# 양성자 자기공명분광법을 이용한 우울증 동물모델에서의 항우울제 약물 효능 평가

*가톨릭대학교 의과대학 의공학교실, †한국기초과학지원연구원 자기공명영상팀, ‡가톨릭대학교 의과대학 뇌신경과학센터, §Department of Ugurbil, Max-Planck Institute for Biological Cybernetics, Tübingen, Germany, ‖건국대학교 수의과대학 수의외과학교실

**김상영* · 최치봉* · 이성호* · 우동철* · 윤성익* · 홍관수† · 이현승†**
**정재준† · 지보근‡ · 홍승탁§ · 김휘율‖ · 최보영***

본 기초연구에서는 강제수영검사(forced swimming test, FST)에 의해 우울증이 유발된 쥐의 해마(hippocampus) 부위에서 뇌 대사물질(brain metabolites)중에 choline 신호의 변화를 관찰하였다. 본 연구의 목적은 우울증이 유발된 쥐에 항우울제인 desipramine-HCl을 투여하여 정상 쥐와 약물을 투여한 쥐 사이의 뇌 대사물질의 차이를 자기공명분광법(magnetic resonance spectroscopy: MRS)을 통하여 알아보는 것이다. 실험대상으로는 6주령의 SD rat을 사용하였으며 우울증을 유발시키고 항우울제의 약물평가를 위한 모델링 방법으로 강제수영검사를 시행하였다. 자기공명분광법을 시행하기 위한 localization 방법으로는 PRESS 펄스시퀀스를 사용하였다(TR: 2,500 ms, TE: 144 ms, averaging: 512, complex data point: 2048, scan time: 25 min). 정상 쥐 그룹과 우울증을 유발시킨 뒤 항우울제를 투여한 쥐 그룹 모두 양쪽 해마부위에서의 NAA/Cr, Cho/Cr의 비율(ratio)은 차이가 나지 않았다. 또한 왼쪽 해마에서 정상 쥐와 항우울제을 투여한 쥐 사이에서 NAA/Cr, Cho/Cr의 비율도 차이가 나지 않았고, 오른쪽 해마부위에서도 통계적으로 유의한 차이가 없었다. 본 연구를 통하여 anti-immobility 효과를 나타내는 항우울제를 투여함으로써 choline 신호가 정상 쥐와 비슷하게 회복되는 것을 관찰하였다. 이는 앞으로의 항우울제 약물 평가에 있어 자기공명분광법을 도입함으로써 기존의 주관적인 판단을 배제할 수 없었던 행동변화분석만으로 항우울제의 효과를 평가하는 방법에 비해 객관적이고 정량적인 분석을 할 수 있다는 점에서 아주 유용한 방법이라 사료된다.

**중심단어**: 강제수영검사, 항우울제, 자기공명분광법, 해마

## 서 론

우울증은 슬픔과 무기력감 등의 주관적 정서와 함께 신체기능 및 인지기능 이상을 동반하는 심각한 정신장애이다. 우울증의 가장 핵심적인 증상은 보상적인 자극에 대한 흥미와 즐거움의 상실이다.

주요 우울증 동물모델은 동물에게 스트레스를 가하면 동물의 혐오자극에 대한 회피반응(avoidance response)이 감소한다는 것에 기초한다. 이 경우 동물은 사람의 우울증상과 매우 유사한 행동을 보인다. 우울증 동물모델에서는 이렇게 스트레스에 의해 유발된 회피반응 감소를 절망행동(behavior despair)으로 보고, 절망행동을 유발시킬 수 있는 다양한 절차를 사용한다. 가장 널리 알려진 우울증의 동물모델은 학습된 무기력 이론(learned helplessness theory)에 근거한 동물모델이다. 이는 회피할 수 없는 전기 충격(electrical shock)을 가하여 나중에 전기 충격을 피할 수 있는 상황에서의 반응을 관찰하는 것이다.[1] 그러나 이 모델의 단점은 혐오자극이 사라진 후 2~3일이 지나면 우울증 증상이 사라진다는 점이다. 이러한 단점을 보완하기 위해 사용되는 절차가 chronic mild stress model이다.[2] 이 모델에서 스트레스를 주기 위해 사용된 절차는 먹이와 물의 박탈(food and water deprivation), 비주기적인 전기충격 (unpredictable shock), 5분간 40°C의 사육환경, shaker stress, 밤과 낮의 주기를 바꾸는 환경 등 경미한 스트레스를 800시간에서 2,200시간 정도로 한다. 본 연구에서 사용된 우울증 유발 방법은 강제수영검사로서 항우울제의 약물 효능평가에

이 논문은 2008년 4월 8일 접수하여 2008년 5월 16일 채택되었음.
책임저자 : 최보영, (137-040) 서울시 서초구 반포동 505번지
가톨릭대학교 의과대학 의공학교실
Tel: 02)590-2427, Fax: 02)590-2425
E-mail: bychoe@catholic.ac.kr

