

## 카드뮴의 신경독성 기전에 관한 연구

곽 영 규

동의공업전문대학 환경공업과 교수

### A Study on the Nervous Toxic Mechanism of Cadmium

Young-Kyu Kwak

*Department of Environmental Engineering,  
Dong-Eui Technical Junior College*

#### Abstract

This study was carried out to elucidate the toxic mechanism of cadmium in peripheral nerve. An animal model of cadmium neuropathy was induced by feeding diet containing cadmium to Sprague-Dawley rat for two weeks.

Four weeks aged Sprague-Dawley rats were divided into four groups: normal control group, 10ppm-cadmium treated group, 100ppm-cadmium treated group, 1000ppm-cadmium treated group, reference drug-treated group.

All rats were sacrificed at the end of two weeks for assessing the development of cadmium neuropathy. These results obtained were summarized as follows:

1. Cadmium reduced peripheral flow of both acetylcholinesterase and cholinesterase in rat sciatic nerve.
2. The toxic mechanism of cadmium might be the result of an reduction of *myo-inositol* concentration in peripheral nervous system.
3. Reduction in *myo-inositol* content of peripheral nerve resulted from the inhibition of sodium-potassium ATPase activity, which is responsible for *myo-inositol* transport, by cadmium.
4. Oral administration of *myo-inositol* improved the flow of both acetylcholinesterase

and cholinesterasenerve in cadmium intoxicated rat.

These results suggest that mild cadmium neuropathy might be diagnosed by checking nervous *myo-inositol* content and oral administration of *myo-inositol* might prevent the development of severe cadmium neuropathy with special reference to defective axonal transport.

## I. 서 론

일반적으로 환경 오염 물질에 의한 생체 독성을 논할 때 어떤물질 보다도 중금속이 단연 수위를 차지 하게 된다. 이는 중금속이 다른 오염물질과는 달리 생체내에서의 분해와 배설이 어려울 뿐만 아니라 축적에 따른 만성적인 독성을 나타내는 특성 때문이다.

중금속이 인체내로 유입되는 경로는 대체적으로 경구, 경기도, 경피 등 세가지 경로이며, 체외로 배설은 신장과 소화기관에 의한 제거가 주된 방법이나, 이외에도 머리카락, 손톱, 발톱, 타액 등으로도 배설된다.<sup>1,4)</sup>

중금속 독성은 광범위한 장기에 걸쳐 다양한 형태로 표현되는데, 대체적으로 흡수, 대사, 배설에 관여하는 장기를 중심으로 독성이 나타난다. 같은 중금속일지라도 장기에 따라 독성의 정도가 다를 수가 있으며, 어떤 중금속은 특정 장기에 대한 친화력을 갖는 특성으로 인하여 대사 경로와 무관한 장기에 독성을 보이기도 하는데, 이들 모두가 중금속 독성의 다양성을 보여주는 일례이다.

중금속 독성에 대한 그동안의 연구 결과를 보면 중금속의 생체내 흡수와 대사 그리고 배설 경로, 독성이 발현되는 장기, 급성 독성 효과, 독성을 나타내는 한계농도등에 대한 연구가 활발하게 진행되어 중금속 독성에 관하여 많은 부분이 밝혀졌으나 아직까지도 기전에

관한 연구 특히 저농도에 의한 초기 독성 기전에 관한 연구는 미흡한 실정이다.<sup>5,7)</sup>

일반적으로 카드뮴은 인간이 아연 생산의 부산물로서 이용한 중금속의 하나로서, 독성에 대하여 알려진 것은 비교적 근래이다. 카드뮴의 중독 경로는 물이나 토양 혹은 식품에 의한 경구 섭취와 노동 환경에 의한 기도를 통하여 주로 일어난다. 흡수된 카드뮴은 폐, 신장, 혈액, 신경등에 걸쳐 광범위하게 나타난다.<sup>8,9)</sup> 이들중 신경계 특히 말초 신경에 대한 독성은 많은 양의 카드뮴이 조직내 축적되어 탈수초화, 왈러변성 등의 심한 조직학적인 병변이 관찰되고서야 중독을 알수가 있다는 점에서 예방을 어렵게 한다.<sup>10,11)</sup> 또한 임상적으로는 신경마비와 저립같은 자각 증상에 의해 카드뮴 중독을 알 수 있다는 점에서 손상된 조직의 치료 역시 어려운 실정이다.

