

정신분열병 환자에서 항정신병약물 치료가 혈청 VEGF,
sVEGFR-1 및 sVEGFR-2의 농도에 미치는 영향*
- 예비 연구 -

김태현** · 김도훈**† · 이상규** · 손봉기** · 정전섭***

The Effect of Antipsychotic Drug Treatment on Serum VEGF, sVEGFR-1,
and sVEGFR-2 Level in Schizophrenia*
- A Preliminary Study -

Tae Hyun Kim, M.D.,** Do Hoon Kim, M.D., Ph.D.,**† Sang Kyu Lee, M.D., Ph.D.,**
Bong Ki Son, M.D., Ph.D.,** Jun Sub Jung***

ABSTRACT

Objectives : Vascular endothelial growth factor(VEGF), one of potent cytokines, and its receptors were related with various biological functions and pathological conditions. The purpose of this study was to investigate the changes of serum level of free VEGF, soluble VEGFR-1, and soluble VEGFR-2 after treatment with atypical antipsychotic drug in schizophrenia.

Method : The schizophrenic patients were diagnosed with DSM-IV and were prospectively followed up for 4 and 8 weeks. Thirteen schizophrenic patients were evaluated their clinical assessment with serum levels of free VEGF, sVEGFR-1, sVEGFR-2, and positive and negative symptom scale(PANSS) at baseline, 4 weeks, and 8 weeks after treatment with atypical antipsychotic drug. Thirteen normal control subjects were recruited and matched with the patient group by age and sex.

Result : The serum level of free VEGF(295.2 ± 43.7 pg/ml) and sVEGFR-2(8259 ± 336.7) at baseline(before treatment) in schizophrenic patients were not significantly different, compared with the control group(199.0 ± 28.8 and 8481 ± 371.9) respectively. However, the serum level of sVEGFR-1(86.2 ± 10.3 , $p < 0.05$) was significantly increased in the schizophrenic patients compared with the control group(59.0 ± 6.4). After treatment with antipsychotic drug, the serum levels of free VEGF at 4 weeks(338.9 ± 56.5) and 8 weeks(309.5 ± 58.7) were not significantly, different compared with baseline. But the serum levels of sVEGFR-1 was significantly decreased at 8 weeks(57.3 ± 6.3 , $p < 0.05$) after antipsychotic drug treatment. The serum levels of sVEGFR-2 were decreased at 4 weeks

*본 연구는 2007년도 한림의료원 임상연구비(01-2007-255) 지원에 의한 결과임.

**한림대학교 의과대학 춘천성심병원 정신과학교실

Department of psychiatry, Hallym University College of Medicine, Chuncheon Sacred-Heart Hospital, Chuncheon, Korea

***한림대학교 천연의약연구소

Institute of Natural Medicine Science, Hallym University, Chuncheon, Korea

†교신저자 : 김도훈, 200-704 강원도 춘천시 교동 153

전화) (033) 240-5174, 전송) (033) 244-0317, E-mail) dohkim@hallym.ac.kr

(7761 ± 403.0, p < 0.05) and 8 weeks (7435 ± 333.5, p < 0.05) compared with baseline.

Conclusion : The decreased serum level of sVEGFR-1 and sVEGFR-2 might be affected by dopaminergic system which was influenced by antipsychotic drug.

KEY WORDS : Vascular endothelial growth factor(VEGF) · Soluble VEGF receptor 1(sVEGFR-1) · Soluble VEGF receptor 2(sVEGFR-2) · Schizophrenia · Dopamine · Atypical antipsychotic drug.

서 론

Vascular endothelial growth factor(VEGF)는 다양한 생체내 조절에 관여하는 cytokine 중의 하나이다. VEGF의 작용은 최근 들어 많이 연구되고 있는데, 대표적인 것이 신생혈관 형성(angiogenesis)에 관여¹⁾하는 것이고, 그 외에도 항세포자멸사(antiapoptosis) 작용,^{2,3)} 면역억제,^{4,5)} 조혈간세포(hematopoietic stem cell) 생존 조절,⁶⁾ 신경영양 및 신경보호(neurotrophic and neuroprotective),^{7,8)} 그리고 신경형성(neurogenesis) 등⁹⁻¹²⁾의 작용에 관여하는 것으로 밝혀지고 있다. 또한 다양한 질환과의 연관성도 연구되고 있는데, 대표적인 것이 비정상적인 혈관신생을 특징으로 하는 종양^{13,14)}을 비롯하여, 폐질환,¹⁵⁾ 혈액질환,¹⁶⁾ 심혈관 질환,¹⁷⁾ 안과 질환,¹⁸⁻²⁰⁾ 산부인과 질환,²¹⁾ 그리고 뇌신경계 영역의 허혈성 뇌질환,^{22,23)} 혈관성 치매, 알츠하이머 치매,²⁴⁾ 그리고 파킨슨병²⁵⁻²⁷⁾에 이르기까지 광범위한 영역에 걸쳐 관여하는 것으로 알려져 있다.

이러한 다양한 영역에 작용하는 VEGF는 인체내에서 내피세포(endothelial cell), 큰포식세포(macrophage), 섬유모세포(fibroblast) 그리고 민무늬근세포(smooth muscle cell) 등에서 분비된다.^{28,29)} 자유(free) 형태로 존재하는 VEGF는 단백질-비결합(protein-unbound) VEGF로서 생물학적인 활성(biologically active)을 가지고 있는데,³⁰⁾ VEGF 수용체와 결합함으로써 그 기능을 나타낸다.³¹⁾ 두 가지 가장 특징적인 VEGF 수용체는 VEGF receptor 1(VEGFR-1, Flt-1)과 VEGF receptor 2(VEGFR-2, Flk-1, KDR)이다.^{32,33)} VEGFR-1과 VEGFR-2는 타이로신 활성효소 특이 수용체(specific tyrosine kinase receptor)로서³⁴⁻³⁶⁾ VEGFR-1이 VEGFR-2에 비해 VEGF에 대한 결합력이 10배 이상 강하지만 인산화 수준은 낮아, 인산화되어 신호전달과정을 일으키는 생물학적인 작용의 대부분은 VEGFR-2에 의해 이루어 진다.³⁷⁾ VEGF 수용체는 세포막에 결합된 형태인 막표면형(mem-

brane surface form)과 혈청내에 존재하는 가용성형(soluble form)으로 나눌 수 있다. 막표면 VEGFR-2는 VEGF와 결합하면 인산화되어 내피세포내 신호전달과정을 유도한다.³⁸⁻⁴¹⁾ 반면에 가용성(soluble) VEGFR-1(이하 sVEGFR-1)는 자유 VEGF와 결합하여 VEGF-단백질 복합체(VEGF-protein complex)를 형성하는데, 이는 생물학적인 활성을 나타내지 못하는 불활성화된 VEGF이라 할 수 있다.³⁰⁾

