

## 소 음경후인근의 Nitric oxide(NO) 매개성 이완

양일석 · 장희정\* · 강동묵\*\* · 이장헌

서울대학교 수의과대학  
초록동물병원\* · 삼성생명과학연구소\*\*  
(1996년 6월 3일 접수)

### Nitric oxide(NO)-mediated relaxation of bovine retractor penis muscle

Il-suk Yang, Hee-jung Chang\*, Tong-mook Kang\*\*, Jang-hern Lee

*Department of Veterinary Physiology, College of Veterinary Medicine, Seoul National University  
Chorok Animal Clinic\*, Samsung Biomedical Research Institute\*\**

(Received Jun 3, 1996)

**Abstract** : This study was designed to examine the mechanism of penile erection in adult bull by analyzing the responses of bovine proximal retractor penile muscle strips(BRP) to electrical field stimulation(EFS), exogenous nitric oxide(NO), NO synthesis precursor(L-arginine), NO synthase inhibitors(L-NAME, L-NMMA), guanylate cyclase inhibitor(methylene blue) and nonspecific potassium channel blocker(tetraethylammonium, TEA) treatments. Isometric tension of BRP was measured using physiograph. Results were summarized as follows:

1. EFS of nonadrenergic noncholinergic(NANC) nerve in BRP produced frequency-dependent inhibitory responses to the contraction induced by co-treatment of epinephrine, guanethidine and atropine. The inhibitory responses to EFS were blocked by tetrodotoxin(TTX, 1 $\mu$ M).

2. Treatment of L-NAME (10, 20 $\mu$ M) inhibited the relaxation to EFS whereas L-NMMA (100 $\mu$ M) had no effect.

3. Treatment of NO(20, 40 $\mu$ M; as an acidified solution of NaNO<sub>2</sub>) induced concentration-dependent relaxation whereas preincubation of TTX(1 $\mu$ M) and L-NAME(20 $\mu$ M) had no effect on the relaxation response.

4. L-arginine treatment(10mM) blocked the inhibitory effect of L-NAME(20 $\mu$ M).

5. Pretreatment of methylene blue(40 $\mu$ M) reduced the NANC-induced relaxation of BRP.

6. Tetraethylammonium(TEA, 80mM) reduced NANC relaxation.

These results suggest that NO may act as a NANC neurotransmitter in BRP and the effects might be mediated by cGMP and potassium channel.

**Key words** : Bovine retractor penis muscle, nitric oxide, Nw-nitro-L-arginine methyl ester (L-NAME), L-arginine, cGMP, K<sup>+</sup> channel.

## 서 론

포유류 음경은 맥관 근육형과 탄성 섬유형의 두 종류로 구분된다. 즉 사람, 말, 개 등의 음경은 해면체 평활근인 맥관 근육형이며, 반추류와 돼지의 음경은 sigmoid형으로 해면체가 발달되어 있지 않은 탄성 섬유형이다. 탄성 섬유형 음경의 발기현상은 음경자체의 기전에 의한 것보다는 음경을 전인해주는 음경후인근의 이완에 의하여 주도되어진다.

Klinge와 Sjostrand<sup>1</sup>가 음경 후인근에서 nonadrenergic noncholinergic(NANC) inhibitory nerve가 존재한다고 보고하였다. 이후 소 음경후인근으로부터 억제물질의 추출과 더불어 그 물질이 atropine-resistance neurogenic relaxation에 관여한다고 보고되어 있다<sup>2</sup>. 현재까지 소 음경후인근의 이완에 관여하는 억제성 물질의 규명과 그 작용기전을 밝히는 데 많은 연구가 진행되어 왔다. 즉, 전장자극에 대한 소 음경후인근의 이완반응이 oxyhaemoglobin에 의해 차단되어지며<sup>3</sup>, cGMP가 매개되어 있다고 알려져 있다<sup>4</sup>. 뿐만 아니라 이러한 평활근 이완반응은 haemoglobin과 적혈구에 의해 완전히 차단되며<sup>5</sup>, L-arginine의 analogue에 의해 평활근의 이완이 억제되는 것으로 미루어 이러한 NANC neurotransmitter에 의한 평활근 이완반응은 nitric oxide(NO) 또는 epithelium derived releasing factor(EDRF)에 의해 이루어지는 것으로 알려져 있다<sup>6</sup>. 한편 NANC 신경전달물질의 하나인 VIP(vasoactive intestinal polypeptide)도 소 음경후인근의 이완을 매개하는 물질이라는 것이 통설이었으나 최근 연구결과에 의하면 VIP는 음경후인근 이완에는 관여하지 않는 것으로 보고되었다<sup>4</sup>.

