

N-methyl-D-aspartate glutamate 수용체 길항제 memantine의 투여가 C57BL/6형 생쥐의 알코올 섭취량에 미치는 영향

김현경·김성곤^{1*}·김지훈¹·신수미¹·이상신¹·배소현²·김호찬³

부산대학교병원 의학연구소, ¹양산부산대학교병원 정신과학교실, ²부산대학교 의학전문대학원, ³고신대학교 의과대학 정신과학교실

Received March 23, 2009 / Accepted April 16, 2009

Effect of N-Methyl-D-Aspartate Glutamate Receptor Antagonist, Memantine, on Alcohol Intake in C57BL/6 Mice. Hyeun Kyeong Kim, Sung Gon Kim^{1*}, Ji Hoon Kim¹, Su Mi Shin¹, Sang Shin Lee¹, So Hyun Bae² and Ho Chan Kim³. *Medical Research Institute, Pusan National University Hospital, Busan, 602-739, Korea, ¹Department of Psychiatry, Pusan National University Yangsan Hospital, Yangsan, 626-770, Korea, ²School of Medicine, Pusan National University, Yangsan, 626-770 Korea, ³Department of Psychiatry, Kosin University, College School of Medicine, Busan, 602-702, Korea* - Previous studies reported that the N-methyl-D-aspartate (NMDA) receptor is related to alcohol dependence in terms of developing withdrawal or tolerance, however, it is controversial whether NMDA receptor antagonists are effective in preventing relapse in alcohol-dependent patients or not. The purpose of this study was to investigate the effect of memantine, an NMDA receptor antagonist, on alcohol intake in C57BL/6 mice, which prefer drinking hereditarily. Using limited access procedures in C57BL/6 mice in the state of alcohol dependence, vehicle, naltrexone 1.0 mg/kg or, memantine 5, 25, or 50 mg/kg i.p. was administered respectively for twelve days. Medication effects on 2-hours alcohol, 22-hour water, and 24-hour food intake and body weight were studied. Using repeated measure ANOVA, the naltrexone 1 mg/kg, memantine 5, 25, or 50 mg/kg, and vehicle groups showed significant medication by day interaction (naltrexone, $df=4$, $F=11.827$, $p<0.01$, memantine 5 mg/kg, $df=4$, $F=7.999$, $p<0.01$; memantine 25 mg/kg, $df=4$, $F=6.199$, $p<0.05$; memantine 50 mg/kg, $df=4$, $F=10.522$, $p<0.01$) in 2-hour alcohol intake. In 3 memantine groups, there was no significant medication by day interaction with the vehicle group in 22-hour water intake, 24-hour food intake, or body weight. The naltrexone and vehicle groups showed significant medication by day interaction in body weight, but not in 22-hour water or 24-hour food intake. From these results, it is suggested that memantine treatment can affect alcohol intake in mice. Therefore, it is possible that a pure NMDA receptor antagonist is effective in preventing relapse in alcohol-dependent patients.

Key words : Memantine, NMDA receptor, alcohol intake, C57BL/6 mice

서 론

알코올 의존은 평생 유병율[6]도 높은 편이고, 적절한 치료 후에도 많은 환자가 재발을 경험하게 되는 단주 유지가 쉽지 않은 질환이다[9]. 따라서 알코올 의존의 치료 중에서 재발예방을 위한 연구가 중요하며, 알코올 의존의 재발 예방에 대한 치료는 크게 심리 사회적 치료와 생물학적 치료로 구분된다.

한편, 실험동물에서 대뇌의 어떤 특정 부위에 자극을 가할 경우 이러한 자극을 더 원하게 된다는 Olds와 Milner [10]의 결과로부터 대뇌 보상 경로가 있다는 것이 밝혀진 후, 복측피개지역(ventral tegmental area; VTA)에서 측좌핵(nucleus accumbens; NA)으로 가는 dopamine성 경로가 대뇌 보상 경로 중 가장 중요한 경로로 알려져 있다. 알코올 의존의 경우 그

원인으로서, 알코올을 섭취하게 되면 알코올이 이 보상 경로를 자극하게 되고 따라서 황홀함 혹은 즐거움을 얻을 수 있기 때문에 이것이 긍정적 재 강화(positive reinforcement)로 작용하여 알코올 의존이 발생된다고 생각한다[18]. 그런데 이 경로의 활성도를 결정하는 것으로는 dopamine 뿐만 아니라 VTA 혹은 NA에서 직간접적으로 dopamine의 활성도에 영향을 주고 있는 serotonin, endorphin, GABA 혹은 glutamate를 포함하는 다양한 신경전달물질들이 있다.

