

D-myo-inositol-1,2,6-trisphosphate를 이용한 neuropeptide Y의 치수혈류 조절기능 연구

경북대학교 치과대학 보존학교실

김 성 교

Abstract

TESTING OF NEUROPEPTIDE Y INVOLVEMENT IN BLOOD FLOW REGULATION IN THE FELINE DENTAL PULP USING D-MYO-INOSITOL-1,2,6-TRISPHOSPHATE

Sung Kyo Kim, D.D.S., M.S.D., Ph.D.

*Department of Conservative Dentistry, School of Dentistry,
Kyungpook National University, Taegu, Korea*

The purpose of this study was to investigate whether D-myo-inositol-1,2,6-trisphosphate (PP56) can effectively antagonize vasoconstriction caused by neuropeptide Y in the dental pulp, and to understand involvement of neuropeptide Y in the regulation of microcirculation in the dental pulp with the aim of elucidating neurogenic inflammation.

Experiments were performed on 7 cats anesthetised with sodium pentobarbital, and neuropeptide Y and a neuropeptide Y antagonist PP56 were injected close intra-arterially into the dental pulp. The probe of laser Doppler flowmeter was placed on the buccal surface of ipsilateral canine teeth to the drug administration and pulpal blood flow was measured.

Intra-arterial injection of neuropeptide Y (1.3–2.0 $\mu\text{g}/\text{kg}$) resulted in pulpal blood flow decrease of 37.73 ± 5.73 % (mean \pm SEM) ($n=9$). Intra-arterial injection of PP56 (0.3 mg/kg) alone changed pulpal blood flow little by 1.03 % reduction. The effect of neuropeptide Y in the presence of PP56 resulted in significantly less decreases in pulpal blood flow ranging from 27.17 ± 5.37 to 16.63 ± 3.48 % from control as compared with neuropeptide Y alone ($n=13$). In effect, PP56 attenuated pulpal blood flow caused by neuropeptide Y.

Results of the present study have provided evidences that a non-peptide PP56 is capable of antagonizing vasoconstriction caused by neuropeptide Y in the feline dental pulp. In addition, they show functional evidences that neuropeptide Y plays an active role in modulating the microcirculation of the dental pulp.

I. 서 론

36개의 아미노산 펩티드인 neuropeptide Y (NPY)는 처음에 돼지의 뇌 추출물로부터 분리되었고¹⁾, 그 이후에 부신, 교감 신경절 그리고 정관, 심방, 혈관들, 비장등과 같이 교감신경의 지배를 많이 받는 조직등 말초조직에도 광범위하게 분포하고 있는 것으로 나타났다²⁻⁴⁾. 그리고 인간을 포함한 여러 포유류의 치수에서 NPY-면역반응 신경섬유가 풍부하게 분포하고 있음이 발견되어 치수에서의 NPY의 기능에 대해 호기심을 불러 일으켰다⁵⁾.

다양한 종의 동물 혈관에서 NPY는 전신적으로 혈관의 저항을 증가시킬 뿐 아니라⁶⁾, 쥐의 중동맥⁷⁾, 난소 혈류⁸⁾, 포도막 혈관들⁹⁾, 관상동맥 혈관^{10,11)} 그리고 치수와 구강점막¹²⁾ 등에서 직접적인 평활근 수축을 통해¹³⁾ 국소적으로도 혈류를 감소시키고 혈관저항을 증가시켰다. 또한 NPY는 토끼의 대퇴동맥과 위대망막동맥¹³⁾, 기니피크의 장간막 동맥과 자궁동맥¹⁴⁾, 그리고 쥐의 혈관¹⁵⁾ 등에서 노르에피네프린-유도성 혈관수축작용을 강화시켰다. NPY는 아세틸콜린이나 substance P에 의해 유도되는 혈관 이완을 강하게 억제시킨다¹⁶⁾. 개에서 NPY는 미주신경 자극에 의해 유도되어 심장박동이 느려지는 효과에 대해 매우 강력하고 지속적인 억제효과를 나타내었다^{17,18)}. 그리고 NPY는 내인성 노르에피네프린의 유효와 에피네프린의 분비를 감소시킨다^{4,15,19)}.

그러나 NPY에 대한 특수한 길항제가 부재하였으므로 NPY의 기능적인 작용에 대한 연구는 그 한계성을 지니고 있어 왔다. 교감신경으로부터 분비되는 내인성 NPY의 혈관수축작용은, 특수한 NPY 길항제 없이, 여러가지 종류의 adrenoceptor 차단제의 사용과 교감신경의 외과적 절제등에 의한 방법^{18,20,21)}등으로 간접적으로 평가할 수 밖에 없었다.

