대한병리학회지 1996; 30: 1073~1082

맥동성 단극 자기장의 중추 신경계 장애 기전에 관한 연구

충북대학교 의과대학 병리학교실
서울대학교 의과대학 병리학교실*

성노현 · 강경훈 · 이종헌 · 이석근
정영해* · 서유헌* · 서정욱 · 지제근

Morphological Study on the Mechanism of the Central Nervous System Dysfunction Induced by Unipolar Pulsating Magnetic Field in Mice

Rohyun Sung, M.D., **Gyeong Hoon Kang,** M.D., **Chong Heon Lee,** M.D.
Suk Keun Lee, M.D., **Young Hae Chung,** M.D.*, **Yoo Hurn Suh,** M.D.*
Jeong-Wook Seo, M.D. and **Je G. Chi,** M.D.

Departments of Pathology and Pharmacology*,
Seoul National University College of Medicine

The morphologic change of the mouse brain after exposure to magnetic field is studied. Our magnetic field model was a pulsed unipolar magnetic field with the flux density of 0.2 - 0.3 tesla and the frequency of 60 hertz. Twelve adult male mice were exposed to the magnetic field for 2, 4, 8, 12, 18 and 24 hours. After the exposure to the magnetic field mice were anesthetized with chloral hydrate, and paraformaldehyde was infused through the left ventricle for fixation. During exposure to the magnetic field, behavioral and weight changes of mice were observed. Mice became irritable and restless, especially during first 2 hours of the exposure. Microscopic and ultrastructural examination on the brain revealed nuclear chromatin clumping of the neuron in mice exposed to the magnetic field for more than four hours. The change was proportional to the exposed time and more prominent in the cerebral cortex. An immunohistochemical study for amyloid precursor protein (APP) was also performed. There was an increased expression of APP in the neuronal cytoplasm of the mouse brain exposed to the magnetic field for 4 hours or more. But the reaction was not proportional to the exposure time and reactive neuron was diffusely distributed through the whole brain. Anti-APP antibody reactivity was not correlated with the chromatin clumping. The mechanism of APP induction was postulated as stress-induced APP-gene induction, and the role of APP was presumed to protect the neuron against hazardous environment. **(Korean J Pathol 1996; 30: 1073~1082)**

Key Words: Magnetic field, Alzheimer's disease, amyloid precursor protein, stress, chromatin clumping

접 수: 1996년 4월 25일, 게재승인: 1996년 6월 14일
주 소: 서울시 종로구 연건동 28, 우편번호 110-799
서울대학교 의과대학 병리학교실, 지제근
*본 논문에 소요된 경비는 한국과학재단 특정기초연구비(책임자: 서정욱)에 의함.

서 론

생명 현상 특히 신경전달 기전에서 전기적 자극이 중요한 역할을 하는 것은 잘 알려져 있다. 생태계에 존재하는 자기장 중에서 대표적인 것은 지구 자기장(지자장)이다. 지자장은 상어, 조개, 철새, 벌 등의 이동 방향이나 운동 방향을 정하는데 대단히 중요한 역할을 한다[1]. 그러나 지자장이 사람에게 어떠한 영향을 주는지는 밝혀져 있지 않다. 최근에 사람들은 공장, 실험실 등에서 보다 강력한 자기장에 노출되기 시작하였으며 이러한 강력한 자기장이 인체에 주는 위해에 대하여 연구가 진행되고 있다.

정자기장이 생체에 영향을 주는 물리적 기전 중에서 중요한 것은 다음 두 가지이다[2]. 첫째, 생체 안에서 움직이는 전해질에 Lorentz의 힘을 유발한다. 상어 등 연골어가 지구 자기장을 이용하여 운동 방향을 정하는 기전이 바로 Lorentz의 힘에 의한 것이다. 둘째 자기 물리적인 힘에 의하여 생체 안의 상자성체나 반자성체는 자기장 안에서 자유 에너지가 가장 적도록 토크(torque)를 받는다. 이에 반하여 맥동성 자기장이 생체에 영향을 주는 기전은 정자기장과 마찬가지로 움직이는 전해질에 Lorentz 힘을 유발하든지, Faraday 법칙에 의하여 생체 안에서 유도 전류를 유발한다.

맥동성 자기장의 생체에 대한 영향에 관한 연구는 생리학, 전기생리학, 생화학, 태생학, 종양학적 측면에서 다양하게 이루어지고 있다[3~5]. 그러나 맥동성 자기장에 의하여 중추 신경계에서 나타나는 조직학적 변화에 관한 연구는 매우 드물다. 그리고 실험 동물을 유해 맥동성 자기장에 노출시킴으로써 중추 신경계에서 나타나는 급성 및 아급성 변화에 대한 연구는 아직 보고가 없다.

본 연구에서는 마우스를 강력한 맥동성 자기장에 노출하여 중추 신경계에서 나타나는 조직학적 변화를 관찰하고 신경계 세포의 유착, 보호 및 신호 전달에 관여하는[6~9] 아밀로이드 전구 단백(amyloid precursor protein; APP)의 발현을 추적하였다.

연구 재료 및 방법

1. 자기장 발생 장치 및 사용자기장

자기장 발생 장치로서 서울대학교 의과대학 병리학교실에서 고안한 Magno-DR을 사용하였다[10]. Magno-DR에는 직경 15 cm, 용량 2 L의 원통형 비이커 실험방이 있고 실험방 외부에는 다량의 코일을 감아서 실험방 안에 0.2~0.3 tesla(T)의 자기장이 발생하게 하였다. Magno-DR에서 발생하는 0.2~0.3 T의 자기장은 7 hertz(Hz)까지는 주파수가 증가하면 유도 전류의 크기는 증가하나 7 Hz 이상에서는 주파수가 증가하여도 유도 전류 크기의 증가가 거의 없으므로 실험에 사용하는 자기장의 주파수는 7 Hz로 정하였다[11].

2. 실험 방법

실험 동물로서는 생후 6 주 내지 10 주의 건강한 수컷 마우스를 택하였다. 마우스의 몸무게는 17.8~26.0 gm이며 평균 체중은 21.3 gm이다. 마우스들을 실험군 12 마리와 대조군 12 마리로 나누었다. 실험군은 다시 두 마리씩 6조로 나누어 Magno-DR의 실험방 안에서 각각 2, 4, 8, 12, 18, 24 시간씩 0.2~0.3 T, 7 Hz의 자기장에 노출시켰고 대조군도 두마리씩 6 조로 나누어 자기장이 없는 Magno-DR의 실험방 안에 각 2, 4, 8, 12, 18, 24 시간씩 유치하였다. 실험 기간 동안에 실내 온도는 25~28°C이었으며 실험방 안의 온도는 선풍기를 사용하여 31°C가 넘지 않도록 하였다. 실험군, 대조군 모두 실험방 안에서 물과 먹이를 자유로이 먹을 수 있게 하였다. 각각의 마우스는 실험방 안에 넣기 직전과 꺼낸 직후에 체중을 재었다. 또한 실험방 안의 마우스의 활동을 관찰하였다.

