

# 흰쥐 편측 해마에 카이닉산 유도 경련이 반대측 해마 신경세포 손상에 미치는 영향

## Neuronal Cell Death in the Contralateral Hippocampus after Unilateral Hippocampal Kainic Acid-induced Seizure in Rats

박성경<sup>1</sup> · 양동원<sup>1</sup> · 이상봉<sup>1</sup> · 박성민<sup>1</sup> · 최재영<sup>1</sup> · 김영인<sup>2</sup>

Soung-Kyeong Park, M.D.<sup>1</sup>, Dong-Weon Yang, M.D.<sup>1</sup>, Sang-Bong Lee, M.D.<sup>1</sup>, Seong-Min Park, M.D.<sup>1</sup>, Jae-Young Choi, M.D.<sup>1</sup> and Yeong-In Kim, M.D.<sup>2</sup>

### ABSTRACT

**Background** : The recurrent temporal lobe epilepsy induces contralateral cell damage and secondary epileptogenesis in the contralateral hippocampus of rats. This phenomenon is fairly constant and has been used as a model of human temporal lobe epilepsy. It is necessary to understand this patho-mechanism in order to prevent this cell damage. **Methods** : We have investigated the patho-mechanism of secondary epileptogenesis by using the rat model injected with kainic acid (KA) into the unilateral hippocampus. KA model shows initial complex partial seizures originating from the limbic structures and following convulsive status epilepticus. Immunohistochemical staining for *c-fos* expression, TUNEL stain for apoptosis, and hematoxylin-eosin (H-E) stain for morphologic changes were used. **Results** : In the injected hippocampus, transient activation of *c-fos* was expressed in the dentate gyrus and CA3 hippocampal area, which were shaded out within 24 hours after the onset of limbic seizure. The stained cell with normal appearance was not observed in the H-E stain after 72 hours due to diffuse cell death. In the contralateral hippocampus, transient expression of *c-fos* was observed in the dentate gyrus, hilus, CA3, and CA1 area. But the expression of *c-fos* in the CA3 and CA1 area was sustained to 24 hours. Cell loss was mild in the CA3 and hilus, and mild cell degeneration and shrinkage were observed in the CA1 area. Apoptotic body was expressed in the CA1 area at 72 hours after the onset of seizure. **Conclusion** : These results mean that the area of prolonged expression of *c-fos* is vulnerable to apoptosis. Also it suggests that the patho-mechanism of ipsilateral hippocampus is an acute cytotoxic edema, whereas the contralateral damage is an apoptosis. (J Korean Epilep Soc 5 : 3-9, 2001)

**KEY WORDS** : Kainic acid · *C-fos* · Apoptosis · Limbic seizure.

### 서 론

카이닉산(kainic acid)은 흥분성 아미노산의 일종으로 신경세포에 존재하는 글루타메이트(glutamate) 수용체의 하나인 AMPA/Kainate 수용체에 작용하여 신경세포의 흥분을 강력하게 일으킨다.<sup>1)2)</sup> 이 수용체는 뇌의 해마(hippocampus), 특히 CA3에 가장 고밀도로 분포하고,<sup>3)</sup> 이외에도 CA1 및

해마지각(subiculum)에도 존재한다.<sup>4)</sup> 따라서 카이닉산을 주입 받은 동물은 해마에서 강력한 신경세포의 흥분이 일어나 변연계 경련을 일으키게 되고 유발된 경련에 의해서 해마뿐 아니라 뇌의 여러 부위에 신경손상을 받게된다.<sup>2)5)</sup>

인간에 있어서 편측 해마에 간질병소가 있는 측두엽 간질은 경련이 반복됨에 따라 동측 해마 뿐 아니라 반대측 해마에도 변화를 일으켜 제 2의 간질병소를 만든다고 보고되어 있다.<sup>6)</sup> 이 간질병소의 조직학적 변화는 해마 경화(hippocampal sclerosis)로 알려져 있으며 CA1의 피라미드 세포체의 광범위한 소실(pyramidal cell loss), 반응성 신경교증(reactive gliosis), 치랑(dentate gyrus)에서의 과립세포의 분산(granule cell dispersion), mossy 섬유 재조직화(mossy fiber reorganization) 등이 특징적으로 관찰된다고 한다.<sup>7-9)</sup> 반복되는 경련에 의해 유발되는 신경손

<sup>1</sup>가톨릭대학교 의과대학 신경과학교실  
Department of Neurology, The Catholic University of Korea, Seoul, Korea  
<sup>2</sup>가톨릭대학교 의과학연구원 겸임연구원  
Catholic Research Institutes of Medical Science, Seoul, Korea  
교신저자 : 김영인, 137-040 서울 서초구 반포동 505번지  
TEL : (02) 590-2093 · FAX : (02) 590-9686  
E-mail : nuyikim@cmc.cuk.ac.kr

