

# STRESS성 위궤양 발생기제에 관한 실험적 연구: 격리성장 동물의 위궤양 발생에 미치는 Dopamine성 물질의 영향\*

장현갑 · 박순권 · 강성군

영남대학교 심리학과

본 연구는 스트레스성 위궤양 발생에 미치는 dopamine성 물질의 영향을 검토하고 나아가 격리성장 경험이 위궤양 발생을 억제시키는 효과를 dopamine성 물질과 관련시켜 알아 보기 위한 것이다. Dopamine 전구물질인 L-dopa 투여는 집단동물과 격리동물의 위궤양을 억제하는데 반해 dopamine 수용기 차단제인 haloperidol은 두 집단 동물의 위궤양을 촉진시켰다. 모든 약물 처치 조건에서 격리성장동물의 위궤양 발생이 집단동물에 비해 유의미하게 낮았다. 그리고 L-dopa를 투여 받은 집단성장동물은 haloperidol을 투여 받은 격리성장동물과 유사한 위궤양 발생을 나타 내었다. 이 결과는 격리동물의 중추에서 catecholamine의 기능이 집단동물에 비해 더 활성화되어 있다는 본 연구자들의 이전 연구 결과를 지지하는 것이다.

유기체가 스트레스 상황에 노출될 때 나타나는 현상중 가장 현저한 것 가운데 하나가 스트레스성 위궤양(stress-induced stomach ulcer)이며, 이 위궤양의 발생정도는 스트레스의 강도 및 기간, 스트레스의 종류, 스트레스에 대한 유기체의 대응능력, 그리고 유기체의 사전 경험등의 요인에 따라 달라진다.

스트레스성 위궤양의 발생기제를 밝히려는 최근의 연구 추세는 중추기제 중에서, 특히 catecholamine(CA)체계를 중심으로 연구되고 있다. 선행연구들에 의하면 중추 CA체계, 그 중 특히 dopamine(DA)체계의 활성이 스트레스성 위궤양 발생을 억제시킨다고 한다(Kanazawa, Watanabe, Kudo, Wakabayashi, Kondo, Nishizaki, & Kidokoro, 1982). 일반적으로 동물이

스트레스에 노출되면 뇌의 DA수준은 감소되지만 이의 전환율 또는 이용율은 증가되는데(Herman, Guillonneau, Dantzer, Scatton, Semerdjian-Roquier, & Le Moal, 1982), 이런 변화는 스트레스에 대한 대응반응으로 간주된다. 그러나 이러한 스트레스후의 DA변화에 대한 연구결과들도 일관성을 보여주지 않는다. 예컨대, 스트레스후에 DA수준이 증가된다는 보고(Lidbrink, Corrodi, Fuxe, & Olson, 1972; Saito, Morita, Miyazaki, & Takagi, 1976; Welch & Welch, 1970)가 있는가 하면, 아무런 변화도 없다는 보고(Moore & Lariviere, 1964; Saavedra, Kvetuansky & Kopin, 1979; Goldstein & Nakajima, 1966; Ingenito, 1967)도 있으며, 오히려 DA수준이 감소된다는 결과(Glavin, 1980; Corrodi, Fuxe, & Hokfelt, 1967)도 제시되어 있다.

한편, 중추외에도 말초 소화기관인 위점막

\*본 연구는 1991년도 한국학술진흥재단 지방대학 육성과제 연구비 지원으로 이루어진 것임.

(gastric mucosa)과 위근육에서 다량의 DA가 발견되는데, 이것은 바로 이 부위에 DA에 대한 친화성을 가진 특정 결합부위가 존재하기 때문이라고 한다(Szabo, Sandrock, Nafradi, Maull, Gallagher, & Plysniuk, 1982). 따라서 DA의 생화학적 작용기체에 촉진 영향을 미치는 약물을 투여하면 위세포보호효과(gastric cytoprotective effect)가 나타날 것으로 기대할 수 있으며, 그 증거로서 DA촉진제(agonist)인 apomorphine, d-amphetamine, methylphenidate, threo-dl-p-hydroxymethylphenidate와 같은 물질 투여는 3시간 동안 저온구금 스트레스를 받은 흰쥐의 위궤양 발생율과 발생정도를 유의미하게 감소시키며, 이런 DA촉진제에 의한 위세포 보호효과는 DA수용기차단제인 domperidone투여로 사라진다고 한다(Hernandez, Adcock, Orlando, Patrick, Nemeroff, & Prange, 1984).

한편 DA전구물질인 L-dopa를 투여했을 경우, 스트레스가 없는 조건에서는 위궤양 발생에 별다른 효과가 관찰되지 않으나, 사회적 스트레스 조건에 노출하면 투여량에 상관없이 위궤양에 대한 보호효과를 나타낸다는 보고(Groisman, Karevina, Khokholya, 1984)도 있다. 그러나 L-dopa나 apomorphine과 같은 전구물질이나 DA촉진제의 투여량이 높아지면 오히려 위궤양이 촉진된다는 보고(Groisman, Karevina, & Khokholya, 1984)도 있고, DA촉진제인 d-amphetamine을 투여했을 경우에도 위궤양 발생이 촉진되었다는 보고(Palkovits, Kobayashi, Kizer, Jacobwitz, & Kopin, 1975)도 있어 위궤양 발생에 DA촉진제가 미치는 영향은 아직도 명확하지 않다.