3. 실험 동물의 희생 및 뇌 적출

마우스를 실험방에서 꺼내어 체중을 잰 뒤, 곧 chloral hydrate 1 ml를 복강 안에 주사하여 마취한 뒤 개복 및 개흉을 하였다. 심장의 좌심실을 찾아서 21 gauge 주사침을 꽂고 우심방 이개를 가위로 절단한 뒤에 30 ml 내지 50 ml의 paraformaldehyde를 천천히 주사침을 통하여 좌심실 안에 주입하여서 뇌를 포함한 전신의 혈관을 순환하여 우심방 이개로 유출되게 하였다. 이때 간, 폐, 장 등의 혈액이 paraformaldehyde로 대치되어 장기가 창백하게 변색하는 것을 기준으로 하여 주입하는 paraformaldehyde의 양을 조절하였다. Paraformaldehyde를 주입한 뒤에 곧 뇌를 적출하고 적출한 뇌를 paraformaldehyde에 다시 24 시간 고정하였다.

4. 조직 절편 및 표본제작

대뇌 피질과 기저핵, 해마, 시상, 뇌교, 연수, 소뇌에서의 변화를 관찰하기 위하여 후각구(olfactory bulb)로부터 약 3 mm 간격으로 절단을 하였다(Fig. 1). 얻어진 5 개의 절편을 차례로 A~E로 표시하고 일

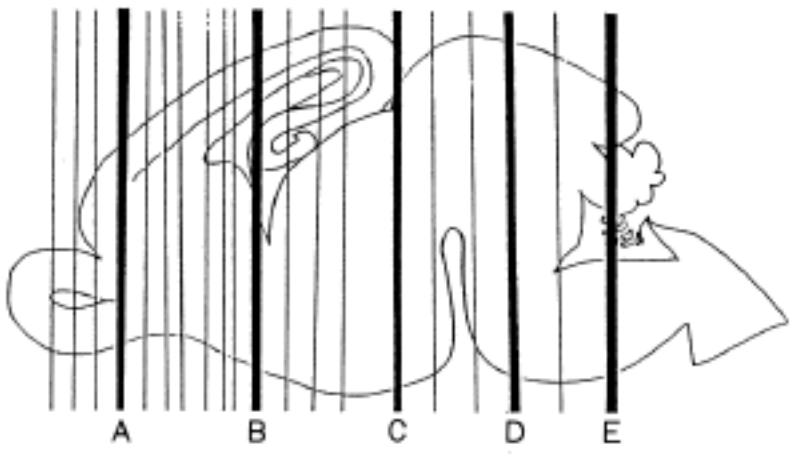


Fig. 1. A sagittal view of the mouse brain. Five coronal cuts were made and 5 serial sections were obtained from the olfactory bulb(A) to the medulla oblongata(E). Each section is 3 mm thick.

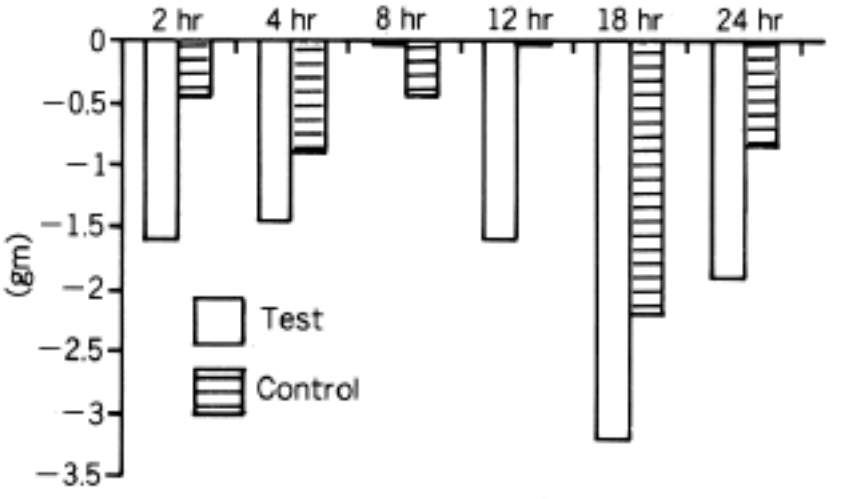


Fig. 2. Change of body weight before and after exposure to the magnetic fields in control and experimental groups.

상 탈수 과정을 거친 뒤에 파라핀에 포매하였다. 일부 절편에서는 전자 현미경 관찰을 위하여 2×2×2 mm의 소절편을 채취하였다. 파라핀 블록을 6 μm 두께로 박절한 뒤 통상적인 방법으로 1 장은 hematoxylin eosin (HE) 염색을 하고 또 1 장은 항APP 항체(단클론 항체 4G8, Aβ17-24에 특이반응[12])를 사용하여 ABC 면역 조직 염색을 하였다. 또 일부 절편에는 Congo-red 염색을 하였다.

5. 관찰 방법

HE 염색 표본에서는 괴사, 출혈, 부종, 염증, 혈관 변화와 신경 세포와 신경교 세포의 변성, 핵 변화 등을 관찰하고 각 항목마다 변화가 없으면 −, 변화 유무가 분명치 않으면 +/−, 변화가 적게 나타나면 +, 변화가 자주 나타나면 ++, 또 매우 자주 나타나면 +++로 등급화 하였다. 전자 현미경 검사에서는 핵에서는 핵인, 핵막, 염색질의 변화를 관찰하고 세포질에서는 형질내 세망, Golgi체, 사립체 등에서 나타나는 변화를 관찰하였다. 항APP 항체를 사용한 면역 조직 염색 표본에서도 조직 및 세포의 염색 정도에 따라 역시 −, +/−, +, ++, +++의 5단계로 등급화 하였다.

결 과

1. 행동의 변화

실험군의 마우스들은 맥동성 자기장이 있는 실험방에 들어가자 곧 불안하게 빠르며 작게 몸을 움직였다. 일부에서는 톱밥 속으로 들어가는 등 숨을 곳을 찾았다. 이러한 반응은 약 두 시간이 지난 뒤에는 현저하게 둔화되었으며 시간이 더 지남에 따라서 오히려 대조군보다 움직임이 적어졌다. 그러나 건드리는 자극을 주면 다시 잠시 불안 반응을 보였다. 음식물 섭취는 하지 않거나 감소하였다. 대조군은 Magno-DR의 실험방에 들어간 뒤 곧 적응하였으며 유의한 행동 변화는 나타나지 않았다. 실험군은 맥동성 자기장에 노출 전보다 노출 뒤에 체중이 평균 1.6 gm 감소하였으나 대조군은 평균 0.8 gm 감소하여 유의한 차이가 나타났다($p<0.05$ by Wilcox rank-sum test) (Fig. 2).

