

Prostaglandin $F_{2\alpha}$ 가 가토 대동맥 평활근 수축성에 미치는 영향

충남대학교 의과대학 생리학교실

정수성 · 김세훈 · 장석종 · 박해근

(1989년 3월 25일 접수)

= Abstract =

The Effects of Prostaglandin $F_{2\alpha}$ on the Contractility of Vascular Smooth Muscle in the Aortic Strip of Rabbits

Soo Sung Chung, Se Hoon Kim, Seok Jong Chang and Hae Kun Park

Department of Physiology, College of Medicine, Chungnam National University

The effects of prostaglandin ($PGF_{2\alpha}$) on the contractility of vascular smooth muscle were investigated in the helical strip of the rabbit aorta. The aortic strip was immersed in the phosphate-buffered Tyrode's solution which was equilibrated with 100% O_2 at 35°C and its isometric tension was measured. The contraction was induced by $PGF_{2\alpha}$, norepinephrine (NE), or potassium (40 mM) in the normal Tyrode's solution (1 mM, Ca^{2+}) or Ca^{2+} -free Tyrode's solution. Effects of verapamil and phentolamine on the contraction were also observed.

The aortic strip began to contract at the concentration of 5 $\mu g\%$ and reached the maximal contraction at the concentration of 150 $\mu g\%$ $PGF_{2\alpha}$. The maximal contraction was corresponded respectively to $52.2 \pm 3.0\%$ and $81.5 \pm 3.5\%$ of maximal contraction by NE ($1 \times 10^{-5}M$) and 40 mM K^+ . And the maximal contractions by $PGF_{2\alpha}$ or NE were induced at the concentration of about 1 mM Ca^{2+} .

$PGF_{2\alpha}$ induced the contraction of aortic strip even after induction of contraction by 40 mM K^+ and the contraction by $PGF_{2\alpha}$ was not blocked by the α -receptor blocker, phentolamine. And the contraction by the $PGF_{2\alpha}$ was inhibited partially by a verapamil at the concentration of $1 \times 10^{-5}M$ and the contraction began to increase at the concentration of $1 \times 10^{-4}M$ verapamil. Whereas the contraction by NE was completely blocked by verapamil.

Though both the $PGF_{2\alpha}$ and NE induced the contraction in the Ca^{2+} -free Tyrode's solution, the peak tension was not maintained. But the rate of tension decline was lower in the contraction by $PGF_{2\alpha}$ than in that by NE. The verapamil did not inhibit the contraction by $PGF_{2\alpha}$ in the Ca^{2+} -free Tyrode's solution and increased the contraction at the concentration of above $1 \times 10^{-4}M$. The NE-induced contraction in the Ca^{2+} -free Tyrode's solution was inhibited completely by a verapamil.

From the above results it is suggested that the contraction induced by $PGF_{2\alpha}$ results from the promotion of the both Ca^{2+} influx and the intracellular Ca^{2+} release by different way from NE.

Key Words: Prostaglandin $F_{2\alpha}$, Vascular smooth muscle, Verapamil

서 론

Euler(1936)와 Goldblatt(1937)는 각각 정액(semenal fluid)의 평활근 수축작용과 감압(vasodepressor) 작용을 보고 하였으며 Euler(1973)는 정액의 이러한 작용을 갖는 물질이 지용성 산으로서 이를 prostaglandin(PG)이라 명명하였다. PG는 다양한 유도체들을 갖는 물질로서 체내의 모든 체액에서 광범위하게 검출되며 매우 다양한 생리적 작용을 나타냄은 주지의 사실이다.

PG의 평활근에 대한 수축 또는 이완작용은 실험 동물, 평활근의 종류, PG의 종류, 조직의 내분비 상태, 실험조건 등에 따라 상이하다. 즉 같은 PG이 어느 평활근에서는 수축을, 다른 종류의 평활근에서는 이완을 유발하며 같은 평활근 일지라도 PG의 투여량에 따라 정반대의 작용이 나타나는 경우도 있고 또한 서로 다른 PG가 같은 평활근에서 서로 상반되는 효과를 나타내기도 한다(Bolton, 1979). 이는 평활근의 종류에 따라 PG 수용체의 종류와 분포밀도가 상이한데 기인된다고 알려져 있다(Jones, 1976; Jones and Marr, 1977). 또한 PG는 평활근에 대해 위와같은 직접 작용을 할 뿐만 아니라 평활근에 분포된 신경에서 전달물질의 분비를 촉진하거나 수축 물질에 대한 평활근의 반응성을 증가시킴으로써 간접적으로도 작용할 수 있다고 한다(Nakajima & Toda, 1986; Kadowitz & Brody, 1974; Endo et al, 1977; Hedqvist, 1976).

위와같이 PG의 혈관평활근에 대한 작용은 매우 다양하나 일반적으로 많은 PG들이 세동맥, 모세혈관전 팔약근, 모세혈관후 세정맥은 이완시키고 큰 정·동맥은 오히려 수축시킨다(Robinson et al, 1973; Barner et al, 1973; Nakano, 1973). 그리고 PG는 평활근을 탈분극시켜 Ca^{2+} 이온을 세포내로 이동시키거나 세포내의 Ca^{2+} 이온을 유리하여 수축을 일으킨다고 하는 보고가 있으며(Altura et al, 1976) Kitamura등 (1976)은 토끼의 폐동맥에서 $PGF_{2\alpha}$ 가 세포막을 탈분극시키나 활동전압을 유발하지는 않으며 탈분극시키는 농도의 십분의 일의 농도에서 폐동맥 평활근을 수축시키고 간문맥에서는 세포막을 탈분극 시키고 동시에 활동전압의 발생빈

도도 증가시킨다고 하였다. Paton과 Daniel(1967)은 쥐 자궁 평활근에서 PGE_1 이 느슨하게 결합된 Ca^{2+} 이온을 수축에 이용한다고 보고하였으며 Greenberg등(1974)은 개의 복재정맥(saphenous vein) 평활근에서 $PGF_{2\alpha}$ 가 Ca^{2+} 이온의 유입과 유출을 동시에 증가시키며 아드레날린과 K^+ 에 의한 Ca^{2+} 이온의 유입을 증가시킴을 관찰하였다. Kadowitz등(1975)은 개의 폐엽정맥에서 $PGF_{2\alpha}$ 투여시 수축이 증가되며 이로 인한 폐혈관계 저항의 증가를 관찰하였는데 이때 평활근 세포내 cyclic GMP의 증가가 동반되나 폐엽동맥에서는 수축 및 cyclic nucleotide의 증감이 없었다고 한다. 이와 같이 PG는 혈관의 종류 및 실험조건에 따라 다양한 기전을 통하여 혈관평활근을 수축시킨다.

