

보도시점    배포 즉시    배포    2024.2.14.(수), 08:30

## 우울증 환자는 왜 쾌감을 느끼지 못할까?

- 한국뇌연구원 구자욱 박사·중앙대 강효정 교수 공동연구팀, 우울증 환자의 무쾌감증 일으키는 유전자 규명
- 국제학술지 Experimental & Molecular Medicine(EMM) 최신회 발표

한국뇌연구원(원장 서판길)은 정서·인지질환 연구그룹 구자욱 책임연구원과 중앙대학교 생명과학과 강효정 교수의 공동연구팀이 장기간의 정신적 스트레스로 인한 무쾌감증이 특정 뇌영역과 유전자의 분자적 기전을 통해 발생한다는 사실을 규명했다고 14일 밝혔다.

인기드라마 ‘우리들의 블루스’에서 우울증에 시달리는 주인공은 식사나 샤워를 거르거나 시간의 흐름을 자각하지 못해 어린이집에서 아이를 데려오지 못한다. 이처럼 무쾌감증(anhedonia)을 겪는 우울증 환자들이 많지만, 만성 스트레스가 주원인으로 알려져 있을 뿐, 관련된 뇌 영역이나 유전자에 대한 정보는 아직 미지의 영역으로 남아 있다.

한국뇌연구원과 중앙대 공동연구팀은 무쾌감증을 잘 대변할 수 있는 ‘만성 미예측성 스트레스(Chronic unpredictable stress) 동물 모델’을 구축한 뒤 실험을 통해 장기간 정신적 스트레스로 발생한 무쾌감증에는 뇌중에서도 전전두엽의 활성이 특히 중요하다는 것을 확인하였다. 예를 들어 광유전자학 기법을 이용하여 무쾌감증에 걸린 실험동물의 전전두엽을 활성화하자, 설탕물에 관심이 없었던 개체가 이전보다 설탕물을 선호하는 등 전전두엽이 많은 영향을 미쳤다.

또한, 동일한 스트레스를 받았는데도 무쾌감증을 보이는 개체와 그렇지 않은 개체의 전전두엽에서 전사체 네트워크를 분석하였더니, 무쾌감증을 보이는 개체에서 발현이 증가하는 유전자 그룹이 존재하였고, 그 중심에 Syt4(Synaptotagmin-4)라는 유전자가 있다는 것을 찾아내었다.

공동연구팀이 실험동물의 전전두엽에서 Syt4 유전자를 과발현시키고 7

일 동안 스트레스를 주자 해당 동물은 심한 무쾌감증을 보였지만, 장기간 스트레스 상황에서도 이 유전자의 발현을 억제하자 무쾌감증 및 우울증상이 나타나지 않는다는 사실도 확인하였다.

Syt4 유전자는 뇌에서 다양한 신경영양물질 및 신경펩타이드의 분비와 수송을 중재하여, 시냅스와 회로 기능을 조절한다고 알려져 있다. 연구팀은 해당 유전자의 과발현이 뇌에서 뇌유래신경성장인자(BDNF)의 방출을 억제하는 것을 확인하였으며, 이를 통해 무쾌감증 발생에 ‘Syt4-BDNF 조절기전’이 중요하다는 것을 규명하였다.

중앙대 강효정 교수와 구자욱 책임연구원은 “이번 연구는 전전두엽과 특정 유전자가 장기적인 스트레스로 인한 무쾌감증의 발병에 중요한 역할을 한다는 사실을 밝혀내, 무쾌감증에 대한 이해를 크게 높였다”며 “이번 연구에서 발견한 Syt4 유전자와 뇌 지도망이 향후 새로운 우울증 치료제 개발에 활용될 수 있을 것”이라고 기대했다.

이번 연구에는 한국뇌연구원 김정섭 연구원과 중앙대학교 설시환 연구원이 제1저자로 참여했으며, Nature의 자매지인 ‘Experimental & Molecular Medicine (IF:12.8)’ 최신호에 게재되었다.

