

## 우울증의 후생유전적 기전의 역할

고려대학교 생명과학대학 생명과학부

김재원 · 윤봉준

### Role for Epigenetic Mechanisms in Major Depression

Jae-Won Kim, BS, Bong-June Yoon, PhD

Division of Life Sciences, College of Life Sciences and Biotechnology, Korea University, Seoul, Korea

Major depression is a devastating disorder of which lifetime prevalence rate is as high as up to 25% in general population. Although the etiology of the disorder is still poorly understood, it is generally accepted that both genetic and environmental factors are involved in the precipitation of depression. Stressful lifetime events are potent precipitating environmental factors for major depression and early-life stress is in particular an important element that predisposes individuals to major depression later in life. How environmental factors such as stress can make our neural networks susceptible to depression and how those factors leave long-lasting influences have been among the major questions in the field of depression research. Epigenetic regulations can provide a bridging mechanism between environmental factors and genetic factors so that these two factors can additively determine individual predispositions to major depression. Here we introduce epigenetic regulations as candidate mechanisms that mediate the integration of environmental adversaries with genetic predispositions, which may lead to the development of major depression, and summarize basic molecular events that underlie epigenetic regulations as well as experimental evidences that support the active role of epigenetic regulation in major depression.

**Key Words** Major depression · Epigenetics · DNA methylation · Chromatin structure.

**Received:** September 9, 2011 / **Revised:** September 30, 2011 / **Accepted:** October 5, 2011

**Address for correspondence:** Bong-June Yoon, PhD

Division of Life Sciences, College of Life Sciences and Biotechnology, Korea University, 145 Anam-ro, Seongbuk-gu, Seoul 136-713, Korea

**Tel:** +82-2-3290-3159, **Fax:** +82-2-927-9028, **E-mail:** bjyoon69@korea.ac.kr

## 서론

주요우울장애 혹은 우울증은 평생 유병률이 12~25%에 육박하는 가장 흔한 정신장애 중 하나로 꼽히며, 주로 우울감, 흥미상실이나 체중 감소, 수면장애, 죄책감, 정신운동의 지연이나 초조 등의 증상을 보인다. 2010년 9월 통계청의 '2009년 사망원인통계 결과'에 의하면 자살은 국내 10대에서 30대까지의 사망원인 1위로 조사되며, 자살로 인한 10만 명 사망자 수는 경제협력개발기구(OECD) 국가 중 1위인 31명에 이르는데, 이러한 자살 행동의 주요 요인 가운데 우울증이 많은 비중을 차지하는 것으로 알려져 있다. 이처럼 우울증으로 인한 사회적 경제적 부담은 막대하며, 불행하게도 지속적으로 증가하는 추세에 있다.

현재 세로토닌(Serotonin, 5-hydroxytryptamine)이나 노

르에피네프린(Norepinephrine) 등의 신경전달물질 체계를 타겟으로 한 항우울제 약물치료가 우울증에 대한 주요 치료법으로 시행되고 있으나, 약물치료효과를 볼 수 없는 항우울제 저항성 환자들이 상당 수 존재하고 치료 후에도 각종 스트레스나 부정적 생활 사건 등에 의해 쉽게 재발하는 경향이 있어 우울증 치료에 있어서의 당면 과제로 남아 있다. 이러한 문제점들은, 부분적으로는 우울증의 진단이 DSM-IV와 같은 현상적(phenomenology) 기반의 지침에 의존함에 따라, 분자적 혹은 세포적으로 다른 병인을 가지나 유사한 증상을 보이는 다양한 상태가 동일한 프로토콜에 의해 우울증으로 진단되고 처치되는 데서 야기된다고 볼 수 있다. 우울증의 일관성 쌍생아의 질병 일치율은 23~50% 정도로 유전적인 영향이 설명하지 못하는 부분이 존재하고 취약 유전자의 규명 노력들도 기타 질병들과 비교해 볼 때 상대적으로 좋은 성과를 거두지 못

한 점 등에 근거하여, 우울증의 발병에는 환경적인 요인이 중요하게 작용한다는 것이 학계에 통용되는 일반적인 견해라고 할 수 있겠다. 즉, 환경적 요인과 유전적 요인과의 상호작용(gene × environment interaction)이 우울증의 발병에 중요한 것으로, 유전적 요인 자체가 우울증의 직접적인 요인이라기 보다는 유전적 프로파일의 결정하는 소인(predisposition) 위에 환경적 영향이 더해져 우울증 발병에 대한 취약성이 증가된다는 스트레스-소인 가설(stress-diathesis hypothesis)이 그것이다.

본 종설에서는 이러한 우울증과 환경요인 간의 상호작용의 매개 기전으로 후생 유전적 조절(epigenetic regulation)이 중요한 역할을 할 것이라는 가설을 소개하고 이를 뒷받침하는 실험적 증거들을 제시하려고 한다.

## 본 론

### 스트레스와 우울증

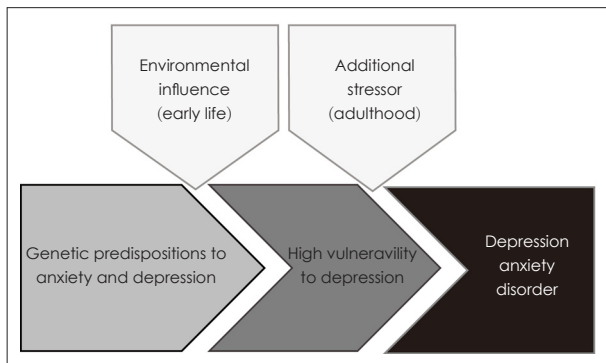
이혼, 재정적 문제, 범죄 행위의 희생 등 삶의 여러가지 스트레스는 우울장애와 상당히 밀접한 관련이 있는 것으로 알려져 있다.<sup>12)</sup> 그러나 스트레스에 대한 반응은 개인마다 다르다. 대부분의 경우는 스트레스 경험이 우울증으로 이어지지 않는 반면, 일부는 비슷한 정도의 스트레스에 더 취약하여 각종 정신장애로 발전되는 양상을 보인다. 이러한 취약성의 차이를 설명하기 위하여 환경의 부가적 영향이 대두되어 왔는데, 특히 선천적 유전 소인과 더불어 유아기의 모친으로부터의 격리 혹은 아동학대와 같은 생애 초기의 스트레스 경험들이 우울증 발병에 매우 중요한 요인이 되며 여기에 성인기에 겪는 부가적 스트레스들이 더해져 우울증의 발병 확률을 증가시킨다는 모델이 제시된 바 있다(Fig. 1).<sup>3-6)</sup>

