

MK-801이 메트암페타민에 의한 도파민 신경독성에 미치는 효과: 메트암페타민에 의한 도파민 유리의 장기간 억제

성균관대학교 의과대학 삼성서울병원 핵의학교실, 삼성생명과학연구소 임상의학연구센터
김상은, 김유리, 황세환

Effect of MK-801 on Methamphetamine-Induced Dopaminergic Neurotoxicity: Long-Term Attenuation of Methamphetamine-Induced Dopamine Release

Sang Eun Kim, M.D., Yu Ri Kim, M.S., Se Hwan Hwang, B.S.

Department of Nuclear Medicine, Samsung Medical Center, Sungkyunkwan University School of Medicine
and Center for Clinical Research, Samsung Biomedical Research Institute, Seoul, Korea

Abstract

Purpose/Methods: Repeated administration of methamphetamine (METH) produces high extracellular levels of dopamine (DA) and subsequent striatal DA terminal damage. The effect of MK-801, a noncompetitive N-methyl-D-aspartate receptor antagonist, on METH-induced changes in DA transporter (DAT) and DA release evoked by an acute METH challenge was evaluated in rodent striatum using [³H]WIN 38,428 ex vivo autoradiography and in vivo microdialysis. **Results:** Four injections of METH (10 mg/kg, i.p.), each given 2 h apart, produced 71% decrease in DAT levels in mouse striatum 3 d after administration. Pretreatment with MK-801 (2.5 mg/kg, i.p.) 15 min before each of the four METH injections protected completely against striatal DAT depletions. Four injections of MK-801 alone did not significantly change striatal DAT levels. Striatal DA release evoked by an acute METH challenge (4 mg/kg, i.p.) at 3 d after repeated administration of METH in rats was decreased but significant compared with controls, which was attenuated by repeated pretreatment with MK-801. Also, repeated injections of MK-801 alone attenuated acute METH-induced striatal DA release 3 d after administration. **Conclusion:** These results suggest that repeated administration of MK-801 may exert a preventive effect against METH-induced DA terminal injury through long-term attenuation of DA release induced by METH and other stimuli. (Korean J Nucl Med 2001;35:258-267)

Key Words : Methamphetamine, Neurotoxicity, MK-801, Striatum, Dopamine, In vivo microdialysis

Received Jul. 31, 2001; accepted Aug. 16, 2001
Corresponding author: Sang Eun Kim, M.D., Department of Nuclear Medicine, Samsung Medical Center, Sungkyunkwan University School of Medicine, 50 Ilwon-dong, Kangnam-ku, Seoul 135-710, Korea
Tel: 02) 3410-2622, Fax: 02) 3410-2639,
E-mail: sekim@smc.samsung.co.kr

*이 연구는 보건복지부 뇌의약학연구개발사업(HMP-98-N-4-0015)과 삼성생명과학연구소 연구비(C-A1-005-1)의 지원으로 이루어졌음.

서론

반복적인 또는 고용량의 암페타민(amphetamine), 메트암페타민(methamphetamine)은 도파민 및 세로토닌 신경독성을 일으키며 그 결과 신경세포막 단의 변성과 신경전달물질 및 그 대사물질, 합성효

소의 활성화, 신경말단의 도파민 및 세로토닌 운반체의 감소가 일어난다^{1~11)}. 메트암페타민에 의한 도파민 신경독성의 기전에 대해 몇 가지 제안이 있으나^{12~17)} 다음과 같은 가설이 유력하게 받아들여지고 있다. 우선 메트암페타민이 도파민운반체를 통한 뉴우론내 도파민의 역운반(reverse transport)을 조절하여 세포외액 도파민 농도를 증가시키며 도파민이 반응성이 높은 자유라디칼로 자가산화됨으로써 메트암페타민의 신경독성이 일어난다는 가설이다^{18~21)}. 다른 가설은 도파민이 저장소포로부터 세포질로 재분포됨으로써 뉴우론내에서 산화가 일어나며 이것이 메트암페타민에 의한 도파민신경말단 손상의 일차적인 원인이라는 것이다²²⁾. 이 가설들은 도파민의 저장소포풀, 세포외액풀, 세포외액풀 사이의 균형이 메트암페타민에 의한 신경독성에서 중요한 역할을 한다는 것을 암시한다.

메트암페타민에 의한 도파민 신경독성에 글루타메이트(glutamate) 시스템이 관여한다고 생각하고 있으며 그 실험적 증거는 다음과 같다. 1) N-methyl-D-aspartate (NMDA) 수용체 길항물질이 메트암페타민에 의한 도파민 신경독성을 억제하였다^{23~26)}. 2) 해부학적으로 흑질선조체로(nigrostriatal pathway)의 도파민신경말단이 분포하는 선조체에 글루타메이트성 대뇌피질선조체로(corticostriatal pathway)가 분포하고 있다^{27, 28)}. 3) 생화학적으로 도파민과 글루타메이트 시스템이 신경전달물질 유리에 상호작용한다. 세포외액 도파민 농도 증가와 도파민 산화에 의해 생성된 자유라디칼은 글루타메이트의 유리를 증가시킨다²⁹⁾. 흥분성 아미노산이 선조체 도파민 유리를 촉진시켰으며³⁰⁻³²⁾ 이 효과는 NMDA 길항물질에 의해 억제되었다³³⁻³⁶⁾. 이와 같은 간접적인 증거들, 특히 NMDA 수용체 길항물질이 메트암페타민에 의한 도파민 신경독성을 억제한다는 사실에 근거하여 메트암페타민에 의한 도파민 신경독성에 글루타메이트 시스템이 관여한다고 생각하고 있으나, NMDA 수용체 길항물질이 메트암페타민에 의한 도파민신경말단 손상을 억제하는 기전에 대해서는 명확하게 알려지지 않았다.

