

자살을 시도한 우울증 환자에서 혈장 β -Nerve Growth Factor 농도의 변화*

심세훈¹⁾ · 원성두²⁾ · 이분희²⁾ · 한창수²⁾ · 양종철³⁾ · 권영준¹⁾ · 김용구²⁾†

Alteration of Plasma β -Nerve Growth Factor Concentration in Depressed Patients with Suicidal Attempt*

Se-Hoon Shim, M.D.,¹⁾ Seong-Doo Won, M.D.,²⁾ Bun-Hee Lee, M.D.,²⁾ Chang Su Han, M.D.,²⁾
Jong-Chul Yang, M.D.,³⁾ Young-Joon Kwon, M.D.,¹⁾ Yong-Ku Kim, M.D.²⁾†

ABSTRACT

Object : Nerve growth factor(NGF) is a protein involved in neuronal survival and plasticity in the central nervous system, which might play an important role in stress, depression and suicide. This study was performed to determine whether there is an alteration in plasma NGF concentrations in depressed patients with suicidal attempt.

Methods : The subjects were 32 depressed patients who attempted suicide and admitted in emergency room. Forty-four hospitalized non-suicidal depressive patients and the 30 normal controls were closely matched with the suicidal group in terms of age and sex. Individuals in all 3 groups were evaluated independently by a semi-structured interview for the purpose of establishing a DSM-IV criteria diagnosis. The severity of depressive symptoms was evaluated using Hamilton depression rating scale(HDRS). The severity of the suicidal behavior was evaluated by Weisman and Worden's risk-rescue rating(RRR) system and the Lethality Suicide Attempt Rating Scale(LSARS). Plasma NGF level was measured by the enzyme linked immunosorbent assay(ELISA) method.

Results : There were no statistically significant differences of the plasma NGF levels among groups. LSARS and RRR did not reveal any significant correlation with β -NGF level in suicidal depressive patients.

Conclusion : This study do not support an association between β -NGF and suicidal depression. However it is necessary to investigate this association through other route such as postmortem brain.

KEY WORDS : Suicide · Depression · NGF.

*This study was supported by a grant from the Korea Health 21 R & D Project, Ministry of Health and Welfare, Republic of Korea (A040042).

¹⁾순천향대학교 의과대학 천안병원 정신과학교실
Department of Psychiatry, Soonchunghang University Cheon-An Hospital1, Cheonan, Korea

²⁾고려대학교 의과대학 안산병원 정신과학교실
Department of Psychiatry, College of Medicine, Korea University, Ansan, Korea

³⁾전남대학교 의과대학 전남대병원 정신과학교실
Department of Psychiatry, Department of Psychiatry, Chonnam University Hospital, Gwangju, Korea

†교신저자 : 김용구, 425-020 경기도 단원구 고잔동 516, 고려대학교 의과대학 안산병원 정신과학교실
전화) (031) 412-5140, 전송) (031) 412-5144, E-mail) yongku@korea.ac.kr

서 론

자살은 정신질환에 의한 주요 사망원인 중 하나이고 흔히 발생한다.¹⁾ 자살은 특히 우울증에 의한 증상 혹은 결과로 인식되어왔는데, 우울증 환자의 15~20%가 자살 시도로 인해 사망하기 때문에 자살의 다양한 정신병리학적 원인 중 우울증과의 연관성이 대두되고 있다.²⁾

Neurotrophins는 인간을 비롯한 포유동물의 중추신경계나 말초신경계에서 광범위한 작용을 하면서 신경세포의 생존과 유지를 담당하는 성장인자(growth factor)로 구조적, 형태학적 시냅스 가소성(synaptic plasticity)의 조절을 통해 시냅스 연결(synaptic connection)의 수나 강도 그리고 신경전달을 조절한다.³⁾ 이중 신경성장인자(nerve growth factor, 이하 NGF)는 신경원의 항세포사(anti-apoptotic) 작용과 관련있는 단백질이고 이와 같은 계열의 neurotrophins에는 brain-derived neurotrophic factor(BDNF), Neurotrophin-3(NT-3), Neurotrophin-4/5(NT-4/5), Neurotrophin-6(NT-6) 등이 있다.⁴⁾ NGF는 1950년대 초 처음 발견되었는데⁵⁾ 중추신경계와 말초신경계 뿐만 아니라 면역계나 내분비계 세포 등 여러 다양한 세포에서 생성된다고 알려져 있으며, 특히 중추신경계에서 가장 많은 NGF가 생성되어 피질, 해마(hippocampus), 뇌하수체(pituitary gland) 척수(spinal cord) 등에서 분비된다고 한다.⁶⁾⁷⁾ NGF는 중요한 영양인자(nutrition factor)로 alpha 2, beta, 그리고 gamma 2 등 세 종류의 아형으로 구성되지만, 이 중에서 β -NGF만이 생물학적 작용을 나타내며 β -NGF 부호서열(coding sequence)은 NGF 유전자의 단일 엑손(exon)에 위치해 있다.⁸⁾

