

마우스의 도파민 신경계 및 행동성에 대한 LTE 전자파 단기 노출 영향 연구

Effect of Short-Term LTE RF-EMF Exposure on Dopamine Signaling and Behaviors in Mice

정예지¹ · 이다현² · 최재용³ · 전상봉*⁴ · 최형도*⁵ · 이해준⁶

Ye Ji Jeong¹ · Dahyun Lee² · Jae Yong Choi³ · Sangbong Jeon*⁴ · Hyung-Do Choi*⁵ · Hae-June Lee⁶

요약

본 연구는 휴대전화 전자파 노출과 주의력결핍 과잉행동장애(attention deficit hyperactivity disorder, ADHD) 사이의 연관성을 실험적으로 규명하기 위해 고강도 전자파 단기 노출이 마우스의 행동성 및 행동 관련 뇌신호계에 미치는 영향을 조사하고자 하였다. 동물노출용 잔향실에서 8주령 수컷 마우스를 하루 12시간씩, 5일 동안 1,760 MHz 전자파(전신평균 SAR 6 W/kg)에 노출시키고, 전자파 노출 전후 행동실험을 통해 마우스의 활동성, 주의력 및 기억력을 평가하였다. 또한 전자파 노출 전후 도파민 발현 변화 측정을 위한 Neuro-PET 영상을 촬영하고, 뇌 조직에서 도파민 신호전달 단백질군의 발현 변화도 분석하였다. 그 결과, 고강도 전자파 단기 노출은 성체 마우스에서 행동성과 도파민신호계에 유의미한 변화를 유도하지 않았다. 본 연구에서는 전자파의 ADHD 영향 규명을 위하여 마우스를 연구대상으로 한 행동평가법 및 도파민신경계 영향 분석법을 정립하였으며, 이는 향후 다양한 조건의 전자파 노출과 ADHD 유발 영향 사이의 연관성을 규명하는데 활용할 수 있을 것으로 사료된다.

Abstract

In this study, we investigated the effects of short-term Long-Term Evolution(LTE) radio-frequency electromagnetic field(RF-EMF) exposure on mouse behavior and dopamine signaling to identify the relationship between RF-EMFs and attention deficit hyperactivity disorder(ADHD). In a reverberation chamber, eight-week-old male mice were exposed to EMFs of 1,760 MHz(whole-body average specific absorption rate of 6 W/kg, 12 h/day) for five consecutive days. Behavioral tests were performed before and after the EMF exposure to evaluate the activity, attention, and memory of the mice. Neuro-positron emission tomography imaging targeting dopamine was also performed before and after the RF-EMF exposure. The protein expression levels of dopamine receptors(D1R and D2R), dopamine transporter(DAT), and tyrosine hydroxylase(TH) were analyzed in the striatum of mice. It was observed that the short-term RF-EMF exposure did not significantly affect the behavioral and dopamine signaling systems in adult mice. In this study, we optimized the behavioral test and neurological analysis of mice to investigate the effect of the RF-EMF on ADHD. Our finding can be used to investigate the relationship between RF-EMF and ADHD further under various EMF exposure conditions.

Key words: LTE, RF-EMF, ADHD-like Phenotype, Dopamine

「이 연구는 과학기술정보통신부 및 정보통신기획평가원의 정보통신·방송 연구개발사업의 일환으로 수행하였음. [2019-0-00102, 복합 전파환경에서의 국민건강 보호기반 구축].」

한국원자력의학원 (Korea Institute of Radiological & Medical Sciences)

*한국전자통신연구원 (Electronics and Telecommunications Research Institute)

1: 박사과정(<https://orcid.org/0000-0001-6323-4638>), 2: 박사과정(<https://orcid.org/0000-0001-6931-070X>), 3: 선임연구원(<https://orcid.org/0000-0003-1901-8238>),

