

기니피그 기도상피세포가 백서의 혈관 평활근 수축에 미치는 영향*

서울대학교 의과대학 내과학교실

권오정 · 유철규 · 조상헌 · 박인원 · 김영환
한성구 · 심영수 · 김건열 · 한용철

생리학교실

서 석 호 · 김 기 환

= Abstract =

Effect of Guinea Pig Tracheal Epithelium on the Contraction of Rat Vascular Smooth Muscle

O Jung Kwon, M.D., Chul Gyu Yoo, M.D., Sang Heon Cho, M.D.,
In Won Park, M.D., Young Whan Kim, M.D., Sung Koo Han, M.D.,
Young Soo Shim, M.D., Keon Youl Kim, M.D. and Yong Chol Han, M.D.

Department of Internal Medicine, Seoul National University College of Medicine, Seoul, Korea

Seok Hyo Seoh, M.D. and Ki Whan Kim, M.D.

Department of Physiology

It has been well known that the integrity of airway epithelium is important in developing of bronchial hyperreactivity or bronchial asthma. But the mechanisms underlying this nonspecific airway hyperresponsiveness are not yet determined.

To evaluate the ability of guinea pig trachea to release an epithelium derived relaxing factor (EpDRF) which relax rat vascular smooth muscle, we performed the coaxial bioassay using guinea pig trachea and rat aorta. And to evaluate the nature of EpDRF we investigate the influence of methylene blue and indomethacin on the coaxial bioassay.

Results were as follows.

1) Vascular smooth muscle mounted into the epithelium intact trachea which was precontracted with phenylephrine was relaxed by addition of histamine or acetylcholine. But vascular smooth muscle mounted into epithelium denuded trachea failed to be relaxed.

2) Epithelium dependent relaxation of vascular smooth muscle was not affected by pretreatment of methylene blue or indomethacin.

These results strongly suggests that guinea pig tracheal epithelium releases EpDRF which is able to relax rat vascular smooth muscle. And EpDRF released by airway epithelium is not related to endothelium derived relaxing factor (EDRF) or cyclooxygenase products.

*본 논문은 1991년도 서울대학교병원 특진연구비 보조로 이루어 졌음.

서 론

기관지 천식 환자의 기도 조직을 생검하여 조직소견을 보게 되면 기도상피세포의 탈락과 손상이 광범위하게 관찰되고¹⁾, 이산화 질소나 오존에 기도가 노출되어 기도상피세포의 손상이 초래되면 기관지 과민반응이 나타나는 것으로 보아²⁾ 기도상피세포가 기관지 천식이나 기관지 과민반응의 병인에 깊이 관여할 것으로 알려지고 있다. 그리고 사람과³⁾ 여러 종류의 동물을⁴⁻¹⁰⁾ 이용한 실험에서 기도상피세포가 histamine, acetylcholine, serotonin 등 기관지 수축제에 대한 기관지의 수축을 약화시킬 수 있는 것으로 밝혀져 이제는 기관지 천식과 기관지 과민반응 등의 질환에서 기도상피세포의 역할이 중요하다는 것은 거의 모든 연구자들에 의해 인정되고 있다.

기도상피세포가 기도평활근의 수축을 약화시키는 기전으로는 여러가지 가설이 있지만 아직 확실하게 규명되지 않은 상태이다. 알려진 가설로는 첫째, 기도상피세포가 단순히 물리적 장애물(mechanical barrier)로 작용하여 항원이나 자극물질이 침투하여 기도평활근이나 비반세포, 자극수용체(irritant receptor)에 도달하는 것을 방해함으로써 기도평활근의 수축을 약화시킨다는 가설이다. 그러나 기도상피세포를 제거한 기도조직에서 K^+ 에 대한 수축은 기도상피세포가 존재하는 조직보다 크지 않고^{5,7,9)}, 전기자극을 가하여 평활근을 수축시켰을 때도 기도상피세포가 평활근의 수축을 약화시키고⁴⁾, 또 isoproterenol이나 verapamil 같은 기관지 확장제에 대해서는 기도상피세포가 확장효과를 더욱 강화시키는 것으로 보아⁴⁻⁶⁾ 단순히 물리적 장애물로 작용한다는 가설은 설득력이 매우 낮다고 보겠다.

둘째, 기도상피세포가 기관지 수축제를 분해하여 불활성화시킴으로써 기도평활근의 수축을 약화시킨다는 가설이다. 실제로 강력한 기관지 수축제인 substance P는 기도상피세포에 존재하는 neutral endopeptidase에 의해 불활성화되므로^{11,12)}이 가설을 뒷받침하나, 기도상피세포에는 acetylcholinesterase가 존재하지 않고¹³⁾ acetylcholinesterase 억제제 전처치후에도 기도상피세포가 acetylcholine에 대한 수축을 약화시키는 것으로 보아⁴⁾ 이 점에서는 이 가설도 적당치 못하다.

셋째, 기도상피세포가 기도평활근을 이완시키는 물질을 분비한다는 가설이다. 기도상피세포가 cycloo-

xygenase 대사산물 그 중에서도 기관지확장제인 prostaglandin E_2 를 분비하여 기도평활근을 이완시킬 수 있다는^{14,15)} 보고도 있으나 기도상피세포가 기도평활근의 수축을 약화시키는 효과가 indomethacin에 의해 차단되지 않았다는 보고도 있어⁵⁾ 좀 더 규명이 필요한 상태이다.

