

도파민과 GABA성 신경전달물질에 대한 연구 : 중독유발물질에 의한 이상분비 (Study on Dopamine and GABAergic Neurotransmitter : Abnormal Release by Poisoning Substances)



김명옥

1986	경상대학교 자연과학대학 생물학과 학사
1990	경상대학교 자연과학대학 생물학과 석사
1994	경상대학교 자연과학대학 생물학과 박사
1998-현재	경상대학교 자연과학대학 생명과학부 및 대학원 응용생명과학부 조교수

■ 요약 ■

2000년도 노벨 의학상은 스웨덴의 아비스 칼슨 박사 등 3명이 수상했다. 그들은 신경전달 물질(neurotransmitter) 중 도파민(dopamine)과 시냅스(synapse)에 관한 연구로 항 우울제 치료제인 프로작(prozac)을 개발하여 신경, 정신질환 치료제 개발에 기여한 공로였다. 도파민과 GABA는 신경전달물질 중의 하나로 도파민은 운동, 정서, 행동, 회노 애락 등을 조절하는 것으로 이상 분비될 때 파킨스 씨병, 정신분열증, 우울증 등을 유발시킨다. GABA는 억제성 신경전달물질로 이상 분비시 간질 등을 유발시킨다. 도파민과 GABA의 분비는 시냅스 후(postsynapse) 수용체에서 그 기능이 조절된다. 그러나 마약성인 코카인, 헤로인, 몰핀, 암페타민 등 중독성약물 뿐만 아니라 일상 생활에서 흔히 접할 수 있는 흡연, 술 등에 의해서도 그 분비 이상을 초래한다. 따라서 본 논문에서는 최근 뇌신경생물 실험실에서 진행되고 있는 신경전달 물질 중에 도파민 및 GABA 분비에 대한 연구결과를 바탕으로 소개하고자 한다.

■ 서론 ■

인간의 모든 정신활동과 여러 가지 활동은 뇌

(brain) 안에서 정해진 통로를 통하여 전달해 주는 화학적 전달물질인 신경전달 물질을 통하여 생각하고, 지각하고, 행동하게 된다. 심지어 말초조직에 작용하는 많은 호르몬도 뇌에서는 신경전달물질로 작용한다. 현재까지 밝혀진 뇌 안의 신경전달물질 종류에는 아미노산계의 GABA (γ -amino butyric acid), glutamate (Glu), glycine (Gly), 아미노산으로부터 유도되어진 아민계의 도파민(dopamine), epinephrine, norepinephrine, serotonin, acetylcholine (Ach), 등외에 아미노산으로부터 합성되어진 펩타이드계의 enkephalins, somatostatin, dynorphin, neuropeptide Y 등으로 나누어진다. 신경전달물질의 일반적 특징은 특이한 방출분자는 시냅스 전(presynapse) 신경세포에서 합성, 저장되어지고, 자극에 의하여 시냅스 전 축삭 말단에서 저장되고 방출되며, 시냅스 틈새(cleft)에 방출된 분자는 시냅스 후 수용체 신경세포에서 적절히 받아 들어지고 시냅스 틈새에 머물러 있던 사용되고 남아 있던 신경전달물질 분자는 다시 시냅스 전 신경세포에 저장된다. 그중 아미노산과 아민계의 신경전달물질은 질소 원자를 포함한 작은 유기 분자로서 시냅스 소포(vesicle)에 저장되고 방출되며, 펩타이드 신경전달물질은 대부분 큰 분자들로 구성된다 (Bear et al., 1996).

도파민의 5가지 수용체 아형과 GABA_B 수용체는 Ach, Glu, enkaphalin 등의 수용체와 같이 G-

protein-coupled 신경전달물질이다. G-protein-coupled 수용체는 하나의 폴리펩타이드 구조에 7 개의 membrane-spanning α helices 구조로 α , β , γ , 3 가지의 subunit로 구성된다. 휴지기에 guanosine diphosphate (GDP) 분자는 $G\alpha$ subunit와 결합하고 모든 복합체들은 막 내부에 떠 있게 된다. 만약 GDP-bound G-protein이 수용체와 부딪히거나 전 달물질 분자가 결합하면 G-protein은 GDP를 방출 하고 GTP는 세포 내로 가져와 교환을 하게 된다. 활성화된 GTP-bound G protein은 $G\alpha$ subunit와 GTP로 나누어지고 결국은 GTP가 GDP로 되고 $G\alpha$ 와 $G\beta,\gamma$ subunit와 함께 새로운 cycle이 시작된다 (Fig. 1). G-protein-coupled 신경전달물질 수용체 중에서 GABA는 GABA_B 수용체를 가지며, 도파 민은 도파민 D₁, D₂, D₃, D₄ 와 D₅의 5가지 수용체 아형이 존재한다. 도파민 및 GABA의 기능은 그 수용체에 의해 조절된다 (Bear et al., 1996; Hames and Grover, 1999).

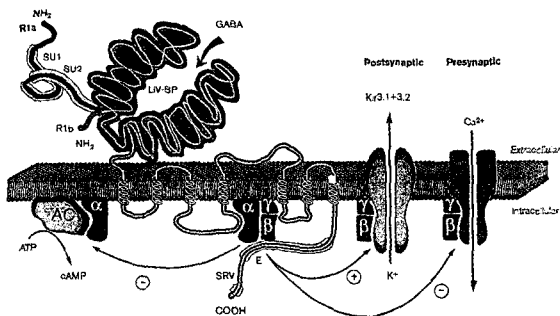


Fig. 1. Structural model and major effector systems of GABA_B receptors.

