

<종 설>

## 생식현상에서의 세로토닌의 역할

이 성 호

상명대학교 생물학과

### Role of Serotonin in Reproduction

Sung Ho Lee

Department of Biology, Sangmyung University, Seoul 110-743

**요 약** : Biogenic amine 류에는 catecholamine, indoleamine 그리고 histamine이 있으며, 동물의 다양한 생리 현상과 행동양식 조절에 중요한 역할을 담당한다. 이중 indoleamine 류인 세로토닌(serotonin 혹은 5-hydroxytryptamine, 5-HT)의 경우 최근 들어 그 수용체 아형의 유전자 규명과 발현 조절, 중추신경계 및 표적 기관에서의 역할, 특히 항우울 효과와 같이 행동 및 심리적인 영향 등에 대해 광범위하게 연구되고 있다. 본 논문은 5-HT의 합성 경로, 수용체 아형, 생식과 관련된 기능에 대해 서술하였다. 특히 생식과 관련된 5-HT의 신경내분비학적인 역할로 GnRH-LH-sex steroids 축 조절 기능과 이에 관여하는 수용체 아형들, 생식 조절에 있어서 5-HT 효과의 성적 이형 양상, 중추신경계 이외의 기관에서의 역할, 성행동의 조절에 대한 연구 결과들을 요약하였다. 5-HT의 기능에 대한 연구는 특히 현재 주목 받고 있는 '삶의 질' 고양과 밀접하게 연관되어 있는 유망한 주제 가운데 하나로 판단된다.

**ABSTRACT** : Biogenic monoamines are divided into three categories; catecholamines(dopamine, norepinephrine, and epinephrine), indoleamine(serotonin and melatonin) and histamine. Among them, serotonin has been intensively studied by many researchers with a broad spectrum of biomedical interests. A concise overview of serotonin-related topics such as biosynthetic pathway, receptor subtypes, and roles in reproduction will be provided. In particular, serotonergic effect on the regulation of hypothalamus-pituitary-gonad hormonal axis and sexual behaviors will be emphasized. Though our knowledge on the biological roles and its clinical applications are still limited, these topics are quite promising subjects which will be helpful for improving our 'quality of life' in near future.

**Key words** : Biogenic amine, Serotonin, Biosynthetic pathway, Receptor subtypes, Roles in reproduction.

## 서 론

Biogenic amine 류에는 catecholamine(예, dopamine과 norepinephrine), indoleamine(세로토닌과 melatonin) 그리고 histamine이 있으며, 동물의 생리와 행동의 조절에 중요한 역할을 담당한다.

이중 serotonin(5-hydroxytryptamine, 5-HT)의 경우, 최근 들어 그 수용체 아형의 유전자 규명과 발현 조절, 중추신경계 및 표적 기관에서의 역할, 특히 항우울(antidepressant) 효과와 같이 행동 및 심리적인 영향 등에 대해 광범위하게 연구되고 있다.

5-HT는 'serum'에 존재하는 'tonic substance'이라는 의미로

명명되었는데, 19세기 중반 이미 혈관 평활근 수축을 유도하는 물질로 그 존재가 짐작되었다. 1940년대말 순수 정제되어 화학적 구조가 규명되었는데, indole nucleus의 -OH기와 amine nitrogen에 의해 친수성으로 되어 blood-brain barrier (BBB)를 통과하지 못하므로 뇌에서 합성되는 신경전달물질로 추정되었다(Rapport et al., 1948). 거의 동시에 항정신성 화합물인 (+) lysergic acid diethylamide(LSD)가 5-HT의 antagonist로 작용함이 밝혀지면서 행동 조절에 관여할 가능성이 시사되면서 정신분열증(schizophrenia)과 우울증(depression) 발생 이전에 5-HT가 관여한다는 가설이 수립되었다. 이러한 가설을 바탕으로한 연구 결과들은 항우울제인 selective serotonin reuptake inhibitor(SSRI)의 개발로 응용되어 현재 널리 사용되고 있다.

한편 5-HT의 생식현상 조절기능에 대해서는 catecholamine 류나 GABA와 같은 신경전달물질과 마찬가지로 다른 고전적인 시상하부-뇌하수체-생식소 호르몬 축(hypothalamus-pitui-

† 교신저자: 서울시 종로구 홍지동 7, 상명대학교 생물학과. (우) 110-743 (전) 02-2287-5139, (팩) 02-396-6133, e-mail: shlee@mail.sangmyung.ac.kr

tary-gonad hormonal axis)에 미치는 영향이 집중적으로 연구되었다(Vitale and Chiochio, 1993). 최근에는 SSRI를 투여한 우울증 환자에 대한 연구에서 우연히 발견된 사정에 미치는 '부작용'이 보고되면서 성 행동에 관련된 5-HT의 역할에 대한 연구가 시도되고 있다. 아울러 현재까지 14종 이상에 달하는 5-HT 수용체 아형의 유전자 구조와 작용기전이 속속 밝혀지면서 5-HT system의 생리 및 약리적 정보가 급속히 축적되고 있다.