있어서 가장 널리 사용되는 방법이다. 이는 폭이 좁은 실린더 모양의 수조 안에 15분간 쥐를 수영시켜 절망행동을 유발시키는 pretest session과 24시간 이후 다시 5분간 강제수영(test session)을 시켰을 때 비동작(immobility)시간이 더 늘어난 것을 보고 우울증이 유발되었다는 것을 확인한다.[3] 본 연구에서는 항우울제의 효과를 확인하기 위해 두 실험 사이에 3번에 걸쳐서 항우울제를 투여한 후 행동변화 분석(behavior scoring)과 자기공명분광법을 추가하여 실험하였다. 기존의 많은 연구에서는 항우울제를 투여한 후 test session에서의 행동변화 분석만으로 항우울제의 효과를 검증하였으나, 이는 개인의 주관적인 판단이 개입될 여지가 많으므로 객관적이고 정량적으로 분석할 필요가 생기게 되었다. 따라서 우울증이 발병하게 되면 뇌 대사물질의 변화가 생기게 된다는 임상에서의 연구 결과를 바탕으로 쥐의 뇌 대사물질을 관찰 할 수 있는 자기공명분광법을 실행하게 되었다. 본 기초연구에서는 우울증이 유발된 쥐에서 뇌의 해마 부위의 choline-containing compound (Cho) 신호가 감소한다는 결과를 확인하였다. 본 연구의 목적은 강제 수영 검사에 의해 우울증이 유발된 쥐에서 choline 신호가 감소되었던 것이 항우울제의 한 종류인 desipramine-HCl을 투여함으로써 정상 쥐와 항우울제를 투여한 쥐의 뇌 대사물질의 차이를 알아보기 위함이다.

## 재료 및 방법

### 1. Animals

모든 동물 실험은 연구 기관의 동물 실험 가이드라인에 따라 실행되었고, 본 연구에서의 모든 프로토콜은 연구 책임 기관의 동물실험 윤리 위원회에서 승인되었다. 실험대상으로는 7주령의 체중 160~180 g 정도인 수컷 Sprague-Dawley (SD) rats (Charles River, Yokohama, Japan)을 사용하였다(n=19). 쥐들은 실온(23±2℃)이 일정하게 유지된 방에서 일주일 동안 환경에 적응할 수 있도록 하였고, 사료와 물은 본 연구 기간 동안 자유급식 시켰고, 실내조명은 12시간씩 주기로 on-off 시켰다. 항우울제의 효능을 평가하기 위해 FST를 시행하기 전 정상 쥐일 때 MRS 검사를 시행하고, 같은 개체 내 FST를 시행한 후 우울증이 유발된 쥐에서 항우울제를 투여한 후 MRS검사를 시행하였다.

### 2. Forced swimming test

각각의 쥐들은 높이가 40 cm, 직경이 18 cm인 원통형 수조에 23~25℃로 유지된 물을 25 cm 담아 강제 수영 검사를 시켰다. 강제 수영 검사[3]는 2회에 나누어 시행했으며, 처음 session에서는 15분간 시행 하고 24시간 후에는 5분간 시행하였다. 약물투여는 두 session 사이에 투여 되었다. 각각의 FST를 시행한 후에는 쥐들의 체온을 유지시켜주기 위해 수건으로 닦아준 뒤 드라이기로 약10분간 충분히 말려주고 각자의 사육상자(cage)로 넣어주었다. 또한 매 시행마다 깨끗한 물로 교체해 주었다.

### 3. Drugs

항우울제(Desipramine-HCl) 약물 투여는 두 번의 강제 수영 검사시간 사이에 3번 투여하였다. 약물 투여시간은 두 번째 강제수영시간 (test session)을 기준으로 23시간 전, 5시간 전, 1시간 전으로 하였으며 각각 피하주사로 투여하였다. 약물의 양(dose)은 10 mg/kg으로 하여 3차 증류수(deionized water)에 희석하여 각 개체당 0.5 ml씩 투여하였다.

### 4. Localized Proton Magnetic Resonance Spectroscopy (MRS)

MR 실험은 직경이 400 mm이고 경사자계(gradient)가 150 mT/m인 능동차폐경사코일을 장착된 4.7T Biospec scanner (Bruker Medical GmbH, Ettlingen, Germany)에서 실행되었다. 자기공명분광법을 실행하기 위해서 우선 쥐를 $N_2O$와 $O_2$가 5 : 5의 비율로 섞인 isoflurane을 흡입하게 하여 마취를 시켰다. 마취가 된 쥐는 구개 고정장치에 의해 머리가 고정된 채로 엎드린 자세로 놓여졌다. 뇌 대사물질을 판별할 수 있는 스펙트럼을 얻기 전에 자기공명장치 안에서 쥐가 놓인 위치를 확인하고 영상의 질을 판별하기 위해 scout image를 먼저 획득하였다. 관심체적(volume of interest, VOI)의 위치는 rapid acquisition with a relaxation enhancement (RARE) sequence를 사용하여 여러 부분의 단면으로부터 T2 강조영상(T2-weighted image)을 얻은 후 해마 부위 이외에 다른 영역에 의한 신호 오염(signal contamination)이 발생하지 않도록 신중하게 선택되었다. T2 강조영상을 얻을 때 사용 된 parameter는 다음과 같다: repetition time, 5000 ms; echo time, 22 ms; slice thickness, 1.0 mm; 2 average; matrix size, 256×192. 관심체적의 크기는 1.5×2.5×2.5 $mm^3$로 하였으며, 위치는 쥐의 뇌의 양쪽 해마에 놓여졌다. 단일체적 자기공명분광법(single voxel spectroscopy, SVS)으로서, 오직 관심볼륨으로부터만 신호를 얻기 위해 한 번의 90° 단면선택 RF pulse와 두 번의 180° 단면선택 RF pulse를 사용하여 신호를 얻는 point resolved spectroscopy (PRESS) localization sequence를 사용하였다. 이때 사용된 parameter