도파민은 시냅스 전 신경말단에서 티로신 → dopa → 도파민으로 전환되어 시냅스 후 신경세포 에 도파민을 받아들이는 수용체가 존재한다. 도파 민 신경 세포 군은 중뇌부위와 간뇌 부위, 후구에 존재하며, 도파민 수용체 신경세포는 대부분 선조 체 (striatum)부위에 존재한다. 도파민신경 경로는 흑질-선조체 경로 (nigrostriatal pathway), 중뇌변연 계-중뇌피질 (mesolimbic-mesocortical) 경로, 결절 누두 (tuberoinfundibular)와 결절 뇌하수체 (tuberohypophyseal) 경로로 구성된다. 도파민의 다양한 영향과 작용기전은 도파민 수용체 아형 및 그 도파민 운반체에 의해 조절된다 (Grandy and Civelli, 1992; Giros and Caron, 1993). GABA는 대 뇌피질 (cerebral cortex)과 소뇌 (cerebellum)에 고농도로 존재하는 것 외에 선조체, 해마

(hippocampus), 후각유두 (olfactory bulb) 등 뇌의 전 부위에 걸쳐 수용체가 존재하는 억제성 신경전 달물질로 GABA_A 수용체와 GABA_B 수용체 2 종 류가 존재한다. 최근 GABA_B 수용체의 아형이 cloning 되었다 (Bowery and Brown, 1997; Kaupmann et al., 1998).

일상생활에서 쉽게 접할 수 있는 의존성인 중추 신경계의 약물은 니코틴, 흡연, 알코올 등이다. 이 들 물질은 코카인, 헤로인, 암페타민 등과 함께 환 각성인 중독성 약물로 취급되고 있다 (Kandel et al., 1997) 그중 예로 니코틴은 코카인 등의 약물의 남용과 같이 중뇌 변연 계 (limbic system)의 도파 민 계에 영향을 주어 약물에 대한 민감도를 증가 시키며 ventral tegmental (VTA) 부위에 작용하여 학습, 행동, 수행 등에 영향을 미친다. 또한 소뇌나 대뇌에 작용하여 간질 등을 유발시킨다. 그러나 중독성 약물에 의한 신경전달물질 중 도파민과 GABA 분비 이상에 대한 연구는 많이 알려져 있 지 않다.

■ 본 론 ■

1. 도파민

카테콜아민성 신경전달물질중의 하나인 도파민 은 tyrosine에서 tyrosine hydroxylase (TH)에 의해 dopa로 전환 된 후 dopa decarboxylase에 의해 도파민 으로 합성된다. 포유동물에서 도파민은 성격, 운동 조절, 인식, 감정의 표현, 신경내분비조절, 약물조 절과 심혈관계 조절에 중요한 역할을 한다. 흑질 선 조체 도파민계는 운동의 시작과 지속에 중요하게 연관되어 있어 이 신경세포의 손상으로 인한 파키 슨씨병 인 경우 운동의 시작과 변동에 장애를 초래 한다. 하지만 중뇌변연-중뇌피질 도파민 계인 경우 사고의 형성과 감정, 정서, 기억에 관여되며 정신분 열증의 대부분은 이 도파민 계 이상에서 초래된다 (Missale et al., 1998). 결절누두 신경계는 시상하부 와 뇌하수체의 기능조절에 관여되는데 도파민이 신경말단에서 유리되어 나와 뇌하수체 문맥혈관 속으로 들어가서 프로락틴을 억제시키며 성장호르 몬을 촉진한다 (Deutch et al., 1988; Lieberman et al., 1990; Goldstein and Deutch, 1992). 도파민 수용체는 D₁, D₂, D₃, D₄ 와 D₅의 5가지 수용체 아형이 있으나 크게 D₁과 D₅를 D₁ 수용체, D₂, D₃, D₄를 합쳐 D₂ 수 용체 아형으로 분류하여 클로닝 되었다 (Bunzow et

al., 1988; Zhou et al., 1990; Grandy and Civelli, 1992). 도파민 D₁ 수용체는 adenylate cyclase (AC)를 활성화시켜 cAMP 형성을 증가시키고, 반면 도파민 D₂ 수용체는 cAMP 형성을 억제시킨다. 도파민 D₁과 D₂ 수용체 자극제로는 SKF38393, LY141865, bromocriptin이 존재하며 길항제로는 D₁ 수용체는 SCH23390이, D₂ 수용체에는 sulpiride가 있다 (Seeman and Van Tol, 1994). 항정신병 약물은 D₁과 D₂ 수용체 모두 길항제로 작용한다. 정신분열증, dyskinesia, 파킨슨씨병, hyperprolactinemia, 우울증 등의 질환은 도파민 계의 이상에 의해 유발되고 있음은 이미 알려져 있다. 실제로 뇌 안에서 도파민이 너무 많이 전달되면 정신분열증에 걸리게 되는데 도파민 전달을 막는 약물이 바로 항정신병 약물이다. 만약 도파민 전달을 증가시키는 중독성 약물에 노출되면 급성정신분열증 증세가 보이는데 대부분 이들 환자는 limbic 부위에서 도파민 회로가 망가져 있다. 파킨슨씨병인 경우 도파민 수용체는 정상이나 수용체와 결합하는 도파민 전달물질이 없기 때문에, 즉 흑색질에 있는 도파민 세포가 죽기 때문에 도파민이 매개하는 운동 기능이 상실된다. 치료제로는 도파민의 합성을 증가시키는 약제를 사용한다. 정신분열증인 경우 도파민 수용체의 기능을 차단하는 약물을 사용하기도 한다 (Lieberman et al., 1990; Goldstein and Deutch, 1992). 최근 임신한 흰쥐에 카테콜아민의 합성을 억제시키면 태아 심혈관계 발생이 억제되고 (Thomas et al., 1995), 하지만 L-dopa를 투여하면 태아의 발생이 정상적으로 회복됨을 확인하였다 (Zhou et al., 1995).

