

Corticosterone이 白鼠腦內的 Norepinephrine, Dopamine 및 Serotonin含量에 미치는 影響에 關한 研究

Effect of corticosterone on the contents of norepinephrine, dopamine and serotonin in the rat brain

서울대학교 의과대학 정신과학교실* 및 약리학교실**
曹洙哲* · 徐維憲** · 禹鍾仁* · 朴贊雄** · 李定均*

緒 論

1932年 Cushing이 처음 “Cushing氏 症候群”을 報告한 以後 副腎皮質의 機能障礙와 精神障礙와의 關係에 對한 많은 研究 報告가 있어 왔다.(Trethowan, 1952; Liddle, 1960; Krieger, 1972; Cohen, 1980; Starkman, 1981). Cushing 自身이 처음 記述한 報告에서도 憂鬱症이 記述되었는데 Cushing은 이에 對한 說明에서 身體的인 變化에 對한 心理的인 反應으로 憂鬱症이 일어났을 것이라고 하였다. “Cushing氏 症候群”은 그 原因에 따라서 크게 內因性과 外因性으로 나눌 수가 있는데 多少間의 差異는 있지만 모두 精神障礙症狀을 일으킬 수가 있다. 臨床적으로 steroid hormone을 使用하는 境遇에 副作用으로 精神障礙症狀이 나타날 수 있지만 있지만 가장 흔히 發見되는 症狀이 感情的 障礙(憂鬱症 또는 躁症)라는 報告들이 많고(Borman, 1951; Clark, 1953; Baloch, 1974; Hall, 1979; Falk, 1979等) 이런 副作用은 Lithium으로 豫防이 可能하였다는 報告도 있다.(Falk等 1979). 또 이런 精神障礙症狀들은 大部分 原因이 除去되면 次第로 好轉됨이 報告된 바도 있다(Cohen, 1980).

臨床적으로 內因性憂鬱症을 보이는 患者들에 對한 研究에서 보면 “Cushing氏 症候群”과 비슷한 內分泌所見을 나타낸다는 報告도 많다(Bunney等, 1965; Rubin, 1966; Sachar, 1967; Carroll等, 1976) 卽 이들 兩群에서는 1) corticosteroid含量이 正常보다 增加되어 있으며 2) corticosteroid의 日週期變動이 없었으며 3) dexamethasone抑制檢査에 對하여 反應을 하지 않거나

하더라도 一時的이며 卽時 原狀態로 되돌아 온다(early escape from suppression)는 點 等이다. 이런 研究結果들을 綜合해 보면, glucocorticoid hormone과 感情的 障礙가 서로 密接한 關係를 맺고 있을 것이라는 推測이 可能하지만 現在로서는 어떤 機轉으로 맺고 있는지에 對해서 一貫性있게 說明할 수 있는 方法은 없는 듯하다. 最近에는 精緒障礙의 生物學的인 原因들 中の 하나로 catecholamine과 indoleamine이 關與할 것이라는 假說이 強力히 擡頭되고 있으며(Bunney等 1965; Schildkraut等, 1965; Schildkraut and Kety, 1967; Brodie等, 1972; Coppen等, 1972; Ettigi等, 1977)이 catecholamine과 indoleamine이 視床下部-腦下垂體-副腎系調節에 影響을 미칠 것이라는 主張이 널리 認定되고 있는 듯하다(Krieger等 1970; Chambers等, 1970; Leonard, 1972; Ganong, 1977; Jones等, 1977; Vernikos-Danellis, 1977).

따라서 著者は “Cushing氏 症候群” 및 “Steroid精神病”時的 精神障礙症狀의 發生機轉의 一端을 살펴보고자 副腎摘出을 施行한 白鼠들을 實驗 model로 하여 corticosterone을 量的으로 變動시켜 腹腔內 投與시킨 다음, 腦內的 單價아민神經傳達物質(norepinephrine, dopamine 및 serotonin)들의 含量變動을 腦部位別로 나누어 測定分析해 보았다.

實驗方法

1. 實驗動物

實驗動物은 서울大學校 動物實驗飼育場에서 同一한 條件에서 飼育한 體重 200~250g의 Sprague-Dawley系 雄性白鼠들을 一週日以上 明暗週期에 適應시킨 다음 使用하였으며, 副腎摘出 2日 또는 7日後 午前 10~12時 사이에 斷頭致死시켜 全腦를 摘出した 다음 0°C에서 迅

† 접수일자: 1983. 9. 5.

* 이 論文은 1983年度 서울대학교 병원 임상연구보조로 이루어 진것임.

速히 血管과 腦膜을 除去한 後 實驗에 提供하였다.

1) 副腎摘出

pentothal(30mg/kg) 麻酔下에 腹部中央切開하여 副腎을 摘出하였다. 成功的인 摘出을 確認하기 爲하여 斷頭致死 直前의 血漿內 corticosterone 含量을 測定하였으며, 또한 斷頭致死後 부검을 通하여 完全摘出與否를 確認하였다. 對照群은 實驗群과 同一한 方法으로 腹部를 切開하고 副腎을 摘은 다음에 그냥 腹部縫합을 하여 對照群으로 하였다.

副腎摘出した 實驗群은 0.9% NaCl溶液을 自由롭게 먹도록 하였으며 手術 2日 또는 7日後에 斷頭致死시켜 norepinephrine(NE), dopamine(DA) 및 5-hydroxytryptamine (5-HT)의 含量을 測定하였다.

2) 腦部位區分

斷頭致死하여 全腦를 摘出した 即時 0°C에서 Glowinski와 Iverson(1965)의 解剖方法에 따라서 大腦皮質(cerebral cortex) 小腦(cerebellum) 視床下部(hypothalamus) 橋와 延髓(pons and medulla) 線條體(corpus striatum) 中腦(midbrain) 및 海馬(hippocampus)의 7部分으로 區分하였다.

3) Corticosterone의 投與

Corticosterone 1mg/kg 或은 5mg/kg을 副腎摘出 2日 또는 7日後에 午前 10時와 12時 사이에 腹腔內 投與하였으며 投與 30分後에 斷頭致死시켜 實驗하였다. 對照群은 同量의 0.9% NaCl溶液을 腹腔內 投與하였다.

2. 藥物 및 試藥

corticosterone, norepinephrine(NE), dopamine-HCl(DA), 5-hydroxy tryptamine creatinine sulfate(5-HT), pentobarbital sodium은 Sigma會社 製品을 使用하였다. 外의 一般的인 實驗試藥은 Sigma會社製, Shinyo會社製, Shimakyu會社製 等을 使用하였다. butanol과 heptane은 다음과 같은 方法으로 再精製하여 使用하였다. 卽 butanol이나 heptane 500ml를 separating funnel을 써서 1N NaOH 50ml로 上下前後左右로 여러번 흔들어서 잘 씻어내고 이어서 1N HCl을 넣고 같은 方法으로 씻어낸 다음 증류수 50ml로 4번 계속하여 씻어낸 後 NaCl로 飽和시켜 使用하였다.

3. NE와 DA의 測定方法

Ansell等의 方法(1967)을 약간 변형시켜 測定하였다. 摘出した 腦組織을 即時 무게를 달 後, 7部位로 區分하고 0°C~4°C에서 精製한 acid-butanol 5ml(potassium metasulfite와 EDTA disodium 0.01g포함)를 區分된 腦組織에 加하고 Potter-Elvehjem type homogenizer(clearance 0.06~0.09)로 갈아서(8~10 strokes in 40sec) 組織均質液을 만들었다. 이 組織均質液 5ml를 2分間

잘 흔든 後 1,000×g로 5分동안 遠沈시키고 上清液 4.0ml를 取하였다. 여기에 *n*-heptane 10ml와 증류수 5ml를 添加하여 2分間 震盪한 後 1,000×g로 2分間 遠沈하였다. 下水層에서 4.5ml를 取하여 alumina 0.2g과 2M sodium acetate 1ml를 添加한 後 5分間 震盪하고 1,000×g로 5分間 遠沈하였다. 그후 下層水溶液 中에서 4.0ml를 取하여 5-HT의 含量測定用으로 보존하고, 沈査된 alumina는 2.0ml의 증류수로 洗滌하여 다시 5分間 震盪과 遠沈을 하여 증류수를 흡인하여 버리고, 여과지로 나머지 水分을 完全히 除去하였다. 이렇게 하여 시험관 밑에 가라앉은 alumina를 얻은 다음, 여기에 0.5M phosphate buffer(pH 6.5) 2.0ml를 添加하여 15分동안 震盪하고, 1,000×g로 5分間 遠沈하여 NE와 DA의 溶出液을 만들었다. 이 溶出液을 1ml씩 따서 각 시험관에 넣은 後 0.1N iodine reagent 0.1ml를 添加하고 3分後, 새로 만든 alkaline sulfite 0.2ml와 0.1M EDTA(pH 6.5) 溶液 0.1ml를 빨리 넣고 또 3分後에 6N acetic acid 0.2ml를 添加하였다. 이때 pH 4.8이 되도록 다시 6N acetic acid 0.15ml를 다시 더 添加한 後, 100°C에서 2分間 加熱하고 곧 室溫으로 冷却시켜 20分동안 放置한 다음 Perkin-Elmer Spectrofluorophotometer(Model 1000)를 使用하여 385nm에서 excitation시켜 485nm에서 NE의 형광을 測定하였다. 그런 다음 DA의 測定을 위해서는 이 混合溶液에 6N acetic acid 0.25ml를 더 添加시켜 pH 4.4가 되도록 한 後, 다시 100°C에서 6分동안 加熱하고 곧 室溫으로 冷却시켜 하루밤을 冷藏庫에 보관하였다가, 이튿날 亦是 Perkin-Elmer Spectrofluorophotometer를 使用하여 320nm에서 excitation시켜 370nm에서 DA의 형광을 測定하였다. 이들을 各各 tissue blank로 補正한 後(tissue blank는 0.1N iodine reagent 0.1ml, alkaline sulfite 0.2ml, 0.1M EDTA 溶液, 6N acetic acid 0.2ml를 미리 混合시켜 反應시킨 다음 混合된 組織液 1ml를 넣어서 만든) tissue standard와 比較하여 NE와 DA의 含量을 算出하였다.

