

고령에 따른 흰쥐 시상하부 Oxytocin 분비세포의 형태적 변화에 대한 면역조직화학적 연구

김진상 · 이성준*

대구대학교 재활과학대학, 경북대학교 수의과대학*
(1994년 10월 27일 접수)

The immunohistochemical study on the morphological changes of oxytocin secreting neurons in the age-related rat hypothalamus

Jin-sang Kim, Sung-joon Yi*

College of Rehabilitation Science, Taegu University
*College of Veterinary Medicine, Kyungbuk National University**
(Received Oct. 27, 1994)

Abstract : This study was carried out to investigate the morphological changes of the oxytocin secreting neurons in age-related rat hypothalamus by means of immunohistochemistry. The experimental group was 20 aged female rats (Sprague-Dawley, 25~30 months), and the control group was 10 adult female rats (10 months). All animals were perfused transcardially with 4% paraformaldehyde-lysine-periodate(PLP), and serial transverse brain sections(30 μ m) were prepared by means of cryotome, and were stained with rabbit anti-oxytocin antisera immunohistochemically, using the free floating method and avidin-biotin peroxidase complex. The results were as followings.

1. The immunostained oxytocin secreting neurons were located at the paraventricular nucleus and supraoptic nucleus of age-related rat hypothalamus chiefly.
2. The numbers of oxytocin secreting neurons decreased at the paraventricular nucleus and supraoptic nucleus of age-related rat hypothalamus($p < 0.01$)
3. The oxytocin secreting neurons of age-related rat hypothalamus immunostained less than those of the adult rat hypothalamus, and the paraventricular nucleus immunostained greater than supraoptic nucleus in age-related rat.
4. The numbers and expansion of dendrite and axonal varicosities decreased in the age-related rat hypothalamus greatly.

Key words : immunohistochemistry, age-related rat, hypothalamus

서 론

모든 생물은 출생과 발육을 거쳐 생식을 완료한 후

몸을 구성하는 세포의 수가 감소되며 세포 중에 포함되는 수분의 양도 적어져서 각 세포의 활동력이 쇠퇴하게 되는 노화 (senescence) 현상을 겪게 되는데 노화는 수

이 논문은 학술진흥재단의 1993년도 신진연구비에 의하여 연구되었음.

Address reprint requests to Dr Jin-sang Kim, Department of Physical Therapy, College of Rehabilitation Science, Taegu University, Taegu 705-030 Republic of Korea.

정에서부터 죽음에 이르기까지의 생체의 변화인 가령 현상 또는 성숙기 이후의 생체의 변화이다¹.

노화에 대한 연구는 인간을 비롯한 실험동물의 각 기관과 조직에서 활발하게 진행되었는데 노화의 원인에 대해 일반적으로 받아들여지고 있는 이론으로는 한정된 생활기간, 소모이론, 세포분열 수의 한정, 축적이론, 교차결합이론(cross-linkage theory), 자가면역이론, 스트레스 이론 등이 있다. 또한 노화의 속도는 인간의 유전형질, 일상적인 식사형태, 일상운동량, 과거병력, 현존하는 많은 만성적인 질환의 수, 일생을 통해 경험된 스트레스의 양에 달려있다고 할 수 있다².

한편, 포유동물의 시상하부(hypothalamus)는 개체의 성장과 발육, 체내의 항상성(homeostasis) 유지, 번식 등의 기능을 담당하는 자율신경계와 내분비계의 통합 조정 부위이고³, 노화현상으로 인한 신경내분비, 신경학적 및 심리적 질환의 증상과 많은 연관이 있어 노화현상을 연구하는데 적합할 것이다. 특히 시상하부에서 생성되어 시상하부-신경하수체 계통(hypothalamo-neurohypophyseal system, HNS)을 이루는 펩티드 호르몬인 oxytocin 분비세포는 큰신경세포(magnocellular neuron)들로 이루어진 시각신경위핵(supraoptic nucleus)과 뇌실옆핵(paraventricular nucleus)에 주로 국한되어 있어^{4,8}, 노화에 따른 퇴행성 변화에 대한 연구에 구조적으로나 기능적으로 접근이 용이하며, 실제로 병적 상태와 관련되어 Alzheimer씨 병, 파킨슨씨 병(Parkinsonism), Prader-Willi 증후군 및 HIV-1 associated dementia를 지닌 후천성면역결핍증(acquired immunodeficiency syndrome, AIDS) 등의 환자에서 시상하부 oxytocin 분비세포의 감소 등이 보고되었다^{9,11}.

