

MSG와 phenylalanine 처리가 흰쥐 시상하부와 대뇌피질에 미치는 영향

김명순¹ · 이창현* · 김용준**
우석대학교 생물학과, 한의예과*, 전북대학교 수의과대학**

The Effect of Treatment with MSG(monosodium L-glutamate) and/or Phenylalanine on the Hypothalamus and Cerebral Cortex of the Rats

Myoung-soon Kim¹, Chang-hyun Lee* and Yong-jun Kim**

Department of Biology and *Department Preoriental Medicine Woosuk University, Wanju 565-701, Korea
**College of Veterinary Medicine, Chonbuk National University, Chonju 561-756, Korea

ABSTRACT : These experiments were performed to investigate the effect of saline, monosodium L-glutamate(MSG), MSG-phenylalanine, and/or phenylalanine on TH-immunoreactivity in arcuate nucleus of hypothalamus and hind limb area of cerebral cortex in rats using the immunohistochemical methods. The result were as follows: 1. TH-immunoreactive neurons in hind limb area of cerebral cortex and arcuate nucleus of hypothalamus were decreased in MSG treated group compared to the saline treated group and also lesions in arcuate nucleus and median eminence of hypothalamus were increased with MSG treatment. 2. TH-immunoreactive neurons in median eminence and arcuate nucleus were increased in phenylalanine treated group compared to the saline treated group and also neurons were more increased in lamina V of hind limb area of cerebral cortex with phenylalanine treatment. 3. TH-immunoreactive neurons in median eminence and arcuate nucleus were decreased in MSG-phenylalanine treated group compared to the phenylalanine treated group and increased compared to the MSG treated group. In lamina V of hind limb area of cerebral cortex, TH-immunoreactive neurons were more decreased in MSG-phenylalanine treated group than that of the phenylalanine treated group, and more increased than that of MSG treated group. These experiments indicated that TH-immunoreactive neurons in hypothalamus and cerebral cortex were increased due to the activation of phenylalanine and decreased by suppressing activation of phenylalanine through MSG treatment.

Key words : MSG, phenylalanine, arcuate nucleus, cerebral cortex

서 론

Tyrosine hydroxylase(TH)는 catecholamine성 신경세포의 고도의 특이적인 면역 화학적 표지효소로 알려져 있다²⁶. Catecholamine은 실제로 tyrosine, dopamine, norepinephrine 및 epinephrine을 지칭하는데 이들을 분비하는 신경세포를 catecholamine성 신경세포라고 한다. 이중 tyrosine은 식이로 섭취하는 phenylalanine으로부터 간에 존재하는 phenylalanine hydroxylase에

본 연구는 우석대학교 학술연구지원비에 의하여 수행하였음.

¹Corresponding author.

의해 만들어지며 일련의 효소 촉매 작용에 의하여 L-3, 4-dihydroxyphenylalanine(L-DOPA), dopamine, norepinephrine 그리고 epinephrine의 순으로 전환된다. 여기에서 catecholamine 생합성 경로의 첫번째 효소인 tyrosine hydroxylase(TH)는 tyrosine을 L-3, 4-dihydroxyphenylalanine(L-DOPA)으로 전환시키는 효소이며, catecholamine의 생합성에 있어 속도 제한 효소(rate limiting enzyme)로 작용한다고 알려져 있다^{1,7,11}.

TH는 noradrenergic 세포체와 dopaminergic 세포체에 풍부한 60 KDa 단백질이고 이들 catecholaminergic system의 말단부분에서 뇌 전체에 걸쳐 분포되어 있다.

이 효소의 활성은 신경전달 물질에 의해서 빠르게 조절되고 몇가지 형태의 protein kinase는 그것의 인

산화를 통해서 신경활성을 조절하기도 한다¹². TH의 장단기적 조절은 뇌에서 catecholaminergic neuronal system의 기능적 활성을 조절하는데 중요한 역할을 하는 것으로 생각되고 있다.

