

재조합 부갑상선 홀몬의 일반약리작용

이은방* · 장혜옥 · 이항주 · 천선아

서울대학교 천연물과학연구소

General Pharmacological Properties of Recombinant Human Parathyroid Hormone

Eun Bang LEE*, Hae Ock CHANG, Hyang Joo LEE and Seon Ah CHEON

Natural Products Research Institute, Seoul National University, Seoul 110-460, Korea

(Received February 5, 1998; accepted March 23, 1998)

Abstract - General pharmacological properties of recombinant human parathyroid hormone (hPTH) were examined. The administration of hPTH (7, 35 and 175 IU/kg sc) in mice had no effects in general behavior and central nervous system, and no influences on normal body temperature, writhing syndromes induced by 0.7% acetic acid solution and chemoshock produced by strychnine and pentetrazol solution. hPTH (9 and 44 IU/kg, sc) given to anesthetized rabbits showed no effect on blood pressure of carotid artery and respiration, and it did not influence the responses produced by injection of acetylcholine or epinephrine. It showed no direct effect at 4.4×10^{-2} IU/ml in isolated stomach fundus and uterus of rats and ileum of guinea-pig, and it also showed no inhibition of contraction produced by acetylcholine, oxytocin, serotonin and histamine in the above-mentioned preparations. It did not influence intestinal propulsion at the doses of 7, 35 and 175 IU/kg sc in mice. This drug exhibited no effect on urinary excretion at the doses of 7 and 35 IU/kg sc in rats. However, at a dose of 175 IU/kg sc, it showed a decreased urination along with decreased excretion of potassium, sodium and chloride ion. These results indicate that hPTH does not exert any of serious pharmacological effects except the inhibition of urination at a highest dose used.

Keywords □ recombinant human parathyroid hormone, general pharmacology

부갑상선에서 분비되는 parathyroid hormone(PTH)은 혈장 중 칼슘 이온 농도를 일정하게 유지하고 칼슘의 위장관 흡수를 촉진하며 골조직으로부터 칼슘과 인산염의 재흡수를 증가시키는 작용 등의 중요한 역할을 한다. PTH의 지속적인 작용으로 골을 형성하는 조골세포의 수가 증가되므로 뼈 골의 교체 및 개축이 촉진된다(Copp, 1964). 따라서 PTH는 골다공증의 치료에 매우 유효한 것으로 최근 많이 연구되고 있다(Reeve, 1990). 본 보고는 recombinant human parathyroid hormone (hPTH)의 일반 약리작용에 관한 것이다.

실험재료 및 방법

시료

본 실험에 사용된 시료는 외견상 백색분말로써 녹십자(주)에서 제공된 물질로서, 재조합법에 의하여 제조된 것이

다. 영하 70 °C 이하에서 보관하고 사용시에 생리식염수에 용해하여 사용하였으며 실험동물에 투여시에는 체중 100 g 당 0.2 ml의 용량으로 피하 주사하였다.

실험동물 및 사육조건

본 연구소 동물실(22-25 °C)에서 분만하여 사육시킨 ddY 계의 생쥐를 사용하였고, Hartley 계의 guinea-pig와 New Zealand 계 가토는 시중에서 구입하여 일주일 이상 동물실에 적응시켜 사용하였으며 동물실 내의 명암은 12시간적으로 자동조절시켰으며 삼양유지(주)의 사료를 급식하였다.

시약 및 기구

사용한 시약으로서 acetylcholine, epinephrine, histamine, serotonin은 Sigma Chem. Co.의 제품을 사용하였고, 대조약물은 대한약전품을 사용하였다.

사용한 기기로서 자발운동성 시험의 activity cage 및 rotarod 시험장치는 Ugo Basile사의 제품이고, 체온측정계는 일본 Shibaura Electronics Co.의 digital thermometer이며, 호흡 및 혈압측정은 Narco Biosystems의 physiograph(MK-

* To whom correspondence should be addressed.

