

Catecholamines 에 關하여

第一編 Catecholamines 의 生成, 貯藏, 遊離 및 代謝

延世大學校 醫科大學 藥理學敎室

李 宇 柱

目 次

- I. 緒 論
- II. Catecholamines 의 體內生成(Biosynthesis)
 - 1. 正常生成過程
 - a. Tyrosine hydroxylase
 - b. Aromatic l-amino acid decarboxylase
 - c. Dopamine beta-oxidase
 - d. Phenylethanolamine N-methyltransferase
 - 2. 異常生成過程
 - 3. 假性神經傳達體
- III. Catecholamines 의 貯藏(Storage)
- IV. Catecholamines 의 遊離(Release)
- V. Catecholamines 의 代謝(Metabolism)
 - 1. Monoamine oxidase(MAO)에 依한 代謝
 - 2. Catechol-O-methyltransferase(COMT)에 依한 代謝
 - 3. 抱合(Conjugation)
 - 4. 攝取(Uptake) 및 結合(Binding)
- VI. 總 括
 - 參考文獻

I. 緒 論

Catecholamines 는 分子中에 catechol (1, 2-benzenediol)核과 amine 群이 들어있는 化合物을 總稱하는 用語이다. 化學的으로는 이러한 化合物을 쉽게 얼마든지 많이 合成할 수 있을 것이나 現在까지 醫學界에 널리 알려져있는 것은 catechol의 側鎖에 amine이 結合되어 있는 所謂 交感神經類似藥物(sympathomimetics)들이다. 그러나 catecholamines 이라는 用語가 醫學界에 愛用된 것은 約 15年前 부터이며 이는 生體組織에서 正常으로 生成되고 重大한 生理的作用을 가지고 있는 epinephrine 및 norepinephrine 을 主로 呼稱하는데 있었던 것이다. 이에 그 前驅物質인 dopamine이 漸次 生理學的으로 重要한 作用을 가지고 있음이 밝혀지자

이 化合物도 합하여 가르키게 되었다.

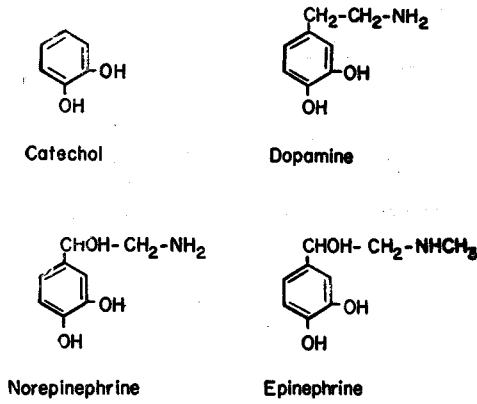
이들 化合物의 化學構造는 第1圖에 比較 圖示하였다.

Epinephrine 은 副腎髓質의 有效成分으로 1899年에 Abel¹⁾이 純粹한 結晶體로 抽出한 最初의 홀몬이며, adrenaline, suparenine, adrenin 등 여러가지 이름으로 불리우고 있는 物質이다. 이 物質은 또한 두꺼비(蟾)의 耳下腺分泌液中에도 豊富히 存在하고 있고 chromaffin 細胞의 腫瘍인 pheochromocytoma에서 多量이 分泌된다(Goodman 및 Gilman⁶⁾).

그 化學構造는 Abel¹⁾, Fürth⁵⁾, Takamine¹²⁾ 및 Aldrich³⁾ 등 여러學者들의 努力으로 3,4-dihydroxyphenylethanolmethylamine(第1圖)임이 밝혀졌고 Stolz¹²⁶⁾와 Dakin³⁶⁾에 依하여 人工的으로도 合成되었으며 Flächer⁵⁵⁾에 依하여 또한 光學的異性體도 分離되었다. 副腎에서 分泌되는 epinephrine 은 光學的으로 左旋性異性體(l-isomer)이며 그 生理學的 作用이 右旋性異性體(d-isomer)보다 約 20 배나 強力하다(Levy 및 Ahlquist⁹²⁾).

Norepinephrine (arterenol)은 1904年에 Stolz¹²⁶⁾가 처음으로 合成한 藥物으로써 epinephrine 과 類似的한 作用을 가지고 있다는 것은 알려져있으나 이것이 動物體內에 正常成分으로서 存在하고있고 生體의 機能調節에 重要한 役割을 하고있는 物質이라는 것은 40餘년이 지난 1946年에 이르러 Sweden의 Euler^{44, 45)}와 獨逸의 Holtz⁷⁶⁾의 個別的 研究結果에 依해 밝혀졌다.

이 物質 各稱의 nor는 獨逸語에서 由來된 것으로서 n은 Nitrogen, o는 ohne, r은 Radikal의 略字로서 窒素(N)에 置換基가 없다는 뜻이다. 즉 norepinephrine(noradrenaline)은 epinephrine 의 分子中의 N에 methyl 置換이 없는 것으로서 第1圖에서 보는 바와 같이 그 化學構造는 3,4-dihydroxyphenylethanolamine이다. 그 化學分子에는 epinephrine 과 같이 不齊炭素가 있기 때문에 光學的 異性體가 存在하며 左旋性異性體가 右旋性異性體보다 生理學的 作用이 強하다.



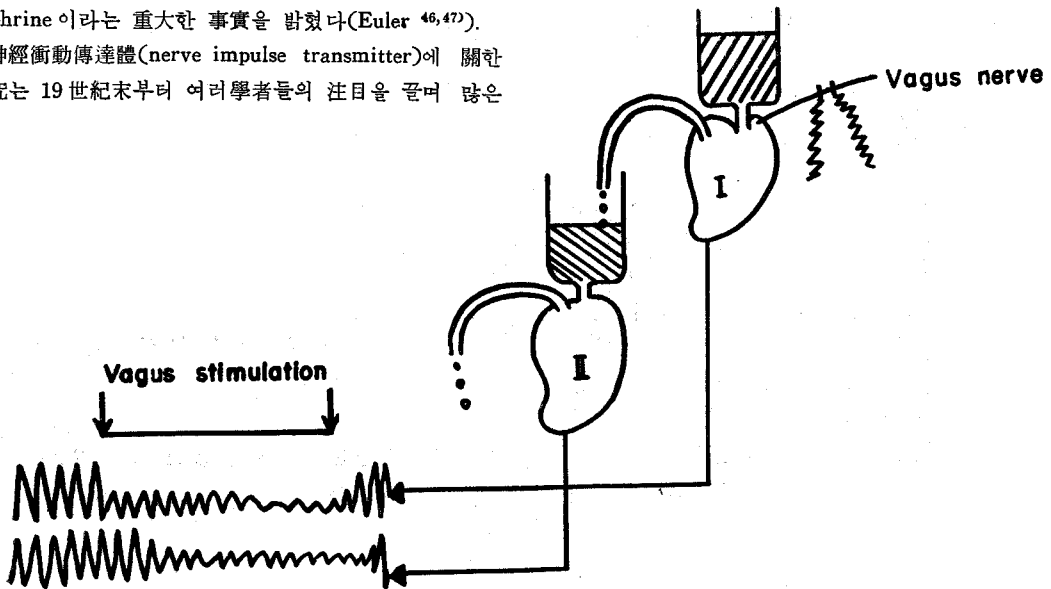
第1圖 Catechol 과 catecholamines

Norepinephrine 은 epinephrine 과 같이 副腎髓質에서 正常으로 生成分泌되며(Euler 및 Hamberg⁴⁸) 動物의 種類에 따라 많은 差異가 있으나 사람과 개의 副腎髓質에 含有된 epinephrine 와 norepinephrine 의 含量比는 85 : 15 程度된다고 한다(Levy 및 Ahlquist⁹²). 즉 副腎髓質의 ホル몬으로서 epinephrine 이 大部分을 차지하고있다. Norepinephrine 은 또한 epinephrine 과 같이 두꺼비의 耳下腺分泌液 中에도 含有되어 있고 chromaffin 細胞의 腫瘍인 pheochromocytoma(Euler et al.⁵³)에서도 多量이 分泌되고 있다. 그러나 가장 重要한 生成 部位는 交感神經이다. Euler^{44, 45}는 交感神經 또는 이 神經이 分布된 臟器의 抽出物中에 相當히 많은 l-norepinephrine 이 含有되어 있음을 證明하고 오랫동안 異論이 많았던 交感神經衝動傳達體가 norepinephrine 이라는 重大한 事實을 밝혔다(Euler^{46, 47}).

神經衝動傳達體(nerve impulse transmitter)에 關한 研究는 19 世紀末부터 여러學者들의 注目を 끌며 많은

研究의 對象이 되어왔다. 즉 19 世紀末頃부터 學者들 間에는 交感神經 또는 副交感神經의 刺戟效果와 類似한 作用을 가진 藥物이 있다는 것을 알고 이들 神經末 端에서 이러한 化學物質이 遊離되어 作用이 나타나는 것이 아닌가 하는 見解를 갖게 되었다. 그中에서 特히 Elliott⁴³는 epinephrine 의 作用과 交感神經刺戟效果가 類似함에 着眼하여 實驗的으로 動物에 epinephrine 을 注射하고 나타나는 作用과 交感神經刺戟效果와를 比較 觀察하여 兩者가 同一함을 證明하고 交感神經刺戟時에 그 末梢에서 epinephrine 이 遊離되어 이로 말미암아 그 效果가 나타난다는 假說을 樹立하였다. Dale³⁷ 은 acetylcholine 의 作用이 副交感神經刺戟效果와 同一함을 證明하고 副交感神經刺戟時에 그 末梢에서 acetylcholine 이 遊離되어 이로 말미암아 副交感神經刺戟效果가 나타난다고 主張하였다. 이와같이 神經末 梢에서 化學的 物質이 遊離되어 그의 作用으로 神經刺戟效果가 나타난다는 見解가 所謂 神經衝動的 液體傳 達說(humoral transmission theory) 또는 化學的傳達 說(chemical transmission theory)로서 그 當時에 興味 있고 注目を 끌던 假說이었다.

이 假說은 마침내 1921年 Loewi⁹³의 개구리 心臟灌 流實驗에서 事實로 證明되었다. 즉 第2圖에서와 같이 두개의 剔出心臟標本을 作成하되 第一心臟에는 이에 分布된 迷走神經 및 交感神經을 附着시키고 그 心臟을 灌流한 液이 第二心臟을 灌流하도록 裝置하였다. 그리고 第一心臟에 附着된 迷走神經 또는 交感神經을 電氣



第2圖 剔出蛙心臟에서 神經傳達體의 遊離를 證明한 Loewi의 實驗方法의 原理

的으로 刺戟하면서 兩心臟運動을 觀察하였다. 즉 迷走神經을 刺戟할때 이 神經이 附着된 第一心臟의 運動이 抑制되고 연이어 아무 神經連絡 및 刺戟이 없는 第二心臟運動도 抑制됨을 觀察하였고 交感神經을 刺戟할때는 第一, 第二心臟의 運動이 促進됨을 觀察하였다.

이 實驗結果는 神經刺戟時에 第一心臟에서 어떤 化學的物質이 遊離되어 이 物質이 灌流液을 通하여 第二心臟에 傳達되어 그 運動變化를 일으켰다는 것을 證明한 것으로서 Loewi⁹³⁾는 迷走神經刺戟時에 遊離되는 化學的 物質을 Vagusstoff, 交感神經刺戟時에 遊離되는 化學的 物質을 Sympathicusstoff 라고 命名하였다. 이어 Loewi 및 그 協同研究者들의 繼續研究에 依하여 前記 Vagusstoff의 本體는 acetylcholine(Loewi 및 Navratil⁹⁶⁾)이고 Sympathicusstoff의 本體는 adrenaline(epinephrine) (Loewi^{94, 95)})이라고 報告하였다.

그 後 여러 學者들의 研究結果로써 epinephrine 또는 acetylcholine이 다만 개구리心臟에서 뿐만아니라 交感神經 또는 副交感神經이 分布된 어떠한 臟器에서도 遊離됨이 證明되자 Dale⁹⁸⁾은 adrenergic 및 cholinergic이라는 新用語를 提唱하였다. 즉 神經末梢에서 adrenaline이 遊離되어 神經衝動이 傳達되는 神經纖維를 adrenergic fibers, acetylcholine이 遊離되어 神經衝動이 傳達되는 神經纖維를 cholinergic fibers라고 命名함으로써 自律神經은 새로이 adrenergic fibers와 cholinergic fibers로 分類되어 現在까지 便利하게 使用되고 있다. 이 分野에 對한 여러 學者들의 繼續 活氣된 研究追試로써 cholinergic nerve의 傳達體(transmitter)가 acetylcholine이라는 것이 反覆證明되어 Dale⁹⁷⁾, Loewi⁹⁶⁾의 報告以來 確固不動하게 되었으나 adrenergic nerve의 傳達體에 關하여서는 그 作用이 epinephrine의 作用과 多少相異함이 알려지자 그 本體는 不明한 채 다만 epinephrine 類似物質이라고 생각하게 되었다. 특히 Cannon 및 Uridil²⁸⁾은 交感神經衝動傳達體를 肝臟灌流液 中에서 採取하여 이를 sympathin이라고 命名하고 實驗의으로 sympathin의 作用과 epinephrine의 作用이 相違함을 證明하였으며 Cannon 및 Rosenblueth²⁷⁾는 sympathin에 二種이 있음을 主張하고 交感神經刺戟으로 興奮되는 臟器에서 產出되는 sympathin을 sympathin E(excite의 頭文字), 交感神經刺戟으로 抑制되는 臟器에서 產出되는 sympathin을 sympathin I(inhibit의 頭文字)라고 하였다.

