

Effect of Gamma-Aminobutyric Acid on the Gustatory Nucleus Tractus Solitarius in Rats

Mi-Won Kim¹, Ha-Ok Park, Mong-Sook Pahng, Sang-Won Park, Sun-Hun Kim, Ji-Yeon Jung, Yeon-Jin Jeong, and Won-Jae Kim*

Dental Science Research, ¹Medical School, School of Dentistry Chonnam National University, Gwangju 500-757, Korea

(Received August 18, 2005 ; Accepted September 21, 2005)

Gamma-aminobutyric acid (GABA) is known as an inhibitory neurotransmitter in the neurons of the central nervous system. However, its detailed action mechanisms in the rostral gustatory zone of the nucleus tractus solitarius (rNTS) have not been established. The present study was aimed to investigate the distribution, role and action mechanisms of GABA in rNTS. Membrane potentials were recorded by whole cell recordings in isolated brain slices of the rat medulla. Superfusion of GABA resulted in a concentration-dependent reduction in input resistance in the neurons in rNTS. The change in input resistance was accompanied by response to a depolarizing pulse were diminished by GABA. Superfusion of the slices with either GABA_A agonist, muscimol, GABA_B agonist, baclofen or GABA_C agonist, TACA, decreased input resistance and reduced the nerve activity in association with membrane hyperpolarization. It is suggested that inhibitory signals play a role in sensory processing by the rNTS, in that GABA actions occur through activation of GABA_A, GABA_B and GABA_C receptor. These results suggest that GABA has an inhibitory effect on the rNTS through an activation of GABA_A, GABA_B and GABA_C receptors and that the GABAergic inhibition probably plays an important role in sensory processing by the rNTS.

Keywords: GABA, gustatory nucleus tractus solitarius, sensory processing

*Corresponding author: Won-Jae Kim, D.D.S., Ph.D., Department of Oral Physiology, School of Dentistry Chonnam National University, 300 YongBong-Dong, Buk-Gu, Gwangju, 500-757, Korea. Tel.: +82-62-530-4881; Fax.: +82-62-530-4885, E-mail: wjkim@chonnam.ac.kr

서 론

미뢰(taste buds)로부터 전해진 미각신호는 안면신경, 설인신경, 미주신경의 미각신경가지를 통해 뇌간의 고속핵(nucleus tractus solitarius) 미각영역으로 들어간다(Whitehead, 1988). 이들 구심성 섬유는 geniculate, petrosal, nodose ganglia를 지나 연수(medulla)로 가서 고속핵로(solitary tract)를 형성하며 신경섬유들은 고속핵의 말단 영역에서 2차 미각신경세포와 신경연접을 이룬다. 고속핵로내 신경섬유들의 투사(projection)는 중첩되긴 하지만 혀와 구강의 신경 지배 위치와 같은 순서로 고속핵로에 들어온다. 즉 혀의 전방과 연구개에 위치한 미뢰를 지배하는 안면신경 섬유들은 미각고속핵로의 가장 문측(rostral portion)으로 들어간다. 혀의 후방에 있는 미뢰를 지배하는 설인신경 섬유들은 안면신경의 미부로 고속핵로에 들어가며 후두개(epiglottis)에 있는 미뢰를 지배하는 미주신경 섬유들은 더 미부로 들어간다(Mistretta and Hill, 1994).

고삭신경(chorda tympani)과 대표재추체신경(greater superficial petrosal nerve)으로부터 형성된 안면신경의 중추감각분지는 거의 전부 미각섬유(gustatory fiber)로 구성된다. 설인신경의 중추부는 미각섬유와 체성감각섬유(somatosensory fiber)로 되어 있다. 그러나 설인신경은 많은 미뢰를 지배하기 때문에 설인신경 투사에서 미각섬유의 수는 안면신경 투사보다 더 클 것으로 사료된다. 미주신경은 고속핵에 종말하는 가장 큰 신경이지만 단지 한 분지인 상후두신경(superior laryngeal nerve)이 상당수의 화학감각섬유(chemosensory fiber)를 갖는다(Hamilton, 1984; Bradley, 1995).

고속핵은 보통 2개의 기능대(functional zone)로 나뉜다.

즉 미각정보를 담당하는 문측대(rostral zone)와 연하, 호흡, 장운동, 심혈관 반사 등의 여러 기능에 관련된 미측대(caudal zone)이다. 이 두 기능대는 구조적 특성 및 신경전달 물질에 의해 구별된다. 고속핵의 미각영역은 외측부(lateral)와 내측부(medial)로 세분하여 나눈다. 내측부는 많은 무수신경 축삭과 외측부의 신경세포보다 더 큰 신경세포를 함유하고 있으며 3가지 유형의 신경세포가 있다. 연장신경세포(elongated neuron)는 능형세포체(fusi-form cell body)를 가지며 세포체의 양극에서 기시하여 상당히 멀리 미측과 문측으로 분지를 내는 2개의 일차 수상돌기(primary dendrite)를 가지고 있다. 다극 신경세포(multipolar neuron)는 큰 pyramidal soma를 가지며 여러 방향으로 나가는 3-4개의 일차 수상돌기를 갖는다. 세 번째 유형인 난형 신경세포(ovoid cell)는 3개 이상의 주 수상돌기를 갖는 작은 세포체를 가지며, 억제성 신경전달 물질인 gamma-aminobutyric acid (GABA)를 함유한 개재신경세포(interneuron)로 생각된다(Bradley, 1994; Du and Bradley, 1996).

