

# d-Amphetamine이 Rat의 全腦 5-hydroxytryptamine (5-HT), 5-hydroxyindole 3-acetic acid(5-HIAA) 含量 및 Monoamine Oxidase(MAO) 活性度에 미치는 影響

## The Effect of d-Amphetamine on the Content of 5-hydroxytryptamine, 5-hydroxyindole 3-acetic acid and the activity of monoamine oxidase of Rat brain

서울大學校 醫科大學 藥理學教室

徐 維 憲 · 洪 思 岳 · 朴 贊 雄

### 緒 論

1930年 Piness等에 의해 血壓上昇효과와 1933年 Alles에 의해 여러 中樞神經刺戟효과가 있음이 알려진 以來로 Amphetamine은 臨床的으로 中樞神經刺戟劑 및 食慾不振劑로 널리 사용되어져 왔으며 또한 精神病을 誘發할 수 있다는 特異한 사실 때문에 많은 學者들의 관심을 끌어왔다. 1950年代부터 d-amphetamine의 이러한 中樞神經刺戟 및 精神病誘發의 가능한 機轉을 찾으려는 生化學的 努力이 꾸준히 이루어져 왔으며 나아가 이를 토대로하여 정신분열증의 한 원인적 단서를 잡아 보려는 시도가 많은 學者들에 의해 追求되어져 왔다. 그 結果 Catecholamine 機轉이 대두되어져 많은 學者들이 이러한 側面에서 研究를 하여 왔으나 最近에는 d-amphetamine에 의해 야기된 過運動症候群(hyperactivity) 및 行動症候群(Behavioral Syndrome)의 상당한 部分이 Catecholamine 보다 5-hydroxytryptamine과 보다 더 密接한 關聯을 가지고 있다는 事實이 제기되고 있다(Sloviter等, 1978a, b; Graham-Smith等, 1974; Green等, 1975; Smith, 1965; Rutledge等, 1970).

이에 著者들은 d-amphetamine과 5-hydroxytryptamine (5-HT)과의 關聯性을 追求하기 위한 實驗의 一環으로서, d-amphetamine이 5-HT turnover에 미치는 影響을 관찰할 目的으로 rat에 d-amphetamine을 注射하고 時間變化에 따른 全腦의 5-hydroxytryptamine 및 그 主代謝產物인 5-hydroxyindole-3-acetic acid (5-HIAA)를 測定하고 同時에 Monoamine Oxidase (MAO) 活性度를 測定하여 그 結果를 比較檢討하여 報告하는 바이다.

### 實驗材料 및 方法

#### 1. 實驗材料

實驗動物로는 170~230g 사이의 숫놈 Sprague Dawley Rat(서울대동물학과 동물사육장)를 사용하였으며 藥物은 d-amphetamine Sulfate(sigma회사, 미국) 5-HT hydrogen oxalate(Nutritional Biochemical Co. 미국) 5-HIAA(Sigma회사, 미국), Kynuramine dihydrobromide(Sigma회사, 미국), 4-hydroxy quinoline(Sigma회사, 미국)을 사용하였다.

#### 2. 實驗方法

##### (1) 5-HT와 5-HIAA 含量測定

d-amphetamine sulfate 2mg/kg을 복강내 注射한후 15분, 30분, 1시간, 2시간, 4시간, 24시간, 48시간 後에 各各 腦를 摘출(摘出)하여 급격히 냉동시킨 다음, Midsagittal Section에 의해 半으로 나누어 한쪽 腦를 酸性化한 butanol에 넣어 homogenize 시킨후 Modified Curzon & Green 方法과 Shellenberg 方法을 混合 사용하여 5-HT와 5-HIAA를 同時에 Spectrofluorometer (Perkin-Elmer회사제, 영국)로 測定하였다. 5-HT의 excitation은 366nm filter로 하였으며 500nm에서 測定하였다. 5-HIAA는 312nm에서 excitation시켜서 545nm에서 측정하였다.