數年 後에 Cannon 教室에서 研究한 Bacq¹⁶⁾는 sympathin I가 epinephrine이고, sympathin E가 norepinephrine 일 것이라고 報告한 바 있으나, 微量의 組織中

catecholamine을 正確히 測定할 수 있는 化學的 및 生物學的 方法이 없이는 어떤 것이 交感神經衝動傳達體라고 結論기 困難하였다. 1948년에 이르러 Euler^{44, 45)}는 交感神經 및 交感神經分布臟器의 抽出物中에서 純粹한 交感神經性 物質을 分離精製하는데 成功하여 이것이 l-norepinephrine이라는 것을 證明하므로써 交感神經刺戟時에 그 末梢에서 遊離되는 物質은 주로 norepinephrine임을 明白히 하였다.

Gaddum 및 Goodwin⁶⁰⁾도 肝臟에서 產出되는 sympathin은 norepinephrine임을 報告하였고 그외에 여러 學者들이 이를 確認하여 오랫동안 論議가 많았던 交感神經衝動傳達體의 本體가 마침내 주로 norepinephrine임을 闡明되었다.

最近 中樞神經의 어떤 神經經路에서는 norepinephrine 또는 epinephrine이 神經衝動傳達體라는 見解가 漸次 濃厚하여졌다(Salmoiraghi¹²⁰⁾, Curtis³⁵⁾).

第三 catecholamines인 dopamine은 體內에서 l-dihydroxyphenylalanine(DOPA)이 aromatic l-amino acid decarboxylase에 依하여 COOH基가 떨어져서 생기는 catecholamine으로써 이것이 dopamine beta-oxidase에 依하여 norepinephrine으로 轉換되고 나아가 epinephrine으로도 轉換된다. 그러므로 dopamine은 norepinephrine 및 epinephrine의 前驅物質(precursor)인 것이다.

最近의 研究에 依하면 大腦基底核의 線狀體와 尾狀核에 特히 大量의 dopamine이 存在하고 있음이 밝혀졌다.

즉 Sano et al.¹²¹⁾에 依하면 腦全體에 含有된 dopamine의 80% 이상이 線狀體에 局限되어 存在하고있다는 것이며 尾狀核에서는 dopamine의 含量이 norepinephrine의 含量보다 約 100배나 많다고한다.

McLennan¹⁰⁰⁾은 고양이尾狀核에서 dopamine이 散發의으로 遊離되어 細胞外液으로 流出됨을 觀察하는 同時에 視床(thalamus)을 刺戟하면 dopamine의 流出量이 增加됨을 觀察 報告하였으며 McLennan 및 York¹⁰¹⁾, Bloom et al.²³⁾는 dopamine을 尾狀核에 直接 局所通用하면 그 機能이 抑制된다고하여 dopamine이 그 局所에서 神經衝動傳達體로써의 役割을 하고있음을 主張하고있다. 이와같은 研究報告에 立脚하여 考察하면 dopamine이 單純한 norepinephrine 및 epinephrine의 前驅物質에 그치지 않고 中樞神經의 어떤 特殊部位에서 生物學的으로 重要的 作用을 하고있음이 틀림없다. 特히 興味있는 것은 Parkinson氏 病에서 線條體(corpus striatum)과 黑質(substantia nigra)에 dopamine이 缺乏된다는 事實로서(Barbeau¹⁷⁾, Hornykiewicz⁷⁷⁾)

現在 parkinson 氏 病 治療에 dopamine 또는 그 前驅 物質(levodopa)를 投與하여 좋은 成果를 거두고 있다 는 點이다(Yahr et al.¹³⁸).

上述한 바와 같이 catecholamines 는 홀몬으로써 또 한 神經衝動 傳達體로써 體內 모든 臟器의 機能調節에 重要한 役割을 하고있는 生原性 物質이다.

따라서 이 物質이 學界의 特別한 關心을 끈 것은 當然한 일이며 事實에 있어서 catecholamines 는 오랫동안 많은 學者들의 研究對象이 되어왔다. 이에 微量의 組織內 catecholamines 를 正確히 分離測定할 수 있는 化學的方法이 새로이 考案되어 紹介되자 새로운 事實이 續續 發見되어 catecholamines 研究에 新紀元을 이룩하게 되었다. 또한 catecholamines 에 對하여 特殊한 作用을 가진 새로운 藥物이 意外로 發見되자 이를 實驗道具로 使用하으로써 catecholamines 에 關한 未知의 新分野가 開拓되었다. 그러나 한개의 새로운 知識을 알게되자 두개의 모르는 事實이 새로이 나타나고 깊이 파고 들어갈수록 점점 모르는 神秘가 가로막혀 있다. 그럼에도 불구하고 過去 二十年間 많은 學者들의 心血의 結晶으로서 現在 catecholamines 가 體內에서 如何히 生成되고, 生成된 catecholamines 는 어떻게 貯藏되었다가 如何히 遊離되며 體內에서 어떠한 化學的 變化를 거쳐 體外에 排泄되는 지를 알게 되었다. 즉 catecholamines 의 生活史(history of life)가 밝혀졌다.

本 論文에서는 그 概要를 紹介코져 한다.

II. Catecholamines 의 體內 生成(Biosynthesis)

Epinephrine 이 처음 發見되었을 때부터 이 物質이 體內에서 어떻게 生成되는 지는 研究하여 왔다.

1939 年에 이르러 Blaschko¹³⁹가 l-dopa decarboxylase 의 特殊 作用을 研究하다가 epinephrine 은 體內에서 amino 酸인 phenylalanine 또는 tyrosine 으로 부터 數段階의 酵素反應을 거쳐 生成될 것이라고 報告한 바있다 數年後에 Gurin 및 Delluva⁶⁹는 放射能性 phenylalanine 을 흰쥐에 注射하고 副腎에서 放射能性 epinephrine 을 檢出하으로써 Blaschko 의 推測을 正當化 시켰다.

그後 여러 學者들의 研究로서 catecholamines 生成過程의 各 段階에 關與되는 酵素가 續續發見되어 1964 年 tyrosine hydroxylase 의 證明을 最後로 마침내 catecholamine 生成 過程의 全貌가 밝혀졌고 그 過程에 關與되는 모든 酵素의 特性도 밝혀졌다.

1. 正常生成過程

Epinephrine 및 norepinephrine 의 體內生成 過程은 第 3 圖에 要約하여 圖示하였다.

즉 amino 酸인 phenylalanine 또는 tyrosine 에서 始作하여 tyrosine hydroxylase 의 觸媒作用으로 DOPA 가 되고 DOPA 는 aromatic l-amino acid decarboxylase 에 依하여 catecholamine 인 dopamine 이 生成된다. Dopamine 은 dopamine beta-oxidase 의 觸媒로 norepinephrine 으로 轉換되고 다시 phenylethanolamine-N-methyltransferase 에 依하여 epinephrine 이 生成된다. 이와같은 catecholamines 의 生成은 chromaffin 組織(主로 副腎髓質이며, Zuckerkandle 臟器도 包含), 交感神經末梢 및 腦組織 등에서 이루어진다. 이제 그 生成過程의 各 段階에 關與하는 酵素를 詳述하면 다음과 같다.

a. Tyrosine hydroxylase

左旋性 芳香性 amino 酸인 tyrosine 을 l-dihydroxyphenylalanine(DOPA)로 轉換시키는 酵素로서 즉 catecholamine 生成의 最初 過程에 關與하는 酵素이다.

이 酵素는 Nagatsu et al.¹⁴⁰에 依하여 腦, 副腎髓質 및 交感神經 分布組織에서 證明되었고 細胞內 mitochondria 內에 存在하고있다. 이는 l-tyrosine 에 對하여 基質로써 강한 特殊性을 가지고 있으며 cofactor 로써 tetrahydropteridines, ferrous iron 을 必要로 한다.

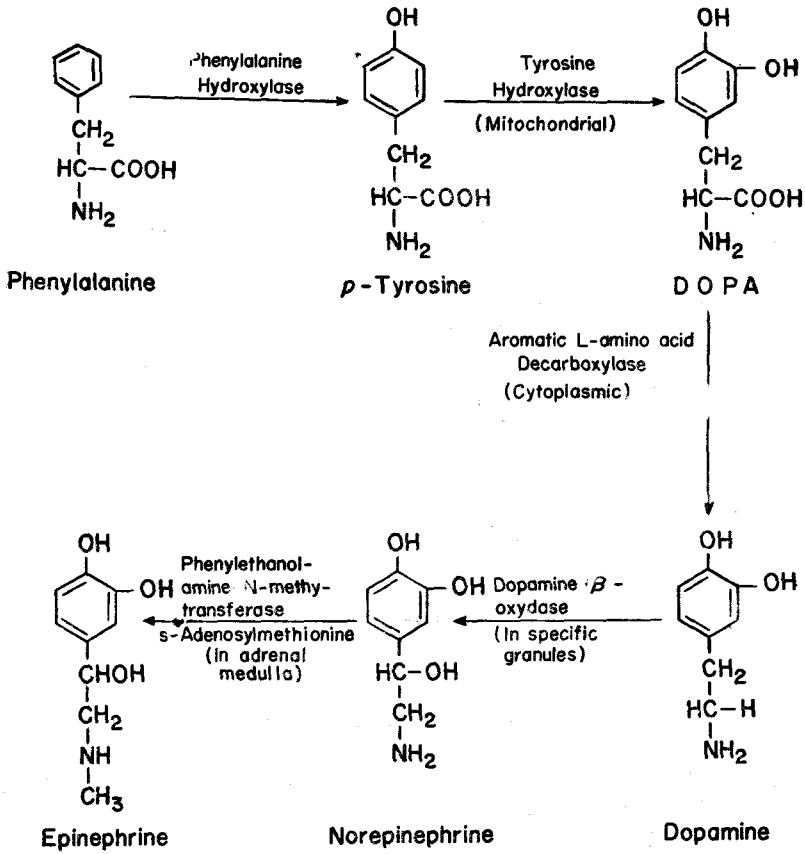
Tyrosine 은 血液 및 組織中에 正常으로 相當量이 存在하고 있으며 Spector et al.¹²⁵에 依하면 血液中 tyrosine 의 濃度は 10~15 mg/l 나 된다고 한다. 이러한 量의 tyrosine 은 主로 食物에서 攝取되든가 或은 phenylalanine 이 肝臟에서 hydroxylate 됨으로써 體內에서 合成되기도 한다.

血液中の tyrosine 은 能動性 移動機轉(active transport mechanism)으로 細胞膜을 通過하여 交感神經末梢, 腦 및 chromaffin 細胞內에 濃縮되고(Spector et al.¹²⁴) 細胞內에서 tyrosine 은 다시 mitochondria 內에 進入하여 tyrosine hydroxylase 의 作用으로 DOPA 로 轉換된다. (第 4 圖)

Tyrosine hydroxylase 의 觸媒에 依한 tyrosine 의 DOPA 轉換反應은 catecholamines 生成 全過程에서 rate limiting 이라고 한다. 그 證據로는 tyrosine hydroxylase 가 多少라도 抑制되면 catecholamines 含量에 顯著한 減少가 招來되기 때문이다(Wurtman¹³⁸).

Tyrosine hydroxylase 는 phenylalanine 에 依하여 抑制된다. 그러므로 phenylalanine hydroxylase 의 缺乏으로 血液 및 組織中에 phenylalanine 이 蓄積되는 phenylketonuria 라는 疾病에서 體內 catecholamines 含量이 顯著히 減少되는 것은 이 때문이다.

Tyrosine hydroxylase 는 또한 alpha-methyl tyrosine



第3圖：Catecholamines의 體內生成過程

과 같은 藥物에 依하여서도 抑制된다(Spector et al.¹²⁴). 藥理學的으로 動物에 alpha-methyl tyrosine 을 注射하면 tyrosine hydroxylase 가 抑制되어 交感神經分布臟器 및 腦에 含有된 catecholamines 가 거이 完全히 消失된다. 다만 副腎에서는 norepinephrine 이 約 半밖에 消失되지 않는다. 그러므로 tyrosine hydroxylase 의 抑制藥物은 catecholamines 研究에 有効한 實驗道具로서 使用될 수있고 또한 治療面에서도 利用 價値가 많은 藥物이다.

