

메스암페타민 자발섭취가 흰쥐 뇌조직 중 세로토닌 수용체에 미치는 영향

박기숙 · 홍진태 · 한진이 · 김혜진 · 김용규 · 이종권 · 안광수 · 이선희*
식품의약품안전청 국립독성연구소

The Effects of Self-administration of Methamphetamine on Serotonin Receptors Level in Rat Brain

Ki Sook PARK, Jin Tae HONG, Jin-Yi HAN, Hye Jin KIM, Yong Kyu KIM,
Jong Kwon LEE, Kwang Soo AHN and Sun Hee LEE*

National Institute of Toxicological Research, Korea Food and Drug Administration,
5 Nokbundong, Eunpyunggu, Seoul 122-704, Korea

(Received April 23, 2001; accepted May 26, 2001)

Abstract – (+)-Methamphetamine (METH) is a psychostimulant, which has been the most popular abused drug in Korea. The rewarding mechanism in METH abuse has been reported to be mediated by dopaminergic system. Recently, it has been reported that dopamine releaser (phentermine) plays a dominant role in the discriminative stimulus effects of METH, whereas 5-HT releaser (fenfluramine) can strongly modify METH self-administration. The present study is designed to assess the behavioral changes and the changes of the serotonin receptors in the brains of rats administered repeated or self-administered METH. The repeated administration of 1.0 mg/kg/day METH for 12 days increased locomotor activities, and there was no difference between i.v. and i.p. treatment. Rats had actively acquired METH self-administration for 3 weeks at 0.1 or 0.2 mg/kg/injection. Whereas, it was taken few days to acquire sucrose pellet self-administration. The binding of [³H]-8-hydroxy-DPAT (5-HT_{1A} receptors) and [³H]-5-carboxytryptamine (5-HT_{1B} receptors) to brain sections was examined. Both passive administration and self-administration of METH did not change significantly the serotonin receptors levels in hippocampus, striatum and nucleus accumbens. These results suggest that serotonin receptors may not change in the acquisition period of METH self-administration, and we are trying to investigate the serotonin receptors levels of brain in rats maintained of METH self-administration.

Key words □ self-administration, methamphetamine, serotonin receptors, rat

최근 우리 나라에서도 산업문명의 발달로 인한 정신적 스트레스 해소 및 쾌락을 목적으로 향정신성 약물의 남용이 증가하고 있다. 약물남용의 패턴은 범죄자들로부터 가정주부, 회사원, 학생들에게까지 확산되었고, 남용되는 약물의 종류도 다양해졌다. 따라서 국가차원에서 남용가능성이 있는 약물들에 대한 과학적인 남용가능성 평가체계 확립 및 예방 정책이 절실하게 되었다.

마약류의 약물들은 신체적·정신적 의존성을 유발하므로, 일단 약물에 노출되었을 때 반복적으로 약물을 남용하게 된다. 비임상적으로 약물의 의존성을 확인하는 방법에는 여러 가지가 있으나, 자발섭취능 시험법은 실험동물이 스스로 약물을 원하는 만큼 투여 받게 되므로 약물 의존성을 확인할

수 있는 가장 직접적인 방법이다.

메스암페타민은 많은 나라에서 마약류로 분류되어 관리되고 있으며, 우리 나라에서는 가장 많이 남용되는 약물로 알려져 있다. 식품의약품안전청 마약관리과의 통계자료에 따르면 우리 나라의 마약류 중독자 치료·보호에 대한 1995년부터 1998년까지 통계에서 총 122명 중 109명이 메스암페타민(히로뽕) 중독자로서, 전체 마약류 중독자의 89%에 이르는 것을 알 수 있다(식품의약품안전청 홈페이지 통계자료, 1999). 메스암페타민은 중추신경흥분작용이 있는 약물로서, 다른 중추신경흥분제와 유사하게 뇌의 도파민 신경계가 의존성과 관련된 것으로 밝혀져 있다(Stefanski 등, 1999). 메스암페타민을 투여하였을 때, 뇌신경 말단에서 도파민의 분비가 증가하며, 고농도에 노출될 경우 도파민 신경계가 파괴된다고 보고되어 있다(Xie 등, 2000; Burrow

*To whom correspondence should be addressed.

등, 2000). 메스암페타민은 도파민뿐만 아니라 세로토닌의 분비도 증가시키는 것이 보고되어 있으며, 고농도에 반복적으로 노출될 경우 도파민 신경계뿐만 아니라 세로토닌 신경계도 파괴할 수 있다(Hirata 등, 1995). 약물 의존성과 관련하여 도파민 신경계의 변화 및 역할에 대해서는 많은 연구가 수행되었으나, 세로토닌 신경계에 대해서는 많이 알려진 바가 없으며, 최근에 연구가 활발히 진행되고 있다.

세로토닌은 혈액 중에서는 혈소판에 많이 존재하며 혈관 수축을 일으키는 것이 알려져 있으나, 세로토닌을 합성할 수 있는 세포는 세로토닌을 분비하는 신경세포인 것으로 알려져 있다. 세로토닌 신경계는 중뇌의 raphe nuclei에 세포핵이 존재하며, cortex, hippocampus, striatum, hypothalamus, amygdala 및 substantia nigra 등 뇌의 여러 부분으로 뻗어 있다. 신경계에서의 작용으로는 체온 조절, 성욕이나 식욕과 같은 행동 조절, 감정 및 편두통과 관련이 있는 것으로 알려져 있다. 세로토닌 수용체는 현재까지 총 14가지가 알려져 있는데, 7개의 subtype으로 나뉘어 있고, 다시 각 subtype이 세분화되어 연구되고 있다. 현재까지 가장 많이 알려져 있는 수용체는 5-HT₁ 및 5-HT₂ 수용체이다. 5-HT₁ 수용체는 다시 5-HT_{1A}부터 5-HT_{1F}까지 분류되고 있으며, adenylate cyclase를 억제하여 작용을 나타내는 것으로 알려져 있다(Frazer와 Hensler, 1999).

