

편도중심핵의 dopamine성 체계가 스트레스성 위궤양에 미치는 영향 *

장현갑 · 윤병수 · 박순권

영남대학교 심리학과

본 연구는 스트레스성 위궤양발생과 편도중심핵의 dopamine(DA)와의 관계를 알아보기 위해 두가지 실험을 실시했다. 실험1에서는 DA성 신경원을 손상시키는 6-OHDA를 편도중심핵에 주입하여 DA성 신경원을 손상시킨후 저온-구급스트레스에 의한 스트레스성 위궤양발생정도를 비교하였고, 실험2에서는 DA효능물질인 apomorphine과 DA길항물질인 haloperidol을 편도중심핵에 주입한 후 저온-구급스트레스에 의한 위궤양발생정도를 비교하였다. 실험1의 결과에서는 6-OHDA처치에 의한 편도체 중심핵 손상 집단이 saline통제집단 보다 유의미하게 높은 위궤양발생을 보여주었고, 실험2에서는 DA효능물질인 apomorphine처치집단이 saline통제집단보다 유의미하게 낮은 수준의 위궤양발생을 보여주었지만, DA수용기 차단물질인 haloperidol처치집단은 saline통제집단과 apomorphine처치집단에 비해 유의미하게 높은 위궤양발생을 보여주었다. 위의 두실험의 결과로 미루어 볼때 편도중심핵의 DA성 신경원과 여기에서 분비하는 DA가 스트레스성 위궤양발생에 중요한 역할을 하는 것으로 추측할 수 있다.

위궤양(gastric ulcer)과 같은 소화성 궤양은 스트레스에 의해 야기되는 대표적인 정신신체질병(psychosomatic disorder)이다. 최근에 들어와 위궤양을 스트레스와 관련시켜 이의 발생기전을 동물실험을 통해 밝혀보려는 연구가 활발하게 진행되고 있다. 이들 연구들은 크게 다음과 같은 추세를 보여준다. 즉 첫째, 스트레스 조건에 따른 위궤양 발생효과 둘째, 유기체의 경험요인이 스트레스성 위궤양 발생에 미치는 효과 셋째, 스트레스에 따른 신체반응 즉 내분비 변화와 중추신경전달물질의 변화에 따른 위궤양의 발생여부를

밝히려는 실험들로 나눌 수 있다.

스트레스성 위궤양의 발생기제를 밝히려는 최근의 연구추세는 중추기제중에서, 특히 catecholamine(CA)체계를 중심으로 연구되고 있다. 선행연구들에 의하면 중추 CA체계, 그 중 특히 dopamine(DA)체계의 활성이 스트레스성 위궤양 발생을 억제시킨다는 주장이 대두되고 있다 (Kanazawa, Watanabe, Kudo, Wakabayashi, Kondo, Nishizaki, & Kidokoro, 1982). 일반적으로 동물이 스트레스에 노출되면 뇌의 DA수준은 감소되지만 이의 전환을 또는 이용율은 증가되는데 (Herman, Guillonneau, Dantzer, Scatton, Semerdjian-Roquier, & Le Moal, 1982), 이

* 본 연구는 1992년도 영남대학교 학술 연구구성비의 지원에 의해 수행되었다.

런 변화는 스트레스에 대한 대응반응으로 간주된다. 그러나 스트레스후의 DA변화에 대한 연구결과들은 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; Goldstein & Nakajima, 1966; Ingenito, 1967)도 있고, 오히려 DA수준이 감소된다는 결과(Glavin, 1980; Corrodi, Fuxe, & H kfelt, 1967)도 제시되어 있다.

한편, 중추외에도 말초 소화기관인 위점막(gastric mucosa)과 위근육에서도 다량의 DA가 발견되는데, 이것은 바로 이 부위에 DA에 대한 친화성을 가진 특정 결합부위가 존재하기 때문이다 (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 DA효능물질(agonist)인 apomorphine, d-amphetamine, methylphenidate와 같은 물질 투여는 3시간 동안 저온 구급 스트레스를 받은 흰쥐의 위궤양 발생율과 발생정도를 유의미하게 감소시키며, 이런 DA효능물질에 의한 위세포 보호효과는 DA수용기 차단물질인 domperidone투여로 사라진다는 보고(Hernandez, Adcock, Orlando, Patrick, Nemeroff, & Prange, 1984)가 있는 반면에, DA효능제인 d-amphetamine을 투여했을 경우에 오히려 위궤양 발생이 촉진된다는 보고(Palkovits, Kobayashi, Kiger, Jacobowitz, & Kopin, 1975)도 있어 위궤양 발생에 DA효능물질이 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), DA수용기를 차단하는 haloperidol, clozapine, metoclopramide투여도 흰쥐에 있어서 저온-구급 스트레스에 의한 위궤양 발생을 촉진시킨다고 한다(Ray, Henke,

& Sullivan, 1988). 그리고 haloperidol을 뇌실에 주입하여 DA수용기를 차단하면, DA효능물질인 methylphenidate의 위세포 보호효과를 차단하며, 저온-구급 스트레스 효과를 악화시킨다고 한다(Hernandez et al. 1984). 그러나 haloperidol을 낮은 용량으로 투여했을 경우에는 별다른 효과가 없다고 한 결과들(Hernandez, Stanley, Melvin, & Prange, 1985; Drago, Continella, Conforto, & Scapagnini, 1985)도 있다. 본 연구자도 일련의 연속된 연구를 통해 DA전구물질인 L-dopa와 DA투여는 스트레스에 의한 위궤양을 감소시키고, DA길항물질인 haloperidol투여는 스트레스에 의한 위궤양 발생을 촉진시킨다는 사실을 발견하였다(장현갑, 강성균, 배중철, 1990; 장현갑, 박순권, 강성균, 1991; 장현갑, 윤병수, 1991).

