

## 반복적 부동화 스트레스가 흰쥐 신장의 말초성 benzodiazepine 수용체에 미치는 영향

영남대학교 의과대학 소아과학교실, 약리학교실  
박용훈, 문한구, 신손문, 이은주, 이은실, 하정희

### < 한 글 요 약 >

**목 적** : 스트레스 유발 고혈압을 일으키는데 말초성 benzodiazepine 수용체가 중요한 역할을 하리라 추정되어 왔다. 반복적 부동화 스트레스에 의한 신장의 말초성 benzodiazepine 수용체의 변화 양상을 Sprague-Dawley rats와 boderline hypertensive rats의 두 실험동물군에서 비교, 관찰하여 고혈압을 유발하는데 신장의 말초성 benzodiazepine 수용체의 병태생리학적 기능을 규명하고자 하였다.

Benzodiazepine 수용체의 변화 양상은 방사성 동위원소를 사용한 수용체 결합 반응으로 검색하였으며 elevated plus maze검사로 각 실험동물의 불안도를 측정하여 각 군간의 결과를 비교, 관찰하였다.

**방 법** : 불안도를 보기 위하여 측정된 plus-maze performance에서 percent open crosses는 Sprague-Dawley rats (34.7±2.2)에 비해 boderline hypertensive rats (16.2±1.7)가 유의하게 낮았고( $P<0.05$ ), percent time in open도 Sprague-Dawley rats (22.5±1.0)에 비해 boderline hypertensive rats (12.1±1.2)가 유의하게 낮아 불안도가 높은 상태를 나타내었다( $P<0.05$ ). 스트레스를 주지 않은 Sprague-Dawley rats의 신장 말초성 benzodiazepine 수용체의 수(Bmax: 5.3±0.6 pmol/mg protein)에 비하여 boderline hypertensive rats의 수용체의 수(3.1±0.7 pmol/mg protein)는 유의하게 낮았다( $P<0.05$ ). 하루 2시간씩 14일간 부동화 스트레스를 부하하였을 때, Sprague-Dawley rats와 boderline hypertensive rats에서 신장의 말초성 benzodiazepine 수용체의 수(7.4±0.7 및 5.9±1.2 pmol/mg protein)는 스트레스를 주지 않았을 때보다 증가하였으며( $P<0.05$ ), 스트레스에 노출된 boderline hypertensive rats는 스트레스에 노출된 Sprague-Dawley rats에 비하여 신장 말초성 benzodiazepine 수용체의 수가 여전히 낮은 수준임을 관찰할 수 있었다( $P<0.05$ ).

**결 론** : 이상의 결과로부터 신장의 말초성 benzodiazepine 수용체는 스트레스 조절작용을 매개하며, 본 수용체의 수적 감소는 스트레스에 의한 고혈압 발생에 중요한 역할을 할 것으로 생각되었다.

### 서 론

고혈압은 유전적 요인과 환경적 요인 등이 복합적으로 관여하여 발생하는 것으로 설명되고 있다. 환경적 요인 중 스트레스가 커다란 비중을 차지한다고 알려져 있는데, 신장에 분포되어 있는 말초성 benzodiazepine

수용체(peripheral benzodiazepine receptor, PBR)는 스트레스 유발성 고혈압을 매개하는 중요한 구조로 시사되었다. PBR은 스트레스 부하에 의해 조직 특이적인 이중 반응을 보인다. 급성 스트레스에 의해서는 수용체의 수가 증가하며<sup>1)</sup>, 만성 스트레스에 의해서는 수용체의 수가 감소하는 현상을 보인다<sup>2,3)</sup>. 반복적인 스트레스에 의한 신장 PBR의 하향 조절은 Angiotensin II에 의한 약물자극 효과와 동일하였으며<sup>4,5)</sup>, 신장에서 PBR와 Angiotensin II 수용체는 피질과 외측 수질에 고농도로 존재하고 있는 위치적인 유사성이 있고, 신장과 부신 PBR의 스트레스에 대한 반응에서 유사성이 있는 것으로 보아 신장의 PBR은 스트레스 유발 고혈압의

접수: 1999년 2월 10일, 승인: 1999년 3월15일  
책임저자: 박용훈, 영남의대 소아과학교실  
Tel: 053-620-3532 Fax: 053-629-2252

This study was supported by HMP-98-N-2-0032 of the Good Health R&D project, Ministry of Health & Welfare, Korea

발명에서 renin-angiotensin system (RAS)과 negative feedback 연관이 있을 것으로 보고되었다<sup>7,10)</sup>.