### 세로토닌의 합성 경로

5-HT은 명명될 당시 주 생성처로 여겨지던 혈소판에서는 합성되지 않고 단지 능동수송에 의해 축적될 뿐인데, Fig. 1에 나타난 일련의 효소들을 갖는 뇌의 일부 신경세포들만이 serotonin을 합성한다고 알려져 왔다(Boadle-Biber, 1993). 5-HT의 합성은 catecholamine 합성경로와 유사하다. 5-HT 합성의 시작은 tryptophan hydroxylase에 의해 tryptophan이 5-hydroxytryptophan(5-HTP)으로 전환되는 과정이며, catecholamine 합성의 첫 단계인 tyrosine을 DOPA로 전환시키는 tyrosine hydroxylase와 50%의 유사성을 보인다. 이들 효소는 각각의 생합성 경로에서 rate-limiting enzyme으로 작용한다. 5-HTP는 aromatic amino acid decarboxylase(AAAD)에 의해 5-HT으로 전환되는데, 이 효소는 catecholaminergic 뉴런에도 존재하여 DOPA를 dopamine으로 전환시킨다. 그런데 5-HTP는 송과선(pineal gland)에서 5-HT N-acetyltransferase과 5-hydroxyindole-O-methyltransferase에 의해 각각 N-Acetyl serotonin과 melatonin으로 전환된다. 합성된 5-HT은 다른 biogenic amine들과 마찬가지로 vesicle에 저장되며 적절한 자극에 의해 exocytosis 기작으로 분비된 후 synapse에서 terminal로 재흡수(re-uptake)되어 작용이 정지된다. 한편 5-HT의 분해과정에는 catecholamine의 분해과정과 유사하게 monoamine oxidase(MAO)와 aldehyde dehydrogenase에 의해 5-hydroxyindoleacetic acid(5-HIAA)로 전환된다.

해부학적으로 5-HT은 뇌의 raphe nucleus에서 주로 합성되는데, 그 신경말단은 뇌의 거의 전지역으로 분지하고 있다(Jacobs and Azmitia, 1992). 그러나 중추신경계 이외에도 일부 말초 조직에서 국부적으로 합성되어 작용할 가능성을 배제할 수 없는데, 흰쥐의 정소와(Tinajero et al., 1993) 인간의 부신에서(LeFebvre et al., 1992) 5-HT이 합성되어 steroid 합성 및 분비에 영향을 준다는 증거가 제시된 바 있다.

### 세로토닌 수용체

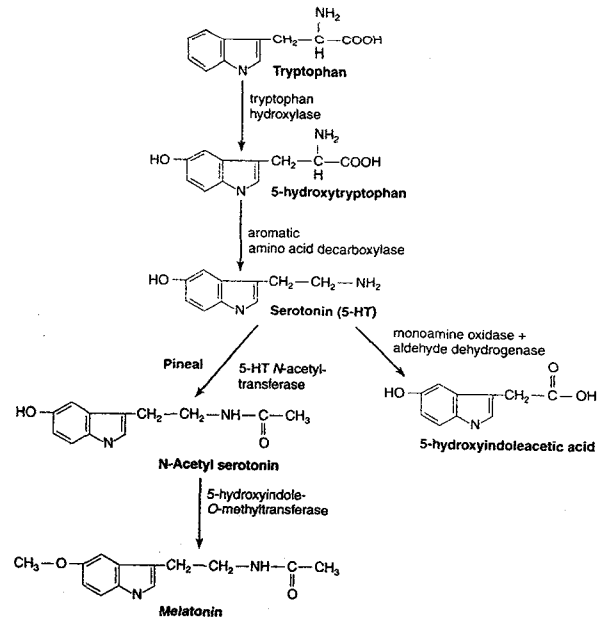


Fig. 1. The biosynthesis and catabolism of 5-HT. Note that, in the pineal gland, 5-HT is converted enzymatically to melatonin.

5-HT의 대부분은 G-protein coupled receptor에 의하여 작용하는 것으로 밝혀졌으며, 현재까지 모두 7개의 family(5-HT<sub>1</sub>에서 5-HT<sub>7</sub>)에 속하는 14종의 아형이 확인되었다. 5-HT의 다양한 생리 기능은 바로 다수의 수용체 아형 존재와 이들의 조직특이적인 분포 및 조합과 밀접하게 관련이 있다(Table 1).

#### 1. 5-HT<sub>1</sub> 수용체

각각 독립된 유전자로부터 374 내지 421개의 아미노산으로 구성되는 5-HT<sub>1A</sub>, 5-HT<sub>1B</sub>, 5-HT<sub>1C</sub>, 5-HT<sub>1D</sub> 및 5-HT<sub>1F</sub>까지 5개 아형이 동정되었으며, 모두 adenylyate cyclase의 활성을 억제하는 것으로 밝혀졌다(Hoyer et al., 1994).

##### 1) 5-HT<sub>1A</sub>

5-HT<sub>1A</sub>는 가장 많이 연구된 수용체 아형으로써, 7개의 transmembrane domain을 지닌 G-protein coupled receptor로 밝혀졌다. Adenylyate cyclase의 활성억제 외에도 K<sup>+</sup> channel을 열어 신경세포의 과분극을 유도한다. 8-OH-DPAT, buspirone, 5-CT등의 agonist들은 음성 성행동의 촉진, 혈압강하 및 음식 섭취량의 증가 등의 효과가 있는 것으로 알려져 있으며, 우울증 치료 효과도 추정된다(Tricklebank, 1985; Lucki, 1992).