##### (2) MAO活性度測定

나머지 半쪽 腦를 Ice box 속에서 0.25M Sucrose 넣어서 homogenize 시킨후 Modified Brody & Bain 方法을 사용하여 Mitochondria를 만든 다음, Modified Kraml 方法에 의하여 Kynuramin을 기질로 사용하여 37°C 水曹에서 30分間 incubation 시킨후 生成된 4-hydroxy quinoline을 312nm filter로 excitation 시킨후

410nm에서 測定하였다. 단백질양은 Lowry등(1951) 方法에 의하여 측정하였다.

### 實驗 結果

#### 1. 5-HT 含量 변화

Control 값은  $0.650 \pm 0.033 \mu\text{g}$  (wet weight)을 나타내었다. d-amphetamine 投與 15分後에 측정된 값이 가장 높았으며 (126.6% of control) 以後 떨어지기 시작하여 4시간째 가장 낮은 값(68.3% of Control) ( $p < 0.01$ )을 보였으며 24時間까지 하강을 지속하다가 48시간째부터는 Control값 以上으로 회복되었다. (Table 1, Fig. 1)

#### 2. 5-HIAA 含量 변화

Control값은  $0.477 \pm 0.036 \mu\text{g}$ 을 나타내었다. d-amphetamine 투여 15分후에 약간 상승을 보였으나 統計的 意義는 없었으며 以後 Control값 以下로 감소하기 시작하여 1시간~4시간 사이에 가장 낮은 값(약 78% of Control)을 보였으며 統計學的 的의가 있었다 ( $p < 0.01$ ) 以後 24시간부터 Control값 以上으로 증가하기 시작하여 48시간후에는 111.7%까지 增加하였다. (Table 2, Fig. 1)

#### 3. MAO 活性度 변화

Control 값은  $0.206 \pm 0.002 \mu\text{mol/hr/mg}$  of protein을 나타내었다. 투여 15分후에 측정된 값이  $0.179 \pm 0.008$

Table 1. Effects of d-amphetamine on rat brain 5-HT level

Time after injection	5HT	
	$\mu\text{g/g}$ (wet. wt.)	% of Control
Controls	$0.650 \pm 0.033$	100
15 min	$0.823 \pm 0.117$	126.6
30 min	$0.718 \pm 0.048$	110.5
1 hr	$0.566 \pm 0.09$	87.1
2 hr	$0.531 \pm 0.037^*$	81.7
4 hr	$0.444 \pm 0.028^*$	68.3
24 hr	$0.473 \pm 0.021^*$	72.8
48 hr	$0.593 \pm 0.089$	91.2

Mean  $\pm$  S.E.M. from 8 to 15 animals except control (n=25)

\*:  $p < 0.01$  (Student's t-test)

(86.9% of Control)로 가장 낮았으며 ( $p < 0.01$ ) 이후 2시간까지 약간의 下降을 보였다(약 90% of Control) 4시간째부터 다시 Control값 이상으로 회복되어 24시간째에는 오히려 상당한 활성도의 증가가 나타났으며 (142.7% of Control) 48시간까지도 지속되었다(Table 3, Fig. 1)

#### 4. 5-HT turnover 변화(5-HIAA/5-HT)

30分까지 가장 낮은 값을 보이다가 약간씩 上昇하여

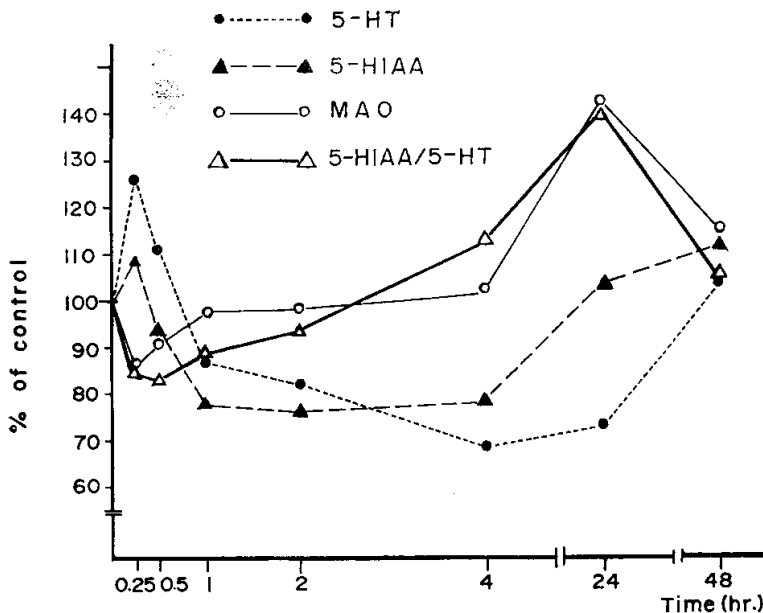


Fig. 1. Time Course of the Effect of d-amphetamine on the Levels of 5-HT, 5-HIAA, and the Activity of MAO