메스암페타민 자발섭취능에 의해서 ventral tegmental area 및 substantia nigra에서 도파민 수용체인 D₂ 수용체가 현저히 감소하며, nucleus accumbens의 D₁ 수용체도 감소하는 것이 보고되었다(Stefanski 등, 1999). 그러나, 약물의 의존성에 의한 세로토닌 수용체 변화와 관련해서는 코카인 반복투여에 의해서 5-HT_{1A}를 경유한 prolactin의 분비가 감소된다는 보고(Baumann과 Rothman, 1995)가 있을 뿐, 알려진 바가 거의 없다.

따라서, 본 연구에서는 메스암페타민을 매일 투여한 후 자발운동량을 측정하여 메스암페타민 반복투여에 의한 행동 변화를 관찰하고, 정맥투여 자발섭취능 시험법을 이용하여 랫드에서 메스암페타민 의존성을 유발시켰다. 또한, 메스암페타민의 의존성 형성에 관여하는 인자로서 세로토닌의 역할을 밝히고자 메스암페타민을 투여한 랫드와 설탕 사료로 학습된 랫드에서의 뇌신경계의 세로토닌 수용체 5-HT_{1A/1B}의 활성 변화를 비교 측정하고자 하였다.

실험방법

실험동물 및 사육조건

국립독성연구소 실험동물자원실로부터 5주령의 특정병원체무제 Sprague-Dawley 흰쥐를 분양 받아 사용하였다. 실험동물은 온도 23±2°C, 습도 55±10%, 12시간 조명주기의 조건하에서 사육하였으며, 물과 사료는 사료 제한군을 제

외하고는 자유로이 섭취할 수 있도록 충분히 공급하였다.

시약 및 재료

메스암페타민 [(+)-methamphetamine HCl]은 Sigma Co. (U.S.A.) 제품으로, 주사용 생리식염수에 녹여 사용하였다. 2-(N,N-Di[2,3(n-³H]-propylamino)-8-hydroxy-1,2,3,4-tetrahydronaphthalene(³H-8-OH-DPAT) 및 5-carboxamidof[³H]tryptamine trifluoroacetate(³H-5-CT)는 Amersham Pharmacia Biotech Ltd.(U.K.)로부터 구입하였으며, ketamine HCl은 유한양행(주)의 주사용 의약품, sodium heparin은 녹십자(주)의 의 pharm을 구입하여 사용하였다. 기타 시약은 Sigma Co.(U.S.A.) 제품 또는 1급 시약을 구입하여 사용하였다. 정맥 삽입용 카테터는 내경 0.7 mm의 PE50 tubing(Norton Performance Plastics Co., U.S.A.)과 silicone tubing(Solomon Scientific, U.S.A.)을 금속관을 이용, 연결하여 사용하였다.

정맥 카테터 삽입 수술

자발섭취능 실험동물은 외과적 수술로 카테터를 우측 경정맥(jugular vein)에 삽입한 후 시험에 사용하였다(Caine 등, 1993). Ketamine HCl(100 mg/kg)을 복강 투여하여 마취시킨 후, silicon tubing과 PE50 tubing을 연결하여 제작한 카테터를 경정맥에 투입하여 고정시킨 후 카테터를 목뒤의 피하로 통과시켜 swivel에 연결할 수 있도록 유지시켰다. 2차 오염과 카테터내의 혈액응고를 방지하기 위하여 gentamicin sulfate(0.5 mg/ml)를 포함한 sodium heparine 용액(1.25 units/ml)으로 매일 flushing해 주었다(0.1 ml/animal).

자발운동량 측정

자발운동량은 polycarbonate cage(42×42×21.5 cm)가 구비된 Columbus Instrument(U.S.A.)의 OPTI-Varimax(Auto Track System V. 2.44)를 이용하여 측정하였다. 이 장치는 X축과 Y축에 각각 15개씩의 적외선 빔이 2.4 cm 간격으로 배열되어 있어 실험동물의 운동에 의하여 적외선이 간섭받는 것을 탐지하여 자발운동량이 측정되도록 고안된 것이다. 실험군으로는 메스암페타민(1.0 mg/kg/day) 정맥 투여군과 복강 투여군을 두고, 대조군은 생리 식염수를 정맥 투여하였다. 시험을 시작하기 3일전부터 매일 60분씩 시험장치에 두어 환경에 적응시키고, 2주 동안 주 6일간 매일 메스암페타민을 투여한 후 60분씩 자발운동량을 측정하였다.

자발섭취능 시험

수술 후 7일간의 회복기간이 지나서 자발섭취능 시험을 실시하였다. 카테터가 연결된 흰쥐를 operant behavioral chamber(Med-Associates, U.S.A.)에 넣고, 카테터를 syringe pump(PHM-100, Med-Associates)에 연결하였다. 주 5-7일간 시험을 실시하였고, 시험물질 투여량은 33 µl/2초가 되도록

록 하였으며, timeout은 30초로, session은 2시간으로 정하였다. Session이 시작할 때 카테터에 액을 채워주기 위하여 priming injection이 자동으로 되게 하고, session 동안 실내등 (house lamp)과 nose poke의 cue lamp가 들어오도록 하였다. 처음 1주일간은 1회 반응에 1회 injection이 되도록 하였으며 (FR1), 2주일에 걸쳐 점차적으로 FR5(5회 반응에 1회 injection)까지 올려 실험하였다. Timeout 시간 동안에는 두 램프가 모두 꺼지도록 하고 이 때에는 반응이 있어도 injection이 되지 않도록 하였다. 그리고, 흰쥐에 자발 섭취되는 횟수는 Med-Associates interface와 WMPC 프로그램 (Med Associates)으로 측정하였다. 실험군은 메스암페타민 0.1 mg/kg/inj. 투여군과 0.2 mg/kg/inj. 투여군, 설탕 사료 투여군 및 비투여 대조군, 그리고 메스암페타민 투여군에 대한 비자발 투여군을 각각 두었다. 비자발 투여군은 메스암페타민 자발섭취능 시험군의 동물과 짝을 지어, 자발섭취능 시험군의 동물과 같은 양을 매일 정맥 투여하였다.

