

Role of Sirtuin 1 in Depression and Associated Mechanisms

Dae-Hyun Seog^{1,2} and Sung Woo Park^{3,4*}

¹Department of Biochemistry, College of Medicine, Inje University, Busan 47392, Korea

²Dementia and Neurodegenerative Disease Research Center, College of Medicine, Inje University, Busan 47392, Korea

³Department of Convergence Biomedical Science, College of Medicine, Inje University, Busan 47392, Korea

⁴Paik Institute for Clinical Research, Inje University, Busan 47392, Korea

Received October 6, 2021 / Revised October 21, 2021 / Accepted October 21, 2021

Depression has a negative impact on social functioning due to its high prevalence and increased suicide rate, and is a disease with a high economic burden. Depression is related to diverse brain-related phenomena, such as neuroinflammation, synaptic dysfunction, and cognitive deficit. As antidepressant drugs used in clinical trials have shown poor therapeutic effects, antidepressant drugs that show rapid efficacy urgently need to be developed. Although studies on various genes, proteins, and signaling pathways related to depression have been conducted, the pathogenesis of depression has not been clearly elucidated. Sirtuin 1 is a nicotinamide-adenine dinucleotide- (NAD⁺-) dependent histone deacetylase and is involved in cell differentiation, apoptosis, autophagy, and cancer metabolism. Recent genetic studies found that sirtuin 1 is a potential target gene for depression. In addition, preclinical studies reported that sirtuin 1 signaling affects depression-like behavior. In this review, we attempt to present up-to-date knowledge of depression and sirtuin 1. We describe the various roles of sirtuin 1 in the regulation of glial activation, circadian rhythm, neurogenesis, and cognitive function and the effects of its expression on depression. Further, we discuss the effect of sirtuin 1 on the impairment of neural plasticity, one of the key mechanisms of depression, and the associated mechanisms of sirtuin 1.

Key words : Antidepressant drug, depression, mood, neural plasticity, Sirtuin 1

서 론

우울증은 정신 및 감정 장애를 주요 증상으로 하는 질환으로써, 무쾌감증, 수면 장애, 음식 섭취 감소, 운동 활동 감소, 통증에 대한 민감도 증가를 보인다[60]. WHO의 보고에 의하면 2030년에는 우울증이 전 세계 사망률 2위가 될 것이라 예상해, 향후 개인과 사회에 더 많은 경제적 부담을 줄 것으로 추정하고 있다[41]. 또한 우울증은 자살과 가장 밀접한 질환이다. 많은 연구자들이 우울증과 관련되는 다양한 유전자, 단백질, 그리고 신호전달 기전을 연구하고 있지만, 우울증 발병에 관한 기전은 명확히 밝혀져 있지 않다. 현재 임상에서 사용 중인 항우울제들의 치료반응은 일반적으로 투여 3-4주 후에 발생한다. 이러한 치료 지연은 유전자 발현 변화와 신경가소성(neural plasticity) 증가에 관여하는 세포내 신호전달 기전과 관련된 것으로 추정하고 있다. 이들 기전에 관여하는 여러 유전자 중에서 항우울제 반응의 직접적 표적이 되는 타겟 유전자가 발

견된다면 빠른 효능을 보이는 새로운 항우울제 개발에 도움이 될 것이다.

최근, 우울증의 유전학 연구에서 우울증의 잠재적 타겟 유전자들이 발견되었는데, 이들 유전자 중의 하나가 Sirtuin 1이다. 본 종설을 통해서 Sirtuin 1이 우울증 발생에 관련된 중요한 후보 유전자임을 소개하고자 한다.

Sirtuin 1의 생물학적 기능

Sirtuins은 nicotinamide-adenine dinucleotide- (NAD⁺-) dependent histone deacetylases로써, histone deacetylases (HDACs) class III에 속하는 단백질이다[61]. 1990년대 후반에 처음 발견된 Sirtuin은 Silent information regulation 2 (SIRT2) 유전자로써, 이 유전자는 효모의 수명을 연장시키는 데 관여하는 것으로 밝혀졌다. 이후 포유류에서 인간과 상동한 SIRT2 유전자 7개가 확인되었고, 이들을 Sirtuin 1에서 Sirtuin 7로 명명하였다. Sirtuin 3, Sirtuin 4, Sirtuin 5는 미토콘드리아에 존재하며, Sirtuin 1, Sirtuin 6, Sirtuin 7은 주로 핵에 위치하고, Sirtuin 1과 Sirtuin 2는 세포핵에도 존재한다. Sirtuins는 식이 제한, 노화, 대사, 암, 전사 침묵(transcriptional silencing), 세포 분화, 스트레스 반응, 염증, 세포사멸, 염색체의 안정성, DNA 복구, 그리고 노화와 관련된 안구 질환의 예방에 관여하는 것으로 알려져 있다[9, 25, 31, 49, 55, 68].

*Corresponding author

Tel : +82-51-890-6071, Fax : +82-51-894-6709

E-mail : swpark@inje.ac.kr

This is an Open-Access article distributed under the terms of the Creative Commons Attribution Non-Commercial License (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc/3.0>) which permits unrestricted non-commercial use, distribution, and reproduction in any medium, provided the original work is properly cited.

이들 중 Sirtuin 1은 SIRT2와 유사성이 높고, 혈관성 질환에서 잠재적인 보호 효과를 지닌다는 것이 밝혀져 현재까지 많은 연구가 진행되고 있다. Sirtuin 1을 코딩하고 있는 유전자는 염색체 10q21.3에 위치하며, 747개의 아미노산을 코딩하고 있는 9개의 엑손을 가지 있고, 길이가 33,715 bp이다[27]. NAD⁺-dependent HDAC인 Sirtuin 1은 전사 요소, 히스톤 및 여러 효소를 탈아세틸화 시킨다[47]. 세포 분화, 세포 사멸, 발생, 자가소화작용, 암 대사, 일주기 생체 리듬(circadian rhythms)과 같은 생리적 과정에 관여하는 것으로 알려져 있다[35, 36, 51, 58, 63, 69]. 또한 약물 중독[59], 내분비 조절[13] 및 시냅스 가소성[23, 48]과 같은 고차원적인 뇌기능 장애에서 중요한 기능을 담당하고 있으며, 심혈관 질환[54] 및 퇴행성 뇌질환[64]에도 영향을 미친다.

