



Review Article

주의력결핍 과잉행동장애 치료제 개발을 위한 카테콜아민계 표적화

정성철^{1,2,3}, 조창환¹, 김혜지¹, 고은아¹, 하민우^{2,4}, 권오빈⁵

¹제주대학교 의과대학 생리학교실, ²제주대학교 차세대융합과학기술협동과정, ³제주대학교 의과학연구소, ⁴제주대학교 약학대학 제주약학연구소, ⁵대구경북첨단의료산업진흥재단 신약개발지원센터

Targeting Catecholamines to Develop New Drugs for Attention Deficit Hyperactivity Disorder by Sung-Cherl Jung^{1,2,3}, Chang-Hwan Cho¹, Hye-Ji Kim¹, Eun-A Ko¹, Min-Woo Ha^{2,4}, Oh-Bin Kwon⁵ (¹Department of Physiology, Jeju National University College of Medicine, Jeju, Republic of Korea; ²Interdisciplinary Graduate Program in Advanced Convergence Technology & Science, Jeju National University, Jeju, Republic of Korea; ³Institute of Medical Science, Jeju National University, Jeju, Republic of Korea; ⁴Jeju Research Institute of Pharmaceutical Science, Jeju National University College of Pharmacy, Jeju, Republic of Korea; ⁵New Drug Development Center, Daegu-Gyeongbuk Medical Innovation Foundation, Daegu, Republic of Korea)

Abstract The prevalence of attention deficit hyperactivity disorder (ADHD), a developmental neuropsychiatric disorder, is high among children and adolescents. The pathogenesis of ADHD is mediated with genetic, biological, and environmental factors. Most therapeutic drugs for ADHD have so far targeted biological causes, primarily by regulating catecholaminergic neurotransmitters. However, ADHD drugs that are clinically treated have various problems in their addictiveness and drug stability; thus, it is recommended that efficacy and safety should be secured through simultaneous prescription of multiple drugs rather than a single drug treatment. Accordingly, it is necessary to develop drugs that newly target pathogenic mechanisms of ADHD. In this study, we attempt to confirm the possibility of developing new drugs by reviewing dopamine-related developmental mechanisms of neurons and their correlation with ADHD. Histone deacetylase inhibitors (HDACi) can regulate the concentration of intracellular dopamine in neurons by expressing vesicular monoamine transporter 2 and inducing the exocytosis of neurotransmitters to the synaptic cleft, thereby promoting the development of neurons and signal transmission. This cellular modulation of HDACi is expected to treat ADHD by regulating endogenous catecholamines such as dopamine. Although studies are still in the preclinical stage, HDAC inhibitors clearly have potential as a therapeutic agent with low addictiveness and high efficacy for ADHD treatment.

Key words: ADHD, Catecholamines, Dopamine, VMAT2, HDACi, PKA

서론

신경계의 기능적 발달부전으로 발생하는 대표적 신경정신과적 질환인 주의력결핍 과잉행동장애(attention deficit hyperactivity disorder, ADHD)의 주요 행동학적 특징은 주의력결핍(attention problem), 과잉행동(hyperactivity) 및 충동성(impulsivity)이다.¹⁾ 전 세계적으로 아동청소년층에서의 발병

Received: July 29, 2021; Revised: December 3, 2021; Accepted: December 6, 2021

✉ Correspondence to : Oh-Bin Kwon
New Drug Development Center, Daegu-Gyeongbuk Medical Innovation Foundation, 88 Dongnae-ro, Dong-gu, Daegu 41061, Republic of Korea
Tel: 82-53-790-5255, Fax: 82-53-790-5199
E-mail: kob325@dgmi.f.re.kr

률은 약 7% 정도로 가장 흔한 소아정신과 질환 중 하나이며, 우리나라의 경우 소아청소년기와 성인기를 모두 포함하여, 2015년도의 발병률과 2019년도의 발병률을 비교하였을 때, 약 5년 동안 70%의 증가율을 보이고 있는 만큼 발병빈도가 높으면서도 발병률 또한 급격한 증가를 보이고 있다.²⁾ 특히, 지난 5년간 국내 발병률 변화의 특이성은 아동청소년기 발병률은 일정 수준을 유지하는 반면, 20세 이상 성인기의 ADHD 진단율이 50% 이상 급격하게 증가하고 있다는 것이다. 이러한 원인에 대해서는 기존 6-18세에만 적용되던 ADHD 의료급여 혜택이 2016년도부터 65세 이하로 확대 적용되어 진단 비율이 높아진 이유도 있으나, 소아청소년 시기에 ADHD에 대한 선제적 진단과 적극적인 치료가 이루어지지 않아 성인기에서 진단이 되는 비율이 높아지는 것일 수도 있으며, 이는 아동청소년기의 진단 및 치료가 중요하다는 것을 인지시킨다.²⁾ 최근 세계보건기구에서는 개인 디지털 미디어기기의 활용 증가로 인해 모든 연령대가 게임 등 폭력적 콘텐츠에 노출되는 기회가 증가함에 따라, 정보 노출 시간과 ADHD 발병 간의 밀접한 상관관계가 보고되었고, 이에 따라 소아청소년기의 스마트폰 사용에 대한 첫 가이드라인을 2018년도에 발표하였다.³⁾ ADHD 환자의 급격한 증가는 국가나 사회가 부담해야 할 의료비용의 증가뿐만 아니라, 폭력적 사회성으로 인한 사건사고 및 충동적 행동 양상 등의 증가와도 유의한 관련성이 있어 부가적 사회비용을 증가시키고 있다.⁴⁾ 따라서 소아청소년기의 적극적인 진단/치료가 더욱 중요한 질환 중에 하나이다. 본고에서는 새로운 ADHD 치료제의 개발 중요성과 가능성을 알아보기 위해 신경계의 카테콜리민 조절 기전을 통한 생물학적 발병 원인을 검토하고, 내인성 신경전달물질의 활용도를 높일 수 있는 방안을 정리해 보고자 한다.

