

미성숙 돼지 자궁 평활근의 운동성에 대한 Adenosine Triphosphate 와 Prostaglandin F_{2α} 작용의 관계

경상대학교 농과대학 수의학과, 서울대학교 수의과대학* 및 부산대학교 의과대학**

김 주 현 · 권 종 국* · 김 용 근**

(1988년 3월 31일 접수)

= Abstract =

Relationship of Action of Adenosine Triphosphate and Prostaglandin F_{2α} on Uterine Smooth Muscle Motility in Immature Pig

Joo Heon Kim, Jong Kuk Kwun* and Yong Keun Kim**

Department of Veterinary Medicine, College of Agriculture, Gyeongsang National University

*College of Veterinary Medicine, Seoul National University**

*College of Medicine, Busan National University***

This study was carried out to investigate the action of adenosine triphosphate (ATP) on the motility of immature pig uterine smooth muscle.

ATP appeared contractile responses in a dose-dependent manner, showing the maximal contraction at the concentration of 10⁻³ M in the uterine smooth muscle strip.

The contractile responses by ATP (10⁻⁴ M) were not affected by atropine (10⁻⁶ M), phentolamine (10⁻⁶ M), propranolol (10⁻⁶ M), pyrilamine (10⁻⁶ M), cimetidine (10⁻⁶ M), and theophylline (5 × 10⁻⁵ M), but were inhibited uncompetitively by quinidine. The effects of these drugs on the contractile responses by prostaglandin F_{2α} (PGF_{2α}) were also comparable to those observed with ATP.

When muscle strips were pretreated with indomethacin (5 × 10⁻⁵ M) for 20 min., the contractile responses by ATP (10⁻⁴ M) were completely inhibited. But the contractile responses by PGF_{2α} were not affected by indomethacin.

These results suggest that ATP elicited the contraction through noncholinergic- and nonadrenergic-receptor mediated by prostaglandin F_{2α} in pig uterine smooth muscle.

Key Words: Noncholinergic- and nonadrenergic-receptor, ATP, Prostaglandin F_{2α}, Uterine smooth muscle contraction

서 론

Burnstock 등(1963, 1964)은 기니픽 결장뉴에서 전형적인 adrenergic, cholinergic이 아닌 제 3의 신경 섬유가 존재하고 있음을 관찰하고, 그들은 이 신경

이 논문은 1987년도 한국과학재단(기초연구) 지원에 의하여 수행되었습니다.

섬유를 noncholinergic, nonadrenergic 신경섬유라고 명명하였다.

이러한 신경섬유는 기니픽 결장뉴에서 뿐만 아니라 포유류(Campbell, 1966; Jansoon, 1969a, 1969b)와 조류의 위(Bennett, 1969a, 1969b, 1970) 그리고 토끼(Gonella, 1971; Weston, 1971), 기니픽(Kuriyama 등, 1967; Wood와 Mayer, 1979), 고양이(Day와 Warren, 1967, 1968)와 흰쥐(Holman과 Hugkes

1965a, 1965b)의 소장에서도 존재가 인정되었다.

Noncholinergic, nonadrenergic 신경섬유 말단에서 분비되는 신경 전달물질로는 ATP (Burnstock, 1971, 1972, 1981; Su 등, 1971; Satchell 등, 1972, 1973; Burnstock, 1978; Hoksfelt 등, 1980)일 것으로 강력하게 제시되고 있으나, 이외에도 serotonin (5-HT) (Gershon, 1979; Wood와 Mayer, 1978; Furness와 Costa, 1980; Al-Humayyd와 White, 1985), histamine (Satchell 등, 1972, 1973), prostaglandin (Bennett, 1970; Satchell 등, 1972, 1973) 또는 일종의 polypeptide (Satchell 등, 1972, 1973)일 것으로 주장되고 있다. Gabella (1972), Cook와 Burnstock (1976)의 전자현미경적 연구에 의하면 장관내 cholinergic, adrenergic 신경섬유 말단의 소포인 large granular vesicle과는 다른 large opaque vesicle이 존재하고 있음이 관찰되었는데, 이 소포가 noncholinergic, nonadrenergic의 소포일 것으로 추측하였으며, 이 소포속에는 purine nucleotides 뿐만 아니라 여러가지 물질이 복합적으로 혼합되어 있음을 확인하고 noncholinergic, nonadrenergic 신경의 말단에서 분비되는 전달물질이 오직 한가지가 아닐 것으로 추측하였다.