고속핵 신경세포의 전기생리학적 연구는 세포의 기록법(extracellular recording)의 형태로 주로 이루어져 왔다. 미각자극용액으로 혀를 자극하는 동안 고속핵 미각신경 세포에서 세포의 기록법으로 관찰한 결과 이들 신경세포가 말초 신경반응의 특성을 그대로 반영하였다. 쥐의 고삭신경섬유에 대한 가장 효과적인 자극제는 NaCl, HCl, sucrose인데 고속핵내 고삭신경 투사영역의 이차 신경세포(second order neuron)에서도 NaCl과 HCl이 가장 효과적인 자극제였다. 말초신경 섬유와 이차 신경세포에서 기록한 반응의 차이는 이차신경세포가 말초섬유보다 더 많은 자발 활성(spontaneous activity)과 반응빈도로 감수영역(receptive field)의 자극에 반응하는 것이다. 또한 이차 미각신경세포의 감수영역은 구심성 미각섬유의 것보다 더 넓은 것으로 알려져 있다(Doetsch, 1970; Vogt and Mistretta, 1990).

근래에 적출 뇌절편 표본(in vitro brain slice preparation)을 이용한 세포내 기록법(intracellular recording)이 가능하게 되어 막의 특성과 세포의 유형 및 신경전달물질에 관한 연구들이 진행되고 있다. 고속핵 미각신경세포에 대한 whole-cell recording을 통한 연구에서 전기생리학적으로 4가지 유형의 신경세포가 있음이 보고되었다. 즉, 신경세포의 막을 과분극시킨 후 탈분극시키면 불규칙적으로 반복되는 신경 활성을 보이거나(I형), 첫 번째 활동전위가 지연되어 나타나거나 활동전위 사이의 첫 번째 간격이 큰 것(II형), 과분극이 신경 활성에 별 영향을 미치지 않거나(III형), 활동전위의 길이가 짧은 양상(IV)을 보인다(Bradley 와 Sweazey, 1992).

흰쥐의 중추신경계에서 GABA는 억제성 신경전달물질로 작용하며, 중추 미각계의 신호전달을 억제하는 중요한 역할을 한다는 보고가 있다(King 등 1993). GABA는 3

개의 GABA receptor 즉 GABA_A, GABA_B, GABA_C receptor를 활성화시켜 억제 효과를 보이는 것으로 알려져 있다(Chebib 등, 1997; Euler와 Wassle, 1998; Gasparly 등, 1998). GABA_A receptor는 ligand-gated Cl⁻ channel이며 alkaloid인 bicuculline에 의해 억제된다(Johnston, 1996a). GABA_B receptor는 second messenger system과 G-protein을 통한 Ca²⁺, K⁺ channel과 관련되어 있다. 이 receptor는 bicuculline에 의해 억제되지 않고 baclofen에 의해 활성화되면 baclofen 유사 체인 phaclofen과 sclofen에 의해 억제된다. 이들 receptor는 metabotropic glutamate receptor와 구조적 유사성을 갖는다 (Kerr and Ong, 1995). GABA_C receptor는 bicuculline에는 반응을 보이지 않으면서 신경활동에 대해 억제 효과를 갖는 cis-4-aminocrotonic acid (CACA)등의 형태적으로 제한된 CABA 유사체가 쥐의 소뇌막(cerebellar membrane)에서 [³H](-)-baclofen 결합부위에 친화성을 보이지 않는 것으로부터 처음 알려졌다 (Drew 등, 1984). GABA_C receptor는 비교적 단순한 ligand-gated Cl⁻ channel로 여겨지고 있다 (Johnston, 1996b)

이상과 같은 중추신경계의 일부와 망막에서 GABA의 효과가 연구되고 있으나 고속핵 미각신경세포에서는 GABA의 세부적인 작용기전이 잘 알려져 있지 않으며, GABA receptor 아유형의 역할 또한 밝혀지지 않고 있다. 저자는 고속핵 미각영역에서의 GABA 작용기전을 밝히고자 고속핵 미각영역 신경세포에서 GABA_A receptor agonist인 muscimol, GABA_B receptor agonist인 baclofen, GABA_C receptor agonist인 trans-4-aminocrotonic acid (TACA)를 투여하며 이에 대한 전기생리학적인 반응을 뇌간절편에서 whole cell patch recording 방법으로 조사하였다.

실험재료 및 방법

실험 재료

생후 10-17일의 Sprague-Dawley 흰쥐 (100-200 g)를 사용하여 뇌간의 절편을 만들었다(Bradley와 Sweazey, 1992). Pentobarbital (50 mg/kg)을 복강내 주사하여 동물을 마취시키고 빨리 뇌간을 떼어낸 다음 95% O₂, 5% CO₂ 혼합가스가 투여되고 있는 4°C의 인공 뇌척수액에 2분간 담근 후 조직을 꺼내어 특수접착제를 사용하여 조직절단기에 고정시켰다.

조직을 300 μm 두께로 고속핵 미각영역이 포함되도록 현미경하에서 수평으로 절단하였다. 절단된 조직절편은 실온에서 95% O₂, 5% CO₂ 혼합가스가 투여되는 인공 뇌척수액 속에 적어도 1시간 이상 담가둔 후 조직절편을 끝이 넓고 둥근 pipette을 사용하여 recording chamber로 옮기고 nylon mesh 조각으로 고정시켰다. 조직절편은

실온으로 유지시키고, 95% O₂, 5% CO₂ 혼합가스가 투여되는 인공 뇌척수액을 1.5-2.0 ml/min의 속도로 흐르게 하였다. 인공 뇌척수액의 성분은 NaCl 124, KCl 5, CaCl₂ 2.5, MgSO₄ 1.3, NaHCO₃ 26, KH₂PO₄ 1.25, glucose 25 mM이며 95% 산소와 5% 탄산가스를 주어 pH 7.4를 유지시켰다.