4. 5-HT의 測定方法

Curzon과 Green(1970)의 測定方法을 약간 변형시켜 施行하였다. 前記한 下水層溶液 4.0ml에 冷却되고 酸性化된 butanol 3.0ml를 添加한 後 5分間 震盪시키고 1,000×g로 5分間 遠沈하였다. 이중 上層液 2.5ml를 取하여 *n*-heptane 4.0ml와 0.1% cystein을 포함한 0.1N HCl 0.4ml를 添加하여 10分間 震盪하고 10分間 遠沈한 後, 下水層溶液 0.1ml를 取하여 0.004% OPT(*o*-phthaldehyde)를 포함한 10N HCl 0.6ml를 混合하였다. 이 混合液을 100°C에서 15分間 加熱한 後 室溫

으로 냉각시킨 다음 Perkin-Elmer Spectrofluorophotometer(Model 1000)를 사용하여 360nm에서 excitation 시키고, 470nm에서 5-HT의 형광을測定하였다.

tissue standard는 혼합된 組織溶液 0.1ml에 10N HCl 0.6ml를 섞어서 使用하였으며 tissue blank로 補正한 後, 이 standard와 比較하여 5-HT의 含量을 算出하였다.

5. 血漿內 corticosterone의 含量測定方法

斷頭時 血液을 heparin이 들어있는 튜브에 採取하여 血漿을 분리하였다.

corticosterone의 測定은 Zenker와 Bernstein의 測定方法(1958)을 약간 變형시켜 測定하였다. 即 血漿 1ml에 chloroform 15ml를 加한 後 5分동안 震盪한 後 2,500rpm에서 5分동안 遠沈하였다. 上層水溶液은 除去시킨 後 0.1N NaOH 1.5ml를 添加하고 5分동안 震盪한 後 5分동안 遠沈시켰다. 다시 上層水溶液은 除去시키고 아래 的 chloroform層에서 10ml를 取한 後 여기에 2ml의 fluorescence reagent(H₂SO₄와 C₂H₅OH를 7:3의 比率로 섞어서 매일 만든다)를 添加하고 2分동안 격렬하게 震盪시킨 다음 2,500rpm으로 遠沈시키고 chloroform層을 可能한 限 完全히 除去시켰다. 이후 下層을 室溫에서 2時間동안 放置한 後 Perkin-Elmer Spectrofluorophotometer(Model 1000)로 corticosterone의 형광도를 測定하였다.

實驗結果

1. 副腎摘出 2日後의 NE, DA 및 5-HT의 含量의

變化

1) NE; Table 1(Fig. 1)에서 보는 바와 같이 副腎摘出 2日後의 NE 含量은 腦의 全部位에서 상당한 減少를 보였다. 特히 視床下部, 海馬, 小腦 및 大腦皮質部位에서 가장 뚜렷한 減少를 나타내었다. (各各 對照群에 比하여 31%, 38.5%, 45.5%, 38.8%의 減少, 모두 P<0.05).

2) DA; Table 2(Fig. 2)에서 보는 바와 같다. 副腎摘出 2日後의 DA의 含量은 腦의 全部位에서 減少를 보였으며, 特히 線條體, 海馬, 小腦 및 大腦皮質部位에서 현저한 減少를 보였다. (各各 對照群에 比하여 25.5%, 55.7%, 59.3%, 48.9%의 減少, 모두 P<0.05).

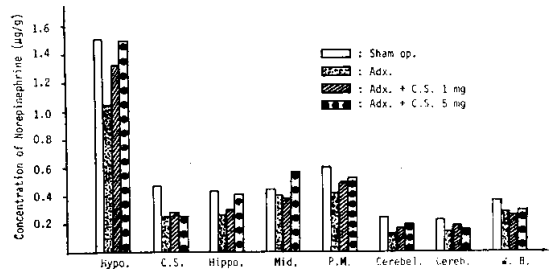


Fig. 1. Concentration of norepinephrine two days after sham operation, adrenalectomy, and adrenalectomy with corticosterone injection. (Hypo.; hypothalamus; C.S.; corpus striatum; Hippo.; hippocampus; Mid.; midbrain; P.M.; pons & medulla; Cerebel.; cerebellum; Cereb.; cerebral cortex; W.B.; whole brain)

Table 1. Concentration of norepinephrine two days after sham operation, adrenalectomy, and adrenalectomy with corticosterone injection (unit: ug/g)

region	Condition No of animal	sham operation	adrenalectomy	adrenalectomy with C.S. 1 mg	adrenalectomy with C.S. 5 mg
		8	8	8	8
Hypothalamus		1.515±0.195	1.045*±0.339	1.331±0.067	1.499 ±0.089
Corpus striatum		0.469±0.098	0.257 ±0.031	0.277±0.036	0.255 ±0.011
Hippocampus		0.429±0.031	0.264*±0.011	0.291±0.013	0.411**±0.068
Midbrain		0.449±0.064	0.401 ±0.023	0.379±0.022	0.560 ±0.121
Pons and medulla		0.598±0.061	0.414 ±0.065	0.481±0.024	0.514 ±0.033
Cerebellum		0.231±0.024	0.126*±0.013	0.161±0.012	0.187**±0.014
Cerebral cortex		0.214±0.022	0.131*±0.008	0.176±0.031	0.151 ±0.006
Whole brain		0.361±0.025	0.278*±0.014	0.264±0.005	0.284 ±0.011

Mean±SE

*: p<0.05 (t-test) compared to sham operation

** : p<0.05 (t-test) compared to adrenalectomized group

C.S.: corticosterone

Table 2. Concentration of dopamine two days after sham operation, adrenalectomy and adrenalectomy with corticosterone injection (unit: ug/g)

Region	Condition No of animal	sham operation	adrenalectomy	adrenalectomy with C.S. 1 mg	adrenalectomy with C.S. 5 mg
		8	8	8	8
Hypothalamus		0.765±0.156	0.481 ±0.112	1.302**±0.264	0.689 ±0.377
Corpus striatum		4.875±0.366	3.631*±0.402	6.396**±0.783	5.466** ±0.536
Hippocampus		0.517±0.097	0.229*±0.068	0.572**±0.008	0.354***±0.021
Midbrain		0.407±0.098	0.247 ±0.081	0.591**±0.111	0.514 ±0.117
Pons and medulla		0.371±0.043	0.221 ±0.071	0.433 ±0.081	0.496 ±0.131
Cerebellum		0.312±0.052	0.127*±0.018	0.215**±0.031	0.212** ±0.026
Cerebral cortex		0.742±0.125	0.379*±0.049	0.486 ±0.061	0.549 ±0.074
Whole brain		1.012±0.131	0.596*±0.041	0.895 ±0.079	0.867 ±0.163

Mean±SE

*: p<(t-test) compared to sham operation

** : p<0.05 (t-test) compared to adrenalectomized group

***: p<0.05 (t-test) compared to adrenalectomy with C.S. 1 mg

C.S.: corticosterone

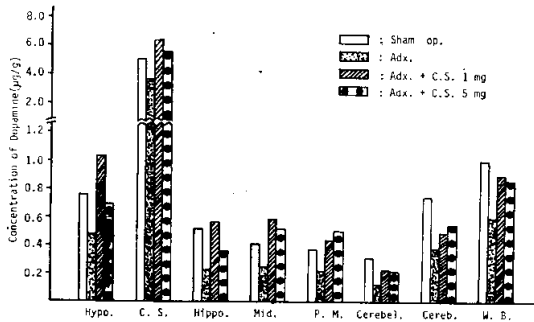


Fig. 2. Concentration of dopamine two days after sham operation, adrenalectomy, and adrenalectomy with corticosterone injection. (Hypo.; hypothalamus; C.S.; corpus striatum; Hippo.; hippocampus; Mid.; midbrain; P.M.; pons & medulla; Cerebel.; cerebellum; Cereb.; cerebral cortex; W.B.; whole brain)

3) 5-HT; Table 3(Fig. 3)에서 보는 바와 같이 副腎摘出 2日後의 5-HT의 含量의 變化는 大腦皮質部位를 除外하고는 腦의 全部位에서 含量이 增加되어 있었으며, 特히 海馬, 中腦, 橋와 延髓, 小腦部位에서 顕著한 增加가 있었다. (各各 對照群에 比하여 104%, 64.5%, 40.4%, 106.7%의 增加 모두, P<0.05).