D-myo-inositol-1, 2, 6-trisphosphate (PP 56; U. S. Pat. No. 4735963)는 세포내 칼슘을 조절하는 2차 messenger inositol-1, 4, 5-trisphosphate의 입체 이성체이다²²⁾. 최근에 일정한 범위의 용량에서 이 비활성의 실험적 약제가

쥐의 경동맥에서 내인성으로 유리되거나 외인성으로 투여된 NPY에 의해 유발되는 혈관 수축작용과 압작용을 억제할 수 있다고 소개되었다^{23,24)}.

따라서 저자는 본 연구에서, 신경성 염증을 밝히기 위한 목적으로, PP56가 치수에서 NPY에 의해 유도되는 혈관수축에 대해 길항작용을 할 수 있는지와 치수 미세순환조절에 있어 NPY의 관여를 알아보고자 하였다.

II. 재료 및 방법

1. 동물 수술

평균 체중 3.0 kg, 평균 연령 10 개월의, 영구치가 완전히 맹출한 7마리의 고양이에서 실험하였으며, 치근단의 완성과 치수강의 크기는 치근단 방사선 사진을 찍어 확인하였다. 처음 동물을 sodium pentobarbital(35 mg/kg) (Nembutal[®], Abbott Lab., N. Chicago, Il., U. S. A.) 을 복강내에 주사하여 유도마취하고 대퇴동맥과 정맥을 삽관하여 각각 전신혈압의 측정 및 부가적인 sodium pentobarbital(2 mg/kg) 과 5% 포도당용액 주입에 사용하였다. 상악 동맥내로 약제를 주입하기 위해 설동맥을 삽관하였으며 기도내로 기도관을 삽입하여 기도를 유지하였다. 체온계를 위장내로 삽입하여 동물의 체온을 측정하였으며 동물용 전기담요를 사용하여 체온을 37-38°C로 유지하였다. 약의 동요로 인한 실험오차를 피하기 위해 쇠막대와 치과용 경석고를 이용하여 약간 고정을 하였으며 자성 지지대를 이용하여 실험 동물의 머리를 고정하였다.

2. 약제의 투여

설동맥을 삽관하여 약제를 근접 동맥내로 주입하였으며, 이 때 카테터의 끝은 경동맥과 설동맥의 연결부위에 두고 외경동맥의 혈류에 지장을 초래하지 않게 하였다.

0.2 mg의 human neuropeptide Y(Peninsula Lab. Inc., Belmont, CA, U. S. A.)와 35 mg의 PP56(Perstorp Pharma, Perstorp, Sweden)를 1% 소의 혈청 알부민(Sigma Chem. Co., Saint

Louis, MO., U.S.A.)을 함유한 1 ml의 생리 식염수에 각각 용해하여 사용하였다. 약제의 효능을 최대치로 유지 하기 위해 각 약제는 부분표본(aliquots)으로 만들어 사용시까지 -70 °C의 냉동고에서 얼린 상태로 보관하였으며 투여시 생리식염수로 약제를 희석하였다.

NPY는 1.3-2.0 µg/kg의 용량으로 단독 또는 PP56 투여후에, PP56는 0.3- 2.3 mg/kg의 용량으로 NPY 주사 1분 전에 투여하였다. 대조군으로는 약제 대신 0.2 ml의 생리식염수를 투여하였다.

약제들의 전신적효과를 최소화하기 위해 각 약제를 저용량에서부터 시작하여 여러가지 용량에서 적용해 보아 치수혈류의 변화와 전신 동맥압의 변화를 관찰하였으며 전신혈압에 영향을 주지 않으면서 치수혈류를 변화시키는 용량을 선택하여 사용하였다.

각 약제는 선택된 용량을 1분에 걸쳐 상악 동맥으로 주입하고 이어 생리식염수 0.3 ml를 주입하였다. 이전에 주입된 약제의 잔존 효과를 배제하기 위해 최소한 90 분이 경과한 후에 다음 약제를 주입하였다.

약제 주입 또는 자극전 10-15 초간의 안정된 혈류를 대조치로 하였으며 최대변화량을 실험치로 하였다. 치수혈류치는 laser Doppler 혈류측정기의 측정치가 대조치로 회복될 때까지 다채널 기록차트로 기록하였다.

