

Dopamine D₂ Receptor 효능제인 TNPA 의 신장작용

고석태[#] · 황명성

조선대학교 약학대학

(Received February 26, 2001; Revised March 19, 2001)

Renal Action of TNPA, a Dopamine D₂ Receptor Agonist, in Dog

Suk-Tai Ko[#] and Myung-Sung Hwang

College of Pharmacy, Chosun University, Gwangju, 501-759, Korea

Abstract — The dopaminergic receptors were consisted of two distinct subtypes, D₁ and D₂, each having different function. The present study was attempted to investigate the effects of R(-)-2,10,11-trihydroxy-N-n-propylnoraporphine (TNPA), a dopamine D₂ receptor agonist, on renal function in dog. TNPA (5.0~15.0 µg/kg), when given into the vein, produced a dose-dependently antidiuresis along with the decrease in osmolar clearance (C_{osm}) and urinary excretion of sodium and potassium (E_{Na} and E_K). It also increased reabsorption rates of sodium and potassium in renal tubules (R_{Na}, R_K) without any changes in glomerular filtration rate (GFR), renal plasma flow (RPF) and free water clearance (C_{H₂O}). TNPA (0.5~1.5 µg/kg/min) infused into a renal artery decreased urine flow both in the experimental and the control kidneys. TNPA (1.5~5.0 µg/kg) administered via the carotid artery also greatly exhibited antidiuresis even at intravenously ineffective doses. Changes of renal function by TNPA given into both the renal artery and the carotid artery were almost the same aspect to those induced by intravenous TNPA. These results obtained from the present study suggest that TNPA produces antidiuresis by increasing the reabsorption rates of electrolytes in renal tubules, mainly distal tubule, through changing of central function.

Keywords □ TNPA, dopamine D₂ receptor, antidiuretic action, dog

Dopamine은 norepinephrine의 전구체로만 간주되어 왔으나 중추신경계에서 dopamine과 norepinephrine의 분포가 전혀 다르다는 것을 여러 곳에서 확인되었다. 실질적으로 중추신경계의 catecholamine 농도의 반 이상이 dopamine이다.¹⁾ 나아가 dopamine receptor는 두 개의 subtype D₁과 D₂가 약리학적 또는 생물학적 방법으로 확인되었다.²⁾ D₁과 D₂ 수용체는 내인성 dopamine에서 뿐만 아니라 여러 다른 화합물에 대하여도 약리학적으로 분명히 다른 친화력을 가지고 있다.³⁾ Dopamine receptor 유전인자에 따라 5개의 subtype으로 분류되었고 그것들의 neucleotide 배열과 구성된 단백질들의 약리적 성상에 따라 D₁-like 또는

D₂-like receptor로 분류된다. D₁-like receptor는 D₁⁴⁻⁷⁾과 D₅⁸⁾ receptor를 포함한다. 반면에 D₂-like receptor는 그것들의 predicted third cytoplasmic loop의 길이의 차이에 따라 재분류되는 D₂ short(D2S)⁹⁾와 D₂ long(D2L)¹⁰⁻¹²⁾와 같은 두 이성체와 D₃¹³⁾ 및 D₄¹⁴⁾가 포함된다. D₁과 D₅ receptor는 postsynaptic이며 adenylylase를 활성화하고 D₂ receptor는 presynaptic이고 adenylylase 억제, Ca²⁺ 흐름의 저해 및 K⁺ 흐름의 활성화를 포함하는 다양한 효능조직에 영향을 미친다.¹⁵⁾ 그러나 D₃와 D₄ 수용체가 영향을 미치는 효능조직은 명확히 확인되어 있지 않다. 나아가 dopamine D₂ receptor는 정신분열증과 Parkinson's disease의 병태생리학 면에서 관련이 있다.¹⁶⁾ 전형적 또는 비전형적 신경안정제들은 다 같이 nanomolar 범위에서 D₂, D₃ 및 D₄ receptor와 친화력을 가지고 결합

[#] 본 논문에 관한 문의는 이 저자에게로
(전화) 062-230-6368 (팩스) 062-222-5414

한다.¹³⁾ 이와 같이 dopamine 수용체에 대하여 여러 가지 관찰과 주장을 종합하였지만 상당히 오래 전에 도입된 D₁과 D₂의 두 종류로 크게 구분한 개념¹⁷⁾이 지금까지도 지지를 받고 있는 실정이다. Dopamine은 신장혈관과 신세뇨관 기능을 조정하므로써 신장기능을 조절한다.^{18,19)} 또한 신장은 신장기능에 영향을 미치는 준호르몬(parahormone)으로 작용하는 dopamine의 합성능력도 가지고 있다.¹⁹⁾ Dopamine을 사람이나 개의 정맥내에 투여하면 신장혈관 확장에 따른 신혈류량 증대와 더불어 natriuresis를 일으킨다.¹⁸⁾ 또한 개의 한 쪽 동맥내 투여하면 투여신장에서의 이노작용과 더불어 신장혈류량의 증대 외에 신수질 혈류량도 증가한다.²⁰⁾ 이런 현상은 특별한 dopamine 길항제로 알려진 haloperidol²¹⁾에 의하여 억제됨이 알려져 있다.²⁰⁾ 그러나 haloperidol은 D₂ receptor에 결합하나 D₁ receptor에도 상당한 친화력을 가지고 있다.²²⁾ 결과적으로 haloperidol은 특이성이 낮기 때문에 dopamine의 이노작용이 D₁, D₂ receptor 중에서 어느 것과 관련이 있는지는 알 수가 없다. 따라서 R(-)-2,10,11-trihydroxy-N-propyl-norapomorphine이란 화학명을 가지고 있는 TNPA²³⁻²⁵⁾가 신장기능에 어떤 영향을 미치는가를 검토하고자 본 실험을 시행하였다. TNPA는 dopamine D₂ receptor에 대하여 다른 D₂ 효능제에 비하여 강력하고 선택적 효능제 일뿐 아니라 *in vivo*로 시행한 쥐의 행동실험에서 dopamine과 같은 중추적인 효과를 나타냈으며²³⁾ 나아가 striatal dopaminergic receptor 보다는 mesolimbic에서 더욱 뚜렷한 행동활성을 일으키는 모델 동물에서 비교적 강력한 행동활성을 나타내는 것으로 알려져 있다.²³⁾