본 론

1. ADHD의 생물학적 발병 기전 및 카테콜아민계 관련성

ADHD의 발병 원인은 유전적, 생물학적, 환경적 요인들이 복합적으로 작용하는 것으로 알려져 있으며, 특히 환자들에서 가족력 및 쌍둥이, 형제들 간의 동시 발병빈도가 높은 것으로 보아 사람에게서는 유전적, 생물학적 결합요인이 가장 큰 원인으로 평가되고 있다.⁵⁾ 특히, ADHD는 유전적 요인 및 생물학적 요인에 기인한 신경화학적, 신경면역학적 병인이 중요한 발병 원인으로 주목받고 있는데, 그 이유는 성장과정에서의 부정적 양육환경 등은 ADHD 치료과정에서 부정적 환경인자로 작용할 수는 있으나 직접적인 발병 인자가 되기는 힘든 반면, 유전적 생물학적 요인으로 인한 ADHD는 약물 처치를 통한 다각적인 치료가 병행되어야 기능적 관해가

가능하며, 유전적, 생물학적 발병 원인에 대한 기전적 치료가 아직은 쉽지 않다는 것이다.⁶⁾ 또한, 생물학적 요인 중에 임신 중 산모의 스트레스 및 우울 정도, 출생 시 체중, 뇌손상 및 변형 등 모체의 신경내분비에 영향을 주는 생물학적, 환경적 요인이 직접 태아의 ADHD 위험도를 증가시키는 것으로 보아 환경적 요인으로 인한 ADHD는 상대적으로 낮을 것으로 예측된다.^{7,8)} 6세에서 7세 사이의 어린이를 대상으로 한 최근 연구에 따르면 모발의 코티졸 수치가 높을수록 CA3 및 치아이랑의 부피가 적고 이는 특히 누적 글루코코르티코이드 수치와 관련이 있는 것으로 보고되었다.⁹⁾ 임신 중 과도한 글루코코르티코이드에 노출되면 태반의 지질 수송, 대사 및 포도당 흡수의 조절 장애를 직접 유도하고 태아 발달 동안 구조 및 기능적 이상을 유발하게 된다.¹⁰⁾ 이러한 연구는 신경정신과적 장애가 있는 아동의 발달 장애가 임신 중 모성 스트레스와 상관관계가 있을 가능성을 시사한다.

신경 및 정신과적 질환의 생물학적 원인으로 주목받고 있는 신경내분비성 조절 이상은 우울증, 조현병, 조기치매, 퇴행성 파킨슨씨병과 헌팅턴병, 신경발달성 ADHD 등과 관련이 있는 것으로 알려져 있으며, 여기에는 특히 카테콜아민계 신경전달물질, 신경조절물질의 분비 및 조절 이상이 주요한 인자로 보고되었다.^{11,12)} 특히, 전전두엽은 집중과 충동을 조절하는 데 중요한 역할을 담당하는 부위로 알려져 있는데, 이 부위에서 도파민(dopamine), 노에피네프린(norepinephrine), 세로토닌(serotonin) 등의 카테콜아민 계열의 신경전달물질 조절 이상이 ADHD의 중요한 원인으로 보고되었다.¹³⁾ 카테콜아민계 신경전달물질의 조절 이상은 전전두엽에서 뿐만 아니라, 대뇌피질, 소뇌 및 기저핵을 포함한 중뇌영역에서도 다양하게 나타나고 있으며, 도파민을 포함한 카테콜아민계열 신경전달물질들은 대부분 신경조절물질로서 steroid hormone 조절 신경내분비 기능에 관여하고 있고, 이러한 steroid hormone 조절장애가 ADHD 발병의 유력한 원인이라는 보고가 근래에 발표되어 카테콜아민계 조절 이상과 스테로이드 호르몬 조절 이상의 연관성이 제시되었다.^{14,15)} 특히, ADHD 발병기전에서 도파민의 역할이 주목되고 있는데, 신경내분비성 조절장애를 보이는 소아청소년기 ADHD 환자들에서 보상기전에 의해 기저핵의 흑색질 영역에서 도파민과 vesicular monoamine transporter mRNA 발현이 현저하게 증가된다는 보고가 있어 ADHD의 생물학적 원인이 도파민 조절 이상과 밀접한 관련이 있음을 시사한다.¹⁶⁾ 아울러, 신경발달에 영향을 줄 수 있는 신경면역성 사이토카인 및 글루코코르티코이드 발현양이 어린 ADHD 환자의 중추신경계에서 증가되어 있다는 것은 특히 신경내분비성 조절장애와 밀접한 관련이 있음을 의미한다.^{17,18)} 결과적으로, dopamine을 비롯한 catecholamine 계열

의 신경전달물질들의 조절장애가 신경조절성신경내분비 문제를 발생시키고 신경발달과정에 영향을 주어 ADHD 발병 원인 중 생물학적 요소로 작용하게 된다.