중추 신경계에서 아미노산 L-phenylalanine은 p-tyrosine을 합성하는 catecholamine에 대한 전구물질이다. 또한 L-phenylalanine은 neuroactive amine 2-phenylethylamine(PE)의 전구물질이기도 하다¹⁷. 이러한 PE는 중추신경계에서 catecholamine의 신경조절인자로 작용한다. 흰쥐의 뇌에서 PE는 미상핵, 시상하부에서 가장 높은 빈도로 발견되고 해마와 뇌줄기에서는 적은 양만 존재한다⁵. 신경조직에서 PE의 생합성은 효소 aromatic L-aminoacid decarboxylase(AADC)의 작용으로 촉매 반응인 L-phenylalanine의 decarboxylation에 의하여 일어난다²¹. AADC는 L-phenylalanine에 대하여 친화력이 낮으므로 PE의 합성속도는 그것의 기질인 phenylalanine의 농도에 의존한다². Dopaminergic neurons내에서 phenylalanine은 또한 tyrosine hydroxylase에 대한 기질이기도하다⁶. AADC에 의한 phenylalanine의 decarboxylation은 PE의 합성에서 속도 제한 단계이지만 catecholamine 합성에서 속도 제한 효소는 아니다.

Glutamate는 포유류의 중추신경계에서 중요한 흥분성 신경 전달물질이다. Monosodium L-glutamate(MSG)와 그것의 유도체는 내분비학, 신경해부학 및 독성학과 같은 여러 연구분야에서 널리 적용되고 있다⁸. 흰쥐에서 MSG의 parental 또는 neonatal administration은 부분적인 뇌 손상을 일으키는데 특히 궁상핵에서 가장 우세하게 나타나며¹³ 주로 망막과 관련된 시상하부에서 특수한 손상을 유발한다^{13,14,15}.

시상하부의 mediobasal region에서 MSG의 처리는 arcuate nucleus의 신경세포체중 약 80~90% 정도를 퇴화시키는 한편 신경교세포나 축삭은 영향을 받지 않고 남아 있다^{15,18}.

이와 같이 MSG는 신경내분비조절에서 arcuate nucleus의 신경세포체의 역할을 연구하는 도구로 이용된다¹⁶.

본 연구의 목표는 흰쥐의 시상하부에서 TH-immunoreactive neurons에 대한 MSG와 phenylalanine의 효과를 알아보기 위한 것이다.

재료 및 방법

실험 동물

6주령의 Sprague Dawley계 흰쥐(체중 150~200 gm)

30마리를 5마리씩 사육 cage(35×20.5×17 cm)에 넣고 항온 항습실(22°C)에서 실험기간 동안 사육하였다. 모든 동물들은 12시간 간격으로 빛과 어둠이 교대되는 항온 항습실에서 먹이와 물은 자유로이 먹을 수 있도록 공급해 주었다.

실험 방법

약품의 주입 : 대조군으로서 saline 처리군에는 식염수(0.9% NaCl)를 복강내에 주입하였으며, MSG 처리군에는 식염수에 녹인 MSG(4 mg/gm)을 복강내에 주입하였다. MSG-phenylalanine처리군에는 식염수에 녹인 MSG(4 mg/gm)를 피하에 주입한 후 30분 후에 phenylalanine(15 mg/gm)을 복강내에 주입하였고 phenylalanine 처리군은 식염수에 phenylalanine(15 mg/gm)을 녹여서 복강내에 주입하였다. 약품의 주입은 20일간 행하였고 21일째 실험동물을 희생시켰다.

조직 처리 : 실험동물은 클로르포름으로 마취시킨 후 흉강을 열어 하대정맥을 절단한 뒤 좌심실을 통하여 생리적 식염수로 관류, 방혈시켰다. 그후 4% paraformaldehyde로 관류 고정된 다음 두개골과 뇌막을 제거하고 뇌를 적출하여 0.1 M phosphate buffer(PB, pH 7.4)에 30% sucrose 용액을 만들어 24시간 동안 침적시켰다. 그 후 냉동 절편기를 이용하여 30 μm 두께의 관상 연속 절편을 제작하여 면역반응을 실시할 때까지 0.1 M PB에 넣어 4°C에서 보관하였다가 부유법에 의해 면역조직화학염색을 시행하였다.

