

# 신경아교세포의 정상 기능과 정신장애에서 나타나는 신경아교세포 이상에 대한 고찰

경북대학교 의학전문대학원 해부학교실

이 경 민

## Neuroglial Cells : An Overview of Their Physiological Roles and Abnormalities in Mental Disorders

Kyungmin Lee, MD

Laboratory for Behavioral Neural Circuit and Physiology, Department of Anatomy, Graduate School of Medicine, Kyungpook National University, Daegu, Korea

The brain maintains homeostasis and normal microenvironment through dynamic interactions of neurons and neuroglial cells to perform the proper information processing and normal cognitive functions. Recent post-mortem investigations and animal model studies demonstrated that the various brain areas such as cerebral cortex, hippocampus and amygdala have abnormalities in neuroglial numbers and functions in subjects with mental illnesses including schizophrenia, dementia and mood disorders like major depression and bipolar disorder. These findings highlight the putative role and involvement of neuroglial cells in mental disorders. Herein I discuss the physiological roles of neuroglial cells such as astrocytes, oligodendrocytes, and microglia in maintaining normal brain functions and their abnormalities in relation to mental disorders. Finally, all these findings could serve as a useful starting point for potential therapeutic concept and drug development to cure unnatural behaviors and abnormal cognitive functions observed in mental disorders.

**Key Words** Astrocyte · Oligodendrocyte · Microglia · Mental illness.

**Received:** March 16, 2015 / **Revised:** April 10, 2015 / **Accepted:** May 15, 2015

**Address for correspondence:** Kyungmin Lee, MD

Laboratory for Behavioral Neural Circuit and Physiology, Department of Anatomy, Graduate School of Medicine, Kyungpook National University, 130 Dongdeok-ro, Jung-gu, Daegu 700-721, Korea

**Tel:** +82-53-420-4803, **Fax:** +82-53-427-1468, **E-mail:** irislkm@knu.ac.kr

## 서 론

뇌(brain)의 가장 기본적인 기능 단위는 “신경세포(neuron)”가 아니라 “신경세포-신경아교세포(neuroglial cell) 복합체”라는 1980년대의 Bogerts 등<sup>1)</sup>의 주장에도 불구하고 30여 년간 신경아교세포는 신경과학 연구분야에서 큰 주목을 받지 못하였다. 이런 맥락에서 볼 때, 최근 10여 년은 신경아교세포 연구에 있어 과히 혁명적인 시기라고 할 수 있다. 지금 우리는 별아교세포(astrocyte)가 뇌 신경세포들 간의 간격을 채워주고 이어주는 풀(glue)로서 기능한다<sup>2)</sup>는 Camillo Golgi의 주장에서 벗어나 신경세포의 기능을 직·간접적으로 지지

하고 공유한다<sup>3)</sup>는 사실을 알고 있고, 수초(myelin sheath)를 형성하는 희소돌기아교세포(oligodendrocyte)와 뇌에서 면역 기능을 담당하는 미세아교세포(microglia) 또한 뇌의 정상 기능 유지에 중요하다는 사실을 알고 있다.<sup>4,5)</sup> 이와 더불어 최근에는 신경아교세포와 주요 정신장애(mental disorders)와의 연관성, 즉 비정상적인 신경아교세포의 발현과 기능이 주요 정신장애의 발병과 증상 유발에 어떤 역할을 하는지에 대한 의문이 크게 주목을 받고 있다.

따라서, 본 종설에서는 뇌에서 관찰되는 주요 신경아교세포의 종류와 정상 기능에 대해 먼저 논하고 주요 정신장애에서 나타난 신경아교세포의 비정상적인 발현 및 기능을 밝힌

연구 내용을 중심으로 주요 정신장애와 신경아교세포의 연관성에 대해 알아보려고 한다.