2. 생물학적 발병기전에 기반한 ADHD 치료 및 문제점

ADHD 증상을 완화시키거나 기능 관해를 위해서는 neurofeedback과 같은 비화학적 치료 방법도 있으나, 일반적으로 정신자극제를 사용하는 약물치료요법을 전 세계적으로 추천하고 있는 실정이다. 국내를 기준으로 ADHD를 위한 약물 치료는 1차 약물로 methylphenidate (MPH) 계열 신경자극제와 atomoxetine 계열의 비신경자극제가 단독투여제로 많이 처방되고 있으며, 현재까지도 환자 및 환자보호자의 거부감과 더불어 마약류 규제 관련 국내법규로 인해 적극적인 약물 치료가 활발하게 이루어지지 못하고 있고 이에 따라 소아청소년기 약물을 이용해 기능관해를 유도해내는 치료 효과가 낮지는 않지만 새로운 기전으로 접근할 수 있는 신규약물 개발이 지속적으로 이루어져야 한다.¹⁹⁾ 미국 등의 경우는 단독 투여로 치료가 어려운 경우 신경자극제와 비신경자극제의 복합 투여를 추천하며, amphetamine·HCl 등의 추가 투여를 통해 부작용을 최대한 줄이면서 치료 효과를 극대화 시키는 다양한 방법으로 ADHD로부터의 기능관해를 유도하도록 제안하고 있다.²⁰⁾ 치료를 위한 복합투여 제안은 기존 연구 결과들이 단일약물 처치를 이용한 치료보다 여러 약물을 복합처방하는 경우 치료 효과가 크고 부작용이 적다는 것을 보여주고 있기 때문이다.^{21,22)}

현재 치료제로 사용되고 있는 MPH (얀센의 콘서타 등)는 직접 도파민 농도를 조절하는 효과가 있으며, 노르에피네프린을 조절하는 아토목세틴(릴리의 스트라테라)도 ADHD 치료제로 많이 사용되고 있다. 그러나 이들 약물은 중독성 또는 부작용 등의 문제로 약물 남용 2등급으로 관리를 받고 있는 등 여러 문제점을 가지고 있어, 적은 부작용과 높은 치료 효과를 보일 수 있는 신규 약물 개발의 필요성이 지속적으로 제시되고 있다. 그 외에도 2021년 미국 캠퍼(KemPharm)사에서 하루 한 번 복용하는 ADHD 증상 개선 약물인 아즈스타리스를 시판하고 있는데, 이 약물은 지속방출형 서덱스메틸페니데이트(serdexmethylphenidate)와 속효성 d-메틸페니데이트(d-methylphenidate) 복합제로 ADHD 환자를 위한 최초의 텍스메틸페니데이트 함유 전구약물(prodrug)로 발매 승인 받았으나 현재 중독성 등의 문제점 등을 내포하고 있어 집중 관리 대상으로 분류되었다.²³⁾ 2021년 4월 수퍼너스 파마슈티컬스(Supernus Pharmaceuticals)사에서 개발한 비자극성(non-stimulant) 세로토닌/노르에피네프린 조절제 '켈브리'를 6-17세

소아 ADHD 대상의 치료제로 승인 받았으나, 아직 약효 및 안전성에 대한 데이터가 부족한 실정이다.²⁴⁾ 이러한 ADHD 치료제들의 문제점은 언급된 바와 같이 약물중독성이 있다는 것이며, 그 외에도 자살충동 및 불면증, 심혈관계 항진, 변비, 어지러움 등의 부작용이 동반된다는 것이다.²⁵⁾ 따라서 약물 치료의 목적이 소아 청소년기 ADHD이고 성장기 ADHD로의 진행을 억제하기 위해 기능적 관해가 중요하다면, 약물 중독성 및 부작용이 적은 신약제의 개발이 절대적으로 필요하다. 그러나, 전 세계적으로 Institutional Review Board 기준 어린 환자들을 대상으로 하는 신약 임상 연구가 쉽지 않은 관계로 ADHD 치료약물의 개발이 더디게 진행되고 있는 실정이다.

3. ADHD 치료제 개발을 위한 전임상 연구 현황

스테로이드 물질인 코티졸의 혈장내 농도는 인간 및 동물 모델에서 우울증 장애의 잘 알려진 생물학적 지표로 활용된다. 산모의 우울증은 코티졸 반응을 변화시키고 산모와 영아의 신경내분비계에 영향을 주어 hypothalamic-pituitary-adrenal axis 조절장애를 유발한다.^{26,27)} 동물 모델에서 스트레스 유발 혈장 코티졸 증가는 태아 코티졸 수치 변화에 반영되었으며 코티코스테론의 반복 주사를 통해 혈액 코티졸 수치를 직접 증가시켜 다양한 신경정신과적 질환 및 증상을 유발한다.^{28,29)} 이러한 코티졸 반응은 글루코코티코이드 수용체의 발현에 상당히 의존적이며, 특히 어미와 자식의 신경내분비적 상관관계가 동물 모델에서 더 분명한 것으로 보이는데, 예컨대 생식능력이 정상인 암컷 우울증 마우스에서 감소된 신생아 생존율과 새끼의 체중 감소가 관찰되었고, 태어난 새끼는 신생아 반사 장애, 성인기 동안의 기억력 감퇴 및 불안과 같은 감정을 나타냈다.^{30,31)} 이러한 보고들은 신경정신과적 질환 모델 설치류의 자손에서 관찰되는 이상행동 및 감정적 변이가 글루코코티코이드 수용체의 과발현과 깊은 상관관계가 있을 수 있다는 것을 제시하고 있다. 최근에는 산전 스트레스가 학습 및 기억 기능의 결손뿐만 아니라 불안, 우울, 스트레스와 관련된 과잉행동을 증가시킨다는 보고가 있다.^{32,33)} 특히, ADHD 연구에 자주 사용되는 spontaneous hypertensive rat (SHR)은 정상 쥐보다 혈장 프로게스테론, 코티코스테론, 코티졸 수치가 높아 신경계 발달과정에서 행동 및 감정을 결정하는 신경내분비 조절 장애가 있음을 의미한다.³⁴⁾