IV)를 사용하였다. 뇨의 K^+ 와 Na^+ 은 Instrumentation laboratory Co.의 AA spectrophotometer를 사용하였고 Cl^- 은 Waters의 HPLC를 사용하여 측정하였다.

일반행동 및 중추신경계 미치는 영향

일반행동에 미치는 영향

체중 25 g 정도의 생쥐에 검체 7, 35 및 175 IU/kg을 피하 주사한 다음, 일정시간 후에 실험용 관찰 케이지에 넣어 관찰하였다. 대조군에는 생리식염수를 투여하였으며, 관찰방법은 주로 Irwin(1964)의 방법에 준하여 개변한 방법으로 실시하였다(이, 1975).

Hexobarbital 수면시간에 대한 작용

체중 25-30 g의 숫컷 생쥐 8마리를 1군으로 하여 hexobarbital-Na 50 mg/kg을 복강주사하여 정향반사가 상실되는 시간을 측정하였다. 검체는 hexobarbital 투여 30분 전에 7, 35 및 175 IU/kg을 피하주사 하였으며 대조약물은 염산 chlorpromazine을 사용하였다.

Rotarod 시험

Dunham 등(1957)의 방법원리에 따라서 실시하였다. Rotarod장치의 회전봉에서 1분 이상 건디는 생쥐만을 골라 2회 반복훈련하였다. 즉, 선택된 체중 22-27 g의 숫컷 생쥐 8마리를 1군으로 하여 검체 7, 35 및 175 IU/kg을 피하주사하고 10분 후에 본실험을 실시하여 1분이내에 떨어지는 생쥐를 계수하였다. 대조약물로는 염산 chlorpromazine을 사용하였다.

자발운동성

바닥에 전류가 흐르는 철판이 있어서 생쥐의 운동에 따라 활동횟수가 기록되는 activity cage를 이용하여 Nahorski 등(1959)의 방법에 준하여 실시하였다. 즉, 23-28 g의 숫컷 생쥐 12마리를 1군으로 하여 2마리씩 한 cage에 넣어 30분간 적응시킨 후, 검체 7, 35 및 175 IU/kg을 피하주사하고 10분 후부터 30분 동안의 자발운동성을 측정하였다. 대조약물은 caffeine을 사용하였다.

정상체온에 미치는 영향

체중 25-30 g의 숫컷 생쥐의 직장체온을 digital 전자체온계로 측정한 후, 검체 7, 35 및 175 IU/kg을 피하주사하고 일정시간 간격으로 체온을 측정하였다. 대조약물은 aminopyrine을 사용하여 실시하였고 1군 6마리를 사용하였다.

진통작용

Whittle(1964)의 초산에 의한 writhing 증상 억제법에 준하여 실시하였다. 즉, 체중 25-30 g의 숫컷 생쥐 8마리를 1군으로 하여 검체 7, 35 및 175 IU/kg을 피하주사하고 10분 후에 0.7% 초산-생리식염액 0.1 ml/10 g을 복강내에 주사한 다음, 10분 후부터 10분간의 writhing 증상의 발생수를 측정하였다. 이 때에 대조약물은 aminopyrine을 사용

하였다.

항경련작용

Strychnine 유발 경련에 대한 작용

25-30 g의 숫컷 생쥐 7마리를 1군으로 하여 Araki 등(1972)의 방법에 따라 실시하였다. 즉, strychnine nitrate 1.5 mg/kg을 피하주사한 후 30분 동안에 강직성 경련에 의하여 사망한 생쥐의 수를 계수하였다. 검체는 7, 35 및 175 IU/kg을 경련 유발 10분 전에 피하주사하였다.