따라서 저자는 약물-기계적 연결(pharmacomechanical coupling) 물질의 하나인 $PGF_{2\alpha}$ 가 가토 대동맥 평활근의 수축성에 미치는 영향을 구명하고자 $PGF_{2\alpha}$ 에 의한 대동맥 평활근의 수축력을 norepinephrine(NE) (pharmacomechanical coupling) 또는 K^+ (electromechanical coupling)에 의한 수축력과 비교하였다. 또한 세포외 용액의 Ca^{2+} 이온의 이동 및 동원을 NE에 의한 수축과 비교함으로써 $PGF_{2\alpha}$ 에 의한 대동맥 평활근의 수축기전을 부분적으로나마 구명코자 하였다.

실 험 방 법

체중 1.5 kg 내외의 뉴질랜드산 백색 숫토끼(Newzealand white rabbit)의 흉대동맥을 실험재료로 사용하였다. 토끼의 흥분으로 인한 아드레날린의 분비를 최소로 줄이기 위하여 후두부를 순간적으로 강타하여 즉사케한 후 즉시 총경동맥을 절단하여 실험시켰다. 개흉하여 흉대동맥을 적출한후 100% 산소로 평형을 이룬 phosphate-원충 Tyrode 용액(표 1)이 들어 있는 준비용기 내에서 혈관 주위 조직을 깨끗이 박리하고 실온에서 1시간 동안 산소를 공급하면서 회복 시켰다. 혈관절제용 유리막대 끝에 흉대동맥의 한쪽 끝을 고정하고 돌리면서 45도 방향으로 나비 1 mm, 길이 10 mm되게 안과수술용 가위로 잘라 절편을 만들었다. 근육고정기에 절편 양 끝을 이완상태에서 실로 고정한 후 35°C에서 100

% 산소로 평형을 이룬 Tyrode 용액이 들어있는 실험용기(용량 100 ml)에 옮겨졌다. 근육고정기의 유리선을 장력변환기(F-60, Narco Biosystem)에 연결하

고 20분 간격으로 새로운 용액을 갈아 주면서 1시간 동안 회복 시켰다. 이상의 처리가 끝난 후 견인기로 혈관 절편을 길이의 10%씩 단계적으로 늘리면서 길이-장력관계를 관찰하고 최적길이를 결정하였으며 장력의 기록은 피지오 그래프(MK-IV, Narco Biosystem)를 이용하였다.

모든 실험은 약물 투여가 끝난 후 3회 이상 세척하여 혈관절편이 이전 실험으로부터 완전히 회복되었음을 확인한 후 다음 실험을 진행하였다. K^+ -수축용액으로는 정상 Tyrode 용액의 Na^+ 를 36 mM 줄이고 K^+ 을 높여 40 mM로 만든 K^+ -Tyrode 용액(표 1)을 사용 하였으며 Ca^{2+} -free Tyrode 용액은 잔존 Ca^{2+} 을 제거하기 위하여 0.1 mM EGTA을 첨가하여 사용하였다. 이상의 실험에 사용된 실험장치들을 그림 1에 요약하였다.

실 험 성 적

$PGF_{2\alpha}$ 의 농도에 따른 대동맥 평활근 수축의 변화를 용량-반응곡선으로 그림 2와 3에 표시 하였고 $PGF_{2\alpha}$ 에 의한 전형적인 수축의 예를 그림 4에 도시 하였다. 이들 그림에서 보는 바와 같이 대동맥 평활

Table 1. Chemical composition of Tyrode's solution for measurement of isometric tension in the aortic strip of rabbit

	(mM/L)
A. Phosphate-Buffered Tyrode's Solution	
NaCl	158
KCl	4
CaCl ₂	1
MgCl ₂	1
NaH ₂ PO ₄	0.4
Na ₂ HPO ₄	1.6
Glucose	6
pH	7.40 at 35°C
B. High K⁺, Phosphate-Buffered Tyrode's Solution	
NaCl	122
KCl	40
Composition of other salts and pH are same as Tyrode A	

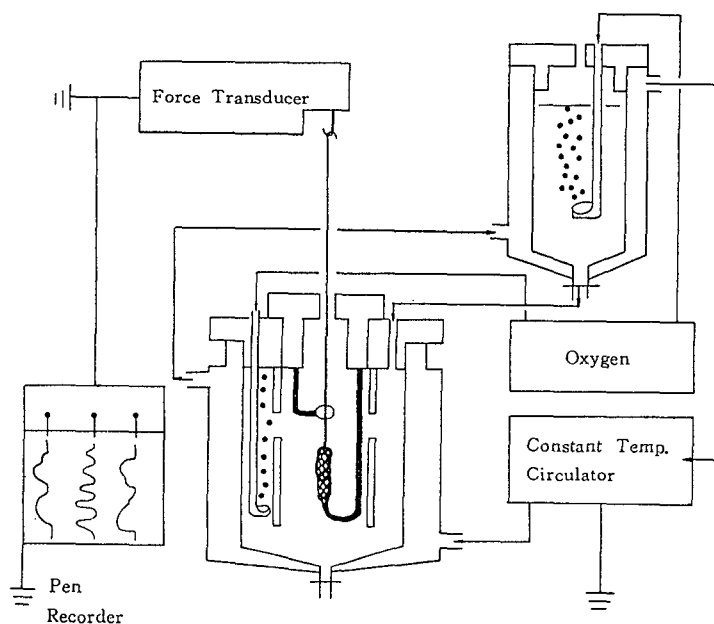


Fig. 1. Experimental set-up for measurement of the isometric tension of the vascular muscle strip.

