

Histamine 이 토끼의 결장뉴 수축에 미치는 영향

부산대학교 의과대학 생리학교실

이 상 호

=Abstract=

Effects of Histamine on Contraction of Rabbit Taenia Coli

Sang Ho Lee, M.D.

Department of Physiology, College of Medicine, Busan National University

The effects of histamine on contraction of rabbit taenia coli were studied.

The results obtained were as follows:

1) The contractile response to histamine was appeared at the concentration of $10^{-7}M$ and increased in a dose-dependent manner to the concentration of $10^{-4}M$.

2) The magnitude of the histamine-induced contractile response was declined during short-term exposure in rabbit taenia coli. After 40-min exposure to histamine, the contractile response did not altered.

3) Histamine-induced contraction was not influenced by hexamethonium($10^{-4}M$), propranolol ($10^{-4}M$) and phenoxybenzamine($10^{-6}M$).

4) H_1 -receptor blockade such as chlorpheniramine($10^{-6}M$) and pyrilamine($10^{-6}M$) completely abolished the response of the taenia coli to exogenous histamine, while H_2 -receptor blockade (cimetidine, $10^{-6}M$) did not alter.

5) After the treatment of verapamil the histamine-induced contraction was significantly inhibited, but in the treatment of 2 mM La^{3+} it was not influenced.

6) In the absence of Ca^{2+} , histamine induced contraction in the different manner of acetylcholine. When taenia coli was treated with atropine($10^{-6}M$) which was completely blocked the contraction by acetylcholine($10^{-4}M$), histamine-induced contraction was not altered.

These results suggest that in the rabbit taenia coli exogenous histamine induced contraction through H_1 -receptor, but not through the mechanism of acetylcholine.

서 론

Histamine 의 약리작용은 2종류의 receptor 를 통해 나타나는 것으로 알려지고 있는데 그중 H_1 -receptor 는 allergy 반응, 기관지 경련 및 혈관의 수축을 매개하는데 관여하며^{6-8,17,20}, H_2 -receptor 는 위산분비, 자궁근 이완 및 심장에 대한 chronotropic action 에 중요한 작용을 하고 있다^{22,25,31}.

장관 평활근에 대한 histamine 의 효과에 대해서는

H_1 -receptor 를 통해 수축을 유발하는 것으로 밝혀져 있으나¹² 최근에 Barkre 와 Ebersole⁹는 guinea-pig 의 회장에는 excitatory H_2 -receptor 가 존재함을 주장 하였고, Patel 등²⁸도 guinea-pig 결장뉴에서 metiamide 에 민감하여 4-methylhistamine 에 수축성 반응을 유발한다고 보고함으로서 장관 평활근에서 수축을 유발 하는 H_2 -receptor 가 존재함을 암시하고 있다. 그러나 많은 연구자들은 장관 평활근에서 H_2 -receptor 가 근육 의 이완을 유발시키는 것으로 보고하고 있어^{1,4,20,30} 장관 평활근에서 histamine 이 어떤 receptor 를 통해

서 어떤 방법으로 작용하는지에 대해서는 아직까지 명확히 구명되지 않고 있다.

또한 Sakai 등³²⁾이 guinea-pig의 회장에서 H₁-receptor를 통해 수축을 유발시킨다고 하였으나 쥐의 회장에서는 histamine이 어떤 효과를 발휘하지 못한다고 보고함으로써 실험 동물간에 차이가 있음을 암시하고 있다.

따라서 토끼의 결장뉴에서 histamine이 어떤 효과를 발휘하며, 그러한 효과가 어떤 receptor를 통해 나타나는지를 확인하고 또한 여러 종류의 약물에 의해 histamine의 효과가 어떻게 변하는지를 관찰하기 위하여 본 실험을 행하였다.

사용하였다. 가토의 두부를 타격하여 희생시킨 후 대장을 적출한 후 Tyrode 용액에 담고고 너비 0.5 cm, 길이 2~2.5 cm의 결장뉴를 분리하여 사용하였다.

2) 수축력 측정

결장뉴를 실험용기(20 ml)에 옮겨 한 끝은 실험용기 내의 저부에 고정시키고 다른 끝은 근육수축 변화기(Narco, F-60)에 연결하여 기록기(Narco, Biosystem)로 등장성 수축(isometric contraction)을 기록할 수 있도록 한 다음, 37°C에서 100% O₂를 공급하면서 기초 근장력을 1g 부하시켜 30분동안 평형시킨 후 실험을 행하였다.

