

Metabotropic Glutamate 수용체와 불안

인제대학교 의과대학 일산백병원 신경정신과학교실

박영민 · 이현룡 · 이승환

Metabotropic Glutamate Receptor and Anxiety

Young-Min Park, MD, Hyeon-Lyung Yi, MD and Seung-Hwan Lee, MD, PhD

Department of Psychiatry, Ilsanpaik Hospital, Inje University of Korea, Goyang, Korea

ABSTRACT

Although treatments of anxiety symptom have been available for decades, the biological basis for anxiety disorders in humans is just beginning to emerge. Recently, there is a growing body of literature suggesting that group II metabotropic glutamate (mGlu) receptors and group I mGlu receptors are important in the physiological and behavioral sequelae associated with stressful stimuli. Moreover, compounds selective for mGlu receptors, particularly mGlu2/3 and/or mGlu5, have proven as effective as classical anxiolytics in various animal models of anxiety without producing many of the unwanted side effects that are typical of current therapies. This article will focus on the emerging preclinical and clinical data that implicate modulation of the mGlu receptors as a potential anxiolytic strategy. (Anxiety and Mood 2007;3(1):8-14)

KEY WORDS : Anxiety · Metabotropic glutamate receptor · Anxiety disorder.

서론

불안 장애는 범불안장애, 공황장애, 외상후 스트레스장애, 강박 장애 및 사회공포증을 포함한다. 불안에 대한 많은 동물 모델들이 임상 약물들의 항불안 효과를 평가하기 위해 사용되어왔다. 불안장애의 신경해부학적 이해는 대부분 동물 모델에서 얻어진 것이며, 인간의 생리적, 행동적 반응은 동물과 유사하다고 생각되고 있다.^{1,2} 지난 몇 십년간 불안에 대한 치료는 가능했지만, 인간의 불안 장애에 대한 생물학적 원인 규명은 아직 시작 단계에 불과하다고 할 수 있다.

최근에는 불안과 스트레스 관련 장애의 생물학적 원인을 알기 위해 치료 약물의 작용기전과 관련된 연구들이 진행

되어 왔는데 선택적 세로토닌 재흡수 차단제 및 세로토닌 노르아드레날린 재흡수 차단제를 비롯한 코티코트로핀 분비 인자 길항제, 뉴로키닌 길항제, GABA_A 선택적 조절자를 포함하는 작용 기전 연구들이 그것이다.³⁻⁸ 이 논문에서는 이외에 최근 주목 받고 있는 효과적인 항불안 치료법으로서 대사성 글루타메이트 수용체(metabotropic glutamate receptors; mGluRs)의 조절과 관계된 전임상적 자료들과 임상적 자료들에 초점을 맞추게 될 것이다.

글루타메이트 수용체의 분류— Ionotropic과 Metabotropic

수용체를 선택적으로 활성화시키는 것으로 확인된 효현제의 이름을 따서 명명한 세가지의 이온성 글루타메이트 수용체(ionotropic glutamate receptor; iGluRs)가 존재하는데, N-methyl-D-aspartate(NMDA), α-amino-3-hydroxy-5methyl-4-isoazolepropionic acid(AMPA)와 2-carboxy-3-carboxymethyl-4-isopropenylpyrrolidine(kainate) 수용체가 그것이다(Fig. 1). 이 계열의 수용체는 한 가지 형태 이상의 소단위로 구성되는 heteromeric 집

접수일자 : 2006년 6월 15일 / 심사완료 : 2007년 1월 16일

Address for correspondence

Seung-Hwan Lee, M.D., Ph.D., Department of Psychiatry, Ilsanpaik Hospital, Inje University College of Medicine, 2240 Daehwa-dong, Ilsan-gu, Goyang 411-706, Korea

Tel : +82.31-910-7262, Fax : +82.31-910-7268

E-mail : lshpss@ilsanpaik.ac.kr, lshpss@hanmail.net

This work was supported by the Korea Science and Engineering Foundation (KOSEF) grant funded by the Korea government (MOST) (No. M10644000005-06N4400-00510).

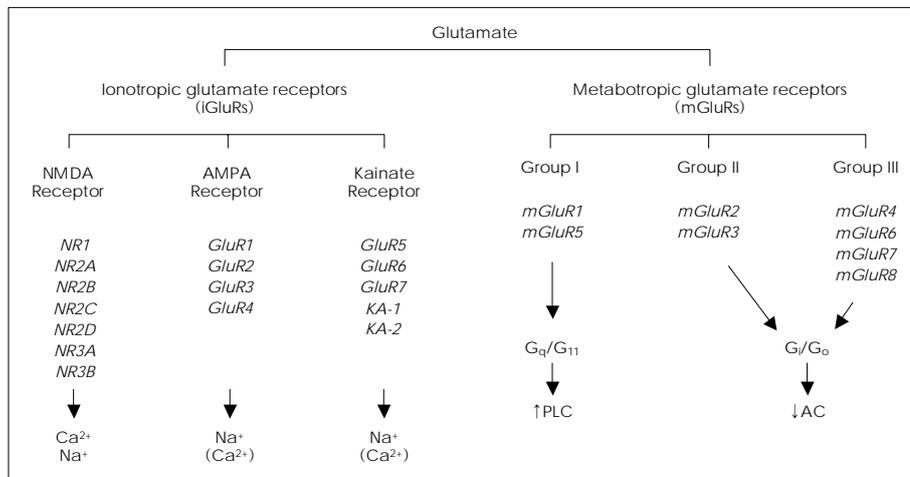


Fig. 1. Classification of glutamate receptors.