Pentetrazol 유발 경련에 대한 작용

25-30 g의 숫컷 생쥐 7마리를 1군으로 하여 Swinyard 등(1952)의 방법에 준하여 실시하였다. 즉, pentetrazol 85 mg/kg을 피하주사하여 1시간 동안의 간대성 경련 유무를 관찰하였다. 검체는 7, 35 및 175 IU/kg을 경련 유발 10분 전에 피하주사하였다.

토끼의 호흡 및 혈압에 대한 작용

체중 2.0 kg 내외의 숫컷 토끼에 urethane 2.0 g/kg을 피하 주사하여 마취시킨 뒤, physiograph와 연결된 cannula를 경동맥에 삽입하여 경동맥압(mmHg) 및 맥박수(rate/min)를 측정하였다. 호흡심도(rate/min)는 bellow pneumograph를 흉부에 묶은 다음 physiograph에 연결하여 측정하였다. 검체는 귀정맥으로 주입하였다.

적출장기에 대한 작용

흰쥐 적출자궁에 대한 작용

체중 200 g 내외의 암컷 흰쥐에 β -estradiol-3-benzoate 0.5 mg을 면실유에 현탁하여 피하주사하고, 24시간 후에 자궁을 적출하여 표본을 만들어 사용하였다. 영양액은 Locke-Ringer액을 사용하였고 수욕의 온도는 33 °C로 하였으며 영양액에의 주입가스는 carbogen을 사용하였다. Resting tension은 0.5 g으로 하였다.

흰쥐 적출위절편에 대한 작용

체중 18 g 내외의 암컷 흰쥐를 24시간 절식시킨 다음, Vane(1957)의 방법에 따라 위의 fundus 절편을 만들어 상기와 같은 조건하에서 실시하였다.

Guinea pig 적출회장에 대한 작용

24시간 절식시킨 체중 300 g 내외의 숫컷 guinea pig의 회장을 상법에 의해 적출하여 상기와 같은 조건에서 실시하였다.

생쥐의 장관수송능에 미치는 영향

Takagi 등(1972)의 방법에 준하여 체중 25-30 g의 숫컷 생쥐 7마리를 1군으로 하여 검체 7, 35 및 175 IU/kg을 피하주사한 10분 뒤에 황산바륨 현탁액(1 g/ml) 0.2 ml씩을 지표물질로서 경구투여했다. 그 30분 뒤에 장관을 적출하여 유문부로부터 황산바륨의 이동거리를 전체 소장 길이의 백분율로서 나타냈다. 대조약물로는 염산 lidocaine을 사용하였다.

이노작용

체중 200 g 내외의 숫컷 흰쥐 6마리를 1군으로 하여, Gilman 등(1937)의 방법을 약간 개변하여 실시하였다. 즉, 하룻밤 절식시킨 흰쥐에 몸무게의 2.5%에 해당하는 양의 생리식염수를, 다시 3시간 후에 몸무게의 5%에 해당하는 양의 생리식염수를 경구투여하였다. 즉시, 검체 7, 35 및 175 IU/kg을 피하주사하고, 5시간 동안의 뇨를 채취하였다. 채취한 뇨는 여과하여 용적을 측정한다. 다음, kit를 사용하여 케톤, 글루코스, 단백, pH, 잠혈 등을 검사하고, AA(atomic analyzer)를 사용하여 Na⁺ 및 K⁺의 농도를 측정하였고 Cl⁻은 HPLC로 측정하였다.

통계 처리

모든 실험결과는 평균치와 표준오차로서 나타내었고, 각 군간의 비교는 별도의 기제가 없는 한 Student's *t*-test로 처리하였으며 *t*-test도 이용하였다. 대조군과 비교하여 *p* 값이 5% 미만일 때를 통계학적으로 유의성이 있다고 판정하였다.

실험 결과

중추신경계에 미치는 영향

일반행동에 미치는 영향

검체 7, 35 및 175 IU/kg을 투여시 운동성이나 중추흥분성에 대한 영향 및 자율신경증상에 이상이 나타나지 아니하였다.

