미래의 항우울제 : 어떠한 것들이 개발되고 있는가?

김 용 구*†

Recent Development on Future Antidepressants

Yong-Ku Kim, M.D., Ph.D.*†

ABSTRACT

The current understanding of the mechanisms of pharmacotherapy for depression is characterized by an emphasis on increasing synaptic availability of serotonin, noradrenaline, and possibly dopamine, while minimizing side effects. The acute effects of current available effective antidepressants include blocking selective serotonin or noradrenaline reuptake, alpha2 autoreceptors or monoamine oxidase. Although efficacious, current treatments often produce partial or limited symptomatic improvement rather than remission. While current pharmacotherapies target monoaminergic systems, distinct neurobiological underpinnings and other systems are likely involved in the pathogenesis of depression. Recently, several promising hypotheses of depression and antidepressant action have been formulated. These hypotheses are largely based on dsyregulation of neural plasticity, CREB, BDNF, corticotropin-releasing factor, glucocorticoid, hypothalamic-pituitary adrenal axis and cytokines. Based on these new theories and hypotheses of depression, a number of new and novel agents, including corticotropin-releasing factor antagonists, antiglucocorticoids, and substance P antagonists show a considerable promise for refining treatment options for depression. In this article, the current available pharmacotherapies, current understanding of neurobiology and pathogenesis of depression and new and promising directions in pharmacological research on depression will be discussed.

KEY WORDS : Antidepressant · Neurobiology · Monoamine · Cytokine · Neuropeptide · Depression.

서 론

주우울증(major depression)은 기분장애 중에서 가장 많이 볼 수있는 형태이며, 그 유병률이 범세계적으로 약 5%에 이른다. 성별로는 여성이 남성보다 대략 2배 정도 많이 발생되고, 평균 발생연령은 30세에서 40세사이에서 시작되며, 치료를 받지 않은 경우의 자연적인 경과는 6개월에서 2년 정도로 추산된다. 한 장기적인 추적조사에서는 첫 삽화에서 회복된 사람의 대략 50% 정도에서 재발을 하였다. 따라서 우울증은 재발이 잦은 만성적 질환으로 간주된다.[1)]

우울증은 또한 다양한 증상을 나타내는 증후군이다. 우울증 환자는 정서 증상으로 우울 기분 외에도 생리 증

*고려대학교 의과대학 안산병원 정신과학교실
Department of Psychiatry, Korea University College of Medicine Ansan Hospital, Ansan, Korea
†교신저자 : 김용구, 425-020 경기도 안산시 단원구 고잔동 516
전화) (031) 412-5140, 전송) (031) 412-5144
E-mail) yongku @ korea.ac.kr

상(수면, 식욕, 체중, 기력 및 성욕), 인지 증상(주의력, 좌절, 내성, 기억, 부정적 왜곡), 충동 증상(자살, 타살), 행동 증상(동기, 쾌락, 흥미) 및 신체 증상(두통, 위통, 근육통)을 보일 수 있다. 이러한 다양한 증상들은 서로 다른 뇌부위를 통해 조절되는 것으로 보인다.[2] 최근까지의 우울증의 병태생리와 신경생물학에 관한 연구들은 우울증에서 신경전달물질계의 변화 외에도 신경내분비계, 면역계의 변화를 초래할 뿐만 아니라, 해마, 편도, 전전두엽 피질의 구조적인 변화를 초래한다는 사실을 밝혀내었다.[3]

주우울증에 대한 효과적인 치료로는 약물치료 외에도 정신치료, 인지행동치료, 대인관계치료가 있다. 그러나, 주우울증에서 정신치료의 효과에 대한 객관적인 평가가 어렵기 때문에 약물치료가 가장 실제적인 선택일 수 있다.[4] 우울증의 약물치료에 있어, 희소식은 우울증 환자의 2/3에서 항우울제에 효과적이라는 사실이다. 반면에 나쁜 소식은 우울증 환자의 대략 40%에서 항우울제에도 불구하고 관해 상태에 이르지 못하고 재발의 위험이 증가된다는 것이다. 또한 항우울제의 치료 초기에 반응을 보였던 환자 중에서도 20~30%가 유지치료에 실패하거나 10~20%는 비반응군으로 매우 불량한 예후를 보인다.[5] 더욱이, 현재의 항우울제들은 그 효과가 좋다 하더라도, 임상적 반응이 나타나기까지에는 2주에서 4주 정도의 시간이 필요하며, 약물순응을 저해하는 부작용을 갖고 있다.

요약하면, 현재의 항우울제는 효과적이긴 하나, 관해보다는 부분적인 혹은 제한적인 증상의 호전을 유도하는 것으로 보인다. 따라서 우울증에 대한 효과적인 치료를 위해서는 이 질환의 병태생리와 신경생물학에 대한 이해가 증대되어야 한다.

본 논고에서는 우울증의 신경생물학과 병태생리에 관련이 있는 최근의 가설들을 중심으로 그 가설들의 기본적인 개념들을 설명하고 그 가설에 근거하여 새로운 항우울제 개발이 어떻게 진행되고 있는 지를 재고해 보고자 한다.

현재의 항우울제

현재의 항우울제는 주로 단가아민의 재흡수 혹은 수용체에 작용하거나 이를 분해하는 효소를 억제하는 약물들이 주종을 이루고 있다.

고전적인 삼환계 항우울제 혹은 사환계 항우울제는 시냅스전 세포막에 위치한 노르아드레날린(NA), 세로토닌(5-HT), 도파민(DA) 전달체를 차단하고, 단가아민 산화효소 억제제(MAOI)는 NA, 5-HT, DA을 분해하는 효소들을 비가역적으로 혹은 가역적으로 억제하여 시냅스내에 이들 단가아민들을 증가시킨다. 그러나 이들 약물들은 그 부작용으로 인하여 우울증의 치료에 2차 혹은 3차로 사용되는 약물로 현재 사용되고 있다.[6]

선택적인 세로토닌 재흡수 억제제 (SSRI)는 현재 우울증의 치료에 1차 약물로 고려되고 있다. SSRI들은 α1-NA, histamine 1(H1), 및 muscarinic cholinergic receptor들에 대한 친화력이 없어 이에 대한 부작용이 거의 없고, 단지 5-HT 재흡수에 대해서만 선택적이고 강력하게 차단을 한다.[7]

최근에는 좀 더 새로운 약물이 항우울제로 사용되고 있다. Bupropion은 NA와 DA의 재흡수를 억제하는 약물이다.[8] Mianserin과 mirtazapine은 NA과 5-HT 신경원에 대한 α2 수용체의 길항과 5-HT2A/2C, 5-HT3, H1 수용체에 대한 억제적 역할을 한다.[9] 이 약물들은 세로토닌 신경원에 위치한 α2 heteroreceptor의 대한 길항을 통해 세로토닌의 감작(firing)을 증가시켜 배측 봉선핵(dorsal raphe nucleus)에서 5-HT을 유리시키고, 노르아드레날린 신경원에 위치한 α2 receptor를 억제하여 NA를 증가시킨다. 따라서 α2 수용체의 길항은 5-HT과 NA에 동시에 작용하여 두 물질의 유리를 증가시킬 수 있다.

Reboxetine은 선택적인 NA 재흡수 차단제(NRI)인 반면에 venlafaxine은 NA와 5-HT의 재흡수를 같이 차단한다. Venlafaxine은 고전적인 삼환계 항우울제의 5-HT, NA, DA 재흡수를 차단하는 특성을 공유하고 있지만, α1, cholinergic, H1 수용체에 대한 친화력은 없다.[10] Venlafaxine의 NA에 대한 효과는 용량에 의존하여 나타난다. 즉 낮은 용량에서는 주로 5-HT 재흡수를 차단하고, NE 재흡수를 차단하는 효과는 고용량에서 볼 수 있다. Duloxetine도 선택적으로 노르에피네프린과 세로토닌의 재흡수를 차단하는 항우울제인데, 치료적 용량에서 5-HT와 NA 재흡수 효과가 동일하다.[11] Milnacipram도 또한 5-HT, NA 재흡수를 함께 억제하는 약물인데, NA 효과가 5-HT 효과보다 더 강하다.[12]

요약하면, 현재 널리 사용되고 있는 항우울제들은 단가아민 재흡수를 차단하거나, α2 수용체의 길항하거나 혹

은 단가아민 분해 효소들을 억제하여 효과를 나타내는 약물들이 주종을 이루고 있다.

