

우울장애의 신경생물학적 최신 지견 : 세로토닌 전달체에 대한 영상 유전학적 연구를 중심으로

고려대학교 의과대학 정신과학교실

함 병 주

Current Understanding in Neurobiology of Depressive Disorders : Imaging Genetic Studies on Serotonin Transporter

Byung-Joo Ham, MD

Department of Psychiatry, Korea University College of Medicine, Seoul, Korea

Depressive disorders have strong genetic components. However, conventional linkage and association studies have not yielded definitive results. These might be due to the absence of objective diagnostic tests, the complex nature of human behavior or the incomplete penetrance of psychiatric traits. Imaging genetics explores the influences of genetic variation on the brain function or structure. This technique could provide a more sensitive assessment than traditional behavioral measures in psychiatric studies. Imaging genetics is a relatively new field of psychiatric researches, and may improve our understanding on neurobiology of psychiatric disorders. In this review, current understanding in neurobiology of depressive disorders, especially imaging genetic studies on serotonin transporter will be discussed.

Key Words Depressive disorder · Imaging genetic study · Serotonin transporter.

Received: September 14, 2011 / Revised: October 12, 2011 / Accepted: October 27, 2011

Address for correspondence: Byung-Joo Ham, MD

Department of Psychiatry, Korea University College of Medicine, 73 Incheon-ro, Seongbuk-gu, Seoul 136-705, Korea

Tel: +82-2-920-5815, Fax: +82-2-927-2836, E-mail: hambj@chol.com

서 론

우울증은 평생 유병률이 5~15%에 육박하는 가장 흔한 정신장애 중 하나로 반복되는 재발 삽화가 특징이며, 이러한 만성화가 장기적으로 사회 경제적 부담을 크게 하는 요인 중의 하나이다. 우울증은 또한 자살과 가장 관련이 깊은 정신 장애로서 10~15%의 환자가 자살 시도를 하는 것으로 알려져있다.¹⁾ 최근 우리나라는 경제협력기구(Organization for Economic Cooperation and Development, 이하 OECD) 국가 중 자살률 1위, 자살증가율 1위를 기록하고 있을 정도로, 자살은 심각한 사회문제가 되고 있는 실정이다.²⁾

우울증은 다양한 심리, 사회 및 생물학적 원인에 의해 발생하는 것으로 여겨진다. 우울증의 유전연구에서 일란성 쌍생아

의 일치율이 50%에 이른다는 점이 밝혀졌고, 이러한 사실로부터 우울증의 발생에 생물학적 요인이 상당히 작용한다는 것을 알 수 있다.³⁾ 하지만 우울증의 생물학적 원인들을 찾기 위하여 많은 연구자들에 의해 생체아민, 신경펩타이드, 신경내분비 조절, 수면, 생물학적 리듬 등과 뇌구조 및 기능에 대한 신경영상연구가 진행되어 왔으나, 아직 명확한 원인 및 치료 반응 요인이 밝혀지지 않았다.⁴⁾ 우울증 발생 요인에 대한 연구 보고는 많았지만, 원인 및 치료반응 규명에 대한 보다 깊은 이해를 위한 다차원적인 연구는 미흡하였기 때문이라 할 수 있다. 따라서 우울증 원인을 규명하기 위해서는 보다 통합적인 연구가 필요하다.

인간의 감정 및 행동의 개인차에 대한 유전적 요인을 규명하는 것은 정신질환의 위험요인을 밝혀내는 데 있어서 기본

이 되는 과제다. 유전자는 모든 생물학적 영역과 병리에 영향을 미치며, 궁극적으로는 병의 발병기전과 밀접하게 관련되어 있다. 따라서 인간의 행동에 대한 유전적 기전을 이해하는 것은 정신질환의 위험군을 미리 알아내고, 새로운 진단 및 치료법을 개발하는데 도움이 될 것이다. 하지만, 정신과 영역에서의 유전연구는 초기의 기대와는 달리 확고한 연구 성과를 내는데 어려움이 있었다. 이에 대한 대안으로 최근 시도되고 있는 유전연구와 신경영상기법의 통합적 접근, 즉 영상 유전학적 연구(imaging genetic study)는 기존의 유전 연구를 보완할 수 있는 유용한 대안으로 대두되고 있다.⁵⁾

현재 우울증의 병태생리와 관련된 다양한 유전자(세로토닌 전달체, 세로토닌수용체, 단가아민억제효소, tryptophan hydroxylase 2, brain-derived neurotrophic factor(이하 BDNF) 등에 대한 영상 유전학적 연구가 보고되고 있다.⁶⁾ 본 고에서는 세로토닌 전달체를 중심으로 우울증에 대한 영상 유전학적 연구를 소개하고자 한다.

