

γ-Aminobutyric Acid가 토끼 장관운동에 미치는 영향

우석대학교 의과대학 생리학교실

<지도 차 영 선 교수>

이계열 · 이명희 · 정 형 · 임규팔

=Abstract=

The Effect of γ-Aminobutyric Acid on the Intestinal Motility of Rabbit

Kae Yurl Lee, Myung Hi Lee, Hyung Jung and Kyu Parl Lim

Department of Physiology, Woo Sok University Medical College, Seoul, Korea

(Director: Prof. Young Sun Cha, M.D.)

In order to find out the effects of GABA on the rabbit's intestinal motility, the following experiments were carried out using Magnus method and the results obtained were as follows:

1. GABA inhibited the intestinal motility of rabbits initially.
2. GABA potentiated the inhibitory action of adrenaline and nor-adrenaline.
3. GABA inhibited the accelerating activity of acetylcholine on the intestinal motility by its anti-acetylcholine effect.
4. The inhibitory action of GABA was unaffected with atropinization, strychnin, picrotoxin treatment, but the accelerating activity of GABA observed in some cases was only in the picrotoxin treatment.

I. 머리말

온혈동물의 중추신경계에서 추출한 물질이 가재의 신전 감수 뉴론의 임펄스 발생을 억제하며 이 물질을 Factor I 라고 명명한(Florey^a, 1954) 이래로 이 물질이 토끼의 하 장관막 신경절(inferior mesenteric ganglion)과 성상 신경절(stellate ganglion)을 차단한다는 보고(Florey 들^b, 1955)와 고양이의 단일 씨넵스 척수반사를 억제한다는 보고(Florey 들^c, 1955)가 있다.

이 억제 효과를 나타내는 것은 Factor I 중의 γ-aminobutyric acid(다음부터 GABA 라고 칭함)일 것(Bazemore 들 1956^a, 1957^b)이라는 것이 알려지면서 부터 GABA가 생리학계의 흥미를 이끌게 되었다.

GABA는 l-glutamin 산의 탈탄산에 의하여 생산되는 것으로 뇌 특히 회백질에서 많이 발견되고 있다.

전기적, 화학적으로 경련을 일으킨 마우스와 개에서 GABA를 뇌피질에 직접 가하던가 경동맥내 주사를 하면 진정 효과(Gulati, 1960; Hayashi, 1959)를 나타냈으

며 또한 strychnine 과 picrotoxin에 의한 경련을 방지하였음을(Van der Kloot, 1958; McLennan, 1956) 보아 GABA가 중추신경계에서 정상적인 흥분을 유지하든가 또는 억제적인 기능을 가지고 있을 것임이 추측된다.

이 물질은 정맥내 주사 또는 시상하부에 국소 주입으로 현저한 혈압 하강 효과가 있고(李, 1964) 심장관류 실험에서 가재의 심장 박동을 정지하였으며(Florey, 1957)^d 개구리 심장과(차 들, 1965) 고양이 심장에서는(이 들, 1966) 일과성의 심장 억제 효과가 있음이 보고된 바 있다.

저자들은 토끼 장관운동에 미치는 GABA의 영향을 알고저 실험한 바 얻은 성적을 보고하는 바이다.

II. 실험방법

실험 동물로는 약 2~2.5 kg의 건강한 토끼를 성별의 구별없이 사용하였고 토끼를 마취하지 않은 채로 복벽을 절개하고 소장을 떼어내어 실온에 방치한 Lock 액에

담그고 일정한 산소 공급을 하였다. 장관운동은 Magnus 법에 따라 2~4 cm의 소장 절편을 취하여 한쪽 끝을 Magnus 병에 고정하고 38°C로 가온되고 산소를 통한 Lock 액을 채운후 장관 다른 끝은 지렛대에 연결하여 장관운동을 약 20 배로 확대하여 kymograph 매지 위에 그렸다. 항온조의 온도는 38°C로 유지하였다. 장 영양액으로는 Lock 액을 사용하였으며 장관의 운동이 일정한 상태로 안정된 후 50ml의 Lock 액에 소정의 실험 약물을 첨가하여 그 작용을 보기 관찰 하였다.