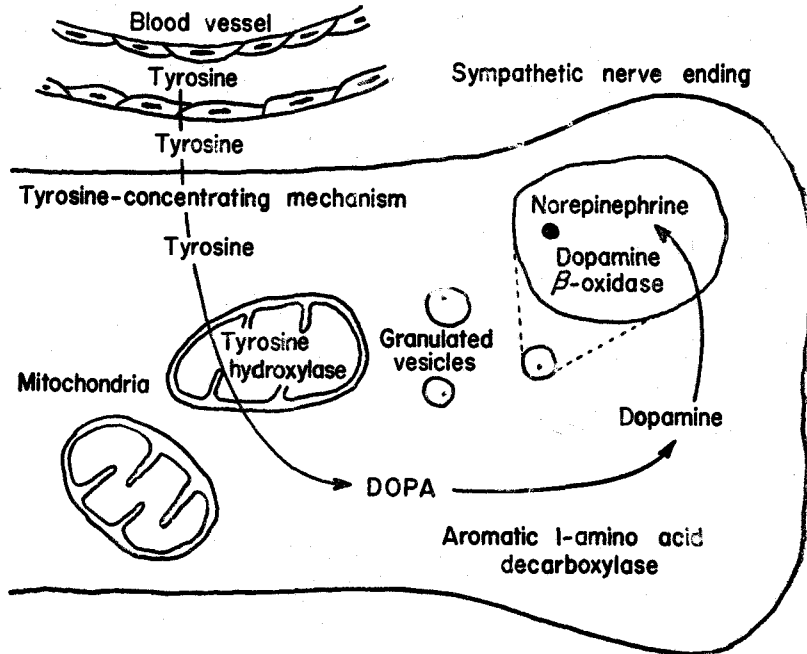
b. Aromatic l-amino acid decarboxylase

L-DOPA 를 l-dopamine 으로 轉換시키는 酵素로서 Holtz et al.⁷⁵이 처음 發見하였다. 最初에는 이 酵素의 基質 特殊性이 強하여 다만 l-DOPA 의 decarboxylation(COOH 基 除去)에만 關與한다고 생각하여 一名 DOPA decarboxylase 라고 불렀으나 Lovenberg et al.⁹⁷이 純粹이 精製한 酵素를 가지고 實驗하여 본 結果 이 酵素는 다만 l-DOPA 뿐만 아니라 histidine, tyrosine, 5-hydroxytryptophan 等の 모든 天然產 aro-

matic l-amino 酸의 decarboxylation 을 觸媒하는 役割을 한다는 것을 알게되어 이 酵素를 aromatic l-amino acid decarboxylase 라고 부르게 되었다.

이 酵素는 肝臟, 胃 및 腎臟 등 여러 臟器中에 含有되어 있으며 實驗的으로 이러한 臟器의 homogenates 를 高速度分劃遠心沈澱을 시키면 上澄液에서 이 酵素機能을 證明할 수 있다. 이 事實은 이 酵素가 細胞質液(cytoplasm)內에 存在하고 있음을 示唆하는 것이며 따라서 mitochondria 內에서 形成된 l-DOPA 가 dopamine 으로 轉換되려면 于先 mitochondria 膜을 通過하여 cytoplasm 內에 나와야 이 酵素의 作用을 받을 것은 쉽게 짐작될 수 있을 것이다(第4圖).

이 酵素反應에 cofactor 로써 pyridoxal phosphate 를 必要로 한다(Green et al.⁶⁷). 이 酵素는 alpha-methyl-dopa, alpha-methylmetatyrosine 과 같은 藥物 毒化學的 合成 amino 酸에도 作用하여 그 decarboxylation 을 觸媒한다(Weissbach et al.¹³³). 그러므로 이러한 藥物을 投與하였을 때 血壓下降이 나타나는 것은 體內



第 4 圖：Norepinephrine 生成過程에서 이루어지는 基質의 細胞內移動

에서 DOPA, 5-hydroxytryptophan 등의 正常基質과 相鏡的으로 aromatic l-amino acid decarboxylase에 作用하게될 것임으로 結果的으로는 이 酵素가 抑制되어 catecholamines 生成이 抑制되기 때문이라고 믿고 있었다(Oates et al.¹⁰⁵). 그러나 Hess et al.⁷⁴의 研究에 依하여 반드시 그 機轉에만 依한 것이 아님이 밝혀졌다.

c. Dopamine beta-oxidase

Dopamine의 beta位置의 炭素를 酸化시켜 norepinephrine으로 轉換시키는 酵素로서 Levin et al.⁹¹이 副腎髓質에서, Potter 및 Axelrod¹¹¹가 交感神經末梢에서 各各 證明한 銅含有酵素(Friedman 및 Kaufman⁶⁹)이다. 여기에는 cofactor로써 酸素와 ascorbin 酸을 必要로하며 dopamine 以外에 tyramine, epinine等에도 作用하여 그 beta 炭素의 hydroxylation을 觸媒한다. 이 酵素는 細胞質內의 小顆粒中에 存在하고 있다. 그러므로 細胞質液內에서 形成된 dopamine은 小顆粒體內에 들어가야만 이 酵素의 作用을 받아 norepinephrine으로 轉換될 것이며 Blaschko 및 Welch²², Euler 및 Hillarp⁴⁹은 dopamine이 能動的의 移動機轉에 依하여 細胞質液에서 小顆粒膜을 通過한다고 報告하였다.

Dopamine beta-oxidase를 抑制하는 藥物은 別로 많이 알려져 있지 않았다. Goldstein et al.⁶⁵은 disulfiram (antabuse)이 이 酵素를 抑制한다고 報告하였고 Mus-

acchio et al.¹⁰²은 disulfiram 投與로써 흰쥐 心臟內 norepinephrine이 顯著히 減少된다고 報告하였다. 이러한 報告를 土臺로 하여 Goldstein et al.⁶⁵은 alcohol 中毒患者에서 disulfiram 投與로 招來되는 血壓下降은 dopamine beta-oxidase의 抑制로 norepinephrine의 生成이 障礙되기 때문이라고 報告한바 있으나 아직 그 確實性은 모르고 있다.

d. Phenylethanolamine N-methyltransferase

Norepinephrine, octopamine과 같이 beta 炭素에 OH基가 있는 amine의 N에 S-adenosyl methionine의 methyl基를 運搬시키는, 즉 norepinephrine을 epinephrine으로 轉換시키는 酵素이다.

이 酵素는 Axelrod⁸가 처음 證明했으며 副腎髓質에 局限되어 많이 存在하고 있고 心臟 및 腦에는 若干 存在하며 小腸, 腎臟 및 子宮(Wurtman et al.¹³⁷) 등의 組織에는 거의 없다고 한다.

그러므로 epinephrine의 生成은 主로 副腎髓質에 局限되어 이루어짐을 알 수 있으며 細胞內에서는 細胞質液中에 存在하고 있다.

2. 異常生成經路

前述한 바와 같이 tyrosine hydroxylase는 高度의 基質特殊性을 가지고 있어서 tyrosine이 DOPA로 되는 것이 catecholamines 生成過程에서 最初段階가 될 것이

고 dopamine beta-oxidase 나 phenylethanolamine N-methyltransferase 가 amino 酸에 作用한다는 證據가 없으므로 DOPA 가 dopamine 으로 되는 것이 다음 段階가 될 것이다. 그 다음은 形成된 dopamine 에서 norepinephrine 또는 epinephrine 으로 되는 것이 正常 生成 過程임이 틀림없다.

Axelrod⁹⁾는 토끼의 肝 microsome 에서 여러 mono-phenols(octopamine, tyramine, stilbestrol, estradiol, N-acetylserotonin 等)를 酸化시켜 catechol 化合物로 轉換시키는 酵素를 發見하고 第 5 圖에서와 같은 經路로도 norepinephrine 이 生成된다고 報告하였다. 이 酵素는 cofactor 로서 酸素와 還元-TPNH 를 必要로 한다.

그러나 여기서 強調할 것은 이와같은 異常生成經路는 다만 토끼에서만 證明되었을 뿐 아직 사람 및 다른 動物에서는 證明되지 못하고 있다는 것이다.

또한 Wurtman¹³⁸⁾에 依하면 토끼의 肝臟에는 第 6 圖에서와 같이 dopamine 을 epinine 으로 轉換시키는 酵素가 있으며 이 epinine 이 dopamine beta-oxidase 에 依하여 直接 epinephrine 이 生成되는 異常經路가 있다

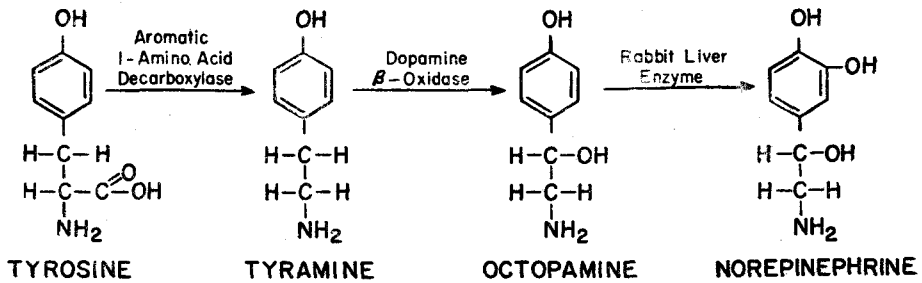
고 報告하였다.

3. 假性神經傳達體(False neurotransmitter)

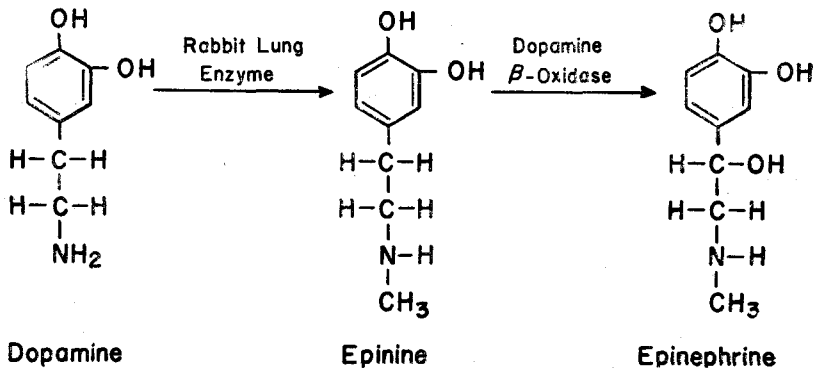
Catecholamines, 特히 norepinephrine 이 交感神經末梢에서 여러 段階의 酵素反應을 거쳐 生成되어 細胞內 顆粒에 貯藏되었다가 神經衝動이 왔을 때 遊離되어 神經衝動을 末端臟器에 傳達하는 傳達體(transmitter)임은 周知의 事實이다. 그러나 norepinephrine 生成過程의 酵素反應에 어떤 異物이 介入되어 眞性傳達體인 norepinephrine 과는 다른 어떤 物質이 形成되어 norepinephrine 貯藏部位에 貯藏되었다가 norepinephrine 代身으로 神經衝動 傳達役割을 하는 境遇가 있다. 이와같은 物質을 假性 神經傳達體라고 한다.

假性神經傳達體는 그 自體의 作用은 別로 없거나 혹은 있어도 極 弱한 것이 通例이다. 그러므로 다만 間接的으로 眞性神經傳達體의 缺乏 現象을 나타낸다. 現在까지 알려져있는 交感神經系의 假性神經傳達體는 第 7 圖에서와 같이 形成된 α -methylnorepinephrine 과 meta-hydroxynorepinephrine 이다.

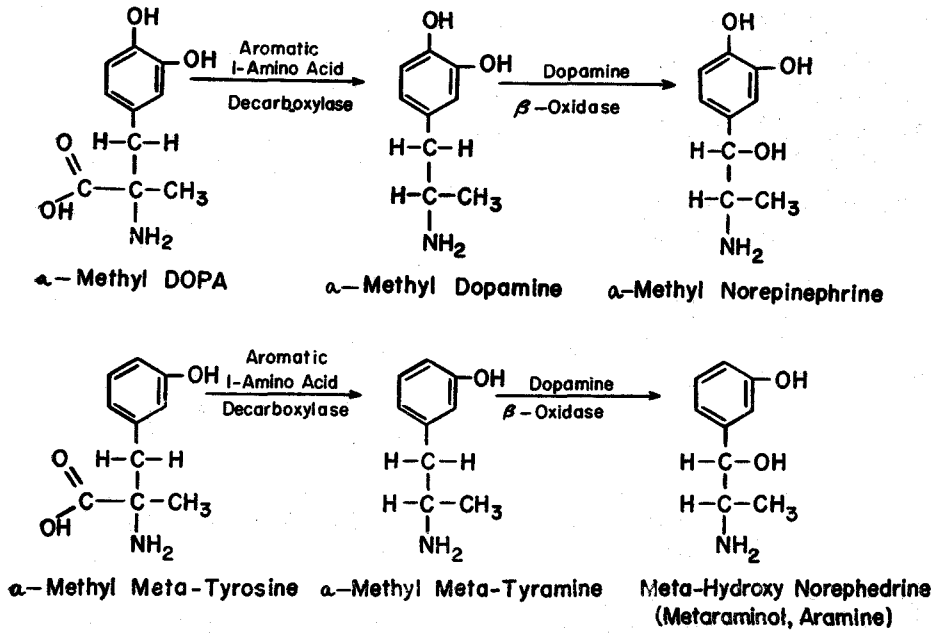
즉 alpha-methyl-dopa 는 처음에는 aromatic l-amino acid decarboxylase 를 抑制시켜 catecholamines 生成



