SPECIAL ARTICLE
ISSN 1225-8709 / eISSN 2005-7571
Korean J Biol Psychiatry 2015;22(2):47-54

신경아교세포와 조현병

경북대학교 의학전문대학원 정신건강의학교실
원 승 희

Neuroglial Cells and Schizophrenia

Seunghee Won, MD

Department of Psychiatry, Kyungpook National University School of Medicine, Daegu, Korea

In the past decade, structural, molecular, and functional changes in glial cells have become a major focus in the search for the neurobiological foundations of schizophrenia. Glial cells, consisting of oligodendrocytes, astrocytes, microglia, and nerve/glial antigen 2-positive cells, constitute a major cell population in the central nervous system. There is accumulating evidence of reduced numbers of oligodendrocytes and altered expression of myelin/oligodendrocyte-related genes that might explain the white matter abnormalities and altered inter- and intra-hemispheric connectivities that are characteristic signs of schizophrenia. Astrocytes play a key role in the synaptic metabolism of neurotransmitters ; thus, astrocyte dysfunction may contribute to certain aspects of altered neurotransmission in schizophrenia. Increased densities of microglial cells and aberrant expression of microglia-related surface markers in schizophrenia suggest that immunological/inflammatory factors are of considerable relevance to the pathophysiology of psychosis. This review describes current evidence for the multifaceted role of glial cells in schizophrenia and discusses efforts to develop glia-directed therapies for the treatment of the disease.

Key Words Schizophrenia · Glial cell · Patholphysiology · Therapeutic target.

Received: April 10, 2015 / **Revised:** May 13, 2015 / **Accepted:** May 21, 2015
Address for correspondence: Seunghee Won, MD
Department of Psychiatry, Kyungpook National University Hospital, 130 Dongdeok-ro, Jung-gu, Daegu 700-721, Korea
Tel: +82-53-200-5747, **Fax:** +82-53-426-5361, **E-mail:** wonsh864@knu.ac.kr

서 론

중추신경계에는 신경세포보다 더 많은 여러 형태의 신경아교세포들이 있으며 신경세포와 상호작용을 통하여 뇌 발달 및 뇌 기능에 중요한 역할을 담당한다. 희소돌기아교세포(oligodendrocyte)는 축삭을 둘러싸는 수초를 형성하여 효율적인 신경전달이 가능하도록 하고, 별아교세포(astrocyte)는 신경세포와 주변의 혈관을 구조적으로 지지해 주며 신경전달물질을 조절하고 신경영양인자(neurotrophic factor)나 사이토카인을 분비한다. 미세아교세포(microglia)는 면역반응을 통해 대뇌의 항상성을 유지한다.[1] 최근에는 대뇌 전반에 분포하면서 뇌 부위에 따라 분화가 달라지는 전구세포(progenitor cell)의 일종인 nerve/glial antigen 2(NG2) 양성 세포가 신경아교세포에 포함되었다.[2]

대부분의 신경과 질환이나 퇴행성 뇌 질환의 병리와 비교하여 조현병의 중요한 차이점 중 하나는 특정 뇌 부위(전두엽, 두정엽, 측두엽, 해마, 부해마회)에 용적은 감소하지만 신경세포의 소실은 관찰되지 않는다는 사실이다.[3] 조현병 환자들을 대상으로 실시한 뇌 영상과 사후부검 및 동물모델 연구 결과 뇌 백질의 다양한 이상 소견이 보고되면서, 신경 연결성(neural connectivity) 또는 신경망 연결성(neural networks connectivity)의 단절이라는 구조적 변화에 관심을 가지게 되었고, 뇌 백질을 주로 구성하고 있는 신경아교세포들이 조현병 병리에 어떤 역할을 하는지에 관한 연구가 집중되었다.[4] 최근 들어 조현병에서 신경아교세포의 이상 소견에 대한 보고가 증가는 하고 있지만, 아직 신경아교세포가 조현병 발병에 일차적 원인인지 이차적 현상인지에 대해서는 논란이 있다.[5]

Copyright © 2015 Korean Society of Biological Psychiatry

본 논문에서는 최근 조현병과 관련하여 관심이 증가하고 있는 신경아교세포들의 구조적, 기능적, 병리적 소견들을 살펴보고, 이 세포들의 이상을 표적으로 하는 치료전략들을 살펴보고자 한다.

희소돌기아교세포

이상 소견

조현병 환자들의 뇌에서 명백한 탈수초화 병변이 직접 관찰되지는 않으나, 뇌영상, 유전연구, 사후부검, 동물모델 연구에서 희소돌기아교세포와 수초의 여러 이상 소견은 대뇌 회백질과 백질 모두에서 관찰된다. 적절한 수초화는 신경세포 사이 또는 멀리 떨어진 뇌 부위 사이에 빠른 축삭 전도를 통한 정보전달에 필수이다. 그러므로 신경섬유 수초화의 장애는 대뇌의 구조적/기능적 연결성에 단절이 생긴다. 이런 맥락으로 조현병 환자에서 관찰되는 인지장애와 대뇌 노화의 가속화에 수초화 이상이 중요한 역할을 하는 것으로 생각된다.[6]

