

우울장애의 신경생물학적 기전으로서 세포 내 신호전달계의 역할

서울대학교병원 신경정신과

김 세 현

The Role of Intracellular Signaling Pathways in the Neurobiology of the Depressive Disorder

Se Hyun Kim, MD

Department of Neuropsychiatry, Seoul National University Hospital, Seoul, Korea

Major depressive disorder is characterized by cellular and molecular alterations resulting in the depressive behavioral phenotypes. Pre-clinical and clinical studies have demonstrated the deficits, including cell atrophy and loss, in limbic and cortical regions of patients with depression, which is restored with antidepressants by reestablishing proper molecular changes. These findings have implicated the involvement of relevant intracellular signaling pathways in the pathogenetic and therapeutic mechanisms of depressive disorders. This review summarizes the current knowledge of the signal transduction mechanisms related to depressive disorders, including cyclic-AMP, mitogen-activated protein kinase, Akt, and protein translation initiation signaling cascades. Understanding molecular components of signaling pathways regulating neurobiology of depressive disorders may provide the novel targets for the development of more efficacious treatment modalities.

Key Words Antidepressant · Akt · Cyclic AMP · Depression · Extracellular signal regulated kinase · Protein translation pathway.

Received: September 10, 2011 / Revised: October 24, 2011 / Accepted: November 4, 2011

Address for correspondence: Se Hyun Kim, MD

Department of Neuropsychiatry, Seoul National University Hospital, 101 Daehak-ro, Jongno-gu, Seoul 110-744, Korea

Tel: +82-2-2072-4075, Fax: +82-2-744-7241, E-mail: sh3491@snu.ac.kr

서 론

다각적 신경생물학 연구결과와 축적과 항우울제의 개발 및 도입 과정으로 우울장애의 발병 및 치료 기전을 조금 더 이해할 수 있게 되었다. 다양한 항우울제의 도입 과정에서 우울장애에서 신경전달물질 체계(neurotransmission system)의 중요성이 부각되었으며, 뇌영상 연구를 통해 우울장애 환자 뇌의 구조적, 기능적 이상이 알려졌다. 또한 유전 연구를 통해 관련 유전자 변이가 보고되고 있다. 한편 항우울제 및 전기경련 충격(electroconvulsive seizure)의 신경생물학적 기전 탐색을 위한 분자생물학적 연구, 만성 스트레스를 포함한 우울증 유발 자극 및 유전자 조작법을 이용한 동물실험 등을 통해 우울장애 관련 전임상 근거 역시 확장되고 있다.

현존하는 주요 항우울제는 세로토닌 및 노르에피네프린 시

스템을 포함한 모노아민 신경전달물질 체계를 일차 표적으로 한다.¹⁾ 시냅스 연결 부위에서 재흡수 억제를 통해 세로토닌 및 노르에피네프린을 증가시키는 약물들이 일차적으로 개발되었으며, 이후 도파민, 아세틸콜린 시스템에 영향을 주는 약물들의 개발로 확장되었다. 또한 최근 글루타메이트 N-Methyl-D-aspartic acid(이하 NMDA) 수용체 선택적 길항제의 빠른 항우울 효과가 보고되었다.²⁻⁵⁾ 이처럼 새로운 항우울제의 개발을 위해서 다양한 신경전달물질 체계를 고려해야 하며, 더 나아가 신경전달 물질 수용체를 넘어선 공통적 분자 경로를 발굴할 필요가 있다.

우울장애 환자 및 스트레스를 가한 동물의 뇌에서 뇌 구조의 변화 및 세포 수 감소가 확인되었다. 사후 뇌 및 뇌영상 연구를 통해 우울장애 환자 뇌 변연계(limbic system) 및 피질(cortex)에서 신경세포 수상돌기(dendrites) 및 신경교세포(glial cell)

의 크기 및 수의 감소, 뇌혈류 및 당대사 감소 등이 관찰되었다.⁶⁻⁸⁾ 반대로 항우울제 처치는 뇌 내 신경세포신생(neurogenesis), 신경교세포의 증식, 뇌혈관내피세포의 증식, 신경세포 수상돌기 증가 등을 유발하며,^{7,9,10)} 스트레스를 포함한 다양한 자극에 의해 유발된 동물의 뇌 위축 및 신경세포신생의 억제 를 회복시켰다.¹¹⁻¹⁴⁾ 이와 관련하여 항우울제의 다양한 성장/신경영양 인자(growth/neurotrophic factors)의 발현 변화 유발 과 함께 해당 인자들의 항우울 작용들이 알려졌으며,¹⁵⁾ 해당 인자들의 작용 기전으로서 관련 신호전달계에 대한 연구가 활발히 수행되고 있다.

그러나 여전히 우울장애의 발병 및 치료작용의 신경생물학 적 기전에 대한 이해는 부족하며, 치료작용 역시 제한적인 실 정이다. 항우울제 치료작용 발현에 있어서 중심적 역할을 할 것으로 시사되어 왔던 신경세포신생 기전은 치료 효과 발현에 일부만을 설명할 수 있을 것으로 보고되었으며,^{16,17)} 모노아민 신경전달물질 체계를 넘어서 새로운 분자 표적을 지닌 항우울 제의 개발이 필요하다. 무엇보다도 우울장애 관련 뇌/신경세포 의 변화, 신경전달물질 체계의 변화, 신경영양 인자를 포함한 유전자 발현 변화 등의 유전자, 세포, 뇌, 행동 수준에서의 변 화를 아우를 수 있는 통합적 주요 조절자의 발굴이 요구되는 바이다.

세포 내 신호전달계는 다양한 외부 자극에 반응하여 유전자 발현, 단백질 합성, 에너지 대사 등을 조절하여, 세포 수준에서 활성화도, 운명, 구조 변화 등을 유발하여 궁극적으로 뇌 및 행 동 수준에서의 변화를 유발한다. 즉, 세포 내 신호전달계는 신 경전달물질 수용체, 신경영양 인자 수용체, 신경 호르몬, 환경 의 변화 등에 반응하여 기능성 변화를 유발하는 구동 장치 (processor)의 역할을 한다. 본 종설에서는 우울장애 발병 및 치료작용의 신경생물학적 기전으로서 세포 내 신호전달계의 역할에 대해서 알아볼 것이다. Cyclic adenosin monophosphate(이하 cAMP), mitogen-activated protein kinase(이하 MAPK), Akt-glycogen synthase kinase-3(이하 GSK-3) 신 호전달계에 대해서 알아보고, 본 신호전달계의 상호 조절을 통 해 활성이 조절되며 항우울작용 유발에 있어서 최근 그 중요 성이 부각되고 있는 단백질 합성 신호전달계(protein translation signal pathways)의 역할에 대해서 기술할 것이다. 우울 장애의 발병 및 치료 기전 관련 신호전달계 기전의 이해는 새 로운 단계의 신약 개발에 대한 이해를 증진시키는 계기를 제 공할 것이다.