각 실험 약물의 최종 농도는 GABA 5×10^{-4} , adrenaline 10^{-7} , noradrenaline 10^{-7} , acetylcholine 10^{-7} , atropine 10^{-5} , strychnine 10^{-5} , picrotoxin 10^{-5} g/ml 이었다.

이 실험은 1966년 4월부터 7월까지 사이에 하였고 GABA는 일본 제일제약회사제의 Gammalon 주사액 (50 mg/ml)을 사용하였다.

III. 실험성적

A. GABA의 영향

Lock 액 안에서 장관운동이 일정한 빈도와 수축고를 계속하고 있을 때에 5×10^{-4} g/ml 농도의 GABA를 첨가하면 첨가직후 일시적으로 장관운동의 빈도와 수축고가 억제되었다가 곧 회복 됨을 볼 수 있었다. 그림 1에 보인 바와 같이 GABA 첨가 직후 1 내지 2개의 수축이 억제되었다가 곧 정상으로 회복 되던가 또는 억제된채로 회복이 늦어지던가 하므로써 GABA에 의해 장관운동의 일시적인 억제가 현저하였다.

이 억제 현상은 정도의 차이는 있었지만 41 실험에에서 모두 볼 수 있었고 동일 표본에 GABA를 반복하여 작용시키면 이 GABA에 의한 억제 효과가 감소 됨을

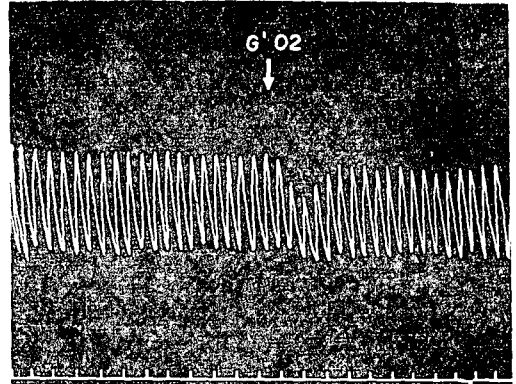


Fig. 1. Effect of GABA on intestinal motility of rabbit.

볼 수 있었다.

즉 장관의 운동은 GABA에 의하여 일시적으로 억제되었다.

B. Adrenaline 작용에 대한 GABA의 영향

Adrenaline 10^{-7} 농도의 용액에서 장관의 운동은 현저히 억제되었으며 이 억제된 정도는 5×10^{-4} g/ml 농도의 GABA를 동시에 투여한 예에서 더욱 현저함을 볼 수 있었다. 그림 2에 보인 바와 같이 adrenaline 단독 작용에 비하여 GABA를 동시에 작용시킨 장관에서 더욱 현저한 운동 억제를 나타내며 또 약물 작용전의 긴장도로 회복하는 데도 더 오랜 시간을 요하였다. 즉 adrenaline의 장관운동 억제 효과는 GABA에 의하여 강화되었고 이러한 결과는 실험 26에 중 5에에서만 볼 수 없고 나머지 모든 예에서 보았다.

C. Noradrenaline 작용에 대한 GABA의 영향

Noradrenaline 10^{-7} 농도에 의한 장관 운동 억제 효과를 같은 양의 noradrenaline을 5×10^{-4} 농도의 GABA

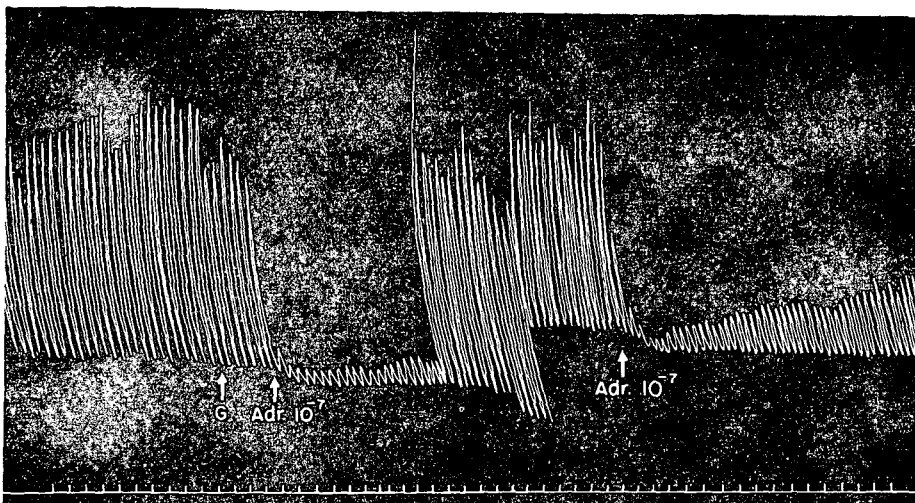


Fig. 2. Effect of GABA on the action of adrenaline.

