

OLETF 당뇨병 뇌의 형태 및 세포학적 변화: 자기공명영상과 육안적 조직검사와의 비교 및 전자현미경을 이용한 뇌 혈뇌장벽의 고찰

계명대학교 의과대학 진단방사선과학교실, 병리학교실*, 내과학교실[†]

권재수 · 손철호 · 우성구 · 서수지 · 김상표* · 이인규[†]

Morphologic and Cytologic Changes of Brain in OLETF Diabetic Rat: Comparision of MRI Finding with Gross Specimen and Evaluation of Cerebral Blood-Brain Barrier by EM

Jae Soo Kwon, M.D., Chul Ho Sohn, M.D., Seong Ku Woo, M.D.,
Soo Jhi Suh, M.D., Sang Pyo Kim, M.D.* , In kyu Lee, M.D.[†]

Department of Diagnostic Radiology, Pathology, and Internal Medicine[†]
Keimyung University School of Medicine, Daegu, Korea*

Abstract : Diabetes mellitus (DM) chronically afflicts the central nervous system (CNS) in several ways, and increases stroke risk and damage, and the prevalence of seizure disorders. Physiologically, DM changes ion transport system, blood flow and metabolism of the brain, and may produce a chronic encephalopathy. Consequently, cerebrovascular accidents, such as lacunar infarction and hemorrhage, commonly occur in diabetic patients. Using magnetic resonance imaging and light microscopy, we studied gross cerebral lesions in five Otsuka Long Evans Tokushima Fatty (OLETF) rats and two control Long-Evans Tokushima Otsuka (LETO) rats and evaluated the blood-brain barrier in OLETF and LETO rats using electron microscopy. Both OLETF and LETO rats did not reveal any gross abnormalities in both MRI and light microscopic images. Only OLETF rats had blood-brain barrier abnormality, including thickening of basement membrane and increased micro-organelles of cytoplasm of endothelial cells under a transmission electron microscope. The finding of basement membrane thickening of endothelial cells seems to be common in both OLETF and streptozotocin induced diabetic rat. The finding of increased micro-organelles of cytoplasm of endothelial cells is the unique pathologic finding that has not previously been reported. The results in the present study suggest that the endothelial cell of blood-brain barrier is a target of diabetic microangiopathy.

Key Words : Blood-brain barrier, Diabetes mellitus, Experimental study, Magnetic resonance image

서 론

당뇨병이 중추신경계에 미치는 영향에 대한 연구는 1980년대 후반 이후에 주로 시작되었고, 주로 말초신경계 병변에 대한 연구들이었다. 만성 당뇨병은 여러가지 방법으로 중추신경계에 영향을 주며 뇌졸중의 위험도와 손상을 증가시키고, 또한 경련의 유발정도도 증가시킨다. 그리고 당뇨병은 뇌혈류, 뇌대사과정과 물질이동에 변화를 일으켜서 만성 뇌병증(encephalopathy)을 초래할 수 있다[1]. 또한 당뇨를 가진 환자에서 열공경색증과 출혈을 포함한 뇌혈관사고가 흔하게 발생하며[2], 출혈과 뇌경색을 초래하는 경우를 제외하고는 중추신경계에 미치는 영향은 대개는 미약한 것으로 알려져 있다. 그러나 뇌모세혈관의 감소, 내피세포 기저막 두께의 증가, 동정맥 단락(arteriovenous shunting) 등은 신경조직에 필수적인 영양분 운반에 장애를 일으키고 뇌관류압이 낮거나, 환기가 잘 되지 않는 동안에 저산소증에 의한 뇌손상을 조장할 수 있는 것으로 알려져 있다. 당뇨병에서 중추신경계의 기능이상을 일으키는 중요한 원인 중 하나로 생각되는 것이 혈뇌장벽(blood-brain barrier)의 변성이다. 당뇨에 의한 뇌 미세혈관의 구조적 변화는 미세혈관에 칼슘이 축적되고 피질 모세혈관의 농도가 감소되며 모세혈관의 기저막 두께가 증가한다는 보고가 streptozotocin으로 유발된 당뇨 동물에서 보고되고 있다[3-5]. 그러나 Affloter 등[6]의 연구에 의하면 streptozotocin으로 유발된 당뇨쥐에서 중추신경계 혈관의 변화와 세포의 변화사이에는 연관성이 매우 낮아서, 미세혈관성 병변이 당뇨성 뇌병증(diabetic encephalopathy)유발에는 상대적으로 미약한 역할을 하는 것으로 결론을 내리고 있다. 이러한 뇌의 병변을 평가하는 영상기법으로 최근에는 자기공명영상이 가장 많이 이용되고 있고, 외상 및 급

성출혈 등의 경우를 제외한 대부분의 신경학적 질환에 있어 자기공명영상이 가장 중요한 영상기법으로 자리잡고 있다. 특히 급성 뇌경색 및 뇌회백질 병변의 평가에 있어 매우 우수하다. 많은 당뇨에 관한 동물실험 보고가 있지만, 병리학적인 변화를 자기공명영상을 통하여 규명한 시도는 찾아보기 힘들었다. 이에 본 연구는 선천적으로 당뇨를 가진 Otsuka Long Evans Tokushima Fatty (OLETF) 쥐를 대상으로 뇌에서 육안적으로 관찰될 수 있는 열공색전증 및 허혈성 병변이 발생하는지를 병리학적인검사와 자기공명영상을 이용하여 관찰하고, OLETF 당뇨쥐에서도 혈뇌장벽에 미세구조적으로 변화가 발생하는지를 전자현미경으로 관찰해 보고자 하였다.

