

뇌신경발달의 신경생화학적 기초

NEUROCHEMICAL BASIS OF CEREBRAL DEVELOPMENT

김 봉 년* · 조 수 철*†

Boong Nyun Kim, M.D.* · Soo Churl Cho, M.D.*†

과거 10년간 신경생화학계의 정상발달에 대한 자료가 많이 축적되고 있으며, 새로운 이론 및 가설이 제창되고 있다. 이러한 발전의 배경에는 과거의 연구 방법론 보다 좀더 신뢰도와 타당도, 예민도와 특이도가 높아진 생화학적 방법론의 발달이 있다. 최근에는 분자생물학적인 방법론에 기반을 둔 연구가 획기적으로 늘고 있는 양상이어서, 좀 더 정교한 자료의 획득이 가능해 지고 있다.

소아정신장애, 특히 생물학적인 기반을 가진 장애들은 아마도 이들 신경생화학계의 개체발생상의 문제가 그 장애의 병태생리의 기저에 깔려 있을 것으로 생각되므로, 개체발달에 대한 연구를 통해 얻어지는 결과들이 앞으로 그 질환의 본체에 접근에 가는데 있어서 없어서는 안 될 귀중한 자료가 될 것이라는 데에는 이견의 여지가 없는 것 같다.

중심 단어 : 신경생화학적 발달 · 신경전달물질계.

서 론

신경생화학계의 발달은 바로 중추신경전달물질계의 발달로서 표현된다. 일반적으로 중추신경전달물질의 발달 과정에 대해 알아보면, 신경전달을 위한 생체화학적 기구의 발달은 기능적인 뇌의 신경회로 성숙과 강하게 연관되어 있다¹⁾. 신경전달계의 필수 요소인 합성효소(synthetic enzymes), 내인성 신경전달물질(endogenous neurotransmitters), 재흡과 과정(re-uptake processes), 수용체(receptors) 등은 모두 특정 신경계의 특정 생화학적 표식자(marker)로서 사용된다. 그런데 대개 이러한 표식자들이 나타나고, 증가되는 것은 신경계의 증식, 이주 등의 과정이 끝나고, 신경세포가 분화하는 시기와 일치하는 때가 많다. 명확한 일군의 신경 전달물질에 특이한 신경세포는 각기 다른 시간표에 따라 발달하는데, 이는 성숙 중인 뇌에서, 상대적인 외부 영향의 변화가능성과 그 이동 양상을 반영해 주게되는 것이다. 그러므로 신경전달물질의 개체발생에는 일정한 원칙이 추론될 수 있다. 즉 이는, 신경 전달 물질계의 발달과정은 예측할 수 있는 단계가 있고,

각 단계는 특정 시기에 활성화되며, 그 양상은 해부학적 영역에 특이하고, 기능적인 측면과 밀접한 관계가 있다는 것이다²⁾.

일반적으로 인간과 동물 연구에서 모두 카테콜아민(Norepinephrine, Dopamine), 인돌아민(Serotonin) 등 아민(amine)계의 축삭돌기(axon)가 가장 먼저 신경피질에 연결(innervation)됨이 증명되었다. 그 뒤 GABA신경 세포가 연결되기 시작하고, 마지막으로, 아세틸콜린 신경세포(acetylcholine neuron)가 나타나게 된다. 현재까지 알려져 있기로는 뇌간의 각종 신경전달물질계들은 그들의 표적인 대뇌피질보다 먼저 발달한다고 알려져 있으며 이들이 피질로 방사(projection)하는 것은 그 영역의 정상적인 발달을 위한 영양효과(trophic effect)를 갖는다고 알려져있다³⁾. 인간의 경우, 아민계 중에서도 epinephrine (E), norepinephrine (NE)계의 중추인 locus ceruleus는 제 1 삼분기 중간쯤 조직학적으로 나타나면서 동시에 생화학적 분화가 이루어져, 발달의 가장 초기에 생기며 발달초기 대뇌피질 형성의 '선구자적인 역할'을 한다고 한다. 재미있는 가설은 NE는 가장 먼저 발달하며, 각성, 공포 등 가장 기본적인 정서상태와 관계 있고, 진화계통

*서울대학교 의과대학 정신과학교실(소아-청소년분과) Division of Child & Adolescent Psychiatry, Department of Neuropsychiatry, College of Medicine, Seoul National University, Seoul

†교신저자 : 조수철, 110-744 서울 종로구 연건동 28 서울대학교 의과대학 정신과학교실(소아-청소년분과)

전화 : (02) 2072-3648 · 전송 : (02) 747-5774 · E-mail : soochurl@snu.ac.kr

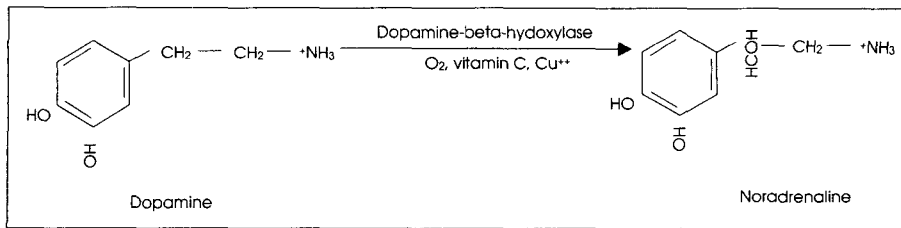


Fig. 1. 노어아드레날린의 생합성. 도파민을 전구체로 하여 dopamine beta-hydroxylase에 의해 생합성됨.

상 낮은 생물에서부터 있다는 것 등이 상호 연관되어 있는 사실이 아닐까 하는 것이다³⁾. serotonin(5-HT)계의 중추인 raphe nucleus는 NE계보다는 늦게 생기며 더 천천히 발달하나 피질의 발달에는 역시 필수적이다. dopamine(DA)계는 일사분기 말기에 substantia nigra를 중심으로 생기며 선조체(striatum)의 조직화에 기여하는 것 같다. 도파민 신경망(dopaminergic projection) 자체는 생후에도 계속 증가하여 인간과 백서에서 모두 사춘기 무렵에 최대라고 한다. 콜린계의 발달이 가장 늦다고 알려져 있는데, cholinergic reticular core의 가장 앞부분에 해당하며 Basal Nucleus of Meyert에서 변연계 및 해마로 가는데 NE나 serotonin보다 발달이 늦어서 설치류에서는 출생시까지 잘 발달 안되며 영장류에서도 생후 1년에 걸쳐 발달하는 것 같다고 알려져 있다⁴⁾.

비록 아직 완전하고 일관된 결과가 산출되지는 않고 있지만, 생물학적 장애에 기반을 두고 있다고 생각되는 거의 모든 정신과적인 장애들은 대부분 신경전달물질의 발달 과정 이상이 관계할 가능성이 높다. 그러므로, 신경전달물질계의 정상 발달에 대한 연구는 장애에 대한 연구를 하는 데 필수적인 준거틀(reference)을 제공한다는 점에서 의미가 깊다. 또한 이러한 연구과정에 부가적으로 장애의 병태생리를 규명하기 위한 연구의 일환으로, 동물연구를 통해 특정 신경세포에 악영향을 미치는 신경독소(neurotoxin)를 사용한 후의 이상 신경발달 연구도 신경 발달분야의 중요한 연구 영역이 될 수 있을 것이다. 이에 본 장에서는 주요 신경전달물질계, 즉 Epinephrine/Norepinephrine(E/NE)계, Dopamine(DA)계, Serotonin(5-HT)계, Acetylcholine(Ach)계의 정상 발달에 대한 과거부터 최근까지의 개체발생 연구들을 요약할 것이고, 이에 덧붙여 이상발달과정에 대한 간단한 언급을 하려한다.