3. 치수혈류 측정

Laser Doppler 혈류측정기의 소식자 적용을 위해, 상악동맥을 삽관한 동측의 견치 협측 치경부 1/3의 법랑질을 치과용 bur를 사용하여 삭제, 직경 2 mm의 상아질을 편평하게 노출시켰다. 실험동안 생리 식염수를 적용하여 상아질면이 건조되지 않도록 하였다.

Laser Doppler 혈류측정기(Periflux PF3[®], Perimed Co., Stockholm, Sweden)의 소식자(PF315:29)를 상아질면에 적용하고, Gould P23 생리적 압력 전도기와 Gould 2400S 기록계(Gould Inc., Cleveland, Ohio, U.S.A.)를 이용하여 전 실험과정에 걸쳐 전신혈압과 관

류단위의 치수혈류를 동시에 계속적으로 측정하였다.

와동형성 후 최소한 30-50분이 경과해야 치수혈류가 정상으로 회복된다는 Liu등²⁶⁾의 보고를 참고하여, 치수혈류가 대조치로 돌아올 수 있게 하기 위해 모든 약제주입, 자극 및 측정은 동물 수술후 90분 경과 이후에 시행하였다.

4. 성적 처리 및 분석

모든 표시된 측정치는 대조치에 대한 변화의 백분율로 나타내었으며 평균± 표준오차(SEM)로 표현하였다. 대조치와 실험치의 각 결과치는 paired *t*-test로 분석하였으며 $p < 0.05$ 인 차이의 결과치를 통계학적으로 유의성이 있다고 간주하였다.

III. 실험 성적

NPY와 NPY 길항제인 PP56의 근접 동맥내 주입에 따른 전신혈압 및 치수혈류의 대표적인 다채널 차트 기록이 Fig.1에 나타나 있다.

1. 치수혈류에 대한 NPY의 효과

NPY의 적용에 따른 치수혈류의 변화가 Table 1과 Fig. 2에 나타나 있다. NPY(1.3-2.0µg/kg)의 투여는 용량의존성으로 투여 약 50 초 후에 치수혈류를 37.73 ± 5.73 % 감소시켰고 약 3분간 지속하였다, 대조치로 회복되는 데는 약 15분이 소요되었다

2. 치수혈류에 대한 PP56의 효과

NPY 투여 전의 경우처럼 NPY 길항제 PP56를 단독으로 투여한 경우에 대한 치수혈류의 변화는 Table 2와 Fig. 2에 나타나 있다. PP56(0.3-2.3 mg/kg)를 동맥내 주사한 경우 치수혈류는 오직 1.03 ± 0.65 %에서 2.31 ± 4.20 %만 감소하였다.

