

정관운동에 있어서 prostaglandin의 역할에 관한 연구

연세대학교 의과대학 약리학교실

박 원 규

= Abstract =

The Study on the Role of Prostaglandin in Contraction of Vas Deferens

Won Kyoo Park

Department of Pharmacology, College of Medicine, Yonsei University

(Directed by Professor Sa Suk Hong, M.D.)

Prostaglandin(PG) is ubiquitously distributed in most mammalian tissue and their actions are complicated. Especially in autonomic nervous system, there are evidences indicating that PGs act as neuromodulators i.e., PGs, which are released in the vicinity of autonomic neuro-effector junctions, influence the release and the response of the neurotransmitter.

Present study was undertaken to elucidate the interrelationship between $\text{PGF}_{2\alpha}$ and adrenergic α_2 -receptor function in electrical field stimulation induced contractile response of vas deferens in rat.

Male rat, weighing 150~200 g, was sacrificed and vas deferens was obtained. The isolated vas deferens strip was placed between two platinum electrodes in temperature controlled (37°C) muscle chamber containing Tyrode's solution and the electrical field stimulation(EFS) induced contraction was recorded with Grass Polygraph(Model 7) via force displacement transducer(FT .03, Grass).

The results are summarized as follows;

- 1) Electrical field stimulation for 1sec(1 msec, 40 cps) induced contraction of vas deferens was completely blocked by tetrodotoxin.
- 2) Bretylium caused marked inhibition of the EFS-induced contraction, but tyramine and cocaine augmented the contraction.
- 3) EFS-induced contraction was inhibited or little affected in distal portion of vas deferens by norepinephrine or methoxamine, but the contraction was rather augmented by the α -agonists in proximal portion.
- 4) Clonidine inhibited the EFS-induced contraction proportionally to the concentration in distal portion, which was blocked by yohimbine pretreatment, but in the presence of $\text{PGF}_{2\alpha}$ the blockade by yohimbine was reversed.
- 5) Indomethacin pretreatment reduced the effect of clonidine, but addition of $\text{PGF}_{2\alpha}$ after washing-out the indomethacin caused the contraction to the control level.

From these results it is suggested that PG synthesis is a necessary step and the PG itself has a permissive role in α_2 -adrenoceptor action in rat vas deferens.

서 론

Prostaglandin은 대부분 포유동물의 거의 전신조직에 존재하며, 심박관계, 평활근, 염증, 자율신경계, 중추신경계, 혈소판응집 및 요생성에 대해 광범위하고도 강한 작용을 나타낸다. 그러나 이의 작용기전에 관하여는 Ca^{++} 유리 혹은 cyclic nucleotides와 관련성이 주장되고 있으나 아직 확실히 밝혀져 있지 않다.

특히 자율신경계에서는 PG가 신경주효세포접합(neuroeffector junction)에서 신경조절인자로 작용한다고 보고되고 있다. 즉 PG는 신경말단에서 저절로 혹은 물리적, 화학적 및 전기적 자극에 의하여 유리되며, 이 PGs가 신경절말체의 유리 및 이의 작용에 관여한다. PG가 신경조절인자로서 작용한다는 증거로는 PGEs가 신경자극에 대한 해명정관의 twitch response를 억제하고(Euler 및 Hedqvist, 1969, 1972; Ambache, 1970; Baum 및 Shropshire, 1971), norepinephrine 유리를 감소시키며(Hedqvist, 1973, 1974; Starnje, 1973), 흰쥐 및 가토의 홍채(iris)에서 norepinephrine 유리를 감소시킨다(Bergström 등, 1973; Neufeld 등, 1975)는 것들을 들 수 있다.

교감신경 자극시 신경말단에서의 norepinephrine 유리는 접합전(presynaptic) α_2 -수용체에 의하여 조절된다(Langer, 1974). Starnje(1973)는 해명정관에서 접합전 α_2 -수용체가 흥분되면 PG 합성이 유발되고, 이 PG가 norepinephrine에 의한 아드레날린성 신경전달물질의 유리를 감소시킨다고 주장하였다.

교감신경성 α_2 -수용체 효현제인 clonidine은 토끼의 뇌와 심장에서 PG 생성을 자극하며(Taube 등, 1976), 개에서는 clonidine 투여로 노중 PGE 농도가 증가한다고 하며(Olsen, 1976), 또한 clonidine이 시험관내에서도 흰쥐 정관절편에서 PG 유사물질의 합성을 증가시킨다고 한다(Griffiths 및 Moore, 1982).

