

기니피그 기도 평활근의 비아드레날린성 비콜린성 반응에 관한 연구

조은용* · 최형호* · 전제열**

=Abstract=

Non-Adrenergic Non-Cholinergic Responses of Guinea-Pig Tracheal Smooth Muscle

Eun Yong Cho, M.D.*, Hyung Ho Choi, M.D.*, Jae Yeoul Jun, M. D.**

The neurogenic responses of tracheal smooth muscles to electrical field stimulation (EFS) is biphasic, consisting firstly of cholinergic contraction followed by a slow and sustained relaxation. It is well known that a sustained relaxation involves the inhibitory non-adrenergic non-cholinergic systems. This study was done to investigate the relaxing agents and their action mechanisms by use of an organ bath with platinum.

The tracheal smooth muscle relaxation due to EFS was suppressed by L-NAME, the NO (Nitric Oxide) synthase inhibitor, and these effects were reversed by L-arginine, the precursor of NO. Also, L-NAME (NG-nitro-L-arginine methyl ester) increased the basal tension. Nitroprusside, the NO-donor, suppressed the tracheal basal tension greatly. Methylene blue, the inhibitor of guanylate cyclase, decreased EFS-induced relaxations and increased basal tension. Forskolin and isoprenaline, which are activators of adenylate cyclase, suppressed tracheal basal tension in the same way as nitroprusside. TEA (tetraethylammonium), the non-specific K^+ channel blocker, and apamin, the Ca^{2+} -activated K^+ channel blocker, increased tracheal basal tension and EFS-induced relaxations.

Our results indicate that NO is released upon stimulation of the NANC (Non Adrenergic Non Cholinergic) nerves in guinea-pig tracheal smooth muscle and that the release of NO related with the K^+ channel, as well as the release of other inhibitory agents <e. g. >VIP (Vasoactive Intestinal Polypeptide), PHI (Peptide Histidine Isoleusine) > mediated via cAMP (cyclic Adenosine MonoPhosphate) may be involved in sustained relaxation.

(Korean J Thorac Cardiovasc Surg 1996; 29: 487-94)

Key words: 1. Smooth muscle relaxation
2. Trachea
3. Neurotransmitter

* 조선대학교 의과대학 흉부외과학교실

* Department of Thoracic and Cardiovascular Surgery, Medical College of Chosun University

** 조선대학교 의과대학 생리학 교실

** Department of Physiology, Medical College of Chosun University

논문접수일: 95년 8월 31일 심사통과일: 95년 10월 4일

통신저자: 조은용, (501-140) 광주광역시 동구 서석동 588, Tel. (062) 220-3160, Fax. (062) 228-1444

서 론

기도 평활근의 활동도(activity)는 세 가지 형태의 기전, 즉 근원성(myogenic), 신경성(neurogenic) 및 호르몬(hormone)을 통하여 조절되고 있다¹⁾. 기관지 평활근은 위장관 평활근에서와 같이 서파(slow wave)로 인한 자발적 수축을 보이지만 상대적으로 그 흥분성은 매우 약하다. 자발적 수축력은 그 자체만으로는 진정한 수축을 일으킬 수 없으며 서파의 정점에 가시전압이 발생됨으로서 비로서 진정한 의미의 수축이 일어난다. 이러한 전기적 현상인 서파에 영향을 미치는 것이 호르몬과 근을 지배하는 자율신경계이다. 기도에 분포하는 자율신경계는 다소 복잡한 양상을 보이고있다. 전형적으로 흥분성(bronchoconstriction)을 야기하는, 부교감 신경계인 콜린성 신경과 억제성(bronchodilatation)을 보이는, 교감 신경계인 아드레날린성 신경. 이 외에도 노아드레날린과 아세틸콜린도 아닌 다른 신경 전달물질을 분비하는 비아드레날린성 비콜린성 신경(non-adrenergic non-cholinergic, NANC)섬유를 포함하고 있다^{2,3)}. NANC신경 섬유는 다시 흥분성과 억제성으로 나뉘어지는데, 흥분성 신경전달물질로는 substance P가 가장 알려져 있는 반면⁴⁾, 억제성 신경전달물질로는 여러가지 neuropeptide계통의 물질들이 제시되고 있다. NANC 신경계의 정확한 생리학적 기능에 대해서는 알려져 있지 않지만 상부 기도 평활근의 긴장도를 결정함과 아울러 기도 점액(mucus) 분비 조절에 관여하는 것으로 알려져 있다⁵⁾. 임상적으로는 천식(asthma)과 밀접한 관계가 있는 것으로 제시되고 있다⁶⁾. 기관지천식은 기도점막에 높은 과민성(hypersensitivity)반응을 나타내는 만성 염증성 질환으로서 기도에 분포하는 자율신경조절의 이상으로 초래되어지며 이는 NANC흥분성 신경섬유가 너무 과흥분(over-excitation)하거나 억제성 신경섬유가 결핍되어 발생되어진다고 설명하고 있다. 이러한 NANC신경계의 중요성에도 불구하고 기관지 평활근에서의 그 기능 및 분비되는 신경전달 물질, 특히 억제성 신경전달물질에 대해서는 보고자마다 다르게 보고되고 있다. 그러나 최근에 사람을 포함한 여러 동물의 위장관평활근 및 뇨도근에서 NO가 억제성 NANC 신경전달물질로 작용한다고 알려져있으며 nitrovasodilators에 의한 반응이 NANC로 매개되는 반응과 비슷하다고 되어 있다⁷⁻¹⁰⁾

기도는 위장관과 같이 태생학적으로 전장(foregut)에서 발생하였던 바 위장관과 마찬가지로 NANC신경에서도 NO가 신경전달물질로 매개되리라는 것을 추측할 수 있

다.