단가아민계에 작용하는 새로운 항우울제

세로토닌, 노르아드레날린, 및 도파민계에 작용하는 새로운 약물의 개발은 그 효과의 증대와 부작용의 최소화 그리고 반복적인 우울증과 연관된 신경원 괴사의 방지에 그 목적을 두고 있다.

따라서 궁극적으로는 이러한 가설에 입각하여 각각의 단가아민의 경로에 작용하는 약물의 개발이 필요할 것으로 보인다. 가령, 기저핵에서 5-HT2A 시냅스후 수용체에 선택적으로 작용할 수 있는 약물의 개발이다.

1. 세로토닌계에 작용하는 약물들

새로운 항우울제의 개발의 가장 유망한 제제는 세로토닌 수용체에 선택적으로 작용하거나 혹은 세로토닌계 뿐만 아니라 노르아드레날린-코티코트로핀 유리 인자(CRF), GABA/benzodiazepine, 혹은 도파민 계에 동시에 작용하는 약물이다.

Gepirone 서방형은 postsynaptic 5-HT1A agonist로서, 주우울증의 치료에 있어 그 효과와 내성이 보고되었다.[13] Lesopitron과 eptapirone도 불안과 우울에 사용할 수 있는 postsynaptic 5-HT1A agonist이다.[14] 또한, 5-HT1A와 5-HT2 수용체에 동시에 작용하는 약물에 관심이 집중되고 있다. 가령, vilazodone은 5-HT1A partial agonist/SSRI로 현재 임상연구가 진행중이다.[15] 또한, selective 5-HT1B receptor inverse agonist인 SB-236057은 불안과 우울의 치료에 효과가 있다.[16]

이론적으로 presynaptic 5-HT1A와 5-HT1D 자가수용체 길항제는 세로토닌 신경원에 대해 즉각적인 탈억제로 인해 효과를 빠르게 나타나게 할 수 있다. 가령, DRN에 위치한 somatodendritic 5-HT1A autoreceptor 수용체에 대한 길항제인 pindolol을 SSRIs와 병합투여한 경우에 치료반응이 나타나는 시기를 단축시켰다는 보고.[17]가 제시되었다. 여기에 해당되는 약물들로는 robalzotan(NAD-299), DU 125530, sunepitron 등이 있으며, 현재 임상연구중에 있다.[14] 또한, 5-HT1B autoreceptor도 또한 DRN에 위치하고 있기 때문에, presynatic 5-HT1A, 5-HT1B, 5-HT1D 수용체 모두를 길항하는 제제는 세로토닌 기능을 상승적으로 강화시킬 수 있다. 인간에서는 아직 이러한 약물에 대한 시험은 없었지만, 동물모델에서 SB-272183이 연구되었다.[18]

Nefazodone이 5-HT2A 수용체의 길항제인 점을 감안할 때, 선택적인 5-HT2A 길항제가 항우울제로의 유망하다. 5-HT2A 길항작용을 선택적으로 높은 제제인 100907(M-100907, MDL-100907)은 정신분열병의 치료로 연구되고 있으나, 우울증에도 효과가 있을 수 있다.[19] Flibaserin은 5-HT2 antagonist와 partial 5-HT1A agonist 제제로서 항우울제로서 가능성을 평가받고 있다.[20] 또한, 선택적인 5-HT2C 수용체 길항제로서 SB-200646, SB221284, SB206553, SB-242084, SB-243213 제제들이 우울증 치료로 고려되고있다.[21] 특히, 5-HT2C 수용체 길항제들은 중뇌변연 도파민계를 활성시킨다고 알려져 있어[22] 이 점이 우울증에서 효과를 나타내는지에 관해 관심의 초점이 되고 있다. 반면에, 5-HT2C 수용체 효현제인 Ro 60-0175와 Ro 60-0332 제제는 우울증, 공황장애 혹은 강박장애의 동물모델에서 그 효과가 증명하였다.[23][24] 이러한 상반된 결과들은 세로토닌이 뇌부위에 따라 이중적인 효과를 가질 수 있다는 것과 5-HT2C 수용체의 아형들이 우울증의 치료에 중요한 역할을 한다는 것을 시사하고 있다.

5-HT3 수용체 길항제들은 기존의 mirtazapine 처럼 항구토 작용으로 인해 그 이점을 가지고 있어 관심이 모아졌지만, ondansetron, tropisetron, R-zacopride, ricasetron 등의 5-HT3 수용체 길항제가 우울증에 효과가 있다는 증거는 현재까지는 없다. 그러나 5-HT7 수용체 길항제인 SB-269970은 동물모델에서 항우울 효과가 입증되었고,[25] 유사한 제제들인 SB-258741, DR 4004, DR 4365와 LY 215840(5-HT2/5-HT7 antagonist)가 우울증에 효과가 있었다.[26] 동물모델에서 5-HT7 수용체 mRNA가 시상, 시상하부, 대뇌피질, 및 특히 suprachiasmatic nucleus(SCN)에 밀집되어 있다는 사실이 밝혀졌는데,[27] 이는 5-HT7 수용체가 circardian rhythm의 조절에 중요한 역할을 담당하며, 우울증의 병태생리에 관련이 있음을 시사하고 있다.

Tianeptine은 비정형적 신경화학적인 구조를 가진 항우울제이다. Tianeptine은 뇌에서 5-HT 흡수를 증가시키고, 스트레스로 인한 신경원 위축을 감소시키고, 시상하부-뇌하수체-부신피질 축의 활성화를 억제하는 역

할을 한다. 이 약물이 5-HT의 흡수를 강화하여 항우울효과를 나타낸다는 점에서 우울증을 단순하게 5-HT의 재흡수를 차단하여 효과를 보인다는 설명은 재평가가 필요하다는 것을 시사하고 있다.[28] Agomelatine은 melatonin agonist/5-HT2C antagonist로 현재 항우울제로의 가능성을 연구중에 있다.[29]

2. 노르아드레날린계에 작용하는 약물들

Dexnafenodone은 synaptosomal NA 재흡수의 선택적인 차단제이면서 또한 calcium transport 억제제인데 현재 항우울제로의 가능성을 시험 중에 있다.[30] Tomoxetine은 주의결핍 과다행동 장애의 치료를 위해 개발된 NRI인데, 우울증에도 효과가 있음이 보고되었다.[31] 또한, 우울증의 동물모델에서 beta 3 agonist인 SR 58611 제제가 우울 효과를 나타내었다.[32]

3. 도파민계에 작용하는 약물들

SSRI 제제들의 중요한 이차적인 약리학적 특성중에 하나가 도파민 재흡수를 차단하는 것이며, 특히 sertraline의 경우가 그러하다.[33] 선조계는 특히 우울증의 무감동증(anhedonia)와 무기력(anergy)과 관련이 있다.[2] 따라서 중변연 도파민계(mesolimbic dopamine system)는 복측피개야(ventral tegmental area)에서 중격측좌핵(nucleus accumbens)로 신경전달되어 있고, 동기화(motivation)와 경험의 보상(reward)기전에 관여하고 있는데, 항우울제 치료는 중격측좌핵에서 도파민 신경전달을 증가시킨다. Bupropion은 도파민과 노르아드레날린의 재흡수를 차단하여 그 효과를 나타내며, tianeptine은 도파민 D2와 D3 수용체의 기능을 증가시킨다. 세로토닌과 도파민 재흡수에 작용하는 약물들이 또한 시판 중에 있으며, minaprine은 5-HT/DA/NA에 모두 작용하는 약물이다.[34]

도파민 제제들은 오래 전부터 치료저항성 우울증에 사용되어왔으며, 우울증을 호전시키는데 신속한 방법으로 연구되었다.[35] 그러나 amineptine같은 도파민계에 작용하는 약물들은 남용의 가능성이 있다.[36] 도파민 효현제인 pergolide과 D2 및 5-HT 길항제인 pramipexole, iloperidone 및 Org-522은 우울증의 치료에 효과를 보이지만 단독치료로서는 한계가 있다.[37] 또한 D2 및 D3 길항제인 amisulpride가 불쾌기분장애에 효과가 있었다고 보고되었다.[38]

