

## 신경아교세포와 기분장애

인제대학교 해운대백병원 정신건강의학과교실,<sup>1</sup> 인제대학교 의과대학 백인제기념임상의학연구소 신경과학연구부,<sup>2</sup> 인제대학교 일반대학융합의학과정<sup>3</sup>

이정구<sup>1,2,3</sup> · 서미경<sup>2</sup> · 박성우<sup>2,3</sup> · 김영훈<sup>1,2,3</sup>

### Neuroglia and Mood Disorder

Jung Goo Lee, MD,<sup>1,2,3</sup> Mi Kyong Seo, PhD,<sup>2</sup> Sung Woo Park, PhD,<sup>2,3</sup> Young Hoon Kim, MD<sup>1,2,3</sup>

<sup>1</sup>Department of Psychiatry, Haeundae Paik Hospital, College of Medicine, Inje University, Busan, Korea

<sup>2</sup>Paik Institute for Clinical Research, Inje University, Busan, Korea

<sup>3</sup>Department of Health Science and Technology, Graduate School of Inje University, Busan, Korea

Mood disorder is a common psychiatric illness with a high lifetime prevalence in the general population. A serious problem such as suicide is commonly occurring in the patients with depression. Till now, the monoamine hypothesis has been the most popular theory of pathogenesis for depression. However, the more specific pathophysiology of depression and cellular molecular mechanism underlying action of commercial antidepressants have not been clearly defined. Several recent studies demonstrated that glial cells, especially astrocytes, are a promising answer to the pathophysiology of depression. In this article, current understanding of biology and molecular mechanisms of glial cells in the pathology of mood disorder and new research on the pathophysiology of depression will be discussed.

**Key Words** Mood disorder · Glial cell · Astrocyte · Pathophysiology · Antidepressants.

Received: April 13, 2015 / Revised: May 13, 2015 / Accepted: May 15, 2015

Address for correspondence: Jung Goo Lee, MD

Department of Psychiatry, Haeundae Paik Hospital, College of Medicine, Inje University, 875 Haeun-daero, Haeundae-gu, Busan 612-896, Korea

Tel: +82-51-797-3304, Fax: +82-51-894-6709, E-mail: iybihwc@naver.com

## 서 론

기분장애(mood disorder)는 우울증(depression)과 양극성 장애(bipolar disorder)로 대표되는 정신질환이며 이전에는 조현병(schizophrenia)보다 양호한 경과 과정을 가진다고 여겨졌다.<sup>1)</sup> 하지만 최근의 여러 연구 결과에 의하면 기분장애도 조현병 못지않은 만성적인 경과 과정을 가지며 약물치료를 포함한 정신건강의학 치료에 대한 반응이 좋지 못한 경우가 많다는 것으로 여겨지고 있다. 기분장애에 대한 치료적 반응이 좋지 못한 것은 기분장애 발생의 병태생리가 매우 복잡하다는 것을 의미하며, 기분장애의 발생에는 분자생물학적 기전, 유전적 요인, 그리고 환경적 요인 등이 작용한다는 것을 의미한다.<sup>2)</sup> 그리고 기분장애의 명확한 병태생리(pathophysiology)를 아직까지 찾지 못하였다는 사실도 의미한다.

지금까지 알려진 기분장애 발생의 병태생리학적 기전 가설들 중에 대표적인 것은 단가아민 가설(monoamine hypothesis), 만성 스트레스 가설(chronic stress hypothesis), 신경가소성 가설(neuroplasticity hypothesis), 그리고 후생유전학적 가설(epigenetic hypothesis) 등이 있다.<sup>3)</sup> 최근 들어서는 여러 기전들 중에서 특히 신경가소성(neuroplasticity)과 세포회복 탄력성(cellular resilience)의 이상이 기분장애의 발생에 중요성이 부각이 되고 있는데, 특히 대부분의 항우울제들이 신경영양작용(neurotrophic effect)과 신경세포 보호작용(neuroprotective effect)을 통해서 항우울효과를 나타낸다고 알려져 있다.<sup>4)</sup> 그리고 이러한 신경가소성을 바탕으로 기분장애의 발생의 병태생리에서 신경아교세포(neuroglia)의 역할이 주목을 받고 있다.

기분장애 환자들의 뇌조직의 사후 검시소견(postmortem

study)에 대한 연구 결과를 살펴보면 전대상피질(anterior cingulate cortex), 안와전두피질(orbitofrontal cortex), 그리고 배측면전두엽피질(dorsolateral prefrontal cortex)과 같은 전전두엽 부위(prefrontal region)에서 신경아교세포 분포 밀도(density)와 숫자가 감소한 것이 관찰되었고, 전전두엽 회백질도 감소되었음이 발견되었다.<sup>5-7)</sup> 또한 성상교세포(astrocyte)와 희귀돌기아교세포(oligodendrocyte)도 기분장애 환자의 뇌에서 감소가 되어 있는 것이 관찰되었다.<sup>8-11)</sup> 희귀돌기아교세포의 경우에는 우울증 환자의 편도체(amygdala)에서 감소가 관찰되었으며 양극성장애 환자의 편도체에서도 미세아교세포(microglia)가 감소하는 것으로 확인되었다.<sup>12)</sup>

