



## 유전자 조작된 Pseudorabies Virus 변종을 이용한 무릎사이작은핵의 시·공간적 가소성

김진상 · 박은세 · 천송희 · 김민희 · 방현수 · 권영실 · 이봉희<sup>1</sup> · 김영철<sup>2</sup>  
대구대학교 물리치료학과, <sup>1</sup>제주대학교 의과대학 해부학교실, <sup>2</sup>계명대학교 공중보건학과

## Spaciotemporal Plasticity of Intergeniculate Leaflet Using Genetically Modified Pseudorabies Virus Recombinant

Jin-Sang Kim, Eun-Se Park, Song-Hee Cheon, Min-Hee Kim, Hyun-Soo Bang,  
Young-Shil Kwon, Bong-Hee Lee<sup>1</sup> and Young-Chul Kim<sup>2</sup>

Department of Physical Therapy, Daegu University, Daegu 705-033

<sup>1</sup>Department of Anatomy, Cheju National University, Cheju 690-756

<sup>2</sup>Department of Public Health, Keimyung University, 704-701, Korea

Received November 22, 2006; Accepted December 26, 2006

**ABSTRACT.** This study was carried out to investigate the spaciotemporal plasticity of intergeniculate leaflet in postnatal mongolian gerbil using genetically modified pseudorabies virus recombinant, which was a kind of excellent neurotracer with the ability to transpass the neuronal synaptic cleft. In addition, we tried to evaluate the special role of intergeniculate leaflet as a signal controller of circadian rhythm by expression of various neurotransmitters in suprachiasmatic nucleus. The PRV-BaBlu, a genetically modified strain of PRV-Bartha with lac-Z gene, was injected into vitreous body of postnatal mongolian gerbil, and immunostained. The PRV-BaBlu infected the neurons in intergeniculate leaflet of postnatal mongolian gerbil, and the degree of viral infection in postnatal period of experimental animals had tendency to increase with time consuming. This results showed that the mutant PRV-Bartha strain with lac-Z gene, PRV-BaBlu, was a very excellent neurotracer to localize the retinogeniculate tract with infection of neurons in intergeniculate leaflet specially.

**Keywords:** PRV-BaBlu, Intergeniculate leaflet, Circadian rhythm, Postnatal.

### 서 론

패턴화된 신경활동이 신경계 발달초기 기능적 신경연접의 불명확한 연결을 섬세하게 유도한다는 것이 신경발달의 중심적인 이론이다. 포유류의 신경발달에 있어서 신경연접의 정밀한 패턴들은 초기의 흐트러진 투사(projection)로부터 섬세한 연결로 발달되어 진다(Morin and Blanchard, 1995). 일주기조절과 관련된 뇌기능의 발현은 여러 신경전달물질의 상호작용에 의해 중계되고 있으며, 빛의 변화에

따른 시상하부내 시각교차위핵(suprachiasmatic nucleus, SCN)의 중추성 조절에 의해 정확하게 이루어지고 있다(Challet *et al.*, 1998). 즉, 망막을 통한 빛의 전달은 망막과 시각교차위핵을 연결하는 망막시상하부로(retinohypothalamic tract, RHT)를 통한 일주기조절, 망막과 외측 무릎핵(lateral geniculate nucleus, LGN)을 연결하는 망막무릎로(retinogeniculate tract, RGT)를 통한 시각의 전달로 구분할 수 있다. 시각의 전달은 빛의 정보가 망막의 신경절세포로 전달된 뒤 망막무릎로를 통해 외측무릎핵에서 신경연접을 이룬 후 무릎피질로(geniculocortical tract, GCT)를 통해 대뇌 후두엽의 시각피질에 상이 맺힘으로 완성된다(Hastings *et al.*, 1998).

