

Urinary Trypsin Inhibitor (UTI)의 일반약리작용

성연희^{1*} · 조순옥¹ · 이선애¹ · 임화경² · 장춘곤² · 김학성² · 강종구¹

¹충북대학교 수의과대학, ²충북대학교 약학대학

General Pharmacology of Urinary Trypsin Inhibitor (UTI)

Yeon Hee SEONG^{1*}, Sun Ok JO¹, Seon Ae LEE¹, Hwa Kyung LIM², Choon Gon JANG²,
Hack Seang KIM² and Jong Koo KANG¹

¹College of Veterinary Medicine and ²College of Pharmacy, Chungbuk National University

(Received October 8, 1996; accepted December 4, 1996)

Abstract - General pharmacological properties of urinary trypsin inhibitor (UTI) following intravenous administration of 1,000,000 units/kg were examined in terms of effects on central nervous system, cardiovascular system, respiratory system, gastrointestinal system in mice, rats and rabbits. Administration of UTI (1,000,000 units/kg, iv) had no effect on central nervous system; no influences on pentobarbital sleeping time, spontaneous activity, normal body temperature, chemoshock produced by pentylenetetrazole solution, writhing syndromes induced by 0.6% acetic acid solution, and motor coordination of mice. The administration of UTI (1,000,000 units/kg, iv) in rats had no effect on systolic blood pressure and pulse rate. UTI (500,000 units/kg, iv) given to anesthetized rabbits showed no effect on respiratory rate. However, it showed significant elevation of respiratory rate at the concentration of 1,000,000 units/kg. Gastric secretion of rat and intestinal motility of mice were not influenced by the dose of 1,000,000 units/kg. In terms of autonomic nervous system, the material did not show direct effect and inhibitory or augmentative action of histamine- or acetylcholine-induced contraction at the concentration of 2,000 units/ml in the isolated ileum of guinea pig.

Keywords □ UTI, urinary trypsin inhibitor, general pharmacology

Urinary trypsin inhibitor (UTI)는 분자량 67,000의 glyco-protein으로 사람의 요로부터 추출 정제된다. UTI는 악성종양 주위의 결합조직에서 높은 면역반응성을 나타내어 숙주 방어 기전을 높이고(Okumuchi 등, 1984), 감염성 질환에 의한 급성발열시 방어 인자의 역할을 수행하고(Sailer, 1983; Okumuchi 등, 1987), 또 lysosomal membrane을 보호하여 lysosomal enzyme의 유리를 억제하므로써 순환성쇼크시의 순환부전을 개선한다는 등(Muramatsu, 1980)이 보고되어 있다. 즉, 이 물질은 감염성 질환으로 인한 발열, 종양, 임신, 순환성쇼크 또는 급성췌염을 일으킨 환자의 요중에 그 유리가 증가하는 것으로 보아 정상 생체 조건에서 일탈된 경우에 생체 방어 기전을 높여주는 중요한 역할을 하는 것으로 생각되고 있다(Astrup와 Nissen, 1964). 특히 trypsin 및 다른 pancreatic enzyme에 대한 억제 작용으로 UTI의 췌장염에 대한 치료 약물로서의 기대가 매우 높아지고 있다(Parkhina 등, 1988; Hirano 등, 1993).

본 연구에서는 (주)녹십자의 PUTI 6001 (UTI)을 신약으로 응용하기 전의 전임상시험의 한 단계로서 정맥투여에 의한 일반약리작용에 관하여 검토하였으므로 그 결과를 보고한다.

실험재료 및 방법

시험 물질

실험에 사용한 UTI는 (주)녹십자로부터 수령하였다. UTI는 백색 분말의 성상을 가지며 기밀 용기에 넣어 냉장 보관하였고, 시험시 주사용 생리식염수에 용해하여 사용하였다.

