 1993), cAMP 생성계(generation system)를 갖춘 섬유아세포(fibroblast) 배양은 수용체후 신경전도에 대한 연구영역을 확대시켰으며, 조직면역세포학적 연구 및 뇌 in-situ hybridization 기법의 활용이 확대되면서 단가아민 합성효소나 신경펩타이드에 대한 연구가 활발해졌다(Manier등 1996). 또한 단가아민 운반체(transporter) 단백질의 실체가 규명되면서 이에 대한 연구가 집중적으로 진행되고 있는 것도 최근의 추세로 주목할 만하다(Nemeroff등 1994). 우울증 환자들에게서 수용체후 신경전도계 이상소견이 다수 발견되고 있으며, 우울증 혹은 양극성 장애에서

*인제대학교 의과대학 정신과학교실, 신경과학연구소
Department of Psychiatry, Medical College and Institute of Neuroscience, Inje University, Pusan, Korea
**마산동서병원 정신과
Department of Psychiatry, Masan Dong-suh Hospital, Masan, Korea
†교신저자 : 김영훈, 부산광역시 부산진구 개금동 633-165
전화) (051) 890-6190, 전송) (051) 894-2532

세포내 칼슘이온의 반응성이 높게 관찰되고, 자살자의 부검소견에서는 뇌하수체 신경펩타이드 신경원의 변화가 관찰된다. 세로토닌 신경전달계와 시상하부-뇌하수체-부신(hypothalamic-pituitary-adrenal : HPA) 축은 우울증의 형성에 있어 기능적 연관을 갖고 있으며, 세로토닌 운반체도 이의 형성에 상당히 관여하리라고 추정된다. 한편으로는 우울증의 이노시톨 결핍가설을 임상에서 검증해보려는 시도도 행해지고 있다. 저자들은 이들 소견을 중심으로 우울증의 신경생물학적 최신연구결과들을 정리하고, 향후 추세를 전망했다.

수용체후 신경전도계

기분장애의 신경병리기전과 그 치료제들의 신경화학적 작용기전에 대한 최근의 연구들은 수용체후 신경전도계 변화에 대해 집중되었다.

1. 섬유아세포에서의 β-adrenoceptor-cAMP-protein kinase A(PKA)계의 기능저하

항우울제 장기처치시 β-AR에 하향조절이 초래되고, 그 효현제인 isoproterenol 자극시 cAMP 형성이 저하된다는 것은 동물실험결과 잘 알려진 사실이다. 그러나 실제 임상에서 기분장애 환자들의 혈소판이나 임파구에서 평가된 β-AR의 민감도(sensitivity)나 기능은 증감이 다양하게 보고되어 왔다(Karege등 1996). 이는 분석방법상의 차이 외에도, 스트레스에 대한 순환형 카테콜아민 혹은 글루코코티코이드(glucocorticoid : GC)의 변화, 약물의 영향, 혹은 이들 물질들의 일중 혹은 연중변화 등을 통제하는데 있어서의 차이에 기인하리라 추정된다. 이러한 요인들을 제거하기 위해 인체 피부의 섬유아세포를 배양하여 β-AR과 cAMP 형성에 대한 연구를 한 결과, 처음에는 특별한 이상을 발견하지 못했다(Berrettini등 1987). 그러나 최근 Manier등(1996)과 Shelton등(1996)은 신경전도상에 있어 그 다음 단계인 cAMP 자극에 대한 PKA의 반응성을 조사하여 우울증 환자들에게서 이의 저하를 보고했다.

2. 혈소판에서의 5-HT_2 수용체 자극에 대한 세포내 칼슘농도의 반응성 항진

우울증에서 세로토닌계 이상을 보고한 연구들을 많다. 그 대표적인 것으로 자살자나 우울증 환자들의 사후 뇌 전두엽에 5-HT_2 수용체 수가 증가되어 있다는 것을 들 수 있고(Yates등 1990, Arango등 1990), 이는 시상하부 5-HT_2 수용체에 대한 신경내분비적 검사를 통해서도 확인된다(Meltzer등 1984). 최근 세포내 칼슘농도는 형광성 칼슘 표지자(fluorescent Ca indicator)인 fura-2를 이용하여 쉽게 측정할 수 있다(Grynkiewicz 1985, 久住一郎 1993). 혈소판에서 세로토닌 자극시 세포내 칼슘증가는 5-HT_2 수용체를 통해 매개되는데, 久住一郎(1993)는 양극성 혹은 멜랑콜리아형(melancholic)의 우울증 환자들에게서 비멜랑콜리아형 환자 혹은 대조군에 비해 세로토닌 자극에 대한 세포내 칼슘증가의 반응성이 더 높다고 하였으며, 이를 형질표지(trait marker)로 보았다.

3. 단핵구(mononuclear leukocyte)에서의 G 단백질의 기능감소

G 단백질은 삼량체(heterotrimer) 구조를 갖고 있으며, 수용체후 신호전달에 있어 결정적 역할을 한다. G 단백질은 연관된 수용체를 효현제로 자극하면 guanine nucleotide 결합이 증가되면서 활성화된다. 따라서 효현제 자극 후 이를 측정하는 것은 G 단백질의 기능을 평가하는 중요한 방법으로 활용된다.(Avissar등 1997) 이를 통해 리튬과 기타 양극성장애 치료제, 혹은 항우울제들이 여러 G 단백질들의 기능을 종류에 따라 다양하게 감소시킨다는 것이 알려졌다(Avissar등 1988, Avissar와 Schreiber 1992). 이러한 발견은 기분장애에서 G 단백질의 이상을 발견하려는 연구들을 촉진시켰다. 효현제 자극후 guanine nucleotide 결합은 ^{3}H-GppNHp(GTP analogue) 결합을 통해 쉽게 측정할 수 있으며, 콜레라 독소(chorea toxin)의 전처치에 의해 차단되는 자극성 G 단백질(Gs)과 백일해 독소(pertussis toxin)의 전처치에 의해 차단되는 억제성 G 단백질(Gi)을 별도로 측정할 수 있다. 이러한 방법을 활용하여 Avissar등(1997)은 우울증 환자들의 말초혈 단핵구에서 Gs 및 Gi 단백질의 기능이 저하되어 있으며, Beck Depression Inventory(BDI)로 측정한 우울증 척도점수와 이들 G 단백질의 기능이 역상관함을 보고했다. 이상 수용체후 소견을 종합하면, 일부 주요우울증에서 G 단백질의 기능 및 cAMP-PKA계의 기능은 저하되어 있으며, 반면 세포내 칼슘이온의 농도 및 반응성은 높다고 볼 수 있다.