수초의 구조적 조직과 화학적 구성 성분의 이상

조현병 환자의 전두엽과 미상핵에서 수초 새판(lamellae)의 밀집도가 감소하고 새판의 변형이 관찰되었으며,[7] 탈수초화 유전자 변형 쥐에서 조현병 유사 병리 행동이 관찰되어 적절한 조현병 동물모델로 주목을 받고 있다.[8] 지난 십수 년 동안 조현병과 관련하여 수초의 주요 구성 성분[myelin-associated glycoprotein(이하 MAG), transferrin, quaking 1,2',3'-cyclic nucleotide 3'-phosphodiesterase mRNA transcripts]의 감소를 보고한 많은 연구가 있었다.[9][10] 조현병 연관 유전자 연구 중 수초의 변화와 관련이 있는 것으로 myelin oligodendrocyte glycoprotein,[11] MAG,[12] 2',3'-cylic nucleotide 3'-phosphodiesterase(CNP),[13] transfferin,[14] Nogo-66 수용체,[15] Neureglin1[16] 등이 있으며, Nogo-66 수용체의 경우 동물모델에서 조현병 유사 행동이 보고되었다.[17]

뇌 확산강조영상 연구에서도 조현병 질병의 초기 단계부터 뇌백질에 이방성 확산의 정도(fractional anisotrophy)가 감소하는 뇌백질의 이상 소견이 일관되게 관찰되고 있으며,[18] 이는 축삭뿐만 아니라 수초의 이상을 암시하는 구조적 뇌 연결성에 문제가 있음을 지지하는 소견이다.

희소돌기아교세포의 수와 형상 이상

조현병에서 뇌 백질 용적 감소와 관련하여 희소돌기아교세포의 밀도 감소 및 분포 변화는 반복적으로 보고되는 중요한 소견이다. 흥미로운 것은 희소돌기아교세포의 감소는 백질뿐만 아니라 회백질, 해마, 신경세포 주변 및 모세혈관 주변에서도 관찰된다.[19-22] Haloperidol이 수초의 성숙과 형성을 억제시킨다는 실험실 보고[10]가 있고 초발 조현병 환자에서는 희소돌기아교세포 유전자의 발현에 차이가 없다는 보고[23]도 있어, 수초의 감소가 조현병 때문인지 항정신병약물 때문인지는 논란이 있다.

희소돌기아교세포 관련 유전자의 이상 발현

조현병에 관련된 희소돌기아교세포/수초 유전자, 유전자표현, 단백질체학(proteonomics) 연구 결과를 Table 1에 정리하였다. 여기에는 희소돌기아교세포의 발달, 형태, 대사 및 수초형성에 관련된 유전자뿐만 아니라 축삭-신경아교세포 상호작용 및 후생유전과 관련된 유전자도 포함되어 있다.

추정 기전

Table 1에 제시된 여러 분자들이 어떻게 희소돌기아교세포/수초에 영향을 끼쳐 조현병 발병에 기여하는지 네 가지 기전을 추정해 볼 수 있다. 첫째, 희소돌기아교세포의 계통 분화에 관여하는 분자들[protein tyrosine phosphatase receptor-type Z(PTPRZ), oligodendrocyte transcription factor 2 (Olig2), sex determining region Y box 10(SOX10)]이 영향을 받으면, 희소돌기아교세포의 수가 감소하고 수초화 과정에 문제를 일으킨다. 둘째, 수초의 구성 성분에 관여하는 분자들(MAG, myelin basic protein, proteolipid protein)의 이상은 수초화에 조절이상 또는 붕괴를 일으킨다. 셋째, 그 기전이 명확하지 않지만, 백질 가소성(plasticity)과 신경세포 재형성(remodeling)의 불일치는 신경세포-신경아교세포 상호작용에 이상을 초래하여 신경세포 기능에 영향을 준다. 여기에 관여하는 분자는 contactin associated protein like 2(Caspr2)와 Nogo-Ngr이 있다. 넷째, 희소돌기아교세포 또는 수초의 정상적 대사회전(turnover)이 되지 않을 경우 퇴행성 변화가 생긴다. 어떤 기전이든 결국 신경회로를 이루고 있는 수초화된 신경섬유를 따라 신경전도에 이상이 생기고, 신경세포 축삭과 신경아교세포에 변화가 유발되어 뇌영상에서 관찰될 정도로 뇌 백질에 변화가 생기게 된다. 이상과 같은 구조적 연결성 단절이 조현병의 일차적 원인인지 이차적 부수 현상인지는 아직 분명하지 않다. 신경세포-희소돌기아교세포의 상호작용은 축삭을 통한 정보 전달에 중요하며, 이 부위의 연결성 이상은 조현병 증상 중 하나인 해체된 사고(disorganized thought)를 설명하는 중요한 정신병리 가설이다.[24]

치료 표적

조현병에서 희소돌기아교세포/수초에 이상이 발생하는 주요 원인은 알려진 바가 없다. 하지만 다른 뇌신경 질환을 살

Table 1. Oligodendrocyte/myelin related genes implicated in schizophrenia

	Genetic evidence	Altered gene expression	Altrerd proteome
DISC1	+	-	-
ErbB 3	+	+	-
ErbB 4	++	+	-
Neuregulin 1	+	+	-
Protein tyrosine phosphatase, receptor-type, Z polypeptide 1	+	-	-
Oligodendrocyte lineage transcription factor 2	+	+	-
SOX10	+	+	-
Quaking homolog, KH domain RNA binding	++	+	-
CNP	+	+	+
Transferrin	+	+	+
Myelin associated glycoprotein	++	+	-
Myelin associated lipoprotein	-	+	-
Myelin basic protein	-	+	+
Myelin associated oligodendrocyte basic protein	-	+	-
Myelin oligodendrocyte glycoprotein	+	+	+
Proteolipid protein 1	+	+	-
Peripheral myelin protein 22	+	+	-
Claudin 11	-	++	-
Reticulon 4 receptor	+	-	-
Contactin associated protein like 2*	+	+*	-
Ankyrin 3	-	+	-
Neurofascin	-	+	-