시약 및 기구

Acetylcholine, histamine, pentylenetetrazole은 Sigma Chemical Co. (USA)의 제품을 사용하였고, pentobarbital sodium은 동경화성공업의 것을 사용하였다. 사용 기기로서 rota-rod는 대종기기의 제품이며, activity cage는 AMB-10, O'hara & Co. Ltd.(Tokyo)의 제품을, respiration belt는 Hugo Sachs의 제품을 사용하였다. Letica, S. A scientific instruments(Spain)의 Blood Pressure Monitor를, Natsume의

* To whom correspondence should be addressed.

직장체온계를 사용하였다.

실험 동물 및 사육 조건

ICR계 웅성 마우스(20-25 g)와 Sprague-Dawley계 웅성 랫드(200-300 g), New Zealand White계 토끼(2-2.5 kg), Hartley계 기니픽(300-350 g)은 삼육동물사로부터 공급받아 1주일 이상의 순화 기간을 거친 후 사용하였다. 동물실의 온도와 상대습도는 $23 \pm 2^\circ\text{C}$, $55 \pm 5\%$ 로 유지하였고, 배기는 10-15회/시간으로 명암은 12시간으로 조절시켰으며 사료는 삼양사료의 제품을 사용하였고 물은 수돗물을 청결한 병에 넣어 자유로이 공급하였다.

용량 설정

UTI는 성인 1회 투여 가능한 최대량이 400,000 units이므로 50 kg의 성인을 기준으로 하여 8,000 units/kg을 정맥 투여하게 된다. 본 실험에서는 일본 Mochida에서 개발한 UTI제제(Miracid)에 대한 일반약리시험과정중 사용량을 참조로 하여 최대임상용량의 100배 이상(125배)인 1,000,000 units/kg을 1회에 정맥 주사한 후 실험하였다.

중추신경계에 미치는 영향

수면 연장작용

하룻밤 절식시킨 마우스에 시험물질을 정맥 투여하고 30분 후에 pentobarbital sodium 32 mg/kg을 복강내 투여하여 정향반사의 소실을 지표로 하여 수면 개시 시간과 수면 지속 시간을 측정하였다.

자발 운동량

실험 하루 전에 자발 운동량이 50-150회/10 min인 마우스를 선별하여 하룻밤 절식시킨 후 시험전 5분간 activity cage에 적응시키고 10분간의 자발 운동량을 측정하였다 (prevalue). 마우스를 activity cage에서 꺼내고 1시간 후 시험물질을 정맥 주사하고 투여후 10분 및 1, 2, 3, 5, 7시간에서 10분간 자발 운동량을 측정하였다. 자발 운동량은 직경 20 cm, 높이 18cm의 tilting-type의 둥근 activity cage로 된 ambulator(AMB-10, O'hara & Co. Ltd, Tokyo)를 이용하였다.

정상 체온에 대한 작용

실험 전날 직장체온계를 사용하여 30분 간격으로 3회 체온을 측정하여 체온 변동이 0.5°C 미만인 마우스를 선택하여 실험에 사용하였다. 시험물질투여전 15분에 직장 체온을 측정하고 주사후 30분, 1, 2, 3, 5, 7시간의 직장 체온을 측정하였다.

항경련시험

하룻밤 절식시킨 마우스에 시험물질을 정맥 투여하고 30분 후에 pentylenetetrazole 110 mg/kg 을 피하 투여하고 2~10분 후에 간대성경련 또는 강직성경련의 발현율과 치사율을 측정하고, 경련을 일으킨 마우스에 대하여 pentylenetetrazole투여 후 경련 시작 및 지속 시간을 측정하였다(Williams 등, 1988).

초산 writhing 진통작용

하룻밤 절식시킨 마우스에, Koster 등(1959)의 방법에 따라서, 시험물질을 정맥 투여하고 20분 후에 0.6%초산-생리 식염액을 0.1 ml/10 g을 복강내 주사한 다음 10분 후부터 10분간의 writhing syndrome횟수를 측정하였다.

