

家兔 및 白鼠子宮의 Adrenotropic Receptors 에 關한 研究

釜山大學校 醫科大學 藥理學教室

(指導 金 尙 泰 教授)

洪 起 煥

= Abstract =

Studies on the adrenotropic receptors of the uteri of the rabbit and rat.

Ki Whan Hong, M. D.

(Directed by Prof. Sang Tae Kim, M. D.)

Department of Pharmacology, College of Medicine, Pusan National University.

The author studied the adrenotropic receptors of the non-pregnant uteri of the rabbit and rat, using epinephrine(alpha and beta activator), phenoxybenzamine(alpha blocking agent) and nethalide (beta blockade), and obtained the following results:

1. The spontaneous motility of isolated non-pregnant uteri from rabbits were stimulated by epinephrine, whereas that of isolated non-pregnant rat uterus was inhibited by epinephrine.
2. Both alpha and beta adrenergic receptors were present in the uterine muscle of both animals.
3. In the non-pregnant rabbit uterus, alpha receptors were predominant, whereas in the non-pregnant rat uterus, beta receptors preponderated over alpha receptors.

緒 言

子宮筋의 epinephrine 에 對한 反應은 hypogastric nerve 를 刺戟한 때와 一致하며, 動物의 種族에 依하여 다르고, 同一種族에 있어서도 그 個體의 hormone 狀態에 依하여 다르다.

非妊摘出子宮에 對한 epinephrine 의 作用을 過去의 文獻으로부터 摘記하면, epinephrine 은 人 및 家兔子宮에 對하여는 收縮을 惹起하고, 犬, 猫, guinea pig 및 白鼠子宮에 對하여는 弛緩을 이끈다.^{1,2)}

1948年 Ahlquist³⁾는 氏의 adrenotropic receptor 研究에 있어서, 各種動物을 使用한 實驗에 依據하여, 子宮運動의 亢進은 α -receptor 에 依하여 媒介되고, 子宮運動의 抑制은 β -receptor 에 依하여 媒介된다고 하였다.

最近 車⁴⁾는 adrenergic α -receptor 封鎖劑로서 dibenamine 을, β -receptor 封鎖劑로서 DCI(dichloroisoproterenol)를 使用하여 家兔摘出子宮에 對한 epinephrine 및

norepinephrine 의 運動亢進作用을 分析하였다. 그리하여 氏는 家兔子宮에는 adrenergic α -receptor 와 β -receptor 가 存在하며, 非妊家兔子宮에 있어서는 α -receptor 가 β -receptor 보다 優勢하여 epinephrine 및 norepinephrine 은 運動亢進을 이끈다고 結論하였다.

白鼠子宮의 adrenotropic receptor 에 關하여는 Rudzik 및 Miller⁵⁾는 白鼠子宮에는, 抑制의으로 作用하는 α 및 β adrenergic receptor 가 存在한다고 하였고, Levy 및 Tozzi⁶⁾는 β inhibitory receptor 만이 存在한다고 하였다.

著者는 epinephrine 에 對한 反應이 서로 反對인 家兔 및 白鼠의 非妊摘出子宮을 擇하고, sympathomimetic drug 로서, epinephrine 을, adrenergic α -receptor 封鎖劑로서 phenoxybenzamine 을, β -receptor 封鎖劑로서 nethalide(1-[2'-naphthyl]-2-isopropyl-aminoethanol)를 使用하여, 兩動物의 子宮筋의 adrenotropic receptor 를 究明코져 本研究에 着手하였다.

實驗材料 및 實驗方法

實驗動物 : 體重 2.0 kg 內外의 白色 非妊家兔와 150 g 內外의 非妊白鼠를, 그 發情周期를 考慮하지 않고, 實驗에 提供하였다.

子宮運動描寫 : 實驗動物을 頸動脈切斷으로 出血死를 이르킨 後 子宮을 摘出하여 切片을 作成하였다. Magnus 法에 依하여, 38°C 로 加溫된 Locke 液內에 子宮切片을 懸垂하고, 間斷없이 空氣를 通하여 酸素를 供給하면서 그 自發運動을 媒體紙上에 描寫하였다.

試藥 : 本研究에 使用한 試藥은 다음과 같다.

l-Epinephrine, Sigma Chem. Co.

0.02 N HCl 水溶液을 溶媒로 하여 1% epinephrine 原液을 作成하고 그 後 Locke 液으로 稀釋하였다.

Phenoxybenzamine, Smith Kline & French Labs.

