

중추내로 투여한 5-HT_{1A} 작용제에 의한 마취 가토에 있어서 신장기능의 변동

임영채¹ · 김경심¹ · 국영종¹ · 고정태²

전남대학교 ¹의과대학 약리학교실, ²의과학연구소, ²치과대학 약리학교실

Renal Functional Responses to a Centrally-administered 5-HT_{1A} Agonist in the Anesthetized Rabbits. Young Chai Lim¹, Kyung Shim Kim¹, Young Johnng Kook¹, and Jeong Tae Koh² ¹Department of Pharmacology and Institute of Medical Sciences, Medical School, and ²Department of Pharmacology, Dental School, Chonnam National University, Kwangju 501-190, Korea

Central tryptaminergic system has been shown to play an important role in the regulation of renal function: 5-HT₁(5-hydroxytryptamine₁) receptors might seem to mediate the diuresis and natriuresis, whereas the 5-HT₂ and 5-HT₃ receptors mediate the antidiuretic and antinatriuretic effects. This study attempted to delineate the role of central 5-HT_{1A} subtype in the regulation of rabbit renal function by observing the renal effects of intracerebroventricularly(icv)-administered PAPP(p-aminophenylethyl-m-trifluoromethylphenyl piperazine, LY165163), a selective agonist of 5-HT_{1A} receptors. PAPP in doses ranging from 40 to 350 µg/kg icv induced significantly diuresis, natriuresis, and kaliuresis, along with increased renal perfusion and glomerular filtration. Systemic blood pressure was also increased. Free water reabsorption(T^cH₂O), a measure of ADH(antidiuretic hormone) secretion, was increased also. Intravenous 350 µg/kg of PAPP elicited antidiuresis and antinatriuresis together with decreased blood pressure, thus indicating that the effects of icv PAPP were brought about through the central mechanisms, not by direct peripheral effects of the drug on kidney. Ketanserin, a selective 5-HT₂ antagonist, 40 µg/kg icv, did not affect the renal effects of the icv PAPP. Methysergide, a non-selective 5-HT₁ antagonist, also did not block the renal functional responses by the icv PAPP. NAN-190, a 5-HT_{1A} antagonist, also did not antagonized the renal action of the icv PAPP. However the increased free water reabsorption was abolished by both methysergide or ketanserin pretreatment. The increments of blood pressure by icv PAPP was blocked only by NAN-190 pretreatment. These observations suggest that the central 5-HT_{1A} receptor might be involved in the central regulation of rabbit renal function by exerting the diuretic and natriuretic influences.

Key Words: Central tryptaminergic system, Central 5-HT_{1A} receptor, Renal function, PAPP, Diuresis, Natriuresis

서 론

중추와 말초간에는 주로 지질 성분으로 이루어진 뇌-혈관 장벽이라는 막이 있어서 인체에 투여한 많은 약물들은 지질용해도가 높은 경우를 제외하고는 중추신경계에는 들어가지 못하므로 중추를 통하여 말초에 어떠한 효과를 일으킬 수 없다. 그러나 중추신경계를 침범하는 각종 질환(염증, 농양이나 압 및 외상등)이나 기타의 원

인으로 뇌-혈관 장벽이 제 역할을 못하게 되면(Tmovec et al, 1990; Greenwood, 1991) 투여된 약물이 비록 지질용해도가 낮더라도 그대로 뇌에 도달할 수 있음은 잘 알려져 있으며 이와같이 중추신경계에 도달한 약물은 곧바로 중추에 작용하여 신경성 또는 체액성 및 여타의 기전을 통하여 말초에 있는 신장기능에 영향을 미칠 수 있다 (Andersson et al, 1969; Gottschalk, 1979; Kim et al, 1982). 더군다나 인체 총체중의 60% 정도가 수분이며 이러한 체액의 항상성유지를 주관하는 장기인 신장은 특히, 수분과 전해질의 재흡수 및 배설기능을 조절하여 그 역할을 수행한다. 따라서 신약은 물론 기존에 시중에서 사용

책임저자 : 임영채, ☎ 501-190 광주시 동구 학동 5번지
전남대학교 의과대학 약리학교실

하고 있는 약물들에 대해서도 중추를 통한 신장작용에 대한 연구가 필요하다. 그러므로 이러한 측면에서 5-HT_{1A} 작용제를 가토 중추내로 직접 투여하여 신장기능의 변동을 관찰한 본 연구를 통하여 중추성 작용 약물들이 신장기능에 미치는 급성효과를 평가할 수 있는 실험동물모형의 개발과 관련된 연구에 기초적인 자료를 제공하고자 한다.

한편 중추내의 5-hydroxytryptamine(5-HT)은 여러 다른 생체아민과 같이 신경전달물질로서 역할을 하고 있으며(Dahlstrom & Fuxe, 1964; Steinbusch, 1981; Dedeoglu & Fisher, 1996), 이러한 중추 트립타민계는 정신활동 특히 환각 및 정신병의 발생과 유관하고(Freeman & Halaris, 1978) 이밖에 체액조절(Feldberg, 1968)과 혈압조절등에도 관여함(Robinson, 1984)이 알려졌다. 최근 5-HT 수용체는 5-HT₁, 5-HT₂, 5-HT₃, 5-HT₄ 수용체등으로 대별되고, 더 나아가 5-HT₁ 수용체는 1A, 1B, 1D, 1E, 1F등의 여러가지 아형으로 다시 세분되며 5-HT₂ 수용체는 2A, 2B, 2C 등으로 나뉜다(Hoyer et al, 1994; Martin & Humphrey, 1994).