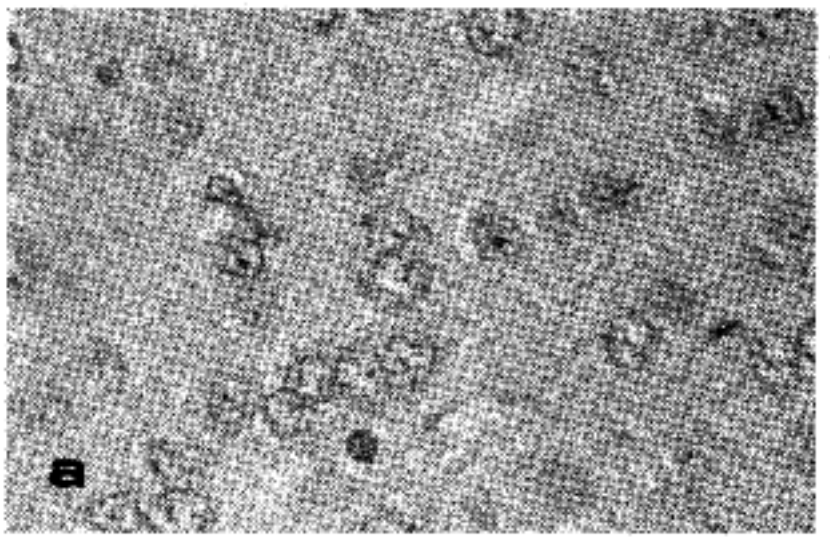
2. HE 염색 표본 관찰 (Table 1)

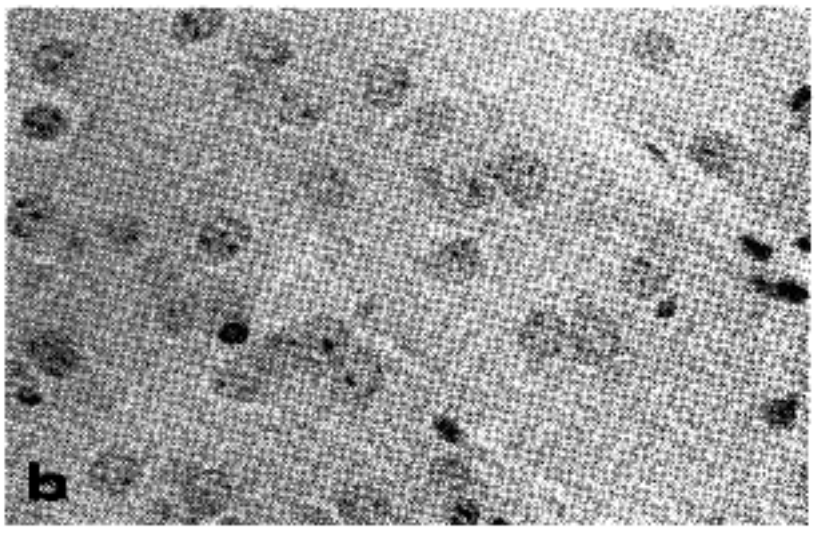
괴사, 출혈, 염증, 혈관 변화는 나타나지 않았다. 가장 눈에 띄는 변화는 주로 대뇌 피질에서 가끔 부분적으로 나타나는 신경 세포의 농축성 변성이 있으나 시간 변화에 따라 유의한 차이가 없이 나타나고 대조군에서도 비슷한 빈도로 나타나므로 조직의 고정이나 채취 및 표본 제작 과정의 인공적 산물로 간주하였다.

유일하게 관찰된 유의한 변화는 신경 세포 핵에서 나타났으며 응집 염색질의 출현이었다. 이 응집 염색질은 마치 이염색질처럼 관찰되었다. 그러나 이 염색질의 모양은 비교적 둥글고 크기가 비교적 일정하며 핵에서 대부분 3개 이하가 관찰되는 것에 반하여 응집 염색질은 크기가 작고 모양이 불규칙하며 많은 수가 나타났다(Fig. 3a). 이러한 응집 염색질은 맥동성 자기장에 4 시간 노출되었던 마우스의 대뇌 피질의 신경 세포부터 나타나기 시작하였으며(Fig. 3b) 자기장에 노출 시간이 증가됨에 따라서 이에 비례하여서 더욱 뚜렷하게 나타났다(Fig. 3c). 맥동성 자기장에 8시간 이상 노출 되었던 해마, 기저

Table 1. Degree of the nuclear chromatin clumping of the neuron on magnetic field exposure

Organ	Exposure time (hours)						
	0	2	4	8	12	18	24
Cerebral cortex	−	−/−	+	+	+	++	+−+
Hippocampus	−	−	+/−	+	+/−	−	++
Basal ganglia	−	−	+/−	−	+/−	+/−	+/−
Thalamus	−	−	−	+	+/−	−	++
Cerebellum	−	+/−	−	+	−+	+/−	−+
Pons	−	−	−	+/−	−	+/−	+/−
Medulla oblongata	−	−	−	+/−	+	+/−	+