따라서 본 실험은 기니피그 기도 평활근에서 전장자극으로 유발되는 이완성 반응이 내인성 NO분비에 기인하는지 여부와 그 작용기전에 대해서 알아보려고 하였다.

대상 및 방법

체중 300g 내외의 기니피그를 암수 구별 없이 실험 동물로 사용하였다. 후두부를 강타하여 실신시킨 뒤 경동맥을 절단하여 실험시킨다음 상부기도를 적출 하였다. 실온에서 95% O₂ 와 5% CO₂로 평형을 이루고 있는 Bicarbonate Krebs-Ringer 용액(NaCl 135, KCl 5.4, MgSO₄·7H₂O 1, CaCl₂·2H₂O 1.8, NaHCO₃ 15.3, NaH₂PO₄·2H₂O 1, glucose 5.6 mM, pH 7.35)으로 채워진 준비 용기 내에서 지방과 결체조직을 제거한 후 기도를 종축방향(longitudinal axis)으로 절개하고 두 개의 cartilage가 붙어있는 횡축방향(transverse axis)의 실험용 조직절편을 만들었다.

Isometric tension recording: 조직 절편을 37°C로 유지된 Bicarbonate Krebs-Ringer 용액으로 채워진 유리 용기(용량: 50 ml)(Fig. 1)로 옮긴 다음 한쪽 끝은 근육고정기에 고정하고, 반대쪽은 장력 변환기(Beckman)에 연결시켜 등장성 수축 곡선을 기록기(Beckman)에 기록하였다. 15분 간격으로 새로운 용액으로 갈아주면서 약 1시간 동안 회복시키는 동안 최적 장력(optimal force)을 구하기 위하여 근육의 길이를 단계적으로 늘려 기초 장력(basal tension)을 500~600mg로 정한 뒤 모든 실험을 시행하였다.

Electrical field stimulation experiment: 전장 자극은 실험용기내에 평행하게 설치된 두 개의 백금 전극을 통하여 자극기(Grass)로 자극을 주었다. 자극 방법은 신경 말단에서 신경 전달물질이 분비할 수 있도록 supramaximal voltage, pulse duration; 2 msec, frequency; 2~12 Hz, train duration; 5 sec로 하였다. 모든 실험은 atropine(10⁻⁶ M)을 10분전에 전 처치한 다음 실험을 진행하였다.

Direct drugs experiment: 전장자극으로 유발된 이완성 반응의 기전을 알아보기 위하여 NO donor인 nitropruside와 guanylate cyclase억제제인 methylene blue 및 adenylyate cyclase를 활성화 시킨 후 cAMP를 생성시켜 생리학적인 반응을 나타내는 forskolin과 isoprenaline을 각각 투여하였다. 또한 NO의 작용기전을 알아보려고 K⁺ 통로 억제제인 apamin 및 tetraethylammonium을 투여하였다.

본 연구의 실험 성적 분석은 집단 간의 정성적 비교이므로 통계학적 처리는 사용하지 않고 반복 실험하여 같은 경향을 확인한 뒤 그 중 대표적인 결과를 실험 결과의 해석

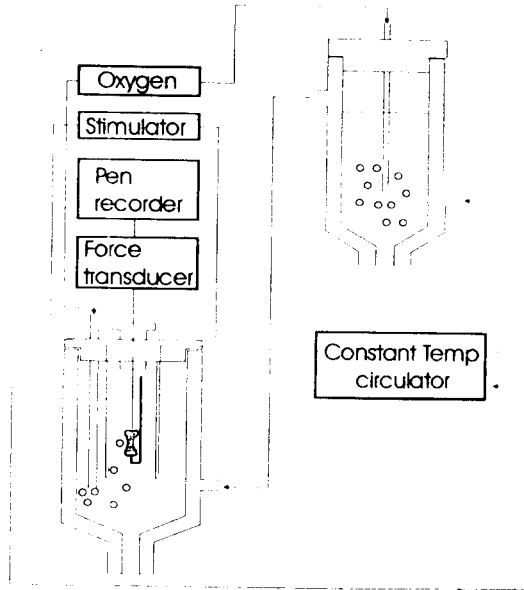


Fig. 1. A schematic representation of the 50 ml chamber with isometric contraction recording system and transmural electrical field stimulation system. The transmural electrical field stimulation was done with platinum plate electrodes that were 0.5cm² in area, positioned parallel with preparation, and separated 1.5cm from each other.

