

# Mechanism of Efferent Inhibition in Cochlear Hair Cell

Gi Jung Im

Department of Otolaryngology-Head and Neck Surgery, Korea University College of Medicine, Seoul, Korea

## 와우 유모세포의 원심성 억제 기전

임 기 정

고려대학교 의과대학 이비인후-두경부외과학교실

Received January 16, 2013

Accepted February 8, 2013

Address for correspondence

Gi Jung Im, MD, PhD

Department of Otolaryngology-Head and Neck Surgery, Korea University College of Medicine, 73 Incheon-ro, Seongbuk-gu, Seoul 136-705, Korea

Tel +82-2-920-5486

Fax +82-2-925-5233

E-mail logopas@korea.ac.kr

Efferent neurons release acetylcholine to inhibit sensory hair cells of the inner ear. The  $\alpha 9\alpha 10$  nicotinic acetylcholine receptor (nAChR) mediates efferent inhibition of hair cell function within the auditory sensory organ. Gating of the nAChR triggers inward calcium current, and leads to activation of calcium dependent, small-conductance potassium (SK) potassium channels to hyperpolarize the hair cell. Through SK channels, large potassium outflow occurred, and outer hair cell was hyperpolarized. Thus, amplification of sound and sensitivity of hearing was reduced or modulated by efferent inhibition. In efferent system, main calcium providers to SK channel are nAChR and synaptic cistern, which contribution to efferent inhibition is different between avian and mammalian species. Calcium permeation is more effective in nAChRs of mammalian cochlea than avian cochlea, and mammalian calcium permeability of nAChRs is about 3 times more than avian hair cell. Thus, nAChRs is a main component of efferent inhibition in mammalian cochlear hair cell system.

Korean J Otorhinolaryngol-Head Neck Surg 2013;56:61-7

**Key Words** Acetylcholine · Calcium · Cochlea · Hair cell · Nicotinic receptor.

## 서 론

인간의 와우에는 총 16000개의 유모세포가 존재한다. 이 중 내유모세포(inner hair cell, IHC)가 4000개, 외유모세포(outer hair cell, OHC)가 12000개 정도라 한다. 청신경계의 조절은 뇌 및 중추신경계에서 시작된 원심성 뉴런(efferent neurons)을 이용하여 와우의 구심성 신경계(afferent system)의 정보를 조절, 통제함으로써 이루어진다. 원심성 뉴런의 작용은 상올리브핵(superior olivary nucleus)에서 기시한 내측올리브(medial olivocochlear, MOC) 원심성 뉴런의 자극을 통하여 시작된다. 아세틸콜린(acetylcholine, ACh)은 MOC 원심성 뉴런의 주요한 신경전달물질로 외유모세포를 향해 분출된다.<sup>1)</sup> 원심성 억제 작용(efferent inhibition)은 아세틸콜린이 외유모세포의 과분극을 초래하여 안정화가 이루어지는 과정이다. 이는 내유모세포로 받아들여진 소리자극인 복합활동

전위(compound action potential)의 크기를 줄이는 것이고, 결국 음자극에 따른 청신경의 전위를 줄이는 것이라 말할 수 있다.<sup>2)</sup> 이와 같이 원심성 억제 작용은 외유모세포의 전기적 운동성(active electromobile response)을 억제함으로써 나타난다.

## 포유류 와우의 원심성 신경계 (Efferent Innervation of the Mammalian Cochlea)

포유류에서 모든 원심성 뉴런은 뇌간의 상올리브핵에서 시작된다. 와우로의 olivocochlear efferent 뉴런은 여러 작용을 담당하는데, 1) 배경소음을 이겨내고 해당음을 잘 듣게 하고 2) 특정음을 잘 듣게 하고 3) 매우 큰 소음으로부터 내이를 보호한다.<sup>3)</sup>

원심성 뉴런이 교차성 또는 비교차성 olivocochlear bundles

로 이루어진 것을 Rasmussen<sup>4)</sup>이 처음 기술하였다. 그는 원심성 신경계를 1) 동측 내유모세포를 지배하는 lateral olivocochlear(LOC) efferent, 2) 반대측 외유모세포를 지배하는 MOC efferent로 나누어 기술하였다(Fig. 1A). 외유모세포 말단, 즉 MOC의 신경 연결 부위의 외유모세포 내에는 항상 subsynaptic cistern이 존재하는데 이는 원심성 신경작용에 필요한 추가적인 칼슘 저장소의 역할로 매우 중요하다. 이러한 subsynaptic cistern은 efferent synapse가 붙어있는 유모세포의 세포막에 얇은 판상구조로 넓게 분포하여 존재하므로, 전자현미경으로 관찰하여 보면 세포막이 이중으로 보이는 듯하다. 특히 듣기 시작하기 전에는 MOC와 내유모세포의 연결이 일시적으로 일어나는데, 이 때에도 그 연결부위에 subsynaptic cistern이 존재한다. 이를 이용하여 설치류 태생 초기의 내유모세포를 원심성억제 연구에 사용하기도 한다.