신경생리학적 방법

Blanton 등 (1989)이 기술한 whole cell recording 방법을 사용하였다. Petri dish에 뇌간조직절편을 두고 95% O₂, 5% CO₂ 혼합가스가 투여되는 인공 뇌척수액이 흐르게 하였다. Micromanipulator에 electrode holder를 연결하고 조직절편 아래에서 fiber optic illuminator를 비추면서 patch electrode를 조직절편의 고속핵 상부에 위치시켰다(Fig. 1). Electrode holder에 polyethylene tube로 연결된 10 cc 주사기를 사용하여 recording pipette 끝에 양압을 주면서 electrode pipette tip을 현미경하에서 micromanipulator를 사용하여 조직내로 삽입하였다. -100 pA의 전류 자극을 주면서 조직내로 전극을 삽입하다가 전압이 약간 떨어지는 세포 가까이에서 주사기를 통해 음압을 조금 주면 세포와 전극 pipette 사이에 gigaohm seal을 형성하게 된다. 그런 다음 음압을 조금 더 주어 membrane patch를 rupture 시키고 whole-cell recording

을 시작하였다.

Patch electrode는 2단계 electrode puller (Narishige PP83)를 이용하여 외경이 1.5 mm인 borosilicate filament glass로부터 만들었다. electrode는 tip resistance가 5-8 MΩ (bubble number 5.8~6.2)인 것을 사용하였다. electrode에 채우는 용액의 성분은 K-gluconate 130, HEPES 10, EGTA 10, MgCl₂ 1, CaCl₂ 1, ATP 2 mM이며 신선한 용액을 사용하고 pH 7.4를 맞추기 위해 KOH를 이용하였다. Reference electrode는 Ag-AgCl wire로 세포외액에 연결시켰다.

자료 분석

Gigaohm seal이 형성되면 Axoclamp 2B amplifier의 current clamp mode를 이용하여 전류자극을 주었다. 100 ms 간 주입되는 -100 pA의 hyperpolarizing current pulse를 실험기간동안 계속 지속시켜 신경세포의 input resistance를 조사하고 pen recorder에 기록하였다. 신경세포의 전기생리학적 특성을 관찰하기 위해 -100 pA 부터 125 pA의 depolarizing current pulse까지 25 pA의 간격으로 10번의 전류 자극을 150 ms 동안씩 주입하였다. 신경세포의 전기생리학적 특성은 pCLAMP software (Axon Instrument)를 이용하여 기록하였다. 전기생리학적 특성으로 안정막 전위(resting membrane potential), input resistance, membrane time constant, 활동전위의 크기, 활동전위의 기간, 활동전위의 상행 및 하행 경사도, 활동전위의 빈도 등을 관찰하였다. 안정막 전위가 -45 mV보다 더 음전위를 띠고, 활동전위는 overshoot이며 input resistance는 -100 pA에 대하여 100 MΩ 이상인 신경세포의 자료를 이용하였다.

고속핵 미각영역 신경세포에서 억제성 신경전달물질의 역할을 규명하기 위해 인공뇌척수액을 사용하여 muscimol (10⁻⁴M), baclofen (10⁻⁴M) trans-4-aminocrotonic acid (TACA, 10⁻⁴M)를 만들고 산소를 투여하였다(Zang 등, 1997; Akasu 등, 1999; Kim 등, 1990). 신경세포의 반응을 조사하기 위해 준비한 용액을 조직 절편의 NTS에 30초간 투여하고 상기한 방법과 같이 -100 pA부터 125 pA까지의 전류 자극을 25 pA의 간격으로 150 ms 씩 주입하였다. 인공 뇌척수액만 투여한 경우와 억제성 및 흥분성 물질을 주었을 때의 신경세포의 전기생리학적 특성을 비교하여 신경세포의 반응효과의 변화를 분석하였다.

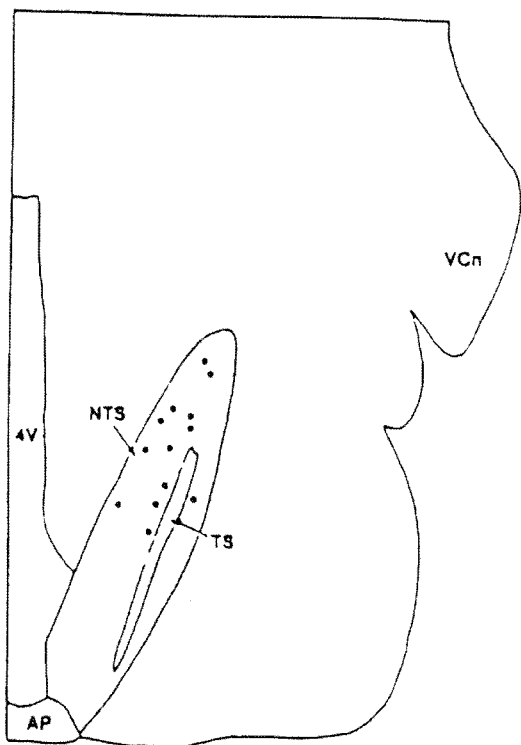


Fig. 1. Schematic diagram of the locations of neurons of rostral NTS studied in this study (AP, area postrema; 4V, fourth ventricle; NTS, nucleus tractus solitarius; TS, tractus solitarius; VCn, Ventral cochlear nucleus).

