

## 선천성 고혈압 쥐에서 시상하부 카테콜아민성 신경계에 미치는 난소 스테로이드 호르몬의 영향

김운자 · 고광호

서울대학교 약학대학, 신의약품개발연구센터

(Received September 24, 1991)

### Effect of Ovarian Steroid Hormones on Catecholaminergic Nervous System in the Hypothalamus of SHR

Oon Ja Kim and Kwang Ho Ko

College of Pharmacy, Research Center for New Drug Development,  
Seoul National University, Seoul 151-742, Korea

**Abstract**—A question whether abnormal responsiveness of hypothalamic catecholaminergic nervous system to ovarian steroid hormones in spontaneously hypertensive rats (SHR) exist was investigated. Four groups of experimental animals were prepared for SHR and normotensive Wistar rats (NW) respectively: 1) intact, 2) ovariectomized (OVX+V), 3) ovariectomized and estrogen treated (OVX+E), 4) ovariectomized and estrogen plus progesterone treated (OVX+E+P) groups. Hypothalami from experimental animals were dissected out and used for determination of  $\alpha$ -adrenergic receptor binding characteristics and catecholamine contents. Norepinephrine(NE) content and  $B_{max}$  of  $\alpha_1$ -adrenergic receptors in hypothalami were greater in intact SHR than in intact NW, but dopamine(DA) content was lower in SHR than in NW. Neither contents of NE and DA nor binding characteristics of  $\alpha_1$ -adrenergic receptors were different in OVX+V and OVX+E group from intact group of both SHR and NW. Kd and  $B_{max}$  of  $\alpha_1$ -adrenergic receptors in OVX+E+P was lower than that in intact SHR but not in NW. DA content was lower in OVX+E+P than in intact group of SHR and NW. The result of the present study indicates that there is an abnormal responsiveness of hypothalamic catecholaminergic nervous system to ovarian steroid hormones in SHR which may be one of genetically-determined factors probably not responsible for the development of hypertension.

**Keywords** □ SHR, hypothalamus,  $\alpha$ -adrenergic receptor, catecholamine, ovarian steroid hormones.

선천성 고혈압 쥐는 고혈압 발현 양상이 인간의 본태성 고혈압 현상과 가장 유사한 동물모델로서<sup>1,2)</sup> 고혈압 유발 기전에서 카테콜아민성 신경계의 관련성이 중요시 되고 있다.<sup>3,4)</sup> 또한 관련 중추신경계 중에서 카테콜아민성 신경세포체의 분포가 많으면서 혈압조절에 일차적으로 연관되는 부위는 시상하부로 알려져 있다.<sup>5)</sup> 선천성 고혈압 쥐에서의 고혈압 발생과 혈압상승 정도는 암수에서의 차이가 현저하기 때문에<sup>2)</sup> 혈압조절에 대한 성호르몬의 영향이 존재할 것이라는 의견이 제시되고 있다. 정상쥐에서 스테로이드

성 호르몬(steroidal sex hormone)이 혈압에 대해 미치는 직접적인 영향이 밝혀진 바는 없으나 중추카테콜아민성 신경계에 영향을 미치는 것이 보고된 바 있다.<sup>6,7)</sup> 선천성 고혈압 쥐에서 고혈압 발생 이전에 정소 또는 난소를 절제하여 성호르몬을 고갈시키면 고혈압 발생이 지연되거나 억제되고, 이때 성호르몬을 재공급 해주면 혈압이 원상태로 상승하는 현상도 보고된 바 있다.<sup>8,9)</sup> 그러나 선천성 고혈압 쥐에서 성호르몬 변동에 의한 혈압변동이 성호르몬에 의한 중추카테콜아민성 신경계의 활성변동에 기인하는지 여부

는 구체적으로 증명되지 않았다. 이러한 연계성의 존재여부를 파악하기 위하여 본 연구에서는 자성 정상혈압 쥐와 자성 선천성 고혈압 쥐 각각에서 난소를 절제하고 난소절제 전후 및 난소절제 후 난소호르몬을 재공급했을 때 시상하부에서의 카테콜아민 양의 변화 및  $\alpha_1$ -수용체의 결합특성 변화를 관찰함으로써 성호르몬-카테콜아민성 신경계-고혈압현상의 상관성이 존재하는지 여부와 만약 존재한다면 이러한 상관성이 선천성 고혈압 쥐에서는 유전적 특징의 한 가지로서 존재하는지 여부를 아울러 규명하고자 하였다.