4. 선택적인 단가아민 산화효소 억제제들

L-deprenyl(selegiline)은 선택적인 MAO-B 효소 억제제인데 transdermal patch가 우울증의 치료에 효과가 있었다고 최근 보고되었다.[39] Brofaromine은 moclobemide와 같은 RIMA 제제로서 항우울 효과가 인정되었다.[40] 더 최근의 RIMA 제제인 befloxatone이 현재 항울제로의 가능성을 검증중이다.[41]

신경펩타이드계에 작용하는 항우울제

아동기에 신체적 혹은 성적 학대를 받았거나 혹은 부모 상실을 경험한 사람에서 성년기에 우울증이 발생할 가능성이 높다고 알려져 있는데, 이는 인간 발달상의 결정적 시기에 부정적 경험과 결부되어 개인의 유전적인 소인이 생물학적으로 스트레스에 취약한 표현형을 만들고, 차후의 스트레스에 대한 역치를 낮추어 우울증으로 발전하는 것으로 생각할 수 있다.[42] 최근까지의 연구들은 조기 모성 분리(early maternal separation) 혹은 모성박탈(maternal deprivation)의 스트레스 파라다임이 시상하부-뇌하수체-부신피질 축의 활성화, 시상하부 혹은 시상하부외 뇌구조물에서 분비되는 corticotropin releasing factor (CRF) 분비 증가, NA 혹은 5-HT 단가아민계의 활성화, GABA/benzodiazepine 계의 억제를 보고하였다.[43]

1) 우울증에서 시상하부-뇌하수체-부신피질 축의 과다활성을 시사하는 증거들로서 뇌척수액의 CRF 농도의 증가, 2) 시상하부-뇌하수체-부신피질 축의 활성화, 3) 자살한 우울증 환자의 전전두엽 피질에서 CRF 수용체 결합부위 감소, 4) 우울증 환자의 시상하부의 부뇌실핵(paraventricular nucleus)에서 CRF 농도 및 CRF mRNA 증가, 5) 우울증 환자의 뇌하수체 및 부신피질의 용적 증가 등의 소견을 들 수 있다.[44]

따라서 우울증의 병태생리와 관련이 있는 신경내분비계에 작용하는 약물들은 항우울제로 유망하다.

1. CRF 수용체 길항제들

CRF는 시상하부의 부뇌실핵에서 생성되어 뇌하수체 전엽의 수용체와 결합후 부신피질자극호르몬(adrenocorticotropin hormone ; ACTH)의 생성과 유리를 증가시키고 시상하부-뇌하수체-부신피질 축의 기능을 조절하여 스트레스에 대한 신경내분비 반응의 중추적 역할을

한다. 또한, CRF를 함유하고 있는 신경원들이 시상하부 외에도 피질 전역에 분포하여 스트레스에 대한 인지, 행동, 정서 반응을 주관하고 있다. 편도의 중심핵에서 기시되는 CRF 신경원은 직접 PVN의 소세포성 분지(parvocellular division)와 뇌간(brain stem)으로 전달되어 스트레스에 대한 정서적 반응에 관여한다. 또한, 편도에서 bed nucleus stria terminalis(BNST)으로의 전달은 내분비 및 자율신경계 기능을 매개한다. 뇌간 핵[청반핵(locus coeruleus), 부상완핵(parabrachial nucleus), 봉선핵(raphe nucleus)]에서 CRF에 대한 면역활성(immunoreactivity)을 보이는데, 이러한 뇌간의 핵들은 노르아드레날린과 세로토닌 신경전달물질 대사와 관련이 있는 부위들로서 우울증과 불안장애의 병태생리와 깊은 관련이 있는 구조물이다.[45)]

CRF가 작용하는 수용체는 CRF receptor 1(CRF-R1)와 CRF receptor 2(CRF-R2)가 있는데, 뇌의 분포와 약리학적 측면에서 다르다. 즉, CRF-R1 수용체는 뇌하수체와 신피질에 밀집되어 있는 반면, CRF-R2는 주로 말초에 많고, 뇌에서는 외측 중격, 전내측 시상하부, 배측 봉선핵에 주로 분포되어 있다.[46)] 두 수용체의 분포의 차이는 수용체 기능의 역할이 다르다는 것을 시사하고 있는데,[47)] CRF-R1은 주의력, 실행기능, 감정의 의식적 경험, 감정과 연관된 학습과 외현 과정(explicit process)과 관련이 있는 반면, CRF-R2는 생존에 필수적인 내현 과정(implicit process), 즉 섭식, 생식, 방어와 관련이 더 많다.[45)] 또한, CRF-R1 수용체는 뇌하수체 전엽에 분포하여 CRF에 의한 ACTH 유리를 증가시킨다. 그래서, 우울 혹은 불안을 호소하는 환자에서는 CRF-R1 길항제의 치료에 효과가 있을 수 있는 반면, CRF-R2에 관한 약물은 섭식장애 치료에 사용될 수 있다.[48)]

우울증에서 뇌하수체 전엽의 CRF1 수용체가 하향조절(down-regulation) 되어있으며, 따라서 CRF 수용체 1 길항제는 이 질환에서 보이는 HPA 축의 장애를 회복시킬 수 있다. 현재 많은 선택적인 CRF1 수용체 길항제가 개발 중에 있다. 그러나 CRF 길항제의 효과가 증명되었음에도 불구하고,[49)] 임상 실제에서 지방친화성(lipophilicity)과 간독성이 문제로 대두되었다.[50)] 더욱이, 강력한 CRF1 길항제인 antalamin은 스트레스에 대한 ACTH 반응을 완화시키지 않는 것으로 보고되었다.[51)] 이러한 문제들에도 불구하고, 현재 CRF1 길항제에 대한 연구가 진행되고 있으며, 여기에는 R121919, SC141, NBI-103, NBI-104, NBI 37582, NBI-27914, NBI-34041, NBI-29356, NBI-31199, NBI-31200, NBI 30545, CRA 1000, CRA 1001, CRA 0165, PD 171729, SSR125543A 등의 많은 제제가 시험중에 있다.[3)] 이들 제제중에서 가장 유망한 것은 NBI-103와 SSR125543A 제제로 불안증과 우울증에 대한 치료로 가능성이 조사되고 있다. 또한, 우울증에서 CRF1 수용체는 하향조절되지만 vasopressin V(1b) 수용체는 상향조절되기 때문에 SSR 149415 제제 같은 V1b수용체의 차단제가 우울증의 치료에 이용될 수 있다.[52)]

2. Glucocorticoid 수용체 길항제들

급성 및 만성 스트레스는 시상하부-뇌하수체-부신피질 축의 활성화를 유발하고, 이로 인한 최종적인 결과가 부신피질에서 글루코코티코이드의 분비의 증가이다. 글루코코티코이드는 다양한 뇌 부위에서 그 수용체를 통해 다양한 영향을 준다. 정상적으로는 음성적 되먹임(negative feedback)에 의해 해마와 시상하부에 있는 글루코코티코이드 수용체에 작용하여 시상하부-뇌하수체-부신피질 축의 활성화를 정상화시켜 글루코코티코이드의 분비를 억제한다. 그러나 우울증의 경우는 음성적 되먹임 기전의 장애로 말미암아 글루코코티코이드이 과다 분비되는 상황이 초래되며 이로 인해 해마의 치상회(dentate gyrus)의 신경조직발생이 감소되고, 해마의 CA3 신경원의 수상돌기의 위축과 세포사망을 유발하게 된다.[53)] 일부 우울증 환자에서 소변의 유리코티졸(free cortisol)의 저하와 덱사메타존 검사(dexamethasone test)에서 코티졸 분비가 억제되지않는 현상들은 우울증에서 코티졸이 과다하게 분비된다는 증거들이다. 또한, 상기한데로 CRF의 과다분비도 코티졸의 증가와 관련이 있다. 우울증 환자에서 해마의 용적이 감소되어 있다는 사실이 고해상도의 3차원 자기공명영상(MRI)에서 밝혀졌다.[54)] 특히, 해마의 용적의 감소는 우울증을 앓은 총 기간과 유의한 상관관계가 있었으며, 이는 여러 차례의 우울 삽화를 겪으면서 글루코코티코이드의 신경독성에 의해 매개된 점진적인 과정의 결과로 인한 비가역적인 해마 위축이 발생되는 것으로 설명되었다. 이러한 사실들에 근거로 하여 우울증의 글루코코티코이드 수용체 가설(corticosteroid receptor hypothesis)[55)]이 제안되었으며, 이러한 가설을 근거로 글루코코티코이드 수용체에 작용하는 약물이 새로운 항우울제 치료제로 연구되고 있다.

