

## 抽出 기니아—픽 精管에 있어서 交感神經效能劑의 作用에 對한 Prostaglandin E<sub>1</sub>의 強化作用

釜山大學校 醫科大學 藥理學教室

洪 起 煥

釜山大學校 醫科大學 附屬病院 藥局

姜 榮 秀

### =Abstract=

### Potentiating Effect of Prostaglandin E<sub>1</sub> on the Action of Sympathomimetics in the Isolated Vas Deferens of Guinea-Pig\*

Ki Whan Hong, M. D.

*Department of Pharmacology, College of Medicine, Busan National University*

Young Soo Kang, B. Sc.

*Department of Pharmacy, Busan University Hospital, Busan National University*

### —Summary—

1. The authors investigated the effects of PGE<sub>1</sub> on the action of sympathomimetics in the vas deferens of guinea-pig, comparing with those in the rat vas deferens, and also the action of PGE<sub>1</sub> on the motility of nerve-free smooth muscle of chick amnion.
2. In the isolated guinea-pig vas deferens, the actions of phenylephrine and norepinephrine were much potentiated by pretreatment with PGE<sub>1</sub>. Further, in the isolated hypogastric nerve-vas deferens preparation of guinea-pig, effects of phenylephrine, norepinephrine and tyramine on the contractile response of vas to the hypogastric nerve stimulation and to the transmural stimulation were also augmented especially in tension by PGE<sub>1</sub>-pretreatment.
3. In the isolated hypogastric nerve-vas preparation of rat, both contractile responses to hypogastric nerve and transmural stimulation were slowly reduced by treatment with PGE<sub>1</sub> and the potentiated effect of phenylephrine or norepinephrine was not observed in spite of pretreatment with PGE<sub>1</sub>.
4. The actions of phenylephrine and norepinephrine on the denervated vas deferens of guinea-pig were also enhanced by PGE<sub>1</sub> as it were in the intact vas deferens, but there was no significant effect by PGE<sub>1</sub> on the action of norepinephrine in the denervated rat vas deferens.
5. PGE<sub>1</sub> in low concentration (10<sup>-8</sup>g/ml) did not affect the spontaneous motility of nerve-free smooth muscle of chick amnion (9~11 th day incubated chick), but in large concentration (5×10<sup>-8</sup>g/ml) it caused irregular and slightly inhibitory movement. Pretreatment with PGE<sub>1</sub> on chick amnion did not exert any change on the action of phenylephrine applied. However, the

\* 本 論文의 要旨은 1972년 第24回 大韓藥理學會에서 發表하였음.

stimulatory action of physostigmine on the chick amnion was a little antagonized by the low concentration of PGE<sub>1</sub>.

6. It might be summarized that there is species difference between the actions of PGE<sub>1</sub> on the vas deferens of guinea-pig and that of rat, and the action of PGE<sub>1</sub> on the guinea-pig vas deferens might be mediated by the other mechanism rather than by direct action on the vas musculature.

## 緒 論

精管에 있어서 收縮에 關與하는 運動神經纖維의 ad-renergic neuromuscular transmission의 性質에 關하여는 많은 報告가 나와있다.

기니아—픽 精管에 가는 下腹神經은 主로 交感神經의 節後纖維로 되어 있다고(Gruber, 1933)<sup>1)</sup>한 以來 Burnstock 및 Holman(1961)<sup>2)</sup>도 같은 見解를 披瀝하였으나 그 다음해 Sjöstrand(1962)<sup>3), 4)</sup>는 精管의 收縮反應이 各種 神經節封鎖劑에 依하여 封鎖되고, 또한 精管의 norepinephrine 含量이 下腹神經을 切斷한 後에도 減少되지 아니함을 觀察하였다. 그후 Burnstock 및 Holman(1962)<sup>5)</sup>은 下腹神經 切斷後에도 神經의 末梢切斷部位를 刺戟하면 精管筋細胞에서 junctional potential을 나타낸다고 하였다.

Ohlin 및 Strömblad(1963)<sup>6)</sup>는 下腹神經이 精管에 들어가는 基底部에 神經節細胞가 存在한다고 하였으며 Bentley 및 Sabine(1963)<sup>7)</sup>, Birmingham 및 Wilson(1963)<sup>8)</sup> 등에 依하여 더욱 確實히 되었고, Ferry(1967)<sup>9)</sup>는 기니아—픽 精管의 下腹神經—筋標本에서 活動電位差를 測定함과 同時에 組織學的 觀察에 依하여, 下腹神經이 精管筋에 들어가는 近接點에서 上部 2 cm 近處에 神經節 덩이가 存在하고, 下腹神經과 精管神經사이에는 神經節이 있기 때문에 傳導의 差가 생긴다고 報告함으로써 神經節이 存在함이 確實히 되었다.

한편 prostaglandins는 사람 精液內에는 높은 濃度로 存在하며 主로 prostaglandin E(以下 PGE라 略함) 型이 많고, 精囊에서 生産分泌된다고 하며 기니아—픽의 精液은 사람과는 달리 거의 prostaglandin을 含有하고 있지 않다고 한다(Horton, 1969)<sup>10)</sup>. 그리고 白鼠나 家兔의 雄性 生殖器附屬腺에도 prostaglandin이 發見되지 않는다고 報告된 바 있다(Bergström et al., 1968)<sup>11)</sup>.

Eliasson 및 Risley(1966)<sup>12)</sup>에 依하면 PGE<sub>1</sub>은 摘出, 正常 및 castrated 기니아—픽의 精囊에서 norepinephrine에 依한 收縮作用을 더욱 增強시킨다고 한다. Na-imzada(1969)<sup>13)</sup> 또한 기니아—픽의 精囊에서 下腹神經

刺戟에 依한 平滑筋收縮이 PGE<sub>1</sub> 및 PGE<sub>2</sub>處理에 依하여 더욱 增強되는것도 報告한 바 있다. 精管에 對한 作用으로는 Ambache 및 Zar(1970)<sup>14)</sup>는 기니아—픽 精管에서 PGE<sub>2</sub>가 神經—筋刺戟에 依한 收縮을 抑制적으로 作用함으로써 prostaglandin이 刺戟傳導機轉에 있어서 調節作用을 하고 있다고 示唆한 바 있으며, Hedqvist(1970)<sup>15)</sup>도 低濃度 PGE<sub>1</sub> 및 PGE<sub>2</sub>는 기니아—픽 精管에 抑制적으로 作用하며, 높은 濃度에서는 오히려 亢進적으로 作用한다고 하였다.

