

5-Hydroxytryptamine 의 腸抑制作用

全南大學校 醫科大學 藥理學教室
(指導 金 永 寅 教授)

釜山大學校 醫科大學 藥理學教室
(指導 金 尙 泰 教授)

章 日 煥

= Abstract =

The Inhibitory Effects of 5-Hydroxytryptamine on the Intestine.

Il Hwan Chang, M. D.

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

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

*Department of Pharmacology, Chonnam Medical School,
National University.*

(Directed by Prof. Yung In Kim, M. D.)

The inhibitory effect of 5-hydroxytryptamine (5-HT) on the isolated intestinal strips of the tortoise (*Amyda japonica*), rat, rabbit and guinea pig was investigated.

1) The strips from the middle or lower part of the tortoise intestine responded with relaxation to 5-HT (10^{-9} ~ 10^{-5} g/ml), and the magnitude of the relaxation was proportional to the dose of 5-HT. The rectal part of the tortoise intestine, in contrast, showed contraction, the magnitude of which also was proportional to the dose of 5-HT.

2) Various blocking agents such as methysergide, morphine, tetracaine, nethalide, bretylium, hexamethonium, mecamylamine and chlorisondamine, showed no selective blocking activity on the relaxant effect of 5-HT on the tortoise intestine. The inhibitory effect of isoproterenol on the tortoise intestine, however, was selectively blocked by nethalide, and the stimulatory effect of 5-HT on the rectal part of the tortoise was blocked by methysergide.

3) In the presence of 5-HT, the stimulatory effect of DMPP on the tortoise intestine was remarkably attenuated, whereas that of acetylcholine and $BaCl_2$ was little affected. In the presence of isoproterenol, the stimulatory effect of acetylcholine and $BaCl_2$ were affected, but that of DMPP was little affected.

4) Large dose of 5-HT (10^{-4} g/ml) produced inhibitory effect on the strips from the distal part of the isolated colon of the rat, rabbit and guinea pig, when the strips had been exposed to 5-HT (10^{-4} g/ml), methysergide or phenoxybenzamine.

5) Bretylium, as well as nethalide, abolished or remarkably reduced, in a few cases of the experiments, the inhibitory effect of the large dose of 5-HT on the distal part

of the colon, whereas morphine did not affect it.

6) The ileal strips of the guinea pig also showed relaxation, as in the colonic strips, having been exposed to the large dose of 5-HT or phenoxybenzamine. This effect, however, was not observed in the case of the rabbit ileum.

7) The property of the action-site of 5-HT in the tortoise intestine seemed to be different from the 5-HT receptors which have been revealed by several investigators.

8) Adrenergic component seemed to be participated in the inhibitory effect of 5-HT on the colon of the rat and rabbit.

緒 論

腸筋을 爲始하여 各種 平滑筋에 對한 收縮作用은 5-hydroxytryptamine (5-HT)의 重要한 藥理作用의 하나 인것은 既知의 事實이다. (Erspamer¹⁾) 그러나 近年에 와서 一部 報告들은 5-HT에 對한 腸筋의 反應이 반드시 收縮만이 아님을 가르켜주고 있다. 即 Toh 및 Moihuddine²⁾ 은 자라(Cyclemis Amboinensis)의 剔出腸片이 5-HT에 依하여 收縮 또는 弛緩의 兩反應을 呈함을 報告하였고 車³⁾는 邦産의 자라(Amyda Japonica)剔出腸片이 5-HT에 對하여 主로 弛緩의 反應한다고 하였으며, Kim⁴⁾ 등은 5-HT는 同一標本의 輪狀筋片을 收縮시키나 縱走筋片은 收縮시키지 못함을 報告하였다. 또 Bucknell 및 Whitney⁵⁾는 사람의 剔出 taenia coli가 5-HT에 對하여 弛緩의 反應 함을 報告하였다. 이와같이 剔出腸片이 5-HT에 依하여 弛緩의 反應 함은 이제까지 5-HT의 重要한 藥理作用으로 認定되어 있는 腸收縮과는 相反된 것이며 이점은 5-HT가 腸運動에 미치는 影響이 從來에 생각하고 있던것 처럼 單純하지 아니함을 示唆하는 것이다.

著者は 5-HT의 腸片弛緩效果에 興味를 느껴 數種動物의 腸片을 使用하여 5-HT의 抑制效果의 有無를 檢索하고 그作用點을 究明코져 本實驗을 企圖하였다.

實驗方法

1. 자라剔出腸片

자라(Amyda Japonica) (體重 200~300 g)의 腸은 其의 大略 35~40 cm 이고 幅은 4~6 mm 이며 肉眼的으로 直腸部는 區別 할수 있으나 小腸과 大腸을 區別 할수 없다. 그러나 腸部位에 따라 藥物反應에 差異가 있었으므로 本實驗에서는 자라腸의 中部 또는 下部를 選擇하여 25°C의 20 ml bath 內에 懸垂하여 bath 液을 酸素로 飽和하면서 腸運動을 約 7倍 擴大하여 kymograph 上에 그렸다. Bath 液의 組成은 NaCl, 6.40; KCl, 0.30; CaCl₂, 0.18; NaHCO₃, 0.3; glucose, 1.0 g/l 이었다.

2. 溫血動物剔出腸片

家兔(1.8~2.0 kg), 白鼠(250~300 g), 海貍(300~400 g)의 結腸(普通 sigmoid 部) 또는 家兔, 海貍의 回腸으로 부터 2.0~2.5 cm 의 切片을 作成하여 32°C의 20 ml bath 內에 懸垂하고 bath 液을 酸素로 飽和하면서 腸片의 運動을 約 7倍 擴大하여 kymograph 上에 그렸다. Bath 液의 組成은 NaCl, 7.6; KCl, 0.42; CaCl₂, 0.24; NaH₂PO₄, 0.14; NaHCO₃, 2.1; glucose, 2.0 g/l 이었다.

자라腸片과 溫血動物腸片을 bath 內에 懸垂한後 實驗의 始作까지는 적어도 30分을 기다렸으며 藥物投與는 藥物 1 ml 를 1 ml 注射器로 bath 內에 注入하여 2~3分間 反應을 觀察하고 이어서 bath 液을 4~5回 交換하여 充分히 洗滌하고 15分間 기다려 다음藥物을 投與하였다.

本實驗에 使用된 藥物은 5-hydroxytryptamine creatinine sulfate, isoproterenol HCl, epinephrine bitartrate, methysergide (Deseril, Sandoz), 2-bromo-lysergic acid diethylamide (BOL-148, Sandoz), morphine sulfate (U. S. P.), tetracaine HCl (U. S. P.), nethalide (Alderlin, I. C. I.), bretylium tosylate (Burrough Wellcome), hexamethonium chloride (Fluka), mecamlamine HCl (Merck Sharp & Dohme), chlorisondamine (Ciba), reserpine (Ciba), acetylcholine bromide (Fluka), BaCl₂ (化學用), dimethylphenylpiperazinium (DMPP, Parke & Davis), phenoxybenzamine HCl (Smith Kline & French Lab.), creatinine (Merck), sodium sulfate (U. S. P.) 등이다.

5-hydroxytryptamine 및 isoproterenol 를 除外하고는 各 藥物의 量은 鹽으로 表示 하였으며 上記 2 藥物의 量은 base 로 表示 하였다. 本論文中的 藥物濃도는 bath 內의 g/ml 를 意味한다. 藥物稀釋은 자라腸片의 實驗에서는 0.6% saline 으로, 溫血動物腸片實驗에서는 0.9% saline 으로 하였고 isoproterenol 과 epinephrine 은 acid saline (pH 4.0)으로 稀釋 하였다.