그러나 본 연구실의 이전 연구로서는 스트레스 발생에 관여하는 DA성 물질의 뇌 작용부위를 명확하게 밝힐 수 없었다. 일반적으로 중추신경계내의 DA성 신경투사체계로는 중뇌피질변연계(mesocorticolimbic system)와 흑질선조체계(nigrostriatal system)가 제안되고 있으며, 이러한 DA성 신경투사체계는 전측대상회전피질(anterior cingulate cortex)이나 편도중심핵(central amygdala nucleus)과 같은 변연계 구조들에 투사된다(Carlson, 1978). Ray등(1988)에 의하면 스트레스 동안에 이 두체계 모두가 작용하지만, 편도체로 투사되는 중뇌피질변연계가 스트레스성 위궤양에 발생에 중요한 체계라고 주장했다. 이런 사실은 위궤양과 DA, 그리고 편도체 사이에는 어떤 관련성이 있음을 시사하는 것이다. 편도체와 위궤양 발생과의 관계는 Sen과 Anand(1957)의 연구 이후 많은 연구들이 진행되었다. 편도복합체는 매우 복잡한 구조로서 이를 구성하고 있는 영역(핵;nucleus)을 관점에 따라 적게는 5개영역에서 많게는 22개영역까지 구분하고 있어서(Isaacson, 1982), 편도체의 다양한 목표부위에 따라 개별적 연구들이 각기 독립적으로 진행되고 있다. Sen과 Anand(1957)는 전내측 편도핵(anteromedial amygdala)의 전기자극이 급성 위궤양(acute ulcer)을 발생시킨다고 보고하였고, Henke(1980c)도 편도중심핵(central

nucleus of amygdala)의 전기자극이 위궤양과 위출혈을 유발시킨다고 보고하였지만, Shealy와 Peel(1957)은 편도중심핵과 내측핵의 자극이 위의 운동성을 증가시킨다고 보고하였다. 한편, Grijalva 등(Grijalva, Tache, Gunion, Walche, & Geiselman, 1986)은 편도핵 손상이 위궤양 발생을 낮춘다고 보고하였으며, Henke(1980a)는 내측편도핵(medial amygdala)과 복측편도 원심로(ventral amygdala fugal pathway)의 손상이 구급에 의한 위궤양 발생율을 낮춘다고 보고하였다. 또한 그는(Henke, 1980b) 배내측 편도핵(dorsomedial amygdala)의 손상도 위궤양 발생을 낮추지만 후외측 편도핵(postero-lateral amygdala)의 손상은 오히려 위궤양을 심화시킨다고 보고하였고, 이종택, 김기석(1990)은 편도체 중심핵 손상이 갈등 스트레스조건에서의 위궤양발생을 억제시킨다고 보고하였다. 이러한 결과는 편도핵 손상부위에 따라 위궤양 발생에 미치는 효과가 상이하다는 사실을 시사한다.

최근 연구들에서는 DA성 물질을 편도핵에 직접 주입하여 스트레스와 위궤양발생과의 관계를 직접적으로 알아보는 연구들과, 편도핵에 특정 화학물질을 주입하여 이 부위를 화학적으로 손상시킨 후 스트레스와 위궤양발생간을 연구하는 추세가 등장하고 있다. 본 연구자들의 최근연구(장현갑, 윤병수, 1991)에 의하면, 편도중심핵에 DA를 직접 주입한 흰쥐는 스트레스에 의한 위궤양발생을 억제시키지만, DA길항물질인 haloperidol을 주입한 흰쥐는 스트레스에 의한 위궤양발생을 촉진시킨다는 사실을 발견하였다. 또한 Ray 등(Ray, Henke, & Sullivan, 1987)의 연구(1987)에서도 편도중심핵에 DA를 주입한 흰쥐는 스트레스에 의한 위궤양을 감소시켰고, haloperidol을 탈초(복강)에 주사한 흰쥐는 스트레스에 의한 위궤양을 촉진시킨다고 함으로써 DA성물질과 편도핵의 작용이 위궤양발생에 관련있음을 시사하고 있다.

본 연구는 스트레스성 위궤양 발생에 관여하는 신경실체중 하나가 편도중심핵임을 밝히고, 매개물질중 하나가 DA일것이란 본 연구실의 선행연구결과를 보다 구체적인 방법을 통해 재확인하는

것이 목적이다.

이를 위해 본 연구에서는 편도중심핵의 DA성 구조와 위궤양 발생과의 관계를 알아보기 위해 편도중심핵의 손상과 위궤양 발생과의 관계를 먼저 밝혀야 하였으며(실험1), 나아가 편도중심핵에 DA성 효능물질과 길항물질을 직접주입하여 이 구조가 위궤양 발생에 미치는 영향을 규명하려고 하였다(실험2).

실 험 1

실험 1은 편도중심핵의 DA성 신경원 손상과 위궤양 발생과의 관계를 알아보는 것이다. 이 실험에서는 DA성 신경원 손상을 위해 6-OHDA(6-hydroxydopamine)을 편도중심핵에 미세주입을 하였다. 6-OHDA는 catecholamine성 신경원을 손상시켜 DA와 NE(norepinephrine)를 고갈시키는 것으로 알려져있다. 구급 스트레스는 중추의 DA수준증가(Lidbrink et al, 1972)와 동시에 시상하부(hypothalamus)와 편도체(amygdala)의 NE분비를 증가시킨다(Tsuda, Tanaka, Ida, Tsujimaru, Ushijima, & Nagasaki, 1986). 편도체의 CA성 신경원분포를 살펴보면, 중심핵과 기저외측핵은 외측의 복측피개영역(VTA: ventral tegmental area)과 내측의 흑질(SN: substantia nigra)로부터 고밀도의 DA성 신경원을 수용받고 또한 청반(locus coeruleus)과 미측뇌간(caudal brainstem)의 NE집단으로부터 상대적으로 저밀도의 NE신경원을 수용받는다(James, David, & Robert, 1978). 따라서 6-OHDA의 처치는 DA성 신경원과 동시에 NE성 신경원도 손상시킬 수 있다. 그러나 저밀도의 NE성 신경원의 손상보다 고밀도의 DA성 신경원에 의한 손상효과가 더 크게 나타날 것으로 추측할 수 있다.

스트레스에 노출된 초기단계에서 보여주는 경고 반응 단계의 경우에는 DA와 NE분비가 증가되지만 스트레스가 장기적으로 지속되는 저항 또는 고갈반응단계에서는 DA와 NE의 분비감소가 일어나고 이에 따라 위궤양이 발생된다(Hernandez, 1986). 따라서 이런 견해에 비추어 보면 편도중

심핵의 손상은 스트레스에 노출된 직후나 지속되는 기간 모두 DA나 NE를 근본적으로 분비할 수 없어 이 물질들이 고갈된 상태가 지속될 것임으로 위궤양발생을 심화시킬 것으로 추측할 수 있다.

