

트립토판 보강식이를 섭취한 마우스에서 serotonin 대사와 morphine 진통기작 관련성에 대한 연구(II)

권영혜 · 이윤숙* · 김해리

서울대학교 생활과학대학 식품영양학과, *연세대학교 생활과학대학 식품영양연구소

A Study on the Serotonin Metabolism and the Morphine-related Analgesic Mechanism in Mice Fed Tryptophan Supplemented Diet (II)

Young-Hye KWON, Youn-Wook LEE* and Harriet KIM

Department of Food and Nutrition, College of Human Ecology, Seoul National University

*Research Institute of Food and Nutritional Sciences, College of Human Ecology, Yonsei University

(Received, February 1, 2001; accepted March 21, 2001)

Abstract – In this study we fed control diet and tryptophan supplemented diets containing 0.35% tryptophan to ICR mice for 2 weeks. The concentrations of serotonin and 5-HIAA were changed by injection of the serotonin synthesis inhibitor, p-CPA and the serotonin precursor, serotoninP and the change of brain serotonin concentration negatively correlated with that of pain sensitivity, and p-CPA and serotoninP also changed the analgesic effect of morphine. The injection of naloxone, the opiate antagonist, resulted in an increase in the writhing frequency, but its antagonistic effect was not significant. The concentration of 5-HIAA elevated in mice brain at least 3hr after administration of morphine hydroxide indicates that the changes in brain serotonin metabolism may be associated with the acute effects of morphine analgesia. In short, these results not only suggest that tryptophan supplemented diet suppress pain sensitivity in mice, but also indicate that at least in part analgesic mechanism of serotonin may be associated with morphine analgesia.

Key words □ tryptophan, serotonin, 5-HIAA, p-CPA, serotoninP, morphine, naloxone

뇌의 신경전달물질인 세로토닌은 잠, 식욕조절(appetite), 체온조절(thermoregulation), 통증민감도(pain sensitivity), 뇌하수체 호르몬 분비 조절 등 여러 다양한 행동 변화에 관여함이 알려져 있다(Sidransky, 1985).

Llewlyn 등(1984)에 의하면 NRM(nucleus raphe magnus : 거대 봉선핵)에서의 세로토닌의 재유입의 저해는 통증민감 역치를 증가시키며, NRM에서 몰핀과 세로토닌간의 상호작용이 있을 것을 시사하였다. 또한, 세로토닌의 유입과정을 저해함으로써 수용체에서의 세로토닌의 이용이 증가되면, 동물과 사람에서(Messsing *et al.*, 1975) 통증민감 역치가 증가됨이 관찰되었다. Daeakin 등(1978)은 PAG(periaqueductal grey matter : 중뇌 수두주위의 회백질)과 opiate의 진통작용의 주요한 작용부위이며, opiate의 진통작용에서 척수의 세로토닌계 경로의 참여 가능성을 제안하였다.

이와 같이 세로토닌이 척수의 몰핀 진통효과에 관여하여 상호작용을 보인다는 실험결과는 세로토닌이 마약성 진통제

의 진통기작에 관련됨을 보여준다(kellstein, 1988).

Mayer와 Price(1976)은 중뇌의 상행성 세로토닌계 또는 연수의 하행성 세로토닌계가 몰핀의 systemic 투여에 의한 진통효과를 통제하며, 뇌세포내로 주입된(intraventricularly administered) 세로토닌 또는 세로토닌P(5-hydroxytryptophan)의 systemic 투여에 의한 세로토닌 수준의 증가는 몰핀의 진통효과를 증폭시킨다고 보고하였다. 상행성 또는 하행성 세로토닌계의 관련성에 대한 상대적 기여는 아직 확실하지 않다. 중뇌 봉선핵 부위의 상해가 몰핀의 진통효과를 감소시키고, 배후봉선(dorsal raphe)의 자극이 진통효과를 증가시키기 때문에 상행성계가 추정되고 있다.

또한, 후각 뉴우런으로 뻗어있는 하행성 세로토닌계를 포함하는 후외축삭(dorsolateral funiculus)과 caudal raphe 부위에서의 상해는 몰핀 진통 효과를 감소시킨다. 그리고 하행성 세로토닌계의 선택적 파괴를 일으키는 5,6-dihydroxytryptophan(5,6-DHT)의 투여는 몰핀 진통 효과를 효과적으로 감소시키며, 통증 인지 저해 과정의 마지막 단계가 이들 하행성 섬유에 의한 후각 뉴우런에서의 세로토닌의

*To whom correspondence should be addressed.