현시점에서 환경적인 요인으로 인하여 지속적으로 저농도의 카드뮴에 노출되는 경우 - 예를들면 카드뮴을 주로 다루는 작업장-급성의 중독증상이나 만성적 임상 증상없이 저농도의 카드뮴에 의한 초기 독성을 감지할 수 있는 지표 설정에 대한 연구가 필요한 실정이다.

따라서 저자는 일반적으로 말초 신경 병변시 가장 먼저 영향을 받는것으로 알려진 신경조직내의 *myo-inositol* 대사 활성에 미치는 카드뮴의 영향을 분석함으로써, 카드뮴 중독을 조기에 진단하는 수단으로서의 응용 가능성을

알아보고자 본 연구를 수행하였다.<sup>12,13)</sup>

## II. 재료 및 실험방법

### 1. 실험동물

1.1 실험동물의 선택 및 사육조건: 본 실험에 사용된 4주령 수컷 Sprague-Dawley rat (이하 "랫드"라 칭함)는 최소 일주간 실험 사육장 환경에 적응시킨 후 사용하였다. 사육장은 인공 조명으로 아침 7:00부터 저녁 7:00까지 12시간의 조명시간과 조도 150Lux 밝기로 조절하였으며, 실내온도는  $22^{\circ}\text{C} \pm 5^{\circ}\text{C}$ 로 유지하였다. 사료는 고품사료(삼양사)를 사용하였고, 그 조성은 조단백 21%, 조지방 3.5%, 조셀룰로즈 5.0%, 무기질 8.0% 등이었다. 급수는 탈염수를 사용하였으며 사료와 급수는 제한하지 않았다.

1.2 실험동물의 카드뮴 중독성 말초 신경병변 유도: 카드뮴은 cadmium sulfate를 탈염수에 녹여 음용수 내 농도가 10ppm, 100ppm, 10000ppm 등 3가지로 조제하여 2주동안 자유롭게 섭취하도록 하였으며, 대조약물로서 *myo-inositol*을 증류수에 녹여 체중 kg당 100mg의 양을 하루 한번씩 3일동안 경구로 투여 하였다.

1.3 실험동물군의 분류: 실험동물은 정상군, 10ppm 카드뮴투여군, 100ppm 카드뮴투여군, 1000ppm 카드뮴투여군, 대조약물 투여군으로 분류하였다.

1.4 실험동물의 신경병변 장기의 선택: 실험동물의 신경병변을 유도하기 위해 신경 조직의 선정은 단기간내에 독성물질에 의해 쉽게 병변을 관찰할수 있다는 점에서 중추계 신경계보다는 말초 신경계를 선택 하였으며, 말

초 신경계중에서도 랫드 수준에서 신경적출의 용이성과 대사의 상대적 활발성 그리고 주변 다른 조직으로 부터의 분리 용이성 등을 고려하여 대퇴신경을 택하였다.

1.5 실험동물의 직장온도 측정: 실험동물의 체온에 따라 신경전달 속도가 달라지는 것을 배제하기 위하여 직장내로 온도계를 삽입하여 마취시 부터 대퇴신경을 분리하여 실험을 실시하는 동안에 두시간 간격으로 측정하여 체온 변화 유무를 확인하였다.

### 2. 랫드의 대퇴 신경중 Axonal Transport의 측정

2.1 지표의 선정과 실험 동물의 처치: 말초 신경병변의 대표적인 임상적 지표가 외부 자극에 대한 신경 전달속도로서 판단 하는데 이들 전달 속도를 지배하는 요인이 바로 신경조직내의 axon을 따라 이동하는 여러가지 물질들이다.<sup>14,16)</sup>

따라서 이들 여러가지 물질 중에서도 특히 신경의 자극 반응에 관여하는 효소들의 이동속도를 측정함으로써 신경 병변 여부를 간접적으로 추정 할 수 있다.

신경 조직의 axon내에서 빠르게 이동하는 효소인 acetyl cholinesterase와 다소 느리게 이동하는 효소인 choline acetyltransferase를 axonal transport의 지표로 선정한 후 이들 효소들의 이동 속도를 측정하기 위하여 대퇴 신경을 다음과 같은 방법으로 전처리 하였다.<sup>17,18)</sup>

랫드를 pentobarbital(35mg/kg) 마취하에 대퇴근육을 1cm 정도 절개후 신경을 노출시켜 위치를 확인한 다음 봉합사(0.7mm)로 무릎 위부분을 묶은 후 상치를 봉합하였으며 마취를 시작하면서 부터 봉합에 이르는 전과정이 5분

이내에 이루어지도록 하였다. 이어서 12시간 동안 방치한 후 랫드를 치사시키고 양다리의 대퇴신경을 신속하게 적출하여 무게를 측정 한 후 동결건조하였다. 동결건조된 신경을 2mm 간격으로 4등분한 다음 각 분절마다 번호를 붙여 무게를 달아 acetyl cholinesterase와 choline acetyl transferase의 활성을 측정하는데 사용하였다.