심한 스트레스는 해마 신경원의 위축(atrophy)과 사망(death) 뿐만 아니라 신경발생(neurogenesis)을 억제하여 해마의 구조적 변화와 기능의 장애를 초래하는데 우울증도 이와 유사한 기전에 의해 발생된다.⁹⁾ 스트레스는 neurotrophins를 통해 신경원 위축 및 신경조직발생의 저하를 유발할 수 있다.¹⁰⁾ 최근에는 BDNF 외에 다른 neurotrophins가 스트레스, 공격성, 우울, 불안, 자살 등의 정신증상을 나타나게 하는 것에 중요한 역할을 하는 것을 밝혀냈다.⁴⁾¹¹⁾

행동 반응과 관련한 NGF 연구는 Aloe 등에 의해 6~8주 동안 고립 후 유발된 백서의 공격적 행동이 혈중 그리

고 뇌 NGF 농도를 증가시켰다는 보고¹²⁾로 시작되었다. 이러한 결과는 이후 설치류나 인간에서의 약물 금단이나 낙하산 강하(parachute jumping)에 의해 유발된 불안 연구에서도 나타나 NGF 분비는 공격성보다 오히려 불안 행동과 연관이 많은 것으로 확인되었다.¹³⁾¹⁴⁾ 이런 결과들은 NGF가 스트레스의 결과로 신경내분비 작용 기전의 변화와 연관된 적응 반응에 중요한 역할을 한다고 것을 시사하였다.¹⁵⁾

시상하부-뇌하수체-부신피질 축과 연관된 스트레스 체계는 자살의 위험성이 높은 사람에게는 과활성화되어 있다고 알려져 있다.¹⁶⁾ 많은 연구에서 정동장애 환자¹⁷⁾나 자살 환자¹⁸⁾의 뇌에서 발견된 구조적 이상을 보고하고 있으며 정동장애 환자의 시냅스 가소성 변화¹⁰⁾를 제안하였다. 특히, 우울증 환자의 경우 전 전두엽 피질(prefrontal cortex)뿐만 아니라 해마의 용적(volume)이 감소되어 있다는 소견¹⁹⁾은 그 환자의 뇌에서 신경원 상실이나 신경발생의 감소가 발생한다는 가설⁹⁾을 입증해주고 있으며, 따라서 neurotrophins가 중요한 연관성을 가지고 있을 것으로 추측되었다.²⁰⁾

Dwivedi 등²¹⁾은 자살의 병리 기전에 있어 neurotrophins의 역할을 더욱 정확하게 평가하기 위해 neurotrophins의 mRNA와 단백질의 발현을 뇌로부터 직접 측정하고 연구하여 NGF, NT-3, NT-4/5 등이 우울 자살 자에서 뿐만 아니라 다른 장애로 진단된 자살자에서도 감소됨을 보고하였다. 이와 일관되게 본 저자들은 이전 연구에서 자살 행동과 혈장 BDNF 변화와의 관련성을 확인한 바 있다.²²⁾ NGF의 경우, 자살행동과 우울증 그리고 혈장 NGF 변화와의 관련성을 확인한 연구는 이제까지 없었다. 그러나 NGF는 BDNF보다 유의하게 투과성이 낮지만 뇌-혈관 장벽을 통과할 수가 있기에 자살자나 우울증 환자에서 뇌의 NGF 함량 변화가 있다면 혈액에서도 NGF의 변화가 있을 것으로 추정된다.²³⁾

이러한 연구 결과를 재고하여 본 연구에서는 자살 시도 우울증 환자에서 NGF의 변화를 평가하기 위하여 자살 시도 우울증 환자군, 자살 시도가 없었던 우울증 환자군, 정상 대조군 사이에 혈장 β -NGF 농도의 차이를 측정하여 비교하였고 또한 자살 시도자가 응급실을 내원한 직후 객관적 척도(LSARS 및 RRR)를 통하여 자살 시도 행동의 심각도를 평가하여 β -NGF 농도와의 연관성을 규명하기 위하여 연구를 시행하였다.

연구대상 및 방법

1. 연구대상

자살시도 우울증 환자군은 2004년 11월부터 2005년 2월까지 자살시도 직후에 고대 안산병원의 응급실로 내원한 주요 우울장애 환자 32명(남자 10명, 여자 22명)이었다. 자살시도가 없었던 우울증 환자군은 동일 기간에 주요 우울장애 진단 하에 고대 안산 정신과 병동에 입원한 환자들 중 자살시도 우울증 환자군과 성별과 연령간 유의한 차이가 없으며 2개월 이상 정신과 약물을 투여받지 않았거나 정신과 약물복용 경험이 없는 환자 44명(남 18명, 여자 26명)을 선정하였다. 또한 정상 대조군은 자살시도가 없었던 우울증 환자군과 마찬가지로 자살시도의 과거력이 없으며 건강검진을 위해 내원한 정상인중 환자군과 연령 및 성별을 일치시켜 30명(남 13명, 여 17명)을 선별하였으며 이들은 모두 우울 및 불안 증상을 호소하지 않았다(BDI 2.4 ± 2.95 점, STAI-SA 32.31 ± 7.32 점). 자살 시도 우울증 환자군과 자살시도가 없었던 우울증 환자군은 DSM-IV에 근거한 구조화된 면담²⁴⁾을 통해 주요 우울장애 진단을 받았다. 대상자들에게 연구와 관련된 모든 과정들은 상세하게 설명한 후 동의서를 받았다. 본 연구는 고려대학교 의과대학 윤리위원회(IRB)의 승인을 받았다.

