

원저

電鍼이 amyloid- β 에 의한 구심성 체감각 신경정보전달 변화에 미치는 영향

이현중 · 김창환 · 이윤호

경희대학교 한의과대학 침구과교실

Abstract

Effect of electro-acupuncture ST36 on altered transmission of afferent somatosensory information caused by amyloid- β

Lee Hyun-jong, Kim Chang-hwan and Lee Yun-ho

Department of Acupuncture & Moxibustion,
College of Oriental Medicine, Kyung-Hee University

Objective : This study is to investigate the effect of electro-acupuncture ST36 on altered transmission of afferent somatosensory information caused by amyloid- β (A- β) that caused Alzheimer's disease.

Methods : The effects of topical application of A- β , A- β with ST36, aggregated A- β (aA- β), aA- β with ST36 and ST36 on the afferent sensory transmission to the neurons in the primary somatosensory(SI) cortex was observed in anesthetized rats. Quantitative determination of the effects of A- β , A- β with ST36, aA- β , aA- β with ST36 and ST36 was made by generating poststimulus time histogram of evoked response of individual cortical neuron by electrical stimulation of the receptive located in peripheral area(forepaw)

Results : The results obtained in present study were summarized as follow :

1. Application of physiological concentrative 0.5 nM A- β caused afferent sensory transmission of SI cortex facilitated. 0.5 nM A- β with ST36 exerted much stronger effects than 0.5 nM A- β alone.

- 접수 : 2003년 6월 2일 · 수정 : 2003년 6월 12일 · 채택 : 2003년 7월 12일
· 교신저자 : 이윤호, 서울특별시 동대문구 회기동 1번지 경희대학교 부속한방병원 침구과
Tel. 02-958-9204 E-mail : whiteyou@yahoo.co.kr

2. Application of 10 μ M A- β caused afferent sensory transmission of SI cortex unchangeable. But 10 μ M A- β with ST36 is facilitated at 30 min of post-drug period

3. Application of 10 μ M aA- β caused afferent sensory transmission of SI cortex diminished. 10 μ M aA- β with ST36 is diminished after 15min of post-drug period but is facilitated after 75min.

Key words : electroacupuncture, transmission, afferent somatosensory information, amyloid- β

I. 緒 論

經絡經穴理論에서 각각의 經穴은 독자적인 효능을 가지고 있으므로, 經穴의 特異性은 중추신경계의 작용부위에서 서로 다른 뇌 대사활성을 나타낼 것이라는 가정을 하게 한다. 현대 의학에서는 PET, Functional MRI 등의 영상기법을 이용하여 뇌피질의 대사활성변화를 확인함으로써, 鍼이 구심성 신경정보전달을 통해 뇌 대사활성에 영향을 주며 뇌의 통제 과정을 통해서 효과를 발휘한다는 가설^{1,2)}이 제시되고 있다. 조³⁾ 등은 光明, 俠谿, 外關이 시각과 청각의 대뇌피질을 활성화시킨다고 발표하였으며, Son⁴⁾ 등은 少府, 足通谷, 行間의 鍼刺戟이 解熱作用이 있으며, 뇌 면역물질의 조절작용이 있음을 보고하였다.

Amyloid- β (A- β)는 뇌 세포들의 형태적 또는 화학적 변화와 세포내외 이물질들의 발현 등을 특징으로 하는 알츠하이머병의 주된 원인으로 알려졌다. A- β 는 알츠하이머병에서 형성되는 세포밖의 많은 양의 neuritic plaque⁵⁾의 주된 구성성분이다. 현재 까지 보고된 바에 의하면 A- β 는 존재하는 양에 따라 다양한 기전에 관여를 하는 것으로 알려져 있다. 정상인의 생리적 농도인 picomole 수준에서는 tyrosine phosphorylation을 자극하고, 세포밖에

존재하는 세포간질 단백질의 작용기전에 관여하여 빠르게 세포내 칼슘농도를 증가시킨다⁶⁾. Nanomole 수준의 농도에서는 세포막 칼륨이온 통로의 전도를 차단하는 효과가 있으며⁷⁾, micromole 농도에서는 칼슘이온을 투과시키는 새로운 세포막 이온 통로를 형성하고⁸⁾ glutamate 수용체의 활성성을 상승시키는 것으로 알려져 있다⁹⁾. 최근 생체내 실험으로 고농도의 A- β 가 일으킨 응집물질이나, 정상상태에서도 보여지는 낮은 농도의 A- β 가 新皮質의 단일 신경세포에 있어서 신경정보전달을 농도에 따라 다르게 영향을 준다는 보고¹⁰⁾가 있었다.

이에 본 실험자는 電鍼이 A- β 에 의한 구심성 체감각 신경정보전달에 변화에 미치는 영향을 알아보기 위해, 0.5nM, 10 μ M, aggregated 10 μ M의 농도별로 A- β 를 SI cortex에 주입하고, 足三里(ST 36)에 電鍼 자극을 주어 구심성 체감각 신경정보전달의 변화 정도를 관찰하여 유의한 결과를 얻었기에 보고하는 바이다.

II. 實 驗

1. 재료

본 실험에 사용한 흰쥐는 Sprague-Dawley 계로 생후 5주령(체중 250 \pm 30g, n=25)의 수컷(대환

바이오링크, 한국)을 구입하여 온도 $24 \pm 3^\circ\text{C}$, 상대 습도 $60 \pm 10\%$ 를 유지하였고 인공조명을 이용하여 채광을 1일 12시간씩 실시하였으며, 실험이 끝나면 urethane을 과량 정맥 주사하여 실험 동물을 희생시켰다.

2. 방법

1) 두개골 절개

실험에 들어가기 전, 실험동물을 20%의 urethane (Sigma, USA)으로 체중 kg당 7ml씩 복강내 주사하여 마취시킨 후 실험을 실시하였고 실험 도중 필요에 따라 마취제를 추가하여 깨어나지 않도록 하였다. 마취된 동물을 뇌정위 고정장치(stereotaxic frame, David Kopf, USA)에 고정시킨 후 체감각 피질이 위치하는 부위의 頭蓋骨에 직경 2~3mm 정도 크기의 구멍을 내고 경막을 절개한 후 피질의 신경세포들이 외부의 영향을 받지 않게 하기 위해 생리식염수로 적셔주었다. 또, 마취로 인한 체온 감소를 막기 위해 heating lamp를 사용하여 체온을 유지하게 하였다.