4: 선임연구원(<https://orcid.org/0000-0001-8059-9700>), 5: 책임연구원(<https://orcid.org/0000-0003-2652-7524>), 6: 책임연구원(<https://orcid.org/0000-0002-7743-0151>)

· Manuscript received August 7, 2020 ; Revised September 23, 2020 ; Accepted October 23, 2020. (ID No. 20200807-005S)

· Corresponding Author: Hae-June Lee (e-mail: hjlee@kirams.re.kr)

I. 서 론

주의력결핍 과잉행동장애(attention deficit hyperactivity disorder, ADHD)는 소아정신과 임상에서 가장 빈번히 발생하는 질환으로 주의력 결핍, 과다한 행동 그리고 충동성의 특징을 보인다. ADHD는 주로 6~7세에 호발하며, 유병률은 전 세계 아동에서 약 10 % 정도로 보고되어 있다^[1]. ADHD는 환자 뇌영상 결과를 근거로 하여 전두엽-줄무늬체 회로의 기능장애를 반영하는 질환으로 오랫동안 생각되어져 왔다^[2]. 그러나 ADHD의 원인은 아직까지도 밝혀지지 않았으며, 유전적 요인, 뇌발달 지연, 외상, 신경전달물질의 결핍 등이 원인으로 생각되고 있다. 특히 최근에는 신경전달물질의 불균형이 ADHD의 원인으로 주목되고 있으며, 신경전달물질 중에서도 도파민의 결핍 및 불균형에 대한 연관성이 많이 보고되고 있다^[3].

현대사회에서 전자기와 통신 기술이 급속도로 발전하면서 일상생활에서 전자통신은 필수적인 요소로 자리 잡았다. 또한 전자파에 노출되는 일이 많아지면서, 전자파가 인체에 미치는 영향에 대한 관심도 꾸준히 증가하고 있다. 특히 국내외 역학연구에서 휴대전화 전자파와 ADHD 유발 연관성에 대한 연구가 보고된 바 있으나, 현재까지 전자파와 ADHD의 연관성에 대한 과학적 규명연구는 이루어지지 않고 있다. 본 연구는 고강도 LTE 전자파의 단기 노출이 마우스에서 ADHD관련 행동지표 및 도파민 신경계에 미치는 영향을 분석하고, 이를 통해 전자파의 ADHD 영향에 대한 분석방법을 확립하고자 하였다.

II. 실험 방법

2-1 전자파 노출 시스템

동물실험용으로 설계된 전자파 잔향실(ERE-MRC-1.5; ERETEC, 군포) 안에서 1,760 MHz LTE 전자파에 마우스를 전신 노출시켰다. 시스템 및 전자파의 생체 흡수율(specific absorption rate; SAR)에 대한 상세 설명은 논문으로 발표한 바 있다^[4]. 1,760 MHz 전자파는 LTE 형식의 코드가 중앙 처리 장치를 소스 모듈로 제어하는 microprocessor 장치 칩을 사용하여 발생시켰다. 신호는 digital attenuator를 통과한 후 AMP(PCS60WHPA_CW; Kortcom, 안양)에 의해 증폭된다. 11비트 디지털 PIN 다이오드 감쇠기(Model 349; General

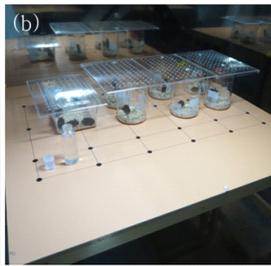
Microwave, Farmingdale, NY, USA)를 통해 출력 전력(최대: 60 W)을 제어했다. 전자파 노출 강도와 시간은 컴퓨터로 조정하였다. 잔향실 외부 크기는 2,295 mm×2,293 mm×1,470 mm이며, 2.3 mm 두께의 스테인레스 스틸로 제작되었고, 동물실험에 적합한 조건의 환기, 온도 및 습도가 통제되는 장소에 설치하였다. 실험에 사용한 전자기장의 균일도는 필드 분포의 ± 3 dB 이하였으며, 마우스에 대한 SAR 분포는 마우스 팬텀(충남대학교, 대전)을 이용하여 산출하였다. 본 실험의 노출 조건인 전신평균 SAR 6 W/kg은 24 W의 출력값을 갖는다. 전자파 노출군은 하루 12시간씩, 연속 5일간의 일정에 따라 잔향실 안에서 전자파에 노출되었다. 위노출군은 전자파 신호만 없이 LTE 전자파 노출군과 동일한 일정으로 잔향실에 두었다.

