

Mammalian Target of Rapamycin 신호전달체계와 우울증

인제대학교 의과대학 해운대백병원 정신건강의학교실,¹ 인제대학교 의과대학 백인제기념임상의학연구소 신경과학연구부,² 인제대학교 일반대학원 융합의과학 뇌과학전공³

이정구^{1,2,3} · 서미경² · 박성우^{2,3} · 김영훈^{1,2,3}

Mammalian Target of Rapamycin Signaling Pathways and Depression

Jung Goo Lee, MD,^{1,2,3} Mi Kyong Seo, PhD,² Sung Woo Park, PhD,^{2,3} Young Hoon Kim, MD^{1,2,3}

¹Department of Psychiatry, Haeundae Paik Hospital and College of Medicine, Inje University, Busan, Korea

²Paik Institute for Clinical Research, Inje University College of Medicine, Busan, Korea

³Department of Health Science and Technology, Graduate School of Inje University, Busan, Korea

Depression is a complicated psychiatric illness with severe consequences. Despite recent advanced achievements of molecular neurobiology, pathophysiology of depression has not been well elucidated. Among new findings of pathophysiology of depression, the possible fast antidepressant effect by N-methyl-D-aspartate receptor antagonist, such as ketamine, is regarded as a promising treatment target of depression. Ketamine stimulates the mammalian target of rapamycin (mTOR) signaling pathway and activation of mTOR signaling pathway may be a key mechanism of the antidepressant effect of ketamine. Thus, this review describes the role of mTOR signaling in the pathophysiology of depression and developing a new treatment target of depression.

Key Words Depression · Mammalian target of rapamycin · N-methyl-D-aspartate receptor · Ketamine · Pathophysiology.

Received: January 25, 2016 / Revised: February 4, 2016 / Accepted: February 11, 2016

Address for correspondence: Jung Goo Lee, MD

Department of Psychiatry, Haeundae Paik Hospital and College of Medicine, Inje University, 875 Haeun-daero, Haeundae-gu, Busan 48108, Korea

Tel: +82-51-797-3304, Fax: +82-51-894-6709, E-mail: iybihwc@naver.com

서론

우울증(depression)은 다양한 원인으로 인해 유발되며 심각한 결과를 일으킨다고 알려진 뇌 질환이다. 우울증 환자들에서는 우울한 기분을 비롯한 쾌감상실(anhedonia), 과민성, 집중력 저하, 식욕부진 그리고 수면장애 등의 다양한 증상들이 관찰된다. 또한 우울증은 관상동맥질환과 제2형 당뇨병과 같은 질환의 발생과도 연관성이 있으며, 만성적인 내과 질환의 예후를 더욱 나쁘게 만들기도 한다.¹⁾ 이러한 만성적이고 지속적인 우울증의 특징 때문에 우울증 환자들에서 질환에 대한 부담이 커지게 되고 장애도 나타나게 된다.¹⁾

높은 유병률로 인해 우울증이 미치는 영향이 크에도 불구하고 우울증의 병태생리(pathophysiology)는 다른 만성 질환에 비하여 잘 알려져 있지 않다. 이런 현상에 대한 이유를 생각해보면, 첫째, 실제 인간의 뇌 안에서 발생하는 병리적 현

상을 관찰하는 것이 아주 힘들다는 것이다. 현재 뇌의 병리 현상을 관찰할 수 있는 방법으로 사후연구와 뇌영상 촬영방법이 있지만 이들 모두 많은 한계점을 가지고 있다. 그리고 이러한 연구 방법들을 통해서 뇌 안의 일부 영역의 활동성 변화를 알고, 뇌 기능 이상에 대한 중요한 사실을 알게 된다고 하더라도, 우울증의 다양한 증상들을 설명하기에는 부족하다.²⁾ 또한 일부 동물모델 실험을 통해 우울증의 신경회로에 대한 새로운 사실들을 알게 되었지만 그 정보를 실제 우울증 환자들에게 적용하기에는 무리가 있다. 둘째, 대부분의 우울증은 명확한 원인을 찾을 수 없기 때문에 발생원인에 대해 잘 모른다는 것이다. 스트레스를 유발하는 생활사건, 내분비 대사 이상, 암, 약물 부작용 등은 위험요인들 중 하나일 뿐이다. 유전학적 상관연구에서도 우울증의 복잡성 때문에 확실한 유전적 요인을 발견하지 못하고 있으며, 동물모델 실험에서도 우울증을 유발하는 “우울증 유전자”는 아직 밝혀지지

않았다.³⁾ 다만 유전적 소인과 스트레스성 일상 사건들과 같은 환경적 위험요소가 일부 환자들에게 있어서 우울증 증상을 유발한다는 것과 환자들이 스트레스가 높은 환경을 찾는 성향이 전해지는 것으로 보아 우울증을 유발시키는 유전요인이 있을 것으로 추정된다.⁴⁾