영상 유전학적 연구의 중요성

대부분의 정신장애나 행동특성에는 유전적 요인이 50% 이상을 차지한다.⁷⁾ 인간 유전자의 70%가 뇌에서 발현되기 때문에 이러한 유전자의 기능적 다형성이 뇌의 정보 전달에 영향을 미치게 되며, 인간 행동에 대한 유전자의 영향은 뇌의 구조 및 기능적 신경회로(functional neurocircuitry)를 통해 나타나게 된다.⁵⁾ 전통적으로 인간의 행동이나 정신장애와 같은 복합적인 유전인자를 가진 경우 유전자 연관(linkage) 혹은 연합(association) 연구를 시행해왔으나 결과가 일관적이지 못하였고, 상관관계도 크지 못하였다. 이러한 이유중의 하나는 행동이나 정신장애에 대한 평가가 주관적이며, 개개인 간의 변이가 크다는 것이다.⁸⁾ 즉 행동특성 평가나 정신장애 진단에서 설문 조사나, 자가 설문 혹은 면담으로 평가해왔기 때문에 객관적인 측정이 제한되어 있다는 것이다.

현재의 영상 유전학적 연구는 하나의 “후보 유전자 연합연구(candidate gene association approach)”라고 할 수 있으나, 기존의 유전 연구와 달리 표현형(phenotype)이 특정 행동이나 질환이 아닌 뇌의 특정 기능이나 구조라는 것이다. 특정 인지 혹은 감정 과정에 관여하는 뇌 영역의 반응은 객관적으로 측정 가능하기 때문에 기존의 연구 기법에 비해 보다 강력한 연구방법이라 할 수 있다. 따라서 뇌영상 기법을 이용하면, 기존의 유전 연구보다 적은 수의 대상으로 유의한 유전인자를 찾을 수 있는 장점을 가진다. 즉 후보 유전자 연합연구로서 영상 유전학적 연구는 인간의 행동이나 질병에 대한 이상적인 연구방법이라 할 수 있다.⁵⁾ 따라서 뇌영상 기법과 유전

자 연구를 통합적으로 적용하는 영상 유전학적 연구는 기존 유전 연구의 제한점을 보완할 수 있는 새로운 연구기법으로서 다양한 정신질환의 유전적 취약성 규명에 매우 유망한 분야로 최근 연구 보고가 급격히 증가하고 있는 추세이다.

현재 자기공명영상(magnetic resonance imaging, 이하 MRI), 기능적 자기공명영상(functional magnetic resonance imaging, 이하 fMRI) 양전자 방출 단층촬영술(positron emission tomography, 이하 PET), 뇌파검사(electroencephalography, 이하 EEG), 자기공명분광검사(magnetic resonance spectroscopy, 이하 MRS), 단일광자방출컴퓨터단층촬영술(single photon emission computed tomography, 이하 SPECT) 등의 다양한 뇌영상 기법이 도입되어 있으며, 뇌 기능 및 구조에 대한 비침습적 연구가 가능해졌다. 정신과 영역에서도 뇌영상 연구는 주요 연구방법론으로 정립된 상태이다. 따라서 영상 유전학적 연구는 기존의 유전 및 뇌영상연구의 단점을 보완하고, 밝혀지지 않는 기전을 규명할 수 있는 최선의 연구방법이라 할 수 있다.