2.2 Axon내 효소의 이동속도 측정: 효소의 이동 속도는 각 분질의 활성도를 측정 한 다음, 결찰 부위에서 가까운 두 분질의 각 효소 활성도에서 먼 두 분질의 효소 활성도 평균치를 빼 주는 방법으로 계산하였으며 계산식은 Table 4와 Table 5의 범례에 제시되어 있다. Acetyl cholinesterase 활성의 측정은 Ellman 등의<sup>19)</sup> 방법에 따라, Choline acetyl transferase 활성의 측정은 Glover등의<sup>20)</sup> 방법에 따라 측정하였다.

### 3. 랫드의 대퇴 신경중 *myo-inositol* 농도의 측정

대퇴 신경내의 *myo-inositol* 농도 측정은 Laine등의<sup>21)</sup> 방법을 참고하였다. 랫드의 대퇴신경을 적출하여 결체 조직, 지방 등을 제거하고 미세 천칭을 사용하여 무게를 재고 2차 증류수 2ml를 가하여 균질화 한다. 균질액 500  $\mu$ l를 취하여 0.3N-barium hydroxide 0.2ml와 5%-ZnSO<sub>4</sub> 0.2ml를 넣어 단백질을 침전시킨 후 1000 g로 2분간 원심분리후 상등액을 취하여 내부 표준 물질로서  $\alpha$ -methyl mannoside를 가한 후 동결건조하였다. 중간 대사체들을 휘발성인 trimethylsilyl-O-methyl oxime의 형태로 만들기 위해 동결건조시킨 잔사를 테프론 바이알에 넣고 pyridine을

가하여 녹인 후 1%-methoxylamine hydrochloride (vol/vol) 500  $\mu$ l를 넣고 80°C에서 2시간동안 가온한다. 계속하여 150  $\mu$ l의 bis(trimethylsilyl)trifluoro-acetamide를 가하고 15분 더 가온한 후 질소로 용매를 날려보내고, 이를 헥산에 녹여 가스크로마토그래피법으로 분석하였다. 분석 조건은 Table 1에 제시하였다.

Table 1. Gas chromatography condition.

- Model; Shimadzu GC-15A (CR-4A)
- H<sub>2</sub>: O<sub>2</sub>=0.5kg/cm<sup>2</sup>: 0.5kg/cm<sup>2</sup>
- Column; CBP-1 25m, I.D; 0.2mm
- Range; 10<sup>-1</sup>-10<sup>-3</sup>
- Detector; FID
- Ratio; 1: 10
- I.D temperature; 300°C
- Mark up gas; 50ml/min
- I. Pressure; 1.5kg/cm<sup>2</sup>
- Carrier gas; He
- Column temperature program
  1. 180°C 2min.
  2. 4°C/min. 200°C
  3. 10°C/min. 250°C
  4. 250°C, 5min.

### 4. Na<sup>+</sup>-K<sup>+</sup>ATPase 활성의 측정

Sodium-potassium ATPase활성의 측정은 대퇴신경 균질액을 사용하여 Green 등의<sup>22)</sup> 방법으로 측정하였다.

실험 동물로 부터 적출한 대퇴신경을 0.2M sucrose/0.02M Tris-HCl buffer (pH 7.5) 2ml가 들어있는 시험관에 넣어 4°C에서 polytron homogenizer를 사용하여 homogenation한 후 100g에서 2분 동안 원심분리하였다. 상등액 20  $\mu$ l를 반응 시액 혼합물

(100mM- NaCl, 10mM- KCl, 2.5mM- MgCl<sub>2</sub>, 1mM- Tris- ATP, 1mM- tri(cyclohexylammonium) phosphoenol pyruvate, 30mM- imidazole - HCl- buffer( pH7.3), 0.15mM- NADH, 50 μg lactate dehydrogenase, 30 μg 의 pyruvate kinase) 1ml가 들어있는 cuvette에 넣어 37°C에서 45분 동안 반응을 시켜 340nm에서 흡광도를 측정하여 NADH가 산화되는 양으로부터 ATPase의 활성을 산출하였다. Sodium- potassium ATPase 활성은 sodium ion과 potassium ion이 존재하지 않는 경우와 존재하는 경우의 활성 차이로서 계산하였다.