## 본 론

### 신경아교세포의 정의와 종류

신경계를 구성하는 세포들 중 신경세포가 아닌 비신경세포들을 총칭하여 신경아교세포라 한다. 신경아교세포 대부분은 신경세포와 마찬가지로 신경상피세포(neuroepithelial cell)에서 발생하기 때문에 구조적 혹은 분자적인 특성면에서 신경세포와 닮은 점도 있으나,<sup>6)</sup> 여러 가지 면에서 상당히 다른 특성을 가진다. 형태학적인 면에서 신경아교세포에는 신경세포처럼 세포체에서 뻗어 나온 많은 돌기들이 있지만 신경세포처럼 축삭(axon)이나 수상돌기(dendrites)의 구분은 없고 그 기능도 다르다.<sup>2)</sup> 그리고 신경세포는 발생과정이 끝난 성체에서 특정 뇌 영역을 제외하고는 유사분열(mitosis)을 통한 증식 능력이 없는 반면 신경아교세포는 적절한 환경에서 유사분열을 통해 증식할 수 있다.<sup>7)</sup>

중추신경계에서 관찰되는 신경아교세포는 크게 세 가지로 나뉜다 : 별아교세포(astrocyte), 희소돌기아교세포(oligodendrocyte), 그리고 미세아교세포(microglia). 아래에서는 최근까지 밝혀진 각 신경아교세포의 고유 기능에 대해 설명하고자 한다.

### 별아교세포

중추신경계에서 가장 많이 존재하는 별아교세포는 뇌의 전반적인 구조를 유지하는 데 중요한 역할을 하고, 신경세포와 혈관, 혹은 신경세포들 간의 네트워크가 잘 형성되도록 도와주는 다리 역할을 함과 동시에 신경세포 네트워크를 통한 정보처리 과정이 원활하도록 돕는다.<sup>8)</sup> 또한, 별아교세포의 돌기 종말단추(end-feet)에는 포도당 전달체(glucose transporter)가 있어 별아교세포와 신경세포에 에너지를 공급하는 역할을 한다. 별아교세포 내에서 일어나는 해당과정(glycolytic process)은 재흡수(reuptake)한 글루타메이트(glutamate)를 글루타민(glutamine)으로 전환하는 과정에 필요한 에너지를 공급하는 역할을 하게 되고 그 산물인 락테이트(lactate)를 신경세포의 에너지원으로 공급한다.<sup>9)</sup> 최근에는 별아교세포가 신경세포에서 분비된 신경전달물질(neurotransmitter)을 재흡수할 뿐만 아니라 신경전달물질을 분비할 수도 있다는 것이 밝혀졌다. 별아교세포에서 분비되는 신경전달물질을 “gliotransmitter”라 부르고, 지금까지 밝혀진 바로는 glutamate, D-serine, adenosine triphosphate(ATP), gamma-aminobutyric acid(이하 GABA), prostaglandin과 brain-derived neurotro-

phic factor(이하 BDNF) 등이 있으며 이들이 분비되는 과정을 “gliotransmission”이라 한다.<sup>10-12)</sup> 지금까지 별아교세포 내 Ca<sup>2+</sup>가 gliotransmission 과정에 중요하다<sup>13)14)</sup>는 것은 잘 알려져 있으나 그 정확한 기전은 밝혀져 있지 않다.