는 다음과 같다: repetition time, 2,500 ms; echo time, 144 ms; 512 average; 2,048 complex data points; acquisition time, 25 min. 모든 shimming 작업은 fast automatic shimming technique (FASTMAP)을 사용하였다. 또한 물 억제(water suppression)를 극대화하기 위해 transmit gain을 조절하고 variable power RF pulses (VAPOR)를 사용하여 물의 신호에 의한 baseline distortion을 방지하고 관찰하려고 하는 뇌 대사물질의 신호에 최대한 영향을 주지 않도록 하였다. 쥐의 체온은 담요를 이용하여 몸 주위를 덮어줌으로써 32~35°C를 유지하였고, 온도센서에 의해 확인되었다. 호흡주기와 심장박동 또한 실험 시간 동안 계속적으로 관찰되었다.

### 5. Spectral Quantification

Raw data는 Java-based version of the magnetic resonance user interface (jMRUI) program에 의해 처리되었다. 최초의 frequency domain data에서 0 ppm에서 신호가 크게 나오는 것을 물의 공명주파수로 하여 4.7 ppm으로 맞춘 후 주파수 축을 calibration 하였다. 모든 스펙트럼에 apodization과 baseline correction을 실행하였고, 신호의 real 값이 아닌 magnitude 값으로 분석하여 phase correction은 post-processing 과정에서 제외시켰다. Baseline이 심하게 왜곡되어 NAA, Cho, Cr의 신호를 구별하기 힘든 데이터는 분석대상에서 제외시켰다. NAA의 공명주파수는 2.02 ppm, Cr의 공명주파수는 3.02 ppm, Cho의 공명주파수는 3.23 ppm으로 assignment 하여 주요 피크들을 분석하였다. 신호의 강도는 Cr을 기준으로 하여 상대적인 비율(relative ratio)로 나타내었다.

### 6. Statistical Analysis

결과데이터는 SPSS software (SPSS 15.0 for Windows, SPSS, Chicago, IL USA)로 통계학적 분석을 실행하였다. 약물의 효과를 검증하기 위해 두 그룹간에 two tailed t-test를 실행하여 P값이 0.05보다 크게 나오면 두 그룹 사이에 유의한 차이가 없다고 분석하여, 정상 쥐 그룹과 강제수영을 시키고 약물을 투여한 쥐 그룹은 차이가 없음을 나타내므로 약물의 효과가 나타난 것이라 판단되었다. 스펙트럼의 질이 좋지 않는 3마리의 쥐에 대해서는 통계분석에서 제외시켰다.

## 결 과

우선 정상 쥐와 항우울제를 투여하기 전 우울증이 유발된 쥐의 좌우해마 부위에서의 대사물질의 차이를 비교한 결과, 왼쪽 해마부위에서 Cho/Cr 비율이 우울증이 유발된 쥐에서 유의적으로 낮은 결과를 얻었다(p-value: 0.036). 또한 정상 쥐와 약물을 투여한 쥐에서 좌우 해마부위에서의 대사물질의 차이를 비교한 결과, 정상 그룹의 쥐와 우울증을 유발시킨 뒤 항우울제를 투여한 그룹의 쥐 모두 양쪽 해마부위에서의 NAA/Cr, Cho/Cr의 비율은 차이가 나지 않았다(정상 쥐에서 양쪽 해마의 NAA/Cr 비율 p-value: 0.791, Cho/Cr 비율 p-value: 0.688; 약물을 투여한 쥐에서 양쪽 해마의 NAA/Cr 비율 p-value: 0.564, Cho/Cr 비율 p-value: 0.893). 또한 왼쪽 해마에서 정상 쥐와 약물을 투여한 쥐 사이에서 NAA/Cr, Cho/Cr의 비율은 차이가 나지 않았고, 오른쪽 해마부위에서도 통계적으로 유의한 결과는 나오지 않았다(정상 쥐와 약물을 투여한 쥐의 왼쪽 해마에서 NAA/Cr 비율 p-value: 0.84, Cho/Cr 비율 p-value: 0.758; 오른쪽 해마에서 NAA/Cr 비율

**Table 1. The comparison of NAA/Cr, Cho/Cr ratio in the hippocampal region.**

| | Left hippocampus | | |
|---|---|---|---|
| | Normal | FST | Drug |
| NAA/Cr ratio | 1.51±0.31 | 1.46±0.19 | 1.55±0.28 |
| Cho/Cr ratio | 0.68±0.13 | 0.53±0.03 | 0.71±0.21 |

Ratios are expressed by mean±standard deviation. Data were analyzed with two-tailed t test using SPSS. No differences were observed in NAA/Cr and Cho/Cr ratio between the normal control rats and the antidepressant-injected rats.