이 연구에서는 비경합성 NMDA 수용체 길항물

질 MK-801이 메트암페타민에 의한 도파민 신경독성에 미치는 효과를 평가하고 그 기전을 밝히기 위하여 MK-801이 메트암페타민 반복투여에 의한 선조체 도파민운반체와 급성 메트암페타민 유발 선조체 도파민 유리의 변화에 미치는 효과를 각각 [³H]WIN 35,428 생체밖 자가방사기록(ex vivo autoradiography)과 체내 미세투석(in vivo microdialysis)을 이용하여 조사하였다.

대상 및 방법

1. 실험동물

[³H]WIN 35,428 자가방사기록 실험에는 수컷 BALB/c 마우스(25-30 g, 대한바이오링크)를, 체내 미세투석 실험에는 수컷 Sprague-Dawley 쥐(280-320 g, 대한바이오링크)를 이용하였다. 실험동물은 먹이와 물의 자유수런 접근이 가능하며 낮과 밤의 주기가 12:12시간으로 통제된 사육실에서 유지되었다. 실험동물은 본 연구기관의 규정과 *Guide for Care and Use of Laboratory Animals* (National Institutes of Health publication 865-23, Bethesda, MD, U.S.A.)에 따라 취급하였다.

2. 약물 및 약물 처치

S(+)-Methamphetamine HCl, (+)-MK-801 hydrogen maleate(dizoclipine maleate), (-)-cocaine HCl은 RBI (Natick, MA, U.S.A.)로부터, [³H]WIN 35,428(86 Ci/mmol)은 NEN Life Science Products, Inc. (Boston, MA, U.S.A.)로부터 구입하였다. MK-801이 메트암페타민에 의한 도파민 신경독성에 미치는 효과를 평가하기 위하여, 메트암페타민(METH) 10 mg/kg(i.p.) 또는 생리식염수(SAL)를 2시간 간격으로 4회(BALB/c 마우스), 또는 메트암페타민 5 mg/kg (s.c.) 또는 생리식염수를 3시간 간격으로 3회(Sprague-Dawley 쥐) 투여하였으며 MK-801 (2.5 mg/kg, i.p.) 또는 생리식염수를 매 메트암페타민 투여 15분전에 주사하였다. 즉, 실험동물을 대조군(SAL+SAL), MK-801 단독 반복투여군(MK-801+SAL), 메트암페타민 반복투여군

(SAL + METH), MK-801 전처치군(MK-801+METH)으로 분류하였다. 메트암페타민과 MK-801은 투여 직전에 생리식염수에 녹여서 사용하였다.

3. 자가방사기록 실험

마지막 약물 투여 3일 후에 실험동물을 단두하여 뇌를 꺼낸 후 OCT compound에 묻고(embedding) 2-methylbutane에 담근 후 액화질소를 이용하여 급속히 냉각시켰다. 뇌를 -70℃에 보관하였다가 -20℃로 유지되는 박절기(microtome)에서 20 μm 두께의 관상절편을 만든 후 이를 silane이 도포된 슬라이드 위에 놓고 실온에서 해동, 건조시켰다. 뇌 절편 슬라이드는 -40℃에 보관하였다가 2주 이내에 사용하였다. 뇌 절편 슬라이드를 실온에서 해동, 건조시킨 후 4℃의 완충용액(50 mM Tris-HCl, 100 mM NaCl; pH 7.4)에서 20분 동안 처리하고 5 nM [³H]WIN35,428과 4℃에서 2시간 동안 배양하였다. 배양 후 4℃ 완충용액에서 1분씩 2회, 4℃ 증류수에서 30초 동안 처리하여 반응을 종결시키고 실온에서 건조시켰다. 건조된 절편을 ³H-microscale과 함께 BAS-TR imaging plate(Fuji Photo Film Co., Ltd., Tokyo, Japan)에 7일 동안 노출시킨 후 BAS-2500 시스템(Fuji Photo Film Co., Ltd., Tokyo, Japan)을 이용하여 자가방사기록영상을 얻었다. 자가방사기록영상을 MCID 영상분석 프로그램(MCID-M2, Imaging Research Inc., Ontario, Canada)을 이용하여 분석하여 선조체의 [³H]WIN 35,428 결합을 측정하였다. 비특이결합은 30 μM (-)-cocaine을 이용하여 결정하였다. [³H]WIN35, 428의 선조체 전체결합과 비특이결합은 3개의 절편으로부터 구한 값의 평균으로 결정하였으며, 전체결합에서 비특이결합을 뺀 값을 특이결합으로 하였다. [³H]WIN35,428의 선조체 결합으로부터 선조체 도파민운반체 밀도를 반영하는 지표인 특이결합비(specific binding ratio, SBR)를 다음 식을 이용하여 구하였다;

$$SBR = \frac{\text{전체결합} - \text{비특이결합}}{\text{비특이결합}}$$

4. 체내 미세투석 실험

마지막 약물 투여 3일 후에 급성 메트암페타민 유발 선조체 도파민 유리를 평가하기 위하여 메트암페타민(4 mg/kg i.p.) 급성 투여 후 선조체 세포 외액 도파민 농도를 자유롭게 활동하는 동물에서 체내 미세투석을 이용하여 측정하였다.

