

노화촉진모델마우스(SAM)와 정상 마우스(ICR)에서 타우린의 혈액-뇌 관문 투과성의 비교

황인원 · 이나영 · 강영숙*
숙명여자대학교 약학대학

The Blood-brain Barrier Permeability of Taurine in Senescence-accelerated Mouse and Normal Mouse (ICR)

In-Won HWANG, Na-Young LEE and Young-Sook KANG*

College of Pharmacy, Sookmyung Women's University, Seoul 140-742, Korea

(Received November 5, 2002 ; accepted November 30, 2002)

Abstract – This study compared the blood-brain barrier permeability of [³H]taurine in senescence-accelerated mouse (SAM) and normal mouse with common carotid artery perfusion (CCAP) method and intravenous injection technique to establish a possible relation between aging and changes in tissue levels of taurine. The SAM strains show senescence acceleration and age-associated pathological phenotypes similar to geriatric disorders seen in humans. In the result of this experiments, the plasma clearance of [³H]taurine in SAM was almost comparable with that of normal mice by intravenous injection technique, but the brain volume of distribution ($V_{D \text{ brain}}$) of [³H]taurine in SAM by CCAP method reduced by 85% compared with that in normal mice. These results suggest that aging may have an effect on the brain transport activity of taurine in disease state model animal.

Key words □ senescence-accelerated mouse (SAM), blood-brain barrier permeability, taurine

Taurine (2-aminoethane sulfonic acid)은 sulfonic acid 그룹을 가진 β -amino acid로 특히 중추신경계에 풍부하게 존재하며 신경전달물질(neurotransmitter), 신경조절물질(neuromodulator), 세포막 안정화제(membrane stabilizer), 삼투압 조절작용(osmoregulation) 등과 같은 역할을 수행하고 있다(Muramatsu 등, 1978; Kuriyama 등, 1983; Wright 등, 1986; Solis 등, 1988; Huxtable, 1992). Taurine은 뇌에서도 약간은 생성되지만 대부분은 음식물을 통해 섭취하거나 간에서 methionine이나 cysteine으로부터 합성되는데(Wu, 1984; Tappaz 등, 1992) taurine이 여러 생리적인 기능을 수행하기 위해서 뇌로의 수송 과정은 필수적인 것이다. 실제로 *in vitro* 혈액-뇌 관문(blood-brain barrier, BBB) 모델인 단층 모세혈관 내피세포 배양제(primary cultured brain capillary endothelial cell line, BCECs)에서 Na⁺, Cl⁻ 의존성의 taurine 수송체(taurine transporter, TAUT)의 존재가 밝혀졌고(Tamai 등, 1995) 토끼의 혈액-뇌척수액 관문(blood-cerebrospinal fluid barrier, BCSFB)에도 taurine 수송체가 존재한다는

것이 보고되었다(Chung 등, 1994). Taurine은 뇌에서 허혈(ischemia), 저산소증(hypoxia), 저혈당증(hypoglycemia), free radical에 의한 산화적 스트레스로 유발된 신경세포 손상을 보호하는 작용을 나타내기 때문에 뇌졸중과 같은 여러 가지 뇌신경 질환과 노화에 의한 신경세포 손상, 퇴행성 질환인 Alzheimer's disease, Parkinson's disease의 치료에 이용될 수 있을 것으로 사료된다(Huxtable 등, 1989; Saransaari 등, 1997).

노화가 일어나면 BBB에도 여러 가지 변화가 오는데, 내피세포의 숫자가 감소하고 세포벽과 기저막의 두께가 증가하는 등의 형태학적인 변화 뿐 아니라 tight junction의 부분적인 파괴와 더불어 수송체를 매개로 하는 선택적인 물질의 수송체에 변화를 일으키게 되어 정상 상태에서의 물질의 뇌로의 수송과 달리 변화를 일으키게 된다(Gul 등, 1997). Taurine에 있어서도 노화 상태에서는 정상 상태에 비해 뇌내의 농도가 감소한다는 보고가 있다(Dawson 등, 1990). 늙은 Wistar계 흰쥐에서 줄무늬체(striatum)와 대뇌질(cortex)에서 taurine의 농도가 감소되었다고 하며(Benedetti 등, 1991) 정상인과 비교하였을 때 Alzheimer's disease 환자의 cerebrospinal fluid (CSF)에서