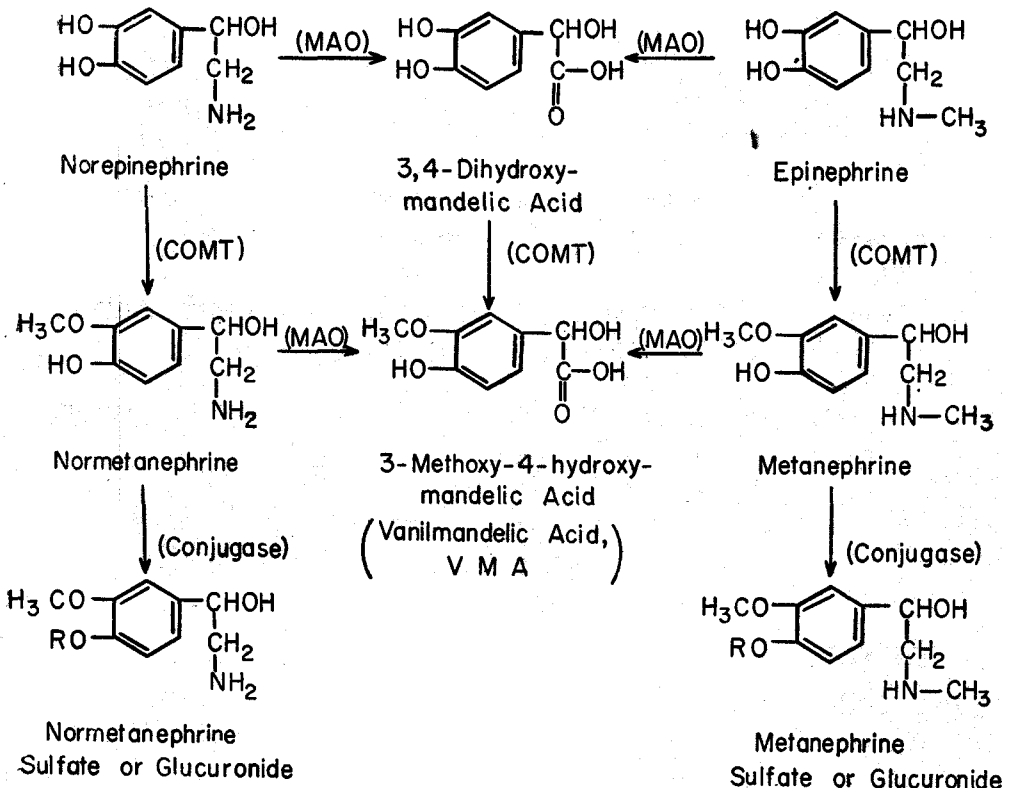
第 5 圖 : Norepinephrine 의 다른 生成過程



第 6 圖 : Epinephrine 의 다른 生成過程



第7圖：假性神經傳達體의 生成



第8圖：Catecholamines 의 代謝

을 減少시킬 目的으로 高血壓 患者에 使用하였으나 이 藥物이 第7圖에서 보는 바와같이 그 自體가 decarboxylate 되어 α -methyltyrosine 이 되고 다시 α -methyltyrosine 으로 轉換되어 假性神經傳達體로서의 役割을 함이 밝혀졌고(Hess et al.⁷⁴). 또한 이로 인하여 血壓下降이 나타나는 것도 알려졌다(Day 및 Rand³⁹).

Crout et al.³⁹은 alpha-methyltyrosine 도 같은 酵素反應을 거쳐 meta-hydroxynorepinephrine 이 되어 假性神經傳達體로 作用한다고 報告하였다.

또한 아직까지도 異論이 많은 MAO 抑制 藥物의 血壓下降 作用에 關하여서 Kopin et al.⁸⁰은 假性神經傳達體가 形成되기 때문이라고 報告한 바 있다. 그러나 그에 關하여는 아직 確言키 困難하다.

III. Catecholamines의 貯藏(Storage)

Blaschko 및 Welch²², Euler 및 Hillarp⁴⁹이 各各 副腎髓質과 交感神經末梢에서 catecholamines 가 豊富히 含有된 特殊한 細胞質內小顆粒(cytoplasmic particles or granules)을 證明한 以來 여러 學者들이 追試를 거듭하여 이 顆粒이 catecholamines 를 貯藏하는 重要한 組織임이 明白히 되었다. 이 小顆粒은 다른 細胞內成分과 같이 電子顯微鏡 및 超速度遠心沈澱에 依하여 分離觀察할 수 있으며 그 顆粒에는 高濃度の catecholamines 와 adenosine triphosphate 가 含有되어 있다.

Euler et al.⁵⁰에 依하면 아마도 ATP 의 phosphorus 部位에 catecholamines 가 水素結合으로 catecholamines 의 貯藏型을 構成하고 있을 것이라고 하며 ATP 와 catecholamines 와의 比는 約 1 : 4 라고 한다.

이 顆粒의 크기는 部位에 따라 다르며 副腎髓質에 存在하고 있는 顆粒(chromaffin granules)은 直徑 500~4000 Å 으로서 가장 크며(Lever et al.⁹⁰) 그 무게는 mitochondria 보다도 무겁다(Blaschko et al.²⁰). 視床下部에서 分離한 顆粒은 直徑이 約 1300 Å 이고(Pellegrino et al.¹⁰⁷), 무게는 mitochondria 보다 가벼우나 microsomes 보다는 무겁고 交感神經末梢에 存在하고 있는 顆粒은 가장 작으며 直徑이 約 400 Å 이고(Lever 및 Esterhuizer⁸⁹, De Robertis 및 Pellegrino⁴¹), 무게도 microsomes 와 비슷하다(Potter 및 Axelrod¹¹⁰). 이 顆粒에는 dopamine beta-oxidase 가 含有되어 있으며 dopamine 을 酸化시켜 norepinephrine 을 生成하여 貯藏하고 있다. 貯藏된 catecholamines 는 他 物質과 結合狀態에 있어서 生物學的으로 非活性이고 또한 catecholamines 의 分解酵素의 作用도 받지 않게 된다. 그러

나 어떤 機轉으로 貯藏된 結合狀態에서 catecholamines 分子가 遊離되면 遊離狀態의 catecholamines 分子는 奏效細胞(effector cell)에 作用할 수 있게 되어 비로소 生物學的 作用을 일으키게 되고 또한 同時에 分解酵素의 作用도 받아 破壞되기도 한다.

이 顆粒들은 遊離 catecholamines 分子를 周圍에서 能動的으로 攝取(uptake)하여 非活性 狀態로 貯藏하는 能力이 있어 生物學的으로 catecholamines 의 作用을 終熄시키는데 重要한 役割을 하고 있다.

藥理學的 및 生化學的 研究에 依하면 catecholamines 의 貯藏部位 特히 交感神經末梢에 存在하고 있는 catecholamines 貯藏部位의 性質은 同一하지 않고 적어도 二個 以上の 貯藏部位로 區分할 수 있다고 한다. 이것은 解剖學的 組織學的으로는 區別할 수 없고 다만 生物學的 實驗 結果를 土臺로 하여 推測한 假想部位로써 이것을 pool 1 및 pool 2 라고 부르고 있다. Pool 1 은 tyramine 및 그와 類似한 藥物에 依하여 또는 生物學的 刺戟에 依하여 쉽게 遊離되는 catecholamines 의 貯藏部位로써 一名 tyramine releasable pool 또는 easily releasable pool 이라고도 한다. Pool 1 에 있는 catecholamines 는 교체율(turnover rate)이 빨라(Whitby et al.¹³⁵), 반감기(half-life)가 二時間 밖에 되지 않고 주로 COMT 에 依하여 破壞된다(Kopin et al.⁸¹)

Pool 2 는 tyramine 등에 依하여서는 遊離되지 않고 catecholamines 의 교체율이 比較的 緩慢하며 반감기는 約 24時間 程度가 된다. 이 pool 을 一名 tightly bound pool 이라고도 하며 이 pool 에 있는 catecholamines 는 주로 monoamine oxidase 에 依하여 破壞된다(Kopin et al.⁸¹).

Pool 1 과 pool 2 는 平衡狀態를 維持하고 있어서 pool 1 의 catecholamines 가 減少되면 pool 2 에서 補充된다.

實驗的으로 tyramine 을 動物에 反復注射하면 漸次 tyramine 의 血壓上昇 作用이 減少되고 마침내는 完全히 나타나지 않는다. 그러나 이때 各 組織에 있는 catecholamines 量을 檢索하면 相當量(50% 以上)이 存在함을 알 수 있다(Potter et al.¹¹²). 이 現象은 tyramine releasable pool 의 catecholamines 가 tyramine 에 依하여 遊離되어 이로 말미암아 血壓上昇이 나타나게 되는 것이며 反復注射로 이 pool 의 catecholamines 가 消失되었을 때는 tyramine 의 作用이 나타나지 않는 것이다. 그 때 組織에 남아있는 catecholamines 는 tyramine 으로 遊離되지 않는 tightly bound pool 의 catecholamines 라고 생각할 수 있다. 그러므로 tyramine

의 反復注射으로써 tyramine의 作用이 나타나지 않을 때 norepinephrine을 外部에서 投與하면 tyramine releasable pool에 norepinephrine이 補充되어 다시 tyramine의 作用이 나타나게 된다(Lee 및 Yoo⁸⁶⁾). 그러나 前述한 바와 같이 catecholamines pool은 이를 區別할 수 있는 直接的 根據는 別로 없고 다만 假想에 지날 뿐이며 pool 3, pool 4 등을 主張하는 學者들의 報告도 있다.

IV. Catecholamines의 遊離(Release)

貯藏된 catecholamines는 正常狀態에서도 少量씩 持續적으로 遊離되나(Lee 및 Shideman⁸⁴⁾), 神經衝動, 低血糖, 肉體의 運動, stress 등의 生理的 刺戟 또는 各種 藥物의 刺戟으로 多量이 急激히 遊離되어 비로소 固有한 生理的 作用을 일으키게 된다. 그러므로 血液中的 catecholamines 濃度を 測定하여 보면 正常狀態에서는 極히 少量이어서 正確히 測定키 困難한 程度이나 stress, 肉體의 運動 등의 生理的 刺戟이 있을 때에는 急激히 血液中 濃도가 上昇됨을 觀察할 수 있다.

Catecholamines의 詳細한 遊離 機轉은 不明하나 acetylcholine의 媒介 或은 貯藏顆粒內 calcium 流入에 關聯된다고 推測하고 있다(Douglas 및 Rubin⁴²⁾).

一旦 catecholamines가 遊離되면 그 隣接組織 或은 血液 循環에 들어가 所謂 adrenergic receptors에 作用하여 또는 cyclic 3',5'-adenosine monophosphate의 合成을 增加시켜(Sutherland et al.^{127, 128)} 固有한 作用을 일으키게 된다. 그와 同時에 酵素의 作用으로 化學적으로 變化되든가 또는 組織에 攝取(uptake)되어 非活性化되든가 한다.

Catecholamines가 그 固有한 生物學的 作用을 일으킨다는 것은 catecholamines의 分子가 標的臟器의 細胞 즉 effector cell(奏効細胞)에 作用하는 結果라고 생각할 수 있다. 그러나 아직 우리의 知識이 制限되어 있어서 細胞의 어떤 部位에 어떤 成分과 어떠한 化學的 反應을 일으키는가를 잘 모르고 있다. 그렇지만 細胞의 어떤 特殊部位 또는 成分에 catecholamines 分子가 結合할 것만은 틀림없는 事實이다. 그러므로 實際 보지도 못하고 細胞의 다른 成分과 分離하지도 못하지만 그 存在를 想像하여 adrenergic receptor(受容體)라고 한다.

最近 Sutherland 및 그 協同研究者^{127, 128)}들은 catecholamine과 receptor와의 相互作用의 結果 나타나는 化學的 反應에 對하여 cyclic 3',5'-adenosine monophosphate의 合成을 報告한 바 있으나 그 直接的 證明은

遼遠하다. 그러나 間接적으로 adrenergic receptor의 存在를 證明하는 藥理學的 實驗 結果는 無數히 많고 또한 그 存在를 認定함으로써 모든 復雜한 catecholamines의 生理學的 作用을 體系있게 理解하기 쉽게 詳細히 說明할 수 있으며 現在 이 adrenergic receptors는 것이 實存化 되었다고 하여도 過言이 아니다.

Ahlquist²⁾는 epinephrine, norepinephrine, isoproterenol 등의 交感神經性 藥物을 各種 交感神經 分布 臟器에 作用시켜 그 作用 強度를 比較 觀察하였던 바, norepinephrine > epinephrine > isoproterenol의 順序로 나타나는 臟器와 isoproterenol > epinephrine > norepinephrine의 順序로 나타나는 臟器로 區分될 수 있음을 알았고 또한 公認롭게 前者에 屬하는 臟器에서는 catecholamines가 興奮적으로 作用하고(腸管은 例外로 包含), 後者에 屬하는 臟器에서는 catecholamines가 抑制적으로 作用함(心筋은 例外로 包含)을 알았다. 이 結果를 土臺로 하여 Ahlquist²⁾는 adrenergic receptors에 二種이 있다고 主張하고 前者에 屬하는 臟器에 있는 adrenergic receptor를 alpha型, 後者에 屬하는 臟器에 있는 것을 beta型 이라고 하였다. 그러나 그 當時는 學者들의 注目を 끌지 못하고 있다가 Powell 및 Slater¹¹⁹⁾가 dichloroisoproterenol(DCI)을 合成하고 그 藥理學的 作用을 檢索하여 Ahlquist가 主張하는 adrenergic beta receptor만을 特有하게 封鎖한다는 事實을 밝힘으로써 Ahlquist의 說이 다시 學界에 登場하여 藥理學的으로 支持를 받게 되었다.