男性生殖器에 있어서 prostaglandins의 作用乃至 役割에 對하여는 詳細히 알려진 바는 없으나 男性生殖器 附屬器管에는 大量의 norepinephrine이 存在한다고 한點(Sjöstrand, 1965)<sup>16)</sup>과 prostaglandins가 男性生殖器 附屬腺에서 生成 및 分泌된다는 點을 考慮하여 볼 때 精管平滑筋의 收縮과 關聯이 있는 것으로 推測되는 바이다.

著者는 이 論文에서 기니아—픽 精管에 對한 PGE<sub>1</sub>의 作用과 交感神經效能劑의 作用에 미치는 PGE<sub>1</sub>의 強化效果를 觀察하고 또한 白鼠精管에서와의 差異를 比較하였으며 나아가서 神經纖維가 缺如되어 있는 平滑筋組織中 鷄羊膜에 對한 PGE<sub>1</sub>의 作用을 봄으로써 기니아—픽 및 白鼠精管에 있어서 prostaglandins의 生物學的 作用의 意義를 考察코져 한다.

## 實 驗 方 法

### 摘出精管標本作成

雄性 기니아—픽 및 白鼠의 後頭部에 打擊을 加한 後 頸動脈을 切斷하여 出血死시킨 直後 下腹部의 正中線을 따라 切開하고 一側의 精管中央部를 2.0~2.5 cm를 摘出 하여 35°C muscle chamber內 懸垂하고, 酸素를 계속 注入하면서 精管收縮을 kymograph上에서 描寫하였다.

### 下腹神經—精管標本作成

上述한 바와 같이 動物의 下腹部 正中線을 따라 切

開하고 Huković(1961)<sup>17)</sup>의 方法에 따라 下腹神經과 이 神經과 같이 走行하고 있는 動脈과 함께 精管을 摘出하여, Birmingham 및 Wilson(1963)<sup>8)</sup>이 考案한 電極과 같은 電極을 製造하여 이에 組織을 裝置하고 Krebs 榮養液에 懸垂하고 Grass S-6 Stimulator에 依하여 電氣刺戟을 加하였고, 精管의 收縮은 kymograph 上에 그렸다. 이 때 bath의 溫度는 35°C였고, 계속 酸素를 供給하였다.

神經刺戟強度는 기니아-피크는 pulse duration 0.4~0.5 msec 이고, 白鼠는 1.0~1.2 msec 로 하였으며 frequency 및 voltage 는 기니아-피크와 白鼠모두 30~50 cps 및 50~60 volt 로 2分間隔으로 5秒間 刺戟을 주었다.

筋刺戟(transmural stimulation)強度는 精管의 縱軸에 平行하게 裝置된 2個의 白金電極으로 神經刺戟에와 같은 強度와 時間間隔으로서 神經刺戟과 反復하여 刺戟하였다.

이 實驗에 使用한 藥物은 norepinephrine bitartrate (Sigma), phenylephrine (Sigma), atropine (Sigma), tyramine(Sigma) 等이고, prostaglandin E<sub>1</sub>(Upjohn)은 5 mg 에 95% ethanol 0.5 ml 를 加하여 溶解시킨 다음에 0.9%生理食鹽水 4.5 ml 를 添加하여 이를 -10°C 冷藏庫에 保管하면서 冷生理食鹽水로써 使用時마다 稀釋하였다.

### 實驗成績

#### 1. 기니아-피크 摘出精管에서 Phenylephrine 및 Norepinephrine 의 作用에 미치는 PGE<sub>1</sub>의 效果

기니아-피크의 摘出精管標本에서 phenylephrine 과 norepinephrine 에 依한 dose-response curve 가 PGE<sub>1</sub>의 前處置下에서 어떠한 影響을 받는가를 觀察하였다.

그 成績은 圖 1 및 2에서 보는 바와 같이 PGE<sub>1</sub>을 處理하지 아니하고 phenylephrine 이나 norepinephrine 의 10<sup>-4</sup> g/ml 濃度를 加하여 惹起된 收縮高를 maximum response 로서 100으로 하고 그 以下濃度로써 일어난 收縮高를 %로 計算하여 dose-response curve 를 그렸을 때 phenylephrine 은 norepinephrine 에 比하여 同一濃度에서 多少 作用이 强하였다. 그리고 PGE<sub>1</sub>을 20分間 前處置하고 phenylephrine 이나 norepinephrine 을 注加하였을 때는 曲線이 左上側으로 移動하였으며 PGE<sub>1</sub>의 前處置 濃度가 增加함에 따라 더욱 顯著하였다.

그러나 1~3×10<sup>-8</sup>g/ml 의 PGE<sub>1</sub>單獨으로는 摘出精管標本에서 何等의 反應을 나타내지 아니하였다.

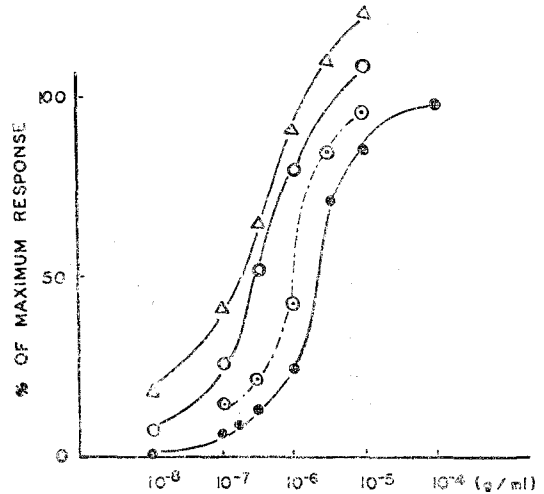


Fig. 1. Dose-response curves to phenylephrine as the mean response of vas deferens from 3 to 4 guinea-pigs. Ordinate: Contraction height as a percentage of response to 10<sup>-4</sup>g/ml phenylephrine of untreated vas deferens. Abscissa: Final bath conc. of phenylephrine(g/ml). ●—●; Control vas deferens, ○—○; 10<sup>-8</sup>g/ml PGE<sub>1</sub>, △—△; 3×10<sup>-8</sup>g/ml PGE<sub>1</sub> pretreated for 30 minutes, respectively.

