

혈장 ACTH변동에 미치는 Benzodiazepines의 영향*

계명대학교 의과대학 약리학교실

김 수 경

서 론

최근 Vale 등¹⁾과 Meites와 Sonntag²⁾에 의해서 hypothalamo-adreno-hypophysial system의 생리학적인 관계가 재확립 되었으며, adrenocorticotropic hormone(ACTH)의 분비는 corticotropin-releasing hormone(CRH)의 자극에 의해서 주로 분비되나 그 외에 vasopressin, angiotensin II, norepinephrine(NE), epinephrine(E)들도 영향을 미친다고 한다³⁾. CRH의 뇌내분포는 immunohistochemistry 방법에 의해서 paraventricular nucleus에 많이 존재하는 것으로 알려져 있으며⁴⁻⁸⁾ 또한 pituitary hormone의 분비에 중추신경계의 neurotransmitter가 매개되며⁹⁾ ACTH의 분비에 대해서는 dopamine^{10, 11)}, NE, E¹²⁻¹⁴⁾, serotonin^{15, 16)}, acetylcholine¹⁷⁾, amino acid neurotransmitters^{18, 19)}, opioid peptide²⁰⁾ 등이 관련된다고 하는 많은 보고들이 있다.

특히, γ -aminobutyric acid(GABA)에 의한 ACTH 분비 조절에 대하여는 GABA에 의해 CRH의 분비가 증가 된다는 보고 및^{18, 21)} 별 영향이 없다고 하는 상반된 보고들^{19, 22)}이 있다. 본 연구에서는 anxiolytic, 진정제 및 근 이완제로서 사용되는 benzodiazepines(BZD) 계 약물의 작용 기전이 chloride channel과 GABA_A receptor complex와 연관된 BZD 수용체에 의해 나타나므로 몇종의 benzodiazepines 계 약물을 사용하여 그에 의한 혈장 ACTH 치의 변동을 관찰하고 GABA 성 효현제와 길항제를 사용하여 ACTH 혈중 농도에 대한 GABA 성 영향을 관찰하였으며 그 결과, 흥미로운 성적을 얻었기에 보고하는 바이다.

재료 및 방법

동일 장소에서 일정한 사료로 3주일 이상 사육한 체중 25g 내외의 웅성 마우스를 사용하였으며 실험군은 1군을 6마리로 하여 다음과 같이 구분하였다.

1. 대조군(생리식염수를 약물투여량과 동량 투여하였다.

2. 단독투여군

- a. Diazepam 5mg/kg 투여군
- b. Clonazepam 5mg/kg 투여군
- c. Flunitrazepam 5mg/kg 투여군
3. Dexamethasone(5mg/kg) 전처치군
4. Muscimol(5mg/kg) 전처치군
5. Baclofen(5mg/kg) 전처치군
6. Picrotoxin(5mg/kg) 전처치군

상기 약물은 모두 복강내 주사하였으며, 전처치 약물은 모두 30분 전에 투여되었다.

혈장 ACTH 치 측정

마우스 경부를 오전 11시 전후에 절단하고 채혈하여 1시간 후 원심분리하여 얻은 혈장 0.2ml를 취하여 -70°C에 냉동보관한 다음 RIA Kit(Diagnostic Products Corporation)을 사용하여 gamma counter(Packard auto-Gamma 500)를 이용하여 방사능을 측정하였다. 측정치는 logit B/Bo를 Y축, log ACTH를 X축으로 하여 표준곡선을 그린 후 각각의 ACTH 농도를 계산하였다.

본 실험에 사용된 약물은 다음과 같다.

Diazepam, clonazepam 및 flunitrazepam은 한국로슈(주)에서 기증받았으며, dexamethasone(Sigma Chemical Company), baclofen(Sigma Chemical Company), picrotoxin(Sigma Chemical Company) 및 muscimol(Sigma Chemical Company)이 사용되었다.

성 적

혈장 ACTH변화에 미치는 Benzodiazepines의 영향

Diazepam 5mg/kg 및 clonazepam 5mg/kg를 복강내

* 이 논문은 1991년도 계명대학교 윤종연구비 및 동산의료원 조사연구비로 이루어졌음

투여한 결과 1시간 및 2시간 후의 혈장 ACTH는 유의한 감소를 나타내었으며, flunitrazepam 5mg/kg 투여에 의해서는 1시간 후의 감소만이 유의하였으며 그 이후에는 정상으로 회복되었다 (Table 1).