최근 연구에서 임신한 쥐에게 코티코스테론을 주입하였을 때 태어난 새끼 쥐가 과잉행동, 불안정한 행동, 충동성을 보인다고 보고되었다.³⁵⁾ 이 연구에서는 다양한 행동실험을 통해서 ADHD 증상으로 대표되는 attention problem, hyperactivity, impulsivity를 확인하였으며, 특히, 어린 쥐의 혈장 코티졸 수치가 정상 쥐에 비

해 2배 이상 높은 것으로 확인되어 어미 쥐의 신경내분비 조절 이상이 그대로 새끼 쥐에 영향을 주며, 이로 인해 신경발달 장애 및 ADHD 증상이 유발될 수 있다는 것을 제시하였다. 동물 모델에서 코티졸 수치를 높이는 약물학적 조작은 주로 우울증과 유사한 행동과 감정을 유도시키는 데 사용되어 왔으며, 인간을 대상으로 한 임상 연구에서도 코티졸은 우울 증상을 유발하거나 악화시키는 주요 요인으로 알려져 있다.^{28,29)} 이러한 결과와 다르게 임신한 쥐에게 코티코스테론을 반복적으로 주사하면 어미 쥐와 새끼 쥐 모두에서 코티졸 수치가 유의하게 증가하나, 이때 새끼 쥐는 우울증 증상이 아닌 ADHD 증상이 나타난다는 것은 코티졸이 신경발달과정을 저해할 수 있다는 것을 의미한다.³⁵⁾

여전히 논쟁의 여지가 있지만 동물 모델에서 ADHD 증상과 인지 장애가 동반된다는 보고들이 있다. 유전자 변형 설치류 ADHD 모델에서 인지 기능 장애와 기억형성의 저하가 관찰되었으며, SHR 모델 또한 해마 기능 장애와 상관관계가 있는 기억 손상이 있다고 보고되었다.³⁶⁻³⁸⁾ 코티코스테론이 처치된 어미 쥐에서 태어난 새끼 쥐에서도 인지기능의 결함과 지연된 학습기능이 보고되었다.³⁵⁾ 따라서, ADHD 발병 원인 중 생물학적 요소는 신경내분비의 조절 부전에서 기인하는 기능적 신경발달장애가 주요할 것으로 예상되며, ADHD 치료를 위한 신약개발과정에서 신경발달장애를 표적화 하는 연구가 필요하다.

4. 신경발달, 카테콜아민 그리고 ADHD

ADHD의 주요 생물학적요인이 카테콜아민계 신경전달물질의 조절에 있으며, 이와 관련한 신경내분비성 조절장애와 steroid hormone 조절장애가 동반된다는 점에서 이와 관련된 신경발달 장애의 주요 원인들을 표적화하는 것은 새로운 약리기전을 갖는 ADHD 치료제 개발에 중요한 부분일 것이다. 기존 ADHD 동물 모델에서 신경성장인자(neurogrowth factor)의 일종인 brain-derived neurotrophic factor (BDNF)가 뇌의 주요 부위에서 현저하게 감소되어 있는 것이 보고되었다.³⁹⁾ 동물모델에서도 언급되었듯이, ADHD가 인지기능장애 또는 기억형성 저하가 동반된다는 실험 결과들은 신경의 조직학적, 생리학적 발달장애가 있음을 시사한다. 설치류의 경우 뇌의 발달과정에서 신경 시냅스의 형성은 출생 후 3주 이내에 완료되는 것으로 알려져 있으나, 이 시기는 주로 형태적 발달보다는 기능적 발달에 초점이 맞추어져 있다. 따라서 실제 시냅스의 구조를 형성하는 것은 출생 전이며, 이때 시냅스의 구조 형성에 중요한 역할을 하는 단백질 중 하나가 postsynaptic density 95 (PSD95)이다. 신경발달과정에서 PSD95의 발현양이 증가해야 신호전달기능을 갖는 시냅스구조가 완성된다.⁴⁰⁾ 여기서 PSD95의 발현을 조절하는 주요인자가 BDNF이며, BDNF의 발현은 mammalian target of rapamycin (mTOR)과 protein kinase A (PKA)에 의해 조절된다.^{41,42)} 이 kinase들은 신경발달과정에서 여러 단백질의 발현양을 조절함으