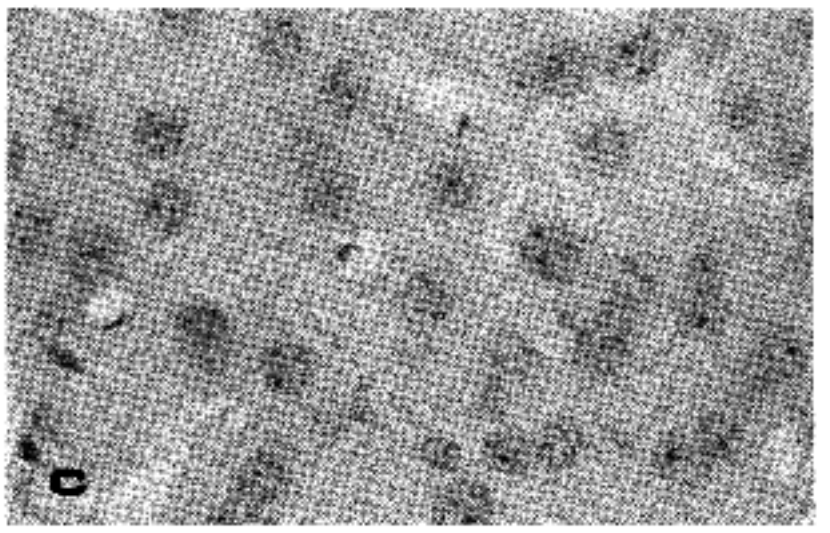
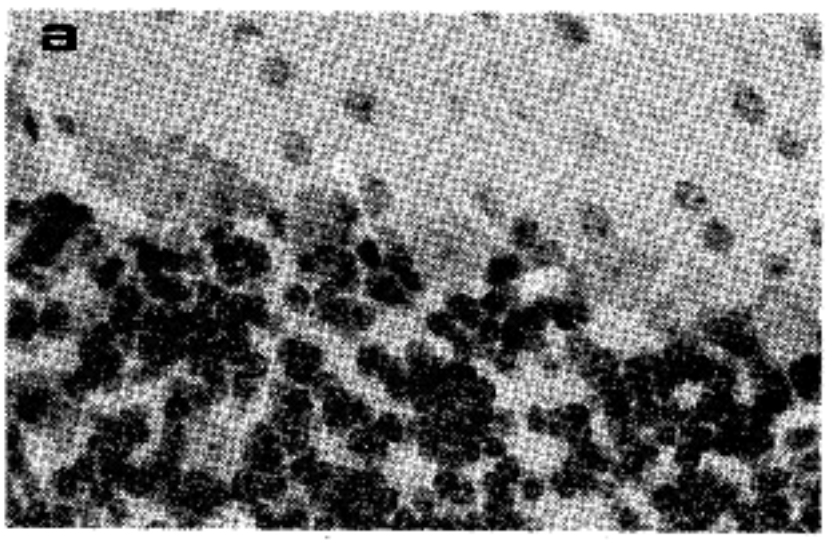
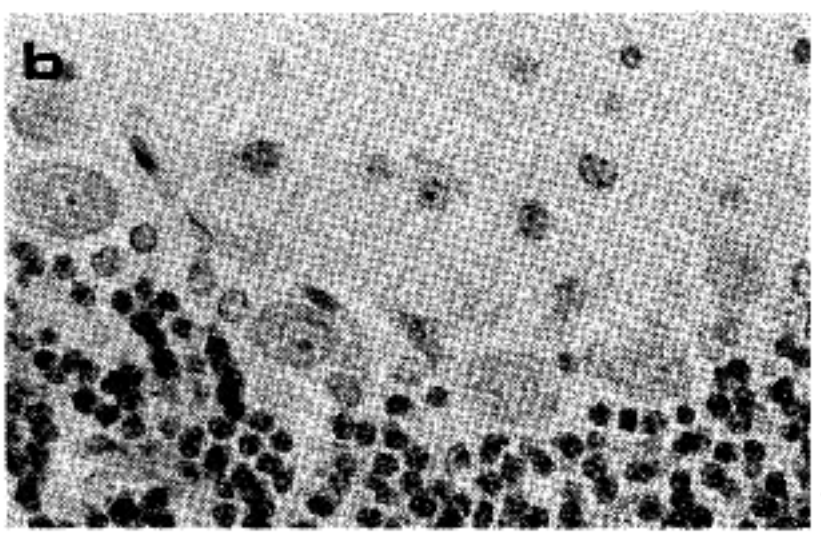


Fig. 3. Histologic findings of the cerebral cortex. a; The neuron of a control mouse has a vesicular nucleus with a few chromocenters. b; The cerebral cortex of the mouse exposed to the magnetic field for 4 hours shows a few chromocenters and several minute foci of chromatin clumping in the neuronal nucleus. c; The cerebral cortex of the mouse exposed to the magnetic field for 18 hours shows prominent chromatin clumping. (HE stain, ×400)

핵, 시상, 뇌교, 연수, 소뇌 등의 신경 세포 핵에서도 응집 염색질이 자기장 노출 시간에 비례하여 나타났으나 대뇌 피질보다 염색질의 응집이 적게 나타났다(Fig. 4). 신경교 세포 및 혈관 내피 세포에서는 핵 염색질의 응집이 뚜렷하게 나타나지는 않았다.





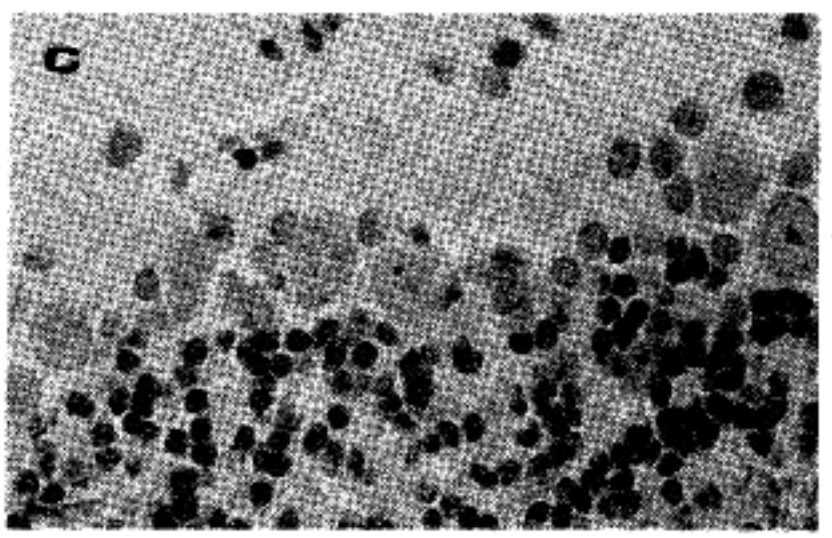


Fig. 4. Histologic findings of the cerebellum. a; The Purkinje cells in a control mouse has a nucleus with homogeneous chromatin. b; The cerebellum of the mouse exposed to the magnetic field for 8 hours shows Purkinje cells with some chromatin clumping. c; The mouse exposed to the magnetic field for 12 hours shows Purkinje cells with prominent chromatin clumping. (HE stain, ×400)

Table 2. Degree of reaction of the neuron to anti-APP antibody on magnetic field exposure

Organ	Exposure time (hours)						
	0	2	4	8	12	18	24
Cerebral cortex	−	−	+−	++	+	+	++
Hippocampus	−	−	+	++	+	+	−
Basal ganglia	−	−	+	++	−	+	−
Thalamus	−	−	+	+	−	+	−
Cerebellum	−	+/−	+	+	−	++	+
Medulla oblongata	−	+/−	+−	+	−	++	+