에피네프린 및 노어에프네프린계 (E/NE system) (Fig. 1, 2)

신경전달물질의 발달에서 E/NE계가 가장 먼저 발달한다. 행동 및 진화상 증거로 각성, 공포의 가장 기본적인 정서가 NE와 관련이 있다는 것과 진화계통상 낮은 생물에서도 다른

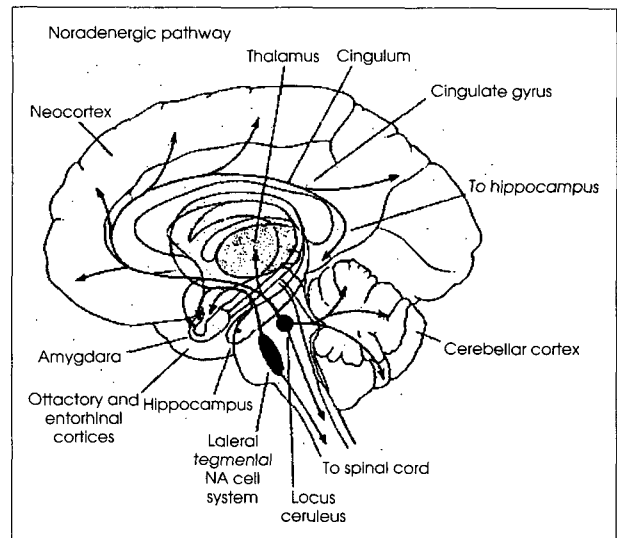


Fig. 2. 뇌내 노르아드레날린 신경의 분포.

시스템과는 달리 NE계는 잘 발달되어 있다는 사실 등에서 무언가 가장 기본적인 시스템이 아닐까 하는 생각을 하게 한다.

NE계에 대한 과거의 연구 결과, 동물 및 인체 연구에서 혈중 NE는 연령에 따라 증가하나, 뇌내의 함량은 감소하는 역현상을 보이고, 생성효소인 Tyrosine hydroxylase(TH)의 활성은 일관되지 않으나, dopamin beta hydroxylase(DBH)는 대개 나이에 따라 계속 증가하는 양상을 보인다. 대사효소인 MAO는 소아에서 청소년까지는 계속 증가되다가, 청소년기를 넘기고, 성인이 되면서 감소되기 시작한다. 대사물인 VMA는 소아에서 청소년까지는 증가하였고, MHPG는 일관성이 없는 결과를 보여 주었다.

비교적 최근의 연구들은 다양한 주제로 진행되고 있는데, 먼저, 뇌내 NE계 여러물질과 대사산물 및 수용체 농도에 관한 연구들이다. 동물(주로 백서)을 대상으로 한 카테콜아민의 뇌내 함량 변화에 대한 개체발생 연구에서⁵⁾, metencephalon, mesencephalon, diencephalon에서의 norepinephrine(NE), dopamine(DA), epinephrine(E)의 함량을 측정하였다. 이 연구의 결과에 따르면, NE의 경우엔 두 개의 최대값을 보이는 biphasic pattern의 변화 양상을 세 부위 모두에서 보였다. 즉, 후기 임신기에 한번 작은 최대값을 보이고, 다시 출

산 후 지속적인 증가세를 보이며, P18일에 최대값을 보이고, 이후 약간 감소하여, 계속 성인기 농도를 유지하였다. 비슷한 양상의 변화가 역시 mesencephalic, diencephalic DA 함량에서도 발견되었다. 반면에 E은 처음에는 NE와 DA에 비해 매우 낮은 농도로 존재하지만, 지속적으로 임신 17일부터 출생 후 18일 까지 증가하여, 성인기 함량에 도달하였다. 이 연구의 이러한 결과는 과거의 다른 연구방법론을 채용한 다른 연구들의 결과와도 일치하는 소견이었다.

다음은 이 계의 수용체의 개체 발생에 관한 연구이다. 동물실험에서 alpha 1-adrenoceptor의 자극에의해 많은 뇌영역에서 신호전달 과정의 일종인 phosphoinositide의 가수분해가 일어나므로, 뇌 발달 과정의 alpha-1-adrenoceptors의 기능적 변화를 연구하기 위해, Alpha 1-adrenoceptor의 숫자와 친화도를 알아보고, 동시에 [3H] inositol phosphates의 농도를 측정하였다. 수용체 숫자와 [3H] inositol phosphates의 농도 변화는 함께 일어나는데, 가장 큰 변화는 임신 7일에서 21일 사이에 발생하였다. 그러나 친화도에는 큰 변화가 없었다. 그러나 21일 이후에는 다소 감소하기 시작하여, 성인기로 이어졌다. alpha 2-와 beta-adrenoceptors의 발달 과정을 살펴보면, 태생기 21일부터, 두 효소 모두 뇌간에서 발견되었고, beta-receptors는 출생 후부터 주로, 뇌간에서 급속히 증가된 반면, alpha 2-adrenergic receptors는 점진적으로 신피질에서 증가되었다. 이러한 개체발생의 특이성으로 미루어 짐작하건데, alpha 2-adrenergic receptors는 noradrenergic 신경세포의 기능 조절과 관련이 있고, beta-adrenoceptors의 경우는 여러 뇌 부위에서의 adrenergic synapses형성 및 발달과 관련이 있을 것임을 암시한다고 할 수 있다⁶⁾.

Cyclic AMP는 세포내 신호전달계에 있어서, 가장 흔히 연구되는 대상이다. 이는 여러 신경전달물질에 의해 자극받은 생체 세포의 반응을 연구할 때에 그 양적 변화를 측정함으로써, 반응양상을 알아볼 수 있도록 해주는 marker로서의 역할을 한다. 몇편의 연구에서 norepinephrine(NE)을 발달중인 토끼에게 주입하였을 때, 발달단계에 따른 cyclic AMP의 뇌 피질내 함량 변화를 봄으로써, 해당 신경계의 기능적 발달 여부를 확인하였다. 그결과, 출생 2일전부터, 반응이 나타나기 시작하여, 출생 후 7일째에 최대 반응을 보였고, 이후, 2주간 점차적인 감소를 보여, 성인기 정도의 반응을 보이게 되었다⁷⁾.

다음은 NE계의 발달에 영향을 미치는 여러 외부 및 내부 요소에 관한 연구들이다. 흡연이 인체에 미치는 연구의 일환으로, 급-만성적인 nicotine 처치가 중추의 카테콜아민계에 어떤 영향을 주는지를 연구한 결과가 있다. 백서에게 만성적 nicotine 투입시에는 NE대사물의 일종인 MOPEG이 임신 18

일에 상승하고, 출생 15일에는 대조군에 비해 크게 감소하는 양상을 보여 주었고, NE와 dopamine모두, 성인기까지 증가하는 양상을 보여 주었다. 이러한 결과는 급성 혹은 만성적인 nicotine흡입이, 중추의 태아기 카테콜아민계에 영향을 주어, 항구적인 신경세포의 기능 상태를 변화시킬 수 있다는 것을 보여주는 실험이다. 이는 최근에 보고된 임신부의 흡연이 청소년기의 품행장애, 주의력결핍장애 등 카테콜아민 신경계의 이상과 관련된 장애를 유발한다는 임상적인 연구와 그 맥을 같이 하는 것으로 주목된다고 할 것이다⁸⁾. 만성적인 임신기 일산화탄소 노출 시에 소뇌에서의 NE발달 변화를 본 연구에서 소뇌에서는 NE농도와 전체 NE함량이 일산화탄소에 노출된 쥐에서, 일관되게 높게 나왔으며, 이러한 현상은 출생 2주부터 시작해서, 6주가 될 때까지도 계속되었다. 반면에 피질에서는 별로, 일산화탄소에 노출된 쥐에서도, 큰 증가를 보이지 않았다. 이러한 결과는 만성적으로 일산화탄소에 노출될 때, 가장 큰 발달 이상을 나타낼 수 있는 영역은 소뇌의 NE계라는 것을 반증하는 것이었다. 즉, 도시오염의 주된 요인인 대기 중 일산화탄소의 증가가 소뇌 발달에 특히 NE계의 발달에 영향을 줄 수 있음을 알 수 있다⁹⁾.