실험재료 및 방법

1) 실험재료

체중 1.5~2.5 kg 되는 성숙한 가토를 자웅 구별없이

실험 결과

가토의 결장뉴에서 histamine은 10⁻⁷M에서 수축을 유발시키기 시작하여 10⁻⁴M에서 최대반응을 보였으며

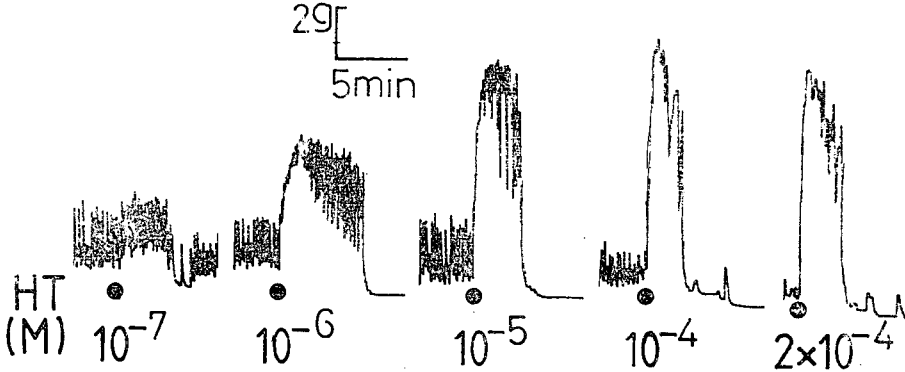


Fig. 1. Dose-dependent contraction induced by histamine in the rabbit taenia coli.

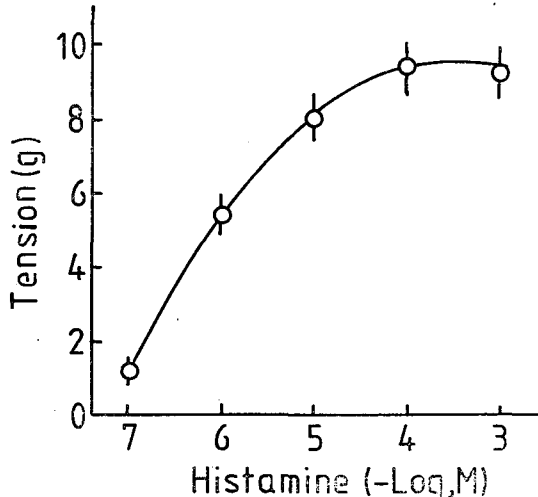


Fig. 2. Dose-dependent contraction induced by histamine in the rabbit taenia coli. These values represent mean ± SE for 4 experiments.

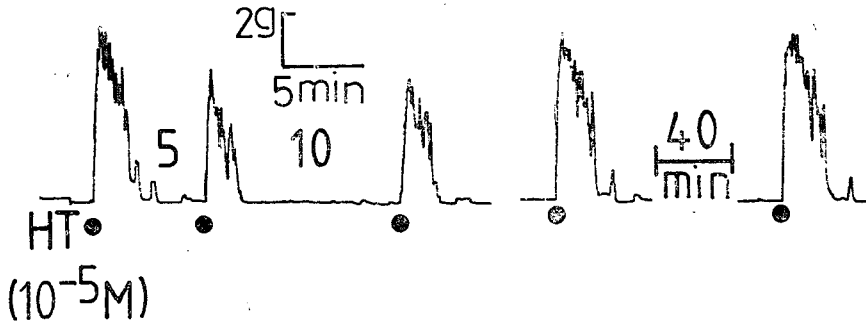


Fig. 3. Histamine-induced contraction before and after time-dependent exposure to $10^{-5}M$ histamine.