3. 전자 현미경 관찰

전자 현미경 관찰에서도 신경 세포 핵의 염색질 응집이 관찰되었다. 핵 염색질 응집은 광학 현미경 관찰 결과와 마찬가지로 대조성 자기장에 4 시간 노출되었던 마우스의 대뇌 피질의 신경 세포에서 나타나기 시작하였다. 신경 세포 핵 안의 여러 곳에서 염색질의 응집이 시작되었으며 염색질 응집의 모양은 불규칙하였고 주변 핵질과의 경계는 명확하지 않았다. 자기장에 노출 시간이 증가하면서 염색

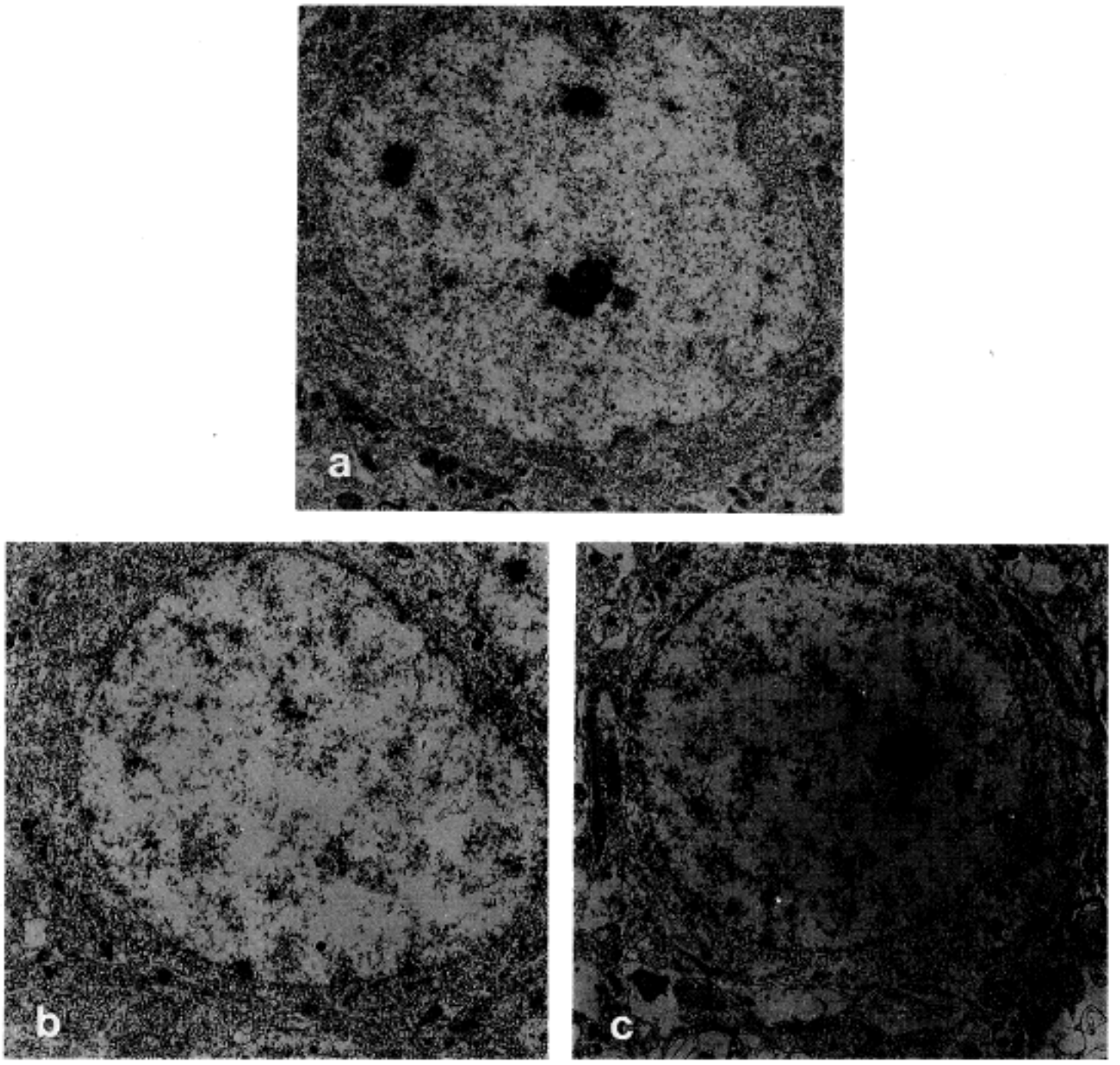


Fig. 5. Transmission electronmicroscopy of cerebral cortical neuron. a; The nuclear chromatin in a control mouse is homogeneously dispersed. b; A cerebral cortical neuron in a mouse exposed to the magnetic field for 4 hours shows nuclear chromatins with mild clumping. c; A mouse exposed to the magnetic field for 18 hours shows prominent chromatin clumping in the nucleus. (×6,000)

질의 응집은 더욱 농축되고 주변 핵질과의 경계가 명확해지기 시작했다(Fig. 5). 기저핵, 시상, 해마, 뇌교, 연수, 소뇌 등에서도 신경 세포 핵의 염색질 응집이 관찰되었으나 대뇌 피질보다는 변화가 약하였다. 전자 현미경 관찰에서도 신경 세포의 핵 염색질 응집 이외의 다른 변화는 관찰되지 않았다.

4. 면역 조직 염색 결과 (Table 2)

맥동성 자기장에 4 시간 이상 노출되었던 마우스의 뇌 신경 세포의 세포질이 항APP 항체에 대하여 양성으로 반응하였다. 그러나 자기장 노출 시간에 비례하여 항APP 항체에 대한 염색 반응이 뚜렷하게 증가하지는 않았다. 양성 반응 신경 세포의 분포는 뇌 부위와 무관하였으며, 대뇌 피질, 기저핵, 해마, 시상, 뇌교, 연수, 소뇌 등에서 골고루 나타났다. 그러나 대뇌 피질의 피라미드 세포, 소뇌 피질의 Purkinje 세포 등 세포질이 비교적 풍부한 신경 세포가 특히 뚜렷한 양성 반응을 보였다.

소뇌 피질의 과립 세포 등 세포질이 적은 신경 세포에서는 양성 반응이 나타나지 않았으며 신경교 세포 및 혈관 내피 세포에서도 양성 반응은 보이지 않았다.