합체이다. 비록 세 가지 종류의 이온성 글루타메이트 수용체 소단위에서 확인된 아미노산 영역이 20~30%에 불과하지만 이들은 많은 구조적인 공통점을 가지고 있다.

대사성 글루타메이트 수용체는 일차적으로 뇌에서 흥분성 신경전달을 조절하는데 작용하는 구아닌 뉴클레오타이드 결합 단백질(G-protein)-연관 수용체(guanine nucleotide-binding protein-coupled receptors, GPCRs; 이하 GPCRs)이다.⁹⁻¹¹ 8가지의 mGluR 아형이 현재까지 확인되었다. 대사성 글루타메이트 수용체는 약리학 및 신호 전달 기전에 기반해서 다시 세 군으로 분류되었다. 1군은 2차 전달자 이노시톨 트리포스페이트(inositol trisphosphate)와 다이아실글리세롤(diacylglycerol)의 연속적인 형성과 함께 포스포리파아제 C(phospholipase C)를 활성화시키는 $G\alpha_q$ -protein에 연결되는 mGluR1과 mGluR5로 구성되어 있다. 2군 mGluRs는 아형 2와 3으로 구성되고 3군 mGluRs는 4, 6, 7과 8의 아형으로 구성된다. 2군과 3군의 mGluRs 모두 비록 생체 내에서는 이온 경로도 조절하는 것으로 보이지만 그들은 $G\alpha_i$ -protein에 연결되고 이중성 체계 내에서 아데닐릴 사이클라제(adenylyl cyclase)를 억제함으로써 세포 내 cAMP 형성을 유도한다.⁹

GABA_B, Ca π -sensing, 페로몬과 미각 수용체 그리고 최근 deorphanized GPCR6A와 함께,^{12,13} mGluRs는 C 계열의 GPCRs로 분류된다.¹⁴ 이 계열의 수용체들은 이소엽성 구조(bi-lobular structure)에 의해 형성된 cleft에 내인성 효현체의 결합 부위를 포함하는 거대한 세포외 amino-terminal domain(ATD)을 갖고 있는 것이 특징이다. 뿐만 아니라, 모든 GPCRs의 특징인 7개의 transmembrane domain (7 TMD)의 특징도 나타낸다. mGluRs는 동종이량체(homodimer)로 발현된다(Fig. 2). 비록 수용체 이량화(dimerization)가 A 계열의 GPCRs에 대해서도 두개의 7 TMDs 간

에 일어날 수도 있지만, 두개의 ATDs 사이에 일어나는 이량화는 두 개의 ATDs 사이의 분자간 이항화 결합에 의해서 안정화 된다(Fig. 2). ATD에서 수용체 이량화는 수용체 활성화에 결정적이다. 왜냐하면, 이량체의 ATDs중 하나 혹은 두 개에 L-글루타메이트의 결합이 ATDs가 닫히도록 할 가능성을 증가시키고 서로에게 ATDs의 구조 변화를 유발하기 때문이다.¹⁴

글루타메이트 수용체의 7 Transmembrane Domain(7 TMD)

Orthosteric과 allosteric : allosteric modulation의 개념

수용체의 내인성 리간드(ligand)의 결합 부위는 orthosteric 결합 부위라고 명명한다. 그곳에 결합하는 내인성 리간드나 내인성 리간드를 치환하는 효현체 혹은 길항제를 orthosteric 리간드 혹은 경쟁적 리간드(competitive ligand)라고 부른다. 반대로, allosteric 리간드는 내인성 리간드의 결합 부위와는 다른 위치에 있는 결합 부위를 통해 수용체에서의 효과를 발휘하는 화합물이다. 이것은 mGluRs에 있어 L-글루타메이트가 결합하는 ATD에서의 리간드 결합 부위가 orthosteric 결합부위를 시사한다(Fig. 2).