실험방법

재료 - 사용약물은 TNPA HBr(RBI, USA), creatinine anhydrous(Sigma, USA), p-aminohippuric acid(Sigma, USA), pentobarbital sodium(Entobar[®], 한림 제약) 등이며 pentobarbital sodium은 주사제인 Entobar[®]를 그대로 사용하였고 기타 약물은 0.9% saline에 용해시켜 사용하였다. 사용기기는 spectrophotometer(Shimadzu, Japan), flame photometer(Ciba-Corning, England), osmometer(Advanced, USA), peristaltic pump(Tokyo Rikakikai, Japan), infusion pump(KD Scientific, USA), physiography(Grass, USA), cen-

trifuge(Vision Scientific, Korea), thermoregulating apparatus(Fine Science Tools, USA) 등이며 실험동물은 전문사육사가 일정한 사료로 일정기간 사육한 체중 10~15 kg의 잡견을 암수 구별없이 사용하였으나 발정기에 있거나 잉태중인 암컷은 제외시켰다.

방법 - 실험동물인 개는 실험 전날부터 단식 시켰으나 물은 자유로이 취하도록 하였다. 마취는 pentobarbital sodium을 35.0 mg/kg, i.v로 투여하고 필요에 따라 실험중 추가 투여하였다. 마취된 개는 동물 고정대에 背位로 고정하고 호흡을 용이하게 하기 위하여 기도내에 endotracheal tube를 삽입 고정하였다. 주입액의 주입과 정맥내의 약물 투여는 상지 정맥내에 peristaltic pump를 이용하여 시행하였고, 집뇨는 배위로 고정된 개를 정중절개로 개방한 다음 방광을 노출시켜 양측 수뇨관에 적당한 크기의 polyethylene관(PE관)을 삽입 고정하여 10분 간격으로 시행하였다. 한쪽 신동맥내의 약물 투여는 양측 수뇨관에 PE관을 삽입 고정하여 뇨를 따로 모으도록 한 다음 개를 측좌위로 재고정하고 좌측 절개로 좌측 신동맥을 노출시켜 낚시 모양으로 구부린 23 gauge 주사침을 PE관으로 infusion pump와 연결한 다음 신동맥내로 穿刺하여 12 ml/hr의 속도로 0.9% saline을 계속 주입하여 주사침이 막히지 않도록 하였다가 약액과 교환하여 주입하거나 주사기를 이용하여 bolus로 주사하였다. 경동맥내에 약물을 투여하는 경우 경부를 절개하여 경동맥을 노출시킨 후 신동맥내 약물을 투여하였을 때와 같은 방법으로 infusion pump에 연결된 낚시모양의 주사침을 경동맥내로 천자하여 시행하였다. Clearance는 clearance 물질(creatinine, PAH)을 일정한 혈중 농도에 일시에 도달하도록 초회량(creatinine 50.0 mg/kg, PAH 6.0 mg/kg)을 투여한 후 곧이어 뇨중에 배설되는 양만큼 주입액에 첨가하여 계속 주입하였으며 매 clearance 중간에 한쪽 대퇴동맥에 heparin-saline을 채워 삽입 고정하여 둔 PE관을 통해 채혈하여 곧 원침한 다음 혈장을 분리하여 냉장고에 보관하였다가 뇨와 함께 분석에 사용하였다. 혈압의 변동은 다른 쪽 대퇴동맥에 pressure transducer를 연결하여 physiograph 상에 기록하여 계측하였다. 실험중 개의 체온을 일정하게 유지하기 위하여 thermoregulating apparatus를 사용하였다. Clearance 물질인 creatinine은 Phillips²⁶⁾의 방법, PAH는 Smith 등²⁷⁾의 방법에 의하였으며 Na⁺과 K⁺은 flame photometer로, osmolarity는

osmometer로 측정하였다. 통계적 유의성의 검토는 대조치로부터의 변동을 Student's paired t-test²⁸⁾로 하였다.

실험결과

정맥내 투여한 TNPA의 신장작용 -0.9% saline을 일정량 개의 정맥내에 주입하여 뇨량의 배출량이 일정해졌을 때 10분 간격으로 두 번의 대조기 후에 TNPA를 정맥내 투여하여 나타나는 뇨량을 비롯한 신장기능의 변화를 대조기의 신장기능과 비교 검토하였다.

Table I은 TNPA를 5.0 µg/kg으로 정맥내 투여한 실험 6예를 종합하여 통계 처리한 것이다. Table I에서 나타남과 같이 TNPA에 의하여 뇨량(vol)의 감소

가 나타났다. 이때의 신장기능의 변화는 삼투질제거율(C_{osm})과 뇨중 Na⁺과 K⁺의 배설량(E_{Na} , E_K)의 감소가 나타났으며 신세뇨관에서의 Na⁺과 K⁺의 재흡수율(R_{Na} , R_K)은 증가하였으나 사구체여과율(GFR)과 신장혈류량(RPF) 같은 신장혈류 역학적 사항은 별다른 영향이 없었으나 Na⁺에 대한 K⁺의 비(K^+/Na^+)는 증가하였다.

Table II는 TNPA를 15.0 µg/kg, i.v.로 3배 증량하여 투여한 실험 6예를 종합하여 통계 처리한 것이다. TNPA의 투여량에 비례한 정도를 뇨량이 현저하게 감소하였을 뿐 아니라 모든 신장기능의 변화, 즉 C_{osm} 과 E_{Na} , E_K 의 감소와 R_{Na} , R_K 의 증가 및 신장혈류 역학적 사항의 불변 등으로 TNPA를 5.0 µg/kg, i.v.로 투여한 실험결과와 같은 양상을 나타내었으나 다만 그 반응이 더욱 뚜렷하였음을 확인할 수 있었다. 뇨량의