*To whom correspondence should be addressed.

taurine의 농도가 25% 정도 감소되어 있다는 연구보고도 있다(Alom 등, 1991). 또한 노화를 일으키는 원인인 산화적 스트레스나 염증에 관여하는 TNF- α 등에 의해서도 taurine의 수송이 변화한다는 보고가 있다(Kang 등, 2002). 본 실험실에서 조건적 불사화 흰쥐 뇌 모세혈관 세포주(conditionally immortalized rat brain capillary endothelial cell line, TR-BBB13)에 산화적 스트레스를 유발하는 물질인 diethyl maleate (DEM)를 처리하였을 때 taurine의 수송이 감소하는 결과를 얻었다(강영숙 등, 2002). 이는 노화에 의한 BBB의 변화로 taurine을 수송하는 수송체의 수송 능력에 어떠한 변화를 예측할 수 있게 하는 결과들이다.

그러므로 본 연구는 *in vitro*에서 나타난 결과들에 대하여 *in vivo*에서 노화촉진모델동물인 senescence-accelerated mouse (SAM)과 정상 마우스(ICR)에서 정맥투여법과 총경동맥 관류법(common carotid artery perfusion, CCAP)을 사용하여 taurine의 BBB 투과성을 비교하고 노화가 taurine의 BBB 수송에 어떠한 영향을 미치는지를 알아보려고 하였다. 본 실험에서 노화 모델 동물로 SAM을 사용하였는데 이는 일본의 교토 대학에서 1968년에 처음으로 AKR/J계 마우스를 선택적으로 교배하여 만들어진 것으로 그 중 본 실험에 사용한 senescence-prone inbred strains (SAMP8)는 인간의 노인병과 유사한 병리학적인 현상을 나타내어서 학습장애, 기억장애, 나이와 관련된 감정적인 장애가 나타나며 면역기능이 약화되어 있고 비정상적인 circadian rhythms을 나타낸다고 보고되어 있다(Takeda 등, 1997; Takeda, 1999).

실험방법

시약 및 기기

[³H]Taurine (24.1 Ci/mmol)과 [¹⁴C]sucrose (442 mCi/mmol)는 NEN Life Science (부경사, 서울) 제품을 구입하였다. Taurine은 Sigma Chemical Co.의 제품을 구입하였고 조직용해제인 Soluene 350과 방사활성측정에 사용되는 Hionic-fluor는 Packard제품(새한산업, 서울)을 사용하였다. 기타 시약은 일급 이상의 제품을 덕산이화학(주)에서 구입하여 사용하였다.

노화촉진모델동물로는 SAMP8을 한국화학연구소 및 일본 SAM학회에서 분양받아 교배시킨 후 다음 세대에서 8주령된 수컷 마우스(20-25 g)를 실험에 사용하였다. 또 정상동물로는 ICR계 수컷 마우스를 샘타코(주)에서 구입하여 시판 배합 사료와 물을 자유로이 공급하면서 1-2주 가량 동물 실험실에서 적응시킨 후 8주령이 된 약 25-30 g의 마우스를 실험에 사용하였다.

총경동맥 관류법(Common carotid artery perfusion method, CCAP)

20-30 g의 수컷 마우스에 ketamine (100 mg/kg)과 xylazine (2 mg/kg)을 근육 주사하여 마취시키고 이미 보고된 논문(Pardridge 등, 1995; 강영숙 등, 2000)의 방법대로 목부위를 절개하여 오른쪽 외경동맥을 분리하여 전기결찰하고 오른쪽 총경동맥에 PE-10관(Natsume Co.)을 삽입하여 infusion pump에 연결하였다. 수술하는 동안 thermal blanket을 이용하여 mouse의 체온을 37°C로 유지하였다. Kreb's-Henseleit buffer (KHB, 119 mM NaCl, 4.7 mM KCl, 2.5 mM CaCl₂, 1.2 mM MgSO₄, 1.2 mM KH₂PO₄, 25 mM NaHCO₃, 10 mM D-glucose, 10 g/dl BSA, pH 7.4)에 [³H]taurine (4 μ Ci/ml)과 [¹⁴C]sucrose (1 μ Ci/ml)를 잘 혼합하여 2 ml/min으로 infusion하였다. Infusion 후 정확히 10, 15, 30초가 되었을 때 즉시 단두하여 뇌를 적출하고, 균질화하여 무게를 측정하였다. 뇌의 homogenate를 조직용해제인 Soluene350으로 용해시킨 후 [³H] 및 [¹⁴C]의 방사활성을 측정하였다.