實驗成績

I. 자라剔出腸片에 있어서의 實驗

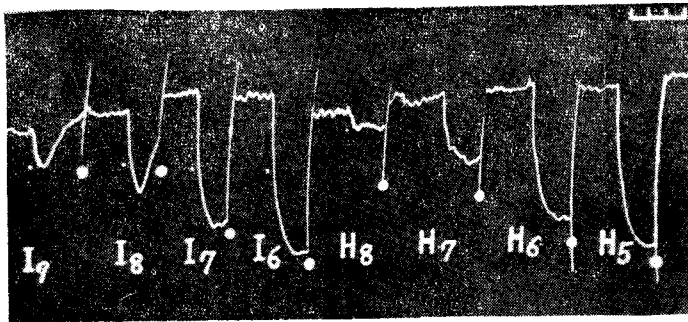
腸의 部位에 따라 藥物效果에 差異가 있을수 있으므로 자라腸에서도 部位에 따라 5-HT 效果에 變動이 있는가를 檢討 하였다. 자라腸은 既述한 바와같이 肉眼的으로 小腸, 大腸을 區別할수 없으므로 腸을 胃直下部, 中部, 下部 및 末端的 直腸部로 나누어 5-HT에 對한 反應差異를 보았다.

4마리의 자라에서 上記 各部 腸片의 自動運動을 比較하였는데 어느예에 있어서나 直腸部가 他部位에 比하

여 그運動이 活潑하였다.

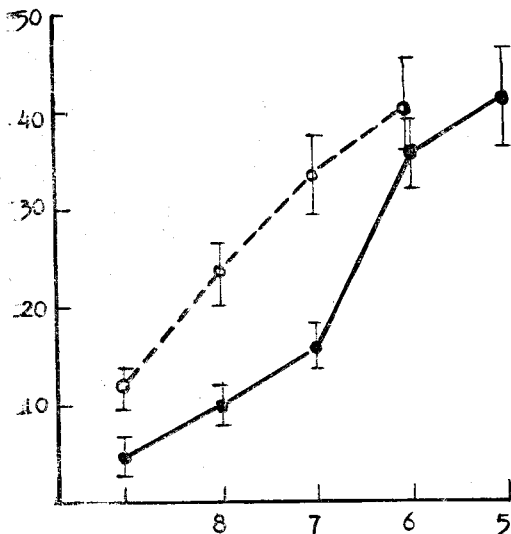
5-HT에 對한 反應은 胃直下部는 $10^{-9} \sim 10^{-5}$ 의 濃度에 依하여 自動運動의 消失과 若干의 緊張의 降下를 볼수 있었고 中部및下部는 弛緩만이 나타났으며 이弛緩程度는 5-HT 濃度에 比例하였다(Fig. 1 및 2). 그러나 直腸部는 上述의 5-HT 濃度로서 4例 모두에 있어서 收縮을 일으켰으며 이收縮程度와 5-HT 濃度는 比例함을 볼수 있었다(Fig. 3).

따라서 5-HT에 對한 자라腸의 弛緩反應을 檢討한 實驗에서는 腸의 中部 또는 下部를 使用하였다.



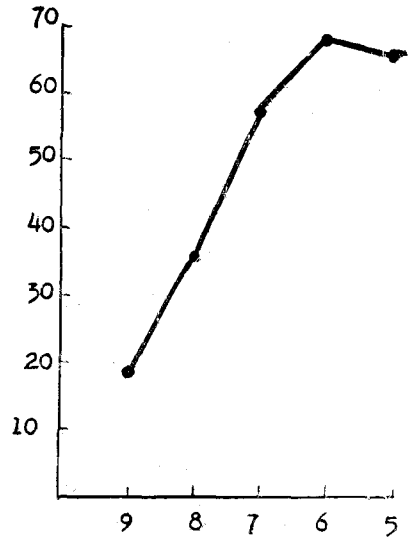
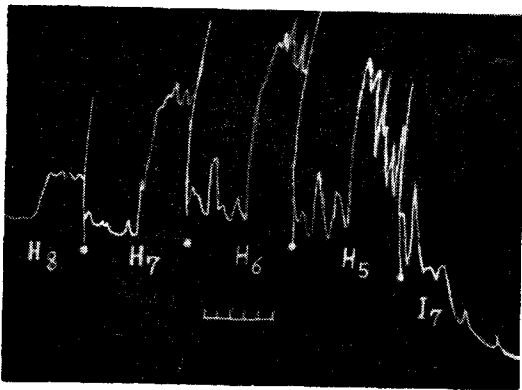
(Fig. 1) The effects of 5-hydroxytryptamine(5-HT) and isoproterenol (ISP) on an isolated strip from middle part of the tortoise intestine.

At Hx and Ix, 5-HT and ISP were added to the bath fluid respectively. X means 10^{-x} g/ml of 5-HT or ISP in the bath fluid. At the white dots, the bath fluid was changed and the kymograph was stopped for 15 min.. Time marker : 1 min.



(Fig. 2) Effects of 5-HT and ISP on the isolated strips from middle or lower part of the tortoise intestine.

Abscissa : concentration of 5-HT and ISP expressed as 10^{-x} g/ml. Ordinate : actual relaxation (mm) of the intestinal strips. The full line represents the response to 5-HT (—●—●—●—), and the dotted line that to ISP (—○—○—○—○—). Each point with an indicated S. E. is the mean of 9 experiments.



(Fig. 3) Effects of 5-HT on the isolated strips from rectal part of the tortoise intestine.

(a) Effects of 5-HT. Legends are the same as in Fig. 1.

(b) Abscissa: concentration of 5-HT expressed as 10^{-x} g/ml.

Ordinate: actual contraction (mm) of the rectal strips. The curve represents the mean of 4 experiments.

A) 5-HT 및 Isoproterenol (ISP)의 弛緩効果

總 120마리의 자라로부터 얻은 165例中 150例(90%)가 5-HT에 對하여 弛緩反應을 示하였다.

Fig. 2는 그中 任意의 9마리에서 얻은 成績을 圖示한 것인데 여기서 볼수 있는 것 처럼 5-HT濃度와 弛緩程度間에는 相互關係가 있음을 알수 있다.

一方 一般의 溫血動物腸片의 弛緩을 일으키는 epinephrine, norepinephrine은 車³⁾도 報告한 것 처럼 자라腸片에서는 그 效果가 一定치 못하였으며 主로 收縮을 일으켰다. 그러나 isoproterenol (ISP)는 Fig. 1 및 2에서 보는것 처럼 濃度에 比例하여 弛緩作用을 示할 수 있었다.

B) 5-HT 및 ISP의 弛緩效果에 미치는 數種藥物의 影響

5-HT의 자라腸片에 있어서의 作用點을 알고저 數種 藥物의 5-HT效果에 미치는 影響을 보았다.

實驗要領은 各種濃度의 5-HT(普通 10⁻⁹, 10⁻⁸, 10⁻⁷, 10⁻⁶ 및 10⁻⁵)에 對한 反應을 上記 實驗條件下에 記述한 方法에 따라 觀察한 後 bath內에 試驗코져 하는 藥物을 加하여 적어도 30分以上 기다리고 이 藥物存在下에서 5-HT를 加하여 그 效果를 보았다.