신장기능과 관련하여 5-HT를 가토 측뇌실내로(intracerebroventricularly, icv) 투여하면 이뇨 및 Na배설증가작용이 초래됨을 관찰하여 중추 트립타민계도 중추성 신장기능조절에 관여하고 있음이 시사된 바 있다(박이구, 1972). 그와같은 5-HT의 작용은 주로 신장 세뇨관에서의 Na⁺ 재흡수억제에 기인하며 그 작용에 체액성 Na⁺ 배설 촉진인자(humoral natriuretic factor)가 관여함을 시사하였고(Kook et al, 1988a), 그 본체가 Na⁺ 배설기능이 가장 강력한 atrial natriuretic peptide임을 제시하였다(Lim et al, 1990). 또한 5-HT의 신장작용이 methysergide에 의하여 차단되며(Kook et al, 1988a), 5-HT₂ 수용체의 선택적 길항제인 ketanserin은 icv 투여시 자체로는 신기능에 별다른 변동을 나타내지 않으나 ketanserin을 전처치한 후에 5-HT를 투여하면 5-HT의 이뇨작용이 훨씬 강화됨을 보고하여(Kook et al, 1990) 중추 5-HT₁ 수용체를 통해서는 이뇨적으로, 중추 5-HT₂ 수용체를 통하여서는 항이뇨적인 영향을 신장에 미치고 있다는 가설을 제시하였다. 또한 중추 5-HT₃ 수용체도 신장에 대하여 항이뇨적인 영향을 미치고 있음이 관찰되었다(Kook et al, 1991). 그러나 5-HT₁ 수용체의 아형중의 하나인 5-HT_{1A} 수용체의 중추성 신장효과에 대해서는 아직 알려진 바가 없다. 따라서 본 연구에서는 중추 트립타민성 신장기능조절에 있어서 중추 5-HT_{1A} 수용체의 역할을 구명하고자 5-HT_{1A} 수용체에 대한 선택적 작용제의 하나인 PAPP(p-aminophenylethyl- m- trifluoromethylphenyl piperazine, LY165163)(Asarch et al, 1985; Hutson et al, 1987; Takeuchi et al, 1988)를 직접 가토의 측뇌실내로 투여하여 신장작용을 관찰하고자 하였다.

실험방법 및 재료

실험동물 및 실험방법

실험동물로는 체중 1.8~2.4 kg의 성숙가토를 성의 구별없이 사용하였다. 실험동물은 실험전일부터 단식시켰으나 물은 자유대로 섭취하도록 하였다. 마취는 urethane 1 g/kg을 피하주사하여 실시하였으며 마취된 가토는 배위로 고정하여 기관에 카누레를 넣어 호흡을 용이케 하였다. 일측의 이곽정맥으로는 폴리에틸렌관을 통하여 주액 펌프에 연결하여 30 ml/hr의 속도로 주액을 실시하였다. 주액은 45 mg% p-aminohippuric acid(PAH), 0.3% creatinine, 3% glucose를 함유하는 0.3% NaCl 용액이었다. 이어 하복부를 치골봉합 바로 위에서 정중선을 따라 소절개를 가하여 방광을 노출시킨후 양측의 요관에 작은 크기의 폴리에틸렌관을 삽입하여 집뇨하였다. 일측 고동맥에는 폴리에틸렌관을 삽입하여 heparin 식염수(400 U/ml)로 채워두었다가 필요한 시기에 혈액채취로 이용하거나 또는 압력변환기에 연결하여 혈압의 변동을 측정할 수 있도록 하였다.

다음에는 가토를 복위로 바꾸어 측뇌실내로 카누레를 후두결절로부터 전방으로 1.5 cm, 측방으로 0.5 cm되는 부위에 천공하여, 생리적 식염수가 채워진 길이 2 cm의 카누레를 4.5 mm정도 측뇌실내로 삽입한 후 막아 두었다가 투여 약물의 총 용적이 0.15 ml이내가 되게하여 주입하였다. 실험종료시 소량의 methylene blue액을 측뇌실내에 주입한 다음 곧 동물을 희생시켜 관상봉합을 따라 두개를 제거한후 뇌실을 절개하여 카누레의 위치를 확인하여 잘못 투여된 경우의 실험은 폐기하였다.

주액을 시작한지 3~4시간이 지나면 배설되는 요량이 일정해지며 이때부터 약물투약을 실시할 수 있다. 바로 이때 2~3회의 10분간씩의 대조집뇨기를 둔 다음에 약물을 투약하고 이어서 10분씩 2회 집뇨한 후에 20분씩 3회의 집뇨기를 두었다. 매집뇨기의 중간에 고동맥 카누레로부터 heparin처리를 한 시험관에 채혈하여 즉시 원심을 실시하고 혈장을 분리하여 요시료와 함께 분석에 사용하였다.

혈압의 변동은 고동맥 카누레에 압력 변환기를 연결하여 physiograph상에 기록하였으며 평균동맥압(mean arterial pressure)은 확장기 혈압 + $\frac{1}{3}$ · 맥압으로 계측하였다.

요시료 및 혈장시료의 화학적 분석

요시료 및 혈장시료내의 creatinine 및 PAH의 분석은 spectrophotometer를 이용하여 creatinine의 정량분석은 Phillips(1944)의 방법에 따랐고 PAH는 Smith 등(1945)의 방법으로 실시하였다. 시료내의 전해질인 Na⁺, K⁺는 flamepho-

ometry로 측정하였으며 시료의 osmolality는 osmometer로 측정하였다.

사용한 약물 및 화학물질

PAPP(LY165163)는 p-aminophenylethyl-m-trifluoromethylphenyl piperazine이고 NAN-190은 1-(2-methoxyphenyl)-4[4-(2-phthalimido)-butyl]piperazine · HBr로서 공히 RBI사에서 구득하였다. Ketanserin은 tartrate로서 Janssen사에서 기증받았으며, methysergide는 Sandoz사에서 기증받았다. 이들 약물은 투약직전에 생리적 식염수에 녹여 염기로 환산하여 투여하였다. PAH, creatinine, urethane 및 heparin등은 Sigma사의 것을 사용하였고 기타 화학물질은 특급시약을 이용하였다.

통계학적 분석

모든 실험성적은 Mean±S.E.M.으로 나타내었다. 통계학적 유의성 검정은 대조치로부터의 변동과 다군간의 비교에는 ANOVA test를 이용하였고, 양군간의 비교는 Student's t-test를 이용하였다. P 값이 0.05 미만인 것을 유의한 것으로 간주하였다.

