

Effects of Exercise Preconditioning on the Expression of NGF, Synapsin I, and ChAT in the Hippocampus of Socially Isolated Rats

Young-Pyo Hong and Hyun-Tae Kim*

Department of Health and Exercise Science, Korea National Sport University, Seoul 138-763, Korea

Received May 23, 2012 / Revised August 28, 2012 / Accepted August 29, 2012

The purpose of this study was to investigate the effect of exercise preconditioning (EPC) on nerve growth factor (NGF), synapsin I, and choline acetyltransferase (ChAT) in the hippocampus of rats subjected to social isolation (SI). We randomly assigned four groups of male Sprague-Dawley (SD) rats ($n=32$) to the following treatments: GC: group housing control; IC: isolation control; GE: group housing exercise; IE: isolation exercise ($n=8$ each group). The rats underwent EPC 5 days a week for 8 weeks, and the speed of the treadmill was gradually increased (grade 0%). After EPC, they were immediately subjected to SI for 8 weeks. The results showed that the protein levels of NGF, synapsin I, and ChAT in the hippocampus were significantly decreased in the IC group ($p<0.05$) compared with the GC group. However, these protein levels were significantly higher in the IE group ($p<0.05$). These results show that EPC may buffer the decline of function in the hippocampus by ameliorating the reduction in NGF, synapsin I, and ChAT induced by SI.

Key words : Social isolation, exercise preconditioning, nerve growth factor (NGF), choline acetyltransferase (ChAT), Synapsin I

서 론

사회적 고립 및 운동과 같은 환경적 요인들은 여러 요소들의 활성 또는 억제를 통해 뇌의 신경세포생성 및 신경 가소성에 영향을 미쳐 뇌기능을 조절하는 것으로 알려져 있다[12,17].

사회적 고립은 사회적 상호작용을 제한하는 형태의 환경적 스트레스로 사람과 동물에서 모두 심리적으로 중요한 스트레스 원인으로 작용을 하며[28], 뇌 기능과 관련하여 신경세포 분화 및 생성, 신경영양성 인자의 발현 등을 억제하여 부정적인 영향을 미치는 것으로 알려지고 있다[21,23,29]. 실제로 선행연구들을 살펴보면, 사회적 고립은 해마에서 NGF를 감소시킬 뿐만 아니라 Synapsin I 및 ChAT를 감소시켜 신경세포 분화 및 신경가소성에 부정적인 영향을 미치는 것으로 보고되고 있으며[15,20,35], 주의력 결핍 및 불안과 같은 행동장애와 신경 화학적 내분비계의 장애와 인지기능의 저하 같은 뇌의 다양한 기능장애를 유발하는 것으로 보고되고 있다[15].

반면 운동은 사회적 고립과는 달리 뇌기능에 긍정적인 영향을 미치는 대표적인 요인으로 많은 연구자들에 의해 보고되고 있다[9,10]. 운동은 뇌기능과 관련한 여러 외인성 인자들에 직접적으로 작용하여 인지기능 등의 뇌기능 향상에 관여한다[9,27,32]. 운동에 의해 자극되는 외인성 인자들 중 대표적인 신경영양성 인자인 NGF의 경우 신경 세포의 성장, 분화, 생존에 작용하여[26] 뇌기능 향상에 영향을 미치는 것으로 나타나

고 있으며, Chae & Kim의 연구[7]에서 점진적인 트레드밀 운동을 적용한 결과 해마에서 NGF 수준이 유의하게 향상시키며 신경세포사멸을 억제하여 뇌기능에 긍정적인 영향을 미치는 것으로 보고하고 있다. 또한 인산화 단백질인 Synapsin I 역시 운동에 의해 자극되는 외인성 인자[33]로서 시냅스 구조를 형성 및 유지하고 시냅스 전막과 후막에서 소포체의 유리 및 결합을 통해 신경가소성에 영향을 미쳐[31], 해마에서의 인지 기능에 영향을 미치는 것으로 나타나고 있다[8].

해마의 기능은 콜린성 신경의 활성화와 매우 관련이 높으며, 특히 콜린성 신경의 시냅스 전에서 아세틸 조효소(acetyl CoA)를 신경전달물질인 아세틸콜린으로 전환하여 유리시키는데 있어 ChAT가 중요한 역할을 하여 콜린성 신경의 시냅스 가소성을 조절하며[4]. 알츠하이머 질환에 의한 인지기능 저하와 밀접한 관련을 가지는 것으로 보고되고 있어[2], 해마의 기능을 조절하는 중요한 요인으로 나타나고 있다. NGF 및 Synapsin I의 경우 해마에서 ChAT발현과 관련이 있으며, 이는 콜린성 신경을 조절하여 학습 및 기억과 관련한 인지기능에 긍정적인 영향을 미치는 것으로 알려져 있다[1,13]. 이상과 같이 운동을 통한 해마의 인지기능 향상은 콜린성 신경에 관여하는 다양한 요인들에 의해 조절되는 것으로 나타나고 있다[1,13,26].