이러한 대뇌 보상 경로의 활성도에 영향을 줄 수 있는 약물들이 알코올 의존의 재발 예방에 효과적일 것이라는 가정 하에, 많은 생물학적 연구들이 시행되어지고 있다. 이 중 dopamine계에 직접 작용하는 약물이 알코올 의존의 치료약물로서 많이 시도되어지고 있으며, Czachowski 등[1]은 dopamine 2형(D2) 수용체 길항제가 알코올 추구 행위 및 알코올 섭취량을 감소시킨다고 보고하였다. 또 Serotonin과 알코올 의존과의 관련성에 대해서는 LeMarequand 등[7]이 유전적으로 알코올을 선호하는 실험쥐(P rat)와 선호하지 않는 실험쥐(NP rat)

*Corresponding author

Tel : +82-55-360-2123, Fax : +82-55-360-2932

E-mail : sungkim@pusan.ac.kr

를 비교한 연구에서 알코올을 선호하는 실험쥐의 대뇌 NA 내에 serotonin의 농도가 감소되었다고 보고함으로써 serotonin의 기능 부전을 알코올 의존의 원인으로 제시하였고, Panocka 등[11]도 5-HT₂ 수용체 길항작용을 가진 ritanserin의 투여로 인한 NA에서의 세포의 serotonin의 농도의 증가와 알코올 섭취 감소가 관련이 있음을 입증하여 이를 지지하였다.

한편, 알코올 의존과 N-methyl-D-aspartate (NMDA) 수용체와 밀접한 관계가 있을 수 있다는 연구들이 일부 보고 되어 있는데, NMDA 수용체가 알코올의 금단, 내성의 발생과 관련이 있다는 연구 결과들이다[2,14]. 그리고 NMDA 수용체 길항제가 알코올 의존의 재발 예방에 효과가 있을 것을 시사하는 연구 결과들도 있다. Popik과 Danysz [13]는 NMDA 수용체 길항제가 모르핀에 의해 유도된 조건화된 place preference의 발생을 억제한다고 보고하였고, NMDA 수용체 길항효과가 있는acamprosate가 전임상 연구[3,4,15] 및 임상연구[16]에서 알코올 섭취량을 억제하거나 재발 예방에 효과가 있었다는 결과도 있다. 최근에는 동물 실험을 통하여 다양한 NMDA 수용체 길항제들이 알코올 섭취량을 억제한다고 보고[8]하였는데, Piasecki 등[12]은 Wistar rat으로서 유한접근법(limited access procedure)을 이용하였을 때 memantine의 알코올 섭취 억제가 용량 의존적이 아니었다는 점과, 또한 고용량에서는 사료 섭취량도 억제되었다는 점으로 보아 memantine의 알코올 섭취 억제 효과가 알코올 섭취에만 특이적으로 나타나는 것은 아니었다고 보고하였다.

따라서 본 연구는 이러한 결과들에 대하여 이전 연구와는 다른 종인 유전적으로 알코올을 선호하는 C57BL/6형 생쥐를 이용하여 유한접근법의 방법으로 NMDA 수용체 길항제인 memantine을 5, 25, 50 mg/kg의 용량으로 투여하였을 때 알코올 섭취량에 미치는 영향을 알아보고자 실시하였다.

재료 및 방법

실험 재료

실험재료 4주령의 C57BL/6형 수컷 생쥐(효창 science, 대구)를 사용하였다. 도착일로부터 5일 동안 한 우리당 5마리씩 사육하면서 실험환경에 적응시켰다. 이때 물과 생쥐용 배합사료(삼양유지사료, 서울)는 24시간 동안 자유로이 섭취하도록 하였다.

