

## 랫드에서 TSH와 갑상선 호르몬에 미치는 dopamine계의 영향

이상우 · 김진상\* · 한정희\*

전북대학교 수의과대학

강원대학교 수의학과\*

(1992. 2. 10 접수)

### Effects of the dopaminergic system on release of TSH and thyroid hormone in rats

Sang-woo Lee, Jin-sang Kim\*, Jeong-hee Han\*

*College of Veterinary Medicine, Chonbuk National University*

*Department of Veterinary Medicine, Kangweon National University\**

(Received Feb 10, 1992)

**Abstract :** The present study was carried out to investigate the effects of dopaminergic drugs and the role of specific dopamine(DA) receptors on the release of TSH, T<sub>4</sub> and T<sub>3</sub>. Serum TSH levels (cold-induced, 4°C) were determined using RIA(radioimmunoassay) at 30 min after administration of dopamine agonists and antagonists. Serum T<sub>4</sub> and T<sub>3</sub> levels were detected after these dopaminergic drugs were administered subcutaneously twice a day for a week. The results of the study are summarized as follows :

Apomorphine, a nonspecific DA receptor agonist, produced a dose-dependent decrease in serum TSH, T<sub>4</sub> and T<sub>3</sub> levels. However, only low doses (0.3, 1.0mg/kg) of SKF38393, a specific D<sub>1</sub>-receptor agonist, produced a decrease in serum levels of TSH. LY171555, a specific D<sub>2</sub>-receptor agonist, produced a dose dependent decrease in serum TSH, T<sub>4</sub> and T<sub>3</sub> levels. However, SCH23390, a specific D<sub>1</sub>-receptor antagonist, produced a decrease except in serum T levels which were increased dose dependently. High doses (1.0, 3.0mg/kg) of sulpiride, a specific D<sub>2</sub>-receptor antagonist, made an increase in the serum levels of TSH and T<sub>3</sub>. The effects of dopaminergic drugs in serum TSH and T<sub>4</sub> levels was potentiated by the pretreatment of apomorphine.

The overall results of this study suggest that the regulation of TSH, T<sub>4</sub> and T<sub>3</sub> secretion were mediated via specific D<sub>1</sub> and D<sub>2</sub> receptor.

**Key words :** dopamine, TSH, thyroid hormone.

## 서 론

교감신경계의 신경전달물질인 dopamine (DA)는 내분비 조절과<sup>1</sup> 운동기능 조절 등에 중요한 역할을 하고 있는 것으로 알려져 있다.<sup>2</sup> DA에 의한 내분비 조절은 중추의 부위별 DA 수용체의 분포와 뇌하수체전엽 호르몬을 조절하는 다양한 뇌세포의 분포에 의하여 조절되고 있는 것으로 보인다.

Thyrotropin releasing hormone (TRH), thyroid stimulation hormone (TSH), thyroxine (T<sub>4</sub>) 및 triiodothyronine (T<sub>3</sub>)간의 feedback 작용에 대한 연구보고에 의하면 시상하부의 뇌실옆핵 (paraventricular nuclei)에서 촉진적인 adrenergic 작용과 내측용기(median eminence)의 외층에서 억제적인 dopaminergic 작용이 있다고 보고하였으며<sup>3,4,5</sup>, gonadotropin에 대해서도 dopaminergic system이 자극적 역할<sup>6</sup>과 억제적 역할<sup>7,8</sup>을 하고

있다는 상반된 보고가 있다. 또한 여러 종의 동물에서도 갑상선에 분포된 교감신경에 의하여 갑상선호르몬 분비가 조절되는데 랫드에서  $\alpha_1$ -adrenoreceptor 자극으로 basal 갑상선호르몬 분비가 증가되고 TSH에 의해 갑상선호르몬 분비가 억제되며  $\alpha_2$ -adrenoreceptor 자극은 basal 갑상선 호르몬을 억제하며  $\alpha$ -adrenoreceptor가 갑상선 기능에 자극적 그리고 억제적 효과가 있음을 보고하였다.<sup>10,11</sup> 그리고 사람에서 DA는 thyroidal iodine의 유리, TSH,  $T_4$  및  $T_3$ 분비를 억제하며<sup>12</sup> mouse thyroid cell에서도 DA, L-Dopa 및 DA agonist인 apomorphine이 TSH에 의한  $T_4$ 유리를 억제한다고 하였다.<sup>13</sup>

최근 DA수용체는 그 기능상 각기 다른  $D_1$  및  $D_2$ 라 하는 두가지 수용체로 세분되고 있다.<sup>14,15</sup> Seeman<sup>2</sup>에 의하면 이  $D_1$  및  $D_2$ 수용체는 내분비 조절에 있어서 서로 다른 기능을 갖고 있는 것으로 추측되고 있다. 아울러 Andersson<sup>16</sup>은 랫드에서 TSH 분비의 억제적 및 촉진적 조절은  $D_1$  수용체가 관여하고 있음을 보고하였고, Boesgaard 등<sup>17</sup>은 사람의 뇌하수체 호르몬 분비 조절에는 역시  $D_1$  수용체만이 관여한다고 하였다. 이와같이 DA계가 TSH의 분비를 조절한다고 하였고, 소수의 연구보고에서 내분비 조절에 선택적으로 DA 수용체가 관여하여 갑상선 호르몬을 조절한다고 하였다. 그러므로 본 연구에서는 DA계의 수용체에 보다 선택적으로 작용하는 각종 약물을 사용하여 TSH와 갑상선 호르몬에 대한 dopamine성 약물의 영향과 hormone에 대하여 어떠한 특이적 DA 수용체가 관여하는지의 여부를 규명하기 위하여 실험하였다.

## 재료 및 방법

**실험동물:** 실험동물은 본 실험실의 사육장에서 사육중인 체중 160~180g의 랫드(Sprague-Dawley)를 사용하였다. 랫드를 암수 각 3마리씩 6마리를 1군으로 하여 사육장 온도를 18~22°C를 유지시키며 동일조건 환경에서 실험을 실시하였다.

### 약물투여 및 채혈

1) TSH측정을 위한 각 약물과 그 투여량 : Apomorphine HCl(Sigma), LY171555(quinpirole HCl, Lilly), SCH23390(RBI)은 체중 kg당 0.1, 0.3, 1.0 및 3.0mg 이었고 SKF38393(RBI)은 체중 kg당 0.3, 1.0, 3.0 및 10mg으로 하였다. TSH 유리를 촉진하기 위하여 각각의 약물을 피하주사한 직후 저온실(4°C, cold-induced TSH)에 30분동안 방치한후 채혈하였다.