실험 결과

측뇌실내 PAPP의 신장작용

PAPP 40 µg/kg(0.1 µM에 해당함)을 측뇌실내로 투여하면 투약직후부터 요량이 증가하여 10~20분 사이에는 약 배로 유의하게 증가한 뒤 40분에는 투약전 대조치의 수준으로 회복하였으며 이때 신혈류(C_{PAH})는 약 34%, 사구체여과율(C_{cr})은 24%정도 일과성으로 증가 경향을 나타낸후 곧 회복되었다. 요중 Na⁺배설은 투약후 10~20분 사이에 대조치의 3배 이상의 유의한 증가를 보였으며, K⁺ 배설도 유의하게 증가하였다. 전해질의 배설증가를 반영하여 삼투질여과율(C_{osm}) 또한 약 배로 증가하였으나 유리수분재흡수율(T^cH₂O)은 약간 증가의 경향을 보일뿐이었다. 전신혈압은 약 10~15 mmHg의 유의한 증가를 보였다.

다음에는 증량하여 PAPP 120 µg/kg(0.3 µM) icv시에는 투약후 10~20분 사이에 유의한 사구체여과율의 증가와 함께 Na⁺ 및 K⁺의 배설증가가 초래되었다. 또한 C_{osm}의 증가와 동시에 유리수분재흡수율의 유의한 증가를 관찰할 수 있었다. 전신혈압도 12~22 mmHg에 이르는 유의

Table 1. Effects of 350 µg/kg PAPP icv on rabbit renal function

	Control	0' ~ 10'	10 ~ 20'	20' ~ 40'	40' ~ 60'	60' ~ 80'
Vol (ml/min)	0.165±0.024	0.290±0.085	0.493±0.161**	0.367±0.110	0.238±0.066	0.203±0.064
C _{PAH} (ml/min)	20.83±2.82	25.49±4.71	41.43±17.81	26.89±6.72	20.83±1.67	19.67±1.57
C _{cr} (ml/min)	9.67±1.33	11.11±1.97	15.88±12.78	10.82±1.77	9.83±1.20	9.60±1.40
FF(%)	49.47±5.99	44.16±1.71	44.29±4.01	43.15±2.88	48.67±4.79	49.90±7.98
U _{Na} V (µEq/min)	5.59±1.47	22.38±12.55	41.50±22.69*	30.17±16.71	10.78±4.35	8.20±3.27
FE _{Na} (%)	0.505±0.143	1.795±1.208	2.486±1.392	2.479±1.385	1.001±0.468	0.684±0.284
U _K V (µEq/min)	3.35±0.39	4.97±1.01	7.88±2.84*	5.29±0.94	4.32±0.77	3.83±0.65
C _{osm} (ml/min)	0.356±0.065	0.540±0.130	0.903±0.234*	0.677±0.168*	0.519±0.100	0.452±0.095
T ^c H ₂ O (ml/min)	0.190±0.057	0.250±0.61	0.411±0.084**	0.310±0.063*	0.282±0.045	0.249±0.045
MAP (mmHg)	96.2±4.2	122.5±5.1**	118.7±4.5**	110.5±5.1*	106.0±5.1	102.5±5.3

Mean ± S.E.M from 6 experiments. Abbreviations: Vol=rate urine flow; C_{PAH} and C_{cr} are clearances of PAH and creatinine, resp.; FF is filtration fraction; U_{Na}V and U_KV are excretory rates of sodium and potassium, resp.; FE_{Na} is fractional excretion of sodium; C_{osm} and T^cH₂O are osmotical clearance and reabsorption rate of free water. Significant differences from the control values were tested with ANOVA test. Significant difference was marked with * = P < 0.05, ** = P < 0.01.

한 증가를 보였다.

Table 1에는 투여량을 다시 3배 올려 350 $\mu\text{g}/\text{kg}$ (1 μM) icv 투여시의 신장기능의 변동을 나타낸 것이다. 요량은 최대의 효과를 나타낼 때 3배 이상으로 유의하게 증가하였으며 신혈류 및 사구체여과율, 즉 신혈류역학의 증가와 함께 요중 Na^+ 배설량이 대조치에 비하여 약 7배 이상으로 유의하게 증가함을 관찰할 수 있었다. 이와같은

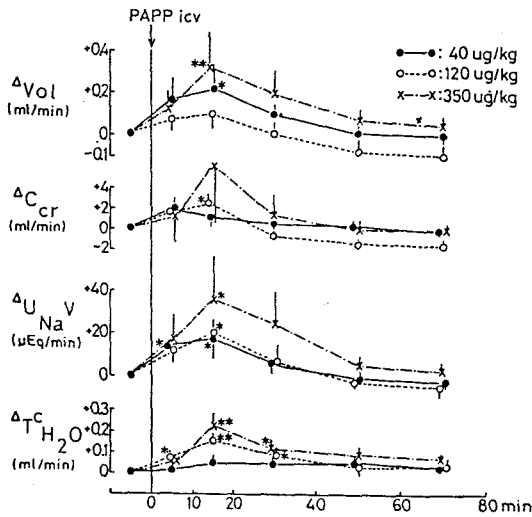


Fig. 1. Effects of intracerebroventricular PAPP on rabbit renal function. Mean changes from the control values with one S.E.M. are shown. Asterisks indicate significant differences from the control values. $*=P<0.05$, $**=P<0.01$. Other legends as in Table 1.

