

## 주요우울증 환자에서 세로토닌 6(5-HT6) 수용체 C267T 다형성과 Citalopram 치료반응에 대한 연구\*

한상우<sup>1)</sup> · 임세원<sup>2)</sup> · 오강섭<sup>2)</sup> · 강이현<sup>3)</sup> · 이민수<sup>3)†</sup>

### No Association between the 5-HT6 Receptor C267T Polymorphism and Response to Citalopram Treatment in Patient with Major Depressive Disorder\*

Sang-Woo Hahn, M.D.,<sup>1)</sup> Se-Won Lim, M.D.,<sup>2)</sup> Kang-Seob Oh, M.D.,<sup>2)</sup>  
Rhee-Hun Kang, M.D.,<sup>3)</sup> Min-Soon Lee, M.D.<sup>3)†</sup>

#### ABSTRACT

The serotonin 6(5-HT6) receptor gene is a candidate gene for influencing the clinical response to treatment with antidepressants. The purpose of this study was to determine the relationship between the C267T polymorphism in the 5-HT6 receptor gene and the treatment response to citalopram in a Korean population with major depressive disorder(MDD).

**Methods** : Citalopram was administered for 8 weeks to the 90 patients who completed study. 21-item Hamilton depression rating scale(HAMD-21) was used as a outcome measure.

**Results** : We found that the genotype, allele, and allele-carrier distributions did not differ significantly between MDD patients and normal controls. A main effect of an interaction of genotype with time on the decrease in the HAMD-21 score during the 8 weeks study period was not found. ANOVA revealed no significant effects of the C267T polymorphism on the decrease in the HAMD-21 score at each time period.

**Conclusions** : These results suggest that the C267T polymorphism in the 5-HT6 receptor gene is not associated with the treatment response to citalopram.

**KEY WORDS** : Major depressive disorder · 5-HT6 receptor · C267T polymorphism · Citalopram.

\*본 연구는 2007년도 보건 의료기술연구개발사업의 지원에 의해 이루어진 것임(03-PJ10-PG13-GD01-0002).

본 연구는 보건복지부 보건 의료기술진흥사업의 지원에 의해 이루어진 것임(과제번호 : A050047).

<sup>1)</sup>순천향대학교 의과대학 순천향대학병원 정신과학교실

*Department of Psychiatry, Soonchunhyang University of College of Medicine, Seoul, Korea*

<sup>2)</sup>성균관대학교 의과대학 강북삼성병원 정신과학교실

*Department of Psychiatry, Sungkunkwan University School of Medicine, Kangbuk Samsung Hospital, Seoul, Korea*

<sup>3)</sup>고려대학교 의과대학 신경정신과학교실

*Department of Psychiatry, Korea University College of Medicine, Seoul, Korea*

†교신저자 : 이민수, 136-075 서울 성북구 안암동 5가 126-1

전화) (02) 920-5354, 전송) (02) 923-3507, E-mail) leeminso@korea.ac.kr

## 서 론

세로토닌 신경전달물질은(5-hydroxytryptamine ; 5-HT) 인간의 감각, 운동, 정동, 인지기능의 조절에 폭넓게 관여하는 것으로 알려져 있다.<sup>1)</sup> 이를 근거로 최근의 우울증의 치료약물은 세로토닌성 신경전달을 증가시키는 것이 주된 흐름이며<sup>2)</sup> 이것이 또한 기분장애에서 단가아민 가설의 근거가 되고 있다.<sup>3)</sup>