Ethanol 49.9%, propylene glycol 49.9%, HCl 0.2%의 組成을 가진 溶液을 溶媒로 하여 1% phenoxybenzamine 原液을 作成하고, 그 後 Locke 液으로 稀釋하였다.

Nethalide, Ayerst Labs. Incorporated.

0.9% 食鹽水를 溶媒로 하여, 1% nethalide 原液을 作成하고 그 後 Locke 液으로 稀釋 使用하였다.

實驗成績

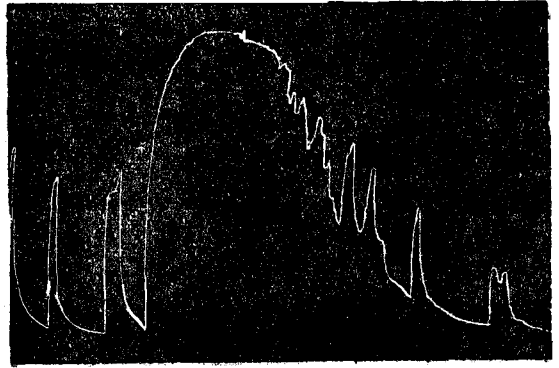
A. 非妊家兔 摘出子宮에 對한 實驗

豫備實驗 : 먼저 非妊家兔 摘出子宮에 對한 epinephrine, phenoxybenzamine 및 nethalide 의 作用을 試驗하였다.

i) Epinephrine 의 作用

子宮運動에 對한 10^{-8} ~ 10^{-7} g/ml epinephrine 은 一過性 振幅增大와 緊張上昇을 惹起하였다. 10^{-6} g/ml 의 濃度에서는 即刻의인 強直性 收縮을 招來하나, 數分後

에는 다시 緊張이 正常으로 恢復하고 自發運動도 再開되었다(Fig. 1). 10^{-5} g/ml 에서는 強直性 收縮을 惹起하여 그 狀態를 持續하였다.



(Fig. 1) Tracing of the movements of the isolated uterus from a non-pregnant rabbit. At the arrow, 10^{-6} g/ml epinephrine applied.

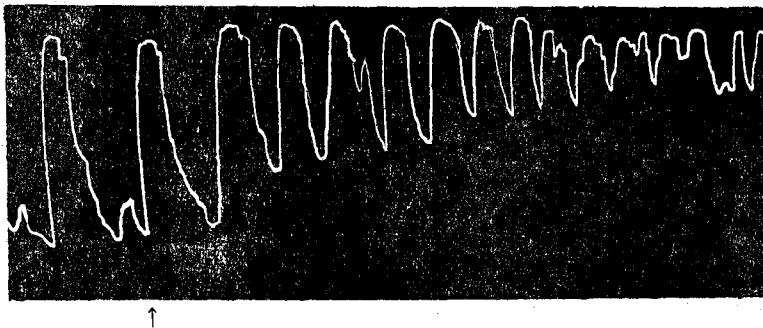
後述의 本實驗에서는 10^{-6} g/ml epinephrine 을 使用하였다.

ii) Phenoxybenzamine 의 作用

10^{-7} ~ 10^{-6} g/ml phenoxybenzamine 은 輕微한 振動數增加와 緊張上昇을 招來하였다. 10^{-5} g/ml 에서는 緊張은 徐徐히 上昇하고, 振幅은 減少되었다(Fig. 2). 10^{-4} g/ml 에서는 即刻의인 緊張上昇과 振幅減少를 나타내었다.

Phenoxybenzamine 의 溶媒單獨을 使用하여 對照實驗을 行하였으나, 10^{-4} g/ml 以下의 濃度에서는 子宮運動에 何等의 變化를 보지 못하였다.

그리고 後述하는 本實驗에서는 10^{-6} ~ 10^{-5} g/ml 의 phenoxybenzamine 을 使用하였다.