배양된 human umbilical vein endothelial cells(HUVECs)를 이용한 기초 실험실 연구에서는 도파민 또는 도파민 D2 효현제(agonist)를 투여하였을 때 VEGF의 작용이 억제되어 HUVECs의 증식이 감소함을 보여준 반면에, 도파민 D2 길항제(antagonist)를 투여하였을 때는 VEGF의 작용이 증가하여 HUVECs의 증식이 촉진됨을 보여주었다.⁴²⁾ 그 밖에도 도파민 시스템의 기능향진으로 인해 VEGF에 의한 혈관신생이 억제되는 것을 제시하는 기초연구 결과⁴³⁻⁴⁶⁾를 보면, 도파민 신경계 이상이 주요 원인으로 알려진 정신분열병이 VEGF 시스템과 관련이 있을 가능성을 생각해 볼 수 있다. 그러나 정신분열병과 VEGF 시스템간의 관련성에 대한 연구는 아직 미미한 편이다. 정신분열병의 특징을 보이는 apomorphine-susceptible(APO-SUS) rat를 이용한 동물 연구에서 VEGF 시스템이 저하되어 있음이 보고된 바 있고,⁴⁶⁾ 역시 동물 연구이기는 하나 항정신병약물인 haloperidol과 olanzapine을 투여한 쥐(rat)의 해마(hippocampus)에서 측정된 VEGF와 Flk-1(VEGFR-2)의 농도가 상승하는 것이 보고되었다.⁴⁷⁾ 임상에서는 국내의 예비연구⁴⁸⁾에서 정신분열병 환자에서 항정신병약물을 투여하였을 때 투여전과 비교하여 혈청 VEGF 농도가 유의하게 증가한 것으로 보고하였다. 그러나 대상 환자수가 많지 않았고, 4주째까지만 추적 관찰된데다, VEGF 수용체의 측정없이 혈청 VEGF 농도만을 측정한 제한점이 있었다.

이에 본 연구에서는 정신분열병 환자에서의 약물치료 경

과에 따른 임상적인 치료 효과 및 혈청 VEGF의 농도 변화와 함께, 기존에 측정되지 않았던 혈청내 sVEGFR-1, sVEGFR-2 농도의 변화를 조사하기 위한 예비 연구를 시행하고자 하였다.

방 법

1. 연구대상

강원도 춘천시 소재 한림대학교부속 춘천성심병원 정신과에 외래 방문 또는 입원한 환자 가운데 정신과 전문의와의 면담을 통하여 DSM-IV 진단기준에 의거 정신분열병으로 진단받은 환자 중에서 협조가 가능한 환자를 대상으로 하였다. 대상 환자의 제외기준은 최근 1주 이내의 정신과 약물 치료 경력이 있는 경우, 알코올이나 기타 물질 남용(니코틴은 제외)의 현 병력 혹은 과거력이 있었던 경우, 심각한 두부 외상의 기왕력이 있었던 경우, 기타 신경계 또는 내, 외과계 신체적 질환이 있는 경우, 신경내분비 계통에 영향을 줄 수 있는 약물을 복용중인 경우로 하였다. 정상 대조군의 경우 학생, 병원직원 및 건강검진 내원자 중 연구취지를 설명하고 이해를 구한 뒤 동의서에 자필 서명한 사람을 대상으로, 환자군의 성별과 연령을 고려하여 다음과 같은 기준에 의해 선정하여 외래 검사실에서 채혈하였다. 첫째로 연령이 20대에서 80대의 범위일 것, 둘째로는 여성의 경우 실험일 현재 월경 주기 중 초기 모낭기(early follicular phase) 상태일 것, 셋째는 현재 신체질환의 증상이 없으며 혈액학적 검사 및 화학검사 등의 결과가 정상 범위 일 것, 넷째는 채혈일을 기준으로 과거 1주일 전부터는 어떠한 약물도 복용하지 않았을 것, 다섯째는 정신 질환을 앓았던 과거력이 없으며, 정신과적 면담상 정신 질환을 의심할 만한 소견이 없을 것 등이다. 본 연구는 한림대학교부속 춘천성심병원 임상연구위원회의 승인을 받아 진행하였으며, 선정된 피검자들은 동의서에 자필 서명한 후 연구에 참여하였다.

2. 측정도구

1) 정신분열병 증상평가

정신분열병 환자의 정신 병리는 Kay 등⁴⁹⁾의 Positive and Negative Syndrome Scale(PANSS)를 번역하여 신뢰도 및 타당도를 검증한 한국판 양성 및 음성증후군 척도(한국판 PANSS)⁵⁰⁾를 사용하여 평가하였다. 이 척도는 총 30개 항목으로 구성되어 있는데, 이중 7개 항목은 양성 증

상(positive symptom), 7개 항목은 음성 증상(negative symptom), 그리고 나머지 16개 항목은 전반적인 정신병리(general psychopathology)에 대한 것이다. 평가는 평가자의 면담을 통해 관찰한 증상의 심각도에 따른 평가기준에 따라 1점에서 7점까지 점수화 하며 점수가 높을수록 정신 병리 상태가 심한 것으로 판단한다. 본 연구에서는 약물 투여 시작 전과 약물 투여 후 4주째와 8주째되는 날 전후 3~4일 이내에 본 척도를 사용하여 환자의 정신분열병 증상을 평가하였다. 항정신병약물은 가능한 약물을 통일하기 위해 비정형 항정신병 약물을 사용한 환자를 대상으로 하였다.

2) 채혈 및 혈청 VEGF, sVEGFR-1, sVEGFR-2 농도의 측정

혈액은 오전 7시에서 10시 사이에 환자로부터 약 10ml의 정맥혈을 채혈하였다. 채혈된 혈액은 BD Diagnostics사의 K2 EDTA 튜브에 담아 4℃에서 2,600G로 10분간 원심분리 하였고, 분리된 혈청을 에펜도르프 튜브에 분주한 후 측정 때까지 -70℃에서 냉동보관 하였다. 혈청 VEGF, sVEGFR-1, sVEGFR-2농도의 측정은 sandwich-type enzyme-linked immunosorbent assay(ELISA)를 사용하였고, 각각 R & D Systems사의 human VEGF Quantikine® ELISA kit, human soluble VEGF R1/Flt-1 Quantikine® ELISA kit, 그리고 human soluble VEGF R2/KDR Quantikine® ELISA kit를 사용하여 정량하였다.

