

카드뮴이 신경중 인지질 대사에 미치는 영향

곽영규 · 노종수
동의공업대학 환경시스템공학과

Effect of Cadmium on Phospholipid Metabolism in Nervous System

Young-Kyu Kwak · Jong-Su Roh
Department of Environmental System Engineering, Dongeui Institute of Technology

Abstract

The effect of acute cadmium neuropathy on phospholipid metabolism in rat sciatic nerve was investigated. 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, *myo* inositol treated group. All rats were sacrificed at the end of two weeks.

The rate of incorporation of 2 [³H]*myo*-inositol into polyphosphoinositide was significantly decreased while the rates of incorporation into phospholipid of titrated serine, ethanolamine and choline were unchanged in sciatic nerve obtained from cadmium treated rat. Continuously the activities of three enzymes concerned with inositol phospholipid metabolism were measured in homogenates of rat sciatic nerves. Cystidine diglyceride transferase and phosphatidylinositol kinase showed significantly decreased activities while phosphatidylinositol-4 phosphate kinase did not show any significant change in activity by cadmium treatment.

However these deficits of inositol phospholipid metabolism were ameliorated by *myo*-inositol administration and these effectiveness were more potent in lower dose cadmium treated rats than higher dose cadmium treated rats. These results suggest that cadmium intoxicated peripheral nerve with perturbation of the poyphosphoinositide metabolism and alteration of the enzyme activity which concerned with *myo* inositol metabolism.

I. 서 론

myo-inositol은 대부분의 동식물 세포에서 발견되는 cyclohexitol로서 세포내의 농도가 세포 외

농도보다 90-100배정도 높게 존재하면서 여러 가지 생리적 기능에 관여하고 있는 것으로 알려져 있다¹⁾.

생리적 기능에 필요한 *myo*-inositol은 세포내에

서 glucose 6 phosphate로부터 합성되기도 하지만 대부분은 외부에서 공급되어야 하며, 세포 내 농도가 세포 외 농도보다 항상 높게 유지되는 것은 세포막에 있는 ATPase 효소의 능동적 수송 기능에 의한 것으로 보고 되고있다²⁾. 세포내의 *myo inositol*의 농도가 충분하지 못하여 발생하는 세포 기능 이상의 대표적인 예로서 직현구 세포에서의 칼슘이온 수송 능력 저하³⁾, 대부분의 세포에 있어서 sodium/potassium ATPase 활성 감소에 따른 용질의 수송 능력 저하⁴⁾, mitochondria의 ATP 의존성 수축 기능 저하⁵⁾, 효모에 있어서 세포막 합성 기능과 가대분자들의 전위 포함 기능의 저하⁶⁾ 등이 보고되고 있다.

최근에는 *myo inositol* 대사와 세포막 인지질 기능과 관련하여 *myo inositol*의 농도 변화에 따라 세포내의 여러 가지 생화학적 정보 전달 기능의 변화⁷⁻⁹⁾와 phosphatidylinositide 대사 산물이 second messenger로서의 역할 가능성¹⁰⁾ 등에 관한 연구보고 등, 현재 세포내 기능과 관련지어서 *myo inositol*에 대한 연구가 활발하게 진행되고 있다.

특히 저자는 환경 오염이 증가함에 따라 오염물질에 의한 생체 안정성에 대한 연구의 필요성이 절고하는 실정에서 중금속 오염물질인 카드뮴을 SD 랫드에 투여하여 카드뮴중독성 신경 병변의 특성과 신경 조직내 *myo inositol*의 생리적 기능에 미치는 카드뮴의 영향¹¹⁾과 신경 세포내로의 *myo inositol* 수송 체계에 미치는 카드뮴의 영향 등¹²⁻¹⁴⁾에 대한 연구에서, 중금속이 세포 내 *myo inositol* 농도 저하를 유발시킴으로 신경 세포 기능에 이상이 나타나며 카드뮴에 의한 세포 내 *myo inositol* 농도 저하 기전 역시 다른 세포의 경우와 마찬가지로 세포막 sodium/ potassium ATPase 활성 저하에 기인한다는 실험 결과를 발표 한 바 있다.

