

1-Methyl-4-phenyl-1,2,3,6-tetrahydropyridine이 C57BL/6 마우스의 행동 및 뇌조직 생체내 아민 변동에 미치는 영향

연세대학교 의과대학 신경과학교실

허지희 · 김진수

연세대학교 의과대학 약리학교실

방혜련 · 김동구

—Abstract—

Changes of Locomotor Activity and Biogenic Amines by 1-Methyl-4-phenyl-1,2,3,6-tetrahydropyridine in C57BL/6 Mice

Ji Hoe Heo, Jin Soo Kim,

Department of Neurology, Yonsei University College of Medicine

Hye Ryun Bahng, Dong Goo Kim,

Department of Pharmacology, Yonsei University College of Medicine

The neurotoxicity of 1-methyl-4-phenyl-1,2,3,6-tetrahydropyridine(MPTP) in rodents was investigated by measuring the locomotor activity and the changes of brain biogenic amines in MPTP-treated C57BL/6 mice. The mice showed a typical curved spine posture 24 hours after MPTP treatment. Total locomotor activity was reduced and the ratios of stereotyped activity/total locomotor activity were increased 24 hours after MPTP treatment. However no significant changes were observed 7 days after MPTP treatment. MPTP-induced changes of biogenic amines were evident only in corpus striatum, not in frontal lobe, midbrain and hippocampus; the levels of dopamine, dihydroxyphenylacetic acid(DOPAC) and homovanillic acid(HVA) were reduced by 94%, 76.3% and 60.2% after 24 hours, and 81.9%, 61.3% and 26.1% after 7 days compared to control values respectively. The ratios of DOPAC/dopamine, HVA/dopamine and HVA/DOPAC were increased 24 hours and 7

days after MPTP treatment compared to control values in corpus striatum, but the degree of the 7 days' was less than the 24 hours'. The ratios of 5-HIAA/5-HT were increased 24 hours and 7 days after MPTP treatment in corpus striatum, but there were no significant changes in the levels of 5-hydroxyindoleacetic acid(5-HIAA) and 5-hydroxytryptamine(5-HT).

In conclusion, MPTP produced parkinsonism-like behavioral and biochemical changes in C57BL/6 mice.

서 론

1-methyl-4-phenyl-1,2,3,6-tetrahydropyridine(MPTP)은 선택적으로 흑질선조체 도파민성 경로(nigrostriatal dopaminergic pathway)에 병변을 일으켜 사람(Davis 등, 1979; Langston 등, 1983; Ballard 등, 1985)과 원숭이(Burns 등, 1983)에서 파킨슨증후군을 일으키는 것으로 알려졌다. 일반적으로 설치류에서는 사람이나 원숭이에서 보다는 이러한 독성 작용이 잘 일어나지 않지만 마우스의 일부 종에서 다량의 MPTP를 투여하였을 때 척추동물에서와 유사한 카테콜라민성 신경섬유의 손상이 일어나는 것이 밝혀졌다(Heikkila 등, 1984; Hallman 등, 1985; Heikkila 등, 1986; Sundström 등, 1987). 그러나 마우스에서 보이는 초기의 행동변동 및 선조체에서의 dopamine의 감소가 시간이 지남에 따라 회복된다는 점 때문에 파킨슨병의 모델로서 적합한지에 관한 의문이 있어 왔다. 본 실험에서는 MPTP를 투여한 마우스의 뇌에서 모노아민을 측정하고 동시에 운동활동도(locomotor activity)를 측정하여 MPTP가 쥐에서도 파킨슨병의 적합한 모델로 사용할 수 있는지를 알아보고 향후 이를 이용한 실험의 기본 자료로 활용하기 위하여 본 실험을 수행하였다.

재료 및 방법

가. 실험동물 및 실험군

실험동물은 MPTP에 의해 독성이 가장 잘 일어나는 것으로 알려진(Sundström 등, 1987; Jossan 등, 1988) 생후 15-17주 사이의 몸무게 20-30g되는 수컷 C57BL/6 마우스를 사용하였다. 실험동물들은 12시간

간격으로 명암이 조절되고(0700시-1900시:명, 1900시-0700시:암) 음식과 물을 자유롭게 섭취할 수 있는 조용한 동물실에서 격리 사육하였다. 일주일 이상 실험실 환경에 적응시킨 후 약물을 투여하였으며 약물투여 전부터 운동 활동도를 측정한 직후까지 매일 한번씩 몸무게를 측정하였다.