1) Methysergide: 5-HT의 D-receptor(Gaddum 및 Picarelli⁶⁾)를 遮斷하는 methysergide⁷⁾ (10⁻⁶)는 Fig. 4에서 보는 바와같이 5-HT 및 ISP의 兩作用을

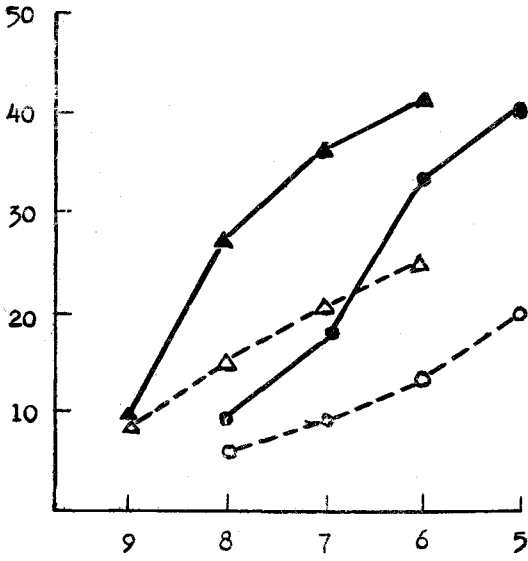
비슷하게 減少시켰다. Bucknell 및 Whitney⁸⁾는 BOL-148이 사람 taenia coli의 5-HT에 對한 弛緩反應을 遮斷한다고 報告 하였으므로 2例에서 BOL-148(10⁻⁶)로 前處置한 後 5-HT 및 ISP의 效果를 보았는데 methysergide의 性質과 差異가 없었다. 卽 자라腸의 5-HT에 依한 弛緩은 所謂 5-HT의 "specific antagonist"로서 抑制 되지 않음을 알수 있었다.

直腸部의 5-HT에 對한 收縮反應은 4例 모두 methysergide로 抑制 되었다.

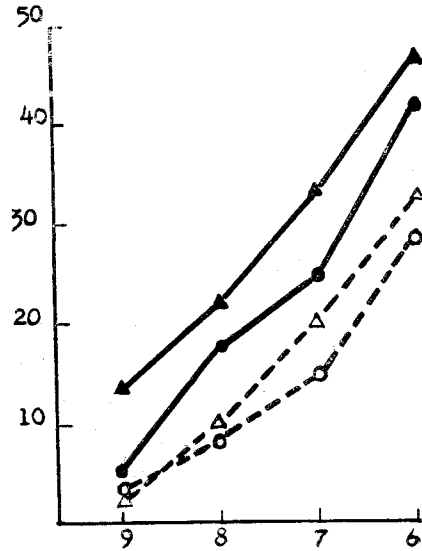
ii) Morphine 및 Tetracaine: 5-HT의 M-receptor⁶⁾를 遮斷하는 morphine (10⁻⁶)은 5-HT 弛緩效果에 影響을 미치지 못하였으며 또 5-HT의 海狗腸管 收縮作用을 抑制하는 tetracaine⁹⁾은 5-HT 效果뿐만 아니라 ISP 效果도 多少 減少시켰다(Fig. 4 및 5).

以上 實驗으로 5-HT에 依한 자라腸의 弛緩反應은 Gaddum 및 Picarelli⁶⁾, Day 및 Vane¹⁰⁾ 등이 말한 5-HT receptor와는 無關係를 推測할 수 있었다. 그러므로 著者는 이러한 5-HT에 依한 弛緩과 交感神經系와의 關係를 보기 위하여 다음 藥物로 實驗하였다.

iii) Nethalide: Fig. 6에서 보는바와 같이 nethalide (2~3 × 10⁻⁶)에 있어서는 ISP에 依한 弛緩反應의 減少는 顯著하였으며 5-HT反應은 多少 減少되었으나 ISP에 比하면 顯著치 않음을 알수 있다. 卽 adrenergic β-receptor를 遮斷하는 nethalide¹⁰⁾는 5-HT 보



(Fig. 4)



(Fig. 5)

(Fig. 4) Effects of methysergide on the relaxant response of the isolated strips of the tortoise intestine to 5-HT and ISP.

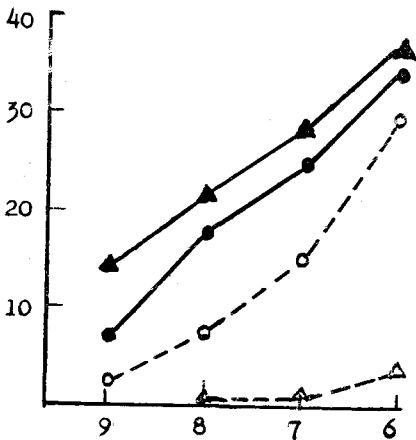
Abscissa : concentration of 5-HT and ISP expressed as 10^{-x} g/ml.

Ordinate : actual relaxation (mm) of the intestinal strips.

Full lines represent the control response to 5-HT (●—●—●) and ISP (▲—▲—▲). Dotted lines represent the response to 5-HT (○····○····) or ISP (△····△····) after the treatment with methysergide (10^{-6} g/ml). Each point is the mean of 5 experiments.

(Fig. 5) Effects of tetracaine on the relaxant response of the isolated strips of the tortoise intestine to 5-HT and ISP.

Legends are the same as in Fig. 4, except that tetracaine (10^{-5} g/ml) was used instead of methysergide. Each point is the mean of 4 experiments.



다도 ISP 효과에 一層 選擇의 임을 알수 있었다(Fig. 6).

iv) **Bretylium** 및 神經節遮斷劑: Bretylium (10^{-5})은 5例에서 모두 5-HT 及 ISP의 効果에 影響을 미치지 못하거나 또는 兩藥物의 作用을 同等하게 減少시키는 傾向을 보였다.

Hexamethonium (10^{-3}) 및 mecamylamine (10^{-4})은 5-HT 및 ISP의 作用에 影響을 미치지 못하였으며 chlorisondamine (10^{-3})은 5-HT 및 ISP의 效果를 다갈

(Fig. 6) Effects of nethalide on the relaxant response of the isolated strips of the tortoise intestine to 5-HT and ISP.

Legends are the same as in Fig. 4, except that nethalide (5×10^{-5} g/ml) was used instead of methysergide. Each point is the mean of 4 experiments.

이 減少시켰다.

v) **Reserpine** 으로 前處置한 자라 腸片: 4마리의 자라에 reserpine(1 mg/kg)을 腸別出 48~72時間前에 腹腔內에 投與하여 얻은 腸片에서 5-HT 및 ISP의 效果를 보았는데 그 弛緩效果에는 變함이 없고 對照動物에 比하여 若干 그 弛緩程度가 弱化되어 있는 傾向을 보였다.