cAMP signaling system

cAMP 신호전달계는 G 단백질 수용체(G-protein coupled receptors, 이하 GPCR)를 통한 모노아민 신호전달에서 중심적

역할을 한다. 5-HT 또는 adrenoreceptor 아형들은 일차적으 로 cAMP 신호전달계를 통해 세포 내 신호전달을 시작시킨다. 5-HT₄, 5-HT_{5A}, 5-HT₆, 5-HT₇, 및 β-adrenergic 수용체 활 성화는 adenylyl cyclase(이하 AC)의 활성화를 통해 cAMP의 생성을 증가시키며, 한편 5-HT_{1A}, 5-HT_{1B}, 5-HT_{1D}와 5-HT_{1E}, 5-HT_{1F} 및 α₂-adrenergic 수용체의 활성화는 cAMP의 생성 을 저해한다.¹⁸⁻²⁰⁾ cAMP의 생성은 protein kinase A(이하 PK-A)를 활성화시키며, 이는 유전자 발현, 신경전달물질 수용체 활성화도, 신경전달물질 방출 등 신경생물학의 다양한 측면을 조절한다. cAMP regulatory binding protein(이하 CREB)은 PKA의 주요 기질 중 하나로서, Ser133 잔기 인산화를 통해 활 성화되며 CRE를 보유한 다양한 유전자의 발현을 조절한다. 한편 phosphodiesterases(이하 PDEs)는 cAMP를 AMP로 분 해하여 cAMP 신호전달 시스템을 억제하여, cAMP 신호전달 계는 AC와 PDE의 상호 조절을 통해 그 활성이 조절된다.²¹⁾

우울장애 환자에서 cAMP 신호전달계의 저하가 알려져 왔 다. 우울장애 환자 사후 뇌에서 AC 활성 및 CREB 발현이 저 하되었으며,²²⁻²⁴⁾ 우울장애 환자의 섬유아세포(fibroblast)에서 PKA 활성 및 CREB 인산화가 저하되었다.^{25,26)} 반대로 다양한 항우울 처치는 뇌 내 AC 활성화, PKA 세포 내 분포 변화 등을 유발하였다.^{27,28)} 또한 PDE를 억제하는 rolipram과 papeverine이 cAMP 신호전달계 활성화 유발을 통해 항우울 작용을 유발한다는 것이 동물 및 임상 연구를 통해 확인되었다.^{29,30)}

CREB는 cAMP 신호전달계의 주요 기질로서, 우울장애의 발병 및 치료 기전과 관련된 역할의 보고가 지속되고 있다. 우 울장애 환자 사후 뇌 전두엽에서 CREB 발현이 감소했으며, 항 우울제 치료를 받는 환자의 사후 뇌에서는 CREB 발현이 증가 되었다.²²⁾ 항우울제 및 전기경련충격 처치는 동물실험에서 CR-EB 발현 및 인산화 수준을 hippocampus에서 증가시켰다.^{31,32)} 또한 brain derived neurotrophic factor(이하 BDNF), nerve growth factor(이하 NGF), VGF, insulin-like growth factor 1(이하 IGF-1), B cell lymphoma-2 proteins(이하 Bcl-2) 등 의 우울장애 관련 신경영양 인자 유전자들의 발현 조절에 CR-EB 활성이 주요 역할을 한다.³³⁻³⁵⁾ 실제로 흰쥐 뇌 해마(hippo-campus)에서의 CREB 과발현은 강제수영검사(forced swim test, 이하 FST) 상에서 항우울 작용을 유발하였다.³⁶⁾ 한편, nu-cleus accumbens에서 CREB의 과발현은 오히려 우울증 유사 행동을 유발하여 CREB의 뇌 부위 별 차별적 효과가 시사 되었다.^{37,38)} 전기경련충격에 의한 CREB의 발현 및 관련 프로 모터 결합에 대한 조사를 한 결과, 실제로 뇌 부위 및 시간에 따른 전사 조절능의 차이가 확인되었다.³⁹⁾

종합하면, 우울장애 환자에서 cAMP 신호전달계의 저하와 항우울 작용 기전으로서 cAMP 신호전달계의 활성화가 보고

되었으며, PDE, CREB 등의 cAMP 신호전달계 구성 분자를 표적으로 하는 항우울제 개발의 가능성이 시사되었다.

MAPK ERK signaling pathway

MAPK는 세포 내 신호전달 경로에서 다양하고 보편적인 기능을 하는 핵심 분자이다.⁴⁰⁾ Extracellular signal-regulated kinase 1/2(이하 ERK1/2) 신호전달계는 MAPK의 구성 경로 중의 하나로서 세포 증식, 분열, 발달 등에 중요한 역할을 한다. 이미 분화를 마친 세포(differentiated cell)에 있어서는 외부 자극에 대한 반응을 조절한다.⁴⁰⁾ 신경세포에서 ERK1/2는 장기강화(longterm potentiation, 이하 LTP) 유발을 통해 기억 및 학습에 중요한 역할을 한다.⁴¹⁾ ERK1/2는 신경세포 활성도 의존적으로 신경세포 돌기(dendritic spines)를 형성하고 안정화하는데 중요한 역할을 한다.⁴²⁾

MAPK경로는 MAPKKK→MAPKK→MAPK로 연결된 인산화 효소 캐스케이드(protein kinase cascade)를 형성한다. ERK1/2 모듈은 MAPKKKs인 A-Raf, B-Raf 및 c-Raf(Raf-1), MAPKKs로 MEK1과 MEK2, 그리고 MAPK인 ERK1과 ERK2로 구성되어 있다. 전형적인 ERK1/2 모듈은 c-Raf-MEK-ERK로 구성된다.⁴³⁾ 세포 표면의 receptor tyrosine kinase(이하 RTK)와 G-단백 수용체(이하 GPCR)의 활성화가 small GTP-binding protein인 Ras를 통해 Raf로 전달된다.⁴⁰⁾

우울장애 관련 기전에서 ERK 신호전달계의 중심적 역할들이 시사되어 왔다. 자살로 사망한 우울장애 환자의 사후 뇌 분석결과 B-Raf 및 ERK의 발현 및 활성도가 감소하였다.⁴⁴⁻⁴⁶⁾ Fluoxetine 및 전기경련충격을 포함한 다양한 항우울제치는 ERK를 활성화 시킨다.⁴⁷⁻⁵⁰⁾ 만성적으로 corticosterone을 처리하여 우울 행동이 유발된 흰쥐 뇌 해마에서 ERK1/2의 인산화 수준이 감소하였으며, amitriptyline의 반복 처리에 의해서 ERK1/2 인산화 수준이 회복되었다.⁵¹⁾ 혈관뇌장벽(blood-brain barrier, 이하 BBB)을 통과하는 MEK 길항제인 PD-184161의 주입은 흰쥐의 강제수영검사(FST), 생쥐꼬리현수검사(tail suspension test, 이하 TST) 등의 행동 검사에서 우울 증 유사 행동 변화를 유발하였다.⁵²⁾ 한편 다른 MEK 길항제 SL327의 주입은 흰쥐의 강제수영검사에서 오히려 항우울 작용 및 조증 유사 행동 변화를 유발하였으며, 이는 lithium에 의해 억제되었다.⁵³⁾ 이는 기분 관련 행동 변화에 있어서 ERK1/2 활성도의 중요성을 시사하는 바이다.

