SPECIAL ARTICLE ISSN 1225-8709 / eISSN 2005-7571
Korean J Biol Psychiatry 2016;23(1):1-11

새로운 우울증 치료 약물

부산대학교병원 정신건강의학과,[1] 부산대학교 의과대학 정신건강의학교실[2]
정 희 정[1] · 문 은 수[1,2]

Novel Pharmacological Treatment for Depression

Hee Jeong Jeong, MD,[1] Eunsoo Moon, MD[1,2]

[1]Department of Psychiatry, Pusan National University Hospital, Busan, Korea
[2]Department of Psychiatry, Pusan National University School of Medicine, Busan, Korea

Development of various antidepressants such as monoamine oxidase inhibitors, tricyclic antidepressants, selective serotonin reuptake inhibitors, serotonin norepinephrine reuptake inhibitors, and noradrenergic and specific serotonergic antidepressant has led to a tremendous progression of pharmaceutical treatment for depression, but still there are some limitations of current antidepressants, such as treatment-resistant depression and delayed onset of antidepressants. The pathogenesis of depression is unclear because depression is a heterogeneous disease state, and the mechanisms of antidepressants remain uncertain as well. Nevertheless, in an attempt to develop novel antidepressants, some trials have been conducted based on the potential biological mechanism discovered in the numerous research results. This review will provide information about the potential novel antidepressants and the current states of clinical studies using them. In particular, some potential novel antidepressants anti-inflammatory agents, antioxidants, anticholinergics, modulators of Hypothalamic Pituitary Adrenal Axis, glutamate, and opioid systems, as well as some neuropeptides such as susbstance P, neuropeptide Y, and galanin will be discussed.

Key Words Depressive disorder · Treatment-resistant depression · Novel antidepressant · Pharmacotherapy.

Received: January 20, 2016 / **Revised:** January 28, 2016 / **Accepted:** February 1, 2016
Address for correspondence: Eunsoo Moon, MD
Department of Psychiatry, Pusan National University Hospital, 179 Gudeok-ro, Seo-gu, Busan 49241, Korea
Tel: +82-51-240-7303, **Fax:** +82-51-248-3648, **E-mail:** esmun@hanmail.net

서 론

모노아민 산화효소 억제제(monoamine oxidase inhibitor, 이하 MAO 억제제)와 삼환계 항우울제(tricyclic antidepressant, 이하 TCA) 계열의 항우울제들이 개발되면서 우울증의 약물치료 시대가 열렸다.[1)] 그 뒤를 이어 선택적 세로토닌 재흡수 억제제(selective serotonin reuptake inhibitor, 이하 SSRI)와 세로토닌 노르에피네프린 재흡수 억제제(serotonin norepinephrine reuptake inhibitor, SNRI), 도파민 노르에피네프린 재흡수 억제제(dopamine norepinephrine reuptake inhibitor, DNRI), 노르아드레날린-세로토닌계 항우울제(noradrenergic and specific serotonergic antidepressant, NaSSA) 계열의 항우울제들이 개발되면서 MAO 억제제와 TCA 계열의 항우울제와 유사한 치료효과를 지니면서도 부작용이 많이 감소하여 우울증의 약물치료가 한층 발전하게 되었다.[2)3)] 하지만, 이러한 약물들을 단독요법 또는 병합요법으로 충분히 사용하더라도 치료가 되지 않는 치료 저항성 우울증이 여전히 존재하고 있다.[4)5)]

치료 저항성 우울증을 극복하기 위해 갑상선 호르몬이나 양극성장애에서 사용하는 항정신병약물과 기분조절제를 우울증 치료에 이용함으로써 치료 저항성 우울증의 치료반응을 조금 더 높이기는 하였지만, 그 역시 한계가 있다.[6)] 항정신병약물과 기분조절제의 장기 사용에 따른 부작용의 발생 위험성이 문제가 될 수 있고, 이러한 약물을 사용하더라도 여전히 우울증상이 관해에 이르지 못하는 경우가 있다.[7)] 뿐만 아니라, 현재까지 개발된 항우울제는 치료효과가 발생하기까

Copyright © 2016 Korean Society of Biological Psychiatry

지 수주에서 수개월의 시간이 걸리는 측면도 우울증 환자를 고통스럽게 하는 요소가 되고 있다.[8)9)] 따라서 이러한 우울증 치료의 한계점들을 극복하기 위한 노력이 중요하다. 최근에는 세로토닌 수용체 길항제나 멜라토닌 길항제가 개발되어 치료에 이용되고 있다.[10)11)] 이러한 항우울제들은 우울증 치료 방법을 보다 다양하게 한 측면들이 있다는 점에서 관심을 받고 있지만, 우울증 치료의 한계점들을 충분히 해결하지는 못하고 있는 현실이다.[12)]

그동안 우울증의 병태생리나 항우울제의 기전을 밝히기 위한 많은 연구들이 진행되어 왔다.[13)14)] 그러나 아직까지도 우울증의 병태생리와 항우울제의 기전에 대해서 모든 부분들이 명확하게 밝혀져 있지는 않다. 하지만, 지금까지 알려진 생물학적인 기전을 응용하여 새로운 항우울제를 개발하기 위한 시도들이 계속 이어지고 있다.[14)15)] 이러한 시도들이 항우울제의 개발로 모두 이어지는 것은 아니겠지만, 우울증 치료의 한계점들을 극복하기 위한 현재의 노력들이 어떻게 진행되고 있는지를 이해하는 것은 미래의 우울증 치료를 부분적으로나마 예측하는 데 도움이 될 수 있다. 따라서 본 논문에서는 잠재적인 항우울제로 관심을 받고 있는 뇌염증반응(neuroinflammation) 조절제, 산화적 스트레스(oxidative stress) 조절제, 항콜린성 약물, 시상하부-뇌하수체-부신 축(Hypothalamic Pituitary Adrenal Axis, 이하 HPA 축) 조절제, 글루타메이트(glutamate) 조절제, opioid 조절제, substance P, neuropeptide Y, galanin과 같은 신경펩타이드(neuropeptide) 조절제에 대한 내용들을 소개하고자 한다.

본 론

뇌 염증반응(Neuroinflammation) 조절과 관련된 잠재적 항우울제

뇌의 염증반응(neuroinflammation)이 우울증의 병태생리와 관련이 있다는 연구들이 있다.[16)] 뇌에서 염증성 사이토카인(inflammatory cytokines)이 증가하게 되면, indolamine 2,3-dioxygenase(IDO) 효소를 증가시켜 세로토닌(serotonin)의 전구물질인 트립토판(tryptophan)을 키누레닌(kynurenine)으로 대사시키게 되므로, 결과적으로는 세로토닌의 농도를 감소시키게 되어 우울증을 유발할 수 있다.[17)18)] 또한 tumor necrosis factor-alpha(이하 TNF-α)나 inteleukin-1β(IL-1β)와 같은 염증성 사이토카인이 신경교세포(microglia)를 과활성화시키게 되어 신경가소성(neuroplasticity)을 감소시키고, 결과적으로는 기분조절과 관련된 신경회로의 기능을 저하시켜 우울증을 유발할 수 있다.[19)20)] 또한 신경교세포의 과활성화는 글루타메이트(glutamate) 수용체를 활성화시키는 방향으로도 작용하여 우울증을 유발하기도 한다.[19)21)] 뿐만 아니라 염증성 사이토카인은 HPA 축을 활성화시키고, 억제성 되먹이기전(inhibitory feedback loop)을 억제하여 코티솔(cortisol)을 증가시키게 되어 신경가소성을 감소시켜 우울증을 유발할 수도 있다.[22)] 또한 HPA 축이 활성화되면 트립토판을 대사하는 tryptophan 2,3-dioxygenase(TDO) 효소를 활성화시켜 트립토판을 감소시키기 때문에 우울증이 유발될 수 있다.[23)] 이처럼 뇌의 염증반응이 우울증과 관련이 있기 때문에 non-steroidal anti-inflammatory drugs(이하 NSAID)나 TNF-α 길항제나 오메가3(omega 3)나 컬큐민(curcumin) 등과 같은 항염증제(anti-inflammatory agent)가 항우울제로 작용할 수 있다.