### 희소돌기아교세포

말초신경계의 슈반세포(Schwann cell)와 유사한 역할을 하는 희소돌기아교세포는 중추신경계의 백질(white matter)과 회질(gray matter)에 고루 분포하고 수초(myelin) 형성유전자를 많이 발현하여 신경세포의 축삭을 수초화(myelination)시킴으로써 신경세포 내 전기신호전달의 효율을 높여준다.<sup>2)</sup> 그러나, 이런 고전적인 기능 외에 희소돌기아교세포는 신경계 발달과정 중 신경세포의 신경돌기가 뺏어나가는 방향을 알려주는 안내자 역할<sup>15)</sup>을 할 수 있다. 신경돌기 성장을 억제하는 단백질로 잘 알려져 있는 Nogo 단백질<sup>16)17)</sup>처럼 희소돌기아교세포-수초 당단백질(oligodendrocyte-myelin glycoprotein, 이하 OMgp) 또한 Nogo 수용체와 결합하면서 신경돌기의 성장을 억제하는 인자로 작용하여 신경돌기가 다른 방향으로 뺏어나갈 수 있도록 도와준다.<sup>15)18)</sup> OMgp와 Nogo 단백질은 Nogo 수용체 1(Nogo receptor-1, NgR1)을 통해 해마(hippocampus) 신경세포의 수상돌기 가지(dendritic spine) 형성을 억제하고 N-methyl-D-aspartate(NMDA) glutamate 수용체의 활성화에 의존적인 시냅스(synapse)의 장기 강화(long-term potentiation)를 저하시켜 신경세포의 시냅스 형성(synaptogenesis) 및 가소성(plasticity)을 조절할 수 있다는 연구 결과들이 최근에 보고되고 있다.<sup>18)</sup>

### 미세아교세포

뇌 세포의 약 5~15% 정도로 존재<sup>8)</sup>하는 미세아교세포는 포식세포(macrophage)와 함께 조혈전구세포(hematopoietic precursor cell)에서 기원하여<sup>2)</sup> 중추신경계의 면역세포로 작용하면서 면역계와 glutamate 신경전달계가 상호작용할 수 있게 도와준다.<sup>19)</sup> 신경발생 과정 중 신경세포의 사멸<sup>20)21)</sup>과 증식 및 분화<sup>22)</sup>에 관여하고 성체에서 일어나는 신경발생 과정에도 중요한 역할을 하는 것으로 알려져 있다.<sup>23)</sup> 별아교세포와 마찬가지로 미세아교세포 역시 K<sup>+</sup> 채널을 발현하고 사이토카인(cytokine)과 같은 다양한 단백질을 분비하면서 세포외 환경(extracellular milieu) 및 염증반응(inflammatory response)을 조절할 수 있다.<sup>24)</sup> 또한, BDNF, nerve growth factor(NGF) 같은 neurotrophic factor를 분비하여 신경재생(neuroregeneration)을 돕기도 한다.<sup>25)</sup> 특히, 미세아교세포에서 분비되는 BDNF는 시냅스에서 발현되는 glutamate 수용체 GluN2B와 VGluT1의 양을 증가시켜 시냅스 가소성 및 학습과 기억을 증

진시키는 데 관여하는 것으로도 알려져 있다.<sup>26)</sup> 이처럼, 미세아교세포는 면역세포로서의 기능과 신경세포를 돕고 상호작용하는 지지세포로서의 역할을 통해 뇌 기능이 정상적으로 수행될 수 있는 환경을 만들어주는 데 중요한 역할을 담당하고 있다.

### 주요 정신장애에서 나타나는 신경아교세포의 이상

주요 정신장애, 즉 조현병(schizophrenia), 기분장애(mood disorder), 혹은 인지기능장애(cognitive disorder)를 앓았던 환자의 사후검체 연구(postmortem study)를 통해 정신장애의 유발 원인과 기전을 밝혀보고자 하는 시도가 과거부터 많이 진행되었다.<sup>27)28)</sup> 이와 더불어, 유전자 연구를 통해 정신장애와 관련이 깊은 특정 유전자를 발견하고 이 유전자를 변형시킨 동물 모델(transgenic animal model)을 이용하여 정신장애의 유발 기전을 이해하고 치료법을 찾는 연구가 폭발적으로 증가하였다.<sup>29-31)</sup> 그리하여 최근에는 신경아교세포가 주요 정신장애 유발에 깊이 관련되어 있음을 보여주는 환자 혹은 동물 모델 연구 결과가 많이 보고 되고 있다.<sup>4)5)32)</sup>

