

가토 문맥에 있어서 비 콜린성, 비 아드레날린성 억제성 반응에 관한 약리학적 특징

부산대학교 의과대학 약리학교실

정 현 옥 · 홍 기 환

=Abstract=

Pharmacological Characteristics of Non-cholinergic, Non-adrenergic Inhibitory Responses in Rabbit Portal Vein

Hyun Ok Jung and Ki Whan Hong

Department of Pharmacology, College of Medicine, Busan National University, Busan

In this isolated study, it was aimed to elucidate the pharmacological properties of non-cholinergic, non-adrenergic inhibitory responses in the longitudinal strips of rabbit portal vein.

1) The portal vein responded inhibitory to electrical field stimulation in a frequency- and calcium-dependent manner after pretreatment with atropine, guanethidine and ergotamine, simultaneously.

2) When exogenous ATP, ADP, adenosine and cyclic AMP were added, respectively, they only showed the relaxations in the higher concentration without mimicing or affecting the inhibitory response induced by the electrical stimulation. The antagonist of purine substances, neither quinine nor isobutyl-methyl xanthine did influence on the relaxation.

3) The inhibitory response was significantly increased in the presence of $1\mu\text{g/ml}$ 4-aminopyrine(4-AP) which is K^+ -conduction blockade, but higher concentration of 4-AP directly decreased the vascular tone.

4) Though repeated application of ATP revealed the inhibitory effect on the relaxation, however, that of adenosine resulted rather increase of the amplitude.

5) After pretreatment with ^3H -adenosine, ^3H -efflux induced by ATP or adenosine was markedly enhanced, but the electrical stimulation caused less ^3H -efflux.

6) ^3H -efflux by electrical stimulation was not affected by the administration 4-AP, tetrodotoxin and adenosine.

서 론

Burnstock 등¹⁾은 여러 위장관에서 비 콜린성-비 아드레날린성 섬유질의 전달물질로서 adenosine triphosphate(ATP) 또는 adenosine 과 같은 purine 물질을 소개하였고 여러 환경 조건이나 여러 조직에서 전기자극

에 의한 이완반응이 외부에서 투여한 ATP 에 대한 반응과 유사한 점과 전기자극으로 purines 의 유효가 항진함을 들어 비 콜린성-비 아드레날린성 자극전도의 생리학적 중요성을 강조하였다²⁾.

Hughes 및 Vane^{3,4)}는 가토 문맥에서 전기자극 또는 nicotine 처치에 의하여 억제반응이 나타나고 이는 tetrodotoxin(TTX)에 의하여 소실하며, ATP 의 직

접작용과 유사하다고 하여 비 아드레나린성 억제섭유가 있음을 설명하였고, Su⁶¹는 가토 흉부 대동맥과 가토 문맥의 ³H-adenosine 처치 실험에서 비 아드레나린성 혈관 확장성 물질이 purine 물질일 가능성을 시사하였다. 그 후 Burnstock 등⁶²은 ATP가 가토 문맥의 근긴장을 이완시키고 quinacrine을 사용한 조직화학적 검사에서 미세한 혈관 신경총을 관찰하여 가토 문맥에는 비 코린성—비 아드레나린성 섭유가 있어서 이에 ATP가 전달물질로 관여하지만, 기니 피크 문맥에는 이러한 섭유가 관여하지 않는다고 하였다.

본 실험에서는 비록 가토 문맥 혈관에 비 코린성—비 아드레나린성 억제섭유 및 전달물질이 존재한다고 하나 전기자극에 의한 억제반응이 외부에서 투여한 purine 물질의 작용과 닮지 않았음을 관찰하여 이에 대한 결과를 보고하는 바이다.

실 험 방 법

실험 동물로는 체중 450~550g 내외의 어린 가토를 암수 구별 없이 사용하였다. 후두부를 강타하여 출혈 사시키고 개복한 후 문맥을 적출하였다. 적출한 문맥 혈관을 physiological salt solution (FSS)⁷³이 담긴 워스용기에 담그고 주위 지방 및 결체조직을 제거하였다.

이 혈관을 종으로 절개한 후 한쪽 끝은 백금환에 매달고 이를 근실 바닥에 고정되어 있는 고리에 걸었다. 다른 한쪽 끝은 백금선에 묶고 이를 isometric transducer(Narco Physiograph, myograph F-60)에 연결한 후 산소가 포화된 37°C 영양액중에서 1g의 기본 장력을 부하하고, 15분 간격으로 superfusion 시키면서 60분간 방치하여 평형을 유지하게 하였다.

Physiological salt solution의 조성(mM/L)은 NaCl 130, KCl 4.7, NaHCO₃ 14.9, NaH₂PO₄ 1.18, CaCl₂·2H₂O 1.6, dextrose 5.5, Na-EDTA 0.026이었다.

전기자극(Narco Stimulator, S-10)은 50 volt, 2 msec pulse duration 하에서 여러가지 자극빈도(pulse per second, pps)의 구형파를 10초간 가하였다.

비 코린성—비 아드레나린성 이완반응을 보기 위하여 guanethidine(10^{-7} – 5×10^{-7} g/ml), atropine(10^{-7} – 5×10^{-7} g/ml) 존재하에 ergotamine(10^{-7} – 5×10^{-7} g/ml)으로 긴장도를 증가시킨 후 전기 자극을 행하였다.

