

우울증과 항우울작용에 관한 p11(S100A10)의 역할

인제대학교 의과대학 백인제기념임상의학연구소 신경과학연구부,¹ 인제대학교 일반대학원 융합의과학 뇌과학전공,² 인제대학교 의과대학 해운대백병원 정신건강의학교실³

박성우^{1,2} · 서미경¹ · 이정구^{1,2,3} · 김영훈^{1,2,3}

Role of p11 (S100A10) in Depression and Antidepressant Effects

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

¹Paik Institute for Clinical Research, Inje University College of Medicine, Busan, Korea

²Department of Health Science and Technology, Graduate School of Inhe University, Busan, Korea

³Department of Psychiatry, Haeundae Paik Hospital and College of Medicine, Inje University, Busan, Korea

p11 protein (S100A10) is downregulated in depressive-like states of human and rodent. Antidepressant drug treatment increases p11 levels in rodent models. We reviewed studies demonstrating that p11 levels are regulated in depression and by antidepressant treatment and that p11 upregulation exerts antidepressant effects. Current studies on p11 underscore the importance of p11 as a potential antidepressant target.

Key Words p11 · Depression · Antidepressant · Antidepressant effects.

Received: January 29, 2016 / **Revised:** February 11, 2016 / **Accepted:** February 11, 2016

Address for correspondence: Sung Woo Park, PhD

Paik Institute for Clinical Research, Inje University College of Medicine, 75 Bokji-ro, Busanjin-gu, Busan 47392, Korea

Tel: +82-51-890-6749, **Fax:** +82-51-894-6709, **E-mail:** neuro109@hanmail.net

서론

우울증(major depressive disorder)은 우울감, 의욕이나 흥미 상실, 식욕저하나 체중감소, 수면장애, 에너지 고갈, 죄책감이나 무가치함, 집중력저하를 보이며 이로 인해 일상생활이나 사회생활에 심각한 지장을 주고 있다. 주요우울증 환자의 상당수가 재발률이 높고 잔류증상이 지속되며, 기능적인 손상과 함께 행복감이 떨어지는 등 예후가 좋지 않다. 수십 년 동안의 광범위한 연구에도 불구하고, 우울증 발병기전을 이해하는 데는 한계가 있다. 단가아민계(monoamine system)에 영향을 미치는 현재 사용 중인 항우울제들은 대부분 증상을 완화시키는 정도이며, 난치성 우울증이 많아 새로운 약물 개발이 필요하다.

항우울제들은 1차적으로 세로토닌 및 노르에피네프린 증가에 즉각적인 효과를 보이지만 치료반응은 일반적으로 투여 3~4주 후에 발생한다. 이러한 치료지연은 유전자 발현과

신경가소성(neural plasticity)의 장기적인 변화에 관여하는 복잡한 후속기전들(downstream mechanisms)과 관련되어져 있을 것으로 추정된다. 이들 후속기전에 관여하는 여러 유전자들 중에서 보다 더 직접적으로 항우울제 반응의 표적이 되는 유전자가 발견된다면 보다 더 효과적이고 빠른 효능을 보일 수 있는 새로운 약물 개발에 도움이 될 것이다. 이에 저자는 본 글에서 최근에 우울증의 원인과 항우울제의 작용 기전 둘 다에 중요한 요소로 작용한다고 알려져 있는 p11 단백질을 소개하고자 한다.

p11(S100A10)의 생물학적 기능

S100A10이라고도 불리는 p11은 S100과(family)에 속하는 단백질이다. S100 단백질들은 10~12 kDa에 해당하는 작은 EF 핸드형(hand type) 칼슘이온(Ca²⁺)결합 단백질로서, 세포 내 칼슘 신호에 반응하여 표적 단백질들에 영향을 미친다. 그