재료 및 방법

1. 실험쥐의 준비

선천적으로 non-insulin dependent DM (NIDDM)을 가지고 있는 52-53주령의 OLETF 당뇨쥐 5마리를 실험에 사용하였고, 같은 연령의 Long-Evans Tokushima Otsuka (LETO) 쥐 2마리를 대조군으로 하였다. 이번 실험에 사용된 OLETF 당뇨쥐에서 당뇨병으로 인한 합병증의 존재 유무는 확인하지 않았고, 사료 이외에는 어떠한 약과 물질도 투여하지 않았다. 그 이유는 OLETF 당뇨쥐는 선천적으로 18주 이상이 되면 고혈당증을 보이고, 약간의 비만을 초래하며, 췌장 섬세포(islet cell)에 증식성 결절을 가져 40주가 넘으면 단백뇨 등의 신장 합병증을 가지게 된다. 결론적으로 인슐린저하증을 유발하고 사람에게 있어 NIDDM과 유사한 당뇨병의 형태를 가지는 것으로 잘 알려져 있다[7].

2. 자기공명영상의 획득

MRI를 이용하여 뇌영상을 얻기 위해 sodium pentobarbital(50 mg/kg)를 쥐의 복강내 주입하여 마취하였다. 사용한 MRI기기는 3.0 Tesla Signa VH/i(GE medical system, MW, USA) 코일은 국내에서 개발된 송수신용 동물용 코일(동보시스템, 수원, 한국)을 이용하였다. 사용한 MRI 기법은 T2-강조영상과, 액체감약반전회복(fluid attenuated inversion recovery: FLAIR)을 이용하였고, 먼저 시상면으로 영상을 얻고 시상면에 수직인 방향으로 뇌의 횡단면 영상을 얻었다. 각각의 영상기법에서 사용된 영상 조절인자는 다음과 같다:

1) T2-강조영상 급성스핀에코(fast spin echo): TR 4500 msec, TE 107.2 msec, slice thickness 5 mm, matrix 512 x 256, FOV 10 x 10 cm, NEX 2;

2) FLAIR: TR 2000 msec, TI 860 msec, TE 14.2 msec, slice thickness 5 mm, FOV 10 x 10, matrix 320 x 256, NEX 1. 당뇨쥐와 정상 쥐에서 얻어진 각각의 영상에서 피질과 백질의 신호강도 및 형태를 비교하였다. FLAIR영상과 T2-강조영상만을 사용한 이유는 두 영상기법이 병변의 발견에 가장 높은 예민도를 가지고 있기 때문이며, 확산강조영상을 이용하지 않은 이유는 국내에서 개발된 동물용 송수신코일에서 영상의 변형이 심하며 판독이 가능한 영상을 얻지 못하였기 때문이다.

3. 광학현미경 관찰

뇌영상을 얻은 후 다시 치사량의 마취제를 주입하여 희생시킨 후 뇌를 적출하여 formalin용액에 담가 고정하였다. 채취한 뇌조직을 2 mm 간격으로 연속절편을 만들어 10% 중성포르말린에 고정하고, 계열에타놀로 탈수한 후 파라핀 침투와 포매 과정을 거친 후 5 μ m의 박절편을 만들어 hematoxylin and eosin(H&E)과 luxol fast blue 염색을 하여 광학현미경으로 관찰하였다.

4. 투과전자현미경 관찰

투과전자현미경용으로 제공된 뇌조직을 1 mm³의 크기로 세절하여 2.5% glutaraldehyde 용액(0.1 M 인산염완충액, pH 7.4)으로 1-4°C에서 2 시간동안 전고정을 한 다음 0.1 M 인산염완충액으로 세척한 후 1% OsO₄용액에 2시간 후고정을 하고 같은 완충액으로 세척한 후 계열에타놀로 탈수하였다. Propylene oxide로 치환한 후, epon 혼합물로 포매하여 37°C에서 12시간, 45°C에서 12시간, 60°C에서 48시간 동안 방치하여 열중합을 시켰다. 포매된 조직을 1 μ m 두께로 박절한 후 toluidine blue염색을 하여 전자현미경상에서 관찰할 부위를 선택한 다음, 나머지 epon 포매 부위를 깎아서 제거하고 MT 5000형 초박절기(Sorvall, USA)를 사용하여 40-60 nm의 회백색을 나타내는 초박절편을 만들었다. 이를 구리 grid에 부착하여 uranyl acetate와 lead citrate로 이중전자염색을 한 후 H-7100형 투과전자현미경(Hitachi, Japan)으로 관찰하였다.

