

풍요로운 환경(Environmental Enrichment)이 파킨슨병 동물 모델의 운동기능 향상에 미치는 효과

강경아¹ · 한상숙² · 김경희³ · 김연정⁴

경희대학교 간호과학대학 연구조교¹, 교수², 조교수⁴ · 경희대학교 동서간호학 연구소, ³중앙대학교 의과대학 간호학과 교수

The Effects of Environmental Enrichment on Improvement of Motor Function in Parkinson's Disease Animal Model

Kyoung Ah Kang¹, Sang-sook Han², Kyung-hee Kim³, Youn Jung Kim⁴

¹Research Assistant, ²Professor, ⁴Assistant Professor, College of Nursing Science, East-west Nursing Research Institute, Kyung Hee University, Seoul; ³Professor, Department of Nursing, College of Medicin, Chung-Ang University, Seoul, Korea

Purpose: The purpose of this study was to identify the effect of Environmental Enrichment (EE) on improvement of motor function in animal models of Parkinson's Disease. **Methods:** Male C57BL6 mice weighing 25-30 g, at the age of 12 wks were used in this study. The animals were injected MPTP (1-methyl-4-phenyl-1,2,3,6-tetrahydropyridin, 20 mg/kg in saline, i.p.) 4 times a day at every 2 hr, and raised in EE cage for 14 days. On day 14, after behavior test, all mice were sacrificed for immunohistochemistry. All values were expressed as means±S.E.M. Statistical significance was evaluated using a one way ANOVA followed by Sheffe test. **Results:** There was a significant difference between the experimental group and the control group in the behavior test. Also EE significantly reduced of TH positive cell loss in Substantia nigra pars compacta as compared to the result of MPTP treatment. **Conclusion:** Based on these findings, it is reasonable to assume that the environmental enrichment prevents dopaminergic neuronal loss and improves disarrangement of motor function and behavioral disability induced by MPTP.

Key Words : Parkinson's disease; MPTP; Environmental enrichment; Motor function

국문주요어 : 파킨슨씨병, MPTP, 풍요로운 환경, 운동기능

서 론

파킨슨병(Parkinson's Disease, PD)은 강직(rigidity), 운동완서(bradykinesia), 진전(tremor) 등의 임상적 증상을 특

징으로 하는 진행성, 신경퇴행성 질환으로 50대 이후에 주로 발병하여 60대 이후에서는 최고의 발병률을 보이고 있다. 미국의 경우 연간 인구 100,000명당 256명의 비율로 발병하며 거의 150만 명이 파킨슨병으로 진단을 받았고 매년 60,000명이 새로 진단을 받고 있다.

국내의 경우 18세 이상의 인구에서 파킨슨병 유병률이 인구 100,000명당 374명으로 남자의 유병률이 1.7배 높았으며 70세 이상의 경우 자세 불안정 및 보행장애를 주호소로 하는 파킨슨병 환자가 많았다고 보고하였다(Koh, Kwon, Lee, Han, & Kim, 2003). 파킨슨병의 발병원인은 명확하게 밝혀지지 않았으나 유전적 요인과 Mn²⁺, Fe³⁺과 같은 환경적 요인 및 세포의 산화반응으로 인한 내독소(endogenous toxins) 등이 발병

Corresponding author :

Youn Jung Kim, Assistant Professor, College of Nursing Science, East-west Nursing Research Institute, Kyung Hee University, 1 Hoegi-dong, Dongdaemun-gu, Seoul 130-701, Korea
Tel: 82-2-961-0311 Fax: 82-2-961-9398
E-mail: yj129@khu.ac.kr

*This research was supported by the Kyung Hee University Research Fund in 2005 (KHU 20051044).

투고일 : 2008년 11월 14일 심사완료일 : 2008년 11월 15일
게재확정일 : 2008년 12월 6일

의 주원인으로 여겨지고 있다(Lee, Do, Kwak, & Oh, 1996).

파킨슨병은 흑질 치밀부(Substantia nigra pars compacta, SNpc)의 주된 신경전달 물질인 도파민의 심한 결핍으로 인해 흑질-선조체 경로(Nigro-striatal pathway)의 도파민 결핍을 초래하여 보행, 움직임, 균형에 문제가 발생하는 것이 특징이며 부검으로 확진된 경우 흑질 도파민성 신경세포의 50-70%가 사멸되었으며 선조체 도파민의 80% 이상이 고갈된 상태에서 임상증상이 발현된다고 하였다(Koh et al., 2003).

Fratiglioni, Paillard와 Winblad (2004)는 life style의 세 가지 요소를 사회적, 정신적, 육체적 요소로 보고 노년기에서의 적극적인 여가활동이나 사회적 교류는 치매나 알츠하이머병을 예방하는데 도움이 된다고 하였다. 국내의 연구 결과에서도 여가활동의 참여로 인해 노인의 심리적 고독감이 감소하였다고 하였으며 이러한 결과는 생리적 효과에서 기인하기 보다는 실제 현장에서 이루어지는 타인과의 관계나 활동, 태도, 행동 등의 사회적 요인들이 대상자의 정서에 영향을 미치기 때문이라고 하였다(Won & Kim, 1995). 따라서 파킨슨병 환자에게 치료적인 간호중재를 제공하기 위해서는 교육, 정신적 지지, 운동요법 등의 복합적인 간호중재가 포함되어야 한다(Judith, 2002). 국내의 파킨슨병에 대한 간호 연구로는 환자의 낙상의 요인 및 체력향상과 낙상과의 관계에 관한 연구(Sung, Yang, & Choi, 2006), 사회적 지지와 일상생활 의존도가 우울에 미치는 영향에 관한 연구(Lim, Park, & Kim, 1997) 등이 이루어졌으나 환자의 생리적적 및 사회·심리적 등 복합적인 요구에 대한 접근은 미흡한 실정이다.