Benzodiazepines에 의한 혈장 ACTH 변화에 미치는 Dexamethasone의 영향

Dexamethasone 단독 투여에 의해서 혈장 ACTH 치는 유의한 감소를 나타내었으며, dexamethasone을 전처치한 후 투여된 diazepam, clonazepam 및 flunitrazepam은 대조군 및 단독 투여군에 비해서 모두 유의하게 감소되었다 (Table 2).

Benzodiazepine에 의한 혈장 ACTH 변화에 미치는 Muscimol의 영향

Muscimol 단독 투여에 의해서 혈장 ACTH 치는 대조군에 비해서 별변화를 보이지 않았으며, muscimol을 전처치한 후 diazepam 투여시 1, 2 및 3시간 후의 혈장 ACTH 치는 75.25 ± 29.10 , 52.0 ± 8.26 및 53.33 ± 13.59 pg/ml로써, 대조군에 비해서는 감소를 보였으나, diazepam 단독 투여군에 비해서는 1시간 후의 변화는 증가하는 경향을 나타내었다

(Table 3, Fig 1). Muscimol을 전처치한 후 clonazepam 투여시 1, 2 및 3시간 후의 혈장 ACTH는 66.67 ± 10.74 , 127.25 ± 5.07 및 127.0 ± 11.57 pg/ml로서 대조군에 비해서는 별 변화가 없었으나, clonazepam 단독 투여군에 비해서는 증가를 나타내었다 (Table 3, Fig 2). Muscimol을 전처치한 후 flunitrazepam 투여시의 혈장 ACTH 치의 변화는 대조군에 비하여는 증가하는 경향을 보였으며, flunitrazepam 단독 투여군에 비하여 증가의 경향을 나타내었다 (Table 3, Fig 3).

Benzodiazepines에 의한 혈장 ACTH 변화에 미치는 Baclofen의 영향

Baclofen 단독 투여에 의해서 혈장 ACTH는 대조군에 비해서 별 변화를 보이지 않았으며, baclofen을 전처치한 후 diazepam을 투여시 대조군에 비해서는 증가하는 경향을 나타내었으며, diazepam 단독 투여군에 비해서는 유의한 증가를 나타내었다 (Table 4, Fig 1). Baclofen을 전처치한 후 clonazepam 투여시 1, 2 및 3시간 후의 혈장 ACTH 치는 65.23 ± 3.38 , 69.33 ± 4.26 및 63.67 ± 8.41 pg/ml로서 대조군에 비해서는 감소되었으나, clonazepam 단독

Table 1. Influences of benzodiazepines on the concentration(pg/ml) of plasma ACTH in mice

Hrs. after injection Treatment	1	2	3
Control:Saline	100.25 ± 3.67	94.00 ± 1.53	112.80 ± 12.50
Diazepam	$24.75 \pm 5.06^{**}$	$39.75 \pm 6.78^{**}$	119.00 ± 28.71
Clonazepam	$22.00 \pm 7.14^{**}$	$25.75 \pm 5.92^{**}$	109.00 ± 20.20
Flunitrazepam	$39.50 \pm 11.57^{**}$	99.75 ± 18.17	150.30 ± 33.50
Dexamethasone	$60.33 \pm 3.67^{**}$	$57.30 \pm 5.7^{**}$	$50.67 \pm 8.6^{**}$
Muscimol	112.33 ± 23.67	120.60 ± 13.5	118.45 ± 10.6
Baclofen	125.00 ± 10.2	112.60 ± 8.4	120.00 ± 17.5
Picrotoxin	114.32 ± 21.38	110.40 ± 9.35	100.50 ± 18.3

** : $p < 0.01$

Table 2. Influences of benzodiazepines on the changes of plasma ACTH concentration(pg/ml) by dexamethasone in mice

Hrs. after injection Treatment	1	2	3
Control : Dexamethasone	60.33 ± 3.67	57.30 ± 5.70	50.67 ± 8.60
Diazepam	$20.25 \pm 5.82^{**}$	$14.75 \pm 6.17^{**}$	32.70 ± 7.20
Clonazepam	$23.75 \pm 9.90^{**}$	$26.25 \pm 12.69^*$	$20.50 \pm 6.50^*$
Flunitrazepam	50.21 ± 5.80	67.31 ± 10.50	60.50 ± 9.80

* : $p < 0.05$, ** : $p < 0.01$

Table 3. Influences of benzodiazepines on the changes of plasma ACTH concentration(pg/ml) by muscimol in mice

