

일측성선조체의 6-OHDA손상 후 도파민효능약물 투여로 발현된 회전운동의 특성

이순철 · 문민선 · 이수정 · 유 민* · 윤철호** · 유관희***

충남대학교 약학대학 약학과, *계명대학교 자연과학대학 생물학과,
배재대학교 이공대학 생화학과, *충남대학교 자연과학대학 생물학과

(1997년 4월 2일 접수)

The Characteristics of Circling Behavior Induced by Dopamine Agonists Following Treatment with 6-OHDA to Unilaterally into Left Stratum in Rats.

Soon-Chul Lee, Min-Seon Mun, Soo-Jung Lee, Min Yoo*,
Chul-Ho Yun** and Kwan-Hee You***

Department of Pharmacy, Chungnam National University, Taejon 305-764, Korea.

**Department of Biology, Keimyung University, Taegu 704-735, Korea.*

***Department of Biochemistry PaiChai University, Taejon 302-735, Korea.*

****Department of Biology, Chungnam National University, Taejon 305-764, Korea*

(Received April 2, 1997)

Abstract : The present study examined the characteristics of behavior induced by dopamine agonists following treatment with 6-hydroxydopamine(6-OHDA) unilaterally into left striatum in rats. 6-OHDA was administered at doses of 8,16 and 24 $\mu\text{g}/2 \mu\text{l}$ (in 0.1% ascorbic acid) into dopaminergic neurons in left striatum of 7 weeks old rat under anesthetic. Locomotor activity was significantly decreased at 1 week following 6-OHDA-administration in 7 weeks old rats. The contralateral circling behavior was induced by apomorphine(5 mg/kg, i.p.) after 1 week following 6-OHDA(24 $\mu\text{g}/2 \mu\text{l}$) treatment, and was further increased by repeated administration of apomorphine at 2, 3 and 4 weeks. The contralateral circling behavior was also induced by lisuride and l-dopa in a dose dependent manner, but not by SK & F 82526 in 7 weeks old rats treated with 6-OHDA. The contralateral circling behavior was significantly higher in 21 weeks old rats but significantly lower in 35 weeks old rats when compared with 7 weeks old rats. The contralateral circling behavior induced by apomorphine did not differ significantly in 7 and 35 weeks old male and female rats. These results suggest that 6-OHDA treatment into left striatum causes remarkable destruction of intrastriatal dopaminergic neurons leading to dopaminergic receptor supersensitivity. Thus, the contralateral circling behavior induced by apomorphine may be used as indicator for neurodegenerative diseases.

Key words : 6-OHDA, striatum, apomorphine, circling behavior, supersensitivity, dopamine.

서 론

파킨슨씨질환(Parkinson's disease : PD)은 진전(tremor), 근강직(muscular rigidity), 운동개시곤란

및 자세반사의 소실 등 basal ganglia에서 발생하는 진행성이며 퇴행성신경질환으로 선조체도파민의 함량이 지속적으로 현저하게 감소하며 통계학적으로 55세이후 연령의 1%에서 PD의 증후가 발견되는 점

에서 고령화 인구의 증가와 함께 중요한 사회문제로 부각되고 있다.^{1,2)} 인간의 PD에 적절한 동물모델은 아직 확립되어 있지 않으나 MPTP로 처리된 원숭이 모델이^{3,4)} PD치료제 개발의 유용한 모델로써 이용되고 있는 실정이다. MPTP는 경피흡수가 매우 용이하여 실험동물에서 뿐만아니라 연구자도 PD에 노출될 위험이 높으며 MPTP는 세포체를 파괴하는 약물⁵⁾로 중뇌의 흑질에 투여시 도파민세포체가 파괴되고 그 결과 말단부위인 선조체의 도파민함량의 현저한 감소를 유발하게 된다. 그러나 중뇌의 흑질(substantia nigra)과 복측피개 (ventral tegmentum)의 도파민세포체 부위의 경계는 엄격히 분리되어 있지 않으므로^{6,7)} 흑질로 약물을 주입시 선조체 이외의 다른 도파민 신경말단에도 영향을 미친다.⁸⁾ 많은 연구자들은 항정신병치료제인 neuroleptics의 작용점은 meso-limbic D-2 dopamine system 특히 측좌핵이 중요하며 동물실험에서 hyperactivity를 주관하고⁹⁾ parkinson's disease를 유도하는 약물의 작용은 일반적으로 extrapyramidal D-2 dopamine system 특히 선조체에 작용하며 동물실험에서는 catalepsy 및 stereotypy 등을 현저하게 유발하여^{10,11)} 두 부위에 존재하는 dopamine system의 기능이 서로 다름을 강조하였다. 따라서 PD에 적절한 동물모델의 제작은 흑질 선조체도파민신경계의 말단인 선조체만을 선택적으로 손상시키고 도파민효능약물의 투여로 유발되는 catalepsy 및 stereotypy 등의 행동을 지표로하는 방법이 가장 이상적일 것으로 생각된다.