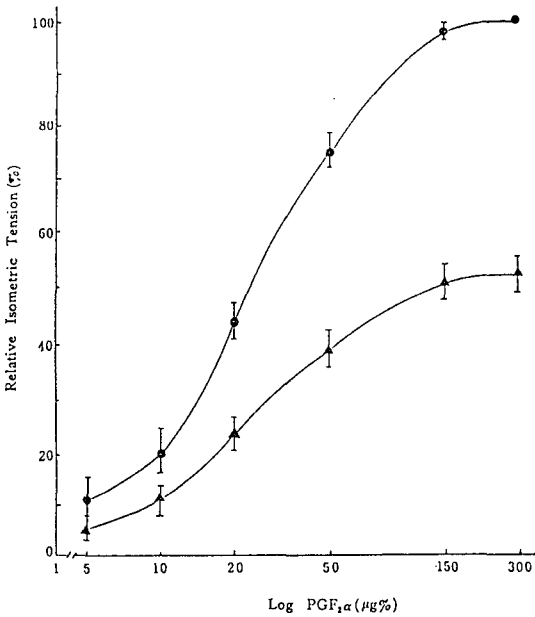


Fig. 2. Relationship between PGF_{2α} concentration and contraction of the aortic strip of rabbit. The curves represent the percentage of contraction induced by PGF_{2α} to the maximal contraction by PGF_{2α} itself (●—●) or norepinephrine (▲—▲). Each value is mean ± S.E. obtained from 8 subjects.

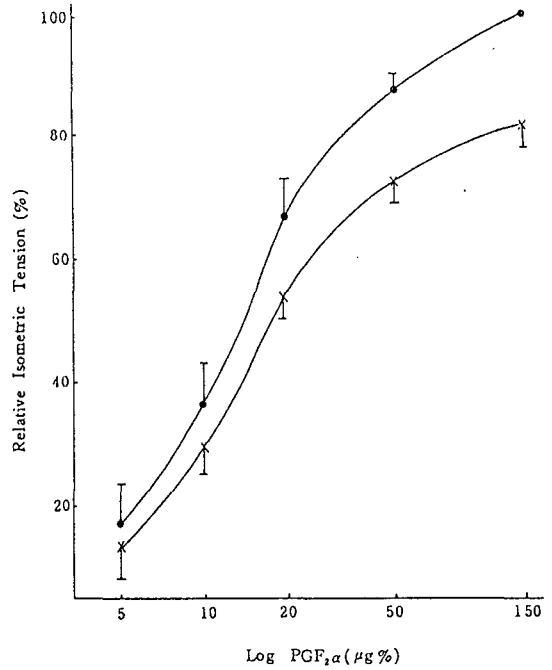


Fig. 3. Relationship between PGF_{2α} concentration and contraction of the aortic strip of rabbit. The curves represent the percentage of contraction induced by PGF_{2α} to the maximal contraction by PGF_{2α} itself (●—●) or 40 mM K⁺ (×—×). Each value is mean ± S.E. obtained from 8 subjects.

근은 PGF_{2α} 5 μg%에서 수축이 시작되어 150 μg%에서 최대 수축에 도달하였다. PGF_{2α} 150 μg%에 의한 최대수축은 NE (1×10⁻⁵M)에 의한 최대 수축의 52.2±3.0%(그림 2)이었으며 40 mM K⁺에 의한 수축의 81.5±3.2%(그림 3)이었다.

PGF_{2α}에 의한 대동맥 평활근의 수축기전을 밝히기 위하여 첫째, 40 mM K⁺으로 막전압을 감소(depolarization)시켜 수축을 일으킨 후 PGF_{2α}(150 μg%)를 투여한 결과 K⁺에 의한 최대 경축 후에도 PGF_{2α}에 의한 수축은 부가로 더 유발되었다(그림 5). 둘째, 대동맥 평활근의 수축에 관여 하는 α-수용체에 대한 PGF_{2α}의 작용을 알아보기 위하여 PGF_{2α}(150 μg%)와 NE(1×10⁻⁵M)으로 수축을 일으킨 후 α-수용체 차단제인 phentolamine(5×10⁻⁶M)을 투여한 결과 NE에 의한 수축은 phentolamine에 의하여 완전히 억제되었으나 PGF_{2α}에 의한 수축은 억제되지 않았다(그림 6). 셋째, 세포내·외의

Ca²⁺이온이 PGF_{2α}에 의한 수축에 어느정도 기여하며 두 약물에 의해 유발된 수축간에 어떤 차이가 있는지를 규명하기 위하여 0.1 mM EGTA가 첨가된 Ca²⁺-free Tyrode 용액에서 NE (1×10⁻⁵M)과 PGF_{2α}(150 μg%)를 각각 첨가하여 본 결과 세포외 Ca²⁺이 없는 용액에서도 양자 모두 상당한 크기의 수축을 일으켰으나 최대 수축 후 곧 장력이 감소되었다. 즉 긴장성이 계속 유지되지 못하였으며 이와 같은 현상은 NE에 의한 수축에서 더 현저하였다(그림 9, 10). Ca²⁺-free Tyrode 용액에서 NE (1×10⁻⁵M) 또는 PGF_{2α}(150 μg%)로 수축을 일으킨 후 단계적으로 Tyrode 용액내에 Ca²⁺을 첨가할 때 양자 모두 Ca²⁺ 농도의 증가에 비례하여 수축이 증가하였으며 약 1 mM Ca²⁺ 농도에서 최대 수축에 도달하였다(그림 7, 8). 넷째, Ca²⁺ 길항제인 verapamil이 NE 또는 PGF_{2α}로 유발된 수축에 어떤 영향을 미