혈관 내피세포에서 분비되어 혈관평활근을 이완시킨다고 알려진 내피세포의존성 이완물질(Endothelium Derived Relaxing Factor, EDRF)처럼¹⁶⁾ 기도상피세포도 기도평활근을 이완시킬 수 있는 상피세포의존성 이완물질(Epithelium Derived Relaxing Factor, EpDRF)을 분비한다는 사실이 알려졌고 대부분 이를 인정하고 있다¹⁷⁾. 그러나 이 상피세포의존성 이완물질이 어떤 물질이고, 어떤 기전으로 작용하여 평활근을 이완시키는지에 대해서는 아직 규명되지 않고 있다.

본 연구는 기도상피세포에서 분비되는 물질, 즉 상피세포 의존성 이완물질의 존재를 확인하고 그 성상을 규명하고자 시행하였다. 기니피그의 기도와 백서의 대동맥을 이용하여 기니피그의 기도상피세포의 분비되는 물질이 근접해 있는 백서의 대동맥 혈관평활근을 이완시키는지를 관찰하는 일종의 sandwich 방법인 co-axial bioassay를 사용하였다^{18,19)}. 상피세포의존성 이완물질이 PGE_2 와 상관이 있는지를 알아보기 위해 indomethacin으로 전처치한 후 실험하였고, 또 내피세포의존성 이완물질과 동일한 성질을 갖고 있는지를 확인하기 위하여 내피세포의존성 이완물질이 활성화시킨다고 알려진 guanylate cyclase를²⁰⁾ 억제하는 methylene blue로 전처치한 후 실험하였다.

대상 및 방법

1. 대 상

체중이 300 g에서 500 g이 되는 기니피그와 체중이 250 g 정도되는 백서를 암수 구별없이 서울대학교 의과대학 동물실에서 구입하여 실험동물로 사용하였다.

기니피그는 후두부를 강타한 후 경동맥을 절단하여 실험시킨 후 기도에 손상이 가지 않도록 세심한 주의를 기울이며 개흉하였다. 개흉 후 기도를 심장과 양 폐와 함께 적출하였다. 실온에서 100% 산소와 평형을 이루고 있는 phosphate-원충 Tyrode 용액으로 채워진 준비용 기 내에서 현미경 시야 아래심장과 양 폐 그리고 주변조

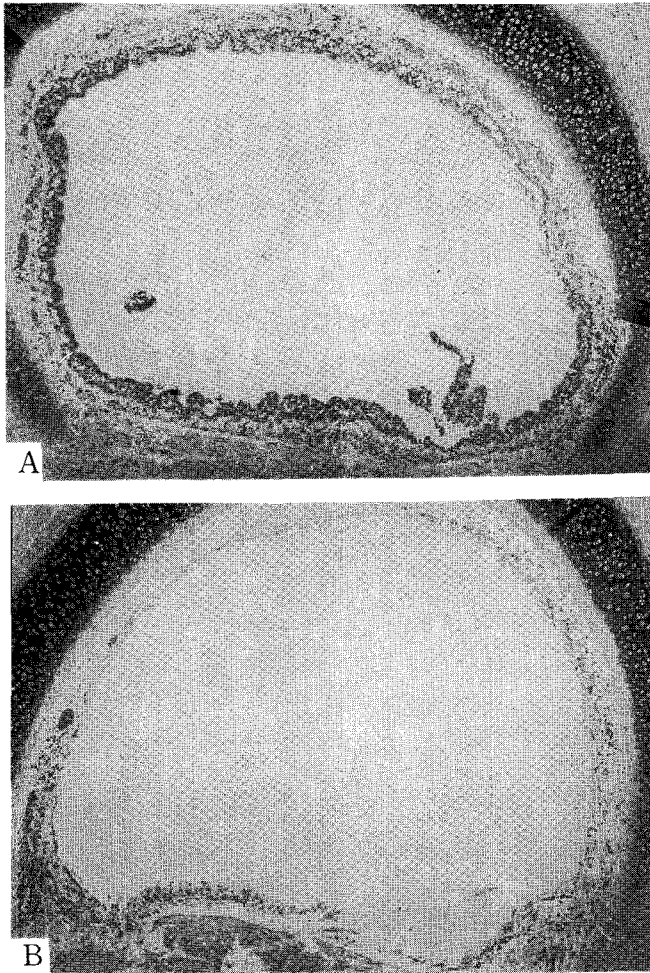


Fig. 1. Histologic section of (Hematoxylin and Eosin staining) of guinea pig trachea which were prepared after completion of experiment. An intact trachea is shown in A. Epithelial cell layer was removed effectively by rubbing the luminal surface with cotton-tipped applicator (B).

직을 박리하여 기도를 준비하였다. 인접한 기도에서 길이가 10 mm 정도 되도록 두 개의 원통형의 기도조직을 준비하였고 그중 하나는 젖은 면봉으로 기도 내면을 가볍게 문질러 기도상피세포를 제거하였다. 실험이 끝난 후 광학현미경으로 기도상피세포의 존재 유무를 확인하였다(Fig. 1).