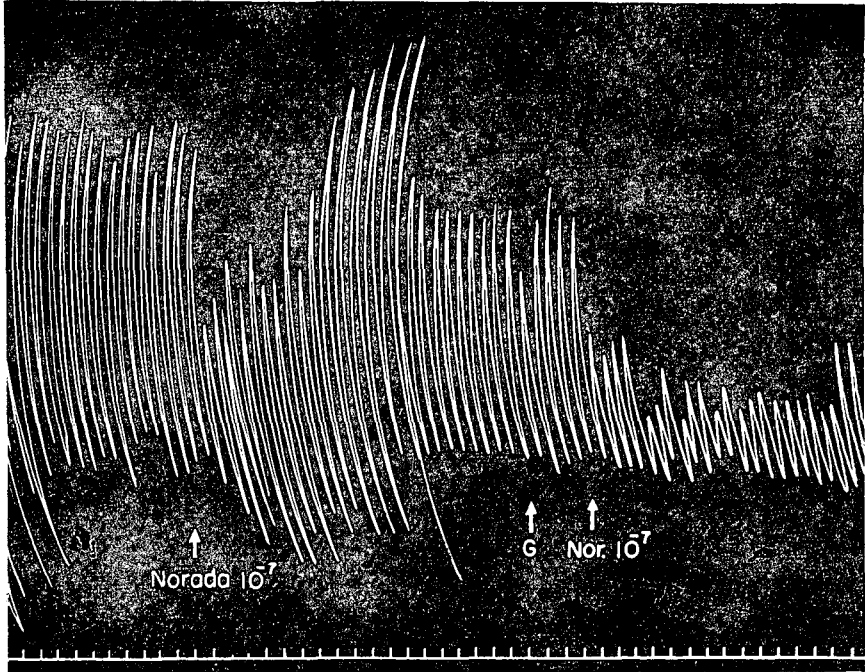


Fig. 3. Effect of GABA on the action of nor-adrenaline.

와 동시에 작용시켰을 때의 그것과를 비교하였다.

그림 3에 보인 바와 같이 GABA와 noradrenaline을 동시에 작용시킨 예에서는 noradrenaline 단독 첨가한 예에서 보다 수축교의 감소 및 긴장이 정상으로 회복되는데 걸린 시간이 뚜렷이 지연 되므로 noradrenaline에 의한 장관 억제 효과는 GABA에 의하여 뚜렷이 강화됨을 볼 수 있었다.

이 현상은 실험 10에에서 모두 볼 수 있었으며 adreanaline에 대한 효과 보다도 더욱 뚜렷하였다.

D. Acetylcholine 작용에 대한 GABA의 영향

Acetylcholine 단독 투여에 의한 장관운동 촉진 효과와 GABA를 동시에 투여한 acetylcholine의 장관운동

촉진 효과의 정도를 비교하였다.

10^{-7} 농도의 acetylcholine에 의한 장관운동의 촉진작용은 그림 4에서 보는 바와 같으며 이액에 5×10^{-4} GABA를 첨가한 후에는 장관촉진운동이 현저히 억제됨을 볼 수 있었다.

즉 acetylcholine에 의한 장관 운동 촉진 효과는 GABA에 의한 약 50%로 감소되었으며 GABA는 acetylcholine 효과를 억제하였다.

이같은 결과는 실험 37에 중 8예에서만 볼 수 없었고 나머지 모든 예에서 볼 수 있었다.