C) 5-HT 또는 Isoproterenol 이 腸收縮을 일으키는 藥物에 미치는 影響

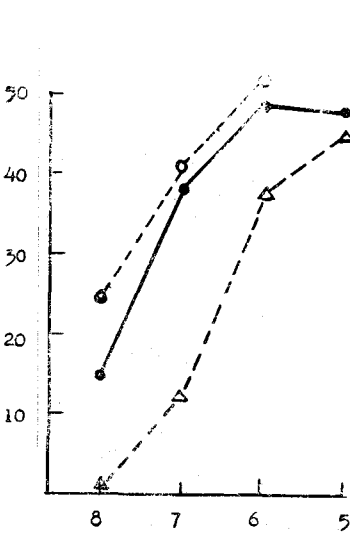
上述한 實驗으로서는 ISP의 弛緩效果에는 影響을 미치지 않고 5-HT 效果만을 選擇하므로 減少시키는 物質을 찾아 볼수 없었으므로 자라腸片의 收縮을 일으키는 알려져있는 acetylcholine (Ach), BaCl₂ 及 dimethylphenylpiperazinium (DMPP)를 使用하여 이러한 藥物에 對한 收縮이 5-HT 또는 ISP에 依하여 어떠한 影響을 받는가를 檢討하여 보았다.

實驗要領은 上記 收縮을 일으키는 藥物의 數種濃도에 對한 反應을 觀察한 後 5-HT (10⁻⁸ 또는 10⁻⁷) 또는 ISP를 5分間 作用시켜 腸이 若干 弛緩된 狀態에 있을 때 5-HT 또는 ISP의 存在下에서 收縮藥物을 加하여 그 作用을 보았다.

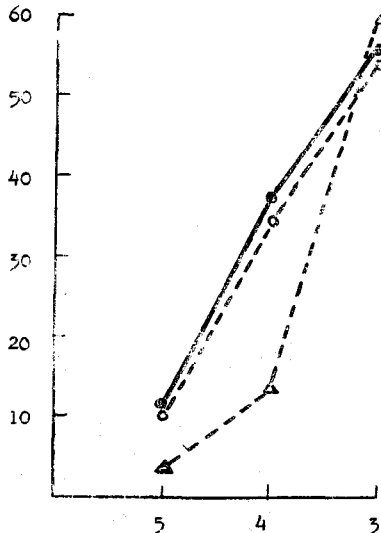
i) **Acetylcholine**: Ach에 依한 收縮은 5-HT (10⁻⁸) 存在下에서는 오히려 增強되는듯 하였으며 10⁻⁷ 5-HT 存在下에서는 影響을 받지 아니하였다. 그러나 ISP (10⁻⁸) 存在下에서는 少量의 Ach에 依한 收縮效果는 減少됨을 보았으며 大量의 Ach 效果는 影響을 받지 아니하였다(Fig. 7).

ii) **BaCl₂**: Fig. 8 에서 보는 바와같이 5-HT (10⁻⁸) 存在下에서는 BaCl₂의 收縮은 거의 影響을 받지 않으나 ISP (10⁻⁸) 存在下에서는 少量의 BaCl₂의 收縮은 減少되는 傾向을 보였다.

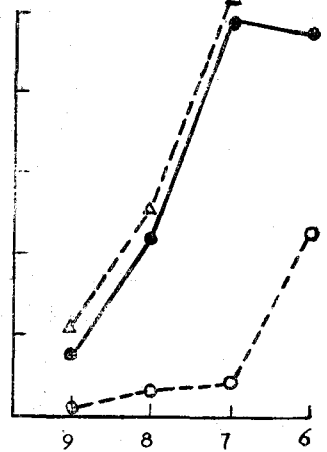
iii) **DMPP**: 本 藥物은 溫血動物 別出腸管에서는



(Fig. 7)



(Fig. 8)



(Fig. 9)

(Fig. 7) Modifications of the stimulatory response to acetylcholine of the isolated strips of the tortoise intestine in the presence of 5-HT and ISP.

Abscissa: concentration of acetylcholine expressed as 10^{-x} g/ml.

Ordinate: actual contraction (mm) of the strips. The full line represents the control response to acetylcholine, and dotted line that to acetylcholine in the presence of 5-HT (10⁻⁷ g/ml) (○····○····) or ISP (10⁻⁸ g/ml) (△····△····). Each point is the mean of 8 experiments.

(Fig. 8) Modifications of the stimulatory response to BaCl₂ of the isolated strips of the tortoise intestine in the presence of 5-HT and ISP.

Legends are the same as in Fig. 7, except that BaCl₂ was used instead of acetylcholine.

(Fig. 9) Modifications of the stimulatory response to DMPP of the isolated strips of the tortoise intestine in the presence of 5-HT and ISP.

Legends are the same as in Fig. 7, except that DMPP was used instead of acetylcholine.

一般的으로 弛緩 및 收縮의 兩相性作用을 呈하고 또 副交感神經節 또는 그 末端을 遮斷할 때는 弛緩만이 나타나기 普通이나 車³⁾가 報告한바와 같이 DMPP는 자라 腸片에서는 收縮만을 일으켰고 atropine 存在下에서도 弛緩作用을 나타내지 아니하였다.

本 實驗에서 5-HT(10^{-8}) 存在下에서는 少量의 DMPP에 의한 收縮効果는 顯著히 減少됨을 보았으나(Fig. 9) ISP 存在下에서는 影響을 받지 아니하였다. 이와같이 DMPP 收縮에 미치는 影響에 ISP 과 5-HT 間에 明白한 差異가 있는點을 알수 있었다

2. 剔出結腸片에 있어서의 實驗

A) 白鼠의 結腸片

12마리의 白鼠에서 얻은 34片을 使用하여 實驗하였다.

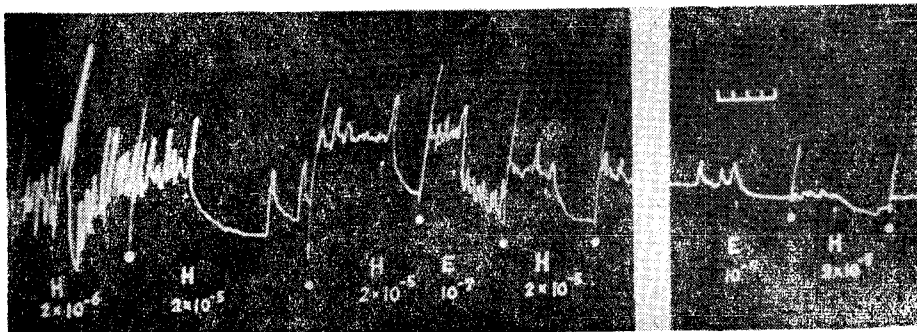
白鼠結腸片은 10^{-7} ~ 10^{-5} 의 5-HT에 依하여 收縮을 일으켰다. 그러나 10^{-4} 의 高濃度에서 9例中 8例는 低濃度를 주었을 때와 같이 收縮을 呈하였으나 1例는 輕한 收縮에 이어 弛緩反應을 呈하였다. Gaddum 및 Hameed¹¹⁾는 5-HT의 効果가 5-HT 存在下에서 消失 또는 減少됨을 報告하였으므로 5-HT에 依한 興奮作用을 遮斷하면 抑制作用이 出現하기 쉽지 않을가 라는 想定下에 5-HT(10^{-4})를 作用시키고 (低濃度의 5-HT로서는 大概 1~4分間의 收縮狀態에 이어서 原狀으로 復歸함이 普通이었다). 15分後에 5-HT를 洗滌치 않고 또 다시 同濃度의 5-HT를 作用시켰던바 5例中 2例에서 弛緩이 나타나고 3例는 無反應이었다. 그러나 이 3例도 5×10^{-4} 의 高濃度에서는 弛緩反應을 惹起하였다.