출생 전에 cocaine(CE)에 노출된 적이 있는 학령전기 아동의 주의력에 관한 연구에서도, NE계의 발달변화가 주된 관심사였다. 현재까지 가정되는 임신기 CE 노출과 주의력 조절기전사이의 관계에 관한 일련의 증거들은 다음과 같다. 1) 임신기 CE와 단가아민계의 이상 개체 발생사이의 관계에 관한 증거들 2) 동물 실험에서, 임신기 CE의 neurobehavioral effects로서, 일관되게 증명되는 새로운 것에 대한 반응성의 항진과, 스트레스 반응의 이상 등 과각성 및 파괴된 주의력 조절양상의 증거 3) 인간 유아에서 확인된 CE아동의 NE계의 기능적 이상의 증거 4) 임신기 CE에 노출된 유아와 학령전기 아동에서, 각성조절이상, 주의산만, 과활동성, 주의력 이상 등의 신경행동학적 증거들 등이다. 위와 같은 주장과 맥을 같이하는 것이 다음의 연구이다. 임신기의 쥐에 일정량의 치사량 이하 CE를 주입한 후, 출생한 영아 쥐에 대해 연구하였다. 전체적인 몸무게와 뇌의 각 부위 무게는 차이가 없었고, 전체 NE 함량도 별 차이가 없었다. 그러나, CE에 노출된 쥐는 심하게 항진된 NE 순환정도를 보여, 이 계가 과다 활성을 보이는 것을 확인 할 수 있었다. 이러한 효과는 NE계 신경의 접합부에서만 선택적인 것으로, DA계에는 아무런 영향이 없었다. 이러한 NE 순환정도에 대한 영향은 각 영역 신경세포의 복제/분화(replication/differentiation)의 시간표와 그대로 일치하였는데, 그 정도가 midbrain+brainstem>forebrain>cerebellum 순이었다¹⁰⁾.

도파민계(DA system) (Fig. 3, 4)

과거 동물 실험의 결과를 요약하면, 태아기 말기에 도파민은 성인기의 30%정도의 농도를 가지며, 성인기 농도에 도달하는 시기는 생후 60일 정도이고, 생성 효소의 활성화는 태아기 13~14일 즈음에 처음 나타나며, 합성효소인 TH가 성인기 활성화에 도달하는 것은 28~30일경, 대사효소는 45일경에 도달한다는 것 등이었다.

과거 연구들과 비교하여, 1990년대 이후의 최근 연구에서는 다양한 연구 방법론의 발달에 힘입어, 도파민 수용체의 아형 분류가 가능해 졌고, 유전자 및 그 전사체에 관한 연구가 가능해 지게 되어, 좀더 미세한 분야에 관한 연구가 활발해 졌다.

D1 도파민 수용체의 개체발생에 대해 살펴보면, D1의 활성화도가 G15일에 처음으로 발견되어, 18일까지 전체 선조체에 균질적으로 분포하는 양상을 띠다가, G19~20부터 P3일까지는 점차적으로, 비균질화되는 모습을 보인다. 이후 P2부터는 다시 성인기의 양상인 균질화된 분포를 다시 보이게 된다. 또한 *in situ hybridization*법으로 D1 messenger RNA (mRNA)의 발현양상을 보았을 때에도, 수용체의 변화와 유사한 양상을 보여 주는 것으로 확인되었다. 그리고, 도파민과 함께 분포되어있는 Substance P mRNA도 함께 발현되는 것으로 확인되었고, 출생 후 첫주동안에 성인기의 형태로까지 발현되는 것이 밝혀졌다¹¹⁾.

인간에서의 D1수용체의 개체 발생양상을 보고한 논문에서는 D1R mRNA, 단백질, 수용체 결합 부위는 처음으로 선조체 내에서 임신기(gestation : G)12주부터 발견되었고, 이즈음에 D1R mRNA가 선조체 신경세포안에 풍부해 지기 시작하였고, D1R 단백질활성과 D1R 결합부위도 비슷한 양상을 띄었다. 또한 인체에서는 임신기에는 D1R gene이 발현된 세포체 내에는 거의 항상 dynorphin mRNA가 함께 발견되었다. 그러나 출생시에는 D1R mRNA 발현 양상이 dynorphin mRNA 발현의 양상과는 크게 달라지는데, 그것은 dynorphin mRNA가 주로, 선조체소체(striosomes)에만 국한되는 데에 반하여, D1R mRNA는 전체 선조체 내로 확대되는 양상을

보인다. 이러한 결과는 기능적인 D1수용체가 임신기 12주 짜에 발현이 되고, 이와함께 높은 dynorphin mRNA와의 공동 발현 형태를 취하다가, 출생을 즈음해서는 이 둘의 발현에 분리가 일어난다는 것을 의미하는 것이다. 이러한 발현상의 차이는 이 시기에 무언가 신경해부학적, 신경화학적 변화가 있고, 이것이 출생이후 선조체 D1R의 작용 조절과 dynorphin gene 발현 조절 및 지정학적 특이성(topological specificity)에 관여할 것임을 시사하는 것이다¹²⁾. 뇌의 초기 발달 시기 동안의 D1수용체의 민감도가 항진되어있고, 이에 따른 신경내 신호전달 경로가 활성화되어 있다는 점은 성인기의 상태와 비교하여 평가할 때, 미성숙 뇌의 발달시기에 특히 선조체 발달에 있어서, D1 수용체 관련 신호전달체계가 신경 세포 내의 여러 유전자 발현 및 발달에 중요한 역할을 하고 있음을 암시하는 것일 수도 있겠다.

먼저 발달한 D1계가 세로토닌계의 활성화에 관여하는지를 알아본 연구에서¹³⁾, D1수용체에 대단히 특이적인 약물을 발달 중인 백서의 뇌에 투여하였을 때 지속적이고 유의미한 5-HT, 5-HIAA의 농도감소를 가져왔고, 그 정도는 발달 중인 뇌의 영역에 따라 차이가 있는 것으로 확인되었다. 이 연구 결과를 통해 발달시기 동안의 D1 수용체 자극이 해마에 연결된 5-HT 신경회로의 기능을 변화시킬 수 있다는 것을 알 수 있게 해주었고, 발달 과정에서도, 여러 신경전달물질 계가 상호 작용함을 알 수 있었다. 한편, 도파민계 신경의 세포체가 위치한 흑질의 발달에 관한 분자 해부학연구 결과를 보면, 태아 및 주산기 인간 대뇌에서, 임신 12주 짜부터, 도파민 합성 효소인 TH의 활성화도가 발견되어, 이때부터 도파민계 신경세포가 처음으로 나타나기 시작한다는 것을 알 수 있었고, 16주에는 흑질이 다른 뇌간의 영역과는 분명하게 구분되어 지는 양상을 보이기 시작했고, 19주부터는 도파민 신경 세포들이 흑질의 일부인 망상부(pars reticulata)로부터 분리되면서 흑질의 밀집부(pars compacta)와 복측계 영역(ventral tegmental area) 등을 폭넓게 형성하기 시작했다. 도파민 신경세포들은 점차 크기가 커지고, 가지가 넓어졌는데, 이런 형태 발달은 출생시까지 계속되었다. 한편, 임신 12주부터는 다양한 도파민 전달 표식자들이 출현하였고(즉, D2R mRNA, D2R 결합부위, 도파민 운반체 mRNA), 또한 이시기부터 D1R

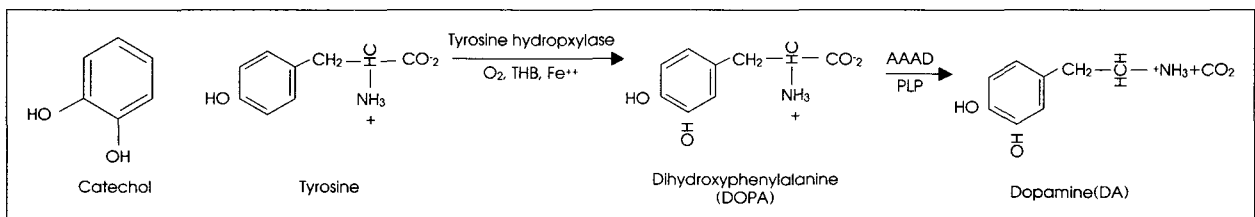


Fig. 3. 도파민의 생합성.