ATD의 리간드 결합 부위 외의 위치에서 mGluR와 결합하는 리간드라면 위와 같이 allosteric 리간드라 할 수 있다. 최근에, 다수의 mGluR 아형의 7 TMD에 결합하는 많은 allosteric 리간드들이 확인되고 있다. orthosteric 리간드가 존재하지 않는 조건에서 고유의 효과를 나타내는 allosteric 리간드들은 각각의 기능에 따라 allosteric 효현체 혹은 allosteric 길항체라고 불린다. Orthosteric 리간드가 없을 때 효과 나타내지 않는 allosteric 리간드는 조절자(modulator)로 불린다. 그것들은 orthosteric 효현체의 효과를 방

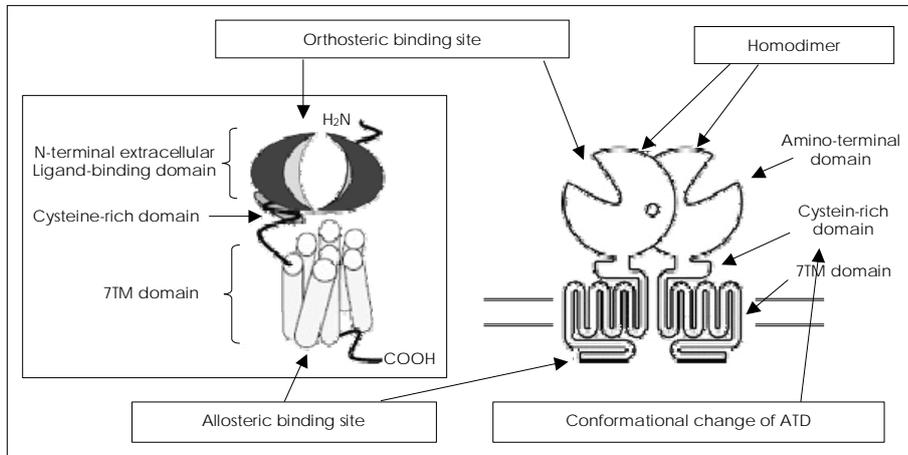


Fig. 2. The structure of seven transmembrane domain and homodimer of metabotropic glutamate receptor. The conformational change of amino-terminal domain (ATD) is dependent to cysteine-rich domain.

해하거나 향상시킬 수 있고, 그들의 효능에 따라서 양성 조절자 혹은 음성 조절자로 불린다. 심지어는 수용체의 신호 효과 없이 결합하고 있는 allosteric 리간드의 예도 있다. 그러한 중성적인 allosteric 리간드들은 allosteric 부위에 결합하여 orthosteric 리간드의 효능이나 친화도에 영향을 미치지 않고 양성적 혹은 음성적 allosteric 조절자의 효과를 차단할 수도 있는 화합물이다. 마치 orthosteric 리간드가 완전 길항제로부터 중성적 길항제, 부분 효현제, 완전 효현제 등과 같이 연속적인 범위를 가지는 것처럼 allosteric 조절자의 효능에 있어서도 마찬가지로 적용될 수 있으며 이는 이미 실험적으로 입증되어 왔다.

Allosteric 조절자의 잇점

ATD의 orthosteric 부위에 존재하는 mGluRs를 목표로 하는 약물들의 발전에 있어 두 가지 주요 장애 요인이 존재해 왔다. 그것은 아형 선택성과 물리화학적 특성들이다. 모두 8가지의 mGluRs는 같은 내인성 리간드인 L-글루타메이트와 결합하기 때문에 그 결합 부위는 서로 유사하다. 그럼에도 불구하고, 군 선택적 리간드가 발달되었다. 그러나 같은 군의 아형 내에서는 선택적 기능을 거의 나타내지 않는다. 또 다른 장애 요인은 orthosteric 리간드로 알려진 모든 것들이 아미노산이라는 점과 이러한 구조적인 요소들이 결합에 있어 필수적이라는 사실이다. 불행히도 아미노산은 극성으로 인해 다른 수단으로 이동되지 않는 이상 쉽게 뇌-혈류 장벽을 통과하지는 못한다. allosteric 조절자를 이용하면 이러한 장애 요인을 극복할 수는 있다. 첫째, 발생학적으로 orthosteric 부위보다 allosteric 부위는 진화론적으로 보존하려는 힘이 약하다. 이것의 의미는 allosteric 부위가 orthosteric 부위보다 더 다양할 것이라는 기대를 가지게 하며, 그러므로 상대적으로 쉽게 allosteric 아형 결합 부위에 선택적 리간드를 개발시킬 수 있음을 의미한다. 두 번째

로, allosteric 리간드에서는 반드시 아미노산이어야 하는 전제 조건이 필요 없으며 실제로 현재까지 기술되었던 대부분은 중성적이고 친지성의 분자들이어서 수동적인 확산에 의해 뇌 혈류 장벽을 자유롭게 통과할 것으로 기대된다. 최근 7 TMD에 부착하는 mGluR allosteric 조절자가 확인되면서, 아형 선택적인 화합물들이 발달될 수 있고 이러한 화합물들이 뇌혈류 장벽을 통과할 수 있다는 것이 명백하다.

연계 개발되고 있는 mGluR

2군 mGlu와 불안

2군 mGlu 수용체(mGlu 2/3)는 CNS 전반에 걸쳐 널리 분포하며, 해마, 전전두엽 피질 그리고 편도를 포함한 불안 장애와 흔히 연관되는 뇌 영역에서 중등도 내지 고도의 발현을 나타낸다.¹⁵⁻²⁰ mGlu2 수용체는 일반적으로 신경 말단의 연결 외부에서 발현되며, 그들은 다수의 연결에서 흥분성 아미노산 신경전달을 억제하는 것으로 보인다.^{21,22} 이와는 대조적으로 mGlu3 수용체는 다양한 위치에 분포한다. Tamaru 등²³은 mGlu3 결합 항체와 mGlu2 수용체 소멸 쥐를 사용하여 신경 세포에서 연결 전후에 분포하는 것뿐만 아니라 특정 아교 세포(glial cell)에서도 다양한 위치에 분포한다는 것을 발견하였다.