### 실험재료 및 방법

**실험동물**—선천성 고혈압 쥐는 Charles River사에서 암 수를 각각 구입하여 본 실험실에서 교배시켜 이로부터 얻은 생후 4주된 자성 쥐를 실험에 사용하였으며, 정상혈압 쥐(Normotensive Wistar Kyoto Rats)는 서울대학교 실험동물 사육장에서 공급받은 생후 4주된 자성 쥐를 사용하였다. 모든 쥐는 일정한 조명시간(12시간 조명, 12시간 소등) 및 충분한 물과 사료로 사육하였다.

**시약 및 기구**—수용체 결합 실험에 사용한 radioligand [ $^3\text{H}$ ]-prazosin은 Amersham International Plac (22Ci/mmol, Amersham Buckinghamshire)에서 구입하였다. Phentolamine-HCl, trizma base, PPO, POP, protein assay kits, sesame oil,  $17\beta$ -estradiol 3-benzoate, progesterone,  $\text{Na}_2$ -EDTA, sodium octyl sulfate sodium salt, norepinephrine-HCl, dopamine-HCl, sodium metabisulfite 등은 Sigma Chemical Company(St. Louis, Mo)에서 구입한 것이고, methanol은 100% HPLC grade(E. Merck, Darmstadt, F.R. Germany) 시약을 사용하였다. Whatman fiber filter (GF/B)는 Whatman International Ltd.(Maidstone, England)에서, silastic tube는 Dow Corning Co.(Midland, MI)에서 구입하여 사용하였다.

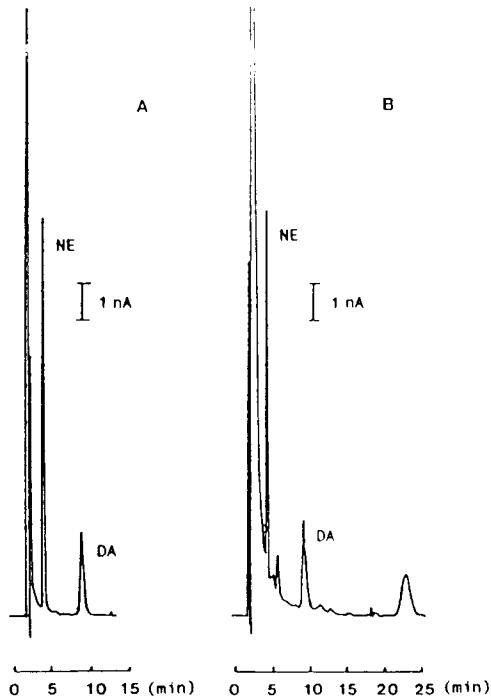
실험에 사용한 기구중 Tissuemizer는 Tekmar Company(SDT-1810, Cincinnati, Ohio)의 기종이고, HPLC-ECD system은 Gilson Int.사의 기종이었다. HPLC-ECD에 사용한 column은 Merck사의 reverse phase 25 cm Lichrosorb RP-18( $10\ \mu\text{m}$ )이었다. 이외에 사용한 기타 모든 시약은 reagent grade 이상의 것을 사용하였고, 실험에 사용한 물은 탈이온 이차

증류수이었다.

**실험동물의 처치**—선천성 고혈압 쥐와 정상혈압 쥐를 각각 4개의 실험군 즉 정상 무처치군(INTACT), 난소절제군(OVX+V), 난소절제 후 에스트로젠 처치군(OVX+E), 난소절제 후 에스트로젠 및 프로세스테론 처치군(OVX+E+P)으로 나누었다. 생후 28일 된 쥐를 오전 10시에 에테르로 마취시킨 상태에서 난소를 양쪽 모두 절제하였으며, 절제 직후 OVX+V군에는 sesame oil을 채운 silastic tube를 vehicle로 경부피하에 이식하였고, OVX+E군과 OVX+E+P군은 수술 직후 sesame oil에 녹인 에스트로젠( $150\ \mu\text{g}/\text{ml}$ )으로 채운 silastic capsule(길이 10 mm, 내경 1.55 mm, 외경 3.125 mm)을 경부피하에 이식하였으며, OVX+E+P군은 에스트로젠을 처치한지 이틀째 되는 날 새벽 4시(시상하부 적출 6시간 전)에 sesame oil에 녹인 프로세스테론( $10\ \text{mg}/\text{ml}$ )을 0.1 ml씩 쥐에 피하 주사하였다. vehicle과 에스트로젠 캡슐은 제조한 뒤 각각 sesame oil과 에스트로젠 용액( $150\ \mu\text{g}/\text{ml}$ )에 담겨서 차광보관하다가 이식하기 하루 전에 PBS 용액(0.01 M, pH 7.5)에 담겨서 평형이 되도록 하여 사용하였다.

