

연령증가에 따른 흰쥐 삼차신경척수핵 중간부분에서의 신경연접구조의 변화에 관한 연구

김명국 · 김철위* · 백기석 · 임범순*
서울대학교 치과대학 구강해부학교실, *치과생체재료학교실

A Study on the Changes of the Synaptic Structures in the Interpolar Part of Spinal Trigeminal Nucleus of Rat during Aging

Myung-Kook Kim, Cheol-We Kim*,
Ki-Suk Paik and Bum-Soon Lim*
Departments of Oral Anatomy and *Dental Biomaterials,
College of Dentistry, Seoul National University, Seoul 110-749, Korea
(Received April 4, 1998; revised May 26, 1998)

ABSTRACT

This study was performed to observe the morphological changes of the synaptic structures in the interpolar part of the spinal trigeminal nucleus of rat during aging. Transmission electron microscopy has been used to determine the number of synapses, length of postsynaptic densities, number and area of axon terminals. Sprague-Dawley rat 3, 12, 24 and 36 months of age were used in this study.

1. The number of synapses was 51.7, 43.1, 28.4 and 16.8 in the 3, 12, 24 and 36 months of age respectively. Therefore, the number of synapses decreased gradually with age, but decreased significantly in the 24 and 36 months.
2. The length of postsynaptic densities was 30.2 μm , 23.6 μm , 10.4 μm and 4.9 μm in the 3, 12, 24 and 36 months of age respectively. Therefore, the length of postsynaptic densities decreased gradually with age, but decreased significantly in the 24 and 36 months.
3. The number of axon terminals was 84.3, 73.7, 51.4 and 26.6 in the 3, 12, 24 and 36 months of age respectively. Therefore, the number of axon terminals decreased gradually with age, but decreased significantly in the 24 and 36 months.
4. The area of axon terminals was 76.1 μm^2 , 64.1 μm^2 , 29.9 μm^2 and 13.8 μm^2 in the 3, 12, 24 and 36 months of age respectively. Therefore, the area of axon terminals decreased gradually with age, but decreased significantly in the 24 and 36 months.

The results suggest that there are the changes of the synaptic structures in the

* 이 연구는 1997년도 서울대학교명원 임상연구비 (01-97-078) 지원에 의한 결과임.

interpolat part of spinal trigeminal nucleus of rat during aging. These changes may be concerned to the decreased function of mediating pain and temperature sensation in the face and oral cavity during aging.

Key words : Synapse, Rat, Interpolat part of spinal trigeminal nucleus, Ultrastructure

서 론

근래에 고령화시대를 맞아 노화과정에 대한 관심이 높아져 이 분야의 연구가 활발해지고 있다. 삼차신경척수핵(spinal trigeminal nucleus)은 입쪽부분(oral part), 중간부분(interpolat part) 및 꼬리쪽부분(caudal part)으로 구분되며(Olszewski, 1950), 그 중에서 중간부분은 입쪽부분의 아래부위로써 연수(medulla oblongata)에 위치하고, 얼굴과 구강의 통각 및 온도각을 중계하여 시상(thalamus)으로 보내는 기능을 담당하고 있다. 일반적으로 노화는 각종 장기의 형태학적 변화와 기능 저하를 나타내며, 특히 중추신경계통에서는 뇌의 크기 및 무게의 감소와 더불어 신경세포체, 신경연접 및 연접세포수의 감소, 그리고 가지돌기 길이의 단축 및 소실, 세포질내 lipofuscin 과립의 축적등 여러가지 퇴행성변화가 일어나는 것으로 알려져 있다. Agnati 등(1992)은 노령의 흰쥐 뇌에서 신경연접이 소실되어 그 수가 감소한다고 하였고, Bertoni -freddari 등(1992)은 노인성 치매환자의 뇌에서 신경연접의 접촉면이 감소함을 관찰하였으며, Westrum 등(1985)은 고양이 삼차신경척수핵의 중간부분에서 연령의 증가와 더불어 신경연접과 축삭종말의 수가 감소한다고 하였다. 그리고 Scheff 등(1985)은 흰쥐 해마에서 중령과 더불어 신경연접의 수가 감소한다고 하였다.