글루타메이트(glutamate)는 포유류의 중추신경계에서 가장 많이 분포하는 흥분성 신경전달물질(excitatory neurotransmitter)이며, 글루타메이트에 의해서 유발된 흥분성 신경전달(excitatory signal transduction)은 대표적인 억제성 신경전달물질(inhibitory neurotransmitter)인 gamma-aminobutyric acid(이하 GABA)에 의해서 조절을 받고 있다.<sup>13)</sup> 그리고 흥분신호전달과 억제신호전달의 불균형(imbalance)은 불안장애, 우울증 그리고 조현병의 발생에도 관련이 있다고 알려져 있다. 우울증과 불안장애의 경우에는 글루타메이트에 의한 흥분성 신호전달의 증가되면서 GABA의 억제성 신호전달이 감소가 되어 있는 상태로 생각된다. 그리고 우울증 환자의 뇌와 뇌척수액(cerebrospinal fluid, CSF)에서 글루타메이트의 농도가 정상보다 증가되어 있는 것도 관찰되었다.<sup>14)</sup> 이와 같이 글루타메이트 신경전달은 우울증 발생의 병태생리에 중요한 역할을 하고 있으며 다수의 항우울제의 주된 작용도 글루타메이트 신경전달을 조절해서 나타난다.<sup>15)</sup> 항우울효과와 함께 항공황발작 효과(antipanic effect)를 가지고 있는 페닐진(phenelzine)은 글루타메이트의 신경전달을 감소시켜서 치료 효과를 나타내는 것으로 알려져 있다.<sup>16)</sup> 그리하여 글루타메이트의 분비를 억제시키고 시냅스 후 흥분성을 감소시키는 것이 항우울제가 항우울작용을 나타내는 기전들 중 하나라고 추정되고 있다.<sup>17)</sup>

또한 N-methyl-D-aspartate antagonist(이하 NMDA) 길항제가 항우울작용을 가지고 있는 것은 이러한 우울증의 글루타메이트 가설을 입증하고 있으며 NMDA 수용체가 항우울제가 작용 목표(action target)라고 여겨지고 있다.<sup>18)</sup> 실제로 임상에서는 NMDA 길항제인 케타민(ketamine)을 치료저항성 우울증 환자에게 단 한 번 사용을 했을 때에도 빠른 항우울 효과가 나타남을 관찰하였으며 쥐(rat)에서는 지속적인 항우울 효과가 나타나는 것을 확인하였다.<sup>19)</sup>

최근 연구 결과들에 의하면 글루타메이트와 GABA의 균형을 유지시키는 주된 기능을 신경아교세포(glial cell), 특히 성

상교세포(astrocyte)가 하고 있는 것으로 알려졌다. 특히 동물 모델에서 뇌의 성상교세포를 제거하면 우울증 표현형(phenotype)이 나타나는 것을 확인하였다.<sup>13)</sup> 그러므로 신경아교세포에서의 글루타메이트와 GABA의 기능을 조절하는 것이 새로운 항우울제 개발의 중요한 목표가 될 수 있을 것이다.

## 신경아교세포가 글루타메이트와 GABA 기능조절에 미치는 영향

신경아교세포는 포유류 동물의 뇌에 주로 분포를 하고 있으며 신경세포(neuron)와 신경아교세포의 분포비율은 종(species)마다 다르고 뇌 구조에 따라서도 다르다고 알려져 있다. 대뇌피질의 경우 신경세포/신경아교세포의 비율은 0.3 : 0.44로 알려져 있다.<sup>20)</sup> 신경아교세포는 1860년도에 Virchow에 의해서 최초로 발견이 되었으며 오랜 기간 동안 신경아교세포의 기능은 단지 신경세포를 구조적으로 안정시키고 지지를 해주는 역할만을 한다고 알려져 왔다. 하지만 여러 연구 결과에 의하면 신경아교세포는 신경세포와 능동적인 상호작용을 하고 있다는 새로운 사실들이 알려졌다.<sup>13)</sup>

