

Effects of Stress-Induced Sterile Inflammation on the Development of Depression

Mi Kyoung Seo¹, Jung Goo Lee^{1,2}, Dae-Hyun Seog^{3,4,5}, Se Young Pyo⁶, Won Hee Lee⁶ and Sung Woo Park^{1,4*}

¹Paik Institute for Clinical Research, Inje University, Busan 47392, Korea

²Department of Psychiatry, College of Medicine, Haeundae Paik Hospital, Inje University, Busan 48108, Korea

³Department of Biochemistry, College of Medicine, Inje University, Busan 47392, Korea

⁴Department of Convergence Biomedical Science, College of Medicine, Inje University, Busan 47392, Korea

⁵Dementia and Neurodegenerative Disease Research Center, College of Medicine, Inje University, Busan 47392, Korea

⁶Department of Neurosurgery, Busan Paik Hospital, Inje University, Busan 47392, Korea

Received August 24, 2023 /Revised October 20, 2023 /Accepted October 23, 2023

Although depression is a common psychiatric disorder that negatively affects individuals and societies, its exact pathogenesis is not well understood. Stress is a major risk factor for depression and is known to increase susceptibility by triggering inflammation. Indeed, many preclinical and clinical studies have suggested a strong link between depression and inflammation. Depression is associated with increased levels of pro-inflammatory cytokines, such as interleukin (IL-)1 β , IL-6, IL-12, tumor necrosis factor- α , and interferon- γ , and decreased levels of the anti-inflammatory IL-4, IL-10, and transforming growth factor- β . Administering pro-inflammatory cytokines causes depression-like behaviors in rodents. Conversely, administering anti-inflammatory drugs appears to ameliorate depressive symptoms. Although the importance of inflammation as a mediator of depression has been demonstrated, the mechanisms by which inflammation is activated in depression remain unclear. To address this issue, recent studies have focused on the importance of stress-induced sterile inflammation. Sterile inflammation refers to the activation of inflammatory processes due to physical and/or psychological stress in the absence of pathogens. Stress promotes the release of endogenous factors known as damage-associated molecular patterns (DAMPs), thereby triggering sterile inflammation. In turn, DAMPs are recognized by pattern recognition receptors, leading to the production of pro-inflammatory cytokines. Here, we review the role of DAMPs in depression based on preclinical and clinical evidence on the dysregulation of sterile inflammation.

Key words : Cytokine, damage-associated molecular pattern, depression, sterile inflammation, stress

서론

우울증은 의욕 저하와 우울감을 주요 증상으로 하여, 정신 및 신체적 기능 저하로 인해 가정과 사회생활에 많은 지장을 주고 있다. 우울증 환자들은 무쾌감증, 절망감 및 수면 장애를 경험하며, 음식 섭취 감소 및 운동 활동이 저하되어 있다[66]. 전 세계 약 3.8%의 인구가 우울증을 겪고 있으며, 성인 전체는 5%, 60세 이상의 성인에서 5.7%가 우울증을 경험하고 있다[40]. 특히, 우울증은 자살과

가장 밀접한 질환으로, 2012년도에 우리나라는 경제개발협력기구(OECD) 회원국 중 자살률 1위라는 오명을 가지게 되었다[62]. 세계보건기구(WHO)는 2030년에 우울증이 전 세계에서 두 번째로 높은 사망 원인이 될 것으로 예측하고 있으며, 이로 인하여 개인과 사회에 상당한 경제적 부담을 줄 것으로 전망하고 있다[53]. 수많은 연구에도 불구하고 우울증 발병에 관한 정확한 기전은 밝혀져 있지 않다. 현재까지 항우울제에 관한 연구는 주로 모노아민성 신경전달계와 신경가소성 신호전달계에 집중되어 왔다[9, 26, 27]. 그러나 우울증 환자의 3분의 1이 항우울제에 반응을 보이지 않는 치료 저항성 환자인데, 이러한 사실은 우울증 병태생리에 모노아민성 신경전달계와 신경가소성 신호전달계 외에 또 다른 바이오마커가 관련되어 있음을 의미한다. 최근 여러 연구는 면역 체계의 활성이 우울증 발병에 필수적인 역할을 한다고 보고하여 ‘우울증의 염증 가설’이 대두되었다[33, 48, 56]. 본 리뷰

*Corresponding author

Tel : +82-51-890-6749, 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.

논문을 통해 우울증 발병에 관한 염증의 관련성을 알아보고, 특히 다양한 임상 및 전임상 연구를 바탕으로 병원체 감염으로 인한 염증이 아닌 스트레스로 인한 무균 염증 (sterile inflammation)이 어떠한 기전으로 우울증을 유발하는가에 대해 검토하고자 한다. 이러한 무균 염증의 신호 전달 과정을 이해함으로써, 만성 염증을 가라앉히거나 회복시키는 것이 우울증의 새로운 치료 접근법을 제시하고, 나아가 우울증 치료를 위한 새로운 약물 표적을 제안하고자 한다.

본 론

우울증과 염증

중증 및 만성 스트레스는 우울증 발병과 재발의 위험성을 증가시킨다. 스트레스는 사이토카인과 같은 염증 인자의 생성을 증가시키고, 이로 인해 우울증이 유발되며 심지어 우울 증상이 악화되는 것으로 알려져 있다. 우울증 환자의 말초혈액에서 인터루킨(interleukin; IL)-1 β , IL-6, IL-12, 종양괴사인자(tumor necrosis factor; TNF)- α 및 인터페론(interferon; IFN)- γ 같은 친염증성(pro-inflammatory) 사이토카인의 수치가 증가하였는데, 이는 우울증 환자의 뇌에서 염증 반응이 증가하기 때문이다(Fig. 1) [48, 56]. 친염증성 사이토카인이 증가하면 피로와 인지 기능 장애와 같은 우울 증상이 악화되기도 한다[61]. 임상 연구에서 우울증 환자의 자살 생각이 IL-1 β , IL-6 및 TNF- α 의 농도와 양의 상관관계를 보였다[57]. 전임상 연구에서도 친염증성 사이토카인의 증가가 우울 유사 행동을 유발하였다. 그람 음성 박테리아의 세포벽 성분인 지질다당체(lipopolysaccharide)는 면역계와 염증 반응을 활성화하는 병원체로 알려져 있는데, 이를 설치류에 투여하면 우울 유사 행동을 보인다. 이는 염증 신호전달의 활성화로 인한 친염증성 사이토카인 증가와 관련되어 있으며[10, 11, 90], 이

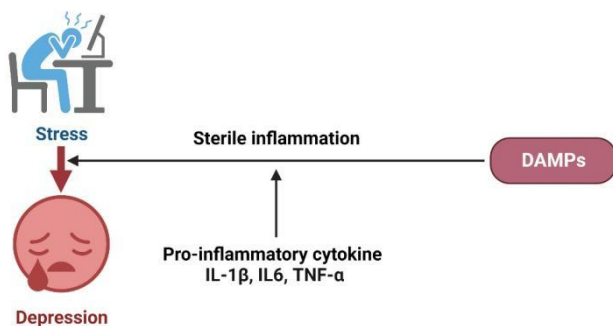


Fig. 1. Stress-evoked sterile inflammation in depression. Physical and psychological stress promotes the release of endogenous factors known as damage-associated molecular patterns (DAMPs) to activate sterile inflammation. Original illustration created by MK Seo using BioRender (biorender.com).

러한 행동은 항우울제 투여로 인해 개선된다[90].

위에 기술한 연구들은 염증이 우울증을 유발한다는 가설을 지지하는 반면, 우울증이 염증을 촉진시킬 수 있다는 연구 결과들도 발표되었다. 5년에 걸친 종적연구에 따르면, 만성화된 우울 증상이 관상동맥 심장질환 환자의 IL-6 및 c-reactive protein 혈청 수치 증가를 예측하였다 [24]. 또 다른 연구에서도 우울 증상의 재발이 관상동맥 심장질환 환자의 백혈구 수치 상승을 예측하였다[25]. 이러한 연구들은 우울증이 염증 반응을 촉진시킴을 제안하지만, 우울증과 염증 사이의 연관성은 한방향이 아닌 양방향성으로 보인다. 왜냐하면 만성이거나 강력한 염증 반응이 기분과 인지 변화를 일으키기 때문이다. 이에 대한 근거는 과거 인터페론 치료에 관한 연구에서도 발견된다. B형 및 C형 바이러스 감염 치료 및 다양한 유형의 암 치료를 위해 IFN- α 를 투여받은 환자에서 우울증이 발병하였다. 이러한 인터페론 치료는 과민성, 동요, 피로, 무관심, 무쾌감, 방향감각 상실, 불면증, 금단, 기억력 손상 및 집중력 저하 등 우울 증상과 관련된 여러 가지 부작용을 나타내었다[15, 16, 63]. 나아가 IFN- α 투여로 유발된 우울 증상이 항우울제 치료로 완화되었으며[15, 28], 만성 염증성 환자의 항염증제 치료가 항우울 효과를 보였는데[44], 이러한 연구에서 우울증과 염증이 양방향성 관계에 있음을 알 수 있다.

