

# The Role of Autophagy in Depression

Mi Kyung Seo<sup>1</sup>, Sung Woo Park<sup>1,2\*</sup> and Dae-Hyun Seog<sup>2,3,4\*</sup><sup>1</sup>Paik Institute for Clinical Research, Inje University, Busan 47392, Korea<sup>2</sup>Department of Convergence Biomedical Science, College of Medicine, Inje University, Busan 47392, Korea<sup>3</sup>Department of Biochemistry, College of Medicine, Inje University, Busan 47392, Korea<sup>4</sup>Dementia and Neurodegenerative Disease Research Center, College of Medicine, Inje University, Busan 47392, Korea

Received September 26, 2022 / Revised October 19, 2022 / Accepted October 19, 2022

Depression is a psychiatric disorder characterized by depressed mood, anhedonia, fatigue, and altered cognitive function, leading to a decline in daily functioning. In addition, depression is a serious and common mental illness not only in an individual's life but also in society, so it must be actively treated. Autophagy is involved in the pathophysiological mechanism of mental illness. According to a recent study, it is known that autophagy-induced apoptosis affects neuroplasticity and causes depression and that antidepressants regulate autophagy. Autophagy is a catabolic process that degrades and removes unnecessary organelles or proteins through a lysosome. And, it is essential for maintaining cellular homeostasis. Autophagy is activated in stress conditions, and depression is a stress-related disease. Stress causes damage to cellular homeostasis. Recently, although the role of autophagy mechanisms in neurons has been investigated, the autophagy of depression has not been fully studied. This review highlights the new evidence for the involvement of autophagy in the pathophysiological mechanisms and treatment of depression. To highlight the evidence, we present results from clinical and preclinical studies showing that autophagy is associated with depression. Understanding the relevance of autophagy to depression and the limitations of research suggest that autophagy regulation may provide a new direction for antidepressant development.

**Key words :** Antidepressants, autophagy, depression, neuroplasticity, stress

## 서 론

우울증(Depression)은 기분 저하를 주요 증상으로 하여 사고의 내용, 형태나 흐름, 관심, 의욕, 식욕, 수면, 행동 등 다양한 신체, 인지 및 정신적 증상을 일으켜 일상 기능의 저하를 가져오는 질환이다[46]. 이 질환은 개인의 전반적인 삶에 영향을 줄 뿐만 아니라 사회적으로 엄청난 영향을 미치는 정신질환 중의 가장 흔한 질환이다. 우리나라에서 우울증의 유병률은 꾸준히 증가하고 있으며, 2021년 정신질환 역학조사결과에 의하면 우리나라 국민들의 우울증의 평생 유병률은 전체 7.7%로 조사되었다. 성인의 10.7%는 평생 한 번 이상 심각하게 자살을 생각하며, 2.5%는 자살을 계획하고 1.7%는 자살을 시도한다. 이러한 문제를 극복하기 위하여, 우울증을 예방하고 치료하

기 위한 기초 및 임상 연구가 활발히 진행되고 있다.

현재 우울증 치료에 널리 사용되고 있는 항우울제(Antidepressants)의 치료 효과를 보기 위해서는 최소 수주에서 수개월의 시간이 필요하다. 치료효과에 오랜 시간이 필요한 이유는 항우울제가 뇌 신경세포(Neuron)의 분자생물학적 기전에 작용하여 신경세포들을 재생시키고 보호하며, 새로운 시냅스(Synapse) 형성을 촉진시켜 신경세포들의 기능을 정상화시켜야만 치료효과를 나타내기 때문이다[8]. 즉, 항우울제가 신경가소성(Neuroplasticity)에 영향을 줘야 항우울효과가 나타나는 것으로 알려져 있다.

여러 연구에 의하면, 신경세포의 자가소화작용(Autophagy)에 의한 세포 사멸(Apoptosis)은 신경가소성에 영향을 주어 우울증을 유발하며[21], 항우울제 처치 시 자가소화작용이 증가하므로 자가소화작용은 항우울제 작용기전에도 관여할 가능성이 있다[10]. 본 논문에서는 자가소화작용과 우울증의 자가소화작용의 전임상 및 임상 연구 동향을 소개하고자 한다.

## 본 론

### 세포에서 자가소화작용(Autophagy)의 역할

Autophagy (자가소화작용)은 1960년대 노벨상 수상 과

#### \*Corresponding authors

Tel : +82-51-890-6749, Fax : +82-51-894-6709

E-mail : [daehyun@inje.ac.kr](mailto:daehyun@inje.ac.kr) (Dae-Hyun Seog)[swpark@inje.ac.kr](mailto:swpark@inje.ac.kr) (Sung Woo Park)

This is an Open-Access article distributed under the terms of the Creative Commons Attribution Non-Commercial License (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc/3.0>) which permits unrestricted non-commercial use, distribution, and reproduction in any medium, provided the original work is properly cited.

학자인 크리스티앙 드 뒤브(Christian Rene De Duve)가 이름을 붙였으며, 그리스어로 'Auto' 스스로(Self)와 'Phagy' 먹는(Eating)의 단어가 합쳐진 말이다. 즉, '자신을 먹는 다'의 의미로 세포사멸과 비슷한 개념인 세포 정화의 한 형태이다. 2016년 일본 도쿄 공업대학의 오스미 요시노리(Yoshinori Ohsumi) 교수가 자가소화작용 원리를 규명하여 노벨상을 수상하면서 과학계에 널리 알려졌다. 세포의 항상성(Homeostasis) 유지 및 여러 스트레스에 대한 세포 반응 조절을 위해 필수적이며, 세포가 정상기능을 수행할 수 없거나 불필요한 세포소기관이나 단백질을 용해소체(Lysosome, 리소좀)가 스스로 분해하고 제거하는 이화과정(Catabolic process)이다[10, 33, 37]. 자가소화작용은 주위 환경 조건에 따라 세포 사멸 또는 생존(재생)을 증진하기도 한다. 세포 내 자가소화작용이 결핍되면 비정상적인 단백질들이 축적되는 반면, 지나친 자가소화작용은 세포 스트레스를 유발하여 단백질 분해를 증가시킨다.