우울증에서 Sirtuin 1의 역할

우울증에서 Sirtuin 1의 기능에 관한 연구는 초기 단계이나, 최근의 유전 연구에서 Sirtuin 1의 기능과 우울증 사이의 연관성을 보고하였다. 먼저 일본인(우울증 환자 450명, 대조군 766명)을 대상으로 한 연구에 의하면, Sirtuin 1 유전자의 유전적 다형성(rs10997875)이 우울증 발생과 유의미한 상관관계가 있었으며[32], 또 다른 Sirtuin 1 유전자의 유전적 다형성(rs3758391)도 우울증과 연관되어 있었다[34]. 중국의 약 60개 병원을 대상(우울증 여성 환자 5,303명, 대조군 5,337명)으로 한 대규모 컨소시엄(CONVERGE; China, Oxford and Virginia Commonwealth University Experimental Research on Genetic Epidemiology)에서 genome-wide sequencing 분석을 통해 우울증 위험 요소를 증가시키는 2개의 영역을 발견하였는데, 그 영역 중 한 곳에 Sirtuin 1 유전자가 위치한다는 결과를 얻었다[14]. 이 외에도 Sirtuin 1 유전자의 유전적 다형성이 양극성 장애 환자의 우울증상과 자살 행동에 영향을 미치는 것으로 조사되었다[52]. 우울증 환자의 말초 혈액에서 Sirtuin 1의 발현 수준을 분석한 연구에서는 건강한 대조군에 비해 Sirtuin 1의 발현량이 의미 있게 낮았다[32]. 이러한 양상은 또 다른 연구에서도 확인되었다. 우울증 환자 혈액에서 분석한 Sirtuin 1의 발현량이 건강한 대조군 및 우울 증상이 완화된 군과 비교하였을 때 현저히 낮은 것으로 나타났다[43]. 위의 연구 결과들을 종합하면, Sirtuin 1의 발현 수준과 우울증 사이에 유전적 상관성이 있다는 것을 의미하며, 이는 우울증 발생에 있어 Sirtuin 1의 병리학적 역할과 우울증의 치료 타겟으로써의 역할을 암시하고 있다.

우울증 동물모델을 사용한 전임상 연구에서도 Sirtuin 1의 신호전달 조절 장애가 우울 유사 행동을 일으킨다고 발표하였다. Abe-Higuchi 등[1]의 연구에 의하면, 만성 스트레스가 해마 치상회에서 Sirtuin 1의 활성을 감소시켰으며, 해마에 Sirtuin 1 억제제를 처치하거나 Sirtuin 1 유전자를 제거하였을

경우 우울 유사 행동이 유발하기도 하였다. 만성 스트레스는 우울 행동 실험에서 우울증과 관련된 표현형을 보여주었고, 해마의 수상돌기 형성을 감소시켜 비정상적인 신경세포 구조를 형성하는 것으로 관찰되었다. 반면, 해마에서 Sirtuin 1을 활성화 했을 때 이러한 부정적인 변화들이 모두 회복되었다. 또 다른 연구에서는 Sirtuin 1의 대표적인 활성제로 알려진 resveratrol을 스트레스에 취약한 Wistar-Kyoto 쥐에 투여하였을 때 항우울 효과를 발휘한다는 것을 확인하였다[28]. 이외에도 설치류에 우울증을 일으키는 corticosterone 및 lipopolysaccharide를 투여하였을 때, resveratrol을 투여한 쥐에서 만 우울행동이 관찰되지 않아 resveratrol의 항우울 효과를 명확히 증명하였다[5, 24].

그럼에도 불구하고 Sirtuin 1의 활성으로 인한 항우울 효과에 상충하는 결과를 보여주는 연구들도 있다. 뇌에 특이적으로 Sirtuin 1 유전자를 knockout 시킨 마우스가 사회적 패배 스트레스로 유발된 우울증에 대해 회복력을 발휘하였고, 불안 행동도 감소하였다[39]. 반면, Sirtuin 1을 과발현시킨 마우스는 불안 행동이 증가하였고, 우울증에도 취약한 것으로 확인되었다[39]. 만성 스트레스를 경험한 쥐의 해마 두 영역(CA3과 치상회)에서 Sirtuin 1의 단백질 발현과 활성도를 모두 증가시켰다[22]. 또한 이 두 영역에서 아세틸화 양이 감소하였는데, Sirtuin 1 억제제인 sirtinol을 투여하니 이러한 감소가 회복되었으며, 이와 함께 우울 행동도 개선되었다[22]. Sirtuin 1의 활성 증가가 우울 행동을 개선한다는 앞선 연구 결과들과는 달리 이렇게 상충되는 결과들이 나오는 이유는 정확히 설명할 수 없다. 그러나 몇 가지 가능성을 제시하고자 한다. 그 가능성 중의 하나는 각 연구에서 유전적 배경이 서로 다른 BALB/c 마우스와 C57BL/6마우스가 사용되었다는 것이다. 두 번째 가능성은 각 연구에 사용된 뇌 영역과 세포 특이성이 서로 다르기 때문일 것으로 보인다. 세 번째 가능성은 Sirtuin 1 유전자가 번역 후 수정(posttranslational modification) 과정을 거치며 다르게 조절되어 질수 있기 때문이라고 추정한다. 또 하나를 추가한다면, 각 연구에 사용된 스트레스의 종류에 따라서 Sirtuin 1의 발현에 있어 차이를 일으킬 수 있을 것이다.

본 중설을 통해 현재까지 밝혀진 우울증 발생과 관련된 Sirtuin 1의 기능을 소개하고자 한다. Sirtuin 1은 소교세포(microglial cell)의 활성, 일주기 생체 리듬(circadian rhythm), 해마의 신경세포 생성(neurogenesis), 인지기능의 조절을 통해 우울증에 직간접적으로 영향을 미치는 것으로 보인다(Fig. 1).

Sirtuin 1과 소교세포 활성

스트레스로 인하여 우울증이 진행되는 과정에 소교세포의 활성이 증가하는 것으로 알려져 있다. 신경 염증으로 야기되는 소교세포 활성이 우울증 발생에 중요한 역할을 하고 있음이 이미 많은 연구를 통하여 밝혀졌다[70]. Lipopolysaccharide를 투여하여 우울 행동이 유발된 마우스의 해마에서 lipopoly-

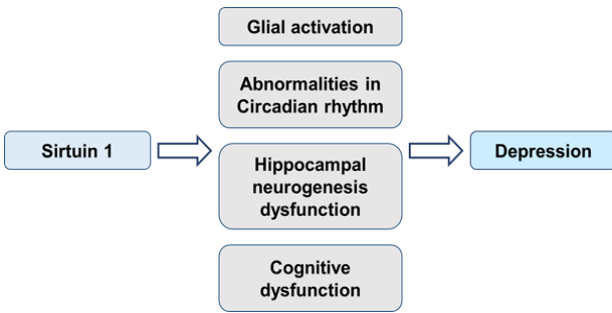


Fig. 1. Regulation of Sirtuin 1 implicated in depression. This image exhibits the relevance between Sirtuin 1 and depression. The onset and progress of depression is associated with the glial activation, abnormalities in circadian rhythm, hippocampal neurogenesis dysfunction, and cognitive dysfunction. This image shows the involvement of Sirtuin 1 in these functions.

