

魚類의 心房에 미치는 5-Hydroxytryptamine, Epinephrine, Norepinephrine 및 Acetylcholine 의 影響 (第 1 報)

數種의 淡水產 魚類에 對하여

魏 仁 善
(全南大·文理大·生物學科)

The Effects of Hydroxytryptamine, Epinephrine, Norepinephrine and
Acetylcholine on the Isolated Atria from Fishes (I)

On the Several Species of Fresh Water Fishes

WIE, In Sun
(Dept. of Biology, Chunnam University)

(1964年 9月 10日 接受)

SUMMARY

1. The author studied the interrelationship between the sensibility of heart of fishes to neurohormones (epinephrine, norepinephrine and acetylcholine) and 5-hydroxytryptamine and the differentiation of nervous system in the heart. Attempts were also made to develop the similarity and systematic relationship of inter-genus and inter-species.
2. Judging from the reactions to neurohormones, it is considered that inter-genus of loach (*Misgurnus mizolepis* GÜNTHER) and eel (*Anguilla japonica* TEMMINEK & SCHLEGEL) are more closely related than that of Crucian (*Carassius carassius* L.).
3. As the sensibility of loach to 5-hydroxytryptamine is more sensitive over 10,000 times than that of a Mollusca, *Meretricia lusoria* RÖDING, it is very excellent material for the bioassay of 5-hydroxytryptamine.

緒 論

Acetylcholine (Ach)이 신경전도 물질이고 高等動物에서는 심박(心搏)을 억제하는 물질임은 周知하는 바이다. 그리고 下等動物의 心臟은 Ach에 對한 反應 및 감수성이 種에 따라 크게 차이가 있음은 여러 學者에 依하여 보고 되고 있다. 例로서 Östlund(1954)는 圓口類(cyclostomes)의 一種인 hagfish (붕사장어類 *Myxine porostrema*)의 심장은 Ach에 對한 反應이 나타나지 않는데 이것은 神經系의 未分化에 起因한다고 暗示하였으며 그 外 魚類의 胚心臟(Armstrong, 1935), 거북의 心室(Dufour *et al.*, 1956) 그리고 下等無脊椎動物의 심장(Carlson, 1906; Garrey, 1942; Krijgsman, 1956; Krijgsman and Krijgsman, 1959; Mendes, 1961)도 Ach에 對해서 反應하지 않는다는 것이 알려져 있다. 이와는 反對로 Augustinsson *et al.* (1956)은 심장 神經系의 발달이 잘 되어 있

는 칠성장어(lamprey)는 Ach에 依하여 심장활동이 促進됨을 發見하였다. 魚類의 심장에 미치는 藥물의 影響, 특히 neurohormone의 影響에 關係하는 가오리와 상어(Fänge and Östlund, 1954; Östlund, 1954)에서, 또 數種의 경골어류(Fänge and Östlund, 1954)에서 관찰한바 있으나 그 감수성과 神經系의 分化와의 關係성 有無에 對해서는 뚜렷이 알려져진바 없다. 한편 5-hydroxytryptamine (5-HT, serotonin)은 Erspamer(1954)가 처음으로 血清內에서 發見하였으며 Welsch(1954)는 낙지(*Octopus*)의 타선과 *Venus mercenaria*의 神經節에서도 확인하였으며 *Venus mercenaria*의 심장에서는 5-HT가 humoral transmitter로 作用한다고 하였으나 5-HT의 魚類心臟運動에 미치는 影響은 系統的으로 追求된바 없다. 따라서 本研究에 있어서 5-HT의 效果를 함께 관찰하였다. 이에 著者는 魚類全般에 걸쳐서 諸種 neurohormone (Ach, epinephrine 및 norepinephrine)에 對한 心臟의 감수성과

心臟神經系의 分化, 또 系統發生學的인 位置와의 사이에 어떠한 상관관계가 있지 않는가 생각하여 本研究를 始作하였다.

本實驗을 하는데 모든 便宜를 提供하여 주셨고 아울러 始終 指導하여 주신 金永寅博士와 鞠永榕博士에게 深遠한 感謝를 드린다.

