

# 마우스 강제수영에 의한 행동 및 면역반응 변화에 대한 Paroxetine과 Sertraline의 효과\*

엄세연<sup>1)</sup> · 정민호<sup>2)</sup> · 임영진<sup>3)</sup> · 김부경<sup>3)</sup> · 정수진<sup>2)</sup> · 한홍무<sup>1)</sup> · 최병무<sup>1)†</sup>

## Effect of Paroxetine and Sertraline Treatment on Forced Swim Test-Induced Behavioral and Immune Changes in the Mouse

Se Yeun Eum, M.D.,<sup>1)</sup> Min Ho Jeong, M.D.,<sup>2)</sup> Young Jin Lim, M.D.,<sup>3)</sup>  
Bu Kyung Kim, M.A.,<sup>3)</sup> Soo Jin Jeong, M.A.,<sup>2)</sup>  
Hong Moo Hahn, M.D.,<sup>1)</sup> Byeong Moo Choe, M.D.<sup>1)†</sup>

### 국문초록

#### 연구목적 :

본 연구는 선택적 세로토닌 재흡수 차단제인 paroxetine과 sertraline의 마우스에 대한 아급성 처치가 강제수영시험에서의 부동자세 시간과 강제수영시험으로 유발된 면역능의 변화에 미치는 영향을 조사하고자 시행되었다.

#### 방 법 :

저자들은 실험동물로 각 군마다 5마리 이상의 BALB/c 마우스를 사용하였다. 본 실험동물에서의 적절한 모델을 구축하기 위하여 Porsolt 등의 강제수영시험을 다소 변형하여 각각의 실험 대상군에 적용하였다. 강제수영시험으로 인한 면역 매개변수의 변화를 보기 위하여, 저자들은 anti-rat RBC 항체의 생성, concanavalin 또는 lipopolysaccharide로 유발된 비장세포의 증식과 사이토카인의 유전자 발현 양상을 연구하였다.

#### 결 과 :

Paroxetine과 sertraline은 모두 투여량에 따라 마우스의 부동자세 시간을 감소시켰다.

강제수영시험을 수행한 마우스는 비세포의 유사분열 반응이 의미 있게 감소되었고, anti-rat RBC 항체는 약간 증가하였다. 이러한 모든 반응은 paroxetine에 의해 의미 있게 감퇴되었고, sertraline에 의해 약간 감퇴되었다.

강제수영시험을 시행한 마우스에서 Con-A로 유발된 비세포는 강제수영을 시행하지 않았던 정상 대조군보다 IL-4의 강한 발현과 IL-2의 약화된 발현을 보였고, IFN- $\gamma$ 나 lymphotoxin의 발현은 차이가 없

\*이 논문은 1998학년도 동아대학교 학술연구조성비(공모과제)에 의하여 연구되었음.

<sup>1)</sup>동아대학교 의과대학 정신과학교실

Department of Psychiatry, Dong-A University College of Medicine, Pusan, Korea

<sup>2)</sup>동아대학교 의과대학 미생물학교실

Department of Microbiology, Dong-A University College of Medicine, Pusan, Korea

<sup>3)</sup>동아대학교 의과대학 기생충학교실

Department of Parasitology, Dong-A University College of Medicine, Pusan, Korea

†Corresponding author

었다. IL-6과 IL-10은 양 군 모두에서 발현되지 않았다.

마우스에서 paroxetine과 sertraline의 전처치는 강제수영으로 인한 사이토카인 발현의 변화를 감퇴시켰다. 그렇지만 선택적 세로토닌 재흡수 차단제가 전처치된 마우스에서는 강제수영군에서 발현되지 않았던 IL-6과 IL-10의 발현이 약간의 변화를 보였다.

#### 결론 :

강제수영시험을 시행한 마우스에서 paroxetine과 sertraline의 전처치는 강제수영시험으로 유발된 행동 및 면역능의 변화를 감퇴시켰다. 이러한 선택적 세로토닌 재흡수 차단제는 사이토카인 유전자 발현 특히 IL-6과 IL-10의 유도를 통하여 면역 체계에 모종의 조절 효과를 발휘하는 것으로 추정되었다.

**중심 단어 :** 강제수영시험 · 면역 · 우울증 · Paroxetine · Sertraline.

## 서론

일반적으로 신경계와 내분비계가 감염성 질환을 비롯한 암, 자가면역성질환 등 면역계에 관련된 질병의 진행과 회복에 영향을 미친다는 것은 잘 알려진 사실이다. 또한 정신질환과 신경계, 내분비계 및 면역계의 변화간에도 상호 연관성이 있을 것이라고 추정되어 왔다. 면역계는 신경계 혹은 내분비계에서 유래한 전달물질로부터 신호를 받아들이며, 역으로 사이토카인(cytokine)과 같은 면역 신호물질을 통하여 신경계나 내분비계에 영향을 미친다. 이러한 상호관계의 이해는 어떤 질환의 유전적 감수성에 대한 환경의 영향을 이해하는데 절대적인 공헌을 하게 될 것이며, 나아가 효과적인 치료 방안을 제시할 수 있을 것이다<sup>1-6)</sup>.

우울증에 있어서도 신경내분비계의 변화뿐만 아니라 면역계의 변화가 여러 사람에게 의하여 보고되었으나, 면역계의 변화는 조사대상 환자의 조건에 따라 일부 상이한 연구결과를 보이는 부분도 많으므로, 환자를 대상으로 정확한 임상 조사결과가 이루어지기 위하여 대규모의 전향성 및 후향성 조사가 필요하다.

환자를 대상으로 하는 임상연구의 문제점을 해소하기 위하여 우울증의 동물모델을 확립하기 위한 다양한 노력이 계속되어 왔다. 그 중에서 Porsolt 등이 개발한 강제수영에 의한 설치류의 우울증 동물모델이 간편하면서 효과적인 방법으로 인정되고 있다<sup>7-19)</sup>. 이러한 우울증 실험 모델에서 설치류가 강제수영에 노출되었을 때 전형적으로 나타나는 반응은 부동상태로서 탈출을 포기하고 희망을 상실한 상태로 간주되는 행동적 절망(behavioral despair) 혹은 무원감(helplessness) 상태이며, 이는 우울

증 상태의 증상을 대변하는 행동변화로 인정되고 있다. 이러한 강제수영에서의 부동상태는 항우울제를 포함한 우울증 치료 방법의 일차적인 선별검사에 이용되고 있을 뿐만 아니라, 강제수영 자체가 생리적 신경, 내분비 변화 및 면역기능의 변화를 유도하는 정신생리적 스트레스 인자(psychophysiological stressor)이기도 하다.

최근까지 많은 항우울제가 강제수영 모델에서 선별되었으며, 다양한 신경화학적 작용을 가지는 항우울제들 대부분이 강제수영으로 유발되는 부동시간을 감소시키는 작용을 보인다<sup>6)</sup>. 그러나 강제수영으로 인하여 야기되는 신경내분비계 및 면역계의 변화에 대한 이들 항우울제의 효과는 현재까지 거의 알려진 바가 없다. 이에 본 연구는 항우울제, 스트레스, 신경내분비계 및 면역계를 연결하는 상호관계에 대하여 이해의 폭을 넓히고, 이를 바탕으로 우울증을 진단 치료하는데 있어서 우울증과 관련된 면역능의 변화로 인한 신체질환을 이해하는데 일조를 하고자 한다.