이에 본 연구자는 파킨슨병의 신체적인 증상에 대한 접근 뿐만 아니라 일생을 통하여 요구되는 기본적인 요구를 만족시킬 수 있는 환경을 제공함으로써 운동기능과 같은 신체적인 증상의 호전뿐만 아니라 도파민 신경세포 사멸의 억제와 같은 생리적인 증상의 호전을 도모하여 일상의 의존도를 낮추어 전반적인 삶의 질을 높일 수 있는 연구가 필요하다고 생각하였다.

본 연구에서는 사람이나 원숭이의 흑질 내 도파민 세포를 선택적으로 파괴하여 진전, 운동 완서, 불안정한 자세 등이 특징인 파킨슨병과 유사한 증상을 유발시킨다고 널리 알려진(Ovadia, Zhang, & Gash, 1995) 1-methyl-4-phenyl-1,2,3,6-tetrahydropyridin (MPTP)를 생쥐에게 주사하여 파킨슨병 동물모델을 유발한 후, 생쥐의 기본적인 요구를 충족시키고 활발한 신체적 활동을 자극할 수 있는 풍요로운 환경(Environmental Enrichment, EE)을 적용하여 보았다.

EE라는 용어는 감각, 지각 및 운동에 대한 자극을 강화시킬 수 있는 환경을 말하는 것으로 EE는 크기가 큰 cage이며 일반적으로 EE cage 안에는 사회적인 상호작용을 도모하기 위해 6-12마리 정도의 rat이 standard laboratory cage보다는 더 넓은 공간에 살도록 하며 지속적인 자극을 줄 수 있는 사다리, running wheel, 밧줄, 미끄럼틀, 터널, 공, 나무 블록 등의 물건들을 함께 넣어준다. 이러한 물건들은 감각이나 신체적 조작뿐만 아니라 다양한 학습의 기회를 제공하는 역할을 한다(Pham, Winblad, Granholm, & Mohammed, 2002).

EE는 물리적, 사회적 그리고 영양적 등 세 가지 영역으로 크게 나눌 수 있는데 첫 번째, 물리적으로 풍요롭다는 의미는 cage에 넣어주는 여러 가지 구조물들이(예: 은신처, 둥우리 상자, 각종 tube, 계단 등) 생쥐가 쉬거나 숨을 수 있는 공간을 제공하게 되는데 이는 자신들의 공간을 먹는 곳, 쉬는 곳 그리고 배설하는 곳으로 나누어 생활하는 생쥐의 기본적 욕구를 충족시켜 준다(Baumans, 2005). 장난감은 탐색하는 활동이나, 놀이 등의 행동을 증진시켜주며, 다양한 색깔의 장난감을 제공함으로써 시각적인 자극을 줄 뿐만 아니라 나무 블록이나 씹을 수 있는 플라스틱 장난감 등을 조작함으로써 섬세한 운동 동작을 촉진시킨다(Hutchinson, Avery, & Vander-Woude, 2005). 두 번째, 사회적 풍요로운 환경은 생쥐로 하여금 다른 살아있는 생명체에 대한 감정적인 관심을 일으켜 사회적 상호작용을 유도하는 것으로 이는 cage 내에 일반 cage보다 더 많은 수의 같은 종의 생쥐들이 살게 함으로써 서로를 듣고 보고 냄새를 통해 서로 접촉함으로써 상호작용 촉진시키는 것이다. 또한 사람과 자주 접촉함으로써 지각력을 상승시키는 긍정적인 효과를 얻을 수 있는 것을 의미한다(Baumans, 2005). 마지막으로 과일, 야채, 스낵 그리고 곡물과 같은 다양한 맛과 모양을 가진 음식을 제공하여 영양 공급뿐만 아니라 새로운 음식에 대한 호기심을 자극하게 한다(Hutchinson et al., 2005).

최근의 연구 결과에 의하면 파킨슨병 동물 모델에서 EE 환경이 신체 활동 및 사회적 상호작용 등의 자극을 증가시켜 인지능력 향상 및 행동장애의 개선, 새로운 신경세포 생성(neurogenesis) 및 신경연접생성(synaptogenesis)이 증가하였다고 하며(Faherty, Raviie Shepherd, Herasimtschuk, & Smeyne, 2005; Jadavji, Kolb, & Metz, 2006), 활발한 신체적 활동이 뇌질환의 회복, 행동장애 개선 및 도파민성 신경세포(dopaminergic neuronal cell)의 사멸 억제에도 효과가 있는 것으로 보고되고 있다(Faherty et al, 2005; Fisher et

al., 2004; Tillerson, Caudle, Reveron, & Miller, 2003).