Hrs. after injection	1	2	3
Treatment			
Control : Muscimol	112.33±23.67	120.60±13.50	118.45±10.60
Diazepam	75.25±29.10	52.00±8.26**	53.33±13.59**
Clonazepam	66.67±10.74	127.25±5.07	127.00±11.57
Flunitrazepam	112.00±33.94	139.50±12.44	174.50±11.81**

** : p<0.01

Table 4. Influences of benzodiazepines on the changes of plasma ACTH concentration(pg/ml) by baclofen in mice

Hrs. after injection	1	2	3
Treatment			
Control : Baclofen	125.00±10.20	112.60±8.40	120.00±17.50
Diazepam	105.00±23.44	135.00±23.87	173.67±18.0
Clonazepam	65.23±3.38**	69.33±4.26**	63.67±8.41*
Flunitrazepam	56.27±10.20**	68.27±4.20**	87.00±11.20

* : p<0.05, ** : p<0.01

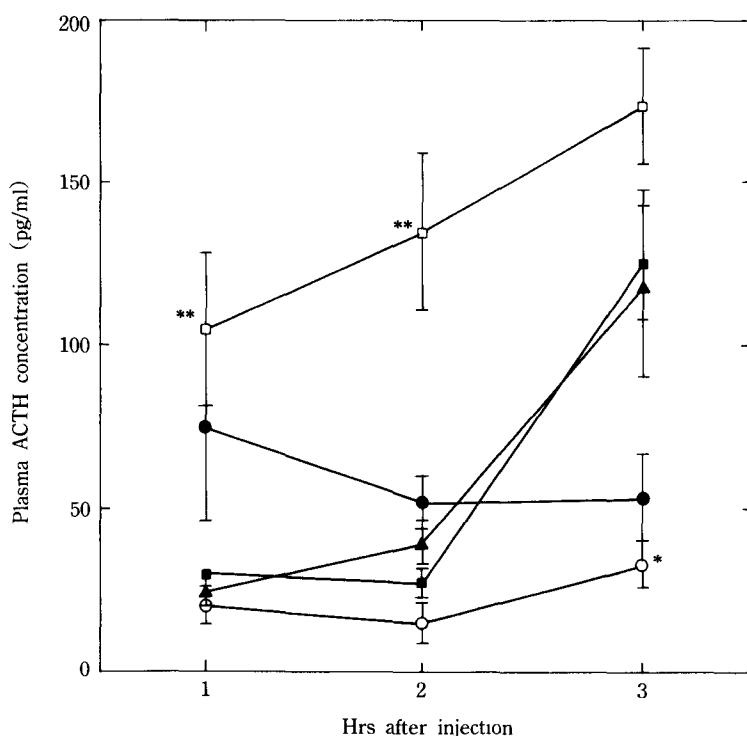


Fig. 1. Influences of dexamethasone(○—○), muscimol(●—●), baclofen(□—□), and picrotoxin(■—■) on the changes of plasma ACTH concentration(pg/ml) by diazepam(▲—▲) in mice.