러나 대부분의 S100 단백질들과는 달리 p11은 칼슘이온이 결합하는 칼슘 결합 고리(binding loop)에 돌연변이가 생겨서 칼슘에 민감하게 반응하지 않는다는 특징을 가지고 있다.¹⁾ p11은 annexin A2와 복합체(p11/annexin A2 complex)를 형성하여 세포내에 있는 표적 단백질들을 세포 표면으로 수송하여 이들이 기능을 발휘할 수 있도록 조절한다. p11/annexin A2 복합체의 표적 단백질들은 대부분 채널들로 알려져 있다. 나트륨 채널과 포타슘 채널을 포함한 여러 이온 채널의 수송 및 양을 조절하며, 또한 포스포리파아제(phospholipase) A2와 플라스미노겐 활성화 인자(tissue plasminogen activator, 이하 tPA)와 같은 효소와도 서로 작용한다고 알려져 있다.^{2,3)}

우울증과 p11의 연관성

p11은 몸 전체에 넓게 분포되어 있으며, 뇌에서는 대뇌피질(cerebral cortex), 해마(hippocampus), 시상하부(hypothalamus), 봉선핵(raphe nuclei), 측좌핵(nucleus accumbens)에서 발견되는 것으로 알려져 있다.^{3,4)} 우울증 유사행동을 보이며 세로토닌 신경전달이 유전적으로 결핍되어 있는 마우스(H/Rouen mouse)를 사용한 동물연구에 의하면, p11 전령 RNA(messenger ribonucleic acid, 이하 mRNA) 발현이 전뇌에서 감소되어 있다. p11 발현감소는 우울증 환자의 사후검정 연구에서도 확인되었다.³⁾ 뇌와 신체에 전체적으로 p11 발현이 부족한 마우스(이하 p11 knockout 마우스)는 여러 우울증 동물모델 검사(강제수영검사, 꼬리매달기검사, 자당섭취량 측정 등)에서 우울증과 유사한 행동양상을 보여주었다.^{3,5,6)} 반면, p11을 과발현(overexpression)시키는 형질전환 마우스(transgenic mice)에서는 항우울 행동양상이 관찰되었다.³⁾ 특히, 유전자 도입(gene transfer)기법을 이용하여 측좌핵에서만 p11을 특이적으로 감소시킨 마우스는 p11 knockout 마우스에서 보인 우울 행동과 같은 양상을 보여 주었다.⁴⁾ 반대로 p11 knockout 마우스의 측좌핵에서만 특이적으로 p11 발현을 회복시켰더니 더 이상 우울행동이 관찰되지 않았다. 우울증환자의 사후검정연구에서도 측좌핵의 p11 단백질 양이 정상대 조균에 비해 감소되어 있는 것으로 보아,⁴⁾ 측좌핵에서의 p11의 손실이 우울증의 병태생리에 관여함을 추정할 수 있다. 또한 p11 knockout 마우스는 수동적 회피 작업(passive avoidance task)에서 정서적 기억 손상을 유발하였다.⁷⁾ 이러한 기억 손상은 해마에 특이적으로 p11을 발현시켰더니 회복되었는데, 이러한 연구결과는 우울증에서 나타나는 인지손상에 p11이 관여한다는 것을 의미한다.

Yeast two-hybrid screen 기법을 사용한 Svenningsson

등³⁾의 연구에서 p11이 5-HT1B 세로토닌 수용체와 결합하여 상호작용함으로써 우울증과 항우울제의 새로운 표적 단백질로 작용한다고 최초 보고되었다. 반면, 5-HT1A, 5-HT2A, 5-HT5A, 5-HT6 세로토닌 수용체와 D1, D2 도파민 수용체는 p11과 결합하지 않는 것으로 보인다. 뒤이은 연구에서 5-HT4 수용체와의 상호작용이 보고되었다.⁷⁾ p11은 5-HT1B와 5-HT4 수용체를 세포표면으로 수송하여 잘 위치하도록 하고 안정화시키고 세포표면에 수용체의 양을 증가시킨다. 후속 실험에 의하면 세로토닌이 5-HT1B 및 5-HT4 수용체를 활성화시켜 cyclic AMP(이하 cAMP) 신호전달계와 extracellular signal-regulated kinases(ERK1/2) 신호전달계를 향상시키는데, 이러한 현상은 p11이 과발현된 세포에서는 훨씬 더 강화되었다. 그러므로 p11은 세로토닌 수용체 기능 또한 향상시키는 것으로 보인다.