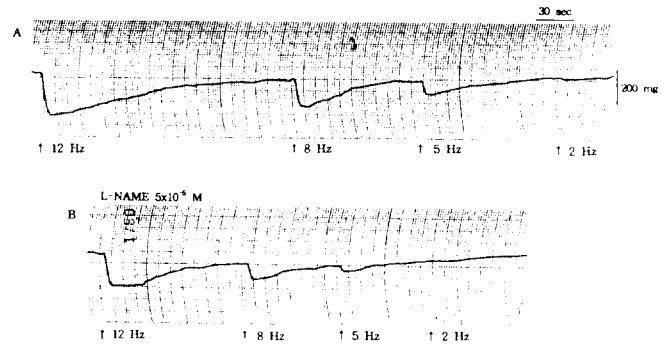


Fig. 3. Frequency-dependent relaxations and effects of L-NAME (NG-nitro-L-arginine methyl ester) on the NANC (non-adrenergic non-cholinergic) relaxation of the guinea-pig tracheal smooth muscle induced by electrical field stimulation. Frequency stimulus was 12, 8, 5, 2Hz.

ammonium (TEA), methylene blue, NG-nitro-L-arginine methyl ester (L-NAME)

모든 약물은 Sigma회사 것을 사용하였다.

결 과

1. 전장 자극으로 유발된 이완성 반응

기니피그 기도 평활근을 전장 자극한 경우 먼저 빠른 수축이 일어난 후 느리고도 지속적인 이완성 현상을 보이는 전형적인 반응이 초래되었다 (Fig. 2A). 자극후 유발되는 흥분성 반응은 부교감신경 차단제인 atropine 10⁻⁵ M을 투여한 경우 완전히 소실되어 (Fig. 2B) 콜린성으로 매개됨을 알 수 있다. 교감신경 차단제인 guanethidine 5×10⁻⁶ M에서는 아무런 변화가 없었으며 (Fig. 2C), 신경 전달 차단제인 tetrodotoxin (TTX) 10⁻⁷ M을 투여한 경우 이완성 반응도 차단 (Fig. 2D)되어 이러한 반응이 신경성으로 일어남을 알 수 있다. 전장자극으로 유발된 이완성 반응은 자극 빈도를 증가시킴 (2, 5, 8, 12 Hz)에 따라 반응의 크기도 증가하였다 (Fig. 3A).

전장자극을 하면서 NO생성 억제물질인 L-NAME (5×10⁻⁵ M)을 투여한 경우 각 빈도에서 발생하는 이완성 반응의 크기가 억제되었다 (Fig. 3B). 억제되는 정도는 고빈도에서 보다는 저빈도의 자극에서 더욱 크게 억제되었다 (Fig. 4). 실험에 사용한 조직중 일부는 L-NAME에 의해서 기초장력이 증가하였다 (Fig. 5).

L-NAME (5×10⁻⁵ M)에 의해 억제된 이완성 반응은 NO생성의 기초물질인 L-arginine (10⁻⁴ M)에 의해 아주 서

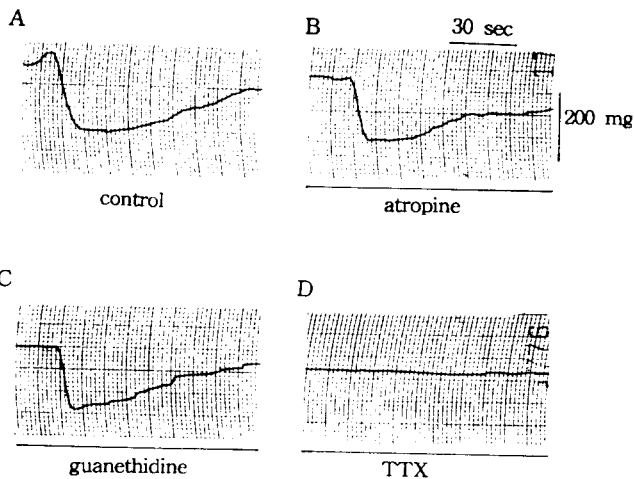


Fig. 2. The typical neurogenic responses of guinea-pig tracheal smooth muscle induced by electrical field stimulation (EFS (Electrical Field Stimulation), supramaximal voltage, 3Hz, 1ms, 5sec duration)

에 사용하였다.

실험에 사용한 약물 : atropine sulphate, sodium-nitroprusside, forskolin, isoprenaline, apamin, tetraethylammon-

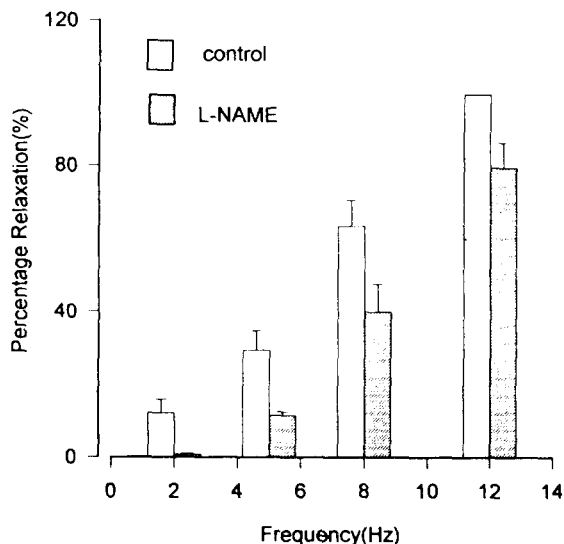


Fig. 4. Histogram of frequency-dependent relaxations and effect of L-NAME (NG-nitro-L-arginine methyl ester) on the NANC (non-adrenergic non-cholinergic) relaxations of the guinea-pig tracheal smooth muscle induced by electrical field stimulation. Results are shown as the mean \pm SD and are expressed as percentage of the 12Hz-induced relaxation for n=4.