본 연구와 관련되는 연구로는, 김(1981)은 고양이에서 삼차신경척수핵 꼬리쪽부분의 신경연접에 관해 연구하였고, 김(1983)은 고양이에서 삼차신경척수핵 중간부분의 신경연접에 관해 조사하였으며, 김과 백(1987)은 흰쥐에서 중령에 따른 삼차신경척수핵 꼬리쪽부분의 변화에 대해 전자현미경으로 관찰하였다. 최근에 지 등(1997)이 연령증가에 따른 삼차신경주감각핵에서 신경연접구조의 변화에 관해 조사하

였다.

본 연구는 뇌의 노화에 대한 연구의 일환으로 얼굴 및 구강의 통각과 온도각을 중계하여 시상으로 보내는 기능을 담당하는 삼차신경척수핵 중간부분에서 중령에 따른 신경연접의 구조를 형태계측학적으로 조사하여 변화를 밝히고자 하였다.

재료 및 방법

1. 실험동물

Sprague-Dawley계 수컷 흰쥐를 사용하였고, 3개월, 12개월, 24개월 및 36개월군으로 구분하였으며, 각군에 5마리씩 배정하였다.

2. 전자현미경표본제작

실험동물은 urethane (16.5% in saline)을 복강내 주사하여 전신마취시킨 후 흉곽을 열고 삼관을 심장의 좌심실을 통해 상행대동맥에 넣은후 2.5% glutaraldehyde-2.0% paraformaldehyde 혼합고정액(0.1 M phosphate buffer, pH 7.3)으로 관류고정하였다. 뇌를 적출하여 동일한 고정액에서 5시간 동안 더 고정한 다음 연수(medulla oblongata)에서 삼차신경척수핵 중간부분(picture 1)을 절취하였다. 절취한 조직은 phosphate buffer로 세척한 다음 1% osmium tetroxide에서 90분간 후고정하였고 0.1 M phosphate buffer로 세척하였다. 고정된 조직은 일련의 ethyl alcohol과 propylene oxide로 탈수한 후 epon 812에 포매하였으며, 60°C oven에서 2일간 중합하였다. 초박절편기로 1µm 두께의 조직절편을 만들어 1% toluidine blue로 염색한 다음 광학현미경으로 삼차신경척수핵 중간부분을 확인하였다. 그 부위를 70 nm두께의 절편을 만들고 uranyl acetate와 lead citrate로 이중염색한 후 투과전자현미경(JEOL 1200EX, Japan)으로 관찰하였다.

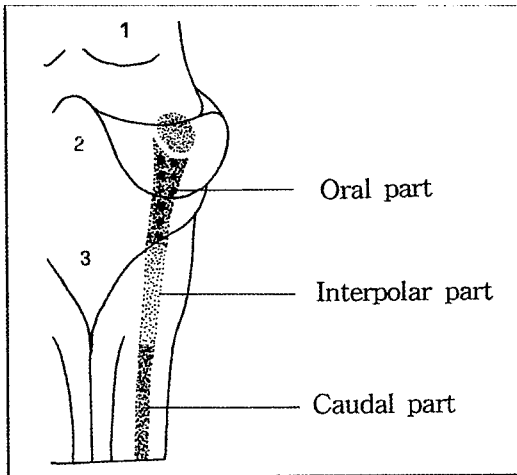


Figure 1. Diagram showing the subdivision of the spinal trigeminal nucleus.
1. Midbrain 2. Pons 3. Medulla oblongata

3. 계측 및 분석방법

투과전자현미경표본에서 신경연접이 비교적 많이 분포하는 구역을 선택하였으며, 일정한 배율 ($\times 10,000$)로 촬영하였다. 일정부위 면적 ($240 \mu\text{m}^2$)에서 신경연접 (synapse)의 수, 연접치밀질 (synaptic density)의 길이 그리고 축삭종말 (axon terminal)의 수와 면적을 영상분석기 (image analyzer BMI Plus)로 계측하였다. 신경연접수의 계산은 축삭가지 돌기연접 (axodendric synapse), 축삭가시돌기연접 (axospinous synapse), 축삭세포체연접 (axosomatic synapse) 및 축삭사이연접 (axoaxonic synapse) 등을 포함하였으며, 뚜렷하게 나타나는 연접이 후치밀질 (postsynaptic thickening)을 선택하였다.

Table 1. Number and length of postsynaptic thickening per $240 \mu\text{m}^2$ of neuropil in the interpolar part of the spinal trigeminal nucleus of rat during aging.