시상하부계 펩타이드 호르몬 신경원들

최근 들어 시상하부계가 우울증의 신경병리에 관여하리라는 강력한 근거들이 지속적으로 제시되고 있다. 시상하부의 suprachiasmatic nucleus(SCN)의 신경원들은 심한 연중 활성도 변화를 나타내며, 이 SCN 활성도 변화가 계절형 우울증과 관련이 있으리라 추정되고 있다. 그 외 최근 주목되는 것이 실방핵 신경원(paraventricular neuron)들이다.

1. Paraventricular corticotropin releasing hormone(CRH) 신경원의 증가

일부 우울증 환자들에서 HPA 축의 활성이 높다는 것이 알려져 왔으나 그 원인은 정확히 규명되어 있지 않았다. 그 예로 혈중 코티졸치가 높고 또한 뇨 코티졸의 일중분비량도 많다. 최근

우울증 환자의 부검 뇌에서 in-situ hybridization을 한 결과 paraventricular CRH 신경원에 CRH-mRNA 양이 증가되어 있음이 보고되었다(Raadsheer등 1995). 또한 부검 뇌의 면역세포학적 검사결과 전체 CRH 신경원은 물론, 바조프레신(vasopressin)을 같이 분비하는 CRH 신경원의 수도 3~4배 증가되어 있었다(Raadsheer등 1995). 즉 우울증에서의 HPA 축의 과활성은 CRH의 과분비에 기인할 것으로 추정되는 소견들이다. 흰쥐 백서에 CRH를 투여하면, 음식섭취, 성행동, 수면 및 운동이 저하되고, 학습이 잘 안되며, 불안해진다(Glowa와 Gold 1991 ; Krahn등 1988 ; Matsuzaki등 1989 ; Shibasaki등 1988 ; Smith등 1989). 최근 CRH를 과분비하는 transgenic mouse가 anxiogenic model mouse로 제시되기도 했다(Stenzel-Poore등 1994).

2. Paraventricular arginine vasopressin(AVP)과 옥시토신(oxytosin) 신경원의 증가

기분장애 환자의 뇌척수액에 AVP와 옥시토신의 농도가 증가되어 있는데, 이는 그 합성증가에 기인하리라고 추정된다(Jolkkonen등 1988). 시상하부의 이들 신경원들은 뇌하수체 이외에도 넓은 뇌 영역에 신경섬유들을 보내 체온, 혈압, 삼투압 등은 물론 인지기능, 집중력, 기분 등의 조절에도 관여하리라고 생각된다(Legros와 Ansseau 1992 ; Legros등 1993). 이들 펩타이드들은 CRH 분비를 강화하는 물질들로서(Sawachenko등 1984 ; Pretel과 Piekut 1990 ; Muir과 Pfister 1988), 최근 양극성 및 주요우울증 환자들의 부검 뇌에서 면역세포학적 검사결과 이들 신경원들의 수가 증가되어 있음이 보고되었다.

펩티다제(peptidase) 효소 활성도 연구

많은 신경펩타이드들이 우울증 형성에 관여하리라고 추정된다. 신경 시냅스내로 유리된 신경전달물질들은 대부분 재흡수기전을 통해 처리되나, 신경펩타이드들은 분해효소에 의해 대사된다. 몇 가지 펩티다제 활성도 연구가 우울증 환자들을 대상으로 진행되어 유의한 결과를 보고하고 있다.

1. Propyl endopeptidase(PEP) 활성도 저하

PEP는 저분자 단백질의 proline기의 카르복실 측(carboxyl side) 펩타이드 결합을 끊는 단백분해효소이다(Walter등 1980). PEP는 신체 각 조직 및 체액에 넓게 분포하나, 뇌의 전두엽 피질에 특히 고농도로 분포한다(Wilk 1983). 이는 세포내 단백질의 조절뿐만 아니라 펩타이드 호르몬이나 신경펩타이드들의 대사과정과 최종분해에 관여한다(Mentlein등 1990). 이 효소의 기질로는 AVP, 베타-엔돌핀, 황체호르몬방출호르몬(lutenizing hormone-releasing hormone : LHRH), 갑상선자극호르몬방출호르몬(thyrotropin releasing hormone : TRH), α-멜라닌세포자극호르몬(α-melanocyte stimulating hormone : α-MSH), substance P, 옥시토신, 뉴로텐진(neurotensin), 안지오텐진(angiotensin) I과 II 등이 있으며, 부신피질자극호르몬(adrenocorticotropic hormone : ACTH)이나 CRH 등도 이의 기질일 가능성이 있다. 주요우울증의 병리 기전에 PEP가 관여할 가능성은 단지 이 효소가 신경펩타이드들을 분해한다는 것 이외에도 면역 및 자율신경계에 영향을 미치는데 우울증에서도 이들 양계의 증상들이 존재한다는 점에서 찾을 수 있다. 최근 경미한 우울증, 주요우울증 등에서 혈청 PEP치가 의미 있게 낮음이 보고되었다(Maes등 1994).

2. Dipeptidyl peptidase(DPP) IV 효소 활성도 저하

DPP IV는 세포막에 붙어 있는 펩타이드 분해효소로서 proline기를 갖는 단백질로부터 dipeptide를 끊어 낸다(Hopsu-Havu등 1966). 세포내에서는 용해성 효소의 형태로 존재하는데, 이는 혈청이나 혈장에서도 검출된다. 이들 효소 활성도는 여러 자가면역질환이나 염증성질환에서 변화된다. 주요우울증에서도 여러 면역-염증반응들, 즉 interleukin(IL)-6/IL-1β의 증가, 용해성 IL-2 수용체의 증가, 면역세포의 활성화나 증식 등의 소견들이 발견된다(Maes등 1996). 따라서 우울증환자들에게서 발견되는 혈장 DPP IV 효소의 활성도 저하는 우울증으로 인해 초래되는 면역-염증반응의 결과로 생각된다. 또한 치료 후에도 상당기간 효소 활성도가 저하된 상태로 유지되는 것으로 보아, 이는 형질표지로 여겨진다(Maes등 1996).