CCAP법을 이용한 후에 V_D 와 PS를 구하는 식은 다음과 같다.

$$V_D (\mu\text{l/g}) = \frac{\text{brain}(dpm)/\text{brain}(g)}{\text{perfusate}(dpm)/\text{perfusate volume} (\mu\text{l})}$$

$$PS (\mu\text{l}/\text{min}/\text{g}) = \frac{V_D (\mu\text{l}/\text{g})}{\text{perfusion rate} (\text{min})}$$

정맥투여법(Single intravenous injection technique)

약물의 pharmacokinetic profile을 측정하기 위하여 이미 보고된 논문의 방법(강영숙 등, 2000)과 마찬가지로 ketamine (100 mg/kg)과 xylazine (2 mg/kg)의 혼합액을 근육 주사하여 마취시킨 25-30 g의 수컷 마우스의 총경동맥에 PE-10관(Natsume Co.)을 삽입하였다. [³H]Taurine (4 μ Ci/ml)과 [¹⁴C]sucrose (1 μ Ci/ml)를 Ringer's-HEPES buffer (RHB, 10 mM HEPES, 14 mM NaCl, 4 mM KCl, 2.8 mM CaCl₂, 0.1% RSA, pH 7.4)에 잘 혼합하여 정맥맥을 통하여 순시에 약액 50 μ l를 투여하였다. 그 후 총경동맥에서 0.25, 1, 2, 5, 15, 30, 60분에 50 μ l의 혈액을 채취하였다. 채취한 혈액을 원심분리하여 얻어진 혈장의 [³H] 및 [¹⁴C]의 방사활성을 측정한다. 약액 투여 1시간 후, 즉시 단두하여 뇌, 간, 신장, 심장 및 폐를 적출하여 균질화시킨 후 일정량을 취하여 칭량한 후 각 조직의 방사활성을 측정하였다.

Pharmacokinetic parameter 분석

Pharmacokinetic parameter는 각 시료의 radioactivity를

UCLA Health Science Computing Facilities에서 개발한 derivative-free nonlinear regression analysis (PARBMDP, Biomedical Compute P Series)를 이용하여 biexponential equation에 적용하여 계산하였다.

$$A(t)=A(t)=A_1e^{-k_1t}+A_2e^{-k_2t}$$

여기에서 $A(t)$ 는 혈장 중 약물 농도의 %ID/ml이며 ID는 투여량이다.

Data는 $weight=1/(concentration)^2$ 를 이용하였다. 정맥 투여 60분 후 $[^3H]taurine$ 의 뇌의 분포용적(V_D , $\mu l/g$)은 투여 후 60분에서의 뇌의 약물농도를 뇌의 무게로 나눈 값을 같은 시간의 종말 혈장 중의 약물농도를 혈장용적으로 나누어서 얻어진 값이다. 전신 혈장 중 클리어런스(CL_r), steady-state 분포용적($V_{d_{ss}}$), 혈장중 농도-시간 곡선 하면적(area under the plasma concentration-time curve, AUC)과 평균체류시간(mean residence time, MRT)은 Gibaldi와 Perrier의 정의에 따라 A_1, A_2, k_1, k_2 로부터 구하였다(M. Gibaldi 등 1982).

각 물질의 뇌투과 고투과상수(permeability-surface area product, PS)는 다음과 같이 계산되었다(Pardridge 등, 1995).

$$PS=PS=\frac{[V_D-V_0]Cp(T)}{\int_0^T Cp(t)dt}$$

$Cp(T)$ =종말기의 혈장중 농도

V_0 =혈관내용적 표시체의 장기분포용적

V_D =뇌에서의 물질의 분포용적

정맥 투여 일정 시간 후에 뇌내로 송달된 약물량은 %ID/g로 나타내어지며 다음과 같이 PS와 AUC로 나타내어진다.

$$\%ID/g(t)=PS \times AUC(t)$$

$$AUC(t)=\int_0^t Cp(t)dt$$

데이터 분석

모든 데이터는 각 실험 횟수에 대한 평균과 표준오차(mean \pm S.E.M.)로 표시하였다. 두 그룹간의 유의성은 Student's t-test로 계산하고 $p < 0.05$ 를 통계적으로 유의하다고 간주하였다.