분비를 포함하는 것 같다. 따라서 이와 같은 이유 때문에 하행성계의 관련성이 제시되고 있다.

Systemic 몰핀 투여는 작은 후근 섬유(dorsal root fiber)의 1차 구심성 탈분극(primary afferent depolarization)을 가져오며, 2차 뉴우런의 시냅스 전 저해는 변연층(marginal layer)과 교양질에 있는 시냅스전 저해를 초래하였다. 또한 몰핀에 의한 탈분극은 항세로토닌 약물에 의해 통제될 수 있다. 따라서 하행성 세로토닌계 뉴우런에 의한 통증 인지 뉴우런의 저해는 변연층(marginal layer)과 교양질에 있는 시냅스 전과 시냅스 후의 기작에 의해 증개되는 것으로 생각된다. Sawynok(1989)에 의하면, 몰핀의 systemic 투여에 의해 발생하는 진통기작에 원심성 그리고 구심성 norad-renergic 과 serotonergic계 통로가 모두 관여한다. 즉, 몰핀은 뇌의 여러 부위와 척수에서의 noradrenalin과 세로토닌의 대사물로의 전환과 분비에 영향을 주며, 또한 상행성과 하행성 aminergic계 통로가 시작되는 부위의 신경활성을 변화시킨다.

척수의 세로토닌계 경로에서의 5,6-DHT에 의한 상해는 세로토닌의 농도를 70%가량 감소시키고, 몰핀에 의한 진통 효과를 70% 가량 감소시키며, 이 결과로 세로토닌이 몰핀 진통효과에 관여한다고 보고하였다(Daeakin *et al.*, 1978).

p-CPA 또한 5,6-DHT에 의한 세로토닌의 약리적 결핍은 적어도 부분적으로 몰핀 진통작용을 통제하며, 추정되는 세로토닌 receptor blocker인 cinancerin은 중뇌수도부위(periaqueductal site)로의 몰핀 microinjection으로 인한 진통을 감소시킨다(Mayer & Price, 1976; Vogt, 1974; Spampinato *et al.*, 1983). 이와 같은 세로토닌의 결핍 후의 몰핀의 진통작용의 감소, 저체온증, 자발성 운동저해효과 등을 세로토닌이 몰핀의 진통효과에 관여함을 보여준다.

또한, 세로토닌의 투여에 의한 몰핀 진통작용의 상승효과 역시 관찰되고 있다. Intraventricular 세로토닌은 몰핀의 진통효과를 증가시키며(Calcutt *et al.*), 세로토닌의 대뇌실(intracerebroventricular: i.c.v.)로의 주입은 백서에서 몰핀 유도성 진통작용을 증가시킨다. 또한 수용체에서 세로토닌의 이용성을 증가시키는 또 다른 과정은 이 monoamine의 유입을 감소시키는 것이며, 세로토닌 유입의 저해제인 fluoxetine을 주입시키게 되면(Fuller *et al.*, 1975) 몰핀에 진통작용이 상승되는 것을 볼 수 있다(Messing, Phebus, Fisher & Lytle, 1975; Surge and McIndewar, 1976; Larson and Takemori, 1977; Surge, 1979).

그리고 몰핀의 투여에 의한 세로토닌의 대사와 진통작용의 상승을 보여주는 결과도 많이 있다. Aiello-Malmberg 등(1979)에 의하면, 뇌의 세로토닌의 분비가 몰핀의 투여에 의하여 증가한다고 보고하였다. 몰핀의 acute 투여는 마우스(Fennessy *et al.*, 1972; Sawa *et al.*, 1976)와 백서(Gascon *et al.*, 1975; Goodlet, 1974; Haubrich *et al.*, 1973; Perez-Cruet *et al.*, 1975; Yarbrough *et al.*, 1973)에서 세로토닌

의 대사물인 5-HIAA의 뇌에서의 수준을 증가시킨다. 이러한 사실들은 몰핀이 뇌에서 세로토닌의 이용을 증가시키고 있음을 시사하며, 사실 몰핀의 acute 투여는 마우스(Cott *et al.*, 1977; Yarbrough *et al.*, 1972; Sawa and Oka, 1976; Haubrich and Blake, 1973; Yarbrough *et al.*, 1972; 1973)와 백서(Gorlitz *et al.*, 1972; Goodlet, 1974; Haubrich *et al.*, 1973; Perez-Cruet *et al.*, 1975; Yarbrough *et al.*, 1973)에서 세로토닌의 turnover rate를 증가시킨다. 또한 chronic 투여에 의하여서도 마우스(Ho *et al.*, 1973; Maruyama *et al.*, 1971; Shen *et al.*, 1970)와 백서(Haubrich *et al.*, 1973; Bloom *et al.*, 1971)에서 세로토닌의 turnover rate가 증가되었음을 볼 수 있다. 이러한 몰핀의 작용은 heroin에서도 볼 수 있으며(Perez-Cruet *et al.*, 1975), naloxone에 의해서 길항된다(Goodlet *et al.*, 1974; Yarbrough *et al.*, 1973).