NSAID 중에서 cyclooxygenase-1(COX-1)과 cyclooxygenase-2(이하 COX-2)의 비가역적 억제제로 알려져 있는 aspirin(acetyl-salicylic acid)은 여러 임상연구들에서 기존의 항우울치료에 병합요법으로 사용하였을 때 항우울효과가 있는 것으로 확인되었다.[24)] 뿐만 아니라 COX-2 선택적 억제제에 해당하는 celecoxib도 우울증 환자들을 대상으로 한 여러 임상연구들에서 기존의 항우울제에 병합요법으로 사용되었을 때 항우울효과를 지니는 것으로 조사되었다.[25)26)]

TNF-α 길항제 중에서 infliximab은 현재 자가면역질환의 치료제로 사용되고 있지만, 치료저항성 우울증의 치료제로서도 관심을 받고 있다.[27)] 치료저항성 우울증 환자를 대상으로 infliximab의 정맥투여의 항우울효과를 확인하기 위한 무작위 대조군 연구에서 infliximab(5 mg/kg)이 위약과 항우울효과의 유의한 차이를 보이지 못했지만, 염증반응의 지표인 hsCRP의 값(5 mg/dL 이상)이 높은 군에서는 항우울효과가 유의하게 확인되었다.[28)]

오메가3는 불포화지방산의 한 종류로 항염증효과를 지니며, 염증성 사이토카인의 생성을 억제하 는 효과를 지니므로 항우울효과를 지닐 수 있다.[29)] 주요우울장애 환자를 대상으로 SSRI와 오메가3의 병합요법의 항우울효과를 확인하기 위한 여러 연구들에서 항우울효과가 확인되었다.[30-32)] 컬큐민도 강력한 항염증효과와 항산화효과를 지닌 천연물로서 항우울효과가 있을 수 있다.[33)] 동물연구에서는 항우울효과가 있는 것으로 알려져 왔지만, 임상연구들에서는 아직 항우울효과가 아직 명확하게 입증되지는 못했다.[34-38)]

Tetracycline 계열의 항생제에 속하는 doxycycline과 minocylcine도 강력한 항염증효과를 지니므로 항우울효과를 지닐 수 있다.[39)] Doxycycline의 경우에는 동물연구에서는 항우울효과가 있다고 알려져 있으나 임상연구는 아직 시행되지 않았다.[40)] 반면에 minocylcine의 경우는 양극성우울장애 환자에서 임상시험이 시행되었고, 그 외에서 주요우울장애환자

(NCT01574742)나 양극성우울장애 환자(NCT01429272, NCT01514422, NCT01403662)를 대상으로 한 다수의 임상시험이 진행 중에 있다.[41-45]

산화적 스트레스(Oxidative stress) 조절과 관련된 잠재적 항우울제

뇌세포에 작용하는 산화적 스트레스(oxidative stress)는 우울증과 관련이 있다는 연구들이 있다.[46][47] 활성산소(reactive oxygen species, ROS)나 활성질소(reactive nitrogen species, RNS)들이 세포사멸경로(apoptotic pathway)를 활성화 시킬 수 있고, 반대로 글루타치온(glutathione), 글루타치온 과산화제(glutathione peroxidase), 카탈라제(catalase), superoxide dismutase(SOD), 멜라토닌(melatonin), 코엔자임 Q10(coenzyme Q10) 등과 같은 항산화물질들은 활성산소와 활성질소에 의한 세포사멸을 보호할 수 있다.[47-50] 이처럼 활성물질들이 뇌세포의 DNA나 RNA 또는 단백질이나 지질의 손상을 일으켜 미토콘드리아의 기능을 저하시키거나 신경가소성(neuroplasticity)을 감소시켜 우울증을 일으킬 수 있다.[51-52] 반면에 항산화물질들은 활성물질로부터 세포의 손상을 차단하고 신경가소성을 증가시켜 항우울효과를 지닐 수 있다.[47-50]

최근 잠재적인 항우울제로 주목을 받는 항산화제로는 글루타치온의 전구물질인 N-acetylcysteine(이하 NAC)이다.[53] NAC는 다양한 작용을 하는 것으로 알려져 있으며, 염증성 사이토카인을 감소시키거나, 글루타메이트 신경회로를 조절하거나, 신경세포 사멸을 감소시키고, 신경세포발생(neurogenesis)을 증가시킬 수 있다.[53] NAC는 주요우울증 환자에서 기존의 항우울제에 병합하였을 때, 12주째에는 위약에 비해 항우울효과가 유의한 차이가 없었으나 16주에는 유의한 것으로 조사되었다.[54] 한편, 항염증효과를 지닌 minocycline은 항산화효과도 강력한 것으로 알려져 있어 minocycline의 항우울효과가 항산화효과에 의한 것일 가능성도 제기되고 있다.[55]

콜린성 신경계와 관련된 잠재적 항우울제

기분장애가 콜린성 신경계와 아드레날린성 신경계의 연관되어 있고, 항콜린성 약물이 항우울효과를 지닌다는 보고가 있어 왔다.[56][57] 또한 무스카린성 항콜린성 약물에 해당하는 scopolamine은 N-methyl-D-asparate(이하 NMDA) 수용체의 유전자 발현을 감소시켜 글루타메이트에 의한 신경독성을 감소시킬 수 있다.[58][59] 뿐만 아니라 scopolamine은 mammalian target of rapamycin(이하 mTOR) 경로를 통해 brain derived neurotropic factor(이하 BDNF)를 증가시키는 역할도 하는 것으로 알려져 있다.[59] 이처럼 항콜린성 약물은 다양한 기전을 통해 항우울제로의 가능성을 지니고 있다고 할 수 있다.

실제로 무스카린성 항콜린성 약물은 여러 임상연구들에서 그 효과가 입증되고 있다. 소규모의 개방연구에서 항콜린성 약물인 biperiden이 치료저항성 우울증 환자에서 우울증상을 유의하게 감소시켰다는 보고가 있다.[60] Scopolamine의 정맥투여의 항우울효과를 확인하기 위한 이중맹검 무작위 대조군 연구에서 scopolamine의 빠르고 강력한 항우울효과가 확인된 바가 있다.[61] 그리고, scopolamine 정맥투여의 빠르고 강력한 항우울효과는 이후에 시행된 이중맹검 무작위 대조군 연구에서도 재확인되었다.[62] Scopolamine은 정맥투여뿐만 아니라 경구요법도 효과가 확인되었다. 심한 주요우울장애환자에서 citalopram에 부가요법으로 scopolamine을 사용한 이중맹검 무작위 대조군 연구에서도 항우울효과와 안정성이 입증된 바가 있다.[63] 최근에는 scopolamine과 ketamine의 정맥병합투여가 치료저항성 우울증에 얼마나 효과가 있는지를 확인하기 위한 개방성 연구가 시행 중에 있다(NCT01613820).[64]

한편, 니코틴성 항콜린성 약물들도 항우울효과가 있는 것으로 보고되고 있다.[65] 치료저항성 우울증 환자를 대상으로 니코틴성 항콜린성 약물인 mecamylamine을 사용한 무작위 대조군 연구에서 SSRI를 단독으로 사용한 경우에 비해 SSRI와 mecamylamine을 병합해서 사용한 경우가 항우울효과가 유의하게 큰 것이 확인되었다.[66] 또한 치료저항성 우울증을 가진 흡연환자에서 니코틴성 항콜린성 약물에 해당하는 varenicline을 기존의 항우울치료방법에 병합해서 사용하였을 때 우울증상을 유의하게 감소시키고, 금연을 촉진시키는 결과를 보였다.[67]

HPA 축 조절과 관련된 잠재적 항우울제

스트레스 반응에 의한 HPA 축의 변화는 우울증과 관련이 높은 것으로 알려져 왔다.[23] 만성적인 HPA 축의 과활성 상태나 억제성 되먹이기전의 장애(impaired inhibitory feedback loop)로 인해 고코티솔혈증(hypercortisolemia)이 유발되면 우울증이 유발될 수 있는 것으로 알려져 있다.[23][68] 따라서 고코티솔혈증을 예방하거나 감소시킬 수 있는 약제들이 잠재적인 항우울제가 될 수 있다. 이런 측면에서 코티솔 합성 억제제(cortisol synthesis inhibitor)에 속하는 metyrapone은 항우울제로서 관심을 받아 왔다.[22] 치료저항성 우울증 환자를 대상으로 한 개방성 임상시험들에서 항우울효과가 있는 것으로 보고된 바가 있었다.[22] 또한 심한 주요우울장애환자를 대상으로 한 이중맹검 무작위 대조군 연구에서 nefazodone과 fluvoxamine에 병합효법으로 사용된 metyrapone

(1g/day)은 위약에 비해 3주째 유의한 항우울효과를 보였다.[69] 이후에 추가적인 이중맹검 무작위 대조군 연구가 시행되었으나 아직 결과가 보고되지는 않았다(NCT01375920).[70]