##### 2) 5-HT<sub>1B/1D</sub>

**Table 1. 5-HT receptors : distribution and effector mechanism**

Receptor type	Distribution*	Effector mechanism
5-HT <sub>1A</sub>	Hippocampus, amygdala, septum entorhinal cortex, hypothalamus raphe nucleus	Inhibition of adenylyl cyclase Opening K <sup>+</sup> channels
5-HT <sub>1B/1D<math>\alpha</math>/1D<math>\beta</math></sub>	Substantia nigra, basal ganglia superior colliculus, <i>peripheral nerves</i>	Inhibition of adenylyl cyclase
5-ht <sub>1E</sub>	?	Inhibition of adenylyl cyclase
5-ht <sub>1F</sub>	Cerebral cortex, striatum, hippocampus, olfactory bulb	Inhibition of adenylyl cyclase
5-HT <sub>2A</sub>	Clustrum, cerebral cortex, olfactory tubercle, striatum, <i>vascular smooth muscle, platelets, lung, GI tracts</i>	Stimulation of phosphoinositide-specific phospholipase C, Closing K <sup>+</sup> channels
5-HT <sub>2B</sub>	<i>Stomach, heart, kidney, lung</i>	Stimulation of phosphoinositide-specific phospholipase C
5-HT <sub>2C</sub>	Choroid plexus, globus pallidus, cerebral cortex, hypothalamus substantia nigra, spinal cord	Stimulation of phosphoinositide-specific phospholipase C
5-HT <sub>3</sub>	Hippocampus, entorhinal cortex, amygdala, nucleus accumbens <i>blood vessels, GI tract</i>	Ligand-gated cation channels
5-HT <sub>4</sub>	Hippocampus, striatum, olfactory tubercle, substantia nigra, <i>many peripheral sites (esp. adrenal)</i>	Stimulation of adenylyl cyclase
5-ht <sub>5A</sub>	?	Inhibition of adenylyl cyclase
5-ht <sub>5B</sub>	?	?
5-ht <sub>6</sub>	?	Stimulation of adenylyl cyclase
5-HT <sub>7</sub>	Cerebral cortex, septum, thalamus, hypothalamus, amygdala	Stimulation of adenylyl cyclase

\*, peripheral site are in italic.

흰쥐의 경우 5-HT<sub>1B</sub>로 동정된 아형으로 기타 포유동물의 동일 지역에 존재하는 5-HT<sub>1D</sub>와 사실상 동일하다. 5-HT<sub>1B/1D</sub>의 mRNA는 raphe nuclei, striatum 및 cerebellum의 Purkinje cell layer 등에 존재하며 raphe nuclei에서는 autoreceptor로 작용하여 5-HT 등의 신경전달물질 방출을 억제하고 striatum에서의 norepinephrine 방출을 억제함이 밝혀졌다(Voigt et al., 1991; Jin et al., 1992). 5-HT<sub>1B</sub>는 뇌 이외의 조직, 특히 혈관조직에서도 생리적 기능을 나타낸다.

## 2. 5-HT<sub>2</sub> 수용체

5-HT<sub>2</sub>에 속하는 아형들은 G-protein coupled form이며 458~471개의 아미노산으로 구성된 단일 단백질로서 phosphoinositide의 활성을 매개로 하여 그 기능을 수행한다.

### 1) 5-HT<sub>2A</sub>

Phospholipase C 활성화와 더불어 K<sup>+</sup> channel을 닫는 역할을 한다. 신경계 이외의 말초조직에도 널리 분포하여 혈관, 기도, 자궁 및 요도의 근수축의 조절과 혈소판 응고와 모세혈관의 투과성 증대 등을 조절한다. 중추신경계에서 5-HT<sub>2A</sub>는 주로 cortex에 존재하며 치매형 dementia의 경우 somato-statin-containing 뉴런 감소와 병행하여 ligand binding site의 감소가 나타난다(Cross et al., 1988). 5-HT<sub>2A</sub>의 신경내분비학적 기능으로는 흰쥐에서  $\beta$ -endorphin, corticosterone 및 LH 분비, rhesus monkey에서 prolactin 분비를 매개한다(Koenig et al., 1987; Lenahan et al., 1987; Heninger et al., 1987).

### 2) 5-HT<sub>2B</sub>

5-HT<sub>2B</sub>가 주로 발현되는 조직으로는 위장, 심장, 신장 및

폐를 들 수 있으며, 주로 평활근 수축을 조절하는 것으로 추정된다.

### 3) 5-HT<sub>2C</sub>

5-HT<sub>1A</sub>의 ligand와 친화력을 보여 5-HT<sub>1C</sub>로 분류되기도 했던 5-HT<sub>2C</sub>는 중간에 분포지역이 매우 유사하며 그 생리적 기능 또한 동일한 것으로 알려졌다. 이 아형은 주로 choroid plexus의 상피세포에서 발견되며 뇌척수액의 평형 유지에 관여한다(Pazos et al., 1984).

### 3. 5-HT<sub>3</sub> 수용체

5-HT<sub>3</sub>는 중추 및 말초신경에 주로 분포하며, 특히 해마 등 brain stem 하부에 높은 수준으로 존재한다(Wallis, 1989). 5-HT<sub>3</sub>는 ligand-gated cation channel로 작용하여 세포내 Ca<sup>2+</sup> 농도의 증가에 이어 nitric oxide synthase(NOS) 활성 증가에 의한 cGMP의 상승이 야기된다(Tohda & Nomura, 1990). 5-HT<sub>3</sub>는 혈관의 근수축, 위·장관의 근수축과 분비 기능의 조절에 관여하며 신경계에 대한 영향은 antagonist 투여시 우울증, 인지력, 약물남용 억제 등과 음식섭취 억제의 효과를 보였다(Costall et al., 1989).