2-2 동물실험

7주령 수컷 C57BL/6 마우스는 오리엔트 사(성남)에서 구입하여 1주일 동안 순화시킨 후 임의로 그룹을 나누었다; 사육장 내에서만 생활하는 대조군(Control, n=8), 위 노출군(Sham, n=12), LTE 전자파 노출군(LTE, n=12). 전자파 노출 직전 및 직후, 마우스를 마취 없이 보정하여 직장체온을 측정하였다. 마우스 행동 분석은 LTE 전자파 노출 1일 전과 노출 종료 1일 후에 수행하였다(그림 1). 모든 실험은 자동화된 비디오 추적 시스템(Viewer3, Bioobserve GmbH, Bonn, Germany)에 의해 기록 및 평가되었다. Open field test는 마우스를 아크릴 박스(폭 45 cm, 길이 45 cm 및 높이 30 cm)의 중앙에 놓아둔 후, 마우스의 자유 활동 (10분)에서 평균 속도, 총 이동 거리 및 활동성을 측정하였다. Y maze test는 폭 5 cm, 길이 35 cm, 높이 15 cm의 세 개의 통로가 서로 120°로 마주한 Y자 형태 행동실험장비 안에서 8분 동안 측정하였다. 세 통로를 임의로 각각 A, B, C라고 정하고, 들어간 순서를 기록하였다. 서로 다른 세 개의 통로를 모두 들어가는 경우, 1점으로 환산하여 비율을 계산하였다. 전체 공간 교체 비율(spontaneous alternation performance, SAP)이 높을수록 공간에 대한 단기 기억 능력이 좋은 것으로 평가한다. 같은 통로를 교차로 출입하는 비율(alternate arm returns, AAR)과 같은 통로를 연달아 출입하는 비율(same arm returns, SAR)로 주의력 결핍(inattention)을 평가할 수 있다. 행동실험 수행 후, 신경전달물질인 도파민의 변화를 관찰할 수 있는 동위원소 (S)-N-[(1-allyl-2-pyrrolidinyl)methyl]-5-(3-[¹⁸F]fluoro-



(a) 동물용 전자파 노출 장치
(a) RF-EMF exposure system for *in vivo* study



(b) 실제 노출 모습
(b) Photograph of exposure position

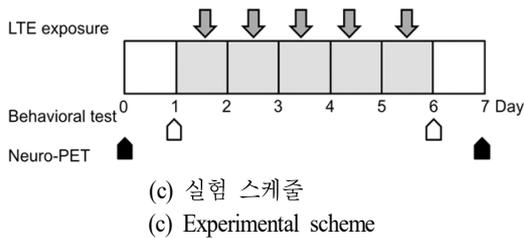


그림 1. LTE 전자파 노출 장치 및 스케줄
Fig. 1. LTE exposing system and experimental scheme.

ropropyl)-2,3-dimethoxybenzamide^[5]를 이용하여 살아있는 마우스에서 Neuro-PET 영상을 촬영하였고, 결합값(non-displaceable binding potential, BP_{ND})으로 정량화하였다. 이후 마우스에서 뇌 조직을 채취하여 도파민 관련 단백질군을 분석하였다.