이를 뒷받침하는 예로, 세로토닌 신경전달 체계의 세로토닌 수송체(serotonin transporter, 이하 SERT or 5-HTT) 유전

자의 다형성(polymorphism)과 우울증 간의 관련성에 관한 일련의 연구들을 들 수 있다. 5-HTT 유전자의 프로모터 영역에서 발견된 다형성 영역(5-HTTLPR)의 특정 대립유전형(allele)과 기분장애 발병 사이의 유의한 관련성이 보고된 바 있으나,<sup>7)</sup> 이후 다른 집단 연구에서는 이를 반박하는 결과를 보고하기도 하였다.<sup>8)</sup> 이러한 결과는 유전적 다형성 이외의 다른 인자가 관련됨을 시사하며, 실제로 스트레스를 부가적 인자로 분석한 결과에서는 세로토닌 수송체 유전자 다형성과 스트레스의 두 인자가 상호작용하여 우울증 발병에 영향을 미침이 확인되었다.<sup>9)</sup>

스트레스가 우리 신체에 미치는 영향은 매우 다양하고 복잡한데 이를 받아들이고 적절히 대처하는 중심에는 우리 뇌가 존재한다. 뇌는 위협적인(threatening) 상황을 판단하고 이에 알맞은 반응을 결정함으로써 개체를 보호하는 역할을 한다. 이는 어느 한 가지 단순한 기전이나 경로로 이루어지는 것이라기 보다는 상황에 따라 여러가지 다양한 기전을 통하여 효과를 발휘한다. 이러한 스트레스 반응 기전에서 매우 놀랍고도 중요한 사실 하나는 스트레스에 노출되는 것이 중장기적으로 뇌 자체를 변화시키는 일종의 적응(adaptation) 반응을 일으킨다는 사실이다. 여러가지 단기적인 생리적 반응을 매개하는 스트레스 호르몬은 궁극적으로 뇌로 돌아오게(혹은 직접적으로 여러 뇌영역에 분비)되고, 이들에 의해 뇌신경망의 구조가 변화된다는 사실이 여러 연구들을 통해 알려지기 시작하였다. 대표적인 구조 변화의 하나는 스트레스 호르몬에 의한 뉴런 생성(neurogenesis)의 저해이다. 단기적 혹은 만성적 스트레스가 해마(hippocampus)의 치상회(dentate gyrus)에서 일어나는 새로운 뉴런의 생성 혹은 뉴런의 생존(survival)을 저해함이 여러 연구들을 통해 증명되었고,<sup>10)</sup> 스트레스에 반복적인 노출은 따라서 해마의 기능적인 측면에 영향을 미치게 되어 기억 및 학습능력의 변화와 인지능력의 변화,<sup>11)</sup> 그리고 기억 및 학습의 기전적 모델 현상인 시냅스 장기강화(long-term potentiation, 이하 LTP)의 변화<sup>12)</sup> 등을 일으킴이 알려진 바 있다. 이러한 해마의 구조적 기능적 변화와 우울증을 연관 지을 수 있는 중요한 사실 한 가지로 항우울제에 의한 뉴런 생성의 촉진을 들 수 있다.<sup>13)</sup> 항우울제의 투여가 해마를 비롯한 뇌의 몇몇 부위에서의 새로운 세포의 생성을 촉진함이 동물모델을 통한 연구에서 알려져 왔는데,<sup>14-16)</sup> 최근 Rene Hen 그룹의 연구는 줄기세포(stem cell)의 운명이 스트레스 혹은 항우울제에 의하여 조절될 수 있음을 밝혀 스트레스와 우울증을 연결짓는 고리로 줄기세포가 관련될 가능성을 제시하기도 하였다.<sup>17)</sup>

스트레스-소인 가설의 중요한 문제점 하나는 스트레스의 원인(stressor)이 사라진 후에, 특히 생애 초기의 스트레스의



**Fig. 1.** The Diathesis-stress hypothesis of depression. Early-life stress adds to individual genetic predispositions to increase vulnerability to anxiety and depression in later life.

경우와 같이 아주 오랜 시간이 지난 후에까지도 뇌신경망의 반응방식을 변화시킬 수 있는 기전이 무엇인가 하는 것이다. 신경망의 구조적 변화들이 이를 설명할 수 있고 실제로 우울증 환자의 영상연구들을 통해 해마와 같이 중요한 구조들의 해부학적 변화가 관찰된 바 있으나, 이처럼 관찰 가능한 커다란 구조적 변화가 모든 우울증 환자에서 나타나는 것은 아니다. 스트레스 자극의 축적이 뇌신경망의 구조적 변화, 기능적 변화(가소성), 혹은 우울증 발병에 이르기까지 저변에 존재하는 분자적 기전이 무엇인지를 밝히는 것이 현재 우울증 연구의 중요한 과제라 할 수 있을 것이다. 이러한 분자적 기전은 몇가지 조건을 충족시켜야 할 것인데, 우선 어떤 분자적 변화이든지 간에 이 변화는 비교적 안정적이고 장기적으로 유지되어야 할 것이다. 어린 시절의 스트레스에 의해 일어난 변화가 성인기에 이를 때까지 유지되어야 한다는 것이다. 둘째로, 이러한 변화는 가변적이어야 할 것이다. 항우울제의 효과는 이러한 분자적 변화를 다시 되돌림으로써 일어날 수 있다. 마지막으로 많은 우울증 연구에서 얻어진 다양한 결과들(뉴런의 생성, 유전자들의 변화, 신경망의 변화 등)을 포괄적으로 설명할 수 있는 것이어야 한다. 후생유전적 기전은 이러한 특성들을 모두 가지고 있는 분자적 기전으로 이해되며, 따라서 스트레스 자극의 장기적 반응을 매개하는 기본적 기전이 되기에 매우 매력적인 후보다.