운동에 의한 효과에 있어 더욱 중요한 것은 이러한 효과가 운동 중단 이후에도 일정기간 지속되며, 이후에 발생하는 뇌 허혈 및 다양한 뇌손상에 대해 정도의 감소, 회복율의 증가 및 빠른 회복에 긍정적인 영향을 미치는 것으로 보고되고 있다[19,33]. 이는 운동에 의한 긍정적인 효과가 일정기간 유지되면서 신경보호적인 역할을 수행하는 것을 의미한다.

*Corresponding author

Tel : +82-2-410-6885, Fax : +82-2-410-6945
E-mail : iyou0618@hanmail.net

하지만 운동이 뇌기능에 있어 긍정적 영향을 미치는 것과 달리, 최근 사회적 고립 상황에서 운동을 적용한 Stranahan, Khalil, & Gould의 연구[30]에서는 사회적 고립에 의한 스트레스 호르몬의 과다분비 및 스트레스 민감성(sensitivity)의 증가로 인해 신경세포생성(neurogenesis)의 증가와 같은 운동의 긍정적인 효과가 억제되는 것으로 나타났으며, Leasure & Decker [18]는 사회적 고립이 운동을 통한 해마에서 전구세포(progenitor cell)의 분화(proliferation)를 감소시키는 것으로 보고하고 있어, 사회적 고립으로 인한 스트레스 상황에서는 운동을 통한 뇌기능의 긍정적 영향이 반감되는 것으로 나타나고 있다.

따라서 본 연구에서는 다양한 뇌 손상으로 인한 뇌기능 저하에 있어서 신경 보호적인 역할을 하는 것으로 보고되고 있는 사전운동경험의 적용을 통하여 뇌 손상이 아닌 스트레스 환경에서의 뇌기능 저하에 미치는 영향을 규명하고자, EPC가 사회적 고립에 의한 해마에서 NGF, Synapsin I 및 ChAT의 발현에 미치는 영향을 알아보고자 하는데 연구의 목적이 있다.

재료 및 방법

실험동물

본 실험에 사용된 동물은 Sprague-Dawley (SD)계 20주령(무게 500.1±48.41 g) 수컷 32마리를 이용하였다. 실험실 도착 후 한 케이지 당 2마리씩 배정하여 2주간의 적응기간을 가졌다. 실험기간 동안 모든 쥐에게 물과 음식(단백질, 21%; 지방, 5%; 섬유질, 4%; 질소 제거 추출물, 55%; 적절한 비타민과 미네랄 함유; Purina Mills Inc., Korea)을 자유롭게 먹을 수 있도록 하였으며(ad libitum), 실험환경은 온도: 22±1℃, 습도: 55±3%, 명암: 12시간 light/dark 주기를 자동으로 조절하였다. 모든 과정은 한국체육대학교 전문위원회의 승인을 받아 실시되었다.

실험과정

2주일간 환경적응 이후 각각 통제 집단(GC), 통제의 사회적 고립 집단(IC), 사전운동 집단(GE), 사전운동의 사회적 고립 집단(IE)의 4집단으로 무선 배정하였으며(각 집단 당 n=8), 집단 사육(group housing)을 유지하였다. 집단 구분 후, 8주간 주당 5일의 빈도로 중강도 트레드밀 운동을 적용하였다[7]. 처음 1주는 10 m/min, 10 min (grade 0%), 2-3주는 10 m/min, 20 min (grade 0%), 4주는 14-15 m/min, 20 min (grade 0%), 5주는 14-15 m/min, 30 min (grade 0%), 6-8주는 18-20 m/min, 50 min (grade 0%)로 트레드밀 속도와 시간을 점진적으로 증가시켰다. 8주간의 운동을 종료한 후, IC와 IE 집단은 Stranahan 등의 연구[30]에서 사용된 사회적 고립과 동일한 방법(1마리/1케이지)을 8주간 적용하였으며, 나머지 집단은 집단 사육을 계속 유지하였다.

조직채취

8주간의 사회적 고립 적용이 종료되는 시점에서 48시간이 경과한 다음 xylazine (8 mg/kg)과 katamine (40 mg/kg)을 혼합한 용액을 복강 내로 주입하여 마취시킨다. 이 후 집단별 쥐들의 해마조직을 채취하기 위해 빠르게 뇌를 적출한 후, 해마부위를 분리해 내어 -80℃에서 냉동 보관한다.

Western Blotting 방법

실험동물로부터 단백질을 추출하기 위해 해마 조직에 lysis buffer (20 mM Tris-HCl pH 8.0 1% NP-40, 150 mM EDTA, 10% glycerol, 0.1% beta-mercapto ethanol, 0.5 mM DTT)를 넣고 분쇄한다. 그 후 4℃에서 12,000 rpm으로 15분간 원심분리하여 상층액의 단백질을 취한다. 이후 Bradford법으로 spectrophotometer (Molecular Device Co., USA)를 이용하여 단백질 정량을 한다.