MAPK는 다양한 성장인자(growth factor) 수용체 신호전달계의 주요 조절자이다. 다양한 성장/신경영양 인자의 수용체들은 receptor tyrosine kinase(이하 RTK) 군에 속하며, 리간드(ligand)의 결합 또는 자가인산화를 통해 하위 신호전달계로 매개된다. RTK 수용체의 인산화를 통한 활성화는 gua-

nine nucleotide exchange factor SOS를 동원하여 RAS의 활성화에 이어진 ERK의 활성화를 유발한다. 우울장애에서 성장/신경영양 인자 및 그 수용체의 이상은 잘 알려져 있다. BDNF와 그 수용체 trkB, neurotrophin-3(이하 NT-3), fibroblast growth factor 2(이하 FGF 2), FGF 수용체 등의 발현이 우울증 환자 사후 뇌에서 감소되었으며,⁵⁴⁻⁵⁷⁾ 동물실험에서도 만성적 스트레스는 BDNF, NT-3, NGF, neurotrophin 수용체 p75, TrkA, TrkB 및 TrkC뿐 아니라 vascular endothelial growth factor(이하 VEGF) 및 그 수용체의 발현 감소를 유발하였다.⁵⁸⁾⁵⁹⁾ 반면 다양한 항우울제 처리는 BDNF, VEGF, IGF-1 등의 성장인자 및 관련 수용체의 발현을 증가시킨다.⁶⁰⁻⁶³⁾ ERK는 BDNF, VGF, 및 VEGF 등의 성장인자의 항우울 작용 유발에 있어서 중심 역할을 하며, MEK 길항제 처리는 BDNF에 의한 항우울 효과 유발을 억제하였다.⁶⁴⁾⁶⁵⁾

ERK 활성화는 threonine 및 tyrosine 잔기의 인산화를 통해 이루어진다. ERK1/2 인산화의 역동적 조절에는 RAF, MEK로 이어지는 인산화 효소 경로 외에, 탈인산화 효소(phosphatase)가 중심적 역할을 한다. ERK1/2 관련 탈인산화 효소로는 serine/threonine phosphatase 군에 속하는 PPI, PP-2A, protein tyrosine phosphatase에 속하는 STEP, HePTP, PTP-SL, threonine 및 tyrosine 잔기에 대한 탈인산 작용을 지닌 dual-specificity protein phosphatase(이하 DUSP) 군이 있다.⁶⁶⁾ DUSP 1, 2, 4, 6, 7, 및 9는 특히 ERK1/2에 대한 높은 결합력을 지니고 있다. 이 중 DUSP1, 2, 6은 전기경련충격에 의해서 급성, 만성으로 그 발현의 변화가 유발되었다.⁴⁸⁾⁶⁷⁾ 최근 우울장애 환자 뇌 *DUSP1*의 발현 증가가 확인되었다. 또한 동물실험을 통해 만성 스트레스에 의한 우울증 행동 변화와 동반된 *DUSP1* 발현 증가가 항우울제 처리에 의해 회복되었다. 더욱이 *DUSP1*-/- mice는 스트레스 반응에 있어서 높은 회복력을 보이는 것으로 확인되었다. 이는 ERK1/2 특이적 탈인산화 효소의 하나인 *DUSP1*이 우울장애 발병에서 주요 역할을 하며, 또한 새로운 항우울제 표적이 될 가능성을 시사하는 바이다.⁶⁸⁾

종합하면, ERK1/2는 외부 자극에 대한 신경세포 반응을 조절하여 성장/신경영양 인자를 통한 항우울 작용 발현에 주요 역할을 한다. 또한 ERK1/2 활성 조절은 기분 관련 행동 변화를 유발한다. 최근 ERK1/2의 탈인산화 효소인 *DUSP1*가 우울장애 발병 및 치료 작용에서 주요 역할을 한다고 보고되었다. 이와 같은 연구결과들은 우울장애의 분자 기전에서 MAPK 신호전달계의 중요성을 시사하는 바이다.

Akt-GSK-3 signaling pathway

다양한 신경영양 인자 수용체 및 G-단백 수용체는 활성화와 함께 세포막 phosphatidylinositol 3-kinases(이하 PI3K)

의 활성화를 유발하며, 이를 통해 Thr308 및 Ser473 잔기의 인산화를 통해 Akt를 활성화시킨다. Akt는 MAPK와 함께 다양한 RTK의 하위 신호전달계로 작용하여 세포의 증식, 성장 등을 조절한다. 또한 신경전달물질 수용체를 포함한 G-단백 수용체 역시 Akt의 활성을 조절한다.⁶⁹⁾

Akt 신호전달계의 기본 조절 역할이 보고되어 왔다. 도파민 수용체는 β -arrestin, PP2A, Akt 결합체를 통해 Akt의 활성을 직접 조절하며,⁷⁰⁾ lithium의 도파민 수용체 관련 행동 조절에 있어서 Akt가 주요 역할을 한다.⁷¹⁾ 전기경련충격을 포함한 항우울 처치는 Akt의 활성화를 유발하였다.⁷²⁾ 동물실험에서 스트레스를 통한 우울 행동 유발에 있어서 ventral tegmental area에서의 Akt 활성화 감소 및 항우울제 처치에 의한 회복이 확인되었으며, Akt가 만성적 스트레스에 의한 우울 행동에 있어서 주요 역할을 하는 것으로 시사되었다.⁷³⁾ Forkhead box, class O(이하 FoxO) 전사인자는 Akt에 의한 인산화에 의해 활성이 조절된다. D-fenfluramine 및 imipramine을 통한 세로토닌 신경전달 증강이 Akt를 통해 FoxO1 및 FoxO3a의 인산화 수준을 증가시키며, FoxO1 및 FoxO3a의 뇌 내 선택적 제거가 불안 및 우울 관련 행동 변화를 유발함이 보고되었다.⁷⁴⁾ 그 밖에도 동물 뇌 내 Na-K ATPase 억제를 통한 항우울 및 조증 유사 행동변화와 동반하여 Akt 및 그 하위 기질에 속하는 FoxO1, eNOS, GSK-3의 인산화 증가를 유발하였다.⁷⁵⁾