Group of animal (month)	Number	Length(μm)
	Mean \pm SD	Mean \pm SD
3	51.7 \pm 8.4	30.2 \pm 7.6
12	43.1 \pm 6.9*	23.6 \pm 5.3*
24	28.4 \pm 5.7**	10.3 \pm 1.5**
36	16.8 \pm 3.2**	4.9 \pm 0.95**

Significant difference compared to previous group.
* $P < 0.05$ ** $P < 0.001$

신경연접의 수는 표 1에서 보는 바와 같이 단위면적 ($240 \mu\text{m}^2$)내에서 3개월이 51.7개, 12개월이 43.1개, 24개월이 28.4개, 36개월이 16.8개로써 연령의 증가와 더불어 점차 감소하였다.

4. 통계처리

산술평균 (M)과 표준편차 (SD)를 구하였으며, 각 군간의 계측치는 student t-test 방법으로 처리하여 유의성을 검정하였다.

결 과

1. 신경연접의 수

신경연접의 수는 표 1에서 보는 바와 같이 단위면적 ($240 \mu\text{m}^2$)내에서 3개월이 51.7개, 12개월이 43.1개, 24개월이 28.4개, 36개월이 16.8개로써 연령의 증가와 더불어 점차 감소하였다.

2. 연접이후치밀질의 길이

신경연접이후치밀질의 길이는 표 1에서 보는 바와 같이 단위면적 ($240 \mu\text{m}^2$)내에서 3개월이 30.2 μm , 12개월이 23.6 μm , 24개월이 10.4 μm , 36개월이 4.9 μm 로써 연령의 증가와 더불어 점차 감소하였다.

3. 축삭종말의 수

축삭종말의 수는 표 2에서 보는 바와 같이 단위면적 ($240 \mu\text{m}^2$)내에서 3개월이 84.3개, 12개월이 73.7개, 24개월이 51.4개, 36개월이 26.6개로써 연령의 증가와 더불어 점차 감소하였다.

Table 2. Number and area of axon terminal per $240 \mu\text{m}^2$ of neuropil in the interpolar part of the spinal trigeminal nucleus of rat during aging.

Group of animal (month)	Number	Area (μm^2)
	Mean \pm SD	Mean \pm SD
3	84.3 \pm 19.3	76.1 \pm 13.7
12	73.7 \pm 14.2*	64.1 \pm 13.9*
24	51.4 \pm 13.6**	29.9 \pm 5.8**
36	26.6 \pm 7.9**	13.8 \pm 2.6**

Significant difference compared to previous group.
* $P < 0.05$ ** $P < 0.001$

4. 축삭종말의 면적

축삭종말의 면적은 표 2에서 보는 바와 같이 단위 면적 ($240 \mu\text{m}^2$)내에서 3개월이 $76.1 \mu\text{m}^2$, 12개월이 $64.1 \mu\text{m}^2$, 24개월이 $29.9 \mu\text{m}^2$, 36개월이 $13.8 \mu\text{m}^2$ 로써 연령의 증가와 더불어 점차 감소하였다.

고 찰

일반적으로 노화는 각종 장기의 형태학적 변화와 기능저하를 나타내며, 특히 중추신경계통에서는 뇌의 크기 및 무게의 감소와 더불어 신경세포체, 신경연접 및 연접소포의 수의 감소, 그리고 가지돌기 길이의 단축 및 소실, 세포질내 lipofuscin 과립의 축적 등 여러가지 퇴행성변화가 일어난다 (Bondareff and Geinismann, 1976; Geinismann and Bondareff, 1976; Husan and Glees, 1973; Markus *et al.*, 1987; Scheffe *et al.*, 1991; Strehler, 1976; Sturrock, 1987). Agnati 등(1992)은 노령의 흰쥐 뇌에서 신경연접이 소실되어 그 수가 감소함을 관찰하였으며, Bertoni-Freddari 등(1992)은 노인성 치매환자의 뇌에서 신경연접의 접촉면이 감소한다고 하였다. 이 연구에서는 신경연접의 수, 연접이후치밀질의 길이 그리고 축삭종말의 수와 면적은 연령의 증가와 더불어 감소하였으며, 특히 24개월과 36개월에서 유의하게 감소하였다. 연령의 증가와 더불어 삼차신경척수핵 중간부분에서 신경연접의 수와 연접이후치밀질의 길이가 감소한 사실은 얼굴과 구강의 촉각, 압각을 중계하여 시상으로 보내는 삼차신경주감각핵(main sensory trigeminanl nucleus)에서의 중령적 변화의 소견과(지 등, 1997) 고양이에서 연령의 증가와 더불어 삼차신경척수핵 중간부분에서의 신경연접의 수가 감소한다는 보고(Westrum & Black, 1971)와 유사하였다. 그리하여 연령의 증가와 더불어 얼굴 및 구강의 통각, 온도각, 촉각, 압각을 중계하여 시상(thalamus)으로 보내는 뇌삼차신경각각핵(cranial trigeminal sensory nuclei)에서는 연령의 증가와 더불어 신경연접의 활동이 점차 감소함을 알 수 있었다. 삼차신경척수핵 중간부분에서 축삭종말의 수와 면적이 연령의 증가와 더불어 감소하는