면역 조직 화학 반응 : 면역 조직 화학 염색은 avidin-biotin-peroxidase(Vector laboratories Inc, ABC kit)를 이용한 부유법에 의하여 다음과 같은 순서에 따라 시행하였다. 조직 절편은 1차 항체인 rabbit anti-TH (chemicon)를 희석액(0.3% Triton X-100, 1% normal goat serum 및 1% bovine serum albumine in 0.1 MPB)에 1:5000으로 희석하여 4°C에서 24시간 동안 반응시켰다. 0.1 M PB로 수세 한 후 조직들을 실온에서 2차 항체인 biotinylated anti-rabbit IgG(Chemicon)를 1:250으로 희석하여 2시간 반응시켰다. 수세한 후 뒤이어 ABC complex를 1:50으로 희석한 용액에 넣어 실온에서 1시간 정도 반응시켰다. 그후 0.1 M PB로 2회 수세한 후 30 mg의 3-3 diaminobenzidine과 200 mg의 nickel chloride를 150 ml의 0.1 M PB에 녹인 용액에서 5분간 반응시킨 후 과산화수소를 0.005%되게 첨가하여 실온에서 5분간 발색시켰다. 발색이 끝난 조직들은 1% OsO₄ 용액으로 신경세포체와 신경섬유의 염색성을 증가시켰으며 반응이 끝난 조직들은 수세한 후 gelatin이 입혀진 슬라이드위에서 12시간 정도 건

조시켰다. 그 후 통상적인 방법에 따라 탈수와 투명화 과정을 거쳐 봉입한 후 광학현미경으로 50배율에서 관찰하였다.

조직화학 반응의 판정 : 조직화학 반응의 판정은 tyrosine hydroxylase(TH)에 대한 면역반응을 시상하부의 궁상핵과 정중융기부, 그리고 대뇌피질 하지영역의 층판 V영역의 두부분으로 구분하여 신경세포체의 반응정도에 따라 판정하였다.

결 과

흰쥐의 복강과 피하에 saline, MSG, MSG-phenylalanine 그리고 phenylalanine 등을 주입하고 면역조직화학 염색법에 의하여 대뇌피질 하지영역의 신경세포체와 시상하부 궁상핵의 염색성을 비교 관찰한 바 다음과 같은 결과를 얻었다.

흰쥐의 피하에 MSG를 투여한 군(Fig 2)에서는 saline을 투여한 군(Fig 1)에 비해 TH에 대한 염색성이 떨어질뿐만 아니라 시상하부의 궁상핵(arcuate nucleus, AH)과 정중융기(median eminence, ME)의 신경세포체는 거의 소멸되고 신경섬유만 남아있는 것을 관찰하였다. 또한 대뇌피질 하지영역의 층판 V영역에서도 MSG 투여군(Fig 6)에서는 saline 투여군(Fig 5)에 비해 TH에 대한 면역반응을 보인 신경세포체들이 감소함을 알 수 있었다. 한편 phenylalanine 투여군

(Fig 4, 8)에서는 saline 투여군(Fig 1, 5)에 비해 시상하부의 궁상핵과 정중융기에서는 TH에 대한 면역반응을 나타낸 신경세포체들이 다소 증가하였고, 대뇌피질 하지영역의 층판 V영역에서는 상당히 많은 신경세포체가 TH에 대한 면역반응을 나타내었다. MSG-

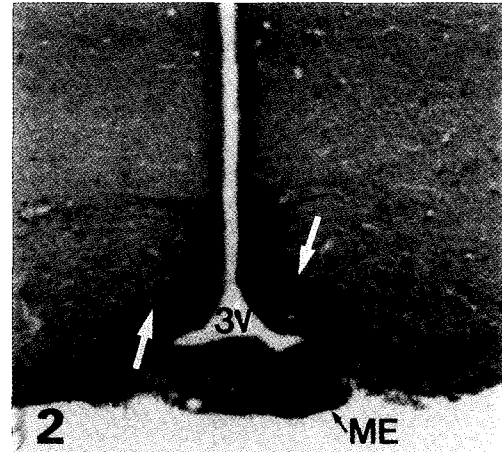


Fig 2. TH-immunoreactive neurons in arcuate nucleus at mediobasal hypothalamic level in MSG treated group. Weakly labeled neurons are located in arcuate nucleus compared to saline treated group. White arrows indicated labeled neurons. 3V; 3rd ventricle, AH; arcuate hypothalamic nucleus, ME: Median eminence, X50.