운동협조능에 미치는 작용

Dunham등 (1957)의 방법에 따라, 10회/분 회전하는 직경 3cm의 rota-rod회전봉에 마우스를 올려놓아 2분 이상 낙하지 않는 마우스를 운동협조능력이 정상인 것으로서 실험 전날에 선별하여 절식시켰다. 시험물질을 정맥 주사하고 투여 직후(0분) 및 30분, 1, 2, 3, 5, 7시간에서 2분내에 낙하는 개체수를 측정하였다.

호흡 순환기계에 대한 작용

무마취 랫드의 혈압 및 심박수에 미치는 영향

랫드를 혈관을 충분히 이완시키기 위하여 heating chamber내에 넣어 33°C 에서 10분 정도 예열시켰다. 동물을 measuring chamber에 장착한 후 꼬리를 tail cuff pulse sensor에 끼우고, blood pressure monitor를 작동시켜 수축기혈압과 심박동률(1분간 박동수)를 측정하였으며, 이는 digital식으로 그 수치가 표시되었다. 이를 3번 반복하여 이에 대한 평균값을 구하고, 일정시간후 시험물질을 정맥주사하고 30분, 1시간, 2시간에 동일 방법으로 혈압 및 심박동수를 측정하였다.

마취 토끼의 호흡수에 미치는 영향

토끼에 pentobarbital sodium (50-60 mg/kg)을 복강내 주사하여 마취시킨 후 복부에 호흡sensor를 포함하는 respiration belt (Hugo Sachs)를 장착하고 amplifier(Hugo Sachs)와 recorder (IITC Life Science)를 통하여 기록되는 호흡 곡선으로부터 호흡수를 측정하였다. 시험물질을 귀정맥주사하고 일정시간후 1분간의 호흡수를 측정하였다.

기니픽 적혈 장관평활근을 이용한 자율신경계에 대한 영향

기니픽을 방혈치사시킨 후, 회장을 적출하여 표본을 만들어 $32-35^\circ\text{C}$, 95% O_2 /5% CO_2 로 포화된 Tyrode's solution이 담긴 organ bath에 현수하고 0.5 g의 tension을 가하였다. 약 1시간 안정화시킨 후, 다음과 같은 방법으로 약물을 가하여 일어나는 수축을 등장성으로 기록하였다.

i) UTI(2,000 units/ml)를 가하여 일어나는 평활근의 수축 유무를 검토한다.

ii) Histamine (10^{-10} - 10^{-5} M)을 누적적으로 가하여 농도반응 곡선을 얻은 후 세척하고 일정시간후 UTI (2,000 units/ml)를 전처리하고 5분 후 같은 방법으로 histamine에 의한 농도반응 곡선을 구하며, 이때 나타나는 수축력의 변화를 histamine의 1차농도반응곡선의 최대값에 대한 %로 나타내었다.

iii) Acetylcholine (10^{-10} - 10^{-5} M)을 누적적으로 가하여 농도반응곡선을 얻은 후 세척하고 일정시간후 UTI (2,000 units/ml)를 전처리하고 5분 후 같은 방법으로 acetylcholine

에 의한 농도반응곡선을 구하며, 이때 나타나는 수축력의 변화를 acetylcholine의 1차농도반응곡선의 최대값에 대한 %로 나타내었다.

소화기계에 대한 영향

장관수송능에 대한 작용

마우스를 24시간 절식시킨 후 시험물질을 정맥주사하고 10분 후 10% charcoal (in 0.5% CMC 현탁액)을 개체당 0.2 ml씩 경구 투여하였다. 20분 후 처사하여 소장을 적출하여 유문부에서부터의 charcoal의 이동 거리를 전체 소장 길이의 백분율로써 나타냈다(Takemori 등, 1969).

위액 분비에 미치는 영향

24시간 절식시킨 랫드를 Shay(1954)의 방법으로 유문부를 절찰하고 시험물질을 정맥 투여하고 5시간 후에 위액을 채취하여 위액 부피 및 pH, 산도, 총산도를 대조군과 비교하였다.