실험결과

정상생쥐와 노화축진모델동물 SAMP8에서 $[^3H]taurine$

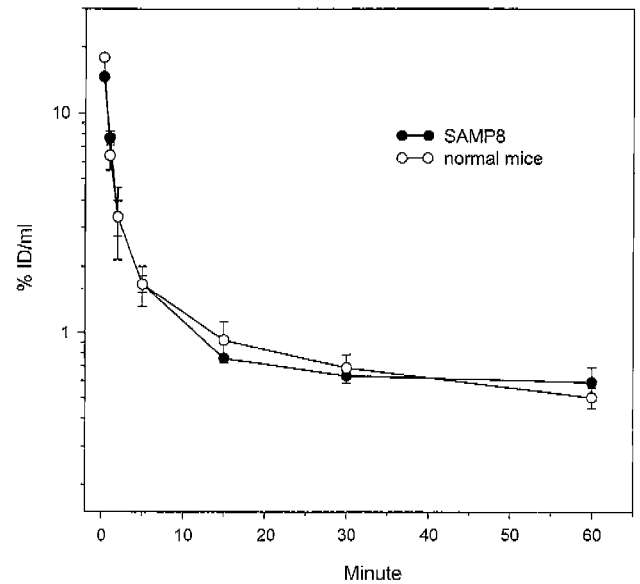


Fig. 1. Plasma clearance profile for $[^3H]taurine$ in SAMP8 (closed) and normal mice (open) after intravenous injection of injectate for up to 60 min. Data values are mean \pm S.E.M (n=3).

을 경정맥으로 투여한 후 60분간의 혈장 중 clearance (%ID/ml)를 Fig. 1에 나타내었다. 혈장 중 $[^3H]taurine$ 의 소실속도는 두 그룹에서 유의적인 차이가 없음을 알 수 있었다. 또한 정상생쥐와 SAMP8에서 PARBMDP program을 이용하여 계산된 pharmacokinetic parameter들을 Table I에 나열하였다. 60분까지의 $[^3H]taurine$ 의 혈장 중 농도 곡선하 면적(AUC)은 두 그룹간에 유사하였고 소실 반감기는 SAMP8이 정상생쥐보다 2.5배 큰 값을 나타내었다. 두 그룹에 $[^3H]taurine$ 을 경정맥으로 투여한 후 60분에서의 뇌 투과량(%ID/g)과 뇌투과 고투과상수

Table I. Pharmacokinetic parameters of $[^3H]taurine$ in SAMP8 and normal mouse

| parameter | normal | SAMP8 |
|---------------------------------------|-------------------|---------------------|
| A_1 (%ID/ml) | 20.0 \pm 0.5 | 17.0 \pm 3.3 |
| A_2 (%ID/ml) | 1.33 \pm 0.29 | 0.92 \pm 0.12 |
| k_1 (min^{-1}) | 1.22 \pm 0.15 | 0.97 \pm 0.40 |
| k_2 (min^{-1}) | 0.017 \pm 0.002 | 0.0094 \pm 0.0050 |
| $t_{1/2}$ (min) | | |
| Distribution | 0.59 \pm 0.06 | 0.86 \pm 0.35 |
| Elimination | 40.5 \pm 3.7 | 102 \pm 54 |
| $AUC_{0 \rightarrow 60}$ (%ID*min/ml) | 65.5 \pm 9.7 | 61.5 \pm 4.7 |
| AUC_r (%ID*min/ml) | 91.5 \pm 10.2 | 146 \pm 59 |
| $V_{d_{ss}}$ (ml/kg) | 1930 \pm 320 | 2960 \pm 769 |
| CL_r (ml/min/kg) | 39.8 \pm 3.5 | 28.3 \pm 9.6 |
| MRT (min) | 47.9 \pm 4.0 | 129 \pm 71 |

Pharmacokinetic parameters were estimated from plasma profile data up to 60 min in mice. Data values are mean \pm S.E.M (n=3). $t_{1/2}$: half time, $V_{d_{ss}}$: volume of distribution at the steady-state. CL_r : plasma clearance, MRT: mean residence time.