**시상하부 조직 절취**—선천성 고혈압 쥐와 정상혈압 쥐를 생후 30일째 되는 날(난소절제 후 2일째 되는 날) 오전 10시에 단두치사시켜서 뇌를 적출하여 얼음 위에 놓고 신속하게 시상하부(preoptic area-anterior hypothalamus-mediobasal hypothalamus, POA-AH-MBA)를 적출하였다. 적출한 시상하부 조직은 dry ice에 급속 냉각시켜서 실험에 사용할 때까지  $-70^\circ\text{C}$  냉동고에 보관하였다.

**수용체 결합 실험**—수용체 결합 실험은 Bylund and Yamamura의 방법<sup>10)</sup>을 개량하여 시행하였다. 25 마리 이상의 쥐에서 적출분리한 시상하부를 모아서 이로부터 조 시냅토솜(crude synaptosom)을 제조하였다. 제조된 조 시냅토솜은 ice-cold Tris-HCl Buffer에 현탁시켜 이 현탁액( $520\sim 650\ \mu\text{g protein}/\text{ml}$ )을 수용체 결합실험에 사용하였다. radioligand와 coligand로 [ $^3\text{H}$ ]-prazosin( $22\text{Ci}/\text{mmol}$ , 최종농도  $0.03\sim 2\ \text{nM}$ )과 phentolamine( $10^{-5}\ \text{M}$ )을 각각 사용하였다. 수용체 결합반응은  $25^\circ\text{C}$ 에서 25분간 incubation시킨 후 ice-cold Tris-HCl buffer 5 ml를 가하여 반응을 종결시켰다. 종결시킨 반응액을 즉시 GF/B filter에 감압여과하고 이 filter를 15초내에 ice-cold Tris-buf-



**Fig. 1**—A. Chromatogram of the standard solution containing Norepinephrine(NE) 7.03 ng and Dopamine(DA) 3.13 ng. B. Chromatogram of extracts from hypothalamic preparation. Standard for NE and DA and extract from hypothalamic preparation were diluted in 0.1 N-perchloric acid and 50  $\mu$ l of those were injected into HPLC-ECD system. The retention times for NE and DA were 4 minutes and 7 minutes, respectively. Sensitivity of the detector was 20 nA/volt. Recorder was set at 1 volt full scale.

fer 5 ml로 3번 씻은 후, liquid scintillation vial에 넣고 triton based cocktail 10 ml를 부어 하룻밤 방치한 후 liquid scintillation counter로 방사선량을 측정하였다. 이때 total binding은 조시납토솜과 radioligand의 반응량으로서, nonspecific binding은 coligand 존재하에서의 조시납토솜과 radioligand 반응량으로서 구하였다. 수용체 결합실험은 모든 group에서 3~4회씩 반복 시행하였고 모든 실험은 매 회마다 triplicate로 시행하였다. 위 실험의 결과를 Ligand Program(by G.A. McPherson)으로 Scatchard plot을 하여  $\alpha_1$ -수용체의  $K_d$ 와  $B_{max}$ 를 구하였다.

**카테콜아민 정량**—적출한 시상하부 조직에 10배 용량의 0.1 N-perchloric acid 용액(sod. metabisulfite 4 mM)을 넣고 얼음속에서 glass to glass homogenization하여 그 균질액을 10,000g(4°C)에서 25분간 microcentrifugation하였다. 여기에서 얻은 상등액 50  $\mu$ l를 HPLC-ECD system에 주입하여서 카테콜아민의 양을 전기화학적으로 측정하였다. mobile phase는  $\text{NaH}_2\text{PO}_4 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$ (13.7g), sodium octyl sulfate(300 mg),  $\text{Na}_2\text{-EDTA}$ (33 mg), triethylamine 30  $\mu$ l를 물에 녹여 840 ml가 되게하고, 거기에 methanol 160 ml를 가한 후  $\text{H}_3\text{PO}_4$ 로 pH 3.35가 되게 제조하였다. 노르에피네프린과 도파민의 표준시료는 0.1 N-perchloric acid 용액(4 mM sod. metabisulfite)에 녹여서 만들었다. 카테콜아민의 전기화학적 검출은 working electrode potential +0.65 V과 20 nA/volt의 감도에서 하였고, mobile phase의 유출속도는 1.5 ml/min였다.