단백질의 전기영동은 sodium dodecyl sulfate polyacrylamid gel electrophoresis (SDS-PAGE)를 시행한다. 단백질에 sample buffer (0.125 M Tris pH 6.8, 2% SDS, 25% glycerol, bromphenol blue, 2-mercapto-ethanol)를 섞어 100℃에서 진탕 후 sample buffer에 녹인 단백질(40 µg)을 12%와 15%의 gradient gel에서 전기영동 한다. 전기영동시 minigel 전기영동장치(SE 600 Hofer Sci. Ins. USA)를 이용하고 90 V의 전압을 가하여 2시간 동안 진행한다. 전기영동 후 gel을 Comassie brilliant blue R-250을 1시간 동안 염색시키고 탈염색액(10% acetic acid & 10% methanol)으로 탈색시켜 gel상에서 밴드를 확인한다. Gel에 존재하는 단백질 중에서 NGF, ChAT, Synapsin I 을 확인할 목적으로 Western blot법을 시행한다. 단백질 transfer 장치(Hoefer Semiphor, Phacia Bio., USA)를 이용하여 120 mA에서 2시간 동안 gel의 단백질을 0.45 µm의 polyvinylidene difluorid (PVDF) 막(Millipore Co., USA)으로 옮긴다. 이 PVDF 막을 일차항체의 비특이적 결합을 차단하기 위하여 Tris buffer saline (TBS)에 3% bovine serum albumin을 녹인 blocking buffer에 넣어 1시간 동안 반응시킨다. 여기에 rabbit용 1차 항체인 NGF (Santa Cruz, 1:1,000), ChAT (abcam, 1:1,000), Synapsin I (Cell Signaling, 1:1,000)를 4℃에서 하룻밤 동안 반응시킨 후 0.05% Tween 20-TBS (TBS-T)로 3회 세척한다. 이 후 이차항체인 goat rabbit IgG cinjugated AP (Invitrogen)를 1:2,000으로 희석하여 1시간 동안 반응시킨다. TBS-T로 2회 세척 후 alkaline phosphates 용액(0.1 M Tris, 0.1 M NaCl, 0.01 M NaCl₂)에 세척하고 여기에 NBT와 BCIP를 넣어 발색시킨다.

수량화 및 표준화

Western blotting 방법을 통해 얻은 band는 Quantity One 프로그램(BIO-RAD)을 이용하여 밀도(density)를 측정하였으며, 집단별 단백질 수치를 표준화(normalization)하기 위해 각

집단별 GAPDH 수치로 보정하였다. 이렇게 보정된 값을 이용하여 통계적 과정을 거친 후 GC집단의 수치를 기준(100%)으로 설정하여 나머지 집단과의 비율을 통해 제시하였다.

자료처리

본 실험에서 얻어진 모든 자료는 SPSS 12.0/ Window 통계 프로그램을 이용하여 분석하였다. 항목별 기술통계로 평균과 표준편차를 산출하고, 집단 간 비교를 위한 independent t-test 및 평균차 검증을 위한 one-way ANOVA를 실시하였으며, Turkey 사후검증(post-hoc)을 실시하였다. 유의수준(α)은 0.05로 설정하였다.

결 과

사회적 고립 및 운동 전처치가 체중에 미치는 영향

체중의 변화를 살펴보면 Table 1과 같다. Table 1에서 나타난 바와 같이 EPC를 적용한 결과 GE와 IE집단의 경우 GC와 IC집단에 비해 체중이 유의하게 감소한 것으로 나타났다($p < 0.05$).

사회적 고립 및 운동 전처치가 해마에서 NGF 발현에 미치는 영향

해마에서 NGF 단백질 수준의 변화를 살펴보면 Fig. 1과 같다. Fig. 1에서 나타난 바와 같이 운동 전 처치를 실시한 SD 쥐에게 사회적 고립을 적용한 결과 집단간 유의한 차이가 있는 것으로 나타났다($F=10.181, p < 0.05$). 이에 따른 사후검증을 실시한 결과, IC 집단이 GC 집단에 비해 유의하게 저하된 것으로 나타난 반면 운동 전 처치를 실시한 IE 집단은 IC 집단보다 유의하게 높은 것으로 나타났다($p < 0.05$).