잠재적인 항우울제로서 관심을 받고 있는 oxytoxin의 경우도 HPA 축의 억제제로 알려져 있다.[71] 치료저항성 우울증 환자에서 비강 내 oxytoxin의 투여가 항우울효과를 지니는지를 확인하기 위한 무작위 대조군 연구가 현재 진행되고 있다(NCT01239888).[72]

글루타메이트 시스템과 관련된 잠재적 항우울제

글루타메이트 시스템은 신경가소성과 관련이 많으며, 우울증과 관련이 높은 신경회로 중의 하나이다.[73][74] NMDA 수용체의 비활성화와 alpha-amino-3-hydoxy-5-methy-4-isoxazolepropionic acid(이하 AMPA) 수용체의 활성화는 세포내 칼슘과 나트륨의 유입을 증가시키고 BDNF를 증가시킴으로써 신경가소성을 증가시키게 되어 우울증상을 호전시키는 것으로 알려져 있다.[73] 따라서 NMDA 수용체를 비활성화시키거나 AMPA 수용체를 활성화시킬 수 있는 물질들이 항우울제가 될 수 있다. 이러한 작용의 기전에는 mTOR이 핵심적으로 작용하는 것으로 알려져 있다.[75] mTOR은 세포 내에서 BDNF의 생성을 억제하는 4E-binding protein(4E-BP)을 억제하게 되어 결과적으로는 BDNF를 증가시켜 항우울효과를 보이는 것으로 생각되고 있다.[75] 우울증 환자에서 mTOR의 발현은 감소되어 있고, mTOR의 발현을 증가시키는 것은 항우울효과와 관련이 있는 것으로 보고되어 있다.[75]

마취제로 사용되던 ketamine은 NMDA 수용체의 길항제로서 작용하여 항우울효과를 지니는 것으로 여러 연구들에서 확인되었다.[76] 주요우울증과 양극성우울증 환자에서 ketamine 정맥투여의 항우울효과를 조사한 7개의 이중맹검 무작위 대조군 연구들과 비강내 ketamine 투여의 항우울효과를 조사한 1개의 무작위 대조군 연구를 메타분석한 결과에서 1일째 항우울효과가 유의하게 입증되었다.[76] Ketamine은 다른 약제들에 비해 항우울효과가 신속하게 나타나는 것이 특징적이다. 특히 ketamine의 정맥투여는 치료저항성 우울증 환자에서도 투여 2시간 이내에 신속하게 항우울효과가 유의하게 나타나고, 한 번의 투여가 일주일간 효과가 유의하게 지속되는 결과를 보였다.[77] 치료저항성 우울증 환자를 대상으로 ketamine의 항우울효과를 조사하기 위한 임상시험들은 현재도 다수 진행 중에 있다(NCT01920555, NCT01304147, NCT01179009, NCT00768430, NCT01945047, NCT01627782, NCT01582945, NCT01613820).[64][78-84]

또 다른 글루타메이트의 조절제로는 루게릭병(amyotrophic lateral scelerosis)의 치료제로 사용되는 riluzole이다.[85] Riluzole은 나트륨 이온수용체를 차단하여 글루타메이트의 분비를 억제하고, 성상교세포(astrocyte)에 의한 글루타메이트의 재흡수를 촉진시키는 것으로 알려져 있다.[85] 치료저항성 우울증 환자에서 시행된 개방성 연구에서 3주부터 6주째까지 항우울효과가 유의하게 지속되었다.[86] 또다른 치료저항성 우울증 환자를 대상으로 한 개방성 연구에서도 6주에서 12주 동안 riluzole을 사용하였을 때 항우울효과가 유의하게 지속되었다.[87] 현재 치료저항성 주요우울장애환자를 대상으로한 이중맹검 무작위 대조군 연구에서 항우울제와 riluzole의 병합요법의 항우울효과를 평가하기 위한 임상시험이 진행중에 있다(NCT01204918).[88]

NMDA 수용체의 NR2 아형의 길항제로 알려진 CP-101606도 관심을 받고 있다.[89] 치료저항성 우울증 환자에서 시행된 이중맹검 무작위 대조군 연구에서 paroxetine의 병합요법으로 CP-101606 정맥투여를 시행하였을 때 위약에 비해서 효과적이었다.[89] 특히, 78%의 환자에서 한 번의 정맥투여로 인해 일주일 이상 항우울효과가 지속된 것으로 확인되었다.[89] NMDA 수용체의 또 다른 길항제인 AZD6765도 치료저항성 주요우울증 환자에서 항우울효과를 보였다.[90] 또한 NMDA 수용체의 부분 길항제로 알려진 D-cyclosporine(NCT00408031)이나 NR2B 선택적 길항제인 EVT 101(NCT01128452), NMDA 수용체의 glycine 부위의 부분 길항제인 GLYX-13(NCT01234558)은 현재 임상시험이 시행 중이다.[91-93]

한편 AMPA 수용체의 조절제도 잠재적인 항우울제로 많은 관심을 받고 있다. Org 26576이 AMPA 수용체를 강화시키는 것으로 알려져 있으나 2상 임상시험까지 진행되었고, 치료저항성 우울증 환자를 대상으로 한 3상 임상시험은 아직 시행되지 못했다.[94] 뿐만 아니라 mGlu 수용체 조절제도 관심을 받고 있다.[95] 동물실험에서는 mGluR1,5 수용체의 길항제가 항우울효과를 지니는 것으로 알려져 있다.[95] 치료저항성 우울증 환자를 대상으로 mGluR5의 allosteric 길항제인 RO4917523(NCT01437657)이 임상시험을 마친 것으로 되어 있으나 아직 결과는 보고되지 않았다.[96]

Opioid 시스템과 관련된 잠재적 항우울제

마약성 진통제는 진통효과뿐만 아니라 기분을 고양시키는 효과가 있음이 알려져 왔다.[97] 그리고 1950년대 초반에는 주요우울장애의 치료를 위해서 사용되기도 했지만, 중독의 위험성 때문에 후속 연구가 활발하지 못했다.[98] 최근에는 반감기가 길어지고, 길항제와 효현제의 기전을 동시에 가진 마약성 약제들이 개발되면서 의존이나 내성의 문제가 감소되어 주요우울장애의 치료에서 다시금 시도되고 있다.[99] 동물연구들에서 μ(mu), δ(delta), κ(kappa) 수용체가 주요우울장애의

병태생리와 관련이 있음이 제기되었고, 특히 δ 수용체의 효현제와 κ 수용체의 길항제가 모노아민(monoamine)을 증가시키고, BDNF를 증가시키며, 신경가소성(neuroplasticity)을 증가시키기 때문에 항우울효과를 지닐 가능성이 있는 것으로 알려져 있다.[99-102] μ 수용체의 효현제도 기분을 호전시키는 것으로 알려져 있지만, 장기간 사용하였을 때에는 오히려 기분을 악화시키는 것으로 알려져 있고, 주요우울장애와 마약중독이 공존하고 있는 환자에서 μ 수용체 효현제를 사용하였을 때 치료저항성 우울증이 발생할 위험성이 증가한다는 보고들도 있다.[99][103] μ 수용체 효현제이고 κ 수용체 길항제인 buprenorphine은 치료저항성 주요우울장애환자를 대상으로 한 개방성 연구에서 항우울효과를 지니는 것으로 확인되었다.[104] 50세 이상의 연령의 치료저항성 주요우울장애환자를 대상으로 한 개방성 연구에서도 소량의 buprenorphine (0.4 mg/day)이 항우울효과를 지니는 것이 확인되었다.[105] 이후 buprenorphine은 이중맹검 무작위 대조군 연구가 시행된 것으로 알려졌으나 아직 그 결과가 보고되지는 않았다(NCT01407575).[106]