우울증의 공식적인 진단은 주관적이며 일정기간 동안 환자의 기능에 심각한 손상을 주는 일부 증상들의 범주화(categorization)를 토대로 이뤄진다는 특징이 있다. 이러한 진단기준은 우울증에서 중복진단(comorbidity)이 가능한 불안장애의 진단과도 중복되는 면이 있다. 그러므로 주요우울삽화로 시작한 환자들 중에서 나중에 조증(mania) 삽화가 있는 환자의 경우에는 양극성 장애로 다른 진단이 내려진다. 이러한 증상에 중점을 둔 진단적 접근은 신경영상검사나 사후검사 그리고 전장유전체 연관분석(genome-wide association study)을 통한 질환의 병태생리 분석을 어렵게 만들 수 있다. 이와 같이 아직까지는 우울증의 명확한 병태생리를 파악하지 못하고 있다.

그러나 최근에 분자생물학, 유전학의 발전과 새로운 연구 방법의 도입으로 우울증의 병태생리에 대한 새로운 사실들을 알게 되었고, 실제 임상에도 적용을 하기 위한 노력들이 시도 되고 있다. 이에 저자들은 본 글에서 우울증의 분자생물학적 원인과 치료 목표로 새롭게 각광받고 있는 mammalian target of rapamycin(이하 mTOR) 신호전달체계에 대한 연구결과들을 정리하고자 하였다.

mTOR 신호전달

최근 들어서 사용되고 있는 약물의 새로운 용도와 기전이 밝혀지거나 이전에는 설명이 되지 않던 우울증의 신경생물학적 기전에 대한 새로운 발견들이 소개되고 있다. N-methyl-D-aspartate(이하 NMDA) 수용체의 비선택적 길항제(nonselective antagonist)인 케타민(ketamine)이 전임상 및 임상실험 결과가 보고되었다. 케타민을 기존의 항우울제에 반응을 보이지 않던 우울증 환자에게 마취 이하의 농도로 정맥주사를 하였을 때 우울증 증상들이 급속하게 감소되는 것이 관찰되었다.⁵⁾

케타민의 항우울작용은 동물실험을 통해서도 확인이 되었다. 케타민은 강제수영검사(forced swimming test, 이하 FST)에서 부동자세(immobility) 시간을 줄여줄 뿐만 아니라, 해마(hippocampus)에서 brain-derived neurotrophic factor(이하 BDNF)의 발현을 증가시켰다.⁶⁾ 또 다른 연구로 Li 등⁷⁾은 케타민의 빠른 항우울효과를 밝히기 위해 시냅스 가소성(plasticity)에 대한 빠른 영향과 그에 따른 변화를 일으키는 세포 신호전달체계를 조사하였다. 케타민이 마취제로 사용되는 농도보다 훨씬 낮은 농도에서 항우울효과를 보였으며, 쥐의 전전

두엽(prefrontal cortex)에서 단백질 합성을 조절하는 mTOR을 비롯하여 하위 신호체계인 eukaryotic initiation factor 4E-binding protein 1(이하 4E-BP-1), p70S6 kinase(이하 p70S6K)를 30분부터 2시간까지 인산화시키고 mTOR과 성장인자 신호전달을 연계하는 상위 신호체계인 extracellular-signal-regulated kinase(이하 ERK), protein kinase B(이하 Akt)를 활성화시켰다. mTOR 활성화는 새로운 시냅스의 형성, 성숙과 기능에 필요하므로 시냅스 단백질 발현을 조사한 결과 케타민에 의해 synapsin 1(이하 SYN1), postsynaptic density protein 95(이하 PSD-95)와 glutamate receptor 1(이하 GluR1)이 2시간부터 증가하였다.

mTOR은 단백질 인산화 효소(protein kinase)의 활성을 가지고 있으며 이 활성은 주로 세포 외부의 영양상태와 성장인자에 의해 조절되며 신경회로 및 행동적 장기조절에 있어서 중심적 역할을 하는 단백질 합성과정을 비롯한 세포성장(cell growth), 세포분화(cell differentiation), 세포사멸(apoptosis), 세포생존(cell survival), 전사(transcription) 등 세포 내의 필수 과정의 조절에 관여한다고 알려져 있다.⁸⁾

mTOR 복합체(complex)는 mTOR1 복합체(mTOR1)와 mTOR2 복합체(mTOR2)로 분류되며, mTOR1 복합체(mTORC1)는 성장인자(growth factor), 아미노산(amino acid), 에너지(energy) 등에 의해 활성이 되어 단백질과 지질의 합성을 촉진시킨다. 그리고 세포 소기관들의 생성을 촉진하여 세포 성장과 증식에 관여하며 자기소화작용(autophagy)을 제한하여 세포 내 이화작용을 조절한다. 이 뿐만 아니라 4E-BP-1과 p70S6K를 인산화시켜 단백질 합성을 조절하지만 스트레스로 인해 이들 활성이 억제된다.⁸⁾ mTOR2 복합체(mTORC2)는 성장인자에 의해서 활성이 이루어지며 mTORC2의 작용 기전은 mTORC1보다 잘 알려져 있지는 않지만 주로 세포골격 조직화(cytoskeletal organization)와 액틴 리모델링(actin remodeling) 작용에 관여하는 것으로 추정되고 있다.⁸⁾