한편 적출한 문맥 혈관을 종으로 절개하고 37°C에 산소가 포화된 영양액속에 30분간 담그어 평형을 유지시키고 ³H-adenosine 0.1μM(specific activity 31.0 Ci/mM) 함유 영양액속에 2시간 동안 노출시켜 전처리하였다. 이 조직을 근실내로 옮겨서 위와 같은 방법으

로 isometric transducer에 연결하고 산소가 포화된 37°C 영양액을 분당 2ml의 속도로 superfusion 시키면서 30분후 guanethidine(5×10^{-7} g/ml), atropine (5×10^{-7} g/ml) 및 ergotamine(5×10^{-7} g/ml) 함유 영양액으로 바꾸어 superfusion 하면서 3분 간격으로 채집하였다. 조직으로부터 유리되어 나오는 ³H-efflux를 일정량의 scintillation solution으로 혼합한 후 Tri-Carb liquid scintillation spectrometer(Packard Instrument Co.) 사용하여 측정하였다. 전기자극은 13번째, 20번째 fraction에서 가하였고, 연속 3 fraction의 activity를 합하여 12번째 및 19번째 fraction ³H-efflux로 나누어 순수한 ³H-efflux의 비(S₂/S₁)을 구하였으며⁸¹, 27번째 및 41번째 fraction에서 ATP(10μg/ml) 및 adenosine(10μg/ml)을 영양액속에 첨가하여 ³H-efflux의 변동을 관찰하고 이를 physiograph 위에서 일어나는 이와반응과 비교하였다.

이 실험에 사용된 약물은 adenosine(Sigma), ³H-adenosine (specific activity 31.0 Ci/mM, New England Nuclear), adenosine 5'-diphosphate(ADP, Sigma), adenosine 5'-triphosphate (ATP, Sigma), cyclic AMP(N⁶, O²-dibutyladenosine 3', 5'-cyclic monophosphate sodium salt, Sigma), 4-aminopyridine (4-AP, Sigma) atropine sulfate(Sigma), 3-isobutyl-1-methyl-xanthine(IBMx, Sigma), ethylene bis-tetraacetic acid(FGTA, Baker Chemical Co.), methylergometrine hydrogen maleate(ergotamine, Sandoz LTD), guanethidine sulfate(Ciba-Geigy), quinine hydrochloride(삼영화학), tetrodotoxin(TTX, Sankyo-Tokyo) 등이다.

실 험 성 적

1) 문맥절편의 전기자극에 대한 반응

문맥 절편을 종으로 매달고 기본 장력 1g 하에서, 2 msec, 50 volt에서 1, 2, 4 및 8 pps의 구형파로 전기자극을 하였을 때 자극빈도에 의존하여 수축반응이 일어났다.

그후 guanethidine(10^{-7} g/ml), atropine(10^{-7} g/ml) 및 ergotamine(10^{-7} g/ml)을 동시에 전처리하였을 때는 긴장도가 점차 증가하여 10~15분내에 거의 최고에 달하였으며, 표본에 따라 자율운동이 동반한 예도 있었다. 이와같은 표본에 약물을 투여하기 전과 같은 전기자극을 가하였을 때 수축반응은 소실하고 이완반응이 야기되었으며, 자극빈도의 증가에 따라 이완반응은 더욱 민감하고 진폭도 증가하였다(Fig. 1).

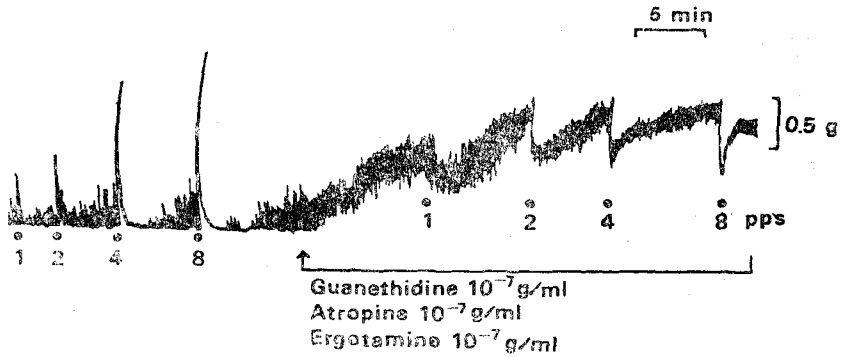


Fig. 1. Tracing of the responses of the isolated rabbit portal vein to the electrical field stimulation. Reversal of isometric contractile responses of the portal vein to the electrical stimulation at the same frequencies to relaxations by administration of guanethidine, atropine and ergotamine as indicated.

