

Dopamine 이 흰쥐 자궁의 자발적 수축에 미치는 영향

가톨릭대학 의학부 생리학교실

박 형 진* · 심 여 림 · 조 양 혁

= Abstract =

Role of Dopamine upon Spontaneous Contraction of Isolated Rat Uterus in Diestrus State

Hyoung Jin Park*, Yeo Rim Sim and Yang Hyeok Jo

Department of Physiology, Catholic Medical College, Seoul, Korea

This experiment was undertaken to see whether dopamine has any effect on a uterine function and whether the uterus has a dopamine receptor. We used 14 female rats in the diestrus state which was identified by a vaginal smear. Under ether anesthesia, 3 pieces (1 cm length) from each side of the uterus were dissected out and mounted in 3 tissue chambers (4 cm diameter, 10 cm height) that contained Krebs-Ringer solution. The solution was continuously aerated with 95% O₂ containing 5% CO₂ and kept 37°C constantly during the whole experimental period. The spontaneous contractile activity of the isolated uterus was recorded using a force transducer. After a recovery period of 15 min in the chamber, the following experiments were carried out. In 7 rats, each piece of the uterus was received dopamine at concentrations of 10⁻⁴, 10⁻⁵ or 10⁻⁶ M for 10 min and then followed by domperidone at a concentration of 10⁻⁵ M. In another 7 rats, each piece was received domperidone, a specific peripheral dopamine receptor antagonist, was administered at a concentration of 10⁻⁵ M for 5 min prior to dopamine at concentrations of 10⁻⁴, 10⁻⁵, or 10⁻⁶ M. Dopamine inhibited the spontaneous uterine contraction dose-dependently (r=0.99, p<.01). The inhibited contractility by dopamine was significantly (p<.05) resumed by post-treatment of domperidone. Pre-treatment of domperidone also blocked significantly (p<.05) the inhibitory effect of dopamine.

It is concluded from these results that dopamine has inhibitory role upon the spontaneous uterine contraction of the rat in the diestrus state and domperidone antagonized the inhibitory effect of dopamine. These results suggest strongly that dopamine may exert the inhibitory effect via the dopamine receptor in the rat uterus.

머 리 말

catecholamine 계의 하나인 dopamine 이 중추신경계 뿐만 아니라 말초자율신경계에서 전달물질로 작용함이 알려졌으며 (Thorner, 1975; Lackovic and Neff, 1983) 이 물질은 특히 교감신경 및 그 신경절, 갑상선, 췌장 등에 상당량 존재함이 보고되어 있으나 (Falk, et

al., 1964; Cegrell, 1977; Bjorklund, et al., 1970; Hakanson, 1970) 아직 그 기능은 확실치가 못하다. 근간에 이르러 사람이나 양(ewe)의 양수(amniotic fluid)에 dopamine 이 다량 존재하며 그 농도는 임신말기에 이르러 더욱 증가함이 보고되었다 (Ben-Jonathan, 1978; Ben-Jonathan and Munsik, 1980; Phillippe and Ryan, 1981). 더우기 이 물질이 임신한 양 (Fishburne, et al., 1980)과 사람 (Urban, et al., 1982)에서 자궁의 수축

* 한림대학 의학과 생리학교실

을 촉진한다는 보고가 있는 것으로 미루어보아 dopamine 이 임신하고 있는 자궁의 수축기능에 촉진적인 영향을 미치리라 생각된다. 그러나 이 물질이 임신하고 있지 않은 자궁의 수축기능에 미치는 영향에 대하여는 아직 보고된 바가 없다.

이에 본 연구에서는 dopamine 과 이 물질의 말초 수용체에 선택적이고 길항적으로 작용하는 물질인 domperidone(Schuurkes and Van Neuton, 1981)을 사용하여 dopamine 이 임신하고 있지 않은 자궁의 자발적 수축에 미치는 영향과 그 기전을 구명하고자 하였다.

