정신질환에 있어서의 신경펩타이드 연구

- Endorphin과 cholecystokinin을 중심으로 -

김 영 훈*† · 심 주 철*

Neuropeptides in Clinical Psychiatric Research : Endorphins and Cholecystokinins

Young Hoon Kim, M.D.,*† Joo Chul Shim, M.D.*

ABSTRACT

We provide the reader with a brief introduction to the neurobiology of neuropeptides. Several comprehensive reviews of the distribution and neurochemical, neurophysiological, neuropharmacological and behavioral effects of the major neuropeptides have recently appeared. In reviews of the large number of neuropeptides in brain and their occurance in brain regions thought to be involved in the pathogenesis of major psychiatric disorders, investigators have sought to determine whether alternations in neuropeptide systems are associated with schizophrenia, mood disorders, anxiety disorders, alcoholism and neurodegenerative disease. There is no longer any doubt that neuropeptide-containing neurons are altered in several neuropsychiatric disorders.

One of the factors that has hindered neuropeptide research to a considerable extent is the lack of pharmacological agents that specifically alter the synaptic availability of neuropeptides. With the exception of naloxone and naltrexone, the opiate-receptor antagonists, there are few available neuropeptide-receptor antagonists. Two independent classes of neuropeptide-receptor antagonists has been expected to be clinically useful. Naltrexone, a potent μ-receptor antagonist, has been used successfully to reduce the need for alcohol consumption. And cholecycstokinin antagonists are now in development as a new class of anxiolytics, which would be expected to be free from tolerance and physical dependence and lack of sedation. In this review, we deal with these two kinds of neuropeptide system, the opioid system and cholesystokinins in the brain. The role of opioid systems in the reinforcement after alcohol consumtion and that of cholesystokinins in the pathogenesis of anxiety will be discussed briefly.

As we know, the future for neuropeptides in psychiatry remains bright indeed.

KEY WORDS : Neuropeptide · Naltrexone · Alcoholism · Cholecystokinin · Panic.

서 론

저자들은 본고에서 신경펩타이드의 일반적인 신경생물학적 측면을 고찰하고, 이를 토대로 정신과 임상에서의 신경펩타이드 연구형태를 소개한다. 먼저 신경펩타이드의 종류와 합성 및 대사에 있어서의 특징을 단가아민 신경전달물질과 비교하여 살펴본 후, 신경펩타이드의 연구방법과 제한점을 논의한다. 기존의 신경전달물질과의 상호작용에 있어서 관심의 초점이 되고 있는 축삭돌기 말단에서의 여러 신경전달물질들의 공존(coexistence)상태를 살펴보고, 그 의미를 논의한다. 현재까지 진행된 정신질환에 있어서의 신경펩타이드 관여 소견을 간략히 정리한 후, 신경펩타이드들 중 수용체의 성상이 규명되고, 그 길항제들이 개발되어 있어, 현재 임상에서 치료제로 활용되거나 개발 중에 있는 opioid계와 cholecystokinin계를 중심으로 신경펩타이드의 임상적 연구들에 대하여 살펴본다.

*인제대학교 의과대학 정신과학교실
Department of Psychiatry, Medical College Inje University, Pusan, Korea
*인제대학교 신경과학연구소
Institute of Neuroscience, Inje University, Pusan, Korea
†교신저자 : 김영훈, 614 - 735 부산광역시 부산진구 개금동 633 - 165
전화) (051) 890 - 6189, 전송) (051) 894 - 2532

Table 1. Major neuropeptides in brain

Pituitary peptides	Hypothalamic peptides	Gut peptides	Opioid peptides	Circulating peptides	Miscellaneous peptides
ACTH, α-MSH	CRF, TRH	CCK, Gastrin	Dynorphin	Angiotensin	Bladykinin
Lipotropin	LHRH	Substance P	β-endorphin	Calcitonin	Neuropeptide Y
TSH, GH, Prolactin	Somatostatin	VIP	Enkephalins	Glucagon	Neurotensin
Oxytosin, Vasopressin					Bombesin

신경펩타이드의 신경생물학

1. 뇌 : 내분비기관

뇌, 특히 시상하부는 다수의 화학적 전령인 신경펩타이드를 합성하고 분비하는 내분비기관이다. 위장관 펩타이드인 cholecystokinin(CCK), substance P 등이 뇌에서 발견된다. 뇌, 위 장관 내분비계, 피부 등에서 발견되는 신경펩타이드들은 화학구조가 같거나 매우 유사하다. 세기관 모두 발생학적으로 neuroectoderm에서 유래하며, neuroendocrine-programmed ectoblast에서 부터 분화된다(Hadley 1992).

2. 신경펩타이드 : 화학적 전령

현재 50종 이상의 신경펩타이드들이 분리되고, 그 구조가 밝혀져 있다(표 1). 이들은 두 개에서 수십 개에 이르는 다양한 크기의 아미노산 결합체로서, 이중 일부는 이미 대뇌 분포, 신경화학적, 신경생리학적, 신경약물학적, 행동적 작용들이 밝혀져 있다.

현재까지 신경펩타이드 연구의 가장 큰 축을 형성한 것은, 뇌하수체 호르몬과 시상하부 신경펩타이드들에 대한 연구로서, 다시 말해 신경내분비학적 연구들이었다. 이들은 신경내분비학의 발전에 기여함은 물론 정신질환에 대한 연구에도 괄목할 만한 영향을 미쳤다 상당수의 정신질환에서 신경내분비계 이상 소견들이 발견되고 있다. 신경펩타이드들이 신경전달물질(neurotransmitter) 혹은 신경조절물질(neuromodulator)로서 작용하는 중요한 화학적 전령(chemical messenger)이라는 사실이 인지되면서, 정신질환에 있어서의 신경펩타이드의 역할에 대한 관심이 고조되었다(Nemeroff 1991).

3. 신경전달물질과 신경펩타이드들의 분포와 기능적 연결

신경펩타이드들은 각자 독특한 대뇌 분포양상을 갖고 있다. Neurotensin은 시상하부, 편도체, 측중격핵, 중격 등에 많으며, vasoactive intestinal polypeptide(VIP)와 CCK는 대뇌피질과 해마에, LHRH와 GHRH는 간뇌에 주로 분포한다. 단가아민 신경전달물질과 신경펩타이드들의 co-localization이 알려졌다(표 2)(Nemeroff와 Bissette 1986). 대표적인 예로 세로토닌의 척수로 가는 하향성 경로에 substance P가 공존한다. 시상하부의 tubuloinfundibular system에도 도파민과 여러 신경펩타이드들이 공존한다. 특히 후자는 신경내분비를 조절하는 회로에 포함되어 있기 때문에 이에 중요한 기능을 할 것이다.

Table 2. Co-transmitter pairs

Amine/amono acid	Neuropeptide	Amine/amino acid	Neuropeptide
Dopamine	Enkephalin	Serotonin	Enkephalin
Dopamine	Cholecystokinin	Acetylcholine	VIP
Norepinephrine	Somatostatin	Acetylcholine	Enkephalin
Norepinephrine	Enkephalin	Acetylcholine	Neurotensin
Norepinephrine	Neurotensin	Acetylcholine	LHRH
Epinephrine	Enkephalin	Acetylcholine	Somatostatin
Serotonin	Substance P	GABA	Somatostatin
Serotonin	TRH	GABA	Motilin

4. 신경펩타이드와 단가아민 신경전달물질과의 차이점

1) 합성, 대사, 분비 및 재흡수

① 단가아민 신경전달물질과 신경펩타이드의 가장 큰 차이점은 합성과정에 있다. 신경펩타이드 유전자로부터 형성된 mRNA는 세포질로 이동해와 rough endoplasmic reticulum에서 risosome과 결합하여, 커다란 전구호르몬(prohormon)을 만든다. 이들은 glycosylation, amidation, acetylation, phosphorylation, proteolysis 등의 전사후과정(post-translational process)을 거쳐 골기체(golgi apparatus)에서 소포(vesicle)내로 포장된다(Eiden 1988). 이들은 축삭돌기를 통해 운반되어 말단으로 이동해 오면서 소포내의 단백분해효소(protease)들에 의해 활성 펩타이드로 만들어진다. 그러나 이 과정은 아직 정확히 밝혀져 있지 않다. 반면, 단가아민 신경전달물질들은 합성과정에서 전구물질들을 혈액을 통해 공급받으며, 그 합성효소들만을 유전자에서 만들어 낸다. 신경펩타이드 합성과 같은 과정을 통해 만들어진 합성효소들은 소포 내에 농축되어 축삭돌기 말단까지 운반되어 온다, 이때 신경전달물질들은 축삭돌기를 따라 말단까지 운반되어 오는 과정과 축삭돌기 말단에서 여러 단계의 효소반응을 거쳐 합성된다.

② 시냅스에서의 활동과 비활성화 과정에서도 양자의 차이는 뚜렷하다. 단가아민 신경전달물질의 작용은 매우 단시간 내에 일어나며, 대개는 재흡수기전을 통해 활동이 정지되고, 일부가 효소반응에 의해 비활성물질로 대사된다. 신경펩타이드의 경우는 peptidase들에 의해 분해되어 활동이 정지되는데, 이에 속하는 효소로 알려진 것들로는 endopeptidase, pyroglutamyl peptid-

ase, carboxypeptidase 등이 있다(Eiden 1988). 이들은 단가아민 신경전달물질들보다 시냅스에서 보다 길게 생존하고 길게 작용한다.