2) 감각수용장의 확인 및 자극

신경세포의 활동을 측정하기 위해 자극에 민감한 앞발바닥의 체감각 신경정보가 들어오는 피질의 IV층(전정의 교차점을 기준으로 해서 전방으로 0~1mm, 측방으로 3~5mm, 깊이 0.5~1.0mm)에 위치하도록 하였다(Fig. 1). 신경세포의 활동은 직경이 $75\mu\text{m}$ 인 텅스텐선(A-M system, USA)을 2×4 로 배열하여 제작한 다채널 전극을 사용하였으며 각 전극 사이의 거리는 100~200 μm 를 유지하였다. 신경세포의 위치를 확인하기 위하여 체감각 수용장인 앞발바닥 부위를 가볍게 두드리면서 오실로스코프와 스피커를 통해 감각수용장 부위를 확인하고 나무막대를 이용하여 정확한 부위를 감각수용장으로 잡았다. 전극을 확인한 감각수용장에 삽입하고 전기자극기(MASTER-8, A. M. P. I., USA)를 사용하여 test stimulation

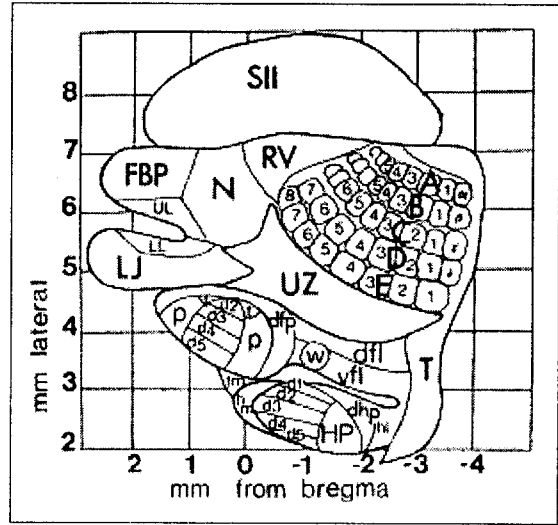


Fig. 1 Composition map of the cutaneous representation in the primary somatosensory cortex of the anesthetized rat, determined by microelectrode mapping.

Abbreviations : T, trunk ; HP, hindpaw ; P, palm ; UZ, zone unresponsive in anesthetized recordings ; A-E, 1-8, rows and numbers of mystical vibrissae ; RV, rostral small vibrissae ; N, nose ; FBP, frontobuccal pads ; UL, upper lip ; LL, lower lip ; LJ, lower jaw ; d1-d5, digits 1-5(Chapin & Lin, 1984).

(1.5~3V, 1.0 Hz, 0.1ms duration)를 주었다.

3) 약물투여

본 실험에서는 A- β (protein fragment 1-42, Sigma, USA)를 사용하였다. 모든 약물은 0.1%의 bovine serum albumin이 들어있는 생리식염수에 희석시켜 투여하였고, A- β 의 응집유도는 두뇌의 생리적 조건과 같은, 온도 37°C , pH 7.4 상태를 유지하여 A- β 와 아연이온(ZnCl_2 ; FW 136.3, Sigma, USA)을 생리식염수(saline+0.1% BSA)에 넣고 세포배양기 안에서 2시간 동안 처치한 후 사용하였다.

30분 동안 안정된 신경세포의 활동성을 기록한 후

Table 1. Grouping

Drug & Concentration	Stimulation	Cell number
A- β 0.5nM	No Stimulation	10
	ST 36 (1.5V, 2Hz, 0.1ms duration, 15min)	7
A- β 10 μ M	No Stimulation	6
	ST 36	11
Aggregated A- β 10 μ M	No Stimulation	9
	ST 36	8
Not injected	ST 36	11

A- β (0.5nM, 10 μ M, aggregated 10 μ M)를 노출된 SI cortex에 투여하고 구심성 체감각 신경정보전달의 변화를 관찰하였다.

4) 취혈 및 電鍼 자극

足三里 電鍼자극(1.5V, 2Hz, 0.1ms duration, 15 min)은 약물투여 후 바로 전기자극기(MASTER-8, A.M.P.I., USA)를 통해 실시하였다. 電鍼 자극을 위해 電鍼 전극(50 μ m tip, 100 μ m o.d., 0.5mm tip separation; David Kopf, USA)을 사용하였다.

Group 분류는 <Table 1>에 명시하였다.

5) 신경세포 활동 상태 분석

신경세포로부터의 신호는 증폭, 여과시켜 CED-1401(Cambridge Electronic Ltd., UK)로 신호를 디지털화시킨 후 NEX(Neuroexplorer data analysis software, plexon, USA)를 이용하여 수치화하고 개인용 컴퓨터로 출력하여 분석하였다. 신경세포의 체감각 수용장과 뇌정위 장치에 고정된 新皮質 위치를 확인한 다음, 신경세포의 활동상태를 post-stimulus time histogram(PSTH)으로 조사하였다. 일정 기간인 15~30분 동안 단일 신경세포의 활동을 기록한 후, 제작된 약물들을 10 μ l hamilton 주사기(Hamilton,

USA)를 이용하여 뇌에 5분 동안 천천히 투여하고 90분간 신경세포의 활동에 변화가 일어나는지를 PSTH를 분석하여 알아보았다. PSTH는 5분(1Hz, 300 Counts) 간격으로 실험 전체 기간에 만들어 저장해 나갔으며, 체감각 피질에서의 구심성 신경정보의 변화량은 먼저 대조 실험군으로 약물투여 전 5분 단위로 3회, 즉 15분간 기록하고 약물 투여, 電鍼 자극 후 신경세포의 변화는 test stimulation에 대한 반응도를 계산하여 시간대별 % Change로 환산하여 분석하였다.