2. 연구방법

자살시도 우울증 환자군에 대한 혈액 채취는 자살시도로 응급실에 내원한 직후 시행되었으며 혈액은 lithium heparin 진공 시험관에 10mL 채취하였다. 고려대학교 안산병원 이외의 2개 병원에서 채취된 자살 시도 우울증 환자군의 혈액은 24시간 이내에 고려대학교 안산병원 임상의학 연구소로 배송되도록 하였다. 또한 자살시도 우울증 환자군에 대한 정신과적 면담 및 임상적 평가는 각 기관의 연구자에 의해 실시되었으며 자살시도가 없었던 우울증 환자군에 대한 혈액 채취, 정신과적 진단 및 임상적 평가 등의 일련의 과정은 자살 시도군과 동일하게 진행되었다.

1) 증상 및 자살시도 치명도 평가

우울증 환자에 대한 임상적인 평가는 해밀턴 우울증 척

도(Hamilton Depression Rating Scale, 이하 HDRS)²⁵⁾을 통해 이루어 졌다. 자살 시도군의 자살시도의 치명도에 대한 평가는 Lethality of Suicide Attempt Rating Scale(이하 LSARS)²⁶⁾와 Risk-Rescue Rating system(이하 RRR)²⁷⁾을 사용하였다. Smith 등²⁶⁾은 자살시도의 치명도를 측정하기 위하여 11점 척도(0~10점)상에서 평가할 수 있는 LSARS를 고안한 바 있다. 이 척도는 9개 예시 문항과 상세한 약물 상대 치명도 표를 사용하게 되며 심리평가 연구상 이 척도는 동등 간격과 규칙적인 비율의 측정 정도를 보여주었다. RRR은 Weisman과 Worden²⁷⁾에 의해 개발된 자살시도의 심각도를 평가하는 척도로서 자살시도의 위험도 점수와 자살시도의 구조가능성 점수를 각각 5가지 항목에 대해 평가하여 자살시도의 심각도를 평가하게 된다. RRR 수치는 위험 점수(risk score)를 위험 점수와 구조 점수(rescue score)의 합으로 나눈 비율로서 그 범위는 0.17에서 0.83이며 자살의 위험도 점수가 높고 구조가능성 점수가 낮을수록 RRR 점수는 높게 평가되게 된다.

2) β -NGF 측정

β -NGF 측정은 항원(R & D systems, Minneapolis, USA)을 PBS에 $4 \mu\text{g/mL}$ 의 농도가 되도록 희석시킨 후, 96 well ELISA plate에 $100 \mu\text{L}$ 씩 각 well에 넣고 랩으로 싸서 실온에 18시간 동안 두었다. 각 well에 $400 \mu\text{L}$ 의 washing buffer(0.05% Tween-20 in PBS)를 첨가하여 3회 반복 세척하고, blocking buffer(1% BSA, 5% Sucrose in PBS)를 각 well에 $300 \mu\text{L}$ 씩 첨가하여 1시간 동안 37°C 에서 blocking시켰다. 위와 같은 방법으로 세척하고, samples과 standards(R & D systems, Minneapolis, USA)를 $100 \mu\text{L}$ 씩 각각 첨가하여 실온에서 2시간 동안 실온에서 반응시켰다. 같은 방법으로 세척하고 2차 항체(R & D systems, Minneapolis, USA)를 diluent buffer(0.1% BSA, 0.05% Tween-20 in TBBS)에 1 : 180(v/v)으로 희석하여 각 well에 $100 \mu\text{L}$ 씩 첨가하여 실온에서 2시간 동안 반응시켰다. 다시 위와 동일한 방법으로 세척하고, streptavidin conjugated to horseradish-peroxidase(R & D systems, Minneapolis, USA)를 diluent buffer에 1 : 200으로 희석하여 각 well에 $100 \mu\text{L}$ 씩 첨가하여 20분간 실온에서 반응시킨다. 같은 방법으로 세척한 후, substrate solution을

각 well에 100 μ L씩 넣고 20분간 상온에서 반응시키고, 2N H₂SO₄ 100 μ L로 발색 반응을 정지시킨 뒤, ELISA reader (μ Quant, Winooski, USA)를 이용하여 450nm의 흡광도에서 반응의 강도를 측정하였다. 각 plate의 β -NGF 농도는 각각의 standard curve의 dilution factor를 통해서 보정하였다.

3. 통계방법

본 연구의 통계분석은 Windows SPSS(Statistical Package for Social Sciences) 12.0을 통해 이루어졌다. 인구학적 변인들 중 성별이나 진단명과 같은 범주 변인(categorical variable)의 차이를 검증하기 위하여 χ^2 검정(chi-square test)을 실시하였으며, 연령과 체질량지수(Body Mass Index ; BMI) 등의 인구학적 자료는 일원 분산분석(one-way ANOVA)을 통해 검증하였다. 집단간 β -NGF 농도 차이를 분석하는 과정에서 공변인이 관찰되는 경우 ANCOVA(analysis of covariance)를 실시하였다. β -NGF 농도와 자살 시도 치명도 및 자살의 과거력 간의 관련성을 살펴보고자 Pearson의 상관분석을 실시하였다. 또한 MedCalc[®] version 4.31의 다중 그래프 분석을 통해 집단간 β -NGF 농도의 분포를 확인하였다.