* : p<0.05, ** : p<0.01

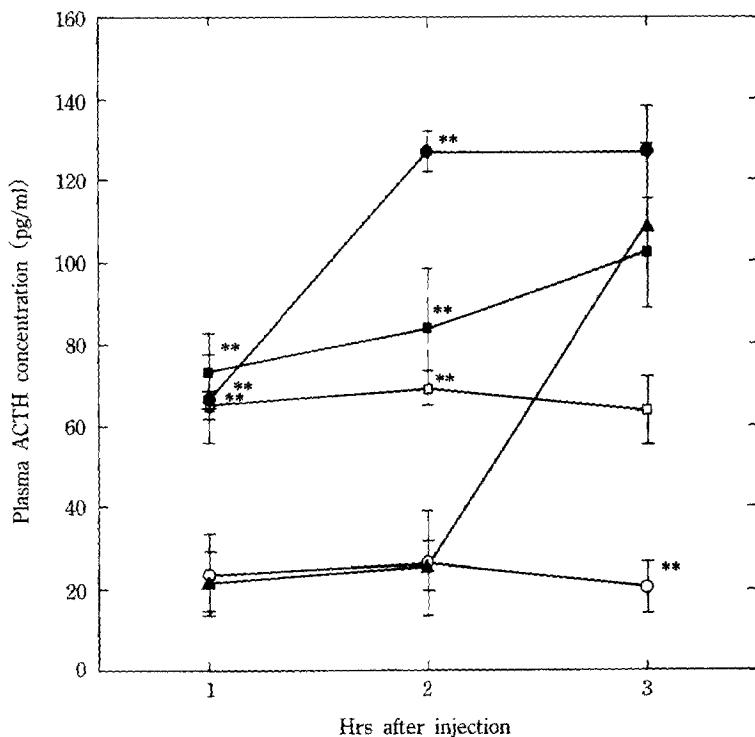


Fig 2. Influences of dexamethasone(○—○), muscimol(●—●), baclofen(□—□), and picrotoxin(■—■) on the changes of plasma ACTH concentration(pg/ml) by clonazepam(▲—▲) in mice.

** : p<0.01

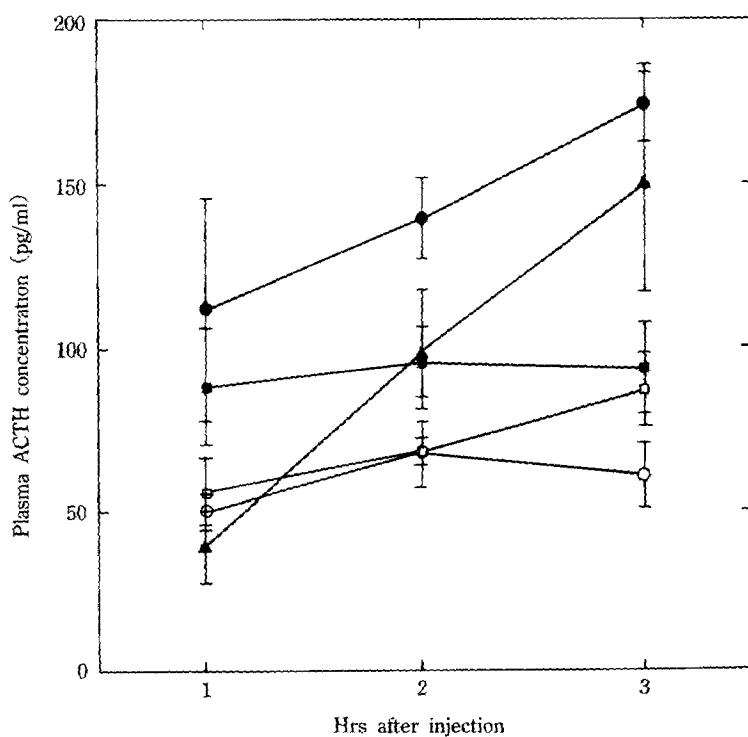


Fig 3. Influences of dexamethasone(○—○), muscimol(●—●), baclofen(□—□), and picrotoxin(■—■) on the Δ ACTH concentration(pg/ml) by flunitazepam(▲—▲) in mice.

Table 5. Influences of benzodiazepines on the changes of plasma ACTH concentration(pg/ml) by picrotoxin in mice

Hrs. after injection	1	2	3
Treatment			
Control : Picrotoxin	114. 32±21. 38	110. 40±9. 35	100. 50±18. 30
Diazepam	30. 75±2. 87**	27. 25±4. 70**	125. 75±17. 39
Clonazepam	73. 75±9. 34	83. 75±14. 68	102. 50±13. 11
Flunitrazepam	88. 50±18. 05	96. 00±10. 70	93. 76±13. 87

** : p<0.01

투여군에 비해서는 1시간 및 2시간 후의 변화는 유의한 증가를 나타내었다(Table 4, Fig 2). Baclofen을 전처치한 후 flunitrazepam투여시의 1, 2 및 3시간 후의 혈장 ACTH치는 56. 27±10. 20, 68. 27±4. 20 및 87. 0±11. 2 pg/ml로서 대조군 및 flunitrazepam단독 투여군에 비해서 감소를 나타내었다 (Table 4, Fig 3).