③ 양자의 시냅스 내로의 분비(releases)과정에는 특별한 차이가 없다. 이는 뇌절편에서 혹은 뇌조직을 갈아 수용체 막분획을 만들어서 실험을 할 수 있다. 양자 모두 고농도의 칼륨 용액에 의해 탈분극시키면 유리가 촉진되며, 칼슘-의존성 분비를 한다는 점은 동일하다(Smith등 1986). 신경펩타이드의 분비도 단가아민 신경전달물질에 의해 조절된다는 사실이 알려져 있다(표 3). 또한 이들은 단가아민 신경전달물질들과 마찬가지로 presynaptic peptidergic receptor를 갖는다는 사실이 알려져 있으며, 신경펩타이드 분비를 조절하는 자가수용체도 갖고 있다.

④ 신경펩타이드의 시냅스전 세포로의 재흡수기전에 대해서는 아직 밝혀져 있지 않다.

2) 후수용체 반응

신경펩타이드들도 시냅스 후막의 수용체로 확산(diffusion)되어 이에 결합하고 이차전령, 삼차전령을 통해 생물학적 반응을 일으킨다는 것은 단가아민 신경전달물질과 동일하다. Somatostatin(SRIF : somatotropin release-inhibiting factor)이나 CRF가 cAMP나 cGMP 등의 이차전령계를 통해(Northup 1989), TRH가 phospholipase C(PLC)를 통해 작용을 한다(Agranoff 1989)는 사실이 잘 알려져 있다. 이들 수용체들은 방사성 배우자를 사용하여 in-situ hybridization 방법과 유사한 autoradiography 방법으로, 혹은 수용체 막분획을 만들어 이에 방사성 배위자를 결합시키는 방법(grind-and bind method)으로 측정할 수 있다(Nemeroff 1991).

Table 3. Effects of monoamine neurotransmitters on the secretion of hypothalamic and pituitary neuropeptides

	Dopamine	Norepinephrine	Serotonin	Acetylcholine
Prolactine	↓	↑	↑	↑
Growth hormon	↑ ↓	↓	↑	
CRF		↓	↑	↑
TRH	↑ ↓	↑ →	↓ ↑	0 →
TSH	↓			
ACTH	↓	↓ ↑	↑	↑

5. 정신과 임상에서의 신경펩타이드 연구방법

정신분열병, 기분장애, 불안장애, 치매 등의 신경정신질환에 있어서 신경펩타이드계의 장애가 발견되고 있다. 이에 대한 연구방법으로는 첫째, 정신질환자의 사후 뇌에서 신경펩타이드나 신경펩타이드 수용체를 계량하거나 뇌척수액에서 신경펩타이드의 농도를 측정하는 것, 둘째, 신경펩타이드나 그 수용체의 효현제 혹은 길항제를 환자에게 투여하고 증상변화를 관찰하는 것, 셋째, 환자들의 내분비계 이상과 이에 대한 신경펩타이드계 관여 여부를 밝히는 것 등으로 압축할 수 있다.

6. 신경펩타이드 연구방법의 제한점

최근 radioimmunoassay(RIA), high performance liquid chromatography(HPLC), autoradiography, in-situ hybridization 등의 기법들이 발전하면서, 신경펩타이드 연구가 활발히 이루어지고 있으나, 다음과 같은 일반적인 제한점들이 있다(Nemeroff 1991).

1) 단가아민 신경전달물질과는 달리 신경펩타이드의 turnover는 신뢰성 있게 측정하기 어렵다. 단지 그 합성 정도만을 계측해 낼 수 있다. 가장 일반적인 방법은 cDNA를 단자로 사용하여 미세조직절편에서 mRNA in-situ hybridization을 하는 것이고, 때론 생화학적으로 mRNA 농도를 계측하기도 한다.

2) 시냅스내의 활성을 조절하는 여러 가지 물질들이 잘 알려져 있는 단가아민계와는 달리, 신경펩타이드들은 시냅스내 활성에 영향을 미치는 특이한 약물들이 거의 알려져 있지 않다.

3) Opioid 수용체의 길항제인 naloxone과 naltrexone 등 극소수의 물질을 제외하면, 신경펩타이드계 수용체들은 길항제가 거의 알려져 있지 않다.

4) 단가아민 신경전달물질과는 달리 신경펩타이드의 경우는

Table 4. Pre-synaptic differences between monoamine and peptidergic neurons

	Aminergic neuron	Peptidergic neuron
Nucleus	Transcription of genes encoding enzymes of transmitter synthesis	Transcription of genes encoding peptide precursors and processing enzymes
Rough endoplasmic reticulum	Translation and post-translational processing of transmitter synthesising enzymes	Translation of mRNAs for peptide precursors and post-translational processing
Golgi apparatus	Packaging of transmitter synthesising enzymes into secretory vesicles	Packaging of peptide into secretory vesicles
Axon	Transport of secretory vesicles some synthesis of transmitter	Transport of secretory vesicles
Axon terminal Storage of transmitter	Storage of transmitter 1. axonal transport 2. new synthesis 3. re-uptake Release of transmitter	Storage of transmitter 1. Axonal transport Release of transmitter
Termination in synapse	Re-uptake : well defined degradation by MAO, COMT	Re-uptake : still not-defined degradation by peptidase

신경핵을 파괴시키거나, 대뇌에서 이 물질들을 고갈시키는 약물들이 알려져 있지 않다.

5) 신경펩타이드들의 합성을 억제하는 cyclohexymide와 같은 단백질 합성 억제제들이 알려져 있으나, 이들은 신경펩타이드는 물론 다른 단백질의 합성도 억제하므로, 독성이 강하고 특이성이 없다.

6) 신경펩타이드 수용체에 효현제로 작용할 수 있는 몇 안되는 물질도 뇌-혈관 장벽을 통과할 만큼 지용성이 강하지 않다.

7. 신경펩타이드의 기능

1970년까지만 해도 한 신경세포는 한가지 신경전달물질을 분비 한다고 생각하였다. 이제는 대다수의 연구자들이 한 신경세포에 다수의 신경전달물질들이 공존하며, 단가아민 신경전달물질에서 신경펩타이드들까지 다수의 물질들이 함께 분비된다고 생각하게 되었다. 본래 신경세포는 자극에 의해 glycoproteins, enzymes, inorganic ions, metal ions, phospholipids, purines, amines, peptides 등의 물질들을 함께 분비한다. 이들 중에는 신경전달물질의 기준에 부합되는 것도 있으나, 대다수는 기능이 없다. 예를 들면 guinea pig의 내장에 있는 sensorymotor neuron에는 CCK, galanin, NPY, somatostatin, calcitonin-gene-related peptide(CG계)가 공존한다. 이들은 몇 개의 subpopulation을 갖는 소포들에 함께 저장되어 있다가 분비되는 것으로 추정된다. 신경전달물질들도 heteroreceptor를 통해 다른 단가아민 신경전달물질들의 분비를 조절하기도 한다. 때로는 수 종류의 신경전달물질들과 신경펩타이드들이 한가지 신경전달물질의 분비에 관여하기도 한다. 도파민 분비의 예를 들어본다. 도파민 신경세포에 다수의 heteroreceptor가 있음이 밝혀졌다. $GABA_B$와 muscarinic receptor는 세포체에서, kainate와 AMPA 수용체는 세포체와 축삭돌기 말단 양쪽에서 도파민 분비에 영향을 미친다. 체외연구(in vitro)에서 최소 12개 이상의 신경펩타이드 수용체가 도파민 신경세포에 존재함이 보고되어 있다. 비록 이들의 역할은 아직 규명이 안된 상태이나, microdialysis 방법으로 CCK와 neurotensin을 신경말단에 직접 주입하여 이들이 dopamine 분비를 조절하는 heteroreceptor의 역할을 함이 밝혀졌다(Cheramy등 1990). 이들이 ventral tegmentum(A10 신경핵)의 도파민 신경세포의 일부에 도파민과 함께 공존(co-existence)한다는 것은 잘 알려져 있던 사실이다. Chesselet등(1981)은 고양이에게 μ수용체 효현제인 morphine과 δ수용체 효현제를 선조체의 caudate 핵에 주입하여 dopamine 분비가 촉진된다는 사실을 알아내었다. 이후의 연구에서 κ수용체 효현제들은 반대로 dopamine 분비를 억제함이 밝혀졌다. 이중 δ수용체 효현제인 enkephalin은 가장 강력한 dopamine 분비조절물질이다. 이상과 같이 신경펩타이드들은 다른 신경전달물질들과 마찬가지로 수용체와 결합한 후 수용체후 반응을 나타내기도 하지만, 다른 신경전달물질의 분비를 조절하는 것을 주기능으로 하고 있다.

8. 향후 연구에 대한 기대

많은 정신질환에서 신경펩타이드계의 장애가 확인되고 있다. 임상연구에 있어서는 현재보다 더욱 정밀하고 이론적 체계를 갖춘 연구 디자인이 개발되고, 이를 효과적으로 수행해 나갈 수 있게끔 보다 효율성이 높은 펩타이드계 물질(peptidomimetic compound)의 합성기술이 발전되어야 한다. 정신의학에서의 이 분야의 중요성은 서서히 밝혀져 가고 있다.