그러나 다양하고 특이적인 신경로 추적매체들의 발달로

Correspondence to: Jin-Sang Kim, Department of Physical Therapy, Daegu University, 2288 Daemyung Dong Nam Gu, Daegu 705-033, Korea  
E-mail: jskim0@daegu.ac.kr

외측무릎핵의 시각전달 기능의 세포구축학적 구분이 가능하게 되어 외측무릎핵은 등쪽무릎핵(dorsal geniculate nucleus, DGN), 배쪽무릎핵(ventral geniculate nucleus, VGN) 및 무릎사이작은핵(intergeniculate leaflet, IGL)으로 구분되어진다(Wickland and Turek, 1994). 이 중 무릎사이작은핵은 시각전달 신경회로인 망막유래 망막무릎로가 일차신경연접을 하는 외측무릎핵의 한 부분으로서 최근 시각전달 및 비광성 또는 광성 일주기조절의 중추로서 많은 연구의 대상이 되고 있다(Morin and Blanchard, 1995). 즉, 무릎사이작은핵은 일주기조절중추인 시각교차위핵의 빛에너지 통합 조절에 관여하는데 이에 대한 연구는 최근 각광을 받고 있으나 아직 많은 연구가 필요한 실정이다. 일례의 연구로써 N-methyl-D-aspartate로 무릎사이작은핵을 손상시켰을 경우 강한 조사 및 장시간의 빛 자극에 노출시 시각교차위핵의 운동리듬 조절이 감소한 것이 보고되어 무릎사이작은핵은 시각교차위핵에 직·간접적으로 영향을 주어 일주기 조절에 관여하는 것으로 판단된다(Standish *et al.*, 1995). 그러나 무릎사이작은핵 유래 신경로와 시각교차위핵의 연결을 비롯한 관련 신경전달물질의 영향 및 발현변화 등에 대한 체계적 연구가 시급한 실정이었다.

무릎사이작은핵 유래 수출섬유는 크게 등쪽 투사로(dorsal projection), 배쪽투사로(ventral projection), 내측투사로(medial pathway) 및 뒤쪽투사로(caudal projection) 등으로 구분할 수 있다(Kim *et al.*, 1999). 무릎사이작은핵이 외측무릎핵과 시각교차위핵을 연결하는 무릎시상하부로(geniculohypothalamic tract)를 통해 비광성(non-photoc) 일주기조절에 관여하고 있다는 보고와 함께, 무릎사이작은핵의 손상은 시각교차위핵의 일주기조절 능력에 많은 변이를 일으킨다는 연구발표를 근간으로 하여 비광성 일주기조절에 관한 중추의 새로운 존재가 제시되었다. 그러나 최근 이러한 기본틀이 새롭게 인식되고 있으며, 일주기조절의 기저에 있는 복잡한 신경화학적 체계에 대한 이해가 세워지고 있는 단계에 있다. 다양한 연구들의 접근결과 무릎사이작은핵내 neuropeptide Y, 5-hydroxytryptophan5A, orexin A, calbindin, enkephalin, substance P 및 melatonin1 등의 신경전달물질이 비광성 일주기조절에 관여하고 있다. 또한 이들 신경전달물질에 대한 중추신경회로망의 요소들이 형성되기 시작했으나 비광성 일주기조절의 안정성에 대하여는 아직도 밝혀지지 않은 부가적인 분자적 중개자와 조절 경로가 있을 것으로 추정되고 있다(Hall *et al.*, 1999). 그러나 이와 관련된 국소 미세신경회로망의 연구가 미미한 실정이다. 따라서 이의 확실한 기전을 규명하기 위해 외측무릎핵내 무릎사이작은핵의 주산기 동안 눈뜨기 전까지 세포구축학적 변화

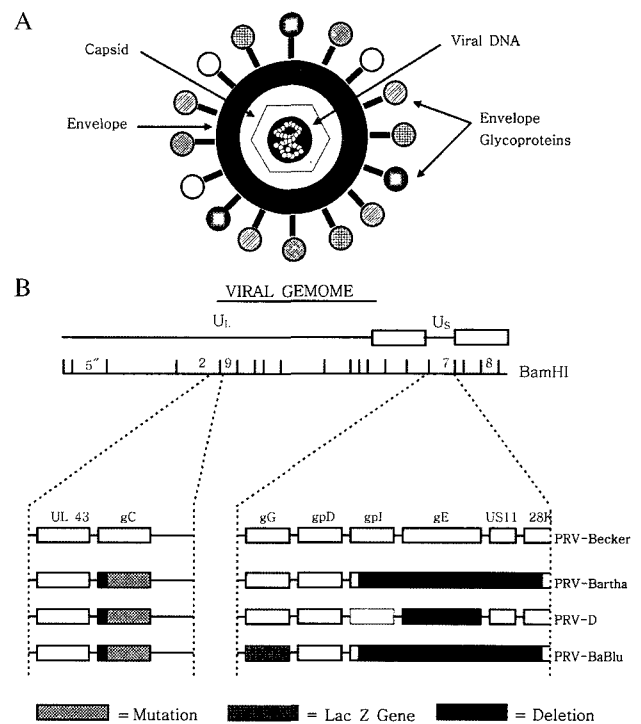
를 규명하는 것은 매우 유용한 일이라 사료되었다.