통계처리

모든 실험 결과는 평균치와 표준오차를 사용하여 나타내었고, 각 군간의 비교는 Student's t-test 또는 χ^2 -test를 사용하였으며, 대조군과 비교하여 p 값이 5%미만일 때를 통계학적으로 유의성이 있다고 판정하였다.

실험 결과

중추신경계에 미치는 영향

수면 연장작용

Table I. Effect of UTI on pentobarbital induced sleeping time in mice

Treatment	Dose (units/kg, i.v.)	No. of animal	Sleeping time (min)	
			Onset	Duration
Control	-	14	6.3±1.2	35.4±2.4
UTI	1,000,000	14	7.3±0.4	35.5±2.0

Table II. Effect of UTI on spontaneous motor activity in mice

Treatment	Dose (units/kg, i.v.)	No. of animal	Activity (% of Prevalue)					
			10 min	1 hr	2 hr	3 hr	5 hr	7 hr
Control	-	18	90.3±17.0	79.6±9.4	78.8±13.4	57.0±9.4	60.1±11.8	75.5±12.5
UTI	1,000,000	15	80.8±11.1	73.8±8.1	64.5±12.2	50.8±13.7	60.4±10.8	75.1±12.7

Each value represents the mean ± SEM.

Table III. Effect of UTI on body temperature in mice

Treatment	Dose (units/kg, i.v.)	No. of animal	Body temperature (°C)						
			0 hr	0.5 hr	1 hr	2 hr	3 hr	5 hr	7 hr
Control	-	13	35.8±0.3	37.2±0.2	37.3±0.2	36.9±0.2	35.8±0.2	36.6±0.2	36.5±0.3
UTI	1,000,000	13	36.2±0.2	37.3±0.2	36.9±0.2	36.0±0.2	36.3±0.2	36.2±0.2	36.8±0.2

Each value represents the mean ± SEM.

본 결과는 Table I에 나타낸 바와 같다. UTI 1,000,000 units/kg을 정맥 주사하였을 때, pentobarbital sodium에 의해 유발된 수면개시시간과 수면지속시간에 아무런 영향을 미치지 않았다.

자발 운동량

UTI 1,000,000 units/kg 및 주사용 생리식염수(대조군)를 정맥주사하고 자발 운동량의 변화를 측정한 결과, 투여 전에 비하여 대조군과 UTI투여군 모두 자발 운동량이 서서히 감소하였다. 그러나 UTI투여군은 대조군에 비하여 자발 운동량에 유의성있는 영향을 미치지 않았다. 그 결과는 Table II에 표시한 바와 같다.

정상체온에 대한 작용

Table III에 나타낸 바와 같이, UTI 1,000,000 units/kg을 정맥주사 후 7시간까지 나타나는 직장 체온의 변화는 대조군과 비교하여 정상체온에의 영향을 인정할 수 없었다.

항경련시험

대조군으로서 주사용 생리식염수 및 UTI 1,000,000 units/kg 정맥주사 후, 15마리씩의 각 군에 pentylenetetrazole을 투여한 결과, 경련은 대조군 및 검체투여군의 모든 마우스에서 유발되었으나, 대조군은 10마리, 검체투여군은 11마리가 경련후 사망하였다(미표시). 사망을 일으킨 마우스에 대하여 경련의 개시 시간과 사망하기까지의 경련 지속시간을 측정한 결과, 검체투여군은 대조군에 비하여 유의성있는 차이를 나타내지 않았다(Table IV). 그러므로 본 검체의 pentylenetetrazole로 유발시킨 경련에 대한 영향은 인정할 수 없었다.

초산 writhing 진통작용

UTI 1,000,000 units/kg를 정맥 주사후 초산으로 유발된 writhing횟수를 측정한 결과, 대조군에 비하여 UTI투여군의 진통작용을 인정할 수 없었다. 그 결과는 Table V에 나타내었다.