3. 통계분석

정상대조군과 정신분열병 환자군에서 약물 투여 시작 전의 혈청 VEGF, sVEGFR-1, sVEGFR-2 농도 및 정신분열병 환자군의 PANSS와, 정신분열병 환자군의 약물 치료 후 각각 4주째와 8주째 시행한 PANSS와 혈청 VEGF, sVEGFR-1, sVEGFR-2 농도의 변화를 GraphPad Software사의 Prism 4 for Windows(Version 4.00) 프로그램을 이용하여 paired t-test 또는 one-way ANOVA 방법으로 통계적 분석을 하였다.

연구 결과

1. 대상군의 특성

춘천성심병원 정신과 외래 방문 또는 입원한 환자 중에서 DSM-IV 진단기준에 의거하여 정신분열병으로 진단받은 환자중 첫 발병이거나, 기존 질환자 중에서는 치료가 중

단되어 재발한 환자를 대상으로 하였다. 개별 환자는 입원 또는 외래 추적기간 중 진단에 따른 항정신병약물 투여가 시작되기 전 선별 등록되었으며 8주의 추적기간을 완료한 환자들을 대상으로 하였다. 환자군의 평균 연령은 42.0±7.3세이었고, 성비는 남자 8명, 여자가 5명이었다. 그밖에 유병기간은 평균 13.7±21.0개월이었고, 과거 입원 경험이 있던 환자는 5명으로 38%였으며, 정신과 약물을 복용한

용한 과거력이 5명으로 38%로 나타났다(표 1).

환자군의 사용약물은 risperidone 8명, aripiprazole 5명이었고, 추적기간중 용량은 risperidone 4~8mg, aripiprazole 15~30mg으로 유지되었다.

2. 치료 효과의 평가

정신분열병 환자에서 항정신병약물 투여 전과 투여 후 4주째, 8주째 추적 평가한 PANSS 점수는 각각 94.8±23.2, 64.9±17.3, 그리고 62.4±17.0으로 나타났고, 치료 경과에 따라 통계적으로 유의하게 감소하여(p<0.05) 약물 투여 후 임상적인 증상의 호전을 보인 것으로 평가되었다.

3. 혈청 VEGF, sVEGFR-1 및 sVEGFR-2 농도의 변화

항정신병약물 투여전의 혈청 VEGF 농도는 정신분열병 환자군(295.2±43.7pg/ml)과 대조군(199.0±28.8pg/ml) 사이에 통계적으로 유의한 차이를 보이지 않았다. 정신분열병 환자군에서 혈청 VEGF 농도는 약물투여 전(295.2±43.7pg/ml)과 비교하여 약물투여 후 4주째 추적 관찰시(338.9±56.5pg/ml)를 비교하였을 때 다소 상승되는 소견을 보이고 있었으나 통계적인 의미는 없었고, 8주째

Table 1. Demographic and illness characteristics

	Schizophrenia (n=13)	Normal control (n=13)
Sex		
Female	5	5
Male	8	8
Age (years)	42.0± 7.3	42.0±6.7
Duration of illness (month)	13.7±21.0	
Previous hospitalization	38%(5 of 13)	
History of NP medication	38%(5 of 13)	

Values are given as mean±S.D. NP : neuropsychiatry

Table 2. serum level of VEGF, sVEGFR-1, sVEGFR-2 in schizophrenic patients after antipsychotic drug treatment

	Normal control(n=13)	Schizophrenia(n=13)		
		Baseline	4 weeks	8 weeks
Serum VEGF (pg/ml)	199.0± 28.8	295.2± 43.7	338.9± 56.5	309.5± 58.7
sVEGFR-1 (pg/ml)	59.0± 6.4	86.2± 10.3*	67.5± 7.5	57.3± 6.3 [†]
sVEGFR-2 (pg/ml)	8481 ±371.9	8259 ±336.7	7761 ±403.0 [†]	7435 ±333.5 [†]

Values are given as mean±S.E.M. * : p<0.05 vs normal control by paired t-test, † : p<0.05 vs baseline by one-way ANOVA. VEGF : vascular endothelial growth factor, sVEGFR-1 : soluble VEGF receptor 1, sVEGFR-2 : soluble VEGF receptor 2

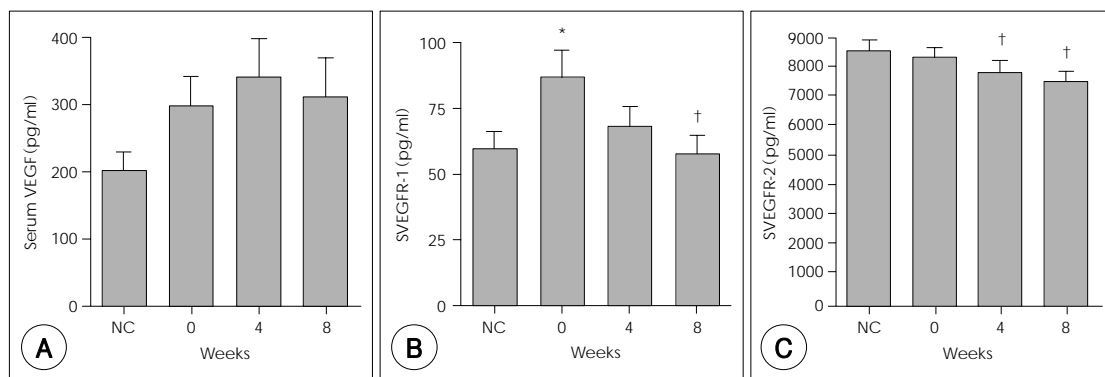


Fig. 1. A : Serum VEGF. B : sVEGFR-1. and C : sVEGFR-2 levels of schizophrenic patients after antipsychotic drug treatment. Serum level of VEGF, sVEGFR-1, and sVEGFR-2 were measured at baseline(0 weeks), 4 weeks and 8 weeks after antipsychotic drug treatment in schizophrenic patients. Bar graphs show mean±S.E.M. ; n=13. * : p<0.05 vs normal control(NC) by paired t-test, † : p<0.05 vs baseline(0 weeks) by one-way ANOVA. VEGF : vascular endothelial growth factor, sVEGFR-1 : soluble VEGF receptor 1, sVEGFR-2 : soluble VEGF receptor 2, NC : normal control.

