

자라 신장기능에 미치는 Atrial Natriuretic Peptide의 효과

전북대학교 의과대학 생리학교실

조경우 · 김선희 · 고규영 · 설경환

(1987년 4월 15일 접수)

— Abstract —

Renal and Hormonal Responses to Atrial Natriuretic Peptide and Furosemide in the Freshwater Turtle, *Amyda japonica*

Kyung Woo Cho, Suhm Hee Kim, Gou Young Koh and Kyung Hwan Seul

Department of Physiology, Jeonbuk National University Medical School

Effects of synthetic atrial natriuretic peptide and furosemide on the cardiovascular and renal functions were examined in the freshwater turtle, *Amyda japonica*.

Both atria and ventricle of turtle contained an immunoreactive atrial natriuretic peptide. Synthetic rat atrial natriuretic peptide (atriopeptin III) and turtle atrial extract caused a decrease in mean arterial blood pressure and the vasodepressor effect was dose-dependent. In hydrated turtles received either atriopeptin III or turtle atrial extract, no significant change in renal function was observed until 100 min except a slight natriuresis at 60 or 100 min after injection of 30 ug/kg atriopeptin III or atrial extract, respectively. However, furosemide, 2 mg/kg, caused marked diuresis, natriuresis and kaliuresis. In non-hydrated turtles, no significant change in renal function was observed until 6 hrs following injection of 30 ug/kg atriopeptin III. Plasma aldosterone decreased at 2 hr and increased at 24 hr after injection of atriopeptin III although plasma renin concentration did not change. But, furosemide caused persistent diuresis, natriuresis and kaliuresis. Additionally, plasma aldosterone and renin concentrations were significantly increased at 24 hrs after injection of furosemide.

In conclusion, we suggest that the freshwater turtle may have an atrial natriuretic peptide in heart and vascular receptors for atrial natriuretic peptide, and that atrial natriuretic peptide is more important in the regulation of blood pressure rather than that of renal function in freshwater turtles. We also suggest that an increased plasma renin concentration caused by furosemide may not be due to the sodium concentration delivered to macula densa, but due to the dehydration caused by persistent diuresis and natriuresis.

Key Words: Atrial Natriuretic Peptide, Renin, Aldosterone, Furosemide, Turtle, Natriuresis, Diuresis.

서 론

1981년 De Bold 등은 백서 심방 추출액을 마취 백

*이 논문은 1986년도 문교부 학술 연구 조성비에 의하여 연구 되었습니다.

서 정맥내에 투여하여 신속하고 강력한 diuretic 및 natriuretic 효과를 발견하였으며, 이러한 효과는 사구체 여과율의 변화없이 나타남을 관찰하였다. 이후 여러 학자들에 의하여 이러한 효과는 심방에 국한하여 존재하는 atrial natriuretic peptides (ANPs)를 함유하는 "specific atrial granule"에 의한 효과임이 확

인되었으며(Garcia et al. 1982), 포유동물 뿐만 아니라 하등척추동물인 닭과 개구리의 심장에도 존재함이 알려졌다(De Bold & Salerno, 1983). ANP의 효과에 대하여서, 여러 학자들에 의하여 연구된 바, diuretic 및 natriuretic 효과이외에 혈관 평활근의 이완(De Bold et al. 1981; Cantin & Genest, 1985; Needleman et al. 1985; Sonnenberg, 1985), renin과 aldosterone 분비의 억제(Cantin & Genest, 1985; Needleman et al. 1985) 등 다양한 효과를 가짐이 밝혀졌다.

ANP의 분포 및 생물학적 활성도는 동물의 종에 따라 다르게 나타남이 알려졌다. 포유동물에서는 심방내에 주로 존재하나(De Bold & Salerno, 1983; Trippodo et al. 1983), submammalian vertebrate에서는 심실 및 심방에 존재함이 암시되었으며(De Bold & Salerno, 1983; Duff & Olson; 1986), 개구리, 두꺼비와 같은 양서류 및 뱀에서 immunoreactive ANP가 심방내에 존재함이 보고되었다(Netchitailo et al. 1986; Chapeau et al. 1986). 파충류의 심장에도 일반적으로 ANP가 존재하는지, ANP의 심혈관계, 신장기능 및 hormone계에 미치는 영향은 무엇인지에 관하여서는 아직 많은 연구가 되어 있는 것 같지 않다.

저자들은 자라(*Amyda japonica*) 심장에 ANP가 존재하는지, 자라 심방추출액 및 합성 ANP 투여로 심혈관계, 신장기능 및 hormone계에 미치는 영향이 무엇인지 구명하고자 하였으며, 자라에서 그 신장 효과에도 불구하고(Lee, 1968; Stephens & Robertson, 1985), 혈장 renin 활성도에는 영향을 미치지 않는다는 주장(Stephens & Robertson, 1985; Cho et al. 1987)과 증가시킨다는 주장(Cipolle & Zehr, 1985)이 일치하고 있지않는 furosemide의 신장기능과 hormone계에 미치는 영향을 비교하고자 하였다.