실험군은 MPTP 투여 후 24시간 경과군과 MPTP 투여 후 7일 경과군으로 나누고 각각에 대하여 0.9% 생리식염수를 투여한 대조군을 두었다.

(1) MPTP 투여군 : MPTP(Aldrich, WI, Milwaukee, USA)를 0.9% 생리식염수에 녹여 30 mg/kg의 용량으로 투여하되 주사시의 전체용량이 0.5ml가 되도록 조제하였으며 15시간 간격으로 2회 피하주사하였다. 마지막 MPTP 투여 후 각각 25시간 및 7일 경과 후 운동 활동도 및 뇌조직내 생체내 아민(biogenic amine)의 양을 측정하였다.

(2) 대조군 : 0.5ml의 0.9% 생리식염수를 15시간 간격으로 2회 피하주사하고 각각 마지막 투여 24시간 및 7일 경과 후 MPTP 투여군과 동일하게 운동 활동도 및 뇌조직내 생체내 아민의 양을 측정하였다.

나. 운동 활동도의 측정

운동 활동도는 마지막 MPTP 투여 후 24시간 및 7일째에 30분 동안 activity meter(Opto-Verimex Mini, Columbus Instruments, Columbus, OH, USA)를 이용하여 5분 간격으로 측정하였다. Activity meter는 크기가 46 x 37 x 24cm인 상자의 옆면에서 2.65cm 간격으로 0.32cm 직경의 160 Hz로 방출되는 적외선을 반대편에서 검출하도록 되어 있으며 실험동물이 움직이지 않을 때는 그 횟수를 기록하지 않도록 만들어졌다. 총 운동 활동도(Total locomotor activity)는 방출되는 적외선이 실험동물

의 움직임에 의해 차단되는 모든 횡수물, 보행 활동도 (ambulatory activity)는 실험동물의 연속적인 움직임에 의해 새롭게 차단되는 적외선 횡수물, 그리고 무의미 반복운동 활동도(stereotyped activity)는 총 운동 활동도에서 보행 활동도를 뺀 값으로 하였다. 실험동물의 반복적인 운동에 의해 같은 적외선이 반복적으로 차단될 때는 총 운동 활동도에는 기록되지만 보행 활동도에는 기록되지 않도록 만들어졌다.

다. 뇌조직내 생체내 아민의 측정

(1) 뇌조직의 채취 : 뇌조직은 단두하여 뇌를 적출한 후 얼음위에서 부위별로 분리 해부하여 전두엽(frontal cortex), 선조체(corpus striatum), 해마(hippocampus), 중뇌(midbrain)를 차례로 적출하고(Jonsson 및 Nwanze, 1982), Wagner 등(1982)의 방법을 변형하여 처리한 후 High Performance Liquid Chromatography-Electrochemical Detector (HPLC-ECD)로 측정하였다. 즉 뇌조직을 조직무게당 10 μ l 이상의 0.1M perchloric acid(Merck, Darmstadt, Germany) 0.25% disodium EDTA(Shimakyu's Pure Chemicals, Osaka, Japan) 함유를 가하여 균질화(homogenization)하고 15분간 얼음속에서 방치한 후 125,00g에서 5분간 원심분리하여(Eppendorf centrifuge 5414, Brinkmann Instruments, Inc., NY, USA) 얻은 상층액을 polyvinylidene difluoride membrane filter(pore size: 0.2 μ m; Gelman Sciences, Inc., Ann Arbor, MI, USA)로 여과한 후, 여과액중 10ml를 HPLC-ECD system에 주사하여 dopamine, dihydroxyphenylacetic acid(DO-PAC), 5-hydro-xytryptamine(5-HT), 5-hydroxyindoleacetic acid(5-HIAA) 및 homovanillic acid(HVA)를 분리 검출하고 외부표준화법에 의해 정량하였다.