본 연구는 일주기조절 중추인 시각교차위핵의 비광성(non-photoc) 조절자로서 기능을 수행하는 외측무릎핵을 구성하고 있는 무릎사이작은핵의 일주기조절 관련 시·공간적 가소성을 규명하기 위해서 계획되었다. 즉 일주기조절 중추인 시각교차위핵내 신경전달물질의 발현을 조절하는 일주기조절의 신호전달 중개자로서 무릎사이작은핵의 역할을 규명하고, 주산기 모래쥐 무릎사이작은핵의 시간대별 신경세포의 양적 변화를 *in vivo* 상에서 규명하기 위해 수행되었다.

## 재료 및 방법

### 실험동물 및 실험설계

신경연접을 건널 수 있는 역행성 신경로 추적자로 lacZ 유전자가 삽입되어 유전자 조작된 pseudorabies 바이러스(PRV) 변이종인 PRV-BaBlu를 이용해 주산기 모래쥐의 망막과 무릎사이작은핵이 연결되는 신경회로망을 구축하



**Fig. 1.** Schematic representation of genomic organizations of pseudorabies virus (PRV) mutants. Four strains of PRV were shown. PRV-Becker, a wild type laboratory strain, PRV-Bartha, an attenuated vaccine strain, PRV-BaBlu, lac Z gene inserted strain into PRV-Bartha. In this study, the genetically modified PRV-BaBlu was used to investigate the neuronal circuitry between retinal ganglionic cell and intergeniculate leaflet in lateral geniculate body through retinogeniculate tract. A: PRV structure, B: Genomic map of PRV.

었다. 또한 신경회로를 통해 주산기 동안 무릎사이작은핵의 세포구조학적 시간대별 가소성을 추적하였다. 모래쥐는 외부의 자극에 의해 간질발작을 일으키는 등 흰쥐 또는 마우스와 다른 특이적 행동을 보인다. 따라서 본 연구에서 규명하고자 하는 망막과 무릎사이작은핵의 연결 회로망의 구조적 차이가 모래쥐에서 나타날 것으로 예상되어 모래쥐를 실험동물로 사용하였다. 실험동물(체중 15~45 gm)은 한림대학교 실험동물센터에서 분양받아 교배시켜 주산기 1일군, 3일군 및 7일군으로 분류하였으며, 각 군당 20마리씩 배정하였다. 실험기간 중 일반사료와 물을 자유로이 공급하되 주산기이므로 모체와 흡사하여 사용하였다. 사육조건은 밤낮주기(12시간 light/12시간 night)가 조절되며 실내온도는 22~25°C인 동물사육실에서 5마리씩 무리지어 사육하였다.

**Pseudorabies 바이러스 제작**

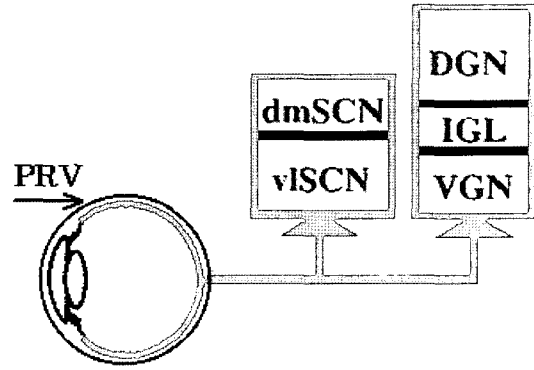
신경연접을 건널 수 있는 탁월한 신경로 추적자인 pseudorabies 바이러스(PRV)의 유전자 조작된 PRV-BaBlu를 사용하였다. 이 바이러스는 PRV의 약독형인 Bartha 종에서 유래되었지만 면역조직화학적으로 검출할 수 있는 동일한 유전산물을 검출할 수 있도록 구성되었다. PRV-BaBlu는 PRV 게놈의 Us 구역 중 gC 자리에 lacZ 유전자를 삽입하여 검출되는데 β-galactosidase 발현은 이 바이러스에 감염된 신경원의 독특한 표시자로 나타났다.