이와 반대로 DA분해물질(DA-lytic drug)인 L-deprenyl의 투여는 스트레스성 위궤양 발생을 촉진시키며(Glavin, Dugani, & Pinsky, 1986; Hernandez, 1986; Ray, Henke, & Sullivan, 1988), DA수용기를 차단하는 haloperidol, clozapine, metoclopramide 투여도 흰쥐에 있어서 저온-구금 스트레스에 의한 위궤양 발생을 촉진시킨다고 한다(Ray, Henke, & Su-

llivan, 1988). 그리고 haloperidol을 뇌실에 주입하여 DA 수용기를 차단하면, DA 촉진제인 methylphenidate의 위세포 보호 효과를 차단하며, 저온-구금 스트레스 효과를 악화시킨다고 한다(Hernandez, Adcock, Orlando, Patrick, Nemeroff, & Prange, 1984). 그러나 haloperidol을 낮은 투여량으로 투여했을 경우에는 별다른 효과가 없다고 한 결과들(Hernandez, Stanley, Melvin, & Prange, 1985; Drago, Continella, Conforto, & Scapagnini, 1985)과 DA차단제인 domperidone을 투여했을 경우, 위궤양 발생이 감소되었다는 보고(Drago, Continella, Conforto, & Scapagnini, 1985)도 있다. Hernandez등(1984)의 연구에서는 domperidone만을 투여하면 위궤양 발생에 영향을 주지 않으나, 이 약물이 DA촉진제와 함께 투여되면 DA촉진제의 위궤양 억제 효과를 감소시킨다고 하였다. 그러나 본 연구자의 선행연구(장현갑, 강성군 및 배중철, 1990)에서는 L-dopa투여집단이 식염수 투여집단보다 위궤양 발생정도가 유의미하게 낮았으며, haloperidol집단은 식염수 및 L-dopa처리집단보다 높은 위궤양 발생을 나타내어 DA체제와 스트레스성 위궤양 발생간에는 의미있는 상관이 있음을 시사하였다.

한편, 유기체의 초기 성장경험요인이 성숙 후 스트레스성 위궤양 발생에 영향을 미치는 것으로 보고되어 왔다. Ackerman(1980) 그리고 Glavin과 Pare(1985)는 정상보다 일찍 이유시키면 성장 후 스트레스성 위궤양에 취약해진다고 하였으며, 이유 후 격리성장 조건은 스트레스조건으로 작용하기 때문에 격리성장 동물은 집단성장 동물에 비해 스트레스에 의한 위궤양의 출현이 증가된다는 견해도 제시되어 있다(Hatch, Wieberg, Zawidzka, Cann, Airth, & Grice, 1965; Valzelli, 1973). 또한 Gamallo, Villanna, Tranco, 및 Fraile(1986)의 연구에서도 격리 또는 과밀집 조건에서 성장한 동물이 정상적인 조건에서 성장한 동물보다 구금스트레스에 의한 위궤양을 더 많이 보여 주고, 스트레스에 의한 적응력도 떨어지며, corticosterone분비가 증가되며, thymus gland무게가 감소된다고 했다. 이런 결과를 보고

한 연구들은 이유 후 동료와 떨어져 혼자 성장하는 격리성장조건은 스트레스조건이므로 이런 스트레스조건에 장기간 노출되면 각종 정신신체질환에 취약해지며, 면역기능도 낮아진다는 견해에 바탕을 두고 있다.

그러나 위의 견해와는 달리 격리동물은 집단으로 성장한 동물에 비해 스트레스에 의한 위궤양 발생이 오히려 억제된다고 하는 보고들(Ader, 1965, 1971; Murison & Isaksen, 1981; Pare & Valdsaar, 1985)도 있다. 본 연구자의 이전연구(장현갑, 정봉교 및 임호찬, 1988a)에서도 격리성장생쥐가 동료와 함께 자란 집단성장생쥐에 비해 직실구금전기충격에 의한 위궤양 발생이 유의미하게 억제됨을 관찰하고, 이 결과는 격리동물이 집단동물에 비해 중추 CA 수준이 높아진 것과 관련있을 것이라고 논의하였다. 그 후 본 연구자들은 일련의 연구(장현갑, 정봉교 및 임호찬, 1988b; 장현갑, 박순권 및 강성군, 1989)를 통해 중추 CA체계, 특히 norepinephrine(NE)을 고갈시키는 diazepam 및 reserpine을 사용하여 이 가능성을 검증하였다. 격리성장동물이 보여주는 전형적인 행동특징인 과잉공격성과 과민반응성이 약화됨을 관찰하였다. 따라서 이 결과는 격리성장에 의한 과잉공격성과 과민반응성이 해마-편도복합체를 중심으로 하는 뇌부위의 CA대사이상에서 비롯될 것이라는 본 연구자의 견해(장현갑, 1984)를 지지하는 것이었다. 그러나 이 연구의 결과로는 격리동물의 위궤양억제나 공격성의 완화와 CA체계간의 관련성은 시사할 수 있지만, CA와의 관련성에 관한 구체적인 정보는 알 수가 없다.