Neuropeptide와 관련된 잠재적 항우울제

Substance P와 관련된 잠재적 항우울제

Substance P는 11개의 아미노산으로 구성된 tachykinin 계열의 신경펩타이드로서 염증과 통증, 소화기계, 호흡기계의 기능과 관련된 기능을 하는 것으로 알려져 있다.[107] 뿐만 아니라 substance P는 뇌신경계에서도 관여하는 것으로 알려져 있으며, NK_1 수용체는 amygdala, hypothalamus, periaqueductal gray matter에 분포하여 스트레스에 대한 반응을 매개하는 것으로 알려져 있다.[108] NK_1 수용체는 노르아드레날린이나 세로토닌 신경계와 상호작용하는 것으로 알려져 있고, NK_1 수용체의 길항제가 노르아드레날린의 신경흥분을 증가시키는 것으로 알려져 있다.[109] 동물연구에서 NK_1 수용체 길항제는 항우울효과와 항불안효과를 지니고 있음이 확인되었다.[110][111] 이후에 NK_1 길항제를 이용하여 임상연구가 시행되었고, 주요우울장애환자를 대상으로 NK_1 길항제인 aprepitant(MK-0869) 300 mg/day를 사용한 이중맹검 무작위 대조군 연구에서 aprepitant는 위약에 비해 우울증상과 불안증상을 유의하게 감소시켰다.[111] 이후에 L-759274라는 NK_1 수용체 선택적 길항제를 이용한 임상시험에서도 항우울효과가 재확인되었다.[112] 이 연구에서는 멜랑콜리형의 주요우울장애환자들을 대상으로 이중맹검 무작위 대조군 연구를 시행하였고, NK_1 수용체 선택적 길항제의 항우울효과가 재확인되었다. 그러나 이후에 주요우울장애환자를 대상으로 한 연구에서 aprepitant 160 mg/day과 aprepitant 80 mg/day가 위약에 비해 유의한 항우울효과를 보이지는 못하였다.[113] 이 연구에서는 초기 연구에 비해 aprepitant의 용량이 적었지만, positron emission transmission(PET)을 이용하여 NK_1 수용체의 결합률을 조사하였을 때 aprepitant의 NK_1 수용체 결합률이 충분함에도 불구하고 항우울효과를 보이지 못하였다. 이 연구 이후 우울증에서 substance P의 연구가 주춤하게 되었다.

Neuropeptide Y와 관련된 잠재적 항우울제

Neuropeptide Y는 36개의 아미노산으로 구성된 신경펩타이드로 Y1, Y2, Y3, Y4, Y5, Y6의 총 6개의 수용체가 알려져 있으며, 이 중에서 Y1, Y2, Y5가 뇌에 분포하고 있으며, locus coerules, hypothalamus, amygdala, hippocampus, nucleus accumbens, neocortex에 분포하고 있다.[114] Neuropeptide Y는 인지기능과 식이, 일주기 리듬의 조절, 스트레스 반응에 관여하는 것으로 알려져 있다.[115][116] 동물실험에서 Y1, Y5 수용체의 활성은 항불안효과와 관련되어 있고, Y1은 항우울효과와 관련되어 있으며, Y2는 전시냅스의 자가수용체로 작용하여 neuropeptide Y의 분비를 억제시켜 불안을 유발하는 것으로 알려져 있다.[117-119] Neuropeptide Y는 glutamate의 분비를 억제하고, gamma aminobutyric acid의 신경전달을 강화하는 것으로 알려져 있다.[120] 동물실험에서 neuropeptide Y를 투여하였을 때 강제수영시험 시 부동자세(immobility)의 감소와 수영시간 증가를 통해 항우울효과를 확인하였다.[121] 그리고 동물연구에서 adrenocorticotropic hormone (ACTH)의 투여에 의해 유발된 삼환계 항우울제 치료저항성 우울증이 neuropeptide Y의 투여에 의해 호전되었다는 보고도 있다.[122] 한편, 비강내 neuropeptide Y(intranasal neuropeptide Y)가 동물실험에서 외상후스트레스장애와 유사한 증상을 호전시켰고, 우울증상도 호전시켰다.[123] 현재 비강내 neuropeptide Y가 사람에게 불안과 기분에 영향을 주는지 확인하기 위한 임상시험이 진행되었고(NCT00748956), 외상후스트레스장애 환자에서 효과적이고 안전한 용량을 확인하기 위한 임상시험이 진행 중에 있다(NCT01533519).[124][125]

Galanin과 관련된 잠재적 항우울제

Galanin은 29~30개의 아미노산으로 구성되어 있는 신경펩타이드로서 GAL1, GAL2, GAL3 수용체로 이루어져 있으며, 전두엽, locus coeruleus, dorsal raphe nucleus, amygdala, hippocampus, hypothalamus에 분포하고 있다.[126] Galanin은 인지기능, 식이, 성행동, 유해자극 지각과 관련될 뿐만 아니라 스트레스에 의한 신경반응, 신경호르몬 반응, 교

감신경계 반응을 매개하는 것으로 알려져 있다.[107)127)] Galanin은 locus coerulus에서 노르아드레날린 신경계와 같이 분포하고, dorsal raphe nucleus에서 세로토닌 신경계와 같이 분포하고 있어 노르아드레날린과 세로토닌의 신경의 활성을 억제하여 우울과 불안 증상의 조절과 관련되는 것으로 밝혀지고 있다.[126)128)] 동물실험에서 galanin은 우울증상을 유발하고, galanin 길항제는 우울증상을 감소시키는 것으로 알려져 galanin과 관련된 약물이 항우울제로서 작용할 가능성이 제기되고 있다.[129)] 최근 동물연구들에 의하면, 우울증상을 조절하는 galanin의 역할이 수용체의 종류에 따라 서로 다르다고 한다.[126)128)130)] GAL1, GAL3 수용체를 활성화시키게 되면 우울과 유사한 양상이 유발되고, GAL2 수용체를 활성화시키게 되면 우울반응을 감소시키는 것으로 보고되고 있다.[126)128)]

GAL3 수용체의 길항제인 SNAP 37889와 SNAP 398299는 동물실험에서 강제수영시험 시 부동자세(immobility)를 감소시키고, 수영시간을 증가시켜 항우울효과가 확인되었다.[131)] 특히, SNAP 37889는 투여 14일째 사회적인 활동 시간이 증가하고, 21일째 이후에는 강제수영시험에서 항우울효과가 지속되었다.[131)] 한편, SNAP 37889는 해마에서 galanin에 의한 세로토닌의 감소를 부분적으로 차단하였다.[131)] 게다가 5-HT1A 수용체 길항제인 WAY 100635와 병행해서 투여하였을 때에는 galanin에 의한 영향이 완전히 차단되었다.[131)] 이러한 결과들은 galanin에 의한 세로토닌의 신경전달을 조절하는 것이 항우울효과와 관련이 있을 가능성을 시사한다. 한편, 기존의 항우울제나 우울증 치료방법이 galanin과 관련이 있다는 연구결과들도 있다. Fluoxetine을 14일간 투여하였을 때 galanin의 mRNA 발현이 100% 증가되었고, GAL2 수용체결합부위(GAL2 receptor-binding site)가 50% 증가하였다는 보고가 있다.[132)] 또한 전기충격요법(electric convulsive therapy)이나 수면박탈(sleep deprivation)도 dorsal raphe nucleus와 locus coeruleus에서 galanin mRNA의 발현을 증가시켰다.[132)] 반면에 galanin 수용체 길항제인 M40은 GAL2 수용체를 통해 강제수영실험에서 fluoxetine의 항우울효과를 감소시켰다.[132)] GAL2 수용체 효현제는 그 자체로서 항우울효과를 지닐 수도 있지만, 기존의 우울증 치료효과를 매개할 가능성도 있겠다. 이처럼 GAL3 수용체 길항제와 GAL2 수용체 효

Table 1. Potential novel antidepressants for the treatment of depression

Biological areas related to depression	Potential mechanisms of novel antidepressant	Potential novel antidepressants
Neuroinflammation	NSAIDs	Aspirin
		Celecoxib
	TNF-α antagonist	Infliximab
	Natural anti-inflammatory agents	Omega 3
		Curcumin
	Anti-inflmmatory agents among tetracycline antibiotics	Doxycycline
		Minocylcine
Oxidative stress	Antioxidant	NAC
Cholinergic systems	Muscarinic anticholinergics	Biperiden
		Scopolamine
	Nicotinic anticholinergics	Mecamylamine
		Varenicline
Hyperactivity of Hypothalamic Pituitary Adrenal Axis (HPA axis)	Cortisol synthesis inhibitor	Metyrapone
	Inhibitor of HPA axis	Oxytoxin
Glutamate systems	NMDA antagonist	Ketamine
		Riluzole
		AZD6765
	NMDA NR2 antagonist	CP-101606
		EVT 101 (NCT01128452)
	NMDA partial antagonist	D-cyclosporine
	NMDA partial antagonist at glycine site	GLYX-13 (NCT012345558)
	AMPA antagonist	
	mGluR5 antagonist	Org 26576
		RO4917523 (NCT01437657)
Opioid systems	μ and κ opioid receptor antagonist	Buprenorphine
Substance P	NK_1 antagonist	aprepitant (MK-0869)
Neuropeptide Y	Neuropeptide Y agonist	Intranasal neuropeptide Y
Galanin	GAL2 antagonist	M40
	GAL3 antagonist	SNAP 37889
		SNAP 398299

NMDA : N-methyl-D-asparate, NSAIDs : non-steroidal anti-inflammatory drugs, AMPA : alpha-amino-3-hydoxy-5-methy-4-isoxazolepropionic acid, TNF-α : tumor necrosis factor-alpha, NAC : N-acetylcysteine

현제는 항우울효과를 지닐 가능성이 제기되고 있으나 우울증 환자에서 GAL 조절 약제의 항우울효과를 입증한 연구는 아직 시행되지 않았다.