Hexobarbital 수면시간에 대한 작용

본 결과는 Table I에 표시한 바와 같다. 검체 7, 35 및 175 IU/kg의 피하주사시 수면시간에 아무런 영향을 미치지

Table I. Effect of hPTH on hexobarbital sleeping time in mice

Treatment	Dose (U/kg, sc)	No. of animals	Sleeping time (min, M.±S.E.)
Control	-	8	12.1±1.3
hPTH	7	8	12.7±2.6
	35	8	11.6±1.3
	175	8	12.7±1.4
	Chlorpromazine	1 (mg/kg)	8

Significantly different from the control group (*; p<0.01).

Table IV. Effect of hPTH on body temperature in mice

Treatment	Dose (U/kg, sc)	No. of tested mice	Body Temperature(°C, M.±S.E.)				
			0	30	60	90	120 (min)
Control	-	6	38.52±0.21	38.4 ±0.20	37.47±0.20	37.42±0.39	37.55±0.29
hPTH	7	6	38.58±0.1	38.10±0.22	37.58±0.58	37.23±0.58	36.87±0.61
	35	6	38.47±0.12	38.32±0.12	37.76±0.27	37.70±0.19	37.52±0.16
	175	6	38.68±0.15	38.08±0.23	37.88±0.21	37.87±0.09	37.80±0.24
	Aminopyrine	70 (mg/kg)	6	38.48±0.14	36.38±0.30**	36.95±0.29*	37.13±0.06*

Significantly different from the control group (*;p<0.01, **;p<0.001).

Body temperature was measured at 0(before), 30, 60, 90 and 120 min after drug treatment.

Table II. Effect of hPTH on rotarod test in mice

Treatment	Dose (U/kg, sc)	No. of tested mice	No. of fallen mice
Control	-	8	0
hPTH	7	8	0
	35	8	1
	175	8	0
	Chlorpromazine	2 (mg/kg)	8

Significantly different from the control group (*; p<0.01 in 2 t²-test).

Table III. Effect of hPTH on spontaneous activity in mice

Treatment	Dose (U/kg, sc)	No. of tested mice	No. of movement (M.±S.E.)
Control	-	12	857.2±62.3
hPTH	7	12	869.9±74.0
	35	12	750.8±62.8
	175	10	755.8±25.7
	Caffeine	10 (mg/kg)	10

Significantly different from the control group (*; p<0.01).

아니하였다. 대조약물인 chlorpromazine 10 mg/kg투여군에서는 유의성있는 수면시간의 증가를 나타내었다.

Rotarod 시험

본 검체 7, 35 및 175 IU/kg의 피하주사시 아무런 영향을 인정할 수 없었으며, chlorpromazine 2 mg/kg의 투여시에는 유의성있는 영향을 미쳤다. 그 결과는 Table II와 같다.

자발운동성

검체 7, 35 및 175 IU/kg의 피하주사시 자발운동성에의 영향을 인정할 수 없었으나 caffeine 10 mg/kg의 투여시에는 유의성있는 운동성의 증가를 나타내었다. 그 결과는 Table III에 표시한 바와 같다.

정상체온에 미치는 영향

Table IV에 표시한 바와 같이, 검체 7, 35 및 175 IU/kg의 피하주사시 정상체온에 아무런 영향을 인정할 수 없었다. 반면 aminopyrine 70 mg/kg의 투여시에는 대조군에 비하여 유의성있는 체온의 하강을 나타내었다.

진통작용

Table V. Effect of hPTH on acetic acid-induced writhing syn-

Treatment	Dose (U/kg, sc)	No. of tested mice	No. of writhing mice
Control	-	8	24.75±4.72
hPTH	7	8	17.50±4.83
	35	8	23.50±3.57
	175	8	20.75±3.78
Aminopyrine	70 (mg/kg)	8	13.00±3.30*

Significantly different from the control group (*; p<0.01).