材料 및 方法

全南 光州 南方 극락강에서 채집한 붕이(*Carassius carassius* L.), 全南 光山郡 바야面에서 채집한 미꾸라지(*Misgurnus mizolepis* GÜNTHER)及 全南 榮山江下流에서 채집한 뱀장어(*Anguilla japonica* TEMMINEK & SCHLEGEL) 등의 淡水産 硬骨魚類를 實驗材料로 使用하였다. 使用한 藥물은 5-hydroxytryptamine creatinine sulfate(5-HT), epinephrine bitartrate, norepinephrine bitartrate, acetylcholine chloride (Ach) 等이다.

材料를 室溫下 淡水를 채운 水槽內에서 飼育하면서 使用하였으며 水槽內의 물을 수시로 更新함으로써 長期 保存할 수가 있었다.

心房標本作成: 魚類의 심장은 前部에 動脈球心室이 位置하며 右後部로 心房이 連하여 靜脈竇가 位置하는데 조심스럽게 心臟을 摘出한 後 淡水産硬骨魚類用 Ringer 液內에서 靜脈竇와 心房이 다치지않게 心室과 心房의 境界部位에서 心室을 切除한 後 靜脈竇部位 心房의 一端을 結紮하여 容積 10 ml의 bath (30°C)中에 固定하고 心房의 前端部를 書槓에 連絡시켜 drum의 媒紙上에 心房運動을 描記하였다. 心房標本은 全部가 Ringer 液中에 浸漬되도록 하였으며 空氣로서 산소를 供給하고 藥물의 投與는 上記 Ringer에 녹여 適量을 注射器로써 bath內에 注入하였다.

Ringer 液의 組成은 蒸류수 1 l 中에 NaCl 7.5 g, KCl 0.2 g, CaCl₂ 0.2 g, NaHCO₃ 0.2 g, dextrose 2.0 g을 含有하고 있으며 藥물의 濃度는 base로서 換算하여 g/ml로 表示한 것이다.

實驗 結果

A) 붕이에 있어서의 成績

- ① 5-HT에 對한 反應: 1×10^{-7} (g/ml, 以下 省略) 濃度以上 10^{-4} 濃度에서도 전혀 反應이 일어나지 않는다(fig. 1의 a, b).
- ② Epinephrine에 對한 反應: 1×10^{-7} 以下の 濃度에서는 變化가 없고 2×10^{-7} 以上の 濃度에서는 振幅의 增加가 온다(fig. 1의 c).
- ③ Norepinephrine에 對한 反應: 2×10^{-7} 濃度以下에서는 變化 없고 3×10^{-7} 濃度以上에서는 振幅이 증

가한다(fig. 1의 d).

- ④ Acetylcholine에 對한 反應: 5×10^{-10} 以下の 濃度에서는 變化를 일으키지 않고 1×10^{-9} 濃度에서 부터 수축고의 減少를 일으키며 5×10^{-8} 濃度에 이르러 運動의 정지를 볼 수 있었다(fig. 1의 e).

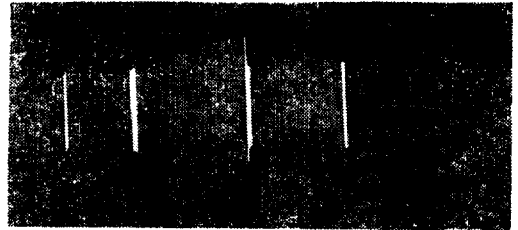


Fig. 1. The action of 5-HT, epinephrine, norepinephrine and Ach on the excised atria of Crucian (*Carassius carassius* L.). Number means the concentration in g/ml. At • bath fluid was exchanged and stopped the drum for about 30 min. Time; 10 sec.

B) 미꾸라지에 있어서의 成績

- ① 5-HT에 對한 反應: 5×10^{-10} 濃度以下에서는 變化가 없고 1×10^{-9} (5.7×10^{-12} M) 濃度以上에서는 振幅의 현저한 증가가 온다(fig. 2의 a).
- ② Epinephrine에 對한 反應: 4×10^{-8} 以下の 濃度에서는 變化를 일으키지 않고 5×10^{-8} 以上の 濃度에서는 振幅의 증가를 일으킨다(fig. 2의 b).