또한 근대 항원-항체의 특이결합의 원리를 이용한 면역조직화학 반응을 도입함으로써 뇌조직내에서 oxytocin 분비세포를 감별 염색할 수 있게 되어 시상하부내 oxytocin 분비세포의 세포구축학적 분포양상이 규명되었고^{12,14}, 신경연접(synapse)을 통과할 수 있는 탁월한 추적자(tracer)인 pseudorabies virus Bartha strain 을 이용한 연구결과 뇌실옆핵에서 oxytocin을 함유한 시상하부외로성투사섬유(extrahypothalamic projection fiber)들이 뇌줄기(brainstem)의 미주신경등쪽핵(dorsal nucleus of vagus nerve)과 의문핵(Nucleus ambiguus) 등을 비롯한 중추신경계의 각 부위와 널리 신경연접을 이루어 운동신경로(motor tract)를 따라 자율신경계의 지배를 받는 자궁 등의 말초 표적기관(target organ)에 까지 퍼져있음이 규명되어지고 있다^{3,15,17}. 따라서 oxytocin이 자궁의 평활근과 유선의 근상피세포(myoepithelial cell) 수축 등의 내분비적인 기능 이외에

도 통증, 기억력, 정서활동 등의 행동양식과 자율신경 조절에 관여하는 신경전달물질(neurotransmitter) 또는 신경조절물질(neuromodulator)로서 작용한다는 사실이 최근 통용되고 있다¹⁸. 특히 뇌실옆핵은 oxytocin 을 분비하여 시상하부-신경하수체 경로를 통한 신경내분비축(neuroendocrine axis)과 신경전달물질로서 작용하는 자율신경 조절축(neural axis)에 관여하는 중추조절부위(central control center)라는 보고³도 있어 이 분야의 연구는 날로 새로워지고 있다. 그리고 흰쥐, 고양이, 돼지, 기니피그, 햄스터, 산양 및 사람등에서 oxytocin 분비세포의 세포구축학적 성상이 규명되어 이들 세포들이 주로 시상하부의 시각신경위핵과 뇌실옆핵에 위치하나 동물의 종류에 따라 그 분포양상에 많은 차이가 있고 생리적 조건 및 병적상태에 따라 많은 변이가 있음이 알려졌다^{19,26}. 또한 oxytocin 분비세포가 뇌실옆핵과 시각신경위핵외에도 부핵(accessory nucleus)으로써 시각교차위핵(suprachiasmatic nucleus), 삼각중격핵(trigeminal septal nucleus), 앞시상하부핵(anterior hypothalamic nucleus), 대각대(diagonal band), 척수, 편도체(amygdaloid body) 등 중추신경 전반에서 분비되는 것이 밝혀졌다²³.

그러므로 시상하부-신경하수체 계통의 기능적 및 구조적 특징으로 볼 때 이 분야에 대한 연구의 일환으로서 노화 현상과 뇌의 형태적 및 기능적 변화는 연관성이 깊고 특히 자궁과 유선의 평활근 수축의 기능을 지닌 oxytocin의 역할은 폐경기 이후 진행되는 노화와 깊은 관련이 있다고 생각된다.

지금까지 보고된 노화에 따른 시상하부-신경하수체 계통을 이루는 내분비계의 연구 중 oxytocin 분비세포가 노화에 따른 수적 감소가 있다는 보고가 있는 반면 Wierda et al¹¹은 노화에 의한 뇌실옆핵의 oxytocin 분비세포 수의 변화는 관찰되지 않았다고 하여 이 분야에 대한 심도있는 연구가 필요한 실정이다. 따라서 연구자는 전신적 대사와 함께 뇌의 기능적 변화가 수반되는 노화현상과 시상하부 분비호르몬인 oxytocin 분비세포의 형태적 변화와의 관계를 규명하기 위해 광학현미경을 통한 노화에 따른 흰쥐 시상하부의 oxytocin 분비세포의 양적, 형태학적 변화를 관찰하고자 본 실험을 실시하였다.

재료 및 방법

실험동물 : 생후 25 - 30개월된 Sprague-Dawley 계의 암 흰쥐(체중 380 - 500gm) 20마리를 사용하였고

대조군으로는 생후 10개월 된 성숙 암 흰쥐 10마리를 사용하였다. 실험동물은 외부와 격리된 20-25℃ 의 온도를 유지한 동물사육장에서 사료와 물을 자유로이 공급하며 사육하였으며 조명, 온도 등은 일반 사육실의 조건을 따랐다.

면역조직화학 염색 : 실험동물들은 실험직전에 Ketamine hydrochloride(KETAKAR, 50mg/ml)와 Xylazine Hydrochloride(ROMPUN, 20mg/ml)를 각각 체중 100gm 당 0.15ml 및 0.05ml 씩 섞은 용액을 각각 복강내 주사하여 마취시킨 후 심장을 통하여 관류고정을 실시하였다. 관류고정은 먼저 0.1 M sodium phosphate buffer(이하 PB라 함)에 heparin (1000IU/1000ml)을 섞은 용액을 10분간 관류고정시키고, 4% paraformaldehyde-lysine-periodate(PLP)를 30분간 관류시켰다. 관류고정이 끝난 후 뇌를 적출한 다음 시각 교차 전단부와 중뇌와 뇌교의 교차 부위를 삭정하고 동일 고정액에 4℃ 에서 4시간 동안 후고정을 실시하였다. 그 후 다시 0.1 M PB로 1시간 동안 수세하고 20% phosphate buffered sucrose 용액에 12시간 내지 48시간 동안 담가 보관하였다. 보관된 뇌조직들은 동결절편기(Cryotome, AO)를 이용하여 약 30 μ m 두께의 연속 관상절편을 만들어 6-well plate에 순서대로 보관하여 자유부유법(Free floating method)으로 면역조직화학염색을 시행하였다.