### 신경아교세포와 조현병

조현병에 대한 환자와 동물 모델 연구는 편도(amygdala)와 대뇌피질(cerebral cortex)에서의 별아교세포의 비정상적인 증가<sup>33)</sup>가 조현병 유발과 관련이 깊음을 보여주었는데, 조현병 환자의 대뇌피질에서 retinoic acid-inducible gene 1(RAI-1)을 발현하는 별아교세포의 증가를 확인함으로써 시냅스 가소성과 학습에 중요한 역할을 하는 retinoic acid 관련 신호전달계의 변화가 조현병의 증상과 치료 약물에 대한 반응을 결정하는 주요 인자가 될 수 있음이 밝혀졌다.<sup>34)</sup> 희소돌기아교세포의 경우, 양적 감소와 수초 관련 유전자의 발현 감소<sup>35)36)</sup> 및 발생 단계에서의 분화 이상<sup>37)</sup>이 조현병 유발과 관련이 깊다고 알려져 있다. 조현병 유발 유전자로 잘 알려져 있는 disrupted-in-Schizophrenia-1(DISC 1)과 DISC 1 binding zinc finger(DBZ)가 발생 단계에서 희소돌기아교세포의 분화를 조절하게 되는데, 이 유전자들의 변이가 희소돌기아교세포의 분화 및 수초화 기능 이상을 유도하여 조현병을 유발할 수 있음이 제시되었다.<sup>37)</sup> 또한, (R)-[(11)C]PK11195 PET scan(ABX, Radeberg, Germany)을 이용하여 조현병 환자의 대뇌 회질에서 미세아교세포의 활성이 크게 증가되어 있음을 확인한 연구 결과를 통해 미세아교세포에 의한 염증반응이 조현병 유발에 깊이 관여되어 있다는 것을 알 수 있었다.<sup>38)</sup> 특히 미세아교세포가 사이토카인이나 염증매개물질(inflammatory mediators)을 분비하는 데 중요한 역할을 하는 미세아교세포 내 칼슘 이온 관련 신호전달계가 조현병 치료를 위한 주요 타겟

이 될 수 있다는 최근 연구 보고<sup>39)</sup>와 함께 미세아교세포 활성화제인 minocycline이 조현병 증상을 완화시킨다는 동물 모델 연구 결과<sup>40)</sup>가 조현병 유발에 대한 미세아교세포의 관련성을 뒷받침하고 있다.

### 신경아교세포와 기분장애

대표적인 기분장애인 우울증(major depressive disorder)의 경우, 환자의 대뇌피질<sup>41)</sup>과 변연계(limbic system)<sup>42)</sup>에서 별아교세포의 수적 감소가 나타났는데 이것은 신경세포의 시냅스 구조 및 glutamate 기능 이상과 에너지 대사의 불균형을 초래하여 대뇌피질과 변연계의 기능 손상을 유발할 수 있다. 이와 더불어 동물의 대뇌피질에서 별아교세포를 특이적으로 감소시킨 결과 우울증상이 나타남<sup>43)</sup>을 확인함으로써 별아교세포의 수적 감소 자체가 우울증상과 깊은 연관이 있음을 알 수 있었다. 조현병과 달리 우울증 환자의 백질에서는 희소돌기아교세포에 의한 수초화가 정상에 비해 크게 증가되어 있었고,<sup>44)</sup> 전전두피질(prefrontal cortex)에서는 미세아교세포의 양적 증가도 관찰되었다.<sup>45-47)</sup> 또한, 전전두피질에서 증가된 사이토카인 interleukin-1 beta(IL-1 $\beta$ )가 우울증을 유발하는 기전<sup>48)</sup>에서 미세아교세포의 nucleotide binding and oligomerization domain-like receptor family pyrin domain-containing 3(NLRP3) inflammasome 활성화가 직접적인 매개체로 작용할 수 있음이 우울증 동물 모델을 통해 밝혀짐<sup>49)</sup>으로써 미세아교세포의 중요성이 부각되었다. 양극성 장애(bipolar disorder)의 경우, 우울증과 반대로 희소돌기아교세포의 양적 감소<sup>35)</sup>와 관련이 있으며 미세아교세포 내 세로토닌(serotonin) 관련 신호전달계인 glycogen synthase kinase(GSK)-3 beta의 활성 변화와 염증반응의 비정상적인 활성화가 양극성 장애 유발을 촉진할 수 있다고 알려져 있다.<sup>50)</sup>