Mesolimbic 계는 다양한 형태의 중독과 관련된 뇌의 영역이다. 니코틴을 흡입함으로써 mesolimbic 영역 내에서 도파민의 생성을 자극시킨다. 도파민은 신체적 활동성이나 강화자극 (reinforcing impulse)같은 자극들을 촉진하는데 중요한 역할을 한다. 그러나 중독성 물질들은 긍정적 자극이 일어나는 경로를 단축시켜서 실제로는 몸에 이득이 되기보다는 해가 되는 중독성 물질들을 지속적으로 섭취되게 해주며 니코틴 중독을 제어시키는 니코틴 아세틸콜린 β_2 수용체에 의해 중독을 제어 할 수 있다 (Picciotto et al., 1998). 실제로 코카인의 장기간 노출시는 몸을 떠는 증상 (tremor), 마비 (paralysis)를 일으키며, 감각 (sensitization), 역내성 (reverse tolerance), 편집증 (paranoia) 과 같은 정신이상 (psychosis)을 일으킨다. 도파민 운반체에 특이적으

로 결합된 tropane이 뇌의 도파민 방출 신경세포 말단에 붙어 도파민 양을 조절한다. 이것은 코카인을 남용하였을 때 도파민 활성을 증가시키는 것과 같은 것으로 코카인에 의해서 느끼게 되는 행복감을 더 빨리 일어나도록 해준다. 코카인으로 고조된 느낌은 해마에서 코카인 효과를 기억하고 그러나 코카인을 찾는 뇌의 영역은 다른데 glutamate에 의해서 도파민 수용체 발현이 억제될 수 있으며 glutamate 작용이 억제되면 kynurenic acid에 의해 중독재발이 억제된다. 또한 코카인의 보상 반응 유도 기작을 규명 하기 위해 serotonin transporter나 도파민 운반체 활성을 제거하면 코카인으로 유도된 뇌의 보상반응을 극적으로 감소시키는데 약물에 대한 뇌 내 활성을 조절하면 중독을 줄이는 방법을 찾을 수 있을 것이다.

선조체 내에는 도파민을 받아들이는 도파민 수용체가 대량 존재하는데 특히, 선조체 윗부분 복부쪽에 위치한 nucleus accumbens (NAc) 부위는 중독성 약물에 대한 보상 효과를 가장 민감하게 받아들이는 부분인데 이 부위에서는 중뇌 VTA의 도파민계 섬유에 직접 자가 훈련될 수 있도록 하여 선택적인 도파민의 방출을 증가시키는데 중요한 부분이다. NAc는 shell 부분과 core 부분으로 나누어지는데 shell은 limbic계와 연결되어 있으며 amygdala의 확장된 부분으로 중뇌와 전뇌의 연결고리이며 운동과 감정기능에 중요한 역할을 하는 부분이다. 반면 core는 기부 신경절 (basalganglia)의 운동계에 크게 연결되어 운동조절에 관련되어 있는 지역이다. 최근에 보고에 따르면 코카인, 암페타민이 흰쥐 뇌의 NAc의 shell 지역으로부터 도파민의 선택적 방출을 야기 시키며, 니코틴도 NAc의 shell 지역 내에서도 도파민의 방출을 선택적인 효과를 가져와 약물 보상과 약물 주입시 행동과 관련된 뇌의 자연보상 관련 순환의 중심적 구조를 지니 니코틴은 중독성 약물, 진정제, 마취제와 같은 동일 약물로 취급되고 있다 (Pontieri et al., 1994; 1995). 스트레스와 니코틴은 선조체에서 도파민 방출에 관한 중재 효과를 유도하지만 NAc에서 스트레스, 스트레스와 니코틴이 연합으로 영구적인 도파민 방출을 유도함이 알려져 있다 (Schilstrom, 1998; Takahashi, 1998).

니코틴이 강력한 중독성 약물이라는 견해는 1988년 이미 미 공중 위생국에서 발표하였다 (USA, 1988). 니코틴은 코카인, 헤로인, 암페타민을 포함한 중독성 약물과 유사성을 지니며 (Stolerman and Jarvis, 1995), 니코틴은 소량만 체내에 축적된다 하더라도 A10 도파민 신경세포의 방출을 자극하여

도파민의 방출이 마약성 중독 약물처럼 매우 선택적인 이상 분비를 보인다 (Stolerman and Shoaib, 1991; Pomerleau, 1992; Mohammed, 1998). 도파민 수용체 아형들의 자극에 의해서도 중독성 행동을 유발하는데, 코카인을 자가 투여할 수 있게 훈련받은 동물에서 D₁ 수용체를 자극시키도록 활성화하는 약물이 부분적으로 코카인과 대체 될 수 있고, 게다가 D₂ 수용체를 자극하는 약물이 약물중독성 행동을 불러일으킨다 (Self et al., 1996). 니코틴은 VTA의 도파민 신경세포에서 활성을 자극하거나 (Kalivas, 1993; Nisell et al., 1995), 도파민은 니코틴에 의존적으로 반응하며 NAc 내의 도파민 신경말단에서 도파민 방출을 자극한다 (Mohammed, 1998). 도파민 방출 증가를 활성화시키는 많은 psychostimulants와 약물처럼 NAc 내에서 세포 밖과 시냅스의 도파민 방출을 증가시키며 NAc 내에서 도파민 전달은 GABA에 의해 감소된다 (Dewey et al., 1999). 만성적 흡연은 해마의 형성, 소뇌, 선조체에서 고 친화력 니코틴 결합과 관련이 있다 (Pawlak et al., 2000). 포유류의 뇌에서 니코틴 결합 부위는 $\alpha 4$ 와 $\beta 2$ subunit를 포함하는 아세틸콜린 수용체에 의해 설명되어진다 (Wonnacott, 1990; Dani and Heinemann, 1996; Picciotto et al., 1998). 정신분열증에서는 실제로 니코틴이 의존성을 지니며 (Salokangas et al., 1997; Dalack et al., 1998), 실제로 에탄올을 투여시도 NAc에서 도파민 수용체가 증가됨을 볼 수 있었다 (Kim et al., 1997). NAc에서 증가된 도파민 수용체는 도파민 운반체의 억제제가 아닌 도파민 자체의 방출에 의한 것으로 생각된다.