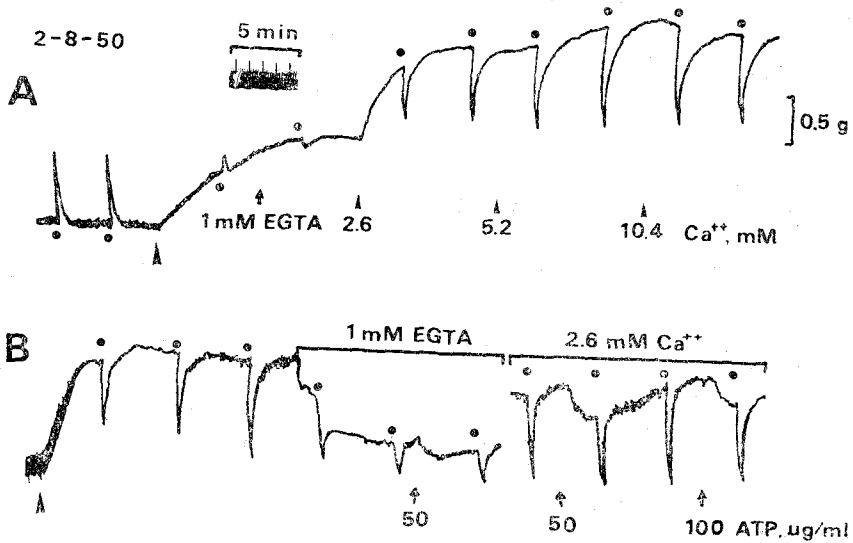


Fig. 2. Effects of varying concentrations of Ca^{++} on the non-cholinergic, non-adrenergic inhibitory responses of the rabbit portal vein(A). The effects of ATP in the presence of 1mM EGTA and 2.6mM Ca^{++} (B). There was not shown any effects of ATP in environment of different Ca^{++} concentrations. The electrical stimulation was delivered 8 pps at 2 msec duration and 50 volts (2-8-50).

2) Ca^{++} 의 효과

Ca^{++} -chelating 약물인 EGTA의 효과와 Ca^{++} 과잉 첨가 효과를 관찰하고 나아가 저 Ca^{++} 및 정상 Ca^{++} 농도하에서 ATP와 전기자극에 의한 반응을 비교하였다.

Fig. 2-A에서 보는 바와같이 ergotamine을 투여하여 문맥절편의 긴장도를 증가시킨 다음 1mM EGTA를 첨가하여 저 Ca^{++} 상태를 만든 후 8 pps의 자극빈도로 전기자극을 가하였을 때 이완반응은 극히 적었으나, Ca^{++} 을 첨가하여 2.6 및 5.2 mM로 만들어 긴장도를 증가시킨 후 전기자극을 가하였을 때는 이완반응은 더

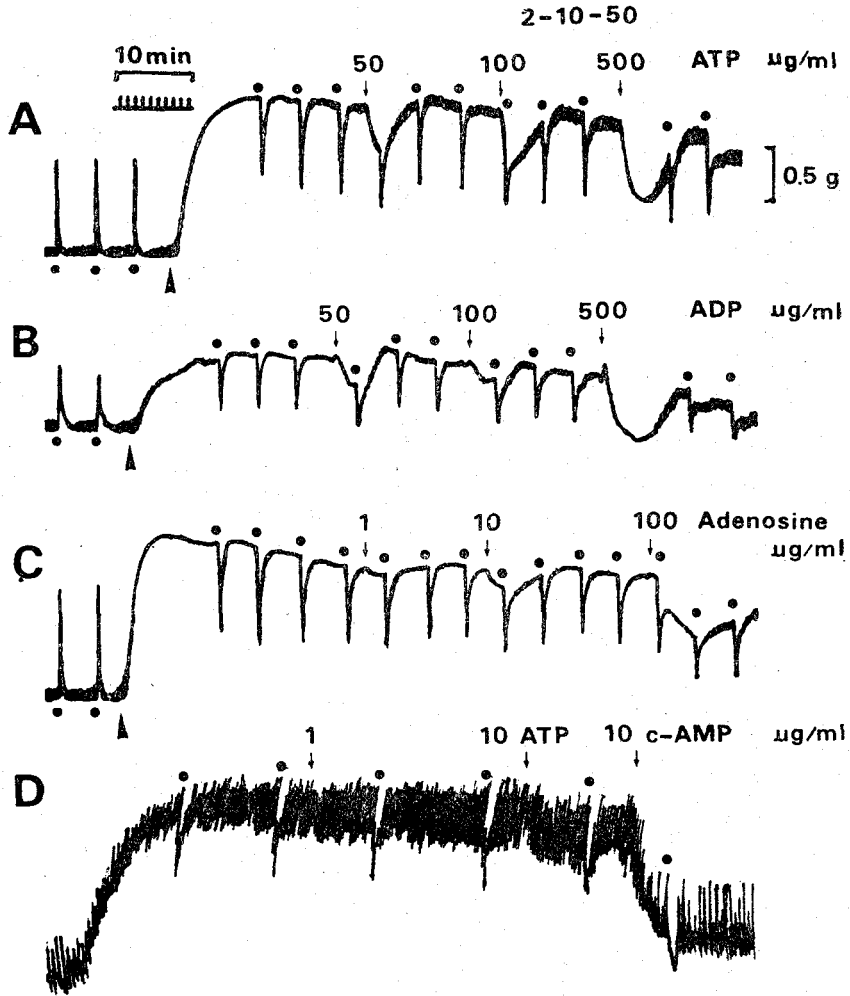


Fig. 3. Effects of ATP(A), ADP(B), adenosine(C) and cyclic AMP(D) on the non-cholinergic, non-adrenergic inhibitory responses of the rabbit portal vein.