운동협조능에 미치는 작용

Table VI은 UTI가 운동협조성에 미치는 영향을 검토한 결과이다. 대조군은 투여 2시간, 5시간에 12마리중 각 1마리가 회전봉에서 낙하하였고, UTI 1,000,000 units/kg 투여군은 투여 30분, 2시간에 각각 1마리가 낙하하고, 투여 7시간에 2마리가 낙하하였다. 이 결과는 χ^2 -test에 의하면 통계학적 유의성은 없는 결과로서 본 검체는 운동협조능에 전혀 영향을 미치지 않았다.

호흡 순환기계에 대한 작용

무마취 랫드의 혈압 및 심박수에 미치는 영향

UTI 1,000,000 units/kg 및 주사용 생리식염수(대조군)를 정맥주사하고 혈압(수축기혈압)과 심박동률(1분간 심박수)

의 변화를 측정된 결과, 본 검체는 투여후 2시간까지 정상 혈압 및 심박수에 아무런 영향을 미치지 않았다. 본 결과는 Table VII과 VIII에 나타내었다.

마취 토끼의 호흡수에 미치는 영향

UTI 500,000 units/kg, 1,000,000 units/kg 및 주사용 생리식염수(대조군)를 정맥주사하고 호흡수를 측정된 결과, 대조군은 투여 전과 후의 호흡수에 있어서 유의성있는 변화가 없었다. 500,000 units/kg을 투여했을 때 5분 후에 일과성의 호흡수의 증가가 나타났으나 대조군에 비하여 유의성있는 변화는 아니었으며 그 후 투여 전 및 대조군과 유사한 호흡수를 기록하였다. 그러나 1,000,000 units/kg을 투여하였을 때, 투여 5분 및 15분에 대조군에 비하여 유의성있는

Table IV. Effect of UTI on pentylenetetrazole induced convulsion time in mice

Treatment	Dose (units/kg, i.v.)	No. of animal	Convulsion time (second)	
			Onset	Duration
Control	-	10	114.1±17.4	635.6± 97.8
UTI	1,000,000	11	118.6± 9.5	638.1±140.0

Each value represents the mean±SEM.

Table V. Effect of UTI on acetic acid induced writhing syndrome in mice

Treatment	Dose (units/kg, i.v.)	No. of animal	Number of writhing response
Control	-	10	38.8±4.6
UTI	1,000,000	11	35.2±4.0

Each value represents the mean±SEM.

Table VI. Effect of UTI on Rota-rod test in mice

Treatment	Dose (units/kg, i.v.)	No. of animal	Number of mice which fell down						
			0분	30분	1 hr	2 hr	3 hr	5 hr	7 hr
Control	0	12	0	0	0	1	0	1	0
UTI	1,000,000	12	0	1	0	1	0	0	2

Table VII. Effect of UTI on systolic blood pressure in rats

Treatment	Dose (units/kg, i.v.)	No. of animal	Systolic Blood Pressure			
			before	30 min	1 h	2 h
Control	-	5	147.8±4.4	144.8±6.2	155.5±4.7	151.0±0.7
UTI	1,000,000	6	140.2±5.5	137.3±2.9	142.8±9.2	145.5±8.8

Each value represents the mean±SEM.

Table VIII. Effect of UTI on heart rate in rats

Treatment	Dose (units/kg, i.v.)	No. of animal	Heart Rate			
			before	30 min	1 h	2 h
Control	-	5	355.0±7.6	359.3±2.9	357.0±6.1	351.3±5.7
UTI	1,000,000	6	352.7±6.8	365.3±7.4	358.8±6.1	356.5±8.6

Each value represents the mean±SEM.