의 혈청 VEGF 농도($309.5 \pm 211.5 \text{ pg/ml}$)는 4주째와 비교하였을 때 치료전의 농도와 비슷한 정도로 감소하였다.

sVEGFR-1의 농도는 정신분열병 치료전($86.2 \pm 10.3 \text{ pg/ml}$)과 대조군($59.0 \pm 6.4 \text{ pg/ml}$)을 비교하였을 때 통계적으로 유의한 차이를 보이고 있었다($p < 0.05$). 항정신병약물 투여 전(baseline)과 투여 후 4주째, 8주째의 농도를 비교하였을 때 4주째($67.5 \pm 7.5 \text{ pg/ml}$)는 차이가 없었으나, 8주째($57.3 \pm 6.3 \text{ pg/ml}$, $p < 0.05$)에는 치료전과 비교하였을 때 통계적으로 유의하게 농도 감소를 보이고 있었다.

sVEGFR-2의 농도는 정신분열병 치료전($8259 \pm 336.7 \text{ pg/ml}$)과 대조군($8481 \pm 371.9 \text{ pg/ml}$)을 비교하였을 때 차이가 없었다. 항정신병약물 투여 전과 투여 후를 비교하였을 때 4주째($7761 \pm 403.0 \text{ pg/ml}$, $p < 0.05$), 8주째($7435 \pm 333.5 \text{ pg/ml}$, $p < 0.05$)로 통계적으로 유의하게 농도 감소를 보였다(표 2)(그림 1).

고 찰

본 연구결과에서 혈청 VEGF와 sVEGFR-2의 농도는 정신분열병 환자군과 대조군을 비교하였을 때 유의한 차이를 보이지 않았다. 그러나 매우 흥미롭게도, sVEGFR-1의 농도는 항정신병약물 투여전의 정신분열병 환자군이 대조군에 비해서 유의하게 증가되어 있었으며, 항정신병약물 치료 후 8주째에 유의하게 감소하였다. 또한 sVEGFR-2의 농도는 항정신병약물 치료 후 4주째부터 8주째까지 모두 유의하게 감소되었다.

동물 연구에 의하면 정신분열병의 특징적인 증상을 가진 APO-SUS rat을 사용한 실험에서 도파민이 VEGF에 의한 angiogenesis를 억제하는 것을 보여주었다.⁴⁶⁾ 그리고 도파민의 작용을 억제시킨 dopamine D2 receptor knock-out mouse에서 pituitary VEGF가 증가하는 결과를 보고하였다.⁴⁴⁾ 최근에 강력한 도파민 길항작용을 하는 항정신병약물인 haloperidol과 olanzapine의 투약이 rat hippocampus에서 VEGF와 VEGFR-2의 농도에 미치는 영향에 대한 연구 보고가 있었다.⁴⁷⁾ haloperidol과 olanzapine 투여 후 도파민 D2 수용체의 저하가 진행되면서 투여 후 15일째는 VEGF와 VEGFR-2 모두 상승하였다. 그러나 투여 후 45일째의 결과는 haloperidol 사용군은 투약전의 수준으로 다시 감소한 반면, olanzapine 사용군의 경우 상승이 지속되었다. 이러한 선행 연구들은 도파민 신경 전달물질 또는 활성화된 도파민 신경이 VEGF의 작용을 억

제하는 것을 시사한다. 즉 이러한 VEGF에 대한 도파민 신경계의 작용은 도파민 차단작용이 있는 항정신병 약물을 투여한 후에 억제되어, VEGF의 혈청내 농도를 증가시킬 가능성을 제시한다. 실제로 이전의 정신분열병 환자를 대상으로한 임상 예비연구에 의하면 항정신병약물 투여 4주 후 의미있게 혈청 VEGF 농도가 증가된 것으로 보고된 바 있다.⁴⁸⁾

그러나, 본 연구 결과에서는 정신분열병 환자에서 혈청 VEGF의 농도 변화가 없었고, 항정신병약물 투여 8주 후에도 유의한 변화가 나타나지 않았다. 이러한 결과의 차이는 그 이유는 불명확하지만 다음과 같은 추론이 가능하다. 먼저 혈청 VEGF를 보면 VEGF 수용체와 결합된 형태인 VEGF-단백질 복합체(VEGF-protein complex)와 수용체와 결합하지 않은 자유 VEGF로 나눌 수 있다.³⁰⁾ 본 연구에서 사용한 sandwich-type ELISA는 자유 VEGF의 농도만을 측정할 수 있는 것으로 알려져 있다.³⁰⁾ 증가된 혈청 내 자유 VEGF가 sVEGFR-1과 결합하여 VEGF-단백질 복합체를 형성하기 때문에, 자유 VEGF만을 측정할 수 있는 sandwich-type ELISA로는 증가하는 것을 확인하지 못하였을 가능성을 생각해 볼 수 있다. Lee ES 등³⁰⁾은 전자간증(preeclampsia) 환자에서 sandwich-type ELISA를 이용한 혈청 자유 VEGF농도의 측정과 competitive enzyme immunoassay(CEIA)를 이용한 혈청 total VEGF 농도를 측정하였다. 결과는 전자간증 환자에서 total VEGF(자유 VEGF+VEGF-단백질 복합체)는 증가되어 있었지만 자유 VEGF는 감소되는 것을 보여주었다. 따라서 본 연구에서도 추후에 자유 VEGF와 VEGF-단백질 복합체 모두를 측정하여 상호 증감이 어떻게 이루어지는지 관련성을 확인할 필요가 있을 것으로 생각된다.