세로토닌 수용체는 14가지 아형이 알려져 있고 이들은 5-HT<sub>1A-F</sub>, 5-HT<sub>2A-C</sub>, 5-HT<sub>3</sub>, 5-HT<sub>4</sub>, 5-HT<sub>5</sub>, 5-HT<sub>6</sub>와 5-HT<sub>7</sub> 수용체이며 이것은 일곱개의 세부아형(subclass)으로 나누어 진다.<sup>2)4)</sup> 그러나 각각의 세로토닌 수용체 아형 기능이 depression의 원인과 치료와의 연관성에 대한 근거는 아직 부족한 상태이다.<sup>5)</sup> 따라서 각각의 세로토닌 수용체 세부아형과 우울증에 대한 연관성을 규명하기 위한 연구들이 필요하고 그 중요성이 증가되고 있다. 7가지 수용체 세부아형 중 5-HT<sub>6</sub> 수용체가 우울증과의 연관성을 시사하는 여러 가지 근거들이 제시되어 왔다. 첫째로 5-HT<sub>6</sub> 수용체는 중추신경계에만 분포하고 있으며 특히 striatum, nucleus accumbens, olfactory tubercle에 높은 밀도로 분포하고 있고 amygdala, hypothalamus, thalamus, hippocampus와 cerebral cortex에 중등도의 밀도로 분포하는 것이 밝혀짐으로써<sup>6-10)</sup> 우울증의 해부학적 부위인 변연계와 밀접한 연관성이 알려지게 되었다. 두번째로 항우울제의 작용기전과 관련된 근거로서 우울증환자에서 낮아져 있는 GABA 활성도가 selective serotonin receptor inhibitors(SSRIs) 장기투여에 의해 정상화 된다는 연구와<sup>11)</sup> WAY-208466과 WAY-181187과 같은 5-HT<sub>6</sub> agonist가 GABA 활성도를 증가 시킨다는 연구,<sup>12)13)</sup> 그리고 5-HT<sub>6</sub> agonists에 의해 나타나는 초기 효과와 SSRIs 장기투여에 의한 효과와의 연관성이 제기 됨으로서<sup>14)</sup> 항우울제 작용기전과 5-HT<sub>6</sub> 수용체의 연관성에 대한 추가적인 연구의 필요성 증가되었다.

이후에도 기분장애와 항우울제 작용에서 5-HT<sub>6</sub> 수용체가 중요한 역할을 할 가능성이 높다는 연구들로 인해<sup>15-18)</sup> 5-HT<sub>6</sub> 수용체는 우울증연구의 중요한 후보 유전자로서의 가치가 매우 높다고 하겠다. 그러나 지금까지 시행된 연구중 주요우울장애에서 5-HT<sub>6</sub> 수용체와 항우울제 치료반응의 연관성에 대한 연구는 거의 없

는 상태이며 결과 또한 일관성이 부족한 상태이다.

Wu 등<sup>20)</sup>과 Yu 등<sup>21)</sup>이 주요우울증 환자에서 항우울제 반응과 5-HT<sub>6</sub> 수용체 C267T 다형성과의 상관관계 연구에서 연관성을 발견하지 못하였으며 Vogt 등<sup>22)</sup>은 양극성장애 우울증 환자에서 항우울제 반응과 5-HT<sub>6</sub> 수용체 C267T 다형성과의 상관관계를 찾지 못하였다. 단지 Lee 등<sup>23)</sup>의 연구만 CT 유전자형이 항우울제 치료반응과 의미 있는 상관관계를 보였다고 하였다. 이는 그동안 축적되어온 5-HT<sub>6</sub> 수용체와 기분장애와의 연관성을 시사하는 여러 가지 근거와 항우울제 치료 반응에서 5-HT<sub>6</sub> 수용체의 중요한 역할을 제시하는 다양한 연구가 있음에도 불구하고 이를 확인하는 연구가 부족하며 결과도 일관되지 못한 상태이므로 저자는 주요우울장애 환자에서 대표적 SSRI 항우울제인 citalopram을 사용하여 5-HT<sub>6</sub> 수용체 C267T 다형성과 항우울제 치료효과와의 상관관계를 알아보고자 한다.