Table I - Renal effect of TNPA (5.0 µg/kg) given into vein in dog

Time (min)	Vol (ml/min)	GFR (ml/min)	RPF (ml/min)	C_{osm} (ml/min)	C_{H_2O} (ml/min)	E_{Na} (Eq/min)	R_{Na} (%)	E_K (Eq/min)	R_K (%)	K^+/Na^+ (%)
-20-0	3.24 ± 0.28	56.9 ± 3.24	129.4 ± 10.16	5.01 ± 0.60	-1.77 ± 0.13	351.5 ± 24.18	96.0 ± 0.44	71.6 ± 2.89	74.4 ± 1.81	22.5 ± 3.34
TNPA (5.0 mg/kg), i. v.										
0-10	2.20° ± 0.11°	55.9 ± 3.96	137.6 ± 18.25	3.92° ± 0.45	-1.72 ± 0.25	279.6° ± 17.16	96.7 ± 0.17	67.4° ± 3.52	75.9* ± 2.04	24.6 ± 2.23
10-20	2.55° ± 0.23	57.2 ± 3.99	134.4 ± 13.23	4.41° ± 0.61	-1.81 ± 0.15	338.6 ± 30.12	96.2 ± 0.46	71.4 ± 4.03	74.4 ± 3.68	22.8 ± 2.97
20-30	1.65° ± 0.13	54.1 ± 4.10	128.2 ± 12.39	3.13° ± 0.42	-1.48 ± 0.17	213.8° ± 15.59	97.4* ± 0.17	50.1° ± 2.77	81.2* ± 2.23	24.6 ± 3.10

Mean ± S.E. from 6 experiments. Abbreviations: Vol: Rate of urine flow. GFR: Glomerular filtration rate calculated by creatinine clearance. RPF: Renal plasma flow calculated by p-aminohippuric acid clearance. C_{osm} and C_{H_2O} : Clearances of osmotically active substance and solute free water, resp. E_{Na} and E_K : Amounts of sodium and potassium excreted in urine, resp. R_{Na} and R_K : Reabsorption rates of sodium and potassium in renal tubules, resp.. Significant decrease was marked with open circle(O) and significant increase with asterisk(*) from corresponding control value by Student's paired t-test. K^+/Na^+ : Ratio of potassium against sodium, TNPA was given at 0 time.

Table II - Renal effect of TNPA (15.0 µg/kg) given into vein in dog

Time (min)	Vol (ml/min)	GFR (ml/min)	RPF (ml/min)	C_{osm} (ml/min)	C_{H_2O} (ml/min)	E_{Na} (Eq/min)	R_{Na} (%)	E_K (Eq/min)	R_K (%)	K^+/Na^+ (%)
-20-0	3.24 ± 0.28	56.9 ± 3.24	129.4 ± 10.16	5.01 ± 0.60	-1.77 ± 0.13	351.5 ± 24.18	96.0 ± 0.44	71.6 ± 1.45	74.4 ± 1.81	22.5 ± 3.34
TNPA (15.0 mg/kg), i. v.										
0-10	1.40° ± 0.09	54.7 ± 2.25	128.1 ± 8.75	2.86° ± 0.31	-1.46 ± 0.13	188.9° ± 11.49	97.7* ± 0.18	46.5° ± 2.49	64.3 ± 10.83	24.6* ± 13.10
10-20	1.28° ± 0.07	53.4 ± 3.24	119.6 ± 10.26	2.60° ± 0.20	-1.31 ± 0.08	173.6° ± 14.95	97.8* ± 0.09	43.2° ± 2.74	64.0 ± 12.00	24.9* ± 13.16
20-30	1.48° ± 0.09	58.8 ± 2.13	119.3 ± 11.65	2.86° ± 0.17	-1.37 ± 0.05	190.5° ± 11.88	97.8* ± 0.06	42.2° ± 2.57	85.3* ± 2.24	23.4 ± 4.29
30-40	1.78° ± 0.11	55.9 ± 1.92	127.1 ± 7.30	3.06° ± 0.20	-1.28 ± 0.06	209.2° ± 15.06	97.5* ± 0.14	43.7° ± 2.56	84.0* ± 2.37	22.2 ± 3.89

Mean ± S.E. from 6 experiments. Abbreviations are the same as in Table I.