따라서 본 실험에서는 세로토닌과 몰핀 각각의 antagonist 와 몰핀의 복강내 주사에 따른 세로토닌 대사물의 농도 변화를 통하여 몰핀과 세로토닌 진통 작용과의 상호성을 관찰하고자 한다.

실험재료 및 방법

실험동물의 사육 및 실험식이

이유한 ICR male mice를 서울대학교 실험동물 사육장으로부터 공급받아 7-10마리씩 나누어 생후 5주 까지 일반 고형사료를 먹이면서 사육하였다. 그 후, 정상식이군과 tryptophan 보강식이 군으로 나누어 각 실험식이군으로 1-3주간 사육하고 체중을 측정하였다. 이 때, 온도는 20~25°C, 습도는 55% 정도, 명암주기는 12시간 간격(08:00-20:00)으로 유지되었으며, 물과 식이는 자유로이 섭취하도록 하였다.

Tryptophan 보강식이의 tryptophan 수준은 식이의 0.1, 0.2, 0.35%로 하였고, 정상 식이와 총 열량섭취를 같게 하기 위해 옥수수 전분을 감소시켰다. 이들은 냉동 보관하였다가 공급하였고, 섭취량을 측정하였다.

25~30 g의 ICR mice를 정상식이군과 실험식이군으로 나누어 3주간 tryptophan 0.35% 보강식이를 섭취하게 한다.

실험동물의 희생 및 시료수집

정상식이군과 tryptophan 보강식이군을 보강식이의 정도와 injection test의 treat에 따라 나누어 시료를 수집하였다. 각 군은 10-15마리로 하였다. Decapitation 방법으로 희생하였고, 모두 희생하기 전 체중을 측정하였다. 희생 후 즉시 뇌를 적출하여 냉동보관(-70°C)하였다가 분석에 이용하였다.

Serotonin antagonist test

Serotonin의 길항제와 전구체를 투여하여 약물에 의하여

변화하는 serotonin과 그의 대사물의 농도와 serotonin에 의한 진통작용과의 상관성을 살펴보기 위하여 다음과 같이 두 가지의 실험을 하였다.

(실험 1)

Tryptophan(0.35%) 보강식이를 2주간 먹인 후 phenylquinone writhing test를 통하여 진통민감도를 측정하였다.

Serotonin합성의 속도제한 효소인 tryptophan hydroxylase의 저해제인 p-CPA(para-chlorophenylalanine)는 1% carboxymethylcellulose 생리식염수 용액에 부유시켜 사용하였고, 주사용량은 300 mg/kg이었다. 또한 serotonin에 대한 길항작용의 효과가 가장 크도록 진통효과의 측정 72시간 전에 주사하였다.

serotonin의 전구체인 serotoninP(5-hydroxytryptophan)는 생리식염수에 용해시켜 사용하였으며, 진통효과의 측정 30분 전에 주사하였고, 주사용량은 100 mg/kg이었다.

(실험 2)

정상식이군에 대하여 아래와 같이 약물을 투여한 후 phenylquinone writhing test를 통하여 진통민감도를 측정하였다.

사용된 약물의 용량은 실험 1의 경우와 동일하며, morphine chloride는 5 mg/kg(i.p.)의 용량으로 주사하였다.

Morphine antagonist test

Morphine 길항제인 naloxone^{a)} tryptophan 보강식이의 진통효과를 차단하는지 여부를 알아보기 위하여 typtophan 보강식이(0.35%)를 2주간 먹인 후 writhing 시험 30분 전 naloxone(1 mg/kg, i.p.)을 투여하였다. Morphine(5 mg/kg, i.p.)투여군에 대해서도 투여 1시간 후 phenylquinone writhing 시험을 시행하였고, writhing 시험 30분 전에 naloxone(1 mg/kg, i.p.)을 처리하였다.