Table 2. Effects of d-amphetamine on rat brain 5-HIAA level

Time after injection	5 HIAA	
	μg/g	% of control
Controls	0.477±0.036	100
15 min	0.522±0.099	109.4
30 min	0.449±0.023	94.1
1 hr	0.374±0.041*	78.4
2 hr	0.370±0.019**	77.6
4 hr	0.375±0.009**	78.6
24 hr	0.496±0.031	104.0
48 hr	0.533±0.093	111.7

Mean±S.E.M. from 8 to 15 animals except control (n=28).

\*: p<0.02      \*\*: p<0.01

4시간부터는 Control값 이상으로 상승하였으며(113.7%) 24시간째에는 가장 높은 상승(141.1% of Control)을 보였으며 48시간까지도 상승추세가 지속되었다 (Table 3, Fig. 1).

### 考 察

d-amphetamine의 藥理機轉에 對하여 지금까지 여러 學者들에 의해서 主張된 Catecholamine 機轉을 보면,

(1) Catecholamine release의 增加(Stein等, 1969; Glowinski, 1965; Carlsson等, 1965; Carr等, 1970; Ng等, 1970; Azzaro等, 1974; Ziance等, 1972; Rutledge等, 1978)

(2) Catecholamine reuptake 抑制 (Glowinski等, 1965; Häggendal等, 1967; Dengler等, 1961; Ferris等 1972)

(3) Catecholamine receptor 刺戟 (Smith等, 1963)

(4) MAO 抑制 (Mann, 1940; Blaschko等, 1963; Mantle等, 1976; Braestrup, 1977; Green等, 1978; Clarke等 1979) 등이 있다.

이러한 Catecholamine 機轉이 중요하다고 많은 학자들은 생각하고 있지만, 최근에는 過運動症候群 및 行動症候群中에서 적어도 一部는 5-HT와 밀접한 관련을 가지고 있다는 증거가 나오고 있다(McLean等 1961; Graham-Smith, 1974; Carlsson等, 1965; Sloviter等, 1978a, b, Rutledge等, 1970; Green等, 1975, 1976; Smith, 1965; Laverty等, 1965). 더 나아가서 Sloviter等 (1978a, b)과 Green等(1975, 1976)은 Amphetamine Psychosis에 5-HT가 重要な 要因이 된다고 主張하였다. Monoamine oxidase (MAO)는 혈장, 적혈구, 골격근을 除外한 여러 組織에 광범위하게 分布하고 있으며 주로 細胞內 Mitochondria에 (Marchbanks, 1967; Rodriguez等, 1962; Weiner등, 1960), 아마도 外膜에 있는 것으로 알려져 있다(Schneitman等, 1967; Greenawalt等, 1972). Johnston (1968)이 Brain MAO를 低濃度の Clorgyline(10<sup>-7</sup>M)에 의해 주로 抑制되는 것을 A type, Deprenil(10<sup>-6</sup>M)에 의하여 주로 抑制되는 것을 B-type으로 分類한 以來 많은 學者들이 이 分類에 同調하고 있다. 주로 生理的 神經傳達物質로 생각되는 Norepinephrine과 5-HT는 A-type에 의해서, Benzylamine과 phenyl ethylamine은 B-type에 의해서, Dopa-

Table 3. Changes in MAO activity and 5 HIAA/5HT ratio

Time after injection	MAO activity		5 HIAA/5HT	
	Activity*	% of control	Ratio	% of control
Control	0.206±0.002	100	0.743	100
15 min	0.179±0.008***	86.9	0.634	85.3
30 min	0.186±0.009**	90.3	0.625	84.2
1 hr	0.200±0.006	97.1	0.661	89.0
2 hr	0.200±0.010	97.1	0.697	93.8
4 hr	0.210±0.014	102.2	0.845	113.7
24 hr	0.294±0.023***	142.7	1.049	141.1
48 hr	0.237±0.013**	115.8	0.785	105.6

Mean±S.E.M. from 8 to 15 rats except control (n=26).