2)  $T_4$  및  $T_3$  측정용 위한 각 약물과 그 투여량 : Apo-

morphine, LY171555, SCH23390 및 sulpiride는 체중 kg당 0.03, 0.1, 0.3 및 1.0mg이었고 SKF38393은 체중 kg당 0.1, 0.3, 1.0 및 3.0mg이었다. 각 약물은 1일 2회 1주간 투여하였다.

3) Apomorphine 전처리 : TSH,  $T_4$  및  $T_3$ 에 대하여 각 약물의 효과에 대한 apomorphine의 영향을 조사하기 위하여 각 약물투여 5분전에 apomorphine을 체중 kg당 1.0mg을 피하주사한후 각 약물을 투여하였다.

4) 혈청분리 : 혈액은 실온에서 응고시킨 뒤 즉시 분리하여 혈청을 얻어 각 약물을 측정할 때까지 -20°C에서 보관하였다.

**갑상선 자극 hormone(TSH)측정 :** 냉동된 혈청은 실온에서 녹였으며 측정 kit 역시 사용전에 실온에 방치한후 사용하였으며 thyroxine( $T_4$ ), triiodothyronine( $T_3$ )를 radioimmuno assay(RIA)를 이용하여 측정하였다. 백서의 혈청 TSH농도는 immunoradiometric assay(IRMA)법을 이용하였는데 TSH RIA Kit(DPC TSH IRMA Kit)를 사용하여 각 농도별 표준액과 혈청을 200  $\mu$ l씩 넣고 <sup>125</sup>I TSH를 각각 모든 tube에 첨가하여 완전히 섞은 다음 2시간동안 shaker에서 흔들여 binding시키고 상층액을 제거했다.

그후 완층액으로 2회 세척한 다음 시험관내의 습기를 제거하고  $\gamma$ -counter에서 1분씩 측정하였다.

**갑상선 호르몬( $T_4$ ,  $T_3$ )측정 :**  $T_4$  치는 Tetra Bead <sup>125</sup>I- $T_4$  Diagnostic Kit (Abbott Co)를 사용하여 준비된 혈청과 표준액을 각 시험관에 10 $\mu$ l씩 넣고 <sup>125</sup>I- $T_4$ 를 300 $\mu$ l씩 첨가하여 혼합한후  $T_4$  antibody coated bead를 넣고 실온에서 190rpm 60 $\pm$ 5분동안 반응시킨 다음 증류수로 세척후 r-counter로 측정하여 각  $T_4$ 의 값을 산출하였다.

$T_3$ 는  $T_3$  RIA Bead  $T_3$  Diagnostic Kit(Abbott Co.)를 사용하여  $T_4$  측정과 동일한 방법으로 측정하였다. 얻어진 실험성적은 nonpaired-Student's t-test로 유의성을 검정하였다.

## 결 과

TSH(cold-induced)및 갑상선 hormone( $T_4$ ,  $T_3$ )에 미치는 apomorphine의 영향 : 비특이성(nonspecific) DA 수용체 agonist인 apomorphine(0.1, 0.3, 1.0, 3.0 mg/kg)을 채혈 30분전에 투여하여 TSH에 대한 효과를 알아본 결과 Fig 1에서와 같이 apomorphine투여량의 증가에 따라 혈청 TSH치가 저하하는 경향이었고 apomorphine(0.03, 0.1, 0.3, 1.0mg/kg)을 1일 2회씩 1주간 투여한후  $T_4$ 와  $T_3$ 를 측정한 결과 Fig 1에서 보는바와

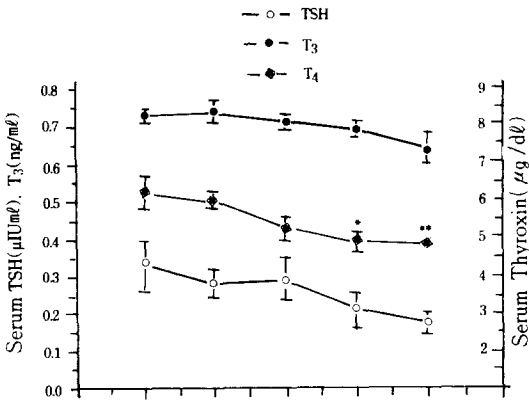


Fig 1. Effects of dopamine agonist, apomorphine, on the cold-induced TSH (0, 0.1, 0.3, 1.0 and 3.0 mg apomorphine/kg) and thyroid hormone (0, 0.03, 0.1, 0.3 and 1.0 mg apomorphine/kg) values in rats. Each column with vertical bar represents the mean  $\pm$  SE 6 experiments. \* $p < 0.05$ , \*\* $p < 0.01$ , \*\*\* $p < 0.001$  versus corresponding control.

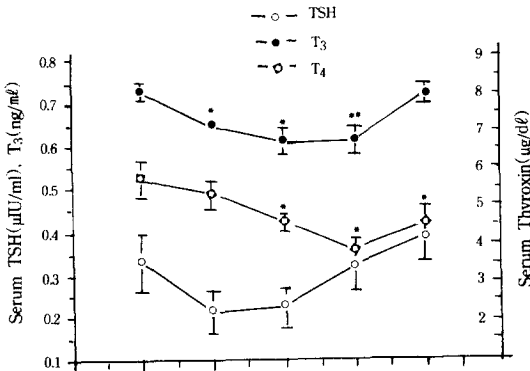


Fig 2. Effects of dopamine D<sub>1</sub> receptor agonist, SKF 38393, on the cold-induced TSH (0, 0.3, 1.0, 3.0 and 10 mg SKF 38393/kg) values and thyroid hormone (0, 0.03, 0.1, 1.0 and 3.0 mg SKF38393/kg) values in rats. Other legends are the same as in Fig 1.

같이 TSH와 마찬가지로 T<sub>4</sub>는 대조군 5.25  $\pm$  0.43  $\mu$ g/dl에 비하여 5.06  $\pm$  0.22, 4.26  $\pm$  0.30, 3.93  $\pm$  0.24 및 3.82  $\pm$  0.11  $\mu$ g/dl로 apomorphine의 용량이 증가함에 따라 억제되었고 T<sub>3</sub>는 apomorphine의 용량에 따라 다소 억제되는 경향을 보였으나 유의성은 없었다.