(2) 분석기기 및 분석조건

HPLC : ICI High performance Liquid Chromatography System(ICI Instruments, KORTECK35D, Victoria, Australia)

Detector & electrode : LC 4B/17 Electrochemical detector with TL-5 glass carbon working electrode(Bioanalytical Systems, Inc.,

West Lafayette, IN, USA)

Applied potential : +800mV vs Ag/AgCl

Controller sensitivity : InA/V

Integrator : 영인 D-520B computing integrator (영인과학, 서울, 한국)

Column : biophase ODS 5 μ m(250 x 4.6mm; Bioanalytical Systems, Inc., West Lafayette, IN, USA)

Mobile Phase : 8% acetonitrile, 92% 0.15M monochloroacetic acid buffer(0.53mM sodium octylsulfonate, 2mM disodium EDTA 함유), pH 3.15

유입 속도 : 1.0ml/min

3. 통계학적 분석

모든 실험자료는 평균 \pm 표준오차로 나타내었다. 통계학적 분석은 analysis of variance(ANOVA)를 이용하였고 각 군간의 비교는 Scheffe's F-test로 검정하였으며 p값이 0.05 미만인 경우를 통계학적으로 유의있는 것으로 판정하였다.

결 과

1. MPTP 투여 전후의 마우스 몸무게의 변동

실험시작 전 실험동물의 몸무게는 대조군이 평균 25.8 \pm 1.4g, MPTP 투여군이 25.4 \pm 0.9g이었으며, 24시간 경과 후나 7일 경과 후에도 몸무게의 변동은 없었다.

2. MPTP 투여 후의 운동 활동도의 변동

MPTP 투여 24시간 후 눈에 띄는 행동의 변화는 측추의 만곡으로 웅크리고 있는 자세를 자주 보이는 모습이었다. 측정상자에 처음으로 노출되었을 때 대조군과 MPTP 투여군 모두 처음 10분간에 걸쳐 점차 활동도가 감소한 후 안정된 활동도를 30분 동안 유지하였다. MPTP 투여군에서 첫 5분 동안은 대조군과 큰 차이가 없었으나 그 이후로는 현저히 낮은 활동도를 보였다. 이때 30분간 측정된 총 운동 활동도는 대조군치의 39.5% 수준으로 현저히 저하되어 있었다(Fig. 1-A).

총 운동 활동도에 대한 무의미 반복운동 활동도의

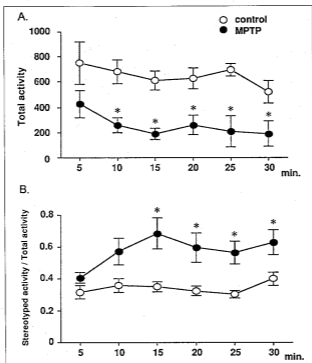


Fig. 1. The effect of MPTP (2 x 30 mg/kg, 15 hour interval, SQ) on locomotor activity 24 hours after MPTP treatment. Mice were exposed to the activity meter for the first time. Locomotor activity was measured for 30 min with 5 min-interval. Each point represents mean \pm S.E. of five mice, expressed as the number of broken light beam. Total locomotor activity was decreased in MPTP-treated mice. The ratios of total locomotor activity to ambulatory activity were increased in MPTP-treated mice after 15 min of measurement.

* $P < 0.05$

비율은 MPTP 투여군치가 평균 0.58 ± 0.076 으로 대조군치 0.34 ± 0.035 에 비해 현저히 높았는데, 대조군의 경우는 측정을 시작할 때부터 마칠 때까지 비교적 일정하였지만 MPTP 투여군의 경우는 처음에는 대조군과 차이가 없다가 15분간에 걸쳐 점차 증가하여 대조군보다 높은 상태를 계속 유지하였다(Fig. 1-B).

동일한 실험동물은 7일 후에 동일한 방법으로 활동도 측정을 시행한 결과 총 운동 활동도 및 총 운동 활동도에 대한 무의미 반복운동 활동도의 비율 모두 대

조군과 MPTP 투여군 사이에 유의한 차이를 보이지 않았다(Fig. 2).

3. MPTP 투여로 인한 뇌조직의 부위별 dopamine과 5-HT 및 그 대사산물의 변동

MPTP에 의한 영향은 선택적으로 선조체에서만 나타났으며 dopamine과 그 대사산물의 변동이 현저하였다(Table 1). 마지막 MPTP 투여 24시간 후에 선조체에서 dopamine이 912.96 ± 93.11 ng/g tissue

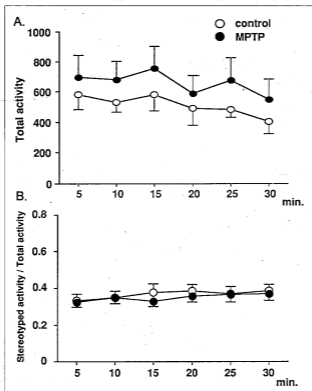


Fig. 2. The effect of MPTP (2 x 30 mg/kg, 15 hour interval, SC) on locomotor activity 7 days after MPTP treatment. Mice were exposed to the activity meter for the first time. Locomotor activity was measured for 30 min with 5 min-interval. Each point represents mean \pm S.E. of five mice, expressed as the number of broken light beam. There was no significant change in locomotor activity between MPTP-treated group and control.