백서의 복강내로 pentothal sodium (50 mg)을 주사하여 마취한 후 흉곽과 복강을 동시에 절단하여 흉부 대동맥을 적출하였다. 적출할 흉부 대동맥을 준비용기로 옮겨 현미경 시야 아래서 주변조직을 박리하고 혈관의

주행방향과는 수직이 되도록 2 mm × 7 mm의 조직절편을 두개 준비하였다. 이 혈관 조직절편들은 내피세포의 존성 이완물질의 영향을 받지 않도록 젖은 면봉으로 가볍게 문질러 내피세포를 제거하였다. 혈관 조직절편도 실험 후 광학현미경으로 내피세포의 효과적인 제거를 확인하였다.

원통형의 기도조직이 혈관 조직절편을 둘러 싸도록 한 후 혈관 조직절편을 근육고정기에 고정하였다. 기도조직은 고정되지 않고 마음대로 움직일 수 있게 하여 혈관 조직절편의 장력에 영향을 주지 못하게 하였다(Fig.

2)¹⁸⁾.

2. 방 법

준비된 기도 조직과 혈관 조직절편을 근육고정기에 고정시킨채 36°C에서 95%산소/5% 이산화탄소로 포화된 modified Krebs-Ringer 용액으로 채워진 수직형 실험

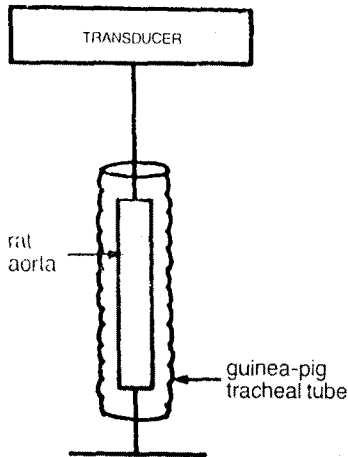


Fig. 2. A coaxial assembly for the bioassay of EpDRF released from donor airway tissue, as first described by Ilhan and Sahin¹⁸⁾.

용기(용량 100 cc)로 옮겨 장력변환기(tension transducer, Gould J 968)와 기록기(physiography, Gould RS 3200)에 연결하였다. 기도상피세포의 유무외에는 다른 조건을 동일하게 유지하기 위하여 두개의 조직을 한 실험용기 안에서 실험하였다(Fig. 3).

조직절편을 실험용기안에서 2시간 이상 회복시켰으며 이 동안에는 매 20분 마다 새로운 용액으로 갈아주어 회복을 촉진시켰다. 피동장벽(initial tension)이 500 mg 이 되게 혈관 조직절편의 길이를 늘려 준 상태로 실험을 시행하였다.

본 실험을 시행하기 전 기초자료를 얻기 위해 기도조직 없이 혈관 조직절편만으로 실험을 시행하였다. 이 실험에서는 본 실험에서는 두 개의 조직절편의 내피세포를 모두 제거한 것과는 달리 두 개중 하나의 절편은 내피세포를 그대로 둔채로 실험을 진행하였다. 우선 10^{-6} M의 phenylephrine으로 혈관 조직절편을 수축시킨 후 10^{-4} M의 histamine을 투여하여 내피세포 유무에 따른 이완 여부를 관찰하였다. 10^{-5} M의 methylene blue로 30분 이상 전처치한 후 동일한 실험을 반복하여 내피세포의 이완효과에 대한 methylene blue의 영향을 관찰하였다.

본 실험도 마찬가지로 우선 10^{-6} M의 phenylephrine

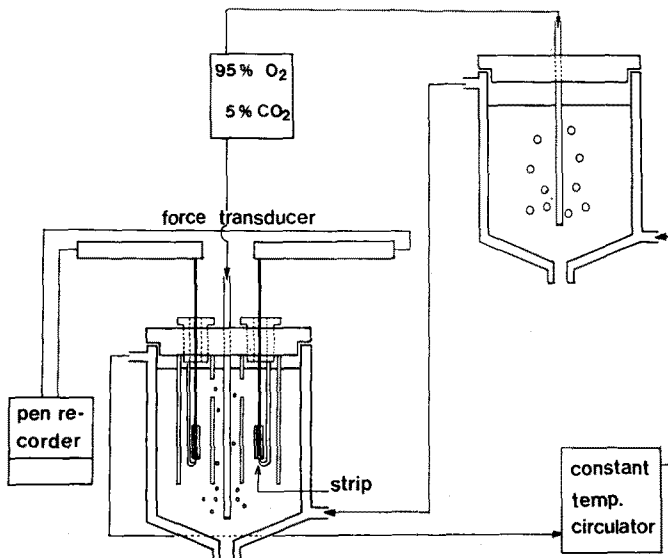


Fig. 3. A schematic representation of 100 cc vertical chamber and isometric recording system. The chamber could be maintained at constant temperature and aerated with 95% O₂/5% CO₂.

으로 수축시킨 후 10^{-4} M의 histamine이나 10^{-5} M의 acetylcholine을 투여하여 기도상피세포의 유무에 따른 혈관 조직절편의 이완 여부를 관찰하였다. 또 이 이완효과가 histamine에 반응하여 기도상피세포에서 분비되는 물질에 의한다는 것을 좀 더 확실하게 하기 위하여 histamine의 농도를 10^{-6} M부터 10^{-4} M까지 차례로 증가시키면서 이완효과를 관찰하였다.