3. NPY의 혈관수축기능에 대한 PP56의 효과

NPY와 그 길항제인 PP56의 적용에 따른

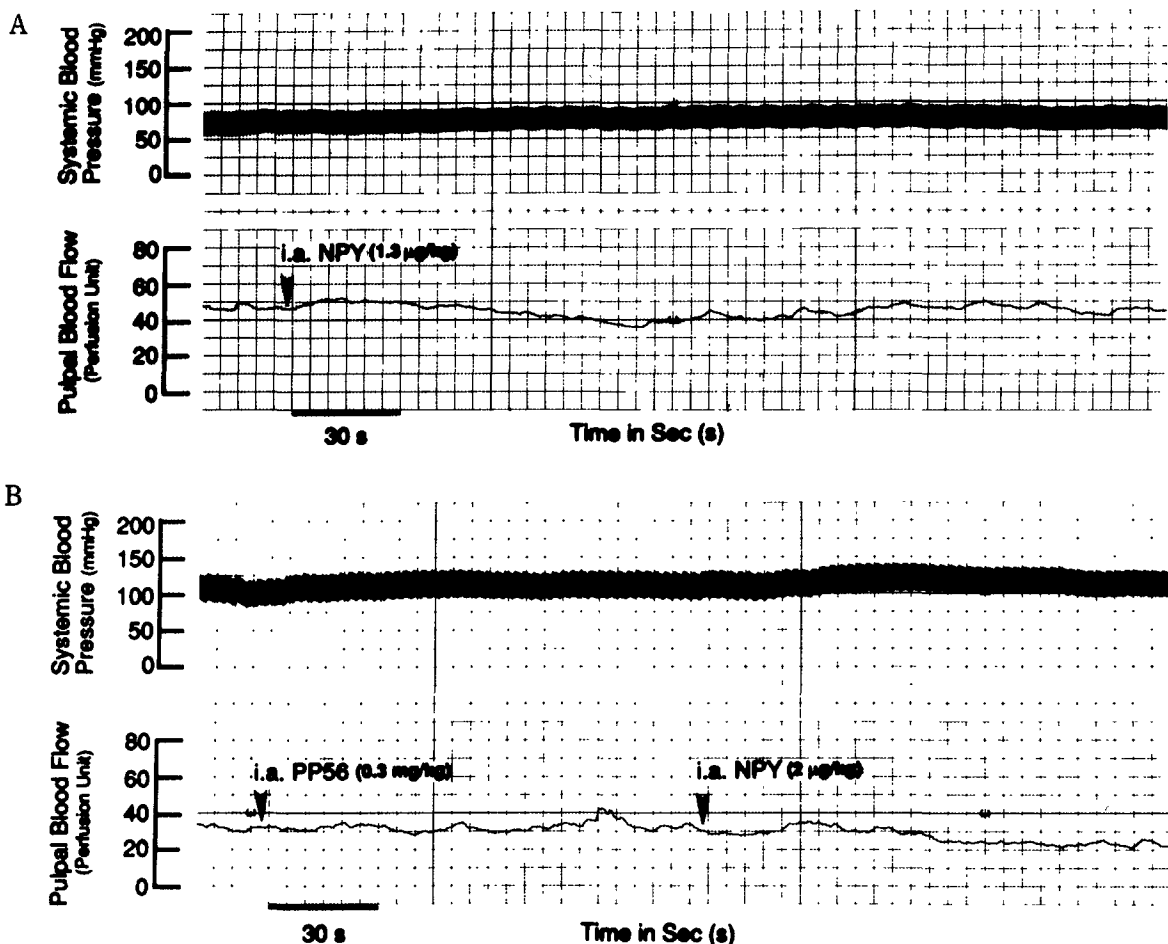


Fig. 1. A : Polygraph recording showing the reduction of pulpal blood flow (in perfusion unit) measured by laser Doppler flowmeter in response to the close intra-arterial (i. a.) injection of neuropeptide Y (NPY, 1.3 $\mu\text{g}/\text{kg}$) in cat canine teeth. Systemic blood pressure did not change. B : Polygraph recording showing the i.a. PP56 injection (0.3 mg/kg) attenuates pulpal blood flow reduction caused by NPY (2.0 $\mu\text{g}/\text{kg}$). Systemic blood pressure did not change. The arrows show the time of close i.a. injection of drugs.

Table 1. Changes of pulpal blood flow in responses to the close i.a. administration of neuropeptide Y (mean \pm SEM)

	Dos	<i>n</i>	Changes of Pulpal Blood Flow
Neuropeptide Y	1.3–2.0 $\mu\text{g}/\text{kg}$	9	-37.73 \pm 5.73% *

* Statistically significant in paired *t*-test; $P < 0.01$.

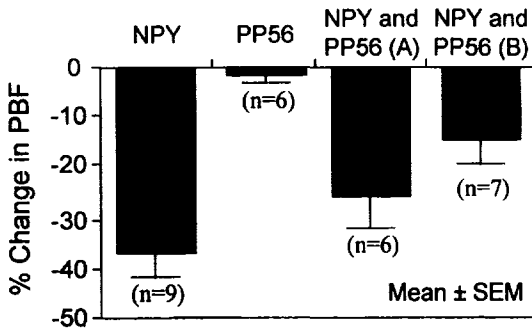


Fig. 2. Effects of NPY, its antagonist PP56 alone and in the presence of NPY on pulpal blood flow(PBF). Injection of PP56(A : 0.3 mg/kg ; B : 2.3 mg/kg) significantly attenuated the reduction of PBF caused by NPY(1.3-2.0 g/kg) in a dose dependent pattern($p < 0.05$).

치수혈류의 변화가 Table 3과 Fig. 2에 나타나 있다. 0.3-2.3 mg/kg의 PP56를 투여한 후 2.0 μ g/kg의 NPY를 주사한 경우 치수혈류가 대조치에 비해 $27.17 \pm 5.37\%$ 에서 $16.63 \pm 3.48\%$ 의 범위까지 감소하였다. 결과적으로 PP56는 NPY에 의해 유도된 치수혈류 감소를 $34.02 \pm 8.36\%$ 에서부터 $41.79 \pm 12.09\%$ 의 범위에서 억제하였다. 이 때의 혈류감소는 2-13 분동안으로 다양하게 지속하였고 대조치로 완전히 회복되는데 10-18 분이 소요되었다.

