

Dopamine D₂ Receptor 효능제인 TNPA의 중추적 항이뇨작용 기전

고석태[#] · 황명성

조선대학교 약학대학

(Received May 4, 2001; Revised May 31, 2001)

The Mechanism of Central Antidiuretic Action Induced by TNPA, Dopamine D₂ Receptor Agonist, in Dogs

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

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

Abstract — It has been demonstrated previously that R(-)-2,10,11-trihydroxy-N-n-propylnora porphine (TNPA), a dopamine D₂ receptor agonist, produced the antidiuresis through changes of central function in dog. This study was investigated about effects of renal denervation and raclopride, a dopamine D₂ receptor antagonist, on the antidiuresis of TNPA in order to elucidate the mechanism involved in this central antidiuresis induced by TNPA. Antidiuresis exhibited by TNPA given into the vein or into carotid artery was not influenced by renal denervation, whereas antidiuresis of TNPA administered into carotid artery was blocked almost perfectly by raclopride pretreated into carotid artery. From these observations it is concluded that central antidiuresis induced by TNPA is brought about through activation of dopamine D₂ receptor localized in brain, not related to renal nerve activity.

Keywords □ TNPA, dopamine D₂ receptor agonist, antidiuretic action, denervation, raclopride, D₂ receptor antagonist.

Dopamine receptor는 대체적으로 adenylyclase를 활성화하는 D₁ receptor와 adenylyclase를 억제하는 D₂ receptor로 분류된다.^{1,2)} Dopamine은 신장혈관과 신세뇨관 기능을 조정하므로써 신장 기능을 조절한다.^{3,4)} Dopamine을 개나 사람의 정맥내에 투여하면 신장혈류량의 증대와 더불어 이뇨작용을 나타내었다.³⁾ 또한 개의 한쪽 신동맥에 투여하면 투여 신장에서 신장혈류량의 증대외에 신수질혈류량도 증가하여 이뇨작용을 나타내었다.⁵⁾ 이런 한쪽 신동맥내 투여할 때 나타난 이뇨작용은 특별한 dopamine receptor 차단제인 haloperidol⁶⁾에 의하여 차단되었다.⁵⁾ 그러나 haloperidol은 주로 D₂⁶⁾에 결합하지만 D₁⁷⁾에도 친화력을 가지고

있는 것으로 특이성이 없기 때문에 dopamine의 이뇨작용이 D₁과 D₂ 중 어느 것이 관련이 있는가는 판별할 수가 없다. 따라서 신장내에서 약리학적 방법으로 dopamine 수용체의 분류가 가능한가를 검토하기 위하여 dopamine D₂ 수용체 효능제인 R(-)-2,10,11-trihydroxy-N-n-propyl-noraporphine(TNPA)^{8,9)}와 개를 이용하여 실험한 결과 TNPA를 정맥내 투여시 신세뇨관에서 Na⁺과 K⁺의 재흡수율의 증가에 따라 요중 Na⁺과 K⁺의 배설량의 감소에 의한 요량의 감소가 나타났다. 나아가 TNPA를 한쪽 신동맥에 투여하였을 때는 양쪽 신장에 다 같이 요량의 감소가 나타났으며 경동맥에 투여시에서는 정맥내에 투여시 작용이 나타나지 않는 적은 용량에서도 요량의 감소현상이 나타났다. 결과적으로 TNPA는 중추적인 작용에 의한 항이뇨작용을 나타내는 것이다.¹⁰⁾ 따라서 이러한 TNPA의 항이

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

노작용 기전을 규명하기 위하여 TNPA의 항이노작용에 대한 신장 신경제거와 dopamine D₂ 수용체 차단제인 raclopride¹¹⁻¹³의 영향을 관찰하였다.

실험방법

재료 - 사용약물은 TNPA(RBI, USA), raclopride tartrate(RBI, USA), creatinine anhydrous(Sigma, USA), p-aminohippuric acid(Sigma, USA), pentobarbital sodium(Entobar[®], 한림제약) 등이며 pentobarbital sodium은 주사제인 Entobar[®]를 그대로 사용하였으나 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), centrifuge(Vision Scientific, Korea), thermoregulating apparatus(Fine Science Tools, USA) 등이며 실험동물은 사육 전문가가 일정한 사료로 일정기간 사육한 체중 10~15 kg의 잡견을 암수 구별 없이 사용하였으나 발정기에 있거나 잉태중인 암컷은 제외시켰다.

방법 - 실험동물인 개는 실험 전날부터 단식 시켰으나 물은 자유로이 취하도록 하였다. 마취는 pentobarbital sodium을 35 mg/kg, i.v.로 투여하고 필요에 따라 실험중 추가 투여 하였다. 마취된 개는 동물 고정대에 배위(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 고정한 개를 정중절개로 개복한 다음 방광을 노출시켜 양측 수뇨관에 적당한 크기의 polyethylene 관(PE관)을 삽입 고정하여 10분 간격으로 시행하였다. 한쪽 신동맥내의 약물 투여는 양측 수뇨관에 PE관을 삽입 고정하여 요를 따로 모으도록 한 다음 개를 측좌위로 재고정하고 좌측 절개로 좌측 신동맥을 노출시켜 낚시 모양으로 구부린 23 gauge 주사침을 PE관으로 infusion pump와 연결한 다음 신동맥내로 천자(穿刺)하여 12 ml/hr의 속도로 생리 식염액을 계속 주입하여 주사침이 막히지 않도록 하였다가 약액과 교환하여 주입하거나 주사기를 이용하여 bolus로 주사하였다. 경동맥내에 약물을 투여하는 경우, 경부를 절개하여 경