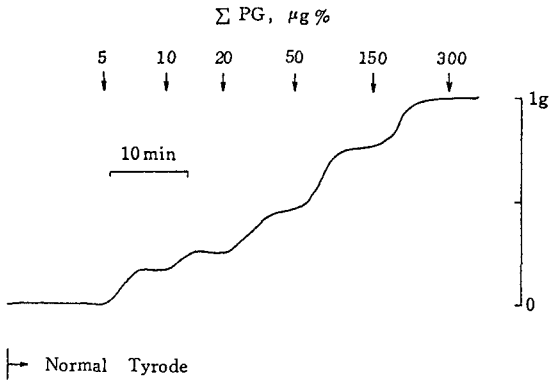


Fig. 4. Typical tracing of increase in contraction induced by cumulative administration of $\text{PGF}_{2\alpha}$ in the aortic strip of rabbit. The contraction began at the concentration of $5 \mu\text{g}\%$ and reached the maximum at $150 \mu\text{g}\%$.

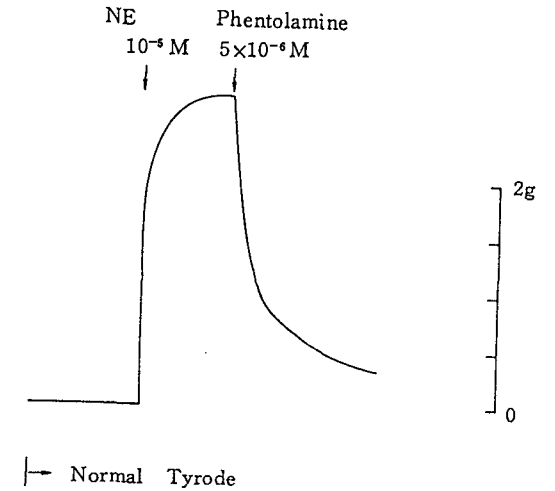
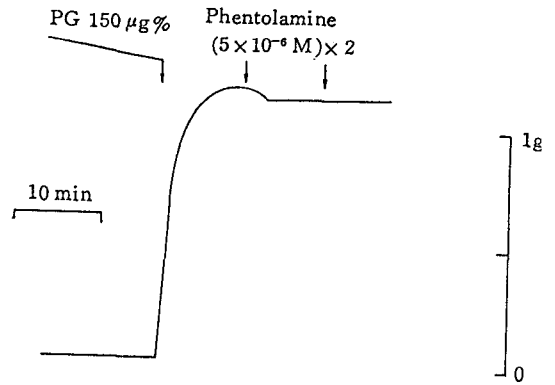


Fig. 6. Effects of phentolamine on the contraction induced by $\text{PGF}_{2\alpha}$ (above) and norepinephrine (below). The phentolamine, α -receptor blocker, did not suppress the contraction by $\text{PGF}_{2\alpha}$ but suppressed completely the contraction by norepinephrine.

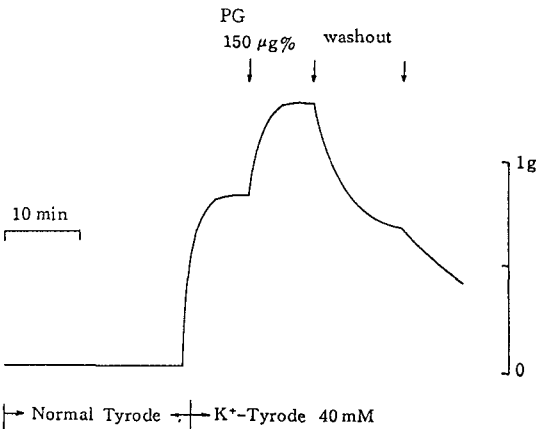


Fig. 5. The contraction by $\text{PGF}_{2\alpha}$ followed the contraction by membrane depolarization caused by 40 mM K^+ . The contraction by $\text{PGF}_{2\alpha}$ was indifferent to membrane depolarization.

치는 지를 알아보기 위하여 Ca^{2+} -free Tyrode 용액에 NE ($1 \times 10^{-5} \text{ M}$) 또는 $\text{PGF}_{2\alpha}$ ($150 \mu\text{g}\%$)을 투여하여 수축을 유발시켜 세포의 Ca^{2+} 이 없는 조건에서 수축의 크기를 결정하고 Ca^{2+} 이온을 투여 (1 mM)하여 정상 Tyrode 용액에서의 수축으로 유도한 후 verapamil을 투여하였다. 그 결과 NE 에 의하여 유발된 수축은 verapamil의 단계적 증량 (1×10^{-5} , 1×10^{-4} , $3 \times 10^{-4} \text{ M}$)에 의하여 수축이 완전히 억제되었다(그림 9). 그러나 $\text{PGF}_{2\alpha}$ 에 의한 수축은

verapamil $1 \times 10^{-5} \text{ M}$ 에 의하여 Ca^{2+} -free Tyrode 용액에서의 수축수준까지 억제되었으나 verapamil $1 \times 10^{-4} \text{ M}$ 에서부터는 오히려 억제되었던 수축이 증가하기 시작하였다(그림 9).