결 과

1. 연구대상자의 일반적 특성(표 1)

자살 시도 우울증 환자군, 자살시도가 없었던 우울증 환자군, 정상 대조군은 연령과 성별에서 유의미한 차이를 보이지 않았다(각각, F=0.522, df=2/103, p=0.595, $\chi^2=1.111$, df=2, p=0.574). 그러나 체질량지수(BMI)는 세 집단간 유의미한 차이를 나타냈다(F=4.839, df=2, 103, p=0.015).

자살 시도 우울증 환자군의 자살 시도 방법을 살펴보면, 수면제 또는 정신과 약물의 과다복용 15명(46.9%), 손목자해 2명(6.3%), 외과적 수술을 요하는 심한 절개 9명(28.1%), 제초제 또는 독극물 음독 5명(15.6%), 교살 1명(3.1%) 등인 것으로 나타났다. 자살 시도 우울증 환자군 중 이전 자살 시도 과거력이 없는 환자는 16명(50.0%), 1회 8명(25.0%), 2회 7명(21.9%), 5회 1명(3.18%)이었다. 자살 시도 우울증 환자군의 LSARS는 3.75 \pm 2.03점이었고 RRR은 0.32 \pm 0.12점이었다.

자살 시도군과 일반 우울증 환자군은 발병 연령(t=0.525, p=0.601)에서는 차이가 없었으나 우울증상은 오히려 자살시도가 없었던 우울증 환자군에서 더 상승된

Table 1. Demographic characteristics of normal controls, non-suicidal depressive and suicidal depressive patients

Variables	Normal ^a (n=30)	Non-Suicidal ^b (n=44)	Suicidal ^c (n=32)	Statistics	p
Age (years)	41.03 \pm 7.81	43.93 \pm 15.45	41.19 \pm 16.24	0.522 [†]	0.595
Sex (Male/Female)	13/17	18/26	10/22	1.111 [*]	0.574
BMI	22.95 \pm 3.52	22.15 \pm 3.94	20.27 \pm 3.05	4.389 [†]	0.015
HDRS		30.14 \pm 6.28	26.03 \pm 6.24	2.821 [†]	0.006
Method of suicide (%)					
Overdose			15 (46.9)		
superficial wrist cutting			2 (6.3)		
deep laceration			9 (28.1)		
Pesticide or caustic ingestion			5 (15.6)		
Hanging			1 (3.1)		
Onset of age (year)		41.48 \pm 15.06	39.56 \pm 14.78	0.525 [†]	0.601

BMI : Body Mass Index, [†] F, [‡] t, ^{*} χ^2

Table 2. Comparison of the levels of β -NGF among normal controls, depressed patients without or with suicidal attempt by controlling BMI

Variable	Normal controls (n=30)	Depressed patients without suicidal attempt (n=44)	Depressed patients with suicidal attempt (n=32)	F	p
β -NGF (pg/ml)	126.71 \pm 111.44	166.76 \pm 210.33	120.18 \pm 131.28	0.980	0.379

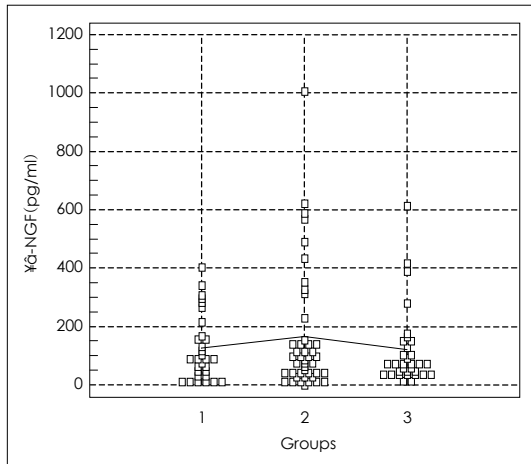


Fig. 1. Level of β -NGF (1 : normal controls, 2 : depressed patients without suicidal attempt, 3 : depressed patients with suicidal attempt).

양상을 보였다($t=2.821$, $df=104$, $p=0.006$).

2. 집단간 혈장 β -NGF 농도의 비교(표 2)

BMI를 공변인으로 설정하고 ANCOVA를 실시한 결과, 자살 시도 우울증 환자군, 일반 우울증 환자군, 정상 대조군 사이에 혈장 β -NGF 농도의 차이는 통계적으로 유의미하지 않았다($F=0.980$, $df=2$, $p=0.379$) (그림 1). 추가적으로, 성별에 따른 β -NGF 농도에 대한 분석에서 여자에 비해 남자가 다소 증가되어 있기는 하나 그 차이가 통계적으로 유의미하지는 않았다(남자= 157.20 ± 198.77 , 여자= 131.38 ± 139.69 , $t=0.785$, $df=104$, $p=0.434$).