TSH 및 갑상선 hormone에 미치는 선택적 D<sub>1</sub> 수용체 agonist(SKF38393)의 영향: D<sub>1</sub> 수용체에 선택적으로 작용하는 D<sub>1</sub> 수용체 agonist인 SKF38393의 TSH, T<sub>4</sub> 및 T<sub>3</sub>에 대한 효과치는 Fig 2와 같다.

SKF38393을 0.3 및 1.0mg/kg 즉 낮은 용량을 적용할 경우 cold-induced TSH치가 억제되었으나 고농도인 10 mg/kg에서는 TSH치를 증가시키는 경향을 보였다. T<sub>4</sub>

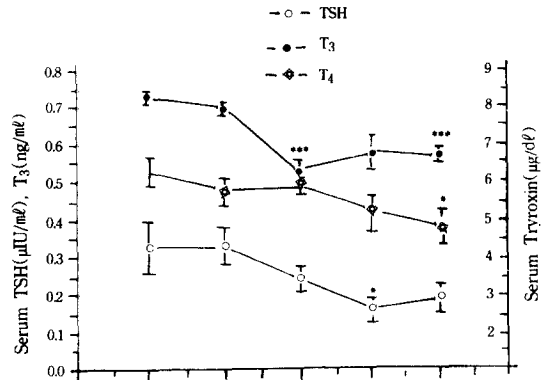


Fig 3. Effects of dopamine D<sub>2</sub> receptor agonist, LY 171555, on the cold-induced TSH(0, 0.1, 0.3, 1.0 and 3.0 mg LY171555/kg) values and thyroid hormone (0, 0.03, 0.1, 0.3 and 1.0 mg LY171555/kg) in rats. Other legends are the same as in Fig 1.

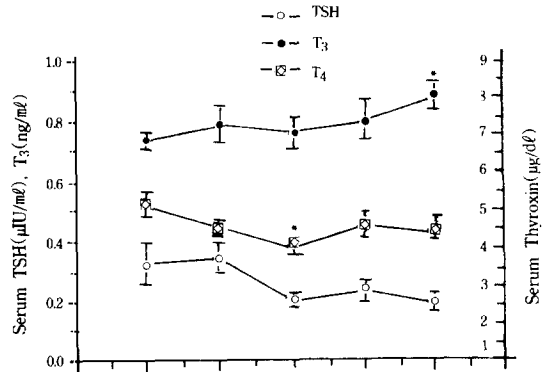


Fig 4. Effects of dopamine D<sub>1</sub> receptor antagonist, SCH 23390, on the cold-induced TSH(0, 0.1, 0.3, 1.0 and 3.0 mg SCH 23390/kg) values and thyroid hormone(0, 0.03, 0.1, 0.3 and 1.0mg SCH23390/kg) values in rats. Other legends are the same as in Fig 1.

에 대하여 SKF38393은 대조군 5.25  $\pm$  0.43에 비하여 4.93  $\pm$  0.25, 4.19  $\pm$  0.15, 3.52  $\pm$  0.35 및 4.15  $\pm$  0.08  $\mu$ g/dl로 용량에 따라 저하되었고 T<sub>3</sub>에 대해서 낮은 용량(0.1, 0.3 및 1.0mg/kg)에서 혈청내 T<sub>3</sub>치가 유의성있게 억제되었으나 고농도(3.0mg/kg)에서는 T<sub>3</sub>치에 영향을 나타내지 않았다.

TSH 및 갑상선 hormone에 미치는 D<sub>2</sub> 수용체 agonist (LY171555)의 영향: Dopaminergic system의 TSH 및 갑상선 호르몬 조절에 대하여 선택적인 D<sub>1</sub> 및 D<sub>2</sub> 수용체에 관여하는지의 여부를 추구하기 위하여 D<sub>2</sub> 수용체에 선택적으로 작용하는 agonist인 LY171555의 영향을 관찰하였다. TSH, T<sub>4</sub>와 T<sub>3</sub>에 대한 LY171555의 영향을 Fig 3에 나타내었다. TSH치는 LY171555의해

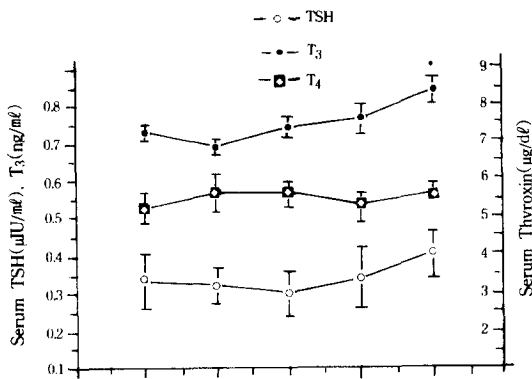


Fig 5. Effects of dopamine D<sub>2</sub> receptor antagonist, sulpiride, on the cold-induced TSH(0, 0.1, 0.3, 1.0 and 3.0 mg sulpiride/kg) secretion and thyroid hormone(0, 0.03, 0.1, 0.3 and 1.0 mg sulpiride/kg) in rats. Other legends are the same as in Fig 1.

용량(0.3~0.3mg/kg)증가에 따라 저하되는 경향을 보였으며 T<sub>4</sub>치 역시 대조군 5.25±0.43에 비하여 4.75±0.34, 4.91±0.19, 4.18±0.46 및 3.89±0.06µg/dl로 LY 171555의 투여량에 따라 억제되는 경향이 었다. T<sub>3</sub>치는 LY171555 0.1~1.0mg에서 유의성 있는 억제 효과를 보였다.

TSH 및 갑상선 hormone에 미치는 D<sub>2</sub> 수용체 antagonist(SCH23390)의 영향 : 선택적인 D<sub>1</sub>수용체 antagonist인 SCH23390(0.1, 0.3, 1.0 및 3.0mg/kg)의 TSH, T<sub>4</sub> 및 T<sub>3</sub>에 대한 효과는 Fig 4와 같다. SCH23390 0.3 mg~3.0mg/kg의 용량에서 TSH치가 억제되었다. T<sub>4</sub> 역시 모든 농도에서 억제적 경향을 보였다. 그러나 TSH와 T<sub>4</sub>에 대한 결과와는 달리 T<sub>3</sub>치에 대한 SCH 23390(0.03, 0.1, 0.3, 1.0mg/kg)의 용량이 증가함에 따라 혈청내 T<sub>3</sub>의 유리가 증가되는 경향이었고 특히 고농도 1.0mg/kg에서의 유의성있게 증가되었다.