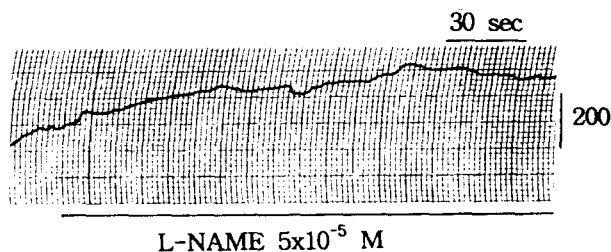


Fig. 5. Effect of L-NAME (NG-nitro-L-arginine methyl ester) on the basal tension of tracheal smooth muscle.

서히 부분적으로 회복되었다(Fig. 6).

2. Nitroprusside와 methylene blue에 대한 효과

전장 자극을 주면서 NO donor로 알려져있는 nitroprusside(10^{-6} M)를 투여한 경우 기도 평활근의 기초장력이 매우 크게 감소하였다(Fig. 7A). 다음은 이완성 인자의 작용양상을 알아보기 위하여 guanylate cyclase억제제인 methylene blue(5×10^{-6} M)을 투여한 경우 L-NAME을 투여한 경우와 같이 기초장력을 증가시켰으며 이완성 반응을 서서히 억제하였다(Fig. 7B).

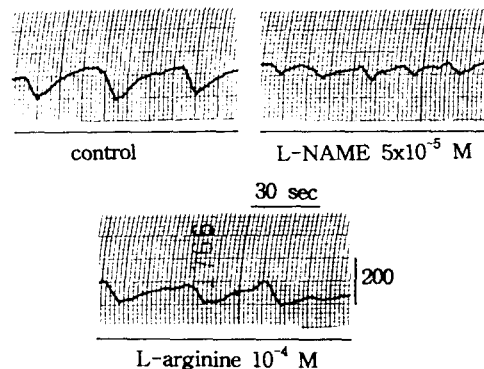


Fig. 6. Effects of L-arginine(10^{-4} M) on the decreased NANC (non-adrenergic non-cholinergic) relaxations by L-NAME (NG-nitro-L-arginine methyl ester) of the guinea-pig tracheal smooth muscle induced by electrical field stimulation.

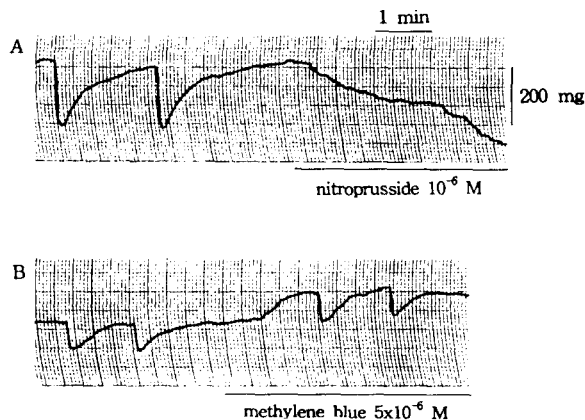


Fig. 7. Effects of nitroprusside and methylene blue on the NANC(non-adrenergic non-cholinergic) relaxations of the guinea-pig tracheal smooth muscle induced by electrical field stimulation.

3. 약물에 대한 반응

전장자극을 하면서 adenylate cyclase을 활성화 시키는 물질인 forskolin(10^{-6} M)과 isoprenaline(10^{-6} M)을 각각 투여한 경우 두 약물 모두 nitroprusside투여시 보이는 반응과 같이 기도 평활근의 기초장력이 크게 억제되었다(Fig. 8A, B).

4. Apamin 과 TEA의 효과

전장 자극(field stimulation)을 하면서 apamin(2×10^{-7}

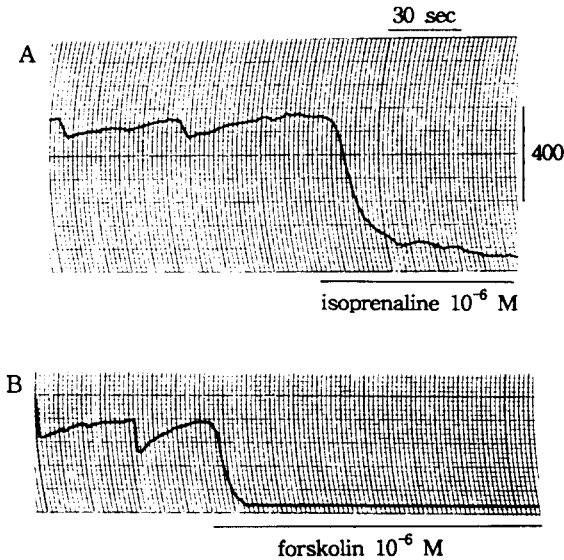


Fig. 8. Effects of isoprenaline (10^{-6} M) and forskolin (10^{-6} M) on the responses of the guinea-pig tracheal smooth muscle induced by electrical field stimulation.