기도상피세포의 이완효과 즉 기도상피세포에서 분비되어 혈관 조직절편을 이완시키는 상피세포의존성 이완물질이 어떤 물질인가를 밝히기 위하여, 10^{-5} M의 methylene blue 10^{-5} M의 indomethacin으로 30분 이상 전처치한 후 동일한 실험을 반복하였다.

실험결과는 같은 현상이 계속 반복되어 나타나는 것을 관찰하고 그 중 대표적인 실험결과(tension tracing)를 사진으로 나타내었고 통계적 처리는 하지 않았다.

결 과

백서의 대동맥 혈관만을 사용한 실험에서 phenylephrine으로 장력을 증가시킨 후 10^{-4} M의 histamine을 투여하던 내피세포가 존재하는 혈관절편은 처음 수축의 60% 이상 이완하였으나 내피세포를 제거한 혈관절편은 전혀 이완하지 않아 내피세포의존성 이완물질의 존재를 증명할 수 있었고 또 내피세포가 효과적으로 제거되면 내피세포의존성 이완물질의 이완효과가 없어짐을 알 수 있었다. Guanylate cyclase 억제제인 methylene blue로 전처치한 후에는 내피세포에 의한 이완효과가 없어져

내피세포의존성 이완물질이 c-GMP의 증가와 상관있다는 종래의 연구결과와 일치하였다(Fig. 4).

기니피그의 기도와 백서의 대동맥을 이용한 본 실험에서도 phenylephrine으로 혈관절편의 장력을 증가시킨 후 10^{-4} M의 histamine이나 10^{-4} M의 histamine이나 10^{-5} M의 acetylcholine을 투여하면 기도상피세포를 제거한 기도로 둘러싸인 혈관절편은 거의 반응을 보이지 않은 반면 기도상피세포가 존재하는 기도로 둘러싸인 혈관절편은 3분 정도가 지난 후 이완하기 시작하여 50% 이상 이완하였다(Fig. 5). Histamine의 농도를 10^{-6} M부터 10^{-4} M까지 차례로 올리면서 이완효과를 관찰한 실험에서 histamine의 농도가 증가함에 따라 혈관절편도 조금씩 더 이완하여 이 이완효과가 histamine에 반응하여 이루어짐을 알 수 있었다(Fig. 6).

10^{-5} M의 methylene blue로 30분 이상 전처치한 후 실행한 실험에서 기도 상피세포가 존재하는 기도로 둘러싸인 혈관절편은 50% 이상 이완하여, 기도상피에서 분비되어 혈관절편을 이완시키는 물질은 methylene blue의 영향을 받지 않는다는 것을 알 수 있었다(Fig. 7). 또 10^{-5} M의 indomethacin으로 30분 이상 전처치한 후 실행한 실험에서도 기도상피세포가 존재하는 기도로 둘러싸인 혈관절편은 50% 이상 이완하여, 기도상피세포에서 분비되어 혈관절편을 이완시키는 물질은 indomethacin의 영향을 받지 않아 cyclooxygenase 대사산물과는 상관이 없음을 알 수 있었다(Fig. 8).

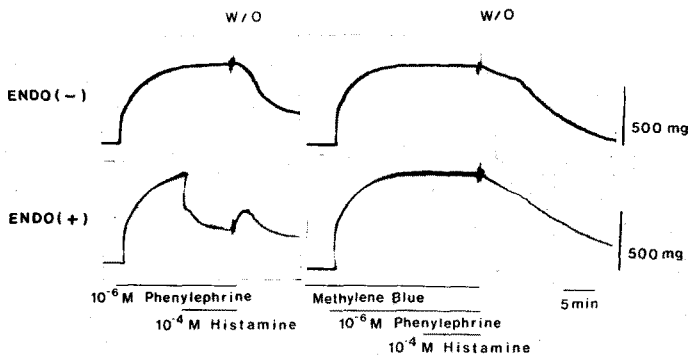


Fig. 4. Responses of endothelium intact and denuded rat aorta preparation to histamine. All rat aorta preparations were precontracted with phenylephrine. Note that methylene blue abolished the endothelium dependent relaxation (right panel).