이와 같은 mTOR 신호전달체계가 우울증의 병태생리와 새로운 항우울제 개발에 있어서 중요성이 부각되고 있지만, 아직 국내에는 mTOR 신호전달체계에 대한 연구는 많지 않은 실정이다. 그리고 케타민의 임상적 효과를 통해서 우울증의 새로운 신경회로와 하부의 신호전달체계를 밝히고 NMDA 수용체가 우울증 발생과 항우울제의 치료효과에 어떻게 작용을 하는지에 대해서는 연구가 필요하다.

전임상 연구결과를 통한 우울증의 발생과 mTOR 신호전달체계의 연관성

몇몇의 세포신호전달체계의 활성화가 세포의 생존과 기분

조절에 중요한 역할을 한다고 알려진 시냅스의 신호전달(neurotransmission)과 가소성을 일으킨다고 알려져 왔다.⁹⁾ 하지만 최근 몇 년 동안에는 mTOR 신호전달(mTOR signaling)의 기분조절에 있어 중요한 역할을 한다는 것이 밝혀졌다. mTOR 신호전달의 감소가 우울증 동물모델을 이용한 연구에서 확인되었다. 특히 우울증 환자에게서 생기는 신경생화학적 변화와 유사한 변화를 유발시키는 스트레스 모델인 장기간 예측 불가능한 스트레스(chronic unpredictable stress, 이하 CUS) 모델을 이용한 연구에서 mTOR의 신호전달의 변화가 관찰되었다. 장기간의 CUS는 설치류에게서 우울증 환자의 증상인 쾌감상실과 유사한 손상된 보상 현저성(impaired reward salience)을 일으키는 것으로 알려져 있다.¹⁰⁾ CUS에 노출된 설치류에서 관찰되는 우울행동은 전전두엽, 해마 그리고 편도체(amygdala)에서 인산화된 mTOR의 감소와 mTOR 신호전달의 하위 요소인 p70S6K의 인산화 정도의 감소와 연관이 있는 것으로 알려졌다. 그리고 mTOR 유전자를 제거한 생쥐에게서는 CUS에 의해서 발생한 우울행동과 거의 유사한 행동이 관찰이 되었다.¹¹⁾¹²⁾

배양된 생쥐의 신경세포에 연속적으로 코르티코스테로이드(corticosteroid)를 주었을 때도 mTOR의 인산화 정도가 감소되는 것도 확인이 되었다. 하지만 10일 동안 쥐에게 구속 스트레스(restraint stress)를 주었을 때는 오히려 해마에서 mTOR의 발현이 증가되는 것도 관찰되었다.¹³⁾ 쥐의 태생기 때에 클로미프라민(clomipramine)을 투여하여도 우울증 증상이 관찰이 되는데, 이러한 경우에도 해마, 시상하부(hypothalamus)와 전전두엽에서 mTOR 하위 효과기(effector)인 p70S6K의 인산화 정도가 감소되어 있었다. 종합하여 보면, mTOR 신호전달의 활성화와 우울증은 연관관계가 있다고 보여진다.¹⁴⁾

mTOR 신호전달의 활성화가 항우울효과를 나타낸다고 알려져 있는데 이에 대하여 가장 대표적인 연구는 Li 등⁷⁾이 발표한 연구이다. 이 연구에서 연구자들은 단 1회의 케타민 투여가 2시간 이내에 mTOR 신호전달을 활성화시키고 전전두엽에서 시냅스 단백질의 발현을 증가시키고 시냅스 단백질의 농도와 활성도는 24시간까지 증가시킴을 관찰하였다. 또한 반복되는 스트레스에 의해서 신경세포의 퇴행이 발생하고 시냅스 연결이 감소된 것을 케타민이 복원을 시키는 것도 확인하였다. 케타민의 항우울효과와 전전두엽에서 시냅스단백질의 발현을 증가시키는 효과는 mTOR 신호전달에 활성화에 의해서 이뤄짐을 확인을 하였는데 이는 mTOR의 활성화를 억제하는 라파마이신(rapamycin)을 투여하면 항우울효과와 전전두엽에서 시냅스 단백질의 발현이 감소가 되는 것도 관찰하였다.⁷⁾¹⁵⁾ 결국 케타민의 빠른 항우울효과 작용은 mTOR

신호전달의 활성화와 연관이 있다고 생각할 수 있다.