재료 및 방법

1) 실험동물

체중이 150~210 g 되는 Sprague-Dawley 계의 흰쥐 암컷 14 마리를 사용하였다. 질도말법을 사용하여 이 실험동물들의 발정상태 여부를 확인한 후 발정상태에 있지 않은 동물들만을 실험에 사용하였다.

2) 실험절차

실험동물을 ether 로 가볍게 마취한 후 복벽의 중앙을 따라 절개하여 양측의 자궁을 노출시킨 후 한쪽의 자궁을 1 cm 길이로 3등분하고 양측 모두를 적출하였다. 적출한 자궁조직은 $37^{\circ}\text{C} \pm 0.5^{\circ}\text{C}$ 로 일정하게 유지되고 있는 Krebs-Ringer 용액이 담겨져 있는 3개의 실험장치에 각각 넣었으며 자궁의 자발적 수축은 force transducer 을 사용하여 기록하였다. 이때 이 용액에는 5%의 CO_2 를 함유하고 있는 95%의 O_2 를 계속 공급하였다. 적출한 자궁조직이 자발적 수축을 시작하여 15 분이 경과한 후 dopamine(International Medication Systems LTD., U.S.A.로부터 구입)을 자궁조직이 담겨 있는 용액의 농도가 각각 10^{-4} , 10^{-5} , 또는 10^{-6} M 이 되게 투여하였으며 이로부터 10 분이 경과한 다음에 domperidone(Janssen Pharmaceutica, Belgium 으로부터 기증)을 10^{-5} M 이 되게 첨가하였다. 다른 실험에서는 domperidone 을 10^{-5} M 이 되게 전처치하고 5분이 지난 다음 위의 농도와 동일한 dopamine 을 각각 이어서 투여하였다.

실험장치에 각각 넣었으며 자궁의 자발적 수축은 force transducer 을 사용하여 기록하였다. 이때 이 용액에는 5%의 CO_2 를 함유하고 있는 95%의 O_2 를 계속 공급하였다. 적출한 자궁조직이 자발적 수축을 시작하여 15 분이 경과한 후 dopamine(International Medication Systems LTD., U.S.A.로부터 구입)을 자궁조직이 담겨 있는 용액의 농도가 각각 10^{-4} , 10^{-5} , 또는 10^{-6} M 이 되게 투여하였으며 이로부터 10 분이 경과한 다음에 domperidone(Janssen Pharmaceutica, Belgium 으로부터 기증)을 10^{-5} M 이 되게 첨가하였다. 다른 실험에서는 domperidone 을 10^{-5} M 이 되게 전처치하고 5분이 지난 다음 위의 농도와 동일한 dopamine 을 각각 이어서 투여하였다.

3) 자료분석

약물투여 후 수축강도의 변동을 약물투여 전의 수축강도에 대한 백분율로 환산하였으며 약물의 효과는 최소자승법에 의한 회귀직선과 상관계수의 산출 그리고 Student t-test 및 Wilcoxon matched-paires signed-ranks test 를 사용하여 검정하였다. 유의성의 수준은 5%에 두었다.