GSK-3는 Akt의 기질 중에서 가장 많이 연구된 것의 하나다. GSK3 α 및 GSK3 β 2가지 아형이 존재하며, GSK3 α 의 Ser21 잔기 및 GSK3 β 의 Ser9 잔기의 인산화는 GSK-3의 활성을 억제한다. GSK-3는 기저 활성이 높은 상태로 유지되고 있으며, Wnt glycoprotein의 Frizzled 수용체를 통한 dishevelled의 활성화는 GSK-3의 활성을 억제한다. 또한 Akt 외에도 PKA, PKC, RSK 등이 GSK-3의 인산화를 통해 그 활성을 억제한다. GSK-3의 활성은 β -catenin, Jun, CREB, HSF-1, NFAT 등의 전사인자 활성을 저해한다.⁷⁶⁾

GSK-3는 전기경련충격, MAOI, SSRI, tricyclics를 포함한 다양한 항우울제 처치에 의해서 인산화가 증가하고 및 활성이 억제된다.⁷⁷⁻⁸⁰⁾ 전기경련충격 처치는 Akt 활성 및 GSK-3 인산화 증가를 유발하며, β -catenin 단백질 수준 및 Wnt의 발현 증가를 유발하였다.^{72,81,82)} 최근 다양한 기전의 항우울제들이 Wnt-GSK-3 β 신호전달계 구성 유전자의 발현 변화를 유발시킴이 보고되었으며, 흰쥐 뇌 해마에서의 Wnt2 과발현은 항우울 작용을 유발하였다.⁸³⁾ 이는 Wnt2 발현을 통한 GSK-3 신호전달계 활성 조절이 항우울 작용 유발에 주요한 경로의 하나임을 보여주는 바이다. GSK-3에 대한 길항 작용을 지닌 화합물들의 항우울 작용이 직접 조사되기도 하였다. GSK-3의 선택적 길항제인 L803-mts의 뇌 내 주입은 β -catenin 단백질 수

준 증가와 동반하여 강제수영검사에서 항우울 작용을 유발하였다.⁸⁴⁾ 또 다른 GSK-3 선택적 길항제인 AR-A014418d 역시 항우울 작용을 유발하였다.⁸⁵⁾

종합하면, Akt-GSK-3 신호전달계는 다양한 신경영양 인자 및 신경전달물질 수용체의 신호전달에 주요 역할을 하며, 우울장애의 발생 및 치료 기전에 있어 중심적 역할을 하는 것으로 시사된다. Akt-GSK-3 신호전달계를 표적으로 한 화합물들의 항우울작용이 시사되어 관련 신약의 개발이 기대되는 바이다.

Protein translation signal pathways

최근 NMDA 수용체 선택적 길항제의 항우울 효과에 대한 보고들이 이어지고 있으며, 이와 관련하여 단백질 합성(protein translation) 신호전달계의 활성화가 중심적 역할을 하는 것으로 시사되고 있다. 먼저 단백질 합성 과정 및 관련 신호전달계에 대해서 알아보면 다음과 같다.

단백질 합성 과정은 신경회로 및 행동의 장기적 조절에 있어서 중심적 역할을 한다. 신경계 세포의 발달, 분화, 성장, 시냅스 형성, 신경가지 형성, 액손 성장, 분화 과정에서 활발한 단백질 합성 과정이 필요하다.⁸⁶⁾

단백질 합성 과정은 상호역동적 신호전달계에 의해서 조절된다. 단백질 합성에 있어서 시작(initiation) 단계는 특히 주요 조절 단계로서, MAPK와 Akt 신호전달계가 대표적 조절자이다. Akt는 mammalian target of rapamycin(이하 mTOR)을 인산화 시키며, 이는 다시 eukaryotic translation initiation factor 4E binding protein(이하 4E-BP) 및 p70 ribosomal S6 kinase(이하 p70S6K)의 인산화를 유발한다. ERK1/2 역시 p70S6K의 인산화를 유발할 수 있다. 인산화를 통해 활성화된 p70S6K는 small ribosomal S6(이하 S6) 단백질 및 eukaryotic translation initiation factor 4B(이하 eIF4B)를 인산화시킨다. 그 밖에 ERK1/2에 의해 활성을 조절 받는 p90 ribosomal s6 kinase(이하 p90RSK) 역시 독립적으로 S6를 활성화시킬 수 있다. 이처럼 ERK1/2 및 Akt는 상호적으로 단백질 합성의 시작단계를 조절한다.⁸⁷⁻⁸⁹⁾

전술한 바와 같이 최근 NMDA 수용체 선택적 길항제의 항우울 효과가 보고되고 있다. Ketamine, phencyclidine, MK-801(dizocilpine) 등의 NMDA 수용체 선택적 길항제는 해리성 마취 효과를 지닌 동시에 정신병적 증상을 유발할 수도 있다.⁹⁰⁾ 한편, NMDA 수용체 길항제는 NMDA 수용체 과활성 및 칼슘 유입 증가에 의한 신경세포 손상을 억제하여 신경세포 보호 작용을 지닐 수 있다.⁹¹⁾ 한편, NMDA 수용체 길항제의 항우울 작용 유발은 이미 오래 전부터 시사되어 왔으나,⁹²⁾ 최근 구조화된 연구 및 그 기전 연구결과가 보고를 통해 새롭

게 재조명되고 있다. 치료 저항성 우울장애 환자 및 양극성 장애 환자에서 ketamine 주입은 매우 빠른 항우울 작용을 유발하였다.^{2,3)}

NMDA 선택적 길항제의 빠른 항우울 효과 발현에 있어서 단백질 합성 과정이 중요한 역할을 한다. Ketamine에 의한 빠른 항우울 작용 발현과 동반하여 ERK1/2, Akt를 매개로 하는 mTOR 신호전달계가 활성화 되었으며, 이를 통해 전두엽 시냅스 형성이 증가하였다. mTOR 신호전달계 길항제는 ketamine에 의한 항우울 효과 및 시냅스 형성을 억제하여 mTOR가 ketamine에 의한 항우울 작용에 주요 역할을 함이 확인되었다.⁴⁾ 한편 ketamine은 단백질 합성의 증진을 통해 BDNF 단백질 수준 발현을 증가시켰으며, eukaryotic elongation factor 2(이하 eEF2) kinase의 활성을 억제하여 BDNF 단백질 합성을 증가시켰다. 또한 eEF2 kinase 억제 자체가 빠른 항우울 효과를 유발하는 것이 확인되어 NMDA 수용체 길항제의 항우울 작용에 있어서 eEF2 kinase의 역할이 확인되었다.⁵⁾ 그 밖에도 만성 스트레스에 의한 우울 행동 및 시냅스 감소에 대한 NMDA 수용체 길항제의 항우울 작용 발현,⁹³⁾ 우울장애 환자 사후뇌에서 mTOR 관련 신호전달계 분자의 발현 변화⁹⁴⁾ 등이 보고되었다.