Boderline hypertensive rat (BHR)은 스트레스와 같은 환경적 인자 및 때로는 유전과 혈압간의 상호작용을 연구하는데 널리 이용되어 왔다. BHR은 Wistar-Kyoto rat (WKR, male)과 spontaneously hypertensive rat (SHR, female) 사이에서 태어난 제 1세대 자손으로 일반적으로 일생동안 정상적인 혈압을 유지할 수 있다. 그러나 BHR은 환경적인 인자에 매우 예민하여, 만성적인 스트레스나 고식염식의 섭취 등에 의하여 혈압이 지속적으로 증가하며, 이러한 환경적인 인자들이 제거된 후에도 고혈압이 지속되는 특성을 가지고 있다. 또한 BHR에서 관찰되는 스트레스 유발 고혈압의 발생 원인은 아직 명확하게 규명되지 않았으나, RAS가 중요한 역할을 할 것으로 시사되었다<sup>8)</sup>. 이에 본 연구에서는 반복적 부동화 스트레스에 의한 신장 PBR의 변화 양상을 두 실험동물군에서 비교, 관찰하여 스트레스 유발 고혈압의 발생 기전에 중요한 역할을 하리라 추정되는 신장 PBR의 병태생리학적 기능을 규명하고자 하였다.

## 대상 및 방법

### 1. 실험동물과 실험군

실험동물은 체중 150-200g의 웅성 Sprague-Dawley rat와 borderline hypertensive rat를 사용하였으며, 사육실은 평균 온도 21±1℃로 유지시키며 07:00시부터 19:00시까지 12시간 간격으로 명암을 조절하고, 물과 사료는 무제한 공급하였다. 스트레스 유발에는 부동화기(immobilizer, Centrap cage, Fischer, Pittsburg, PA, U.S.A.)를 사용하였으며<sup>11)</sup>, 매일 오후 2시에 실험동물을 부동화기에 120분간 장착시켜는 조작을 14일간 반복 실시하였으며, 마지막 스트레스 부여 24시간 후 실험동물의 불안도를 측정하기 위한 행동검사를 실시하고 처사시켰다. BHR을 얻기 위하여 Wistar-Kyoto rat (WKR, male, Slc, Japan)과 spontaneously hypertensive rat (SHR, female, Slc, Japan)을 구입하여 사육실 환경에 적응시킨 후 암컷 3마리와 수컷 1마리씩 같은 사육장안에 넣고 교미를 유도하였으며, 임신 15일째부터 암컷을 개별적으로 사육시켰으며 출산은 21일경에 있었다. 이러한 과정을 통해 태어난 BHR의 이유 및 성별 분리는 출생 4주후에 실시하였으며, 성별로 다섯 마리씩 사육하였고 사육 환경은 일정하게 하였다.

### 2. 불안도의 측정

실험동물의 불안(anxiety) 정도를 측정하기 위하여 elevated plus maze 검사<sup>12,13)</sup>를 실시하였다.

Maze는 두 개의 개방된 경로(open arm: 길이 50 cm, 폭 8 cm)와 높이 45 cm의 벽을 가지고 있는 폐쇄 경로(closed arm: 같은 크기)가 수평으로 교차되어 있으며, 이 십자 경로의 바닥으로부터 50 cm의 높이에 위치하고 있어 실험동물로 하여금 불안을 야기하도록 고안되었다(Fig. 1). 각 군의 실험동물을 십자로의 중앙에 위치시키고 개방 및 폐쇄 경로로의 진입회수 및 각 경로에서의 소요시간을 plus maze monitoring program (Elevated Plus Maze, Vatican Production, Inc.)을 사용하여 5분 동안 측정하였다. 불안도는 개방 경로로의 진입수 (Percent Open Crosses)와 소요 시간 (Percent Time in Open)를 측정하여 평가하였는데, 이들이 감소하였을 때 불안이 증가하는 것으로 판정하였다.