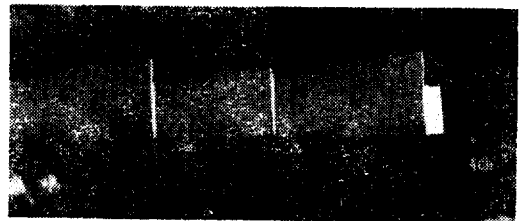


Fig. 2. The action of 5-HT, epinephrine, norepinephrine, and Ach on the excised atria of loach (*Misgurnus mizolepis* GÜNTHER). Number means the concentration in g/ml. At • bath fluid was exchanged and stopped the drum for about 30 min.

- ③ Norepinephrine에 對한 反應: 4×10^{-8} 濃度以下에서는 變化 없고 5×10^{-8} 濃度에서는 8例中 2例의 振幅의 증가가 있었고 1×10^{-7} 濃度 以上에서는 8例 全部 振幅의 증가를 가져왔다(fig. 2의 c).
- ④ Acetylcholine에 對한 反應: 2.5×10^{-10} 以下の 濃度에서는 심장박동에 억제가 없고 2.5×10^{-9} 濃度에서 억제가 일어나기 始作하여 2×10^{-7} 濃度에 이르러 심장搏動의 정지를 보았다(fig. 2의 d).

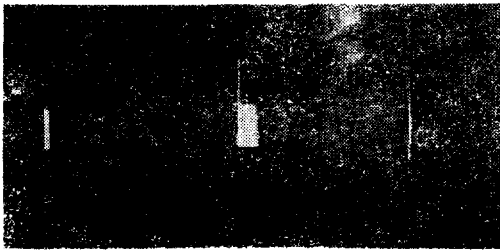


Fig. 3. The action of 5-HT, epinephrine, norepinephrine and ACh on the excised atria of eel (*Anguilla japonica*). Number means the concentration in g/ml. At bath fluid was exchanged and stopped the drum for about 30 min.

C) 뱀장어에 있어서의 成績

- ① 5-HT에 대한 反應: 뱀어에서와 같이 뱀장어에 있어서도 역시 5-HT에 대한 反應은 나타나지 않았다 (fig. 3의 a).
- ② Epinephrine에 대한 反應: 5×10^{-8} 以下濃度에서는 변화 없고 8×10^{-8} 以上の濃度에서 振幅의 증가가 온다 (fig. 3의 b).
- ③ Norepinephrine에 대한 反應: 8×10^{-8} 濃度以下에서는 변화를 일으키지 않고 1×10^{-7} 濃度以上에 심장박동의 증가를 가져왔다.
- ④ Acetylcholine에 대한 反應: 1×10^{-9} 濃度以下에서는 변화가 없고 2×10^{-9} 濃度에서 부터 수축고의 減少를 일으키며 5×10^{-6} 濃度에서 運動의 정지를 보았다 (fig. 3-d).

較的 長時間의 保存에 依하여도 그 심장의 活動性이 변화하지 않고 또한 약물에 對한 反應性이 變化하지 않으며 同一한 標本에 있어 약물을 反復投與하여도 運動及 反應性에 變함이 없었다.