일부의 LOC 원심성 섬유가 외유모세포로 가기도 하고 일부의 MOC 원심성 섬유는 내유모세포로 가기도 한다는 주장이 있다. 특히, 일부 LOC가 apical half OHC에 분포한다는 의견은 다음의 증거에 기초를 둔다. 첫째, vesicle-associated protein이 많이 함유된 까닭으로 apical half OHC 부근의 신경이 염주모양으로 부풀어 있는데 이는 LOC 뉴런의 특징적인 모습이라는 점,<sup>5)</sup> 둘째, LOC 뉴런에서 발견되는 Calcitonin gene related peptide(CGRP), gamma-aminobutyric acid (GABA)가 보이기도 한다는 점,<sup>6)</sup> 셋째, LOC에서 보이는 Met-enkephalin이란 opioid가 발견된다는 점이다.<sup>7)</sup> 따라서 원심성 신경의 와우에서의 분포 및 기능 연구는 향후 신중하게 계속 연구되어야 할 것이다.

MOC와 LOC 원심성 신경섬유 사이에 다른 점도 존재한다. 가장 특이한 점은 MOC는 myelination 되어 있어 외부 전기적 자극에 쉽게 반응하는 특성을 지니지만 LOC는 그렇지 않다는 것이다. 또한 MOC는 fourth ventricle 바닥에 존재하

로 실험적으로 볼 때 전극으로 자극하기 쉽다는 장점을 지니고 있다(Fig. 1A).<sup>8)</sup> 분포양상에서 MOC는 주로 10 kHz 부근에 존재하는 반면 LOC는 좀 더 넓은 주파수 영역에 걸쳐 고루 분포하는 양상을 보인다.<sup>6,7)</sup>

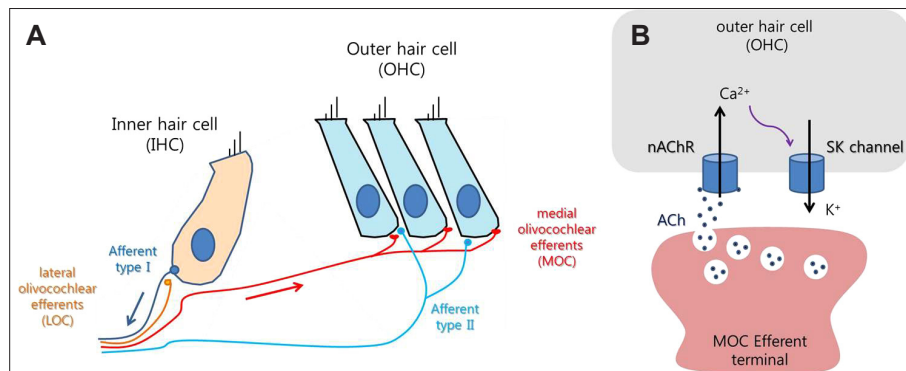
## 아세틸콜린(Acetylcholine, ACh)

아세틸콜린은 매우 중요한 원심성 뉴런 신경전달물질(efferent neurotransmitter)이다. Schuknecht 등<sup>9)</sup>은 정상 와우에서는 acetylcholinesterase(AChE)에 의한 아세틸콜린 분해반응이 발견되지만 수술로 원심성 뉴런을 제거하면 이러한 아세틸콜린 관련 반응이 와우에서 발견되지 않는다는 사실을 발표하였다. 이로서 아세틸콜린이 MOC efferent system의 주요한 신경전달물질이라는 사실을 알게 되었으며 choline acetyltransferase(ChAT)와 AChE를 여러 종의 동물 와우에서 확인하면서 인정되었다.

LOC에 있어서 아세틸콜린의 역할은 확립되지 않았지만 ChAT의 immunoreactivity는 확인된 바 있다. LOC의 경우 cholinergic 뉴런 이외에도 CGRP, GABA, Met-enkephalin 등이 발견되는데 그 분포와 역할에 대해서는 더 많은 연구가 필요하다.

## 와우 원심성 신경계의 발달 (Development of Efferent Innervation in Cochlea)

내유모세포는 LOC가, 외유모세포는 MOC가 지배한다는 사실은 어른의 경우 통상적이다. 하지만, 흰쥐(rat)의 경우 소리를 듣기 2주 전(P3-P10)에는 cholinergic efferent terminal이 내유모세포에 직접 접촉되어 신경 분포되는 모습을 보인



**Fig. 1.** Efferent system in the cochlea. Lateral olivocochlear (LOC) efferent to inner hair cell (IHC), medial olivocochlear (MOC) efferent to outer hair cell (OHC)(A). MOC efferent neurons release acetylcholine (ACh) to inhibit sensory hair cells of the inner ear. As implied by their voltage-dependence, calcium entry through the nicotinic ACh receptor (nAChR) triggers calcium-dependent potassium current to hyperpolarize hair cells. Auditory hair cells are inhibited by ACh binding to nAChR, leading to calcium influx and activation of calcium dependent, small-conductance potassium (SK) channels that hyperpolarize the membrane (B).

다.<sup>10)</sup> 미성숙한 내유모세포에서는 calcium action potentials이 지속적으로 생겨나서 반복적, 폭발적인 신경활동을 보이는데, 이는 afferent synaptogenesis에 지대한 역할을 하리라 예상된다. 와우가 성숙되면 이러한 내유모세포 spiking의 감소, 칼슘채널의 감소, 크고 빠른 potassium conductance의 생성 등이 일어나게 된다.<sup>11)</sup> 이후 소리를 듣게 되면서 이러한 cholinergic inhibitory inputs은 빠르게 사라지게 되고, 내유모세포에 직접 붙어있던 cholinergic efferent terminal도 구심성 뉴런(afferent neuron) 위에 붙는 모습으로 변화된다.