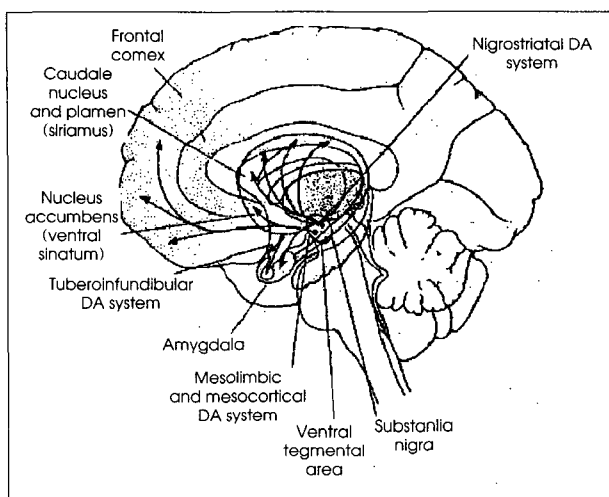


Fig. 4. 뇌내 도파민 신경의 분포.

활성도와 D1R 결합부위 역시 흑질의 망상부에 나타나기 시작하였다. 이 연구 결과는 임신 12주 경부터, D1R 유전자가 발현되기 시작하여 선조-흑질 신경망이 발달되기 시작한다는 것을 의미하는 것이고 또한 임신 12주가 도파민 신경전달의 주요 구성체를 만들기 위한 전사 활동이 시작되는 시기임을 의미하는 것이다.

인간에서의 D2수용체의 개체발생에 대해 알아보면, D2R mRNA와 D2R 결합부위는 모두 선조체에서 임신 12주부터 발견된다. 이때 D2R mRNA와 결합부위는 주로 조가비핵(putamen)에서 발견되며, 군집의 형태를 띠게 된다. 그러다가 점차적으로 다른 영역으로 확대되어, 16주에는 미상핵에서 20주부터는 복측 선조체(ventral striatum)까지 진하게 나타난다. 그러던 것이 출생기에는 D2R mRNA가 전체 영역에서 균질적으로 분포하게 되고, D2R 결합부위는 비균질적인 상태로 남아있게 된다¹⁴⁾. 임신 6주부터 20주까지의 D1과 D2 수용체의 개체발생을 인간의 뇌 영역에서 알아보고 그 의미 및 이상발달에 대해 알아보면,¹⁵⁾ 1) D1-과 D2 receptor가 처음으로 전뇌영역(Forebrain)에 나타나는 시기는 두 수용체 간에 차이가 있었다(D1R은 임신기 65일, D2R은 임신기 72일). 2) D1R과 D2R의 발달학적인 증가는 전뇌영역에서 관찰되었고, 이는 임신 제 2 기의 초반과 중반에서 나타났다. 3) 전두엽 피질에서의 수용체의 숫적인 증가는 D1R에서는 관찰되었으나, D2R에서는 관찰되지 않았다. 4) 몇몇 trisomy 18을 갖는 염색체 이상 아동들의 뇌에서는 D1수용체의 숫자를 나타내는 Bmax가 의미있게 증가되어 있었다. 위의 이러한 연구결과들은 과거 동물대상 연구와 일맥상통하는 것으로, 발달시기에 따라 다르게 나타나는 도파민 수용체 가계 발현의 영역별차이는 각각의 도파민 계가 정상적인 뇌 발달시기에 갖는 역할 분담들과 관련이 있을 것으로 생각된다. 그리고, 이

연구에서 처음 발견된 이상 염색체 아동의 도파민계 이상 발달 확인은 향후 연구해야 할 다른 이상 심리발달, 인지발달 연구에 어떤 제한점이 될 수 있을 것이라 생각한다.

전체적으로 개체발생기 동안의 D3 receptors의 지역적 분포는 성인기의 그것과 유사하였고, 성인기에 높은 농도로 존재하는 영역이 발달상에서도 출현이 빠른 영역이었다. 가장 먼저 나타나는 곳은 olfactory tubercle이었는데, 여기서는 출생시 이미 일부 D3R 단백질이 확인되었다. 다른 영역의 경우, 출생 후 4일(postnatal 4 : P4)에 nucleus accumbens에서, P8에 substantia nigra에서 P11에 medial mamillary nucleus와 anterior thalamic complex 등에서 발견되었다. 이러한 발현 순서와 성인기에서의 D3수용체 농도와는 직접적인 비례관계가 있었으나, 오직 한 영역인 두정엽 피질의 후측부위(dorso-lateral part)에서만은 그렇지 않았다. 여기서는 P6에서 P21시기 동안에만 순간적으로 발현되었을뿐, 그 이후로는 사라져, 성인기에는 전혀 발견되지 않았다. 이러한 발달 양상, 특히 순간적이고 일시적인 피질내에서의 발현은 아마도, 이 영역의 기능적 발달에 D3수용체가 관여함을 시사하는 것일 것이라 생각된다.

한편, 뇌의 개체발생과, 중추신경의 반응을 프로그래밍하는데 영향을 주는 것은 신경전달물질이외에 호르몬이 있다고 알려져 있고, 이 중에서 특히 스테로이드 호르몬은 지대한 영향을 미치는데, 최근 스테로이드 호르몬이 일부 도파민 수용체, 특히 D3R의 전사에 중요한 조절기능을 갖는 것으로 보고되었다. in situ hybridization으로, D1R, D2R, D3R mRNA와 스테로이드 수용체(Glucocorticoid receptor : GR)의 발현을 비교한 결과, D3R mRNA만이, 모든 임신기간에 걸쳐, GR의 발현과 함께 나타나고, 다른 종류의 수용체는 발현되지 않았다. 이는 아마도 GR이 직접적으로 D3수용체를 통해, 선조체의 발달 과정에 영향을 주는 것 같다는 결론을 유도하게 해주었다¹⁶⁾.

세로토닌계(5-HT system) (Fig. 5, 6)

5-HT계에 대한 과거 연구에서 동물실험을 통해서서는 뇌내의 5-HT 함량이 태아기 말기에 약 성인기의 50% 정도 되고, 성인기에 도달하는 시기는 생후 40일경이라는 것이 알려져 있고, 생성효소인 tryptophan hydroxylase의 활성도는 태아기 2주 정도에 나타나서, 성인기의 활성이 이루어지는 시기는 약 4주경이다. 분해 효소인 MAO의 활성은 약 태생기 2주에 나타나, 성인기 활성이 되는 시기는 약 생후 20일경이다.

최근의 연구자료를 종합할 때, 동물 실험으로 알아본 5-HT

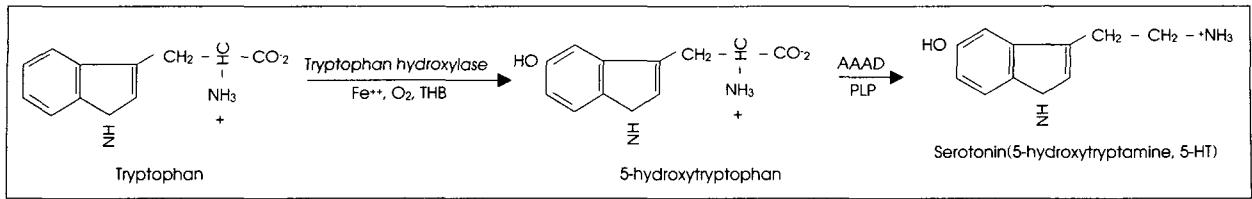


Fig. 5. 세로토닌의 생합성.