이와같이 장관 평활근에서의 noncholinergic, nonadrenergic 신경섬유의 신경 전달물질이 무엇인지에 대하여 많은 논란이 되고 있으나, Su 등 (1971)과 Burnstock (1972)은 위나 장관에서 방사선 동위원소로 표식된 adenosine이 신경말단에서 ATP 형태로 저장됨을 관찰함으로써 ATP가 신경말단에서 생성과 저장이 가능함을 알게 됨으로서 ATP가 가장 유력한 noncholinergic, nonadrenergic 신경의 전달물질로 인정되었다. Burnstock 등 (1970)이 nonadrenergic 억제신경의 자극에 의해 신경 말단에서 ATP가 유리됨을 보고하였고, Su 등 (1971)과 Burnstock (1978)은 기니픽의 결장뉴에서 이와 같은 ATP의 유리가 tetrodotoxin에 의해서 완전히 차단되어진다고 보고하여, ATP가 noncholinergic, nonadrenergic 신경 전달물질일 것이라고 추측하였다. 그리고 면역화학적방법을 통해서, Hoksfelt 등 (1980)도 adrenergic이나 cholinergic 신경말단에서 발견되는 large granular vesicle과는 완전히 다른 large opaque vesicle내에 ATP가 저장되어 있음을 보고하였다. 그

이후 Burnstock (1981)은 ATP를 처리했을때 생긴 반응이 내장이나 혈관의 nonadrenergic, noncholinergic 신경을 자극했을때 생긴 반응과 비슷함을 관찰하였다.

이상에서 언급한 바와 같이 ATP가 noncholinergic, nonadrenergic 신경섬유의 말단에서 분비되는 화학 전달물질이라는 가능성은 주로 장관 평활근에서 연구되어 왔으나, 자궁 평활근에서는 이들 섬유 존재에 대한 가능성이 추측되었을 뿐 (Burnstock, 1972), 이들 신경섬유에 대한 연구나 전달물질에 대해서는 별로 알려진 바가 없다.

Moritoki 등 (1979)은 기니픽 자궁에서 adenosine계 유도체들 중에서 ATP가 가장 강력한 수축작용을 보인다고 하였으며, Ninomiya와 Suzuki (1983)는 생쥐 자궁 근육세포에서 ATP가 임신여부에 관계없이 hyperpolarization을 일으킨다고 하였다.

그러나 ATP가 돼지 자궁 평활근에서도 noncholinergic, nonadrenergic 신경섬유 말단에서 분비되는 화학 전달물질인지 그리고 또한 ATP의 돼지 자궁 평활근에 대한 작용기전에 대하여는 아직 밝혀진 바가 없다.

따라서 본 연구에서는 생식호르몬의 영향을 최소한으로 줄이기 위해 미성숙 돼지를 사용하여 ATP가 돼지 자궁 평활근의 운동성에 어떤 영향을 미치는가를 관찰하였으며, 그 작용이 어떤 기전에 의해 나타나는지를 밝히고자 본 실험을 수행하였다.

재료 및 방법

1. 실험동물

본 연구에 사용된 암돼지는 임상적으로 건강하다고 인정되는 생후 90~120일령의 미성숙 랜드레이스종 25두 (체중 50 ± 5 kg)를 사용하였다.

2. 자궁 평활근 절편의 제작

실험동물을 타격에 의해 실신시킨 후, 즉시 복강을 열고 난소가 부착된 상태로 자궁 전체를 적출하였다.

적출한 자궁은 95% O₂와 5% CO₂ 혼합가스로 포화된 5°C의 정상 영양액에 넣어서 실험실로 옮기고, 혼합가스가 계속해서 공급되는 영양액이 담긴 파라

핀 용기에서 자궁 주변의 결합조직과 지방을 제거하고 자궁각 근위 1/3지점에서 5 cm 길이로 잘랐다. 자른 자궁각을 광인대가 부착된 부위를 따라 잘라서 자궁각을 펼쳤다.

펼쳐진 자궁각에서 폭 0.3 cm, 길이 1.0 cm의 크기로 자르고 자궁의 윤주근과 종주근을 입체현미경 하에서 분리하여 종주근 절편(wet weight 16.41±3.04 mg)만을 본 실험에서 사용하였다.

3. 수축력의 측정

제작한 종주근 절편을 37±1°C로 조정된 영양액이 담긴 20 ml용 organ bath에 옮겨서 종주근 절편의 한쪽 끝은 organ bath 저부에 고정시키고, 다른 쪽 끝은 상하 높이를 조절할 수 있도록 된 근 수축 변환기(Narco Biosystem, F-60)에 연결하여 1.0 g의 장력을 부하시켜 1시간 동안 평형시킨 후 Physiograph(Narco Biosystem, MK-IV)로 등척성 수축(isometric contraction)을 기록하였다.

그리고 각 실험 사이에는 정상 영양액을 3회 교환하여 세척시킨 후 다시 1시간의 평형을 실시한 후 다음 실험을 하였다.

정상 영양액의 조성은 NaCl, 136; KCl, 2.7; CaCl₂, 2.5; MgCl₂, 1.0; Glucose, 5.5; Tris-HCl, 24.0 mM이며 37°C에서 pH 7.4로 맞추어서 사용하였다.

100 mM K 용액으로는 NaCl 대신 KCl을 100 mM 되게 대체하였다.