## 5. 통계분석

실험 결과는 평균 ± SE로 표시하였다. 실험에 사용한 각 동물군간의 유의성 검증을 위하

여 Anova test와 Duncan's  $m\mu$  / tiple range test를 실시하였으며 P값이 0.05이하인 경우에만 유의성이 있는 것으로 간주 하였다.<sup>23)</sup>

## III. 결과 및 고찰

### 1. 실험동물의 성장 및 조직학적 관찰

본 실험에서 사용한 랫드군의 2주동안의 몸무게, 식이량과 물섭취량, 체온 변화, 조직학적 병변 여부 등을 Table 2와 Table 3에 제시하였다. Table 2에서 나타난 바와 같이 실험 동물군간에 이들 지표에 대하여 어떤 유의성 있는 변화도 관찰되지 않았다. 이는 말초 신경 병변에 카드뮴외의 다른 요인에 의한 영향이 배제된 상태로 실험이 진행되고 있음을 나타낸다.

Table 2. General characteristics of experimental animals.

Group	Body weight(g)		Water intake(ml/day/rat)		Food intake(g/day/rat)	
	Initial	Final	Initial	Final	Initial	Final
NC (8)	153 ± 15	233 ± 20	35.5 ± 2.1	36.5 ± 2.0	21.5 ± 2.5	25.2 ± 2.2
NT1(8)	160 ± 14	238 ± 14	39.7 ± 2.3	35.2 ± 2.2	22.5 ± 3.3	27.7 ± 3.2
NT2(8)	165 ± 14	236 ± 14	37.6 ± 3.3	36.2 ± 2.2	25.2 ± 3.3	26.6 ± 4.2
NT3(7)	161 ± 14	220 ± 14	36.9 ± 3.2	37.1 ± 2.2	25.9 ± 2.2	30.2 ± 3.4

Each value represents mean ± SE. The number of experimental animals are given in parenthesis. Initial and Final represent the values before and after treatment, respectively. NC; normal control group, NT1; cadmium-treated group(10ppm), NT2; cadmium-treated group(100ppm), NT3; cadmium-treated group (1000ppm)

다만 카드뮴 중독에 의한 조직학적인 병변 여부를 전자 현미경으로 관찰한 결과 Table 3에서 알수 있듯이 1000ppm 카드뮴을 투여군에서만 만성적 중독의 전형적인 증상인 수초 탈락, 왈러변성, 축색돌기의 이상등이 관찰되었으나 10ppm과 100ppm의 카드뮴을 투여한

군들에서는 관찰되지 않았다.

이러한 조건 실험 결과를 토대로 초기 저농도의 카드뮴 중독에 의한 말초 신경 병변의 기전을 연구 하는데 적어도 단기적으로는 신경에 조직학적인 병변이 나타 나지 않는 두 농도 (10ppm, 100ppm)가 본 실험 모델로 적절하

Table 3. Electron microscopic observations on sciatic nerves from experimental rats.

Group	Rectal temperature(°C)		Histological observation	
	Initial	Final	Demyelination	Wallerian degeneration
NC (9)	21.5±2.0	24.5±2.0	Not detected	Not detected
NT1(9)	37.5±1.3	37.2±1.3	Not detected	Not detected
NT2(7)	37.2±1.3	37.2±1.2	Not detected	Not detected
NT3(6)	36.9±1.2	37.1±1.1	Detected	Detected

Each value represents mean±SE. The number of experimental animals are given in parenthesis. Initial and Final represent the values before and after treatment, respectively. NC ; normal control group, NT1 ; cadmium-treated group (10ppm), NT2 ; cadmium-treated group (100ppm), NT3 ; cadmium-treated group (1000ppm)

다고 생각하여 실험동물군으로 선택하였다.

먼저 카드뮴에 의한 신경 병변 여부를 알아 보기 위하여 실험동물의 대퇴 신경의 axon내의 acetylcholinesterase와 choline acetyltransferase 두 효소의 이동속도를 측정하였다.

Table 4과 Table 5에서 제시된 바와같이 카드뮴 중독에 의한 랫드 대퇴 신경의 acetylcholinesterase와 choline acetyltransferase 두 효소의 이동속도가 현저히 감소된 것을 알 수 있으며 이러한 경향은 카드뮴 농도가 증가함에 따라 더욱 커진다.

## 2. Axon 효소의 수송에 미치는 카드뮴의 영향

Table 4. Acetylcholinesterase activities and dry weights 12 hours after a tie in nerves of experimental animals.