\*: μmoles 4-hydroxy quinoline/1 hr/mg of protein

\*\*; p<0.02      \*\*\*: p<0.01

mine, tyramine, tryptamine, Kynuramine은 兩쪽에 의해서 모두 分解되는 것으로 알려지고 있다. 反面 Houslay等(1973), Mantle等(1978), Dennick等(1978), Fowler等(1978)은 細胞膜 結合狀態가 相異한 單一-醌素라고 主張하고 있다. Amphetamine이나 Metaraminol 같은  $\alpha$ -methylamine은 MAO에 分解되지 않는 것으로 알려져 있다. 1940年 Mann以來 Blaschko (1963), Mc Cauley等(1973), Mantle等(1976)은 d-amphetamine이 試驗管内에서 MAO를 可逆的으로 억제함을 보고하였으며 最近에는 Braestrup(1977), Green等(1978), Clarke等(1979)은 體內에서도 d-amphetamine이 MAO를 抑制시킬 수 있음을 보고하였다.

本實驗에서도 15분에 抑制가 가장 심하게 나타났으며 以後 2시간까지 약간의 抑制를 持續하였다. 그뒤 24시간에서 48시간까지는 活性度の 증가가 나타났다. 이런 증가를 설명할 수 있는 가능한 機轉으로 Steroid hormone 의한 Enzyme induction을 들 수 있다.

Besser等(1969), Frohman等(1975), Brown等(1978)은 Amphetamine을 투여하면 pituitary-adrenal axis가 자극되어 약 2시간 후에 혈장내 Corticoid가 最高度로 증가한다고 하였으며, 이 증가된 Corticoid가 Amphetamine의 腦에서의 機轉에 중요하다고 主張하였다.

또한 1955年 Knox以來 여러학자들은 Corticosteroid를 투여할때 여러종류의 효소가 Induction될 수 있다고 보고하였다. (Gelehrter, 1973, 1976; Schimke등, 1965; Green등 1975; Kuntzman, 1969) 現在까지 MAO induction에 대한 報告는 없지만 위의 두가지 간접적 사실로 미루어 볼 때 대개 2時間以前の 初期에는 MAO의 active center에 d-amphetamine이 直接作用하여 短時間의 可逆性 抑制가 일어나나 4時間以後의 後期 即, d-amphetamine의 반감기 以後에는 Corticosteroid hormone 통한 Enzyme induction이 일어나 효소의 활성도가 증가될 가능성이 있다고 추측되는 것으로 추후 研究가 필요하리라 생각된다.

5-HT 含量변화에 關한 研究는 많지 않으며 대개 단편적이다. Miller等(1968)은 5-HT가 같은 Strain 사이에서도 사육자에 따라서 差가 난다고 報告하였다. McLean(1961)은 Harlan rat에서 반복투여시 5-HT 증가를, Smith등(1965)은 Swiss-Webster mice에서 증가를 보고하였으며, Sloviter등(1978)은 Sprague-Dawley rat에서 20分後 측정치가 증가됨을 報告하여 본 실험과 初期에는 비슷한 결과를 보였다. 反面 Paasonen 등(1956)은 Dog에서 감소를 Laverty등(1965)은 Dog와 Cat에서 4시간후 측정치가 감소한다고 보고하여 본 실험의 후기의 결과와 비슷하였다. 初期의 5-HT 증가의 생각할 수 있는 可能한 機轉으로

(1) 5-HT 유리증가(Carlsson등, 1965; Ng등, 1970; Rutledge등, 1972)

(2) 유리 5-HT의 再吸收 抑制(Ross 1964; Glowinski, 1964; Häggendal등, 1967)

(3) MAO 抑制(Braestrup, 1977; Green, 1978; Clarke등, 1979)를 생각할 수 있다.

또한 後期の 5-HT 감소의 가능한 기전으로 (1) 저장고갈(Miller등, 1970, Fuller등, 1965) (2) 合成감소 (tryptopan pyrrollase induction(?))를 생각할 수 있으나 아직도 모르는 점이 많아 더 研究가 필요하다고 생각된다.