이후 대상 생쥐의 행동학적 알코올 의존화를 위하여 변형된 유한 접근법을 이용하였다[17]. 즉 대상생쥐를 한 우리 당 한 마리씩 사육하면서 일주일 동안(실험 12일째까지) 물 대신에 10% (v/v) 알코올(Sigma, St, Louis, MO, USA)만을 사료와 함께 24시간 제공함으로써 알코올 섭취를 강요하고, 이후 실험 33일까지 21일간 매일 오후 2시부터 4시 사이의 2시간 동안 10% (v/v) 알코올만 제공함으로써 이때에 알코올을 섭취할 수 있다는 것을 학습시켰다. 나머지 22시간은 물만 제공하였

고, 사료는 모두 24시간 제공하였다. 명암은 오전 6시부터 오후 6시까지 12시간으로 조절하였다.

알코올, 물 및 사료의 섭취량과 체중의 측정

생쥐의 알코올, 물 및 사료 섭취량 측정은 각각 제공하기 직전의 무게와 제공한 뒤의 무게를 측정하여 그 차이를 섭취량(0.001 g까지 측정)으로 하였다. 단, 물과 사료의 섭취량은 오후 2시를 기준으로 하여 각각 22시간 물 섭취량과 24시간 사료 섭취량으로 하였다. 이렇게 측정된 섭취량은 다시 생쥐의 체중 1 kg 당으로 환산하였다. 생쥐의 체중은 실험33일째, 36일째, 39일째, 42일째 및 45일째에 측정하였다.

실험 방법 및 약물 투여

약물 투여는 실험 34일째부터 45일째까지 12일간 시행하였으며, 이를 위해 약물 투여 첫날인 실험 34일째 오전에 40마리의 생쥐를 무작위로 vehicle (매개체), naltrexone (1.0 mg/kg) 단독 투여군 및 memantine 5, 25, 50 mg/kg 각각 투여군으로 구분하여 각 처리군당 7마리씩 약물을 투여하였다. 일회투여량은 처리군에 관계없이 모두 0.2 ml로 복강 내로 투여하였으며, 약물 투여는 알코올 제공 시작 시간 30분 전인 오후 1시 30분에 투여하였다. 그리고 오후 2시부터 4시 사이의 2시간 동안 물 제공 없이 알코올만을 제공하였고, 알코올 섭취량의 일간 변화가 연구 결과에 미치는 영향을 최소화하기 위하여 약물 투여 전 3일간(실험 31일부터 33일까지)의 알코올 섭취량의 일일평균을 약물 투여 전(base)의 일일 2시간 알코올 섭취

Fig. 1. Two hour 10% (v/v) alcohol intake in C57BL/6 mice before and after drug administration (g/kg), *: p<0.05, **: p<0.01 drug with vehicle group by day, repeated measure ANOVA; [§]: p<0.05, ^{§§}: p<0.01 independent t-test with vehicle group. Base: mean of three days just before starting drug administration, D3: mean from first to third day when drug was administration, D6: mean from fourth to sixth day when drug was administration, D9: mean from seventh to ninth day when drug was administration, D12: mean from tenth to twelfth day when drug was administration.

Table 1. Two hour 10% (v/v) alcohol intake in C57BL/6 mice before and after drug administration (g/kg)

Drug	Base	D3	D6	D9	D12
Vehicle (n=6)	5.02±0.46	4.82±1.12	3.71±0.77	4.32±1.14	4.28±2.13
Naltrexone (n=7)**	4.81±1.03	3.16±0.45 [§]	2.13±0.52 [§]	2.54±0.40 [§]	2.29±1.19
Memantine 5 (n=6)**	4.59±0.84	5.22±1.27	3.87±0.65	5.59±2.22	7.30±1.53 [§]
Memantine 25 (n=7)*	4.58±1.09	4.12±0.67	2.64±0.53 [§]	3.67±0.77	2.63±0.96
Memantine 50 (n=7)**	5.15±1.33	3.43±0.76 [§]	2.49±0.45 [§]	3.47±0.87	3.13±1.26

Values are mean±SD.

Base: mean of three days just before starting drug administration, D3: mean from first to third day when drug was administration, D6: mean from fourth to sixth day when drug was administration, D9: mean from seventh to ninth day when drug was administration, D12: mean from tenth to twelfth day when drug was administration.

*: p<0.05, **: p<0.01 drug with vehicle group by day, repeated measure ANOVA; [§]: p<0.05, ^{§§}: p<0.01 independent t-test with vehicle group.