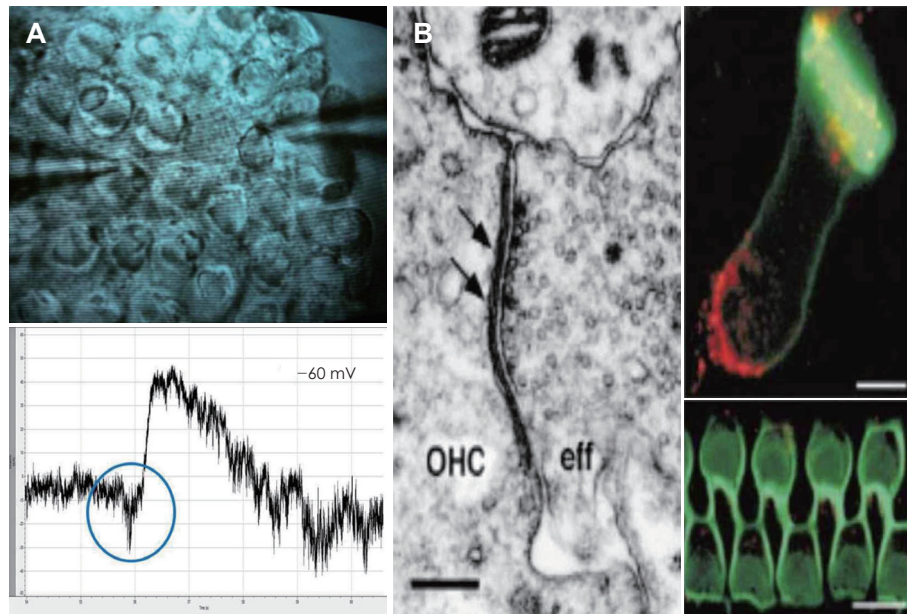
이러한 immature IHC efferent innervation의 특징은 synaptic ending 그 자체가 내유모세포 세포에 직접 연결된다는 것이다. Glowatzki와 Fuchs<sup>12,13)</sup>는 이러한 연결이 기능적으로 유효하다는 것을 증명하였다. 이 시기에 immature IHC efferent innervation은 내유모세포의 흥분성을 다스려 리본 시냅스(ribbon synapse)에서의 신경전달물질 분비를 억제하고 유모세포의 성숙을 유도한다. 이때 efferent innervation을 수술적으로 끊으면 정상 청력발현은 불가능하다. 한편, 어른에서 이 독성에 노출되었을 때에도 일시적으로 IHC efferent innervation이 일어나기도 한다. 따라서 efferent innervation이 내유모세포의 발달뿐만 아니라 재생과 보호작용에도 관여하리라는 추측이 가능하다. 실제 전기생리학적인 실험과정에서 원심성 기능연구를 위하여 이러한 immature IHC efferent inner-

vation이 상당 부분 이용되고 있다. 성체 외유모세포를 이용하여 원심성 억제를 쉽게 측정하지 못하는데, 이는 adult cochlear preparation은 금방 과사에 빠지기 때문이다. 이에 비하여 immature IHC efferent innervation은 수시간 이상 실험에 이용할 수 있으면서도 특성은 원심성 신경계의 모습과 유사하기 때문이다.

## 원심성 억제 작용에서의 유모세포 반응 (Hair Cell Responses in Efferent Inhibition)

아세틸콜린은 아세틸콜린 수용체( $\alpha 9\alpha 10$  nicotinic acetylcholine receptor)를 열어 세포 내로 칼슘과 소듐을 유입시킨다. 외유모세포 내로 들어온 칼슘은 연쇄적으로 calcium dependent, small-conductance potassium(SK) channel을 열게 되고, SK channel을 통하여 세포 밖으로 다량의 칼륨(potassium)이 나가면서 과분극을 초래하게 되어 유모세포를 안정화시킨다(Fig. 1B).<sup>8)</sup>

원심성 억제는 inhibitory post-synaptic potentials(IPSPs)를 일으켜 유모세포를 과분극시킨다.<sup>14)</sup> 이때 발생하는 길고 커다란 IPSPs 과분극 전에 짧은 탈분극(depolarization)이 존재한다(Fig. 2A).<sup>12,15)</sup> 이렇게 아세틸콜린은 이상성(biphasic)