본 실험에서는 먼저 마우스를 실험모델로 강제수영을 통한 우울증 유발 기준치를 설정하고, 강제수영으로 야기되는 체액성 및 세포성 면역반응의 변화를 알아보았다. 이어서, 현재 임상에서 우울증 치료제로 사용중인 두 가지 항우울제(paroxetine과 sertraline)의 강제수영으로 인한 마우스 부동시간과 면역변화에 대한 영향을 알아보았다.

## 재료 및 방법

### 1. 실험동물

생후 6~12주된 암컷 BALB/c 마우스(대한실험동물센터)를 실험기간 내내 사용하였다. 마우스는 10마리씩 한

케이지에 넣고 항온항습이 유지되는 사육실에서 사육하였다. 멸균된 수돗물과 동물사료(삼양유지사료 주식회사)만 공급하고 가능한 한 스트레스를 받지 않도록 하였으며, 오전 7시부터 오후 7시까지를 낮 주기로 적용시켰다.

## 2. 강제수영

Porsolt 등의 방법<sup>7)</sup>을 약간 변형하여 실시하였다. 강제수영을 위한 장치로서 높이 20 지름 13cm 규격의 유리실린더를 사용하였고, 물의 온도는 22~23°C로 유지했으며, 수면의 높이는 6cm로 마우스의 발이 실린더 바닥에 닿지 않을 정도로 하였다. 첫 번째 강제수영은 15분간 실시하였으며, 강제수영 실시 후에는 마른 수건과 드라이어로 물기를 제거한 뒤에 다시 케이지에 넣어 주었다. 두 번째 강제수영은 24시간 뒤에 6분간 실시하였으며, 부동상태 판정은 마지막 4분 동안에 측정된 부동시간(immobility time)을 백분율로 계산하였다. 각각의 실험군에는 5마리 이상의 마우스를 이용하였으며, 실험의 공정성을 위하여 약물 투입과 강제수영을 각기 다른 실험자가 실시하였다.

## 3. 약 물

실험에 이용한 약물인 paroxetine HCl(SmithKline Beecham Co.)은 멸균된 증류수에 녹이고, sertraline HCl(Pfizer Co.)은 dimethyl sulfoxide에 녹인 후, 20ml/kg의 일정한 양을 마우스 복강 내에 주사하였다. 약물투여에 대한 대조군은 멸균된 증류수만을 주사하였다.

약물 투여는 첫 번째 강제수영을 실시한 직후, 두 번째 강제수영을 실시하기 5시간 혹은 1시간 전에 실시하고, 각각의 경우에서 두 번째 강제수영에 따른 부동시간을 측정하여, 대조군에 비하여 유의하게 감소하는 약물 투여 조건을 설정하였다.

## 4. 비장 림프구 증식 반응

두 번째 강제수영을 실시한 마우스의 비장을 무균적으로 적출하여 기계적으로 파쇄한 후, 거르로 여과하여 단일 세포현탁액을 만들었다. 원심분리한 세포현탁액을 0.85% Na<sub>4</sub>Cl 용액으로 처리하여 적혈구를 용해하고 3회 세척한 다음, 25mM HEPES, 100units/ml penicillin, 100µg/ml streptomycin, 10% heat-inactivated fetal calf serum이 첨가된 RPMI-1640 배양액(Gibco, Renfrewshire, UK)으로 적당한 농도가 되게

희석하였다. 살아있는 세포의 계수는 trypan blue dye exclusion 법을 사용하였다. 림프구 증식반응을 측정하기 위하여 96 well flat-bottom culture plate에 세포현탁액을 well 당 2.5×10<sup>5</sup>가 되도록 넣고, 자극제로 concanavalin-A(ConA) 혹은 lipopolysaccharide(LPS)를 첨가하여 37°C, 5% CO<sub>2</sub> 배양기에서 3일간 배양하였다. 배양종료 18시간 전에 [<sup>3</sup>H]-methylthymidine([<sup>3</sup>H]-TdR; Amersham, Bucks, UK)을 well 당 0.25µCi씩 넣어 주었다. 배양종료 후 cell harvester(Skatron, Norway)로 세포를 glass filter paper에 수거한 뒤 liquid scintillation counter(Beckman, U.S.A.)로 [<sup>3</sup>H]-TdR의 incorporation 정도를 측정하였다. 결과는 평균 c.p.m.±표준편차(SD)로 표시하였다.

## 5. Anti-Rat RBC 항체가 측정

Rat RBC를 phosphate buffered saline(PBS)로 3회 원심 세척한 후, PBS에 2×10<sup>7</sup>cells/ml 농도로 부유시켜 세포현탁액을 만든 뒤, 마우스 복강에 0.5ml씩 주사하여 면역하였다. 면역을 실시한 7일 후 채혈하여 혈청을 분리하였다. 강제수영은 면역 주사하기 전과 후로 나누어 시행하여 실험하였다. 혈청내 anti-rat RBC 항체는 직접혈구응집법으로 측정하였다. 혈청을 56°C 수조에 30분간 방치하여 비동화 시킨 후, 96 well round bottom microplate에 50µl씩 2배 계단희석하였다. 혈청이 희석된 plate의 모든 well에 0.5% rat RBC용액을 50µl씩 분주하고 실온에 하룻밤 방치하여 응집을 관찰하였다. 응집을 나타낸 최고 혈청 희석배수의 역수를 구한 뒤 log<sub>2</sub>를 취하여 항체가로 나타내었다.

## 6. 사이토카인 분석

비장 림프구 부유액을 6 well flat-bottomed culture plate에 well 당 1×10<sup>7</sup>이 되도록 넣고 ConA를 첨가하여 24시간 배양하였다. 배양한 세포를 수거하여 세척한 후, 세포 침사에 1mM disodium EDTA, 100 mM NaCl, ribonucleoside vanadyl complex(Sigma) 25µl 및 1% Nonidet P-40을 함유한 냉각된 10 mM Tris-HCl(pH 8.0) 완충용액 250µl을 가하여 진탕하고 얼음 위에 30~60초 방치한 다음, 12,000×g로 원심분리하였다. 원심분리한 상등액에 0.35mM NaCl, 20mM disodium EDTA 및 1% SDS를 함유한 200 mM Tris-HCl(pH8.0) 완충용액 250µl을 첨가하였다. 동량의 냉각된 phenol-chloroform-isoamyl alcohol

(25 : 24 : 1)로 2회, chloroform으로 1회 세포질 RNA를 추출한 다음, 1/10vol의 3M sodium acetate(pH 5.2)와 2 vol의 ethanol로 RNA를 침전시켰다. RNA pellet을 75% ethanol로 세척하고 건조시킨 다음, DE-PC-water에 녹였다. 분리한 RNA는 UV-spectrophotometer(Pharmacia., U.S.A.)로 순도 및 농도를 측정하고, 1% agarose-formaldehyde gel 전기영동으로 확인하였다.

사이토카인 발현 검사를 하기 위하여 RT-PCR 법을 사용하였다. 실험에 사용된 사이토카인 primer의 종류와 염기서열 및 cDNA 크기를 Table 1에 정리하였다. RT-PCR은 GeneAmp PCR system 2400(Perkin Elmer)을 이용하였다.