4. 적용 약물의 처리방법과 사용된 약물

본 실험에 사용된 약물 중 indomethacin을 제외한 모든 약물은 증류수에 녹였으며, ATP는 1 M을, 그 외의 약물들은 10⁻¹ M을 stock 용액으로 만들어서 냉장고에 보관하면서 사용할 때마다 증류수로 희석하여 필요한 농도를 만들어서 사용하였다. 모든 약물은 만든 후 2일 이내 사용을 원칙으로 하였으며 ATP, prostaglandin F_{2α}(PGF_{2α})는 매 실험시에 만들어서 사용하였다. Indomethacin은 부형제(polyethylene glycol 4.5: saline 4.5: ethanol 1의 비로 만든 용액) 1 ml를 사용하여 녹인 다음 증류수를 가하여 10⁻² M이 되게 하여서 stock 용액으로 하였으며, 사용할 때는 증류수를 가하여 필요한 농도로 만들어 사용하였다.

모든 약물 처리는 organ bath내의 영양액속에 첨가하였으며, 가해진 약물의 용량이 영양액의 1%를 넘지 않게 하였다. 항상 한 약물의 효과를 본 후에는 organ bath를 3번씩 정상 영양액으로 교환 세척하였고, 다시 1시간 평형시킨 후 다음 약물을 처리하였다. 또한 비가역적인 약물의 처리는 한번 처리한 후 실험을 마쳤으며, 새로운 종주근 절편을 제작하여 실험하였다.

모든 실험은 다섯번의 반복 실험을 실시하여 통계 처리하였다.

본 실험에 사용된 약물은 다음과 같다.

Adenosine triphosphate disodium salt (ATP, Sigma)

Prostaglandin F_{2α} (Sigma)

Indomethacin (Sigma)

Atropine sulfate (Sigma)

Phentolamine mesylate (Ciba)

Propranolol hydrochloride (Sigma)

Pyrimidine maleate (Sigma)

Cimetidine (Sigma)

Quinidine bromide (Sigma)

Theophylline (Sigma)

결 과

1. ATP의 농도 변화에 따른 영향

미성숙 돼지 자궁 종주근 절편에서 ATP는 수축 현상을 나타내었으며, 수축양상은 ATP 처리 후 약 5분 이내에 기초장력으로 되돌아가는 일시적인 수축 현상을 보였다. ATP 농도 변화에 따른 수축의 정도는 10⁻⁶ M에서 수축을 나타내기 시작하여 10⁻³ M에서 최대의 수축반응을 나타내었으며 ATP 농도 변화에 따른 수축 정도는 농도증가에 비례하여 수축 현상이 증가하는 곡선이 나타내었으며, pD₂ 값(negative logarithm of ED₅₀ value)은 6.72이었다(그림 1). 10⁻³ M에서 나타난 최대 수축의 크기는 100 mM K에 의해 생긴 수축의 70.2±3.5%였다. 그리고 ATP의 처리 후 평형시간이 짧으면 짧을수록 수축력이 감소하는 tachyphylaxis 현상이 관찰되었으며, ATP를 처리한 후 평형시간이 40분 이상이 경과한 후 다시 ATP를 처리했을 때는 최초의 수축크

기와 동일한 수축크기로 나타났다.

2. ATP의 작용에 대한 cholinergic-, adrenergic-, 및 histaminergic-receptor 차단제의 영향

자궁 중주근 절편에서 ATP의 수축효과에 대한 수종의 receptor 차단제의 영향을 관찰하기 위해서 cholinergic-receptor 차단제 (atropine 10^{-6} M), adrenergic-receptor 차단제 (phentolamine 10^{-6} M, propranolol 10^{-6} M) 및 histaminergic-receptor 차단제 (pyrilamine 10^{-6} M, cimetidine 10^{-6} M)을 각각 전처리하고 5분 후에 ATP 10^{-4} M을 첨가한 결과 ATP의 수축현상이 영향을 받지 않았다(표 1).

3. ATP의 작용에 대한 theophylline의 영향

Phosphodiesterase 억제제로써 세포내 cAMP 농도를 높이는 theophylline을 영양액에 처리하고 5분 후에 ATP를 첨가하여 ATP의 수축효과에 대한 theophylline의 영향을 관찰하였다.

조직자체에 직접 영향을 미치지 않는 최대 농도 5×10^{-5} M의 theophylline으로 처리시킨 결과 ATP 10^{-4} M에 의한 수축현상은 theophylline 처리하지 않을 경우의 수축현상과 비교하여 아무런 영향을 받지 않았다(표 1).

4. ATP의 작용에 대한 quinidine의 영향

세포막에 Ca^{++} 의 결합을 억제하며, ATP의 작용을 비상경적으로 억제하는 것으로 알려진(Burn-

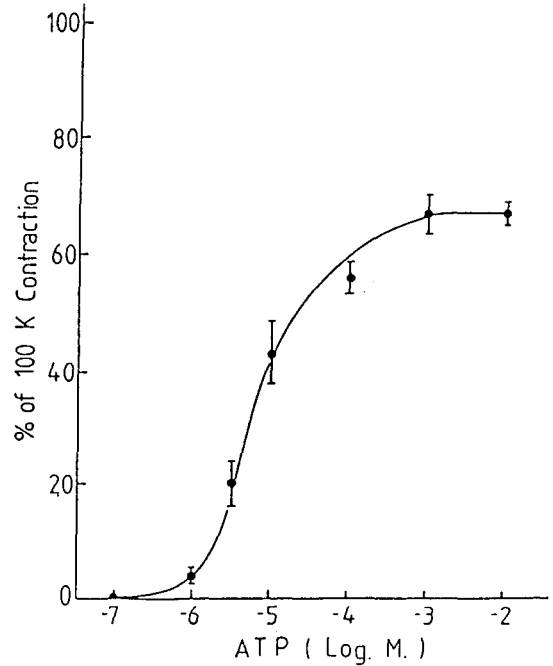


Fig. 1. Concentration-response relationship on ATP-induced contraction of uterine smooth muscle strips of immature pig.