실험동물을 펜토바비탈(50 mg/kg, i.p.)을 이용하여 마취한 후 무균적 방법으로 Paxinos와 Watson의 아틀라스(1986)에 따라 선조체 중심부위(입체정위 좌표: 브레그마에 대하여 AP 1.0, L 3.2, 경막에 대하여 H 3.0)에 유도관을 삽입하고 미세나사와 치과용 시멘트를 이용하여 고정하였다. 24시간의 회복기를 거친 후 유도관을 통하여 4 mm 수직형 미세투석 프로우브(CMA-12, Carnegie-Medicin, Stockholm, Sweden)를 삽입하였다. 미세투석 프로우브의 입구는 이중 액체용 회전고리를 거쳐 관류 펌프에 장착된 주사기에 연결되어 있으며 이를 통하여 인공뇌척수액(145 mM NaCl, 2.7 mM KCl, 1.2 mM CaCl₂, 1.0 mM MgCl₂, 2.0 mM Na₂HPO₄; pH 7.4)을 1.5 μl/min의 속도로 주입하면서 프로우브 출구와 연결되어 있는 미세분획수집기(Carnegie-Medicin)를 이용하여 20분 간격으로 투석물을 수집하였다. 미세투석 샘플은 -70℃에 저장한 후 분석하였다. 실험 종료 후 펜토바비탈로 길은 마취를 유도한 다음 심장을 통하여 생리식염수와 10% 포르말린 용액으로 실험동물을 관류시킨 후 뇌를 제거하였다. 제거된 뇌는 최소한 2주 동안 10% 포르말린 용액에 저장한 후 미세투석 프로우브가 위치한 부위의 조직을 50 μm 두께로 잘라내어 헤마톡실린 염색으로 프로우브의 위치를 확인하였다.

미세투석 샘플의 도파민 농도를 고압액상크로마토그래피(high pressure liquid chromatography, HPLC)-전기화학적 검출기(electrochemical detector) 시스템을 이용하여 분석하였다. 투석물(주사용량 30 μl)은 역상 Waters Nova-Pak C-18 컬럼(4 μm, 150 × 3.9 mm)을 이용하여 분리하였다. 이동상은 75 mM monobasic sodium phosphate, 0.1 mM EDTA, 1.4 mM octanesulfonic acid, 10%

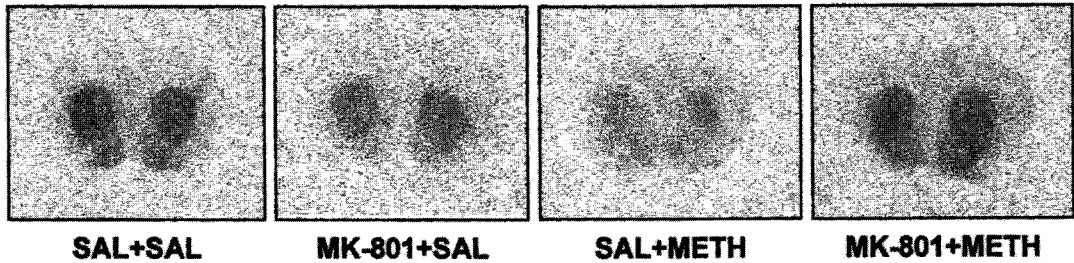


Fig. 1. Autoradiographic images showing [³H]WIN 38,428 binding to dopamine transporters in striatum of saline- and methamphetamine-treated mice with or without MK-801 pretreatment. [³H]WIN 38,428 binding is decreased in the striatum of methamphetamine-treated mice (SAL+METH), while the binding in animals pretreated with MK-801 (MK-801+METH) and treated with MK-801 alone (MK-801+SAL) is comparable with that in controls (SAL+SAL).

acetonitrile로 구성하였으며 phosphoric acid로 pH 3.2가 되도록 조절하였다. HPLC 피크는 고성능 분석소자(ESA model 5014)가 장착된 ESA Coulochem II 5200A 전기화학적 검출기를 이용하여 분석하였으며 전극 전압은 +320 mV로 세팅하였다. 시스템의 유속은 1.0 ml/min이었다.

투석물의 도파민 농도는 메트암페타민 급성 투여 직전에 수집한 마지막 세 샘플의 평균 도파민 농도를 기저값으로 하여 이에 대한 백분율로 나타내었다.

5. 통계

측정값은 평균 ± 표준오차로 나타내었다. 일원 분산분석과 Dunnett의 다중비교법 또는 반복측정 분산분석을 이용하여 자료의 통계적 유의성을 분석하였다. 통계분석 소프트웨어 StatView 4.02 (Abacus Concepts, Inc., Berkeley, CA, U.S.A.)와 매킨토시 컴퓨터를 이용하였다. 통계적 유의성은 P 값 0.05를 기준으로 판정하였다.