Table VI. Effect of hPTH on strychnine-induced convulsion in mice

Treatment	Dose (U/kg, sc)	No. of tested mice	No. of died mice
Control	-	7	7
hPTH	7	7	7
	35	7	7
	175	7	7

Significantly different from the control group (*; p<0.01 in 2 t²-test).

검체 7, 35 및 175 IU/kg의 피하주사시 0.7% 초산의 복강 내 투여에 의해 유발된 writhing syndrome을 억제시키지 아니하였다. 그러나 aminopyrine 70 mg/kg의 투여시에는 그 증상이 유의성있게 억제되는 바, 그 결과는 Table V에 표시하였다.

항경련작용

Strychnine유발경련에 대한 작용

본 검체 7, 35 및 175 IU/kg의 피하주사시 strychnine 유발 치살을 억제하지 못했다. 그 결과는 Table VI과 같다.

Pentetrazol 유발경련에 대한 작용

Table VII에 표시한 바와 같이 본 검체는 pentetrazol로 유발시킨 경련에 대하여 억제작용을 인정할 수 없었다.

토끼의 호흡 및 혈압에 대한 작용

본 실험결과는 Fig. 1에 표시하였다. Epinephrine 5 g/kg의 투여시는 일시적인 상승을 나타내었고, acetylcholine 10 g/kg의 투여시는 일시적인 강하를 나타내었다. 토끼의 정상 혈압에 대하여 검체 9 IU/kg 및 44 IU/kg의 정맥내 주사시

Table VII. Effect of hPTH on pentetrazol-induced convulsion in mice

Treatment	Dose (U/kg, sc)	No. of tested mice	No. of died mice
Control	-	7	7
hPTH	7	7	7
	35	7	7
	175	7	7

Significantly different from the control group (*; p<0.01 in t²-test).

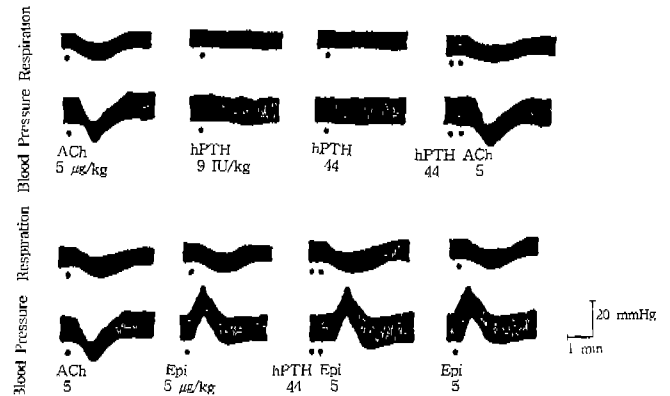


Fig. 1. Effect of hPTH on respiration and blood pressure in rabbit.

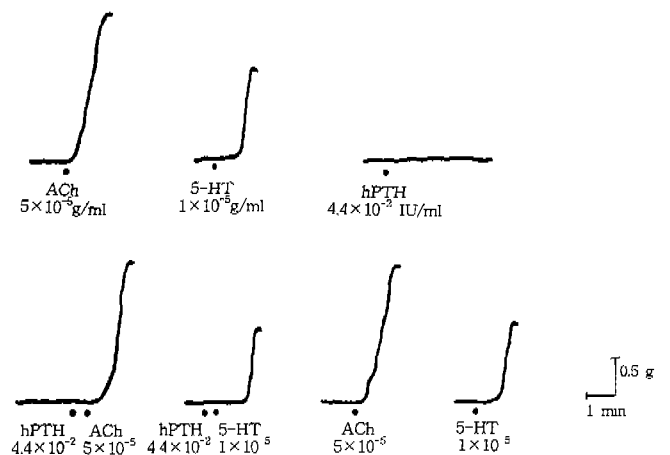


Fig. 2. Effect of hPTH on the rat fundus.