Acute morphine injection test

Morphine과 serotonin의 진통작용과의 상호 관계를 알아보기 위하여, tryptophan 보강식이(0.35%)를 2주간 먹인 후 morphine chloride(5 mg/kg, i.p.)를 희생시키기 전에 시간별로 군을 나누어 8시간, 4시간, 3시간, 1시간 30분, 30분 전에 각각 주사하였다.

통계처리

실험 결과는 SPSS를 이용하여 각 실험군마다 평균±표준편차를 계산하였고, $p<0.05$ 수준에서 Duncan's multiple range test에 의하여 군간의 유의성을 검증하였다.

실험결과 및 고찰

Serotonin antagonist test

Serotonin 합성의 속도제한 효소인 tryptophan hydroxylase

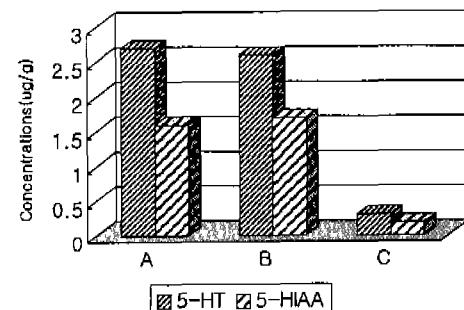


Fig. 1. Effect of p-CPA and serotoninP on brain serotonin & 5-HIAA concentration and on pain sensitivity measured by phenylquinone writhing test in mice fed tryptophan supplemented diet (0.35%) for 2weeks.

의 저해제인 p-CPA(para-chlorophenylalanine)와 serotonin의 전구체인 serotoninP(5-hydroxytryptophan) 투여에 의해 변화되는 뇌의 serotonin과 5-HIAA 농도와 phenylquinone writhing test에 의하여 측정된 writhing frequency와의 관계를 Fig. 1에 나타내었다.

Tryptophan 보강식이를 섭취한 군에 대해서 측정된 writhing frequency의 결과를 살펴보면, p-CPA 처리시 유의적($p<0.05$)으로 감소됨을 보였으며, 대사물의 농도와 비례하여 serotoninP의 투여시 다시 증가함을 알 수 있다.

p-CPA 투여시 뇌의 serotonin과 5-HIAA의 농도 역시 유의적($p<0.05$)으로 감소하였으며, 이러한 변화는 serotoninP를 투여하게 되면 p-CPA대신 vehicle을 투여한 군과 비교하였을 때 유의적($p<0.05$)으로 차이가 없는 수준으로 돌아왔음을 살펴볼 수 있다.

따라서 Fig. 1에 나타난 약물에 의하여 조절된 serotonin 대사물인 5-HIAA 농도와 통증민감도 간에는 역의 상관관계가 있음을 알 수 있다($r=-0.78$).

또한 아무런 약물을 투여하지 않고 같은 식이를 공급한 군과 p-CPA를 투여한 군과 비교하여 볼 때 serotonin과 5-HIAA 각각 67%와 57% 감소하였다. 이러한 감소의 정도는 이(1991)의 백서를 이용한 실험에서 관찰된 43%와 33%에 비교하여 볼 때 큰 폭의 감소라고 할 수 있는데, 이와 같은 차이는 투여된 약물의 농도(150 mg/kg)의 차이와 이용된 실험동물의 차이에 의한 영향이 크다고 생각할 수 있다.

p-CPA에 의한 이러한 변화는 tail-flick latency를 통하여 통증민감도를 살펴본 Barbero 등(1985)과 Aimone 등(1987)과 hot plate 시험을 통하여 살펴본 Tura 등(1990), Randall-Selitto 시험을 통하여 살펴본 Lee(1991)의 결과에서도 나타난다.

정상식이군에서 morphine에 의한 진통작용^{a)} serotonin의 길항제인 p-CPA와 serotoninP^{b)}에 의하여 어떻게 변화하는지 Table I에 나타내었다.

Table I. Effect of p-CPA and serotoninP on brain sensitivity measured by phenylquinone writhing test

Diet	Morphine	p-CPA	serotoninP	Number of writhing
Control	+	+	+	1.38 ± 1.41 ^a
	+	-	+	2.00 ± 2.61 ^a
	+	+	-	12.25 ± 11.70 ^{bac}
High-tr	-	+	+	0 ± 0 ^a
	-	-	+	0 ± 0 ^a
	-	+	-	4.60 ± 1.14 ^b

*Means with the same letter are not significantly different at $p<0.05$ by Duncan's multiple range test within the same diet group.