상의 기전을 밝히고 적절한 치료법을 얻기 위하여 많은 실험동물 모델 즉 kindling 모델, 필로카르핀 모델, 카이닉산 모델 등이 이용되고 있는데 특히 쥐의 편측 해마에 카이닉산을 주입하여 변연계 경련을 유발시키는 모델은 경련에 의한 반대측 해마에의 변화를 연구하는 중요한 모델로 알려져 있다.<sup>1)3)10)</sup> Macloczky와 Freund(1993)는 편측 해마에 카이닉산을 주입한 후 양측 해마의 조직병리를 관찰한 실험에서 반대측 해마의 신경세포도 손상을 입는다는 사실을 관찰하고 세포자멸사(apoptosis)가 이 손상의 기전으로 작용한다고 제안하였다.<sup>11)</sup>

한편 경련, 뇌경색, 저산소증 등 여러가지 자극에 대한 즉각적인 반응으로 즉각 초기 유전자(immediate early gene)이 발현되는 것은 잘 알려져 있으며 *c-fos*는 여러 즉각 초기 유전자들 중의 한가지로 신경세포의 대사 지표뿐 아니라 세포자멸사와 연관성이 있다고 알려져 있다. 즉 *c-fos*는 세포내 칼슘이 증가함에 따라 발현되고 세포자멸사는 *c-fos*, *c-jun* 같은 즉각 초기 유전자의 지속적 발현(prolonged expression)과 관련이 있다는 보고들은 이를 뒷받침해 준다.<sup>1)12-14)</sup>

이에 저자들은 쥐의 편측 해마에 카이닉산을 주입하여 변연계 경련을 유발시켜서 반대측 해마에서 발생하는 신경세포 손상을 관찰하고 그 손상 기전이 세포자멸사인가를 알아 보며 즉각 초기 유전자와의 연관성을 규명해 보고자 한다.

## 방 법

### 1. 재 료

#### 1) 실험동물

실험동물로는 Sprague-Dawley계의 흰쥐로 6주 이상 동일한 조건으로 사육한 몸무게 200~250 g의 건강한 수컷을 사용하였으며 실험기간 중 사료는 시판 고형사료(제일 사료주식회사, 서울, 대한민국)를 먹여 사육하였다.

#### 2) 약 제

약제는 카이닉산(Sigma, St. Louis, MO, USA), ether(덕산 화학주식회사, 안산시, 대한민국), urethane(세정화학 주식회사, 서울, 대한민국), 디아제팜(명인제약, 서울, 대한민국)을 사용하였다.

### 2. 실험군의 분류

#### 1) Fos 단백질의 발현을 관찰하기 위한 군 :

카이닉산 주입 후 4시간, 8시간, 24시간 군(각각 N=2)

#### 2) 세포자멸사를 관찰하기 위한 군 :

카이닉산 주입 후 24시간, 48시간, 72시간 군(각각 N=3)

### 3. 실험방법

#### 1) 카이닉산 경련모델 만들기

실험동물을 ether로 마취시킨 다음 정위 고정기에 올려놓고 두개골을 노출시킨 후 해마의 CA3에 카이닉산을 주입하기 위한 적절한 위치, 즉 정수리점(bregma)으로 부터 AP-3.3 mm, L-3.0 mm 지점에 드릴로 구멍을 뚫었다. V 3.2 mm에 Hamilton 주사기를 이용하여 1.0 mg/ml의 농도로 카이닉산을 녹인 phosphate-buffered saline(PBS) 0.75  $\mu$ l(0.75  $\mu$ g)를 0.5  $\mu$ l/min의 속도로 주입하였다.

#### 2) 행동관찰

행동양상은 Racine의 경련분류 즉 1단계 : 눈감기와 저작운동(staring, blinking, mastication), 2단계 : 고개 끄덕임(head nodding), 3단계 : 경미한 앞발의 간대성 경련(clonic movement of fore limb), 4단계 : 일어나는 자세와 함께 나타난 간대성 경련(clonic movement and rearing), 5단계 : 일어나서다 넘어지는 양상에 동반된 간대성 경련(rearing and falling)등으로 구분하여 평가하였다.<sup>15)</sup> 중첩 경련에 들어간 후 3시간이 경과하면 디아제팜을 5 mg/kg 복강 내로 주사하여 조절하였다.

#### 3) 조직 관찰

해마의 병변을 확인하기 위해서 hematoxylin-eosin 염색을, Fos 단백질의 발현을 확인하기 위하여 면역조직화학 염색을, 세포자멸사를 확인하기 위해서 TUNEL 염색을 실시하였다. 실험동물을 urethane으로 마취한 다음 가슴을 열고 심장을 통하여 생리식염수 300 ml를 관류하고 이어서 4% paraformaldehyde(0.1 M phosphate buffer, pH 7.4)를 300 ml 관류하여 고정한 후 뇌를 적출하고, 같은 고정액에 4°C에서 하룻밤 동안 담궈 고정하였다. 이후 30% sucrose 액(0.1 M phosphate buffer, pH 7.4)에 가라앉을 때까지 담근 후 해마를 세 부분으로 나눈 후 중간 1/3부분을 돌로 나누어 한쪽은 액체질소에 급속 냉동시켜 -70°C 냉장고에 보관하고 다른 한쪽은 파라핀 블록을 만들었다. 냉동절편 제작기(Frigomobil, Reichert Jung, Germany)를 사용하여 50  $\mu$ m 두께의 냉동관상절편(frozen coronal section)을 만들어 면역염색을 시행하였고 15  $\mu$ m 두께의 냉동관상절편을 슬라이드에 붙여 TUNEL 염색을 실시하였으며 파라핀 블록은 6  $\mu$ m 두께의 관상절편을 얻어 hematoxylin-eosin 염색을 실시하였다.