에 혈압강하 및 호흡심도에 변화를 일으키지 아니하였으며 맥박 및 호흡율에도 변화를 관찰 할 수 없었다. 토끼 4마리에 대한 실험결과의 대표적인 예를 Fig. 1에 표시하였다.

적출장기에 대한 작용

흰쥐 적출위절편에 대한 작용

본 결과는 Fig. 2에 표시한 바와 같이 검체 4.4×10² IU/ml의 용량에서도 직접적인 작용이 없었으며, acetylcholine 5×10⁻⁵ g/ml에 의한 수축에 대하여 검체 4.4×10² IU/ml의 전처치가 아무런 영향을 나타내지 못하였다.

흰쥐 적출자궁근에 대한 작용

에스트로젠을 전처치한 흰쥐의 자궁근은 검체 4.4×10² IU/ml의 농도에서도 수축 혹은 이완작용이 없었으며, oxytocin 1×10⁻² IU/ml에 의한 수축에 대하여 검체 4.4×10² IU/ml의 전처치는 길항작용을 나타내지 아니하였다. 그 결과는 Fig. 3에 나타내었다.

Guinea pig 적출회장에 대한 작용

Guinea pig 적출회장에 대하여 본 검체 4.4×10² IU/ml의 농도에서 아무런 직접적인 작용이 나타나지 아니하였고,

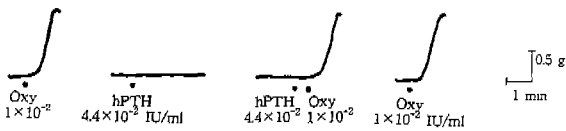


Fig. 3. Effect of hPTH on the rat uterus.

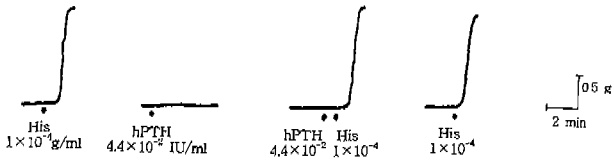


Fig. 4. Effect of hPTH on the guinea-pig ileum.

검체 4.4×10^{-2} IU/ml의 전처치는 histamine 1×10^{-4} g/ml에 의한 수축에 대하여 길항작용을 나타내지 않았다. 그 결과는 Fig. 4에 표시하였다.

위장에 대한 작용

생쥐의 장관수송능에 미치는 영향

본 결과는 Table VIII에 표시하였다. 장관수송능의 억제율이 검체 7 IU/kg 투여군에서는 6.0%, 35 및 175 IU/kg 투여군에서는 각각 3.6%의 억제율을 나타냈으나 유의성있는 차이는 없었다.

이뇨작용

본 결과는 Table IX에 나타낸 바와 같다. 35 IU/kg의 용량에서 대조군에 비하여 뇨량이 감소하였고 175 IU/kg에서

Table VIII. Effect of hPTH on intestinal propulsion in mice

Treatment	Dose (U/kg, sc)	No. of tested mice	Propulsion (% M±S.E.)	Inhibition (%)
Control	-	7	61.35±3.19	-
hPTH	7	7	57.71±1.90	6.0
	35	7	59.15±1.90	3.6
	175	7	59.13±3.56	3.6
Lidocaine HCl 100 mg/kg		7	16.54±3.10**	73.0

Significantly different from the control group (*; p<0.01).

는 유의성있게 감소하였다. pH는 대조군에 비해 검체의 양이 증가할수록 뇨의 pH가 낮아지는 경향을 나타내었다. 또 K⁺, Na⁺ 및 Cl⁻의 배설량은 175 IU/kg을 투여했을 경우에 뇨량의 감소로 인하여 유의성있게 감소하였으나 뇨 중의 농도 변화를 초래하지는 아니하였고 특히 K⁺에 대한 Na⁺의 배설량의 비율은 거의 일정하였으므로 이뇨작용은 극대량을 투여하였을 경우에 단순한 뇨 배설량의 감소현상이 있음을 알 수 있었다.