다양한 전임상 연구를 통해서도 염증 반응의 증가로 인한 우울 증상을 확인할 수 있다. 급성 또는 만성 스트레스는 IL-1 β , TNF- α 및 IL-6과 같은 친염증성 사이토카인을 증가시켰으며, 이러한 스트레스 유발 염증 반응은 우울 행동을 유도하였다[18, 38, 74]. 또 다른 연구에서는 이러한 우울 행동 양상에 염증 전사인자인 NF- κ B의 활성화로 인한 친염증성 사이토카인의 증가가 관여함을 밝혔다[41, 49]. 설치류에 IL-6 수용체의 항체로 작용하는 MR16-1과 TNF- α 억제제인 infliximab 투여 후 항우울 효과가 관찰되었다[74, 94]. 또한, 설치류에 재조합 IL-1 β 를 투여하면 우울 행동이 보이지만, IL-1 수용체가 결핍된 knockout (KO) 마우스에서는 이러한 행동이 둔화하는 것으로 확인되었다. 예측 불가능한 만성 스트레스(chronic unpredictable stress)에 노출된 설치류는 우울증과 유사한 행동을 보이는데, 이때 IL-1 β 항체를 복강투여하거나, IL-1 수용체 길항제를 뇌실내(intraventricular)에 투여하면 우울 유사 행동을 예방할 수 있다[11]. 이 연구들은 IL-1 β 생성에 관여하는 신호전달이 우울 유사 행동과 밀접하게 연관되어 있음을 시사하고 있다[11].

스트레스로 인한 우울 유사 행동에 IL-1 β 생성을 촉진하는 NLRP3 (NLR family pyrin domain containing 3) 인플라마솜의 활성화가 관여하는 것으로 알려져 있다[41]. NLRP3 인플라마솜은 두 기전으로 염증 반응을 일으킨다(Fig. 2). 첫 번째 기전은 패턴 인식 수용체(pattern recognition re-

ceptors; PRRs)에서 전달되는 신호로서, NF-κB의 인산화로 활성화된 NF-κB가 핵으로 이동하여, NLRP3의 전사를 촉진시킨다. NLRP3는 어댑터(adapter) 단백질인 ASC (apoptosis-associated speck-like protein) 및 전구체 카스파아제(pro-caspase 1)와 함께 인플라마솜 복합체를 형성하게 된다[43]. 두 번째 기전은 방출된 ATP (adenosine triphosphate)의 신호전달이다. ATP는 P2X7 수용체를 자극하여 NLRP3 인플라마솜의 활성을 촉진시킨다[43]. 이러한 두 기전으로 활성화된 NLRP3 인플라마솜은 성숙한 caspase 1의 활성을 유도함으로써 전구체 IL-1β (pro-IL-1β)를 성숙한 IL-1β로 만들어 염증 반응을 증가시킨다[43]. Iwata 등[41]은 NLRP3 null 마우스가 스트레스에 대한 회복력을 보인다는 연구 결과를 발표하였다. 야생형 마우스에 예측 불가능한 만성 스트레스를 가했을 때 우울 유사 행동이 보였지만, NLRP3 null 마우스에서는 스트레스에 대한 강한 회복력을 보였다. 따라서, 스트레스로 인한 NLRP3 인플라마솜 활성화는 IL-1β의 생성 및 방출을 통해 염증 반응을 유도하고, 이로 인해 우울 유사 행동에 영향을 미친다고 추정할 수 있다. 우울증 환자의 말초혈

액 단핵세포에서 NLRP3 인플라마솜 복합체의 활성이 증가되어 있다는 임상 연구들은 이러한 가설을 뒷받침하고 있다[1, 2].

무균 염증과 DAMP 신호전달

다음은 무균 염증 반응을 촉진하여 사이토카인 생성을 증가시키는 중요한 매개체에 관해 설명하고자 한다. 물리적 또는 심리적 스트레스는 세포에서 손상연관분자유형 (damage-associated molecular patterns; DAMPs)로 알려진 내인성 인자를 방출시켜 병원체와 같은 외인성 인자가 없는 상태에서도 염증 과정을 촉진시키는데, 이를 무균 염증이라 일컫는다. DAMP 인자들은 이들의 수용체인 패턴인식수용체(pattern recognition receptors, PRRs)에 결합하여 신호전달을 통해 사이토카인 생성을 증가시키는 것으로 알려져 있다(Fig. 2) [33]. 말초 및 중추 선천성 면역계는 DAMPs 내인성 인자와 병원체연관분자유형(pathogen-associated molecular patterns; PAMPs) 외인성 인자에 반응하여 활성화된다[17]. PAMPs와 DAMPs는 PRRs로 알려진 수용체에 의해 인식된다는 점은 같지만, PRRs 활성을 촉진

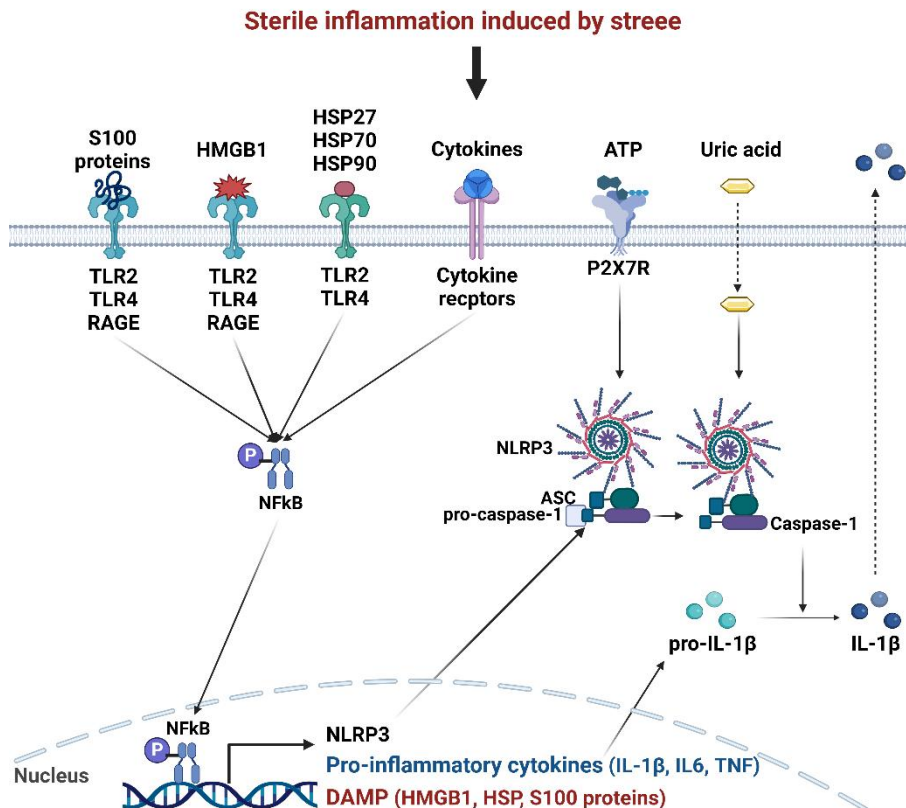


Fig. 2. DAMP signaling pathway activated by stress. Stress releases several DAMPs including HMGB1, S100B, HSP, ATP, and uric acid. DAMPs binds to pattern recognition receptors (PRRs; TLRs, RAGE, and P2X7R) leading to the activation of NF-κB, which increases expression of NLRP3 and several pro-inflammatory cytokines (IL-1β, IL-6, and TNF-α). Sequently, NLRP3 interacts with the adaptor protein ASC and pro-caspase 1. This proteins complex is considered the NLRP3 inflammasome. The NLRP3 inflammasome triggers the activation of pro-caspases 1. Mature active caspase-1 cleaves pro-IL-1β into the mature IL-1β protein. Original illustration created by MK Seo using BioRender (biorender.com).

시키는 자극은 완전히 다르다. 즉, PAMP-PRR 신호는 외부 미생물 또는 바이러스 노출로 일어나는 반면, DAMP-PRR 신호는 스트레스로 인해 발생한다[17].