실 험 방 법

1) 실험동물의 마취 및 수술 : 200~400 g 내외의 자라(*Amyda japonica*)의 복강 내에 thiopental sodium 20 mg/kg의 투여로 마취한 후 경동맥 및 정맥에 PE tubing을 삽입하였다. 채뇨를 위하여 동물을 복위로 고정하여 천골부에 척추의 측방으로 약 1.3 cm의 장

소에 직경 약 2 cm의 원형절개를 하여, 근육층을 분리한 후 수뇨관에 silicone tubing을 삽입하였다(Lee, 1968).

2) ANP 투여에 의한 신장기능의 변화-단시간 동안의 효과 : 수술후 2% glucose와 0.2% NaCl이 함유된 용액을 0.05 ml/min의 속도로 정맥내 주입하고, 2시간 후 20분 간격으로 2~3회 집뇨하여 대조치로 하였다. 약물은 실험 직전에 0.6% saline에 희석하여 정맥내에 주사하였다. Atriopeptin III(rat ANP 5-28, AP III)는 5.30 ug/kg되게 희석하여 투여하고, 자라의 심방추출액은 3마리의 자라 심방을 아래와 같은 방법으로 처리한 후 300 ul의 saline에 녹여 투여하였다. 약물투여 후 6회 집뇨하였으며, AP III 30 ug/kg 주입한 자라에서는 이후 furosemide 2 mg/kg을 정맥내 투여하고 4회 계속하여 집뇨하였다. 혈장 renin 활성도 및 hematocrit의 변화를 보기 위한 채혈은 약물 주입 20분전과, 주입 20분 및 80분 후에 하였으며, 혈압은 경동맥을 통하여 physigraph에 기록하였다.

3) ANP 투여에 의한 신장기능의 변화-장시간 동안의 효과 : ANP 투여후 장시간 동안의 효과를 관찰하고, hydration 효과를 배제하기 위하여, hydration을 하지 않았다. 위와 동일한 방법으로 마취, 수술한 후 1시간 간격으로 2~3회 집뇨하였다. AP III 30 ug/kg, isotonic saline 또는 furosemide 2 mg/kg을 정맥내에 투여한 후 계속하여 6회 집뇨하였다. AP III가 혈장 renin 활성도 및 aldosterone 농도에 미치는 영향을 보기 위하여, 약물투여 1시간전과 투여 2시간, 24시간 후에 채혈하였다.

4) ANP의 radioimmunoassay : 혈장내 ANP 측정을 위한 채혈은 proteolytic enzyme inhibitor mixture 200 ul(EDTA 5 mg/ml, SBTI 50 BAEE/ml, aprotinin 200 KIU/ml)가 들어 있는 시험관에 하였으며, 심장내 ANP의 측정에는 0.1% BSA를 포함한 0.1N acetic acid 2 ml에 심방 또는 심장을 넣고 5분간 끓인 후, Polytron homogenizer로 마쇄하여 4°C, 10,000 g로 5분간 분리하여 그 상청액을 사용하였다. 심방내의 ANP의 RP-HPLC로 상이한 ANP의 profile을 측정하였으며, 이때의 elution은 0%에서 60% acetonitrile (in 0.05M NaH₂ PO₄) 용액을 40분간 linear gradient로 하였으며, flow rate는 1 ml/min였

다. ANP에 대한 항체는 Cho et al.(1987)의 방법에 따랐으며, I-125 ANP는 AP III(Peninsula Laboratories)에 chloramine-T방법으로 iodination 시킨후 Sephadex G-25를 이용하여 분리하였다. Assay는 일반적인 방법에 따랐으며, bound form은 charcoal suspension으로 분리하였다(ANP RIA 방법 논문 준비중).

5) 혈장 renin 활성도 및 aldosterone의 radioimmunoassay : 혈장 renin 활성도는 가토 substrate를 이용하여 측정하였으며(Cho et al. 1987), aldosterone은 solid-phase RIA kit(Diagnostic Products Corporation)를 이용하였다.