Percent Open Crosses=(개방경로로의 진입수/총 진입수)×100  
Percent Time in Open=[개방경로에서의 체류시간/(개방경로에서의 체류시간+폐쇄경로에서의 체류시간)]×100

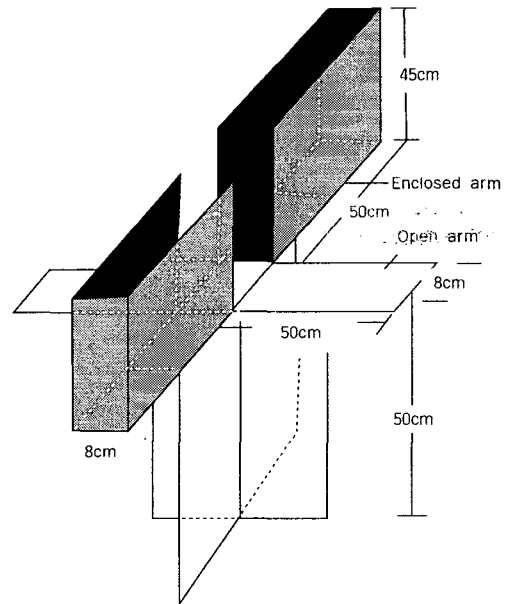


Fig. 1. Elevated plus maze for rats.

### 3. 신장의 PHR 결합반응

수용체 표본제작을 위하여 실험동물을 희생시키고 즉시 신장을 분리한 후 검사당일까지 -70°C에 보관하였다. 신장조직의 무게를 측정 후 완충용액에서 균질화(homogenization) 하였으며, 균질화된 조직은 원심분리기(Beckman J2-MC, CA, U.S.A.)를 사용하여 20,000 g, 4°C에서 20분간 원심분리시킨 후 그 결과 생겨나는 침전물을 다시 완충용액에 재분배 시켜 수용체 결합반응에 사용하였다.

PBR에 선택적 길항제인 [<sup>3</sup>H]PK11195는 결합반응(receptor binding assay)을 위하여 각 시험관마다 50 μl의 신장조직, 방사성 동위원소(specific activity 86.0 Ci/mmol; NEN, Dupont, Boston, MA)와 50 μl의 Ro5-4864를 사용하였으며, 50mM Tris-Citrate 완충 용액을 첨가하여 총 부피가 500 μl 되게 하였다. 포화결합반응

(Saturation binding assay)을 위한 방사성 동위원소는 0.5 nM에서 10 nM까지 사용하였다. 비특이적 결합반응을 위하여 10 μM의 Ro5-4864를 사용하였다. 모든 실험은 이중(duplicate) 혹은 삼중(triplicate)으로 하여 적어도 한 실험을 6회 이상 반복하였다. 반응혼합물이 든 시험관은 실온에서 일정시간 방치시킨 후 수확장치(Harvesting apparatus, Brandel M-24R, Brandel Instruments, Gaithersberg, MD, U.S.A.)를 사용하여 여과지(Whatman, GF/B) 상에서 결합 분획과 비결합 분획을 신속히 분리하였다. 여과지상의 결합 분획이 내는 방사성 활성도는 liquid scintillation counter (Wallac 1410, Turku, Finland)를 사용하여 측정하였다. 제작한 신장조직의 단백질 함량은 bicinchoninic acid 법(Pierce, Rockford, IL, U.S.A.)을 사용하여 측정하였다.

실험성적은 Mean ± SE로 표시하였다. 행동학적

**Table 1.** Comparison of plus-maze performance in sprague-dawley and boderule hypertensive rats.

	Percent Open Crosses	Percent Time in Open
Sprague-Dawley Rats	34.7 ± 2.7	22.5 ± 1.0
Boderline Hypertensive Rats	16.2 ± 1.7*	12.1 ± 1.2*

*Animals were evaluated for five minutes as described in the method.*

*Values represent mean ± SE of the number of 7-10 animals.*

*\*p < 0.05: compared with Sprague-Dawley rats*

**Table 2.** Alteration of the equilibrium binding constants of [<sup>3</sup>H]PK11195 binding

	Bmax(pmol/mg protein)	Kd (nM)
Sprague-Dawley Rats	5.3 ± 0.6	3.5 ± 0.5
Stressed		
Sprague-Dawley Rats	7.4 ± 0.7*	2.4 ± 0.6
Boderline Hypertensive Rats	3.1 ± 0.7 <sup>a</sup>	2.8 ± 0.7
Stressed		
Boderline Hypertensive Rats	5.9 ± 1.2*, <sup>b</sup>	3.1 ± 0.4