2. 副腎摘出 2日後 corticosterone을 投與하였을 때의 NE, DA 및 5-HT의 含量變化

1) NE; Table 1(Fig. 1)에서 보는 바와 같이 副腎摘出 2日後 corticosterone이 投與되었을 때에는 1mg/kg과 5mg/kg投與한 兩群에서 모두 NE含量이 增加되는

傾向을 나타내었으며 特히 海馬와 小腦部位에서 가장 뚜렷한 增加를 나타내었다. (各各 副腎摘出群에 比하여 55.7%, 48.4%의 增加, 모두 P<0.05, 5mg/kg 投與群).

그러나 1mg/kg投與群과 5mg/kg投與群을 서로 比較하였을 때에는 5mg/kg 投與群에서 多少 더 많은 增加를 보이는 傾向은 있었으나, 統計的인 意味는 나타나지 않았다.

2) DA; Table 2(Fig. 2)에서 보는 바와 같이 副腎摘出 2日後 corticosterone이 投與되었을 때에는 副腎摘出群에 比하여 DA含量이 增加되었다. 1mg/kg이 投與되었을 때에는 特히 視床下部, 線條體, 海馬 中腦 및 小腦部位에서 뚜렷한 增加를 보였으며 (各各 副腎摘出群에 比하여 170.7%, 76.2%, 149.8%, 139.3%, 69.3%의 增加, 모두 P<0.05) 5mg/kg이 投與되었을 때에는 線條體와 小腦部位에서 가장 뚜렷한 增加를 나타내었다. (各各 副腎摘出群에 比하여 50.5%, 66.9%의 增加, 모두 P<0.05) 1mg/kg投與群과 5mg/kg投與群이 서로 比較되었을 때에는 5mg/kg投與群에서 오히려 減少되는 傾向이었으며 特히 海馬部位에서 뚜렷한 減少가 나타났다. (1mg/kg投與群에 比하여 38.1%의 減少, P<0.05).

3) 5-HT; Table 3(Fig. 3)에서 보는 바와 같이 副腎摘出 2日後 corticosterone이 投與되었을 때에 腦의 거의 全部位에서 5-HT의 含量이 減少되었다. 1mg/kg이 投與되었을 때에는 線條體, 海馬, 中腦 및 小腦部位에서 뚜렷한 減少가 있었으며 (各各 副腎摘出群에 比

Table 3. Concentration of 5-hydroxytryptamine two days after sham operation, adrenalectomy and adrenalectomy with corticosterone injection (unit:ug/g)

Region	Condition No of animal	sham operation	adrenalectomy	adrenalectomy with C.S. 1 mg	adrenalectomy with C.S. 5 mg
		8	8	8	8
Hypothalamus		2.562±0.324	3.173 ±0.495	2.399 ±0.105	1.948***±0.127
Corpus striatum		1.635±0.106	2.021 ±0.268	1.307**±0.061	0.825 ±0.061
Hippocampus		0.829±0.051	1.691*±0.048	0.797**±0.043	0.546***±0.042
Midbrain		1.008±0.076	1.658*±0.219	1.068**±0.048	0.752***±0.065
Pons and medulla		0.998±0.142	1.401*±0.118	1.135 ±0.043	0.793***±0.077
Cerebellum		0.565±0.043	1.168*±0.105	0.668**±0.058	0.463** ±0.047
Cerebral cortex		0.491±0.048	0.344*±0.034	0.351 ±0.029	0.211***±0.024
Whole brain		0.903±0.075	0.888 ±0.045	0.806 ±0.031	0.546***±0.021

Mean±SE

*: p<0.05 (t-test) compared to sham operation

** : p<0.05 (t-test) compared to adrenalectomized group

***: p<0.05 (t-test) compared to adrenalectomized group and adrenalectomy with corticosterone 1mg injection

C.S.: corticosterone

하여 35.3%, 52.9%, 35.6%, 42.8%의 減少, 모두 P<0.05), 5mg/kg이 投與되었을 때에는 腦의 全部位에서 뚜렷한 減少를 보였다.(모두 P<0.05). 1mg/kg 投與群과 5mg/kg投與群을 서로 比較하였을 때에는 1 mg/kg 投與群에 比較하여 5mg/kg投與群에서 더욱 뚜렷한 5-HT含量的 減少가 있었다.(腦의 全部에서 P<0.05).

3. 副腎摘出 7日後의 NE, DA 및 5-HT의 含量變化

1) NE; Table 4(Fig. 4)에서 보는 바와 같이 副腎

摘出 7日後의 NE의 含量은 大體의으로 減少되는 傾向을 나타내었으며, 特히 視床下部和 小腦部位에서는 가장 뚜렷한 減少가 있었다.(各各 對照群에 比較하여 24.5%, 24.4%의 減少, 모두 P<0.05).

2) DA; Table 5(Fig. 5)에서 보는 바와 같이 副腎摘出 7日後의 DA의 含量은 線條體와 大腦皮質部位의 輕한 增加를 除外하고는 大體의으로 減少되는 傾向을 나타내고 있으며, 特히 視床下部分에서 가장 뚜렷한 減少를 나타내었다.(對照群에 比較하여 36.6%의 減少, P<0.05).

3) 5-HT; Table 6(Fig. 6)에서 보는 바와 같이 副

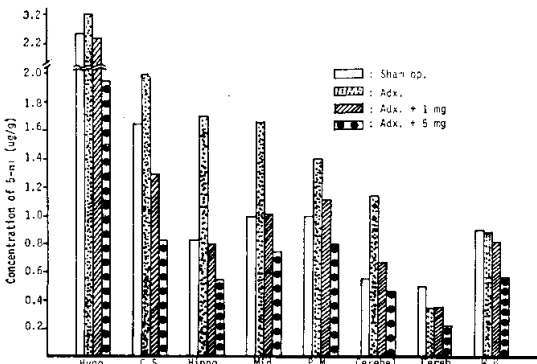


Fig. 3. Concentration of 5-HT two days after sham operation, adrenalectomy, and adrenalectomy with corticosterone injection. (Hypo.; hypothalamus; C.S.; corpus striatum; Hippo.; hippocampus; Mid.; midbrain; P.M.; pons & medulla; Cerebel.; cerebellum; Cereb.;

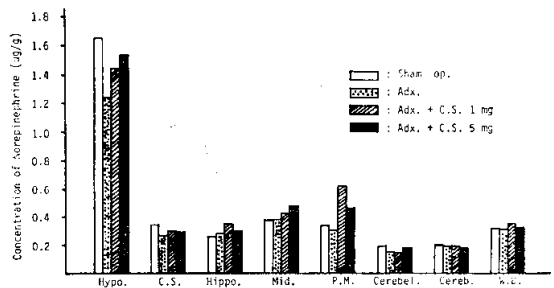


Fig. 4. Concentration of norepinephrine seven days after sham operation, adrenalectomy, and adrenalectomy with corticosterone injection. (Hypo.; hypothalamus; C.S.; corpus striatum; Hippo.; hippocampus; Mid.; midbrain; P.M.; pons & medulla; Cerebel.; cerebellum; Cereb.; cerebral cortex; W.B.; whole brain)

Table 4. Concentration of norepinephrine seven days after sham operation, adrenalectomy and adrenalectomy with corticosterone injection (unit: ug/g)

Region	Condition No of animal	sham operation	adrenalectomy	adrenalectomy with C.S. 1mg	adrenalectomy with C.S. 5mg
		8	8	8	8
Hypothalamus		1.646±0.122	1.243*±0.092	1.458±0.091	1.546 ±0.144
Corpus striatum		0.353±0.061	0.268 ±0.023	0.303±0.021	0.295 ±0.023
Hippocampus		0.268±0.035	0.289 ±0.041	0.354±0.033	0.291 ±0.042
Midbrain		0.386±0.026	0.394 ±0.013	0.427±0.022	0.486**±0.037
Pons and medulla		0.545±0.034	0.514 ±0.018	0.615±0.058	0.563 ±0.022
Cerebellum		0.209±0.021	0.158*±0.012	0.156±0.007	0.172 ±0.013
Cerebral cortex		0.202±0.013	0.182 ±0.016	0.191±0.016	0.182 ±0.093
Whole brain		0.331±0.013	0.322 ±0.019	0.350±0.029	0.331 ±0.015

Mean±SE

*: p<0.05 (t-test) compared to sham operation

** : p<0.05 (t-test) compared to adrenalectomized group

C.S.: corticosterone

Table 5. Concentration of dopamine seven days after sham operation, adrenalectomy and adrenalectomy with corticosterone injection (unit: ug/g)

Region	Condition No of animal	sham operation	adrenalectomy	adrenalectomy with C.S. 1mg	adrenalectomy with C.S. 5mg
		10	13	10	9
Hypothalamus		0.667±0.114	0.423*±0.054	1.405**±0.191	0.718** ±0.143
Corpus striatum		3.595±0.229	3.940 ±0.366	5.261**±0.406	6.649** ±0.596
Hippocampus		0.397±0.011	0.297 ±0.147	0.328 ±0.068	0.323 ±0.106
Midbrain		0.340±0.029	0.261 ±0.036	0.555**±0.098	0.822** ±0.149
Pons and medulla		0.323±0.101	0.321 ±0.028	0.692**±0.096	0.395 ±0.032
Cerebellum		0.235±0.091	0.231 ±0.031	0.331 ±0.055	0.206 ±0.080
Cerebral cortex		0.561±0.024	0.628 ±0.081	0.679 ±0.065	0.602 ±0.058
Whole brain		0.697±0.028	0.922*±0.091	1.047 ±0.056	0.838 ±0.071

Mean±SE

*: p<0.05 (t-test) compared to sham operation

** : p<0.05 (t-test) compared to adrenalectomized group

▽: p<0.05 (t-test) compared to adrenalectomy with corticosterone 1mg injection

C.S.: corticosterone

腎摘出 7日後의 5-HT의 含量은 腦의 全部位에서 增加되는 傾向을 보였으며, 特히 視床下部線條體, 海馬, 小腦 및 大腦皮質部位에서 뚜렷한 增加를 보여주었다. (各各 對照群에 比하여 72%, 112.3%, 114.5%, 47%, 55.8%의 增加, 모두 P<0.05).