결 과

1. MK-801이 메트암페타민 반복투여에 의한 선조체 도파민운반체의 변화에 미치는 효과

Fig. 1, 2에 MK-801이 메트암페타민 반복투여에 의한 [³H]WIN 35,428의 선조체 도파민 운반체 결

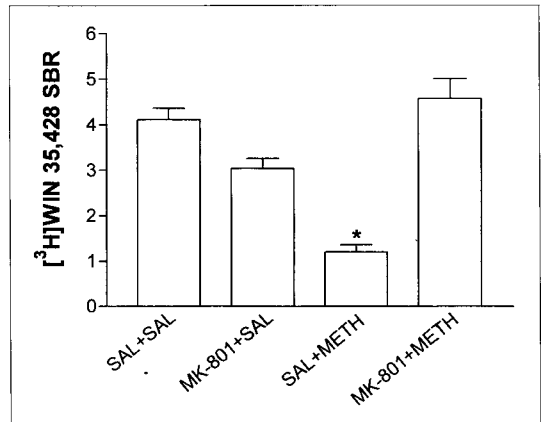


Fig 2. Effect of MK-801 on methamphetamine-induced decrease of [³H]WIN 38,428 binding to dopamine transporters in mouse striatum. Columns represent means ± SEM of determinations in four mice. SBR (specific binding ratio) was calculated as (total binding — nonspecific binding)/nonspecific binding. Refer to Fig. 1 and text for abbreviations. *P < 0.01 versus SAL/SAL group.

합의 변화에 미치는 효과를 나타내었다. 메트암페타민 반복투여군(SAL+METH)에서 선조체 [³H]WIN 35,428 SBR은 대조군(SAL+SAL)에 비하여 71% 감소하였다(P < 0.01). MK-801 전처치군(MK-801+METH)에서 선조체 SBR은 대조군과 유의한 차이가 없었다. MK-801 단독 반복투여군(MK-801+SAL)에서 선조체 SBR은 대조군과 유의한 차이가 없었다.

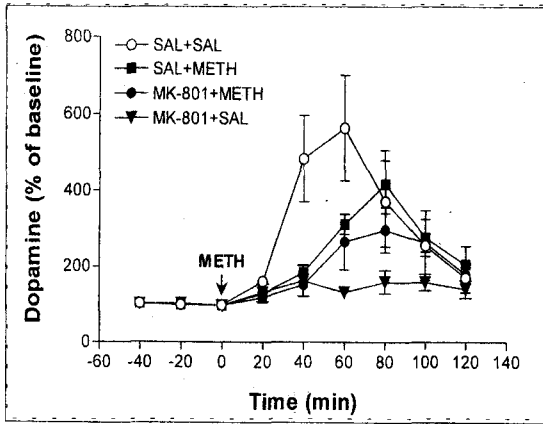


Fig. 3. Effect of MK-801 on methamphetamine-induced change of dopamine release evoked by an acute methamphetamine (METH) challenge (4 mg/kg i.p.) in rat striatum. Results are expressed as a percentage of three baseline samples and are means \pm SEM of 3-4 independent experiments. Refer to Fig. 1 and text for abbreviations.

2. MK-801이 메트암페타민 반복투여에 의한 급성 메트암페타민 유발 선조체 도파민 유리의 변화에 미치는 효과

Fig. 3에 MK-801이 메트암페타민 반복투여에 의한 급성 메트암페타민 유발 선조체 도파민 유리의 변화에 미치는 효과를 나타내었다. 대조군(SAL+SAL)에서 메트암페타민 급성 투여(4 mg/kg i.p.)에 의해 선조체 도파민 유리가 증가하였다. 세포외액 도파민 농도는 메트암페타민 급성 투여 후 40-60분에 최대값(기저값의 $564 \pm 138\%$)에 도달하였으며, 이후 120분까지 점차 감소하였다. 메트암페타민 반복투여군(SAL+METH)에서 메트암페타민 급성 투여에 의한 선조체 세포외액 도파민 최대 증가(기저값의 $418 \pm 62\%$)는 대조군에 비하여 26% 감소하였다. MK-801 전처치군(MK-801+METH)에서는 메트암페타민 급성 투여에 의한 선조체 세포외액 도파민 최대 증가(기저값의 $297 \pm 44\%$)가 메트암페타민 반복투여군에 비해 29% 감소하였다. MK-801 단독 반복투여군(MK-801+SAL)에서 메트암페타민 급성 투여에 의한 선조체 세포외액 도파민 최대 증가(기저값의 $162 \pm 40\%$)는 대조군에 비하여 71% 감소하였다.

고찰

이 연구에서는 비경합성 NMDA 수용체 길항물질 MK-801이 메트암페타민 반복투여에 의한 선조체 도파민운반체와 급성 메트암페타민 유발 선조체 도파민 유리의 변화에 미치는 효과를 조사하였다. 이 연구의 주요 결과를 요약하면 다음과 같다.

1. 메트암페타민 반복투여 3일 후 선조체에서 도파민운반체 밀도가 현저하게 감소하였으며, MK-801 전처치는 메트암페타민에 의한 도파민운반체 밀도의 감소를 억제하였다. 한편 MK-801 단독 반복투여는 투여 3일 후 도파민운반체의 밀도에 영향을 미치지 않았다.

2. 메트암페타민 반복투여 3일 후 선조체에서 메트암페타민 급성 투여에 의해 대조군 보다 낮으나 유의한 수준의 도파민 유리가 유발되었으며, 이는 MK-801 전처치에 의해 억제되었다. MK-801 단독 반복투여는 투여 3일 후 급성 메트암페타민 유발 선조체 도파민 유리를 억제하였다.