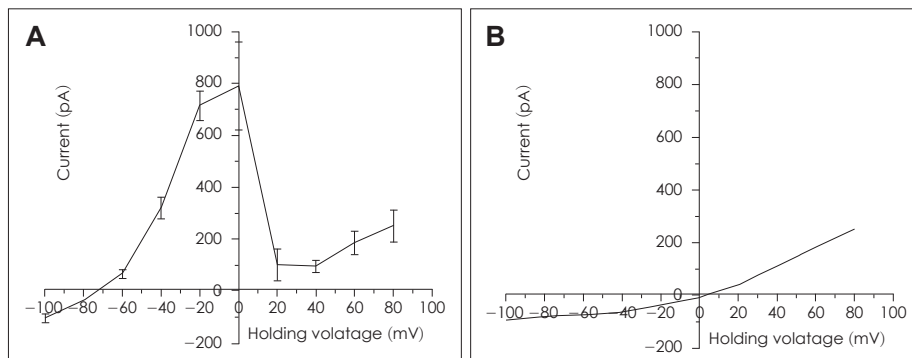
**Fig. 2.** Calcium influx through nicotinic acetylcholine receptor (nAChR) induced inward currents (negative wave in IV curve), and brief depolarization (circle) was observed just before big hyperpolarization. Activation of calcium dependent, small-conductance potassium (SK) channels induced potassium outflow to make outward current (positive wave in IV curve). Thus, efferent inhibition is mediated by coupling action of both nAChRs and SK channel, which is calcium entry through nAChRs and subsequent activation of SK channel (A). Efferent synapses between outer hair cell (OHC) and efferent neuron terminal. Subsynaptic cistern (arrow) in hair cells is always found in close apposition to the efferent synaptic endings and may serve as a synaptic calcium store. SK channel (red) immunohistochemical staining was observed in lower level of OHC, otherwise actin (green) was observed in the top of OHC, which on stereocilia was located (B).

변화를 일으키는데 외유모세포 또는 미성숙한 내유모세포에서 이러한 반응을 관찰할 수 있다. 즉, 아세틸콜린 수용체를 통하여 세포 안으로 들어오는 칼슘은 inward current(negative wave in IV curve)로서 짧은 탈분극으로 나타난다. 이어서 유모세포의 말단부에 존재하는 SK channel을 통하여 세포 밖으로 나가는 칼륨은 outward current(positive wave in IV curve)로서 길고 강한 과분극으로 나타나게 된다(Fig. 2A). 이와 같이 원심성 억제에는 아세틸콜린 수용체와 SK channel의 합으로 이루어지게 된다. 또한 아세틸콜린 수용체를 통하여 유입된 칼슘이 internal calcium store인 subsynaptic cistern에서도 재차 분비되게끔 자극하여 SK channel 활성화에 일조한다(Fig. 2B).<sup>16)</sup>

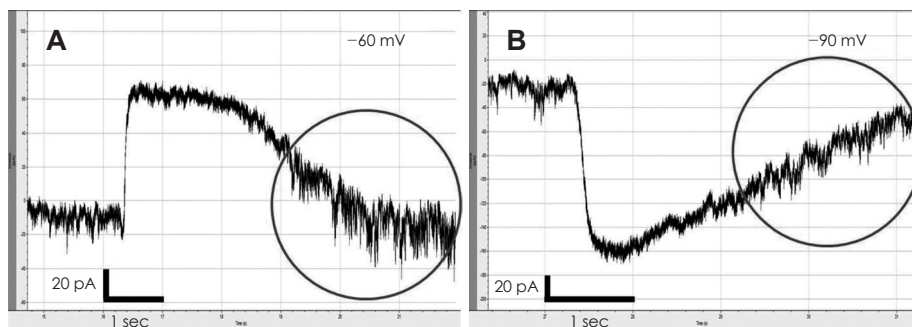
원심성 억제는 아세틸콜린 수용체와 SK channel의 coupling에 의하여 이루어진다(Fig. 3A).<sup>17)</sup> 아세틸콜린 수용체의 감쇠시간(decay time)은 10 ms 정도로 매우 빠르고 SK channel의 감쇠시간은 30~50 ms 정도이다. 실제에서는 하나의 원심성 신경 활동전위 반응이 10~20개의 아세틸콜린 수용체를 열리게 하며 연속적으로 100개 이상의 SK channel을 활성화시킨다. 실험적으로 아세틸콜린을 외부에서 주입하게 되면 이보다 10배 크게 반응이 생긴다. 각 채널의 반응은 매우 짧지만 연쇄

적으로 자극하여 열리게 되면 반응이 항진되어 더욱 큰 억제 작용이 일어나게 된다. 이렇게 길고 큰 억제 작용에는 subsynaptic cistern에서의 calcium-induced calcium release (CICR)가 함께 일조한다. 아세틸콜린 수용체만의 반응을 관찰하기 위해서 SK channel 길항제(antagonist)인 apamin과 세포내 칼슘억제제인 1,2-bis(o-aminophenoxy)ethane-N,N,N',N'-tetraacetic acid를 함께 쓰면 아세틸콜린 수용체만의 반응을 분리해 낼 수 있다(Fig. 3B). 이는 전류전압곡선(current-voltage curve, I-V curve)에서 영점 근처를 지나는 모습을 보이는 칼슘과 관련된 채널의 반응이다.

Subsynaptic cistern은 efferent synapse가 붙어있는 유모세포의 세포막에 거의 가까이 붙어있어서 막과의 거리가 20 nm 밖에 되지 않는다(Fig. 2B).<sup>18)</sup> 이러한 subsynaptic cistern과 plasma membrane 사이의 좁은 공간을 subsynaptic space라 한다. 아세틸콜린에 의하여 아세틸콜린 수용체가 열리게 되고 세포 내로 칼슘이 유입되면, subsynaptic cistern에서 CICR이 유도되어 subsynaptic space 안의 칼슘 농도는 비약적으로 증가하게 된다. 이렇게 국지적으로 증가된 칼슘이 SK channel 활성화에 결정적인 역할을 담당한다.