방법

피험동물

피험동물은 영남대학교 심리학과 동물사육장에서 사육한 Sprague-Dawley 흰쥐 수컷으로 생후 90-120일의 체중 250-320g되는 것이었다. 사육조건은 45x35x25cm 크기의 불투명한 플라스틱상자에 4마리씩 사육했으며, 상자의 바닥에는 약 2cm 두께로 대패밥을 깔고, 사육기간동안 물과 음식을 충분히 공급했으며 사육기간 동안의 실온은 21±2℃를 유지하였고 낮과 밤의 주기는 자연일물주기를 따랐다.

실험장치

본 실험에 사용된 구급장치는 Ray 등(1988)이 사용한 흰쥐용 배면위-구급장치(supine-restraint device)를 채택했다. 즉 30x45cm 크기의 아크릴판에 사지를 전선으로 묶어 고정할 수 있도록 네모서리에 고정나사를 박고, 상단 중앙에서 좌우 균등하게 15x15cm 오려내어 배면위 상태에서 머리에 부착된 주입관(guide cannula)이 파손되는 것을 방지하도록 했다.

시술

시술 24시간 전에 피험동물을 1마리씩 개별상자에 분리하여 음식을 박탈하였다. 시술 시작 10분 전에 chloral hydrate(400mg/kg)를 복강주사하여, 마취시킨 후 동물의 머리를 뇌입체 수술장치(stereotaxic instrument: Stoelting Co., NO. 51400)에 머리를 고정시킨 후 두피를 절개하고 두개골을 천공했다. 약물주입을 위한 주입관을 전정후방 2.3mm, 좌우외측으로 4.0mm, 복측으로 7.5mm로 삽입하고 치과용 시멘트로 고정했다. 삽입관은 주입관보다 0.5mm 길고 삽입관 끝이 8.0mm로 위치하도록 하여 6-OHDA(10µg/2µl)를 10µl Hamilton syringe를 통해 1분간 일정한

속도로 편도중심핵에 주입했다. 6-OHDA는 산화를 방지하기 위해 식염수로 만든 0.1% ascorbic acid에 용해시켰다. 약물을 주입한 후 약물이 충분히 흡수되도록 2분간 기다린 후에 삽입관을 제거했다. 목표뇌부위에 대한 좌표는 쥐뇌해부도(Paxinos & Watson, 1986)를 이용하여 결정했다.

실험절차

실험은 시술후 7일간의 회복기간후에 실시했다. 피험동물은 실험실시 48시간 전에 실험준비실로 옮겨 물과 음식을 충분히 공급받았으며, 실험 24시간 전에는 먹이만 박탈하고 물은 공급해주었다. 무선적으로 배정된 각각 8마리의 손상집단(6-OHDA군)과 통제집단(saline군)의 동물들은 구급장치에 개별적으로 구급시켜 4℃의 저온실에 3시간 동안 노출시켜 스트레스를 가했다. 스트레스 처치가 끝난 후 동물들을 chloral hydrate(1, 200mg/kg)로 깊이 마취하고 1-2분이내에 위를 적출한 후 식도(esophagus)와 유문(pylorus)을 절찰했다. 다음에 10% neutral buffered formalin을 분문(cardiac)부분을 통해 위속에 주입하고, 이를 10% neutral buffered formalin이 들어 있는 용기에 넣어 고정했다.

48시간 정도 고정된 후 분문부분은 도려내고 기저부(fundus)와 유문부를 탈수시켜 paraffin block으로 만들었다. 각 block을 마이크로톰(microtome)을 이용하여 10µm 두께로 연속절단하여, 이중 각 절편 10개당 1개씩(100µm 당 10µm)을 표본으로 취하여 hematoxylin-eosin 염색을 했다. 각 동물당 100개의 조직절편을 얻어 그 중 대 10개중 1개를 취하여 모두 10개만을 한 마리의 실험성적을 얻는 자료로 사용했다. 각 조직표본은 100배율의 현미경을 이용하여 처치조건을 알 수 없게한 2명의 평정자가 위궤양정도를 4점 척도로 평정하였다.

뇌 조직은 위를 적출한 직후 생리식염수와 10% formalin으로 뇌조직을 고정하여 환류시킨 후 뇌조직을 적출하였다. 40µm 두께의 조직절편을 만들어 조직표본을 작성하고 작성된 조직표본으로 손상부위를 확인하였다.