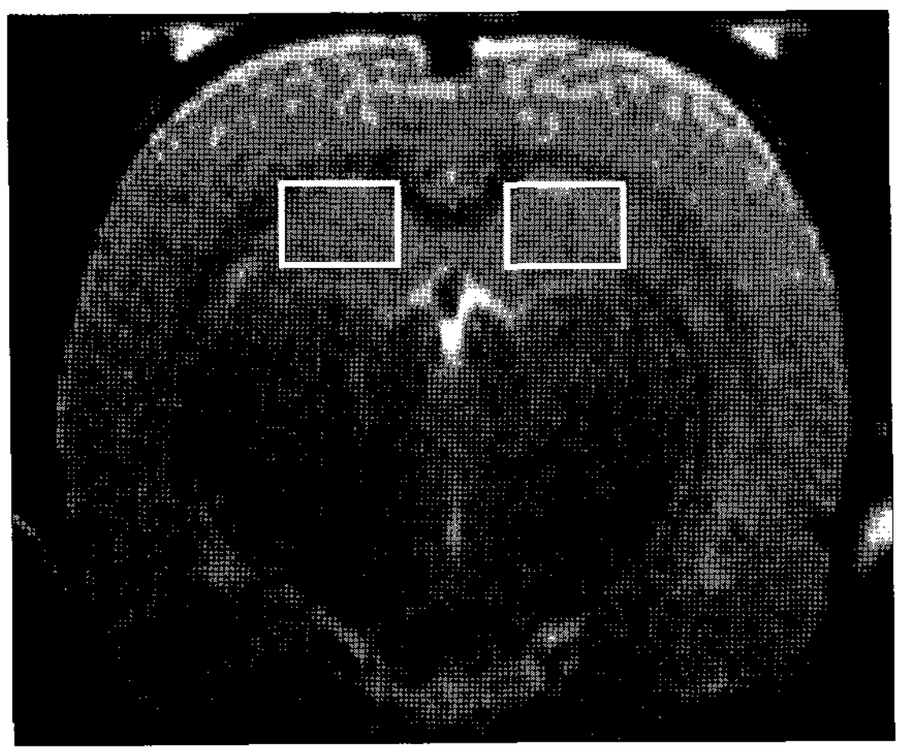

**Fig. 1.** An axial magnetic resonance imaging with the superimposed location of the volume of interest ($1.5\times2.5\times2.5$ mm$^3$) in the left and right hippocampal regions.

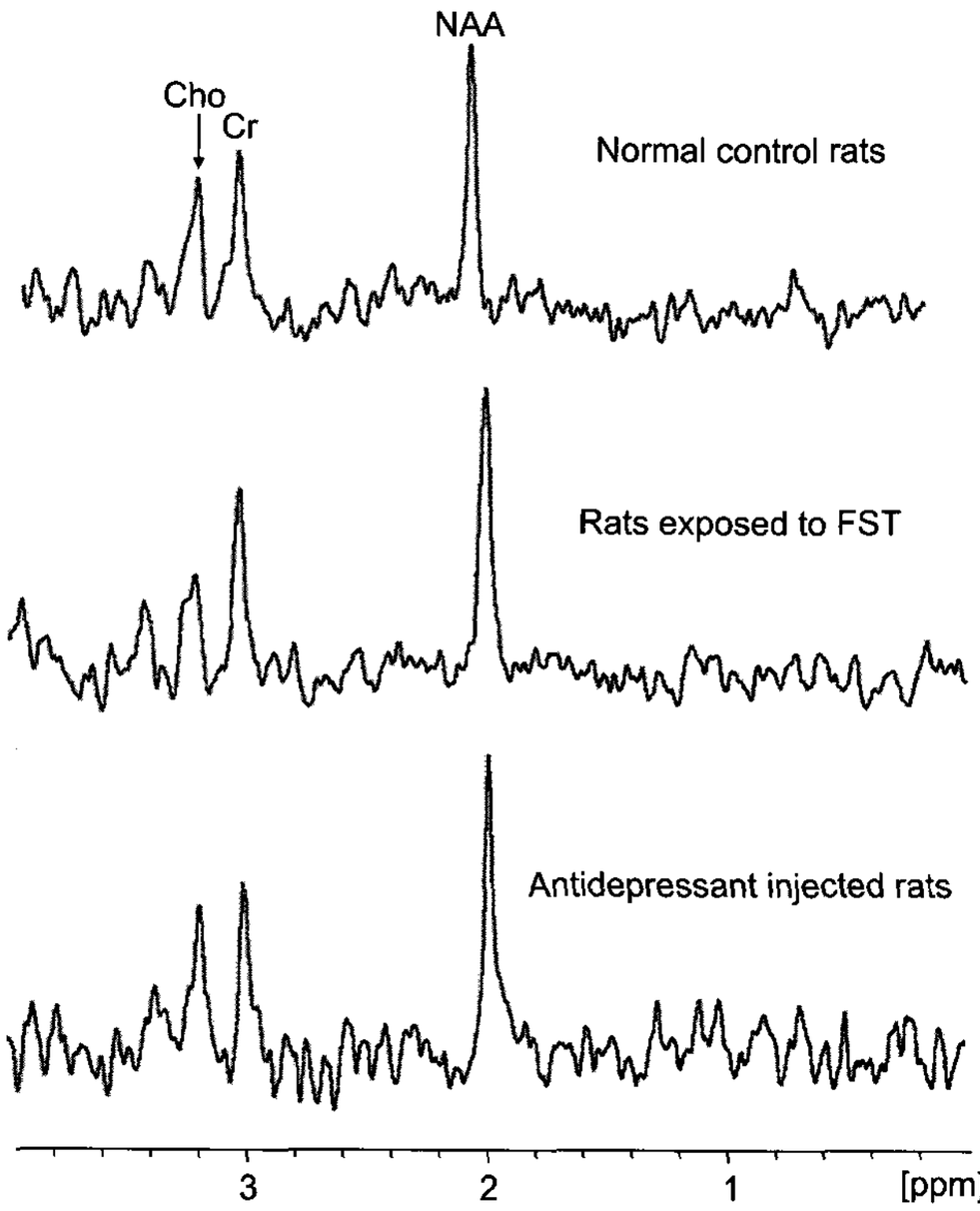


**Fig. 2.** Proton magnetic resonance spectroscopy showing the effect of the antidepressant. There are no significant differences in choline signal between normal control rats and drug treated rats.