세로토닌 신경전달계와 HPA축의 연관에 대한 연구

우울증에서 발견되는 큰 두 부류의 신경생물학적 이상은 세로토닌, 노르에피네프린과 같은 신경전달물질계와 HPA축의 이상소견들이다. 최근까지 이 두 부류의 연구들은 서로 독자적으로 이루어져 왔으며, 이들간의 상호작용이나 연관에 대한 집중적인 연구는 별로 없었다.

1. GC가 세로토닌 재흡수에 미치는 영향

Slotkin등(1996)은 덱사메타존(dexamethasone)을 장기투여하여 혈중 GC의 농도가 높아진 것을 확인하고, 이 영향이 세로토닌계에 미치는 변화를 검토하였다. 덱사메타존 장기처치는 뇌의 시냅스 막분획에서 [^{3}H]-파록세틴(paroxetine)의 결합에는 영향을 주지 못했으나, [^{3}H]-세로토닌 재흡수는 감소시켰다. 즉 GC는 세로토닌 운반체의 발현에는 영향을 주지 못했으나, 기능적 감소를 초래한다고 하였다.

2. 코티코스테로이드(corticosteroid : CS)가 5-HT_{1A} 수용체에 미치는 영향

우울증에서 발견되는 시냅스 전후의 변화를 개괄적으로 요약하면, 시냅스전 단계에 있어서는 세로토닌 저하소견이고, 시냅스후 단계에서는 5-HT_{1A} 수용체의 기능적 감소와 5-HT_2 수용체의 증가소견이다. Lopez등(1998)은 쥐 및 인간의 해마에서 5-HT_{1A} 수용체가 GC와 mineralo-corticoid(MC) 수용체 mRNA가 발현되는 모든 미세부위에 존재함을 확인하였다. 그들은 만성 스트레스가 해마의 5-HT_{1A} 수용체 결합을 저하시키고 그 유전자 발현도 억제함을 발견하였는데, 이 소견은 부신을 제거한 상태에서는 관찰되지 않았다. 따라서 만성 스트레스가 5-HT_{1A} 수용체 결합을 저하시키는 것은 말초 CS의 영향임을 확인하였다. 또한 만성 스트레스는 세로토닌 운반체에는 영향을 주지 않았으므로, 5-HT_{1A} 수용체 결합이 저하된 것은 그 유전자 발현이 억제된 때문이라고 보았다. 이미프라민과 데시프라민은 5-HT_{1A} 수용체 결합 저하를 예방하였는데, 이는 스트레스에 의한 말초 CS의 상승을 억제한 결과로 해석되었다. 이러한 결과로 Lopez등(1998)은 CS에 의한 5-HT_{1A} 수용체의 하향조절(corticosteroid-induced 5-HT_{1A} receptor down-regulation)을 스트레스에 의한 우울증의 생성기전과 관계가 있다고 보았고, 이러한 기전으로 우울증이 생길 때 이는 시냅스전 세로토닌의 저하와는 관련이 없을 수도 있다고 해석했다. 또한 이들의 결과는 항우울제들의 작용이 HPA축의 과활성을 억제하여 나타날 수 있음을 시사하고 있다.

세로토닌 운반체에 대한 연구

노르에피네프린, 도파민, 세로토닌 등의 단가아민 운반체는 그 세포막상 위치와 구조가 이미 밝혀져 있다. 이들은 12개의 횡막부위를 갖는 단백질이다. 시냅스내의 단가아민들이 대부분 재흡수기전을 통해 시냅스내의 활동이 종결되므로, 사실상 이들 운반체들이 단가아민의 활성을 종결시킨다고 볼 수 있다.

1. 세로토닌 운반체의 일차구조 및 우울증과의 연관성

세로토닌 운반체는 Mayser등(1991)에 의해서 흰쥐에서 최초로 분리되었고, Lesch등(1993)이 인간의 중뇌 봉선(raphe) 복합체에서 중합효소연쇄반응(polymerase chain reaction : PCR)을 이용하여 세로토닌 운반체의 cDNA를 분리함으로서 그 구조가 알려지기 시작했다. 이는 인체 혈소판의 세로토닌 운반체와 동일한 것으로 밝혀졌으며, 그 횡막구조는 그림 1과 같다(Lesch등 1995). Lesch등(1995)은 양극성 혹은 단극성 우울증 환자들의 세로토닌 운반체 cDNA의 염기서열을 분석하여, 이의 구조적 이상과 이들 질환과는 연관이 없음을 보고했다. 그러나 최근

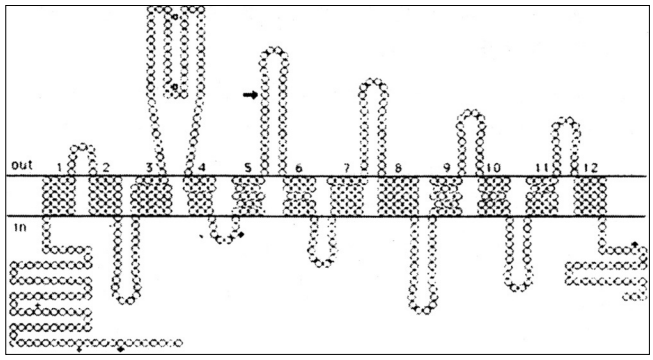

Fig. 1. Structural model of the human platelet serotonin transporter. Circles represent individual amino acids. The bold arrow indicates the position of an infrequent polymorphism or rare variant(Gly308). Open squares reflect putative glycosylation sites. Potential phosphorylation sites fot cAMP-dependent protein kinase and protein kinase C are indicated by crosses and triangles, respetivley.