- \* (논문명) Synaptotagmin-4는 내측 전두엽 피질에서 뇌유래신경성장인자 신호전달을 통해 만성 스트레스에 대한 무쾌감증을 유도한다 (Synaptotagmin-4 induces anhedonic responses to chronic stress via BDNF signaling in the medial prefrontal cortex)
- \* (저자) 김정섭(제1저자), 설시환(제1저자), 김태은, 이준희, 구자욱(교신저자), 강효정(교신저자)
- \* 한국연구재단 뇌과학 원천기술개발사업(2018M3C7A1024150; 강효정, 구자욱), 개인기초연구사업(2021R1A2C2014123; 강효정), 한국뇌연구원 기관고유 사업(구자욱: 22-BR-04-03, 23-BR-03-06), 신진펠로우지원사업(김정섭: 23-BR-02-17)의 지원으로 수행

담당 부서	정서·인지질환 연구그룹	담당자	책임연구원 구자욱 (053-980-8430)
-------	--------------	-----	--------------------------

**붙임****공동 연구팀 사진**

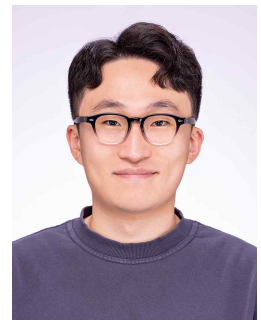
▲ 중앙대학교  
강효정 교수



▲ 한국뇌연구원  
구자욱 책임연구원



▲ 한국뇌연구원  
김정섭 연구원



▲ 중앙대학교  
설시환 연구원

# 1. 연구의 주요 내용

## □ 논문명, 저자정보

논문명	Synaptotagmin-4 induces anhedonic responses to chronic stress via BDNF signaling in the medial prefrontal cortex
저널명	Experimental and Molecular Medicine
저자정보	김정섭(제 1저자), 설시환(제 1저자), 김태은, 이준희, 구자욱(교신저자), 강효정(교신저자)

## □ 논문의 주요 내용

한국뇌연구원(KBRI, 원장 서판길)은 구자욱 박사 연구팀과 중앙대학교의 강효정 교수 연구팀이 협력하여, 예측하기 어려운 복잡한 스트레스로 인한 무쾌감증의 뇌 지도망과 개인별 스트레스 반응에 대한 근본적인 이해를 이끌어 냈으며, 스트레스로 인한 무쾌감증의 개인차에 관련된 유전자 네트워크를 분석하여 분자적 기전을 규명하였다고 밝혔다.

이번 연구결과는 한국연구재단 뇌과학 원천기술개발사업(2018M3C7A1024150; 강효정, 구자욱), 개인기초연구사업(2021R1A2C2014123; 강효정), 한국뇌연구원 기관고유 사업(구자욱: 22-BR-04-03, 23-BR-03-06), 신진펠로우지원사업(김정섭: 23-BR-02-17)의 지원으로 수행되었으며, 질환중심 중개연구 및 분자의학 분야의 저명한 학술지이자 **Nature의 자매지인 Experimental & Molecular Medicine (IF=12.8, JCR 4.8%)에 게재되었다.**