### 후생유전적 기전

후생유전학(epigenetics)이라는 용어와 개념은 1940년대 초 Waddington<sup>18)</sup>의하여 최초로 제안되고 정의되었다. 그가 처음 제안한 후생유전학의 개념은 동일한 유전형(genotype)의 개체들이 발달(development)하고 분화(differentiation)함에 따라 어떻게 다양한 표현형(phenotype)들을 나타낼 수 있는지 설명하기 위한 것이었고, 유전자와 환경 간의 상호작용이 이러한 차이를 만들 것이라고 제안한 것이 후생유전학 개념의 핵심이었다. 당시는 유전자의 물리적 구조가 알려지기 전이었던 반면, 이후 DNA와 염색체의 구조 규명 등 분자생물학의 발전에 힘입어 유전자의 개념과 그 조절 기전이 상세하게 알려지면서 후생유전학의 개념도 보다 구체적으로 정의되었다. Bird<sup>19)</sup>는 후생유전학을 ‘변화된 활성상태를 기록하고, 신호를 보내며, 장기적으로 보존할 수 있도록 염색체의 일정한 영역에서 일어나는 구조적 적응(the structural adaptation of chromosomal regions so as to register, signal, and perpetuate altered activity states)’이라고 정의하였다.<sup>19)</sup> 이러한 구조적 적응을 매개하는 여러 가지 분자적 기전들이 밝혀져 왔는데 이들 기전들 간의 잘 짜여진 상호작용을 통해 유전자 반응의 장기적인 가이드라인 혹은 지침(instruction)이 세포의 표현형을 결정하

게 되고 나아가 여러 자극에 대한 신경망의 반응 방식도 결정할 수 있을 것이다. 분자적 수준의 후생유전적 기전은 염기서열 중 CpG 이염기 서열의 시토신(cytosine) 염기에 특이적으로 일어나는 DNA 메틸화(methylation)와 히스톤(histone) 단백질의 다양한 변형에 의해 조절되는 염색질(chromatin) 구조 변화의 두 가지가 대표적인 기전으로 알려져 있으며, 최근 들어서는 microRNA(이하 miRNA), small interfering RNA(이하 siRNA) 등을 통한 유전자의 조절에 대한 연구가 활발히 이루어지면서 이러한 noncoding RNA에 의한 후생유전적 기전의 조절도 알려지기 시작했다.<sup>20-22)</sup>

### DNA 메틸화(DNA methylation)

DNA 메틸화는 박테리아에서 식물, 동물에 이르기까지 다양한 생물종에서 찾아 볼 수 있는 대표적인 형태의 DNA 변형(modification)이라 할 수 있다. 진핵생물의 경우 시토신 염기에 특이적으로 메틸화가 일어나고, 특히 포유류의 경우는 시토신과 구아닌 염기가 병렬로 존재하는 CpG 이염기(CpG dinucleotides) 서열에 존재하는 시토신에서만 집중적으로 메틸화가 일어나는 특성을 가진다. 유전체에 존재하는 대부분의 CpG 이염기 서열은 실제로 대부분 메틸화되어 있어 거의 80% 가량의 CpG 이염기 서열이 메틸화되어 있는 것으로 알려져 있다.<sup>23)</sup> 메틸화되지 않은 CpG 이염기 서열은 흥미롭게도 골고루 분포되어 있다기보다는 어느 영역에 집중적으로 존재하는 경향을 보여 CpG가 집중적으로 높은 빈도로 존재하는 영역을 CpG island라고 부른다. 많은 CpG island들은 대개 유전자의 프로모터 영역에 존재하는데, 이때 CpG island의 메틸화 정도와 유전자의 전사활성도는 높은 상관성을 가짐이 여러 연구를 통해 잘 알려져 있다.<sup>24)</sup> 메틸화된 DNA가 어떻게 전사활성에 영향을 미치는가에 대한 분자적 기전은 DNA메틸화에 관한 연구의 초기에 생각했던 것처럼 단순하지는 않아 보인다. 가장 단순한 형태의 조절은 DNA의 메틸화가 전사인자의 DNA에의 결합을 직접적으로 저해하는 것이다. 다만 이 경우는 전사인자들의 DNA 결합부위에 직접적으로 DNA메틸화가 일어나는 경우로 한정될 것이다. 그러나 실제로 CpG island가 전사인자들의 결합부위를 포함하는 예는 비교적 드물다. 다음으로 보다 광범위한 기전으로 여겨지는 방식은 메틸화된 DNA를 특이적으로 인식하는 단백질에 의한 전사활동의 조절이다. 메틸화된 DNA에 결합하는 단백질들을 포괄적으로 메틸화-CpG-이염기결합 부위(methyl-CpG binding domain, 이하 MBD) 단백질이라 칭하는데, 특히 그 발현과 기능 등이 비교적 많이 연구된 대표적 단백질로 MeCP2를 들 수 있다.<sup>25)</sup> MeCP2는 특히 뇌신경의 발달과 최적화에 중요한 것으로 알려져 있고 이 유전자의 결핍이 뇌신경발달장애의 대



표적 질환 가운데 하나인 Rett syndrome의 원인 유전자임이 밝혀진 바 있다.<sup>26)27)</sup> MeCP2가 구체적으로 어떤식으로 전사활동의 조절에 관여하는지는 아직 그다지 상세히 알려져 있지 않다. DNA 메틸화 연구의 초반에 믿어지던 것과 달리 MeCP2가 전사의 억제(repression)뿐만 아니라 활성화(activation)에도 관여할 것이라는 실험적 증거들도 나오고 있어<sup>28)29)</sup> MeCP2를 통한 전사활동의 조절이 실제로는 복잡한 단백질 간의 상호작용에 의해 이루어짐을 시사하고 있다.