Ogilvie등(1996)은 세로토닌 운반체의 유전자 다형성(polymorphism)이 주요우울증과 연관이 있음을 보고했다. 세로토닌 운반체 유전자(염색체 17번)는 14개의 exon을 갖고 있다. 이 유전자의 두번째 intron에 17개의 염기가 9, 10, 혹은 12회 반복되는 VNTR(variable-number-tandem-repeat) 부위가 있다. 이들 세개의 대립유전자(allele)의 빈도가 대조군과 주요우울증 환자군에서 차이를 나타냈고, 따라서 이 다형성이 일부 단극성 우울증의 유전적 위험인자(genetic risk factor)로 추정되었다(Ogilvie등 1996).

2. 세로토닌 운반체 수의 감소 : [^{3}H]-파록세틴 결합 감소

앞서 기술한대로 우울증에서는 시냅스 전단계에서 세로토닌의 교체(turnover)가 감소되어 있고, 세로토닌 운반체의 수도 저하되어 있으나, 이에 대한 반응적 조절기전에 의해 시냅스후 5-HT_2 수용체의 수는 증가된다고 요약할 수 있다(Nemeroff등 1994, Owens와 Nemeroff 1994). 임상에서 사용되는 세로토닌계 항우울제들은 대부분 세로토닌 재흡수를 차단하여 신경전도를 강화하거나 5-HT_2 수용체를 차단하는 특징을 갖고 있다. 위의 소견들 중 가장 많은 연구가 집중되었던 곳은 우울증에서 [^{3}H]-이미프라민 결합을 이용하여 세로토닌 운반체의 수나 민감도를 측정하는 분야이었다. 최근 [^{3}H]-파록세틴 결합을 이용하여 보다 선택적으로 이들 단백질의 수를 계측할 수 있게 되었으며, 위의 결과들이 재확인되었다(Nemeroff등 1994). 이들 운반체의 숫적 감소는 세로토닌의 시냅스내 대사를 촉진시켜 장기적으로는 세로토닌 고갈 상태를 초래한다고 생각된다.

3. 세로토닌 운반체 유전자 발현에 미치는 항우울제들의 영향

우울증에서 세로토닌 운반체의 수가 감소되어 있는 것은 이 유전자의 발현이 저하된 결과로 볼 수 있으며, 약물치료에 의해

임상적 호전과 더불어 이의 숫자가 회복되는 것은 이들 약물이 직접 이 유전자의 발현에 작용한 결과일 수도 있다. 일반적으로 여러 단가아민 운반체들은 시냅스 전후의 전형적인 여러 단가아민 수용체들과는 달리 장기약물처치에 대해 비반응적이라고 알려져 있다. 그러나 Lopez등(1994)은 삼환계 항우울제와 단가아민 산화억제제가 세로토닌 운반체의 mRNA 발현을 증가시킨다고 했고, Lesch등(1993)은 이미프라민 혹은 플루옥세틴(fluoxetine) 장기처치후 흰쥐 봉선핵(raphe nucleus)에서 세로토닌 운반체 mRNA를 측정한 결과 이들이 30~40% 정도 감소되어 있음을 보고하였다. 따라서 이에 대해서는 계속되는 추시가 필요할 것이다. 이들 약물외에도 향후 이 유전자의 전사를 조절하는 물질들의 특성에 대한 연구들이 진행될 것이며, 일부 우울증에서는 이 유전자의 구조적 이상이 발견될 가능성도 있다.

우울증과 세포내 칼슘 농도

칼슘이온은 신경전달물질의 합성, 유리 및 신경전달물질에 대한 수용체 반응성 등의 과정에 관여하며, 활성전위의 유지 및 종결은 물론 이전 자극에 대한 신경세포의 기억기능에도 관여하는 이차전령이다. 세포내 칼슘은 세포외에 비해 10,000배 이상 더 낮으며, 세포내에서는 소포체(endoplasmiic reticulum : ER)에 고농도로 저장되어 있다. 세포내 칼슘의 농도는 외부로부터 칼슘이온통로를 통해 유입되거나, inositol triphosphate(IP_3) 자극에 의해 ER에 저장된 칼슘이 유리되는 것 등의 두가지 경로를 통해 주로 조절된다. 또한 세포내의 전체 칼슘의 량에 비해 세포질내에 자유이온의 상태로 존재하는 칼슘의 량은 0.1%에도 이르지 못한다. 이전부터 기분장애에 있어서 세포내외의 칼슘이온농도에 대한 연구가 있어 왔으며, 여러 항우울제, 항정신병 약물, 카바마제핀, 칼슘통로차단제 등의 약물들이 세포내 칼슘이온의 작용을 길항하는 것으로 알려져 있다. 세포내 자유이온으로 존재하는 칼슘의 측정은 앞서 기술한대로 형광성 세포내 칼슘 킬레이터(chelator)인 fura-2가 개발되면서 용이해졌다. 세포내 칼슘농도($Ca^{++}i$)는 기저치($Ca^{++}i$B)를 조사하는 것과 약물자극 후 칼슘농도($Ca^{++}i$S)를 측정하여 그 반응성을 보는 두가지 방법이 있다. 아직 뇌에서 직접 이를 측정할 수 있는 기술은 없기 때문에 이 분야의 연구는 대개 혈소판을 이용해 진행되어 왔다(久住一郎 1993). 이를 자극하는 약물로는 혈소판 활성인자(platelet activating factor)나 트롬빈 등이 사용되어 왔으며, 최근에는 직접 세로토닌으로 자극하는 연구들이 많다.