*The Bmax and Kd values were determined using non-linear regression analysis (Prism, Graphpad Software, La Jolla, CA, U.S.A.).*

*\*p < 0.05: compared with control.*

*<sup>a</sup>p < 0.05: compared with Sprague-Dawley rats*

*<sup>b</sup>p < 0.05: compared with stressed Sprague-Dawley rats*

*Values represent Mean ± SE of 7 experiments.*

검색 결과 각 군간의 성적의 비교를 위하여 ANOVA로 분석 후 Neuman-Keul의 multiple comparison test (Systat, Intelligent Software, Evanston, IL, U.S.A.)를 사용하였다. 수용체 결합실험에서 얻어진 결과는 Prism (Graphpad Software, La Jolla, CA, U.S.A.)을 사용하여 비선형회귀(nonlinear regression)를 시켜 분석하였으며, 각 군간의 성적 변화에 대한 통계학적 유의성 검정은 ANOVA로 분석후 Neuman-Keul의 사후검정법(multiple comparison test)을 사용하였다.

#### 4. 사용약물 및 시약

실험에 사용된 약물 중 방사성 동위원소는 Dupont-NEN (Boston, MA, U.S.A.)사, Ro5-4864는 RBI (Research Biochemicals International, Natick, MA, U.S.A.), Tris, citric acid, polyethyleneimine 등의 시약은 Sigma (St. Louis, MO, U.S.A.), Scintillation cocktail (aquasol)은 Packard사 (Packard instrument B.V. Chemical operations, Groningen, Netherlands) 그리고 각종 조직 표본의 단백질 정량을 위하여 사용한 bicinchoninic acid 정량 kit는 Pierce (Rockford, IL, U.S.A.)로부터 구입하여 사용하였다.

### 결 과

실험 동물들의 불안도를 보기 위하여 실시한 elevated plus maze 검사에서 개방통로로의 진입수 (Percent Open Crosses, %)는 BHR은  $16.2 \pm 1.7$ 로서 SD의  $34.7 \pm 2.2$ 에 비하여 유의하게 낮았으며 ( $P < 0.05$ ), 개방통로에서의 체류시간(Percent Time in Open, %)도 BHR은  $12.1 \pm 1.2$ 로 SD의  $22.5 \pm 1.0$ 에 비하여 유의하게 낮은 것으로 보아 BHR의 불안도가 높았다( $P < 0.05$ , Table 1).

신장 조직 PBR의 Bmax (pmol/mg protein)는 스트레스에 노출된 SD의 경우가  $7.4 \pm 0.7$ 로서 대조군 SD의  $5.3 \pm 0.6$ 에 비하여 유의하게 증가하였으며 ( $P < 0.05$ ), 스트레스에 노출된 BHR도  $5.9 \pm 1.2$ 로서 비스트레스 대조군 BHR의  $3.1 \pm 0.7$ 에 비하여 유의하게 증가하였다( $P < 0.05$ ). 그러나 스트레스에 노출된 SD의  $7.4 \pm 0.7$ 에 비하여서는 유의하게 낮았다( $P < 0.05$ , Table 2).

신장 조직의 말초성 benzodiazepine 수용체의 Kd (nM)는 대조군 SD가  $3.5 \pm 0.5$ , 스트레스에 노출된 SD는  $2.4 \pm 0.6$ , 대조군 BHR은  $2.8 \pm 0.7$  그리고 스트레스에 노출된 BHR은  $3.1 \pm 0.4$ 로서 각 군간의 유의한 차이가 없었다(Table 2).

### 고 찰

PBR은 신장, 심장, 면역계, 거대세포, 혈소판 등의 말초조직과 신경교세포에 분포하며, 신경내분비학적 기전에 의하여 조절되고 있음은 잘 알려진 사실이다. 생체내 steroid 생합성 과정에서 PBR은 cholesterol을 pregnenolone으로 전환시킴으로써, 중요한 위치를 차지하고 있다<sup>1)</sup>. 이러한 스트레스 극복성 분비물질의 합성을 조절하는 PBR의 역할은 일반적(nonspecific)인 것으로 steroid에 국한되지 않는다고 하였으며, 특히 신장과 같은 steroid 합성 기관이 아닌 조직에서 발견되는 PBR은 eicosanoid나 지방산의 합성에 관여할 것으로 시사되었다<sup>2)</sup>.