25mM MgCl<sub>2</sub> 4 $\mu$ l, 10 $\times$ PCR buffer 2 $\mu$ l, 10mM dNTPs 각 2 $\mu$ l, 20U/ $\mu$ l RNase inhibitor 1 $\mu$ l, 50U/ $\mu$ l의 역전사효소 1 $\mu$ l, 15 $\mu$ M oligo dT primer 1 $\mu$ l 첨가액을 95 $^{\circ}$ C에서 2분간 변성시키고, RNA 1.5 $\mu$ g을 혼합한 후, nuclease가 없는 증류수로 최종용량을 20 $\mu$ l로

맞추어 RT-mixture를 제작하였다. 역전사효소반응은 42 $^{\circ}$ C에서 60분 99 $^{\circ}$ C에서 5분, -4 $^{\circ}$ C에서 5분간 반응시켰다. 여기에 25mM MgCl<sub>2</sub> 4 $\mu$ l, 10 $\times$ PCR buffer 8 $\mu$ l, nuclease가 없는 증류수 65.5 $\mu$ l, Taq DNA polymerase(5U/ $\mu$ l : Promega) 0.5 $\mu$ l, sense 및 antisense primer(15pM) 각 1 $\mu$ l를 첨가하였다. PCR의 조건은 95 $^{\circ}$ C에서 3분간 1회 반응시켜 DNA를 변성시킨 뒤, 95 $^{\circ}$ C 1분, 60 $^{\circ}$ C 1분, 72 $^{\circ}$ C 40~90초를 1cycle로 총 35회 반응시키고, 최종적으로 72 $^{\circ}$ C에서 7분간 DNA 합성을 연장시킨 후 1.2% agarose gel상에서 전기영동하여 결과를 관찰하였다. RT-PCR의 일관성을 평가하기 위한 internal standard로서 glyceraldehyde 3-phosphate dehydrogenase(GAPDH) 유전자 증폭을 같이 실시하였다.

## 7. 통계분석

전체적인 실험설계를 요약하면 다음과 같다.

- 1) 정상적인 마우스에서 행동적 절망상태를 나타내

**Table 1.** Sequences of the oligonucleotide primers used for PCR amplification of cytokine, product size, and number of cycles

mRNA	Primer sequences	Product(bp)	No. of cycles
<b>GAPDH</b>			
Sense	5'-ATGGTGAAGGTCGGTGTGAACG-3'	495	30
Antisense	5'-GTTGTCATGGATGACCTTGCC-3'		
<b>IL-2</b>			
Sense	5'-AACAGCGCACCCACTTCAA-3'	442	35
Antisense	5'-TTGAGATGATGCTTTTACA-3'		
<b>IL-4</b>			
Sense	5'-TAGTTGTCATCCTGCTCT-3'	404	35
Antisense	5'-CTACGAGTAATCCATTTGC-3'		
<b>IL-6</b>			
Sense	5'-TTCCTCTCTGCAAGAGACT-3'	532	35
Antisense	5'-TGTATCTCTCTGAAGGACT-3'		
<b>IL-10</b>			
Sense	5'-TCCTTAATGCAGGACTTTAAGGGTACTTG-3'	256	35
Antisense	5'-GACACCTTGGTCTTGAGCTTATTTAAATC-3'		
<b>IFN-<math>\gamma</math></b>			
Sense	5'-AACGCTACACACTGCATCT-3'	342	35
Antisense	5'-TGCTCATTGTAATGCTTGG-3'		
<b>LT</b>			
Sense	5'-TCAGAAGCACTTGACCCAT-3'	322	35
Antisense	5'-AAGTCCCGATACACAGACT-3'		

Primer sequences were obtained from previous reports by Willis et al for GAPDH, by Montogony and Dallman for IL-2, IL-4, IL-6, IFN- $\gamma$ , and LT, and by Romani et al. for IL-10

는 강제수영 조건 설정.

2) 강제수영에 의한 부동시간의 유의한 감소를 보이는 약물투여 조건(시간 및 농도) 설정.

3) 강제수영에 의한 비특이적 비장림프구 증식반응의 변화 측정.

4) 약물투여가 3)의 결과에 미치는 영향 측정.

5) 강제수영에 의한 항체 형성반응의 변화 측정.

6) 약물투여가 5)의 결과에 미치는 영향 측정.

7) 비특이적으로 자극한 비장림프구의 cytokine 유전자 발현에 있어 강제수영과 약물투여의 영향 관찰.

이상의 실험에서 독립집단간의 평균차이 검정은 비모수 검정법인 Mann-Whitney U test를 이용하였으며, 통계적 유의수준은  $p < 0.05$ 로 하였다.

## 결 과

### 1. 강제수영에 의한 부동시간

첫 번째 강제수영에서 마우스는 초기 3분 가장 동안 탈출구를 찾으려 노력하며 격렬하게 수영하였으나, 이후로 머릿만 물 표면위로 내밀고 단순하게 물위에 떠 있는 자세를 취하는 부동시간이 증가하면서 8분이 경과한 다음에는 80% 이상의 대부분의 시간을 부동자세로 유지하였다(Fig. 1).

24시간의 간격을 두고 두 번째 강제수영을 실시한 마우스는 초기에 잠시 동안의 격렬한 행동에 뒤이어 곧바로 부동시간의 증가를 보이면서 3분 이내에 80% 이상의 부동시간을 일정하게 보였으며, 이후의 24시간 간격으로 연속된 강제수영에서는 부동시간의 큰 변화를 관찰할 수 없었다.

15분간 1회의 강제수영으로도 개체간의 큰 차이 없이 비교적 일정한 부동시간의 분포를 얻을 수 있었지만, 2회의 강제수영에 의한 부동시간의 분포는 다양한 실험군에서 재현성이 높은 기준치를 나타내었다. 따라서 이후의 실험에서 강제수영으로 유발되는 부동시간은 두 번째의 6분간 강제수영에서 마지막 4분 동안의 부동시간을 백분율을 환산하여 나타내었다(Fig. 2).

### 2. 부동시간에 미치는 약제의 효과

약물을 주사하는 스케줄에 따른 부동시간의 변화 여부를 관찰하기 위하여 각기 다른 시간대(두 번째 강제수영 실시하기 24시간, 5시간 혹은 1시간 전)에 약물을

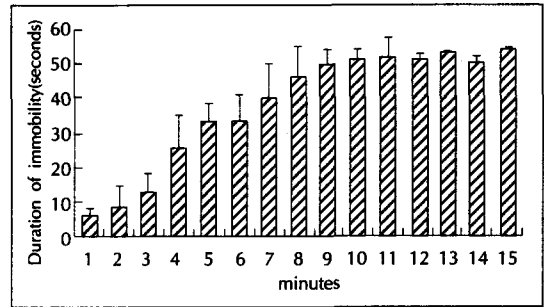


Fig. 1. Mean duration of immobility in see per min  $\pm$  S.E.M. (ordinate) as a function of time after being placed in the water (abscissa) for the first time (n=10).

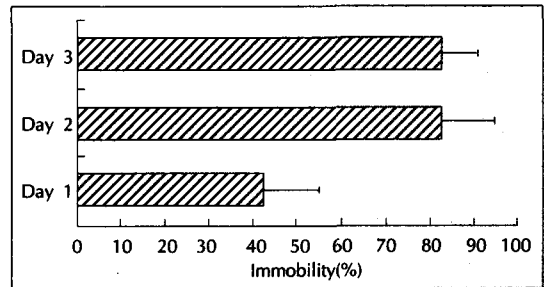


Fig. 2. Mean percent  $\pm$  S.E.M of immobility in see during the last 4 min of a 6 min test.