메트암페타민에 의한 도파민 신경독성은 메트암페타민에 의한 과도한 도파민 유리와 밀접하게 연관되어 있다고 생각하고 있다. 도파민합성 억제약물(α -methylparatyrosine)^{19, 37)}, 도파민운반체 차단약물(amfonelic acid, mazindol)^{20, 38, 39)}은 메트암페타민에 의한 선조체 도파민 유리를 감소시킴으로써 메트암페타민에 의한 도파민 고갈을 방지한다. 또한 모노아민 산화효소 억제약물 pargyline은 메트암페타민에 의한 세포외액 도파민 증가를 증강시킴으로써⁴⁰⁾ 메트암페타민의 신경독성 효과를 높인다²¹⁾. 따라서 본 연구에서 관찰한 MK-801의 메트암페타민에 의한 도파민신경말단 손상 억제 효과도 우선 MK-801의 메트암페타민에 의한 도파민 유리 억제 효과와 연관지어 생각하여야 한다. 이전의 연구들에서 글루타메이트 또는 NMDA가 생체내^{30~32)} 및 시험관내^{33~36)}에서 선조체 도파민 유리를 유발한다는 것을 발견하였으며, 이 효과는 적어도 부분적으로 흑질선조체로의 도파민신경말단에 있는 NMDA

수용체를 통해 일어난다는 증거가 제시된 바 있다^{33, 35, 36}). 따라서 MK-801은, 생체내 투여하였을 때, 대뇌피질선조체로 말단으로부터의, 글루타메이트의 후질선조체로 말단 도파민 유리에 대한 촉진적 영향을 길항함으로써 메트암페타민에 의한 도파민 유리를 완화시킬 가능성이 있다. 한편 NMDA 수용체 자극이 도파민운반체를 통한 도파민 역운반을 통해 도파민 유리를 유발함을 암시하는 결과⁴¹)는 MK-801이 직접적으로 메트암페타민에 의한 도파민 유리를 억제할 가능성을 열어두고 있다. 도파민 유리 억제와 별도로 MK-801은 산화질소(nitric oxide) 형성을 억제함으로써 메트암페타민에 의한 신경독성을 완화시키는 것으로 보인다⁴²). 도파민운반체 차단약물이 도파민 유리와 메트암페타민에 의한 신경독성을 감소시킨다는 사실^{20, 43, 44})은 메트암페타민이 도파민운반체를 통한 도파민 역운반을 조장하여 도파민 유리를 증가시킨다는 것을 지지한다. 그러나 MK-801의 메트암페타민에 의한 도파민 유리 억제 효과가 도파민운반체나 도파민 자가수용체에 대한 직접적인 작용에 의한 것일 가능성은 낮다. MK-801은 카테콜라민 운반체에 대한 친화도가 매우 낮으며⁴⁵) 또한 도파민 D₁, D₂ 수용체에 대해서도 낮은 친화도를 가지고 있음이 보고되었다⁴⁶).

쥐에서 메트암페타민 반복투여 후 1주일에 급성 메트암페타민 유발 선조체 도파민 유리를 측정하는 이전 연구들^{47~51})에서는 일정하지 않은 결과(0-69% 감소)를 보였는데 이는 실험동물의 계통(strain), 메트암페타민 투여 용량 및 투여 방법, 메트암페타민의 급성유발용량 및 투여 방법 등의 차이 때문으로 보인다. 본 연구에서는 메트암페타민 반복투여 3일 후 메트암페타민 급성 투여에 의한 선조체 도파민 유리는 대조군에 비하여 26% 감소하였다. 이 결과는 메트암페타민 반복투여 후 동일 시점에서의 선조체 도파민운반체의 감소 정도(71%)와 대조적이다. 이 차이는 부분적으로 동물의 종(species)에 따른 메트암페타민 신경독성에 대한 예민도의 차이^{50, 52})와 메트암페타민 투여 용량 및 투여 방법의 차이⁵³) 때문일 가능성도 있으나, 도파민신경손상에 대한 적응의 일환으로 남아있는 신경말단에서의 도파민 합성 증가 등을 통한 도파민 풀의 상대적 보

존^{54, 55}), 도파민 D₂-like 수용체에 의한 도파민운반체 활성의 조정^{56~59}) 또는 도파민운반체 방향성의 변화, 메트암페타민에 의한 도파민성 기능의 차별적 손상 등으로 해석할 수 있다.

이 연구에서 메트암페타민 반복투여 3일 후 메트암페타민 급성 투여에 의한 선조체 도파민 유리는 MK-801 전처치에 의해 억제되었다. 또한 MK-801 단독 반복투여는 투여 3일 후 급성 메트암페타민 유발 선조체 도파민 유리를 억제하였다. 한편 Weihmuller 등⁶⁰)은 MK-801 전처치와 함께 메트암페타민을 반복투여하면서 선조체 도파민 유리를 측정하였는데 반복적인 MK-801 전처치가 메트암페타민에 의한 도파민 유리를 억제한다는 것을 발견하였다. 이 결과와 본 연구의 결과는 MK-801 반복투여가 투여 직후부터 적어도 수일 동안의 장기간에 걸쳐 메트암페타민에 의한 선조체 도파민 유리를 억제한다는 것을 암시한다. 따라서 MK-801 반복투여는 메트암페타민 및 다른 자극에 의한 도파민 유리를 장기간 억제함으로써 메트암페타민에 의한 도파민신경말단 손상을 완화시킨다고 여겨진다. MK-801의 장기 효과의 기전은 아직 모르지만 MK-801 반복투여에 의한 NMDA 수용체의 장기적인 변화, 이를 통한 또는 이와 독립적인 도파민운반체 및 이와 관련된 시스템[예를 들어 단백질키나아제 C(protein kinase C)], 기저핵 회로, 아세틸콜린 시스템, 또는 후질의 장기적인 변화 등을 일단 생각할 수 있다. 본 연구에서 메트암페타민 반복투여 3일 후 선조체에서 메트암페타민 급성 투여에 의해 유의한 수준의 도파민 유리가 유발되었다는 사실, MK-801 단독 반복투여 역시 투여 3일 후 급성 메트암페타민 유발 선조체 도파민 유리를 억제하였다는 사실, MK-801 전처치가 메트암페타민 반복투여 3일 후 선조체 도파민운반체 밀도의 감소를 완전히 억제하였다는 사실은 메트암페타민 반복투여 3일 후 MK-801의 급성 메트암페타민 유발 선조체 도파민 유리 억제 효과가 조직내 도파민 저하 때문에 나타나는 현상을 잘못 해석한 것이 아니라는 것을 나타낸다. 또한 본 연구에서 사용한 메트암페타민의 급성유발용량(4 mg/kg)은 도파민 유리를 유발하는 충분한 용량이었다⁶¹). 다만 MK-801이 신경 흥