중추 catecholamine신경 말단으로 도입되어 선택적으로 신경손상을 유발시키는 6-hydroxydopamine(6-OHDA)은 neurotoxin¹²⁾ 으로 본 연구실에서는 일차적으로 6-OHDA를 양측 뇌실내 주입하여 투여된 6-OHDA용량에 의존적으로 운동량이 감소되며 이 행동학적 연구 결과는 선조체내의 도파민 및 active metabolites인 DOPAC의 함량 감소와 밀접한 연관성이 있으며 현저한 손상효과는 행동학적 및 신경화학적으로 1개월이상 감소됨이 없이 지속됨을 보고¹³⁾한 바 있다. 그러나 PD의 임상 증상은 중추 basal ganglia에서의 dopamine신경이 70~80% 이상 손상 될 때 약한 증상이 나타나고 90% 이상 감소시 심한 증상이 발현되는데^{1,2)} 비추어 뇌실내 주입된 6-OHDA는 뇌전체의 monoamine신경에 영향을 미치기 때문에 선조체도파민 함량이 80%이상 감소되는

용량에서는 50% 정도의 동물이 사망하는 것으로 나타났다.¹³⁾ 따라서 본 연구는 흰쥐의 선조체내로 6-OHDA를 투여하여 선조체내의 도파민함량을 충분히 손상시키고, 특히 선조체의 한쪽부위에만 약물을 처리하여 유발되는 비대칭적 도파민 신경감수성의 변화를 도파민효능약물 투여 후 발현되는 상동행동의 검토 즉 발현시기, 발현정도 및 지속상태 등을 통하여 동일동물 및 위수술군에서 이중적으로 비교하였다. 특히 파킨슨씨 질환이 노령화와 더불어 증가하는 것에 초점을 맞추어 동물의 주령 차이에 따른 특성, 그리고 성별의 차이에 따른 특성도 아울러 검토하였다.

실험 방법

1. 시약 및 기기

사용약물로는 6-hydroxydopamine, (6-OHDA, Sigma), penicilline G (hostacillin aqu, 한독약품), pentobarbital sodium(엔토발 주사액, 한림제약), apomorphine HCl (APO,Sigma), Lisuride(RBI Co.), SK&F 82526(RBI Co.), L-dopa(동경화성공업 주식회사), carbidopa(RBI Co.), 등을 사용하였으며 기타 산, 알카리 및 유기용매는 국내외의 특급시약을 사용하고 증류수는 3차 증류수를 사용하였다. Microbalance(Denver Instrument AA-200DS), stereotaxic apparatus(Narishige Scientific Instrument laboratory, Tokyo, Japan), microinjector (CMA/100 ECT), dental drill 등의 기기 및 기구를 사용하였다.

2. 6-OHDA 투여에 의한 일측성 선조체의 손상 실험

실험동물은 체중 140 g~150 g의 7주령 자웅 Sprague-Dawley 흰쥐와 동종의 300~350 g 웅성 21주령 흰쥐, 350~500 g 자웅 35주령 흰쥐를 사용하였으며 수술 후 물과 사료를 충분히 공급해주고 청정시설과 12시간 주기로 명암(7:00~19:00, light)이 자동조절되는 동물실에서 사육하였다. Pentobarbital sodium을 40 mg/kg씩 복강주사하여 흰쥐를 마취시킨 후 stereotaxic 장치에 고정시키고 두피를 절개한 후 치과용 drill로 두개골의 왼쪽 선조체부위만을 처리한 후에 6-OHDA를 주입하였다. 왼쪽선조체의 수술부위는 주령에 따라 7 주령 흰쥐의 경우: Anterior(A); 대천문(lambda)으로부터 8.9 mm, Lateral(L); 정중