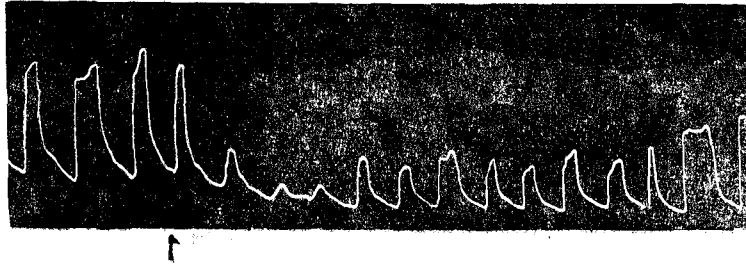


(Fig. 2) Tracing of the movements of the isolated uterus from a non-pregnant rabbit. At the arrow, 10^{-5} g/ml phenoxybenzamine applied.

iii) Nethalide 의 作用

$10^{-7} \sim 10^{-6}$ g/ml 의 濃度에서는 輕微한 振動數增加 및 緊張上昇을 招來하였다. 10^{-5} g/ml 에서는 顯著한 振幅

減少와 緊張降下를 惹起하였다(Fig. 3). 10^{-4} g/ml 에서는 自發運動은 一時 消失되고 緊張도 顯著히 降下하였다. 本實驗에서는 10^{-5} g/ml nethalide 를 使用하였다.



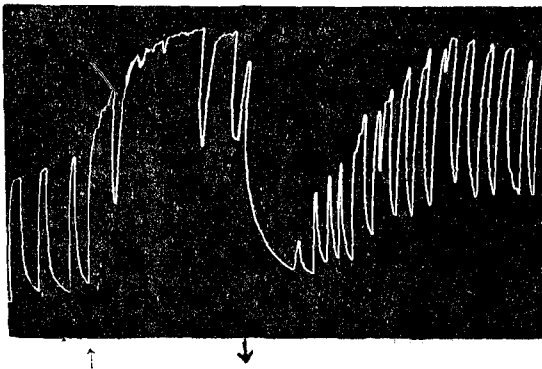
(Fig. 3) Tracing of the movements of the isolated uterus from a non-pregnant rabbit. At the arrow, 10^{-6} g/ml nethalide applied.

本實驗 : 非妊家兔 摘出子宮에 對한 epinephrine 의 運動亢進作用을 分析하기 爲하여 다음과 같은 實驗을 行하였다

i) 非妊家兔子宮에 먼저 $10^{-6} \sim 10^{-5}$ g/ml phenoxybenzamine 을 作用시키고 4~5 分 後에 10^{-6} g/ml epinephrine 을 添加하였다.

이때에는 phenoxybenzamine 에 依한 子宮運動亢進이 epinephrine 後添加에 依하여 即刻的으로 抑制되어, 緊張은 降下하고, 自發運動도 瞬間的으로 消失되었다. 그 後 自發運動은 再開되고 緊張도 上昇하였다.

이 epinephrine 에 依한 運動抑制은 家兔子宮의 adrenergic α -receptor 가 phenoxybenzamine 前處置에 依하여 封鎖되고 β -receptor 에 epinephrine 이 作用하여 이러나는 現象이라고 思料된다(Fig. 4).

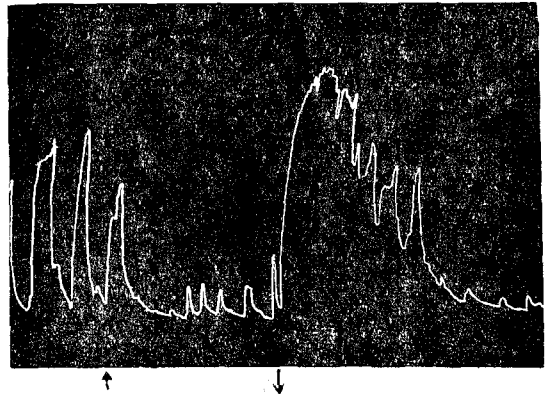


(Fig. 4) Tracing of the movements of the isolated uterus from a non-pregnant rabbit. At the arrows, \uparrow and \downarrow , 10^{-5} g/ml phenoxybenzamine and 10^{-6} g/ml epinephrine applied, respectively.

ii) 非妊家兔子宮에 먼저 10^{-5} g/ml nethalide 를 作用시키고, 4~5 分 後에 10^{-6} g/ml epinephrine 을 添加하였다.

이때에는 nethalide 前處置에 依하여 抑制되었던 子宮運動이 epinephrine 添加에 依하여 即刻的으로 緊張上昇과 振幅減少를 이르켰다.

이 epinephrine 에 依해 運動亢進은 非妊家兔子宮의 adrenergic β -receptor 가 nethalide 前處置에 依하여 封鎖되고 健在하는 α -receptor 에 epinephrine 이 作用하여 이러나는 現象이라고 思惟된다(Fig. 5).