3. 자살 시도 우울증 환자군에서의 혈장 β -NGF 농도와 자살 치명도의 상관관계(표 3)

자살 시도의 치명도와 혈장 β -NGF 농도의 관련성을 확인하기 위하여 상관분석을 실시하였다(표 3). LSARS와 RRR는 유의미한 정적 상관을 나타냈다($r=0.813$, $p<0.001$). 그러나 LSARS 및 RRR과 β -NGF 수준의 상관은 유의미하지 않았다(각각, $r=0.238$, $p=0.190$).

4. 자살시도자에서 혈장 β -NGF 농도와 자살 시도 과거력의 상관관계

자살시도자에서 자살 시도의 기왕력과 혈장 β -NGF 농도의 관련성을 확인하기 위하여 상관분석을 실시하였으며, 이들간 유의미한 상관은 관찰되지 않았다($r=0.300$, $p=0.95$).

Table 3. Correlations among plasma β -NGF level, the scores of lethality rating scale and risk-rescue ratio in depressed patients with suicidal attempt

	β -NGF	LSARS	RRR
β -NGF	1.000		
LSARS	0.238	1.000	
RRR	0.238	0.813**	1.000

** $p<0.01$, NGF : Nerve Growth Factor, LSARS : Lethality of Suicide Attempt Rating Scale, RRR : Risk-Rescue Rating

고 찰

본 연구는 자살 시도 우울증 환자에서 NGF의 변화를 평가하기 위하여 자살시도 우울증 환자군, 자살시도가 없었던 우울증 환자군, 정상 대조군 사이에 혈장 β -NGF 농도의 차이를 측정하여 비교하고 자살 시도자가 응급실을 내원한 직후 객관적 척도(LSARS 및 RRR)로 자살 시도 행동 자체의 심각도를 평가하여 β -NGF 농도와의 연관성을 규명하기 위하여 시행되었다.

연구결과, 자살 시도 우울증 환자군, 자살시도가 없었던 우울증 환자군, 정상 대조군 사이에 혈장 β -NGF 농도의 차이는 통계적으로 유의미하지 않았다. 이러한 결과는 정상 대조군에 비해 자살자의 해마에서 NGF의 mRNA 농도와 단백질 농도 모두에서 유의하게 감소되어 있었고 자살자의 전전두엽에서 NGF의 단백질 농도가 감소되었다는 기존의 연구²¹⁾와는 다른 결과였다. 그러나 아직 혈액에서 NGF와 관련한 자살자 대상 연구나 우울증과의 연관성을 보고한 연구는 없었다. 이런 연구 결과의 차이는 방법론적인 면에서 볼 때 주의를 요할 것으로 생각된다. 예를 들어 스트레스에 의한 NGF의 농도의 변화를 확인한 연구에서도 혈장에서 NGF 농도 변화를 비교했을 때나 또는 뇌 내에서의 NGF 농도 변화를 비교했을 때도 부위에 따라, NGF 단백질을 측정했을 때나 NGF mRNA를 비교했을 때에 따라서 결과가 다양하게 나와 스트레스에 의한 NGF의 영향을 완전히 규명하지는 못하였다.²⁸⁾ 예를 들어 스트레스에 의한 NGF의 농도 변화를 확인한 연구에서도 혈장의 농도 변화였는지 뇌 내에서의 NGF 농도 변화였는지에 따라 다양한 결과가 나타났으며, NGF 단백질을 측정했던 경우와 mRNA를 비교한 경우의 결과 간 차이가 나타나기도 하였다. 결국 스트레스에 의한 NGF의 영향을 완전히 규명하지

못한 상태이다.

본 연구에서 유의한 결과를 얻지 못한 이유로 생각할 수 있는 것은 자살과 우울증에서 세로토닌이나 그 대사물과의 연관성이 제시되고 있는 가운데 NGF는 세로토닌 뉴런과의 상호조절 기능 면에서 BDNF와 비교하여 그 역할이 미미하다는 점이며 오히려 콜린성 신경원에 대한 촉진작용(trophic action)과 관련이 있어,²⁹⁾ NGF를 자살이나 우울증의 연관 물질로서 밝히기 위해 추가적으로 더 많은 연구들이 요구된다.

Dwivedi 등²¹⁾은 NGF 농도가 우울 자살자에서만뿐만 아니라 다른 장애로 진단된 자살자에서도 감소되었고, neurotrophins의 농도 변화가 정신과 진단과 무관하게 모든 자살 대상자에 나타난다고 하였는데, 이런 변화가 자살자에 특정한지는 현재 불명확하고 neurotrophins의 변화가 비-자살 대상자에서 나타날 가능성에 대해서도 아직 배제 수 없다. 예를 들어, 정신분열병 환자³⁰⁾나 우울증 환자³¹⁾³²⁾의 경우 사후 부검 뇌 조직이나 혈청에서 BDNF의 변화를 보이는데 NGF에 대해서도 그러한 변화의 특이성을 검증하기 위한 후속 연구가 필요할 것으로 사료된다.