Mifepristone(RU-486)은 GR receptor antagonist인데 정신병적 증상을 동반한 우울증에 효과적이었다.[56] Mifepristone과 ORG 2766은 허혈후 CA1 신경원의 생존을 연장시켰다.[57] 그러나 현재까지 이러한 제제들이 우울증에 다소 효과가 있었지만, 비특이적이거나 심각한 부작용을 초래하였다는 문제가 있다.[58]

3. 기타의 신경펩타이드계 약물들

Tachykinin family(Tks)에는 neurokinins 와 substance P가 속한다. Tks의 생물학적 작용은 NK1, NK2, NK3 라고 명명된 수용체들을 통해 매개된다. Substance P와 NK 수용체들은 중추신경계에 광범위하게 분포되어 있으며, 신경전달물질 혹은 신경조절자로의 기능을 하고있다.[59] 편도(amygdala)에서 substance P는 도파민 및 노르아드레날린 신경원의 세포체의 근처에 밀집되어 있다.[60] 봉선핵(raphe nucleus)에는 NK1 수용체가 많이 분포되어 있는데, 이들 NK1 수용체들은 스트레스에 의한 청반핵(nucleus ceruleus)의 활성에 관여하는 것을 생각되고 있다.[61] NK1 길항제인 MK-869는 항우울제로 유망하다.[62] 다른 NK1 길항제들로는 SR 140333, ML 760735, L733060, CP 122721, CP-999994가 항우울효과를 갖는지에 관해 연구중에 있다.[63] NK2 길항제로 가장 연구된 것이 GR 159897과 SR 48968이다.[64] NK3 길항제로 Osanetant(SR 142801)가 연구되고 있다.[65]

Neuropeptide Y(이하 NPY)는 대뇌피질, 해마, 시상, 및 간뇌를 포함하는 뇌 부위에 널리 분포되어 있으며, 주로 NA 세포체에 공존하고 있고, 불안과 우울에 관련이 있다.[66][67] 스트레스와 항우울제가 NPY mRNA 수준에 영향을 미치며, 이러한 효과들은 기저의 코티코스테론의 변동에 의한다.[68] 우울증의 동물모델에서 NPY 농도가 해마에서 변화되어 있었으며, 항우울제들은 각각의 다른 기전에 의해 해마에서 NPY의 활성을 증가시켰다.[69][70]

사이토카인계 약물들

과거에는 우울증에서 시상하부-뇌하수체-부신피질 축의 활성화에 의한 코티졸 과다분비로 인해 면역기능이 억제될 것으로 생각했으나, 최근에는 만성적인 스트레스와 우울증 상태에서는 면역세포의 글루코코티코이드 수용체 기능이 억제되어 코티졸의 영향을 받지않으며, 오히려 세포성 면역 기능의 증가로 인한 pro-inflammatory cytokines의 과다분비가 우울증의 병태생리와 관련이 있을 것으로 제안되었다.[71-75]

사이토카인은 면역세포에서 분비되는 펩타이드이며, 면역세포간의 정보를 매개하는 역할을 한다. 사이토카인은 단핵 혹은 대식세포와 림프구에서 주로 분비되지만, 또한 신경원, 내피세포, 성상세포나 소교세포 등의 뇌세포에서도 분비된다. 사이토카인에 대한 수용체들은 면역계뿐만 아니라 말초신경계와 중추신경계를 포함한 많은 다양한 조직에 위치하고 있다. 가령, IL-1, IL-2, IL-6, TNF-α의 수용체들은 해마와 시상하부에 고밀도로 위치하고 있다.[76] 특정한 정신 기능 혹은 정신 질환에 대한 사이토카인에 의한 중추적 역할은 사이토카인의 특별한 기능에 의한 것이 아니라 무엇보다도 그들의 수용체의 중추신경계에서의 위치와 관련이 있다. 일차적으로 청반핵, 해마, 전전두엽 피질 그리고 시상하부 등의 중추신경계 구조물이 중추 사이토카인의 영향을 받는 구조물이며, 이러한 구조물은 심리학적 변화를 일으키는 생물학적 과정과 관련이 있다. 또한,사이토카인은 특정한 중추신경계 구조물과 특정한 신경전달 물질에 특이적으로 작용한다.[77] IL-1의 말초 주입은 시상하부와 해마에서 NE 순환(turnover)의 증가, 해마와 전전두엽 피질에서 5-HT 순환의 증가, 그리고 전전두엽 피질에서 DA 순환을 증가시켰다. 더욱이, 한 *in vitro* 연구에서 IL-1β가 5-HT 재흡수를 통해 세로토닌 신경전달에 중추적 역할을 하고 있는 5-HT transporter의 활성을 증가시켰다.[78] 만약 이러한 상황이 중추 세로토닌 신경원에서 발생했다면, 시냅스 연접부에서 세로토닌의 제거를 증가시켜 세로토닌 기능을 저하시켰을 것이다. 또한, IL-1, IFN-γ 등의 사이토카인은 5-HT의 전구물질인 트립토판의 대사를 촉진시키는 indoleamine-2, 3-dioxygenease(IDO)의 활성도를 증가시켜 뇌의 5-HT 합성을 저하시킨다. 이러한 소견들을 토대로 우울증에서 내적 혹은 외적 스트레스에 의한 cytokines의 증가가 IDO 활성을 증가시켜 tryptophan degradation pathway가 활성화되면 신경퇴행(neurodegeneration)을 유발하는 quinolinate와 신경보호(neuroprotection)를 하는 kynurenate의 균형 및 사이토카인에 의한 HPA 축의 활성화에 의한 코티졸이 우울증에서 신경퇴행을 유발하고, 이것이 우울증을 지속시키고 반복적으로 발현될 수 있다는 " 우울증의 사이토카인-세로토닌 상호적용으로 인한

신경퇴행 가설"이 제안되었다.[79]

사이토카인 모델은 우울증의 병태생리를 이해하려는 새로운 시도로서 정신면역약물학은 우울증에서 중요한 치료적 의미를 갖고 있다.[80] 만약 cytokines의 장애가 우울증의 병태생리에 관련이 있다면, inflammatory cytokines를 조절할 수 있는 receptor antagonist, anti-cytokine antibody, anti-inflammatory cytokines는 우울 증상을 호전시킬 수 있을 것이다. 항우울제의 장기투여후 백서의 시상하부, 해마, 전두엽, 간뇌 부위에서 IL-1 receptor antagonist(IL-1ra) mRNA가 현저하게 증가되었고, IL-1ra로 전처치된 쥐에서 inescapable shock으로 유발된 학습된 절망(learned helplessness)이 억제되었다고 보고되었는데, 이러한 결과는 스트레스로 인한 IL-1 분비가 우울증의 학습된 절망 모델에서 나타나는 행동적 장애를 유발하는 일차적인 원인 중에 하나일 수 있음을 시사하는 것이다. 더욱이, CRF receptor antagonist의 주입도 학습된 절망을 방지할 수 있음이 보고되었는데, IL-1으로 인한 행동적 변화의 일부는 중추 CRF 유리를 통해 매개되므로 IL-1으로 유도된 행동적 변화가 중추 CRF 분비를 통해 이루어지는 것으로 해석될 수 있다. 이러한 결과들은 인간에서 면역치료제가 우울증 치료에 이용될 가능성을 제시하고 있다.