케타민의 급속 투여는 쥐의 해마에서 BDNF와 인산화된 mTOR의 발현을 증가시키고 FST에서 항우울효과를 나타내는 것이 관찰되었다.¹⁶⁾ 또한 Zhou 등¹⁷⁾의 연구결과에 의하면 해마뿐만 아니라 전전두엽에서도 mTOR의 인산화와 BDNF의 발현이 증가함이 확인되었다. 이러한 케타민에 의한 mTOR의 인산화와 BDNF의 발현이 α -amino-3-hydroxy-5-methyl-4-isoxazolepropionic acid(이하 AMPA) 수용체 길항제인 NBQX에 의해서 감소가 되는 것도 확인이 되었다. 또한 케타민에 의한 해마와 전전두엽의 인산화된 mTOR와 BDNF 발현의 증가가 AMPA 수용체 효현제(agonist)인 CX546에 의해서 강화되는 것도 확인이 되었다.¹⁸⁾ 이러한 결과들을 종합하여 보면 설치류에서 케타민의 항우울효과는 해마와 전전두엽의 AMPA 수용체의 활성화를 통한 mTOR과 BDNF의 발현의 증가와 연관이 있다고 생각해볼 수 있다.

케타민을 배양신경세포에 처치하면 BDNF의 발현을 증가시키지만 AMPA 수용체를 차단시키면 BDNF의 발현이 줄어드는 것을 확인하였고, BDNF 항체를 전전두엽전 투여하면 FST에서 케타민의 항우울효과가 줄어드는 것을 확인하였다.¹⁹⁾ 케타민을 통한 NMDA 수용체의 차단은 mTOR 신호전달을 활성화시키며, 진핵신장인자2(eukaryotic elongation factor 2, eEF2) 인산화 효소를 비활성화시켜 BDNF의 발현을 증가시킨다.¹⁹⁾

해마 또는 전전두엽에서 글루타민(glutamate) 신호전달을 조절하고 mTOR의 활성화를 촉진시켜서 항우울효과를 나타내는 다른 물질에 대한 연구결과도 보고가 되고 있다. 아스코르빈산(ascorbic acid)은 항산화 효과를 가지고 있으며 글루타민에 의한 신경독성을 막아줘서 동물모델 실험에서는 항우울효과가 있는 것으로 알려져 있다.²⁰⁾²¹⁾ 생쥐의 해마에서 아스코르빈산은 mTOR 신호전달의 하위 단백질인 p70S6K의 인산화를 촉진시킨다. 인산화된 p70S6K는 시냅스 단백질인 PSD-95의 발현을 1시간 이내로 증가시킨다. 아스코르빈산의 이러한 항우울효과는 라파마이신 투여로 인하여 사라지는 것도 확인되었다.²²⁾

아스코르빈산과 유사하게 mTOR 신호전달에 영향을 미쳐서 항우울효과를 낸다고 알려진 것에는 크레아틴(creatine)이 있다. 크레아틴은 NMDA 수용체 억제작용과 nuclear factor (erythroid-derived 2)-like 2(Nrf2)/heme oxygenase 1(HO-1), glutathione peroxidase(GPx), mTOR의 신호활성 그리고 glycogen synthase kinase-3(이하 GSK-3) 억제 작용으로 항우울효과를 나타내는 것으로 밝혀졌다.²³⁾ 크레아틴은 mTOR 신호전달의 하위 단백질인 p70S6K의 인산화를 증가시키고 상위 단백질인 Akt의 발현도 증가시켜 항우울효과가 나타나

는 것으로 알려져 있으며 라파마이신이 크레아틴의 항우울 효과를 감소시키는 것이 확인되었다.

최근에는 NMDA 수용체를 직접적으로 억제시키는 아연(zinc)도 mTOR 신호활성화를 촉진시켜서 항우울효과를 나타낼 수 있다고 알려져 있다.²⁴⁾ 아스코르빈산, 구아노신(guanosine), 크레아틴, 아연뿐만 아니라 에리스로포이에틴(erythropoietin), 스코폴라민(scopolamine)과 같은 약물도 mTOR 신호전달을 조절하여 항우울효과를 나타낼 수 있다. 에리스로포이에틴과 무스카린 수용체(muscarinic receptor) 길항제인 스코폴라민이 FST에서 항우울효과도 있으며, 이러한 항우울효과를 라파마이신이 없애는 것이 확인되었다.²⁵⁾ 에리스로포이에틴은 성체(adult)에서 해마의 신경세포생성을 촉진시키며 스코폴라민은 케타민과 유사하게 글루탐산(glutamic acid)의 신호전달을 활성화시키고 시냅스생성을 증가시키는 것으로 알려져 있다.²⁵⁾