6) 화학적 성분의 측정 및 통계처리 : 뇨중 sodium 및 potassium은 flamephotometry로 하였으며, 통계

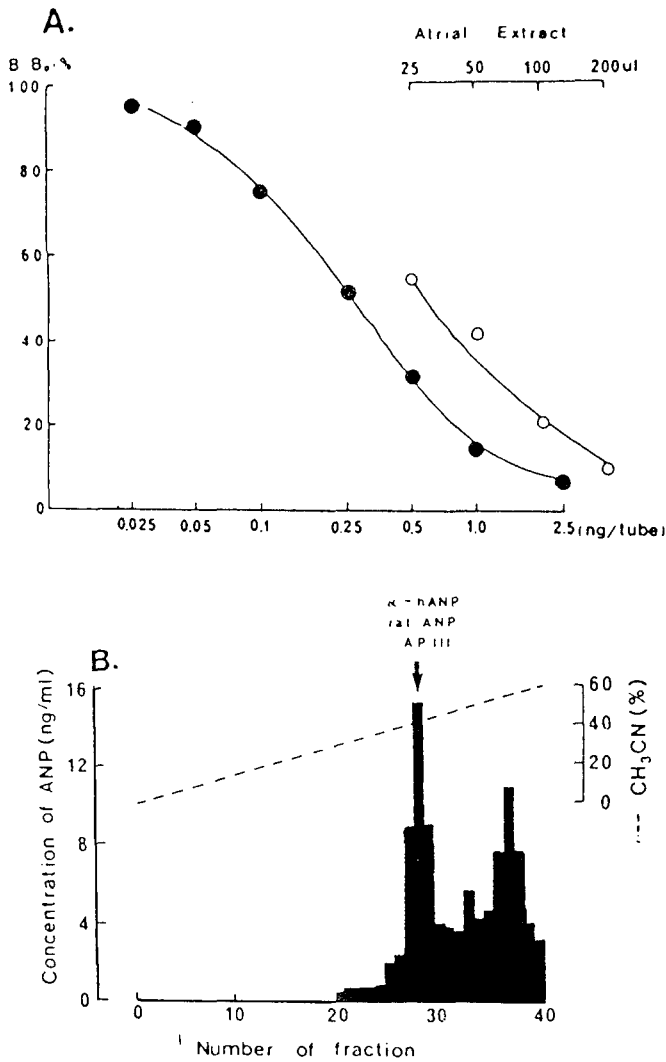


Fig. 1A. Representative standard curve and serial dilutions of turtle atrial extract. Standard curve for ANP (●) and serial dilutions of atrial extract (○) are shown.

1B. Reverse-phase HPLC of turtle atrial extract. Elution was done by a linear gradient of 0 to 60% AcOH in 0.05M NaH₂PO₄ for 40 minutes at a flow rate of 1ml/min.

처리는 Student's t-test에 의하였다.

실 험 성 적

1) 자라 심장의 immunoreactive ANP : Fig. 1은 ANP의 표준곡선을 보여 주고 있으며, 자라 심방 추출액의 희석 곡선은 표준곡선에 평행함을 보여 주고 있다(Fig. 1A). 자라 심방 추출액의 immunoreactive ANP (ir-ANP)는 2~3개의 elution profile을 보이며, 그 중 하나는 hANP, rat ANP 및 AP III와 동일하였다(Fig. 1B). Ir-ANP는 심방뿐 아니라, 심실에서도 측정되었으며, 우심방의 ANP 함량이 좌심방보다 많았다. 혈장내 ANP는 이 방법으로는 측정되지 않았다(Table 1).

2) ANP가 자라의 혈압에 미치는 영향 : AP III, 5 및 30 ug/kg, 또는 자라의 심방추출액 투여에 의

하여 자라 혈압은 현저한 감소를 보였다(Fig. 2). 약물 투여후 혈압은 서서히 감소하여, 투여 8~10분 후에 최대의 효과를 보였으며, 이후 회복되기 시작하였으나, 투여 100분 후에도 대조치에 도달하지 않았다. 이러한 혈압하강 효과는 dose-dependent하였다.

3) ANP가 자라의 신장 기능에 미치는 영향 : AP

Table 1. Immunoreactive atrial natriuretic peptide content in turtle heart extract and plasma

Left atrium (n=19)	795.3 ± 90.7 pg/mg of wet tissue
Right atrium (n=19)	873.5 ± 94.1 pg/mg
Ventricle (n=19)	76.3 ± 12.4 pg/mg
Plasma (n=5)	ND

Values are mean ± SEM.

Table 2. Effects of atriopeptin III and turtle atrial extract on the renal function in hydrated freshwater turtles

		Collection periods (Time in min)						
		20	40	60	80	100	120	140
UV	Group I	53.5 ± 8.6	55.5 ± 8.7	60.9 ± 8.9	60.5 ± 8.3	56.1 ± 7.5	59.2 ± 6.6	69.2 ± 11.4
	Group II	49.6 ± 8.4	54.6 ± 9.3	55.6 ± 11.7	62.8 ± 12.1	71.5 ± 12.0	71.3 ± 12.0	65.7 ± 12.8
	Group III	37.1 ± 5.7	39.6 ± 4.0	46.5 ± 3.2	45.7 ± 9.0	43.3 ± 11.3	53.0 ± 11.6	55.2 ± 13.4
UNaV	Group I	0.09 ± 0.02	0.11 ± 0.03	0.15 ± 0.05	0.11 ± 0.02	0.10 ± 0.02	0.11 ± 0.02	0.09 ± 0.02
	Group II	0.43 ± 0.05	0.52 ± 0.06	0.55 ± 0.06	0.70 ± 0.10	0.82* ± 0.13	0.84 ± 0.12	0.61 ± 0.06
	Group III	0.63 ± 0.24	0.73 ± 0.28	0.91 ± 0.35	0.76 ± 0.25	0.79 ± 0.26	1.10 ± 0.45	0.90 ± 0.32 *
UKV	Group I	10.2 ± 2.9	10.4 ± 2.8	17.7 ± 6.2	14.5 ± 6.0	14.7 ± 6.8	15.8 ± 7.9	22.2 ± 12.7
	Group II	112.8 ± 36.8	118.8 ± 29.7	120.2 ± 41.1	132.5 ± 42.0	147.2 ± 39.9	184.5 ± 49.5	140.9 ± 43.3
	Group III	49.3 ± 17.5	62.5 ± 28.2	79.7 ± 33.9	57.5 ± 20.7	64.3 ± 23.1	78.5 ± 26.7	62.4 ± 19.9