성 적

1. 자기공명영상조건

T2-강조영상에서는 두 그룹 모두 특이한 소견이 발견되지 않았다(Fig. 1). FLAIR영상에서 정상쥐에서는 특이한 소견이 발견되지 않았지만 OLETF 당뇨쥐에서는 5마리 중 2마리에서 백질의 저신호강도가 일부분에서 소실되는 소견이 보였다(Fig. 2). 이 부분은 광학현미경 관찰결과와 비교해 보면, 뇌백질 부위에 병리적으로 특이한 이상소견이 발견되지 않아 자기공명영상과는 일치를 보이지 않았고, 이러한 결과를 보인 원인으로는 사용한 송수신용 동물용 코일이 신호대 잡음비(signal to noise ratio)가 낮은 이유로 생각된다.

2. 광학현미경 소견

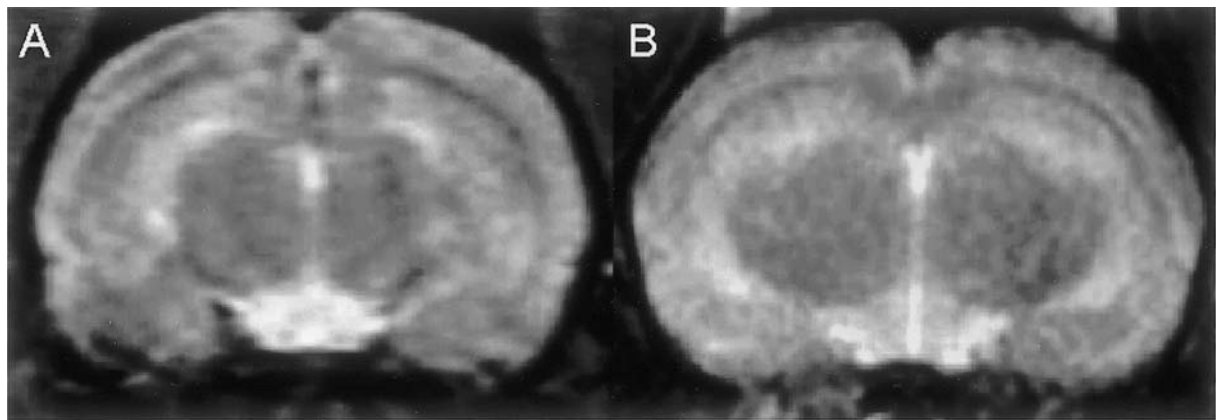


Fig. 1. T2-weighted images show no evidence of the definite abnormal signal intensity on both normal control (A) and diabetic rat (B). Gray-white matter differentiation is well visualized.

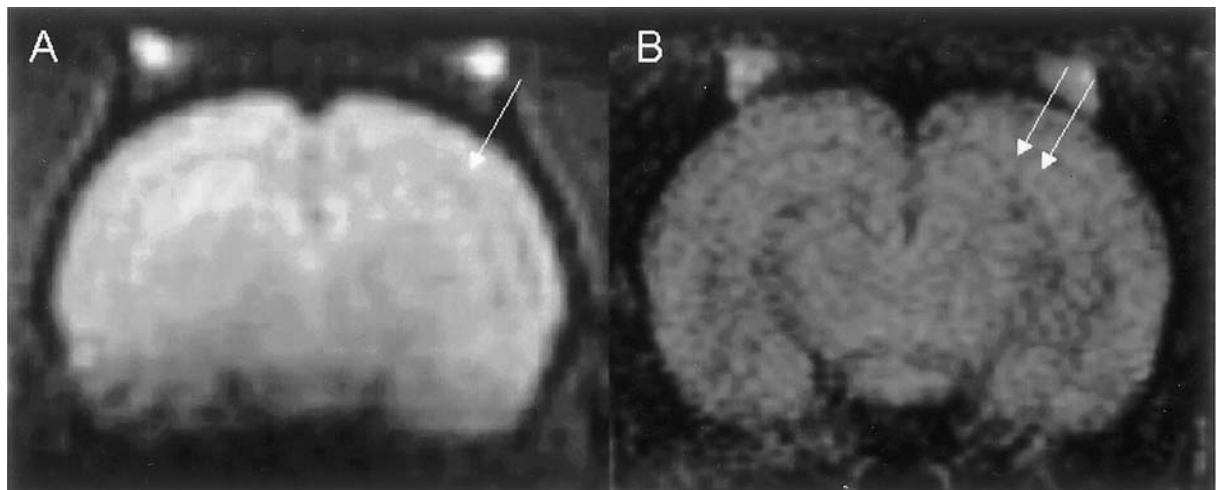


Fig. 2. Fluid attenuated inversion recovery images show bilateral symmetrical curvilinear low signal intensities of white matter (arrow) in normal control rat (A), but reveal interrupted low signal white matter (double arrows) in diabetic rat (B).