소 음경후인근의 이완을 매개하는 NANC 신경전달물질에 대한 접근이 시도되는 가운데 NANC 신경전달물질의 한 class로서 nitric oxide가 대두 되었다<sup>7</sup>. Sheng 등은 소 음경후인근에서<sup>8</sup>, Burnett 등은 쥐 음경에서<sup>9</sup> neuronal nitric oxide synthase(NOS)의 존재를 면역조직화학적 기법으로 밝힘으로써 이들 조직에서 NANC 신경자극에 의한 이완이 L-arginine/NO pathway의 활성화에 의해 생성된 NO에 기인함을 주장하였다.

본 교실의 문규환 등<sup>10,11</sup>은 돼지의 음경후인근에서 NANC 신경전달물질로 NO와 VIP를 제안하였다. 그러나 사람에서 음경해면체에 대한 VIP의 이완작용이 VIP 항혈청<sup>12</sup>과 -chymotrysin<sup>13</sup>에 의하여 상쇄되지만 NANC 자극에 의한 이완현상은 차단되지 않았다는 보고는 이들 음경

발기조직에서의 발기기전과 발기현상을 매개하는 신경전달물질이 갖는 종특이성(species specific)의 성질을 잘 보여준다.

본 실험에서는 NANC 환경하에서 전장자극에 의한 소 음경후인근 이완의 특성을 관찰함으로써 L-arginine/NO pathway에 의한 이완현상을 확인하기 위하여 L-arginine과 L-arginine analogue의 효과 및 cGMP억제제인 methylene blue처치에 따른 반응을 살펴보았다. 뿐만 아니라 비선택적 K<sup>+</sup> channel blocker인 TEA의 효과를 봄으로써 BRP에서 NO의 작용기전을 알아보려 하였다.

## 재료 및 방법

**실험동물** : 타격법에 의해 도살된 성숙한 홀스타인종과 한우의 음경후인근을 채취한 뒤 pH 7.4의 Krebs 용액에서 냉장(4℃)보관하여 30분 이내에 실험실로 운반하였다. 음경후인근의 근위부를 실험에 사용하였으며 주위에 있는 지방조직, 결합조직 및 혈관조직을 제거하고 냉장보관하면서 24시간 이내에 실험에 사용하였다. 수조내의 온도(35℃)를 일정하게 유지하고 혼합가스(95% O<sub>2</sub>+5% CO<sub>2</sub>)를 지속적으로 공급하였다.

**Organ bath 설계** : 장기수조(20ml)의 중앙에 설치된 백금관 전극 사이에 tissue holder로 고정시킨 조직 절편이 위치하도록 하였다. 조직절편의 상단은 isometric force transducer(Narco Biosystem, F-60)와 연결하고 physiograph(Narco)로 평활근의 수축과 이완을 기록하였다. 백금관 전극은 전기자극기(Narco SI-10)와 연결하여 전장자극을 가하였다.

**사용약물 및 조제** : tetrodotoxin(TTX)은 생리식염수에, 다른 약물은 증류수에 녹여 stock용액을 제조, 냉동보관하면서 Krebs용액으로 희석하여 사용하였다. 실험에 사용된 외원성 nitric oxide는 acidified sodium nitrite(NaNO<sub>2</sub>, pH 2.0)형태로 제조하였으며, 용해된 NaNO<sub>2</sub>의 농도를 외원성 NO의 농도로 표시하였다.

실험에 사용한 약물의 최종농도는 organ bath내의 농도로 하였으며 영양액으로 사용된 Krebs 용액의 조성은 다음과 같다 (mM). NaCl 118.4, MgSO<sub>4</sub> · 7H<sub>2</sub>O 1.2, KCl 4.7, CaCl<sub>2</sub> 2.5, KH<sub>2</sub>PO<sub>4</sub> 1.2, NaHCO<sub>3</sub> 2.5, glucose 11.7.

본 실험에 사용한 약물은 다음과 같다. guanethidine sulfate(Sigma), atropine sulfate(Kanto Chemical Co., INC), tetrodotoxin(TTX, Sigma), L-arginine(Sigma), L-

arginine analogues (Sigma), sodium nitrite(Avondale Laboratories), sodium nitrite(Avondale Laboratories), methylene blue(Sigma), tetraethyl ammonium(TEA, Sigma)

결과 분석 및 통계처리 : 전장자극 및 각 약물들에 대한 이완 정도는 최대이완(16Hz)에 대한 백분율(%)로 표시하였고( $M \pm SE$ ), 통계처리는 SAS package를 이용한 Student t-test와 ANOVA test를 하여 1% 수준에서 유의성을 검정하였다.