따라서 저자는 이러한 결과들을 토대로 하여 연속되는 연구의 일환으로서 카드뮴중독으로 인한 *myo inositol* 수송능의 저하는 이어지는 *myo inositol* 인지질로 전환되는 대사 환성에 영향을 줄 것이며 이러한 *myo inositol* 대사 이상은 신경 세포 특성 발현 기전을 설명 할 수 있는 또 다른 하나의 수단으로서 응용 가능성을 알아보코자 본 연구를 수행하였다.

II. 재료 및 방법

1. 실험동물

1.1 실험동물의 선택 및 사육조건

본 실험에 사용된 4주령 수컷 Sprague-Dawley rat(이하 "랫드"라 칭함)는 최소 일주간 실험 사육상 환경에 적응시킨 후 사용하였다. 사육상은 인공 조광에 의하여 조광시간을 아침 7:00부터 저녁 7:00까지 12시간으로 조절하였으며, 실내온도는 22°C ± 5°C로 유지하였다.

사료는 고형사료(삼양사)를 사용하였고, 그 조성은 조탄백 21%, 조지방 3.5%, 조 셀룰로즈 5.0%, 무기질 8.0%등이었다. 급수는 탈염수를 사용하였으며 사료와 급수는 제한하지 않았다.

1.2 실험동물의 처치 및 분류

카드뮴은 cadmium acetate를 탈염수 초산용액(1:1000)에 용해시켜서 음용수 내 농도가 10ppm, 100ppm, 1000ppm 등 3가지 농도로 조제하여 2주 동안 물병에서 자유롭게 섭취하도록 하였으며, 대조 약물로서 *myo inositol*을 증류수에 녹여 체중 kg 당 100mg의 양을 강수로 3일 동안 투여하였다.

실험동물은 정상군, 10ppm 카드뮴 투여 군, 100ppm 카드뮴 투여 군, 1000ppm 카드뮴 투여 군으로 분류하였다.

카드뮴중독 신경 조직의 선정은 단기간 내에 독성물질에 의해 쉽게 병변을 관찰할 수 있다는 점에서 중추계 신경계보다는 말초 신경계를 선택하였으며 말초 신경계 중에서도 랫드 수준에서 신경 직출의 용이성과 대사의 상대적 활발성 그리고 주변 다른 조직으로부터의 분리 용이성 등을 고려하여 대퇴신경을 택하였다.

2. *myo inositol* 대사의 측정

2.1 2 [³H] *myo inositol*등 방사선 동위원소로 표지된 전구체들의 인지질로의 전환을 위한 처치

랫드의 대퇴신경 약 25mm정도를 적출하여 무게를 달아 5.5mM glucose와 50μM의 2 [³H]*myo-*

inositol (0.5 μ Ci/vial)을 함유하고있는 Krebs Ringer bicarbonate buffer 0.5ml가 들어 있는 용기에 넣고 배양하였다. 마찬가지로 choline, ethanolamine, serin 등이 인지질의로 전환되는 것을 확인하기 위해서도 방사선 동위원소가 표지된 [methyl 3 H] Choline, 80Ci/mmol; [1 3 H]ethanol 1 or 2 amine hydrochloride, 12Ci/mmol; [3 3 H] serine, 24Ci/mmol 등의 기질을 배양액에 각각 가하여 *myo* inositol의 경우와 마찬가지로 실험하였다.

각 vial을 CO₂/O₂의 혼합 가스(95/5)로서 충전한 후 2시간동안 37°C에서 배양하였다. 배양 후 신경을 꺼내어 냉 이차 증류수로서 3회 세척한 후 인지질을 Bell 등¹³⁾의 방법을 응용하여 다음과 같이 추출하였다.

대퇴신경을 시험관에 넣고 CHCl₃:MeOH (1:1 vol/vol) 1ml를 가하여 37°C에서 20분간 인지질을 일차로 추출하고 같은 조건에서 12M HCl 1/400 part를 포함하는 CHCl₃:MeOH(1:1) 1ml로 다시 한번 추출하였다. 대퇴신경을 다시 산성 CHCl₃:MeOH 1ml로 씻어 일, 이차 추출 용액과 합하고 여기에 CHCl₃:0.5ml를 가한 후 100mM HCl의 0.2 volume으로 흔들어 섞은 후 약 20분간 방치하여 층을 분리하였다.