결 론

현재의 우울증 치료의 한계점들을 극복하기 위한 다양한 시도들을 살펴보았다(Table 1). 뇌염증반응(neuroinflammation) 조절제가 항우울제로의 가능성이 제기됨에 따라 NSAID 계열의 aspirin나 celecoxib가 관심을 받고 있고, TNF-α 길항제 중에서 infliximab도 항우울효과가 확인되고 있으며, 천연물 중에서 오메가3(omega 3)나 컬큐민(curcumin)도 항우울효과가 관심을 받고 있으며, tzetracycline 계열의 항생제에 속하는 doxycycline과 minocylcine도 항우울효과가 있는 것으로 조사되고 있다. 산화적 스트레스(oxidative stress) 조절과 관련해서 잠재적 항우울제로 관심을 받고 있는 것은 글루타치온의 전구물질인 NAC이며, NAC의 항우울효과와 관련된 많은 연구들이 진행되고 있다. 콜린성 신경계와 관련된 약제들도 항우울효과를 지니는 것으로 알려져 있으며, 무스카린성 항콜린성 약물인 biperiden이나 scopolamine뿐만 아니라 니코틴성 항콜린성 약물인 mecamylamine이나 varenicline이 항우울제로서 관심을 받고 있다. 또한 HPA 축 조절과 관련해서는 코티솔 합성 억제제에 속하는 metyrapone이나 HPA 축의 억제제로 알려진 oxytoxin이 관심을 받고 있다. 글루타메이트(glutamate) 시스템의 조절제도 많은 관심을 받고 있다. NMDA 수용체의 길항제인 ketamine은 빠르고 강력한 항우울효과가 여러 연구들에서 반복적으로 확인되고 있고, 그 외에도 루게릭병의 치료제를 사용하는 riluzole이나 NMDA 수용체의 NR2 아형의 길항제로 알려진 CP-101606, NMDA 수용체의 길항제인 AZD6765, NMDA 수용체의 부분 길항제인 D-cyclosporine, NR2B 선택적 길항제인 EVT 101 (NCT01128452), NMDA 수용체의 glycine 부위의 부분 길항제인 GLYX-13(NCT012345558), AMPA 수용체의 조절제인 Org 26576, mGluR5의 allosteric 길항제인 RO4917523 (NCT01437657) 등과 같이 글루타메이트 시스템과 관련된 조절제의 다수가 현재 항우울제로 개발되기 위해 임상연구가 활발하게 진행되고 있다. Opioid 시스템과 관련된 약제들도 항우울제로서 관심을 받고 있다. μ 수용체 효현제이고 κ 수용체 길항제인 buprenorphine이 그 예이다. 신경펩타이드 조절제도 잠재적인 항우울제로서의 가능성을 지니고 있으며, substance P의 NK_1 길항제인 aprepitant(MK-0869)의 관심을 받았고, 비강내 neuropeptide Y 투여도 항우울제로서의 관심을 받고 있으며, galanin도 GAL3 수용체의 길항제인 SNAP 37889나 SNAP 398299, GAL2 수용체 길항제인 M40들이 항우울효과를 지니는 것으로 연구되고 있다. 향후 이러한 잠재적인 항우울제들의 항우울효과가 임상시험들에서 반복적으로 확인되어 새로운 항우울제로 개발되기를 기대하며, 이러한 항우울제의 개발이 현재의 우울증 치료의 한계점들을 극복하여 우울증의 약물치료가 한층 더 발전하게 되는 초석이 되기를 전망한다.

중심 단어: 우울장애·치료저항성 우울증·새로운 항우울제·약물치료.

Acknowledgments

본 연구는 2015년도 부산대학교병원 임상연구비 지원으로 이루어졌음.

Conflicts of interest

The authors have no financial conflicts of interest.

REFERENCES

1) **López-Muñoz F, Alamo C, Juckel G, Assion HJ.** Half a century of antidepressant drugs: on the clinical introduction of monoamine oxidase inhibitors, tricyclics, and tetracyclics. Part I: monoamine oxidase inhibitors. J Clin Psychopharmacol 2007;27:555-559.
2) **Weilburg JB.** An overview of SSRI and SNRI therapies for depression. Manag Care 2004;13(6 Suppl Depression):25-33.
3) **Benjamin S, Doraiswamy PM.** Review of the use of mirtazapine in the treatment of depression. Expert Opin Pharmacother 2011;12:1623-1632.
4) **Fava M.** Augmentation and combination strategies in treatment-resistant depression. J Clin Psychiatry 2001;62 Suppl 18:4-11.
5) **Fava M.** Diagnosis and definition of treatment-resistant depression. Biol Psychiatry 2003;53:649-659.
6) **Nierenberg AA, Katz J, Fava M.** A critical overview of the pharmacologic management of treatment-resistant depression. Psychiatr Clin North Am 2007;30:13-29.
7) **Nelson JC.** Optimizing outcomes in major depressive disorder via augmentation therapy--focus on the role of atypical antipsychotics. Foreword. CNS Drugs 2013;27 Suppl 1:S3-S4.
8) **Uher R, Mors O, Rietschel M, Rajewska-Rager A, Petrovic A, Zobel A, et al.** Early and delayed onset of response to antidepressants in individual trajectories of change during treatment of major depression: a secondary analysis of data from the Genome-Based Therapeutic Drugs for Depression (GENDEP) study. J Clin Psychiatry 2011;72:1478-1484.
9) **Mrazek DA, Hornberger JC, Altar CA, Degtiar I.** A review of the clinical, economic, and societal burden of treatment-resistant depression: 1996-2013. Psychiatr Serv 2014;65:977-987.
10) **Pearce EF, Murphy JA.** Vortioxetine for the treatment of depression. Ann Pharmacother 2014;48:758-765.
11) **Smeraldi E, Delmonte D.** Agomelatine in depression. Expert Opin Drug Saf 2013;12:873-880.
12) **Guaiana G, Gupta S, Chiodo D, Davies SJ, Haederle K, Koesters M.** Agomelatine versus other antidepressive agents for major depression. Cochrane Database Syst Rev 2013;12:CD008851.
13) **Hillhouse TM, Porter JH.** A brief history of the development of antidepressant drugs: from monoamines to glutamate. Exp Clin Psychopharmacol 2015;23:1-21.
14) **Papakostas GI, Ionescu DF.** Towards new mechanisms: an update on therapeutics for treatment-resistant major depressive disorder.