## 결 과

전장자극에 의한 NANC(nonadrenergic noncholinergic) 신경자극 효과 : atropine( $10\mu M$ ), guanethidine( $30\mu M$ )에 의하여 조성된 NANC환경 아래에서 전수축이 유도된 소 음경후인근은 전장자극에 이완현상이 유발되었다.

Guanethidine과 atropine의 존재하에 전장자극(0.2-16Hz)을 주었더니 자극빈도에 의존적 이완반응을 보였다. 즉, 16Hz의 자극빈도에서 최대 이완도를 나타내었고 (Fig 1A와 1B) 전기자극에 의해 이완된 평활근의 tone이 본래의 수준으로 회복되기까지는 약 3분이 소요되었다. 낮은 자극빈도에서는 조금 빨랐으며(2분) 강한 자극빈도

에서는 약간 느린(4분) 회복을 보였다(Fig 1A). 각 자극빈도에 따른 이완도의 계산은 16Hz의 이완도에 대한 퍼센트로 표시하였으며 조직에 따라 이완후의 회복이 완전하지 않은 경우에는 자극을 준 순간의 muscle tone을 기준으로 하여 계산하였다.

전장자극에 대한 이완반응을 미리 확인한 조직에 TTX( $1 \times 10^{-6}M$ )를 처리하면 전장자극의 빈도에 관계없이 모든 조직( $n=9$ )에서 이완이 완전히 차단되었다(Fig 1C).

L-arginine analogue의 효과 : 전수축이 유도된 소 음경후인근의 전장자극(4, 16Hz)에 대한 이완도를 관찰한 뒤 NO를 생성하는 NO synthase의 합성억제물질인 L-NAME( $10, 20\mu M$ ), L-NMMA( $100\mu M$ )를 처치하여 15분간 배양하고 전장자극을 가하여 조직의 이완도를 관찰한 결과 L-NAME는 전장자극에 대한 이완반응을 유의성 있

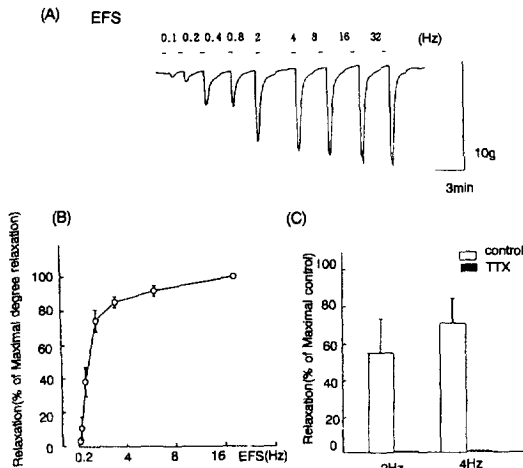


Fig 1. (A) Original recording of BRP muscle strip, showing the isometric response to EFS(1ms, 0.1-32Hz, supramaximal voltage) with 20s trains at an interval of 3 mins. in the presence of guanethidine( $30\mu M$ ) and atropine( $10\mu M$ ). (B) Frequency-dependent NANC relaxation curve was constructed to EFS (1ms, supramaximal voltage; 0.1-16Hz) with 20s trains in the presence of guanethidine ( $30\mu M$ ) and atropine ( $10\mu M$ ).  $n=7$  :  $M \pm S.D.$  (C) Effects of terodotoxin(TTX,  $1\mu M$ ).  $n=9$  :  $M \pm S.D.$