**Pseudorabies 바이러스 주입**

Pseudorabies 바이러스(PRV)내 lacZ 유전자를 삽입하여 변형된 BRV-BaBlu(2.5×10<sup>8</sup>) 2 μl를 stereotaxic과 Hamilton syringe를 이용하여 실험동물 눈의 초자체(vitreous body) 내로 주입한 후 24시간, 48시간 및 72시간 후 신경친화성 바이러스인 PRV의 신경로를 따른 이동을 관찰하기 위하여 외측무릎핵으로 유입되는 신경로를 규명한 후 망막과 무릎사이작은핵의 연결신경회로망을 구축하였다(Fig. 2).

**조직처리**

실험동물들은 각 해당시간에 ketamine hydrochloride(케타라, 50 mg/ml)와 xylazine(롬폰, 20 mg/ml)을 체중 100 g당 0.15 ml 및 0.05 ml씩 섞어 복강내 주사하여 마취시킨 뒤 심장을 통해 4% paraformaldehyde-lysine-periodate(PLP)로 관류고정을 시행하였다. 적출된 뇌는 동일 고정액으로 후고정(4°C, overnight)을 시행하였다. 이어 동결보호(Cryoprotection, 20% sucrose, 4°C, overnight)를 거친 후 30 μm의 동결연속절편을 제작하여 -70°C에 보관하였다.



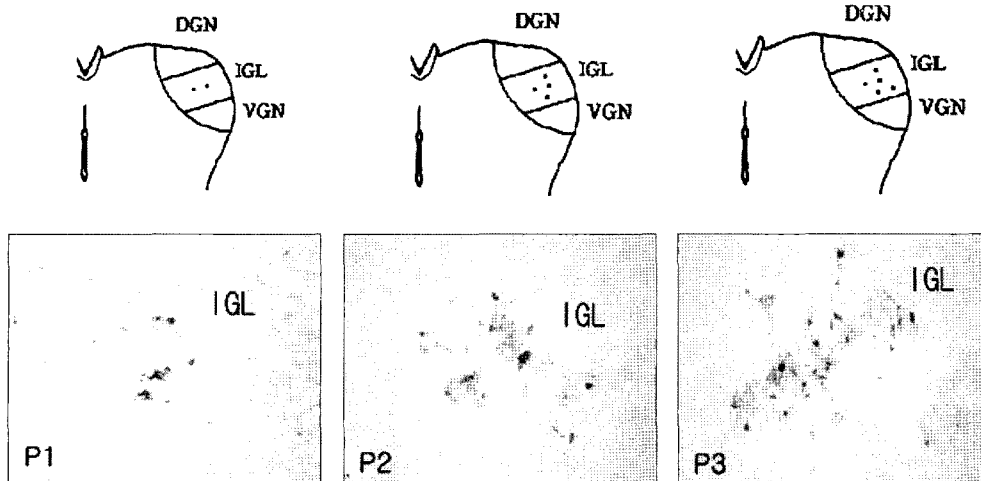
**Fig. 2.** The ability of PRV to invade the nervous system via retrograde transneuronal infection was assessed in circadian circuitry. Progeny virus was transported retrogradely through axons of optic nerve to produce transsynaptic infection of neurons in the brain. dmSCN: dorsomedial part of suprachiasmatic nucleus, vISCN: ventrolateral part of suprachiasmatic nucleus, DGN: dorsal geniculate nucleus, IGL: Intergeniculate leaflet, VGN: ventral geniculate nucleus

**면역조직화학염색**

PRV-BaBlu에 대한 일차항체인 Rb134와 mouse anti-β-galactosidase를 이용하여 아래와 같은 방법으로 면역조직화학염색을 수행하였다. 일차항체에 조직절편을 담가 실온에서 12시간 내지 24시간 동안 반응시켰으며 일차항체의 희석은 0.1 M phosphate buffer(pH 7.4)에 1% normal goat serum과 0.3% TritonX-100이 혼합된 것을 사용하였다. 조직절편을 실온에서 10분간 3회 0.1 M phosphate buffer(pH 7.4)로 세척한 후 이차항체인 biotinylated goat anti-mouse IgG(Vector)에 실온에서 1시간 반응시켰다. 그 후 0.1 M PB로 15분간 3회 세척한 뒤 ABC 용액에 실온에서 1시간 반응시키고, 3-3, diaminobenzidine (DAB, Sigma)에 과산화수소수를 0.005%되게 첨가하여 갈색반응을 실시하였다. 면역조직화학염색이 끝난 조직들은 통상적으로 탈수, 투명화과정을 거친 뒤 슬라이드 위에 올려 permount로 봉입하여 광학현미경하에서 관찰하였다. 광학현미경하(Nikon)에서 PRV-BaBlu에 감염되어 갈색반응을 보인 무릎사이작은핵내 신경세포들을 Image-Pro analyzer를 이용해 pixel 단위로 계수하였다.