Mol Psychiatry 2015;20:1142-1150.
15) **Rosenblat JD, McIntyre RS, Alves GS, Fountoulakis KN, Carvalho AF.** Beyond monoamines-novel targets for treatment-resistant depression: a comprehensive review. Curr Neuropharmacol 2015;13: 636-655.
16) **Rosenblat JD, Cha DS, Mansur RB, McIntyre RS.** Inflamed moods: a review of the interactions between inflammation and mood disorders. Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry 2014;53:23-34.
17) **Capuron L, Neurauter G, Musselman DL, Lawson DH, Nemeroff CB, Fuchs D, et al.** Interferon-alpha-induced changes in tryptophan metabolism. relationship to depression and paroxetine treatment. Biol Psychiatry 2003;54:906-914.
18) **Capuron L, Ravaud A, Neveu PJ, Miller AH, Maes M, Dantzer R.** Association between decreased serum tryptophan concentrations and depressive symptoms in cancer patients undergoing cytokine therapy. Mol Psychiatry 2002;7:468-473.
19) **Harry GJ, Kraft AD.** Microglia in the developing brain: a potential target with lifetime effects. Neurotoxicology 2012;33:191-206.
20) **Miller AH, Haroon E, Raison CL, Felger JC.** Cytokine targets in the brain: impact on neurotransmitters and neurocircuits. Depress Anxiety 2013;30:297-306.
21) **Hashimoto K, Malchow B, Falkai P, Schmitt A.** Glutamate modulators as potential therapeutic drugs in schizophrenia and affective disorders. Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci 2013;263:367-377.
22) **Sigalas PD, Garg H, Watson S, McAllister-Williams RH, Ferrier IN.** Metyrapone in treatment-resistant depression. Ther Adv Psychopharmacol 2012;2:139-149.
23) **Cowen PJ.** Not fade away: the HPA axis and depression. Psychol Med 2010;40:1-4.
24) **Berk M, Dean O, Drexhage H, McNeil JJ, Moylan S, O'Neil A, et al.** Aspirin: a review of its neurobiological properties and therapeutic potential for mental illness. BMC Med 2013;11:74.
25) **Faridhosseini F, Sadeghi R, Farid L, Pourgholami M.** Celecoxib: a new augmentation strategy for depressive mood episodes. A systematic review and meta-analysis of randomized placebo-controlled trials. Hum Psychopharmacol 2014;29:216-223.
26) **Na KS, Lee KJ, Lee JS, Cho YS, Jung HY.** Efficacy of adjunctive celecoxib treatment for patients with major depressive disorder: a meta-analysis. Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry 2014;48:79-85.
27) **Ekdahl CT.** Microglial activation-tuning and pruning adult neurogenesis. Front Pharmacol 2012;3:41.
28) **Raison CL, Rutherford RE, Woolwine BJ, Shuo C, Schettler P, Drake DF, et al.** A randomized controlled trial of the tumor necrosis factor antagonist infliximab for treatment-resistant depression: the role of baseline inflammatory biomarkers. JAMA Psychiatry 2013; 70:31-41.
29) **Calder PC.** The relationship between the fatty acid composition of immune cells and their function. Prostaglandins Leukot Essent Fatty Acids 2008;79:101-108.
30) **Gertsik L, Poland RE, Bresee C, Rapaport MH.** Omega-3 fatty acid augmentation of citalopram treatment for patients with major depressive disorder. J Clin Psychopharmacol 2012;32:61-64.
31) **Jazayeri S, Tehrani-Doost M, Keshavarz SA, Hosseini M, Djazayery A, Amini H, et al.** Comparison of therapeutic effects of omega-3 fatty acid eicosapentaenoic acid and fluoxetine, separately and in combination, in major depressive disorder. Aust N Z J Psychiatry 2008; 42:192-198.
32) **Peet M, Horrobin DF.** A dose-ranging study of the effects of ethyl-eicosapentaenoate in patients with ongoing depression despite apparently adequate treatment with standard drugs. Arch Gen Psychiatry 2002;59:913-919.
33) **Seo HJ, Wang SM, Han C, Lee SJ, Patkar AA, Masand PS, et al.** Curcumin as a putative antidepressant. Expert Rev Neurother 2015;15: 269-280.
34) **Lopresti AL, Hood SD, Drummond PD.** Multiple antidepressant potential modes of action of curcumin: a review of its anti-inflammatory, monoaminergic, antioxidant, immune-modulating and neuroprotective effects. J Psychopharmacol 2012;26:1512-1524.
35) **Lopresti AL, Maes M, Maker GL, Hood SD, Drummond PD.** Curcumin for the treatment of major depression: a randomised, double-blind, placebo controlled study. J Affect Disord 2014;167:368-375.
36) **Sanmukhani J, Anovadiya A, Tripathi CB.** Evaluation of antidepressant like activity of curcumin and its combination with fluoxetine and imipramine: an acute and chronic study. Acta Pol Pharm 2011;68: 769-775.
37) **Bergman J, Miodownik C, Bersudsky Y, Sokolik S, Lerner PP, Kreinin A, et al.** Curcumin as an add-on to antidepressive treatment: a randomized, double-blind, placebo-controlled, pilot clinical study. Clin Neuropharmacol 2013;36:73-77.
38) **Sanmukhani J, Satodia V, Trivedi J, Patel T, Tiwari D, Panchal B, et al.** Efficacy and safety of curcumin in major depressive disorder: a randomized controlled trial. Phytother Res 2014;28:579-585.
39) **Levine J, Cholestoy A, Zimmerman J.** Possible antidepressant effect of minocycline. Am J Psychiatry 1996;153:582.
40) **Mello BS, Monte AS, McIntyre RS, Soczynska JK, Custódio CS, Cordeiro RC, et al.** Effects of doxycycline on depressive-like behavior in mice after lipopolysaccharide (LPS) administration. J Psychiatr Res 2013;47:1521-1529.
41) **Savitz J, Preskorn S, Teague TK, Drevets D, Yates W, Drevets W.** Minocycline and aspirin in the treatment of bipolar depression: a protocol for a proof-of-concept, randomised, double-blind, placebo-controlled, 2x2 clinical trial. BMJ Open 2012;2:e000643.
42) ClinicalTrials.gov [homepage on the Internet]. Open Study Assessing the Feasibility of Minocycline in Patients With Unipolar Depression [updated 2012 Jul 3; cited 2015 Dec 31]. Available from: http://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01574742.
43) ClinicalTrials.gov [homepage on the Internet]. Minocycline and Aspirin in the Treatment of Bipolar Depression (Minocycline) [updated 2015 Oct 28; cited 2011 Mar 28]. Available from: http://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01429272.
44) ClinicalTrials.gov [homepage on the Internet]. Minocycline for Bipolar Depression [updated 2015 Aug 4; cited 2015 Dec 31]. Available from: http://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01514422.
45) ClinicalTrials.gov [homepage on the Internet]. Evaluating the Efficacy of Adjunctive Minocycline for the Treatment of Bipolar Depression [updated 2015 Jul 25; cited 2015 Dec 31]. Available from: http://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01403662.
46) **Rawdin BJ, Mellon SH, Dhabhar FS, Epel ES, Puterman E, Su Y, et al.** Dysregulated relationship of inflammation and oxidative stress in major depression. Brain Behav Immun 2013;31:143-152.
47) **Anderson G, Berk M, Dean O, Moylan S, Maes M.** Role of immune-inflammatory and oxidative and nitrosative stress pathways in the etiology of depression: therapeutic implications. CNS Drugs 2014;28:1-10.
48) **Pompella A, Visvikis A, Paolicchi A, De Tata V, Casini AF.** The changing faces of glutathione, a cellular protagonist. Biochem Pharmacol 2003;66:1499-1503.
49) **Aboul-Fotouh S.** Coenzyme Q10 displays antidepressant-like activity with reduction of hippocampal oxidative/nitrosative DNA damage in chronically stressed rats. Pharmacol Biochem Behav 2013; 104:105-112.
50) **Morris G, Anderson G, Berk M, Maes M.** Coenzyme Q10 depletion in medical and neuropsychiatric disorders: potential repercussions and therapeutic implications. Mol Neurobiol 2013;48:883-903.
51) **Acuña-Castroviejo D, Martín M, Macías M, Escames G, León J, Khaldy H, et al.** Melatonin, mitochondria, and cellular bioenergetics. J Pineal Res 2001;30:65-74.