두 마리 대조군의 측두엽 백질(white matter)에는 축삭섬유(axon fiber)들과 이들의 주변부에 희소돌기아교세포(oligodendrocyte)들이 관찰되었고 산재된 별아교세포(astrocyte)들도 관찰되었다. 또한 혈관분포 및 혈관벽의 형태학적인 변화를 관찰할 수 없었다(Fig. 3A&B). 수초(myelin)에 대한 luxol fast blue 염색에서 백질에 잘 보존된 수초의 분포를 볼 수 있었다(Fig. 3C). 실험군인 5마리 OLETF 당뇨병 쥐의 측두엽 백질에는 신경교증(gliosis) 및 탈수초의 소견은 관찰할 수 없었고, 대조군과 비교해 볼 때 혈관증식, 혈관벽 비후

및 미세혈전들 역시 관찰할 수 없었다(Fig. 4A-C).

3. 투과전자현미경 소견

대조군 측두엽 백질의 혈관들은 내면에 핵과 세포질을 가진 내피세포로 피복되어 있었고 혈관 주위에 혈뇌장벽을 형성하는 기저막(basement membrane)과 기저막에 바로 인접한 별아교세포의 세포질 미세돌기들을 볼 수 있었다(Fig. 3D). 대조군의 기저막은 균일하였으며 부위별 두께의

변화가 없이 잘 유지되어 있었다 (Fig. 3E). OLETF 당뇨쥐의 측두엽 백질의 혈관에는 가장 현저한 변화는 기저막이 불규칙하였으며 부위에 따라 두께가 증가되어 있었다 (Fig. 4D). 또한 내피 세포의 세포질내의 미세소기관들이 대조군과 비교해 볼 때 증식되어 있었다 (Fig. 4E).

고 찰

뇌경색은 미국내에서 가장 생명에 위협을 주는 신경 질환이며 3번째 많은 사망 원인으로 잘 알려져

있고, 국내에서도 매우 높은 유병율과 합병증을 남기고 있다. 뇌경색을 유발하는 위험인자로는 크게 죽종 (atheroma)을 생성하는 소인을 가지거나, 외부 유해물질이나 환경이 될 수 있다. 죽종을 일으키는 개체 내 소인으로는 고혈압, 높은 지혈증, 당뇨, 심장질환 (관상동맥질환, 심방세동) 등이 있고, 외부 요인으로는 담배, 경구피임제, 술 등이 있다. 뇌경색 이외에 당뇨와 관련된 신경학적이상으로 인지기능의 장애가 많이 보고되고 있고, 이러한 신경학적 변화는 전기생리학적으로 중추신경계의 신경전도속도와 정보처리시간의 지연에 의한 것으로 알려져 있고 [8,9], 이외에 학습과 기억력장에도 당