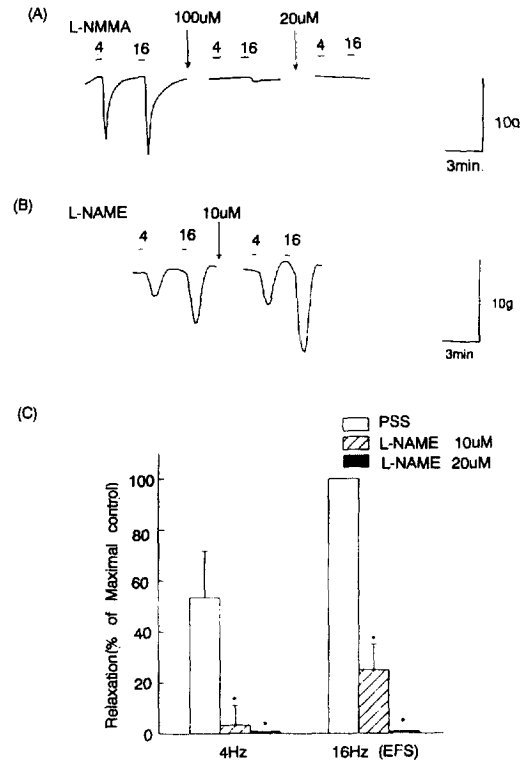


Fig 2. (A) and (B) Effects of Nw-nitro-L-arginine methyl ester (L-NAME) and  $N^G$ -mono-methyl-L-arginine (L-NMMA) on the response of the BRP to EFS (1ms, supramaximal voltage, 20 trains). The nerves were stimulated at a Frequency shown above each response(4 or 16Hz). (C) Effects of Nw-nitro-L-arginine methyl ester (L-NAME) on the NANC-induced relaxation. L-NAME dose-dependently inhibited the relaxation.  $n=6$  :  $M \pm S.D.$  \* :  $p < 0.01$

게 억제시켰다(2A, B). 이러한 이완반응의 억제효과가 NOS에 대한 작용인지 알아보기 위하여 L-NAME에 의한 이완차단 효과를 확인한 뒤 NOS 기질인 L-arginine (10mM)을 투여하고 25분동안 배양한 후 전장자극을 가하였다. L-arginine은 L-NAME(20 $\mu$ M)에 의하여 차단된 이완을 회복시켰으나 D-arginine은 회복시키지 못하였다.

Nitric oxide의 외부적 투여 : Guanethidine, atropine, epinephrine으로 전처리된 조직에 외부적으로 NO를 투여함으로써 유도되어지는 반응을 관찰하였다. 본 실험에서는 NO(20, 40 $\mu$ M)의 단독투여, TTX(1 $\mu$ M)를 전처리하여 신경을 차단시킨 조직에 NO(20, 40 $\mu$ M)의 투여 및 L-NAME(20 $\mu$ M)을 15분간 preincubation시킨 조직에 NO(40 $\mu$ M)를 투여하였다. 즉 산(acid)으로 활성화시킨 sodium nitrite(NaNO<sub>2</sub>, pH 2.0)의 형태로 투여된 외원성 NO는 전장자극에서와 유사한 농도의존적 이완을 유발하였다(Fig 3A, B). 또한 TTX(1 $\mu$ M)를 전처리한 조직에 투

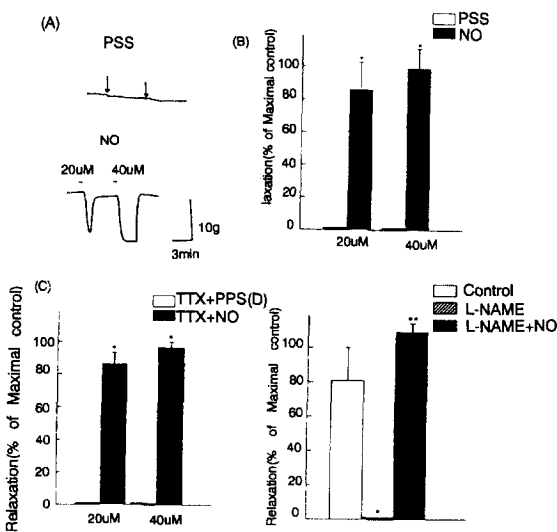


Fig 3. Relaxation induced by exogenous NO (administered by acidified form of NaNO<sub>2</sub>, pH=2.0). (A) Original recordings of relaxation. Arrows mean the administration of acidified physiological saline solution (PSS). (B) Concentration-dependent effects of exogenous NO was compared with acidified PSS. n=9 : M $\pm$ S.D. TTX (1 $\mu$ M) (C), L-NAME (20 $\mu$ M) (D), NO synthase inhibitor did not inhibit the relaxation produced by exogenous NO. In (B),  $\square$  and  $\blacksquare$  show the response to EFS (16Hz, 1ms, supramaximal voltage),  $\blacksquare$  shows the response to exogenous NO (40 $\mu$ M) in the presence of L-NAME. n=6, 7 for (C), (D) respectively. \* : p < 0.01 compared to PSS or control. M $\pm$ S.D.

여한 결과는 단독처리 때와 유사하였다(Fig 3C).

L-arginine reverse 효과 : 전수축된 음경후인근에 전장자극(16Hz)을 가함으로써 이완반응을 관찰(대조군)한 뒤 L-arginine(10mM)을 25분간 preincubation한 후 L-NAME(20 $\mu$ M)하에서 15분간 배양하였다. 배양이 끝난 후 다시 전장자극에 대한 조직의 이완반응이 회복됨을 볼 수 있었다(Fig 4).