4. 副腎摘出 7日後 corticosterone을 投與하였을 때의 NE, DA 및 5-HT의 含量變化 :

1) NE; Table 4(Fig. 4)에서 보는 바와 같다. 1mg/kg이 投與되었을 때에는 小腦에서의 輕한 減少를 除外하고는 나머지 腦의 全部位에서 增加되는 傾向을 보였

으나, 統計的인 意味는 없었다. 5mg/kg이 投與되었을 때에도 腦의 全部位에서 增加되는 傾向을 보였으며, 特히 中腦部位(副腎摘出群에 比하여 23.4%의 增加, P<0.05)에서 뚜렷한 增加가 있었다. 1mg/kg投與群과 5mg/kg投與群을 서로 比較하였을 때에 投與量의 增加에 相應하는 變化는 볼 수 없었다.

2) DA; Table 5(Fig. 5)에서 보는 바와 같다. 副腎摘出 7日後 corticosterone이 1mg/kg이 投與되었을 때에는 腦의 全部位에서 DA含量의 增加를 보였으며 特히 視床下部, 線條體, 中腦 및 橋와 延髓部位에서 뚜렷한

Table 6. Concentration of 5-hydroxytryptamine seven days after sham operation, adrenalectomy with corticosterone injection (unit: ug/g)

Region	Condition No of animal	sham operation	adrenalectomy	adrenalectomy with C.S. 1mg	adrenalectomy with C.S. 5mg
		10	13	10	9
Hypothalamus		1.414±0.201	2.479*±0.216	1.862**±0.123	1.765** ±0.118
Corpus striatum		0.853±0.081	1.811*±0.217	1.283 ±0.083	1.171** ±0.057
Hippocampus		0.628±0.065	1.347*±0.246	0.913 ±0.051	1.001 ±0.105
Midbrain		1.057±0.133	1.183 ±0.134	1.246 ±0.083	1.057 ±0.128
Pons and medulla		0.859±0.096	1.148 ±0.125	0.987 ±0.081	1.215 ±0.161
Cerebellum		0.534±0.031	0.785*±0.076	0.714 ±0.035	0.519***±0.069
Cerebral cortex		0.308±0.014	0.481*±0.051	0.332**±0.031	0.431 ±0.144
Whole brain		0.646±0.045	0.864*±0.068	0.791 ±0.047	0.764 ±0.057

Mean±SE

*: p<0.05 (t-test) compared to sham operation

** : p<0.05 (t-test) compared to adrenalectomized group

***: p<0.05 (t-test) compared to both adrenalectomized group and adrenalectomy with C.S. 1mg injection group

C.S.: corticosterone

변화를 나타내었다. (各各 副腎摘出群에 比하여 232.2%, 33.5%, 112.6%, 115.6%의 增加 모두 P<0.05). 5mg/kg이 投與되었을 때에도 大體의으로 增加되는 傾向을 나타내었으며 特히 視床下部, 線條體 및 中腦位에서 뚜렷한 增加가 있었다. (各各 副腎摘出群에 比하여 69.7%, 68.8%, 214.9%의 增加, 모두 P<0.05). 1mg/kg投與群과 5mg/kg投與群을 서로 比較하였을 때에는 1mg/kg投與群에 比하여 5mg/kg 投與群에서 오히려 DA의 含量이 減少되는 傾向을 보였으며 特히 視床下部와 橋와 延髓部位에서는 뚜렷한 減少가 있었다. (各

各 1mg/kg投與群에 比하여 48.9%, 42.9%의 減少, P<0.05).

3) 5-HT; Table 6(Fig. 6)에서 보는 바와 같다. 副腎摘出 7日後 corticosterone이 1mg/kg이 投與되었을 때에는 中腦에서의 輕한 增加를 除外하고는 나머지 腦의 全部位에서 5-HT含量的 減少를 보였다. 特히 視床下部와 大腦皮質部位에서 가장 顕著한 減少를 보였다. (各各 副腎摘出群에 比하여 24.9%, 30.8%의 減少, P<0.05). 5mg/kg이 投與되었을 때에는 橋와 延髓部位에서의 輕한 增加를 除外하고는 나머지 腦의 全部位

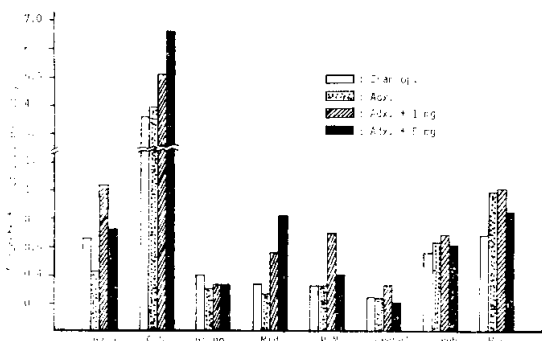


Fig. 5. Concentration of dopamine seven days after sham operation, adrenalectomy, and adrenalectomy with corticosterone injection. (Hypo.; hypothalamus; C.S.; corpus striatum; Hippo.; hippocampus; Mid.; midbrain; P.M.; pons & medulla; Cerebel.; cerebellum; Cereb.; cerebral cortex; W.B.; whole brain)

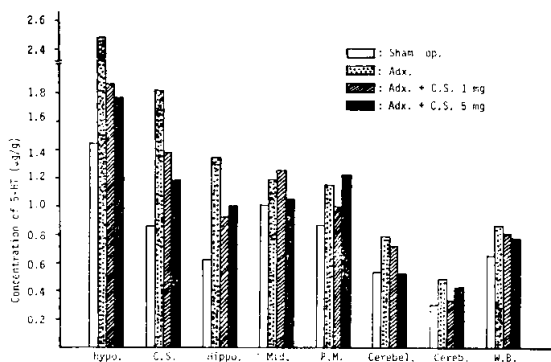


Fig. 6. Concentration of 5-HT seven days after sham operation, adrenalectomy, and adrenalectomy with corticosterone injection. (Hypo.; hypothalamus; C.S.; corpus striatum; Hippo.; hippocampus; Mid.; midbrain; P.M.; pons & medulla; Cerebel.; cerebellum; Cereb.; cerebral cortex; W.B.; whole brain)

Table 7. Concentricosterone two and seven days after sham operation, adrenalectomy and adrenalectomy with corticosterone injection (unit: ug/100ml)

Condition	Days		7	
	No. of animal	Mean±SE	No. of animal	Mean±SE
Sham operation	8	34.704±3.322	10	31.415±1.617
Adrenalectomy	8	2.324±0.476	8	2.071±0.577
Adrenalectomy with corticosterone 1mg	7	46.907±3.986	10	56.112±3.942
Adrenalectomy with corticosterone 5mg	8	92.911±5.612	9	110.821±13.909

에서 減少되었으며 특히 視床下部, 線條體, 小腦部位에서 뚜렷한 減少가 있었다. (各各 副腎摘出群에 比하여 28.8%, 35.5%, 33.9%의 減少, 모두 $P < 0.05$) 1mg/kg 投與群과 5mg/kg 投與群은 서로 比較하였을 때에는 1mg/kg 投與群에 比하여 5mg/kg 投與群에서 더 많은 減少를 나타내는 傾向을 보였으며 특히 小腦部位에서 뚜렷한 減少가 있었다. (1mg/kg 投與群에 比하여 27.3%의 減少, $P < 0.05$).

5. 血漿內 corticosterone의 濃度

對照群, 副腎摘出後, 또는 副腎摘出後 corticosterone 이 投與된 境遇에 血漿內 corticosterone의 濃度は Table 7에서 보는 바와 같이, 對照群에서는 30~40 μ g/100ml 범위 농도였으나, 副腎摘出時에는 2~3 μ g/100ml 程度로 減少되었으나, 副腎摘出後 2日과 7日後에 1mg/kg의 corticosterone을 投與하였을 때에는 40~60 μ g/100ml 程度였으며, 5mg/kg를 投與하였을 때에는 90~125 μ g/100ml 程度로 增加됨을 볼 수 있고, 2日群과 7日群間의 血漿內 corticosterone 濃度 差異의 統計的인 有意性은 없었다.