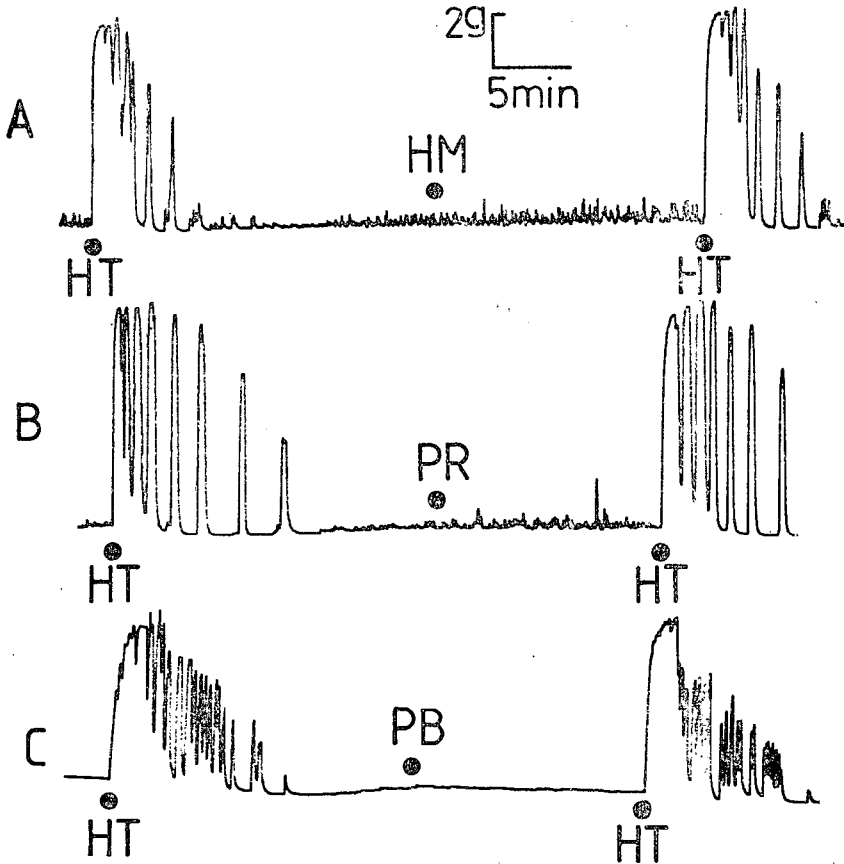


Fig. 4. Effect of hexamethonium (HM, $10^{-4}M$), propranolol (PR, $10^{-4}M$) and phenoxybenzamine (PB, $10^{-6}M$) on histamine-induced rabbit taenia coli contraction.

수축 정도는 histamine의 농도에 비례하여 증가하였다 (Fig. 1, 2). Guinea pig의 회장 평활근은 여러 종류의 수축 약물에 의해 nonspecific desensitization을 나타

내는 것으로 보고되어 있다²³⁾. 본 실험에서도 가토의 회장 평활근에서 histamine을 $10^{-5}M$ 의 높은 농도로 처리한 후 일정한 시간후에 다시 처리해 본 결과 처리

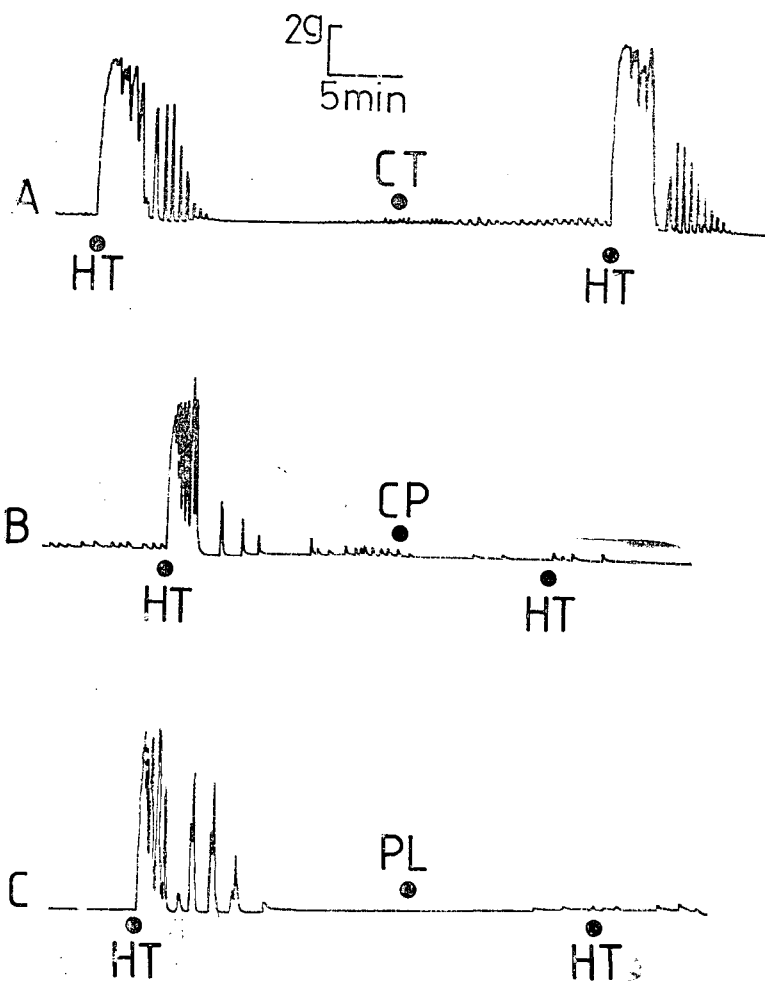


Fig. 5. Effect of H_2 -blocker(CT: cimetidine, $10^{-4}M$) and H_1 -blocker(CP: chlorpheniramine, $10^{-6}M$ and PL: pyrilamine, $10^{-6}M$) on histamine-induced rabbit taenia coli contraction.

