

코카인의 신경행동 기형특성 (Neurobehavioral Teratology of cocaine)

김 동 구
연세의대 약리학교실

코카인은 열대지방에 광범위하게 분포되어 있는 Erythroxyton나무의 잎에 존재하고 있는 알칼로이드이다. 1536년 Pizarro가 스페인 침공을 마친후 귀국하면서 유럽에 소개되었으며 Alfred Niemann에 의해서 1853년 처음으로 코카잎에서 추출되었고 "cocaine"이라고 명명되었다. 코카인은 황홀감을 일으킬 뿐 아니라 감기, 피부병, 천식, 류마치즘, 후두염 및 치통에도 효과가 좋다고 알려졌었고 국소마취효능이 좋아 아직까지도 안과 영역에서 가끔 사용되고 있다. 그러나 코카인은 인류가 알고 있는 물질중 가장 강화(reinforcement)효과가 강한 물질이기에 현재 법적으로 그 사용이 국소마취제 이외에는 금지되어 있으나 황홀감을 얻기위한 불법적인 사용이 크게 늘어 있는 형편이다.

젊은층에서 코카인 남용이 많고 특히 임신여성이 복용했을때 수동적으로 노출될수 밖에 없는 태아가 문제가 된다. 가시적인 체성기형(somatic teratogenesis)은 없으나 발생시사건으로 인한 뇌기능 장애에 동반된 행동이상이 평생을 지속하는 경우가 종종 보고되고 있고 이를 신경행동기형(neurobehavioral teratogenesis)이라 할수 있다. (Werboff 및 Gottlieb, 1963). 따라서 본 실험에서는 쥐를 실험동물로 하여 코카인의 발생전 노출이 발생후 지속하는 행동장애를 유발할수 있는가를 검색하고, 이를 예방하고 있는 방법을 5-HT(serotonin)수용체를 중심으로 약리학적으로 모색하였다.

1. 코카인의 태내노출로 인한 생후 행동변이

임신한 쥐를 임신령(GD) 14-20일동안(15mg or 45mg/kg x 3 per day) 또는 GD19에 (15mg, 45mg or 75mg/kg x 3 per day) 코카인을 위내 주입으로 투여하였다. 이때 현저한 이환율이나 사망율은 관찰되지 않았다. 이유시기에 시행한 뇌 부위별 아민성 신경전달물질 함량 측정에서 dopamine과 homovanillic acid(HVA)가 몇몇 부위에서 감소되었다. 신경행동학적 검색은 autoshaping과 progressive fixed ratio 검사로서 시행하였으며, 성장초기와 성장후기로 나누어 검색하였다. 성장초기에는 행동이상을 거의

발견할수 없었으나 성장후기에는 의미있는 행동이상을 관찰할수 있었다. 즉, autoshaping의 학습장애가 출생전 15mg/kg-GD14-20군에서, progressive fixed ratio 검사의 이상소견이 45mg/kg-GD19군에서 관찰 되었다. 이러한 행동이상 소견이 코카인이 태아에 직접 작용한 결과인가를 알아보기 위하여 닭의 발생중인 알을 이용하여 검색하였다. 발생 19일째 되는 날에 코카인을 알에 주입한 결과 조건화 (conditioned, detour learning) 또는 비조건화(unconditioned, distress vocalization) 행동에서 이상소견을 발견할 수 있었다.

이상의 결과는 코카인의 출생전 노출은 출생후 지속되는 학습, 또는 다른 유형의 신경행동학적장애를 유발하며, 젊은 시기의 왕성한 보상작용으로 표출되지 않던 경한 뇌기능 장애가 노화(aging)로서 폭로(unmask) 될수 있음을 나타내었다.

2. 코카인의 신경행동기형 작용과 5-HT의 관련성

코카인의 독성은 신경전달물질의 활성을 변동시킴으로 발현된다고 믿어지고 있다. 즉 코카인에 의해 재섭취과정이 억압되는 norepinephrine, dopamine 및 5-HT system이 일차적인 대상이라 할수 있다. (Blackburn등, 1967; Horn등, 1974; Ritz 등, 1987; Taube등, 1975). 이러한 사고방식을 적용하면 위에서 언급한 신경전달물질의 활성을 억압 또는 봉쇄한다면 코카인의 독성을 줄일수 있겠으나, 이방면의 연구는 드물고 어느 신경전달물질이 어떠한 독성 발현에 기여하는가에 대해서는 아직 알려진 바가 없는 형편이다. 본연구자는 코카인의 금성효과가 아편계약물의 금단증상과 비슷한 점을 착안하여, 심한 부작용이 없으면서 금단증상에 대하여 예방효과가 있는 약물의 코카인 독성예방 효과를 5-HT system을 중심으로 검증하고자 하였다.

자체로는 행동변동을 야기시키지 않는 용량의 mainserin, ketanserine 및 pirenperone투여가 naloxone으로 유도된 아편계약물의 금단증상(Neal 및 Sparber, 1986a, b)뿐 아니라 3-isobutyl-1-methylxanthine(IBMx)로 유도된 유사-아편계약물 금단증상(quasi-opiate withdrawal)으로 인한 행동억압을 호전시킴이 알려져 있다. (Kleven 및 Sparber, 1989). 또한 유사-아편계약물 금단증상을 경험한 신생쥐는 성장한후 학습능력의 저하가 관찰되는데, mainserin은 이러한 만발성 독작용을 효과적으로 봉쇄한다고 한다. (Neal 등, 1991).