**염색질 구조 조절(Chromatin structure modification)**

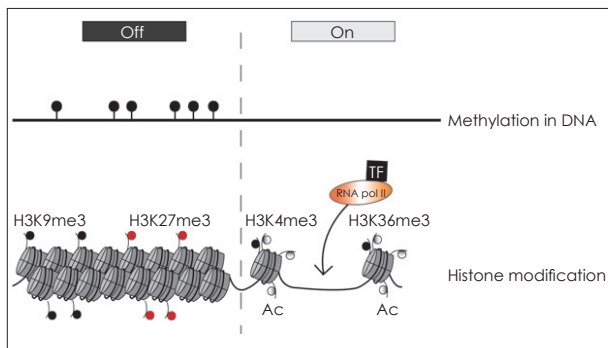
진핵생물의 작은 핵 안에 거대 분자인 염색체를 여러 개 저장하고 필요에 따라 원하는 부위에서의 전사 혹은 새로운 DNA 합성 등의 복잡한 생리적 활동을 활발히 이루어 내는 것은 매우 정밀한 조절을 필요로 하는 일이다. 이러한 효율적인 조절을 이루어 내는 한 가지 방법은 DNA를 매우 정교한 방식으로 응축(condensation)하고 필요에 따라 효과적으로 탈응축(decondensation)시켜 염색질의 영역 별 접근성을 조절하는 것이다. 이러한 염색체의 응축 및 탈응축 조절은 여러 개의 히스톤 단백질들이 모여 이루어지는 뉴클레오솜(nucleosome)이라 불리는 염색질의 단위 구조가 중요한 역할을 하게 된다(Fig. 2). 각 히스톤 단백질의 아미노 끝단(N-terminus)쪽 꼬리는 뉴클레오솜 간의 상호작용에 직접적인 영향을 미칠 수 있고, 따라서 이들 꼬리에 일어나는 단백질 합성 후 화학 변형(post-translational modification)이 전체적인 염색질의 응축을 조절하는 역할을 하게 된다. 여기에 일어나는 변형은 매우 다양하여, 메틸화(methylation), 아세틸화(acetylation), 인산화(ph-

osphorylation)와 같은 다양한 화학적 변형이 여러 특정 위치에서 일어난다. 일반적으로 전사활동이 활발히 일어나는 염색질은 아세틸화된 히스톤을 다량 포함하지만, 전사가 억제된 염색질의 히스톤들은 탈아세틸화가 되어 있는 경우가 많다. 한편 히스톤의 lysine 혹은 arginine 아미노산기에 일어나는 메틸화의 경우는 어느 위치에서의 메틸화인지에 따라 전사의 활성화와 억제에 다르게 관여함이 알려져 있다. 이와 같은 다양하고 복잡한 히스톤의 변형은 각각 독립적으로 일어난다기 보다는, 각 변형들 간의 상호작용을 통해 어떤 특정 조합이 염색질의 구조적 상태를 결정짓는 ‘histone code’를 형성한다는 가설이 제기되기도 하였다.<sup>30)</sup>

DNA 메틸화와 염색질 구조 조절의 두 후생유전적 기전은 상호 배제적인 것이 아니라 여러가지 방식의 상호작용을 통하여 협력적으로 작용한다는 것이 일반적인 정설이다. 예를 들어, 앞서 언급한 MBD 단백질의 특정 DNA 영역과의 결합은 히스톤 탈아세틸화 효소(Histone deacetylases, 이하 HDACs)나 히스톤 메틸화 효소(Histone methyltransferases, 이하 HMTs) 등을 포함하고 있는 보조억제자 복합체(corepressor complex)를 그 영역으로 인도하여 DNA 메틸화와 히스톤 변형이 공동으로 유전자의 발현을 조절하는 것으로 생각된다. 또 다른 연구에서는 거꾸로 히스톤 단백질의 메틸화가 DNA 메틸화 효소(DNA methyltransferase, 이하 DNMT)를 유도해 근접한 DNA의 메틸화를 일으키며, 이는 주어진 염색질 영역에서의 전사활동을 지속적으로 억제(silence)시키는 역할을 하는 것으로 보고된 바 있다.<sup>31)</sup>

**Noncoding RNA에 의한 조절 기전**

최근 microRNAs(이하 miRNAs) 혹은 large intergenic non-coding RNAs(이하 lincRNAs)와 같은 noncoding RNA에 의한 유전자 발현 조절 기전이 밝혀지면서 이들에 대한 연구가 활발하게 진행되고 있다.<sup>32)33)</sup> 특히 miRNA는 비교적 길게 전사된 RNA 분자로부터 droscha와 dicer 단백질에 의해 가공되어 만들어지는데, 타깃이 되는 mRNA에 불완전 결합하여 그 mRNA로부터의 단백질 합성, 즉 번역(translation)을 저해하거나 mRNA를 분해(degradation)시켜 그 발현을 조절한다. 한 종류의 microRNA가 약 100여 개까지의 타깃을 조절할 수 있는 것으로 알려져 있는데, 이는 microRNA가 일련의 경로를 전반적으로 조절할 수 있는 마스터 조절자의 역할을 수행할 수 있음을 시사한다 하겠다. 이와 같은 noncoding RNA들이 후생유전적 기전에 관여할 가능성은 식물유전학 연구를 통해 일찍이 시사된 바 있다. 식물의 경우, small interfering RNAs(이하 siRNAs)에 의해 DNA methylation이 유도되는 현상인 RNA-directed DNA methylation(이하 RdDM) 현



**Fig. 2.** Epigenetic regulation of gene expression. Chromatin structure can control transcriptional activation (ON) or inactivation (OFF). DNA methylations on cytosine residues (black circles on the upper panel) generally suppress gene expression through interactions between methyl-DNA binding proteins and histone-modifying proteins. Methylation on H3K9 (black circles on the bottom panel) or H3K27 (red circles) induce chromatin condensation, while methylation on H3K4 or H3K36 (grey circles on the right) lead to chromatin decondensation so that RNA polymerase (RNA pol II) and transcription factors (TF) can interact each other and bind to DNA easily. Histone acetylation (Ac) also facilitate the decondensation of chromatin.