E. Atropine 전처치 후의 GABA의 영향

10^{-5} 농도의 atropine으로 전처치한 장관에 대하여

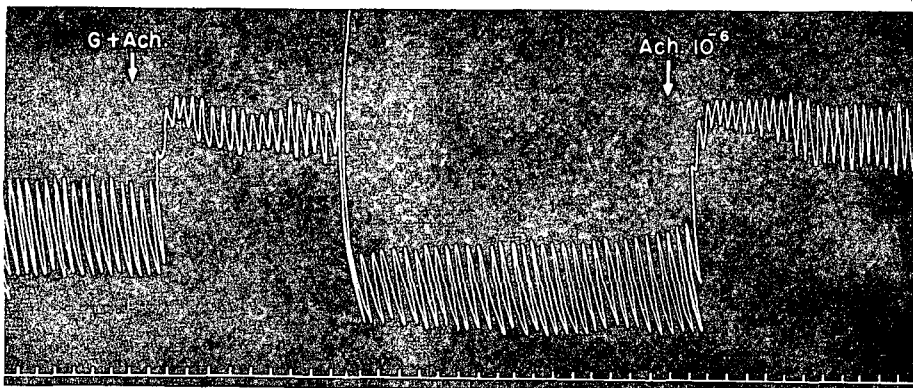


Fig. 4. Effect of GABA on the action of acetylcholine.

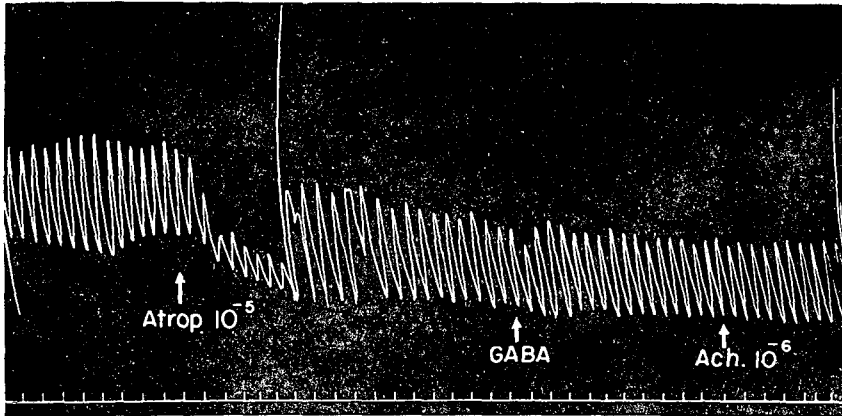


Fig. 5. Effect of GABA on the atropinized intestine.

5×10^{-4} GABA의 작용을 검토하였다.

그림 5에 보인 바와 같이 atropine 전처치한지 30분후에는 Ach의 효과는 완전히 차단되었으나 GABA의 효과는 여전히 나타나며 GABA 첨가 직후 장관운동의 일시적인 효과를 가져옴을 볼 수 있었다.

17예의 실험에서 2예를 제외하고는 atropine 전처치에 의한 GABA의 억제 작용은 소실되지 않았다.

F. Strychnine 작용에 대한 GABA의 영향

10^{-5} 농도의 strychnine을 투여한지 20~30초 후에 5×10^{-4} 농도의 GABA를 투여하여 GABA의 작용을

검토하였다.

Strychnine 자체의 영향을 보면 10^{-5} strychnine 투여 후 수축고가 약간 증가된 예가 10예, 약간 감소된 예가 8예, 아무런 변화를 볼 수 없었던 예가 15예로서 10^{-5} 농도의 strychnine에 의해서 장관의 운동은 큰 영향을 받지 않음을 알 수 있었다.

Strychnine을 작용 시킨 후의 GABA의 작용은 32예의 실험중 29예에서 일시적인 장관운동 억제효과를 나타내므로서 GABA 단독에 의한 효과가 여전히 나타남을 볼 수 있었다. 이로서 strychnine은 GABA의 작용에 아무런 영향을 주지 않음을 알 수 있었다.

그 전형적인 1예는 그림 6과 같다.