**단백질 정량**—Lowry 등<sup>13)</sup>의 방법으로 조시납토솜 현탁액의 단백질을 정량하였다.

**통계처리**—모든 결과는 ANOVA 및 Kneumankeul's Test로 유의성 검정을 하였으며,  $p < 0.05$  범위 또는 그 이상을 기준으로 하여 통계적 유의성을 판정하였다.

## 실험결과

**시상하부 카테콜아민 농도**—카테콜아민의 함량측정을 HPLC-ECD에 의해 수행하였으며 이때의 chromatogram이 표시된 Fig. 1에서 보는 바와 같이 카테콜아민 측정의 감도 및 정확성은 재현성이 있었다. 생후 30일을 기준으로 하여 실험동물에서 난소절제 전후 각각 및 난소절제 후 에스트로젠 및 프로세스테론 재공급 여부에 따른 시상하부의 카테콜아민의 함량변동 상태는 Table I에 나타난 바와 같다. 생후 30일의 정상혈압 쥐와 선천성 고혈압 쥐의 시상하부에 존재하는 노르에피네프린의 함량은 각각  $1.274 \pm 0.034$  및  $1.383 \pm 0.037$  ng/mg tissue로서 정상혈압 쥐에 비해 선천성 고혈압 쥐에서 유의성 있게 높았다( $p < 0.05$ ). 난소절제시 정상혈압 쥐 시상하부에서의 노르에피네프린 함량은 거의 변화하지 않았으며 선천성 고혈압 쥐의 경우 난소절제 전에 비해 약간 감소하는 경향이었으나 그 변동폭에 통계적 유의성은 없었다. 난소절제 후 에스트로젠의 재공급 또는 에스트로젠과

**Table I**—Contents of Norepinephrine(NE) and Dopamine(DA) in hypothalami from ovarian steroid manipulated rats. Each value represents the mean± S.E.M. of data from seven hypothalami. INTACT, OVX+V, OVX+E, and OVX+E+P: Groups of animals. For the details on those groups, see experimental method section of the text. SHR: spontaneously hypertensive rats, NW: normotensive wistar rats.

Species	Group	Contents of catecholamine (ng/mg tissue)	
		NE	DA
SHR	INTACT	1.383± 0.037 <sup>#</sup>	0.433± 0.028 <sup>#</sup>
	OVX+V	1.296± 0.040	0.458± 0.024
	OVX+E	1.291± 0.025	0.468± 0.014
	OVX+E+P	1.260± 0.024	0.360± 0.019*
NE	INTACT	1.274± 0.034	0.547± 0.050
	OVX+V	1.271± 0.048	0.452± 0.033
	OVX+E	1.254± 0.072	0.354± 0.023**
	OVX+E+P	1.254± 0.072	0.354± 0.023**

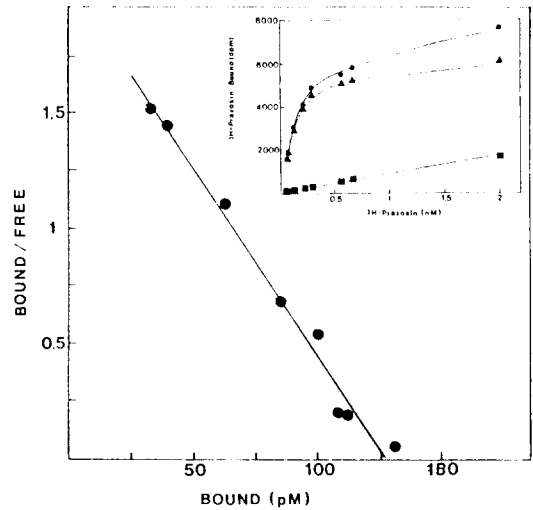
\*p<0.05 compared with INTACT, OVX+V or OVX+E of SHR

\*\*p<0.01 compared with INTACT, OVX+V or OVX+E of NW

<sup>#</sup>p<0.05, and <sup>#</sup>#: p<0.01 compared with INTACT of NW

프로세스테론의 복합공급에 의해서는 정상혈압 쥐와 선천성 고혈압 쥐 모두에서 노르에피네프린의 함량 감소가 미약하게 관찰되었으나 그 차이에 통계적 유의성은 없었다.

생후 30일의 정상혈압 쥐와 선천성 고혈압 쥐의 시상하부에 존재하는 도파민의 함량은 Table I에 표시된 바와 같이 각각 0.547± 0.050 및 0.433± 0.028 ng/mg tissue로서 정상혈압 쥐에 비해 선천성 고혈압 쥐에서 유의성 있게 낮았다(p<0.01). 난소절제에 의한 시상하부 도파민의 함량변화는 정상혈압 쥐 뿐만 아니라 선천성 고혈압 쥐에서도 통계적 유의성이 없었다. 난소절제 후 에스트로겐의 재공급에 의해서는 도파민 함량의 유의성 있는 변동이 두 가지 동물에서 모두 관찰되지 않았다. 그러나 난소절제 후 에스트로겐과 프로세스테론의 복합공급에 의해서는 선천성 고혈압 쥐의 경우 0.458± 0.024에서 0.360± 0.019 ng/mg tissue로 감소하였고(p<0.05), 정상혈압 쥐의 경우 0.547± 0.050에서 0.354± 0.023 ng/mg tissue로 현저히 감소하였다(p<0.01).