1. 주요우울증에 있어서 세포내 칼슘농도 증가 및 세로토닌 자극후의 반응성 증가

Fura-2가 개발된 이후의 최근의 연구들만 보아도, 기분장애에서 $Ca^{++}i$의 조절에 장애가 있다는 여러가지 근거들이 있다. 양극성장애의 경우 $Ca^{++}i$가 증가되어 있으며(Dubovsky등 1991 ; Duvovsky등 1992), 이는 리튬이나 카바마제핀에 의해 역전된다. 주요우울증의 경우는 세로토닌 처치에 의한 $Ca^{++}i$의 증가가 대조군에 비해 높으며(Kusumi등 1991 ; Mikuni등 1992), 이는 항우울제들 처치여부와 무관하다고 한다(Eckert등 1994). 이후 Konopka등(1996)도 주요우울증 환자들이 $Ca^{++}i$B가 높고, 세로토닌 자극에 의한 $Ca^{++}i$S도 높음을 보고해 이전의 연구와 동일한 결과를 얻었다. 이들은 이 칼슘이온 조절기능장애의 원인이 외부칼슘의 유입에 의한 것일 수도 있고, 우울증에서 증가된 세로토닌 수용체의 영향에 기인할 수도 있지만, $Ca^{++}i$B가 높을수록 $Ca^{++}i$S의 증가폭도 높은 것으로 보아 세포내 저장칼슘의 농도가 $Ca^{++}i$S 증가의 가장 큰 요인으로 추정하였다. Adunsky등(1995)은 단극성 우울증 환자들의 경우 대조군에 비해 $Ca^{++}i$B는 높으나, phytohemagglutinin 자극후 $Ca^{++}i$의 반응성은 대조군과 차이가 없음을 보고했다. 따라서 주요우울증에서 약물자극후 $Ca^{++}i$ 반응성이 높은 것은 세로토닌으로 자극한 경우에 한하는 것으로 생각된다.

2. 우울증의 심한 정도와 세로토닌 자극후 세포내 칼슘농도 변화의 순상관

Delisi등(1998)은 최근 주요우울증 환자들의 우울증상의 심한 정도와 세로토닌 자극에 의한 세포내 칼슘농도의 반응성을 조사하였다. 이들은 주요우울증 환자들의 경우 대조군에 비해, 또한 우울증에 불안이 동반되어 있는 경우 불안이 동반되지 않은 경우에 비해, 세포내 칼슘농도의 반응성이 더욱 높았다고 보고하였다. 또한 선택적 세로토닌 재흡수 억제제(selective serotonin reuptake inhibitor : SSRI)를 복용중인 환자들의 경우는 삼환계 항우울제, 부스피론, 벤조다이아제핀, 항정신병 약물, 항경련제, 칼슘통로차단제들을 복용중인 환자들과는 달리 이러한 혈소판의 반응성이 감소되어 있었다고 보고했다. 이러한 차이는 SSRI가 세로토닌 운반체를 통해서 보다는 칼모둘린(calmodulin)에 직접 길항하여 $Ca^{++}i$에 영향을 주기 때문(Helmeste등 1995)으로 해석할 수 있다.

이노시톨 가설과 관계된 임상연구들

앞서 언급한 바와 같이 5-HT_2 수용체는 Gq 단백질을 통해 phospholipase C(PLC)를 활성화시켜 세포막의 phosphatidyl-inisitol-4,5-biphosphate(PIP2)를 분해하여 IP3와 diacyl-glycerol(DG)이 생성된다. IP3는 분해되어 IP2(inositol diphosphate)와 IP1(inositol monophosphate)이 되며, 염화 리튬(LiCl)은 IP1이 이노시톨로 전환하는 과정을 차단하여 PIP2 치에 변화를 초래한다. 여러 연구에서 단극성 우울증 환자들의 경우 G 단백질(Ozawa등 1993) 혹은 phosphatidyl inositol 가수분

해(PI hydrolysis)(Karege등 1996)과정에 이상이 있음을 보고하였고, 대부분의 항우울제들도 PI 분해과정에 억제적 효과를 나타냄이 알려져 있다(Pandey등 1991 ; Rehavi등 1993).

1. 우울증과 리튬의 이노시톨 결핍 가설(inositol depletion theory)

일부 우울증 환자의 뇌척수액에서 이노시톨이 감소되어 있으며, 이노시톨은 항우울효과를 나타낸다. 이로부터 우울증은 이노시톨 결핍상태라는 것을 추정할 수 있다. 이를 우울증의 이노시톨 결핍가설이라 한다(Levine등 1995). 또한 리튬은 치료농도에서 이노시톨 monophosphatase를 억제하여 IP1이 이노시톨로 전환되는 것을 억제하고, 따라서 이노시톨의 농도를 감소시킨다(Kofman등 1993a). 이를 리튬의 이노시톨 결핍가설이라 한다. 리튬이 항우울효과가 있음을 감안하면 일견 이 두가지 가설은 서로 상충되게 보인다. 그러나 이노시톨은 상호보완적 혹은 상호조절적으로 연결된 여러 신경전달물질계의 이차전령의 전구물질로 작용하고 있기 때문에 반드시 이 두가지 가설이 서로 상충된다고는 볼 수 없다. 즉 리튬이 이노시톨의 활성이 과민했던 한 신경전도체계에서는 이노시톨을 감소시켜, 이와 상응적으로 이노시톨의 활성이 낮아 실제 우울증을 초래했던 다른 신경전도계서는 이노시톨의 활성을 높여 항우울효과를 나타낼 수도 있기 때문이다(Belmaker등 1996).

2. 우울증에서의 PI hydrolysis의 증가

α2-adrenoceptor(α2-AR)는 서로 다른 G 단백질을 통해 adenylate cyclase(AC)와 PLC 양자를 활성화시킬 수 있다. 약물미복용 우울증 환자의 혈소판에서 에피네프린 자극후에 IP1, IP2, IP3의 량을 측정한 결과 대조군에 비해 증가되어 있었다(Karege 등 1996). 이 소견은 α2-AR 길항제인 요힘빈(Yohimbine)에 의해 차단되었다. 그러나 G 단백질의 수용체 반응부위에는 작용하지 않고 효소 활성부위만 작용하는 NaF로 자극하였을 시는 위의 소견들이 나타나지 않았다. 따라서 이는 우울증에서 α2-AR가 증가되어 있거나, 수용체-G 단백질 결합이 증가되어 있는 것을 시사한다.

3. 이노시톨의 항우울효과 : 이중맹검-위약대조연구

이노시톨은 포도당의 한 이성체(isomer)로서 PI 순환계의 핵심이 되는 대사 전구물질(metabolic precursor)인데, 이는 임상에서 활용된 최초의 이차전령계 전구물질이다(Levine등 1993). Levine등은 우울증 환자의 뇌척수액에서 이노시톨의 농도가 저하되어 있다는 이전의 보고(Barkai 등 1978)에 착안하여, 한차례 소수 개방연구(Levine등 1993)와 한차례 이중맹검-위약대조 연구(Levine등 1995)에서 이노시톨이 항우울효과가 있음을 보고했다. 이들은 항우울효과를 보인 이노시톨 20~30g/day에서 특별한 부작용이나 조직학적 이상을 발견하지 못했다. Kofman과 Belmaker(1993b)도 한 소수개방연구에서 이노시톨의 항우울효과를 보고했다.