이처럼 우울장애 발병 및 치료 기전과 관련하여 ERK1/2 및 Akt 신호전달계의 역할과 함께 단백질 합성 신호전달계의 중심적 역할이 시사되었다. 특히 최근 NMDA 수용체 선택적 길항제의 빠른 항우울 작용과 관련하여 mTOR 및 eEF2 kinase의 주요 역할이 보고되었다. 우울장애의 발병 및 치료 작용에 있어서 단백질 합성 신호전달계의 뇌내 주요 역할은 향후 관련 신호전달계 분자를 표적으로 한 신약 개발의 가능성을 시사하는 바이다.

결론

우울장애에서 세포 내 신호전달계 분자의 역할에 대한 연구 결과들이 축적됨에 따라 우울장애가 지닌 신경생물학적 의미를 보다 잘 이해하게 되었으며 동시에 신약 개발을 위한 분자 표적 발굴을 시작할 수 있게 되었다. cAMP, MAPK, Akt, GSK, mTOR 신호전달계 등에 대한 연구결과를 바탕으로(Fig. 1), PDE 길항제, MEK 길항제, GSK-3 길항제 등이 새로운 항우울제로 개발될 수 있는 가능성이 타진되었으며, DUSP 조절 화합물 및 eEF2 kinase 억제제 등 역시 새로운 항우울제로서 그 가능성이 기대된다. 이 밖에도 BDNF, VGF, VEGF, IGF-1 등의 신경영양 인자 수용체 조절 화합물 및 최근 활발히 연구되고 있는 히스톤 단백질 조절 약제 역시 새로운 항우울제로의 개발이 기대되는 바이다.

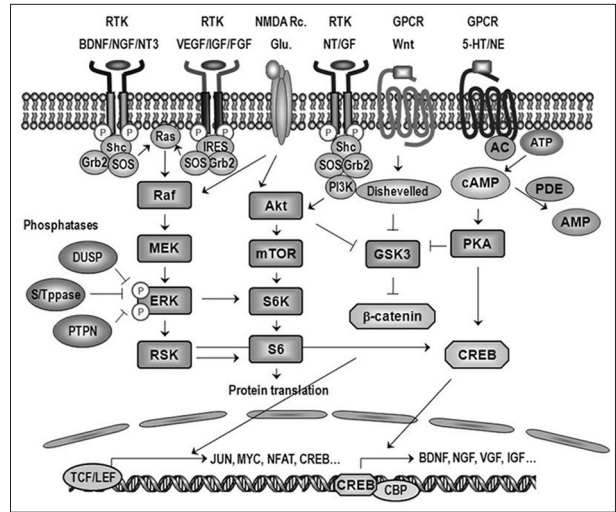


Fig. 1. Schematic diagram of signaling pathways related to the pathogenic and therapeutic mechanisms of depressive disorder.

그러나 아직 우울장애의 분자적 기전에 대한 이해의 확장이 요구되며, 분자 표적의 발굴과 동시에 뇌 특이적 조절을 가능케 하는 방법론의 발달이 함께 이루어질 때 임상적으로 활용 가능한 신약 개발의 길이 열릴 것이다. 신경생물학 연구 기술의 발달과 함께 뇌 신호전달계에 대해 더 깊이 이해하게 됨에 따라 유전자-단백질-뇌 행동에 이르는 통합적 연구를 할 수 있게 되었다. 우울장애의 발병 및 치료 기전으로서 신호전달기작에 대한 연구는 궁극적으로 새로운 질병 개념의 형성과 치료법 개발에 중심적 역할을 할 것이다.

중심 단어: 항우울제 · Akt · Cyclic AMP · 우울증 · Extracellular signal regulated kinase · 단백질 합성 신호전달계.

Acknowledgments

본 연구는 보건복지부 보건의료연구개발사업의 지원에 의하여 이루어진 것임(A101507).

Conflicts of interest

The author has no financial conflicts of interest.

REFERENCES

- 1) Wong ML, Licinio J. From monoamines to genomic targets: a paradigm shift for drug discovery in depression. *Nat Rev Drug Discov* 2004;3:136-151.
- 2) Diazgranados N, Ibrahim L, Brutsche NE, Newberg A, Kronstein P, Khalife S, et al. A randomized add-on trial of an N-methyl-D-aspartate antagonist in treatment-resistant bipolar depression. *Arch Gen Psychiatry* 2010;67:793-802.
- 3) DiazGranados N, Ibrahim LA, Brutsche NE, Ameli R, Henter ID, Luckenbaugh DA, et al. Rapid resolution of suicidal ideation after a single infusion of an N-methyl-D-aspartate antagonist in patients with treatment-resistant major depressive disorder. *J Clin Psychiatry* 2010;71:1605-1611.
- 4) Li N, Lee B, Liu RJ, Banasr M, Dwyer JM, Iwata M, et al. mTOR-dependent synapse formation underlies the rapid antidepressant effects