Values are mean ± SEM. Group I (n=9) received 5 µg/kg AP III ; Group II (n=9) received 30 µg/kg AP III ; Group 3 (n=7) received atrial extract after the second collection period. UV, urine volume expressed in µl/min/kg; UNaV, the excreted amount of Na in µEq/min/kg; UKV, the excreted amount of K in nEq/min/kg. * , Significantly different from control period, p < 0.05. Experiments were followed by Protocol I.

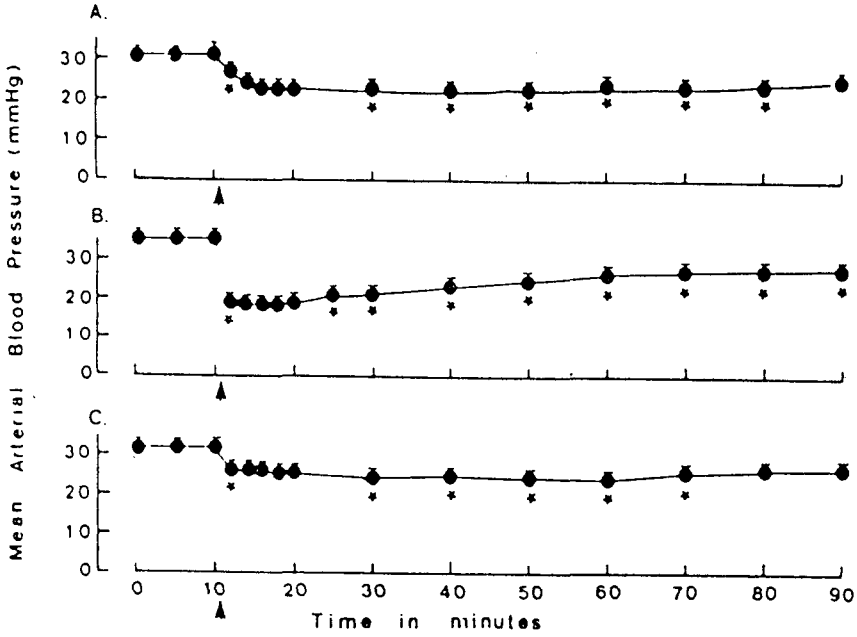


Fig. 2. Effect of atrial natriuretic peptide or turtle atrial extract on the mean arterial blood pressure of hydrated turtles. Values are mean \pm SEM. A, turtles received 5ug/kg AP III (n=9); B, turtles received 30ug/kg AP III (n=9); C, turtles received atrial extract (n=7). Arrows indicate the injection time. *, Significantly different from control value, $p < 0.001$.

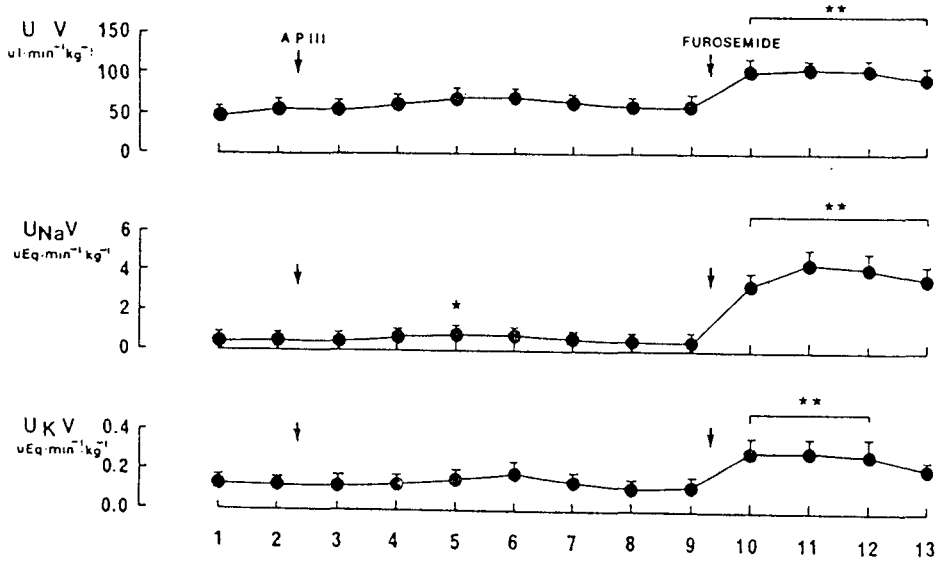


Fig. 3. Effect of atrial natriuretic peptide, 30ug/kg AP III, and furosemide, 2mg/kg, on renal function in hydrated turtles. Values are mean \pm SEM. UV, Urine volume; UNaV, excreted amount of sodium; UKV, excreted amount of potassium. *, Significantly different from control values, $p < 0.05$; **, $p < 0.025$; ***, $p < 0.01$.