동맥을 노출시킨 후 신동맥내 약물을 투여하였을 때와 같은 방법으로 infusion pump에 연결된 낚시모양의 주사침을 경동맥내로 천자하여 시행하였다. 한쪽 신장의 신경 제거는 Elsa 등¹⁴의 방법에 따라 한쪽 신동맥내 약물을 투여할 때 처럼 좌측 신동맥을 노출시킨 후 신장 pedicle 주위의 조직을 분리한 다음 육안으로 볼 수 있는 모든 신경을 절단하고 얇은 막(adventitia)을 완전히 벗긴 후 10% alcoholic phenol 용액을 흠뻑 적신 탈지면으로 신동맥의 주위를 약 20분 동안 피복하여 신장 신경의 기능을 제거하였다. 10% alcoholic phenol 용액으로 피복이 끝난 후에는 0.9% saline으로 여러 번 세척하였다. 신장 신경을 제거한 후 일부 동물에서는 신장 동맥의 경축이 나타났다. 이런 동물 중 일정 시간 후까지 회복되지 않으면 실험에서 제외시켰다. Dopamine D₂ receptor와의 관계 실험은 차단제를 투여한 일정시간 후 신장기능이 일정하게 되었을 때 TNPA를 투여하여 나타나는 신장기능의 변화를 관찰하였다. Clearance는 clearance 물질(creatinine, PAH)을 일정한 혈중 농도에 일시에 도달하도록 초회량(creatinine 50 mg/kg, PAH 6 mg/kg)을 투여한 후 곧이어 요중에 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 요와 함께 분석에 사용하였다. 혈압의 변동은 다른 쪽 대퇴동맥에 pressure transducer를 연결하여 physiograph 상에 기록하여 측정하였다. 실험중 개의 체온을 일정하게 유지하기 위하여 thermoregulating apparatus를 사용하였다. Clearance 물질인 creatinine은 Phillips의 방법,¹⁵ PAH는 Smith 등의 방법¹⁶에 의하였으며 Na⁺과 K⁺는 flame photometer로, osmolarity는 osmometer로 측정하였다. 통계적 유의성의 검토는 대조치로부터의 변동을 Student's paired t-test¹⁷로 하였다.

실험결과

정맥내에 투여한 TNPA의 항이노작용에 대한 신장 신경제거의 영향 - TNPA의 항이노작용이 신장내에서의 직접작용이 아닌 간접작용임이 확실하다.¹⁰ 간접적으로 신장기능에 영향을 미치고 있는 것은 신장내에 분포된 신경과의 관계를 우선적으로 고려할 수 있기

Table I - Effect of renal denervation on antidiuretic action of TNPA (5 µg/kg) given into vein in dog

| Parameters | Control | Times (min) after administration of TNPA | | | |
|--------------------------------------|---------|--|---------------------------|---------------------------|---------------------------|
| | | 0~10 | 10~20 | 20~30 | |
| Vol (ml/min) | D | 2.22 ± 0.12 | 1.55 ± 0.13 ^o | 1.68 ± 0.08 ^o | 1.63 ± 0.12 ^o |
| | I | 1.33 ± 0.09 | 1.23 ± 0.10 ^o | 1.25 ± 0.11 ^o | 1.12 ± 0.09 ^o |
| GFR (ml/min) | D | 16.2 ± 0.68 | 15.6 ± 0.85 | 16.3 ± 1.01 | 15.1 ± 0.67 |
| | I | 15.3 ± 0.64 | 15.6 ± 0.43 | 15.9 ± 0.84 | 14.1 ± 0.28 |
| RPF (ml/min) | D | 33.2 ± 2.37 | 31.4 ± 2.46 | 31.6 ± 2.46 | 31.8 ± 2.19 |
| | I | 30.1 ± 2.70 | 30.9 ± 2.15 | 30.9 ± 2.39 | 28.6 ± 2.16 |
| C _{osm} (ml/min) | D | 2.34 ± 0.20 | 1.82 ± 0.16 ^o | 2.07 ± 0.23 ^o | 1.95 ± 0.14 ^o |
| | I | 1.53 ± 0.21 | 1.59 ± 0.13 | 1.74 ± 0.28 | 1.45 ± 0.20 ^o |
| C _{H₂O} (ml/min) | D | -0.12 ± 0.18 | -0.27 ± 0.14 | -0.39 ± 0.13 | -0.25 ± 0.15 |
| | I | -0.20 ± 0.14 | -0.36 ± 0.13 | -0.49 ± 0.13 | -0.33 ± 0.12 |
| E _{Na} (Eq/min) | D | 176.7 ± 7.39 | 139.5 ± 6.21 ^o | 155.0 ± 8.17 ^o | 150.6 ± 3.26 ^o |
| | I | 110.8 ± 5.98 | 116.5 ± 2.50 | 127.1 ± 8.07 | 107.1 ± 6.11 ^o |
| R _{Na} (%) | D | 92.7 ± 0.13 | 94.0 ± 0.28* | 93.2 ± 0.26* | 93.3 ± 0.20* |
| | I | 94.2 ± 0.34 | 95.0 ± 0.13 | 95.9 ± 0.35* | 96.5 ± 0.47* |
| E _K (Eq/min) | D | 25.9 ± 1.06 | 23.5 ± 0.88 | 25.6 ± 0.57 | 22.3 ± 0.97 ^o |
| | I | 22.8 ± 0.81 | 22.0 ± 0.64 | 24.4 ± 1.15 | 17.1 ± 0.33 ^o |
| R _K (%) | D | 68.0 ± 1.33 | 69.3 ± 2.10 | 68.1 ± 1.81 | 70.0 ± 2.14* |
| | I | 74.3 ± 0.77 | 71.5 ± 1.54 | 69.0 ± 1.83 | 75.7 ± 0.52* |
| K ⁺ /Na ⁺ (%) | D | 14.7 ± 0.70 | 16.9 ± 0.58 | 15.6 ± 0.57 | 14.9 ± 0.60 |
| | I | 17.4 ± 1.12 | 19.1 ± 1.15 | 17.3 ± 1.50 | 16.8 ± 1.57 |

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_{H₂O}: 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.. K⁺/Na⁺: Ratio of potassium against sodium in urine. D: Denervated experimental kidney. I: Innervated control kidney. Significant decrease was marked with open circle(O) and significant increase with asterisk(*) from corresponding control value by Student's paired *t*-test. TNPA was given at 0 time.

때문에 이를 확인하기 위하여 한쪽 신장의 신경을 제거한 다음 TNPA를 투여하여 나타나는 신경 제거 신장(실험신)의 기능변화를 신경을 제거하지 않은 신장(대조신)의 기능변화와 비교 관찰하였다.

Table I은 한쪽 신장 신경을 제거한 후 정맥내에 TNPA를 5 µg/kg으로 투여한 실험 6예를 종합한 것이다. Table I에서 나타난 바를 검토하면 대조기(control)에서 신경을 제거한 신장(D)의 요량과 요중 배설된 Na⁺ 양(E_{Na})이 신경을 제거하지 않은 신장(I)의 요량과 E_{Na}에 비하여 현저하게 증대되어 있음을 관찰할 수 있다. 이것은 바로 신장 신경 제거가 정확하게 이루어졌음을 나타내는 결과이다. 이 상태에서 정맥내에 투여한 TNPA에 의하여 양쪽 신장이 다 같이 요량 감소현상과 더불어 삼투질 제거율(C_{osm})과 E_{Na}가

감소하였으며 오히려 실험신(D)에서 더욱 뚜렷하였음을 확인할 수 있었다.