사회적 고립 및 운동 전처치가 해마에서 Synapsin I 발현에 미치는 영향

해마에서 Synapsin I 단백질 수준의 변화를 살펴보면 Fig. 2와 같다. Fig. 2에서 나타난 바와 같이 운동 전 처치를 실시한 SD 쥐에게 사회적 고립을 적용한 결과 집단간 유의한 차이가 있는 것으로 나타났다($F=14.780, p < 0.05$). 이에 따른 사후검증을 실시한 결과, IC집단이 GC집단에 비해 유의하게 저하된

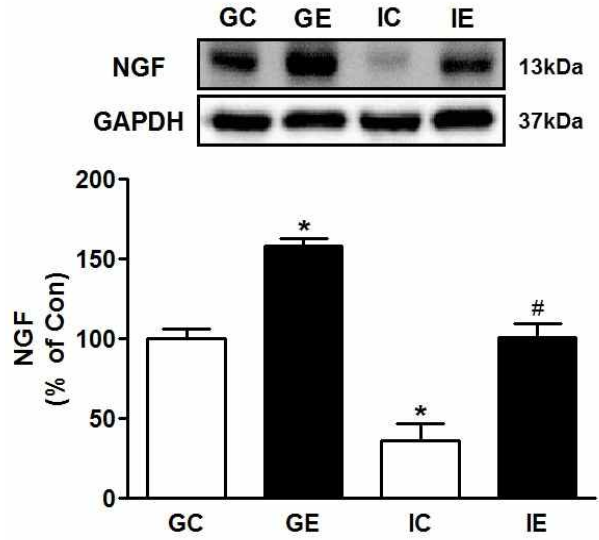


Fig. 1. The expression of NGF protein in hippocampus. The groups are separated in four group (GC; group housing and control, GE; group housing and exercise, IC; isolated housing and control, IE; isolated housing and exercise). *: $p < 0.05$ compared with GC, #: $p < 0.05$ compared with IC.

것으로 나타난 반면 운동 전 처치를 실시한 IE집단은 IC집단보다 유의하게 높은 것으로 나타났다($p < 0.05$).

사회적 고립 및 운동 전처치가 해마에서 ChAT 발현에 미치는 영향

해마에서 ChAT 단백질 수준의 변화를 살펴보면 Fig. 3과 같다. Fig. 3에서 나타난 바와 같이 운동 전 처치를 실시한 SD 쥐에게 사회적 고립을 적용한 결과 집단간 유의한 차이가 있는 것으로 나타났다($F=57.622, p < 0.05$). 이에 따른 사후검증을 실시한 결과, IC집단이 GC집단에 비해 유의하게 저하된 것으로 나타난 반면 운동 전 처치를 실시한 IE집단은 IC집단보다 유의하게 높은 것으로 나타났다($p < 0.05$).

고 찰

사회적 고립은 사회적 상호작용을 제한하는 형태의 환경적

Table 1. The changes of weight by EPC and SI

	Pre (mean±SD)	Post EPC (mean±SD)	Post SI (mean±SD)
GC (n=8)	499.8±48.41	586.1±41.39	604.8±38.65
IC (n=8)	495.3±29.54	578.6±29.46	612.9±16.48
GE (n=8)	502.9±19.25	518.7±37.39*	578.2±22.98*
IE (n=8)	507.8±26.74	523.3±12.64#	593.3±19.73

*significantly different from the GC group at $p < 0.05$; #significantly different from the IC group at $p < 0.05$; GC: group housing and control; GE: group housing and exercise; IC: isolated housing and control; IE: isolated housing and exercise; Pre: before starting experiment; Post EPC; after adapting exercise preconditioning; Post SI: after adapting social isolation.

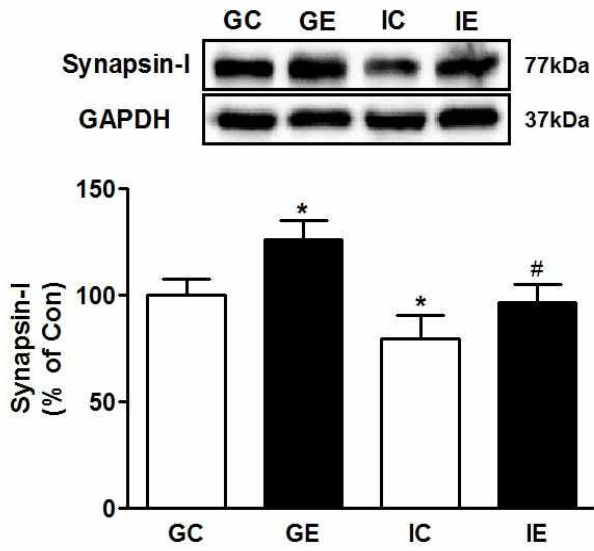


Fig. 2. The expression of Synapsin I protein in hippocampus. The groups are separated in four groups (GC; group housing and control, GE; group housing and exercise, IC; isolated housing and control, IE; isolated housing and exercise). *: $p < 0.05$ compared with GC, #: $p < 0.05$ compared with IC.