복강 주사한 결과, 1시간 전과 24시간 전에 주사를 시행한 경우에서 실험성적이 가장 뚜렷하였다. 따라서 이후의 모든 실험은 첫 번째 강제수영을 하고 말린 다음과, 두 번째 강제수영 1시간 전에 복강 주사하는 방식으로 시행하였으며, 이와 같은 조건으로 투여한 paroxetine과 sertraline의 농도에 따른 부동시간의 변화는 Fig. 3과 같이 나타났다.

동일한 처리를 한 실험군에서의 부동시간은 유의한 차이 없이 비교적 일정한 분포를 보였으며, 두 가지 약제 모두에서 대체로 투여량에 따라 마우스의 부동시간이 감소하는 경향을 보였다. 특히 paroxetine은 10mg/kg, sertraline은 20mg/kg의 농도에서 강제수영에 의한 부동시간의 유의한 감소( $p < 0.01$ )를 보였으므로, 이 농도와 투여시간을 약물투여의 최적조건으로 설정하여 강제수영과 약물투여에 따른 면역반응의 변화를 알아보기 위한 실험을 진행하였다.

### 3. 비장 림프구 증식 반응

강제수영이 ConA와 LPS에 대한 비장 림프구 증식 반응에 미치는 영향을 보기 위하여 증식정도를 3H-

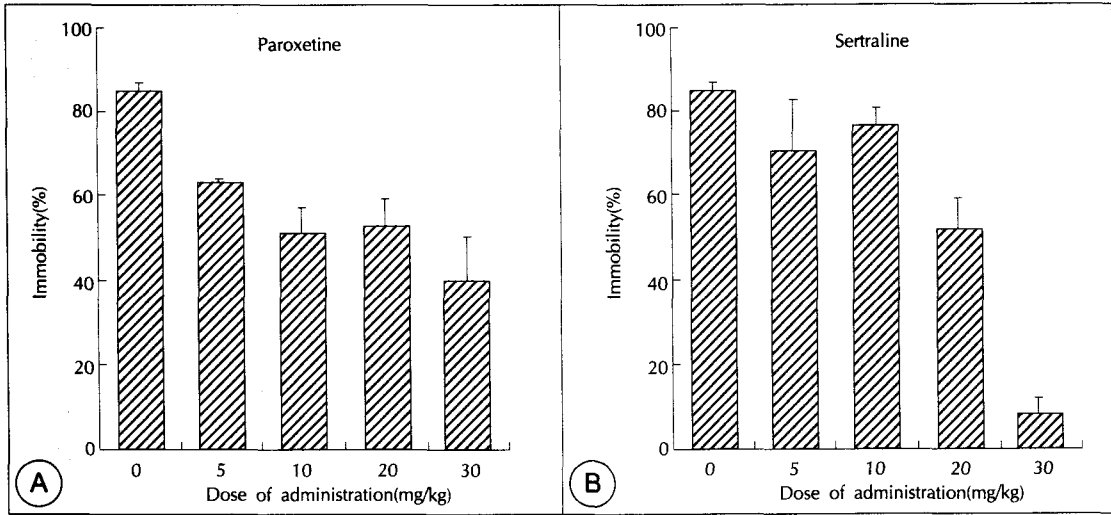


Fig. 3. Effect of dosage of paroxetine(A) and sertraline(B) on the total duration of immobility in mice during the last 4 min of a 6 min test. Data expressed as mean  $\pm$  S.E.M.

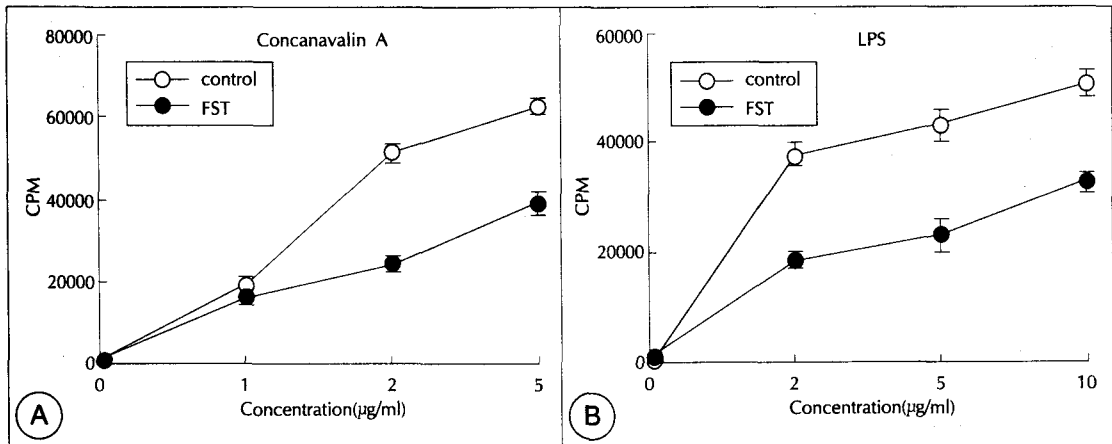


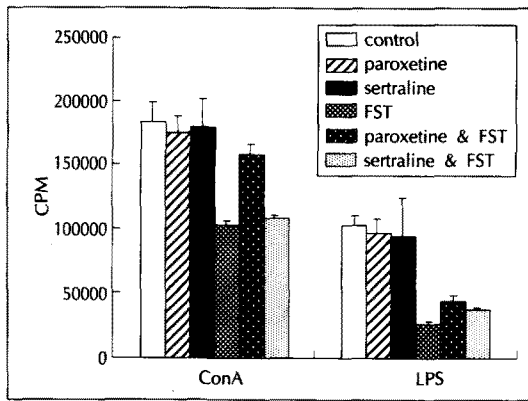
Fig. 4. Effect of forced swim test exposure on mitogen-induced splenocytes proliferation. CPM : counter per minute, FST : forced swim test. LPS : lipopolysaccharide.

thymidine incorporation assay 방법으로 측정하여 대조군과 비교하였다. T 세포에 대한 mitogen인 ConA와 B 세포 mitogen인 LPS 모두에서 강제수영을 실시한 실험군의 증식반응이 감소하였다. 특히 대조군에서 증식반응이 가장 높게 나타난 농도(ConA 5µg/ml, LPS 10µg/ml)에서 강제수영 실험군의 유의한 감소를 관찰할 수 있었으므로( $p < 0.01$ ), 이 농도를 기준으로 약제의 효과를 알아보기 위한 실험을 진행하였다(Fig. 4). 강제수영을 실시하지 않은 상태에서 동일한 조건으로 약제만을 투여한 결과, ConA와 LPS에 대한 비장 림프구의 증식반응은 대조군과 별다른 차이는 없었다. 따라서 약제 자체는 림프구 증식반응에 영향을 미치지

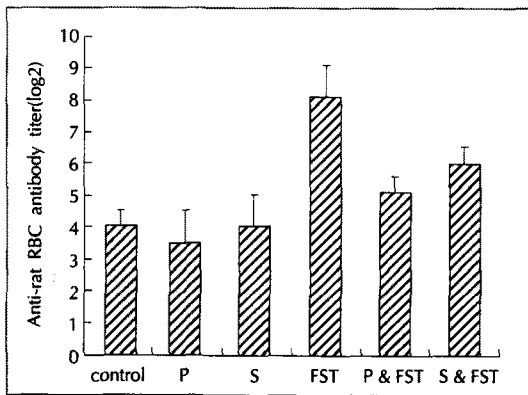
않는 것으로 나타났다. 강제수영을 실시하고 약제를 투여한 실험군에서 paroxetine의 경우 ConA에 대한 비장 림프구 증식반응은 대조군과 비슷한 정도로 회복됨을 보여 주었으나, LPS에 대한 비장 림프구 증식반응은 약간 증가되는 양상을 보였다. 반면 Sertraline의 경우에는 강제수영에 의하여 감소된 비장 림프구 증식반응의 회복은 관찰할 수 없었다(Fig. 5).