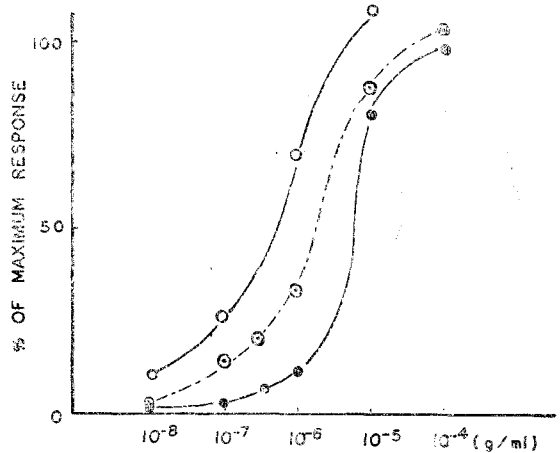


Fig. 2. Dose-response curves to norepinephrine as the mean response of vas deferens from 3 to 4 guinea-pigs. Ordinate: Contraction height as a percentage of response to 10<sup>-4</sup>g/ml norepinephrine of untreated vas deferens. Abscissa: Final bath conc. of norepinephrine (g/ml). ●—●; Control vas deferens, ○—○; 10<sup>-8</sup>g/ml PGE<sub>1</sub>, ○—○; 3×10<sup>-8</sup>g/ml PGE<sub>1</sub> pretreated for 30 minutes, respectively.

2. 기니아—픽 精管의 下腹神經—筋標本에서 刺戟 效果에 미치는 PGE<sub>1</sub>의 影響

下腹神經—筋標本에서의 刺戟效果는 標本에 따라 收縮程度의 差異는 있으나 本實驗에 使用한 刺戟強度로써 神經刺戟이거나 transmural stimulation으로 精管은 收縮이 일어났다. 大體로 같은 標本에서는 同一刺戟強度를 주면 神經刺戟에 의한 收縮高보다는 transmural stimulation에 의한 收縮이 더 컸으며 標本을 作成한 後 bath chamber內에서 刺戟을 30分間 反復하면 刺戟效果는 一定하 게되었다.

本實驗에서 神經—筋標本을 作成하여 行한 刺戟效果는 Birmingham 및 Wilson(1963)<sup>8)</sup> 그리고 Graham et al. (1968)<sup>10)</sup>에 依하면 下腹神經刺戟은 節前纖維가, transmural stimulation은 節後纖維가 刺戟된다고 報告된 바에 根據를 두었다.

圖 3에서는 PGE<sub>1</sub> 1~2×10<sup>-8</sup>g/ml 單獨에 의하여는 아무런 影響을 받지 아니하나, 3~5×10<sup>-8</sup>g/ml PGE<sub>1</sub>에 依하여는 徐徐히 輕微한 緊張上昇을 보이고, transmural stimulation時보다는 神經刺戟에 의한 收縮高가 더욱 銳敏하게 增加되는 樣相을 보이니 組織에 따라 不規則 하였고 10<sup>-7</sup>g/ml로 量이 增加됨에 緊張上昇이 더욱 顯著하여 約 1cm 程度上昇되었으며 이는 대개 15分後

30-0.4-50

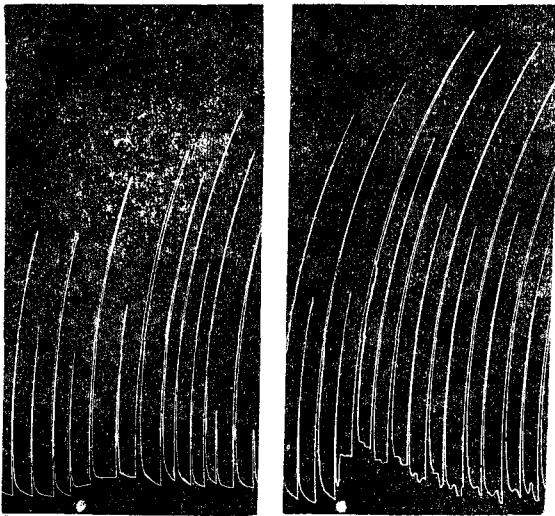


Fig. 3. Effect of PGE<sub>1</sub> on the contractions of isolated guinea-pig vas deferens by hypogastric nerve stimulation and transmural stimulation. The preparation was previously atropinized (5×10<sup>-7</sup>g/ml) and stimulated at frequency 30 per sec, 0.4 msec duration, 50 V for 5 sec every 2 min with hypogastric nerve stimulation(N) and transmural stimulation(T), alternately applied.

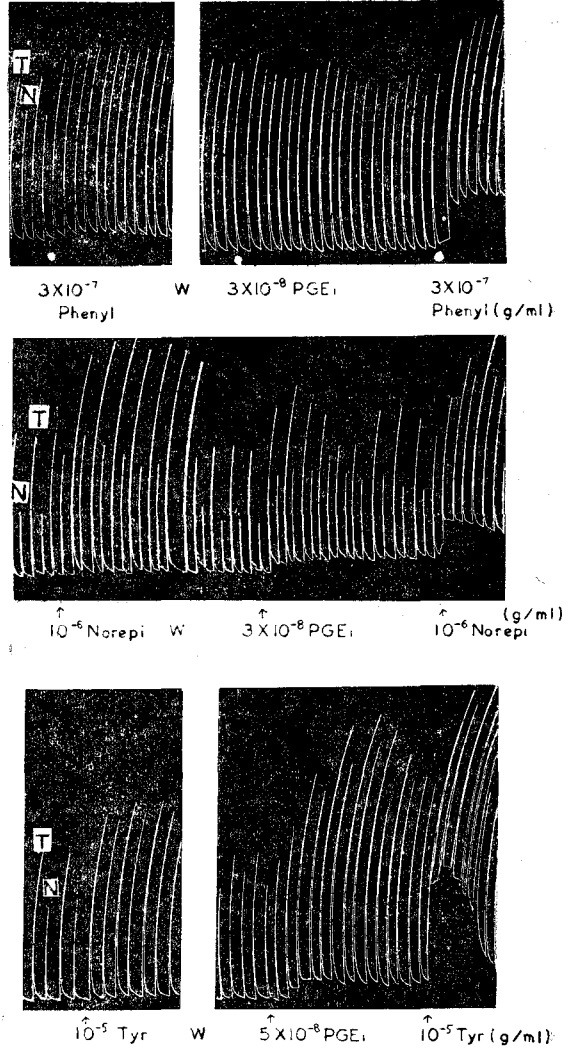


Fig. 4. Effect of PGE<sub>1</sub> on the contractions of isolated guinea-pig vas deferens by hypogastric nerve stimulation and transmural stimulation. The atropinized (5×10<sup>-7</sup>g/ml) preparations were stimulated at frequency 40 per sec, 0.4 msec duration, 50 V for 5 sec every 2 min with hypogastric nerve stimulation(N) and transmural stimulation(T), alternately applied. Upper record: The responses by phenylephrine without and with PGE<sub>1</sub>(3×10<sup>-8</sup>g/ml) pretreatment. Middle record: those by norepinephrine without and with PGE<sub>1</sub> (3×10<sup>-8</sup>g/ml) pretreatment. Lower record: those by tyramine without and with PGE<sub>1</sub> (5×10<sup>-8</sup>g/ml) pretreatment.