중추신경계의 신경아교세포는 세 가지 형태로 분류가 되는데 성상교세포(astrocyte), 희귀돌기아교세포(oligodendrocyte), 그리고 미세아교세포(microglia)이다. 미세아교세포는 물리적인 손상(injury)이나 질병(disease)이 발생하였을 때 면역조절 작용(immunomodulatory effect)을 하는 것으로 알려져 있으며 희귀돌기아교세포는 주로 회백질 내에서 축삭돌기(axon)의 마이엘린수초(myelin sheath)를 둘러싸고 있으며 영양공급과 성장을 촉진시키는 역할을 한다.<sup>20)</sup> 희귀돌기아교세포 전구체 세포(oligodendrocyte precursor cells, OPCs)는 NG2-아교세포(NG2-glia)라고도 불리우는데 중추신경계의 아교세포 분류들 중 하나이다.<sup>21)</sup> NG2-아교세포는 또한 희귀돌기아교세포의 전구체(precursor)나 신경세포나 성상교세포로도 분화가 가능하다.<sup>22)</sup> NG2-세포의 결핍이나 이상 소견은 신경세포의 마이엘린 수초화의 장애를 유발하여 신경기능 이상을 초래한다.<sup>23)</sup> 성상교세포는 신경아교세포 중에 가장 많이 분포를 하고 있으며 혈액과 신경세포 사이에서 영양분을 이동시키는 역할을 한다. 성상교세포는 혈액뇌장벽(blood-brain barrier, BBB)을 구성하고 있는 중요한 요소이며 신경세포 내에서 에너지 대사과정, 혈류량, 그리고 신경성장인자(neurotrophin) 생성을 조절하며 중추신경계 안에서 신경세포를 이동(migration)시키고 분화(differentiation)를 유도하는 역할을 한다. 그리고 무엇보다도 성상교세포에는 신경전달물질에 작용을 하는 수용체들이 다른 신경아교세포들보다 많이 분포하고 있다.<sup>7)</sup> 또한 성상교세포는 신경세포의 세포질 내의 철분(iron)

농도 조절과 신경활성 물질(neuroactive substance)들을 조절하여 중추신경계의 대사항상성(homeostasis)을 유지하는 데에도 중요한 역할을 한다고 알려져 있다.<sup>20)</sup>

신경세포와 성상교세포의 상호작용(interaction)에 대해서는 1990년대부터 많은 연구가 이루어 졌으며 성상교세포를 시냅스의 세 번째 요소로 간주하여 “tripartite synapse hypothesis”가 제안되기도 하였다.<sup>24)</sup> 성상교세포는 시냅스에서 흥분성 신호전달을 조절하는 작용을 한다. 포유류의 중추신경계에서 가장 많이 분포하고 있는 글루타메이트 시냅스에서 성상교세포는 신경세포 안팎의 글루타메이트 농도를 조절하는 기능이 있어서 시냅스 안에서 흥분성 신호전달과 억제성 신호전달을 조절하는 기능을 한다고 알려져 있다.<sup>25)</sup>

### 신경아교세포와 우울증의 연관성

우울증 환자들의 뇌 사후검사를 통한 여러 연구 결과에 의하면 우울증 환자의 중추신경계 피질의 신경아교세포 숫자가 감소되어 있었다. 특히 전전두엽 피질(prefrontal cortex)과 대상회 피질(cingulate cortex)에서 신경아교세포가 감소되는 것이 두드러지게 관찰되었다.<sup>26)</sup> 신경아교세포 중에서도 성상교세포가 기분장애의 발현성과 연관성이 좀 더 큰 것으로 알려져 있다. 중추신경계에 있는 성상교세포의 표지자(marker)로 알려진 신경교섬유질산성단백질(glial fibrillary acid protein, 이하 GFAP)이 우울증 동물모델과 우울증 환자의 대뇌피질과 변연계(limbic system)에서 감소되는 것으로 확인되었다.<sup>9)27)</sup> 말초혈액에서는 신경아교세포 변성(degeneration)의 표지자인 S100B 단백질의 발현이 우울증 증상이 심해지면서 증가하고 항우울제에 의해서 S100B 단백질의 발현이 감소되는 것이 확인되었다.<sup>28)</sup> 그리고 기분장애 환자들의 중추신경계에서 신경아교세포의 변화를 가장 확실하게 관찰할 수 있는 부위는 전전두엽 피질(prefrontal cortex)이다.<sup>29)</sup> 또한 우울증 환자의 편도체와 소뇌에서 성상교세포의 밀도와 GFAP의 발현이 우울증 환자에게서 조현병, 양극성장애 그리고 정상대조군에서 보다 감소하는 것으로 발견되었다.<sup>30-33)</sup> 하지만 다른 연구들에 의하면 기분장애 환자들에게서 신경아교세포와 GFAP의 발현의 감소가 관찰이 되지 않은 경우도 있었는데, 이는 전전두엽피질이나 편도체가 아닌 다른 부위를 조사하였거나 나이가 너무 어린 환자를 대상으로 연구를 시행하였기 때문으로 생각되어진다.<sup>24)</sup> 이러한 연구 결과들을 종합하여 보면 성상교세포와 성상교세포의 표지자들(GFAP, S100, glutamate transporter)의 감소는 우울증 발생의 중요한 병태생리로 여겨진다. 그리고 성상교세포 이외에도 희귀돌기아교세포도 기분장애의 발생에 중요한 역할을 하고 있다.<sup>11)</sup>

성상교세포의 주된 기능은 앞서 이야기를 한 것과 같이 뇌의 시냅스에서 글루타메이트의 흡수와 분비를 조절하는 것이다. 성상교세포가 뇌 안의 글루타메이트 90%의 대사와 재흡수를 담당하고 있다.<sup>33)</sup> 그러므로 성상교세포의 감소는 글루타메이트 재흡수의 감소를 의미하고 시냅스 간극(synaptic cleft)에 글루타메이트가 과도하게 축적된다. 그리하여 글루타메이트에 의한 흥분성-억제성 신호성의 균형이 깨지고 우울증이 발생하게 되는 것이다. 우울증 환자의 뇌와 뇌척수액에서 글루타메이트의 농도가 증가되어 있고 글루타메이트 수용체를 억제시키는 약물이 항우울 효과를 나타내는 것이 이를 증명하는 연구 결과들이다.<sup>34)</sup>