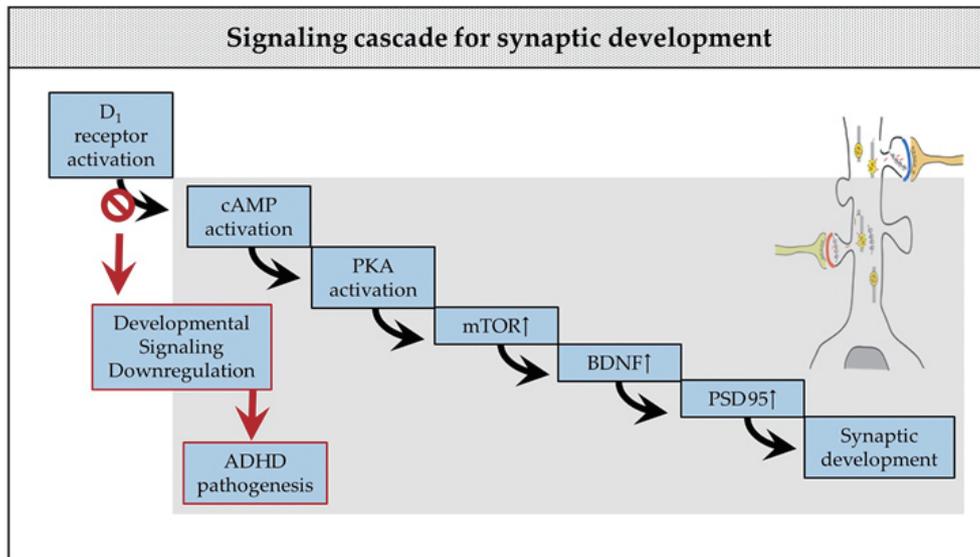


Figure 1. PKA signaling cascade to enhance synaptic development via BDNF and PSD95 regulation. Dopamine can activate cAMP and PKA through D1 receptors in neurons, and its dysfunction mediates the pathogenesis of ADHD, a developmental psychiatric disorder. PKA: protein kinase A, BDNF: brain-derived neurotrophic factor, PSD95: postsynaptic density 95, cAMP: cyclic adenosine monophosphate, ADHD: attention deficit hyperactivity disorder.

로써 신경세포가 형태적, 기능적 구조를 갖추 수 있도록 한다. 이 과정에서 PKA의 활성화는 cyclic adenosine monophosphate (cAMP) 의존성을 갖고 있기 때문에 세포막의 신호전달과정에서 adenylate cyclase 활성화가 필요하다. 카테콜아민계 물질들은 여러 영역에서 세포막 신호전달에 관여를 하는데, 특히 도파민은 D1 수용체를 통해 cAMP를 활성화시킴으로써 PKA 신호전달계를 활성화하고 세포발달에 관여하게 된다.⁴³⁾ 따라서, 카테콜아민계 조절 이상이 ADHD의 발병 원인이 될 수 있는 기전들 중 하나가 바로, PKA 신호전달계의 활성화유무와 관련이 되어 있을 수 있다(Fig. 1).

5. Vesicular monoamine transporter 2의 ADHD 치료 가능성

도파민은 세포질에서 전구물질인 L-DOPA로부터 합성되고 생합성된 도파민은 vesicular monoamine transporter 2 (VMAT2)에 의해 세포소낭(vesicle)으로 담겨지게 된다. 이렇게 세포소낭 안에 모여진 도파민은 신경신호에 따라 presynapse 말단에서 synaptic cleft로 분비가 이루어지고 postsynaptic membrane의 수용체를 활성화시키며 남은 도파민들은 dopamine transporter에 의해 다시 세포질 내로 흡수되어 세포소낭에 담겨지게 된다. 이 과정에서 VMAT2가 충분히 활성화되지 못하면 도파민은 세포소낭에 들어가지 못하고 세포질내 reactive oxygen species (ROS)와 반응하여 빠르게 산화가 이루어지고, dopamine-o-quinone, aminochrome, 5,6-indolequinone 등의 산화물질로 바뀌어 결과적으로 신경세포 사멸을 유도하는 것으로 알려져 있다.^{44,45)} 이러한 세포질 내에 자유로운 도파민과 ROS와의 반응에 의한 산화적 손상 과정의 지속적인 반복은 파킨슨씨병(Parkinson's disease)의 원인이기도 하다.⁴⁶⁾ 또한, 세포내 도파민 농도 조절에 대한 기본적인 기작과 이를 통한 시냅스에서 도파민 농도의 적성성 유지가 ADHD 환자의 치료에 가장 중요할 것으로 예상된다. 실제 ADHD 발병 원인에서 VMAT2의 관련성이 예전 연구에서 논의되었으며, platelet VMAT2 밀도가 유독 ADHD 환자에서만 감소되었다는 것이 보고되었다.^{47,48)} 따라서 약물 치료에 있어 도파민과 같은 카테콜아민계 물질들의 인위적 증가 유도보다는 내인성 카테콜아민들의 방출을 유도하는 것이 훨씬 효과적이며 적은 부작용 등의 안전성을 가질 수 있다.

VMAT2의 발현을 유의하게 증가시킬 수 있는 약물로는 최근에 히스톤탈아세틸화효소 억제제(histone deacetylase inhibitor, HDACi)가 주목받고 있다. HDACi는 항암제뿐만 아니라 헌팅틴, 알츠하이머와 같은 퇴행성 신경질환에서도 많은 연구가 진행되고 있고 다양한 HDACi들을 사용하여 동물모델에서 VMAT2 활성화 효과가 밝혀지고 있으며 뇌염증, 기억력 향상 등의 연구 결과들이

발표되었다.⁴⁹⁻⁵¹⁾ 최근에는 스트레스 적응성 문제로 인해 발생하는 감정이상이 HDACi에 의해 호전되었다는 연구가 마우스에서 보고되었으며, 이 과정에서 세로토닌 합성이 관련되어 있다는 것이 제시되었고 우울증 모델에서 감정회복 및 산화적 스트레스를 감소시킨다는 것도 보고되었다.^{52,53)} 또한, 자료가 많지는 않으나 자폐증 동물모델에서 행동 및 세포생물학적 기능이 HDACi인 MS-275에 의해 회복된다는 연구 결과를 보았을 때 신경발달성 질환에서의 HDACi의 치료 효과는 그 가능성이 충분하다고 할 수 있다.⁵⁴⁾ 따라서, 신경정신과적 치료제로서 HDACi를 이용하여 VMAT2의 발현을 조절하고 세포내 도파민의 농도조절 및 방출을 유도하게 되면 ADHD의 치료 효과가 있을 것으로 예상된다.