MAO 억제제의 5-HIAA 농도를 감소시키는 機轉으로 Hidaka等(1969)과 Gal等(1972)은 MAO 抑制가 일어날때 O-sulfate conjugation 課程이 중요하다고 하였으나 Korf等(1970)과 Neff等(1968)은 이 課程의 存在에 대하여 부정적인 견해를 가지고 있다.

本實驗結果를 볼때 5-HT turnover를 나타내는 指數가 15분부터 2시간까지 Control 보다 하강추세를 보였으며, 以後 24시간까지 최고도로 증가하는 양상을 보여, MAO 活性度の 변화와 거의 같은 하강과 증가추세를 보였다. 이 두가지 실험결과로 미루어 볼때 d-amphetamine은 MAO 활성도에 대한 影響을 통해서 5-HT의 turnover에 영향을 미친다고 생각되는 바이다.

## 結 論

d-amphetamine이 5-hydroxytryptamine의 turnover에 미치는 영향을 알아 보기 위하여 Sprague-Dawley rat에 d-amphetamine을 注射하고 各 時間 變化에 따른 全腦의 5-HT 및 5-HIAA 함량을 측정하고 同時에 全腦의 MAO 활성도를 측정하여 比較分析한후 다음과 같은 結論을 얻었다.

1. 5-HT 含量은 15분에 가장 높았으며(126.6%,  $p < 0.01$ ) 以後 감소하여 24시간까지 하강을 보였다(72.8%,  $p < 0.01$ ).

2. 5-HIAA 含量은 30분부터 감소하기 시작하여 1시간~4시간 사이에 가장 낮은 값을 보였으며(78%  $p < 0.01$ ) 24시간부터 회복하기 시작했다.

3. MAO 活性도는 15분에 가장 낮았으며(86.9%,  $p < 0.01$ ) 以後 2시간까지 경도의 하강이(90%) 나타났으나 24시간부터는 상당한 활성도의 상승이 나타났다.(142.7%  $p < 0.01$ )

4. 5-HT turnover(5HIAA/5HT) 곡선은 MAO 活性

疫曲線과 같은 傾向을 보였다.

以上の 結果로 미루어 볼때 d-amphetamine은 Monoamin oxidase 活性度에 對한 影響을 通해서 5-hydroxy tryptamine turnover에 影響을 미칠 수 있다고 생각되는 바이다.

—ABSTRACT—

The Effect of d-amphetamine on the content of 5-hydroxytryptamine, 5-hydroxyindole-3-acetic acid and the activity of monoamine oxidase of rat brain

Yoo Hun Suh, Sa Ack Hong and Chan Woong Park

Department of Pharmacology, College of Medicine, Seoul National University

Amphetamine causes a variety of CNS stimulating effects and various behavioral changes in men and animals, which were first described by Piness (1930) and Alles et al. (1933). It is well known that amphetamine induces psychosis closely mimicking paranoid schizophrenia, and has been used as a research tool for the etiologic role of Schizophrenia.

Many investigators have generally believed that amphetamine was a prototype activator of catecholamine mechanisms in the CNS, but more recent findings strongly suggest that 5-hydroxytryptamine(5HT) is involved in, at least, some of the effects of d-amphetamine.

Also, d-amphetamine has been known to be a reversible inhibitor of monoamine oxidase (MAO) with a preference for MAO type A in vitro.

This present study was set up to determine if, and to what extent, the turnover of 5-HT is influenced by d-amphetamine administration.

5-HT and its major metabolite, 5-hydroxyindole-3-acetic acid (5-HIAA) were determined fluorometrically at various times after the intraperitoneal injection of d-amphetamine (2mg/kg) by the combined method of Curzon and Green (1970), and Shellenberger et al. ('71). Monoamine oxidase activity of whole brain towards the substrate kynuriamine was measured by the modified method of Kraml('65).

Following results were obtained:

1. 5-HT level showed a maximal increase(126.6% of control) at 15 min post-injection and increase lasted for 30 min, and thereafter 5-HT decreased till 24 hr post-injection, and returned to nearly control level at 48 hr after injection.