시냅스 기능 조절의 문제 이외에도 신경아교세포의 감소는 스트레스와 우울증에 의한 신경세포의 위축에 의해서 발생할 수 있다. 우울증 환자의 전전두엽 피질과 만성스트레스를 받은 우울증 동물 모델에서 GABA 간재신경세포(GABAergic interneuron)의 숫자가 감소된 것이 발견되었다.<sup>35)</sup> 간재신경세포는 글루타메이트에 의해서 흥분되는 신경세포를 억제시키는 역할을 하기 때문에 간재신경세포의 위축은 신경세포에서 글루타메이트/GABA 불균형을 유발시킨다. 그리고 핵자기공명 분광법(magnetic resonance spectroscopy)을 이용한 연구에서 GABA 신호전달의 교란과 GABA 농도의 감소가 우울증 환자의 중추신경계에서 관찰되었다.<sup>36)</sup> 성상교세포의 사멸(death)과 기능 이상(dysfunction)도 우울증의 발생과 연관이 있는 것으로 동물실험에서 확인이 되었다. 장기간 예측 불가능한 스트레스(chronic unpredictable stress)를 받은 쥐의 전전두엽 피질에서 성상교세포가 사멸되는 것이 관찰이 되었다.<sup>37)38)</sup> 장기간 예측 불가능한 스트레스는 또한 쥐의 해마(hippocampus)에서 성상교세포와 GFAP 단백질의 발현을 감소시켰는데 성상교세포의 GFAP 단백질의 발현의 감소와 우울증 증상들이 항우울제에 의해서 역전이 되는 것이 관찰되었다.<sup>39)</sup> 장기간 예측 불가능한 스트레스 이외에도 심리적 스트레스(psychological stress)와 모성박탈(maternal deprivation)이 우울증 동물모델에서 성상교세포의 사멸을 촉진하는 것도 확인되었다. 특히 모성박탈이 된 쥐에게서 우울증의 표현형이 발생하는 것으로 보아 후성유전학적 기전이 우울증의 발생에 관여할 것으로 추정할 수 있다.<sup>40)</sup> 이렇듯 신경아교세포의 사멸이 우울증의 발생을 유발시킬 수 있다는 것이 임상연구나 동물모델 실험에서 확인이 되지만 신경아교세포의 사멸이 어떠한 이유로 발생하는지는 아직 명확하게 알려져 있지 않다. 단지 스트레스나 독소(toxin)와 같은 환경적인 요인과 유전적 취약성에 의해서 신경아교세포의 사멸이 유발된다고 가정을 하고 있다.

우울증의 동물모델 실험에서 흔히 사용되는 위스타-교토

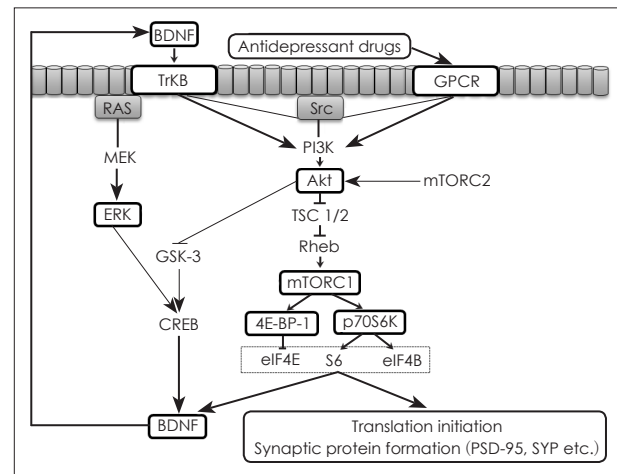
(Wistar-Kyoto) 쥐와 스프라그-다우리(Sprague-Dawley) 쥐에게 같은 스트레스를 주었을 때 성상교세포 표지자인 GFAP와 S100B의 발현이 위스타-교토 쥐에서 좀 더 저하되는 것이 확인되었다. 위스타-교토 쥐가 스트레스에 대해서 우울증과 불안 증상의 표현형이 잘 나타나는 품종(strain)이기 때문에 성상교세포의 사멸에 유전적인 요인이 있음을 추정해 볼 수 있다.<sup>28)</sup> 또한 성상교세포는 신경전달물질에 의해서도 활성이 조절되는데 베타-아드레날린 수용체( $\beta$ -adrenergic receptor)의 활성은 GFAP의 발현을 증가시키고 세로토닌(serotonin)은 감소를 시킨다고 한다.<sup>9)</sup> 그리고 만성적인 스트레스와 코르티코스테론(corticosterone) 처치는 대뇌 피질과 해마에서 GFAP messenger RNA(mRNA)의 발현을 감소시킨다고 한다.<sup>41)</sup> 우울증에서는 또한 뇌유발성장인자, 섬유아세포 성장인자 2(fibroblast growth factor 2, FGF2), 그리고 신경아교세포 유발 성장인자(glial derived neurotrophic factor, GDNF)의 발현이 감소되어 있다고 알려져 있는데 이들의 감소가 성상교세포 위축의 결과인지는 명확하지가 않다.<sup>42)</sup>