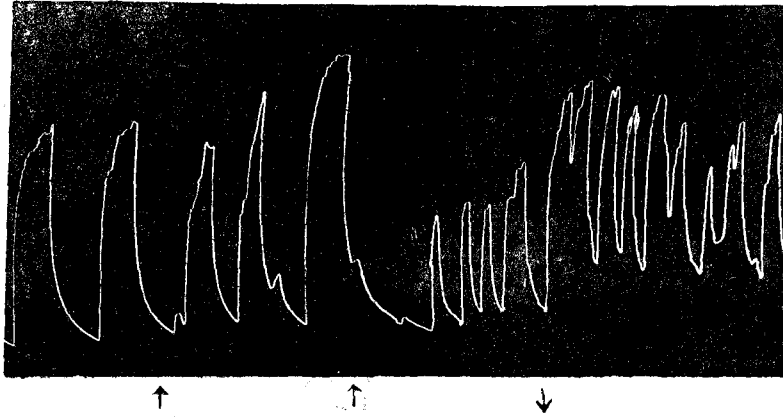
(Fig. 5) Tracing of the movements of the isolated uterus from a non-pregnant rabbit. At the arrows, \uparrow and \downarrow , 10^{-6} g/ml nethalide and 10^{-6} g/ml epinephrine applied, respectively.

iii) 非妊家兔子宮에 4 分의 間隔을 두고 10^{-6} g/ml phenoxybenzamine, 10^{-5} g/ml nethalide, 10^{-6} g/ml epinephrine 의 順으로 作用시켰다.

그 結果 epinephrine 의 作用은 顯著하지 않고, 輕微

한 緊張上昇과 振動數增加를 보여줄 뿐이었다. 다시 말하면, 正常子宮에 있어서는 強直性 收縮을 일으키는 10^{-6} g/ml epinephrine의 作用이 (Fig. 1), phenoxybenzamine + nethalide 前處置에 의하여 顯著히 減退되었다는 것이다 (Fig. 6).

이 事實은 phenoxybenzamine 및 nethalide 前處置에



(Fig. 6) Tracing of the movements of the isolated uterus from a non-pregnant rabbit. At the arrows, \uparrow , \uparrow and \downarrow , 10^{-6} g/ml phenoxybenzamine, 10^{-5} g/ml nethalide and 10^{-6} g/ml epinephrine applied, respectively.

依하여 非妊家兔子宮의 adrenergic α -receptor와 β -receptor가 같이 封鎖되어 epinephrine의 作用이 나타나지 못한 것으로 思料된다.

以上の 實驗成績으로 보아 非妊家兔子宮에는 adrenergic α -receptor와 β -receptor가 共存하며, α -receptor는 β -receptor보다 優勢하여, 兩 receptor에 같이 作用하는 epinephrine은 運動充進을 이르게 된다고 思料한다.

B. 非妊白鼠 摘出子宮에 對한 實驗

豫備實驗: 먼저 非妊白鼠 摘出子宮에 對한 epinephrine, phenoxybenzamine 및 nethalide 單獨의 作用을 各

各 試驗하였다.

i) Epinephrine의 作用

白鼠子宮運動에 對한 10^{-7} g/ml epinephrine의 作用은 一過性 運動停止와 緊張降下를 이르게 하였다. 10^{-6} ~ 10^{-5} g/ml에서는 그 運動抑制가 一層 顯著하였으며, 自發運動再開에 時間을 要하였고, 그 自發運動도 正常으로 復歸하지 못하였다 (Fig. 7).

後述의 本實驗에서는 10^{-6} g/ml의 濃度를 使用하였다.

ii) Phenoxybenzamine의 作用

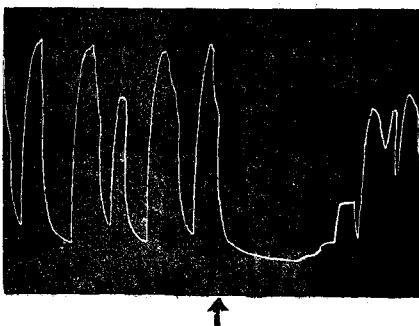
10^{-6} g/ml phenoxybenzamine을 作用시켰을 때에는 子宮運動에 큰 變化가 없었고, 10^{-5} g/ml에서는, 緊張上昇과 振動數增加가 이르게 되었다 (Fig. 8). 10^{-4} g/ml에서는, 緊張上昇이 一層 顯著하였다.