또 하나 생각해 볼 수 있는 가능성은 항정신병약물 간에도 작용기전에 따른 차이가 존재한다는 점에서 출발한다. 본 연구에 사용된 risperidone 과 aripiprazole 은 각각 강력한 선택적 D2 길항제와 도파민 D2 수용체 부분 효현제라는 작용기전의 차이가 존재한다.⁵¹⁾⁵²⁾ 각각의 약물에 따라 나누어 분석하여 보면, 선택적 D2 길항제인 risperidone 사용군($n=8$)은 약물투여 전($339.0 \pm 54.5 \text{ pg/ml}$)과 비교하였을 때 약물투여 후 4주째($389.3 \pm 63.6 \text{ pg/ml}$)에 상승하는 경향을 보여주었으나 통계적인 유의성은 없었다. 그리고 8주째($316.8 \pm 64.5 \text{ pg/ml}$)에는 다시 투여전의 수준으로 감소하였는데, 이는 이전의 동물 연구에서 haloperidol 투여 후 VEGF의 농도 변화가 15일

제는 증가하였다가 45일째 투여전 수준으로 감소한 결과와 유사한 것으로 자세한 기전을 알려져 있지 않지만 약물 고유의 특성으로 생각된다.⁴⁷⁾ 반면에 도파민 D2 수용체 부분 효현제인 aripiprazole 사용군(n=5)은 투여전과 투여후 4주째 및 8주째 모두 변화 경향을 보이지 않았다(data not shown). 여기에서 강력한 선택적 D2 길항제인 risperidone⁵²⁾이 VEGF의 활성을 억제하는 도파민 신경계에 미치는 작용이 강한 반면, 도파민 D2 수용체 부분 효현제인 aripiprazole⁵¹⁾⁵²⁾은 도파민 신경계에 미치는 작용이 보다 약하거나 또는 그 작용이 나타나기까지 걸리는 시간이 8주 이상 길었을 가능성을 생각해 볼 수 있다. 이러한 서로 다른 작용기전이 약물 효과를 상쇄하여 본 연구와 같은 결과를 나타나게 했을 가능성을 추론해 볼 수 있다. 그러나 본 연구에서는 각 약물을 투여한 환자수가 적은 관계로 단일 약물군에 대한 분석을 하지는 못하였다. 향후 충분한 대상군을 선정하여 단일 약물 투여에 대한 결과를 확인하는 연구가 필요할 것으로 사료된다.

다음으로 본 연구에서 측정된 sVEGFR-1 농도는 약물 투여 전의 정신분열병 환자에서 정상 대조군에 비해 유의하게 증가 되어 있었고, 약물투여 후 8주째에는 투여 전에 비해 유의하게 감소되었다. 이러한 연구결과는 본 연구진의 검토에 의하면 아직까지 조사된 바 없는 매우 흥미로운 최초의 보고로 생각된다.

정신분열병의 주요 병태생리를 보면 도파민 신경계가 과항진되어 있는 것으로 알려져 있다.⁵³⁻⁵⁵⁾ 이러한 정신분열병을 가진 환자에서 치료 전에는 sVEGFR-1의 농도가 증가되어 있다가, 도파민 차단작용을 가진 항정신병 약물을 투여하면 sVEGFR-1의 농도가 감소하는 결과는 결국 도파민 신경전달물질이 sVEGFR-1의 발현을 증가시키는 기능을 할 가능성을 시사한다고 할 수 있다. 흥미롭게도 본 연구에서 보여진 도파민 신경계가 sVEGFR-1에 미치는 영향은, 기존에 알려진 도파민 신경계가 VEGF에 미치는 영향⁴²⁾⁴⁷⁾과는 상반되는 것으로 보인다. 즉, 도파민 신경계의 항진상태가 VEGF의 농도 감소 및 기능 억제를 유도하면서,⁴²⁾⁴⁷⁾ 다른 한편으로는 sVEGFR-1의 발현을 촉진시켜 농도 증가시키는 작용을 할 가능성이 있다고 추측된다.

이러한 상관관계를 보여주는 예로 전자간증 환자에서 측정된 혈청내 자유 VEGF와 sVEGFR-1의 농도가 음의 상관관계(negative correlation)를 보인다는 보고가 있었다.³⁰⁾ 즉, 전자간증 환자에서는 자유 VEGF의 농도가 감소되어 있고 sVEGFR-1의 농도는 증가되어 있는 반면에,

전자간증이 호전되면서 자유 VEGF의 농도는 증가하고 sVEGFR-1의 농도는 감소되는 모습을 보여주었다. 이 연구에서 도파민 신경계와 관련된 기전이 밝혀지지는 않았지만, 본 연구에서도 이와 유사한 경향이 혈청 VEGF와 sVEGFR-1의 농도 변화에서 보였다.

정신분열병 환자에서의 sVEGFR-1의 농도 증가 및 항정신병약물 치료 후 sVEGFR-1의 농도 감소를 보여준 본 연구결과는, sVEGFR-1이 정신분열병 치료반응의 표지자로 이용될 수 있을 가능성을 생각해 볼 수 있게한다. 이러한 가능성의 검증과 함께 정신분열병 및 sVEGFR-1과의 관련성을 확인하기 위해서는, 가능한 많은 수의 정신분열병 환자를 대상으로 한 sVEGFR-1 농도의 변화에 대한 추가적인 연구가 필요할 것으로 사료된다.

마지막으로 sVEGFR-2 농도의 변화는 앞서 제시된 sVEGFR-1 농도가 항정신병약물 치료에 따라 감소하는 것과 유사하게 감소하는 모습을 보였다. sVEGFR-2 농도는 치료전의 정신분열병 환자에서 정상 대조군과 차이가 없었으나, 항정신병약물 투여 후 4주째부터 유의하게 감소하는 것으로 나타났다. VEGFR-2는 VEGF의 내피세포내 신호전달과정에 있어 필수적인 수용체이다. VEGF의 기능을 저해하는 억제제로 작용하는 VEGFR-1과는 달리 VEGFR-2는 VEGF가 결합하였을 때 인산화되어 내피세포내에서의 신호전달과정을 유도한다.²⁸⁾⁵⁶⁾⁵⁷⁾ 앞서 언급되었던 막표면형과 가용성형 두 종류의 VEGF 수용체중에서 내피세포막에 결합된 형태인 막표면 VEGFR-2의 발현을 조절하는 기전은 VEGF가 직접적으로 상향조절(up-regulation)을 하는 것⁵⁸⁾과, 도파민이 막표면 VEGFR-2가 세포내로 이동(internalization)하도록 유도하는 것⁴²⁾으로 알려져 있다. Pillai 등⁴⁷⁾은 항정신병약물인 haloperidol과 olanzapine의 투여후 rat hippocampus에서 VEGF농도가 증가하는 것과 함께 VEGFR-2 농도도 증가하는 양의 상관관계가 존재함을 제시하였다. 이는 본 연구에서 보여진 sVEGFR-2 농도가 감소하는 것과는 상반되는 결과로, 혈청내의 sVEGFR-2의 농도가 내피세포막내 또는 막표면의 VEGFR-2의 농도를 반영하는 것이 아니라고 알려져 있음⁵⁹⁾⁶⁰⁾을 볼 때 Pillai 등이 측정된 막표면 VEGFR-2와는 달리, 본 연구에서 측정된 sVEGFR-2의 농도는 그 조절되는 기전이 다르다는 것을 시사한다. 본 연구에서 항정신병약물 치료에 따라 sVEGFR-2 농도가 감소된 기전에 대해 몇가지 가능성을 추측해보면, 도파민 신경계가 작용해서 sVEGFR-2 농도가 변화할