2. 5-HIAA level began to decrease at 30 min post-injection, reaching lowest levels at approximately the 1 hr-4 hr post-injection (78% of control), and returned to control level at 24 hr after injection, and thereafter the level increased to 111.7% of control at 48 hr post-injection.

3. MAO activity showed the lowest level at 15 min post-injection (86.9% of control), and thereafter slightly low activity persisted (90.3%~97.1% of control), till 2 hr post-injection. MAO activity began to increase at 4 hr. post-injection, reaching the highest level at 24 hr post-injection (142.7% of control).

4. 5-HIAA/5-HT ratio began to decrease at 15 min post-injection, and decrease lasted for 2 hrs. Thereafter, the ratio showed to increase, reaching the highest value at 24 hr after injection (141.1% of control).

We strongly suggest that 5-hydroxytryptamine turnover is influenced by d-amphetamine administration through the effect on the activity of monoamine oxidase.

REFERENCES

- Azzaro, A.J., Ziance, R.J., and Rusledge, C.O.: *The importance of neuronal uptake of amines for amphetamine induced release of 3H-Norepinephrine from isolated brain slices. J. Pharmacol. Exp. Ther.* 189:110-118, 1974.
- Blaschko, K., and Pratesi, P.: *Specificity of amine oxidase inhibitors and distribution of biogenic amines in monkey brain. Biochem. Pharmacol.* 12:65-71, 1963.
- Braestrup, C.: *Biochemical differentiation of amphetamine VS methylphenidate and nomifensine in rats. J. Pharm. Pharm.* 29:463-470, 1977.
- Brody, T.M., and Bain, J.A.: *A mitochondrial preparation from mammalian brain. J. Biol. Chem.*