결론

많은 임상 연구들에서 ADHD를 보이는 성인의 50%와 소아의 30%가 우울 삽화와 불안을 동반한다는 것을 확인하였으며, 이는 신경정신과적 질환들의 생물학적 발병기전 사이에는 연관성이 있음을 시사한다.^{55,56)} 그러나 인간 연구와 달리 ADHD 설치류 모델에서 정서적 불안과 우울 증상을 안정적으로 평가하기가 쉽지 않기 때문에 신약개발의 전임상단계에서 신경정신질환 병인의 공통 인자를 찾기란 쉽지 않다. 그러한 이유에서 실험동물의 행동 패턴, 세포단위에서의 단백질 조절 그리고 신경내분비성 뇌발달 기전은 ADHD 치료제 개발에 있어 더욱 심도 있게 연구되어야 할 분야이다. 이 과정에서 카테콜아민계 신경전달(조절)물질들의 역할을 확인하고, 세포내외 농도 및 방출 정도를 조절하는 기전을 구체화하여, 이를 유도할 수 있는 약물학적 처치 방법을 밝히는 것이 ADHD를 비롯한 여러 신경정신과적 질환의 새로운 치료제 개발에 있어 중요한 자료를 제공할 수 있을 것으로 기대된다.

ACKNOWLEDGEMENT

The work was supported by the National Research Foundation of Korea (NRF) grant funded by the Korea government (MSIT) (No.NRF-2016R1D1A1B0101086).

REFERENCES

1. Weissenberger S, Schonova K, Büttiker P, Fazio R, Vnukova M, Stefano GB, et al. Time perception is a focal symptom of attention-deficit/hyperactivity disorder in adults. *Med Sci Monit* 2021;27:e933766.