Opioid계 신경펩타이드

1. Opioid계 신경펩타이드들의 신경생물학

1) Opioid receptor의 발견과 분류

Opioid계는 내인성 물질들의 구조나 기능이 규명되기 전에 이미 그 수용체의 존재가 상정되고, 다양한 morphine의 효현제와 그 길항제인 naloxone의 반응에 의해 수용체 분류가 선행되었다. 처음에는 ① morphine, ② cyclazocine, pentazocine과 같은 benzomorphan, ③ allylnormetazocine 등의 세종류 약물에 대한 특이성에 의해 μ(mu), κ(kappa), σ(sigma) 수용체로 분류되었다. 이후 뇌조직에서 내인성 enkephalin들이 추출되면서, 이에 대한 특이성이 매우 높은 δ(delta) 수용체가 제4수용체로 인정되었다. 곧 β-endorphin, dynorphin 등이 분리되고 그 구조들이 밝혀졌다. 이 중 σ(sigma) 수용체는 흥분성 아미노산 수용체(excitory amino acid receptor : EAA)의 한 유형인 N-methyl-D-aspartate(NMDA) 수용체와 더 연관된 것으로 밝혀지고, 최근 독립된 수용체로 분류되기 때문에 이를 제외하면, 현재 opioid 수용체는 표 5와 같이 분류되고 있다(Dickenson 1989).

2) 내인성 opioid계 물질

수용체의 존재가 확인되면서, 내인성 물질의 규명에 초점이 맞춰졌다. 두개의 opioid 효과를 나타내는 pentapeptide가 소의 뇌에서 분리되고 enkephalin으로 명명되었다. 이둘은 C-말단의 아미노산이 leucine(Leu-enkephalin)과 methionine(Met-enkephalin)으로 다를 뿐이다. 이중 Met-enkephalin은 1965년 Li가 발견한 뇌하수체 호르몬 β-lipotropic peptide(LPH)의

Table 5. Opioid receptors

	Opioid receptors		
	μ (mu)	δ (delta)	κ (kappa)
Endogenous agonist	β-endorphin	Met- and Leu-enkephalin	Dynorphin A, B
Synthetic agonist	Morphine, DAGO		Pentazocine
Antagonist	Naloxone	Naloxone	Naloxone

일부 구조임이 밝혀졌다(Li 1978). 이후 소의 뇌하수체에서 발견된 opioid 효과를 갖는 β-endorphin이라고 명명된 펩타이드의 구조가 β-LPH의 61-91 아미노산기들과 동일함이 확인되었다(Beaumont와 Hughes 1979). 이들 외에 후뇌하수체에서 또 하나의 opioid 물질이 발견되었다. 이는 heptadecapeptide로서 그 N-말단이 Leu-enkephalin과 동일하고, dynorphin(Watson등 1982)이라고 명명되었다. 현재는 내인성 아편양 물질들은 ① β-endorphin(31 amino acids)과 그 대사물, ② enkephalins, ③ dynorphins(13, 18 amino acids)와 같이 세 집단으로 분류되고, 그 구조는 그림 1과 같다.

뇌하수체에서 β-LPH와 ACTH 양자의 단백질 구조를 함유하는 거대 단백질이 발견되는데, 이를 POMC(pro-opiomelanocortin)라고 한다. POMC는 뇌하수체의 pars distalis에서는 ACTH를 생산해 내고, pars intermedia에서는 α-MSH를 생산해 내는 것으로 알려져, 현재 이들의 전구호르몬으로 생각되고 있다(Nakanishi등 1979). β-LPH 외에도 enkephalin 구조를 함유하는 여러 단백질들이 존재한다고 생각된다. 따라서 enkephalin은 endorphin과는 다른 경로의 여러 종류의 전구단백질로부터 만들어진다고 생각된다. Dynorpin은 시상하부와 neurohypophysis에 특이하게 분포하며, vasopressin 세포에서도 발견되나, oxytosin 세포에는 존재하지 않는다. Neurohypophysis에는 뇌하수체 후엽 호르몬들 뿐만 아니라 corticotropin 혹은 β-endorphin과 유사한 구조를 갖는 물질을 함유하는 여러 거대 단백질이 있다. 이들 내인성 아편양 물질들의 공통적인 특징은 N-말단이 tyrosine으로 되어 있다는 것이다. 또한 이들의 활성은 이 tyrosine의 상태에 의해 좌우된다. 시냅스 내의 enkephalin의 비활성화는 효소에 의한 tyrosine의 절단으로부터 시작된다. 이들이 빨리 분해되는 반면, endorphin들은 구조상 tyrosine이 쉽게 가수분해되지 않기 때문에 enkephalin 보다는 안정되어 있다(Hollt 1986).

2. 알콜리즘과 Opioid계 신경펩타이드

1) 알콜리즘의 신경생리

알코올의 신경생리에 있어 가장 흥미 있는 것은 아마 강화기전(reinforcement mechanism)일 것이다. 이는 한 개체가 알코올에 일단 노출되면, 계속해서 이를 구하려는 행동을 하는 것을 말한다. 이는 그 개체가 이로부터 보상(reward)을 얻을 수 있기 때문이다. 최근 알코올의 강화효과(reinforcing effect)는 도파민과 세로토닌의 분비(release)와 관계가 있을 것으로 추정되고 있다. 알코올은 측중격핵에서 도파민 분비를 촉진시킨다(Weisse등 1992). 또한 알코올은 변연계 특히 측중격핵으로 뻗어 있는 ventral tegmentum의 도파민 신경세포의 firing rate를 증가시킨다. 금단 시에는 이 반대의 작용이 관찰된다. 이 부위의 신경세포를 파괴하면, 알코올의 강화효과가 사라짐이 동물실험에서 관찰되었다(Tabakoff와 Hoffman 1992).

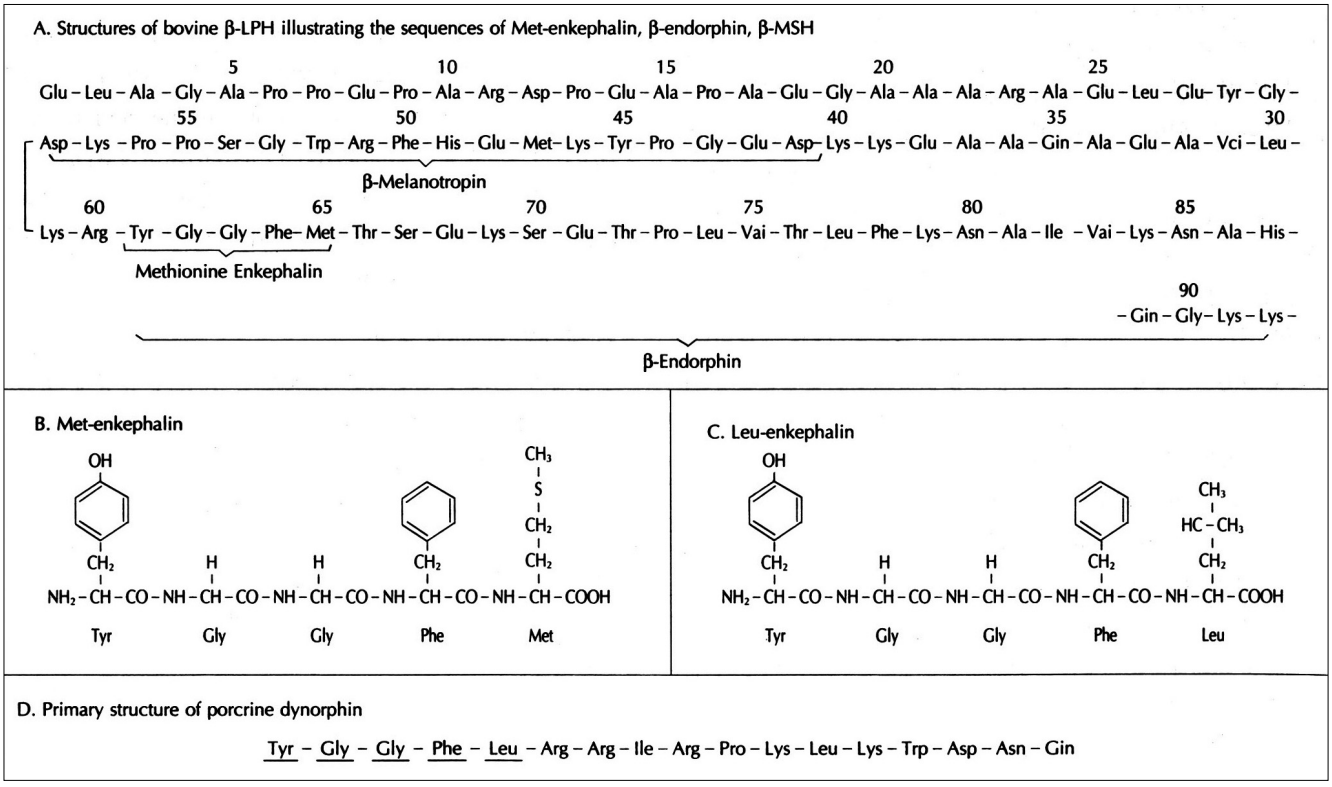

Fig. 1. Three classes of endogenous opioids(enkephalins, endorphins, dynorpins).