결 과

신경생리학적 막반응

흰쥐 15마리로부터 15개의 뇌절편을 만들고 15개의 고속핵 미각 신경세포에서 whole cell recording을 시도하였다. 자료로 사용된 신경세포는 안정막 전위가 -40 mV 이

상으로 안정되어 있으며 spike overshoot이 적어도 10 mV 이상인 것으로 하였다. 평균 안정막 전위는 -50 mV 였으며 활동전위의 크기는 50~90 mV 범위였고 활동전위 크기의 절반에 이르기까지 걸리는 시간은 평균 1.4 msec였다. -100 pA의 과분극 전류에 대한 100 ms 때의 반응으로 기록한 input resistance는 60~150 MΩ 범위였다(Fig. 2).

GABA에 대한 막반응

고속해 미각 신경세포에 10⁻³ M GABA를 투여했을 때 input resistance가 모든 신경세포의 80%에서 감소되었다. 10⁻³-10⁻⁵ M 농도의 GABA를 투여한 결과 막저항 감소 및 막의 과분극을 일으켰다. -100 pA부터 125 pA까지 25 pA씩 10단계의 전류를 GABA 투여 전과 후에 보인 막의 반응을 나타내고 있다(Fig. 3). 또한 GABA로 인한 막저항의 감소는 농도에 의존하여 나타났다 (Fig. 4). 신경세포의 GABA로 인한 막저항의 감소에 대한 농도-반응 곡선 (concentration-response curve)은 Fig. 5에 제시하였다 (n=15). 막저항은 GABA 투여 3~5분 후에 정상으로 되돌아 왔다.

GABA 수용체들의 agonist와 antagonist에 대한 막반응
GABA가 중추신경계에서 활성화시키는 것으로 알려진

GABA_A, GABA_B, GABA_C 등 3개의 수용체가 고속해 미각영역에서 신경흥분성을 조절하는지 알아보기 위해 각 수용체의 agonist를 투여하고 일정하게 주입되는 -100 pA의 과분극 전류자극에 대한 반응의 변화를 기록하였다. GABA_A receptor agonist인 muscimol (10⁻⁵ M)과 GABA_B receptor agonist인 baclofen (10⁻⁴ M) 및 GABA_C receptor gaonist인 TACA (10⁻⁴ M)을 각각 투여한 결과

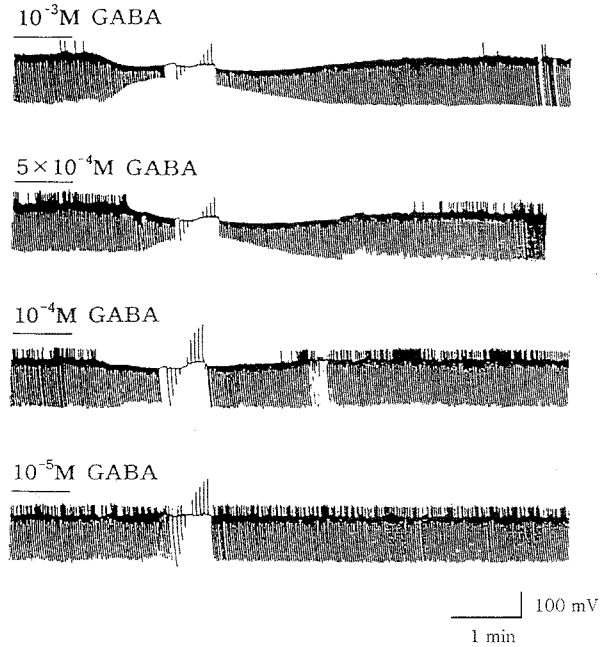


Fig. 4. Membrane responses of gustatory NTS neuron to constant current hyperpolarizing (-100 pA) pulses applied through the patch electrode during superfusion of different concentration of GABA.

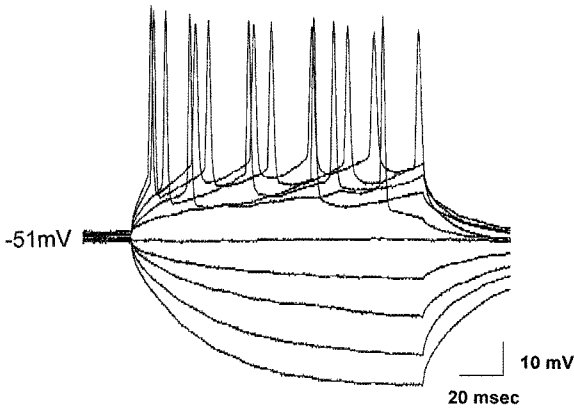


Fig. 2. Membrane responses of gustatory NTS neuron to a series of hyperpolarizing and depolarizing currents from -100 to 125 pA.

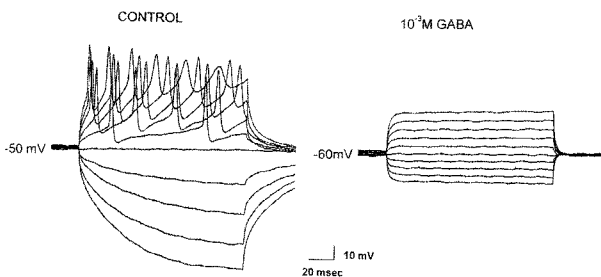


Fig. 3. Whole cell recording from a NST neuron to a series of hyperpolarizing and depolarizing currents before and after application of 10⁻³ M GABA.