saccharide의 투여용량에 의존적으로 소교세포의 과활성이 관찰되었다[40]. 이러한 소교세포의 과활성은 resveratrol 투여로 약화하는 것으로 나타났다[33]. 또한 해마의 소교세포가 활성화되고 성상세포가 비대해지면 해마는 뚜렷한 구조적 변화를 보이는데 이러한 구조적 변화는 노화로 인한 기억 소실과 기분 장애에 영향을 주었다[33]. 이와 함께 노년기 쥐에 투여한 resveratrol은 성상세포의 비대 및 소교세포의 활성을 감소시키는 역할을 담당하였다. 종합하면, Sirtuin 1의 활성화는 소교세포의 활성을 감소시킴으로써 기분조절 기능을 개선시켜 항우울효과를 나타내는 것으로 추정할 수 있다.

Sirtuin 1과 해마의 신경세포 생성

설치류 및 영장류는 일반적으로 성체 해마에서 새로운 신경세포가 지속적으로 생성되고 있다. 장기간 예측 불가능한 스트레스, 반복된 구속 스트레스, 사회적 격리, 만성 사회적 패배 스트레스와 같은 다양한 스트레스를 포함하여 lipopolysaccharide 및 corticosterone의 투여로 인해 해마의 신경세포 생성 기능에 장애가 생겨 신경세포 생성이 감소하게 된다[10, 42, 53]. Liu 등[40]의 연구에 의하면, resveratrol의 투여는 Sirtuin 1의 활성을 증가시킴으로써 해마의 신경세포 생성을 향상시켜 lipopolysaccharide로 유발된 우울 유사 행동을 회복시켰다. 또한 resveratrol이 노년기 쥐의 해마에서 신경세포 생성을 증가시킴으로써 노화에 따른 신경세포 생성을 증가시키는 것으로 알려져 있다. 따라서 해마 신경세포 생성의 증가는 향후 항우울제 개발을 위한 새로운 약물 타겟이 될 수 있음을 시사한다.

Sirtuin 1과 일주기 생체 리듬

포유동물의 생리와 행동의 흐름은 거의 24시간 주기의 내부 시간 측정 시스템에 의해 조절되며, 이를 일주기 생체 리듬이라고 한다. 일주기 생체 리듬은 시상하부의 시교차상 핵(sup-

rachiasmatic nucleus)에 존재하는 생체 시계를 기반으로 발생하여, 대사, 내분비 및 수면 리듬을 조절한다. Sirtuin 1은 일주기 리듬에 있는 음성 피드백 루프의 주요 구성요소로서 일주기 시스템 안에 있는 분자 요소들을 조절하고, 24시간 주기가 끊임없이 반복하도록 영구화시키는 기능을 가지고 있다[7, 51]. 뇌와 간에서 Sirtuin 1의 발현을 차단했을 때, 일주기 사이클이 파괴되었는데, 이를 통해 Sirtuin 1이 일주기 생체 리듬의 중요한 조절 기능을 담당하고 있다고 추정할 수 있다[50].

우울증 환자는 체온 및 코티졸과 멜라토닌과 같은 호르몬 분비에 있어 24시간 주기 리듬이 손상되어 있고, 수면-각성 주기 또한 손상되어 있어 수면 장애를 경험한다[3, 67]. 중추신경계에서 Sirtuin 1은 핵심 생체 시계 유전자인 CLOCK과 BMAL1을 활성화해 일주기 조절을 통제하는 것으로 보고되었다[11]. 이러한 생체 시계 유전자들은 뇌에서 불완전한 신경세포를 신경 줄기세포로 대체하는 과정인 신경세포 생성에도 관여하고 있다[4]. 우울증 동물모델을 이용한 연구에 의하면, Sirtuin 1의 단백질 발현과 기능적 활성의 증가가 만성 스트레스로 인한 일주기 리듬 변화를 회복시켰다[1]. 이런 연구 결과들을 종합하면, Sirtuin 1의 감소는 일주기 생체 리듬을 변화시켜 우울 증상에 관여한다고 추정할 수 있다.

노화 과정에서 관찰되는 일주기 리듬의 변화에도 Sirtuin 1이 관여한다고 보고되었다. 노년기 마우스에서 Sirtuin 1의 발현이 낮았고 BMAL1 및 Per2의 발현이 감소하였는데, 이러한 감소로 인해 빛의 변화에 반응하는 능력이 감소하였으며 활동 또한 감소하는 것으로 나타났다[11]. 또한 노년기 마우스에서 관찰되는 일주기 리듬 관련 결손이 Sirtuin 1 유전자가 결핍된 청년기 쥐에서 확인되었다[11]. 반면, Sirtuin 1 활성화제 resveratrol을 투여하였을 때 노화로 인한 일주기 리듬의 기능 장애를 예방하였다[11]. 따라서 Sirtuin 1의 활성화는 일주기 생체 리듬의 유지에 긍정적인 역할을 하고 있다. 반면, Sirtuin 1의 활성화 감소는 수면 감소에 영향을 미치는 것으로 보아, 우울증 환자에서 보이는 수면 장애에 관여함을 알 수 있다.

Sirtuin 1과 인지기능 장애

인지기능 장애는 우울증을 포함한 기분 장애에 나타나는 증상으로, 단기 기억, 장기 기억, 자각 및 문제 해결과 같은 정신 과정 중 한 개 이상의 결함이 있을 때 인지기능 장애로 정의된다. Sirtuin 1이 학습, 기억 및 인지기능에 중요한 역할을 하는 것으로 알려져 있다. Sirtuin 1은 특히 해마와 시상하부의 신경세포에서 두드러지게 발현된다. 따라서 학습과 기억에 관련된 정보를 통합하는 뇌 영역인 해마에서 Sirtuin 1의 활성화 증가가 인지기능에 미칠 잠재적인 중요성이 대두되었다. Codocedo 등[12]의 연구에 의하면, Sirtuin 1을 과발현시킨 해마 신경세포에서 수상돌기의 수시상(dendritic arborization)이 증가하였는데, 이러한 증가는 신경세포 네트워크의 연결과 신경가소성에 긍정적인 영향을 준다고 추정할 수 있다.