분리된 하층액을 취하여 0.66volume의 1.5mM H₂PO₄를 함유하는 CHCl₃:MeOH 100mM HCl(3:48:47, vol/vol)와 CHCl₃:MeOH 100mM HCl(3:48:47, vol/vol)로 연속으로 씻고 15M NH₄OH로서 중화시킨 후 진소로 용매를 증발시키고 그 잔사를 0.5ml의 CHCl₃:MeOH:H₂O(75:25:2, vol/vol)에 녹여 인지질을 정량하였다. 인지질 추출의 정도를 알아보기 위해, 인지질을 추출한 대퇴 신경을 균질화한 후, 진술한 방법으로 인지질 추출 과정을 거쳐 잔류 방사선을 측정하였던 바 활성이 5% 이내였음이 확인되었다.

2.2 인지질의 분리와 방사선 활성의 측정

진행에서 조제한 지질 시료를 high performance thin layer chromatographic(HPTLC) 실리카겔 판에서 CHCl₃:MeOH 20% methylamine(60:36:10, vol/vol)을 용매로 하여 전개시켰다.

전개가 완료된 HPTLC 판은 용매를 증발시킨

후, 물과 methanol을 같은 양으로 섞은 용액에 용해시킨 0.05% 8 anilino 1 naphthalenesulfonic acid 용액으로 발색시킨 후 이를 모아서 10ml의 toluene scintillation 용액과 함께 용기에 넣고 liquid scintillation counter로 방사선 활성을 측정하였다.

2.3 인지질 대사에 관여하는 효소 활성 측정

2.3.1 효소 활성측정을 위한 전처리

랫드의 대퇴신경을 적출하여 4마리 분의 대퇴신경을 합하여 0.32M sucrose/10mM Tris-HCl buffer (pH 7.4) 3.0ml를 가하고 균질화한 후 200g에서 5분간 원심 분리하여 침전물을 제거한 후 각 효소의 활성 측정에 사용하였다.

2.3.2 CDP-DG transferase의 활성 측정

Cystidine-diglyceride transferase(이하 CDP-DG transferase) 활성은 Salway 등¹⁵⁾의 방법을 응용하여 측정하였다.

25mM potassium phosphate buffer(pH 7.4) 1ml에 1mM MnCl₂ 1.5mM-CDP-DG-potassium salt, 10mM-2- 3 H]-*myo*-inositol(0.5 μ Ci/vial)등 농도가 되도록 조제한 배양 mixture를 37°C에서 2분간 예비 배양 후 균질액 0.2ml를 가하여 10분 동안 배양시킨 후 CHCl₃:MeOH(1:2 vol/vol) 3.75ml를 넣어 반응을 정지시킨다.

형성된 phosphatidylinositol은 Garbus 등¹⁶⁾의 방법에 따라 추출하여 진소 가스로 용매를 증발시키고, 그 잔사를 6.0ml xylene phosphor 용액(6g의 2,5 diphenyloxazole과 0.12g의 1,4-bis-(5-phenyloxazole 2 yl) benzene이 1000ml의 xylene에 녹아 있는 용액)에 녹인 후 이 용액 5ml를 취하고 여기에 10ml의 toluene scintillation 용액을 가하여 liquid scintillation counter를 사용하여 radioactivity를 측정하고 이로부터 효소의 활성을 계산하였다.

2.3.3 Phosphatidylinositol kinase의 활성 측정

이 효소의 활성 측정은 Kai 등¹⁷⁾의 방법을 이용하였다. 20mM Tris/HCl buffer(pH 7.4) 1ml에 1mM

phosphatidylinositol, 6mM sodium $^{[32]P}$ ATP, 30mM-MgCl 2 의 농도가 되도록 조제한 배양액을 37°C에서 2분간 예비 배양과 균질액 0.2ml를 가하여 5분 동안 추가로 배양시킨 후에 3.75ml의 CHCl $_3$: MeOH (1:2 Vol/Vol)를 넣어서 반응을 정지시켰다.