## 방 법

### 1. 연구대상

고려대학교 안암병원 정신과에 입원 혹은 외래 진료를 받았던 환자들 중, 두명의 정신과 전문의에 의한 면담과 임상적 관찰, 의무기록 조사와 보호자들에 의한 정보 등에 의하여 DSM-IV에 따른 주요우울장애로 진단된 환자들을 대상으로 하였다. 대조군은 건강검진을 위해 병원을 방문한 신체건강한 사람으로서 정신과 전문의에 의한 면담에서 정신과질환이 없는 사람을 대상으로 무작위 선정하였다. 약물남용, 약물중독, 주요정신과 질환의 개인력이나 가족력이 있는 환자는 대상에서 제외하였다.

우울증의 심각도는 Hamilton Depression Rating(HAMD-21) scale<sup>24)</sup>과 CGI-S(Clinical Global Impression of Severity) scale로 baseline과 1, 2, 4, 8주에 각각 측정하였으며 baseline HAM-D점수가 18점 이상의 환자만을 대상으로 선정하였다. 반응군(Rp)에 대한 정의는 HAM-D점수가 baseline에 비해 최소 50% 이상 감소한 경우로, 관해군(Rm)에 대한 정의는 4주 혹은 8주 치료 후 HAM-D점수가 7점 이하인 경우로 정하였다. 연구 이전 citalopram의 대사에 영향을 미칠 수 있는 약물을 복용하던 환자들에게는 2주간의 wash out 기간을 가졌으며 citalopram의 하루 처방용량은 10~40mg이었다. 모든 대상 환자들은 본 연구의 목적과 과정에 대한 설명

을 들은 후 서면 동의를 하였다. 이 연구는 고려대학교 안암병원 임상연구심사위원회(IRB) 심의를 통과하였다. 정맥혈 채취는 고려대학교 안암병원 임상연구 윤리위원회에서 승인한 protocol 에 따라 환자의 동의를 받고 시행하였다.

## 2. 연구방법

DNA는 proteinase K를 이용하여 전혈에서 채취하였다. 시발체(forward ; F : 5'-TGC TGA TCG CGC TCATCT GCA CTC A-3' and reverse ; 5'-CTG CAG CGT CTC CGA GGC CTG ACT G-3')를 합성하여 표적 DNA를 PCR로 증폭하였다.

시료는 thermocycler(Perkin-Elmer, Boston, MA, USA)를 사용하여 중합효소연쇄반응을 시행하였다. 94°C에서 5분을 수행한 후 94°C에서 30초 58°C에서 30초 72°C에서 30초간 35주기를 시행한 후 마지막으로 반응 후 신장을 위하여 72°C에서 5분 수행후 4°C에서 보관하였다. 중합효소연쇄반응을 통해 증폭된 생성물의 다형성을 분석하기 위해 제한효소인 NlaIII(New England Biolabs)를 사용하여 37°C에서 2시간 처리후 제한효소 처리 생성물을 2% agarose gels을 이용하여 분리하였다.

## 3. 통계분석

통계분석을 위해 SPSS version 10.0을 사용하였다.

주요우울장애 환자군의 유전자형 및 대립유전자의 빈도를 비교하기 위하여 chi-square test를 이용하였다. 변량분석(ANOVA)와 student t-test를 사용하여 유전자형과 대립유전자의 분포에 따른 HAM-D 점수를 분석하였다. 통계적 유의수준은 양측검증,  $p < 0.05$  이하로 정의하였다.

## 결 과

연구 대상이 된 주요우울증 환자는 134명 정상 대조군은 167명 이었다. 환자군과 대조군간의 성별에 유의한 차이는 없었다( $p=0.4113$ ). 그러나 나이과 교육수준에서는 유의한 차이를 보였다(표 1).

ITT(Intent-to-treat)군에 대한 분석에서 유전자형 분포는 주요우울장애 환자군과 대조군 모두에서 Hardy-Weinberg equilibrium 범위에 있었다. 주요우울장애 환자군에서 C/C군은 43명(47.8%), T/C군은 38명(42.2%), T/T군은 9명(10.0%)였으며 정상대조군은 C/C군은 77명(52.4%), T/C군은 58명(39.5%), T/T군은 12명(8.1%)로 두군간의 유전자형분포는 통계적으로 유의한 차이는 없었다(표 2,  $p=0.759$ ).