세로토닌 수용체 결합능 측정

행동변화 측정 시험과 자발섭취능 시험이 끝난 동물을 ether로 마취하고 뇌를 꺼내어 -20°C 의 isopentane에 30초간 넣었다가 액체질소에 3분간 넣어 얼린 후, -70°C 냉동고에 보관하였다.

냉동 절편기를 이용하여 뇌의 striatum과 nucleus accumbens(Bregma 1.7~1.0) 및 hippocampus와 ventral tegmental area(Bregma -5.8~-6.2) 위치에서 $20\ \mu\text{m}$ 두께로 절편을 잘라 silanized slide glass(Daco, Japan)에 붙였다.

세로토닌 수용체 결합능 측정을 위하여 ^3H -labeled 수용체 특이적 작용약을 사용하였으며, 다음과 같이 측정하였다 (Pazos 등, 1985). 우선 Tris buffer(170 mM Tris HCl, 4

mM CaCl_2 , 0.01% ascorbic acid, $10\ \mu\text{M}$ pargyline, pH 7.6)에 30분간 pre-incubation을 한 후, 뚜껑이 있는 용기에 넣고 $0.5\ \text{nM}$ ^3H -8-OH-DPAT(5-HT_{1A}) 또는 $5\ \text{nM}$ ^3H -5-CT(5-HT_{1B})를 가하였다. 비특이적 결합능 측정을 위해서는 $1\ \mu\text{M}$ WAY-100635(5-HT_{1A}) 또는 $5\ \mu\text{M}$ methiothepin(5-HT_{1B})을 같이 가하였다. 상온에서 60분간 방치 후, 4°C 의 Tris buffer에 5분간 2회, 증류수에 20초간 행구었다. 차가운 공기로 20분간 건조시키고, 60°C oven에 5~10분간 넣어 완전히 건조시켰다. 그리고, 미리 준비된 ^3H -sensitive imaging plate(Fuji Photo Film Co., Japan)에 7일간 노출시킨 후, BAS 1500 reader (Fuji Photo Film Co., Japan)로 image를 측정하였다.

실험결과

메스암페타민 반복투여에 의한 행동 변화

메스암페타민의 자발섭취능(self-administration)을 측정하기 전에 우선 메스암페타민 반복투여에 따른 행동변화를 관찰하였다. 메스암페타민 투여량은 자발섭취능 시험에서 1일 투여되는 양과 유사한 $1.0\ \text{mg/kg/day}$ 로 하였으며, 주 6일로 2주간 매일 반복투여하며 행동 변화를 측정하였다.

약물을 투여하고 120분 동안 자발행동량을 측정된 결과, 생리식염수를 투여한 대조군에서는 20분까지의 행동량만 증가하고 거의 움직임이 없었다. 반면에 메스암페타민을 투여한 동물들은 투여경로와 무관하게(복강투여 또는 정맥투여) 투여 20분 이내의 행동량(distance traveled, DT)이 가장 현저하게 증가하였으며, 60분 이후부터 서서히 감소되었다(Fig. 1A). 또한, 투여 마지막날의 시간에 따른 행동변화를 측정된 결과에서도 투여 첫날과 마찬가지로 20분 이내의 행동량이 가장 많았고, 60분 이후 서서히 감소하는 것을 볼 수 있었다(Fig.

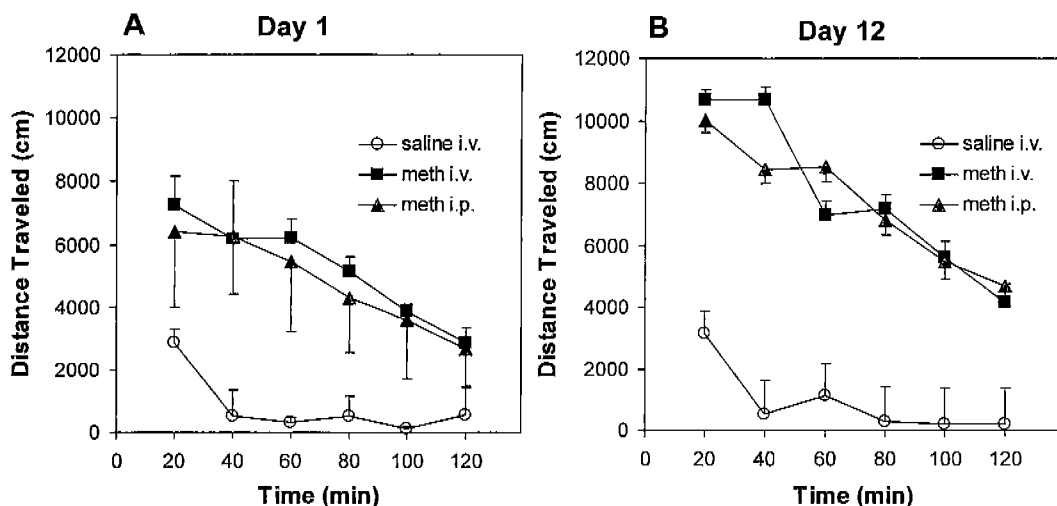


Fig. 1. Average value for the total distance traveled by rats after saline and methamphetamine over 120 min period in day 1 (A) and day 12 (B). The distance traveled was measured for locomotor activities in rats ($n=6$) after saline or methamphetamine ($1.0\ \text{mg/kg/day}$, i.v. or i.p.). Each data point represents the cumulative distance traveled over each 20-min time interval. Data are means \pm S.D. ($n=6$).