DAMPs는 세포 내에서 자체적으로 생성되며, 물리적 또는 심리적 스트레스 후에 수치가 증가하는 것으로 보인다[31]. 보통의 생리학적 환경에서 DAMPs는 면역계 세포가 인식하지 못하도록 세포 내 격리되어 숨겨져 있다가, 스트레스를 받으면 세포 외로 방출되어 염증 반응을 유도한다[47]. 방출된 DAMP는 TLRs (toll-like receptors), RAGE (receptor for advanced glycation end-products), RLR (cytosolic receptors RIG-I-like receptors) 및 NLR (NOD1-like receptors)를 포함하는 PRRs 수용체에 결합한다[17]. 이들 PRRs 중에서 TLRs과 RAGE가 퇴행성 뇌질환 및 정신질환과 연관성이 높은 것으로 알려져 있으며[39, 46], 이들 수용체에 결합하는 DAMPs에 관한 연구는 현재 활발히 진행되고 있다. 현재까지 밝혀진 바에 의하면, DAMPs 중에서 HMGB1 (high mobility group box 1 protein), S100B (S100 calcium-binding protein B), HSP (heat shock protein), ATP 및 요산(uric acid)이 스트레스로 인한 우울 유사 행동과 관련 있는 것으로 알려져 있다. 이들 DAMPs가 TLRs와 RAGE에 결합하면 NLRP3 인플라마좀 복합체가 활성화되고, 이로 인해 생성된 친염증성 사이토카인들이 방출됨으로써 무균 염증 반응이 촉진된다(Fig. 2) [33]. 분비된 친염증성 사이토카인 IL-1 β 는 idoleamine 2,3-dioxygenase (IDO)의 활성을 유도하는데, IDO는 세로토닌 전구체인 트립토판(tryptophan)을 키누레닌(kynurenine)으로 분해하는 효소로 알려져 있다. 따라서 IL-1 β 방출로 활성이 증가된 IDO는 세로토닌 합성에 사용하는 트립토판들을 감소시켜 더 이상 새로운 세로토닌을 합성하지 못하게 한다. 세로토닌 합성이 감소하면 염증에 의해 발생하는 행동 변화인 질병 행동(sickness behavior)에 영향을 미쳐 우울 행동을 야기할 수 있다(Fig. 3) [30].

DAMPs 인자들이 결합하는 TLRs 중에서 특히 TLR4가 우울증에서 많이 연구되어 왔으며, 이 연구들은 스트레스로 유발된 우울 유사 행동에 TLR 신호전달의 중요성을 강조하고 있다. 우울증 환자의 배외측 전전두엽 피질(dorsolateral prefrontal cortex) 및 혈액에서 TLR1~TLR9의 발현을 대조군과 비교 분석한 연구에서 TLR3와 TLR4 발현의 상당한 변화가 확인되었다[67, 85]. 또한 4주 동안 항우울제인 선택적 세로토닌 재흡수 억제제(selective serotonin reuptake inhibitors)를 투여받은 우울증 환자에서 우울 증상의 개선과 함께, 이들 환자 혈액에서 TLR1~TLR9의 발현이 감소하였다[39]. Cheng 등[18]의 연구에 따르면, TLR4 KO 마우스는 학습된 무기력에 의해 유발된 우울 유사 행동에 덜 민감하였다. 단, 야생형 마우스에 비해 우울 유사 행동은 감소하였지만 이러한 효과가 완벽히 감소하지는 않았는데, 이러한 결과는 TLR4 외에 다른

PRRs도 스트레스 유발 무균 염증 반응의 중요한 중재자임을 시사하고 있다. 이는 서로 다른 종류의 PRRs라도 같은 수렴 신호경로를 가지며, 한 종류의 DAMP가 두 종류의 PRRs에 결합하기 때문인 것으로 보인다. 예를 들어, 스트레스 노출 시 방출되는 DAMPs 중 HMGB1은 TLR4와 RAGE 둘 다 결합하여 같은 수렴 신호전달을 조절하고 있다.

DAMP 신호전달과 우울증

다음은 우울증에서 무균 염증 신호전달과 관련된 다섯 가지 DAMPs 인자(HMGB1, S100B, HSP, ATP, 및 요산)의 분자 및 세포 기전을 검토하고자 한다.

HMGB1과 우울증

HMGB1은 거의 모든 세포 유형에서 발현되는 핵단백질로서 단독으로 또는 사이토카인과 복합체를 형성하여 선천성 면역을 활성화시킨다[36]. 생리학적 환경에서 HMGB1은 핵 내에 DNA 사폐론 역할을 담당하고 있다[64]. 스트레스 환경에 노출되면 DAMP로 작용하기 위해 세포질로 이동하여 세포 외 공간으로 방출되는데, 방출된 HMGB1은 수용체인 TLR2, TLR4 및 RAGE와 결합하여 MAPK (mitogen-activated protein kinase)/NF- κ B의 활성을 증가시켜 친염증성 사이토카인(IL-1 β , TNF- α 및 IL-8) 생성을 유도함으로써 계속되는 염증 반응을 일으킨다[32].

HMGB1은 대뇌 허혈, 외상성 뇌손상, 전신성 홍반성 루푸스 및 발작과 같은 자가면역 질환 및 신경염증의 주요한 매개체 중 하나인 것으로 밝혀져 있다[36]. 다양한 전임상 연구는 HMGB1이 신경염증을 야기하여 우울 행동을 유발한다고 보고하였다[93]. 만성 스트레스가 운동 지체 및 무쾌감과 같은 우울 증상을 유도하였는데, 이러한 증상에 HMGB1의 활성으로 인한 염증 반응이 관여하였다[54, 93]. 예측 불가능한 만성 가벼운 스트레스(chronic unpredictable mild stress)에 노출된 마우스의 해마에서 HMGB1 발현이 유의하게 증가하였다[87]. 또한 인간 재조합 HMGB1 (rHMGB1)을 투여받은 마우스가 우울 유사 행동을 보였고[86], 우울 유사 행동을 보인 마우스에서 핵으로부터 세포질로 이동한 HMGB1이 검출되었으며[86], 4주 동안의 지속적인 스트레스는 우울 유사 행동과 함께 해마 및 혈청 HMGB1 수치를 모두 증가시켰다[83].

요약하면, 우울증 환자는 일반적으로 평생 동안 다양한 스트레스 사건을 겪으며 신체 항상성의 불균형을 보이며, 오래 지속되는 염증 작용을 초래하는데, HMGB1이 이러한 스트레스 유발 신경염증의 조절에 관여함을 보여주고 있다[72]. Du 등[23]의 연구는 우울증 환자의 말초혈액에서 HMGB1의 수치가 높아진 것을 발견하였는데, 이러한 HMGB1 발현 증가가 미세아교세포(microglia)의 활성화, 미엘린(myelin) 손상 및 우울 행동과 관련이 있음을 제안

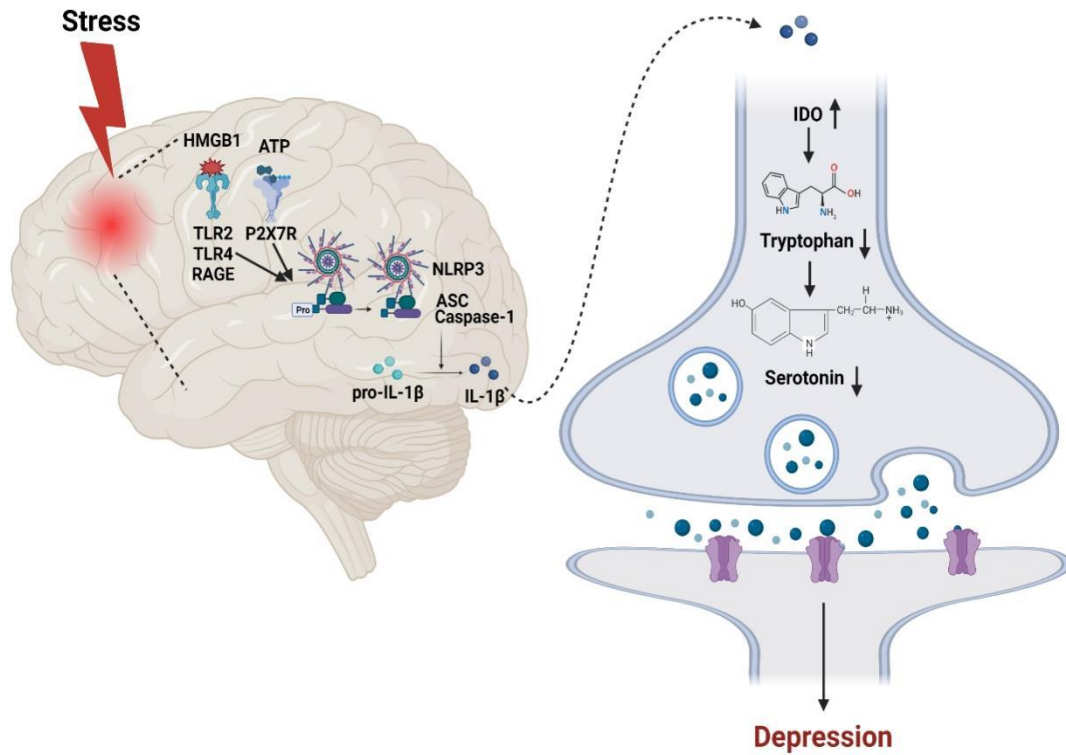


Fig. 3. The role of sterile inflammatory processes by DAMPs released after stress. DAMPs released by stress bind their receptors on microglia leading to the synthesis and secretion of IL-1 β through inflammation activation. The secreted form of IL-1 β may cause the induction of indoleamine 2,3-dioxygenase (IDO). IDO catabolizes tryptophan into kynurenine. Thus, tryptophan available for serotonin synthesis was reduced. Reduction of serotonin may affect sickness or depression-like behaviors. Original illustration created by MK Seo using BioRender (biorender.com).