V. Catecholamines의 代謝(Metabolism)

Catecholamines의 生物學的 非活性化는 다음의 4 機轉에 依하여 이루어 진다. 그 중에서 가장 重要한 機轉은 組織內攝取(uptake)이다. 攝取된 catecholamines는 組織의 어떤 成分과 結合되어 다만 生物學的 作用만을 일으키지 못할뿐이지 그 自體가 化學적으로 變化된 것은 아니다.

Catecholamines가 體內에서 化學的 變化를 일으켜 그 作用이 喪失되는 機轉은 亦是 酵素에 依한 代謝로서 이에 關與하는 重要한 酵素는 monoamine oxidase(MAO)와 catechol-O-methyltransferase(COMT)이다. 第8圖에 epinephrine 및 norepinephrine이 이 酵素에 依하여 代謝되는 過程을 圖示하였다.

1. Monoamine oxidase(MAO)에 依한 代謝

MAO는 Hare⁷⁰⁾가 tyramine의 分子中에 있는 amine基를 酸化除去하는 酵素로서 發見한 것이나 그後 Blaschko et al.²¹⁾, Richter¹¹⁶⁾ 등의 詳細한 研究에 依하여

이 효소는 tyramine 뿐만이 아니라 epinephrine 및 norepinephrine 을 포함한 모든 monoamine 化合物의 oxidative deamination 을 촉매한다는 중요한 사실이 밝혀졌다. 이로써 MAO는 catecholamines 의代謝에 關與하는 중요한 효素로서 注目を 끌게 되었다.

이 효素는 거의 모든 組織에 널리 分布되어 있으며 mitochondria 內에 存在하고 있다(Blaschko⁸⁴). 특히 興味있는 事實은 MAO가 交感神經에 더욱 豊富히 存在하고 있다는 것이다. 이는 交感神經에서 catecholamines 가 生成 및 貯藏되고 있다는 事實을 함께 考慮할 때 MAO가 catecholamines 代謝에 重要な 役割을 하리라는 推測을 더욱 갖게 하였다.

그러나 強力한 MAO 抑制物質인 iproniazid(Zeller 및 Barsky¹⁴⁰)와 choline p-tolyl ether(Brown 및 Hey²⁶)가 各各 醫藥界에 紹介되자 이 藥物을 利用하여 catecholamines 代謝에 미치는 MAO의 役割을 再檢討한 結果, 그 重要性에 對해 漸漸 疑心을 갖게 되었다. 卽 epinephrine 및 norepinephrine 이 MAO에 依하여 代謝된다고 하면 MAO를 完全히 抑制시켰을 때 epinephrine 및 norepinephrine 의 作用이 增強되고 作用持續時間도 길어져야 될 것이다. 그럼에도 不拘하고 Griesemer et al.⁶⁸, Furchgott⁵⁸, Goldberg 및 Sjoerdsma⁶⁴ 및 Lee et al.⁸⁵ 등은 MAO를 完全히 抑制할 充分한 濃度의 MAO 抑制藥物을 投與한 後 tyramine 의 作用은 增強되나 epinephrine 및 norepinephrine 의 作用에는 아무런 變化가 없음을 報告하였고 Corne 및 Graham³², Friend et al.⁵⁷, Celender 및 Mellander³⁰는 MAO 抑制藥物을 投與한 後 注射한 catecholamines 의 排泄과 血液에서의 消失速度에 何等の 變化가 없음을 報告하여 MAO가 epinephrine 및 norepinephrine 의 代謝에 關與한다는 見解를 疑心視하였다. 특히 Axelrod⁶는 MAO에 關한 交獻을 通覽하고 結論하기를 epinephrine, norepinephrine 및 dopamine 이 MAO의 基質임에는 틀림이 없으나 이들 catecholamines 가 體內에서 이루어지는 代謝에 MAO가 關與하는것은 極히 制限되어 있으며 더욱이 血液中에 循環하고있는 catecholamines 의 代謝에는 MAO가 何等の 影響을 주지 못한다고 하였다.

그러나 實驗의으로 MAO 抑制藥物을 投與한 後 組織中の catecholamine 含量이 增加된다는 報告가 있다. 卽 Crout et al.³⁴은 4種의 MAO 抑制藥物을 원위 에 投與한 後 心臟 및 腦中 catecholamine 量이 顯著히 增加된다는 事實을 報告하였고 Muscholl¹⁰³, Pletscher¹⁰⁸ 등도 개, 원위, Guinea pig 에 MAO 抑制藥物을

注射한 後 心臟 catecholamine 含量이 增加된다고 報告하였다. Carlsson et al.²⁹은 MAO 抑制藥物인 iproniazid 는 reserpine 으로 인한 心筋 catecholamines 消失을 防止한다고하여 各各 心臟內에 含有된 內因性 catecholamines 가 主로 MAO에 依하여 代謝됨을 示唆하였다. 특히 Crout et al.³⁴은 원위의 腦 및 心臟 catecholamines 가 COMT 抑制藥物인 pyrogallol 에 依하여서는 變動이 없음을 同時에 觀察하고 內因性 catecholamines 의 代謝에는 COMT 보다 MAO가 主로 關與하여 deamination 시킨다고 主張하였다. 이에 反하여 Spector et al.¹²³, Vogt¹³²는 개와 고양이의 腦 catecholamines 가 MAO 抑制藥物에 依하여 增加되지 않는다고 報告하였으며 Brodie et al.²⁵, Leroy 및 Schaeppdryver⁸⁸는 MAO 抑制藥物로 토끼와 쥐의 心臟 catecholamine 含量이 增加되지 않음을 觀察하였으며 특히 Axelrod et al.¹¹, Pepeu et al.¹⁰⁶은 MAO 抑制藥物은 catecholamines 의 遊離를 防止하는 作用이 있음을 證明하고 MAO 抑制藥物의 投與로서 組織內 catecholamines 量의 增加가 招來되는것은 이에 基因한다고 報告하였다.

上述한 相反되는 여러 報告를 綜合하여 考察하여 볼 때 epinephrine 및 norepinephrine 이 MAO의 基質임에는 틀림없으며 또한 第8圖에서와 같이 amine 이 酸化除去되어 3,4-dihydroxymandelic acid 로 變化된은 事實이다. 그러나 血液中에 遊離된 epinephrine 또는 norepinephrine, 或은 血液內에 注射한 catecholamines 가 MAO에 依하여 먼저 代謝된다는 證據는 極히 적고 다만 Axelrod et al.^{12,13}이 證明한 바와 같이 먼저 COMT에 依해 O-methylation 된 代謝產物을 第8圖에서와 같이 deamination 시킨다는 것은 首肯이 간다. 한편 MAO 抑制藥物을 投與하던 動物의 種類에 따라 差異는 있으나 組織內 catecholamine 含量이 增加된은 事實이며 그 機轉이 MAO의 抑制에 基因된다는 것을 否認할만한 證據가 없으므로 다만 內因性 catecholamines 가 그 貯藏部位에서 遊離되어 血液循環에 들어가기 以前에는 그 一部가 MAO에 依하여 代謝된다고 생각하는것이 妥當하다.

끝으로 dopamine 은 MAO의 基質로서 epinephrine 및 norepinephrine 보다 強力하며 體內에서 主로 MAO에 依하여 oxidative deamination 된다는 것은 여러學者들에 依하여 證明된 바이다(Kopin⁷⁹).

2. Catechol-O-methyltransferase(COMT)에 依한 代謝.

COMT는 epinephrine, norepinephrine 및 其他 ca-

techol 化合物의 3-OH 基를 methyl 化 시키는 酵素로서 Axelrod⁵⁾, Axelrod 및 Tomchick¹⁴⁾에 의해 처음으로 發見되었으며 Gaudette et al.⁶⁾, Leeper et al.⁸⁾도 그 酵素의 存在를 確認하였다.

이 酵素는 各種組織에 널리 分布되어 있으며 특히 肝臟, 腎臟에 豊富히 含有되어있고, 唾液腺, 脾臟, 甲狀腺 등의 分泌腺에도 存在하고 있으며 血管, 腦, 末梢神經에도 들어있다.

이 酵素는 細胞內 microsome 에 存在하고 있고 基質로서 norepinephrine, epinephrine, dopamine, 3,4-dihydroxyphenylalanine, 3,4-dihydroxymandelic acid, dihydroxyphenylacetic acid 및 여러 合成 catechol 化合物이 모두 이 酵素의 作用을 받는다. 이 酵素反應에는 S-adenosylmethionine 과 Mg^{++} (Ca^{++} Mn^{++} Cd^{++} Fe^{++} Ni^{++} 등의 二價 陽이온)를 必要로하며 S-adenosylmethionine 에서 methyl 基를 上記 基質의 第 3 位置의 OH 基로 運搬하여 methyl 化 시킨다. 그 最適 pH는 7.5~8.2 로서 pyrogallol 이 이 酵素의 抑制 藥物이다.

Axelrod et al.¹²⁾, LaBrosse et al.⁸²⁾은 血液中에 注射한 epinephrine 및 norepinephrine 代謝의 主 經路가 COMT 에 의한 O-methylation 으로써 各各 metanephrine 과 normetanephrine 으로 된다고 하였다.

Metanephrine 과 normetanephrine 은 生物學的 作用이 大端히 微弱하므로 catecholamines 가 COMT 에 의하여 O-methylation 되는 過程은 一種의 解毒 機轉 또는 非活性化代謝 機轉이다.

Metanephrine 과 normetanephrine 은 오히려 epinephrine 및 norepinephrine 보다 쉽게 MAO 의 作用을 받아 3-methoxy-4-hydroxymandelic acid 로 되며 (Leeper et al.⁸⁷⁾ 反對로 MAO 에 의하여 deaminate 된 epinephrine 및 norepinephrine 즉 3,4-dihydroxymandelic acid 도 COMT 의 基質이 되며 이 酵素의 觸媒로서 3-methoxy-4-hydroxy mandelic acid (vanillylmandelic acid, VMA)로 變化된다. 그러므로 epinephrine 및 norepinephrine 이 처음에 MAO 에 作用을 받든가 또는 COMT 의 作用을 받든가 간에 結局은 兩酵素의 作用을 받아 最終代謝產物으로써 VMA 가 되어 尿로 排泄된다.

Armstrong et al.⁴⁾은 3-methoxy-4-hydroxymandelic acid (VMA)가 사람尿의 正常成分이며 norepinephrine 또는 3,4-dihydroxymandelic acid 를 注射한 後, 또는 pheochromocytoma 患者에서 그 排泄이 顯著히 增加된다고 報告하고 VMA 가 norepinephrine 의 重要한

代謝物이며 또한 deamination 이 O-methylation 보다 먼저 된다고 報告하였다. 그러나 Axelrod⁶⁾은 腎臟에서 metanephrine 및 normetanephrine 이 正常으로 尿에 排泄되며 epinephrine 및 norepinephrine 을 注射한 後 顯著히 增加됨을 觀察하고 O-methylation 이 deamination 보다 先行한다고 主張하였으며 이어 Axelrod 및 그 協同研究者들은 H^3 -epinephrine 을 腎臟腹腔內에 注射하고 24 時間內에 排泄되는 尿를 採集하여 放射能을 檢索하였던 바, 注射한 放射能의 87%가 尿에 排泄되고 그중 55%는 metanephrine, 12%가 3-methoxy-4-hydroxymandelic acid 이며 極히 少量이 3,4-dihydroxymandelic acid 임을 證明함으로써 catecholamines 의 代謝는 主로 COMT 에 의한 O-methylation 이고, MAO 에 의한 deamination 은 그다지 重要한 代謝過程이 아니라고 結論지었다. 또한 이 研究者들은 metanephrine 을 腎臟에 注射하고 尿에 排泄되는 代謝物을 檢索하였던 바 epinephrine 을 注射하였을 때와 같이 metanephrine 과 VMA 가 同量으로 排泄됨을 觀察하고 VMA 는 metanephrine 에서 由來된다고 主張하고 繼續하여 iproniazid 를 注射한 腎臟에 epinephrine 또는 metanephrine 을 注射하면 다만 metanephrine 만이 尿에 排泄됨을 證明하고 catecholamines 의 生體內代謝는 먼저 O-methylation 되는 것이 主經路이고 MAO 는 O-methylate 된 catecholamines 의 deamination 에 關與한다고 報告하였다. 또한 Axelrod 및 그 協同研究者^{82,83)}들은 metanephrine 및 normetanephrine 이 正常으로 尿中에 排泄될 뿐 아니라 交感神經分布가 豊富한 副腎, 脾臟 등에서도 正常으로 存在하고 있음을 證明하고 內因性 catecholamines 도 O-methylation 된다고 하였다. 그러나 內因性 catecholamines 가 어느 程度 O-methylation 되는 지는 아직 不明하다.