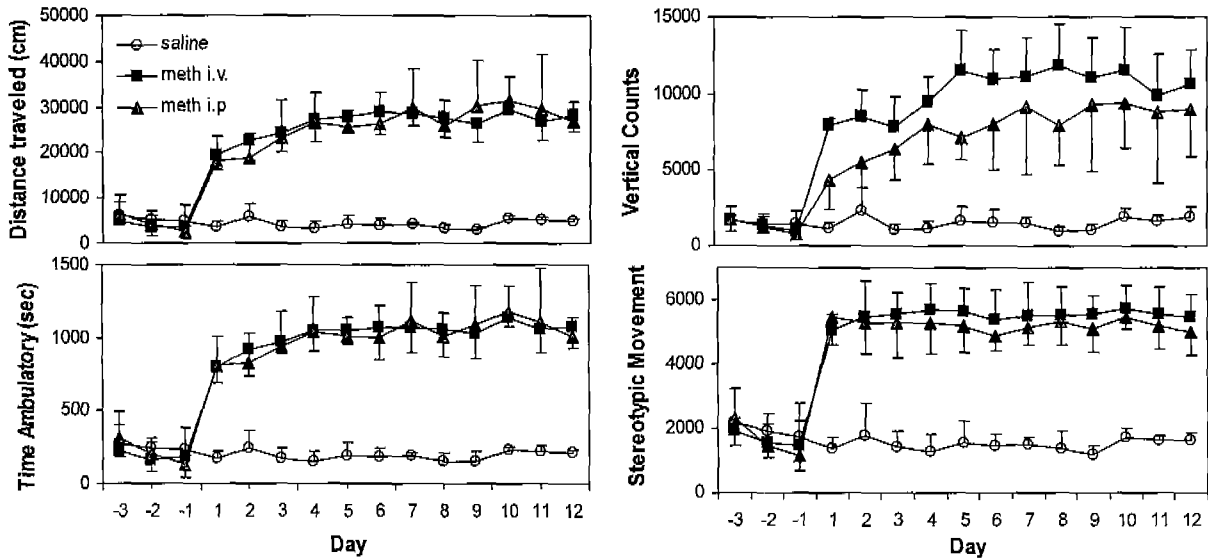


Fig. 2. Effects of methamphetamine on locomotor activities of rats. The distance traveled, total vertical counts, time ambulatory and stereotypic movement were measured for locomotor activities in rats (n=6) after saline or methamphetamine (1.0 mg/kg/day, i.v. or i.p.). Each data point represents the cumulative value over 60 min. Data are means \pm S.D.

1B). 따라서, 일반적인 행동변화 연구에 많이 사용하는 투여정료인 복강투여와 자발섭취능 시험에 사용하는 정맥투여간에 자발행동량은 큰 차이가 없는 것을 알 수 있었다.

약물을 투여하고 60분간의 총운동량을 매일 측정된 결과, 12일간의 반복 투여에 의한 행동량의 변화는 거의 없는 것으로 관찰되었다. 동물의 움직임에 대한 10가지 지표들을 측정된 결과, 동물의 횡적 움직임(DT)뿐만 아니라, 종적 움직임(vertical count)과 이상행동(stereotypic movement) 횡수 및 움직임 시간(time ambulatory)도 현저하게 증가하는 것을 알 수 있었다(Fig. 2).

메스암페타민 자발섭취능 유도

메스암페타민 자발섭취능을 유도하기 위하여 0.1 mg/kg/inj.과 0.2 mg/kg/inj.의 2가지 농도를 사용하여, 약물이 자동으로 주입되는 active hole과 약물이 주입되지 않는 inactive hole에 대한 동물의 반응성을 매일 2시간씩 측정하였다. 처음 1주일에는 active hole에 대하여 반응할 때마다 약물이 주입되도록 fixed ratio 값을 1로 하였으며(FR1), 각 동물의 일일 약물 섭취량 및 active hole에 대한 반응율을 고려하여 점차적으로 FR값을 2, 3, 5로 증가시켰다.