하였다. 따라서 HMGB1은 스트레스에 민감하며, 신경염증을 유도하여 기분과 행동에 영향을 주는 것으로 보인다.

S100B와 우울증

S100B는 정신의학 분야에서 가장 많이 연구되고 있는 DAMPs 인자 중 하나이다. S100 단백질 계열로 10 kDa에 해당하는 작은 Ca²⁺ 결합 단백질로, 주로 정상세포에서 생성되며, 여러 유형의 신경세포에서도 발현된다[22]. 세포 외로 방출된 S100B는 주로 DAMP 수용체 중 RAGE에 결합하며, S100B의 세포 외 농도에 따라서 신경보호 효과를 보이거나 염증 반응을 촉진시키는 것으로 알려져 있다[22]. 나노 몰의 낮은 농도의 S100B는 신경세포와 정상세포의 성장과 분화를 촉진시켜 스트레스로 인한 손상을 줄인다. 반면, 스트레스에 노출되면 S100B 생성이 증가하여 세포 외 S100B의 농도가 높아지는데, 이렇게 마이크로몰 농도에서는 신경독성 효과가 있는 DMAP로 작용하여, 신경세포 및 미세아교세포에서 발현되는 RAGE와 결합하여 염증 반응을 유발한다[22].

전임상 연구는 만성 스트레스로 인해 보이는 우울 유사 행동과 스트레스 후 해마의 S100B 발현 증가가 일치함을 보고하였다[78, 84]. 스트레스 후 S100B 발현 감소를 보고

한 상반된 연구 결과들도 있지만[73, 84], 다수의 연구는 뇌에 축적된 S100B가 TLR 및 RAGE 수용체에 결합하여 ERK (extracellular signal-regulated kinase)/NF- κ B 및 JNK (c-Jun-N-terminal kinase)/NF- κ B 신호전달을 통해 IL-1 β , IL-6, IL-8 및 TNF- α 를 포함한 친염증성 사이토카인 분비를 유도함으로써 신경염증 및 우울 유사 행동을 유발한다고 보고하였다[33-35, 55].

임상연구는 주로 우울증 환자의 중추 신경계 및 말초혈액에서 S100B의 농도를 평가하였는데, S100B의 농도 증가와 우울증 사이에 높은 상관관계가 있음을 보고하였다. Polyakova 등[71]의 연구에 따르면, 우울 증상이 있는 남성이 대조군 남성에게 비해 혈청 S100B 단백질 수치가 유의하게 증가하였다. Arora 등[5]의 연구에서도 우울증 환자에서 혈청 내 S100B 수치가 대조군에 비해 유의하게 증가하였으며, 특히 S100B의 수치가 여성에서만 유의하게 높았다. Yang 등[89]에 의해 진행된 연구에서도 유사한 결과가 확인되었는데, 여성이 남성에게 비해 S100B 농도가 더 높았다. Schroeter 등[76]의 연구는 양극성 장애 환자의 해마에서 S100B의 발현 증가를 보고하였다. 이러한 연구 결과들을 종합하면, 우울증 환자에서 발견되는 높은 혈중 S100B 수치는 스트레스 유발 우울증 동물모델에서 친염증성 사

이토카인의 상승과 일치하며, 스트레스로 유발된 S100B의 방출이 우울증 환자의 무균 염증을 강화시키는 기저 역할을 한다고 추정할 수 있다[52]. 더불어 우울증과 유사한 행동을 보이면 S100B 수치가 증가한다는 증거를 바탕으로, DAMP가 항우울제 치료에 대한 행동 반응을 예측할 수 있는 바이오마커가 될 수 있음을 시사하고 있다[42].

HSP와 우울증

HSP 단백질은 샤페론으로 작용하여 3차 구조를 형성하는 단백질을 안정화시킨다[13]. HSP 군에서 60 kDa과 70 kDa에 해당하는 HSP60과 HSP70이 스트레스에 대한 염증 반응을 매개하는 DAMP로 알려져 있다[13]. 우울증 동물 모델 연구는 해마와 전전두엽에서 HSP70의 발현 증가를 보고하였으며[4, 29], 신체, 세포 및 심리적 스트레스에 반응하여 HSP70이 강하게 상향 조절됨을 확인하였다[12]. 세포 내 HSP는 스트레스 동안 단백질의 복구 및 안정화를 돕는다. 반면, 괴사 또는 세포사멸로 인해 HSP가 세포 외 공간으로 수동적 또는 능동적으로 방출되면, TLR2 및 TLR4에 높은 친화력으로 결합하여 MyD88 (myeloid differentiation primary response 88)의 활성화 및 MEK3/6-p38 MAPK의 인산화를 증가시켜 TNF- α , IL-6, COX-2 (cyclooxygenase-2) 및 iNOS (inducible nitric oxide synthase)와 같은 친염증성 매개체의 생성을 촉진시킨다[79]. 한편, HSP70은 I κ B (inhibitor of NF- κ B)의 인산화를 차단시켜 I κ B와 상호작용을 통해 항염증 특성을 보여주기도 한다[45]. I κ B의 인산화가 차단되면, I κ B로부터 NF- κ B가 해리되지 못하여 친염증 사이토카인 생성이 억제되기 때문에 항염증 효과가 나타나는 것이다. 따라서 향후, 우울증과 염증 반응에 관한 HSP의 이중 역할을 명확하게 밝히는 기초연구가 더 많이 필요할 것으로 보인다.

여러 전임상 연구는 급성 스트레스 노출 후 HSP70 발현에 상당한 변화를 보여주었다[4, 29]. 특히 만성 스트레스에서 관찰되는 우울 유사 행동과 해마 및 전전두엽에서 증가된 HSP70 발현 변화가 일치하였다[4, 29]. 이와 상충되는 결과들도 있는데, 만성 스트레스 노출 후 해마에서 HSP70의 발현에 변화가 없거나 감소하기도 하였다[37, 94]. 또한 HSP 유도제인 GGA (geranylgeranylacetone)의 투여는 반복되는 사회적 패배 스트레스(social defeat stress) 및 경미한 만성 스트레스(chronic mild stress)의 노출 후에 보이는 우울 유사 행동을 개선시키기도 하였다[37, 94].

정신질환에서 HSP70이 DAMP로 기능하는 임상적 증거는 제한적이지만, 몇몇의 임상 연구에서 우울증 환자의 혈청 HSP70 수치의 증가를 보고하였다[17, 68, 70]. Vlachos 등[82]의 연구는 HSP70의 수치와 케양성 대장염 환자의 불안 및 우울 증상과의 연관성을 평가하였는데, HSP70이 호중구(neutrophil)에 의해 유도되었고, 이들 환자에서 보이는 우울 및 불안의 정도와 HSP70의 수치가

상관관계에 있음을 보고하였다. 반면, Kupper 등[50]의 연구는 만성 심부전 환자의 혈청 HSP70 수치와 우울증 자가 진단인 BDI (Beck Depression Inventory) 점수 사이에서 유의한 상관관계를 찾지 못하였다. 그러나 흥미롭게도 BDI 점수와 무관하게 심부전 환자의 만성 부정적 정서의 중증도와 혈청 HSP70 수치 사이의 강한 연관성을 보여주었다[50]. 이러한 임상연구들은 세포 외 HSP70이 기분 조절 및 우울 증상에 중요한 역할을 담당하고 있음을 시사한다.

HSP27로 알려진 HSPB1 (heat shock protein family B member 1)은 단백질 응집을 억제하고 변성된 단백질을 안정화시키는 ATP 의존 샤페론이다. 세포 내에서 HSPB1의 기능은 미토콘드리아의 세포사멸 경로를 억제하는 것으로 알려져 있는데, caspase-9 활성을 차단함으로써 세포사멸을 방지하고, NF- κ B 활성을 억제하여 항염증 효과를 발휘한다[91]. 이러한 특성으로 인해 HSPB1은 신경보호 작용을 가진다고 할 수 있다. 반면, HSP27이 DAMP로 기능하는 임상연구에 따르면, 뇌졸중 후 우울 증상이 있는 환자에서 HSPB1의 과발현이 관찰되었으며[81], 우울증이 있는 청소년에서 혈청 HSP27의 항체 역가가 높았다[6]. 이러한 연구들은 HSP27이 우울증 환자에서 유용한 바이오마커가 될 수 있음을 시사한다.

ATP와 우울증

세포 외로 방출된 ATP는 NLRP3의 활성화제로 작용한다. 활성화된 인플라마솜 복합체는 caspase-1을 자극하여 IL-1 β 및 IL-18의 생성을 촉진시킨다. ATP는 미세아교세포에서 발현되는 퓨린성 수용체인 P2X7에 결합하는데, 이때 APT 활성화 양이온 채널(ATP-activated cation channel)이 개방되어 K⁺이 유출된다. NLRP3은 세포 손상의 신호인 K⁺의 고갈을 감지하여 친염증성 사이토카인의 발현을 증가시킨다[51]. 또한 중추 신경계에 침윤된 대식세포와 미세아교세포는 ATP 자극에 반응하여 IL-1 β 를 방출시킨다[77]. 중추 신경계에서 ATP는 기질 금속단백분해효소인 MMP9 (matrix metalloproteinases 9) 및 IL-1 β 의 발현을 증가시킴으로써 밀착 접합 단백질(tight junction protein)을 분해시키는데, 이로 인해 내피세포의 사멸이 유도되어 뇌혈관 장벽의 파괴를 초래하기도 한다[65].