本研究에 있어서 가장 뚜렷한 감수성의 差異를 나타낸 物質은 5-HT 이었는데 미꾸라지는 5-HT 極微量(1×10^{-9} , $5.7 \times 10^{-12} M$)에 依해서도 뚜렷하게 收縮高의 增加와 심장수의 증가를 가져오는데 (fig. 4) 反하여, 뱀어와 뱀장어는 5-HT의 많은 量($10^{-7} \sim 10^{-4}$)에도 전혀 反應이 나타나지 않는다. 金(1960)은 韓國產白蛤이 $0.5 \times 10^{-9} M$ 의 濃度를 中心으로 以下의 濃度($0.5 \times 10^{-9} \sim 0.5 \times 10^{-13} M$)에서는 振幅의 減少를 가져오고 以上の 濃度($0.5 \times 10^{-8} \sim 10^{-7} M$)에서는 增加를 가져 왔다고 보고 하였는데 筆者가 使用한 미꾸라지에 있어서는 1×10^{-9} ($5.7 \times 10^{-12} M$) 以下의 濃度에서 振幅의 減少를 볼 수 없었고 1×10^{-9} 濃度로서 뚜렷한 反應을 나타내므로 미꾸라지 心臟은 白蛤 보다 約 10,000 倍나 더 sensitive 함을 알 수 있었으며 5-HT의 定量에 있어 白蛤보다 훨씬 우수함을 나타낸다.

Epinephrine과 norepinephrine 微量(뱀어, Epi. 2×10^{-7} , Norepi. 4×10^{-7} ; 미꾸라지, Epi. 5×10^{-8} , Norepi. 1×10^{-7} ; 뱀장어, Epi. 8×10^{-8} , Norepi. 1×10^{-7})에 依해서도 심장活動이 促進된다. 즉 수축고의 增加와 심장수의 증가를 가져왔다. 그리고 一般的으로 norepinephrine보다 epinephrine에 對한 감수성이 더 銳敏하며 또한 미꾸라지, 뱀장어가 뱀어에 있어 보다 훨씬 강력한 促進

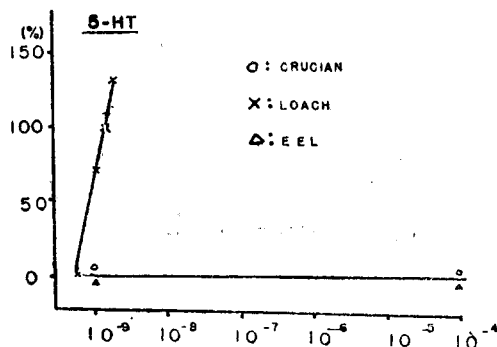


Fig. 4. Action-concentration curve of 5-HT in the excised atria of Crucian, loach, and eel. Abscissa: Conc. of 5-HT in g/ml. Ordinate: Increment of contraction height in percentage. The contraction height prior to exchanging bath fluid was calculated as 0%.

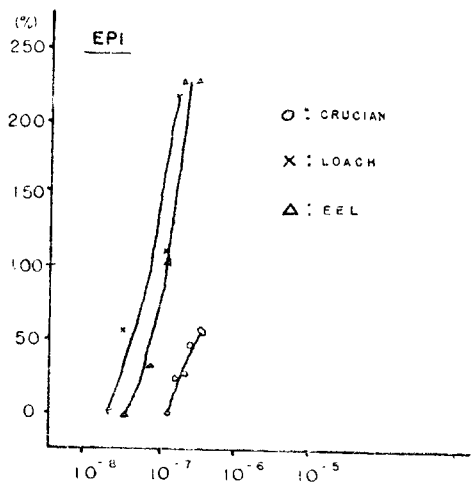


Fig. 5. Action-concentration curve of epinephrine in the excised atria of Crucian, loach and eel. Abscissa: Conc. of epinephrine in g/ml.

考 察

筆者가 使用한 뱀어, 미꾸라지, 뱀장어의 心房은 比

進作用을 나타낸다 (figs. 5, 6).