Metabotropic glutamate(이하 mGlu) 2/3 수용체 길항제인 LY341495도 급속하게(1시간 이내) mTOR 신호전달체계를 활성화시키고 시냅스 단백질의 발현(24시간 이내)을 증가시키는 것이 확인되었는데 이는 케타민의 효과와도 매우 유사하다.²⁶⁾ LY341495에 의해 활성화된 mTOR 신호전달의 활성화와 FST에서 확인된 항우울효과는 라파마이신에 의해서 감소를 하였다.²⁶⁾ 하지만 라파마이신은 mGlu2/3 수용체 길항제인 MGS00039와 LY341495에 의한 지속적인 항우울효과를 약화시키는 것으로 확인이 되었으며, 이는 mGlu2/3 수용체 길항제에 의한 지속적인 항우울효과는 mTOR 신호전달에 의해서 발생함을 추정하여 볼 수 있다.²⁷⁾

최근의 연구에 의하면 mGlu7 길항제인 AMN082도 쥐를 가지고 시행한 연구의 FST에서 1시간 이내에 항우울효과가 확인이 되고 mTOR와 P70S6K의 발현을 증가시키는 것이 확인이 되었다. 본 연구에서는 또한 전전두엽에서 SYN1과 GluR1의 발현도 증가함이 확인되었다.²⁸⁾

mTOR 신호전달 활성화와 빠른 항우울효과의 연관성에 대해서 살펴보면 글라이신(glycine) 결합 부위에 작용하는 NMDA 수용체 길항제인 7-Chlorokynurenic acid(이하 7-CTKA)도 항우울효과를 가지고 있다고 알려져 있다. 7-CTKA의 항우울효과는 mTOR 신호전달의 강화뿐만 아니라 GSK-3의 인산화를 통하여 쥐의 내측전두엽(medial prefrontal cortex)에서 시냅스 후 단백질의 발현을 시키는 것에 의해서 나타난다고 한다.¹¹⁾ NMDA 수용체의 글라이신 결합 부위의 부분 효현제(partial agonist)인 rapastinel(이하 GLYX-13)도 만성 경도스트레스(chronic mild stress)에 의해서 감소된 Akt와 mTOR이 발현을 증가시키는 것이 확인되었고 라파마이신이 GLYX-13의 항우울효과를 감소시키는 것도 확인되었다.²⁹⁾

임상 연구결과를 통한 우울증의 발생과 mTOR 신호전달체계의 연관성

Jernigan 등³⁰⁾은 사후연구를 통하여 12명의 우울증 환자와 12명의 대조군의 전전두엽에서 mTOR 신호전달의 활성화 정도와 p70S6K, eukaryotic translation initiation factor 4B(eIF4E), eukaryotic translation initiation factor 4B(이하 eIF4B) 등의 mTOR 하위 단백질의 발현 정도를 조사하였다. 이 연구결과에 의하면 대조군에 비하면 우울증 환자의 전전두엽에서 mTOR, p70S6K, eIF4B, 그리고 인산화 eIF4B의 발현이 감소하였음을 확인하였다.³⁰⁾ 이는 우울증 환자에게서 감소된 mTOR 신호전달이 시냅스 단백질의 발현도 감소시켰음을 추정하게 한다. 양극성 우울증 환자들을 대상으로 한 연구에서도 이와 유사한 결과가 확인이 되었는데, 양극성 우울증 환자의 혈액에서 mTOR messenger RNA(이하 mRNA)와 Akt mRNA의 발현이 정상대조군에 비해서 감소가 되었음을 확인하였다.³¹⁾

사후연구에 의하면 우울증 환자의 전전두엽의 브로드만 영역 10(Brodman's area 10, 이하 BA10)에서 NMDA 수용체의 아단위(subunit)인 NMDA receptor subtype 2A(이하 NR2A)와 NMDA receptor subtype 2B(NR2B)과 PSD-95의 발현이 정상 대조군에 비해서 감소되어 있었다.³²⁾ 하지만 일부 우울증 환자의 편도체에서는 NR2A와 PSD-95가 증가되어 있었다.³³⁾ BA10 영역은 정보를 계획하고 통합하는 수행기능과 관련이 있을 뿐더러 보상과 강화 기전과도 관련이 있기 때문에 BA10 영역이 기분 조절과 연관성이 있다고 여겨지고 있다. 또 다른 사후 연구에 의하면 우울증 환자에게서 대조군과 비교를 하여 해마의 치상회(dentate gyrus)와 CA1에서 mitogen-activated protein kinase(이하 MAPK) phosphatase-1(이하 MKP-1)의 발현이 증가가 되고 MAPK-activated protein kinase 2(MAPKAPK2)가 CA1영역에서 감소되어 있고 ERK2가 치상회에서 감소되어 있음이 확인되었다.³⁴⁾³⁵⁾ MKP-1이 mTOR의 상위조절 단백질인 MAPK의 음성 조절 인자이기 때문에 MKP-1의 발현 증가는 우울증 환자의 해마와 전전두엽에서 mTOR 신호전달 억제를 시켰다고 생각할 수 있다.