Table 1. Comparison of effect of various drugs on contractile response induced by ATP and $PGF_{2\alpha}$ in uterine smooth muscle strips of immature pig

Pretreatment	ATP (10^{-4} M)	$PGF_{2\alpha}$ (10^{-8} M)
Control	56.20 ± 3.2	92.00 ± 3.7
Atropine (10^{-6} M)	56.09 ± 3.1	90.29 ± 4.5
Phentolamine (10^{-6} M)	52.07 ± 6.7	88.98 ± 7.1
Propranolol (10^{-6} M)	52.07 ± 3.2	91.21 ± 5.5
Pyrilamine (10^{-6} M)	57.21 ± 2.7	89.22 ± 3.2
Cimetidine (10^{-6} M)	55.00 ± 2.7	92.31 ± 2.3
Theophylline (5×10^{-5} M)	55.52 ± 3.9	91.11 ± 5.2
Quinidine (10^{-5} M)	44.20 ± 4.2	39.38 ± 4.2
(5×10^{-5} M)	21.40 ± 2.7	19.69 ± 3.7

Mean ± SE.

The motility is expressed as % of the contraction by 100mM K

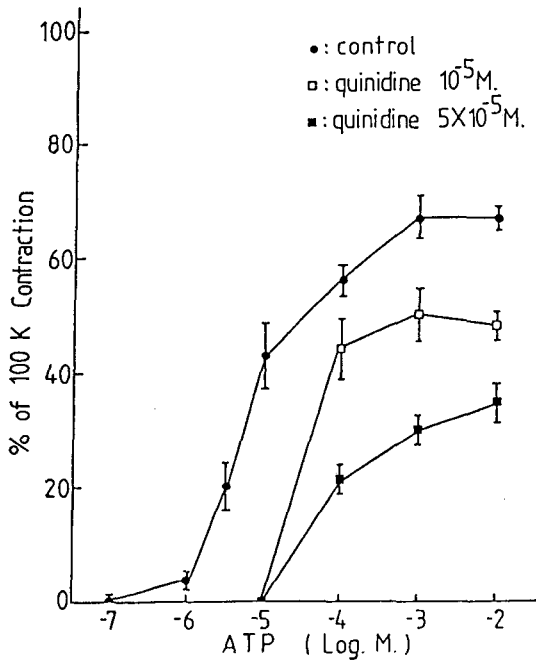


Fig. 2. Concentration-response relationship on inhibitory action by quinidine in ATP-induced contraction of uterine smooth muscle strips of immature pig. Quinidine inhibits noncompetitively the contractile response induced by ATP.

stock, 1981) quinidine이 ATP의 수축에 어떤 영향을 미치는지를 관찰하기 위하여 quinidine을 전처리한 후 ATP의 작용을 관찰한 결과 quinidine이 존재하지 않을 때 10^{-4} M의 ATP에 의한 수축은 100 mM K에 의한 수축의 $56.20 \pm 3.2\%$ 였는데, 10^{-5} M quinidine 전처리의 경우는 $44.20 \pm 4.2\%$ 이었고, 5×10^{-5} M quinidine 전처리로써는 $21.40 \pm 2.7\%$ 로 심한 억제현상을 보였으며(표 1), 이러한 quinidine의 억제효과는 전형적인 비상경적 양상을 보였다(그림 2).

5. ATP의 작용에 대한 indomethacin의 영향

기니픽의 회장(Kamikawa 등, 1977) 및 자궁근(Moritoki 등, 1979)에서 ATP의 수축효과가 indomethacin에 의해 영향을 받는다는 것이 알려져 있으나, 그 작용 기전에 대해서는 잘 알려져 있지 않다. 따라서 돼지 자궁 종주근에 indomethacin으로 전

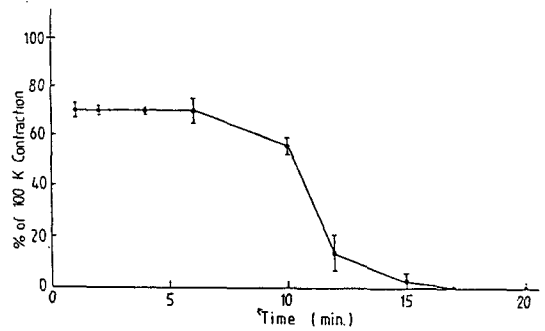


Fig. 3. Effect of preincubation time with indomethacin (5×10^{-5} M) on contractile response induced by ATP (10^{-3} M) in uterine smooth muscle strip of immature pig.