경향은 흰쥐 삼차신경주감각핵에서 연령의 증가와 더불어 축삭종말의 수와 면적이 감소한다는 보고(지 등, 1997)와 일치하였으며, 이러한 현상은 얼굴과 구강의 통각, 온도각, 촉각, 압각을 중계하여 시상으로 보내는 뇌삼차신경각각핵에서 연령의 증가와 더불어 축삭종말이 기능적으로 저하되는 것으로 추정할 수 있다. 김과 백(1987)은 3개월, 12개월, 24개월 및 36개월 된 흰쥐 삼차신경척수핵 꼬리쪽부분에 대해 전자현미경으로 관찰하여 3개월의 세포체에는 Nissl소체, Golgi복합체, 사립체 및 조면형질내세망이 고루 분포되어 있고 세포소기관사이에 신경세사(neurofilament)가 있으며, 신경그물(neuropil)에는 유수신경섬유, 무수신경섬유 및 신경연접이 관찰되었고, 12개월은 소수의 치밀소체(dense body)와 lipofuscin 색소과립이 관찰되었으며 신경그물에는 변성초기인 글리코겐(glycogen) 및 crystal-like vesicle을 보유한 축삭종말도 발견되었다. 그리고 24개월과 36개월의 세포체에는 소수의 치밀소체와 lipofuscin 색소과립이 관찰되었고, 신경그물에는 검게 변성된 축삭종말이 관찰되었다. 그리하여 흰쥐 삼차신경척수핵 꼬리쪽부분에서는 연령의 증가와 더불어 세포체에서 lipofuscin 색소과립이 증가하고, 글리코겐과 crystal-like vesicle을 함유한 축삭종말과 검게 변성된 축삭종말이 관찰된다고 하였다.

위의 사실들을 종합하여 볼 때 흰쥐 삼차신경척수핵의 중간부분에서 신경연접구조가 연령의 증가와 더불어 퇴행성 변화를 보이고 있으며, 이는 노화시 얼굴 및 구강의 통각과 온도각을 중계하여 시상으로 보내는 기능이 저하될 것으로 사료된다.

결 론

흰쥐 뇌의 삼차신경척수핵 중간부분에서 연령증가에 따른 신경연접구조의 형태학적 변화를 알기위해 3개월, 12개월, 24개월 및 36개월군으로 구분하여 전자현미경으로 관찰하였으며, 그 결과는 아래와 같다.

1. 신경연접의 수는 연령의 증가와 더불어 점차 감소하였으며, 특히 24개월과 36개월에서 유의하게 감소하였다.

2. 연결이후치밀질의 길이는 연령의 증가와 더불어 점차 감소하였으며, 특 24개월과 36개월에서 현저하게 감소하였다.
3. 축삭종말의 수는 연령의 증가와 더불어 점차 감소하였으며, 특히 24개월과 36개월에서 유의하게 감소하였다.
4. 축삭종말의 면적은 연령의 증가와 더불어 점차 감소하였으며, 특 24개월과 36개월에서 현저하게 감소하였다.

이상의 결과를 종합하여 볼 때 흰쥐 삼차신경척수핵 중간부분에서 신경연접의 수와 길이 그리고 축삭종말의 수와 면적은 연령의 증가와 더불어 점차 감소함을 알 수 있었는데, 이는 노화시 얼굴 및 구강의 통각과 온도각을 중계하여 시상으로 보내는 기능이 저하될 것으로 사료된다.