52) **Lee SY, Lee SJ, Han C, Patkar AA, Masand PS, Pae CU.** Oxidative/nitrosative stress and antidepressants: targets for novel antidepressants. Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry 2013;46:224-235.
53) **Berk M, Malhi GS, Gray LJ, Dean OM.** The promise of N-acetylcysteine in neuropsychiatry. Trends Pharmacol Sci 2013;34:167-177.
54) **Berk M, Dean OM, Cotton SM, Jeavons S, Tanious M, Kohlmann K, et al.** The efficacy of adjunctive N-acetylcysteine in major depressive disorder: a double-blind, randomized, placebo-controlled trial. J Clin Psychiatry 2014;7:628-636.
55) **Soczynska JK, Mansur RB, Brietzke E, Swardfager W, Kennedy SH, Woldeyohannes HO, et al.** Novel therapeutic targets in depression: minocycline as a candidate treatment. Behav Brain Res 2012;235: 302-317.
56) **Janowsky DS, Risch C, Parker D, Huey L, Judd L.** Increased vulnerability to cholinergic stimulation in affective-disorder patients [proceedings]. Psychopharmacol Bull 1980;16:29-31.
57) **Dilsaver SC.** Pharmacologic induction of cholinergic system up-regulation and supersensitivity in affective disorders research. J Clin Psychopharmacol 1986;6:65-74.
58) **Rami A, Krieglstein J.** Muscarinic-receptor antagonist scopolamine rescues hippocampal neurons from death induced by glutamate. Brain Res 1998;788:323-326.
59) **Drevets WC, Zarate CA Jr, Furey ML.** Antidepressant effects of the muscarinic cholinergic receptor antagonist scopolamine: a review. Biol Psychiatry 2013;73:1156-1163.
60) **Kasper S, Moises HW, Beckmann H.** The anticholinergic biperiden in depressive disorders. Pharmacopsychiatria 1981;14:195-198.
61) **Furey ML, Drevets WC.** Antidepressant efficacy of the antimuscarinic drug scopolamine: a randomized, placebo-controlled clinical trial. Arch Gen Psychiatry 2006;63:1121-1129.
62) **Drevets WC, Furey ML.** Replication of scopolamine's antidepressant efficacy in major depressive disorder: a randomized, placebo-controlled clinical trial. Biol Psychiatry 2010;67:432-438.
63) **Khajavi D, Farokhnia M, Modabbernia A, Ashrafi M, Abbasi SH, Tabrizi M, et al.** Oral scopolamine augmentation in moderate to severe major depressive disorder: a randomized, double-blind, placebo-controlled study. J Clin Psychiatry 2012;73:1428-1433.
64) ClinicalTrials.gov [homepage on the Internet]. Ketamine and Scopolamine Infusions for Treatment-resistant Major Depressive Disorder [updated 2015 Jan 26; cited 2015 Dec 31]. Available from: http://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01613820.
65) **Philip NS, Carpenter LL, Tyrka AR, Price LH.** Nicotinic acetylcholine receptors and depression: a review of the preclinical and clinical literature. Psychopharmacology (Berl) 2010;212:1-12.
66) **George TP, Sacco KA, Vessicchio JC, Weinberger AH, Shytle RD.** Nicotinic antagonist augmentation of selective serotonin reuptake inhibitor-refractory major depressive disorder: a preliminary study. J Clin Psychopharmacol 2008;28:340-344.
67) **Philip NS, Carpenter LL, Tyrka AR, Whiteley LB, Price LH.** Varenicline augmentation in depressed smokers: an 8-week, open-label study. J Clin Psychiatry 2009;70:1026-1031.
68) **McAllister-Williams RH, Ferrier IN, Young AH.** Mood and neuropsychological function in depression: the role of corticosteroids and serotonin. Psychol Med 1998;28:573-584.
69) **Jahn H, Schick M, Kiefer F, Kellner M, Yassouridis A, Wiedemann K.** Metyrapone as additive treatment in major depression: a double-blind and placebo-controlled trial. Arch Gen Psychiatry 2004;61:1235-1244.
70) ClinicalTrials.gov [homepage on the Internet]. Antiglucocorticoid Augmentation of antiDepressants in Depression (ADD) [updated 2014 Jul 16; cited 2015 Dec 31]. Available from: http://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01375920.
71) **Cardoso C, Kingdon D, Ellenbogen MA.** A meta-analytic review of the impact of intranasal oxytocin administration on cortisol concentrations during laboratory tasks: moderation by method and mental health. Psychoneuroendocrinology 2014;49:161-170.
72) ClinicalTrials.gov [homepage on the Internet]. Oxytocin and Tibolone Adjuncts in Treatment Resistant Depression-A Pilot Study [updated 2012 Jan 15; cited 2015 Dec 31]. Available from: http://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01239888.
73) **Hashimoto K.** Emerging role of glutamate in the pathophysiology of major depressive disorder. Brain Res Rev 2009;61:105-123.
74) **Hashimoto K.** The role of glutamate on the action of antidepressants. Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry 2011;35:1558-1568.
75) **Abelaira HM, Réus GZ, Neotti MV, Quevedo J.** The role of mTOR in depression and antidepressant responses. Life Sci 2014;101:10-14.
76) **McGirr A, Berlim MT, Bond DJ, Fleck MP, Yatham LN, Lam RW.** A systematic review and meta-analysis of randomized, double-blind, placebo-controlled trials of ketamine in the rapid treatment of major depressive episodes. Psychol Med 2015;45:693-704.
77) **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.
78) ClinicalTrials.gov [homepage on the Internet]. Double-Blind, Placebo-Controlled Trial of Ketamine Therapy in Treatment-Resistant Depression (TRD) [updated 2015 Aug 18; cited 2015 Dec 31]. Available from: http://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01920555.
79) ClinicalTrials.gov [homepage on the Internet]. Intranasal Ketamine in Treatment-Resistant Depression [updated 2014 Nov 17; cited 2011 Mar 28]. Available from: http://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01304147.
80) ClinicalTrials.gov [homepage on the Internet]. Treatment Resistant Depression (Pilot) [updated 2015 Nov 17; cited 2015 Dec 31]. Available from: http://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01179009.
81) ClinicalTrials.gov [homepage on the Internet]. Optimization of IV Ketamine for Treatment Resistant Depression [updated 2013 Dec 27; cited 2015 Dec 31]. Available from: http://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT00768430.
82) ClinicalTrials.gov [homepage on the Internet]. Action of Ketamine in Treatment-Resistant Depression [updated 2014 May 6; cited 2015 Dec 31]. Available from: http://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01945047.
83) ClinicalTrials.gov [homepage on the Internet]. A Study of Ketamine in Patients With Treatment-resistant Depression [updated 2015 Feb 2; cited 2015 Dec 31]. Available from: http://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01627782.
84) ClinicalTrials.gov [homepage on the Internet]. Ketamine Infusion for Treatment-resistant Major Depressive Disorder [updated 2015 Apr 6; cited 2015 Dec 31]. Available from: http://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01582945.
85) **Owen RT.** Glutamatergic approaches in major depressive disorder: focus on ketamine, memantine and riluzole. Drugs Today (Barc) 2012;48:469-478.
86) **Zarate CA Jr, Payne JL, Quiroz J, Sporn J, Denicoff KK, Luckenbaugh D, et al.** An open-label trial of riluzole in patients with treatment-resistant major depression. Am J Psychiatry 2004;161:171-174.
87) **Sanacora G, Kendell SF, Levin Y, Simen AA, Fenton LR, Coric V, et al.** Preliminary evidence of riluzole efficacy in antidepressant-treated patients with residual depressive symptoms. Biol Psychiatry 2007; 61:822-825.
88) ClinicalTrials.gov [homepage on the Internet]. Efficacy and Tolerability of Riluzole in Treatment Resistant Depression [updated 2015 Feb 2; cited 2015 Dec 31]. Available from: http://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01204918.
89) **Preskorn SH, Baker B, Kolluri S, Menniti FS, Krams M, Landen JW.** An innovative design to establish proof of concept of the antidepres-