이상에서와 같이 NE 과 $\text{PGF}_{2\alpha}$ 에 의해 유발된 수축에 verapamil의 작용이 다른 이유를 더 알아보기 위하여 Ca^{2+} -free Tyrode 용액에서 NE ($1 \times 10^{-5} \text{ M}$) 또는 $\text{PGF}_{2\alpha}$ ($150 \mu\text{g}\%$)로 수축을 일으킨 후 verapamil을 투여 하였다. 그 결과 NE 에 의한 수축의 경우 verapamil의 단계적인 증량 (3×10^{-5} , $3 \times 10^{-4} \text{ M}$)에 의하여 수축이 완전히 억제되었으며 또한

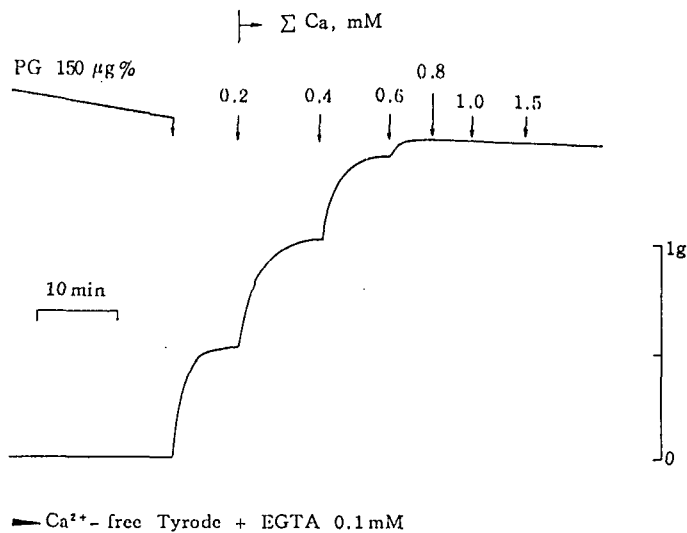


Fig. 7. Extracellular calcium dependency of contraction induced by $PGF_{2\alpha}$. The contraction reached the maximal level at the concentration about 1 mM Ca^{2+} .

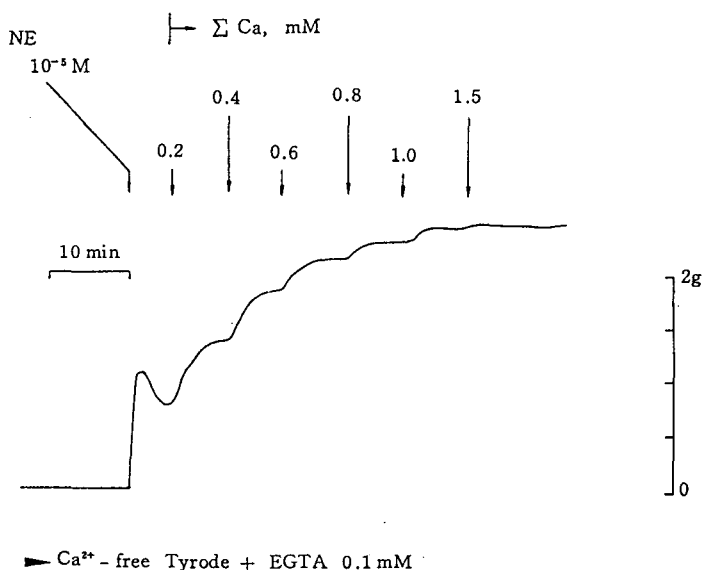


Fig. 8. Extracellular calcium dependency of contraction induced by norepinephrine. The contraction reached the maximal level at the concentration about 1 mM Ca^{2+} .

verapamil 전 처치 ($3 \times 10^{-4}M$) 후 NE $1 \times 10^{-5}M$ 에 의하여 수축은 일어나지 않았다(그림 10). 그러나 $PGF_{2\alpha}$ 에 의한 수축의 경우 verapamil에 의하여 수축이 억제되지 않았으며 verapamil $3 \times 10^{-4}M$ 에서는 오히려 수축이 증가하였다. 또한 verapamil $3 \times 10^{-4}M$ 전 처치 후 $PGF_{2\alpha}$ 150 $\mu g\%$ 투여시 수축이 억제 되지 않았음은 물론 $PGF_{2\alpha}$ 투여 후 verapamil 투여로 수축이 증가하였던 앞의 결과 만큼 수축이 일어났다.

고 찰

쥐 흉대동맥에서 $PGF_{2\alpha}$ 에 의한 혈관 평활근의 수축의 크기는 성별에 따라 다르다. 즉 쥐 흉대동맥에서 $PGF_{2\alpha}$ 에 의한 혈관 평활근의 수축시 암 수사에 ED₅₀에는 큰 차이가 없으나 최대 수축력은 암컷에 비하여 수컷이 4배이상 크게 나타나며 NE에 의한 수축의 경우엔 이러한 현상이 나타나지 않는다