임상연구에서 mTOR 신호전달 활성화가 항우울효과를 유발시킨 연구결과들도 최근에 보고되고 있다. 케타민을 정맥 주사로 투여받은 우울증 환자들에게서 대조군에 비해서 빠른 항우울효과가 확인되었다.³⁶⁾ Lapidus 등³⁷⁾이 시행한 위약 대조군 연구에서 케타민을 50 mg 2회 투여받은 우울증 환자들이 대조군에 비해서 우울증 증상이 현저하게 감소되는 것이 관찰되었다.

mTOR가 새로운 항우울제 치료 목표가 되는 것에 대한 제한점

여러 연구들에 의하면 mTOR 활성 억제는 뇌전증, 인지 기능 장애, 암치료 그리고 이식 거부 반응 억제 효과가 있다고 알려져 있다. 하지만 mTOR 활성은 항우울효과와 신경세포 재생 효과도 나타낸다.³⁸⁾ 종종 우울 증상이 mTORC1의 활성이 억제되어야 할 뇌전증, 알츠하이머형 치매, 그리고 암 환자에게서 나타나기 때문에 이런 경우에는 mTOR 활성화 치료가 제한점을 가지게 된다. 그리고 mTOR을 활성화시키는 케타민과 같은 글루탐산 약물(glutamatergic agents)들은 의존이나 정신병적 증상을 유발시킬 수 있기 때문에 지속적인 치료제로 사용할 수 없다. 이러한 제한점들을 고려하면 안전하고 오랜 기간 동안 사용이 가능한 mTOR 활성 약물의 개발이 꼭 필요하다고 할 수 있다.

mTOR가 우울증 발생에 어떠한 영향을 미치는가에 대해서도 좀 더 연구가 필요하다. mTOR 길항제인 라파마이신을 7주 동안 뇌전증 모델 쥐에게 투여를 하였을 때 오히려 FST에서 부동시간이 감소하는 것이 확인되었다.³⁹⁾ 그리고 항우울 효과가 있다고 알려진 수면박탈의 경우에도 쥐의 해마에서 mTOR의 신호 활성을 억제하는 효과가 있다고 알려졌다.⁴⁰⁾ 이러한 결과들을 종합을 하여 보면 mTOR 활성화와 항우울 효과에 대해서는 좀 더 많은 연구가 필요하다는 것을 알게 된다. 최근의 해마신경세포실험 연구에 의하면 항우울제인 에스시탈로프람(escitalopram), 파록세틴(paroxetine), 그리고 트라닐시프로민(tranylcypromine)은 mTOR 활성을 일으켜서 mTOR 하위 단백질의 발현을 증가시키고 신경세포 성장과 시냅스 단백질을 합성을 촉진시키지만, 플루오세틴(floxetine), 설투랄린(sertraline), 그리고 이미프라민(imipramine)은 mTOR 신호전달에 아무런 영향을 미치지 않는다고 알려졌다.⁴¹⁾ 이는 *in vitro*에서 검증이 필요하지만 항우울제마다 mTOR 활성에 서로 다른 정도의 영향을 미칠 수 있음을 의미한다.

결론

본 리뷰에서 저자들은 mTOR 신호전달이 우울증의 신경 병태생리학에 중요한 역할을 차지한다는 기초 연구결과와 임상 연구결과들을 살펴보았다. 우울증은 전전두엽과 해마에서 mTOR 신호전달과 관계된 단백질의 인산화가 감소되어서 발생을 하고 케타민과 같은 글루타민 신호전달을 조절하는 약물에 의해서 mTOR 신호전달이 다시 활성화가 되는 것으로 생각된다. 하지만 mTOR 신호전달을 활성이 빠른 항우울

효과를 어떻게 일으키는지에 대해서는 명확하지 않다. mTOR 신호전달체계에서 상위 단백질과 하위 단백질의 기능과 역할에 대해 좀 더 잘 알게 된다면 훌륭한 새로운 항우울제의 치료목표가 될 수 있다고 생각한다.

중심 단어: 우울증 · mTOR · NMDA 수용체 · 케타민 · 병리생리학.

Acknowledgments

이 논문은 2015년도 정부(교육부)의 재원으로 한국연구재단의 지원을 받아 수행된 기초연구사업임(No. 2015016360).

Conflicts of interest

The authors have no financial conflicts of interest.