기타의 새로운 항우울제

1. GABA성 약물들

GABA는 뇌에서 억제적 신경전달물질로 주로 작용하고 있지만, 수면, 식이행위, 공격성, 성 행동, 동통, 심혈관 조절, 체온조절, 및 기분 등의 일련의 행동적, 생리적 기전들을 조정하고 있다.[81] GABA 신경전달은 벤조디아제핀 수용체와의 기능적 관련성으로 인하여 불안의 신경생물학에 더 중요한 역할을 하고 있지만, GABA 신경원은 전전두엽에서 5-HT 신경원과 상호작용을 하며, 해마와 대뇌피질에서는 NA 신경원과 연결되어 있고, 기저핵에서는 도파민 신경원과 연결되어 있어 이들 뇌 부위와 관련된 스트레스, 우울증과도 관련이 있을 것으로 생각되고 있다.[82] 이러한 증거로서는 우울증 환자에서 뇌척수액 GABA 농도가 감소되었으며, 항우울제의 장기투여가 GABA 기능을 현저하게 변화시켰다는 보고가 있다.[83] 이러한 변화는 항우울제가 allopregnanolone 등의 neurosteroid에 영향을 미쳐 GABA 기능을 촉진시키기 때문으로 생각된다.[84]

따라서, GABA 계의 대사에 미치는 약물들 가령, 합성과 분비를 증가시키거나, GABA 재흡수를 억제하거나, GABA의 파괴를 억제, GABA 수용체에 작용하는 제제들이 항우울제로 개발되고 있다. Pagaclone은 GABA 수용체에 대한 효현제로서 공황장애와 우울증에 효과가 있었다는 보고가 있다.[85] GABA의 합성과 분비에 작용하며 항경련제로 사용하고 있는 gabapentin과 topiramate는 기분조절제와 항우울제로서 최근 관심을 받고 있다.[86] Allopregnanolone 등의 neurostreroid는 강력한 GABA-A 수용체의 조절자인데. 이러한 neurosteroid의 합성과 대사에 관련한 제제들이 항우울제로서 가능성이 있다.[87]

2. 글루타메이트계 약물들

글루타메이트계는 현재까지 glutamate NMDA 수용체, non-NMDA 수용체 및 metabotropic 수용체가 알려져있다. Non-NMDA 수용체는 kainate와 AMPA 수용체로 다시 분류된다. 최근에 NMDA 수용체는 항우울제의 표적으로 관심의 대상이 되고 있고, NMDA 수용체를 통한 흥분독성은 신경퇴화를 유발하는 것으로 알려져 있다.[88][89] 동물모델에서 NMDA 수용체에 대한 길항제들이 항우울 효과를 나타내었다.[90] 그러나 인간에서는 NMDA 수용체 길항으로 인한 정신병 등의 부작용이 발생될 수 있다.[91] 따라서 MNDA 수용체를 조절하는 부분인 glycine site에 작용하는 약물들이 개발되고 있고, 가령 remacemide hydroxychloride는 간질과 우울증의 치료에 유망한 약물이다.[92] Lamotrigine은 글루타메이트 흥분 신경전달을 억제하여 항불안과 항우울 효과를 보인다.[93] Topiramate는 GABA 활성을 증가시킬 뿐만 아니라 non-NMDA 수용체에서 glutamate의 효과를 차단하며, 이러한 역할의 제제들이 우울증의 치료에 유망할 수 있다.[94] Metabotropic receptor도 항우울제로서 역할을 할 수 있다. Metabotropic receptor 2 agonist인 LY 354740은 우울증의 치료에 효과를 나타내었다.[95]

3. cAMP-CREB 경로와 Bcl-2/MAP Kinase 경로에 작용하는 약물들

최근의 우울증의 신경생물학은 시냅스 수준의 신경전

달물질의 농도의 변동이나 수용체 변화의 수준을 넘어 우울증의 신경화학적 불균형을 세포 혹은 분자 수준에서 설명할 수 있는 연구가 진행되고 있으며, 스트레스, 우울증, 그리고 항우울제의 작용 기전에 관여되는 구조 가소성(structural plasticity) 혹은 뇌신경 적응(neuronal adaptation)에 대한 관심이 높아졌다.[96] 다시 말해, 스트레스로 인한 특정 뇌 부위의 세포내 신호전달 경로의 장애와 신경원 적응의 실패가 우울증 등의 스트레스와 연관된 질환을 유발하게 되며, 항우울제는 이를 회복시키는 역할을 한다. 가령, 심한 스트레스는 해마의 위축과 사망 뿐만 아니라 신경조직발생을 억제하여 해마의 구조적 변화와 기능의 장애를 초래하는데, 우울증도 유사한 기전에 의해 발생될 수 있다.[97] 세포내 신호전달 경로는 스트레스와 우울증에서 나타나는 신경원 위축 및 세포 사망과 신경조직발생을 조절하는데 중추적 역할을 하고 있다. 신경영상술과 세포병리학의 발전으로 인해 우울증에서 해마, 대뇌피질, 편도 등의 뇌 조직의 구조와 기능의 장애가 확인하였으며, 이를 통해 우울증에서 해마뿐만 아니라 대뇌피질 특히 전두엽 피질이 우울증의 병태생리에 중요한 역할을 할 것으로 밝혀졌다.[98]

우울증의 분자 및 세포 수준에서 이해의 폭이 증가됨에 따라 우울증 치료를 위한 새로운 항우울제의 개발과 치료 전략이 가능해졌다. 첫째로, cAMP 경로의 세포내 요소들에 직접 작용하는 약물을 개발하는 것이다. 가령, cAMP 혹은 $Ca2^{+}$-activated kinase를 활성화시키거나 cAMP response element binding(이하 CREB)를 활성화시킬 수 있는 약물을 말한다. 한 때 cAMP를 분해하는 효소인 cAMP phosphodiesterase(PDE4)를 억제하는 rolipram이란 약물이 임상에서 한 때 사용되었다가, 효과를 나타내는 용량에서 오심 등의 부작용으로 인해 우울증의 치료적 효용성에 의문이 제기되었다. 그러나 최근에는 rolipram의 부작용은 PDE4의 여러 isoenzyme을 억제하기 때문으로 밝혀지고, 항우울제가 PDE 4A와 4B isoform의 발현을 증가시켰다는 보고[99] 는 항우울 효과만을 선택적으로 나타내는 약물을 개발할 가능성을 제시하였다. 이러한 세포내 정보전달 과정에 직접하는 약물은 수용체 수준에서 작용하는 약물에 비해 더욱 효과적이고 빠른 작용을 나타낼 수 있는 장점을 지닌 반면, 인체 전반에 작용하여 약물의 특이성과 효용성을 예측하기 어렵다는 단점이 있다. 그러나, 세포내 수준에서 phosphatidyl inositol 경로의 여러 효소들을 억제하고 있는 lithium이 마찬가지의 부작용이 있음에도 불구하고, 양극성 정동장애를 포함한 여러 정신질환에 사용되고 있음을 감안할 때, 이러한 약물의 항 우울 효과 및 부작용을 검증해 볼 필요가 있다. 둘째로, MAP kinase와 ribosome S6 kinase(Rsk) 효소들을 활성화시킬 수 있는 약물들이 세포의 생존을 촉진시켜 항우울 효과를 가질 수 있다.[100] 현재로서는 MAP kinase 정보전달에 관한 약물 개발이 되고 있지는 않으나, 그 가능성을 검증할 필요가 있다. 한 예로, 신경 가소성에 중요한 역할을 하는 Bcl-2를 여러 뇌부위에서 상향조절을 한다고 알려져있는 pramipexole[101]이 항우울효과를 보였다는 보고가 있다[102].

4. 인지질 대사를 조절하는 약물들

Phospholipid는 도파민, 세로토닌, 글루타메이트, 아세틸콜린에 대한 신호전달 반응에 있어 중요한 역할을 한다. 우울증에서 phospholipid의 불포화 지방산의 분포가 비정상적으로 omega-3 지방산(eicosapentaenoic acid)이 결핍되어 있고, 반면에 omega-6 지방산(arachidonic acid)은 증가되어 있다. 우울증을 eicosapentaenoic acid으로 치료하여 호전되었다는 보고가 있다.[103] 이러한 현상은 phospholipid를 분해시키는 효소들(가령, phospholipase A2와 coenzyme A-independent transcyclase)의 비정상적인 활성의 증가 때문이다. 따라서 우울증의 치료로 가능한 전략은 omega-3 highly unsaturated fatty acid(HUFAs)를 투여하거나 omega-6 HUPAs를 감소시키거나, 혹은 phospholipase A2(PLA2)와 coenzyme A-independent transcyclase(CoAIT) 등의 효소를 억제시키는 것이다. 흥미롭게도, 우울증에서 리튬 병합치료의 효과가 PLA2의 억제때문이라는 한 해석이 있다. 또한 최근에 omega 3 HUFA와 ethyl-eicosapentaenoate의 효능을 지지하는 대조연구가 시행되었다.[104][105] 이러한 고무적인 결과들로 인해 몇몇 연구들이 현재 시행되고 있다.