생성된 phosphatidylinositol 4 phosphate는 질소 가스 하에서 농축시킨 후 carrier로서 표준품 phosphatidylinositol을 가하여 HPTLC 판에서 분리하여 10ml의 toluene phosphor 용액 5g의 2,4diphenylloxazole과 500mg의 1,4 bis(5-phenyloxazol 2-yl) benzene이 1 liter toluene에 녹아있는 액에 넣고 liquid scintillation counter를 사용하여 방사선 활성을 측정하고 이로부터 효소의 활성을 계산하였다.

2.3.4 Phosphatidylinositol 4 phosphate kinase의 활성 측정

이 효소의 활성은 phosphatidylinositol kinase와 유사한 방법으로 측정하였다. 20mM Tris/HCl buffer(pH 7.4) 1ml에 균질액 0.2ml, 5mM sodium $^{[32]P}$ ATP, 30mM-MgCl $_2$, 2mM EDTA(sodium salt)의 농도가 되도록 가하여 조제한 혼합액을 37°C에서 2분간 예비 배양 후 phosphatidylinositol-4 phosphate의 농도가 0.9mM이 되도록 가한 다음 5분간 배양시킨다.

그후 4.5ml의 CHCl $_3$: MeOH(1:2 Vol/Vol)을 가하여 반응을 정지시킨 후 생성된 phosphatidylinositol 4,5 phosphate를 추출하고 질소가스 하에서 농축시킨 후 carrier로서 표준품 phosphatidylinositol 4,5 diphosphate를 가한 후 phosphatidylinositol kinase의 경우와 동일한 방법으로 phospho-

tidylinositol 4,5 diphosphate를 분리하였으며 효소의 활성도 같은 요령으로 측정하였다.

2.4 통계분석

실험 결과는 평균 \pm SE로 표시하였다. 실험에 사용한 각 동물군 간의 유의성 검증을 위하여 Anova test와 Duncan's multiple range test를 실시하였으며 P값이 0.05이하인 경우에만 유의성이 있는 것으로 간주하였다.

III. 결과 및 고찰

1. 실험동물의 성장 및 조직학적 관찰

본 실험에서 사용한 랫드군의 2주동안의 몸무게, 식이량, 물섭취량, 체온 변화 및 조직학적 병변 여부 등을 Table 1과 Table 2에 제시하였다.

Table 1.에서 나타난 바와 같이 실험 동물군 간에 이들 지표에 대하여 어떤 유의성 있는 변화도 관찰되지 않았다. 이는 카드뮴이외의 다른 외적인 요소의 영향이 배제된 상태로 실험이 진행되고 있음을 나타낸다.

다만 카드뮴 중독에 의한 조직학적인 병변 여부를 전자 현미경으로 관찰 한 결과, Table 2.에서 알 수 있듯이 1000ppm 카드뮴을 투여군에서 만만성식 중독의 전형적인 증상인 수조탈락, 원리변성 및 축색물기의 이상 등이 관찰되었으나 10ppm과 100ppm의 카드뮴을 투여한 군들에서는 관찰되지 않았다.

이러한 조건 실험 결과를 토대로 카드뮴중독에

Table 1. 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 (9)	160 \pm 15	230 \pm 20	35.5 \pm 2.0	36.5 \pm 2.0	21.5 \pm 2.5	24.5 \pm 2.2
LT1(9)	170 \pm 14	235 \pm 14	37.5 \pm 2.3	37.2 \pm 2.2	22.5 \pm 3.3	27.2 \pm 3.2
LT2(7)	165 \pm 15	234 \pm 14	37.2 \pm 3.3	37.2 \pm 2.2	25.2 \pm 3.3	26.2 \pm 4.3
LT3(6)	158 \pm 15	220 \pm 14	36.9 \pm 3.2	37.1 \pm 2.2	25.9 \pm 2.2	30.1 \pm 3.4

Each value represents mean \pm 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, LT1; cadmium treated group(10ppm), LT2; cadmium-treated group(100ppm), LT3; cadmium treated group(1000ppm)

Table 2. Electron microscopic observations on sciatic nerves obtained from SD 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
LT1(9)	37.5 ± 0.3	37.2 ± 0.2	Not detected	Not detected
LT2(7)	37.2 ± 0.3	37.2 ± 0.2	Not detected	Not detected
LT3(6)	36.9 ± 0.2	37.1 ± 0.2	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, LT1: cadmium treated group (10ppm), LT2: cadmium treated group(100ppm), LT3: cadmium treated group (1000ppm)

Table 3. Quantity of myo-inositol incorporated into polyphosphoinositides of sciatic nerve obtained from SD rats.