III. 결 과

LTE 전자파 노출 시 잔향실의 공기 온도는 0.58℃ 내외로 증가하였으나, 마우스의 직장체온은 크게 변하지 않았다(평균 36.8 ± 0.22℃). 위노출 시 잔향실 내부온도와 마우스 직장체온에 모두 변화가 없었다. 행동실험을 통해 전자파

노출 전후의 마우스의 활동성, 주의력, 기억력을 측정하였다. Open field test에서 대조군(control) 및 위노출군(sham)에 비해 전자파노출군(LTE)의 노출 전 지표가 약간 낮게 나타났으나 오차범위에 포함되었다. 노출 전 후 평균 속도(velocity), 총 이동 거리(track length), 활동성(activity)을 비교한 결과, 그룹 간 차이를 보이지 않았으며, 전자파 노출로 인한 행동성의 유의미한 변화는 관찰할 수 없었다. Y maze test에서는 각 실험군에서 노출 전에 비해 노출 후 기억력지표(SAP)가 약간 감소되는 경향이 관찰되었으나, 통계적인 차이가 없었고, 주의력 저하에 대한 지표(AAR 및 SAR)는 노출 후 약간 증가하는 경향이었으나 유의미하지 않았다. 지표에 따라 각 실험군의 노출 전 수준에 차이가 나타나기도 했으나, 이는 동물개체별/분석지표별 오차범위에 포함되며, 각 행동실험에서 전자파에 대한 영향은 관찰되지 않았다(그림 2).

ADHD의 발병 원인으로 보고되는 신경전달물질 도파민의 불균형에 대한 전자파의 영향을 확인하기 위해 노출 전후 Neuro-PET 영상을 촬영하여 도파민수용체(D2R)의 변화를 분석하였다. 뇌영상 촬영을 위해 주입한 도파민수용체(D2R)의 방사성 추적물질(radiotracer)은 마우스 뇌에서 줄무늬체에 주로 분포하였으며, 도파민의 변화는 D2R의 뇌흡수 및 결합값(BP_{ND})을 통해 분석할 수 있다. 각 개체에서 전자파 노출 전후 도파민수용체의 뇌흡수 및 결합값은 약간의 차이를 보였으나, 전자파 노출로 인한 유의미한 영향은 관찰되지 않았다(그림 3).

전자파 노출에 의한 도파민 신호계 단백질군의 발현 변

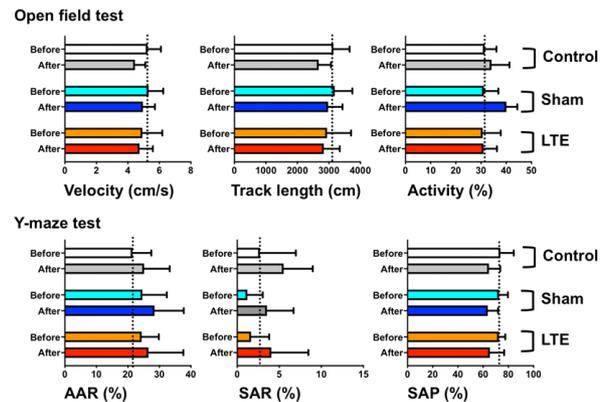


그림 2. 과잉행동성 및 주의력 관련 행동 평가 결과
Fig. 2. Evaluation of hyperactivity and attention behaviors.

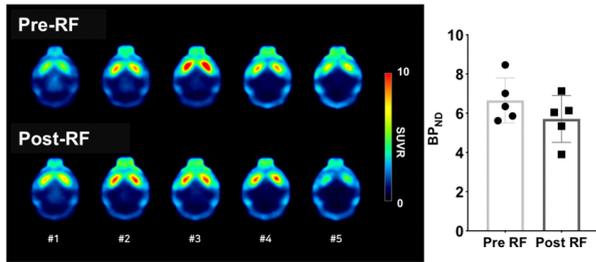


그림 3. 도파민수용체(D2R)의 PET 이미징
Fig. 3. Neuro-PET imaging for dopamine receptor(D2R).