량으로 하였다. 12일간의 약물 투여기간(실험 34일부터 45일째 까지)에 대해서는 각 3일간의 알코올 섭취량의 평균을 일일 2시간 알코올 섭취량으로 하였다.

물 및 사료의 섭취량의 변화도 알코올 섭취량의 변화와 마찬가지로 약물 투여 전 3일간(실험 31일부터 33일까지)의 물(22시간)과 사료(24시간) 섭취량의 일일 평균을 약물 투여전(base)의 물과 사료의 섭취량으로 하였으며, 12일간의 약물 투여기간에 대해서는 각 3일간의 물 및 사료의 섭취량의 평균을 일일 물 및 사료의 섭취량으로 하였다.

통계 처리

Naltrexone 투여군과 memantine 5, 25, 50 mg/kg 투여군의 4군 각각의 처리군과 vehicle 투여군 간의 일일 알코올, 물 및 사료 섭취량의 변화 및 체중의 일일 변화에 대해서는 repeated measure ANOVA를 각각 이용하여 비교하였으며, 사후 검정으로 vehicle와 약물투여 군 간의 평균의 비교는 independent t-test를 이용하여 검정하였다. 통계처리는 윈도우용 사회과학 통계 프로그램인 SPSS (ver. 12)를 이용하였으며, 유의수준은 0.05 미만으로 양측 검정하였다.

결 과

Memantine 농도별 투여가 2시간 알코올 섭취량에 미치는 영향

약물투여에 따른 2시간 알코올 섭취량의 일변화(Table 1, Fig. 1)에 대해 repeated measure ANOVA를 실시하였을 때, vehicle 투여군 및 naltrexone 투여군과 시간 사이에 유의한 상호작용이 있었으며(df=4, F=11.827, p=0.002), vehicle 투여군 및 memantine 5 mg/kg 투여군과 시간 사이에도 유의한 상호작용이 있었다(df=4, F=7.999, p=0.009). 또한 vehicle 투여군 및 memantine 25 mg/kg 투여군과 시간 사이(df=4, F=6.199, p=0.014) 및 vehicle 투여군 및 memantine 50 mg/kg 투여군과 시간 사이에도 유의한 상호작용이 있었다(df=4, F=10.522, p=0.003).

사후 검정으로 vehicle 투여군과 naltrexone 투여군 간의 양군을 비교하였을 때, vehicle 투여군에 비하여 naltrexone 투여군에서 2시간 알코올 섭취량이 유의하게 감소하였으며, 이러한 감소효과는 약물투여 3일째부터 9째까지 지속적으로 나타났다(3일째, df=11, t=3.404, p=0.013; 6일째, df=11, t=4.270, p=0.001; 9일째, df=11, t=3.650, p=0.011). 한편, memantine 5 mg/kg 투여군은 vehicle 투여군에 비해 알코올 섭취량이 유의하게 증가하였으며 이러한 증가 효과는 약물투여 12일째에 나타났다(12일째, df=10, t=2.813, p=0.018). 그리고 memantine 25 mg/kg 투여군은 vehicle 투여군에 비해 알코올 섭취량이 유의하게 감소하였으며 이러한 감소 효과는 약물 투여 6일째에 나타났으며(6일째, df=11, t=2.697, p=0.013), 고용량인 memantine 50 mg/kg 투여군도 vehicle 투여군에 비해 알코올 섭취량이 유의하게 감소하였으며 이러한 감소 효과는 약물 투여 3일째부터 6일째까지 지속적으로 나타났다(3일째 df=11, t=2.647, p=0.023; 6일째, df=11, t=3.576, p=0.004).