따라서 본 실험에서는 흰쥐 정관절편을 사용하여 $PGF_{2\alpha}$ 와 교감신경성 α_2 -수용체 기능과의 상호연관을 규명코자 시도하였다.

실험재료 및 방법

A) 적출 정관표본

실험동물로는 일주일 이상 동물실 환경에 적응시킨 체중 150~200 g의 수컷 흰쥐를 사용하였으며, 하부부를 절개하여 부고환으로부터 전립선에 이르는 약 5 cm

가량의 정관을 적출하여, 원위부를 사용하였고 일부 비교실험을 위해서는 중간 및 근위부를 사용하였다.

정관표본은 길이 1 cm의 전층절편을 만들어 그 한쪽 끝은 15 ml 이중벽초자체 muscle chamber 내에 고정시키고, 다른 끝은 force displacement transducer (FT. 03, Grass)에 연결시켜 전기장자극하의 정관수축을 Polygraph (Model 7, Grass)에 묘사하였다. Muscle chamber의 이중벽 사이를 보온된 물로 순환시켜 내부 Tyrode액의 온도를 37°C로 일정하게 유지하고, 계속 95%산소와 5%탄산가스 혼합기체를 공급하였다. 정관표본은 적출 즉시 사용하였으나, 일부는 4°C 냉장고에 보관후 사용하였으며, 이들의 약물반응은 차이가 없었다.

Indomethacin 처치군은 실험전 24시간 및 90분전에 30 mg/kg를 피하주사한 다음, 정관을 적출하였으며, 실험시 Tyrode 용액내에도 indomethacin 20 μ g/ml를 첨가하였다.

B) 전기장자극

정관절편을 5 mm 간격의 백금전극 사이에 위치시키고 백금전극을 stimulator (SD 5, Grass)와 microprocessor를 이용한 programmable timer(연세대의 의공학과의 제작)에 연결시켜 전기장자극을 가하였다. 즉 stimulator를 1 msec, 40 cps에 고정시키고 programmable timer를 통하여 30초 간격으로 1초동안 전류를 연결시키므로써 1 msec의 전기자극을 1초동안 야기시켰다. 전압은 최대수축반응을 나타낸 80 V로 고정시켰으며, 수축고가 일정해질 다음, 검색하고자 하는 약물을 투여하였다.

실험진행은 clonidine을 10^{-9} M부터 10^{-8} , 10^{-7} , 10^{-6} M까지 3분 간격으로 축적시키면서 투여하였으며, yohimbine과 $PGF_{2\alpha}$ 를 동시 투여할 경우 $PGF_{2\alpha}$ 를 먼저 투여하고 5분후에 yohimbine을 투여하였다. Indomethacin 처치군에서는 일단 indomethacin 20 μ g/ml 존재하에서 clonidine의 반응을 관찰한 다음 신선한 영양액으로 갈아주고 40분후에 $PGF_{2\alpha}$ 1 μ g/ml 존재하에서 clonidine의 효과를 관찰하였다.

본 실험에 사용한 약물은 다음과 같다.

l-Norepinephrine bitartrate (Sigma Chemical Co. USA)

Tyramine HCl (Eastman organic Chemicals)

Cocaine HCl (Sigma Chemical Co. USA)

Bretylium tosylate (Burroughs Wellcome & Co.)

Phentolamine mesylate (Ciba-Geigy pharmaceu-

tical)

- Yohimbine HCl(Sigma Chemical Co. USA)
- Atropine sulfate(USP)
- Clonidine(Boeringer Ingelheim)
- PGF₂α(Upjohn)
- Indomethacin(Merck)
- Tetrodotoxin(국립과학수사연구소 제공)
- Methoxamine HCl(Wellcome)

실 험 성 적

A) 전기장자극으로 인한 정관수축 및 이에 대한 tetrodotoxin 의 효과

전기장자극은 정관을 1 msec, 40 cps 로 1초동안 가 하면서 측정 한 threshold voltage 는 65 V 였으며, 80 V

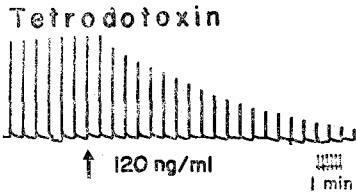
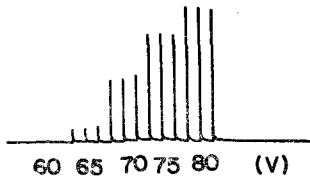


Fig. 1. Contractile response of isolated vas deferens to electrical field stimulation(EFS)(upper) and effect of tetrodotoxin 120 ng/ml on EFS induced response(lower).