ITT군에 대한 분석에서 주요우울증 환자군에서 치료 반응군과 비반응군간의 유전자형( $p=0.9128$ )과 대립유

Table 1. Baseline characteristics

Variable	Group		p-value
	MDD	Normal	
Male sex	39 (29.1%)	56 (33.5%)	0.4113*
Age	53.1 ± 14.8	31.5 ± 9.0	<0.0001 <sup>†</sup>
Education (yr)			
Middle school graduate	55 (45.8%)	45 (27.1%)	0.0034*
High school graduate	32 (26.7%)	52 (31.3%)	
More than high school	33 (27.5%)	69 (41.6%)	

\* : chi-squared test, † : two-sample t-test

Table 2. Distribution of genotype and allele frequencies of HTR6T267C polymorphism among MDD and normal patients

Group	Genotype <sup>†</sup>			Alleles <sup>†</sup>	
	C/C	T/C	T/T	C	T
MDD (n=90) <sup>a*</sup>	43 (47.8%)	38 (42.2%)	9 (10.0%)	124 (68.9%)	56 (31.1%)
Normal (n=147) <sup>§</sup>	77 (52.4%)	58 (39.5%)	12 (8.1%)	212 (72.1%)	82 (27.9%)

a : Intent-to-treat group. LOCF (last-observation-carried-forward) analysis is performed for missing data in HAM-D scores. \* : Hardy-Weinberg equilibrium test for MDD group :  $\chi^2=0.0194$ , d.f.=2,  $p=0.9903$ , † : Comparison of genotype frequencies between MDD and normal group :  $\chi^2=0.5516$ , d.f.=2,  $p=0.7590$ , ‡ : Comparison of allele frequencies between MDD and normal group :  $\chi^2=0.5609$ , d.f.=1,  $p=0.4539$ , § : Hardy-Weinberg equilibrium test for normal group :  $\chi^2=0.0492$ , d.f.=2,  $p=0.9757$

**Table 3.** Distribution of genotype and allele frequencies of HTR6T267C polymorphism among responsive and non-responsive patients

ITT group <sup>a</sup>	Genotype <sup>*</sup>			Allele <sup>†</sup>	
	C/C	T/C	T/T	C	T
Responsive (n=63)	31 (49.2%)	26 (41.3%)	6 ( 9.5%)	88 (69.8%)	38 (30.2%)
Non-responsive (n=27)	12 (44.4%)	12 (44.4%)	3 (11.2%)	36 (66.7%)	18 (33.3%)

a : Intent-to-treat group. LOCF (last-observation-carried-forward) analysis is performed for missing data in HAMD scores. \* : Comparison of genotype frequencies between responsive and non-responsive group :  $\chi^2=0.1824$ , d.f.=2, p=0.9128, † : Comparison of allele frequencies between responsive and non-responsive group :  $\chi^2=0.1777$ , d.f.=1, p=0.6733

**Table 4.** Distribution of genotype and allele frequencies of HTR6T267C polymorphism among patients with remission and without remission

ITT <sup>a</sup> group	Genotype <sup>†</sup>			Allele <sup>‡</sup>	
	C/C	T/C	T/T	C	T
Remission* (n=36)	19 (52.8%)	12 (33.3%)	5 (13.9%)	50 (69.4%)	22 (30.6%)
No remission (n=54)	24 (44.4%)	26 (48.2%)	4 ( 7.4%)	74 (68.5%)	34 (31.5%)

a : Intent-to-treat group. LOCF (last-observation-carried-forward) analysis is performed for missing data in HAMD scores. \* : Remission group is defined by patients whose HAMD score at week 8 is less than 7, † : Comparison of genotypes between patients with remission and without remission  $\chi^2=2.3442$ , d.f.=2, p=0.3097, ‡ : Comparison of alleles between patients with remission and without remission  $\chi^2=0.0173$ , d.f.=1, p=0.8954