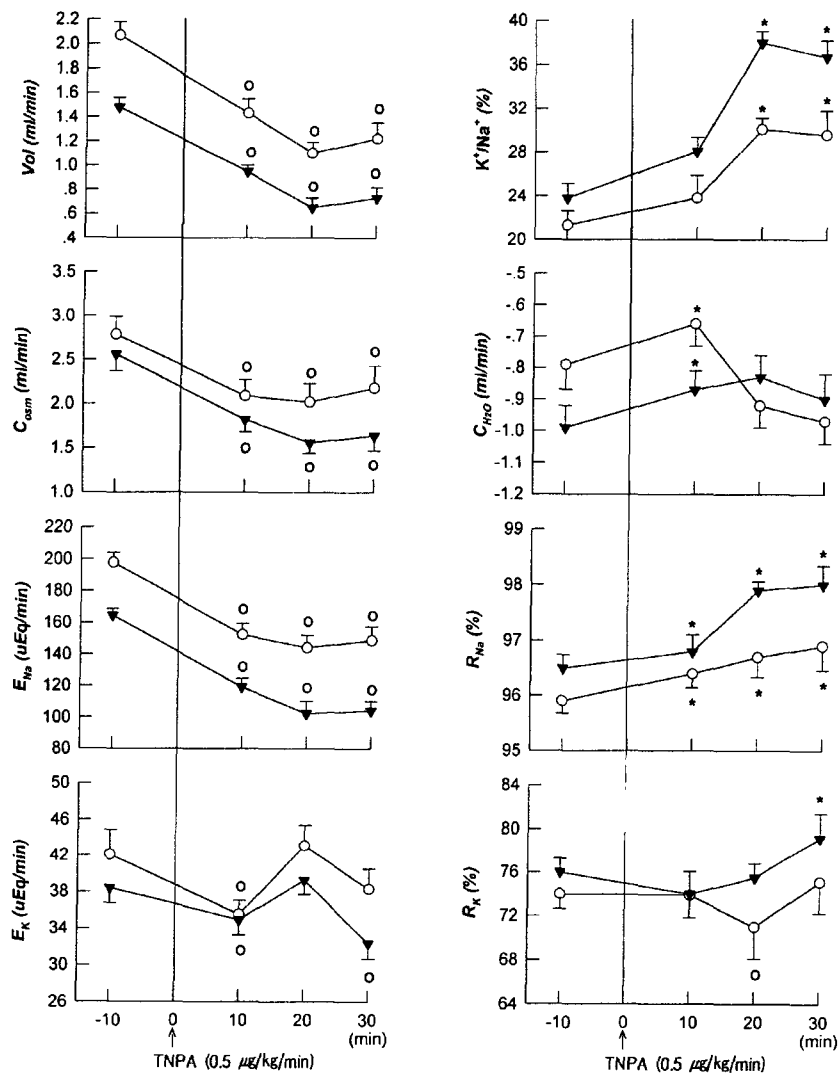


Fig. 1 - Renal effect of TNPA ($0.5 \mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$) infused into a renal artery in dog. Mean \pm S.E. from 6 experiments. \circ : Experimental left kidney. \blacktriangledown : Control right kidney. Abbreviations are the same as in Table I.

경우 TNPA, $5.0 \mu\text{g}/\text{kg}$, i.v.에서는 대조치에 비하여 그 감소율이 21.3~49.0%로 평균 35.2% 이었는데 TNPA $15.0 \mu\text{g}/\text{kg}$, i.v.의 경우에는 45.1~60.5%로 평균치 52.8%를 나타내었다. 이때의 기타 신장기능의 변화율도 뇨량의 변화율과 비례적이었음을 확인할 수 있었다.

한쪽 신장 동맥내 투여한 TNPA의 신장작용 - 정맥내 투여한 TNPA의 항이뇨작용이 신장내에서 일어나는 직접작용인지 그렇지 않으면 다른 요인의 영향을 받는 간접작용인가를 검토하기 위하여 한쪽 신장 동맥내에 TNPA를 직접 투여하여 나타나는 신장기능의 변

화를 TNPA를 투여하지 않은 다른 신장의 기능 변화와 비교 관찰하였다.

Fig. 1은 한쪽 신장 동맥내에 TNPA를 $0.5 \mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$ 으로 주입한 실험 6예를 종합한 것이다. 한쪽 신장 동맥내 TNPA를 투여하였는데도 Fig. 1에서 보는바와 같이 양쪽 신장에서 다같이 뇨량의 감소현상이 나타났다. 뇨량 감소 비율은 오히려 TNPA를 투여하지 않은 대조신의 감소율이 평균 47.7%로써 실험신의 감소율 39.7%에 비하여 더욱 현저하였다. 신장기능의 변화는 정맥내 투여한 실험에서 나타난 결과와 비슷하였으나 GFR과 RPF가 TNPA 투여 첫 번 째기에서는 유의성

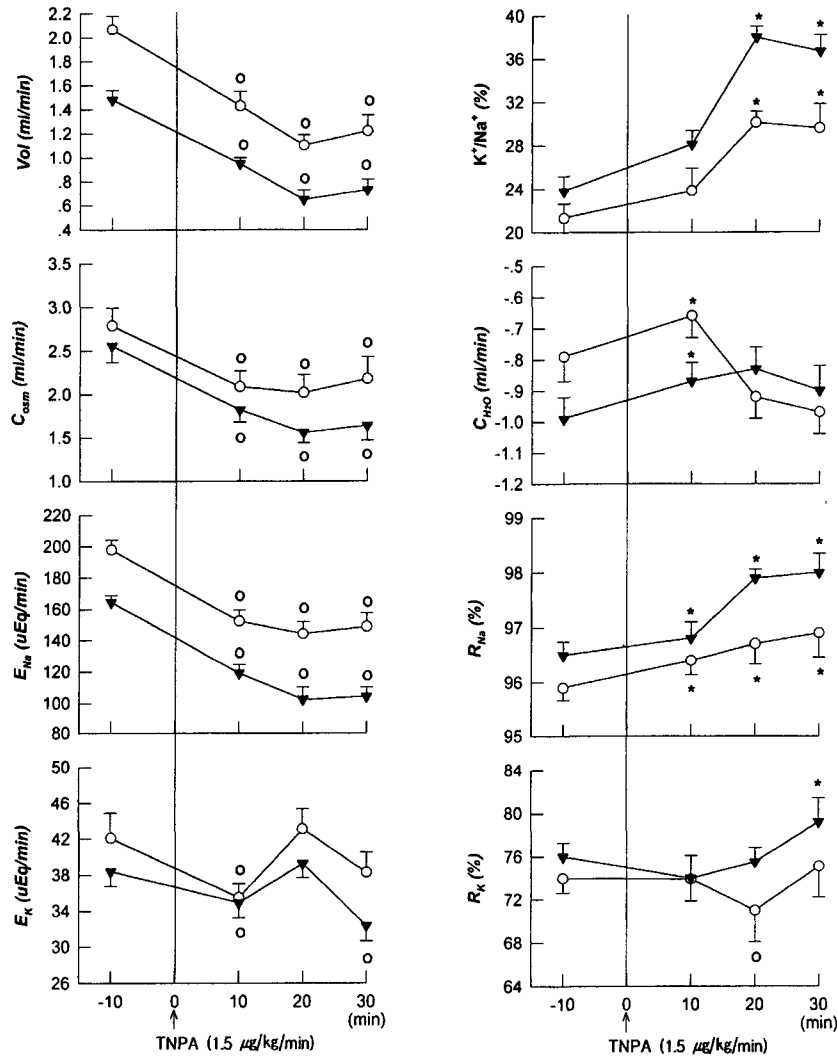


Fig. 2 – Renal effect of TNPA (1.5 µg/kg/min) infused into a renal artery in dog. Mean ± S.E. from 6 experiments. Abbreviations are the same as in Table I and Fig. 1.

인 감소현상이 양쪽 신장에서 나타났다.

Fig. 2는 TNPA를 1.5 µg/kg/min으로 증량하여 한 쪽 신장동맥 내에 투여한 실험 6예를 종합한 것이다. TNPA 1.5 µg/kg/min으로 투여한 실험에서 TNPA 0.5 µg/kg/min으로 투여한 실험에서와 마찬가지로 양 쪽 신장에서 다같이 뇨량의 감소현상이 나타나고 신장 기능의 변화도 C_{osm}과 E_{Na}, E_K의 감소와 R_{Na}, R_K의 증가 등이 양쪽 신장에서 다같이 뇨량의 감소율과 비슷하게 변화하였다.