흡연에 의한 니코틴도 하나의 중독성 약물로 취급하고 있다 (Lversen, 1996). 특히 흡연은 니코틴보다 더 심각한 중독유발물질로 직접, 간접흡연에 의한 니코틴은 마약이나 다름없는 인체유해물질로 경제적으로 발전된 나라에서 약 3백 만 명이 흡연으로 사망하고 반은 70세 이전에 사망하며 사망자 수의 20%로 나타나는데 8종류의 암과 6종의 잠재적이고 치명적인 질병은 흡연에 의해 나타난다. 흡연이 헤로인 중독처럼 95%가 담배를 끊으려는 시도가 실패하고, 젊은 사람들에게 니코틴 중독이 강력한 공격성향을 야기하며 (Stolerman and Shoaib, 1991; Glassman, 1993), 흡연에 의해서도 정신분열증이 유도된다 (Salokangas et al., 1997). 특히 젊은 여성, 남성의 경우 시상하부에 생식호르몬의 이상을 초래한다 (Miyata et al., 1999). 본 실험에서 흰쥐에 니코

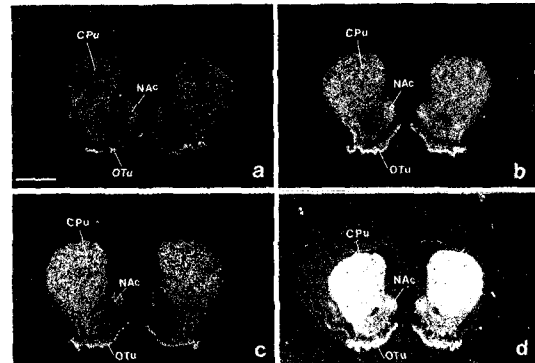


Fig. 2. Film autoradiographs for dopamine D₁ receptor mRNAs in the adult rat brains. Dopamine D₁ receptor mRNAs were localized in the brain of control (a), nicotine (b), smoking 10 min (c), and smoking 1 hr (d)-treated rats using *in situ* hybridization with ³⁵S-UTP labeled cRNA probe. Dopamine D₁ receptor mRNAs were differently increased according to the smoking and nicotine in the caudate-putamen (CPu), nucleus accumbens (NAc), and olfactory tubercle (OTu). Sections were made through 1.00 mm from the bregma and 10.00 mm from the interaural line. Bars represent 2 mm.

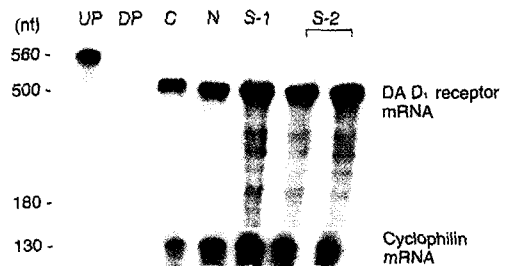


Fig. 3. Representative RPA showing the effect of smoking and nicotine on dopamine D₁ receptor (10 μ g of total RNA/lane) expression in caudate-putamen tissues. UP represents the incubated undigested rat dopamine D₁ receptor (560nt) and rat cyclophilin (180nt) cRNA probes. DP represents the ribonuclease-digested probes. The lanes labeled C (normal control), N (nicotine treatment), S 1 (smoking 10 min), and S 2 (smoking 1 hr) represent protected D₁ receptor (500nt) and cyclophilin (130nt) mRNA in the brain from smoking and nicotine treated animals. The autoradiogram was exposed for 16 hr.

틴과 간접흡연을 투여한 후 도파민 수용체 mRNA를 관찰한 결과 간접흡연군에서 더 선택적인 증가를 보였다 (Fig. 2, Fig. 3). 또한 번역전자현미경으로 도파민 수용체에 대한 세포소기관을 관찰한 결과 시냅스 후 외에 저장과립에서도 관찰되었다. 그렇지만 중독유발물질에 노출하였을 때에는 저장과립의 형태는 보이지 않았다 (Fig. 4).

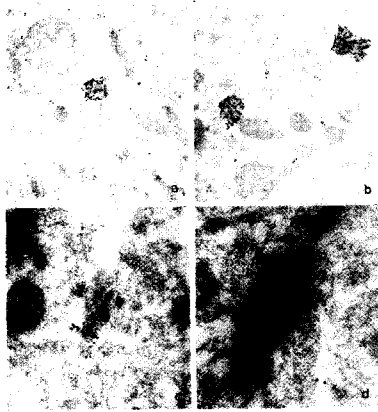


Fig. 4. Localization of dopamine D1 (a and C) and D2 (b and d) receptor by immuno gold electronmicroscopy. a, b, and c: normal control, c, nicotine treatment group.