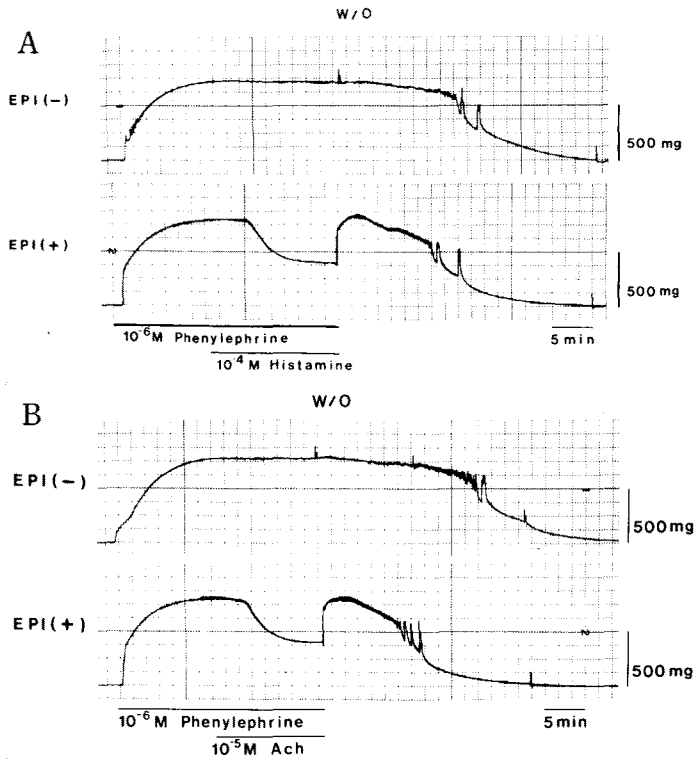


Fig. 5. Responses of rat aortic preparation mounted into epithelium intact and denuded guinea pig trachea to histamine (A) and acetylcholine (B). Aortic preparations were all endothelium denuded. Preparations mounted in the lumen of intact trachea were relaxed in response to histamine and acetylcholine.

고 안

기도상피세포가 기관지 천식과 기관지 과민반응의 병인에 중요한 역할을 한다는 사실이 알려지면서^{1,2,21)} 그 기전을 규명하기 위하여 많은 노력이 있었으나 아직 확실하게 규명되지 않은 상태이다^{3-5,17,18)}. 그러나 혈관내피세포에서 내피세포의존성 이완물질을 분비하여 혈관 평활근을 이완시키듯이 기도상피세포도 확산이 가능한 수용성 물질 즉 상피세포의존성 이완물질을 분비하여 기도 평활근을 이완시킬 수 있다는 의견에는 대부분의 연구자들이 의견을 같이하고 있다^{13,17,18,22)}.

이번 연구에서는 기도상피세포가 분비하는 상피세포의존성 이완물질의 존재를 직접 증명하기 위하여 Furchgott와 Zawadzki가 고안한 sandwich 방법을¹⁶⁾ 이용한 coaxial bioassay를 이용하였다¹⁸⁾. 이 방법은

혈관절편 주위로 기도를 둘러싸게 하여 기도상피세포의 존재 유무에 따른 반응의 차이를 관찰함으로써, 기도상피세포가 혈관 평활근에 미치는 영향을 알아 보고자 한 방법이다. 사용한 혈관절편의 내피세포는 모두 제거하였기 때문에 내피세포의존성 이완물질의 영향을 배제할 수 있었다. 그리고 항상 기도상피세포가 존재하는 기도로 둘러싸인 혈관절편과 기도상피세포를 제거한 기도로 둘러싸인 혈관절편을 함께 실험하였으므로(Fig. 3) 매 실험마다 기도상피세포가 제거된 조직을 대조군으로 사용할 수 있어 실험조직 이외의 조건 즉 실험용액이나 aeration 정도 등의 차이를 배제할 수 있었다. 그러므로 기도 상피세포가 존재하는 조직이 histamine이나 acetylcholine에 반응하여 이완하는 반면 기도상피세포를 제거한 조직은 이완하지 않았다면, 두 조직의 차이는 기도상피세포의 존재 유무밖에 없으므로 이 이완효과는 기도상피세포에 의해 나타났다고 생각할 수 있겠다.

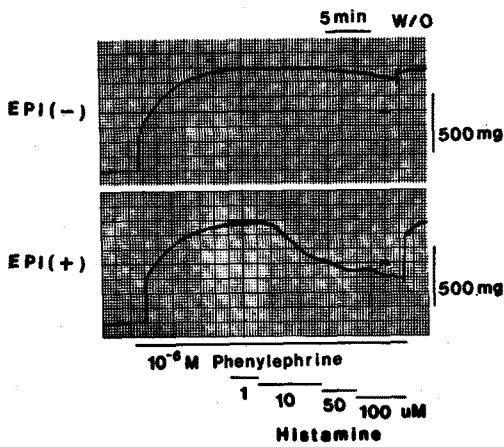


Fig. 6. Concentration dependent relaxation of endothelium denuded rat aorta caused by histamine ($1 \sim 100 \mu\text{M}$).

또 이 이완효과는 기도상피세포가 같은 조직의 기도평활근에 작용하는 것이 아니라 근접한 혈관조직절편에 작용하여 이완시키는 것이므로 기도상피세포에서 이완을 시키는 물질 즉 상피세포의존성 이완물질을 분비하여 이 물질이 혈관 평활근에 작용하여 이완시켰다고 볼 수 있다. 그러므로 기도상피세포를 제거하여 기도절편의 histamine이나 acetylcholine에 대한 반응을 관찰한 이전 연구들에서⁴⁻⁸⁾ 논란이 되었던 기도상피세포가 단순히 물리적 장애물로 작용한다는 가설은 완전히 배제할 수 있었다.