**통계처리**

실험결과 자료의 통계처리는 SPSS-PC ver10.0 for windows 프로그램을 이용하여 일원배치분산분석(one-way ANOVA)을 실시하였고, 각 군 간의 차이를 검증하기 위하여 Duncan's multiple range test를 이용하여 사후 분석을 실시하였다. 본 연구의 통계학적 유의수준은 p < 0.05로 하였다.



**Fig. 3.** PRV-BaBlu infected neurons in intergeniculate leaflet in lateral geniculate body through retinogeniculate tract after PRV-BaBlu injection into vitreous body. The number of PRV-BaBlu infected neurons in intergeniculate leaflet had tendency to increase following time consuming, but were not significant statistically between P1 and P2 period. DGN: dorsal geniculate nucleus, IGL: Intergeniculate leaflet, VGN: ventral geniculate nucleus, P1: first day in postnatal period, P3: third day in postnatal period, P7: seventh day in postnatal period.

**결 과**

주산기 모래쥐의 무릎사이작은핵의 시간대별 세포구축학적 가소성의 구축을 위해 pseudorabies 바이러스 등 신경로추적자인 PRV-BaBlu를 이용해 일주기조절 관련 국소신경회로망으로서 망막무릎로를 통한 망막과 외측무릎핵의 연결을 추적하였다. 또한 무릎사이작은핵의 주산기 시간대별 세포구축학적 증판형성 과정을 관찰하고, 주산기 모래쥐의 양눈의 초자체에 각기 다른 pseudorabies 바이러스 변이종을 주입하여 무릎사이작은핵으로 유입되는 망막무릎로의 시간대별 교차정도를 산출하였다.

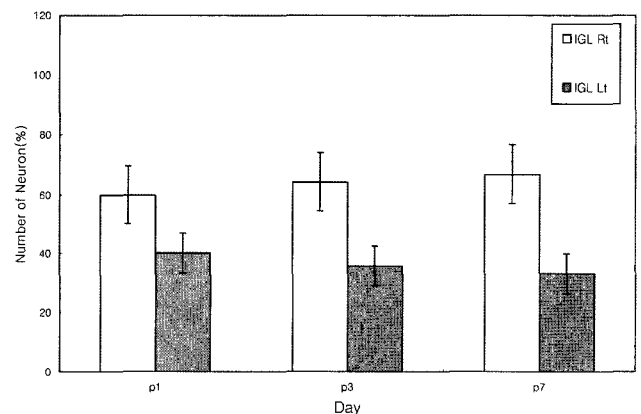
**안구 초자체내 PRV-BaBlu 주입 후 RGT를 통한 LGB내 IGL의 증판형성과정 관찰**

모래쥐의 안구 초자체에 주입된 PRV-BaBlu는 무릎사이 신경핵에서 증식되었음이 면역조직화학적 염색방법에 의해 확인되었다. 시각교차위핵과 무릎사이작은신경핵의 연결을 관찰하기 위해 PRV-BaBlu를 시각교차위핵에 주입한 후 PRV에 대한 면역조직화학적 염색을 수행한 결과 무릎사이작은핵에서 바이러스에 감염된 신경원들이 관찰되어 시각교차위핵과 무릎사이작은핵을 연결하는 신경회로망이 구축되었다. 즉, 신경친화성 추적자인 PRV-BaBlu 2 μl를 안구의 초자체에 주입한 후 24시간, 48시간 및 72시간 경과한 뒤 무릎사이작은핵에서 바이러스가 증식한 것을 면역조직화학적 염색을 통하여 관찰하였다. 무릎사이작은핵에서 PRV-BaBlu의 발현을 확인하기 위해 면역화학염색을 시행하여 Image-Pro analyzer를 이용해 개수한

바 PRV-BaBlu 함유 신경세포는 P1 시기에 14 ± 4.3개, P3 시기에 16 ± 5.2개 및 P7 시기에 18 ± 7.2개로 주산기 시기가 경과됨에 따라 증가하는 양상을 보였으나 통계학적 유의성은 관찰되지 않았다(Fig. 3).