Table II는 한쪽 신장 신경을 제거한 다음 TNPA를 정맥내에 15 µg/kg, i.v.로 증량하여 투여한 실험을 종합한 것이다. 이 실험에서도 신장 신경 제거는 정맥내에 투여한 TNPA의 신장작용에 대하여 별다른 영향을 미치지 않았다. 다시 설명하면 정맥내 투여한 TNPA는 양쪽 신장에서 다 같이 항이뇨작용을 나타냈을 뿐 아니라 실험신(D)에서 더욱 뚜렷한 점은 Table I에서 나타난 결과와 일치하였다.

경동맥내 투여한 TNPA의 항이뇨작용에 대한 신장 신경 제거의 영향 - 정맥내 투여한 실험에서 별다른 신장 반응을 나타내지 않는 적은 용량에서 뚜렷한 항이뇨작용을 나타내는 경동맥내의 투여 실험에 대한 신장

Table II - Effect of renal denervation on antidiuretic action of TNPA (15 µg/kg) given into vein in dog

| Parameters | Control | Times (min) after administration of TNPA | | | |
|--------------------------------------|----------------|--|---------------|----------------|----------------|
| | | 0~10 | 10~20 | 20~30 | 30~40 |
| Vol (ml/min) | D 2.22 ± 0.12 | 1.70 ± 0.18° | 1.77 ± 0.11° | 1.70 ± 0.14° | 1.62 ± 0.14° |
| | I 1.33 ± 0.09 | 1.13 ± 0.10° | 1.10 ± 0.12° | 0.95 ± 0.11° | 0.87 ± 0.10° |
| GFR (ml/min) | D 16.2 ± 0.68 | 15.8 ± 0.75 | 16.1 ± 0.98 | 15.9 ± 0.89 | 15.3 ± 1.06 |
| | I 15.3 ± 0.64 | 14.6 ± 0.44 | 14.8 ± 0.79 | 14.8 ± 0.66 | 14.4 ± 0.59 |
| RPF (ml/min) | D 33.2 ± 2.37 | 31.2 ± 2.36 | 31.6 ± 2.44 | 31.0 ± 2.18 | 29.8 ± 2.67 |
| | I 30.1 ± 2.70 | 29.4 ± 2.19 | 29.3 ± 2.56 | 28.8 ± 1.93 | 28.7 ± 1.96 |
| C _{osm} (ml/min) | D 2.34 ± 0.20 | 1.96 ± 0.14° | 2.02 ± 0.19° | 1.95 ± 0.18° | 1.84 ± 0.16° |
| | I 1.53 ± 0.21 | 1.47 ± 0.21 | 1.45 ± 0.33 | 1.30 ± 0.24° | 1.20 ± 0.21° |
| C _{H₂O} (ml/min) | D -0.12 ± 0.18 | -0.26 ± 0.16 | -0.26 ± 0.15 | -0.25 ± 0.15 | -0.22 ± 0.15 |
| | I -0.20 ± 0.14 | -0.34 ± 0.13 | -0.35 ± 0.12 | -0.34 ± 0.11 | -0.33 ± 0.10 |
| E _{Na} (Eq/min) | D 176.7 ± 7.39 | 149.8 ± 3.10° | 159.2 ± 9.98° | 148.4 ± 11.05° | 148.6 ± 11.38° |
| | I 130.8 ± 5.98 | 108.0 ± 6.42° | 108.7 ± 5.96° | 92.4 ± 8.70° | 87.8 ± 7.43° |
| R _{Na} (%) | D 92.7 ± 0.13 | 93.6 ± 0.24 | 93.4 ± 0.39* | 93.7 ± 0.52* | 93.5 ± 0.41* |
| | I 94.2 ± 0.34 | 95.1 ± 0.52 | 95.2 ± 0.85 | 95.9 ± 0.71 | 96.1 ± 0.58* |
| E _K (Eq/min) | D 25.9 ± 1.06 | 22.4 ± 0.66° | 22.3 ± 0.39° | 22.0 ± 0.52° | 21.4 ± 0.81° |
| | I 22.8 ± 0.81 | 16.7 ± 0.74° | 16.9 ± 1.14° | 16.4 ± 0.75° | 16.3 ± 0.50° |
| R _K (%) | D 68.0 ± 1.33 | 71.3 ± 1.48* | 71.8 ± 1.42* | 71.9 ± 1.59 | 71.3 ± 2.33* |
| | I 74.3 ± 0.77 | 77.2 ± 0.49* | 77.1 ± 0.99* | 77.7 ± 1.42* | 77.1 ± 1.51* |
| K ⁺ /Na ⁺ (%) | D 14.7 ± 0.70 | 15.0 ± 0.72 | 14.3 ± 1.10 | 15.1 ± 0.91 | 14.8 ± 1.10 |
| | I 17.4 ± 1.12 | 16.3 ± 1.67 | 18.9 ± 3.28 | 14.7 ± 0.98 | 22.2 ± 4.27 |

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

신경 제거의 영향을 검토하였다.

Table III는 한쪽 신장의 신경을 제거한 후 TNPA를 0.5 µg/kg으로 경동맥내 투여한 실험을 종합한 것이다. 이때에도 TNPA의 항이뇨작용에 대하여 신장 신경 제거는 별다른 영향은 미치지 않았다. 양쪽 신장에서 다 같이 C_{osm}, E_{Na}와 요중에 배설되는 K⁺ 양(E_K)의 감소와 더불어 요량의 감소가 나타났다.

Table IV는 한쪽 신장의 신경을 제거한 후 TNPA를 증량하여 1.5 µg/kg으로 경동맥내에 투여한 실험을 종합한 것이다. Table III에서와 마찬가지로 신장 신경 제거가 경동맥내의 TNPA 1.5 µg/kg의 항이뇨작용에 별다른 영향을 미치지 않았다. 결과적으로 경동맥내 투여한 TNPA의 항이뇨작용은 신장 신경을 매개로 하지 않는다는 것으로 평가된다.

경동맥 내에 투여한 TNPA의 항이뇨작용에 대한 경동맥내 투여한 raclopride의 영향 - Raclopride는 dopamine D₂ 수용체를 선택적으로 강력하게 차단하는 약물이다.¹¹⁻¹³⁾ Raclopride를 경동맥내에 투여한 다음

두 번의 대조기후에 TNPA를 같은 경동맥내에 투여하여 나타나는 TNPA의 신장작용에 대한 raclopride의 영향을 관찰하였다.