그 결과, 두 가지 농도 투여군 모두에서 투여일이 지남에

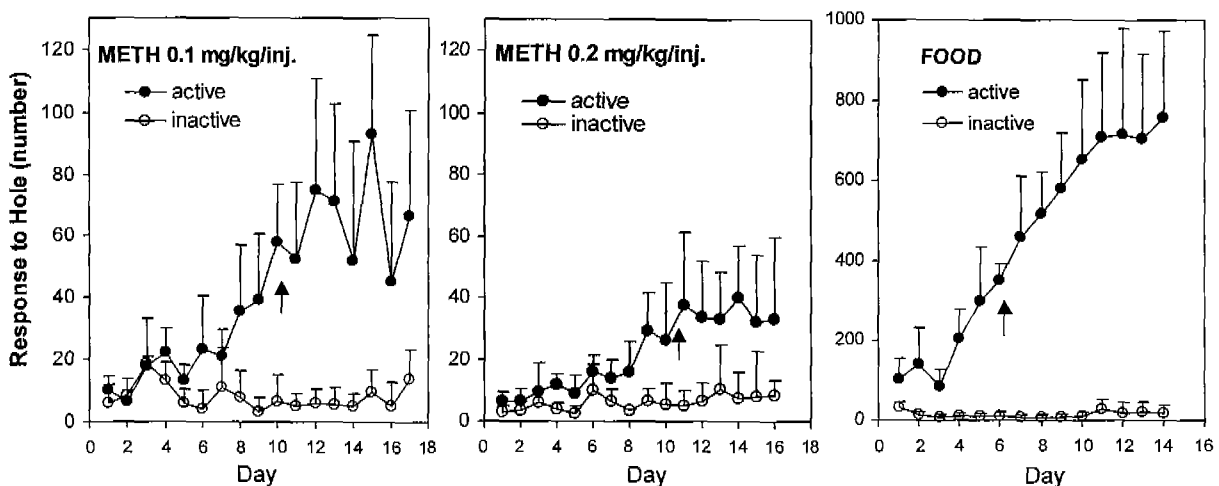


Fig. 3. Acquisition of methamphetamine (0.1 or 0.2 mg/kg/inj.) or food self-administration in rats. The duration of session was 2 hour. During initial sessions, one response in the active hole was required to produce an injection (FR1) and the number of responses required was gradually increased to 5 or 10. Arrow points the day starting FR5 (METH) or FR10 (food). Data are means \pm S.D. (n=4).

Table I. Total intake of methamphetamine in rats self-administering methamphetamine and rats receiving yoked injection of methamphetamine (n=4)

Methamphetamine (METH)	Acquisition Period (days)	Total Intake of METH (mg/kg)	Daily Intake of METH (mg/kg/day)
0.1 mg/kg/inj.	22.8 ± 5.4	21.7 ± 2.8	1.0 ± 0.4
0.2 mg/kg/inj.	22.8 ± 5.5	28.3 ± 5.6	1.3 ± 0.2

따라 자발섭취능이 증가하는 것을 관찰할 수 있었다(Fig. 3). 메스암페타민 0.1 mg/kg/inj. 투여군과 0.2 mg/kg/inj. 투여군 모두에서 fixed ratio(FR) 값이 1일 때는 약물이 정맥으로 주입되는 active hole과 약물이 주입되지 않는 inactive hole에 대한 반응 횟수가 유사하였으나, FR을 2, 3, 5로 증가시키면서 inactive hole에 대한 반응성은 감소하는 반면에 active hole에 대한 반응성은 증가하였고, active hole에 대한 반응 횟수는 0.1 mg/kg/inj. 투여군에서 0.2 mg/kg/inj. 투여군보다 2배 정도 높은 것을 관찰할 수 있었다(Fig. 3A, 3B). 그리고 일일 평균 섭취량은 각 군에서 1.0 mg/kg/day 및 1.3 mg/kg/day로 두 군에서 유사하였다(Table I). 일일 총섭취량의 동물에 따른 편차는 크지만, 반복 투여에 의해 크게 변화하지 않는 것으로 나타났다.

약물에 의한 자발섭취능과 달리 사료를 제한하여 섭취시킨 후 실험사료에 대한 반응성을 측정할 군에서는 첫날부터 강한 반응성이 나타났으며, 1주일 이내에 FR값을 10까지 올릴 수 있었다. 이 결과를 통하여 식욕과 관련된 학습능은 훈련이 필요 없이 아주 용이하게 얻어지는 것을 알 수 있었다(Fig. 3C).

메스암페타민에 의한 세로토닌 수용체의 변화

의존성 형성과 많은 관련이 있고, 세로토닌 신경계의 말단이 있는 것으로 알려져 있는 nucleus accumbens, striatum

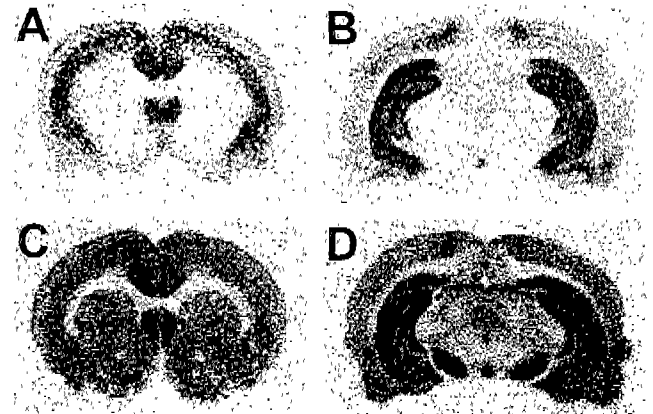


Fig. 4. Autoradiograms of [3H]-8-OH DPAT or 5-CT-labeled serotonin receptors. The striatum and nucleus accumbens (A, C), and hippocampus (B, D) of rats labeled by [3H]-8-OH DPAT (A, B) or 5-CT (C, D).

및 hippocampus에서 세로토닌 수용체 중 성욕이나 식욕과 같은 행동조절에 관련이 높은 것으로 알려진 5-HT₁ 수용체로 5-HT_{1A} 또는 5-HT_{1B} 수용체에 특이적인 방사성 동위원소를 함유한 약물을 이용하여 수용체의 활성을 측정하였다(Fig. 4).

5-HT_{1A} 수용체에 대해서는 수용체 특이적인 작용약인 [3H]-8-hydroxy-DPAT의 결합능을 측정하였으며, 그 결합능은 수용체 특이적인 길항제인 WAY-100635에 의해 완전히 차단되었다. 수용체 활성이 가장 강하게 나타난 부위는 hippocampus의 CA1 및 dentate gyrus였으며, cortex에서도 활성이 관찰되었다. 또한, striatum 및 nucleus accumbens에서는 활성이 거의 나타나지 않았으나, lateral septal nucleus에서 활성이 강하게 나타났으며 amygdala nucleus와 cortex에서도 활성이 나타나는 것이 관찰되었다(Fig. 4A, 4B).