M)과 tetraethylammonium (TEA, 1mM)을 각각 투여한 경우 둘 다 기도 평활근의 기초장력을 증가시켰으며 아울러 이완성 반응도 증가시켰다. 이러한 효과는 TEA를 투여한 경우에서 더욱 크게 나타났다(Fig. 9A, B).

고찰

대부분의 평활근에는 기존의 아세틸콜린(acetylcholine)이나 노아드레날린(noradrenaline) 이외의 다른 신경 전달 물질을 분비하는 억제성 신경계가 분포하고 있음이 오래 전부터 알려져 있으며 이 신경계를 비-아드레날린 비-콜린성 신경계(Non-Adrenergic Non-Cholinergic, NANC)라고 있다¹¹. 기도에서도 평활근을 이완하는 NANC 억제성 신경계가 사람을 포함한 여러 동물 종에서 입증되었다¹²⁻¹⁴. 특히 사람의 기도에서는 기능적인 교감신경계의 지배가 없기 때문에 기관지 확장(bronchodilatation)이 일어나는 유일한 신경 경로가 NANC 억제성 신경계를 통하여 이루어진다¹⁵. 따라서 NANC 억제성 신경계에 대한 생리학적 역할과 조절에 대한 흥미가 관심의 대상이 되어 왔다. 지금까지 알려진 기도에서의 NANC 억제성 신경계의 역할은 평활근의 기초 장력을 결정하고 있으며, 기도 점막에서의 점액 분비에도 관련하고 있는 것으로 되어있다⁵. 또한 확실치는 않지만 기도의 염증성 질환인 천식

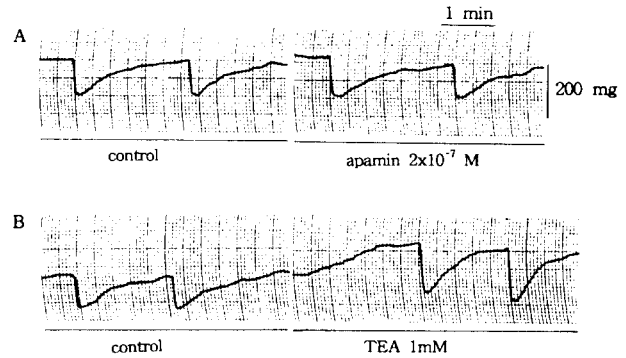


Fig. 9. Effects of apamin and TEA(tetraethylammonium) on the NANC(non-adrenergic non-cholinergic) relaxations of the guinea-pig fundic circular muscle induced by electrical field stimulation.

(asthma)의 발생 기전에 NANC 억제성 신경계가 관여한다고도 알려져 있다⁶.

기도 평활근의 내인성 신경을 전장 자극(electrical field stimulation)하게 되면 빠른 흥분성 수축에 이은 느리고도 지속적인 이완성 반응이 유발된다. 초기의 흥분성 수축은 atropine에 의해서 차단되어 콜린성으로 매개됨을 알 수 있으며, 이완성 반응은 atropine과 guanethidine을 함께 투여한 경우에도 존재하며, 신경 전달 물질 차단제인 tetrodotoxin(TTX)에 의해 완전히 차단되는 반응으로부터 NANC 억제성 신경계에 의해 매개됨을 알 수 있다(Fig. 2). 그러나 NANC 신경 말단에서 분비되는 전달물질과 그 작용 양상에 대해서는 사용된 실험동물 및 조직에 따라 실험자마다 다르게 보고되고 있다. 1970년 Burnstock등에 의해 위장관에서 ATP(Adenosine TriPhosphate) 또는 그와 비슷한 기능을 가진 다른 nucleotide가 NANC 억제성 신경계의 신경 전달물질로 제시된 이후¹⁶ 기도평활근에서도 ATP^{17,18}, VIP(Vasoactive intestinal polypeptide), 및 PHI(peptide histidine isoleucine)¹³등이 신경 전달물질로 제시되고 있다. 또한 두 가지 이상의 신경 전달물질이 관여한다고도 보고되고 있다.

최근 혈관 내피 세포에서 분비되는 내피세포 의존성 이완인자(endothelium-derived relaxing factor, EDRF)가 NO 또는 NO를 포함하고 있는 물질로 밝혀지면서 이러한 물질들이 중추신경계 및 면역계에서도 매우 중요한 기능을 하고 있음이 알려지게 되었으며, 위장관에서도 NO를 생성하는 효소계 <NADPH(Nicotinamide Adenine Dinucleotide Phosphate reduced form) diaphorase>가 내인성 신경계에서 발견되어 NANC 이완성 반응에 주 억제성 신

경 전달물질로 작용한다는 많은 실험 결과^{19,20}들이 보고됨에 따라 일부 기도 평활근에서도 NO가 작용한다는 결과도 나오고 있다⁴¹.