**Fig. 3.** IV curve of efferent inhibition. Efferent inhibition is mediated by coupling action of both nicotinic acetylcholine receptor (nAChR) and small-conductance potassium (SK) channels, which is calcium entry through nAChR and subsequent potassium outflow of SK channel (A). To measure current through the cationic nAChR only, without contaminating SK current, we used a pipette solution containing 1,2-bis(o-aminophenoxy)ethane-N,N,N',N'-tetraacetic acid and apamin to further minimize calcium-activated SK currents. IV curve shows that nAChR is a calcium ion channel directly activating closely associated SK channels. Adapted from Im GJ et al. (2011)(B).



**Fig. 4.** Calcium-induced calcium release from calcium stores. A one second long puff of acetylcholine (ACh) produced a prolonged outward current with prominent fluctuations (circle) in -60 mV. Such transient currents may reflect pulsatile release of stored calcium from subsynaptic cistern (A). Seconds-long application of ACh hyperpolarized a hair cell. Note slow fluctuations (circle) during recovery (B).



외유모세포에 아세틸콜린을 1초 이상 오래 노출시키면 크고 긴 반응을 볼 수 있다. 이때 불규칙한 반응곡선들을 볼 수 있는데 이것이 subsynaptic cistern에서 유도된 CICR에 의하여 칼슘이 반복적으로 배출되면서 생기는 것이라 여겨지며 이는 subsynaptic cistern이 SK channel 활성화에 기여하는 calcium store의 역할을 수행한다는 증거가 된다(Fig. 4).<sup>16,19)</sup> 이러한 subsynaptic cistern의 연구를 위하여 다양한 전자현미경 사진의 연구와 3D reconstruction이 진행 중이며 기능 연구를 위한 실험이 계속되어야 한다.

## 음자극에 대한 원심성 억제 작용 (Efferent Effects on Cochlear Output)

원심성 억제는 반대측 귀의 음 자극으로 초래될 수 있다. 하지만 실제 실험에서는 주로 4<sup>th</sup> ventricle의 MOC fiber를 전기 자극하여 원심성 억제를 일으키게 된다. MOC 원심성 뉴런은 외유모세포 억제를 일으키고 이는 청각정보를 담당하는 내 유모세포/구심성 신경계를 조절하게 되는 것이다. 관찰된 바 tone burst로 초래된 내유모세포의 반응이 원심성 억제에 의하여 감소되며, basilar membrane 운동성 또한 감소하였다.

원심성 억제 작용은 단일 청각신경(single auditory nerve fiber)의 반응을 감소시킨다. 이는 원심성 억제가 작용하는 도중, 음자극을 위해서 더 큰 소리자극이 필요하다는 뜻이다. 특히, characteristic frequency에서는 20 dB 이상의 반응 역치 상승이 일어난다. 결과적으로 원심성 억제 작용은 tuning curve를 뒤흔들고 주파수 선택성(frequency selectivity)을 감소시켜 와우의 소리 증폭을 감소시키는 동시에 cochlear tuning mechanism에 영향을 주게 되는 것이다.<sup>20)</sup> 하지만 원심성 억제 작용은 tuning curve를 억제하여 배경소음을 극복하고 목표음을 잘 포착하는 데 도움을 줄 수 있다. 이러한 역할과 그 기전에 대해서는 향후 연구가 좀더 필요하다.

원심성 억제는 고음역에서 좀더 뚜렷하며 아세틸콜린 수용체 antagonist인 strychnine에 의하여 차단되는 모습을 보인다. 실제 단일 청각신경이 원심성 억제에 의하여 억제되고 회복되는 데 단지 100 ms 밖에 걸리지 않는다. 하지만 원심성 억제가 수 초간 지속되면 신경반응의 억제도 그 이상 늘어 나 타난다. 수 초 이상 아세틸콜린을 외유모세포에 자극하면 외 유모세포의 전기운동성(electromotility)이 수십 초간 비정상 적으로 향상되는 것을 볼 수 있다.<sup>21,22)</sup> 이러한 작용은 외유모 세포의 axial stiffness 감소, intracellular calcium의 증가에 따른 것인데, 아세틸콜린에 의한 일련의 반응이 어떻게 basilar membrane의 운동성 감소에까지 이르는지는 더 많은 연구가 필요하다.<sup>21,22)</sup>

원심성 억제의 중요한 반응 중 하나가 변조이음향방사(distortion product otoacoustic emission)의 감소이다. 그 증거로는 원심성 억제 길항제에 의하여 변조이음향방사 반응 감소가 사라진다는 점, 아세틸콜린 수용체가 없는 knockout mice에 있어서는 이러한 변조이음향방사 억제 작용이 일어나지 않는다는 점이다.<sup>23)</sup>

## 니코틴성 수용체 (Hair Cell Nicotinic Receptors)

아세틸콜린 수용체는 muscarinic과 nicotinic으로 나뉜다. Muscarinic receptor는 second messenger system 연관이며 nicotinic receptor는 ligand-gated ion channel이다. 와우의 원심성 억제 작용에 연관된 것은 nicotinic receptor이고  $\alpha 9$ ,  $\alpha 10$  subunit의 복합체로 구성되어 있다. 분석한바 원심성 억제 작용에 중요한 역할을 담당하는 아세틸콜린 수용체는  $(\alpha 9)_2 (\alpha 10)_3$  stoichiometry 구조로 이루어져 있다.<sup>24)</sup>