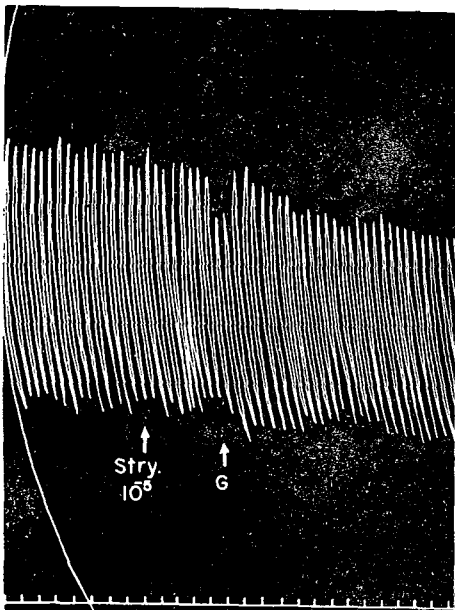


Fig. 6. Effect of GABA on the intestinal motility after strychnine treatment.

G. Picrotoxin에 대한 GABA의 영향

Picrotoxin의 영향을 받고 있는 장관에 GABA를 투여하여 GABA의 효과를 검토하였다.

우선 10^{-5} 농도의 picrotoxin 자체에 의한 영향을 보면 53예의 picrotoxin 투여 예 중 장관운동이 약간 증가된 예가 15예, 약간 감소된 예가 16예, 아무런 변화를 볼 수 없었던 예가 22예로서 10^{-5} 농도의 picrotoxin에 의해 장관운동은 영향을 받지 않는 것을 알 수 있었다. 10^{-5} 농도의 picrotoxin 투여 후 약 20~40초 후에 5×10^{-4} 농도의 GABA를 작용시킨 실험에서는 총 57예의 실험 예 중 현저한 일시적 운동 억제를 보인 예가 36예 아무런 변화를 볼 수 없었던 예가 14예, 수축고의 증가를 가져온 예가 7예로서 10^{-5} 농도의 picrotoxin은 GABA의 장관억제 효과를 차단하지 못함을 알 수 있었다.

그러나 7예에서 약간의 수축고의 증가를 보인예는 다른 약물로서는 볼 수 없었던 현상으로 흥미 있는 결과라고 하겠다(그림 7).

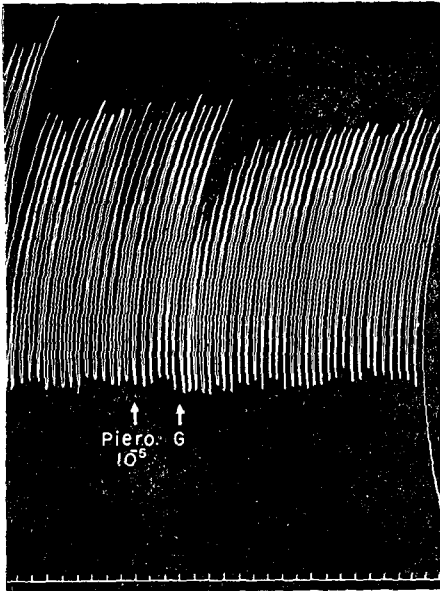


Fig. 7. Effect of GABA on the intestinal motility after picrotoxin treatment.

IV. 생 각

위의 성적들을 통털어서 생각코저 한다.

일정한 정도의 수축과 이완을 계속하던 토끼 장관의 운동이 GABA 를 투여하므로써 일시적인 운동 억제를 나타내었다.

이것은 토끼 장관 운동에 대하여 억제적인 효과가 있다는 성적(Hobbiger, 1958)과 가재 장관 운동을 억제한다는 보고(Florey^d, 1961)와 일치된다.

그러나 같은 온혈 동물인 모르모트 회장에서와 쥐의 회장에서는 억제 기능을 볼 수 없고 오히려 촉진적인 작용을 한다는(Hobbiger, 1958)보고는 저자들의 성적과 일치되지 않지만 GABA 의 작용이 동물의 종류에 따라 차이가 있고 또 같은 종류 일지라도 실험 조건에 따라 차이가 있다고 하니 이 차이점의 의의를 더 깊이 생각할 점은 못 된다.

GABA 가 정상 뇌 안에 있으나(Bazemore^a, 1956 및 1957; Awapara, 1950; Elliott, 1956) 온혈동물의 장관 추출물은 신전수용기의 억제 기능을 볼 수 없었기 때문에(Florey^e, 1961) GABA 는 중추신경계에서는 생리적 효과를 나타내는 반면 적출 장관에서는 순전히 약리적 효과만을 보인다고 짐작되고 있다. 그러나 사람의 타액에서(Moor, 1951)나 위액에서(Gilligan, 1951) GABA 가 발견됨을 보아 온혈동물 장관에 GABA 가 전혀 없다고는 말할 수 없다(Hobbigar, 1958). 어쨌던 뇌

나 장관에 GABA 를 외부에서 투여하여 억제적인 효과를 얻을 수 있음은 흥미 있는 점이다.