2) 알코올의 강화기전과 Opioid계 신경펩타이드

내인성 opioid계 물질들이 알코올의 강화효과와 관계가 있다는 근거들은 많다. 우선 동물실험을 보면, 알코올을 선호하는 생쥐 혹은 흰쥐 종족(P strain : preferring strain)이 그렇지 않은 종족(NP strain : non-preferrring strain)에 비해 뇌하수체의 기저 β-endorpin치가 낮고, 일부 뇌에서 met-enkephalin 혹은 β-endorpin치가 증가되어 있다(Gianoulakis등 1990). 알코올을 선호하는 원숭이나 쥐에서, μ/δ opioid 수용체 길항제인 naltrexone이 음주량을 감소시킨다는 것이 알려져 있으며(Altschuler등 1980 ; Myers등 1986), 쥐에서 morphine은 저용량에서는 음주를 촉진시키고, 고용량에서는 음주를 억압한다고 알려져 있다(Sinclair등 1973). 임상연구에서도 알코올이 내인성 opioid계에 영향을 미친다는 사실이 알려져 있다. 알콜리즘의 가계력이 있는 고위험(high risk)집단에서 가계력이 없는 저위험(low risk)집단에 비해 ① 혈장 β-endorpin치가 낮으며, ② 소량의 음주에 의한 이의 증가폭이 크고, ③ 금주기간에는 이것이 현저히 감소한다(Gianoulakis등 1990). 이러한 사실은 음주에 의해 내인성 opioid 분비가 증가하고, 알코올의 보상효과(reward effect)는 opioid계의 증가를 통해 일어난다는 사실을 지지한다. 소량의 morphine이 음주를 증가시키는 것은 이 기전의 작동에 의한 것이고, 반면, 대량의 아편양 제제는 알코올의 효과를 대치하여 음주욕을 감소시킨다. Naltrexone은 수용체 차단을 통해 이러한 강화기전을 차단함으로서 음주욕을 감소시키는 것으로 해석된다. 이러한 가설은 여러 임상연구결과에서도 지지된다. Opioid 강화는 변연계의 도파민 활성화를 통해 이루어진다. 이는 알코올의 강화효과에 도파민이 관여한다는 사실과도 관계된다(Widdowson과 Holman 1992). 어떤 환경에서 알코올을 주입한 쥐에게 동일한 환경만 갖추어 주더라도 측중격핵에서 도파민이 증가하는 것을 볼 수 있다. 이는 술집에서 술을 마시는 사람들을 보고, 술 냄새만 맡아도 인간에게서 음주욕이 야기되는 것과 같으며, 이러한 유발은 뇌의 특정부위에서의 도파민 분비와 관계가 있으리라는 가정을 제시한다. 즉 소량의 morphine으로 인해 음주욕이 증가되는 것과 마찬가지로, 환경자극이 측중격핵에서 dopamine 분비를 증가시켜 음주욕을 유발시킨다는 것이다. 이를 도파민-알코올 강화 가설(dopamine-alcohol reinforcement theory)이라 한다. 기타 세로토닌도 알코올의 강화효과를 중재하는 신경전달물질로 생각되고 있다. 소량의 알코올은 raphe nucleus에서 신경세포의 firing rate를 증가시키고(Verbanck등 1990), 측중격핵에서 세로토닌의 분비를 촉진시킨다(Yoshimoto등 1992). 알코올은 5-HT_3 수용체를 통한 이온의 유입에 직접적 영향을 나타내고(Lovinger 1991), 선택적 세로토닌 재흡수 차단제를 장기간 사용하거나, 5-HT_3 수용체 길항제를 사용하면 음주욕이 감소된다고 알려져 있다(Fanda등 1991 ; McBride등 1988). 신경전달물질계간에는 중요한 상호작용이 있다. 알코올이 측중격핵에서 도파민 분비를 촉진시키는 기전에도 여러 신경전달계의 상호작용이 관여된다. 이 기전에 생리적 수준에서 관여되는 대표적인 물질로는 ① opiates, ② serotonin, ③ amino acids, ④ 기타 neuropeptide들을 들 수 있다. Opiate 수용체 길항제들은 측중격핵에서 도파민 분비를 차단하고, 5-HT_3 수용체 효현제는 이를 자극한다(Simon 1992). 이들을 총체적으로 보면 도파민, 세로토닌, opiate 수용체들을 조절하면 알콜중독을 치료할 수 있다는 것이다. 인간에게서 카테콜아민의 합성을 감소시키면, 알코올 중독시의 기분고양을 차단할 수 있다.

3) 알콜리즘의 약물치료

(1) 세로토닌계 약물들

5-HT_{1A} 수용체의 partial agonist인 buspiron, fluoxetine과 같은 선택적 세로토닌 재흡수 차단제들, 5-HT_3 수용체 길항제인 ondansetron이 대상이 되는 약물들이다. 세로토닌이 알코올의 강화 기전에 관여한다는 여러 근거들이 있으므로 특히 관심이 가는 약물들이다. 가장 많은 연구들이 진행되어 있으나, 현재까지 잘 통제된 임상결과들이 별로 보고되어 있지 않다.

(2) 도파민계 약물들

도파민 D_2 수용체 효현제인 bromocriptine, 길항제인 tiapride 등에 대한 연구들이 있다(Shaw등 1987). 추적연구가 아직 미비하여, 결론을 얻지는 못하였지만, 이중 도파민 D_2 수용체 길항제 치료는 도파민-알코올 강화 가설과 관련시켜 볼 때, 향후 집중적인 연구가 필요하다.

(3) Opioid 길항제 Naltrexone

1992년 Volpicelli등은 70명의 남자 만성 알콜리즘 환자들(Philadelphia group)에게 이중맹검법에 의해 알코올의 금단유지에 대한 naltrexone과 위약간의 효과를 비교하였다. 이들은 동일한 제독기간을 거쳐, 동일한 추적과 재활치료를 받았으며, naltrexone은 일일 50mg을 사용하였다. 3개월 후 위약군에서 54%가 재발하였으나, naltrexone치료군에서는 23%만이 재발하였다. 97명의 환자들을 대상으로 한 O'Malley등(1992)의 연구에서도(New Haven group) 위와 거의 유사한 결과를 얻었다. 즉 재발율과 음주욕 양자에서 현저한 감소가 있었다. 재발한 환자들의 경우에서도 naltrexone을 복용했을 경우 음주로 인한 기분고양 효과는 적었다고 한다. 이것은 naltrexone이 알코올 의존의 재발율을 감소시키는 효과와 관계가 있음을 시사한다.

Cholecystokinin계 신경펩타이드

1. Cholecystokinin의 신경생물학

1) 뇌 Cholecystokinin의 발견

Cholecystokinin(CCK)은 1928년 Ivy와 Oldberg에 의해 십

이지장점막에서 분비되어 담당을 수축시키고 이자의 효소분비를 촉진시키는 위장관계 호르몬으로 처음 알려졌으며, 이들에 의해 CCK로 명명되었다. 1968년 Mutt와 Jorpes에 의해 CCK의 아형의 하나이며, 위장관에 많은 CCK - 33의 아미노산 구조가 처음 밝혀졌다. 현재 위장관 호르몬들은 그 구조적 특성에 의해 gastrin family와 secretin family로 크게 둘로 나누어지며, 전자에는 gastrin과 CCK가 후자에는 secretin, glucagon, vasoactive intestinal polypeptide(VIP), gastric inhibitory peptide(GIP) 등이 포함된다. 기타 substance P, somatostatin, neurotensin 등 다수의 물질들이 위장관 호르몬들로 분류되고 있으며, 위장관 점막은 중요한 내분비기관으로 인지되고 있다. 1975년에 Vanderhaeghen등이 gastrin antisera를 사용하여 중추신경계에 CCK가 존재함을 규명한 것은 당시로서는 획기적인 시도였었다. 이제는 일반적인 사실로 받아들여지지만 당시에는 위장관 펩타이드와 뇌신경 펩타이드는 완전히 별개의 물질들로 생각되고 있었다. 이후 CCK 이외에도 VIP와 somatostatin이 뇌에서 발견됨으로서 이런 관점은 대폭 수정되게 되었다. 현재 CCK는 뇌의 광범위한 부위에 분포하며, 여러 신경전달물질의 신경원 말단에 공존하여, 각종 신경전달계의 신호전달에 기능적 상호작용을 하고 있는 것으로 추정된다.

2) 뇌 Cholecystokinin의 분포와 종류

신경계 CCK는 중추신경의 대뇌피질, 해마 등의 변연계 구조의 일부 및 선조체에 고농도(4ng/mg protein 이상)로 존재하며, 시상 및 시상하부에 소량(1 2ng/mg protein), 후뇌, 척수 및 소뇌에 극소량이 분포하는 것으로 알려져 있다. CCK는 다른 신경전달물질들과 공존함이 많이 알려져 있는데 그중 대표적인 것이 A10 nuclei 일부에서는 50% 이상의 신경원에 도파민과 CCK가 공존하며, 시상에서는 vasopressin과 척수에서는 substance P와 공존함이 잘 알려져 있다. CCK는 뇌에 여러 형태로 존재하며, 이들 다수가 각각의 기능적 중요성을 갖는 것으로 생각된다. 뇌에는 위장관계보다 CCK가 더 많이 분포되어 있으며, 8, 12, 33, 39, 58개의 아미노산기를 갖는 여러 CCK 아형들이 발견되었지만, 이중 8개의 아미노산으로 구성된 CCK - 8이 황산화된 형으로 뇌에 가장 많이 존재하고, 뇌의 CCK 수용체에 훨씬 큰 친화력을 갖는다(Marley등 1984). 그 외에 CCK - 8의 분해물인 CCK - 7, 5, 4들도 뇌에서 발견된다. 이들 여러 CCK들은 신경계에서 활성을 갖기 위해서는 tyrosine기의 황산화(sulphation)가 필요하다. 반면 위장관계에서 많이 발견되는 형은 CCK - 58, CCK - 33, CCK - 39, CCK - 22 등이다.