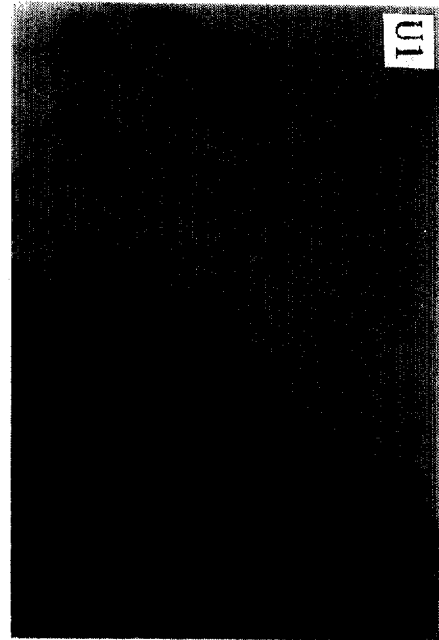
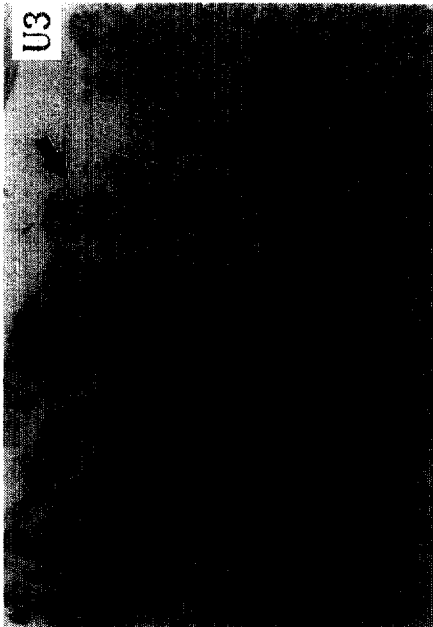
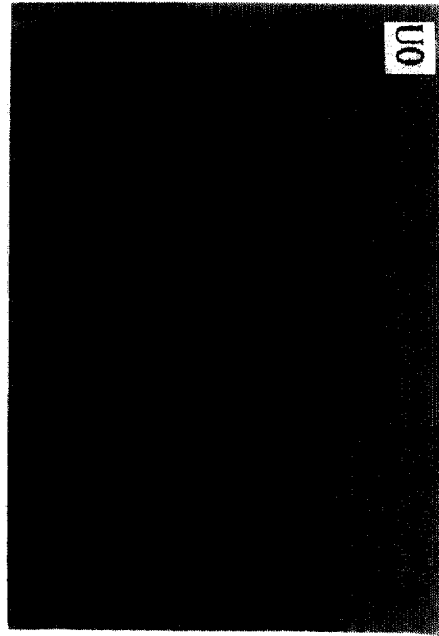
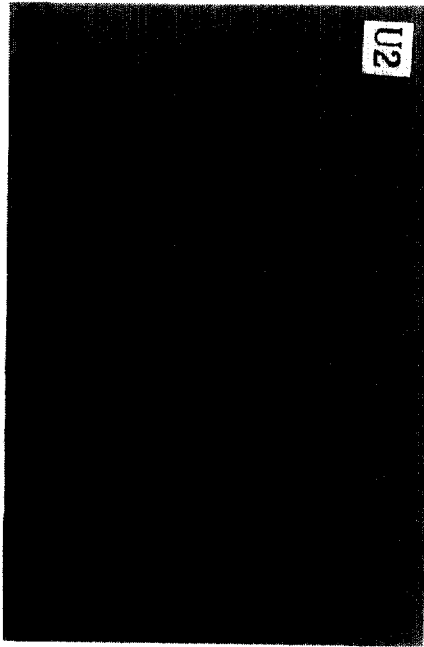


그림1. 위궤양 평정 점수에 대한 조직표본 U0 : 정상 U1(1점) : 출혈성 경색 및 epithelial세포침식
U2(2점) : parietal세포침식 U3(3점) : chief세포침식

위궤양 조직평정

위궤양 발생정도를 평정함에 있어서 위궤양이 발생한 범위 즉 위조직에 나타난 병변의 표면적과 병변이 얼마나 심한 정도로 침식되었는가를 동시에 알아보고자 했다. 이 두가지 변인을 동시에 고려하기 위한 방법으로 Junqueira와 Carneiro(1983)가 제안한 4점 척도의 조직병리학적 기준을 채택하였다. 즉 하나의 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 섞여 있으면 이것을 합해 그 조직의 점수로 취하고, 이러한 방법을 10개의 각 조직절편에 적용해 얻은 점수를 다시 합한후 평균을 낸 것이 한 동물의 위궤양 발생점수가 되는 것이다. 그림 1은 각 평정점수에 해당하는 전형적인 조직표본을 예시하였다.

결 과

뇌조직 검사결과

뇌조직 검사는 조직절편중 손상부위가 가장 크게 나타나는 조직을 기준으로 삼입관의 끝이 편도 중심핵(그림2)에 위치하는지를 먼저 확인하였다. 한쪽 삼입관 첨단이 편도중심핵을 벗어나 전측저외측 편도핵(BLA:basolateral amygdaloid nucleus anterior)에 위치한 6-OHDA집단 1마리와 구금상태에서 죽은 6-OHDA집단 1마리, saline통제집단 1마리는 자료수집에서 제외하였다. 따라서 위궤양 성적은 6-OHDA집단 6마리, saline집단 7마리에서 얻어졌다.

위궤양 발생정도 평정성적

6-OHDA집단과 saline통제집단의 동물이 보여준 위궤양 성적이 표1과 그림3에 제시되어있다. 이 성적을Mann-Whitney의 U-검증결과 두 집

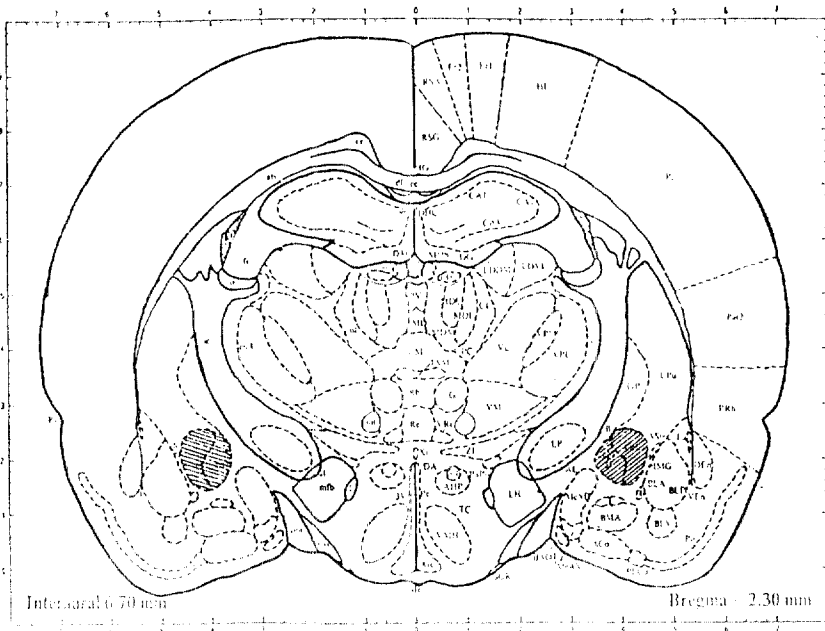


그림2. 편도 중심핵을 표시한 뇌도감.

단간의 위궤양발생 정도에 있어서 유의미한 차이 ($p < .05$, 양방향적 검증)를 보여주었다. 위궤양 평정점수의 분포에서도 6-OHDA집단(1점:62.5%, 2점:29.3%, 3점:8.2%)이 saline통제집단(1점:67.5%, 2점:27.8%, 3점:4.7%)비해 2점과 3점의 분포비율이 다소 높게 나타났다.