上記 實驗으로 5-HT의 腸收縮作用이 遮斷되어 있는 狀態에서는 5-HT가 弛緩의 作用하는 可能性을 알았기 때문에 methysergide(10^{-7})를 添어도 40分間 作用시킨 後 5-HT(10^{-4})의 作用을 보았던바 1例에서는 收縮을 3例에서는 輕한 收縮後에 弛緩反應이 出現하였다. methysergide와 같이 5-HT receptor를 遮斷하는 phenoxybenzamine(10^{-7})을 40分以上 作用시킨 後 5-HT의 作用을 檢討한바 10^{-4} 5-HT로서 12例中 7例가 弛緩을, 3例는 無反應, 2例는 輕한 收縮을 일으켰으며, 一層 高濃度의 5-HT(5×10^{-4})로서는 22例中 20例가 弛緩을 呈하였다(Fig. 10).

5-HT의 이러한 弛緩效果의 作用點을 究明할 目的으로 數種의 遮斷劑를 使用하여 5-HT 弛緩效果에 미치는 影響을 觀察하였다. 이 實驗에서는 phenoxybenzamine(10^{-7})과 同時에 다른 遮斷劑를 投與하여 添어도 40分기다린 다음, 一定濃度(10^{-4} 또는 5×10^{-4})의 5-HT 效果를 phenoxybenzamine(10^{-7})만이 存在하였을 때의 5-HT 效果와 比較하였다.

Morphine: 5-HT의 M-receptor를 遮斷한다는 morphine(10^{-5} ~ 10^{-4})을 4例에서 試驗하였던바 어느例에서도 5-HT의 弛緩作用은 影響을 받지 아니하였다.

Bretylium: Jarret¹²⁾는 atropine 存在下의 acetylcholine의 腸片弛緩作用이 bretylium으로 消失되고 또 Kim¹³⁾은 scopolamine 存在下의 McN-A-343에 依한 腸弛緩이 亦是 大量의 bretylium으로 消失됨을 報告하고 있음으로 5-HT에 依한 弛緩과 bretylium과의



(Fig. 10) Demonstration of the inhibitory effect of 5-HT on an isolated strip of the distal part of the rat colon.

The bath contained phenoxybenzamine (10^{-7} g/ml) throughout the experiment. *At H and E. 5-HT and epinephrine were added, respectively.

The numerals mean the concentration (g/ml) of the added drugs, At the white dots, the bath fluid was changed and waited for at least 15 min. The right panel is a record after the treatment of the strip with nethalide (2×10^{-6} g/ml). Time marker: 1 min. Note the antagonizing effect of nethalide on the relaxant action of 5-HT.

關係를 알기 위하여 bretylium ($10^{-4} \sim 5 \times 10^{-4}$)을 作用시킨 後 5-HT 效果를 觀察하였다.

5例中 2例에서는 5-HT에 依한 弛緩은 거이 消失되고 1例에서는 減弱되었으며 2例는 影響을 보지 못하였다. 5-HT 作用이 消失 또는 減弱된 3例에 있어서 epinephrine (10^{-7})에 依한 弛緩效果는 影響을 받지 아니하였다.

Nethalide : bretylium 實驗結果는 5-HT와 交感神經系와의 關係를 暗示하고 있음으로 nethalide ($2 \sim 5 \times 10^{-6}$) 存在下에 實驗하였다.

Nethalide에 依하여 epinephrine (10^{-7})의 弛緩作用은 거이 完全히 消失되었으며 5-HT의 弛緩은 8例中 4例에서는 完全히 消失되고 4例에서는 顯著히 減弱됨을 보았다(Fig. 10).

即 白鼠結腸片은 5-HT에 依하여 弛緩의 反應할 수 있음을 알았고 이 弛緩과 交感神經系와는 有關함을 推測할 수 있었다 (Fig. 10).

B) 家兎結腸片

18마리의 家兎에서 얻은 31結腸片을 使用하여 다음과 같은 實驗을 하였다. 白鼠에 있어서와 같이 $10^{-7} \sim 10^{-5}$ 의 5-HT는 收縮을 일으켰으나 濃度를 增加하여 5×10^{-5} 를 投與한 6例에서는 5例는 收縮, 1例에서는 收縮에 先行하여 一時的인 弛緩이 出現함을 보았다.

5-HT (5×10^{-5}) 存在下에서 (白鼠結腸實驗과 같은 要領) 同濃度의 5-HT를 投與한 結果 6例에서 全部 輕微한 一時的인 弛緩反應이 出現함을 볼 수 있었다.

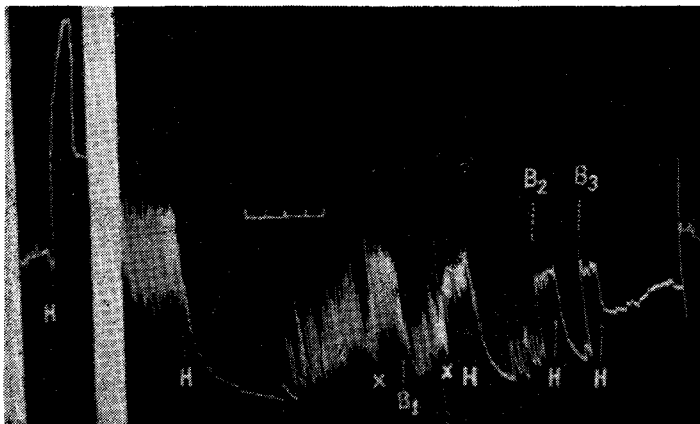
白鼠結腸에서와 같이 methysergide (2.5×10^{-6}) 存在下에서 5-HT의 效果를 보았던바 26例中 19例가 一時的인 弛緩을 일으키고, 3例는 無反應, 2例는 一時的인

弛緩後에 收縮反應이 나타나고, 2例에서는 收縮反應을 보였다. 그러나 家兎結腸片에 있어서의 5-HT 弛緩反應은 一時的이며 弱하였기 때문에 methysergide 및 5-HT의 上記量의 存在下에 또다시 同量의 5-HT를 作用시켜 보았다. 그 結果는 이미 5-HT로서 弛緩反應을 呈한 19例에서는 弛緩이 더욱 強化되었으며 弛緩을 呈하지 않는 7例中 5例도 弛緩反應을 呈하였다. 이와같이 第2次의 5-HT가 一層 顯著한 弛緩反應을 惹起하였으므로 5-HT를 洗滌치 않고 15~20分後에 또다시 3次의 5-HT를 加하여 보았던바 9例中 7例에서는 第3次의 5-HT 效果는 第2次의 5-HT 效果와 變動이 없었고 2例에서는 若干 增強됨을 보았다. 이 第3次의 5-HT 濃度를 增加시켜 10^{-4} 를 投與한 6例에서는 4例에서 그 弛緩反應이 增強 되었다. 第3次 5-HT 投與後 그 效果를 본 다음 bath內에 集積되어 있는 5-HT를 洗出할 目的으로 4~5回 bath液을 바꾸고 上記濃度의 methysergide와 5-HT (5×10^{-5})를 加하여 20~30分 기다린 後 또다시 5-HT를 投與한바 亦是 前과 같은 弛緩效果가 出現하였었다.

家兎 및 白鼠結腸片에 使用한 5-HT가 比較的 高濃度임에 비추어 이 弛緩作用이 5-HT自體의 作用이 아니고 creatinine sulfate에 依한 것이 아닌가 疑心되어 creatinine (10^{-3}) 및 sodium sulfate (2×10^{-4})를 投與하여 보았으나 腸片은 거이 그 影響을 받지 아니하였다.