5. 니코틴성 제제들

Neuronal nicotinic acetylcholine receptors(nAchRs)는 아세틸콜린, 도파민, 노르아드레날린의 유리를 조절하는 역할을 하는데, 이들 신경전달물질들은 주의력, 집중력, 기억력에 중추적인 역할을 하는 것들이다. 소수

의 연구에서 nicotinic receptor에 작용하는 약물들이 우울증의 치료에 가능하다는 보고를 하였다. NAchRs 길항제인 mecamylamine(Inversine)은 우울증에 다소의 효과를 보였다.[106] SIB-1508Y는 nAchRs에 대한 새로운 선택적인 리간드인데, 동물모델에서 우울증의 치료에 효과가 보고되었다.[107] Alpha 7-nicotine acetylcholine receptor agonist인 AR-R-17779도 우울증의 치료에 시도되었다.[108]

결 론

우울증의 1차적인 치료제로의 새로운 항우울제의 개발에 있어, 현재까지는 세로토닌과 노르아드레날린 계통의 약물이 부작용, 치료효과, 치료반응 시기를 개선할 수 있다면 가장 가능성이 높을 것으로 보인다. 가령, 5-HT1 수용체는 5-HT 신경원의 활성과 관련이 있고, 5-HT2 수용체는 불안과 공포 반응에 관련되며, 5-HT7 수용체는 생체주기와 수면의 조절에 중요하다. 따라서 수용체 아형에 선택적으로 작용하는 약물이 우울증과 불안증의 치료에 상당한 효과가 있을 것이다.

그러나, 우울증은 다양한 증상으로 구성된 증후군이며, 각 증상의 기저의 생물학적 기전이 다를 수 있다는 점을 감안할 때, CRF, anti-glucocorticoid, cytokine, trophic factor 등의 다른 시스템에도 영향을 줄 수 있는 제제가 항우울제로서 사용될 전망이다. 또한, 항우울제 개발의 또 하나의 유망한 영역은 선택적인 세로토닌 수용체에 작용하는 약물들 혹은 세로토닌에 더하여 노르아드레말린, CRF, 도파민, 글루코코티코이드 등에도 함께 작용하는 약물들의 개발이다.

우울증에 대한 새로운 약물개발은 이 질환의 신경생물학과 병태생리에 대한 이해가 증가함에 따라 이루어 질것으로 전망된다.

중심 단어 : 항우울제 · 신경생물학 · 단가아민 · 사이토카인 · 신경펩타이드 · 우울증.

참고문헌

1. **Weissman MM, Bland RC, Canino GJ, Faravelli C, Greenwald S, Hwu HG, et al.** Cross-national epidemiology of major depression and bipolar disorder. JAMA 1996;276:293-299.
2. **Nestler EJ, Barrot M, DiLeone RJ, Eisch AJ, Gold SJ, Monteggia LM.** Neurobiology of depression. Neuron 2002;34:13-25.
3. **Nemeroff CB.** Recent advances in the neurobiology of depression. Psychopharmacol Bull 2002;36 Suppl 2:6-23.
4. **Kupfer DJ, Frank E.** The interaction of drug- and psychotherapy in the long-term treatment of depression. J Affect Disord 2001;62:131-137.
5. **Thase ME.** The clinical, psychosocial, and pharmacoeconomic ramifications of remission. Am J Manag Care 2001;7:S377-385.
6. **Kennedy SH, Lam RW, Cohen NL, Ravindran AV.** Clinical guidelines for the treatment of depressive disorders. IV. Medications and other biological treatments. Can J Psychiatry 2001;46 Suppl 1:38S-58S.
7. **Thase ME.** Overview of antidepressant therapy. Manag Care 2001;10:6-9.
8. **Ascher JA, Cole JO, Colin JN, Feighner JP, Ferris RM, Fibiger HC, et al.** Bupropion: a review of its mechanism of antidepressant activity. J Clin Psychiatry 1995;56:395-401.
9. **Benkert O, Muller M, Szegedi A.** An overview of the clinical efficacy of mirtazapine. Hum Psychopharmacol 2002;17 Suppl 1:S23-26.
10. **Gutierrez MA, Stimmel GL, Aiso JY.** Venlafaxine: a 2003 update. Clin Ther 2003;25:2138-2154.
11. **Bymaster FP, Beedle EE, Findlay J, Gallagher PT, Krushinski JH, Mitchell S, et al.** Duloxetine(Cymbalta), a dual inhibitor of serotonin and norepinephrine reuptake. Bioorg Med Chem Lett 2003;13:4477-4480.
12. **Lopez-Ibor J, Guelfi JD, Pletan Y, Tournoux A, Prost JF.** Milnacipran and selective serotonin reuptake inhibitors in major depression. Int Clin Psychopharmacol 1996;11 Suppl 4:41-46.
13. **Robinson DS, Sitsen JM, Gibertini M.** A review of the efficacy and tolerability of immediate-release and extended-release formulations of gepirone. Clin Ther 2003;25:1618-1633.
14. **Blier P, Ward NM.** Is there a role for 5-HT1A agonists in the treatment of depression? Biol Psychiatry 2003;53:193-203.
15. **Page ME, Cryan JF, Sullivan A, Dalvi A, Saucy B, Manning DR, et al.** Behavioral and neurochemical effects of 5-(4-[4-(5-Cyano-3-indolyl)-butyl]-butyl)-1-pipe-razinyl)-benzofuran-2-carb oxamide(EMD 68843): a combined selective inhibitor of serotonin reuptake and 5-hydroxytryptamine(1A) receptor partial agonist. J Pharmacol Exp Ther 2002;302:1220-1227.
16. **Roberts C, Watson J, Price GW, Middlemiss DN.** SB-236057-A: a selective 5-HT1B receptor inverse agonist. CNS Drug Rev 2001;7:433-444.
17. **Zanardi R, Artigas F, Franchini L, Sforzini L, Gasperini M, Smeraldi E, et al.** How long should pindolol be associated with paroxetine to improve the antidepressant response? J Clin Psychopharmacol 1997;17:

446-450.
18. **Starkey SJ, Skingle M.** 5-HT1D as well as 5-HT1A autoreceptors modulate 5-HT release in the guinea-pig dorsal raphe nucleus. Neuropharmacology 1994;33:393-402.
19. **de Paulis T.** M-100907(Aventis). Curr Opin Investig Drugs 2001;2:123-132.
20. **Borsini F, Cesana R.** Further characterisation of potential antidepressant action of flibanserin. Psychopharmacology(Berl) 2001;159:64-69.
21. **Wood MD, Reavill C, Trail B, Wilson A, Stean T, Kennett GA, et al.** SB-243213; a selective 5-HT2C receptor inverse agonist with improved anxiolytic profile: lack of tolerance and withdrawal anxiety. Neuropharmacology 2001;41:186-199.
22. **Di Giovanni G, Di Matteo V, Esposito E.** Serotonin/dopamine interaction--focus on 5-HT2C receptor, a new target of psychotropic drugs. Indian J Exp Biol 2002;40:1344-1352.
23. **Hewitt KN, Lee MD, Dourish CT, Clifton PG.** Serotonin 2C receptor agonists and the behavioural satiety sequence in mice. Pharmacol Biochem Behav 2002;71:691-700.
24. **Nic Dhonnchadha BA, Bourin M, Hascoet M.** Anxiolytic-like effects of 5-HT2 ligands on three mouse models of anxiety. Behav Brain Res 2003;140:203-214.
25. **Tokarski K, Zahorodna A, Bobula B, Hess G.** 5-HT7 receptors increase the excitability of rat hippocampal CA1 pyramidal neurons. Brain Res 2003;993:230-234.
26. **Pouzet B.** SB-258741: a 5-HT7 receptor antagonist of potential clinical interest. CNS Drug Rev 2002;8:90-100.
27. **Gannon RL.** 5HT7 receptors in the rodent suprachiasmatic nucleus. J Biol Rhythms 2001;16:19-24.
28. **Wagstaff AJ, Ormrod D, Spencer CM.** Tianeptine: a review of its use in depressive disorders. CNS Drugs 2001;15:231-259.
29. **Papp M, Gruca P, Boyer PA, Mocaer E.** Effect of agomelatine in the chronic mild stress model of depression in the rat. Neuropsychopharmacology 2003;28:694-703.
30. **Jobert M, Jahnig P, Schulz H.** Effect of two antidepressant drugs on REM sleep and EMG activity during sleep. Neuropsychobiology 1999;39:101-109.
31. **Preti A.** Tomoxetine(Eli Lilly & Co). Curr Opin Investig Drugs 2002;3:272-277.
32. **Gibbs ME, Summers RJ.** Enhancement of memory consolidation in chicks by beta(3)-adrenoceptor agonists. Eur J Pharmacol 2001;413:235-240.
33. **Di Rocco A, Brannan T, Prikhojan A, Yahr MD.** Sertraline induced parkinsonism. A case report and an in-vivo study of the effect of sertraline on dopamine metabolism. J Neural Transm 1998;105:247-251.
34. **Edwards JG, Dinan TG, Waller DG, Greentree SG.** Double-blind comparative study of the antidepressant, unwanted and cardiac effects of minaprine and amitriptyline. Br J Clin Pharmacol 1996;42:491-498.
35. **Willner P.** The mesolimbic dopamine system as a target for rapid antidepressant action. Int Clin Psychopharmacol 1997;12 Suppl 3:S7-14.
36. **Haddad P.** Do antidepressants have any potential to cause addiction? J Psychopharmacol 1999;13:300-307.
37. **Nierenberg AA, Dougherty D, Rosenbaum JF.** Dopaminergic agents and stimulants as antidepressant augmentation strategies. J Clin Psychiatry 1998;59 Suppl 5:60-63.
38. **Rocca P, Fonzo V, Ravizza L, Rocca G, Scotta M, Zanalda E, et al.** A comparison of paroxetine and amisulpride in the treatment of dysthymic disorder. J Affect Disord 2002;70:313-317.
39. **Amsterdam JD.** A double-blind, placebo-controlled trial of the safety and efficacy of selegiline transdermal system without dietary restrictions in patients with major depressive disorder. J Clin Psychiatry 2003;64:208-214.
40. **Lotufo-Neto F, Trivedi M, Thase ME.** Meta-analysis of the reversible inhibitors of monoamine oxidase type A moclobemide and brofaromine for the treatment of depression. Neuropsychopharmacology 1999;20:226-247.
41. **Wouters J, Moureau F, Evrard G, Koenig JJ, Jegham S, George P, et al.** A reversible monoamine oxidase A inhibitor, befloxatone: structural approach of its mechanism of action. Bioorg Med Chem 1999;7:1683-1693.
42. **Heim C, Nemeroff CB.** The impact of early adverse experiences on brain systems involved in the pathophysiology of anxiety and affective disorders. Biol Psychiatry 1999;46:1509-1522.
43. **Kaufman J, Plotsky PM, Nemeroff CB, Charney DS.** Effects of early adverse experiences on brain structure and function: clinical implications. Biol Psychiatry 2000;48:778-790.
44. **Pariante CM.** Depression, stress and the adrenal axis. J Neuroendocrinol 2003;15:811-812.
45. **Steckler T, Holsboer F.** Corticotropin-releasing hormone receptor subtypes and emotion. Biol Psychiatry 1999;46:1480-1508.
46. **Arborelius L, Owens MJ, Plotsky PM, Nemeroff CB.** The role of corticotropin-releasing factor in depression and anxiety disorders. J Endocrinol 1999;160:1-12.
47. **Kim YK, Choi SH, Kim JY, Kim DH, Lee KJ, Shin KH.** Effects of repeated stress on expression of corticotropin releasing factor type I and II receptors. J Korean Neuropsychiatr Assoc 2003;42:445-453.
48. **Holsboer F.** The rationale for corticotropin-releasing hormone receptor(CRH-R) antagonists to treat depression and anxiety. J Psychiatr Res 1999;33:181-214.
49. **Zobel AW, Nickel T, Kunzel HE, Ackl N, Sonntag A, Ising M, et al.** Effects of the high-affinity corticotropin-releasing hormone receptor 1 antagonist R121919 in major depression: the first 20 patients treated. J Psychiatr Res 2000;34:171-181.
50. **Schulz DW, Mansbach RS, Sprouse J, Braselton JP,**

Collins J, Corman M, et al. CP-154,526: a potent and selective nonpeptide antagonist of corticotropin releasing factor receptors. Proc Natl Acad Sci USA 1996; 93:10477-10482.

51. Wong ML, Webster EL, Spokes H, Phu P, Ehrhart-Bornstein M, Bornstein S, et al. Chronic administration of the non-peptide CRH type 1 receptor antagonist antalarmin does not blunt hypothalamic-pituitary-adrenal axis responses to acute immobilization stress. Life Sci 1999;65:PL53-58.

52. Griebel G, Simiand J, Serradeil-Le Gal C, Wagnon J, Pascal M, Scatton B, et al. Anxiolytic- and antidepressant-like effects of the non-peptide vasopressin V1b receptor antagonist, SSR149415, suggest an innovative approach for the treatment of stress-related disorders. Proc Natl Acad Sci USA 2002;99:6370-6375.

53. Gold PW, Drevets WC, Charney DS. New insights into the role of cortisol and the glucocorticoid receptor in severe depression. Biol Psychiatry 2002;52:381-385.

54. Sheline YI, Sanghavi M, Mintun MA, Gado MH. Depression duration but not age predicts hippocampal volume loss in medically healthy women with recurrent major depression. J Neurosci 1999;19:5034-5043.

55. Holsboer F. The corticosteroid receptor hypothesis of depression. Neuropsychopharmacology 2000;23:477-501.

56. Belanoff JK, Flores BH, Kalezhan M, Sund B, Schatzberg AF. Rapid reversal of psychotic depression using mifepristone. J Clinical Psychopharmacol 2001;21:516-532.

57. Belanoff JK, Flores BH, Kalezhan M, Sund B, Schatzberg AF. Rapid reversal of psychotic depression using mifepristone. J Clin Psychopharmacol 2001;21:516-521.

58. Manji HK, Drevets WC, Charney DS. The cellular neurobiology of depression. Nat Med 2001;7:541-547.

59. Regoli D, Nguyen QT, Jukic D. Neurokinin receptor subtypes characterized by biological assays. Life Sci 1994;54:2035-2047.

60. Saria A. The tachykinin NK1 receptor in the brain: pharmacology and putative functions. Eur J Pharmacol 1999;375:51-60.

61. Kramer MS, Cutler N, Feighner J, Shrivastava R, Carman J, Sramek JJ, et al. Distinct mechanism for antidepressant activity by blockade of central substance P receptors. Science 1998;281:1640-1645.

62. Argyropoulos SV, Nutt DJ. Substance P antagonists: novel agents in the treatment of depression. Expert Opin Investig Drugs 2000;9:1871-1875.

63. Rupniak NM. Elucidating the antidepressant actions of substance P(NK1 receptor) antagonists. Curr Opin Investig Drugs 2002;3:257-261.

64. Steinberg R, Alonso R, Griebel G, Bert L, Jung M, Oury-Donat F, et al. Selective blockade of neurokinin-2 receptors produces antidepressant-like effects associated with reduced corticotropin-releasing factor function. J Pharmacol Exp Ther 2001;299:449-458.

65. Kamali F. Osanetant Sanofi-Synthelabo. Curr Opin Investig Drugs 2001;2:950-956.

66. Gray TS, Morley JE, Neuropeptide Y. anatomical distribution and possible function in mammalian nervous system. Life Sci 1986;38:389-401.

67. Redrobe JP, Dumont Y, Quirion R. Neuropeptide Y (NPY) and depression: from animal studies to the human condition. Life Sci 2002;71:2921-2937.

68. Makino S, Baker RA, Smith MA, Gold PW. Differential regulation of neuropeptide Y mRNA expression in the arcuate nucleus and locus coeruleus by stress and antidepressants. J Neuroendocrinol 2000;12:387-395.