로 대조군치 15294.37 ± 990.55 ng/g tissue보다 94% 감소하였다. Dopamine의 대사산물인 DOPAC과 HVA도 각기 대조군치보다 76.37% 및 60.2% 감소하였다. MPTP 투여 7일 후에도 산조체에서 dopamine 및 그 대사산물의 감소가 현저하였으나 dopamine의 경우 대조군치보다 81.1%, DOPAC은 61.3% 그리고 HVA는 36.1% 감소하여 24시간 후 측정군 보다는 MPTP에 의한 dopamine 및 그 대사산물의 감소가 줄어들어 회복되는 양상을 보였다

(Fig. 3, 4).

또한 MPTP 투여 24시간 후 측정군의 경우 DOPAC/dopamine 비율이 대조군치 $7.5 \pm 0.5\%$ 에 비해 $29.1 \pm 1.1\%$ 로, HVA/dopamine 비율은 $7.9 \pm 0.7\%$ 에 비해 $52.9 \pm 4.2\%$ 로 HVA/DOPAC 비율도 $105.5 \pm 7.7\%$ 에 비해 $183.3 \pm 17.4\%$ 로 전환율이 크게 증가하였다. 7일 후 측정군도 마찬가지로 대조군치에 비해 DOPAC/dopamine 비율이 $7.9 \pm 0.7\%$ 에서 $16.3 \pm 1.0\%$ 로, HVA/dopamine 비율

Table 1. Effect of MPTP on the regional content of biogenic amines in mice

Amine	Region	24 hours		7 days	
		Control	MPTP	Control	MPTP
DA	FC	ND	ND	ND	ND
	MB	126.95±15.95	110.74±14.64	194.64±45.66	128.14±16.11
	CS	15294.37±990.55	912.96±93.11*	15124.32±1104.14	2852.57±253.88*
	HC	ND	ND	ND	ND
DOPAC	FC	ND	ND	ND	ND
	MB	39.57±4.70	26.58±5.51	59.91±18.42	24.97±3.99
	CS	1127.10±14.56	266.63±32.09*	1195.72±132.22	463.12±47.28*
	HC	ND	ND	ND	ND
HVA	FC	192.08±48.80	102.75±21.42	150.86±25.33	107.55±27.20
	MB	70.03±19.93	37.30±7.55	186.25±38.77	118.53±30.07
	CS	1189.77±89.99	473.65±42.19*	1360.35±145.05	869.18±89.15*
	HC	ND	ND	ND	ND
5-HT	FC	815.66±37.36	825.61±23.60	786.85±94.64	700.62±90.69
	MB	1167.12±38.74	1348.77±127.09	1338.21±63.46	1326.09±48.44
	CS	993.62±120.23	856.50±49.26	1058.01±106.89	773.83±54.98
	HC	770.62±42.77	742.53±34.69	826.38±27.01	850.06±26.44
5-HIAA	FC	270.62±11.63	273.45±14.51	249.13±9.70	228.46±16.81
	MB	835.17±76.21	780.32±69.45	814.44±41.44	762.05±36.51
	CS	363.69±33.39	457.20±17.51	379.15±29.13	428.53±33.88
	HC	471.98±26.80	471.30±16.58	516.42±19.40	541.84±17.36

FC: frontal cortex, MB: midbrain, CS: corpus striatum, HC: hippocampus,

DA: dopamine, DOPAC: 3,4-dihydroxyphenylacetic acid, HVA: homovanillic acid, 5-HT: 5-hydroxytryptamine, 5-HIAA: 5-hydroxyindoleacetic acid, ND: not detectable

The mice were decapitated and regionally dissected 24 hours and 7 days after MPTP treatment (2 x 30 mg/kg, 15 hour-interval, SQ).