#### 4. Anti-Rat RBC 항체 반응

강제수영이 체액성 면역반응에 미치는 영향을 알아보기 위하여 rat RBC에 대한 항체 생성 반응을 직접 적혈구 응집법으로 측정하였다. 일차적으로 면역과정

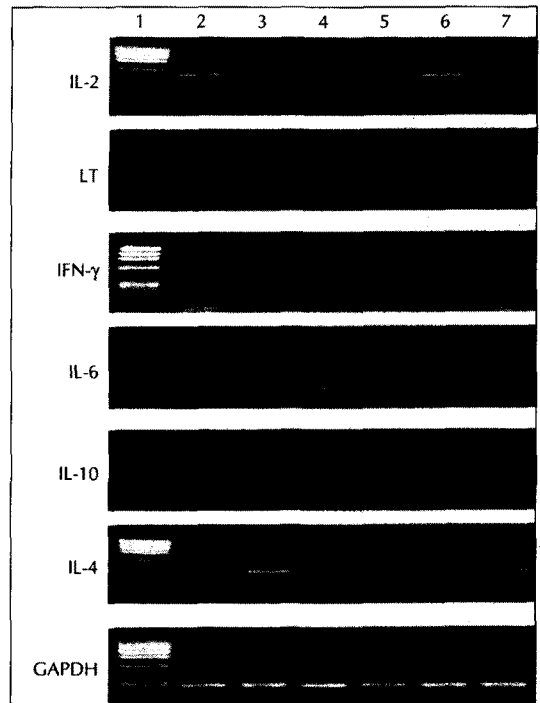


**Fig. 5.** Effect of FST and subacute antidepressant treatment on mitogen- induced splenocytes proliferation. CPM : counter per minute, FST : forced swim test.



**Fig. 6.** Effect of FST and subacute antidepressant treatment on the anti-rat RBC antibody response in BALB/c mice. P : paroxetine, S : sertraline, FST : forced swim test, P & FST : paroxetine administered before FST, S & FST : sertraline administered before FST.

과 강제수영과의 상관관계를 알아보기 위하여 강제수영을 실시한 뒤에 rat-RBC로 면역주사한 실험군과 면역주사를 한 뒤 강제수영을 실시한 실험군의 항체 역가를 대조군과 비교한 결과, 면역주사 전에 강제수영을 실시한 실험군에서만 항체 생성반응이 유의하게 증가하였으며(Fig. 6. FST :  $p < 0.01$ ). 일단 면역과정이 시작된 이후에는 강제수영이 항체 생성에 영향을 주지 않았다. 또한 실험에 이용한 paroxetine과 sertraline을 강제수영을 실시하지 않은 상태에서 동일한 조건으로 주사한 마우스를 면역하여 측정된 항체 역가도 정상적인 마우스에서의 동일하게 나타났으므로(Fig. 6. P, S), 약제 자체가 항체 생성에 미치는 영향은 없었다. 따라서 강제수영으로 증가한 항체 생성반응에 미치는 약제



**Fig. 7.** Effect of FST and subacute antidepressant treatment on the cytokine gene expression of ConA-stimulated splenocytes in BALB/c mice. Lane 1 : size marker( $\phi \times 174$ /Hind III DNA digest), lane 2 : control, lane 3 : FST, lane 4 : FST after paroxetine, lane 5 : FST after sertraline, lane 6 : paroxetine, lane 7 : sertraline. FST : forced swim test.

의 영향을 알아보기 위한 실험에서는 강제수영과 약제 투여를 앞에서 설정한 조건으로 실시한 이후에 rat RBC로 면역 주사한 실험군에서 항체가의 변화를 측정하였다. Paroxetine의 경우 강제수영으로 증가한 항체 역가가 대조군과 비슷한 정도로 회복됨을 보여 주었으며, sertraline의 경우에도 유의한 감소효과를 관찰할 수 있었다(Fig. 6. P & FST :  $p < 0.01$ , S & FST :  $p < 0.05$ ).

### 5. 사이토카인 분석

생체내 면역 반응 검사에서 나타난 강제수영 및 약제에 의한 면역조절능을 보다 상세히 해석하기 위하여 ConA로 자극한 비장 림프구 배양 세포로부터 RNA를 추출하여 IL-2, IFN-gamma, LT, IL-4, IL-6 및 IL-10의 cDNA를 RT-PCR 법으로 증폭시켜 비교하여 보았다. 강제수영을 실시한 마우스에서는 아무런 처치를 하지 않은 마우스에 비하여 IL-2 유전자 발현의 감소와

IL-4 유전자 발현의 증가를 선명하게 확인할 수 있었으며, LT와 IFN-gamma 유전자 발현에는 차이가 없었고, IL-6과 IL-10 유전자의 발현은 관찰할 수 없었다 (lane 2, 3). 이러한 유전자의 발현 변화는 강제수영과 함께 paroxetine을 투여한 마우스에서는 상당히 회복되는 것을 관찰할 수 있었다 (lane 4, 5). 특이한 것은 약제만을 투여한 마우스에서도 paroxetine과 sertraline 모두 IL-6 유전자의 미약한 발현을 유도하였으며 (lane 6, 7), 강제수영을 함께 실시한 경우에는 이러한 현상을 관찰할 수 없었다. 또한 sertraline의 경우에는 강제수영과 무관하게 IL-10 유전자의 미약한 발현을 유도하는 것을 볼 수 있었다 (Fig. 7).

## 고 찰

임상적으로 우울증 환자들을 대상으로 면역반응의 변화를 관찰한 많은 연구에서 정상인에 비해 자연살해 세포 활동의 감소<sup>20,21)</sup>, 말초혈액내 백혈구 증가, 호중구와 단핵구 증가, 림프구 감소 등과 같은 세포 분포의 변화 및 탐식세포의 기능 감소<sup>22-25)</sup>, mitogen에 대한 림프구의 증식반응이 감소<sup>26-31)</sup> 등이 주로 보고되고 있다. 이와 같이 많은 연구들에서 우울증이 면역기능의 저하와 관련되어 있는 것으로 시사하고 있으나, 상당수의 연구들에서 반대되는 견해를 보이는 보고도 있어<sup>1-4,32,33)</sup> 아직까지 일치된 결론을 내리지 못하고 있다. 일반적으로 임상적 수준 이하의 불안증에서는 면역능의 감소를 보이고, 임상적 수준 이하의 불안증에서는 면역능의 증가를 보이는데, 이는 일시적인 현상으로 면역능의 down-regulation 이전에 스트레스에 대한 방어기전에서 비롯되는 것으로 생각되고 있다.