Benzodiazepines에 의한 혈장 ACTH 변화에 미치는 Picrotoxin 영향

Picrotoxin 단독 투여에 의해서 혈장 ACTH는 대조군에 비해서 별 변화를 보이지 않았으며, picrotoxin을 전처치한 후 diazepam을 투여시 1, 2 및 3시간 후의 혈장 ACTH치는 30. 75±2. 87, 27. 25±4. 7 및 125. 75±17. 39 pg/ml로서 대조군에 비해서는 유의한 감소를 나타내었고, diazepam단독 투여군에 의해서는 별 변화를 보이지 않았다(Table 5, Fig 1). Picrotoxin을 전처치한 후 clonazepam을 투여시 1, 2 및 3시간 후의 혈장 ACTH치는 73. 75±9. 34, 83. 75±14. 68 및 102. 5 ±13. 11 pg/ml로서 대조군에 비해서는 감소되었으나 clonazepam단독 투여군에 비해서는 증가를 보였다(Table 5, Fig 2). Picrotoxin을 전처치한 후 flunitrazepam 투여시의 1, 2 및 3시간 후의 혈장 ACTH치는 88. 5±18. 05, 96. 0±10. 7 및 93. 76±13.87 pg/ml로서 대조군에 비해서 감소의 경향을 나타내었으며, flunitrazepam단독 투여군에 비해서는 별 변화를 나타내지 않았다(Table 5, Fig 3).

고 찰

Benzodiazepines(BZD)의 약리작용은 GABA수용체, barbiturate수용체 및 chloride channel에 의하여 조절되는 복합적인 기전에 의해 나타는 것으로 알

려져 있다^{23~25)}. BZD수용체의 분포는 immunochemistry방법^{6~8)}에 의해서 밝혀지게 되었으며, BZD 수용체에는 central type과 peripheral type의 2종이 있으며, 즉 diazepam의 anxiolytic effect는 GABA 수용체와 complex를 이루어 나타나는 central BZD (cBZD)수용체의 작용이다. Peripheral BZD(pBZD) 수용체는 말초조직 즉 신장²⁶⁾, 부신²⁷⁾, 심장²⁸⁾, 뇌하수체²⁹⁾, 혈소판³⁰⁾에 존재한다고 하며, 최근에는 중추 신경계에서도 이 수용체가 발견되었다³¹⁾. 본 실험에서는 pBZD결합부위가 위의 부분에 있음을 전제하여, benzodiazepines계 약물 중에서도 pBZD 수용체에 친화성이 각각 다른 diazepam, clonazepam, flunitrazepam이 혈장 ACTH치 변동에 미치는 영향을 관찰하고, 이들 변화에 미치는 GABA성 영향을 알아보고자, GABA_A 수용체 효현제인 muscimol, GABA_B수용체 효현제인 baclofen, GABA 수용체 길항제인 picrotoxin을 사용 하여 실험하였다. Benzodiazepines계 약물중 diazepam은 비교적 cBZD 및 pBZD수용체에 모두 친화성이 있으나, clonazepam은 cBZD수용체에 친화성이 좋으며, pBZD수용체에는 거의 친화성이 없는 대표적인 약제이다. Flunitrazepam도 pBZD수용체보다 cBZD수용체에 친화성이 좋은 약제이다. Benzodiazepines계는 pBZD수용체에 작용하여 hypophyseal-pituitary-adrenal(HPA)계에 영향을 미칠 수 있음은 사실이나, 그의 작용기전은 아직 불명하며 Calogero 등²²⁾은 pBZD수용체 효현제인 Ro5-4864가 혈장 ACTH를 증가시켰으며, 이것은 corticotropin releasing hormone(CRH)이 증가됨에 따른 결과라고 보고한 바 있다. 그러나, 그의 길항제 PK11195는 이같은 Ro5-4864의 작용은 길항시켰으나, Ro5-4864에 의한 pituitary-adrenal function의 활성을 길항하지는 못하였다. 이로써 pBZD수용체가 HPA를 활성화 시키는데 기여되지 않는다고 볼 수 있다고 하였다. 또한 Le Fur 등³³⁾은