성 적

본 실험의 결과에 의하면 dopamine 은 적출한 흰쥐 자궁의 자발적 수축을 억제하며, dopamine 의 말초수

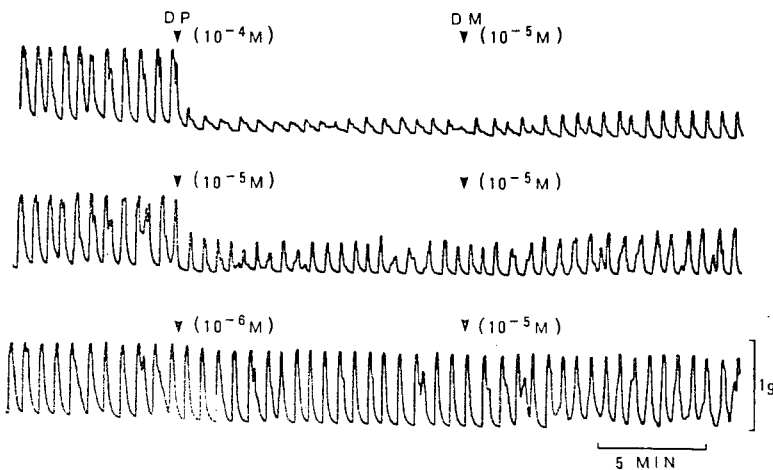


Fig. 1. Effect of 3 different concentrations of dopamine(DP) upon spontaneous contractile activity of the isolated rat uterus. Dopamine inhibits significantly the contractile activity at concentrations of 10^{-4} and 10^{-5} M. Post-treatment of domperidone(DM) at a concentration of 10^{-5} M blocks significantly the inhibitory effect of dopamine.

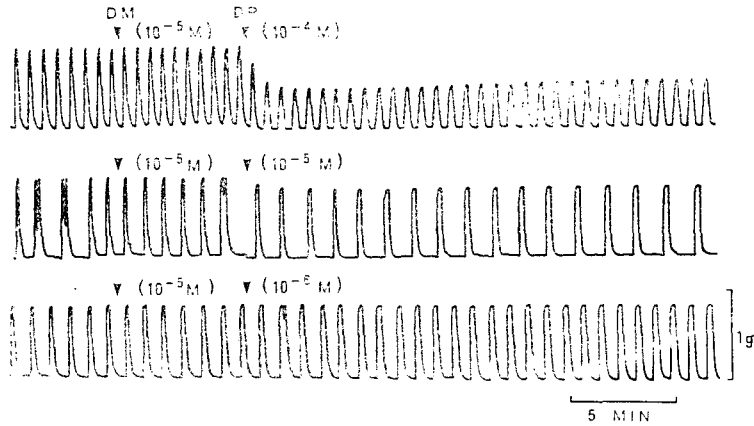


Fig. 2. Pre-treatment of domperidone(DM) at a concentration of 10^{-5} M diminished the inhibitory effect of dopamine(DP) at concentrations of 10^{-4} and 10^{-5} M upon the spontaneous contractile activity of the isolated rat uterus.

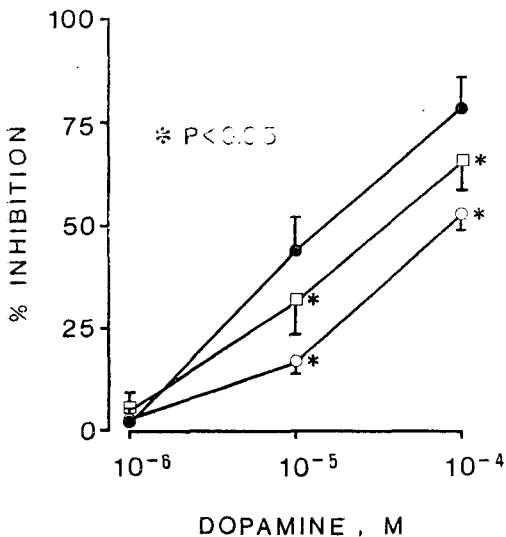


Fig. 3. Inhibitory effect of dopamine at concentrations of 10^{-4} , 10^{-5} and 10^{-6} M upon the spontaneous contractile activity of the isolated rat uterus(M.S.E). Dopamine inhibits the contractility dose-dependently($r=0.99$, $p<.01$). The inhibitory effect of dopamine was antagonized by not only pre-treatment but also post-treatment of domperidone at a concentration of 10^{-5} M. ●—●: dopamine alone, □—□: post-treatment of domperidone, ○—○: pre-treatment of domperidone. The asterisk means that the value is significantly different from the corresponding value of dopamine alone group. Seven female rats each group were used.