두 개의 조직을 한 실험용기안에서 실험하였기 때문에 기도상피세포가 존재하는 조직에서 분비된 상피세포의존성 이완물질이 기도상피세포가 제거된 조직에 영향을 미쳤을 가능성이 있다. 그러나 상피세포의존성 이완물

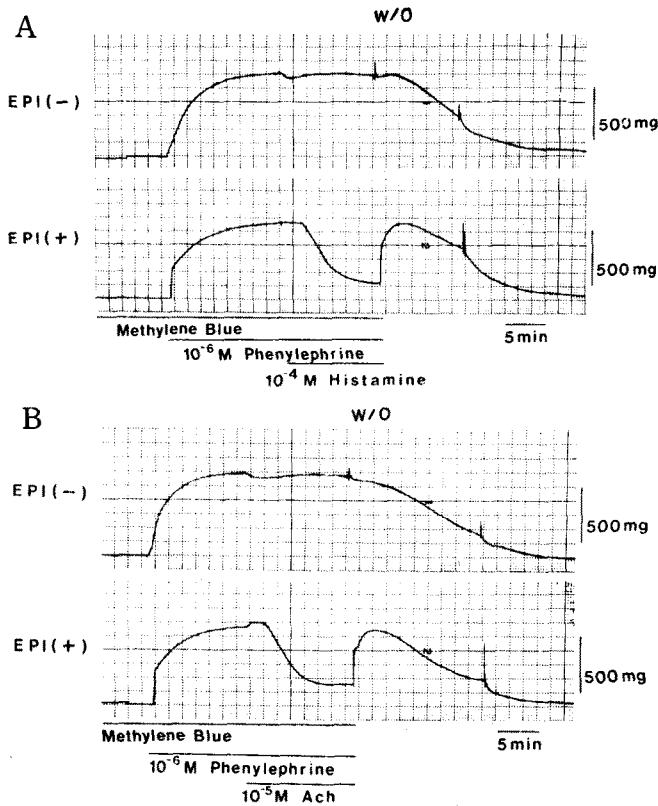


Fig. 7. Responses of aortic preparations to histamine (A) and acetylcholine (B) in the presence of methylene blue. All aortic preparations were endothelium denuded and precontracted with phenylephrine. Methylene blue did not affect the relaxation of vascular smooth muscle.

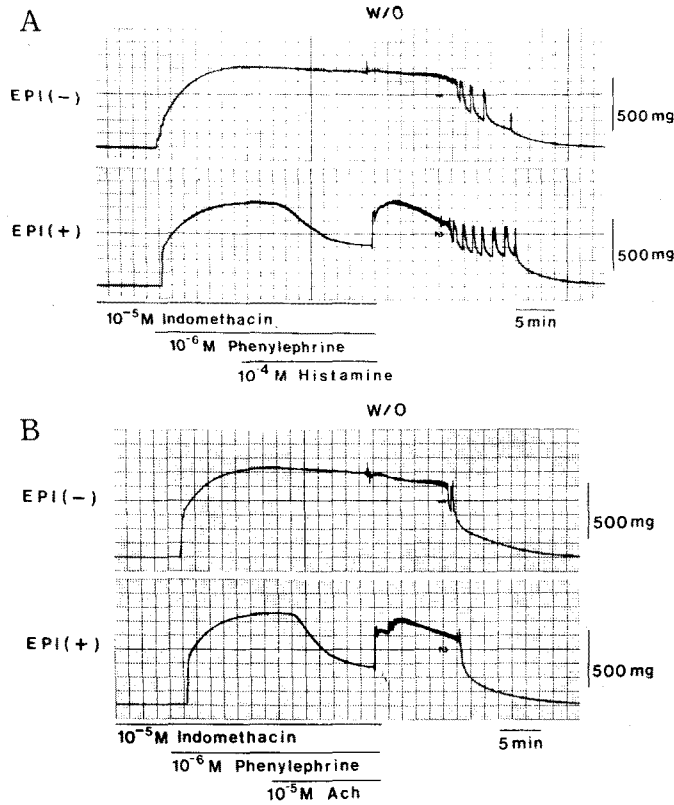


Fig. 8. Responses of aortic preparation to histamine (A) and acetylcholine (B) in the presence of indomethacin. All aortic preparations were endothelium denuded and precontracted with phenylephrine. Relaxation of aortic preparation mounted into epithelium intact trachea was not affected by indomethacin.

질이 작용하기 위해서는 어느 정도의 농도가 필요한데 100 cc 실험용기 안에서 떨어져 있는 조직에까지 확산하여 영향을 미쳤다고 보기에는 무리가 있다. 실제 실험에서도 aeration을 심하게 하여 실험용기 안에서 실험용액의 움직임이 빨라지면 기도상피세포가 존재하는 조직에서 이완효과가 줄어드는 것을 관찰할 수 있었는데 이 현상도 상피세포의존성 이완물질의 희석과 상관될 것으로 생각되어 상피세포의존성 이완물질이 떨어져 있는 조직에 영향을 미쳤을 가능성은 희박하다고 보겠다. 만약 영향을 미쳤다고 보더라도 기도상피세포가 제거된 조직은 대조군으로 반대되는 실험결과를 보였기 때문에 연구결과를 해석하는데에는 무리가 없었다고 판단된다.