속 항진되었으며, 더 이상의 10.4mM에서는 오히려 감소하는 경향을 나타내었다.

Fig. 2-B에서는 1mM EGTA를 가하여 Ca^{++} 농도를 저하시켜 긴장도를 감소시켰을 때는 전기자극에 의한 이완반응과 ATP의 반응이 감소되었으며, Ca^{++} 농도를 2.6 mM로 증가시켜 긴장도를 상승시켰을 때는 이들 반응이 다시 정상으로 회복되었다.

3) 각종 Adenine nucleotides와 Adenosine의 작용

ATP, ADP 및 cyclic AMP와 같은 adenine nucleotides와 adenosine의 문맥 이완반응에 대한 효과를 관찰하였다.

Fig. 3-A에서 보는 바와같이 ATP 50, 100 및 500 μ g/ml를 투여하였을 때 용량에 의존하여 현저한 이완 반응을 일으켰으나, 외부에서 투여한 ATP의 이완 반응은 전기적 자극에 의한 이완반응보다 시간경과가 매우 길었으며, 각종 농도의 ATP를 투여하여 회복된 후 전기자극의 이완반응은 대조치와 비교하여 큰 영향을 받지 아니하였다.

같은 방법으로 ADP를 투여하였을 때도 유사하였으며 (Fig. 3-B), adenosine을 투여하였을 때의 이완 반응은 위의 두 약물에 비하여 민감하였다 (Fig. 3-C).

Fig. 3-D에서는 동량의 ATP와 cyclic AMP의 효과를 비교한 것으로 ATP와 cyclic AMP를 각각 10

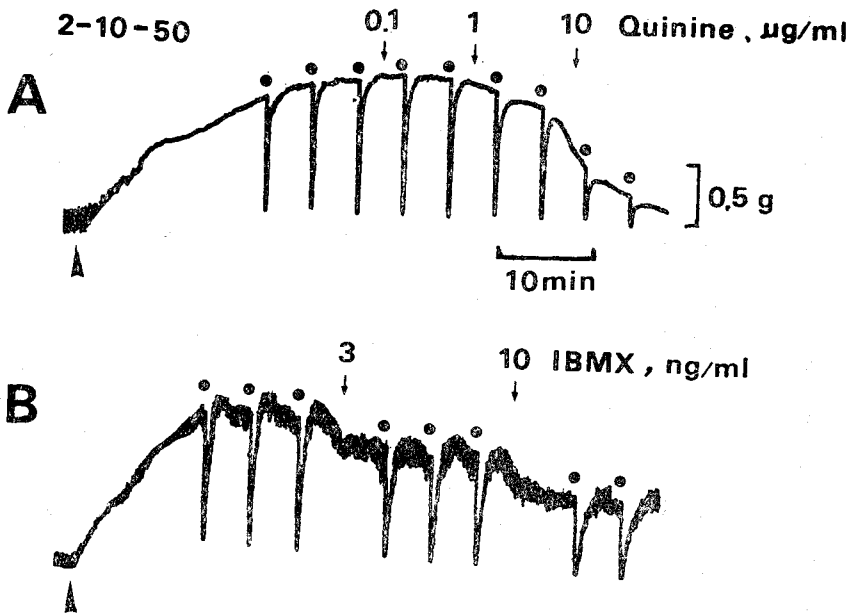


Fig. 4. Effects of the antagonists of purine substances, quinine(A) and IBMX(isobutyl-methyl xanthine; B) on the non-cholinergic, non-adrenergic inhibitory responses.

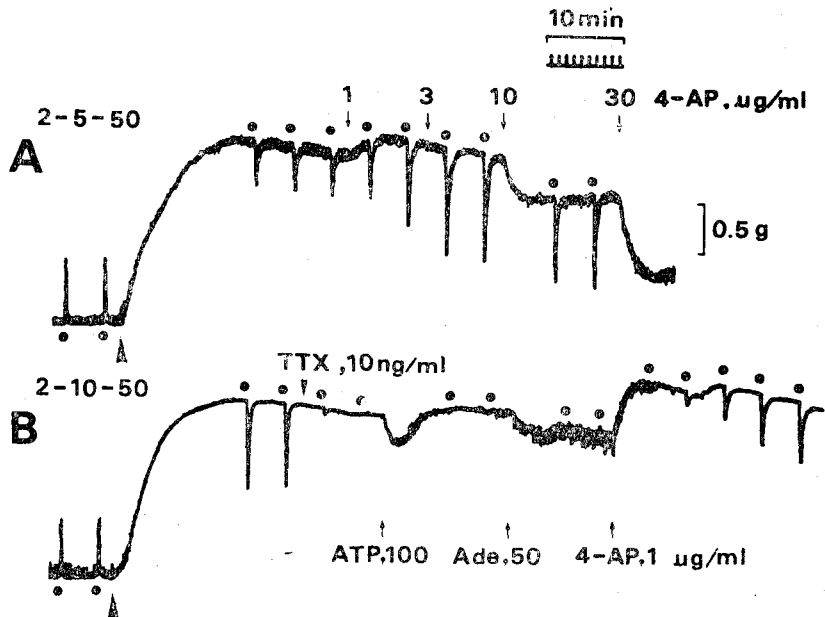


Fig. 5. Effects of 4-aminopyridine(4-AP) on the non-cholinergic, non-adrenergic inhibitory responses(A), and in the presence of tetrodotoxin(TTX, 10ng/ml), the effect of 4-AP was compared with those of ATP and adenosine(B).