### 자가소화작용 기전

오스미 요시노리 교수에 의해 효모(Yeast)에서 최초로 자가소화작용 관련 유전자(Autophagy-related gene, ATG)가 밝혀진 이후 현재까지 30여개의 ATG 유전자가 발견되었다[34, 47]. 자가소화작용은 가수분해효소(Hydrolase)를 가지고 있는 용해소체로 세포 내 물질을 운반하여 분해하는 여러 과정을 거친다[33, 40]. 1) 유도(Induction) 단계: Uncoordinated (UNC) 51 like kinase 1 (ULK1 또는 ATG1)에 의해 조절되며, 영양소가 결핍된 상황에서 ULK1의 탈인산화(Dephosphorylation)로 인해 ULK1을 포함하는 복합체(ULK1-ATG13-ATG101-Focal adhesion kinase (FAK) family-interacting protein of 200 kDa (FIP200) complex)가 영양과 성장인자에 의한 신호조절의 핵심 조절자로 알려진 mechanistic target of rapamycin (mTOR)의 복합체 1(mTOR complex 1, mTORC1)부터 해리된다. 2) 핵형성(Nucleation) 단계: Beclin1 (ATG6)/Vacuolar protein sorting 34 (VPS34) 복합체(Beclin1-ATG14L-VPS15-VPS34 complex)의 활성화가 증가되면서 phosphatidylinositol-3-phosphate (PI3P)의 생산이 유도되어 double FYVE-containing protein 1 (DFCP1)과 WD-repeat protein interacting with phosphoinositides (WIPI) 단백질에 의해 이중막 구조를 가지는 소포체(Vesicle) 핵형성이 일어나 포식구(Phagophore)를 형성한다. 3) 연쇄(Elongation) 단계: 유비퀴틴 접합 시스템(Ubiquitin-like conjugation system)인 ATG12-ATG5-ATG16L과 microtubule-associated protein 1A/1B-light chain 3 (LC3 또는 ATG8)-phosphatidylethanolamine (PE)을 구성하는 단백질들에 의해 소포체 연쇄가 일어나 자가포식소포체(Autophagosome)를 완성한다. 4) 융합(Fusion)과 분해(Degradation) 단계: 성숙한 자가포식소포체는 용해소체과 융합되면서 자가포식용해소체(Autophagolysosome

또는 Autolysosome)을 형성하여 격리된 세포 내 소기관들이나 물질은 용해소체 가수분해 효소(Lysosomal hydrolytic enzymes)에 의해 분해된다. 5) 종결(Termination) 단계: 자가소화작용에 의해 소화된 영양분이 mTORC1 단백질 활성화를 다시 증가시켜 자가소화작용 과정은 종결된다.

### 우울증 환자에서 자가소화작용 기전 연구

스트레스(Stress)는 우울증, 조현병(Schizophrenia) 등 각종 정신질환의 원인이 된다. 스트레스가 심하면, 뇌 손상(Brain damage) 및 알츠하이머병(Alzheimer's disease), 파킨슨병(Parkinson's disease), 헌팅턴병(Huntington's disease), 다발성경화증(Multiple sclerosis), 루게릭병으로 알려진 근위축성 측삭 경화증(Amyotrophic lateral sclerosis) 등이 포함된 퇴행성 뇌질환(Neurodegenerative disease)의 위험을 높이는 것으로 알려져 있다. 스트레스 상황에 대응하기 위해 내재방어기전으로 유도되는 자가소화작용이 우울증 발병 또는 치료과정에서 중요한 역할이 된다는 제안이 최근 보고들에 의해 지지를 받고 있다.

우울증 환자를 대상으로 한 임상적 관점에서의 연구는 미비한 실정이다. 발표된 연구에 의하면, 건강한 대조군(Comparison group 또는 Control group)에 비해 우울증 환자의 혈액 단핵 세포(Blood mononuclear cells)에서 자가소화작용 관련 유전자인 LC3, ATG12 및 Beclin1 mRNA 발현이 증가되었다[1, 2]. 또한, 항우울제 치료에 반응이 없는 우울증 환자가 치료 반응이 있는 환자에 비해 Beclin1 이 혈청(Serum)에서 높게 측정되었다[15]. 이외에도 세포의 성장과 증식을 조절하는 mTORC1의 신호전달 체계(Signaling pathway)가 우울증 및 신경가소성에도 관련이 있다고 보고되었다[16, 20]. 사후 연구(Post-mortem study)에서 우울증 환자의 전전두엽 피질(Prefrontal cortex, PFC)에서 mTORC1의 신호전달 체계가 감소되었다[20]. mTORC1이 활성화되면 ULK1 복합체에 작용하여 자가소화작용을 억제하는 반면, Beclin1이 자가소화작용을 조절하므로[36, 58] 감소된 mTORC1이 자가소화작용을 유도할 수 있다고 전임상연구를 통해 밝혀지고 있다.

### 우울증 동물모델에서 자가소화작용 기전 연구

생체 내(*In vivo*)의 우울증과 자가소화작용 연관성에 대한 연구는 주로 동물모델을 이용하여 자가소화작용 마커(Marker)의 변화에 초점을 맞추고 있다(Table 1). 우울증 동물모델에 사용되는 스트레스 모델은 다양하다[50]. 그 중 많이 사용되고 있는 모델은 만성 스트레스(Chronic stress) 모델이며, 만성 스트레스는 만성 구속 스트레스(Chronic restraint stress, CRS)와 장기간 예측 불가능한 스트레스(Chronic unpredictable stress, CUS)가 있다. 특히, CUS는 인간의 우울증과 유사한 증상을 유도하여 우울 유사 행동(Depressive-like behavior)이 잘 검증되어지는 특성