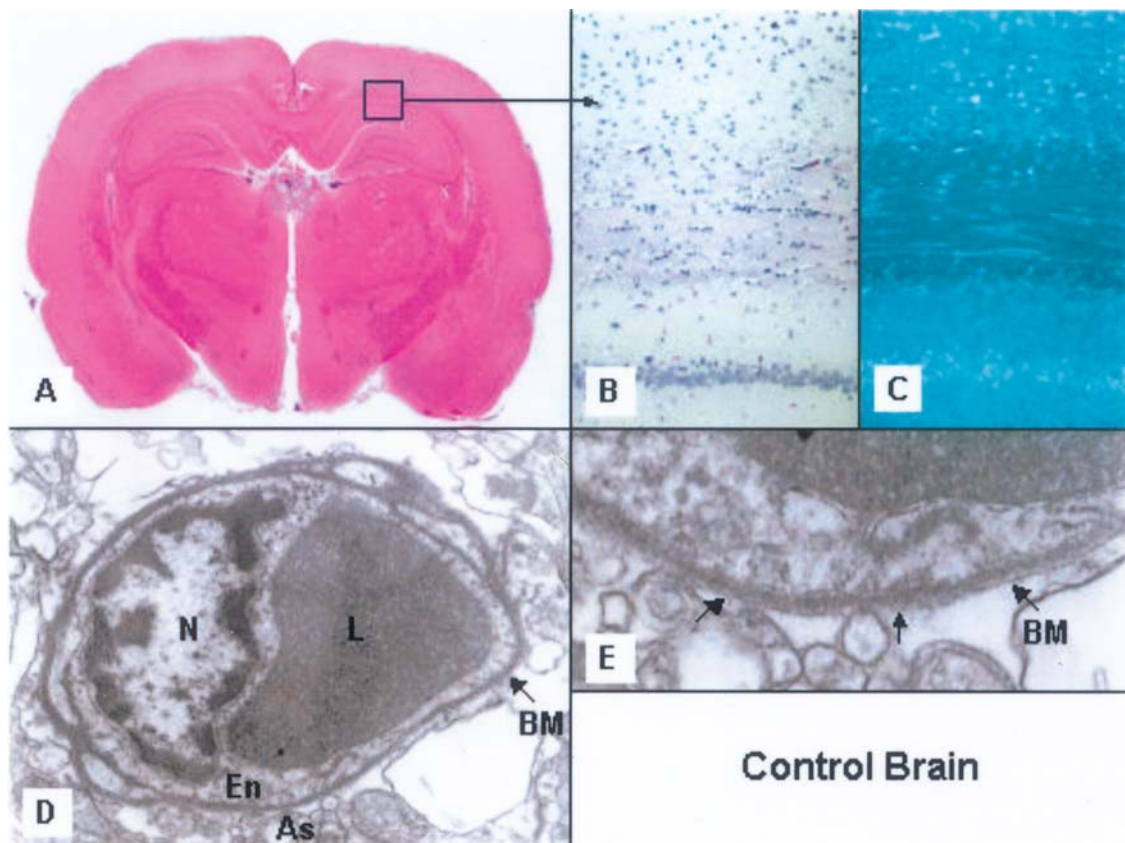


Fig. 3. Whole mount section of rat brain of control group (A). The white matter of temporal lobe shows numerous axon fibers with oligodendrocytes and scattered astrocytes (B). Myelin staining reveals well-preserved myelination in the white matter (C). The capillary consists of a cytoplasm (En) and nucleus (N) of endothelial cells surrounding the capillary lumen (L). Around the capillary, astrocytes (As) are also present (D). The basement membrane (BM) is found between the endothelial cells and the astrocytes (E). (A, H&E stain, x 10; B, H&E stain, original magnification x 200; C, Luxol fast blue, original magnification x 200; D, TEM, original magnification x 12,000; E, TEM, original magnification x 35,000). TEM : transmission electromicroscope.

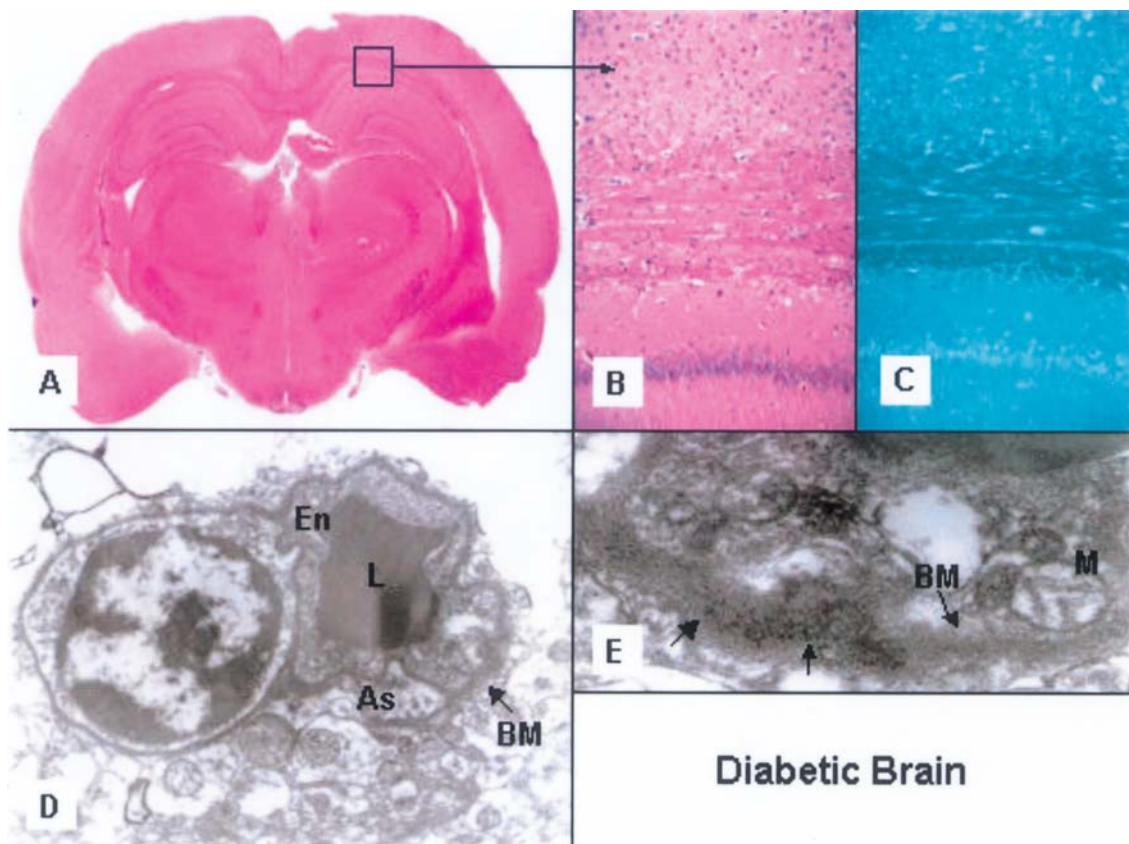


Fig. 4. Whole mount section of rat brain of diabetic group (A). The white matter of temporal lobe shows no evidence of astrogliosis or demyelination comparing to the control group (B, C). The capillary consists of a cytoplasm (En) and nucleus (N) of endothelial cells surrounding the capillary lumen (L). Around capillary, astrocytes (As) are also present (D). The thickness of basement membrane (BM) and micro-organelles of cytoplasm of endothelial cells are markedly increased, comparing to the control group (E). (A, H&E stain, x 10; B, H&E stain, original magnification x 200; C, Luxol fast blue, original magnification x 200; D, TEM, original magnification X 12,000; E, TEM, original magnification x 35,000). TEM : transmission electromicroscope.