**Fig. 2**—Scatchard analysis of [<sup>3</sup>H]-prazosin binding to hypothalamic membrane of intact SHR. Affinity(K<sub>d</sub>) and density(B<sub>max</sub>) of receptors were determined from the slope and the intersection with abscissa respectively. The inset represents the saturation curve of [<sup>3</sup>H]-prazosin binding to hypothalamic membrane of Intact SHR and the curve of triangles represents specific binding.

**α<sub>1</sub>-수용체 결합특성**—[<sup>3</sup>H]-prazosin과 phentolamine을 각각 ligand와 coligand로 사용하여 시상하부 조직에서 시행한 수용체 결합실험에서 결합특성의 결정을 위한 Scatchard plot은 Fig. 2에 나타난 바와 같았으며 이때의 결합양상은 특이적인 결합임을 나타내고 있다. 생후 30일을 기준으로 하여 실험동물에서 난소절제 전후 각각 및 난소절제 후 에스트로겐 및 프로세스테론 재공급 여부에 따른 시상하부 α<sub>1</sub>-수용체의 결합특성 및 그 변동 양상은 Table II에 나타난 바와 같다. 생후 30일의 정상혈압 쥐와 선천성 고혈압 쥐의 시상하부 α<sub>1</sub>-수용체의 결합특성에서 K<sub>D</sub> 값은 각각 0.063± 0.010 및 0.064± 0.004 nM로서 서로 차이가 없었으나 B<sub>max</sub> 값은 각각 407.1± 62.6과 283.0± 9.2 fmol/mg protein으로서(p<0.01) 선천성 고혈압 쥐가 정상혈압 쥐에 비해 유의성 있게 높았다. 난소절제시 정상혈압 쥐 시상하부에서의 K<sub>D</sub> 및 B<sub>max</sub>의 값은 난소절제 전에 유의성 있는 차이를 관찰할 수 없었다. 난소절제 후 에스트로겐과 프로세스테론의 복합공급에 의해서는 선천성 고혈압 쥐에서 K<sub>D</sub>값이

**Table II**—Binding characteristics of  $\alpha_1$ -adrenergic receptor in hypothalamic membranes from ovarian steroid manipulated rats. Each value represents the mean  $\pm$  S.E.M. of data from 3 to 4 experiments. Each experiment was carried out using hypothalami pooled from at least 25 animals. INTACT, OVX+V, OVX+E and OVX+E+P: Groups of animals. For the details on those groups, see experimental method section of the text. SHR: spontaneously hypertensive rats, NW: normotensive wistar rats.

Species	Group	$\alpha_1$ -adrenoceptor (fmol/mg protein)	
		Kd(nM)	B <sub>max</sub>
SHR	INTACT	0.064 $\pm$ 0.004	407.1 $\pm$ 62.6 <sup>#</sup>
	OVX+V	0.060 $\pm$ 0.003	389.2 $\pm$ 39.5
	OVX+E	0.062 $\pm$ 0.003	372.1 $\pm$ 27.8
	OVX+E+P	0.043 $\pm$ 0.002*	294.9 $\pm$ 19.0 <sup>#</sup>
NE	INTACT	0.063 $\pm$ 0.010	283.0 $\pm$ 9.2
	OVX+V	0.072 $\pm$ 0.007	267 $\pm$ 15.1
	OVX+E	0.063 $\pm$ 0.018	281.2 $\pm$ 5.8
	OVX+E+P	0.092 $\pm$ 0.017	279.2 $\pm$ 2.4

\*p<0.05 compared with INTACT, OVX+V or OVX+E of SHR

<sup>#</sup>p<0.01 compared with INTACT, OVX+V or OVX+E of SHR

<sup>#</sup>p<0.01 compared with INTACT of NW

0.060  $\pm$  0.003에서 0.043  $\pm$  0.002 nM로 유의성 있게 감소하였고(p<0.01), B<sub>max</sub> 값은 389.2  $\pm$  39.5에서 294.9  $\pm$  19.0 fmol/mg protein으로 유의성 있게 감소하였다(p<0.01). 그러나 정상혈압 쥐의 경우에는 에스트로젠과 프로제스테론의 복합공급에 의해 B<sub>max</sub>의 변동에서 통계적인 유의성은 없었으며 K<sub>D</sub>의 경우 0.063  $\pm$  0.010에서 0.092  $\pm$  0.017 nM로 그 값이 현저히 상승한 것은 주목할만큼 큰 폭의 차이에 해당하였지만 이러한 변동에서도 통계적 유의성은 없었다.