p11이 5-HT1B 및 5-HT4 수용체와 상호작용하여 항우울 작용을 나타낸다는 증거는 p11 과발현 형질전환 마우스 및 knockout 마우스에서 밝혀졌다.^{3,8)} p11 과발현 마우스는 5-HT1B 수용체에 리간드 결합을 증가시켰으며, 반면 p11 knockout 마우스는 5-HT1B 및 5-HT4 수용체 리간드 결합을 감소시켰다. 이는 p11이 신경세포의 세포표면에 이들 특정한 세로토닌 수용체들의 양을 증가시켰다는 것을 의미한다. 강제수영검사 및 꼬리매달기 검사를 적용시킨 대조군 야생형(wild type) 마우스는 5-HT6 수용체의 작용제(agonist)가 아닌 5-HT1B 및 5-HT4 수용체의 작용제에서 각각 항우울작용을 보였고, p11 knockout 마우스에서는 항우울작용이 저해되었다. 또한 open field 검사를 통해 야생형 마우스에서 관찰된 이들 작용제의 항불안효과도 p11 knockout 마우스에서는 확인되지 않았다.

세로토닌 수용체 외에도 최근의 연구에서는 metabotropic glutamate receptor 5(이하 mGluR5)와의 상호작용을 보고 하였다.⁹⁾ p11이 mGluR5의 세포질 꼬리(cytoplasmic tail)에 결합하고, 세포표면으로 수송하여 수용체의 양을 증가시켜 신호전달을 향상시킨다는 것이다. 글루타메이트계 신경세포(glutamatergic neuron)에 특이적으로 p11을 knockout시킨 마우스는 우울증 유사행동을 보였다. 이 연구에서는 mGluR5 길항제의 항우울작용이 p11에 의존적으로 나타난다는 것을 강조하였다. GluR5 길항제들이 항우울작용을 나타낸다고 알려져 있는데, 이러한 작용에 p11의 기능이 관여한다는 것을 의미한다.

항우울제 작용과 p11의 연관성

시냅스에 단가아민의 농도를 증가시켜 치료 작용을 나타내

는 여러 종류의 항우울제들이 만성투여 되었을 때 마우스의 대뇌피질 및 해마에서 p11 mRNA 발현이 증가되었다.³⁵⁾¹⁰⁾ 단가아민의 증가가 어떻게 p11 발현을 증가시키는지 관한 정확한 기전은 아직까지 알려져 있지 않다. 단 한편의 연구에서 brain-derived neurotrophic factor(이하 BDNF) 신호전달계가 향상되어 p11 발현이 증가한다고 보고하였다.⁹⁾ 1차 대뇌 피질 신경세포(primary cortical neurons)에 항우울작용이 있는 BDNF를 처치하였을 때 p11 발현이 증가하였다. 그 기전은 BDNF가 tropomyosin-related kinase B(이하 TrkB) 수용체를 자극하여 mitogen-activated protein kinase(MAPK)를 활성화 시킴으로써 p11 발현이 증가된다는 것이다. 이러한 세포실험은 BDNF knockout 마우스의 선조체와 대뇌피질에서 p11 발현 감소와, BDNF 과별형 형질전환 마우스에서 p11 발현 증가를 보이는 동물실험에서도 확인된다. 야생형 마우스의 신경세포에 세로토닌을 처치하면 p11 발현이 시간이 지남에 따라 점점 증가하는데, BDNF knockout 마우스의 신경세포에서는 세로토닌을 처치하여도 이런 증가가 관찰되지 않았다. 거의 대부분의 항우울제는 BDNF 농도를 증가시키는 것으로 알려져 있다. 그러므로 항우울제 투여로 인해 증가된 세로토닌은 BDNF 농도를 증가시키고, 계속되는 TrkB 수용체 신호전달계의 활성을 통해 p11 발현을 증가시키는 것으로 추정된다. 이렇게 증가된 p11 발현이 우울행동을 개선시키는 데 관여하리라 추정되고 있다.