白鼠結腸片에 對한 5-HT 弛緩作用이 交感神經系와 有關함을 推測할 수 있으므로 家兎結腸片에서도 그와 같은 關係가 있는가를 檢索하여 보았다.

이 實驗要領은 白鼠結腸片에서는 phenoxybenzamine을 使用하였으나 이때에는 前述 濃度의 methysergide



(Fig. 11) Demonstration of the inhibitory effect of 5-HT on an isolated strip of the distal part of the rabbit colon.

Left: control response to 5-HT. Right: response to 5-HT in the presence of methysergide (2.5×10^{-6} g/ml) plus 5-HT (10^{-5} g/ml). At H, 5-HT (5×10^{-4} g/ml) was added. At B1, the concentration of bretylium in the bath was 5×10^{-5} g/ml; at B2, that of bretylium was increased to 10^{-4} g/ml, and at B3, that was further increased to 2×10^{-4} g/ml. After adding bretylium as indicated, 30 min. elapsed at each point. At x, the kymograph was stopped for 15 min. Time marker: 1 min. Note the antagonizing effect of bretylium on the relaxant action of 5-HT.

와 5-HT를 使用하였다.

Hexamethonium (10^{-5})은 DMPP (10^{-4})에 의한 弛緩作用을 消失시켰으나 5-HT 弛緩에는 影響을 미치지 못하였다.

Bretylium (2×10^{-4})은 8例에 있어서 全部 一時的인 弛緩反應을 惹起하였으나 곧 原狀으로 復歸하였다. Bretylium 前處置 8例中 5例는 5-HT 効果에 影響을 미치지 못하였으나 3例에 있어서는 5-HT 弛緩이 顯著히 減少되었다(Fig. 11).

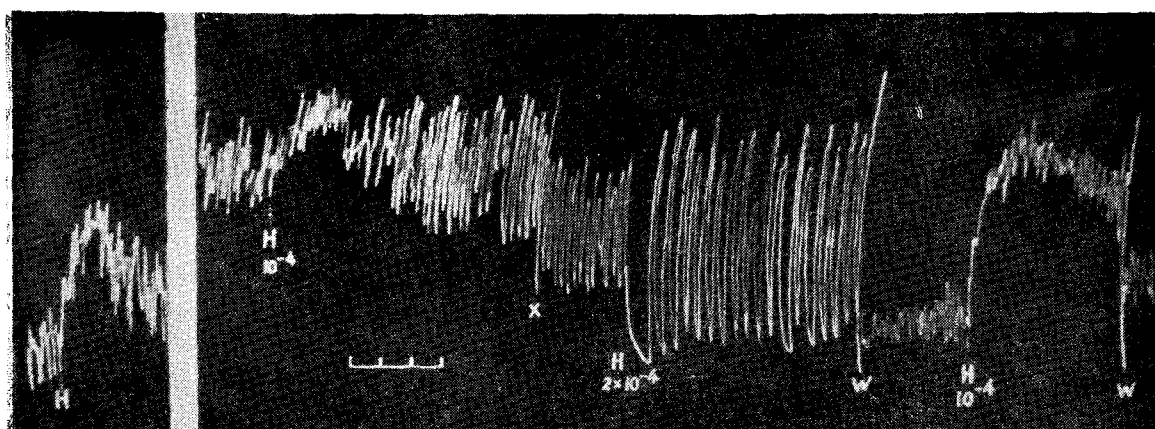
Epinephrine (10^{-7})의 弛緩은 bretylium에 依하여 影響을 받지 아니하였다. Epinephrine의 効果는 6例에 있어서 모두 nethalide (2.5×10^{-6})에 依하여 消失되었으나 5-HT 効果는 1例에서만 消失되었고, 1例에서는 顯著히

減少되었으며, 나머지는 影響을 받지 아니하였다. 5-HT 效果가 消失 또는 減少된 各例에 있어서 nethalide를 洗滌한 後에는 5-HT 및 epinephrine의 弛緩效果가 再現됨을 보았다(Fig. 11).

C) 海獺結腸片

家兔 및 白鼠結腸片에서 5-HT에 依한 弛緩反應出現을 보았고 이것이 交感神經系와 有關함을 보았으므로 海獺結腸片(5마리에서 얻은 17例)에서는 5-HT 弛緩作用의 出現與否만을 檢索하였다.

5-HT (10^{-4}) 存在下에서는 同濃度の 5-HT로서 5例中 2例에서 弛緩을 일으켰고 phenoxybenzamine(10^{-7}) 存在下에서는 3例中 1例에서 弛緩이 惹起되었다(Fig. 12).



(Fig. 12) Demonstration of the inhibitory effect of 5-HT on an isolated strip of the distal part of the guinea pig colon. Left: control. Right: response to 5-HT in the presence of 5-HT (10^{-7} g/ml). At the points indicated by 3 Hs, 10^{-4} , 2×10^{-4} and 10^{-4} g/ml of 5-HT were added, respectively. At x, the kymograph was stopped for 30 min.. At W, the bath fluid containing 5-HT was thoroughly washed. Time marker: 1 min.

3. 剔出回腸片에 있어서의 實驗

A) 海獺回腸片

5-HT (10^{-4}) 存在下에서 5-HT (10^{-5})는 作用을 묻하지 아니하였다. 10^{-4} 로서는 5例中 3例에서 腸運動의 抑制 또는 弛緩을 볼수 있었고 2×10^{-4} 의 濃度에서는 7例에서 모두 弛緩 또는 抑制를 보았다(Fig. 13).

Phenoxybenzamine (10^{-7}) 前處置 回腸片은 2×10^{-4} 의 濃度로 5例中 3例가 弛緩反應을 묻하였다.

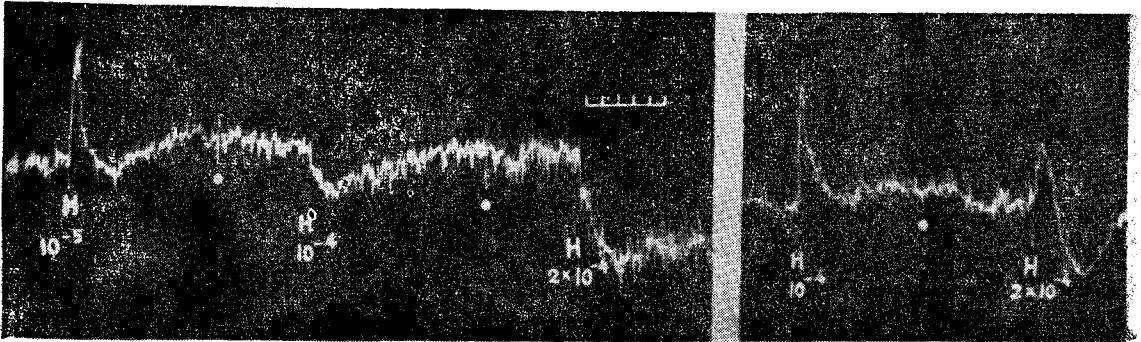
B) 家兔回腸片

3마리에서 얻은 18片을 使用하여 實驗하였는데 上述한 여러腸片과는 달리 5-HT (10^{-4})는 5-HT 存在下에서 弛緩反應을 묻하는 例가 없었다.

考 察

現今까지 5-HT는 腸片에 對하여 收縮的으로 作用함이 알려져있는데 對하여 本實驗은 5-HT가 剔出腸片에 對하여 弛緩 即 抑制的으로 作用할수 있음을 提示하고 있다.