Major study or first study is listed for each molecule. * : in this case, increased, not decreased, ++ > + : more published papers.
DISC1 : disrupted in schizophrenia 1, SOX10 : sex determining region Y box 10, CNP : 2',3'-cyclic-nucleotide 3'-phosphodiesterase

펴보면 염증이나 면역 반응에 의해서 희소돌기아교세포의 소실이나 변형이 발생한다. 따라서 조현병에서도 면역반응이나 염증을 회복시키는 물질(항염증치료제, 항생제)들이 희소돌기아교세포나 수초를 표적으로 하는 치료제로 역할을 할 가능성이 높다. 희소돌기아교세포를 재생하고 복원하는 기능을 가진 몇몇 신경영양인자들(insulin-like growth factor I, II) 또한 치료제 후보로 거론된다. 올란자핀과 쿠에티아핀이 희소돌기아교세포의 전구세포를 분화시키고 성숙세포를 증가시키며 세포를 보호하는 기능을 보인다는 연구 결과가 있는데, 추가적 연구가 필요하지만 많은 비정형 항정신병약물이 이러한 기능을 가지고 있는 것으로 생각된다. 증가된 성숙세포는 수초화를 촉진하여 손상된 세포들을 회복시킴으로써 억제성 정보전달이 정상화되고, 이로 인해 조현병의 도파민 과다상태가 안정을 찾는다고 가정된다. 희소돌기아교세포의 발달과 관여된 후생유전성 조절자(Wnt 경로에 영향을 주는 histone deacetylase 1/histone deacetylase 2)를 표적으로 하는 물질도 좋은 후보 치료제이다. 발프로에이트 희소돌기아교세포를 보호하는 기능이 있는데 후생유전과 관련이 있는 것으로 생각된다.[24)25)]

별아교세포

이상 소견

별아교세포 수 감소와 모양 이상

조현병에서 별아교세포의 변화에 대한 최초의 보고[26)]는 1959년으로 거슬러 올라간다. 초기 연구들은 대부분 신경아교증(gliosis)에 관한 것으로 대부분은 조현병에서 별아교세포의 밀도 증가를 보고하였다.[27)28)] 하지만 다른 기법들(glial fibrillary acid protein immunostaining, Nissl staining)을 사용한 연구[29-31)]에서는 조현병 환자에서 신경아교증을 발견할 수 없었다. 오히려 보다 최근에 발표된 연구들은 뇌 피질과 피질하 부위에 별아교세포의 소실을 보고하고 있는데,[30)32)] 특히 뇌백질에서 가장 저명하였다.[31)] 그런데 별아교세포의 소실은 부분적으로는 항정신병약물의 사용과 관련이 있다는 보고[33)34)]도 있어 아직 논란이 있다.

조현병에서 별아교세포의 형태학적 변화에 대한 보고는 그리 많지 않다. 초기에는 조현병 환자의 팽윤된 피질하 별아교세포에서 cathepsin B와 C의 발현이 증가되었다는 보고[35)]가 있었는데, 이는 조현병 환자에서 자기소화작용(autopha-

gy)이 증가되어 있다는 최근의 연구[36]와 형태학적으로 일치하는 소견이다. 전자현미경 사진에서도 별아교세포의 팽윤과 모양 이상이 관찰되었다.[37] 이상과 같은 별아교세포의 형태학적 이상과 세포 소기관의 변화는 조현병의 유병 기간에 비례한다고 한다.[38]

별아교세포 관련 유전자의 이상 발현

조현병에 관련된 별아교세포와 미세아교세포의 유전자, 유전자표현, 단백질체학 연구 결과를 Table 2에 정리하였다.

추정 기전

별아교세포는 해부학적으로 시냅스전 신경말단 및 시냅스 후 신경말단에 근접하여 이를 둘러 싼 3자 시냅스(tripartite synapse)를 형성하여 신경세포의 기능을 보조하고 조절하는 기능을 한다. 신경아교전달물질(glialtransmitters)은 신경아교세포에서 분비되는 물질로 신경세포 및 신경아교세포 모두와 양방향의 신경정보 전달에 중요한 역할을 담당하여, 시냅스 및 신경전달물질의 조절뿐만 아니라 호르몬과 면역 반응의 조절을 통한 대뇌 항상성을 유지하는 데 기여한다. 별아교세포는 신경아교세포 중 신경아교전달물질을 제일 많이 분비하고 신경세포 말단과 3자 시냅스를 형성하고 있어 신경아교전달물질을 통한 신경조절에 아주 중요하다. 신경아교전달물질에 글루타메이트, ATP, homocysteic acid, taurine, atrial natriuretic factor, tumor necrosis factor-α(이하 TNF-α) 등이 있는데, 별아교세포는 시냅스에서 글루타메이트의 분비와 제거에 중요한 기능을 담당하고 있어 여러 신경퇴행성 질환의 병리에 관련이 높으며 최근에는 조현병에서도 그 역할이 주목을 받고 있다.[1)24)]

별아교세포가 조현병 병리에 관여하는 방식은 크게 두 가지로 구분되어 하나는 별아교세포에서 발현되는 분자의 유전적 변화에 의한 것이고, 다른 하나는 미세아교세포와 함께 신경염증반응을 통한 작용이다.[24]