앞에서 설명했듯이 p11 knockout 마우스는 다양한 우울증 동물모델에서 우울행동을 보였다. 야생형 마우스에 항우울제를 투여하면 항우울 행동이 관찰되었는데, p11 knockout 마우스에서는 항우울제를 투여하여도 이러한 양상이 관찰되지 않았다.⁵⁾⁶⁾ 따라서 p11 결핍은 우울증을 유발할 수 있고, 나아가 p11은 항우울제 반응에도 중요한 역할을 담당하고 있다는 것을 알 수 있다.

항우울제로 인한 신경세포발생(Neurogenesis)과 p11의 연관성

성체 신경세포발생(adult neurogenesis)은 50여 년 전 Altman과 Das¹¹⁾에 의해 백서 해마의 치상회에서 처음 보고되었다. 새로 증식하는 세포는 치상회의 과립세포층(granular cell layer, 이하 GCL)과 hilus의 경계부위(subgranular zone)에 있는 전구세포(progenitor cell)의 낭세포(daughter cell)이다. 이들 신생 세포들은 GCL로 합입되면서 과립신경세포로 성장하며, 수상돌기와 축삭돌기를 내어 다른 신경세포들과 신경연접을 형성한다. 성체 신경세포발생의 기능적 의미는 정확히 파악되고 있지 않으나, 학습 또는 우울증 병태생리와

항우울작용에도 관여하리라 추정되고 있다. 거의 대부분의 항우울제들이 성체의 해마에서 신경세포발생을 유발한다. 항우울제들에 의해 활성화되는 cAMP 신경전달계와 이로 인한 BDNF 발현의 증가가 신경세포발생을 촉진시키는 것으로 알려지고 있다.¹²⁾¹³⁾

플루오세틴(fluxetine) 장기투여는 마우스 해마의 세포 증식(cell proliferation) 및 신경세포발생을 증가시킨다. 우울증 모델인 novelty suppressed feeding(이하 NSF) 검사에서 플루오세틴이 항우울작용을 나타내었는데, 해마에 X-선 조사(X-irradiation)로 신경세포발생을 억제시켰더니 항우울작용이 저해되었다.¹⁴⁾¹⁵⁾ 또한, p11 knockout 마우스에서는 NSF 검사에서 보여준 플루오세틴의 항우울작용이 관찰되지 않았다.⁶⁾ 따라서, NSF 검사에서 플루오세틴의 항우울작용은 해마의 신경세포발생과 관련되며, 여기에 p11이 중요한 역할을 하는 것으로 보인다.

Oh 등¹⁶⁾의 연구에 의하면, 세포내에서 p11이 annexin A2와 복합체를 형성하고, 여기에 염색질 리모델링 요소(chromatin-remodelling factor)인 SWI/SNF-related Matrix-associated Actin-dependent Regulator of Chromatin Subfamily A Member 3(이하 SMARCA3)이 결합하는 것으로 확인되었다. p11/annexin A2/SMARCA3 3중 복합체는 유전자 발현 및 복제가 일어나는 핵기질 부분(nuclear matrix fraction)에 위치하여 작용하였다. 핵내에서 이 복합체는 DNA-결합 친화력(DNA-binding affinity)을 높이고, 표적 유전자의 전사 활성을 증가시키는 것으로 보인다. 플루오세틴 장기투여 시 마우스 해마의 치상회에서 p11/annexin A2/SMARCA3 복합체가 증가되어진다는 것이 확인되었다. SMARCA3 knockout 마우스에서는 우울 및 불안 행동이 야기되지 않았다. 따라서 p11과는 다르게 SMARCA3의 손실은 우울행동과는 관련이 없어 보인다. 그러나 야생형 마우스에서 플루오세틴의 장기투여로 인한 항우울작용 및 항불안효과가 SMARCA3 knockout 마우스에서 저해되었으며, 플루오세틴 투여로 증가된 해마 신경세포발생이 SMARCA3 knockout 마우스에서 감소되었다. 이러한 연구결과들로 인해 p11/annexin A2/SMARCA3이 항우울제 반응의 중요한 조절인자로 작용한다는 것을 알 수 있다.