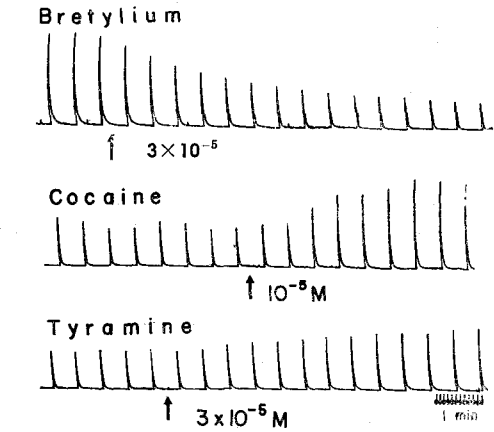
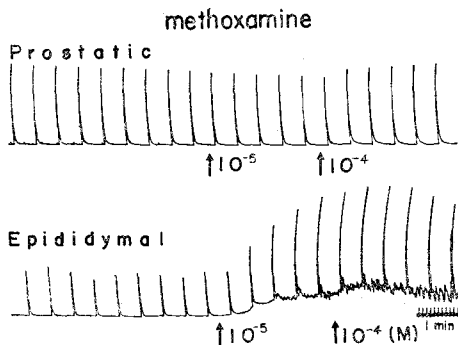


Fig. 3. Effect of bretylium, cocaine or tyramine on EFS induced contraction in isolated vas deferens.

에서 정관은 최대수축고를 나타내었다. 따라서 본 실험에서는 전기장자극의 전압을 80V(maximal voltage)로 고정시켜 정관수축을 유발하였으며 이러한 수축반응은 tetrodotoxin 120 ng/ml 존재하에서 15분후에는 완전히 소실되었다(Fig. 1).

B) 정관부위별 norepinephrine 및 methoxamine 의 효과

정관의 근위부는 norepinephrine 및 methoxamine 10⁻⁵M 혹은 10⁻⁴M 투여로 그 전기장자극유발 수축고가 용량에 비례하여 항진되나, 원위부는 norepinephrine에 의해 오히려 억압되었으며 methoxamine에 의해서는 미약한 수축항진만 나타냈다(Fig. 2). 따라서 원위부위를 본 실험에 사용하였고 일부 비교실험을

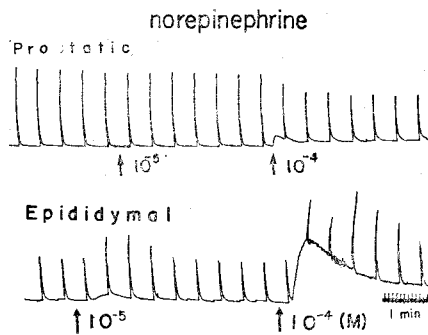


Fig. 2. Effect of methoxamine or norepinephrine on EFS induced contraction in prostatic(upper) and epididymal(lower) portion of the isolated vas deferens.

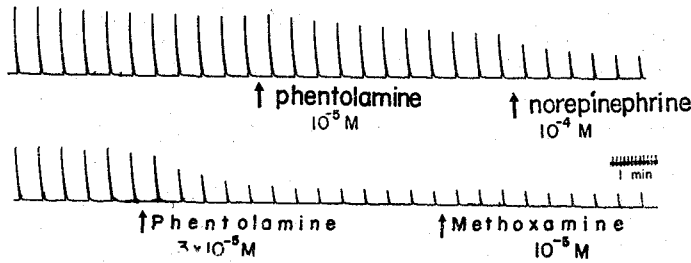


Fig. 4. Effect of norepinephrine(upper) or methoxamine (lower) after pretreatment with phentolamine on EFS induced contraction in prostatic portion of vas deferens.

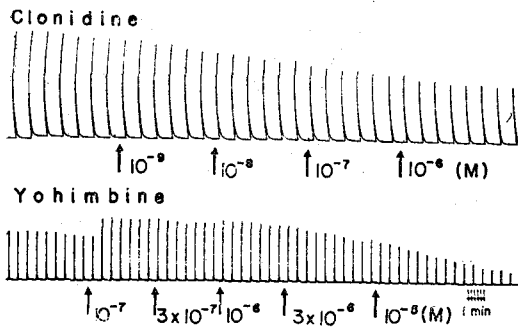


Fig. 5. Concentration-effect relationship of clonidine(upper) and yohimbine(lower) on EFS induced contraction in prostatic portion of vas deferens.