따라서 본 연구에서는 생쥐에게 파킨슨병 동물모델을 유발한 후 활동과 운동에 대한 요구, 사회적·심리적 요구 등의 기본적인 요구를 충족시켜 줄 수 있는 EE와 같은 복합적인 환경을 제공함으로써 그 결과 이러한 환경이 파킨슨병 동물 모델의 운동기능 향상 및 도파민 신경세포 사멸억제에 미치는 효과를 규명해보고자 한다.

연구 방법

1. 실험동물

본 연구에 사용되는 실험동물은 평균 체중 25 g 되는 C57-BL/6 (중앙동물센터, Korea) 계열의 수컷 생쥐로 실험동물은 전 실험기간을 통하여 고행사료와 물을 자유롭게 섭취하도록 하고 온도는 22-24°C, 습도는 60%가 유지되며 밤낮 주기(12시간 light/ 12시간 dark)가 조절되는 실험실 환경에서 사육하였다.

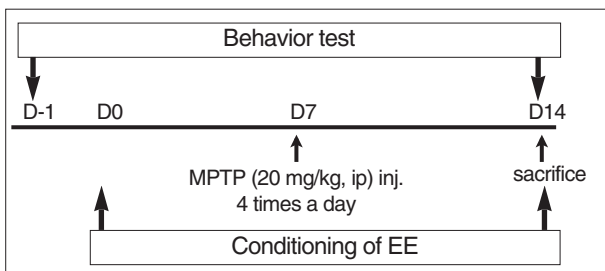
실험동물은 무작위로 정상군(vehicle+standard cage), 대조군(MPTP+standard cage), 그리고 실험군(MPTP+Environmental Enrichment cage)으로 나누었다.

2. PD 동물모델

PD animal model을 유발하기 위해 MPTP (20 mg/kg)를 2시간 간격으로 하루 총 4회, 복강 내 투여하였으며 정상군은 MPTP 대신에 동량의 vehicle (0.9% NaCl solution)을 투여하였다(Jackson-Lewis & Przedborski, 2007).

본 연구에서는 MPTP 독성에 의한 생쥐의 순수한 PD 모델의 유발 효과를 확인하기 위하여 정상군을 설정하였으며 model이 유발되었는지에 대한 확인은 정상군과 대조군 두 그룹 간의 차이검정을 통하여 확인하였다.

3. 실험설계



Experimental group: MPTP+Environmental Enrichment (n=25)

Control group: MPTP+Standard cage (n=25)

Normal group: Vehicle+Standard cage (n=25)

정상군은 1주일간 EE 환경에서 적응기간을 지내고, vehicle을 주사한 후, 1주일간 standard cage에서 사육하였고 (n=25), 대조군은 1주일간 EE 환경에서 적응기간을 지내고, MPTP을 주사하여 파킨슨병을 유발한 후, 1주일간 standard cage에서 사육하였고(n=25), 실험군인 EE군은 1주일간 EE 환경에서 적응기간을 지내고, MPTP을 주사하여 파킨슨병을 유발한 후, 1주일간 EE cage에서 사육하였다(n=25).

4. 풍요로운 환경(EE)

풍요로운 환경(EE) cage는 standard cage보다 더 큰 공간으로(75×45×25 cm), EE cage 내에는 사회심리적 요구 충족을 위해 나무 블럭, 공, 터널 및 장난감 등을 제공하고 활동과 운동요구 충족을 위해 running wheel, 미끄럼틀, 안위요구 충족을 위해 휴식을 취할 수 있는 작은 집(small house)이 제공되고 스낵, 과일 그리고 야채 등을 제공하였으며 지속적으로 새로운 환경에 대한 자극을 주기 위해 장난감은 일주일에 한 번씩 교체하였고, 한편 standard cage 내에는(30×15×15 cm) 물과 사료 이외에는 아무것도 제공하지 않았다(Pham et al., 2002).

5. 운동기능 검사

1) 평행봉 검사(Parallel bar test)

1 m 길이의 평행봉 한쪽 끝에는 cage를 두고 동물을 평행봉의 다른 쪽 끝에 올려놓고 걷게 하였으며 이를 총 5회 시도하게 하였다. 모든 동물의 검사는 foot fault 수, 총 걸음 수 그리고 평행봉을 건너가는데 걸리는 시간을 측정하였다.

2) 막대 검사(Pole test)

생쥐의 머리를 위로 향하게 한 후 표면이 거칠거칠한 수직의 막대(직경: 8 mm, 높이: 55 cm) 끝에 두고 생쥐가 바닥으로 내려오는 시간을 측정하였다. 만약 생쥐가 머리 방향을 아래로 향해 돌리지 못하거나 막대에서 떨어질 경우 시간을 60 초(default value)로 인정하였으며 총 3회 측정하여 평균값을 측정하였다(Matsuura, Kabuto, Makino, & Ogawa, 1997).

6. 면역조직화학염색(Immunohistochemistry)

1) 뇌 적출 및 조직처리

모든 실험동물은 MPTP와 vehicle을 투여한 후, 각각의 다른 환경에서 사육한 후, 7일에 희생시켰으며 면역조직화학염색을 위한 조직은 생쥐를 ether로 마취시킨 후 생쥐의 흉강을 열어 심장을 노출시킨 후 좌심실을 통하여 50 mM 인산염 완충 식염수(phosphate buffered saline, PBS)를 관류시켜 혈관 내 혈액성분을 제거한 후 4% paraformaldehyde (PFA) in 20 mM phosphate buffer (PB)로 뇌를 고정시켜 주었다. 그 후 뇌를 적출한 다음 4% PFA in 20 mM PB 고정액에 담아서 4°C에서 24-48시간 침전시킨 후 고정을 하였다. 고정된 뇌 조직은 30% sucrose 용액으로 옮겨 2-5일간 침전시킨 후 Cryotome을 이용하여 선조체와 흑질 부위를 포함하는 중뇌 부분을 40 μm 두께로 연속 관상 절편을 시행하였다.