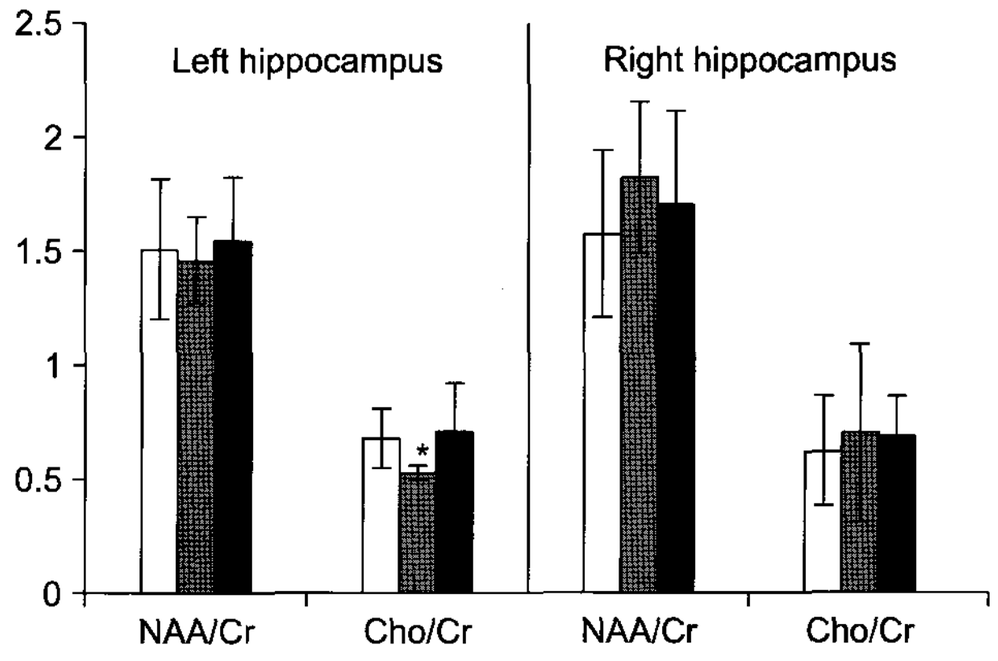


**Fig. 3.** Metabolite ratios to creatine (Cr) in the left hippocampus and in the right hippocampus in the controls (white), rats with depression (gray) and drug treated rats (black). There were no significant differences between any other groups. The error bar indicates the 95% confidence interval.

p-value: 0.617, Cho/Cr 비율 p-value: 0.607)(Table 1).

따라서 강제수영시험에 의해 우울증이 유발된 쥐에서 choline 신호가 감소되었던 선행된 연구에서 항우울제인 desipramine-HCl을 투여함으로써 정상 쥐에서의 뇌 대사물질의 상대적 비율이 차이가 나지 않음을 확인하였다. 자기공명분광법을 시행할 때 선정했던 해마부위에서의 관심체적의 위치는 Fig. 1에 나타내었고, 또한 정상 쥐 그룹과 강제수영검사를 시행한 쥐 그룹, 그리고 약물을 투여한 쥐 그룹에 대한 그래프를 Fig. 2에 비교하여 나타내었다. 각 대사물질의 상대적 비율의 평균값(mean)과 표준편차(SD)를 비교한 그래프는 Fig. 3에 나타내었다.

## 고 찰

본 기초연구에서는 정상 쥐와 우울증이 유발된 쥐의 자기공명분광법을 실행한 결과, 우울증이 유발된 쥐는 왼쪽 해마에서 choline 신호가 정상 쥐에 비해 현저히 감소하는 것을 관찰하였다. 이는 임상에서 우울증 환자를 대상으로 한 자기공명분광법을 시행하여 해마에서 choline 신호가 감소한다는 결과와 일치한다.[4] 강제수영검사을 시행하여 우울증을 유발시킨 쥐에서 해마부위의 choline 신호가 감소하는 것은 정신질환모델(psychosocial stress model)에서 해마부위의 쇠퇴(atrophy)와 깊이 관련되어 있다는 결과도 보고되었다.[5] 또한 Dwivedi와 그의 동료들은 단백질의 발현(expression)과 cytosolic phospholipase C (PLC)의 활동도 감소된다는 것을 보고하였다.[6] 이는 단백질의 발현과 PLC의 활동이 강제수영에 의해 우울증이 유발된 쥐의 해마에서 Cho/Cr 비율의 감소에 기인한다고 사료된다. 또한 기초연구결과에서 우울증이 유발되기 전과 후의 NAA/Cr 비율을 비교해 보았을 때, 통계적으로 유의한 차이는 나타나지 않았다. 이는 NAA의 감소가 neuronal loss와 크게 관련된다는 것에 비추어 볼 때, 정신질환의 한 종류인 우울증의 경우에는 neuronal loss가 생기지 않는다고 사료된다.