3) 뇌 Cholecystokinin의 합성

CCK는 CCK 유전자로부터 합성된 preprocholecystokinin (pre - pro - CCK)으로부터 세포내에서 단백분해과정을 통해 만들어진다. 96개의 아미노산기를 가진 전구단백질이 포유류의 중추신경계에서 확인되어 현재는 이것이 CCK의 전구단백질로 추정되고 있다. 인간에서 CCK 유전자는 염색체 3번에 있으며, 반면 gastrin 유전자는 염색체 17번에 있다. 전구단백질은 황산화(sulphation)되어 있지 않으며, 전사후 변형과정(posttranslational processing)을 통해 황산화된 활성형의 CCK들로 만들어진다.

4) 뇌 Cholecystokinin 수용체들

CCK는 위장관계의 CCK 수용체와는 다른 뇌 고유의 수용체들을 갖고 있다. CCK - 8이 뇌 CCK 수용체 친화성이 가장 높으나, 더 긴 아미노산기들로 구성된 CCK들도 카르복실기 말단(C - terminal)에 CCK - 8과 같은 8개의 아미노산기들을 갖고 있기 때문에, 이 수용체들에 대한 친화성은 CCK - 8과 거의 같다. CCK - 8이 대사되어 나오는 산물인 CCK - 5와 CCK - 4도 뇌에 상당히 많이 존재하며, 이들도 CCK 수용체에서 활성물질로 작용함이 알려져 있다(Steardo등 1985). CCK 수용체는 CCK_A 수용체와 CCK_B 수용체로 대별되는데, CCK_A 수용체는 전형적으로 이자에서 발견되며, 황산화된 CCK들에 대한 친화력이 높은 것이 특징이다. 탈황산화된 형의 친화력은 2 3배 떨어진다. 반면 CCK_B 수용체는 황산화형, 탈황산화형 양자에 대한 친화성이 유사하며, 이는 gastrin 수용체와 유사하다. 즉 황산화형은 양자에 동일한 친화성을 보이나, 탈황산화된 CCK - 8, CCK - 4, gastrin, pentagasrin 등은 CCK_B 수용체에 선택적이다. 1992년 Wank등은 CCK_A와 gastrin 수용체를 쥐에서 cloning하여 발표했다. 이들에 의하면 이들 수용체는 β - 아드레날린 수용체와 마찬가지로 전형적인 7개의 횡막부위를 갖는 450여 아미노산으로 구성된 수용체들로서, CCK_A와 CCK_B간에는 아미노산 배열에 있어 48%의 동질성을 갖고 있다. 이후 위장, 이자, 담낭 등에서 발견되는 gasrin 수용체와 CCK_B 수용체가 동일한 것으로 밝혀졌다. 대뇌에는 CCK_B형이 더 많으나, 생리적으로 중요한 기능들은 오히려 CCK_A를 통해 중재되는 것으로 추정된다. 혹자는 CCK_A를 위장관형(alimentary type), CCK_B를 중추형(central type)으로 분류하기도 한다(표 6). 현재 이들 수용체에 길항하며, 뇌혈관장벽을 통과하는 다수의 약물들이 개발 중으로, CCK의 여러 역활들을 감안할 때, 향후 이들 약물들이 정신질환의 치료제로 사용될 가능성이 높다(그림 2).

5) 뇌 Cholecystokinin 신경경로

CCK 신경원은 그 수로 볼 때는 현재까지는 neuropeptide Y를 제외한 다른 모든 신경 펩타이드들의 신경원들 보다 뇌에 더 많으며, 일부의 부위에서는 가장 많다. 앞서 언급했지만 특히 대뇌피질과 해마, 선조체 등에 많이 있다. 이들은 대개 국소신경경로형(local circuit type)이나, 대뇌피질에서 선조체(corticostr -

iatal pathway), 시상에서 피질 혹은 선조체(thalamocortical or thalamostiatal pathway), 혹은 해마에서 중격(hippocampal-septal pathway)등에 이르는 긴 신경경로를 갖기도 한다. 특히 주목되는 것 중의 하나는 중뇌에서 A9, A10 도파민 신경원에 도파민과 CCK가 공존한다는 것인데, 이들 dopamine-CCK 신경세포체는 전방으로 선조체, 측중격핵, 편도체, 중격, cingulate cortex 등에 긴 축삭돌기를 내고 있다(mesolimbic pathway등).

Table 6. Cholecystokinin receptors

	CCKA receptor	CCKB/gastrin receptor
Distribution	Alimentary type (pancrease > brain)	Central type (brain > gastrum)
Structure	About 450 amino acids, 7 transmembrane domains, 48% homology	

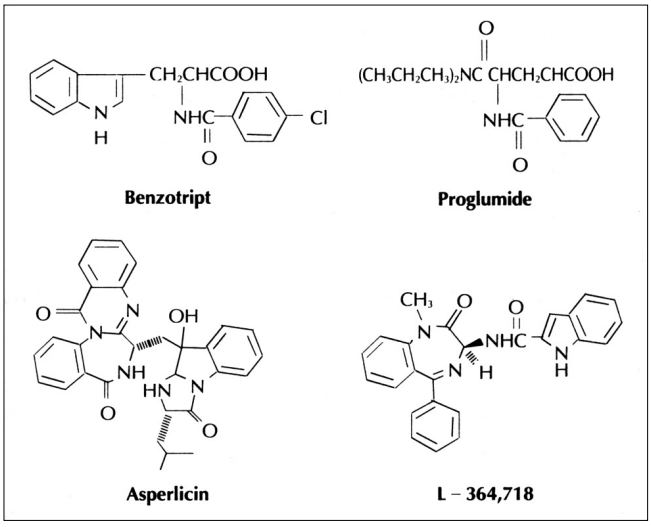

Fig. 2. Structures of some cholecystokinin antagonists.

이들 CCK/dopamine 신경원이 전방의 변연계 및 선조체에 이르는 신경경로를 간략히 요약하면 그림 3과 같다. 따라서 도파민이 관여되리라고 알려진 여러 신경정신계 질환에 있어서의 CCK의 관여여부가 관심의 대상이 되고 있다. 이 외에 CCK가 dorsal, median raphe의 신경원에도 존재함이 또한 주목된다.

6) 신경전달물질로서의 Cholecystokinin의 특성

CCK는 뇌세포 내에 주로 분포하며, 합성 후 시냅스 낭에 저장되었다가 전기자극이나 탈분극에 의해 신경세포로부터 방출되고, 시냅스 틈새로 일단 방출되면 급속히 대사되는 등의 일반적인 신경전달물질의 기준을 만족시킨다. 이는 강력한 흥분성 신경전달물질로서, 해마의 신경원을 흥분시키고, CCK_B 수용체를 통해 시상하부에서 oxytosin 신경원을 흥분시키고, CCK_A 수용체를 통해 dorsal raphe의 세로토닌 신경원을 흥분시킨다. 중뇌에서 도파민 신경원의 생리효과를 조절함은 후에 더 자세히 거론할 것이다.

2. 정신병리와 Cholecystokinin

CCK의 약리적, 생리적 기능은 비교적 많이 알려져 있다. 그리고 CCK의 역활은 펩타이드 합성기술이 발전되고, 합성 황산화 CCK가 상품화되어 공급되면서 더욱 연구가 활발히 진행되었다. 그러나 현재까지 밝혀진 약리적 연구결과 중 상당수 그 결과가 생리적 수준인지 혹은 중추성인지 말초성인지 조차 정확히 밝혀져 있지 않은 것들이 많다.