염색은 1:1000으로 희석된 1차항체인 rabbit anti-oxytocin (Chemicon)에 조직절편들을 담가 실온에서 12시간 내지 24시간 동안 반응시켰다. 이 때 1차항체의 희석은 0.1 M PB에 Triton X-100(Sigma)이 섞여 있는 것을 사용하였다. 그 후 조직절편들은 실온에서 15분간 2회 0.1 M PB로 세척하여 Hsu et al²⁷의 방법에 따라 2차항체인 1:200으로 희석된 biotinylated goat anti-rabbit IgG(Vector laboratorie, Inc.)에 실온에서 1시간 가량 반응시켰다. 다시 15분간 2회의 0.1 M PB 수세과정을 거친 후 peroxidase가 표지된 ABC 용액에 담가 실온에서 1시간 가량 반응시켰다. 그 후 다시 0.1 M PB로 15분간 2회 수세하고 나서 30mg의 3-3' diaminobenzidine (DAB)을 150ml의 0.1 M PB에 녹인 용액에서 5분간 반응시킨 후 과산화수소수를 0.005% 되게 첨가하여 갈색의 반응을 약 5분간 시행하였다. 대조군인 젊은군은 노화군과 거의 동일한 방법을 시행하였으나 기질액으로 Nickel chloride가 0.04% 되게 혼합하여 사용하였다. 반응이 끝난 조직들은 다시 0.1 M PB로 여러차례 수세하고 gelatin이 입혀진 슬라이드 위에 차례로 없어 4℃에서 2시간 이상 건조시켰다. 그 후 cresyl violet으로 대조염색을 하거나 통상적인 방법

에 따라 ethanol과 xylene의 탈수와 투명화를 거친 후 permaount로 봉입하여 광학현미경으로 관찰하였다.

현미경관찰 및 계측 : 면역조직화학 염색을 시행한 조직을 격자(lattice)가 장치된 현미경으로 관찰하여 6 plate well 중 1 well의 대표적인 조직절편을 선정하여 면역반응을 보인 세포를 산출하였으며 정상대조군의 평균치와 노화군의 평균치를 서로 비교하여 Student t-test에 의한 유의성 검증을 실시하였다.

결 과

면역양성반응 세포의 염색성 : 면역조직화학적으로 oxytocin 항체에 특이반응(specific reaction)을 보인 세포를 동정할 수 있었는데 갈색의 반응산물은 세포체와 신경섬유에 침착되어 형태, 크기 및 조직내의 위치를 쉽게 판독할 수 있었다. 광학현미경상 세포의 형태는 원형, 난원형, 방추형 또는 다각형 모양의 뭉근신경원(multipolar neuron)이었으며 크기는 15 - 20 μ m 정도 이었다. 가지돌기(dendrite)는 분지양상을 띄며 대개 축삭과 반대 방향으로 뻗어 연속된 실선의 구조로 나타났고 축삭은 가늘게 연속된 정맥류(vericosities) 형태를 취해 시각신경위핵과 뇌실연핵에서 신경허수체를 잇는 시상하부-신경하수체로(hypothalamo-hypophyseal tract)에서 다발을 형성하였다. 세포의 위치는 시상하부의 시각신경위핵(supraoptic nucleus)과 뇌실연핵(paraventricular nucleus)에서 주로 나타났으며 그 외에 부핵(accessory nuclei)으로서 시각교차위핵(suprachiasmatic nucleus), 앞시상하부핵(anterior hypothalamic nucleus) 등에서도 나타났다(Fig 1, 2).

Oxytocin 항체에 대한 염색성은 젊은군에 비하여 노화군이 훨씬 약한 면역조직화학적 반응을 보였고 세포체로부터 나온 신경섬유들도 노화군이 젊은군에 비하여 훨씬 미약한 반응을 보였으며 뇌실연핵 보다 시각신경위핵의 oxytocin 분비세포가 약한 염색반응을 나타내었다. 가지돌기의 수와 확장정도도 노화군에서 감소되는 추이가 관찰되었고 축삭의 정맥류(varicosities) 모양도 감소되어 관찰되었다(Fig 3-6).

시각신경위핵 (nucleus supraopticus) : 시각신경위핵은 횡단면상에서 시각교차의 배외측에 연하여 분포하다가 후반에 이르러서는 주부(principal part)와 시각교차후부(retrochiasmatic part)의 두부분으로 구성되었다. Oxytocin 분비세포는 시각신경위핵내에서 주부의 전단에 존재하다가 그 이후는 배측에 위치하였고, 시각교차후부에 있어서는 전반적인 분포를 나타내었다. 전

Table 1. The changes of oxytocin secreting neurons of age-related rat hypothalamus in the serial section

Nucleus	Section Level (μm)*												
	0	180	360	540	720	900	1080	1260	1440	1620	1900	2080	
PVN	Normal	-	26.5	45.4	59.9	67.8	109.9	74.6	38.6	15.5	4.0	-	-
	Aged	-	-	26.0	34.6	49.2	81.7	59.3	13.3	1.6	-	-	-
SON	Normal	24.3	35.2	42.2	68.7	89.4	92.5	105.3	82.9	45.0	29.9	23.2	18.6
	Aged	9.2	25.9	29.3	38.2	65.1	64.6	82.6	33.4	28.8	20.3	19.3	14.8

p<0.01

* The section level is the distance in the micrometer from the most cranial end of the optic chiasm.