간격이 짧을 때는 수축력이 감소하였으며 40분의 간격을 가졌을 때는 수축력의 크기가 동일하였다(Fig. 3). 따라서 이후 실험에서는 histamine을 처리한 후 회복기간을 40분 이상으로 하였다.

Histamine의 작용이 조직에 따라서 adrenergic blocker들에 의해 영향을 받는 것으로 보고되고 있고^{21,26,34}, 회장 평활근에서도 실험동물에 따라서는 TTX(tetrodotoxin), hexamethonium에 의해서도 histamine의 효과가 영향을 받는 것으로 보고^{33,35}되었기 때문에 가토 회장 평활근에서 hexamethonium, propranolol 및 phenoxybenzamine이 histamine의 작용에 어떤 영향을 미치는지를 관찰하였다. 그림 4에서 보는 바와 같이 이들 약물들은 histamine의 수축

작용에 아무런 영향을 미치지 않았다.

Histamine의 수축작용이 H_1 -receptor를 통해서 일어나는지 H_2 -receptor를 통해서 나타나는지를 확인하기 위해서 H_1 -및 H_2 -receptor 차단제를 처리하여 관찰한 결과 그림 5에서 보는 바와 같이 H_2 -receptor 차단제인 cimetidine에 의해서 억제되지 않았으나 H_1 -receptor 차단제인 chlorpheniramine이나 pyrilamine의 $10^{-6}M$ 농도에 의해서 histamine의 수축 작용이 완전 억제되었다.

이러한 결과로 보아 가토 회장 평활근에서 histamine 수축작용은 간접 방법을 통해서가 아니라 평활근에 있는 H_1 -receptor를 직접 자극함으로써 수축을 유발시키는 것으로 생각된다.

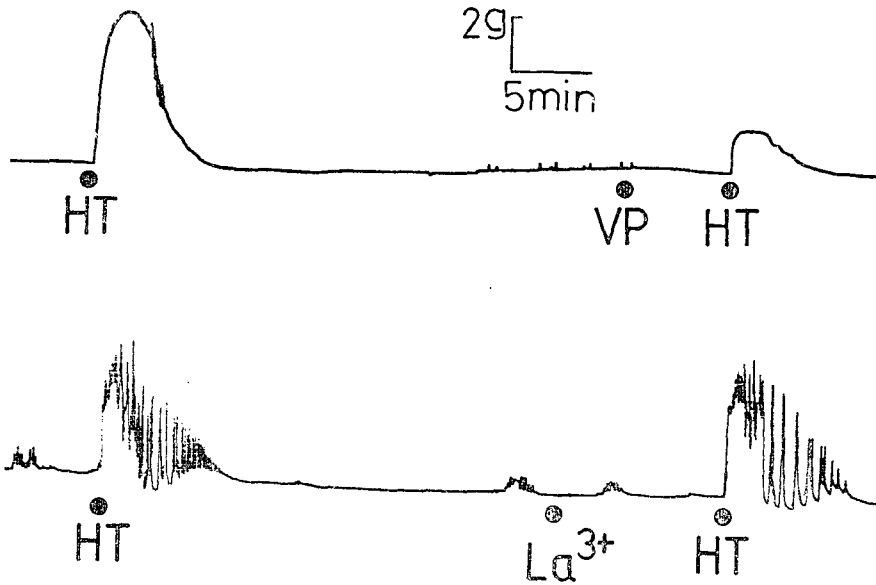


Fig. 6. Effect of the pretreatment of calcium blocking agents (VP: verapamil, $10^{-6}M$ and La^{3+} : lanthanum, 2 mM) on histamine-induced rabbit taenia coli contraction.

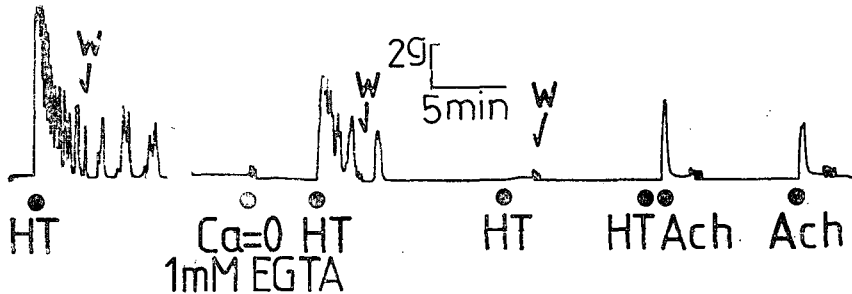


Fig. 7. Contractile response of rabbit taenia coli to $10^{-6}M$ histamine in the Ca -free Tyrode solution.