後述의 本實驗에서는 10^{-5} g/ml의 濃度를 使用하였다.

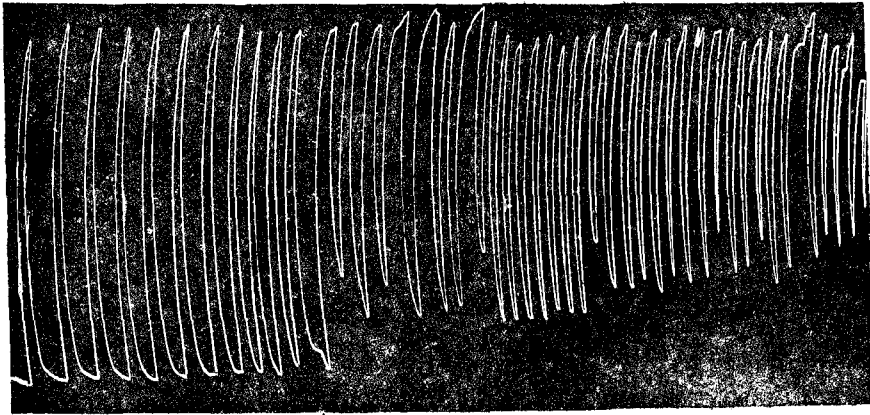
iii) Nethalide의 作用

10^{-6} g/ml nethalide는 子宮運動에 큰 變化를 이르게 하지 못하였고, 10^{-5} g/ml에서는 振幅은 減少하고, 自發運動은 不規則하게 되며, 緊張은 徐徐히 上昇하였다 (Fig. 9). 10^{-4} g/ml의 濃度에서는 運動은 消失되고, 緊張은 顯著히 降下하였다. 本實驗에서는 10^{-6} ~ 10^{-5} g/ml의 濃度를 使用하였다.

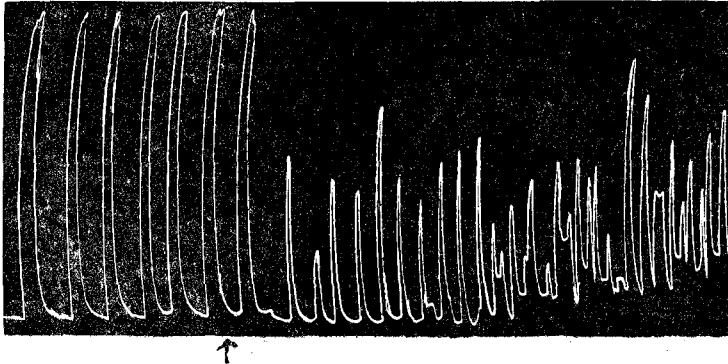
本實驗: 非妊白鼠 摘出子宮에 對한 epinephrine의 運動抑制作用을 分析하기 爲하여 다음과 같은 實驗을 行



(Fig. 7) Tracing of the movements of the isolated uterus from a non-pregnant rat. At the arrow, 10^{-6} g/ml epinephrine applied.



(Fig. 8) Tracing of the movements of the isolated uterus from a non-pregnant rat. At the arrow, 10^{-5} g/ml phenoxybenzamine applied.

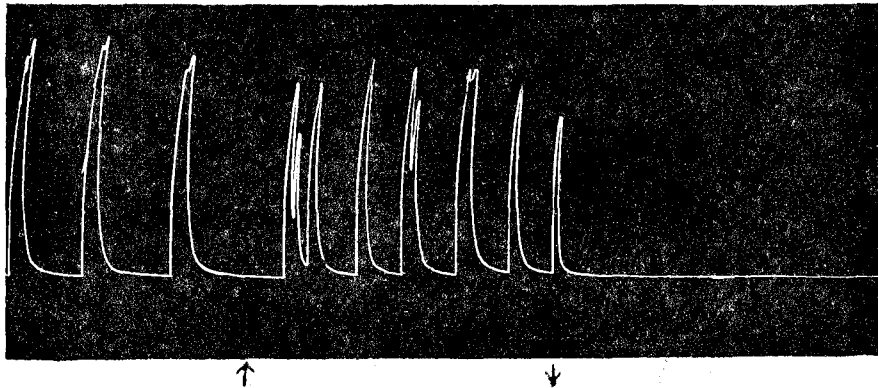


(Fig. 9) Tracing of the movements of the isolated uterus from a non-pregnant rat. At the arrow, 10^{-5} g/ml nethalide applied.