행동유전학적 분석 결과에서 신장의 PBR과 고혈압과의 연관성을 관찰할 수 있는데, spontaneous hypertensive rat는 정상 혈압의 WKY에 비하여 신장 PBR의 수(density, Bmax)는 감소되어 있으며<sup>3)</sup>, 일상적인 고혈압을 나타내는 감정적인(emotional) Maudsley reactive (MR)에서도 신장 PBR의 수가 감소되어 있다고 보고되었다<sup>4)</sup>. 이러한 보고에서 혈액동학적 인자들의 지속적인 상승은 신장 PBR 수의 감소와 연관이 있는 것으로 해석되었으며, 이러한 경우 신장 PBR 수의 하향조절 현상은 "set point"의 개념으로, 혈액동학적 인자들의 지속적인 상승에 대한 신장의 PBR의 보상 반응으로 설명되고 있다. 실지로 steroid와 같은 호르몬에 의한 조직의 만성적인 과자극은 세포독성을 초래한다는 보고<sup>5,6)</sup>는 이러한 설명을 한층 뒷받침해 주고 있다. 본 연구에서 사용한 BHR은 같은 주령의 SD에 비하여 신장 PBR의 수가 감소되어 있었는데, BHR은 일상적인 상태에서는 정상 혈압을 유지하는 것으로 보아 신장 PBR 수의 감소가 혈액동학적 인자의 변화로 인한 2차적인 결과라는 설명과는 상충하지 않는다. 오히려 신장 PBR의 수적 감소가 스트레스에 의해 고혈압을 호발하는 인자가 될 것으로 생각되었으며, 이뇨(diuresis) 현상이 PBR의 선택적인 길항제인 PK11195에 의하여 봉쇄되는 등 신장의 PBR의 생리적 기능이 anion의 운반과 연관이 있다는 보고<sup>7)</sup>와 더 상응성이 있다.

신장 PBR은 스트레스를 받는 동안 steroid 뿐만 아니라 cholesterol-유래 산물을 합성하여 스트레스 관련 불안 반응을 조절하는 장소로 추정되고 있으며<sup>8,20)</sup>, 실지로 범 불안장애(generalized anxiety disorder) 환자의 혈소판에서 PBR 밀도가 감소하고<sup>21)</sup>, 불안도가 높은 실험동물의 신장 PBR이 하향조절<sup>22)</sup> 된다는 등은

이를 잘 설명 해주고 있다. 본 연구 결과에서도 BHR의 불안도가 SD의 불안도보다 높은 상태를 유지하고 있음이 관찰되었으며, 또한 BHR에서 신장 PBR의 하향조절 현상과 함께 상기 보고들과의 상응성이 있다고 할 수 있다.

신장의 PBR은 급격한 강제 수영<sup>1)</sup>이나 5초간의 단일 전기 충격 스트레스<sup>2)</sup>에 반응하여 다른 말초기관에 비하여 가장 유의성있게 상향 조절되는 것이 관찰되었으며, 이러한 현상은 급성 스트레스에 반응하기 위한 보상(compensatory) 현상으로 설명되고 있다. 반복적인 강제 수영(하루 15분, 21일)<sup>3)</sup>나 80분간의 반복적이고 간헐적인 전기충격<sup>4)</sup>은 신장 PBR을 하향조절하였으며, 반면 angiotensin 전환효소 억제제인 captopril의 투여는 이러한 현상을 반전시켰고<sup>5)</sup>, 이러한 스트레스성 인자 외에 angiotensin 단일 투여가 동일한 하향 조절을 초래하는 것을 관찰<sup>6)</sup>하여 angiotensin II가 스트레스를 받는 동안 유리되어 PBR을 조절하는 내인성 인자임을 시사하였다. 또 이러한 하향조절 현상은 스트레스에 대한 적응 현상으로 해석되기도 하며 장기적인 스트레스에 의한 RAS의 과도한 활성화가 그 원인이라고도 한다. 본 연구에서는 흰쥐에게 하루 2시간씩 14일간 부동화 스트레스를 부하하였을 때 SD 및 BHR 모두에서 신장 PBR이 상향조절되었으나, 스트레스에 노출된 BHR의 경우는 스트레스에 노출된 SD에 비하여 신장 PBR의 수가 여전히 감소되어 있음을 관찰할 수 있었다. 이러한 결과는 21일간의 강제 수영 스트레스나 반복적인 전기충격 스트레스에 부하된 흰쥐에서의 실험결과와는 상이한 것으로 본 연구에서 사용한 스트레스의 종류나 기간에 의한 차이점으로 설명이 가능하다. 본 연구에서 부하한 2주간의 부동화 스트레스는 Burgin<sup>7)</sup>이 사용한 21일간 반복적인 강제 수영(하루 15분)이나 Drugan<sup>8)</sup>이 사용한 80분간의 반복적이고 간헐적인 전기충격 스트레스에 비하여 그 기간이나 강도면에서 생체내의 스트레스로 인한 negative-feedback system을 동원하기에는 충분하지 못했음을 알 수 있다. 또 본 연구에서는 생후 6주경(체중 150-200g 정도의 비교적 어린 실험동물)부터 스트레스 부하를 시작한 점에서 상황적 차이가 있음을 지적할 수 있다.