Table 1. Changes in autophagy-related markers in the animal models

Stressor	Species (Region)	Stress protocols	Changes in autophagy markers	Ref.
CRS	Male C57BL/6N mice (HP)	Mice were restrained for 6 hr per day for 14 days	p-mTORC1 ↓ LC3II ↑	55
	Female BALB/c mice (HP and PFC)	Mice were subjected to random daily stressors for 21 days	HP and PFC: LC3II, ULK1 ↓ p62 and mTORC1 signaling pathway ↑	17
	Male C57BL/6 mice (PFC)	Mice were subjected to random daily stressors for 28 days	Beclin1 ↓	11
	Male C57BL/6 mice (HP)	Mice were subjected to random daily stressors for 28 days	Beclin1 and LC3II ↑	56
	Male C57BL/6 mice (HP)	Mice were subjected to random daily stressors for 21 days	LC3II/I, ULK1 ↓ p62, mTORC1 ↑	60
CUS	Male C57BL/6 mice (PFC)	Mice received 2 or 3 random stressors daily for 84 days	LC3-labeled neurons, BDNF, LC3II/I, Beclin1, ULK, and mTORC1 ↓ p62 ↑	61
	Male C57BL/6 mice (HP)	Mice were subjected to random stressors twice daily for 35 days	LC3II and p62↑	43
	Male SD rats (HP)	Rats received 2 or 3 random stressors daily for 72 days	Beclin1 and LC3II/I ↑	52
	Male SD rats (HP)	Rats were subjected to random daily stressors for 28 days	Beclin1 and LC3II ↓	57
	Male Wistar rats (HP)	Rats were subjected to random daily stressors for 35 days	p62 and mTORC1 ↓ LC3II/LC3I ↑	49
PS	Male Wistar rats (HP)	Pregnant rats were restrained 45 min/three times from GD 15-21	Beclin1, ATG7, LC3II/LC3I, and volume of autolysosome ↑	59
MS	Male Wistar rats (HP and PFC)	The pup was separated from the mother for 6 hr daily, from PD 7-21	HP: Beclin1, LC3II/I ↓ PFC: Beclin1, LC3II/LC3I ↑	30
CORT	Female and male C57BL/6 mice (HP)	CORT (0.25 mg/ml, drinking water) for 15 days	Formation of autophagosome and autolysosome, p-ULK1, p-Beclin1, VPS34, p62 ↓	13
	Male Wistar rats (HP)	CORT (40 mg/kg, s.c.) for 15 days	Beclin1, ATG7, and LC3II/LC3I ↑	59
LPS	Male C57BL/6 mice (HP, Cortex)	LPS (1.0 mg/kg, i.p.) for 5 days	HP: Beclin1, ATG4, ATG5, and LC3II ↓ Cortex: Beclin1, ATG4, ATG5, and LC3II ↓ p-mTORC1 ↑	3
	Male C57BL/6 mice (HP)	LPS (1 mg/kg, i.p.) was injected 24 hr before the behavioral experiments	Beclin1 and LC3II -	7
	Male Swiss mice (HP)	LPS (0.1 mg/kg, i.p.) was injected twice weekly for 21 days	p62 and Beclin1 ↓	12
	Male SD rats (HP)	LPS (0.5 mg/kg, i.p.) was injected every 2 days for a total of seven injections	Beclin1 and LC3II/I ↓	22
	Male Wistar rats (HP)	LPS (0.5 mg/kg, i.p.) for 10 days	p62 and p-mTORC1 ↓ LC3II/LC3I, Beclin1, and volume of autolysosome ↑	49

ATG: Autophagy-related gene; BDNF: Brain-derived neurotrophic factor; CORT: corticosterone; CRS: chronic restraint stress; CUS: Chronic unpredictable stress; GD: gestational day; HP: Hippocampus; i.p.: Intraperitoneal; LC3: microtubule-associated protein 1A/1B-light chain 3; LPS: lipopolysaccharide; mTORC1: mechanistic target of rapamycin complex1; MS: Maternal stress; PD: postnatal day; PFC: Prefrontal cortex; PS: Prenatal stress; s.c.: Subcutaneous; SD: Sprague-Dawley; ULK1: Uncoordinated (UNC) 51 like kinase 1; VPS34: Vacuolar protein sorting 34

화된 모델로 우울증 연구에 많이 사용되고 있다[53, 54]. CRS와 CUS에 의해 자가소화작용 마커인 Beclin1과 LC3가 해마(Hippocampus, HP)에서 증가되었으며[43, 49, 52, 56], CRS에 의해 mTORC1이 감소되었다[55]. 출생 전 스트레스인 임신기간 동안 스트레스(Prenatal stress, PS)를 받으면 HP에서 Beclin1, LC3 및 ATG7의 발현과 자가포식용해소체 부피가 증가되었으며[59], 출생 후 스트레스인 모성분리(Maternal separation, MS)에 의해서도 Beclin1과 LC3의 증가가 PFC에서 관찰되었다[30].

우울증 유사 표현형(Phenotype)에서 자가소화작용의 역할을 평가하기 위해 스트레스 이외에 우울증을 유도하는 약물을 투여하는 모델도 사용되고 있다. 스트레스 호르몬인 글루코코르티코이드(Glucocorticoid)의 계열인 코르티코스테론(Corticosterone, CORT)을 투여하면 우울증이 유도된다[24, 39]. CORT가 Beclin1, LC3 및 ATG7을 증가시키는 것이 Zhang 등(2017)의 연구에서 확인되었다[59]. VSC 4.1 세포에서 CORT에 의해 히스톤(Histone) 아세틸화(Acetylation)와 탈아세틸화(Deacetylation)를 포함한 후성유전(Epigenetics) 기전에 의해 조절되는 우울증 마커인 sirtuin 1 (SIRT1)의 발현이 감소되었다[23]. 또한, CORT가 자가소화작용의 수용체인 sequestosome 1 (SQSTM1, p62)과 LC3의 발현을 증가시켰다[23]. CORT외에도 설치류에서의 박테리아 내독소(Endotoxin)인 지질다당체(Lipopolysaccharide, LPS) 투여는 신경 염증을 일으키고 이로 인해 우울 유사행동이 유발된다고 알려져 있다[29, 35]. LPS 투

여가 HP의 자가포식용해소체 수, Beclin1과 LC3의 발현을 증가시킬 뿐만 아니라, mTORC1 신호전달체계를 감소시켰다[49]. 이러한 연구결과를 통해 스트레스가 자가소화작용을 증가시켜 우울증을 유발한다는 것이 제시되었다.

하지만, 대조적인 연구결과들도 있다. MS와 CUS가 PFC 또는 HP의 ULK1, Beclin1과 LC3 발현이 감소되며, p62는 증가되었다[11, 17, 30, 57, 61]. Zhang 등(2019)의 연구는 CRS를 받은 설치류의 HP에서 ULK1과 LC3 발현이 감소하고, p62와 mTORC1의 증가하였다[60]. 이러한 결과는 스트레스가 자가소화작용 활성을 감소시킨다는 것을 의미한다.