Table IX. Effect of UTI on respiratory rate in rabbits

Treatment	Dose (units/kg, i.v.)	No. of animal	Respiratory Rate (beats/min)				
			before	5 min	15 min	30 min	1 h
Control	-	5	44.0±6.6	43.5±4.4	47.1±4.5	43.0± 7.1	41.4±7.6
UTI	500,000	5	44.6±7.1	54.4±9.7	46.9±8.4	47.3± 9.0	36.0±9.2
UTI	1,000,000	4	44.6±5.7	66.9±5.1*	63.9±5.0*	63.9±13.8	65.6±9.6

Each value represents the mean±SEM. Significant difference from the control group (*p<0.05).

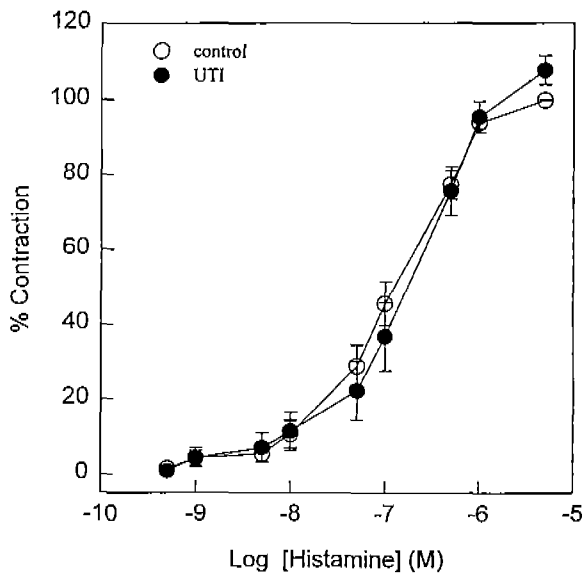


Fig. 1. Effect of UTI on histamine-induced contractions in isolated guinea pig ileum. Concentration-response curves of histamine were obtained either in the absence (○, control) or presence (●, UTI) of UTI (2,000 units/ml). To obtain concentration-response curve, histamine was added cumulatively, and UTI was treated 5 min prior to histamine addition.

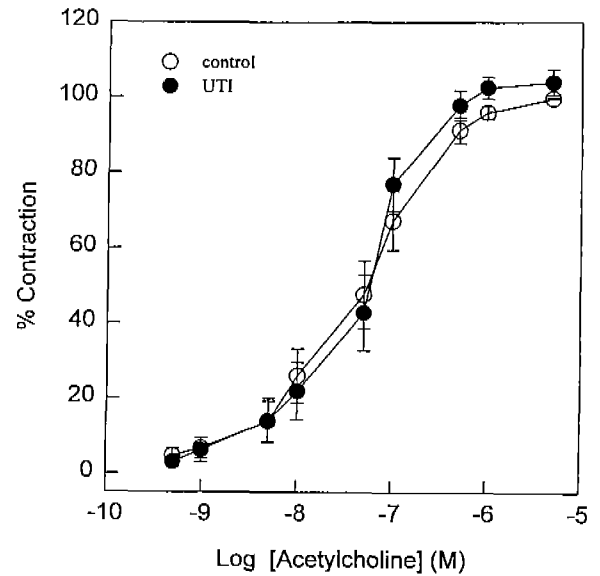


Fig. 2. Effect of UTI on acetylcholine-induced contractions in isolated guinea pig ileum. Concentration-response curves of acetylcholine were obtained either in the absence (○, control) or presence (●, UTI) of UTI (2,000 units/ml). To obtain concentration-response curve, acetylcholine was added cumulatively, and UTI was treated 5 min prior to acetylcholine addition.

Table X. Effect of UTI on gastric secretion in rats

Treatment	Dose (units/kg, i.v.)	No. of animal	pH	Gastric vol. (ml)	Free HCl (mmol/L)	Total acidity (mmol/L HCl)
Control	-	14	1.73±0.09	18.63±1.07	45.57±4.81	64.79±4.48
UTI	1,000,000	13	1.67±0.04	17.56±1.58	46.54±3.96	66.85±4.19

Each value represents the mean±SEM.