2) 면역조직화학염색 방법

흑질과 선조체의 도파민성 신경세포의 소실 정도를 확인하기 위해 절편 조직을 꺼내서 PBS 용액에서 15분간 세척 후 1% H₂O₂ in PBS에서 15분간 반응시켰다. 1차 항체로는 Tyrosine Hydroxylase (TH, 1:10,000, Santa-cruz, USA)를 3% Triton X-100/50 mM PBS 용액에 희석하여 조직 절편과 함께 넣어 상온에서 12시간 이상 반응시켰다.

다음 날 50 mM PBS 용액으로 5분간 세 차례 세척한 후 이차항체는 biotinylated anti-mouse immunoglobulin (Vector ABC, USA)을 1:200으로 희석하여 실온에서 1시간 동안 흔들려 반응시켰다. 다시 50 mM PBS로 세척한 후 사용하기 30분 전에 미리 1:200으로 혼합하여둔 avidine-biotin complex (Vector ABC, USA)에서 1시간 동안 반응시켰다. 발색 반응은 0.01% 과산화수소수와 발색제인 DAB (diaminobenzidine)을 희석한 용액에 넣어 발색시킨 후 다시 완충액으로 세척하여 slide glass에 조직을 붙여 물기가 마를 때까지 건조시켰다.

그 후 탈수를 위해 70-100%까지의 ethanol 과정을 각 단계별로 5-10분씩 실시하였으며 마지막으로 xylene을 각각

Table 1. Mean time of pole test (sec)

	M±SD	F	p	Post-hoc
Normal (n=13)	11±1.0			
AMPTP (n=13)	23±5.0	9.547	.000*	B
MPTP+EE (n=14)	17±1.4		AB	

*p<.05.

10분간 두 단계에 거쳐 처리하여 조직을 투명화한 후 per-mount (Fisher SP15-500, USA)로 봉입하여 광학현미경 100배하에서 염색된 흑질 도파민 신경세포의 수를 세었다.

7. 자료 분석

모든 결과는 평균과 표준오차를 산출하고 SPSS 14.0 통계프로그램을 이용하여 실험군과 대조군 그리고 정상군의 차이검정을 one-way ANOVA로 분석한 후 sheffe로 사후 검증하였다.

연구 결과

1. EE가 운동기능 향상에 미치는 효과

1) 막대 검사

정상군, 대조군(MPTP), 실험군(MPTP+EE)의 pole test 결과 생쥐가 55 cm의 Pole을 잡고 바닥까지 내려오는데 걸린 시간은 각각 정상군은 11±1.0초, 대조군은 23±5.0초 그리고 실험군은 17±1.4초로 측정되었다. 대조군은 정상군에 비해 두 배 정도의 시간이 더 소요되어 통계적으로도 유의한 차이가 있었으며(p=.00) 이는 PD animal model의 유발이 적합하게 이루어졌음을 의미한다. 한편, 실험군은 대조군에 비해 pole을 내려오는데 걸리는 시간이 평균 6초 정도 더 짧아져 약 26% 감소하는 경향을 보였으나 통계적으로는 유의한 차이가 없었다(p=.051). 또한 실험군과 정상군의 경우에서도 유의한 차이가(p=.180) 나타나지 않았는데 이는 실험군이 정상군과 비슷한 수준으로 회복되었음을 의미한다(Table 1, Fig. 1).

2) 평행봉 검사

(1) 평행봉 통과시간(pass time)

각 그룹이 평행봉을 통과하는데 걸리는 시간, 즉 생쥐를 1m 길이의 평행봉 한쪽 끝에 올려놓은 후 평행봉의 맞은 편 끝까지

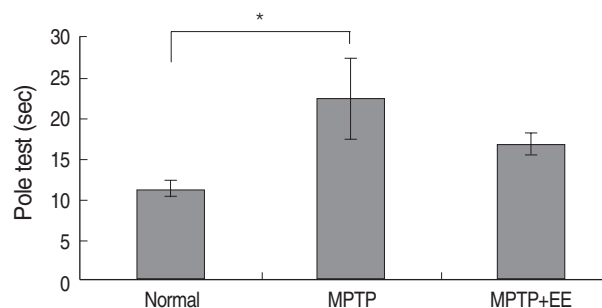


Fig. 1. Results of pole test.

도착하는데 소요되는 시간을 측정한 결과 정상군은 10±1.1초, 대조군은 17±2.0초, 실험군은 13±0.5초로 나타났다. 대조군은 정상군에 비해 평균 7초 정도 평행봉 위에서 지체하는 시간이 늘어났으며 통계적으로도 유의한 차이를($p=.00$) 보였다. 한편 실험군은 평행봉을 건너는 시간이 대조군에 비해 약 4초 정도 단축되어 유의한 감소를($p=.004$) 나타냈고 실험군과 정상군의 경우에는 유의한 차이가 없었다($p=.426$). 즉 실험군이 정상군의 수준으로 회복되었다고 할 수 있다(Table 2, Fig. 2).