PVN : paraventricular nucleus, SON : supraoptic nucleus

체적으로 볼 때 oxytocin 분비세포는 전반부에 많이 위치하였는데 시각신경교차를 기점으로해서 시상하부 앞부분에서 중간부로 갈수록 점차 그 수가 증가하다가 후부로 갈수록 다시 줄어드는 양상을 나타냈다(Fig 10-12). 또한 시각신경위핵 내에서 노화군이 젊은군보다 oxytocin 분비세포의 유의한 숫적 감소를 보여(Table 1), Student t-test 결과 두 군간의 통계적 유의성이 인정되었다 (p<0.01).

뇌실연핵 (Nucleus paraventricularis) : 뇌실연핵의 전체적인 형태는 밑면이 제3뇌실에 평행한 삼각형의 형태로서 제3뇌실의 양측에 인접해 분포하였으며 후방부는 외측으로 멀리 떨어져 분포해 있었다. 가지돌기는 일정한 방향성 없이 뻗어 있었으나 축삭은 정맥류 모양으로 신경섬유다발을 이루어 시상하부-신경하수체로(hypothalamo-hypophyseal tract)를 형성하였다(Fig 10). 일부의 축삭은 뇌궁의 배외방으로 계속 뻗어나가 시상하부외로성투사로(extra-hypothalamus projection tract)를 형성하였다.

세포의 출현은 뇌실연핵내에서 전반부와 후반부에서는 oxytocin 분비세포가 핵의 내측부에 존재하였으며, 중간부에서는 oxytocin 분비세포가 주로 핵의 외측부에 존재하였고 뇌실연핵의 전반부에서 중심부로 갈수록 증가하다가 후방으로 갈수록 감소하는 추세를 보였고 특히 후방의 감소추세는 시각신경위핵에서 보다는 더욱 심한 양상을 보였다(Fig 3-7). 뇌실연핵에서도 oxytocin 분비세포가 노화군이 젊은군보다 유의한 숫적 감소를 보여 Student t-test 결과 두 군간의 통계적 유의성이 인정되었다(p<0.01).

기타 부핵(Nucleus accessorius) : Oxytocin 분비세포는 뇌실연핵과 시각신경위핵 외에도 소수의 세포들이 제3뇌실 주변에 산재되어 있었으며 비교적 여러 개의 세포가 한데 모여 뚜렷한 세포집단을 이루고 있는 곳은 시각교차위핵(suprachiasmatic nucleus), 앞시상하부핵(anterior hypothalamic nucleus), 뇌궁주위핵(perifornical nucleus) 등이었는데 노화군에서 젊은군보다 뚜렷한 숫적 감소 현상이 나타났다.

고 찰

시상하부의 뇌실연핵과 시각신경위핵에서 주로 합성되는 oxytocin은 시상하부-신경하수체 계통(hypothalamo-neurohypophyseal system, HNS)을 통해 신경하수체에서 분비되어 혈행을 따라 표적기관(target organ)인 자궁의 평활근과 유선의 근상피세포(myoepithelial cell)를 수축시키는 신경내분비축(neuroendocrine axis)을 이루는 호르몬으로서의 기능과, 뇌줄기(brainstem)의 미주신경등쪽핵(dorsal nucleus of vagus nerve)과 의문핵(nucleus ambiguus)등과 신경연접하여 운동신경로(motor tract)를 따라 자율신경의 말단에서 분비되는 신경축(neural axis)을 이루는 신경전달물질(neurotransmitter) 또는 신경조절물질(neuromodulator)로서도 작용 한다⁴⁷. 또한 뇌실연핵의 oxytocin 분비세포는 catecholaminergic 신경섬유와 serotonergic 신경섬유와도 신경연접을 이루고 있음이 구명되어져서 oxytocin이 신경전달물질로서의 가능성을 더욱 강하게 시사하고 있고^{4,6,20,23}, 뇌실연핵은 신체

의 생리적 요구 및 변화에 따른 oxytocin 의 이러한 기능을 조절하는 중추조절부위(central control center)로서의 역할에 대한 기능적 및 형태적 연구가 이루어지고 있어³ 노화에 따른 oxytocin 분비세포의 형태적 변화를 규명하는 것은 oxytocin 분비를 조절하는 뇌실열핵의 변화에 대한 연구에 연관이 있다고 생각된다.

이와같이 다양한 기능을 지닌 oxytocin 분비세포의 동정은 종래의 호르몬분석법(hormonal assay)과 일반적 조직화학염색법으로는 이루어질 수 없기 때문에 특이적인 항원-항체의 결합반응을 이용한 면역조직화학염색이 널리 이용되고 있다²⁷. 면역조직화학을 이용한 연구에서 보다 정확한 결과를 위해서는 적절한 조직처리, 항체의 특이성, 생체조직에서와 같은 항원성의 유지 및 발색원의 민감성들이 고려되어야만 한다. 본 연구에서는 냉동절편기(Cryotome, AO)를 이용해 조직절편을 제작하고 냉각된 완충액내에서 자유부유법(free floating method)을 통한 면역조직화학염색을 시행함으로써 항원성과 항체특이성을 최대로 유지하였고, 결합력이 우수한 avidin-biotin peroxidase complex를 이용하여 강한 염색성을 얻을 수 있었다.