以上の 여러 研究報告를 綜合하면 COMT 가 catecholamine 代謝에 重要한 役割을 하고있는 酵素임은 事實이며 특히 貯藏된 顆粒에서 遊離되어 血液循環에 進入한 catecholamines 또는 血液內에 注射한 catecholamines 가 主로 COMT 에 의하여 O-methylation 된은 共通된 見解라고 생각된다.

3. 抱合 (Conjugation)

일찌기 Richter^{117,118)}는 大量의 epinephrine 을 攝取한 後 尿에 그의 sulfa 抱合物이 排泄됨을 報告하였으며 Udenfriend et al.¹³⁾은 이것을 개에서 確證하였다. 또한 토끼에 epinephrine 을 經口的으로 投與한 後 이 것이 glucuron 酸과 抱合되어 尿로 排泄되는 것도 證明하였다. 이로써 抱合 (conjugation)은 catecholamine 代

謝에 重要한 過程이라고 믿었었다. 그러나 最近 Euler 및 Luft⁸¹⁾, Euler et al.⁸²⁾, Schayer¹²²⁾ 등의 研究에 依하여 catecholamines의 生理學的 用量을 注射한 後 尿에 排泄되는 catecholamine 抱合物은 極히 少量에 不 過함이 밝혀져다. 그러므로 現在 一般的으로 共通된 意見은 catecholamines, O-methylation 된 代謝物(metanephrine 및 normetanephrine), deamination 된 代謝物(3, 4-dihydroxymandelic acid), 또는 VMA 등이 體內에서 glucuron 酸 또는 黃酸과 抱合(phenol 核에 있는 OH 基)될 수 있으나 이것이 catecholamine 代謝에 特 有한 것이 아니고 또한 重要한 位置를 차지하는 것도 아니라는 것이다. 勿論 이에 關與하는 酵素는 肝臟 microsome에 存在하고 있는 藥物解毒酵素인 conjugase에 依한다(Brodie et al.²⁴⁾).

4. 攝取(Uptake) 및 結合(Binding)

Catecholamines, 特히 norepinephrine이 交感神經의 末梢에서 遊離되어 神經衝動을 末端臟器에 傳達시키는 傳達體(transmitter)임은 周知의 事實이다. 神經衝動傳 達體로서 具備되어야 할 特徵의 하나는 神經衝動을 傳 達하고는 그 末端組織의 不應期(refractory period), 大 概 數十分之一秒, 以內에 破壞 또는 非活性化되어야 한다는 것이다. 그렇게 하여야만 다음 神經衝動이 다 시 傳達 될 수 있기 때문이다.

Catecholamines가 COMT 및 MAO 등의 酵素에 依 하여 代謝됨은 事實이나 그와같은 短時間 內에 破壞가 이루어진다는 何等의 證據가 없다. 또한 epinephrine 이나 norepinephrine을 動物에 注射하면 그 固有한 生理學的 或은 藥理學的 作用이 나타나나, 그 作用의 持續 時間은 比較的 짧아서 곧 사라진다. 例를 들면 l-epi- naphrine 0.4 mg을 豚쥐에 注射하면 顯著한 血壓上昇이 나타나나, 不過一分도 되지않아 血壓上昇은 사라진 다. 이 事實은 血液中的 活性 epinephrine 分子가 短時 間 內에 消失된다는 것을 뜻하는 것이다. 그러나 cate- cholamines의 排泄 또는 代謝는 이와같은 短時間 內에 이루어지지 못한다. 그러므로 catecholamines의 生理 的 作用의 終熄 機轉은 오랫동안 여러 學者들의 研究 對象이 되어왔다.

일찌기 Lund⁹⁸⁾은 epinephrine 및 norepinephrine을 토끼의 靜脈 內에 注射한 後 10분에 벌써 血液中에서 消失됨을 觀察하고 이것은 catecholamines가 血液에서 組織으로 擴散(diffusion)되기 때문이라고 說明하였다. Axelrod et al.¹⁵⁾은 H³-epinephrine을 고양이의 靜脈內에 注射하고 血清 epinephrine을 測定하였던 바 血清 epinephrine 濃度は 5分 內에 急激히 低下되나 Lund

의 報告와는 달리 少量의 epinephrine이 2時間 까지 도 血清內에 存在한다는 것이며, 初期에 血清 epine- phrine 濃도가 低下되는 것은 組織에 再攝取되는 同時 에 COMT에 依하여 metanephrine으로 轉換되기 때 문이라고 報告하였다.

이미 Raab 및 Gige^{114, 115)}는 epinephrine 및 norepi- naphrine을 動物에 注射하면 心筋과 血管에 選擇의으로 攝取되어 이 組織 中の catecholamine 含量이 顯著히 增 加된다고 報告한 바 있고 Dengler et al.⁴⁰⁾은 心筋切片 에서, Axelrod et al.¹⁰⁾은 別出心臟에서 各各 catechola- mines가 選擇의으로 攝取됨을 觀察하고, 그 攝取는 濃 度差를 超越하여 이루어진을 證明하여 catecholamines 의 組織 內 攝取는 擴散과 能動的 移動機轉에 依한다 고 報告하였다. Dengler et al.⁴⁰⁾은 catecholamines의 能動的 移動은 ouabain에 依하여 抑制되며 一次反應 Michaelis-Menten kinetics에 準한다고 報告하였다.

Hertting et al.⁷²⁾은 交感神經을 切斷하여 그 末梢을 退行變化시키면 catecholamines의 攝取가 顯著히 減少 됨을 證明하였고, Marks et al.⁹⁹⁾은 radioautography 로 catecholamines가 攝取되어 貯藏되는 部位가, 交感 神經을 證明함으로써 大部分의 臟器에서 catechol- amines를 攝取하여 結合 狀態로 貯藏하는 部位는 그 臟器의 實質組織이 아니고 그에 分布된 交感神經 末梢 임이 明白히 되었다.

또한 電子顯微鏡¹³⁶⁾과 組織化學的方法⁵⁴⁾에 依하면 交感神經에 攝取된 catecholamines는 細胞內 小顆粒中 에 存在하고 있고 生物學的으로는 非活性이나 化學的 으로는 變化없는 단순한 結合狀態로 貯藏되어 있음이 밝혀졌다. 또한 攝取되어 細胞內 顆粒에 貯藏된 cate- cholamines는 內因性 catecholamines, 即 交感神經末梢 에서 生成된 catecholamines와 同一하며(Potter 및 Ax- elrod¹⁰⁹⁾), 交感神經刺戟으로(Hertting 및 Axelrod⁷¹⁾, Rosell et al.¹¹⁹⁾), 또는 reserpine(Hertting 및 Hess⁷³⁾), tyramine(Chidsey 및 Harrison³¹⁾) 등의 藥物에 依하여 遊離되어 內因性 catecholamines와 同一한 生物學的 作用을 일으키고도 밝혀졌다.

以上の 實驗報告를 綜合하면 內因性 catecholamines 가 遊離되든가 或은 catecholamines를 注射하든가 하 면 그 一部가 COMT, 또는 MAO에 依하여 破壞되지만 그보다도 交感神經分布組織에 迅速 攝取(uptake)되 어 catecholamines의 生理學的 作用의 終熄이 이루어 진다는 것이다.

即 catecholamines의 組織內 攝取는 catecholamines 의 生理學的 作用을 終熄시키는 가장 重要한 非活性化

機轉이다(Iversen 및 Whitby⁷⁸, Whitby et al.¹³⁰).

攝取된 catecholamines는 內因性 catecholamines가 分布 貯藏된 部位에 非活性 結合狀態로 貯藏되었다가 內因性 catecholamines와 同一하게 遊離되어 固有의 生理學的 作用을 일으키게 된다.

交感神經末梢의 細胞內 顆粒에 攝取되는 catecholamine 量은 그 周圍組織液 및 血液中的 catecholamine 濃도에 比例하지만 一定量이 超過되면 貯藏部位가 飽化 狀態를 이루어 그 以上 攝取되지 못하는 것은 쉽게 理解될 줄 믿는다(Gillis^{62, 63}).

IV. 總 括

Epinephrine, norepinephrine 및 dopamine 등의 catecholamines는 生體內에서 正常으로 生成되며, 그 生成部位는 chromaffin 組織(主로 副腎髓質이며 Zuckerkandl 臟器도 包含), 交感神經末梢 및 腦 組織等이다. 그 中에서 epinephrine은 主로 副腎髓質에서 生成 分泌되어 ฮอร์โมน으로서 作用하고, norepinephrine은 主로 交感神經末梢에서 生成되어 神經衝動 傳達體로서 作用하며 dopamine은 norepinephrine 및 epinephrine의 前驅物質이나 主로 大腦基底核中에 多量 含有되어 神經衝動 傳達體로서 作用한다고 믿고있다.

이들 catecholamines의 生成過程은 體內的 正常成分으로서 豊富히 存在하고 있는 amino 酸인 tyrosine이 數 段階의 酵素反應을 거쳐 이루어진다. 即 tyrosine이 tyrosine hydroxylase의 觸媒로 DOPA가 되고 나아가 aromatic l-amino acid decarboxylase에 依하여 dopamine으로 轉換되며 이것이 다시 dopamine beta-oxidase의 觸媒로 norepinephrine이 生成된다. 副腎髓質에서는 主로 그곳에 局限하여 存在하고있는 phenylethanolamine N-methyltransferase에 依하여 norepinephrine이 epinephrine으로 된다.

生成된 catecholamines는 細胞質內 小顆粒中에 貯藏되어 있다. 이 小顆粒은 電子顯微鏡 또는 超速度遠心 沈殿에 依하여 細胞內的 다른 成分과 分離하여 觀察할 수 있으며 이 顆粒에는 ATP가 豊富히 含有되어 있고 또한 dopamine beta-oxidase도 이 顆粒內에 들어있다. 이 小顆粒은 catecholamines를 結合狀態로 貯藏하여 分解酵素로 부터 保護도 하는 同時에 周圍組織液에 있는 遊離 catecholamines分子를 攝取하여 貯藏하는 能力도 가지고 있다.

貯藏된 catecholamines는 各種 生理的刺戟과 藥物에 依하여 遊離된다. 그 遊離機轉은 不明하지만 acetylcholine의 媒介로 또는 calcium 流入等과 關聯있다고 믿

고있다.

遊離 catecholamines分子는 또한 交感神經分布組織에 再攝取되거나 또는 酵素의 作用으로 化學的 變化를 일으켜 非活性 代謝產物로 轉換되어 體外로 排泄된다.

Catecholamine 代謝에 關與하는 重要한 酵素는 MAO와 COMT이다.

MAO는 catecholamines의 oxidative deamination을 觸媒하는 酵素로서 epinephrine 및 norepinephrine은 이 酵素의 作用으로 3,4-dihydroxymandelic acid로 된다. 그러나 epinephrine 및 norepinephrine이 먼저 MAO에 依하여 代謝된다는 證據는 薄弱하며 다만 catecholamines가 遊離된 局所組織에서 血液中에 들어가기 前에 一部가 MAO에 依하여 deamination되고 血液中的 catecholamines 또는 注射한 catecholamines의 代謝에는 MAO가 別로 關與하지 못 한다는 것이 現在까지의 共通된 意見이다.

COMT는 catecholamines의 第三位置에 있는 OH基의 methylation을 觸媒하는 酵素로서 epinephrine 및 norepinephrine을 各各 metanephrine 및 normetanephrine으로 만들어 그 生物學的 作用을 消失시킨다. Catecholamines는 主로 COMT에 依하여 代謝되며 特히 血液中的 catecholamines는 먼저 COMT에 依하여 O-methylation되고 그 一部는 다시 MAO의 作用으로 VMA로 되든가 또는 抱合(conjugation)에 依하여 glucuron 酸 또는 黃酸과 抱合되어 排泄된다.

Catecholamines의 生物學的 作用을 終熄시키는 가장 重要한 機轉은 遊離 catecholamines分子의 組織內 攝取(uptake)로서 主로 交感神經 分布組織에서 이루어진다.

攝取된 catecholamines分子는 體內에서 生成된 catecholamines와 같이 貯藏되고 다시 遊離된다.

