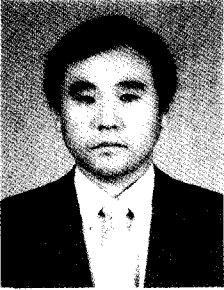


## 동 · 물 · 학 · 논 · 단

## 포유류 전뇌 기저부의 신경성장인자 수용체



정영화

- 1962~1966 고려대학교 생물학과 (이학사)  
 1970~1972 고려대학교 대학원 동물학전공 (이학석사)  
 1974~1978 가톨릭대학 대학원 해부조직학전공 (의학박사)  
 1970~1980 가톨릭대학 의학부 생물학교실 (조교수)  
 1980~1982 Max-Planck-Institute for Brain Research (연구원)  
 1990~1991 Harvard Medical School, Department of Neurology (Research fellow)  
 1982~현재 한림대학교 생물학과 (교수)

신경성장인자 (nerve growth factor, NGF)는 포유류의 발생동안 신경세포의 발생과 분화에 관여하며 (Levi-Montalcini and Angeletti, 1968; Thoenen and Barde, 1980; Johnson *et al.*, 1986; Whittemore and Seiger, 1987), 성체에서는 중추신경계와 말초신경계에서 신경세포의 생존과 성숙에 중요한 기능을 수행한다 (Kenneth *et al.*, 1990). 또한, 이 NGF는 포유류 전뇌 기저부에 존재하는 콜린성 신경원 (cholinergic neuron)과 밀접한 관계를 갖는다 (Piro and Cuello, 1990). 이러한 NGF는 신경세포에 대한 표적세포에서 형성되어 신경세포의 원형질막에 위치한 신경성장인자 수용체 (NGF receptor, NGFr)와 결합하여 (Richardson *et al.*, 1986; Taniuchi *et al.*, 1986; Johnson *et al.*, 1987; Raivich and Kreutzberg, 1987; Yip and Johnson, 1987) NGF-NGFr 복합체를 이루어 리소솜 (ly-

sosome)를 통하여 세포내로 들어오고 (Heumann *et al.*, 1984), 신경돌기에서 형성된 이 복합체는 역행성으로 세포체내로 운반되며 (Palmatier *et al.*, 1984; Taniuch and Johnson, 1985; Johnson *et al.*, 1987), 신경세포내로 들어온 이 NGF은 신경세포의 성장과 분화에 중요한 기능을 수행한다.

이 NGFr은 신경세포내에서 높고 (Richardson *et al.*, 1986; Raivich and Kreutzberg, 1987), 낮은 (Chandler *et al.*, 1984) 친화성 형태로 합성되는데 (Yankner and Shooter, 1982; Green and Greene, 1986; Meakin and Shooter, 1990), 이는 조면소포체에서 이루어지며, 골지체에서 농축되고, 다소포성소체 (multivesicular body)를 통하여 세포체 및 수상돌기의 원형질막에 위치하게 된다 (정, 1993; 정 등, 1993, 1994).

NGFr 면역반응성은 흰쥐에서 배 발생 15일에 처음으로 나타나며 (Yan and Johnson, 1988), 출생전·후에 NGFr 면역반응 신경세포들은 전뇌 기저부에 출현하여 분화된다 (Yan and Johnson, 1987; Eckenstein, 1988; Koh and Higgins, 1991; 정 등, 1993). 특히 흰쥐 성체의 전뇌 기저부에 있는 핵들, 즉 내측중격핵 (medial septal nucleus), 수직 및 수평 대각 Broca대 (vertical and horizontal diagonal bands of Broca), 거대세포 시삭앞핵 (magnocellular preoptic nucleus), Meynert기저핵 그리고 복부담창구 (ventral pallidum) 등에서 NGFr 면역반응 신경세포들이 다수 분포한다 (Kiss *et al.*, 1988; Piro and Cuello, 1990; 정, 1993).

면역조직화학적 방법으로 관찰한 결과에 의하면 흰쥐 출생후 여러 발생단계에서 전뇌 기저부의 여러 핵들내 NGFr 면역반응 신경세포들의 분포, 세포형 및 그 출현을 그리고 세포체 크기의 변화를 보인다 (정 등, 1993, 1994).