**Significantly different from other groups at $p<0.05$ by Duncan's multiple range test

p-CPA의 전투여와 관계없이 serotoninP를 투여하였을 경우에는 writhing frequency가 유의적으로 차이가 없었으나, p-CPA만을 투여하였을 경우에는 이를 투여하지 않은 두 군과 비교하였을 때 유의적($p<0.05$)으로 writhing frequency의 차이가 있었다.

이와 같이 morphine에 의한 진통작용이 p-CPA에 의하여 길항되고 serotoninP에 의하여 다시 상승하는 결과는 Vogt(1973)와 Burks 등(1977)의 실험에서도 보여진다.

또한 정상식이군에 morphine을 투여한 군과 tryptophan 보강식이군에 morphine을 투여하지 않은 군간의 통증민감도에 있어서 보강식이군에서 p-CPA만을 투여한 군이 다른 군에 비교하여 유의적($p<0.05$)인 차이를 보였다.

정상적인 opiate 진통에 관련되는 serotonin을 포함한 주요 부위는 상행성 세로토닌성 신경섬유를 보내는 세포체인 연수봉신핵(nucleus raphe medianus)이다.

식이에 의하여 조절된 뇌 serotonin의 합성과 morphine의 진통효과의 변화간의 관계를 살펴본 연구는 많지 않다.

Lytle 등(1976)의 실험에 의하면, 카제인 식이를 먹인 군에서는 효과적인 양의 morphine을 tryptophan이 결핍된 옥수수 식이를 먹인 군에 투여하였을 때에는 진통효과를 나타내지 못하였다.

Morphine antagonist test

정상식이군과 tryptophan 보강식이군에서 morphine 길항제인 naloxone이 tryptophan 보강식이의 진통효과를 차단하는지 여부를 알아보기 위하여 tryptophan 보강식이를 2주간 먹인 후 writhing test 30분 전 naloxone(1 mg/kg, i.p.)을 투여하였다.

Naloxone의 투여에 의해 tryptophan 보강식이군에서 진통효과가 감소하였지만, 유의적인 차이는 보이지 않았다. 그러나, 정상식이군에서 morphine 투여 후의 naloxone의 투

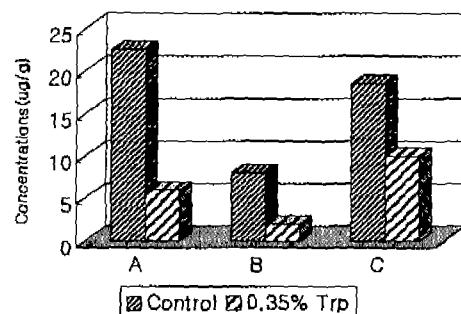


Fig. 2. Effect of naloxone and tryptophan supplemented diet (0.35%) for 2 weeks on pain sensitivity measured by phenylquinone writhing test.

여는 보강식이군에서 saline 투여 후의 naloxone의 투여와 거의 비슷한 수준의 writhing frequency를 보이고 있다.

또한, Kellstein 등(1988)은 척수의 진통효과를 일으킴에 대한 opioid-monoamines와의 상호작용을 살펴보기 위해서, naloxone(55 nmol)을 협막내로 주입시킨 후 tail-flick test를 하였을 때 morphine 진통효과는 길항되었고, serotonin 진통효과에도 영향을 주었으나 noradrenaline 진통효과에는 영향을 주지 않았음을 관찰하였다.

Zorman 등(1982)에 의하면, naloxone은 SPA와 NRM 자극에 의하여 일어나는 척수의 후각(dorsal horn) 뉴우런의 개시를 감소시키는 것으로 나타난다. 이러한 PAG로부터의 하행성 저해는 serotonin 길항제의 systemic 투여에 의하여, 또는 serotonin 결핍에 의하여 감소된다.

Acute morphine injection test

Morphine과 serotonin 대사와의 관계 및 serotonin의 진통작용에 대한 morphine의 영향을 살펴보기 위하여 0.35% tryptophan 보강식이를 2주간 섭취한 군에 대해 morphine을 희생시키기 0.5, 1.5, 3, 4, 8 시간 전에 투여하였다.

Table II의 결과를 살펴보면, serotonin의 농도는 morphine의 투여에 따라 시간별로 유의적($p<0.05$)인 차이가 없었다.