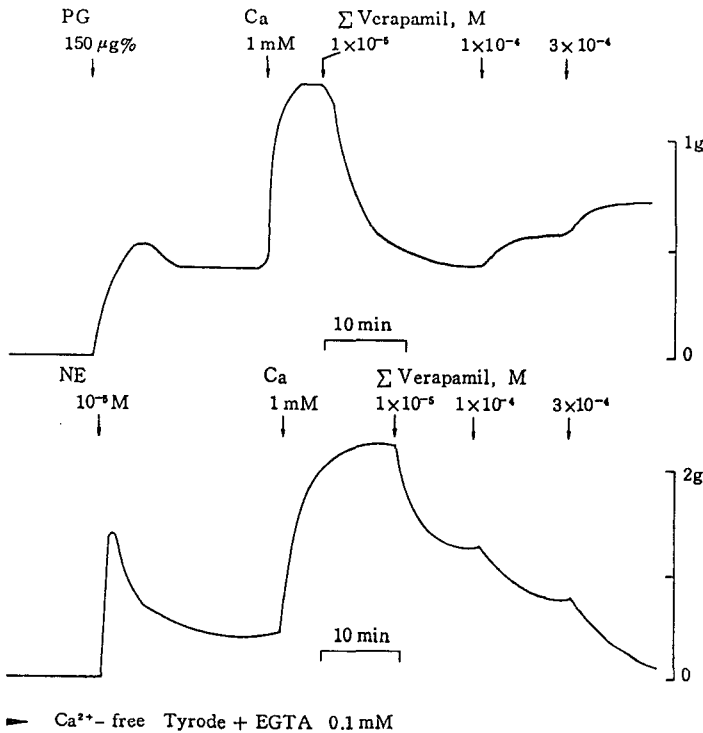


Fig. 9. Comparison of the contraction induced by $\text{PGF}_{2\alpha}$ (above) with that by norepinephrine (below) in Ca^{2+} -free Tyrode's solution and effects of verapamil on $\text{PGF}_{2\alpha}$ -induced contraction and NE-induced contraction. The Ca^{2+} antagonist, verapamil, suppressed completely the contraction by NE but partially suppressed the contraction by $\text{PGF}_{2\alpha}$. In $\text{PGF}_{2\alpha}$ -induced contraction, the level of suppression by verapamil seemed to be blocking extracellular calcium influx into the cell. Furthermore the contraction by $\text{PGF}_{2\alpha}$ began to increase inversely at the concentration of $1 \times 10^{-4}\text{M}$ verapamil.

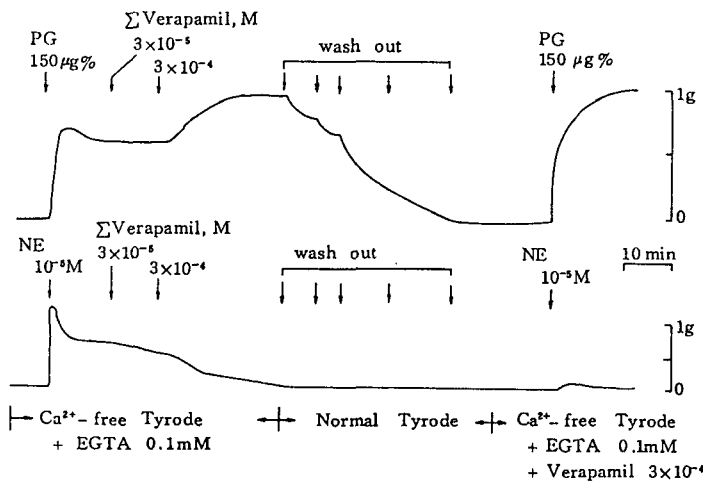


Fig. 10. Effect of verapamil on the contraction induced by $\text{PGF}_{2\alpha}$ (above) and norepinephrine (below) in the Ca^{2+} -free Tyrode's solution. The contraction by norepinephrine in the Ca^{2+} -free Tyrode's solution was suppressed completely by verapamil. But in the case of $\text{PGF}_{2\alpha}$, verapamil did not suppress the contraction and furthermore the contraction was increased at the concentration of $3 \times 10^{-4}\text{M}$ verapamil. The results were same as those in the case of verapamil pretreated.

(Karanian et al, 1981). 또한 암컷 토끼와 쥐에 testosterone을 처리하면 PG에 의한 대동맥 평활근의 수축은 증가하는데 이는 대동맥 평활근에 존재하는 PG 수용체의 sensitivity와 세포내의 intrinsic activity가 androgens에 의하여 영향받기 때문이다 (Sintetos et al, 1978). 따라서 본 실험에서는 성의

차이에 따른 최대 수축력의 차이를 없애기 위하여 1.5 kg 내외의 성숙된 수컷 토끼를 실험동물로 사용하였다.

본 실험에서 $\text{PGF}_{2\alpha}$ 에 의한 최대수축은 NE에 의한 최대수축의 $52.2 \pm 3.0\%$ 이었으며 40 mM K^+ 에 의한 수축의 $81.5 \pm 3.2\%$ 에 해당하였다. 이처럼 최

대수축력이 NE이나 K⁺에 의한 최대수축력에 비하여 작은 이유는 대동맥 평활근에 분포하는 PGF_{2α}의 수용체의 수가 적거나 대동맥 평활근에 분포하는 PGF_{2α} 이외의 다른 PG 유도체 수용체에 PGF_{2α}가 비특이적으로 작용하기 때문인 것으로 사료된다. Eglon과 Whiting(1988)은 guinea pig의 대동맥에서 수축에 대한 PG들의 상대적 강도는 U46619 > 16, 16 dimethyl PG E₂ > PGD₂ > PGF_{2α}의 순이며 간문맥에는 thromboxane A₂에 대한 수용기가 가장 많이 분포하며 쥐의 대장에서는 PGF_{2α}의 강도가 가장 크고 PGF_{2α} 및 thromboxane A₂의 수용기가 가장 많이 분포하는 것으로 보고하였다. 또한 Kennedy등(1982)은 개와 고양이의 총체 평활근에는 여러 PG 유도체 중에서 PGF_{2α}의 강도가 가장 크며 이는 PGF_{2α}의 수용기 분포가 다른 PG 유도체의 수용기에 비하여 많기 때문이라 하였으며 다른 장기의 평활근세포나 그 밖의 다른 세포에도 PGF_{2α}가 약한 agonist로 작용할 수 있는 것은 다른 PG 유도체의 수용기에 PGF_{2α}가 작용할 수 있기 때문이라 하였다.

본 실험에서 K⁺-수축시 PGF_{2α}에 의한 수축이 큰 영향없이 유발되는 것은 PGF_{2α}는 막전압의 변화와 관계없이 수축이 가능함을 의미한다. Kitamura등(1976)은 토끼의 폐동맥에서 PGF_{2α}가 막전압을 탈분극시키나 이는 수축을 일으키는 농도보다 10배 이상의 농도에서 가능하다고 하였다. 또한 α-수용기 차단제인 phentolamine에 의하여 PGF_{2α}에 의한 수축은 차단되지 않았는데 이는 PGF_{2α}가 α-수용기와는 관계없이 수축을 유발함을 시사한다.