우울증과 관련된 세로토닌 전달체 유전자 연구 결과

세로토닌(5-hydroxy tryptophan, 이하 5-HT)은 신경세포 및 혈소판, 비만세포 등에 존재하며, 전체의 1~2% 만이 뇌에서 발견되고 있으며 대뇌 피질-변연계 경로(corticolimbic circuits)의 대부분의 영역에 다수의 세로토닌 신경원 및 수용체가 존재한다.⁹⁾ 5-HT는 혈관-뇌 장벽을 통과할 수 없기 때문에 대뇌 세로토닌은 뇌신경세포에서 합성된 것이다. 5-HT는 트립토판(tryptophan)에서 생성되며 tryptophan hydroxylase에 의해 5-hydroxytryptophan(이하 5-HTP)으로 된다. 이 과정에서 속도제한 효소는 tryptophan hydroxylase(이하 TPH)이다. 5-HT의 수용체는 5-HT1에서 5-HT7까지 다수의 수용체가 존재하는 것으로 알려져 있으나 5-HT수용체 아형들의 생리작용은 아직 분명치 않다. 5-HT 이용률의 저하가 우울증, 불안장애, 공격성, 자살 등과 관련이 있는 것으로 알려져 왔다.¹⁰⁾

세로토닌 전달체(serotonin transporter, 이하 5-HTT)는 세포막에 존재하는 단백질로서 5-HT의 재흡수를 조절하여 5-HT와 수용체 간의 작용 기간과 강도를 조절하게 된다. Lesch 등¹¹⁾이 5-HTT 관련 다형성 부위(5-HTT-Linked Polymorphic Region, 이하 5-HTTLPR) 유전자 다형성의 짧은 대립 유전자(s)가 불안 및 신경증, 위험회피경향과 관련이 있음을 발견한 이래 이러한 관련성을 입증하는 다수의 연구가 보고되었으며, 이러한 5-HTTLPR 다형성이 세로토닌 재흡수와

5-HTT 전사 효율에 영향을 미치며, 이것이 우울증의 병태생리와 항우울제 반응과 관련이 있다는 것이 밝혀졌다.¹²⁾ 5-HTTLPR 유전자의 s 대립유전자를 가진 경우 긴 대립유전자 (l) 동형접합체를 가진 사람보다 생활 사건으로 인한 우울증에 취약하다는 것이다. 즉 HTTLPR 유전자다형성 중 s 대립유전자를 가진 사람이 세로토닌 전달체가 적게 발현되며, 이것이 우울증의 취약성을 설명한다고 할 수 있다. 5-HTTLPR은 44 염기쌍만큼의 결손/삽입 다형성(deletion/insertion polymorphism, “l”, “s”)이다.¹³⁾ 긴 변이(long variant, 16 repeats)인 l 대립유전자는 짧은 변이(short variant, 14 repeats)인 s 대립유전자보다 전사 능력이 3배 이상이고, cyclic adenosine monophosphate(이하 cAMP)나 protein kinase C(이하 PKC)에 의한 활성화도 더 크다. 짧은 변이는 프로모터의 저하된 전사율과 세로토닌 전달체 발현의 감소, 림프아세포 내로의 세로토닌 흡수 감소와 관련된다.¹⁴⁾

5-HTTLPR 다형성은 개인 간 변이의 3~4%, 정상 범위 불안에서의 7~9%의 유전적 변이에 해당된다. 하지만, 일부 연구에서는 이러한 관련성 입증에 실패하였다.¹⁵⁾ 이러한 불일치는 유전자 연합연구의 한계이기도 하다. 또한 불안 자체가 유전적으로 매우 복잡한 것이라는 것을 반증하는 것이며, 단일 유전자의 영향은 다수의 유전자와 다양한 환경이 작용하는 상황에서 그다지 크지 못하다는 것을 나타내는 것이라 할 수 있다. 또한 국내에서도 5-HTTLPR과 불안 관련 특성에 대한 다수의 연구 보고가 있었지만, 상관관계가 보고되지 않았으며,¹⁵⁾ 항우울제 치료반응에 대한 연구에서는 서양인을 대상으로 한 연구와 결과가 반대로 나타나는 등 인종 간의 차이도 시사되고 있다.¹⁴⁾

우울증과 관련된 주요 뇌영역과 이에 대한 뇌영상 연구결과

우울증에서의 신경영상 연구에서 해마 위축이 주로 보고되었으며, 전대상엽에서의 변화도 전배측 영역에서 일관되게 관찰되었다. 또한 변연-변연주위(limbic-paralimbic), 그리고 피질하 영역 및 소뇌 등 다양한 뇌 영역에서 이상 소견을 보였다.¹⁶⁾

편도(Amygdala)