Table V는 경동맥내에 투여한 TNPA 5 µg/kg의 항이뇨작용에 대한 경동맥내에 raclopride 100 µg/kg으로 전처치한 영향을 관찰한 실험을 종합한 것이다. Table V에서 나타난 바와 같이 raclopride의 전처치에 의하여 TNPA 5 µg/kg의 항이뇨작용이 현저하게 둔화되었음을 확인할 수 있었다. 이때 나타난 TNPA에 의한 신장기능, 특히 E_{Na}의 억제현상도 약화되었음을 발견할 수 있었다.

Table VI는 경동맥내에 투여한 TNPA 5 µg/kg의 항이뇨작용에 대한 raclopride를 경동맥내 200 µg/kg으로 증량하여 투여한 영향을 관찰한 실험을 종합한 것이다. Table VI에서 나타난 바와 같이 raclopride 전처치에 의하여 TNPA의 항이뇨작용은 완전히 차단되었을 뿐아니라 오히려 유의성은 없으나 요량의 증가현상과 E_{Na}의 증대경향도 발견할 수 있었다.

Table III - Effect of renal denervation on antidiuretic action of TNPA (0.5 µg/kg) given into carotid artery in dog

| Parameters | Control | Times(min) after administration of TNPA | | |
|--------------------------------------|-----------------|---|----------------|---------------|
| | | 0~10 | 10~20 | 20~30 |
| Vol (ml/min) | D 2.13 ± 0.25 | 1.58 ± 0.14° | 1.70 ± 0.12° | 1.85 ± 0.11° |
| | I 1.15 ± 0.04 | 0.78 ± 0.05° | 0.80 ± 0.08° | 0.95 ± 0.06° |
| GFR (ml/min) | D 30.8 ± 2.33 | 31.4 ± 2.39 | 29.3 ± 2.15 | 29.9 ± 1.78 |
| | I 28.0 ± 3.65 | 27.6 ± 3.69 | 27.6 ± 3.23 | 26.5 ± 2.92 |
| RPF (ml/min) | D 64.3 ± 5.55 | 65.0 ± 7.80 | 64.3 ± 6.88 | 65.5 ± 6.88 |
| | I 56.6 ± 8.71 | 60.8 ± 9.04 | 62.6 ± 8.63 | 62.8 ± 8.61 |
| C _{osm} (ml/min) | D 2.87 ± 0.26 | 2.34 ± 0.08° | 2.43 ± 0.22° | 2.57 ± 0.16° |
| | I 1.90 ± 0.26 | 1.51 ± 0.36° | 1.52 ± 0.46° | 1.51 ± 0.37° |
| C _{H₂O} (ml/min) | D -0.74 ± 0.12 | -0.76 ± 0.12 | -0.73 ± 0.12 | -0.72 ± 0.11 |
| | I -0.75 ± 0.07 | -0.73 ± 0.11 | -0.72 ± 0.10 | -0.66 ± 0.10 |
| E _{Na} (Eq/min) | D 199.5 ± 11.49 | 161.0 ± 8.25° | 170.0 ± 12.16° | 175.2 ± 8.75° |
| | I 121.0 ± 4.78 | 101.7 ± 6.36° | 108.3 ± 8.61° | 108.7 ± 6.72° |
| R _{Na} (%) | D 95.3 ± 0.93 | 96.4 ± 0.47* | 96.3 ± 0.37* | 96.2 ± 0.38* |
| | I 96.5 ± 0.35 | 97.7 ± 0.44* | 97.4 ± 0.57* | 97.4 ± 0.48* |
| E _K (Eq/min) | D 34.4 ± 3.91 | 29.7 ± 3.37° | 29.5 ± 3.01° | 32.5 ± 2.26 |
| | I 24.4 ± 3.02 | 19.7 ± 3.14° | 21.4 ± 2.81° | 20.3 ± 2.34° |
| R _K (%) | D 76.7 ± 3.42 | 80.5 ± 2.49* | 79.4 ± 2.15* | 77.9 ± 1.67* |
| | I 84.0 ± 3.36 | 86.4 ± 3.71* | 85.1 ± 2.73* | 85.4 ± 2.43* |
| K ⁺ /Na ⁺ (%) | D 17.6 ± 1.92 | 18.5 ± 1.88 | 17.2 ± 0.51 | 17.3 ± 0.66 |
| | I 17.7 ± 1.76 | 19.6 ± 1.18 | 20.7 ± 1.24 | 20.0 ± 0.98 |

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

Fig. 1은 경동맥내 투여한 TNPA 5 µg/kg의 항이뇨 작용에 대한 경동맥내 투여한 raclopride 100, 200 µg/kg의 영향을 백분율로 도사한 것이다. 먼저 raclopride 100 µg/kg 후의 TNPA 5 µg/kg에 의한 요량의 변화를 보면, 대조치 4.05±0.25 ml/min에 비하여 TNPA 투여 후 1기부터 4기까지 각각 87.4±7.40, 79.8±7.16, 82.9±6.17 및 79.0±7.15%로 감소하였으며 이때 요량의 감소원인인 E_{Na}는 대조치 354.2±29.24 µEq/min에 비하여 각각 92.7±6.69, 87.4±7.50, 90.5±7.90과 88.1±8.00%로 감소하였다. Raclopride를 200 µg/kg으로 증량 투여한 후의 TNPA 5 µg/kg을 투여시 요량의 경우, 대조치 3.56±0.15 ml/min에 비하여 1기부터 4기까지 각각 102.0±4.13, 102.7±4.38, 105.3±5.33과 111.1±7.34%로 유의성은 없으나 오히려 증가의 경향을 나타내었고 E_{Na}의 경우 238.4±17.99 µEq/min의 대조치에 비하여 102.7±7.75, 103.1±7.34, 107.6±6.98 및 110.0±6.35%로 증가하는 양상이었다. 이런 현상들은 raclopride 전처리 없이

TNPA 5 µg/kg을 경동맥내 투여시 나타나는 40.9±1.92, 36.1±1.44, 39.9±1.92와 38.5±1.44%로의 요량 감소율과 50.3±4.44, 37.9±4.51, 49.9±3.90 및 49.0±3.12%로의 E_{Na} 감소율(Table IV)과 비교하였을 때 TNPA의 항이뇨작용은 raclopride에 의하여 완전히 차단되었음을 확인할 수 있었다.