한편, 노화에 따른 시상하부에서의 oxytocin 분비세포의 변화에 대한 연구에서 Calza et al⁵은 심장맥관계 조절에 관여하는 식사, 음주, 체온조절, 자율신경 및 내분비계통은 노화에 따라 많은 변화를 나타내는데 뇌실열핵의 oxytocin 분비세포는 내측 및 외측 작은신경세포핵군(medial and lateral parvocellular nuclei)에서 유의한 숫적 감소가 나타났고 큰신경세포핵군(magnocellular nuclei)의 영역도 감소하였으며 가지돌기의 확장정도 및 축삭의 정맥류(varicosities) 모양의 정도도 감소하여 이는 노화과정 중 뇌실열핵의 신경화학적 조성(neurochemical organization)이 퇴행성 변화를 보이는 형태학적 증거라고 하였고, Madeira et al¹⁸은 흰쥐 시각신경위핵의 oxytocin 분비세포는 생후 18개월령 까지 증가하나 그 후 세포수와 염색성이 연령 증가에 따라 감소한다고 하였는데 이는 신체 크기의 증가에 따라 체내의 수분조절과 연관된 기능적 요구의 증가에 부응한 시각신경위핵의 적응과정이라고 하였으며, van Eerdenburg et al²⁵은 돼지 시상하부의 생후 변화로서 시각신경위핵의 용적은 생후 7 주에서 2.5 년 까지 6.2 ± 0.45 mm에서 18.5 ± 1.35 mm로 증가하였는데 이는 성선 스테로이드 호르몬(gonadal steroid hormone)의 영향이라고 하였다. 또한 Silverman et al²⁸은 노화가 흰쥐의 시상하부-신경하수체 계통(hypothalamo-neurohypophysial system, HNS)에 미치는 영향에 대해 oxytocin의 혈청 중 농도는 노화군(25 개월령)에서 현

저히 감소하였다고 하였다. 그러나 Wierda et al¹¹은 뇌실열핵에 있는 oxytocin 분비세포는 노화와 Alzheimer 씨 병 환자에서 숫적 변화가 관찰되지 아니하여 뇌실열핵의 현저한 일관성있는 기능을 보고하였는데 Alzheimer 씨 병 환자의 경우 oxytocin의 분비감소는 oxytocin 분비세포의 숫적 감소를 의미하지는 않는다고 하여 연구자마다 상이한 결과가 초래되었었다. 본 연구에서는 시상하부의 뇌실열핵과 시각신경위핵에서 분비되는 oxytocin 신경세포는 연령증가에 따라 현저한 숫적 감소, 면역조직화학적 염색성의 저하, 가지돌기의 수와 확장정도의 감소 및 축삭의 정맥류(varicosities) 모양의 감소 등의 퇴행성 변화가 관찰되었으며 시각신경위핵의 면역조직화학적 염색성이 뇌실열핵보다 현저히 감소하여 Calza et al⁵의 보고와 일치하는 소견을 나타내었다. 이러한 면역조직화학적 특이반응을 보인 세포의 감소는 oxytocin 을 함유한 세포의 감소를 의미하는 것으로서 노화에 따른 중추신경계의 퇴행성 변화의 일환이라고 생각되어진다.

그러나 세포의 숫적변화 및 염색성의 감소 뿐만 아니라 세포질 내의 신경세포의 변화, 신경연접 수의 변화 및 세포질내 리포푸신과립(lipofushin granule)의 축적 등의 미세구조를 면밀히 비교할 수 있는 면역전자현미경적 방법을 이용한 연구가 진행되고 각종 동물에 대한 비교연구가 뒤따라야 노화에 따른 시상하부 oxytocin 분비세포의 변화를 정확히 규명할 수 있을 것이다.

결 론

본 연구는 노화현상에 따른 시상하부 분비 호르몬인 oxytocin 분비세포의 형태적 변화를 규명하기 위해 시도되었다. 생후 25~30개월된 노화된 암컷 흰쥐와 생후 10개월 된 암컷 흰쥐를 실험군과 대조군으로 나누어서 4% paraformaldehyde-lysine-periodate(PLP)로 관류고정한 후 동결절편기(Cryotome, AO)를 이용하여 30 μ m 두께의 연속횡단절편을 제작하고 자유부유법(free floating method) 및 avidin-biotin peroxidase complex(ABC)법을 적용해 oxytocin에 대한 면역조직화학염색을 실시한 후 광학현미경으로 관찰한 바 다음과 같은 결론을 얻었다.

1. 면역조직화학적응에 의해 동정된 oxytocin 분비세포는 시상하부의 뇌실열핵과 시각신경위핵에 주로 분포하였다.
2. 젊은군보다 노화군의 시상하부내의 oxytocin 분비세포의 수는 뇌실열핵과 시각신경위핵에서 모두 감소

하였다($p < 0.01$)

3. 젊은군보다 노화군에서 oxytocin 분비세포의 면역조직화학적 반응은 감소하였는데 뇌실액보다 시각신경위핵에서 감소정도가 강했다.