따라서 본 연구에서는 중추DA체계에 직접 영향을 미치는 약물을 사용하여 격리동물의 스트레스성 위궤양 발생과 DA체계간의 관련성을 살펴봄으로써 격리성장동물의 신경화학적 바탕을 보다 구체적으로 살펴보기로 한다.

## 방 법

### 피험동물 및 사육조건 조작

피험동물은 영남대학교 심리학과 동물사육장

에서 사육한 ICR혈통의 수컷생쥐이며, 생후 21 ± 1일째 이유 후, 격리군과 집단군으로 무선배정하여 그 후 60일간 사육한 후 생후 80일경에 이른 동물을 실험에 사용했다. 격리사육조건은 21 × 15 × 13cm 크기의 반투명한 플라스틱 상자에 1마리씩 사육했으며, 집단군은 25 × 25 × 15cm 크기의 반투명한 플라스틱 상자에 3마리씩 집단사육했다. 바닥에는 약 2cm 두께로 대패밥을 깔고, 사육기간 동안 물과 음식은 충분히 공급했다. 격리조건에서는 인접 사육상자에서 들려오는 동료 동물의 소리와 냄새는 통제하지 않았지만, 시각적 자극과 신체적 접촉은 제한 하였다. 낮과 밤의 주기는 자연일몰 주기를 따랐고, 사육장내의 실온은 21 ± 2°C를 유지시켰다.

### 실험장치

본 실험에 사용된 구금장치는 Ray등(1988)이 사용한 흰쥐용 배면위-구금장치(supine-restraint device)를 생쥐용으로 알맞게 맞추어 제작한 것이었다. 이 장치는 동물의 가슴부위를 고정시킬 수 있는 장치가 부착된 10 × 20cm 크기의 아크릴판으로 만들어져 있으며, 이 판 위에 피험동물을 배면위 상태로 묶고 사지를 접착 테이프로 고정시켰다. 이런 처치를 가한 동물을 6 × 6 × 3cm 크기의 저온실에 넣어 4-7°C의 온도가 항온으로 유지되도록 하였다.

### 실험절차

피험동물은 실험실시 48시간 전에 실험 준비실로 옮겨 물과 음식을 충분히 공급했으며, 실험 24시간전에 정상 체중(28 ± 2g)의 피험동물을 가려내고, 약물 투여량을 결정하기 위해 체중을 측정 후 먹이를 박탈시키고 물만 공급했다. 구금 1시간전, 격리군과 집단군에 haloperidol(1mg/kg), L-dopa(150mg/kg), 또는 식염수를 각각 무선적으로 배정된 8마리 동물에게 주사하였다. 약물 주사 후 1시간이 경과한 후 구금 장치에 개별적으로 구금시킨 동물들을 4-7°C의 저온실에 1시간 동안 노출시켰다. 이어 동물들을 저온실에서 끄집어 내어 사육상자에 되돌려 놓은 후 1시간 30분 동안 휴식시간을 갖게 하였다. 그 후

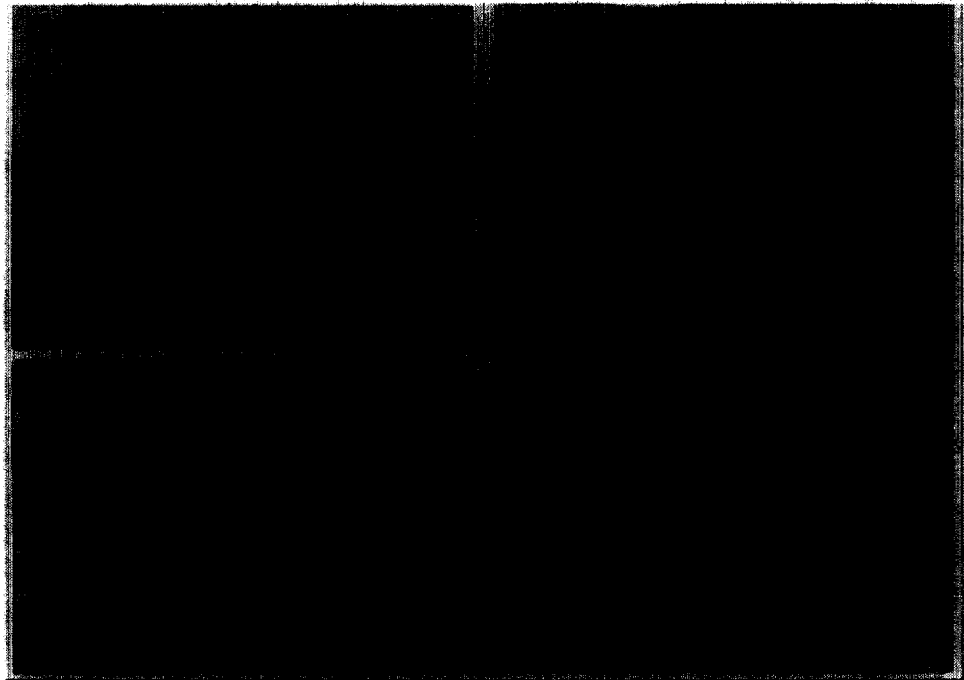
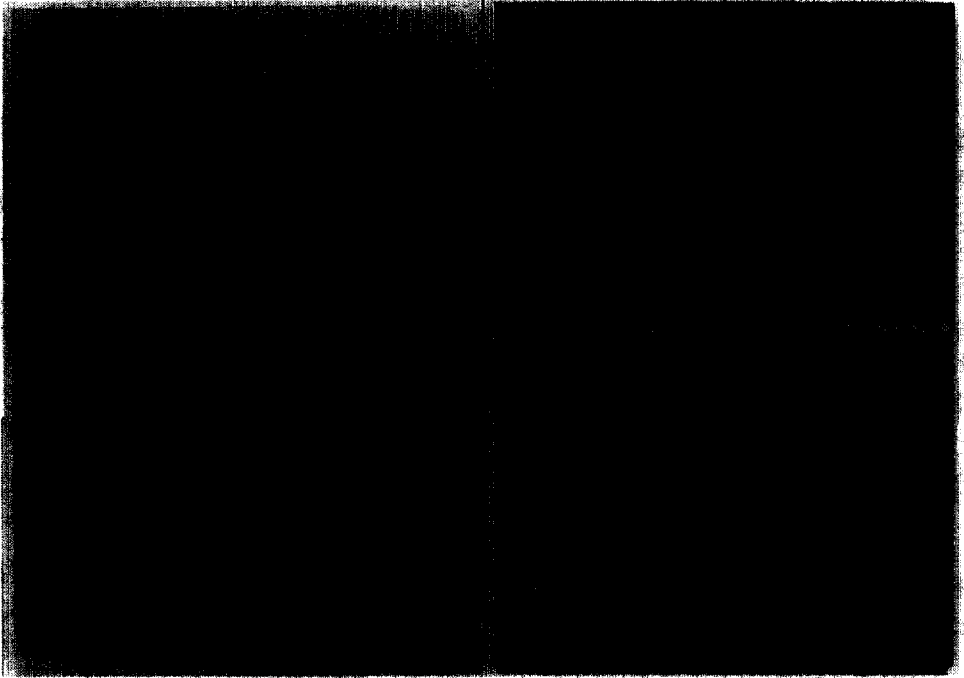