III 5, 30 ug/kg, 또는 자라 심방 추출액은 hydrated 자라에서 뇨량이나, potassium 배설량에 유의한 변화를 보이지 않았다(Table 2). AP III 30 ug/kg 및 자라 심방 추출액 투여 60분과 100분 때에 미약한, 그러나 유의한 sodium 배설량의 증가를 보였다. 이 때, furosemide 2 mg/kg 투여는 현저한 뇨량 및 전

해질 배설량의 증가를 보였다(Fig. 3). Hydration을 하지 않고 장시간 동안 관찰한 자라에서 AP III, 30 ug/kg은 신장 기능에 유의한 변화를 보이지 않았으며, furosemide 투여로 기대한 바 지속적인 뇨량 및 전해질 배설량의 현저한 증가를 보였다(Fig. 4).

Table 3. Effect of atriopeptin III, 30 ug/kg, on the plasma renin concentration and hematocrit in hydrated freshwater turtle

	Control (-20 min)	Experiment (20 min)	Recovery (80 min)
PRC (n=6)	3.18 ± 0.36	3.30 ± 0.40	3.14 ± 0.42
HT (n=6)	29.1 ± 1.0	28.9 ± 0.7	28.3 ± 0.3

Values are the mean ± SEM. PRC, plasma renin concentration, expressed in ng ANG I/ml/hr ; HT, hematocrit. Experiments were followed by Protocol I.

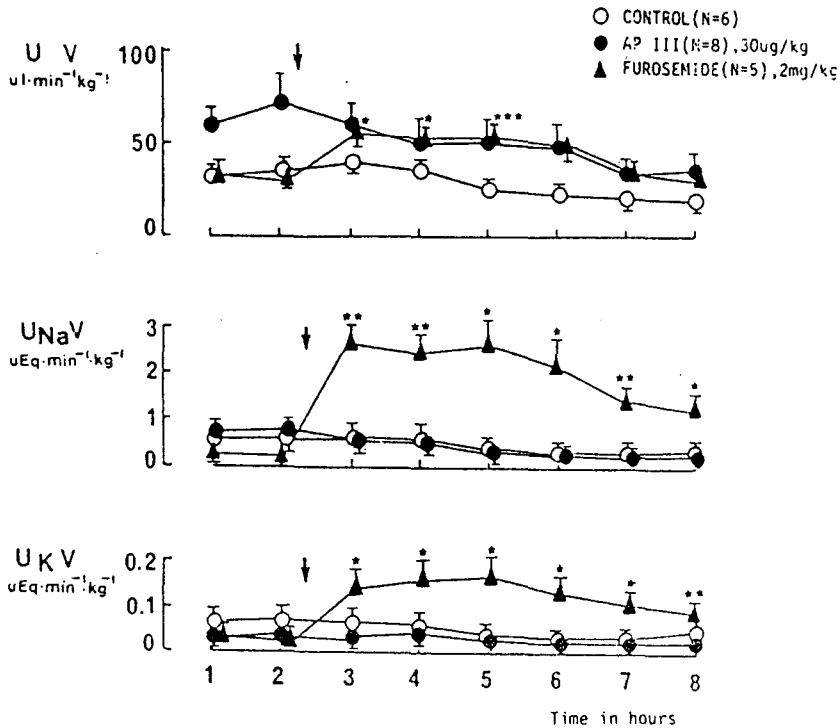


Fig. 4. Effect of atrial natriuretic peptide, 30 ug/kg AP III, and furosemide, 2mg/kg, on the renal function in non-hydrated turtles. Values are mean ± SEM. Open dots represent the renal function in turtles received reptilian saline (n=6), closed dots are in turtles received AP III (n=7) and closed triangles are in turtles received furosemide. Other legends are the same as in Fig. 3.