혈관내피세포에서 분비되는 내피세포의존성 이완물질은 L-arginine 으로부터 생성되는 nitric oxide 로

guanylate cyclase를 활성화시킴으로써 c-GMP의 농도를 증가시켜 혈관평활근을 이완시킨다고 알려져 있다²⁰⁾. 기도상피세포에서 분비되는 상피세포의존성 이완물질이 내피세포의존성 이완물질과는 어떤 상관관계를 갖는가를 알아 보기 위해 guanylate cyclase 억제제로 알려진 methylene blue로²³⁾ 전처리한 후 실험하였다. Fig. 4에서 보듯이 혈관내피세포에 의한 이완효과는 methylene blue로 전처리해도 그대로 나타나는 것으로 보아(Fig. 7) 상피세포의존성 이완물질은 내피세포의존성 이완물질과는 성상이 다른 물질로 생각되었다. 그리고 혈관내피세포에 의한 이완효과는 histamine 투여 후 10초 정도 지난 후 바로 나타났으나 기도상피세포에 의한 이완효과는 histamine이나 acetylcholine 투여 후 3분 정도 경과한 후 효과가 나타나는 것으로보아 두 물질

은 서로 다른 성상의 물질이고 상피세포의존성 이완물질은 내피세포의존성 이완물질에 비해 histamine이나 acetylcholine에 반응하여 늦게 생성 분비되던지 아니면 혈관 평활근에 작용하는 기전이 좀 더 시간이 걸리는 것으로 생각되었다.

기도상피세포를 배양하여 그 배양액을 이용한 연구나¹⁴⁾, 기도조직의 상피세포 유무에 따른 기관지 수축제에 대한 반응의 차이를 관찰한 연구등에서^{7,10,24)} 기도상피세포의 이완효과가 cyclooxygenase 대사산물 그중에서도 PGE₂에 의해서 나타난다고 제시되었었다. 본 연구에서 기도상피세포에 의한 혈관평활근의 이완효과가 cyclooxygenase 대사산물과 관계가 있는지를 알아보기 위하여 indomethacin으로 전처리한 후 실험해 보았으나 indomethacin은 기도상피세포의 이완효과에 전혀 영향을 미치지 못하였다.

이번 연구는 기도상피세포의 혈관평활근에 대한 영향을 관찰하였기 때문에 기도평활근 자체에 대한 영향을 관찰한 이전의 연구와 비교하기는 어렵지만 상반된 결과를 나타내었다. 그러나 Barnes 등이⁵⁾ 시행한 소의 기도를 이용한 연구에서는 indomethacin이 기도상피세포의 이완효과에 영향을 미치지 못하였고 또 bioassay를 이용하여 기도상피세포가 혈관평활근을 이완시키는 효과를 관찰한 실험에서는^{18,22)} 모두 indomethacin이 영향을 미치지 못하였다. 이것은 기도상피세포가 자체의 기도평활근을 이완시키는 기전과 혈관평활근을 이완시키는 기전이 다르던가 동물의 종류에 따라 그 기전이 다른 것으로 설명할 수 있겠다.

기도상피세포가 histamine이나 acetylcholine에 반응하여 인접한 혈관평활근을 이완시키는 것은 기도상피세포가 혈관평활근을 이완시키는 물질 즉 상피세포의존성 이완물질을 분비한다는 직접적인 증거가 된다고 볼 수 있다. 그러나 실제로 이 물질이 임상적으로 어떤 의의를 갖는지는 밝혀지지 않았고 기관지 천식이나 기관지 과민반응에 문제가 되는 기도평활근의 이완반응과 어떤 상관관계가 있는지도 알려지지 않은 상태이다¹⁷⁾. 아마도 이전의 연구를 종합해 볼 때 기도상피세포가 평활근을 이완시키는 기전은 여러기전이 복합적으로 작용하는 것으로 추측된다¹³⁾. 그러나 이번 연구에서 밝힌 것처럼 기도상피세포가 혈관평활근을 이완시킬 수 있고, 이 이완효과에 관계된 상피세포의존성 이완물질은 적어도 내피세포의존성 이완물질이나 cyclooxygenase 대사산물

과는 연관이 없다는 것은 확실하다고 판단된다. 앞으로 이번 연구에 사용된 실험방법을 사용하면서 생화학적으로 상피세포의존성 이완물질의 성상을 규명한다면 기도상피세포의 역할을 연구하는데 큰 도움이 될 것이라고 생각한다.

결 론

기도상피세포가 인접한 혈관평활근에 미치는 영향과 가능한 기전을 규명하기 위하여 기니피그 기도와 백서의 대동맥을 이용한 coaxial bioassay를 시행하여 다음과 같은 결과를 얻었다.

1) 기도상피세포가 존재하는 기도로 둘러싸인 혈관절편은 histamine이나 acetylcholine에 반응하여 이완한 반면 기도상피세포가 제거된 기도로 둘러싸인 혈관절편은 이완하지 못하였다.

2) 기도상피세포는 혈관평활근 이완효과를 methylene blue나 indomethacin의 전처치에 영향을 받지 않고 지속적으로 나타내었다.

이상의 결과로 기도상피세포는 확산이 가능한 수용성 물질 즉 상피세포의존성 이완물질을 분비함으로써 인접한 혈관평활근을 이완할 수 있고, 이 상피세포의존성 이완물질은 적어도 내피세포의존성 이완물질이나 cyclooxygenase 대사산물과는 관계가 없음을 알 수 있었다.