2. Health Insurance Review & Assessment Service. Children and adolescent attention deficit hyperactivity disorder [Internet]. Wonju: Health Insurance Review & Assessment Service; c2012 [cited 2018 Dec 12]. Available from: <http://www.hira.or.kr/bbsDummy.do?pgmid=HIRAA020041000100&brdScnBltno=4&brdBltNo=8322>
3. World Health Organization. International classification of diseases 11th revision (ICD-11) [Internet]. Geneva: World Health Organization; c2018 [cited 2020 Dec 17]. Available from: <https://icd.who.int/en>
4. The Korean Academy of Child and Adolescent Psychiatry. Survey of adult ADHD: recognition and treatment status [Internet]. Seoul: The Korean Academy of Child and Adolescent Psychiatry; c2017 [cited 2021 Jan 21]. Available from: <http://www.mdon.co.kr/news/article.html?no=13012>
5. Loke H, Harley V, Lee J. Biological factors underlying sex differences in neurological disorders. *Int J Biochem Cell Biol* 2015;65:139-50.
6. Wehry AM, Ramsey L, Dulemba SE, Mossman SA, Strawn JR. Pharmacogenomic testing in child and adolescent psychiatry: an evidence-based review. *Curr Probl Pediatr Adolesc Health Care* 2018;48:40-9.
7. Swales DA, Stout-Oswald SA, Glynn LM, Sandman C, Wing DA, Davis EP. Exposure to traumatic events in childhood predicts cortisol production among high risk pregnant women. *Biol Psychol* 2018;139:186-92.
8. Slopen N, Zhang J, Urlacher SS, De Silva G, Mittal M. Maternal experiences of intimate partner violence and C-reactive protein levels in young children in Tanzania. *SSM Popul Health* 2018;6:107-15.
9. Keresztes A, Raffington L, Bender AR, Bögl K, Heim C, Shing YL. Hair cortisol concentrations are associated with hippocampal subregional volumes in children. *Sci Rep* 2020;10:4865.
10. Mateos RM, Jiménez G, Álvarez-Gil C, Visiedo F, Rivera-Rodríguez F, Santos-Rosendo C, et al. Excess hydrocortisone hampers placental nutrient uptake disrupting cellular metabolism. *Biomed Res Int* 2018;2018:5106174.
11. Buske-Kirschbaum A, Schmitt J, Plessow F, Romanos M, Weidinger S, Roessner V. Psychoendocrine and psychoneuroimmunological mechanisms in the comorbidity of atopic eczema and attention deficit/hyperactivity disorder. *Psychoneuroendocrinology* 2013;38:12-23.
12. Pervanidou P, Chrousos GP. Early-life stress: from neuroendocrine mechanisms to stress-related disorders. *Horm Res Paediatr* 2018;89:372-9.
13. Blum K, Chen AL, Braverman ER, Comings DE, Chen TJ, Arcuri V, et al. Attention-deficit-hyperactivity disorder and reward deficiency syndrome. *Neuropsychiatr Dis Treat* 2008;4:893-918.
14. Wyciszkievicz A, Pawlak MA, Krawiec K. Cerebellar volume in children with attention-deficit hyperactivity disorder (ADHD). *J Child Neurol* 2017;32:215-21.
15. van Wingen GA, van den Brink W, Veltman DJ, Schmaal L, Dom G, Booij J, et al. Reduced striatal brain volumes in non-medicated adult ADHD patients with comorbid cocaine dependence. *Drug Alcohol Depend* 2013;131:198-203.
16. Purves-Tyson TD, Owens SJ, Double KL, Desai R, Handelsman DJ, Weickert CS. Testosterone induces molecular changes in dopamine signaling pathway molecules in the adolescent male rat nigrostriatal pathway. *PLoS One* 2014;9:e91151.
17. Joseph N, Zhang-James Y, Perl A, Faraone SV. Oxidative stress and ADHD: a meta-analysis. *J Atten Disord* 2015;19:915-24.
18. Sezen H, Kandemir H, Savik E, Basmacı Kandemir S, Kilicaslan F, Bilinc H, et al. Increased oxidative stress in children with attention deficit hyperactivity disorder. *Redox Rep* 2016;21:248-53.
19. Kweon K. Pharmacological treatment for attention deficit hyperactivity disorder in adults. *J Korean Med Assoc* 2021;64:49-56.
20. Pliszka SR, Crismon ML, Hughes CW, Corners CK, Emslie GJ, Jensen PS, et al. The Texas children's medication algorithm project: revision of the algorithm for pharmacotherapy of attention-deficit/hyperactivity disorder. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 2006;45:642-57.
21. Molina BSG, Joseph HM, Kipp HL, Lindstrom RA, Pedersen SL, Kolko DJ, et al. Adolescents treated for attention-deficit/hyperactivity disorder in pediatric primary care: characterizing risk for stimulant diversion. *J Dev Behav Pediatr* 2021;42:540-52.
22. Cunill R, Castells X, González-Pinto A, Arrojo M, Bernardo M, Sáiz PA, et al. Clinical practice guideline on pharmacological and psychological management of adult patients with attention deficit and hyperactivity disorder and comorbid substance use. *Adicciones* 2021 Jun 14 [Epub ahead of print]. doi: 10.20882/adicciones.1569.
23. Rando J, McEnroe M. KemPharm announces FDA approval of AZSTARYS™ (serdexmethylphenidate and dexamethylphenidate capsules, for oral use, CII), a new once-daily treatment for ADHD [Internet]. Celebration (FL): KemPharm; c2021 [cited 2021 Jun 21]. Available from: <https://investors.kempharm.com/news-releases/news-release-details/kempharm-announces-fda-approval-azstarys-tm-serdexmethylphenidate>
24. Khattar JA, Kelly J. Supernus announces FDA approval of Qelbree™ (SPN-812) for the treatment of ADHD [Internet]. Rockville (MD): Supernus Pharmaceuticals, Inc; c2021 [cited 2021 Jun 21]. Available from: <https://ir.supernus.com/news-releases/news-release-details/supernus-announces-fda-approval-qelbreetm-spn-812-treatment-adhd>
25. Storebø OJ, Pedersen N, Ramstad E, Kielsholm ML, Nielsen SS, Krogh HB, et al. Methylphenidate for attention deficit hyperactivity disorder (ADHD) in children and adolescents - assessment of adverse events in non-randomised studies. *Cochrane Database Syst Rev* 2018;5:CD012069.
26. Nazzari S, Fearon P, Rice F, Dottori N, Ciceri F, Molteni M, et al. Beyond the HPA-axis: exploring maternal prenatal influences on birth outcomes and stress reactivity. *Psychoneuroendocrinology*