The values represent mean ± S.E. of 5 mice expressed as mg/g tissue.

* P<0.05

Table 2. The effect of MPTP on the turnover rate of endogenous dopamine and 5-HT

Turnover rate	24 hours		7 days	
	control	MPTP	Control	MPTP
DOPAC/DA	7.5±0.5	29.1±1.1*	7.9±0.7	16.3±1.0*
HVA/DA	7.9±0.7	52.9±4.2*	9.0±0.7	30.8±2.5*
HVA/DOPAC	105.5±7.7	183.3±17.4*	114.4±3.9	190.3±16.3*
5-HIAA/5-HT	37.6±2.7	53.9±3.2*	36.4±1.6	56.2±4.8*

DA: dopamine, DOPAC: 3,4-dihydroxyphenylacetic acid, HVA: homovanillic acid, 5-HT: 5-hydroxytryptamine, 5-HIAA: 5-hydroxyindoleacetic acid. The mice were decapitated and regionally dissected 24 hours and 7 days after MPTP treatment

(2 x 30 mg/kg, 15 hour-interval, SQ)

The values represent mean ± S.E. of 5 mice expressed as percent.

* P<0.05

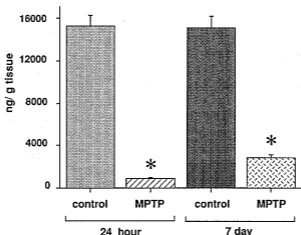


Fig. 3. The effect of MPTP on the endogenous dopamine content in corpus striatum. The content was measured 24 hours and 7 days after MPTP treatment (2 x 30 mg/kg, 15 hour interval, SQ). Each bar represents mean \pm S.E. of 5 mice. The contents of dopamine were markedly decreased in MPTP-treated group. The decrease was slightly recovered in 7 days. * $P < 0.05$

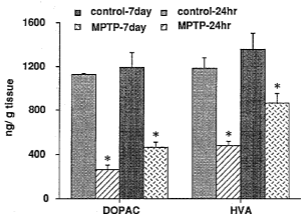


Fig. 4. The effect of MPTP on the content of dopamine metabolites in corpus striatum. The content was measured 24 hours and 7 days after MPTP treatment (2 x 30 mg/kg, 15 hour interval, SQ). Each bar represents mean \pm S.E. of 5 mice. The contents of dopamine metabolites were markedly decreased in MPTP-treated group. The decrease was slightly recovered in 7 days. DOPAC: 3,4-dihydroxyphenylacetic acid, HVA: homovanillic acid. * $P < 0.05$

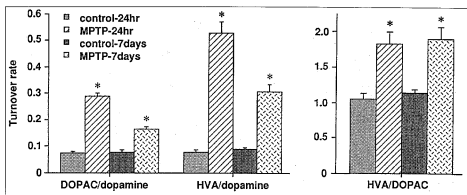


Fig. 5. The effect of MPTP on the turnover rate of dopamine in corpus striatum. The contents were measured 24 hours and 7 days after MPTP treatment (2×30 mg/kg, 15 hour interval, SQ). Each bar represents mean \pm S.E. of 5 mice. The turnover rate of dopamine and its metabolites were increased in MPTP-treated group. The increases in 7 days were less than those in 24 hours. DOPAC; 3,4-dihydroxyphenylacetic acid, HVA; homovanillic acid, DA; dopamine, DOPAC; 3,4-dihydroxyphenylacetic acid, HVA; homovanillic acid
* $P < 0.05$

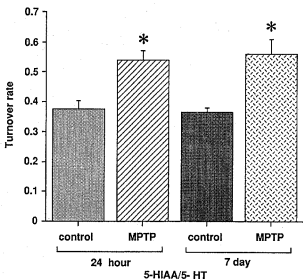


Fig. 6. The effect of MPTP on the turnover rate of 5-HT in corpus striatum. The contents were measured 24 hours and 7 days after MPTP treatment (2×30 mg/kg, 15 hour interval, SQ). Each bar represents mean \pm S.E. of 5 mice. The turnover rates of 5-HT were increased in MPTP-treated group. 5-HT; 5-hydroxytryptamine, 5-HIAA; 5-hydroxyindoleacetic acid.
* $P < 0.05$

은 $9.0 \pm 0.7\%$ 에서 $30.8 \pm 2.5\%$ 로 HVA/DO-PAC 비율도 $114.4 \pm 3.9\%$ 에서 $190.3 \pm 16.3\%$ 로 전환율이 증가하였지만 24시간 후 측정군보다는 그 증가되는 정도가 약하였다(Table 2, Fig. 5.)