가능성을 떠올릴 수 있다. 하지만 같은 도파민 신경계가 관여한다고 해도 본 연구결과에서 제시된 것과 같은 치료 전의 정신분열병 환자에서 sVEGFR-1 농도는 증가되어 있지만 sVEGFR-2 농도는 증가되어 있지 않다는 점과, 약물투여 후 8주째에서야 유의하게 감소된 sVEGFR-1 농도와는 달리 약물투여 4주째부터 sVEGFR-2 농도가 감소하기 시작했다는 점 등은 아직 밝혀지지 않은 다른 작용기전이 함께 관여할 가능성도 있다고 하겠다. 향후 막표면 VEGFR-2와 sVEGFR-2의 발현 기전의 차이 및 작용 기전과 기능의 확인을 위해서 추가적인 연구가 필요할 것으로 사료된다.

이번 연구의 제한점으로 첫째, 대상자 수가 13명으로 적은 편이라는 점으로, 약물투여군과 대조군의 혈청 VEGF 농도 차이에서 보여진 개개인의 편차가 통계적인 유의한 차이는 없었지만, 생물학적 연구에서는 이러한 개인간 편차가 크게 나타날 수 있으므로 충분히 많은 수의 대상자가 필요하다. 둘째, 약물마다 신경전달물질 수용체에 대한 작용정도의 차이가 있다는 것을 감안하여 각 사용 약물별로 나누어 분석하는 것이 필요하였으나, 그러기에는 각 약물별 대상자 수가 부족하여 통계적인 검증을 하기 어려웠다. 향후 단일 약물별로 충분한 수의 대상자를 추가하여 다양한 분석을 하는 것이 필요할 것으로 사료된다. 셋째, 세포막결합 VEGF 수용체와 가용성 VEGF 수용체 간의 전환에 대한 연구가 아직 부족하여, 본 연구에서 보여진 농도의 차이에 대한 결과를 해석하는 데 있어 어려움으로 작용하였다. 넷째, 혈청내 VEGF 및 VEGF 수용체 농도가 뇌 신경계내 VEGF 및 VEGF 수용체 농도를 반영하는 지에 대한 점이다. 현재 관련 연구가 전무한 상태로 동물 실험을 통한 기초연구 결과를 임상연구에 적용할 수 있을지에 대해서는 이견이 있을 수 있다. 이러한 기초연구와 임상연구 사이의 간극에 대해서는 향후 추가적인 연구가 필요한 부분이라 사료된다. 비록 본 연구에서 도출된 결과가 이러한 제한점들로 인해 일반화하기는 어려운 예비 연구의 성격을 띠고 있으나, 아직 항정신병약물 치료와 관련된 VEGF 수용체에 대한 임상연구가 전무한 상황에서 정신분열병에서 VEGF의 효과를 매개하는 VEGF 수용체와의 연관성에 대한 가능성을 보여준 것이 이 연구의 의의라 하겠다.

요 약

목 적 :

Cytokine 중의 하나인 vascular endothelial growth

factor(VEGF)와 VEGF 수용체들은 다양한 생체내 조절 및 질병 상태와 연관이 있음이 알려져 있다. 본 연구는 정신분열병 환자에서 항정신병약물 치료에 따른 혈청내 자유(free) VEGF와 가용성 VEGFR-1, 가용성 VEGFR-2의 변화를 보기 위한 것이었다.

방 법 :

각 환자들은 DSM-IV 진단기준에 의해 정신분열병으로 진단을 받았고, 약물투여 시작일을 기준으로 4주째 및 8주째에 추적 관찰하였다. 모두 13명이 환자군에 포함되었으며 항정신병약물 투여전과 투여후 4주째, 8주째에 각각 PANSS에 의한 상태 평가와 함께 자유 VEGF, sVEGFR-1, sVEGFR-2의 농도를 측정하였다. 13명의 정상 대조군을 환자군의 나이와 성별에 맞춰 선정하였다.

결 과 :

정신분열병 환자군의 혈청 자유 VEGF(295.2 ± 43.7 pg/ml)와 sVEGFR-2(8259 ± 336.7)의 농도는 정상 대조군(199.0 ± 28.8 및 8481 ± 371.9)과 비교하였을 때 의미있는 차이를 보이지 않았다. 그러나 sVEGFR-1의 농도(86.2 ± 10.3 , $p < 0.05$)는 정신분열병 환자군에서 대조군(59.0 ± 6.4)에 비해 의미있게 상승하였다. 정신분열병 환자군에서 항정신병약물 투여 후 자유 VEGF 농도는 4주째(338.9 ± 56.5)와 8주째(309.5 ± 58.7) 모두 투여 전과 비교하여 차이가 없었다. 그러나 sVEGFR-1 농도는 약물 치료후 8주째(57.3 ± 6.3 , $p < 0.05$)에 측정된 결과에서 유의하게 감소하였다. sVEGFR-2의 농도도 치료전과 비교하였을때 약물 치료후 4주째(7761 ± 403.0 , $p < 0.05$)와 8주째(7435 ± 333.5 , $p < 0.05$) 모두 유의하게 감소하였다.

결 론 :

sVEGFR-1과 sVEGFR-2 농도의 감소는 항정신병약물이 작용하는 도파민 신경계와 관련된 것으로 추정된다.

중심 단어 : Vascular endothelial growth factor (VEGF) · Soluble VEGF receptor 1 (sVEGFR-1) · Soluble VEGF receptor 2 (sVEGFR-2) · 정신분열병 · 도파민 · 비정형 항정신병약물.

참고문헌

- Behzadian MA, Wang XL, Al-Shabrawey M, Caldwell RB. Effects of hypoxia on glial cell expression of angiogenesis-regulating factors vegf and tgf-beta. *Glia* 1998; 24:216-225.