다양한 우울증 전임상 연구는 ATP-P2X7 신호의 변화가 우울 유사 행동에 영향을 준다고 보고하였다. 급성 구속 스트레스 동안 해마에서 세포 외 ATP가 강하게 증가하였고, NLRP3 인플라마솜 활성화로 인해 사이토카인 방출이 증가하였다[41]. P2X7 수용체의 선택적 길항제인 A-804598 투여는 급성 스트레스로 인한 NLRP3 인플라마솜 활성을 억제시키고 사이토카인 생성을 차단시켰으며, A-804598의 만성 투여는 우울 유사 행동을 예방하였다[41]. 또한 예측 불가능한 만성 스트레스의 노출 기간이 증가할수록 해마의 세포 외 ATP 수치가 증가하였다[92]. 더불어

만성 스트레스 기간 동안 투여한 P2X7 길항제 BBG (brilliant blue G)와 A438079는 우울 유사 행동을 예방하였다[8]. 유사한 연구 결과로, P2X7-null 마우스는 예측 불가능한 만성 스트레스로 유도된 우울 행동에 대한 강한 회복력을 나타내기도 하였다[92]. 이러한 연구들은 ATP-P2X7 활성화가 우울 행동을 촉진시킴을 시사한다. 이들 연구와는 대조적으로 Cao 등[14]의 연구결과에 의하면, 만성 스트레스 노출 후 세포 외 ATP는 감소되었으며, 뇌실내로 ATP를 주입을 통해 스트레스로 유발된 우울 유사 행동이 예방되었다. 이러한 상충되는 연구에도 불구하고, 전반적으로 스트레스가 ATP-P2X7를 매개한 무균 염증을 통해 기분과 행동에 영향을 미친다고 제안하고 있다. 우울증에서 ATP-P2X7 신호전달의 역할을 더 자세히 밝히기 위해서는 향후 많은 임상 연구가 수행되어야 할 것으로 보인다.

요산과 우울증

퓨린 대사산물인 요산은 산화 및 항산화 효과를 가지고 있으며, 가용성 상태와 결정화된 상태 모두에서 NLRP3 인플라마솜 복합체를 강력하게 활성화시키는 DAMP로 알려져 있다[60]. 요산이 세포 외 공간으로 방출되면 요산 나트륨 결정으로 전환되는데, NLRP3가 이 결정을 감지하여 인플라마솜 복합체를 형성하고 활성을 유도하게 된다[58]. 또한 결정이 형성되기 전 가용성 요산도 미토콘드리아 활성 산소종(reactive oxygen species; ROS)의 생성을 유발하여 NLRP3의 활성을 유도하기도 한다[3].

요산 수치는 조현병 및 양극성 장애를 비롯한 여러 정신질환에 대한 바이오마커로 제안되어 왔으나[7, 75], 우울증 환자의 요산 수치 변화에 대한 증거는 다소 일관성이 부족한 것으로 보인다. 청소년 우울증에 대한 연구를 통해 우울한 청소년이 대조군에 비해 혈청 요산 수치가 유의하게 증가하여 요산 수치와 우울 상태와의 연관성을 보여주었으나[80], 다른 연구에서는 요산 수치와 우울 증상의 부정적인 연관성을 보여주었다[7, 69]. 또한, 양극성 우울증 환자와 우울증 환자의 두 그룹에서 비슷한 혈청 요산 수치를 보여주는 흥미로운 연구가 보고되었는데, 이 연구는 요산 수치의 감소가 우울증의 특성이라기보다 우울한 상태를 나타낸다고 제안하고 있다[7].

요산에 대한 우울증 동물모델의 연구는 임상 연구와 마찬가지로 상충되는 결과를 보고하였다. 스트레스 유발 우울증 모델에서 혈액 내 요산 수치가 상승하였고 이는 IL-1 β 및 IL-18 같은 사이토카인의 증가와 관련이 있었다[59]. 반면, 스트레스로 인해 우울 행동을 보이는 수컷 쥐의 혈청에서 요산 수치가 감소하기도 하였다[88]. 요산이 DAMP로 작용하지만 강력한 산화제로도 작용하는데 이러한 가설에 근거하면, 스트레스를 받은 쥐에 관찰된 낮은 수치의 요산은 산화 스트레스를 유발하여 뇌의 염증 신호 전달 경로를 활성화시키는 것으로 추정할 수 있다[21].

결론

신체 및 심리적 스트레스의 노출은 HMGB1, S100B, HSP, ATP 및 요산과 같은 DAMP 인자의 세포 외 수치를 증가시키고, 방출된 DAMP 인자들이 미세아교세포에 있는 해당 수용체 PPRs에 결합함으로써 인플라마솜 복합체의 형성과 활성화로 이어져 무균 염증 신호를 유발한다. 이러한 DMAP 신호 활성화는 혈액과 뇌 조직에 친염증성 사이토카인을 증가시켜 우울증을 야기한다. 여러 연구에서는 혈액 내 DAMPs 및 사이토카인 같은 염증 신호를 우울증 및 치료반응의 바이오마커로 제안하고 있으며, 이는 TNF- α 와 같은 친염증성 사이토카인의 중화가 항우울 작용을 일으킨다는 증거에 의해 더욱 뒷받침되고 있다. ATP가 결합하는 P2X7 수용체를 타겟으로 하는 P2X7 수용체 길항제가 이미 개발 중에 있으며, 뇌 손상 및 뇌졸중 후 염증 치료를 위해서 인플라마솜을 타겟으로 하는 몇 가지 유망한 약리학적 후보 물질이 사용 중이거나 개발 중에 있다. NLRP1을 타겟으로 하는 중화항체가 마우스에서 뇌졸중 후 염증을 감소시켰을 뿐만 아니라[19], ASC의 중화항체는 외상성 뇌손상으로 인한 인플라마솜 활성을 감소시켰으며 염증 반응 또한 감소시켰다[20]. 이러한 후보약물이 아직 우울증 환자에서 연구되지 않았지만, 무균 염증의 DAMP 신호전달과 인플라마솜 활성화가 우울증 발생에 미치는 중요성을 감안할 때, 이들을 타겟으로 한 후보약물의 개발은 우울증의 새로운 치료제 개발에 도움을 줄 것으로 전망된다.

감사의 글

이 성과는 정부(과학기술정보통신부)의 재원으로 한국연구재단의 지원을 받아 수행된 연구임(2023R1A2C2005016 및 2022R1F1A1064272).

The Conflict of Interest Statement

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

References

- Alcocer-Gómez, E., Casas-Barquero, N., Williams, M. R., Romero-Guillena, S. L., Cañadas-Lozano, D., Bullón, P., Sánchez-Alcazar, J. A., Navarro-Pando, J. M. and Cordero, M. D. 2017. Antidepressants induce autophagy dependent-NLRP3-inflammasome inhibition in major depressive disorder. *Pharmacol. Res.* **121**, 114-121.
- Alcocer-Gómez, E., de Miguel, M., Casas-Barquero, N., Núñez-Vasco, J., Sánchez-Alcazar, J. A., Fernández-Rodríguez, A. and Cordero, M. D. 2014. NLRP3 in-