Memantine 농도별 투여가 물과 사료 섭취량 및 체중에 미치는 영향

약물투여에 따른 물 섭취량의 일변화(Table 2)에 대해 repeated measure ANOVA를 실시하였을 때, naltrexone과 memantine 5와 25 및 50 mg/kg의 약물투여군 각각 및 vehicle 투여군과 시간 사이에 유의한 상호작용이 없었다(naltrexone, df=4, F=1.933, ns; memantine 5, df=4, F=1.724, ns; memantine 25, df=4, F=2.996, ns; memantine 50, df=4, F=1.081, ns). 그리고 사료 섭취량의 일변화(Table 3)에 대해서 repeated measure ANOVA를 실시하였을 때에도 약물 투여군 각각 및 vehicle 투여군과 시간 사이에 유의한 상호작용이 없었다(naltrexone, df=4, F=1.887, ns; memantine 5, df=4, F=0.450, ns; memantine 25, df=4, F=1.766, ns; memantine 50, df=4, F=1.299, ns). 또한 체중의 일별 변화(Table 4)에 대해서도 memantine 5와 25 및 50 mg/kg 투여군 각각 및 vehicle 투여군과 시간 사이에 유의한 상호작용이 없었지만

Table 2. Twenty-two hour water intake in C57BL/6 mice before and after drug administration (g/kg)

Drug	Base	D3	D6	D9	D12
Vehicle (n=6)	228.0±47.6	232.5±69.7	227.7±46.3	214.4±46.3	220.9±53.4
Naltrexone (n=7)	230.6±55.7	222.0±47.3	217.7±50.5	205.7±47.8	213.4±50.1
Memantine 5 (n=6)	216.0±47.6	200.8±58.9	187.8±48.4	182.3±38.4	191.6±54.7
Memantine 25 (n=7)	225.8±63.2	186.8±66.0	190.9±46.4	182.3±38.4	184.0±42.3
Memantine 50 (n=7)	216.7±61.2	180.3±69.2	206.9±64.9	219.8±58.3	226.6±65.6

Values are mean±SD.

Base: mean of three days just before starting drug administration, D3: mean from first to third day when drug was administration, D6: mean from fourth to sixth day when drug was administration, D9: mean from seventh to ninth day when drug was administration, D12: mean from tenth to twelfth day when drug was administration.

Table 3. Twenty-four hour food intake in C57BL/6 mice before and after drug administration (g/kg)

Drug	Base	D3	D6	D9	D12
Vehicle (n=6)	181.4±51.9	185.0±74.6	193.6±55.7	185.1±44.4	176.7±44.3
Naltrexone (n=7)	164.1±27.8	170.1±49.0	187.4±37.0	174.4±31.5	179.5±51.5
Memantine 5 (n=6)	176.3±57.4	172.3±57.9	179.1±46.5	189.0±45.2	180.7±42.3
Memantine 25 (n=7)	172.6±47.7	150.9±49.8	192.3±43.8	192.4±43.8	186.2±34.9
Memantine 50 (n=7)	163.1±58.6	147.7±68.3	174.5±64.1	183.1±50.1	192.1±40.8

Values are mean±SD.

Base: mean of three days just before starting drug administration, D3: mean from first to third day when drug was administration, D6: mean from fourth to sixth day when drug was administration, D9: mean from seventh to ninth day when drug was administration, D12: mean from tenth to twelfth day when drug was administration.

Table 4. Body weight in C57BL/6 mice before and after drug administration (g)

Drug	Base	D3	D6	D9	D12
Vehicle (n=6)	28.17±1.83	28.33±2.11	28.58±1.66	28.67±2.56	28.75±2.25
Naltrexone (n=7) *	27.79±1.11	28.00±1.19	28.00±1.53	28.29±1.60	28.07±1.46
Memantine 5 (n=6)	27.17±1.51	26.92±1.80	27.08±1.93	27.25±2.02	26.92±1.53
Memantine 25 (n=7)	27.57±0.84	27.50±0.82	27.29±0.64	27.50±0.96	27.21±0.91
Memantine 50 (n=7)	27.50±1.68	27.07±1.28	26.79±1.58	26.79±1.58	26.64±1.25

Values are mean±SD.

Base : mean of three days just before starting drug administration, D3: mean from first to third day when drug was administration, D6: mean from fourth to sixth day when drug was administration, D9: mean from seventh to ninth day when drug was administration, D12: mean from tenth to twelfth day when drug was administration.

*: $p < 0.05$, drug with vehicle group by day, repeated measure ANOVA.

(memantine 5, $df=4$, $F=0.812$, ns; memantine 25, $df=4$, $F=0.888$, ns; memantine 50, $df=4$, $F=0.448$, ns), vehicle 투여군 및 naltrexone 투여군과 시간 사이에는 유의한 상호작용이 있었다($df=4$, $F=9.922$, $p=0.03$).