분성 및 독성을 일으켰다는 보고⁶²⁾가 있는데, 본 연구의 도파민운반체 연구 결과를 고려할 때 MK-801의 메트암페타민에 의한 도파민 유리 억제 효과를 MK-801의 신경독성으로 설명할 수 없을 것으로 보인다.

결 론

이 연구의 결과는 MK-801이 메트암페타민에 의한 도파민신경말단 손상을 억제한다는 것을 나타낸다. 또한 MK-801 반복투여가 투여 직후부터 적어도 수일 동안의 장기간에 걸쳐 메트암페타민에 의한 선조체 도파민 유리를 억제한다는 것을 암시한다. 따라서 MK-801 반복투여는 메트암페타민 및 다른 자극에 의한 도파민 유리를 장기간 억제함으로써 메트암페타민에 의한 도파민신경말단 손상을 완화시킨다고 여겨진다.

REFERENCES

1. Fibiger HC, McGeer EG. Effect of acute and chronic methamphetamine treatment on tyrosine hydroxylase activity in brain and adrenal medulla. *Eur J Pharmacol* 1971;16:176-80.
2. Buening MK, Gibb JW. Influence of methamphetamine and neuroleptic drugs on tyrosine hydroxylase activity. *Eur J Pharmacol* 1974;26:30-4.
3. Seiden LS, Fischman MW, Schuster CR. Long-term methamphetamine induced changes in brain catecholamines in tolerant rhesus monkeys. *Drug Alcohol Depend* 1975;1:215-9.
4. Hotchkiss AJ, Gibb JW. Long-term effects of multiple doses of methamphetamine on tryptophan hydroxylase and tyrosine hydroxylase activity in rat brain. *J Pharmacol Exp Ther* 1980;214:257-62.
5. Ricaurte GA, Schuster CR, Seiden LS. Long-term effects of repeated methylamphetamine administration on dopamine and serotonin neurons in rat brain. *Brain Res* 1980;193:153-63.
6. Steranka LR, Sanders-Bush E. Long-term effects of continuous exposure to amphetamine on brain dopamine concentration and synaptosomal uptake in mice. *Eur J Pharmacol* 1980;65:439-43.
7. Wagner GC, Ricaurte GA, Seiden LS, Schuster CR, Miller RJ, Eestley J. Long-lasting depletions of striatal dopamine and loss of dopamine uptake sites following repeated administration of methamphetamine. *Brain Res* 1980;181:151-60.
8. Bakhit C, Morgan ME, Peat MA, Gibb JW. Long-term effects of methamphetamine on the synthesis and metabolism of 5-hydroxytryptamine in various regions of the rat brain. *Neuropharmacology* 1981;20:1135-40.
9. O'Dell SJ, Weihmuller FB, Marshall JF. Multiple methamphetamine injections induce marked increases in extracellular striatal dopamine which correlate with subsequent neurotoxicity. *Brain Res* 1991;564:256-60.
10. Frey K, Kilbourn M, Robinson T. Reduced striatal vesicular monoamine transporters after neurotoxic but not after behaviorally-sensitizing doses of methamphetamine. *Eur J Pharmacol* 1997;334:273-9.
11. Vilemagne V, Yuan J, Wong DF, Dannals RF, Hatzidimitriou G, Mathews WB, Ravert HT, Musachio J, McCann UD, Ricaurte GA. Brain dopamine neurotoxicity in baboons treated with doses of methamphetamine comparable to those recreationally abused by humans: evidence from [¹¹C]WIN 35,428 positron emission tomography studies and direct in vitro determinations. *J Neurosci* 1998;18:419-27.
12. Sonsalla PK, Nicklas WJ, Heikkila RE. Role for excitatory amino acids in methamphetamine-induced nigrostriatal dopaminergic toxicity. *Science* 1989;243:398-400.
13. Bowyer JF, Clausing P, Gough B, Slikker W Jr, Holson RR. Nitric oxide regulation of methamphetamine-induced dopamine release in caudate/putamen. *Brain Res* 1995;699:62-70.
14. Seiden LS, Sabol KE. Neurotoxicity of methamphetamine-related drugs and cocaine. In: Chang LW, Dyer RS, editors. *Handbook of neurotoxicology*. New York: Dekker; 1995.p825-43.
15. Ali SF, Newport GD, Slikker W Jr. Methamphetamine-induced dopaminergic toxicity in mice. Role of environmental temperature and pharmacological agents. *Ann N Y Acad Sci* 1996;801:187-98.
16. Itzhak Y, Ali SF. The neuronal nitric oxide synthase inhibitor, 7-nitroindazole, protects against methamphetamine-induced neurotoxicity in vivo. *J*