고 찰

Dopamine D₂ receptor의 효능제인 TNPA^{8,9)}는 개에서 증추적인 항이뇨작용을 나타냄이 이미 보고되었다.¹⁰⁾ 이 증추적인 항이뇨작용의 기전을 규명하기 위하여 TNPA의 항이뇨작용에 대한 신장 신경 제거와 dopamine D₂ receptor 차단제인 raclopride¹¹⁻¹³⁾의 영향을 관찰하였다. 정맥내 또는 경동맥내 투여한 TNPA의 항이뇨작용이 신장 신경 제거에 의하여서는 별다른 영향을 받지 않았으나 경동맥내 투여한 raclopride에 의하여 경동맥내에 투여한 TNPA 항이뇨작용이 차단

Table IV – Effect of renal denervation on antidiuretic action of TNPA (1.5 µg/kg) given into carotid artery in dog

| Parameters | Control | Times (min) after administration of TNPA | | |
|--------------------------------------|-----------------|--|---------------------------|---------------------------|
| | | 0~10 | 10~20 | 20~30 |
| Vol (ml/min) | D 2.13 ± 0.25 | 1.42 ± 0.14 ^o | 1.43 ± 0.12 ^o | 1.62 ± 0.15 ^o |
| | I 1.15 ± 0.04 | 0.67 ± 0.05 ^o | 0.72 ± 0.06 ^o | 0.72 ± 0.05 ^o |
| GFR (ml/min) | D 30.8 ± 2.33 | 28.0 ± 1.67 | 28.3 ± 1.88 | 30.1 ± 1.93 |
| | I 28.0 ± 1.83 | 26.4 ± 1.74 | 26.0 ± 1.76 | 25.9 ± 1.47 |
| RPF (ml/min) | D 64.3 ± 5.55 | 63.1 ± 4.77 | 67.9 ± 6.72 | 57.8 ± 6.52 ^o |
| | I 56.6 ± 4.36 | 54.4 ± 4.44 | 61.1 ± 5.25 | 58.1 ± 3.83 |
| C _{osm} (ml/min) | D 2.87 ± 0.26 | 2.15 ± 0.23 ^o | 2.34 ± 0.20 ^o | 2.41 ± 0.21 ^o |
| | I 1.90 ± 0.13 | 1.29 ± 0.17 ^o | 1.43 ± 0.19 ^o | 1.40 ± 0.16 ^o |
| C _{H₂O} (ml/min) | D -0.74 ± 0.12 | -0.73 ± 0.14 | -0.91 ± 0.12 | -0.80 ± 0.19 |
| | I -0.75 ± 0.14 | -0.61 ± 0.15 | -0.71 ± 0.15 | -0.68 ± 0.14 |
| E _{Na} (Eq/min) | D 199.5 ± 11.49 | 149.2 ± 8.94 ^o | 161.3 ± 7.62 ^o | 165.6 ± 8.55 ^o |
| | I 121.0 ± 6.37 | 84.9 ± 8.02 ^o | 95.4 ± 9.05 ^o | 89.9 ± 7.99 ^l |
| R _{Na} (%) | D 95.3 ± 0.93 | 96.3 ± 0.62* | 96.0 ± 0.59* | 96.2 ± 0.57* |
| | I 96.5 ± 0.35 | 99.1 ± 0.42* | 97.8 ± 0.51* | 97.8 ± 0.39* |
| E _K (Eq/min) | D 34.4 ± 1.96 | 29.3 ± 2.16 ^o | 28.6 ± 1.35 ^o | 29.0 ± 1.83 ^o |
| | I 24.4 ± 1.51 | 18.4 ± 1.56 ^o | 19.5 ± 1.63 ^o | 18.6 ± 1.52 ^o |
| R _K (%) | D 76.7 ± 3.42 | 78.5 ± 3.38* | 79.0 ± 2.80* | 80.3 ± 2.56* |
| | I 84.0 ± 3.36 | 86.5 ± 3.13* | 85.5 ± 3.96* | 86.7 ± 3.36* |
| K ⁺ /Na ⁺ (%) | D 17.6 ± 1.92 | 19.4 ± 1.42 | 17.8 ± 0.39 | 17.5 ± 1.01 |
| | I 17.7 ± 1.76 | 20.3 ± 1.35* | 20.4 ± 0.97* | 19.5 ± 1.35 |

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

Table V – Effect of raclopride (100 µg/kg) given into carotid artery on antidiuretic action of TNPA (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 ⁺ (%) |
|------------------------------------|-----------------------------|-----------------------------|-----------------------------|---------------------------|--------------------------------------|-------------------------------|---------------------|-------------------------|--------------------|-------------------------------------|
| -20-0 | 4.05 ± 0.49 | 40.4 ± 1.68 | 87.4 ± 5.53 | 4.49 ± 0.39 | -0.44 ± 0.40 | 354.2 ± 29.24 | 95.0 ± 0.91 | 61.6 ± 3.14 | 74.4 ± 4.42 | 17.8 ± 1.06 |
| TNPA (5 µg/kg) into carotid artery | | | | | | | | | | |
| 0-10 | 3.54 ^o ± 0.60 | 40.5 ± 1.28 | 85.2 ± 4.67 | 4.27 ± 0.44 | -0.58 ^o ± 0.39 | 328.2 ^o ± 47.39 | 95.2 ± 1.10 | 61.1 ± 3.31 | 74.4 ± 4.46 | 20.0 ± 1.99 |
| 10-20 | 3.23 ^o ± 0.58 | 39.3 ± 1.44 | 86.1 ± 5.77 | 4.12 ± 0.45 | -0.89 ^o 7 ± 0.37 | 309.4 ^o ± 53.11 | 95.3 ± 1.17 | 58.7 ± 4.13 | 74.2 ± 4.89 | 21.1 ± 2.67 |
| 20-30 | 3.36 ^o ± 0.49 | 39.6 ± 1.16 | 87.4 ± 5.82 | 4.21 ± 0.40 | -0.84 ^o ± 0.31 | 320.6 ^o ± 44.94 | 95.2 ± 1.09 | 59.6 ± 4.93 | 75.0 ± 4.51 | 19.9 ± 2.64 |
| 30-40 | 3.20 ^o ± 0.57 | 36.0 ^o ± 3.16 | 77.4 ^o ± 3.45 | 3.91 ± 0.53 | -0.72 ^o ± 0.25 | 312.2 ^o ± 56.69 | 95.1 ± 1.09 | 54.0 ± 6.74 | 75.1 ± 4.60 | 18.9 ± 2.23 |

Mean ± S.E. from 6 experiments. Raclopride is a selective potential antagonist of dopamine D₂-receptor. Abbreviations are the same as in Table I.