2군 mGlu 수용체 효현제(mGlu 2/3 수용체에 작용하는)는 불안과 관계된 뇌 영역에서 항상성을 유지함으로써 불안 상태를 회복시키는데 중요한 역할을 하는 것으로 보인다. 최근 개발된 LY354740 화합물은 mGlu 2/3 수용체 효현제처럼 2군 선택성과 유효성 그리고 생체유용성을 가진 약물이다(Fig. 3). LY354740은 불안 장애에 대해 2상 임상 시험에 진입하였고 새로운 종류의 항불안제에 대한 지식의 수준을 잘 반영하고 있다.

연접부에서 LY354740은 글루타메이트의 분비를 제한하

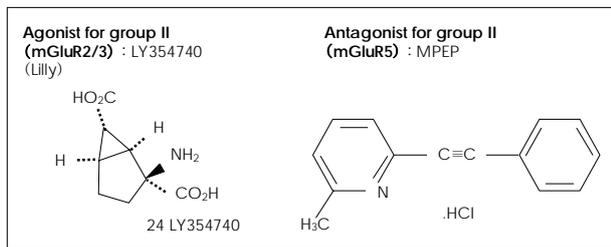


Fig. 3. Chemical structure of agonist and antagonist related to metabotropic receptor.

는 연접전 mGlu 2/3 수용체에 작용하지만 또한 가지돌기 (dendrite)의 mGlu2나 혹은 mGlu3 수용체를 경유해 직접적으로 연접후 흥분성에 영향을 줄 수도 있다. 2군 mGlu 2/3 수용체들은 또한 도파민(dopamine)과 노르아드레날린 (noradrenaline) 그리고 뉴로펩타이드(neuropeptide)와 같은 모노아민(monoamine) 및 GABA를 포함하는 기타 신경 전달 물질의 분비를 직접적으로 제한하는 이중 연접에 존재하기도 한다.²¹

공포에 의해 강화된 놀람 반응(fear potentiated startle response)은 소음에 의한 공포를 이끌어 내는 자극의 작용력을 평가하기 위한 파블로프의 공포 조작화를 사용하는 불안의 모델이다. 벤조디아제핀과 유사하게,¹⁶ 잠재적이고 체계적으로 활성을 띠는 2군 mGlu 수용체 효현제인 LY354740의 주입은 쥐에서 공포에 의해 강화된 놀람 반응을 지속적이고 용량 비례적으로 차단한다. 특이한 점은 이러한 효과가 기본적인 놀람(basal startle)에는 어떤 효과도 보이지 않지만 공포가 강화된 놀람에는 거의 완전한 차단을 보여준다는 점이다.²⁴

Elevated plus maze(EPM)은 높은 곳이나 열린 공간에 대한 쥐의 본능적인 반감을 이용한 불안 모델이다. 다이아제팜과 같은 항불안성 벤조디아제핀 약물 투여 후 쥐가 위험한 장소에서 보이는 활동성 증가를 측정함으로써 이러한 물질이 매우 효과적인 항불안제임이 증명된다.^{25,26} 마찬가지로, LY354740은 쥐에서 kg당 1, 3 그리고 10 mg의 경구 용량으로 위험한 장소에서의 활성을 증가시킨다.^{24,27}

LY354740가 동물 모델에서 항불안제로 작용하는 더욱 명확한 기전은 신경 세포의 흥분성에 대한 표지자인 초기 즉각적 유전자(early immediate gene) 발현을 이용하는 연구를 통해 밝혀지고 있다. EPM에 영향을 받는 동물들은 특징적으로 CA1과 CA3, 치상회(dendate gyrus)를 포함하는 해마의 영역과 편도의 중심핵에서 c-Fos의 특징적인 발현 유도를 나타낸다. LY354740으로의 전치료는 해마 지역에서의 c-Fos 발현을 억제하지만 편도의 중심핵에서 나타나는 EPM-induced c-Fos 유도를 수정하지 못한다. 실

제로, LY354740 치료는 편도의 중심핵에서만 단독으로 c-Fos를 상승시킨다.²⁸

다른 보고에서는 아만성적(subchronic) 니코틴과 다이아제팜 주입의 금단에 의해 야기된 불안 상태가 청각적 놀람 반응(acoustic startle response)에 의해서 평가되었다.²⁹ 2군 mGlu 수용체 효현제들이 약물 금단과 연관된 불안 상태를 감소시키는 데 효과적이며 부작용이나 신체적 의존 혹은 남용 가능성을 나타내지 않았다.