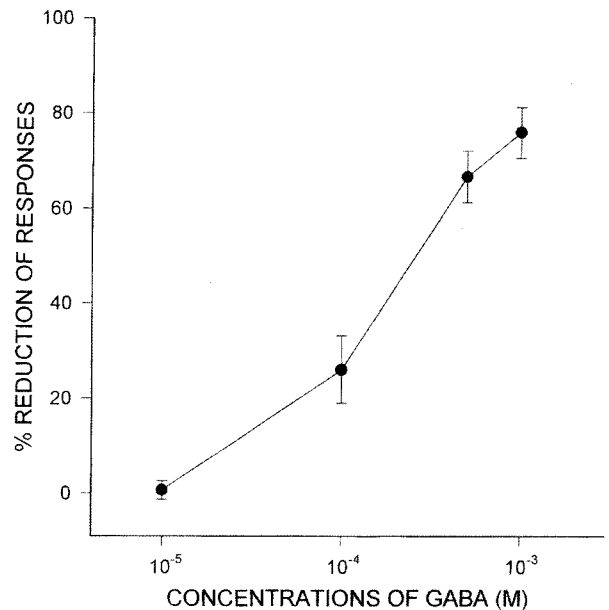


Fig. 5. Concentration-response curve of % reduction in input resistance to concentrations of GABA.

대부분의 신경세포에서 막저항 감소 및 막의 과분극을 일으켰다 (Fig. 6). Muscimol 과 baclofen 및 TACA에 대한 막의 반응을 그림으로 표시하였다 (Fig. 7, 8, 9). 대부분의 고속핵 미각신경원에서 muscimol과 TACA에 대

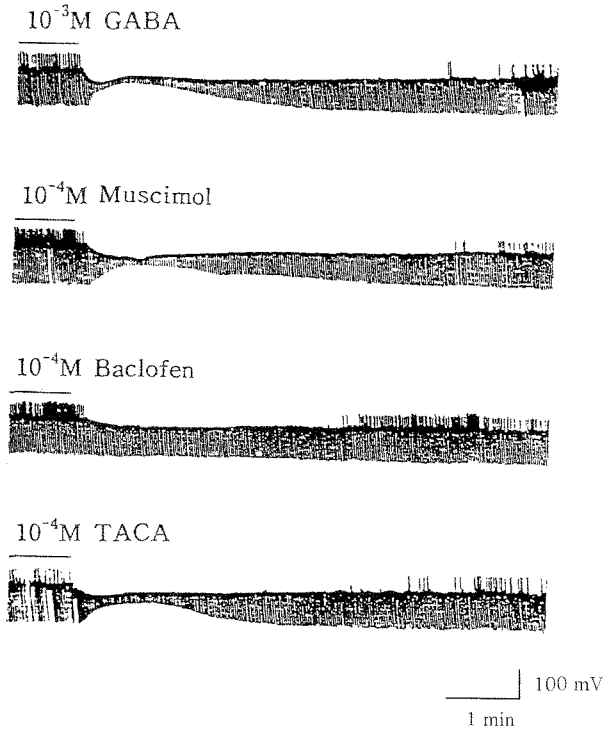


Fig. 6. Rostral NTS neuronal responses to a constant current -100 pA hyperpolarizing pulses applied through the patch electrode with superfusion of GABA and GABA receptor agonists.

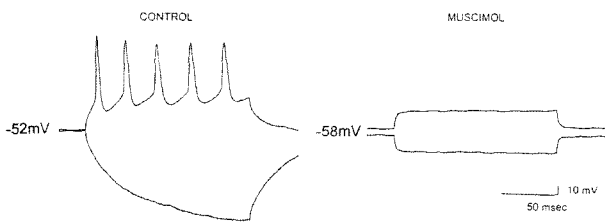


Fig. 7. Membrane responses of a neuron in rNTS to a depolarizing and a hyperpolarizing current pulse before and after the application of 10^{-4} M GABA_A receptor agonist, muscimol.

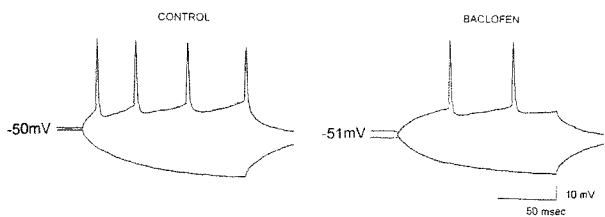


Fig. 8. Membrane responses of a neuron in rNTS to a depolarizing and a hyperpolarizing current pulse before and after the application of 10^{-4} M GABA_B receptor agonist, baclofen.

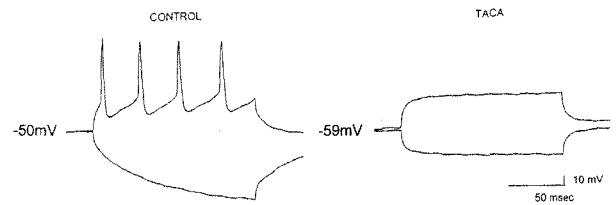


Fig. 9. Membrane responses of a neuron in rNTS to a depolarizing and a hyperpolarizing current pulse before and after the application of 10^{-4} M GABA_c receptor agonist, TACA.