Table II. Comparison of brain uptake of [³H]taurine in SAMP8 and normal mouse by intravenous injection technique

| Brian uptake | normal | SAMP8 |
|---------------|-------------|-------------|
| PS (μl/min/g) | 8.66 ± 2.70 | 8.29 ± 3.94 |
| %ID/g | 0.52 ± 0.09 | 0.49 ± 0.20 |

Brain uptake of [³H]taurine in SAMP8 and normal mice at 60 min after intravenous injection. Data values are mean±S.E.M (n=3).

Table III. Comparison of organ uptake of [³H]taurine in SAMP8 and normal mouse by intravenous injection technique

| organ | organ uptake (%ID/g) | |
|--------|----------------------|-------------|
| | normal | SAMP8 |
| lung | 5.86 ± 1.57 | 4.65 ± 0.31 |
| heart | 2.27 ± 0.48 | 2.26 ± 0.14 |
| kidney | 11.7 ± 2.7 | 12.8 ± 0.4 |
| liver | 11.5 ± 1.0 | 14.7 ± 3.8 |

Organ uptake of [³H]taurine in SAMP8 and normal mice at 60 min after intravenous injection. Data values are mean±S.E.M (n=3). *P<0.05 significantly different from respective control.

(blood-brain barrier permeability surface area, PS)는 Table II에 나타내었다. 두 그룹에서 있어서 뇌 투과량은 유사하여 유의한 차이를 보이지 않았다. 또한 두 그룹에서

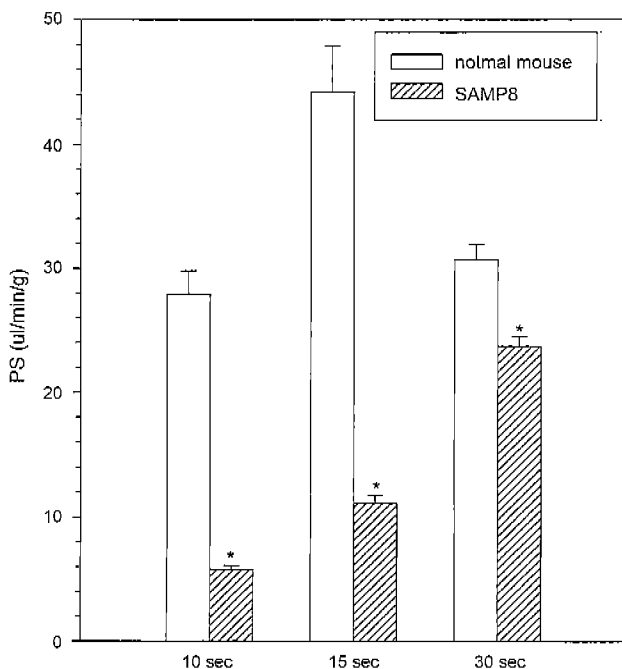


Fig. 2. Comparison of blood-brain barrier permeability-surface area product (PS) of [³H]taurine in SAMP8 and normal mice corrected with plasma volume marker, [¹⁴C]sucrose after common carotid artery perfusion at 2 ml/min for 10, 15 and 30 seconds. Data values are mean±S.E.M. (n=3). *P<0.05 significantly different from respective control.

[³H]taurine의 조직으로의 분포량을 Table III에 나타내었다. 두 그룹에 있어서 [³H]taurine의 조직으로의 분포량은 유의한 차이를 보이지 않았다.

정상생쥐와 SAMP8에 CCAP법으로 [³H]taurine을 10초, 15초, 30초 동안 경동맥을 통해 2 ml/min의 속도로 관류하였을 때 얻은 뇌의 분포용적(V_D brain)을 Table IV에서 비교하였다. 두 그룹에서 모두 관류한 시간이 증가함에 따라 [³H]taurine의 뇌 분포용적도 증가하는 것을 알 수 있었고 정상생쥐와 비교하였을 때 SAMP8에서 뇌 분포용적이 유의하게 감소하였다. 뇌투과 고유상수는 정상생쥐의 경우 10초, 15초, 30초에서 각각 27.9 ± 1.9 , 44.2 ± 3.7 , 30.7 ± 1.2 μl/min/g의 값을 나타내었고 SAMP8에서는 10초, 15초, 30초에서 각각 5.79 ± 0.32 , 11.1 ± 0.6 , 23.7 ± 0.8 μl/min/g을 나타내었다(Fig. 2).