고찰 및 결론

본 연구는 hPTH의 일반약리작용에 관한 실험이다. hPTH는 골다공증환자에 1일 400 IU로서 유효한 것으로 보고되어 있다(Tsai 등, 1989). 본 실험에서 동물에의 투여경

Table IX. Effect of hPTH on urine excretion in rats for 5 hours

Treatment	Control	hPTH
Dose (IU/kg, s.c.)	-	7, 35, 175
No. of animals	6	6, 6, 6
Volume (ml/100 g, M S.E.)	3.64±0.30	3.68±0.11, 2.93±0.18, 2.08±0.13**
Ketones	6	6, 6, 6
Glucose	6	6, 6, 6
Protein	6	6, 6, 6
pH	5.5, 6, 6.5, 7, 7.5	0, 1, 2, 2, 0, 1, 2, 1, 0, 4, 1, 0, 1, 0
K ⁺ (Eq/100 g B.W.)	248.6±20.8	225.3±30.8, 165.8±13.9, 145.3±19.0**
Na ⁺ (Eq/100 g B.W.)	335.3±29.8	372.4±19.5, 262.0±14.2, 223.5±18.5**
Cl ⁻ (μEq/100 g B.W.)	916.1±66.6	910.9±84.9, 757.4±38.1, 641.6±71.8*
Na ⁺ /K ⁺ ratio	1.37±0.13	1.76±0.17, 1.63±0.15, 1.68±0.31

Significantly different from the control group (*; p<0.05, **; p<0.01).

로는 인체에서의 투여 경로와 동일한 피하주사로 실시하였고 최대 투여 용량은 임상 용량에 비하여 25배의 용량으로 실시하였다. 현재까지 hPTH의 일반약리작용에 대한 보고는 찾아볼 수 없었다. hPTH는 생쥐에 7, 35, 175 IU/kg 피하주사시에 일반 행동에 미치는 영향을 관찰할 수 없었고 barbital수면 시간에서의 영향이나 자발운동성에도 아무런 영향을 미치지 않았고, rotarod시험에도 정상 동물과 같았으므로 이 홀몬의 대량 투여에 의한 중추 신경의 흥분이나 진정 작용 및 근육이완작용이 없음을 알 수 있었다. 또 흰쥐에서의 정상 체온 하강작용도 인정할 수 없었다. 생쥐에서의 writhing증상 억제작용이 없었으므로 진통작용을 인정할 수 없으며, Whittle(1964)이 항 히스타민약과 항 세로토닌약도 이 증상을 억제한다는 보고로부터 추정할 때, 항 히스타민 작용이나 항 세로토닌작용도 없음을 추찰할 수 있다. 이 검체는 strychnine이나 pentetrazol로 유발시킨 chemoshock에 대하여 억제작용이 나타나지 않았다. 본 검체를 토끼에 정맥 주사하였을 때 44 IU/kg의 대량에서도 혈압 및 호흡에 영향이 없었으며 이의 전처치는 acetylcholine에 의한 혈압 강하나 epinephrine에 의한 혈압 상승에 길항하지 아니하였다. 적출 위 절편, 자궁근, 기니픽의 회장에 대한 직접적인 작용이 없었으며 acetylcholine, histamine, serotonin, oxytocin에 의한 수축의 길항 작용도 인정되지 아니하였다. 대량의 검체로서 생쥐의 장관 수송능력에도 영향이 없었다. 흰쥐의 이노작용 실험에서 이 검체 175 IU/kg의 투여는 대조군에 대하여 유의성 있는 뇨량 감소를 나타내었으므로 그 원인에 대하여는 별도의 추구가 필요하다고 본다. Hori 등 (1988)은 난소 적출 흰쥐의 골 감소증을 예방하는데 1회의 용량을 0.006 mg/kg의 소량으로 보고하였고 Kimmel 등(1993)은 상기와 같은 모델에서 골형성을 1회 0.155 mg/kg의 량으로 보고하고 있으므로 대량투여로 나타난 이노작용은 문제가 없으리라 사료된다. 또, 극 대량 투여시에도 뇨 중의 K⁺에 대한 Na⁺ 배설량의 비율이 변화가 없었으며 ketone체, 포도당 및 단백질의 배설도 인정할 수 없었다. 이상의 실험 결과는 hPTH가 일반약리작용면에서 볼 때 대량 투여시에 뇨 분비량의 감소가 있으나 그 밖에 예상할 수 있는 부작용의 가능성은 없다고 생각된다.