**Table 5.** Comparison of changes of HAMD scores across study period among genotypes (ITT group analysis, n=91)

Genotype	HAMD score						
	Baseline	Week 1	Week 2	Week 4	Week 8	p-value <sup>*</sup>	p-value <sup>  </sup>
C/C	25.0±6.8	18.3±7.7	14.1±7.3	10.3±6.8	9.7±8.5	<0.001	0.6027
C/T	23.6±6.3	18.6±5.9	14.3±5.8	10.9±5.5	9.2±5.5		
C/T	23.9±8.5	18.4±9.1	16.0±9.5	11.9±9.6	8.4±6.2		
Overall <sup>†, §</sup>	24.3±6.8	18.4±7.1	14.4±6.9	10.7±6.5	9.3±7.1		
p-value <sup>†</sup>	0.6433	0.9792	0.7520	0.7787	0.8851		

\* : Repeated measures ANOVA p-value for testing overall mean HAMD score changes across time period, † : ANOVA test at each of time period, ‡ : Testing overall mean HAMD score changes comparing to that of baseline : week 1 vs. baseline (p<0.0001) ; week 2 vs. baseline (p<0.0001) ; week 4 vs. baseline (p<0.0001) ; week 8 vs. baseline (p<0.0001), § : Testing cubic trend of overall mean HAMD score changes : p=0.0121, || : Repeated measures ANOVA p-value for testing mean HAMD score changes by genotypes across time period

전자의 분포(p=0.6733)는 유의한 차이는 없었다(표 3).

ITT군에 대한 분석에서 8주 치료 후 관해군과 비관해군간의 유전자형(p=0.3097)과 대립유전자의 분포(p=0.8954)는 유의한 차이는 없었다(표 4).

주요우울장애 환자군의 모든 유전자형에서 baseline 보다 1, 2, 4, 8주 모두 HAMD 점수상 통계적으로 유의하게 우울증상이 개선되었다(표 5, p=0.0001).

## 토 론

1993년에 5-HT6 수용체의 발견과 함께 염기서열이 밝혀진 이후 다른 5-HT 수용체와 구별되는 약물역학적

특성이 알려지게 되었다.<sup>25-27)</sup> Gerard 등<sup>28)</sup>은 5-HT6 수용체는 5-HT 신경원의 외부에 위치해 있어서 자가 수용체가 아니라는 것을 발견하였고, Ward 등<sup>29)</sup>은 5-HT6 수용체 mRNA가 5-HT 신경 세포체 보다 5-HT 신경 말단에 더 많이 발현되는 것으로 보아 5-HT6 수용체는 주로 시냅스후 연결 부위에 위치한다고 밝혔다. 이후 5-HT6 수용체 agonist의 발견은 주요우울증과 5-HT6수용체 기능과의 연관성에 관심을 가지게 되는 길을 열어주었다.<sup>12-14)</sup> 5-HT6 수용체 agonist가 항우울제 기능을 나타낼 가능성에 대한 근거로 SSRI와 같은 항우울제들이 BDNF 유전자 발현을 증가시키는 것과 유사하게 5-HT 수용체 아형중에 5-HT6 수용체가 BDNF