자라腸片이 一般 實驗動物 腸片과는 달리 10^{-8} g/ml 같은 極히 低濃度の 5-HT로 弛緩反應을 묻하고 그 反應強度의 5-HT濃度間에 相互關係가 있다는 點은 자라腸片中에 5-HT에 對한 receptor가 있음을 示唆하는 것으로 看做할수 있다(Goth¹⁴⁾). 그러나 이 receptor의 性質이 이미 알려져있는 5-HT感受體와 同一한것이 아



(Fig. 13) Demonstration of the inhibitory effect of 5-HT on an isolated strip of the terminal ileum of the guinea pig.

Left: response to 5-HT. At the points indicated by Hs, 5-HT was added to the bath, respectively. At white dots the kymograph was stopped for 20 min., but the bath fluid was not changed. Right: response to 5-HT in the presence of phenoxybenzamine (10^{-7} g/ml). The numerals mean the concentration (g/ml) of the added 5-HT. Time marker: 1 min.

님은 본實驗으로 容易하게 推測할수 있다. 即 5-HT는 他平滑筋組織을 收縮시키는데 反하여 자라腸片을 弛緩시켰다는點, Gaddum 및 Picarelli⁶⁾, Day 및 Vane⁹⁾ 등이 말한 D-receptor나 M-receptor를 遮斷하는 諸種藥物(morphine, methysergide, tetracaine)이 5-HT 効果에 거이 影響을 미치지 못하거나 또는 若干 5-HT 効果를 抑制하는 性質이 있더라도 그것이 5-HT에만 選擇的이 아니고 ISP의 弛緩效果도 抑制하였다는點으로서 알수 있다.

5-HT에 依한 자라腸片의 弛緩이 交感神經系와 無關한 是 adrenergic receptor를 遮斷하는 nethalide 實驗 (Fig. 6), 交感神經末端에 作用하는 bretylium이나 交感神經節에 作用하는 諸種藥物을 使用한 實驗, reserpine 前處置 자라의 腸片을 使用한 實驗等으로서 알수 있다.

本實驗에서 ISP 存在下에서는, acetylcholine, barium 等 腸筋自體에 作用하는 藥物에 依한 자라腸片의 收縮은 弱화되나 5-HT 存在下에서는 거이 影響을 받지 않고 그와 相對的으로 DMPP의 收縮效果는 5-HT 存在下에서는 弱화되고 ISP 存在下에서는 거이 影響을 받지 않는 點은 5-HT와 ISP의 弛緩機轉이 同一하지 않음을 暗示하는 以外에 5-HT와 DMPP의 作用點에 相通性이 있음을 示唆하는것 같다. 그러나 本態는 本實驗으로서는 推測할수 없었다.

以上 諸點은 자라腸片의 5-HT에 對한 反應이 温血動物腸片의 反應과는 質的으로 다름을 暗示하는 것이며, Kim 등⁴⁾이 亦是 蠕動運動에 미치는 5-HT의 影響이 자라腸에서는 温血動物腸에 있어서와 달랐다는點과 아울러 생각할때 자라腸과 5-HT와의 關係는 이제

까지 알려지지 않는 어떠한 關係가 있지않는가 思料된다.

濃도가 比較的 높았으나 白鼠, 家兔 및 海獺等的 腸片이 5-HT에 依하여 抑制되었다는 點은 注目할만 한 事實이라고 생각된다.

以上 各種動物의 結腸片에서 5-HT 存在下에서, 또는 이제까지 5-HT 拮抗劑로 알려져 있는 phenoxybenzamine이나 methysergide 存在下에서 5-HT가 抑制效果를 못하였다는點, 또 morphine으로 이 弛緩이 影響을 받지 아니 하였다는 點은 5-HT에 依한 腸抑制가 既知의 5-HT作用點이 아님을 가르키고 있다.

白鼠, 家兔에서 5-HT 抑制效果가 nethalide나 bretylium으로 影響을 받았다는 點은 이 5-HT作用과 交感神經系와의 有關性을 말하는 것이라 看做할수 있을 것이다. 특히 bretylium 存在下에서는 epinephrine 弛緩은 影響을 받지 않는데 對하여 5-HT 弛緩은 消失 또는 甚히 弱화되었다는 點, 또 hexamethonium 存在下에서 DMPP의 弛緩은 消失되나 5-HT 効果는 그대로 存續하였다는 點은 5-HT의 作用點이 DMPP나 epinephrine의 作用點과는 다르다는 것을 말하고있다. 이러한點과 5-HT 抑制가 epinephrine 抑制와 마찬가지로 nethalide로 消失되었다는 點을 아울러 생각할때 5-HT의 作用點이 交感神經系이기는 하나 적어도 adrenergic receptor는 아니며 그보다도 上位部임을 推測할수 있다. 그러나 hexamethonium으로 影響을 받지 않는 點으로 미루어 Gillespie 및 Mackenna¹⁵⁾ 또는 Levy 및 Ahlquist¹⁶⁾가 말한 nicotine이나 DMPP가 作用하는 部位는 아닌것 같고 또는 家兔結腸에서 atropine이나 scopolamine 存在下에서도 5-HT의 抑制作

用이 出現하는 點으로 보아 Levy 및 Ahlquist¹⁶⁾가 말한 神經節內的 “atropinesensitive” 한 感受體에 對한 作用結果도 아닌것 같다. Bretylium으로 5-HT抑制效果가 阻止될수 있었다는 點은 Kim¹⁸⁾이나 Boura 및 Green¹⁷⁾이 말한 bretylium의 作用點으로 생각되는 “adrenergic neuron”의 末端部에 5-HT가 作用하는것 같기도 하다. 그러나 Burn¹⁸⁾이 提唱한 交感神經末端과 “norepinephrinestore”間的 接合部 또는 chromaffin tissue에 對한 直接作用(Jarret¹²⁾)도 否認할수 없다.

이러한 5-HT의 作用은 近年에 猫의 superior cervical ganglion (Trendelenburg¹⁹⁾), 犬의 骨盤神經—膀胱(Gyermek²⁰⁾), 猫의 inferior mesenteric ganglion (Gyermek 및 Bindler²¹⁾) 등에서 5-HT가 神經節의 興奮을 일으킨다는 報告와 相通한 點이 있다.

또 5-HT의 腸組織에 對한 收縮效果에 副交感神經節이 關與한다는 諸報告(Kim¹⁸⁾, Brownlee²²⁾, Ulrich²³⁾)를 參酌할때 5-HT는 腸組織에 있는 副交感神經系의 synapse 뿐만 아니라 交感神經系의 synapse에도 作用하는것이 아닌가 생각된다.

本實驗에서 5-HT의 弛緩作用이 動物의 種類에 따라 또한 같은 動物이라도 切片에 따라 差異가 있었다는 點은 Jacobowitz²⁴⁾, Hollands 및 Vanov²⁵⁾가 提示한것 처럼 adrenergic nerve의 分布가 全般에 걸쳐 均等치 않다는 點을 생각하면 說明할수 있을것 같다.

以上 實驗은 5-HT가 腸筋의 抑制를 일으킬수 있음을 明白히 하였고 그 作用點은 자라腸에 있어서는 이제까지 알려져 있는 5-HT感受體와는 性質이 다른 感受體에 對한 作用인것 같고 温血動物腸片에서는 交感神經系와 密接한 關係가 있는곳에 作用한 結果인것 같다.