노병 동물모델에서 보고되고 있다[10].

당뇨는 관상동맥, 뇌동맥, 말초동맥에서의 죽상 동맥 경화증에 대한 감수성을 증가시키고, Burchfiel 등[11]에 의하면 당에 대한 과반응 (degree of glucose intolerance)이 증가하면 할수록 혈색전에 의한 뇌졸중의 위험도가 증가하는 것으로 보고하였다. Kannel과 McGee[12]의 보고에서는 당뇨병은 관상동맥과 뇌동맥보다는 말초 동맥에 많은 변화를 일으키며 정상인에 비해 4배 이상 하지에 간헐적 파행을 일으킨다고 하였다. 당뇨병에 의한 뇌동맥의 병태생리학적 변화는 만성 고혈압이 뇌동맥에 미치는 영향과 같은 기전으로

동맥기능에 장애를 일으킨다. 만성고혈압이나 당뇨병이 있는 경우에 동맥의 내피- 의존성 이완에 장애를 일으키는데 내피- 의존성 촉진제, 즉 acetylcholine, adenosine diphosphate 같은 물질에 반응하는 뇌동맥의 확장이 일어나지 않게 된다. 이러한 뇌동맥 기능의 변화는 protein kinase C의 활성화와 prostaglandin H₂/thromboxane A₂ 수용체를 활성화시키는 endothelium-derived contracting factor의 생성에 의한 것으로 되어 있다[13]. 이것은 결국 뇌동맥의 혈관확장에 장애를 일으키고 뇌허혈과 뇌경색의 발생을 조장하게 된다. 최근에는 고혈당 자체가 protein

kinase C의 활성화에 의해 내피-의존성 동맥 확장에 장애를 일으킬 수 있다는 보고도 있다[14]. 뇌졸중에서도 고혈당증 환자에서 정상 혈중농도를 가진 환자보다 더욱 심한 신경학적 손상을 남기고 뇌부종도 심하게 나타난다[15]. 이러한 이유는 첫째로 당뇨병을 가진 환자에서 심한 즉상동맥경화증을 일으키고 그래서 더 심한 뇌졸중을 일으킨다. 더욱 심한 뇌졸중은 더욱 심한 스트레스성 고혈당(stress hyperglycemia)을 조장한다. 또 다른 이유는 고혈당증은 발견되지 않은 NIDDM 환자를 표현하기 때문이며, 이러한 당뇨환자는 더욱 심한 뇌혈관질환을 가지고 있기 때문이다. 마지막으로 가능한 설명은 당자체가 직,간접으로 허혈증에 빠져있는 뇌에 손상을 조장한다는 것이며, 이것으로 뇌졸중 후 신경학적 손상의 정도를 혈당의 농도로 예측할 수 있다. 뇌졸중에서 고혈당증이 있으면 뇌 손상이 증가하는 기전은 세포의 산성화이다. 산소가 부족한 상황에서 당의 혐기성대사로 인해 젖산이 형성되고 이것은 세포내외에 산성화를 일으킨다. 이러한 산성화는 뇌조직(신경세포, 교세포, 혈관 성분)에서 광범위한 괴사를 야기한다는 한가지 가설이 있다[16]. 뇌허혈이 진행되는 동안 뇌에 손상을 일으키는 또 다른 기전은 산성 아미노산에 의한 흥분독성이며 특징적인 조직병리학적소견은 특징적인 부위의 선택적인 신경괴사이다. 이것은 glutamate의한 수용체인 NMDA 수용체를 통한 glutamate 독성으로 설명되어지고 있다. 뇌에 에너지가 부족한 상황에서 시냅스전신경세포에서 나온 glutamate에 의해 시냅스후신경세포가 과흥분되어지고 세포막에 탈분극화가 일어남에 따라 이온의 이동이 빠르고, 특히 세포내에 칼슘이 증가한다[16].

저혈당증은 뇌대사를 감소시키고, 뇌산소소비를 급격히 감소시키고 당의 대사도 감소하게 된다. 저혈당증은 뇌에 영구적인 뇌손상과 사망을 야기할 수 있고, 특히 뇌피질, 미상핵, 해마 등에 많은 변화를 초래한다. 장기간 생존자의 경우 피질과 해마의 위축과 뇌실의 확장 등이 발생하고, laminar 괴사는 뇌피질 3, 5번째 층에 주로 발생한다. 저혈당증에서의 주요 조직학적 변화는 첫째로 세포의

위축, 핵과 세포질의 응축, 세포질막의 scalloping이며, 두번째는 신경세포의 팽창이다 [1].