감정 반응의 핵심적인 영역으로 공포 반응, 불안 등의 정서를 느낄 때 활성화되는 영역이다. 편도는 여러 개의 신경핵으로 구성되어 있다. 감정 정보는 편도의 외측 핵에서 받아들여 기저 및 부기저핵을 경유하여 중앙신경핵으로 전달되어 감정 반응을 나타내게 된다.¹⁷⁾ 우울증 환자를 대상으로 한 구조적

뇌영상 연구에서는 편도의 위축 소견이 많았으며, 그 정도는 우울증 삽화의 수와 비례하는 것으로 나타났다.¹⁸⁾ 반면 기능적 뇌 영상에서는 대부분 과활성화되는 소견이 보고되었다.¹⁹⁾

해마(Hippocampus)

단기 기억으로부터 장기 기억으로의 전환에 관련된 뇌 영역으로서 스트레스에 민감하며 스트레스 호르몬인 코티졸에 의해 손상받기 쉽다.²⁰⁾ 우울증은 장기적인 스트레스로 인한 코티졸 분비 과다에 따라 위축이 생기는 것으로 알려져있다.²¹⁾ 해마는 뇌의 다른 주요 영역(시상, 편도, 기저핵, 전전두엽 등)과 연결되어 기분 조절에 중요한 역할을 한다. 다수의 연구에서 우울증 환자의 해마 용적 감소를 보고하였지만, 일부 연구에서는 정상인과의 차이가 관찰되지 않았다.²²⁾ 반면, 재발성 우울증, 조기 발병된 우울증 등에서는 해마 용적 감소 소견이 비교적 일관되게 보고되었다.²³⁾

전대상엽(Anterior cingulate cortex)

전대상엽(anterior cingulate cortex, 이하 ACC)은 감정과 인지 기능을 통합하는 역할을 하는 영역으로서, 각성 수준의 탐지, 조절 등에 중요한 역할을 한다.²⁴⁾ 최근 우울증과 외상 후 스트레스장애 등 정신질환에 있어서, ACC에 대한 관심이 커지고 있다. 이는 ACC이 편도의 활성화를 조절하는 등 감정 조절에 핵심적인 역할을 할 뿐만 아니라, 감정과 인지의 중계 역할을 하는 것으로 믿어지기 때문이다. 우울증 환자에서도 해마와 마찬가지로 ACC의 위축 소견들이 보고되었다.²⁵⁾ 항우울제 치료반응과 관련해서도 ACC의 대사 활성도가 일정하게 반응군과 비반응군을 구분할 수 있다고 보고되었다.¹⁶⁾ 하지만, ACC의 대사활성도의 차이는 범불안장애 환자에 대한 항우울제 반응에서도 예측인자로 보고되는 등 우울증 환자에 국한되는 것은 아닌 것으로 보이며, 항우울제에 반응하는 특정 증상과 관련 있을 것으로 여겨지고 있다.²⁶⁾

전전두엽(Prefrontal cortex)

전전두엽은 사고, 개념화, 계획 등 논리적인 사고를 주관하며, 감정을 의식적으로 인식하는데 중요한 역할을 한다.²⁷⁾ 전전두엽은 작업기억, 실행기능, 주의력을 관장하는 배외측 전전두엽(dorsolateral prefrontal cortex)과 인간 행동의 보상 측면에 관여하며, 의사결정 및 목표지향적인 행동을 조절하는 영역인 안와전두엽(orbitofrontal cortex)과 복내측 전전두엽(ventromedial prefrontal cortex)으로 구분할 수 있다.²⁸⁾ 우울증의 뇌영상 연구에서는 전전두엽 부피 감소, 배외측 전전두엽의 대사 및 혈류 감소, 과제 수행시 안와전두엽 활성화 증가 및 복내측 전전두엽 활성화 감소 양상이 보고되었다.¹⁹⁾²⁹⁾³⁰⁾