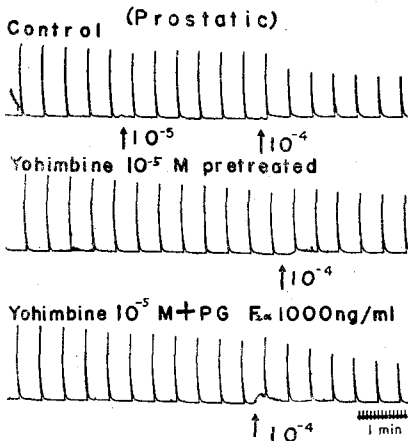


Fig. 6. Effects of norepinephrine on yohimbine $10^{-6}M$ or yohimbine $10^{-5}M + PG F_{2\alpha} 1,000$ ng/ml pretreated prostatic strip of rat vas.

위해서는 근위부도 사용하였다.

C) 수종 교감신경 유사약물 및 봉쇄약물의 효과

전기장자극하에 정관수축은 bretylium $3 \times 10^{-6}M$ 투

여로 현저하게 억압된 반면, cocaine $10^{-5}M$ 또는 tyramine $3 \times 10^{-5}M$ 에 의해서는 항진되었다(Fig. 3).

한편 phentolamine 10^{-5} 혹은 $3 \times 10^{-6}M$ 에 의해 억압된 수축반응은 norepinephrine $10^{-4}M$ 투여로 더욱 억압되었으나 methoxamine $10^{-6}M$ 로는 별다른 영향이 없었다(Fig. 4). 또한 yohimbine을 $10^{-7}M$ 부터 $10^{-5}M$ 까지 축적시키면서 투여한 경우 $3 \times 10^{-6}M$ 에서 최대 수축항진을 나타내었으며, $10^{-5}M$ 에서는 처음보다 오히려 억제되었다(Fig. 5).

D) 정관수축에 대한 $PGF_{2\alpha}$ 의 효과

$PGF_{2\alpha}$ 를 200 ng/ml부터 2,000 ng/ml까지 농도를 증가시키면서 투여하더라도 전기장자극 유발 정관수축 반응은 별다른 변동이 없었다.

E) 원위부정관에서 norepinephrine 및 clonidine의 효과

Norepinephrine $10^{-4}M$ 로 정관수축반응은 억제되며, yohimbine $10^{-5}M$ 전처치로 봉쇄되었으나 다시 $PGF_{2\alpha}$ 1,000 ng/ml 첨가후 yohimbine $10^{-5}M$ 을 전처치한 경우에는 norepinephrine의 억제반응이 재현되었다(Fig. 6).

한편 clonidine을 10^{-9} 로부터 10^{-8} , 10^{-7} 또는 $10^{-6}M$ 까지 축적용량으로 투여함으로써 수축고는 각각 처음 수축고의 7.4 ± 1.0 , 16.2 ± 1.67 , 28.5 ± 1.65 및 34.9 ± 1.97 의 감소를 나타내었다. 그러나 yohimbine $10^{-6}M$ 을 5분간 전처치함으로써 clonidine의 수축억제효과는 의외있게 봉쇄되어 10^{-9} , 10^{-8} , 10^{-7} 및 $10^{-6}M$ 에서 각각 0, 0.6 ± 0.64 , 7.9 ± 1.12 및 $23.4 \pm 2.92\%$ 의 감소만을 나타내었다.

한편 $PGF_{2\alpha}$ 1,000 ng/ml 존재하에서 yohimbine $10^{-6}M$ 을 전처치한 경우 clonidine은 농도에 따라 각각 8.9 ± 1.03 내지 $39.0 \pm 2.72\%$ 의 수축고 감소를 나타

Table 1. Influence of yohimbine, PGF_{2α} or indomethacin on the effects of clonidine on EFS induced contraction in prostatic portion of vas deferens

Pretreatment	% inhibition			
	10 ⁻⁹ M	10 ⁻⁸ M	10 ⁻⁷ M	10 ⁻⁶ M
None	7.4±1.00	16.2±1.67	28.5±1.65	34.9±1.97
Yohimbine 10 ⁻⁶ M	0	0.6±0.64	7.9±1.12	23.4±2.92
Yohimbine 10 ⁻⁶ M after PGF _{2α} (1,000 ng/ml)	8.9±1.03	18.0±1.62	25.4±1.28	39.0±2.17
Indomethacin(30 mg/kg)	0.9±0.58	4.0±1.30	11.5±2.85	20.5±1.78
PGF _{2α} (1,000 ng/ml) after indomethacin(30 mg/kg)	8.0±1.23	16.4±2.34	25.8±2.42	36.3±1.87

Values are expressed as % inhibition of EFS induced contraction of prostatic vas deferens.