한편, 사후 검정으로 vehicle 투여군과 naltrexone 투여 및 memantine 5와 25 및 50 mg/kg 투여군 각각의 양군 간 물 섭취량과 사료 섭취량 및 체중의 변화에서는 유의한 차이가 없었다.

고 찰

본 연구의 결과로서 vehicle을 투여하는 경우에 비하여 nal-

trexone 1.0 mg/kg을 투여하는 경우 naltrexone 투여 3일째부터 9일째까지 알코올 섭취량이 유의하게 감소하였으며, memantine 25 mg/kg을 투여한 경우에는 투여후 6일째 유의하게 감소하였고, memantine 50 mg/kg을 투여한 경우에는 vehicle 군에 비하여 투여 3일째부터 6일째까지 알코올 섭취량이 유의하게 감소하는 것으로 나타났다. 반면 memantine 5 mg/kg을 투여한 경우에는 vehicle을 투여하는 경우에 비하여 memantine 투여 12일째에 알코올 섭취량이 유의하게 오히려 증가하였다.

한편, 동물 실험에서 NMDA 수용체 길항제의 알코올 섭취량에 대한 연구로서 McMillen 등[8]은 다양한 NMDA 수용체 길항제들이 SD rat에 투여시 알코올 섭취량을 감소시켰다고

보고하였다. 그러나 Piasecki 등[12]은 Wister rat에 NMDA 수용체 길항제인 memantine을 농도 별로 투여하였을 때 약물의 높은 농도에서는 알코올의 섭취량이 억제되었으나 사료 섭취량도 억제되었다고 보고하였다. 이러한 결과로 보아 memantine이 알코올뿐만 아니라 비특이적으로 식이까지 억제시키는 것으로 나타났다. 그리고 Piasecki 등[12]의 연구에서 레버 누르기를 통한 조작적 행동을 측정할 경우에도 memantine이 술에 대한 레버 누르기 횟수를 유의하게 억제하였으나 또한 물에 대한 레버 누르기도 억제함으로써 memantine의 레버 누르기 횟수 억제는 술에 대한 것뿐만 아니라 물을 포함하는 비특이적인 결과임을 입증하였다. 이러한 연구 결과와 본 연구의 결과는 상반되는 연구 결과를 보여주고 있는데, 이는 서로 다른 종의 실험동물을 대상으로 연구하였기 때문으로 생각된다.

한편 본 연구에서는 memantine 저용량인 5 mg/kg를 투여하였을 때에는 오히려 vehicle 투여군에 비해 알코올 섭취량이 증가하는 것으로 나타났는데, 이는 Piasecki 등[12]의 연구 결과와 유사한 것이다. 이러한 결과는 알코올이 NMDA 수용체 길항 효과를 통하여 알코올의 약리학적 효과를 나타내는 것으로 보아 NMDA 수용체 길항 효과를 나타내는 memantine을 저용량 투여하면 오히려 음주 행동을 priming 시키는 것으로 생각된다. 그러나 이와 관련되어서는 더 장기간 memantine을 투여하는 추후 연구가 필요할 것으로 사료된다.

한편 memantine 투여 시 25 mg과 50 mg 투여군에서 투여 3일째 혹은 투여 6일째에 알코올 섭취량의 유의한 감소를 보였는데, NMDA 수용체 길항 작용과 아울러 GABA 수용체 효현 작용이 있는acamprosate의 경우에는 알코올 섭취량의 변화가acamprosate 투여 7일 이후부터 감소하는 것으로 나타난 Kim 등[5]의 연구 결과와 차이를 보이고 있다. 이렇게 NMDA 수용체 길항 작용만 가지고 있는 약물과 이와 아울러 GABA 수용체 효현 작용을 같이 가지고 있는 경우에 알코올 섭취량 억제 효과가 나타나는 시기의 차이를 보인다는 것은 흥미로운 결과이다. 한편, 이렇게 NMDA 수용체 길항 작용만 있는 경우 알코올 섭취 억제 효과가 빠르게 나타난다는 것은 GABA 수용체 효현 작용이 NMDA 수용체 길항 작용과 함께 알코올 섭취억제에 대해 상승 작용을 보인다고 보다는 이를 방해하는 방향으로 작용하고 있을지 모른다. 또 한편으로는 투여된 약물의 투여 용량의 차이에 의한 결과일수도 있을 것이다. 따라서 이와 관련한 연구도 앞으로 심도 있게 진행될 필요가 있을 것으로 생각된다.