세로토닌 전달체 유전자의 신경계에 대한 영향: 영상 유전학적 연구결과

우울증은 유전적 요인이 50% 이상 되는 것으로 알려져 있으며 단일한 뇌 부위나 신경전달물질의 이상만으로 나타나는 것이 아니라 기능적으로 통합된 경로를 가진, 다차원적인 장애로 이해되고 있다. 이러한 기능부전에는 유전적 취약성 요인 및 뇌의 기능적 신경회로(functional neurocircuitry)의 이상이 중요한 인자로 생각되고 있다.¹⁶⁾ 하지만 기존의 연구는 유전, 신경생화학, 신경영상영역으로 나뉘어 수행된 것이 대부분이라 우울증의 다차원적인 면을 평가하기에는 한계가 있었다. 우울증의 신경영상 연구는 약물 투여 여부, 임상 변인 및 적절한 분석 방법의 선택 등의 문제가 존재하여 일관된 연구결과를 얻는 데에 어려움이 있으며, 다수의 연구들이 적은 연구 대상으로 수행되어 그 결과를 일반화하기에는 한계가 있었다. 따라서 우울증의 신경해부학과 유전적인 요인을 통합적으로 연구하는 것이 이러한 제한점을 보완할 수 있는 방법이라 할 수 있다.

2002년 Hariri 등³¹⁾은 최초의 영상 유전학적 연구결과를 발표하였다. 이들은 fMRI 연구로 5-HTTLPR의 s 대립유전자형을 가진 정상인에서 부정적 자극에 의한 편도의 반응이 월등하게 크다는 것을 밝혀내었다. s 대립유전자형을 가진 사람의 부정적 감정에 대한 편도 반응 증가는 이들의 감소된 5-HTT 발현과 이에 따른 시냅스의 5-HT 이용률 증가로 인한 흥분성 세로토닌 수용체의 활성화와 억제성 세로토닌수용체(이하 5-HT1A)의 탈감작(desensitization)으로 설명할 수 있다.³²⁾ 하지만, 이후 보고된 뇌 구조 연구에서는 5-HTTLPR 유전자형중 l 대립유전자³³⁾³⁴⁾ 혹은 s 대립유전자 동형 접합체를 가진 우울증 환자의 해마 용적이 더 작았다는 보고³⁵⁾가 있는 등 일관된 연구결과를 얻지는 못하였다.

최근 5-HTTLPR 다형성의 영향이 편도에만 국한된 것이 아니라 하는 것이 밝혀졌다. 편도는 대뇌 피질과 피질하 영역과 긴밀하게 연결되어 감정을 조절하게 된다. 따라서 전전두엽과 편도 경로가 감정 조절 및 정서장애의 병태생리와 밀접하게 관련된다는 것이다. 예를 들어 Pezawas 등³⁶⁾은 Voxel 기반 형태측정법(voxel-based morphometry, 이하 VBM)을 이용하여 5-HTTLPR의 유전자형이 편도의 과활성과 전대상엽의 회백질 용적 감소와 상관관계를 가진다는 것을 보고하였다. 즉 s 대립유전자형을 가진 사람의 경우 l 대립유전자만을 가진 사람에 비해 회백질 용적이 감소되어있다는 것이다. 또한 이 연구에서 fMRI 분석 결과 s 대립유전자형을 가진 사람은 부정적 자극에 대해 편도와 마찬가지로 전대상엽 활성화 증가를 나타낸 것으로 보고하였다. 이러한 결과는 과활성된 편도를

조절하기 위한 전전두엽의 보상적인 시도로 해석되고 있다. 즉 s 대립유전자형을 가진 경우 전두엽-편도 경로에 기능 장애가 있을 가능성이 높으며, 이것이 우울증 발병에 기여하게 된다는 것이다.

국내에서 본 연구자의 fMRI 연구결과 세로토닌계 유전자 다형성에 따른 편도의 반응도 인종간의 차이가 있음이 보고되었다.³⁷⁾ 즉 서양인을 대상으로 한 연구와 달리 5-HTTLPR의 l 대립유전자를 가진 사람이 s 대립유전자를 가진 사람보다 부정적 정서 자극에 대한 편도의 활성이 더 컸다. 또한 이 연구에서는 5-HTTLPR뿐만 5-HT2A SNP rs6311, TPH2 G(-703) T 다형성도 편도의 활성화에 영향을 미치는 것으로 밝혀졌다.