- of NMDA antagonists. *Science* 2010;329:959-964.
- 5) **Autry AE, Adachi M, Nosyreva E, Na ES, Los MF, Cheng PF, et al.** NMDA receptor blockade at rest triggers rapid behavioural antidepressant responses. *Nature* 2011;475:91-95. doi: 10.1038/nature10130.
 - 6) **Duman RS, Monteggia LM.** A neurotrophic model for stress-related mood disorders. *Biol Psychiatry* 2006;59:1116-1127.
 - 7) **Manji HK, Duman RS.** Impairments of neuroplasticity and cellular resilience in severe mood disorders: implications for the development of novel therapeutics. *Psychopharmacol Bull* 2001;35:5-49.
 - 8) **Manji HK, Drevets WC, Charney DS.** The cellular neurobiology of depression. *Nat Med* 2001;7:541-547.
 - 9) **Sheline YI, Gado MH, Kraemer HC.** Untreated depression and hippocampal volume loss. *Am J Psychiatry* 2003;160:1516-1518.
 - 10) **Vermetten E, Vythilingam M, Southwick SM, Charney DS, Bremner JD.** Long-term treatment with paroxetine increases verbal declarative memory and hippocampal volume in posttraumatic stress disorder. *Biol Psychiatry* 2003;54:693-702.
 - 11) **Czéh B, Michaelis T, Watanabe T, Frahm J, de Biurrun G, van Kampen M, et al.** Stress-induced changes in cerebral metabolites, hippocampal volume, and cell proliferation are prevented by antidepressant treatment with tianeptine. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2001;98:12796-12801.
 - 12) **Madsen TM, Treschow A, Bengzon J, Bolwig TG, Lindvall O, Tingström A.** Increased neurogenesis in a model of electroconvulsive therapy. *Biol Psychiatry* 2000;47:1043-1049.
 - 13) **Manev H, Uz T, Smalheiser NR, Manev R.** Antidepressants alter cell proliferation in the adult brain in vivo and in neural cultures in vitro. *Eur J Pharmacol* 2001;411:67-70.
 - 14) **Santarelli L, Saxe M, Gross C, Surget A, Battaglia F, Dulawa S, et al.** Requirement of hippocampal neurogenesis for the behavioral effects of antidepressants. *Science* 2003;301:805-809.
 - 15) **Schmidt HD, Banasr M, Duman RS.** Future Antidepressant Targets: Neurotrophic Factors and Related Signaling Cascades. *Drug Discov Today Ther Strateg* 2008;5:151-156.
 - 16) **David DJ, Samuels BA, Rainer Q, Wang JW, Marsteller D, Mendez I, et al.** Neurogenesis-dependent and -independent effects of fluoxetine in an animal model of anxiety/depression. *Neuron* 2009;62:479-493.
 - 17) **Bessa JM, Ferreira D, Melo I, Marques F, Cerqueira JJ, Palha JA, et al.** The mood-improving actions of antidepressants do not depend on neurogenesis but are associated with neuronal remodeling. *Mol Psychiatry* 2009;14:764-773, 739.
 - 18) **Adayev T, Ranasinghe B, Banerjee P.** Transmembrane signaling in the brain by serotonin, a key regulator of physiology and emotion. *Biosci Rep* 2005;25:363-385.
 - 19) **Zheng M, Zhu W, Han Q, Xiao RP.** Emerging concepts and therapeutic implications of beta-adrenergic receptor subtype signaling. *Pharmacol Ther* 2005;108:257-268.
 - 20) **Aantaa R, Marjamäki A, Scheinin M.** Molecular pharmacology of alpha 2-adrenoceptor subtypes. *Ann Med* 1995;27:439-449.
 - 21) **Kamenetsky M, Middelhaufe S, Bank EM, Levin LR, Buck J, Steegborn C.** Molecular details of cAMP generation in mammalian cells: a tale of two systems. *J Mol Biol* 2006;362:623-639.
 - 22) **Dowlatshahi D, MacQueen GM, Wang JF, Young LT.** Increased temporal cortex CREB concentrations and antidepressant treatment in major depression. *Lancet* 1998;352:1754-1755.
 - 23) **Dowlatshahi D, MacQueen GM, Wang JF, Reisch JS, Young LT.** G Protein-coupled cyclic AMP signaling in postmortem brain of subjects with mood disorders: effects of diagnosis, suicide, and treatment at the time of death. *J Neurochem* 1999;73:1121-1126.
 - 24) **Cowburn RF, Marcusson JO, Eriksson A, Wiehager B, O'Neill C.** Adenylyl cyclase activity and G-protein subunit levels in postmortem frontal cortex of suicide victims. *Brain Res* 1994;633:297-304.
 - 25) **Manier DH, Eiring A, Shelton RC, Sulser F.** Beta-adrenoceptor-linked protein kinase A (PKA) activity in human fibroblasts from normal subjects and from patients with major depression. *Neuropsychopharmacology* 1996;15:555-561.
 - 26) **Manier DH, Shelton RC, Ellis TC, Peterson CS, Eiring A, Sulser F.** Human fibroblasts as a relevant model to study signal transduction in affective disorders. *J Affect Disord* 2000;61:51-58.
 - 27) **Perez J, Tinelli D, Brunello N, Racagni G.** cAMP-dependent phosphorylation of soluble and crude microtubule fractions of rat cerebral cortex after prolonged desmethylimipramine treatment. *Eur J Pharmacol* 1989;172:305-316.
 - 28) **Nestler EJ, Terwilliger RZ, Duman RS.** Chronic antidepressant administration alters the subcellular distribution of cyclic AMP-dependent protein kinase in rat frontal cortex. *J Neurochem* 1989;53:1644-1647.
 - 29) **Nibuya M, Nestler EJ, Duman RS.** Chronic antidepressant administration increases the expression of cAMP response element binding protein (CREB) in rat hippocampus. *J Neurosci* 1996;16:2365-2372.
 - 30) **Fujimaki K, Morinobu S, Duman RS.** Administration of a cAMP phosphodiesterase 4 inhibitor enhances antidepressant-induction of BDNF mRNA in rat hippocampus. *Neuropsychopharmacology* 2000;22:42-51.
 - 31) **Jeon SH, Seong YS, Juhnn YS, Kang UG, Ha KS, Kim YS, et al.** Electroconvulsive shock increases the phosphorylation of cyclic AMP response element binding protein at Ser-133 in rat hippocampus but not in cerebellum. *Neuropharmacology* 1997;36:411-414.
 - 32) **Thome J, Sakai N, Shin K, Steffen C, Zhang YJ, Impey S, et al.** cAMP response element-mediated gene transcription is upregulated by chronic antidepressant treatment. *J Neurosci* 2000;20:4030-4036.
 - 33) **Deogracias R, Espliguero G, Iglesias T, Rodríguez-Peña A.** Expression of the neurotrophin receptor trkB is regulated by the cAMP/CREB pathway in neurons. *Mol Cell Neurosci* 2004;26:470-480.
 - 34) **Fukuchi M, Tabuchi A, Tsuda M.** Transcriptional regulation of neuronal genes and its effect on neural functions: cumulative mRNA expression of PACAP and BDNF genes controlled by calcium and cAMP signals in neurons. *J Pharmacol Sci* 2005;98:212-218.
 - 35) **McCauslin CS, Heath V, Colangelo AM, Malik R, Lee S, Mallei A, et al.** CAAT/enhancer-binding protein delta and cAMP-response element-binding protein mediate inducible expression of the nerve growth factor gene in the central nervous system. *J Biol Chem* 2006;281:17681-17688.
 - 36) **Chen AC, Shirayama Y, Shin KH, Neve RL, Duman RS.** Expression of the cAMP response element binding protein (CREB) in hippocampus produces an antidepressant effect. *Biol Psychiatry* 2001;49:753-762.
 - 37) **Newton SS, Thome J, Wallace TL, Shirayama Y, Schlesinger L, Sakai N, et al.** Inhibition of cAMP response element-binding protein or dynorphin in the nucleus accumbens produces an antidepressant-like effect. *J Neurosci* 2002;22:10883-10890.
 - 38) **Pliakas AM, Carlson RR, Neve RL, Konradi C, Nestler EJ, Carlezon WA Jr.** Altered responsiveness to cocaine and increased immobility in the forced swim test associated with elevated cAMP response element-binding protein expression in nucleus accumbens. *J Neurosci* 2001;21:7397-7403.
 - 39) **Tanis KQ, Duman RS, Newton SS.** CREB binding and activity in brain: regional specificity and induction by electroconvulsive seizure. *Biol Psychiatry* 2008;63:710-720.
 - 40) **Johnson GL, Lapadat R.** Mitogen-activated protein kinase pathways mediated by ERK, JNK, and p38 protein kinases. *Science* 2002;298:1911-1912.
 - 41) **Sweatt JD.** Mitogen-activated protein kinases in synaptic plasticity and memory. *Curr Opin Neurobiol* 2004;14:311-317.
 - 42) **Wu GY, Deisseroth K, Tsien RW.** Spaced stimuli stabilize MAPK pathway activation and its effects on dendritic morphology. *Nat Neu-*