Adrenaline 과 noradrenaline 에 의한 장관 운동 억제 효과가 GABA 에 의해 뚜렷이 강화된 저자들의 성적은 가재 장관에서 촉진적 효과를 나타내는 adrenaline 과 noradrenaline 의 작용을 차단한 Florey(Florey^d, 1961)의 성적과 비교하면 위 약물의 작용을 차단한 효과에서는 동일하다고 할 수 있겠다.

Acetylcholine 효과에 대한 GABA 의 영향을 보면 고양이 회장에서(Lissak 등, 1956)와 토끼 장관에서(Hobbiger^d, 1958), 가재 장관에서(Florey^e, 1961) acetylcholine 에 의한 수축 효과가 차단 됨을 보아 저자들의 성적과 일치하나 토끼 장관에서 acetylcholine 수축효과를 차단하지 못한다는 보고(Florey^d, 1959)와는 일치하지 않는다.

GABA 의 장관 억제효과가 atropine 에 의해 영향을 받지 않음은 GABA 가 acetylcholine 같은 액성 전달 물질을 유리시키는 작용이 있으리라는 주장(Romanowski, 1962)은 수증하기가 어렵다.

그러나 GABA 가 synapse 후 억제를 차단하는 약물인 strychnine 에 의해 영향을 받지 않고 또한 synapse 전 억제를 차단하는 picrotoxin 의 영향을 받지 않으나 저자의 몇예의 실험에서 picrotoxin 에 의하여 GABA 의 작용이 촉진적인 효과를 보임은 picrotoxin 에 의하여 아무런 영향을 받지 않는다고 단정할 수는 없다.

오히려 picrotoxin 은 GABA 의 억제 효과를 차단 혹은 감소 시킴을 보아(Florey^e, 1961) 장관이 picrotoxin 의 영향을 받으므로써 억제 효과가 감소된 결과가 아닌가 생각된다.

위의 성적들로 보아 GABA 는 정상장관에서 억제적으로 작용하며 또한 acetylcholine 에 의한 촉진 효과가 억제되며 adrenaline, noradrenaline 에 의한 억제 효과가 증강되므로 GABA 는 억제성의 물질로 작용한다고 보겠다. 그러나 GABA 가 운동 neurone 막에서 과분극을 발생시키지 못하나 가재, 집게개장근의 신경근 접합부에 대한 실험에 있어서 GABA 를 주거나 억제 신경 섬유를 자극하면 모든 막의 Cl⁻의 투과성은 증가하므로써 전기 전도도를 증대함을 보아 GABA 에 진정한 억제성 전달 물질로서의 구실은 의심스러우나 억제성뉴런의 기능에 관여하는 특수한 구실을 가지고 있음이 생각된다.

V. 맺는 말

토끼 장관운동에 미치는 GABA 의 영향을 알고져 Magnus 법에 따라 실험한 바 다음의 결과를 얻었다.

1. GABA 는 장관운동을 일과성으로 억제하였다.
2. GABA 는 adrenaline, noradrenaline 의 장관운동 억제효과를 강화하였다.
3. GABA 는 acetylcholine 의 장관운동 촉진 효과를 억제 하여 anti-acetylcholine 작용을 나타냈다.
4. Atropine 전처치한 장관에서 GABA 의 일과성 억제효과는 영향을 받지 않았다.
5. Strychnine 은 GABA 의 일과성 장관 운동 억제효과를 차단 하지 않았다.
6. Picrotoxin 을 전 처치한 후에도 GABA 의 장관운동 억제효과가 나타났지만 다른 약물로서는 볼 수 없었던 GABA 에 의한 운동촉진 효과를 몇에서 볼 수 있었다.