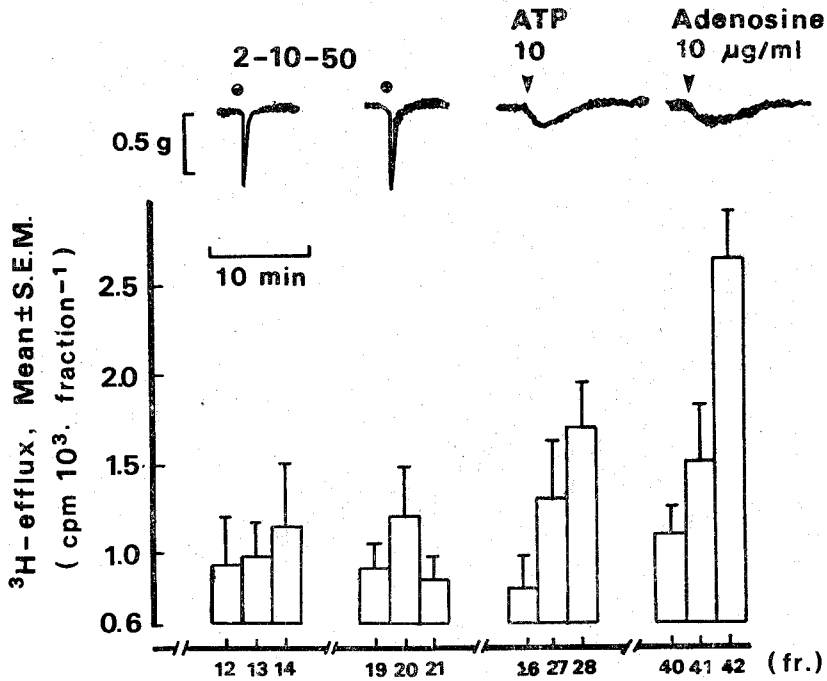


Fig. 6. Tracing of the inhibitory response(top) and ^3H -efflux(bottom) induced by electrical stimulation(2 msec, 10 pps, 50 volt) and by administration of $10\mu\text{g/ml}$ ATP or $10\mu\text{g/ml}$ adenosine. ^3H -efflux value represents mean \pm standard error of mean for 5 experiments.

$\mu\text{g/ml}$ 투여하였을 때 ATP의 반응에 비하여 cyclic AMP의 이완반응이 더 현저하였다. 전기자극에 의한 이완반응에는 큰 변동이 없었다.

4) Quinine과 Isobutyl-methylxanthine의 영향

ATP-sensitive purinoceptor 길항약물인 quinine과 adenosine-sensitive purinoceptor 길항약물인 isobutyl-methyl xanthine(IBMX)를 투여하고 이완반응에 대한 영향을 관찰하였다.

Quinine을 0.1 및 $1\mu\text{g/ml}$ 로 투여하였을 때는 경미한 긴장도 하강이 있었으나 $10\mu\text{g/ml}$ 을 투여할 때는 급격히 하강하였다. 큰 긴장도를 경미하게 하강시키는 quinine $1\mu\text{g/ml}$ 존재하에서는 전기자극에 의한 이완반응의 하향 진폭에 큰 변화가 없었으나 긴장도를 현저하게 감소시킨 $10\mu\text{g/ml}$ quinine 존재하에서는 전기자극에 의한 이완반응의 하향 진폭의 하단에는 변화가 없었다(Fig. 4-A).

IBMX 3 및 10ng/ml 에 의하여도 긴장도가 예민하게 감소하였으나 quinine 실험에 비하여 현저하지 아니

하였으며, 전기자극에 의한 이완반응의 이완진폭의 하단에는 감소되는 경향이 없었다(Fig. 4-B).

따라서 quinine과 IBMX는 문맥 표본의 긴장도 저하작용이 있어서 이때 긴장도 저하에 따라 이완폭이 감소되었으나, 대조치와 비교하여 볼 때 전기자극에 의한 이완반응을 길항한다고 하기가 어려웠다.

5) 4-Aminopyridine의 효과

가토 문맥의 비 아드레날린성 이완반응에 대하여 흥분성 세포막 potassium channel을 선택적으로 봉쇄하여 신경말단에서 자극전달물질의 유리를 증가시켜주는 4-AP의 효과를 관찰하였다. Fig. 5-A에서 보는 바와같이 4-AP, $1\mu\text{g/ml}$ 에 의하여는 긴장도가 경미하게 증가하였으나 10 및 $30\mu\text{g/ml}$ 에서는 긴장도가 오히려 하강하였다.

4-AP $1\sim 10\mu\text{g/ml}$ 치리에 의하여 이완반응은 현저히 증가하였다.