SAMP8에 [³H]taurine과 50 mM unlabeled taurine을 함께 경동맥내로 2 ml/min의 속도로 15초간 관류하였을 때, 뇌의 분포용적은 [³H]taurine 단독으로 주입하였을 때보다 약 60% 감소하는 것을 알 수 있었다(Fig. 3). 노화쥐에 있어서 BBB로의 taurine 수송이 unlabeled taurine에 의해서 특이적으로 저해됨을 알 수 있는 결과이다.

고 찰

본 연구는 정상 마우스(ICR)와 노화축진모델동물인 senescence-accelerated mouse (SAM)에서 taurine의 혈액-뇌 관문 투과성을 비교하여 노화에 의해서 taurine 수송이 어떻게 변화하는지 알아보려고 하였다. 마우스의 경정맥으로 [³H]taurine을 정맥투여한 후 60분간의 혈중 농도변화를 관찰한 결과 정상 생쥐와 SAMP8에 있어서 유의적인 차이를 보이지 않았고 60분에서 [³H]taurine의 뇌 투과량도 두 그룹에서 거의 유사하였다(Fig. 1, Table I, Table II). 또한 정맥 투여 후 60분에서 [³H]taurine의 조직 분포도 두 그룹에서 유의한 차이를 보이지 않았다(Table III). 정맥투여법은 투여 물질이 전신 순환을 거치면서 혈장과 반응하며, 뇌 투과량은 혈장 중 농도 곡선 하 면적(AUC)을 고려하여 계산되어지므로 두 그룹에 있어서 대사나 배설이 유의한 차이를 나타내지 않으므로 뇌 투과량에 있어서도 유의한 차이를 보이지 않은 것으로 사료된다. 그리하여 본 연구에서는 실제 [³H]taurine의 net permeability를 알아보기 위해서 CCAP법을 이용하여 실험하였다. CCAP법은 생쥐의 혈류속도보다 빠른속도로 물질을 infusion하여 물질이 혈액의 영향을 받거나 혈관에 침착되는 것을 방지하면서 뇌로 이행된 물질의 양을 측정하는 방법이다(Takasato 등, 1984). 10초, 15초, 30초간 [³H]taurine을 infusion한 결과 정상 생쥐와 비교하였을 때 SAMP8에서 [³H]taurine의 뇌 투과 고유상수와 뇌 분

Table IV. Comparison of brain volume of distribution (V_D brain) of [3 H]taurine in SAM P8 and normal mouse

| Time (sec) | VD brain (μ l/g) | | | | | |
|------------|-----------------------|---------------------|-----------------|------------------|---------------------|------------------|
| | Normal mouse | | | SAMP8 | | |
| | [3 H]taurine | [14 C]sucrose | corrected V_D | [3 H]taurine | [14 C]sucrose | corrected V_D |
| 10 | 12.0 \pm 0.8 | 7.33 \pm 0.29 | 4.55 \pm 0.77 | 3.28 \pm 0.18* | 1.83 \pm 0.11* | 1.45 \pm 0.20* |
| 15 | 18.5 \pm 1.6 | 7.45 \pm 2.15 | 11.2 \pm 1.2 | 4.78 \pm 0.04* | 2.01 \pm 0.12* | 2.78 \pm 0.16* |
| 30 | 23.4 \pm 2.2 | 8.05 \pm 1.28 | 15.4 \pm 2.4 | 9.62 \pm 0.50* | 3.69 \pm 0.31* | 5.93 \pm 0.57* |

The brain volume of distribution ($V_{D \text{ brain}}$) of [3 H]taurine in SAMP8 and normal mice with plasma volume marker, [14 C]sucrose after common carotid artery perfusion at 2 ml/min for 10, 15 and 30 seconds. The corrected $V_{D \text{ brain}}$ is the brain volume of distribution ($V_{D \text{ brain}}$) of [3 H]taurine corrected with plasma volume marker, [14 C]sucrose. Data values are mean \pm S.E.M. (n=3). *P<0.05 significantly different from respective control.