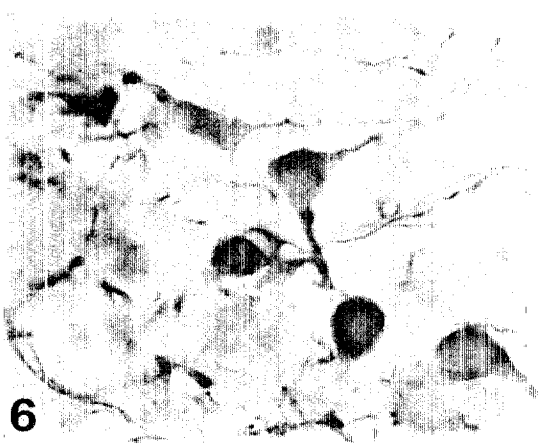
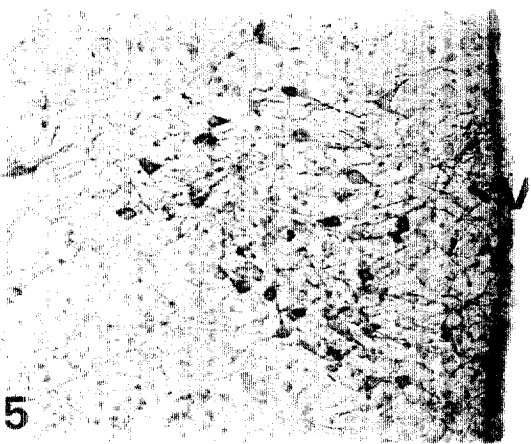
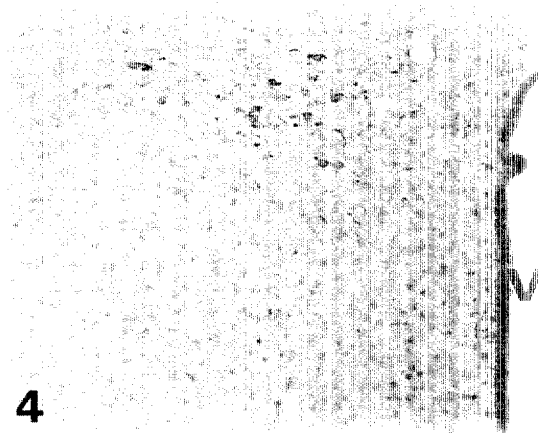
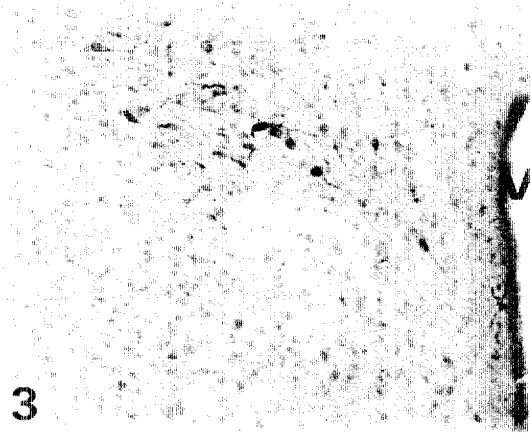
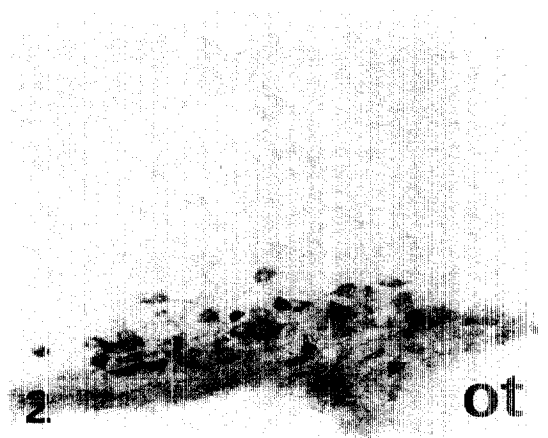
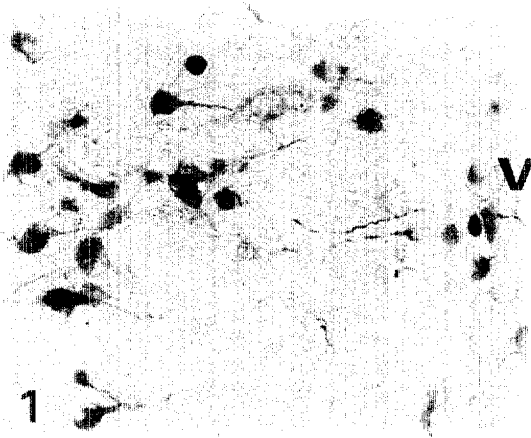
4. 젊은군보다 노화군의 oxytocin 분비세포의 가지돌기의 수와 확장정도 및 축삭의 정맥류 모양은 감소하였다.