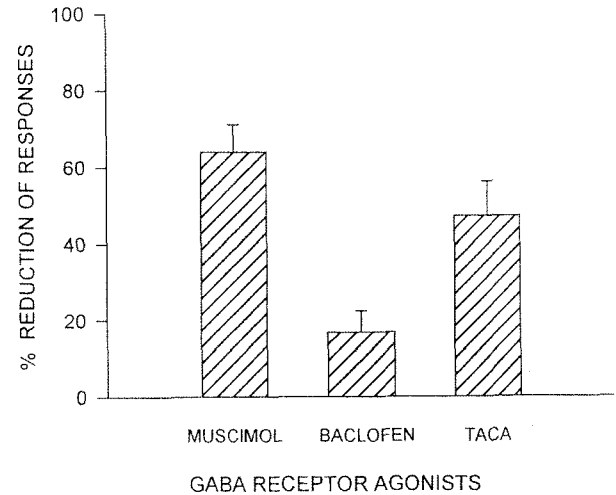


Fig. 10. Reduction in input resistance of a neuron in rNTS to GABA receptor agonists.

한 반응으로 막저항 감소 및 막의 과분극을 일으켰으나, 몇 신경원에서는 baclofen에 대한 반응을 보이지 않았으며 대부분 muscimol과 TACA에 대한 반응의 감소는 컸던 반면 baclofen에 대한 반응의 감소는 미약하였다(Fig. 10).

고찰

고속핵 미각영역은 중추에서의 첫번째 미각신경로이다 (Bradley 등 1985; Hamilton and Norgren, 1984). 1950년대 후반에 Pfaffmann 등(1961)은 처음으로 고속핵 미각영역에서 전기생리학적인 반응을 기록하였다. Halpern과 Erickson (1965)은 혀를 미각자극물로 자극하는 동안 연수에서 multiunit과 single unit recording을 하였다. 이들 초기 연구에서 이차 신경세포와 교삭신경으로부터의 반응 기록 사이에 유사성이 보고되었다. 고속핵 미각영역과 말초의 반응 기록 사이의 유사성은 여러 번 언급되었다. Doetsch와 Erickson (1970)은 고속핵 세포는 여러 화학적 자극에 대한 감수성 범위가 교삭신경섬유와 아주 유사하다고 하였으며, Travers 등 (1987)도 고속핵 신경세포의 화학적 감수성은 구강 자극에 신경지배는 말초신

경섬유의 것과 비슷하다고 하였다. 이들 세포의 반응 기록법의 결과는 미각로에서 첫 번째 신경연접을 통과한 화학 자극에 대한 반응에는 processing이 거의 없어 고속핵 미각영역(gustatory NTS)은 단지 relay neuron이라고 여겨졌다. 그러나 고속핵 미각영역이 상당한 synaptic processing을 할 수 있다는 증거들이 나오고 있다. 해부학적, 전기생리학적 및 생물학적 기술을 이용하여 고속핵 미각영역이 형태학적으로 기능적으로 복합체임이 발견되고 있다. Lasiter와 Kachele (1988)는 Neural tracing 실험과 병행하여 면역조직화학 염색방법을 이용하여 고속핵 미각신경의 ovoid neuron이 GABAergic interneuron임을 보고하였다. 이러한 보고는 GABA가 고속핵 미각영역에서 미각신호전달기전에 어떠한 역할을 하고 있음을 시사한다. 실제로 고속핵 미각신경세포에 GABA를 적용하면 input resistance가 농도에 의존하여 감소를 보이고 막의 과분극을 가져온다(Lasiter, 1988). 본 연구에서도 중추신경계 억제성 신경전달 물질인 GABA는 고속핵 미각 영역에 분포되어 있는 신경세포에서 과분극을 일으켰으며, 막저항(input resistance)을 감소시켰다. 또한 Manis 등 (2003)의 연구결과에서 synaptic transmission을 차단시키는 것으로 알려진 TTX 용액의 투여 후 GABA가 미각신경세포에 직접 작용하는 것으로 사료된다.

본 연구에서 신경세포의 약 80%에서 GABA의 억제효과가 나타났다. 중추의 연구결과들을 볼 때 모든 신경세포가 다 GABA에 반응하지 않는 신경세포에 대한 보고는 별로 없는 듯하다. 이는 GABA에 대한 억제효과가 나타날 정도의 충분한 양의 GABA가 신경세포에 도달하지 못한 이유 때문일 수 있다. 또한 적출된 고속핵 신경세포에서 효과를 보인 농도보다 높은 농도에서 억제 효과를 보였는데(Nakagawa 등, 1991) 이는 뇌절편으로 GABA가 침투하여 신경세포로 uptake 되어야 하므로 실제 투여한 농도보다 recording site에서의 농도는 더 낮기 때문으로 보인다. 본 연구에서는 GABA에 반응한 신경세포나 반응하지 않는 신경세포가 모두 조직절편에서 비슷한 깊이에 있었으므로 GABA에 대한 무반응은 GABA receptor의 결여를 시사하는 것으로 사료된다.

억제성 신경전달물질인 GABA는 중추신경계에서 여러 수용체를 활성화시킨다. GABA 수용체로 두 가지 주된 유형이 잘 알려져 있다. GABA_A receptor는 Cl⁻ channel에 couple하며 GABA_B receptor는 K⁺ channel에 couple된다. 또 세 번째 수용체가 있는데 이는 GABA_C receptor로 비교적 단순한 ligand-gated Cl⁻ channel이며, 약리학적으로 bicuculline-sensitive GABA_A receptor나 baclofen-sensitive GABA_B receptor와는 달리 이들 약물에 의해 효과가 차단되지 않는다(Johnston, 1996; Bormann and Feigenspan, 1995).