TSH와 갑상선 hormone에 미치는 D<sub>2</sub>수용체 antagonist(sulpiride)의 영향 : TSH와 갑상선 hormone에 대하여 억제적 효과를 보이는 D<sub>2</sub>수용체에 대하여 길항 효과가 있는 D<sub>2</sub>수용체 길항제인 SCH23390은 TSH 및 T<sub>4</sub> 및 T<sub>3</sub>유리를 촉진시킬 것으로 추측하였으나 agonist와 마찬가지로 억제효과를 보인 반면 Fig 5에서와 같이 sulpiride는 TSH에 대하여 저농도에서는 영향을 나타내지 않았으며 고농도(3.0mg/kg)에서 증가된 결과를 보였고 T<sub>4</sub>치는 sulpiride의 모든 농도에서 변화를 나타내지 않았다. 그리고 T<sub>3</sub>치에 대해서는 TSH치 결과와 유사하게 고농도(1.0mg/kg)에서만 T<sub>3</sub>유리가 증가되었다.

TSH 및 갑상선 hormone에 미치는 dopamine agoni-

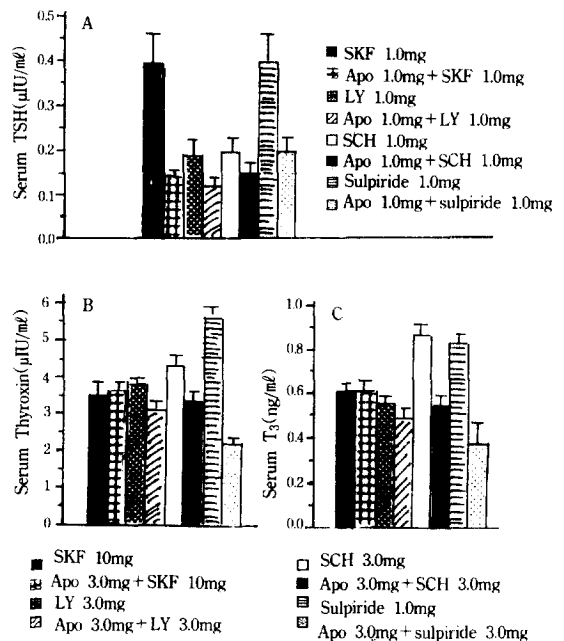


Fig 6. Influence of apomorphine on the action of dopamine agonists and antagonists in the TSH(A panel), that serum T<sub>4</sub>(B panel), and the serum T<sub>3</sub> (C panel) values of rats. Apomorphine was pretreated subcutaneously 10 minutes before each drugs. Significantly different from the each drugs alone. Other legends are the same as in Fig 1.

sts와 antagonists의 효과에 대한 apomorphine의 영향 : Apomorphine의 전처치가 TSH 및 갑상선 hormone에 대한 SKF38393, LY171555, SCH23390 및 sulpiride의 효과에 미치는 영향을 관찰하기 위하여 apomorphine을 각 약물 투여전에 처리한 결과 Fig 6에서 나타난 바와같이 TSH, T<sub>4</sub> 및 T<sub>3</sub>에 대하여 apomorphine은 SKF38393, LY171555 및 SCH23390의 억제효과를 더욱 강화시켜 현저한 억제효과가 나타났다. SCH 23390 및 sulpiride는 억제적 apomorphine의 영향을 차단하지 못하고 본 실험에서 모든 호르몬에 대한 선택적 수용체에 작용하는 dopamine성 약물의 효과가 비선택적 agonist인 apomorphine에 의하여 더욱 억제적인 효과를 나타내는 경향을 보여주고 있다.

## 고 찰

Hormone분비는 크게 시상하부 분비 호르몬(hypothalamic releasing hormone)과 신경전달물질(neurotransmitters)에 의하여 조절되는데 신경전달물질에 의한 releasing hormone 유리가 자극되거나 억제됨은 inter-

neuron을 통해서 또는 anterior pituitary에 직접 작용하여 나타나는 것으로 알려져 있고 교감신경의 각종 신경전달물질이 gonadotropin releasing hormone (GnRH) 및 뇌하수체 전엽호르몬의 분비를 조절하고 있음은 잘 알려져 있다<sup>1</sup>. 이 catecholamine중에서 epinephrine과 norepinephrine은 랫드의 뇌하수체 전엽의 TSH 및 growth hormone(GH)를 조절한다고 하였으며<sup>18</sup> 이들 전구체인 dopamine 즉, dopaminergic system은 내분비 조절에 중요한 역할을 하고 있음이 밝혀져 있고, 많은 실험적 근거로 DA계가 GnRH, gonadotropin 등 뇌하수체 전엽호르몬을 조절한다고 하였으나<sup>6~8, 10~12</sup>, 실험적 접근방법, hypothalamus 및 뇌하수체 전엽의 DA 존재위치, 수용체의 숫자적 차이 그리고 선택적 수용체에 작용하는 신경전달물질과 그 agonist에 따라 내분비계 조절에 대한 이들 작용이 다를 것으로 추정하고 있다.<sup>2,8</sup>

본 실험에서는 DA계가 뇌하수체전엽 호르몬을 조절한다는 많은 실험보고를 기초로 하여 랫드의 TSH 조절에 있어서 각종 dopamine성 약물을 사용하여 그 약물의 효과와 선택적 약물의 작용을 검토하고 두 특이적 DA 수용체의 관련여부를 밝히고 아울러 갑상선 hormone에 미치는 효과를 알아보기 위하여 실험하였던 바, 비선택적 수용체 agonist인 apomorphine은 투여후 30분에 용량에 따라 TSH유리를 억제하였고 1주간 피하로 투여하였을 때에도 T<sub>4</sub> 및 T<sub>3</sub>치를 억제하였다. 이는 랫드에서 DA이 TRH에 억제적 작용을 하였거나 또는 TSH유리에 직접작용한 결과일 것이다. TSH조절에 대해 실험동물과 사람에서 대부분 생화학적 억제적 효과가 있다는 결과에 동의하고 있으나<sup>19,20</sup> norepinephrine과 epinephrine은 랫드의 anterior pituitary gland에서  $\alpha$ -adrenoreceptor를 자극하여 TSH의 분비를 촉진하며<sup>21~24</sup>, 이같은 TSH분비조절에 촉진적 noradrenergic기전은 hypothalamus의 뇌실열핵에 TSH분비에 관련된 세포체에 신경이 분포하여 TSH의 분비가 촉진되는 반면 억제적 dopamine성 기전은 내측용기의 외층에서 일어남으로 TSH와 TRH유리가 억제된다고 보고하였다.<sup>3~5,14,25,26</sup>