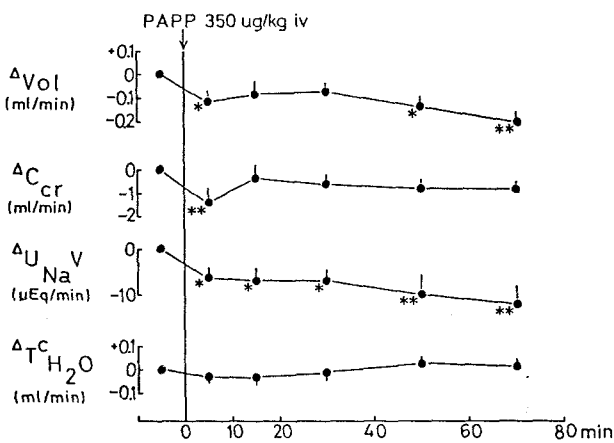


Fig. 2. Effects of intravenous PAPP(350 $\mu\text{g}/\text{kg}$) on rabbit renal function. Other legends as in Tables.

Na^+ 배설증가작용은 투약후 60분까지 관찰할 수 있었으며, K^+ 배설 및 C_{osm} 의 증가와 아울러 $\text{T}^{\text{C}}\text{H}_2\text{O}$ 도 배이상 유의한 증가를 볼 수 있었다. 전신혈압의 상승도 더욱 현저하여지고 오래 지속되었다. Fig. 1에는 PAPP 측뇌실내 투여시의 신장작용중에서 몇가지 신장기능의 척도를 골라서 대조치로부터의 변동치를 도시한 것이다.

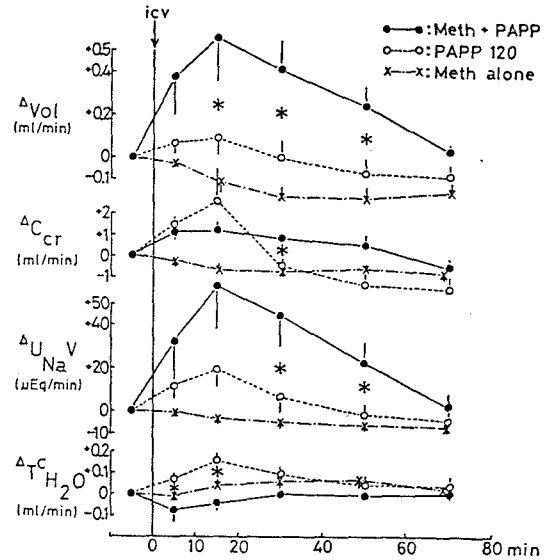


Fig. 3. Influence of methysergide(40 $\mu\text{g}/\text{kg}$ icv) on the renal effects of PAPP(120 $\mu\text{g}/\text{kg}$ icv). Mean changes from the control values with one S.E.M. are shown. Significant differences between the PAPP group and Meth(methysergide) + PAPP group were marked with asterisks.

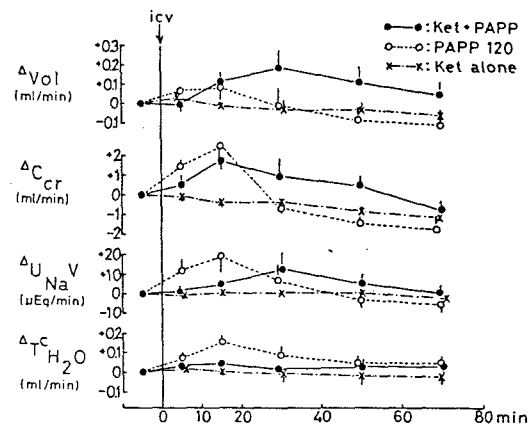


Fig. 4. Influence of ketanserin(40 $\mu\text{g}/\text{kg}$ icv) on the renal effects of PAPP(120 $\mu\text{g}/\text{kg}$ icv). Mean differences from the control values with one S.E.M. are shown.

정맥내 PAPP의 신장작용

측뇌실내 PAPP 투여시의 이와같은 요중 Na⁺, K⁺배설 증가작용 및 이뇨작용과 혈압상승작용이 중추를 통한 작용인지 또는 투약장소로부터 말초혈액으로 유입하여 나타나는 신장에 대한 직접적인 작용인지를 알아보려고 정맥내 투여시의 신장작용을 검토하였다. Fig. 2는 정맥투여 실험 6례의 종합성적중에서 몇가지 신기능의 척도를 골라 도시한 것이다. 정맥내 투여시에는 측뇌실내 투여시와는 상반되게 투약직후부터 요량, 요중 Na⁺, K⁺배설량 및 C_{osm}이 모두 감소하였고, 이때 신혈류 및 사구체여과율도 감소하였으며 전신혈압도 하강함을 볼 수 있었다. 따라서 측뇌실내 PAPP 투여시의 효과는 중추를 통한 작용임을 알 수 있었다.

PAPP작용에 미치는 Methysergide의 영향

5-HT 수용체 길항제인 methysergide 40 µg/kg를 측뇌실내 투여시에는 모든 신기능의 척도가 감소하는 경향을 볼 수 있었다. 다음은 Methysergide 40 µg/kg icv 투여 3분 후에 120 µg/kg의 PAPP를 측뇌실내로 투여하였다(Fig. 3). 이때 요량 및 요중 Na⁺, K⁺배설량의 현저한 증가를 가져왔으며 혈압도 현저한 상승을 초래하였다. Methysergide로 전처리를 한 후에 PAPP를 투여한 군은 PAPP 단독투여군에 비하여 신장의 배설증가작용이 오히려 강화되는 경향을 관찰할 수 있었다. PAPP 단독투여군에서 볼 수 있었던 T³H₂O의 증가작용은 methysergide 전처리에 의하여 명확히 소실되었다.

PAPP 작용에 미치는 Ketanserin의 영향

5-HT₂ 수용체의 선택적 길항제인 ketanserin 40 µg/kg의 측뇌실내 투여시에는 모든 신장기능의 척도가 다소 감소하는 경향을 보였으며 전신혈압도 하강함을 볼 수 있었다. 그와같은 40 µg/kg ketanserin의 측뇌실 투여 3분 후에 PAPP 120 µg/kg를 icv 투여한 5례의 종합성적중 몇가지 신기능의 척도를 골라 대조치로부터의 변동을 Fig. 4에 제시하였다. 요량, 요중 Na⁺ 및 K⁺ 배설량, C_{osm}의 증가와 아울러 전신혈압의 증가작용이 PAPP 전처리후에도 그대로 초래되었다. Icv PAPP에 의한 T³H₂O의 유의한 증가작용은 ketanserin 전처리에 의하여 차단되는 것을 볼 수 있었다.