포용적이 유의성있게 감소하는 것을 알 수 있었다(Fig. 2, Table IV). 그런데 정상생쥐에서는 뇌 투과상수가 15초에서 최대치를 나타내고 30초에 감소하는데 SAMP8에서는 30초까지 계속 증가하는 경향을 나타내어 두 그룹에서 시간에 따른 뇌 투과속도의 차이를 나타내고 있다. 그렇지만 SAMP8에 있어서도 정상 생쥐와 마찬가지로 BBB에서의 taurine의 수송에 있어서는 시간 의존적이고 농도 의존성을 나타내는 수송특성을 그대로 유지하고 있는 것을 알 수 있었다(Fig. 3). 즉, taurine은 노화 상태에서 뇌로의 수송량이 감소되지만 BBB에 존재하는 taurine 수송체에 대한 선택적 투과성은 그대로 유지되고 있음을 알 수 있다.

다른 실험 보고에 의하면 노화 흰쥐(aged rat)의 뇌에

서 taurine의 농도는 성숙 흰쥐(adult rat)에 비해 감소된 것을 나타내었다(Benedetti 등, 1991; Dawson 등, 1990). 이렇게 노화에 의해 taurine의 뇌내 농도가 감소하는 원인으로 여러 가지를 생각해 볼 수 있다. 먼저 taurine은 주로 간에서 cysteine으로부터 생합성 되는데 이때 cysteine sulfinic acid decarboxylase (CSD)가 관여하고 노화가 진행될수록 CSD의 활성이 감소한다고 한다(Huxtable 등, 1989). 노화에 의해서 taurine의 신장으로의 배설이나 대사의 변화가 나타나지 않는다는 보고가 있고(Dawson 등, 1996) 이는 본 연구에서도 동일한 결과를 얻었다(Fig. 1, Table I, Table III). 본 실험 결과는 SAMP8에서의 taurine의 BBB 투과 상수가 감소하는 것을 알 수 있었다. 종합해보면 노화에 의해서 taurine의 생합성이 감소할 뿐 아니라 BBB 투과도 감소하여 SAMP8에서도 taurine의 뇌내 농도가 감소될 것으로 예측되고, 한편 정상동물에 비해서 투여 후 60분에서 뇌의 투과량의 차이가 나타나지 않는 것은 BBB에서 taurine의 배출속도 또는 초기투과상수와 평형상태에서 뇌 투과도의 차이 등을 생각할 수 있다. 그러므로 이에 관한 좀 더 상세한 연구가 수행되어야 노화에 의한 taurine의 뇌 투과에 대한 영향을 정확히 파악할 수 있을 것으로 생각 된다.

감사의 말씀

본 연구는 2002년도 보건 장학회 장학금과 동아제약(주)의 타우린 연구회 연구비 지원에 의해 수행되었으며 이에 감사드립니다.

참고문헌

- Alom J. Mahy J.N. and Tolosa E. (1991). Cerebrospinal fluid taurine in Alzheimer's disease. *Ann. Neurol.*, 30, 735.
Benedetti M.S., Russo A., Marrari P., Dostert P. (1991). Effects of ageing on the content in sulfur-containing amino acids in rat brain. *J. Neural. Transm. Gen. Sect.*, 86, 191-203.

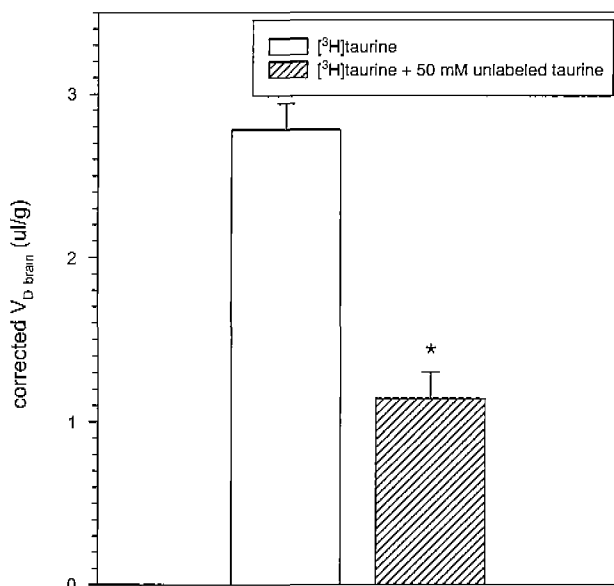


Fig. 3. Inhibition of brain uptake of [3 H]taurine corrected with plasma volume marker, [14 C]sucrose after common carotid artery perfusion with 50 mM unlabeled taurine at a rate of 2 ml/min for 15 second in SAMP8. Data values are mean \pm S.E.M. (n=3). *P<0.05 significantly different from respective control.