고 찰

APP는 알쯔하이머병의 발병 물질로 알려진 β-아밀로이드 펩티드의 전구 물질이다. 체 세포의 세포막에 존재한다고 알려졌었으나 최근에 대부분의 APP는 세포질 안에 있음이 밝혀졌다[13~15]. APP는 세포 유착과[6,16] 시냅스의 기능 유지에[7,17] 중요한 역할을 하며 저혈당 경우에 신경 세포를 보호하고[8] 신호 전달에 관여하는[9] 등 여러 가지 역할을 한다. Golgi 체에서 만들어진 APP는 세포질로 분비되면서 APP 분비효소에 의해서 나누어진다[18]. 일부의 APP는 나누어지지 않은 상태로 분비되며 세포막의 성분이 된다. APP 분비효소는 분리되지 않은 APP의 β-아밀로이드의 Lys 16과 Leu 17 사이를 끊음으로써 β-아밀로이드 펩티드는 만들지 않는다[19~21]. 그러나 어떤 이유로 APP의 생성이 증가되면 이 증가된 APP를 대사하기 위하여 비정상 분비효소가 활성화되어 β-아밀로이드 펩티드의 생성이 증가된다[22]. 이 β-아밀로이드 펩티드는 실험실에서 신경 독성의 가능성이 있다[22~24]. 특히 β-아밀로이드 펩티드의 응집형이 신경 독성이 있으며[25], 이 응집형은 알쯔하이머병의 신경판(neuritic plaque), 혈관 등에서 Congo-red 염색으로 관찰할 수 있다[25]. 그러나 아직까지 생체 안에서 APP 발현을 증가시키는 자극이나 기전에 관해서는 알려진 바가 적다.

Magno-DR은 조직 표본 제작 과정에서 뼈의 탈회를 촉진하기 위하여 고안한 기구이다[10]. 따라서 생명체가 이러한 폐쇄 공간과 강한 자기장에 노출될 경우는 극히 적다. 또한 이러한 실험적 환경에서 중추 신경계의 변화를 조사하기 위해서는 온도, 소음, 밝기, 음료수, 식사 등에 대한 엄격한 관리가 필요하고 정확한 대조군 설정이 필요하다. 본 실험에서 온도의 조절이 특히 중요하다고 생각되었으며 적절한 환풍 시설과 깔짚을 이용하여 대조군과의 환경 일치를 위하여 최선을 다하였다. 아울러 동물의 전체적인 스트레스 반응을 관찰하기 위해서는 동물의 행동을 포괄적으로 관찰하는 것이 중요하다고 생각되었다. 마우스는 자기장이 있는 실험방에 들어가자 곧 불안 반응을 보였으며 깔짚속에 몸을 감추려 하였다. 이는 마우스가 의식 또는 무의식적으로 자기장을 감지하였고 스트레스로서 중추 신경계에 작용하였음을 시사한다. 마우스가 맥동성 자기장을 감지하는 까닭은 실험에 사용한 맥동성 자기장이 생체 안에서 100 mA/m^2 이상의 유도 전류를 유발할 수 있으므로 신경 세포 등 생체 세포를 흥분시켜서 불안 반응을 보였을 것으로 추정한다. 불안한 행동이 약 2 시간 뒤에는 현저히 감소하였으며 오히려 대조군보다 움직임이 둔화되었다. 그러나 자극을 주면 잠시 다시 불안한 행동을 보이므로, 행동이 둔해진 것은 시간 경과에 따라 마우스가 맥동성 자기장에 적응을 하였기 때문이 아니라 불안에 대한 다른 방식의 행동으로 추정된다. 실험군과 대조군 모두에서 체중 감소가 있었다. 실험군의 동물수가 작아서 단정하기는 어려우나 Wilkox rank-sum test에서 유의한 체중 감소가 관찰되었다. 특히 실험 시작 2시간 뒤에 체중 측정이 가능했던 2 시간, 4 시간 군의 경우에는 불안 반응으로써 작고 빠른 움직임을 보인 처음 2 시간에 몸 무게의 감소가 현저하였다. 이러한 결과는 체중 감소의 원인으로서 중요한 것은 불안 반응으로 인한 에너지의 소비와 수분 손실임을 시사한다.

광학 현미경과 전자 현미경 검사에서 중추 신경계에서 나타난 변화는 염색질의 응집만이 관찰되었다. 염색질의 응집은 핵내의 pH가 감소할 때 발생하며 pH의 감소는 세포가 가역적, 또는 비가역적 손상을 받았을 때 발생한다[26]. 마우스 신경 세포 핵 염색질의 응집은 맥동성 자기장에 의한 직접적인 세포 손상의 결과라고 할 수 있다. 그 까닭은 첫째 신경 세포의 핵 염색질 응집은 자기장 노출 시간에 비례하여 염색질 응집이 뚜렷해졌고, 둘째 맥동성 자기장의 영향을 많이 받은 체표에 가까운 대뇌 피질이 자기장의 영향을 덜 받는 심부에 위치한 기저핵, 시상, 뇌교 등보다 염색질 응집이 뚜렷하게 나타났기 때문이다. 이렇게 맥동성 자기장이 뇌 신경 세포에 손상을 주는 기전으로서 세포 손상의 일반적 기전인 저산소증 유발과 자유라디칼 형성에 의한 세포 손상을 가정할 수 있다. 저산소증에 의한 세포 손상 기전은 사립체의 oxidative phosphorylation을 감소시켜 ATP의 고갈을 유발하며 이로 인하여 세포 종창, 형질내 세망 종창, 수포 형성 등이 나타난다. 자유라디칼에 의한 세포 손상의 기전은 세포막 및 세포질막에 손상을 일으키며 세포와 세포 소기관에 종창이 발생한다. 따라서, 저산소증으로 인한 세포 손상과 자유라디칼에 의한 세포 손상의 경우에는 선택적으로 핵 염색질의 응집이 발생하지는 않기 때문에, 맥동성 자기장이 마우스의 뇌 신경 세포에서 저산소증이나 자유라디칼에 의한 손상을 유발했다고 할 수 없다.

APP의 발현의 증가는 핵 염색질 응집의 발현과는 달리 자기장에 4 시간 이상 피폭된 마우스의 뇌 조직에서 뚜렷이 나타났으나 피폭 시간 증가에 비례하여 증가하지는 않았다. 또 APP 발현의 정도는 대뇌 피질이 다른 부위보다 더 현저하지 않았고 기저

핵 시상, 해마, 뇌교, 연수, 소뇌 등 뇌의 모든 부위에서 비교적 고르게 나타났다. APP 발현 증가가 자기장 노출 시간에 비례하지 않았고 뇌의 심부에서도 표재부와 비슷한 정도의 APP가 발현되었기 때문에 APP 발현의 기전은 핵염색질 응집과는 다른 기전에 의한 가능성이 있다.