변화를 조절하는데 관여하고 있어 5-HT6 수용체와 항우울제 반응과의 연관성에 대한 근거로 제시하였다.<sup>30)</sup> 5-HT6 agonist인 LY586713이 투여 직후와 투여 초기 (4 day) 모두에서 hippocampus BDNF mRNA 발현을 증가시켰으며 이 효과는 5-HT6 antagonist에 의해 차단되는 것을 밝혀내었다.<sup>31)</sup> 5-HT6 수용체와 항우울제 반응과의 연관성에 대한 또 다른 근거로 5-HT6 수용체가 대뇌피질과 변연계 영역에 주로 위치하는 특성을 가지고 있으며,<sup>6-10)</sup> 여러 항우울제들이 5-HT6 수용체에 강력한 친화력을 보이고 주요우울증에서 5-HT6 수용체의 잠재적인 기능을 강하게 시사하는 여러 연구들에<sup>32-35)</sup> 기초하여 시행한 본 연구는 기대와 달리 주요우울증환자와 대조군 비교에서 5-HT6 gene C267T 유전형과 대립유전자 분포에서 의미 있는 차이를 보이지 않았다. 또한 citalopram 치료에 반응군과 무반응군의 비교와 관해군과 비관해군의 비교에서도 의미있는 차이를 발견할 수 없었다. 이런 결과는 이전의 소수 연구에서도 보여준 부정적 결과와 일치하고 있어서,<sup>20-22)</sup> 주요우울증에서 항우울제 반응과 5-HT6 gene C267T 유전자형의 기능이 상관관계가 없는 것으로 생각된다. 그러나 이러한 결과를 일반화 하기 위해서는 몇 가지 이번 연구가 가지는 한계점에 대한 검토가 필요하다고 생각된다. 첫째, 단지 90명의 주요우울장애 환자가 8주간의 citalopram 치료를 완료하였다. 작은 표본 크기로 인해 보통의 경우 신뢰구간이 확장되고 검증력이 낮아지는 문제점 때문에 우리의 결과를 일반화 하는데 한계점이 있다. 향후 연구는 충분한 분석력을 확보하는 대상군이 필요하겠다. 둘째, 투여된 citalopram의 혈장 농도를 측정하여 비반응군과 비관해군에서 개개인의 차이를 고려하지 않은 점이다. 그러나 Arias 등<sup>36)</sup>의 연구에서는 citalopram의 혈장농도와 치료반응 사이에 연관성이 없었다고 보고하였으므로 혈장농도가 연구결과에 영향을 미치지 않았을 가능성이 높지만 개인간의 다양한 차이가 존재할 가능성을 배제할 수는 없으므로 직접 확인하지 못한 점은 한계점으로 남는다. 셋째, 주요우울증환자군에 초발환자와 재발환자군이 구분되지 않고 섞여 있다는 점이다. 재발 횟수에 따라 투여 약물에 대한 환자의 순응도 및 치료반응에 영향을 미쳤을 가능성이 있다. 따라서 향후 연구에서는 초발 환자군만을 대상으로 하는 것이 주요우울증환자의 유전자형에 따른 치료반응의 편차를 줄이는 방법이 될 것이다. 향후 충분한 숫자의 대상군에서 약물농도,

입원경력, 발병연령, 재발 횟수 등의 변인을 고려한 연구를 통해 5-HT6 유전자와의 관련성을 확인해 보는 과정이 필요하다.