脊椎動物의 圓口類에 對해서는 Östlund(1954)가 hagfish는 catecholamine에 對하여 insensitive함을 보고하였고, Augustinsson *et al.*(1956)가 칠성장어에서는 catecholamine이 心搏을 弱하게 抑制시키는 作用이 있음을 보고하고 있다. 한편 魚類에 對해서는 Fänge & Östlund (1954)는 軟骨魚類인 가오리와 상어에서, 또 Fänge(1954)는 數種의 硬骨魚類에서 catecholamine이 心臟의 活動性을 促進시키는 作用이 있음을 보고하였고, Mott(1957)는 鰻장어에서 adrenaline이 血壓을 上昇시키는 作用이 있음을 보고하였다. 筆者가 使用한 epinephrine과 norepinephrine에서의 結果는 Fänge(1954)의 研究와같이 心臟의 活動性을 促進시켰으며 감수성은 높은 미꾸라지와 鰻장어에 比하여 붕어는 아주 微弱하여 뚜렷한 差別을 찾아 볼 수 있었으며 一般의 鰻어, 미꾸라지, 鰻장어, 붕어의 順序를 나타낸다. 미꾸라지가 5-HT에 敏感한 反面, Ach에 對한 反應은 붕어가 가장 銳敏하며 鰻장어, 미꾸라지의 順序로 나타난다. 즉 붕어는 1×10^{-9} (1×10^{-12} M)의 濃度에서 시작하여 5×10^{-6} 의 濃度에서 運動의 停止가 일어나는, 用量에 따른 아주 完滿한 심장活動의

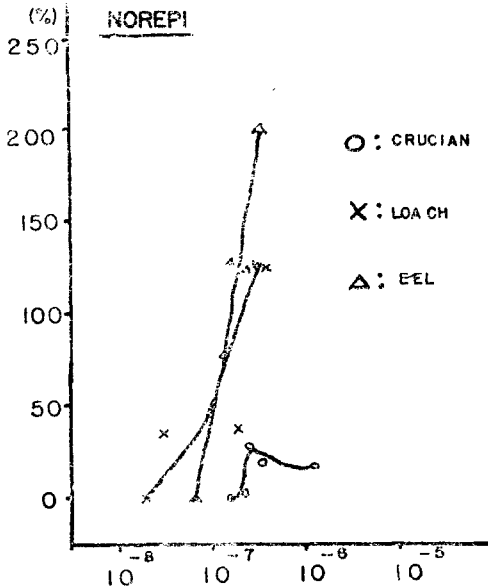


Fig. 6. Action-concentration curve of norepinephrine in the excised atria of Crucian, loach and cel. Abscissa: Conc. of norepinephrine in g/ml.

억제가 일어나나 鰻장어는 2×10^{-9} (1.4×10^{-11} M)에서 시작하여 5×10^{-8} 에서 運動이 停止되며 미꾸라지는 2.5×10^{-6} (1.7×10^{-11} M)의 濃度에서 시작하여 2×10^{-7} 에

서 심장運動의 停止를 나타내는, 急激한 심장活動의 억제作用을 나타내고 있다 (fig. 7). 金(1960)는 韓國產 白

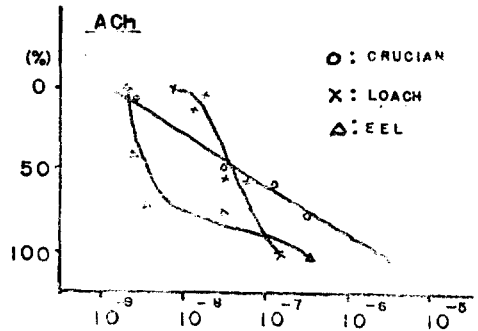


Fig. 7. Action-concentration curve of Ach in excised atria of Crucian, loach and eel. Abscissa: Conc. of Ach in g/ml. Ordinate: Decrements in contraction height in percentage. The contraction height prior to exchanging bath fluid was calculated as 0%.

蛤이 Ach 10^{-13} M에 依해서 심장活動이 억제를 받으며 白蛤이 Ach에 對한 높은 감수성을 가지고 있다고 보고하고 있는데 著者が 使用한 淡水產 魚類는 若干 낮은 감수성을 가지고 있다. 즉 붕어는 白蛤보다 10 배, 鰻장어와 미꾸라지는 約 100 배 감수성이 弱하여 Ach 定量에는 역시 白蛤이 淡水產 魚類보다 우수하다. Augustinsson *et al.* (1956) 및 Jensen (1961)에 依하면 hagfish는 높은 濃度(10^{-7} ~ 10^{-2})의 Ach에도 反應이 나타나지 않는다고 보고하였으며 또 Augustinsson *et al.* (1956)은 칠성장어는 少量의 Ach(10^{-8} ~ 10^{-7})에도 흥분되고 促進된다고 報告하고 있는데 筆者가 使用한 淡水產 魚類(붕어, 미꾸라지, 鰻장어)는 칠성장어와는 反對로 極少量의 Ach에 依해서도 억제를 받고 있다.