그러나, LY354740가 기억 처리 과정을 방해한다는 전임상 동물 모델의 보고가 있다. 예를 들어, Higgins 등³⁰은 MORRIS WATER MAZE에서의 수행 장애를 입증하였다. 이러한 반응은 mGlu2를 제거한 쥐에서는 나타나지 않았다. 대조적으로 정상 자원자들 가운데 케타민 유발 인지 장애가 LY354740에 의해 예방되었고 그것은 전임상 모형에서 나타났던 것과 상이한 결과였다. 그러므로 기억 기능에서 2군 수용체들의 역할은 불명확하게 남아있으며 향후 적절한 방법(선택적 약물 혹은 수용체 제거 동물)을 이용한 세밀한 연구가 필요할 것이다.

전체적으로, 이러한 소견들은 2군 mGlu 화합물들(즉, mGlu2와 mGlu3에 활성을 갖는 것들)이 중추신경계내의 특정 연접에 존재하는 흥분성 신경전달 물질을 조절함으로써 불안 상태에서 뇌의 흥분성을 유지하도록 작용할 것임을 시사하고 있다. 최근 GABA_A 수용체 복합체에 대한 분자 생물학적 발전은 벤조디아제핀 치료와 연관된 진정 효과와 기억 손상이 α1을 포함하는 GABA 수용체 복합체에 기인하는 것이라는 점을 시사하고 있다.³¹ 대조적으로, 벤조디아제핀의 항불안적 특성은 α2-수용체 아형을 포함하는 수용체들간의 상호 작용에 기인하는 것이다.³² α2-GABA_A 수용체들은 글루타메이트성 추체 세포(pyramidal cell)에서 발견되며, 대뇌 피질과 해마에 뚜렷한 분포를 보인다.^{33,34} LY354740의 결합은 쥐의 뇌에서 α2-GABA_A 수용체 결합과 뚜렷한 유사성을 보인다.^{20,35} 이러한 소견들은 벤조디아제핀과 2군 mGlu 수용체들이 CNS 흥분성에 있어 유사한 효과를 나타낸다는 기전을 시사하는 것이다.

1군 mGlu와 불안

비록 영장류의 전전두엽 피질 추체 세포 가지돌기에 mGlu1이 존재한다는 것이 최근에 알려졌지만, 일반적으로 1군 mGlu 수용체(mGlu 1/5)는 뇌 영역에서 상호 보완적인 분포를 보인다. 즉, mGlu5가 배부 선조체(ventral striatum)와 피질 그리고 해마에서 높은 분포를 보이는 반면, mGlu1은 설치류의 피질이나 해마에 존재하지 않거나 매우 소량만 발견된다.³⁶⁻³⁸ 1군 mGlu 수용체들은 연접후 치밀질(post-

synaptic density)의 측방인 연결부 신경세포에 대다수 분포되어 있다. 그러나 mGlu1 수용체의 연결부 분포에 대한 몇몇 해부학적 그리고 생화학적 증거가 존재하고³⁹⁻⁴² 인간을 제외한 영장류에서 mGlu5 수용체에 대한 증거도 존재한다.³⁸ 설치류에서, mGlu5 수용체들은 대개 연결부에 위치하고 그들의 작용은 다양한 리간드 관문 이온 통로의 흐름과 세포내 신호 분자들을 조절함으로써 연결부 신경세포의 활성화에 영향을 주는 것으로 보인다.²² 많은 증거들이 설치류에서 항불안 효과를 발휘함에 있어 mGlu5 수용체 차단에 대한 역할을 지적한다.

불안 상태에서 1군 mGlu 수용체의 역할은 먼저 다음과 같은 소견에 의해 시사되었다. 2군 mGlu 수용체에서 부분 효현제의 특성도 보이는 1군 mGlu 수용체 길항제인(S)-4-carboxy-3-hydroxyphenylglycine(S-4C3HPG)이 쥐에서 항불안 효과를 나타낸다는 것이다.⁴³ 2-Methyl-6-(phenylethynyl)pyridine(MPEP)는 최근 다수의 동물 모델에서 항불안 특성을 소유하는 것으로 보이는, 잠재적이고 체계적 활성을 보이는 mGlu5 수용체 아형의 길항제이다(Fig. 3).⁴⁴

종합적으로 볼 때, 이러한 결과들은 MPEP가 시간과 영역별로 특이한 방식-편도나 해마에서 공포 조건화의 획득 억제 같은-으로 작용하지만 또한 해마(혹은 편도를 제외하 다른 뇌 영역)의 mGlu5 수용체의 차단을 통해서 공포 조건화 반응의 발현을 차단함으로써 작용할 수 있다.