Group	myo inositol incorporated (pmol/g wet wt.)		
	Incubation time(hr)		
	1 hour	2 hour	3 hour
NC (9)	22.4 ± 4.0 ^{ab}	58.0 ± 8.0 ^{fg}	93.6 ± 4.0 ^{kl}
LT1(9)	18.5 ± 2.3 ^b	26.8 ± 4.2 ^{gh}	40.5 ± 2.3 ^d
LT2(7)	15.3 ± 2.3 ^c	22.2 ± 4.2 ^h	35.6 ± 2.3 ^{mn}
LT1R(6)	26.9 ± 4.2 ^{dh}	77.1 ± 0.2 ^{ij}	120.5 ± 4.2 ^{no}
LT2R(6)	30.9 ± 0.2 ^{ei}	87.1 ± 0.2 ^{jl}	140.4 ± 4.2 ^{oi}

Each value represents mean ± SE. The number of experimental animals are given in parenthesis. NC: normal control group, LT1: cadmium treated group(10ppm), LT2: cadmium-treated group(100ppm), LT1R: cadmium and myo inositol treated group(10ppm), LT2R: cadmium and myo inositol treated group(100ppm). Values are mean ± SE. myo-inositol(100mg/kg body weight) was administered *per oral* for 3 days. The number of experimental rats are given in parenthesis. a)vsb),c), b)vsd), c)vs e), d)vs g),h), g)vs i), h)vs j), k)vs l),m), Dvsn), m)vs o) P<0.05(Duncan's test)

의한 말초 신경에서의 인지질 대사 이상 기전을 연구하는데 적어도 단기적으로는 신경에 조직학적 인 병변이 나타나지 않는 두 농도 (10ppm, 100ppm)가 본 실험의 모델로 적절하다고 생각하여 실험 농도로 설정하였다.

의한 말초 신경에서의 인지질 대사 이상 기전을

2. 랫드의 대퇴신경 중 인지질 대사에 미치는 카드뮴의 영향

2.1 myo-inositol을 함유하는 인지질 대사에 미치는 카드뮴의 영향

대퇴 신경 조직내에는 20여종의 인지질이 존재한다고 알려져 있지만 그중 myo-inositol 대사 이상에 기인한 신경 독성과 관련지어서 변화가 예상

되는 인지질은 myo inositol이 직접 결합하여 형성되는 phosphatidylinositol과 phosphatidylinositol 4-phosphate, phosphatidylinositol 4,5-diphosphate 3종과 myo-inositol 인지질의 분해 산물의 대사와 연관되어 형성되는 phosphatidylcholine, phosphatidylserine, phosphatidylethanolamine 등으로 알려져 있다¹⁸⁾.

따라서 먼저 2-[³H]myo-inositol이 대퇴신경 중 에서 인지질로 전환되는 율에 미치는 카드뮴의 영향을 살펴보았다.

Table 3.에서 알 수 있는 바와 시간에 따라 myo-inositol이 phosphatidylinositol로 전환율이 거의 지속적으로 증가하며(3시간 이후의 수치는 표시하지 않았음) 카드뮴중독 랫드는 정상 랫드나 myo inositol 투여 랫드에 비하여 증가율(기율기 값)이 현저하게

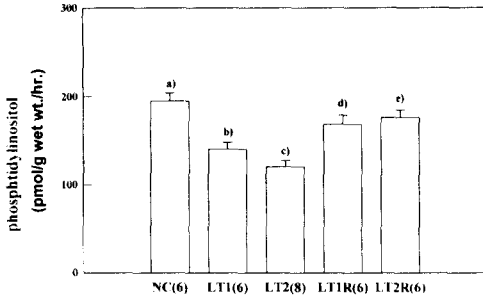


Fig. 1. Effects of cadmium on incorporation of 2-[³H]myo inositol into phosphatidylinositol in rat sciatic nerve. NC; normal control group, LT1; cadmium treated group(10ppm), LT2; cadmium treated group(100ppm), LT1R; cadmium and myo inositol treated group (10ppm), LT2R; cadmium and myo inositol treated group(100ppm). Values are mean ± SE. myo inositol(100mg/kg body weight) was administered per oral for 3 days. The number of experimental rats are given in parenthesis. a)vsb),c),b)vsd),c)vse) : P<0.05(Duncan's test).