상이 존재함이 알려져 많은 연구가 이루어져 왔는데[Matzke, 2001 #295 ; Zhang, 2011 #680], 최근에는 염색체의 구조 유지에 중요한 역할을 하는 단백질이 이 기전에 참여하는 단백질로 밝혀짐에 따라 염색질 구조 조절과 DNA 메틸화, 그리고 noncoding RNA가 상호 밀접한 작용을 통해 후생유전적 조절 기전을 수행할 가능성이 제시된 바 있다.<sup>34)</sup> 비록 포유류 세포에서 이와 동일한 기전이 존재한다는 증거는 아직 제시된 바 없지만, 적어도 noncoding RNA들이 포유류 세포에서의 후생유전적 조절 기전에 참여한다는 사실들이 알려지고 있다. lincRNA의 하나로 알려진 HOTAIR의 경우, 염색질의 리모델링 복합체인 polycomb repressive complex(이하 PRC2)의 구성성분이 밝혀진 바 있고,<sup>35)</sup> 인위적으로 처리한 siRNA에 의해 특정 유전자의 프로모터 영역에서 히스톤 H3K9와 H3K27 메틸화가 증가되고, DNMT3A를 통해 DNA의 메틸화를 촉진하는 것이 관찰되기도 하였다.<sup>36)</sup>

### 우울증과 후생유전적 조절 기전-실험적 증거

우울증의 병리적 특성상 생물학적 기전의 연구는 많은 어려움이 있다. 가장 큰 이유는 아마도 병인이 되는 분자세포적 변화가 일어나는 환자의 뇌조직에 접근이 어렵다는 사실일 것이다. 최근 뇌영상연구의 진보는 환자들의 뇌신경망을 관찰할 기회를 제공하고 기술의 발전에 따라 보다 높은 해상도의 접근이 가능할 것으로 기대하지만 아직 분자세포적 변화를 관찰하는 데에는 한계가 존재하는 것이 사실이다. 따라서 지금 우리가 가지고 있는 우울증의 병인론적 지식은 대부분 간접적인 방법들을 통해서 얻어진 것이라 할 수 있다. 첫째는 우울증 혹은 우울증에 의한 자살 환자들의 사후 조직 검사를 통한 연구이다. 비록 사망의 원인 및 병증의 경과 등이 상이하고 충분한 수의 시료를 확보하기 어려운 점 등이 있으나, 직접적으로 환자의 뇌조직에 접근할 수 있다는 점에서 매우 중요한 접근 방식이라고 할 수 있다. 국내의 경우는 이러한 접근 방식이 사실상 불가능한 아쉬움이 있다. 두 번째는 동물모델을 통한 접근이다. 우울증의 감정적 혹은 정서적 변화 증상을 온전히 재현하는 동물모델의 확보는 사실상 불가능하다고 해도 과언은 아닐 것이다. 그럼에도 불구하고 동물행동의 여러 측면에서 인간 정서 혹은 감정의 표출과 유사한 점을 찾을 수 있기 때문에 혹은 동일한 항우울제가 유사한 방향의 변화를 가져온다는 점에서 유용한 동물모델들이 개발되어 왔다.

Szyf박사 그룹은 생애 초기의 피학 경험이나 방임 경험을 가진 자살자들의 사후 조직 검사를 통해 리보솜 RNA유전자들과 당질코티코이드 수용체 유전자의 프로모터 영역의 DNA 메틸화 수준이 변화되어 있음을 밝힌 바 있다.<sup>37)38)</sup> 또한 우울증을 가진 자살자들의 사후 조직에서 DNA 메틸화를 담당하는

DNMT들의 발현이 변화되어 있음이 관찰되기도 하였다. Poulter 등<sup>39)</sup>은 자살자의 전두극피질(frontopolar cortex)에서 DNMT1은 감소한 반면 DNMT3B는 증가되어 있음을 보고 하였다. 이는 우울증 혹은 생애 초기 스트레스가 실제로 환자의 뇌조직에 후생유전학적 변화를 가져올 수 있음을 보여준 중요한 결과들이다.

동물모델을 이용한 실험들은 사후 조직 검사를 통한 연구가 가지는 제한점을 극복할 수 있어 보다 다양한 혹은 상세한 분자적 변화들을 측정할 수 있다. 실제로 위에 언급한 자살자의 사후 조직 검사로부터 얻어진 결과들은 쥐를 이용한 동물모델 연구에서 이미 유사한 결과가 확인된 바 있다. 새끼 쥐를 어미 쥐로부터 인위적으로 격리시키거나 또는 새끼를 제대로 돌보지 않는 어미로 인해 충분한 보살핌을 받지 못할 경우, 이 동물들이 성체가 된 후에 인간의 우울증과 유사하다고 생각되는 행동적인 이상을 보이고 스트레스 반응의 중추회로인 HPA axis에 의한 스트레스 호르몬의 반응이 변화되어 있음이 보고 되었다.<sup>40-42)</sup> 이때 HPA axis의 반응을 조절하는 음성되먹임고리로 작용하는 해마의 당질코티코이드 수용체의 발현이 스트레스를 받은 동물들에서 현저히 감소되어 있으며 이러한 감소와 당질코티코이드 수용체 유전자의 프로모터 부분에 DNA 메틸화 및 히스톤의 아세틸화가 높은 상관성을 보임이 밝혀진 바 있다.<sup>43)</sup> 또 유사한 예로 뉴런의 생성에 중요한 역할을 하는 BDNF 유전자의 DNA 메틸화도 생애 초기 스트레스에 의하여 변화하여 그 발현이 조절됨이 밝혀졌다.<sup>44)</sup> 이러한 결과들은 생애 초기의 경험이 뇌신경망에 후생유전적 기전을 통한 변화를 일으킴으로써 성체에 이를 때까지 분자적, 세포적, 그리고 행동적 변화를 유지할 수 있음을 보여줌으로써 환경적 영향이 실제로 유전자의 후생유전적 조절에 의하여 매개됨을 시사한다.