69. Husum H, Mikkelsen JD, Hogg S, Mathe AA, Mork A. Involvement of hippocampal neuropeptide Y in mediating the chronic actions of lithium, electroconvulsive stimulation and citalopram. Neuropharmacology 2000; 39:1463-1473.

70. Madsen TM, Greisen MH, Nielsen SM, Bolwig TG, Mikkelsen JD. Electroconvulsive stimuli enhance both neuropeptide Y receptor Y1 and Y2 messenger RNA expression and levels of binding in the rat hippocampus. Neuroscience 2000;98:33-39.

71. Kim YK, Suh IB, Kim H, Han CS, Lim CS, Choi SH, et al. The plasma levels of interleukin-12 in schizophrenia, major depression, and bipolar mania: effects of psychotropic drugs. Mol Psychiatry 2002;7:1107-1114.

72. Kronfol Z, Remick DG. Cytokines and the brain: implications for clinical psychiatry. Am J Psychiatry 2000; 157:683-694.

73. Leonard BE. The immune system, depression and the action of antidepressants. Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry 2001;25:767-780.

74. Maes M, Smith R, Scharpe S. The monocyte-T-lymphocyte hypothesis of major depression. Psychoneuroendocrinology 1995;20:111-116.

75. Rothermundt M, Arolt V, Peters M, Gutbrodt H, Fenker J, Kersting A, et al. Inflammatory markers in major depression and melancholia. J Affect Disord 2001; 63:93-102.

76. Kim YK, Maes M. The role of cytokine network in psychological stress. Acta Neuropsychiatrica 2003;15: 148-155.

77. Zaleman S, Green-Johnson JM, Murray L, Nance DM, Dyck D, Anisman H, et al. Cytokine-specific central monoamine alterations induced by interleukin-1, -2 and -6. Brain Res 1994;643:40-49.

78. Ramamoorthy S, Ramamoorthy JD, Prasad PD, Bhat GK, Mahesh VB, Leibach FH, et al. Regulation of the human serotonin transporter by interleukin-1 beta. Biochem Biophys Res Commun 1995;216:560-567.

79. Myint AM, Kim, YK. Cytokine-serotonin interaction through IDO: A neurodegeneration hypothesis of depression. Medical Hypothesis 2003;61:519-525.

80. Kim YK. The role of cytokines in depression and their therapeutic implication. Korean J Psychopharmacol

2000;11:304-312.
81. **Shelton RC, Tollefson GD, Tohen M, Stahl S, Gannon KS, Jacobs TG, et al.** A novel augmentation strategy for treating resistant major depression. Am J Psychiatry 2001;158:131-134.
82. **Lloyd KG, Zivkovic B, Scatton B, Morselli PL, Bartholini G.** The gabaergic hypothesis of depression. Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry 1989;13:341-351.
83. **Lloyd KG, Morselli PL, Bartholini G.** GABA and affective disorders. Med Biol 1987;65:159-165.
84. **Guidotti A, Costa E.** Can the antidysphoric and anxiolytic profiles of selective serotonin reuptake inhibitors be related to their ability to increase brain 3 alpha, 5 alpha-tetrahydroprogesterone(allopregnanolone) availability? Biol Psychiatry 1998;44:865-873.
85. **Bateson A.** Pagoclone Indevus. Curr Opin Investig Drugs 2003;4:91-95.
86. **Yatham LN, Kusumakar V, Calabrese JR, Rao R, Scarrow G, Kroeker G.** Third generation anticonvulsants in bipolar disorder: a review of efficacy and summary of clinical recommendations. J Clin Psychiatry 2002;63:275-283.
87. **van Broekhoven F, Verkes RJ.** Neurosteroids in depression: a review. Psychopharmacology(Berl) 2003;165:97-110.
88. **Palucha A, Pilc A.** On the role of metabotropic glutamate receptors in the mechanisms of action of antidepressants. Pol J Pharmacol 2002;54:581-586.
89. **Plaisant F, Dommergues MA, Spedding M, Cecchelli R, Brillault J, Kato G, et al.** Neuroprotective properties of tianeptine: interactions with cytokines. Neuropharmacology 2003;44:801-809.
90. **Paul IA, Skolnick P.** Glutamate and Depression: Clinical and Preclinical Studies. Ann N Y Acad Sci 2003;1003:250-272.
91. **Berman RM, Cappiello A, Anand A, Oren DA, Heninger GR, Charney DS, et al.** Antidepressant effects of ketamine in depressed patients. Biol Psychiatry 2000;47:351-354.
92. **Smith KM, Larive LL, Romanelli F.** Club drugs: methylenedioxymethamphetamine, flunitrazepam, ketamine hydrochloride, and gamma-hydroxybutyrate. Am J Health Syst Pharm 2002;59:1067-1076.
93. **Calabrese JR, Bowden CL, McElroy SL, Cookson J, Andersen J, Keck PE, Jr, et al.** Spectrum of activity of lamotrigine in treatment-refractory bipolar disorder. Am J Psychiatry 1999;156:1019-1023.
94. **Marcotte D.** Use of topiramate, a new anti-epileptic as a mood stabilizer. J Affect Disord 1998;50:245-251.
95. **Helton DR, Tizzano JP, Monn JA, Schoepp DD, Kallman MJ.** Anxiolytic and side-effect profile of LY354740: a potent, highly selective, orally active agonist for group II metabotropic glutamate receptors. J Pharmacol Exp Ther 1998;284:651-660.
96. **Duman RS, Heninger GR, Nestler EJ.** A molecular and cellular theory of depression. Arch Gen Psychiatry 1997;54:597-606.
97. **Duman RS, Malberg J, Nakagawa S.** Regulation of adult neurogenesis by psychotropic drugs and stress. J Pharmacol Exp Ther 2001;299:401-407.
98. **Drevets WC.** Neuroimaging studies of mood disorders. Biol Psychiatry 2000;48:813-829.
99. **Takahashi M, Terwilliger R, Lane C, Mezes PS, Conti M, Duman RS.** Chronic antidepressant administration increases the expression of cAMP-specific phosphodiesterase 4A and 4B isoforms. J Neurosci 1999;19:610-618.
100. **Manji HK, Quiroz JA, Sporn J, Payne JL, Denicoff K, N AG, et al.** Enhancing neuronal plasticity and cellular resilience to develop novel, improved therapeutics for difficult-to-treat depression. Biol Psychiatry 2003;53:707-742.
101. **Takata K, Kitamura Y, Kakimura J, Kohno Y, Taniguchi T.** Increase of bcl-2 protein in neuronal dendritic processes of cerebral cortex and hippocampus by the antiparkinsonian drugs, talipexole and pramipexole. Brain Res 2000;872:236-241.
102. **Sporn J, Ghaemi SN, Sambur MR, Rankin MA, Recht J, Sachs GS, et al.** Pramipexole augmentation in the treatment of unipolar and bipolar depression: a retrospective chart review. Ann Clin Psychiatry 2000;12:137-140.
103. **Horrobin DF.** Phospholipid metabolism and depression: the possible roles of phospholipase A2 and coenzyme A-independent transacylase. Hum Psychopharmacol 2001;16:45-52.
104. **Nemets B, Stahl Z, Belmaker RH.** Addition of omega-3 fatty acid to maintenance medication treatment for recurrent unipolar depressive disorder. Am J Psychiatry 2002;159:477-479.
105. **Peet M, Horrobin DF.** A dose-ranging study of the effects of ethyl-eicosapentaenoate in patients with ongoing depression despite apparently adequate treatment with standard drugs. Arch Gen Psychiatry 2002;59:913-919.
106. **Shytle RD, Silver AA, Lukas RJ, Newman MB, Sheehan DV, Sanberg PR.** Nicotinic acetylcholine receptors as targets for antidepressants. Mol Psychiatry 2002;7:525-535.
107. **Ferguson SM, Brodkin JD, Lloyd GK, Menzaghi F.** Antidepressant-like effects of the subtype-selective nicotinic acetylcholine receptor agonist, SIB-1508Y, in the learned helplessness rat model of depression. Psychopharmacology(Berl) 2000;152:295-303.
108. **Schreiber R, Dalmus M, De Vry J.** Effects of alpha 4/beta 2- and alpha 7-nicotine acetylcholine receptor agonists on prepulse inhibition of the acoustic startle response in rats and mice. Psychopharmacology(Berl) 2002;159:248-257.