이상의 결과를 요약하여 보면, SD나 BHR에 부동화 스트레스를 가했을 때 관찰되는 신장 PBR의 상향 조절 현상은 스트레스에 대처하기 위한 분비물질의 수요증가에 대처하기 위한 급성 보상반응으로 설명될 수 있으며, BHR의 경우 반복적 스트레스 노출 전후에

SD보다 신장 PBR의 밀도가 낮게 관찰되었는데, 이는 BHR이 SD보다 이러한 스트레스에 대한 보상기전이 상대적으로 낮은 것으로 미루어 짐작할 수 있다. 결론적으로 신장 PBR은 스트레스 조절작용을 매개하며, 신장 PBR 수의 감소는 스트레스 유발 고혈압의 병태 생리에 중요한 역할을 할 것으로 생각되었다.

## 참 고 문 헌

1. Novas PT, Medina JH, Calvo D, DeRobertis E: Increase in peripheral benzodiazepine binding sites in kidney and olfactory bulb in acutely stressed rats. *Eur J Pharmacol* 135:243-6, 1987
2. Okun F, Weizman R, Katz Y, Bomzon A, Youdin MBH, Gavish M: Increase in central and peripheral benzodiazepine receptors following surgery. *Brain Res* 458:31-6, 1988
3. Burgin R, Weizman R, Gavish M: Repeated swim stress and peripheral type benzodiazepine receptors. *Neuropsychobiology* 33:28-31, 1996
4. Drugan RC, Basile AS, Crawley JN, Paul SM, Skolnick P: Inescapable shock reduces [<sup>3</sup>H]Ro5-4864 binding on "peripheral-type" benzodiazepine receptors in the rat. *Pharmacol Biochem Behav* 24:1673-7, 1986
5. Holmes PV, Drugan RC: Angiotensin II rapidly modulates the renal peripheral benzodiazepine receptor. *Eur J Pharmacol* 226:189-90, 1992
6. Holmes PV, Drugan RC: Stress-induced regulation of the renal peripheral benzodiazepine receptor: Possible role of the renin-angiotensin system. *Psychoneuroendocrinology* 19(1):43-54, 1994
7. Aguilera G, Kiss A, Luo X, Akbasak BS: The renin angiotensin system and the stress responses. *Ann N Y Acad Sci* 771:173-86, 1995
8. Coste SC, Qi Y, Brooks VL, McCarron DA, Hatton DC: Captopril and stress-induced hypertension in the borderline hypertensive rat. *J Hypertension*. 13:1391-8, 1995
9. Drugan RC: Peripheral benzodiazepine receptors: Molecular pharmacology to possible physiological significance in stress-induced hypertension. *Clin Neuropharmacology* 19(6):