5-HT_{1B} 수용체에 대해서는 5-HT₁ 수용체의 여러 subtypes에 모두 결합하는 물질로 알려져 있는 [3H]-5-CT를

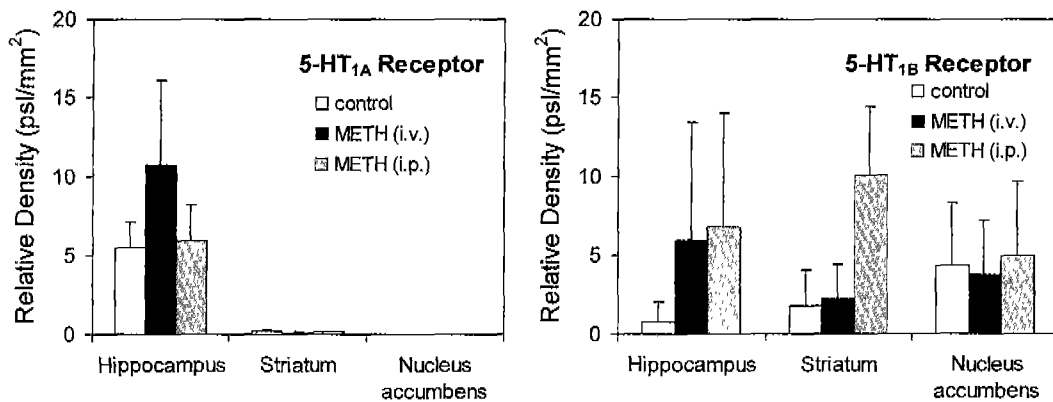


Fig. 5. Effect of METH administration on 5-HT_{1A} and 5-HT_{1B} receptors. The data demonstrate the binding of [3H]-8-OH DPAT to 5-HT_{1A} receptors or [3H]-5-CT to 5-HT_{1B} receptors in the brain of rats receiving either 0.1 mg/kg/day METH or saline for 12 days (i.v. or i.p.).

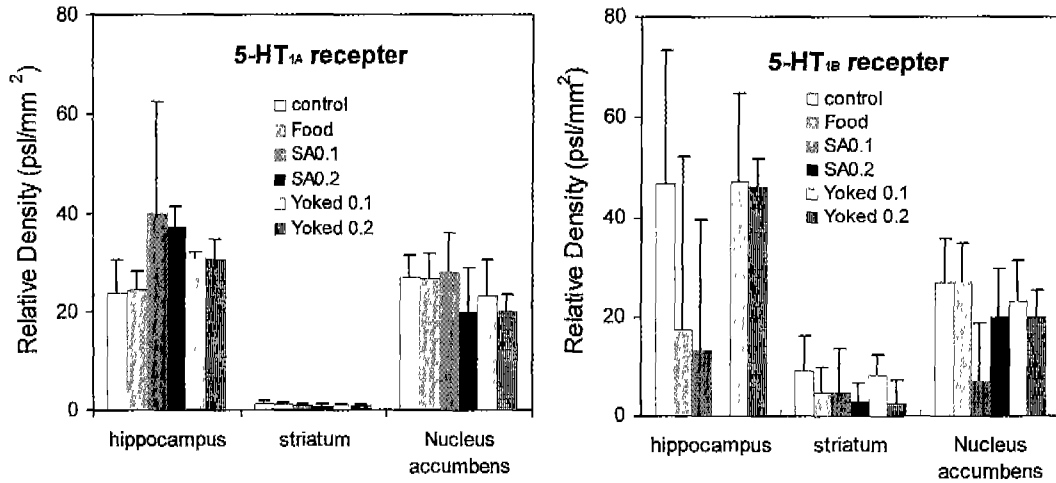


Fig. 6. Effect of METH self-administration on 5-HT_{1A} and 5-HT_{1B} receptors. The data demonstrate the binding of [³H]-8-OH DPAT to 5-HT_{1A} receptors or [³H]-5-CT to 5-HT_{1B} receptors in the brain of rats.

이용하였다. 5-CT가 여러 수용체에 결합하는 물질이므로, 수용체 특이적인 길항제인 methiothepin을 동시 처리하여 비특이적 결합능을 측정하고, 수용체 특이적인 결합능은 5-CT의 결합능 측정값에서 비특이적 결합능 측정값을 산술적으로 빼서 측정하고자 하였다. 실험 결과, 5-CT의 결합능은 측정된 거의 모든 부위에서 강하게 나타났으며, hippocampus 및 substantia nigra에서 특히 강한 결합능이 나타났다 (Fig. 4C, 4D). 그러나, methiothepin을 동시 처리에 의하여 5-CT의 결합능이 크게 감소되지 않았다.

생리식염수 또는 메스암페타민을 12일간 투여한 동물들의 hippocampus, striatum 및 nucleus accumbens에서 세로토닌 수용체의 결합능을 비교하였다. 8-OH-DPAT의 결합능을 측정한 결과, 메스암페타민을 정맥투여한 군의 hippocampus에서만 활성이 증가하는 경향이 있었으나 동물간의 편차가 매우 커서 유의성은 없었으며, striatum과 nucleus accumbens에서는 활성이 거의 나타나지 않았다. 5-CT의 결합능을 측정한 결과에서도, 메스암페타민 투여군의 hippocampus과 striatum에서 활성이 증가하는 경향이 있으나, 동물간의 편차가 커서 유의성은 없었다 (Fig. 5). 또한, 메스암페타민을 자발섭취시킨 군과 설탕사료를 자발섭취시킨 군의 뇌조직에서 세로토닌 수용체 결합능을 측정한 결과에서도, 여러 군간에 세로토닌 수용체 결합능의 차이를 확인할 수 없었다 (Fig. 6).