1) 정신분열병과 Cholecystokinin

1980년에 중뇌의 ventral-tegmental area(VTA : A10 신경원)와 흑질체(A9) 신경원에 도파민과 CCK가 공존함이 처음

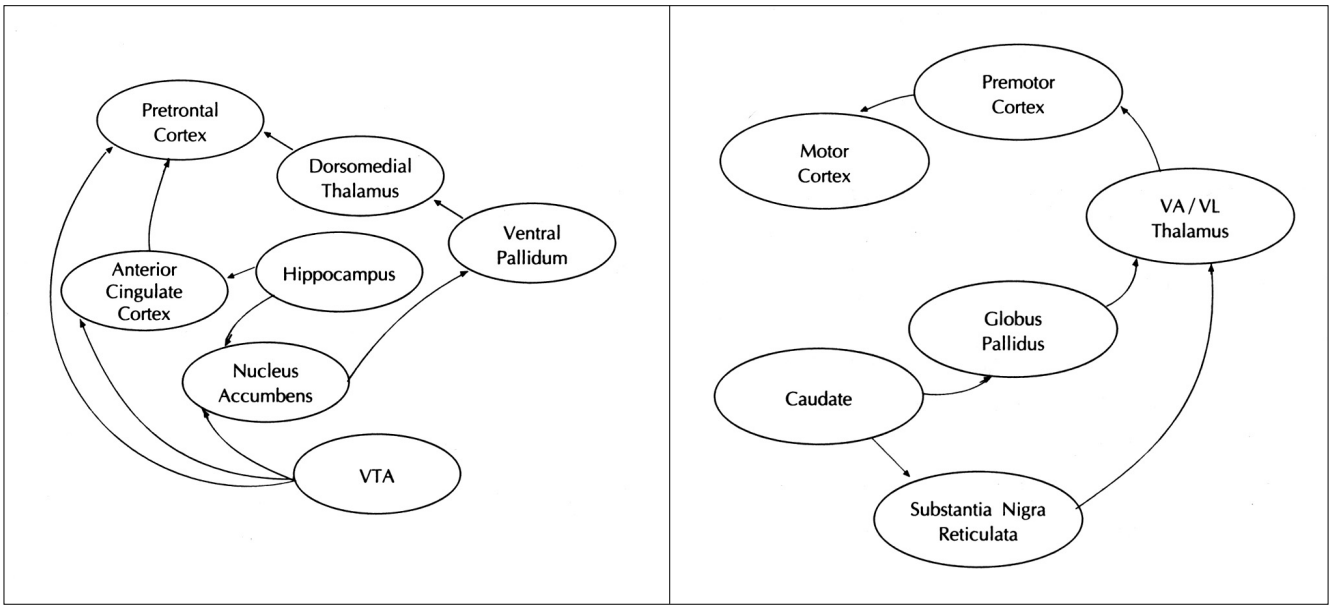

Fig. 3. Nucleus accumbens curcit(A) and caudate curcuit(B).

알려지고, 1988년에 VTA에 도파민, CCK, neurotensin이 공존함이 밝혀졌다. 특히 VTA에서는 40%에 이르는 도파민 신경원에 CCK가 공존한다. 이들은 도파민 신경원의 세포활성도, 신경말단에서의 도파민 분비, 자가수용체 조절 등을 하는 것으로 추정되고 있으며, 측중격핵에서는 도파민 유발행동(dopamine-ind-uced behavior)을 강화함이 알려져 있다(Debonnel과 DeM-ontigny 1988). 도파민과 CCK의 기능적 연결이 밝혀짐에 따라 후속으로 파킨슨씨병, 헌팅톤씨 무도병, 정신분열병 등 이른바 도파민성 질환에 대한 임상적 연구가 진행되었지만, 현재까지 괄목할 만한 연구 결과는 없다.

정신분열병 환자들에게 CCK-8 동질체인 ceruletide를 전신투여한 후 그 임상효과를 평가한 연구들이 다수 있었으나, 결과의 일치성이 결여되어 있으며, 이 약물의 중추신경계 유입 여부에도 논란이 있어 정확한 평가를 기대할 수 없는 실정이다. 또한 정신분열병에서 뇌척수액 CCK-8의 농도가 저하되어 있다는 보고도 있다. 그러나 이들 임상연구결과들을 종합하면 CCK-8 혹은 ceruletide는 정신분열병에 특별한 치료효과는 없다(Tamminga 등 1986).

2) 불안에 있어서의 CCK의 역활

이 분야의 획기적인 연구결과는 CCK의 몇가지 아형이 공황발작을 유발하고, 이는 benzodiazepine계 약물에 의해 차단된다는 임상적 관찰로부터 확인된다(Bradwejn 1984). 또한 CCK 수용체 길항제들의 항불안 효과가 규명되면서, 불안장애에 대한 새로운 치료제의 등장이 임박해 있다. 이는 별도로 자세히 기술한다.

3) 기타 진통, 포만, 기억 등에 대한 CCK의 역활

CCK_A 길항제가 morphine의 진통효과를 증진시키고, morphine에 대한 내성 형성을 차단한다는 것이 알려져 있고(Wierteleak등 1992), 또한 CCK는 말초성으로는 CCK_A 수용체를 통해 포만(satiety)을 유발함이 알려져 있으나, CCK가 직접 중추에서 포만을 유발하는 작용이 있는지는 불명확하다.

현재 비만 혹은 거식증 치료에 있어서 CCK 치료효과는 아직 인정되어 있지 않다(Smith등 1981). CCK-8의 주입이 기억을 증가시키고, CCK_A 수용체 길항제나 미주(vagus)신경절단이 이를 차단한다는 보고도 있다(Flood등 1987).

2. 공황 유발에 사용되는 Cholecystokinin과 Pentagastrin Challenge Test

1) Cholecystokinin Tetrapeptide에 의한 공황발작

1991년 Bradwejn등이 처음으로 cholecystokinin tetrapeptide(CCK-4)가 공황발작을 유발한다는 임상연구를 발표한 후, 후속 된 임상 및 동물실험에서 이 반응이 CCK_B 수용체를 통해 중재된다는 사실이 밝혀졌다(Bradewejn등 1992 ; Palmour등 1991). 공황장애는 CCK_B 수용체의 과민성에 의한다고 볼 수도 있다. 상술한 소견들은 공황장애 환자들의 뇌척수액 CCK-8의 농도가 정상인에 비해 낮다는 후속연구(Lydiard등 1992)에 의해 더욱 지지되었다. 항우울제 및 benzodiazepine계 약물들이 항공황효과(antipanic effect)가 있음은 잘 알려져 있으나 아직 그 기전들은 불명확하고, 이중 일부는 CCK 신경전도와 관련이 있을 것으로 추정된다.

2) 삼환계 항우울제의 CCK-4-induced panic 차단효과

Bradwejn등(1994)은 imipramine이 CCK-4에 의해 유발된 공황발작의 차단효과가 있음을 관찰하였다. Imipramine은 세로토닌과 노르아드레날린 재흡수를 차단하여 β-아드레날린 수용체의 하향조절(down-regulation)을 초래하고, 세로토닌 신경전도를 증가시킴이 이미 잘 알려져 있는 사실이다. 그러나 imipramine의 정확한 공황길항효과에 대한 이해를 위해서는 CCK_B 수용체를 통해 중재되며, 공황발작의 병리와 관계되는 여러 신경전달계에 대한 imipramine의 영향을 충분히 검토하여야 한다.

3) Benzodiazepine계 약물의 CCK-4-induced panic 차단효과

임상적으로 CCK_B 수용체 길항제들이 강력한 항불안효과가 있고(Hughes등 1990), benzodiazepine inverse agonist들이 공황을 유발하는 것(Little 1991)등 양계의 기능적 연결을 시사하는 소견이 있다. 그러나 CCK의 약리작용 혹은 CCK에 의해 유발된 공황기전이 benzodiazepine 수용체를 통해 중재된다는 직접적인 근거는 없다.

4) Pentagastrin에 의한 공황유발

CCK 효현제들이 급성불안을 유발하고, 그 길항제들이 항불안효과를 갖고 있음은 널리 알려진 사실이다. 특히 CCK_B 수용체 길항제들이 심한 진정작용이 없고, 내성과 금단증상의 문제가 없기 때문에, 새로운 항불안제로 대두되고 있다. 그러나 이는 주로 Bradwejn등(1992)의 연구팀에 의해 연구가 진행되었기 때문에 다른 연구팀에 의한 검증을 요했다. Pentagastrin은 5개의 아미노산으로 구성된 gastrin의 합성체이다. 이는 위산분비측정을 위한 진단용 시약으로 개발되었지만, 이 구조는 바로 CCK-4를 포함하고 있다. 이미 언급한 바와 같이 gastrin과 CCK는 같은 계열의 펩타이드들로서, 약물학적 자료 및 cloning 결과로 볼 때 gastrin 수용체와 CCK_B 수용체는 동일한 것으로 판단된다. 현재 gastrin, pentagastrin, CCK-8, CCK-4 등에 공통인 CCK-4 구조인 Phe-Asp-Met-Trp 카르복실 말단이 CCK_B/gastrin 수용체를 활성화시키는 최소 단위로 알려져 있다. 현재까지는 CCK-4가 가장 강력한 CCK_B 수용체 효현제로 알려져

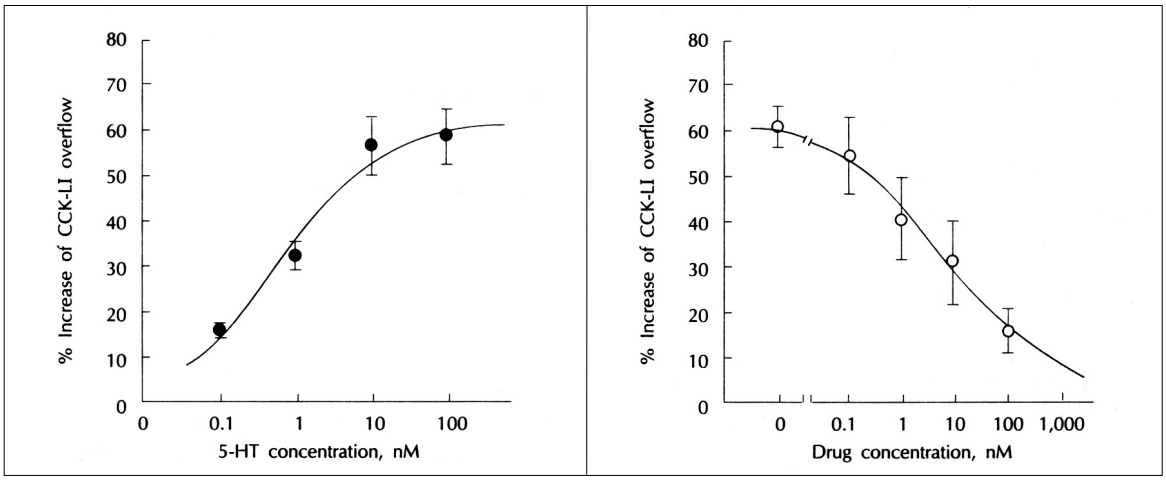

Fig. 4. Stimulation by 5-HT of CCK-LI release(left) and its antagonism(right) by 5-HT_3 antagonist from rat nucleus accumbens(Paudice와 Raiteri 1991).