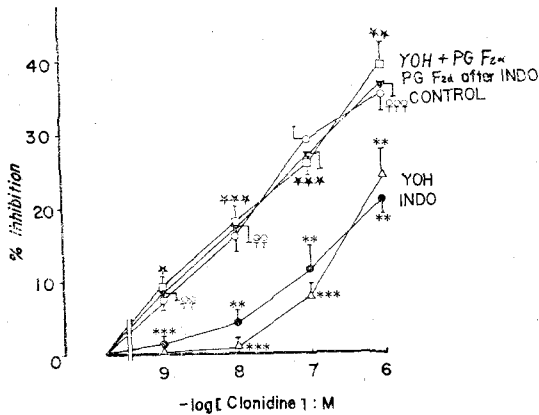


Fig. 7. Effects of clonidine on EFS induced contraction of prostatic strip in yohimbine (YOH), PGF_{2α} or indomethacin (INDO) pretreatment.

○ control; △ YOH(10⁻⁶M); □ YOH(10⁻⁶M) + PGF_{2α} 1,000 n/ml; ▼ PGF_{2α} 1,000 ng/ml after INDO(30 mg/kg); ● INDO(30 mg/kg)

* p<0.05, ** p<0.01, *** p<0.001, compared with control

★ p<0.05, compared with YOH

☆ p<0.05, compared with INDO ● Values are means±S.E.

였다.

F) Indomethacin 처치군에서의 clonidine 효과

Indomethacin 처치군에서 clonidine의 효과는 대조군에 비하여 유의하게 감소되어 10⁻⁹~10⁻⁶M에서 0.9±0.58 내지 20.5±1.78%의 감소를 나타내나, 신선한 영양액으로 갈아준 후 indomethacin 없는 상태에서 정관절편을 PGF_{2α} 1,000 ng/ml 농도에 40분간 노출하므로 clonidine 반응은 회복되었다(Table 1, Fig. 7).

고 찰

해명 환류 등의 정관은 아드레날린성 교감신경섬유가 조밀하게 분포되어 있으며(Sjöstrand, 1965; Nedergaard 및 Westermann, 1968), 정상상태에서 자발운동이 없고 억제성 신경섬유가 존재하지 않을 것이라는 점에서 저출정관을 이용한 전기장 자극방법은 norepinephrine의 합성, 저장, 유리 및 재흡착(reuptake)을 연구하는데 있어서 매우 적합한 실험모델로 인정되고 있다(Mollie 등, 1980).

본 실험에서 전기장자극으로 유발된 정관수축운동이 tetrodotoxin 또는 norepinephrine 유리아염제인 bretylium에 의해 소실되었으며 반면에 norepinephrine을 유리시키는 tyramine이나 재흡착억제제인 cocaine 투여로 수축운동이 항진되는 것을 볼 수 있었다. 또한 아드레날린성 α-수용체 봉쇄약물인 phentolamine에 의해서 수축운동이 억압되고 α₂-수용체 봉쇄약물인 yohimbine에 의해 항진되었다. 이같은 결과로써 전기장자극으로 인한 정관수축은 주로 교감신경말단에서 norepinephrine이 유리되어 나타난다는 사실을 확인할 수 있었다.

Vardolov 및 Pennefather(1976)는 외인성 norepinephrine에 의해 전기장자극 유발 수축반응이 원위부 정관에서는 억제되나 근위부에서는 항진된다고 하였다. 본 실험에서 선택적인 아드레날린성 α₁-수용체 효현제인 methoxamine은 근위부의 수축반응에 대해서는 이를 항진시키나 원위부 반응에 대해서는 별영향이 없었으며 반면에 clonidine은 두 정관부위의 수축반응을 모두 억압시켰다. 이같은 결과로 볼 때 정관에는 교감신경성 α₁- 및 α₂-수용체가 모두 존재하나, 근위부는 α₁-수용체의 작용이 우세하고 원위부는 α₂-수용체가

우세하여 외인성 norepinephrine을 투여할 경우 근위부는 수축반응이 항진되나 원위부는 억압되어 나타난다고 추측된다.