즉, NGFr 면역반응 신경세포는 형태학적 특징인 세포체의 모양과 장·단축의 비를 기준으로 6가지 형, 즉 1) 원형, 2) 난형, 3) 세장형, 4) 방추형, 5) 삼각형 그리고 6) 다각형세포로 구분된다. 원형, 난형 및 세장형세포는 출생후 0일에서 높은 출현율을 보이나, 발생이 진행되면서 점차 감소하여 성체에서는 낮은 출현율을 보인다. 반면, 방추형, 삼각형 및 다각형세포는 출생후 0일에서 낮은 출현율을 보이나, 발생이 진행되면서 지속적으로 증가하여 성체에서는 높은 출현율을 보인다. 모든 핵들에서 NGFr 면역반응 신경세포체의 부피는 출생후 0일에 759~1,642  $\mu\text{m}^3$ 로 제일 작으며, 수직 대각 Broca대와 복부담창구에서는 출생후 14일에 각각 5,107과 7,385  $\mu\text{m}^3$ , 그리고 내측중격핵, 수평 대각 Broca대, 거대세포 시삭전핵 및 Meynert기저핵에서는 출생후 21일에 각각 4,705, 6,061, 6,412, 6,755  $\mu\text{m}^3$ 로 최대치를 보인다. 그 후 성체로 되면서 모든 핵에서 1,893~3,464  $\mu\text{m}^3$ 로 다시 감소한다. 대체적으로 삼각형세포체의 부피가 제일 크고, 방추형세포체의 부피가 제일 작다.

또한, 전자현미경을 이용한 면역세포화학적 방법으로 신경세포내에서 NGFr의 소재에 관하여 Kiss 등 (1988)과 Kiss와 Patel (1989)들은 NGFr에 대한 면역반응 생성물이 흰쥐의 전뇌 기저핵들과 신신초체의 신경세포에서 수상돌기 뿐만 아니라 세포체에서 소포체, 골지체 그리고 세포막의 안쪽 세포면과 연관되며 강하게 염색되는 과립으로서 존재한다고 하였으나, 몇몇 연구자들 (Clark *et al.*, 1990; Meinecke and Rakic, 1990; Spoerri and Roisen, 1990; Kawaja and Gage, 1991)은 단지 세포체와 수상돌기의 원형질막에 NGFr이 존재한다고 보고하였다. 최근 정 (1993)과 정 등 (1993, 1994)은 흰쥐 성체의 전뇌 기저부 핵들에서 NGFr 면역반응 신경세포들의 세포소기관들, 즉 조면소포체 (rough endoplasmic reticulum), 골지체, 다소포성소체 그리고 세포체 원형질막에서 NGFr 면역반응을 확인하였다.

위와 같은 사실들로 미루어 NGFr은 표적세포에서 형성된 NGF와 복합체를 이루어 NGF를 신경세포 내부로 드러오게 하여 NGF에 의한 신

경세포의 분화에 중요한 기능을 담당할 뿐만 아니라 분화된 신경세포에서는 신경세포의 생존과 성숙에 중요한 요소로 작용한다. NGFr 항체에 의하여 면역반응을 보이는 이 NGFr 면역반응 신경세포들은 흰쥐에서 출생후 전뇌 기저부의 여러 핵들에서 출현하며, 그후 발생이 진행됨에 따라 분화된다. 발생초기에는 NGFr 면역반응을 보이는 원형, 난원형 및 세장형세포들의 출현율이 높지만, 발생후기에는 방추형, 삼각형 및 다각형세포들의 출현율이 높다. 이 세포들의 세포체 크기는 출생후 14일과 21일사이, 즉 17일 경에 최대치를 보이며, 그후 점차 신경세포의 분화 극대화로 그 크기는 감소하는 것으로 생각된다. NGFr 면역반응 신경세포내에서의 NGFr은 발생초기에는 원형질막에, 발생후기에는 원형질막보다는 조면소포체, 골지체 및 다소포성소체에 주로 분포하는 것으로 생각된다.

### 참 고 문 헌

- Chandler, C.E., M. Parsons, M. Hosang, and E.M. Shooter, 1984. A monoclonal antibody modulates the interaction of nerve growth factor with PC12 cells. *J. Biol. Chem.* 259:6882-6889.
- 鄭英和, 1993. 흰쥐 전뇌 기저부 핵의 신경세포와 신경성장인자 수용체에 대한 면역세포화학적 연구. *동학지* 36:245-263.
- 鄭英和·洪永鎬·申譜澈, 1993. 출생후 발생에 따른 흰쥐 전뇌 기저부 Meynert 기저핵에서의 신경성장인자 수용체에 대한 면역세포화학적 연구. *동학지* 36:562-579.
- 鄭英和·洪永鎬·高燦永, 1994. 출생후 발생단계와 성체의 흰쥐 전뇌 기저부 여러 핵들에서 신경성장인자 수용체에 대한 면역조직화학적 연구. *동학지* 37:385-408.
- Clark, H.B., Q. Yan, E.M. Johnson, and W. F. Hickey, 1990. NGF receptor expression in the rat circumventricular organs (CVO). *Society for Neuroscience Abstracts* 16:821.
- Eckenstein, F., 1988. Transient expression of NGF-receptor-like immunoreactivity in post-