그림 1. 위궤양 조직 평정

U0 : 정상(0점), U1a : 출혈성 경색(1점), U1b : 상피세포 침식(1점), U2 : parietal cell 침식(2점),  
U3 : chief cell 침식(3점), RBC : red blood cell

Chloral Hydrate(400mg/kg, 복강주사)로 깊이 마취시킨 후, 1-2분 이내에 위를 추출하고 식도(esophagus)와 유문(pylorus)을 결찰하였다. 다음에 0.4ml의 10% neutral buffered formalin을 분문(cardiac)부분을 통해 위속에 투입하고, 이를 10% neutral buffered formalin이 들어있는 용기에 넣어 고정 하였다. 48시간 정도 고정한 후 분문 부분을 도려내고 기저부(fundus)와 유문부(pyloric)를 탈수시켜 paraffin block 으로 만들었다.

각 block을 마이크로톰(microtome)을 이용하여 10 $\mu$ m 두께로 연속절단하여, 이 중 각 절편 10개당 1개씩(100 $\mu$ m당 10 $\mu$ m)을 표본으로 취하여 hematoxylin-eosin 염색을 하였다. 이렇게 만들어진 조직절편은 각 동물당 100개가 되는데, 위궤양 평정에는 이 중 10개의 절편마다 한 개씩 취한 10개의 절편만을 사용하였다. 각 조직 표본은 100배율의 현미경을 이용해서 처치조건을 알 수 없게 한 3명의 평정자가 위궤양 정도를 4점 척도로 평정하였다.

## 결 과

### 1. 위궤양 조직 평정

위궤양 발생정도를 평정함에 있어서 위궤양이 발생한 범위 즉 위조직에 나타난 병변의 표면적과 병변이 얼마나 심한 정도로 침식되었는가를 동시에 고려하였다. 이 두 가지 변인을 동시에 고려하기 위한 방법으로 Junqueira와 Carneiro(1985)가 제안한 4점 척도의 조직병리학적 기준을 채택하였는데, 하나의 조직절편 전체에서 궤양상의 어떤 변화도 관찰되지 않은 경우는 정상으로 보아 0점, 조직절편 전체중 한곳에 출혈성 경색과 상피세포의 침식을 보인 경우는 1점, parietal세포까지 침식된 경우는 2점, chief세포까지 침식이 깊어진 경우는 3점으로 평정했다. 만약 하나의 조직절편에서 1점짜리와 2점짜리가 있으면 이것을 합해 그 조직의 점수로 취하고, 이러한 방법을 10개의 각 조직절편에 적용해 얻은 점수를 다시 합한 후 평균을 낸 것이 한 동물의 위궤양 발생점수가 되는 것이다. 그림 1에서는 각 평정점수

에 해당하는 전형적인 조직표본을 예시한 것이다.

### 2. 위궤양 발생정도 평정 성적

각 사육조건과 약물처치에 속한 동물들이 보여준 위궤양 발생 정도가 표 1과 그림 2에 제시되어 있다.