## 성상교세포에 의한 글루타메이트 조절과 우울증의 연관성

신경아교세포, 특히 성상교세포의 변성과 기능 이상으로 유발된 글루타메이트와 GABA의 균형 이상이 우울증 모델의 새로운 이론으로 주목을 받고 있다. 성상교세포에서 글루타메이트를 분비하고 재흡수를 조절하는 것은 시냅스에서 가장 중요한 기능이다. 성상교세포가 어떻게 글루타메이트 대사를 조절하는지를 알아보기 위해서 글루타메이트 운반체(glutamate transporter)에 대한 연구들이 있어 왔다. 우울증 환자의 사후검사 연구에 의하면 전전두엽 피질과 대상회(cingulate)에서 글루타메이트 운반체의 발현 정도가 감소되었음이 확인되었다.<sup>43)</sup> 그리고 스트레스를 받은 쥐의 해마에서 글루타메이트 운반체인 신경아교 글루타메이트 운반체(glial glutamate transporter 1, GLT1)의 발현과 활성화도 감소되어 있었다.<sup>44)</sup> 쥐의 편도체에서 성상교세포의 글루타메이트의 흡수를 차단시키면 사회성(sociality)이 결여되고 일주기 리듬(circadian rhythm)의 교란이 발하여 우울증과 유사한 표현형이 발생하는 것도 관찰되었다.<sup>45)</sup>

글루타메이트의 활성화에 의하여 항우울효과가 나타나는 것도 관찰되었는데 이는 신경세포에서의 mammalian target of rapamycin(이하 mTOR) 신호전달체계의 활성화에 연관이 있다. mTOR 신호전달체계의 활성화가 항우울작용을 유발시킬 수 있으며 그 작용기전은 글루타메이트 수용체와 연관이 있다고 알려져 있다. NMDA 수용체의 비선택적 억제제(non-

selective antagonist)인 ketamine이 전임상 및 임상실험 결과들에 의하면 ketamine을 기존의 항우울제에 반응을 보이지 않던 우울증 환자에게 마취를 유발하지 않는 농도로 정맥주사를 하였을 때 우울증 증상들이 급속하게 감소되는 것이 관찰되었지만 그 효과는 수일 내에 감소하는 것으로 관찰되었다.<sup>34)</sup> Ketamine의 항우울작용은 동물실험을 통해서도 확인이 되는데 ketamine은 강제수영검사(forced swimming test, FST)에서 부동자세(immobility) 시간을 줄여주고, 해마에서 brain-derived neurotrophic factor(BDNF)의 발현을 증가시켰다.<sup>46)</sup> 또 다른 연구로 Li 등<sup>47)</sup> ketamine의 빠른 항우울효과를 밝히기 위해 시냅스 가소성에 대한 빠른 영향과 그에 따른 변화를 일으키는 세포 신호전달체계를 조사하였다. Ketamine이 마취제로 사용되는 농도보다 훨씬 낮은 농도에서 항우울효과를 보였으며, 쥐의 전전두엽에서 단백질 합성을 조절하는 mTOR를 비롯하여 하위 신호체계인 eukaryotic initiation factor 4E(eIF4E)-binding protein 1(4E-BP-1), p70S6 kinase(p70S6K)를 30분부터 2시간까지 인산화시키고 mTOR과 성장인자 신호전달을 연계하는 extracellular-signal-regulated kinase(ERK), protein kinaseB(PKB, Akt)를 활성화시켰다(Fig. 1). mTOR 활성화는 새로운 시냅스의 형성, 성숙과 기능에 필요하므로 시



**Fig. 1.** Schematic diagram of signaling pathways related to the antidepressant drugs.<sup>46)</sup> Schematic diagram of signaling pathways related to the antidepressant drugs. The diagram is drawn using information from Duman et al.,<sup>48)</sup> Laplante and Sabatini,<sup>50)</sup> and Jernigan et al.<sup>51)</sup> BDNF : brain-derived neurotrophic factor, GPCR : G-protein coupled receptor, ERK : extracellular-signal-regulated kinase, mTOR : mammalian target of rapamycin, eIF4E : eukaryotic initiation factor 4E, 4E-BP-1 : eIF4E-binding protein 1, CREB : cyclic-AMP-response elementbinding protein, PSD-95 : postsynaptic density protein 95, p70S6K : p70S6 kinase, TrkB : tyrosine-related kinase B, GPCR : G protein coupled receptors, RAS : rat sarcoma, Src : sarcoma, PI3K : phosphoinositide 3-kinase, Akt : protein Kinase B (PKB), TSC : tuberous sclerosis complex, GSK : glycogen synthase kinase 3, eIF4B : eukaryotic translation initiation factor 4B, SYP : synaptophysin, Rheb : ras homolog enriched in brain, MEK : mitogen-activated protein kinase kinase, AMP : adenosine monophosphate.