사회적 패배 스트레스(social defeat stress)로 인한 우울증 모델은 일정 기간 동안 쥐를 더 크고 공격성을 가진 다른 종의 쥐와 접촉시켜 공격받게 함으로써 사회적 스트레스를 주는 방법으로 만성적인 스트레스에 대한 정서적인 반응의 생물학적 기반을 살펴보는 데 효과적이다.<sup>45)46)</sup> 이 패러다임은 특히 개개인의 기질 혹은 소인에 따라 스트레스에 대한 반응이 다르게 나타나기 때문에 환경적인 요소에 의해 결정되는 유전적 소인의 영향을 연구하기에 적합한 것으로 보인다.<sup>47)</sup> 지속적인 사회적 패배 스트레스를 받은 생쥐의 해마에서 *bdnf*의 발현이 저하되어 있고, 이 때 전사 발현의 억제와 밀접한 상관성을 보이는 히스톤 변형인 히스톤 H3의 K27 부분의 메틸화가 증가됨이 보고된 바 있다. 또한 Renthal 등<sup>48)</sup>은 지속적인 사회적 패배 스트레스가 히스톤의 아세틸화를 제거하는 기능을 하는 히스톤 탈아세틸화효소5(histone deacetylase5, 이하 HDAC5)의

측좌핵(nucleus accumbens)에서의 발현을 특이적으로 감소 시킴을 보고하기도 하였다. 우울증 유사증상을 유발하는 동물모델의 후생유전적 변화들과 상반되는 결과들이 항우울제의 처리에 의해 유발됨이 밝혀졌는데, 예를 들어 항우울제인 이미프라민(imipramine)의 처리는 *bdnf* 프로모터 영역의 아세틸화를 증가시키면서 사회적 패배 스트레스에 의해 저하된 *bdnf*의 발현을 다시 증가시킨다.<sup>49)</sup> 또한 전통적인 항우울제가 아닌 HDAC 저해제가 주입될 경우 항우울효과를 나타낼 수 있음도 보여진 바 있어,<sup>50)</sup> 이러한 일련의 결과들은 후생유전적 기전이 우울증의 발병 및 치료에 있어서 중요한 역할을 할 가능성을 강력히 시사하고 있다.

## 결론

우울증 연구는 지금까지 효과적인 치료제 혹은 치료기술의 개발에 대부분의 역량이 집중되어 왔다고 해도 과언이 아닐 것이다. 많은 효과적인 항우울제들이 개발되었음에도 불구하고 아직도 많은 환자들에게 대부분의 항우울제가 효과를 보이지 못하고, 또 효과를 보인 경우라 하더라도 높은 재발률을 보이는 것이 우울증 치료가 해결해야할 당면과제다. 또 다른 하나의 과제는 아마도 어떻게 우울증을 예방할 수 있는가일 것이다. 실제로 이 두 가지 과제 해결은 결국 우울증 발병 및 진행 기전의 이해에 바탕을 두어야 한다. 우울증 발병에 있어서 매우 중요한 요인인 환경적 요인이 어떤 기전으로 그 영향을 발휘하는지에 대하여 최근의 후생유전학적 연구결과들이 매우 가능성 높은 모델을 제시하는데, 환경적 요인과 유전적 요인이 서로 다른 경로로 작용한다기보다는 환경적 요인들이 후생 유전적 변화를 유발하여 유전적 요인에 일종의 분자적 표시를 하게됨으로써 스트레스와 같은 우울증 유발요인에 대한 유전적 반응을 다르게 나타나도록 한다는 것이다(Fig. 1). 이러한 모델은 환경적 요인들이 어떻게 장기적인 영향을 미칠 수 있는지에 대한 훌륭한 설명을 제시한다.

후생유전적 기전의 역할 규명은 또한 새로운 항우울제 개발의 가능성도 제시하고 있다. 현존하는 항우울제는 뇌의 단가아민 체계에 신속한 초기 효과를 보이나, 실제 기분상승 효과가 나타나는 데에는 수 주가 소요된다. 이는 항우울 작용에 유전자 발현의 변화가 동반됨을 시사하며, 특히 항우울제 처리에 의하여 히스톤 아세틸화와 메틸화의 변화를 가져오고 이를 통한 염색질 리모델링이 항우울 반응과 관련되어 있음을 보이는 연구결과들이 보고된 바 있다.<sup>49)51)</sup> 생애 초기의 스트레스 등에 의하여 후생유전 기전적 변화가 일어남으로써 우울증이 발병되고 이를 되돌리는 항우울제 역시 반대 방향의 후생유전적 기전을 필요로 한다면, 직접적으로 후생유전적 기전을 조

절하는 물질들이 우울증의 치료에 이용될 수 있을 가능성이 존재한다. 실제로 sodium butyrate, suberoylanilide hydroxamic acid(이하 SAHA) 등의 HDAC 저해제를 특정 뇌 영역에 처리시 항우울 효과를 나타낸다는 결과가 있었는데,<sup>50)52)</sup> 특히 앞서 언급한 사회적 패배 우울증 모델에서 측좌핵(nucleus accumbens)에 특정 HDAC 저해제를 처리할 경우 social avoidance가 감소할 뿐만 아니라 일반적인 유전체 수준의 발현도 변화한다는 것이 보고된 바 있다. 또한 최근 이루어진 Sales의 연구에서는 DNMT 저해제를 우울증 모델 쥐에 투여할 때 강제 수영검사에서 부동성의 감소, 해마의 BDNF 유전자의 DNA 메틸화의 감소 및 BDNF 양의 증가 등이 일어남을 보임으로써 DNMT 저해제의 항우울 효과의 가능성을 확인하였고,<sup>53)</sup> 또 다른 연구에서는 사회적 패배 스트레스로 인한 우울증 모델의 NAc에 DNMT 저해제를 주입했을 경우에도 사회적 상호작용이 회복됨을 확인하여 행동적 측면에서 항우울 효과를 관찰한 바 있다.<sup>54)</sup>

후생유전적 조절 기전이 우울증과 환경적요인의 영향에 대한 분자유전적 기전을 제시한 훌륭한 모델이지만 아직 완벽한 모델은 아니다. 우선 생애 초기 스트레스와 같은 환경적 요인들이 어떤 경로로 후생유전적 기전을 유발하는지에 대한 경로가 전혀 알려지지 않았다. 이를 테면 환경적 요인이 후생유전적 변화 유발의 마스터 스위치를 켜고 할 때 실제로 그 스위치가 무엇이고 어떤 경로로 켜지게 되는지 아직 모른다는 것이다. 이는 우울증 예방에 중요한 단서를 제공할 수 있을 것이다. 둘째로, 후생유전적 변화는 많은 유전자들을 동시에 제어 혹은 조절하는데 이들 유전자 집단의 정확한 정보를 아직 완벽히 알지 못하고 있다. 우울증의 발병에 기여하는 유전자들에 대한 상세한 정보가 효과적인 치료제 혹은 치료기술의 개발에 매우 중요할 것이다. 차세대 유전체 기술의 진보에 힘입어 보다 정확하고 빠른 유전자 발굴이 가능해짐에 따라 빠른 시일 안에 후보 유전자들이 밝혀지고 이를 바탕으로 한 새롭고 더욱 효과적인 우울증 치료기술의 개발을 기대해 본다.