시험관내 실험에서 dopaminergic receptor 자극으로 인해 뇌하수체 세포에서 TSH분비 억제는 thyrotrophs에 존재하는 DA수용체를 통하여 일어나는데 이 뇌하수체전엽 세포의 특이적 DA수용체는 기능적으로 TSH분비억제와 관련되고<sup>27</sup> 마찬가지로 뇌하수체 thyrotrophs DA receptor의 친화성의 감소는 basal TSH를 증가시키는 것과 관련되어<sup>28~30</sup> DA에 의한 TSH 억제효과는 DA가 thyrotrophs에 직접작용함으로써 일어

나고<sup>31</sup>, 저갑상선증 사람에서도 DA수용체 차단제로 TSH 분비가 증가됨을 볼 수 있는데<sup>32</sup> 이와같은 변화는 DA의 thyrotrophs의 민감성이 증가하거나 thyrotrophs의 DA의 수용체 수의 증가에 의한다고 하였다.<sup>33</sup> 이와같이 hypothalamus 뿐만 아니라 뇌하수체의 DA 수용체와도 밀접한 관계가 있음을 알 수 있고, 본 실험결과에서도 모든 DA 수용체 agonist가 TSH분비에 영향이 있음을 보여 DA계가 TSH조절에 관여함을 알 수 있었다. 그러나 이 효과가 hypothalamus에 작용함에 의한 것인지 뇌하수체전엽 DA수용체에 작용한 결과인지는 확인할 수 없었다.

DA수용체에 대표적인 agonist로 알려진 apomorphine은 랫드<sup>34,35</sup>와 뇌하수체 배양세포<sup>33</sup>에서 TSH분비를 억제한다고 보고하였고 DA와 그 agonist인 bromocriptine역시 뇌하수체 배양세포에서 TSH분비를 억제한다고 하였다.<sup>27,33</sup> 본 실험에서도 apomorphine(0.1~3mg)은 용량이 증가함에 따라 TSH분비를 억제함으로써 상기 연구자들과 같은 결과를 나타내었다. Seeman<sup>2</sup>은 중추의 DA계의 내분비 조절에 있어서 두 가지 또는 그 이상의 약리적 기능을 갖는 다른 DA수용체가 있음을 추측하였으며 TSH 조절에 있어서도 DA의 두 선택적 수용체의 관련에 대한 연구로서 Boesgaard<sup>17</sup>은 사람에서 D<sub>1</sub> 수용체 agonist인 fenoldopan이 basal TSH분비를 감소시킨 결과로서 D<sub>1</sub>수용체가 뇌하수체 호르몬의 분비조절에 관여함을 밝혔다. 그리고 Andersson<sup>16</sup>도 D<sub>1</sub> 수용체 선택적 agonist인 SKF38393가 랫드에서 TSH치를 증가시켰고 그 antagonist인 SCH23390(0.01~0.03mg/Kg)은 TSH치를 증가시켜 TSH 조절에 D<sub>1</sub>수용체가 관여함을 보고하였다. 본 실험에서도 낮은 용량의 SKF38393(0.3, 1mg/Kg)은 혈청내의 cold-induced TSH분비를 억제시켰으나 고농도(10mg/kg)는 경미한 증가효과를 보였다. 이와같이 SKF38393은 TSH 증가효과를 Pendleton<sup>36</sup>과 Setler<sup>37</sup>은 SKF38393이 부분적으로 antagonist와 같은 작용을 통하여 내용기부(median eminence)의 D<sub>1</sub> 수용체를 차단한 결과라고 하였다. 또한 선택적 D<sub>1</sub> 수용체 antagonist인 SCH23390은 낮은 용량에서 TSH를 증가시키지만 고농도에서는 감소시키는데<sup>16</sup> 이는 SCH23390에 의한 촉진을 차단함으로써<sup>38</sup> 그리고 내용기부에서의 억제적 D<sub>1</sub> 수용체 차단에 의한다고 하였다.<sup>16</sup> 따라서 지금까지의 연구 보고에는 TSH 조절에 대하여 DA 수용체중 선택적 D<sub>1</sub> 수용체가 관여한다는 연구보고만 되어 있고 D<sub>2</sub> 수용체의 관계에 대한 보고는 없었다.

본 실험에서 선택적 D<sub>2</sub> 수용체 agonist로 알려진 LY 171555는 랫드에서 TSH치를 감소시킨 반면 sulpiride는

고농도(3.0mg/kg)에서 TSH 분비를 약간 증가시켰다. 그러므로 본 실험성적에서 나타난 바와같이 중추에서의 cold-induced TSH 분비에 대한 촉진적 혹은 억제적 조절에 대하여 D<sub>1</sub>과 D<sub>2</sub> 수용체가 모두 관여하고 있음을 추측할 수 있으므로 이제까지의 보고와는 다른 결과라고 할수 있다. Andersson<sup>16</sup>도 D<sub>2</sub> antagonist인 remoxipride가 TSH치를 증가시켰고, pimozide와 sulpiride로 DA와 apomorphine의 TSH 억제를 차단하였으며<sup>26,35,39</sup>, 역시 비선택적 DA 수용체 차단제인 domperidone<sup>38</sup>이나 metoclopramide<sup>40</sup>도 TSH 분비를 자극한다고 하였는 바 본 실험에서도 SCH23390 및 sulpiride가 DA neuron의 도파민성 효과를 차단하여 TSH의 현저한 증가효과를 기대하였으나 약간의 변화가 나타났을 뿐이다. 또 apomorphine의 중추 TSH 조절작용에 대한 각종 dopamine성 약물의 작용을 알아보기 위하여 apomorphine과 각각의 DA성 약물을 혼합투여해본 결과 apomorphine은 SKF38393과 LY171555의 억제적효과를 강화시켜 TSH가 더욱 억제된 결과를 보였으므로 혼합투여는 agonist효과를 강화시킨 것으로 생각된다. 그러나 D<sub>1</sub> 및 D<sub>2</sub> 수용체 antagonist인 SCH23390 및 sulpiride에 대한 apomorphine은 더욱 더 억제된 경향을 보여 sulpiride가 DA와 apomorphine의 TSH 억제효과를 차단하였다는 Maatan<sup>39</sup>의 결과와는 일치하지 않았다.