이러한 결과는 편도중심핵에 있는 DA성 신경원의 손상이 스트레스성 위궤양발생을 촉진시킨다는 사실을 시사하는 것이다. 이 결과는 Ray등(1987)의 연구결과와 본 연구자들의 이전 연구결과(장현갑, 윤병수, 1991)를 지지하는 것으로 이 부위의 손상은 DA분비를 근본적으로 고갈시켜 스트레스에 의한 위궤양 발생을 촉진시킬 수 있을 것이란 예상을 할 수 있다.

표 1. 두 처치집단의 위궤양 평정점수(M±SD)

집 단	성 적
6-OHDA손상집단	9.77 ± 3.78
saline통제집단	6.37 ± 1.19

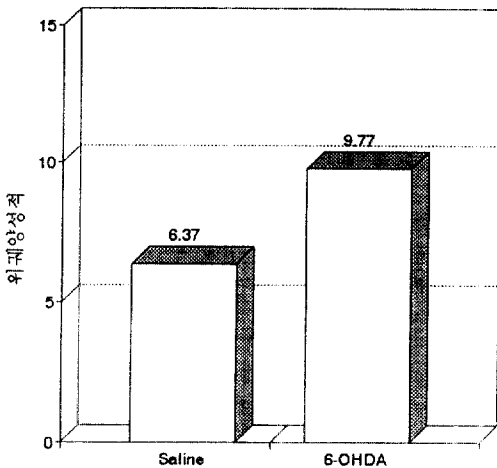


그림3. 손상집단과 통제집단간 위궤양 발생정도

실험 2

실험 2에서는 편도중심핵에 DA성물질, 즉 DA 효능물질인 apomorphine 과 DA길항물질인 haloperidol을 미세주입하여 DA성물질이 스트레스성 위궤양에 미치는 영향을 알아 보고자한다. 본 연구자들의 선행연구(장현갑, 강성군, 배중철, 1990; 장현갑, 박순권, 강성군, 1991; 장현갑, 윤병수, 1991)결과에서 나타난 것 처럼 스트레스성의 위궤양이 중추DA의 고갈에의해 야기된다면, apomorphine처치는 위궤양발생을 억제시킬 것이며, DA수용기 차단물질인 haloperidol처치는 위궤양 발생을 촉진시킬것으로 예견할 수 있다. 이러한 예견을 직접 검증한 것이 실험2의 내용이다.

피험동물

실험1에서 사용한것과 같은 혈통의 쥐를 사용하였으며, 사육조건, 실험장치, 시술 및 위궤양 조 직평정 등이 실험1과 동일하다.

실험절차

실험은 시술후 7일간의 회복기간후에 실시했다. 피험동물은 실험실시 48시간전에 실험준비실로 옮겨 물과 음식을 충분히 공급했으며, 실험 24 시간 전에는 먹이는 박탈하고 물만 공급했다. 구금 30분전에 apomorphine(10 μ g), haloperidol(10 μ g), saline을 무선적으로 배정된 각집단 9마리씩의 동물에게 주입관을 통해 주입하였다. apomorphine은 산화방지를 위해 식염수로 만든 0.1%의 ascorbic acid에 용해시켰다. 약물이 주입된 동물은 구금장치에 개별적으로 구금시켜 4 $^{\circ}$ C의 저온실에 3시간 동안 노출했으며 그밖의 실험 절차는 실험 1과 동일하다.

결 과

뇌조직 검사결과

apomorphine집단중 한쪽 삽입관의 끝이 편도중심핵을 벗어나전측저내측 편도핵(BMA:basomedial amygdaloid nucleus anterior)에 위치했던 1마리와 내측으로 Meynert 기저핵(BM:basal nucleus Meynert)에 위치했던 1마리, 이

상 2마리의 성적은 제외시켰으며, haloperidol 집단 중 한쪽 삽입관의 침단이 BM에 위치하는 1마리와 구금상태에서 죽은 saline통제집단 2마리의 성적도 제외되었다. 따라서 위궤양 성적은 apomorphine집단 7마리, haloperidol집단 8마리, saline통제집단 7마리에서 얻었다.

위궤양 발생정도 평정성적

각 처치집단의 위궤양성적은 표2와 그림4에 제시하였다. 이 성적을 변량분석한결과 약물처리집단간 위궤양발생에유의미한 차이($F(2, 19)=50.71, p<.0001$)를 보여주었다. 위궤양점수 분포에서는 haloperidol집단 (1점:75.8%, 2점:14.2%, 3점:10.0%)이 3점분포비율을 가장 많이 보여주었으며 2점분포비율은 saline통제집단(1점:73.4%, 2점:22.4%, 3점:4.3%)이 가장 높게 나타났으나 apomorphine집단(1점:89.2%, 2점:5.6%, 3점:5.2%)은 2점과 3점의 분포비율이 낮게 나타났다. 이 결과를 요약하면, haloperidol집단이 위궤양발생을 가장 많이 보였고, apomorphine집단은 가장 적게 보였으며, saline통제집단은 중간성적을 보여주었다.

약물투여 집단간의 위궤양발생정도를 상호비교하기 위해 사후검정한 결과 집단간 유의미한 차이 (Schffé, $\alpha=0.5$)를 보였다(표 3). 즉 apomorphine집단은 saline통제집단 보다 5%수준에서 유의미하게 낮은 성적을 보였고, haloperidol집단은 apomorphine집단과 saline통제집단보다 5%수준에서 유의미하게 높은 성적을 보였다.

이 결과는 DA의 효능물질(agonist)인 apomorphine의 편도중심핵 주입은 스트레스에 의한 위궤양발생을 억제시키고, DA길항물질(antagonist)인 haloperidol은 위궤양발생을 촉진시키는 것으로 예상했던 결과이다. 따라서 중추 DA효능물질의 주입은 스트레스성 위궤양발생을 억제하지만, 중추 DA수용기 차단물질의 주입은 스트레스성 위궤양을 촉진시킨다는 본 연구자들의 이전 연구결과들을 다시 한번지지해준다.