3군 mGlu와 불안

2군 mGlu 수용체처럼, 3군 mGlu 수용체들은 일반적으로 연결부에 존재하며 신경전달 물질 분비를 억제하고 핵심적인 변연계 핵들에 분포한다. 예를 들어, 3군 mGlu 수용체들은 해마와 시상하부의 글루타메이트나 GABA의 억제와 연관이 된다.⁴⁵⁻⁴⁷ 그러나 필수적인 약리학적으로 혹은 약동학적 특성을 보유한 약물학적 수단이 없고, 불안과 스트레스에서 3군 mGlu 수용체 아형의 중요성을 검사할 만한 이상적인 수용체 아형 선택성도 거의 존재하지 않는다. 그러므로 그러한 작업 대부분은 지금까지 화합물의 직접적인 주입이나 제거된 쥐의 특성을 이용한 방법에만 의존해 왔다.

mGlu7과 mGlu8 제거 동물의 특성은 이 수용체들이 불안에 작용하는 몇 가지 시사점을 제공하였고 다른 수용체 아형의 역설적인 역할에 대해서도 암시하였다. Masugi 등⁴⁸은 mGlu7 제거 쥐가 통증 역치의 변화 없이 놀라서 멈추어서는 행동(freezing behavior)이 감소되었음을 보고 했다. 이와는 대조적으로, 최근 EPM 연구에서 불안 관련 행동이 증가되어 보이는 mGlu8 제거 쥐가 보고되었다.⁴⁹ mGlu8 제

거 동물에서 보이는 반응의 정도는 동물들이 스트레스 상황(예를 들어 결박 고통이 주어지거나, 형광등 불빛 아래에서 검사하는 것)에서 직면해서 보여주는 반응과 유사했다.

결론

불안이 주관적이고 단지 인간만의 고유한 특성일거라는 편견에도 불구하고, 불안의 동물 모델들은 임상적으로 효과적인 항불안 제제에 대한 타당성 검증에 매우 유용하다는 것을 입증하고 있다. 2군 mGlu 수용체와 1군 mGlu 수용체가 고통스러운 자극과 연관되는 생리적, 행동적 결과에 중요하다는 점을 제안하는 문헌들이 급증하고 있다. 게다가 mGlu 수용체 특히, mGlu 2/3 혹은 mGlu5 수용체에 대한 선택적인 화합물들은 부작용은 없으면서 항불안 효과는 기존의 전통적 항불안제만큼 뚜렷함을 동물모형을 통해 입증하고 있다.

선택적 mGlu 수용체 화합물의 명확한 항불안 작용은 아직 완전히 밝혀지지 않았다. 그러나 다수의 연구들이 2군 mGlu 수용체 효현제와 1군 mGlu 수용체 길항제 모두 일반적으로 흥분성 신경전도의 직, 간접적인 억제체를 통하여 신경세포의 과흥분성을 조절하도록 작용한다고 제안하고 있다. 2군 mGlu 수용체 효현제는 흥분성 정보로부터 편도나 시상하부와 같은 중요한 뇌 구조물로의 글루타메이트 분비를 억제함으로써 약리학적 효과를 나타내는 것으로 보인다. 대조적으로 1군 mGlu5 수용체 차단은 해마에서 iGlu 수용체 매개 연결부 흥분성을 강화시킬 수도 있다. 대부분의 정신 질환에서처럼, 범불안장애나 외상후 스트레스 장애 그리고 사회 불안 및 공황장애 심지어 공포증까지 포함하는 광범위한 군의 장애들이 불안과 스트레스와 관련된 것으로 생각된다. 불안과 스트레스의 동물 모델들은 이 질병들을 구별하는데 심각한 제한점을 드러낸다.² 그러므로 아형 선택적 mGlu 수용체 약물들로 시행한 임상 연구의 결과들은 각각의 장애에 대한 우리의 이해를 넓히는데 필수적이다. 차별적인 임상적 효과에 대한 지식과 mGlu 수용체 작용의 정확한 기전을 확실하게 밝히려는 더 많은 동물 모델 연구들이 존재한다면, 특정 불안 관련 장애들을 목표로 하는 우수한 치료적 전략을 발전시키는 것이 가능할 수 있다.

중심 단어 : 불안 · Metabotropic Glutamate 수용체 · 불안 장애.