본 연구는 choline 신호가 정상 쥐에 비해 떨어진, 우울증이 유발된 쥐에 항우울제의 한 종류인 despramine-HCl을 투여하여 choline 신호가 다시 회복되는 것을 자기공명분광법을 통하여 관찰하고자 하였다. 항우울제는 neurotransmitter인 세로토닌(serotonin, 5-HT)이나 norepinephrine (NE)의 재흡수를 억제함[7,8]으로써 시냅스(synapse)사이의 neurotransmitter의 농도를 조절하여 우울증을 치유한다. Selective serotonin reuptake inhibitor (SSRI)[9-11] 라 불리는 fluoxetine도 항우울제의 한 종류로서, 우울증이 유발된 쥐에서 비동작 시간을 줄이고 수영시간을 늘려 항우울제로서의 효과를 입증하였

다.[12] 본 연구에 사용된 desipramine-HCl 같은 경우 NE uptake inhibitors로서, 우울증이 유발된 쥐에 투여함으로써 비동작 시간이 정상 쥐에 비해 늘어났던 것이 다시 줄어들게 하는 효과를 보여주었다. 하지만 수영(swimming)시간에는 별 다른 영향을 끼치지 않는다는 것을 확인했고, 탈출하려고 시도하는 오름(climbing) 행동이 많아진 것을 관찰 할 수 있었다. 이런 결과로 미루어 볼 때, desipramine-HCl은 강제수영에 의해 우울증이 유발된 쥐에서 이를 치료하는데에 효과적이라 사료된다.

항우울제에 대한 효과는 쥐의 종류(strain)에 따라서도 다르게 나타난다고 보고되었다.[12] SD rat과 Wistar-Kyoto (WKY) 쥐에 대해 항우울제인 desipramine-HCl, fluoxetine, 8-OH-DPAT (selective 5-$HT_{1A}$ receptor agonist)의 양(dose)을 달리하여 투여한 후 행동변화분석에 대한 결과도 보고되었다. WKY rat은 SD rat에 비해 약물에 대한 민감 효과(sensitivity)가 덜 나타났으며 desipramine-HCl을 투여하였을 때는 적은 약물의 양에서 비동작 시간을 줄이는 효과를 보여주었다.[12] 이는 항우울제의 효과를 입증하기 위해 실험자의 주관이 개입될 수 있는 행동변화분석만으로 약물의 효과를 판단하였기에 정확한 검증방법이라 하기에는 한계가 있다고 사료된다. 본 연구에서는 우울증을 진단 하는 데에 있어서 생체 내 양성자 자기공명분광법을 실행하여 뇌 대사물질을 정량적으로 분석함으로써 보다 객관적이고 신뢰성 있는 데이터를 얻을 수 있다고 사료된다.

우울증과 같이 정신질환에 관련된 병은 뇌 반구(hemisphere)의 오른쪽보다 왼쪽 뇌 부위의 이상으로 인해 뇌 대사물질의 차이를 보인다.[13,14] 이는 선행된 연구 결과에서 쥐에게 강제수영을 시켰을 때 왼쪽 해마부위에서만 정상 쥐에 비해 choline 신호가 감소한다는 결과와 의미가 상통한다. 우울증과 관련 된 뇌 부위 중에는 해마 부위뿐만 아니라 뇌의 prefrontal cortex, basal ganglia등 여러 부위가 있다. 우울증 환자를 대상으로 자기공명영상을 이용하여 우울증의 지속기간에 따른 해마부위나 basal ganglia등의 볼륨 감소에 대한 연구도 보고되고 있다.[15,16] 또한 우울증 환자를 대상으로 전두엽 (prefrontal cortex)에서 뇌 대사물질의 비와 LCmodel을 이용하여 absolute quantification한 결과 creatine의 농도가 정상인에 비해 유의적으로 높게 나왔다는 보고도 있다.[17] 이는 creatine이 energy maker로서, creatine의 이동활동(transporter activity)로 인해 우울증 환자에서는 뇌로 plasma creatine의 흡수가 증가된 걸로 보인다.[17] 뇌 대사물질의 상대적인 비율이 정상인에 비해 유의적으로 낮게 나온 것은 Cr의 절대농도의 증가에 따른 상대적인 비의 감소로 판단된다. 또 다른 부위에서의 연구로는 뇌의 sub-cortical region에서 우울증 환자를 대상으로 absolute quantification한 결과 choline 신호의 농도가 정상인에 비해 높게 나왔다는 보고도 있다.[18]

본 연구의 한계점은 뇌 대사물질 중에서 NAA, Cr, Cho에 한정되어 다른 여러 대사물질을 같이 분석하지 못했다는 것이다. 강제수영 검사를 통해 우울증을 유발시킨 동물모델에서 GABA 신호의 감소도 보고 되었지만,[19] 본 연구에서는 자기공명분광법을 시행할 때 쥐의 호흡에 의한 motion artifact의 발생과 스펙트럼을 얻기 전 shimming 작업과 water suppression을 해마부위에서 완벽하게 하기에는 힘든 점을 감안할 때, glutamate와 glutamine, $\gamma$-aminobutyric acid (GABA), myo-inositol 등을 신호를 분석하는 데는 무리가 있었다고 사료된다. 또한 우울증 환자를 대상으로 한 연구에서는 dorsolateral prefrontal cortex (DLPFC)나 anterior cingulate cortex에서 glutamate와 glutamine의 신호도 감소된다고 보고되었다.[20-22]