경동맥 내에 투여한 TNPA의 신장작용 – 한쪽 신장 동맥내에 투여한 TNPA에 의하여 양쪽 신장에서 다갈

이 뇨량의 감소현상이 나타났다. 따라서 TNPA의 신 장작용은 신장내에서 직접작용이 아님이 확실하고 그 작용점이 중추일 가능성이 크므로 이를 검토하기 위하 여 경동맥내에 TNPA를 투여하는 실험을 시행하였다. 이때 TNPA의 투여량은 정맥내에 투여하는 양의 1/3 이었다.

Table III은 TNPA, 1.5 µg/kg를 경동맥내에 투여한 실험을 종합한 것이다. 이때 투여한 1.5 µg/kg은 정맥내 에 투여하였을 때 뚜렷한 반응이 나타나지 않는 적은 양이다. 그러함에도 불구하고 경동맥내에 투여하였을 때 에는 확실한 뇨량 감소 현상과 더불어 정맥내 투여한

Table III – Renal effect of TNPA (1.5 µg/kg) given into carotid artery in dog

Time (min)	Vol (ml/min)	GFR (ml/min)	RPF (ml/min)	C _{osm} (ml/min)	C _{H₂O} (ml/min)	E _{Na} (Eq/min)	R _{Na} (%)	E _K (Eq/min)	R _K (%)	K ⁺ /Na ⁺ (%)	MAP (mmHg)
-20-0	2.08 ± 0.17	42.4 ± 2.31	80.6 ± 3.53	3.29 ± 0.26	-1.22 ± 0.18	206.5 ± 12.65	96.8 ± 0.04	42.8 ± 0.88	79.0 ± 1.97	22.1 ± 2.29	107.0 ± 1.79
TNPA (1.5 µg/kg) into carotid artery											
0-10	0.93° ± 0.10	37.3° ± 3.18	74.3° ± 5.07	1.64° ± 0.15	-0.72* ± 0.10	96.5° ± 7.94	98.3* ± 0.02	23.7° ± 2.44	86.5* ± 1.01	26.0 ± 1.77	88.0° ± 2.68
10-20	0.88° ± 0.08	40.9 ± 2.88	82.2 ± 4.91	1.63° ± 0.16	-0.75* ± 0.13	93.9° ± 7.10	98.7* ± 0.04	28.7° ± 3.31	85.7* ± 0.40	30.6* ± 2.12	96.0° ± 2.24
20-30	0.85° ± 0.02	40.8 ± 2.10	80.4 ± 5.48	1.86° ± 0.18	-1.01 ± 0.13	101.9° ± 9.10	98.4* ± 0.04	33.8° ± 3.71	82.8* ± 0.80	35.7* ± 2.71	101.0 ± 5.81

Mean ± S.E. from 6 experiments. MAP: Mean arterial pressure as calculated from (diastolic pressure + 1/3 pulse pressure). Abbreviations are the same as in Table I.

Table IV – Renal effect of TNPA (5.0 µg/kg) given into carotid artery in dog

Time (min)	Vol (ml/min)	GFR (ml/min)	RPF (ml/min)	C _{osm} (ml/min)	C _{H₂O} (ml/min)	E _{Na} (Eq/min)	R _{Na} (%)	E _K (Eq/min)	R _K (%)	K ⁺ /Na ⁺ (%)	MAP (mmHg)
-20-0	2.08 ± 0.17	42.4 ± 2.31	80.6 ± 3.53	3.29 ± 0.26	-1.22 ± 0.18	206.5 ± 12.65	96.8 ± 0.04	42.8 ± 0.88	79.0 ± 1.97	22.1 ± 2.29	107.0 ± 1.79
TNPA (5.0 µg/kg) into carotid artery											
0-10	0.85° ± 0.04	38.6 ± 1.97	77.2 ± 4.15	1.78° ± 0.11	-0.93* ± 0.10	103.8° ± 9.17	98.2* ± 0.04	36.2 ± 0.96	80.5 ± 1.48	35.8* ± 2.24	85.5° ± 2.91
10-20	0.75° ± 0.03	37.6° ± 2.25	75.8° ± 4.59	1.66° ± 0.10	-1.41 ± 0.01	78.2° ± 9.31	98.3* ± 0.07	31.9° ± 0.00	81.7* ± 2.19	34.3* ± 2.55	92.5° ± 4.25
20-30	0.83° ± 0.04	38.8 ± 2.44	78.7 ± 5.38	1.82° ± 0.12	-1.00 ± 0.11	103.0° ± 8.05	98.2* ± 0.09	32.5 ± 0.07	81.9* ± 2.26	32.5* ± 2.48	95.5° ± 2.91
30-40	0.80° ± 0.03	39.7 ± 2.82	79.8 ± 5.51	1.76° ± 0.11	-0.96* ± 0.11	101.2° ± 6.46	98.2* ± 0.13	33.2 ± 0.38	81.3* ± 2.84	33.6* ± 2.50	95.5° ± 2.91

Mean ± S.E. from 6 experiments. Abbreviations are the same as in Table I and III.

실험에서 나타나는 신장기능의 변화가 나타났다. 이때 GFR과 RPF는 TNPA 투여 후 첫 번째 기에서만 감소현상이 나타났다.

Table IV는 TNPA를 경동맥내에 5.0 µg/kg으로 증량하여 투여한 실험 결과를 종합한 것이다. 여기에서는 TNPA 1.5 µg/kg을 투여한 실험에서와 같은 양상, 즉 뇨량의 감소를 비롯한 C_{osm}, E_{Na}, E_K의 감소와 K⁺/Na⁺ 비의 증대가 나타났다. 그 효능의 강도는 TNPA 1.5 µg/kg의 실험 때와 별 차이가 없었다.