考 按

腦內的 catecholamine과 indoleamine이 視床下部—腦下垂體—副腎系에 對한 調節機能이 있을 것이라는 主張이 많은 學者들에 의하여 提起되고 있으며 (Chamber等 1970; Leonard, 1973; Ganong, 1977; Vernikos-Danellis等, 1977) 副腎皮質에서 分泌되는 glucocorticoid hormone이 catecholamine과 indoleamine에도 影響을 미칠 수 있을 것이라는 假說들이 많이 提起되고 있다. 이러한 立場에서 glucocorticoid hormone에 의하여 發生될 수 있는 精神病狀의 發生機轉을 밝혀보기 위하여 그동안 많은 研究者들이 (Azmitia and McEwen, 1969; Curzon and Green, 1971; Shen and Ganong, 1976; Telegdy等, 1976; Iuvone等, 1982) 副腎摘出 또는 腦下垂體摘出 등을 施行하고, glucocorticoid horm-

one 投與에 따르는 單價아민들의 含量的 變化를 全腦 또는 特定 腦部位에서 測定하여 왔으나, 實驗操作條件에 따라 相當한 差異가 있으며 아직 一貫된 結論은 얻지 못하고 있는 實情이다. 本 研究의 結果를 보면 副腎摘出한 後 2日과 7日 모두에서 NE과 DA은 減少되는 傾向이었으며 反對로 5-HT는 增加되는 傾向을 보였다.

이 結果는 glucocorticoid hormone이 缺如된 狀態에서 單價아민들이 變化되는 樣相이라고 볼 수 있다. 이에 對한 研究들을 比較해 보면 副腎摘出後 tyrosine hydroxylase의 活性이 減少되었다는 報告들이 있어 (Weinshilboum, 1970; Kizer等, 1974) 本 研究의 結果中 NE의 變化를 뒷받침해 준다고 할 수 있으나, 反對로 副腎摘出後 tyrosine hydroxylase 活性이 增加되었다는 報告도 있고 (Dailey等, 1981) 또한 아무런 變化도 없었다는 報告도 있다. (Javoy, 1968; Shen and Ganong, 1976) 副腎摘出後 dopamine- β -hydroxylase (DBH) 活性도 亦是 減少되었다는 報告도 있으나 (Shen and Ganong, 1976), DBH 活性의 增加나 減少가 NE의 含量에 별 影響을 미치지 못한다는 報告도 있어 (Udenfriend, 1966) DBH 活性의 減少와 NE의 含量變化를 연관지어 說明하기는 어려울 듯하다. 本 研究에서 副腎摘出 DA의 含量이 減少되어 있었는데 이는 tyrosine hydroxylase의 活性의 減少에 기인한다고 推定할 수도 있겠으나, 副腎摘出後 DA의 生成이 增加되었다는 報告도 있고 (Caesar等, 1970) 또한 전혀 變化가 없었다는 報告도 있어 (Leonard, 1972; Dailey等, 1981) 서로 一致되지 않은 結果들을 報告하고 있다. 한편 副腎摘出後 5-HT의 含量은 增加되어 있었는데 이는 tryptophan pyrrolase 活性이 減少되어 tryptophan hydroxylase의 受媒質인 tryptophan의 絕對量이 增加되기 때문일 것이라는 Curzon (1969)의 主張과는 一致가 되나 反對의 報告들도 많다. (Maio, 1959; Resnick, 1961; Azmitia, 1970; Telegdy, 1975; Towne, 1977; Van Loon, 1981) 反面에 副腎摘出한 後 corticosterone을 投與한 境遇에는 NE 및 DA은 增加되는 傾向을 나타내었으나 5-HT

는 減少되는 傾向을 보였다. corticosterone이 投與되었을 때에 腦內的 NE의 含量에 미치는 影響에 관한 研究들은 實驗操作 條件에 따라 多少間의 差異는 있지만 大部分이 增加시킨다는 報告들로서 (McEwen, 1969; Kizer等, 1974; Ulrich等, 1975) 本研究와 一致되나 드물게 減少시킨다는 報告도 있다. (Caesar, 1970). 그러나 DA인 境遇에는 含量 變化에 對한 研究를 그리 發見하지 못하여 本研究와 直接 比較하기는 곤란하며 corticosterone이 DBH活性變化에 對한 研究報告들은 많으나 (Ottens等, 1975; Ciaranello等, 1976; Shen and Ganong, 1976) 大部分의 研究들이 DBH 活性를 增加시킨다고 報告하고 있다. 끝으로 5-HT의 含量은 corticosterone의 投與로 減少되는 傾向을 보였는데 Green等은 (1968) hydrocortisone을 投與한 後 全腦의 5-HT 含量이 減少되었음을 報告한 바 있고, Curzon等도 (1971) hydrocortisone投與後 5-HT와 5-HIAA를 함께 測定한 바, 모두 減少되었던 點으로 보아 5-HT 合成이 減少되었다는 報告를 하여 本研究의 結果와 一致된다. 그러나 이와 상치되는 報告들도 많다. 即 corticosterone에 의하여 tryptophan hydroxylase의 活性가 增加되어 5-HT의 合成이 增加되었다는 報告 (Azmitia and McEwen, 1974; Sze, 1976), 5-HT 含量自體만 測定하여 增加되었다는 報告 (Maio, 1959; Telegdy, 1975; Van Loon, 1981), 視床下部에 hydrocortisone을 內移植시킨 結果 5-HT가 增加되었다는 報告 (Ulrich, 1975)들이 있으며, 또한 glucocorticoid의 變化가 5-HT의 含量에 전혀 影響이 없었다는 主張들도 있어 (Resnick, 1961; Towne, 1977) 이에 對하여는 계속적인 研究가 必要할 듯하다. 다음은 部位別의 變化를 他研究와 比較 檢討해 보면 本研究와 같이 7部位로 나눈 研究는 드물며 대개는 全腦 또는 特定 腦部位에서만 研究한 結果들이 많다. 副腎摘出後 視床下部에서 tyrosine hydroxylase 活性가 減少되고 glucocorticoid 投與로 活性가 增加되었다는 報告 (Axelrod, 1977; Kizer等, 1974)는 本研究의 視床下部에서의 變化와 一致된다. Curzon等은 (1971) 本研究와 거의 비슷한 方法으로 腦區分을 하였는데 視床下部, 線條體, 小腦에서 가장 뚜렷한 5-HT의 減少를 報告하여 本研究와 一致된다. 그러나 corticosterone이 腦의 海馬와 中膈部位에서 가장 많이 uptake된다는 報告 (McEwen, 1969) 또는 corticosterone이 腦內的 다른 部位에는 影響이 없으며 단지 視床下部에서만 影響을 미친다는 報告 (Telegdy, 1975) 등은 本研究와는 一致되지 않는 소견이다. 以上에서 볼 수 있는 바와 같이 그 結果가 반드시 一致되는 것은 아니지만 腦部位에 따라서 corticosterone에 對하여 서로 다른 反應을 나타낼

수 있다는 點만은 確實한 듯하며, 따라서 全腦의 測定보다는 腦部位別로 나누어 研究하는 것이 보다 바람직한 方法일 듯하다. 副腎摘出後 어느 程度의 時間이 經過된 後에 測定하였는가 하는 것도 結果에 重要한 影響을 미치는 要素中的 하나이다. 本研究에서는 副腎摘出後 2日과 7日째에 測定하였는데, 實驗結果에서 볼 수 있는 바와 같이 NE, DA, 5-HT 모두 一定한 樣相을 띄고 있지만 7日째에 比하면 2日째에 더 뚜렷한 變化를 보이고 있다. 이에 對하여 Shen等 (1976)은 副腎摘出後 2日째에는 DBH 活性가 현저히 減少되어 있었으나, 5日後에는 正常狀態로 回復되었다는 報告를 하여 5日前後하여 生體의 適應機轉이 作用할 可能性이 있음을 示唆한 바 있는데, 本研究의 結果도 이러한 事實로 說明이 可能할 듯하다. 勿論 2日前에도 變化는 일어날 수 있으며 (Maio, 1959), 7日後에도 계속적인 變化는 있을 수 있다. (Kizer等, 1974; Telegdy, 1975). 그러나 正確하게 副腎摘出後 單價아민들의 含量變化가 오는 時期가 언제인가? 生體의 適應機轉이 作用하는 時期等에 대한 言及은 어려운 狀態이며, 다만, 單價아민들의 含量의 變化에 있어서 副腎摘出後 測定할 때까지의 時期要素가 影響을 미칠 수 있다는 結論을 내릴 수 있다.