기존의 연구들에서 NGF가 자살을 포함한 여러 가지 행동양상에 영향을 미치는 생물학적인 이론적 설명이 시도되어 왔다. NGF는 전두엽, 해마, 시상하부 등의 부위에 있고 스트레스에 의해 합성이 조절된다. 더욱이 NGF는 기저 전뇌(basal forebrain)의 콜린성 신경세포 특히 내측 중격(medial septum), 마이너트 기저핵(nucleus basalis of Meynert)이나 브로카 영역(Broca's diagonal band level) 그리고 소뇌 콜린성 신경세포에서 촉진작용을 나타낸다.⁴⁾ NGF가 뇌 손상 후에 발생하는 대뇌피질과 해마의 변성을 개선시킨다³³⁾³⁴⁾는 점이 밝혀지면서 NGF가 뇌 영역을 보호하는 기능을 가지며 인지기능과 연관되어 신경돌기 생성에 현저한 효과³⁵⁾와 신경가소성의 역할을 한다는 의견으로 구체화되었다.³⁶⁾ 더욱이, NGF는 신경계뿐만 아니라 면역 조절계나 신경내분비 변화로 인한 생리적 현상과도 연관이 있다.³⁷⁾

이전 연구들에서 혈중 NGF가 면역 질환에서 뿐만 아니라 스트레스에 의해 변화된다는 증거¹³⁾³⁸⁾³⁹⁾가 보고되었고, NGF가 환경적 변화를 면역 반응으로 해석하여 신경내분비와 면역반응 사이를 연결하는 물질로 작용한다는 가설이 제안되었다. 이전 연구들에서 백서가 공격성을 보일 때 혈중 NGF는 과다 분비되고³⁸⁻⁴²⁾ 시상하부

에서 NGF mRNA와 단백질이 증가하며⁴³⁾ ACTH와 글루코코티코이드의 분비가 늘어나⁴⁴⁾ 부신(adrenal gland) 비대가 동반된다는 점이 확인되었다.⁴⁰⁾ 이러한 결과들은 NGF가 스트레스에 의한 신경내분비 기전의 변화와 관련된 주요 역할을 한다는 것을 지지하고있다.

우울증은 자살행동의 주요 원인이고 우울증의 NGF 연관성이 다음의 연구에서 보고된 바다. BDNF가 뇌에 주입(injection)되었을 때 항 우울작용이 있고 스트레스는 neurotrophins의 농도 변화를 유발한다는 결과는 neurotrophins의 생성과 기능의 변화가 우울증 병리의 원인이 될 가능성을 높이는 것이다. 이 기전을 증명하기 위해 NGF와 BDNF의 뇌 내 농도가 우울증 동물 모델(Flinders sensitive line(FSL))에서 대조군(Flinders resistant line(FRL))과 함께 측정되어 FSL의 NGF와 BDNF 농도 변화를 확인하였다.⁴⁵⁾ 특히 변연계(limbic system)와 같은 우울증상뿐만 아니라 인지(cognition)와 의욕(volition)과 관련된 뇌 부위의 neurotrophins의 농도 변화는 우울증에 의해 발생한 신경전달물질(neurotransmitter)과 신경 펩타이드(neuropeptide)의 변화에 대한 반응으로 neurotrophins의 분비 감소나 합성의 보상성 증가가 나타날 수 있다.⁹⁾ 이처럼 NGF와 BDNF의 농도 변화는 우울증의 병리와 연관되거나 그에 대한 적응적 반응에 기인할 수 있다.

본 연구에서는 남녀간의 NGF의 유의한 차이가 없었으나, Angelucci 등⁴⁵⁾은 neurotrophins가 암컷 FSL의 뇌에서 변화가 있는지 연구하여 일부 뇌 영역에서 성별에 따라 다른 농도의 neurotrophins를 가지고 있다고 지적하여 우울증에서 성별의 취약성 기전을 설명하였다.

또한, 본 연구에서는 자살 시도의 치명도와 혈장 β -NGF 농도의 관련성을 확인하기 위하여 자살 시도 상황에서 환자가 보인 행동을 LSARS 및 RRR를 통하여 평가하였던 바, 이들 간 유의한 상관관은 발견되지 않았다. 그리하여 본 연구의 결과로는 NGF의 수준을 통해 자살행동의 치명도를 예측하기는 어려울 것으로 보인다. 하지만 본 연구에 포함된 자살시도군의 50% 이상이 정신과 약물 음독 등의 수단을 이용한 결과 상대적으로 경미한 치명도를 보이기에 β -NGF 농도와 자살 시도의 치명도의 관계를 보다 명확하게 하기 위해서는 치명적인 자살 시도를 하였거나 이로 인해 사망한 환자들을 대상으로 관련성을 재 검증해 볼 필요가 있다.