또한, 알츠하이머 동물모델에 Sirtuin 1을 과발현시켰을 경우 기억 손상에 대한 보호 효과가 관찰되었으며, 아울러 인지 향상을 유도하였다[15, 65].

Sirtuin 1 knockout 마우스 연구에서도 학습과 기억에 대한 Sirtuin 1의 중요성이 밝혀졌다[48]. Sirtuin 1 knockout 마우스는 시냅스 가소성의 결핍을 보여주었고, 아울러 단기 기억, 장기 기억 및 공간 학습에 있어 인지 능력의 손상도 확인되었다. 또한 수상돌기의 가지수(branching)와 길이(length), 그리고 복잡성(complexity)이 감소하였다. 반면, 뇌에 Sirtuin 1의 발현 수준이 높은 마우스는 기억과 시냅스 가소성이 정상으로 확인되었다. 비슷한 연구인 conditional knockout 마우스에서도 공포 조건화 학습, 단기 기억, 그리고 해마의 장기 강화(long-term potentiation)가 감소하였으며, 해마의 수상돌기 가지(spine) 또한 감소하였다[23]. 더욱이 신경세포 발생과 시냅스 기능을 조절하는 신경영양인자(neurotrophin)인 brain-derived neurotrophic factor (BDNF)의 발현양이 Sirtuin 1이 결핍된 마우스 뇌에서 감소되어 있었다[23]. 따라서 Sirtuin 1의 활성 감소는 인지기능 장애에 영향을 미치며, Sirtuin 1의 활성 증가는 우울증에서 인지기능 개선에 기여할 수 있을 것으로 추정한다.

우울증에서 Sirtuin 1의 신호전달 기전

Sirtuin 1의 잠재적 하위 타겟 단백질로 알려진 extracellular signal-regulated protein kinases 1/2 (ERK1/2)는 우울증 및 항우울 작용에 관련된 단백질이며[16, 19, 20, 30, 38], 신경가소성의 조절에도 영향을 미친다[6, 29, 66]. 만성 스트레스를 가한 우울증 동물모델에서 Sirtuin 1에 의한 ERK1/2의 조절을 조사하였는데, 해마 영역에서 Sirtuin 1의 활성이 증가하면 ERK1/2의 인산화 양이 증가하고, 해마에 Sirtuin 1 억제제인 sirtinol을 투여하였을 때 ERK1/2의 인산화가 감소하였다[1]. 아데노 바이러스로 조절되는 유전자 전달 기법을 활용한 실험에서 해마의 ERK1/2 기능을 조사한 결과, wild-type ERK2는 항우울 행동을 나타내었으나 dominant-negative ERK2는 우울 행동을 보여주었다[1]. 따라서 Sirtuin 1-ERK1/2 신호전달 감소는 스트레스로 유발된 우울 행동에 기여하는 것으로 추정할 수 있다[1]. 또한 Sirtuin 1-ERK1/2 신호전달 감소는 해마 신경세포의 수상돌기 위축을 야기하는데, 이는 우울증 환자에서 나타나는 해마의 위축과 관련되는 것으로 보인다. 우울 유사 행동을 보이는 만성 가변 스트레스(chronic variable stress) 모델을 사용한 연구에서도 해마에서 Sirtuin 1의 활성 감소와 함께 ERK1/2의 인산화, B cell lymphoma/leukemia-2 (Bcl-2) 발현, 히스톤 H4(K12)의 아세틸화에 전반적인 레벨 감소들이 확인되었다[21].

우울증 발생 기전의 핵심 기전이 신경가소성의 손상이라는 증거들이 다양한 연구를 통해 제시되었다[17, 44, 46, 57]. 마취

제인 케타민(ketamine)을 마취를 유발하지 않는 용량으로 우울증 환자들에게 투여하였는데, 이후 몇 시간 만에 급속하게 빠른 항우울 효과가 나타났고, 이러한 항우울 효과는 적어도 1주일 동안 유지되었다[71]. 케타민의 빠른 항우울 효과는 mechanistic target of rapamycin complex 1 (mTORC1)의 활성화로 인한 신경가소성의 증가로 인해 발생한다고 밝혀졌다[37]. 케타민은 mTORC1의 인산화를 증가시켰으며, mTORC1 신호전달계의 하위 단백질들인 eukaryotic translation initiation factor 4E-binding protein 1 (4E-BP-1)과 p70S6Kinase (p70S6K)의 인산화를 모두 증가시켰다[37]. 이러한 mTORC1 신호전달의 활성화는 시냅스 형성과 시냅스 성숙에 필요한 synapsin 1, postsynaptic density protein-95 (PSD-95), glutamate receptor 1 (GluA1)과 같은 시냅스 단백질들의 발현을 촉진하는 것으로 확인되었다[18]. 본 저자들은 최근의 연구를 통하여 Sirtuin 1이 ERK1/2를 활성화시켜 mTORC1 신호전달계를 상향 조절함으로써 신경가소성을 증가시킨다는 것을 밝혔다[62]. 1차 대뇌피질 신경세포 배양액에 Sirtuin 1의 활성제인 resveratrol과 Sirtuin 1의 억제제인 sirtinol을 각각 처리하여 이들 약물이 ERK1/2-mTORC1 신호전달기전에 미치는 영향과 수상돌기 성장(dendritic outgrowth) 및 가지 형성(spine formation)에 미치는 영향을 비교 분석하였다. 그 결과 resveratrol은 ERK1/2-mTORC1 신호전달을 활성화했으며 이와 함께 수상돌기의 성장 및 가지 밀도를 증가시켰다. 반면, sirtinol 및 Sirtuin 1 발현이 감소된 Sirtuin 1 knockdown 세포는 resveratrol의 효과와 반대의 결과가 확인되었다. 본연구결과를 통해, 뇌의 신경가소성 조절에 Sirtuin 1-ERK1/2-mTORC1 신호전달 기전이 관여하며, 이러한 기전은 우울증 발생 및 항우울 효과에 영향을 줄 것으로 추정하고 있다(Fig. 2).

BDNF는 그 자체만으로도 항우울 효과를 나타내며, 스트레스로 인한 신경세포 손상을 막고, 해마의 신경세포 생성을 촉진하여 결과적으로 신경가소성을 향상시킨다[8, 26, 45, 56]. 대부분의 항우울제가 BDNF 농도를 증가시키는 것으로 알려져 있다. Wistar Kyoto 쥐에 케타민을 장기간 투여하였을 때, 항우울 효과가 나타났는데, 이는 해마의 BDNF 발현 증가와 연관되어 있었다[2]. 이와 함께 Sirtuin 1 활성제 resveratrol 역시 우울증 동물모델에서 BDNF 활성을 증가시킴으로써 항우울 효과를 발휘하는 것으로 확인되었다[28].