일상생활에서 접하는 중독유발물질 피해는 태아에게는 더 심각하다. 임신부의 흡연은 태아에게 니코틴이 그대로 노출되어 태아 뇌의 발달에 영향을 미치는데, 카테콜아민의 발생을 억제시키며 (Navarro et al., 1988; Dewey et al., 1999; Muneoka et al., 1997; Oliff and Gallordo, 1999), 미성숙인 경우에 흡연은 카테콜아민성 전체 합성에 장애를 초래한다 (Suarez et al., 1990; Seidler et al., 1994; Sobrian et al., 1995). 특히 저산소증, 빈혈, 임신부의 식욕감퇴를 유발시키며, 분만 도중이나 분만 직후에 일어나는 sudden infant death syndrome (SIDS)의 태아 죽음의 원인이 되기도 하고 이 영향은 태어난 후에도 지속되어 성장의 지연, 비정상적인 행위를 유발한다 (Horgert et al., 1995; Slikker and Chang, 1998). 실제로 태아에게 니코틴과 코카인을 동시에 노출했을 때 니코틴이 코카인 보다 더 SIDS, 빈혈, 저산소증, 태아 뇌에서 신경전달물질 수용체의 비정상적 분화 및 성장을 초래한다 (Slotkin, 1998). 현재 알코올은 한 개인의 신경, 정신의학적 뿐만 아니라 사회적인 문제가 되고 있는데 미국 식품의약품청에 따르면 임신중의 음주는 임신부의 혈류 중의 알코올이 1분 안에 태아에 도달하여 24시간 동안 체내에 머무르게 된다. 임신부가 초기 및 중기 이후에 소량의 음주로도 체내에서는 빠르게 흡수되어 태아에게는 태아알코올 증후군을 일으켜 태어난 후에도 뇌 크기가 적어지는, 정신지체, 학습 부진아를 지속시킨다 (Noble and Paredes, 1993; Slikker and Chang, 1998).

Glutamate의 활성화는 약물중독자에게 중독을 끊게 하는데 도움을 줄 수 있다 (Wickelgren, 1998). 신경

세포를 흥분시키는 전달물질로는 glutamate가 대표적으로 이 물질에 의해 중독현상을 완화시키거나 촉진시킬 수 있다. 코카인, 암페타민 등을 처리한 흰쥐의 NAc지역이나 중독이 발생한 뇌 지역에서 glutamate 수용체 분자들이 증가되었다 (Pierce et al., 1996). Glutamate는 중독 약물에 의해 나타나는 많은 증상들을 매개하며 약물 중독 동안에 나타나는 학습, 기억들은 glutamate에 거의 대부분의 의존한다 (Grant et al., 1996).

2. GABA(γ -aminobutric acid)

GABA는 중추신경계에서 주요 억제성 신경전달물질로 작용하는데 glutamic acid에서 glutamic acid decarboxylase 작용에 의해 GABA를 생성한다. GABA는 대뇌피질, 소뇌에 고농도로 존재하고 그 외에 해마, 시상, 선조체, 후각망울, 연수에 분포하여 도파민 수용체에 비해 뇌의 전 영역에 분포하고 있다. GABA의 수용체는 GABA_A 수용체와 GABA_B 수용체로 나눈다. GABA_A 수용체는 즉각적인 억제성을, GABA_B 수용체는 반응이 느린 억제성을 지닌다. GABA_A 수용체는 ligand-gated ion 채널을 형성하여 이온성 수용기로 Cl 통로를 제어하는데, 세포내로 Cl이 유입되어 과분극이 일어나서 빠른 휴지기가 유발되면 즉각적인 억제성을 이끈다. 이 수용체에 GABA가 결합하며는 Cl 채널이 활성화되어 Cl의 유입 및 전도성이 증가하여 과분극이 일어난다. Benzodiazepine은 GABA 수용체에 직접 작용하거나 채널을 직접 개방하지 않고 GABA의 효율을 증대시키고 Cl 채널이 개방하는 횟수를 증가시킨다. GABA_B 수용체는 G-protein과 연결된 구조로 AC를 억제시켜 반응이 느린 억제성을 유도하는데 phospholipase A2를 자극하여 K⁺ 채널을 활성화시키며 척수 등에서 흥분성 시냅스의 GABA_B 수용체에 작용하여 칼슘이온의 유입을 감소시킨다 (Bernhard et al., 1998; Fritschy et al., 1999).

GABA_B 수용체는 최근 cloning 되었는데 (Bowery and Brown, 1997), 다시 GABA_{B1} 수용체와 GABA_{B2} 수용체 아형으로 cloning되어 (Kaupmann et al., 1998) 분자수준 및 세포 수준에서 GABA_B 수용체에 대한 분석이 가능하게 되었다 (Billinton et al., 1989; Bischoff et al., 1999; Durkin et al., 1999; Fritschy et al., 1999). 현재 GABA_B 수용체에 대한 촉진제는 muscimol과 baclofen이, 억제제로는 bicuculline과 phaclofen이 있으며 GABA_B 수용체의 이상 분비에 의해 간질, 발작을 유도함이 알려져 있다 (Bernhard et al., 1998). GABA_B 수용체의 조절이 간질 유발에

직접 관여하는데 간질 실험 모델에서 GABA_B 수용체가 비정상적인 증가를 보여 GABA_B 수용체가 간질 발작과 직접적인 영향을 미치는데 주로 뇌의 anterior ventral lateral thalamic nucleus (VL), nucleus reticularis thalami (NRT), nucleus reuniens (RE) 지역이 간질 조절에 직접 관여된 지역이다. GABA_B 수용체가 T-type 칼슘 채널과 연결 과분극 될 때 이들 지역의 신경세포가 T 채널에 직접 영향을 받아 간질을 유도한다. 뇌의 해마, amygdaloid에서는 spike가 일어나지 않았고 VL 지역은 motor cortex로 neural network가 형성되어 간질을 전파하며, NRT, RE 지역은 해마의 CA1과 NAc, subiculum으로 투사되는데 간질의 대부분은 이 투사에 문제가 생겨 발생된다. (Hosford et al., 1995).