- flammasome is activated in mononuclear blood cells from patients with major depressive disorder. *Brain Behav. Immun.* **36**, 111-117.
3. Aliena-Valero, A., Rius-Pérez, S., Baixauli-Martín, J., Torregrosa, G., Chamorro, Á., Pérez, S. and Salom, J. B. 2021. Uric acid neuroprotection associated to IL-6/STAT3 signaling pathway activation in rat ischemic stroke. *Mol. Neurobiol.* **58**, 408-423.
 4. Alò, R., Mele, M., Fazzari, G., Avolio, E. and Canonaco, M. 2015. Exposure to sub-chronic unpredictable stress accounts for antidepressant-like effects in hamsters treated with BDNF and CNQX. *Brain Res. Bull.* **118**, 65-77.
 5. Arora, P., Sagar, R., Mehta, M., Pallavi, P., Sharma, S. and Mukhopadhyay, A. K. 2019. Serum S100B levels in patients with depression. *Indian J. Psychiatry* **61**, 70-76.
 6. Bahrami, A., Khorasanchi, Z., Sadeghnia, H. R., Tayefi, M., Avan, A., Ferns, G. A., Bahrami-Taghanaki, H. and Ghayour-Mobarhan, M. 2019. Depression in adolescent girls: relationship to serum vitamins a and E, immune response to heat shock protein 27 and systemic inflammation. *J. Affect. Disord.* **252**, 68-73.
 7. Bartoli, F., Crocamo, C., Dakanalis, A., Brosio, E., Miotto, A., Capuzzi, E., Clerici, M. and Carrà, G. 2017. Purinergic system dysfunctions in subjects with bipolar disorder: a comparative cross-sectional study. *Compr. Psychiatry* **73**, 1-6.
 8. Bhattacharya, A. and Biber, K. 2016. The microglial ATP-gated ion channel P2X7 as a CNS drug target. *Glia* **64**, 1772-1787.
 9. Blier, P. and de Montigny, C. 1994. Current advances and trends in the treatment of depression. *Trends Pharmacol. Sci.* **15**, 220-226.
 10. Bluthé, R. M., Layé, S., Michaud, B., Combe, C., Dantzer, R. and Parnet, P. 2000. Role of interleukin-1beta and tumour necrosis factor-alpha in lipopolysaccharide-induced sickness behaviour: a study with interleukin-1 type I receptor-deficient mice. *Eur. J. Neurosci.* **12**, 4447-4456.
 11. Bluthé, R. M., Michaud, B., Poli, V. and Dantzer, R. 2000. Role of IL-6 in cytokine-induced sickness behavior: a study with IL-6 deficient mice. *Physiol. Behav.* **70**, 367-373.
 12. Borges, T. J., Lang, B. J., Lopes, R. L. and Bonorino, C. 2016. Modulation of alloimmunity by heat shock proteins. *Front. Immunol.* **7**, 303.
 13. Calderwood, S. K., Gong, J. and Murshid, A. 2016. Extracellular HSPs: the complicated roles of extracellular HSPs in immunity. *Front. Immunol.* **7**, 159.
 14. Cao, X., Li, L. P., Wang, Q., Wu, Q., Hu, H. H., Zhang, M., Fang, Y. Y., Zhang, J., Li, S. J., Xiong, W. C., Yan, H. C., Gao, Y. B., Liu, J. H., Li, X. W., Sun, L. R., Zeng, Y. N., Zhu, X. H. and Gao, T. M. 2013. Astrocyte-derived ATP modulates depressive-like behaviors. *Nat. Med.* **19**, 773-777.
 15. Capuron, L., Gummnick, J. F., Musselman, D. L., Lawson, D. H., Reemsnyder, A., Nemeroff, C. B. and Miller, A. H. 2002. Neurobehavioral effects of interferon-alpha in cancer patients: phenomenology and paroxetine responsiveness of symptom dimensions. *Neuropsychopharmacology* **26**, 643-652.
 16. Capuron, L., Raison, C. L., Musselman, D. L., Lawson, D. H., Nemeroff, C. B. and Miller, A. H. 2003. Association of exaggerated HPA axis response to the initial injection of interferon-alpha with development of depression during interferon-alpha therapy. *Am. J. Psychiatry* **160**, 1342-1345.
 17. Chen, G. Y. and Nuñez, G. 2010. Sterile inflammation: sensing and reacting to damage. *Nat. Rev. Immunol.* **10**, 826-837.
 18. Cheng, Y., Pardo, M., Armini, R. S., Martinez, A., Mouhsine, H., Zagury, J. F., Jope, R. S. and Beurel, E. 2016. Stress-induced neuroinflammation is mediated by GSK3-dependent TLR4 signaling that promotes susceptibility to depression-like behavior. *Brain Behav. Immun.* **53**, 207-222.
 19. de Rivero Vaccari, J. P., Brand, F. 3rd., Adamczak, S., Lee, S. W., Perez-Barcena, J., Wang, M. Y., Bullock, M. R., Dietrich, W. D. and Keane, R. W. 2016. Exosome-mediated inflammasome signaling after central nervous system injury. *J. Neurochem.* **136**, 39-48.
 20. de Rivero Vaccari, J. P., Dietrich, W. D. and Keane, R. W. 2016. Therapeutics targeting the inflammasome after central nervous system injury. *Transl. Res.* **167**, 35-45.
 21. Deng, Y., Liu, F., Yang, X. and Xia, Y. 2021. The key role of uric acid in oxidative stress, inflammation, fibrosis, apoptosis, and immunity in the pathogenesis of atrial fibrillation. *Front. Cardiovasc. Med.* **8**, 641136.
 22. Donato, R., Cannon, B. R., Sorci, G., Riuizzi, F., Hsu, K., Weber, D. J. and Geczy, C. L. 2013. Functions of S100 proteins. *Curr. Mol. Med.* **13**, 24-57.
 23. Du, B., Li, H., Zheng, H., Fan, C., Liang, M., Lian, Y., Wei, Z., Zhang, Y. and Bi, X. 2019. Minocycline ameliorates depressive-like behavior and demyelination induced by transient global cerebral ischemia by inhibiting microglial activation. *Front. Pharmacol.* **10**, 1247.
 24. Duivis, H. E., de Jonge, P., Penninx, B. W., Na, B. Y., Cohen, B. E. and Whooley, M. A. 2011. Depressive symptoms, health behaviors, and subsequent inflammation in patients with coronary heart disease: prospective findings from the heart and soul study. *Am. J. Psychiatry* **168**, 913-920.
 25. Duivis, H. E., Kupper, N., Penninx, B. W., Na, B., de Jonge, P. and Whooley, M. A., 2013. Depressive symptoms and white blood cell count in coronary heart disease patients: prospective findings from the heart and soul Study. *Psychoneuroendocrinology* **38**, 479-487.
 26. Duman, R. S., Heninger, G. R. and Nestler, E. J. 1997. A molecular and cellular theory of depression. *Arch. Gen. Psychiatry* **54**, 597-606.
 27. Duman, R. S. and Monteggia, L. M. 2006. A neurotrophic model for stress-related mood disorders. *Biol. Psychiatry* **59**, 1116-1127.
 28. Ehret, M. and Sobieraj, D. M. 2014. Prevention of interfer-