### 4. 기타 5-HT 수용체

#### 1) 5-HT<sub>4</sub> 수용체

신경계와 기타 말초조직에 널리 분포하며, 구조적으로 5-HT<sub>1</sub> 아형들과 유사지만 작용은 반대로 adenylate cyclase의 활성 증대에 따른 cAMP의 농도 증가를 유발한다(Bockaert et al., 1992). 5-HT<sub>4</sub>의 활성화는 부신의 steroid 합성을 야기하는데, 이는 부신 자체에서 생산되는 5-HT에 의하여 일어나는 것으로 추정된다(LeFebvre et al., 1992).

#### 2) 5-HT<sub>5</sub>

현재까지 그 분포와 뚜렷한 생리적 기능에 대한 규명은 이루어지지 않은 실정이다.

#### 3) 5-HT<sub>6</sub>

adenylate cyclase의 활성 증대를 유도하고 5-HT<sub>1</sub>과 5-HT<sub>2</sub> 등과는 각각 41% 및 36%의 구조적 유사성을 보인다(Monsma et al., 1993). 약리학적으로 methiothepin과 매우 높은 친화력을 보이며 기타 항정신성 약제 및 항우울증 치료제 등과의 강한 결합을 보인다.

#### 4) 5-HT<sub>7</sub>

시상 및 시상하부, 그리고 낮은 수준이기는 하나 전뇌 지역에서 발견된다(Lovenberg et al., 1993). 이 아형의 역할이 5-HT<sub>1</sub>-like와 유사하며 GnRH 분비 조절에 관여한다는 증거가 제시되어 있다(Hery et al., 1997).

## 세로토닌의 생식관련 역할들

### 1. 생식과 관련된 5-HT의 직접적인 역할

생식 현상의 조절을 이해하는데 시상하부-뇌하수체-생식소를 잇는 호르몬 축(hypothalamus-pituitary-gonad hormonal axis)의 개념이 널리 수용되고 있으며, 시상하부의 gonadotropin releasing hormone(GnRH), 뇌하수체 전엽의 gonadotropins (FSH and LH), 그리고 생식소의 sex steroid가 그 주된 구성 호르몬들이다. 신경내분비학적으로 5-HT은 흰쥐의 GnRH-LH-steroid axis 전반에 걸쳐 영향을 미치고 다시 gonadal steroid는 뇌에서의 5-HT 합성과 5-HT 수용체 발현을 조절한다(Arias et al., 1990; Genazzani et al., 1997).

#### 1) 시상하부 GnRH 분비에 미치는 5-HT의 영향

흰쥐 태아의 시상하부 neuron 배양에서 5-HT<sub>1A</sub> agonist인 8-OH-DPAT을 처리할 경우 5-HT<sub>1A</sub> 아형의 활성을 통해 GnRH 분비를 촉진한다는 보고가 있다(Hery et al., 1995). 이 촉진 효과는 GnRH 뉴런에서 5-HT<sub>1A</sub> 또는 5-HT<sub>2C</sub> mRNA가 검출되지 않으므로 간접적인 것으로 여겨졌다(Wright & Jennes, 1993). 그러나 최근 5-HT이 5-HT<sub>7</sub> 아형을 매개로 GT-1 세포에서의 GnRH 분비를 촉진함이 보고되었으므로 직접 작용할 가능성이 증명되었다(Hery et al., 1997). 한편 흰쥐 암컷에서 estradiol에 의해 유도되는 GnRH surge의 경우 5-HT<sub>2A</sub> antagonist에 의해 억제되지만 5-HT reuptake inhibitor인 fluoxetine 처리는 효과가 없었다(Fink et al., 1999). 이와 같이 시상하부 GnRH 분비에 미치는 5-HT의 효과는 처리한 유사체의 수용체 아형에 대한 specificity와 affinity 차이, 종간 또는 성간의 차이, 처리 농도 및 시간 등 다양한 변수에 따라 논란의 여지가 많은 상태이다.

#### 2) 뇌하수체 수준에 미치는 5-HT의 영향

뇌하수체 전엽으로 부터의 proestrous LH surge의 경우 5-HT<sub>2</sub> 아형이 관여함이 보고되었다(Tanaka et al., 1993a). 5-HT의 주 합성처인 raphe nucleus를 절단한 흰쥐는 proestrous LH surge를 나타내지 못하여 궁극적으로 배란 장애를 일으키는데, 5-HT<sub>2A/2C</sub> agonist인 DOI를 주사하면 LH surge와

배란이 다시 나타난다(Maekawa et al., 1999). 뇌하수체에 존재하는 5-HT 수용체 아형과 역할에 대한 연구는 뇌하수체 수준에서의 5-HT 작용에 대한 이해와 배란과 같은 생식력 조절로의 응용에 도움이 될 것으로 사료된다.

### 3) 5-HT 작용의 성적 이형현상에 대한 연구

사춘기 이전(prepubertal)의 흰쥐의 LH 분비에 미치는 5-HT의 효과는 흥미롭게도 성적 이형현상(sexual dimorphism)을 보여 암컷에서는 LH 분비를 저하시키지만 수컷에서는 효과가 없는 것으로 보고되었다(Moguilevsky et al., 1985). 그러나 수컷 흰쥐의 성적 성숙과정 중에 5-HT 합성 저해제를 투여할 경우 생후 30일과 34일에는 효과가 없었으나, 40일과 44일에는 현저한 정자수 감소와 내분비 기능 저하가 관찰되었다(Shishkina & Borodin, 1989).