그림 6은 Ca^{++} 차단제인 verapamil 과 lanthanum 의 효과를 관찰한 결과인데 histamine 에 의한 수축은 $10^{-6}M$ verapamil 에 의해 심하게 억제되었으나 2 mM lanthanum 에 의해서는 영향을 받지 않았다.

Incubation 용액내 Ca^{++} 을 제거한 후 histamine 에 의한 수축작용을 관찰한 결과 (Fig. 7) 처음 histamine 을 가했을 때는 용액내에 Ca^{++} 이 없는 상태에서도 Ca^{++} 이 있을때에 비해 약 50% 정도의 수축이 나타났으나 Ca^{++} 이 없는 용액으로 세척한 후 다시 histamine 을 가했을 때 수축이 유발되지 않았다. 그러나 이때

acetylcholine 을 가했을때는 수축이 유발되었다.

Ca^{++} 이 존재하는 정상 용액내에서 histamine 에 의한 수축작용에 미치는 atropine 의 효과를 관찰한 결과 $10^{-5}M$ acetylcholine 의 효과를 완전 차단하는 $10^{-6}M$ atropine 에서도 histamine 수축작용은 아무런 영향을 받지 않았다 (Fig. 8).

따라서 가토 회장 평활근에서 histamine 의 작용은 cholinergic receptor 를 통하거나 세포내 acetylcholine 을 유리시킴으로서 나타나지 않는 것으로 생각 된다.

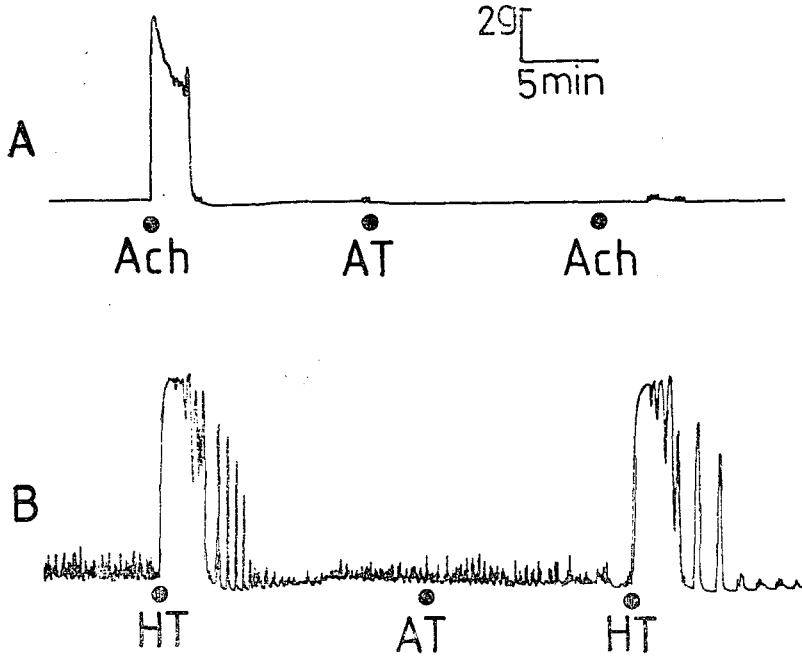


Fig. 8. Effect of atropine(AT, $10^{-6}M$) on the contraction induced by acetylcholine(ACh, $10^{-5}M$) and atropine(AT, $10^{-6}M$) in the rabbit taenia coli.

고 찰

활동전압이 쉽게 발생하는 평활근에서는 활동전압의 발생을 조정(modulation)하는 것이 긴장(tension)을 변화시키는 가장 중요한 기전일 것으로 생각되며 acetylcholine 과 같은 약물은 potential-sensitive ion channel 에 특이하게 작용하여 활동전압 발생을 증가시키지만 활동전압 발생이 촉진되는 주 기전은 세포막의 탈분극 때문일 것으로 믿어지고 있다¹²⁾. Acetylcholine 경우에는 세포막의 탈분극이 세포막에 대한 Na, K, 및 Ca 의 투과성을 증가시키는 것으로 추측하고 있다^{9~11, 19)}.

평활근에서 histamine 은 carbachol 과 같이 세포막을 통한 K 의 efflux 를 증가시키며^{2, 3, 14, 16, 18)} 최근에는 guinea-pig 회장 평활근에서 활성화된 histamine receptor 와 활성화된 muscarinic receptor 는 동일한 이온 channel 을 개방시킬 것으로 추측되고 있기 때문에¹⁵⁾ histamine 이 acetylcholine 과 유사한 방법으로 수축을 유발할 것으로 믿어지고 있다¹²⁾.