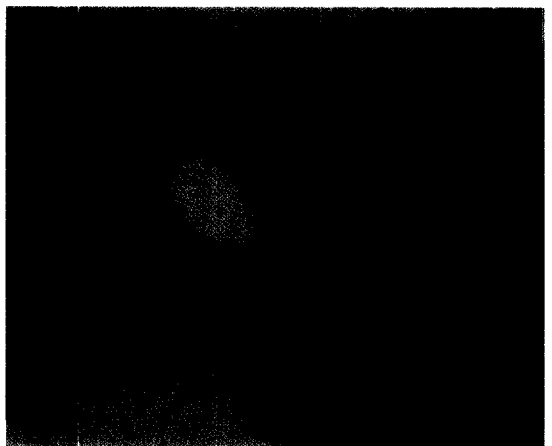
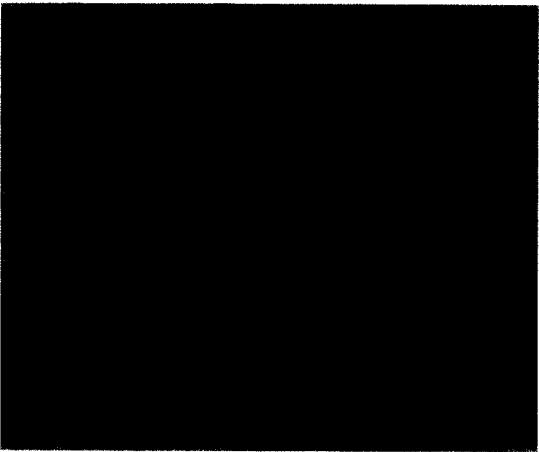
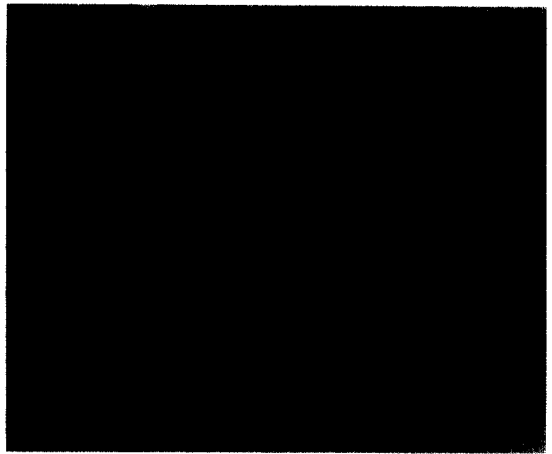
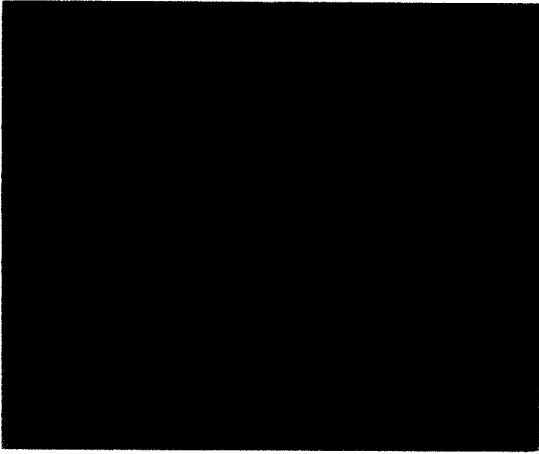
Legends for figures

- Fig 1. Oxytocinergic neurons in paraventricular nucleus in normal rat ($\times 200$). v : 3rd ventricle.
Fig 2. Oxytocinergic neurons in supraoptic nucleus in normal rat ($\times 100$). ot : optic tract.
Fig 3. Oxytocinergic neurons in paraventricular nucleus in age-related rat ($\times 100$). v : 3rd ventricle.
Fig 4. Oxytocinergic neurons in paraventricular nucleus in age-related rat ($\times 100$). v : 3rd ventricle.
Fig 5. Oxytocinergic neurons in paraventricular nucleus in age-related rat ($\times 200$). v : 3rd ventricle
Fig 6. Oxytocinergic neurons in paraventricular nucleus in age-related rat ($\times 400$).
Fig 7. Oxytocinergic neurons in paraventricular nucleus in age-related rat ($\times 200$). v : 3rd ventricle.
Fig 8. Oxytocinergic neurons in anterior hypothalamic nucleus in age-related rat ($\times 200$). oc : optic chiasm.
Fig 9. Oxytocinergic neurons in anterior hypothalamic nucleus in age-related rat ($\times 400$). arrow : Notice axonal varicosities.
Fig 10. Oxytocinergic neurons in supraoptic nucleus and oxytocinergic axons in age-related rat ($\times 200$). ot : optic tract.
Fig 11. Oxytocinergic neurons in supraoptic nucleus in age-related rat ($\times 200$). ot : optic tract.
Fig 12. Oxytocinergic neurons in supraoptic nucleus in age-related rat ($\times 100$). ot : optic tract.