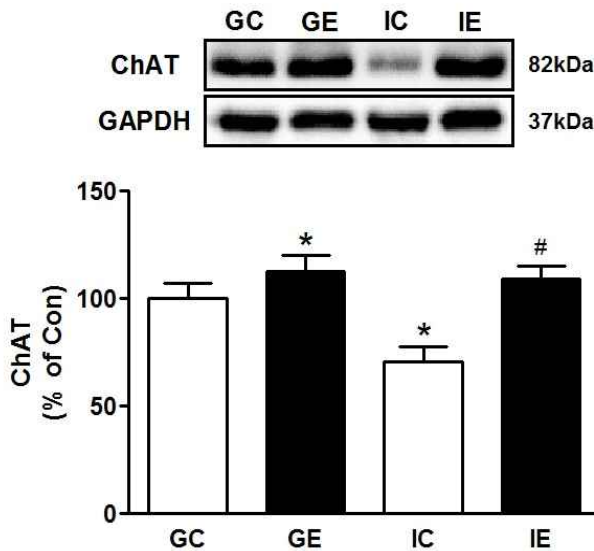


Fig. 3. The expression of ChAT protein in hippocampus. The groups are separated in four groups (GC; group housing and control, GE; group housing and exercise, IC; isolated housing and control, IE; isolated housing and exercise). *: $p < 0.05$ compared with GC, #: $p < 0.05$ compared with IC.

스트레스로 생애주기 전반에 걸쳐 뇌기능에 부정적인 영향을 미치는 것으로 보고되고 있다[6,15]. 반면 운동은 뇌기능에 있어 긍정적인 영향을 미치는 대표적인 요인으로 운동을 통한 효과는 일시적인 것이 아니라 운동 중단 이후에도 일정기간

지속되는 것으로 나타나 있다[19,34,35]. 따라서 본 연구에서는 사회적 고립이라는 환경적 스트레스에 의한 뇌기능 저하에 있어서 사전운동경험이 미치는 영향을 규명하고자 해마의 기능과 관련이 높은 NGF, Synapsin I 및 ChAT의 발현 변화를 살펴보았다. 그 결과, 사회적 고립에 의해 해마에서 NGF, Synapsin I, ChAT의 발현이 저하되었지만 EPC를 통해 유의하게 완화되는 것으로 나타났다.

중추신경계에서 신경영양성 인자들은 노화 및 신경성 퇴화에 민감한 전뇌의 콜린성 뉴런과 중뇌의 도파민성 뉴런에서 신경돌기 증식, 생존과 기능을 증가시키며, 칼슘의 안정성을 통하여 흥분성 독성(excitotoxicity)과 저혈당에 대한 방어적인 기전을 통해 해마 신경의 손상을 억제하며, 특히 NGF의 경우 해마에서 아세틸콜린과 도파민 신경전달물질의 전환(turnover)에 관여하여 콜린성 신경의 가소성을 조절하는 인자로서 작용을 한다[24]. 즉 NGF는 해마에서 콜린성 신경의 기능을 조절하는데 있어 중요한 영향을 미치는 인자이다. 하지만 NGF와 같은 신경영양성 인자들의 경우 스트레스에 의해 영향을 받아 억제되게 된다[35]. 스트레스 상황에 의한 스트레스 호르몬의 증가, 여러 가지 흥분성 아미노산의 증가, 흥분성 손상으로 인한 해마 치상회의 위축, 신경가소성의 억제 등은 NGF 등의 신경영양성 인자 발현을 감소시키며, 신경세포생성의 감소 및 신경세포의 사멸을 유도하여 인지기능의 저하를 유발하는 것이다[22].

Synapsin I 은 중추신경계에 널리 분포하여 신경의 발달에 중요한 역할을 하며 시냅스 전막에서 소포체의 양을 조절하고, 특히 해마에서 시냅스의 밀도를 조절할 뿐만 아니라 공간 및 정서적 기억, 행동장애와 관련이 있는 것으로 알려져 있으며, 콜린성 신경의 가소성에 영향을 미치는 중요한 인자로 알려져 있다[8]. 특히 Synapsin I 의 결핍은 간질, 정신분열, 인지능력 감소, 학습장애 등을 유발하는 것으로 보고되고 있어[5], 해마의 기능에 중요한 역할을 하는 것으로 나타나고 있다. 또한 Hermes, Duman, & Duman [15]과 Lim, Taylor, & Malone [20]에 의하면 사회적 고립 스트레스에 의해 해마에서 Synapsin I 의 감소를 제시하고 있어 사회적 고립에 의한 해마 기능의 감소 가능성을 간접적으로 나타내고 있다.

최근 보고에 의하면 NGF 및 Synapsin I은 시냅스 전막에서 아세틸콜린의 분비를 조절하는 ChAT에 영향을 미치는 것으로 제시되고 있으며[1,13], 이는 NGF, Synapsin I 및 ChAT의 상호관련 가능성을 나타내는 것이다. ChAT는 AcetylCoA를 아세틸콜린으로 전환시키는 효소로서 노화 및 병변에 의한 인지기능의 감소를 개선시키며, 특히 알츠하이머 질환에 있어 인지기능의 감소가 ChAT의 감소를 동반하는 것으로 보고되고 있어[3] ChAT가 해마에서의 인지기능 밀접한 관련을 가지는 것으로 판단된다. 하지만 ChAT 역시 스트레스에 의해 감소하는 것으로 보고되고 있어[25], NGF, Synapsin I과 같이 스트레스에 민감하게 반응하는 것으로 보인다.