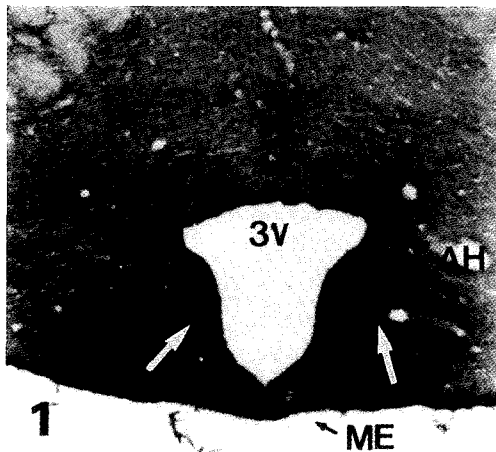


Fig 1. TH-immunoreactive neurons in arcuate nucleus at mediobasal hypothalamic level in saline treated group. Densely labeled neurons are aggregated in arcuate nucleus. White arrows indicated labeled neurons. 3V; 3rd ventricle, AH; arcuate hypothalamic nucleus, ME: Median eminence, X50.

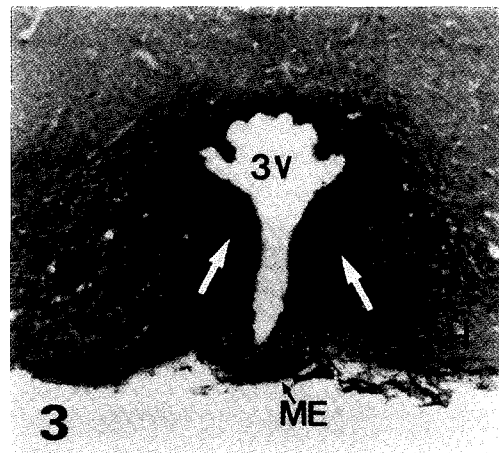


Fig 3. TH-immunoreactive neurons in arcuate nucleus at mediobasal hypothalamic level in MSG-phenylalanine treated group. Densely labeled neurons are aggregated in arcuate nucleus compared to MSG treated group. White arrows indicated labeled neurons. 3V; 3rd ventricle, AH; arcuate hypothalamic nucleus, ME: Median eminence, X50.

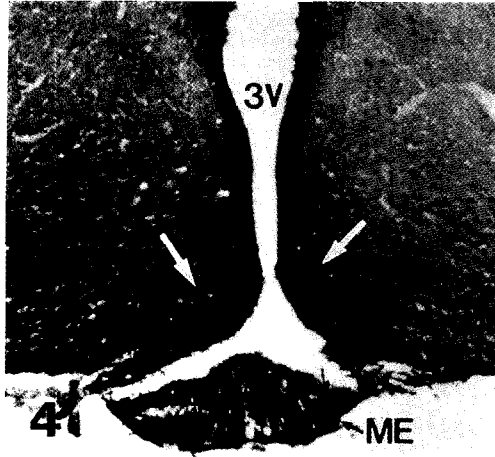


Fig 4. TH-immunoreactive neurons in arcuate nucleus at mediobasal hypothalamic level in phenylalanine treated group. Densely labeled neurons are aggregated in arcuate nucleus compared to MSG treated group. White arrows indicated labeled neurons. 3V; 3rd ventricle, AH; arcuate hypothalamic nucleus, ME: Median eminence, X50.

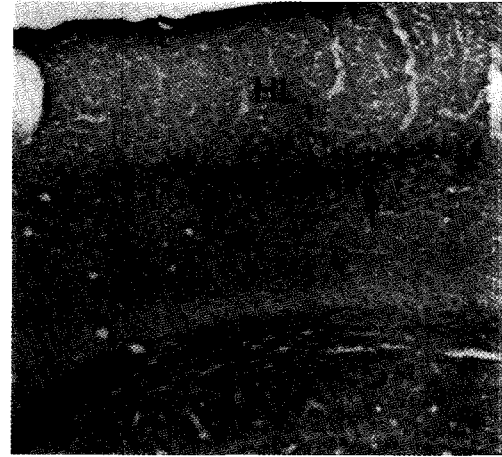


Fig 6. TH-immunoreactive neurons in lamina V of hind limb area at cerebral cortex in MSG treated group. Weakly labeled neurons are aggregated in lamina V of hind limb area compared to saline treated group. Black arrows indicated labeled neurons. V; lamina V, HL; hind limb area of cerebral cortex, X50.