맥동성 자기장에 의한 간접적 효과로서는 강력한 맥동성 자기장에 의해서 마우스가 겪는 스트레스에 의한 효과가 있다. 스트레스란 생체가 내적 평형을 유지할 수 없을 정도로 가해진 강한 자극을 가리키는 말이다. 스트레스에 의해서 생체에는 여러 가지 변화가 생기는데, 특히 과도한 스트레스가 암, 심혈관계 질환, 당뇨병, 정신질환을 일으키거나, 여러 가지 질병을 악화시키는 역할을 할 수 있다는 것은 매우 잘 알려진 사실이다[27]. 장기간 스트레스에 처한 경우 혈중 부신피질 호르몬 농도가 증가하고, 교감신경계에서 catecholamines이 분비되는데, 이들은 혈중 포도당 농도를 높이는 등 에너지 대사를 증가시켜 그 다음에 연속해서 가해질지도 모르는 스트레스에 대해 생체가 대비할 수 있도록 준비시키는 기능을 한다[28]. 스트레스 호르몬의 하나로 중추 신경계에서 endorphin과 enkephalin의 유리가 증가하는데, 이들은 통증을 줄이고, 신경 세포들이 과도하게 흥분하는 것을 막는 역할을 한다[28]. 그러나, 부신피질 호르몬 등의 스트레스 호르몬에 장기간 노출되면 면역 세포들에서는 싸이토킨을 분비하는 능력, 싸이토킨에 반응하는 능력, 유전자 손상을 회복하는 능력들이 감소하므로, 과도한 스트레스에 의한 질병 발생의 기전을 스트레스에 의한 면역 세포 기능으로 보기도 한다[29,30].

중추신경계도 과도한 스트레스를 받으면 면역계에서와 마찬가지로 세포 기능이 저하되고, 장기간 폭로되면 신경계 질환이 발생할 수도 있다[30]. 과도한 스트레스가 신경 세포에 대하여 독성을 나타내는 기전에 대해서도 많은 연구가 이루어져 있다. 이러한 연구의 내용은 크게 두가지로 나눌 수 있는데, 첫째는 신경 세포 안의 칼슘 이온 평형과 관계된 독성 기전이고, 두번째는 과도한 스트레스에 의해 신경 독성을 가진 대사 물질이 생성된다는 기전이다. 신경 활성이 증가하여 신경 세포 안으로의 칼슘 이온 유입이 증가하면서, 처리해야 할 칼슘 이온 양이 증가한다[31]. 이때, 스트레스에 의해 증가된 부신피질 호르몬 등이 신경 세포 안의 칼슘 이온을 처리하는 능력을 떨어뜨림으로써 신경 세포 독성을 조장한다[32]. 흥분성 신경 전달 물질인 glutamate도 NMDA 수용체를 통하여 신경 세포 안으로의 칼슘 이온 유입을 증가시키므로, 과도한 glutamate 분비는 신경 세포 독성을 나타내는 기전의 하나로 받아들여지고 있다[31]. 중추 신경계에서 생성되는 신경 독성 물질은 활성 산소이며, 도파민 대사 과정 중간이나, 신경교 세포에서 생성되어 비특이적 신경독성을 나타낸다[33]. 즉 칼슘 이온 독성 기전과 활성 산소 독성 기전으로 인한 세포 손상에서는 세포질 안의 형질내 세망, 사립체 등의 변화가 핵의 염색질 응집과 세포질의 APP 발현에 동반된다. 따라서 세포질의 APP 발현 증가와 핵 염색질의 응집만 나타나는 세포 손상의 기전으로서는 합당치가 않다.

서론에서 기술한 바와 같이 생체 안에서 APP 발현을 증가시키는 자극이나 기전에 대해서는 알려진 바가 적다. 세포 배양을 이용한 실험에서는 IL-1이나 열 쇽에 의해 APP가 증가한다[34]. 그런데 세포 배양에서 열 쇽에 의해서 발현이 증가될 수 있는 유전자들이, 생체 안에서 다양한 스트레스에 의해서도 발현이 증가할 수 있다고 알려졌다[35]. 따라서 자기장에 의한 스트레스에 의해서도 APP 유전자가 발현할 수 있다고 가정할 수 있다. 이러한 환경에서 APP 유전자가 발현하고 APP 생산이 증가하였다고 추정할 수 있다. 그러나 APP의 발현은 자기장 노출 시간의 증가에도 불구하고 더 이상 증가하지는 않았다. 또 과도하게 생산되었을 때 나타날 수 있는 응집형의 β-아밀로이드 펩티드도 Congo red 염색 표본에서 검출되지 않았다. 이러한 결과는 단기간의 스트레스로 인해 APP 발현이 증가할 수는 있으나 세포독성을 가져올 수 있는 정도의 많은 양의 APP가 발현하지는 않으며 오히려 이때의 APP는 신경 전달과 신경 세포를 보호하기 위하여 증가하였다고 가정할 수 있다[8,9].

결 론

마우스를 7 Hz, 0.2 T 내지 0.3 T의 맥동성 자기장에 각각 2, 4, 8, 12, 18, 24 시간씩 노출하고 행동의 변화와 중추신경계의 조직학적 변화 및 아밀로이드 전구 단백(APP)의 발현을 관찰하였다. 마우스는 맥동성 자기장 안에서 불안 반응을 나타냈고 체중이 감소되었다. 맥동성 자기장은 중추 신경 세포의 핵 염색질을 응집시켰다. 이러한 변화는 맥동성 자기장에 4시간 이상 노출된 마우스에서 관찰되었으며 특히 대뇌 피질에서 현저하였고 자기장 노출 시간 증가에 비례하여 뚜렷하게 나타났다. 그밖의 조직학적 변화는 관찰되지 않았다. 맥동성 자기장은 마우스의 중추 신경계에서 미만성으로 신경 세포 세포질의 APP 발현을 증가시켰다. APP의 발현은 자기장에 4 시간 이상 노출되었을 때 뚜렷이 증가되

었으나 시간 증가에 비례하여 더 증가하지는 않았다. 마우스의 뇌 신경 세포의 핵 염색질 응집과 뇌 신경 세포질에서의 APP 발현 증가는 뚜렷한 상관관계가 없었다. 그리고 뇌 신경 세포에 독성이 있는 응집 아밀로이드는 나타나지 않았다.