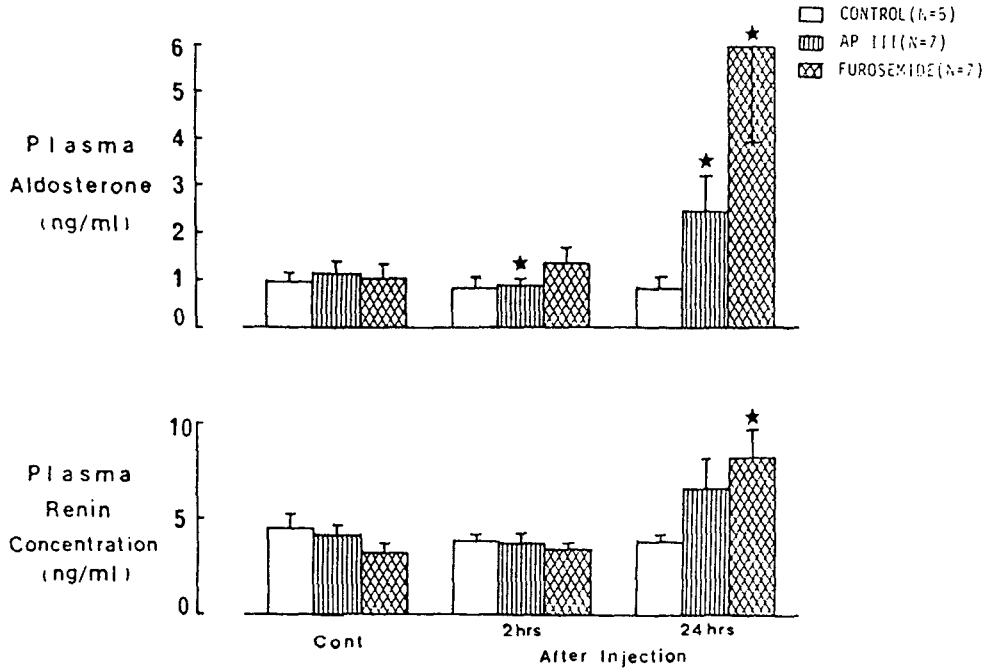


Fig. 5. Effect of atrial peptide, 30ug/kg AP III, and furosemide on the plasma aldosterone and renin concentrations in non-hydrated turtles. Values are mean \pm SEM. Open bars indicate the hormone concentrations in turtles received reptilian saline (n=5) and closed bars are in turtles received AP III (n=10) and dotted bars are in turtles received AP III (n=7). PRC, plasma renin concentration; Cont, control. * Significantly different from control value, $p < 0.05$.

4) ANP가 혈장 renin 활성도, hematocrit 및 aldosterone 농도에 미치는 영향: 대량의 AP III를 투여받은 hydrated 자라에서 혈장 renin 활성도 및 hematocrit는 유의한 변화를 보이지 않았다(Table 3). Non-hydrated 자라에서 AP III 30 ug/kg 투여 2 시간 후 혈장 renin 활성도는 변화를 보이지 않았으며 24시간 후에는 증가의 경향을 보였다. 혈장 aldosterone 농도는 ANP투여 2시간 후에는 유의한 감소를, 24시간 후에는 현저한 증가를 보였다(Fig. 5). Furosemide, 2 mg/kg, 투여후 2시간때 자라의 renin 활성도 및 aldosterone 농도는 변화를 보이지 않았으나, 24시간때에는 모두 유의한 증가를 보였다(Fig. 5).

고 찰

자라 심방추출액의 회색곡선이 ANP의 표준곡선

과 평행하고 있으며, HPLC에 의한 elution profile이 AP III나 rat-ANP와 유사함을 보여준 실험결과는 자라의 심방에 rat-ANP와 유사한 ir-ANP가 존재함을 강력히 암시하고 있다. HPLC의 profile은 자라 심방내에 proANP 또한 존재할 가능성을 보이고 있다.

자라 심방내의 ANP 농도는 포유동물의 그것보다 훨씬 낮았으나, 우심방이 좌심방 보다 높은 ir-ANP가 존재한다는 사실은 개구리심장 내의 ANP 분포를 발견한 Netchitailo et al.(1986)의 보고와 일치하였다. 닭의 심장 추출액은 ANP-like activity를 가지고 있으며, 닭과 송어의 심실은 심방보다도 더 높은 ANP-like activity를 함유하고 있음이 보고되었다(De Bold et al. 1983; Gregg & Wideman, 1986; Netchitailo et al. 1986; Duff & Olson, 1986). 이러한 결과들로 미루어 볼 때 submammalian vertebra-

tes에서는 낮은 농도이지만 심방과 심실 모두 ANP를 함유하고 있으며, 포유동물에서는 주로 심방에 다량의 ANP를 함유하고 있는 것으로 추측된다.

ANP와 심방추출액에 의한 혈압하강 효과는 포유동물에서나 submammals에서 유사하였다(Seymour, 1985; Gregg & Wideman, 1986). 자라에서 ANP에 의한 혈압하강의 최대 효과는 투여 4~10분에 나타났으며, 100분 후까지도 그 효과가 지속되어 대조치로 회복되지 않았다. 즉 AP III에 의한 혈압하강 효과는 신속히 나타나나, 오랫동안 지속되었고, dose-dependent 하였다. 이는 Gregg & Wideman(1986)이 닭에서 관찰한 효과와 유사하였으나, Cantin & Genest(1985), Seymour(1985)가 포유동물에서 관찰한 ANP의 혈압하강에 미치는 효과와는 차이를 보였다. 이와같이 백서와 자라 또는 닭에서 ANP에 의한 혈압하강 효과의 반응시간이 상이한 것은 아마도 ANP의 생물학적인 반감기나, ANP 수용체와 효과 발현 사이의 반응의 차이에 의한 것으로 생각된다.

다량의 ANP 투여에도 불구하고 약간의 natriuresis만을 초래하고, 약물에 대한 반응이 늦게 나타나므로, non-hydrated 자라에서 ANP 효과를 장시간동안 관찰한바, 신장기능의 변화를 발견할 수 없었던 본 실험결과는 submammals에서 ANP에 의한 diuresis와 natriuresis를 관찰한 Duff & Olson(1986), Gregg & Wideman(1986)의 보고와는 차이를 보이고 있다. Duff & Olson(1986)은 송어에서 10 ug/kg의 ANP 투여에 의하여 혈압의 증가와 함께 diuresis와 natriuresis를 초래함을 보고 하였으며, Gregg & Wideman(1986)은 닭에서 ANP 투여로 Na 배설량의 증가를 보고 하였다. 그러나 이들의 효과는 백서에서 관찰한 신장효과에 비하면 훨씬 미약한 반응이었다(Needleman et al. 1985).