다음은 corticosterone 投與量과의 關係에 對한 比較 檢討이다. 本研究의 結果를 보면 NE과 DA은 corticosterone 1mg/kg이 投與되었을 때와 5mg/kg이 投與되었을 때에 用量에 따라서 增加되는 程度가 뚜렷하지 않았던 反面에 5-HT인 境遇에는 投與된 corticosterone의 量이 많아지면 그에 따라서 5-HT의 含量이 더욱 더 減少되는 傾向을 보여주었다. (Table 3, Fig. 3). 특히 副腎摘出 2日째의 變化에서는 腦의 全部位에서 이러한 變化를 보여주었다. 이에 對한 他研究들은 보면 corticosterone의 投與量은 0.4mg/kg (Azmitia, 1969)에서부터 100mg/kg (Shen等, 1976)까지 아주 多樣하나 그 어느 用量에서나 變化를 볼 수 있다는 報告들이 大部分이지만, corticosterone 20mg/kg에서도 酵素에 아무런 影響이 없었다는 報告도 있다. (Shen等, 1976). 그러나 corticosterone의 投與量이 5mg/kg 以上이 되면 血漿內的 corticosterone의 濃도가 적어도 平均 110 μ g/100ml 以上으로 測定이 되는데 (本研究), 이 濃도는 生體에서 生理的 또는 病的으로 있을 수 있는 變化의 幅을 훨씬 上회하는 것이기 때문에 그 結果에 對해서 어떤 意味를 부여하기는 어려울 듯하다. 用量과의 關係에 對한 研究는 드물지만 NE과 DA이 dose-dependent한 變化를 보였다는 報告도 있고 (Iuvone, 1977) 또한 5-HT가 dose-dependent한 變化를 나타냈다는 報告도 있

나. (Azmitia, 1969), 마지막으로 corticosterone을 투여한 후 單價아민들을測定할 때까지의時間經過에對한比較檢討이다. 本研究은投與後30分後에測定하였는데이에對한他研究들을보면投與後即時測定한研究에서부터(Telegdy, 1975) 17時間後까지(Azmitia, 1969) 아주多様하다. 또한投與後最大의變化를 일으키는時期도一致가되지않아2時間以內에最大의變化를 일으킨다는報告도있고(McEwen等, 1969; Neckers等, 1975), 6~7時間이經過되어야最大의變化가온다는報告도있다.(Green, 1968; Curzon, 1971). 또한Telegdy等은(1975)投與後15分後에最大의變化가온다는報告等差異가 많으나, 여러研究들을綜合해보면corticosterone投與後가장適切한測定時期는1時間以內로決定하는것이가장理想的일듯하다. 以上の比較檢討에서볼수있는바와같이corticosterone과單價아민들의含量變化와의관계는全腦또는腦區分을하였는가? corticosterone의投與量또는投與方法(腹腔內, 筋肉內, 皮下, 血管內, 內移植, ventricle內投與)의差異, 副腎摘出後測定時까지의時間經過, 또는corticosterone投與後測定時까지의時間의差異等の要素들에 의하여 서로 다른結果를 나타내는듯하다.

그렇다면副腎摘出時 또는副腎摘出後corticosterone이投與되었을 때에腦内の單價아민의含量에變化를 일으키게 되는機轉은어떠한것인가?

含量에變化가없었다는事實이만도시어무리影響을미치지않았다라고는結論지을수없다. 왜냐하면合成이 많이 또는 빨리 된다고 하더라도破壞가 많이 또는 빨리 일어나면一定한時間에測定한含量에는變化가없을수있기 때문이다. 그러나一定한時間에測定한含量에變化가 일어났다는事實은合成率과破壞率사이의均衡이 깨어있음을意味하게 된다. 副腎摘出後의生理的인變化는우선血漿內corticosterone의濃도가手術後1時間程度經過되면最少値에達하여 계속그狀態로維持되며(McEwen, 1981) 이에 따라Adrenocorticotrophic hormone(ACTH)의增加가 일어난다. 副腎摘出後의ACTH의變化는 처음手術自體의刺戟때문에2~6時間內에 급격히增加되었다가 그後24時間程度까지減少되며, 24時間程度부터 다시增加되기 시작하여 14~21日사이에서最高値에達하여 이狀態가最少한120일은維持된다고報告되고있다.(Matsuyama等, 1971; Wennhold等, 1977) 따라서副腎摘出後2日 또는7日째에도ACTH의變化는 계속 일어나고 있는狀態이기 때문에 이 때의單價아민들의含量의變化가corticosterone含量的減少때문인지 또는

ACTH의增加에 의한 것인지는 分明히 言及하기는 어렵다. 이에對하여 ACTH가 blood-brain-barrier를 通過하지 못하며, ACTH가 tyrosine hydroxylase 또는 DBH에對해서 直接的인 影響이 없었다는 報告들로부터 (Weinshilboum, 1970; Versteeg, 1975; Axelrod, 1977; Van Loon等, 1982) ACTH가 直接 影響을 미칠 可能性은 적다고 생각이 되나, ACTH가 tyrosine hydroxylase 또는 DBH에對한 直接的인 影響이 있다는 報告도 있고(Mueller, 1970; Ciaranello, 1976), ACTH 또는 다른 peptide들이 腦機能의 變化를 일으킨다는 報告도 있다.(Barker, 1976; Wied, 1977) 또한 分明하지는 않지만 中腦部位에 ACTH의 受容體가 가장 많이 存在할 것이라는 主張도 있으며(Wied, 1977) 더 나아가서는 NE이 corticotropin releasing factor(CRF)에對해서 分泌抑制作用을 함으로서 ACTH의 分泌를 減少시킨다는 主張도 있어(Ganong, 1977), 單價아민의變化가 一次的인變化인지, 또는 ACTH의變化가 一次的인變化인지조차 結論지을수없다.

이에對해서는副腎摘出과腦下垂體摘出을 함께 施行한 후 ACTH의 效果를 觀察하면 可能한 것으로 思慮되나, 이런 研究은 거의 없는 듯하다. 本研究의 結果만으로는 ACTH의 作用을 完全히 배제할 수는 없다.

catecholamine과 indoleamine의 含量에 影響을 미칠 수 있는 要素들은 合成酵素의 活性 및 이와 관련된 助因子의 濃度, 受媒質의 濃度 등이 重要한 要素들이다.

이중 catecholamine은 tyrosine hydroxylase가 항상飽和되어 있는 狀態이기 때문에 tyrosine의 濃度變化에 의해서는 合成이 影響을 받지 않으나 end-product inhibition은 強한 것으로 알려지고 있으며, 이 inhibition은 end-product인 NE이 tyrosine hydroxylase의 助因子인 pteridine과 상호 경쟁적으로 作用함으로써, 이 助因子의 活性를 減少시킴으로써 惹起된다고 알려져 있다.(Nagatsu, 1964; Udenfriend, 1966). 그러나 5-HT는 tryptophan hydroxylase가 不飽和된 狀態이기 때문에 tryptophan의 濃度變化에 따라서 合成이 影響을 받지만 end-product inhibition은 거의 일으키지 않는다고 알려져 있다(Costa, 1974). 實際 本研究에서 NE과 DA이 投與된 corticosterone의 用量과 거의 無關한 反應을 나타낸 것은 end-product inhibition의 機轉으로 說明이 可能하다. tryptophan은 體內에서 두가지 길을 通하여 利用이 되는데, 하나는 tryptophan pyrrolase의 作用을 받아 kynurenine의 合成에 利用되는 過程이며(이것이 major route이다) 또 다른 하나는 tryptophan hydroxylase의 作用을 받아 5-HT의 合成에 利用되는 過程

이다.

tryptophan pyrrolase와 tryptophan hydroxylase는 corticosterone에 의하여 다 함께 活性은 增加될 수 있지만, tryptophan의 濃度를 決定하는 主된 酵素는 tryptophan pyrrolase이기 때문에 tryptophan hydroxylase의 作用을 받아 5-HT를 合成할 수 있는 tryptophan의 絶對量의 減少로 5-HT의 含量이 減少되었을 것이라는 說明은 可能하다. 酵素의 活性은 두가지 要素로 決定이 되는데 하나는 活性化(activation)이며 이것은 助因子의 有無 및 活性에 달려있으며 또 다른 하나는 酵素 自體의 分子數(No. of molecules)이다. 實際 glucocorticoid hormone에 依한 酵素의 活性에 關한 研究들 중에서 助因子와의 關係에 對한 研究은 드문 듯하며 이에 對한 研究도 並行되어야 할 듯하다. 그러나 酵素 自體의 分子數의 變化를 일으킴으로서 活性에 影響을 미친다는 報告는 많다.

Axelrod(1977)는 glucocorticoid hormone이 蛋白質의 合成을 增加시킴으로서 phenylethylamine-N-methyltransferase (PNMT)의 活成이 增加되었다고 報告한 바 있고, Azmitia(1970)도 tryptophan hydroxylase에 對하여 同一한 報告를 한 바 있다. McEwen等(1970)은 corticosterone이 腦의 海馬와 中膈部位에서 特히 많이 uptake되어 核에서 m-RNA의 合成과 蛋白質의 合成을 增加시킴 可能性을 示唆한 바 있으며, Baetge等(1981)은 steroid hormone에 의한 tyrosine hydroxylase의 induction은 transcriptional level에서 일어날 可能性이 많으나, translational level에서 일어날 可能性도 전히 배제할 수는 없다고 主張한 바 있다. 이러한 研究들로 미루어 보면 glucocorticoid hormone은 蛋白質의 合成을 增加시킴으로서 酵素의 分子數를 增加시키고 이에 따라 活性이 增加되는 듯하다. 本研究의 結果만 가지고는 corticosterone이 腦内の NE, DA 및 5-HT의 含量變化를 일으킨 機轉에 對해서까지는 分明히 言及할 수는 없지만 他研究와 함께 고려해 본다면

1) 副腎摘出時 NE의 含量이 減少된 것은 tyrosine hydroxylase 活性의 減少에 기인하며, corticosterone의 投與로 NE의 含量이 增加된 것은 이 酵素의 活性이 增加된 結果라고 推定할 수 있으며

2) DA의 含量變化도 亦是 tyrosine hydroxylase의 活性의 變化와 密接한 關係를 갖고 變化를 일으켰을 可能性이 있으며

3) 5-HT의 含量變化는 tryptophan pyrrolase의 活性의 變化와 가장 關係가 깊은 듯하다. 以上の 研究 結果로 보면 "Cushing氏 症候群" 또는 "Steroid 精神病"의 原因은 複合的인 것으로 생각이 되지만 corticoster-

one으로 因한 NE, DA 및 5-HT의 含量變化가 이들 疾患의 複合的인 原因中 적어도 生化學的인 侧面에서的一部分은 說明해 줄 수 있을 듯하다. 勿論 NE, DA 또는 5-HT의 含量 自體의 變化가 後接合神經元의 受容體部位에 利用된 各 아민의 變化를 意味하는 것은 아니기 때문에 本研究를 토대로 하여 各 아민들의 交替率 等を 研究 檢討함으로써 보다 具體的인 發生機轉을 究明할 수 있을 것으로 思慮된다.