REFERENCES

1. Martin P. Animal models sensitive to anti-anxiety agents. *Acta Psychiatr Scand Suppl* 1998;393:74-80.

2. Shekhar A, McCann UD, Meaney MJ, Blanchard DC, Davis M, Frey KA, et al. Summary of a National Institute of Mental Health workshop: developing animal models of anxiety disorders. *Psychopharmacology (Berl)* 2001;157:327-339.
3. Atack JR. Anxiolytic compounds acting at the GABA (A) receptor benzodiazepine binding site. *Curr Drug Targets CNS Neurol Disord* 2003;2:213-232.
4. Brunello N, Blier P, Judd LL, Mendlewicz J, Nelson CJ, Souery D, et al. Noradrenaline in mood and anxiety disorders: basic and clinical studies. *Int Clin Psychopharmacol* 2003;18:191-202.
5. Gorman JM. New molecular targets for anti-anxiety interventions. *J Clin Psychiatry* 2003;64:28-35.
6. Kehne J, De Lombaert S. Non-peptidic CRF1 receptor antagonists for the treatment of anxiety, depression and stress disorders. *Curr Drug Targets CNS Neurol Disord* 2002;1:467-493.
7. Olmes A, Heilig M, Rupniak NM, Steckler T, Griebel G. Neuropeptide systems as novel therapeutic targets for depression and anxiety disorders. *Trends Pharmacol Sci* 2003;24:580-588.
8. Vaswani M, Linda FK, Ramesh S. Role of selective serotonin reuptake inhibitors in psychiatric disorders: a comprehensive review. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry* 2003;27:85-102.
9. Conn PJ, Pin JP. Pharmacology and functions of metabotropic glutamate receptors. *Annu Rev Pharmacol Toxicol* 1997;37:205-237.
10. Schoepp DD, Jane DE, Monn JA. Pharmacological agents acting at subtypes of metabotropic glutamate receptors. *Neuropharmacology* 1999;38:1431-1476.
11. Brauner-Osborne H, Egebjerg J, Nielsen EØ, Madsen U, Krosgaard-Larsen P. Ligands for glutamate receptors: design and therapeutic prospects. *J Med Chem* 2000;43:2609-2645.
12. Kuang D, Yao Y, Lam J, Tsushima RG, Hampson DR. Cloning and characterization of a family C orphan G-protein coupled receptor. *J Neurochem* 2005;93:383-391.
13. Wellendorph P, Hansen KB, Balsgaard A, Greenwood JR, Egebjerg J, Brauner-Osborne H. Deorphanization of GPRC6A: a promiscuous L-alpha-amino acid receptor with preference for basic amino acids. *Mol Pharmacol* 2005;67:589-597.
14. Pin JP, Galvez T, Prezeau L. Evolution, structure, and activation mechanism of family 3/C G-protein-coupled receptors. *Pharmacol Therap* 2003;98:325-354.
15. Gray JA. Precision of the neuropsychopharmacology of anxiety: an inquiry into the functions of the septohippocampal system. *Behav Brain Sci* 1982;5:469-534.
16. Davis M. The role of the amygdala in fear and anxiety. *Annu Rev Neurosci* 1992;15:353-375.
17. Ohishi H, Shigemoto R, Nakanishi S, Mizuno N. Distribution of the messenger RNA for a metabotropic glutamate receptor, mGluR2, in the central nervous system of the rat. *Neuroscience* 1993;53:1009-1018.
18. Ohishi H, Shigemoto R, Nakanishi S, Mizuno N. Distribution of the mRNA for a metabotropic glutamate receptor (mGluR3) in the rat brain: an in situ hybridization study. *J Comp Neurol* 1993;335:252-266.
19. Petralia RS, Wang YX, Niedzielski AS, Wenthold RJ. The metabotropic glutamate receptors, mGluR2 and mGluR3, show unique postsynaptic, presynaptic and glial localizations. *Neuroscience* 1996;71:949-976.
20. Wright RA, Arnold MB, Wheeler WJ, Ornstein PL, Schoepp DD. [3H]LY341495 binding to group II metabotropic glutamate receptors in rat brain. *J Pharmacol Exp Ther* 2001;298:453-460.
21. Cartmell J, Schoepp DD. Regulation of neurotransmitter release by metabotropic glutamate receptors. *J Neurochem* 2000;75:889-907.
22. Anwyl R. Metabotropic glutamate receptors: electrophysiological properties and role in plasticity. *Brain Res Brain Res Rev* 1999;29:83-120.
23. Tamaru Y, Nomura S, Mizuno N, Shigemoto R. Distribution of metabotropic glutamate receptor mGluR3 in the mouse CNS: differential location relative to pre and postsynaptic sites. *Neuroscience* 2001;106:481-503.
24. Helton DR, Tizzano JP, Monn JA, Schoepp DD, Kallman MJ. Anxiolytic and side-effect profile of LY354740: a potent, highly selective, orally active agonist for group II metabotropic glutamate receptors. *J Pharmacol Exp Ther* 1998;284:651-660.
25. Pellow S, Chopin P, File SE, Briley M. Validation of open: closed arm entries in an elevated plus-maze as a measure of anxiety in the rat. *J Neurosci Methods* 1985;14:149-167.
26. Lister RG. The use of a plus-maze to measure anxiety in the mouse. *Psychopharmacology (Berl)* 1987;92:180-185.
27. Monn JA, Valley MJ, Massey SM, Wright RA, Salhoff CR, Johnson BG, et al. Design, synthesis, and pharmacological characterization of (+)-2-aminobicyclo [3.1.0]hexane-2,6-dicarboxylic acid (LY354740): a potent, selective, and orally active group 2 metabotropic glutamate receptor agonist possessing anticonvulsant and anxiolytic properties. *J Med Chem* 1997;40:528-537.