보통의 pBZD수용체 결합 농도보다 매우 높은 농도의 PK11195를 단독투여 하였을 때 직접 뇌하수체를 자극하여 혈장 ACTH와 corticosterone 유리가 증가 되었음을 보고하였다. 본 실험에서 diazepam, clonazepam 및 flunitrazepam은 모두 혈장 ACTH치를 유의하게 억제 시켰으며, dexamethasone을 전처치하였을 때 이들의 억제는 더욱 상승적으로 나타났다. 이때 1시간 후의 혈장 ACTH치의 감소에 있어서 약물간의 차이는 볼 수 없었다(Table 2). 이러한 결과는 Ro5-4864와 같은 순수한 pBZD효현제가 본 실험에서는 이용되지 않았지만 Calogero 등²²⁾의 보고와는 상반된 결과를 보여 BZD수용체와 관련되어 다른 신경전달물질들이 작용할 수도 있으리라 추측되어 본 실험에서 GABA성 수용체 작용 약물을 사용하여 실험하였다. 1974년 Makara와 Stark²⁴⁾는 GABA는 ACTH유리를 억제시키고 CRH분비를 억제시킨다고 하였으며, Acs와 Stard²⁵⁾는 3-mercapto propionic acid를 투여하여 GAD(L-glutamic acid decarboxylase) 활성을 감소시켰을 때 혈장내 corticosterone치는 증가되었다고 보고하였다. 또한 부신수질의 chromaffin세포에 pBZD수용체뿐만 아니라 GABA성 신경계가 분포하고 있음이 증명되어 있다²⁶⁾. GABA_A수용체는 catecholamine (CA) 유리와 별 관계가 없으며 GABA_A수용체에 의하여 CA 유리가 이루어 진다²⁶⁾고 한다. 본 실험 결과에서, GABA_A 효현제 muscimol 투여시 diazepam, clonazepam 및 flunitrazepam에 의한 혈장 ACTH치 감소는 정도의 차이는 있으나 억제 되었으며(Table 3), GABA_B효현제 baclofen에 의해서는 diazepam에 의한 혈장 ACTH치의 감소만이 유의하게 억제되었다. Diazepam은 clonazepam이나 flunitrazepam보다는 pBZD 수용체에 친화성이 좋으므로, muscimol이나 baclofen에 의해서 뚜렷한 혈장 ACTH의 증감의 결과가 나타난 것으로 사료된다. Picrotoxin은 diazepam의 혈장 ACTH변화에는 별 영향을 주지 못하였으나, clonazepam, flunitrazepam의 혈장 ACTH감소는 억제 하였다(Table 5). 본 실험의 결과, 호르몬 분비에 미치는 여러가지 다른 신경전달 물질의 영향을 배제하지는 못하였으나, benzodiazepines계에 의한 혈장 ACTH치의 감소현상은 diazepam은 pBZD수용체의 활성을 의한 것으로 생각되며, clonazepam 및 flunitrazepam에 의한 감소와 diazepam에 의한 감소의 차이는 pBZD수용체에 대한 친화력 차이인 것으로 사료된다. 또한 GABA는 중추 및 부신수질

에 작용하여 benzodiazepines에 의한 혈장 ACTH 감소에 영향을 미치며, 앞으로 benzodiazepine 수용체와 GABA 수용체와의 관계에 대해서는 조직 및 장기별로 더욱 많은 연구가 필요하리라 사료된다.

요 약

Peripheral benzodiazepine(pBZD) 수용체가 시상하부, 뇌하수체 및 부신에 존재하여 hypophyseal-pituitary-adrenal axis에 관여하고 있음을 알려져 있는 바, 본 연구에서는 benzodiazepines계 약물 중에서 pBZD수용체에 친화성이 각각 다른 diazepam, clonazepam 및 flunitrazepam을 사용하여, 혈장 ACTH에 미치는 영향을 1, 2 및 3시간 후에 관찰하고 이러한 변화의 기전의 일부를 밝혀보고자 GABA수용체에 작용하는 약제를 사용하였다. 그 결과 사용된 benzodiazepines들은 모두 혈장 ACTH치를 감소시켰으며, 이는 dexamethasone 전처치에 의하여 더욱 현저하였다. GABA수용체 효현성 약물에 의해서는 약물마다 차이를 보였는데, muscimol에 의해서는 diazepam은 약간의 증가를 보였으나, clonazepam 및 flunitrazepam은 현저한 증가를 나타내었다. Baclofen에 의해서는 diazepam에 의한 혈장 ACTH치가 현저하게 증가되었으나, clonazepam 및 flunitrazepam은 약간의 증가를 나타내었다. GABA수용체 길항제인 picrotoxin에 의해서 diazepam은 영향을 받지 않았으나 clonazepam 및 flunitrazepam의 혈장 ACTH 치의 감소작용은 억제되었다.

이상의 결과로 보아 benzodiazepines계의 혈장 ACTH감소작용은 pBZD수용체가 관여되며, GABA 성 수용체가 영향을 줄 수 있는 것으로 사료된다.