설치류의 강제수영 모델에서 신경내분비계 및 면역계의 변화에 대하여도 피질(cortex)과 편도(amygdala)의 세로토닌 turnover 증가, 시상하부(hypothalamus)의 세로토닌과 노어아드레날린 농도의 감소, 선조체(striatum)의 HVA와 DOPAC의 농도 증가, 혈청 corticosterone 농도 증가, 말초혈액내 호중구 비율 증가와 림프구 비율 감소, 호중구 탐식작용 감소, mitogen에 대한 림프구 증식반응 및 IL-2 생산능의 감소 등이 보고되었다<sup>18,19)</sup>. 이와 같이 현재 보고된 것은 모두 랫트를 대상으로 하였으며, 강제수영에 의한 면역반응의 감소는 주로 세포성 면역반응에서 확연히 나타남을

알 수 있고, 이는 임상적으로 우울증 환자를 대상으로 한 실험성과 일치하고 있다.

본 연구에서는 마우스를 대상으로 실시한 강제수영 모델에서 세포성 면역반응 뿐만 아니라 체액성 면역반응의 변화도 관찰하였다. Porsolt 등<sup>7)</sup>이 제안한 CD 마우스모델은 6분간 1회의 강제수영 중에 마지막 4분간의 부동시간을 측정하였으나, BALB/c 마우스는 동일한 조건에서 다양한 실험군에 따른 뚜렷한 차이를 관찰하기 힘들었다. 따라서 본 실험에서는 24시간 간격을 두고 2회의 강제수영을 실시하였으며, 두 번째 6분간 강제수영 중에 마지막 4분간의 부동시간을 측정함으로써 적합한 모델을 구축할 수 있었다.

강제수영을 실시한 마우스의 면역반응의 변화를 관찰한 결과 T 세포와 B 세포 모두 mitogen(ConA, LPS)에 대한 세포증식반응은 감소되어 있어 다른 연구자들의 보고와 일치하였다. 반면에 강제수영을 실시한 마우스의 항체생성반응은 증가함을 보여 면역반응의 해리 현상이 일어남을 알 수 있었다. 강제수영을 실시한 마우스의 면역장기에서 흉선의 뚜렷한 변화를 관찰할 수 있었으나, 이는 급작스런 스트레스에 기인한 것으로 우울증과의 관련성은 별로 없는 것으로 생각된다.

근자에 들어서 면역반응의 각 단계에 작용하는 여러 가지 수용성 인자를 포함하는 면역조절에 관하여 많은 사항이 알려졌다<sup>34,35)</sup>. 특히 사이토카인들의 구조적 기능적 특성에 관한 연구가 활발히 진행되고 있다. 일반적으로 알려진 바와 같이 TNF, IL-1, IL-6, Type 1 interferon 및 chemokine 등과 같은 proinflammatory cytokine들은 자연면역의 주된 매개체이며, 이에 반하여 획득면역에서 주요한 조절인자로 작용하는 것들 중에서 IL-2와 IL-4는 림프구 증식, 분화 및 활성화에 주된 요인들로 작용하고, INF- $\gamma$ , IL-10 및 IL-12는 활성화된 CD4+와 CD8+ 림프구에 의해 생성되는 것들로서 비특이적인 면역작용세포를 활성화하여 면역반응의 유발단계 활성화에 주된 역할을 담당한다. 이러한 사이토카인들의 생성 분비에는 다양한 세포가 관여하지만, 가장 중심적인 역할은 T 세포에 의하여 이루어진다. 최근에는 분비하는 cytokine profile에 따라서 T-helper 세포의 두 가지 아형을 구분하고, 이들 각각은 서로 다른 면역반응을 유도하는 것으로 알려지고 있다. Th1 세포들은 INF- $\gamma$ 와 IL-2를 주로 분비하고 세포매개성 면역반응과 cytotoxic T lymphocyte의 활성화에



관여한다. Th2 세포들은 IL-4, IL-6, IL-10을 분비하고, 항체 형성을 촉진시킨다. 흥미롭게도 Th1과 Th2 세포들은 신경내분비 자극에 대해 서로 다르게 반응하는 것으로 알려져 있으므로<sup>36)</sup>, 신경계에 의하여 면역반응이 각기 다른 조절 상황에 놓일 수 있다.

본 실험에서 나타난 강제수영에 의한 면역반응의 해리현상은 ConA로 자극한 림프구가 분비하는 사이토카인을 분석한 결과 해석할 수 있었다. 즉, 강제수영을 실시한 마우스의 T 세포에서 IL-2 유전자는 발현이 감소한 반면 IL-4 유전자는 발현이 증가되었음을 확인함으로써 세포매개성 면역반응은 억제되고 체액성 면역반응은 증가되었음을 알 수 있다.

일반적으로 세로토닌의 upregulation이 우울증과 관련되어 있다고 하며, 세로토닌 자체도 면역기능 특히 T 세포의 조절인자로서 작용할 수 있다고 알려져 있다. 고농도의 세로토닌은 IL-2 생산과는 무관하게 lectin으로 자극한 림프구의 증식을 억제하지만<sup>37)</sup>, 저농도에서는 ConA 자극에 의한 T 세포의 IL-2의 생산 및 증식능 모두를 증강시키고<sup>38)</sup>, T 세포 활성화를 위한 macrophage의 accessory function에도 중요한 역할을 하므로<sup>39)</sup> 적당한 T 세포의 활성화에는 autologous serotonin이 요구된다고 보고된 바 있다. 또한 세로토닌은 human immunodeficient virus(HIV) 양성인 환자의 림프구에서 cAMP의 세포내 농도를 증가시키고 생체내에서의 증식반응을 증강시킨다는 보고도 있다<sup>40)</sup>. 세로토닌의 재흡수를 선택적으로 억제하는 약물인 paroxetine과 sertraline은 선택적으로 serotonergic transmission을 증강시키고 postsynaptic receptor의 down-regulation을 유발하여 효과적인 항우울 활성을 제공하는 3세대 항우울제의 대표적인 것으로 삼환계 항우울제에 비하여 진정작용, 항콜린성 작용 및 심독성 등의 부작용이 적은 것이 특징이다<sup>41-43)</sup>.

본 실험에서도 강제수영에 의한 부동시간이 선택적 세로토닌 재흡수 억제제(selective serotonin reuptake inhibitor, SSRI)인 paroxetine과 sertraline에 의하여 용량에 비례하여 효과적으로 감소되는 것을 관찰할 수 있었다. 즉, 강제수영으로 유발되는 80%의 부동시간을 우울상태 판정에 적합한 기준으로 설정했을 때, 두 가지 항우울제를 강제수영 24시간 및 1시간 전에 복용 주사한 실험군에서는 모두 기준치에 못 미치는 부동시간을 나타내었다. 강제수영에 의한 ConA로 자극한

경우의 림프구 증식반응의 감소와 IL-2 유전자 발현의 감소는 paroxetine을 주사한 경우에 효과적으로 회복된 반면, LPS로 자극한 경우에는 약제에 의한 회복을 관찰할 수 없었다. 이는 주로 T 세포의 활성화가 세로토닌에 의하여 증강되었음을 보여준다. 항체 생성에 있어서도 강제수영에 의하여 증가된 반응은 paroxetine과 sertraline에 의하여 회복되는 것을 관찰할 수 있었으며, 이것 역시 강제수영으로 인하여 증가된 IL-4 유전자 발현이 감소되는 것으로 부분적인 해석이 가능하다. 상기의 실험성적들은 모두 sertraline에 비하여 paroxetine에서 높은 결과를 보였다.