쥐의 대동맥 평활근은 Ca²⁺-free Tyrode 용액에서 NE에 의하여 수축이 유발되는데 이는 NE이 수축초기에는 단단히 결합된 세포내 Ca²⁺을 수축에 동원하기 때문이며 Ca²⁺-free Tyrode 용액에서 유발된 수축은 긴장도를 유지하지 못한다(Altura & Altura, 1976; Defelice & Joiner, 1975). 그러나 PGF_{2α}는 쥐의 대동맥에서 외부 Ca²⁺이 없으면 수축을 일으키지 못하고 이는 세포외에 느슨하게 결합된 Ca²⁺이 수축에 동원되기 때문이라 하였다(Altura & Altura, 1976; Paton & Daniel, 1967). 또한 PGF_{2α} 및 다른 PG 계열의 유도체들이 Ca²⁺ ionophore activity를 갖고 있으므로 해서 주로 세포외의 Ca²⁺을 수축이

이용한다는 시사도 있다(Carsten & Miller, 1977; 1978). 본 실험에서는 PGF_{2α}가 Ca²⁺-free Tyrode 용액에서도 대동맥 평활근의 수축을 유발하였으며 이는 위의 보고하는 달리 PGF_{2α}가 NE과 마찬가지로 세포내의 Ca²⁺을 평활근 수축에 동원함을 의미한다. PGF_{2α}도 NE과 마찬가지로 Ca²⁺-free Tyrode 용액에서 평활근 수축시 긴장도를 유지하지 못하였는데 긴장도를 유지하지 못하는 정도가 NE에 의한 수축보다는 적었다. 또한 외부에 Ca²⁺을 투여하면 긴장도가 유지되었으며 이는 PGF_{2α}에 의한 수축역시 긴장도 유지에 세포의 Ca²⁺이 필요함을 의미한다. Ca²⁺-free Tyrode 용액에서 NE에 의한 수축시 긴장도 유지가 PGF_{2α}보다 적은 이유는 NE의 Ca²⁺ 유출증가 효과에 기인하는 것 같다. 즉 NE은 수축시 세포내외의 Ca²⁺을 동원하는 이외에 Ca²⁺의 유입과 유출을 동시에 증가시키는 효과가 있다고 하였다(Yamashita et al, 1977). 본 실험에서 NE은 Ca²⁺-free Tyrode 용액에서 최대장력의 60%에 해당하는 수축을 유발하였으나 PGF_{2α}의 경우는 최대장력의 40%에 해당하는 수축을 보였다. 따라서 대동맥 평활근 수축에 있어서 세포의 Ca²⁺ 의존성은 PGF_{2α}가 NE에 비하여 매우 큰 것으로 사료된다.

Verapamil은 세포막을 통하여 들어가는 Ca²⁺ 유입을 선택적으로 막는 약물로서 K⁺-수축 뿐만 아니라 NE에 의한 수축도 억제하는 약물로 알려져 있다. 즉 potential operated Ca²⁺-channel과 receptor operated Ca²⁺-channel을 통한 Ca²⁺의 이동을 억제한다(Karaki et al, 1979). Verapamil과 같은 계열의 Ca²⁺ 길항제인 diltiazem은 세포막을 통한 Ca²⁺의 이동을 억제할 뿐만 아니라 높은 농도(10⁻⁴ M)에서는 세포내 Ca²⁺의 유리도 억제한다(Saida & van Breeman, 1983).

PGF_{2α}에 의한 평활근 수축시 NE에서와 마찬가지로 세포외부에서 유입되는 Ca²⁺은 verapamil에 의해서 차단되었으며 세포내 Ca²⁺의 유리는 NE의 경우 높은 농도의 verapamil에 의해서 완전히 억제되었으나 PGF_{2α}의 경우는 전혀 억제되지 않았다. 오히려 고농도의 verapamil 투여시 Ca²⁺-free Tyrode 용액에서 PGF_{2α}에 의한 수축은 더 증가되고 긴장도도 유지되었다. 따라서 PGF_{2α}가 NE과는 다른 기전으로 세포내 Ca²⁺을 동원하여 수축에 이용하는 것

으로 생각된다.

을 수축시키는 것으로 사료된다.

결 론

REFERENCES

PGF_{2α}에 의한 대동맥 평활근의 수축 기전을 밝히 고자 가토(Newzealand white rabbit) 대동맥 절편 을 35°C에서 100% 산소로 포화시킨 phosphate-완 충 Tyrode 용액 (또는 Ca²⁺-free Tyrode 용액)에서 PGF_{2α}, norepinephrine (NE) 또는 K⁺으로 수축시 켜 이들을 비교 관찰하고 아울러 이들의 수축에 미 치는 verapamil과 phentolamine의 영향을 검토하여 다음과 같은 결론을 얻었다.

1) 수축을 유발하기 시작하는 PGF_{2α}의 농도는 5 μg%, 최대수축을 유발하는 농도는 150 μg%이 었다.

2) PGF_{2α}에 의한 최대 수축은 NE에 의한 최대수 축의 52.2±3.0%이었으며 40 mM K⁺에 의한 수축 의 81.5±3.2%이었다.

3) PGF_{2α} 및 NE은 Ca 약 1 mM에서 최대 수축을 일으켰다.

4) PGF_{2α}에 의한 수축은 phentolamine에 의하여 억제되지 않았다.

5) PGF_{2α}에 의한 수축은 40 mM K⁺에 의한 수축 이후에도 유발되었다.

6) PGF_{2α}에 의한 수축은 verapamil에 의하여 부 분적으로 억제되었으며 10⁻⁴ M 이상의 농도에서는 오히려 억제되었던 수축이 증가되었다. 그러나 NE 에 의한 수축은 verapamil에 의하여 완전히 억제되 었다.

7) Ca²⁺-free Tyrode 용액에서도 PGF_{2α}와 NE은 수축을 유발하였으며 PGF_{2α}에 의한 수축은 NE에 의한 수축에 비해 긴장도의 감소가 적었다.