에는 原狀態로 復歸하였다.

圖 4는 神經—筋 標本에  $5 \times 10^{-7}$ g/ml atropine 을 前處置한 後 交感神經効能劑인 phenylephrine, norepinephrine 및 tyramine 反應을 各各 觀察한 後 이를 洗滌하고 PGE<sub>1</sub>  $3 \sim 5 \times 10^{-8}$ g/ml 을 前處置(20~30分間)하고 다시 同一濃度의 交感神經効能劑의 作用을 本 것이다.

上段은  $3 \times 10^{-7}$ g/ml phenylephrine 의 作用이 PGE<sub>1</sub> 前處置에 依하여 前處置하지 아니한 境遇에 比하여 緊張上昇이 顯著하였으며 圖에는 없으나 phenylephrine 의 濃度가 增加되거나, PGE<sub>1</sub>을  $5 \times 10^{-8} \sim 10^{-7}$ g/ml로 增加시켜 前處置하면 緊張上昇은 더욱 顯著하고 이때는 緊張이 上昇된 狀態에서 刺戟에 依한 收縮高는 增加되지 아니하였다.

中段은  $10^{-6}$ g/ml norepinephrine 에 依한 神經—筋 刺戟反應은 兩刺戟에 依하여 거의 같은 比率로 增加되었으며 이를 洗滌한 後에 PGE<sub>1</sub>을 前處置하고 同量의 norepinephrine 을 加하였더니 緊張은 顯著히 上昇하였고, transmural stimulation 時보다 下腹神經刺戟에 對한 收縮高가 더욱 增加되었다.

下段은 交感神經節後纖維末端에서 endogenous norepinephrine 을 遊離시켜 間接적으로 sympathomimetic action 을 나타내는 藥物로 알려진 tyramine( $10^{-5}$ g/ml) 을 作用시켜 比較하였던 바 PGE<sub>1</sub>前處置에 依하여 緊張上昇은 越等히 增加되고 神經—筋刺戟에 依한 收縮高는 緊張이 上昇된 狀態에서 오히려 減少하는 傾向을 나타내었다.

以上の 成績으로 보아 交感神經効能劑의 作用에 있어서 PGE<sub>1</sub>前處置에 依하여 緊張上昇은 더욱 增強되며 神經刺戟에 依한 收縮高의 增加는 phenylephrine 또는 tyramine 에서 보다 norepinephrine 에 依하여 더욱 顯著하였다.

### 3. 白鼠精管의 下腹神經—筋標本에서 刺戟效果에 미치는 PGE<sub>1</sub>의 影響

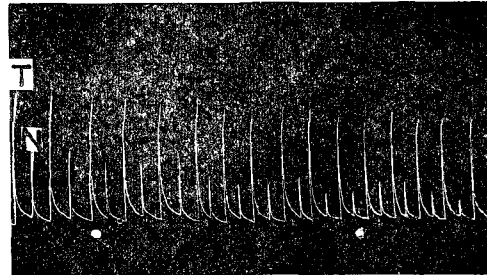
本實驗에서도 前項의 기니아—픽에서와 같이 白鼠精管의 下腹神經—筋標本을 作成하여 實驗에 使用하였다.

圖 5에서 보는 바와같이 白鼠에서는 기니아—픽에 比하여 刺戟의 duration 을 多少 增加시킴으로써 満足할만한 收縮高가 일어났다.

白鼠精管에 있어서  $3 \sim 5 \times 10^{-8}$ g/ml PGE<sub>1</sub>을 處理함으로써 神經刺戟 및 transmural stimulation 에 依한 收縮高가 모두 漸次 減少하였고 PGE<sub>1</sub>을 前處置한 後에도  $10^{-6}$ g/ml phenylephrine 이나  $10^{-6}$ g/ml norepinephrine 投與에 依하여 기니아—픽에서 볼 수 있는 緊

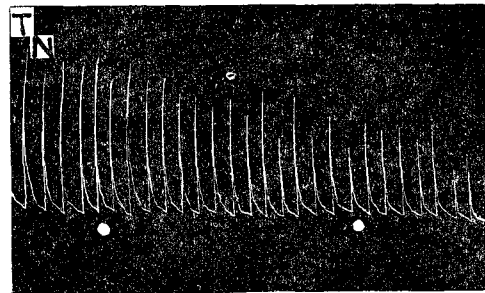
### RAT VAS DEFERENS

50-1.2-60



$3 \times 10^{-8}$  PGE<sub>1</sub>

$10^{-6}$  Phenyl (g/ml)



$5 \times 10^{-8}$  PGE<sub>1</sub>

$10^{-6}$  Nor epi (c/ml)

Fig. 5. Effect of PGE<sub>1</sub> on the contractions of isolated rat vas deferens by hypogastric nerve stimulation and transmural stimulation. The atropinized ( $5 \times 10^{-7}$ g/ml) preparations were stimulated at frequency 50 per sec, 1.2 msec duration, 60 V for 5 sec every 2 min with hypogastric nerve stimulation(N) and transmural stimulation(T), alternately applied.

張上昇은 勿論 收縮高의 增加도 나타나지 아니하고 계속 刺戟이 反復됨에 따라 收縮高가 減少되는 傾向으로 보아 PGE<sub>1</sub>은 白鼠精管에 있어서는 오히려 交感神經効能劑의 作用에 對하여 sensitivity를 減少시키는 것으로 暗示되었다.

### 4. 神經纖維가 除去된 精管에 미치는 PGE<sub>1</sub>의 效果

위의 成績에서 보는 바와 같이 transmural stimulation 과 神經刺戟에 依한 收縮의 差異가 顯著하지 아니한 理由도 있으나 기니아—픽과 白鼠의 精管에 對한 PGE<sub>1</sub>의 作用이 다르게 나타남은 種의 差異를 가리키는 興味있는 問題로서 이를 더욱 糾明하기 爲하여 다음과 같은 實驗을 行하였다.

기니아—픽과 白鼠의 精管을 denervation 시켜 組織內 含有된 endogenous norepinephrine 을 枯渴시킨 後

PGE<sub>1</sub>의 作用을 보기 爲하여 Birmingham(1970)<sup>19)</sup>方法에 따라 기아니-픽 또는 白鼠를 開腹하고 精管을 供給하는 腸間膜血管과 精管을 덮고 있는 外膜을 모두 끊어내어 神經纖維를 모두 除去하고 精管을 그대로 둔 채 手術을 마친 1週日後 다시 開腹하여 denervated vas deferens 를 摘出하였다.