## 고찰

생후 30일된 선천성 고혈압 쥐와 정상혈압 쥐의 시상하부 노르에피네프린의 함량은 선천성 고혈압 쥐에서 정상혈압 쥐에 비해 유의성 있게 높았다(Table I). 이러한 현상은 Winternitz 등<sup>11)</sup>의 보고에서 선천성 고혈압 쥐의 시상하부에서 노르에피네프린의

교체율(turnover rate)이 높지 않은 상태에서 노르에피네프린의 양이 많았던 현상과 유사하다. 시상하부  $\alpha_1$ -수용체의 농도는 생후 30일된 선천성 고혈압 쥐에서 정상혈압 쥐에 비해 유의성 있게 높았으나 결합력(K<sub>D</sub>)에서는 서로 차이가 나타나지 않았다(Table II). 이러한 결과는 시상하부 노르에피네프린 함량과  $\alpha_1$ -수용체의 농도증가 상태가 선천성 고혈압 쥐에서 고혈압 유발에 유전적 요인일 가능성을 강력히 암시하고 있다. 선천성 고혈압 쥐에서 중추신경계  $\alpha_1$ -수용체의 농도가 정상혈압 쥐에 비해 높은 상태임이 보고된 바 있었으나<sup>4,12)</sup> 실험동물이 생후 12주의 연령으로서 고혈압이 충분히 나타나는 상태에 있었기 때문에 이들 현상이 선천성 고혈압 쥐가 지닌 유전적 특징에 기인하는지 또는 고혈압 발현에 의한 2차적인 생체반응의 결과인지에 대한 해답을 제공하지 못하였다. 선천성 고혈압 쥐는 고혈압 발생의 잠재력을 지니고 있더라도 생후 5~6주 정도에 도달해야만 고혈압 발생이 시작되는 특징이 있다. 따라서 생후 5~6주 이후에 선천성 고혈압 쥐에서 관찰되는 생리적 특징이 정상혈압 쥐와 차이가 있을 경우 이러한 차이가 고혈압을 유발시키는 유전적 특징일 가능성도 있지만 아울러 고혈압이 발현되었기 때문에 반사적으로 나타나는 2차적인 결과로서 유전적 특징과 전혀 상관성이 없을 가능성도 있다. 본 연구에서 실험동물의 연령을 생후 30일로 정한 것은 선천성 고혈압 쥐에서 관찰되는 특징이 고혈압 현상에 의한 2차적인 생체반응의 결과가 아니라 선천성 고혈압 쥐가 지니는 고유한 유전적 특징의 일환으로 나타나는지 여부를 분명히 하기 위함이었다.

난소절제에 의해서는 시상하부 노르에피네프린 함량에 영향이 없었고 이것은 선천성 고혈압 쥐뿐 아니라 정상혈압 쥐에서도 동일하였다(Table I). 난소절제 후 에스트로젠의 재공급시 또는 에스트로젠과 프로제스테론의 복합공급에 의해서도 정상혈압 쥐 및 선천성 고혈압 쥐에서 모두 노르에피네프린의 유의성 있는 변동이 관찰되지 않았다(Table I). 이러한 결과는 난소 스테로이드 호르몬이 정상혈압 쥐 또는 선천성 고혈압 쥐를 막론하고 시상하부의 노르에피네프린 함량에는 영향을 미치지 않는다는 사실을 나타낸다고 해석할 수 있다. 그러나  $\alpha_1$ -수용체의 경우에는 그 결과가 다르게 나타나고 있다(Table II). 난소절제에 의해서는 시상하부  $\alpha_1$ -수용체의 결합특성

에 변동이 없었으며 이것은 정상혈압 쥐 뿐만 아니라 선천성 고혈압 쥐에서도 동일하였다. 난소절제 후 에스트로젠 재공급에 의해 변화가 야기되지 않은 것도 정상혈압 쥐 뿐 아니라 선천성 고혈압 쥐에서 유사하였다. 그러나 난소절제 후 에스트로젠과 프로세스테론의 복합공급시에는  $\alpha_1$ -수용체의  $K_d$ 값의 감소와  $B_{max}$ 의 증가가 선천성 고혈압 쥐에서만 현저히 나타나고 있다.