$\alpha 9$  subunit는 아프리카 개구리(xenopus laevis) oocytes의 세포막에 발현시키면 calcium-permeable, ACh-gated channel을 형성한다.  $\alpha 9$  knockout mice의 경우 와우 반응, 즉 변조이음향방사와 복합활동전위가 원심성 신경계 자극에도 불구하고 발달하지 않음을 관찰할 수 있다. 이는  $\alpha 9$  subunit가 원심성 억제 작용에 중요한 역할을 한다는 것을 의미한다. 과 발현된 아세틸콜린 수용체  $\alpha 9$  subunit를 지닌 쥐에 있어서 음향외상(acoustic injury)에 강한 방어능력을 보이는 것을 관찰할 수 있다. 이로써  $\alpha 9$  subunit가 아세틸콜린 수용체를 구성하고, 아세틸콜린 수용체는 원심성 억제에 필수적인 작용을 하며, 원심성 억제는 소음폭로에 대하여 와우를 방어한다는 일련의 연관성을 짐작하게 한다.<sup>24)</sup>

$\alpha 10$  subunit 또한 olivocochlear efferent inhibition에 필수적 이라고 알려져 있다. 다만 척추동물에서  $\alpha 9$  subunit는 일정하게 유지되는 모습을 보이는 데 반하여  $\alpha 10$  subunit는 포유류에서 선택적으로 발현된다. 따라서  $\alpha 9$  subunit는 calcium-permeable, ACh-gated channel의 기본적인 특성을 반영하고  $\alpha 10$  subunit는 종 특이성을 나타내는 역할을 하지 않을까 추측하고 있다. 특히  $\alpha 10$  subunit는 외유모세포 전기운동성의 중요요소인 prestin과 함께 진화양상을 보여 향후 이 두 요소가 외유모세포 원심성 억제에 미치는 영향에 대한 연구가 필요하리라 본다.<sup>25)</sup>

## 임상적용 가능한 약물 고찰: $\alpha 9\alpha 10$ Nicotinic Acetylcholine Receptor

원심성 신경계의 아세틸콜린 수용체가 청력개선, 소음성 난

청의 예방, 이명의 치료, 청각장애의 개선에 약물적인 목표가 될 수는 없는 것인가? 동물에서 immature IHC efferent innervation은 내유모세포의 발달과 청력의 확립에 필수불가결한 역할을 수행한다는 것은 입증되었다. 하지만 인간에 있어 원심성 신경계가 청각세포 발달에 얼마나 기여하는지, 아세틸콜린 수용체의 돌연변이가 청력에 어떠한 영향을 미치는지 알기란 어려운 일이다.<sup>15)</sup>

소음성 난청의 예방을 위한 미국식품의약국의 승인을 받은 약제는 아직 없지만 활성산소(reactive oxygen species)를 감소시키는 glutathione precursor, ebselen(a potent scavenger of hydrogen peroxide), Jun N-terminal kinase and mitogen-activated protein kinase-mediated apoptosis blocker인 AM-111 등이 약제 개발 과정에 있다. 이론적으로는 MOC system의 항진을 일으키는 약제들이 소음성 난청을 예방하기 위한 가능성 있는 약물군이 되리라 기대한다.=

이명은 청력 손상의 첫 증상일 수 있으며, 5분 이상 지속되는 유의한 이명을 가진 사람이 전 세계의 1/10에 이를 만큼 흔한 질환이다. 이명 치료를 위한 대표적 후보약제는 neramexane이며, 현재 25~75 mg/d로 4주간 경구투여하는 임상실험이 진행 중에 있다. 이 neramexane은 알츠하이머병 치료약인 memantine의 유사약제로 N-Methyl-D-aspartate blocker이며  $\alpha 9, \alpha 10$  아세틸콜린 수용체 blocker 이다.<sup>26,27)</sup> 결국 외유모세포의 억제 막아 소리의 증폭을 효율적으로 높이겠다는 것인데, 다만 만성적 이명이 말초 와우만의 문제가 아니라 뇌신경의 문제를 포함하는 것이어서 중추신경계 작용 약물과 함께 써야 할 것이라는 예상이다. 또한 소음에 취약해지는 부작용을 어찌할 것인지도 문제로 대두된다.

말을 이해하는 능력이 떨어지거나, 글을 읽는 데 문제가 있거나, 집중력에 문제가 있는 경우에도 MOC system을 향상시켜 치료할 수 있다는 의견이 있다. 따라서 아세틸콜린 수용체를 항진시키는 약제가 도움이 될 수도 있다.