2. Baldwin ME, Stacker SA, Achen MG. Molecular control of lymphangiogenesis. *Bioessays* 2002;24:1030-1040.
3. Nagy JA, Vasile E, Feng D, Sundberg C, Brown LF, Detmar MJ, et al. Vascular permeability factor/vascular endothelial growth factor induces lymphangiogenesis as well as angiogenesis. *J Exp Med* 2002;196:1497-1506.
4. Ohm JE, Gabrilovich DI, Sempowski GD, Kisseleva E, Parman KS, Nadaf S, et al. Vegf inhibits t-cell development and may contribute to tumor-induced immune suppression. *Blood* 2003;101:4878-4886.
5. Ohm JE, Carbone DP. Vegf as a mediator of tumor-associated immunodeficiency. *Immunol Res* 2001;23:263-272.
6. Mann DR, Plant TM. Leptin and pubertal development. *Semin Reprod Med* 2002;20:93-102.
7. Zachary I. Neuroprotective role of vascular endothelial growth factor: Signalling mechanisms, biological function, and therapeutic potential. *Neurosignals* 2005;14:207-221.
8. Rosenstein JM, Krum JM. New roles for vegf in nervous tissue--beyond blood vessels. *Exp Neurol* 2004;187:246-253.
9. Jin K, Zhu Y, Sun Y, Mao XO, Xie L, Greenberg DA. Vascular endothelial growth factor (vegf) stimulates neurogenesis in vitro and in vivo. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2002;99:11946-11950.
10. Sun Y, Jin K, Childs JT, Xie L, Mao XO, Greenberg DA. Vascular endothelial growth factor-b (vegfb) stimulates neurogenesis: Evidence from knockout mice and growth factor administration. *Dev Biol* 2006;289:329-335.
11. Fabel K, Tam B, Kaufer D, Baiker A, Simmons N, Kuo CJ, et al. Vegf is necessary for exercise-induced adult hippocampal neurogenesis. *Eur J Neurosci* 2003;18:2803-2812.
12. Cao L, Jiao X, Zuzga DS, Liu Y, Fong DM, Young D, et al. Vegf links hippocampal activity with neurogenesis, learning and memory. *Nat Genet* 2004;36:827-835.
13. Coskun U, Gunel N, Toruner FB, Saneak B, Onuk E, Bayram O, et al. Serum leptin, prolactin and vascular endothelial growth factor (vegf) levels in patients with breast cancer. *Neoplasma* 2003;50:41-46.
14. Famulski W, Sulkowska M, Wincewicz A, Kedra B, Pawlak K, Zalewski B, et al. P53 correlates positively with vegf in preoperative sera of colorectal cancer patients. *Neoplasma* 2006;53:43-48.
15. Kierszniewska-Stepien D, Pietras T, Gorski P, Stepien H. Serum vascular endothelial growth factor and its receptor level in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Eur Cytokine Netw* 2006;17:75-79.
16. Fureder W, Krauth MT, Sperr WR, Sonneck K, Simonitsch-Klupp I, Mullauer L, et al. Evaluation of angiogenesis and vascular endothelial growth factor expression in the bone marrow of patients with aplastic anemia. *Am J Pathol* 2006;168:123-130.
17. Hahn RG, Yin L, Ekengren J, Sandfeldt L. Vascular endothelial growth factor in serum indicates cardiovascular risk in urology patients. *Scand J Urol Nephrol* 2006;40:144-148.
18. Boulton M, Foreman D, Williams G, McLeod D. Vegf localisation in diabetic retinopathy. *Br J Ophthalmol* 1998;82:561-568.
19. Ray D, Mishra M, Ralph S, Read I, Davies R, Brechley P. Association of the vegf gene with proliferative diabetic retinopathy but not proteinuria in diabetes. *Diabetes* 2004;53:861-864.
20. Zhang ZH, Jiang L, Qiao LX. [expression of mrna of vascular endothelial growth factor in a rat model of hyperoxia-induced retinopathy]. *Zhongguo Dang Dai Er Ke Za Zhi* 2007;9:371-374.
21. Levine RJ, Maynard SE, Qian C, Lim KH, England LJ, Yu KF, et al. Circulating angiogenic factors and the risk of preeclampsia. *N Engl J Med* 2004;350:672-683.
22. van Bruggen N, Thibodeaux H, Palmer JT, Lee WP, Fu L, Cairns B, et al. Vegf antagonism reduces edema formation and tissue damage after ischemia/reperfusion injury in the mouse brain. *J Clin Invest* 1999;104:1613-1620.
23. Zhang ZG, Zhang L, Jiang Q, Zhang R, Davies K, Powers C, et al. Vegf enhances angiogenesis and promotes blood-brain barrier leakage in the ischemic brain. *J Clin Invest* 2000;106:829-838.
24. Tarkowski E, Issa R, Sjogren M, Wallin A, Blennow K, Tarkowski A, et al. Increased intrathecal levels of the angiogenic factors vegf and tgf-beta in alzheimer's disease and vascular dementia. *Neurobiol Aging* 2002;23:237-243.
25. Yasuhara T, Shingo T, Muraoka K, Wen JY, Kameda M, Takeuchi A, et al. The differences between high and low-dose administration of vegf to dopaminergic neurons of in vitro and in vivo parkinson's disease model. *Brain Res* 2005;1038:1-10.
26. Rite I, Machado A, Cano J, Venero JL. Blood-brain barrier disruption induces in vivo degeneration of nigral dopaminergic neurons. *J Neurochem* 2007;101:1567-1582.
27. Muller JL, Deuticke C, Putzhammer A, Roder CH, Hajak G, Winkler J. Schizophrenia and parkinson's disease lead to equal motor-related changes in cortical and subcortical brain activation: An fmri fingertapping study. *Psychiatry Clin Neurosci* 2003;57:562-568.
28. Yancopoulos GD, Davis S, Gale NW, Rudge JS, Wiegand SJ, Holash J. Vascular-specific growth factors and blood vessel formation. *Nature* 2000;407:242-248.
29. Plate KH, Warnke PC. Vascular endothelial growth factor. *J Neurooncol* 1997;35:365-372.
30. Lee ES, Oh MJ, Jung JW, Lim JE, Seol HJ, Lee KJ, et al. The levels of circulating vascular endothelial growth factor and soluble flt-1 in pregnancies complicated by preeclampsia. *J Korean Med Sci* 2007;22:94-98.
31. Risau W. Mechanisms of angiogenesis. *Nature* 1997;386:671-674.
32. Klagsbrun M, D'Amore PA. Vascular endothelial growth factor and its receptors. *Cytokine Growth Factor Rev* 1996;7:259-270.