또한, CORT 약물투여가 설치류의 HP에서 자가포식소포체와 자가포식용해소체 형성 및 자가소화작용 관련 단백질이 감소되었을 뿐만 아니라[13], 일차 배양한 대뇌피질세포(Primary cultured cortical cells)에서 CORT에 의해 LC3, ULK1의 감소 및 p62와 mTORC1이 증가되었다[61]. 또 다른 약물인 LPS연구에서는 설치류의 HP 또는 대뇌피질의 자가소화작용이 변화가 없거나, Beclin1과 LC3의 감소가 관찰되었다[3, 7, 12, 22]. 이러한 연구결과들을 통해 CORT와 LPS의 투여가 자가소화작용을 손상시킨다는 것이 밝혀졌다. 우울증 동물모델에서의 자가소화작용 역할에 대한 결과들은 노출되는 스트레스의 실험방법(Protocol), 실험동물의 종, 분석하고자 하는 뇌 영역 및 실험종료를 위한 안락사 종류의 차이로 인해 자가소화작용의 증가감에 대해 일관되고 뚜렷한 관찰이 확인되지 않아

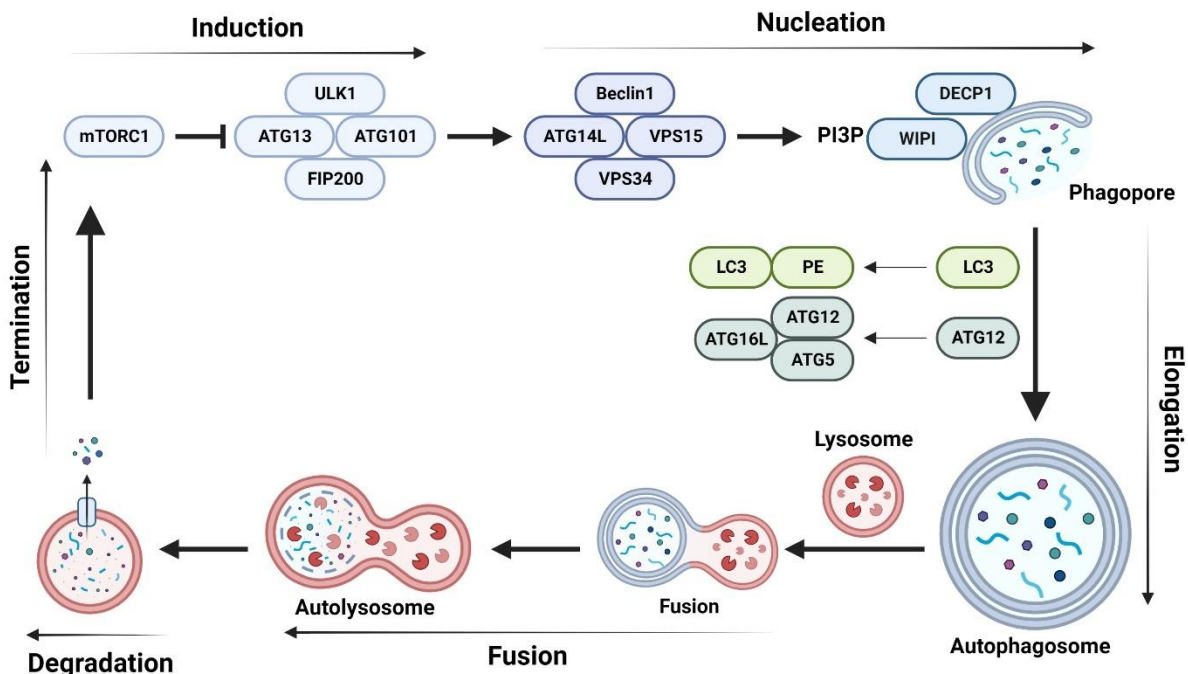


Fig. 1. Schematic diagram of the process of autophagy. The process consists of into several steps including induction, nucleation (formation of phagophore), elongation (formation of autophagosome), fusion (fusion of autophagosome with lysosome), degradation, and termination. Original illustration created by MK Seo using BioRender (biorender.com).

자가소화작용에 대한 결론을 내리기 어렵다.

스트레스 및 약물 투여를 이용한 동물모델 이외에 유전자 변형 동물을 사용하여 생체 내 자가소화작용을 평가할 수 있다. 자가소화작용에 관여하는 유전자인 ATG를 제거한(Knockout) 설치류에서 자가소화작용의 생리 및 병리학적인 역할을 이해하는 데 큰 도움이 되었다[27]. ATG5와 ATG7의 knockout이 HP와 대뇌피질 세포 내 단백질 응집체의 축적과 신경세포 사멸을 초래하는 것도 확인되었다[14, 26]. 우울증 동물모델에서 주로 분석되는 뇌 영역인 HP와 PFC가 아닌 미세아교세포(Microglial cell)에서 자가소화작용의 역할이 밝혀졌다[38]. ATG7 knockout으로 인해 미세아교세포의 시냅스 형성이 감소될 뿐만 아니라 시냅스 기능에 영향을 주었다[25]. 성상교세포(Asctrocyte)의 자가소화작용은 많이 알려져 있지 않지만, ATG5 knockout된 설치류의 대뇌피질에서 성상교세포 분화가 억제되었다[51].

신경세포 시냅스 활성 효율이 감소되는 장기억압(Long-term depression, LTD)을 적용한 동물모델에서 대사성 글루타메이트(Metabotropic glutamate receptor) 수용체의 활성화가 mTORC1 신호전달 체계 및 시냅스 관련 단백질 활성을 증가시키는 것으로 관찰되었다[4]. 그리고, 세포를 이용한 연구에서는 N-methyl-D-aspartate (NMDA) 수용체를 의존한 mTORC1 신호전달체계를 통해 자가소화작용이 유도되었다[28].

### 세포모델에서 자가소화작용 기전 연구

자가소화작용은 신경 변성(Neurodegeneration)으로부터 보호할 뿐만 아니라 신경 발달(Neuronal development)과 신경가소성을 조절한다[33, 45]. 발달이 진행되는 동안 신경관(Neural tube) 폐쇄, 축삭(Axon) 발달 및 시냅스 형성과 같은 과정에서 자가소화작용은 필수적인 역할을 한다[45]. 이와 관련된 연구결과들은 주로 생체 외(*In vitro*)인 세포를 기반으로 하여 확인되었다. ATG7과 p62의 감소가 신경 줄기세포로부터 성상교세포 분화를 억제한다고 알려졌다[48]. SIRT1이 과발현(Overexpression)된 인간 신경모세포종 SH-SY5Y세포에서는 SIRT1에 의해 자가소화작용이 유도되어 신경독성(Neurotoxicity)을 예방하는 반면에, ATG5 유전자의 기능을 감소(Knockdown)시키면 자가소화작용을 멈추고 SIRT1으로 인한 신경보호작용이 중지된다[19]. ATG1의 과발현은 자가소화작용 및 시냅스 성장을 증가시키고, 자가소화작용을 감소시키면 이로 인해 시냅스 크기도 감소되었다[42]. 일차 배양한 해마세포(Primary cultured hippocampal cells)에서 우울증 관련 핵심 유전자인 뇌유래신경영양인자(Brain-derived neurotrophic factor, BDNF)의 신경보호 효과는 카스파제(Caspase) 활성을 억제하여 세포사멸을 예방할 뿐만 아니라 자가소화작용의 조절을 통해 신경세포의 생존을 촉진시켰다[44].