와우 및 신경기능에 영향력을 지닌 아세틸콜린 수용체를 자극 또는 억제하기 위한 약제를 만드는 것은 쉽지 않다. 비록 아세틸콜린 수용체가 다른 종류의 아세틸콜린 수용체보다는 균질하다고하지만 아세틸콜린 수용체들의 대표적인 작용물질인 nicotine, cytosine, epibatidine 등이 아세틸콜린 수용체에는 길항제로 작용하는 등의 어려움이 있다. 따라서 positive allosteric modulator를 사용하는 것이 대안인데 이는 아세틸콜린 결합부위에 작용하기보다 조절부위에 붙어서 기능을 조절하게 된다. 대표적으로 ryanodine(산유자나무의 독으로 살충성분으로 쓰였다)은 대표적인 아세틸콜린 수용체를 항진시키는 positive allosteric modulator이지만 독성부터 작용까지 더 많은 연구가 필요하다.<sup>28)</sup>

단순히 아세틸콜린 수용체를 차단하여 이명을 치료할 수 있다면 tropisetron, ondansetron(모두 5-HT<sub>3</sub> 수용체 길항제로 진토제로 사용)이 첫 후보 약물이 될 것이다.<sup>29)</sup> 그러나, 이명이나 청각장애와 같이 말초와 뇌신경 전반에 걸친 복잡한 난제를 해결하려면 단순히 하나의 치료 방식으로는 어려울 것으로 생각된다.

## 결 론

뇌의 상올리브핵에서 시작되는 원심성 억제 작용은 와우의 기능을 조절한다. MOC는 외유모세포와 청력 개시 전의 내유모세포를 지배하며 아세틸콜린에 의하여 작동된다. LOC는 내유모세포를 주로 지배하며 또한 아세틸콜린에 의하여 작동되지만 그 역할에 대하여 잘 모르는 상태이다. MOC에 의한 외유모세포의 원심성 억제는 아세틸콜린 수용체에 의하여 시발되며 이는  $\alpha 9, \alpha 10$  subunit의 복합체로 구성되어 있다. 이는 높은 calcium permeability를 지니고 있어 실제로 칼슘 유입을 일으켜 SK channel을 열고 최종적으로 칼륨 유출을 유발하여 외유모세포를 과분극시켜 안정화한다. 이때 subsynaptic cistern에서 CICR이 유도되어 subsynaptic space 안의 칼슘농도를 비약적으로 증가시키는 데 일조한다.<sup>30)</sup> 향후 원심성 억제의 기전에 관한 의문들을 해결할 연구가 진행되어야 한다. 이는 1) intracellular calcium store(subsynaptic cistern)의 역할, 2) 외유모세포의 cholinergic input시 반응과 작용기전, 3) cholinergic pathway에 대한 유전적 조작실험, 4) 다른 중 간 원심성 신경작용의 비교연구 등으로 요약할 수 있겠다.

## REFERENCES

- 1) Wersinger E, Fuchs PA. Modulation of hair cell efferents. *Hear Res* 2011;279(1-2):1-12.
- 2) Galambos R. Suppression of auditory nerve activity by stimulation of efferent fibers to cochlea. *J Neurophysiol* 1956;19(5):424-37.
- 3) Guinan JJ Jr. Olivocochlear efferents: anatomy, physiology, function, and the measurement of efferent effects in humans. *Ear Hear* 2006; 27(6):589-607.
- 4) Rasmussen GL. The olivary peduncle and other fiber projections of the superior olivary complex. *J Comp Neurol* 1946;84:141-219.
- 5) Liberman MC, Dodds LW, Pierce S. Afferent and efferent innervation of the cat cochlea: quantitative analysis with light and electron microscopy. *J Comp Neurol* 1990;301(3):443-60.
- 6) Vetter DE, Adams JC, Mugnaini E. Chemically distinct rat olivocochlear neurons. *Synapse* 1991;7(1):21-43.
- 7) Maison SF, Adams JC, Liberman MC. Olivocochlear innervation in the mouse: immunocytochemical maps, crossed versus uncrossed contributions, and transmitter colocalization. *J Comp Neurol* 2003; 455(3):406-16.
- 8) Taranda J, Maison SF, Ballesterio JA, Katz E, Savino J, Vetter DE, et al. A point mutation in the hair cell nicotinic cholinergic receptor prolongs cochlear inhibition and enhances noise protection. *PLoS Biol* 2009;7(1):e18.
- 9) Schuknecht HF, Churchill JA, Doran R. The localization of