있으며, pentagastrin은 CCK - 4보다는 친화력은 조금 높으나 선택성은 다소 떨어지는 것으로 알려져 있다(Hughes등 1991). Abelson과 Nesse(1994)는 pentagastrin을 정맥주사하여, 공황장애 환자들의 70%에서 공황발작을 유발할 수 있었으나 대조군에서는 전혀 공황반응이 유발되지 않았다. 이 불안반응들은 자연 유발된 공황발작 혹은 CCK - 4에 의한 공황반응과 증상적으로 동일하였다. 따라서 pentagastrin 주사에 의한 공황유발연구는 CCK - 4에 의한 연구를 충분히 대치할 수 있다고 생각된다. Abelson등(1994)은 pentagastrin 주입에 의해 hypothalamic - pituitary - adrenal(HPA) axis의 활성이 초래되나, 이는 공황장애군과 대조군에 있어 큰 차이를 보이지 않았으며, 따라서 pe - ntagastrin에 의한 공황유발은 HPA axis 자극을 통해 이루어지는 것은 아니라고 보았다.

3. 불안의 형성에 있어서의 세로토닌과 Cholecystokinin의 상호작용

세로토닌과 CCK 모두 불안 유발과 관련이 있다고 보고되어 있으며, 측중격핵은 불안이 표현되는데 있어 중요한 역활을 하리라고 추정되고 있다. 최근 Paudice와 Raiteri(1991)는 쥐의 측중격핵의 세포막분획(synaptosome)을 세로토닌으로 자극하니 용량에 비례하여 CCK - LI(CCK like immunoreactivity)의 분비가 촉진되며(그림 4의 좌), 이 현상은 5 - HT_3 수용체 길항제인 ICS 205930 혹은 ondansetron에 의해 차단됨(그림 4의 우)을 관찰하였다. 이로서 측중격핵의 CCK 신경원 말단에 5 - HT_3 수용체가 있어, 이를 통해 세로토닌이 CCK 분비를 조절하고 있음을 알 수 있다. 따라서 비정상적으로 높은 세로토닌 농도에서는 이 CCK 신경원의 축삭돌기에 있는 5 - HT_3 수용체가 활성화되어 CCK 분비를 촉진시키고, 이것이 불안의 형성에 관여할 수 있다. 이런 기전을 통해 추정할 때 세로토닌과 CCK는 특히 불안의 유발에 있어 공조할 가능성이 있으며, 이는 현재 5 - HT_3 수용체 길항제들의 항불안효과를 설명하는 하나의 중요한 기전으로 생각된다. 또한 5 - HT_3 혹은 CCK 수용체 길항제 양자가 공히 항불안제로 개발될 가능성이 충분히 있다고 생각된다.

요 약

단가아민 신경전달물질과 신경펩타이드의 가장 큰 차이점은 합성과정에 있다. 시냅스에서의 활동과 비활성화 과정에서도 양자의 차이는 뚜렷하다. 단가아민 신경전달물질의 작용은 매우 단시간 내에 일어나며, 대개는 재흡수기전을 통해 활동이 정지되고, 일부가 효소반응에 의해 비활성물질로 대사된다. 또한 이들은 단가아민 신경전달물질들과 마찬가지로 presynaptic peptidergic receptor를 갖는다는 사실이 알려져 있으며, 신경펩타이드 분비를 조절하는 자가수용체도 갖고 있다. 신경펩타이드의 시냅스전 세포로의 재흡수기전에 대해서는 아직 밝혀져 있지 않다. 신경펩타이드들도 시냅스 후막의 수용체로 확산되어 이차전령, 삼차전령을 통해 생물학적 반응을 일으킨다는 것은 단가아민 신경전달물질과 동일하다. 본래 신경세포는 자극에 의해 glycoproteins, enzymes, inorganic ions, metal ions, phospholipids, purines, amines, peptides 등의 물질들을 함께 분비한다. 이들 중에는 신경전달물질의 기준에 부합되는 것도 있으나, 대다수는 기능이 없다. 때로는 수 종류의 신경전달물질들과 신경신경펩타이드들이 한가지 신경전달물질의 분비에 관여하기도 한다. 저자들은 현재 임상연구에서 괄목할 만한 진전을 보이고 있는 두가지 신경펩타이드들에 대해 그 신경생물학적 측면과 임상적 측면을 고찰하였다.

알코올의 신경생리에 있어 가장 흥미있는 것은 아마 강화기전일 것이다. 내인성 opioid계 물질들이 알코올의 강화효과와 관계

가 있다는 근거들은 많다. Naltrexone은 수용체 차단을 통해 이러한 강화기전을 차단함으로서 음주욕을 감소시키는 것으로 해석된다. Opioid reinforcement는 변연계의 도파민 활성화를 통해 이루어진다. 이는 알코올의 강화에 도파민이 관여한다는 사실과도 관계된다. 이를 도파민 - 알코올 강화 가설이라 한다. 기타 세로토닌도 알코올의 강화를 중재하는 신경전달물질로 생각되고 있다. 선택적 세로토닌 재흡수 차단제를 장기간 사용하거나, 5 - HT_3 수용체 길항제를 사용하면 음주욕이 감소된다고 알려져 있다. 신경전달물질계간에는 중요한 상호작용이 있다. 알코올이 측중격핵에서 도파민의 분비를 촉진시키는 기전에도 여러 신경전달계의 상호작용이 관여된다. 이의 기전에 생리적 수준에서 관여되는 대표적인 물질로는 ① opiates, ② serotonin, ③ amino acids, ④ 기타 neuropeptide들을 들 수 있다. Opiate 수용체 길항제들은 측중격핵에서 도파민 분비를 차단하고, 5 - HT_3 수용체 효현제는 이를 자극한다. 이들을 총체적으로 종합하면, 도파민, 세로토닌, opiate 수용체들을 조절하면 알콜리즘을 치료할 수 있다는 것이다.

CCK는 흥분성 신경전달물질로 밝혀지고 있으며, 진통 및 morphine에 대한 내성형성, 포만, 기억 등의 정신병리에 일부 관여하나, 역시 최근 가장 주목을 받는 것은 CCK계가 불안의 병리에 관여한다는 소견이다. 이 분야의 연구에 기폭제가 된 것은 CCK - 4가 공황발작을 유발한다는 임상 연구결과로부터 비롯된다. 이에 의한 불안반응은 자연유발된 공황발작과 거의 같으며, 정상인과 공황장애 환자를 구별하는 민감도를 갖고 있다. 이 CCK - 4에 의해 유발된 공황발작은 CCK_B 길항제들에 의해 차단된다. 즉 공황불안의 기전에 CCK_B 수용체가 관여할 가능성이 있다. 따라서 공황발작이 CCK_B 수용체의 민감도 결함으로 추정될 수 있다. 또한 이 반응은 imipramine과 benzodiazepine계 약물들에 의해 차단됨이 알려져 있다. 이 공황 불안의 형성 기전에 다른 신경전달계와의 상호작용이 있다. 본고에서는 특히 benzodiazepine계와의 상호작용 및 5 - HT계와의 상호작용을 거론하였다. 향후 CCK 길항제들이 항불안제로 개발될 전망이다. 이들은 내성형성, 금단증상, 진정작용 등의 문제가 없으므로 새로운 항불안제로 기대된다.

중심 단어 : 신경펩타이드 · 날트렉손 · 알콜리즘 · 콜레시스토키닌 · 공황.

참고문헌

A belson JL, Nesse RM(1994) : *Pentagastrin infusions in patients with panic disorder : Ⅰ. Symptoms and cardiovascular responses. Biological Psychiatry 36 : 73-83*

A belson JL, Nesse RM, Vinik AI(1994) : *Pentagastrin infusions in patients with panic disorder : Ⅱ. Neuroendocrinology. Biological Psychiatry 360 : 73-96*

A granoff BW(1989) : *Phosphoinositides, in Basic Neurochemistry, 4th Edition. edited by Siegel G, Agranoff B, Albers BW, et al. New York, Raven, pp333-347*

Al tschuler HL, Philips PE, Feinhandler DA(1980) : *Alteration of ethanol self-administration by naltrexone. Life Sci 26 : 679-688*

Beaumont A, Hughes J(1979) : *Biology of opioid preptides. Annu Rev Pharmacol 19 : 245-267*

Bradwejn J, DeMontigny C(1984) : *Benzodiazepines antagonize cholecystokinin-induced activation of rat hippocampal neurons. Nature 312 : 363-364*

Bradwejn J, Koszycki D, Couetoux A, van Megen H, den Boer J, Westenberg H, Karanias C, Haigh J(1992) : *L-365,260 : a CCK-B antagonist blocks CCK-4-panic, in New Research Program and Abstracts, 145th Meeting of American Psychiatric Association. Washington, DC, APA*