REFERENCES

- 1) Laitinen LA, Heino M, Leitinen A, Kava T, Haah-tela T: Damage of the airway epithelium and bronchial reactivity in patients with asthma. *Am Rev Respir Dis* 131:599-606, 1985
- 2) Golden JA, Nadel JA, Boushey HA: Bronchial hyperirritability in healthy subjects after exposure to ozone. *Am Rev Respir Dis* 118:287-294, 1978
- 3) Aizawa H, Miyazaki N, Shigematsu N, Tomooka M: A possible role of airway epithelium in modulation hyperresponsiveness. *Br J Pharmacol* 93:139-145, 1988
- 4) Flavahan NA, Aarhus LL, Riemele TJ, Vanhoutte PM: Respiratory epithelium inhibits bronchial smooth muscle tone. *J Appl Physiol* 58:834-838, 1985
- 5) Barnes PJ, Cuss FM, Palmer JB: The effect of

- airway epithelium on smooth muscle contractility in bovine trachea. *Br J Pharmacol* **86**:685-691, 1985
- 6) Raeburn D, Hay DWP, Robinson VA, Farmer SG, Fleming WW, Fedan JS: The effect of verapamil is reduced in isolated airway smooth muscle preparation lacking the epithelium. *Life Sci* **38**:809-816, 1986
 - 7) Muralis C: Effect of mucosal removal on guinea pig airway smooth muscle responsiveness. *Clin Sci* **70**: 571-575, 1986
 - 8) Hau DWP, Farmer SG, Raeburn D, Robinson VA, Fleming WW, Fedan JS: Airway epithelium modulates the reactivity of guinea-pig respiratory smooth muscle. *Eur J Pharmacol* **129**:11-18, 1986
 - 9) Goldie RG, Papadimitriou J, Paterson JW, Rigby PJ, Self HM, Spina D: Influence of the epithelium on responsiveness of guinea pig isolated trachea to contractile and relaxant agonists. *Br J Pharmacol* **87**:5-14, 1986
 - 10) 권오정, 박인원, 조상현, 김영환, 한성구, 심영수, 김건열, 한용철, 서석효, 김기환 : Guinea pig 기도상피세포가 기도 평활근 수축에 미치는 영향. *결핵 및 호흡기질환* **38**:8.15, 1991
 - 11) Barnes PJ: Neuropeptide in human airway: Function and clinical implications. *Am Rev Respir Dis* **136**:S77-S83, 1987
 - 12) 남송현 : 오존에 노출된 족제비 기도의 P물질에 대한 반응성에 관한 연구. 1991년도 서울대학교 의과대학 박사학위논문
 - 13) Vanhoutte PM: Epithelium-derived relaxing factor (s) and bronchial reactivity. *J Allergy Clin Immunol* **83**:855-861, 1989
 - 14) Barnett K, Jacoby DB, Nadel JA, Lazarus SC: The effect of epithelial cell supernatant on contraction of isolated canine tracheal smooth muscle. *Am Rev Respir Dis* **138**:780-783, 1988
 - 15) Walters EH, O'Byrne PM, Fabri LM, Graf PD, Holtzman MJ, Nadel JA: Control of neurotransmission by prostaglandins in canine trachealis smooth muscle. *J Appl Physiol* **57**:129-134, 1984
 - 16) Furchgott RF, Zawadzki JV: The obligatory role of endothelial cells in the relaxation of arterial smooth muscle by acetylcholine. *Nature* **288**:373-376, 1980
 - 17) Goldie RG, Fernandes LB, Farmer SG, Hay DWP: Airway epithelium derived relaxing factor. *Trends Pharmacol Sci* **11**:67-70, 1990
 - 18) Ilhan M, Sahin I: Tracheal epithelium releases a vascular smooth muscle relaxant factor: demonstration by bioassay. *Eur J Pharmacol* **131**:293-296, 1986
 - 19) Guc MO, Ilhan M, Kayaalp SO: The rat anococcygeus muscle is a convenient bioassay organ for the airway epithelium-derived relaxant factor. *Eur J Pharmacol* **148**:405-409, 1988
 - 20) Palmer RMJ, Ashton DS, Moncada S: Vascular endothelial cells synthesize nitric oxide from L-arginine. *Nature* **333**:664-666, 1988
 - 21) Hogg JC, Eggleston PA: Is asthma an epithelial disease? *Am Rev Respir Dis* **129**:207-208, 1984
 - 22) Fernandes LB, Paterson JW, Goldie RG: Co-axial bioassay of a smooth muscle relaxant factor released from guinea-pig tracheal epithelium. *Br J Pharmacol* **96**:117-124, 1989
 - 23) Martin W, Villani GM, Jothianandan D, Furchgott RF: Selective blockade of endothelium-dependent and glyceryl trinitrate-induced relaxation by hemoglobin and by methylene blue in the rabbit aorta. *J Pharmacol Exp Ther* **232**:708-716, 1985
 - 24) Butler GB, Adler KB, Evans JN, Morgan DW, Sazrek JL: Modulation of rabbit smooth muscle responsiveness by respiratory epithelium-involvement of an inhibitory metabolite of farachidonic acid. *Am Rev Respir Dis* **135**:1099-1104, 1987