코카인, 암페타민, 몰핀 외에 니코틴, 알코올 등의 중독성 약물에 의해서 신경세포의 활성도의 감소와 GABA와 glutamate의 분비의 활성도를 높인다 (Shoji et al., 1997). 태아의 신경계 분화 발달에 GABA는 시냅스 형성의 세포에 직접, 간접으로 억제성 인자로 작용한다 (Fritschy et al., 1999). 특히 20%가 임신중 알코올에 노출이 되는데 1000명 중 1명은 태아알코올증후군과 뇌 세포가 죽는 현상을 유발시킨다. 특히 임신 초기에 2주 간격으로 단 한 번 알코올에 노출되거나 임신 말기에 단 한번에 노출되어도 태아 알코올 증후군 외에 glutamate와 GABA 수용체에 영향을 미치게 된다 (Barinaga, 2000). 이를 치료하기 위해 수용체를 억제시키는 방법들이 연구되고 있는데 NMDA 수용체가 차단이 되면 소뇌를 비롯한 다른 뇌 부위의 신경세포가 죽거나 apoptosis를 일으켜 신경세포간의 연결이 끊어지게 된다. 항경련제인 barbiturates나 benzodiazepines을 처리하면 신경세포에 apoptosis를 일으키며 GABA 수용체가 활성화된다. 에탄올이 GABA 수용체를 활성화하거나 NMDA 수용체를 차단시키는 것과 같은 효과를 발휘한다. 알코올 노출 후 24시간 내에 대부분 신경세포는 죽게 되는데 알코올이 수용체를 자극하여 비정상적인 분비를 찾게 되는데 이 수용체를 차단할 수 있는 약물이 현재 필요하다 (Barinaga, 2000).

본 실험실에서 GABA_{B1}과 GABA_{B2} 수용체에 대한 뇌의 부위별 발현을 확인하였고 (Fig. 5), 니코틴 제제, 간접흡연, 알코올, 몰핀에 의한 변화는 실험중에 있다. 임신중 태아에게 알코올을 투여 한 후 GABA_{B1} 수용체를 관찰한 결과 부위별 비정상적 발현 이상을 보였다 (Fig. 6). 현재, 중독유발 물질에 의한 태아 중추 신경계에서의 이상 분화는 in vivo에 in vitro의 primary neuronal 배양과 organotypic 배양을 하고 있으며, 장차 이와 같은 기초를 토대로 관련되고 있는 질환을 효과적으로 제어하는 방법을 찾고자 계속 실험중에 있다.



Fig. 5. *In situ* hybridization analysis of GABA_{B1}-receptor (a, b, c, and d) and GABA_{B2}-receptor (e, f, g, and h) mRNA in rat brain. Tissue sections were hybridized to ³⁵S-labeled antisense probe. X-ray film of representation autoradiograms of coronal section. Gr; granula cell of olfactory bulb, Cox; cortex, Pir; piriform cortex, CA1, CA3; field of hippocampus, MH; medial habenula, Thal; thalamus, VTA; ventral tegmental area, GL; granular cell of cerebellum, PL; purkinje cell of cerebellum



Fig. 6. Film autoradiographs for GABA_{B1}-receptor mRNA in the sagittal section of whole embryos on GD15. a; control, b; smoking-treated rats.

■ 장래전망 ■

현재, GABAergic과 도파민 부족 및 과잉으로 인하여 초래되는 질병은, 전 세계적으로 오래 전부터 문

제가 되고 있는 파킨슨씨병, 정신분열증, 간질, 우울증을 포함하여 많은 질환이 있다. 이러한 질환의 치료방법은 현재 뚜렷한 치료방법이 없으며, 일부 치료방법은 증상치유에 국한되고 있다. 따라서, 중독유발물질에 대한 기본자료와 대처방안, 태아에서 유전적 기형의 산전진단의 의약품 개발 활용에 기초가 되도록 하며, 중독유발물질이 유발시킨 파킨슨씨병과 정신분열증, 간질, 우울증 등과 같은 정신병의 질병 이전 예방과 조기발견, 그 치료에 응용할 수 있다. 또한 뇌 질환뿐만 아니라 호흡기질환, 순환기질환, 생식기질환을 초기에 진단할 수 있어 그 예방적인 면에서 높은 가치를 부여하여 각종 중독유발물질을 효과적으로 제어시키는 방법의 기초 연구가 될 수 있을 것이다.