(2) 총 걸음 수(Total footsteps)

각 그룹이 1분 동안 평행봉 위에서 걸은 총 걸음 수에 대한 결과로 생쥐가 성공적으로 걷는 걸음뿐만 아니라 걷는 도중 미끄러지는 걸음 수 또한 포함된 점수를 나타내며 정상군은 37±1.6회, 대조군은 26±1.8회, 실험군은 30±1.6로 측정되었다. 대조군은 정상군에 비해 총 걸음 수가 약 29.7% 감소하여 유의한 차이를 보였다($p=.00$). 실험군과 대조군의 경우 실험군이 평균 4회 더 많은 걸음을 평행봉 위에서 걸었으며 통계적으로도 유의한 차이가 있었다($p=.03$) (Table 3, Fig. 3).

(3)성공률(Success rate)

각 그룹의 생쥐가 평행봉 위에서 걸은 총 걸음 수에서 발을 헛디뎠던 미끄러진 걸음 수를 제외하고 성공적으로 걷는 걸음

Table 2. Parallel bar pass time (sec)

	M±SD	F	p	Post-hoc
Normal (n=13)	10±1.1			A
MPTP (n=13)	17±2.0	12.549	.000*	B
MPTP+EE (n=14)	13±0.5			A

* $p<.05$.

Table 3. Number of total footsteps

	M±SD	F	p	Post-hoc
Normal (n=13)	37±1.6			C
MPTP (n=13)	26±1.8	21.599	.000*	A
MPTP+EE (n=14)	30±1.6			B

* $p<.05$.

Table 4. Rate of success in step

	M±SD	F	p	Post-hoc
Normal (n=13)	96±0.5			C
MPTP (n=13)	89±1.4	31.795	.000*	A
MPTP+EE (n=14)	93±0.5			B

* $p<.05$.

수를 측정하여 백분율로 환산한 결과로 각 군의 성공률은 정상군이 96±0.5%, 대조군이 89±1.4%, 실험군이 93±0.5%로 나타났으며 대조군이 정상군에 비해 7% 더 낮은 성공률을 보였고 통계적으로도 유의한 차이가 있었다($p=.00$). 한편, 실험군은 대조군에 비해 4% 더 높은 성공률을 나타내어 유의한 차이가 있었으나($p=.00$) 실험군과 정상군의 경우에서 유의한 차이가 나타나($p=.002$), 실험군이 정상군의 수준으로 완벽히 회복되지 못하였다고 볼 수 있다(Table 4, Fig. 4).

2. 풍요로운 환경(EE)이 도파민 신경세포 보호에 미치는 효과

MPTP 처치에 의해 흑질 및 선조체에서의 도파민 신경세포의 소실 정도와 EE가 이에 미치는 효과를 측정하기 위해 생쥐의 뇌 조직에 TH antibody를 면역 염색한 결과는 다음과 같다.

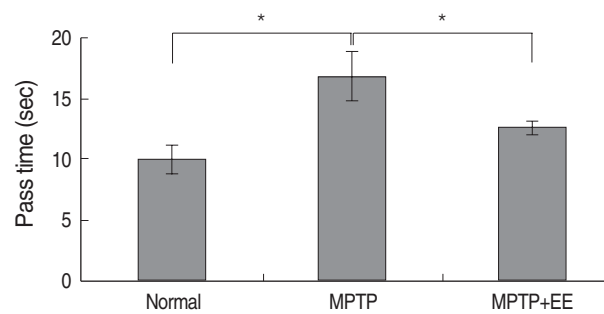


Fig. 2. Results of Pass time in parallel bar.

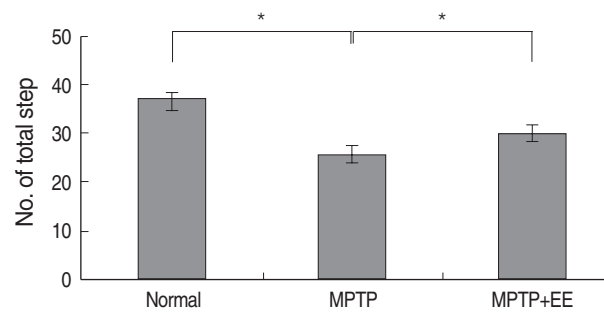


Fig. 3. Number of total foot steps.

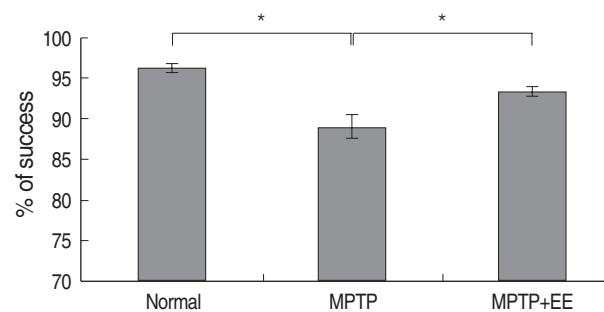


Fig. 4. Rate of success in total step.