要約

붕어의 neurohormone (epinephrine, norepinephrine 및 Ach)에 對한 反應을 미꾸라지, 鰻장어와 比較할 때 현저한 差異가 있는데 이는 生態學的인 條件이 藥物反應의 分化에 變이를 가져온 것으로 생각하며 系統學的으로 三者相互間의 관계는 미꾸라지, 鰻장어 屬間이 붕어 屬과의 사이보다 近緣屬으로 생각한다.

2. 미꾸라지의 5-HT에 對한 感受性은 現在까지 가장 銳敏한 材料로 알려진 白蛤보다 10,000 배以上 銳敏하므로 미꾸라지가 5-HT의 生物學的 定量이 가장 優秀한 材料로 생각한다.

文獻

Armstrong, P.B., 1935. The role of nerves in the action

- of acetylcholine on the embryonic heart. *J. Physiol.* 84, 20—32.
- Augustinsson, K.B., R. Fänge, A. Johnels and E. Östlund, 1956. Histological, physiological and biochemical studies on the heart of two cyclostomes, *Myxine* and *Lampetra*. *J. Physiol.* 131, 257—276.
- Carlson, A.J., 1906. On the point of action drugs on the heart with special reference to the heart of *Limulus*. *Am. J. Physiol.* 17, 177—210.
- Dufour, J.J., N. Hunziker and J. Posternak, 1956. Effetto inotropes et chronotropes de l'acetylcholine et de l'adrénaline sur le coeur de la Tortue. *J. Physiol.* (Paris) 48, 521—524.
- Erspamer, V., 1954. Pharmacology of indolalkylamines. *Pharmacol. Rev.* 6, 425—487.
- Fänge, R., 1952. Pharmacology of poikilothermic vertebrates and invertebrates. *Pharmacol. Rev.* 14, 281—319.
- Fänge, R. and E. Östlund, 1954. The effects of adrenaline, noradrenaline, tyramine and other drugs on the isolated heart from marine vertebrates and a cephalopod (*Eledone cirrosa*). *Acta Zool.* (Stockholm) 35, 289—305.
- Garrey, W.E., 1942. An analysis of the action of acetylcholine on the cardiac ganglion of *Limulus polyphemus*. *Am. J. Physiol.* 131, 182—193.
- Jensen, D., 1961. Cardioregulation in an aneural heart. *Comp. Biochem. Physiol.* 2, 181—201.
- Kim, Y.I. and W. T. Hawang, 1960. Bioassay of 5-hydroxytryptamine and acetylcholine with the heart of a mollusca, *Meretrix lusoria*, from Korea. *Bull. Chunnam Univ.* 5, 415—423.
- Krijgsman, B.J., 1956. Contractile and pacemaker mechanisms of the heart of tunicates. *Biol. Rev.* 31, 288—312.
- Krijgsman, B.J. and N.E. Krijgsman, 1959. Investigations into the heart function of *Ciona intestinalis*. 1. The action of acetylcholine and eserine. *Arch. int. Physiol.* 67, 567—585.
- Mendes, E.G., 1961. The pharmacology of the insect heart. *Biol. Fac. Fil. Sien. Letr. Univ. S. Paulo Zool.* No. 21, 215—221.
- Mott, C.J., 1957. The cardiovascular system. In: *The Physiology of Fishes* (M.E. Brown, ed.). Academic Press, Inc., New York, 1, 81—108.
- Östlund, E., 1954. The distribution of catecholamines in lower animals and their effect on the heart. *Acta Physiol. Scand.* 31, 1—67.
- Welsch, J.H., 1954. Marine invertebrate preparations useful in the bioassay of acetylcholine and 5-hydroxytryptamine. *Nature* 173, 955—956.