PAPP 작용에 미치는 NAN-190의 영향

다음은 5-HT_{1A} 수용체의 길항제로 알려진 NAN-190 (Asarch et al, 1985)의 영향을 관찰하였다. NAN-190 40 µg/kg의 측뇌실내 단독투여시에는 신혈류역학의 감퇴와 함께 요량 및 요중 Na⁺배설량의 감퇴를 볼 수 있었으며 전신혈압의 하강이 나타났으며 유리수분재흡수율은 유의한 변동을 관찰할 수 없었다. NAN-190 40 µg/kg icv 투여 3분 후에 PAPP 120 µg/kg를 측뇌실내로 투여하면 PAPP에 의한 요량 및 요중 Na⁺ 배설증가작용이 감약되지 않고 그대로 나타났으며 유의하진 않으나 다소 증가하는 경향도 보였다. 전신혈압의 상승작용은 NAN-190에 의하여 차단되었다(Table 2).

Table 3는 가장 변동이 큰 투약후 10~20분간의 변동치

Table 2. Influence of NAN-190 40 µg/kg icv on the renal effect of PAPP 120 µg/kg icv

	Control	0' ~ 10'	10' ~ 20'	20' ~ 40'	40' ~ 60'	60' ~ 80'
Vol (ml/min)	0.199 ± 0.037	0.421 ± 0.236	0.393 ± 0.166	0.123 ± 0.026	0.073 ± 0.015**	0.075 ± 0.028***
C _{PAH} (ml/min)	6.83 ± 2.24	15.86 ± 3.53	20.23 ± 3.79 ^{##}	10.34 ± 1.60*	10.55 ± 2.02	11.85 ± 2.53
C _{cr} (ml/min)	7.50 ± 1.14	7.28 ± 1.39	9.09 ± 1.67 ^{##}	4.89 ± 0.60	4.94 ± 0.74	5.92 ± 1.32
U _{NaV} (µEq/min)	8.89 ± 3.46	42.12 ± 30.77	40.98 ± 20.46	12.07 ± 4.61 [#]	5.44 ± 2.46	6.45 ± 4.82
U _{KV} (µEq/min)	3.25 ± 0.30	3.92 ± 1.25	5.14 ± 1.39	2.90 ± 0.55	2.06 ± 0.32*	1.84 ± 0.44
C _{osm} (ml/min)	0.241 ± 0.021	0.453 ± 0.216	0.531 ± 0.158	0.228 ± 0.030	0.153 ± 0.032	0.158 ± 0.058
T ³ H ₂ O(ml/min)	0.217 ± 0.021	0.375 ± 0.365	0.637 ± 0.521	0.593 ± 0.327	0.265 ± 0.164	0.405 ± 0.347
MAP (mmHg)	86.8 ± 4.0	84.5 ± 4.6 ^{@@}	79.3 ± 2.1 ^{*@@}	71.5 ± 2.4 ^{**@@}	68.7 ± 2.7 ^{***@@@}	69.0 ± 3.2 ^{**@}

Mean ± S.E.M. from 6 experiments. Significant differences from the corresponding values of NAN group were marked with * = P < 0.05, ** = P < 0.01. Significant differences from the corresponding value of PAPP group were marked with @ = P < 0.05, @@ = P < 0.01.

Table 3. Comparisons of changes of various parameters of renal function induced by icv administration of PAPP, Methysergide, Methysergide+PAPP, Ketanserin, Ketanserin+PAPP, NAN-190, NAN-190+PAPP

Drugs administered	Δ Vol(ml/min)	Δ C _{cr} (ml/min)	Δ U _{Na} V(μ Eq/min)	Δ T ^c H ₂ O(ml/min)	Δ MAP(mmHg)
PAPP 120 μ g/kg icv	0.097 \pm 0.075	2.50 \pm 1.04*	19.22 \pm 7.92*	0.155 \pm 0.035**	11.7 \pm 4.1**
Methysergide 40 μ g/kg icv	-0.115 \pm 0.034*	-0.06 \pm 0.02*	-3.60 \pm 2.81 [ⓐ]	0.044 \pm 0.027	-2.1 \pm 1.2
Methysergide+PAPP	0.541 \pm 0.101** ^{ⓈⓉ}	1.14 \pm 0.51	57.18 \pm 21.47** ^{ⓈⓉ}	-0.043 \pm 0.031 [ⓐ]	30.5 \pm 11.24* [Ⓢ]
Ketanserin 40 μ g/kg icv	0.012 \pm 0.178	-0.04 \pm 0.02	1.50 \pm 0.69	0.006 \pm 0.003	-4.0 \pm 1.5*
Ketanserin+PAPP	0.113 \pm 0.043 [Ⓢ]	1.75 \pm 0.54* ^{ⓈⓉ}	4.69 \pm 1.02**	0.035 \pm 0.024 [ⓐ]	15.2 \pm 9.7 [Ⓢ]
NAN-190 40 μ g/kg icv	-0.196 \pm 0.062** [Ⓣ]	-3.51 \pm 1.44 ^{ⓉⓉ}	-4.54 \pm 1.36 [ⓐ]	0.103 \pm 0.039	-13.6 \pm 2.5** ^{ⓉⓉ}
NAN-190+PAPP	0.194 \pm 0.178	1.59 \pm 0.58 ^{ⓈⓉ}	32.09 \pm 17.86	0.421 \pm 0.348	-7.5 \pm 1.7** ^{ⓉⓉ}

Mean delta changes from the control value at the 10'~20' min clearance periods were compared. Significant differences from the control values of each group were marked with *= P <0.05, **= P <0.01. Significant differences from the corresponding values of methysergide, ketanserin, or NAN-190 groups were marked with [Ⓢ]= P <0.05, ^{ⓈⓉ}= P <0.01. Significant differences from the corresponding values of PAPP group were marked with [ⓐ]= P <0.05, [Ⓣ]= P <0.01.