1935년 Euler와 Goldblatt는 각각 독립적으로 정낭액(prostatic juice) 추출물에서 평활근수축과 혈관확장 작용이 있는 물질이 존재함을 보고하였으며, Euler는 이 물질을 prostaglandin(PG)이라 명명하였다. PG는 세포막의 인지질(phospholipid)로부터 arachidonic acid가 유리된 후 곧 cyclooxygenase 혹은 lipooxygenase에 의하여 생성되며 체내에서는 PGEs, PGFs, PGAs, PGBs, PGD₂, PGI₂ 및 TXA₂ 등이 존재한다.

이러한 PG는 거의 모든 포유동물 조직에서 추출되며 각 조직내에서 계속 소량씩 유리된다고 하며, 조직에 다량 저장되어 있지는 않다고 한다(Hedqvist, 1977).

교감신경이 분포된 개의 비장(Davies 등, 1967), 고양이 비장(Gilmore, 1968) 및 정관(Hedqvist 등, 1972; Swedin, 1971) 그리고 토끼 심장(Wennmalm, 1971)에서는 신경자극이나 catecholamines에 의하여 PG유리가 증가됨이 보고되고 있다. 이와같이 유리되는 PG는 주로 PGEs이며 그외 비교적 소량의 PGF_{2α}가 유리된다고 한다(Hedqvist, 1977).

한편 PGEs가 신경자극으로 인한 norepinephrine의 유리를 감소시켜 자율신경계 신경전달에서 신경조절인자의 역할을 할 것이라고 주장되고 있다(Hedqvist, 1973, 1974; Starnje, 1973). 이를 뒷받침하는 증거로 PGEs가 해명정관에서 신경자극에 대한 twitch response를 억압하며(Euler 및 Hedqvist, 1969, 1972; Ambache, 1970; Baum 및 Shropshire, 1971), 흰쥐 및 토끼의 흥취(Neufeld 등, 1975)에서도 PG가 norepinephrine에 대한 반응에는 영향없이 교감신경자극에 의한 장관운동 억제탄을 반전시키는 사실 역시 장관에서 PGEs가 norepinephrine 유리를 억압시킨다는 간접적인 증거로 볼 수 있다(Illés 등, 1974).

PGF_{2α}는 PGE에 비해 전기자극에 대한 해명정관에서의 신경전달을 억압하나 그 정도는 매우 미약하다고 하며(Baum 및 Shropshire, 1971; Hedqvist 및 Euler, 1972) PGI₂ 역시 norepinephrine 유리를 억제시킨다고 한다(Hedqvist, 1977).

근래 개발된 clonidine, xylazine, guanabenz, tramazoline 및 oxymetazoline 등은 교감신경말단에서 norepinephrine 유리를 negative feedback mechanism을 통해 자체 조절하는 α₂-수용체탄을 비교적 선택적으로 흥분시키는 약물이며, 이중 특히 clonidine은 중추성 수용체를 억압한다고 한다(Schmitt, 1977). 흰

쥐에서는 clonidine의 중추성 혈압하강작용이 PG 합성을 억제함으로써 감약된다고 하며(Siren 및 Karppanen, 1980) 또한 뇌조직내의 PG 농도가 clonidine 투여로 증가한다고 한다(Taube 등, 1976). 또한 흰쥐 정관 절편을 arachidonic acid가 포함된 Krebs액에 incubation할 경우 PG 유사물질 합성이 증가되며, 이러한 clonidine의 PG 합성 증가작용은 incubation medium에 yohimbine을 첨가함으로써 봉쇄된다고 한다(Griffiths 및 Moor, 1982).

본 실험결과를 보면 정관원위부에서 외인성 norepinephrine 및 clonidine 투여로 전기장자극 유발 정관수축반응이 억압되나 yohimbine 전치치로 이러한 norepinephrine 및 clonidine의 효과가 봉쇄된 사실로 미루어 보아 원위부에 α₂-수용체가 존재한다고 생각된다. 그러나 PGF_{2α} 존재하에서 yohimbine을 전치치한 경우는 다시 외인성 norepinephrine 및 clonidine의 효과가 재현되는 것과 Griffiths 및 Moore(1982)의 보고를 관련지어 생각할 때 yohimbine의 α₂-수용체작용 봉쇄 효과와 PG 합성억제와는 어떤 연관성이 있는 것으로 추측된다. 즉 내인성 PG가 정상적으로 생성되는 경우에는 α₂-수용체 작용이 나타나나, yohimbine은 PG 합성을 억압하므로 α₂-수용체를 봉쇄한다고 본다. 또 외부에서 PGF_{2α}를 투여한 후 yohimbine을 처치했을 경우에는 α₂-수용체 작용이 재현되는 것은 외인성 PGF_{2α}가 α₂-수용체 작용발현에 기여했다고 추측된다.