표 1. 사육조건과 약물처리에 따른 위궤양

	L-dopa	Saline	Haloperidol
격리군 N=8	.98 $\pm$ .80	2.34 $\pm$ 1.14	3.44 $\pm$ 1.62
집단군 N=8	3.95 $\pm$ 1.65	6.16 $\pm$ 1.50	7.61 $\pm$ 2.38

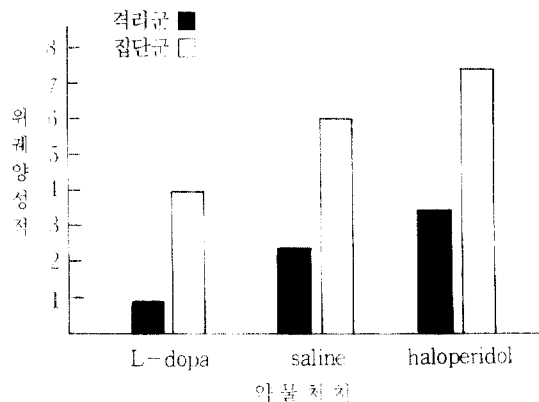


그림 2. 사육조건과 약물처리에 따른 위궤양 발생정도

위의 자료를 2원 변량분석한 결과 격리군은 집단군보다 스트레스성 위궤양 발생이 유의하게 낮았으며( $F(1,42)=63.50, p<.01$ ), 또한 3가지 약물처치효과도 통계적으로 유의하였다( $F(2, 42)=14.97, p<.01$ ). 이러한 결과는 본 연구자의 선행연구 결과(장형갑, 정봉교 및 임호찬, 1988a)를 지지하는 것이다.

이 두변인의 효과를 더 구체적으로 알아보기 위해 각 변인에 대해 Duncan's multiple range test를 실시한 결과가 표 2에 제시되어 있다.

표 2. 사육조건과 약물처치에 따른 Duncan's multiple range test 결과

비교조건	차이비교				
			Mse=1.51		
약물조건	격리군(I)	L S H	df=21		
			Mse=3.54		
	집단군(P)	L S H	df=21		
	L-dopa(L)	I	P Mse=1.67, df=14		
사육조건	saline(S)	I	P Mse=1.78, df=14		
	haloperidol(H)	I	P Mse=4.14, df=14		

\* p<.05

위의 표 2를 보면 알 수 있듯이 격리군과 집단군 모두 L-dopa투여군은 saline과 haloperidol투여군보다 위궤양 발생 정도가 유의미하게 낮았다. 그러나 saline과 haloperidol간에는 유의미한 차이가 없었지만, haloperidol투여집단이 saline집단보다 위궤양 발생이 많은 경향을 나타낸다. 이러한 결과는 전반적으로 DA전구물질인 L-dopa는 스트레스에 의해 나타나는 위궤양을 억제시키나, DA차단제인 haloperidol은 위궤양 발생 정도를 증가시킨다는 경향을 시사하며, 모든 약물처치 조건에서 격리군은 집단군보다 위궤양 발생이 낮았다.

## 논 의

본 연구에서는 저온-구금스트레스를 경험한 동물의 위궤양 발생과 중추 DA체계간의 관련성을 알아보고, 나아가 어린시절에 동료와 떨어져 자란 격리동물들이 집단으로 자란 동물에 비해 스트레스성 위궤양이 감소되었다는 본 연구자들의 선행 연구 결과(장현갑, 정봉교 및 임호찬, 1988a)에 DA체계가 어떤 역할을 할 것인가를 규명하고자 하였다. 본 연구의 결과를 요약하면, 격리동물과 집단동물 모두 L-dopa투여에 의해 위궤양 발생이 억제되었고, haloperidol투여에 의

해서는 저온구금스트레스에 의한 위궤양 발생이 증가되었다. 그리고 모든 약물 투여조건에서 격리동물의 위궤양 발생정도가 집단동물에 비해 유의미하게 낮았다. 이러한 결과는 중추 DA체계가 활성화되면 스트레스성 위궤양 발생이 억제된 것으로 본 연구자의 이전 연구 결과(장현갑, 강성군 및 배중철, 1990)를 직접 지지하는 것이며, 격리 성장 동물의 행동특징이 중추 CA성 대사 이상에서 비롯될 것이라는 본 연구자들의 이전 연구 결과들을 간접적으로 지지하는 결과이다.

이 결과를 먼저 스트레스하에서 나타나는 신경화학적 변화와 관련시켜 논의해 보자. 선행연구(Lidbrink등, 1972; Saito등, 1976; Herman등, 1982)에 따르면 유기체가 스트레스에 노출되면 뇌의 DA체계가 활성화되어 DA의 이용률(utilization)과 전환률(turnover rate)이 증가되므로 이의 수준은 오히려 감소된다고 하였다. 스트레스 조건에서 나타나는 이러한 신경화학적 변화는 내분비 활동이 증가되는 것과 함께 스트레스에 대한 유기체의 대응반응 또는 적응과정이 활성화되는 것이라고 볼 수 있다고 한다(Anisman, Kokkinidis, & Sklar, 1985). 즉 유기체가 유해한 자극에 노출되면 행동적 대응과 함께 신체내적으로 생리적 변화가 일어나는데, 행동적 대응이 적절하지 못하면 생리적 변화에 의존되는 정도는 더 커진 다는 것이다. 이러한 Anisman등의 견해를 본 연구의 스트레스 상황에 적용시켜 보자. 본 연구에서 사용된 스트레스 절차는 저온-구금 스트레스 상황으로 이런 상황하에서는 유기체가 행동적으로 어떤 반응도 보일 수 없다. 따라서 이 경우 유기체의 내적 변화 즉 신경화학적 변화가 얼마나 효과적으로 작용할 수 있느냐 여부에 따라 스트레스 대응기능이 결정될 수 밖에 없다. 그러므로 만약 스트레스중에 유기체 내부에서 일어나는 대응기체의 하나인 DA체계가 충분히 작용할 수만 있다면 스트레스 상황을 잘 극복할 수 있겠지만, 스트레스가 너무 강하거나 기간이 지속되면 체내의 DA가 고갈되어 효과적인 대응을 할 수가 없을 것이므로 이런 상황하에 장기간 노출되면 위궤양과 같은 정신신체질환의 이환률이 높아질 것이다. 이러한 예견에 따라 본 실험