위에서 언급된 당뇨의 여러가지 형태의 영향 중 본 연구에서 알아 보고자 한 것 중 한가지는 고혈압과 함께 열공경색증의 발생을 조장하고 기여하는 것으로 알려져 있는 당뇨에 영향에 대한 것으로 선천적으로 만성당뇨를 지닌 OLETF 쥐에서 이러한 작은 경색 및 허혈증의 발생 유무를 최근에 급격히 발전하고 있는 MRI를 이용하여 알아 보고자 하는 것이었다. MRI는 뇌경색의 진단에 있어 기본적인 검사 항목으로 이용되고 있고, 특히 급성 뇌경색의 조기 진단을 위해서는 확산강조영상이 필수적인 검사방법으로 이용되고 있다. 또한 전산화 단층촬영에서 감별할 수 없는 뇌 세포동맥에 발생하는 열공경색증, Bingswanger병과 만성고혈압에서 발생하는 광범위한 뇌실 주위 백질의 고신호강도 병변, Vircho-Robin 공간 등의 발견에 매우 유용하다. 그러나 본 연구에서는 열공경색증이나 다른 허혈성 병변을 동물모델에서는 발견할 수 없었고, 이러한 이유를 알기 위해서는 많은 다른 복합 자극 실험이 필요할 것으로 생각된다.

뇌 미세혈관의 생리학적인 기능은 환경독소물질이나 반응항체로부터 뇌를 보호하고 뇌기능에 필요한 신경전달물질을 전달할 수 있게 하는 혈뇌장벽을 이루는 것이다. 혈뇌장벽은 구조적으로 3개의 주요 구성 요소, 즉 모세혈관의 내피세포와 그들의 기저막, 그리고 교세포의 족양돌기(foot process)가 같은 기저막을 형성하여 구성된다. 그리고 이들 중 주 역할을 하는 것은 내피세포로 알려져 있다[17]. 뇌의 모세혈관은 매우 발달된 폐쇄소대(tight junction)를 가지고 있고, 소량의 세포막 소포(plasmalemmal vesicles)를 가지고 있다[18]. 이러한 구조적인 장벽 이외에 혈뇌장벽은 다양한 기전으로 인체내에 회전하고 있는 여러가지 물질에 대한 통과를 제한하고 있다. 서론에서 언급된 바와 같이 당뇨에 의한 혈뇌장벽 변화에 대한 연구는 streptozotocin에 의해 유발된 당뇨쥐로 연구가 이루어 졌고[3-6], 저지들의 문헌고찰에 의하면 OLETF 쥐를 이용한 연구는 찾아 볼 수가 없었다. 본 연구에서는 OLETF 당뇨쥐에서도 기존

의 보고와 같은 혈뇌장벽의 변화가 일어나는지를 관찰하였고, 기저막이 불규칙적으로 두꺼워지는 동일한 소견을 보였다. 그리고 기존의 보고에서는 언급이 되지 않았던 소견으로 대조군과 비교해 볼 때 세포질내의 미세소기관들이 비교적 증식되어 나타났다. 그러나 이러한 미세소기관의 증식이 무엇을 의미하는지는 정확히 알 수 없고, 더 많은 실험군에서 연구가 필요할 것으로 보인다.

본 연구의 제한점은 대조군의 수, 특히 정상대조군 수가 너무 적다는 것이 큰 문제점으로 지적된다. 그리고 만성당뇨만을 가지고 있는 집단만을 대상으로 하였고 실지 높은 고혈당증이 지속되도록 당을 주입하는 실험적 자극이 가해지지 않아 고혈당이 미치는 영향을 정확히 알 수 없다는 단점이 있다. 그리고 사용한 MRI 기기는 3.0 Tesla로 임상에서는 비교적 매우 높은 고자장기기이지만 미세한 구조의 변화를 보여주기에는 한계가 있다는 것을 간접적으로 시사해 주고 있고, 더욱 높은 신호대 잡음비를 가지는 동물용 코일 및 동물용 고자장 MRI장치가 필요할 것으로 생각된다.

본 연구의 의의로는 OLETF 당뇨쥐는 뇌에 미치는 여러 가지 당뇨병의 효과 및 그 영향으로 인해 뇌에서 발생하는 여러가지 미세구조적인 변화를 연구할 수 있는 좋은 동물모델이 될 수 있다는 기초자료를 제공할 수 있었고, 혈뇌장벽의 변화와 기존에 보고된 바가 없는 세포질내 미세기관의 변화를 관찰할 수 있었다. 본 연구를 통해 OLETF 당뇨쥐를 당뇨병 동물모델로 이용한 뇌 병변의 연구가 충분한 의의가 있음을 보여 주었고, 중추신경계에서 당뇨성 미세혈관성 병변의 주된 표적이 모세혈관의 혈뇌장벽임을 시사해 주고 있다. 본 연구의 결과를 토대로 다양한 고혈당증을 유발할 수 있는 새로운 자극실험을 통해 이들 미세구조 변화의 정도를 비교분석하고, 어떠한 자극에서 MRI에서 확인 할 수 있는 정도의 열공정색증 및 뇌출혈 등이 발생하는지 알아내고 이러한 결과를 통해 뇌 병변들의 발생을 막을 수 있는 약물 및 기전의 발견이 본 실험의 궁극적인 목표가 될 것이다.