를 각 군간에 비교한 것이다. 즉, T^cH₂O이외에는 모든 신장기능척도의 변동은 methysergide나 ketanserin 전처치에 의하여 유의한 변동을 받지 않음을 알 수 있었다. PAPP에 의한 전신혈압의 상승작용은 NAN-190이 차단하였다.

고 찰

가토에 있어서 중추트립타민성 신장기능의 조절과 관련하여, 5-HT를 측뇌실내로 투여하면 요중 Na⁺ 및 K⁺배설의 증가와 이뇨작용이 나타나며(박이구, 1972; Kook et al, 1988a) 더 나아가 5-HT 각 수용체에 대한 작동제 및 길항제를 이용한 일련의 연구로 중추 5-HT₁ 수용체를 통하여서는 이뇨 및 natriuresis를, 5-HT₂를 통하여서는 항이뇨 및 antinatriuresis를 초래한다는 가설을 제시하기까지 이르렀으며(Kook et al, 1990) 또다른 수용체인 5-HT₃도 항이뇨적인 영향을 미치고 있음을 시사한 바 있다(Kook et al, 1991). 그러나 5-HT₁ 수용체의 여러 아형들이 가토 중추성 신장기능조절에 미치는 영향에 대해서는 아직 밝혀진 바가 없다. 본 실험은 5-HT₁ 수용체의 아형중에서 5-HT_{1A} 수용체에 대한 선택적 작동제인 PAPP를 이용하여 중추트립타민성 신장기능조절에 있어서 중추 5-HT_{1A} 수용체의 역할을 알아보고자 한 것이다.

본 연구에서 5-HT_{1A} 수용체에 대해 선택성인 큰 것으로 알려진 PAPP의 가토에서의 중추성 신장효과를 관찰하여 본 결과, PAPP의 측뇌실내 투여로 신혈류역학의 개선과 함께 요량 및 요중 Na⁺, K⁺배설량의 증가를 관찰할

수 있었다. 따라서 중추트립타민계에 의한 natriuresis 및 diuresis에 중추 5-HT_{1A} 수용체도 관여함이 시사되었다. 또한 중추내로 약물을 투여하였어도 중추로부터 약물이 전신순환으로 유입하여 신장에 직접 작용하였을 가능성을 배제할 수 없으므로 이를 확인하고자 측뇌실내 투여시 최대의 신장효과를 나타내는 350 μ g/kg를 정맥내로 투여한 경우에는 측뇌실내 투여시와는 상반되는 항이뇨 및 Na⁺배설감소작용을 일으켰다. 따라서 측뇌실내로 투여한 PAPP의 신장효과가 중추 5-HT_{1A} 수용체를 통하여 초래된 것임을 시사하였다. 그러나 이와같은 icv PAPP의 작용은 5-HT₂ 수용체의 선택적 길항제인 ketanserin에 의하여 차단되지 않았으므로 PAPP 신장작용이 5-HT₂ receptor와는 무관한 것을 쉽게 알 수 있었다.

또한 중추 PAPP의 신장효과가 5-HT 수용체의 길항제인 methysergide전처리하에서도 그대로 나타났으며 오히려 강화되는 경향을 보였다. 이점은 우선 methysergide의 선택성과 관련이 있다. Methysergide는 5-HT 수용체의 비특이적 길항제로서 5-HT₁ 과 5-HT₂ 수용체를 모두 길항할 수 있는 것으로 알려져 있다(Roberts, 1988; Jansen et al, 1991). 따라서 5-HT₂ 수용체를 통한 항이뇨적인 영향을 더욱 선택적으로 차단하여 PAPP의 이뇨적인 작용을 더욱 강화했다고 볼 수도 있으므로 이점은 더욱 추구해야 할 점이다. 그러나 methysergide가 5-HT의 이뇨 및 natriuresis를 강화시키지 못하고 차단시킨 것(Kook et al, 1988)은 methysergide가 5-HT₂ 수용체에 작용하였을 가능성과 배치된다. PAPP가 비록 5-HT_{1A} 수용체에 대한 선택성이 높다하더라도 PAPP의 작용에 있어서 5-HT_{1A} 수용

체를 통한 작용이외에도 5-HT_{1A}이외의 다른 5-HT₁ 수용체의 아형에 작용하였을 수도 있으며 또는 5-HT이외의 다른 수용체, 예컨대 중추 dopaminergic system(Kim et al, 1982), adrenergic system(Kook et al, 1984), histaminergic system(Kook et al, 1988b) 등을 통하여 비특이적으로 작용하였을 가능성도 있다. 이점은 앞으로 더욱 추구해야 할 문제이다.

또한 본 실험에서는 5-HT_{1A} 수용체의 길항제인 NAN-190 전처리에 의해서도 중추 PAPP의 신장효과가 차단되지 못하였다. 또한 NAN-190이 icv 5-HT에 의한 이뇨 및 natriuresis를 길항내지는 감약하는 효과를 전혀 나타내지 못하였다(미발표). 더군다나 NAN-190이 5-HT_{1A} 수용체의 길항제로서 백서에서 5-HT_{1A}의 선택적 작동제로 유발된 forepaw treading이나 flat body posture와 같은 행동반응은 잘 차단하지만 같은 작동제에 의해 유발된 hypothermia나 hydrocortisone의 분비작용은 길항하지 못한다는 보고(Przegalinski et al, 1990)도 있다. 본 실험에서도 PAPP의 신장효과는 NAN-190에 의해 차단되지 못하였으나, methysergide나 ketanserin에 의해서 차단되지 않았던 PAPP에 의한 혈압상승 작용은 NAN-190에 의해서는 완전히 차단되었다. 또한 NAN-190은 binding study상에서 5-HT_{1A} site와 매우 높은 친화성을 보였으나 α_1 -adrenergic site에 대해서도 높은 친화성을 보였다(Glennon et al, 1988). α_1 -수용체의 선택적인 길항제인 prazosin의 가토 중추내 투여시에는 NAN-190 icv 투여시에서와 같은 항이뇨작용이 출현하여(Choi et al, 1983) NAN-190의 작용에 α_1 -수용체가 관여하였을 가능성을 배제할 수 없다. 결론적으로 중추내로 투여한 PAPP나 5-HT의 신장효과가 각각 5-HT_{1A} 수용체나 5-HT_{1A} 수용체를 포함한 5-HT 수용체들을 통한 작용이 아니라고 하기보다는 신장효과를 평가하기 위한 본 실험모형에서는 NAN-190이 5-HT_{1A} 수용체의 길항제로서 부적절하다고 보는 것이 더 타당할 것이다. 따라서 5-HT_{1A} 수용체의 길항제로 최근 대두되고 있는 WAY-100635(Formal et al, 1996)등으로 더 검색할 필요가 있다.