다량의 ANP 투여에도 불구하고 자라에서 미약한 신장효과를 보이는 이유는 확실하지 않다. 자라의 전해질 배설량과 뇨 osmolality (40 ± 2 mosm, $n=10$)는 매우 낮으며, 반면에 혈중 aldosterone 농도는 포유동물에 비하여 높다(Salazar et al. 1986)는 사실은 민물에 서식하는 자라는 aldosterone과 같은 sodium conservation에 관련된 호르몬계가 sodium 배설에 관련된 호르몬 보다는 더 발달되어 있을 가능성이 있다. 그러므로 자라에서 ANP의 신장효과는 포유동

물에 비하여 현저하지 않을 수도 있을 것이다. 또는 ANP에 의한 현저하고 지속적인 혈압하강이 신장효과를 차단하였을 가능성도 배제할 수는 없을 것이다.

ANP투여에 의한 혈장내 aldosterone 농도의 감소는 백서에서 ANP에 의한 aldosterone 유리억제를 관찰한 Atarashi et al.(1984)과 Obana et al.(1985)의 보고와 일치하고 있다. 그러나 ANP 투여 24시간 후의 혈장 aldosterone과 renin 활성도의 증가 이유는 확실하지 않다.

자라 신장기능에 미치는 ANP의 영향은 furosemide와는 현저한 차이를 보였다. 다량의 ANP 투여에도 자라의 신장기능에는 큰 변화를 보이지 않았으나, furosemide 투여후 현저한 이뇨 효과를 보인 것은 자라 신장이 투여한 약물에 효과적으로 반응하고 있음을 확실히 하였다. 강력한 loop 이뇨제인 furosemide에 의하여 자라의 혈장 renin 활성도는 증가할 수도 있고(Cipolle & Zehr, 1985), 변화하지 않을 수도 있음이 알려졌다(Stephens & Robertson, 1985; Cho et al. 1987). Cipolle & Zehr(1985)는 10 mg/kg의 furosemide 2~3회 근육주사로 혈장 renin 활성도의 증가를 관찰한 반면, Cho et al.(1987)은 5 mg/kg의 furosemide 정맥내 투여로 혈장 renin 활성도 변화를 관찰하지 못하였다. Cho et al.은 이러한 차이의 가능한 이유로 투여한 furosemide 양과, furosemide 투여후 관찰시간 즉 채혈시간이 중요한 변수가 될 수 있을 것이라 암시하였다.

Non-hydrated 자라에서 furosemide 2 mg/kg 투여는 관찰한 6시간까지 현저한 이뇨 효과를 지속하였으며, furosemide 투여 2시간 까지는 혈장 renin 활성도 및 aldosterone 농도에 변화를 볼 수 없었으나, 투여 24시간 후에는 모두 현저하게 증가함을 관찰하였다. Furosemide에 의한 혈장 renin 활성도 증가기전은 원위세뇨관에 위치한 macula densa의 역할에 의존함은 알려진 바이며(Vander, 1967), macula densa가 발달되어 있지 않은 자라(Sokabe et al. 1969; Jeong, 1985)에서 단시간내의 혈장 renin 증가 효과가 나타나지 않고 있음은 이해할 만하다. Furosemide 투여에 의하여 단시간내에는 혈장 renin 활성도 증가 효과를 관찰할 수 없었던 결과는 Cho et al.(1987)의 보고와 일치하고 있으며, furosemide 투여 24시간 후에 나타나는 혈장 renin 활성도와

aldosterone 분비증가는 지속적인 diuresis, natriuresis에 의한 탈수현상의 이차적인 자극에 의하여 나타나는 것으로 사료된다.

결 론

Submammalian vertebrates에서는 그 존재와 기능이 잘 알려져 있지 않는 atrial natriuretic peptide의 자라에서의 효과와 atrial natriuretic peptide와 furosemide의 신장효과를 비교 검토하고자 하였다.

자라의 심장에는 포유동물에서와 비슷하게 immunoreactive ANP 및 proANP가 존재하고 있으며, 그 양은 심실보다는 심방에, 우심방내의 ANP 양이 좌심방보다 많았다.

ANP 및 자라 심방 추출물 투여로 혈압의 현저한 하강을 일으켰으며, 혈압의 하강은 지속적이며, dose-dependent 하였다.

자라에서는 ANP에 의한 diuresis는 관찰되지 않았으며, 미약하나 유의한 natriuresis를 일으켰다. 이때 furosemide는 현저한 diuresis, natriuresis를 일으켰다.

자라에서 ANP 투여는 aldosterone 분비를 억제하였으며, furosemide 투여로 단시간 동안에는 변화를 보이지 않으나, 장시간 효과로는 혈장 renin 활성도와 aldosterone 농도를 증가시켰다.