NO는 L-arginine의 guanidino group의 nitrogen이 NO synthase에 의해서 hydroxylation되어 합성되어 지며 이때 부산물로 얻어지는 citrulline은 다시 L-arginine을 합성하는데 재 사용된다. NO의 합성은 stereospecific해서 D-arginine에 의해서는 억제되며 L-arginine과 NO synthase에 대해서 서로 경쟁적으로 작용하는 NG-nitro-L-arginine methyl ester(L-NAME)에 의해서도 억제된다²¹.

본 실험에서 전장 자극으로 유발된 이완성 반응은 자극 빈도를 올려 줌에 따라 증가하였으며 (Fig. 3), NO synthase 억제제인 L-NAME에 의해서 억제되어지고 (Fig. 3, 4), NO 생성 전구물질인 L-arginine에 의해서 부분적으로 회복되었다 (Fig. 6). 또한 NO donor로 알려진 nitroprusside를 투여한 경우에서 기도 평활근 기초 장력이 크게 억제되었다 (Fig. 7A).

이러한 결과는 기니피그 기도 평활근에 분포하는 NANC 억제성 신경말단에서 NO가 분비되어 신경 전달물질로 작용함을 강력히 시사하고 있다.

위장관 평활근에서 L-NAME에 의해서 기초 장력이 증가하고 L-NAME에 의해 증가된 기초 장력이 L-arginine에 의해서 회복되는 결과로서 신경 말단에서 분비되는 NO도 혈관 내피 세포와 같이 기초적으로 계속 분비되어 기초 장력을 유지하고 있다고 보고하고 있다²². 본 실험에서도 L-NAME을 투여한 경우 평활근의 기초 장력이 증가되었다 (Fig. 5). 이는 기니피그 기도 평활근에서도 신경 말단에서 NO가 기초적으로 분비되어 기초 장력을 유지하고 있음을 암시하고 있다.

NO의 작용은 세포내 guanylate cyclase을 활성화 시켜 이때 생성된 cyclic GMP(Guanosine MonoPhosphate)가 cGMP-dependent protein kinase을 활성화시키고 궁극적으로 myosin light chain을 탈인산화(dephosphorylation)시키거나 직접적으로 세포막에 존재하는 이온 통로를 활성화시켜 생리학적인 기능을 나타내는 것으로 알려져 있다^{19,20}. 이러한 사실은 혈관에서 guanylate cyclase억제제인 methylene blue에 의해 기초적으로 분비되는 NO의 작용을 억제함으로써 기초 장력이 증가되고, NO를 분비시키는 인자들에 대한 내피 세포 의존성 이완 현상이 억제됨으로서 입증되고 있다²³. 기니피그 기도 평활근에서도 methylene blue에 의해서 기초 장력이 증가하였으며, 이완성 반응도 서서히 억제되었다 (Fig. 7B). 이는 Dokita¹⁰¹등이 토끼 요도근에서 실험한 결과와도 일치하고 있다. 그러나 최근에

Bolotina등²⁴은 혈관 평활근에서 methylene blue을 전 처치하여 guanylate cyclase을 억제한 조건하에서도 NO가 여전히 이완성 반응을 보였으며, 특이적으로 Ca²⁺ activated K⁺ 통로를 차단하는 charybdotoxin에 의해서 억제되는 결과를 관찰하고 NO가 cGMP를 통하지 않고 직접 세포막의 Ca²⁺ activated K⁺ 통로를 활성화시켜 이완성 반응을 나타낸다고도 보고하고 있다.

기니피그 기도 평활근의 NANC로 유발된 이완성 반응은 L-NAME 투여 후에도 일부 계속 남아 있는 점으로 보아 다른 신경 전달물질도 관여하리라 생각된다.

일반적으로 세포내 이차전령계로 작용하는 cAMP, cGMP등은 혈관 평활근에서 수축성을 이완하는 것으로 알려져 있다²⁵. Adenylate cyclase을 활성화시켜 생성된 cAMP를 통하여 생리학적인 기능을 나타낸다고 알려져 있는 forskolin과 isoprenaline은 nitroprusside의 반응과 같이 기도 평활근의 기초 장력을 크게 억제하였다 (Fig. 8A, B). 이러한 결과는 cAMP를 매개로 하여 이완성 반응을 나타낼 수 있는 다른 억제성 신경 전달물질이 관여하리라는 것을 암시한다. VIP 투여시 cAMP생성이 증가된다는 보고²⁶와 기니피그 분문동 및 기도 평활근에서 VIP antiserum으로 전처치시 신경자극으로 유발된 이완 현상이 억제된다는 결과²⁷로 보아 아마도 VIP및 이와 유사 물질인 PHI (peptide histidine isoleucine)등이 억제성 신경 전달물질로서의 가능성이 높으리라 사료된다. 사람의 대장에서 L-NAME 투여 후에도 남아 있는 성분이 Ca²⁺activated K⁺ 통로 억제제인 apamin 투여시 더욱 억제되어 Ca²⁺ activated K⁺ 통로를 활성화시키는 물질인 ATP도 관여하리라는 보고도 있다²⁸. 그러나 본 실험에서는 TEA (non-specific K⁺ 통로 차단제)와 apamin에 의해서 평활근의 기초 장력을 증가시켰을 뿐 아니라 오히려 NANC로 유발된 이완성 반응을 크게 하여 (Fig. 9A, B) 기니피그 기도 평활근에서의 이완성 반응에는 ATP가 관여하지 않으리라 생각된다. TEA와 apamin의 이러한 효과는 오히려 신경 말단의 K⁺ 통로를 차단하므로써 상대적으로 탈분극되어 이완성 인자가 더욱 많이 분비되어 일어나는 것으로 생각되는 바 이완성 인자의 분비에는 K⁺ 통로와 밀접한 관계가 있으리라 생각된다.