결론

현재 임상에서 사용 중인 항우울제들은 치료반응이 지연되고, 충분한 치료 효과를 보이지 않는다. 이는 우울증 발생에 근거한 생물학적 기전이 명확히 밝혀져 있지 않기 때문이다. 향후 이를 개선하기 위해서는 우울증 발생 기전에 관한 포괄적인 연구가 수행되어야 할 것이다. 최근의 연구들은 우울증의 후성유전적 조절이 우울증 발생기전에 중요한 역할을 할

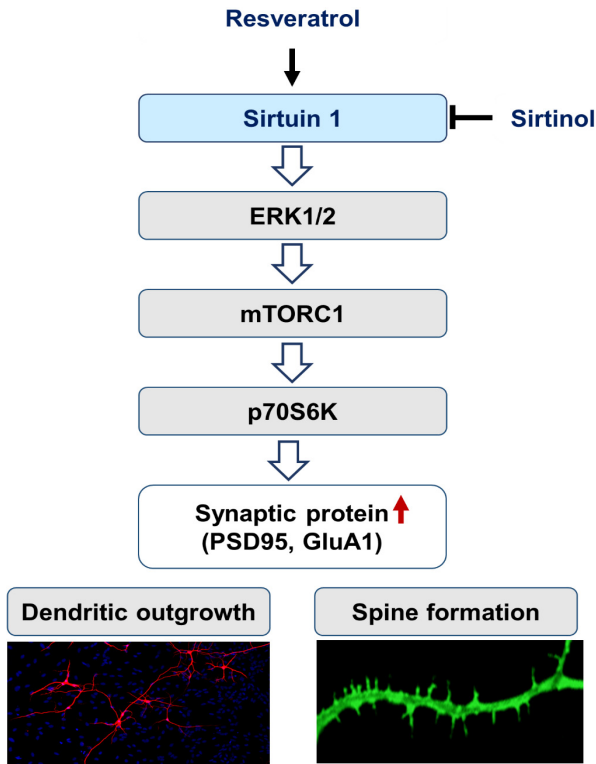


Fig. 2. Mechanisms of Sirtuin 1 involved in neural plasticity. Resveratrol upregulates Sirtuin 1-ERK1/2-mTORC1 signaling, while sirtinol downregulates this signaling. Sirtuin 1-ERK1/2 pathway stimulates mTORC1 signaling, which activates p70S6K and increases translation for synthesis of synaptic proteins, PSD-95 and GluA1. Activation of this signaling induces dendritic outgrowth and spine formation in neurons.

것으로 보고 하였다. HDACs는 뉴클레오솜 히스톤의 탈아세틸화에 관여하여 유전자의 후성유전에 영향을 미치는데, Sirtuin 1은 우울증을 비롯한 다양한 병태생리학적 상태와 관련된 HDAC class III에 포함되기도 한다. 우울증과의 연관성에 대한 Sirtuin 1의 역할은 꾸준히 연구되어왔지만, 이에 대한 Sirtuin 1의 특정 역할은 여전히 논란의 여지가 있다. 이에 대한 보완점으로 본 저자들은 강력한 활성을 가진 Sirtuin 1 활성 화합물에 대한 연구를 제안한다. 왜냐하면 천연물인 resveratrol이 Sirtuin 1의 잘 알려진 활성제이지만, 생체 내 이용률이 낮아 보다 더 강력한 합성 분자에 관한 연구가 필요하기 때문이다. 구조적으로 resveratrol과 관련이 없는 합성 화합물인 SRT2104는 임상 연구에서 많이 사용되고 있다. 그러나 정신 장애에서 SRT2104의 유용성을 평가하는 연구들은 부족한 실정이다. 따라서 SRT2104의 신경가소성 및 항우울 작용에 대한 연구는 우울증에 대한 Sirtuin 1의 역할을 보다 더 명확히 밝히는 데 도움을 줄 수 있을 것이다. 본 중설에서는 우울증에 관한 Sirtuin 1의 역할과 그와 관련된 기전에 대한 Sirtuin 1의 작용을 설명하였다. 향후 더 많은 연구를 통해 Sirtuin 1 활성제의

항우울 효과가 검증된다면, Sirtuin 1이 우울증 치료를 위한 새로운 치료 타겟이 될 수 있을 것으로 기대한다.

감사의 글

이 성과는 정부(과학기술정보통신부)의 재원으로 한국연구재단의 지원을 받아 수행된 연구임(2019R1F1A1040903 및 2020R1A2C1010148).

The Conflict of Interest Statement

The authors declare that they have no conflicts of interest with the contents of this article.

References

1. Abe-Higuchi, N., Uchida, S., Yamagata, H., Higuchi, F., Hobara, T., Hara, K., Kobayashi, A. and Watanabe, Y. 2016. Hippocampal Sirtuin 1 signaling mediates depression-like behavior. *Biol. Psychiatry* **80**, 815-826.
2. Akinfiresoye, L. and Tizabi, Y. 2013. Antidepressant effects of AMPA and ketamine combination: role of hippocampal BDNF, synapsin, and mTOR. *Psychopharmacology (Berl)* **230**, 291-298.
3. Albrecht, U. 2013. Circadian clocks and mood-related behaviors. *Handb. Exp. Pharmacol.* **217**, 227-239.
4. Albrecht, U. 2017. Molecular mechanisms in mood regulation involving the circadian clock. *Front. Neurol.* **8**, 30.
5. Ali, S. H., Madhana, R. M., K. V. A., Kasala, E. R., Bodduluru, L. N., Pitta, S., Mahareddy, J. R. and Lahkar, M. 2015. Resveratrol ameliorates depressive-like behavior in repeated corticosterone-induced depression in mice. *Steroids* **101**, 37-42.
6. Alonso, M., Melani, M., Converso, D., Jaitovich, A., Paz, C., Carreras, M. C., Medina, J. H. and Poderoso, J. J. 2004. Mitochondrial extracellular signal-regulated kinases 1/2 (ERK1/2) are modulated during brain development. *J. Neurochem.* **89**, 248-256.
7. Asher, G., Gatfield, D., Stratmann, M., Reinke, H., Dibner, C., Kreppel, F., Mostoslavsky, R., Alt, F. W. and Schibler, U. 2008. SIRT1 regulates circadian clock gene expression through PER2 deacetylation. *Cell* **134**, 317-328.
8. Balu, D. T., Hoshaw, B. A., Malberg, J. E., Rosenzweig-Lipson, S., Schechter, L. E. and Lucki, I. 2008. Differential regulation of central BDNF protein levels by antidepressant and non-antidepressant drug treatments. *Brain Res.* **1211**, 37-43.
9. Brochier, C., Dennis, G., Riviaccio, M. A., McLaughlin, K., Coppola, G., Ratan, R. R. and Langley, B. 2013. Specific acetylation of p53 by HDAC inhibition prevents DNA damage-induced apoptosis in neurons. *J. Neurosci.* **33**, 8621-8632.
10. Brummelte, S., Pawluski, J. L. and Galea, L. A. 2006. High post-partum levels of corticosterone given to dams influence postnatal hippocampal cell proliferation and behavior of off-