다가, BDNF는 일차 배양한 대뇌피질세포에서 mTORC1 신호전달체계를 매개한 자가소화작용이 신경보호 효과를 가진다는 것이 확인되었다[6]. 자가소화작용의 감소가 신경세포 사멸을 유도하고, 신경세포는 생존을 위해 자가소화작용에 크게 의존하므로 신경가소성에 중요한 역할을 한다[5, 14, 26]. 따라서, 자가소화작용을 조절하는 것이 스트레스에 의해 유발되는 우울증상을 완화시키는 새로운 표적(target)이 될 수 있음을 시사한다.

### 항우울제가 자가소화작용 기전에 미치는 영향

최근에 항우울제가 신경세포의 자가소화작용 신호전달 경로에 영향을 준다는 것이 입증되고 있으며[9, 31], 항우울제가 자가소화작용 마커를 증가시키는 것으로 확인되었다[9]. 상용화되고 있는 항우울제는 여러 종류가 있으며, 모든 항우울제가 아닌 일부 항우울제만 자가소화작용에 영향을 주었다. 삼환계 항우울제(Tricyclic antidepressants, TCA)인 아미트립틸린(Amitriptyline)과 선택적 세로토닌 재흡수 억제제(Selective serotonin reuptake inhibitor, SSRI) 계열인 시탈로프람(Citalopram)은 Beclin1과 LC3의 발현을 증가시켰지만, 벤라팍신(Venlafaxine)은 아무런 영향을 미치지 않았다[13, 62]. SSRI인 플루옥세틴(Fluoxetine)은 CUS에 의해 증가된 우울 유사 행동 및 LC3와 p62의 발현을 완화시키며, 손상된 미토콘드리아(Mitochondria)를 제거하는 성상교세포의 자가소화작용을 촉진시켰다[43].

항우울제는 우울증이 있는 암 환자의 치료에 일반적으로 사용되며, 이 기전에도 자가소화작용 유도와 관련이 있다. TCA인 데시프라민(Desipramine)은 신경아교종(Glioma) 종양 세포인 C6 세포에서 Beclin1과 LC3 발현을 증가시켜, 자가포식소포체의 형성을 통해 세포사멸을 유도되었으며, mTORC1 활성화도 억제되었다[31]. 또 다른 TCA인 이미프라민(Imipramine)이 신경아교종 세포인 U87MG 세포에서 자가소화작용을 진행하고, mTORC1을 억제하는 것이 확인되었다[18]. 따라서, 우울증 치료 개선을 위해 자가소화작용 기전은 약리학적인 측면에서 고려되어야 하며, 좀 더 자세한 연구가 필요하다.

## 결론

우울증은 전 세계적으로 공중 보건 문제 중의 하나이다. 우울증의 분자 기전은 여전히 불분명하지만, 현재까지 밝혀진 연구들에 의해 자가소화작용이 스트레스 조건에서 신경세포를 보호하는 것으로 확인되었다. 그러므로, 자가소화작용이 우울증과 치료 반응에 중요한 역할을 한다고 볼 수 있다. 과도한 자가소화작용이 세포사멸을 유도하므로[32], 실제로 우울증 환자의 HP의 손상과 세포사멸이 우울증의 원인이 된다[41]. 이러한 관점에서 자가소

화작용이 우울증의 공범이 될 수 있다. 자가소화작용의 차이가 발견되는 연구는 대부분 단편적이기에 자가소화작용의 변화가 우울증 증상을 조절하는 기전의 일부로 결론을 내리기 어렵다. 자가소화작용에 대한 실험적 분석은 좀 더 신중하게 이루어져야 한다. 우울증의 자가소화작용 기전 연구에 사용된 동물모델은 제한이 있고, 밝혀진 연구 결과에 따르면 대부분 PFC와 HP의 자가소화작용 변화에 초점을 두었다. 게다가, 자가소화작용에 관련된 단백질 분석 결과가 상당하므로 인간과 설치류의 차이를 분석하는 더 많은 연구결과가 필요하다. 항우울제가 자가소화작용에 미치는 영향이 밝혀지고 있지만, 임상적인 결과까지의 연구는 크게 발전되지 않고 있다. 현재까지 확인된 연구결과들에 의하면, 신경세포의 자가소화작용이 우울증의 병태생리학(pathophysiology)과 일부 항우울제의 치료 기전에도 연관되어 있으므로 자가소화작용이 항우울제 개발을 위한 새로운 방향으로 적용될 수 있을 것으로 생각된다. 하지만, 자가소화작용은 자가소화작용의 과도한 증가나 감소는 신경세포의 건강에 불리하게 작용하므로 연구 방향 설정에 주의가 필요하다.

### 감사의 글

이 성과는 정부(교육부 및 과학기술정보통신부)의 재원으로 한국연구재단의 지원을 받아 수행된 연구임(2016R1A6A3A11930127, 2020R1A2C1010148 및 2022R1F1A1064272).

### The Conflict of Interest Statement

The authors declare that they have no conflicts of interest with the contents of this article.