Fig. 5-B에서는 전기자극에 의한 비 아드레날린성 이완반응이 10ng/ml TTX에 의하여 소실하였고, 이때 외부에서 ATP($100\mu\text{g/ml}$) 및 adenosine($50\mu\text{g/ml}$)

Table 1. Alteration of the inhibitory response to electrical stimulation by the repeated applications of ATP or adenosine(10~50 μ g/ml) for 4 times every 10 minutes interval in rabbit portal vein

	N.	Before	After application	%	Change
Mean \pm S.E.M. (g) of inhibitory response					
Control	4	0.57 \pm 0.15	0.30 \pm 0.03	(-)	43.6 \pm 8.8
ATP	7	0.77 \pm 0.08	0.61 \pm 0.04	(-)	26.0 \pm 9.2
Adenosine	19	0.71 \pm 0.11	0.78 \pm 0.16	(+)	4.8 \pm 7.6*

The electrical stimulation was delivered 10pps, 2 msec pulse duration (50 volts). N. means the number of experiments. Asterisk(*) represents that by repeated applications of adenosine the inhibitory response to electrical stimulation was significantly enhanced when compared with the initial response.

Table 2. 3 H-efflux in response to electrical stimulation after pretreatment with 4-AP, TTX and adenosine, respectively

Pretreatment	N.	Net 3 H-efflux ratio(S_2/S_1)		
		Before	After	
4-AP, 1 μ g/ml	5	1.09 \pm 0.13	1.15 \pm 0.16	NS
TTX, 0.1 μ g/ml	4	1.02 \pm 0.05	1.19 \pm 0.08	NS
Adenosine*	19	1.02 \pm 0.04	1.10 \pm 0.08	NS

a denotes that adenosine(10~50 μ g/ml) was administered repeatedly for 2~4 times. N. represents the number of experiments. NS means no significant difference.

을 투여하였을 때도 각각 이완반응을 일으켰으나, 전기자극에 의한 이완반응은 나타나지 아니하였고 여기에 4-AP를 투여하였을 때 이완반응이 차츰 회복되었다.

6) ATP 및 Adenosine의 반복투여 효과

비 코린성-비 아드레날린성 이완반응은 10~50 μ g/ml ATP와 10~50 μ g/ml adenosine을 10분 간격으로 4회 투여한 후 다시 전기 자극을 가하였다. ATP(10~50 μ g/ml)를 처음 투여시는 현저한 이완후 회복되었으나 반복으로 투여하였을 때 이러한 이완은 adenosine(10~50 μ g/ml)을 투여시 0.15 \pm 0.03g의 이완 후 회복을 보였을 뿐만 아니라 두번째는 0.12 \pm 0.02, 세번째는 0.16 \pm 0.03 및 네번째도 0.19 \pm 0.03g의 이완 후 회복등이 나타나, ATP 반복투여로는 탈감작이 일어났다고 할 수 있으나 adenosine에 의해서는 탈감작이라 하기가 어려웠다.

전기자극 반응도 Table 1에서와 같이 ATP의 탈감작 이전의 대조치에서 2 msec 10pps로 10초간(3분 간격) 3번 전기자극하여 그 평균치를 구하였을 때는 0.77 \pm 0.88g이었고 ATP 반복투여 후에는 0.61 \pm 0.04g으로서 이완반응은 26.0 \pm 9.2%의 감소를 보였으나, 이

성적은 ATP를 처치하지 않고 같은 시간 간격으로 방치한 후 전기자극을 가하였을 때의 성적과 비교하면 큰 차이가 없었다. 그러나 adenosine 반복투여에 의하여서는 처음 반응이 0.71 \pm 0.11g이던 것이 0.78 \pm 0.16g으로 전기자극에 의하여 오히려 증가(4.8%)를 나타내었다.

7) 3 H-Efflux에 대한 효과

3 H-Adenosine을 전처치한 문맥 절편에 전기자극을 가하였을 때 Fig. 6에서 보는 바와같이 비 코린성-비 아드레날린성 이완반응과 3 H-efflux의 경미한 증가를 보였다. 그러나 ATP(10 μ g/ml)와 adenosine(10 μ g/ml)을 투여하였을 때 나타나는 이완반응은 전기자극에 의한 이완반응에 비하여 서서히 나타나서 서서히 회복되었으며 유리되는 3 H-efflux의 양은 월등히 증가하였다.

나아가 4-AP(1 μ g/ml) 전처치 후 전기자극에 의한 3 H-efflux의 S_2/S_1 은 Table 2에서 보는 바와같이 약물 투여 전과 투여 후에서 유의한 차이를 나타내지 아니하였으며, TTX(0.1 μ g/ml) 및 adenosine(10 μ g/ml, 연속 2~4회) 투여에 의하여도 3 H-efflux의 변동은 나타나지 아니하였다.

고 찰

위장관의 벽내 억제성 신경질의 자극전도 물질에 관한 연구중에서 특히 비 코린성—비 아드레나린성(이하 비 아드레나린성으로 약함) 전달물질로서 ATP를 포함한 purine 물질의 역할에 관한 연구는 Burnstock 등과^{1,2)} 그의 많은 학자들에 의하여 연구되어 왔으며 신경 전달 물질로서 ATP나 이와 관련된 purine 물질을 이용하는 것을 “purinergic”이라 하였다³⁾.

최근에는 이들 purine 수용체를 P₁ 및 P₂ 수용체로 나누어 설명하고 있다¹⁰⁾. 그러나 아직 ATP나 다른 purine 물질들의 작용에 대한 specific한 길항약물을 얻지 못한 이유로 의견의 일치를 보지 못하고 있는 실정이다.