고 찰

본 연구에서는 랫드에서 메스암페타민을 반복 투여했을 때의 행동변화를 관찰하고, 자발섭취능 시험을 통하여 메스암페타민 의존성을 획득하도록 하였으며, 메스암페타민을 투여받거나 자발섭취한 랫드의 뇌조직 중 세로토닌 수용체

5-HT_{1A} 및 5-HT_{1B} subtype에 대한 결합능을 측정하여, 메스암페타민 의존성 형성과 세로토닌 수용체 변화와의 관련성을 찾고자 하였다.

우선, 일반적인 행동변화 연구에 많이 사용하는 투여경로인 복강투여와 자발섭취능 시험에 사용하는 정맥투여와의 행동변화의 차이를 관찰한 결과, 복강투여한 경우 60분까지 증가된 행동량이 유지되었으며, 복강투여와 정맥투여간에 행동변화는 큰 차이가 없었다. 또한, 반복투여를 통해서도 증가된 행동량이 변화되지 않았다 (Fig. 1). 이와 관련하여, 메스암페타민을 피하투여 및 복강투여하고 행동량 변화를 60분간 측정했을 때, 피하투여한 경우는 20분에서 40분까지 증가하고 50분부터 감소하는 반면에 복강투여한 경우는 20분부터 60분까지 계속 증가상태인 것이 보고되었다 (Witkin 등, 1999). Riviere 등은 메스암페타민의 증독지들이 흡수가 빠른 투여경로를 선호한다는 보고와 관련하여, 증독지들의 평균 섭취량으로 보고되어 있는 0.1~1.0 mg/kg의 메스암페타민을 정맥투여하고 행동변화를 측정하였다. 그 결과, 0.1 mg/kg에서는 대조군과 큰 차이를 보이지 않으나, 0.3 mg/kg을 투여한 경우 현저한 횡적 움직임의 증가를 보였으며, 1.0 mg/kg을 투여한 경우는 180분 후에야 정상화되는 것을 보고하였다 (Riviere 등, 1999). 뇌, 신장, 췌장, 간, 심장 및 혈청에서 메스암페타민 및 그 유도체인 암페타민의 농도를 측정한 결과, 뇌/혈청의 농도 비율이 정맥 투여 후 10~30분에 10 이상으로 높으며, 6시간 정도까지 8 수준으로 유지되었다 (Riviere 등, 2000). 따라서, 투여 초기에 혈중의 메스암페타민이 뇌로 빠르게 분포하는 것이 의존성과 관련되는 것으로 보여지며, 피하투여는 흡수속도가 느으나 복강 투여 및 정맥투여는 유사한 흡수 속도를 갖는 것을 사료된다.

Stefanski 등은 0.1, 0.3, 0.56 mg/kg/inj의 용량으로 자발

섭취능 훈련을 실시한 결과, 0.1 및 0.3 mg/kg/inj.에서는 의존성이 형성되었으나, 0.56 mg/kg/inj.을 투여한 경우에는 의존성이 형성되지 않으며, 0.1 mg/kg/inj. 메스암페타민이 가장 강한 반응성을 보이는 것을 보고하였다(1999). 반면에 Munzar 등은 0.06 mg/kg/inj. 메스암페타민으로 자발섭취능 훈련을 실시하였다(1999). 본 연구에서는 0.1, 0.2 mg/kg/inj.의 용량에서 보고된 바와 유사하게 약 2~3주에 걸쳐 자발섭취능 훈련을 실시하여 의존성이 형성되는 것을 보였으나(Fig. 3), 0.06 mg/kg/inj. 메스암페타민에 의해서는 의존성이 형성되지 않았다(Data는 보이지 않았음). 또한, 0.1 및 0.2 mg/kg/inj.에서 methamphetamine 섭취량은 유사하였으나, 0.1 mg/kg/inj.에서 0.2 mg/kg/inj.보다 반응성이 더 높게 나타났으므로, 0.1 mg/kg/inj.이 자발섭취능 훈련에 가장 적절한 농도로 사료된다.

메스암페타민의 약물분별능에 대한 세로토닌 작용약 및 길항제 등의 영향을 연구한 결과, 5-HT transporter blocker인 fluoxetine이 메스암페타민 용량-반응곡선을 좌측으로 이동시키며, 이러한 작용은 5-HT_{1A} 길항제인 WAY-100635(1.0 mg/kg)에 의해 부분적으로 길항되었다. 또한, 약물분별능 시험에서 도파민 releaser인 phentermine은 메스암페타민양 작용이 100% 까지 나타나지만, 세로토닌 releaser인 fenfluramine은 메스암페타민양 작용이 거의 나타나지 않은 반면에, 메스암페타민의 자발섭취능에는 phentermine이 영향을 미치지 못하였고, fenfluramine은 메스암페타민을 전처리했을 때와 유사한 정도로 감소시켰다(Munzar 등, 1999). 5-HT_{1A} agonist인 8-OHDPAT은 alcohol 섭취를 억제시키는 것이 보고된 바 있으며(Grupp 등, 1997; Tomkins 등, 1994; Naranjo와 Bremner, 1993), 5-HT_{1A/1B} agonist인 RU-24969는 d-amphetamine의 자발섭취능을 억제하는데, 그 작용은 5-HT_{1B}를 경유하여 나타나는 것으로 보고된 바 있다(Fletcher와 Korth, 1999). 또한, 5-HT_{1A} agonist인 8-OHDPAT 및 antagonist인 WAY-100635는 cocaine 자발섭취능의 반응속도를 감소시킨다는 보고가 있다(Walsh 등, 1997). 따라서, 자발적으로 약물을 섭취하여 생기는 의존성은 세로토닌 신경계와 밀접한 관련이 있을 것으로 사료된다. 그러나, 본 연구결과에서는 메스암페타민에 대한 자발섭취능 훈련을 통한 의존성 획득 과정에서 세로토닌 수용체인 5-HT_{1A/1B}의 유의성 있는 변화는 관찰되지 않았다. 이는 메스암페타민의 자발섭취능 시험을 5주간 실시하였을 때 도파민 수용체인 D₁ 및 D₂의 감소가 나타난 것과 대별되지만, 투여기간이 다르므로 두 수용체간의 비교 분석 및 세로토닌 수용체의 다른 subtype에 대한 연구가 필요할 것으로 생각된다. 또한, 메스암페타민과 유사한 구조 및 작용을 가진 약물들의 작용을 비교 분석하여, 의존성 형성과 관련된 신경계의 역할을 밝힐 수 있을 것으로 사료된다.