**안구 초자체내 PRV-BaBlu 주입 후 무릎사이작은핵 내 망막무릎로의 시간대별 교차정도 산출**

모래쥐 좌측 안구 초자체에 PRV-BaBlu 2 μl를 주입한 후 무릎사이작은핵의 좌우 교차정도를 산출하였다. 무릎사이작은핵의 경우 PRV-BaBlu 주입 후 72시간 후 P1 시기



**Fig. 4.** This diagram shows cross percentage of retinogeniculate tract using PRV-BaBlu to be inserted into vitreous body of Mongolian gerbil. IGL Rt: right side of intergeniculate leaflet, IGL Lt: left side of intergeniculate leaflet, P1: first day in postnatal period, P3: third day in postnatal period, P7: seventh day in postnatal period.

에 우측 무릎사이작은핵에  $59.89 \pm 9.76\%$ , 좌측  $40.11 \pm 6.73\%$ , P3 시기에 우측  $64.27 \pm 10.67\%$ , 좌측  $35.73 \pm 7.52\%$ , P7 시기에 우측  $66.79 \pm 12.67\%$ , 좌측  $33.21 \pm 6.61\%$ 의 교차 정도를 보였다(Fig. 4).

## 고 찰

생명현상은 여러 조직의 정보 통합에 의해 항상성을 유지하며 정확하게 이루어지는데 신경세포간의 기능적 연결 또한 예외가 아니어서 상호간 흥분과 억제 원리인 바이오 퍼드백에 의해 정교하게 조직화되어 있다(Edelstein and Amir, 1999). 이 기능적 신경회로망을 추적하는 연구는 최근 급속히 발전하여 왔다. 그 중 신경세포의 축삭돌기와 세포질 사이의 물질이동의 원리를 이용한 방법의 하나로써 신경친화성 바이러스인 PRV는 양방향 이동 추적자이지만 축삭을 따라 이동하면서 그 수가 증가할 뿐만 아니라 신경연접을 쉽게 통과할 수 있는 특징이 있어 특이 기능적 신경회로망 구축에 많이 이용되고 있다(Card *et al.*, 1995). 본 연구는 망막을 통해 직접적으로 외측무릎핵내 무릎사이작은핵으로 투사되는 뇌의 영역을 규명하고, 주산기동안 무릎사이작은핵의 증판형성과 망막무릎로의 좌우 교차정도를 산출하였다. 궁극적으로 무릎사이작은핵에서 시각교차위핵으로 투사되는 신경전달물질의 추적을 통해 비광성 일주기조절에 관여하는 요인으로 무릎사이작은핵의 역할을 규명하기 위해 시도되었다. 본 연구에서 사용된 역행성 신경로 추적자인 PRV는 알파 Herpes 바이러스속에 속하는 DNA 바이러스이며 야생형인 PRV-Becker과 약독형인 PRV-Bartha종으로 대별된다. 최근 PRV-Bartha 종 계놈의 Us 구역 중 gC 자리에 lacZ 유전자를 삽입하여 유전자 변형시킨 PRV-BaBlu종은 면역조직화학적으로 검출할 수 있는 동일한 유전산물을 산출할 수 있도록 구성되었는데  $\beta$ -galactosidase 발현은 이 바이러스에 감염된 신경원의 독특한 표지자로 나타났다(Enquist *et al.*, 1994).

본 연구에서 주산기 모래쥐의 안구의 초자체내에 주입한 PRV-BaBlu가 망막의 신경절세포를 감염시킨 뒤 망막무릎로의 신경섬유를 따라 역행성으로 이동하면서 외측무릎핵내 무릎사이작은핵의 신경세포들을 감염시킨 것이 확인되었다. 이는 무릎사이작은핵이 망막의 신경절세포와 망막무릎로의 신경섬유들에 의해 연결되어 있다는 기존의 연구들과 일치하는 소견이었다(Maywood and Mrosovsky, 2001). 무릎사이작은핵내에서 이 변종 바이러스에 대한 면역조직학적 반응이 3'-3, diaminobenzidine에 갈색의 양성반응으로 표현되어 주산기 시간경과에 따라 감염된 신경세포의 수가 증가한 결과를 나타냈다. 이는 PRV-