하였다.

i) 非妊白鼠子宮에 먼저 10^{-5} g/ml phenoxybenzamine 을 作用시키고, 5分 後에 10^{-6} g/ml epinephrine 을 添

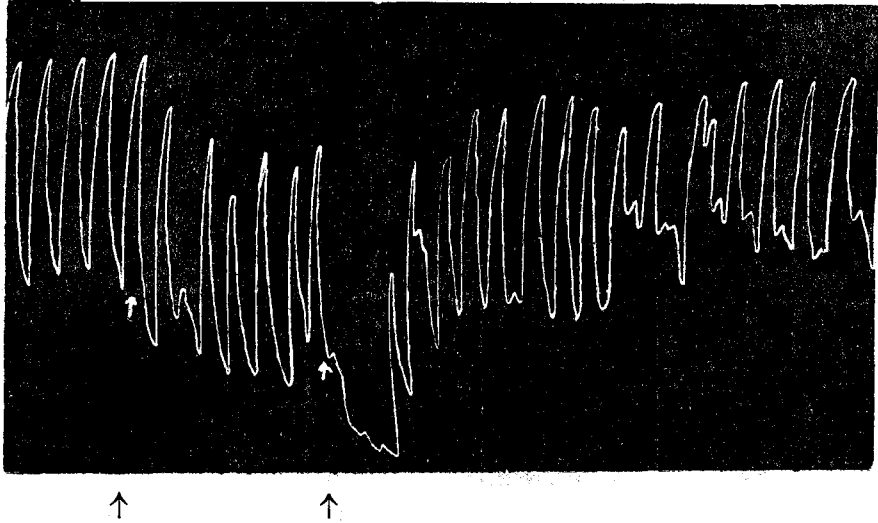
加하였다. 이 때에는 phenoxybenzamine 에 依한 輕微한 子宮運動亢進이 即刻的으로 抑制되어 運動停止가 이리 났다(Fig. 10).



(Fig. 10) Tracing of the movements of the isolated uterus from a non-pregnant rat. At the arrows, \uparrow and \downarrow , 10^{-5} g/ml phenoxybenzamine and 10^{-6} g/ml epinephrine applied, respectively.

Phenoxybenzamine前處置에 의하여 epinephrine의 抑制作用이 正常子宮에 epinephrine 單獨을 投與하였을 때 보다 強하게 나타나는 것은 白鼠子宮의 α -receptor가 phenoxybenzamine 處置에 의하여 封鎖되고 後添加의 epinephrine이 β -receptor에 作用하는 까닭에 이러한 現象이라고 思料된다.

ii) 非妊白鼠子宮에 먼저 10^{-5} g/ml nethalide를 作用시키고, 4~5分 後에 10^{-6} g/ml epinephrine을 添加하였다. 이때에는 nethalide 前處置에 依하여 抑制된 子宮運動이 epinephrine 後添加에 依하여 瞬間적으로 一層 抑制되나 곧 自發運動은 再開되고 緊張도 恢復되어 7~8分 後에는 正常以上으로 上昇하였다(Fig. 11).



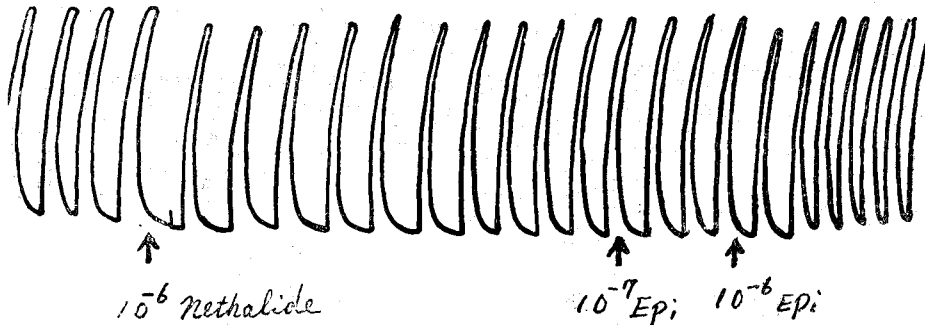
(Fig. 11) Tracing of the movement of the isolated uterus from a non-pregnant rat. At the arrows, 10^{-5} g/ml nethalide and 10^{-6} g/ml epinephrine applied, respectively.