sant effects of the NR2B subunit selective N-methyl-D-aspartate antagonist, CP-101,606, in patients with treatment-refractory major depressive disorder. J Clin Psychopharmacol 2008;28:631-637.
90) **Zarate CA Jr, Mathews D, Ibrahim L, Chaves JF, Marquardt C, Ukoh I, et al.** A randomized trial of a low-trapping nonselective N-methyl-D-aspartate channel blocker in major depression. Biol Psychiatry 2013;74:257-264.
91) ClinicalTrials.gov [homepage on the Internet]. D-cycloserine for Major Depressive Disorder [updated 2012 Aug 2; cited 2015 Dec 31]. Available from: http://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT00408031.
92) ClinicalTrials.gov [homepage on the Internet]. Safety and Efficacy of EVT 101 in Treatment-Resistant Depression [updated 2016 Jan 4; cited 2015 Dec 31]. Available from: https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01128452?term=NCT01128452.&rank=1.
93) ClinicalTrials.gov [homepage on the Internet]. Single IV Dose of GLYX-13 in Patients With Treatment-Resistant Depression [updated 2012 Sep 10; cited 2015 Dec 31]. Available from: https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01234558.
94) **Nations KR, Bursi R, Dogterom P, Ereshefsky L, Gertsik L, Mant T, et al.** Maximum tolerated dose evaluation of the AMPA modulator Org 26576 in healthy volunteers and depressed patients: a summary and method analysis of bridging research in support of phase II dose selection. Drugs R D 2012;12:127-139.
95) **Tokita K, Yamaji T, Hashimoto K.** Roles of glutamate signaling in preclinical and/or mechanistic models of depression. Pharmacol Biochem Behav 2012;100:688-704.
96) ClinicalTrials.gov [homepage on the Internet]. MARIGOLD Study: A Study of RO4917523 Versus Placebo as Adjunctive Therapy in Patients With Major Depressive Disorder and an Inadequate Response to Ongoing Antidepressant Therapy [updated 2016 Feb 1; cited 2015 Dec 31]. Available from: http://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01437657.
97) **Berrocoso E, Sánchez-Blázquez P, Garzón J, Mico JA.** Opiates as antidepressants. Curr Pharm Des 2009;15:1612-1622.
98) **Tenore PL.** Psychotherapeutic benefits of opioid agonist therapy. J Addict Dis 2008;27:49-65.
99) **Lutz PE, Kieffer BL.** Opioid receptors: distinct roles in mood disorders. Trends Neurosci 2013;36:195-206.
100) **Torregrossa MM, Isgor C, Folk JE, Rice KC, Watson SJ, Woods JH.** The delta-opioid receptor agonist (+)BW373U86 regulates BDNF mRNA expression in rats. Neuropsychopharmacology 2004;29:649-659.
101) **Torregrossa MM, Jutkiewicz EM, Mosberg HI, Balboni G, Watson SJ, Woods JH.** Peptidic delta opioid receptor agonists produce antidepressant-like effects in the forced swim test and regulate BDNF mRNA expression in rats. Brain Res 2006;1069:172-181.
102) **Zhang H, Shi YG, Woods JH, Watson SJ, Ko MC.** Central kappa-opioid receptor-mediated antidepressant-like effects of nor-Binaltorphimine: behavioral and BDNF mRNA expression studies. Eur J Pharmacol 2007;570:89-96.
103) **Gerra G, Borella F, Zaimovic A, Moi G, Bussandri M, Bubici C, et al.** Buprenorphine versus methadone for opioid dependence: predictor variables for treatment outcome. Drug Alcohol Depend 2004;75:37-45.
104) **Bodkin JA, Zornberg GL, Lukas SE, Cole JO.** Buprenorphine treatment of refractory depression. J Clin Psychopharmacol 1995;15:49-57.
105) **Karp JF, Butters MA, Begley AE, Miller MD, Lenze EJ, Blumberger DM, et al.** Safety, tolerability, and clinical effect of low-dose buprenorphine for treatment-resistant depression in midlife and older adults. J Clin Psychiatry 2014;75:e785-e793.
106) ClinicalTrials.gov [homepage on the Internet]. Buprenorphine for Treatment Resistant Depression (BUP-TRD) [updated 2014 Jan 17; cited 2015 Dec 31]. Available from: https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01407575?term=NCT01407575&rank=1.
107) **Holmes A, Heilig M, Rupniak NM, Steckler T, Griebel G.** Neuropeptide systems as novel therapeutic targets for depression and anxiety disorders. Trends Pharmacol Sci 2003;24:580-588.
108) **Rosenkranz MA.** Substance P at the nexus of mind and body in chronic inflammation and affective disorders. Psychol Bull 2007;133:1007-1037.
109) **Blier P, Gobbi G, Haddjeri N, Santarelli L, Mathew G, Hen R.** Impact of substance P receptor antagonism on the serotonin and norepinephrine systems: relevance to the antidepressant/anxiolytic response. J Psychiatry Neurosci 2004;29:208-218.
110) **Rupniak NM.** Elucidating the antidepressant actions of substance P (NK1 receptor) antagonists. Curr Opin Investig Drugs 2002;3:257-261.
111) **Kramer MS, Cutler N, Feighner J, Shrivastava R, Carman J, Sramek JJ, et al.** Distinct mechanism for antidepressant activity by blockade of central substance P receptors. Science 1998;281:1640-1645.
112) **Kramer MS, Winokur A, Kelsey J, Preskorn SH, Rothschild AJ, Snavely D, et al.** Demonstration of the efficacy and safety of a novel substance P (NK1) receptor antagonist in major depression. Neuropsychopharmacology 2004;29:385-392.
113) **Keller M, Montgomery S, Ball W, Morrison M, Snavely D, Liu G, et al.** Lack of efficacy of the substance p (neurokinin1 receptor) antagonist aprepitant in the treatment of major depressive disorder. Biol Psychiatry 2006;59:216-223.
114) **Michel MC, Beck-Sickinger A, Cox H, Doods HN, Herzog H, Larhammar D, et al.** XVI. International Union of Pharmacology recommendations for the nomenclature of neuropeptide Y, peptide YY, and pancreatic polypeptide receptors. Pharmacol Rev 1998;50:143-150.
115) **Jolicoeur FB, Bouali SM, Fournier A, St-Pierre S.** Mapping of hypothalamic sites involved in the effects of NPY on body temperature and food intake. Brain Res Bull 1995;36:125-129.
116) **Antonijevic IA, Murck H, Bohlhalter S, Frieboes RM, Holsboer F, Steiger A.** Neuropeptide Y promotes sleep and inhibits ACTH and cortisol release in young men. Neuropharmacology 2000;39:1474-1481.
117) **Heilig M, McLeod S, Brot M, Heinrichs SC, Menzaghi F, Koob GF, et al.** Anxiolytic-like action of neuropeptide Y: mediation by Y1 receptors in amygdala, and dissociation from food intake effects. Neuropsychopharmacology 1993;8:357-363.
118) **Redrobe JP, Dumont Y, Fournier A, Quirion R.** The neuropeptide Y (NPY) Y1 receptor subtype mediates NPY-induced antidepressant-like activity in the mouse forced swimming test. Neuropsychopharmacology 2002;26:615-624.
119) **Sajdyk TJ, Schober DA, Smiley DL, Gehlert DR.** Neuropeptide Y-Y2 receptors mediate anxiety in the amygdala. Pharmacol Biochem Behav 2002;71:419-423.
120) **Vezzani A, Sperk G, Colmers WF.** Neuropeptide Y: emerging evidence for a functional role in seizure modulation. Trends Neurosci 1999;22:25-30.
121) **Stogner KA, Holmes PV.** Neuropeptide-Y exerts antidepressant-like effects in the forced swim test in rats. Eur J Pharmacol 2000;387:R9-R10.
122) **Antunes MS, Ruff JR, de Oliveira Espinosa D, Piegas MB, de Brito ML, Rocha KA, et al.** Neuropeptide Y administration reverses tricyclic antidepressant treatment-resistant depression induced by ACTH in mice. Horm Behav 2015;73:56-63.
123) **Serova LI, Laukova M, Alaluf LG, Pucillo L, Sabban EL.** Intranasal neuropeptide Y reverses anxiety and depressive-like behavior impaired by single prolonged stress PTSD model. Eur Neuropsychopharmacol 2014;24:142-147.
124) ClinicalTrials.gov [homepage on the Internet]. Intranasal Administration of Neuropeptide Y in Healthy Male Volunteers (NPY)

[updated 2012 Dec 10; cited 2015 Dec 31]. Available from: https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT00748956?term=NCT00748956.&rank=1.

125) ClinicalTrials.gov [homepage on the Internet]. A Dose Escalation Study of Intranasal Neuropeptide Y in Post Traumatic Stress Disorder (PTSD) [updated 2015 Sep 21; cited 2015 Dec 31]. Available from: https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01533519?term=NCT01533519.&rank=1.

126) **Lu X, Sharkey L, Bartfai T.** The brain galanin receptors: targets for novel antidepressant drugs. CNS Neurol Disord Drug Targets 2007;6:183-192.

127) **Wrenn CC, Crawley JN.** Pharmacological evidence supporting a role for galanin in cognition and affect. Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry 2001;25:283-299.

128) **Kuteeva E, Hökfelt T, Wardi T, Ogren SO.** Galanin, galanin receptor subtypes and depression-like behaviour. Cell Mol Life Sci 2008;65:1854-1863.

129) **Kuteeva E, Wardi T, Hökfelt T, Ogren SO.** Galanin enhances and a galanin antagonist attenuates depression-like behaviour in the rat. Eur Neuropsychopharmacol 2007;17:64-69.

130) **Kuteeva E, Wardi T, Lundström L, Sollenberg U, Langel U, Hökfelt T, et al.** Differential role of galanin receptors in the regulation of depression-like behavior and monoamine/stress-related genes at the cell body level. Neuropsychopharmacology 2008;33:2573-2585.

131) **Swanson CJ, Blackburn TP, Zhang X, Zheng K, Xu ZQ, Hökfelt T, et al.** Anxiolytic- and antidepressant-like profiles of the galanin-3 receptor (Gal3) antagonists SNAP 37889 and SNAP 398299. Proc Natl Acad Sci U S A 2005;102:17489-1794.

132) **Lu X, Barr AM, Kinney JW, Sanna P, Conti B, Behrens MM, et al.** A role for galanin in antidepressant actions with a focus on the dorsal raphe nucleus. Proc Natl Acad Sci U S A 2005;102:874-879.