- acetylcholinesterase in the cochlea. *AMA Arch Otolaryngol* 1959; 69(5):549-59.
- 10) Simmons DD. Development of the inner ear efferent system across vertebrate species. *J Neurobiol* 2002;53(2):228-50.
  - 11) Eatock RA, Hurley KM. Functional development of hair cells. *Curr Top Dev Biol* 2003;57:389-448.
  - 12) Glowatzki E, Fuchs PA. Cholinergic synaptic inhibition of inner hair cells in the neonatal mammalian cochlea. *Science* 2000;288(5475):2366-8.
  - 13) Glowatzki E, Fuchs PA. Transmitter release at the hair cell ribbon synapse. *Nat Neurosci* 2002;5(2):147-54.
  - 14) Flock A, Russell I. Efferent nerve fibres: postsynaptic action on hair cells. *Nat New Biol* 1973;243(124):89-91.
  - 15) Elgoyhen AB, Katz E, Fuchs PA. The nicotinic receptor of cochlear hair cells: a possible pharmacotherapeutic target? *Biochem Pharmacol* 2009;78(7):712-9.
  - 16) Shigemoto T, Ohmori H. Muscarinic receptor hyperpolarizes cochlear hair cells of chick by activating  $\text{Ca}^{2+}$ -activated  $\text{K}^{+}$  channels. *J Physiol* 1991;442:669-90.
  - 17) Lipovsek M, Im GJ, Franchini LF, Pisciotto F, Katz E, Fuchs PA, et al. Phylogenetic differences in calcium permeability of the auditory hair cell cholinergic nicotinic receptor. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2012; 109(11):4308-13.
  - 18) Gulley RL, Reese TS. Freeze-fracture studies on the synapses in the organ of Corti. *J Comp Neurol* 1977;171(4):517-43.
  - 19) Yoshida N, Shigemoto T, Sugai T, Ohmori H. The role of inositol trisphosphate on ACh-induced outward currents in bullfrog saccular hair cells. *Brain Res* 1994;644(1):90-100.
  - 20) Guinan JJ Jr, Gifford ML. Effects of electrical stimulation of efferent olivocochlear neurons on cat auditory-nerve fibers. III. Tuning curves and thresholds at CF. *Hear Res* 1988;37(1):29-45.
  - 21) Dallos P, He DZ, Lin X, Sziklai I, Mehta S, Evans BN. Acetylcholine, outer hair cell electromotility, and the cochlear amplifier. *J Neurosci* 1997;17(6):2212-26.
  - 22) Murugasu E, Russell IJ. The effect of efferent stimulation on basilar membrane displacement in the basal turn of the guinea pig cochlea. *J Neurosci* 1996;16(1):325-32.
  - 23) Vetter DE, Liberman MC, Mann J, Barhanin J, Boulter J, Brown MC, et al. Role of  $\alpha 9$  nicotinic ACh receptor subunits in the development and function of cochlear efferent innervation. *Neuron* 1999;23(1):93-103.
  - 24) Elgoyhen AB, Johnson DS, Boulter J, Vetter DE, Heinemann S.  $\alpha 9$ : an acetylcholine receptor with novel pharmacological properties expressed in rat cochlear hair cells. *Cell* 1994;79(4):705-15.
  - 25) Franchini LF, Elgoyhen AB. Adaptive evolution in mammalian proteins involved in cochlear outer hair cell electromotility. *Mol Phylogenet Evol* 2006;41(3):622-35.
  - 26) Mount C, Downton C. Alzheimer disease: progress or profit? *Nat Med* 2006;12(7):780-4.
  - 27) Rammes G, Schierloh A. Neramexane (merz pharmaceuticals/forest laboratories). *IDrugs* 2006;9(2):128-35.
  - 28) Zorrilla de San Martín J, Ballesterio J, Katz E, Elgoyhen AB, Fuchs PA. Ryanodine is a positive modulator of acetylcholine receptor gating in cochlear hair cells. *J Assoc Res Otolaryngol* 2007;8(4): 474-83.
  - 29) Rothlin CV, Lioudyno MI, Silbering AF, Plazas PV, Casati ME, Katz E, et al. Direct interaction of serotonin type 3 receptor ligands with recombinant and native  $\alpha 9$   $\alpha 10$ -containing nicotinic cholinergic receptors. *Mol Pharmacol* 2003;63(5):1067-74.
  - 30) Im GJ. Role of nicotinic acetylcholine receptor on efferent inhibition in cochlear hair cell. *Korean J Audiol* 2012;16(3):108-13.

## 정답 및 해설

답 ⑤

- 해설**
- ① 증상이 발현된 나이는 평균 50세 이상으로, 이것은 초기의 Huschke공의 크기가 턱관절 조직이 탈출될 정도는 아니지만 오랜 기간 동안의 저작 운동에 의한 영향으로 결손된 고실뼈의 구멍이 커지게 되거나 턱관절 주변의 연부 조직 긴장도가 떨어지면서 구멍을 통해 밀려나오게 되는 것으로 추정된다.
  - ② 가장 흔한 증상은 이통과 이명, 이루의 순이었으며 무증상으로 이과 진찰에서 우연하게 발견된 경우도 있다.
  - ③ 측두골의 고실부는 발생 초기에 U 모양으로 발생되는데, 각각의 융기 구조가 자라면서 만나 융합하게 된다. 이 과정은 출생시에는 완성되지 않은 상태로 Huschke공을 형성하게 되는데 만 5세가 되면 융합이 완성되어 Huschke공이 막히게 된다. 그러나 성인이 된 후에도 Huschke공이 완전히 막히지 않는 경우가 있으며, 완전히 막히지 않은 Huschke공은 본 증례와 같이 외이도 내로 턱관절 조직의 돌출을 초래할 수 있다.
  - ④ 수술은 전이접근(preauricular approach)을 통해 턱관절을 직접 노출시키거나, 이내접근(endaural approach)을 통해 고실뼈의 앞쪽을 노출시키게 된다. 결손된 뼈의 크기에 따라 3 mm 정도 크기의 구멍은 이주연골이나 근막을 이용해서 막을 수 있으며 5 mm 이상으로 큰 경우에는 폴리프로필렌 판(polypropylene plate, medpore)을 이용해서 결손 부위를 막을 수 있다.
  - ⑤ 증상이 심하지 않거나 우연히 발견된 경우는 특별한 치료 없이 경과 관찰을 할 수 있다. 그러나 탈출된 조직에 의해 심한 이명이나 이통 등 증상이 유발되는 경우나 턱관절의 장애 또는 외이도의 폐쇄가 유발되는 경우에는 탈출된 조직을 복원시키고 Huschke공을 막는 수술의 적응증이 될 수 있다.