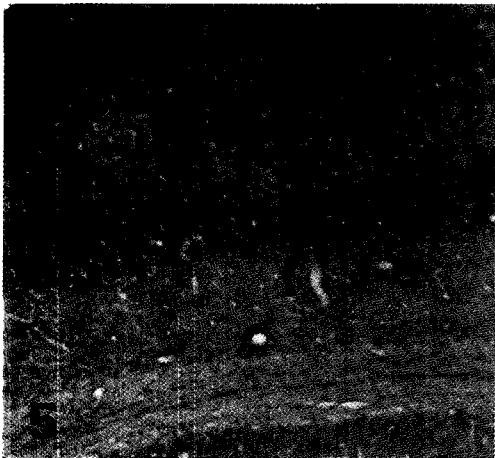


Fig 5. TH-immunoreactive neurons in lamina V of hind limb area at cerebral cortex in saline treated group. Densely labeled neurons are aggregated in lamina V of hind limb area. Black arrows indicated labeled neurons. V; lamina V, HL; hind limb area of cerebral cortex, X50.



Fig 7. TH-immunoreactive neurons in lamina V of hind limb area at cerebral cortex in MSG-phenylalanine treated group. Densely labeled neurons are aggregated in lamina V of hind limb area compared to MSG treated group. Black arrows indicated labeled neurons. V; lamina V, HL; hind limb area of cerebral cortex, X50.

phenylalanine 투여군(Fig 3)에서는 phenylalanine 투여군(Fig 4)보다 TH에 면역반응을 보인 신경세포들이 시상하부의 궁상핵과 정중융기에서는 다소 감소하였으나, MSG 투여군(Fig 2)에 비하여는 TH에 대한 면역반응을 보인 신경세포체는 증가하는 경향을 보였다. 대뇌피질 하지영역의 층판 V영역에서는 MSG-

phenylalanine 투여군(Fig 7)이 phenylalanine 투여군(Fig 8)보다 TH에 대한 면역반응을 보인 신경세포들이 상당히 많이 감소하는 것을 보여주고 있으나 MSG 투여군(Fig 6)에 비하여는 다소 강한 양성반응을 나타내었다.

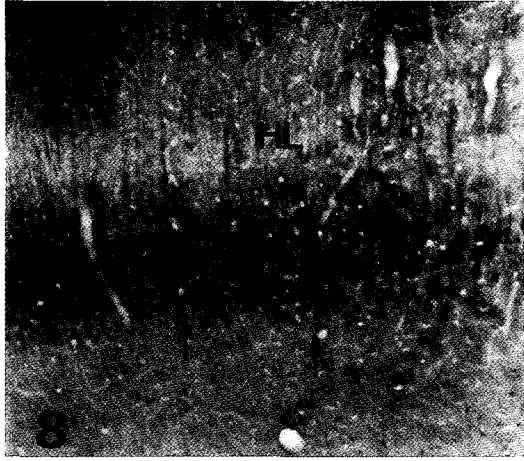


Fig 8. TH-immunoreactive neurons in lamina V of hind limb area at cerebral cortex in phenylalanine treated group. Densely labeled neurons are aggregated in lamina V of hind limb area compared to saline treated group. Black arrows indicated labeled neurons. V; lamina V, HL; hind limb area of cerebral cortex, X50.

고 찰

Reserpine이나 6-OHDA를 처리한 후 아민과 그들의 대사산물에 대한 효과는 이들 약품처리의 유효성을 확증한다¹⁷. 그럼에도 불구하고 이들 약품투여는 중추 신경계에서 전구물질인 아미노산 phenylalanine의 수준은 변화시키지 않고 2-phenylethylamine의 수준만 변화시키는 것으로 알려져 있다¹⁷. 이 결과는 2-phenylethylamine의 활성 능력이 phenylalanine의 수준에 의해서만 지배되지 않는다는 것을 시사한다.

한편, 중추신경계의 한정된 영역에서 신경세포의 파괴를 유발하는 것으로 알려진 monosodium glutamate (MSG)는 길게 뻗은 사슬 또는 이질환형의 대단위 아미노산이다. 일반적으로 이 아미노산의 독성은 신경세포막을 탈분극 또는 흥분시키는 능력과 관계가 있는 것 처럼 여겨진다⁸.