더 나아가, 5-HT는 발생초기의 신경세포분화 및 성장에 중요한 역할을 하며 (Lauder등, 1981) 발생후기에는 자극수축을 일으켜 태반의 허혈로 인한 태아의 사망 또는 유산을 야기시킬수 있다고 한다. (Robson 및 Sullivan, 1966). 최근 5-HT₂/5-HT_{1c}

수용체 봉쇄제인 ritanserin이 5-HT₂/5-HT_{1c} 수용체 효현제인 1-(2,5-dimethoxy-4-iodophenyl)-2-aminopropane(DOI)의 발생 후기 투여로 야기된 부화율 감소와 제탈장(umbilical hernia)을 방지함이 닭의 발생중인 태아에서 관찰되었다.(Berra 등,1992). 이러한 결과는 5-HT₂/5-HT_{1c} 수용체 활성이 과다하게 증대된 5-HT 기능 발현에 관계됨을 시사한다.

생체의 실험으로는 코카인이 5-HT transporter에 친화성이 가장 높다고 한다.(Ritz등,1987). 보고된 5-HT transporter에 대한 Ki치는 norepinephrine 및 dopamine의 transporter에대한 Ki치보다 5내지 10배 가량 높다.

또 다른 5-HT /5-HT 수용체 봉쇄제의 유익한 성질은 특이한 수용체조절기능에 있다. 일반적으로 수용체 봉쇄제의 처치는 그 수용체의 upregulation 이나 supersensitivity를 초래하나, 5-HT /5-HT 수용체 봉쇄제 처치는 이상하게도 down-regulation 또는 sensitivity 감소를 나타낸다.(Sander-Bush,1990). 이러한 특이한 성질은 수용체 봉쇄제 투여후 일반적으로 나타날수 있는 억압된 기능의 반동성 향진이 없을 것을 예견한다.

위에 기술한 5-HT₂/5-HT_{1c}수용체 봉쇄제의 코카인 독성예방에 대한 가능성을 기초로 하여 본실험에서는 닭태아에 대한 DOI의 독성을 예방하는 용량의 ritanserin을 사용하여,코카인의 닭태아 운동성저하 및 부화율 감소 효과에 대한 ritanserin의효능을 검색하였다.

3.코카인의 발생독성에 대한 ritanserin의 효과

Ritanserin은 강력하고 오래 그 효과가 지속되는 약물이나 5-HT₂/5-HT_{1c}수용체뿐만 아니라 histamine-H₁, adrenergic α₁ 및 dopamine-D₂ 수용체 에도 결합하는 특성을 지니고 있다.(Leysen 등, 1985)따라서 5-HT₂/5-HT_{1c}수용체에 대한 특이효과를 얻기위하여 ritanserin투여 16시간 후에 코카인을 처치하였다. 이 기간동안 5-HT₂/5-HT_{1c}수용체 이외의 결합은 소실되고 5-HT₂/5-HT_{1c} 수용체와의 결합은 50%이상 24시간 이후까지 지속되기 때문이다.(Leysen 등,1985)

코카인22.5mg 또는 67.5mg/kg egg를 발생 18일째 되는날 알에 주입한 결과,태아의 자발운동이 주입직후 감소하였고 부화율이 감소하였다.코카인 처치 16시간전 ritanserin (0.4mg/kg egg)투여로 코카인에 의한 운동감소 및 부화율 감소가 호전되어 ritanserin의 코카인 발생독성 예방효과를 확인할 수 있었다. 이러한 ritanserin의 효과가 5-HT₂/5-HT_{1c}수용체를 경유하여 나타나는지를 알아보기위하여 [³H]

ketanserin결합실험을 시행하였다. 포화가능하고 특이한 [³H] ketanserin결합을 발생 18일의 태아 뇌에서 발견할수 있었고, 뇌조직 채취 16시간전 ritanserin처치는 [³H] ketanserin의 친화도를 변동시키지 않으면서 Bmax치를 50% 감소시켜, 발생18일의 알에 주입한 ritanserin은 흡수되어 태아에 분포되고 뇌에 도달하여 5-HT₂/5-HT_{1c} 수용체에 결합하므로 그작용을 나타냄을 알수 있었다.

이러한 결과로 보아 코카인의 발생후기 독성은 5-HT₂/5-HT_{1c} 수용체를 활성화킴이 주된 기전이며, 이수용체의 봉쇄제인 ritanserin은 코카인의 이러한 발생독성을 경감 시킴을 알수 있었다. 또한 본실험형태의 연구를 통하여 현재까지 알려지지않고 있던 질병의 병태생리를 밝혀 부작용이 적은 기존의 약물을 이용하여 질병의 예방 및 치료를 도모함은, 질병정복을 위하여 우선적으로 중요한 신약개발과 아울러 매우 중요하다고 하겠다.