선으로부터 2.4 mm, Vertical(V); 두개표면으로부터 -4.8 mm, 21주령 흰쥐의 경우 : A:9.7 mm, L; 2.7 mm, V; -5.2 mm, 35주령 흰쥐의 경우 : A: 1.5 mm, L; 2.8 mm, V; -5.3 mm 로 하였다. 다만 35주령 자성흰쥐는 21주령 흰쥐와 동일한 위치로 주입하였다. 1 ml용 Hamilton 주사기에 26계이지의 바늘을 연결하고 microinjector를 사용하여 1 µl/min 속도로 투여용량은 2 µl(8, 16, 24 µg/2 µl)가 되도록 조절하여 주입하였다. 약물주입이 끝나고 1분 경과 후 바늘을 서서히 제거하고 두피를 봉합하였다. 수술이 끝난 후 penicillin G 30만 unit를 근육주사 하였으며 6-OHDA은 0.1% ascorbic acid용액에 용해하여 제조하였다. 위수술군은 6-OHDA대신 0.1% ascorbic acid 용액을 동일용량 투여하여 대조군으로 하였으며 흰 쥐는 수술 후 개별사육장에 격리사육하였다.

3. 자발운동량(locomotor activity) 및 상동행동(stereotyped behavior : SB)의 측정

자발운동은 6-OHDA로 수술 전에 흰쥐를 측정장 치 밀면의 중앙에 조용히 놓아 밀면의 구획을 가로 지른 횡수를 3분간 관찰하여 수술군과 위수술군의 자 발운동량이 유사하도록 군을 나누고 6-OHDA로 처 리 후 1주일 간격으로 4주간에 걸쳐 변화를 측정하였 다. SB의 측정은 6-OHDA처리 후 매 1주 간격으로 open-field 장치내에서 측정하였으며 약물을 각각 복 강주사하고 30분동안 sniffing (냄새맡는 듯한 행위), licking (혀로 벽이나 바닥을 하는 행위), gnawing (벽이나 바닥을 갉거나 물어 뜯는 행위), circling (머 리와 꼬리를 동일 방향하여 몸의 한축을 중심으로 회 전하는 행위)등의 행동을 관찰하였다. Sniffing과 licking은 5초 이상 지속했을 때를 1회로 하였으며 10초를 경계로 하여 그 이상 지속하였을 때에는 1회 씩 추가하였다. Gnawing은 2회 이상 반복하였을 때 를 1회로 하여 횡수를 측정하였고 circling은 반경 10 cm 내에서 360° 회전할 경우 1회로 하였다.

4. 통계 처리

행동실험 결과에 대한 유의성 검정은 Mann-Whitney U-test를 적용하였다.

결 과

1. 조직학적 관찰

실험 종료 후 흰쥐를 단두하고 뇌를 적출하여 전반

부로부터 후반부를 향해 세조직 절편을 제작하여 cannule의 삽입위치를 확인하였다. Cannule의 선단 부의 위치는 모두 선조체내에 있었으며 수술 4주후에 는 흔적으로만 존재하였다.

2. 왼쪽 선조체의 6-OHDA 손상 후 자발운동량의 변화

자발운동량은 왼쪽 선조체를 6-OHDA로 수술한 1주 후부터 4주간에 걸쳐 약물 투여 직전에 측정하였 다. 수술군은 6-OHDA 8, 16 및 24 µg/2 µl 을 투여 한 세그룹 모두에서 대조군에 비해 자발운동량이 감 소하였으며 6-OHDA로 수술한 1주 후에 가장 현저하 였다(Fig. 1).

3. 왼쪽 선조체의 6-OHDA 손상 후 APO 투여로 유발되는 상동행동(SB)

SB는 왼쪽 선조체의 6-OHDA 수술 1주일 후부터 4주에 걸쳐 약물 투여 후 30분 동안 측정하였다. APO 5 mg/kg 투여에 의해 수술군은 현저한 circling behavior(CB)와 sniffing behavior(SNB)가 발 현되었다. 대조군에서는 4주간의 실험기간 중 CB가 거의 발현되지 않았으나 수술군에서는 수술 후 1주부 터 발현되어 2주후에는 유의성있게 증가하였으며 4주간 감소됨이 없이 지속되었으며 또한 CB의 발현

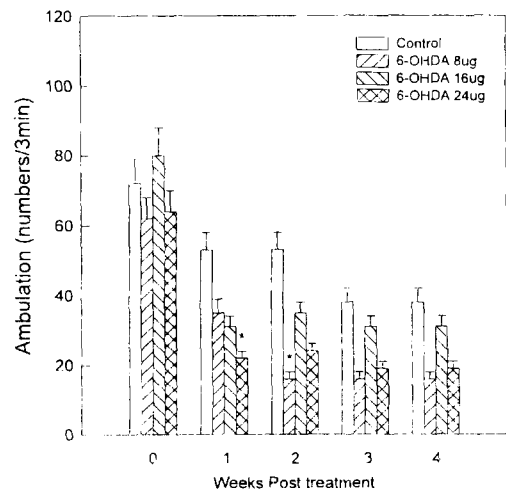


Fig. 1. Locomotor activity in 7 weeks old rats treated with 6-OHDA into left striatum. 6-OHDA was administered at the doses of 8, 16 and 24 µg/2 µl into dopamine neurons in left striatum. Locomotor activity was measured during 3 min. at 1, 2, 3 and 4weeks after 6-OHDA treatment. Comparison with control treated group(*p<0.05).