표 2. 세 처치집단의 위궤양 평정점수 (M±SD)

집 단	성 적
apomorphine처리집단	4.10±1.63
saline통제집단	7.03±1.48
haloperidol처리집단	13.17±2.13

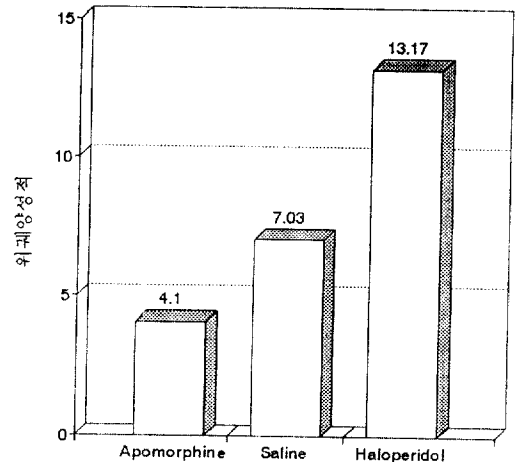


그림4. 약물처리 집단간 위궤양 발생정도

표 3. 약물처치집단간의 위궤양 평정점수 평균의 사후검증(Mse=3.20)

	apomorphine(n=7)	saline(n=7)	haloperidol(n=8)
apomorphine(M=4.10)	—	2.93*	9.07*
saline(M=7.03)	—	—	6.15*
haloperidol(M=13.17)	—	—	—

*p<.05.

논 의

본 연구에서는 스트레스성 위궤양발생과 편도중심핵의 DA와의 관계를 알아보려는 목적으로 두 가지 실험을 실시했다. 실험1에서는 6-OHDA를 편도중심핵에 주입하여 DA성 신경원을 손상시킨 후 저온-구금스트레스에 의한 스트레스성 위궤양 발생정도를 비교하였고, 실험2에서는 DA효능물질인 apomorphine과 DA길항물질인 haloperidol을 편도중심핵에 주입한 후 저온-구금스트레스에 의한 위궤양발생정도를 비교하였다.

실험1의 결과에 의하면 6-OHDA처치에 의한 손상집단이 saline통제집단 보다 유의미하게 높은 위궤양발생을 보여줌으로써, 편도중심핵의 DA성 신경원이 스트레스성 위궤양발생을 억제하는 것으로 추리할 수 있다. 실험2의 결과에 의하면 DA효능물질인 apomorphine처치집단이 saline통제집단보다 유의미하게 낮은 수준의 위궤양발생을 보여주었으나, DA수용기 차단물질인 haloperidol처치집단은 saline통제집단이나 apomorphine처치집단에 비해 유의미하게 높은 위궤양발생을 보여주었다. 위의 두실험의 결과로 미루어 볼때 편도중심핵의 DA성 신경원과 여기에서 분비하는 DA가 스트레스성 위궤양발생에 중요한 역할을 하는 것으로 추측할 수 있다.

본 연구의 결과는 흰쥐에서 저온-구금스트레스에 의해 유발시킨 위궤양이 편도중심핵에 주입된 DA에 의해 억제되며, haloperidol에 의해 촉진된다는 Ray 등(1987)의 연구나 본 연구자의 이전 연구결과(장현갑, 윤병수, 1991)와 전적으로 일

치한다. 또한 복강에 주입한 haloperidol, colozapine 및 metaclopramide와 같은 DA수용기 차단물질에 의해 위궤양이 촉진된다는 보고(Ray et al, 1988)와 뇌실에 haloperidol을 주입하면 위궤양이 심화된다는 보고(Nemeroff, Hernandez, Orlando, & Prange, 1982)나 생쥐를 대상으로 복강을 통해 DA전구물질인 L-dopa처치가 스트레스성 위궤양발생을 억제하는 반면 DA수용기 차단물질인 haloperidol처치는 위궤양발생을 촉진시킨다는 본 연구자의 이전 연구들의 결과(장현갑 등, 1990, 1991)와도 간접적으로 일치한다. 따라서 스트레스성 위궤양발생에 DA의 차단내지 고갈이 위궤양발생을 증가시키고, 이 물질의 분비강화내지 자극은 위궤양발생을 억제시킬 것이란 견해를 이 실험 결과는 강력하게 지지하는 것이다.

Hernandez(1986)에 의하면, 스트레스는 catecholamine(DA, NE)을 고갈시키고 그 결과로콜린성수용기(cholinergic receptors)에 강한 아드레날린성 억제효과(adrenergic inhibitory effect)를 감소시켜서 위궤양을 발생시킨다고 주장한다. Henke(1980a, 1980b)는 해부학적으로 편도중심핵은 복측편도원심로(ventral amygdalofugal pathway)을 통해 시상하부와 뇌간(brainstem)의 콜린성수용기인 미주신경(vagus nerve)의 배측 운동핵(dorsal motor nucleus)과 연결된다고 하였다. 이러한 견해로 볼 때 편도중심핵에 DA효능물질인 apomorphine의 주입은 콜린성수용기에 아드레날린성 억제효과를 강화시켜 위궤양발생을 억제시킬 것이며, 6-OHDA에

의한 이 부위의 손상이라든지 haloperidol주입은 그 반대의 효과, 즉 아드레날린성 억제효과를 감소시켜 위궤양발생을 촉진시키는 것으로 추측할 수 있을 것이다.

행동적 측면으로 볼 때 편도중심핵은 불안 및 공포반응과 관련있으며, 또한 이런 정서상태와 관련된 자율신경반응의 변화와도 관련있다 (LeDoux, 1986). 최근 Henke(1990)는 편도중심핵이 스트레스와 관련된 감각경험과 정서적 반응과 관계가 있으므로 이 영역의 손상은 Klüver-Bucy증후 즉, 동물이 위협적 상황을 정확하게 인지하지 못하는 증후를 유발함으로써 위궤양발생이 억제된다는 견해를제시하였다. 이러한 사실은 편도중심핵이 복측해마(ventral hippocampus)와 연결되어 있으므로 복측해마로 부터 들어온 기억정보에 의해편도중심핵에서 위협에 대한 인지구조가 바뀌어질 수 있음을 시사한다. 이러한 견해를 지지하는 연구로는 항불안물질인 benzodiazepine의 처치가 위궤양발생을 억제한다는 견해 (Ray, Henke, & Sullivan, 1989)나 편도중심핵의 손상이 Pavlov식 회피조건형성에서 나타나는 공포반응의 지표인 서맥(bradycardia)반응을 사라지게 한다는 결과(Kapp, Frysinger, Gallagher, & Haselton, 1979)라든지, 편도체에 NE를 주입하면 서맥반응을 유발한다는 보고 (Ohta, Watanabe, & Ueki, 1991) 등이 있다.