### 신경아교세포와 인지기능장애

대표적인 인지기능장애인 치매(dementia) 또한 신경아교세포의 수적 혹은 기능적 이상과 연관될 수 있음을 보여주는 연구 결과가 많이 보고되고 있다. 활성화된 별아교세포에서 분비되는 GABA는 알츠하이머 병(Alzheimer's disease)에서 기억력 저하를 촉진할 수 있고,<sup>32)</sup> 알츠하이머 병의 대표적인 특징 중 하나인 뇌 대사 저하(hypometabolism) 또한 별아교세포 내 포도당 대사 혹은 glutamate 대사의 이상에서 기인하는 것으로서 이것은 기억력 저하와 스트레스에 대한 저항성을 떨어뜨리는 기전으로 설명될 수 있다.<sup>51)</sup> 아밀로이드 베타(amyloid beta)에 의한 희소돌기아교세포와 수초의 손상은 결국 신경세포 사멸을 유도하여 알츠하이머 병에서 인지기능 저하를 유도할 수 있다.<sup>52)</sup> 또한, 대뇌피질 내 미세아교세포의

비정상적인 수적 증가 및 활성화에 의한 염증반응은 아밀로이드 베타의 발현을 증가시키고 신경세포 내 포도당 대사를 감소시켜 알츠하이머 병의 인지기능 장애를 일으킬 수 있음이 밝혀졌다.<sup>53)</sup>

## 결론

지금까지 살펴본 바대로 신경아교세포는 뇌의 항상성 유지 혹은 신경세포를 보조하는 부수적인 존재가 아니라 신경세포 혹은 다른 종류의 신경아교세포와 서로 밀접하게 상호작용하면서 정상적인 행동 및 인지기능을 유지하는 데 중요한 역할을 담당하고 있음을 알 수 있다. 또한 정신장애 환자의 사후 뇌조직과 동물 모델 연구를 통해 신경아교세포의 수적, 구조적, 혹은 기능적 이상이 정신장애와 관련되어 있음을 확인하였다. 그러나, 신경아교세포의 기능과 정신장애의 증상 유발이 어떤 기전으로 서로 관련되어 있는지에 대해서는 좀 더 많은 연구가 필요한 실정이다. 위에서 살펴본 것처럼, 뇌 기능과 정신장애를 이해함에 있어 신경세포의 역할에만 집중하는 것이 아니라 신경아교세포의 중요성 및 신경세포와 신경아교세포의 상호작용을 고려하는 것이 중요하고, 이렇게 뇌를 전체적으로 이해하려는 노력이 정신장애의 유발 원인과 새로운 치료법을 찾기 위한 시작점이 될 수 있지 않을까 사료된다.

**중심 단어:** 별아교세포 · 희소돌기아교세포 · 미세아교세포 · 정신장애.

### Acknowledgments

이 연구는 미래부 여성과학자지원사업(NRF-2013R1A1A3010216)과 국가과학자지원사업(NRF-2013R1A3A1072702) 연구비 지원에 의하여 이루어졌음.

### Conflicts of interest

The author has no financial conflicts of interest.