고 찰

Dopamine D₂ receptor의 효능제로 알려진 TNPA²³⁻²⁵가 개의 신장기능에 미치는 영향에 대하여 실험하였다. TNPA를 정맥내 투여하였을 때 삼투질계 거울(C_{osm}), 뇨중 Na⁺과 K⁺의 배설량(E_{Na}, E_K)의 감

소와 신세뇨관에서의 Na⁺과 K⁺의 재흡수율(R_{Na}, R_K)의 증가를 동반한 뇨량(vol)의 감소가 나타났다. 한쪽 신장동맥내 투여한 TNPA는 투여된 뿐만아니라 대조 신에서도 뇨량의 감소현상이 나타났으며 경동맥내 투여한 실험에서는 정맥내 투여시 거의 작용이 나타나지 않는 적은 양에도 뚜렷한 뇨량의 감소현상이 나타났다. 한쪽 신장동맥내 또는 경동맥내 투여한 TNPA의 항이뇨 작용과 더불어 나타난 신장기능의 변화는 정맥내 투여시에 나타난 것과 유사하였다. 이상의 결과로 보아 Dopamine D₂ receptor 효능제인 TNPA²³⁻²⁵는 항이뇨작용을 나타내며 이는 중추적인 기능변화에 의하여 신세뇨관에서 특히 원위세뇨관에서 전해질 재흡수 증가에 의하는 것으로 사료된다. 개에서 TNPA의 항이뇨작용이 신장내에서 직접작용이 아니라 중추적 기능변화에 의한 것으로 추측하는 첫 번째 근거는 TNPA를 한쪽 신동맥내에 투여하였을 때 TNPA를 투여한

실험신은 물론 투여하지 않은 대조신에서도 항이뇨작용이 나타났다는 것이다. 만약 TNPA가 신장내에서 직접작용이라면 TNPA를 투여한 실험신에 국한된 항이뇨작용이 나타날 것이며 혹시 한쪽 신장동맥내 투여한 TNPA의 양이 과다하면 실험신의 정맥을 통해 배출된 TNPA가 전신 순환을 거쳐 대조신장에도 영향을 미칠 수 있다. 그러나 이런 경우에는 항이뇨작용의 발현비율이 실험신에 비하여 현저하게 적게 나타나게 될 것임에도 본 실험에서는 그 항이뇨작용의 비율은 양쪽 신장에서 비슷하게 나타났거나 오히려 대조신의 반응이 더욱 뚜렷하였다(Fig. 1, 2). 두 번째 근거로는 경동맥내에 투여한 TNPA는 정맥내 투여시 거의 작용을 나타내지 않는 적은 양에서도 뚜렷한 항이뇨작용을 나타낸 것이다. TNPA가 중추적 작용이 아니고 경동맥내에 투여한 TNPA가 중추를 경유한 다음 정맥내로 유출되어 나타내는 작용일 가능성도 고려할 수 있다. 그러나 이때는 경동맥내 투여량은 정맥내 투여량 보다 훨씬 많은 양이어야 할 것이다. 그래서 본 실험에서는 정맥내 투여한 TNPA 15.0 µg/kg(Table II)의 항이뇨작용 비율과 경동맥내 1.5 µg/kg(Table III)에의 항이뇨비율은 정맥내 TNPA 투여 후 1기에서 3기까지 각각 43.2, 39.5, 45.6%인데 비하여 경동맥내 투여 후에는 각각 44.7, 42.3, 40.9%로써 경동맥내 투여량은 정맥내 투여량의 1/10 인데도 뇨량의 감소율은 비슷하였음을 확인하였다. 결과적으로 TNPA의 작용점은 신장내가 아니라 중추임이 확실하다. 또한 TNPA의 항이뇨작용은 신세뇨관에서 전해질 재흡수 촉진에 의하는 것으로 결론한 것은 신장혈류역학적 변화없이 뇨중의 Na⁺과 K⁺의 배설량(E_{Na}, E_K)의 감소와 신세뇨관에서 Na⁺과 K⁺의 재흡수율(R_{Na}, R_K)의 증가 및 삼투질제거율(C_{osm})의 감소가 뇨량의 감소와 더불어 나타났기 때문이다. 뇨량의 감소를 초래하는 기전은 ①사구체여과율(GFR)의 감소, ②신세뇨관의 각 부분에서 전해질 재흡수율(R_{Na}, R_K)의 촉진, ③원위세뇨관 및 집합관에서 전해질이나 수분재흡수의 촉진 등으로 나눌 수 있다. 본 실험에서 TNPA의 항이뇨작용과 더불어 나타난 신장기능의 변화를 보면 GFR의 변화없이 삼투질제거율(C_{osm})과 E_{Na}, E_K의 감소 및 R_{Na}와 R_K의 증가가 나타났다기 때문에 그 작용점을 신세뇨관으로 평가한 것이다(Table II). 그러나 경동맥내 투여하였을 때는 부분적으로 신장혈류역학적 기능의 부분적인 감소와 자유수제거율(C_{H₂O})의 부분적 증가 및 혈압(MAP)의 부분