Immediate Early Gene(IEG)의 유전자 발현에 관한 연구

항정신병 약물에 의한 IEG 발현에 관한 연구들은 많다. 아직 우울증의 병리나 항우울제들의 작용과 관련된 이 분야의 연구는 극히 적으나, 이는 향후 많은 관심을 받을 분야로 생각된다.

1. 항우울제 장기처치 : 스트레스에 의해 발현된 c-fos의 감소

Beck와 Fibiger(1995)는 흰쥐의 60개 뇌 구조물 중 전방 대상회전(anterior cingulate cortex), 전방 전장(anterior claustrum), 편도체(amygdala)의 중핵(central nucleus), 후측 해마(dorsal hippocampus)의 치상핵(dentate nucleus), 시상의 실방핵(paraventricular nucleus) 등의 5군데에서 foot-shock 스트레스후 증가된 c-fos가 항우울제 동시처치에 의해 감소됨을 보고했다.

2. 항우울제들이 신경전달물질과 관련된 물질들의 DNA 발현에 미치는 영향

현재까지 문헌상 보고들은 되지 않았지만, 항우울제는 물론 다른 항정신약물들이 신경전달물질 혹은 신경조절물질 관련물질들의 DNA 발현에 미치는 영향들이 연구 중에 있다.

가계조사를 통한 유전자 연구

현재까지 기분장애와 연관된 유전자는 발견되지 않았다. 최근 몇 가계연구에서 염색체 18번과 양극성 장애와의 연관성이 시사되었는데, 이 부위는 특히 양극성 장애에서 이상소견이 발견되는 CRH와 guanosine triphosphate(GTP) 결합 단백질의 유전자를 갖고 있는 부위라서 주목이 된다(Berettini등 1994). 기타 몇 가계연구에서 단가아민 산화제-A(Brunner등 1993)나 tryptophan hydroxylase(Nielsen등 1994)의 유전적 활성도와 우울, 자살, 폭행 등의 정신병리와의 연관성이 시사된 바 있다. 그러나 이들은 아직 이전의 보고들과 마찬가지로 다른 가계에서는 확인되지 않았다.

결 어

저자들은 최근 수년간의 연구들을 중심으로 하여 현재 우울증의 분야에서 진행되는 임상적 신경생물학적인 연구들의 동향을 살펴보았다. 향후 우울증과 관련된 신경전달물질의 교체(turnover)에 결정적인 영향을 미치는 물질들의 유전자 발현에 대

한 연구들이 주목된다. 현재 IEG들을 비롯하여 유전자 발현에 영향을 미치는 각종 전사요인들이 알려져 있으나, 아직도 우울증의 병리 혹은 항우울제들의 작용기전과 관련되어 이들이 탐사된 적은 거의 없다. 향후 이 분야의 연구가 촉진되리라고 추정된다. 우울증의 해부학적 이상을 파악하는데 필요한 뇌영상 연구의 진행을 위해서는 적합한 방사성 배위자가 발견되야 한다. 이 분야의 연구도 우울증의 실체를 밝히는데 크게 기여할 것으로 기대된다. 또한 우울증의 형성에 관여하리라고 추정되는 신경전달물질, 그들의 효소계, 이와 연결된 이차전령계 등과 관련된 transgenic mouse의 개발은 향후 크게 주목받는 분야가 될 것이다. 우울증의 총괄적인 실체를 밝혀나갈 연구는 이제부터 진행되리라고 생각된다.

■ 감사의 글

본 논문에 인용된 다수의 참고문헌을 찾아주신 한국 오가논 학술담당자 유안진 선생님께 감사드립니다.

참고문헌

久住一郎(1993) : セロトニン-2 受容體を介する血小板內カルシウム動員を指標とした感情障碍の成因に關する研究 : 北海島醫學雜誌 第68卷 第3號 : 325-336

Adunsky A, Diver-haber A, Becker D, Hershkowitz M(1995) : *Basal and activated intracelluar calcium ion concentration in mononucalear cells of alzheimer's disease and unipolar depression. J Gerontol Ser A biol Sci Med Sci 50A : 4 : B201-B204*

Akiyoshi J, Isogawa K, Tsutsumi T, Kasturagi S, Kohno K, Furuta M, Yamamoto Y, Yamada K, Fujii I(1997) : *Cholecystokinin tetrapeptide-induced calcium mobilization in T cells of patients with panic disorder,major depression,or schizophrenia. Biol Psychiatry 42 : 151-154*

Avissar S, Nechamkin Y, Roitman G, Schreiber G(1997) : *Reduced G protein function and immunoreactive levels in mononuclear leukocytes of patients with depression. Am J Psychiatry 154 : 211-217*

Ball WA, Whybrow PC(1993) : *Biology of depression and mania. Curr Opin Psychiatry 6 : 27-34*

Barkai IA, Dunner Dl, Gross HA, Mayo P, Fieve RR(1978) : *Reduced myo-inositol levels in cerebrospinal fluid from patients with affective disorder. Biol Psychiatry 13 : 65-72*

Beck CH, Fibiger HC(1995) : *Chronic desipramine alters stress-induced behaviors and regional expression of the immediate early gene,c-fos. Pharmcol Biochem Behav 51 : 331-338*

Belmaker RH, Bersudsky Y, Agam G, Levine J, Kofman O(1996) : *How does lithium work on manic depression? Clinical and psychological correlates of the inositol theory. Annu Rev Med 47 : 47-56*

Berettini WH, Bradakjian J, Cappellari CB, Barnett AL, Albright A, Nurnberger JI, Gershon ES(1987) : *Skin fibroblast beta-adrenergic receptor function in manic-depressive illness. Biol Psychiatry 22 : 1439-1443*