■참고문헌■

- Barinaga M. (2000). A new clue to How alcohol damages brains. *Science* 287. p47-48.
- Bear MF, Connors BW, and Paradiso MA. (1996). *Neuroscience* (Exploring the brain) p92-150.
- Bernhard B, Kaupmann K, and Bowery NG. (1998). GABA_B receptors: drugs meet clones. *Neurobiology*.8:345-50.
- Billinton A, Upton N, and Bowery NG. (1999). GABA_B receptor isoforms GBR1a and GBR1b, appear to be associated with pre-and post-synaptic elements respectively in rat and human cerebellum. *British Journal of Pharmacology*. 126:1387-92.
- Bischoff S, Sabine L, Nicole R, Valerie R, Shigemoto, and Kaupmann K. (1999). Spatial Distribution of GABA_BR1 Receptor mRNA and Binding Sites in the Rat Brain. *The Journal of Comparative Neurology*. 412:1-16.
- Bowery NG and Brown DA. (1997). The cloning of GABA_B receptors, *Nature*. 386(20). 223-224.
- Bunzow JR, Van Tol H, Grandy HM, David K, Albert P, Salon J, Christie M and Machida CA (1998). Cloning and expression of a rat D2 dopamine receptor cDNA. *Nature*. 336. p22-29.
- Dalack GW, Healy MD, Daniel J, and James H. (1998). Nicotine Dependence in Schizophrenia: Clinical Phenomena and Laboratory Findings. *Am F Psychiatry* 155:1490-1501.
- Dani JA and Heinemann S. (1996) Molecular and Cellular Aspects of Nicotine Abuse. *Neuron*. 16. 905-908.
- Deutch AY, Goldstein M, Baldino JrF and Roth RH. (1988). Telencephalic projections of the A3 dopamine cells group. *Ann. NY Acad. Sci.* 537:27.
- Dewey SL, Brokie FD, Gerasimov M, Horan B, Gardner EL and Ashby CR Jr. (1999). A pharmacologic strategy for the treatment of nicotine addiction. *Synapse*. 31(1):76-86.
- Durkin MN, Gunwaldsen CA, Borowsky B, Jones KA, and Branchky TA. (1999). *Molecular brain Research*. 71. 185-200
- Fritschy JM, Meskenaite V, Weinmann O, Honer M, Benke D and Mohler H. (1999). GABA_B-receptor splice variants GB1a and GB1b in rat brain: developmental regulation, cellular distribution and extrasynaptic localization. *European Journal of Neuroscience*. 11. p761-768.
- Giros B and Caron MC. (1993). Molecular characterization of the dopamine transporter. *TIPS*. 14:43.
- Glassman AH. (1993). Cigarette smoking: implications for psychiatric illness. *Am J Psychiatry*. 150(4):546-53.
- Goldstein M and Deutch AY. (1992). Dopaminergic mechanisms in the pathogenesis of schizophrenia. *FASEB J*. 6:2413.
- Grandy DK and Civelli O. (1992). G-protein-coupled receptors: the new dopamine receptor subtype. *Neurobiology*. 2:275.
- Grant S, London ED, Newlin DB, Villemagne VL, Liu X, Contoreggi C, Phillips RL, Kimes AS, and Margolin A. (1996). Activation of memory circuits during cue-elicited cocaine craving. *Proceedings of the National Academy of Sciences*. 93, 12040.
- Hames BD and Glover DM. (1999). *Neurotransmitter Release*. p145-207
- Horgert H, Hokfelt T, Hertzberg T and Lagercrantz H. (1995). Functional and developmental studies of the peripheral arterial chemoreceptors in rat: Effects of nicotine and possible relation to sudden infant death syndrome. *Proc Natl Acad Sci*. 92(16):7575-9.
- Hosford DA, Lin Fu-hsiung, Kraemer DL, Cao Z, Wang Y, and Wilsoh, jr, JT. (1995). Network of structures in which GABA_B receptors regulate absence Seizures in the Lethargic (1h/1h) mouse

- model, *J. Neuroscinence*. 15(11):7367-7376.
- Kalivas PW. (1993). Neurotransmitter regulation of dopamine neurons in the ventral tegumental area. *Brain Res. Review*. 18(75):21-25.
- Kandel D, Chen K, Warner LA, Kessler RC and Grant B. (1997). Prevalence and demographic correlates of symptoms of last year dependence on alcohol, nicotine, marijuana and cocaine in the U.S. population. *Drug Alcohol Depend*. 44:11.
- Kaupmann K, Malitschek B, Schuler V, Heid J, Froestl W, Beck P, Mosbacher J, Bischoff S, Kulid A, Shigemoto R, Karschim A, and Bettler B. (1998). GABA_B-receptor subtypes assemble into functional heteromeric complexes. *Nature*. 396(17):683-687.
- Kim MO, Lee YK, Choi WS, Kim JH, Hwang SK, Lee BJ, Kang SG, Kim KJ, and Baik SH. (1997). Prolonged ethanol intake increases D₂ dopamine receptor expression in the rat brain. *Mol Cells*. 7:682-687.
- Lversen LL. (1996). Harmful... to the brain. *Nature*. 382:206-207.
- Lieberman JA, Kinon BJ and Loebel AD. (1990). Dopaminergic mechanisms in idiopathic and drug induced psychoses. *Schiz. Bull*. 16:97-110.
- Missale C, Nash S, Russel R, Susan W, Jaber M, and Caron MG. (1998) Dopamine Receptors: *From Structure to Function*. *Physiology Review*. 78. p189-225.
- Miyata G, Meguid MM, Fetissov SO, Torelli GF, and Kim HJ. (1999). Nicotine's effect on hypothalamic neurotransmitters and appetite regulation. *Surgery*. 126(2):255-63.
- Mohammed Shoaib. (1998). Is dopamine important in nicotine dependence? *Physiology(Paris)*. 92:229-233.
- Muneoka K, Ogawa T, Kamei K, Muraoka S, Tomiyoshi R, Mimura Y, Kato H, Suzuki MR, and Takigawa M. (1997). Prenatal nicotine exposure affects the development of the central serotonergic system as well as the dopaminergic system in rat offspring: involvement of route of drug administrations. *Brain Res Dev Brain Res*. 18; 102(1):117-26.
- Navarro HA, Seidler FJ, Whitmore WL, and Slotkin TA. (1988). Prenatal exposure to nicotine via maternal infusions: effects on development of catecholamine systems. *J Pharmacol Exp Ther*. 244(3):940-4.
- Nisell M, Nomikos GG, and Svensson TH. (1995). Nicotine dependence, midbrain dopamine systems and psychiatric disorders. *Pharmacol toxicol*. 76(3):157-62.
- Noble EP and Paredes A. (1993). Recent development in alcoholism: molecular biology and behavior. *Recent Dev. Alcohol*. 11:345.
- Oliff HS and Gallardo KA. (1999). The effect of nicotine on developing brain catecholamine systems. *Front Biosci*. 4:D883-97.
- Pawlak R, Takada Y, Takahashi H, Urano T, Ihara H, Nagai N, and Takada A. (2000). Differential effects of nicotine against stress-induced changes in dopaminergic system in rat striatum and hippocampus. *Eur J Pharmacol*. 387:171.
- Picciotto MR, Zoli M, Rimondini R, Lena C, Marubio LM, Pich E, and Changeux JP. (1998). Acetylcholin receptors containing the beta2 subunit and the reinforcing properties of nicotine. *Nature*, 391(6663):173-177.
- Pierce RC, Bell K, Duffy P, and Kalivas PW. (1996). Repeated cocaine augments excitatory amino acid transmission in the nucleus accumbens only in rats having developed behavioral sensitization. *The Journal of Neuroscience*. 16: 1550-1558.
- Pomerleau OF. (1992). Nicotine and the central nervous system: biobehavioral effects of cigarette smoking. *Am J Med*. 93:2S.
- Pontieri, FE, Colangelo V, La Riccia M, Pozzilli C, Passarelli F, and Orzi F. (1994). Psychostimulant drugs increase glucose utilization in the shell of the rat nucleus accumbens. *Neuroreport* 5, p2561-564.
- Pontieri FE, Tanda G, and Di Chiara GP. (1995). Intravenous cocaine, morphine and amphetamine preferentially increase extracellular dopamine in the "shell" as compared with the "core" of the rat nucleus accumbens. *Proc. Natu. Acad. Sci. U.S.A* 92, 12304-1208.
- Salokangas RK, SaariJarvi S, Taiminen T, Lehto H, Ahola V, and Syvalahti E. (1997). Effect of smoking on neuroleptics in schizophrenia. *Schizophr Res*. 23:55.
- Schilstrom B, Svensson HM, Svensson TH, and