참 고 문 헌

1. Kalmijn AJ. Theory of electromagnetic orientation: a further analysis. In: Bolis L, Keynes RD, Maddrell SHP (eds), Comparative physiology of sensory systems. Cambridge, Cambridge Univ Press, 1984: 525-60.
2. WHO. Environmental health criteria 69; Magnetic fields. Geneva, WHO, 1987:16-7, 20-2.
3. Smith RF, Clarke RL, Justesen DR. Behavioral sensitivity of rats to extremely low frequency magnetic fields. Bioelectromagnetics 1994; 15: 411-26.
4. Reiter RJ. Static and extremely low frequency electromagnetic field exposure: reported effects on the circadian production of melatonin. J Cell Biochem 1993; 51: 394-403.
5. Blackman CF, Benane SG, House DE, Joines WT. Effect of ELF (1-120 Hz) and modulated (50 Hz) RF fields on the efflux of calcium ions from brain tissue in vitro. Bioelectromagnetics 1985; 6: 1-11.
6. Shioi J, Anderson JP, Ripellino JA, Robakis NK. Chondroitin sulfate proteoglycan form of the Alzheimer's β-amyloid precursor. J Biol Chem 1992; 267: 3819-22.
7. Koo EH, Sisodia SS, Archer DR, Martin LJ, Weidemann A, Beyreuther K, Fischer P, Masters CL, Price DL. Precursor of amyloid protein in Alzheimer disease undergoes fast anterograde axonal transport. Proc Natl Acad Sci USA 1990; 87: 1561-5.
8. Mattson MP, Cheng B, Culwell AR, Esch FS, Lieberburg I, Rydel RE. Evidence for excitoprotective and intraneuronal calcium-regulating roles for secreted forms of the β-amyloid precursor protein. Neuron 1993; 10: 243-54.
9. Nishimoto I, Okamoto T, Matsuura Y, Takahashi S, Okamoto T, Murayama Y, Ogata E. Alzheimer amyloid protein precursor complexes with brain GTP-binding protein G_0. Nature 1993; 362: 75-9.
10. Lee SK, Chung EY, Kim GJ, Song DB, Kim JH, Chi JG. An effective role of pulsed unipolar magnetic field for bony decalcification. Korean J Pathol 1993; 27: 125-33.
11. Lee SK, Lee CH, Kang GH, et al. Apoptosis of the testicular germ cells induced by the low frequency unipolar pulsating magnetic field. Bioelectromagnetics 1996 (in press).
12. Kim KS, Wen GY, Bancher C, et al. Detection and quantitation of amyloid p-peptide with 2 monoclonal antibodies. Neurosci Res Commun 1990; 7: 113-22.
13. Berkenbosch F, Refolo LM, Friedrich VL Jr, Casper D, Blum M, Robakis NK. The Alzheimer's amyloid precursor protein is produced by type I astrocytes in primary cultures of rat neuroglia. J Neurosci Res 1990; 25: 431-40.
14. Haass C, Selkoe DJ, Cellular processing of β-amyloid precursor protein and the genesis of amyloid β -peptide, Cell 1993; 75: 1039-42.
15. Sambamurti K, Shioi J, Anderson JP, Pappolla MA, Robakis NK. Evidence for intracellular cleavage of the Alzheimer's amyloid precursor in PC-12 cells. J Neurosci Res 1992; 33: 319-29.
16. Narindrasorasak S, Lowery DE, Altman RA, Gonzalez-DeWhitt PA, Greenberg BD. Kisilevsky R. Characterization of high affinity binding between laminin and Alzheimer's disease amyloid precursor proteins. Lab Invest 1992; 67: 643-52.
17. Askanas V, Engel WK, Alvarez RB. Strong immunoreactivity of β-amyloid precursor protein, including the β-amyloid protein sequence, at human neuromuscular junctions. Neurosci Lett 1992; 143: 96-100.
18. Sambamurti K, Refolo LM. Shioi J, Pappolla MA, Robakis NK. The Alzheimer's amyloid precursor is cleaved intracellularly in the trans-Golgi network or in a post-Golgi compartment. Ann NY Acad Sci 1992; 647: 118-28.
19. Esch FS, Keim PS, Beattie EC, Blacher RW, Culwell AR, Oltersdorf T, McClure D, Ward PJ. Cleavage of amyloid β-peptide during constitutive processing of its precursor. Science 1990; 248: 1122-4.
20. Breen KC, Bruce M, Anderton BH. Beta-amyloid precursor protein mediates neuronal cell-cell and cell-surface adhesion. J Neurosci Res 1991; 28: 90-100.
21. Anderson JP, Esch FS, Keim PS, Sambamurti K, Lieberburg I, Robakis NK. Exact cleavage site of Alzheimer amyloid precursor in neuronal PC-12 cells. Neurosci Lett 1991; 128: 126-8.
22. Selkoe DJ. Deciphering Alzheimer's disease: the amyloid precursor protein yields new clues. Science 1990; 248: 1058-60.
23. Yankner BA, Dawes LR, Fischer S, Villa-Komaroff L, Oster-Granite ML, Neve RL. Neurotoxicity of a fragment of the amyloid precursor associated with Alzheimer's disease. Science 1989; 245: 417-20.

24. Kowall NW, Beal MF, Busciglio J, Duffy LK, Yankner BA. An in vivo model for the neurodegenerative effects of beta-amyloid and protection by substance P. Proc Natl Acad Sci USA 1991; 88: 7247-51.
25. Games D, Khan KM, Soriano FG, Davis DL, Bryant K, Lieberburg I. Lack of Alzheimer pathology after β-amyloid protein injections in rat brain. Neurobiol Aging 1992; 13: 569-76.
26. Buja LM, Eigenbrodt ML, Eigenbrodt EH. Apoptosis and necrosis: Basic types and mechanisms of cell death. Arch Pathol Lab Med 1993; 117: 1208-14.
27. Vogel WH. Coping, stress, stressors and health consequences. Neuropsychobiology 1985; 13: 129-35,
28. Kavelaars A, Bellieux RE, Heijnen CJ. In vitro beta-adrenergic stimulation of lymphocytes induces the release of immunoreactive beta-endorphin. Endocrinology 1990; 126: 3028-32.
29. Dohms JE, Metz A. Stress: mechanisms of immunosuppression. Vet Immunol Immunopathol 1991; 30: 89-109.
30. Irwin MR, Hauger RL. Adaptation to chronic stress. Neuropsychopharmacology 1988; 1: 239-42.
31. Choi DW Rothman SM. The role of glutamate neurotoxicity in hypoxic ischemic neuronal death. Ann Rev Neurosci 1990; 13: 171-82.
32. Elliot EM, Sapolsky RM. Corticosterone enhances kainic acid-induced calcium elevation in cultured hippocampal neurons. J Neurochemistry 1992; 59: 1033-40.
33. Hall ED, Braughler JM. Central nervous system trauma and stroke. II. Physiological and pharmacological evidence for involvement of oxygen radicals and lipid peroxidation. Free Radical Biol Med 1989; 6: 303-13
34. Dickson DW, Lee SC, Mattiace LA, Yen SH, Brosnan C. Microglia and cytokines in neurological disease, with special reference to AIDS and Alzheimer's disease. Glia 1993; 7: 75-83.
35. Nowak TS Jr, Bond U, Schlesinger MJ. Heat shock RNA levels in brain and other tissues after hyperthermia and transient ischemia. J Neurochem 1990; 54: 451-8.