은 투여된 6-OHDA 주입용량 8, 16, 24 μg 에 용량 의 존적으로 높게 발현되었다(Fig. 2). 한편, SNB는 실험기간 중 대조군(30분 동안 평균 약 100회) 및 수술 군(30분 동안 평균 약 110회)에서 모두 높게 발현되었다. 그의 수술군에서 대조군에 비해 현저하게 발현된 다른 상동행동은 거의 없었다. Table 1은 6-OHDA 손상 4주째의 CB의 발현율을 투여된 6-OHDA의 용량에 따라 나타낸 것이다. 대조군은 CB의 발현횟수가 매우 저조하였으며 손상된 선조체쪽 방향(ipsilateral striatum CB; ICB)회전을 즉 좌측회

전은 40%를 나타내었고 손상된 선조체반대쪽방향 (contralateral striatum CB; CCB)회전 발현횟수는 20%에 불과했으며 실험동물 중 40%는 전혀 CB를 나타내지 않았다. 8 μg 투여군은 60% 만이 CB를 나타내었고 그 중 50%가 ICB를 나타내는 등 대조군과 유사하였다. 16 μg 투여군은 ICB의 발현없이 CCB의 발현이 대조군 또는 8 μg 투여군보다 매우 높았으나 발현율은 매우 저조하였다. 24 μg 투여군은 APO 투

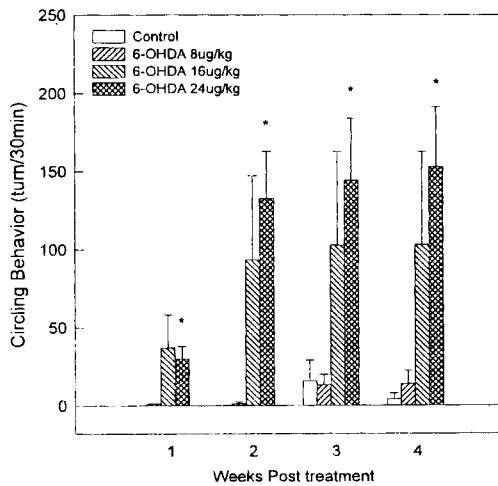


Fig. 2. The circling behavior induced by apomorphine in 7 weeks old rats treated with 6-OHDA into left striatum. 6-OHDA was administered at doses of 8, 16 and 24 $\mu\text{g}/2 \mu\text{l}$ into dopaminergic neurons into left striatum. The circling behavior was measured during 30 min following intraperitoneally administered apomorphine (5 mg/kg) at 1, 2, 3 and 4 weeks after 6-OHDA treatment. The values are mean S.E.M. Comparison with 6-OHDA 8 $\mu\text{g}/2 \mu\text{l}$ treated group (* $p < 0.02$).

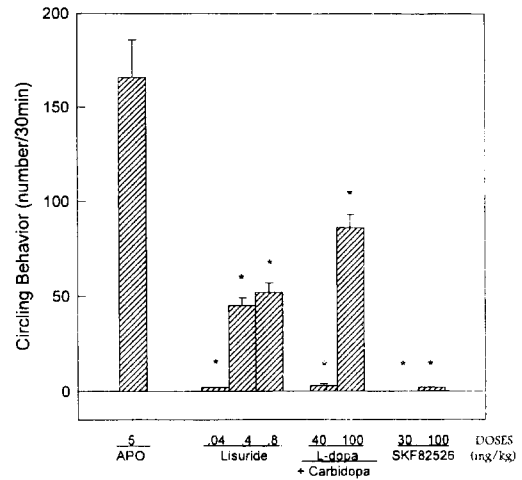


Fig. 3. The circling behavior induced by lisuride, l-dopa and SK&F 82526, at 4 weeks following 6-OHDA-treatment in 7 weeks old rats. 6-OHDA was administered at doses of 24 $\mu\text{g}/2 \mu\text{l}$ into dopaminergic neurons into left striatum. The circling behavior was measured during 30 min following intraperitoneally administered lisuride(0.04, 0.4 and 0.8 mg/kg), l-dopa(40, 100 mg/kg with pretreatment of carbipopa 30 mg/kg) and SK&F 82526(30 and 100 mg/kg) at 4 weeks after 6-OHDA treatment. The values are mean S.E.M. Comparison with apomorphine 5 mg/kg treated group (* $p < 0.02$).