Berrettini WH, Ferraro TN, Goldin LR, Weeks DE, Detera-Wadleigh S, Nurnberger JI Jr, Gershon ES(1994) : *Chromosome 18 DNA markers and manic-depressive illness : Evidence for susceptibility gene. Proc Natl Acad Sci USA 91 : 5918-5921*

Brunner HG, Nelen M, Breakefield XO, Ropers HH, van Oost BA (1993) : *Abnormal behavior associated with a point mutation in the structural gene for monoamine oxidase A. Science 262 : 578-580*

Delisi SM, Konopka LM, O'Connor FL, Crayton JW(1998) : *Platelet cytosolic calcium responses to serotonin in depressed patients and controls : Relationship to symptomatology and medication. Biol Psychiatry 43(5) : 327-334*

Dubovsky SL, Lee C, Christiano J, Murphy J(1991) : *Elevated platelet intracellular calcium concentration in bipolar depression. Biol Psychiatry 29(5) : 441-450*

Dubovsky SL, Murphy J, Thomas M, Rademacher J(1992) : *Abnormal intracellular calcium ion concentration in platelets and lymphocytes of bipolar patients. Am J Psychiatry 149(1) : 118-120*

Eckert A, Gann H, Riemann D, Aldenhoff J, Muller WE(1994) : *Platelet and lymphocyte free intracellular calcium in affective disorders. Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci 243(5) : 235-239*

Glowa JR, Gold PW(1991) : *Corticotropin releasing hormone produces profound anorexigenic effects in the rhesus monkey. Neuropeptides 18 : 55-61*

Hadley H, Hoff M, Holik J, Reimherr F, Wender P, Coon H, Byerley W(1995) : *Manic-deression and the norepinephrine transporter gene. Hum Hered 45 : 165-168*

Helmeste DM, Tang SW, Reist C, Vu R(1995) : *Serotonin uptake inhibitors modulate intracellular Ca2+ mobilization in platelets. Eur J Pharmacol 288(3) : 373-377*

Hopsu-Havu Vk, Glenner GG(1966) : *A new dipeptide naphthylamidase hydrolyzing glycyl-propyl-β-naphthylamide. Histochem 7 : 197-201*

Joffe RT, Levitt AJ, Young LT(1996) : *The thyroid,magnesium and calcium in major depression : Biol Psychiatry 40 : 428-429*

Jolkkonen J, Tuomisto L, Van Wimersa Greidanus TjB, Riekkinen PJ(1988) : *Vasopression levels in the cerebrospinal fulid of rats with lesions of the paraventricular and suprachiasmatic nuclei. Neurosci Lett 86 : 184-188*

Karege F, bovier P, Rudolph W, Gaillard JM(1996) : *Platelet phosphoinositide signaling system : an overstimulated pathway in depression. Biol Psychiatry 39 : 697-702*

Kofman O, Bersudsky Y, Vinnitsky I, Alpert C, Belmaker RH (1993) : *The effect of peripheral inositol injection on rat motor activity models of depression. Isr J Med Sci 29 : 580-586*

Kofman O, Belmaker RH(1993) : *Biochemical, behavioral, and clinical studies of the role of inositol in lithium treatment and depression. Biol Psychiatry 34 : 839-852*

Konopka LM, Cooper R, Crayton JW(1996) : *Serotonin-induced increases in platelet cytosolic calcium concentration in depressed, schizophrenic, and substance abuse patients. Biol Psychiatry 15 ; 39(8) : 708-713*

Krahn DD, Gosnell BA, Levine AS, Morley JE(1988) : *Behavioral effects of corticotropin-releasing factor. Brain Res 443 : 63-69*

Kusumi I, Koyama T, Yamashita(1991) : *Effect of various factors on serotonin-induced Ca2+ response in human platelets. Life Sci*

48(25)：2405-2412

Legros JJ, Ansseau M(1992)： *Neurohypophyseal peptides and psychopathology：Prog Brain Res 93：455-461*

Lesch KP, Aulakh CS, Wolozin BL, Murphy DL(1992)： *Serotonin (5-HT) receptor, 5-HT transporter and G protein-effector expression：Implications for depression. Pharmacol Toxicol 71：Suppl 1：49-60*

Lesch KP, Wolozin Bl, Estler HC, Murphy DL, Riederer P(1993)： *Isolation of a cDNA encoding the human brain serotonin trnasporter. J Neural Transm 91：67-73*

Lesch KP, Gross J, Franzek E, Wolozin BL, Riederer P, Murphy DL (1995)： *Primary structure of the serotonin transporter in unipolar depression an bipolar disorder. Biol Psychiatry 37：215-223*

Levine J, Barak Y, Gonzalves MG, Szor H, Elizur A, Kofman O, Belmaker RH(1995)： *Double-blind,controlled trial of inositol treatment of depression：Am J Psychiatry 152：792-794 Biol Psychiatry 1994 Feb 15；35(4)：287-90*

Lopez JF, Chalmers DT, Vazquez DM, Watson SJ, Akil H(1994)： *Serotonin transporter mRNA in rat brain is regulated by classical antidepressants. Biol Psychiatry 35：287-290*

Lopez JF, Chalmers DT, Little KY, Watson SJ(1998)： *Regulation of serotonin1A, glucocorticoid, and mineralocorticoid receptor in rat and human hippocampus：Implications for the neurobiology of depression. Biol Psychiatry 43(8)：547-573*

Maes M, Goossens F, Scharpe S, Meltzer HY, D'Hondt P, Cosyns P(1994)： *Lower serum prolyl endopeptidase enzyme activity in major depression：Further evidence that peptidases play a role in the pathophysiology of depression. Biol Psychiatry 35(8)：545-552*

Maes M, De Meester I, Scharpe S, Desnyder R, Ranjan R, Meltzer HY(1996)： *Alternation in plasma dipeptidyl peptidase IV enzyme activity in depression and schizophrenia：Effects of antideres-sants and antipsychotic drugs：Acta Psychiatr Scan 93：1-8*

Manier DH, Eiring A, Shelton RC, Sulser F(1996)： *β-Adrenoceptor-Linked Protein Kinase A(PKA) activity in human fibroblast from normal subjects and from patients with major depression. Neuropsychopharm 15：555-561*