p11은 핵내에서 뿐만 아니라 세포의 표면(extracellular surface)에서 조직(tissue) tPA와 결합하여 상호작용한다. tPA는 플라즈미노겐(plasminogen)을 분해시켜 세포의 단백질 분해효소(protease)인 플라즈민(plasmin)으로 전환시킨다.¹⁷⁾ tPA에 의해 활성화된 플라즈민은 전구체인 pro-BDNF(pro-BDNF)를 mature BDNF(이하 mBDNF)로 전환시키는 것으로 확인되었다.¹⁸⁾ 여기서 p11은 세포의 표면에서 tPA/플라즈

미노겐에 작용하여 mBDNF 농도를 증가시킨다. pro-BDNF는 p75 neurotrophin 수용체와 높은 친화력을 가지며, 세포 사멸 및 항가소성(anti-plasticity) 효과를 나타내는 것으로 알려져 있다.¹⁹⁾²⁰⁾ 반면, mBDNF는 세포생존 및 신경가소성을 촉진시키는 신호전달에 관여하는 TrkB 수용체에 작용한다.²¹⁾ 그러므로 p11에 의한 tPA/플라스미노겐 활성화로 인해 증가된 mBDNF는 간접적인 방법으로 해마의 신경세포발생에 영향을 미칠 것으로 추정할 수 있다. 또한 마우스에 자발적인 운동을 시켰을 때 p11, tPA, mBDNF의 발현 증가 및 항우울작용이 관찰되었는데,²²⁾ 이러한 결과 역시 p11이 tPA/플라스미노겐에 작용하여 mBDNF 발현을 증가시킴으로써 항우울작용을 나타낸다고 추정된다.²³⁾

사이토카인(Cytokine)과 p11의 연관성

우울증 환자의 혈액에서 전염증성 사이토카인(proinflammatory cytokine)인 IL-1 β 와 tumor necrosis factor alpha(이하 TNF- α) 양이 증가되어 있으며, 감염성 질병과 암 치료를 위해 사이토카인을 투여받은 환자의 일부가 부작용으로 우울 증상을 경험하였으며, 우울증 환자에서 일부 사이토카인이 hypothalamic-pituitary adrenal(HPA) 축(axis)을 활성화시키는 등, 이와 같은 연구결과들로 인해 우울증 환자에서 사이토카인이 증가한다는 가설이 제안되었으며,²⁴⁻²⁶⁾ 항우울제의 항염증작용 또한 보고되었다.²⁷⁻²⁹⁾

반면, 동물실험에서 선택적 세로토닌 재흡수 억제제(selective serotonin reuptake inhibitors, 이하 SSRI)와 비스테로이드성 항염증약물(nonsteroidal antiinflammatory drug, 이하 NSAID)을 병용할 경우 항우울작용이 저해되었다고 보고되었다.³⁰⁾³¹⁾ 마우스에 SSRI계 약물인 시탈로프람(citalproam) 및 플로오세틴을 장기투여하였을 때 전두엽에서 TNF- α 와 interferon gamma(IFN- γ)가 증가되었고, 이러한 뇌 사이토카인 증가로 인해 p11 발현이 증가되고 이어 항우울작용이 나타나는 것으로 확인되었다. 반면, 항우울제와 NSAID인 ibuprofen을 함께 투여하였을 때, ibuprofen은 항우울제로 인해 증가된 p11 발현을 감소시키고 항우울작용을 저해하는 것으로 나타났다. 이러한 연구결과는 1528명의 우울증 환자를 대상으로 시행한 Sequenced Treatment Alternatives to Relieve Depression(STAR*D) 연구의 데이터들 통해서도 확인되었는데, 시탈로프람과 항염증약물을 함께 복용한 사람들이 시탈로프람만을 복용한 사람들보다 치료 실패율이 더 높았다. 이는 NSAID에 의하여 사이토카인 농도가 감소되고 이로 인한 p11 발현감소가 우울 행동을 유발한다는 동물실험의 결과와 일치한다는 것을 보여준다. 이전의 다수 연

구들은 우울증 환자의 혈액에서 일부 사이토카인이 증가되었고 항우울제가 이를 감소시켜 항염증작용을 나타내었는데, 이 연구에서는 뇌에서 일부 사이토카인의 증가가 오히려 p11과 연계되어 p11 발현을 증가시킴으로써 항우울작용에 관여함을 제시하고 있다. 이런 차이점은 혈액과 뇌라는 차이에서 기인될 수 있으므로, 향후 항우울제 투여가 혈액 사이토카인 양과 뇌 사이토카인 양에 어떻게 다르게 영향을 미치는지, 이런 차이가 p11의 발현을 어떻게 조절하는지에 관한 체계적인 연구가 필요할 것으로 보인다.