결 과

면역염색은 조직내 특이 면역반응을 제거하기 위하여 3% H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>와 차단제(blocking reagent)를 반응시킨 후 일차항체(rabbit polyclonal anti-Fos antibody, Oncogene science, Umondale, NY, U.S.A.)를 1:60으로 희석하여 4°C에서 36시간 동안 반응시켰다. 이차 항체인 biotinylated anti-rabbit IgG와 peroxidase-labelled streptavidin(DAKO LSAB<sup>®</sup> Kit, DAKO Corporation, CA, U.S.A.)을 각각 2시간동안 실온에서 반응시킨 다음 0.05% 3,3'-diaminobenzidine-tetrahydrochloride(DAB, Sigma)와 0.01% H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> 혼합액으로 발색하여 관찰하였다.

TUNEL 염색은 관찰절편을 붙인 슬라이드를 4% paraformaldehyde에 1시간 담구어 고정한 후 실온에서 10분간 3%의 H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> 100 μl를 도말하여 내재한 페록시다아제(peroxidase)를 불활성화시켰다. 슬라이드를 얼음판 위에 놓고 PBS에 희석한 0.1% Triton-X를 100 μl 도말하여 2분간 유지한 후 terminal deoxynucleotidyl transferase(TdT: 0.3 e.u./μl)와 fluorescein-dUTP를 섞어서 50 μl씩 절편에 도말하고 parafilm으로 덮은 후 가습된 37°C 공간에서 60분간 반응시켰다. 이후 anti-fluorescent antibody-peroxidase complex(In Situ Cell Death Detection kit, POD, Roche, Indianapolis, IN, U.S.A.)를 도말하여 다시 가습된 37°C 공간에서 30분간 반응시킨 후 발색제를 도말하였다. 발색제는 0.05 M tris buffer 10 μl에 DAB 5 mg과 30% H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>를 섞어서 사용하였다.<sup>13)</sup> 해마의 조직 병리 소견을 관찰하기 위하여 6 μm의 파라핀 관찰절편을 만들고 hematoxylin-eosin 염색을 실시한 후 관찰하였다.

1. 행동변화

카이닉산을 주입한 쥐들은 모두 ether 마취에서 깨어나면서 바로 변연계 경련의 행동양상을 보였고 이로써 카이닉산이 해마로 잘 주입된 것을 확인할 수 있었다. 경련의 모양은 움직임을 멈추고 전면을 주시(catatonic posture with staring) 하거나 음식을 씹는 모양(masticatory movement), 고개 끄덕임(head nodding), 앞발의 간대성 경련(clonic movement), 전신을 빠르게 흔드는 양상(wet-dog shake), 간대성 경련을 하다가 뒷발로 일어서며 뒤로 넘어가는 양상(rearing and falling)을 보였으며 주입 반대방향으로 계속 돌아가는 회전운동(circling movement)을 보였다. 경련의 진행은 1단계부터 5단계까지 점진적으로 이행되는 양상이었으며, 처음에는 낮은 단계로만 시작해서 단계 1→2, 단계 2→3, 단계 2→3→4, 단계 2→3→4→5, 단계 4→5등 시간이 경과함에 따라 높은 단계로 이행되다가 약 40분 정도 경과하면서 종첩경련으로 이행하였다. 종첩경련으로 접어든 후 약 3시간이 경과하면 다이아제팜을 투여하여 경련을 조절하였으며 수면에서 깨어난 후에는 먹이를 먹고

Table 1. Time course of Fos expression after kainic acid-induced seizure

	Ipsilateral hippocampus	Contralateral hippocampus
4 hours	DG++, CA3+	DG++, H+++, CA3+++, CA1+++
8 hours	DG++, CA3++, CA1+	H+++, CA3+++, CA1+++
24 hours	none	H+, CA3++, CA1++