Group	Acetylcholinesterase (mmoles/kg dry wt./hr)			Dry weight (µg)		Accumulation rate (n moles/nerve/hr)	
	average			average			
	pieces 4 & 3	piece 2		piece 1	pieces 4 & 3	piece 2	piece 1
	A	B	C	D	E	F	
NC (8)	122±10	162±05	445±25 <sup>a)</sup>	504±24	477±30	550±35	203±13 <sup>d)</sup>
NT1 (9)	124±11	159±11	283±13 <sup>b)</sup>	492±23	503±24	544±34	104±13 <sup>e)</sup>
NT2 (6)	115±12	166±16	272±11 <sup>c)</sup>	506±20	487±22	560±36	113±17 <sup>b)</sup>
NT1R(4)	128±11	128±05	412±24 <sup>d)</sup>	508±25	496±23	568±30	186±17 <sup>e)</sup>
NT2R(6)	117±14	150±10	378±23 <sup>e)</sup>	515±29	519±28	550±28	156±11 <sup>d)</sup>

*myo-Inositol* was administered in distilled water per oral for 3 days. Control groups were administered the same volume of distilled water. Each value represents mean±SE. The number of experimental animals are given in parenthesis. NC ; normal control group, NT1 ; cadmium-treated group (10ppm), NT2 ; cadmium-treated group (100ppm), NT1R ; cadmium (10ppm)+*myo-inositol*-treated group (100mg/kg), NT2R ; cadmium (100ppm)+*myo-inositol*-treated group (100mg/kg). Accumulation=F(C-A)+E(B-A). a) vs b), c), b) vs d), c) vs e), f) vs g), h), g) vs i), h) vs j). P<0.05 (Duncan test).

Table 5. Choline acetyltransferase activities and dry weights 12 hours after a tie in nerves of experimental animals.

Group	Acetylcholinesterase (mmoles/kg dry wt./hr)			Dry weight ( $\mu$ g)		Accumulation rate (n moles/nerve/hr)	
	average			average			
	pieces	piece		piece	pieces	piece	piece
	4 & 3	2		1	4 & 3	2	1
	A	B	C	D	E	F	
NC (7)	12.4 $\pm$ 0.6	14.6 $\pm$ 0.8	18.8 $\pm$ 0.9 <sup>a)</sup>	513 $\pm$ 20	491 $\pm$ 25	555 $\pm$ 35	4.79 $\pm$ 0.5 <sup>b)</sup>
NT1 (6)	12.8 $\pm$ 0.5	14.6 $\pm$ 0.6	15.5 $\pm$ 0.6 <sup>b)</sup>	509 $\pm$ 20	519 $\pm$ 29	559 $\pm$ 25	2.28 $\pm$ 0.4 <sup>e)</sup>
NT2 (6)	12.5 $\pm$ 0.6	13.9 $\pm$ 0.5	13.6 $\pm$ 0.5 <sup>c)</sup>	511 $\pm$ 20	518 $\pm$ 28	558 $\pm$ 25	1.63 $\pm$ 0.3 <sup>b)</sup>
NT1R(4)	12.3 $\pm$ 0.5	15.6 $\pm$ 0.8	16.6 $\pm$ 0.7 <sup>b)</sup>	521 $\pm$ 25	501 $\pm$ 25	548 $\pm$ 15	3.74 $\pm$ 0.4 <sup>b)</sup>
NT2R(5)	12.5 $\pm$ 0.6	15.8 $\pm$ 0.6	15.6 $\pm$ 0.7 <sup>e)</sup>	519 $\pm$ 24	506 $\pm$ 24	538 $\pm$ 22	3.34 $\pm$ 0.5 <sup>b)</sup>

*myo-Inositol* was administered in distilled water per oral for 3 days. Control groups were administered the same volume of distilled water. Each value represents mean $\pm$ SE. The number of experimental animals are given in parenthesis. NC; normal control group, NT1R; cadmium (10ppm)+*myo-inositol*-treated group (100mg/kg), NT2R; cadmium (100ppm)+*myo-inositol*-treated group (100mg/kg). Accumulation=F(C-A)+E(B-A). a) vs b),c), b) vs d), c) vs e), f) vs g),h), g) vs i), h) vs j). P<0.05 (Duncan test).

이는 적어도 조직학적으로나 임상학적으로 증상이 전혀 나타나지 않는 초기의 저농도 카드뮴에 의해서도 이미 병변이 나타 나고 있음을 시사해주고 있다.