### 1. 연구 배경

- 삶에서 즐거움과 긍정적인 경험을 느끼는 것은 우리의 복잡한 감정과 행동을 이끄는 중요한 부분이다. 모든 사람은 자신만의 취향과 즐겨하는 일에 대한 흥미를 가지고 있다. 그러나 때로는 이 흥미와 관심이 시간이 지남에 따라 사라질 수 있다. 그것은 자연스러운 변화이나, 우울증과 같은 정신질환에서 무쾌감증(anhedonia)이 발생하면 예전의 즐겼던 활동이나 만족, 경험에 대한 관심이 사라져 삶의 색채를 잃고 긍정적인 경험을 느끼기 어려워진다.
- 무쾌감증은 주요 우울장애의 핵심 증상으로, 우울증을 겪는 사람들이 보고하는 낮은 긍정 정서와 연관되어있다. 임상연구에서 보고되는 바에 따르면, 무쾌감증은 전체 우울증 환자의 약 70%에서 나타날 정도로 우울증의 주요 척도라고 할 수 있다. 무쾌감증은 음식 섭취 등 신체적인 즐거움 감소(physical anhedonia)와 사회적인 행동에서 즐거움을 느끼지 못하는 사회적 무쾌감증(social anhedonia)으로 구분되며, 이러한 무쾌감증은 일반적으로 초기 우울증 치료에 반응하지 않으며, 임상적 우울증에서 마지막에 해결되는 증상이다. 무쾌감증은 만성적인 스트레스가 주된 원인으로 알려져 있지만, 스트레스로 인한 우울증 발생과정에서 무쾌감에 관련된 뇌 영역 및 분자적 기전은 여전히 미지의 영역으로 남아있다.
- 본 연구진은 지속적인 정신적 스트레스로 인한 우울증을 유도하고자, 만성 미예측성 스트레스(Chronic unpredictable stress)모델을 구축하였으며, 해당 모델은 무쾌감증에 대한 개인차를 가장 잘 대변할 수 있는 동물 모델임을 증명하였다. 쾌감을 얻는 활동 동안 어떠한 뇌영역이 활성화되는지 조사하였으며, 광유전자 기법을 이용하여, 특정 뇌영역의 활성을 제어하였을 때 무쾌감증이 회복되는지를 확인하였다.
- 더불어 동일한 만성 미예측성 스트레스를 받았음에도 불구하고, 무쾌감증을 보이는 개체와

보이지 않는 개체의 전전두엽 뇌조직을 이용하여, 전사체 분석을 수행함으로써, 장기간의 스트레스에 따른 무쾌감증 발병에 관여하는 유전자 네트워크를 규명하였다.