DG : dentate gyrus, H : hilus

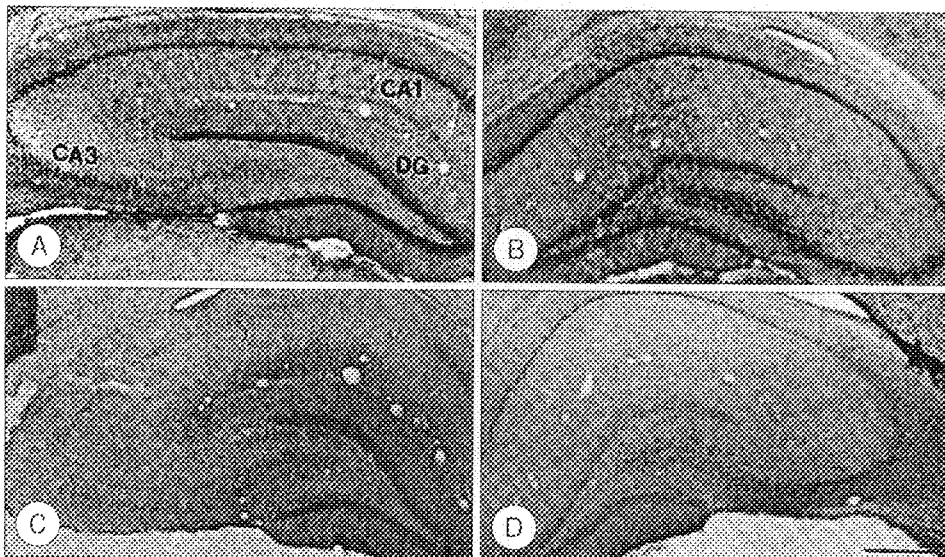


Fig. 1. Immunohistochemical stain for Fos of hippocampus after the injection into the unilateral hippocampus. A (ipsilateral) and B (contralateral) : at 8 hours after the kainic acid injection. C (ipsilateral) and D (contralateral) : at 24 hours after the onset of initial seizure. Fos expression was observed in the dentate gyrus, CA3, and CA1 area, which findings were gradually disappeared at 24 hours in the ipsilateral hippocampus, whereas prolonged expression of Fos was observed in the CA3 and CA1 of contralateral hippocampus. scale bar=543 μm.

돌아다니는 등 정상적인 활동을 하다가 1, 2, 3 단계에 해당하는 행동을 짧게는 1분간, 길게는 약 5분간 지속하는 양상을 간헐적으로 보아서 중첩경련이 멈춘 후에는 변연계 경련만을 반복하는 것을 확인하였다.

2. Fos 단백질의 발현 (Table 1)

1) 4시간 군

카이네산을 주입한 쪽의 해마에서는 주로 치랑의 하부와 CA3 일부에서 Fos 단백질이 발현되었고 반대편에서

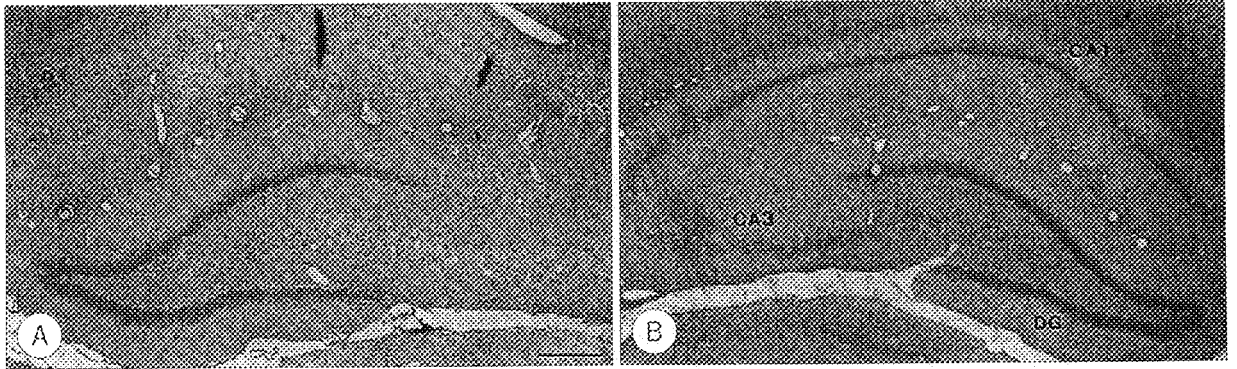


Fig. 2. Hematoxylin-eosin stain at 72 hours after the kainic acid injection. A (ipsilateral hippocampus) : There was diffuse cell damage and prominent cell loss in the hilus, CA3 and CA1 area except dentate gyrus. B (contralateral hippocampus) : There was moderate degree of cell damage in the hilus and CA3 area, and mild cell damage in the CA1 area. scale bar=273  $\mu$ m.