結 論

末梢에서의 corticosterone의 量的變化가 腦内の catecholamine과 indoleamine에 미치는 影響이 어떠한가를 살펴보기 위하여 副腎摘出한 白鼠에서 副腎摘出 2日 및 7日後에 corticosterone을 1mg/kg 및 5mg/kg을 投與한 後 NE, DA 및 5-HT의 含量을 腦部位別로 나누어 測定하여 다음과 같은 結果를 얻었다.

1) 副腎摘出한 後의 變化는 NE 및 DA은 減少되며 5-HT는 增加되는 變化樣相을 나타내었다.

2) 副腎摘出後 corticosterone을 投與한 境遇에는 NE 및 DA은 增加되고, 5-HT는 減少되는 變化樣相을 나타내었다.

3) 副腎摘出後 2日과 7日째를 比較하면 2日째에 더 뚜렷한 變化가 觀察되었다.

4) corticosterone의 投與量과의 關係는 NE 및 DA은 投與量과 거의 無關한 反應을 보였으나 5-HT는 比較的 用量에 相應하는 變化를 보여 주었다.

以上の 結果를 보면 末梢에서 corticosterone의 含量이 減少되는 境遇에는 NE 및 DA은 減少되고 反對로 5-HT는 增加되었으며 末梢에서 corticosterone이 增加되는 境遇에는 NE 및 DA은 增加되고 5-HT는 減少되었다고 볼 수 있으며 이러한 變化가 steroid hormone과 關連된 精神障礙症狀의 發生機轉에 重要한 역할을 할 可能性이 있다고 推定할 수 있다.

—ABSTRACT—

Effect of Corticosterone on the Contents of Norepinephrine, Dopamine and Serotonin in the Rat Brain

Soo Churl Cho,* Yoo Hun Suh, Jong Inn Woo*, Chan Woong Park** and Chung Kyoon Lee***

Departments of Psychiatry and Pharmacology**
College of Medicine Seoul National University*

It has been well known that glucocorticoid hormone can induce mental symptoms, mainly depressive or manic symptom. And many investigators suggest that some change in the monoamine contents can induce affective disorders.

In this study, in order to investigate the effect of corticosterone on the brain monoamines in rats, the contents of norepinephrine(NE), dopamine(DA) and 5-hydroxy-tryptamine(5-HT) were determined fluorophotometrically two and seven days after adrenalectomy and we also checked the contents of monoamines before and after administration of corticosterone to adrenalectomized rats.

The results are summarized as follows.

1) Two and seven days after adrenalectomy, there were decreases in NE and DA contents and an increase in 5-HT content.

2) Administration of corticosterone in adrenalectomized rats caused increases in the concentrations of NE and DA, but caused decrease in that of 5-HT.

3) The concentration of monoamines were more markedly changed two days after adrenalectomy than seven days.

4) Changes in the concentrations of 5-HT were relatively dose-dependent but those of NE and DA were not so definite as 5-HT.

In conclusion, it is strongly suggested that corticosterone may significantly affect the contents of dopamine, norepinephrine and 5-hydroxytryptamine in several regions of rat brain and these changes may play a role in the mechanism of steroid related mental symptoms.

REFERENCES

- Ansell, G.B. and Beeson, M.F.: *A rapid and sensitive procedure for the combined assay of noradrenaline, dopamine and serotonin in a single brain sample. Anal. Biochem.*, 27:196-206, 1968.
- Axelrod, J.: *Catecholamines: Effects of ACTH and adrenal corticoids. Ann. N.Y. Acad. Sci.*, 297:275-283, 1977.
- Azmitia, E.C. and Conrad, L.C.A.: *Temporal effects of fornix transection on brain tryptophan hydroxylase activity and plasma corticosterone levels. Neuroendocrinology*, 21:338-349, 1976.
- Azmitia, E.C. and McEwen, B.S.: *Corticosterone regulation of tryptophan hydroxylase in midbrain of rat. Science*, 166:1274-1276, 1969.
- Azmitia, E.C. and McEwen, B.S.: *Adrenocortical influence on rat brain tryptophan hydroxylase activity. Brain Res.*, 78:291-302, 1974.
- Baloch, N.: *Steroid psychosis: A case report. Brit. J. Psychiat.*, 124:545-546, 1974.
- Barker, J.L.: *Peptides: roles in neuronal excitability. Physiol. Rev.*, 56:435-452, 1976.
- Baetge, E.E., Kaplan, B.B., Reis, D.J. and Joh, T. H.: *Translation of tyrosine hydroxylase from Poly (A)-mRNA in pheochromocytoma cells is enhanced by dexamethasone. Proc. Natl. Acad. Sci.*, 78:1269-1273, 1981.
- Borman, M.C. and Schmallenberg, H.C.: *Suicide following cortisone treatment. J.A.M.A.*, 146:337-338, 1951.
- Brodie, B.B., Davis, J.I. Hynie, S., and Krishna, G.: *Interrelationships of catecholamines with other endocrine systems. Pharmacol. Rev.*, 18:273-289, 1966.
- Bunney, W.E., Davis, J.M. and Bethesda E.L.: *Norepinephrine in depressive reactions: A Review. Arch. Gen. Psychiat.*, 18:483-494, 1965.
- Bunney, W.E., Hartman, E.L. Bethesda, and Mason, J.W.: *Study of a patient with 48-hour manic-depressive cycles Arch. Gen. Psychiat.*, 12:619-625, 1965.
- Caesar, P.M., Collins, G.G.S. and Sandler, M.: *Catecholamine metabolism and MAO activity in adren-*

- alectomized rats* *Biochem. Pharmacol.*, 19:921-926, 1970.
- Carroll, B.J., Curtis, G.C. and Mendels, J.: *Neuroendocrine regulation in depression. I. Limbic system-Andrenocortical dysfunction. Arch. Gen. Psychiat.*, 33:1039-1044, 1976. II. *Discrimination of depressed from nondepressed patients. Arch. Gen. Psychiat.*, 33:1051-1058, 1976.
- Chambers, J.W. and Brown, G.M.: *Neurotransmitter regulation of growth hormone and ACTH in the rhesus monkey: effects of biogenic amines. Endocrinology*, 98:420-428, 1960.
- Ciaranello, R.D., Wooten, G.F., and Axelrod, J.: *Regulation of rat adrenal dopamine- β -hydroxylase. II. Receptor interaction in the regulation of enzyme synthesis and degradation. Brain Res.*, 113:349-362, 1976.
- Clark, L.D., Quarton, G.C., Cobb, S. and Bauer, W.: *Further observations on mental disturbances associated with cortisone and ACTH therapy. New Eng. J. Med.* 249:178-183, 1953.
- Cohen, S.I.: *Cushing's syndrome: a psychiatric study 29 patients. Brit. J. Psychiat.*, 136:120-124, 1980.
- Coppen, A., Prange, A.J., and Hill, C.: *Abnormalities indoleamines in affective disorders. Arch. Gen. Psychiat.*, 26:474-478, 1972.
- Costa, E. and Meek, J.L.: *Regulation of biosynthesis catecholamines and serotonin in the CNS. Ann. Rev. Pharm.*, 43:491-511, 1974.
- Curzon, G.: *Tryptophan pyrrolase-A Biochemical Factor in Depressive Illness? Brit. J. Psychiat.*, 115:1367-1374, 1969.
- Curzon, G. and Green, A.R.: *Rapid method for the determination of 5-HT and 5-HIAA in small regions of the brain. Brit. J. Pharmacol. short communication.*, 39:653-655, 1970.
- Curzon, G. and Green, A.R.: *Regional and subcellular changes in the concentrations of 5-hydroxytryptamine and 5-hydroxyindole acetic acid in the rat brain caused by hydrocortisone, DL-methyltryptophan-kynurenine and immobilization. Brit. J. Pharmacol.*, 43:39-52, 1971.
- Dailey, J.W. and Battarbee, H.D.: *Effect of adrenalectomy and sodium intake on sympathetic nervous function in the rat. Neuropharmacology*, 20:877-881, 1981.
- Dailey, J.W. and Battarbee, H.D.: *Effect of adrenalectomy on tyrosine hydroxylase activity. Neuropharmacology*, 21:287-297, 1982.
- Ettigi, P.G. and Brown, G.M.: *Psychoneuroendocrinology of affective disorders. An Overview. Am. J. Psychiat.*, 134:493-501, 1977.
- Falk, W.E., Mahnke, M.W., and Poskanzer, D.C.: *Lithium prophylaxis of corticotrophin induced psychosis, J.A.M.A.*, 241:1011-1012 1979.
- Ganong, W.F.: *Neurotransmitters involved in ACTH secretion: Catecholamines. Ann. N.Y. Acad. Sci.*, 297:509-517, 1977.
- Glowinski, J. and Iverson, L.L.: *Regional studies of catecholamines in the rat brain- I. The disposition of (3H) norepinephrine, (3H) dopamine and (3H) dopa in various regions of the brain. J. Neurochem.*, 13:655-669, 1966.
- Green, A.R. and Curzon, G.: *Decrease of 5-OH tryptamine in the rat provoked by hydrocortisone and its prevention by allopurinol. Nature*, 220:1095-1097, 1968.
- Hall, R.C.W. and Popkin, M.K.: *Presentation of steroid psychosis. J. Nerv. Ment. Dis.*, 167:229-236, 1979.
- Iuvone, P.M., Morasco, J., and Dunn, A.M.: *Effects of corticosterone on the synthesis of (3H) catecholamines in the brains of CD-1 mice. Brain Res.*, 120:571-576, 1977.
- Javocoy, F., Glowinski, J. and Kordon, C.: *Effects of adrenalectomy on the turnover of norepinephrine in the rat brain. Europ. J. Pharmacol.*, 4:103-104, 1968.
- Jones, M.T. and Hillhouse, E.W.: *Neurotransmitter regulation of corticotropin releasing factor in vitro. Ann. N.Y. Acad. Sci.*, 297:536-559, 1977.
- Kizer, J.S., Palkovits, M., Brownstein, M., Saavedra, J.M. and Kopin, I.J.: *The effect of endocrinological manipulations on tyrosine hydroxylase and dopamine- β -hydroxylase activities in individual hypothalamic nuclei of the adult male rat. Endocrinology*, 95:799-812, 1974.
- Krieger, D.T.: *The central nervous system and Cushing's syndrome. Mount. Sinai. J. Med. N.Y.*, 39:416-428, 1972.