용체에 선택적으로 작용하는 길항제로 알려진 domperidone 은 이러한 dopamine 의 억제효과를 감소시킨다. Fig. 1과 3에 제시한 바와 같이 dopamine 은 10^{-4} , 10^{-5} , 그리고 10^{-6} M 에서 자궁의 수축을 각각 78.9 ± 7.8 , 43.9 ± 8.9 , 그리고 2.3 ± 1.4 %씩 억제하였는데, 10^{-4} M 과 10^{-5} M 에서 각각 유의하였다(각각 $p<.05$, Wilcoxon matched-pairs signed-ranks test). 그리고 그러한 억제 작용은 dopamine 의 농도가 증가됨에 따라 유의하게 증가하였다($r=0.99$, $p<.01$, t-test). 한편 domperidone 을 10^{-5} M 로 후처치하면 dopamine 에 의하여 억압되었던 자궁의 수축이 점차 회복되었다(Fig. 1). 즉 dopamine 의 농도가 10^{-4} M 일 때에는 억압된 정도가 78.9 ± 7.8 %에서 65.7 ± 8.1 %로, 그 농도가 10^{-5} M 일 때에는 43.9 ± 8.9 %에서 31.6 ± 9.3 %로 각각 유의하게(각각 $p<.05$, t-test) 감소하였다(Fig. 3). 또한 domperidone 을 10^{-5} M 로 전처치하였을 때에는 dopamine 이 10^{-4} , 10^{-5} 그리고 10^{-6} M 에서 자궁의 수축을 각각 52.9 ± 4.3 , 16.9 ± 3.4 , 그리고 2.4 ± 2.8 % 감소시켰는데 10^{-4} M 과 10^{-5} M 의 값은 dopamine 만을 투여한 값에 비하여 유의하게(각각 $p<.05$, t-test) 낮았다(Fig. 2와 3). domperidone 은 dopamine 과 자궁수축사이의 농도-반응곡선을 dopamine 만을 투여하였을 때의 곡선과 평행하게 오른쪽으로 이동시켰다(Fig. 3).

고 찰

본 실험의 결과에 의하면 dopamine 은 발정하고 있지 않은 상태에 있는 흰쥐 자궁의 자발적 수축을 억제하며, dopamine 의 탈초수용체에 선택적이고 길항적으

로 작용하는 domperidone(Schuurkes and Van Neuton, 1981)은 dopamine의 이러한 작용을 억제하였다. 그러므로 dopamine은 자궁에 존재하는 수용체를 거쳐 자궁의 수축을 억제적인 영향을 미치리라 생각된다. 그러나 Fishburne 등(1980)은 임신하고 있는 양에서, Urban 등(1982)은 임신부에서 각각 dopamine이 자궁의 수축을 촉진시킨다고 본 실험의 성적과는 상이한 결과를 보고하였다. 이와같이 결과가 서로 다른 이유는 확실치 않으나 몇가지 가능성을 제시하는 것으로 생각된다. 먼저 실험에 사용한 대상이 다르며 본 실험에서는 이들의 방법과는 달리 적절한 조식을 사용하였기 때문일 가능성을 배제할 수는 없을 것 같다. 다음은 dopamine의 작용양상이 자궁의 상태에 따라 다르게 나타날 가능성이 있다. 본 실험에서는 발정상태에 있지 않은 자궁만을 사용한 반면에 Fishburne 등(1980)과 Urban 등(1982)은 임신한 상태에 있는 자궁을 대상으로 하였다.

dopamine이 조직에 존재하는 dopamine- β -hydroxylase에 의하여 norepinephrine으로 전환되는 것은 이미 잘 알려진 사실이며 norepinephrine이 자궁근에 존재하는 α -adrenoceptor에 작용하여 자궁의 수축을 유발함도 보고되어 있다(Marshall, 1969). 한편 Roberts 등(1977)과 Williams와 Lefkowitz(1977)들은 estrogen을 처리한 토끼의 자궁에는 β -adrenoceptor의 변동없이 α -adrenoceptor만이 증가한다고 하였다. 그러므로 임신중에 있는 자궁은 발정상태에 있지 않은 자궁에 비하여 dopamine을 norepinephrine으로 전환시키는 기전을 더 많이 가지고 있거나 증가된 혈액중의 estrogen으로 인하여 α -receptor의 수효가 증가함으로써 dopamine이 norepinephrine으로 전환되어 자궁의 수축을 촉진하는 결과를 초래할 수 있으리라 추측된다. 현재까지 자궁의 근육에 dopamine의 수용체가 존재한다는 보고는 찾아볼 수 없으나 본 실험에서 dopamine의 말초수용체에 선택적이고 길항적으로 작용하는 것으로 알려진 domperidone(Schuurkes and Van Neuton, 1981)을 사용한 바 이것이 dopamine의 효과를 억제하였으며, 남성생식기의 일부분인 수정관에 dopamine의 수용체가 존재한다는 보고(Lackovic and Neff, 1983)들로 미루어 보아 여성생식기 계통에도 dopamine의 수용체가 존재할 가능성이 충분히 있으리라 생각된다. 그러므로 앞으로 이에 관한 연구가 요망된다.