3. 통계 처리

본 실험에서 얻은 모든 측정치는 Mean \pm Standard error로 제시하였다. 동일한 실험군내에서의 약물투여나 電鍼 자극 처치 전후의 평균치 비교는 paired t-test를 이용하여 검정하였고, 각 실험군 사이의 평균의 차는 Student's t-test를 이용하여 통계적으로 검정하였으며 유의 수준은 p<0.01 또는 p<0.05로 하였다.

III. 實驗結果

1. 일차 체감각 新皮質에서 0.5nM의 amyloid- β 와 電鍼 자극에 의한 구심성 체감각 신경정보전달의 변화

0.5nM의 A- β 를 투여하였을 때 투여하기 10분 전, 투여 후 0분, 30분, 60분, 90분에서 구심성 체감각 신경정보전달의 변화는 -0.80 ± 0.69 , 1.98 ± 0.53 , 10.80 ± 4.79 , 19.11 ± 5.65 , 24.91 ± 8.16 으로 나타났고, 0.5nM의 A- β 투여와 동시에 足三里를 電鍼 자극하였을 때는 -1.49 ± 1.36 , 1.03 ± 1.87 , 59.64 ± 9.56 , 78.48 ± 8.07 , 80.42 ± 21.84 로 나타났다<Fig. 2-1, Fig. 2-2>.

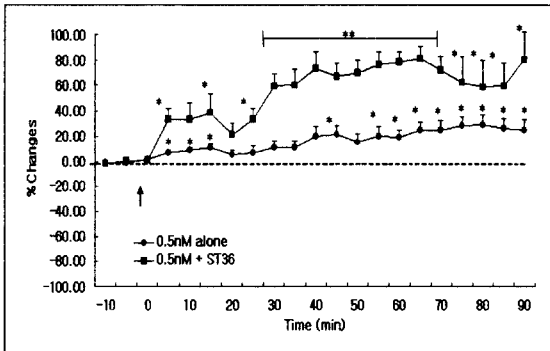


Fig. 2-1. Temporal Changes of Afferent Sensory Transmission through SI Cortical Neurons following Application either of 0.5nM A-β or of 0.5nM A-β+ST36

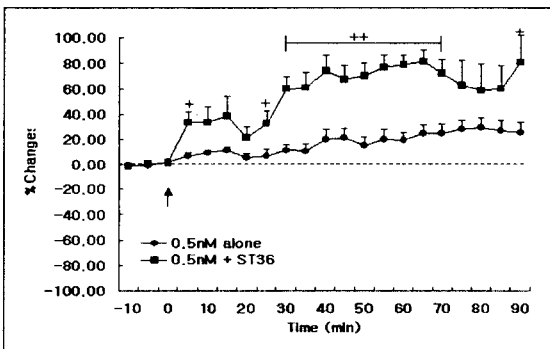


Fig. 2-2. Temporal Changes of Afferent Sensory Transmission through SI Cortical Neurons following Application either of 0.5nM A-β or of 0.5nM A-β+ST36

* : Statistically significant compared with control period by paired t-test (* : p<0.05, ** : p<0.01)

+ : Statistically significant compared with 0.5nM A-β group by Student's t-test(+ : p<0.05, ++ : p<0.01)

0.5nM A-β : Group with treatment of A-β(0.5 nM) administration on SI cortex

0.5nM A-β+ST36 : Group with treatment of A-β (0.5nM) administration on SI cortex with electroacupuncture stimulation on ST36(1.5V, 2Hz, 0.1ms duration, 15min)

Arrow is the time of drug administration and electroacupuncture stimulation.

2. 일차 체감각 新皮質에서 10μM의 amyloid-β와 電鍼 자극에 의한 구심성 체감각 신경정보전달의 변화

10μM의 A-β를 투여하였을 때 투여하기 10분 전, 투여 후 0분, 30분, 60분, 90분에서 구심성 체감각 신경정보전달의 변화는 -1.02 ± 0.44 , 0.34 ± 0.87 , -3.68 ± 6.67 , 1.85 ± 3.41 , -0.66 ± 6.41 로 나타났고, 10μM의 A-β 투여와 동시에 足三里를 電鍼 자극하였을 때는 0.48 ± 0.79 , -0.98 ± 0.85 , 19.51 ± 2.43 , 24.56 ± 2.83 , 19.05 ± 6.10 으로 나타났다(Fig. 3-1, Fig. 3-2).

3. 일차 체감각 新皮質에서 aggregated 10μM의 amyloid-β와 電鍼 자극에 의한 구심성 체감각 신경정보전달의 변화

Aggregated 10μM의 A-β (aggregated A-β, aA-β)를 투여하였을 때 투여하기 10분 전, 투여 후 0분, 30분, 60분, 90분에서 구심성 체감각 신경정보전달의 변화는 -1.02 ± 0.44 , 0.34 ± 0.87 , -8.64 ± 11.16 , -30.10 ± 10.96 , -52.30 ± 8.74 로 나타났고, 10μM의 aA-β를 투여와 동시에 足三里를 電鍼 자극하였을 때는 -2.80 ± 4.24 , -1.74 ± 1.64 , -33.27 ± 3.15 , -23.30 ± 8.20 , 8.31 ± 15.31 로 나타났다(Fig. 4-1, Fig. 4-2).

4. 일차 체감각 新皮質에서 電鍼 자극에 의한 구심성 체감각 신경정보전달의 변화

足三里 電鍼 자극에 의한 구심성 체감각 신경정보전달의 변화는 자침 전 10분, 자침 후 0분, 30분, 60분, 90분에서 각각 1.10 ± 0.98 , -3.35 ± 0.76 , 4.50 ± 3.12 , 1.32 ± 3.08 , -4.76 ± 5.11 로 나타났으며 자침 후의 구심성 체감각 신경정보전달은 자침 전에 비해 큰 변화를 보이지 않았다(Fig. 5).