- Neurochem 1996;67:1770-3.
17. Ohmori T, Abekawa T, Koyama T. The role of glutamate in the neurotoxic effects of methamphetamine. *Ann N Y Acad Sci* 1996;801:315-26.
 18. Seiden LS, Vosmer G. Formation of 6-hydroxydopamine in caudate nucleus of the rat brain after a single large dose of methamphetamine. *Pharmacol Biochem Behav* 1984;21:29-31.
 19. Axt KJ, Commins DL, Vosmer G, Seiden LS. alpha-Methyl-p-tyrosine pretreatment partially prevents methamphetamine-induced endogenous neurotoxin formation. *Brain Res* 1990;515:269-76.
 20. Marek GJ, Vosmer G, Seiden LS. Dopamine uptake inhibitors block long-term neurotoxic effects of methamphetamine upon dopaminergic neurons. *Brain Res* 1990;513:274-9.
 21. Marek GJ, Vosmer G, Seiden LS. The effects of monoamine uptake inhibitors and methamphetamine on neostriatal 6-hydroxydopamine (6-OHDA) formation, short-term monoamine depletions and locomotor activity in the rat. *Brain Res* 1990;516:1-7.
 22. Cubells JF, Rayport S, Rajendran G, Sulzer D. Methamphetamine neurotoxicity involves vacuolation of endocytic organelles and dopamine-dependent intracellular oxidative stress. *J Neurosci* 1994;14:2260-71.
 23. Sonsalla PK, Nicklas WJ, Heikkila RE. Role for excitatory amino acids in methamphetamine-induced nigrostriatal dopaminergic toxicity. *Science* 1989 243:398-400
 24. Finnegan KT, Skrtatt JJ, Irwin I, Langston JW. The N-methyl-D-aspartate (NMDA) receptor antagonist, dextrorphan, prevents the neurotoxic effects of MDMA in rats. *Neurosci Lett* 1990; 105:300-6.
 25. Sonsalla PK, Riordan DE, Heikkila RE. Competitive and noncompetitive antagonists at N-methyl-D-aspartate receptors protect against methamphetamine-induced dopaminergic damage in mice. *J Pharmacol Exp Ther* 1991;256:506-512.
 26. Farfel GM, Seiden LS. Role of hypothermia in the mechanism of protection against serotonergic toxicity. I. Experiments using 3,4-methylenedioxymethamphetamine, dizocilpine, CGS 19755 and NBQX. *J Pharmacol Exp Ther* 1995;272:868-75.
 27. Kim JS, Hasller R, Hau P, Paik KS. Effect of frontal cortex ablation on striatal glutamic acid level in rat. *Brain Res* 1977;132:370-4.
 28. McGeer PL, McGeer EG, Scherer U, Singh K. A glutamatergic corticostriatal path?. *Brain Res* 1977;128:369-73.
 29. Hirata H, Ladenheim B, Carlson E, Epstein C, Cadet JL. Autoradiographic evidence for methamphetamine-induced striatal dopaminergic loss in mouse brain: attenuation in CuZn-superoxide dismutase transgenic mice. *Brain Res* 1996;714:95-103.
 30. Carter CJ, L'Heureux R, Scatton B. Differential control by N-methyl-D-aspartate and kainate of striatal dopamine release in vivo: a trans-striatal dialysis study. *J Neurochem* 1988;51:462-8.
 31. Moghaddam B, Gruen RJ, Roth RH, Bunney BS, Adams RN. Effect of L-glutamate on the release of striatal dopamine: in vivo dialysis and electrochemical studies. *Brain Res* 1990;518:55-60.
 32. Shimizu N, Duan SM, Hori T, Oomura Y. Glutamate modulates dopamine release in the striatum as measured by brain microdialysis. *Brain Res Bull* 1990;25:99-102.
 33. Snell LD, Johnson KM. Characterization of the inhibition of excitatory amino acid-induced neurotransmitter release in the rat striatum by phencyclidine-like drugs. *J Pharmacol Exp Ther* 1986;238:938-46.
 34. Jhamandas K, Marien M. Glutamate-evoked release of endogenous brain dopamine: inhibition by an excitatory amino acid antagonist and an enkephalin analogue. *Br J Pharmacol* 1987;90:641-50.
 35. Clow DW, Jhamandas K. Characterization of L-glutamate action on the release of endogenous dopamine from the rat caudate-putamen. *J Pharmacol Exp Ther* 1989;248:722-8.
 36. Krebs MO, Desce JM, Kemel ML, Gauchy C, Godeheu G, Cheramy A, Glowinski J. Glutamatergic control of dopamine release in the rat striatum: evidence for presynaptic N-methyl-D-aspartate receptors on dopaminergic nerve terminals. *J Neurochem* 1991;56:81-5.
 37. Wagner GC, Lucot JB, Schuster CR, Seiden LS. Alpha-methyltyrosine attenuates and reserpine increases methamphetamine-induced neuronal changes. *Brain Res* 1983;270:285-8.
 38. Schmidt CJ, Gibb JW. Role of the dopamine uptake carrier in the neurochemical response to