- spring: A model of post-partum stress and possible depression. *Horm. Behav.* **50**, 370-382.
11. Chang, H. C. and Guarente, L. 2013. SIRT1 mediates central circadian control in the SCN by a mechanism that decays with aging. *Cell* **153**, 1448-1460.
 12. Codocedo, J. F., Allard, C., Godoy, J. A., Varela-Nallar, L. and Inestrosa, N. C. 2012. SIRT1 regulates dendritic development in hippocampal neurons. *PLoS One* **7**, e47073.
 13. Cohen, D. E., Supinski, A. M., Bonkowski, M. S., Donmez, G. and Guarente, L. P. 2009. Neuronal SIRT1 regulates endocrine and behavioral responses to calorie restriction. *Genes Dev.* **23**, 2812-2817.
 14. CONVERGE consortium. 2015. Sparse whole-genome sequencing identifies two loci for major depressive disorder. *Nature* **523**, 588-591.
 15. Corpas, R., Revilla, S., Ursulet, S., Castro-Freire, M., Kaliman, P., Petegnief, V., Giménez-Llort, L., Sarkis, C., Pallàs, M. and Sanfeliu, C. 2017. SIRT1 overexpression in mouse hippocampus induces cognitive enhancement through proteostatic and neurotrophic mechanisms. *Mol. Neurobiol.* **54**, 5604-5619.
 16. Duman, C. H., Schlesinger, L., Kodama, M., Russell, D. S. and Duman, R. S. 2007. A role for MAP kinase signaling in behavioral models of depression and antidepressant treatment. *Biol. Psychiatry* **61**, 661-670.
 17. Duman, R. S. and Aghajanian, G. K. 2012. Synaptic dysfunction in depression: potential therapeutic targets. *Science* **338**, 68-72.
 18. Duman, R. S. and Voleti, B. 2012. Signaling pathways underlying the pathophysiology and treatment of depression: novel mechanisms for rapid-acting agents. *Trends Neurosci.* **35**, 47-56.
 19. Duric, V., Banasr, M., Licznarski, P., Schmidt, H. D., Stockmeier, C. A., Simen, A. A., Newton, S. S. and Duman, R. S. 2010. A negative regulator of MAP kinase causes depressive behavior. *Nat. Med.* **16**, 1328-1332.
 20. Dwivedi, Y., Rizavi, H. S., Roberts, R. C., Conley, R. C., Tamminga, C. A. and Pandey, G. N. 2001. Reduced activation and expression of ERK1/2 MAP kinase in the post-mortem brain of depressed suicide subjects. *J. Neurochem.* **77**, 916-928.
 21. Ferland, C. L., Hawley, W. R., Puckett, R. E., Wineberg, K., Lubin, F. D., Dohanich, G. P. and Schrader, L. A. 2013. Sirtuin activity in dentate gyrus contributes to chronic stress-induced behavior and extracellular signal-regulated protein kinases 1 and 2 cascade changes in the hippocampus. *Biol. Psychiatry* **74**, 927-935.
 22. Ferland, C. L. and Schrader, L. A. 2011. Regulation of histone acetylation in the hippocampus of chronically stressed rats: a potential role of sirtuins. *Neuroscience* **174**, 104-114.
 23. Gao, J., Wang, W. Y., Mao, Y. W., Gräff, J., Guan, J. S., Pan, L., Mak, G., Kim, D., Su, S. C. and Tsai, L. H. 2010. A novel pathway regulates memory and plasticity via SIRT1 and miR-134. *Nature* **466**, 1105-1109.
 24. Ge, L., Liu, L., Liu, H., Liu, S., Xue, H., Wang, X., Yuan, L., Wang, Z. and Liu, D. 2015. Resveratrol abrogates lipopolysaccharide-induced depressive-like behavior, neuro-inflammatory response, and CREB/BDNF signaling in mice. *Eur. J. Pharmacol.* **768**, 49-57.
 25. Han, J., Hubbard, B. P., Lee, J., Montagna, C., Lee, H. W., Sinclair, D. A. and Suh, Y. 2013. Analysis of 41 cancer cell lines reveals excessive allelic loss and novel mutations in the SIRT1 gene. *Cell Cycle* **12**, 263-270.
 26. Hayley, S. and Litteljohn, D. 2013. Neuroplasticity and the next wave of antidepressant strategies. *Front. Cell Neurosci.* **7**, 218.
 27. Huhtiniemi, T., Wittekindt, C., Laitinen, T., Leppänen, J., Salminen, A., Poso, A. and Lahtela-Kakkonen, M. 2006. Comparative and pharmacophore model for deacetylase SIRT1. *J. Comput. Aided. Mol. Des.* **20**, 589-599.
 28. Hurley, L. L., Akinfiresoye, L., Kalejaiye, O. and Tizabi, Y. 2014. Antidepressant effects of resveratrol in an animal model of depression. *Behav. Brain Res.* **268**, 1-7.
 29. Impey, S., Obrietan, K. and Storm, D. R. 1999. Making new connections: role of ERK/MAP kinase signaling in neuronal plasticity. *Neuron* **23**, 11-14.
 30. Iñiguez, S. D., Vialou, V., Warren, B. L., Cao, J. L., Alcantara, L. F., Davis, L. C., Manojlovic, Z., Neve, R. L., Russo, S. J., Han, M. H., Nestler, E. J. and Bolaños-Guzmán, C. A. 2010. Extracellular signal-regulated kinase-2 within the ventral tegmental area regulates responses to stress. *J. Neurosci.* **30**, 7652-7663.
 31. Kaeberlein, M., McVey, M. and Guarente, L. 1999. The SIR2/3/4 complex and SIR2 alone promote longevity in *Saccharomyces cerevisiae* by two different mechanisms. *Genes Dev.* **13**, 2570-2580.
 32. Kishi, T., Yoshimura, R., Kitajima, T., Okochi, T., Okumura, T., Tsunoka, T., Yamanouchi, Y., Kinoshita, Y., Kawashima, K., Fukuo, Y., Naitoh, H., Umene-Nakano, W., Inada, T., Nakamura, J., Ozaki, N. and Iwata, N. 2010. SIRT1 gene is associated with major depressive disorder in the Japanese population. *J. Affect. Disord.* **126**, 167-173.
 33. Kodali, M., Parihar, V. K., Hattiangady, B., Mishra, V., Shuai, B. and Shetty, A. K. 2015. Resveratrol prevents age-related memory and mood dysfunction with increased hippocampal neurogenesis and microvasculature, and reduced glial activation. *Sci. Rep.* **5**, 8075.
 34. Kovanen, L., Donner, K. and Partonen, T. 2015. SIRT1 Polymorphisms Associate with seasonal weight variation, depressive disorders, and diastolic blood pressure in the general population. *PLoS One* **10**, e0141001.
 35. Kwon, H. S. and Ott, M. 2008. The ups and downs of SIRT1. *Trends Biochem.* **33**, 517-525.
 36. Lee, I. H., Cao, L., Mostoslavsky, R., Lombard, D. B., Liu, J., Bruns, N. E., Tsokos, M., Alt, F. W. and Finkel, T. 2008. A role for the NAD-dependent deacetylase Sirt1 in the regulation of autophagy. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* **105**, 3374-3379.
 37. Li, N., Lee, B., Liu, R. J., Banasr, M., Dwyer, J. M., Iwata, M., Li, X. Y., Aghajanian, G. and Duman, R. S. 2010. mTOR-dependent synapse formation underlies the rapid antidepressant effects of NMDA antagonists. *Science* **329**, 959-