- natal rat brain and spinal cord. *Brain Res.* 446:149-154.
- Green, S.H. and L.A. Greene, 1986. A single Mr=103,000 125-I- $\beta$ -nerve growth factor-affinity labeled species represents both the low and high affinity forms of the nerve growth factor receptor. *J. Cell Biol.* 33: 419-435.
- Heumann, R., M. Schwab, R. Merkl, and H. Theonen, 1984. Nerve growth factor-mediated induction of choline acetyltransferase in PC12 cells: evaluation of the site of action of nerve growth factor and the involvement of lysosomal degradation products of nerve growth factor. *J. Neurosci.* 4:3039-3050.
- Johnson, E.M., K.M. Rich, and H.K. Yip, 1986. The role of NGF in sensory neurons *in vivo*. *Trends Neurosci.* 9:33-37.
- Johnson, E.M., M. Taniuchi, H.B. Clark, J. E. Springer, S. Koh, M.W. Tayrien, and R. Loy, 1987. Demonstration of the retrograde transport of nerve growth factor receptor in the peripheral and central nervous system. *J. Neurosci.* 7:923-929.
- Kawaja, M.D. and F.H. Gage, 1991. Nerve growth factor receptor immunoreactivity in the rat septohippocampal pathway: A light and electron microscope investigation. *J. Comp. Neurol.* 307:517-529.
- Kenneth, G.R., P.A. Osborne, R.E. Schmidt, E.M. Johnson Jr., and W.D. Snider, 1990. Nerve growth factor regulates sympathetic ganglion cell morphology and survival in the adult mouse. *J. Neurosci.* 10:2412-2419.
- Kiss, J. and A.J. Patel, 1989. Characterization of neurons containing nerve growth factor receptors in the rats neostriatum. *Neurosci. Lett.* 105:251-256.
- Kiss, J., J. McGovern, and A.J. Patel, 1988. Immunohistochemical localization of cells containing nerve growth factor receptors in the different regions of the adult rat fore-brain. *Neuroscience* 27:731-748.
- Koh, S.K. and G.A. Higgins, 1991. Differential regulation of the low-affinity nerve growth factor receptor during postnatal development of the rat brain. *J. Comp. Neurol.* 313:494-508.
- Levi-Montalcini, R. and P.U. Angeletti, 1968. Nerve growth factor. *Physiol. Rev.* 48:534-567.
- Meakin, S.O. and E.M. Shooter, 1990. Characterization of the high affinity nerve growth factor. *Society for Neuroscience Abstracts* 16:480.
- Meinecke, D.L. and P. Rakic, 1990. Nerve growth factor receptor immunoreactivity in the visual cortex of embryonic Rhesus monkeys. *Society for Neuroscience Abstracts* 16 :482.
- Palmatier, M.A., B.K. Hartman, and E.M. Johnson, 1984. Demonstration of retrogradely transported endogenous nerve growth factor in axons of sympathetic neurons. *J. Neurosci.* 4:751-756.
- Piolo, E.P. and A.C. Cuellar, 1990. Distribution of nerve growth factor receptor-like immunoreactivity in the adult rat central nervous system. Effect of colchicine and correlation with the cholinergic system-I. Forebrain. *Neuroscience* 34:57-87.
- Raivich, G. and G.W. Kreutzberg, 1987. The localization and distribution of high affinity  $\beta$ -nerve growth factor binding sites in the central nervous system of the adult rat. A light microscopic autoradiographic study using [<sup>125</sup>I] $\beta$ -nerve growth factor. *Neuroscience* 20:23-36.
- Richardson, P.M., V.M.K. Verge Issa, and R.J. Riopell, 1986. Distribution of neuronal receptors for nerve growth factor in the rat. *J. Neurosci.* 6:2312-2321.
- Spoerri, P.E. and F.L. Roisen, 1990. The

- role of cytoskeletal organelle in regulating surface distribution of nerve growth factor receptors. *Society for Neuroscience Abstracts* 16:990.
- Taniuchi, M. and E.M. Johnson, 1985. Characterization of the binding properties and retrograde axonal transport of a monoclonal antibody directed against the rat nerve growth factor receptor. *J. Cell Biol.* 101:1100-1106.
- Taniuchi, M., J.B. Schweitzer, and E.M. Johnson, 1986. Nerve growth factor receptor molecules in rat brain. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 83:1950-1954.
- Thoenen, H. and Y.-A. Barde, 1980. Physiology of nerve growth factor. *Physiol. Rev.* 60:1284-1335.
- Whittemore, S.R. and Å. Seiger, 1987. The expression localization and functional significance of  $\beta$ -nerve growth factor in the central nervous system. *Brain Res. Rev.* 12:439-464.
- Yan, Q. and E.M. Johnson, 1987. A quantitative study of the developmental expression of nerve growth factor (NGF) receptor in rats. *Dev. Biol.* 121:139-148.
- Yan, Q. and E.M. Johnson, 1988. An immunohistochemical study of the nerve growth factor receptor in developing rats. *J. Neurosci.* 8:3481-3498.
- Yankner, B.A. and E.N. Shooter, 1982. The Biology and mechanism of action of nerve growth factor. *Ann. Rev. Biochem.* 51:845-868.
- Yip, H.K. and E.M. Johnson, 1987. Nerve growth factor receptors in rat spinal cord: an autoradiographic and immunohistochemical study. *Neuroscience* 22:267-279.