따라서 이와같은 transport의 감소를 유발하는 카드뮴의 독성 기전이 신경세포나, 망막 세포 등에서 주로 관찰되는 생화학적 대사 교란 현상과 밀접한 관련이 있을 것으로 생각하여 카드뮴이 대퇴 신경내의 polyol 대사 활성화에 미치는 영향을 검토하여 다음과 같은 결과를 얻었다.

### 3. 대퇴신경중 *myo-inositol* 농도에 미치는 카드뮴의 영향

카드뮴 중독에 의한 말초 신경 병변 랫드의 대퇴 신경내 *myo-inositol*의 농도 변화를 Fig. 1에 표시하였다.

Fig. 1에서 알수 있듯이 *myo-inositol*의

농도만이 현저하게 감소하였으며 그외에 glucose, sorbitol, fructose 농도들은 유의성 있게 변화를 보이지 않았다. 이는 카드뮴 중독에 의한 신경 병변의 원인이 조직내의 *myo-inositol* 농도 저하에 기인한다는 것을 시사해 주고있다.

따라서 대조 약물로서 *myo-inositol*을 사용하여 조직내의 *myo-inositol*농도와 axonal transport 개선 여부의 상관 관계를 확인 실험한 결과를 Fig. 1, Table 2, Table 3등에 표시하였다. 이는 카드뮴 중독에 의한 랫드의 말초 신경 병변 원인이 *myo-inositol* 자체 대사 이상에 기인한다는 것을 의미한다.

이상의 결과로 미루어 카드뮴 중독에 의한 말초 신경병변은 *myo-inositol*의 세포내로의 수송이나 합성 혹은 그다음 단계인 인지질의 전환등의 대사 단계에 작용하여 독성을 나타내는 것으로 사료된다.

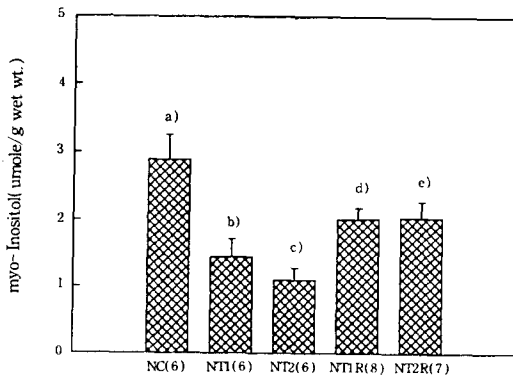


Fig. 1. Effects of cadmium on *myo-inositol* concentrations in sciatic nerves of Sprague-Dawley rats. NC; normal control group, NT1; cadmium-treated group(10ppm), NT2; cadmium-treated group(100ppm). NT1R; cadmium (10ppm)+*myo-inositol*-treated group (100mg/kg), NT2R; cadmium (100ppm) + *myo-inositol*-treated group (100mg/kg). Values are mean±SE. The number of experimental rats are given in parenthesis. *myo-Inositol*, reference drug, was administered per oral for 3 days. a) vs b),c), b) vs d), c) vs e);  $P < 0.05$  (Duncan's test)

따라서 다음은 *myo-inositol* 대사의 첫단 계라 할 수 있는 신경 조직내로 *myo-inositol* 수송을 담당하고 있는 효소 활성화에 카드뮴이 미치는 영향을 살펴보았다.

#### 4. $\text{Na}^+ - \text{K}^+$ ATPase 효소 활성화에 미치는 카드뮴의 영향

랫드의 대퇴 신경 조직중의 ATPase 효소의 활성을 Fig. 2에 제시하였다. 정상 상태에 비해 카드뮴 중독 말초 신경병변 상태에서는  $\text{Na}^+/\text{K}^+$  ATPase 효소의 활성이 약 50% 정도 감소해 있는 것을 알 수가 있으며 대조 약

물인 *myo-inositol*의 투여에 의하여 유의성 있게 정상화됨을 알 수가 있다. 계속하여  $\text{Na}^+/\text{K}^+$  ATPase의 활성 변화가 카드뮴에 의한 직접적인 효과인지 아니면 체내의 다른 대사 경로를 통해 나타나는 이차적인 효과인지를 알아보기 위하여 정상랫드 대퇴신경을 적출하여  $10^{-4}\text{M} - 10^{-6}\text{M}$  농도의 카드뮴을 *in vitro*로 처리하여 그 결과를 Fig. 3에 제시하였다. Fig. 3에 알 수 있는 바와 같이  $10^{-4}\text{M} - 10^{-6}\text{M}$  전 농도에 걸쳐 효소의 활성이 감소되는 것으로 미루어  $\text{Na}^+/\text{K}^+$  ATPase에 대한 카드뮴의 활성 억제 작용은 직접적인 것으로 사료된다.