기존의 우울증 진단과 항우울제를 복용한 환자의 치유 정도를 평가하는 데에 있어서는 환자들의 말에 의존 한 것이 대부분 이었으나, 생체 내 자기공명분광법은 인체내부의 생화학적 물질의 분포를 알아봄으로써 정량적이고 비침습적인 방법으로 진단과 치유 정도를 평가할 수 있는 아주 유효한 방법이라고 사료된다. 또한 우울증 환자를 대상으로 한 연구결과와 동물모델에 급성적으로 우울증을 유발시켜 얻은 결과와는 약간의 차이가 있으리라 사료된다. 우울증 환자의 경우 주로 사회적으로 처한 환경이나 스트레스에 의해 만성적으로 우울증에 걸릴 경우가 많지만 본 연구에서 우울증을 유발하기 위한 방법으로 사용된 강제수영검사 같은 경우는 15분간의 강제수영으로 급성적으로 우울증을 유발시킨 경우이기 때문이다. 현재까지 동물모델을 대상으로 우울증을 유발하기 위해 chronic mild stress (CMS)를 이용하여 항우울제의 약물평가를 행동변화분석으로 연구한 결과는 많지만,[23-25] 자기공명분광법을 이용하여 뇌 대사물질을 정량적으로 평가한 경우는 없다. 따라서 앞으로는 우울증 같은 정신질환의 진단과 약물의 효능평가에 있어서 자기공명분광법은 필수불가결한 방법이 될 것이다. 또한 본 연구의 확실한 검증을 위해서 설치류인 쥐의 종류에 따라 좀 더 많은 연구가 시행되어야 할 것이며, 분석하고자 하는 대상물질에 따른 펄스 시퀀스를 명확하게 확립할 필요가 있다고 사료된다.

## 결 론

본 연구는 강제수영검사에 의해 우울증이 유발된 쥐에서 choline 신호가 감소한 것에 대해 anti-immobility의 효과를 나타내는 항우울제인 desipamine-HCl을 투여함으로써 choline 신호가 정상 쥐와 같이 회복되는 것을 관찰하였다. 이는 앞으로의 항우울제 약물 평가에 있어서 생체 내 양성자 자기공명분광법을 도입함으로써 기존의 주관적인 판단을 배제할 수 없었던 행동변화분석만으로 항우울제의 효과를 평가하는 방법에 비해 객관적이고 정량적인 분석을 할 수 있다는 점에서 아주 유용한 방법이라 사료된다.

## 감사의 글

본 연구는 서울시 R&BD Program (10550), the Korea Health 21 R&D Project, Ministry of Health & Welfare, Republic of Korea (02-PJ3-PG6-EV07-0002) (A081057), 한국과학재단 특정기초연구과제(R01-2007-000-20782-0)로 지원되었다. 또한 본 연구는 한국기초과학지원연구원(Korea Basic Research Science Instiute) 오창분소 4.7T MR 장비를 사용하여 연구결과를 획득하였다.

## 참 고 문 헌

1. **Takamori K, Yoshida S, Okuyama S**: Availability of learned helplessness test as a model of depression compared to a forced swimming test in rats. Pharmacology 63:147-153 (2001)
2. **Katz RJ**: Animal model of depression: pharmacological sensitivity of a hedonic deficit. Pharmacology Biochemistry & Behavior 16:965-968 (1982)
3. **Porsolt RD, Anton G, Blavet N, Jalfre M**: Behavioural despair in rats: a new model sensitive to antidepressant treatments. European Journal of Pharmacology 47:379-391 (1978)
4. **Ende G, Braus DF, Walter S, Weber-Fahr W, Henn FA**: The hippocampus in patients treated with electroconvulsive therapy: A proton magnetic resonance spectroscopy imaging study. Arch Gen Psychiatry 57:937-943 (2000)
5. **Czeh B, Michaelis T, Watanabe T, et al**: Stress-induced changes in cerebral metabolites, hippocampal volume, and cell proliferation are prevented by antidepressant treatment with tianeptine. Proc Natl Acad Sci USA 98:12796-12801 (2001)
6. **Dwivedi Y, Mondal AC, Rizavi HS, Shukla PK, Pandey GN**: Single and repeated stress-induced modulation of phospholipase C catalytic activity and expression: role in LH behavior. Neuropsychopharmacology 30:473-483 (2005)
7. **Detke MJ, Rickels M, Lucki I**: Active behaviors in the rat forced swimming test differentially produced by serotonergic and noradrenergic antidepressants. Psychopharmacology 121:66-72 (1995)
8. **Detke MJ, Lucki I**: Detection of serotonergic and noradrenergic antidepressants in the rat forced swimming test: the effects of water depth. Behavioural Brain Research 73:43-46 (1996)
9. **Bourin M, Colombel MC, Redrobe JP, et al**: Evaluation of efficacies of different classes of antidepressants in the forced swimming test in mice at different ages. Biol Psychiatry 22:343-51 (1998)
10. **Bourin M, Chenua F, Ripoll N, Paul David DJ**: A proposal of decision tree to screen putative antidepressant using forced swim and tail suspension tests. Behavioural Brain Research 164:266-269 (2005)
11. **Harkin A, Connor TJ, Burns MP, Kelly JP**: Nitric oxide synthase inhibitors augment the effects of serotonin re-uptake inhibitors in the forced swimming test. European Neuropsychopharmacology 14:274-281 (2004)
12. **López-Rubalcava C, Lucki I**: Strain differences in the behavioral effects of antidepressant drugs in the rat forced swimming test. Neuropsychopharmacology 22:2 (2000)
13. **Farchione TR, Moore GJ, Rosenberg DR**: Proton magnetic resonance spectroscopic imaging in pediatric major depression. Biol Psychiatry 52:86-92 (2002)
14. **Brambilla P, Stanley JA, Nicoletti MA, Sassi RB, Mallinger AG, Frank E**: $^{1}H$ magnetic resonance spectroscopy study of dorsolateral prefrontal cortex in unipolar mood disorder patients. Psychiatry Res 138:131-139 (2005)
15. **Sheline YI, Wang P, Gado MH, Csernansky JG, Vannier MW**: Hippocampal atrophy in recurrent major depression. Proc Natl Acad Sci USA 93:3908-3913 (1996)
16. **Lacerda AL, Nicoletti MA, Brambilla P, et al**: Anatomical MRI study of basal ganglia in major depressive disorder. Neuroimaging 124:129-140 (2003)
17. **Gruber S, Frey R, Mlynárik V, et al**: Quantification of metabolic differences in the frontal brain of depressive patients and controls obtained by 1H-MRS at 3 Tesla. Invest Radiol 38: 403-408 (2003)
18. **Hamakawa H, Kato T, Kato N, Murashita J**: Quantitative proton magnetic resonance spectroscopy of the basal ganglia in patients with affective disorders. Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci 248:53-58 (1998)
19. **Borsini F, Mancinelli A, D'Aranno V, Evangelista S, Meli A**: On the role of endogenous GABA in the forced swimming test in rats. Pharmacol Biochem Behav 29:275-279 (1998)
20. **Auer DP, Putz B, Kraft E, Lipinski B, Schill J, Holsboer F**: Reduced glutamate in the anterior cingulate cortex in depression: an in vivo proton magnetic resonance. Biol Psychiatry 47: 305-313 (2000)
21. **Michael N, Erfurth A, Ohrmann P, Arolt V, Heindel W, Pfleiderer B**: Metabolic changes within the left dorsolateral prefrontal cortex occurring with electroconvulsive therapy in patients with treatment resistant unipolar depression. Psychological Medicine 33:1277-1284 (2003)
22. **Hasler G, van der Veen JW, Tumonis T, Meyers N, Shen J, Drevets WC**: Reduced prefrontal glutamate/glutamine and