- 195:685-696, 1952.
- Carlsson, A., Lindquist, M., Dahlstrom, A., Fuxe, K., and Masuoka, D.: *Effects of the amphetamine on intraneuronal brain amines in vitro and in vivo.* *J. Pharm. Pharmacol.* 17:521-524, 1965.
- Carr, L.A., and Moore, K.E.: *Release of NE and NM from cat brain by CNS stimulants.* *Biochem. Pharmacol.* 19:2671-2675, 1970.
- Clarke, D.E., Miller, H.H., Shore, P.A.: *MAO inhibition by d-amphetamine in vivo.* *Brit. J. Pharmacol.* 66(3):485-486, 1979.
- Curzon, G., and Green, A.R.: *Rapid method for the determination of 5-HT and 5-HIAA in small regions of rat brain.* *Brit. J. Pharm.* 39:653-655, 1970.
- Dengler, H.J., Spiegel, H.E., Titus, E.O.: *Effects of drugs on uptake of isotopic NE by cat tissue.* *Nature*, 191:816-817, 1961.
- Ferris, R., Tang, F., Maxwell, R.: *A comparison of the capacities of isomers of amphetamine deoxypropylradol, methylphenidate to inhibit the uptake of 3H-Catecholamine into rat cerebral slices, synaptosomal preparations of rat cerebral cortex, hypothalamus, striatum into adrenergic neurons of rabbit aorta.* *J. Pharm. Exp. Ther.*, 181:407-416, 1972.
- Fowler, C.J., and Callingham, B.A.: *MAO A and B: A useful concept?* *Biochem. Pharmacol.*, 27:97-101, 1978.
- Frohman L.A., and Stachura, H.E.: *Neuropharmacologic control of neuroendocrine function in man.* *Metabolism*, 24:211-234, 1975.
- Fuller, R.W.: *Kinetic studies and effect in vivo of a new monoamine oxidase inhibitor, N-((2-(o-chlorophenoxy) ethyl)-cyclopropylamine,* *Biochem. Pharmacol.* 17:2097-2106, 1968.
- Fuller, R.W., Hines, C.W., and Mills, J.: *Lowering of brain serotonin level by chloramphetamines.* *Biochem. Pharmacol.* 14:483-488, 1965.
- Gal, E.M.: *5-HT-O-SO<sub>3</sub>: An alternative route of 5-HT inactivation in brain.* *Brain Research.*, 44:309-312, 1972.
- Gelehrter, T.D.: *Enzyme induction,* *New Engl. J. Medicine*, 294:589-595, 1976.
- Glowinski, J., and Axelrod, J.: *Effects of drugs on the uptake, release, and metabolism of H-3NE in the rat brain.* *J. Pharm. Exp. Ther.* 149:43-49, 1975.
- Glowinski, J., and Axelrod, J.: *5-HT & other indoles in the CNS.* *Handbook of psychopharmacology.* Vol 3:169-245, Plenum Pres. N.Y., 1975.
- Goridis, C., and Nebb, N.H.: *MAO in sympathetic nerves: A transmitter specific enzyme type.* *Brit. J. Pharmacol.* 43:814-818, 1971.
- Grahame-Smith, D.G., Green, A.R.: *The role of Brain 5-HT in the hyperactivity produced in rats by lithium and MAO inhibition.* *Brit. J. Pharmacol.*, 52:19-26, 1974.
- Green, A.T., and El Hait, M.A.S.: *Inhibition of mouse brain MAO by d-amphetamine in vivo.* *J. Pharm. Pharmacol.*, 30:262-263, 1978.
- Green, A.R., and Grahame-Smith, D.G.: *Effects of drugs on the processes regulating the functional activity of brain 5-HT.* *Nature*, 260:487-491, 1976.
- Green, A.R., Youdim, M.B.H.: *Effects of MAO inhibition by clorgyline, Deprenil or tranlylcypromine on 5-HT concentrations in rat brain and hyperactivity following subsequent tryptophan administration.* *Brit. J. Pharm.*, 55:415-422, 1975.
- Haggendal, J., and Hamberger, B.: *Quantitative in-vitro studies on NE, uptake and its inhibition by amphetamine, desipramine and chlorpromazine.* *Acta. Physiol. Scand.*, 7:277-280, 1967.
- Hall, D.W.R., Logan, B.W., and Parsons, G.H.: *Further studies on the inhibition of MAO by M+B 9302 (clorgyline): specificity in various mammalian species.* *Biochem. Pharmacol.*, 18:1447-1454, 1969.
- Hidaka, H., Nagatsu, T., Takeya, K., Matsumoto, S., and Yagi, K.: *Inactivation of Serotonin by sulfotransferase.* *J. Pharmacol. Exp. Ther.*, 166:272-275, 1969,
- Houslay, M.D., and Tipton, K.F.: *The nature of the electrophoretically separable multiple forms of rat liver MAO.* *Biochem. J.*, 135:173, 1973.
- Jarrott, B.: *Occurrence and properties of monoamine oxidase in adrenergic neurons.* *J. Neurochem.*, 18:7-16, 1971.
- Johnston, J.P.: *Some observations upon a new inhibitor of monoamine oxidase in brain tissue.* *Biochem. Pharmacol.*, 17:1285-1297, 1968.
- Knox, W.E., Auerbach, V.H.: *Hormonal control of*