선조체에서 5-HT 및 5-HIAA의 함량 변동은 없었으나 그 전환율에는 변동이 있었는데 5-HIAA/5-HT 비율이 24시간 후 측정군에서는 $37.6 \pm 1.6\%$ 에서 $53.9 \pm 3.2\%$ 로, 7일 후 측정군에서는 $36.4 \pm 1.6\%$ 에서 대조군에 비해 증가하였다(Fig. 6, Table 2).

MPTP 투여로 인한 뇌조직 생체내 아민의 변동은 선조체에서만 있었을 뿐 전두엽이나 중뇌 및 해마에서는 dopamine과 5-HT 및 그 대사산물의 변동을 나타내지 않았다.

고 찰

본 실험에서 MPTP 투여 후 마우스들이 웅크리고 있는 것과 같은 척추만곡의 자세를 취하는 모습은 파킨슨병 환자에서 보이는 꾸부정한 모습과 유사하였다. MPTP 투여 24시간이 경과한 후 총 운동 활동도가 대조군에 비해 현저히 감소하고 반면에 총 운동 활동도에 대한 무의미 반복운동 활동도의 비가 증가한 것은 전체적인 마우스의 행동이 감소한 반면 같은 행동을 계속했음을 의미한다. Willis 및 Donnan(1987)은 C57BL/6 마우스에서 MPTP를 30 mg/kg 로 10일간 복강내 주사한 후 30분 후에 감소하였던 마우스의 행동이 24시간 후에는 대조군과 차이가 없는 정도로 회복되었다고 보고하였다. 김계우 등(1993)도 MPTP 30 mg/kg 를 1회 피하주사 후 감소하였던 운동 활동도가 120분이 경과한 후부터는 회복되었다고 한 바 있다. 이들의 보고와는 달리 본 실험에서는 24시간 경과 후에도 현저한 운동 활동도의 감소를 확인 할 수 있었지만 7일째에는 대조군과 차이가 없는 정도로 회복되었다. 이렇게 시간이 지남에 따라 운동 활동도가 회복되는 이유는 확실하지는 않지만 일반적으로 파킨슨병의 증상을 일으키는 때에는 약 80%의 dopamine의 감소가 필요하다는 점(Bernheimer 등, 1973)을 고려할 때 본 실험에서 보였던 선조체에서의 81.1%의 dopamine 감소나 Willis 및 Donnan(1987)의 보고에서 보였던 24시간 후의 82%의 dopamine 감소가 이러한 행동변화를 일으키기에는 부족하였을 가능성이 있고, 또한 종의 차이에 따른 특이성 등을 생각해 볼

수 있다. 본 실험에서 보였던 이러한 결과와는 달리 Sundström 등(1990)은 마우스에서의 행동변화가 4주 후에도 지속되었다고 하였다. 본 실험과 김계우 등(1993) 및 Sundström 등(1990)의 결과 사이의 이러한 차이는 아마도 사용한 MPTP의 용량의 차이에 의한 것일 것으로 생각된다(본 실험에서는 30 mg/kg 2회 사용, 김계우 등은 30 mg/kg 1회 사용, Sundström 등은 40 mg/kg 2회 사용). 본 실험에서도 40 mg/kg 의 용량을 투여하여 보았으나 2번째 투여 후 투여한 5마리 모두가 사망하여 Sundström 등(1990)의 보고에서와 같은 행동변화의 지속성은 확인할 수 없었다.