REFERENCES

- Awapara, J., Landua, A.J., Fuerst, R., Seale, B.: *Free γ -aminobutyric acid in brain. J. Biol. Chem. 187:35-39, 1950.*
- Bazemore, A.^{a)}, Elliott, K.A.C., and Florey, E.: *Factor I and γ -aminobutyric acid. Nature, 178: 1052-1053, 1956.*
- Bazemore, A.^{b)}, Elliott, K.A.C., and Florey, E.: *Isolation of Factor I. J. Neurochem. 1:334-339, 1957.*
- Boistel, J., and Fatt, P.: *J. Physiol., 144:176, 1958*
Magnus: Pflügers Ach. 20:349, 1904.
- Eccles, J.C.: *Spinal neurone: synaptic connexions in relation to chemical transmitters and pharmacological responses. Proc. 1st Int. Pharmacol. Meeting 8:157-182, 1962.*
- Elliott, K.A.C., Florey, E.: *Factor I-Inhibitory factor from brain. J. Neurochem. 1:181-191, 1966.*
- Florey, E.^{a)}: *An inhibitory and an excitatory factor of mammalian central nervous system, and their action on a single sensory neurones. Arch. Int. Physiol. 62:33-53, 1954.*
- Florey, E.^{b)}, and McLennan, H.: *Effects of inhibitory factor (Factor I) from brain on central synaptic transmission. J. Physiol. 130:446-455, 1955.*
- Florey, E.^{c)}, and McLennan, H.: *The release of an inhibitory substance from mammalian brain, and its effect on peripheral synaptic transmission. J. physiol. 129:384-392, 1955.*
- Florey, E.^{d)}: *Über einen nervösen Hemmungsfaktor in Gehirn und Rueckenmark. Naturwiss. 40:295-296, 1953.*
- Florey, E.^{e)}: *Further evidence for the transmitter function of Factor I. Naturwiss. 44:424, 1957.*
- Florey, E.^{f)}, and McLennan, H.: *The effects of Factor I and gamma-aminobutyric acid on smooth muscle preparations. J. Physiol. 145:66-76, 1959.*
- Florey, E.^{g)}: *A new test preparation for bio-assay of Factor I and gamma-aminobutyric acid. J. Physiol. 156:1-7, 1961.*
- Gilligan, D.R., J.R. Moor, and Warren, S.: *Paper partition chromatography of free amino acids and peptides of normal human gastric juice. J. Nat. Cancer Inst. 12:657-676, 1951.*
- Gulati, O., and Stanton, H.C.: *Some effects on the central nervous system of GABA and related amino-acids administered systemically and intracerebrally to mice. J. Pharmacol. Exptl. Therap. 129:178-185, 1960.*
- Hayashi, T.: *The inhibitory action of hydroxy- γ -aminobutyric acid upon the seizure following stimulation of the motor cortex of the dog. J. Physiol. 145:570-578, 1959.*
- Hobbiger, F.: *Effects of γ -aminobutyric acid on the isolated mammalian intestine. J. Physiol. 142: 147-164, 1958.*
- McLennan, H.: *A comparison of some physiological properties of Factor I and γ -aminobutyric acid. Naturwiss. 44:116-117, 1956.*
- Moor, J.R., and D.R. Gilligan: *Paper partition chromatography of free amino acids and peptides of normal human saliva. J. Nat. Cancer Inst. 12:691-697, 1951.*
- Roberts, E.: *Some thought about the GABA system in nervous tissue. Nutrition Rev. 21:161, 1963.*
- Romanowski, W.: *Analiza mechanizmu hipotensyjnego dzialania kwasu γ -aminomaslowego. Acta Physiol. Polon. 13:57-76 1962.*
- Van der Kloot, W.G., Robbins, J., Cooke, I.M.: *Blocking by picrotoxin of inhibition of crayfish. Science 127:521-522, 1958.*
- 李明羲: γ -aminobutyric acid 가 혈압을 낮추는 기전에 대하여 대한 생리학회 발표 1964.
- 차영선, 최태일, 박재화, 이제열: γ -aminobutyric acid 가 개구리 심장활동에 미치는 영향. 수도의대잡지, Vol. 2:No.1, 261-264, 1965.
- 李啓列: γ -aminobutyric acid 가 고양이 적출심장에 미치는 영향. 수도의대잡지 Vol.3, No.1:247-252.