한편 본 연구의 단점은 약물처리군당 실험대상 수가 다소 많지 않다는 것과 보다 더 장기간 memantine을 투여하면서 알코올 섭취량을 측정할 필요가 있다는 것이다. 그럼에도 불구하고 본 연구 결과의 중요한 의미로는 NMDA 수용체 길항 작용만 가지고 있는 memantine의 투여로 알코올 섭취량의 증감에 영향을 줄 수 있다는 것을 입증하였다는 것이다. 이러한 결과는 NMDA 수용체 길항 작용과 GABA 수용체 효현

작용을 가지고 있는acamprosate가 알코올 의존 환자의 재발 예방이 유용하다고 입증되어 있는데, 이에 비해 복합적인 치료 기전을 가진 약물 보다도 부작용은 적으면서 효과는 더 우수한 단순한 작용 기전을 가지고 있는 치료 약물의 개발에 첫 걸음을 내딛었다는 것이다.

요 약

알코올 의존과 N-methyl-D-aspartate (NMDA) 수용체와 밀접한 관계가 있을 수 있다는 연구들이 있는데, 즉 NMDA 수용체가 알코올의 금단, 내성의 발생과 관련이 있다는 연구 결과들이다. 그러나 NMDA 수용체 길항제가 알코올 의존의 재발 예방에 효과가 있을 것이라는 것에 대해서는 아직 논란이 되고 있다. 본 연구는 유전적으로 알코올을 선호하는 C57BL/6형 생쥐를 이용하여 유한접근법으로 NMDA 수용체 길항제인 memantine을 5, 25, 50 mg/kg으로 각각 투여하였을 때 알코올 섭취량에 미치는 영향을 알아보고자 하였다. 알코올 의존화된 C57BL/6형 수컷 생쥐를 5군으로 나눈 뒤, 12일간 각 군에 vehicle, naltrexone 1.0 mg/kg, memantine 5, 25, 50 mg/kg으로 각각 투여하면서 알코올의 섭취량, 물 섭취량, 사료 섭취량 및 체중을 조사하였다. 본 연구의 결과, 2시간 알코올 섭취량의 12일간 변화에 대해 vehicle 투여군과 naltrexone, memantine 5, 25, 50 mg/kg 투여군 각각의 군을 repeated measure ANOVA를 이용하여 비교하였을 때, naltrexone (df=4, F=11.827, p<0.01), memantine 5 mg/kg (df=4, F=7.999, p<0.01), memantine 25 mg/kg (df=4, F=6.199, p<0.05) 및 memantine 50 mg/kg (df=4, F=10.522, p<0.01) 투여군에서 각각 유의한 군과 일수의 상호작용을 보였다. 그러나 22시간 물 섭취량, 24시간 사료섭취량 및 체중의 12일간 변화에 대해서는 vehicle 투여군과 memantine 투여군 3군 각각에서 유의한 상호작용이 없었다. 한편, vehicle 투여군과 naltrexone 투여군 간에는 체중의 변화에서 유의한 군과 일수의 상호작용을 보였고, 22시간 물 섭취량 및 24시간 사료 섭취량에서는 유의한 상호 작용이 없었다. 이상의 결과는 NMDA 수용체 길항제인 memantine을 생쥐에게 투여하였을 때 알코올 섭취량에 영향을 줄 수 있다는 것을 의미한다. 이는 앞으로 부작용은 적으면서 치료 효과는 우수한 알코올 의존 재발 예방 치료제 개발의 가능성을 제안하고 있다.

감사의 글

이 논문은 부산대학교 자유과제 학술연구비(2년)에 의하여 연구되었음.