圖 6에서 보는 바와 같이 神經纖維를 除去하고 1週間 經過한 뒤에 기아니-픽의 精管에 3×10<sup>-8</sup>g/ml의 phenylephrine 이나 norepinephrine 의 作用을 보고, PGE<sub>1</sub> 3×10<sup>-8</sup>g/ml 을 前處置한 後에 다시 同一濃度의 phenylephrine 이나 norepinephrine 을 作用시키면 어느 境遇에나 收縮이 더욱 增加되나 白鼠에 있어서는 denervation 된 精管에 있어서도 PGE<sub>1</sub>處理에 依하여 DENERVATED VAS DEFERENS

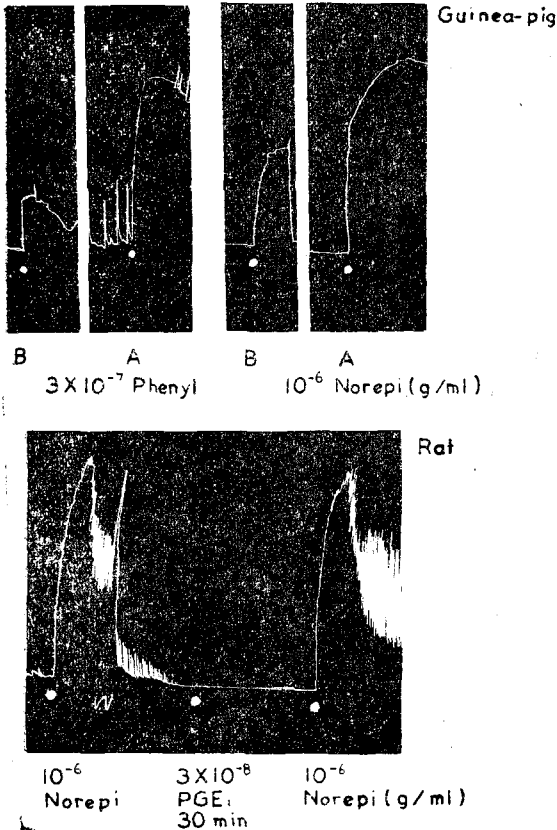


Fig. 6. Comparison of the effect of PGE<sub>1</sub> on the responses of phenylephrine and norepinephrine in the isolated vas deferens of guinea-pig and rat. The vas deferens was denervated by stripping its adventitia coats and mesenteric attachments by operation 7 days before. B and A denote that drugs applied, respectively before(B) and after(A) pretreatment with 3×10<sup>-8</sup>g/ml PGE<sub>1</sub> for 30 min.

norepinephrine 의 作用이 何等의 影響을 받지 아니 하였다.

5. 鷄羊膜平滑筋에 對한 PGE<sub>1</sub>의 作用

以上の 實驗에서 動物의 精管이 種에 따라 PGE<sub>1</sub>의 作用이 다르게 나타남은 그 機轉은 알수 없으나 機能上 精管筋 自體의 收縮機轉의 差異에서 PGE<sub>1</sub>의 作用의 差異가 緣由한 것인지에 對한 一連의 觀察로서 神經成分이 缺如된 筋組織이라고 알려진 鷄羊膜(孵化 9~11日)(Ferguson, 1940<sup>20)</sup>; Cathbert, 1962<sup>21)</sup>)에 對한 PGE<sub>1</sub>의 作用을 觀察코져 李(1968)<sup>22)</sup>가 行한 方法에 따라 孵化 9~11日된 鷄羊膜組織標本을 muscle chamber 內에 달고 Hank's balanced salt sol.을 榮養液으로 하

CHICKEN AMNIOTIC MEMBRANE

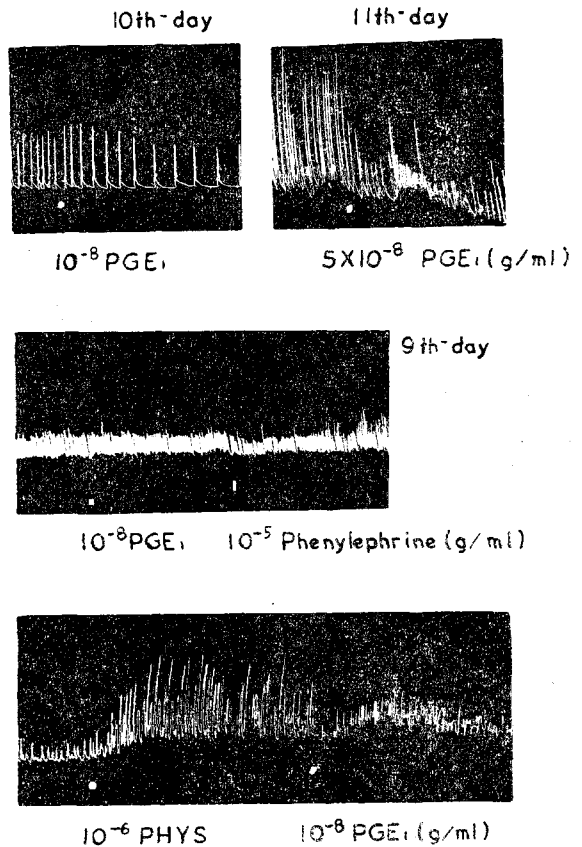


Fig. 7. Effect of PGE<sub>1</sub> on the nerve-free chicken amniotic membrane. Upper record: Effect of PGE<sub>1</sub> on the 10th and 11th day chicken amniotic membrane. Middle record: Effect of PGE<sub>1</sub> pretreatment on the phenylephrine action. Lower record: Effect of PGE<sub>1</sub> on the physostigmine(10<sup>-6</sup>g/ml, PHYS)-stimulated amniotic membrane movement.

여 39°C에서 酸素供給下에 kymograph 上에 自律運動을 描寫하였다.

圖 7에서 보는 바와 같이 孵化 10日乃至 11日 羊膜의 自律運動에 PGE<sub>1</sub> 10<sup>-8</sup>g/ml을 加하였던 바 自發運動이 大體로 不規則하고, 抑制的으로 作用하는 때도 있고, 때로는 振幅은 增大되나 緊張은 오히려 降下되는 境遇도 있었다. 量이 增加하여 PGE<sub>1</sub> 5×10<sup>-8</sup>g/ml을 加하였을 때는 自發運動이 抑制되고 緊張은 더욱 降下되었다.