의 결과를 살펴보면 DA체계를 활성화시킨 경우는 (L-dopa투여) 위궤양 발생이 낮았고, 불활성화 시킨 경우(haloperidol)는 위궤양 발생이 높은 것으로 볼 수 있다.

한편, 본 연구에서는 격리동물이 집단동물에 비해 더 낮은 위궤양 발생을 보여주었는데, 이것은 본 연구자의 이전연구(장현갑, 정봉교 및 임호찬, 1988a)를 지지하며, Ader(1965), Murison과 Isaksen(1981) 그리고 Pare와 Valdsaar(1985)의 견해도 일치한다. 본 연구의 결과를 좀 더 자세하게 살펴보면, 격리동물에게 haloperidol을 투여하여 DA체계를 차단 하였을 때 보여주는 위궤양 평정치(M=3.44)와 집단동물에게 L-dopa를 투여하여 DA체계를 활성화시켰을 때의 위궤양 평정치(M=3.95)가 거의 같았다. 이 결과는 격리동물과 집단동물의 DA체계의 기능 수준이 많은 차이가 있다는 것을 시사한다. 따라서 격리동물이 집단동물에 비해 스트레스성 위궤양을 더 적게 보여준 것은 격리성장 경험에 의해 중추 DA체계가 정상 이상으로 활성화된 것으로 추측된다.

스트레스성 위궤양과 DA체계간을 구체적으로 알아본 연구로 Ray등(1980)은 DA수용기를 차단하는 haloperidol, clozapine 그리고 metoclopramide등을 투여하면 저온-구금 스트레스에 의해 위궤양 발생이 증가되며, 이중 haloperidol과 clozapine은 스트레스를 받지 않은 동물에서도 위궤양을 발생시킨다고 하였다. 이 약물들의 약리작용을 살펴보면, clozapine은 중추 DA체계 중 중뇌피질변연체계에 주로 영향을 미치고 metoclopramide는 흑질선조체계와 관련되어 있으며, haloperidol은 이 두 체제 모두에 영향을 미친다고 한다. Clozapine과 Haloperidol이 스트레스가 없는 상황에서도 위궤양 발생을 촉진시킨다는 것은 스트레스에 의한 위궤양 발생에는 중추 DA체계중에서도 중뇌피질변연체계가 흑질선조체계보다 더 중요한 역할을 할 것임을 암시하는 것이다. 이를 검증하기 위해 이 연구자들은 중뇌피질변연체계의 세포체가 위치하는 ventral tegmental area(VTA:A10)와 흑질선조체계의 세포체가 위치하는 substantia nigra(SN:A9)

를 손상시켜본 결과 약물을 사용했을 때와 동일한 경향을 관찰하고 스트레스성 위궤양 발생에는 VTA에서 투사되는 중뇌피질변연 신경로가 더 중요한 역할을 할 것이라고 주장하였다. Hernandez, Stanley, Melvin 및 Prange(1986)도 neurotensin(NT)을 투여하면 스트레스에 의해 유발되는 위궤양이 억제되는데, 이것은 NT가 저온-구금 스트레스 동안에 중뇌변연체계(mesolimbic system)의 DA를 활성화시켜 위점막의 통합작용을 조정하기 때문이라고 하였다. 이들 연구자들의 주장은 본 연구자가 언급했던 격리동물의 과잉공격성, 과민반응성 그리고 스트레스에 의해 유발되는 위궤양의 억제등이 중추 특히 해마-편도 복합체를 중심으로 하는 변연계의 CA체계의 기능 항진 때문일 것이라는 견해(장현갑, 1984; 장현갑, 정봉교 및 임호찬, 1988a; 1988b)와 일치한다.

또한, Lasley와 Thurmond(1985)는 5일 및 14일간 동료와 격리시킨 동물의 뇌에서 DA전환율의 지표가 되는 DOPAC/DA와 HVA/DA이 정상동물에 비해 증가되어 있으며, 이런 경향은 5일간의 격리보다 14일간의 격리동물에서 더욱 현저한 반면, 집단동물의 경우에는 집단사육기간이 길어짐에 따라 전환율이 감소됨을 관찰하였다. 또 Hadfield와 Milio(1988)도 격리사육 경험으로 인해 공격성을 많이 보이는 생쥐들의 대뇌 DA이용율이 증가되었음을 보고 하였으며, Ochler, Jähkel 및 Schmidt(1984)도 apomorphine을 투여하여 봉(棒)타고 오르기(climbing behavior)을 유도한 실험에서 격리성장한 생쥐들의 봉타고 오르기가 정상동물보다 더 많아지며 격리기간 동안에 lithium을 사용하여 CA의 활동을 억제시키면 이런 효과가 사라진다는 것을 관찰하고, 이 결과는 격리에 의한 도파민체계의 과민성(dopaminergic supersensitivity)에 기인되는 것이라고 설명하였다. 이런 연구 결과들은 이유 후 동료와 격리되어 성장한 경험에 의해 유기체의 중추 CA체계가 정상동물에 비해 더 활성화되어 있음을 시사하는 것으로서 본 연구자의 견해(장현갑, 1984)와 입장을 같이 하는 것이다.