결론적으로 기니피그 기도 평활근에서의 NANC로 유발된 이완성 반응에는 기초적으로 분비되는 NO가 작용하며 이외에도 cAMP를 매개로 할 수 있는 다른 신경 전달물질이 관여하리라 생각되며 그 분비는 K⁺ 통로와 밀접한 관계가 있으리라 사료된다.

결 론

기니피그 기도 평활근을 전장 자극하여 유발되는 이완성 반응의 특징 및 약물에 대한 반응을 살펴 본 실험으로부터 다음과 같은 결과를 얻었다.

1. 전장 자극으로 유발된 이완성 반응은 자극 빈도에 따라 증가되었으며 NO synthase 억제제인 L-NAME에 의해 억제되었다.
2. 전장 자극으로 유발된 이완성 반응에 대한 L-NAME의 억제 효과는 NO 합성 전구 물질인 L-arginine에 의해서 부분적으로 회복되었다. 또한 L-NAME는 기초 장력을 증가시켰다.
3. NO-donor인 nitroprusside는 기초 장력을 크게 억제하였다.
4. Guanylate cyclase 억제제인 methylene blue는 기초 장력을 증가시켰으며 이완성 반응을 서서히 감소시켰다.
5. Adenylate cyclase을 활성화시키는 forskolin과 isoprenaline은 nitroprusside와 같이 기초 장력을 크게 억제하였다.
6. 비특이적으로 K⁺ 통로를 차단하는 TEA와 Ca²⁺ activated K⁺ 통로 억제제인 apamin은 기초 장력을 증가시켰으며, NANC 이완성 반응도 증가시켰다.

이상의 실험 결과로 보아 기니피그 기도 평활근의 NANC 신경 말단에서는 K⁺ 통로와 관련한 NO가 기초적으로 분비되며 이 외에도 cAMP를 매개로 할 수 있는 다른 억제성 신경 전달물질도 분비하여 이완성 반응에 관여하리라 사료된다.

참 고 문 헌

1. Gabella G. *Structure of airway smooth muscle and its innervation*. In: Coburn RF. *Airway smooth muscle in health and disease*. 1st ed. New York: Plenum Press 1989;1-16
2. Richardson JB. *Nonadrenergic inhibitory innervation of the lung*. Lung 1981; 159: 315-22
3. Barnes PJ. *State of art. Neural control of human airways in health and disease*. Am Rev Resp Dis 1986; 134: 1289-324
4. Karlsson JA. *Evidence against vasoactive intestinal polypeptide(VIP) as a dilator and in favour of substance P as a constrictor in airway neurogenic responses*. Br J Pharmacol 1983; 79: 634-6
5. Webber SE. *Nonadrenergic noncholinergic control of mucus secretion in airways*. Arch Int Pharmacodyn 1990; 303: 100-12
6. Barnes PJ, Belvis MG, Rogers DF. *Modulation of neurogenic inflammation: novel approaches to inflammatory diseases*. Trends Pharmacol Sci 1990; 11: 185-9