되었다. 이상의 결과로 보아 TNPA의 중추적 항이뇨 작용은 신장 신경과는 무관한 중추에 있는 dopamine D₂ receptor의 흥분에 의하여 나타나는 것으로 사료된

다. 먼저 신장 신경 제거와 TNPA의 중추적 항이뇨작용과의 관계를 고찰하면 중추와 연결되어지는 신장 신경은 부교감신경이 어느 정도 분포되어 있으나 대부분

Table VI – Effect of raclopride (200 µg/kg) given into carotid artery on antidiuretic action of TNPA (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} | E _{Na} (Eq/min) | R _{Na} (%) | E _K (Eq/min) | R _K (%) | K ⁺ /Na ⁺ (%) |
|----------------------------------|----------------|----------------|----------------|---------------------------|-----------------------------|--------------------------|---------------------|-------------------------|--------------------|-------------------------------------|
| -20-0 | 3.56 ± 0.15 | 32.0 ± 1.52 | 88.6 ± 1.16 | 3.22 ± 0.26 | 0.34 ± 0.21 | 238.4 ± 17.99 | 95.2 ± 0.53 | 47.7 ± 7.54 | 71.0 ± 3.37 | 19.9 ± 0.19 |
| TNPA 5 µg/kg into carotid artery | | | | | | | | | | |
| 0-10 | 3.63 ± 0.15 | 31.8 ± 1.99 | 90.9 ± 2.10 | 3.29 ± 0.28 | 0.34 ± 0.22 | 244.9 ± 18.98 | 95.1 ± 0.47 | 48.4 ± 7.87 | 70.5 ± 3.11 | 19.7 ± 0.16 |
| 10-20 | 3.65 ± 0.16 | 32.2 ± 1.88 | 93.4 ± 2.24 | 3.36 ± 0.27 | 0.19 ± 0.22 | 245.7 ± 18.05 | 95.1 ± 0.47 | 49.8 ± 7.78 | 70.0 ± 3.09 | 20.1 ± 0.22 |
| 20-30 | 3.75 ± 0.20 | 32.5 ± 1.88 | 93.5 ± 2.21 | 3.50 ± 0.26 | 0.26 ± 0.23 | 256.5 ± 17.91 | 94.9 ± 0.42 | 49.4 ± 7.42 | 70.4 ± 2.86 | 19.1 ± 0.22 |
| 30-40 | 3.95 ± 0.29 | 32.7 ± 1.97 | 93.3 ± 2.28 | 3.61 ± 0.23 | 0.34 ± 0.26 | 262.2 ± 16.65 | 94.8 ± 0.36 | 50.3 ± 7.47 | 70.1 ± 2.77 | 18.9 ± 0.45 |

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

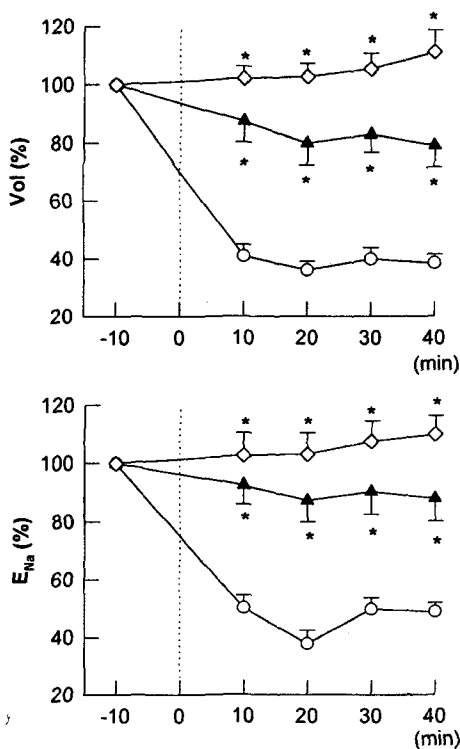


Fig. 1 – Percentage changes of renal function by TNPA (5 µg/kg) given into carotid artery were shown. ○ : TNPA alone, ▲ : TNPA after raclopride (100 µg/kg), ◇ : TNPA after raclopride (200 µg/kg). Significant differences from corresponding TNPA alone values were marked with asterisks(*). Data from Table IV in reference 10, Table V and VI

은 교감신경이다.^{18,19)} 나아가 이 신장의 교감신경은 교감신경 말단에서 norepinephrine의 유리억제^{2,20)}나 또

는 혈관 평활근 세포에 대한 직접작용²⁾에 의하여 신장혈관의 저항성에 영향을 미칠 것으로 생각되는 dopaminergic components도 포함되어 있다.²¹⁾ 개의 신장에서 low frequency로 α -adrenergic stimulation이나 propranolol로 β -adrenergic receptor를 차단한 상태에서 α -흥분제인 norepinephrine을 한쪽 신장 동맥내 주입은 원위세뇨관이 아닌 근위세뇨관에서 Na⁺의 재흡수가 증가하게 된다.²²⁾ 이런 현상은 peritubular capillary staring force를 통해서가 아니라 guanylylase와 c-AMP의 매개를 통한 신세뇨관에 대한 직접작용에 의하여 일어난다. 이에 따라 요량의 감소가 나타나게 된다.²²⁾ 이에 반하여 개²³⁾나 흰쥐^{14,24)}에서 신장 신경을 제거하면 근위세뇨관에서 신장의 혈류역학적 변화없이 Na⁺ 재흡수가 억제된다. 이로 인하여 natriuresis와 더불어 diuresis가 나타난다. 이때 Henle's loop나 원위세뇨관과 집합관에서는 Na⁺ 재흡수의 보상적 증가가 나타나기도 한다. 반면에 반대측의 대조신장에서는 보상적으로 교감신경의 긴장도의 반사적 항진이 나타나 오히려 antidiuresis와 antinatriuresis를 나타내기도 한다.^{25,26)} 이와 같은 점을 고려하여 신장 신경을 통하여 TNPA의 중추적 항이뇨작용이 일어나는 것이라면 TNPA에 의하여 신장 신경의 흥분 상태가 되는 것이다. 이런 경우 미리 신장 신경을 제거하면 TNPA의 작용점이 소실되기 때문에 TNPA의 antidiuresis와 antinatriuresis 현상이 나타나지 않아야 함에도 불구하고 경동맥 또는 정맥내 투여한 TNPA에 의한 신경제거 신장(denervated kidney)에서의 antidiuresis와 antinatriuresis는 정상적인 신장(innervated