또한 5-HT_{1A} 이외의 다른 아형의 중추성 신장기능조절에 있어서의 역할도 앞으로 구명해야 할 점이지만 PAPP에 의한 이뇨 및 natriuresis에 있어서 atrial natriuretic peptide와 같은 체액성 인자의 관여에 관한 직접적인 증거도 제시되어야 할 것으로 사료된다.

본 연구에서 PAPP에 의하여 T^cH₂O가 증가하였다. 또한 중추로 5-HT를 투여할 때에도 관찰되었던 바가 있다(Kook et al, 1988a). 이는 icv PAPP가 항이뇨호르몬(antidiuretic hormone, ADH)의 유리를 촉진시키는 것으로 볼 수 있으며 이 작용은 ketanserin이나 methysergide의 전처치

에 의하여 억제되었다. 즉, 중추트립타민계가 ADH 분비를 촉진함으로써 5-HT_{1A} 수용체를 통하여 나타나는 Na⁺ 배설 증가작용 및 이뇨작용을 경감시키는 효과를 나타낸 것으로 추정되며 여기에는 5-HT₁ 및 5-HT₂ 수용체가 모두 관여할 가능성이 있고, 이는 앞으로 구명해야 할 과제 중의 하나이다.

어떤 기전을 통하든지간에 중추신경계에 작용할 수 있는 약물은 신장기능에 곧바로 영향을 미칠 수 있으므로 실험동물모형을 개발하여 신약이나 기존에 사용하고 있는 약물의 중추를 통한 신장효과를 평가함으로써 정상인이나 신장기능이 저하된 환자에서 발생할지도 모를 약화를 예방할 수 있을 것이다. 그 모형은 재현성이 있어야 함은 물론이고 얻은 결과를 인간에 최대한 근접하게 적용할 수 있어야 한다. 그러나 곧바로 인간과 가장 유사한 영장류를 이용하기엔 경제적인 측면과 구입 및 사육관리 측면, 윤리적인 점등에서 용이하지 않다. 백서와 같은 소동물도 실험동물로서의 많은 이점이 있으나 설취류인점과 또한 그간에 가토에서의 실험성적이 이미 축적되어 있으므로 본 연구에서는 가토를 선정하였다. 비록 신장효과의 정확한 기전추구를 위해서는 약물투여의 경로로서 중추내의 특정부위에 국한한 microinjection과 같은 방법도 있으나 임상에서 쓰이는 약물이 중추에 작용할 때에는 뇌에 전반적으로 작용한다고 보아야 하므로 약물투여 경로로서는 우선적으로 측뇌실내 투여가 적합하다고 본다. 본 실험모형은 중추성 작용 약물들의 신장기능을 평가하는데 있어서 그 재현성은 충분히 획득할 수 있으나 그러한 재현성을 높이기 위한 한 방편으로 약물투여 전에 일정한 속도로 요량배설이 이루어지도록 하기 위하여 가토에 수액을 주입하게끔 되어있다. 또한 실험절차상 부득이 마취를 실시하는 점이나 급성효과만을 측정할 수 있는 점등은 본 모형의 한계점이다.

본 실험에서는 중추 5-HT_{1A} 수용체 작동제인 PAPP의 가토 뇌실내 투여시 이뇨 및 Na⁺ 배설증가작용이 초래되었으며, 이러한 신장작용은 methysergide, ketanserin, 및 NAN-190의 의해 차단되지 않음을 알 수 있었다. 또한 PAPP의 diuresis 및 natriuresis와 함께 신혈류역학의 상승이 동반되었고 항이뇨호르몬의 유리를 나타내는 유리수분 재흡수율의 증가가 관찰되었으며 전신혈압이 상승하였다. 유리수분재흡수율의 증가는 methysergide나 ketanserin의 길항제에 의하여 공히 억제되었다. 전신혈압의 상승작용은 NAN-190만이 차단하였다. 결론적으로 본 실험성적을 통하여 중추 트립타민계에 의한 신장기능조절에 있어서 중추 5-HT_{1A} 수용체도 이뇨적이고도 Na⁺ 배설 촉진적인 영향을 미치고 있음이 시사되었다.

감사의 글

본 연구는 1996년도 전남대학교 학술연구비의 지원으로 이루어졌음.