본 연구에서는 스트레스성 위궤양 발생을 통해

격리사육에 의한 신경화학적 변화에 접근하였으나 스트레스성 위궤양 발생에는 DA체계뿐 아니라 내분비체계나 면역체계 등도 많은 영향을 줄 것으로 추측되기 때문에 추후 연구에서는 이러한 변인들의 관련성도 규명해 보아야 할 것이다.

### 참고문헌

장현갑(1984). 격리성장과 행동장애-생쥐를 대상으로 한 생리심리학적 연구. 영남대학교 출판부.

장현갑, 정봉교, 임호찬(1988a). 격리성장 경험이 스트레스성 위궤양에 미치는 영향. *사회심리학 연구*, 4(1), 183-196.

장현갑, 정봉교, 임호찬(1988b). 생쥐에 있어서 "격리 증후군"의 치료연구. *한국심리학회지*, 7, 108-117.

장현갑, 박순권, 강성군(1989). Reserpine이 격리성장 동물의 과잉 공격성에 미치는 영향. *한국심리학회지 : 생물 및 생리*, 1, 26-33.

장현갑, 강성군, 배중철(1990). Haloperidol 및 L-dopa가 생쥐의 스트레스성 위궤양 발생에 미치는 영향. *한국심리학회지 : 생물 및 생리*, 2, 60-68.

Ackerman, S.(1980). Early life events and peptic ulcer susceptibility: An experimental model. *Brain Research Bulletin*, 5: suppl. 1, 43-49.

Ader, R.(1965). Effects of early experience and differential housing on behavior and susceptibility to gastric erosins in the rat. *Journal of Comparative & Physiological Psychology*, 60, 233-238.

Ader, R.(1971). "Experimentally induced gastric lesions: Results and implications of studies in animals." *Advances in Psychosomatic Medicine*, 6, 1-39.

Anisman, H., Kokkinidis, L., & Sklar, L. (1985). Neurochemical consequence of stress; contributions of adaptive process. In Burchfield, S.R(Ed.), *Stress:*

*Psychological and Physiological Interactions*. Washington: Hemisphere Publishing Corporation.

Corrodi, H., Fuxe, K., & Hokfelt, T.(1967). A possible role played by central monoamine neurones in thermo-regulation. *Acta Physiologica Scandinavica*, 71, 224-232.

Drago, F., Continella, G., Conforto, G., & Scapagnini, V.(1985). Prolactin inhibits the development of stress-induced ulcers in the rat. *Life Sciences*, 36, 191-197.

Gamallo, A., Villanna, A., Tranco, G., & Fraile, A.(1986). Stress adaptation and adrenal activity in isolated and crowded rats. *Physiology and Behavior*, 36, 217-221.

Glavin, G. B.(1980). Restraint ulcer : History, current research and future implications. *Brain Research Bulletin*, 5, 51-58.

Glavin, G.V., Dugani, A.M., & Pinsky, C. (1986). L-Deprenyl attenuates stress ulcer formation in rats. *Neuroscience Letter*, 70, 379-381.

Glavin, G. V., & Pare, W. P.(1985). Early weaning predisposes rats to exacerbated activity-stress ulcer formation. *Physiology and behavior*, 34, 907-909.

Goldstein, M., & Nakajima, K.(1966). The effect of disulfiram on the biosynthesis of catecholamines during exposure of rats to cold. *Life Sciences*, 5, 175-179.

Groisman, S.D., Karevina, T.G., & Khokholya, V.P.(1984). Role of dopamine receptors in the mechanism of stress injuries of the stomach. *Bulletin of Experimental Biology & Medicine*, 97, 67-70.

Hadfield, M.G., & milio, C(1988). Isolation-induced fighting in mice and regional brain monoamine utilization. *Be-*