MPTP 투여 후 뇌조직에서 생체내 아민의 변동은 선조체에서 dopamine과 그 대사산물의 변동으로만 선택적으로 나타났다. 이러한 결과는 MPTP가 dopamine성 신경경로에 선택적인 손상을 일으켜 도파민의 감소를 초래하였기 때문일 것으로 생각되며, 이는 다른 저자들에게 의한 보고와 일치한다(Heikkilä 등, 1985; Sonsalla 및 Heikkilä, 1986; Tadano 등, 1987; Sundström 등, 1987; Sundström 등, 1990). 또한 dopamine의 전환율이 증가한 것은 부분 손상을 받은 카테콜라민성 신경에서 흔히 나타나는 소견으로 도파민성 신경에 이러한 손상이 있음을 의미한다. 24시간 췌에 대조군의 6% 수준으로 감소하였던 선조체에서의 dopamine치가 7일 후에는 18.9% 수준으로 회복되었다. 이렇게 시간이 지남에 따라 회복되는 이유는 확실하지는 않지만 선조체 조직에서 MPTP와 그 대사산물이 시간이 지남에 따라 없어지면서 그 영향이 감소할 가능성, 남아있는 도파민성 신경 말단(nerve terminal)내에서 dopamine의 합성과 전달이 증가되었을 가능성, 손상받지 않은 측선선조체 간 신경 섬유에서 측부 섬유(collateral fiber)가 생겨났을 가능성, 또는 MPTP에 의해 파괴되었던 도파민성 신경 섬유의 실제적인 재생 가능성 등을 생각할 수 있다(Ricaurte 등, 1986).

5-HT의 변동은 잘 알려져 있지 않은데 일시적으로 전두엽에서 증가(Hallman 등, 1985) 또는 감소(Sundström 등, 1987)된다는 보고가 있지만 선조체에서의 영향은 없는 것으로 알려져 있다(Wallace 등, 1984; Hallman 등, 1985). 본 실험에서 5-HT와 5-HIAA의 함량은 변동을 보이지 않았지만 그 전환율은 선조체에서 대조군에 비해 증가하였다. 이러한 결과는

MPTP가 세로토닌성 신경세포에도 어떤 미세한 영향을 줄 가능성이 있음을 의미하지만 확실하지는 않다.

본 실험에서의 결과는 파킨슨병이 지속적으로 진행되는 만성 질환이라는 점을 고려할 때 마우스를 만성 파킨슨병 모델로 이용하는 데에는 제약이 있음을 의미한다. 그러나 본 실험에서 보였던 급성기의 행동 및 생체내 아민의 변동은 파킨슨병에서 보이는 것과 매우 유사한 변동으로서 마우스가 값이 싸며 간단하고 쉽게 사용할 수 있는 장점이 있음을 고려할 때 MPPT를 이용한 실험에 적합한 실험동물로 사용할 수 있을 것으로 생각된다.

결 론

C57BL/6 마우스에서 MPPT를 투여한 후 운동 활동도와 뇌조직내 생체내 아민 및 그 대사산물의 변동을 측정할 결과 다음과 같은 결론을 얻었다.

1) MPPT 투여 후 실험동물의 몸무게의 변동은 없었고 척추만곡을 보였다.

2) MPPT 투여 24시간 후 총 운동 활동도가 감소하였고 총 운동 활동도에 대한 무의미 반복운동 활동도의 비율도 높아졌으나 7일 후에는 대조군과 비교하여 유의한 차이를 보이지 않았다.

3) MPPT 투여로 인한 dopamine과 5-HT 및 그 대사산물의 변동은 선조체에서만 선택적으로 나타났는데 dopamine과 그 대사산물의 변동이 현저하였으며, dopamine 및 그 대사물인 DOPAC과 HVA가 24시간 및 7일 후 측정군 모두에서 현저히 감소하였지만 7일 후에는 약간 회복되었다. MPPT 투여 후 선조체에서의 DOPAC/dopamine, HVA/dopamine 및 HVA/DOPAC 비율은 24시간 및 7일 후 측정군 모두에서 대조군치에 비해 현저히 증가되었는데 7일 후에는 그 증가 정도가 약하였다. 또한 5-HT 및 5-HIAA 함량의 변동은 없었으나 선조체에서의 5-HIAA/5-HT의 비율이 24시간 및 7일 후 측정군 모두에서 증가하였다.

이상의 결과 MPPT는 C57BL/6 마우스에서 파킨슨병과 유사한 초기의 행동변화 및 뇌조직내 생체내 아민의 변동을 일으키는 것으로 보아 기간을 고려한 파킨슨병의 실험 모델로서 적합하게 사용될 수 있을 것으로 생각된다.