**중심 단어** : MDD · 5HT6 · C267T · Citalopram.

## 참고문헌

1. Williams RB. Neurobiology, cellular and molecular biology, and psychosomatic medicine. *Psychosom Med* 1994; 56:308-315.
2. Barnes NM, Sharp T. A review of central 5-HT receptors and their function. *Neuropharmacology* 1999;38: 1083-1152.
3. Iversen L. The monoamine hypothesis of depression. In: *Biology of depression* (Licinio J, Wong ML, eds); 2005. p.71-86. Weinheim, Germany: Wiley-VCH.
4. Hoyer D, Clarke DE, Fozard JR, Hartig PR, Martin GR, Mylecharane EJ. International union of pharmacology classification of receptors for 5-hydroxytryptamine (serotonin). *Pharmacol Rev* 1994;46:157-203.
5. Heninger GR, Delgado PL, Charney DS. The revised monoamine theory of depression: a modulatory role for monoamines, based on new findings from monoamine depletion experiments in humans. *Pharmacopsychiatry* 1996;29:2-11.
6. Boess FG, Riemer C, Bös M, Bentley J, Bourson A, Sleight AJ. The 5-hydroxytryptamine<sub>6</sub> receptor-selective radioligand [<sup>3</sup>H]Ro 63-0563 labels 5-hydroxytryptamine receptor binding sites in rat and porcine striatum. *Molecular Pharmacology* 1998;54:577-583.
7. Gerard C, el Mestikawy S, Lebrand C, Adrien J, Ruat M, Traiffort E. Quantitative RT-PCR distribution of serotonin 5-HT<sub>6</sub> receptor mRNA in the central nervous system of control or 5, 7-dihydroxytryptamine-treated rats. *Synapse* 1996;23:164-173.
8. Gerard C, Martres MP, Lefevre K, Miquel MC, Verge D, Lanfumey L. Immuno-localization of serotonin 5-HT<sub>6</sub> receptor-like material in the rat central nervous system. *Brain Research* 1997;23:207-219.
9. Ward RP, Hamblin MW, Lachowicz JE, Hoffman BJ, Sibley DR, Dorsa DM. Localization of serotonin subtype 6 receptor messenger RNA in the rat brain by in situ hybridization histochemistry. *Neuroscience* 1995;64: 1105-1111.
10. Yoshioka M, Matsumoto M, Togashi H, Mori K, Saito H. Central distribution and function of 5-HT<sub>6</sub> receptor subtype in the rat brain. *Life Sciences* 1998;62:1473-1477.
11. Sanacora G, Mason GF, Rothman DL, Krystal JH. Increased occipital cortex GABA concentrations in depressed patients after therapy with selective serotonin reuptake inhibitors. *Am J Psychiatry* 2002;159:663-665.
12. Schechter LE, Smith DL, Zhang G, Li P, Lin Q, Lu