### References

- Alcocer-Gómez, E., Casas-Barquero, N., Nunez-Vasco, J., Navarro-Pando, J. M. and Bullon, P. 2017. Psychological status in depressive patients correlates with metabolic gene expression. *CNS. Neurosci. Ther.* **23**, 843-845.
- Alcocer-Gómez, E., Casas-Barquero, N., Williams, M. R., Romero-Guillena, S. L., Cañadas-Lozano, D., Bullón, P., Sánchez-Alcazar, J. A., Navarro-Pando, J. M. and Cordero, M. D. 2017. Antidepressants induce autophagy dependent-NLRP3-inflammasome inhibition in major depressive disorder. *Pharmacol. Res.* **121**, 114-121.
- Ali, T., Rahman, S. U., Hao, Q., Li, W., Liu, Z., Ali Shah, F., Murtaza, I., Zhang, Z., Yang, X., Liu, G. and Li, S. 2020. Melatonin prevents neuroinflammation and relieves depression by attenuating autophagy impairment through FOXO3a regulation. *J. Pineal Res.* **69**, e12667.
- Bateup, H. S., Takasaki, K. T., Saulnier, J. L., Deneff, C. L. and Sabatini, B. L. 2011. Loss of Tsc1 *in vivo* impairs hippocampal mGluR-LTD and increases excitatory synaptic function. *J. Neurosci.* **31**, 8862-8869.
- Cai, Q. and Ganesan, D. 2022. Regulation of neuronal autophagy and the implications in neurodegenerative diseases. *Neurobiol. Dis.* **162**, 105582.
- Chen, A., Xiong, L., Tong, Y. and Mao, M. 2013. Neuroprotective effect of brain-derived neurotrophic factor mediated by autophagy through the PI3K/Akt/mTOR pathway. *Mol. Med. Rep.* **8**, 1011-1016.
- Chen, S., Guo, W., Qi, X., Zhou, J., Liu, Z. and Cheng, Y. 2019. Natural alkaloids from lotus plumule ameliorate lipopolysaccharide-induced depression-like behavior: integrating network pharmacology and molecular mechanism evaluation. *Food Funct.* **10**, 6062-6073.
- Frazer, A. and Benmansour, S. 2002. Delayed pharmacological effects of antidepressants. *Mol. Psychiatry* **7**, S23-S28.
- Gassen, N. C., Hartmann, J., Schmidt, M. V. and Rein, T. 2015. FKBP5/ FKBP51 enhances autophagy to synergize with antidepressant action. *Autophagy* **11**, 578-580.
- Gassen, N. C. and Rein, T. 2019. Is there a role of autophagy in depression and antidepressant action? *Front. Psychiatry* **10**, 337.
- Geng, J., Liu, J., Yuan, X., Liu, W. and Guo, W. 2019. Andrographolide triggers autophagy-mediated inflammation inhibition and attenuates chronic unpredictable mild stress (CUMS)-induced depressive-like behavior in mice. *Toxicol. Appl. Pharmacol.* **379**, 114688.
- Ghosh, S., Choudhury, S., Chowdhury, O., Mukherjee, S., Das, A., Sain, A., Gupta, P., Adhikary, A. and Chattopadhyay, S. 2020. Inflammation-induced behavioral changes is driven by alterations in Nrf2- dependent apoptosis and autophagy in mouse hippocampus: Role of fluoxetine. *Cell Signal.* **68**, 109521.
- Gulbins, A., Schumacher, F., Becker, K. A., Wilker, B., Soddemann, M., Boldrin, F., Müller, C. P., Edwards, M. J., Goodman, M., Caldwell, C. C., Kleuser, B., Kornhuber, J., Szabo, I. and Gulbins, E. 2018. Antidepressants act by inducing autophagy controlled by sphingomyelin-ceramide. *Mol. Psychiatry* **23**, 2324-2346.
- Hara, T., Nakamura, K., Matsui, M., Yamamoto, A., Nakahara, Y., Suzuki-Migishima, R., Yokoyama, M., Mishima, K., Saito, I., Okano, H. and Mizushima, N. 2006. Suppression of basal autophagy in neural cells causes neurodegenerative disease in mice. *Nature* **441**, 885-889.
- He, S., Zeng, D., Xu, F., Zhang, J., Zhao, N., Wang, Q., Shi, J., Lin, Z., Yu, W. and Li, H. 2019. Baseline serum levels of Beclin-1, but not inflammatory factors, may predict antidepressant treatment response in Chinese Han patients with MDD: A preliminary study. *Front. Psychiatry* **10**, 378.
- Hoeffler, C. A. and Klann, E. 2010. mTOR Signaling: At the crossroads of plasticity, memory, and disease. *Trends Neurosci.* **33**, 67.
- Huang, X., Wu, H., Jiang, R., Sun, G., Shen, J., Ma, M.,