참고 문헌

1. Fries JF. Aging nature death and the compression of morbidity. *N Engl J Med* 1980; 303: 130.
2. 조유향. 노인보건. 현문사 1989; 13-36.
3. Loewy AD, Spyer KM. Central regulation of Autonomic function. Oxford University Press, New York, 1990; 3-16.
4. Buijs RM, Geffard M, Pool CW, et al. The dopaminergic innervation of the supraoptic and paraventricular nucleus. A light and electron microscopic study. *Brain Res* 1984; 323: 65-72.
5. Calza L, Giardino L, Velardo A, et al. Influence of aging on the neurochemical organization of the rat paraventricular nucleus. *J Chem Neuroanat* 1990; 3(3): 215-31.
6. Cunningham ET, Bohn MC Jr, Sawchenko PE. Organization of adrenergic inputs to the paraventricular and supraoptic nuclei of the hypothalamus in the rat. *J Comp Neurol* 1990; 292: 651-667.
7. De Vries GJ, Buijs RM, Van Leeuwen FW, et al. The vasopressinergic innervation of the brain in normal and castrated rats. *J Comp Neurol* 1985; 233: 236.
8. Ross MH, Romrell LJ. Histology: A text and atlas. 2nd ed, Baltimore, Williams & Wikins, 1989; 563-569.
9. Purba JS, Hofman MA, Portegies P, et al. Decreased number of oxytocin neurons in the paraventricular nucleus of the human hypothalamus in AIDS. *Brain* 1993; 116: 795-809.
10. Swanson LW, Sawchenko PE. Hypothalamic integration : Organization of the paraventricular and supraoptic nuclei. *Ann Rev Neurosci* 1983; 6: 269.
11. Wierda M, Goudsmit E, Van-der-Woude PF, et al. Oxytocin cell number in the human para-





- ventricular nucleus remains constant with aging and in Alzheimer's disease. *Neurobiol Aging* 1991; 12(5): 511-6.
12. Rhodes CH, Morrell JI, Pfaff DW. Immunohistochemical analysis of magnocellular elements in rat hypothalamus: distribution and numbers of cell containing neurophysin, oxytocin and vasopressin. *J Comp Neurol* 1981; 198: 45.
 13. Swaab DF, Hofman MA, Lucassen PJ, et al. Functional neuroanatomy and neuropathology of the human hypothalamus. *Anat Embryol Berl* 1993; 187(4): 317-30.
 14. Sawchenko PE, Swanson LW. Immunohistochemical identification of neurons in the paraventricular nucleus of the hypothalamus that project to the medulla or to the spinal cord in the rat. *J Comp Neurol* 1982a; 205: 260-272.
 15. Shapiro RE, Miselis RR. The central organization of the vagus nerve innervating the stomach of the rat. *J Comp Neurol* 1985b; 238: 473-488.
 16. Larsen PJ, Moller MM, Mikkelsen JD. Efferent projections from the periventricular and medial parvicellular subnuclei of the hypothalamic paraventricular nucleus to circumventricular organs of the rat: a Phaseolus vulgaris-leucoagglutinin(PHA-L) tracing study. *J Comparative Neurology* 1991; 306: 462-479.
 17. Heimer L, Zaborszky L. Neuroanatomical tracing methods. Recent progress. Plenum Press, New York, 1989; 331-391.
 18. Madeira MD, Sousa N, Cadete-Leite A, et al. The supraoptic nucleus of the adult rat hypothalamus displays marked sexual dimorphism which is dependent on body weight. *Neuroscience* 1993; 52(3): 497-513.
 19. Horie S, Shioda S, Nakai Y. Catecholaminergic innervation of oxytocin neurons in the paraventricular nucleus of the rat hypothalamus as revealed by double-labeling immunoelectron microscopy. *Acta Anat* 1993; 147: 184-192.
 20. Randle JCR, Mazurek M, Kneifel D, et al. 1.A-drenergic receptor activation releases vasopressin and oxytocin from perfused rat hypothalamic explants. *Neurosci Lett* 1986; 65: 219-223.
 21. 백상호, 조사선, 최완성 등. 정상 기니픽 시상하부의 vasopressin과 oxytocin 분비세포에 관한 면역조직화학적 연구. 대한해부학회지 1988; 21: 14-25.
 22. 김대중, 김용길, 이홍식 등. 햄스터 시상하부의 vasopressin과 oxytocin 분비세포의 분포 및 serotonin 신경섬유와의 연결에 관한 면역조직화학적 연구. 대한해부학회지 1990; 23(2): 180-205.
 23. Van Leeuwen FW, Café AR. Vasopressin-immunoreactive cell bodies in the bed nucleus of the stria terminalis of the rat. *Cell Tiss Res* 1983; 228: 525.
 24. Van-Eerdenburg FJ, Lugard-Kok CM, Swaab DF. The supraoptic nucleus in the pig hypothalamus: postnatal development and the effect of gonadal steroids. *J Endocrinol* 1992; 134(1): 19-25.
 25. Van-Eerdenburg FJ, Poot P, Molenaar GJ, Van-Leeuwen FW, et al. A vasopressin oxytocin containing nucleus in the pig hypothalamus that shows neuronal changes during puberty. *J Comp Neurol* 1990; 301(1): 138-46.
 26. Hsu SM, Raine L, Fanger H. Use of avidin-biotin-peroxidase complex(ABC) in immunoperoxidase techniques: A comparison between ABC and unlabeled antibody(PAP) procedures. *J Histochem Cytochem* 1981; 29: 577-580.
 27. Gosselin EJ, Cate CC, Pettegill OS, et al. Immunocytochemistry its evolution criteria for its application in the study of Epon-embedded cells and tissue. *Am J Anat* 1986; 175: 135.
 28. Silverman WF, Aravich PA, Sladek JR, et al. Physiological and biochemical indices of neurohypophyseal function in the aging Fischer rat. *Neuroendocrinology* 1990; 52(2): 181-90.