한편 갑상선에 교감신경계가 분포하여 갑상선 호르몬 조절 및 대사를 조절하고 있음은 잘 알려져 있다.<sup>41,42</sup> 먼저 갑상선기능에 대한 TSH 자극적 영향이 cAMP system을 통해서 일어나는데<sup>23,24</sup> 이 cAMP축적효과가 catecholamine에 의해 자극된다고 보고한<sup>43</sup> 반면 NE가 TSH에 의한 cAMP형성을 억제한다고 하였다.<sup>44</sup> 그리고 대부분 연구자들에 의하면 생체내 또는 시험관내 실험에서 catecholamine에 의한  $\alpha$ -adrenoreceptor자극은 TSH-induced갑상선 호르몬의 분비를 억제하며<sup>11,45</sup>,  $\alpha$ -adrenoreceptor를 통해 송아지 갑상선 세포나 slice에서 iodide organification을 높인다고 하였다.<sup>12,46</sup> 또한 TSH에 의한 iodide organification, 갑상선 호르몬 및 cAMP 형성 등의 촉진효과는 adrenergic receptor를 경유하여 일어나지 않는 것 같으나 NE에 의한 iodide organification활성 및 TSH-induced T<sub>4</sub>유리를 억제하는 효과<sup>45</sup>는 교감신경계  $\alpha$ -adrenoreceptor를 경유한 영향이며 그중  $\alpha_1$ 수용체를 통해 T<sub>4</sub>유리가 억제된다고 하였다.<sup>12</sup> 이처럼 갑상선 호르몬 조절에 adrenergic system은 중요한 역할을 하고 있으며 각종 교감신경계 신경전달물질들은 갑상선 세포의 iodide 대사 및 cAMP형성 등에 밀접하고 다양한 관계가 있음을 알

수 있다.

Catecholamine중 DA의 T<sub>4</sub> 유리 억제효과는  $\alpha$ -adrenergic receptor에 직접작용하여 나타난다고 하였다.<sup>47</sup> Apomorphine 역시 TSH-induced T<sub>4</sub>유리 억제적 결과가  $\alpha$ -adrenergic과 dopaminergic수용체를 경유하여 일어나며 cAMP는 DA의 억제적 효과가 나타나는데 있어 중재역할을 하지 않는다고 하였다.<sup>39</sup> 그러나 갑상선 호르몬과 DA계와의 관계는 아직 정확한 연구보고가 없으므로 본 실험결과만으로 DA계의 작용기전을 설명하기는 부족한 편이다. Maayan 등<sup>39</sup>도 NE, DA과 L-dopa가 TSH를 자극하여 T<sub>4</sub>유리가 억제되며 apomorphine 역시 TSH 자극으로 T<sub>4</sub>유리를 억제한다고 보고하였는데 본 실험에서 apomorphine을 1주간 투여했을 때 용량에 증가에 따라 T<sub>4</sub> 및 T<sub>3</sub>를 억제하여 상기보고와 일치하였다. SKF38393과 LY171555 역시 basal T<sub>4</sub> 와 T<sub>3</sub> 유리를 억제시켰다. 따라서 DA계는 TSH뿐 아니라 갑상선 호르몬에도 억제적 작용이 있음을 관찰할 수 있었다. 그리고 D<sub>1</sub>-antagonist인 SCH 23390은 T<sub>4</sub>에 대하여 촉진적 작용으로 증가효과를 기대하였으나 상반된 결과를 얻었고 T<sub>3</sub>에 대해서는 고농도(0.3, 1.0mg/kg)에서 증가효과를 보였다. D<sub>2</sub>-antagonist인 sulpiride는 basal T<sub>4</sub>에 대하여 영향을 미치지 않았고, T<sub>3</sub>에 대해 고농도(1.0mg/kg)만이 증가효과를 보였고 SKF38393, LY171555, SCH23390 그리고 sulpiride의 효과에 대한 apomorphine작용 역시 TSH와 비슷한 경향을 보였다. 이와같이 각종 dopamine성 약물이 TSH에 대한 효과처럼 갑상선 호르몬에 대해서도 비슷한 양상을 보여 TSH의 오랜 억제적 경향은 갑상선 호르몬의 저하된 결과라고 추측할 수 있다. 즉, 장기간 TSH 저하로 인하여 feedback 작용이 억제됨으로써 나타나는 갑상선 기능저하라고 할 수 있다. 이를 뒷받침하는 실험으로 Kaptein 등<sup>17</sup> 의하면 사람에서 48 시간동안 DA를 투여하였을 때 TSH치, thyroidal iodine유리 혈청내 T<sub>4</sub> 와 T<sub>3</sub>치가 저하되는데 이러한 효과는 DA가 뇌하수체에 직접작용하여 TSH분비가 억제되고 다음 2차적으로 TSH의 혈중농도 저하로 인하여 갑상선 호르몬의 분비가 억제되기 때문이라고 하였다. 즉, TSH치의 오랜 감소현상은 갑상선 호르몬의 농도뿐만 아니라 thyroidal iodine 유리를 감소시킨다.

결론적으로 랫드에서 dopamine성 약물에 의해 TSH 및 갑상선 호르몬의 억제효과를 관찰하였다. 아울러 이와같은 효과는 선택적 D<sub>1</sub>뿐만 아니라 D<sub>2</sub> 수용체에 작용하여 나타난 결과임을 알 수 있었다. 그리고 갑상선 호르몬 분비조절에 대한 DA계의 작용기전은

규명할 수 없었으나 DA계가 갑상선 호르몬의 분비에 대하여 억제적 영향이 있음을 관찰하였고 그 억제적 작용기전으로 TSH분비가 억제되어 이로 인한 2차적 억제효과인지 혹은 DA성 약물이 cAMP에 작용한 결과인지 또는 DA계가 thyroidal iodide 대사에 직접작용에 의해서인지 알 수 없었으므로 이러한 작용기전을 규명하기 위해서는 DA성 약물과 갑상선 대사에 대한 구체적인 생화학적 연구가 있어야 한다고 사료된다.