- 475-96, 1996
10. Saiki Y, Watanabe T, Tan N, Matsuzaki M, Nakamura S: *Role of central ANG II receptors in stress-induced cardiovascular and hyperthermic responses in rats. Am J Physiol* 272(1 Pt 2):R26-33, 1997
  11. Nappi RE and Rivest S: *Ovulatory cycle influences the stimulatory effect of stress on the expression of corticotropin-releasing factor receptor messenger ribonucleic acid in the paraventricular nucleus of the female rat hypothalamus. Endocrinology* 136(9): 4073-83, 1995
  12. Lister RG: *The use of plus maze to measure anxiety in the mouse. Psychopharmacology (Berl.)* 92: 180-5, 1987
  13. Pellow S, File S: *Anxiolytic and anxiogenic drug effects on exploratory activity in an elevated plus-maze: a novel test of anxiety in the rat. Pharmacol Biochem Behav* 24: 525-9, 1986
  14. Taniguchi T, Wang JKT, Spector S: *Changes in platelet and renal benzodiazepine binding in spontaneously hypertensive rats. Eur J Pharmacol* 70: 587-8, 1981
  15. Drugan RC, Basile AS, Crawley JN, Paul SM, Skolnick P: *Peripheral benzodiazepine binding sites in the Maudsley reactive rat: selective decrease confined to peripheral tissues. Brain Res Bull* 18: 143-5, 1987
  16. Sapolsky RM, Krey L, McEwen BS: *Prolonged glucocorticoid exposure reduces hippocampal neuron number: implications for aging. J Neurosci* 5: 1221-6, 1985
  17. Sapolsky RM, Packan D, Vale W: *Glucocorticoid toxicity in the hippocampus: in vivo demonstration. Brain Res* 453: 367-72, 1988
  18. Saplosky RM, Pulsinelli W: *Glucocorticoids potentiate ischemic injury to neurons: therapeutic implications. Science* 229: 1397-9, 1985
  19. Basile AS, Lueddens HWM, Skolnick P: *Regulation of renal peripheral benzodiazepine receptors by anion transport inhibitors. Life Sciences* 42: 715-26, 1988
  20. Ha JH, Lee KH, Cheung SD, Park HB, Lee MG, Choi HC, Sohn UD, Lee KY, Kim WJ: *Changes of renal peripheral benzodiazepine receptor in the stress/anxiety response. Korean J Physiol Pharmacol* 1: 523-8, 1997
  21. Weizman R, Tanne Z, Granek M, Karp L, Golomb M, Tyano S, Gavish M: *Peripheral benzodiazepine binding sites on platelet membranes are increased during diazepam treatment of anxious patients. Eur J Pharmacol* 138: 289-92, 1987
  22. Rago L, Adojaan A, Masso R, Kilvet RA: *Correlation between exploratory activity in an elevated plus-maze and number of central and peripheral benzodiazepine binding sites. Naun Schmiedeberg Arch Pharmacol* 343: 301-6, 1991

= Abstract =

## Effects of Repeated Immobilization Stress on the Renal Peripheral Benzodiazepine Receptor in Rats

Yong Hoon Park, M.D., Han Ku Moon, M.D., Son Moon Shin, M.D., Eun Ju Lee, M.D.,

Eun Sil Lee, M.D., Jeoung-Hee Ha, M.D.

*Department of Pediatrics and College of Medicine, Yeungnam University, Pharmacology, Taegu, Korea*

**Purpose** : Several modulatory factors for renal peripheral benzodiazepine receptor (PBR) has been reported, but their physiological significance remains elusive. Tissue-specific, stress-induced down-regulation of renal PBR coupled with the pharmacological stimulation of these effects by angiotensin II suggested that physiological significance of renal PBR may be related to the pathophysiology of stress-induced hypertension. The boderline hypertensive rat (BHR) has been used extensively to study the interaction of environmental factors, such as stress and blood pressure. The BHR is the first-generation progeny of a cross between the spontaneously hypertensive rat and the control Wistar-Kyoto rat. The pathogenesis of stress induced hypertension in this model is not demonstrated well.

**Methods** : In this study, BHR (male, 150-200 g) and Sprague-Dawley (SD, male, 150-200 g) rats were treated by repeated immobilization to induce anxiety. We used plus-maze performance to observe the level of anxiety by measuring percent open crosses and percent time in open.

**Results** : Percent open crosses and percent time in open in BHR were lower than in SD rats ( $P<0.05$ ). Receptor densities of renal PBR in BHRs were significantly lower than those of SDs ( $P<0.05$ ). We also observed that the renal PBR was upregulated in the repeatedly stressed (immobilization, 2 hours daily, for 2 weeks) rats, both in the BHR and SD. However, the density of renal PBR in the stressed BHR was still lower than that of stressed SD. Renal PBR has been suggested to be an important organs which is responsible for the production of cholesterol-derived products during stress.

**Conclusion** : From these results, it can be summarized that the lowed density of renal PBR may be involved in the pathogenesis of stress-induced hypertension.

---

**Key words** : Peripheral bezodiazepine receptor, Stress-indecned hypertension