IV. 고 찰

NPY는 강한 혈관 수축작용, 시냅스 전부에서의 노르에피네프린 분비 억제작용, 그리고 시냅스 후부에서의 노르에피네프린-유도성

Table 2. Changes of pulpal blood flow in response to the close i.a. administration of the neuropeptide Y antagonist, PP56(mean \pm SEM)

	Dos	n	Changes of Pulpal Blood Flow
PP56	0.3 mg/kg	6	$-1.03 \pm 0.05\% *$
PP56	2.3 mg/kg	7	$-2.31 \pm 4.20\% *$

* Statistically significant in paired t -test ; $P > 0.05$.

Table 3. Changes of pulpal blood flow in response to the close i.a. administration of neuropeptide Y following the i.a. PP56(mean \pm SEM)

	Dos	n	Changes of Pulpal Blood Flow
Neuropeptide Y	1.3-2.0mg/kg		
PP56	0.3 mg/kg	6	$-27.17 \pm 5.37\% *$ **
PP56	2.3 mg/kg	7	$-16.63 \pm 3.48\% *$

* Statistically significant in paired t -test ; $P > 0.01$.

** Statistically significant in Student's t -test ; $P > 0.05$.

혈관 수축의 강화작용등으로 교감신경의 혈관 작용 조절에 매우 중요한 역할을 한다^{26,27}. 연구에 의하면 외인성으로 투여한 NPY는 전신적인 혈관저항 뿐 아니라 국소적인 혈관의 저항⁹ 및 혈류 속도^{10,11}도 증가시킨다고 한다.

본 연구에서, 외인성으로 투여되는 NPY의 혈관 기능을 관찰하기 위하여 치수근접한 동

맥을 통해 NPY를 주사하였다. 1.3-2.0 μ g/kg의 용량에서 NPY는 전신 혈압에 영향을 주지 않으면서 대조치에 비해 치수혈류를 32.23-40.48% 감소시켰고 대조치로 다시 회복되는데 약 15분이 소요되었다. 이 관찰은 NPY가 쥐의 중대뇌동맥에서 혈류를 36% 감소시키고 토끼의 난소동맥에서 혈류를 40.7% 감소시킨 것^{7,8}

과 유사하게 고양이 치수에서 NPY가 강한 혈관수축작용을 보인 것이다. 이 반응은 NPY와 작용하는 수용기가 고양이 치수에 존재한다는 것을 나타내면서 치수의 혈관작용에 있어 NPY가 적극적으로 관여한다는 것을 반영한다.

PP56가 단독으로 치수혈류에 미치는 영향을 관찰하고 전신혈압 및 치수혈류에의 영향이 최소인 용량을 구하기 위해 여러가지 용량으로 PP56를 주사하였다. PP56는 전신혈압에 영향을 미치지 않는 범위의 용량에서도 그 농도에 따라 치수혈류에 미치는 영향은 다소 다르게 나타났다. 따라서 본 연구에서는 치수의 혈류에 영향을 거의 미치지 않는 0.3-2.3 mg/kg의 용량을 사용하였다.

NPY에 대한 PP56의 길항작용을 관찰하기 위하여 NPY 주입 2분 전에 PP56를 동맥내로 주사하였다. 0.3-2.3 mg/kg의 용량에서 PP56는 NPY에 의해 유도되는 치수혈류 감소를 34.02-41.79 % 약화시켰다. PP56의 길항작용은 모든 경우에 용량의존성이었다. 일부 경우에는 고용량의 PP56가 단독으로는 치수 혈류에 거의 영향을 미치지 않으면서 NPY에 유도되는 혈관수축을 완전히 억제하였다. 이러한 관찰은 PP56가 고양이 치수에서 외인성으로 투여되는 NPY에 의해 유도되는 치수혈류의 감소를 억제하는 것이다. 이와 유사한 결과가 쥐에서 PP56가 NPY의 계속적인 주입으로 유도되는 평균혈압의 증가를 약 50 % 억제시킨 Sun 등²⁴⁾의 연구에서 나타났다. 이러한 결과는 노르에피네프린에 의해서가 아닌 NPY에 의해서 유발되는 혈관 수축반응이 PP56에 의해 억제되었다고 하는 Wahlestedt 등²⁶⁾의 보고와 맥을 같이하고, 토끼의 위대망막동맥과 대퇴동맥, 기니피크의 자궁동맥에서 관찰한 Adamsson 등의 연구⁴⁾와 일치하고 있다.