호흡수의 상승을 일으켰고, 30분 1시간에도 상승된 호흡수를 유지하였으나 대조군과 비교하여 통계학적 유의성은 없었다(Table IX). 즉 UTI는 500,000 units/kg이하에서는 호흡기계에 영향을 미치지 않는 결과를 나타냈다.

자율신경계에 미치는 영향

기니피크의 적출 회장에 대하여, UTI는 2,000 units/ml의 농도에서 basal tension에 영향을 주지 않는 것으로 보아 회장평활근에 직접 영향을 주지 않으며, 또 histamine 및 acetylcholine에 의한 수축반응에 영향을 주지 않았다. 또한 data에는 나타내지 않았으나 10,000 units/ml에서도 전혀 영향을 미치지 않았다. Histamine 및 acetylcholine에 의한 수축반응의 농도반응곡선 및 UTI에 의한 변화를 Fig. 1과 Fig. 2에 나타내었다.

소화기계에 미치는 영향

장관수송능에 대한 작용

UTI 1,000,000 units/kg 및 주사용 생리식염수(대조군)를 정맥주사하고 charcoal을 투여하여 장관운동 변화를 측정할 결과, 본 검체 투여 시에 장관수송능에는 전혀 영향을 미치지 않았다(Table X).

Table XI. Effect of UTI on small intestinal propulsion in mice

Treatment	Dose (units/kg, i.v.)	No. of animal	Rate of movement (%)
Control	-	12	34.1±3.1
UTI	1,000,000	13	38.7±3.4

Each value represents the mean±SEM.

위액 분비에 미치는 영향

UTI 1,000,000 units/kg 및 주사용 생리식염수(대조군)를 정맥주사하고 5시간 동안 저류된 위액에 대하여 실험을 실시하였을 때, 본 검체는 위액분비량, pH 및 산도의 변화를 일으키지 않았으며, 5시간의 산분비량도 증가나 억제에 경향을 나타내지 않았다(Table XI).

고찰 및 결론

체장염의 치료를 목표로 개발된 UTI에 대하여, 1,000,000 units/kg을 정맥 투여한 후 일반약리작용을 검토하였다. 본 검체를 마우스에 정맥내 투여하였을 때 중추신경에

미치는 영향을 검토한 결과, pentobarbital에 의한 수면 시간의 연장이나 단축이 없었으며, 자발 운동량에도 전혀 영향을 미치지 않았다. 정상체온에의 영향도 인정되지 않았으며, pentylenetetrazole로 유발된 경련에 대하여도 경련발 현율이나 사망률, 경련 지속 시간에 있어서 억제 작용을 나타내지 않았으므로 항경련작용도 인정할 수 없었다. 초산 유발 writhing증상을 억제하지 않았으므로 진통작용을 인정할 수 없었고, rota-rod법에 의하여 측정된 운동협조능에도 전혀 영향을 미치지 않았다.

랫드에 대하여 투여후 2시간까지 수축기혈압 및 심박동수에 전혀 영향을 미치지 않았다. 그러나 호흡수에 있어서 검체 1,000,000 units/kg은 현저한 호흡수의 증가를 초래하였고, 그리하여 500,000 units/kg을 투여한 결과 유의성있는 호흡수의 변화를 일으키지 않았다. 이러한 결과로부터, 본 검체는 500,000 units/kg이하의 용량에서는 호흡 순환기계에 영향을 미치지 않는다는 것을 확인하였다.

또, 이 검체의 적출평활근에 미치는 영향에 대하여도, 기니피크의 회장에서 직접적인 수축을 일으키지 않음은 물론, histamine이나 acetylcholine에 의한 수축에도 증가시키거나 억제시키지 않았다.