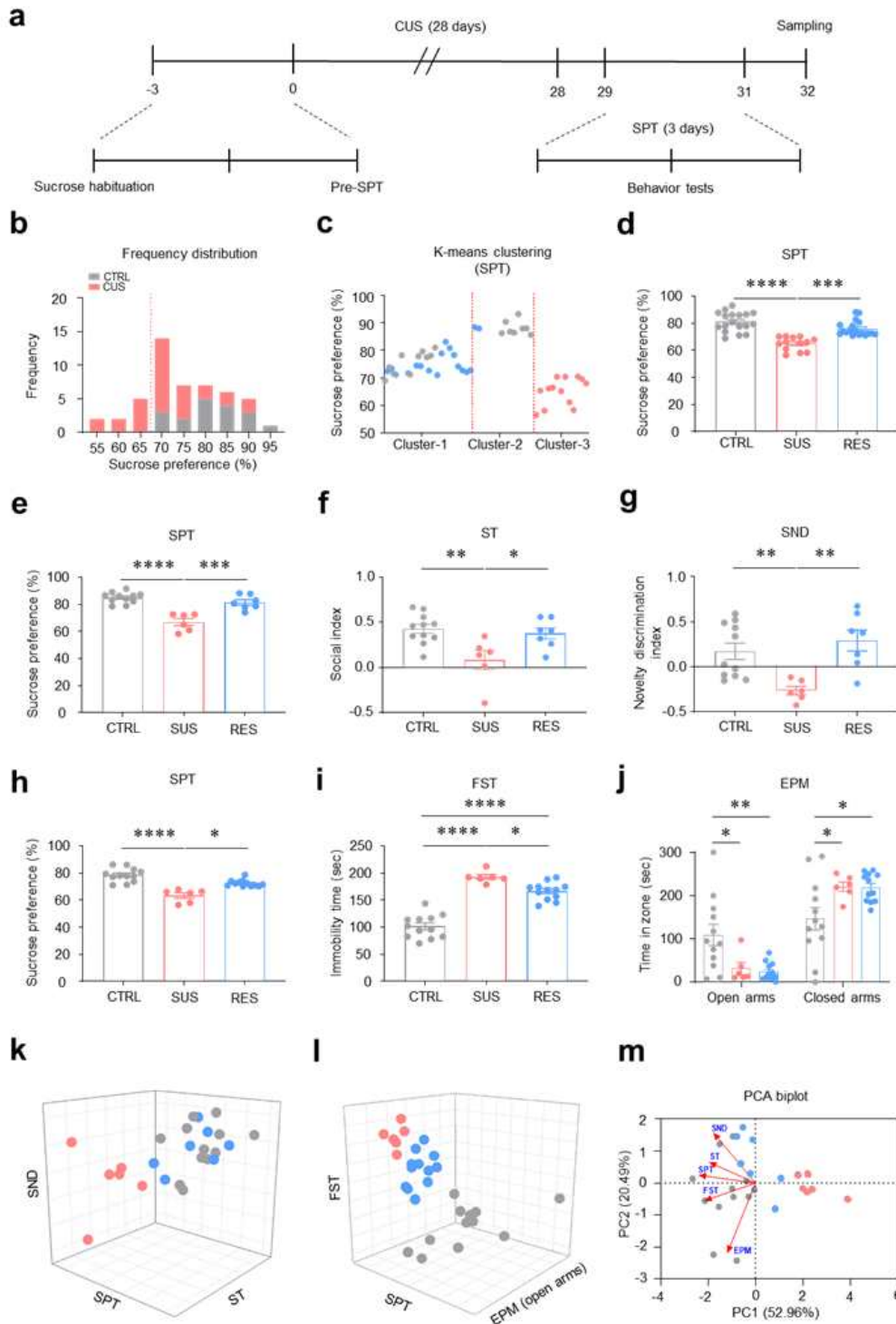
## 2. 연구 내용

- 본 연구팀은 장기간 지속되는 정신적 스트레스를 유발하기 위해 만성 미세측성 스트레스 모델을 사용하였다. 특히, 동물의 행동을 분석하는 데 있어 unsupervised learning(비지도 학습) 알고리즘을 통하여, 스트레스에 따른 무쾌감증의 개인차를 성공적으로 분리하였다.
- 연구팀은 장기간의 정신적 스트레스로 인해 발생한 무쾌감증의 뇌영역을 규명하였으며, 여러 뇌영역 중 전전두엽 (prefrontal cortex)의 활성이 중요한 것을 확인하였다. 극심한 무쾌감증을 보이는 개체에서 전전두엽의 활성을 조절하면 쾌락 추구 행동이 어떻게 바뀌는지 확인하기 위해 설탕물에 대한 쾌감을 보이지 않는 개체에게 광유전자학 기법을 이용해 전전두엽을 활성화시킨 결과, 해당 개체는 설탕물에 대한 쾌감을 얻어 이전보다 설탕물을 선호하게 되는 것을 확인하여 전전두엽의 활성이 무쾌감증에 중요함을 증명하였다.
- 더불어 연구팀은 스트레스를 겪지 않은 대조군과, 장기간 스트레스를 받아 무쾌감증이 발생한 개체와 그렇지 않은 개체들의 전전두엽에서 전사체 분석을 통해 스트레스에 따른 무쾌감증 형성에 관여하는 유전자들의 네트워크를 조사하였다. 그 결과, Synaptotagmin-4 (*Syt4*) 유전자가 무쾌감증상을 보이는 개체들에서 발현이 증가하는 유전자들 중 가장 중심이 되는 허브임을 발견하였다.