NPY와 노르에피네프린은 교감신경의 말단에서 공존하며 NPY는 혈관 수축을 유발한다¹²⁾. 경부 교감 신경을 전기적으로 자극했을 때 치수의 혈류가 감소하였고 편측으로 교감신경 절제술을 한 후 동측 치수에서 NPY-면역반응성이 소실되었다¹²⁾. 이러한 반응들은 교감신경의 말단에서 유리되는 NPY를 비롯한 여러가지

신경성 전달물질에 의해 일어난다. 본 연구에서 PP56가 치수에서 NPY에 의해 유도된 혈관 수축을 효과적으로 억제하였다. 이것은 PP56가 치수에서 neuropeptide Y의 활성 및 이에 따른 특성을 연구하기에 적절한 도구로 사용될 수 있다는 것을 의미한다. 따라서 앞으로 교감신경 유도성 치수혈류의 감소에 대한 NPY 관여를 검사하기 위해 교감신경의 활성과 연관하여 NPY 길항제인 PP56를 사용할 수 있을 것이라고 여겨지고, 교감신경이 자극되는 동안 NPY가 유리된다는 가설 진위에 대한 기능적 증명이 가능해 질 것이다.

Lundberg 등의 연구²⁰⁾에서 외인성으로 투여된 NPY에 의한 국소혈류감소는 그 효과가 늦게 나타나서 지속시간이 길었다는 특징을 가지고 있었다. 본 연구에서는 NPY를 외인성으로 치수에 투여했을 때 혈관수축이 나타나기 시작할 시간이 약 50초 걸렸고 혈류가 대조치로 회복되는데 소요되는 시간은 용량에 따라 달랐으나 최고농도의 NPY에서 약 15분 정도 소요되었다. 이 결과는 치수혈류가 신속하게 감소하고 신속하게 회복되었다는 것을 보여주어 Lundberg 등의 연구²⁰⁾와는 일치하지 않는데 이러한 양상의 차이는 NPY의 용량과 관계가 있을 것으로 여겨진다. Scott 등⁶⁾도 NPY를 대퇴동맥내 카테터를 통해 동맥내로 주입했을 때 증가된 혈관저항이 30분 이상 지속되었다고 했다.

NPY의 반감기는 정맥내 주사후 혈장내에서 약 20 분 정도이다²⁹⁾. 본 연구에서 NPY 주사에 의한 치수혈류감소의 지속시간은 20 분 이하였으며 치수혈류가 최대로 감소하는데 경과하는 시간과 대조치로 회복되는데 소요되는 시간은 PP56에 의해 변화되지 않았다. 따라서 PP56는 NPY의 작용에 관계하는 시간에 대해서는 별 영향을 미치지 않는다는 것을 알 수 있다.

PP56의 효과는 매우 선택적이다³⁰⁾. 돼지에서 교감신경의 전기 자극시 나타나는 혈관수축 중 NPY에 의해 유도된 비-아드레날린 성분은 알파-아드레날린 수용체 차단제인 phenoxybenzamine이나 reserpine의 전처치에 영향을 받지 않았고^{21,31)} phentolamine의 투여에 대해서도 마찬가지였다^{12,32)}. 역으로 어린 기니피크의

뇌저동맥에서 노르에피네프린에 의해 유발된 혈관 수축작용은 PP56에 의해 차단되지 않았다²⁸⁾.

본 연구의 결과는 NPY가 치수 미세순환에서 매우 적극적인 역할을 하고, 비 펩티드성인 PP56가 고양이 치수에서 NPY의 혈관 수축작용을 억제할 수 있다는 기능적 증거를 제공하고 있다. 이러한 연구 결과를 바탕으로 추후에는 PP56와 같은 특수한 길항제를 실험동물로 사용하여 교감신경과 NPY, 교감 신경과 감각신경의 상호 기능을 분석, 신경성 염증의 특성을 연구함에 매우 흥미로운 일이 될 것이다.

V. 결 론

본 연구에서는 신경성 염증을 밝히기 위한 목적으로, PP56가 치수에서 NPY에 의해 유도되는 혈관수축에 대해 효과적으로 길항작용을 할 수 있는지와 치수 미세순환 조절에서의 NPY의 관여를 파악하고자 하였다.

실험은 7마리의 고양이에서 전신마취하에 시행하였으며 NPY, NPY 길항제인 PP56를 전신혈압에 현저한 영향을 주지 않는 용량에서 국소 동맥을 통해 치수내로 주입하였다. laser Doppler 혈류측정기의 소식자를 약물투여 동측의 견치 협면에 고정하고 치수혈류의 변화를 측정하여 다음과 같은 결과를 얻었다.