### REFERENCES

- 1) Bogerts B, Häntsch J, Herzer M. A morphometric study of the dopamine-containing cell groups in the mesencephalon of normals, Parkinson patients, and schizophrenics. *Biol Psychiatry* 1983;18:951-969.
- 2) Purves D. *Neuroscience*. 4th ed. Sunderland: Sinauer Associates, Inc.;2008. p.9-10.
- 3) Oberheim NA, Goldman SA, Nedergaard M. Heterogeneity of astrocytic form and function. *Methods Mol Biol* 2012;814:23-45.
- 4) Beumer W, Gibney SM, Drexhage RC, Pont-Lezica L, Doorduyn J, Klein HC, et al. The immune theory of psychiatric diseases: a key role for activated microglia and circulating monocytes. *J Leukoc Biol* 2012;92:959-975.
- 5) Haroutunian V, Katsel P, Roussos P, Davis KL, Altschuler LL, Bartzikis G. Myelination, oligodendrocytes, and serious mental illness. *Glia* 2014;62:1856-1877.
- 6) Kandel ER. *Principles of Neural Science*. 5th ed. New York: McGraw-Hill Professional;2012. p.71.
- 7) Stevenson JA, Yoon MG. Mitosis of radial glial cells in the optic tectum of adult goldfish. *J Neurosci* 1981;1:862-875.
- 8) Peters A, Palay SL, Webster HD. *The Fine Structure of the Nervous System*. New York: Oxford University Press;1991.
- 9) Laming PR, Kimelberg H, Robinson S, Salm A, Hawrylak N, Müller C, et al. Neuronal-glia interactions and behaviour. *Neurosci Biobehav Rev* 2000;24:295-340.
- 10) Hamilton NB, Attwell D. Do astrocytes really exocytose neurotransmitters? *Nat Rev Neurosci* 2010;11:227-238.
- 11) Zorec R, Araque A, Carmignoto G, Haydon PG, Verkhratsky A, Parpura V. Astroglial excitability and gliotransmission: an appraisal of Ca<sup>2+</sup> as a signalling route. *ASN Neuro* 2012;4. pii: e00080. doi: 10.1042/AN20110061.
- 12) Lee M, Schwab C, McGeer PL. Astrocytes are GABAergic cells that modulate microglial activity. *Glia* 2011;59:152-165.
- 13) Volterra A, Meldolesi J. Astrocytes, from brain glue to communication elements: the revolution continues. *Nat Rev Neurosci* 2005;6:626-640.
- 14) Araque A, Carmignoto G, Haydon PG, Oliet SH, Robitaille R, Volterra A. Gliotransmitters travel in time and space. *Neuron* 2014;81:728-739.
- 15) Wang KC, Koprivica V, Kim JA, Sivasankaran R, Guo Y, Neve RL, et al. Oligodendrocyte-myelin glycoprotein is a Nogo receptor ligand that inhibits neurite outgrowth. *Nature* 2002;417:941-944.
- 16) Chen MS, Huber AB, van der Haar ME, Frank M, Schnell L, Spillmann AA, et al. Nogo-A is a myelin-associated neurite outgrowth inhibitor and an antigen for monoclonal antibody IN-1. *Nature* 2000;403:434-439.
- 17) Prinjha R, Moore SE, Vinson M, Blake S, Morrow R, Christie G, et al. Inhibitor of neurite outgrowth in humans. *Nature* 2000;403:383-384.
- 18) Raiker SJ, Lee H, Baldwin KT, Duan Y, Shrager P, Giger RJ. Oligodendrocyte-myelin glycoprotein and Nogo negatively regulate activity-dependent synaptic plasticity. *J Neurosci* 2010;30:12432-12445.
- 19) Steiner J, Bogerts B, Sarnyai Z, Walter M, Gos T, Bernstein HG, et al. Bridging the gap between the immune and glutamate hypotheses of schizophrenia and major depression: Potential role of glial NMDA receptor modulators and impaired blood-brain barrier integrity. *World J Biol Psychiatry* 2012;13:482-492.
- 20) Wakselman S, Béchade C, Roumier A, Bernard D, Triller A, Bessis A. Developmental neuronal death in hippocampus requires the microglial CD11b integrin and DAPI2 immunoreceptor. *J Neurosci* 2008;28:8138-8143.
- 21) Dalmau I, Finsen B, Tønder N, Zimmer J, González B, Castellano B. Development of microglia in the prenatal rat hippocampus. *J Comp Neurol* 1997;377:70-84.
- 22) Morgan SC, Taylor DL, Pockock JM. Microglia release activators of neuronal proliferation mediated by activation of mitogen-activated protein kinase, phosphatidylinositol-3-kinase/Akt and delta-Notch signalling cascades. *J Neurochem* 2004;90:89-101.
- 23) Sierra A, Encinas JM, Deudero JJ, Chancey JH, Enikolopov G, Overstreet-Wadiche LS, et al. Microglia shape adult hippocampal neurogenesis through apoptosis-coupled phagocytosis. *Cell Stem Cell* 2010;7:483-495.
- 24) Kreutzberg GW. Microglia: a sensor for pathological events in the CNS. *Trends Neurosci* 1996;19:312-318.
- 25) Kirkham M, Berg DA, Simon A. Microglia activation during neuroregeneration in the adult vertebrate brain. *Neurosci Lett* 2011;497:11-16.
- 26) Welberg L. Synaptic plasticity: a synaptic role for microglia. *Nat Rev Neurosci* 2014;15:69.
- 27) Ongür D, Drevets WC, Price JL. Glial reduction in the subgenual prefrontal cortex in mood disorders. *Proc Natl Acad Sci U S A* 1998;95:13290-13295.