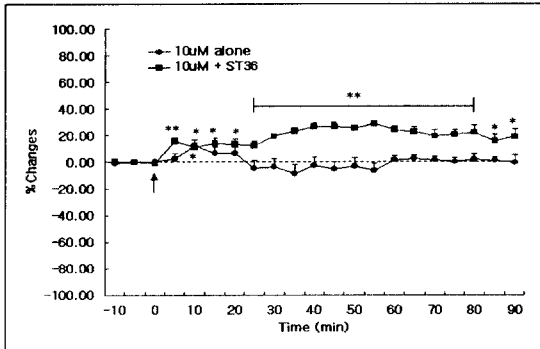


Fig. 3-1. Temporal Changes of Afferent Sensory Transmission through SI Cortical Neurons following Application either of $10\mu\text{M}$ A- β or of $10\mu\text{M}$ A- β +ST36

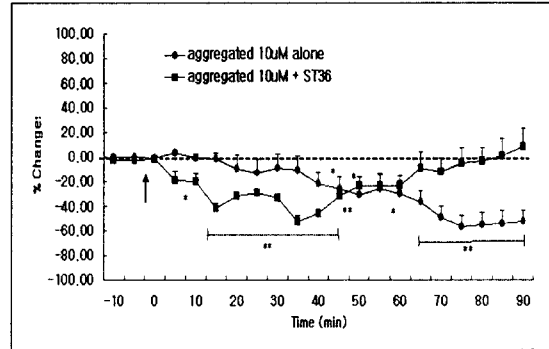


Fig. 4-1. Temporal Changes of Afferent Sensory Transmission through SI Cortical Neurons following Application either of $10\mu\text{M}$ aA- β or of $10\mu\text{M}$ aA- β +ST36

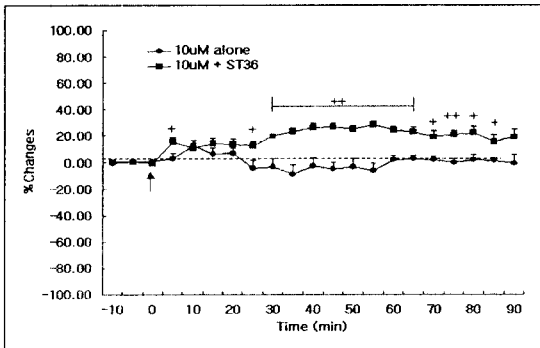


Fig. 3-2. Temporal Changes of Afferent Sensory Transmission through SI Cortical Neurons following Application either of $10\mu\text{M}$ A- β or of $10\mu\text{M}$ A- β +ST36

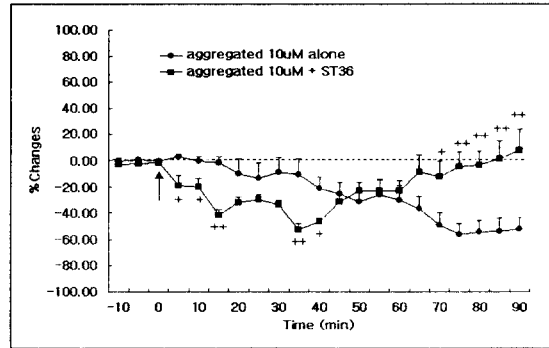


Fig. 4-2. Temporal Changes of Afferent Sensory Transmission through SI Cortical Neurons following Application either of $10\mu\text{M}$ aA- β or of $10\mu\text{M}$ aA- β +ST36

ˆ : Statistically significant compared with control period by paired t-test(ˆ : p<0.05, ˆˆ : p<0.01)

+ : Statistically significant compared with $10\mu\text{M}$ A- β group by Student's t-test(+ : p<0.05, ++ : p<0.01)

$10\mu\text{M}$ A- β : Group with treatment of A- β ($10\mu\text{M}$) administration on SI cortex

$10\mu\text{M}$ A- β : Group with treatment of A- β ($10\mu\text{M}$) administration on SI cortex with electroacupuncture stimulation on ST36(1.5V, 2Hz, 0.1ms duration, 15min)

Arrow is the time of drug administration and electroacupuncture stimulation.

ˆ : Statistically significant compared with control period by paired t-test(ˆ : p<0.05, ˆˆ : p<0.01)

+ : Statistically significant compared with $10\mu\text{M}$ aA- β group by Student's t-test(+ : p<0.05, ++ : p<0.01)

$10\mu\text{M}$ aA- β : Group with treatment of aA- β (A- β aggregated with Zn, $10\mu\text{M}$) administration on SI cortex

$10\mu\text{M}$ aA- β +ST36 : Group with treatment of aA- β (A- β aggregated with Zn, $10\mu\text{M}$) administration on SI cortex with electroacupuncture stimulation on ST36(1.5 V, 2Hz, 0.1ms duration, 15min)

Arrow is the time of drug administration and electroacupuncture stimulation.

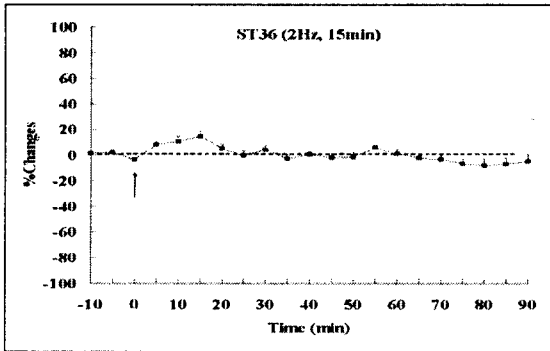


Fig. 5. Temporal Changes of Afferent Sensory Transmission through SI Cortical Neurons following application of electroacupuncture stimulation ST36

ST36 : Group with electroacupuncture stimulation on ST36(1.5V, 2Hz, 0.1ms duration, 15min)
 Arrow is the time of electroacupuncture stimulation.