결론

우울증의 병태생리, 유전인자에 대한 포괄적인 이해는 적절한 치료와 예방에 필수적이다. 영상 유전학적 연구는 기존의 유전 및 뇌영상연구를 접목한 최신의 연구방법으로서 인간의 행동 특성, 정신장애의 신경생물학 등의 규명에 상당한 역할을 할 것이라 기대되고 있다. 현재 매우 활발한 영상 유전학적 연구결과가 보고되고 있지만, 다른 연구 분야에 비해서 상대적으로 미흡한 수준이라 할 수 있으며, 향후 더 많은 연구들이 필요하다 할 수 있겠다.

중심 단어: 우울증 · 영상 유전학적 연구 · 세로토닌 전달체.

Conflicts of interest

The author has no financial conflicts of interest.

REFERENCES

- 1) Kessler RC, Berglund P, Demler O, Jin R, Koretz D, Merikangas KR, et al. The epidemiology of major depressive disorder: results from the National Comorbidity Survey Replication (NCS-R). *JAMA* 2003;289:3095-3105.
- 2) Korea National Statistical Office. 2008 Annual report on the cause of death statistics. Daejeon: Korea National Statistical Office;2009.
- 3) Kendler KS, Gardner CO, Neale MC, Prescott CA. Genetic risk factors for major depression in men and women: similar or different heritabilities and same or partly distinct genes? *Psychol Med* 2001; 31:605-616.
- 4) Kim YK. Depression and Gene-Environment Interaction. *J Korean Neuropsychiatr Assoc* 2010;49:538-545.
- 5) Kempf L, Nicodemus KK, Kolachana B, Vakkalanka R, Verchinski BA, Egan MF, et al. Functional polymorphisms in PRODH are associated with risk and protection for schizophrenia and fronto-striatal structure and function. *PLoS Genet* 2008;4:e1000252.
- 6) Scharinger C, Rabl U, Pezawas L, Kasper S. The genetic blueprint of major depressive disorder: Contributions of imaging genetics studies. *World J Biol Psychiatry* 2011;12:474-488.
- 7) Plomin R, Owen MJ, McGuffin P. The genetic basis of complex human behaviors. *Science* 1994;264:1733-1739.
- 8) Mattay VS, Goldberg TE. Imaging genetic influences in human brain function. *Curr Opin Neurobiol* 2004;14:239-247.