일반적으로 사회적 고립은 사육환경에 의한 차이로 대사과정에 영향을 미칠 가능성이 있는 것으로 알려져 있지만 본 연구에서 체중을 측정된 결과 집단 간에 유의한 차이가 없는 것으로 나타났으며 이러한 결과는 사회적 고립에 따른 체중의 변화를 성별로 나누어 규명한 Grippo 등의 연구[14]와 유사한 결과로써 사회적 고립이라는 환경적 스트레스는 체중에 미치는 영향이 미비한 것으로 판단된다. 또한 사회적 고립은 스트레스 호르몬 및 스트레스 반응성 등에 영향을 미쳐 해마에서 신경세포생성 및 신경 가소성의 저하를 유발하여 기능을 억제하는 것으로 알려져 있다[11,12,21]. 또한 Ibi 등의 보고[16]에 의하면 사회적 고립에 의한 해마에서의 신경세포생성의 저하는 공간 지각과 관련한 인지기능의 저하와 직접적인 관련을 가지는 것으로 제시하고 있어 사회적 고립에 의한 해마의 기능저하를 구체적으로 설명하고 있다. 이와 함께 본 연구에서도 해마에서의 신경세포생성 및 신경 가소성과 밀접한 관련을 가지는 NGF, Synapsin I 및 ChAT가 저하되는 것으로 나타나 사회적 고립에 의한 해마에서의 부정적인 영향을 나타내고 있다.

사회적 고립과는 달리 운동은 해마에서의 세포외 기질과 단백질 분자의 증가를 통하여 신경활성 및 시냅스 구조와 신경가소성에 관련한 유전자 전사의 수준에 변화를 주며, 신경 및 시냅스 구조의 장기적인 변화를 통하여 뇌의 기능에 긍정적인 영향을 주는 것으로 알려져 있다[32]. 또한 운동은 다양한 호르몬 분비의 조절뿐만 아니라 신경영양성 인자의 조절, 신경세포생성 및 가소성에 영향을 미치는 인자들에 직접적으로 관여하여 향상시키며, 이러한 효과는 운동 중단 이후 일정기간 유지되는 것으로 보고되고 있어[9], 해마의 기능향상에 매우 긍정적인 요인으로 알려져 있다. 하지만 사회적 고립 상황에서 운동을 적용한 Stranahan 등의 연구[30]에서 살펴보면, 사회적 고립 스트레스는 운동에 의한 뇌기능의 긍정적인 효과를 반감시키는 것으로 나타나고 있으며, 이는 사회적 고립에 의한 스트레스 반응성의 증가에 기인한 것으로 제시하고 있다.

하지만 운동의 경우 중단 이후에도 효과가 일정기간 지속되는 것으로 알려져 있으며, 이러한 사전운동경험의 형태는 이미 다양한 뇌 손상과 관련한 뇌기능 저하에 있어 보호적인 역할을 통해 완화시키는 것으로 보고되어 있다[19,34]. 사전운동경험에 의한 선행연구들의 결과를 바탕으로 본 연구에서 사회적 고립과 같은 환경적 스트레스에 의한 해마의 기능 저하에 EPC가 미치는 영향을 살펴 본 결과, 해마에서 NGF, Synapsin I 및 ChAT의 저하가 EPC에 의해서 유의하게 개선되는 것으로 나타났다. 이상의 결과를 살펴 볼 때, EPC는 사회적 고립에 의해 저하된 해마의 NGF, Synapsin I 및 ChAT 단백질 수준을 개선하여 기능저하를 일부 완화시킬 수 있을 것으로 판단된다.