면역 조직학적 실험에서 난소 스테로이드 호르몬의 중추 표적지가 주로 노르에피네프린 신경계의 밀집 범위인 뇌간 부위에 집중되어 있다는 연구보고<sup>13)</sup>로 미루어 본 실험결과와 발생이 불가능한 것은 아니라고 생각된다. 그러나 이러한 현상에 대해서는 해석상 두 가지 의문이 제기될 수 있다. 첫째, 난소절제에 의해 난소호르몬이 고갈되기 전후에 변동이 없었던 수용체 결합특성이 난소호르몬인 에스트로젠과 프로세스테론의 복합공급에 의해 변화될 수 있는가 하는 점이다. 만약 복합공급된 에스트로젠과 프로세스테론의 양이 고갈된 난소호르몬의 양을 원래상태로 보충해주는 정도에 정확히 도달했다면 이러한 실험결과와 발생은 불가능한 것이어야 한다. 그러나 보충된 난소호르몬의 체내흡수량이 난소절제에 의해 고갈된 양을 훨씬 능가한 경우라면 생리수준 이상 용량의 난소호르몬 투여에 해당되는 경우로서 본 실험결과를 야기시킨 것으로 해석될 수 있다. 즉 난소호르몬 결핍이  $\alpha_1$ -수용체에 영향을 미칠 수는 없으나 난소호르몬의 과잉인 경우에는 영향을 미칠 수 있는 경우로 설명할 수 있으며 이 경우에는 선천성 고혈압 쥐가 지니는 유전적 특징으로 파악되어야 한다. 둘째, 이러한 현상이 선천성 고혈압 쥐가 지니는 유전적 특징의 한 가지라면 이러한 특징이 고혈압 발현과 연관된 것인가 하는 점이다. 선천성 고혈압 쥐에서 고혈압 발생 이전에 난소를 절제하여 난소호르몬을 고갈시키면 고혈압 발생이 지연되거나 억제되고, 이때 난소호르몬을 재공급 해주면 혈압이 원상태로 상승하는 현상은 보고된 바 있다.<sup>9)</sup> 본 연구결과에서 난소절제에 의한 난소호르몬 고갈상태에서  $\alpha_1$ -수용체 결합특성에 변화가 없다가 혈압의 원상복구 조건인 난소호르몬 재공급시에  $\alpha_1$ -수용체 결합특성의 변화가 야기되었으므로 난소호르몬에 의한  $\alpha_1$ -수용체 결합특성 변화는 난소호르몬에 의한 혈압조절 기전과는 상관성이 없는 별도의 현상으로 해석되어야 할 것이다.

본 연구에서  $\alpha_1$ -수용체 이외의 노르에피네프린 관련 여타 수용체 즉  $\beta$ -수용체,  $\alpha_2$ -수용체 등이 거론되지 않은 것은 난소호르몬과 이들 수용체 사이의 무관성이 제시된 연구보고<sup>7,14)</sup>들에 근거하여 본 연구의 실험대상에서 이들 수용체들을 배제시켰기 때문이다.

도파민의 경우에는 선천성 고혈압 쥐에서는 시상하부 농도가 정상혈압 쥐에 비해 오히려 낮았으므로 (Table I) 만약 도파민이 선천성 고혈압 쥐에서 고혈압 유발 유전적 요인에 관련된다면 노르에피네프린의 경우와는 반대로 고혈압 발생을 억제하는데 기여할 것으로 해석할 수 있다. 그러나 난소절제 후 에스트로젠과 프로세스테론의 복합공급시에 도파민 농도는 선천성 고혈압 쥐 뿐만 아니라 정상혈압 쥐에서도 유의성 있게 감소하는 동일한 변화양상을 나타낸 것으로 보아 도파민이 선천성 고혈압 쥐에서 고혈압 유발에 관련되었을 가능성 또는 선천성 고혈압 쥐에만 존재하는 고유한 유전적 요인의 발현에 관련된 가능성은 희박하다고 사료된다.