본 연구에서도 GABA_A agonist인 muscimol을 투여했을 때 미각 신경세포는 막의 과분극을 일으켰으며 막저

항의 감소를 보였고 자동적인 활동전위는 물론 탈분극 전류자극에도 활동전위는 발생되지 않았다. 이는 고속핵 미각신경세포는 GABA_A receptor를 갖고 있음을 시사하였다. 또한 GABA_C agonist인 TCAC를 투여한 결과 고속핵 미각신경세포는 GABA_A agonist에 대한 반응과 비슷하게 막의 과분극, 막저항의 감소 및 활동전위의 감소를 보여 GABA_C receptor도 가지고 있음을 알 수 있었다. GABA_B agonist인 baclofen에 대한 신경세포의 반응도 막의 과분극, 막저항 및 활동전위의 감소를 보였으나 GABA_A나 GABA_C만큼 크지 않았다. 따라서 고속핵 미각영역 신경세포에는 GABA_A receptor와 GABA_B receptor 그리고 GABA_C가 다 존재하는 것으로 사료되었다. 이런 결과는 GABA가 고속핵 미각신경세포에서 GABA_A, GABA_B, GABA_C 수용체 모두를 통해 신경흥분의 억제기전이 일어나고 그 정도는 GABA_A>GABA_C>GABA_B 수용체 크기순서로 작용함을 보여준다.

미각자극물로 혀를 자극하는 것은 미각 신경로에서 이차신경세포의 자동적 활동(spontaneous activity)을 억제시키는 요인이 된다는 보고들이 있지만 미각 자극의 대부분의 결과는 흥분이었다(Ogawa 등 1984; Travers 등 1987). 그러나 고속핵 미각영역에서 감각전도에 억제가 중요한 역할을 함에 대한 연구보고들이 있다. Halpern과 Nelson (1965)은 혀의 전방과 후방의 미각수용체에 신경 지배하는 고삭신경과 설인신경으로부터의 input을 받는 고속핵 미각영역에서 반응을 기록하였다. 국소마취제를 사용하여 고삭신경의 input을 없애면 혀의 후방의 미각 자극에 대한 반응의 크기가 증가되었는데 이는 억제성 input을 제거했기 때문으로 해석하였다. Sodium channel 차단제인 amiloride는 고삭신경의 NaCl에 대한 신경전체와 단일 신경섬유의 반응을 억제시킨다(DeSimone and Ferrell, 1985; Formaker and Hill, 1988). Amiloride를 혀에 투여한 후에 고속핵 미각영역에서 이차신경세포의 반응을 기록한 결과 많은 고속핵 신경세포의 firing rate이 증가되었다. 이는 amiloride sensitive afferent input의 제거로 이들 신경세포가 탈억제 되었음을 의미한다. 대부분의 신경세포가 GABA에 반응하므로 억제가 고속핵 미각 영역에서의 감각 전도에 중요한 역할을 할 것으로 보인다.

본 연구를 종합하면 뇌간 미각고속핵에 억제성 신경전달물질인 GABA가 존재하며 억제작용은 GABA_A receptor, GABA_B receptor, GABA_C receptor 모두를 통해 일어남을 시사하였다. 따라서 고속핵 미각영역에서 GABA에 의한 억제가 미각 전도에 관여할 것으로 사료된다.