이상의 실험결과로 ANP는 자라에서 생리적인 역할을 하고 있을 것이라 추론되며, 진화과정상 포유동물과는 상이한 자라에서의 ANP의 역할은 전해질 배설량의 조절보다는 혈압의 조절에 있을 것이라 추측되었다.

Acknowledgements

연구과정 동안 물신양면의 도움과 조언, 특히 HPLC 결과를 얻도록 시종일관 도와 주신 생화학 교실 김형로 교수와 노혜원 선생에게 심심한 사의를 포함합니다.

REFERENCES

Atarashi K, Mulrow PJ, Franco-Saenz R, Snajdan J & Rapp J (1984). Inhibition of aldosterone production by an atrial extract. *Science* 224, 992-994

Cantin M & Genest J (1985). The heart and the atrial natriuretic factor. *Endocr Rev* 6, 107-127
Chapeau C, Gutkowska J, Schiller PW, Milne RW, Thibault G, Garcia R, Genest J & Cantin M (1985). Localization of immunoreactive synthetic atrial natriuretic factor (ANF) in the heart of various animal species. *J Histochem Cytochem* 33, 541-550
Cho KW, Kim SH & Koh GY (1987). Radioimmunoassay and characterization of renin-angiotensin system in the fresh-water turtle. *J Exp Zool* (in press)
Cipolle MD & Zehr ZE (1985). Renin release in turtles: Effects of volume depletion and furosemide administration. *Am J Physiol* 249, R100-R105
De Bold AJ, Borenstein HB, Veress AT & Sonnenberg H (1981). A intravenous injection of atrial myocardial extracts in rats. *Life Sci* 28, 89-94
De Bold AJ & Salerno (1983). Natriuretic activity of extracts obtained from hearts of different species and from various rat tissues. *Can J Physiol Pharmacol* 61, 127-130
Duff WD & Olson KR (1986). Trout vascular and renal responses to atrial natriuretic factor and heart extracts. *Am J Physiol* 251, R639-R642
Garcia R, Cantin M, Thibault G, Ong H & Genest J (1982). Relationship of specific granules to the natriuretic and diuretic activity of rat atria. *Experientia* 38, 1071-1073
Genest J & Cantin M (1985). Gluco- and mineralocorticoids may regulate the natriuretic effect and the synthesis and release of atrial natriuretic factor by the rat atria in vivo. *Biochem Biophys Res Commun* 131, 806-814
Gregg CM & Wideman RF Jr (1986). Effects of atriopeptin and chicken heart extract in Gallus domesticus. *Am J Physiol* 251, R543-R551
Jeong CS & Choi JK (1984). Fine structure of the juxtaglomerular apparatus in the turtle. *Chonnam Med J* 21, 711-723
Lee KS (1968). Action of several diuretics on the renal function of the tortoise (*Amyda japonica*). *Chonman Med J* 5, 395-405
Morii N, Nakao K, Kihara M, Sugawara A, Sakamoto M, Yamori Y & Imura H (1986). Decreased content in left atrium and increased plasma concentration of atrial natriuretic polypeptide in spontaneously hy-

- pertensive rats (SHR) and SHR stroke-prone. *Biochem Biophys Res Commun* 26, 74-81
- Needleman P, Adams SP, Cole BR, Currie MG, Gellar DM, Michener ML, Saper CB, Schwartz D & Standaert DG (1985). Atriopeptins as cardiac hormones. *Hypertension* 7, 469-482
- Netchitailo P, Feuilleley M, Pelletier G, Cantin M, De Lean A, Leboulenger F & Vaudry H (1986). Localization and characterization of atrial natriuretic factor (ANF)-like peptide in the frog atrium. *Peptides* 7, 573-579
- Obana K, Naruse M & Naruse K (1985). Synthetic rat atrial natriuretic factor inhibits in vitro and in vivo renin secretion in rats. *Endocrinology* 117, 1282-1284
- Salazar FJ, Romero JC, Burnett JC Jr, Schryver S & Granger JP (1986). Atrial natriuretic peptide levels during acute and chronic saline loading in conscious dogs. *Am J Physiol* 251, R499-R503
- Seymour AA (1985). Renal and systemic effects of atrial natriuretic factor. *Clin Exp Hypertens Part A Theory Pract* A4, 887-904
- Sokabe H, Ogawa M, Oguri M & Nishimura H (1969). Evolution of the juxtaglomerular apparatus in the vertebrate kidneys. *Tex Rep Biol Med* 27, 867-885
- Sonnenberg H (1985). Atrial natriuretic factor: A new hormone affecting kidney function. *Klin Wochenschr* 63, 886-890
- Stephens GA & Robertson FM (1985). Renal responses to diuretics in the turtle. *J Comp Physiol B* 155, 387-393
- Trippodo NC, Macphee AA & Cole FE (1983). Partially purified human and rat atrial natriuretic factor. *Hypertension* 5 Suppl I, 181-188
- Vander AJ (1967). Control of renin release. *Physiol Rev* 47, 359-382