8) Ca²⁺-free Tyrode 용액에 PGF_{2α}에 의한 수축은 verapamil에 의하여 억제되지 않았으며 3×10⁻⁴M 이상의 농도에서는 오히려 수축이 증가하였다. 그 러나 NE에 의한 수축은 verapamil에 의하여 완전히 억제되었다.

이상의 결과로 보아 PGF_{2α}는 verapamil에 의하여 차단되는 Ca²⁺통로를 통하여 세포내로의 Ca²⁺ 유입 을 증가시키며 NE과는 다른 기전을 통하여 세포내 칼슘 저장고로부터 칼슘을 유리시켜 대동맥 평활근

- Altura BM & Altura BT (1976). Vascular smooth muscle and prostaglandins. *Fed Pro* 35, 2360-2366
- Barner HB, Kaiser GC, Jelline KM & Lee JB (1973). Effect of prostaglandin A on several vascular beds in man. *Am Heart J* 85, 584-592
- Bolton TB (1979). Mechanisms of action of transmitters and other substances on smooth muscle. *Physiol Rev* 59, 606-718
- Carsten ME & Miller JD (1977). Effects of prostaglandins and oxytocin on calcium release from a uterine microsomal fraction. *J Biol Chem* 252, 1576-1581
- Carsten, ME & Miller JD (1978). Comparison of calcium association constants and ionophoretic properties of some prostaglandins and ionophores. *Archs Biochem Biophys* 185, 282-283
- Defelice AF & Joiner PD (1975). Comparison of aortic calcium and contractility in male, female and lactating female rat. *J Pharmac Exp Ther* 194, 191-204
- Endo T, Starke K, Bangerter A & Taube HD (1977). Presynaptic receptor systems on the noradrenergic neurons of the rabbit pulmonary artery. *Naunyn-Schmiedeberg Arch Pharmacol* 296, 229-247
- Eglen RM & Whiting RL (1988). The action of prostanoid receptor agonists and antagonist on smooth muscle and platelets. *Br J Pharmacol* 94, 591-601
- Goldblatt MW (1937). Properties of human seminal fluid. *J Physio* 84, 208-218
- Greenberg S, Kadowitz PJ, Dieke FPJ & Long JP (1974). Effect of prostaglandin F_{2α} on venous contractility and Ca uptake. *Proc Soc Biol Med* 145, 80-84
- Hedqvist P (1976). Effects of prostaglandins on autonomic neurotransmission. In: *Prostaglandins: Physiological, Pharmacological and Pathological Aspects*, edited by Karim SMM, Lancaster: MTP Press, 37-61
- Jones RL (1976). Cardiovascular actions of prostaglandins D & E in sheep: evidence for two distinct receptors. In: *Advances in prostaglandin Thromboxane Research*, edited by Samuelson B and Paoletti R. New York: Raven, 221-230
- Jones RL & Marr CG (1977). Actions of 16-aryloxy analogues of prostaglandin F_{2α} on preparations

- responsive to prostaglandin endoperoxides. *Br J Pharmacol* 61, 694-696
- Kadowitz PJ & Brody MF (1974). Prostaglandins as modulators of the autonomic nervous system. *Fed Proc* 33, 48-60
- Kadowitz PJ, Joiner PD, Hyman AL & George WJ (1975). Influence of prostaglandin E and $F_{2\alpha}$ on pulmonary vascular resistance, isolated lobar vessels and cyclic nucleotide levels. *J Phar Exp Ther* 192, 677-687
- Karaki H, Kubota H & Urakawa N (1979). Mobilization of stored calcium for phasic contractions induced by norepinephrine in rabbit aorta. *Eur J Pharmacol* 56, 237-245
- Karanian JW, Moran FM, Ramwey ER & Ramwell PW (1981). Gender differences in prostaglandin receptors of rat aorta. *Br J Pharmacol* 72, 10-12
- Kennedy I, Coleman RA, Humphrey PPA, Levy GP & Lumley P (1982). Studies on the characterization of prostanoid receptors: a proposed classification. *Prostaglandins* 24, 667-689
- Kitamura K, Suzuki H & Kuriyama H (1976). Prostaglandin action on the main pulmonary artery and portal vein of the rabbit. *Jpn J Physiol* 26, 681-692
- Nakajima M & Toda N (1986). Prejunctional and postjunctional actions of prostaglandin $F_{2\alpha}$ and I_2 and carbocyclic thromboxane A_2 in isolated dog mesenteric arteries. *Eur J Pharmacol* 120, 309-318
- Nakano J (1973). General pharmacology of prostaglandins. In, *The Prostaglandins: Pharmacological and Therapeutic Advances*. (Cuthbert MF ed.) JB Lippincott Co, Philadelphia 22-124
- Paton DM & Daniel EE (1967). On the contractile response of the isolated rat uterus to PGE. *Can J Physiol Pharmacol* 45, 795-804
- Robinson BF, Collier JG, Karim SMM & Somers K (1973). Effect of prostaglandins A_1 , A_2 , B_1 , B_2 , and F_2 on forearm arterial bed and superficial hand veins in man. *Clin Sci* 44, 367-376
- Saida K & van Breemen C (1983). Mechanism of Ca antagonist induced vasodilatation; intracellular actions. *Cir Res* 52, 137-142
- Sintetos AL, Ramwell PW & Ramwey ER (1978). Sex differences and androgen mediated sensitization of rabbit aorta to prostaglandin endoperoxide analogue. *Fed Proc* 37, 731
- von Euler US (1936). On the specific vasodilatation and plain muscle stimulating substance from accessory genital glands in man and certain animals (prostaglandin and vesigladin). *J Physiol (Lond)* 88, 213-234
- von Euler US (1973). Some aspects of the actions of prostaglandins. The First Heymans Memorial Lecture, *Arch Int Pharmacodyn Ther* 202, Suppl 285-307
- Yamashita K, Takagi T & Hotta K (1977). Mobilization of cellular calcium and contraction-relaxation of vascular smooth muscle. *Jpn J Physiol* 27, 551-564