Table 2. Astrocytes and microglial molecules involved in schizophrenia

	Genetic evidence	Altered gene expression	Altered proteome
Astrocyte	–	GFAP (++)	GFAP (++)
	–	S100B (+)	S100B (+)
	–	Aquaporin-4 (+)	–
	–	Glutaminase (+)	–
	–	EAAT2 (+)	–
	Fabp7 (+)	Fabp7 (+)	–
	GCLM (+)	–	–
	DAO (+)	–	DAO (+)
	SRR (++)	–	–
	PICK1 (+)	–	–
	KYNA related genes (++)	KYNA related genes (+)	–
Microglia	–	TREM-1 (+)	–
	MHC (++)	–	–
	–	KMO (+)	–
	–	–	Calprotectin (+)
	–	–	CD40 (+)
	IFN-γ (+)	IL-6, IL-8, IL1β (+)	IL-12, IFN-γ, TNF-a, sIL-2R (+)

++ > + : more published papers. GFAP : glial fibrillary acidic protein, S100B : calcium-binding protein B, EAAT2 : excitatory amino acid transporter 2, Fabp7 : fatty acid binding protein 7, GCLM : glutamate-cysteine ligase, DAO : D-amino acid oxidase, SPR : serine racemase, PICK1 : protein interacting with C-kinase 1, KYNA : kynurenic acid, TREM-1 : triggering receptor expressed on myeloid cells 1, MHC : major histocompatibility complex, KMO : kynurenine 3-monooxygenase, CD40 : cluster of differentiation 40, IFN : interferon, IL : interleukin, TNF : tumor necrosis factor

글리코겐 대사

조현병에 글루코스 대사 또는 글리코겐 활용에 조절장애가 있다는 근거가 있다.[39] 시냅스 기능에 중요한 젖산(lactate)을 별아교세포에 저장된 글리코겐으로부터 공급을 받으므로, 별아교세포에서 글리코겐 대사의 변화는 시냅스 기능에 영향을 줄 수 있다.[40] 글리코겐 대사는 글루탐산(glutamate) 대사경로와 연결되어 있어, 이는 조현병에서 관찰되는 별아교세포의 글루탐산 대사 이상이 글리코겐 대사 이상으로 인할 가능성도 있다.[24]

글루타메이트 신호전달과 관련된 신경아교전달물질

세린(D-serine)은 별아교세포에서 주로 생성되는 아미노산으로서 NMDA 수용체의 글리신 결합부위에 강력한 효현제로 작용한다. 조현병 환자의 시냅스에서 세린이 감소하고,[41] 분해효소인 D-amino acid oxidase가 증가[42]한다는 보고가 있다. D-amino acid oxidase를 부호화하는 유전자는 조현병 내재형질(endophynotype)의 가능성이 있으며,[43] 세린 라세미화 효소가 결핍된 쥐에서 조현병과 유사한 행동 이상이 관찰되었다.[44] 이러한 사실들은 별아교세포에서 세린 대사이상이 시냅스의 NMDA 수용체에 영향을 미치어 조현병의 발병에 기여하는 것으로 여겨진다.[24]

키뉴렌산(kynurenic acid) 대사경로

키뉴렌산은 별아교세포에서 생성되는 트리토판 대사물로 NMDA 수용체에 강력하게 결합하여 이온형 글루탐산 수용체(ionic glutamate receptor)의 길항작용을 통한 신경억제 기능을 한다. 조현병 환자의 사후부검에서 대뇌와 뇌척수액의

키뉴렌산 증가는[45] 키뉴렌산이 조현병의 글루타메이트 감소 소견과 연관이 있을 것으로 생각된다. 조현병에서 키뉴렌산의 합성을 촉진하거나 억제하는 유전자의 발현 증가는 모두 다 대뇌의 키뉴렌산이 증가 되었다는 것을 시사하며 이는 조현병의 내재형질이라는 보고도 있다.[46] 톡소포자충(toxoplasma gondii)은 별아교세포를 활성화시키고 키뉴렌산 합성을 자극하는데, 메타분석에 의하면 톡소포자충의 감염은 조현병의 발병 가능성을 높였다고 한다.[47] 이는 톡소포자충의 감염과 같은 환경적 요인이 별아교세포의 키뉴렌산 경로에 영향을 미쳐 조현병의 발병 가능성을 증가시키는 것으로 추정된다.[24]

또한 별아교세포 내 글루타메이트 수송체의 기능 이상이 글루타메이트 대사에 영향을 주어 조현병의 발병 가능성을 높인다는 연구도 있다.[48]

시냅스 기능에 영향을 주는 신경영양인자와 세포외 기질

별아교세포에서 분비되는 brain derived neurotrophic factor(BDNF), leukemia inhibitory factor, glial cell line-derived neurotrophic factor와 같은 신경영양인자와 proteoglycan과 같은 세포외 기질 단백질은 신경세포 성장과 시냅스 활성에 영향을 준다. 그러므로 별아교세포의 기능 이상은 이와 같은 물질의 분비에 이상을 유발하고 신경세포의 성장과 시냅스 활동을 저해한다.[49]

사이토카인

별아교세포는 정상 뇌에서는 잠잠하다가 어떤 자극으로 인해 활성화되면 염증반응에 아주 중요한 역할을 한다. 별아교세포는 TNF-α, interferon-γ, interleukin-6, interleukin-1β, chemokines과 같은 전염증성(proinflammatory)과 항염증성 사이토카인 모두를 생성하며, 손상된 조직에 직접 작용하는 reactive oxygen species나 nitric oxide도 분비한다. 미세아교세포와 함께 작용하여 출산 전 감염이 별아교세포에 감작반응을 형성하게 되고 출산 후 유사한 자극이 들어오게 되면 별아교세포가 활성화되면서 과도한 반응이 신경기능을 와해시키고 결국 조현병의 증상을 발현시키는 것으로 짐작된다. 조현병 환자에서 관찰되는 신경아교증은 약물의 영향을 완전히 배제할 수는 없지만, 적어도 질병에 염증이 관여한다는 것을 시사한다.[50]