참고문헌

- Araki, Y. and Ueki, S. (1972). Changes in sensitivity to convulsion in mice with olfactory bulb ablation. *Jap. J. Pharmacol.* **22**, 447-456.
- Copp, D. H. (1964). Parathyroids, calcitonin and control of plasma calcium. *Recent Prog. Horm. Res.* **20**, 59-88.
- 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.
- Gilman, A. and Goodman, L. (1937). The secretory response of the posterior pituitary to the need for water conservation. *J. Physiol.* **90**, 113-124.
- Guth, P. H., Aures, D. and Paulsen, G. (1979). Topical aspirin plus HCl gastric lesions in the rat. *Gastroenterol.* **76**, 88-93.
- Irwin, S. (1968). Comprehensive observational assessment: Ia. A systematic quantitative procedure for assessing the behavioral physiologic state of the mouse. *Psychopharmacologia* **12**, 222-257.
- Kimmel, P. B., Bozzato, R. P., Kronis, K. A., Coble, T., Sindrey, D., Kwong, P. and Recker, R. R. (1993). The effect of recombinant human (1-84) or synthetic human(1-34) parathyroid hormone on the skeleton of adult osteopenic ovariectomized rats. *Endocrinology* **132**, 1577-1584.
- 이은방 (1975). 생약의 약물학적 Approach. 약학회지 **19**, 53-59.
- Nahorski, S. R. (1975). Behavioural supersensitivity to apomorphine following cerebral dopaminergic denervation by 6-hydroxydopamine. *Psychopharmacologia* **42**, 159-162.
- Reeve, J., Davies, U. M., Hesp, R., McNally, E. Katz, D. (1990). Treatment of osteoporosis with human parathyroid peptide and observations of the effect of sodium fluoride. *Br Med J* **301**, 314-318.
- Swinyard, E. A., Brow, W. C. and Goodman, L. S. (1952). Comparative assays of antiepileptic drugs in mice and rats. *J. Pharmacol. Exptl. Therap.* **106**, 319-330.
- Takagi, K., Takayanagi, I. and Fujie, K. (1958). Chemicopharmacological studies on antispasmodic action. XV. Non-specific antispasmodic action on tracheal muscle. *Chem. Pharm. Bull.* **6**, 716-720.
- Takagi, K. and Lee, E. B. (1972). Pharmacological studies on *Platycodon grandiflorum* A. DC. III: Activities of crude platycodin on respiratory and circulatory systems and its other pharmacological activities. *Yakugaku Zasshi* **92**, 969-973.
- Tsai, K. S., Ebeling, P. R. and Riggs, B. L. (1989). Bone responsiveness to parathyroid hormone in normal and osteoporotic postmenopausal women. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* **69**, 1024-1027.
- Vane, J. R. (1957). A sensitive method for the assay of 5-hydroxytryptamine. *Brit. J. Pharmacol.* **12**, 344-349.
- Whittle, B. A. (1964). The use of changes in capillary permeability in mice to distinguish between narcotic and non-narcotic analgesics. *Brit. J. Pharmacol.* **22**, 246-253.