요 약

선천적인 만성당뇨병을 가진 OLETF 쥐와 당뇨가 없는 LETO 쥐를 대조군으로 만성 당뇨병에서 발생하는 뇌질환에 대해 자기공명영상과 광학현미경과 전자현미경을 이용한 병리조직학적검사를 시행하였다. 만성적인 경미한 고혈당증을 가진 당뇨쥐에서는 자기공명영상과 육안적 병리조직검사에서 이상 소견이 발견되지 않았고, 전자현미경 소견에서는 기존의 streptozotocin으로 유도된 당뇨쥐에서 발견된 혈뇌장벽의 변화와 동일한 변화가 관찰되었다. 그리고 기존에 보고된 바가 없는 뇌 내피세포의 세포질내 미세기관이 증식되는 소견이 새로이 발견되었다. 그러나 본 연구는 대조군과 실험군이 작은 근본적인 문제점이 있고, 새로 발견된 전자현미경적 소견의 신빙성을 높이기 위한 다음 단계의 실험이 필요하다. 하지만 본 연구를 통해 OLETF 당뇨쥐를 당뇨성 동물 모델로 이용한 뇌 병변의 연구가 충분한 의의가 있음을 보여주었고, 중추신경계에서 당뇨성 미세혈관성 병변의 주된 표적이 모세혈관의 혈뇌장벽임을 시사해 주고 있다.

참 고 문 헌

1. Mccall AL. Perspectives in diabetes. The impact of diabetes on the CNS. *Diabetes* 1992;**41**:557-70.
2. Alex M, Baron EK, Goldenberg S, Blumentahl HT. An autopsy study of cerebrovascular accident in diabetes mellitus. *Circulation* 1962;**25**:663-73.
3. Jakobsen, J, Sidenius P, Gundersen HJG, Osterby R. Quantitative changes of cerebral neocortical structure in insulin- treated long-term streptozocin-diabetic rats. *Diabetes* 1987;**36**:597-601.
4. Mayhan WG. Cerebral circulation during diabetes mellitus. *Pharmacol Ther* 1993;**57**:377-91.
5. McCuskey PA, McCuskey RS. In vivo and electron microscopic study of the development of cerebral diabetic microangiopathy. *Microcirc Endo Lymph*

- 1984;**1**:221-44.
6. Affolter V, Boujon P, Bestetti G, Rossi GL. Hypothalamic and cortical neurons of normotensive and spontaneously hypertensive rats are differently affected by streptozotocin diabetes. *Acta Neuropathol* 1986;**70**:135-41.
7. Kawano K, Hirashima T, Mori S, Saitoh Y, Kurosumi M, Natori T. Spontaneous long-term hyperglycemic rat with diabetic complications Otsuka Long-Evans Tokushima Fatty (OLETF) strain. *Diabetes* 1992;**41**:1422-8.
8. Cracco JB, Castors S, Mark E. Conduction velocity in peripheral nerve and spinal afferent pathways in juvenile diabetics. *Neurology* 1980;**30**:370-1.
9. Khardori R, Soler NG, Good DC, Devles-Howard AB, Broughton D, Walbert J. Brainstem auditory and visual evoked potentials in type I insulin-dependent diabetic patients. *Diabetologia* 1986;**29**:362-5.
10. Flood JF, Mooradian AD, Morley JE. Characteristics of learning and memory in streptozocin-induced diabetic mice. *Diabetes* 1990;**39**:1391-8.
11. Burchfiel CM, Curb JD, Rodriguez BL, Abbott RD, Chiu D, Yano K. Glucose intolerance and 22-year stroke incidence. The Honolulu Heart Program. *Stroke* 1994;**25**: 951-7.
12. Kannel BB, McGee DL. Diabetes and cardiovascular disease, the Framingham study. *JAMA* 1979;**241**:2035-8.
13. Mayhan WG. Impairment of endothelium-dependent dilatation of cerebral arterioles during diabetes mellitus. *Am J Physiol* 1989;**259**:H1455.
14. Mayhan WG, Patel KP. Acute effects of glucose on reactivity of cerebral microcirculation: role of activation of protein kinase C. *Am J Physiol* 1995;**269**:H1297.
15. Berger L, Hakim AM. The association of hyperglycemia with cerebral edema in stroke. *Stroke* 1936;**17**:865-71.
16. Smith ML, Von Hanwehr R, Siesjo BK. Changes in extra- and intracellular pH in the brain during and following ischemia in hyperglycemic and inmoderately hypoglycemic rats. *J Cereb Blood Flow Metab* 1986;**6**:574-83.
17. Reese TS, Karnowsky MJ. Fine structural localization of a blood-brain barrier to exogenous peroxidase. *J Cell Biol* 1967;**34**:207-17.
18. Stewart PA. Endothelial vesicles in the blood-brain barrier: are they related to permeability? *Cell Mol Neurobiol* 2000;**20**:149-63.