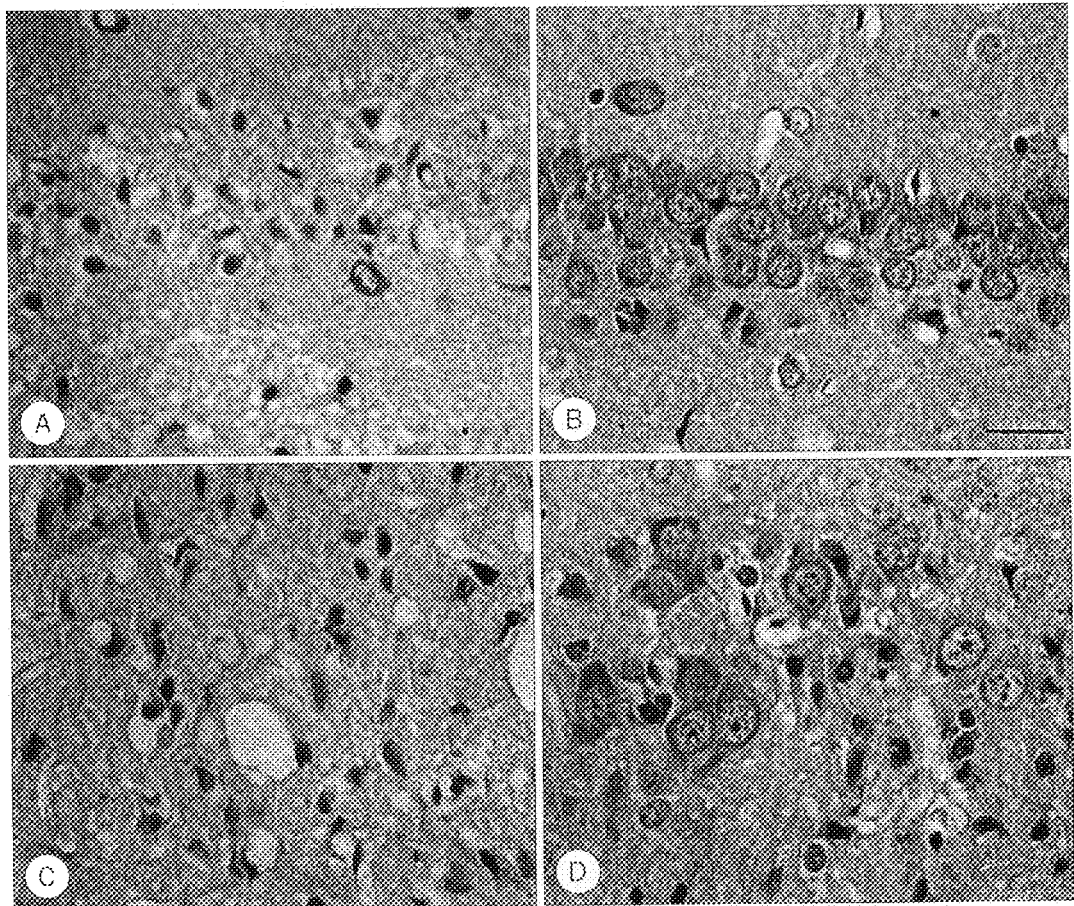


Fig. 3. Hematoxylin-eosin stain at 72 hours after the kainic acid injection. A (ipsilateral CA1), B (contralateral CA1), C (ipsilateral CA3) and D (contralateral CA3) : There was severe cell damage with decrease of cell density, cell dispersion, and eosinophilic nuclear condensation in the ipsilateral hippocampus, whereas mild cell shrinkage, and pyknosis. scale bar=27.3  $\mu$ m.

는 치랑, hilus, CA3 및 CA1에서 Fos 단백질이 발현되었다.

2) 8시간 군

카이닉산을 주입한 쪽의 해마에서는 치랑, CA3, CA1에서, 반대편에서는 치랑에서의 Fos 단백질 발현은 소실되었으나 hilus, CA3, CA1에서는 Fos 단백질 발현이 지속되었다(Fig. 1A, B).

3) 24시간 군

카이닉산을 주입한 쪽의 해마에서는 Fos 단백질 발현이 모두 소실되었으나 반대편에서는 hilus, CA3, CA1의 일부영역에서 Fos 단백질 발현이 여전히 지속되었다(Fig. 1C, D).

3. 신경병리

1) 24, 48시간 군

카이닉산 주입 24시간과 48시간 후에 주입한 쪽의 해마에서는 CA3, CA1의 신경세포가 거의 모두 소실되어 있었다. 반대쪽에서는 CA3, CA1의 신경세포는 정상이었다.

2) 72시간 군

카이닉산 주입 72시간 후에 주입한 쪽의 해마에서도 역시 CA3, CA1 및 CA2의 모든 신경세포가 손상되어 심한 소실을 보이고 있었다. 그러나 치랑은 정상이었다(Fig. 2A, 3A, 3C). 반대쪽에서는 hilus와 CA3의 신경세포의 손상이 있었고 CA1에서는 일부 세포의 위축이 관찰되었다(Fig. 2B, 3B, 3D).