Bartha 종에 LacZ 유전자를 삽입하여 변형된 PRV-BaBlu는 PRV-BaBlu가 망막무릎로의 동정에 탁월한 신경로추적자로서 PRV를 이용한 기존의 연구 결과와 일치하는 소견을 보였다. 특히 유전자조작을 통해 산출된 이 변종바이러스가 망막무릎로의 이차 신경원으로서 무릎사이작은핵의 면역조직화학적 동정에 탁월한 역행성 신경로 추적자임이 증명되었다(Morin and Blanchard, 2001). 또한 무릎사이작은핵에서 PRV-BaBlu의 발현을 확인하기 위해 면역조직화염색을 시행하여 Image-Pro analyzer를 이용해 바이러스에 감염되어 갈색반응을 보인 신경세포들을 개수한 바 PRV-BaBlu 함유 신경세포는 P1 시기에  $14 \pm 4.3$ 개, P3 시기에  $16 \pm 5.2$ 개 및 P7 시기에  $18 \pm 7.2$ 개로 주산기 시기가 경과됨에 따라 바이러스에 감염된 신경원의 수가 증가하는 양상을 보였으나 통계학적 유의성은 관찰되지 아니하였다( $p > 0.05$ ). 그리고 망막신경절세포와 외측무릎핵을 연결시키는 망막무릎로의 교차비율을 확인하기 위해 좌측 안구 초자체에 PRV-BaBlu  $2 \mu\text{l}$ 를 주입한 후 무릎사이작은핵의 좌우 교차정도를 산출한 바 PRV-BaBlu 주입 후 72시간 후 P1 시기에 우측 무릎사이작은핵에  $59.89 \pm 9.76\%$ , 좌측  $40.11 \pm 6.73\%$ , P3 시기에 우측  $64.27 \pm 10.67\%$ , 좌측  $35.73 \pm 7.52\%$ , P7 시기에 우측  $66.79 \pm 12.67\%$ , 좌측  $33.21 \pm 6.61\%$ 의 교차 정도를 보였다. 이는 80% 정도의 교차를 보이는 흰쥐와 많은 차이를 보일 뿐만아니라 모래쥐의 망막무릎로의 경우 출생 후 주산기 동안 신경세포의 변화 및 연접발달이 계속 진행되는 것을 시사한다고 판단된다.

본 연구의 무릎사이작은핵의 면역조직화학적 동정, 세포구조학적 발달 및 망막무릎로의 교차정도 산출에 사용된 PRV-BaBlu와 PRV-D의 침습과 전파의 진행과정은 통계적으로 유의하게 이 기능적 신경회로망에서 PRV-D가 PRV-BaBlu보다 빠르게 진행되었다. 독성 또한 강했는데 이 결과는 PRV를 이용한 신경로 추적 연구의 해석과 설계에 의미있는 내용을 함축하고 있다(Babic *et al.*, 1993; Janik and Mrosovsky, 1994). 즉, PRV의 독성과 신경세포 침습의 정도는 바이러스 계놈의 Us 구역내 gI, gE, Us9 및 Us2 등의 존재 여부에 따라 달라 바이러스 외피의 특정 당단백질들의 제거 여부에 따라 기능적 추적자의 침습시간과 감염정도에 다른 신경회로망 동정뿐만 아니라 바이러스 독성에 의한 실험결과의 상이성 등이 고려되어야 할 것임을 시사한다. 이를 위해 gG 유전자에 lacZ 유전자가 삽입되어 PRV-Bartha 종보다 더 약독화된 PRV-BaBlu의 신경세포내 부착, 융합 및 침입 등의 일련의 과정에 대한 세분화된 연구가 진행되어야 하며, 추후 비광성일주기 조절에 관여하는 무릎사이작은핵과 시각교차위핵과의 연결이 추적되어야 할 것이다(Morin *et al.*, 1992).

이러한 기능적 신경회로망의 확인을 바탕으로 비광성일주기 조절에 관여하는 신경전달물질의 발현과 상관성을 조사할 수 있어 궁극적으로 무릎사이작은핵의 일주기조절 중추인 시각교차위핵의 비광성 조절기전이 규명될 것이다 (Pickard, 1982; Huhman and Albers, 1994; Moga and Moore, 1997).

### 감사의 글

"이 논문은 2003-2005년도 정부재원(교육인적자원부 학술연구조성사업비)으로 한국학술진흥재단의 지원을 받아 연구되었음(KRF-2003-200145)."