참 고 문 헌

- Vale W, Rivier C, Brown M: Physiology and pharmacology of hypothalamic regulatory peptides, in Morgane PJ, Panksepp J(eds): *Handbook of the Hypothalamus, Physiology of the Hypothalamus*. New York, Marcel Dekker 1980, Vol 2.
- Meites J, Sonntag WE: Hypothalamic hypophysiotropic hormones and neurotransmitter regulation: current views. *Annu Rev Pharmacol Toxicol* 1981; 21: 295-322.
- Vale W, Rivier C, Brown MR, et al: Chemical

- and biological characterization of corticotropin releasing factor. *Recent Prog Horm Res* 1983; 39: 245-270.
4. Bloom FE, Battenberg ELF, Rivier J, et al: Corticotropin releasing factor(CRF) immunoreactive neurons and fibers in rat hypothalamus. *Regul Peptides* 1982; 4: 43-48.
 5. Bugnon C, Fellman D, Gouget A, et al: Corticoliberin in rat brain: immunocytochemical identification and localization of a novel neuroglandular system. *Neurosci Lett* 1982; 30: 25-30.
 6. Mercenthaler I, Vigh S, Petrusz P, et al: Immunocytochemical localization of corticotropin releasing factor(CRF) in the rat brain. *Am J Anat* 1982; 165: 385-396.
 7. Olschowa JA, O'Donohue TL, Mueller GP, et al: The distribution of corticotropin releasing factor-like immunoreactive neurons in rat brain. *Peptides* 1982; 3: 995-1015.
 8. Swanson LW, Sawchenko PE, Rivier J, et al: Organization of bovine corticotropin releasing factor immunoreactive cells and fibers in the rat brain: an immunohistochemical study. *Neuroendocrinology* 1983; 36: 165-186.
 9. Tuonisto J, Mannisto P: Neurotransmitter regulation of anterior pituitary hormones. *Pharmacol Rev* 1985; 37: 249-331.
 10. Radnay Z, Endroczi E: Involvement of dopaminergic receptors in action of corticotropin releasing factor(CRF) under in vitro conditions. *Acta Physiol Acad Sci Hung* 1979; 4: 129-139.
 11. King AB: The effect of exogenous dopamine on ACTH secretion. *Proc Soc Exp Biol Med* 1969; 130: 445-447.
 12. Giguere V, Cote J, Labrie F: Characteristics of the alpha-adrenergic stimulation of adrenocorticotropin secretion in rat anterior pituitary cells. *Endocrinology* 1981; 109: 757-762.
 13. Giguere V, Cote J, Labrie F: Specific inhibition by glucocorticoids of the alpha 2-adrenergic stimulation of adrenocorticotropin release in rat anterior pituitary cells. *Endocrinology* 1982; 110: 1225-1230.
 14. Giguere V, Labrie F: Additive effects of epinephrine and corticotropin releasing factor (CRF) on adrenocorticotropin release in rat anterior pituitary cells. *Biochem Biophys Res Commun* 1983; 110: 456-462.
 15. Krieger DT: Neurotransmitter regulation of ACTH release. *Mt Sinai J Med* 1973; 40: 302-314.
 16. Krieger DT: Serotonin regulation of ACTH secretion. *Ann NY Acad Sci* 1977; 297: 257-265.
 17. Heisler S, Larose L, Morisset J: Muscarinic cholinergic inhibition of cyclic AMP formation and adrenocorticotropin secretion in mouse pituitary tumor cells. *Biochem Biophys Res Commun* 1983; 114: 289-295.
 18. Fehm HL, Voigt KH, Lang RE, et al: Effects of neurotransmitters on the release of corticotropin releasing hormone(CRH) by rat hypothalamic tissue in vitro. *Exp Brain Res* 1980; 39: 229-234.
 19. Lamberts SWJ, Verleun T, Bons EG, et al: Effect of cyproheptadine, desmethylcyproheptadine, r-amino-butyric acid, and sodium valproate on patients with Nelson's syndrome. *J Endocrinol* 1983; 96: 401-406.
 20. Jezova D, Vigas M, Jurcovicova J: ACTH and corticosterone response to naloxone and morphine in normal, hypophysectomized, and dexamethasone-treated rat. *Life Sci* 1982; 31: 307-314.
 21. Aldehunde M, Miguez MI, Fernandez MP: GABA administered intraperitoneally alters the release of corticosterone in male rats. *IRCS Med Sci* 1984; 12: 523-524.
 22. Garsky AM, Marotta SF: Plasma cortisol of conscious cats during cerebroventricular perfusion with adrenergic, cholinergic, and gabaergic antagonists. *Neuroendocrinology* 1978; 25: 343-353.
 23. Guidotti A, Corda M, Wise BC, et al: GABAergic synapses. Supramolecular organization and biochemical regulation. *Neuropharmacology* 1983; 22: 147-179.
 24. Tellman JF, Gallager PW: The GABAergic system: a locus of benzodiazepine action. *Ann Rev Neurosci* 1985; 8: 21-44.
 25. Gilman AG, Rall TW, Nies AS, et al: *The Pharmacological Basis of Therapeutics*, ed. 8 New York, Maxwell Macmillan, 1990, pp 350-352.
 26. Braestrup C, Squires R: Specific benzodiazepine receptors in rat brain characterized by high-affinity(3H) diazepam binding. *Proc Natl Acad Sci(USA)* 1977; 74: 3805-3809.
 27. DeSouza EB, Anholt RRH, Murphy KMM, et