NPY(1.3-2.0 $\mu\text{g}/\text{kg}$)를 근접동맥내 주사시에 치수혈류는 $37.73 \pm 5.73\%$ 감소하였다($n=9$). PP56(0.3 mg/kg)의 단독 주입은 치수혈류를 1.03 % 감소시키는 정도의 미약한 변화를 보였다. PP56 존재하에서 NPY 주입은 $27.17 \pm 5.37\%$ 에서부터 $16.63 \pm 3.48\%$ 에 이르기까지의 치수혈류 감소를 보여 NPY 단독투여에 비해 현저히 적은 량의 치수혈류 감소를 나타내었다($n=13$). 결과적으로 PP56는 NPY 로 인한 치수혈류 감소를 효과적으로 억제하였다.

본 연구의 이상의 결과들은 고양이 치수에서 비 펩티드성인 PP56가 NPY에 의해 유도된 혈관 수축을 억제할 수 있다는 기능적 증거를 제공해주며, 더우기 이들은 NPY가 치수의 미세순환 조절에 적극적으로 관여한다는 것을 뒷받침해 준다.

1. Tatemoto, K., Carlquist, M. and Mutt, V. : Neuropeptide Y-a novel brain peptide with structural similarities to peptide YY and pancreatic polypeptide, *Nature*, 296 : 659-660, 1982.
2. Lundberg, J.M., Terenius, L., Hökfelt, T. and Goldstein, M. : High levels of neuropeptide Y in peripheral nonadrenergic neurons in various mammals including man, *Neurosci. Lett.*, 42 : 167, 1983.
3. Edvinsson, L., Häkanson, R., Wahlestedt, C. and Uddman, R. : Effects of neuropeptide Y on the cardiovascular system, *Trends Pharmacol.Sci.*, 8 : 231-235, 1987.
4. Linton-Dahlöf, P : Modulatory interactions of neuropeptide Y(NPY) on sympathetic neurotransmission, *Acta Physiol. Scand.* 137(Supp) : 586 : 1-85, 1989.
5. Uddman, R., Grunditz, T. and Sundler, F. : Neuropeptide Y : occurrence and distribution in dental pulps, *Acta Odontol. Scand.*, 42 : 361-365, 1984.
6. Scott, N. A., Michel, M. C., Boublik, J. H., Rivier, J. E., Motomura, S., Crum, R. L., Landon, M. and Brown, M. R. : Distinction of NPY receptors in vitro and in vivo II, differential effects of NPY and NPY-(18-36)1, *Am. J. Physiol.*, 259 : H174-H180, 1990.
7. Tuor, U. I., Kelly, P. A. T., Edvinsson, L. and McCulloch, J. : Neuropeptide Y and cerebral circulation, *J. Cerebral blood flow and metabolism*, 10 : 591-601, 1990.
8. Jørgensen, J.C. and Sejrsen, P. : Neuropeptide Y reduces ovarian blood flow in the rabbit, *Peptides*, 11 : 451-454, 1990.
9. Nilsson, S. F. E. : Neuropeptide Y(NPY) : a vasoconstrictor in the eye, brain and other tissues in the rabbit, *Acta Physiol. Scand.*, 141 : 445-4667, 1991.