이에 관하여는 포유류의 위장관, 특히 기니피 결장류^{11~13)}, 기니피 기관^{14,15)} 및 기니피 방광¹⁰⁾ 등에서 주로 많이 연구되어 왔다.

Su⁶⁾는 가토 흉부 대동맥 및 문맥에서 ³H-adenosine 처리후 전기자극을 가하였을 때 유리되는 ³H-물질은 guanethidine으로 현저히 억제되는 점을 강조하여, 혈관벽의 아드레나린성 신경으로부터 유리되는 purine 물질은 아드레나린성 신경에서는 억제성 조절물질로서 비 아드레나린성 섬유에서는 혈관확장성 전달물질로서 작용한다고 하였다.

이 실험에서 guanethidine 및 atropine 존재하에서 ergotamine으로 긴장도를 상승시킨 후 전기자극에 의한 이완반응은 Ca⁺⁺농도의 결핍 또는 과잉농도에 크게 의존하였으며, Ca⁺⁺농도를 달리하고 ATP를 투여하였을때도 Ca⁺⁺농도에 따른 긴장도의 변화에 따라 ATP의 이완반응이 변화하였다.

그리고 각종농도의 ATP를 투여하였을 때도 용량에 따른 이완반응이 나타나나, 이는 전기자극에 의한 반응과 이완경과가 닮지 아니하였으며 회복된 후에도 전기자극에 의한 이완반응에 영향을 주지 아니하였다. 뿐만 아니라 ADP나 adenosine도 이와 유사하였다. 나아가 ³H-adenosine 처리 실험에서도 전기자극에 의한 비 아드레나린성 이완반응은 나타나나 ³H-efflux는 증가하지 아니하였다. ATP나 adenosine을 처리하였을 때 ³H-efflux는 현저히 증가되었고, 이는 외부에서 가한 ATP나 adenosine이 ³H-물질과 대체(displacement)되어 ³H-efflux가 증가되었음에도 가토 문맥에 있어서 비 아드레나린성 이완반응은 증가되지 아니하였으므로 이 실험에서 전기자극에 의한 이완반응은

purine 물질의 작용이라고 하기가 어려웠다. 뿐만 아니라, ATP-sensitive purinoceptor 길항약물인 quinine과 adenosine-sensitive purinoceptor 길항약물인 IBMX의 영향을 관찰하였을 때, quinine과 IBMX를 투여하면 문맥표본의 긴장도가 저하됨에 따라 이완폭이 감소되었으나 전기자극에 의한 이완반응을 길항한다고 하기가 어려웠다.

4-AP가 squid giant axon 막에서 K⁺-channel에 작용하여 지연성 K⁺-유출전류를 봉쇄하여 tetraethylammonium과 마찬가지로 신경—근 접합부에서 전달물질의 유리를 증가시킨다는 사실^{16,17)}을 감안하고 가토 문맥에서 비 아드레나린성 이완반응에 대한 4-AP의 효과를 관찰하였다. 저농도 4-AP, 1μg/ml에서는 점차 이완폭이 커졌으나 농도를 증가시켰을 때는 오히려 강제성 수축의 긴장도가 떨어졌다.

Kirpekar¹⁸⁾가 보고한 바와 같이 고양이 비장에서 4-AP가 catecholamine의 유리를 증가시킨 결과와 같은 기전으로 작용하여 비 아드레나린성 전달물질의 유리를 향진시킨 결과라고 추측되고, TTX의 처리로 소실된 전기자극에 대한 이완반응이 4-AP, 1μg/ml에 의하여 쉽게 재현되는 점으로 보아 이 전달물질이 신경성이라고 생각된다. 외부에서 투여한 ATP나 adenosine의 이완반응은 TTX의 영향을 받지 아니하였다.

한편, 기니피 기관¹⁵⁾, 돼지 위 중주근¹⁹⁾, 기니피 위 저부²⁰⁾ 및 가토 십이지장^{21,22)} 등에 purine 물질과 이들에 대한 길항약물을 사용한 실험에서 전기자극에 의한 반응과 외부에서 투여한 ATP 및 purine 물질에 의한 반응과 닮지 않다는 점에서 ATP 및 purine 물질이 억제성 신경의 전달물질이라고는 단정하기가 어렵다는 점은 이미 보고된 바 있다.

ATP나 adenosine 연속 투여에 의하여 탈감작이 일어난 조직에서 전기자극에 의한 비 아드레나린성 억제반응이 소실된다는 보고^{1,23)}가 있으나, Crema 등²⁴⁾은 가토 대장 횡주근을 ATP나 adenosine으로 탈감작시킨 후에도 전기자극에 의한 반응에 변동이 없으므로 비 아드레나린성 억제반응을 매개하는 전달물질이 ATP나 purine 물질이라고 단정하기는 어렵다고 하였다. 이 실험에서 가토문맥의 전기자극에 의한 억제성 반응이 ATP에 의하여 영향이 없는 점은 이들 여러 보고들과 일치하는 바이다.

Adenosine으로 반복 처리 하였을 때는 ATP와 같은 반응소실은 일어나지 않고 투여할 때마다 약간의 긴장도의 하강이 일어나다가 회복하였다.