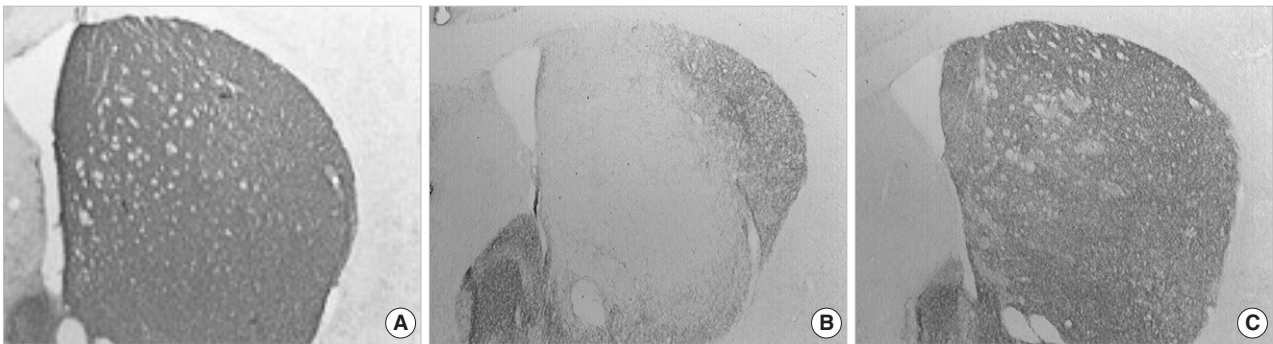


Fig. 5. MPTP-induced loss of dopamine in the striatum. A: Normal group; B: MPTP treated group; C: MPTP+EE treated group.

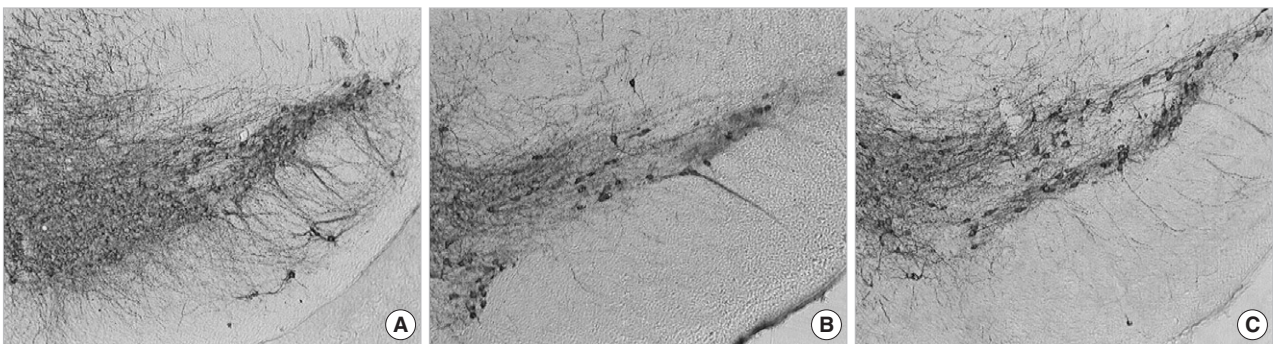


Fig. 6. MPTP-induced loss of dopaminergic neuronal cell in SNpc. A: Normal group; B: MPTP treated group; C: MPTP+EE treated group.

Table 5. Number of TH- immunoreactive neuronal cell in SN

	M±SD	F	p	Post-hoc
Normal (n=13)	100±6.4			B
MPTP (n=13)	59.5±5.8	15.285	.000*	A
MPTP+EE (n=14)	89.6±4.5			B

*p<.05.

선조체(Striatum) 부위 조직 염색 결과 정상군의 경우 TH로 염색된 많은 양의 도파민이 보였으며 대조군의 경우 정상군에 비해 많은 양이 소실되었음을 알 수 있다. 한편, 실험군의 경우 도파민소실의 양이 대조군에 비해 비교적 적게 나타났다(Fig. 5). 한편, 흑질을 TH-antibody로 면역 염색하여 TH- 반응 신경세포의 수를 세어 정상군의 세포 수를 100%로 환산한 다음 각 군에 대한 각각의 비율을 산출한 결과 대조군의 경우 도파민성 신경세포의 수가 59.5±5.8%로 정상군에 비해 41% 더 많은 양의 도파민성 신경세포 소실이 나타났으며 통계적으로도 유의한 차이가 있었다(p=.00). 한편, 실험군은 89.6±4.5%로 대조군에 비해 도파민성 신경세포 소실이 유의하게(p=.002) 적었고 실험군과 정상군의 경우 11% 정도의 차이가 나타났으나 통계적으로 유의하지 않기 때문에(p=.400) 실험군이 정상군의 수준으로 회복되었다고 할 수

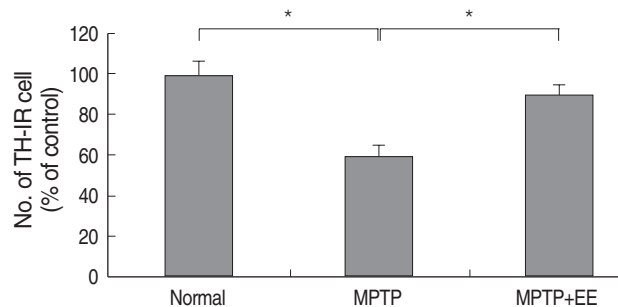


Fig. 7. Number of TH-IR neuronal cell in SNpc.

있다(Table 5, Fig. 6, 7).