치료 표적

조현병에서 글루타메이트-도파민 조절에 별아교세포가 일부 중요한 역할을 담당하고 있다. 정형, 비정형 항정신병약물 모두가 별아교세포의 기능 이상을 회복시키는 긍정적인 효과가 있다.[51] 리튬은 조현병 별아교세포에서 감소된 글루타민 합성효소의 발현을 증가시키고,[52] 클로자핀은 세린의 분비를 증가시킨다.[53]

앞에서 살펴보았듯이 조현병 별아교세포는 염증성 사이토카인의 분비를 통하여 염증성 반응과 면역성 반응을 유발한다. 따라서 조현병 치료로 cyclooxygenase-2(이하 COX-2) 억제제와 같은 항염증성 물질의 사용이 제안된다.[54]

미세아교세포

이상 소견

역학연구에 의하면 임신 2기에 인플루엔자 바이러스 감염으로 인한 출산 전 감염이 조현병의 한 가지 원인으로 추정되며,[55] 이를 지지하는 연구들이 있다.[24] 조현병의 발병과 류마티스성 관절염과는 음의 상관에 있고, 다른 기타 자가면역성 질환과는 양의 상관에 있다는 보고가 있는데, 이는 면역 이상이 조현병의 발병 위험인자임을 시사하는 것이다.[56] 실제로 조현병 환자의 뇌에서 활성화된 미세아교세포의 밀도가 증가되어 있다는 보고도 있었다.[57] 조현병 환자의 뇌에서 일어나는 염증이나 면역 이상 반응이 약물이나 질병 자체의 경과로 인한 영향을 완전히 배제하지 못하지만, 최근의 연구들을 살펴보면 미세아교세포의 기능 이상을 보다 더 지지해주고 있다. 이대로 PET 연구에서 조현병이 발병한지 5년 이내의 환자에서만 활성화된 미세아교세포가 관찰되었다고 한다,[58] 최근 메타분석 연구는 약물에 상관없이 조현병 환자에서 사이토카인의 변화가 관찰되었는데, 이는 조현병의 기질 표지자(trait marker)로 간주되기도 한다.[59]

추정 기전

출산 전 감염은 면역체계에 변화를 일으켜 세월이 지나 비슷한 외부의 자극이 침입하면 미세아교세포는 과도하게 반응을 한다. 활성화된 미세아교세포가 어떻게 신경연결의 이상을 초래하여 조현병에서 관찰되는 정신병적 증상을 발현시키는지는 명확하지 않다. 하지만 최근의 disrupted in schizophrenia 1(DISC1) 유전자 변형 쥐를 사용한 동물연구에서 활성화된 미세아교세포가 GABA와 dopamine 신경회로의 신경신호전달을 조절하고,[60] 미세아교세포에서 분비하는 사이토카인과 reactive oxygen species가 신경기능에 영향을 준다고 한다.[61]

치료 표적

조현병에서 전염증성 사이토카인이 증가하는 소견은 새로운 치료약제의 개발 가능성을 제시한다. 예를 들어 TNF-α 길항제인 etanercept와 같은 약제를 조현병 임상연구에 시도

해 볼 필요가 있다. Tetracycline 항생제 계열인 minocycline은 미세아교세포의 기능을 조절하는 기전을 가지고 있어 조현병 환자의 치료에 활용할 수 있는 좋은 후보 약제이다. Minocycline은 interleukin-1, nitric oxide, TNF-α와 같은 전염증성 물질의 분비를 억제하고, nuclear factor kappa-light-chain-enhancer of activated B(NF-kappa B)세포의 세포핵 전좌(translocation)를 차단하는 기전이 있다.[62] 실제 조현병과 우울증 환자들에게 minocycline이 긍정적인 효과를 보였다는 보고가 있다.[63][64] COX-2 억제제 또한 급성기 조현병 환자에서 치료효과를 기대할 수 있는 후보 약제이다. COX-2는 대식세포에서 조직 손상이나 염증으로 인해 분비가 증가하는 효소이다. COX-2 억제제가 조현병 환자들에게 부가요법으로 사용하여 증상개선 효과를 보여 주었다는 보고가 있다.[65][66] 하지만 이러한 치료효과는 만성이고 난치의 환자가 아니라 최근에 발병한 조현병 환자에서만 관찰되었다.[67]

결 론

신경아교세포는 신경세포-신경아교세포 상호작용을 통하여 신경계 발달에 효과인자(effector) 또는 조절인자(modulator)로 작용하며 유전적 변이와 환경적 요인에 영향을 받는다. 초기에는 신경회로 수준에서 약간의 변이가 유도되지만 10대 후반 내지 20대 초반에 이르면 행동적 변화로 드러나게 된다. 조현병으로 진단되는 정신병의 병태생리에 희소돌기아교세포, 별아교세포, 미세아교세포가 관계되어 있다는 명확한 증거가 있다. 희소돌기아교세포의 병리는 수초화에 이상을 일으키는데, 이는 조현병 환자에서 흔히 관찰되는 피질과 피질 하 뇌 구조물의 신경 연결성 장애를 설명해 준다. 별아교세포의 기능 이상이 조현병에서 나타나는 시냅스 병리와 도파민-글루타메이트 신경전달물질의 장애를 유발하는 것으로 생각된다. 대뇌의 염증/면역 반응에 중요한 역할을 담당하고 있는 별아교세포와 미세아교세포의 기능 이상은 조현병의 염증/자가면역 가설을 지지하는 증거가 된다. 신경아교세포의 유형별 이상 소견이 조현병의 각기 다른 신경생물학적 유형(탈수초화 및 신경연결성 장애 유형, 시냅스 대사 장애 유형, 자가면역/염증 유형)을 설명하는 것인지, 같은 질병의 단지 다른 양상을 표현하는 것인지는 분명하지 않다. 하지만 이러한 연구들을 통하여 신경아교세포의 기능회복을 표적으로 하는 치료제들이 시험되고 있으며 희망적인 결과를 기대하게 한다.