## 결 론

갑상선 자극호르몬 (TSH)과 갑상선 호르몬 ( $T_4$ ,  $T_3$ )의 조절에 대하여 dopaminergic system의 관련여부 및 특이적인 DA 수용체의 역할을 규명하기 위하여 랫드에 DA agonist와 그 antagonist를 투여한 (S.C.)후 30분에 채혈하여 TSH(cold-induced, 4°C)를 측정하였고 각 약물을 1일 2회씩 1주간 투여하여(S.C.)  $T_4$  및  $T_3$ 를 측정 한 결과 다음과 같은 실험 성적을 얻었다.

1. 비선택적 DA 수용체 agonist인 apomorphine은 용량의 증가에 따라 혈청내 TSH,  $T_4$  및  $T_3$  유리를 억제하였다.

2. 선택적  $D_1$  수용체 agonist인 SKF38393은 저농도 (0.3, 1.0mg/kg)으로 혈청내 TSH유리가 억제되었고, 혈청내  $T_4$ 와  $T_3$ 의 유리는 투여량의 증가에 따라 억제되었다.

3. 선택적  $D_2$  수용체 agonist인 LY171555는 혈청내 TSH,  $T_4$  및  $T_3$ 의 유리를 투여량의 증가에 따라 더욱 억제하였다.

4.  $D_1$  수용체 antagonist인 SCH23390은 TSH 및  $T_4$ 의 분비를 억제시켰으나  $T_3$ 에 대해서는 투여량의 증가에 따른 증가효과를 보였다.

5.  $D_2$  수용체 antagonist인 sulpiride는 혈청내 TSH,  $T_4$  및  $T_3$ 에 대하여 영향을 나타내지 않았고 단지 고농도(3.0, 1.0mg/kg)에서 TSH와  $T_3$ 의 분비를 증가시켰다.

6. TSH,  $T_4$  및  $T_3$ 에 대한 각종 dopamine성 약물의 효과가 apomorphine의 사전투여로 인하여 더욱 더 저하된 결과를 보였다.

이상의 실험결과는 랫드의 중추TSH와 갑상선 호르몬조절에 dopaminergic system이 관여하고 있고 이와 같은 작용에 대하여 특이적 DA 수용체인  $D_1$ 과  $D_2$ 수용체가 관여하고 있음을 알 수 있었다.

## 참 고 문 헌

1. Rasmussen DD, Liu JH, Wolf PL, et al. Gonadotropin-releasing hormone neurosecretion in the human hypothalamus, *in vitro* regulation by dopamine. *J Clin Endocrinol Metab* 1986 ; 62 : 479.
2. Seeman P. Brain dopamine receptors. *Pharmacol Rev* 1981 ; 32 : 299.
3. Andersson K, Eneorth P. The effects of acute and chronic treatment with triiodothyronine and thyroxine on the hypothalamic and telencephalic catecholamine nerve terminal systems of the hypophysectomized male rat. *Neuroendocrinol* 1985 ; 40 : 398.
4. Andersson K, Eneorth P. Thyroidectomy and central catecholamine neurons of the male rat. *Neuroendocrinol* 1987 ; 45 : 14.
5. Andersson K, Eneorth P. Effects of TRH and a rat TSH preparation on discrete hypothalamic and forebrain catecholamine nerve terminal networks hypophysectomized male rat. *Eur J pharmacol* 1985 a, 111, 295.
6. Mackenzie FJ, Hunter AJ, Daly C, et al. Evidence that the dopaminergic incerto-hypothalamic tract has a stimulatory effect on ovulation and gonadotropin release. *Neuroendocrinol* 1984 ; 39 : 289.
7. Quigley ME, Judd SJ, Gilliland GB, et al. Effects of dopamine antagonist on the release of gonadotropin and prolactin in normal women and women with hyperprolactinemic anovulation. *J Clin Endocrinol Metab* 1979 ; 48 : 718.
8. Sarkar DK, Fink G. Gonadotropin-releasing hormone surge : Possible modulation through postsynaptic  $\alpha$ -adrenoreceptors and two pharmacologically distinct dopamine receptors. *Endocrinol* 1981 ; 108 : 862.
9. Melander A, Ericson LE, Sundler F. Sympathetic regulation of thyroid hormone secretion. *Life Sci* 1974 ; 14 : 237.
10. Ahren B. Effect of  $\alpha$ -adrenoreceptor agonists and antagonists on thyroid hormone secretion. *Acta Endocrinologica* 1985 ; 108 : 184.
11. Maayan ML, Debons AF, Krinsky I, et al. Inhibition of thyrotropin and dibutyryl cyclic AMP-induced secretion of thyroxine and triiodothyronine by catecholamines. *Endocrinol* 1977 ; 101 : 284.
12. Elaine MK, Carole AS, Michael B, et al. Prolonged dopamine administration and thyroid hormone economy in normal and critically ill subjects. *J Clin*