시상하부의 궁상핵에서 대부분의 신경세포체들은 MSG에 민감한 것으로 생각된다. 왜냐하면 MSG를 신생생쥐에 처리하면 신경세포체의 수가 이 영역에서 80-90%까지 감소하였기 때문이다²³.

Takasaki²⁴는 monosodium L-glutamate(MSG)를 신생생쥐와 어린 생쥐에 주입하면 궁상핵(arcuate nucleus), subfornical organ, preoptic area, 맨아래구역(area postrema) 그리고 대뇌피질의 신경세포체의 세포질이 부풀어오르거나 염색질이 농축되며, 핵의 위축 및 핵질

분해 등이 일어난다고 하였다. 그중 가장 약한 부위로는 정중용기 부위의 궁상핵에서 가장 현저하게 나타나며, 특히 신생 생쥐에게 매일 4일간 4g MSG/Kg 씩 복강내 주입하면 궁상핵이 소실된다고 하였다. Satoh 등²²은 생쥐에서 대뇌피질의 TH 염색성을 관찰한 바 대뇌피질의 isocortex의 deeper layer에서 양성반응을 나타내는데 신생 생쥐에서는 많은 세포체들이 양성반응을 보이며, 3일과 5일령 생쥐의 대뇌피질 V와 VI layer에서는 약하게 표지된다고 하였다. 7일령 이후에는 양성반응을 나타낸 세포가 증가하며 10일령과 14일령에 최고로 증가한 후 그 후 감소하기 시작한다고 하였다. 이러한 현상은 확실하지는 않지만 뇌발육중 내부환경변화에 반응하여 TH의 phenotype의 발현의 활성에 의한 것이라 하였다.

Ritter와 Stone²⁰은 glutamate는 광범위한 수용체 매개에 의한 신경흥분(receptor mediated neuronal excitation)을 일으키는 amino acid 신경전달물질로서 투여용량의 증가에 따라 사료섭취량을 자극한다고 하였다. 이 glutamate는 혈액-뇌 장벽(blood-brain barrier)을 통과할 수 없으므로 혈액-뇌 장벽이 없는 뇌영역과 뇌실주위의 기관에 있는 신경세포체를 자극하여 사료섭취를 증가시킨다고 하였다. 특히 맨아래구역과 뇌실주위의 신경세포체를 자극함으로써 사료섭취량을 증가시킨다고 하였다.

Kitahama 등⁹은 TH에 양성반응을 보이는 세포는 고양이의 paraventricular thalamic nucleus와 시상의 정중선에 있는 핵에 표지된다고 하였으며, Rascher²⁰은 MSG에 약한 부위는 궁상핵이며, 이 신경핵의 세포체 내 내형질세망의 공포화, 염색질의 농축 및 핵농축등을 일으킨다고 하였다.

Meister 등¹⁰은 MSG 주입후 궁상핵에서 성장호르몬 방출인자에 면역반응을 보이는 신경세포체의 손실을 초래하고 궁상핵의 배외측과 배내측핵에서 가장 민감한 반응을 보인다고 하였다. Dawson 등⁴은 MSG 처리 후 생후 21령 흰쥐에서 궁상핵, 외측핵, 내측핵 그리고 정중용기의 dopamine 성분은 감소한다고 하였으며, Dawson³은 MSG를 신생 흰쥐에 투여시 시상하부의 궁상핵에 심한 손상을 일으키며, 시상하부의 신경전달물질과 뇌하수체 전엽의 기능을 변화시키며, 심하면 생식기능의 변화도 초래한다고 하였다. 이러한 전달물질의 변화는 성숙을 촉진시키는 신경화학적 기전과 관련이 있다고 하였다.

Toth 등²⁵은 임신한 흰쥐와 태아에 MSG를 주입하면 맨아래구역의 acetylcholinesterase에 양성반응을 보이는 신경세포체의 급성괴사를 일으키며 미교세포의

식작용에 의하여 신경세포의 괴사된 돌기가 제거되고 하였으며 특히 MSG는 발생기의 신경세포체에 더욱 민감하게 반응한다고 하였다. 그러므로 사람에서 glutamate가 많은 음식을 섭취하면 임신부의 태반을 통하여 태아에 독성을 일으킬 가능성이 높다고 하였다.