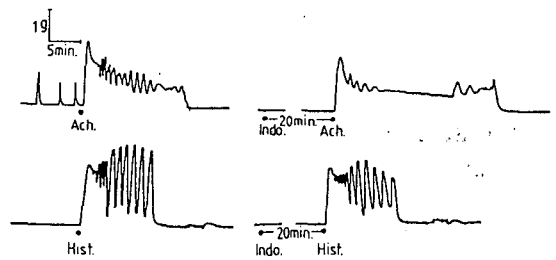


Fig. 4. Effect of indomethacin (5×10^{-5} M) on contractile response of acetylcholine (Ach, 10^{-7} M) and histamine (Hist, 10^{-5} M) in uterine longitudinal smooth muscle strips of immature pig. Acetylcholine (10^{-7} M) or histamine (10^{-5} M) appear the contractile response even after pretreatment of indomethacin (5×10^{-5} M) for 20 min.

처리한 후 ATP를 첨가하여 ATP의 수축효과가 indomethacin에 의해 어떤 영향을 받는지를 관찰하였다.

Indomethacin 5×10^{-5} M을 전처리한 후 6분까지는 ATP 10^{-3} M에 의한 수축현상이 전혀 영향을 받지 않다가 indomethacin 전처리 후 10분후에는 14%의 억제현상을 보였으며 전처리 시간이 길어질수록 억제효과가 커져서 indomethacin 전처리 17분 이후에는 완전히 억제되었다(그림 3).

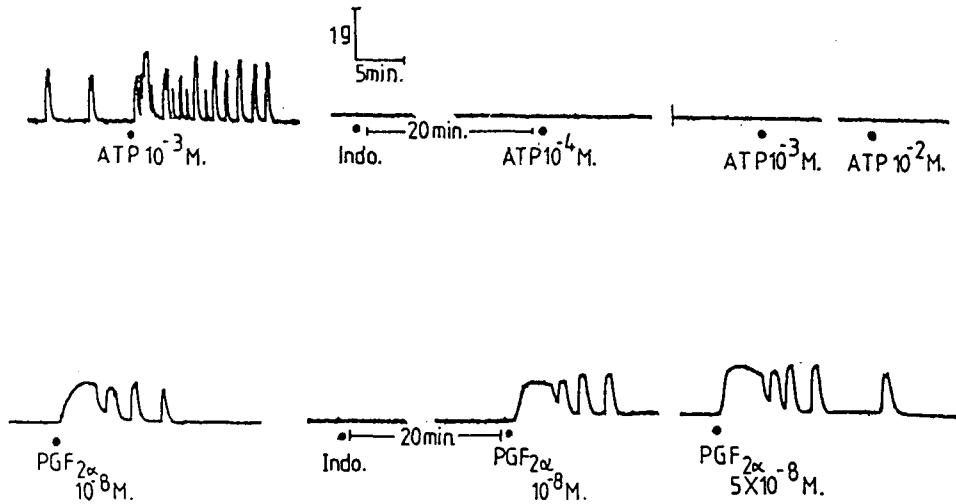


Fig. 5. Effects of ATP and PGF_{2α} in immature pig uterine smooth muscle strips preincubated with indomethacin (5×10^{-5} M) for 20 min. Indomethacin inhibited completely the contractile response by ATP but not that by PGF_{2α}.

6. Indomethacin이 acetylcholine과 histamine에 의한 수축작용에 미치는 영향

Indomethacin이 ATP의 수축현상은 완전히 차단하는 효과를 보였는데, 이러한 작용이 ATP에만 선택적으로 나타나는 것인지를 확인하기 위해서 다른 자궁근 수축제인 acetylcholine과 histamine을 사용하여 관찰하였다.

ATP에 의한 수축현상이 indomethacin 처리 17분 이후에 완전히 차단되었으므로(그림 3) indomethacin 처리 20분 후에 acetylcholine(10^{-7} M)과 histamine(10^{-5} M)을 첨가하였더니 수축현상이 영향을 받지 않았다(그림 4).

이러한 결과는 indomethacin의 차단효과가 ATP의 수축효과에만 선택적으로 작용한 것임을 암시한다.

7. 미성숙 돼지 자궁 종주근 절편에서 ATP와 PGF_{2α}에 의한 수축작용의 비교

Prostaglandin(PG)에 의한 자궁 종주근의 수축작용에 미치는 여러 약물들의 영향을 관찰하여 ATP에 의한 수축작용의 특성과 비교하였다(표 1).

PGF_{2α}의 수축작용이 atropine(10^{-6} M), phento-

lamine(10^{-6} M)과 propranolol(10^{-6} M), pyrilamine(10^{-6} M)과 cimetidine(10^{-6} M)에 의해 차단되지 않았는데, 이는 ATP에 의한 수축작용에서와 같이 cholinergic, adrenergic receptor와 histamine receptor들과는 관계가 없는 것으로 추측되어지며, 또한 ATP와 PGF_{2α}의 두 약물에 의한 수축작용이 theophylline(5×10^{-5} M)에 의해 차단되지 않는 것은 cAMP와 어떤 관계를 가지지 않는다는 것을 시사해준다.