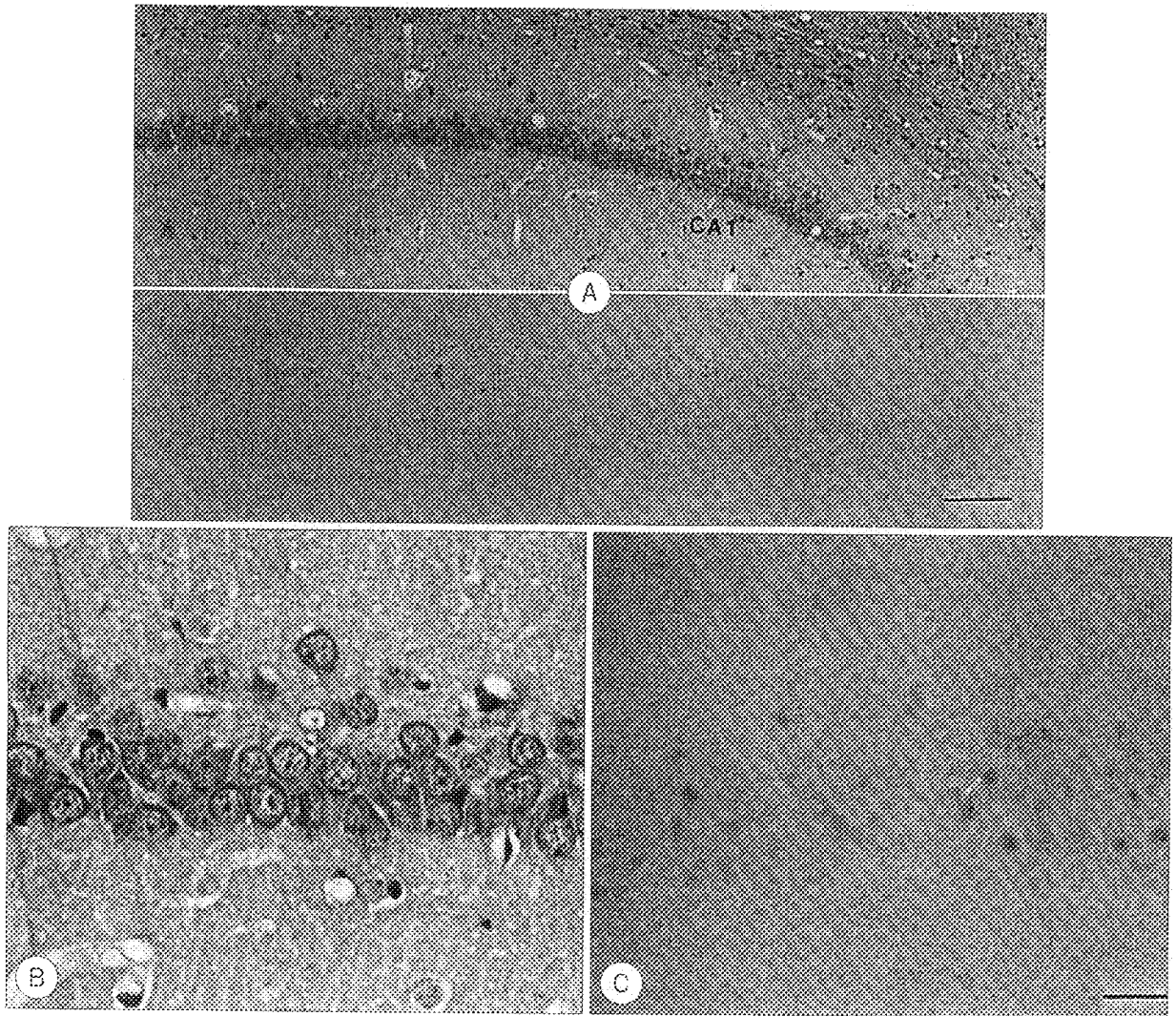


Fig. 4. Hematoxylin-eosin stain (upper image) and TUNEL stain (lower image) at 72 hours after the kainic acid injection. A (contralateral CA1), B (CA1 of H-E stain), C (CA1 of TUNEL stain) : There was mild cell damage in the CA1 which was positively stained with TUNEL staining. A : scale bar=27.3 μm, B and C : scale bar=98 μm.



#### 4. 세포자멸사 발현

24시간과 48시간 군에서는 양측 해마에서 모두 TUNEL 양성 세포가 발현되지 않았고 72시간 군에서 주입 반대측의 CA1 부위를 따라서 유일하게 TUNEL 양성 세포가 염색되는 소견을 보였다(Fig. 4A, B, C).

### 고 찰

카이닉산을 전신성으로 주입하거나 혹은 해마나 편도핵 등 뇌의 국소부위에 주입하여 경련을 유발하면 양측 해마, 혹은 주입한 동측의 CA3와 CA1에서 신경세포의 손상이 발생한다고 알려져 있다.<sup>3)5)14)</sup> 그러나 Macloczky와 Freund (1993)<sup>11)</sup>는 편측 해마에 카이닉산을 주입한 후 반대측 해마를 관찰한 결과 주입 반대측의 CA1과 일부 CA3에서도 신경세포 손상이 있음을 보고하였다. 본 실험에서는 카이닉산 주입측은 거의 모든 세포가 괴사에 빠져서 염색되는 세포가 관찰되지 않은 반면, 반대측은 주로 CA3와 CA1에서 세포 퇴행이 나타나서, CA3는 경미한 세포괴사를 보였고, CA1은 약간의 세포 손상과 위축을 보였는데 이는 이전의 보고와 일치하는 결과이다. 이렇게 반대측의 해마에 신경손상이 발생하는 해부학적 기전은 쥐의 해마에 존재하는 신경전달 경로에 있다. 쥐의 CA3에서 나가는 신경섬유의 2/3는 동측의 CA1으로 가고, 나머지 1/3은 반대측 CA1으로 가서 연결을 이룬다.<sup>12)</sup> 그러므로 카이닉산에 의해서 편측 해마에 유발된 과흥분(hyperactivity)이 이 경로를 거쳐서 반대측 해마로 전달되고 따라서 반대측 해마에 발생하는 신경손상은 과흥분성 독성에 의한 것임을 알 수 있다. 인간의 해마에서는 이런 좌우측 간의 연결경로가 입증되지는 않았으나 만성 측두엽 간질에서 보이는 거울형 간질병소(mirror focus) 형성 기전도 이와 유사할 것으로 사료된다.