Mann JJ, Arango V, Underwood MD, Baird F, McBride PA(1990)： *Neurochemical correlates of suicidal behavior：involvement of serotonergic and non-serotonergic systems. Pharmacol Toxicol 66：Suppl 3：37-60*

Marsuzaki T, Takamatsu Y, Moroji T(1989)： *The effects of intracerebroventiculary injected corticotropin-releasing factor(CRF) on the central nervous system：Behavioral and biochemical studies. Neuropeptides 13：147-155*

Mayser W, Betz H, Schloss P(1991)： *Isolation of cDNA encoding a novel member of the neurotransmitter in brain and paltelets. Psychopharmocology 102：145-155*

Meltzer HY, Umberkoman-Wiita B, Robertson A, Tricou BJ, Lowy M, Perline R(1984)： *Effect of 5-hydroxytryptophan on serum cortisol levels in major affective disorders. I. Enhanced response in depression and mania. Arch Gen Psychiatry 41(4)：366-374*

Mentlein R, von Koszynski M, Sprang R, Lucius R(1990)： *Proline-specific proteases in cultivated neuronal and glial cells. Brain Res 527：159-162*

Mikuni M, Kagaya A, Takahashi K, Meltzer HY(1992)： *Serotonin but not norepinephrine-induced calcium mobilization of platelets is enhanced in affective disorders. Psychopharmacology(Berl) 106(3)：311-314*

Muir JL, Pfister HP(1988)： *Influence of exogenously administered oxytocin on the corticosterone and prolactin response to psychological stress. Pharmacol Biochem Behav 29：699-703*

Nielsen DA, Goldman D, Virkkunen M, Tokola R, Rawlings R, Linnoila M(1994)： *Suicidality and 5-hydroxy-indoleacetic acid concentration associated with a tryptophan hydoxylase polymorphism. Arch Gen Psychiatry 51：34-38*

Nemeroff CB, Knight DL, Franks BS, Craighead WE, Krishnab RR(1994)： *Further studies on platelet serotonin transporter binding in depression. Am J Psychiatry 151：1623-1625*

Ogilvie AD, Battersby S, Bubb VJ, Fink G, Harmar AJ, Goodwin GM, Smith CAD(1996)： *Polymorphism in serotonin transporter gene associated with susceptibility to major depression. Lancet 347：731-733*

Owens MJ, Nemeroff CB(1994)： *Role of depression in the pathophysiology of depression：Focus on the serotonin transporter. Clin Chem 40：2：288-295*

Pandey SC, Davis JM, Schwertz DW, Pandey GN(1991)： *Effect of antidepressants and neuroleptics on phosphoinoside metabolism in human platelets. J Pharmacol Exp Ther 256：1010-1018*

Pretel S, Piekut DT(1990)： *Coeixistance of CRF peptide and oxytocin mRNA in the paraventricular nucleus. Peptides 11：621-624*

Purba JS, Hoogendijk WJG, Hofman MA, Swaab DF(1996)： *Increased number of vasopression- and oxytocin-expressing neurons in the paraventricular nucleus of the hypothalamus in depression. Arch Gen Psychiatry 53：137-143*

Raadsheer FC, Heerikhuize JJV, Lucassen PJ, Hoogendijk WJG, Tilders FJH, Swaab DF(1995)： *Corticotropin-releasing hormone mRNA levels in the paraventricular nucleus of patients with alzheimer's disease and depression. Am J Psychiatry 152：1372-1376*

Rehavi M, Jerusalemi Z, Aviv A, Laor N, Podliszewski KL, Shavat S, Weizman R(1993)： *Interaction between antidepressants and phosphoinositide signal transduction system in human platelets. Biol Psychiatry 33：40-44*

Risch SC(1997)： *Recent advances in depression research：From stress to molecular biology and brain imaging. J Clin Psychiatry 58：[suppl 5]：3-6*

Sawachenko PE, Swanson LW, Vale WW(1984)： *Corticotropin-releasing factor：Coexpression within distict subdets of oxytocin-, vasopression-, and neurotension immunoreactive neurons in the hypothalamus of male rat. J Neurosci：4：1118-1129*

Shelton RC, Manier DH, Susler F(1996)： *cAMP-Dependent protein kinase activity in major depression. Am J Psychiatry 153：1037-1042*

Shibasaki T, Kim SK, Yamauchi N, Masuda A, Imaki T, Hotta M, Demura H, Wakabayashi I, Ling N, Shizume K(1988)： *Antagonistic effect of somatostatin on corticotropin-releasing factor-induced anorexia in the rat. Life Sci 42：329-334*

Slotkin TA, McCook EC, Ritchie JC, Seidler FJ(1996)： *Do glucocorticoid contribute to the abnormalies in serotonin transporter expression and function seen in depression? an animal model. Biol Psychiatry 40：576-584*

Smith MA, Kling MA, Whitefield HJ, Brand HA, Demitrack MA,

Geracioti TD, Chrousos GP, Gold PW（1989）： *Corticotropin-releasing hormone：From endocrinology to psychobiology. Horm Res：31：66-71*

Stenzel-Poore MP, Heinrichs SC, Rivest S, Koob GF, Vale WW（1994）： *Overproduction of corticotropin-releasing factor in transgenic mice：A genetic model of anxiogenic behavior. J Neurosci：14（5 Pt 1）：2579-2584*

Sumiyoshi T, Stockemeier CA, Overholser JC, Thompson PA, Meltzer HY（1995）： *Dopamine D4 receptor and effects of guanine nucleotides on ［3H］raclopride binding in postmortem caudate nucleus of subjects with schizophrenia or major depression. Brain Res 681：109-116*

Walter R, Simmons WH, Yoshimoto T（1980）： *Proline specific endo-and exopeptidases. Mol Cell Biochem 30：111-127*

Wilk S（1983）： *Prolyl endopeptidase. Life Sci 33：2149-2157*

Yates M, Leake A, Candy JM, Fairbairn AF, McKeith IG, Ferrier IN（1990）： *$5HT_2$ receptor changes in major depression. Biol Psychiatry 27（5）：489-96*