그러나 ATP와 PGF_{2α}에 의한 수축작용이 quinine의 농도에 비례하여 억제되었으며, 또한 indomethacin 처리 20분 후에 ATP에 의한 수축현상은 완전히 억제되었으나 PGF_{2α}에 의한 수축현상은 전혀 영향을 받지 않았다(그림 5).

고찰

ATP는 생체내 중요한 에너지원의 하나로써 근육 수축시 수축기구에 존재하는 myosin-ATPase에 의해 분해되어 근육수축에 필요한 에너지를 공급하는데도 사용되지만, 본 실험에서 ATP가 영양액속에 주어져더라도 세포막을 통과할 수 없는 상태이기 때문에(Burnstock, 1972) 영양액에 주어진 ATP는 세포

내 에너지로 쓰이는 것은 아니다. 또한 Moritoki 등 (1979)에 의하면 phosphate group이 존재하지 않는 adenosine, inosine도 근육수축 현상을 일으키므로 purine계의 근육수축 현상은 에너지를 가진 phosphate group이 필수적으로 요구되는 것이 아님을 밝혔다.

본 실험에서 ATP가 농도에 비례하여 수축반응을 보였는데(그림 1) 이와 같은 효과가 Moritoki 등 (1979)이 기니픽 자궁근에서 보고한 것과 일치된 결과이다.

Kamikawa 등(1977)은 기니픽의 회장에서 생긴 ATP의 수축현상이 indomethacin에 의해 선택적으로 억제작용이 생긴다고 하였으며, Moritoki 등 (1979)도 기니픽의 자궁에서 indomethacin이 ATP의 수축현상을 완전히 차단하지만 acetylcholine에 의한 수축현상은 차단하지 못하고 정상적으로 활성이 존재한다고 보고하였다. 그러나 Northover(1972)은 ATP의 수축작용에 대한 indomethacin의 억제현상은 세포내의 Ca^{++} 농도를 조절함으로써 생긴 비특이적인 작용일 것이라고 추측하였다. 본 실험의 결과에서 indomethacin이 acetylcholine과 histamine의 수축현상을 차단되지 못하였지만(그림 4) ATP의 수축현상이 indomethacin 처리 20분 후에 완전히 차단되는 결과(그림 3)는 돼지 자궁근에서 ATP에 의한 수축 효과에 indomethacin이 선택적으로 작용하는 것으로 사료된다.

여러 연구자들(Smith와 Land, 1971; Vane, 1971 Flower 등, 1972; Ku 등, 1985; Ku와 Wasvary, 1975)은 indomethacin이나 비스테로이드성 항염증성 약물들이 ATP에 의한 수축현상을 비가역적으로 억제하는 것은 PG 합성을 비가역적으로 억제하기 때문인 것으로 추측하였다.

본 실험에서 indomethacin 처리후 6분까지는 ATP의 수축효과에는 전혀 영향을 미치지 않다가 indomethacin 처리 10분부터 ATP의 수축현상이 억제되어지며 17분 이후에는 완전히 억제되는 것(그림 3)으로 보아 indomethacin이 PG 합성을 억제한 후 PG endoperoxide에 의한 $PGF_{2\alpha}$ 의 생성과 $PGF_{2\alpha}$ 의 작용에 의한 대사산물들의 영향이 완전히 사라진 후에 ATP의 수축작용이 완전히 억제되는 것으로 추측되어진다. 그리고 본 실험에서 indomethacin 처리

20분 후에 ATP에 의한 수축현상이 나타나지 않지만 $PGF_{2\alpha}$ 에 의해 수축현상이 생기는 것(그림 5)은 indomethacin이 PG 합성을 억제시킬 뿐 $PGF_{2\alpha}$ 수용체에 대해서는 영향을 미치지 못함을 추측할 수 있다. 이와 같은 결과들은 ATP가 수축효과를 나타낼 때에는 PG와의 어떤 관계가 있음을 강력히 시사하고 있다.

본 실험에서 theophylline에 의해 $PGF_{2\alpha}$ 와 ATP의 수축현상이 전혀 영향을 받지 않았는데(표 1), 이는 $PGF_{2\alpha}$ 나 ATP에 의한 수축이 세포내 cAMP의 농도 변화와는 무관함을 암시하고 있다. Samuelsson 등 (1975)도 PG는 cAMP라는 중간매체를 사용하여 세포내 생리적 변화를 유도하긴 하지만, PG의 F군은 adenylate cyclase와는 관계가 없다고 보고한 바 있다.

본 실험의 결과에서 indomethacin이 ATP에 의한 수축작용을 직접 억제하기 보다 조직내 PG의 합성을 억제하여 2차적으로 ATP에 의한 수축작용에 영향을 미칠 가능성을 강력히 암시하고 있기 때문에 ATP의 수축작용이 $PGF_{2\alpha}$ 를 통해 나타날 가능성을 더욱 확인하기 위하여 ATP에 의한 수축의 특성과 $PGF_{2\alpha}$ 에 의한 수축작용을 비교한 결과 다음과 같이 이들 두 약물들의 수축작용의 특성이 유사함을 보여 주었다(표 1). 즉

1) ATP와 $PGF_{2\alpha}$ 는 cholinergic-receptor, adrenergic-receptor, histaminergic-receptor 차단제 모두에 대해서 차단되지 않는다.