- on-alpha-associated depression with antidepressant medications in patients with hepatitis C virus: a systematic review and meta-analysis. *Int. J. Clin. Pract.* **68**, 255-261.
29. Filipović, D., Zlatković, J., Gass, P. and Inta, D. 2013. The differential effects of acute vs. chronic stress and their combination on hippocampal parvalbumin and inducible heat shock protein 70 expression. *Neuroscience* **236**, 47-54.
 30. Fleshner, M., Frank, M. and Maier, S. F. 2017. Danger signals and inflammasomes: stress-evoked sterile inflammation in mood disorders. *Neuropsychopharmacology* **42**, 36-45.
 31. Frank, D., Kuts, R., Tsenter, P., Gruenbaum, B. F., Grinshpun, Y., Zvenigorodsky, V., Shelef, I., Natanel, D., Brofain, E., Zlotnik, A. and Boyko, M. 2019. The effect of pyruvate on the development and progression of post-stroke depression: a new therapeutic approach. *Neuropharmacology* **155**, 173-184.
 32. Frank, M. G., Weber, M. D., Fonken, L. K., Hershman, S. A., Watkins, L. R. and Maier, S. F. 2016. The redox state of the alarmin HMGB1 is a pivotal factor in neuro-inflammatory and microglial priming: a role for the NLRP3 inflammasome. *Brain Behav. Immun.* **55**, 215-224.
 33. Franklin, T. C., Xu, C. and Duman, R. S. 2018. Depression and sterile inflammation: essential role of danger associated molecular patterns. *Brain Behav. Immun.* **72**, 2-13.
 34. Gonçalves, F. M., Freitas, A. E., Peres, T. V., Rieger, D. K., Ben, J., Maestri, M., Costa, A. P., Tramontina, A. C., Gonçalves, C. A., Rodrigues, A. L., Nagano, C. S., Teixeira, E. H., Nascimento, K. S., Cavada, B. S. and Leal, R. B. 2013. Vatairea macrocarpa lectin (VML) induces depressive-like behavior and expression of neuroinflammatory markers in mice. *Neurochem. Res.* **38**, 2375-2384.
 35. Gonzalez, L. L., Garrie, K. and Turner, M. D. 2020. Role of S100 proteins in health and disease. *Biochim. Biophys. Acta. Mol. Cell Res.* **1867**, 118677.
 36. Harris, H. E., Andersson, U. and Pisetsky, D. S. 2012. HMGB1: a multifunctional alarmin driving autoimmune and inflammatory disease. *Nat. Rev. Rheumatol.* **8**, 195-202.
 37. Hashikawa, N., Utaka, Y., Ogawa, T., Tanoue, R., Morita, Y., Yamamoto, S., Yamaguchi, S., Kayano, M., Zamami, Y. and Hashikawa-Hobara, N. 2017. HSP105 prevents depression-like behavior by increasing hippocampal brain-derived neurotrophic factor levels in mice. *Sci. Adv.* **3**, e1603014.
 38. Hodes, G. E., Pfau, M. L., Leboeuf, M., Golden, S. A., Christoffel, D. J., Bregman, D., Rebusi, N., Heshmati, M., Aleyasin, H., Warren, B. L., Lebonoté, B., Horn, S., Lapidus, K. A., Stelzhammer, V., Wong, E. H., Bahn, S., Krishnan, V., Bolaños-Guzman, C. A., Murrrough, J. W., Merad, M. and Russo, S. J. 2014. Individual differences in the peripheral immune system promote resilience versus susceptibility to social stress. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* **111**, 16136-16141.
 39. Hung, Y. Y., Huang, K. W., Kang, H. Y., Huang, G. Y. and Huang, T. L. 2016. Antidepressants normalize elevated Toll-like receptor profile in major depressive disorder. *Psychopharmacology (Berl)* **233**, 1707-1714.
 40. Institute for Health Metrics and Evaluation (IHME). Global Burden of Disease (GBD). Available from: GBD Results Tool. Accessed 20 February 2022. <http://ghdx.healthdata.org/gbd-results-tool?params=gbd-api-2019-permalink/d780dffbe8a381b25e1416884959e88b>
 41. Iwata, M., Ota, K. T., Li, X. Y., Sakaue, F., Li, N., Duthiel, S., Banasr, M., Duric, V., Yamanashi, T., Kaneko, K., Rasmussen, K., Glasebrook, A., Koester, A., Song, D., Jones, K. A., Zorn, S., Smagin, G. and Duman, R. S. 2016. Psychological stress activates the inflammasome via release of adenosine triphosphate and stimulation of the purinergic type 2X7 receptor. *Biol. Psychiatry* **80**, 12-22.
 42. Jiang, H., Veldman, E. R., Tiger, M., Ekman, C. J., Lundberg, J. and Svenningsson, P. 2021. Plasma levels of brain-derived neurotrophic factor and S100B in relation to antidepressant response to ketamine. *Front. Neurosci.* **15**, 698633.
 43. Jo, E. K., Kim, J. K., Shin, D. M. and Sasakawa, C. 2016. Molecular mechanisms regulating NLRP3 inflammasome activation. *Cell Mol. Immunol.* **13**, 148-159.
 44. Kappelmann, N., Lewis, G., Dantzer, R., Jones, P. B. and Khandaker, G. M. 2018. Antidepressant activity of anti-cytokine treatment: a systematic review and meta-analysis of clinical trials of chronic inflammatory conditions. *Mol. Psychiatry* **23**, 335-343.
 45. Kim, J. Y., Kim, J. W. and Yenari, M. A. 2020. Heat shock protein signaling in brain ischemia and injury. *Neurosci. Lett.* **715**, 134642.
 46. Kim, Y., Kim, C., Son, S. M., Song, H., Hong, H. S., Han, S. H. and Mook-Jung, I. 2016. The novel RAGE interactor PRAK is associated with autophagy signaling in Alzheimer's disease pathogenesis. *Mol. Neurodegener.* **11**, 4.
 47. Klegeris, A. 2021. Regulation of neuroimmune processes by damage- and resolution-associated molecular patterns. *Neural Regen. Res.* **16**, 423-429.
 48. Kohler, O., Krogh, J., Mors, O. and Benros, M. E. 2016. Inflammation in depression and the potential for anti-inflammatory treatment. *Curr. Neuropharmacol.* **14**, 732-742.
 49. Koo, J. W., Russo, S. J., Ferguson, D., Nestler, E. J. and Duman, R. S. 2010. Nuclear factor-kappaB is a critical mediator of stress-impaired neurogenesis and depressive behavior. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* **107**, 2669-2674.
 50. Kupper, N., Gidron, Y., Winter, J. and Denollet, J. 2009. Association between type D personality, depression, and oxidative stress in patients with chronic heart failure. *Psychosom. Med.* **71**, 973-980.
 51. Land, W. G. 2015. The role of damage-associated molecular patterns in human diseases: part I - promoting inflammation and immunity. *Sultan Qaboos Univ. Med. J.* **15**, e9-e21.

52. Li, X., Wilder-Smith, C. H., Kan, M. E., Lu, J., Cao, Y. and Wong, R. K. 2014. Combat-training stress in soldiers increases S100B, a marker of increased blood-brain-barrier permeability, and induces immune activation. *Neuro Endocrinol. Lett.* **35**, 58-63.
53. Li, Z., Ruan, M., Chen, J. and Fang, Y. 2021. Major depressive disorder: advances in neuroscience research and translational applications. *Neurosci. Bull.* **37**, 863-880.
54. Lu, Y., Zhou, S., Fan, C., Li, J., Lian, Y., Shang, Y. and Bi, X. 2020. Higher inflammation and cerebral white matter injury associated with cognitive deficit in asthmatic patients with depression. *J. Asthma.* **59**, 288-296.
55. Machado-Santos, A. R., Alves, N. D., Araújo, B., Correia, J. S., Patrício, P., Mateus- Pinheiro, A., Loureiro-Campos, E., Bessa, J. M., Sousa, N. and Pinto, L. 2021. Astrocytic plasticity at the dorsal dentate gyrus on an animal model of recurrent depression. *Neuroscience* **454**, 94-104.
56. Majd, M., Saunders, E. F. H. and Engeland, C. G. 2020. Inflammation and the dimensions of depression: a review. *Front. Neuroendocrinol.* **56**, 100800.
57. Martinez, J. M., Garakani, A., Yehuda, R. and Gorman, J. M. 2012. Proinflammatory and “resiliency” proteins in the CSF of patients with major depression. *Depress. Anxiety* **29**, 32-38.
58. Martinon, F., Pétrilli, V., Mayor, A., Tardivel, A. and Tschopp, J. 2006. Gout-associated uric acid crystals activate the NALP3 inflammasome. *Nature* **440**, 237-241.
59. Maslanik, T., Mahaffey, L., Tannura, K., Beninson, L., Greenwood, B. N. and Fleshner, M. 2013. The inflammasome and danger associated molecular patterns (DAMPs) are implicated in cytokine and chemokine responses following stressor exposure. *Brain Behav. Immun.* **28**, 54-62.
60. Meyers, A. K. and Zhu, X. 2020. The NLRP3 Inflammasome: Metabolic Regulation and Contribution to Inflammation. *Cells* **29**, 1808.
61. Miller, A. H., Maletic, V. and Raison, C. L. 2009. Inflammation and its discontents: the role of cytokines in the pathophysiology of major depression. *Biol. Psychiatry* **65**, 732-741.
62. Ministry of Health and Welfare. OECD health data 2012. Seoul: Ministry of Health and Welfare; 2012.
63. Musselman, D. L., Lawson, D. H., Gumnick, J. F., Manatunga, A. K., Penna, S., Goodkin, R. S., Greiner, K., Nemeroff, C. B. and Miller, A. H., 2001. Paroxetine for the prevention of depression induced by high-dose interferon alfa. *N. Engl. J. Med.* **344**, 961-966.
64. Musumeci, D., Roviello, G. N. and Montesarchio, D. 2014. An overview on HMGB1 inhibitors as potential therapeutic agents in HMGB1-related pathologies. *Pharmacol. Ther.* **141**, 347-357.
65. Otani, K. and Shichita, T. 2020. Cerebral sterile inflammation in neurodegenerative diseases. *Inflamm. Regen.* **40**, 28.
66. Otte, C., Gold, S. M., Penninx, B. W., Pariante, C. M., Etkin, A., Fava, M., Mohr, D. C. and Schatzberg, A. F. 2016. Major depressive disorder. *Nat. Rev. Dis. Primers* **2**, 16065.
67. Pandey, G. N., Rizavi, H. S., Ren, X., Bhaumik, R. and Dwivedi, Y. 2014. Toll-like receptors in the depressed and suicide brain. *J. Psychiatr. Res.* **53**, 62-68.
68. Pasquali, M. A., Harlow, B. L., Soares, C. N., Otto, M. W., Cohen, L. S., Minuzzi, L., Gelain, D. P., Moreira, J. C. F. and Frey, B. N. 2018. A longitudinal study of neurotrophic, oxidative, and inflammatory markers in first-onset depression in midlife women. *Eur. Arch. Psychiatry Clin. Neurosci.* **268**, 771-781.
69. Peng, Y. F., Xiang, Y. and Wei, Y. S., 2016. The significance of routine biochemical markers in patients with major depressive disorder. *Sci. Rep.* **6**, 34402.
70. Pereira, D. B., Sannes, T., Dodd, S. M., Jensen, S. E., Morgan, L. S. and Chan, E. K., 2010. Life stress, negative mood states, and antibodies to heat shock protein 70 in endometrial cancer. *Brain Behav. Immun.* **24**, 210-214.
71. Polyakova, M., Sander, C., Arelin, K., Lampe, L., Luck, T., Lupp, M., Kratzsch, J., Hoffmann, K. T., Riedel-Heller, S., Villringer, A., Schoenkecht, P. and Schroeter, M. L. 2015. First evidence for glial pathology in late life minor depression: S100B is increased in males with minor depression. *Front. Cell Neurosci.* **9**, 406.
72. Rana, T., Behl, T., Mehta, V., Uddin, M. S. and Bungau, S. 2021. Molecular insights into the therapeutic promise of targeting HMGB1 in depression. *Pharmacol. Rep.* **73**, 31-42.
73. Rong, H., Wang, G., Liu, T., Wang, H., Wan, Q. and Weng, S. 2010. Chronic mild stress induces fluoxetine-reversible decreases in hippocampal and cerebrospinal fluid levels of the neurotrophic factor S100B and its specific receptor. *Int. J. Mol. Sci.* **11**, 5310-5322.
74. Şahin, T. D., Karson, A., Balci, F., Yazir, Y., Bayramgürler, D. and Utkan, T. 2015. TNF-alpha inhibition prevents cognitive decline and maintains hippocampal BDNF levels in the unpredictable chronic mild stress rat model of depression. *Behav. Brain Res.* **292**, 233-240.
75. Sarandol, A., Sarandol, E., Acikgoz, H. E., Eker, S. S., Akkaya, C. and Dirican, M. 2015. First-episode psychosis is associated with oxidative stress: effects of short-term antipsychotic treatment. *Psychiatry Clin. Neurosci.* **69**, 699-707.
76. Schroeter, M. L., Steiner, J., Schönkecht, P. and Mueller, K., 2014. Further evidence for a role of S100B in mood disorders: a human gene expression mega-analysis. *J. Psychiatr. Res.* **53**, 84-86.
77. Stoffels, M., Zaal, R., Kok, N., van der Meer, J. W. M., Dinarello, C. A. and Simon, A. 2015. ATP-induced IL-1 β specific secretion: true under stringent conditions. *Front. Immunol.* **6**, 54.
78. Stroth, N. and Svenningsson, P. 2015. S100B interacts with the serotonin 5-HT $_7$ receptor to regulate a depressive-like behavior. *Eur. Neuropsychopharmacol.* **25**, 2372-2380.
79. Swaroop, S., Sengupta, N., Suryawanshi, A. R., Adlakha, Y. K. and Basu, A. 2016. HSP60 plays a regulatory role in IL-1 β -induced microglial inflammation via TLR4-p38