### 참고문헌

- Babic, N., Mettenleiter, T.C., Flamand, A. and Ugolini, G. (1993): Role of essential glycoprotein gII and gp50 in transneuronal transfer of pseudorabies virus from hypoglossal nerve of mice. *J. Virol.*, **67**, 4421-4426.
- Card, J.P., Dubin, J.R., Whealy, M.E. and Enquist, L.W. (1995): Influence of infectious dose upon productive replication and transsynaptic passage of pseudorabies virus in rat central nervous system. *J. Neurovirol.*, **1**, 349-358.
- Challet, E., Scarbrough, K., Penev, P.D. and Turek, F.W. (1998): Roles of suprachiasmatic nuclei and intergeniculate leaflets in mediating the phase-shifting effects of a serotonergic agonist and their photic modulation during subjective day. *J. Biol. Rhythms.*, **13**, 410-421.
- Edelstein, K. and Amir, S. (1999): The role of the intergeniculate leaflet in entrainment of circadian rhythms to a skeleton photoperiod. *J. Neurosci.*, **19**, 372-380.
- Enquist, L.W., Dubin, J., Whealy, M.E. and Card, J.P. (1994): Complementation analysis of pseudorabies virus gE and gI mutants in retinal ganglion cell neurotropism. *J. Virol.*, **68**, 5275-5279.
- Hall, A.C., Earle-Cruickshanks, G. and Harrington, M.E. (1999): Role of membrane conductances and protein synthesis in subjective day phase advances of the hamster circadian clock by neuropeptide Y. *Eur. J. Neurosci.*, **11**, 1-9.
- Hastings, M.H., Duffield, G.E., Smith, E.J., Maywood, E.S. and Ebling, F.J. (1998): Entrainment of the circadian system of mammals by nonphotic cues. *Chronobiol. Int.*, **15**, 425-445.
- Huhman, K.L. and Albers, H.E. (1994): Neuropeptide Y microinjected into the suprachiasmatic region phase shifts circadian rhythms in constant darkness. *Peptides.*, **15**, 1475-1478.
- Janik, D. and Mrosovsky, N. (1994): Intergeniculate leaflet lesions and behaviorally-induced shifts of circadian rhythms. *Brain Res.*, **651**, 174-182.
- Kim, J.S., Enquist, L.W. and Card, J.P. (1999): Circuit-Specific coinfection of neurons in the rat central nervous system with two pseudorabies virus recombinants. *J. Virology*, **73**(11), 9521-9531.
- Maywood, E.S. and Mrosovsky, N. (2001): A molecular explanation of interactions between photic and non photic circadian clock resetting stimuli. *Gene Expr. Patterns*, **1**, 27-31.
- Moga, M.M. and Moore, R.Y. (1997): Organization of neural inputs to the suprachiasmatic nucleus in the rat. *J. Comp. Neurol.*, **389**, 508-534.
- Morin, L.P. and Blanchard, J. (1995): Organization of the hamster intergeniculate leaflet: NPY and ENK projections to the suprachiasmatic nucleus, intergeniculate leaflet and posterior limitans nucleus. *Vis. Neurosci.*, **12**, 57-67.
- Morin, L.P. and Blanchard, J.H. (2001): Neuromodulator content of hamster intergeniculate leaflet neurons and their projection to the suprachiasmatic nucleus or visual midbrain. *J. Comp. Neurol.*, **437**, 79-90.
- Morin, L.P., Blanchard, J. and Moore, R.Y. (1992): Intergeniculate leaflet and suprachiasmatic nucleus organization and connections in the golden hamster. *Vis. Neurosci.*, **8**, 219-230.
- Pickard, G.E. (1982): The afferent connections of the suprachiasmatic nucleus of the golden hamster with emphasis on the retinohypothalamic projection. *J. Comp. Neurol.*, **211**, 65-83.
- Standish, A., Enquist, L.W., Escardo, J.A. and Schwaber, J.S. (1995): Dendritic morphology of cardiac related medullary neurons defined by circuit specific infection by a recombinant pseudorabies virus expressing  $\beta$ -galactosidase. *J. Neurovirol.*, **1**, 359-368.
- Wickland, C. and Turek, F.W. (1994): Lesions of the thalamic intergeniculate leaflet block activity-induced phase shifts in the circadian activity rhythm of the golden hamster. *Brain Res.*, **660**, 293-300.