- tryptophan peroxidase in the rat. *J. Biol. Chem.*, **214**:307-313, 1955.
- Korf, J., and Sebens, J.B.: Failure to detect 5-HT-OSO<sub>3</sub> in normal rat brain after MAO inhibitor. *J. Neurochem.*, **17**:447-448, 1970.
- Kraml, M.: A rapid microfluorimetric determination of MAO. *Biochem. Pharmacol.*, **14**:1683-1685, 1965.
- Kuntzman, R.: Drugs and enzyme induction. *Ann. Rev. Pharmacol.*, **9**:21, 1969.
- Lavery, R., and Sharman, D.F.: Modification by drugs of the metabolism of 3,4-dihydroxy phenylalanine, noradrenaline and 5HT in brain. *Brit. J. Pharmacol.*, **24**:759-772, 1965.
- Mann, P., Quastel, J.H.: Benzadrine and brain metabolism. *Biochem. J.*, **34**:414-431, 1940.
- Mantle, J.J., Tipton, K.E., and Ganett, N.J.: Inhibition of MAO by amphetamine and related compound. *Biochem. Pharmacol.*, **25**:2073-2077, 1976.
- Marchbanks, R.H.: Serotonin binding to nerve ending particles and other preparations from rat brain. *J. Neurochem.*, **13**:1481-1493, 1967.
- McCauley, R., and Racker, E.: Separation of 2 MAO from bovine brain. *Fed. Proc.*, **797**, 1973.
- McLean, J.R., and McCartney, M.: Effect of d-amphetamine on rat brain NE & 5-HT. *Proc. Soc. Exp. Biol.* **107**:77-79, 1961.
- Miller, F.P., Cox, R.H., and Maikel, R.P.: Intrastrain differences in serotonin and NE in discrete areas of rat brain. *Science*, **162**:463-464, 1968.
- Miller, F.P., Cox, R.H., Snodgrass, W.R., and Maikel, R.P.: Comparative effects of P-chlorophenylalanine, P-chloroamphetamine, and p-chloro-n-methylamphetamine on rat brain, norepinephrine, Serotonin and 5-HIAA. *Biochem. Pharmacol.*, **19**:435-442, 1970.
- Ng, K.Y., Chase, T.N., and Kopin, I.J.: Drug induced release of 3H-norepinephrine, 3H-serotonin from brain slices. *Nature*, **228**:468-469, 1970.
- Rodriguez De Lores Arnaiz, G., and De Robertis, E.: Cholinergic and non-cholinergic nerve endings, in the rat brain. II. Subcellular localization of MAO and succinate dehydrogenase. *J. Neurochem.*, **9**:503-508, 1962.
- Rutledge, C.O.: Effect of metabolic inhibitors and ouabain on amphetamine and potassium induced release of biogenic amines, from isolated brain tissue. *Biochem. Pharmacol.*, **27**(4):511-516, 1978.
- Rutledge, C.O., Azzaro, A.J., and Ziance, R.J.: The role of MAO in determining the amount of monoamine released by drugs in the CNS. *Advances in Biochem. Psychopharm.* Vol. 5, Raven Press, N.Y. 1972.
- Schimke, R.J., Sweeny, E.W., and Berlin, C.M.: The roles of synthesis and degradation in the control of rat liver tryptophan pyrrolase. *J. Biol. Chem.*, **240**:322-331, 1965.
- Schneitman, E., V.G., and Greenawalt, J.W.: Submitochondrial localization of MAO. *J. Cell. Biol.*, **32**:719, 1967.
- Shellenberger, M.K., and Gordon, J.H.: A rapid specified procedure for simultaneous assay of norepinephrine, dopamine, 5-HT from discrete brain areas. *Anal. Biochem.* **39**:356-372, 1971.
- Sloviter, R.S., Drnst, E.G., and Cannon, J.D.: Specificity of a rat behavioral model for serotonin receptor activation. *J. Pharmacol. Exp. Ther.*, **206**:339-347, 1978a.
- Sloviter, R.S., Drust, E.G., Cannon, J.D.: Evidence that serotonin mediate some behavioral effects of amphetamine. *J. Pharmacol. Exp. Ther.*, **206**:348-352, 1978b.
- Smith, C.B.: Effects of d-amphetamine upon brain amine content and locomotor activity of mice. *J. Pharmacol. Exp. Ther.*, **147**:96-102, 1965.
- Souires, R.F.: Multiple forms of MAO in intact mitochondria as characterized by selective inhibitors and thermal stability: A comparison of 8 mammalian species, in: *Advances in Biochem. Psychopharmacology*, Vol. 5 (E. Costa and M. Sandler eds) 355-370, Raven Press, N.Y.
- Stein, L.: Self-stimulation of the brain and the central stimulant action of amphetamine. *Fed. Proc.*, **23**:836-850, 1964.
- Yang, H.Y.T., and Neff, N.F.: MAO I.A. natural substrate for B type enzyme. *Fed. Proc.*, **32**:717, 1973.
- Youdim, M.B.H., Collins, G.G.S., and Sandler, M.: Multiple forms of rat brain MAO. *Nature*, **223**:626-628, 1969.
- Youdim, M.B.H., Collins, G.G.S., and Sandler, M.:

—徐 등 : 5-HT 함량 및 MAO 활성도에 미치는 d-amphetamine의 영향—

*Human brain MAO multiple forms and selective inhibitors. Nature, 236:225-227, 1972.*  
Ziance, R.J., and Rutledge, C.O.: *A comparison of*

*the effects of fenfluramine and amphetamine on uptake, release and catabolism of NE in rat brain. J. Pharmacol. Exp. Ther., 180:118-126, 1972.*