Table II. Effect of a single dose of morphine on brain serotonin and 5-hydroxyindoleacetic acid concentration in mice fed tryptophan supplemented diet (0.35%) (n=10/group)

	serotonin (μg/g)	5-HIAA (μg/g)
0 hr	1.087 ± 0.165	0.421 ± 0.080 ^a
0.5 hr	0.994 ± 0.071	0.426 ± 0.053 ^a
1.5 hr	1.039 ± 0.133	0.484 ± 0.051 ^{ac}
3 hr	1.078 ± 0.099	0.646 ± 0.069 ^b
4 hr	1.026 ± 0.228	0.644 ± 0.065 ^b
8 hr	1.181 ± 0.199	0.553 ± 0.095 ^c

*Means with the same letter are not significantly different at $p<0.05$ by Duncan's multiple range test.

그러나 5-HIAA의 농도는 morphine의 투여에 따라 차이를 보였다. 투여 후 3시간부터 유의적($p<0.05$)인 차이를 보였으며, 투여 후 3-4시간에는 대조군(morphine을 투여하지 않은 군 : 0 hr)에 비해 53%가량의 증가를 볼 수 있었다.

이러한 양상은 증가 정도가 감소하였지만 8시간까지 대조군에 비해 30%가량 증가한 추세를 보였다. 8시간에서의 농도는 1.5시간에서의 농도와 거의 비슷한 수준을 보여준다.

이와 같은 5-HIAA 농도의 증가는 morphine의 뇌에서의 serotonin turnover-rate를 증가시키기 때문인 것으로 생각되며, 이는 morphine의 serotoninP의 뇌로의 유입과 serotonin로의 전환을 증가시킴으로써 serotonin의 합성속도를 증가시키고 또한 세로토닌성 뉴우런에 직접적으로 작용하여 이 뉴우런으로부터의 serotonin의 분비를 증가시키기 때문이다.

이러한 결과는 세로토닌성 뉴우런이 약물의 단시간의 약리적 작용에 참여하기 때문으로 생각되며, 이는 앞에서 살펴본 바와 같이 serotonin의 농도가 병리적, 약물적 작용에 의해 감소되었을 때 morphine의 진통작용이 저해되는 것에서도 알 수 있다.

Morphine의 진통작용은 하행성 억제성계의 활성에 의하여 주로 중개되며, Kuraishi 등(1983)의 실험에 의하면 이들 하행성 억제성계가 부분적으로 noradrenergic과 serotonergic계라고 보고하고 있다.

또한, Parenti 등(1983)에 의하면, striatal 세로토닌성 말단에 존재하는 opiate 수용체가 이를 뉴우런의 전시냅스 활성을 조절할 것으로 보고 있다.

요약 및 결론

Serotonin 합성의 속도제한 효소인 tryptophan hydroxylase의 저해제인 p-CPA(para-chlorophenylalanine)와 serotonin의 전구체인 serotoninP(5-hydroxytryptophan)에 의하여 조절된 serotonin 대사물인 5-HIAA의 농도와 통증민감도 간의 관계를 살펴보았을 때 $r=0.78$ 의 상관관계를 보였으며, 또한 serotonin 대사물의 농도의 감소와 함께 morphine에 의한 진통작용이 유의적($p<0.05$)으로 감소하였다.

Morphine의 투여가 serotonin 대사에 미치는 영향을 살펴보자, morphine의 길항제인 naloxone을 투여하여 phenylquinone writhing 시험으로 진통효과를 측정한 결과, 보강식이군에 naloxone을 투여한 군에 비하여 보강식이군의 진통효과가 더 커지만, 유의적인 차이는 볼 수 없었다.

또한 morphine을 시간을 달리하여 투여한 후, serotonin과 5-HIAA 농도를 살펴보았다. 투여시간에 따라 serotonin의 농도는 차이가 나타나지 않았으나, 투여 후 3시간부터 5-HIAA 농도는 유의적($p<0.05$)으로 증가하였다. 이러한 5-HIAA 농도의 변화는 투여 후 4시간에도 유지되었으며, 8시간 후에는 다시 감소하는 경향을 볼 수 있었다. 이를 통하여

morphine의 serotonin turnover rate를 증가시킴을 알 수 있다.

이상의 실험 결과, serotonin 대사물의 농도변화에 따른 morphine 진통작용의 변화와 morphine의 투여에 따른 serotonin 대사물의 농도변화를 통하여 morphine에 대한 진통작용이 이러한 serotonin의 대사변화에 관여함을 알 수 있으며, serotonin의 진통작용 기작 가운데 morphine에 의한 진통기작과 관련성을 갖는 부분이 있으리라 사료된다.