kidney)에서 나타난 것 보다 더욱 현저하게 나타났기 때문에 TNPA의 중추적인 항이뇨작용은 신장 신경과는 무관하다고 결론할 수 있었다. 신장 신경제거에 사용한 phenol은 신경 연결을 비가역적으로 차단할 뿐 아니라 신경차단 기간도 실험에 충분한 정도라는 것이 알려져 있다.²⁷⁾ 생쥐와 흰쥐의 행동실험과 쥐의 striatum 막에 있는 dopamine D₂ receptor에서 *in vivo* 또는 *in vitro* 결합실험¹¹⁾ 및 흰쥐나 사람에게 raclopride를 장기 투여(18 days) 후에 관찰한 결과 caudate -putamen의 dopamine D₂ receptor의 밀도가 증가함을 관찰하였고 나아가 흰쥐에서는 dopamine D₂ receptor의 밀도의 증가는 mRNA의 증가와 관련이 있다¹³⁾는 것을 근거로 raclopride가 dopamine D₂ receptor의 차단제임을 확인하였다. 경동맥내에 투여한 TNPA의 항이뇨작용은 이런 raclopride의 경동맥내 투여에 의하여 TNPA의 항이뇨작용이 현저하게 억제되었음을 관찰할 수 있었다(Table V, VI). Fig. 1에서 나타난 바와 같이 raclopride 100 µg/kg에서는 TNPA의 요량 감소현상이 출현되었으나(Table V) raclopride를 투여하지 않은 실험에서 나타난 결과에¹⁰⁾ 비하여 요량 감소 비율이 의의있게 둔화되었음을 확인할 수 있었고 raclopride를 200 µg/kg으로 증량 투여한 실험에서는 TNPA의 항이뇨작용이 전혀 나타나지 않았다(Table VI). 이에 앞서 시행한 실험에서 경동맥내 투여한 raclopride는 신장기능에 별다른 영향을 미치지 않았다(미발표). 결과적으로 TNPA의 중추적 항이뇨작용은 중추에 있는 dopamine D₂ receptor의 작동에 의하는 것으로 사료된다. Dopamine receptors는 분자구조에 따라 D₁ 부터 D₅ subtype로 세분할 수 있으나²⁸⁻³²⁾ 크기는 D₁과 D₂로 분류된다.^{1,2)} Dopamine receptors는 caudateutamen (CPu)과 nucleus accum- bens(Acc)의 시냅스 전·후막에 많이 존재하는³³⁾ 반면 다른 영역, 예를 들면 lateral septal nucleus 및 cortical regions 등에는 적게 발견되었다.^{34,35)} 흰쥐에 정신이완제를 오랫동안 투여하면 CPu의 dopamine D₂ receptors 수가 증가한다고 하였으나³⁶⁾ 일부 연구자들은 전혀 그렇지 않고 Acc도 dopamine D₂ receptor 밀도가 증가한다고 하였다.³⁷⁻³⁹⁾ 그런가 하면 정신분열병 환자의 CPu와 Acc의 dopamine D₂ receptor 밀도는 정상적인 사람에 비하여 훨씬 높다는 사실도 알려져 있다.^{40,41)} 이런 현상은 대부분의 정신분열 환자는 사망직전까지 오랫동안 신경안정제의 치료를 받아 온 결과로 생각되어졌다.

흰쥐에서의 raclopride의 장기투여는(18 days) CPu, 특히 dorsolateral CPu의 dopamine D₂ receptor의 mRNA가 증가하였으나 medical CPu Acc에서는 증가하지 않았다는 점을¹³⁾ 고려한다면 TNPA의 뇌내의 작용점은 TNPA의 중추적 항이뇨작용이 raclopride에 의하여 차단되었기 때문에 raclopride의 작용점인 CPu이며 이중 dorsolateral CPu일 가능성이 큰 것으로 사료되었다.

결 론

Dopamine D₂ receptor의 효능제인 R(-)-2,10,11-trihydroxy-N-n-propylmorphine(TNPA)는 개에서 중추적 항이뇨작용을 나타낸다는 것이 이미 보고되어 있다. 이런 TNPA의 중추적 항이뇨작용의 기전을 규명하기 위하여 TNPA의 항이뇨작용에 대한 신장 신경제거와 dopamine D₂ receptor 차단제인 raclopride의 영향을 관찰하였다. 정맥내 또는 경동맥내에 투여한 TNPA의 항이뇨작용은 신장 신경제거에 의하여 별다른 영향을 받지 않았으나 경동맥내로 전처치한 raclopride에 의하여서는 경동맥내로 투여한 TNPA의 항이뇨작용이 완전히 차단되었다. 이상의 결과로 보아 TNPA의 중추적 항이뇨작용은 신장 신경과는 무관한 뇌에 있는 dopamine D₂ receptor의 활성화에 의하여 나타나는 것으로 사료된다.

문 헌

- 1) Vallar, L. and Meldalesi, J.: Mechanism of signal transduction at the dopamine D₂ receptor. *Trends Pharmacol. Sci.* **10**, 74 (1989).
- 2) Stoof, J. C. and Keblabian, J. W.: Two dopamine receptors: Biochemistry, physiology and pharmacology. *Life Sci.* **35**, 2281 (1984).
- 3) Goldberg, L. I. : Cardiovascular and renal actions of dopamine: Potential clinical applications. *Parmaicol. Rev.* **24**, 1 (1972).
- 4) 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).
- 5) 고석태, 강호연 : 개의 신내 혈류에 미치는 dopamine