냅스 단백질 발현을 조사한 결과 ketamine에 의해 synapsin 1, postsynaptic density protein 95 (PSD-95)와 glutamate receptor 1(GluR1)이 2시간부터 증가하였다.<sup>47)</sup>

mTOR은 단백질 인산화효소(protein kinase)의 활성을 가지고 있으며, 이 활성은 주로 세포 외부의 영양상태와 성장인자에 의해 조절되며, 신경회로 및 행동적 장기조절에 있어서 중심적 역할을 하는 단백질 합성과정을 비롯한 세포성장(cell growth), 세포분화(cell differentiation), 세포사멸(apoptosis), 세포생존(cell survival), 전사(transcription) 등 세포 내의 필수과정을 조절에 관여한다고 알려져 있다.<sup>48)</sup>

mTOR 복합체(complex)는 두 가지로 알려져 있다. mTOR1 복합체(mTOR complex 1)는 성장인자, 아미노산(amino acid), 에너지(energy) 등에 의해서 활성이 되어 단백질과 지질의 합성을 촉진시키고 세포 소기관들의 생성을 촉진하여 세포 성장과 증식에 관여하며 자기소화작용(autophagy)을 제한하여 세포내 이화작용을 조절하고 4E-BP-1과 p70S6K를 인산화시켜서 단백질 합성을 조절하지만 스트레스에 의해서는 이들 활성이 억제된다. mTOR2 복합체(mTOR complex 2)는 성장인자에 의해서 활성이 이루어지며 mTORC2의 작용기전은 mTORC1보다 잘 알려져 있지는 않지만 주로 세포골격 조직화(cytoskeletal organization)와 액틴 리모델링(actin remodeling) 작용에 관여하는 것으로 추정되고 있다.<sup>48)</sup> 이와 같은 mTOR 신호전달체계가 우울증의 병태생리와 새로운 항우울제 개발에 있어서 중요성이 부각되고 있지만, 기분장애와 mTOR 신호전달체계에 대한 연구는 많지 않은 실정이다. 그리고 ketamine의 임상적 효과를 통해서 우울증의 새로운 신경회로와 하부의 신호전달체계를 밝혀내야 하고 NMDAR이 우울증에 어떤 작용을 하는지에 대해 좀 더 연구가 되어야 하는 상황이다.

## 결론

지금까지 연구 결과들에 의하면 전전두엽 피질의 신경아교세포, 특히 성상교세포가 기분조절에 중요한 역할을 하고 있다는 것을 알 수 있다. 또한 신경아교세포와 성상교세포의 변형이 우울증 동물모델과 우울증 환자들에게서 관찰이 되며 이는 항우울제 개발의 새로운 치료 목표가 될 수 있다. 하지만 아직 기분장애 환자에게서 어떠한 기전으로 신경아교세포와 성상교세포가 사멸을 하는지 명확하게 밝혀져 있지 않으므로 이에 대한 연구가 지속적으로 진행이 되어야 할 것이다.

**중심 단어:** 기분장애 · 아교세포 · 성상교세포 · 병리생리 · 항우울제.

## Conflicts of interest

The authors have no financial conflicts of interest.