REFERENCES

- 1) Nestler EJ, Barrot M, DiLeone RJ, Eisch AJ, Gold SJ, Monteggia LM. Neurobiology of depression. *Neuron* 2002;34:13-25.
- 2) Drevets WC. Neuroimaging and neuropathological studies of depression: implications for the cognitive-emotional features of mood disorders. *Curr Opin Neurobiol* 2001;11:240-249.
- 3) López-León S, Janssens AC, González-Zuloeta Ladd AM, Del-Favero J, Claes SJ, Oostra BA, et al. Meta-analyses of genetic studies on major depressive disorder. *Mol Psychiatry* 2008;13:772-785.
- 4) Mill J, Petronis A. Molecular studies of major depressive disorder: the epigenetic perspective. *Mol Psychiatry* 2007;12:799-814.
- 5) Zarate CA Jr, Singh JB, Carlson PJ, Brutsche NE, Ameli R, Luckenbaugh DA, et al. A randomized trial of an N-methyl-D-aspartate antagonist in treatment-resistant major depression. *Arch Gen Psychiatry* 2006;63:856-864.
- 6) Garcia LS, Comim CM, Valvassori SS, Réus GZ, Barbosa LM, Andreazza AC, et al. Acute administration of ketamine induces antidepressant-like effects in the forced swimming test and increases BDNF levels in the rat hippocampus. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry* 2008;32:140-144.
- 7) Li N, Lee B, Liu RJ, Banasr M, Dwyer JM, Iwata M, et al. mTOR-dependent synapse formation underlies the rapid antidepressant effects of NMDA antagonists. *Science* 2010;329:959-964.
- 8) Duman RS, Malberg J, Thome J. Neural plasticity to stress and antidepressant treatment. *Biol Psychiatry* 1999;46:1181-1191.
- 9) Pilar-Cuellar F, Vidal R, Díaz A, Castro E, dos Anjos S, Vargas V, et al. Signaling pathways involved in antidepressant-induced cell proliferation and synaptic plasticity. *Curr Pharm Des* 2014;20:3776-3794.
- 10) Hill MN, Hellems KG, Verma P, Gorzalka BB, Weinberg J. Neurobiology of chronic mild stress: parallels to major depression. *Neurosci Biobehav Rev* 2012;36:2085-2117.
- 11) Zhu WL, Wang SJ, Liu MM, Shi HS, Zhang RX, Liu JF, et al. Glycine site N-methyl-D-aspartate receptor antagonist 7-CTKA produces rapid antidepressant-like effects in male rats. *J Psychiatry Neurosci* 2013;38:306-316.
- 12) Chandran A, Iyo AH, Jernigan CS, Legutko B, Austin MC, Karolewicz B. Reduced phosphorylation of the mTOR signaling pathway components in the amygdala of rats exposed to chronic stress. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry* 2013;40:240-245.
- 13) Orlovsky MA, Dosenko VE, Spiga F, Skibo GG, Lightman SL. Hippocampus remodeling by chronic stress accompanied by GR, proteasome and caspase-3 overexpression. *Brain Res* 2014;1593:83-94.
- 14) Feng P, Huang C. Phospholipase D-mTOR signaling is compromised in a rat model of depression. *J Psychiatr Res* 2013;47:579-585.