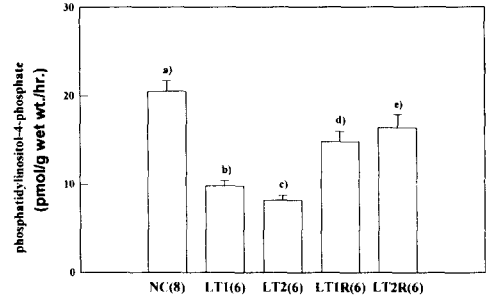


Fig. 2. Effects of cadmium on incorporation of 2-[³H]myo inositol into phosphatidylinositol 4 phosphate in rat sciatic nerve. NC; normal control group, LT1; cadmium treated group(10ppm), LT2; cadmium treated group (100ppm), LT1R; cadmium and myo inositol treated group(10ppm), LT2R; cadmium and myo inositol treated group(100ppm). Values are mean ± SE. myo inositol(100 mg/kg body weight) was administered per oral for 3 days. The number of experimental rats are given in parenthesis. a) vsb),c),b)vsd),c)vse) : P<0.05(Duncan's test).

감소되어 있다.

계속하여 myo inositol 인지질을 세분하여 살펴 보면 Fig. 1~3.에서 알 수 있는 바와 같이 카드뮴 중독 랫드에서는 정상 랫드에 비하여 phosphatidylinositol과 phosphatidylinositol 4 phosphate에 전환되는 비율은 현저하게 감소되어 있는 반면 phosphatidylinositol과 phosphatidylinositol 4 phosphate에 phosphatidylinositol 4,5 diphosphate로 전환 되는 비율은 거의 변화가 없는 상태이다.

이러한 대사 이상 역시 참고 약물인 myo inositol의 투여에 의해 유의성 있게 정상화되는 경향을 보이며, 특히 정상 랫드에서는 myo inositol 투여에 의해 phosphatidylinositol, phosphatidylinositol 4 phosphate 그리고 phosphatidylinositol 4,5 diphosphate 모두 전환율이 증가되는 것을 확인할 수 있었다.

이와 같은 효과는 참고 약물인 myo inositol은 정상 상태에서는 인지질 대사 활성을 전체적으로 증가시키지만, 카드뮴중독 상태에서는 전체 대사

활성 저하가 불가피 하지만 실령 전체적인 대사 활성이 정상 상태와 비슷하다고 하여도 myo inositol이 인지질로 전환되는 각 단계에 작용하여 단계적인 대사 불균형을 유발하는 것으로 사료된다.

이상의 결과를 요약하면 카드뮴이 신경조직 내 인지질 대사를 교란시키는 기전은 적어도 다음 2가지로 추정된다.

그 중 하나는 myo inositol과 phosphatidic acid가 결합하여 phosphatidylinositol로 되는 첫번째 단계와 phosphatidylinositol의 4번 위치가 인산화되어 phosphatidylinositol 4 phosphate가 되는 두번째 단계 그리고 phosphatidylinositol 4-phosphate의 5번 위치가 다시 인산화되는 세번째 단계 중에 적어도 한곳 이상에 직접적으로 관여할 가능성이며, 또 다른 하나는 myo inositol이 포함되지 않은 다른 인지질 대사에 영향을 줌으로써 발생하는 간접적인 결과일 가능성이다.