본 연구 결과는 MSG 투여시 시상하부의 궁상핵과 정중융기의 신경세포체 및 대뇌피질 하지영역의 측판 V 영역의 신경세포체 수가 다수 감소하고 있음을 나타내고 있어 이 영역에서 대부분의 신경세포체가 glutamate 등 흥분성 아미노산의 흥분지배를 받는다는 것을 시사한다. 이와같이 MSG의 투여는 시상하부와 대뇌피질에서 유래하는 신경전달물질과 신경조절물질을 제거할뿐만 아니라 TH의 활성을 조절하는 것으로 나타난 바 이들 신경핵의 역할을 연구하기 위한 하나의 방안이 될 것으로 판단된다.

결 론

흰쥐의 복강과 피하에 saline, MSG, MSG-phenylalanine 그리고 phenylalanine 등을 주입하고 면역조직화학 염색법에 의하여 대뇌피질 하지영역의 신경세포체와 시상하부 궁상핵의 염색성을 비교 관찰한 바 다음과 같은 결과를 얻었다.

1. MSG를 투여한 군에서는 saline을 투여한 군에 비해 TH에 대한 면역반응이 감소하였고 시상하부의 궁상핵(arcuate nucleus, AH)과 정중융기(median eminence, ME)의 신경세포체의 손상을 야기시켰다. 대뇌피질 하지영역의 측판 V영역의 신경세포체에서는 MSG를 투여한 군이 saline 투여군에 비해 TH에 대한 면역반응을 보인 신경세포체들이 감소함을 알 수 있었다.

2. Phenylalanine 투여군에서는 saline 투여군에 비해 시상하부의 궁상핵과 정중융기에서는 TH에 대한 면역반응을 나타낸 신경세포체들이 다소 증가하였다. 대뇌피질 하지영역의 측판 V영역에서는 상당히 많은 신경세포체가 TH에 대한 면역반응을 나타내었다.

3. MSG-phenylalanine 투여군에서는 phenylalanine 투여군보다 TH에 대한 면역반응을 보인 신경세포체들이 시상하부의 궁상핵과 정중융기에서는 다소 감소하였으나, MSG 투여 군에 비하여는 TH에 대한 면역반응을 보인 신경세포체는 증가하는 경향을 보였다. 대뇌피질 하지영역의 측판 V영역의 신경세포체에서는 MSG-phenylalanine 투여군이 phenylalanine 투여군보다 TH에 대한 면역반응을 보인 신경세포체들이 상당히 많이 감소하는 것을 보여주고 있으나 MSG 투

여군에 비하여는 다소 강한 양성반응을 나타내었다.

이상의 실험결과로 tyrosine의 전구물질인 phenylalanine의 축적으로 인하여 시상하부와 대뇌피질의 TH에 면역반응을 보인 신경세포체들이 활성화되어 증가되었으나 MSG와 병용투여시에는 MSG에 의하여 TH에 면역반응을 보인 신경세포체의 활성이 억제됨을 알 수 있었다.

참 고 문 헌

1. Axelrod J. Neurotransmitters. *Sci Am.* 1974; 230:58-71.
2. Bowsher RR, Henry DP. Aromatic L-amino acid decarboxylase: Biochemistry and functional significance, In *neuromethods*, Vol. 5: Neurotransmitter Enzymes(Boulton AA, Baker GB and Yu PH, eds), Humana Press: Clifton, New Jersey. 1986: 33-77.
3. Dawson RJr. Developmental and sex-specific effects of low dose neonatal monosodium glutamate administration on mediobasal hypothalamic chemistry. *Neuroendocrinology* 1986; 42: 158-166.
4. Dawson RJr, Simpkins JW, Wallace DR. Age and dose-dependant effects of neonatal monosodium glutamate(MSG) administration to female rats. *Neurotoxicol Teratol* 1989; 11: 331-337.
5. Durden DA, Philips SR, Boulton AA. Identification and distribution of β -phenylethylamine in the rat. *Can J Biochem* 1973; 51: 995-1002.
6. Dyck LE. Effect of monofluoromethyl dopa(MFMD) on trace amines levels. *Life Sci* 1987; 40: 571-575.
7. Gershon MD, Rothman TP, Joh TH, Teitelman GN. Transient and differential expression of aspects of the catecholaminergic phenotype during development of the fetal bowel of rats and mice. *Acta Physiol Canad* 1991; 142: 487-493.
8. Jennes L, Stumpf WE, Bissette G, Nemeroff CB. Monosodium glutamate lesions in rat hypothalamus studied by immunohistochemistry for gonadotropin releasing hormone, neurotensin, tyrosine hydroxylase, and glutamic acid decarboxylase and by autoradiography for [3 H]estradiol. *Brain Res* 1984; 308: 245-253.
9. Kitahama K, Okamura H, Goldstein M, Nagatsu I, Berod A, Jouvet M. A new group of tyrosine hydroxylase-immunoreactive neurons in the cat thalamus. *Brain Res* 1989; 478: 156-160.
10. Meister B, Ceccatelli S, Hökfelt T. Neurotransmitters, neuropeptides and binding sites in the rat mediobasal hypothalamus: Effects of monosodium glutamate(MSG) lesions. *Exp. Brain Res* 1989; 76: 343-368.
11. Nagatsu I, Gindo Y, Inagaki S, Karasawa N, Kato T,