논 의

본 연구에서는 MPTP (20 mg/kg)를 생쥐에게 2시간 간격으로 하루 총 4회, 복강 내 투여하여 도파민성 신경세포 사멸을 유도하는 급성 PD animal model을 유발하였다. 그 결과 MPTP를 주사한 그룹이 vehicle만을 투여한 정상군에 비해 41%의 도파민성 신경세포의 사멸이 나타났으며 풍요로운 환경에서 사육한 그룹의 경우 정상군에 비해 11% 감소가 나타났고 MPTP를 투여한 그룹에 비해 도파민성 신경세포의 사

멸이 31% 정도 감소하였다 이와 같은 결과로 EE가 MPTP 독성에 의한 도파민성 신경세포의 사멸을 억제함으로써 신경보호(neuroprotection)의 효과가 있음을 확인하였다.

이는 Bezard 등(2003)이 C57BL/6 생쥐를 2개월 동안 EE 환경에 노출시킨 후 MPTP (4×20 mg/kg/day/2-h intervals, i.p. inj. 후 7일 뒤 추가 inj.)를 주사한 다음 7일 후에 희생시켜 흑질에서의 도파민성 신경세포의 사멸을 분석한 실험 결과 standard cage 그룹(26.6%)에 비해 EE 그룹(58.5%)의 경우 더 많은 도파민성 신경세포가 살아있다는 연구의 결과와도 일치한다.

EE는 사회·심리적, 활동과 운동 그리고 안위의 요구에 대한 충족을 위해 running wheel, 장난감, 미끄럼틀, 나무 블록, 공 등의 여러 가지 물건들을 넣어줌으로써 뇌의 각 부분에 다양한 자극을 주게 되는데 본 연구에서 MPTP 투여로 인한 생쥐의 행동장애를 평행봉 검사와 pole test를 통하여 측정 한 결과 EE 환경이 도파민성 신경세포의 사멸로 인한 생쥐의 운동기능 장애를 호전시켜주는 것으로 나타났다. 이러한 결과는 EE의 넓은 공간은 공간으로서의 의미뿐만 아니라 그곳에 놓인 새롭고 다양한 색깔과 모양의 물건들에 대한 호기심으로 넓은 공간에서 생쥐의 탐색활동이 증가하였고 또한 running wheel을 이용한 자발적인 운동이 촉진되어 신체활동이 증가된 결과라고 생각된다.

이는 육체적 활동의 자극(stimulation)과 강화(enforcement)는 EE의 가장 강력한 요소(Rosenzweig, 2003)라고 하는 주장과도 일치하며 본 연구 결과에서도 대조군에 비해 다양한 자극을 받은 EE 그룹에서 운동기능 장애가 호전되었음을 알 수 있었다. 이와 같은 결과는 6-OHDA에 의해 유도된 PD rat model에서도 EE 에서 사육된 rat의 손상된 운동기능이 회복되어 사지를 사용하는 정확도가 증가하였다는 연구 결과와도 일치한다(Jadavji et al., 2006).

현재 PD의 증상 완화 및 치료적 접근성은 약물 및 수술적인 방법 등이 있으나 성공적인 치료전략이 확립되어지지 않은 실정에서 EE는 직접적인 치료방법은 아닐지라도 대상자의 기본적인 요구에 대한 충족과 보다 더 적극적인 사회생활 및 대인관계 활동을 자극함으로써 파킨슨병과 같은 진행성, 신경퇴행성 질환의 예방 및 질병의 진행과정을 늦추어 높은 삶의 질을 영위할 수 있도록 도움을 주는 하나의 간호 중재 방법으로서 중요한 영역이 될 수 있을 것으로 생각 된다. 복잡하고, 노령화되어지는 현대사회의 변화는 새로운 간호 영역의 확장을 가져오고 있다. 임상 및 지역사회 간호 영역뿐 아니라, 건

강증진 프로그램 개발 및 치료적 환경 구축 또한 새로운 간호의 영역으로 대두되고 있다고 본다. 이에 본 연구는 간호의 환경적 측면을 개발함에 있어, 객관적이고 증거 중심적(evidence based) 자료로 크게 제시될 수 있다고 사료된다.

결론 및 제언

본 연구는 PD animal model을 유발한 후 EE와 같은 복합적인 환경을 제공하여 생쥐의 기본적인 요구를 충족시켜줌으로써 그 결과 신체·생리적 증상에 미치는 효과를 규명하기 위한 연구이다.

본 연구에서는 평균 체중 25 g 되는 C57BL/6 수컷 생쥐를 무작위로 정상군(vehicle), 대조군(MPTP), 실험군(MPTP+EE)으로 나누었으며 모델 유발을 위해 대조군과 실험군에 각각 MPTP를 투여하였고 실험군은 MPTP를 투여하기 7일 전과 7일 후 총 14일 동안 EE에서 사육하였다. EE 환경이 운동기능 호전과 도파민성 신경세포의 사멸 억제에 대한 효과를 분석한 결과는 다음과 같다.

1) 막대 검사(pole test) 결과 대조군은 정상군에 비해 두 배 정도의 시간이 더 소요되어 통계적으로도 유의한 차이가 있었으며 실험군은 대조군에 비해 pole을 내려오는데 소요되는 시간이 감소되는 경향을 나타냈으나 유의한 차이는 나타나지 않았다.