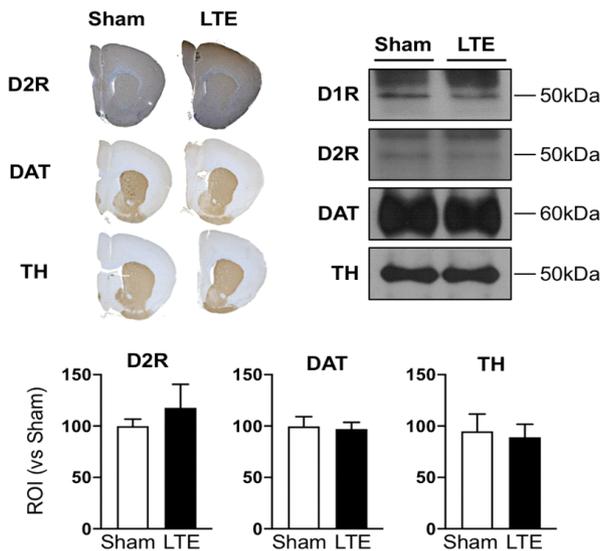


그림 4. 줄무늬체 내 도파민신호계 단백질 발현 분석
Fig. 4. Analysis of dopamine signaling in the striatum.

화를 분석하기 위해, 위노출군과 전자파노출군의 줄무늬체 조직에서 웨스턴블랏과 면역화학염색을 수행하였다. Neuro-PET 영상으로 확인한 D2R의 발현을 분석하였고, 도파민수용체 D1R과 도파민전달체(dopamine transporter: DAT), 도파민대사효소(tyrosine hydroxylase: TH) 등 도파민 관련 단백질군의 발현을 분석하였다. 도파민 신호계 단백질군의 분자화학적 분석에서 위노출군과 전자파노출군 사이에서 유의미한 차이가 관찰되지 않았다(그림 4).

IV. 결 론

본 연구는 전자파 노출이 ADHD와 같은 뇌신경계 질환에 미칠 수 있는 영향을 평가하기 위한 행동성 및 관련 뇌신경계에 대한 분석법의 표준화를 위해 수행되었다. 고강도 전자파 단기 노출은 마우스의 도파민계에 유의적인 변화를 유도하지 않았으며, 활동성, 주의력, 기억력 등의 ADHD 관련 행동지표에도 유의미한 영향을 미치지 않았다. 본 연구를 통해 정립된 분석법과 전자파 단기노출 영향 결과는 향후 전자파가 ADHD 유발에 미치는 영향을 규명하는데 활용될 수 있을 것이다.

References

- [1] G. Polanczyk, M. S. de Lima, B. L. Horta, J. Biederman, and L. A. Rohde, "The worldwide prevalence of ADHD: A systematic review and meta-regression analysis," *The American Journal of Psychiatry*, vol. 164, no. 6, pp. 942-948, Jun. 2007.
- [2] F. X. Castellanos, E. Proal, "Large-scale brain systems in ADHD: Beyond the prefrontal-striatal model," *Trends in Cognitive Sciences*, vol. 16, no. 1, pp. 17-26, Jan. 2012.
- [3] G. Tripp, J. R. Wickens, "Neurobiology of ADHD," *Neuropharmacology*, vol. 57, no. 7-8, pp. 579-589, Dec. 2009.
- [4] H. J. Lee, Y. B. Jin, T. H. Kim, J. K. Pack, N. Kim, and H. D. Choi, et al., "The effects of simultaneous combined exposure to CDMA and WCDMA electromagnetic fields on rat testicular function," *Bioelectromagnetics*, vol. 33, no. 4, pp. 356-364, May 2012.
- [5] B. S. Moon, J. H. Park, H. J. Lee, J. S. Kim, H. S. Kil, and B. S. Lee, et al., "Highly efficient production of [¹⁸F]fallypride using small amounts of base concentration," *Applied Radiation and Isotopes*, vol. 68, no. 12, pp. 2279-2284, Jun. 2010.