PGE<sub>1</sub>의 作用이 大體로 不規則하나 作用이 顯著하지 아니한 10<sup>-8</sup>g/ml PGE<sub>1</sub>을 前處置한 後 10<sup>-5</sup>g/ml phenylephrine을 投與하였으나 거의 作用이 나타나지 아니하였다.

그러나 10<sup>-6</sup>g/ml physostigmine으로 自發運動이 增加되었을 때 10<sup>-8</sup>g/ml PGE<sub>1</sub>을 處置함으로써 振幅은 오히려 減少되고 自發 運動은 不規則하였다.

### 考 按

Prostaglandins가 어느형이든 極히 微量으로써 各種 腺分泌나 平滑筋標本에 多様な 作用을 나타내고, 그러한 局所部位에서 自然的으로 또는 刺戟이나 藥物에 依하여 生成 및 遊離되어 나온다는 것은 生物學的인 意味에서 重要な 役割이 暗示되고 있다고 思料된다.

Prostaglandin E<sub>1</sub>은 특히 交感神經支配組織에서 adrenergic 刺戟에 依한 反應을 調節할 것이라고 示唆된 바 있다. 即 Brundin(1968)<sup>22)</sup>은 家兎輸卵管에서 下腹神經刺戟에 依한 家兎輸卵管의 收縮反應이 PGE<sub>1</sub> 靜脈注射에 依하여 抑制된다고 하였고 Hedqvist(1970)<sup>19)</sup>은 기니아—귀摘出 精管에 神經—筋刺戟에 依한 收縮이 低濃度 PGE<sub>1</sub> 및 PGE<sub>2</sub>에 依하여는 抑制되고, 反面에 高濃度(100 ng/ml)에 依하여는 오히려 收縮을 增加시켰다고 하였다. 그리고 Ambache 및 Zar(1970)<sup>14)</sup>는 기니아—귀精管에서 PGE<sub>2</sub>(5 ng/ml)는 神經刺戟에 依한 收縮을 抑制한다고 하였다.

精管에 對한 作用은 學者들에 따라 多少 見解의 差異가 있으나, 기니아—귀 精囊에 있어서는 PGE<sub>1</sub>存在 下에 noradrenaline, adrenaline 또는 acetylcholine의 作用이 增加된다고 하며<sup>12)</sup>, 下腹神經刺戟에 依한 收縮도 PGE<sub>1</sub> 및 PGE<sub>2</sub>處理에 依하여 亢進된다고<sup>13)</sup> 한 報告를 綜合하여 보면 PGE<sub>1</sub> 또는 PGE<sub>2</sub>가 精管에 있어서 神經刺戟이거나 外部에서 加한 catecholamines에 對한 作用이거나 모두 興奮 또는 抑制的으로 作用함을 示唆하고 있으며 大體로 低濃度에서 抑制, 高濃度에서는

興奮的으로 作用함을 가르키고 있다.

本實驗에서는 PGE<sub>1</sub>單獨으로는 何等의 作用을 나타내지 아니하는 濃度の PGE<sub>1</sub>(1~3×10<sup>-8</sup>g/ml) 前處置에 依하여 norepinephrine 또는 phenylephrine의 dose-response 曲線을 對照曲線에서 左上側으로 移動시켰고 下腹神經—筋標本の 刺戟에 依한 收縮에 있어서도 PGE<sub>1</sub> 前處置로 交感神經效能劑의 作用은 더욱 增強되었으며 이는 神經刺戟이거나 transmural stimulation에 依한 것이거나 모두 增加되었고 특히 緊張上昇이 顯著하였다. 本實驗方法으로서의 神經刺戟과 transmural stimulation에 依한 收縮의 差異를 分明히 區別하기는 어렵다고 생각된다.

사람의 精囊液(seminal plasma)에는 많은 種類의 prostaglandins가 存在하며 특히 PGE<sub>1</sub> 및 PGE<sub>2</sub>가 가장 많고 그리고 19-hydroxy 誘導體가 高濃度를 차지한다고 한다(Hamberg 및 Samuelsson, 1966)<sup>24)</sup>. 그리고 Sjöstrand(1965)<sup>19)</sup>에 依하면 男性生殖器의 附屬腺에는 大量的의 noradrenaline이 含有되어 있고 특히 精管이나 精囊에 가는 下腹神經節後纖維는 主로 adrenergic이라고(Birmingham 및 Wilson, 1963)<sup>9)</sup>한 點等을 萬一 사람에게 適用한다고 하면 prostaglandins는 男性生殖器 附屬器管에서 臟器의 機能을 調節하는 役割을 할 것이라는 點은 다른學者들의 見解와 一致하는 바이나 아직 사람의 精管이나 精囊에 對한 prostaglandins의 作用을 觀察한 報告는 없다.

白鼠精管에 있어서는 PGE<sub>1</sub>을 處理하여도 神經—筋刺戟으로 因한 收縮이 抑制되고 또한 交感神經效能劑의 作用도 PGE<sub>1</sub>前處置에 依하여 何等의 影響을 받지 아니하고 오히려 抑制되는 傾向을 보임은 種의 差異라고 看過할 수도 있겠으나 prostaglandins가 生殖器附屬器管에서 機能調節作用을 할 것이라는 生物學的인 面에서 볼때는 興味있는 問題라고 생각된다. Clegg(1966)<sup>25)</sup>도 白鼠精管에서 高濃度(5×10<sup>-6</sup>g/ml)의 PGE<sub>1</sub>을 處理하여도 作用이 없고 오히려 交感神經效能劑의 作用을 拮抗하고 carbamyl choline의 作用을 增大시키는 것으로 보아 prostaglandin이 “receptor protection”의 役割을 한다고 示唆한 바로 보아 白鼠精管의 收縮機轉은 기니아—귀精管에서와는 다른 點이 關與할 것으로 推測되는 바이다.

著者は 기니아—귀와 白鼠의 精管에 가는 下腹神經의 節後纖維를 Birmingham(1970)<sup>19)</sup>의 方法에 따라 denervation함으로써 節後纖維末端이 變性된後(Trendelenburg, 1966)<sup>26)</sup>에는 norepinephrine이 uptake되지 않는다는 點과 PGE<sub>1</sub>處理에 依하여 norepinephrine이

生成遊離되지 않는다는 點<sup>27-29)</sup>을 利用하여 denervated vas deferens에서 PGE<sub>1</sub>을 作用시켜본 結果 如前히 기니아—픽精管에 있어서는 交感神經效能劑의 作用을 增加시키나 白鼠의 境遇는 denervation된 精管에서 PGE<sub>1</sub>의 効果는 나타나지 아니하였다. 即 denervation은 옳으나 기니아—픽이나 白鼠精管의 postjunctional receptor는 健在함으로 위의 結果로 보아 기니아—픽과 白鼠精管에 있어서 PGE<sub>1</sub>의 作用은 效能細胞의 receptor 또는 筋自體에 對한 作用일 것이라고 暗示된다.