28. Linden AM, Greene SJ, Bergeron M, Schoepp DD. Anxiolytic activity of the mGlu2/3 receptor agonist LY354740 on the elevated plus maze is associated with the suppression of stress-induced c-Fos in the hippocampus and increases in c-Fos induction in several other stress-sensitive brain regions. *Neuropsychopharmacology* 2004;29:502-513.
29. Helton DR, Schoepp DD, Monn JA, Tizzano JP, Kallman MJ. In Metabotropic Glutamate Receptors in Brain Function (eds. Moroni F, Nicoletti F, Pellegrini-Giampietro DE.);1998. p.305-314.
30. Higgins GA, Ballard TM, Kew JN, Richards JS, Kemp JA, Adam G, et al. Pharmacological manipulation of mGlu2 receptors influences cognitive performance in the rodent. *Neuropharmacology* 2004;46:907-917.
31. Mohler H, Fritschy JM, Rudolph U. A new benzodiazepine pharmacology. *J Pharmacol Exp Ther* 2002;300:2-8.
32. Low K, Crestani F, Keist R, Benke D, Brunig I, Benson JA, et al. Molecular and neuronal substrate for the selective attenuation of anxiety. *Science* 2000;290:131-134.
33. Nusser Z, Sieghart W, Benke D, Fritschy JM, Somogyi P. Differential synaptic localization of two major γ -aminobutyric acid type A receptor α subunits on hippocampal pyramidal cells. *Proc Natl Acad Sci* 1996;93:11939-11944.
34. Fritschy JM, Johnson DK, Mohler H, Rudolph U. Independent assembly and subcellular targeting of GABA (A) -receptor subtypes demonstrated in mouse hippocampal and olfactory neurons in vivo. *Neurosci Lett* 1998;249:99-102.
35. Rudolph U, Crestani F, Mohler H. GABA (A) receptor subtypes: dissecting their pharmacological functions. *Trends Pharmacol Sci* 2001;22:188-194.
36. Romano C, Sesma MA, McDonald CT, O'Malley K, Van den Pol AN, Olney JW. Distribution of metabotropic glutamate receptor mGluR5 immunoreactivity in rat brain. *J Comp Neurol* 1995;355:455-469.
37. Lujan R, Roberts JD, Shigemoto R, Ohishi H, Somogyi P. Differential plasma membrane distribution of metabotropic glutamate receptors mGluR1 α , mGluR2 and mGluR5, relative to neurotransmitter release sites. *J Chem Neuroanat* 1997;13:219-241.
38. Muly EC, Maddox M, Smith Y. Distribution of mGluR1 α and mGluR5 immunolabeling in primate prefrontal cortex. *J Comp Neurol* 2003;467:521-535.
39. Fotuhi M, Sharp AH, Glatt CE, Hwang PM, von Krosigk M, Snyder SH, et al. Differential localization of phosphoinositidyl-linked metabotropic glutamate receptor (mGluR1) and the inositol 1,4,5-trisphosphate receptor in rat brain. *J Neurosci* 1993;13:2001-2012.
40. Moroni F, Cozzi A, Lombardi G, Sourcheva S, Leonardi P, Carfi M, et al. Presynaptic mGlu1 type receptors potentiate transmitter output in the rat cortex. *Eur J Pharmacol* 1998;347:189-195.
41. Awad H, Hubert GW, Smith Y, Levey AI, Conn PJ. Activation of metabotropic glutamate receptor 5 has direct excitatory effects and potentiates NMDA receptor currents in neurons of the subthalamic nucleus. *J Neurosci* 2000;20:7871-7879.
42. Swanson CJ, Baker DA, Carson D, Worley PF, Kalivas PW. Repeated cocaine administration attenuates group I metabotropic glutamate receptor-mediated glutamate release and behavioral activation: a potential role for Homer. *J Neurosci* 2001;21:9043-9052.
43. Kingston AE, Burnett JP, Mayne NG, Lodge D. Pharmacological analysis of 4-carboxyphenylglycine derivatives: comparison of effects on mGluR1 α and mGluR5 α subtypes. *Neuropharmacology* 1995;34:887-894.
44. Gasparini F, Lingenhoehl K, Stoehr N, Flor PJ, Heinrich M, Vranesic I, et al. 2-Methyl-6-(phenylethynyl)-pyridine (MPEP), a potent, selective and systemically active mGlu5 receptor antagonist. *Neuropharmacology* 1999;38:1493-1503.
45. Semyanov A, Kullmann DM. Modulation of GABAergic signaling

- among interneurons by metabotropic glutamate receptors. *Neuron* 2000; 25:663-672.
46. Schrader LA, Tasker JG. Modulation of multiple potassium currents by metabotropic glutamate receptors in neurons of the hypothalamic supraoptic nucleus. *J Neurophysiol* 1997;78:3428-3237.
 47. Schrader LA, Tasker JG. Presynaptic modulation by metabotropic glutamate receptors of excitatory and inhibitory synaptic inputs to hypothalamic magnocellular neurons. *J Neurophysiol* 1997;77:527-536.
 48. Masugi M, Yokoi M, Shigemoto R, Muquruma K, Watanabe Y, Sansiq G, et al. Metabotropic glutamate receptor subtype 7 ablation causes deficit in fear response and conditioned taste aversion. *J Neurosci* 1999; 19:955-963.
 49. Linden AM, Johnson BG, Peters SC, Shannon HE, Tian M, Wang Y, et al. Increased anxiety-related behavior in mice deficient for metabotropic glutamate 8 (mGlu8) receptor. *Neuropharmacology* 2002;43: 251-259.