- 15) Dwyer JM, Duman RS. Activation of mammalian target of rapamycin and synaptogenesis: role in the actions of rapid-acting antidepressants. *Biol Psychiatry* 2013;73:1189-1198.
- 16) Yang C, Hu YM, Zhou ZQ, Zhang GF, Yang JJ. Acute administration of ketamine in rats increases hippocampal BDNF and mTOR levels during forced swimming test. *Ups J Med Sci* 2013;118:3-8.
- 17) Zhou W, Wang N, Yang C, Li XM, Zhou ZQ, Yang JJ. Ketamine-induced antidepressant effects are associated with AMPA receptor-mediated upregulation of mTOR and BDNF in rat hippocampus and prefrontal cortex. *Eur Psychiatry* 2014;29:419-423.
- 18) Banko JL, Merhav M, Stern E, Sonenberg N, Rosenblum K, Klann E. Behavioral alterations in mice lacking the translation repressor 4E-BP2. *Neurobiol Learn Mem* 2007;87:248-256.
- 19) Lepack AE, Fuchikami M, Dwyer JM, Banasr M, Duman RS. BDNF release is required for the behavioral actions of ketamine. *Int J Neuropsychopharmacol* 2014;18(1). <http://dx.doi.org/10.1093/ijnp/pyu033>.
- 20) Rice ME. Ascorbate regulation and its neuroprotective role in the brain. *Trends Neurosci* 2000;23:209-216.
- 21) Ballaz S, Morales I, Rodríguez M, Obeso JA. Ascorbate prevents cell death from prolonged exposure to glutamate in an in vitro model of human dopaminergic neurons. *J Neurosci Res* 2013;91:1609-1617.
- 22) Moretti M, Budni J, Freitas AE, Rosa PB, Rodrigues AL. Antidepressant-like effect of ascorbic acid is associated with the modulation of mammalian target of rapamycin pathway. *J Psychiatr Res* 2014;48:16-24.
- 23) Cunha MP, Budni J, Ludka FK, Pazini FL, Rosa JM, Oliveira Á, et al. Involvement of PI3K/Akt Signaling pathway and its downstream intracellular targets in the antidepressant-like effect of creatine. *Mol Neurobiol* 2015 May 6 [Epub ahead of print]. <http://dx.doi.org/10.1007/s12035-015-9192-4>.
- 24) Szewczyk B, Pochwat B, Rafał A, Palucha-Poniewiera A, Domin H, Nowak G. Activation of mTOR dependent signaling pathway is a necessary mechanism of antidepressant-like activity of zinc. *Neuropharmacology* 2015;99:517-526.
- 25) Voleti B, Navarria A, Liu RJ, Banasr M, Li N, Terwilliger R, et al. Scopolamine rapidly increases mammalian target of rapamycin complex 1 signaling, synaptogenesis, and antidepressant behavioral responses. *Biol Psychiatry* 2013;74:742-749.
- 26) Dwyer JM, Lepack AE, Duman RS. mTOR activation is required for the antidepressant effects of mGluR_{2/3} blockade. *Int J Neuropsychopharmacol* 2012;15:429-434.
- 27) Koike H, Iijima M, Chaki S. Involvement of the mammalian target of rapamycin signaling in the antidepressant-like effect of group II metabotropic glutamate receptor antagonists. *Neuropharmacology* 2011;61:1419-1423.
- 28) Pałucha-Poniewiera A, Szewczyk B, Pilc A. Activation of the mTOR signaling pathway in the antidepressant-like activity of the mGlu5 antagonist MTEP and the mGlu7 agonist AMN082 in the FST in rats. *Neuropharmacology* 2014;82:59-68.
- 29) Lu Y, Wang C, Xue Z, Li C, Zhang J, Zhao X, et al. PI3K/AKT/mTOR signaling-mediated neuropeptide VGF in the hippocampus of mice is involved in the rapid onset antidepressant-like effects of GLYX-13. *Int J Neuropsychopharmacol* 2014 Dec 25;18(5). <http://dx.doi.org/10.1093/ijnp/pyu110>.
- 30) Jernigan CS, Goswami DB, Austin MC, Iyo AH, Chandran A, Stockmeier CA, et al. The mTOR signaling pathway in the prefrontal cortex is compromised in major depressive disorder. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry* 2011;35:1774-1779.
- 31) Machado-Vieira R, Zanetti MV, Teixeira AL, Uno M, Valiengo LL, Soeiro-de-Souza MG, et al. Decreased AKT1/mTOR pathway mRNA expression in short-term bipolar disorder. *Eur Neuropsychopharmacol* 2015;25:468-473.
- 32) Feyissa AM, Chandran A, Stockmeier CA, Karolewicz B. Reduced levels of NR2A and NR2B subunits of NMDA receptor and PSD-95 in the prefrontal cortex in major depression. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry* 2009;33:70-75.
- 33) Karolewicz B, Szebeni K, Gilmore T, Maciag D, Stockmeier CA, Ordway GA. Elevated levels of NR2A and PSD-95 in the lateral amygdala in depression. *Int J Neuropsychopharmacol* 2009;12:143-153.
- 34) Duric V, Banasr M, Licznarski P, Schmidt HD, Stockmeier CA, Simmen AA, et al. A negative regulator of MAP kinase causes depressive behavior. *Nat Med* 2010;16:1328-1332.
- 35) Dwivedi Y, Rizavi HS, Roberts RC, Conley RC, Tamminga CA, Pandey GN. Reduced activation and expression of ERK1/2 MAP kinase in the post-mortem brain of depressed suicide subjects. *J Neurochem* 2001;77:916-928.
- 36) Murrrough JW, Iosifescu DV, Chang LC, Al Jurdi RK, Green CE, Perez AM, et al. Antidepressant efficacy of ketamine in treatment-resistant major depression: a two-site randomized controlled trial. *Am J Psychiatry* 2013;170:1134-1142.
- 37) Lapidus KA, Levitch CF, Perez AM, Brallier JW, Parides MK, Soleimani L, et al. A randomized controlled trial of intranasal ketamine in major depressive disorder. *Biol Psychiatry* 2014;76:970-976.
- 38) Bockaert J, Marin P. mTOR in brain physiology and pathologies. *Physiol Rev* 2015;95:1157-1187.
- 39) Russo E, Citraro R, Donato G, Camastra C, Iuliano R, Cuzzocrea S, et al. mTOR inhibition modulates epileptogenesis, seizures and depressive behavior in a genetic rat model of absence epilepsy. *Neuropharmacology* 2013;69:25-36.
- 40) Hemmeter UM, Hemmeter-Spernal J, Krieg JC. Sleep deprivation in depression. *Expert Rev Neurother* 2010;10:1101-1115.
- 41) Park SW, Lee JG, Seo MK, Lee CH, Cho HY, Lee BJ, et al. Differential effects of antidepressant drugs on mTOR signalling in rat hippocampal neurons. *Int J Neuropsychopharmacol* 2014;17:1831-1846.