種은 다르나 같은 精管에서 denervation後에도 prostaglandins의 作用이 다르게 나타남은 平滑筋自體에 對한 作用의 差異인가를 더욱 糾明하기 爲하여 神經成分이 缺如된 孵化 9~11日의 鷄羊膜의 自律運動에 對하여 PGE<sub>1</sub>의 作用을 觀察한 바 PGE<sub>1</sub>의 作用은 一定하지 아니하고 不規則하며 濃도가 增加함에 緊張降下가 顯著하였으며 PGE<sub>1</sub>前處置後에 10<sup>-5</sup>g/ml의 phenylephrine 處理에 依하여 作用이 없었으나 physostigmine으로 自發運動이 增加되었을 때 PGE<sub>1</sub>을 注加함으로써 오히려 振幅은 減少하고 自發運動은 不規則하였다.

鷄羊膜內에는 acetylcholine이 常在成分으로 存在하고 自發運動을 誘發하는 local hormone으로서 作用하며<sup>21)</sup> Cuthbert(1962)<sup>30)</sup>는 anticholinesterase인 physostigmine의 効果는 內因性으로 生産되는 acetylcholine의 蓄積에 基因하는 것이라고 하였다.

鷄羊膜에서 PGE<sub>1</sub>의 作用이 不規則하고 오히려 緊張을 下降시키는 것으로 보아 白鼠精管에 있어서는 어떠한지 모르나 PGE<sub>1</sub>이 기니아—픽精管에서 交感神經效能劑의 作用을 增加시키는 機轉은 平滑筋에 直接作用하여 收縮을 惹起하는 것은 아님이 明白한 것 같다.

Bhagat et al. (1972)<sup>31)</sup>은 기니아—픽 左心房에서 PGE<sub>2</sub>가 心筋收縮과 心搏動을 增加시켰고, 摘出精管에서도 下腹神經刺戟이나 transmural stimulation에 依한 收縮을 增加시키나 이들 作用은 reserpine 또는 propranolol의 處理에 依하여 影響을 받지 아니하나 外部에서 投與한 noradrenaline의 作用에 對하여는 拮抗하는 것으로 보아 PGE<sub>2</sub>가 adrenoceptor의 感受性を 抑制시키고 同時에 Hedqvist(1970)<sup>18)</sup>가 言及한 바와 같이 神經末端에서 noradrenaline의 遊離를 抑制시킴으로써 PGE<sub>1</sub> 및 PGE<sub>2</sub>는 adrenergic neurones의 pre- 및 postjunction 部位에 모두 作用한다고 하였다.

洪<sup>32)</sup>은 기니아—픽精管 및 精囊에서 acetylcholine, carbachol, histamine 및 epinephrine의 收縮이 PGE<sub>1</sub>에 依하여 增大됨은 勿論 isoproterenol의 作用도 PGE<sub>1</sub> 處理에 依하여 收縮적으로 作用하며 이는 phenoxyben-

zamine으로 可逆 乃至 不可逆적으로 모두 封鎖됨을 觀察한 바 있다.

이러한 點들을 綜合하여 볼 때 prostaglandins는 各 各의 組織에 따라 specific한 型에 依하여 作用을 나타내고 이들은 神經纖維—效能細胞接合部(neuroeffector junction)에서 “receptor regulator”로서, 平滑筋運動을 調節하는 生物學的 物質로서, 特히 기니아—픽 精管에서는 白鼠精管과는 달리 PGE<sub>1</sub>이 “adrenergic receptor activator”로서 作用하는 specific prostaglandin일 것이라고 思料되는 바이나 白鼠精管에 있어서 specific한 prostaglandin은 어떠한 型인지에 對하여는 全然 아는 바가 없다.

## 要 約

기니아—픽 및 白鼠精管에 對한 PGE<sub>1</sub>의 作用과 이들 組織에 있어서 交感神經效能劑의 作用에 미치는 PGE<sub>1</sub>의 効果를 보고 나아가서 鷄羊膜에 對한 PGE<sub>1</sub>의 作用을 觀察하였다.

1. 기니아—픽 摘出精管標本에서 PGE<sub>1</sub>前處置에 依하여 phenylephrine이나 norepinephrine의 作用이 增強되었으며, 下腹神經—筋標本에서 神經刺戟이나 transmural stimulation에 依한 收縮에 미치는 phenylephrine, norepinephrine 및 tyramine의 作用이 PGE<sub>1</sub>前處置에 依하여 增強되었다. 特히 緊張上昇이 顯著하였다.

2. 白鼠精管의 下腹神經—筋標本에서는 기니아—픽 精管에서와는 달리 PGE<sub>1</sub>을 處理함으로써 神經刺戟 및 transmural stimulation에 依한 收縮高가 徐徐히 減少되고, PGE<sub>1</sub>을 前處置한 後에도 10<sup>-6</sup>g/ml phenylephrine 또는 norepinephrine에 依한 緊張上昇이나 收縮高의 增加는 나타나지 아니 하였다.

3. 神經纖維가 除去된 기니아—픽精管에 있어서는 PGE<sub>1</sub>前處置에 依하여 phenylephrine 또는 norepinephrine의 作用이 增加되나 denervation된 白鼠의 精管에 있어서는 PGE<sub>1</sub>處理로서는 norepinephrine의 作用에 何等의 影響을 주지 아니 하였다.

4. 鷄羊膜平滑筋의 自發運動은 低濃度 PGE<sub>1</sub>(10<sup>-8</sup>g/ml)에 依하여 거의 變化를 받지 아니 하나, 濃도가 增加함으로써 自發運動은 不規則하나 大體로 抑制적으로 나타났고, PGE<sub>1</sub>前處置後 高濃度 phenylephrine을 作用시켰으나 何等의 影響을 받지 아니 하였고 physostigmine의 作用은 拮抗하였다.

以上の 結果로 보아 PGE<sub>1</sub>이 動物의 精管에 對한 作用에는 種의 差異가 있으며 PGE<sub>1</sub>은 交感神經效能劑에



依한 기니아—푼精管收縮作用에 對하여 supersensitivity 를 惹起시켰으며, 이는 精管平滑筋에 對한 直接作用이 아닌 다른 作用機轉에 基因할 것으로 思料되는 바이다. (本 研究에 使用된 prostaglandin E<sub>1</sub>을 提供하여 주시고 指導激勵하여 주신 뉴욕—요코 주립대학 藥理學 教室 李光秀教授님께 感謝를 드립니다.)