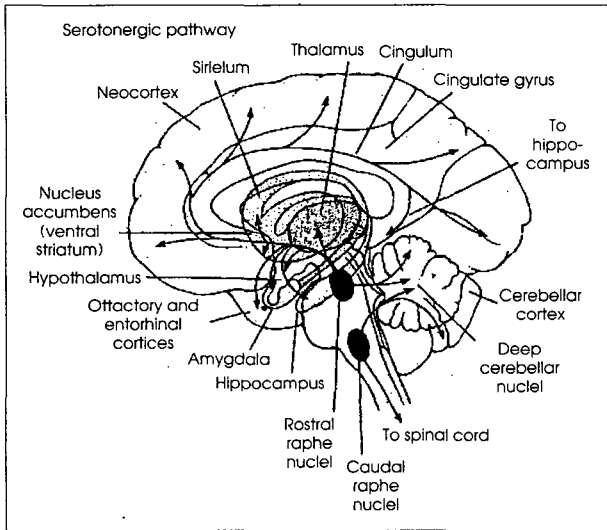


Fig. 6. 뇌내 세로토닌 신경의 분포.

계의 발달은 중추 신경의 발달 초기부터 나타나, 중추 신경 발달의 초기 신호(developmental signal)로서 작용할 지도 모른다는 것이다⁷⁾. 백서에서는 임신 11일부터 발달이 시작되었고, 생체 및 실험실적인 증거들은 봉선핵 세포(raphe neurons)와 그 신경 세포들의 분화에 관여함이 증명되어, 5-HT가 발달 중인 신경세포의 성장 및 분화, 접합부 형성 등에 있어 조직화 기능을 가지며, 중추신경계 발달에 중요한 영양인 자라는 주장이 타당성 있게 받아들여지고 있다. 이러한 초기 신경 발달에서의 역할로 인해 많은 학자들은 임신기 산모의 5-HT계 약물 복용이 태아의 신경계에 미칠 영향에 큰 관심을 갖게되었다.

최근 연구 결과들을 토대로 보면, 5-HT와 NE계가 DA계 보다는 일찍 발달하며, 발달과정에서, 5-HT계가 NE와 DA계 보다 임신 마지막 시기 및 출산 첫 달에 더 큰 변화를 보인다는 것을 알 수 있었다. 쥐의 전두-두정엽에서의 5-HT, NE, 5-HIAA level을 측정해본 결과 NE과는 달리 5-HT의 농도가 출산 후 첫 일주동안에 성인기의 농도보다 두배나 높은 상태로 증가됨을 알 수 있었다. 이는 5-HIAA 농도 증가와 함께 나타나, 5-HT 분비가 이시기에 그만큼 증가되어 있음을 나타내는 것이다. 또한 다른 연구에서도 이 시기에 5-HT 활성도를 보이는 신경세포의 과도 증식과 재흡수부 증

가가 보고되어, 이 시기의 전두엽 및 두정엽의 신경질 형태 형성에 중요한 역할을 담당함을 알 수 있다. 또한 일차 감각 영역에서의 발달 과정에서 일시적인 5-HT 신경 세포의 급속한 증가 현상이 관찰되었다¹⁸⁾. 이 역시 일차 감각 영역의 신경 발달에 5-HT 신경세포가 중요한 영양적 영향을 주며, 시상-피질연결(thalamocortical connections)에도 중요한 영향을 주고 있다는 증거를 제공해 주었다.

5-HT 수용체에 대한 연구로, LSD를 사용하여 수용체의 발달적 변화를 본 인체 연구에서 임신 중기부터 유아기까지의 변화를 관찰하였다. 그 결과 임신 2기에서 3기 사이에 가장 높은 수용체 결합 농도를 뇌간에서 보였고, 특히 두측 봉선핵(rostral raphe)에서 가장 높았다. 그 뒤, 점차적으로 유아기까지 감소되어 갔는데, 특히 심혈관계 및 통증계를 조절하는 신경핵에서의 감소가 가장 두드러졌다. 임신 2~3기에서의 5-HT 수용체의 큰 증가는 5-HT가 미성숙 뇌간의 발달에 기여함을 의미하며, 그 뒤의 유아기까지의 감소는 뇌간에 의해 조절되는 자율신경계에 대한 5-HT의 조절 작용과 관련이 있을 것으로 생각되었다¹⁹⁾.

이후, 다양한 수용체의 아형들에 대한 일련의 연구가 지속되고 있다.

5-HT₂ 수용체는 많은 정서-행동 및 생리적 과정에 연관된다고 알려져 왔으며 역시, 신경세포의 발달/분화와 관련이 있다고 알려져 왔다. 발달학적으로는 다른 수용체 아형에 비해서는 다소 늦게 발현되는데, 그래도 대부분 생후 초기에 일어났다. 이는 뇌발달 후기의 신경 분화에 관여할 것으로 생각된다. 또 다른 연구에서는 이 수용체의 발현에 있어서, 세 개의 뚜렷이 구분되는 시기로 나누어지는 것을 발견하였는데 그 시기는 시작기, 과발달기, 위축기 등으로 명명되었다. 처음 시작은 대개 발달학적으로 다소 늦은 시기인 태생기 후기 및 출산 초기에 나타나, 주산기에 본격적인 수용체 발현이 시작되다가, 출산 첫 2주동안 급속한 증가를 보이는 2기에 접어들어 갔다. 제 2기에는 특히 신경질에서, 최대치로 증가하면서 수용체의 과발현과 관련 신경세포의 증가된 농도 및 과활성화의 양상을 보여, 2주말에는 최대값을 나타내고 성인기보다도 훨씬 높은 농도를 보이게된다. 이후 3주 쯤에 접어들면서, 점차적인 감소양상을 보여, 약 4주 즈음에는 성인기정도

의 발현 양상을 보이게된다. 대부분의 5-HT₂ 수용체는 해당 지역의 신경 발달이 마무리된 후에 발현하기 시작하는 것으로 관찰되었는데, 이러한 발견으로 인해 이 수용체가, 중추 신경계의 초기 발달에 작용한다는 과거의 가설을 부정하게 하였다. 그러므로 초기 발달보다 성장이 마무리된 신경세포의 마지막 분화과정이나, 후기 성숙과정의 조절에 참여하는 것일지 모른다는 새로운 가설이 세워졌다²⁰⁾.

5-HT₃ 수용체는 유전자 분석을 통해 상이한 두개의 구조로 되어있다는 것이 밝혀졌다. 동일한 전사체에서 다른 재조합 과정을 거쳐 다소 짧은 형태인 5-HT₃ R-S(short form)과 긴 형태인 5-HT₃ R-L(long form)이 나타나는데, 성인기의 분포에서 보면, 대부분 짧은 형태이고, 긴 형태는 10%정도이며, 이 비율은 조직에 따라 차이가 없었다. 그러나, 이 두 형태의 수용체는 다른 발달 과정을 겪는 것으로 알려져 있으며, 대체적으로 이 수용체도 다소 늦은 발달을 보이는 것으로 알려져 있다.

5-HT₄ 수용체의 발달에 대해서 알아보면 임신기의 뇌에서는 뇌간에서만 아주 낮은 농도에서 발견되었는데, 임신 2~3주 내에 대부분의 영역에서 증가하였다. 이러한 다소 늦은 발달적 양상은 이 아형이 발달학적인 면에서는 별기여를 못한다는 것을 알 수 있게 하였다. 그리고 이 아형이 주로, 성인기 변연계에 존재한다함은 성인의 정서적 기능에 관여함을 알 수 있게 해 주었다. 또한 다른 연구에서는 발달학적으로 뇌 영역에 따라 뚜렷한 차이를 보여 주었는데, 신피질에서 5-HT₄ 수용체가 출산 2~3주 사이에 성인기의 농도에 도달하며, 매우 폭넓은 분포를 보이는데 반하여, 뇌간의 일부 영역(pons 등)에서는 출산 후 점차적인 농도의 감소를 보이고 담창구와 후측에서 일시적인 상승을 출산 2주에 보이다가 다시 감소하는 양상을 보였다²¹⁾.