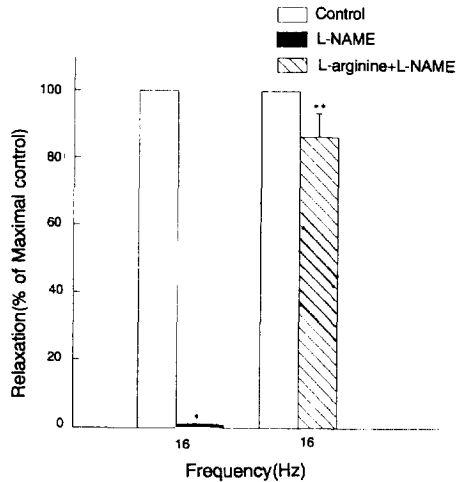


Fig 4. The reversal effects of L-arginine (10mM) on the NANC relaxation to EFS (1ms, supramaximal voltage, 20s trains). The strips were preincubated with L-arginine for 25min. before the administration of L-NAME (20 $\mu$ M) and the reversal effect was shown. n=6 : M $\pm$ S.D. \* : p < 0.01 compared to control, \*\* : p < 0.01 compared to L-NAME.

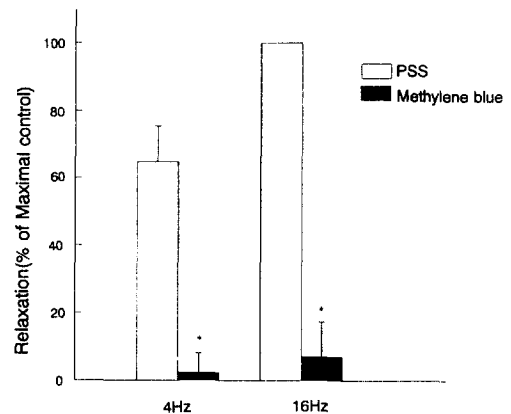


Fig 5. Effects of methylene blue (40 $\mu$ M) on the magnitude of relaxation of BRP muscle to EFS (1ms, supramaximal voltage, 20s trains). n=6 : M $\pm$ S.D. \* : p < 0.01.

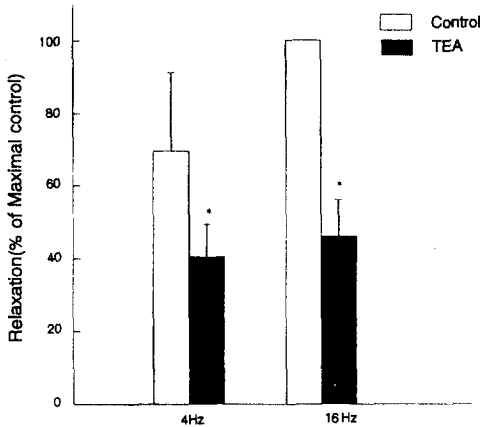


Fig 6. Effects of TEA (80mM) on the magnitude of relaxation of BRP muscle to EFS (1ms, supramaximal voltage, 20s trains). n=6 : M±S.D. \* : p < 0.01.

Methylene blue incubation 실험 : 전장자극에 의한 소 음경후인근의 이완현상을 매개하는 세포내 이차전달물질로 cGMP가 관여하는지 알아보기 위하여 soluble guanylate cyclase 억제제인 methylene blue (40μM)의 전처치(30분) 효과를 관찰한 결과 현저한 이완억제 효과를 보였다(Fig 5).

Tetraethyl ammonium의 효과 : NANC 환경하에서 소 음경후인근 절편의 전장자극(4, 16Hz)에 대한 이완도를 관찰한 뒤 TEA(80mM)를 처치한 5분후에 전장자극을 가하여 조직의 이완도 차이를 관찰한 실험에서 유의성있는 감소를 보였다(Fig 6).

## 고 찰

NANC 억제성 신경은 위장관 및 소, 돼지의 음경후인근을 포함한 체내 몇몇 부위의 평활근에 분포한다. 이들 신경은 소화관에서 조임근의 열립반사, 위의 수용성 이완, 연동운동에서의 하행성 억제반사와 소, 돼지의 음경발기에 관여한다. 이러한 NANC 억제성 신경전달물질은 ATP, VIP를 비롯한 여러물질이 알려져 있다.