결론

현재까지 정리된 연구결과들에 의하면 p11이 우울증의 병태생리 및 단가아민에 기반을 두고 있는 항우울제들의 치료작용을 증대하는 데 중요한 역할을 하고 있다는 것을 알 수 있었다. 하지만 p11의 발현 조절에 관한 정확한 세포내 분자적 작용기전에 관한 연구는 아직까지 미흡한 실정이다. p11/annexin A2/SMARCA3 염색질 리모델링 복합체가 하위 어떤 유전자를 활성화시키는지에 대한 기전연구 또한 중요하다. p11은 말초혈액세포에서도 발현된다. 말초혈액에서 p11 발현이 우울증 및 항우울제 반응의 생물지표(biomarker)로 사용 가능한지에 관한 연구가 필요하다.

중심 단어: p11 · 우울증 · 항우울제 · 항우울작용.

Acknowledgments

이 논문은 2015년도 정부(교육부)의 재원으로 한국연구재단의 지원을 받아 수행된 기초연구사업(No. 2015024911).

Conflicts of interest

The authors have no financial conflicts of interest.

REFERENCES

- 1) Rescher U, Gerke V. S100A10/p11: family, friends and functions. *Pflugers Arch* 2008;455:575-582.
- 2) Svenningsson P, Greengard P. p11 (S100A10)--an inducible adaptor protein that modulates neuronal functions. *Curr Opin Pharmacol* 2007;7:27-32.
- 3) Svenningsson P, Chergui K, Rachleff I, Flajolet M, Zhang X, El Yacoubi M, et al. Alterations in 5-HT1B receptor function by p11 in depression-like states. *Science* 2006;311:77-80.
- 4) Alexander B, Warner-Schmidt J, Eriksson T, Tamminga C, Arango-Lievano M, Ghose S, et al. Reversal of depressed behaviors in mice by p11 gene therapy in the nucleus accumbens. *Sci Transl Med* 2010; 2:54ra76.
- 5) Warner-Schmidt JL, Chen EY, Zhang X, Marshall JJ, Morozov A, Svenningsson P, et al. A role for p11 in the antidepressant action of brain-derived neurotrophic factor. *Biol Psychiatry* 2010;68:528-535.
- 6) Egeland M, Warner-Schmidt J, Greengard P, Svenningsson P. Neurogenic effects of fluoxetine are attenuated in p11 (S100A10) knock-out mice. *Biol Psychiatry* 2010;67:1048-1056.