**중심 단어:** 우울증 · 후생유전학 · DAN 메틸화 · 크로마틴구조.

### Acknowledgments

This study was supported by a Korea Research Foundation grant, funded by the Korean Government[MOEHRD KRF-2007-331-E00021].

### Conflicts of interest

The authors have no financial conflicts of interest.

### REFERENCES

- 1) Kendler KS, Karkowski LM, Prescott CA. Causal relationship between stressful life events and the onset of major depression. Am J



- Psychiatry 1999;156:837-841.
- 2) **Gilmer WS, McKinney WT.** Early experience and depressive disorders: human and non-human primate studies. *J Affect Disord* 2003; 75:97-113.
  - 3) **Leonardo ED, Hen R.** Anxiety as a developmental disorder. *Neuropsychopharmacology* 2008;33:134-140.
  - 4) **Caldji C, Tannenbaum B, Sharma S, Francis D, Plotsky PM, Meaney MJ.** Maternal care during infancy regulates the development of neural systems mediating the expression of fearfulness in the rat. *Proc Natl Acad Sci U S A* 1998;95:5335-5340.
  - 5) **Meaney MJ.** Maternal care, stress expression, and the transmission of individual differences in gene reactivity across generations. *Annu Rev Neurosci* 2001;24:1161-1192.
  - 6) **Weaver IC, Champagne FA, Brown SE, Dymov S, Sharma S, Meaney MJ, et al.** Reversal of maternal programming of stress responses in adult offspring through methyl supplementation: altering epigenetic marking later in life. *J Neurosci* 2005;25:11045-11054.
  - 7) **Collier DA, Stöber G, Li T, Heils A, Catalano M, Di Bella D, et al.** A novel functional polymorphism within the promoter of the serotonin transporter gene: possible role in susceptibility to affective disorders. *Mol Psychiatry* 1996;1:453-460.
  - 8) **Mendlewicz J, Massat I, Souery D, Del-Favero J, Oruc L, N?then MM, et al.** Serotonin transporter 5HTTLPR polymorphism and affective disorders: no evidence of association in a large European multicenter study. *Eur J Hum Genet* 2004;12:377-382.
  - 9) **Caspi A, Sugden K, Moffitt TE, Taylor A, Craig IW, Harrington H, et al.** Influence of life stress on depression: moderation by a polymorphism in the 5-HTT gene. *Science* 2003;301:386-389.
  - 10) **McEwen BS.** Stress, sex, and neural adaptation to a changing environment: mechanisms of neuronal remodeling. *Ann N Y Acad Sci* 2010;1204:E38-E59.
  - 11) **McEwen BS, Sapolsky RM.** Stress and cognitive function. *Curr Opin Neurobiol* 1995;5:205-216.
  - 12) **Shors TJ, Seib TB, Levine S, Thompson RF.** Inescapable versus escapable shock modulates long-term potentiation in the rat hippocampus. *Science* 1989;244:224-226.
  - 13) **Banasr M, Duman RS.** Regulation of neurogenesis and gliogenesis by stress and antidepressant treatment. *CNS Neurol Disord Drug Targets* 2007;6:311-320.
  - 14) **Malberg JE, Eisch AJ, Nestler EJ, Duman RS.** Chronic antidepressant treatment increases neurogenesis in adult rat hippocampus. *J Neurosci* 2000;20:9104-9110.
  - 15) **Dranovsky A, Hen R.** Hippocampal neurogenesis: regulation by stress and antidepressants. *Biol Psychiatry* 2006;59:1136-1143.
  - 16) **Surget A, Tanti A, Leonardo ED, Laugeray A, Rainer Q, Touma C, et al.** Antidepressants recruit new neurons to improve stress response regulation. *Mol Psychiatry*;2011.
  - 17) **Dranovsky A, Picchini AM, Moadel T, Sisti AC, Yamada A, Kimura S, et al.** Experience dictates stem cell fate in the adult hippocampus. *Neuron* 2011;70:908-923.
  - 18) **Waddington CH.** The epigenotype. *Endeavour* 1942;1:18-20.
  - 19) **Bird A.** Perceptions of epigenetics. *Nature* 2007;447:396-398.
  - 20) **Dernburg AF, Karpen GH.** A chromosome RNAissance. *Cell* 2002; 111:159-162.
  - 21) **Jenuwein T.** Molecular biology. An RNA-guided pathway for the epigenome. *Science* 2002;297:2215-2218.
  - 22) **Agrawal N, Dasaradhi PV, Mohammed A, Malhotra P, Bhatnagar RK, Mukherjee SK.** RNA interference: biology, mechanism, and applications. *Microbiol Mol Biol Rev* 2003;67:657-685.
  - 23) **Ehrlich M, Gama-Sosa MA, Huang LH, Midgett RM, Kuo KC, McCune RA, et al.** Amount and distribution of 5-methylcytosine in human DNA from different types of tissues of cells. *Nucleic Acids Res* 1982;10:2709-2721.
  - 24) **Jones PA, Takai D.** The role of DNA methylation in mammalian epigenetics. *Science* 2001;293:1068-1070.
  - 25) **Guy J, Cheval H, Selfridge J, Bird A.** The Role of MeCP2 in the Brain. *Annu Rev Cell Dev Biol* 2011;27:631-652.
  - 26) **Amir RE, Van den Veyver IB, Wan M, Tran CQ, Francke U, Zoghbi HY.** Rett syndrome is caused by mutations in X-linked MECP2, encoding methyl-CpG-binding protein 2. *Nat Genet* 1999;23:185-188.
  - 27) **Chen RZ, Akbarian S, Tudor M, Jaenisch R.** Deficiency of methyl-CpG binding protein-2 in CNS neurons results in a Rett-like phenotype in mice. *Nat Genet* 2001;27:327-331.
  - 28) **Chahrour M, Jung SY, Shaw C, Zhou X, Wong ST, Qin J, et al.** MeCP2, a key contributor to neurological disease, activates and represses transcription. *Science* 2008;320:1224-1229.
  - 29) **Uchida S, Hara K, Kobayashi A, Otsuki K, Yamagata H, Hobara T, et al.** Epigenetic status of Gdnf in the ventral striatum determines susceptibility and adaptation to daily stressful events. *Neuron* 2011;69: 359-372.
  - 30) **Jenuwein T, Allis CD.** Translating the histone code. *Science* 2001; 293:1074-1080.
  - 31) **Bird A.** Molecular biology. Methylation talk between histones and DNA. *Science* 2001;294:2113-2115.
  - 32) **Kim H, Lim SW, Kim S, Kim JW, Chang YH, Carroll BJ, et al.** Monoamine transporter gene polymorphisms and antidepressant response in Koreans with late-life depression. *JAMA* 2006;296:1609-1618.
  - 33) **Guttman M, Amit I, Garber M, French C, Lin MF, Feldser D, et al.** Chromatin signature reveals over a thousand highly conserved large non-coding RNAs in mammals. *Nature* 2009;458:223-227.
  - 34) **Kanno T, Bucher E, Daxinger L, Huettel B, Böhmendorfer G, Gregor W, et al.** A structural-maintenance-of-chromosomes hinge domain-containing protein is required for RNA-directed DNA methylation. *Nat Genet* 2008;40:670-675.
  - 35) **Khalil AM, Guttman M, Huarte M, Garber M, Raj A, Rivea Morales D, et al.** Many human large intergenic noncoding RNAs associate with chromatin-modifying complexes and affect gene expression. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2009;106:11667-11672.
  - 36) **Weinberg MS, Villeneuve LM, Ehsani A, Amarzguoui M, Aagaard L, Chen ZX, et al.** The antisense strand of small interfering RNAs directs histone methylation and transcriptional gene silencing in human cells. *RNA* 2006;12:256-262.
  - 37) **McGowan PO, Sasaki A, Huang TC, Unterberger A, Suderman M, Ernst C, et al.** Promoter-wide hypermethylation of the ribosomal RNA gene promoter in the suicide brain. *PLoS One* 2008;3:e2085.
  - 38) **McGowan PO, Sasaki A, D'Alessio AC, Dymov S, Labonté B, Szyf M, et al.** Epigenetic regulation of the glucocorticoid receptor in human brain associates with childhood abuse. *Nat Neurosci* 2009;12: 342-348.
  - 39) **Poulter MO, Du L, Weaver IC, Palkovits M, Faludi G, Merali Z, et al.** GABAA receptor promoter hypermethylation in suicide brain: implications for the involvement of epigenetic processes. *Biol Psychiatry* 2008;64:645-652.
  - 40) **Ryu V, Yoo SB, Kang DW, Lee JH, Jahng JW.** Post-weaning isolation promotes food intake and body weight gain in rats that experienced neonatal maternal separation. *Brain Res* 2009;1295:127-134.
  - 41) **Murgatroyd C, Patchev AV, Wu Y, Micalé V, Bockmühl Y, Fischer D, et al.** Dynamic DNA methylation programs persistent adverse effects of early-life stress. *Nat Neurosci* 2009;12:1559-1566.
  - 42) **Liu D, Diorio J, Tannenbaum B, Caldji C, Francis D, Freedman A, et al.** Maternal care, hippocampal glucocorticoid receptors, and hypothalamic-pituitary-adrenal responses to stress. *Science* 1997;277: 1659-1662.
  - 43) **Weaver IC, Cervoni N, Champagne FA, D'Alessio AC, Sharma S, Seckl JR, et al.** Epigenetic programming by maternal behavior. *Nat Neurosci* 2004;7:847-854.
  - 44) **Roth TL, Lubin FD, Funk AJ, Sweatt JD.** Lasting epigenetic influence of early-life adversity on the BDNF gene. *Biol Psychiatry* 2009;