Paroxetine은 단백질의 아미노 혹은 티올기와의 반응성이 없으므로 합텐-단백질 복합체를 형성하지 못하고 따라서 직접적인 체액성 및 세포성 면역반응을 유발하지 못할 뿐만 아니라, anti-SRBC 항체 생성능, opsonized SRBC에 대한 대식구의 탐식기능 및 mitogen에 대한 비장세포 반응능 등의 간접적인 면역반응 변조효과도 없다고 보고되고 있다<sup>44)</sup>. Sertraline도 HIV 감염과 연관된 우울증을 치료하는데 있어서의 효과를 검증한 보고에서 우울증에 대한 치료효과 뿐만 아니라 면역계에 대한 부작용은 관찰되지 않았으며, CD4 세포와 NK 세포를 포함한 모든 T 세포의 분획이 일정하게 유지된다고 알려져 있다<sup>45)</sup>.

본 실험에서는 paroxetine 혹은 sertraline 자체는 림프구 증식반응과 항체 생성 반응에 영향을 주지 않았으나, 사이토카인 발현에 있어서 특이한 점이 관찰되었다. 약제만을 주사한 경우 두 가지 모두 IL-6 유전자의 미약한 발현을 야기하였다. IL-6은 염증반응에 관여하는 사이토카인으로 다양한 생리활성을 띄고 있어 면역활성을 증강시키는 것으로 알려져 있다<sup>46)</sup>. 그러나 본 실험에서의 IL-6 유전자의 발현의 의미는 이 실험만으로 규명할 수 없었다. 본 실험에서 강제수영을 실시한 경우에는 약제에 의한 IL-6 유전자 발현이 없어지는 것을 관찰할 수 있었다. Sertraline은 IL-10 유전자의 발현도 유도하였으며, 이는 약제만을 주사한 경우뿐만 아니라 강제수영과 함께 약제를 투입한 경우에도 계속 관찰할 수 있었다. IL-10 역시 다양한 작용을 가지고 있지만 주로 Th1 cytokine의 분비를 억제하는 것을 비롯하여 전반적으로 면역반응을 억제하는 기능을 가진다<sup>46)</sup>. 본 실험에서 강제수영에 의한 면역변화를 회복하는데 있어 sertraline의 작용이 약하게 나타난 것은 IL-10

유전자의 발현이 지속되었던 것도 한가지 원인으로 생각할 수 있었다.

이상의 결과들을 종합하면 본 실험을 통하여 BALB/c 마우스 강제수영에 따른 행동양상을 우울증의 동물실험 모델로 확인할 수 있었으며, 이에 따른 체액성 및 세포성 면역반응의 해리현상을 관찰할 수 있었다. 이와 같은 행동양상과 면역변화는 SSRI계 항우울제(paroxetine과 sertraline)에 의하여 효과적으로 회복되었다. 특히 paroxetine의 효과적인 면역보호 기능을 확인할 수 있었으며, sertraline은 자체가 면역억제에 일부 관여하는 것으로 보였다. 이러한 연구를 통하여 항우울제, 스트레스, 신경내분비계 및 면역계를 연결하는 상호관계에 대하여 이해의 폭을 넓히고, 향후 이를 바탕으로 우울증의 병태생리와 이와 결부된 신체질환의 발현에 대한 연구를 하는데 일조를 할 것으로 생각되었다.

## REFERENCES

- 1) Miller AH(1998) : Neuroendocrine and immune system interactions in stress and depression. *Psychoneuroendocrinology* 21 : 443-463
- 2) Stein M, Miller AH, Trestman RL(1991) : Depression, immune system, health, and illness. *Arch Gen Psychiatry* 48 : 171-177
- 3) Leonard BE, Song C(1996) : Stress and the immune system in the etiology of anxiety and depression. *Pharmacol Biochem Behav* 54 : 299-303
- 4) Herbert TB, Cohen S(1993) : Depression and immunity : A meta-analytical review. *Physiological Bulletin* 113 : 472-486
- 5) 고경봉(1996) : 스트레스와 면역기능. *정신신체의학* 4 : 146-154
- 6) 최병무(1989) : 강제수영 흰쥐의 부동자세 시간에 있어서 중추 Serotonin성 Neuron의 역할에 대한 연구(박사학위). 부산대학교대학원
- 7) Porsolt RD, LePichon M, Jalfre M(1977) : Depression : a new animal model sensitive to antidepressant treatments. *Nature* 266 : 730-732
- 8) Porsolt RD, Anton G, Blavet N, Jalfre M(1978) : Behavioural despair in rats : A new model sensitive to antidepressant treatments. *European J Pharmacol* 47 : 379-391
- 9) Schechter MD, Chance WT(1979) : Non-specificity of Behavioral Despair as an animal model of depression. *European J Pharmacol* 60 : 139-142
- 10) Browne RG(1979) : Effects of antidepressants and anticholinergics in a mouse "Behavioral Despair" test. *European J Pharmacol* 58 : 331-334
- 11) Porsolt RD, Bertin A, Blavet N, Deniel M, Jalfre M(1979) : Immobility induced by forced swimming in rats : Effects of agents which modify central catecholamine and serotonin activity. *European J Pharmacol* 57 : 201-210
- 12) Nomura S, Shimizu J, Kinjo M, Katetani H, Nakazawa T(1982) : A new behavioral test for antidepressant drugs. *European J Pharmacol* 83 : 171-175
- 13) Pare WP(1989) : "Behavioral despair" test predicts stress ulcer in WKY rats. *Physiology & Behavior* 46 : 483-487
- 14) Nishimura H, Tsuda A, Oguchi M, Ida Y, Tanaka M(1988) : Is immobility of rats in the forced swim test "Behavioral despair?" *Physiology & Behavior* 42 : 93-95
- 15) Porsolt RD, Bertin A, Jalfre M(1977) : Behavioural despair in mice : A primary screening test for antidepressants. *Arch Int Pharmacodyn* 229 : 327-336
- 16) Sunal R, Gumusel B, Kayaalp SO(1994) : Effects of changes in swimming area on results of "Behavioral despair test". *Pharmacology Biochemistry and Behavior* 49 : 891-896
- 17) Vaugeois JM, Pouhe D, Zuccaro F, Costentin J(1996) : Indirect dopamine agonists effects on despair test : Dissociation from hyperactivity. *Pharmacology Biochemistry and Behavior* 54 : 235-239
- 18) Connor TJ, Kelly JP, Leonard BE(1998) : Forced swim test-induced endocrine and immune changes in the rat : Effect of subacute desipramine treatment. *Pharmacol Biochem Behav* 59 : 171-177
- 19) Connor TJ, Kelly JP, Leonard BE(1998) : Forced swim test-induced neurochemical, endocrine, and immune changes in the rat. *Pharmacol Biochem Behav* 58 : 961-967
- 20) Irwin M, Patterson T, Smith TL, Caldwell C, Brown SA, Gillin JC, Grant I(1990) : Reduction of immune function in life stress and depression. *Biol Psychiatry* 27 : 22-30
- 21) Irwin M, Caldwell C, Smith TL, Brown S, Schuckit MA, Gillin JC(1990) : Major depressive disorder, alcoholism, and reduced natural killer cell cytotoxicity. Role of severity of depressive symptoms