참 고 문 헌

김명국, 1981. 고양이 삼차신경척수핵(하핵)에 관한 전자현미경적 연구. I. 교양질의 신경원 및 신경연접기구, 대한구강해부학회지 5, 17-28

김명국, 1982. 고양이 삼차신경척수핵(중위핵)의 연접기구에 관한 전자현미경적 연구, 대한해부학회지 15, 95-105

김명국, 백기석, 1987. 중령에 따른 흰쥐 삼차신경척수핵의 변화에 대한 전자현미경적 연구, 대한구강해부학회지 11, 91-102

이희래, 1997. 성장기 흰쥐 시각피질의 신경연접에 대한 도은법 및 전자현미경적 연구, 한국전자현미경학회지 27, 347-355

지정현, 백기석, 김명국, 1997. 연령증가에 따른 흰쥐 삼차신경주감각핵에서의 신경연접구조의 변화에 관한 연구, 대한구강해부학회지 21, 141-151

Adams I, 1987. Plasticity of the synaptic contact zone following loss of synapses in the cerebral cortex of aging humans, Brain Res. 424, 343-351

Agnati LF, Benfenati F, Solfrini V, Biagini G, Fuxe K, Guidolin D, C, Gini I, 1992. Brain aging and neuronal plasticity, Ann. New York Acad. Sci. 673, 180-186

Bertoni-Freddari C, Fattoretto D, Casoli T, Gam-

bini M, Meier-Ruge W, Ulrich J, 1992. Structural dynamics of synaptic junctional areas in aging and Alzheimer's disease, Ann. New York Acad. Sci. 673, 285-292

Bertoni-Freddari C, Giuli C, Pieri C, Paci D, 1986. Quantitative investigation of the morphological plasticity of synaptic junctions in rat dentate gyrus during aging, Brain Res. 366, 187-192

Bertoni-Freddari C, Meier-Fuge W, Ulrich J, 1988. Quantitative morphology of synaptic plasticity in the aging brain, Scanning Micros. 2, 1027-1034

Bondareff W, Geinisman Y, 1976. Loss of synapses in the dentate gyrus of the senescent rat, Am. J. Anat. 145, 129-136

Geinisman Y, Bondareff W, 1976. Decrease in the number of synapses in the senescent brain : A quantitative electron microscopic analysis of the dentate gyrus molecular layer in the rat, Mech. Ageing Dev. 5, 11-23

Hasan M, Glee P, 1973. Ultrastructural age changes in hippocampal neurons, synapses and neuroglia, Exp. Gerontol. 8, 75-83

Markus EJ, Petit TL, 1989. Synaptic structural plasticity : role of synaptic shape, Synapse 3, 1-11

Markus EJ, Petit TL, LeBoutillier JC, 1987. Synaptic structural changes during development and aging, Brain Res. 432, 239-248

Olszewski J, 1950. On the anatomical and functional organization of the spinal trigeminal nucleus, J. Comp. Neurol. 92, 401-413

Scheff SW, Anderson KJ, DeKosky ST, Strain comparison of synaptic density in hippocampal CA1 of aged rats, Neurobiol. of Aging 6(1), 29-34

Scheff SW, Scott SA, DeKosky ST, 1991. Quantitation of synaptic density in the septal nuclei of young and aged Fischer 344 rats, Neurobiol. Aging 12(1), 3-12

Strehler BL, 1976. Aging and the human brain, In neurobiology of aging (edited by Terry, R. D. & Gershon, S.), pp.1-41, New York : Raven

- Press.
- Sturrock RR, 1987. Changes in the number of neurons in the mesencephalic and motor nuclei of the trigeminal nerve in the ageing mouse brain, *J. Anat.* 151, 15-25
- Westrum LE, Dunn RC, Bertram, JF, 1985. A morphometric study of the effects of maturation and aging on synaptic patterns in the spinal trigeminal nucleus of the cat, *Brain Res.* 345, 25-33
- Westrum LE, Black RG, 1971. Fine structural aspects of the synaptic organization of the spinal trigeminal nucleus (pars interpolaris) of the cat, *Brain Res.* 25, 265-287

FIGURE LEGENDS

- Fig. 1.** Electron micrograph of part of the neuropil in the interpolar part of spinal trigeminal nucleus from 3 month-old rat. Bar=0.5 μ m
Note numerous thick and long synaptic contact.
- Fig. 2.** Electron micrograph of part of the neuropil in the interpolar part of spinal trigeminal nucleus from 12 month-old rat. Bar=0.5 μ m
Note several thick and long synaptic contact.
- Fig. 3.** Electron micrograph of part of the neuropil in the interpolar part of spinal trigeminal nucleus from 24 month-old rat. Bar=0.5 μ m
Note short synaptic contact.
- Fig. 4.** Electron micrograph of part of the neuropil in the interpolar part of spinal trigeminal nucleus from 36 month-old rat. Bar=0.5 μ m
Note decreased synaptic contact.