- eki I, et al. WAY-466: in vitro and in vivo pharmacological characterization of a novel and selective 5-HT<sub>6</sub> receptor agonist. *Neuropsychopharmacology* 2004;29(Suppl 1):S237.
13. Beyer CE, Smith D, Zhang G, Li P, Lin Q, Dawson LA, et al. SAX-187: neurochemical profile of a novel and selective 5-HT<sub>6</sub> receptor agonist. Paper presented at the 18th Congress European College of Neuropsychopharmacology, Amsterdam, The Netherlands:2005.
  14. Russo-Neustadt AA, Chen MJ. Brain-derived neurotrophic factor and antidepressant activity. *Curr Pharm Des* 2005;11(12):1495-1510.
  15. Millan MJ. The neurobiology and control of anxious states. *Progress in Neurobiology* 2003;70:83-244.
  16. Mitchell ES, Neumaier JF. 5-HT<sub>6</sub> receptors: a novel target for cognitive enhancement. *Pharmacology and Therapeutics* 2005;108:320-333.
  17. Schechter LE, Ring RH, Beyer CE, Hughes ZA, Khawaja X, Malberg JE. Innovative approaches for the development of antidepressant drugs: current and future strategies. *NeuroRx* 2005;2:590-611.
  18. Woolley ML, Marsden CA, Fone KC. 5-HT<sub>6</sub> receptors. *Current Drug Targets CNS Neurological Disorders* 2004; 3:59-79.
  19. Monsma FJ Jr, Shen Y, Ward RP, Hamblin MW, Sibley DR. Cloning and expression of a novel serotonin receptor with high affinity for tricyclic psychotropic drugs. *Mol Pharmacol* 1993;43:320-327.
  20. Wu WH, Huo SJ, Cheng CY, Hong CJ, Tsai SJ. Association study of the 5-HT<sub>6</sub> receptor polymorphism (C267T) and symptomatology and antidepressant response in major depressive disorders. *Neuropsychobiology* 2001;44:172-175.
  21. Yu YW, Tsai SJ, Lin CH, Hsu CP, Yang KH, Hong CJ. Serotonin-6 receptor variant (C267T) and clinical response to clozapine. *Neuroreport* 1999;10:1231-1233.
  22. Vogt IR, Shimron-Abarbanell D, Neidt H. Investigation of the human serotonin 6[5HT<sub>6</sub>] receptor gene in bipolar affective disorder and schizophrenia. *Am J Med Genet* 2000;96:217-221.
  23. Lee SH, Lee KJ, Lee HJ. Association between the 5-HT<sub>6</sub> receptor C267T polymorphism and response to antidepressants treatment in major depressive disorder. *Psychiatry Clin Neurosci* 2005;59:140-145.
  24. Hamilton M. Development of a rating scale for primary depressive illness. *Br J Soc Clin Psychol* 1967;6:278-296.
  25. Monsma FJ, Shen Y, Ward RP, Hamblin MW, Sibley DR. Cloning and expression of a novel serotonin receptor with high affinity for tricyclic psychotropic drugs. *Molecular Pharmacology* 1993;43:320-327.
  26. Plassat JL, Amlaiky N, Hen R. Molecular cloning of a mammalian serotonin receptor that activates adenylate cyclase. *Molecular Pharmacology* 1993;44:229-236.
  27. Ruat M, Traiffort E, Arrang JM, Tardivel-Lacombe J, Diaz J, Leurs R. A novel rat serotonin (5-HT<sub>6</sub>) receptor: molecular cloning, localization and stimulation of cAMP accumulation. *Biochemical and Biophysical Research Communications* 1993;193:268-276.
  28. Gerard C, el Mestikawy S, Lebrand C, Adrien J, Ruat M, Traiffort E, et al. Quantitative RT-PCR distribution of serotonin 5-HT<sub>6</sub> receptor mRNA in the central nervous system of control or 5,7-dihydroxytryptamine-treated rats. *Synapse* 1996;23:164-173.
  29. Ward RP, Hamblin MW, Lachowicz JE, Hoffman BJ, Sibley DR, Dorsa DM. Localization of serotonin subtype 6 receptor messenger RNA in the rat brain by in situ hybridization histochemistry. *Neuroscience* 1995;64: 1105-1111.
  30. Russo-Neustadt AA, Chen MJ. Brain-derived neurotrophic factor and antidepressant activity. *Curr Pharm Des* 2005;11:1495-1510.
  31. De Foubert G, Murray TK, O'Neill MJ, Zetterström TSC. 5-HT<sub>6</sub> receptor-selective upregulation of brain-derived neurotrophic factor mRNA in the rat brain. *Federation of European Neuroscience Societies*:2004.
  32. Boess FG, Monsma FJ, Carolo C, Meyer V, Rudler A, Zwingelstein C. Functional and radioligand binding characterization of rat 5-HT<sub>6</sub> receptors stably expressed in HEK293 cells. *Neuropharmacology* 1997;36:713-720.
  33. Boess FG, Riemer C, Bös M, Bentley J, Bourson A, Sleight AJ. The 5-hydroxytryptamine<sub>6</sub> receptor-selective radioligand [<sup>3</sup>H]Ro 63-0563 labels 5-hydroxytryptamine receptor binding sites in rat and porcine striatum. *Molecular Pharmacology* 1998;54:577-583.
  34. Monsma FJ, Shen Y, Ward RP, Hamblin MW, Sibley DR. Cloning and expression of a novel serotonin receptor with high affinity for tricyclic psychotropic drugs. *Molecular Pharmacology* 1993;43:320-327.
  35. Sebben M, Ansanay H, Bockaert J, Dumuis A. 5-HT<sub>6</sub> receptors positively coupled to adenylyl cyclase in striatal neurons in culture. *Neuro-Report* 1994;5:2553-2557.
  36. Arias B, Catalan R, Gasto C, Gutierrez B, Fananas L. 5-HTTLPR polymorphism of the serotonin transporter gene predicts non-remission in major depression patients treated with citalopram in a 12-weeks follow up study. *J Clin Psychopharmacol* 2003;23:563-567.