NANC 억제성 신경전달물질로서의 L-arginine/NO계는 혈관의 내피 의존성 이완현상을 처음으로 발표한 Furchgott와 Zawadzki(1980) 보고 이후부터 잘 알려져 왔다<sup>14</sup>. 소 음경후인근이 비아드레날린 비콜린성(NANC) 신경 자극에 의한 이완을 매개하는 전달물질로서 NO를 알아보

기 위한 본 실험에서 atropine과 guanethidine으로 NANC 환경을 조성하고 epinephrine으로 전수축을 유도한 소 음경후인근은 전장자극(electrical field stimulation)의 자극빈도의존적으로 이완현상을 보였으며, 이러한 이완현상은 신경 차단제인 tetrodotoxin에 의해 완전히 차단되었으므로 신경원성(neurogenic) 이완현상임을 알 수 있었다.

소 음경후인근의 비아드레날린 비콜린 동작성 이완반응이 oxyhemoglobin에 의해 차단되지며<sup>3</sup> NO 합성억제제가 음경발기현상을 억제하는 것으로 관찰됨으로써 NO가 음경발기의 생리적매개물질이 주장되었으며<sup>9</sup> oxyhaemoglobin (O<sub>2</sub>Hb)은 NO와 결합하여 NO<sub>3</sub>-와 Hb로 전환되는 화학반응을 일으킴으로써 NO의 작용을 상쇄시킨다<sup>15</sup>. 더구나 NO를 합성하는 NOS가 소 음경후인근으로부터 분리동정된 바 있으므로<sup>8</sup> 본 실험에서는 이완매개물질을 규명하기 위한 다른 방법으로, L-NAME 처치 실험에서 현저한 이완억제효과를 나타내었으므로 NO내지 NO 유사물질이 소 음경 후인근의 이완반응을 매개함을 알 수 있었다. L-NAME는 조직내에서 NO가 합성되는 것을 억제함으로써 NO매개성 이완반응을 저하시키는 것으로 알려져 있으므로 본 실험의 결과는 소 음경 후인근에서 NO의 합성이 이루어짐을 말해준다. 그러나 억제효과가 다소 약한 것으로 알려진 L-NMMA를 100μM까지 투여하여 보았으나 이완 억제효과가 없었다. 이 결과는 Liu등<sup>16</sup>의 결과와 일치하나 Sheng 등<sup>8</sup>의 결과와는 일치하지 않는다. 이러한 차이는 intact tissue와 isolated tissue사이에서 일어날 수 있는 L-NMMA의 uptake 및 대사과정에서의 차이에 기인된 것으로 설명되고 있다.

pH 2.0으로 산성화시킨 sodium nitrite 용액은 nitrous acid(HONO)를 형성한 후 NO를 유리하여(NO<sub>2</sub> + H<sup>+</sup> → HONO, 3HONO → 2NO + HNO<sub>3</sub> + H<sub>2</sub>O) 소의 음경후인근을 이완시킨다는 보고가 있다<sup>17</sup>. 본 실험에서도 acidified sodium nitrite 형태로 투여된 외원성 NO는 소 음경후인근을 농도 의존적으로 이완시켰으며 다른 신경전달물질의 개입에 의해서가 아니라 오직 NO에 의한 반응이었음을 밝히기 위하여 실행한 TTX전처치하의 NO투여 실험은 NO단독 투여시의 결과와 동일한 양상을 띠지만 아니라 유도된 이완도 역시 비슷한 결과를 나타냄으로써 외원성 NO에 의한 이완은 평활근 세포에 대한 직접작용임을 알 수 있었다.

NOS에 의해 생성된 NO는 지용성의 free radical로서 세포막을 자유로이 통과하여 표적세포내에서 soluble guanylate

cyclase를 활성화시켜 세포내 cGMP의 농도를 증가시킴으로써 생리적 반응을 나타낸다. 본 실험에서도 전장자극에 의한 소 음경후인근의 이완이 cGMP 의존성 여부를 알아보기 위하여 soluble guanylate cyclase 억제제로 알려진 methylene blue를 전처치하여 전장자극에 의한 이완이 억제됨을 관찰하였다. 이와같이 cGMP억제제인 methylene blue가 유의성 있는 이완억제효과를 보임으로써 소 음경후인근에서의 NO system과 cGMP사이의 상관관계가 있음을 알 수 있었다.