적 하강이 있었으나 뇨량의 감소현상은 전반적으로 일어났다. MAP의 하강에 따른 GFR과 RPF와 같은 신장혈류역학적 기능의 감소는 항이뇨의 원인이 될 수 있다. 그러나 본 실험에서 이것을 배제하는 이유는 혈압 하강 범위가 신장의 자체 조절 능력 범위(80~180 mmHg)내에 있었다. 개에서 renal perfusion pressure가 80~180 mmHg의 범위에서는 신장혈류역학적 기능이 자동조절이 되며²⁹⁾ 본 실험에서 TNPA 투여 전 107.0±1.79 mmHg(mean±S.E.)에서 투여 후 최저 85.5±2.91 mmHg(Table IV)까지 내려갔으나 신장혈관에 대한 자동조절 능력을 상실하였다고 볼 수 없을 뿐 아니라 혈압이 정상상태로 회복되고 이에 따라 GFR이 완전 정상으로 된 상태에서도 뇨량의 감소현상은 계속되었기 때문에 신장혈류역학적 감소와 뇨량의 감소현상과는 상관성이 없는 것으로 평가된다. Table IV에서 나타난 C_{H₂O}의 증가는 항이뇨 호르몬(ADH) 분비억제를 의미하는데 이런 경우 항이뇨가 아니라 이뇨작용을 일으키는 원인이 된다는 것을 고려한다면 C_{H₂O}의 증가는 본 실험이 항이뇨작용에 관여하는 인자는 아닌 것으로 생각된다. 인체내의 antidiuretic hormone(ADH)는 vasopressin으로써 vasopressin receptor 중 신장내의 집합관의 주세포의 피질부와 수질부의 측저면에 있는 V₂ receptor를 통하여 관막(luminal) 쪽 세포표면의 물에 대한 투과성을 증가시키기 때문에 ADH의 분비증대는 C_{H₂O}의 감소와 더불어 항이뇨작용이 나타나게 된다.^{30,31)} 따라서 TNPA의 개에서의 항이뇨작용은 신장내에서의 작용이 아니라 중추적인 영향으로 신세뇨관에서 R_{Na}, R_K의 촉진에 의하는 것으로 사료되었다. 나아가 본 실험에서 나타난 C_{osm}, C_{H₂O}와 K⁺/Na⁺ 비의 변화를 중심으로 TNPA의 신세뇨관 내의 작용점을 추리하면 원위세뇨관으로 평가된다. Suki 등³²⁾의 이론에 따르면 C_{osm}와, C_{H₂O}가 동시에 감소하는 경우 그 작용점은 근위세뇨관이며 C_{osm}가 감소하고 C_{H₂O}가 증가하거나 불변인 경우 그 작용점은 원위세뇨관이나 Henle's loop인데, 원위세뇨관일때는 E_{Na}는 감소하나 E_K는 증가하게 되므로 K⁺/Na⁺ 비가 증가하게 된다. 그러나 Henle's loop일 경우 E_{Na}와 E_K가 동시에 감소하므로 K⁺/Na⁺ 비의 변화는 기대하기 어렵다. 본 실험의 결과는 C_{osm}의 확실한 감소와 C_{H₂O}는 부분적인 증가가 있었으나 대체적으로 변화하지 않았으므로 근위세뇨관은 아니고 원위세뇨관이나 Henle's loop인데 K⁺/Na⁺ 비가 증가하였으므로

(Table IV) 그 작용점이 Henle's loop가 아니라 원위 부일 것으로 생각된다. 원위세뇨관에는 Na^+ - K^+ (H^+) 교환 pump가 있고 이 pump는 부신피질에서 분비되는 광질대사 호르몬인 aldosterone에 의하여 작동되면 Na^+ 의 재흡수 촉진과 K^+ 의 분비가 일어나게 되어 K^+/Na^+ 비의 증대가 나타난다.^{33,34} 결과적으로 실험결과를 종합하였을 때 본 실험방법으로는 신장내에서 D_1 , D_2 수용체 기능적 분류의 가능성은 희박하다고 사료되었다.

결 론

Dopamine receptor는 D_1 과 D_2 로 분류되었다. 본 연구는 dopamine D_2 receptor의 효능제로 알려진 R(-)-2,10,11-trihydroxy-N-n-propylmorphine(TNPA)가 개의 신장기능에 미치는 영향에 대하여 시험하였다. TNPA를 정맥내 투여하였을 때 삼투질제거율(C_{osm}), 요중 Na^+ 과 K^+ 의 배설량(E_{Na} , E_{K})의 감소와 신세뇨관에서의 Na^+ 과 K^+ 의 재흡수율(R_{Na} , R_{K})의 증가를 동반한 요량(vol)의 감소가 나타났다. 한쪽 신장동맥내 투여한 TNPA는 투여신 뿐만아니라 대조신에서도 요량의 감소현상이 나타났으며 경동맥내 투여한 실험에서는 정맥내 투여시 거의 작용이 나타나지 않는 적은 양에도 뚜렷한 요량의 감소현상이 나타났다. 한쪽 신장동맥내 또는 경동맥내 투여한 TNPA의 항이뇨작용과 더불어 나타난 신장기능의 변화는 정맥내 투여시에 나타난 것과 유사하였다. 이상의 결과로 보아 dopamine D_2 receptor 효능제인 TNPA는 중추적 기능 변화를 통하여 신세뇨관 특히 원위세뇨관에서 전해질의 재흡수 촉진에 의하여 항이뇨작용을 나타내는 것으로 사료된다.

감사의 말씀

본 연구는 2000년도 조선대학교 연구 조성비에 의하여 일부 충당되었으며 이에 감사드립니다.

문 헌

- 1) Hardman, J. G., Limbird, L. E., Molinoff, P. B., Ruddon, R. W. Gilman, A. G. : *Goodman & Gilman's The Pharmacological Basis of Therapeutics*. 9th ed. McGraw Hill, International Edition, p. 282 (1996).
- 2) Keibian, J. W. and Calne, D. B. : Multiple receptors for dopamine. *Nature* **277**, 93 (1979).
- 3) Seeman, P. and Grigoriadis, D. : Dopamine receptors in brain and periphery. *Neurochem. Int.* **10**, 1 (1987).
- 4) Deary, A., Gingrich, J. A., Falardeau, P., Fremeau, R. T. Jr., Bates, M. D. and Caron, M. G. : Molecular cloning and expression of the gene for a human D_1 dopamine receptor. *Nature* **34**, 72 (1990).
- 5) Monsma, E. J. Jr., Mahan, L. C., McVittie, L. D., Gerfen, C. R. and Sibley, D. R. : Molecular cloning and expression of a D_1 dopamine receptor linked to adenylylcyclase activation. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* **87**, 6723 (1990).
- 6) Sunahara, R. K., Niznik, H. B., Weiner, D. M., Storman, T. M., Brann, M. R., Kennedy, J. L., Gelernter, J. E., Rozmahel, R., Yang, Y., Israel, Y., Seeman, P. and O'Dowd, B. F. : Human dopamine D_1 receptor encoded by an intronless gene on chromosome 5. *Nature* **347**, 80 (1990).
- 7) Zhou, Q. Y., Grandy, D. K., Thombi, L., Kushner, J. A., Van Tol, H. H. M., Cone, R., Pribnow, D., Salon, J., Bunzow, J. R. and Civelli, O. : Cloning and expression of human and rat D_1 dopamine receptors. *Nature* **347**, 76 (1990).
- 8) Sunahara, R. K., Guan, H. C., O'Dowd, B. F., Seeman, P., Laurier, L. G., Ng, G., George, S. R., Torchia, J., Van Tol, H. H. M. and Niznik, H. B. : Cloning of the gene for a human dopamine D_5 receptor with higher affinity for dopamine than D_1 . *Nature* **350**, 614 (1991).
- 9) Bunzow, J. R., Van Tol, H. H. M., Grandy, D. K., Albert, P., Salon, J., Christie, M., Machida, C. A., Neve, K. A. and Civelli, O. : cloning and expression of a rat D_2 dopamine receptor cDNA. *Nature* **336**, 783 (1988).
- 10) Dal Toso, R., Sommer, B., Ewert, M., Herb, A., Pritchett, D. B., Bach, A., Shivers, B. D. and Seeburg, P. H. : The dopamine D_2 receptor: two molecular forms generated by alternative splicing. *EMBO J.* **8**, 4025 (1989).
- 11) Giros, B., Sokoloff, P., Mattres, M. P., Riou, J. F., Emorine, L. J. and Schwartz, J. C. : Alternative splicing directs the expression of two D_2 dopamine receptor isoforms. *Nature* **342**, 923 (1989).