References

1. Ang, E. T., Wong, P. T., Mochhala, S. and Ng, Y. K. 2003. Neuroprotection associated with running: Is it a result of increased endogenous neurotrophic factors? *Neuroscience* **118**, 335-345.
2. Belarbi, K., Schindowski, K., Burnouf, S., Caillierez, R., Grosjean, M. E., Demeyer, D., Hamdane, M., Sergeant, N., Blum, D. and Buée, L. 2009. Early Tau pathology involving the septo-hippocampal pathway in a Tau transgenic model: relevance to Alzheimer's disease. *Curr. Alzheimer. Res.* **6**, 152-157.
3. Belarbi, K., Burnouf, S., Fernandez-Gomez, F. J., Laurent, C., Lestavel, S., Figeac, M., Sultan, A., Troquier, L., Leboucher, A., Caillierez, R., Grosjean, M. E., Demeyer, D., Obriot, H., Brion, I., Barbot, B., Galas, M. C., Staels, B., Humez, S., Sergeant, N., Schraen-Maschke, S., Muhr-Tailleux, A., Hamdane, M., Buée, L. and Blum, D. 2011. Beneficial effects of exercise in a transgenic mouse model of Alzheimer's disease-like Tau pathology. *Neurobiol. Dis.* **43**, 486-494.
4. Belarbi, K., Burnouf, S., Fernandez-Gomez, F. J., Desmercières, J., Troquier, L., Brouillette, J., Tsambou, L., Grosjean, M. E., Caillierez, R., Demeyer, D., Hamdane, M., Schindowski, K., Blum, D. and Buée, L. 2011. Loss of medial septum cholinergic neurons in THY-Tau22 mouse model: what links with tau pathology? *Curr. Alzheimer. Res.* **8**, 633-638.
5. Bogen, I. L., Haug, K. H., Roberg, B., Fonnum, F. and Walaas, S. I. 2009. The importance of synapsin I and II for neurotransmitter levels and vesicular storage in cholinergic, glutamatergic and GABAergic nerve terminals. *Neurochem. Int.* **55**, 13-21.
6. Caspi, A., Harrington, H., Moffitt, T. E., Milne, B. J. and Poulton, R. 2006. Socially isolated children 20 years later. *Arch. Pediatr. Adolesc. Med.* **160**, 805-811.
7. Chae, C. H. and Kim, H. T. 2009. Forced, moderate-intensity treadmill exercise suppresses apoptosis by increasing the level of NGF and stimulating phosphatidylinositol 3-kinase signaling in the hippocampus of induced aging rats. *Neurochem. Int.* **55**, 208-213.
8. Corradi, A., Zanardi, A., Giacomini, C., Onofri, F., Valtorta, F., Zoli, M. and Benfenati, F. 2008. Synapsin-I- and synapsin-II-null mice display an increased age-dependent cognitive impairment. *J. Cell Sci.* **121**, 3042-3051.
9. Cotman, C. W. and Berchtold, N. C. 2002. Exercise: a behavioral intervention to enhance brain health and plasticity. *Trends Neurosci.* **25**, 295-301.
10. Fabel, K. and Kempermann, G. 2008. Physical activity and the regulation of neurogenesis in the adult and aging brain. *Neuromolecular Med.* **10**, 59-66.
11. Filipović, D., Gavrilović, L., Dronjak, S. and Radojčić, M. B. 2007. The effect of repeated physical exercise on hippocampus and brain cortex in stressed rats. *Ann. NY Acad. Sci.* **1096**, 207-219.