이상을 요약하면 dopamine은 발정상태에 있지 않은 원위 자궁의 자발적 수축을 억제하며 dopamine의 길

항제인 domperidone은 이러한 dopamine의 작용을 억압한 것으로 미루어 보아 dopamine은 자궁에 존재하는 수용체를 거쳐 그 억제적 효과를 나타내리라 추측된다.

REFERENCES

- Ben-Jonathan, N.: *Plasma catecholamines in fetal and neonatal rats.* *Life Sci.* 23:39, 1978.
- Ben-Jonathan, N. and Musick, R.A.: *Dopamine and prolactin in human pregnancy.* *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 51:1019, 1980.
- Bjorklund, A., Cegrell, L., Falk, B., Ritzen, M. and Rosengren, E.: *Dopamine containing cells in sympathetic ganglia.* *Acta Physiol. Scand.* 78:334, 1970.
- Cegrell, L.: *Monoamine-containing cells in the fetal and newborn guinea pig pancreas.* *Life Sci.* 6:147, 1967.
- Falk, B., Larsson, B., Von Merklenburg, C., Rosengren, E. and Svenaeus, K.: *On the presence of a second specific cell system in mammalian thyroid gland.* *Acta Physiol. Scand.* 62:491, 1964.
- Fishburne, J.I., Meis, P.J., Urban, R.B., Greiss, F.C., Wheeler, A.S., James, F.M., Swain, M. F. and Rhyne, A.L.: *Vascular and uterine responses to dobutamine and dopamine in the gravid ewe.* *Am. J. Obstet. Gynecol.* 15:944, 1980.
- Hakanson, R.: *New aspects of the formation and function of histamine, 5-hydroxytryptamine and dopamine in gastric mucosa.* *Acta Physiol. Scand. Suppl* 340:1, 1970.
- Lackovic, Z. and Neff, N.H.: *Evidence that dopamine is a neurotransmitter in peripheral tissues.* *Life Sci.* 32:1665, 1983.
- Marshall, J.M.: *Adrenergic innervation of the female reproductive tract: Anatomy, physiology and pharmacology.* *Ergeb. Physiol.* 62:6, 1969.
- Phillips, M. and Ryan, N.J.: *Catecholamines in human amniotic fluid.* *Am. J. Obstet. Gynecol.* 139:204, 1981.
- Roberts, J.M., Insel, P.A., Goldfien, R.D. and Go-

Idfien, A.: *α -adrenoceptors but not β -adrenoceptors increase in rabbit uterus with estrogen.* *Nature* 270:624, 1977.

✕ Schuurkes, J.A.J. and Van Neuton, J.M.: *Is dopamine an inhibitory modulator of gastrointestinal motility?* *Scand. J. Gastroent.* 16(suppl 67): 33, 1981.

✓ Thorner, M.O.: *Dopamine is an important neurotransmitter in the autonomic nervous system.*

Lancet 22:662, 1975.

Urban, J., Radwan, J., Laudanski, T. and Akerlund, M.: *Dopamine influence on human uterine activity at term pregnancy.* *Br. J. Obstet. Gynecol.* 89:451, 1982.

Williams, L.R. and Lefkowitz, R.J.: *Regulation of rabbit myometrial alpha adrenergic receptors by estrogen and progesterone.* *J. Clin. Invest.* 60: 815, 1977.