중심 단어: 조현병 · 신경아교세포 · 병태생리 · 치료 표적.

Conflicts of interest

The author has no financial conflicts of interest.

REFERENCES

1) **Graeber MB.** Changing face of microglia. Science 2010;330:783-788.
2) **Nishiyama A, Komitova M, Suzuki R, Zhu X.** Polydendrocytes (NG2 cells): multifunctional cells with lineage plasticity. Nat Rev Neurosci 2009;10:9-22.
3) **Kubicki M, McCarley RW, Shenton ME.** Evidence for white matter abnormalities in schizophrenia. Curr Opin Psychiatry 2005;18:121-134.
4) **Rubinov M, Bullmore E.** Schizophrenia and abnormal brain network hubs. Dialogues Clin Neurosci 2013;15:339-349.
5) **Konrad A, Winterer G.** Disturbed structural connectivity in schizophrenia primary factor in pathology or epiphenomenon? Schizophr Bull 2008;34:72-92.
6) **Dwork AJ, Mancevski B, Rosoklija G.** White matter and cognitive function in schizophrenia. Int J Neuropsychopharmacol 2007;10:513-536.
7) **Uranova NA, Vostrikov VM, Vikhreva OV, Zimina IS, Kolomeets NS, Orlovskaya DD.** The role of oligodendrocyte pathology in schizophrenia. Int J Neuropsychopharmacol 2007;10:537-545.
8) **Rosenbluth J, Bobrowski-Khoury N.** Structural bases for central nervous system malfunction in the quaking mouse: dysmyelination in a potential model of schizophrenia. J Neurosci Res 2013;91:374-381.
9) **Haroutunian V, Davis KL.** Introduction to the special section: Myelin and oligodendrocyte abnormalities in schizophrenia. Int J Neuropsychopharmacol 2007;10:499-502.
10) **Martins-de-Souza D, Gattaz WF, Schmitt A, Maccarrone G, Hunyadi-Gulyás E, Eberlin MN, et al.** Proteomic analysis of dorsolateral prefrontal cortex indicates the involvement of cytoskeleton, oligodendrocyte, energy metabolism and new potential markers in schizophrenia. J Psychiatr Res 2009;43:978-986.
11) **Zai G, King N, Wigg K, Couto J, Wong GW, Honer WG, et al.** Genetic study of the myelin oligodendrocyte glycoprotein (MOG) gene in schizophrenia. Genes Brain Behav 2005;4:2-9.
12) **Wan C, Yang Y, Feng G, Gu N, Liu H, Zhu S, et al.** Polymorphisms of myelin-associated glycoprotein gene are associated with schizophrenia in the Chinese Han population. Neurosci Lett 2005;388:126-131.
13) **Voineskos AN, de Luca V, Bulgin NL, van Adrichem Q, Shaikh S, Lang DJ, et al.** A family-based association study of the myelin-associated glycoprotein and 2',3'-cyclic nucleotide 3'-phosphodiesterase genes with schizophrenia. Psychiatr Genet 2008;18:143-146.
14) **Qu M, Yue W, Tang F, Wang L, Han Y, Zhang D.** Polymorphisms of Transferrin gene are associated with schizophrenia in Chinese Han population. J Psychiatr Res 2008;42:877-883.
15) **Novak G, Tallerico T.** Nogo A, B and C expression in schizophrenia, depression and bipolar frontal cortex, and correlation of Nogo expression with CAA/TATC polymorphism in 3'-UTR. Brain Res 2006;1120:161-171.
16) **Cannon DM, Walshe M, Dempster E, Collier DA, Marshall N, Bramon E, et al.** The association of white matter volume in psychotic disorders with genotypic variation in NRG1, MOG and CNP: a voxel-based analysis in affected individuals and their unaffected relatives. Transl Psychiatry 2012;2:e167.
17) **Schmandke A, Schmandke A, Schwab ME.** Nogo-A: Multiple Roles in CNS Development, Maintenance, and Disease. Neuroscientist 2014;20:372-386.
18) **Stroman PW, Bosma RL, Kornelsen J, Lawrence-Dewar J, Wheeler-Kingshott C, Cadotte D, et al.** Advanced MR imaging techniques and characterization of residual anatomy. Clin Neurol Neurosurg 2012;114:460-470.
19) **Uranova NA, Orlovskaia DD, Vikhreva OV, Zimina IS, Rakhmanova VI.** [Morphometric study of ultrastructural changes in oligodendroglial cells in the postmortem brain in endogenous psychoses]. Vestn Ross Akad Med Nauk 2001;(7):42-48.
20) **Hof PR, Haroutunian V, Friedrich VL Jr, Byne W, Buitron C, Perl**