2) Phosphodiesterase 억제제인 theophylline에 의해 ATP와 $PGF_{2\alpha}$ 의 작용이 영향을 받지 않는다.

3) 세포막에 Ca^{++} 의 결합을 억제하는 quinidine에 의해 ATP와 $PGF_{2\alpha}$ 의 수축현상이 억제되는 점 등을 들 수 있다.

또한 indomethacin을 장시간 처리했을 때 ATP의 수축효과가 완전히 억제될 수 있다는 점은 돼지 자궁 중주근 절편에서 ATP는 noncholinergic, nonadrenergic-receptor를 통해 $PGF_{2\alpha}$ 를 매개체로 수축을 유발하는 것으로 추측할 수 있다. 그러나 이에 대한 보다 정확한 지식은 ATP를 유리하는 신경섬유의 분리 및 특성을 밝히므로서 확인될 수 있을 것으로 사료된다.

결 론

Noncholinergic, nonadrenergic 신경섬유의 존재와 이들 신경섬유의 전달물질에 대한 연구를 위하여 미성숙 돼지 자궁 평활근의 운동성에 대한 ATP와 prostaglandin $F_{2\alpha}$ (PGF $_{2\alpha}$)의 작용관계를 관찰하여 다음과 같은 결론을 얻었다.

1) ATP는 10^{-6} M에서 자궁 평활근의 수축이 나타나기 시작하여 ATP 농도에 비례하여 수축정도가 증가하였으며, 최대의 수축현상은 10^{-3} M에서 나타났으며, 이는 100 mM K에 의한 수축의 70.2%의 크기를 나타내었다.

2) ATP와 PGF $_{2\alpha}$ 에 의한 수축현상은 atropine (10^{-6} M), phentolamine (10^{-6} M), propranolol (10^{-6} M), pyrilamine (10^{-6} M), cimetidine (10^{-6} M), theophylline (5×10^{-5} M)에 의하여 차단되지 않았다. 그러나 ATP에 의한 수축현상이 quinidine에 의해 비상경적으로 억제되었다.

3) ATP에 의한 수축현상은 indomethacin 처리 6분까지는 전혀 영향을 받지 않다가 indomethacin 처리시간이 경과됨에 따라서 억제현상이 증가하여 17분 이후 부터는 ATP 10^{-3} M에 의한 수축이 완전히 억제되었다.

4) Indomethacin 처리 20분후 ATP에 의하여는 전혀 수축현상이 일어나지 않았지만, PGF $_{2\alpha}$ 에 의해서는 농도 증가에 비례하여 수축정도가 증가되었다.

이상의 실험 결과를 종합하면 미성숙 돼지 자궁 중주근에 대한 ATP의 작용은 noncholinergic, nonadrenergic-receptor를 통해 PGF $_{2\alpha}$ 를 매개체로 하여 수축이 일어나는 것으로 추측된다.

REFERENCES

Al-Humayyd M & White TD (1985). 5-Hydrotryptamine release adenosine 5'-triphosphate from nerve varicosities isolated from the myenteric plexus of guinea pig ileum. *Br J Pharmacol* 84, 27-34

Bennett T (1969a). The effects of hyoscine and anticholinesterases on cholinergic transmission to the smooth muscle cells of the avian gizzard. *Br J*

Pharmacol Chemother 37, 585-594

Bennett T (1969b). Nerve-mediated excitation and inhibition of the smooth muscle cells of the avian gizzard. *J Physiol* (London) 204, 619-686

Bennett T (1970). Innervation of nerve-mediated excitation and inhibition of single smooth muscle cells of the avian gizzard. *Comp Biochem Physiol* 32, 669-680

Burnstock G, Campbell G, Stchell DG & Smythe A (1970). Evidence that adenosine triphosphate or a related nucleotide is the transmitter substance released by nonadrenergic nerve in gut. *Br J Pharmacol* 40, 668-688

Burnstock G (1971). Neural nomenclature. *Nature* (London) 229, 282-283

Burnstock G (1972). Purinergic nerves. *Pharmacol Rev* 24, 509-581

Burnstock G (1978). Do some sympathetic neurons release both noradrenaline and acetylcholine? *Prog Neurobiol* 11, 205-222

Burnstock G (1981). Review Lecture, neurotransmitters and trophic factors in the autonomic nervous system. *J Physiol* 313, 1-35

Burnstock G, Campbell, Bennett M & Holman ME (1963). Inhibition of the smooth muscle of the taenia coli. *Nature* (London) 200, 581-582

Burnstock G & Costa M (1973). Inhibitory innervation of the gut. *Gastroenterol* 64, 141-144

Burnstock G, Campbell G, Bennett M & Holman ME (1964). Inhibition of the guinea-pig taenia-coli: are there intrinsic inhibitory nerves which are distinct from sympathetic nerves? *Int Neuropharmacol* 3, 163-166

Campbell G (1966). The inhibitory nerve fibres in the vagal supply to the guinea pig stomach. *J Physiol* (London) 185, 600-612