REFERENCES

- 1) Abel, J.J.: *Ueber den blutdruckerregenden Bestandtheil der Nebenniere, das Epinephrin.* *Ztschr. f. Physiol. Chem.*, 28:318-362, 1899.
- 2) Ahlquist, R.P.: *A study of the adrenotropic receptors.* *Am. J. Physiol.*, 153:586-600, 1948.
- 3) Aldrich, T.B.: *Adrenalin, the active principle of the suprarenal gland.* *J. Am. Chem. Soc.*, 27:1074, 1905.
- 4) Armstrong, M.D., McMillan, A. and Shaw, K. N.F.: *3-methoxy-4-hydroxy-D-mandelic acid, a urinary metabolite of norepinephrine.* *Bioch-*

- im. biophys. Acta*, 25:423-442, 1957.
- 5) Axelrod, J.: *O-methylation of catecholamines in vitro and in vivo*. *Science*, 126:400-401, 1957.
 - 6) Axelrod, J.: *Metabolism of epinephrine and other sympathomimetic amines*. *Physiol. Rev.*, 39:751-776, 1959.
 - 7) Axelrod, J.: *Enzymatic formation of psychotomimetic metabolites from normally occurring compounds*. *Science*, 134:343, 1961.
 - 8) Axelrod, J.: *Purification and properties of phenylethanolamine N-methyltransferase*. *J. Biol. Chem.*, 237:1657-1660, 1962.
 - 9) Axelrod, J.: *Enzymatic formation of adrenaline and other catechols from monophenols*. *Science*, 140:499-500, 1963.
 - 10) Axelrod, J., Gordon, E., Hertting, G., Kopin, I.J. and Potter, L.T.: *On mechanism of tachyphylaxis to tyramine in isolated rat heart*. *Brit. J. Pharmacol.*, 19:56-63, 1962.
 - 11) Axelrod, J., Hertting, G. and Patrick, R.W.: *Inhibition of H³-norepinephrine release by monoamine oxidase inhibitors*. *J. Pharmacol. Exp. Therap.*, 134:325, 1961.
 - 12) Axelrod, J., Inscoc, J.K., Senoh, S. and Witkop, B.: *O-methylation, the principle pathway for the metabolism of epinephrine and norepinephrine in the rat*. *Biochim. biophys. Acta.*, 27: 210-211, 1958.
 - 13) Axelrod, J., Inscoc, J.k., Senoh, S. and Witkop, B.: *O-methylation of catecholamines in vivo*. *J. Biol. Chem.*, 233:697-701, 1958.
 - 14) Axelrod, J. and Tomchick, K.: *Enzymatic O-methylation of epinephrine and other catechols*. *J. Biol. Chem.*, 233:702-705, 1958.
 - 15) Axelrod, J., Weil-Marherbe, H. and Tomchick, R.: *The physiological disposition of H³-epinephrine and its metabolite metanephrine*. *J. Pharmacol. Exp. Therap.*, 127:251-256, 1959.
 - 16) Bacq, Z.M.: *La pharmacologie du système nerveux autonome, et particulièrement du sympathique. d'après la théorie neurohumorale*. *Ann. Physiol.*, 10:467-528, 1934.
 - 17) Barbeau, A.: *Some biochemical disorders in Parkinson's disease*. *J. Neurosurg.*, 24:Supple., Part II, 162-164, 1966.
 - 18) Blaschko, H.: *The specific action of l-dopa decarboxylase*. *J. Physiol.*, 96:50-51, 1939.
 - 19) Blaschko, H.: *Amine oxidase and amine metabolism*. *Pharmacol. Rev.*, 4:415-458, 1952.
 - 20) Blaschko, H., Hagen, J.M. and Hagen, P.: *Mitochondrial enzymes and chromaffin granules*. *J. Physiol.*, 139:316-322, 1957.
 - 21) Blaschko, H., Richter, D. and Schlossman, H.J.: *Inactivation of adrenaline.*, *J. Physiol.*, 90: 1-17, 1937.
 - 22) Blaschko, H. and Welch, A.D.: *Localization of adrenaline in cytoplasmic particles of the bovine adrenal medulla*. *Arch. exp. Path. Pharmacol.*, 219:17-22, 1953.
 - 23) Bloom, F.E., Costa, E. and Salmoiraghi, G. C.: *Anesthesia and the responsiveness of individual neurons of the caudate nucleus of the cat to acetylcholine, norepinephrine and dopamine administered by microelectrophoresis*. *J. Pharmacol. Exp. Therap.*, 150:244-252, 1965.
 - 24) Brodie, B.B., Gillette, J.R. and Ladu, B.N.: *Enzymatic metabolism of drugs and other foreign compounds*. *Ann. Rev. Biochem.*, 27: 427-454, 1958.
 - 25) Brodie, B.B., Spector, S. and Shore, P.A.: *Interaction of monoamine oxidase inhibitors with physiological and biochemical mechanisms in brain*. *Ann. N.Y. Acad. Sci.*, 80:609-616, 1959.
 - 26) Brown, B.G. and Hey, P.: *Choline phenyl ethers as inhibitors of amine oxidase*. *Brit. J. Pharmacol.*, 11:58-65, 1956.
 - 27) Cannon, W.B. and Rosenblueth, A.: *Sympathin E and Sympathin I*. *Am. J. Physiol.*, 104: 557-574, 1924.
 - 28) Cannon, W.B. and Uridil, J.E.: *Studies on the conditions of activity in endocrine glands. VIII. Some effects on the denervated heart of stimulating the nerves of the liver*. *Am. J. Physiol.*, 58:353-354, 1921.
 - 29) Carlsson, A., Rosengren, E., Bertler, A. and Nilsson, J.: *Effect of reserpine on the metabo-*

- lism of catecholamines. In, *Psychotropic Drugs*, edited by S. Garattini and V. Ghetti., Elsevier, Amsterdam. p. 363-372, 1957.
- 30) Celander O. and Mellander, S.: *Elimination of adrenaline and noradrenaline from circulating blood. Nature*, 176:973-974, 1955.
- 31) Chidseyg, C.A. and Harrison, D.C.: *Studies on the distribution of exogenous norepinephrine in the sympathetic neurotransmitter store. J. Pharmacol. Exp. Therap.*, 140:217-223, 1963.
- 32) Corne, S. J. and Graham, J.D.P.: *Effect of inhibition of monoamine oxidase in vivo on administered adrenaline, noradrenaline, tyramine and serotonin. J. Physiol.*, 135:339, 1957.
- 33) Crout, J.R., Alpers, H.S., Tatum, E.L. and Shore, P.A. *Release of metaraminol(Aramine) from the heart by sympathetic nerve stimulation. Science*, 145:828-829, 1964.
- 34) Crout, J.R., Creveling C.R. and Udenfriend, S.: *Norepinephrine metabolism in rat brain and heart. J. Pharmacol. Exp. Therap.*, 132:269-277, 1961.
- 35) Curtis, D.R.: *Central synaptic transmitter. In, Basic Mechanisms of the Epilepsies*, edited by Jasper, H.H., Ward, A.A., Jr. and Pope, A., Little, Brown & Co., Boston, p. 105-129, 1969.
- 36) Dakin, H.D.: *On the physiological activity of substances indirectly related to adrenaline. Proc. Roy. Soc., London, S.B.*, 76:491-503, 1905.
- 37) Dale, H.H.: *The action of certain esters and ethers of choline, and their relation to muscarine. J. Pharmacol. Exp. Therap.*, 6:147-190, 1914.
- 38) Dale, H.H.: *Nomenclature of fibers in the autonomic system and their effects. J. Physiol.*, 80:10-11, 1934.
- 39) Day, M.D. and Rand, M.J.: *A hypothesis for the mode of action of alphamethyl dopa in relieving hypertension. J. Pharm. Pharmacol.*, 15:221-224, 1963.
- 40) Dengler, H. J., Spiegel, H.E. and Titus, E.O.: *Uptake of tritium labelled norepinephrine in brain and other tissues of cat in vitro. Science*, 133:1072-1073, 1957.
- 41) De Robertis, E. and Pellegrino de Iraldi, A.: *Plurivesicular secretory processes and nerve endings in pineal gland of rat. J. Biophys. Biochem. Cytol.*, 10:361-372, 1961.
- 42) Douglas, W.W. and Rubin, R. P.: *The role of calcium in the secretory response of the adrenal medulla to acetylcholine. J. Physiol.*, 159:40-57, 1961.
- 43) Elliott, T.R.: *The action of adrenalin. J. Physiol.*, 32:401-467, 1905.
- 44) Euler, U.S.v.: *Preparation, purification, and evaluation of ³H-noradrenaline and adrenaline in organ extracts. Arch. int. Pharmacodyn.*, 77:477-485, 1948.
- 45) Euler, U.S.v.: *Identification of the sympathomimetic ergone in adrenergic nerves of cattle (sympathin N) with laevo-noradrenaline. Acta physiol. scand.*, 16:63-74, 1948.
- 46) Euler, U.S.v.: *Noradrenaline(arterenol), adrenal medullary hormone and chemical transmitter of adrenergic nerves. Ergebn. Physiol.*, 46:261-307, 1950.
- 47) Euler, U.S.v.: *The nature of adrenergic nerve mediators. Pharmacol. Rev.*, 3:247-277, 1951.
- 48) Euler, U.S.v. and Hamberg, U.: *l-noradrenaline in the suprarenal medulla. Nature*, 163:642-643, 1949.
- 49) Euler, U.S.v. and Hillarp, N.-Å.: *Evidence for the presence of noradrenaline in submicroscopic structures of adrenergic axons. Nature*, 177:44-45, 1956.
- 50) Euler, U.S.v., Lishajko, F. and Stjärne, L.: *Catecholamines and adenosine triphosphate in isolated adrenergic nerve granules. Acta physiol. scand.*, 59:495-496, 1963.
- 51) Euler, U.S.v. and Luft, R.: *Noradrenaline output in urine after infusion in man. Brit. J. Pharmacol.*, 6:286-288, 1951.
- 52) Euler, U.S.v., Luft, R. and Sunidn, T.: *Excretion of urinary adrenaline in normals following intravenous infusion. Acta physiol. scand.*, 30:249-257, 1953.
- 53) Euler, U.S.v., Lund, A., Olsson, A. and Sand-

- blom, P.H.: *Noradrenaline and adrenaline in blood and urine in a case of phaeochromocytoma. Scandinv. J. Clin. Lab. Invest.*, 5:122-128, 1953.
- 54) Falck, B. and Torp, A.: *New evidence for localization of noradrenaline in adrenergic nerve terminals, M. Exper.*, 6:169-172, 1962.
- 55) Flächer, F.: *Ueber die Spaltung des synthetischen dl-Suprarenins in seine optisch aktiven Komponenten. Ztschr. f. Physiol. Chem.*, 58:189-194, 1908.
- 56) Friedman, S. and Kaufman, S.: *3,4-dihydroxyphenylethylamine β -hydroxylase, copper protein. J. Biol. Chem.*, 240:552-554, 1965.
- 57) Friend, G., Zileli, M.S., Hamilin, J.R. and Rutter, F.W.: *Effect of iproniazid on the inactivation of norepinephrine in the human, J. Clin. Exper. Psychotherap.*, 19:61-68, 1958.
- 58) Furchgott, R.F.: *The pharmacology of vascular smooth muscle. Pharmacol. Rev.*, 7:183-265, 1955.
- 59) Fürth, O. von.: *Zur Kenntnis der breznkotechinähnlichen Substanz in dem Nebennieren. Ztschr. f. Physiol. Chem.*, 29:105, 1900.
- 60) Gaddum, J.H. and Goodwin, L.G.: *Experiments on liver sympatin. J. Physiol.*, 105:357-369., 1947.
- 61) Gaudette, L.E., Scott, J. L. and Kosky P.: *Metabolism of DL-C¹⁴-epinephrine in mammals. Fed. Proc.*, 17:52, 1958.
- 62) Gillis C.N.: *Retention of exogenous norepinephrine by rabbit tissues. Biochem. Pharmacol.*, 13:1-12, 1964.
- 63) Gillis, C.N.: *Characteristics of norepinehrine retention by subcellular fraction of rabbit heart. J. Pharmacol. Exp. Therap.*, 146:54-60, 1964.
- 64) Goldberg, L.I. and Sjoerdsma, A.: *Effects of several monoamine oxidase inhibitors on the cardiovascular actions of naturally occurring amines in the dog. J. Pharmacol. Exp. Therap.*, 127:212-218, 1959.
- 65) Goldstein, M., Anagnoste, B., Lauber, E. and McKereghan, M.R.: *Inhibition of dopamine β -hydroxylase by disulfiram. Life Sci.*, 3:763-767, 1964.
- 66) Goodman, L.S. and Gilman, A.: *The Pharmacological Basis of Therapeutics, 4th Ed. The Macmillan Co., N.Y.*, 1970.
- 67) Green, D.E., Lelcir, L.F. and Nccito, V.: *Transaminases. J. Biol. Chem.*, 161:582-599, 1945.
- 68) Griesemer, E.C., Barsky, J., Dragstedt, C.A., Wells, J.A. and Zeller, E.A.: *Potentiating effect of iproniazid on the pharmacological action of sympathomimetic amines. Proc. Soc. Exp. Biol.*, N.Y., 84:699-701, 1953.
- 69) Gurin, S. and DeLuva, Adelaide.: *The biological synthesis of radicactive adrenaline from phenylalanine. J. biol. Chem.*, 170:545-550, 1947.
- 70) Hare, M.L.C.: *Tyramine oxidase. I. A new enzyme system in liver. Biochem. J.*, 22:968-979, 1928.
- 71) Hertting, G. and Axelrod, J.: *Fate of tritiated noradrenaline at the sympathetic nerve endings. Nature*, 192:172-173, 1961.
- 72) Hertting, G., Axelrod, J., Kopin, I.J. and Whithby, L.G.: *Lack of uptake of catecholamines after chronic denervation of sympathetic nerves. Nature*, 189:66, 1961.
- 73) Hertting, G. and Hess, S.M.: *The site of binding injected H³-norepinephrine. Experientia*, 18:214-215, 1962.
- 74) Hess, S.M., Connamacher, R. H., Ozaki, M. and Udenfriend, S.: *Effects of alpha-methyl-dopa and alpha-methyl-meta-tyrosine on metabolism of norepinephrine and serototin in vivo. J. Pharmacol. Exp. Therap.*, 134:129-138, 1967.
- 75) Holtz, P., Heise, R. and Lüdtkke, K.: *Fermentativer Abbau von l-Dioxyphenylalanine(DOPA) durch Niere. Arch. exp. Path. Pharmak.*, 191:87-118, 1935.
- 76) Holtz, P. and Schumann, H.-J.: *Arterenol-ein neues Hormon des Nebennierenmarks. Naturwissenschaften*, 5:159, 1948,
- 77) Hornykiewicz, O.: *Dopamine (3-hydroxytyramine) and brain function. Pharmacol. Rev.*, 18:925-964, 1966.