$\gamma$-aminobutyric acid levels in major depression determined using proton magnetic resonance spectroscopy. Arch Gen Psychiatry 64:193-200 (2007)

23. **Willner P, Towell A, Sampson D, Sophokleous S, Muscat R**: Reduction of sucrose preference by chronic unpredictable mild stress, and its restoration by a tricyclic antidepressant. Psychopharmacology 93:358-364 (1987)

24. **Willner P**: Chronic mild stress (CMS) revisited: Consistency and behavioural-neurobiological concordance in the effects of CMS. Neuropsychobiology 52:90-110 (2005)

25. **Casorotto PC, Andreatini R**: Repeated paroxetine treatment reverses anhedonia induced in rats by chronic mild stress or dexamethasone. European Neuropsychopharmacology 17:735-742 (2007)

# Evaluation of Antidepressant Drug Effect in a Depressive Animal Model by Proton MR Spectroscopy

Sang-Young Kim*, Chi-Bong Choi*, Sung-Ho Lee*, Dong-Cheol Woo*, Seong-Ik Yoon*, Kwan-Soo Hong†, Hyun-Sung Lee†, Chae-Joon Cheong†, Bo-Keun Jee‡, Sung-Tak Hong§, Hwi-Yool Kim‖, Bo-Young Choe*

*Department of Biomedical Engineering, College of Medicine, The Catholic University of Korea, Seoul,
†MR Team, Korea Basic Science Institute, Daejeon,
‡Catholic Neuroscience Center, The Catholic University of Korea, Seoul,
§Department of Ugurbil, Max-Planck Institute for Biological Cybernetics, Tübingen, Germany,
‖Department of veterinary Surgery, College of Veterinary Medicine, Konkuk University, Seoul, Korea

In this study, we observed the alteration of choline signal intensity in hippocampus region of the depressive rat model induced by forced swimming test (FST). The purpose of this study was to evaluate the antidepressant efficacy in the depressive animal model using MR spectroscopy. Fourteen experimentally naive male Sprague-Dawley rats weighting 160~180 g were used as subjects. Drug injection group was exposed to the FST except for control group. The drugs were administered subcutaneously (SC) in a volume equivalent to 2 ml/kg. And three injections were administered 23, 5, and 1 h before beginning the given test. 1H MR spectra were obtained with use of a point resolved spectroscopy (PRESS) localization sequence performed according to the following parameters: repetition time, 2500 ms; echo time, 144 ms; 512 average; 2048 complex data points; voxel dimensions, 1.5×2.5×2.5 $mm^3$; acquisition time, 25 min. There were no differences in NAA/Cr and Cho/Cr ratio between the right and the left hippocampus both normal control rats and antidepressant-injected rats. Also, no differences were observed in NAA/Cr and Cho/Cr ratio between the normal control rats and the antidepressant-injected rats both the right and the left hippocampus. In this study, we found the recovery of choline signals in the depressive animal model similar to normal control groups as injecting desipramine-HCl which was antidepressant causing anti-immobility effects. Thus, we demonstrated that MR spectroscopy was able to aid in evaluating the antidepressant effect of desipramine-HCl.

**Key Words:** Forced swimming test (FST), Desipramine-HCl, Magnetic resonance spectroscopy (MRS), Hippocampus