DP, et al. Loss and altered spatial distribution of oligodendrocytes in the superior frontal gyrus in schizophrenia. Biol Psychiatry 2003; 53:1075-1085.
21) **Vostrikov VM, Uranova NA, Orlovskaya DD.** Deficit of perineuronal oligodendrocytes in the prefrontal cortex in schizophrenia and mood disorders. Schizophr Res 2007;94:273-280.
22) **Vostrikov V, Orlovskaya D, Uranova N.** Deficit of pericapillary oligodendrocytes in the prefrontal cortex in schizophrenia. World J Biol Psychiatry 2008;9:34-42.
23) **Gutiérrez-Fernández A, González-Pinto A, Vega P, Barbeito S, Matute C.** Expression of oligodendrocyte and myelin genes is not altered in peripheral blood cells of patients with first-episode schizophrenia and bipolar disorder. Bipolar Disord 2010;12:107-109.
24) **Takahashi N, Sakurai T.** Roles of glial cells in schizophrenia: possible targets for therapeutic approaches. Neurobiol Dis 2013;53:49-60.
25) **Bernstein HG, Steiner J, Guest PC, Dobrowolny H, Bogerts B.** Glial cells as key players in schizophrenia pathology: recent insights and concepts of therapy. Schizophr Res 2015;161:4-18.
26) **Hempel KJ, Treff WM.** Die Gliazelldichte bei klinisch Gesunden und Schizophrenen. J Hirnforsch 1959;4:371-411.
27) **Stevens JR.** Neuropathology of schizophrenia. Arch Gen Psychiatry 1982;39:1131-1139.
28) **Bruton CJ, Crow TJ, Frith CD, Johnstone EC, Owens DG, Roberts GW.** Schizophrenia and the brain: a prospective clinico-neuropathological study. Psychol Med 1990;20:285-304.
29) **Falkai P, Honer WG, David S, Bogerts B, Majtenyi C, Bayer TA.** No evidence for astrogliosis in brains of schizophrenic patients. A postmortem study. Neuropathol Appl Neurobiol 1999;25:48-53.
30) **Rajkowska G, Miguel-Hidalgo JJ, Makkos Z, Meltzer H, Overholser J, Stockmeier C.** Layer-specific reductions in GFAP-reactive astroglia in the dorsolateral prefrontal cortex in schizophrenia. Schizophr Res 2002;57:127-138.
31) **Williams MR, Hampton T, Pearce RK, Hirsch SR, Ansorge O, Thom M, et al.** Astrocyte decrease in the subgenual cingulate and callosal genu in schizophrenia. Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci 2013;263: 41-52.
32) **Steffek AE, McCullumsmith RE, Haroutunian V, Meador-Woodruff JH.** Cortical expression of glial fibrillary acidic protein and glutamine synthetase is decreased in schizophrenia. Schizophr Res 2008; 103:71-82.
33) **Hertz L, Schousboe I, Hertz L, Schousboe A.** Receptor expression in primary cultures of neurons or astrocytes. Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry 1984;8:521-527.
34) **Konopaske GT, Dorph-Petersen KA, Sweet RA, Pierri JN, Zhang W, Sampson AR, et al.** Effect of chronic antipsychotic exposure on astrocyte and oligodendrocyte numbers in macaque monkeys.Biol Psychiatry 2008;63:759-765.
35) **Bernstein HG, Kirschke H, Wiederanders B, Khudoerkov RM, Hinz W, Rinne A.** Lysosomal proteinases as putative diagnostic tools in human neuropathology: Alzheimer disease (AD) and schizophrenia. Acta Histochem Suppl 1992;42:19-24.
36) **Merenlender-Wagner A, Malishkevich A, Shemer Z, Udawela M, Gibbons A, Scarr E, et al.** Autophagy has a key role in the pathophysiology of schizophrenia. Mol Psychiatry 2015;20:126-132.
37) **Oĭfa AI, Uranova NA.** [Electron-microscopic analysis of cytoarchitectonic disorders in the cerebral cortex in schizophrenia]. Zh Nevropatol Psikhiatr Im S S Korsakova 1991;91:48-52.
38) **Kolomeets NS, Uranova N.** Ultrastructural abnormalities of astrocytes in the hippocampus in schizophrenia and duration of illness: a postortem morphometric study. World J Biol Psychiatry 2010;11(2 Pt 2):282-292.
39) **Amar S, Belmaker RH, Agam G.** The possible involvement of glycogen synthase kinase-3 (GSK-3) in diabetes, cancer and central nervous system diseases. Curr Pharm Des 2011;17:2264-2277.
40) **Allaman I, Bélanger M, Magistretti PJ.** Astrocyte-neuron metabolic relationships: for better and for worse. Trends Neurosci 2011;34: 76-87.
41) **Hashimoto K, Fukushima T, Shimizu E, Komatsu N, Watanabe H, Shinoda N, et al.** Decreased serum levels of D-serine in patients with schizophrenia: evidence in support of the N-methyl-D-aspartate receptor hypofunction hypothesis of schizophrenia. Arch Gen Psychiatry 2003;60:572-576.
42) **Bendikov I, Nadri C, Amar S, Panizzutti R, De Miranda J, Wolosker H, et al.** A CSF and postmortem brain study of D-serine metabolic parameters in schizophrenia. Schizophr Res 2007;90:41-51.
43) **Roussos P, Giakoumaki SG, Adamaki E, Georgakopoulos A, Robakis NK, Bitsios P.** The association of schizophrenia risk D-amino acid oxidase polymorphisms with sensorimotor gating, working memory and personality in healthy males. Neuropsychopharmacology 2011;36:1677-1688.
44) **Labrie V, Fukumura R, Rastogi A, Fick LJ, Wang W, Boutros PC, et al.** Serine racemase is associated with schizophrenia susceptibility in humans and in a mouse model. Hum Mol Genet 2009;18:3227-3243.
45) **Erhardt S, Olsson SK, Engberg G.** Pharmacological manipulation of kynurenic acid: potential in the treatment of psychiatric disorders. CNS Drugs 2009;23:91-101.
46) **Wonodi I, Stine OC, Sathyasaikumar KV, Roberts RC, Mitchell BD, Hong LE, et al.** Downregulated kynurenine 3-monooxygenase gene expression and enzyme activity in schizophrenia and genetic association with schizophrenia endophenotypes. Arch Gen Psychiatry 2011;68:665-674.
47) **Torrey EF, Bartko JJ, Lun ZR, Yolken RH.** Antibodies to Toxoplasma gondii in patients with schizophrenia: a meta-analysis. Schizophr Bull 2007;33:729-736.
48) **Matute C, Melone M, Vallejo-Illarramendi A, Conti F.** Increased expression of the astrocytic glutamate transporter GLT-1 in the prefrontal cortex of schizophrenics. Glia 2005;49:451-455.
49) **Cohen-Cory S, Kidane AH, Shirkey NJ, Marshak S.** Brain-derived neurotrophic factor and the development of structural neuronal connectivity. Dev Neurobiol 2010;70:271-288.
50) **Schnieder TP, Dwork AJ.** Searching for neuropathology: gliosis in schizophrenia. Biol Psychiatry 2011;69:134-139.
51) **Kondziella D, Brenner E, Eyjolfsson EM, Sonnewald U.** How do glial-neuronal interactions fit into current neurotransmitter hypotheses of schizophrenia? Neurochem Int 2007;50:291-301.
52) **Kalkman HO.** Circumstantial evidence for a role of glutamine-synthetase in suicide. Med Hypotheses 2011;76:905-907.
53) **Tanahashi S, Yamamura S, Nakagawa M, Motomura E, Okada M.** Clozapine, but not haloperidol, enhances glial D-serine and L-glutamate release in rat frontal cortex and primary cultured astrocytes. Br J Pharmacol 2012;165:1543-1555.
54) **Muller N, Schwarz M.** Schizophrenia as an inflammation-mediated dysbalance of glutamatergic neurotransmission. Neurotox Res 2006; 10:131-148.
55) **Mednick SA, Machon RA, Huttunen MO, Bonett D.** Adult schizophrenia following prenatal exposure to an influenza epidemic. Arch Gen Psychiatry 1988;45:189-192.
56) **Benros ME, Nielsen PR, Nordentoft M, Eaton WW, Dalton SO, Mortensen PB.** Autoimmune diseases and severe infections as risk factors for schizophrenia: a 30-year population-based register study. Am J Psychiatry 2011;168:1303-1310.
57) **Steiner J, Mawrin C, Ziegeler A, Bielau H, Ullrich O, Bernstein HG, et al.** Distribution of HLA-DR-positive microglia in schizophrenia reflects impaired cerebral lateralization. Acta Neuropathol 2006; 112:305-316.
58) **van Berckel BN, Bossong MG, Boellaard R, Kloet R, Schuitemaker A, Caspers E, et al.** Microglia activation in recent-onset schizophre-