감사의 글

이 논문은 2002년 전남대학교병원 임상연구비 지원에 의하여 연구되었음

참고문헌

- Akasu, T., Munakata, Y., Tsurusaki, M., Hasuo, H.J. : Role of GABA_A and GABA_C receptors in the biphasic GABA responses in neurons of the rat major pelvic ganglia. *Neurophysiol.* **82**: 1489-1496, 1999.
- Barraco, R., El-Ridi, M., Ergene, E., Parizon, M., and Bradley, D.: An atlas of the rat subpostremal nucleus tractus solitarius. *Brain Res.* **29**: 703-765, 1992.
- Blanton, M., Turco, J., and Kriegstein, A.: Whole cell recording from neurons in slices of reptilian and mammalian cerebral cortex. *J. Neuroscience Methods.* **30**: 203-210, 1989.
- Bormann, J and Feigenspan, A.: GABA_C receptors. *Trends Neurosci.* **18**: 515-519, 1995.
- Bradley, R.M., Mistretta, C.M., Bates, C.A., and Killackey, H.P.: Transganglionic transport of HRP from the circumvallate papilla of the rat. *Brain Res.* **361**: 154-161, 1985.
- Bradley, R.M., and Sweazey, R.D.: In vitro intracellular recordings from gustatory neurons in the rat solitary nucleus. *Brain Res.* **508**: 168-171, 1990.
- Bradley, R.M., and Sweazey, R.D.: Separation of neuron types in the gustatory zone of the nucleus tractus solitarii on the basis of intrinsic firing properties. *J. Neurophysiol.* **67**: 1659-1668, 1992.
- Bradley, R.M.: Neurobiology of the gustatory zone of nucleus tractus solitarius. In *Nucleus of the Solitary Tract*, edited by Barraco, R., Boca Raton: CRC, 51-62, 1994.
- Bradley, R.M.: *Essentials of Oral Physiology*, St. Louis: Mosby, 86-123, 1995.
- Cherubini, E., Rovira, C., Gaiarsa, L., Corradetti, R. and Ben Ari, Y.: GABA mediated excitation in immature rat CA3 hippocampal neurons. *J. Developmental Neuroscience.* **4**: 481-490, 1990.
- Cherubini, E., Gaiarsa, J., and Ben-Ari, Y.: GABA an excitatory transmitter in early postnatal life. *TINS.* **12**: 515-519, 1991.
- Del Rio, J., Soriano, E. and Ferrer, I.: Development of GABA-Immunoreactivity in the Neocortex of the Mouse. *J. Comparative Neurology.* **326**: 501-526, 1992.
- Doetsch, G.S., Ganchrow, J.J., Nelson, L.M., and Erickson, R.P.: Information processing in the taste system of the rat, in *Olfaction and Taste III*, Pfaffmann, C., Ed., Rockefeller University Press, New York. 492: 1969.
- Doetsch, G.S. and Erickson, R.P.: Synaptic processing of taste-quality information in the nucleus tractus solitarius of the rat. *J. Neurophysiol.* **33**: 490-507, 1970.
- Du, J. and Bradley, R.M.: Electrophysiological and morphological properties of neurons acutely isolated from the rostral gustatory zone of the rat nucleus of the solitary tract. *Chem. Senses.* **21**: 729-737, 1996.
- Fitzgerald, M., and Fulton, B.P.: The physiological properties of developing sensory neurons. In: *Sensory Neurons, Diversity, Development and Plasticity*, edited by S.A. Scott. New York: Oxford. 287-306, 1992.
- Grabauskas, G. and Bradley, R.M.: Tetanic stimulation induces short-term potentiation of inhibitory synaptic activity in the rostral nucleus of the solitary tract. *J. Neurophysiol.* **79**: 595-604, 1998.
- Hamilton, R.B. and Norgren, R.: Central projections of gustatory nerves in the rat. *J. Comp. Neurol.* **222**: 560-577, 1984.
- Hill, D.L. and Mistretta, C.M.: Developmental neurobiology of salt taste sensation. *Trends in Neurosci.* **13**: 188-195, 1990.
- Johnston, G.A.: GABA_C receptors: relatively simple transmitter-gated ion channels? *Trends Pharmacol. Sci.* **17**: 319-323, 1996.
- Kim, K.H., Takeuchi, H. : Pharmacological characteristics of two different types of inhibitory GABA receptors on *Achatina fulica* neurones. *Eur J Pharmacol.* **182**: 49-62, 1990.
- King, M., Wang, L., and Bradley, R.: Substance P excites neurons in the gustatory zone of the rat nucleus tractus solitarius. *Brain Research.* **619**: 120-130, 1993.
- King, M. and Bradley, R.: Relationship between structure and function of Neurons in the rat rostral nucleus tractus solitarii. *J. Comparative Neurology.* **344**: 50-64, 1994.
- Koller, H., Siebler, M., Schmalenbach, C. and Muller, H.: GABA and glutamate receptor development of cultured neurons from rat hippocampus, septal region, and neocortex. *Synapse.* **5**: 59-64, 1990.
- Kriegstein, A.R., Suppes, T., and Prince, D.A.: Cellular and synaptic physiology and epileptogenesis of developing rat neocortical neurons in vitro. *Developmental Brain Research.* **34**: 161-171, 1987.
- Lasiter, P.S. and Kachele, D.L.: Organization of GABA and GABA-transaminase containing neurons in the gustatory zone of the nucleus of the solitary tract. *Brain Res. Bull.* **21**: 623-636, 1988.
- Lasiter, P.S., Wong, D.M., and Kachele, D.L.: Postnatal development of the rostral solitary nucleus in rat: dendritic morphology and mitochondrial enzyme activity. *Brain Research Bull.* **21**: 313-321, 1989.
- MacDermott, A.B., and Westbrook, G.L.: Early development of voltage-dependent sodium currents in cultured mouse spinal cord neurons. *Devel. Biol.* **113**: 317-326, 1986.
- McCormick, D.A., and Prince, D.A.: Postnatal development of electrophysiological properties of rat cerebral cortical pyramidal neurons. *J. Physiology.* **393**: 743-762, 1987.
- Mistretta, C.M.: Developmental neurobiology of the taste system. In *Smell and Taste in Health and Disease*, edited by Getchell, T.V., Doty, R.L., Bartoshuk, L.M., and Snow, J.B.Jr, New York: Raven Press. 35-64, 1991.
- Pfaffmann, C., Erickson, R.P., Frommer, G.P., and Halpern, B.P.: Gustatory discharges in the rat medulla and thalamus, in *Sensory Communication*, Rosenblith, W.A., Ed., MIT Press, Cambridge. 455: 1961.
- Tell, F., and Bradley, R.M.: Whole-cell analysis of ionic currents underlying the firing pattern of neurons in the gustatory zone of the nucleus tractus solitarii. *J. Neurophysiol.* **71**: 479-492, 1994.
- Travers, J.B., Travers, S.P., and Norgren, R.: Gustatory neural processing in the hindbrain. *Annu. Rev. Neurosci.* **10**: 595-632, 1987.
- Vogt, M. and Mistretta, C.M.: Convergence in mammalian nucleus of solitary tract during development and functional

- differentiation of salt taste circuits. *J. Neurosci.* **10**: 3148-3157, 1990.
- Walton, M., Schaffner, A. and Barker, J.: Sodium channels, GABA_A receptors, and glutamate receptors develop sequentially on embryonic rat spinal cord cells. *J. Neuroscience.* **13**: 2068-2084, 1993.
- Whitehead, M.C.: Neuronal architecture of the nucleus of the solitary tract in the hamster. *J. Comp. Neurol.* **276**: 547-572, 1988.
- Zhang, L.: Development of GABA-mediated, chloride-dependent inhibition in CA1 pyramidal neurones of immature rat hippocampal slices. *J. Physiology.* **444**: 25-49, 1991.
- Zhang, W., Han, X.Y., Wong, S.M., Takeuchi, H. : Pharmacologic characteristics of excitatory gamma-aminobutyric acid (GABA) receptors in a snail neuron. *Gen Pharmacol.* **28**: 45-53, 1997