## REFERENCES

- 1) Pittenger C, Duman RS. Stress, depression, and neuroplasticity: a convergence of mechanisms. *Neuropsychopharmacology* 2008;33: 88-109.
- 2) Manji HK, Drevets WC, Charney DS. The cellular neurobiology of depression. *Nat Med* 2001;7:541-547.
- 3) Massart R, Mongeau R, Lanfumey L. Beyond the monoaminergic hypothesis: neuroplasticity and epigenetic changes in a transgenic mouse model of depression. *Philos Trans R Soc Lond B Biol Sci* 2012; 367:2485-2494.
- 4) Rajkowska G. Postmortem studies in mood disorders indicate altered numbers of neurons and glial cells. *Biol Psychiatry* 2000;48: 766-777.
- 5) Cotter D, Mackay D, Landau S, Kerwin R, Everall I. Reduced glial cell density and neuronal size in the anterior cingulate cortex in major depressive disorder. *Arch Gen Psychiatry* 2001;58:545-553.
- 6) Ongür D, Drevets WC, Price JL. Glial reduction in the subgenual prefrontal cortex in mood disorders. *Proc Natl Acad Sci U S A* 1998; 95:13290-13295.
- 7) Rajkowska G, Miguel-Hidalgo JJ, Wei J, Dilley G, Pittman SD, Meltzer HY, et al. Morphometric evidence for neuronal and glial prefrontal cell pathology in major depression. *Biol Psychiatry* 1999;45: 1085-1098.
- 8) Johnston-Wilson NL, Sims CD, Hofmann JP, Anderson L, Shore AD, Torrey EF, et al. Disease-specific alterations in frontal cortex brain proteins in schizophrenia, bipolar disorder, and major depressive disorder. The Stanley Neuropathology Consortium. *Mol Psychiatry* 2000;5:142-149.
- 9) Miguel-Hidalgo JJ, Baucom C, Dilley G, Overholser JC, Meltzer HY, Stockmeier CA, et al. Glial fibrillary acidic protein immunoreactivity in the prefrontal cortex distinguishes younger from older adults in major depressive disorder. *Biol Psychiatry* 2000;48:861-873.
- 10) Uranova NA, Vostrikov VM, Orlovskaya DD, Rachmanova VI. Oligodendroglial density in the prefrontal cortex in schizophrenia and mood disorders: a study from the Stanley Neuropathology Consortium. *Schizophr Res* 2004;67:269-275.
- 11) Vostrikov VM, Uranova NA, Orlovskaya DD. Deficit of perineuronal oligodendrocytes in the prefrontal cortex in schizophrenia and mood disorders. *Schizophr Res* 2007;94:273-280.
- 12) Hamidi M, Drevets WC, Price JL. Glial reduction in amygdala in major depressive disorder is due to oligodendrocytes. *Biol Psychiatry* 2004;55:563-569.
- 13) Smiałowska M, Szewczyk B, Woźniak M, Wawrzak-Wleciał A, Domin H. Glial degeneration as a model of depression. *Pharmacol Rep* 2013;65:1572-1579.
- 14) Hashimoto K, Sawa A, Iyo M. Increased levels of glutamate in brains from patients with mood disorders. *Biol Psychiatry* 2007;62:1310-1316.
- 15) Feyissa AM, Chandran A, Stockmeier CA, Karolewicz B. Reduced levels of NR2A and NR2B subunits of NMDA receptor and PSD-95 in the prefrontal cortex in major depression. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry* 2009;33:70-75.
- 16) Yang J, Shen J. In vivo evidence for reduced cortical glutamate-glutamine cycling in rats treated with the antidepressant/antipanic drug phenelzine. *Neuroscience* 2005;135:927-937.
- 17) Paul IA, Skolnick P. Glutamate and depression: clinical and preclinical studies. *Ann N Y Acad Sci* 2003;1003:250-272.
- 18) Skolnick P, Layer RT, Popik P, Nowak G, Paul IA, Trullas R. Adaptation of N-methyl-D-aspartate (NMDA) receptors following antidepressant treatment: implications for the pharmacotherapy of de-