Table 1. The circling behavior in 7 week old rats treated with 6-OHDA into left striatum

treatment	Contralateral circling		Ipsilateral circling		circling	
control	4±4	(1/5)	17.2±10.5	(2/5)	0	(2/5)
6-OHDA (8 μg)	14.1±8.4	(3/10)	17.5±14.2	(3/10)	0	(4/10)
6-OHDA (16 μg)	103±59.5*	(2/4)	0	(0/4)	0	(2/4)
6-OHDA (24 μg)	152.7±38.7**	(9/9)	0	(0/9)	0	(0/9)

6-OHDA was administered at doses of 8, 16 and 24 $\mu\text{g}/2 \mu\text{l}$ into dopaminergic neurons in left striatum. Apomorphine was intraperitoneally administered 5 mg/kg at 4 weeks after 6-OHDA treatment and the circling behavior was measured during 30 min. The values are are mean S.E.M. and incidence rates of circling behaviour. Comparison with 6-OHDA 8 $\mu\text{g}/2 \mu\text{l}$ treated group (* $p < 0.02$). Comparison with 6-OHDA 8 $\mu\text{g}/2 \mu\text{l}$ treated group (** $p < 0.02$).

여 후에 ICB의 발현이 전혀없이 CCB의 발현만이 100%로 대조군 또는 8 µg 투여군과 비교시 유의성있게 증가를 나타내었다. 따라서 도파민 효능 약물투여 후 유발되는 상동행동은 6-OHDA 24 µg 투여로 유발되는 CB만을 대상으로 검토하였다.

4. SK&F 82526, lisuride 및 l-dopa 투여로 유발되는 상동행동(CB)

6-OHDA를 일측성으로 주입한 흰쥐에서 D1 DA 수용체 agonist인 SK&F 82526 30, 100 mg/kg는 거의 CB를 발현시키지 못하였다(Fig. 3) 또한 D2 DA 수용체 agonist인 lisuride 투여시 저용량 0.04 mg/kg에서는 ICB를 나타내는 경향은 있었으나 현저하게 CB가 유발되지 않았고 0.4 mg/kg, 0.8 mg/kg 등으로 용량을 증가하면 CCB가 용량의존적으로 증가하였으나 APO만큼 현저하지는 않았다.

한편 carbidopa 10 mg/kg 전투여하고 L-DOPA 40, 100 mg/kg을 투여하면 흰쥐는 용량 의존적으로 CB를 증가시키나 각각 APO 5 mg/kg에 투여시 유발된 CB의 2%, 51.5%에 해당하는 CB를 나타내어 현저

한 차이를 보였다(Fig. 3).

5. 6-OHDA (24 µg/2 µl)손상 후 APO에 의해 유발된 CB 발현에 미치는 랫트의 주령의 영향

Fig. 4는 6-OHDA 24 µg손상 1주후부터 1주간격으로 4주간에 걸쳐 APO 5 mg/kg 투여시 CB의 발현에 미치는 주령의 영향을 나타낸 것이다. 7주령 흰쥐의 경우 손상 2주 후부터 유의성있는 CB의 증가를 보이며 4주간의 측정기간 동안 CB가 지속되었고 21주령 흰쥐는 CB의 발현이 1주후부터 현저하게 증가하여 전 실험기간 중 감소되지 않고 지속되었으며 7주령과 21주령 동물군에서 주령의 차이에 의한 유의성은 없었다. 그러나 35주령 흰쥐는 손상 1주 후부터 4주간의 측정기간 동안 뚜렷한 CB의 증가를 나타내지 못하였다.