- 65:760-769.
- 45) **Berton O, McClung CA, Dileone RJ, Krishnan V, Renthal W, Russo SJ, et al.** Essential role of BDNF in the mesolimbic dopamine pathway in social defeat stress. *Science* 2006;311:864-868.
  - 46) **Wood SK, Walker HE, Valentino RJ, Bhatnagar S.** Individual differences in reactivity to social stress predict susceptibility and resilience to a depressive phenotype: role of corticotropin-releasing factor. *Endocrinology* 2010;151:1795-1805.
  - 47) **Krishnan V, Han MH, Graham DL, Berton O, Renthal W, Russo SJ, et al.** Molecular adaptations underlying susceptibility and resistance to social defeat in brain reward regions. *Cell* 2007;131:391-404.
  - 48) **Renthal W, Maze I, Krishnan V, Covington HE 3rd, Xiao G, Kumar A, et al.** Histone deacetylase 5 epigenetically controls behavioral adaptations to chronic emotional stimuli. *Neuron* 2007;56:517-529.
  - 49) **Tsankova NM, Berton O, Renthal W, Kumar A, Neve RL, Nestler EJ.** Sustained hippocampal chromatin regulation in a mouse model of depression and antidepressant action. *Nat Neurosci* 2006;9:519-525.
  - 50) **Covington HE 3rd, Maze I, LaPlant QC, Vialou VF, Ohnishi YN, Berton O, et al.** Antidepressant actions of histone deacetylase inhibitors. *J Neurosci* 2009;29:11451-11460.
  - 51) **Lee MG, Wynder C, Schmidt DM, McCafferty DG, Shiekhhattar R.** Histone H3 lysine 4 demethylation is a target of nonselective antidepressive medications. *Chem Biol* 2006;13:563-567.
  - 52) **Schroeder FA, Lin CL, Crusio WE, Akbarian S.** Antidepressant-like effects of the histone deacetylase inhibitor, sodium butyrate, in the mouse. *Biol Psychiatry* 2007;62:55-64.
  - 53) **Sales AJ, Biojone C, Terceti MS, Guimarães FS, Gomes MV, Joca SR.** Antidepressant-like effect induced by systemic and intra-hippocampal administration of DNA methylation inhibitors. *Br J Pharmacol* 2011;164:1711-1721.
  - 54) **LaPlant Q, Vialou V, Covington HE 3rd, Dumitriu D, Feng J, Warren BL, et al.** Dnmt3a regulates emotional behavior and spine plasticity in the nucleus accumbens. *Nat Neurosci* 2010;13:1137-1143.