본 실험에서 가토의 회장 평활근은 histamine 에 의

해 수축이 유발되었으며 $10^{-7} \sim 10^{-4}M$ 범위에서 수축 정도는 histamine 의 농도에 비례하여 증가하였다. Joiner²⁴⁾는 높은 농도의 acetylcholine 이나 histamine 을 처리한 후 충분한 시간이 경과되지 않는 상태에서 다시 약물을 처리하게 되면 처음보다 반응이 감소된다고 하였으며 이러한 desensitization 은 비특이적(nonspecific)인 것으로 보고하였다.

본 실험에서도 처음 처리 후 40분이 경과되지 않았을 때는 동일 농도의 histamine 농도에서도 수축 정도가 감소되었다.

이러한 원인에 대해서는 정확히 알 수 없으나 Joiner²⁴⁾는 acetylcholine 에 의한 desensitization 은 세포내 Na 및 K 의 전해질 농도 변화에 기인할 것으로 추측하고 있어 histamine 에 의해서도 나타나는 desensitization 도 K 의 efflux 와 관계가 있을지도 모르며 이에 대한 것은 더욱 추구해 보아야 구명될 것으로 보인다.

쥐의 자궁근^{21, 24)}에서는 histamine 의 작용이 reserpine, propranolol 혹은 cocaine 에 의해 억제됨으로써 histamine 이 adrenergic receptor 에 작용하여 cate-

cholinergic interneuron 을 유리시킴으로서 간접적으로 자궁근에 영향을 미치는 것으로 밝혀졌고 Zavec와 Yellin³⁶⁾은 guinea-pig 회장 평활근에서 histamine 의 작용이 hexamethonium 에 의해 영향을 받는 것으로 보고하였고, Sakai³²⁾등은 쥐의 소장에서 histamine 을 장간막 동맥내 투여했을 경우 나타나는 수축이 hexamethonium 에 의해 폐지됨을 관찰하고 histamine 이 cholinergic interneuron 을 통해 작용할 것으로 추측하였다.

그러나 본 실험에서 histamine 의 효과가 hexamethonium 이나 α -및 β -receptor 차단제에 의해 전연 영향을 받지 않았다. 이러한 결과는 가토 회장 평활근에서 histamine 의 작용은 어떤 신경성 작용을 통해 나타나지 않음을 가르킨다.

본 실험 결과에서 histamine 의 작용이 H_1 -receptor 차단제인 chlorpheniramine 이나 pyrillamine 에 의해 완전 차단됨으로서 H_1 -receptor 를 통해 나타나는 것으로 생각되며 Nakawa 등²⁷⁾이나 Barker 와 Ebersole³⁾가 주장하는 H_2 -receptor 를 통한 이완 작용이 있는지는 확인하기가 어려웠다. 만약 H_2 -receptor 를 통한 이완 작용이 있다면 cimetidine 을 처리한 후 histamine 을 가했을 때 수축의 정도가 처리하지 않았을 때 보다 증가되어야 하나 근육 절편에 따라 다소 차이를 보이는 때도 있었으나 유의한 차이를 인정할 정도로 관찰되지는 않았다. Bolton 과 Clarke⁴³⁾도 guinea-pig 회장 평활근에서 이완을 유발시키는 H_2 -receptor 의 존재를 인정할 수 없다고 하였다.

본 실험결과 histamine 의 작용이 $10^{-6}M$ verapamil 에 의해서 완전 차단되지 않고 또한 용액내 Ca^{++} 이 없는 상태에서 수축을 유발시킴으로서 세포내 Ca^{++} 이 나 세포막에 결합하고 있는 Ca^{++} 을 유리시키는 것으로 추측할 수 있으며 histamine 에 의해 반응하지 않을 때 acetylcholine 에 의해 반응이 나타나고 있어 (Fig. 7) Ca^{++} 이 없는 상태에서 수축을 유발하는 기전은 acetylcholine 과 다른 것으로 생각된다. Zavec와 Yellin³⁶⁾은 guinea-pig 회장에서 pyrillamine 존재하에 histamine 에 의해 나타나는 수축의 감소가 atropine 에 의해 영향을 받는다고 보고함으로써 histamine 의 작용이 atropine 에 의해 어떤 영향을 받을 것으로 암시되거나 본 실험의 결과 acetylcholine 의 작용을 완전히 차단시키는 $10^{-6}M$ atropine 은 histamine 의 작용기전엔 영향을 미치지 못하였으며 이러한 결과는 Sakai 등³³⁾의 결과와 일치하였다.