감사의 말씀

본과제는 2000년 식품의약품안전청 오남용약물관리사업의 일환으로 수행되었으며, 이에 감사드립니다.

참고문헌

- 마약류 중독자 치료·보호(시도별): 식품의약품안전청 홈페이지 통계자료, 1999.
- Baumann, M. H. and Rothman, R. B. (1995). Repeated cocaine administration reduces 5-HT_{1A}-mediated prolactin secretion in rats. *Neurosci. Lett.* 193, 9-12.
- Burrows, K. B., Nixdorf, W. L. and Yamamoto, B. K. (2000). Central administration of methamphetamine synergizes with metabolic inhibition to deplete striatal monoamines. *J. Pharm. Exp. Ther.* 292, 853-860.
- Caine, S. B., Lintz, R. & Koob, G. F. (1993). Intravenous drug self-administration techniques in animals. In *Behavioral Neuroscience* (ed. Sahgal, A.), Oxford University Press, Oxford, 2, 117-143.
- Fletcher, P. J. and Korth, K. M. (1999). RU-24969 disrupts d-amphetamine self-administration and responding for conditioned reward via stimulation of 5-HT_{1B} receptors. *Behav. Pharmacol.* 10, 183-193.
- Frazer, A. and Hensler, J. G. (1999). Serotonin. Basic Neurochemistry. Molecular, *Cell Med. Aspects*, 6th Ed. (G. J. Siegel et al.ed.), 264-292.
- Grupp, L. A., Lau, V. and Harding, S. (1997). The reduction in alcohol intake by the 5-HT_{1A} agonist 8-OHDPAT and its attenuation by the alpha 2 adrenergic antagonist idazoxan correlates with blood glucose levels. *Psychopharmacology (Berl.)* 133, 172-178.
- Hirata, H., Ladenheim, B., Rothman, R. B., Epstein, C. and Cadet, J. L. (1995). Methamphetamine-induced serotonin neurotoxicity is mediated by superoxide radicals. *Brain Res.* 677, 345-347.
- Munzar, P., Baumann, M. H., Shoaib, M. and Goldberg, S. R. (1999). Effects of dopamine and serotonin-releasing agents on methamphetamine discrimination and self-administration in rats. *Psychopharmacology*, 141, 287-296.
- Munzar, P., Laufert, M. D., Kutkat, S. W., Novakova, J. and Goldberg, S. R. (1999). Effects of various serotonin agonists, antagonists and uptake inhibitors on the discriminative stimulus effects of methamphetamine in rats. *J. Pharm. Exp. Ther.* 291, 239-250.
- Naranjo, C. A. and Bremner, K. E. (1993). Clinical pharmacology of serotonin-altering medications for decreasing alcohol consumption. *Alcohol Alcohol Suppl.* 2, 221-229.
- Pazos, A., Hoyer, D. & Palacios, J. M. (1985). The binding of serotonergic ligands to the porcine choroid plexus. Characterization of a new type of serotonin recognition site. *Eur. J. Pharm.* 106, 539-546.
- Riviere, G. J., Byrnes, K. A., Gentry, B. and Owens, S. M. (1999). Spontaneous locomotor activity and pharmacokinetics of intravenous methamphetamine and its metabolite amp-

- hetamine in the rat. *J. Pharm. Exp. Ther.* **291**, 1220-1226.
- Riviere, G. J., Gentry, W. B. and Owens, S. M. (2000). Disposition of methamphetamine and its metabolite amphetamine in brain and other tissues in rats after intravenous administration. *J. Pharm. Exp. Ther.* **292**, 1042-1047.
- Stefanski, R., Ladenheim, B., Lee, S. H., Cadet, J. L. and Goldberg, S. R. (1999). Neuroadaptations in the dopaminergic system after active self-administration but not after passive administration of methamphetamine. *Eur. J. Pharm.* **371**, 123-135.
- Tomkins, D. M., Higgins, C. A. and Sellers, E. M. (1994). Low doses of the 5-HT_{1A} agonist 8-hydroxy-2-(di-n-propylamino)-tetralin (8-OH DPAT) increase ethanol intake. *Psychopharmacology (Berl.)* **115**, 173-179.
- Walsh, S. L. and Cunningham, K. A. (1997). Serotonergic mechanisms involved in the discriminative stimulus reinforcing and subjective effects of cocaine. *Psychopharmacology* **130**, 41-58.
- Witkin, J. M., Savtchenko, N., Mashikovsky, M., Beekman, M., Munzar, P., Gasior, M., Goldberg, S. R., Ungard, J. T., Kim, J., Shippenberg, T. and Chefer, V. (1999). Behavioral, toxic, and neurochemical effects of sydnocarb, a novel psychomotor stimulant: Comparisons with methamphetamine. *J. Pharm. Exp. Ther.* **288**, 1298-1310.
- Xie, T., McCann, U. D., Kim, S., Yuan, J. and Ricaurte, G. A. (2000). Effect of temperature on dopamine transporter function and intracellular accumulation of methamphetamine: Implications for methamphetamine-induced dopaminergic neurotoxicity. *J. Neurosci.* **20**, 7838-7845.