세포자멸사를 일으킨 세포들은 세포 위축(cell shrinkage), 염색사 응축(chromatin condensation), 세포질의 기포형성(cytoplasmic blebbing)등의 형태학적 특징을 보인다. 또 겔 전기영동검사에서 DNA의 사다리 패턴(ladder pattern)을 보이고, 생화학적인 특징으로는 nuclear DNA fragmentation이 약 200bp 크기가 되며 strand break에 의해 3' -OH group을 만든다.<sup>17)</sup> 본 실험에서는 이 3' -OH가 드러나는 것을 이용하는 TUNEL 염색을 시행한 결과, 72시간 군의 반대측 CA1에서 apoptotic body를 관찰하였다. 이는 편측 해마에 카이닉산을 주입하여 경련을 유발한 Macloczky와 Freund(1993)<sup>11)</sup>의 보고와는 일치하는 소견이다. 그러나 전신성으로 카이닉산을 주입하여 실험한 여러 저자들의 경우에는 경련 6시간 후부터 편도핵과 CA3,

CA4 등에서 세포자멸사가 나타나며 CA1에서도 미약하게 관찰된다고 보고하였는데<sup>3)10)12)13)18)</sup> 이러한 두 군간에서 보인 세포자멸사의 위치 및 시간차이는 아마도 사용된 카이닉산의 용량, 주입 경로의 차이 및 경련의 심한 정도 등과 관련이 있을 것으로 추정된다.

카이닉산 주입후 변연계 경련이 시작되면 시간이 경과하면서 경련의 단계가 점차 높아짐에 따라 해마에서 Fos 단백질의 발현이 관찰되며 이는 세포의 hyperactivity로 인한 것이다.<sup>19)20)</sup> *c-fos*는 전사인자(transcription factor)를 조절하는 다유전자 군에 속하는 즉각 초기 유전자로 경련, 뇌경색, 저산소증 등 후에 발현되어 신경흥분과 표적 유전자 표현(target gene expression)의 변화를 연결하는 역할을 하며, 연결 후 세포에서의 대사증가를 대변하는 대사 지표로 알려져 있다.<sup>10)</sup> 본 실험에서 카이닉산 주입부위의 Fos 단백질의 발현은 치랑과 일부 CA3, CA1에서 관찰되다가 시간이 경과함에 따라 24시간 이내에 소실되었다. 하지만 주입 반대측의 치랑에서의 발현은 8시간에 이미 소실되었으나 CA3와 CA1에서는 24시간 경과 시에도 유지되었다. 뇌 허혈이나 반복경련에 의한 신경세포의 세포자멸사에 즉각 초기 유전자가 관여한다는 사실이 여러 저자들에 의해 보고된 것을 고려하여<sup>5)12)13)</sup> 반대측 해마에서 Fos 단백질 발현의 시간 경과에 따른 변화와 apoptotic body의 형성을 연관시켜본 결과, Fos 단백질이 초기에 사라졌던 치랑의 세포 손상은 거의 없는 반면 상대적으로 더 오랜 기간동안 발현되었던 부위에서 세포자멸사가 관찰되었다. 이는 반복된 경련 후에 지속적으로 *c-fos*를 발현했던 세포가 퇴행한다는 보고와도 일치하는 결과이다.<sup>21-23)</sup>

이상과 같은 결과로 카이닉산에 의해 유도된 변연계 경련의 영향으로 발생한 양측 해마의 병리 기전은 서로 각각 다름을 추정할 수 있다. 카이닉산 주입측은 이미 24시간 군부터 해마의 손상이 심한 것으로 미루어 경련뿐만 아니라 카이닉산 자체의 직접 신경세포 독성에 의한 급성 세포 부종으로 세포괴사가 일어났음을 추정할 수 있겠다. 반면에 카이닉산 주입 반대측은 72시간 군에서부터 일부 해마에 손상이 관찰되고 이 부위에서 TUNEL 양성세포가 관찰되는 것으로 미루어 주입측 CA3와 반대측 CA1을 연결하는 흥분성 시냅스로 전달된 과흥분성 독성에 의한 세포자멸사에 의해서 세포손상을 받았음을 확인할 수 있었다. 그리고 세포자멸사가 관찰된 부위가 Fos 단백질이 상대적으로 오랫동안 발현되었던 부위와 일치하는 것으로 보아 반복되는 변연계 경련과 Fos 단백질 발현, 세포자멸사 간에 연관성이 있음을 알 수 있었다. 하지만 *c-fos* 발현의 의미가 아직 명확히 밝혀져 있지 않고,<sup>24)</sup> 또 본 실험에서는

대조 염색을 시행하지 않아서 경련에 의한 세포손상과 *c-fos* 발현, 그리고 apoptotic body 형성과의 상관관계는 추후의 연구에 의해서 더 정확히 입증되리라 생각한다. 인간의 만성 측두엽 간질에서 이 경련모델과의 유사성을 고려할 때 만성 측두엽 간질에서 관찰되는 mirror focus의 형성에도 이러한 세포자멸사가 중요한 기전중의 하나로 작용

함을 추정할 수 있겠다.