IV. 考 察

鍼의 효과는 經穴의 선택(經穴의 특이성)과 선택된 經穴의 적절한 자극(전기적 자극이나 기계적인 자극 : 자극의 특이성)에 의존한다¹¹⁾. 鍼은 經穴에 대한 자극이 해당 經絡을 통해 전신에 반응하여 효과를 발휘하는 것으로 인식되어 왔다. 經絡은 “內屬于臟腑 外絡于肢節”이라 하여 인체의 內外를 연결하고 氣血運行的 통로가 되어 五臟六腑 四肢百骸 五官皮筋脈骨 등이 생활 활동을 영위할 수 있도록 한다¹²⁾. 인간의 전일적인 통일성은 經絡에 의해 가능하다고 할 수 있다. 서양의학에서는 이러한 인간의 전일적인 통일성은 뇌의 조절에 의해 가능하다고 전제하여 鍼의 機轉에 대한 접근을 뇌의 생리적인 기능을 전제로 많은 시도가 있었다.

Wang¹⁴⁾ 등은 대뇌국소혈류변화와 대뇌기능 활성화에 鍼이 미치는 영향을 SPECT으로 관찰하여

contralateral cerebral hemisphere cortex and bilateral cerebellum에서 유의성 있는 차이를 발표하였으며, Cho²⁾ 등은 fMRI에서 經穴刺戟群과 視野刺戟群은 거의 동일한 시야 영역의 활성화가 관찰된 반면 非經穴에 자극한 군은 시야 영역의 活性化가 관찰되지 않는다는 것을 보고하였으며, 박¹⁵⁾ 등은 申脈과 照海의 電鍼 자극이 치매환자에서 뇌파의 변화를 유도한다는 것을 보고하였다.

최근까지의 연구를 통해 밝혀진 것을 보면 鍼의 기전을 설명하는데 가장 중요한 위치를 차지하고 있는 것은 신경계^{3),4),29),30)}이다. 감각정보가 중추신경계에 도달할 때, 자극의 위치와 성질에 따라 그 경로가 정해져 있다. 중추신경계내 축삭들은 특정 기시부와 종착지를 지닌 다발안에 편성되어 있다. 감각경로를 따라 축삭들은 수용기에서 대뇌 피질 특정부위의 신경원으로 정보를 중계한다. 중추신경계는 전적으로 도달한 노선을 토대로 감각정보를 해석한다¹³⁾. 體表의 鍼刺戟도 피질 체감각 영역으로의 신경정보전달을 통해 뇌 대사활성에 영향을 준다는 것을 전제하여 연구되고 있다.

노인성 치매의 중요한 병변은 A-β 단백질이 신경세포 내·외 그리고 혈관에 침착하는 것으로 그 결과 뇌 기능의 광범위한 장애가 오게 된다. 대부분의 연구에서 보여주는 A-β의 특성은 간접적 또는 직접적으로 세포막의 이온 통로 기전에 관여한다는 것이며, 특히 낮은 농도에서는 이온 균형을 불안정화시킨다는 보고¹⁶⁾⁻¹⁹⁾들이 많이 있다. 예를 들어, 낮은 농도의 A-β에 의해서 세포막의 과도한 탈분극 현상이 나타나고, 빠르게 활성화되는 칼륨이온의 흐름을 억제시키거나, GABA 수용기에 의해 증가하는 염소이온의 흐름을 감소시키는 것으로 알려져 있으며, 또한 뇌에 있는 신경 세포의 NMDA 수용기가 작용하는 신경시냅스의 전달 특성을 변화시키기도 한다. 이러한 연구들은 A-β가 낮은 농도에서 신경세포의 흥분성 기전을 자극하거나 조절한다는 것을 제시하

는 것이다. 그러나 A- β 가 정상적인 농도 이상으로 존재하게 될 경우 직접 세포막 기전에 관여하는 것 외에도, 세포외 영역에서 침착이나 응집을 일으키게 되는데, 생리학적 조건하에서 1 ρ M 이상이 존재할 경우에는 침착을, 1 μ M 이상일 경우에는 응집을 일으키는 특성이 있다. A- β 의 침착은 주로 신경조직과 혈관부위에 일어나 신경시냅스의 정보전달 손실 등의 신경변성을 일으키고, A- β 의 응집은 신경독성 물질로 작용하여 알츠하이머병을 유발시키는 것으로 보고되었다^{20)~22)}. 특히 A- β 의 응집은 고농도의 A- β 에 의해서 뿐만 아니라, 뇌에 존재하는 여러 금속이온들이 그것을 촉진시켜 주는 역할을 하는 것을 밝혀졌는데²³⁾, 이러한 금속이온들 중에는 알루미늄(Al), 아연(Zn), 철(Fe) 등이 있다. 그중 아연은 choline성 신경의 조절인자로 작용하는 금속이온으로서 뇌의 여러 영역에서 내인성으로 존재하고²⁴⁾, 다른 금속들보다 A- β 를 응집시키는데 가장 효과적인 것으로 알려져 있으며²⁵⁾, 흥분성 신경의 활성화와 같은 일련의 반응들에 수반되어 그 분비가 촉진되기도 한다²⁶⁾. 특히 뇌척수액에서는 내인성으로 존재하는 A- β 를 선택적으로 응집시키는 효과가 있는 것으로 밝혀졌다²⁷⁾.

최근 정¹⁰⁾은 다양한 농도의 A- β 가 구심성 체감각 신경정보전달에 영향을 미친다는 보고를 하였다. 생리적 농도의 A- β (0.1nM, 0.5nM)를 투여하였을 때, 체감각 피질로 들어오는 구심성 체감각 신경정보전달은 일정범위 안에서 농도 의존적으로 상승되었으며, 생리적 농도를 벗어난 A- β (1.0nM, 10 μ M)에서는 유의한 변화가 보이지 않았으며, 고농도의 A- β 를 아연이온에 의해서 응집을 시켰을 경우(aA- β 10nM, aA- β 10 μ M)에서는 농도 의존적으로 억제되었으며, 시간이 경과한 후에도 자체적으로 회복되지 않고 지속되었다. 반면에 생리적 농도의 A- β 에서 보여준 구심성 체감각 신경정보전달의 상승반응은 칼슘이온 제거제인 EGTA에 의해서

초기 A- β 투여 전 반응으로 회복되는 현상을 보였으며, aA- β 에서 보여준 구심성 체감각 신경정보전달의 감소반응은 아연이온 제거제인 CaEDTA에 의해서 부분적인 회복을 보였다.