6. 6-OHDA (24 µg/2 µl)손상 후 APO에 의해 유발된 CB 발현에 미치는 랫트의 성별의 영향

Fig. 5는 6-OHDA 손상 후 1주일 간격으로 4주간 APO 5 mg/kg 투여한 4주째의 결과를 나타낸 것이다. 7주령 흰쥐의 경우 APO 5 mg/kg 투여에 의해 자동

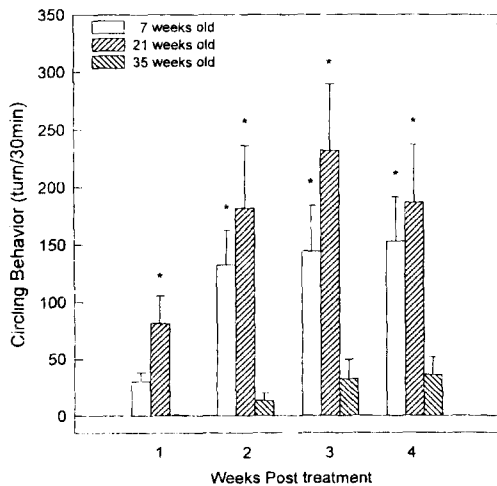


Fig. 4. Effects of age on the circling behaviour induced by apomorphine in rats treated with 6-OHDA into left striatum. 6-OHDA was administered at doses of 24 µg/2 µl into dopaminergic neurons into left striatum of 7, 21, and 35 weeks old male rats. The circling behavior was measured during 30 min following intraperitoneally administered apomorphine (5 mg/kg) at 1, 2, 3 and 4 weeks after 6-OHDA treatment. The values are mean S.E.M. Comparison with 35 weeks old male rats (*p<0.02).

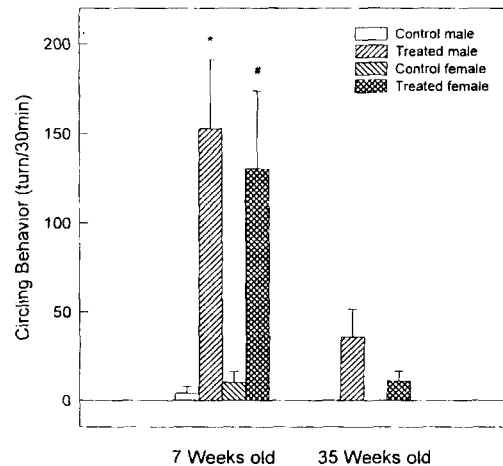


Fig. 5. Effects of sex on the circling behavior induced by apomorphine in rats treated with 6-OHDA into left striatum. 6-OHDA was administered at doses of 24 µg/2 µl into dopaminergic neurons into left striatum of 7 and 35 weeks old male or female rats. The circling behavior was measured during 30 min following intraperitoneally administered apomorphine (5 mg/kg) at 4 weeks after 6-OHDA treatment. The values are mean S.E.M. Comparison with 7 weeks old male control rats (*p<0.02). Comparison with 7 weeks old control female rats (*p<0.02).

흰쥐 모두 대조군과 비교시 현저한 CB의 발현을 나타내었다. 웅성흰쥐는 전체 손상 동물중 100%가 CCB을 나타내었으며 평균회전수는 152회이었다. 이에 반해 자성흰쥐는 CCB의 발현율이 63.6%였으며 평균회전수는 130회이었고 약 10% 정도 ICB를 나타내는 등 웅성흰쥐의 CB 발현율 및 빈도가 자성흰쥐보다 안정되었으나 성별간에 현저한 차이는 없었다. 35주령 흰쥐의 경우 대조군과 비교시 웅성흰쥐의 경우 CB 발현횟수(평균 약 36회)는 자성흰쥐의 경우(평균 약 11회)보다 높았으나 발현율이 유사하여 35주령내에서의 유의성 있는 성별간의 차이는 없었다.

고 찰

실험 종료후 cannule의 삽입위치를 확인한 결과 cannule의 선단부의 위치는 모두 선조체내에 있었으며 수술 4주후에는 흔적으로만 존재하였다. 특히 왼쪽 선조체수술 후 APO 투여시 안정된 contralateral CB를(100회/30분) 나타내는 랫트는 striatum의 미측부위(caudal part)에 주로 tip이 위치하였다. Glynn 등¹⁴⁾은 선조체내에 신경화학적 및 해부학적 상위성이 존재함을 이미 보고한바 있으나 그러한 형태학적 상위성이 기능으로 연계되는지에 관해서는 본 실험만으로 언급하기는 어렵고 좀더 구체적인 연구가 뒷받침되어야 할 것으로 사료된다.