- 의 영향. 약학회지 **28**, 149 (1984).
- 6) Seeman, P. : Brain dopamine receptors. *Pharmacol. Rev.* **32**, 229 (1981).
 - 7) Hytell, J. : SCH 23390-The first selective dopamine D₁ antagonist. *Eur. J. Pharmacol.* **91**, 153 (1983).
 - 8) Neumeyer, J. L., Law, S. J., Medrum, B., Anlezark, G., Watling, K. H. : Aporphines 34(-)-2,10,11-Trihydroxy-N-n-propylenoraporphine (TNPA), a novel dopaminergic aporphine alkaloid with anticonvulsant activity. *J. Med. Chem.* **24**, 898 (1981).
 - 9) 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-propylanalogs. *J. Med. Chem.* **33**, 1800 (1990).
 - 10) 고석태, 황명성 : Dopamine D₂ 수용체 효능제인 TNPA의 신장작용. 약학회지. **45**, 205 (2001).
 - 11) Protais, P., Chagraoui, A., Arbaoui, J., Mocaer, E. : Dopamine receptor antagonist properties of S 14506, 8-OH-DPAT, raclopride and clozapine in rodents. *Eur. J. Pharmacol.* **271**, 167 (1994).
 - 12) Lublin, H., Gerlach, J., Peacock, L. : Chronic treatment with D₁ receptor antagonist, SCH 23390, and the D₂ receptor antagonist, raclopride, in cebus monkeys withdrawn from previous haloperidol treatment. Extrapyramidal syndromes and dopaminergic supersensitivity. *Psychopharmacology* **112**, 389 (1993).
 - 13) Kopp, J., Lindfors, N., Brene, S., Hall, H., Persson, H., Sedvall, G. : Effect of raclopride on dopamine D₂ receptor mRNA expression in rat brain. *Neuroscience* **47**, 771 (1992).
 - 14) Elsa, B. R., Rumulo, E. C., Enrique, P. M., Robert, A. M. and Carl, W. G. : Effects of acute unilateral renal denervation in the rat. *J. Clin. Invest.* **56**, 208 (1975).
 - 15) Phillips, B. A. : Quantitative Clinical Chemistry, Vol. 2, Methods, edited by Peters and van Slyke, William & Wilkins, **1994**.
 - 16) Smith, H. W., Finkelstein, N., Aliminosa, 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).
 - 17) Snedecor, G. W., and Cochran, W. G. : Statistical Methods, 7th ed. Iowa State Univ. **1980**.
 - 18) Slick, G. L., Agilera, A. J., Zambrack, E. J., DiBona, G. F. and Kaloyanides, G. F. : Renal neuroadrenergic transmission. *Am. J. Physiol.* **229**, 60 (1975).
 - 19) Pitts, R. T. : Physiology of the Kidney and Body Fluids. Chicago, Yearbook Medical Publ. p.150 (1968).
 - 20) Lokhandwala, M. F. and Steenberg, M. L. : Selective activation by LY 141865 and apomorphine of presynaptic dopamine receptors in the rat kidney and influence of stimulation parameters in the action of dopamine. *J. Pharmacol. Exp. Ther.* **228**, 161 (1984).
 - 21) DiBona, G. F. : The function of the renal nerves. *Rev. Physiol. Biochem. Pharmacol.* **94**, 75 (1982).
 - 22) Gill, J. R., JR. and Caster, A. G. T. : Effect of renal alpha-adrenergic stimulation on proximal tubular sodium reabsorption. *Am. J. Physiol.* **223**, 1201 (1972).
 - 23) Nomura, G., Takabtake, T., Arai, S., Uno, D., Shimao, M. and Hattori, N. : Effect of acute unilateral renal denervation on tubular reabsorption in dog. *Am. J. Physiol.* **232**, F16 (1977).
 - 24) Bello-Reuss, E., Pastoriza-Munoz, E. and colinders, R. E. : Acute unilateral renal denervation in rats with extracellular volume expansion. *Am. J. Physiol.* **232**, F26 (1977).
 - 25) DiBona, G. F. and Rios, L. L. : Renal nerves in compensatory renal response to comtralateral renal denervation. *Am. J. Physiol.* **238**, F26 (1980).
 - 26) Kopp, U. C., Olson, L. A. and DiBona, G. F. : Renorenal reflex response to mechano and chemoreceptor stimulation in the dog and rat. *Am. J. Physiol.* **246**, F67 (1984).
 - 27) Nathan, P. W. and Sears, T. A. : Effects of phenol on nervous conduction. *J. Physiol. (Lond.)*, **150**, 565 (1960).
 - 28) Keabian, J. W. and Calne, D. B. : Multipler receptor for dopamine. *Nature* **277**, 93 (1979).
 - 29) Niznik, B. : Dopamine receptor molecular structure and function. *Molec. Cell Endocr.* **54**, 1 (1987).
 - 30) Sokoloff, 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).
 - 31) Sunahara, R. K., Guan, H. C., O'Dwd, B. F., Seeman, P., Laurier, R. G., Ng, G., Georg, S. R., Torchia, J., Van Tol, H. H. M. and Niznik, H. B. : Cloning for the gene for human dopamine D₃ receptor with higher affinity for dopamine than D₁. *Nature* **350**, 614

- (1991).
- 32) Van Tol, H. H. M., Bunzow, J. R., Guan, H. C., Sunahara, R. K., Seeman, P., Niznik, H. B. and Givelli, O. : Cloning of the gene for human dopamine D₄ receptor with high affinity for the antipsychotic clozapine. *Nature* **350**, 610 (1991).
- 33) Roth, R. H., Wolf, M. E. and Deutch, A. Y. : *Neurochemistry of midbrain dopamine systems*. In *Psychopharmacology: The Third Generation of Progress* (ed. Meltzer, H. Y.), New York: Raven Press, p.81 (1987).
- 34) Lidow, M. S., Goldman-Rakic, P. S., Rakic, P. and Innis, R. B. : Dopamine D₂ receptors in the cerebral cortex: distribution and pharmacological characterization with [³H] raclopride. *Proc. natn. Acad. Sci. U.S.A.* **8**, 6412 (1989).
- 35) Mansour, A., Meador-Woodruff, J. H., Bunzow, J. R., Civelli, O., Akil, H. and Stanley, J. : Localization of dopamine D₂ receptor mRNA and D₁ and D₂ receptor binding in the rat brain and pituitary: an in situ hybridization-receptor autoradiographic analysis. *J. Neurosci.* **10**, 2587 (1990).
- 36) Burt, D. R., Greese, I. and Synder, S. H. : Antischizophrenic drugs: Chronic treatment elevates dopamine receptor binding in brain. *Science* **196**, 326 (1977).
- 37) Debonnel, G., Gaudreau, P., Quirion, R. and de Montigny, C. : Effects of long-term haloperidol treatment on the responsiveness of accumbens neurons to cholecystokinin and dopamine: electrophysiological and radioligand binding studies in the rat. *J. Neuro Sci.* **10**, 469 (1990).
- 38) Duncan, G. E., Griswell, H. E., McCown, T. J., Paul, I. A., Mueller, R. A. and Breese, G. E. : Behavioral and neurochemical responses to haloperidol and SCH 23390 in rats treated neonatally or as adults with 6-hydroxy-dopamine. *J. Pharmacol. Exp. Ther.* **243**, 1027 (1987).
- 39) Hitri, A., Weiner, W. J., Borison, R. L., Diamond, B. I., Nausieda, P. A. and Klawans, H. L. : Dopamine binding following prolonged haloperidol pretreatment. *Ann. Neurol.* **3**, 134 (1978).
- 40) Kornhuber, J., Riederer, P., Reynolds, G. P., Beckmann, H., Jellinger, K. and Gabriel, E. : H³-Spiperone binding sites in post-mortem brains from schizophrenic patients: relationship to neuroleptic drug treatment, abnormal movements, and positive symptoms. *J. Neural Transm.* **75**, 1 (1989).
- 41) Seeman, P., Ulpian, C., Bergeron, C., Riederer, P., Jellinger, K., Gariel, E., Reynolds, G. P. and Tourtelotte, W. W. : Bimodal distribution of dopamine receptor densities in brain of schizophrenics. *Science* **225**, 728 (1984).