### 4) 5-HT가 생식소에 미치는 직접적인 효과

5-HT가 생식소에 직접 작용하여 생식 현상을 조절한다는 증거들도 제시되었다. 흰쥐 정소에서 신경입력 외에도 Leydig cell이 직접 5-HT를 생합성하는 것으로 나타났다(Tinajero et al., 1993). 5-HT는 정소내 혈류와 vasomotion을 극부적으로 조절하고(Collin et al., 1996) androgen 합성을 조절한다는 보고가 있다(Csaba et al., 1998). 흰쥐 난소에서는 5-HT<sub>2</sub> 아형을 매개로 체외 배양중인 preovulatory follicle에서의 estradiol과 testosterone 분비를 촉진함이 보고되었다(Tanaka et al., 1993b).

## 2. 생식과 관련된 5-HT의 간접적인 역할

### 1) 광주기와 5-HT

5-HT의 대사 산물인 melatonin 뿐만 아니라 5-HT 자체도 중요한 circadian rhythm 조절 물질이다. 체내에서 빛에 의한 24시간 rhythm의 중추는 시상하부의 suprachiasmatic nucleus (SCN)로 알려졌는데, 이 부위는 raphe nucleus로 부터의 5-HT 신경말단이 대단히 밀집해 있다. 5-HT 신경 활성화의 이상은 rhythm에서 명-암기(light-dark phase)의 교란을 초래한다(Meyer-Berstein & Morin, 1996). Golden hamster의 경우 광주기 조절에 의한 정소의 퇴화(regression)와 시상하부내 5-HT 대사가 연관되어 있고(Sterger et al., 1990), 광주기에 의한 정소의 퇴화와 회복시 정소내 5-HT 함량의 변화와 상관관계가 있음이 보고되었다(Frungieri et al., 1999).

### 2) 대사, 섭식과 5-HT

불임인 당뇨 생쥐(C57BL/KSJ-db/db) 수컷의 경우 정상군

에 비해 혈중 LH 수준의 감소와 함께 GnRH neuron이 다수 분포한 시상하부 preoptic area(POA)와 mediobasal hypothalamus (MBH)-median eminence(ME) 지역내 5-HT의 감소가 보고되었다(King & Rohrbach, 1990). 이는 당대사와 관련된 생식력 저하와 5-HT 간에 상관관계가 있음을 시사하는 것이다. 5-HT은 뇌의 포만 중추(satiety center)에 작용하여 포만감을 주어 식사량, 식사 속도, 식사 간격 등 섭식 행위를 조절함이 알려져 있으며, 이와 관련되어 우울증 환자의 SSRI 복용에 따른 체중 감량이 보고된 바 있다(Simansky, 1996). 5-HT<sub>1B</sub>와 5-HT<sub>2C</sub>가 이에 관여한다.

### 3) 5-HT와 stress hormone 분비

5-HT의 전구물질 또는 agonist의 경우 시상하부-뇌하수체의 CRH-ACTH 축 활성을 촉진하며 부신피질에도 직접 작용하여 corticosterone 또는 cortisol 분비를 촉진한다(Dinan, 1996). 이러한 작용은 시상하부-뇌하수체 수준에서는 5-HT<sub>1A</sub>, 5-HT<sub>2</sub>, 5-HT<sub>3</sub>를 그리고 부신에서는 5-HT<sub>4</sub>를 매개로 하는 것으로 추정된다. 상기 stress성 호르몬들은 다시 생식 호르몬의 합성과 분비에 주로 억제적인 영향을 직접 미친다.

## 3. 성행동에 미치는 5-HT의 영향

### 1) 발기에 미치는 5-HT의 영향

인간은 물론 실험동물에서 정상 개체나 천수 상방에서 척수에 손상을 받은 개체 모두에서 음부에 접촉성 자극을 가하면 자신의 의지와는 관계없는 반사성 발기가 일어난다. 이러한 사실들은 척수의 천수 부근에 반사성 발기를 담당하는 신경경로가 존재함을 시사하는데, 척수의 반사성 발기중추 역할을 주로 담당하는 부분은 연수(medulla)의 미부에 위치하는 nucleus paragigantocellularis(nPGi)인데, nPGi 뉴런의 약 80%가 5-HT 뉴런이므로 발기에 관련된 주 신경전달물질이 5-HT임을 알 수 있다. Rhesus monkey에서 SSRI 처리에 의하여 발기현상이 개선되었으며(Berendsen & Broekamp, 1987; Brendesen et al., 1990; Szele et al., 1988) 그 효과는 5-HT<sub>2C</sub>의 활성화에 의한 효과와 유사한 것으로 추정된다. 5-HT<sub>2C/1D</sub>의 agonist를 투여하면 발기와 yawning을 유도할 수 있었으나, 5-HT<sub>1A</sub> agonist는 영향을 미치지 못하는 것으로 나타났다(Pomerez et al., 1993). 5-HT<sub>1A</sub>의 경우 오히려 copulatory activity와 발기에 부정적 영향을 주는 것으로 나타났다(Rehman et al., 1999).