6-OHDA을 흰쥐의 striatum(선조체)에 일측성으로 주입하고 1주일 경과 후 자발운동량이 감소하였으며 이러한 감소는 수술 후 4주후까지도 회복되지 않고 지속되었으나 양측뇌실을 6-OHDA로 손상 후 나타나는 자발운동의 현저한 저하와 극심한 체중감소는 수반되지 않았다. 이러한 행동학적 결과는 6-OHDA의 영향이 뇌전체에 미치지 않고 선조체에 국한되었음을 암시하는 것으로 생각할 수 있다. 일측성 선조체의 6-OHDA손상 흰쥐에 도파민 D1/D2 수용체에 작용하는 약물인 APO를 투여하면 대조군과 손상군에서 현저한 sniffing behavior(SNB)가 나타나는데 이 작용은 일측성 선조체의 6-OHDA손상에 의해 유발되는 행동이라기보다는 APO 투여시 나타나는 약물 고유 작용으로 생각된다.¹⁵⁾ 한편 APO 투여시 SNB 발현과 동시에 손상된 좌측선조체에 대칭방향으로 회전하는 contralateral circling behavior(CCB)가 현저하게 발현되는데 이 행동은 대조군에서는 거

의 발현되지 않고 1주일 간격으로 반복 투여하면 3주 후에 최대효과에 도달되며 감소함이 없이 지속되었다. Striatal postsynaptic receptor의 supersensitivity는 nigrostriatal neuron의 90% 이상 파괴시¹⁶⁾ apomorphine¹⁷⁾과 amphetamine¹⁸⁾의 투여 후 발현되는 CB로 판정할 수 있다. 즉, apomorphine과 같은 도파민수용체에 직접적으로 작용하는 약물은 손상부위의 반대방향으로 즉 CCB를 발현하며 amphetamine과 같이 도파민수용체에 간접적으로 작용하는 약물은 손상부위와 동일방향 즉 ICB를 발현하고 이 행동은 반복투여시 강화됨이 보고¹⁹⁾되고 있다. 따라서 본 실험에서 6-OHDA 8, 16, 24 µg striatum에 투여시 용량 의존적으로 발현된 CB, 특히 24 µg/2 µl 투여로 유발된 현저한 CCB는 striatum 내 DA 함량이 현저히 감소되어 나타난 supersensitivity로 생각할 수 있으며 6-OHDA에 의한 손상효과를 CB를 지표로 하며 용량 의존적으로 발현된다는 Dravid 등⁸⁾의 결과와 일치한다.

본 실험결과 D1 DA수용체 agonist²⁰⁾인 SK&F 82526 (30, 100 mg/kg)은 CB를 거의 발현시키지 못하였고 D2 DA 수용체 agonist²⁰⁾인 lisuride는 용량 의존적으로 CB를 증가시켰으나 APO에 의한 CB에 미치지 못하였다. Morelli 등²¹⁾은 CB의 발현은 D1효능 약의 단독 투여시 볼 수 없고, D2 또는 D1/D2 도파민효능약의 투여에 의해서 발현되며 D2 도파민 효능 약의 경우에는 반복투여에 의해 그 작용이 강화되지 않는다고 보고²²⁾하였다. 따라서 본실험에서 일측성 선조체손상 흰쥐에 D2 도파민효능약 투여시 CCB가 발현되고 D1/D2 도파민효능약인 APO의 반복 투여에 의한 CCB 발현의 강화는 D2 도파민수용체에 의한 CB 발현의 극대화를 위해서는 D1 도파민수용체의 기능협조가 절대적으로 필요함을 나타내고 있으며 이러한 결과는 Bordi 등²³⁾의 결과와 일치된다.

본 실험에서 contralateral CB의 발현율은 고주령의 흰쥐에서 훨씬 낮게 나타났다. Breese 등²⁴⁾은 6-OHDA 손상을 받은 성숙 흰쥐의 경우와는 달리 신생아의 경우 반복된 D1효능약의 노출에 의하여 현저하게 CB가 발현되어 신경독성약물의 감수성이 도파민 신경계의 성숙과정에 따라 행동학적으로 다름을 보고한 바 있으나 성숙쥐에서 주령에 따라 즉 고주령 흰쥐의 경우 신경독성약물의 도파민신경계에 대한 감수성이 행동학적으로 다름을 보고한 것은 거의 없

는 실정이다. 그러나 퇴행성신경질환이 노령화와 밀접한 관계가 있음을 생각할 때 이점은 매우 주목되어야 할 것으로 생각된다. 다만 본실험은 행동을 지표로 하기 때문에 40주령이상의 실험은 사실상 할 수 없었으며 투여된 6-OHDA 24 μ g에 의해 35주령 흰쥐의 도파민함량의 손상이 충분하지 않은 것인지 또는 손상은 충분하나 적절한 행동학적 supersensitivity를 발현하지 않은 것인지에 관해서는 신경화학적 연구 및 약물작용 등의 실험실적 검증이 뒤따라야 할 것으로 생각된다.