- 964.
38. Li, Y., Xu, W., McBurney, M. W. and Longo, V. D. 2008. Sirt1 inhibition reduces IGF-I/IRS-2/Ras/ERK1/2 signaling and protects neurons. *Cell Metab.* **8**, 38-48.
 39. Libert, S., Pointer, K., Bell, E. L., Das, A., Cohen, D. E., Asara, J. M., Kapur, K., Bergmann, S., Preisig, M., Otowa, T., Kendler, K. S., Chen, X., Hettema, J. M., van den Oord, E. J., Rubio, J. P. and Guarente, L. 2011. SIRT1 activates MAO-A in the brain to mediate anxiety and exploratory drive. *Cell* **147**, 1459-1472.
 40. Liu, L., Zhang, Q., Cai, Y., Sun, D., He, X., Wang, L., Yu, D., Li, X., Xiong, X., Xu, H., Yang, Q. and Fan, X. 2016. Resveratrol counteracts lipopolysaccharide-induced depressive-like behaviors via enhanced hippocampal neurogenesis. *Oncotarget* **7**, 56045-56059.
 41. Lopez, A. D. and Mathers, C. D. 2006. Measuring the global burden of disease and epidemiological transitions: 2002-2030. *Ann. Trop. Med. Parasitol.* **100**, 481-499.
 42. Lucassen, P. J., Oomen, C. A., Naninck, E. F., Fitzsimons, C. P., van Dam, A. M., Czeh, B. and Korosi, A. 2015. Regulation of adult neurogenesis and plasticity by (Early) stress, glucocorticoids, and inflammation. *Cold Spring Harb. Perspect. Biol.* **7**, a021303.
 43. Luo, X. J. and Zhang, C. 2016. Down-regulation of SIRT1 gene expression in major depressive disorder. *Am. J. Psychiatry* **173**, 1046.
 44. Malykhin, N. V. and Coupland, N. J. 2015. Hippocampal neuroplasticity in major depressive disorder. *Neuroscience* **309**, 200-213.
 45. Masi, G. and Brovedani, P. 2011. The hippocampus, neurotrophic factors and depression: possible implications for the pharmacotherapy of depression. *CNS Drugs* **25**, 913-931.
 46. McEwen, B. S., Eiland, L., Hunter, R. G. and Miller, M. M. 2012. Stress and anxiety: structural plasticity and epigenetic regulation as a consequence of stress. *Neuropharmacology* **62**, 3-12.
 47. Michan, S. and Sinclair, D. 2007. Sirtuins in mammals: insights into their biological function. *Biochem. J.* **404**, 1-13.
 48. Michán, S., Li, Y., Chou, M. M., Parrella, E., Ge, H., Long, J. M., Allard, J. S., Lewis, K., Miller, M., Xu, W., Mervis, R. F., Chen, J., Guerin, K. I., Smith, L. E., McBurney, M. W., Sinclair, D. A., Baudry, M., de Cabo, R. and Longo, V. D. 2010. SIRT1 is essential for normal cognitive function and synaptic plasticity. *J. Neurosci.* **30**, 9695-9707.
 49. Mimura, T., Kaji, Y., Noma, H., Funatsu, H. and Okamoto, S. 2013. The role of SIRT1 in ocular aging. *Exp. Eye Res.* **116**, 17-26.
 50. Nakahata, Y., Kaluzova, M., Grimaldi, B., Sahar, S., Hirayama, J., Chen, D., Guarente, L. P. and Sassone-Corsi, P. 2008. The NAD⁺-dependent deacetylase SIRT1 modulates CLOCK-mediated chromatin remodeling and circadian control. *Cell* **134**, 329-340.
 51. Nakahata, Y., Sahar, S., Astarita, G., Kaluzova, M. and Sassone-Corsi, P. 2009. Circadian control of the NAD⁺ salvage pathway by CLOCK-SIRT1. *Science* **324**, 654-657.
 52. Nivoli, A., Porcelli, S., Albani, D., Forloni, G., Fusco, F., Colom, F., Vieta, E. and Serretti, A. 2016. Association between Sirtuin 1 gene rs10997870 polymorphism and suicide behaviors in bipolar disorder. *Neuropsychobiology* **74**, 1-7.
 53. O'Connor, J. C., Lawson, M. A., André, C., Moreau, M., Lestage, J., Castanon, N., Kelley, K. W. and Dantzer, R. 2009. Lipopolysaccharide-induced depressive-like behavior is mediated by indoleamine 2,3-dioxygenase activation in mice. *Mol. Psychiatry* **14**, 511-522.
 54. Ozawa, H., Miyagawa, S., Fukushima, S., Itoh, E., Harada, A., Saito, A., Ueno, T., Toda, K., Kuratani, T. and Sawa, Y. 2016. Sirtuin1 regulates the stem cell therapeutic effects on regenerative capability for treating severe heart failure in a juvenile animal model. *Ann. Thorac. Surg.* **102**, 803-812.
 55. Ozawa, Y., Kubota, S., Narimatsu, T., Yuki, K., Koto, T., Sasaki, M. and Tsubota, K. 2010. Retinal aging and sirtuins. *Ophthalmic Res.* **44**, 199-203.
 56. Piccinni, A., Marazziti, D., Catena, M., Domenici, L., Del Debbio, A., Bianchi, C., Mannari, C., Martini, C., Da Pozzo, E., Schiavi, E., Mariotti, A., Roncaglia, I., Palla, A., Consoli, G., Giovannini, L., Massimetti, G. and Dell'Osso, L. 2008. Plasma and serum brain-derived neurotrophic factor (BDNF) in depressed patients during 1 year of antidepressant treatments. *J. Affect. Disord.* **105**, 279-283.
 57. Price, J. L. and Drevets, W. C. 2010. Neurocircuitry of mood disorders. *Neuropsychopharmacology* **35**, 192-216.
 58. Ramadori, G., Fujikawa, T., Anderson, J., Berglund, E. D., Frazao, R., Michán, S., Vianna, C. R., Sinclair, D. A., Elias, C. F. and Coppari, R. 2011. SIRT1 deacetylase in SF1 neurons protects against metabolic imbalance. *Cell Metab.* **14**, 301-312.
 59. Renthal, W., Kumar, A., Xiao, G., Wilkinson, M., Covington, H. E. 3rd., Maze, I., Sikder, D., Robison, A. J., LaPlant, Q., Dietz, D. M., Russo, S. J., Vialou, V., Chakravarty, S., Kodadek, T. J., Stack, A., Kabbaj, M. and Nestler, E. J. 2009. Genome-wide analysis of chromatin regulation by cocaine reveals a role for sirtuins. *Neuron* **62**, 335-348.
 60. Sarkisova, K. and van Luijtelaa, G. 2011. The WAG/Rij strain: a genetic animal model of absence epilepsy with comorbidity of depression. *Prog. Neuropsychopharmacol. Biol. Psychiatry* **35**, 854-876.
 61. Sauve, A. A., Wolberger, C., Schramm, V. L. and Boeke, J. D. 2006. The biochemistry of sirtuins. *Annu. Rev. Biochem.* **75**, 435-465.
 62. Seo, M. K., Kim, H. K., Baek, S. Y., Lee, J. G., Urm, S. H., Park, S. W. and Seog, D. H. 2021. A study on the effects of sirtuin 1 on dendritic outgrowth and spine formation and mechanism in neuronal cells. *J. Life Sci.* **9**, 806-817.
 63. Tonkin, J., Villarroya, F., Puri, P. L. and Vinciguerra, M. 2012. SIRT1 signaling as potential modulator of skeletal muscle diseases. *Curr. Opin. Pharmacol.* **12**, 372-376.
 64. Wang, H., Xu, Y., Yan, J., Zhao, X., Sun, X., Zhang, Y., Guo, J. and Zhu, C. 2009. Acteoside protects human neuroblastoma SH-SY5Y cells against beta-amyloid-induced cell injury. *Brain Res.* **1283**, 139-147.
 65. Wang, R., Zhang, Y., Li, J. and Zhang, C. 2017. Resveratrol ameliorates spatial learning memory impairment induced