- havioral Brain Research*, 31, 93–96.
- Hatch, A. M., Wieberg, G. S., Zawidzka, Z., Cann, M., Airth, J. M., & Grice, H. C.(1965). Isolation syndrome in the rat. *Toxicology and Applied Pharmacology*, 7, 735–745.
- Herman, J.P., Guillonnew, D., Dantzer, R., Scatton, B., Semerdjian–Rouquier, L., & Le Moal, M.(1982). Differential effects of inescapable footshocks and of stimuli previously paired with inescapable footshocks on dopamine turnover in cortical and limbic areas. *Life Sciences*, 30, 2207–2214.
- Hernandez, D.E., Adcock, J.W., Orlando, R. C., Patrick, K.S., Nemeroff, C.B., & Prange, A.J.(1984). Prevention of stress–induced gastric ulcers by dopamine agonists in the rat. *Life Science*, 35, 2453–2458.
- Hernandez, D.E., Stanley, D.A., Melvin, J. A., & Prange, A.J. Jr.(1985). Role of brain neurotransmitters on neurotensin–induced gastric cytoprotection. *Pharmacological Biochemistry & Behavior*, 22, 509–513.
- Hernandez, D.E., Stanley, D.A., Melvin, J. A., & Prange, A.J. Jr.(1986). Involvement of brain dopaminergic systems on neurotensin–induced protection against stress gastric lesions. *Brain Research*, 381, 159–163.
- Ingenito, A.J.(1967). The effect of acute and prolonged cold exposure on the brain amine depleting action of reserpine. *Archives Internationales Pharmacodynamie et de Therapie*, 166, 324–332.
- Junqueira, L.C., & Carneiro, J.(1983). *Basic Histology*. Large Medical Publications, 321–327.
- Kanazawa, H., Watnabe, Y., Kudo, T., Wakabayashi, A., Kondo, K., Nishizaki, K., & Kidokoro, T.(1982). Studies on the role of catecholamine and the sympathetic nervous system in restraint and water immersion stress ulcers. In : *Advances in Experimental Ulcer*, edited by S. Umehara and H. Ito. Tokyo : University of Tokyo Press, 604–617.
- Lasley, S. T., & Thurmond, J. B.(1985). Interaction of dietary tryptophan and social isolation on territorial aggression, motor activity, and neurochemistry in mice. *Psychopharmacology*, 87, 313–321.
- Lidbrink, P., Corrodi, H., Fuxe, K., & Olson, L.(1972). Barbituates and meproramate : Decreases in catecholamine turnover of central dopamine and noradrenaline neuronal systems and the influence of immobilization stress. *Brain Research*, 45, 507–524.
- Moore, K.E., & Lariviere, E.W.(1964). Effects of stress and d–amphetamine on rat brain catecholamines. *Biological Pharmacology*, 13, 1098–1100.
- Murison, R., & Isaksen, E.(1981). The effects of pre–shock on open field activity and stress–induced gastric ulceration in group housed rats. *I.R.C.S. Medical Science*, 9, 1108.
- Ochler, J., Jänkel, M., & Schmidt, J. (1984). Inhibition of isolation induced changes in aminergic transmission by chronic lithium treatment. *Pharmacology, Biochemistry & Behavior*, 21, 181–184.
- Palkovits, M., Kobayashi, R.M., Kiger, J. S., Jacobwitz, D.W., & Kopin, I.J. (1975). Effects of stress on catecholamines and tyrosine hydroxylase activity of individual hypothalamic nuclei. *Neuroendocrinology*, 18, 144–153.

- Pare, W. P., & Valdsaar, E.(1985). The effects of housing and preshock on activity-stress ulcer. *Physiological Psychology*, 13, 33-36.
- Ray, A., Henke, P. G., & Sullivan, R. M. (1988). Central dopamine systems and gastric stress pathology in rats. *Physiology & Behavior*, 42, 359-364.
- Saavedra, F.M., Kvetnansky, R., & Kopin, I.J.(1979). Adrenaline, noradrenaline and dopamine levels in specific brain stem areas of acutely immobilized rats. *Brain Research*, 160, 271-280.
- Saito, H., Morita, A., Miyazaki, I., & Takagi, K.(1976). Comparison of the effects of various stresses on biogenic amines in the central nervous system and animal symptoms. In E. Usdin, R. Kvetnansky, & I.J. Kopin(Eds.), *Catecholamines and stress*. Oxford : Pergamon.
- Szabo, S., Sandrock, A.W., Nafradi, J., Maull, E.A., Gallagher, G.T., & Plysnik, A.(1982). *Dopamine and dopamine receptors in the gut : their possible role in duodenal ulceration*. In : *Advance in Dopamine Research*. M. Koshaka et al., (Eds.) Pergamon Press, New York, 165-170.
- Valzelli, L.(1973). The "isolation syndrome" in mice. *Psychopharmacologia*, 31, 305-320.
- Welch, B.L., & Welch, A.S.(1970). Control of brain catecholamines and serotonin during acute stress and after d-amphetamine by natural inhibition of monoamine oxidase : An hypothesis. In E. Costa & S. Garattini(Eds.), *Amphetamines and related compounds*. New York : Raven Press.

**An experimental study on the mechanism of stress-induced stomach ulcer:  
Effects of Dopaminergic Substances on the Stress-induced Gastric Ulcers in  
Isolated Mice**

Hyoun-Kab Chang, Soon-Kwon Park and Sung-Gun Kang

Yeungnam University

The one purpose of present study was to examine whether dopamine system is involved in the stress-induced stomach ulceration in mice and the other purpose was to show how attenuation of ulcer by isolation-rearing relates to dopamine system. L-dopa treated animals revealed significantly lower ulceration score than that of saline treatment animals, whereas haloperidol treated animals showed higher ulceration score than saline group in both isolation-reared animals and peer-reared animals. Compared with peer-rearing group, isolation-rearing reduced significantly the development of ulcer in L-dopa, saline, and haloperidol treatment. There was a similar ulceration score between L-dopa treated peer group and haloperidol treated isolation group. The results support our previous findings that catecholamine activity is elevated abnormally by isolation-rearing.