REFERENCES

- 김재우, 이상진, 하경민 (1993) : MPPT 투여후 C57BL/6 마우스의 행동 및 조직화학적 변화 : 파킨슨 질환의 실험적 모델. 대한신경과학회지 11:175-180
- Ballard PA, Tetrud JW, Langston JW (1985) : Permanent human parkinsonism due to 1-methyl-4-phenyl-1,2,3,6-tetrahydropyridine (MPTP) : seven cases. *Neurology* 35:949-956
- Bernheimer H, Birkmayer W, Hornykiewicz O, et al (1973) : Brain dopamine and the syndromes of Parkinson and Huntington : clinical, morphological and neurochemical correlations. *J Neurol Sci* 20:415-455
- Burns RS, Chiuah OC, Markey SP, et al (1983) : A primate model of parkinsonism : selective destruction of dopaminergic neurons in the pars compacta of the substantia nigra by N-methyl-4-phenyl-1,2,3,6-tetrahydropyridine. *Proc Natl Acad Sci USA* 80:4546-4550
- Davis GC, Williams AC, Markey SP, et al (1979) : Chronic parkinsonism secondary to intravenous injection of meperidine analogues. *Psychiat Res* 1:249-254
- Hallman H, Lange J, Olson L, et al (1985) : Neurochemical and histochemical characterization of neurotoxic effects of 1-methyl-4-phenyl-1,2,3,6-tetrahydropyridine on brain catecholamine neurons in the mouse. *J Neurochem* 44:117-127
- Heikkila RE, Hess A, Duvoisin RC (1984) : Dopaminergic neurotoxicity of 1-methyl-4-phenyl-1,2,3,6-tetrahydropyridine in mice. *Science* 224:1451-1453
- Heikkila RE, Hess A, Duvoisin RC (1985) : VI. Dopaminergic neurotoxicity of 1-methyl-4-phenyl-1,2,3,6-tetrahydropyridine (MPTP) in the mouse: relationships between monoamine oxidase, MPTP metabolism and neurotoxicity. *Life Sci* 36:231-236
- Heikkila RE, Nicklas WJ, Duvoisin RC (1986) : Studies on the mechanism of the dopaminergic neurotoxicity of 1-methyl-4-phenyl-1,2,3,6-

- tetrahydropyridine. *Adv Neurol* 45:149-152
- Jonsson G, Nwanze E (1982) : Selective (+)-amphetamine neurotoxicity on striatal dopamine nerve terminals in the mouse. *Br J Pharmacol* 77:335-345
- Josson S, Sakurai E, Orelund L (1989) : MPTP toxicity in relation to age, dopamine uptake and MAO-B activity in two rodent species. *Pharmacol Toxicol* 64:314-318
- Langston JW, Ballard P, Tetrud JW, et al (1983) : Chronic parkinsonism in humans due to a product of meperidine-analog synthesis. *Science* 219:979-980
- Ricautre GA, Langston JW, Delaney LE, et al (1986) : Fate of nigrostriatal neurons in young mature mice given 1-methyl-4-phenyl-1,2,3,6-tetrahydropyridine: a neurochemical and morphological reassessment. *Brain Res* 376:117-124
- Sonsalla PK, Heikkilä RE (1986) : The influence of dose and dosing interval on MPTP-induced dopaminergic neurotoxicity in mice. *Eur J Pharmacol* 129:339-345
- Sundström E, Fredriksson A, Archer T (1990) : Chronic neurochemical and behavioral changes in MPTP-lesioned C57BL/6 mice: a model for Parkinson's disease. *Brain Res* 528:181-188
- Sundström Stromberg I, Tsutsuami T, et al (1987) : Studies on the effect of 1-methyl-4-phenyl-1,2,3,6-tetrahydropyridine (MPTP) on central catecholamine neurons in C57BL/6 mice. Comparison with three other strains of mice. *Brain Res* 405:26-38
- Tadano T, Satoh N, Sakuma I, et al (1987) : Behavioral and biochemical changes following acute administration of MPTP and MPP⁺. *Life Sci* 40:1309-1318
- Wagner J, Vitali P, Palfreyman MG, et al (1982) : Simultaneous determination of 3,4-dihydroxyphenylalanine, 5-hydroxytryptophan, norepinephrine, 3,4-dihydroxyindolacetic acid, homovanillic acid, serotonin and 5-hydroxyindoleacetic acid in rat cerebrospinal fluid and brain by high performance liquid chromatography with electrochemical detection. *J Neurochem* 38:1241-1254
- Willis GL, Donnan GA (1987) : Histochemical, biochemical and behavioural consequences of MPTP treatment in C-57 black mice. *Brain Res* 402:269-274