- 28) **Uranova NA, Vostrikov VM, Orlovskaya DD, Rachmanova VI.** Oligodendroglial density in the prefrontal cortex in schizophrenia and mood disorders: a study from the Stanley Neuropathology Consortium. *Schizophr Res* 2004;67:269-275.
- 29) **Jones CA, Watson DJ, Fone KC.** Animal models of schizophrenia. *Br J Pharmacol* 2011;164:1162-1194.
- 30) **Malki K, Pain O, Tosto MG, Du Rietz E, Carboni L, Schalkwyk LC.** Identification of genes and gene pathways associated with major depressive disorder by integrative brain analysis of rat and human prefrontal cortex transcriptomes. *Transl Psychiatry* 2015;5:e519.
- 31) **Götz J, Ittner LM.** Animal models of Alzheimer's disease and frontotemporal dementia. *Nat Rev Neurosci* 2008;9:532-544.
- 32) **Jo S, Yarishkin O, Hwang YJ, Chun YE, Park M, Woo DH, et al.** GABA from reactive astrocytes impairs memory in mouse models of Alzheimer's disease. *Nat Med* 2014;20:886-896.
- 33) **Pantazopoulos H, Woo TU, Lim MP, Lange N, Berretta S.** Extracellular matrix-glia abnormalities in the amygdala and entorhinal cortex of subjects diagnosed with schizophrenia. *Arch Gen Psychiatry* 2010;67:155-166.
- 34) **Haybaeck J, Postruznik M, Miller CL, Dulay JR, Llenos IC, Weis S.** Increased expression of retinoic acid-induced gene 1 in the dorso-lateral prefrontal cortex in schizophrenia, bipolar disorder, and major depression. *Neuropsychiatr Dis Treat* 2015;11:279-289.
- 35) **Tkachev D, Mimmack ML, Ryan MM, Wayland M, Freeman T, Jones PB, et al.** Oligodendrocyte dysfunction in schizophrenia and bipolar disorder. *Lancet* 2003;362:798-805.
- 36) **Vostrikov V, Uranova N.** Age-related increase in the number of oligodendrocytes is dysregulated in schizophrenia and mood disorders. *Schizophr Res Treatment* 2011;2011:174689.
- 37) **Miyata S, Hattori T, Shimizu S, Ito A, Tohyama M.** Disturbance of oligodendrocyte function plays a key role in the pathogenesis of schizophrenia and major depressive disorder. *Biomed Res Int* 2015; 2015:492367.
- 38) **van Berckel BN, Bossong MG, Boellaard R, Kloet R, Schuitmaker A, Caspers E, et al.** Microglia activation in recent-onset schizophrenia: a quantitative (R)-[11C]PK11195 positron emission tomography study. *Biol Psychiatry* 2008;64:820-822.
- 39) **Mizoguchi Y, Kato TA, Horikawa H, Monji A.** Microglial intracellular Ca(2+) signaling as a target of antipsychotic actions for the treatment of schizophrenia. *Front Cell Neurosci* 2014;8:370.
- 40) **Mattei D, Djodari-Irani A, Hadar R, Pelz A, de Cossío LF, Goetz T, et al.** Minocycline rescues decrease in neurogenesis, increase in microglia cytokines and deficits in sensorimotor gating in an animal model of schizophrenia. *Brain Behav Immun* 2014;38:175-184.