본 연구의 제한점은 다음과 같다. 첫째로 본 연구에서

는 NGF 농도의 측정을 횡단적으로 실시하여 시간 경과에 따른 추이를 살펴보기 못했다. 따라서 향후 연구에서는 장기 종단 연구를 통해 자살시도와 NGF 농도변화를 살펴 볼 필요가 있을 것으로 보인다. 둘째로 본 연구에서는 NGF의 측정이 혈장을 통해서만 이루어졌지만 혈청이나 전혈 등 다양한 영역에서 NGF의 변화를 확인 할 필요가 있을 것이라고 생각한다. 셋째는 NGF는 비교적 뇌-혈관 장벽 투과성이 낮아 혈액으로는 뇌의 β -NGF 함량의 변화를 정확하게 반영하지 못할 수 있어 자살자의 각 뇌 영역에서 NGF의 발현정도를 측정하여 비교해 볼 필요가 있을 것이다.

결론적으로 본 연구에서는 자살 시도 우울증 환자군, 자살시도가 없었던 우울증 환자군 그리고 정상 대조군의 혈장 β -NGF 농도를 이용하여 β -NGF과 자살 시도의 연관성을 설명하려 했으나 본 연구에서는 세 군의 유의한 차이가 없었으며, 자살시도의 심각도와도 관련성이 없었다. 향후 좀 더 많은 수의 환자를 대상으로 하여 추시 연구가 필요할 것으로 사료되며, 우울증뿐만 아니라 다른 질환군에서의 β -NGF의 역할을 규명할 필요성이 있을 것으로 생각된다. 또한 자살자의 뇌 부위에서 직접 β -NGF의 농도를 측정해 보는 연구가 필요하다.

중심 단어 : 자살 · 우울증 · NGF.

참고문헌

- Mann JJ. The neurobiology of suicide. *Nat Med* 1998; 4:25-30.
- Vahia VN, Sonavane S, Gandhi A, Vahia I. Suicide and depression. *Indian Med Assoc* 2000;98:232-236.
- McAllister AK, Katz LC, Lo DC. Neurotrophins and synaptic plasticity. *Annu Rev Neurosci* 1999;22:295-318.
- Bersani G, Iannitelli A, Fiore M, Angelucci F, Aloe L. Data and hypotheses on the role of nerve growth factor and other neurotrophins in psychiatric disorders. *Med Hypotheses* 2000;55:199-207.
- Levi-Montalcini R, Hamburger V. Selective growth-stimulation effects of mouse sarcoma on the sensory and sympathetic nervous system of the chick embryo. *J Exp Zool* 1951;116:321-362.
- Apfel SC, Lipton RB, Arezzo JC, Kessler JA. Nerve growth factor prevents toxic neuropathy in mice. *Ann Neurol* 1991;29:87-90.
- Yuen EC, Mobley WC. Therapeutic potential of neurotrophic factors for neurological disorder. *Ann Neurol* 1996;40:346-354.
- Li C, Chen J, Wang R, Cheng H, Lin J, Yang L. PCR amplification of nerve growth factor(beta-NGF) gene in human brain. *Hua Xi Yi Ke Da Xue Xue Bao* 1993;24: 353-355.
- Duman DS, Heninger G, Nestler E. A molecular and cellular theory of depression. *Arch Gen Psychiatry* 1997; 54:597-606.
- Duman RS, Malberg J, Nakagawa S, D'Sa C. Neural plasticity and survival in mood disorders. *Biol Psychiatry* 2000;48:732-739.
- Iannitelli A, Bersani G, Aloe L. Dati acquisiti ed ipotesi emergenti sul ruolo delle neurotrofine, in particolare dell'NGF, in patologie di natura psichiatrica. *Giorn Ital Psicopat* 1998;4:383-392.
- Aloe L, Alleva E, Bohm A, Levi-Montalcini R. Aggressive behavior induces release of nerve growth factor from mouse salivary gland into bloodstream. *Proc Natl Acad Sci USA* 1986;83:6184-6187.
- Aloe L, Bracci-Laudiero L, Alleva L, Lambiase E, Micera A, Tirassa P. Emotional stress induced by parachute jumping enhances blood nerve growth factor levels and the distribution of nerve growth factor receptors in lymphocytes. *Proc Natl Acad Sci USA* 1994;91:10440-10444.
- Aloe L, Tuveri M, Guera G, Pinna L, Tirassa P, Micera A, et al. Changes in human plasma nerve growth factor level after chronic alcohol consumption and withdrawal. *Alcohol. Clin Exp Res* 1996;20:462.
- Levi-Montalcini R, Aloe L, Alleva E. A role of nerve growth factor in nervous, endocrine and immune systems. *Prog NeuroEndocrin* 1990;3:1-10.
- Yehuda R, Southwick SM, Osroff RB, Mason JW, Giler E Jr. Neuroendocrine aspects of suicidal behavior. *Neurol Clin* 1988;6:83-102.
- Duman RS. Structural abnormalities in depression: Cellular mechanisms underlying pathology and treatment of mood disorders. *CNS Spectrum* 2002;7:140-147.
- Rajkowska G. Morphometric methods for studying the prefrontal cortex in suicide victims and psychiatric patients. *Ann N Y Acad Sci* 1997;836:253-268.
- Bremner J, Narayan M, Anderson E, Staib L, Miller H, Charney D. Hippocampal volume reduction in major depression. *Am J Psychiatry* 2000;157:115-127.
- Altar CA. Neurotrophins and depression. *Trends in Pharmacological Sci* 1999;20:59-61.
- Dwivedi Y, Mondal AC, Rizavi HS, Robert RC. Suicide brain is associated with decreased expression of neurotrophins. *Biol Psychiatry* 2005;58:315-324.
- Won SD, Shim SH, Yang JC, Lee HJ, Lee BH, Han CS, et al. Decreased concentration of plasma brain-derived neurotrophic factor in suicide attempters. *J Kor Soc Biol Psychiatry* 2005;12:189-195.
- Poduslo JF, Curran GL. Permeability at the blood-brain and blood-nerve barriers of the neurotropic factors: NGF, CNTF, NT-3, BDNF. *Mol Brain Res* 1996;36:280-286.
- Han OS, Hong JP. Structured Clinical Interview for