結 論

자라腸片, 白鼠, 家兔 및 海貍의 結腸片과 海貍 및 家兔의 回腸片에 對한 5-HT의 抑制作用에 關하여 檢索한 結果

1) 자라腸의 中部 및 下部에서 얻은 腸片은 5-HT에 弛緩的反應을 呈하였으며 5-HT의 濃度(10^{-9} ~ 10^{-5} g/ml)와 弛緩程度는 比例하였다. 이와 反對로 直腸片은 5-HT의 濃度(10^{-9} ~ 10^{-5} g/ml)에 比例하는 收縮反應을 呈하였다.

2) Methysergide, morphine, tetracaine, nethalide, bretylium, hexamethonium, mecamlamine, chlorisondamine 등은 어느것이나 5-HT의 자라腸片弛緩效果를 選擇的으로 遮斷하지 못하였다. 그러나 nethalide 下에서 자라腸片의 isoproterenol에 依한 弛緩效果는

著明한 影響을 받았으며 또 methysergide 下에서는 直腸片에 對한 5-HT收縮效果는 消失 또는 顯著히 減少되었다.

3) 자라腸片의 acetylcholine, BaCl₂, DMPP에 依한 收縮反應中 DMPP效果는 5-HT存在下에서는 弱화되었으나 acetylcholine及 BaCl₂의 效果는 거의 影響을 받지 않았고, isoproterenol存在下에서는 acetylcholine 및 BaCl₂의 效果는 弱화되었으나 DMPP效果는 影響을 받지 아니하였다.

4) 白鼠, 家兔 및 海貍의 結腸片은 5-HT(10^{-4} g/ml)存在下에서는 同濃度의 5-HT에 對하여 弛緩的인 反應을 보였다. 또 methysergide 또는 phenoxybenzamine으로 前處置한 上記 結腸片도 5-HT(5×10^{-5} ~ 10^{-4} g/ml)에 依하여 弛緩되거나 그 運動이 抑制되었다.

5) 上述의 5-HT의 抑制 또는 弛緩效果는 morphine의 影響을 받지 아니하였으나 一部 例에서는 bretylium 및 nethalide로서 그 效果가 消失되거나 顯著히 減弱되었다.

6) 海貍의 回腸片은 結腸片 처럼 5-HT(10^{-4} g/ml)의 存在下 또는 phenoxybenzamine處理後에는 5-HT에 對하여 抑制的인 反應을 보였다. 그러나 家兔回腸片에서는 이러한 效果는 볼수 없었다.

7) 자라腸의 弛緩反應을 惹起하는데 關與하는 5-HT感受體는 從來에 알려진 5-HT感受體와 性質이 다른것으로 思推된다.

8) 白鼠, 家兔結腸片의 5-HT에 依한 抑制效果에는 交感神經系가 關與하는 것으로 思推된다.

(摺筆함에 있어서 始終 本研究를 指導하여 주신 金尙泰 教授와 金永寅教授에게 滿腔의 謝意를 表하는 바이다.)

引用書目

- 1) Erspamer, V.: Recent research in the field of 5-hydroxytryptamine and related indolealkylamines. Fortschr. Arzneimitt. Forsch, 3: 151, 1961.
- 2) Toh, C. C. and Moihuddin, A.: Vasoactive substances in the nasal mucosa. Brit. J. Pharmacol., 13: 113, 1958.
- 3) 車右鈞: 자라剔出腸片의 藥理學的性質. 全南醫大雜誌, 1:151, 1964.
- 4) Kim, Y. I., Cha, W. K. and Kim, D. W.: Peristaltic movement of the tortoise intestine. Experientia, 21: 540, 1965.
- 5) Bucknell, A. and Whitney, B.: A preliminary

- investigation of the pharmacology of the human isolated taenia coli preparation. *Brit. J. Pharmacol.*, **23** : 164, 1964.
- 6) Gaddum, J. H. and Picarelli, Z. P. : Two kinds of tryptamine receptor. *Brit. J. Pharmacol.*, **12** : 323, 1957.
 - 7) Fanchamps, A., Doepfner, W., Weidmann, H. and Cerletti, A. : Pharmakologische Charakterisierung von Deseril, einem Serotonin-Antagonisten. *Schweiz. med. Wschr.*, **90**:1040, 1960.
 - 8) 安光薰 : Aconitine 对 剔出海豚腸管收縮作用, 中央醫學, **3** : 259, 1962.
 - 9) Day, M. and Vane, J. R. : An analysis of the direct and indirect actions of drugs on the isolated guinea pig ileum. *Brit. J. Pharmacol.*, **20** : 150, 1963.
 - 10) Black, J. W. and Stephanson, J. S. : Pharmacology of a new adrenergic beta-receptor blocking compound (nethalide). *Lancet*, **11** : 311, 1962.
 - 11) Gaddum, J. H. and Hameed, K. A. : Drugs which antagonize 5-hydroxytryptamine. *Brit. J. Pharmacol.*, **9** : 240, 1964.
 - 12) Jarret, R. J. : Action of nicotine on the rabbit muscular organ (ileo-colic sphincter). *Brit. J. Pharmacol.*, **18** : 397, 1962.
 - 13) Kim, Y. I. : The pharmacological responses of the circular and longitudinal muscle of the isolated rabbit colon. *全南醫大雜誌*, **1** : 205, 1964.
 - 14) Goth, A. : *Medical Pharmacology*. 2nd ed., p. 30, Mosby Co., St. Louis, 1964.
 - 15) Gillespie, J. S. and Mackenna, B. R. : The inhibitory action of nicotine on the rabbit colon. *J. Physiol. (Lond.)*, **152** : 191, 1960.
 - 16) Levy, B. and Ahlquist, R. P. : A study of sympathetic ganglionic stimulants. *J. Pharmacol.*, **137** : 219, 1962.
 - 17) Boura, A. L. A. and Green, A. F. : The action of bretylium, adrenergic neurone blocking and other effects. *Brit. J. Pharmacol.*, **14** : 536, 1959.
 - 18) Burn, J. H. : A new view of adrenergic nerve fibers, explaining the action of reserpine, bretylium and guanethidine. *Brit. med. J.*, **1** : 1623, 1961.
 - 19) Trendelenburg, U. : Non-nicotinic ganglion-stimulating substances. *Fed. Proc.*, **18** : 1001, 1959.
 - 20) Gyermek, L. : Action of 5-hydroxytryptamine on the urinary bladder of the dog. *Arch. int. pharmacodyn.*, **137** : 137, 1962.
 - 21) Gyermek, L. and Bindler, F. : Blockade of the ganglionic stimulant action of 5-hydroxytryptamine. *J. Pharmacol.*, **133** : 344, 1962.
 - 22) Brownlee, G. and Johnson, F. S. : The site of the 5-hydroxytryptamine receptor on the intramural nervous plexus of the guinea pig isolated ileum. *Brit. J. Pharmacol.*, **21** : 306, 1963.
 - 23) Ulrich, K. : A direct and an indirect of 5-hydroxytryptamine on the distal part of the isolated colon of the rat. *J. Pharmacy & Pharmacol.*, **17** : 710, 1965.
 - 24) Jacobowitz, D. : Histochemical studies of the autonomic innervation of the gut. *J. Pharmacol.*, **149** : 358, 1965.
 - 25) Hollands, B. C. S. and Vanov, S. : Localization of catecholamine in visceral organ and ganglia of the rat, guinea pig and rabbit. *Brit. J. Pharmacol.*, **25** : 307, 1965.