- by Abeta(1-42) in rats. *Neuroscience* **344**, 39-47.
66. Winder, D. G., Martin, K. C., Muzzio, I. A., Rohrer, D., Chruscinski, A., Kobilka, B. and Kandel, E. R. 1999. ERK plays a regulatory role in induction of LTP by theta frequency stimulation and its modulation by beta-adrenergic receptors. *Neuron* **24**, 715-726.
67. Wirz-Justice, A. 2006. Biological rhythm disturbances in mood disorders. *Int. Clin. Psychopharmacol.* **21**, S11-S15.
68. Wojcik, M., Mac-Marjanek, K. and Wozniak, L. A. 2009. Physiological and pathophysiological functions of SIRT1. *Mini Rev. Med. Chem.* **9**, 386-394.
69. Yang, Y., Fu, W., Chen, J., Olashaw, N., Zhang, X., Nicosia, S. V., Bhalla, K. and Bai, W. 2007. SIRT1 sumoylation regulates its deacetylase activity and cellular response to genotoxic stress. *Nat. Cell Biol.* **9**, 1253-1262.
70. Yirmiya, R., Rimmerman, N. and Reshef, R. 2015. Depression as a microglial disease. *Trends Neurosci.* **38**, 637-658.
71. Zarate, C. A. Jr., Singh, J. B., Carlson, P. J., Brutsche, N. E., Ameli, R., Luckenbaugh, D. A., Charney, D. S. and Manji, H. K. 2006. A randomized trial of an N-methyl-D-aspartate antagonist in treatment-resistant major depression. *Arch. Gen. Psychiatry* **63**, 856-864.

초록 : 우울증에 관한 Sirtuin 1의 역할과 관련된 기전

석대현^{1,2} · 박성우^{3,4*}

(¹인제대학교 의과대학 생화학교실, ²인제대학교 의과대학 치매 및 퇴행성신경질환 연구센터, ³인제대학교 의과대학 생의학융합교실, ⁴인제대학교 백인제기념임상의학연구소)

우울증은 높은 유병률과 자살률 증가로 인해 사회적 기능에 부정적인 영향을 미치며, 경제적 부담 또한 높은 질환이다. 우울증은 신경염증, 시냅스 기능장애, 인지 결손과 같은 뇌에서 다양한 현상과 관련이 있다. 임상에서 사용되는 항우울제들은 치료효과가 낮아 빠른 효능을 보이는 항우울제 개발이 시급하다. 현재까지 우울증과 관련된 다양한 유전자, 단백질, 그리고 신호전달계에 대한 많은 연구가 수행되었지만, 우울증의 발생기전은 명확하게 밝혀지지 않았다. Sirtuin 1은 nicotinamide-adenine dinucleotide- (NAD⁺-) dependent histone deacetylases로써 세포 분화, 세포 사멸, 발생, 자가소화작용, 암 대사에 관여하는 것으로 알려져 있다. 최근의 유전연구들은 Sirtuin 1이 우울증의 잠재적 타겟 유전자라고 제안하고 있다. 또한 전임상 연구에서는 Sirtuin 1의 신호전달기전이 우울 행동에 영향을 미친다고 보고 하였다. 본 중설에서는 우울증과 Sirtuin 1에 대한 최신 지식을 제시하였다. 소교세포의 활성화, 일주기 생체 리듬, 신경세포 생성, 및 인지기능의 조절에 관여하는 Sirtuin 1이 우울증에 미치는 다양한 영향을 설명하였다. 아울러 Sirtuin 1이 우울증 핵심 기전중의 하나인 신경가소성의 손상에 미치는 영향과 그 기전에 대해서 논의하였다.