### 2) 사정에 미치는 5-HT의 영향

1960년대 이후로 정신과 질환의 치료를 위해 항우울제를 복용하던 환자들에게서 약물에 대한 부작용으로 사정시간 지연과 심지어는 무사정이 나타났다는 보고들이 있었다(Beaumont, 1973). 이후 동물실험과 임상시험을 통하여 dopamine, 5-HT 등과 같은 많은 신경전달체계가 사정반응을 매개하는 것으로 밝혀졌으며 그 중 5-HT성 경로가 가장 주된 사정반응 조절기전으로 알려져 있다(Rodriguez, 1984, Rickels & Schweizer, 1990). 사정과 관련된 수용체 아형은 5-HT<sub>1A</sub>, 5-HT<sub>1B</sub>, 5-HT<sub>2C</sub> 등으로 추정된다. 5-HT<sub>1A</sub>의 agonist인 8-OH-DPAT를 처리한 흰쥐에서 사정기간의 단축과 교미 회수의 감소를 초래하고(Ahlenius et al., 1981), 이러한 효과가 5-HT<sub>2C</sub>의 agonist를 동시에 처리하면 상쇄되는 것으로 미루어 두 아형간의 길항적 관계를 추정할 수 있다(Brendesen et al., 1990). 또 항우울증 제재인 SSRI의 투여로 인한 사정 지연효과와 5-HT<sub>2C</sub>의 agonist를 처리한 지연효과간에는 높은 수준의 유사성을 보인다(Brendesen & Broekkamp, 1994). 한편 흰쥐에 5-HT의 전구물질을 투여하면 사정지연 현상이 보이나 5-HT<sub>1B</sub>의 antagonist인 isamoltane을 동시에 처리하면 그 효과가 사라진다(Ahlenius & Larsson, 1998).

## 결 론

제한된 수의 유전자 산물이 단일한 방식으로만 작동된다면 개체 내에서 역동적으로 일어나는 제반 생리 현상을 조절하는 것은 산술적으로 불가능하다. 이를 해결하는 방법의 하나로 고등 포유동물은 진화과정에서 하나의 ligand에 대해 반응할 수 있는 다수의 수용체 아형을 형성하여 수용체 아형 특이적인 반응을 나타내게 한 것으로 추정된다. 5-HT system은 그 수용체 아형과 분포의 다양성에 기인하여 광범위한 생리현상과 행동의 조절에 관여하는 것으로 추정된다. 실제로 시상하부에 작용하는 5-HT의 경우 GnRH 뉴런의 5-HT<sub>7</sub> 아형에는 촉진적으로 작용하여 GnRH의 분비를 증가시키지만(Hery et al., 1997) somatostatin 뉴런의 5-HT<sub>1D</sub> 아형에 억제적으로 작용하여 growth hormone 분비를 촉진한다(Mota et al., 1995). 이와 같이 신경전달물질, 나아가 생리활성 조절물질의 다양한 작용을 이해하고 이를 이용하기 위해서는 수용체에 대한 이해가 필수적이다. 이런 의미에서 5-HT system은 향후 많은 연구가 필요한 영역이다.

실생활에서 5-HT system의 응용은 점차 늘어날 것으로 추정되는데, 5-HT는 뇌-시상하부-뇌하수체-생식소에 이르는 생식과 관련된 모든 조직에 직간접으로 영향을 미치므로 피임이나 불임 치료와 같은 생식력의 조절에 응용할 가능성이 충

분하다. 생식과 관련된 행동(성반응)의 경우는 이미 5-HT 관련 약물이 사용되기 시작했다. 우울증은 쉽게 자살 시도로 이어지기 때문에 젊은 계층의 사망원인 중 높은 빈도로 일어나는 심각한 증상이다. 따라서 속칭 'happy maker' 또는 'happy drug'로 불리는 5-HT 재흡수 억제제인 SSRI는 현재 사용량이 급증하는 추세이지만, 앞서 언급한 바와 같이 부작용으로 사정지연과 같은 성기능 장애를 초래한다. 우울증은 그 자체로 성욕감퇴와 발기부전을 유발할 수 있으며, 역으로 성기능 이상은 '삶의 질'을 저하시키며, 자신감을 결여시키고, 우울한 정동(affect)을 유발할 수 있다. 이러한 맥락에서 SSRI나 5-HT analog는 우울증 치료제로서 뿐만 아니라 성기능 장애 치료제로서의 가치도 대단히 높다. 유사하게, 여성의 생리전 증후군(premenstrual syndrome, PMS) 증상의 개선에도 사용될 가능성이 높다.

결론적으로, 5-HT system에 대한 연구는 최근 많은 연구들이 지향하는 바인 인간의 '삶의 질' 증진과 밀접한 연관이 있는 유망한 연구 주제라 판단된다.

## 인용문헌

- Ahlenius S, Larsson K (1998) Evidence for an involvement of 5-HT<sub>1B</sub> receptors in the inhibition of male rat ejaculatory behavior produced by 5-HTP. *Psychopharmacol* 137: 374-382.
- Ahlenius S, Larsson K, Svensson I, Hjorth S, Carlsson A, Lindberg P (1981) Effects of a new type of 5-HT receptor agonist on male sexual behavior. *Pharmacol Biochem Behav* 15: 785-792.
- Arias P, Szwarcfarb B, de Rondina DC, Carbone S, Sverdluk R, Moguilevsky JA (1990) *in vivo* and *in vitro* studies on the effect of the serotonergic system on luteinizing hormone and luteinizing hormone-releasing hormone secretion in prepubertal and peripubertal female rats. *Brain Res* 523: 57-61.
- Beaumont G (1973) Sexual side-effects of clomipramine (Anafanil). *J Int Med Res* 1: 469-472.
- Berendsen HH, Broekkamp CL (1987) Drug-induced penile erections in rats: indications of serotonin 1B receptor mediation. *Eur J Pharmacol* 135: 279-287.
- Berendsen HH, Jenck F, Broekkamp CL (1990) Involvement of 5-HT<sub>1C</sub> receptors in drug-induced penile erections in rats. *Psychopharmacology(Berl)* 101: 57-61.
- Berendsen HH, Broekkamp CL (1994) Comparison of stimulus