Nethalide 處置後 epinephrine 添加에 依한 一過性運動抑制는 白鼠子宮의 β -receptor가 一部 封鎖되지 않고 殘在함을 暗示하며, 그 後에 이러한 運動亢進은 epinephrine이 α -receptor에 作用하여 惹起된 것으로 思料된다.

iii) 非妊白鼠子宮에 10^{-6} g/ml nethalide를 作用시키고 7~8分 後에 10^{-7} 및 10^{-6} g/ml epinephrine을 二回

反復 投與하였다. 이때에는 10^{-6} g/ml nethalide 前處置에 依하여, 輕微한 一過性 運動抑制가 나타나며, 初回 epinephrine 注加에는 別反應이 없었으나 第2回 epinephrine 注加에는 運動數增加 및 緊張上昇이 occurred (Fig. 12).

이것은 nethalide 前處置에 依하여 β -receptor가 封鎖되고 epinephrine의 反復添加에 依하여 α -receptor가

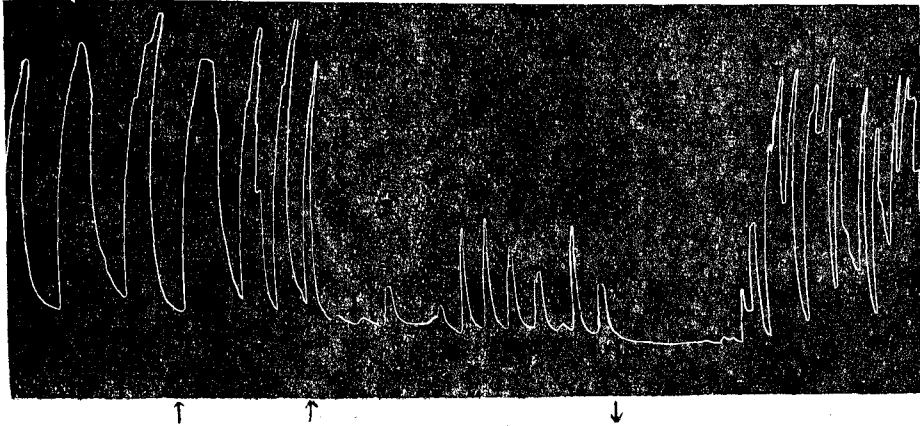


(Fig. 12) Tracing of the movement of the isolated uterus from a non-pregnant rat, At the arrows, 10^{-6} g/ml nethalide, 10^{-7} and 10^{-6} g/ml epinephrine applied, respectively,

反應한 것으로 思料된다.

iv) 非妊白鼠子宮에 10^{-6} g/ml phenoxybenzamine, 10^{-5} g/ml nethalide의 順으로 前處置하고 5~6分 後에 10^{-6} g/ml epinephrine을 注加하였다.

이때에 phenoxybenzamine 및 nethalide 前處置에 依하여 抑制된 子宮運動은 epinephrine 注加에 依하여 一過性인 運動靜止가 이어나고 그後 곧 自發運動은 再開되어 前處置 以前의 正常運動으로 復歸하였다(Fig. 13).



(Fig. 13) Tracing of the movements of the isolated uterus from a non-pregnant rat. At the arrows, \uparrow , \uparrow and \downarrow , 10^{-6} g/ml phenoxybenzamine, 10^{-6} g/ml nethalide and 10^{-6} g/ml epinephrine applied, respectively.

이것은 phenoxybenzamine 및 nethalide 前處置에 依하여 非妊白鼠子宮의 adrenergic α - 및 β -receptor가 다 같이 封鎖되고, epinephrine의 抑制作用은 나타나지 못한 것으로 思料된다.

以上 實驗成績으로 보아 非妊白鼠子宮에는 adrenergic α - 및 β -receptor가 存在하나, β -receptor가 α -receptor보다 優勢하여 兩 receptor에 作用하는 epinephrine은 運動抑制를 이르게 된다고 思料한다.

總括 및 考察

著者が 本研究에서 觀察한 非妊家兔 및 白鼠의 摘出子宮運動에 對한 epinephrine(α 및 β activator), phenoxybenzamine (α -receptor 封鎖劑) 및 nethalide (β -receptor 封鎖劑)의 效果를 總括하면 다음과 같다.