결 론

가토 결장뉴에서 histamine 의 수축효과를 관찰한 결과 다음과 같은 결론을 얻었다.

1) Histamine 이 $10^{-7}M$ 에서 수축이 유발되기 시작하였으며 $10^{-4}M$ 까지도 농도에 비례하여 수축의 정도가 증가되었다.

2) 약물을 작용시키는 시간 간격이 짧을 때는 수축의 정도가 억제되었으나 시간 간격이 40분이 초과했을 때는 수축의 정도가 변하지 않았다.

3) Histamine 에 의한 수축은 hexamethonium ($10^{-4}M$), propranolol ($10^{-4}M$), phenoxybenzamine ($10^{-6}M$)에 의해 영향을 받지 않았다.

4) H_2 -receptor 차단제인 cimetidine ($10^{-4}M$)에 의해서는 영향을 받지 않았으나 H_1 -receptor 차단제인 chlorpheniramine ($10^{-6}M$)과 pyrillamine ($10^{-6}M$)에 의해서는 histamine 의 효과가 완전 차단되었다.

5) Histamine 의 수축반응은 verapamil ($10^{-6}M$)에 의해 심하게 억제되었으나 2 mM La^{3+} 에 의해서는 영향을 받지 않았다.

6) Ca^{++} 이 없는 용액에서도 histamine 은 acetylcholine 과 다른 기전으로 수축을 유발시켰으며 정상용액 내에서도 $10^{-4}M$ acetylcholine 에 의한 수축을 완전 차단하는 atropine ($10^{-6}M$) 농도에서도 histamine 의 수축반응은 영향을 받지 않았다.

이상의 결과로 보아 가토 결장뉴에서 histamine 은 acetylcholine 과는 다른 기전으로 H_1 -receptor 를 통해 수축을 유발시키는 것으로 추측된다.

REFERENCES

- 1) Ambache, N., Killick, S.W. and Aboo Zar, M.: *Antagonism by burimamide of inhibitions by histamine in plexus containing longitudinal muscle preparations from guinea-pig ileum. Br. J. Pharmacol., 48:362, 1973.*
- 2) Banerjee, A.K. and Lewis, J.J.: *Effects of smooth muscle stimulants and their antagonists upon potassium ion uptake and release in strips of guinea-pig ileum. J. Pharm. Pharmacol., 16:134, 1964.*
- 3) Banerjee, A.K.: *The influence of drugs upon ^{42}K fluxes in guinea-pig ileum. Archs Int.*