감사의 글

본 논문은 서울대학교 생활과학연구소 일부 지원으로 이루어졌습니다.

참고문헌

- 김은미 (1990) Stress를 받은 쥐의 뇌에서 serotonin 이용에 관한 연구. 서울대학교 가정학 석사학위 논문.
- 이정인 (1991) Tryptophan 보강식이와 restriction stress가 통증민감도에 미치는 영향. 서울대학교 가정학 석사학위 논문.
- Aiello-Malmberg P, Bartolini A, Bartolini R, and Galli A. (1979) Effects of morphine, physostigmine and raphe nuclei stimulation on 5-hydroxytryptamine release from the cerebral on the cat. *Br. J. Pharmacol* **65**, 547-555.
- Aimone L. D, Jones S. L and Gebhart G. F. (1987) Stimulation-produced descending inhibition from the periaqueductal and nucleus raphe magnus in the rat: Mediation by spinal monoamines but not opioids. *Pain* **31**, 123-136.
- Barbero N. M, Hammond D. L, and Fields H. L. (1985) Effects of intrathecally administered methysergide and yohimbine on microstimulation-produced antinociception in the rat. *Brain Res.* **343**, 223-229.
- Bloom F. E and Costa E. (1971) The effects of drugs on serotonergic nerve terminals. *Adv. Cytopharmacol* **1**, 379-395.
- Burks T. F, and Dafny N. (1977) Morphines and 5-Hydroxytryptamine interactions in rat hypothalamus and pineal body. *Exp. Neurol* **55**, 458-468.
- Calcutt C. R, and Spencer P. S. J. Activities of narcotic and narcotic-antagonist analgesics following the intraventricular injection of various substances. *Brit. J. Pharmacol* **41**, 401.
- Cott J, and Engel J. (1977) Suppression by GABAergic drugs of the locomotor stimulation induced by morphine, amphetamine and apomorphine: Evidence for both pre-and post-synaptic inhibition of catecholamine systems. *J. Neural Transm* **40**, 253-268.
- Deakin J. F. W, and Dostrovsky J. O. (1978) Involvement of the periaqueductal grey matter and spinal 5-hydroxytryptaminergic pathways in morphine analgesia: Effects of lesions and 5-hydroxytryptamine depletion. *Brit. J. Pharmacol* **63**, 159-165.
- Deskin J. F. W, Dickenson A. H, and Dostrovsky J. O. (1977) Morphine effects on rat raphe magnus neurons. *J. Physiol*