Cook RD & Burnstock G (1976). The ultrastructure of Auerbach's plexus in guinea-pig. I. Neural elements. *J Neurocytol* 5, 171-194

Day MD & Warren PR (1967). Inhibitory responses to transmural stimulation in isolated intestinal preparations. *J Pharm Pharmacol* 19, 408-410

Day MA & Warren PR (1968). A pharmacological analysis of the responses to transmural stimulation in isolated intestinal preparations. *Br J Pharmacol*

Chemother 32, 227-240

- Flower RJ, Gryglewski R, Herbazyńska-Cedro K & Vane JR (1972). The effect of anti-inflammatory drugs on prostaglandin biosynthesis. *Nat New Biol* 238, 104-106
- Furness JB & Costa M (1980). Types of nerves in the enteric nervous system. *Neuroscience* 5, 1-20
- Gabella G (1972). Fine structure of myenteric plexus in guinea-pig ileum. *J Anat* 111, 69-97
- Gershon MD (1979). In *NRD Bulletin*, Nonadrenergic, noncholinergic, autonomic neurotransmission mechanisms, Burnstock G, Hokfelt T, Gershon MD, Iversen LL, Kosferlitz HW & Szurszewski JH, Vol. 17. pp. 414-424, Cambridge, Mass: MIT
- Gonella J (1971). Modifications of the electrical activity of the longitudinal muscle of the rabbit duodenum following contraction of the circular muscle. *Rend Romani Gastroenterol* 3, 127-131
- Hokfelt T, Johansson O, Ljungdahl A & Schultzberg M (1980). Peptidergic neurons. *Nature* (London) 284, 515-521
- Holman ME & Hugkes JR (1965a). Inhibitor of intestinal smooth muscle. *Aust J Exp Biol Med Sci* 43, 277-290
- Holman ME & Hughes JR (1965b). An inhibitory component of the response to distension of rat ileum. *Nature* (London) 207, 641-642
- Jansson G (1969a). Vaso-vagal reflex relaxation of the stomach in the cat. *Acta Physiol Scand* 75, 245-252
- Jansson G (1969b). Extrinsic nervous control of gastric motility. An experimental study. *Acta Physiol Scand* (Suppl) 326, 1-42
- Kamikawa Y, Serizawa K & Shimo Y (1977). Some possibilities for prostaglandin mediation in the contractile response to ATP on the guinea-pig digestive tract. *Eur J Pharmacol* 45, 199-203
- Ku EC, Wasvary JM & Case, WD (1975). *Diclofenamic sodium* (GP 45840, Voltalen), a potent inhibitor of prostaglandin synthetase. *Biochem Pharmacol* 24, 641-643
- Ku EC & Wasvary JM (1975). Inhibition of prostaglandin synthetase by piroprofen. Studies with sheep seminal vesicle enzyme. *Biochim Biophys Acta* 348, 360-368
- Kuriyama H, Osa T & Toida N (1967). Nervous factors influencing the membrane activity of intestinal smooth muscle. *J Physiol* (London) 191, 257-270
- Moritoki H, Takei M, Kasai T, Matsumura Y & Ishida Y (1979). Possible involvement of prostaglandins in the action of ATP on guinea-pig uterus. *J Pharmacol Exp Ther* 211, 104-111
- Ninomiya JG & Suzuki H (1983). Electrical responses of smooth muscle cells of the mouse uterus to adenosine triphosphate. *J Physiol* 342, 499-515
- Northover BJ (1972). The effect of indomethacin on calcium, sodium, potassium and magnesium fluxes in various tissues of the guinea-pig. *Br J Pharmacol* 45, 651-659
- Samuelsson B, Granstrom E, Green K, Hamberg M & Hammarstrom S (1975). Prostaglandins. *Ann Rev Biochem* 44, 669-695
- Satchell DG, Burnstock G & Dann P (1973). Antagonism of the effects of purinergic nerve stimulation and exogenously applied ATP on the guinea pig taenia coli by 2-substituted imidazolines and related compounds. *Eur J Pharmacol* 23, 264-269
- Satchell DG, Lynch A, Bourke PM & Burnstock G (1972). Potentiation of the effects of exogenously applied ATP and purinergic nerve stimulation on the guinea-pig taenia coli by dipyrindamole and hexobendine. *Eur J Pharmacol* 19, 343-350
- Smith WJH & Land WEM (1971). Stimulation and blockade of prostaglandin biosynthesis. *J Biol Chem* 21, 6700-6702
- Su C, Bevan JA & Burnstock G (1971). ³H-adenosine triphosphate: release during stimulation of enteric nerves. *Science* 173, 337-339
- Vane JR (1971). Inhibition of prostaglandin synthesis as a mechanism of action for aspirin-like drugs. *Nat New Biol* 231, 232-235
- Weston AH (1971). Inhibition of the longitudinal muscle of rabbit duodenum. *Br J Pharmacol Chemother* 43, 428-429
- Wood JD & Mayer CJ (1979). Serotonergic activation of tonic-type enteric neurons in guinea-pig small bowel. *J Neurophysiol* 42, 582-593