- 12) Monsma, F. J., Jr., McVitte, L. D., Gerfen, C. R., Mahan, L. C. and Sibley, D. R. : Multiple D₂ dopamine receptors produced by alternative splicing. *Nature* **342**, 926 (1989).
- 13) Sokoloff, F. P., Giros, B., Martres, M. P., Bouthenet, M. L. and Schwartz, J. C. : Molecular cloning and characterization of a novel dopamine receptor(D₃) as a target for neuroleptics. *Nature* **347**, 146 (1990).
- 14) Van Tol, H. H. M., Phillips, Bunzow, J. R., Guan, H. C., Sunahara, R. K., Seeman, P., Niznik, H. B. and Civelli, O. : Cloning of the gene for a human dopamine D₄ receptor with high affinity for the antipsychotic clozapine. *Nature* **350**, 610 (1991).
- 15) Vallar, L. and Meldolisi, J. : Mechanisms of signal transduction at the dopamine D₂ receptor. *Trends Pharmacol. Sci.* **10**, 74 (1989).
- 16) Seeman, P. : Dopamine receptors and the dopamine hypothesis of schizophrenia *Synapse* **1**, 133 (1987).
- 17) Stoof, J. C. and Keababian, J. W. : Two dopamine receptors: Biochemistry, physiology and pharmacology. *Life Sci.* **35**, 2281 (1984).
- 18) Goldberg, L. I. : Cardiovascular and renal actions of dopamine: Potential clinical applications. *Pharmacol. Rev.* **24**, 1 (1972).
- 19) Seri, I., Kone, B. C., Gullans, S. R., Aperia, A., Brenner, B. M. and Ballermann, B. J. : Locally formed dopamine inhibits Na⁺-K⁺-ATPase activity in rat renal cortical tubule cells. *Am. J. Physiol.* **255**, F666 (1987).
- 20) 고석태, 강호연. : 개의 신내 혈류에 미치는 dopamine의 영향. *약학회지* **28**, 149 (1984).
- 21) Seeman, P. : Brain dopamine receptors. *Pharmacol. Rev.* **32**, 229 (1981).
- 22) Hytell, J. : SCH 23390-The first selective dopamine D₁ antagonist. *J. Pharmacol.* **91**, 153 (1983).
- 23) Jackson, E. A., Neumeyer, J. L., Kelly, P. H. : Behavioral activity of some novel aporphines in rats with 6-hydroxydopamine lesions of caudate or nucleus accumbens. *Eur. J. Pharmacol.* **87**, 15 (1983).
- 24) Neumeyer, J. L., Law, S. J., Medrun, B., Anlezark, G., Watling, K. H. : Aporphines 34(-)-2,10,11-Trihydroxy-N-n-propylnoraporphine(TNPA), a novel dopaminergic aporphine alkaloid with anticonvulsant activity. *J. Med. Chem.* **24**, 898 (1981).
- 25) Gao, Y., Baldessarini, R. J., Kula, N. S. and Neumeyer, J. L. : Synthesis and dopamine receptor affinities of enantiomers of 2-substituted apomorphines and their N-n-propyl analogues. *J. Med. Chem.* **33**(6), 1800 (1990).
- 26) Phillips, B. A. : Quantitative Clinical Chemistry, Vol. 2, Methods, edited by Peters and van Slyke, William & Wilkins (1994).
- 27) Smith, H. W., Finkelstein, N., Aliminoso, L., Crawford, B. and Graber, B. : The renal clearances of substituted hippuric acid derivatives and other aromatic acids in dog and man. *J. Clin. Invest.* **21**, 388 (1945).
- 28) Snedecor, G. W., and Cochran, W. G. : Statistical Methods, 7th ed. Iowa State Univ. (1980).
- 29) Navar, L. G. : Renal autoregulation; Perspectives from whole kidney and signal nephron studies. *Am. J. Physiol.* **234**, F357 (1978).
- 30) Sonnenburg, W. and Smith, W. : Regulation of cyclic AMP metabolism in rabbit cortical collection tubule cells by prostaglandins. *J. Biol. Chem.* **263**, 6155 (1988).
- 31) Hardman, J. G., Limbird, L. E., Molinoff, P. B. and Ruddon, R. W. : Goodman & Gilman's The Pharmacological Basis of Therapeutics: 9th ed. McGraw Hill, International Edition, p.724 (1996).
- 32) Suki, W., Rector, F. C. Jr. and Seldin, D. W. : The site for action of furosemide and other sulfonamide diuretics in the dog. *J. Clin. Invest.* **144**, 1458 (1965).
- 33) Malnic, G., Klose, R. M. and Giebisch, G. : Micro-puncture study of distal tubular potassium and sodium transport in rat. *Am. J. Physiol.* **211**, 529 (1966).
- 34) Malnic, G., Klose, R. M. and Giebisch, G. : Micro-perfusion study of distal tubular potassium and sodium transfer in rat kidney. *Am. J. Physiol.* **211**, 548 (1966).