참 고 문 헌

- 박이구. 측뇌실내 5-Hydroxytryptamine의 가토의 신장기능에 미치는 영향. 전남의대잡지 9: 33-42, 1972
- Andersson B, Dallman MF, Olsson K. Evidence for a hypothalamic control of renal sodium excretion. *Acta Physiol Scand* 75: 496-510, 1969
- Asarch KB, Ransorn RW, Shih JC. 5-HT_{1A}, and 5-HT_{1B} selectivity of two phenylpiperazine derivatives: Evidence for 5-HT_{1B} heterogeneity. *Life Sci* 36: 1265-1273, 1985
- Choi BK, Kook YJ. Renal action of prazosin administered into a lateral ventricle of the rabbit brain. 전남의대 잡지 20: 115-130, 1983
- Dahlstrom A, Fuxe K. Evidence for the existence of monoamine containing neurons in the central nervous system. I. Demonstration of monoamines in the cell bodies of brain stem neurons. *Acta Physiol Scand* 232 Suppl 62: 1-55, 1964
- Dedeoglu A, Fisher LA. CNS actions of serotonin on cardiovascular function: nonadrenergic, noncholinergic mechanisms. *Am J Physiol* 271(3 pt 2): R569-R578, 1996
- Feldberg W. The monoamines of the hypothalamus as mediators of temperature responses. In: Robson JM, Stacey RS ed, *Recent Advances in Pharmacology*. 4th ed. J & A Churchill, London, p 349-397, 1968
- Fornal CA, Metzler CW, Gallegos RA, Veasey SC, McCreary AC, Jacobs BL. WAY-100635, a potent and selective 5-hydroxytryptamine_{1A} antagonist, increases serotonergic neuronal activity in behaving cats: comparison with(S)-WAY-100135. *J Pharmacol Exp Ther* 278(2): 752-62, 1996
- Freeman DX, Halaris A. Monoamines and the biochemical mode of action of LSD at synapses. In: Lipton MA, DiMascio A, Killam KFP ed, *Psychopharmacology-A generation of Progress*. Raven Press, New York, p 347-360, 1978
- Glennon RA, Naiman NA, Picrson ME, Titeler M, Lyon RA, Weisberg E. NAN-190: an arylpiperazine analog that antagonizes the stimulus effects of the 5-HT_{1A} agonist 8-hydroxy-2-(di-n-propylamino)-tetralin(8-OH-DPAT). *Eur J Pharmacol* 154: 339-341, 1988
- Gottschalk CW. Renal nerves and sodium excretion. *Ann Rev Physiol* 41: 229-240, 1979
- Greenwood J. Mechanisms of blood-brain barrier breakdown. *Neuroradiology* 33(2): 95-100, 1991
- Hoyer D, Clarke DE, Fozard JR, Hartig PR, Martin GR, Mylecharane EJ, Saxena PR, Humphrey PP. International Union of Pharmacology classification of receptors for 5-hydroxytryptamine (serotonin). *Pharmacol Rev* 46(2): 157-203, 1994
- Hutson PH, Donohoe TP, Curzon G. Hypothermia induced by the putative 5-HT_{1A} agonists LY165163 and 8-OH-DPAT is not prevented by 5-HT depletion. *Eur J Pharmacol* 143(2): 221-228, 1987
- Jansen I, Blackburn T, Eriksen K, Edvinsson L. 5-hydroxytryptamine antagonistic effects of ICI 169,369, ICI 170,809 and methysergide in human temporal and cerebral arteries. *Pharmacol Toxicol* 68(1): 8-13, 1991
- Kim JK, Choi BK, Kook YJ. Influence of intracerebroventricular haloperidol on the renal function of the rabbit. *Kor J Pharmacol* 18: 1013-117, 1982
- Kook YJ, Kim KK, Kim YN, Lim YC, Kook H. Influence of intracerebroventricular ketanserin on rabbit renal function. *Korean J Pharmacol* 26(2): 153-160, 1990
- Kook YJ, Kim KK, Min JS, Lim YC, Kook H. Studies on tryptaminergic regulation of rabbit renal function. *Chonnam J Med Sci* 1: 139-147, 1988a
- Kook YJ, Kim KK, Yang DK, Ahn DS, Choi BK. Mechanism of renal effects of intracerebroventricular histamine in rabbits. *Arch Int Pharmacodyn* 291: 280-294, 1988b
- Kook YJ, Lee YH, Choi BK. Influence of intracerebroventricular clonidine on the rabbit renal function. *Kor J Pharmacol* 20: 59-71, 1984
- Kook YJ, Lim YC, Kim KK, Kook H, Oh BC. Role of central 5-HT₃ receptors in regulation of rabbit renal function. *Chonnam J Med Sci* 4(1): 27-39, 1991
- Lim YC, Kim KK, Park YO, Kook YJ. Involvement of atrial natriuretic factor in central tryptaminergic control of rabbit renal function. *Chonnam J Med Sci* 3(2): 91-98, 1990
- Martin GR, Humphrey PP. Receptors for 5-hydroxytryptamine: current perspectives on classification and nomenclature. *Neuropharmacology* 33(3-4): 261-273, 1994
- Phillips RA. In: Peters JP, Van Slyke DD ed, *Quantitative Clinical Chemistry Vol 2, Methods*. Williams & Wilkins, 1944
- Przegalinski E, Ismaiel AM, Chojnacka-Wojcik E, Budziszewska B, Tatarczynska E, Blaszczyńska E. The behavioral, but not the hypothermic or corticosterone, response to 8-hydroxy-2-(di-n-propylamino)-tetralin, is antagonized by NAN-190 in the rat. *Neuropharmacology* 29: 521-526, 1990
- Roberts MH, Davies M, Girdlestone D, Foster GA. Effects of 5-hydroxytryptamine agonists and antagonists on the responses of rat spinal motoneurons to raphe obscurus stimulation. *Br J Pharmacol* 95(2): 437-48, 1988

- Robinson SE. Serotonergic-cholinergic interactions in blood pressure control in the rat. *Fed Proc* 43: 21–24, 1984
- Smith HW, Finkelstein N, Aliminosa L, Crawford B, Graber B. The renal clearances of substituted hippuric acid derivatives and other aromatic acids in dog and man. *J Clin Invest* 24: 388–404, 1945
- Steinbusch HWM. Distribution of serotonin-immunoreactivity in the central nervous system of the rat cell bodies and terminals. *Neuroscience* 6: 557–618, 1981
- Takeuchi Y, Yang W, Shih JC. Identification of 5-hydroxytryptamine_{1A} receptor proteins in bovine frontal cortex. *J Neurochem* 51(5): 1343–1349, 1988
- Trnovec T, Kallay Z, Bezek S. Effects of ionizing radiation on the blood brain barrier permeability to pharmacologically active substances. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 19(6): 1581–7, 1990