- 267, 43-45.
- Fennessy M. R. and Lee J. R. (1972) Comparison of the dose-response effects of morphine on brain amines, analgesia and activity in mice. *Brit. J. Pharmacol* **45**, 240-248.
- Fuller R. W, Perry K. W, and Molloy B. B. (1975) Effect of 3-(p-trifluoromethylphenoxy)-N-Methyl-3-phenylprophylamine on the depletion of brain serotonin by 4-chloro-amphetamine. *J. Pharmac exp. Ther.* **193**, 796-803.
- Gascon A. I and Bensemana D. (1975) An attempt to correlate analgesia to change in brain neuromediators in rats. *Res Commun Chem. Pathol. Pharmacol* **12**, 449-463.
- Goodlet I and Sugrue M. F. (1974) Effect of acutely administered analgesic drugs on rat brain serotonin turnover. *Eur. J. Pharmacol* **29**, 241-248.
- Gorlitz B. D and Frey H. H. (1972) Central monoamines and antinociceptive drug action. *Eur. J. Pharmacol* **20**, 171-180.
- Haubrich D. R and Blake D. E. (1973) Modification of serotonin metabolism in rat brain after acute or chronic administration of morphine. *Biochem Pharmacol* **22**, 2753-2759.
- Ho I. K, Lu S. E, Stolman S, Loh H. H, and Way E. L. (1972) Influence of p-chlorophenylalanine on morphine tolerance and physical dependence and regional brain serotonin turnover studies in morphine tolerant-dependent mice. *J. Pharmacol exp. Ther.* **182**, 155-165.
- Kellstein D. E, Malseed R. T, and Goldstein F. J. (1988) Opioid-monoamine interactions in spinal antinoception: Evidence for serotonin but not norepinephrine reciprocity. *Pain* **34**, 85-92.
- Kuraoshi Y, Harada Y, Sratani S, Satoh M, and Takagi H. (1983) Separate involvement of the spinal noradrenergic and serotonergic systems in morphine analgesia: The differences in mechanical and thermal analgesic tests. *Brain Res.* **273**, 245-252.
- Larson A. A and Takemori A. E. (1977) Effect of fluoxetine hydrochloride (Lilly 110140), a specific inhibitor of serotonin uptake on morphine analgesia and the development of tolerance. *Life Sci.* **21**, 1807-1812.
- Leiter L. A, Hrboticky N, and Anderson G. H. (1987) Effects L-tryptophan on food intake and selection in lean men and women, in human obesity (Wurtman R. J and Wurtman J. J, eds). *Ann. N Y Acad Sci.* **449**, 327-328.
- Lewelyn M. B, Azami J and Roberts M. H. T. (1984) The effect of modification of 5-hydroxytryptamine function in nucleus raphe magnus on nociceptive threshold. *Brain Res.* **306**, 165-170.
- Lytle L. D, Phebus L, Fisher L, and Messing R. B (1976) Dietary effects on analgesic drug potency. In: Alder M, Manara L, and Samanin R(Eds.), Factors Affecting the Action of Narcotics. Raven Press, New York.
- Maruyama Y, Hayashi G, Smits S. E and Takemori A. E (1971) Studies on the relationship between 5-hydroxytryptamine turnover in brain and tolerance and physical dependence in mice. *J. Pharmacol exp. Ther.* **178**, 20-29.
- Mayer D. J and Price D. D (1976) Central nervous system mechanisms of analgesia. *Pain* **2**, 379-404.
- Messing R. B and Lytle L. D. (1977) Serotonin-containing neurons: Their possible role in pain and analgesia. *Pain* **4**, 1-21.
- NG L. T and Anderson G. H. (1992) Route of administration of tryptophan and tyrosine affects short-term food intake and plasma and brain amino acid concentrations in rats. *J. Nutr.* **122**, 283-293.
- Parenti M, Tirone F, Olgiata V. R, and Groppetti A. (1983) Presence of opiate receptors on striatal serotoninergic nerve terminals. *Brain Res.* **280**, 317-322.
- Perez-Cruet J, Thoa N. B, and Ng L. K. Y. (1975) Acute effects of heroin and morphine on newly synthesized serotonin in the rat brain. *Life Sci.* **17**, 349-362.
- Sawa A and Oka T. (1976) Effects of narcotic analgesics on serotonin metabolism in brain of rats and mice. *Jap J. Pharmac* **26**, 599-605.
- Sawynok J (1989) The role of ascending and descending noradrenergic and serotonergic pathways in opioid and non-opioid antinociception as revealed by lesion studies. *Can J. Physiol Pharmacol* **67**, 975-988.
- Shen F. H, Loh H. H, and Way E. L. (1970) Brain serotonin turnover in morphine tolerant and dependent mice. *J. Pharmac exp. Ther.* **175**(2), 427-434.
- Sidransky H. (1985) Tryptophan: Unique action of essential amino acid: In Nutritional pathology: Mareel Dekker pp1-55.
- Spampinato U, Invernizzi R, and Samanin R. (1983) Evidence of serotonin involvement in the effect of morphine metabolism in the rat nucleus accumbens but not in the striatum. *Pharmacol Res. Com* **16**, 519-523.
- Sugrue M. F and McIndewar I. (1976) Effect of blockade of 5-hydroxytryptamine re-uptake on drug-induced antinociception in the rat. *J. Pharm Pharmac* **29**, 447-448.
- Sugrue M. F. (1979) On the role of 5-hydroxytryptamine in drug-induced antinociception. *Br. J. Pharmacol* **65**, 677-681.
- Tura B and Tura S. M. (1990) The analgesic effect of tricyclic antidepressants. *Brain Res.* **518**, 19-22.
- Vogt M. (1974) The effects of lowering the 5-hydroxytryptamine content of the spinal cord on analgesia produced by morphine. *J. Physiol* **236**, 483-498.
- Yarbough G. G, Buxbaum D. M, and Sanders-bush E. (1972) Increased serotonin turnover in acutely morphine-treated mice. *Biochem Pharmacol* **21**, 2667-2669.
- Yarbough F. F, Buxbaum D. M, and Sanders-bush E. (1973) Bioactive amines and narcotic effects. II. Serotonin turnover in the rat after acute and chronic morphine administration. *J. Pharmac exp. Ther.* **185**, 328-335.
- Zorman G, Hentall I. D, Adams J. E, and Field H. L. (1981) Naloxone-reversible analgesia produced by microstimulation in the rat medulla. *Brain Res.* **219**, 137-148.