- roschi 2001;4:151-158.
- 43) Roux PP, Blenis J. ERK and p38 MAPK-activated protein kinases: a family of protein kinases with diverse biological functions. *Microbiol Mol Biol Rev* 2004;68:320-344.
 - 44) Dwivedi Y, Rizavi HS, Conley RR, Pandey GN. ERK MAP kinase signaling in post-mortem brain of suicide subjects: differential regulation of upstream Raf kinases Raf-1 and B-Raf. *Mol Psychiatry* 2006;11:86-98.
 - 45) Dwivedi Y, Rizavi HS, Roberts RC, Conley RC, Tamminga CA, Pandey GN. Reduced activation and expression of ERK1/2 MAP kinase in the post-mortem brain of depressed suicide subjects. *J Neurochem* 2001;77:916-928.
 - 46) Karege F, Vaudan G, Schwald M, Perroud N, La Harpe R. Neurotrophin levels in postmortem brains of suicide victims and the effects of antemortem diagnosis and psychotropic drugs. *Brain Res Mol Brain Res* 2005;136:29-37.
 - 47) Mercier G, Lennon AM, Renouf B, Dessouroux A, Ramaugé M, Courtin F, et al. MAP kinase activation by fluoxetine and its relation to gene expression in cultured rat astrocytes. *J Mol Neurosci* 2004;24:207-216.
 - 48) Kodama M, Russell DS, Duman RS. Electroconvulsive seizures increase the expression of MAP kinase phosphatases in limbic regions of rat brain. *Neuropsychopharmacology* 2005;30:360-371.
 - 49) Bhat RV, Engber TM, Finn JP, Koury EJ, Contreras PC, Miller MS, et al. Region-specific targets of p42/p44MAPK signaling in rat brain. *J Neurochem* 1998;70:558-571.
 - 50) Kang UG, Koo YJ, Jeon WJ, Park DB, Juhnn YS, Park JB, et al. Activation of extracellular signal-regulated kinase signaling by chronic electroconvulsive shock in the rat frontal cortex. *Psychiatry Res* 2006;145:75-78.
 - 51) Gourley SL, Wu FJ, Kiraly DD, Ploski JE, Kedves AT, Duman RS, et al. Regionally specific regulation of ERK MAP kinase in a model of antidepressant-sensitive chronic depression. *Biol Psychiatry* 2008;63:353-359.
 - 52) Duman CH, Schlesinger L, Kodama M, Russell DS, Duman RS. A role for MAP kinase signaling in behavioral models of depression and antidepressant treatment. *Biol Psychiatry* 2007;61:661-670.
 - 53) Einat H, Yuan P, Gould TD, Li J, Du J, Zhang L, et al. The role of the extracellular signal-regulated kinase signaling pathway in mood modulation. *J Neurosci* 2003;23:7311-7316.
 - 54) Dwivedi Y, Rizavi HS, Conley RR, Roberts RC, Tamminga CA, Pandey GN. Altered gene expression of brain-derived neurotrophic factor and receptor tyrosine kinase B in postmortem brain of suicide subjects. *Arch Gen Psychiatry* 2003;60:804-515.
 - 55) Karege F, Perret G, Bondolfi G, Schwald M, Bertschy G, Aubry JM. Decreased serum brain-derived neurotrophic factor levels in major depressed patients. *Psychiatry Res* 2002;109:143-148.
 - 56) Shimizu E, Hashimoto K, Okamura N, Koike K, Komatsu N, Kumakiri C, et al. Alterations of serum levels of brain-derived neurotrophic factor (BDNF) in depressed patients with or without antidepressants. *Biol Psychiatry* 2003;54:70-75.
 - 57) Evans SJ, Choudary PV, Neal CR, Li JZ, Vawter MP, Tomita H, et al. Dysregulation of the fibroblast growth factor system in major depression. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2004;101:15506-15511.
 - 58) Ueyama T, Kawai Y, Nemoto K, Sekimoto M, Toné S, Senba E. Immobilization stress reduced the expression of neurotrophins and their receptors in the rat brain. *Neurosci Res* 1997;28:103-110.
 - 59) Heine VM, Zareno J, Maslam S, Joëls M, Lucassen PJ. Chronic stress in the adult dentate gyrus reduces cell proliferation near the vasculature and VEGF and Flk-1 protein expression. *Eur J Neurosci* 2005;21:1304-1314.
 - 60) Gonul AS, Akdeniz F, Taneli F, Donat O, Eker C, Vahip S. Effect of treatment on serum brain-derived neurotrophic factor levels in depressed patients. *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci* 2005;255:381-386.
 - 61) Chen B, Dowlatshahi D, MacQueen GM, Wang JF, Young LT. Increased hippocampal BDNF immunoreactivity in subjects treated with antidepressant medication. *Biol Psychiatry* 2001;50:260-265.
 - 62) Aydemir O, Deveci A, Taneli F. The effect of chronic antidepressant treatment on serum brain-derived neurotrophic factor levels in depressed patients: a preliminary study. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry* 2005;29:261-265.
 - 63) Gervasoni N, Aubry JM, Bondolfi G, Osiek C, Schwald M, Bertschy G, et al. Partial normalization of serum brain-derived neurotrophic factor in remitted patients after a major depressive episode. *Neuropsychobiology* 2005;51:234-238.
 - 64) Schmidt HD, Duman RS. Peripheral BDNF produces antidepressant-like effects in cellular and behavioral models. *Neuropsychopharmacology* 2010;35:2378-2391.
 - 65) Shirayama Y, Chen AC, Nakagawa S, Russell DS, Duman RS. Brain-derived neurotrophic factor produces antidepressant effects in behavioral models of depression. *J Neurosci* 2002;22:3251-3261.
 - 66) Murphy LO, Blenis J. MAPK signal specificity: the right place at the right time. *Trends Biochem Sci* 2006;31:268-275.
 - 67) Jeon SH, Yoo BH, Kang UK, Ahn YM, Bae CD, Park JB, et al. MKP-1 induced in rat brain after electroconvulsive shock is independent of regulation of 42- and 44-kDa MAPK activity. *Biochem Biophys Res Commun* 1998;249:692-696.
 - 68) Duric V, Banasr M, Licznarski P, Schmidt HD, Stockmeier CA, Simmen AA, et al. A negative regulator of MAP kinase causes depressive behavior. *Nat Med* 2010;16:1328-1332.
 - 69) Fayard E, Tintignac LA, Baudry A, Hemmings BA. Protein kinase B/Akt at a glance. *J Cell Sci* 2005;118:5675-5678.
 - 70) Beaulieu JM, Sotnikova TD, Marion S, Lefkowitz RJ, Gainetdinov RR, Caron MG. An Akt/beta-arrestin 2/PP2A signaling complex mediates dopaminergic neurotransmission and behavior. *Cell* 2005;122:261-273.
 - 71) Beaulieu JM, Sotnikova TD, Yao WD, Kockeritz L, Woodgett JR, Gainetdinov RR, et al. Lithium antagonizes dopamine-dependent behaviors mediated by an AKT/glycogen synthase kinase 3 signaling cascade. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2004;101:5099-5104.
 - 72) Kang UG, Roh MS, Jung JR, Shin SY, Lee YH, Park JB, et al. Activation of protein kinase B (Akt) signaling after electroconvulsive shock in the rat hippocampus. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry* 2004;28:41-44.
 - 73) Krishnan V, Han MH, Mazei-Robison M, Iñiguez SD, Ables JL, Valou V, et al. AKT signaling within the ventral tegmental area regulates cellular and behavioral responses to stressful stimuli. *Biol Psychiatry* 2008;64:691-700.
 - 74) Polter A, Yang S, Zmijewska AA, van Groen T, Paik JH, Depinho RA, et al. Forkhead box, class O transcription factors in brain: regulation and behavioral manifestation. *Biol Psychiatry* 2009;65:150-159.
 - 75) Yu HS, Kim SH, Park HG, Kim YS, Ahn YM. Activation of Akt signaling in rat brain by intracerebroventricular injection of ouabain: a rat model for mania. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry* 2010;34:888-894.
 - 76) Grimes CA, Jope RS. The multifaceted roles of glycogen synthase kinase 3beta in cellular signaling. *Prog Neurobiol* 2001;65:391-426.
 - 77) Klein PS, Melton DA. A molecular mechanism for the effect of lithium on development. *Proc Natl Acad Sci U S A* 1996;93:8455-8459.
 - 78) Stambolic V, Ruel L, Woodgett JR. Lithium inhibits glycogen synthase kinase-3 activity and mimics wingless signalling in intact cells. *Curr Biol* 1996;6:1664-1668.
 - 79) Roh MS, Eom TY, Zmijewska AA, De Sarno P, Roth KA, Jope RS. Hypoxia activates glycogen synthase kinase-3 in mouse brain in vivo: protection by mood stabilizers and imipramine. *Biol Psychiatry* 2005;57:278-286.
 - 80) Li X, Zhu W, Roh MS, Friedman AB, Rosborough K, Jope RS. In