- methamphetamine: effects of amfonelic acid. *Eur J Pharmacol* 1985;109:73-80.
39. Seiden LS, Commins DL, Vosmer G, Axt K, Marek G. Neurotoxicity in dopamine and 5-hydroxytryptamine terminal fields: a regional analysis in nigrostriatal and mesolimbic projections. *Ann N Y Acad Sci* 1988;537:161-72.
 40. Butcher SP, Fairbrother IS, Kelly JS, Arbuthnott GW. Amphetamine-induced dopamine release in the rat striatum: an in vivo microdialysis study. *J Neurochem* 1988;50:346-55.
 41. Lonart G, Zigmond MJ. High glutamate concentrations evoke Ca(++)-independent dopamine release from striatal slices: a possible role of reverse dopamine transport. *J Pharmacol Exp Ther* 1991;256:1132-8.
 42. Ohno M, Watanabe S. Nitric oxide synthase inhibitors block behavioral sensitization to methamphetamine in mice. *Eur J Pharmacol* 1995; 275:39-44.
 43. Pu C, Fisher JE, Cappon GD, Vorhees CV. The effects of amfonelic acid, a dopaminergic uptake inhibitor, on methamphetamine-induced dopaminergic terminal degeneration and astrocytic response in rat striatum. *Brain Res* 1994;649: 217-24.
 44. Fumagalli F, Gainetdinov RR, Valenzano KJ, Caron MG. Role of dopamine transporter in methamphetamine-induced neurotoxicity: evidence from mice lacking the transporter. *J Neurosci* 1998;18:4861-9.
 45. Snell LD, Yi SJ, Johnson KM. Comparison of the effects of MK-801 and phencyclidine on catecholamine uptake and NMDA-induced norepinephrine release. *Eur J Pharmacol* 1988;145:223-6.
 46. Vignon J, Pinet V, Cerruti C, Kamenka JM, Chicheportiche R. [³H]N-[1-(2-benzo(b)thiophenyl) cyclohexyl]piperidine ([³H]BTCP): a new phencyclidine analog selective for the dopamine uptake complex. *Eur J Pharmacol* 1988;148:427-36.
 47. Robinson TE, Yew J, Paulson PE, Camp DM. The long-term effects of neurotoxic doses of methamphetamine on the extracellular concentration of dopamine measured with microdialysis in striatum. *Neurosci Lett* 1990;110:193-8.
 48. Cass WA. Decreases in evoked overflow of dopamine in rat striatum after neurotoxic doses of methamphetamine. *J Pharmacol Exp Ther* 1997; 280:105-13.
 49. Cass WA, Manning MW, Dugan MT. Effects of neurotoxic doses of methamphetamine on potassium and amphetamine evoked overflow of dopamine in the striatum of awake rats. *Neurosci Lett* 1998;248:175-8.
 50. Cass WA, Manning MW. Recovery of presynaptic dopaminergic functioning in rats treated with neurotoxic doses of methamphetamine. *J Neurosci*. 1999;19:7653-60.
 51. Wallace TL, Gudelsky GA, Vorhees CV. Methamphetamine-induced neurotoxicity alters locomotor activity, stereotypic behavior, and stimulated dopamine release in the rat. *J Neurosci* 1999;19:9141-8.
 52. Kita T, Paku S, Takahashi M, Kubo K, Wagner GC, Nakashima T. Methamphetamine-induced neurotoxicity in BALB/c, DBA/2N and C57BL/6N mice. *Neuropharmacology*. 1998;37: 1177-84.
 53. Itzhak Y, Martin JL, Black MD, Ali SF (1998) Effect of melatonin on methamphetamine- and 1-methyl-4phenyl-1,2,3,6-tetrahydropyridine-induced dopaminergic neurotoxicity and methamphetamine-induced behavioral sensitization. *Neuropharmacology* 37:781-91.
 54. Zigmond MJ, Abercrombie ED, Berger TW, Grace AA, Stricker EM. Compensations after lesions of central dopaminergic neurons: some clinical and basic implications. *Trends Neurosci* 1990;13:290-6.
 55. Robinson TE, Mocsary Z, Camp DM, Wishaw IQ. Time course of recovery of extracellular dopamine following partial damage to the nigrostriatal dopamine system. *J Neurosci* 1994;14 (5 Pt 1):2687-96.
 56. Meiergerd SM, Patterson TA, Schenk JO. D2 receptors may modulate the function of the striatal transporter for dopamine: kinetic evidence from studies in vitro and in vivo. *J Neurochem* 1993;61:764-7.
 57. Parsons LH, Schad CA, Justice JB Jr. Co-administration of the D2 antagonist pimozide inhibits up-regulation of dopamine release and uptake induced by repeated cocaine. *J Neurochem* 1993;60:376-9.
 58. Cass WA, Gerhardt GA. Direct in vivo evidence that D2 dopamine receptors can modulate dopamine uptake. *Neurosci Lett* 1994;176:259- 63.

59. Dickinson SD, Sabeti J, Larson GA, Giardina K, Rubinstein M, Kelly MA, Grandy DK, Low MJ, Gerhardt GA, Zahniser NR. Dopamine D2 receptor-deficient mice exhibit decreased dopamine transporter function but no changes in dopamine release in dorsal striatum. *J Neurochem* 1999;72:148-56.
60. Weihmuller FB, O'Dell SJ, Marshall JF. MK-801 protection against methamphetamine-induced striatal dopamine terminal injury is associated with attenuated dopamine overflow. *Synapse* 1992;11:155-63.
61. Sabol KE, Roach JT, Broom SL, Ferreira C, Preau MM. Long-term effects of a high-dose methamphetamine regimen on subsequent methamphetamine-induced dopamine release in vivo. *Brain Res* 2001;892:122-9.
62. Olney JW, Labruyere J, Price MT. Pathological changes induced in cerebrocortical neurons by phencyclidine and related drugs. *Science (Wash DC)* 1990;244:1360-2.
-