한편 흰쥐의 성별에 의한 6-OHDA의 독성발현 차이를 CB를 지표로 평가할 때 자성흰쥐의 CB는 발현 횟수상 웅성흰쥐와 유의성있는 차이를 나타내지는 않았으나 웅성흰쥐와 비교시 발현율이 불안정하여 6-OHDA 독성에 대한 연구에는 웅성흰쥐가 안정성과 발현율 면에서 훨씬 수월하리라고 생각된다.

요 약

이상과 같이 성숙 흰쥐의 일측성선조체를 6-OHDA 투여로 손상시키고 변화된 선조체 도파민 수용체의 감수성 변화를 도파민 수용체 효능약 투여 후 유도되는 CB 발현을 지표로하여 발현시기, 발현용량, 주령 및 성별 감수성 등을 검토한 결과 6-OHDA 24 μ g 투여 후 1주일부터 apomorphine의 반복투여에 의해 행동학적 supersensitivity로써 circling behavior가 안정되고 지속적으로 발현되었다. 이 행동은 DA 신경계 특히 선조체도파민의 치명적손상으로 발현되는 신경퇴행성질환의 치료약물연구에 유용할 것으로 기대된다.

감사의 말씀

이 연구는 한국과학재단 특정연구(94-1401-06-01-3) 연구지원금과 1995년도 고려인삼학회의 연구지원금에 의하여 수행되었으며 이에 심심한 감사를 드립니다.

인 용 문 헌

1. Korczyn, A. D. : Parkinson's disease. In psychopharmacology : The Fourth Generation of Progress (F. E. Bloom and D. J. Kupfer, eds). Ra-

- ven Press, New York p.1479 (1994).
2. Calne, D. B. and Eisen, A. : *Lancet*. **8**, 1067 (1986).
3. Price, D. L., Clevel, D. W. and Koliatos, V. E. : *Neurobiol. Dis.* **1**, 3 (1994).
4. Calne, D. B., Langston, J. W., Martin, W. R. W., Stoess, A. J., Ruth, T. J., Adam, M. J., Pate, B. D. and Schulzer, M. : *Nature*. **317**, 246 (1985).
5. Nguyen, T. B. : *J. Neurochem.* **61**, 1557 (1993).
6. Domesick, V. B., Beckstead, R. M. and Nauta, W. J. H. : *Neurosci. Abstr.* **2**, 61 (1976).
7. Lindvall, O., Bjorklund, A. and Divac, I. : *Brain Res.* **142**, 1 (1978).
8. Dravid, A., Jatton, A. L., Enz, A. and Frei, P. : *Brain Res.* **311**, 361 (1984).
9. Costall, B. and Naylor, R. J. : *Eur. J. of Pharmacol.* **40**, 9 (1976).
10. Costall, B., Naylor, R. J. and Olley, J. E. : *Neuropharmacol.* **11**, 645 (1972).
11. Fog, R. : *Acta Neurol. Scand.* **48(Suppl. 50)**, **1** (1972).
12. Evetts, K. D., Uretsky, N. J., Iversen, L. L. and Iversen, S. D. : *Nature*. **225**, 961 (1970).
13. Lee, S. C., You, K. W., Lee, M. J. and Kim, H. C. : *Korean J. Ginseng Sci.* **17**, 187 (1993).
14. Glynn, G. E. and Yamamoto, B. K. : *Brain Res.* **481**, 235 (1989).
15. Lee, S. C., You, K. W. and Yamamoto, T. : *Korean J. Ginseng Sci.* **19**, 197 (1995).
16. Creese, I., Burt, D. R. : *Science*. **197**, 596 (1977).
17. Creese, I., Snyder, S. H. : *Eur. J. Pharmacol.* **56**, 277 (1979).
18. Voigtlander, P. F. V. and Moore, K. E. : *Neuropharmacol.* **12**, 451 (1973).
19. Mattingly, B. A., Gotsick, J. E. : *Pharmacol. Biochem. & Behav.* **31**, 871 (1989).
20. Creese I., Hamblin M. W. : *Ann. Rev. Neurosci.* **6**, 43 (1983).
21. Morelli, M. and Chiara, D. D. : *Eur. J. Pharmacol.* **141**, 101 (1987).
22. Giulian, F. D. : *Physiol. & Behav.* **54**, 695 (1993).
23. Bordi, F. and Meller, E. : *Brain Res.* **504**, 276 (1989).
24. Breese, G. R., Baumeister, A. A., McCown, T. J., Emerick, S. G., Frye, G. D., Crotty, K. and Mueller R. A. : *J. Pharmacol. Exp. Ther.* **231**, 343 (1984).