- Endocrinol Metab* 1980 ; 51 : 387.
13. Maayan ML, Sellitto RV, Volpert EM. Dopamine and L-dopa : Inhibition of thyrotropin-stimulated thyroidal thyroxine release. *Endocrinol* 1986 ; 118 : 632.
  14. Nielsen M, Klimek V, Hyttel J. Distinct target of dopamine D<sub>1</sub> and D<sub>2</sub> receptors in rat striatum. *Life Sci* 1984 ; 35 : 325.
  15. Hyttel J. SCH23390-the first selective dopamine D<sub>1</sub>-antagonist. *Eur J Pharmacol* 1983 ; 91 : 153.
  16. Andersson K. Involvement of D<sub>1</sub> dopamine receptors in the control of TSH secretion in the male rat. *Acta Physiol Scand* 1989 ; 135 : 449.
  17. Boesgaard S, Hagen C, Andersen AN, et al. Effects of fenoldopam, a dopamine D<sub>1</sub>-receptor agonist, on pituitary, gonadal and thyroid hormone secretion. *Clin Endocrinol Oxf* 1989 ; 30 : 239.
  18. Dieguez C, Foord SM, Peters JR, et al. Interactions among epinephrine, thyrotropine-releasing hormone, dopamine and somatostatin in the control TSH secretion *in vitro*. *Endocrinol* 1984 ; 114 : 957.
  19. Nicoletti I, Filipponi P, Fedeli L, et al. Effects of low-dose dopamine infusion and long-term bromocriptine treatment on the abnormal thyrotroph (TSH) dynamics in patients with pathological hyperprolactinaemia. *Acta Endocrinol* 1986 ; 111 : 154.
  20. Krurich I. Neurotransmitter control of thyrotropin secretion. *Neuroendocrinol* 1982 ; 35 : 139.
  21. Carlos D, Steven M. Foord J, et al. Interaction among epinephrine, thyrotropin (TSH)-releasing hormone, dopamine, and somatostatin in the control of TSH secretion *in vitro*. *Endocrinol* 1984 ; 114 : 957.
  22. Peter JR, Foord SM, Diegeuez C, et al.  $\alpha$ 1-adrenoceptors on rat anterior pituitary cells in monolayer culture : correlation with TSH release. *Endocrinol* 1983 ; 113 : 133.
  23. Klibanski A, Milbery PE, Chin WW, et al. Direct adrenergic stimulation of the release of TSH and its subunits from the thyrotroph *in vitro*. *Endocrinol* 1983 ; 113 : 124.
  24. Johansson O, Hokflet T, Jeffcoate SL, et al. Ultrastructural localization of TRH-like immunoreactivity. *Exp Brain Res* 1980 ; 38 : 1~10.
  25. Johansson O, Hokflet T, Jeffcoate SL, et al. Light and electron microscopic immunohistochemical studies on TRH in the central nervous system of the rat. 1983. In : E.C. Griffiths & Bennet(eds.) Thyrotropin-releasing Hormone ; 19~31.
  26. Männistö P, Mattila J, Kaakkola S. Possible involvement of nigrostriatal dopamine system in the inhibition thyrotropin secretion in the rat. *Eur J Pharmacol* 1981 ; 76 : 403.
  27. Foord SM, Peters JR, Dieguez C, et al. Thyrotropin regulates thyrotroph responsiveness to dopamine *in vitro*. *Endocrinol* 1986 ; 118 : 1319.
  28. Rodriguez-Arnao MD, Peters JR, Foord SM, et al. Exaggerated circadian variation in basal thyrotropin (TSH) and in the dopaminergic inhibition of TSH release in pathological hyperprolactinaemia : evidence against a hypothalamic dopaminergic defect. *J Clin Endocrinol Metab* 1983 ; 57 : 975.
  29. Nicoletti I, Filipponi P, Fedeli L, et al. Catecholamines and pituitary function. III. restoration of the prolactin response to thyrotropin releasing hormone by low-dose dopamine infusion in women with pathological hyperprolactinaemia. *Horm Res* 1984 ; 20 : 202.
  30. Ho KY, Smith GA, Duncan M, et al. Dopamine infusion studies in patients with pathological hyperprolactinaemia : evidence of normal prolactin suppressibility but abnormal dopamine metabolism. *J Clin Endocrinol Metab* 1984 ; 58 : 128.
  31. Giammartino C, Ambrosi F, Pelicci G, et al. Catecholamines and pituitary function. VII. Effects of acute and chronic dopamine-receptor blockade on pituitary response to TRH-GnRH in normal women and in patients with hyperprolactinemic amenorrhea. *Horm Metab Res* 1988 ; 20(1) : 44.
  32. Delitala G, Devilla L, Canessa A, et al. On the role of dopamine receptors in the control regulation of human TSH. *Acta Endocrinol* 1981 ; 98 : 521.
  33. Foord SM, Peters JR, Dieguez C, et al. Hypothyroid pituitary cells in culture : an analysis of thyrotropin and prolactin responses to dopamine(DA) and DA receptor binding. *Endocrinol* 1984 ; 115 : 407.
  34. Vijayan E, Krulich L, Mccan SM, et al. Catecholaminergic regulation of TSH and growth hormone release in ovariectomized and ovariectomized steroid-primed rats. *Neuroendocrinol* 1978 ; 26 : 174.
  35. Ranta T, Männistö P, Tuomisto J. Evidence for dopaminergic control of thyrotropin secretion in the



- rat. *J Endocrinol* 1977 ; 72 : 329.
36. Pendelton RG, Sampler L, Kaiser C, et al. Studies on renal dopamine receptors with a new agonist. *Eur J Pharmacol* 1978 ; 51 : 19~28.
37. Sedler PE, Sarau HM, Zirkle CL, et al. The central effects of a novel dopamine agonist. *Eur J Pharmacol* 1978 ; 50 : 419.
38. Andersson K, Fuxe K, Eneroth P, et al. Involvement of D<sub>1</sub>-dopamine receptors in the nicotine-induced noradrenaline release from hypothalamic and preoptic noradrenaline nerve terminal systems. *Neurochem Int* 1988 ; 13 : 159.
39. Maayan ML, Volpert EM, From A. Norepinephrine and thyrotropin effects on the thyroid in vitro : simultaneous stimulation of iodide organification and antagonism of thyroxine release. *Endocrinol* 1981 ; 109 : 930.
40. Powell R, White MC, Daniels M, et al. Domperidone directly stimulates TSH secretion *in vitro*. *FEBS Lett* 1981 ; 129 : 97.
41. Melander A. Amines and mouse thyroid activity. Release of thyroid hormone by catecholamines and its inhibition by adrenergic blocking agents. *Acta Endocrinol* 1976 ; 65 : 371.
42. Melander A, Ericsson LE, Sundler F, et al. Sympathetic innervation of the mouse thyroid and its significance in thyroid hormone secretion. *Endocrinology* 1974 ; 94 : 959.
43. Sibley DR, Mahan MC, Creese I. Dopamine receptor binding on intact cells : absence of high-affinity agonist-receptor state. *Mol pharmacol* 1983 ; 23 : 295.
44. Sherwin JR, Mills I. Epinephrine Inhibits Thyrotropin-stimulated adenosine 3', 5'-monophosphate accumulation in cat thyroid tissue. *Endocrinol* 1980 ; 106 : 28.
45. Maayan ML, Debons AF, Volpert EM, et al. Catecholamine inhibition of thyrotropin-induced secretion of thyroxine : mediation by an  $\alpha$ -adrenergic receptor. *Metabolism* 1977 ; 26 : 473.
46. Maayan ML, Ingbar SH. Effects of epinephrine on iodine and intermediary metabolism in isolated thyroid cells. *Endocrinol* 1970 ; 87 : 588.
47. Lehmann J, Langer SZ. Phenoxibenzamine blocks dopamine autoreceptors irreversibly : implication for multiple dopamine receptor hypotheses. *Eur J Pharmacol* 1981 ; 75 : 247.
-