한편 Vane(1971)은 indomethacin이나 aspirin 같은 비스테로이드성 항염증약물(NSAID)이 PG생합성에서 중요효소인 cyclooxygenase를 억압하므로써 PG생합성을 억제함을 보고한 이래 이러한 PG생성억제제는 생체내 PG기능을 검색하는데 간접적인 지표가 되고 있다.

본 실험의 경우 흰쥐 정관절편에서 indomethacin 처치로 전기장자극 유발 정관수축반응에 대한 clonidine의 효과가 감약되어 나타났으며, 이는 Flower(1974)와 Siren 및 Karppanen(1980)의 결과와 일치하는 사실로서 α₂-수용체 작용이 나타나기 위해서는 정상적으로 PG생성이 이루어져야 가능하다고 생각된다. 그러나 고농도의 clonidine으로는 indomethacin 처치에도 불구하고 α₂-수용체 작용이 나타나는 것은 PG합성이 완전히 봉쇄되지 않았거나 α₂-수용체 작용발현에 PG 이외의 다른 기전에 의할 수도 있음을 보여준다.

또한 본 실험에서 indomethacin 존재하에서 clonidine의 효과를 관찰한 다음, indomethacin이 없는 신선한 영양액으로 갈아주고 PGF_{2α}를 첨가할 경우

clonidine 효과가 회복된 사실은 indomethacin에 의하여 억압되었던 cyclooxygenase가 다시 활성화되어 내인성 PG생성이 유발되거나 또는 외인성 PGF₂α가 clonidine의 작용재현에 기여한 것으로 추측된다.

결 론

환취 정관절편에서 자율신경제 약물 및 PGF₂α의 영향을 검색하여 다음과 같은 결과를 얻었다.

1) 적출 환취 정관절편에 30초 간격으로 1초동안 연속적(1msec, 40 cps)으로 전기장자극을 가하면 전압증가에 따라 수축고는 증가되며, tetrodotoxin 120 ng/ml 존재하에서 이 자극반응은 완전히 소실되었다.

2) 전기장자극 유발 정관수축은 근위부 및 원위부 모두에서 bretylium에 의하여 억제되나 tyramine 및 cocaine에 의하여 항진되었다.

3) 전기장자극 유발 정관수축은 외인성 norepinephrine에 의해 근위부에서 항진되나 원위부에서는 오히려 억압되었다.

4) Methoxamine은 원위부 정관에 대해서는 미약한 수축항진을 나타내나 근위부에 대해서는 강한 수축을 나타내었다.

5) Clonidine은 농도에 비례하여 원위부 정관의 전기장자극 반응을 억압하였으며 이러한 억압반응은 yohimbine에 의하여 봉쇄되었다. 그러나 외인성 PGF₂α 존재하에서 yohimbine을 전처리한 경우에는 clonidine의 효과가 재현되었다.

6) Indomethacin처치는 clonidine의 효과를 의의있게 감약시키나 외인성 PGF₂α를 다시 첨가할 경우 clonidine의 효과는 회복되었다.

이상을 종합하여 볼 때 clonidine의 PG생합성에 대한 작용기전은 현재로서는 확실치 않으나 α₂-수용체 흥분이 PG생합성을 유발할 수 있으리라고 생각하며, PG생합성은 교감신경성 α₂-수용체 작용발현을 위하여 선행조건이라고 생각된다.

REFERENCES

Ambache N, Zar MA: *An inhibitory effect of prostaglandin E₂ on neuromuscular transmission in the guinea pig vas deferens.* J Physiol(London) 208:309-329, 1970.

Baum, T. Shropshire, A.T.: *Influence of prostaglandin on autonomic responses.* Am. J. Physiol

221:1470-75, 1971.

Bergström, S. Farnebo L.O., Fuxe K.: *Effect of prostaglandin E₂ on central and peripheral catecholamine neurons.* Eur. J. Pharmacol 21: 362-68, 1973.

Brody, M.J., Kadoxitz, P.J.: *Prostaglandins as modulators of the autonomic nervous system.* Fed. Proc. 33:48-60, 1974.

Davies, B.N., Horton, E.W.: *The occurrence of prostaglandin E₂ in splenic venous blood of the dog following splenic nerve stimulation.* J. Physiol(London) 188:38-39, 1967.

Euler, USv. Hedqvist, P.: *Inhibitory action of prostaglandin E₁ and E₂ on the neuromuscular transmission in the guinea pig vas deferens.* Acta. Physiol. Scand. 77:510-12, 1969.