## REFERENCES

- 1) Gruber, C.M.: *The autonomic innervation of the genito-urinary system.* *Physiol. Rev.*, 13:497-609, 1933.
- 2) Burnstock, G. and Holman, M.E.: *The transmission of excitation from autonomic nerve to smooth muscle.* *J. Physiol.*, 155:115-133, 1961.
- 3) Sjöstrand, N.O.: *Inhibition by ganglion blocking agents of the motor response of the isolated guinea-pig vas deferens to hypogastric nerve stimulation.* *Acta Physiol. Scand.*, 54:306-315, 1962.
- 4) Sjöstrand, N.O.: *Effect of reserpine and hypogastric denervation on the noradrenaline content of the vas deferens and the seminal vesicle of the guinea-pig.* *Acta Physiol. Scand.*, 56:376-380, 1962.
- 5) Burnstock, G. and Holman, M.E.: *Effect of denervation and of reserpine treatment on transmission at sympathetic nerve endings.* *J. Physiol.*, 160:461-469, 1962.
- 6) Ohlin, P. and Strömlad, B.C.R.: *Observations on the isolated vas deferens.* *Br. J. Pharmacol.*, 20:299-306, 1963.
- 7) Bentley, G.A. and Sabine, J.R.: *The effects of ganglion-blocking and postganglionic sympatholytic drugs on preparations of the guinea-pig vas deferens.* *Br. J. Pharmacol.*, 21:190-201, 1963.
- 8) Birmingham, A.T. and Wilson, A.B.: *Preganglionic and postganglionic stimulation of the guinea-pig isolated vas deferens preparation.* *Br. J. Pharmacol.*, 21:569-580, 1963.
- 9) Ferry, C.B.: *The innervation of the vas deferens of the guinea-pig.* *J. Physiol.*, 192:463-478, 1967.
- 10) Horton, E.W.: *Hypotheses on physiological roles of prostaglandins.* *Physiol. Rev.*, 49:122, 1969.
- 11) Bergström, S., Carlson, L.A. and Weeks, J.R.: *The prostaglandins: A family of biologically active lipids.* *Pharmacol. Rev.*, 20:1-48, 1968.
- 12) Eliasson, R. and Risley, P.L.: *Potentiated response of isolated seminal vesicles to catecholamines and acetylcholine in the presence of PGE<sub>1</sub>.* *Acta Physiol. Scand.*, 67:253-254, 1966.
- 13) Naimzada, M.K.: *Effects of some naturally occurring prostaglandins on the isolated hypogastric nerve seminal vesicle preparation of the guinea-pig.* *Life Sci.*, 849-55, 1969.
- 14) Ambache, N. and Zar, M.A.: *An inhibitory effect of prostaglandin E<sub>2</sub> on neuromuscular transmission in the guinea-pig vas deferens.* *J. Physiol. (London)*, 208:30-32, 1970.
- 15) Hedqvist, P.: *Studies on the effect of prostaglandins E<sub>1</sub> and E<sub>2</sub> on the sympathetic neuromuscular transmission in some animal tissues.* *Acta Physiol. Scand.*, Suppl. 345:1-40, 1970.
- 16) Sjöstrand, N.O.: *The adrenergic innervation of the vas deferens and the accessory male genital glands.* *Acta Physiol. Scand.*, 65:Suppl. 257, 1-82, 1965.
- 17) Huković, S.: *Responses of the isolated sympathetic nerve-ductus deferens preparation of the guinea-pig.* *Br. J. Pharmacol.*, 16:188-194, 1961.
- 18) Graham, J.D.P., Katib, H.A. and Spriggs, T.L.B.: *The isolated hypogastric nerve-vas deferens preparation of the rat.* *Br. J. Pharmacol.*, 32:34-45, 1968.
- 19) Birmingham, A.T.: *Sympathetic denervation of the smooth muscle of the vas deferens.* *J. Physiol.*, 206:645-661, 1970.
- 20) Ferguson, J.: *A study of the nerve-free smooth muscle of the amnion of the chick.* *Am. J. Physiol.*, 131:524-535, 1940.
- 21) Cuthbert, A.W.: *Electrical and mechanical activity of the chick amnion.* *Nature*, 193:488-489, 1962.
- 22) 李鍾四: 鷄羊膜에 對한 平滑筋興奮劑의 作用. 釜山醫大雜誌, 8:189, 1968.
- 23) Brundin, J.: *The effect of prostaglandin E<sub>1</sub> on*

- the response of the rabbit oviduct to hypogastric nerve stimulation. Acta Physiol. Scand.*, 73:54-57, 1968.
- 24) Hamberg, M. and Samuelsson, B.: *Prostaglandins in human seminal plasma. Prostaglandins and related factors* 46. *J. Biol. Chem.*, 241:257-263, 1966.
- 25) Clegg, P.C.: *Antagonism by prostaglandins of the responses of various smooth muscle preparations to sympathomimetics. Nature*, 209:1137-1139, 1966.
- 26) Trendelenburg, U.: *I. Mechanisms of supersensitivity and subsensitivity to sympathomimetic amines. Pharmacol. Rev.*, 18:629, 1966.
- 27) Ferreira, S.H. and Vane, J.R.: *Prostaglandins: their disappearance from and release into the circulation. Nature, London*, 216:868-873, 1967.
- 28) Ramwell, P.W., Shaw, J.E. and Kucharski, J.: *Prostaglandin release from the rat phrenic nerve-diaphragm preparation. Science, N.Y.*, 149:1390-1391, 1965.
- 29) Coceani, F., Pace-Asciak, C. and Volta, F.: *Effect of nerve stimulation on prostaglandin formation and release from the rat stomach. Am. J. Physiol.*, 213:1056-1064, 1967.
- 30) Cuthbert, A.W.: *Actions of some anticholinesterases on the smooth muscle of the chick amnion. J. Physiol.*, 18:550, 1962.
- 31) Bhagat, B., Dhalla, N.S., Ginn, D., La Montagne, A.E. Jr. and Montier, A. D.: *Modification by prostaglandin E<sub>2</sub>(PGE<sub>2</sub>) of the response of guinea-pig isolated vasa deferentia and atria to adrenergic stimuli. Br. J. Pharmacol.*, 44:689-698, 1972.
- 32) 洪起煥, 安順姬：摘出 기니아—꼭 精管 및 精囊에 있어서 *adrenotropic receptor* 에 미치는 *prostaglandin E<sub>1</sub>*의 作用(第 2報), 未發表, 1973.