nia: a quantitative (R)-[11C]PK11195 positron emission tomography study. Biol Psychiatry 2008;64:820-822.
59) **Miller BJ, Buckley P, Seabolt W, Mellor A, Kirkpatrick B.** Meta-analysis of cytokine alterations in schizophrenia: clinical status and antipsychotic effects. Biol Psychiatry 2011;70:663-671.
60) **Abazyan B, Nomura J, Kannan G, Ishizuka K, Tamashiro KL, Nucifora F, et al.** Prenatal interaction of mutant DISC1 and immune activation produces adult psychopathology. Biol Psychiatry 2010; 68:1172-1181.
61) **Powell SB, Sejnowski TJ, Behrens MM.** Behavioral and neurochemical consequences of cortical oxidative stress on parvalbumin-interneuron maturation in rodent models of schizophrenia. Neuropharmacology 2012;62:1322-1331.
62) **Lai AY, Todd KG.** Hypoxia-activated microglial mediators of neuronal survival are differentially regulated by tetracyclines. Glia 2006; 53:809-816.
63) **Levkovitz Y, Mendlovich S, Riwkes S, Braw Y, Levkovitch-Verbin H, Gal G, et al.** A double-blind, randomized study of minocycline for the treatment of negative and cognitive symptoms in early-phase schizophrenia. J Clin Psychiatry 2010;71:138-149.
64) **Chaudhry IB, Hallak J, Husain N, Minhas F, Stirling J, Richardson P, et al.** Minocycline benefits negative symptoms in early schizophrenia: a randomised double-blind placebo-controlled clinical trial in patients on standard treatment. J Psychopharmacol 2012;26:1185-1193.
65) **Müller N, Riedel M, Scheppach C, Brandstätter B, Sokullu S, Krampe K, et al.** Beneficial antipsychotic effects of celecoxib add-on therapy compared to risperidone alone in schizophrenia. Am J Psychiatry 2002;159:1029-1034.
66) **Akhondzadeh S, Tabatabaee M, Amini H, Ahmadi Abhari SA, Abbasi SH, Behnam B.** Celecoxib as adjunctive therapy in schizophrenia: a double-blind, randomized and placebo-controlled trial. Schizophr Res 2007;90:179-185.
67) **Rapaport MH, Delrahim KK, Bresee CJ, Maddux RE, Ahmadpour O, Dolnak D.** Celecoxib augmentation of continuously ill patients with schizophrenia. Biol Psychiatry 2005;57:1594-1596.