## 결 론

1. 선천성 고혈압 쥐에서 고혈압 발생 이전의 시점인 생후 30일에서는 시상하부내 노르에피네프린의 함량 및  $\alpha_1$ -아드레날린성 수용체의 농도가 정상혈압 쥐에 비해 높았으며 도파민의 함량은 오히려 낮았다.
2. 난소절제에 의한 난소 스테로이드 호르몬의 고갈시에 선천성 고혈압 쥐 뿐만 아니라 정상혈압 쥐에서도 시상하부내의 노르에피네프린 함량, 도파민 함량 및  $\alpha_1$ -수용체 결합특성에 유의성 있는 변화가 없었다.
3. 난소절제 후 에스트로젠 단독 재공급시에는 노르에피네프린 함량, 도파민 함량 및  $\alpha_1$ -수용체 결합특성에 변화가 없었고, 에스트로젠과 프로세스테론의 복합공급시에는  $\alpha_1$ -수용체의 결합력과 함량이 선천성 고혈압 쥐에서만 높아진 반면 도파민 함량은 선천성 고혈압 쥐와 정상혈압 쥐 모두에서 감소하였다.
4. 선천성 고혈압 쥐의 시상하부내 노르에피네프린 함량 및  $\alpha_1$ -수용체의 농도증가 상태는 선천성 고혈압 쥐가 지닌 유전적 특징의 한 가지로서 고혈압 발현에 기여하는 요인으로 생각된다. 그러나 난소 스테로이드 호르몬의 변동에 의해 야기된  $\alpha_1$ -수용체의 결합특성 변동은 고혈압 현상과 무관한 것으로 생각되며 도파

민의 변동 또한 혈압관련성이 희박한 것으로 해석된다.

### 감사의 말씀

본 연구의 연구비는 서울대학교 신의약품개발연구소 및 서울대학교 약학대학 종합약학 연구소의 지원에 의해 충당되었으므로 지원기관에 감사드립니다.

### 문헌

- 1) Yamori, Y. and Okamoto, K. Spontaneous hypertension in the rat, a model of human "essential" hypertension. Proc. 80th Cong. *Germ. Soc. Int. Med.* 168, 1974.
- 2) Yamori, Y. Pathogenesis of spontaneous hypertension as a model for essential hypertension. *Jap. Circ. J.* 41 : 259, 1977.
- 3) Finch, L., Cochen, M. and Horst, W.D. Effects of 6-hydroxy dopamine at birth on the development of hypertension in the rat. *Life Sci.* 13: 1403, 1973.
- 4) Pullen, G.L., Oltmans, G.A., Berfnbaum, S.A. and Hansen, T.R.  $\alpha_1$ -adrenergic receptor binding in spontaneously hypertensive rat. *Hypertension* 7: 333, 1985.
- 5) Reis, D.J. The brain and hypertension. *Arch. neurol* 45: 180-182, 1988.
- 6) Lofstrom, A., Eneroth, P., Gustafsson, J.A. and Skett, P. Effects of estradiol benzoate on catecholamine levels and turn over in discrete areas of the median eminences and the limbic fore brain and on the serum LH, FSH, and prolactin concentration in the ovariectomized female rats. *Endocrinology* 110: 1150, 1977.
- 7) Weiland, N.G. and Wise, P.M. Estrogen alters the diurnal rhythm of  $\alpha_1$ -adrenergic receptors densities in selected brain region. *Endocrinology* 121: 1751, 1987.
- 8) Iams, S.G. and Wexler, B.C. Retardation in the development of spontaneous hypertension in SH rats by gonadectomy. *J. Lab. Clin. Med.* 90: 997, 1977.
- 9) Iams, S.G. and Wexler, B.C. Inhibition of the development of spontaneous hypertension in SH rats by gonadectomy or estradiol. *J. Lab. Clin. Med.* 94: 608, 1979.
- 10) Bylund, D.B. and Yamamura, H.I. Methods for receptor binding, in "Methods in neurotransmitter receptor analysis, ed. Yamamura H. I., Enna S.J. and Kuhar M.J." Raven Press. New York. p.1-35, 1990.
- 11) Winternitz, S.R., Wyss, J.M. and Oparil, S. The role of the posterior hypothalamic area in the pathogenesis of the hypertension in the spontaneously hypertensive rat. *Brain Res.* 304: 51, 1984.
- 12) Feldstein, J.B., Gonzales, R.A., Baker, S.P., Summers, C., Crews, F.T. and Raizads, M.K. Decreased  $\alpha_1$ -adrenergic receptor mediated inosotide hydrolysis in neurons from hypertensive rat brain *Am. J. Physiol.*, 251, C230-237, 1986.
- 13) Heritage, A.S., Stumpf, W.S. and Sar, M. Brain stem catecholamine neurons are target sites for sex steroid hormones. *Science* 27: 1377, 1980.
- 14) Winkinson, M., Herdon, H., Peace, M. and Wilson, C. Radioligand binding studies on hypothalamic noradrenergic receptors during the estrous cycle or after steroid injection in ovariectomized rats. *Brain res.* 168: 652, 1979.