**중심 단어** : 카이닉 산 · Fos 단백질 · 변연계 경련 · 세포자멸사.

- 논문접수일 : 2001년 5월 20일
- 심사통과일 : 2001년 7월 10일

**REFERENCES**

1) Maclozky Z, Freund TF. Selective neuronal death in the contralateral hippocampus following unilateral kainate injections into the CA3 subfield. *Neuroscience* 1993;56:317-36.

2) Gunther S. Kainic acid seizures in the rat. *Prog Neurobiol* 1993;42:1-32.

3) Pollard H, Charriaut-Marlangue C, Cantagrel S et al. Kainate-induced apoptotic cell death in hippocampal neurons. *Neuroscience* 1994;63:7-18.

4) Ben-Ari Y, Trnblay E, Ottersen OP, Meldrum BS. The role of epileptic activity in hippocampal and remote cerebral lesions induced by kainic acid. *Brain Res* 1980;191:79-97.

5) Eric WL, and Robert CC. Kainic acid induced limbic seizure: Metabolic behavioral, electroencephalographic and neuropathological correlates. *Brain Res* 1981;218:299-318.

6) Morris HH, Estes ML, Gilmore W, Luders H. Incidence of mirror foci in patients with temporal lobe neoplasm and complex partial seizure of many years' duration. *J Clin Neurophysiol* 1989;6:346.

7) Falconer MA, Serafetinides E, Corsellis JAN. Etiology and pathogenesis of temporal lobe epilepsy. *Arch Neurol* 1964;10:233-48.

8) Green JR. Temporal lobectomy, with special reference to selection of epileptic patients. *J Neurosurg* 1967;26:584-93.

9) Babb TL, Kupfer WR, Pretorius JK, Crandall PH, Levesque MF. Synaptic reorganization by mossy fibers in human epileptic fascia dentata. *Neuroscience* 1991;42:351-63.

10) Bouillere V, Ridoux V, Depaulis A, Marescaux C, Nehlig A, Le Gal La Salle G. Recurrent seizures and hippocampal sclerosis following intrahippocampal kainate injection in adult mice: electroencephalography, histopathology and synaptic reorganization similar to mesial temporal lobe epilepsy. *Neuroscience* 1999;89:717-29.

11) Maclozky Z, Freund TF. Delayed cell death in the contralateral hippocampus following Kainate injection into the CA3 subfield. *Neuroscience* 1995;66:847-60.

12) Frank G, Hannes W, Manfred Z. Up-regulation of bax and down-regulation of bcl-2 is associated with kainate-induced apoptosis in mouse brain. *Neurosci Lett* 1995;192:85-8.

13) Xia Z, Douglas LG, Chien TL, Alan AB, Peter HY. Gradation of kainic acid-induced rat limbic seizures and expression of hippocampal heat shock protein-70. *Eur J Neurosci* 1997;9:760-9.

14) Kondo T, Sharp FR, Honkaniemi J, Mikawa S, Epstein CJ, Chan PH. DNA fragmentation and prolonged expression of *c-fos*, *c-jun*, and *hsp70* in kainic acid-induced neuronal cell death in transgenic mice overexpressing human CuZn-Superoxide dismutase. *J Cereb Blood Flow Metab* 1997;17:241-56.

15) Racine RJ. Modification of seizure activity by electrical stimulation: II. Motor seizure. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol* 1972;32:281-94.

16) Gavrieli Y, Sherman Y, Ben-Sasson SA. Identification of programmed cell death in situ via specific labeling of nuclear DNA fragmentation. *J Cell Biol* 1992;119:493-501.

17) Bursch W, Kleine L, Tenniswood M. The biochemistry of cell death by apoptosis. *Biochem. Cell Biol* 1990;86:1071-4.

18) Shahin S, Annadora B, Ning S, Georges T, Michel B, Steven SS. p53 induction is associated with neuronal damage in the central nervous system. *Neurobiol* 1994;91:7525-9.

19) Giles Le Gal Salle. Long-lasting and sequential increase of *c-fos* oncoprotein expression in kainic acid-induced status epilepticus. *Neurosci Lett* 1988;88:127-30.

20) Simonto M, Hosford DA, Labiner DM, Shin C, Mansbach HH, McNamara JO. Differential expression of immediate early genes in the hippocampus in the kindling model of epilepsy. *Mol Brain Res* 1991;11:115-24.

21) Morgan JI, Cohen DR, Hempstead JL, Curran T. Mapping patterns of *c-fos* expression in the central nervous system after seizure. *Science* 1987;237:192-7.

22) Smeyne RJ, Vendrell M, Hayward M, et al. Continuous *c-fos* expression precedes programmed cell death *in vivo*. *Nature* 1993;363:166-9.

23) Schreiber SS, Tocco G, Najm I, Finch CE, Johnson SA, Baudry M. Absence of *c-fos* induction in neonatal rat brain after seizures. *Neurosci Lett* 1992;136:31-5.

24) 김영인 · 이광수 · 김범생 등. 리튬-필로카르핀 경련 모델의 특징: 행동양상, 뇌파, Fos단백의 발현 및 신경병리학적 변화. *대한신경과학회지* 1996;14(1):74-88.