2) 각 그룹이 평행봉을 통과하는데 걸리는 시간은 대조군이 정상군에 비해 평행봉 위에서 지체하는 시간이 유의하게 증가하였으며 실험군은 대조군에 비해 평행봉을 통과하는 시간이 유의하게 단축되었다.

3) 평행봉 위에서 생쥐가 걸은 총 걸음 수는 정상군에 비해 대조군의 총 걸음 수가 유의하게 감소하였으며 실험군은 대조군에 비해 유의하게 증가하였다.

4) 평행봉 위에서의 성공률은 대조군이 정상군에 비해 성공률이 유의하게 낮았으며 실험군은 대조군에 비해 성공률이 유의하게 증가하였다.

5) 흑질에서의 도파민성 신경세포 소실은 대조군이 정상군에 비해 유의하게 많은 양의 소실이 있었으며 실험군은 대조군에 비해 도파민성 신경세포의 소실이 유의하게 감소되었다.

이상과 같은 결론을 토대로 중뇌 흑질에서의 세포사멸 및 세포신호전달과 관련된 단백질 변화와 신경연접생성(synaptogenesis)과 관련된 단백질과 RNA의 변화를 규명하는 연구가 필요하다고 생각한다.

참고문헌

- Baumans, V. (2005). The welfare of laboratory mice. *ILARJ*, *46*, 119-152.
- Bezard, E., Dovero, S., Belin, D., Duconger, S., Jackson-Lewis, V., Przedborski, S., Piazza, P. V., Gross, C. E., & Jaber, M. (2003). Enriched environment confers resistance to 1-methyl-4-phenyl-1,2,3,6-tetrahydropyridine and cocaine: Involvement of dopamine transporter and trophic factors. *J Neurosci*, *23*, 10999-11007.
- Faherty, C. J., Raviie Shepherd, K., Herasimtschuk, A., & Smeyne, R. J. (2005). Environmental enrichment in adulthood eliminates neuronal death in experimental Parkinsonism. *Brain Res Mol Brain Res*, *134*, 170-179.
- Fisher, B. E., Petzinger, G. M., Nixon, K., Hogg, E., Bremner, S., Meshul, C. K., & Jakowec, M. W. (2004). Exercise-Induced behavioral recovery and neuroplasticity in the 1-methyl-4-phenyl-1,2,3,6-tetrahydropyridine-lesioned mouse basal ganglia. *J Neurosci Res*, *77*, 378-390.
- Fratiglioni, L., Paillard-Borg, S., & Winblad, B. (2004). An active and socially integrated lifestyle in late life might protect against dementia. *Lancet Neurol*, *3*, 343-353.
- Hutchinson, E., Avery, A., & Vandewoude, S. (2005). Environmental enrichment for laboratory rodents. *ILARJ*, *46*, 148-161.
- Jackson-Lewis, V., & Przedborski, S. (2007). Protocol for the MPTP mouse model of parkinson's disease. *Nat Protoc*, *2*, 141-151.
- Jadavji, N. M., Kolb, B., & Metz, G. A. (2006). Enriched environment improves motor function in intact and unilateral dopamine-depleted rats. *Neuroscience*, *140*, 1127-1138.
- Judith, L. M. (2002). Parkinson's disease primer. *Geriatr Nurs*, *23*, 69-75.
- Koh, S. B., Kwon, D. Y., Lee, J. M., Han, J. K., Kim, B. J., Park, M. K., Park, K. W., & Lee, D. H. (2003). Prevalence of parkinsonism in Ansan-city. *J Korean Neurol Assoc*, *21*, 498-501.
- Lee, D. K., Do, J. K., Kwak, K. H., & Oh, H. J. (1996). Parkinson's disease occurring in a married couple. *Keimyung Med J*, *15*, 280-284.
- Lim, K. C., Park, K. O., & Kim, B. J. (1997). A study on the correlations between social support, dependence of activities of daily living and depression in patients with parkinson's disease. *J Korean Acad Adult Nurs*, *9*, 366-377.
- Matsuura, K., Kabuto, H., Makino, H., & Ogawa, N. (1997). Pole test is a useful method for evaluating the mouse movement disorder caused by striatal dopamine depletion. *J Neurosci Methods*, *73*, 45-48.
- Ovadia, A., Zhang, Z., & Gash, D. M. (1995). Increased susceptibility to MPTP toxicity in middle-aged rhesus monkeys. *Neurobiol Aging*, *16*, 931-937.
- Pham, T. M., Winblad, B., Granholm, A. C., & Mohammed, A. H. (2002). Environmental influences on brain neurotrophins in rats. *Pharmacol Biochem Behav*, *73*, 167-175.
- Rosenzweig, M. R. (2003). Effects of differential experience on the brain and behavior. *Dev Neuropsychol*, *24*, 523-540.
- Sung, H. R., Yang, J. H., & Choi, J. H. (2006). The relationships between functional fitness, UPDRS, and QOL in patients with parkinson's disease. *KJPE*, *45*, 583-590.
- Tillerson, J. L., Caudle, W. M., Reverón, M. E., & Miller, G. W. (2003). Exercise induces behavioral recovery and attenuates neurochemical deficits in rodent models of parkinson's disease. *Neuroscience*, *119*, 899-911.
- Won, Y. S., & Kim, J. Y. (1995). The ways of utilizing leisure sports as a welfare service program in social welfare institutes. *J Korean Sociology of Sport*, *4*, 73-94.