- 2019;101:253-62.
27. Fatima M, Srivastav S, Mondal AC. Prenatal stress and depression associated neuronal development in neonates. *Int J Dev Neurosci* 2017;60:1-7.
 28. Iijima M, Ito A, Kurosu S, Chaki S. Pharmacological characterization of repeated corticosterone injection-induced depression model in rats. *Brain Res* 2010;1359:75-80.
 29. Bairos-Novak KR, Ryan CP, Freeman AR, Anderson WG, Hare JF. Like mother, like daughter: heritability of female Richardson's ground squirrel *Urocyon richardsonii* cortisol stress responses. *Curr Zool* 2018;64:153-63.
 30. Gong Y, Sun XL, Wu FF, Su CJ, Ding JH, Hu G. Female early adult depression results in detrimental impacts on the behavioral performance and brain development in offspring. *CNS Neurosci Ther* 2012;18:461-70.
 31. Takai Y, Kawai M, Ogo T, Ichinose T, Furuya S, Takaki N, et al. Early-life photoperiod influences depression-like behavior, prepulse inhibition of the acoustic startle response, and hippocampal astrogenesis in mice. *Neuroscience* 2018;374:133-43.
 32. Bogi E, Belovicová K, Ujhazy E, Mach M, Koprdoва R, Zilava L, et al. Perinatal exposure to venlafaxine leads to lower anxiety and depression-like behavior in the adult rat offspring. *Behav Pharmacol* 2018;29:445-52.
 33. Lautarescu A, Craig MC, Glover V. Prenatal stress: effects on fetal and child brain development. *Int Rev Neurobiol* 2020;150:17-40.
 34. Kozłowska A, Wojtacha P, Równiak M, Kolenkiewicz M, Tsai ML. Differences in serum steroid hormones concentrations in spontaneously hypertensive rats (SHR) - an animal model of attention-deficit/hyperactivity disorder (ADHD). *Physiol Res* 2019;68:25-36.
 35. Jeon SC, Kim HJ, Ko EA, Jung SC. Prenatal exposure to high cortisol induces ADHD-like behaviors with delay in spatial cognitive functions during the post-weaning period in rats. *Exp Neurobiol* 2021;30:87-100.
 36. Grünblatt E, Bartl J, Iuhos DI, Knezovic A, Trkulja V, Riederer P, et al. Characterization of cognitive deficits in spontaneously hypertensive rats, accompanied by brain insulin receptor dysfunction. *J Mol Psychiatry* 2015;3:6.
 37. Johnson AC, Miller JE, Cipolla MJ. Memory impairment in spontaneously hypertensive rats is associated with hippocampal hypoperfusion and hippocampal vascular dysfunction. *J Cereb Blood Flow Metab* 2020;40:845-59.
 38. Raz L, Yang Y, Thompson J, Hobson S, Pesko J, Mobashery S, et al. MMP-9 inhibitors impair learning in spontaneously hypertensive rats. *PLoS One* 2018;13:e0208357.
 39. Kim J, Park H, Yu SL, Jee S, Cheon KA, Song DH, et al. Effects of high-frequency repetitive transcranial magnetic stimulation (rTMS) on spontaneously hypertensive rats, an animal model of attention-deficit/hyperactivity disorder. *Int J Dev Neurosci* 2016;53:83-9.
 40. de Bartolomeis A, Tomasetti C. Calcium-dependent networks in dopamine-glutamate interaction: the role of postsynaptic scaffolding proteins. *Mol Neurobiol* 2012;46:275-96.
 41. Szewczyk B, Pochwat B, Rafała A, Palucha-Poniewiera A, Domin H, Nowak G. Activation of mTOR dependent signaling pathway is a necessary mechanism of antidepressant-like activity of zinc. *Neuropharmacology* 2015;99:517-26.
 42. Zia A, Farkhondeh T, Pourbagher-Shahri AM, Samarghandian S. The role of curcumin in aging and senescence: Molecular mechanisms. *Biomed Pharmacother* 2021;134:111119.
 43. Ramirez AD, Smith SM. Regulation of dopamine signaling in the striatum by phosphodiesterase inhibitors: novel therapeutics to treat neurological and psychiatric disorders. *Cent Nerv Syst Agents Med Chem* 2014;14:72-82.
 44. Burbulla LF, Song P, Mazzulli JR, Zampese E, Wong YC, Jeon S, et al. Dopamine oxidation mediates mitochondrial and lysosomal dysfunction in Parkinson's disease. *Science* 2017;357:1255-61.
 45. Banerjee K, Munshi S, Sen O, Pramanik V, Roy Mukherjee T, Chakrabarti S. Dopamine cytotoxicity involves both oxidative and nonoxidative pathways in SH-SY5Y cells: potential role of alpha-synuclein overexpression and proteasomal inhibition in the etiopathogenesis of Parkinson's disease. *Parkinsons Dis* 2014;2014:878935.
 46. Lohr KM, Miller GW. VMAT2 and Parkinson's disease: harnessing the dopamine vesicle. *Expert Rev Neurother* 2014;14:1115-7.
 47. Lorenzo-Sanz G, Sánchez-Herranz A. Involvement of vesicular monoamine transporter in attention deficit hyperactivity disorder. *Rev Neurol* 2011;52 Suppl 1:S103-8.
 48. Zalsman G, Aslanov-Farbstein D, Rehavi M, Roz N, Vermeiren R, Laor N, et al. Platelet vesicular monoamine transporter 2 density in the disruptive behavior disorders. *J Child Adolesc Psychopharmacol* 2011;21:341-4.
 49. Zhang L, Lei J, Shan Y, Yang H, Song M, Ma Y. Recent progress in the development of histone deacetylase inhibitors as anti-cancer agents. *Mini Rev Med Chem* 2013;13:1999-2013.
 50. Lopez-Atalaya JP, Ito S, Valor LM, Benito E, Barco A. Genomic targets, and histone acetylation and gene expression profiling of neural HDAC inhibition. *Nucleic Acids Res* 2013;41:8072-84.
 51. Govindarajan N, Rao P, Burkhardt S, Sananbenesi F, Schlüter OM, Bradke F, et al. Reducing HDAC6 ameliorates cognitive deficits in a mouse model for Alzheimer's disease. *EMBO Mol Med* 2013;5:52-63.
 52. Ershadi ASB, Amini-Khoei H, Hosseini MJ, Dehpour AR. SAHA improves depressive symptoms, cognitive impairment and oxidative stress: rise of a new antidepressant class. *Neurochem Res* 2021;46:1252-63.
 53. Kimijima H, Miyagawa K, Kurokawa K, Mochida-Saito A, Takahashi K, Takeda H, et al. Trichostatin A, a histone deacetylase inhibitor, alleviates the emotional abnormality induced by maladaptation to stress in mice. *Neurosci Lett* 2022;766:136340.

54. Ma K, Qin L, Matas E, Duffney LJ, Liu A, Yan Z. Histone deacetylase inhibitor MS-275 restores social and synaptic function in a Shank3-deficient mouse model of autism. *Neuropsychopharmacology* 2018;43:1779-88.
55. Biederman J, Monuteaux MC, Mick E, Spencer T, Wilens TE, Silva JM, et al. Young adult outcome of attention deficit hyperactivity disorder: a controlled 10-year follow-up study. *Psychol Med* 2006;36:167-79.
56. Sobanski E, Brüggemann D, Alm B, Kern S, Deschner M, Schubert T, et al. Psychiatric comorbidity and functional impairment in a clinically referred sample of adults with attention-deficit/hyperactivity disorder (ADHD). *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci* 2007;257:371-7.