Flower, R.J.: *Pharmacol Rev.* 26:33-67, 1974.

Gilmore, N., Vane J.R., Wyllie, J.H.: *Prostaglandins released by the spleen.* Nature. 218: 1135-40, 1968.

Griffiths, R.J., Moore, P.K.: *Interaction of prostaglandins and clonidine in the rat vas deferens.* J. Pharmacol. 34:724-728, 1982.

Hedqvist, P., Euler, USv.: *Prostaglandin-induced neurotransmission failure in the field-stimulated, isolated vas deferens.* Neuropharmacology. 11:177-87, 1972.

Hedqvist, P.: *Aspects of prostaglandin and α-receptor mediated control of transmitter release from adrenergic nerves.* In: *Frontiers in Catecholamine Research*, ed. E. Usdin, S. Snyder. 583-87, New York: Pergamon. 1219 pp., 1973.

Hedqvist, P., Euler, USv.: *Prostaglandin controls neuromuscular transmission on guinea pig vas deferens.* Nature New Biol. 263:113-16, 1973.

Hedqvist, P.: *Prostaglandin action on noradrenaline release and mechanical responses in the stimulated guinea pig vas deferens.* Acta. Physiol. Scand. 90:86-93, 1974.

Hedqvist, P.: *Basic mechanisms of prostaglandin action on autonomic neurotransmission.* Ann. Rev. Pharmacol. Toxicol. 17:259, 1977.

- llés, P., Vizi, E.S., Knoll, J.: *Adrenergic neuro-effector junctions sensitive and insensitive to the effect of PGE₁*. *Pol. J. Pharmacol. Pharm.* 26:127-36, 1974.
- Langer, S.Z.: *Presynaptic regulation of catecholamine release*. *Biochem. Pharmacol.* 23:1973-1800, 1974.
- Mollie, E., Holman.: *Nerve-muscle preparations of vas deferens*. In: *Methods in Pharmacology*. Vol. 3, pp.403-415, 1980.
- Nedergaard, O.A., Westerman, E.: *Action of various sympathomimetic amines on the isolated stripped vas deferens of the guinea pig*. *Br. J. Pharmacol.* 34:475-483, 1968.
- Neufeld, A.H., Page, E.D.: *Regulation of adrenergic neuromuscular transmission in the rabbit iris*. *Exp. Eye. Res.* 20:549-61, 1975.
- Olsen, U.: *Eur J. Pharmacol.* 36:95-101, 1976.
- Omini, C., Folco, G., Sautebin D., Nava, G., Madelli, V., Berti, F.: *Ibid*, 72:227-231, 1981.
- Schmitt, H.: *Antihypertensive agent*. Springer-Verlag, Berlin 299-396, 1977.
- Siren, A.L., Karppanen, H.: *Prostaglandins*. 20: 285-296, 1980.
- Sjöstrand, N.O.: *Inhibition by ganglionic blocking agents of the motor response of the isolated guinea pig vas deferens to hypogastric nerve stimulation*. *Acta. Physiol. Scand.* 54:306-315, 1962.
- Sjöstrand, N.O.: *The adrenergic innervation of the vas deferens and the accessory male genital glands*. *Acta. Physiol. Scand.* 65(suppl 257): 2-82, 1965.
- Starnje, L.: *Prostaglandins*. 3:111-116, 1973.
- Starnje, L.: *Prostaglandin versus α -adrenoceptor-mediated control of sympathetic neurotransmitter secretion in guinea pig isolated vas deferens*. *Eur. J. Pharmacol.* 22:233-38, 1973.
- Swedin, G.: *Endogenous inhibition of the mechanical response of the isolated rat and guinea pig vas deferens to pre-and postganglionic nerve stimulation*. *Acta. Physiol. Scand.* 83: 473-85, 1971.
- Taube, Chk., Ponicke, K., McInroth, HTU., Block, P., Mertz, P., Forster, W.: *Acta. Biol. Med. Germ.* 35:1227-1228, 1976.
- Vane, J.R.: *Inhibition of prostaglandin synthesis as mechanism of action for aspirin-like drugs*. *Nature. New Biol.* 231:232-235, 1971.
- Vardolov, L., Pennefather, J.: *Regional variation in the distribution of α -adrenoceptors in the vas deferens of the rat*. *Arch. Int. Pharmacodyn* 221:212-222, 1976.
- Wennmalm, A.: *Studies on mechanisms controlling the secretion of neurotransmitter in the rabbit heart*. *Acta. Physiol Scand* 82:1-36, 1971.