1. Epinephrine은 非妊家兔 摘出子宮에 對하여 運動充進을 이르고, 非妊白鼠 摘出子宮에 對하여는 運動抑制를 惹起하였다.

2. Phenoxybenzamine은 非妊家兔 및 白鼠의 摘出子宮運動에 對하여 充進의 作用하였다. 이 充進作用의 全部가 intrinsic sympathomimetic action에 基因하는 것인지 或은 "nonspecific" action을 兼한 것인지는 本實驗으로서는 알 수 없다.

3. Nethalide는 非妊家兔 및 白鼠의 摘出子宮運動에 對하여 抑制的으로 作用하였다. 이 抑制作用이 純全히

nethalide의 intrinsic sympathomimetic action에 基因하는지 本實驗만으로는 알 수 없다.

4. 非妊家兔子宮에는 adrenergic α -receptor와 β -receptor가 存在하였다. 그리고 α -receptor는 β -receptor보다 優勢하였다.

이것은 車⁴⁾가 adrenergic activator로서 epinephrine 및 norepinephrine을 α -receptor 封鎖劑로서 dibenamine을, β -receptor 封鎖劑로서 DCI를 使用하여 얻은 成績과 一致하였다.

5. 非妊白鼠 摘出子宮에는 adrenergic α -receptor와 β -receptor가 共存하나, β -receptor는 α -receptor에 比하여 大端히 優勢하였다.

Rudzik 및 Miller⁵⁾는 epinephrine, norepinephrine, phenylephrine(α -activator) 및 isoproterenol(β -activator)이 다 같이 白鼠子宮에 對하여 抑制的으로 作用하고, 이 抑制作用이 dihydroergotamine(α 및 β 封鎖劑)에 依하여 封鎖됨을 觀察하여, 白鼠子宮에는 α 및 β inhibitory receptor가 存在한다고 하였다. Levy 및 Tozzi⁶⁾는 epinephrine, isoproterenol 및 phenylephrine의 三者가 다 같이 白鼠子宮運動에 對하여 抑制的으로 作用하며, 그 抑制作用은 α -receptor 封鎖劑인 phentolamine, phenoxybenzamine, tolazoline 및 dibozane에 依하여 影響을 받지 않으나, β -receptor 封鎖劑인 DCI 및 nethalide에 依하여 封鎖됨을 보고, 白鼠子宮에는 β inhibitory

receptor 만이 存在한다고 하였다.

著者の 實驗에서는 白鼠子宮에 對한 epinephrine 의 抑制作用은 phenoxybenzamine 前處置에 依하여 顯著히 增強되고, nethalide 前處置後 epinephrine 을 作用시키면 運動充進이 이어나며 特히 epinephrine 反復投與時에 運動充進이 明白히 나타났다.

이것으로 보아 不妊白鼠子宮에는 α 및 β -receptor 가 共存하나, β -receptor 는 α -receptor 에 比하여 大端히 優勢한 것으로 思料된다.

結 論

1. Epinephrine 은 非妊家兔 摘出子宮에 對하여 運動充進을 이르고, 非妊白鼠 摘出子宮에 對하여는 運動抑制를 惹起하였다.

2. 非妊家兔子宮에는 adrenergic α -receptor 와 β -receptor 가 存在하였다. 그리고 α -receptor 는 β -receptor 보다 優勢하였다.

3. 非妊白鼠子宮에는 adrenergic α - 및 β -receptor 가 共存하나, β -receptor 는 α -receptor 에 比하여 大端히 優勢하였다.

(本研究에 있어서 始終 지도해 주시고 또 本稿를 校閱해 주신 金尙泰 教授님께 滿腔의 謝意를 表하나이다)

引 用 書 目

- 1) Sollmann, T.: A Manual of Pharmacology and its Applications to Therapeutics and Toxicology, W. B. Saunders Company, Philadelphia, p. 493, 1957.
- 2) Kehrer, E.: Cited by Chiba, 日藥理誌, 56: 694, 1960.
- 3) Ahlquist, R. P.: A study of the adrenotropic receptors. Amer. J. Physiol., 153: 586, 1948.
- 4) 車敬燮: 子宮 Catecholamine 에 關한 研究. 現代醫學, 2: 21, 1965.
- 5) Rudzik, A. D. and Miller, J. W.: The mechanism of uterine inhibitory action of relaxin-containing ovarian extracts. J. Pharmacol, 138: 82, 1962.
- 6) Levy, B. and Tozzi, S.: The adrenergic receptive mechanism of the rat uterus. J. Pharmacol., 142: 178, 1963.