電鉞이 A- β 에 의한 구심성 체감각 신경정보전달에 변화에 미치는 영향을 알아보기 위해, 0.5nM, 10 μ M, Aggregated 10 μ M의 농도별로 A- β 를 SI cortex에 주입하고, 足三里에 電鉞 자극을 주어 구심성 체감각 신경정보전달의 변화 정도를 관찰한 본 실험에서는 다음과 같은 결과가 나타났다.

0.5nM의 A- β 투여군에서는 약물투여 전에 비해 약물투여 후 5분, 10분, 15분, 45분, 55~90분에서 구심성 체감각 신경정보전달은 유의하게 증가하였고, 0.5nM의 A- β 투여와 동시에 足三里를 電鉞 자극한 군에서는 자극 전의 반응에 비해 자극 후 5분, 15분, 25분, 30~90분에서 구심성 체감각 신경정보전달이 유의하게 증가하였다(Fig. 2-1). 0.5nM의 A- β 를 투여한 군에 비해 0.5nM의 A- β 투여와 동시에 足三里를 電鉞 자극하였을 경우 반응의 증가량은 훨씬 크게 나타났고 자극 후 5분, 25분, 30~70분, 90분에서 유의하게 증가하였다(Fig. 2-2).

10 μ M의 A- β 를 투여하였을 때 자체적으로 일차 체감각 新皮質의 구심성 신경정보전달에 영향을 주지 않았으나, 10 μ M의 A- β 투여와 동시에 足三里를 電鉞 자극하였을 때는 처치 후 5분~90분까지 구심성 체감각 신경정보전달의 증가가 유의하게 나타났다(Fig. 3-1). 10 μ M의 A- β 투여한 군에 비해 10 μ M의 A- β 투여와 동시에 足三里를 電鉞 자극하였을 경우 반응의 증가량은 크게 나타났고, 자극 후 5분, 25~85분에서 유의하게 증가하였다(Fig. 3-2).

10 μ M의 aA- β 를 투여하였을 때는 약물투여 전에 비해 투여 후 45분, 50분, 60~90분에서 구심성 체감각 신경정보전달의 유의한 감소를 보였고, 10 μ M의 A- β 투여와 동시에 足三里를 電鉞 자극하였을 경우 5분~15분, 35~40분에서는 구심성 체감각

신경정보전달의 유의한 감소를 보였으나 70~90분에서는 $10\mu\text{M}$ 의 $\alpha\text{A}-\beta$ 만을 투여한 군에 비해 유의한 증가가 나타났다(Fig. 4-1, Fig. 4-2).

足三里 電鍼 자극에 의한 구심성 체감각 신경정보전달의 변화는 자침 전과 자침 후의 구심성 체감각 신경정보전달은 큰 변화를 보이지 않았다(Fig. 5).

본 실험에서 농도별로 $\text{A}-\beta$ 를 투여했을 때는 정¹⁰⁾의 결과와 비슷한 경향으로 나타났으나 足三里 電鍼 자극이 추가된 경우에는, 0.5nM 과 $10\mu\text{M}$ 의 $\text{A}-\beta$ 투여한 군에서 반응의 증가량은 크게 나타났고, $10\mu\text{M}$ $\alpha\text{A}-\beta$ 를 투여한 군에서는 초기 40분에서 구심성 체감각 신경정보전달에 유의한 감소를 보였으나 70분 이후에서는 유의한 증가가 나타났다. 이러한 실험 결과는 足三里 電鍼 자극이 $\text{A}-\beta$ 의 생리적 기전에 관여하고 있다는 것을 의미한다. 특히 알쯔하이머 환자의 新皮質에서도 고농도로 존재하는 $\text{A}-\beta$ 나, 대뇌피질에 신경독성을 가지는 $\alpha\text{A}-\beta$ 의 상태에서, 신경세포의 활동성이 증가하며, 서서히 회복되었다는 것은 $\text{A}-\beta$ 의 병리적 기전을 足三里 電鍼 자극에 의해 소멸시킬 가능성이 있다는 것을 의미한다.

구심성 체감각 신경정보전달에 관한 최근에 연구에서 Hsieh CL³³⁾은 양 足三里의 電鍼 자극이 피부의 교감신경 반응을 감소시켰으며 동시에 체감각 유발 전위 P25의 진폭을 증가시켰다고 보고하였으며, Wu MT³⁴⁾ 등은 陽陵泉의 電鍼 자극이 fMRI상 시상하부와 일차 체감각과 운동 영역에서 뇌대사 활성이 나타났다고 보고하였다. 그러나 본 실험에서는 足三里 電鍼 자극이 구심성 체감각 신경정보전달에 刺鍼 전에 비해 큰 변화를 보이지 않았다.

足三里는 afferent fiber의 분포 특성상 非經穴보다 더 수초화되고, 더 크고, 더 많은 $\text{A}\beta$ 섬유를 가지고 있으며²⁸⁾, 손²⁹⁾ 등은 흰쥐의 足三里 電鍼 자극 시 특이적으로 뇌대사 활성을 보인 곳은 serotonergic neuron이 풍부한 내측슬기핵, 강력한 진통효과

를 가진 수도관 주위백질, 중재소뇌핵, 외측상올리브 핵 및 배측와우신경핵이라고 하였으며, 이³⁰⁾ 등은 신경세포의 활성을 억제하는 IL-6의 투여 후 足三里의 電鍼 자극에 따른 신경세포 활성도의 변화가 다른 非經穴점의 자극에 의한 것과 비교하여 뚜렷한 차이가 있다고 보고를 하였으며, Yun³¹⁾은 足三里의 電鍼 자극이 스트레스로 인한 hippocampus의 신경위축을 neurotrophic factor의 발현을 조절하여서 제거하였다고 보고하였다. 그러나 Park³²⁾은 모성과 격리된 쥐에서 神門의 자극이 BrdU(5-bromo-2'-deoxyuridine) 세포증식을 유도하였으나 足三里의 자극은 세포증식에 영향을 미치지 못한다고 보고하였다. 이에 본 연구에서는 足三里의 電鍼 자극이 구심성 체감각 신경정보전달의 활성화를 통해 $\text{A}-\beta$ 에 직접 작용하는 것이 아니라 $\text{A}-\beta$ 의 대사과정이나 대사과정상의 효소 등에 작용하여 구심성 체감각 신경정보전달을 증가시킨 것으로 추측할 수 있다.