- Krieger, D.T.: *Neurotransmitter regulation of ACTH release*. *Mount. Sinai. J. Med. N.Y.*, **40**:302-311, 1973.
- Krieger, D.T.: *Serotonin regulation of ACTH secretion*. *Ann. N.Y. Acad. Sci.*, **297**:527-535, 1977.
- Leonard, B.E.: *The effect of some sympathetic analogues of ACTH on the metabolism of biogenic amines in the rat brain*. *Brit. J. Pharmacol.*, **46**:560-561, 1972.
- Liddle, G.W.: *Tests of pituitary-adrenal susceptibility in the diagnosis of Cushing's syndrome*. *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, **20**:1539-1560, 1960.
- Maio, D.D.: *Influence of adrenalectomy and hypophysectomy on cerebral serotonin*. *Science*, **129**:1678-1679, 1959.
- Matsuyama, H., Mims, R.B. and Wennhold, A.R.: *Bioassay and radioimmunoassay of plasma ACTH in adrenalectomized rats*. *Endocrinology*, **88**:676-701, 1971.
- McEwen, B.S., Weiss, J.M. and Schwartz, L.S.: *Uptake of corticosterone by rat brain and its concentration by certain limbic structures*. *Brain Res.*, **16**:227-241, 1969.
- McEwen, B.S., Weiss, J.M. and Schwartz, L.S.: *Retention of corticosterone by cell nuclei from brain regions of adrenalectomized rats*. *Brain Res.*, **17**:471-482, 1970.
- Mueller, R.A., Thenen, A. and Axelrod, J.: *Effect of pituitary and ACTH on the maintenance of basal tyrosine hydroxylase activity in the rat adrenal gland*. *Endocrinology*, **86**:751-755, 1970.
- Neckers, L. and Sze, P.Y.: *Regulation of 5-OH tryptamine metabolism in mouse brain by adrenalglucocorticoids*. *Brain Res.*, **93**:123-132, 1975.
- Otten, U. and Thoenen, H.: *Selective induction of tyrosine hydroxylase and dopamine- β -hydroxylase in sympathetic ganglia in organ culture. Role of glucocorticoids as modulators*. *Mole. Pharmacol.*, **12**:353-361, 1975.
- Quarton, G.C.: *Mental disturbances associated with ACTH and cortisone*, **34**:43-50, 1955.
- Resnick, S.H., Smith, G.T. and Gray, S.J.: *Endocrine influence on tissue serotonin content of the rat*. *Am. J. Physiol.*, **201**:571-573, 1961.
- Rubin, R.T. and Mandell, A.J.: *Adrenocortical activity in pathological emotional states. A Review*. *Am. J. Psychiat.*, **123**:387-400, 1966.
- Sachar, E.J.: *Corticosteroids in depressive illness*. *Arch. Gen. Psychiat.*, **17**:541-553, 1967.
- Sachar, E.J.: *Corticosteroids in depressive illness. II. A longitudinal psychoendocrine study*. *Arch. Gen. Psychiat.*, **17**:554-567, 1967.
- Sachar, E.J.: *ATCII and cortisol secretion in psychiatric disease*. *Ann. N.Y. Acad. Sci.*, **197**:621-627, 1977.
- Schally, A.V., Hrimura, A. and Kastin, A.J.: *Hypothalamic regulatory hormones*. *Science*, **179**:341-350, 1973.
- Schildkraut, J.J.: *The catecholamine hypothesis of affective disorders. A Review of supporting medicine*. *Am. J. Psychiat.*, **122**:509-522, 1965.
- Schildkraut, J.J. and Kety, S.S.: *Biogenic amines and emotion*. *Science*, **156**:21-30, 1967.
- Shen, J.T. and Ganong, W.F.: *Effects of variations in pituitary-adrenal activity on DBII activity in various regions of rat brain*. *Neuroendocrinology*, **20**:311-318, 1976.
- Shen, J.T. and Ganong, W.F.: *Effects of variations in plasma corticosterone and growth hormone as correlated with regional variations in norepinephrine, dopamine and serotonin content of rat brain*. *Neuroendocrinology*, **17**:125-138, 1976.
- Starkman, M.N., Schteingart, D.E. and Shork, M.A.: *Depressed mood and other psychiatric manifestations of Cushing's syndrome*. *Psychosom. Med.*, **43**:1, 3-18, 1981.
- Sze, P.Y., Neckers, L. and Towle, A.C.: *Glucocorticoids as a regulatory factor for brain tryptophan hydroxylase*. *J. Neurochem.*, **26**:169-173, 1976.
- Telegdy, G. and Vermes, I.: *Effect of adrenocortical hormones on activity of the serotonergic system in limbic structures in rats*. *Neuroendocrinology*, **18**:16-26, 1975.
- Towne, J.C. and Sherman, J.O.: *Failure of acute bilateral adrenalectomy to influence brain serotonin levels in the rat*. *Proc. soc. exp. biol. med.*, **103**:721-722, 1977.
- Trethowan, W.H. and Cobb, S.: *Neuropsychiatric aspects of Cushing's syndrome*. *Arch. Neurol. Psychiat.*, **67**:283-309, 1952.

- Udenfriend, S.B.: *Tyrosine hydroxylase. Pharmacol. Rev.*, 18:43-51, 1966.
- Ulrich, R., Yuwiler, A. and Geller, E.: *Effects of hydrocortisone on biogenic amine levels in the hypothalamus. Neuroendocrinology*, 19:259-268, 1975.
- Van Loon, G.R., Shum, A. and Sole, M.J.: *Decreased brain serotonin turnover after short term (Two-hour) adrenalectomy in rats. A comparison of four turnover methods. Endocrinology.*, 108:1392-1402, 1981.
- Van Loon, G.R., Shum, A. and De Souza., E.B.: *Triphasic changes in plasma ACTH concentration and brain serotonin synthesis rate following adrenalectomy in rats. Neuroendocrinology.*, 34:90-94, 1982.
- Van Loon, G.R., Sole, M.J., Kamble, A., Kin, C. and Green, S.: *Differential responsiveness of central noradrenergic and dopaminergic neuron, tyrosine hydroxylase to hypophysectomy, ACTH and glucocorticoid administration. Ann. N.Y. Acad. Sci.*, 297:284-294, 1977.
- Vernikos-Danellis, J., Kellar, K.J., Kent, D., Gonzales, C. and Berger, O.A.: *Serotonin involvement in pituitary-adrenal function. Ann. N.Y. Acad. Sci.*, 197:518-525, 1977.
- Versteeg, D.H.G. and Wurtman, R.J.: *Effect of ACTH 4-10 on the rate of synthesis of (³H)-catecholamines in the brains of intact, hypophysectomized and adrenalectomized rats. Brain Res.*, 93:552-557, 1975.
- Weiner, R.I. and Ganong, W.F.: *Role of brain monoamines and histamine in regulation of anterior pituitary secretion. Physiol. Rev.*, 58:905-976, 1978.
- Wennhold, A.R. and Nelson, D.H.: *Plasma ACTH levels in stressed and nonstressed adrenalectomized rats. Ann. N.Y. Acad. Sci.*, 297:498, 507, 1977.
- Weinshilboum, and Axelrod, J.: *Dopamine- β -hydroxylase activity in the rat after hypophysectomy. Endocrinology*, 87:894-899, 1970.
- Wied, D.D.: *Behavioural effects of neuropeptides related to ACTH, MSH and B-LPH. Ann. N.Y. Acad. Sci.*, 297:263-274, 1977.
- Zenker, N. and Bernstein, D.E.: *The estimation of small amounts of corticosterone in rat plasma. J. Biol. Chem.*, 231:695-701, 1958.