- MAPK axis. *J. Neuroinflammation* **13**, 27.
80. Tao, R. and Li, H. 2015. High serum uric acid level in adolescent depressive patients. *J. Affect. Disord.* **174**, 464-466.
 81. Trystula, M., Zychowska, M., Wilk-Frańczuk, M., Kropotov, J. D. and Pačalska, M. 2017. CASE-REPORT Dysregulation of gene expression in a patient with depressive disorder after transient ischemic attack confirmed by a neurophysiological neuromarker. *Genet. Mol. Res.* **16**, doi: 10.4238/gmr16019532.
 82. Vlachos, I. I., Barbatis, C., Tsopanomalou, M., Abou-Assabeh, L., Goumas, K., Ginieri-Coccosis, M., Economou, M., Papadimitriou, G. N., Patsouris, E. and Nicolopoulou-Stamati, P. 2014. Correlation between depression, anxiety, and polymorphonuclear cells' resilience in ulcerative colitis: the mediating role of heat shock protein 70. *BMC Gastroenterol.* **14**, 77.
 83. Wang, B., Lian, Y. J., Su, W. J., Peng, W., Dong, X., Liu, L. L., Gong, H., Zhang, T., Jiang, C. L. and Wang, Y. X., 2018. HMGB1 mediates depressive behavior induced by chronic stress through activating the kynurenine pathway. *Brain Behav. Immun.* **72**, 51-60.
 84. Wang, C. H., Gu, J. Y., Zhang, X. L., Dong, J., Yang, J., Zhang, Y. L., Ning, Q. F., Shan, X. W. and Li, Y. 2016. Venlafaxine ameliorates the depression-like behaviors and hippocampal S100B expression in a rat depression model. *Behav. Brain Funct.* **12**, 34.
 85. Wu, M. K., Huang, T. L., Huang, K. W., Huang, Y. L. and Hung, Y. Y., 2015. Association between toll-like receptor 4 expression and symptoms of major depressive disorder. *Neuropsychiatr. Dis. Treat.* **11**, 1853-1857.
 86. Wu, T. Y., Liu, L., Zhang, W., Zhang, Y., Liu, Y. Z., Shen, X. L., Gong, H., Yang, Y. Y., Bi, X. Y., Jiang, C. L. and Wang, Y. X. 2015. High-mobility group box-1 was released actively and involved in LPS induced depressive-like behavior. *J. Psychiatr. Res.* **64**, 99-106.
 87. Xie, J., Bi, B., Qin, Y., Dong, W., Zhong, J., Li, M., Cheng, Y., Xu, J. and Wang, H. 2021. Inhibition of phosphodiesterase-4 suppresses HMGB1/RAGE signaling pathway and NLRP3 inflammasome activation in mice exposed to chronic unpredictable mild stress. *Brain Behav. Immun.* **92**, 67-77.
 88. Xiong, Z., Yang, J., Huang, Y., Zhang, K., Bo, Y., Lu, X., Su, G., Ma, J., Yang, J., Zhao, L. and Wu, C., 2016. Serum metabolomics study of anti-depressive effect of Xiao-chai-Hu-Tang on rat model of chronic unpredictable mild stress. *J. Chromatogr. B. Anal. Technol. Biomed. Life Sci.* **1029-1030**, 28-35.
 89. Yang, K., Xie, G. R., Hu, Y. Q., Mao, F. Q. and Su, L. Y. 2009. Association study of astrocyte-derived protein S100B gene polymorphisms with major depressive disorder in Chinese people. *Can. J. Psychiatry* **54**, 312-319.
 90. Yirmiya, R. 1996. Endotoxin produces a depressive-like episode in rats. *Brain Res.* **711**, 163-174.
 91. Yu, C., Zhang, T., Shi, S., Wei, T. and Wang, Q. 2021. Potential biomarkers: differentially expressed proteins of the extrinsic coagulation pathway in plasma samples from patients with depression. *Bioengineered* **12**, 6318-6331.
 92. Yue, N., Huang, H., Zhu, X., Han, Q., Wang, Y., Li, B., Liu, Q., Wu, G., Zhang, Y. and Yu, J. 2017. Activation of P2X7 receptor and NLRP3 inflammasome assembly in hippocampal glial cells mediates chronic stress-induced depressive-like behaviors. *J. Neuroinflammation* **14**, 102.
 93. Zhang, H., Ding, L., Shen, T. and Peng, D. 2019. HMGB1 involved in stress-induced depression and its neuroinflammatory priming role: a systematic review. *Gen. Psychiatr.* **32**, e100084.
 94. Zhang, J. C., Yao, W., Dong, C., Yang, C., Ren, Q., Ma, M. and Hashimoto, K. 2017. Blockade of interleukin-6 receptor in the periphery promotes rapid and sustained antidepressant actions: a possible role of gut-microbiota-brain axis. *Transl. Psychiatry* **7**, e1138.

초록 : 스트레스로 유발된 무균 염증이 우울증 발생에 미치는 영향

서미경¹ · 이정구^{1,2} · 석대현^{3,4,5} · 표세영⁶ · 이원희⁶ · 박성우^{1,4*}

(¹인제대학교 백인제기념임상의학연구소, ²인제대학교 해운대백병원 정신건강의학교실, ³인제대학교 의과대학 생화학교실, ⁴인제대학교 의과대학 생의학융합교실, ⁵인제대학교 의과대학 치매 및 퇴행성신경질환 연구센터, ⁶인제대학교 부산백병원 신경외과학교실)

우울증은 개인과 사회에 부정적인 영향을 미치는 흔한 정신질환이지만 그 원인은 아직 명확히 밝혀져 있지 않다. 스트레스는 우울증의 주요 위험인자이며, 염증을 유발하여 우울증에 대한 취약성을 증가시키는 것으로 알려져 있다. 수많은 연구는 우울증과 염증의 강한 연관성을 제안하고 있다. 우울증 환자 혈액에서는 IL-1 β , IL-6, IL-12, TNF- α 및 IFN- γ 와 같은 친염증성 사이토카인이 증가하였으며, IL-4, IL-10 및 TGF- β 와 같은 항염증성 사이토카인이 감소하였다. 설치류에 친염증성 사이토카인을 투여하면 우울 유사 행동이 관찰되는 반면, 항염증제를 투여하면 우울 증상이 완화된다. 이러한 연구들은 우울증의 병인에 염증의 중요성을 강조하고 있다. 우울증에서 염증이 활성화되는 기전에 관한 다양한 연구들이 진행되고 있다. 최근 연구에서는 스트레스로 유발되는 무균 염증의 중요성을 밝히고 있다. 병원균의 감염이 없는 상태에서 신체 및 심리적 스트레스로 인해 염증 과정이 활성화되는 것을 무균 염증이라 한다. 스트레스는 무균 염증을 활성화하기 위해 DAMPs (damage-associated molecular patterns)로 알려진 내인성 인자의 방출을 촉진시키며, 방출된 DAMPs는 해당 수용체인 PRRs (pattern recognition receptors)에 결합함으로써 신호전달을 통해 친염증성 사이토카인 생성을 증가시킨다. 본 종설에서 무균 염증의 조절 장애에 대한 전임상 및 임상 증거를 바탕으로 우울증에서 DAMP의 역할을 검토하고자 한다.