이상의 결과로 미루어 카드뮴 중독에 의한 말초 신경 병변의 기전은 적어도 신경 조직 내

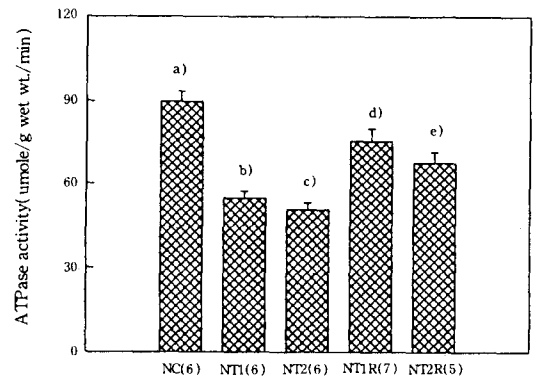


Fig. 2. *In vivo* Effects of cadmium on sodium potassium ATPase activities of sciatic nerve in Sprague Dawley rats. NC; normal control group, NT1; cadmium-treated group (10ppm), NT2; cadmium-treated group (100ppm), NT1R; cadmium (10ppm)+*myo-inositol*-treated group (100mg/kg), NT2R; cadmium (100ppm)+*myo-inositol*-treated group (100mg/kg). Values are mean±SE. The number of experimental rats are given in parenthesis. a) vs b),c), b) vs d), c) vs e);  $P < 0.05$  (Duncan's test).



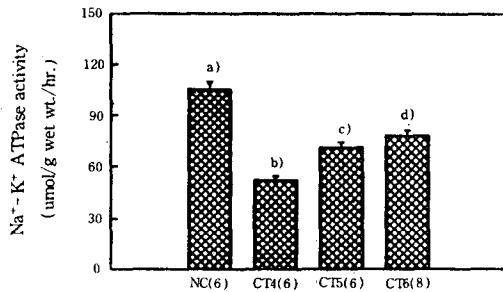


Fig. 3. *In vitro* Effects of cadmium on sodium potassium ATPase activities of sciatic nerve in Sprague Dawley rats. NC; normal control group, CT4; cadmium-treated group ( $10^{-4}$ M), CT5; cadmium-treated group ( $10^{-5}$ M), CT6; cadmium ( $10^{-6}$ M). Values are mean  $\pm$  SE. The number of experimental rats are given in parenthesis. a) vs b), c), d);  $P < 0.05$  (Duncan's test).

로의 *myo-inositol* 수송 감소로 일어나며 이는 수송을 담당하고 있는  $\text{Na}^+/\text{K}^+$  ATPase 효소의 활성 감소에 기인한 것으로 사료된다.

이러한 결과는 다른 중금속인 카드뮴이 적혈구막에 있는  $\text{Na}^+/\text{K}^+$  ATPase의 활성을 억제하여 혈액 독성인 빈혈을 유발 한다는 Hernberg 등의 실험 결과와 비교해 보면 신경계와 혈액계에 대한 중금속 독성 기전이  $\text{Na}^+/\text{K}^+$  ATPase 활성 억제라는 점에서 유사한 것으로 사료된다.<sup>24)</sup>

이상의 실험 결과는 신경 조직중의  $\text{Na}^+/\text{K}^+$  ATPase 효소 활성도 검사와 *myo-inositol* 농도 검사는 카드뮴을 주로 다루는 환경에 노출될 경우 임상적 증후 없이 카드뮴 중독을 조기에 진단 할 수 있는 수단이 됨은 물론 조직 내 *myo-inositol*의 농도를 정상화 시키는 방법으로 신경 병변이 더이상 진행되는 것을 방지할 수 있음을 시사해 주고 있다.

향후 카드뮴의 신경 조직내 다른 ATPase에 대한 영향, 카드뮴 중독성 신경병변에 의해 감소된  $\text{Na}^+/\text{K}^+$  ATPase 활성이 *myo-inositol* 투여에 의해 정상화되는 기전,  $\text{Na}^+/\text{K}^+$  ATPase 효소 활성의 *myo-inositol* 농도의 존성등은 계속 연구를 통해 밝히고자 한다.

#### IV. 결 론

4주령 수컷 Sprague-Dawley 랫드를 사용하여 2주동안 실험한 카드뮴의 말초 신경 독성 기전에 관한 결과를 종합해 보면 다음과 같다.