- Ma, C., Zhang, S., Huang, Z., Wu, Q., Chen, G. and Tao, W. 2018. The antidepressant effects of  $\alpha$ -tocopherol are related to activation of autophagy via the AMPK/mTOR pathway. *Eur. J. Pharmacol.* **833**, 1-7.
18. Jeon, S. H., Kim, S. H., Kim, Y., Kim, Y. S., Lim, Y., Lee, Y. H. and Shin, S. Y. 2011. The tricyclic antidepressant imipramine induces autophagic cell death in U-87MG glioma cells. *Biochem. Biophys. Res. Commun.* **413**, 311-317.
  19. Jeong, J. K., Moon, M. H., Lee, Y. J., Seol, J. W. and Park, S. Y. 2013. Autophagy induced by the class III histone deacetylase Sirt1 prevents prion peptide neurotoxicity. *Neurobiol. Aging* **34**, 146-156.
  20. Jernigan, C. S., Goswami, D. B., Austin, M. C., Iyo, A. H., Chandran, A., Stockmeier, C. A. and Karolewicz, B. 2011. The mTOR signaling pathway in the prefrontal cortex is compromised in major depressive disorder. *Prog. Neuropsychopharmacol. Biol. Psychiatry* **35**, 1774-1779.
  21. Jia, J. and Le, W. 2015. Molecular network of neuronal autophagy in the pathophysiology and treatment of depression. *Neurosci. Bull.* **31**, 427-434.
  22. Jiang, P., Guo, Y., Dang, R., Yang, M., Liao, D., Li, H., Sun, Z., Feng, Q. and Xu, P. 2017. Salvianolic acid B protects against lipopolysaccharide-induced behavioral deficits and neuroinflammatory response: involvement of autophagy and NLRP3 inflammasome. *J. Neuroinflammation* **14**, 239.
  23. Jiang, Y., Botchway, B. O. A., Hu, Z. and Fang, M. 2019. Overexpression of SIRT1 inhibits corticosterone-induced autophagy. *Neuroscience* **411**, 11-22.
  24. Johnson, S. A., Fournier, N. M. and Kalynchuk, L. E. 2006. Effect of different doses of corticosterone on depression-like behavior and HPA axis responses to a novel stressor. *Behav. Brain Res.* **168**, 280-288.
  25. Kim, H. J., Cho, M. H., Shim, W. H., Kim, J. K., Jeon, E. Y., Kim, D. H. and Yoon, S. Y. 2017. Deficient autophagy in microglia impairs synaptic pruning and causes social behavioral defects. *Mol. Psychiatry* **22**, 1576-1584.
  26. Komatsu, M., Waguri, S., Chiba, T., Murata, S., Iwata, J., Tanida, I., Ueno, T., Koike, M., Uchiyama, Y., Kominami, E. and Tanaka, K. 2006. Loss of autophagy in the central nervous system causes neurodegeneration in mice. *Nature* **441**, 880-884.
  27. Kuma, A., Komatsu, M. and Mizushima, N. 2017. Autophagy-monitoring and autophagy-deficient mice. *Autophagy* **13**, 1619-1628.
  28. Lee, K. M., Hwang, S. K. and Lee, J. A. 2013. Neuronal autophagy and neurodevelopmental disorders. *Exp. Neurobiol.* **22**, 133-142.
  29. Li, M., Li, C., Yu, H., Cai, X., Shen, X., Sun, X., Wang, J., Zhang, Y. and Wang, C. 2017. Lentivirus-mediated interleukin-1 $\beta$  (IL-1 $\beta$ ) knock-down in the hippocampus alleviates lipopolysaccharide (LPS)-induced memory deficits and anxiety- and depression-like behaviors in mice. *J. Neuroinflammation* **14**, 190.
  30. Liu, C., Hao, S., Zhu, M., Wang, Y., Zhang, T. and Yang, Z. 2018. Maternal separation induces different autophagic responses in the hippocampus and prefrontal cortex of adult rats. *Neuroscience* **374**, 287-294.
  31. Ma, J., Hou, L. N., Rong, Z. X., Liang, P., Fang, C., Li, H. F., Qi, H. and Chen, H. Z. 2013. Antidepressant desipramine leads to C6 glioma cell autophagy: implication for the adjuvant therapy of cancer. *Anticancer Agents Med. Chem.* **13**, 254-260.
  32. Marino, G., Niso-Santano, M., Baehrecke, E. H. and Kroemer, G. 2014. Self-consumption: the interplay of autophagy and apoptosis. *Nat. Rev. Mol. Cell Biol.* **15**, 81-94.
  33. Menzies, F. M., Fleming, A., Caricasole, A., Bento, C. F., Andrews, S. P., Ashkenazi, A., Füllgrabe, J., Jackson, A., Jimenez Sanchez, M., Karabiyik, C., Licitra, F., Lopez Ramirez, A., Pavel, M., Puri, C., Renna, M., Ricketts, T., Schlotawa, L., Vicinanza, M., Won, H., Zhu, Y., Skidmore, J. and Rubinsztein, D. C. 2017. Autophagy and neurodegeneration: Pathogenic mechanisms and therapeutic opportunities. *Neuron* **93**, 1015-1034.
  34. Mizushima, N., Yoshimori, T. and Ohsumi, Y. 2011. The role of Atg proteins in autophagosome formation. *Annu. Rev. Cell Dev. Biol.* **27**, 107-132.
  35. O'Connor, J. C., Lawson, M. A., André, C., Moreau, M., Lestage, J., Castanon, N., Kelley, K. W. and Dantzer, R. 2009. Lipopolysaccharide-induced depressive-like behavior is mediated by indoleamine 2,3-dioxygenase activation in mice. *Mol. Psychiatry* **14**, 511-522.
  36. Pattingre, S., Espert, L., Biard-Piechaczyk, M. and Codogno, P. 2008. Regulation of macroautophagy by mTOR and Beclin 1 complexes. *Biochimie* **90**, 313-323.
  37. Pierone, B. C., Pereira, C. A., Garcez, M. L. and Kaster, M. P. 2020. Stress and signaling pathways regulating autophagy: From behavioral models to psychiatric disorders. *Exp. Neurol.* **334**, 113485.
  38. Plaza-Zabala, A., Sierra-Torre, V. and Sierra, A. 2017. Autophagy and microglia: Novel partners in neurodegeneration and aging. *Int. J. Mol. Sci.* **18**, 598.
  39. Rosa, P. B., Ribeiro, C. M., Bettio, L. E., Colla, A., Lieberknecht, V., Moretti, M. and Rodrigues, A. L. 2014. Folic acid prevents depressive-like behavior induced by chronic corticosterone treatment in mice. *Pharmacol. Biochem. Behav.* **127**, 1-6.
  40. Russell, R. C., Yuan, H. X. and Guan, K. L. 2013. Autophagy regulation by nutrient signaling. *Cell Res.* **24**, 42-57.
  41. Shelton, R. C., Claiborne, J., Sidoryk-Wegrzynowicz, M., Reddy, R., Aschner, M., Lewis, D. A. and Mirnics, K. 2011. Altered expression of genes involved in inflammation and apoptosis in frontal cortex in major depression. *Mol. Psychiatry* **16**, 751-762.
  42. Shen, W. and Ganetzky, B. 2009. Autophagy promotes synapse development in *Drosophila*. *J. Cell Biol.* **187**, 71-79.
  43. Shu, X., Sun, Y., Sun, X., Zhou, Y., Bian, Y., Shu, Z., Ding, J., Lu, M. and Hu, G. 2019. The effect of fluoxetine on astrocyte autophagy flux and injured mitochondria clearance in a mouse model of depression. *Cell Death Dis.*