- properties of fluoxetine and 5-HT receptor agonists in a conditioned taste aversion procedure. *Eur J Pharmacol* 253: 83-89.
- Boadle-Biber MC (1993) Regulation of serotonin synthesis. *Prog Biophys Mol Biol* 60: 1-15.
- Bockaert J, Fozard JR, Dumuis A, Clarke DE (1990) The 5-hydroxytryptamine<sub>4</sub>(5-HT<sub>4</sub>) receptors positively coupled to adenylate cyclase in adult guinea pig hippocampal membranes: effect of substituted benzamide derivatives. *Mol Pharmacol* 37: 408-411.
- Collin O, Damber JE, Bergh A (1996) 5-Hydroxytryptamine: a local regulator of testicular blood flow and vasomotion in rats. *J Reprod Fertil* 106: 17-22.
- Costall B, Kelly ME, Naylor R, Onaivi ES, Tyers MB (1989) Neuroanatomical sites of action of 5-HT<sub>3</sub> receptor agonist and antagonists for alteration of aversive behaviour in the mouse. *Br J Pharmacol* 96: 325-332.
- Cross AJ, Slater P, Perry EK, Perry RH (1988) An autoradiographic analysis of serotonin receptors in human temporal cortex changes in Alzheimer-type dementia. *Neurochem Int* 13: 89-96.
- Csaba Z, Csernus V, Gerendai I (1998) Intratesticular serotonin affects steroidogenesis in the rat testis. *J Neuroendocrinol* 10: 371-376.
- Dinan TG (1996) Serotonin and the regulation of hypothalamus-pituitary-adrenal axis function. *Life Sci* 58: 1683-1694.
- Fink G, Dow RC, McQueen JK, Bennie JG, Carroll SM (1999) Serotonergic 5-HT<sub>2A</sub> receptors important for the oestradiol-induced surge of luteinising hormone-releasing hormone in the rat. *J Neuroendocrinol* 11: 63-69.
- Frungieri MB, Gonzalez-Calvar SI, Rubio M, Ozu M, Lustig L, Calandra RS (1999) Serotonin in golden hamster testes: testicular levels, immunolocalization and role during sexual development and photoperiodic regression-recrudescence transition. *Neuroendocrinology* 69: 299-308.
- Genazzani AR, Lucchesi A, Stomati M, Catarsi S, Genazzani AD, Criscuolo M, Petraglia F (1997) Effects of sex steroid hormones on the neuroendocrine system. *Eur J Contracept Reprod Health Care* 2: 63-69.
- Henniger GR, Charney DS, Smith A (1987) Effects of serotonin receptor agonist and antagonists on neuroendocrine function in rhesus monkeys. *Soc Neurosci Abstr* 13: 801.
- Hery M, Becquet D, François-Bellan AM, Deprez P, Fache MP, Héry F (1995) Stimulatory effects of 5HT<sub>1A</sub> receptor agonists on luteinizing hormone-releasing hormone release from cultured fetal rat hypothalamic cells: interactions with progesterone. *Neuroendocrinology* 61: 11-18.
- Hery M, Francois-Bellan AM, Hery F, Deprez P, Becquet D (1997) Serotonin directly stimulates luteinizing hormone-releasing hormone release from GT1 cells via 5-HT<sub>7</sub> receptors. *Endocrine* 7: 261-265.
- Hoyer D, Clarke DE, Fozard JR, Hartig PR, Martin EJ, Mylecharanc PR (1994) International union of pharmacology classification of receptors for 5-hydroxytryptamine(serotonin). *Pharmacol Rev* 46: 157-203.
- Jacobs BL, Azmitia EC (1992) Structure and function of the brain serotonin system. *Physiol Rev* 72: 165-229.
- Jim H, Okesenberg D, Askenazi A, Peroutka SJ, Duncan AMV, Rozmahel R (1992) Characterization of the human 5-hydroxytryptamine<sub>1B</sub> receptor. *J Biol Chem* 267: 5735-5738.
- King TS, Rohrbach DH (1990) Reduced aminergic synthesis in the hypothalamus of the infertile, genetically diabetic(C57BL/KsJ-db/db) male mouse. *Exp Brain Res* 81: 619-625.
- Koenig JL, Gudelsky GA, Meltzer HY (1987) Stimulation of corticosterone and beta-endorphin secretion in the rat by selective 5-HT receptor subtype activation. *Eur J Pharmacol* 137: 1-8.
- LeFebvre H, Contesse V, Delarue C, Fevilloley M, Hery F, Girse P (1992) Serotonin-induced stimulation of cortisol secretion from human adrenocortical tissue is mediated through activation of a serotonin<sub>4</sub> receptor subtype. *Neurosci* 47: 999-1007.
- Lenahan SE, Seibel HR, Johnson JH (1987) Opiate-serotonin synergism stimulating luteinizing hormone release in oestrogen-progesterone-primed ovariectomized rats: Mediation by serotonin 2 receptors. *Endocrinology* 120: 1498-1502.
- Lovenberg TW, Baron BM, de Lecea L, Miller JD, Prosser RA, Rea MA (1993) A novel adenylyl-cyclase activating serotonin receptor(5-HT<sub>7</sub>) implicated in the regulation of mammalian circadian rhythms. *Neuron* 11: 449-458.
- Lucki I (1992) 5-HT<sub>1</sub> receptors and behaviour. *Neurosci Biobehav Rev* 16: 83-93.
- Maekawa F, Tsukahara S, Tsukamura H, Maeda KI, Yamanouchi K (1999) Prevention of inhibitory effect of