- vivo regulation of glycogen synthase kinase-3beta (GSK3beta) by serotonergic activity in mouse brain. *Neuropsychopharmacology* 2004;29:1426-1431.
- 81) **Madsen TM, Newton SS, Eaton ME, Russell DS, Duman RS.** Chronic electroconvulsive seizure up-regulates beta-catenin expression in rat hippocampus: role in adult neurogenesis. *Biol Psychiatry* 2003;54:1006-1014.
- 82) **Roh MS, Kang UG, Shin SY, Lee YH, Jung HY, Juhnn YS, et al.** Biphasic changes in the Ser-9 phosphorylation of glycogen synthase kinase-3beta after electroconvulsive shock in the rat brain. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry* 2003;27:1-5.
- 83) **Okamoto H, Voleti B, Banasr M, Sarhan M, Duric V, Girgenti MJ, et al.** Wnt2 expression and signaling is increased by different classes of antidepressant treatments. *Biol Psychiatry* 2010;68:521-527.
- 84) **Kaidanovich-Beilin O, Milman A, Weizman A, Pick CG, Eldar-Finkelmann H.** Rapid antidepressant-like activity of specific glycogen synthase kinase-3 inhibitor and its effect on beta-catenin in mouse hippocampus. *Biol Psychiatry* 2004;55:781-784.
- 85) **Gould TD, Einat H, Bhat R, Manji HK.** AR-A014418, a selective GSK-3 inhibitor, produces antidepressant-like effects in the forced swim test. *Int J Neuropsychopharmacol* 2004;7:387-390.
- 86) **Costa-Mattioli M, Sossin WS, Klann E, Sonenberg N.** Translational control of long-lasting synaptic plasticity and memory. *Neuron* 2009; 61:10-26.
- 87) **Proud CG.** Signalling to translation: how signal transduction pathways control the protein synthetic machinery. *Biochem J* 2007;403: 217-234.
- 88) **Lehman JA, Gomez-Cambronero J.** Molecular crosstalk between p70S6k and MAPK cell signaling pathways. *Biochem Biophys Res Commun* 2002;293:463-469.
- 89) **Roux PP, Shahbazian D, Vu H, Holz MK, Cohen MS, Taunton J, et al.** RAS/ERK signaling promotes site-specific ribosomal protein S6 phosphorylation via RSK and stimulates cap-dependent translation. *J Biol Chem* 2007;282:14056-14064.
- 90) **Farber NB.** The NMDA receptor hypofunction model of psychosis. *Ann N Y Acad Sci* 2003;1003:119-130.
- 91) **Thomas DM, Kuhn DM.** MK-801 and dextromethorphan block microglial activation and protect against methamphetamine-induced neurotoxicity. *Brain Res* 2005;1050:190-198.
- 92) **Papp M, Moryl E.** Antidepressant activity of non-competitive and competitive NMDA receptor antagonists in a chronic mild stress model of depression. *Eur J Pharmacol* 1994;263:1-7.
- 93) **Li N, Liu RJ, Dwyer JM, Banasr M, Lee B, Son H, et al.** Glutamate N-methyl-D-aspartate receptor antagonists rapidly reverse behavioral and synaptic deficits caused by chronic stress exposure. *Biol Psychiatry* 2011;69:754-761.
- 94) **Jernigan CS, Goswami DB, Austin MC, Iyo AH, Chandran A, Stockmeier CA, et al.** The mTOR signaling pathway in the prefrontal cortex is compromised in major depressive disorder. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry* 2011;35:1774-1779.