5-HT₆ receptor는 많은 정형 및 비정형 항정신병 약물과 항우울제 및 에르고트 알칼로이드에 대한 친화도를 가지고 있으며, 이 수용체에 대한 자극이 adenylate cyclase 활성을 자극하는 것으로 알려져 있어, 여러 약물의 목표가 된다는 것이 확인되었다. 발달학적으로 이 수용체의 전사체는 임신 12일에 처음으로 높은 농도로 발견되었고, 17일에 약간 감소한 뒤, 이후 일정하게 높은 농도로 성인기까지 유지되었다. 5-HT₆ mRNA의 발현은 5-HT 신경세포체의 출현과 연관이 있었고, 이 수용체의 조기 발현과 cAMP와의 연관성은 초기 5-HT계 발달과의 관련성을 의미한다 하겠다²²⁾.

중추신경계 5-HT 신경말단의 자가 수용체로 생각되는 5-HT_{1B} receptor의 개체 발생에 대해 알아보면, 여러 뇌 부위를 동시에 검토한 결과, 수용체의 숫자 면에서, 발달 과정에서 큰 변화를 보이는 영역이 있었는데, 신피질, 해마, 선조체, 뇌

간 등 많은 영역이었다. 최대값은 약 출산 후 21일째에 신피질과 해마에서 측정되었고, 선조체에서는 28일이 되어서야 최대값에 다다랐다. 이 최대값은 선조체와 신피질 등에서 성인기의 약 8배이상 되는 정도였다. 이후 이들 부위에서는 나이 증가에 따라, 다소 감소되는 경향을 보였지만, 뇌간에서는 항상 높은 농도를, 소뇌에서는 항상 낮은 농도를 유지하여, 나이에 따른 변화가 가장 적었다. 수용체의 친화도는 나이에 따라 거의 변화가 없었다²³⁾.

신생아기에 있어서, 5-HT계에 대한 특이하게 작용하는 신경독소인 5, 7-DHT에 의한 손상의 영향을 알아보았다. 그 결과 5-HT 운반체 결합부위(transporter binding sites)에는 매우 심한 영향을 노출의 시간과 용량에 따라, 주입음에도 불구하고, 5-HT_{1A} 수용체에는 별 영향을 주지 못하였다. 그리고, 정상적인 이 수용체의 개체 발생과정인, 출산 후 처음 3주간의 지속적인 수용체 숫자의 증가에도, 이 신경독소는 별 영향을 주지 못하였다. 이러한 결과는 발달 과정에서 5-HT_{1A} 수용체와 5-HT 운반체결합부위가 서로 다른 가소성을 보인다는 것을 의미하는 것으로 뇌손상에 대해서 같은 계내에서도 반응차이를 보인다는 점을 시사한다는 점에서 흥미롭다²⁴⁾.

아세틸 콜린계(Ach system)(Fig. 7, 8)

쥐와 백서를 대상으로 한 동물 실험을 통해, Ach 신경지배의 개체발생에 관한 연구 내용을 종합해보면, Ach 신경이 기저전뇌(basal forebrain)에서 전두엽 피질, 두정엽 피질, 이상피질(piriform cortex) 등으로 분포해 가는 것을 Ach분해효소(Acetylcholine esterase ; AChE)를 사용한 조직세포염색법으로 알아본 결과, AChE에 염색되는 신경망은 점차적으로 깊은 피질하 백질부에서 점차 바깥쪽의 피질내로, 이동해 가는 것이 확인되어, 미측-두측 진행을 보이는 것으로 확인되었다. 대개 태생기에는 관찰이 되지 않다가, 출생 후 5일째 되었을 때, 피질하 백질에서, AChE로 염색된 신경줄기가 대뇌피질로, 들어가는 것이 관찰되었다. 이러한 AChE로 염색된 신경줄기의 숫자는 다음 2주 동안 획기적으로 증가하였다. 그 후 일반적으로, 전반적인 AChE 신경줄기의 분포양상은 변하지 않았지만, 염색이 계속 더 강해지고, 28일째에는 성인 뇌의 것과 차이가 없어질 정도로 진행됐다. AChE로 염색된 신경망의 시작과 발전은 각각의 피질부위에 따라서 차이가 있었지만, 대개는 뇌의 앞쪽 부위에서 뒤쪽으로 진행되는 양상이었고, 뇌의 안쪽에서 바깥쪽으로 진행되는 양상이었다. 그리고, 개체발생과정에서, 이러한 대뇌피질 내에서의 AChE 신경망의 변화 양상과 Ach생성효소인 choline acetyltransferase (ChAT)의 활성의 관계는 상관관계가 매우 높

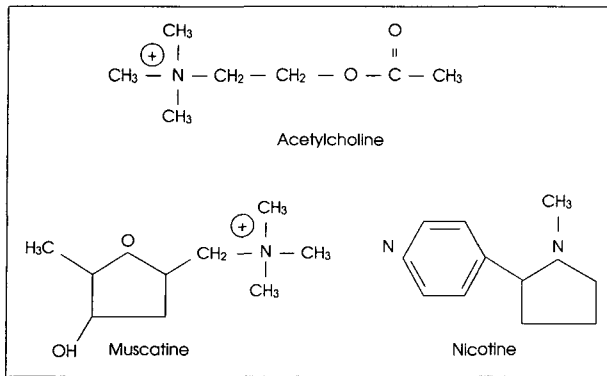


Fig. 7. 아세틸콜린 및 연관 물질의 구조.

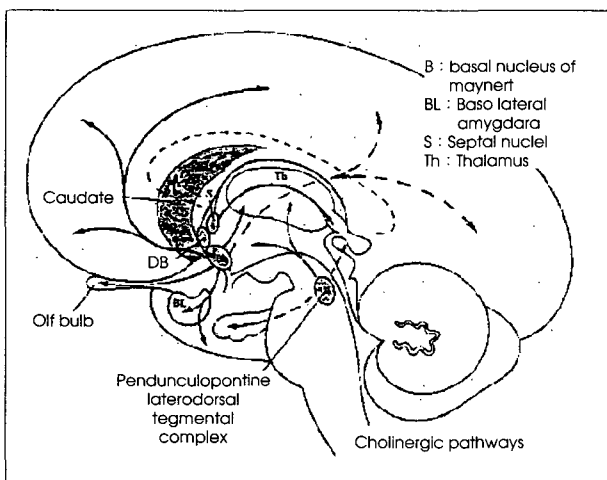


Fig. 8. 콜린계 신경세포의 뇌내 분포.

다는 결과도 확인되었다²⁵⁾. 연구 방법론을 약간달리하여 생성 효소인 ChAT의 monoclonal antibody로 관찰하여 보았을 때에도, 위와 같은 양상이 그대로 확인되었다²⁶⁾.

다음은 역시 동물과 인체를 대상으로 한 Ach 수용체에 관한 일련의 연구들이다. 두 개의 수용체 중 먼저, muscarinic 수용체에 관한 연구들을 살펴보았다. Muscarinic 수용체는 피질에서, 약 태생기 18일에 처음으로 나타났다. 그리고 신피질 내에서 최대 농도를 보이고, 성인과 같은 분포양상을 보이는 것은 약 출생 후 한달이 지났을 때였다. 반면에, 해마에서는 출생 후 2주만에, 성인의 분포양상과 같은 양상을 보였지만, 수용체 농도의 최대값은 4주가 되어서야 나타났다. 이상의 발달양상으로 보아 muscarinic Ach 수용체는 다른 Ach 표식자와 마찬가지로, 피질의 개체발생 후반기에 발달하는 것임을 알 수 있다²⁷⁾.