Nitric oxide의 작용기전에 있어서 거의 그 효과가 밝혀져 있지 않은 potassium channel의 관여여부의 가능성을 알아보고자 수행한 비선택적 K<sup>+</sup> channel blocker인 tetraethylammonium(TEA)의 처치로 인하여 소 음경후인근의 NANC nerve 전기자극에 따른 이완반응이 유의성있게 감소함을 관찰할 수 있었다. 본 실험에서 10mM부터 160mM에 이르도록 처치한 결과 이완도의 감소는 40mM에서부터 관찰할 수 있었고 80mM에서 유의성있는 결과를 보였으며, 160mM에서는 거의 90%정도의 억제효과를 나타내었다. TEA를 처치함에 따라 1-2분내에 muscle tone의 현저한 증가를 볼 수 있었다. 따라서 TEA의 효과는 potassium channel의 차단에 의해 유도되었다고 단정내리기 어려우며, 보다 선택적인 potassium channel blocker를 이용한 연구가 이루어져야 할 것이다. 한편 개의 회결장연접부에서 K<sup>+</sup> channel blocker인 TEA 등은 저자극빈도의 전장자극에서 NANC 이완을 증강하였다<sup>18</sup>는 보고는 K<sup>+</sup> channel과 NANC이완이 관련이 있다는 가능성을 더하여 준다.

위의 결과를 종합해 볼 때 TTX가 비아드레날린 비콜린 동작성 신경에 대한 전기자극에 의해 유도된 생리적 이완반응을 완전히 차단함으로써 소 음경후인근의 이완은 신경매개성 반응이며 최근 대두된 강력한 비아드레날린 비콜린 동작성 신경전달물질인 NO의 합성을 차단하는 제제를 처치함으로써 이완억제효과가 나타났다. 한편 외인성 NO의 처치는 생리적 이완반응과 유사한 양상의 결과를 초래하였으므로 소 음경후인근의 이완은 비아드레날린 비콜린 동작성 신경전달물질인 NO에 의해 매개됨을 알 수 있다. 그 작용기전은 내인성 L-arginine-NO system에 의해서 이루어지며 cGMP에 의존적이며, 단정짓기는 어려우나 K<sup>+</sup> channel이 본 조직의 이완반응에 관여할 가능성을 살펴볼 수 있었다.

소 음경후인근의 이완반응에 대한 연구는 번식의 향상

을 도모할 수 있는 한편 통증을 수반하는 음경지속발기증(priapism), impotence의 치료 등에 응용될 수 있으므로 임상적인 적용에 있어서 그 의의가 크다고 볼 수 있다. 또한 비아드레날린 비콜린 동작성 신경전달물질에 대한 연구가 최근 활발히 진행되는 가운데 nitric oxide는 음경 후인근이나 요도와 같은 비뇨기 계통에서뿐만 아니라 위장관, 호흡기계등에서의 효과들이 계속 보고되어지고 있으며 cytokine이나 endotoxin에 노출됨으로써 작용하는 induced type의 NOS는 septicemia내지 antitumor therapy중에 관찰되어지는 심맥관계적 변화를 유발시키며 노화현상에 대한 관여여부도 연구되어지므로 그 중요성이 점점 더해지고 있다. 그러나 그 작용기전은 아직 충분히 밝혀져 있지 않으며 본 실험에서 가능성을 알아보기 위한 potassium channel에 관해서도 보다 더 연구되어야 할 것이다.

## 결 론

*In vitro*에서 소 음경후인근의 이완반응이 비아드레날린 비콜린성(NANC) 신경의 전장자극에 의한 소 음경후인근의 특성을 밝히고 이를 매개하는 신경전달물질을 규명하기 위한 본 실험에서 다음과 같은 결론을 얻었다.

1. 소 음경후인근은 비아드레날린 비콜린성(NANC) 신경자극에 의해 자극빈도 의존적으로 이완되었으며, 신경차단물질인 tetrodotoxin(TTX)의 처치로 완전한 이완차단 효과를 보였다.

2. NANC 신경자극에 의한 이완은 nitric oxide synthase(NOS)합성 억제제인 L-NAME에 의하여 유의성 있게 억제되었다.

3. BRP 근육은 외부에서 투여한 NO에 의해 전기자극시와 유사한 이완현상을 보였으며 TTX (1μM) 및 L-NAME (20μM)로 전처치한 조직에 투여할 경우에도 동일한 효과를 보였다.

4. L-NAME처리의 결과로 억제된 이완반응은 L-arginine (10mM)의 투여로 유의성 있게 회복되었다.

5. NANC 신경자극에 의한 이완은 guanylate cyclase억제제인 methylene blue (40μM)에 의해 억제되었다.

6. NANC 신경자극에 의한 이완은 non-specific K<sup>+</sup> channel blocker인 TEA (80mM)에 의해 유의성 있게 억제되었다.

이상의 결과로써 소 음경후인근의 비아드레날린 비콜린 동작성 이완반응은 NO에 의해서 혈관내피 비의존적으로 매개되어지며, L-arginine/NO system에 의해 cyclic

GMP의존적으로 이완반응을 유도하며 K<sup>+</sup> channel이 소음경후인근의 비아드레날린 비콜린 동작성 이완반응에 관여할 가능성이 있는 것으로 사료된다.