- 9) **Berger M, Gray JA, Roth BL.** The expanded biology of serotonin. *Annu Rev Med* 2009;60:355-366.
- 10) **Wrase J, Reimold M, Puls I, Kienast T, Heinz A.** Serotonergic dysfunction: brain imaging and behavioral correlates. *Cogn Affect Behav Neurosci* 2006;6:53-61.
- 11) **Lesch KP, Bengel D, Heils A, Sabol SZ, Greenberg BD, Petri S, et al.** Association of anxiety-related traits with a polymorphism in the serotonin transporter gene regulatory region. *Science* 1996;274:1527-1531.
- 12) **Caspi A, Sugden K, Moffitt TE, Taylor A, Craig IW, Harrington H, et al.** Influence of life stress on depression: moderation by a polymorphism in the 5-HTT gene. *Science* 2003;301:386-389.
- 13) **Heils A, Teufel A, Petri S, Stöber G, Riederer P, Bengel D, et al.** Allelic variation of human serotonin transporter gene expression. *J Neurochem* 1996;66:2621-2624.
- 14) **Kim DK, Lim SW, Lee S, Sohn SE, Kim S, Hahn CG, et al.** Serotonin transporter gene polymorphism and antidepressant response. *Neuroreport* 2000;11:215-219.
- 15) **Ham BJ, Kim YH, Choi MJ, Cha JH, Choi YK, Lee MS.** Serotonergic genes and personality traits in the Korean population. *Neurosci Lett* 2004;354:2-5.
- 16) **Mayberg HS.** Modulating dysfunctional limbic-cortical circuits in depression: towards development of brain-based algorithms for diagnosis and optimised treatment. *Br Med Bull* 2003;65:193-207.
- 17) **Amunts K, Kedo O, Kindler M, Pieperhoff P, Mohlberg H, Shah NJ, et al.** Cytoarchitectonic mapping of the human amygdala, hippocampal region and entorhinal cortex: intersubject variability and probability maps. *Anat Embryol (Berl)* 2005;210:343-352.
- 18) **Hamilton JP, Siemer M, Gotlib IH.** Amygdala volume in major depressive disorder: a meta-analysis of magnetic resonance imaging studies. *Mol Psychiatry* 2008;13:993-1000.
- 19) **Kim YR, Lee KU.** Understanding of Neural Mechanism of Mood Disorders: Focused on Neuroimaging Findings. *Korean J Biol Psychiatry* 2011;18:15-24.
- 20) **Woon FL, Sood S, Hedges DW.** Hippocampal volume deficits associated with exposure to psychological trauma and posttraumatic stress disorder in adults: a meta-analysis. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry* 2010;34:1181-1188.
- 21) **Nestler EJ, Barrot M, DiLeone RJ, Eisch AJ, Gold SJ, Monteggia LM.** Neurobiology of depression. *Neuron* 2002;34:13-25.
- 22) **Lorenzetti V, Allen NB, Fornito A, Yücel M.** Structural brain abnormalities in major depressive disorder: a selective review of recent MRI studies. *J Affect Disord* 2009;117:1-17.
- 23) **McKinnon MC, Yucel K, Nazarov A, MacQueen GM.** A meta-analysis examining clinical predictors of hippocampal volume in patients with major depressive disorder. *J Psychiatry Neurosci* 2009;34:41-54.
- 24) **Stevens FL, Hurley RA, Taber KH.** Anterior cingulate cortex: unique role in cognition and emotion. *J Neuropsychiatry Clin Neurosci* 2011;23:121-125.
- 25) **Koolschijn PC, van Haren NE, Lensvelt-Mulders GJ, Hulshoff Pol HE, Kahn RS.** Brain volume abnormalities in major depressive disorder: a meta-analysis of magnetic resonance imaging studies. *Hum Brain Mapp* 2009;30:3719-3735.
- 26) **Tanti A, Belzung C.** Open questions in current models of antidepressant action. *Br J Pharmacol* 2010;159:1187-1200.
- 27) **Semendeferi K, Lu A, Schenker N, Damasio H.** Humans and great apes share a large frontal cortex. *Nat Neurosci* 2002;5:272-276.
- 28) **Kringelbach ML.** The human orbitofrontal cortex: linking reward to hedonic experience. *Nat Rev Neurosci* 2005;6:691-702.
- 29) **aan het Rot M, Mathew SJ, Charney DS.** Neurobiological mechanisms in major depressive disorder. *CMAJ* 2009;180:305-313.
- 30) **Phillips ML, Drevets WC, Rauch SL, Lane R.** Neurobiology of emotion perception II: Implications for major psychiatric disorders. *Biol Psychiatry* 2003;54:515-528.
- 31) **Hariri AR, Mattay VS, Tessitore A, Kolachana B, Fera F, Goldman D, et al.** Serotonin transporter genetic variation and the response of the human amygdala. *Science* 2002;297:400-403.
- 32) **Hariri AR, Holmes A.** Genetics of emotional regulation: the role of the serotonin transporter in neural function. *Trends Cogn Sci* 2006;10:182-191.
- 33) **Frodl T, Meisenzahl EM, Zill P, Baghai T, Rujescu D, Leinsinger G, et al.** Reduced hippocampal volumes associated with the long variant of the serotonin transporter polymorphism in major depression. *Arch Gen Psychiatry* 2004;61:177-183.
- 34) **Frodl T, Zill P, Baghai T, Schüle C, Rupprecht R, Zetsche T, et al.** Reduced hippocampal volumes associated with the long variant of the tri- and diallelic serotonin transporter polymorphism in major depression. *Am J Med Genet B Neuropsychiatr Genet* 2008;147B:1003-1007.
- 35) **Eker MC, Kitis O, Okur H, Eker OD, Ozan E, Isikli S, et al.** Smaller hippocampus volume is associated with short variant of 5-HTTLPR polymorphism in medication-free major depressive disorder patients. *Neuropsychobiology* 2011;63:22-28.
- 36) **Pezawas L, Meyer-Lindenberg A, Drabant EM, Verchinski BA, Munoz KE, Kolachana BS, et al.** 5-HTTLPR polymorphism impacts human cingulate-amygdala interactions: a genetic susceptibility mechanism for depression. *Nat Neurosci* 2005;8:828-834.
- 37) **Lee BT, Ham BJ.** Serotonergic genes and amygdala activity in response to negative affective facial stimuli in Korean women. *Genes Brain Behav* 2008;7:899-905.