따라서 계속하여 myo inositol을 함유하지 않으면서 신경 전달 기능에 관여하고 있는 다른 인지

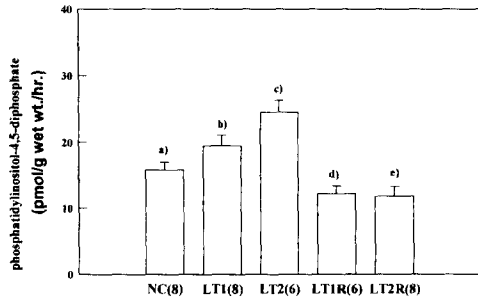


Fig. 3. Effects of cadmium on incorporation of 2-³H]myo inositol into phosphatidylinositol 4,5 diphosphate in rat sciatic nerve. NC; normal control group, LT1; cadmium-treated group(10ppm), LT2; cadmium-treated group(100ppm). LT1R; cadmium and myo inositol-treated group(10ppm), LT2R; cadmium and myo inositol-treated group(100ppm). Values are mean ± SE. myo inositol(100mg/kg body weight) was administered per oral for 3 days. The number of experimental rats are given in parenthesis.

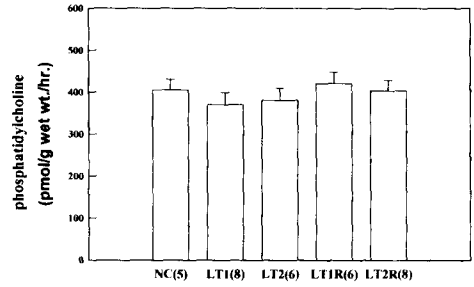


Fig. 4. Effects of cadmium on incorporation of [methyl-³H] Choline into phosphatidylcholine in rat sciatic nerve. NC; normal control group, LT1; cadmium-treated group (10ppm), LT2; cadmium treated group(100 ppm). LT1R; cadmium and myo-inositol-treated group(10ppm), LT2R; cadmium and myo inositol-treated group(100ppm). Values are mean ± SE. myo inositol(100 mg/kg body weight) was administered per oral for 3 days. The number of experimental rats are given in parenthesis.

질들에 대한 카드뮴의 영향을 살펴보았다.

2.2 myo-inositol을 함유하지 않는 인지질 대사에 미치는 카드뮴의 영향

Fig. 4~6.에 제시한 바와 같이 phosphatidylcholine, phosphatidylserine, phosphatidylethanolamine 등 myo inositol을 함유하지 않는 인지질에 대해서는 카드뮴 투여에 유의성 있는 어떠한 결과도 관찰 할 수가 없었으며, 참고약물인 myo inositol을 투여하여도 마찬가지로 별다른 영향을 보이지 않았다.

이상의 실험 결과는 카드뮴에 의한 신경 독성은 적어도 myo inositol을 함유하고 있는 인지질에만 선택적으로 영향을 주며, 이러한 독성은 원인 물질인 myo inositol을 투여함으로써 정상화시킬 수 있는 가능성을 시사하고 있다.

IV. 결 론

4주령 수컷 Sprague-Dawley 랫드를 사용하여 2주 동안 실험한 대퇴 신경내 인지질 대사에 미치는 카드뮴의 영향을 종합해 보면 다음과 같다.

1. 대퇴신경내 인지질 대사활성은 카드뮴처치에 의해 현저하게 감소되었으며 이는 myo-inositol 투여에 의하여 유의성있게 정상화되었다.
2. 카드뮴은 신경조직 내 인지질 중 myo inositol 관련 인지질에만 선택적으로 작용하여 대사활성을 저하시킨다.
3. 대퇴신경 내 저하된 인지질 대사 활성 감소는 대사에 관여하는 효소 활성이 카드뮴에 의하여 억제된 결과이다.

참 고 문 헌

1. Greene D. A. and Lattimer S. A. : Sodium and energy dependent uptake of myo-inositol

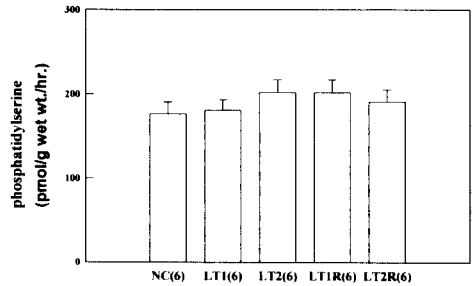
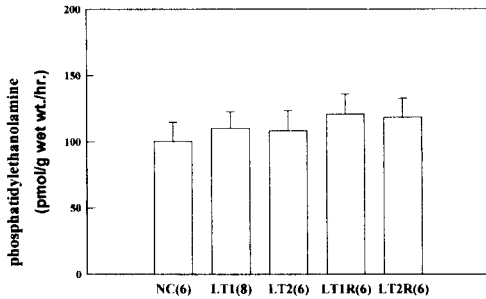