향후 足三里의 電鍼 자극이 어떠한 경로와 기전을 통해서 $\text{A}-\beta$ 로 유발된 新皮質 신경세포의 활동성 변화에 관여하였는가와 피질의 신경세포에 미치는 영향이 다른 영역, 즉 피질하 영역이나, 시상하부, 뇌간 등의 구심성 체감각 경로상에 있는 다른 신경세포들에 있어서도 같은 영향을 미치는지에 대해서는 더욱 심도있는 연구가 필요하리라 사료된다. 본 연구는 足三里의 電鍼 자극이 $\text{A}-\beta$ 의 생리적 기전에 관여하며 병리적 기전을 차단할 수 있다는 것을 추측할 수 있는 결과라고 생각되며 더 나아가 鍼의 효과와 기전 연구에 대한 기초자 료로 사용될 수 있다고 사료된다.

V. 結 論

電鍼이 $\text{A}-\beta$ 에 의한 구심성 체감각 신경정보전달

에 변화에 미치는 영향을 알아보기 위해, 0.5nM, 10 μ M, aggregated 10 μ M의 농도별로 A- β 를 SI cortex에 주입하고, 足三里에 電鍼 자극을 주어 구심성 체감각 신경정보전달의 변화 정도를 관찰한 결과 다음과 같은 결론을 얻었다.

1. 생리적 저농도인 0.5nM의 A- β 는 구심성 체감각 신경정보전달을 유의하게 증가시켜 주었고 이러한 흥분성 반응은 시간이 지나도 감소하지 않았다. 0.5nM의 A- β 투여와 동시에 足三里를 電鍼 자극하였을 경우 반응의 증가량은 0.5nM의 A- β 투여한 군보다 훨씬 크게 나타났다.

2. 고농도인 10 μ M의 A- β 를 투여하였을 때는 구심성 체감각 신경정보전달에 유의한 변화가 나타나지 않았다. 그러나, 10 μ M의 A- β 투여와 동시에 足三里를 電鍼 자극하였을 때는 처치 후 30분부터 구심성 체감각 신경정보전달의 증가가 유의하게 나타났다.

3. 10 μ M의 aA- β 를 투여하였을 때, 약물투여 후 65분부터는 약물투여 전에 비해 유의하게 구심성 체감각 신경정보전달이 감소하였다. 그러나 10 μ M의 aA- β 를 투여와 동시에 足三里를 電鍼 자극하였을 때는 15분 후부터 구심성 체감각 신경정보전달의 유의한 감소를 보였으나 75분 이후에는 10 μ M의 aA- β 만을 투여한 군에 비해 유의한 증가가 나타났다.

IV. 參考文獻

1. 손영주, 원란, 정혁상, 김용석, 박영배, 손낙원. 전침자극에 의한 흰쥐 중추신경계내 대사 활성변화의 영상화 연구. 대한침구학회지. 2001 ; 18(3) : 56-68.
2. Cho ZH, Chung SC, Jones JP, Park JB, Park HJ, Lee HJ, Wong EK, Min BI. New findings of the correlation between acupoints and corresponding brain cortices using functional MRI. Proc Natl Acad Sci USA. 1998 Mar 3 ; 95(5) : 2670-3.
3. 조장희, 김경요, 김형균, 이병렬, E. K. Wong, 강창기, 나창수. 침자극이 대뇌피질의 활성화에 미치는 영향. 대한침구학회지. 2001 ; 18(3) : 105-113.
4. Son YS, Park HJ, Kwon OB, Jung SC, Shin HC, Lim S. Antipyretic effects of acupuncture on the lipopolysaccharide-induced fever and expression of interleukin-6 and interleukin-1 beta mRNAs in the hypothalamus of rats. Neurosci Lett. 2002 Feb 8 ; 319(1) : 45-8.
5. Arnold SE, Hyman BT, Flory J, Damasio AR, Van Hoesen GW. The topographical and neuroanatomical distribution of neurofibrillary tangles and neuritic plaques in the cerebral cortex of patients with Alzheimer's disease. Cereb Cortex. 1991 Jan-Feb ; 1(1) : 103-16.
6. Luo YQ, Hirashima N, Li YH, Alkon DL, Sunderland T, Etcheberrigaray R, Wolozin B. Physiological levels of beta-amyloid increase tyrosine phosphorylation and cytosolic calcium. Brain Res. 1995 May 29 ; 681(1-2) : 65-74
7. Etcheberrigaray R, Ito E, Kim CS, Alkon DL. Soluble beta-amyloid induction of Alzheimer's phenotype for human fibroblast