- pression. *Pharmacopsychiatry* 1996;29:23-26.
- 19) **Bunney BG, Bunney WE.** Rapid-acting antidepressant strategies: mechanisms of action. *Int J Neuropsychopharmacol* 2012;15:695-713.
  - 20) **Largo C, Cuevas P, Somjen GG, Martín del Río R, Herreras O.** The effect of depressing glial function in rat brain in situ on ion homeostasis, synaptic transmission, and neuron survival. *J Neurosci* 1996; 16:1219-1229.
  - 21) **Nishiyama A, Komitova M, Suzuki R, Zhu X.** Polydendrocytes (NG2 cells): multifunctional cells with lineage plasticity. *Nat Rev Neurosci* 2009;10:9-22.
  - 22) **Swiss VA, Nguyen T, Dugas J, Ibrahim A, Barres B, Androulakis IP, et al.** Identification of a gene regulatory network necessary for the initiation of oligodendrocyte differentiation. *PLoS One* 2011;6: e18088.
  - 23) **Buller B, Chopp M, Ueno Y, Zhang L, Zhang RL, Morris D, et al.** Regulation of serum response factor by miRNA-200 and miRNA-9 modulates oligodendrocyte progenitor cell differentiation. *Glia* 2012; 60:1906-1914.
  - 24) **Rodnight RB, Gottfried C.** Morphological plasticity of rodent astroglia. *J Neurochem* 2013;124:263-275.
  - 25) **Wierońska JM, Pilc A.** Metabotropic glutamate receptors in the tripartite synapse as a target for new psychotropic drugs. *Neurochem Int* 2009;55:85-97.
  - 26) **Sanacora G, Banasr M.** From pathophysiology to novel antidepressant drugs: glial contributions to the pathology and treatment of mood disorders. *Biol Psychiatry* 2013;73:1172-1179.
  - 27) **Gosselin RD, Gibney S, O'Malley D, Dinan TG, Cryan JF.** Region specific decrease in glial fibrillary acidic protein immunoreactivity in the brain of a rat model of depression. *Neuroscience* 2009;159:915-925.
  - 28) **Schroeter ML, Abdul-Khalik H, Diefenbacher A, Blasig IE.** S100B is increased in mood disorders and may be reduced by antidepressant treatment. *Neuroreport* 2002;13:1675-1678.
  - 29) **Miguel-Hidalgo JJ, Rajkowska G.** Comparison of prefrontal cell pathology between depression and alcohol dependence. *J Psychiatr Res* 2003;37:411-420.
  - 30) **Altshuler LL, Abulseoud OA, Foland-Ross L, Bartzokis G, Chang S, Mintz J, et al.** Amygdala astrocyte reduction in subjects with major depressive disorder but not bipolar disorder. *Bipolar Disord* 2010; 12:541-549.
  - 31) **Bowley MP, Drevets WC, Ongür D, Price JL.** Low glial numbers in the amygdala in major depressive disorder. *Biol Psychiatry* 2002; 52:404-412.
  - 32) **Fatemi SH, Laurence JA, Araghi-Niknam M, Stary JM, Schulz SC, Lee S, et al.** Glial fibrillary acidic protein is reduced in cerebellum of subjects with major depression, but not schizophrenia. *Schizophr Res* 2004;69:317-323.
  - 33) **John CS, Smith KL, Van't Veer A, Gompf HS, Carlezon WA Jr, Cohen BM, et al.** Blockade of astrocytic glutamate uptake in the prefrontal cortex induces anhedonia. *Neuropsychopharmacology* 2012; 37:2467-2475.
  - 34) **Zarate CA Jr, Singh JB, Carlson PJ, Brutsche NE, Ameli R, Luckenbaugh DA, et al.** A randomized trial of an N-methyl-D-aspartate antagonist in treatment-resistant major depression. *Arch Gen Psychiatry* 2006;63:856-864.
  - 35) **Zadrozna M, Nowak B, Łason-Tyburkiewicz M, Wolak M, Sowa-Kućma M, Papp M, et al.** Different pattern of changes in calcium binding proteins immunoreactivity in the medial prefrontal cortex of rats exposed to stress models of depression. *Pharmacol Rep* 2011; 63:1539-1546.
  - 36) **Sanacora G, Saricicek A.** GABAergic contributions to the pathophysiology of depression and the mechanism of antidepressant action. *CNS Neurol Disord Drug Targets* 2007;6:127-140.
  - 37) **Banasr M, Chowdhury GM, Terwilliger R, Newton SS, Duman RS, Behar KL, et al.** Glial pathology in an animal model of depression: reversal of stress-induced cellular, metabolic and behavioral deficits by the glutamate-modulating drug riluzole. *Mol Psychiatry* 2010; 15:501-511.
  - 38) **Banasr M, Duman RS.** Glial loss in the prefrontal cortex is sufficient to induce depressive-like behaviors. *Biol Psychiatry* 2008;64: 863-870.
  - 39) **Liu Q, Li B, Zhu HY, Wang YQ, Yu J, Wu GC.** Clomipramine treatment reversed the glial pathology in a chronic unpredictable stress-induced rat model of depression. *Eur Neuropsychopharmacol* 2009; 19:796-805.
  - 40) **Czéh B, Simon M, Schmelting B, Hiemke C, Fuchs E.** Astroglial plasticity in the hippocampus is affected by chronic psychosocial stress and concomitant fluoxetine treatment. *Neuropsychopharmacology* 2006;31:1616-1626.
  - 41) **Nichols NR, Osterburg HH, Masters JN, Millar SL, Finch CE.** Messenger RNA for glial fibrillary acidic protein is decreased in rat brain following acute and chronic corticosterone treatment. *Brain Res Mol Brain Res* 1990;7:1-7.
  - 42) **Rajkowska G, Stockmeier CA.** Astrocyte pathology in major depressive disorder: insights from human postmortem brain tissue. *Curr Drug Targets* 2013;14:1225-1236.
  - 43) **Chaudhry FA, Lehre KP, van Lookeren Campagne M, Ottersen OP, Danbolt NC, Storm-Mathisen J.** Glutamate transporters in glial plasma membranes: highly differentiated localizations revealed by quantitative ultrastructural immunocytochemistry. *Neuron* 1995;15: 711-720.
  - 44) **Zink M, Vollmayr B, Gebicke-Haerter PJ, Henn FA.** Reduced expression of glutamate transporters vGluT1, EAAT2 and EAAT4 in learned helpless rats, an animal model of depression. *Neuropharmacology* 2010;58:465-473.
  - 45) **Lee Y, Gaskins D, Anand A, Shekhar A.** Glia mechanisms in mood regulation: a novel model of mood disorders. *Psychopharmacology (Berl)* 2007;191:55-65.
  - 46) **Garcia LS, Comim CM, Valvassori SS, Réus GZ, Barbosa LM, Andreazza AC, et al.** Acute administration of ketamine induces antidepressant-like effects in the forced swimming test and increases BDNF levels in the rat hippocampus. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry* 2008;32:140-144.
  - 47) **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.
  - 48) **Duman RS, Malberg J, Thome J.** Neural plasticity to stress and antidepressant treatment. *Biol Psychiatry* 1999;46:1181-1191.
  - 49) **Lee JG, Seo MK, Park SW, Baek JH, Kim YH.** Understanding the molecular biology in the pathogenesis of depression. *Korean J Psychopharmacol* 2012;23:147-154.
  - 50) **Laplante M, Sabatini DM.** mTOR signaling at a glance. *J Cell Sci* 2009;122(Pt 20):3589-3594.
  - 51) **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.