본 연구에서는 실험1의 6-OHDA집단의 위궤양 발생정도가 실험2의 haloperidol집단의 위궤양 발생정도 보다 낮은 경향성을 보여 주었다. 6-OHDA를 편도핵에 주입하여 편도핵의 DA성 신경원을 손상시키는 것과 haloperidol을 투여하여 DA성 신경원의 기능을 차단시킨 효과를 직접 비교하기는 어려우나 이러한 차이는편도중심핵에 소량으로 분포된 NE성 신경원의 손상도 포함된 것으로 추측할 수 있다. 즉, 편도중심핵에 6-OHDA를 주입하면 고밀도의 DA성 신경원 손상과 함께저밀도의 NE성 신경원도 동시에 손상되고, 이에따라 이곳의 NE성 신경체계가 담당하는 불안 및 공포수준이 낮아지므로 위궤양발생정도가 더욱 경감된 것이 아닌가 추측된다. 따라서 추후의 연구에서는 6-OHDA를 주입하기 전에

desmethylimipramine(DMI)과 같은 약물을 투여하여 NE성 신경원은 손상되지 않게 보호하고 DA성 신경원 만을 손상시켜 두 신경원의 기능을 독립적으로 알아볼 수 있는 방법론적인 보완이 필요할 것이며, 보다 정교한 연구를 통해 편도중심핵의 정서매개기능과 위궤양발생과의 관계를 보다 구체적으로 알아봄으로써 이 의문을 풀 수 있을 것으로 기대된다.

본 실험의 결과는 편도중심핵의 DA가 스트레스성 위궤양발생과 관련있음을 강력하게 시사하지만 스트레스성 위궤양발생을 규명하는데는 아직도 밝혀져야 할 문제점이 많다. 편도중심핵에는 DA와-endorphin 그리고 bombesin(BBS)과 같은 신경펩타이드들도 고농도로 존재하고 있으며 (Morley, Levine, & Silvis, 1982), neurotensin(NT)도 존재하고 있는데(Gray, Cassell, & Williams, 1982; Roberts, Woodhams, Polak, & Crow, 1982; Ungerstedt, 1971), 이러한 신경펩타이드들이 스트레스성 위궤양 발생과 관계가 있다는 견해 (Hernandez, 1986)가 제시되고 있다. 따라서 위궤양발생 중추기제를 규명하기 위해서는이러한 물질들과의 관계성도 보다 새로운 견해에서 보다 구체적으로 밝혀야 할 것이다. 실상 최근의 연구 추세도 이러한 관계성을 규명하는 방향으로 나아가고 있는 듯하며, 본 연구의 후속연구에서는 DA외에 신경펩타이드나 NE를 관련시켜 연구하는 것이 바람직할 것으로 생각된다.

참 고 문 헌

- 이종택, 김기석(1990). 편도체 중심핵 손상 이 갈등스트레스에 의해 유발되는 위궤양에 미치는 영향. 한국심리학회지: 생물 및 생리, 2, 100 - 108.
- 장현갑, 강성군, 배중철(1990). Haloperidol 및 L - dopa 투여가 생쥐의 스트레스성 위궤양 발생에 미치는 효과. 한국심리학회지: 생물 및 생리, 2, 60 - 68.
- 장현갑, 박순권, 강성군(1991). 스트레스성 위궤양발생기체에 관한 실험적 연구: 격리

- 성장 동물의 위궤양발생에 미치는 dopamine성물질의 영향. *한국심리학회지: 생물 및 생리*, 3, 11-21.
- 장현갑, 윤병수(1991). 편도중심핵에 대한 dopamine성물질의 투여가 스트레스성 위궤양에 미치는 영향. *한국심리학회지: 생물 및 생리*, 3, 32-40.
- Carlson, A. (1978). Antipsychotic drugs, neurotransmitters and schizophrenia. *American Journal of Psychiatry*, 135, 164 - 173.
- Corrodi, H., Fuxe, K., & Hkfelt, T. (1967). A possible role played by central monoamine neurones in thermoregulation. *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.
- Glavin, G.B. (1980). Restraint ulcer: history, current research and future implications. *Brain Research Bulletin*, 5, 51-58.
- Glavin, G.B., Dugani, A.M., & Pinsky, C. (1986). L-Deprenyl attenuates stress ulcer formation in rats. *Neuroscience Letter*, 70, 379-381.
- 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.
- Gray, T.S., Cassell, M.D., & Williams, T.H. (1982). Synaptology of three peptidergic neuron type in the central nucleus of the rat amygdala. *Peptide*, 3, 273-281.
- Grijalva, C.V., Tache, Y., Gunion, M.W., Walche, J.H., & Geiselman, P.G. (1986). Amygdaloid lesions attenuate neurogenic gastric mucosal erosions but do not alter gastric secretory changes induced by intracisternal bombesin. *Brain Research Bulletin*, 16, 55 - 61.
- Henke, P.G. (1980a). The amygdala and restraint ulcers in rats. *J. comparative and Physiological Psychology*, 94: 313 - 323.
- Henke, P.G. (1980b). Facilitation and inhibition of gastric pathology after lesions in the amygdala of rats. *Physiology and Behavior*, 25: 575 - 579.
- Henke, P.G. (1980c). The centromedial amygdala and gastric pathology in rats. *Physiology and Behavior*, 25, 107-112.
- Henke, P.G. (1990). Hippocampal pathway to the amygdala and stress ulcer development. *Brain Research Bulletin*, 25, 691-695.
- Herman, J.P., Guillonneau, 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. (1986). Neuroendocrine mechanisms of stress ulceration: Focus on thyrotrophin releasing hormone. *Life Sciences*, 39, 279 - 296.
- Hernandez, D.E., Adcock, J.W., Orlando, E.C., Patrick, K.S., Nemeroff, C.B., & Prange, A.J. (1984). Prevention of stress-induced gastric ulcers by dopamine agonists in the rat. *Life Sciences*, 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 cytopro-