약물학적인 특성을 근거로 하여, muscarinic 수용체는 다시 두가지로 나누어진다. pirenzepine에 高(고)친화성을 보이는 것을 1형으로, 低(저)친화성을 보이는 것을 2형으로 나누는 것이 그것이다. 이 두 개의 아형에 대한 개체 발생과 분

포 양상을 알아본 연구들의 결과를 종합해 보면, M1 수용체는 출생 후 첫 일주일에 성인치의 30% 정도 되었고, 2주에 70%, 3주에 90%가 된 후, 4주 후에 성인기 정도의 농도가 된 반면, M2 수용체는 처음 출산 후 1주에서 6주 사이에 별로 의미 있는 변화를 보이지 않았다는 결과였다. 또한 발달에 따른 분포양상에서도 차이를 보여, M1-수용체는 백서 뇌의 전체 부위에 산포되어 분포되어 있는 양상을 보인 반면에, M2-수용체는 표피일부와 내피층 일부에만 집중적으로 분포되어 있는 양상을 보였다. 처음 출산 14일째에 M1과 M2-수용체의 구분이 처음으로 나타나게 되며, 이후, 성인기에, M1은 주로, 해마, 선조체에 분포하게 되고, M1 수용체의 개체 발생과정은 위에서 알아본 전체 muscarinic 수용체의 개체 발생과정의 동일한 반면, M2-아형은 주로 성인기의 소뇌와 뇌간하부에서 muscarinic 수용체(=mAChR)를 이루고 있었는데, 이 부위에서의 muscarinic 수용체 발달은 M2수용체의 발달과정과 거의 동일하였다. 그러므로 M1과 M2-수용체는 서로 다른 발달적 과정 및 분포를 보인다는 것을 알 수 있었다²⁸⁾. 인간에서의 발달과정을 알아보면, 극히 제한적이긴 하지만 발달양상이 동물연구의 내용과 유사하다²⁹⁾.

다음으로는 다른 종류인 nicotinic Ach 수용체(nAChR)의 개체 발생에 대한 연구이다. 여기에서, nAChR mRNA 발현을 쥐 뇌에서 알아보았다. 출산 전에는 주로 청반, 소뇌 일부, 몇몇 운동 및 감각 뇌간핵들 등에서 발현되었다. 주산기에 접어들면서는 미상해, 조가비핵, 전저뇌영역, 전두엽, 시각영역 피질, 해마의 CA3 영역 등에서 확인되었다. 이후 mAChR와 공동발현 양상을 보이기 시작하여, 이후 성인기까지 계속 이어지는데, 많은 뇌 영역으로 확대해 가는 양상을 보여 주었다. 이러한 양상은 전뇌영역의 Ach 세포들을 제외한 대부분의 뇌 영역에서 나타났다³⁰⁾.

발달과정에서 mRNA와 수용체 결합부위의 발현은 처음으로 출생 후 1일에 AChE에 의해 염색되는 시상-피질 연결의 마지막 부위의 바로 아래층에서 발견되었다. 발현의 시작은 시상에서 피질로 들어오는 신경세포의 발현 바로 다음 순서일 것으로 생각된다. 그 후 mRNA와 수용체 결합부위의 발현은 약 출생 후 1주에 최대값에 이르게 되고, 이후 감소하여, 2주경에 성인기 정도로 유지되기 시작한다. 출생 직전에 시상부 쪽에 어떤 신경 손상을 입히고, 관찰한 결과, 최대값이 나타나야 할 1주에도, 매우 감소된 mRNA의 발현을 보이는 것으로 관찰되어, 출생시의 시상 손상이 시상에서 피질로 들어오는 신경조직의 발달에 매우 좋지 않은 영향을 주는 것이 확인되었다. 이 결과는 nAChR이 주로, 체성감각 피질의 피질 신경세포에 위치하면서, 시상-피질(thalamocortical) 신경세포를 통해 대뇌 피질의 개체발생에 영향을 준다는 것을

알 수 있었고, 또한 피질 접합부 형성의 결정적인 시기에서 Ach 신경세포의 역할을 알 수 있도록 해주었다.

다음은 뇌내 Ach 생성 효소인 AChE의 개체 발생을 butyrylcholinesterase (BuChE)와 함께 알아보았다. 그 결과 AChE와 BuChE의 활성이 발달 단계에 따라, 그리고 뇌 영역에 따라 차이가 있음을 알게 되었다. 먼저, 특정 영역의 AChE 혹은 BuChE의 활성이 반드시 다른 지역의 같은 cholinesterase의 발달정도를 반영해 주지 못한다는 사실을 알게되었다. 두 번째로, 한 영역에서의 AChE 발달학적인 양상이 항상 같은 지역에서의 BuChE의 발달학적 양상을 예측하게 하지는 않는다는 것을 알게 해주었다. 전반적인 결과만을 요약하자면, 일반적으로, BuChE/AChE활성의 비율은 특정 지역이 성숙되어 가면서, 감소하였고 이것은 여러 동물에서도 같게 나왔다³¹⁾.

다음은 발달과정의 환경적 영향에 관한 연구들로서, 태생기 니코틴 노출이 중추 Ach 신경망 또는 신경회로에 어떤 영향을 주는지를 하는 연구이다. 과거부터, 알려지기를 니코틴은 Ach의 신경접합부 신호전달의 개체발생에 필요한 자연적인 발달학적인 신호들을 미성숙하고 준비가 되지 않은 상태에서 꾸며서 내보냄으로서, 신경행동학적 기형을 초래한다고 되어 있다. 그러므로 이 연구에서는 태생기동안 니코틴 노출(2mg/kg/day or 6mg/kg/day)이 선조체와 해마에서의 중추 Ach 신경회로의 개체 발생에 어떤 영향을 주는지를 알아 보았다. 전체적인 결과를 살펴보면 뇌의 각 영역별 무게, choline acetyltransferase (ChAT)의 활성등은 니코틴에 노출된 동물에서도 정상적이었다. 그러나, 위에서 알아본, 전접합부 고친화성 Ach 운반체결합부위(presynaptic high affinity Ach transporter sites)는 선조체와 해마 모두에서 크게 감소되어 있었다. 발달학적으로, 이상 현상은 크게 두개의 분명히 구분지어지는 시기를 가지는데, 첫째는 초기 신생아기로서, 이 시기에는 전접합부 고친화성 Ach 운반체결합부위가 일시적으로 과활성화되고, 과 발현되었다. 이 시기는 또한 급속한 접합부형성의 시기이므로, 신경자극활성이 과 전달되는 양상을 보인다고 할 수 있다. 이러한 연구 결과는 비록, 산모, 태아, 신생아의 중독 또는 발육이상의 분명한 양상을 유발하지 않는 낮은 농도의 태생기 니코틴 노출도 Ach 신경말단의 표식자나 신경기능을 지정하는 특정 유전자의 발현을 이상하게 만들 수 있다는 것을 증명해 주는 것이다. 해마와 선조체의 감수성을 비교해 보면, 본 연구에서는 선조체가 좀더 감수성이 높은 것으로 나왔다. 이 이유는 Ach 신경세포의 체세포 분열이 선조체에서는 임신기에 대부분 일어나는 반면, 해마에서는 출생 후 일어나기 때문인 것으로 생각된다. 그러므로 이러한 지역별 감수성의 차이는 유전자의 발현기 및 세포 발달의 중요시기의 손상이 보다 위험함을 암시하는 것이다³²⁾.