- *Syt4*의 발현 정도가 무쾌감증을 야기하는지 확인하기 위해 전전두엽에서 *Syt4* 유전자를 과발현시킨 이후, 기존 모델에서 28일간 지속되는 스트레스를 7일로 단축해보았다. 일주일간의 스트레스는 대조군 개체들에게 무쾌감증 및 우울증상을 야기하지 않았으나, *Syt4*가 전전두엽에서 과발현되어있는 개체는 심각한 무쾌감증상을 보이는 것을 확인하였다. 또한 *Syt4*의 억제제는 28일간의 스트레스에도 무쾌감증 및 우울증상의 발현을 억제하는 것을 확인하였다.
- *Syt4*는 선행 연구결과 다양한 신경영양물질과 신경펩타이드의 분비와 수송을 중재함으로써 시냅스와 회로 기능을 조절한다고 알려져 있었다. 본 연구에서는 *Syt4*의 과발현이 어떠한 물질을 조절하는지 확인하고자, *Syt4*가 과발현된 조직에서 면역염색기법을 이용해 조사하였다. 결과적으로 *Syt4*는 뇌유래신경성장인자(BDNF)를 부정적으로 조절하는 것을 발견하였다. 실제로 *Syt4*의 과발현은 BDNF의 방출을 억제하였으며, 이를 통해 무쾌감증 형성에 *Syt4*-BDNF 하위 조절기전이 중요함을 증명하였다.