소화기계에 대하여는, charcoal을 지표로 한 장관수송능에 전혀 영향을 미치지 않았으며, 위액 분비에 대한 실험에서는 5시간 동안 위액분비량, pH 및 산도에 전혀 영향을 미치지 않았다.

이상의 결과로 보아, UTI는 1,000,000 units/kg의 고용량에서 중추신경계에 전혀 영향을 미치지 않고, 소화기계에 대한 장애를 일으키지 않으며, 적출평활근을 이용한 자율신경계에도 영향을 미치지 않으며, 호흡 순환기계에 대하여도 최소한 500,000 units/kg이하의 용량에서는 전혀 영향을 미치지 않음이 인정되었다. 위의 결과를 종합하면, UTI는 안정성이 큰 물질로 사료된다.

참고문헌

- Araki, S. and Ueki, S. (1972). Changes in sensitivity to convulsion in mice with olfactory bulb ablation. *Jap. J. Pharmacol.* **22**, 447-456.
- Astrup, T. and Nissen, U. (1964). Urinary trypsin inhibitor (mingin): transformation into a new trypsin inhibitor by acid hydrolysis or by sialidase. *Nature* **203**, 255-257.
- Dunham, N. W., Miya, T. S. and Edwards, C. D. (1957). Pharmacological activity of a series of basic esters mono and dialkyl malonic acid. *J. Am. Pharm. Assoc.* **46**, 208-209.
- Hirano, T., Manabe, T. and Tobe, T. (1993). Effect of urinary trypsin inhibitor on pancreatic cellular and lysosomal fragility in cerulein-induced acute pancreatitis in rats. *Digestive Disorder and Science* **38**, 660-664.
- Koster, R., Anderson, M. and de Beer, E. J. (1959). Acetic acid for analgesic screening. *Fed. Proc.* **18**, 412-418.
- Muramatsu, M. C., Mouse, G., Matsuzawa, Y., Horiguchi, Y. and Tanaka, M. (1980). Purification and characterization of urinary trypsin inhibitor from normal human urine and its cleavage by human uropepsin. *J. Biochem. (Tokyo)* **88**, 1317-1329.
- Odumuchi, L., Hansen-Nord, G. and Byrjalsen, I. (1987). Human inter-trypsin inhibitor and immunologically related inhibitors investigated by quantitative immunoelectrophoresis. *Clin. Chem. Acta.* **162**, 189-198.
- Okumuchi, T., Nishiki, M., Takasugi, S., Toki, N. and Ezaki, H. (1984). Isolation of urinary trypsin inhibitor-like inhibitor from human lung cancer tissue. *Cancer Res.* **44**, 2011-2015.
- Paskhina, T. S., Platonoval, L. V. and Poliantseva, L. R. (1988). Trypsin inhibitor in the urine of patients with glomerulonephritis. *Vopr. Med. Khim.* **34**, 89-94.
- Sailer, J. P., Sesboue, R., Véraigne, D., Bourguignon, J. and Martin, J. P. (1983). Inter-trypsin inhibitor (ITI): Use of new antisera for quantitative studies and discrete quantitation of ITI and its derivatives. *Anal. Biochem.* **133**, 336-343.
- Shay, H., Sun, D. C. and Gruenstein, M. (1954). A quantitative method for measuring spontaneous gastric secretion in the rat. *Gastroenterol.* **26**, 906-913.
- Swinyard, E. A., Brow, W. C. and Goodman, L.S. (1952). Comparative assays of antiepileptic drugs in mice and rats. *J. Pharmacol. Exp. Ther.* **106**, 319-330.
- Takemori, A. E., Kupferberg, H. T. and Miller, J. W. (1969). Quantitative studies of the antagonism of morphine by nalorphine naloxone. *J. Pharmacol. Exp. Ther.* **169**, 39-45.
- Williams, P. D., Bennett, D. B. and Comereski, C. R. (1988). Animal model for evaluating the convulsive liability of β -lactam antibiotics. *Antimicrob. Agents Chemother.* **32**(5), 758-760.