- al: Peripheral-type benzodiazepine receptors in endocrine organs; autoradiographic localization in rat pituitary, adrenal, and testis. *Endocrinology* 1985; 116: 567-573.
28. Taniguchi T, Wang JK, Spector S: [³H] diazepam binding sites on rat heart and kidney. *Biochem Pharmacol* 1982; 31(4): 589-590.
29. Schoemaker H, Morelli M, Deshmukh P, et al: Demonstration of [³H]-Ro5-4864 binding to benzodiazepine sites in brain and kidney, in Collu R, Duchesne JR, Barbeau A, Tolis G (eds) : *Brain Neurotransmitters and Hormones*. New York Raven Press, 1982, pp 115-123.
30. Wang JK, Taniguchi T, Spector S: Properties of [³H] diazepam binding sites on rat blood platelets. *Life Sci* 1980; 17: 1881-1888.
31. Anholt TTH, Murphy KMM, Mack GE, et al : Peripheral-type benzodiazepine receptor in the central nervous system: localization to olfactory nerves. *J Neurosci* 1984; 4: 593-603.
32. Calogero AE, Themis C, Kamilaris TC, et al : Effect of peripheral benzodiazepine receptor ligands on hypothalamic-pituitary-adrenal axis function in the rat. *J Pharmacol Exp Therap* 1990; 253: 729-737.
33. Le Fur G, Gueremy C, Benavides J, et al: "Peripheral" benzodiazepine binding sites, in Squires RH(ed): *GABA and Benzodiazepine Receptors*. CRC Boca Raton, Press Inc, 1988, Vol 2, pp 15-34.
34. Makara GB, Stark E: Effects of gamma-aminobutyric acid(GABA) and GABA antagonist drugs on ACTH release. *Neuroendocrinology* 1974; 16: 1778-190.
35. Acs Z, Stark E: Possible role of gamma-aminobutyric acid synthesis in the mechanism of dexamethasone feedback action. *J Endocrinol* 1978; 77(1): 137-141.
36. Guidott A, Hanbaner I: Participation of GABA/benzodiazepine receptor system in the adrenal chromaffin cell function, in Giorgio R, Alfredo O(eds): *Advances in biochemical Psychopharmacology*. New York Donoso Raven Press, 1986, Vol 42, pp 165-172.

= Abstract =

Effects of Benzodiazepines on the Plasma ACTH Concentration in Mice

Soo Kyung Kim, MD

*Department of Pharmacology, School of Medicine,
Keimyung University, Taegu, Korea*

In the light of the localization of the peripheral benzodiazepine(pBZD) binding site in hypothalamus, pituitary and adrenal cortex, I have studied the effect of pBZD on the hypothalamo-pituitary-adrenal axis. In this research, I have used diazepam, clonazepam, and flunitrazepam that have different affinity on pBZD receptor. And this study was undertaken to examine whether the change of plasma ACTH concentration by benzodiazepines(BZD) is mediated by GABA-ergic activation.

The plasma ACTH concentration was significantly decreased by diazepam(5mg/kg), clonazepam(5mg/kg) and flunitrazepam(5mg/kg). And those decreases were potenciated by dexamethasone(5mg/kg).

Diazepam-induced decrease of plasma ACTH concentration was moderately inhibited by muscimol(5 mg/kg) and it was significantly inhibited by baclofen(5mg/kg) but, not affected by picrotoxin(5mg/kg).

Clonazepam or flunitrazepam-induced decrease of plasma ACTH concentration was significantly inhibited by muscimol, moderately inhibited by baclofen and picrotoxin.

The above results suggest that the decrease of plasma ACTH concentration by BZD is mainly related to pBZD receptor and is influenced by GABA-ergic activation.

Key Words: ACTH, Benzodiazepines