## 3. 연구 성과 및 기대효과

- 전전두엽의 중요성 규명: 연구를 통해 전전두엽이 장기적인 정신적 스트레스에서 중요한 역할을 하는 것을 밝힘
- 무쾌감증에 관련된 유전자의 규명: 개인별 무쾌감증에서 특정 유전자의 역할을 규명함으로써 뇌 영역과 쾌감증상의 개인차에 대한 신경생물학적 이해를 높였음
- *Syt4* 유전자의 새로운 신약 후보: *Syt4* 유전자가 무쾌감증에 관련된 우울증의 신약 후보로 간주되며, 향후 이에 대한 개발 가능성이 기대됨

## 2. 연구내용 그림 설명



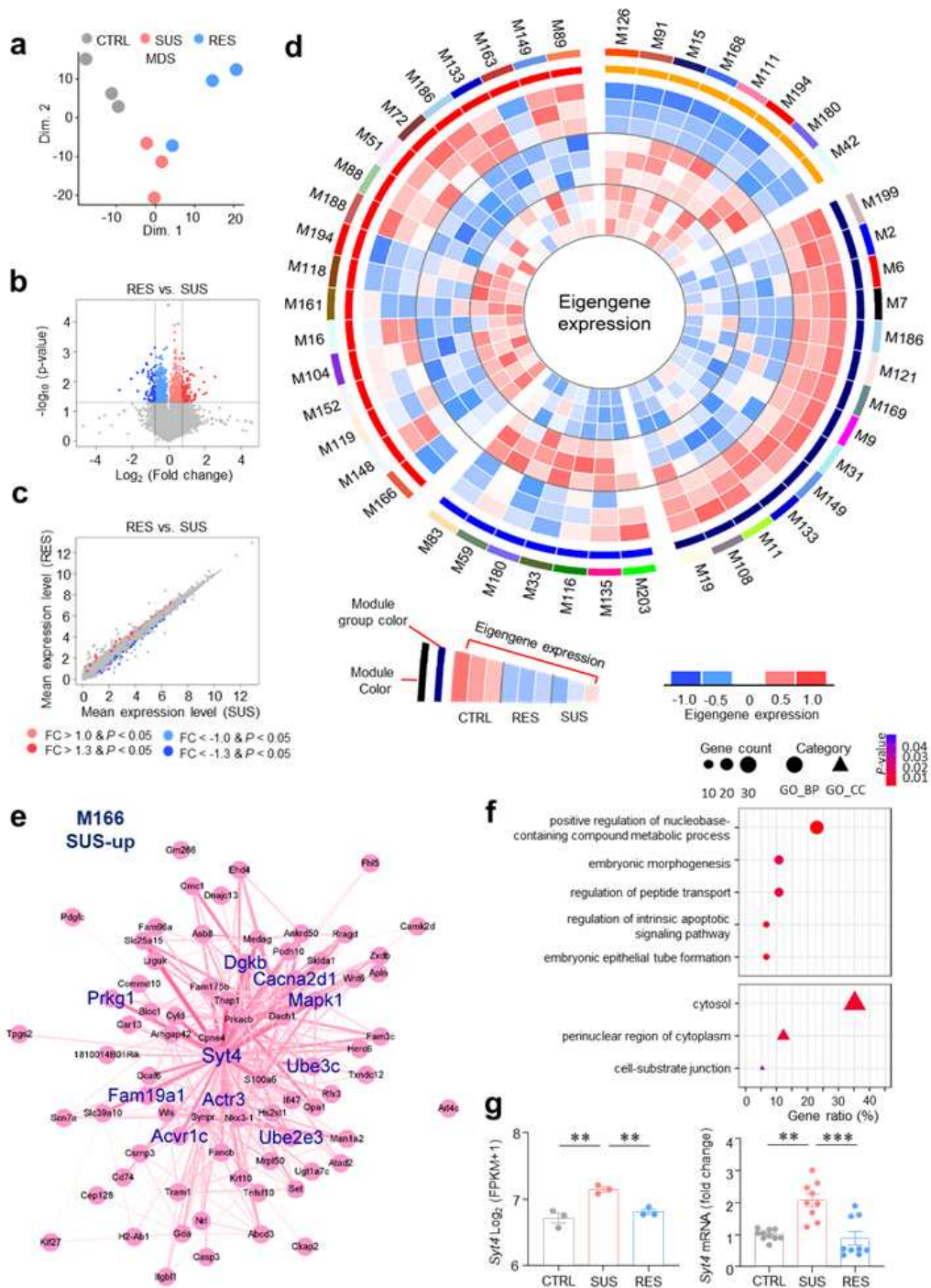
[그림 1] 만성 미예측성 스트레스로 인한 행동 표현형에 따른 하위 집단의 분류