Fig. 5. Effects of cadmium on incorporation of [^3H]ethanol 1 of 2 amine hydrochloride into phosphatidylethanolamine in rat sciatic nerve. NC; normal control group, LT1; cadmium-treated group(10ppm), LT2; cadmium treated group(100ppm). LT1R; cadmium and *myo* inositol treated group (10ppm), LT2R; cadmium and *myo* inositol treated group(100ppm). Values are mean \pm SE. *myo* inositol(100mg/kg body weight) was administered per oral for 3 days. The number of experimental rats are given in parenthesis.

Fig. 6. Effects of cadmium on incorporation of [^3H]serine into phosphatidylserine in rat sciatic nerve. NC; normal control group, LT1; cadmium-treated group(10ppm), LT2; cadmium treated group(100ppm). LT1R; cadmium and *myo* inositol treated group(10ppm), LT2R; cadmium and *myo* inositol treated group(100ppm). Values are mean \pm SE. *myo* inositol(100mg/kg body weight) was administered per oral for 3 days. The number of experimental rats are given in parenthesis.

by rabbit peripheral nerve, J. Neurochem., 17, 317, 1977.

- Robert H. M. : Inositol phospholipids and cell surface receptor function, Biochim. Biophys. Acta. 415, 81, 1975.
- Buckkley J. T. and Hawthorne, J. N. : Determination of *myo*-inositol content in red blood cell, J. Biol. Chem., 247, 7218, 1972.
- Finean, J. N. and Michel, R. H. : Membranes and their cellular functions, Oxford, 1984.
- Vignais, P. M. and Lehninger, A. L. : Production of diglyceride from phosphoinositide in activated rat mitochondria, J. Biol. Chem., 239, 2011, 1964.
- Posternak T. H. : Cyclitols and Phosphoinositides, 31, Pergamon press Oxford, 1976.
- Simmons D. A., Wingrad A. Land Martin D. B. : Significance of tissue *myo*-inositol concentrations in metabolic regulation in nerve,

Science 217, 848, 1982.

- Simmons D. A., Kern E. F., Wingrad A. I. and Martin D. B. : Basal phosphatidylinositol turnover controls aortic sodium potassium ATPase activity, J. Clin. Invest., 77, 503, 1986.
- Berridge M. J. : Inositol triphosphate and diacylglycerol as second messengers. Biochem. J., 220, 345, 1984.
- Chung M. K. : A study on the toxic mechanism of environmental pollutant, Sung Hwa Forum , 3, 411, 1993.
- Chung M.K., Lim G. T. and Jung H. O. : Effects of cadmium on axonal transport in the sciatic nerve of SD rats, J. Kor. Soc. Environ. Eng., 16(5), 601, 1994.
- Chung M. K. : Effects of cadmium on sodium/potassium ATPase in the sciatic nerve of SD rats, J. Kor. Soc. Environ. Toxicol., 16(5), 601, 1994.
- Bell, M. E. and Peterson, R. G. : Metabolism

of phospholipids in peripheral nerve from rats chronic streptozotocin induced diabetes : Increased turnover of phosphatidylinositol 4,5 biphosphate, J. Neurochem. 39(1), 192, 1982.

14. Margaret E. B. : Metabolism of phospholipids in peripheral nerve from rats with chronic streptozotocin-induced diabetes : increased turnover of phosphatidylinositol 4,5 biphosphate, J. Neurochem., 39, 192, 1982.

15. Salway J. G. : Enzymes of phosphoinositide metabolism during rat brain development, J. Neurochem., 15, 221, 1968.

16. Garbus J., Archer A. G., Roberts V.C. and Watkins P. J. : Blood flow patterns in painful diabetic neuropathy. J. Biol. Chem., 238, 59, 1963.

17. Kai M., Bioche J. N., Edmonds M. E., Roberts V. C. and Watkins P. J. : Blood flow in the diabetic neuropathic foot, J. Neurochem., 101, 328, 1968.

18. Sheltawy A. and Dawson R. M. : The polyphosphoinositides and other lipids of peripheral nerves. Biochem., J., 100, 12, 1966.