- Chung S.J., Ramanathan V., Giacomini K.M., Brett C.M. (1994). Characterization of a sodium-dependent taurine transporter in rabbit choroid plexus. *Biochim. Biophys. Acta*, 1193, 10-16.
- Dawson R. Jr., Wallace D.R. (1990). Taurine content in tissues from aged Fischer 344 rats. *Age*, 15, 73-81.
- Dawson R. Jr., Eppler B., Patterson T.A., Shih D. and Liu S. (1996). The effects of taurine in a rodent model of ageing. *Adv. Exp. Med. Biol.*, 403, 37-50.
- Gul N.S. and Arshag D.M. (1997). Age-related changes in the blood-brain barrier. *Exp. Gerontol.*, 32, 501-519.
- Huxtable R.J. (1989). Taurine in the central nervous system and the mammalian action of taurine. *Prog. Neurobiol.*, 32, 471-533.
- Huxtable R.J. (1992). Physiological actions of taurine. *Physiol. Rev.*, 72, 101-163.
- Kang Y.S., Ohtsuki S., Takanaga H., Tomi M., Hosoya K.I. and Terasaki T. (2002). Regulation of taurine transport at the blood-brain barrier by TNF- α , taurine and hypertonicity. *J. Neurochem.* in press.
- Kuriyama K., Ida S., Nishimura C. and Ohkuma S. (1983). Distribution and function of taurine in nervous tissues: an introductory review. *Prog. Clin. Biol. Res.*, 125, 127-140.
- Muramatsu M., Kakita K., Nakagawa K. and Kuriyama K. (1978). A modulating role of taurine on release of acetylcholine and norepinephrine from neuronal tissues. *Jpn. J. Pharmacol.*, 28, 259-268.
- Pardridge W.M., Kang Y.S., Yang J. and Buciak J.L. (1995). Enhanced cellular uptake and *in vivo* biodistribution of a monoclonal antibody following cationization. *J. Pharm. Sci.*, 84, 943-948.
- Saransaari P. and Oja S.S. (1997). Enhanced taurine release in cell-damaging conditions in the developing and ageing mouse hippocampus. *Neuroscience*, 79, 847-854.
- Solis J.M., Herranz A.S., Herrenas O., Lerma J. and Martin del Rio R. (1998). Does taurine acts as osmoregulatory substance in the rat brain? *Neurosci. Lett.*, 91, 53-58.
- Takasato Y., Rapoport S.I. and Smith Q.T. (1984). An *in situ* brain perfusion technique to study cerebrovascular transport in the rat. *Am. J. Physiol.*, 247, H484.
- Takeda T., Hosokawa M., and Higuchi K. (1997). Senescence-accelerated mouse (SAM): a novel murine model of senescence. *Exp. Gerontol.*, 32, 105-109.
- Takeda T. (1999). Senescence-accelerated mouse (SAM): a biogerontological resource in aging research. *Neurobiol. Aging*, 20, 105-110.
- Tamai I., Senmaru M., Terasaki T. and Tsuji A. (1995). Na⁺- and Cl⁻ dependent transport of taurine at the blood-brain barrier. *Biochem. Pharmacol.*, 50, 1783-1793.
- Tappaz M., Almarghini K., Legay F. and Remy A. (1992). Taurine biosynthesis enzyme cysteine sulfinate decarboxylase CSD from brain: the long and tricky trail to identification. *Neurochem. Res.*, 17, 849-859.
- Tappaz M., Almarghini K. and Do K. (1994). Cysteine sulfinate decarboxylase in brain: identification, characterization and immunocytochemical localization in astrocytes. *Adv. Exp. Med. Biol.*, 359, 257-268.
- Wright C.E., Tallan H.H., Lin Y.Y., and Gaull G.E. (1986). Taurine; Biological update. *Annu. Rev. Biochem.*, 55, 427-453.
- Wu J.Y. (1984). GABA and taurine enzymes in mammalian brain. *Curr. Top Cell Regul.*, 24, 119-128.
- 강영숙, 김유정 (2000). 생쥐에 있어서 약물의 혈액-뇌 관문 투과성 평가를 위한 간편한 *in vivo* 방법. *약제학회지*. 30, 99-105.
- 강영숙, 이나영 (2002). 조건적 불사화 흰쥐 뇌 모세혈관 내 피세포주에서 taurine의 수송특성. *응용약물학회지*. 10, 99-103.