Bradwejn J, Koszycki D(1994) : *Imipramine antagonism of the panicogenic effects of cholecystokinin tetrapeptide in panic disorder patients. Am J Psychiatry, 151 : 261-263.*

Cheramy A, Barbeito L, Godehou G(1990) : *Respective contributions of neuronal activity and presynaptic mechanisms in the control of the in vivo release of dopamine. J Neural Transm 29 : 183-193*

Chesselet MF, Cheramy A, Reisine TD, Glowinski J(1981) : *Morphine and δ-opiate agonists locally stimulate in vivo dopamine release in cat caudate nucleus. Nature 291 : 320-322*

Debonnel G, DeMontigny(1988) : *Increased neuronal responsiveness to cholecystokinin and dopamine induced by lesioning mesolimbic dopaminergic neurons : an electrophysiological study in the rat. Synapse 2 : 537-545*

Dickenson AH(1989) : *Opioid receptors in Neurotransmitters, drugs and disease. ed by Webster RA and Jordan CC. Blackwell Scientific Publications, London, pp265-271*

Eiden LE(1988) : *The cell biology of the peptidergic neuron : an overview, in Neuropeptides in Psychiatric and Neurological Disorders. Ed by Nemeroff CB. Baltimore, MD, Johns Hopkins University Press, pp1-17*

Fanda F. Garau B, Marchei F(1991) : *MDL 7222, a selective 5-HT_3 receptor antagonist, suppresses voluntary ethanol consumption in alcohol-preferring rats. Alcohol 26 : 107-110*

Flood JF, Smith GF, Morley JE(1987) : *Modulation of memory processing by cholecystokinin : dependence on the vagus nerve. Science 236 : 832-834*

Gianoulakis C, Angelogianni P, Meaney M, Thavundayil J, Tawar V(1990) : *E ndorphins in individuals with high and low risk for development of alcoholism, in Opioids, bulimia and alcohol abuse and alcoholism. Edited by Reid LD. Springer-Verlag, New York, pp229-246*

Hadley ME(1992) : *Endocrinology. Prentice-Hall International, Inc, New Jersey. pp553-586*

Hollt V(1986) : *Opioid peptide processing and receptor selectivity. Annu Rev Pharmacol Toxicol 26 : 59-77*

Hughes J, Boden P, Costall B, Domeney A, Kelly E, Horwell DC, Hunter JC, Pinnock RD, Woodruff GN(1990) : *Development of a class of cholecystokinin type B receptor antagonists having potent anxiolytic activity. Proc Natl Acad Sci USA 87 : 6728-6732*

Hughes J, Hunter JC, Woodruff GN(1991)：*Neurochemical actions of CCK underlying the therapeutic potential of CCK-B antagonist. Neuropeptides 19 (suppl)：85-89*

Li CH(1978)：*Beta-endorphin：a new biologically activepeptides from pituitary glands. In Hormonal proteins and peptides. Ed by Li CH. Academic Press, Inc, New York, pp35-73*

Little HJ(1991)：*The benzodiazepines：anxiolytic and withdrawal effects. Neuropeptides 19：11-14*

Lovinger DM(1991)：*Ethanol potentiation of 5-HT_3 receptor-mediated ion current in NCB-20 neuroblastoma cells. Neurosci Lett 122：57-60*

Lydiard RB, Ballenger JC, Laria MT, Fossy MD, Beinfeld MC (1992)：*CSF cholecystokinin concentrations in patients with panic disorder and in normal comparison subjects. Am J Psychiatry 149：691-693*

Marley PD, Rehfeld JF, Emson PC(1984)：*Distribution and chromatoghaphic characterization of gastrin and cholecystokinin in the rat central nervous system. J Neurochem 42：1536-1541*

McBride WJ, Murphy JM, Lumeng L, LI TK(1988)：*Effects of Ro 15-45B, fluoxetine and desipramine on the intake of ethanol, water and food by the alcohol perferring (P) and non-preferring (NP) lines of rats. Pharmacol Biochem Behav 30：1045-1050*

Mutt V, Jorpes JE(1968)：*Structure of porcine cholecystokinin pancreozymin. I Cleavage with thrombin and with trypsin. Eur J Biochem 6：156-162*

Myers RD, Borg S, Mossberg R(1986)：*Antagonism by naltrexone of voluntary alcohol selection in the chronically drinking macaque monkey. Alcohol 3：383-388*

Nakanishi SA, Inoue A, Kita T, Nakamura M, Chang ACY, Cohen SN, Numa S(1979)：*Nucleotide sequence of cloned cDNA for bovine corticotropin-β-lipotropin precursor. Nature 278：423-427*

Nemeroff CB, Bissette G(1986)：*Neuropeptides in psychiatic disorders, in American Handbook of Psychiatry, 4th Edition, Vol 8. Edited by Berger PA, Brodie HKH. New York, Basic Books, pp64-110*

Nemeroff CB(1991)：*The neurobiology of neuropeptides, in Neurpeptides and psychiatric disorders. Ed by Nemeroff CB, American Psychiatric Press, Inc, Washington, DC, pp3-11*

Northup JK(1989)：*Regulation of cyclic nucleotides in the nervous system, in Basic Neurochemistry, 4th Edition. Ed by Siegal G, Agranoff B, Albers RW, et al. New York, Raven, pp349-363*

O'Malley SS, Jaffe AJ, Chang G, Schottenfeld RS, Meyer RE, Rounsaville B(1992)：*Naltrexone and copying skills therapy for alcohol dependence. Arch Gen Psychiatry 49：881-887*

Palmour RE, Ervin FR, Bradwejn J, Howbert JJ(1991)：*The anxiogenic and cardiovascular effects of CCK-4 are blocked by the CCK-B antagonist LY 262,691, in Abstracts of the 21st Annual Meeting of the Society for Neuroscience. Washington, DC, Society for Neuroscience*

Paudice P, Raiteri M(1991)：*Cholecystokinin release mediated by 5-HT_3 receptors in rat cerebral cortex and nucleus accumbens. Br J Pharmacol 103：1790-1794*

Shaw GK, Majumdar SK, Waller S, MacGrieve J, Dunn G(1987)：*Tiapride in the long-term management of alcoholics of anxious and depressive temperament. Br J Psychiatry 150：164-168*

Simon EJ(1992)：*Opiates：Neurobiology in Substance abuse. ed by Lowinson JH, Ruiz P, Millman RB, Langrod. Williams and Wilkins, Balitimore, pp195-204*

Sinclair JD, Adkins J, Walker S(1973)：*Morphine-induced suppression of voluntary alcohol drinking in rats. Nature 246：425-427*

Smith GP, Jerome C, Cushin BJ, Eterno R, Simanski KJ(1981)：*Abdominal vagotomy blocks the satiety effect of cholecystokinin in the rat. Science 213：1036-1037*

Smith MA, Bissette G, Slotkin TA(1986)：*Release of corticotropin-releasing factor from rat brain regions in vitro. Endocrinology 118：1997-2001*

Steardo L, Knight M, Tamminga CA(1985)：*CCK26-33 degrading activity in brain and nonneural tissue：a metalloendopeptidase. J Neurochem 45：784-790*

Tabakoff B, Hoffman PL(1992)：*Alcohol：Neurobiology. in Substance abuse. Ed by Lowinson JH, Ruiz P, Millman RB, Langrod. Williams and Wilkins, Balitimore, pp152-185*

Tamminga CA, Littman RL, Alphs LD(1986)：*Cholecystokinin：a neuropeptide in the treatment of schizophrenia. Psychopharmacology (Berlin) 22：129-132*

Vanderhaeghen J-J, Signeau JC, Gepts W(1975)：*New peptide in the vertebrate CNS reacting with gastrin antibodies. Nature 257：604-605*

Verbanck P, Sentin V, Dresse A, Scuvee J, Massotte L, Giesbers I, Kornreich C(1990)：*Electrophysiological effects of ethanol on monoaminergic neurones：an in vivo and in vitro study. Alcohol Clin Exp Res 14：728-735*

Volpicelli JR, Alterman AI, Hayashida M, O'Brien CP(1992)：*Naltrexone in the treatment of alcohol dependence. Arch Gen Psychiatry 49：876-880*

Wank SA, Harkins R, Jensen RT, Shapira H, DeWeerth A, Slattery T(1992)：*Purification, molecular cloning and functional expression of the cholecystokinin receptor from rat pancreas. Proc Natl Acad Sci USA 89：3125-3129*

Watson SJ, Akil H, Fischli W, Goldstein A, Zimmerman E, Nilvaver G, van Wimersma Greidanus TB(1982)：*Dynorphin and vasopressin：common localization in magnocellular neurons. Science 216：85-87*

Weiss F, Hurd YL, Ungerstedt U, Markou A, Plotsky PM, Koob GF(1992)：*Neurochemical correlates of cocaine and ethanol self-administration. Ann NY Acad Sci 654：220-241*

Widdowson PS, Holman RB(1992)：*Ethanol-induced increase in endogenous dopamine release may involve endogenous opiates. J Neurochem 59：157-162*

Wierteleak EP, Maier SF, Watkins LR(1992)：*Cholecystokinin antianalgesia：safety cues abolish morphine analgesia. Science 256：830-833*

Yoshimoto K, McBride WJ, Lumeng L, Li TK(1992)：*Ethanol enhances the release of dopamine and serotonin in the nucleus accumbens of HAD and LAA lines of rats. Alcohol Clin Exp Res 16：781-785*