- and alcohol consumption. *Arch Gen Psychiatry* 47 : 713-719
- 22) Seidel A, Aroitt V, Hunstiger M, Rink L, Behnisch, Kiehner H(1996) : Major Depression Disorder is associated with elevated monocyte counts. *Acta Psychiatr Scand* 94 : 198-204
  - 23) Kronfol Z, House JD(1989) : Lymphocyte mitogenesis, immunoglobulin and complement levels in depressed patients and normal controls. *Acta Psychiatr Scand* 80 : 142-147
  - 24) Kronfol Z, Nasrallah HA, Chapman S, House JD (1985) : Depression, cortisol metabolism and lymphocytopenia. *Journal of Affective Disorders* 9 : 169-173
  - 25) Avissar S, Nechamkin Y, Roitman G, Schreiber G (1997) : Reduced G protein functions and immunoreactive levels in mononuclear leukocytes of patients with depression. *Am J Psychiatry* 154 : 211-217
  - 26) Darko DF, Gillin JC, Risch SC, Bullock K, Golshan S, Tasevska Z, Hamburger RN(1989) : Mitogen-stimulated lymphocyte proliferation and pituitary hormones in major depression. *Biol Psychiatry* 26 : 145-155
  - 27) Schleifer SJ, Keller SE, Meyerson AT, Raskin MJ, Davis KL, Stein M(1984) : Lymphocyte function in major depressive disorder. *Arch Gen Psychiatry* 41 : 484-486
  - 28) Calabrese JR, Skwerer RG, Barna B, Gullledge AD, Valenzuela R, Butkus A, Subichin S, Krupp NE(1986) : Depression, immunocompetence, and prostaglandins of the E series. *Psychiatry Research* 17 : 41-47
  - 29) Albrecht J, Heldeman JH, Schlessner MA, Rush AJ (1985) : A controlled study of cellular immune function in affective disorders before and during somatic therapy. *Psychiatry Research* 15 : 185-193
  - 30) Syvalahti E, Eskola J, Ruuskanen O, Laine T(1985) : Nonsuppression of cortisol in depression and immune function. *Prog Neuro-Psychopharmacol & Biol Psychiat* 9 : 413-422
  - 31) Sengar DP, Wates BG, Dunne JV, Bouer IM(1982) : Lymphocyte subpopulations and mitogenic responses of lymphocytes in manic-depressive disorders. *Biological Psychiatry* 17 : 1017-1022
  - 32) Schleifer SJ, Keller SE, Siris SG, Davis KL, Stein M (1985) : Depression and immunity. *Arch Gen Psychiatry* 42 : 129-133
  - 33) Schleifer SJ, Keller SE, Bond RN, Cohen J, Stein M (1989) : Major depressive disorders and immunity. *Arch Gen Psychiatry* 46 : 81-87
  - 34) Roitt IM(1997) : *Essential Immunology*. 9th ed, London, Blackwell Science
  - 35) Janeway CA Jr, Travers P, Hunt S, Walport M(1997) : *Immunobiology, the Immune System in Health and Disease*. 3rd ed, London, Current Biology/Garland
  - 36) Rook GA, Hernandez-Pando R, Lightman SL(1994) : Hormones, peripherally activated prohormones and regulation of the Th1/Th2 balance. *Immunol Today* 15 : 301-303
  - 37) Slauson DO, Walker C, Kristensen F, Wang Y, de Weck AL(1984) : Mechanisms of serotonin-induced lymphocyte proliferation inhibition. *Cellular Immunology* 84 : 240-252
  - 38) Young MRI, Kut JL, Coogan MP, Wright MA, Young ME, Matthews J(1993) : Stimulation of splenic T-lymphocyte function by endogenous serotonin and by low-dose exogenous serotonin. *Immunology* 80 : 395-400
  - 39) Young MRI, Matthews JP(1995) : Serotonin regulation of T-cell subpopulations and of macrophage accessory function. *Immunology* 84 : 148-152
  - 40) Eugen-Olsen J, Afzelius P, Andresen L, Iversen J, Kronborg G(1997) : Serotonin modulates immune function in T cells from HIV-seropositive subjects. *Clinical Immunology and Immunopathology* 84 : 115-121
  - 41) Rickels K, Schweizer E(1990) : Clinical overview of serotonin reuptake inhibitors. *J Clin Psychiatry* 51 : 9-12
  - 42) Doogan DP, Caillard V(1988) : Sertraline : A new antidepressant. *J Clin Psychiatry* 49(Suppl) : 46-51
  - 43) Nemeroff CB(1993) : Paroxetine : An overview of the efficacy and safety of a new selective serotonin reuptake inhibitor in the treatment of depression. *J Clin Pharmacol* 13(suppl 2) : 10S-16S
  - 44) Henderson DC, Edwards RG, Weston BJ, Dewdney JM(1988) : Immunological studies on paroxetine, a novel anti-depressant drug. *Int J Immunopharmacol* 10 : 361-367
  - 45) Rabkin JG, Wagner G, Rabkin R(1994) : Effects of sertraline on mood and immune status in pati-

ents with major depression and HIV illness : An  
open trial. J Clin Psychiatry 55 : 433-439  
46) Cohen MC, Cohen S(1996) : Cytokine function(1996)

: A study in biologic diversity. Am J Clin Pathol  
105 : 589-598

— ABSTRACT ————— *Korean J Psychosomatic Medicine* 8(1) : 46-57, 2000 —

### Effect of Paroxetine and Sertraline Treatment on Forced Swim Test-Induced Behavioral and Immune Changes in the Mouse

Se Yeun Eum, M.D., Min Ho Jeong, M.D., Young Jin Lim, M.D.,  
Bu Kyung Kim, M.A., Soo Jin Jeong, M.A.,  
Hong Moo Hahn, M.D., Byeong Moo Choe, M.D.

*Department of Psychiatry, Dong-A University College of Medicine, Pusan, Korea*

**O**bjectives : The purpose of the present study was to examine the effect of subacute treatment with the selective serotonin reuptake inhibitors(paroxetine and sertraline) on immobility in the forced swim test(FST) and on FST-induced changes in immune parameters of the mice.

**Methods** : Authors applied a modified method of FST by Porsolt et al. Over 5 BALB/c mice were used for each group of experiments. To explore the changes in immune parameters by FST, authors investigated the production of anti-rat RBC antibody, concanavalin A(ConA)- or lipopolysaccharide(LPS)-stimulated splenocytes proliferation assay and cytokine gene expression.

**Results** : Both paroxetine and sertraline decreased the duration of immobility in a dose-related manner. FST-performed mice showed a significant decrease in mitogenic responses of splenocytes and a slight increasing tendency in anti-rat RBC antibody response. All these responses were attenuated significantly by paroxetine and attenuated nearly nominal significance level by sertraline. The cytokine profiles of ConA-stimulated splenocytes from FST-performed mice showed stronger expression of IL-4 and weaker expression of IL-2 than control mice, and no changes in the expressions of IFN- $\gamma$  and lymphotoxin. IL-6 and IL-10 were not expressed in both group of mice. The pretreatment of paroxetine and sertraline attenuated the altered cytokine expressions in FST-performed mice to some extent. Some alterations of the expressions of IL-6 and IL-10 were observed in the mice which the selective serotonin reuptake inhibitors had been pretreated.

**Conclusion** : The subacute treatment of paroxetine and sertraline attenuated the FST-induced behavioral and immune changes, and these serotonin reuptake inhibitors may exert some modulating effects on the immune system by the induction of cytokine gene expression, especially IL-6 and IL-10.

**KEY WORDS** : Forced swim test · Immune · Depressiom · Paroxetine · Sertraline.