33. Ferrara N, Gerber HP, LeCouter J. The biology of vegf and its receptors. *Nat Med* 2003;9:669-676.
34. de Vries C, Escobedo JA, Ueno H, Houck K, Ferrara N, Williams LT. The fms-like tyrosine kinase, a receptor for vascular endothelial growth factor. *Science* 1992;255:989-991.
35. Shibuya M, Yamaguchi S, Yamane A, Ikeda T, Tojo A, Matsushime H, et al. Nucleotide sequence and expression of a novel human receptor-type tyrosine kinase gene (flt) closely related to the fms family. *Oncogene* 1990;5:519-524.
36. Terman BI, Dougher-Vermazen M, Carrion ME, Dimitrov D, Armellino DC, Gospodarowicz D, et al. Identification of the kdr tyrosine kinase as a receptor for vascular endothelial cell growth factor. *Biochem Biophys Res Commun* 1992;187:1579-1586.
37. Holash J, Davis S, Papadopoulos N, Croll SD, Ho L, Russell M, et al. Vegf-trap: A vegf blocker with potent antitumor effects. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2002;99:11393-11398.
38. Jelkmann W. Pitfalls in the measurement of circulating vascular endothelial growth factor. *Clin Chem* 2001;47:617-623.
39. Sugimoto H, Hamano Y, Charytan D, Cosgrove D, Kieran M, Sudhakar A, et al. Neutralization of circulating vascular endothelial growth factor (vegf) by anti-vegf antibodies and soluble vegf receptor 1 (sflt-1) induces proteinuria. *J Biol Chem* 2003;278:12605-12608.
40. Ferrara N, Houck K, Jakeman L, Leung DW. Molecular and biological properties of the vascular endothelial growth factor family of proteins. *Endocr Rev* 1992;13:18-32.
41. Chaiworapongsa T, Romero R, Espinoza J, Bujold E, Kim MY, Goncalves LF, et al. Evidence supporting a role for blockade of the vascular endothelial growth factor system in the pathophysiology of preeclampsia. Young investigator award. *Am J Obstet Gynecol* 2004;190:1541-1547; discussion 1547-1550.
42. Basu S, Nagy JA, Pal S, Vasile E, Eckelhoefer IA, Bliss VS, et al. The neurotransmitter dopamine inhibits angiogenesis induced by vascular permeability factor/vascular endothelial growth factor. *Nat Med* 2001;7:569-574.
43. Gomez R, Gonzalez-Izquierdo M, Zimmermann RC, Novella-Maestre E, Alonso-Muriel I, Sanchez-Criado J, et al. Low-dose dopamine agonist administration blocks vascular endothelial growth factor (vegf)-mediated vascular hyperpermeability without altering vegf receptor 2-dependent luteal angiogenesis in a rat ovarian hyperstimulation model. *Endocrinology* 2006;147:5400-5411.
44. Cristina C, Diaz-Torga G, Baldi A, Gongora A, Rubinstein M, Low MJ, et al. Increased pituitary vascular endothelial growth factor-a in dopaminergic D2 receptor knock-out female mice. *Endocrinology* 2005;146:2952-2962.
45. Chakraborty D, Sarkar C, Mitra RB, Banerjee S, Dasgupta PS, Basu S. Depleted dopamine in gastric cancer tissues: Dopamine treatment retards growth of gastric cancer by inhibiting angiogenesis. *Clin Cancer Res* 2004;10:4349-4356.
46. Teunis MA, Kavelaars A, Voest E, Bakker JM, Ellenbroek BA, Cools AR, et al. Reduced tumor growth, experimental metastasis formation, and angiogenesis in rats with a hyperreactive dopaminergic system. *Faseb J* 2002;16:1465-1467.
47. Pillai A, Mahadik SP. Differential effects of haloperidol and olanzapine on levels of vascular endothelial growth factor and angiogenesis in rat hippocampus. *Schizophr Res* 2006;87:48-59.
48. Ha GC, Kim DH, Lee SK, Son BK, Seol JW. The preliminary study on the relationship between the serum vegf and clinical improvement in schizophrenia and depression. *J Kor Soc Dep Bip Disorders* 2005;3:95-99.
49. Kay SR, Fiszbein A, Opler LA. The positive and negative syndrome scale (panss) for schizophrenia. *Schizophr Bull* 1987;13:261-276.
50. Yi JS, Ahn YM, Shin HK, An SK, Joo YH, Kim SH, et al. [reliability and validity of the korean version of the positive and negative syndrome scale]. *J Korean Neuropsychiatr Assoc* 2001;40:1090-1105.
51. Lieberman JA. Dopamine partial agonists: A new class of antipsychotic. *CNS Drugs* 2004;18:251-267.
52. Potkin SG, Saha AR, Kujawa MJ, Carson WH, Ali M, Stock E, et al. Aripiprazole, an antipsychotic with a novel mechanism of action, and risperidone vs placebo in patients with schizophrenia and schizoaffective disorder. *Arch Gen Psychiatry* 2003;60:681-690.
53. Seeman P. Dopamine receptors and the dopamine hypothesis of schizophrenia. *Synapse* 1987;1:133-152.
54. Lewis DA, Lieberman JA. Catching up on schizophrenia: Natural history and neurobiology. *Neuron* 2000;28:325-334.
55. Egan MF, Weinberger DR. Neurobiology of schizophrenia. *Curr Opin Neurobiol* 1997;7:701-707.
56. Carmeliet P. Angiogenesis in health and disease. *Nat Med* 2003;9:653-660.
57. Jain RK. Molecular regulation of vessel maturation. *Nat Med* 2003;9:685-693.
58. Kremer C, Breier G, Risau W, Plate KH. Up-regulation of flk-1/vascular endothelial growth factor receptor 2 by its ligand in a cerebral slice culture system. *Cancer Res* 1997;57:3852-3859.
59. Robak E, Sysa-Jedrzejewska A, Robak T. Vascular endothelial growth factor and its soluble receptors vegfr-1 and vegfr-2 in the serum of patients with systemic lupus erythematosus. *Mediators Inflamm* 2003;12:293-298.
60. Ebos JM, Bocci G, Man S, Thorpe PE, Hicklin DJ, Zhou D, et al. A naturally occurring soluble form of vascular endothelial growth factor receptor 2 detected in mouse and human plasma. *Mol Cancer Res* 2004;2:315-326.