- DSM-IV Axis I Disorders. Hana medical Publication Company, Seoul:2000.
25. **Hamilton M.** A rating scale for depression. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1960;23:56-62.
 26. **Smith K, Conroy RW, Ehler BD.** Lethality of suicide attempt rating scale. *Suicide Life Threat Behav* 1984;14: 215-242.
 27. **Weisman AD, Worden JW.** Risk-rescue rating in suicide assessment. *Arch Gen Psychiatry* 1972;26:553-560.
 28. **Scaccianoce S, Lombardo K, Angelucci L.** Nerve growth factor brain concentration and stress: changes depend on type of stressor and age. *Int. J Devl Neuroscience* 2000; 18:469-479.
 29. **Mossner R, Daniel S, Albert D, Heils A, Okladnova O, Schmitt A, Lesch KP.** Serotonin transporter function is modulated by brain-derived neurotrophic factor (BDNF) but not nerve growth factor (NGF). *Neurochem Int* 2000; 36:197-202.
 30. **Sugai T, Kawamura M, Iritani S, Araki K, Makifuchi T, Imai C, et al.** Prefrontal abnormality of schizophrenia revealed by DNA microarray: Impact on glial and neurotrophic gene expression. *Ann N Y Acad Sci* 2004;1025: 84-91.
 31. **Karege F, Perret G, Bondolfi G, Schwald M, Bertsey G, Aubry JM.** Decreased serum brain-derived neurotrophic factor levels in major depressed patients. *Psychiatry Res* 2002;109:143-148.
 32. **Shimizu E, Hashimoto K, Okamura N, Koike K, Komatsu N, Kumakiri C, et al.** Alterations of serum level of brain-derived neurotrophic factor (BDNF) in depressed patients with or without antidepressants. *Biol Psychiatry* 2003;54:70-75.
 33. **Buchan QM, Williams L, Bruederlin B.** Nerve growth factor: Pretreatment ameliorates ischemic hippocampal neuronal injury. *Stroke* 1990;21:177.
 34. **Shigeno T, Mima T, Takaukra K, Graham DI, Kato G, Hashimoto Y, et al.** Amelioration of delayed neuronal death in the hippocampus by nerve growth factor. *J Neurosci* 1991;11:2914-2919.
 35. **Thoenen H.** The changing scene of neurotrophic factors. *Trends Neurosci* 1991;14:165-170.
 36. **Prakash N, Cohen-Cory S, Frostig RD.** Rapid and opposite effects of BDNF and NGF on the functional organization of the adult cortex *in vivo*. *Nature* 1996;381: 702-706.
 37. **Levi-Montalcini R, Aloe L, Alleva E.** A role of nerve growth factor in nervous, endocrine and immune systems. *Prog Neuro Endocrin* 1990;3:1-10.
 38. **Alleva E, Petruzzi S, Cirulli F, Aloe L.** NGF regulatory role in stress and coping of rodents and humans. *Pharmacol Biochem Behav* 1996;54:65-72.
 39. **Alleva E, Aloe L, Cirulli F, Della Seta D, Tirassa P.** Serum NGF levels increase during lactation and following maternal aggression in mice. *Physiol Behav* 1996; 59:461-466.
 40. **Alleva E, Aloe L, Bigi S.** An update role for nerve growth factor in neurobehavioural regulation of adult vertebrates. *Rev. Neurosci* 1993;4:41-62.
 41. **Lakshmanan J.** Aggressive behavior in adult male mice elevates serum nerve growth factor levels. *Am J Physiol* 1986;250:386-392.
 42. **Lakshmanan J.** Nerve growth factor levels in mouse serum variation due to stress. *Neurochem Res* 1987;12: 393-397.
 43. **Spillantini M, Aloe L, Alleva De Simone R, Goedert M, Levi-Montalcini R.** Nerve growth factor mRNA and protein increase in hypothalamus in a mouse model of aggression. *Proc. Natl Acad Sci USA* 1989;86:8555-8559.
 44. **Otten U, Baumann S, Girard J.** Stimulation of the pituitary adrenocortical axis by nerve growth factor. *Nature* 1979;282:413-414.
 45. **Angelucci F, Aloe L, Vasquez PJ, Mathe AA.** Mapping the differences in the brain concentration of brain-derived neurotrophic factor (BDNF) and nerve growth factor (NGF) in animal model of depression. *Neuroreport* 2000;11:1369-1373.