12. Fone, K. C. and Porkess, M. V. 2008. Behavioural and neurochemical effects of post-weaning social isolation in rodents-relevance to developmental neuropsychiatric disorders. *Neurosci. Biobehav. Rev.* **32**, 1087-1102.
13. Frielingsdorf, H., Simpson, D. R., Thal, L. J. and Pizzo, D. P. 2007. Nerve growth factor promotes survival of new neurons in the adult hippocampus. *Neurobiol. Dis.* **26**, 47-55.
14. Grippo, A. J., Gerena, D., Huang, J., Kumar, N., Shah, M., Ughreja, R. and Carter, C. S. 2007. Social isolation induces behavioral and neuroendocrine disturbances relevant to depression in female and male prairie voles. *Psychoneuroendocrinology* **32**, 966-980.
15. Hermes, G., Li, N., Duman, C. and Duman, R. 2010. Post-weaning chronic social isolation produces profound behavioral dysregulation with decreases in prefrontal cortex synaptic-associated protein expression in female rats. *Physiol. Behav.* **104**, 354-359.
16. Ibi, D., Takuma, K., Koike, H., Mizoguchi, H., Tsuritani, K., Kuwahara, Y., Kamei, H., Nagai, T., Yoneda, Y., Nabeshima, T. and Yamada, K. 2008. Social isolation rearing-induced impairment of the hippocampal neurogenesis is associated with deficits in spatial memory and emotion-related behaviors in juvenile mice. *J. Neurochem.* **105**, 921-932.
17. Kempermann, G., Fabel, K., Ehninger, D., Babu, H., Leal-Galicia, P., Garthe, A. and Wolf, S. A. 2010. Why and how physical activity promotes experience-induced brain plasticity. *Front Neurosci.* **4**, 189.
18. Leasure, J. L. and Decker, L. 2009. Social isolation prevents exercise-induced proliferation of hippocampal progenitor cells in female rats. *Hippocampus* **19**, 907-912.
19. Liebelt, B., Papapetrou, P., Ali, A., Guo, M., Ji, X., Peng, C., Rogers, R., Curry, A., Jimenez, D., and Ding, Y. 2010. Exercise preconditioning reduces neuronal apoptosis in stroke by up-regulating heat shock protein-70 (heat shock protein-72) and extracellular-signal-regulated-kinase 1/2. *Neuroscience* **166**, 1091-1100.
20. Lim, A. L., Taylor, D. A. and Malone, D. T. 2011. Isolation rearing in rats: Effect on expression of synaptic, myelin and GABA-related immunoreactivity and its utility for drug screening via the subchronic parenteral route. *Brain Res.* **1381**, 52-65.
21. Lu, L., Bao, G., Chen, H., Xia, P., Fan, X., Zhang, J., Pei, G. and Ma, L. 2003. Modification of hippocampal neurogenesis and neuroplasticity by social environments. *Exp Neurol.* **183**, 600-609.
22. McEwen, B. S. 1999. Stress and hippocampal plasticity. *Annu. Rev. Neurosci.* **22**, 105-122.
23. Mitra, R., Sundlass, K., Parker, K. J., Schatzberg, A. F. and Lyons, D. M. 2006. Social stress-related behavior affects hippocampal cell proliferation in mice. *Physiol. Behav.* **89**, 123-127.
24. Neeper, S. A., Gomez-Pinilla, F., Choi, J. and Cotman, C. W. 1996. Physical activity increases mRNA for brain-derived neurotrophic factor and nerve growth factor in rat brain. *Brain Res.* **726**, 49-56.
25. Park, H. J., Han, S. M., Yoon, W. J., Kim, K. S. and Shim, I. 2009. The effects of puerariae flos on stress-induced deficits of learning and memory in ovariectomized female rats. *Kor. J. Physiol. Pharmacol.* **13**, 85-89.
26. Pizzo, D. P. and Thal, L. J. 2004. Intraparenchymal nerve growth factor improves behavioral deficits while minimizing the adverse effects of intracerebroventricular delivery. *Neuroscience* **123**, 743-755.
27. Ploughman, M. 2008. Exercise is brain food: the effects of physical activity on cognitive function. *Dev. Neurorehabil.* **11**, 236-240.
28. Rozanski, A., Blumenthal, J. A. and Kaplan, J. 1999. Impact of psychological factors on the pathogenesis of cardiovascular disease and implications for therapy. *Circulation* **99**, 2192-2217.
29. Scaccianoce, S., Bianco, P. D., Paolone, G., Caprioli, D., Modafferi, A. M. E., Nencini, P. and Badiani, A. 2006. Social isolation selectively reduces hippocampal brain-derived neurotrophic factor without altering plasma corticosterone. *Behav. Brain Res.* **168**, 323-325.
30. Stranahan, A. M., Khalil, D. and Gould, E. 2006. Social isolation delays the positive effects of running on adult neurogenesis. *Nat. Neurosci.* **9**, 526-533.
31. Takei, Y., Harada, A., Takeda, S., Kobayashi, K., Terada, S., Noda, T., Takahashi, T. and Hirokawa, N. 1995. Synapsin I deficiency results in the structural change in the presynaptic terminals in the murine nervous system. *J. Cell Biol.* **131**, 1789-1800.
32. van Praag, H. 2009. Exercise and the brain: something to chew on. *Trends Neurosci.* **32**, 283-290.
33. White, L. J. and Castellano, V. 2008. Exercise and brain health-implications for multiple sclerosis: Part 1-- neuronal growth factors. *Sports Med.* **38**, 91-100.
34. Zhang, F., Wu, Y. and Jia, J. 2011. Exercise preconditioning and brain ischemic tolerance. *Neuroscience* **177**, 170-176.
35. Zhu, S. W., Pham, T. M., Aberg, E., Brené, S., Winblad, B., Mohammed, A. H. and Baumans, V. 2006. Neurotrophin levels and behaviour in BALB/c mice: Impact of intermittent exposure to individual housing and wheel running. *Behav. Brain Res.* **167**, 1-8.

초록 : 사회적으로 고립된 쥐의 해마에서 NGF와 Synapsin I, ChAT의 단백질 수준에 미치는 사전운동효과

홍영표 · 김현태*

(한국체육대학교 한국체육대학교)

본 연구는 사회적 고립 스트레스로 인한 해마에서의 nerve growth factor (NGF), Synapsin I 및 choline acetyltransferase (ChAT) 감소에 있어서 사전운동경험(exercise preconditioning: EPC)이 미치는 영향을 규명하고자 실시되었다. 목적을 위해 Sprague-Dawley (SD) 쥐(수컷, 22주령, 500.1±48.41 g)를 이용해 크게 통제집단(Con)과 운동(Ex)집단으로 구분하여 운동(트레드밀, 5일/주, 최대 18-20 m/min; 50분까지 점진적 증가, 경사 없음, 8주)을 적용하였으며, 이후 각각 사회적 고립(Isolation, 8주)을 적용하여 분석하였다(Group/Con: GC, Group/Ex: GE, Isolation/Con: IC, Isolation/Ex: IE, 각 집단별 n=8). 실험결과, IC집단에서 GC집단에 비해 해마에서 NGF, Synapsin I 및 ChAT가 유의하게 감소한 것으로 나타났다. 반면 IE집단에서 IC집단에 비해 NGF, Synapsin I 및 ChAT의 감소가 유의하게 개선된 것으로 나타났다. 이상의 결과 사회적 고립에 의한 해마에서의 NGF, Synapsin I 및 ChAT 단백질 감소는 EPC에 의해 개선되며, 이를 통해 해마의 기능 저하를 일부 완충시킬 수 있을 것으로 판단된다.