- Nomikos GG. (1998). Nicotine and food induced dopamine release in the nucleus accumbens of the rat: putative role of alpha 7 nicotinic receptors in the ventral tegmental area. *Neuroscience*. 85(4):1005-1009.
- Seeman P and Van Tol Hubert H. M. (1994). Dopamine receptor pharmacology. *TIPS* 15:264-270.
- Seidler FJ, Albright ES, Lappi SE, and Slotkin TA. (1994). In search of a mechanism for receptor-mediated neurobehavioral teratogenesis by nicotine: catecholamine release by nicotine in immature rat brain regions. *Brain Res Dev Brain Res*. 82(1-2):1-8.
- Self DW, Barnhart WJ, Lehman DA, and Nestler EJ. (1996). Opposite modulation of cocaine - seeking behavior by D₁ and D₂ like dopamine agonists. *Science*. 271:1586-1590.
- Shoji S, Simms D, McDaniel WC, and Gallagher JP. (1997). Chronic cocaine enhances gamma-aminobutyric acid and glutamate release by altering presynaptic and not postsynaptic GABA_B receptors within the rat dorsolateral septal nucleus. *Exp Ther* 280:129-137.
- Slikker W. and Chang LW. (1998). Handbook of developmental neurotoxicology. p567-615.
- Slotkin TA. (1998). Fetal nicotine or cocaine exposure: which one is worse? *J Pharmacol Exp Ther*. 285(3):931-45.
- Sobrian SK, Ali SF, Slikker W JR, and Holson RR. (1995). Interactive effects of prenatal cocaine and nicotine exposure on maternal toxicity, postnatal development and behavior in the rat. *Mol Neurobiol*. 11(1-3):121-43.
- Stolerman IP and Jarvis MJ. (1995). The scientific case that nicotine is addictive. *Psychopharmacology*. 117:2-10.
- Stolerman IP and Shoaib M. (1991). The neurology of tobacco addiction. *Trends Pharmacol Science*. 12(12):467-473.
- Suarez A, Rico F, Clavero-Nunez JA, and Garcia-Barreno P. (1990). Amniotic fluid catecholamine metabolites in maternal smoking. *Gynecol Obstet Invest*. 30(3):143-6.
- Takahashi. (1998). Effects of nicotine and footshock stress on dopamine release in the striatum and nucleus accumbens. *Brain Res Bull*. 45(2):157-162.
- Thomas J, Linssan M, Van Der Vusse GJ, Hirsch IS, Rosen P, Kammermeier H, and Fischer Y.(1995). Acute stimulation of glucose transport by histamine in cardiac microvascular endothelial cells. *Biochim Biophys Acta*. 1268(1):88-96.
- United States Dept Health and Human Services. (1998). The Health Consequences of smoking : Nicotine Addiction. Rep, Surgeon Gen. *Office on Smoking and Health(Government Printing Office, Waskington DC)*.
- Wickelgren I. Teaching the brain to take drugs. (1998). *Science*. 280. 2045-2046.
- Wonnacott, S. (1990). The paradox of nicotine acetylcholine receptor upregulation by nicotine. *Trends Pharmacol Sci*. 11, 216-218.
- Zhou QY, Grandy DK, Thambi L, Kushner JA, Van Tol HH, Cone R, Pribnow D, Salon J, Bunzow JR, and Civelli O. (1990). Cloning and expression of human and rat D1 dopamine receptors. *Nature*. 347:76-79.
- Zhou QY, Quaife CJ, and Palmiter RD. (1995). Targeted disruption of the tyrosine hydroxylase gene reveals that catecholamines are required for mouse fetal development. *Nature*. 374(6523):640-643.