- 10, 577.
44. Smith, E. D., Prieto, G. A., Tong, L., Sears-Kraxberger, I., Rice, J. D., Steward, O. and Cotman, C. W. 2014. Rapamycin and interleukin-1 $\beta$  impair brain-derived neurotrophic factor-dependent neuron survival by modulating autophagy. *J. Biol. Chem.* **289**, 20615-20629.
  45. Stavoe, A. K. H. and Holzbaur, E. L. F. 2019. Axonal autophagy: Mini-review for autophagy in the CNS. *Neurosci. Lett.* **697**, 17-23.
  46. Thornicroft, G., Chatterji, S., Evans-Lacko, S., Gruber, M., Sampson, N., Aguilar-Gaxiola, S., Al-Hamzawi, A., Alonso, J., Andrade, L., Borges, G., Bruffaerts, R., Bunting, B., de Almeida, J. M., Florescu, S., de Girolamo, G., Gureje, O., Haro, J. M., He, Y., Hinkov, H., Karam, E., Kawakami, N., Lee, S., Navarro-Mateu, F., Piazza, M., Posada-Villa, J., de Galvis, Y. T. and Kessler, R. C. 2017. Undertreatment of people with major depressive disorder in 21 countries. *Br. J. Psychiatry* **210**, 119-124.
  47. Tsukada, M. and Ohsumi, Y. 1993. Isolation and characterization of autophagy-defective mutants of *Saccharomyces cerevisiae*. *FEBS Lett.* **333**, 169-174.
  48. Wang, J. L., Wang, J. J., Cai, Z. N. and Xu, C. J. 2018. The effect of curcumin on the differentiation, apoptosis and cell cycle of neural stem cells is mediated through inhibiting autophagy by the modulation of Atg7 and p62. *Int. J. Mol. Med.* **42**, 2481-2488.
  49. Wang, P., Feng, Y. B., Wang, L., Li, Y., Fan, C., Song, Q. and Yu, S. Y. 2019. Interleukin-6: Its role and mechanisms in rescuing depression-like behaviors in rat models of depression. *Brain Behav. Immun.* **82**, 106-121.
  50. Wang, Q., Timberlake, M. A. 2<sup>nd</sup>., Prall, K. and Dwivedi, Y. 2017. The recent progress in animal models of depression. *Prog. Neuropsychopharmacol. Biol. Psychiatry* **77**, 99-109.
  51. Wang, S., Li, B., Qiao, H., Lv, X., Liang, Q., Shi, Z., Xia, W., Ji, F. and Jiao, J. 2014. Autophagy-related gene Atg5 is essential for astrocyte differentiation in the developing mouse cortex. *EMBO. Rep.* **15**, 1053-1061.
  52. Wang, Z., Liu, S., Pan, W., Guo, Y. and Shen, Z. 2018. Shen Bafilomycin A1 alleviates depression-like symptoms in chronic unpredictable mild stress rats. *Mol. Med. Rep.* **18**, 4587-4594.
  53. Willner, P. 1997. Validity, reliability and utility of the chronic mild stress model of depression: A 10-year review and evaluation. *Psychopharmacology (Berl)*. **134**, 319-329.
  54. Willner, P. 2005. Chronic mild stress (CMS) revisited: Consistency and behavioural-neurobiological concordance in the effects of CMS. *Neuropsychobiology* **52**, 90-110.
  55. Woo, H., Hong, C. J., Jung, S., Choe, S. and Yu, S. W. 2018. Chronic restraint stress induces hippocampal memory deficits by impairing insulin signaling. *Mol. Brain* **11**, 37.
  56. Xiao, X., Shang, X., Zhai, B., Zhang, H. and Zhang, T. 2018. Nicotine alleviates chronic stress-induced anxiety and depressive-like behavior and hippocampal neuropathology via regulating autophagy signaling. *Neurochem. Int.* **114**, 58-70.
  57. Yang, Y., Hu, Z., Du, X., Davies, H., Huo, X. and Fang, M. 2017. miR-16 and fluoxetine both reverse autophagic and apoptotic change in chronic unpredictable mild stress model rats. *Front. Neurosci.* **11**, 428.
  58. Zeng, M. and Zhou, J. N. 2008. Roles of autophagy and mTOR signaling in neuronal differentiation of mouse neuroblastoma cells. *Cell Signal.* **20**, 659-665.
  59. Zhang, H., Shang, Y., Xiao, X., Yu, M. and Zhang, T. 2017. Prenatal stress-induced impairments of cognitive flexibility and bidirectional synaptic plasticity are possibly associated with autophagy in adolescent male-offspring. *Exp. Neurol.* **298**, 68-78.
  60. Zhang, X., Bu, H., Jiang, Y., Sun, G., Jiang, R., Huang, X., Duan, H., Huang, Z. and Wu, Q. 2019. The antidepressant effects of apigenin are associated with the promotion of autophagy via the mTOR/AMPK/ULK1 pathway. *Mol. Med. Rep.* **20**, 2867-2874.
  61. Zhao, Z., Zhang, L., Guo, X. D., Cao, L. L., Xue, T. F., Zhao, X. J., Yang, D. D., Yang, J., Ji, J., Huang, J. Y. and Sun, X. L. 2017. Rosiglitazone exerts an anti-depressive effect in unpredictable chronic mild-stress-induced depressive mice by maintaining essential neuron autophagy and inhibiting excessive astrocytic apoptosis. *Front. Mol. Neurosci.* **10**, 1-16.
  62. Zschocke, J., Zimmermann, N., Berning, B., Ganal, V., Holsboer, F. and Rein, T. 2011. Antidepressant drugs diversely affect autophagy pathways in astrocytes and neurons-dissociation from cholesterol homeostasis. *Neuropsychopharmacology* **36**, 1754-1768.



## 초록 : 우울증에서 자가소화작용의 역할

서미경<sup>1</sup> · 박성우<sup>1,2\*</sup> · 석대현<sup>2,3,4\*</sup>

(<sup>1</sup>인제대학교 백인제기념임상의학연구소, <sup>2</sup>인제대학교 의과대학 생의학융합교실, <sup>3</sup>인제대학교 의과대학 생화학교실, <sup>4</sup>인제대학교 의과대학 치매 및 퇴행성신경질환 연구센터)

우울증은 우울한 기분, 무쾌감증, 피로 및 인지 기능 변화를 특징으로 하는 정신질환으로 일상 기능의 저하를 초래한다. 또한, 우울증은 개인의 삶뿐만 아니라 사회적으로도 심각하고 흔한 정신질환이므로 적극적인 치료가 필요하다. 자가소화작용은 정신질환의 병태생리학적 기전에 관여한다. 최근 연구에 따르면, 자가소화작용에 의한 세포사멸이 신경가소성에 영향을 주어 우울증을 유발하고, 항우울제가 자가소화작용을 조절한다고 알려져 있다. 자가소화작용은 용해소체를 통해 불필요한 세포소기관이나 단백질을 분해하고 제거하는 이화과정이다. 그리고, 세포의 항상성을 유지하는데 필수적이다. 자가소화작용은 스트레스 상황에서 활성화되며 우울증은 스트레스 관련 질병이다. 최근, 신경세포에서 자가소화작용 기전의 역할이 조사되고 있지만, 우울증의 자가소화작용은 완전히 연구되지 않았다. 이 리뷰에서 우울증의 병태생리학적 기전과 치료에 자가소화작용이 관여한다는 새로운 증거를 강조하고자 한다. 증거를 강조하기 위해 자가소화작용이 우울증과 관련되어 있음을 보여주는 임상 및 전임상 연구결과들을 소개한다. 우울증에 대한 자가소화작용의 관련성과 연구의 한계를 이해하는 것은 자가소화작용 조절이 항우울제 개발의 새로운 방향을 제공할 것으로 사료된다.