비지도 학습 알고리즘을 활용하여 만성 미예측성 스트레스를 받은 개체들을 행동 특성에 따라 하위 그룹으로 분류함 (a-d).

스트레스로 인하여 무쾌감증을 보이는 개체는 사회적인 만남을 선호하지 않으며 새로운 만남을 극도로 비선호 하였으나, 무쾌감증을 보이지 않는 개체는 스트레스를 받지 않은 대조군과 유사한 선호도를 보였음 (e-g).

반면 절망감과 불안증은 무쾌감증의 유무와 관계없이 만성 미예측성 스트레스에 의해 증가함 (i-j).

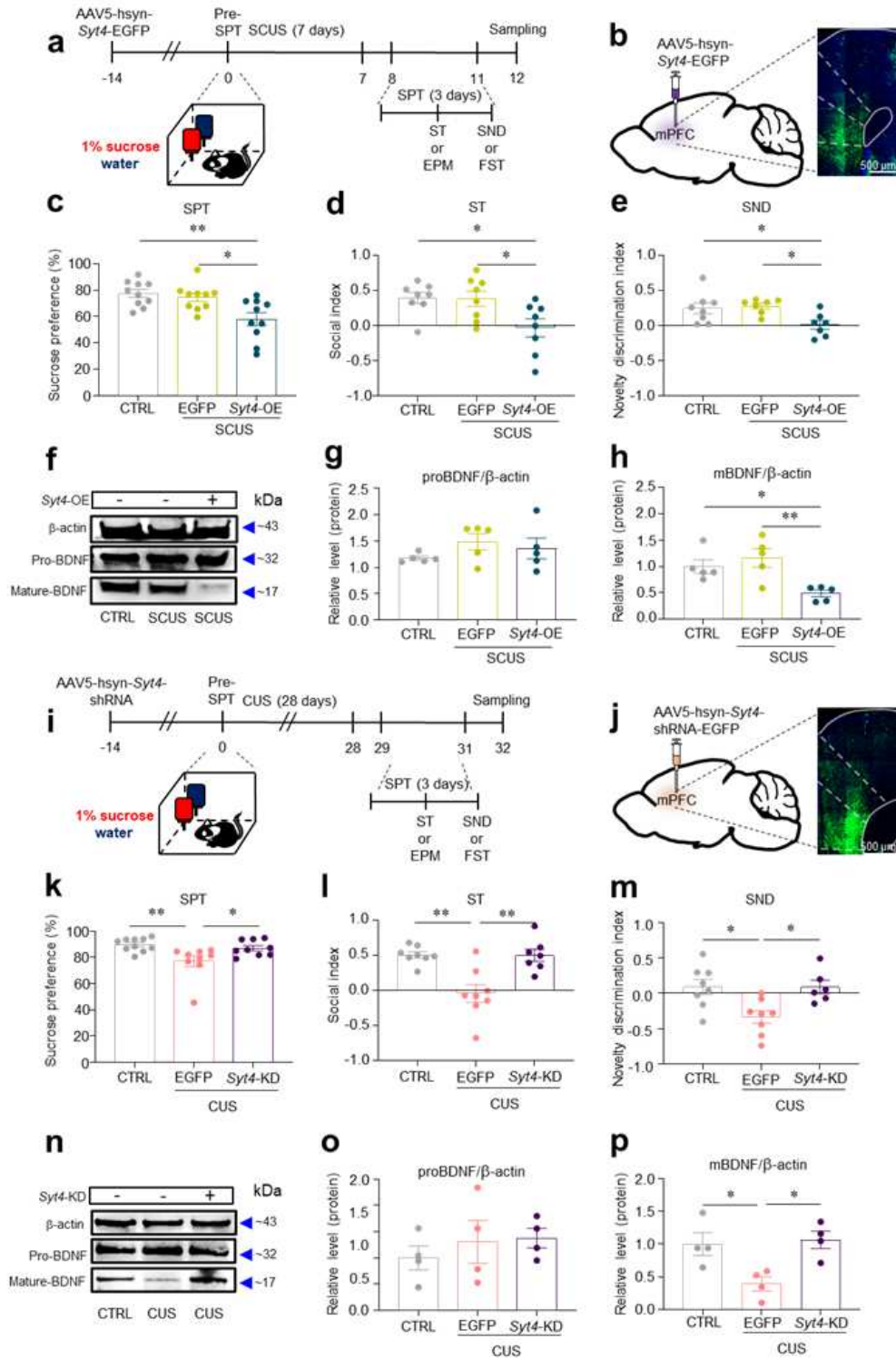




[그림 2] 만성 미예측성 스트레스로 인한 행동 표현형에 따른 유전자 네트워크 분석

만성 미예측성 스트레스로 인한 행동 변화를 연구하기 위해 무쾌감증을 보이는 개체와 그렇지 않는 개체의 뇌 조직에서 유전자의 발현을 비교함 (a-c).

RNA-sequencing을 통해 유전자 발현 패턴을 파악하고, 이를 네트워크로 시각화하여 관련성을 분석하였음(d). 이를 통해 Syt4 유전자가 무쾌감증을 보이는 개체에서 가장 중요한 유전자로 나타났으며 (e-f), 특히 무쾌감증을 보이는 개체에서만 Syt4 유전자의 발현이 증가하였음 (g).



[그림 3] 전전두엽에서 *Syt4* 발현 조절에 따른 무쾌감 및 우울증상 변화 확인

7일간의 짧은 기간의 스트레스는 대조군에서 무쾌감증을 유발하지 않았지만, *Syt4*가 전전두엽에서 과발현된 경우에는 짧은 스트레스 노출만으로도 심한 무쾌감증이 나타남 (a-h), 반면 장기간의 스트레스에도 전전두엽 내 *Syt4*의 발현이 억제되면 무쾌감증 및 우울증상이 나타나지 않음 (i-p)



## Chronic Unpredictable Stress