1. 조직학적 병변이 관찰되지 않는 저농도의 카드뮴(10ppm, 100ppm)에 의해서도 노출 초기에 axonal transport 감소로 특징 지워지는 신경병변이 시작된다.
2. Axonal transport 감소는 신경조직의 *myo-inositol* 농도 저하로 인한 대사 이상에 기인한 결과이다.
3. 카드뮴은 신경조직내의 *myo-inositol* 농도를 감소시키는 기전으로 독성을 나타낸다.
4. 신경병변 조직내의 *myo-inositol*의 농도 감소는 카드뮴이  $\text{Na}^+/\text{K}^+$  ATPase 효소 활성을 억제에 하기 때문이다.
5. 저농도의 카드뮴에 의한 초기 신경병변은 *myo-inositol*를 투여 함으로써 회복 될수 있다.

#### 참 고 문 헌

1. Li, Y.H.: Geochemical cycles of elements and human perturbation, *Geochim. Cosmochin. Acta.*, 45, 2073-2084, 1981.

2. Cherian, M.G., and Nordberg, M. : Cellular adaptation in metal toxicology and metallothionein Toxicology, 28, 1-15, 1983 .
3. Browning, E. : Toxic metals and their analysis, Heyden and Sons, Inc., Philadelphia, 1979 .
4. Friberg, L., and Vouk, V.B. : Handbook on the toxicity of metals, Elsevier/North Holland, New York, 1979.
5. Browning, E. : Toxicity of industrial metals, 2nd Ed., Butterworths, London, 1979.
6. Friberg, L., and Nelson, N. : Introduction , general findings and general recommendations, Environ. Health Perspect., 40, 5-10, 1981.
7. Cooper, W.C. : Occupational lead exposure: What are the risks?, Science, 180, 129, 1980.
8. Forman, H. : Toxicology : Inorganic, Annu. Rev. Pharmacol., 2, 341-62, 1962.
9. Goyer, R. A. : Renal effects of cadmium, Proc. 1st International Cadmium Conference, CA. Metal Bulletin Books Ltd., London, 183-185, 1978.
10. Cooper, P.W., and Steinberg, D. : Effects of cadmium and lead on adrenergic neuro-muscular transmission in the rabbit, Am. J. Physiol., 232, C128-31, 1977.
11. Leber, A. P., and Miya, T. S. : A mechanism for cadmium- and Zinc-induced tolerance to cadmium toxicity, Toxicol. Appl. Pharmacol., 37, 403-14, 1976.
12. Pfeifer, M. A., and Weinberg, C. R. : Differential changes of autonomic nervous system function with age in man, Am. J. Med., 75, 249-258, 1983.
13. Gregersen, G. : Influence of age, sex, metabolic control and duration of diabetes on motor conduction velocity, Neurology, 17, 972-980, 1967.
14. Jablecki, C., and Brimijoin, S. : Reduced axoplasmic transport of cholin acetyltransferase activity in dystrophic mice, Nature, 250, 151-154, 1974.
15. Schmidt, R.S., and Matschinsky, F.M. : Fast and slow axoplasmic flow in sciatic nerve of diabetic rats, Diabetes, 24, 1081-1085, 1975.
16. Jakobsen, J., and Sidenius, P. : Early and dose-dependent decrease of retrograde axonal transport in acrylamide intoxicated rats, J. Neurochem., 40, 447-452, 1983.
17. Hebb, C. O., and Silver, A. : Gradient of choline acetylase activity, Nature Lond, 189, 123, 1961.
18. Partlow, L. M., Ross, C.D., Motwani, R., and McDougai, D.B. : Transport of axonal enzymes in surviving segments of frog sciatic nerve, J. Gen Physiol., 60, 388-405, 1972.
19. Ellman, G. L. : A new and rapid colorimetric determination of acetylcholinesterase activity, Biochem. pharmacol.,

- 7, 88-95, 1961.
20. Glover, V. : A simple quick microassay for choline acetyltransferase, J. Neurochem., 19, 2465-2467, 1972.
21. Laine, R. A. : Analysis of trimethylsilyl O-methyloximes of carbohydrates by combined gas-liquid chromatography-mass spectrometry, Anal. Biochem., 43, 533-538, 1971.
22. Greene, D.A., and Lattimer, S.A. : Impaired rat sciatic nerve sodium-potassium ATPase in acute streptozocin diabetes and its correction by dietary *myo-inositol* supplementation, J. Clin. invest., 72, 1058-1063, 1983.
23. Jerry L. H. : Number, Cruncher, Statistical system (Ver 5.0), Kaysville, Uta, 1987.
24. Hernberg, S., and Hasan, H. : Non-random shortening of red cell survival times in men exposed to lead, Environ. Res., 1, 246-261, 1967.