References

1. Czachowski, C. L., B. H. Legg, and H. H. Samson. 2001.

- Effects of acamprosate on ethanol-seeking and self-administration in the rat. *Alcohol Clin. Exp. Res.* **25**, 344-350.
2. Danysz, W., W. Dyr, E. Jankowska, S. Glazewski, and W. Kostowski. 1992. The involvement of NMDA receptors in acute and chronic effects of ethanol. *Alcohol Clin. Exp. Res.* **16**, 499-504.
 3. Heyser, C. J., G. Schulteis, P. Durbin, and G. F. Koob. 1998. Chronic acamprosate eliminates the alcohol deprivation effect while having limited effects on baseline responding for ethanol in rats. *Neuropsychopharmacology* **18**, 125-133.
 4. Hölter, S. M., R. Landgraf, W. Zieglgänsberger and R. Spanagel. 1997. Time course of acamprosate action on operant ethanol self-administration after ethanol deprivation. *Alcohol Clin. Exp. Res.* **21**, 862-868.
 5. Kim, S. G., B. D. Han, J. M. Park, M. J. Kim, and M. F. Stromberg. 2004. Effects of the combination of naltrexone and acamprosate on alcohol intake in mice. *Psychiatry Clin. Neurosci.* **58**, 30-36.
 6. Lee, C. K., J. H. Han, and J. O. Choi. 1987. The epidemiological study of mental disorders in Korea(IX)-Alcoholism, anxiety and depression. *Seoul J. Psychiatry* **12**, 183-191.
 7. LeMarquand, D., R. O. Pihl, and C. Benkelfat. 1994. Serotonin and alcohol intake, abuse, and dependence: findings of animal studies. *Biol. Psychiatry* **36**, 395-421.
 8. McMillen, B. A., P. W. Joyner, C. A. Parmar, W. E. Tyer, and H. L. Williams. 2004. Effects of NMDA glutamate receptor antagonist drugs on the volitional consumption of ethanol by a genetic drinking rat. *Brain Res. Bull.* **30**, 279-284.
 9. Miller, L. 1991. Predicting relapse and recovery in alcoholism and addiction: neuropsychology, personality, and cognitive style. *J. Subst. Abuse. Treat.* **8**, 277-291.
 10. Olds, J. and P. Milner. 1954. Positive reinforcement produced by electrical stimulation of septal area and other regions of rat brain. *J. Comp. Physiol. Psychol.* **47**, 419-427.
 11. Panocka, I., R. Ciccocioppo, C. Polidori, S. Romagnoli, R. Frolidi, and M. Massi. 1996. Possible mechanism of action for the attenuation of ethanol intake induced by ritanserin in rats. *Psychopharmacology (Berl)*. **128**, 181-190.
 12. Piasecki, J., E. Koros, W. Dyr, W. Kostowski, W. Danysz, and P. Bienkowski. 1998. Ethanol-reinforced behaviour in the rat: effects of uncompetitive NMDA receptor antagonist, memantine. *Eur. J. Pharmacol.* **354**, 135-143.
 13. Popik, P. and W. Danysz. 1997. Inhibition of reinforcing effects of morphine and motivational aspects of naloxone-precipitated opioid withdrawal by N-methyl-D-aspartate receptor antagonist, memantine. *J. Pharmacol. Exp. Ther.* **280**, 854-865.
 14. Sanna, E., M. Serra, A. Cossu, G. Colombo, P. Follesa, T. Cuccheddu, A. Concas, and G. Biggio. 1993. Chronic ethanol intoxication induces differential effects on GABAA and NMDA receptor function in the rat brain. *Alcohol Clin. Exp. Res.* **17**, 115-123.
 15. Sass, H., M. Soyka, K. Mann, and W. Zieglgänsberger. 1996. Relapse prevention by acamprosate. results from a placebo-controlled study on alcohol dependence. *Arch. Gen. Psychiatry* **53**, 673-680.
 16. Spanagel, R. and W. Zieglgänsberger. 1997. Anti-craving compounds for ethanol: new pharmacological tools to study addictive processes. *Trends Pharmacol. Sci.* **18**, 54-59
 17. Wegelius, C. J., A. J. Roberts, G. Schulteis, and G. F. Koob. 1999. Central administration of an opiate antagonist decreases oral ethanol self-administration in rats. *Alcohol Clin. Exp. Res.* **23**, 1468-1476.
 18. Wise, R. A. 1996. Neurobiology of addiction. *Curr. Opin. Neurobiol.* **6**, 243-251.