- tection. *Pharmacological Biochemistry and Behavior*, 22, 509-513.
- Hernandez, D. E., Stanley, D. A., Melvin, J. A., & Prange, A. J. Jr (1986). Involvement of brain dopamine 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.
- Isaacson, R. L., (1982). *The limbic system*. New York: Plenum Press, 23-32.
- James, H., David, A. K., & Robert, Y. M. (1978). Catecholamine innervation of the basal forebrain: II. Amygdala, suprarhinal cortex and entorhinal cortex. *Journal of Comparative Neurology*, 180, 509-532.
- Junqueira, L. C., & Carneiro, J. (1983). *Basic Histology*. New York: Lange Medical Publication, 321-327.
- Kanazawa, H., Watanabe, 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 S. Umehara and H. Ito (Eds.), *Advances in Experimental Ulcer*. Tokyo: University of Tokyo Press, 604-617.
- Kapp, B. S., Frysinger, R. C., Gallagher, M., & Haselton, J. R. (1979). Amygdala central nucleus lesions: Effect on heart rate conditioning in the rabbit. *Physiology and Behavior*, 23, 1109-1117.
- Koikegami, H. (1964). Amygdala and other related limbic structures: experimental studies in the anatomy and function. *Functional Experiments. Acta Medical Biology*, 12, 73-266.
- LeDoux, J. E. (1986). The neurobiology of emotion. In J. E. LeDoux, & W. Hirst (Eds.), *Mind and brain*. Cambridge: Cambridge University Press.
- Lidbrink, P., Corrodi, H., Fuxe, K., & Olson, L. (1972). Barbituates and meprobamate: 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.
- Morley, J. E., Levine, A. S., & Silvis, S. E. (1982). Endogenous opiates and stress ulceration. *Life Sciences*, 31, 693-699.
- Nemeroff, C. D., Hernandez, D. E., Orlando, R. C., & Prange, J. R., A. J. (1982). *American Journal of Physiology*, 25, 342-346.
- Ohta, H., Watanabe, S., & Ueki, S. (1991). Cardiovascular changes induced by chemical stimulation of the amygdala in rats. *Brain Research Bulletin*, 26, 575-581.
- Palkovits, M., Kobayashi, R. M., Kiger, J. S., Jacobowitz, D. M., & Kopin, I. J. (1975). Effects of stress on catecholamines and tyrosine hydroxylase activity of individual hypothalamic nuclei. *Neuroendocrinology*, 18, 144-158.
- Paxinos, G., & Watson, C. (1986).

- The rat brain in stereotaxic coordinates*. New York: Academic Press.
- Ray, A., Henke, P.G., & Sullivan, R.M. (1987). The central amygdala and immobilization stress-induced gastric pathology in rats: neurotensin and dopamine. *Brain Research*, 409, 398 - 402.
- Ray, A., Henke, P.G., & Sullivan, R.M. (1988). Central dopamine systems and gastric stress pathology in rats. *Physiology and Behavior*, 42, 359 - 364.
- Ray, A., Henke, P.G., & Sullivan, R.M. (1989). Effects of intra-amygdalar thyrotropin releasing hormone and its antagonists by atropine and benzodiazepines during stress ulcer formation in rats. *Pharmacology Biochemistry and Behavior*, 36, 597-601.
- Roberts, G.W., Woodhams, P.L., Polak, J.M., & Crow, T.J. (1982). Distribution of neuropeptides in the limbic system of the rat: the amygdaloid complex. *Neuroscience*, 7, 99-131.
- Saito, H., Morita, A., Miyazaki, I., & Takagi, K. (1976). Comparison of the effects of various stress 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.
- Sen, R.N., & Anand, B.K. (1957). Effect of electrical stimulation of the limbic system of brain ("visceral brain") on gastric secretory activity and ulceration. *Indian Journal of Medical Research*, 45:515 - 521.
- Shealy, C.N., & Peel, T.L. (1957). Studies on amygdaloid nucleus in the cat. *Journal of Neurophysiology*, 20, 125 - 139.
- Sullivan, R.M., Henke, P.G., & Ray, A. (1988). The effects of Buspirone, a selective anxiolytic, on stress ulcer formation in rats. *Pharmacology Biochemistry and Behavior*, 31, 317-319.
- Szabo, S., Sandrock, A.W., Nafradi, J., Maull, E.A., Gallagher, G.T., & Plysniuk, A. (1982). Dopamine and dopamine receptors in the gut: their possible role in duodenal ulceration. In M. Koshaka et al. (Eds.), *Advance in Dopamine Research*. New York: Pergamon Press, 165-170.
- Tsuda, A., Tanaka, M., Ida, Y., Tsujimaru, S., Ushijima, I., & Nagasaki, N. (1986). Effects of preshock experience on enhancement of rat brain noradrenaline turnover induced by psychological stress. *Pharmacological Biochemistry and Behavior*, 24, 115-119.
- Ungerstedt, U. (1971). Stereotaxic mapping for monoamine pathways in the rat brain. *Acta Physiologica Scandinavica Supplement*, 367, 1 - 47.
- Welch, B.L., & Welch, A.S. (1970). Control of brain catecholamins 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.

Central Amygdala Dopamine and Stress-Induced Gastric Ulcer in Rats

Hyoun-Kab Chang, Byung-Soo Yoon and Soon-Kwon Park

Yeungnam University

To investigate the effects of central amygdala dopamine on immobilization stress-induced gastric ulcer in rats, two experiments were conducted. In experiment 1, 6-OHDA($10\mu\text{g}$) was injected bilaterally into central amygdala to destroy dopaminergic neurons. On 7 days after drug treatment the rats were immobilized individually in supine-restraint devices at 4C for 3hrs. The results of experiment 1 were as follows: lesion of dopaminergic neurons in central amygdala aggravated the gastric ulcer induced by stress. In experiment 2, apomorphine($10\mu\text{g}$), haloperidol($10\mu\text{g}$) and saline were injected bilaterally into central amygdala. At 30min after drug treatment the rats were restrained at 4C for 3hr. The results were as follows: apomorphin had an attenuating effect on the gastric ulcers, but haloperidol had an aggravating effect. These results indicate that dopaminergic neurons and dopamine of central amygdala does play an important role in the stress-induced gastric ulcer.