## 참 고 문 헌

1. Klinge E, Sjostrand NO. Contraction and relaxation of the retractor penis muscle and the penile artery of the bull. *Acta Physiol Scand*, 420(Suppl.): 1-88, 1974.
2. Ambache N, Killick SW, Zar A. Extraction from ox retractor penis of an inhibitory substance which mimics its atropine-resistant neurogenic relaxation. *Br J Pharmacol*, 54: 409-410, 1975.
3. Bowman A, Gillespie JS. Block of some non-adrenergic inhibitory responses of smooth muscle by a substance from hemolysed erythrocytes. *J Physiol*, 328:11-26, 1982.
4. Bowman A, Drummond AH. Cyclic GMP. mediates neurogenic relaxation in the bovine retractor penis muscle. *Br J Pharmacol*, 81:665-674, 1984.
5. Gillespie JS, Sheng HA. comparison of haemoglobin and erythrocytes as inhibitors of smooth muscle relaxation by the NANC transmitter in the BRP and rat anococcygeus and by EDRF in the rabbit aortic strip. *Br J Pharmacol*, 98: 445-450, 1989.
6. Martin W, Gillespie JS, Gibson F. Actions interactions of NG-substituted analogues of L-arginine on NANC neurotransmission in the bovine retractor penis and rat anococcygeus muscles, *Br J Pharmacol*, 108: 242-247, 1993.
7. Bult H, Boeckxstaens GE, Pelckmans PA, et al. Nitric oxide as an inhibitory non-adrenergic non-cholinergic neurotransmitter. *Nature*, 345:346-347, 1990.
8. Sheng H, Schmidt HHW, Nakane M, et al. Characterization and localization of nitric oxide synthase in non-adrenergic non-cholinergic nerves from bovine retractor penis muscles. *Br J Pharmacol*, 106:768-773, 1992.
9. Burnett AL, Lowenstein CJ, Bredt DS, et al. Nitric Oxide: A physiologic mediator of penile erection. *Science*, 257:401-403, 1992.
10. 문규환, 김점용, 김태완 등. Nitric oxide에 의한 수태지 음경후인근의 비아드레날린 비콜린동작성 이완 I. 돼지 음경후인근의 비아드레날린 비콜린성 이완을 매개하는 신경전달물질: NO와 VIP, 대한수의학회지, 35:447-457, 1995.
11. 문규환, 김점용, 강동목 등. Nitric oxide에 의한 수태지 음경후인근의 비아드레날린 비콜린동작성 이완 II. 비아드레날린 비콜린성 신경의 전장자극과 S-nitrosothiols에 의한 돼지 음경후인근의 이완효과 비교, 대한수의학회지, 35:459-469, 1995.
12. Adalkan PG, Kottogoda SR, Ratnam SS. Is vasoactive intestinal polypeptide the principal transmitter involved in human penile erection? *J Urol*, 135:638-640, 1986.
13. Pickard RS, Powell PH, Zar MA. The effect of inhibitors of nitric oxide biosynthesis and cyclic GMP formation on nerve-evoked relaxation of human cavernosal smooth muscle. *Br J Pharmacol*, 104:755-759, 1991.
14. Liu X, Gillespie JS, Martin W. Non-adrenergic, non-cholinergic relaxation of the bovine retractor penis muscle: role of nitrosothiols, *Br J Pharmacol*, 111: 1287-1295, 1994.
15. Knowles RG, Moncada S. Nitric oxide as a signal in blood vessels. *TIBS*, 17: 399-402, 1992.
16. Liu X, Gillespie JS, Gibson IF, et al. Effects of NG-substituted analogues of L-arginine of NANC relaxation of the rat anococcygeus and bovine retractor pens muscles and the bovine penile artery. *Br J Pharmacol*, 104: 53-58, 1991.
17. Kerr SW, Buchanam LV, Bunting S, et al. Evidence that S-nitrosothiols are responsible for the smooth muscle relaxing activity of the bovine retractor penis inhibitory factor. *J Pharmacol Exp Ther*, 263:285-292, 1992.
18. De man JG, Boeckxstaens GE, Pelckmans PA, et al. Prejunctional modulation of the nitregic innervation of the canine ileocolonic junction via potassium channels, *Br J Pharmacol*, 110:559-564, 1993.