- 78) Iversen, L.L. and Whitby, L.G.: *Retention of injected catecholamines by the mouse. Brit. J. Pharmacol.* 19:355-364, 1962.
- 79) Kopin, I.J.: *Storage and metabolism of catecholamines, role of monoamine oxidase, Pharmacol., Rev.*, 16:179-192, 1964.
- 80) Kopin, I. J., Fischer, J.E., Musacchio, J. and Horst, W.D.: *Evidence for a false neurochemical transmitter as a mechanism for the hypotensive effect of monoamine oxidase inhibitors. Proc. Nat. Acad. Sci.*, 52:716-721, 1964.
- 81) Kopin, I.J., Hertting, G. and Gordon, E.K.: *Fate of norepinephrine- H^3 in isolated perfused heart. J. Pharmacol. Exp. Therap.*, 138:34-40, 1962.
- 82) LaBrosse, E.H., Axelrod, J. and Kety, S.S.: *O-methylation, the principle route of metabolism of epinephrine in man. Science*, 128:593-594, 1958.
- 83) LaBrosse, E.A., Axelrod, J. and Sjoerdsma, A.: *Urinary excretion of normetanephrine by man. Fed. Proc.*, 17:386, 1958.
- 84) Lee, W.C. and Shideman, F.E.: *Role of myocardial catecholamines in cardiac contractility. Science*, 129:967-968, 1959.
- 85) Lee, W.C., Shin, Y.H. and Shideman, F.E.: *Cardiac activities of several monoamine oxidase inhibitors. J. Pharmacol. Exp. Therap.*, 133:180-185, 1961.
- 86) Lee, W. C. and Yoo, C.S.: *The role of monoamine oxidase in the cardiac accumulation of norepinephrine. Arch. int. Pharmacodyn.*, 169:122-236, 1967.
- 87) Leeper, L.C., Weissbach, H. and Udenfriend, S.: *Metabolism of norepinephrine, epinephrine and their O-methyl analogs by partially purified enzyme preparations. Arch. Biochem. Biophys.*, 77:417-427, 1958
- 88) Leroy, J.G. and Schaeppdryver, A.F.DE: *Catecholamine levels of brain and heart in mice after ipronazid, syrosingopine and 10-methoxydeserpidine. Arch. int. Pharmacodyn.*, 130:231-234, 1961.
- 89) Lever, J. D. and Esterhuizer, A. C.: *Fine structure of arteriolar nerves in guinea pig pancreas. Nature*, 192:566-567, 1961.
- 90) Lever, J.D., Lewis, P.R. and Boyd, J.D.: *Observations of fine structure and histochemistry of carotid body in cat and rabbit. J. Anat.*, 93:478-490, 1959.
- 91) Levin, E.Y., Levenberg, B. and Kaufman, S.: *Enzymatic conversion of 3,4-dihydroxyphenylethylamine to norepinephrine. J. biol. Chem.* 235:2080-2086, 1960.
- 92) Levy, B. and Ahlquist, R.P.: *In, Drill's Pharmacology in Medicine, edited by Joseph R. DiPalma, 3rd Ed. McGraw-Hill Book Co., New York, Page 464, 1965.*
- 93) Loewi, O.: *Über humorale Übertragbarkeit der Herznervenwirkung. Pflügers Arch. ges. Physiol.* 189:239-242, 1921.
- 94) Loewi, O.: *Quantitative und qualitative Untersuchungen über den Sympathicusstoff. Pflügers Arch. ges. Physiol.*, 237:504-514, 1936.
- 95) Loewi, O.: *Ueber den Adrenalinegehalt des Säugerherzens. Arch.int. Pharmacodyn.*, 57:139-140, 1937..
- 96) Loewi, O. and Navratil, E. : *Über humorale Übertragbarkeit der Herznervenwirkung. X. Mitteilung. Über das Schicksal des Vagusstoffes. Pflügers Arch. ges. Physiol.*, 214:678-688, 1926.
- 97) Lovenberg, W., Weissbach, H. and Udenfriend, S.: *Aromatic l-amino acid decarboxylase. J. biol. Chem.*, 237:89-93, 1962.
- 98) Lund, A.: *Elimination of adrenaline and noradrenaline from the organism. Acta Pharmacol. tox.*, Kbh. 7:297-308, 1951.
- 99) Marks, B. H., Samorajiski, T. and Webster, E. J.: *Radioautographic localization of norepinephrine- H^3 in the tissue of mice. J. Pharmacol. Exp. Therap.*, 138:376-381, 1962
- 100) McLennan, H.: *The release of acetylcholine and 3-hydroxytyramine from the caudate nucleus. J. Physiol.*, 174:152-161, 1964.
- 101) McLennan, H and York, D. H.: *The action of dopamine on neurons of the caudate nucleus. J. Physiol.*, 189:393-402, 1967.

- 102) Musacchio, J., Kopin I.J. and Snyder, S.: *Effects of disulfiram on tissue norepinephrine content and subcellular distribution of dopamine, tyramine, and their beta-hydroxylated metabolites.* *Life Sci.*, 3:769-775, 1964.
- 103) Muscholl, E.: *Die Wirkung von Hermaline auf die Konzentration von Noradrenalin und Adrenalin in Herzen.* *Experientia*, 15:428-429, 1959.
- 104) Nagatsu, T., Levitt, M. and Udenfriend, S.: *Tyrosine hydroxylase: initial step in norepinephrine biosynthesis.* *J. biol. Chem.*, 239: 2910-2917, 1964.
- 105) Oates, J. A., Gillespie, L., Udenfriend, S. and Sjoerdsma A.: *Decarboxylase inhibition and blood pressure reduction by alpha-methyl 3,4-dihydroxy-DL-phenylalanine.* *Science*, 131: 1890-1891, 1960.
- 106) Pepeu, G., Roberts, M., Schanberg, S. and Garman, N.J.: *Differential action of iproniazid (marsilid) and beta-phenylisopropylhydrazine (catron) on isolated atria.* *J. Pharmacol. Exp. Therap.*, 132:131-138, 1961.
- 107) Pellegrino de Iraldi, A., Duggan, H.F. and De Robertis, E.: *Adrenergic synaptic vesicles in anterior hypothalamus of rat.* *Anat. Rec.*, 145:521-531, 1963.
- 108) Pletscher, A.: *Einfluss von Isopropyl-isonicotinsäurehydrazid auf den Katecholamingehalt des Myokards.* *Experientia*, 14:73-74, 1958.
- 109) Potter, L.T. and Axelrod, J.: *Intracellular localization of catecholamines in tissue of the rat.* *Nature*, 194:581-582, 1962.
- 110) Potter, L.T. and Axelrod, J.: *Subcellular localization of catecholamines in tissues of rat.* *J. Pharmacol. Exp. Therap.*, 142:291-298, 1963.
- 111) Potter, L.T. and Axelrod, J.: *Properties of norepinephrine storage particles of rat heart.* *J. Pharmacol. Exp. Therap.* 142:299-305, 1963.
- 112) Potter, L.T., Axelrod, J. and Kopin, I.J.: *Differential binding and release of norepinephrine and tachyphylaxis.* *Biochem. Pharmacol.*, 11:254-256, 1962.
- 113) Powell, C.E. and Slater, I.H.: *Blocking of inhibitory adrenergic receptors by a dichloro analog of isoproterenol.* *J. Pharmacol. Exp. Therap.*, 122:480-488, 1958.
- 114) Raab, W. and Gigea, A.B.: *Specific avidity of the heart muscle to absorb and store epinephrine and norepinephrine.* *Circul. Res.*, 3: 553-560. 1955.
- 115) Raab, W. and Gigea, A.B.: *Uptake and breakdown of catecholamines in vascular tissue.* *Angiology*, 9:283, 1958.
- 116) Richter, D.: *Adrenaline and amine oxidase.* *Biochem. J.*, 31:2022-2028, 1937.
- 117) Richter, D.: *Inactivation of adrenaline in vivo in man.* *J. Physiol.*, 98:361-374, 1940.
- 118) Richter, D. and MacIntosh, F.C.: *Adrenaline ester.* *Am. J. Physiol.*, 135:1-5, 1941.
- 119) Rosell, S., Kopin, I.J. and Axelrod, J.: *Fate of norepinephrine-H³ in skeletal muscle before and following nerve stimulation.* *Am. J. Physiol.*, 205:317-321, 1963.
- 120) Salmoiraghi, G.C.: *Central adrenergic synapses.* *Pharmacol. Rev.*, 18:717-726, 1966.
- 121) Sano, I., Gamo, T., Kakimoto, Y., Taniguchi, K., Takesada, M. and Nishinuma, K.: *Distribution of catechol compounds in human brain.* *Biochim. biophys. Acta.*, 32:586-587, 1959.
- 122) Schayer, R.W.: *Metabolism of adrenalin containing isotopic carbon.* *J. biol. Chem.*, 192: 875-881, 1951.
- 123) Spector, S., Maling, H.M. and Shore, P.A.: *Effect of JB 516, a monoamine oxidase inhibitor, on levels of serotonin and norepinephrine in brain and spinal cord.* *Fed. Proc.*, 18:447, 1959.
- 124) Spector, S., Sjoerdsma, A. and Udenfriend, S.: *Blockade of endogenous norepinephrine synthesis by alpha-methyl-tyrosine, inhibitor of tyrosine hydroxylase.* *J. Pharmacol. Exp. Therap.*, 147:86-95, 1965.
- 125) Spector, S., Sjoerdsma, A., Zaltzman-Nirenberg, P., Levitt, M. and Udenfriend, S.: *Norepinephrine synthesis from tyrosine-C¹⁴ in isolated*

- perfused guinea pig heart. Science*, 139: 1299-1301, 1963.
- 126) Stolz, F.: *Ueber Adrenalin and Alkylaminoacetobrenzcatechin. Ber. deutsch. Chem. Gesellschaft.*, 37:4149-4154, 1904.
- 127) Sutherland, E.W. and Rall, T.W.: *The relation of adenosine-3'-5'-phosphate and phosphorylase to actions of catecholamines and other hormones. Pharmacol. Rev.*, 12: 265-299, 1960.
- 128) Sutherland, E.W. and Robison G.A.: *The role of cyclic-3'-5'-AMP in responses to catecholamines and other hormones. Pharmacol. Rev.*, 18:145-161, 1966.
- 129) Takamine, J.: *The blood pressure raising principle of the suprarenal glands: a preliminary report. Therap. Gaz.*, 27:221-224, 1901.
- 130) Trendelenburg, U.: *Modification of effect of tyramine by various agents and procedures. J. Pharmacol. Exp. Therap.*, 134:8-17, 1961.
- 131) Udenfriend, S., Creveling, C.R., Posner, H., Redfield, B.G., Daly, J. and Witkop, B.: *On the inability of tryptamine to serve as a precursor of serotonin. Arch. Biochem. Biophys.*, 83:501-507, 1959.
- 132) Vogt, M.: *Concentration of sympathin in different parts of central nervous system under normal conditions and after administration of drugs. J. Physiol.*, 123:451-481, 1954.
- 133) Weissbach, H., Lovenberg, W. and Udenfriend, S.: *Enzymatic decarboxylation of alpha-methyl amino acids. Biochem. Biophys. Research Commun.*, 3:225-227, 1960.
- 134) Whitby, L.G., Axelrod, J. and Weil-Malherbe, H.: *Fate of H³-norepinephrine in animals. J. Pharmacol. Exp. Therap.*, 132:193-201, 1961.
- 135) Whitby, L.G., Axelrod, J. and Weil-Malherbe, H.: *Fate of H³-norepinephrine in animals. J. Pharmacol. Exp. Therap.*, 138:34-40, 1962.
- 136) Wolfe, D.E., Potter, L.T., Richardson, K.S. and Axelrod, J.: *Localizing tritiated norepinephrine in sympathetic axons by electron microscopic radioautography. Science*, 138: 140-142, 1962.
- 137) Wurtman, R.J., Axelrod, J. and Kopin, I.J.: *Uterine epinephrine and blood flow in pregnant and postparturient rats. Endocrinol.*, 73: 501-503, 1963.
- 138) Wurtman, R.J.: *Catecholamines. New England J. med.*, 273:637-646, 1965.
- 139) Yahr, M.D., Duvoisin, R.C., Hoehn, M.M., Shear, M.J. and Barrett, R.E.: *L-dopa(l-3,4-dihydroxyphenylalanine); its clinical effects in parkinsonism. Trans. Am. Neurol. Ass.*, 93:56-63, 1968.
- 140) Zeller, E.A. and Barsky, E.R.: *In vivo inhibition of liver and brain by l-isonicotinyl-2-isopropylhydrazine. Proc. Soc. Exper. Biol. Med.*, 81:459-461, 1952.