- dorsal raphe nucleus lesions on ovulation and LH surge by 5-HT<sub>2A/2C</sub> receptor agonists in female rats. *Neurosci Res* 35: 291-298.
- Meyer-Berstein EL, Morin LP (1996) Differential serotonergic innervation of the suprachiasmatic nucleus and the intergeniculate leaflet and its role in circadian rhythm modulation. *J Neurosci* 16: 2097-2111.
- Moguilevsky JA, Faigón MR, Rubio MC, Scacchi P, Szwarcfarb B (1985) Sexual differences in the effect of serotonin on LH secretion in rats. *Acta Endocrinologica* 109: 320-325.
- Monsma FJ Jr, Shen Y, Ward RP, Hamblin MW, Sibley DR (1993) Cloning and expression of a novel serotonin receptor with high affinity for tricyclic psychotropic drugs. *Mol Pharmacol* 43: 320-327.
- Mota A, Bento A, Peñalva A, Pombo M, Dieguez C (1995) Role of the serotonin receptor subtype 5-HT<sub>1D</sub> on basal and stimulated growth hormone secretion. *J Clin Endocrinol Metab* 80: 1973-1977.
- Pazos A, Hoyer D, Pallacios JM (1984) The binding of serotonergic ligands to the porcine choroid plexus: characterization of a new type of serotonin recognition site. *Eur J Pharmacol* 106: 539-546.
- Pomerantz SM, Hepner BC, Wertz JM (1993) 5-HT<sub>1A</sub> and 5-HT<sub>1C/1D</sub> receptor agonists produce reciprocal effects on male sexual behavior of rhesus monkeys. *Eur J Pharmacol* 243: 227-234.
- Rapport MM, Green AA, Page IH (1948) Serum vasoconstrictor (serotonin). IV. Isolation and characterization. *J Biol Chem* 176: 1243-1251.
- Rehman J, Kaynan A, Christ G, Valcic M, Maayani S, Melman A (1999) Modification of sexual behavior of long evans male rats by drugs acting on 5-HT<sub>1A</sub> receptors. *Brain Res* 821: 414-425.
- Rickels K, Schweizer E (1990) Clinical overview of serotonin reuptake inhibitors. *J Clin Psychiatry* 51: 9-12.
- Rodriguez M, Castro R, Hernandez G, Mas M (1984) Different roles of catecholaminergic and serotonergic neurons of the medial forebrain on male rat sexual behavior. *Physiol Behav* 33: 5-11.
- Shishkina GT, Borodin PM (1989) Involvement of brain serotonin in regulation of sexual maturity in male rats. *Neurosci Behav Physiol* 19: 145-149.
- Simansky KJ (1996) Serotonergic control of the organization of feeding and satiety. *Brain Res* 73: 37-42.
- Sterger RW, Dennis C, VanAbbema A, Gay-Primel E (1990) Alterations in hypothalamic serotonin metabolism in male hamsters with photoperiod-induced testicular regression. *Brain Res* 514: 11-14.
- Szele FG, Murphy DL, Garrick NA (1988) Effects of fenfluramine, m-chlorophenylpiperazine and other serotonin-related agonists and antagonists on penile erections in non-human primates. *Life Sci* 43: 1297-1303.
- Tanaka E, Baba N, Toshida K, Suzuki K (1993a) Evidence for 5-HT<sub>2</sub> receptor involvement in the stimulation of preovulatory LH and prolactin release and ovulation in normal cycling rats. *Life Sci* 52: 669-676.
- Tanaka E, Baba N, Toshida K, Suzuki K (1993b) Serotonin stimulates steroidogenesis in rat preovulatory follicles: involvement of 5-HT<sub>2</sub> receptor. *Life Sci* 53: 563-570.
- Tinajero JC, Fabbri A, Ciocca DR, Dufau ML (1993) Serotonin secretion from rat Leydig cells. *Endocrinology* 133: 3026-3029.
- Tohda M, Nomura Y (1990) Serotonin stimulates both cytosolic and membrane-bound guanylyl cyclase in NG108-15 cells. *J Neurochem* 55: 1800-1805.
- Triclebank MD (1985) The behavioral response to 5-HT receptor agonists and subtypes of the central 5-HT receptor. *Trends Pharmacol Sci* 6: 403-407.
- Vitale ML, Chiochio SR (1993) Serotonin, a neurotransmitter involved in the regulation of luteinizing hormone release. *Endocr Rev* 14: 480-493.
- Voigt MM, Laurie DJ, Seeburg PH, Bach A (1991) Molecular cloning and characterization of a rat brain cDNA encoding a 5-hydroxytryptamine 1B receptor. *EMBO J* 10: 4017-4023.
- Wallis DI (1989) Interaction of 5-hydroxytryptamine with autonomic and sensory neurones. In: Fozard JR (ed), *Peripheral Actions of 5-Hydroxytryptamine*. Oxford University Press., Oxford, pp 220-246.
- Wright DE, Jennes L (1993) Lack of serotonin receptor subtype -1a, 1c, and -2 mRNAs in gonadotropin-releasing hormone producing neurons of the rat. *Neurosci Lett* 163: 1-4.