References

- 1) Johnston MV. Neurotransmitters and vulnerability of the developing brain. *Brain Dev* 1995;17:301-306.
- 2) 조수철. 신경전달물질계의 개체발생. 소아정신약물학 개정판, 서울대학교출판부;2000.
- 3) 강용구. 분자생물학적 뇌 발달. 대한소아청소년정신의학회 초록집;1998.
- 4) Coyl T. Biochemical development of the brain. (in) *Psychiatric pharmacosciences of children and adolescents*. 1st ed. (ed) Popper C. American Psychiatric Press, Washington DC;1987. p.1-26.
- 5) Pares-Herbute N, Tapia-Arancibia L, Astier H. Ontogeny of adenosine 3',5'-monophosphate metabolism in rabbit cerebral cortex. Development of responses to histamine, norepinephrine, adenosine, and glutamate. *Mol Cell Biochem* 1987;73:169-178.
- 6) Iushkova AA, Dygalo NN. Noradrenergic regulation of alpha 1-receptors during the postnatal development of the guinea pig. *Brain Res* 1987;429:67-74.
- 7) Shonk RF, Binder B, Rall TW. Neural input and the development of adrenergic intracellular signaling: neonatal denervation evokes neither receptor upregulation nor persistent supersensitivity of adenylate cyclase. *Brain Res Dev Brain Res* 1995;88:17-29.
- 8) Ribary U, Lichtensteiger W. Effects of acute and chronic prenatal nicotine treatment on central catecholamine systems of male and female rat fetuses and offspring. *J Pharmacol Exp Ther* 1989; 248:786-792.
- 9) Storm JE, Fechter LD. Alteration in the postnatal ontogeny of cerebellar norepinephrine content following chronic prenatal carbon monoxide. *J Neurochem* 1985;45:965-969.
- 10) Mayes LC, Grillon C, Granger R, Schottenfeld R. Regulation of arousal and attention in preschool children exposed to cocaine prenatally. *Ann NY Acad Sci* 1998;846:126-143.
- 11) Caille I, Bloch B, Begueret J, Le Moine C, Dumartin B. Ontogeny of the striatonigral system expressing the D1 dopamine receptor in rat. *Eur J Neurosci* 1995;7:714-722.
- 12) Brana C, Bloch B, Vital C, Carles D, Caron MG, Aubert I et al. Ontogeny of the striatal neurons expressing the D1 dopamine receptor in humans. *J Comp Neurol* 1996;370:23-34.
- 13) Sajani GG, Castro R, Abreu P. Pre/postnatal dopamine D1 receptor stimulation induces a differential reduction of serotonin levels in hippocampus and superior colliculus of puber rats. *Neurosci Lett* 1997;230:121-124.
- 14) Brana C, Bloch B, Pellevoisin C, Charron G, Aubert I. Ontogeny of the striatal neurons expressing the D2 dopamine receptor in humans: an in situ hybridization. *Brain Res Mol Brain Res* 1997;48:389-400.
- 15) Unis AS, Dorsa DM, Ha J, Robinette R, Roberson MD. Ontogeny of human brain dopamine receptors. I. Differential expression of [3H]-SCH23390 and [3H]-YM09151-2 specific binding. *Brain Res Dev Brain Res* 1998;106:109-117.

- 16) Diaz R, Fuxe K, Sokoloff P. Codistribution of the dopamine D3 receptor and glucocorticoid receptor mRNAs during striatal prenatal development in the rat. *Neurosci Lett* 1997;227:119-122.
- 17) Lauder JM. Ontogeny of the serotonergic system in the rat: serotonin as a developmental signal. *Ann NY Acad Sci* 1990; 660:297-313.
- 18) D'Amato RJ, Blue ME, Largent BL, Lynch DR. Ontogeny of the serotonergic projection to rat neocortex: transient expression of a dense innervation to primary sensory areas. *Proc Natl Acad Sci USA* 1987;84:4322-4326.
- 19) Zec N, Kinney HC, White WF, Panigrahy A, Filiano JJ. Developmental changes in [3H]lysergic acid diethylamide ([3H] LSD) binding to serotonin receptors in the human brainstem. *J Neuropathol Exp Neurol* 1996;55:114-126.
- 20) Miquel MC, el Mestikawy S, Hamon M, Nosjean A. Developmental regulation of 5-HT₂ and 5-HT_{1c} mRNA and receptor levels. on of cell types by immunocytochemistry. *Neuroscience* 1993;55:869-880.
- 21) Waeber C, Sebben M, Nieoullon A, Bockaert J. Developmental changes in the differential expression of two serotonin 5-HT₃ receptor splice variants in the rat. *J Neurochem* 1995;65:475-483.
- 22) Grimaldi B, Fillion G, Traiffort E, Ruat M. Characterization of 5-HT₆ receptor and expression of 5-HT₆ mRNA in the rat brain during ontogenetic development. *Naunyn Schmiedebergs Arch Pharmacol* 1998;357:393-400.
- 23) Pranzatelli MR, Galvan. Ontogeny of [125I]iodocyanopindolol-labelled 5-hydroxytryptamine_{1B}-binding sites in the rat CNS. *Neurosci Lett* 1994;167:166-170.
- 24) Pranzatelli MR. Dissociation of the plasticity of 5-HT_{1A} sites and 5-HT transporter sites. *Brain Res Dev Brain Res* 1991;58 (1): 51-58.
- 25) Kiss J, Patel AJ. Development of the cholinergic fibres innervating the cerebral cortex of the rat. *Int J Dev Neurosci* 1992;10: 153-170.
- 26) Schambra UB, Sulik KK, Petrusz P. Ontogeny of cholinergic neurons in the mouse forebrain. *J Comp Neurol* 1989;288:101-122.
- 27) Hohmann CF, Pert CC, Ebner FF. Ontogeny of cortical muscarinic receptor subtypes and muscarinic receptor-mediated responses in rat. *J Pharmacol Exp Ther* 1990;252:482-490.
- 28) Lee W, Nicklaus KJ, Manning DR, Wolfe BB. Ontogeny of muscarinic receptors in the rat brain with emphasis on the differentiation of M₁- and M₂-subtypes--semi-quantitative in vitro autoradiography. *Brain Res* 1987;420:302-312.
- 29) Gremo F, Palomba M, Marchisio AM, Marcello C. Heterogeneity of muscarinic cholinergic receptors in the developing human fetal brain: regional distribution and characterization. *J Comp Neurol* 1997;386:540-554.
- 30) Winzer-Serhan UH, Leslie FM. Regulation of alpha₇ nicotinic acetylcholine receptors in the developing rat somatosensory cortex by thalamocortical afferents. *J Neurosci* 1996;16:2956-2971.
- 31) Lassiter TL, Padilla S, Barone S Jr. Ontogenetic differences in the regional and cellular acetylcholinesterase and butyrylcholinesterase activity in the rat brain. *Brain Res Dev Brain Res* 1997; 105:109-123.
- 32) Zahalka EA, Seidler FJ, Lappi SE, McCook EC, Yanai J, Slotkin TA. Deficits in development of central cholinergic pathways caused by fetal nicotine exposure: differential effects on choline acetyltransferase activity and [3H]hemicholinium-3 binding. *Neurotoxicol Teratol* 1992;14:375-382.

NEUROCHEMICAL BASIS OF CEREBRAL DEVELOPMENT

Boong Nyun Kim, M.D., Soo Churl Cho, M.D.

*Division of Child & Adolescent Psychiatry, Department of Neuropsychiatry,
College of Medicine, Seoul National University, Seoul*

During the recent decade, the new data about normal neurochemical system development have been accumulated very much. Based on these new data, the up-to-date theory and hypothesis have been developed. These development of this field results from the technological/methodological development which increase the sensitivity, specificity and validity of neurochemical research. Especially, molecular technological development support the recent neurochemical development.

In this review article, the authors described the recent research findings in the field of normal neurochemical development of neurotransmitter system in animal and human.

Most of child psychiatric disorder, especially neuropsychiatric developmental disorders (ADHD, Autism, Tourette's disorder, MR etc) seem to have underlying neurochemical developmental problems in the pathophysiological basis. So, the data on the normal ontogeny of neurotransmitter system can be the most valuable resources for the research on the etiology of the diverse child psychiatric disorders.

KEY WORDS : Neurochemical development · Neurotransmitter system.