- Nagatsu T. Immunofluorescent studies on tyrosine hydroxylase: Application for its axoplasmic transport. *Acta Histochem Cytochem* 1977; 10: 494-499.
12. Nestler EJ, McMahon A, Sabban EL, Tallman JF, Duman RS. Chronic antidepressant administration decreases the expression of tyrosine hydroxylase in the rat locus coeruleus. *Proc Natl acad Sci* 1990; 87: 7522-7526.
 13. Olney JW. Brain lesions, obesity, and other disturbances in mice treated with monosodium glutamate. *Science* 1969; 164: 719-721.
 14. Olney JW, Ho O. Brain damage in infant mice following oral intake of glutamate, aspartate or cysteine. *Nature* 1970; 227: 609-611.
 15. Olney JW. Glutamate-induced neuronal necrosis in the infant mouse hypothalamus. *J Neuropathol Exp Neurol* 1971; 30:75-90.
 16. Olney JW, Schainker B, Rhee V. Chemical lesioning of the hypothalamus as a means of studying neuroendocrine function. In: Sachar E(ed) *Hormones, behavior and psychopathology*. Raven Press: New York, 1975: pp 153-158.
 17. Paetsch PR, Greenshaw AJ, Juorio AV. Phenylalanine in the caudate nucleus of dopamine depleted rats. *Neurochem Res* 1993; 18: 983-987.
 18. Perez VJ, Olney JW. Accumulation of glutamic acid in the arcuate nucleus of the hypothalamus of the infant mouse following subcutaneous administration of monosodium glutamate. *J Neurochem* 1972; 19: 1777-1782.
 19. Rascher K. Monosodium glutamate-induced lesions in the rat cingulate cortex. *Cell Tissue Res* 1981; 220: 239-250.
 20. Ritter S, Stone SL. Area postrema lesions block feeding induced by systemic injections of monosodium glutamate. *Physiol Behav* 1987; 41: 21-24.
 21. Saavedra JM. Enzymatic isotopic assay for the presence of β -phenylalanine in brain. *J Neurochem* 1974; 26: 1359-1365
 22. Sato J, Suzuki K. Tyrosine hydroxylase-immunoreactive neurons in the mouse cerebral cortex during the postnatal period. *Brain Res Dev Brain Res* 1990; 53: 1-5.
 23. Seress L. Divergent effects of acute and chronic monosodium L-glutamate treatment on the anterior and posterior parts of the arcuate nucleus. *Neuroscience* 1982; 7:2207-2216.
 24. Takasaki Y. Studies on brain lesion by administration of monosodium L-glutamate to mice. I. Brain lesions in infant mice caused by administration of monosodium L-glutamate. *Toxicology* 1978; 9: 293-305.
 25. Toth L, Karcsu S, Feledi J, Kreutzberg GW. Neurotoxicity of monosodium-L-glutamate in pregnant and fetal rats. *Acta Neuropathol* 1987; 75: 16-22.
 26. 장인엽, 허 영, 윤상필, 정운영, 김종중, 문정석, 전제열. 개의 부신 tyrosine hydroxylase 분비세포에 관한 형태학적 연구. *대한해부학회지* 1997; 30: 389-395.