10. Komaru, T., Asshikawa, K., Kanatsuka, H., Sekiguchi, N., Suzuki, T. and Takishima, T. : Neuropeptide Y modulates vasoconstriction in coronary microvessels in the beating canine heart, *Circulat.Res.*, 67 : 1142–1151, 1990.
11. Ertl, G., Bauer, B., Becker, H.H. and Rose, G. : Effects of neurotensin and neuropeptide Y on coronary circulation and myocardial function in dogs, *Am. J. Physiol.*, 264 : H1062–H1068, 1993.
12. Edwall, B., Gazelius, B., Fazekas, A., Theodorsson-Norheim, F. and Lundberg, J.M. : Neuropeptide Y (NPY) and sympathetic control of blood flow in oral mucosa and dental pulp in the cat, *Acta Physiol. Scand.*, 125 : 253–264, 1985.
13. Edvinsson, L., Ekblad, E., Håkanson, R. and Wahlestedt, C. : Neuropeptide Y potentiates the effect of various vasoconstrictor agents on rabbit blood vessels, *Br.J. Pharmacol.*, 83 : 519–525, 1984.
14. Adamsson, M., Fallgren, B. and Edvinsson, L. : Inhibition of neuropeptide Y-induced potentiation of noradrenaline-induced vasoconstriction by PP56 (D-myo-inositol 1,2,6-trisphosphate), *Br.J.Pharmacol.*, 105 : 93–96, 1992.
15. Pernow, J., Saria, A. and Lundberg, J.M., Mechanisms of underlying pre-and post-junctional effects of neuropeptide Y in sympathetic vascular control, *Acta Physiol. Scand.*, 126 : 239–249, 1986.
16. Fallgren, B., Ekblad, E. and Edvinsson, L. : Co-existence of neuropeptides and differential inhibition of vasodilator responses by neuropeptide Y in guinea pig uterine arteries, *Neurosci.Lett.* 100 : 71–76, 1989.
17. Warner, M. R. and Levy, M. N. : Inhibition of cardiac vagal effects by neurally released and exogenous neuropeptide Y, *Circulat.Res.*, 65 : 1536–1546, 1989a.
18. Warner, M. R. and Levy, M. N. : Neuropeptide Y as a putative modulator of the effects on heart rate, *Circulat. Res.*, 64 : 882–889, 1989b.
19. Lundberg, J.M., Pernow, J., Tatemoto, K. and Dahlöf, C. : Pre-and postjunctional effects of NPY on sympathetic control of rat femoral artery, *Acta Physiol. Scand.*, 123 : 511–513, 1985.
20. Lundberg, J.M., Franco-Cereceda, A., Lacroix, J.-S. and Pernow, J. : Neuropeptide Y and sympathetic neurotransmission, *Annals of the New York Academy of Sciences*, 632 : 166–174, 1990.
21. Modin, A., Pernow, J. and Lundberg, J. M. : Sympathetic regulation of skeletal muscle blood flow in the pig : a non-adrenergic component likely to be mediated by neuropeptide Y, *Acta Physiol. Scand.*, 148 : 1–11, 1993.
22. Berridge, M.J. and Irvine, R.F. : Inositol phosphates and cell signaling, *Nature*, 341 : 197–205, 1989.
23. Sun, X., Dahlöf, C., Edvinsson, L. and Hedner, T. : D-myo-inositol-1,2,6-trisphosphate is a selective antagonist of neuropeptide Y-induced pressure responses in pithed rat, *Eur. J. Pharmacol.*, 204 : 281–286, 1991.
24. Sun, X. Y., Edvinsson, L. and Hedner, T. : Effect of D-myo-inositol-1,2,6-trisphosphate on neuropeptide Y-induced potentiation of various vasoconstrictor agents in the rat, *J. Pharmacol.Exper.Therapeut.*, 261 : 1147–1152, 1992.
25. Liu, M, T., Bilotto, G., Markowitz, K. and Kim, S. : Changes in coronal pulpal blood flow following a class V cavity preparation, *J.Dent.Res.*, 66 : 176, Abstr.558, 1987.
26. Tatemoto, K. : Neuropeptide Y and its receptor antagonists, *Annals of the New*

- York Academy of Sciences, 632 : 1–6, 1990.
27. Wahlestedt, C., Grundemar, L., Håkanson, R., Heilig, M., Shen, G. H., Zokowska-Grojec, Z. and Reis, D. : Neuropeptide Y receptor subtypes, Y1 and Y2, *Annals of the New York Academy of Sciences*, 632 : 7–26, 1990.
 28. Wahlestedt, C., Reis, D. J., Yoo, H., Adamsson, M., Andersson, D. and Edvinsson, L. : A novel inositol phosphate selectively inhibits vasoconstriction evoked by the sympathetic co-transmitters neuropeptide Y(NPY) and adenosine trisphosphate (ATP), *Neurosci. Lett.*, 143 : 123–126, 1992.
 29. Vila, E. and Macrae, I. M. : Effects of neuropeptide Y on alpha 2-adrenoceptor-mediated cardiovascular responses in the pithe-
ched rat, *Br.J.Pharmacol.*, 100 : 840–842, 1990.
 30. Potter, E. K., Edvinsson, L. and Gustafsson, T. : Antagonism of pre- and postjunctional responses to neuropeptide Y and sympathetic stimulation by D-myo-inositol-1,2,6-trisphosphate in the anesthetised dog, *Europ. J. Pharmacol.*, 221 : 307–314, 1992.
 31. Kim, S., Dörscher-Kim, J. and Liu, M. : Microcirculation of the dental pulp and its autonomic control, *Proc.Finn.Dent.Soc.*, 85 : 279–287, 1989.
 32. Fried, G., Thoresen, M. and Samuelsson, U. : Effect of neuropeptide Y and noradrenaline on the uterine artery, *Annals of the New York Academy of Sciences*, 632 : 439–441, 1990.