7. Boeckxstaens GE, Pelckmans PA, Bogers JJ, et al. *Release of nitric oxide upon stimulation of nonadrenergic noncholinergic nerves in the rat gastric fundus*. J Pharmacol and Experimental Ther 1991; 256: 441-7
8. He XD and Goyal RK. *Nitric oxide involvement in the peptide VIP-associated inhibitory junction potential in the guinea-pig ileum*. J Physiol 1993; 461: 485-99
9. Kasakov L, Belai A, Vlaskovska M, Brunstock G. *Noradrenergic-nitric interactions in the rat anococcygeus muscle: evidence for postjunctional modulation by nitric oxide*. Br J Pharmacol 1994; 112: 403-10
10. Dokita S, Morgan WR, Wheeler MA, Yoshida M, Latifpour J, Weiss RM. *N^G-nitro-L-Arginine inhibits non-adrenergic non-cholinergic relaxation in rabbit urethral smooth muscle*. Life Science 1991; 48: 2429-36
11. Abrahamson H. *Non-adrenergic non-cholinergic nervous control of gastrointestinal motility patterns*. Arch Int Pharmacodyn Ther 1986; 280: 50-61
12. Palmer JB, Cuss FMC, Barnes PJ. *VIP and PHI and their role in non-adrenergic inhibitory responses in isolated human airways*. J Appl Physiol 1986; 61: 1322-8
13. Ellis JL, Farmer SG. *The effects of vasoactive intestinal peptide(VIP) antagonists, and VIP and peptide histidine isoleucine antisera on non-adrenergic, non-cholinergic relaxations of tracheal smooth muscle*. Br J Pharmacol 1989; 96: 513-520
14. Kannan MS, Johnson DE. *Nitric oxide mediates the neural nonadrenergic, noncholinergic relaxation of pig tracheal smooth muscle*. Am J Physiol 1992; 262: L511-4
15. Taylor SM, Pare PD, Schellenburg RR. *Cholinergic and non-adrenergic mechanisms in human and guinea-pig airways*. J Appl Physiol 1984; 56: 958-65
16. Burnstock G, Campbell G, Satchell D, Rand MJ. *Evidence that adenosine triphosphate or a related nucleotide is the transmitter substance released by non-adrenergic nervous in the gut*. Br J Pharmacol 1970; 40: 668-88
17. Coleman RA, Leby GP. *A non-adrenergic inhibitory nervous pathway in guinea-pig trachea*. Br J Pharmacol 1974; 52: 167-74
18. Satchell DG. *Adenosine deaminase antagonizes inhibitory responses to adenosine and non-adrenergic, non-cholinergic inhibitory nerve stimulation in isolated preparations of guinea-pig trachea*. Br J Pharmacol 1984; 83: 323-5
19. Sanders KM, Ward SM. *Nitric oxide as a mediator of nonadrenergic noncholinergic neurotransmission*. Am J Physiol 1992; 262: G379-92
20. Stark ME, Bauer AJ, Szurszewski JH. *Effect of nitric oxide on circular muscle of the canine small intestine*. J Physiol 1991; 444: 743-61
21. Anggard E. *Nitric oxide: mediator, murderer, and medicine*. Lancet 1994; 343: 1199-206
22. Ozaki H, Blondfield DP, Hori M, Publicover NG, Kwto I, Sanders KM. *Spontaneous release of nitric oxide inhibits electrical, Ca²⁺ and mechanical transients in canine gastric smooth*

- muscle. J Physiol 1992;445:231-47
23. Moncade S, Palmer RMJ, Higgs EA. *Nitric oxid: physiology, pathophysiology, and pharmacology*. Pharmacol Rev 1991;43:109-42
24. Bolotina VM, Najjbl S, Palacino JJ, Pagano PJ, Cohen RA. *Nitric oxide directly activates calcium-dependent potassium channels in vascular smooth muscle*. Nature 1994;368:850-3
25. Nishimura J, Van Breemen C. *Direct regulation of smooth muscle contractile elements by second messengers*. Bioche Biophy Res Com 1989;163:929-35
26. Schoeffter P, Stoclet JC. *Effect of vasoactive intestinal polypeptide(VIP) on cyclic AMP level and relaxation in rat isolated aorta*. Eur J Pharmacol 1985;109:275-9
27. Grider JR, Rivier JJ. *Vasoactive intestinal peptide(VIP) as transmitter of inhibitory neurons of the gut: evidence from the use of selective antagonists and VIP antiserum*. J Pharmacol Exp Ther 1990;253:738-42
28. Boeckxstanes GE, Pelckmans PA, Herman AG, Van Maercke YM. *Involvement of nitric oxide in the inhibitory innervation of the human isolated colon*. Gastroenterology 1993;104:690-7

=국문초록=

기도평활근을 전장 자극하면 콜린성 수축에 이은 느리고도 지속적인 이완성 반응이 유발된다. 지속적인 이완성 반응은 억제성인 비아드레날린성 비콜린성 신경 섬유에 의해서 야기되는 것으로 알려져있다. 그러나 이러한 신경 말단에서 분비되는 신경 전달물질에 대해서는 아직도 실험한 동물 및 사용 조직에 따라 다르게 보고되고 있다. 본 실험은 기니피그 기도 평활근에서 전장 자극을 주어 이완성 반응에 관여하는 인자 및 그 작용 기전을 알아보려고 하였다. 전장 자극으로 유발된 이완성 반응은 L-NAME에 의해서 억제되었으며 L-arginine에 의해서 부분적으로 회복되었다. 또한 L-NAME은 기초장력을 증가시켰다. Nitroprusside는 윤상근의 기초 장력을 완전히 억제하였으며, methylene blue는 전장 자극으로 유발된 이완성 반응을 억제함과 동시에 기초장력을 증가시켰다. Forskolin과 isoprenaline는 nitroprusside와 똑같이 기도 평활근의 기초 장력을 크게 억제하였다. TEA와 apamin은 기도 평활근 기초 장력 및 전장 자극으로 유발된 이완성 반응을 모두 증가시켰다. 이상의 실험 결과로 보아 기니피그 기도 평활근 비교 감성 비콜린성 신경 섬유 말단에서는 K^+ 통로와 관련하여 NO가 분비되며 이외에도 cAMP를 매개로 하는 다른 억제성 신경 전달물질 (ex. VIP, PHI)이 분비되리라 사료된다.

- 중심단어: 1. 평활근 이완
2. 기관
3. 신경전달물질