- K⁺ channels. *Science*. 1994 Apr 8 ; 264 (5156) : 276-9.
8. Arispe N, Rojas E, Pollard HB. Alzheimer disease amyloid beta protein forms calcium channels in bilayer membranes : blockade by tromethamine and aluminum. *Proc Natl Acad Sci USA*. 1993 Jan 15 ; 90(2) : 567-71.
 9. Mattson MP, Cheng B, Davis D, Bryant K, Lieberburg I, Rydel RE. beta-Amyloid peptides destabilize calcium homeostasis and render human cortical neurons vulnerable to excitotoxicity. *J Neurosci*. 1992 Feb ; 12 (2) : 376-89.
 10. 정성철. 흰쥐의 신피질에서 Amyloid- β 가 구심성 체감각 정보전달에 미치는 영향. 서울 : 한림대학교 대학원 석사학위논문. 1998 : 39-41.
 11. 전국한의학대학교 침구경혈학교실. 침구학 하. 서울 : 집문당. 1988 : 382-3.
 12. 김완희. 한의학원론. 서울 : 성보사. 1993 : 138-56,174-9.
 13. Tortora GJ, Grabowski SR. Introduction of the human body. New york : JOHN WILEY & SONS, INC. 2001 : 248-9.
 14. Wang F, Jia SW. Effect of acupuncture on regional cerebral blood flow and cerebral functional activity evaluated with single-photon emission computed tomography. *Zhongguo Zhong Xi Yi Jie He Za Zhi*. 1996 Jun ; 16(6) : 340-3.
 15. 박우순, 이태영, 김수용, 이광규, 육상원, 이창현, 이상룡. 신평 조해의 전침자극이 치매환자의 뇌파에 미치는 영향. *대한침구학회지*. 2001 ; 18(2) : 18-26.
 16. Carette B, Poulain P, Delacourte A. Electrophysiological effects of 25-35 amyloid-beta-protein on guinea-pig lateral septal neurons. *Neurosci Lett*. 1993 Mar 5 ; 151 (1) : 111-4.
 17. Good TA, Smith DO, Murphy RM. Beta-amyloid peptide blocks the fast-inactivating K⁺ current in rat hippocampal neurons. *Biophys J*. 1996 Jan ; 70(1) : 296-304.
 18. Sawada M, Ichinose M. Amyloid beta proteins reduce the GABA-induced Cl⁻ current in identified Aplysia neurons. *Neurosci Lett*. 1996 Aug 9 ; 213(3) : 213-5.
 19. Wu J, Anwyl R, Rowan MJ. beta-Amyloid selectively augments NMDA receptor-mediated synaptic transmission in rat hippocampus. *Neuroreport*. 1995 Nov 27 ; 6(17) : 2409-13.
 20. Yankner BA, Duffy LK, Kirschner DA. Neurotrophic and neurotoxic effects of amyloid beta protein : reversal by tachykinin neuropeptides. *Science*. 1990 Oct 12 ; 250 (4978) : 279-82.
 21. Pike CJ, Walencewicz-Wasserman AJ, Kosmoski J, Cribbs DH, Glabe CG, Cotman CW. Structure-activity analyses of beta-amyloid peptides : contributions of the beta 25-35 region to aggregation and neurotoxicity. *J Neurochem*. 1995 Jan ; 64(1) : 253-65.
 22. Mantyh PW, Ghilardi JR, Rogers S, DeMaster E, Allen CJ, Stimson ER, Maggio JE. Aluminum, iron, and zinc ions promote aggregation of physiological concentrations of beta-amyloid peptide. *J Neurochem*. 1993

- Sep ; 61(3) : 1171-4.
23. Fraser PE, Levesque L, McLachlan DR. Alzheimer A beta amyloid forms an inhibitory neuronal substrate. *J Neurochem.* 1994 Mar ; 62(3) : 1227-30.
 24. Frederickson CJ, Rampy BA, Reamy-Rampy S, Howell GA. Distribution of histochemically reactive zinc in the forebrain of the rat. *J Chem Neuroanat.* 1992 Nov-Dec ; 5(6) : 521-30.
 25. Bush AI, Pettingell WH, Multhaup G, d Paradis M, Vonsattel JP, Gusella JF, Beyreuther K, Masters CL, Tanzi RE. Rapid induction of Alzheimer A beta amyloid formation by zinc. *Science.* 1994 Sep 2 ; 265(5177) : 1464-7.
 26. Charton G, Rovira C, Ben-Ari Y, Leviel V. Spontaneous and evoked release of endogenous Zn²⁺ in the hippocampal mossy fiber zone of the rat in situ. *Exp Brain Res.* 1985 ; 58(1) : 20 2-5.
 27. Brown AM, Tummolo DM, Rhodes KJ, Hofmann JR, Jacobsen JS, Sonnenberg-Reines J. Selective aggregation of endogenous beta-amyloid peptide and soluble amyloid precursor protein in cerebrospinal fluid by zinc. *J Neurochem.* 1997 Sep ; 69(3) : 1204-12.
 28. Lu GW. Characteristics of afferent fiber innervation on acupuncture points zusanli. *Am J Physiol.* 1983 Oct ; 245(4) : R606-12.
 29. 손영주, 정혁상, 구자승, 원란, 김용석, 박영배, 손낙원. 흰쥐의 족삼리 및 태충 전침자극에 따른 뇌대사 활성의 변화. *대한침구학회지.* 2002 ; 19(1) : 159-74.
 30. 이혜정, 신형철, 진수희, 손양선, 윤동학, 임사비나. 족삼리의 전침 자극이 흰쥐의 중추신경계에서 Interleukin-6의 활성에 미치는 영향. *대한침구학회지.* 2000 ; 17(4), pp.41-50.
 31. Yun SJ, Park HJ, Yeom MJ, Hahm DH, Lee HJ, Lee EH. Effect of electroacupuncture on the stress-induced changes in brain-derived neurotrophic factor expression in rat hippocampus. *Neurosci Lett.* 2002 Jan 25 ; 318(2) : 85-8.
 32. Park HJ, Lim S, Lee HS, Lee HJ, Yoo YM, Lee HJ, Kim SA, Yin CS, Seo JC, Chung JH. Acupuncture enhances cell proliferation in dentate gyrus of maternally-separated rats. *Neurosci Lett.* 2002 Feb 22 ; 319(3) : 153-6.
 33. Hsieh CL. Modulation of cerebral cortex in acupuncture stimulation : a study using sympathetic skin response and somatosensory evoked potentials. *Am J Chin Med.* 1998 ; 26(1) : 1-11.
 34. Wu MT, Sheen JM, Chuang KH, Yang P, Chin SL, Tsai CY, Chen CJ, Liao JR, Lai PH, Chu KA, Pan HB, Yang CF. Neuronal specificity of acupuncture response : a fMRI study with electroacupuncture. *Neuroimage.* 2002 Aug ; 16(4) : 1028-37.