- 41) **Gosselin RD, Gibney S, O'Malley D, Dinan TG, Cryan JF.** Region specific decrease in glial fibrillary acidic protein immunoreactivity in the brain of a rat model of depression. *Neuroscience* 2009;159: 915-925.
- 42) **Althuler LL, Abulseoud OA, Foland-Ross L, Bartzokis G, Chang S, Mintz J, et al.** Amygdala astrocyte reduction in subjects with major depressive disorder but not bipolar disorder. *Bipolar Disord* 2010; 12:541-549.
- 43) **Banasr M, Duman RS.** Glial loss in the prefrontal cortex is sufficient to induce depressive-like behaviors. *Biol Psychiatry* 2008;64: 863-870.
- 44) **Williams MR, Sharma P, Fung KL, Pearce RK, Hirsch SR, Maier M.** Axonal myelin increase in the callosal genu in depression but not schizophrenia. *Psychol Med* 2015 Feb 25 [Epub]. <http://dx.doi.org/10.1017/S0033291715000136>.
- 45) **Frick LR, Williams K, Pittenger C.** Microglial dysregulation in psychiatric disease. *Clin Dev Immunol* 2013;2013:608654.
- 46) **Bayer TA, Buslei R, Havas L, Falkai P.** Evidence for activation of microglia in patients with psychiatric illnesses. *Neurosci Lett* 1999; 271:126-128.
- 47) **Steiner J, Walter M, Gos T, Guillemin GJ, Bernstein HG, Sarnyai Z, et al.** Severe depression is associated with increased microglial quinolinic acid in subregions of the anterior cingulate gyrus: evidence for an immune-modulated glutamatergic neurotransmission? *J Neuroinflammation* 2011;8:94.
- 48) **Gądek-Michalska A, Tadeusz J, Rachwalska P, Bugajski J.** Cytokines, prostaglandins and nitric oxide in the regulation of stress-response systems. *Pharmacol Rep* 2013;65:1655-1662.
- 49) **Pan Y, Chen XY, Zhang QY, Kong LD.** Microglial NLRP3 inflammasome activation mediates IL-1 $\beta$ -related inflammation in prefrontal cortex of depressive rats. *Brain Behav Immun* 2014;41:90-100.
- 50) **Watkins CC, Sawa A, Pomper MG.** Glia and immune cell signaling in bipolar disorder: insights from neuropharmacology and molecular imaging to clinical application. *Transl Psychiatry* 2014;4:e350.
- 51) **Tarczyk MA, Nagel DA, Rhein Parri H, Tse EH, Brown JE, Coleman MD, et al.** Amyloid  $\beta$  1-42 induces hypometabolism in human stem cell-derived neuron and astrocyte networks. *J Cereb Blood Flow Metab* 2015 Apr 8 [Epub]. <http://dx.doi.org/10.1038/jcbfm.2015.58>.
- 52) **Desai MK, Mastrangelo MA, Ryan DA, Sudol KL, Narrow WC, Bowers WJ.** Early oligodendrocyte/myelin pathology in Alzheimer's disease mice constitutes a novel therapeutic target. *Am J Pathol* 2010;177:1422-1435.
- 53) **Fan Z, Aman Y, Ahmed I, Chetelat G, Landeau B, Ray Chaudhuri K, et al.** Influence of microglial activation on neuronal function in Alzheimer's and Parkinson's disease dementia. *Alzheimers Dement* 2014 Sep 16 [Epub]. <http://dx.doi.org/10.1016/j.jalz.2014.06.016>.