- Pharmacodyn. Ther.*, 198:173, 1972.
- 4) Bareicha, I. and Rocha, E., Silva, M.: Occurrence of H_2 -receptors for histamine in the guinea-pig intestine. *Biochem. Pharmacol.*, 24: 1215, 1975.
 - 5) Barker, L.A. and Ebersole, B.J.: Histamine H_2 -receptors on guinea-pig ileum myenteric plexus neurons mediate the release of contractile agents. *J. Pharmacol. Exp. Ther.*, 221: 69, 1982.
 - 6) Beaven, M.A.: Histamine. *N. Engl. J. Med.*, 294:30, 1976.
 - 7) Black, J.W., Duncan, W.A.M. and Durant, C.V.: Definition and antagonism of histamine H_2 -receptors. *Nature*, 236:385, 1972.
 - 8) Blyth, D.I.: Some effects of histamine on the depolarized rat uterus. *Br. J. Pharmacol.*, 49: 445, 1973.
 - 9) Bolton, T.B.: The depolarizing action of acetylcholine or carbachol in intestinal smooth muscle. *J. Physiol.*, 220:647, 1972.
 - 10) Bolton, T.B.: The permeability change produced by acetylcholine in smooth muscle. In *Drug Receptors*, ed. Rang, H.P., pp.87-102, London, MacMillan. 1973.
 - 11) Bolton, T.B.: Effects of stimulating the acetylcholine receptor on the current-voltage relationships of the smooth muscle membrane studied by voltage clamp of potential recorded by microelectrode. *J. Physiol.*, 250:175, 1975.
 - 12) Bolton, T.B.: Mechanism of action of transmitters and other substances on smooth muscle. *Physiol. Rev.*, 59:606, 1979.
 - 13) Bolton, T.B. and Clark, J.P.: Effects of histamine, high potassium and carbachol on ^{42}K efflux from longitudinal muscle of guinea-pig intestine. *J. Physiol.*, 320:347, 1981.
 - 14) Bolton, T.B. and Clark, J.P.: Actions of various muscarinic agonists on membrane potential, potassium efflux, and contraction of longitudinal muscle of guinea-pig intestine. *Br. J. Pharmacol.*, 72:319, 1981.
 - 15) Bolton, T.B., Clark, J.P., Kitamura, K. and Lang, R.J.: Evidence that histamine and carbachol may open the same ion channels in longitudinal smooth muscle of guinea-pig ileum. *J. Physiol.*, 320, 1981.
 - 16) Born, G.V.R. and Bülbring, E.: The movement of potassium between smooth muscle and the surrounding fluid. *J. Physiol.*, 131:690, 1956.
 - 17) Brownlee, G. and Harry, I.: Some pharmacological properties the circular and longitudinal muscle strips from the guinea pig isolated ileum. *Br. J. Pharmacol.*, 21:544, 1963.
 - 18) Burgen, A.S.V. and Spero, L.: The action of acetylcholine and other drugs on the efflux of potassium and rubidium from smooth muscle of the guinea-pig intestine. *Br. J. Pharmacol.*, 34:99, 1968.
 - 19) Durbin, R.P. and Jenkinson, D.H.: The effect of carbachol on the permeability of depolarized smooth muscle to inorganic ions. *J. Physiol.*, 157:74, 1961.
 - 20) Fjalland, B.: Evidence for the existence of another type of histamine H_2 -receptor in the guinea-pig ileum. *J. Pharm. Pharmacol.*, 31: 50, 1979.
 - 21) Goyal, R.K. and Verma, S.C.: Mechanism of action of histamine in the estrogenprimed rat uterus. *Eu. J. Pharmacol.*, 77:237, 1982.
 - 22) Grossman, M.I. and Konturke, S.J.: Inhibition of acid secretion in dog by metiamide: a histamine antagonist acting on H_2 -receptors. *Gastroenterol.*, 66:517, 1974.
 - 23) Herrlinger, J.D., Lüllmann, H. and Schuh, F.: Ueber die nach maximaler stimulierung auftretende empfindlichkeitsverminderung glatter muskulatur gegenüber agonisten. *Naunyn-Schmiedeb. Arch. Pharmacol.*, 256:348, 1967.
 - 24) Joiner, P.D.: Studies on the loss of acetylcholine sensitivity in ileal muscle. *J. Pharmacol. Exp. Ther.*, 186:552, 1973.
 - 25) Konturek, S.J.: Antagonism of histamine H_2 -receptors and gastric secretion. *Scand. J. Gastroenterol.*, 8:687, 1973.
 - 26) Leff, A.R. and Munoz, N.M.: Cholinergic and alpha adrenergic augmentation of histamine--

- induced contraction of canine airway smooth muscle. J. Pharmacol. Exp. Ther.*, 281:582, 1981.
- 27) Nakazawa, S., Ichikawa, T., Naito, Y. and Tsukamoto, Y.: *Effect of histamine on the gastric smooth muscles of guinea pig. Digestion*, 22:203, 1981.
- 28) Patel, N.M., Goyal, R.K. and Verma, S.C.: *Histaminergic H₁ and H₂ excitatory receptors in the guinea-pig uterus and taenia coli. Can. J. Physiol. Pharmacol.*, 58:1500, 1980.
- 29) Powell, J.R. and Brody, M.J.: *Identification and specific blockade of two receptors for histamine in the cardiovascular system. J. Pharmacol. Exp. Ther.*, 196:1, 1976.
- 30) Reinhardt, D., Ritter, E., Butzheim, R. and Schumann, H.J.: *Relationship between histamine-induced changes of cyclic AMP and mechanical activity on smooth muscle preparations of the guinea-pig ileum and rabbit mesenteric artery. Agents Actions*, 9:155, 1979.
- 31) Roling, G.T., Farrell, R.L. and Castell, D.O.: *Cholinergic responses of the lower esophageal sphincter. Am. J. Physiol.*, 222:967, 1972.
- 32) Sakai, K.: *A pharmacological analysis of the contraction of histamine upon the ileal region of the isolated, blood-perfused small intestine rat. Br. J. Pharmacol.*, 67:587, 1979.
- 33) Sakai, K., Shiraki, Y., Tatsumi, T. and Tsuji, K.: *The actions of 5-hydroxytryptamine and histamine on the isolated ileum of the tree shrew (Tupia glis). Br. J. Pharmacol.*, 66:405, 1979.
- 34) Tozzi, S.: *The mechanism of action of histamine on the isolated rat uterus. J. Pharmacol. Exp. Ther.*, 187:511, 1973.
- 35) Zavec, J.H. and Yellin, T.O.: *Histamine receptors in the myenteric plexus-longitudinal muscle of the guinea-pig ileum: H₁- and H₂-receptor-mediated potentiation of the contractile response to electrical stimulations. J. Pharmacol. Exp. Ther.*, 223:177, 1982.