- 7) Eriksson TM, Alvarsson A, Stan TL, Zhang X, Hascup KN, Hascup ER, et al. Bidirectional regulation of emotional memory by 5-HT1B receptors involves hippocampal p11. *Mol Psychiatry* 2013;18:1096-1105.
- 8) Warner-Schmidt JL, Flajolet M, Maller A, Chen EY, Qi H, Svenningsson P, et al. Role of p11 in cellular and behavioral effects of 5-HT4 receptor stimulation. *J Neurosci* 2009;29:1937-1946.
- 9) Lee KW, Westin L, Kim J, Chang JC, Oh YS, Amreen B, et al. Alteration by p11 of mGluR5 localization regulates depression-like behaviors. *Mol Psychiatry* 2015;20:1546-1556.
- 10) Manev H, Manev R. Nomen est Omen: do antidepressants increase p11 or S100A10? *J Biomed Discov Collab* 2006;1:5.
- 11) Altman J, Das GD. Autoradiographic and histological evidence of postnatal hippocampal neurogenesis in rats. *J Comp Neurol* 1965;124:319-335.
- 12) Gould E. Serotonin and hippocampal neurogenesis. *Neuropsychopharmacology* 1999;21(2 Suppl):46S-51S.
- 13) Malberg JE, Eisch AJ, Nestler EJ, Duman RS. Chronic antidepressant treatment increases neurogenesis in adult rat hippocampus. *J Neurosci* 2000;20:9104-9110.
- 14) Santarelli L, Saxe M, Gross C, Surget A, Battaglia F, Dulawa S, et al. Requirement of hippocampal neurogenesis for the behavioral effects of antidepressants. *Science* 2003;301:805-809.
- 15) David DJ, Samuels BA, Rainer Q, Wang JW, Marsteller D, Mendez I, et al. Neurogenesis-dependent and -independent effects of fluoxetine in an animal model of anxiety/depression. *Neuron* 2009;62:479-493.
- 16) Oh YS, Gao P, Lee KW, Ceglia I, Seo JS, Zhang X, et al. SMARCA3, a chromatin-remodeling factor, is required for p11-dependent antidepressant action. *Cell* 2013;152:831-843.
- 17) Collen D. The plasminogen (fibrinolytic) system. *Thromb Haemost* 1999;82:259-270.
- 18) Pang PT, Teng HK, Zaitsev E, Woo NT, Sakata K, Zhen S, et al. Cleavage of proBDNF by tPA/plasmin is essential for long-term hippocampal plasticity. *Science* 2004;306:487-491.
- 19) Lee R, Kermani P, Teng KK, Hempstead BL. Regulation of cell survival by secreted proneurotrophins. *Science* 2001;294:1945-1948.
- 20) Teng HK, Teng KK, Lee R, Wright S, Tevar S, Almeida RD, et al. ProBDNF induces neuronal apoptosis via activation of a receptor complex of p75NTR and sortilin. *J Neurosci* 2005;25:5455-5463.
- 21) Lu B, Pang PT, Woo NH. The yin and yang of neurotrophin action. *Nat Rev Neurosci* 2005;6:603-614.
- 22) Sartori CR, Vieira AS, Ferrari EM, Langone F, Tongiorgi E, Parada CA. The antidepressive effect of the physical exercise correlates with increased levels of mature BDNF, and proBDNF proteolytic cleavage-related genes, p11 and tPA. *Neuroscience* 2011;180:9-18.
- 23) Tsai SJ. The P11, tPA/plasminogen system and brain-derived neurotrophic factor: Implications for the pathogenesis of major depression and the therapeutic mechanism of antidepressants. *Med Hypotheses* 2007;68:180-183.
- 24) Berk M, Wadde AA, Kuschke RH, O'Neill-Kerr A. Acute phase proteins in major depression. *J Psychosom Res* 1997;43:529-534.
- 25) Maes M, Scharpé S, Van Grootel L, Uyttenbroeck W, Cooreman W, Cosyns P, et al. Higher alpha 1-antitrypsin, haptoglobin, ceruloplasmin and lower retinol binding protein plasma levels during depression: further evidence for the existence of an inflammatory response during that illness. *J Affect Disord* 1992;24:183-192.
- 26) Maes M. Evidence for an immune response in major depression: a review and hypothesis. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry* 1995;19:11-38.
- 27) Raison CL, Capuron L, Miller AH. Cytokines sing the blues: inflammation and the pathogenesis of depression. *Trends Immunol* 2006;27:24-31.
- 28) Zorrilla EP, Luborsky L, McKay JR, Rosenthal R, Houldin A, Tax A, et al. The relationship of depression and stressors to immunological assays: a meta-analytic review. *Brain Behav Immun* 2001;15:199-226.
- 29) Kubera M, Obuchowicz E, Goehler L, Brzeszcz J, Maes M. In animal models, psychosocial stress-induced (neuro)inflammation, apoptosis and reduced neurogenesis are associated to the onset of depression. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry* 2011;35:744-759.
- 30) Warner-Schmidt JL, Vanover KE, Chen EY, Marshall JJ, Greengard P. Antidepressant effects of selective serotonin reuptake inhibitors (SSRIs) are attenuated by antiinflammatory drugs in mice and humans. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2011;108:9262-9267.
- 31) Snyder SH. Serotonin, cytokines, p11, and depression. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2011;108:8923-8924.