흥미있는 점은 adenosine 반복투여 후에는 이완반응

의 진폭이 대조치에 비하여 증가하였다는 점이다. 이에 대하여는 보고된 문헌을 찾지 못하여 그 기전을 설명하기가 어렵고 이에 대하여는 추후 연구할 흥미있는 과제라고 생각한다.

가토 문맥에서 전기자극에 의한 ^3H -efflux 은 4-AP 및 TTX 투여와 adenosine 반복투여 후에도 이완반응의 변동과는 달리 크게 변동하지 아니하였다. 즉, 비아드레날린성 억제반응의 신경전달 물질이 ATP 나 이와 관련된 purine 물질일 가능성은 더욱 희박하였다.

요 약

가토의 문맥 절편에서 비 코린성-비 아드레날린성 이완반응에 대한 약리학적 성질을 규명하여 다음과 같은 결과를 얻었다.

1) 가토 문맥 절편에 있어서 비 코린성-비 아드레날린성 전기자극반응은 자극빈도의 증가에 따라 예민하게 증가하였으며, Ca^{++} 에 의하여 크게 영향을 받았고, Ca^{++} 농도를 달리하고 ATP 를 첨가하며 이완반응은 일어났으나 이는 전기자극에 의한 반응에는 영향을 주지 아니하였다.

2) ATP, ADT 및 adenosine 에 대한 반응은 용량에 의존하여 이완반응은 보였으나 전기자극에 의한 반응에는 크게 영향을 미치지 아니하였다. Cyclic AMP 에 의하여 이완반응은 크게 나타났으나 전기자극 반응에는 역시 영향을 미치지 아니하였다.

3) Quinine 과 isobutyl-methyl xanthine 을 투여하였을 때 용량에 따라 긴장도의 하강을 나타내었을 뿐 이완반응은 길항하지 아니하였다.

4) 4-AP, $1\mu\text{g}/\text{ml}$ 존재하에서 전기자극에 대한 이완 반응 폭은 서서히 증가하였고 대량의 4-AP 에 의하여는 긴장도가 하강하였다.

5) ATP 반복투여후의 전기자극에 의한 반응은 대조군과 비교하여 큰 변화가 없었으나, adenosine 을 반복투여하였을 때는 대조군에 비하여 증가를 나타내었다.

6) ^3H -Purine 의 유출은 전기자극에 의하여는 경미하나 ATP 나 adenosine 투여로 현저히 증가하였으며, 4-AP, TTX 및 adenosine 반복투여후에도 ^3H -efflux 의 변동을 나타내지 아니하였다.

REFERENCES

1) Burnstock, G., Campbell, G., Satchell, D.C. and

Smythe, A.: Evidence that adenosine triphosphate or arelated nucleotide is the trasmitter substance released by non-adrenergic inhibitory nerves in the gut. *Br. J. Pharmacol.*, 40:668-688, 1970.

2) Burnstock, G., Satchell, D.C. and Smythe, A.: A comparison of the exitatory and inhibitory effects of non-adrenergic, non-cholinergic nerve stimulation and exogenously applied ATP on a variety of smooth muscle preparation from different vertebrates species. *Br. J. Pharmacol.*, 46:234-243, 1972.

3) Hughes, J. and Vane, J.R.: An analysis of the responses of the isolated portal vein of the rabbit to electrical stimulation and to drugs. *Br. J. Pharmacol.*, 30:46-66, 1967.

4) Hughes, J. and Vane, J.R.: Relaxation of the isolated portal vein of the rabbit induced by nicotine and electrical stimulation. *Br. J. Pharmacol.*, 39:476-489, 1970.

5) Su, C.: Neurogenic release of purine compounds in blood vessels. *J. Pharmacol. Exp. Ther.*, 195:159-166, 1975.

6) Burnstock, G., Crowe, H. and Wong, H.: Comparative pharmacological and histochemical evidences for purinergic inhibitory innervation of the portal vein of the rabbit, but not guinea-pig. *Br. J. Pharmacol.*, 65:377-388, 1979.

7) Bonaccorsi, A., Hermsmeyer, K. Aprigliano, O., Smith, C.B. and Bohr, D.F.: Mechanism of potassium relaxation of arterial muscle. *Blood Vessel*, 14:261-267, 1977.

8) Katsuragi, T. and Su, C.: Augmentation by theophylline of ^3H -Purine release from vascular adrenergic nerves: Evidence for presynaptic autoinhibition. *J. Pharmacol. Exp. Ther.*, 220:152-156, 1982.

9) Burnstock, G.: Purinergic nerves. *Pharmac. Rev.*, 24:509-581, 1972.

10) Burnstock, G., Cocks, T., Crowe, R. and Kasakov, L.: Purinergic innervation of the guinea-pig urinary bladder. *Br. J. Pharmacol.*, 63:125-138, 1978.

11) Satchell, D., Burnstock, G. and Dann, P.:

- Antagonism of the effects of purinergic nerve stimulation and exogenously applied ATP on the guinea-pig stomach. Br. J. Pharmacol.*, 60: 221-231, 1977.
- 12) Fusiwara, M., Hong, S.C. and Muramatsu, I.: *Effects on goniopora toxin on non-adrenergic, non-cholinergic responses and purine nucleotide release in guinea-pig taenia coli. J. Physiol.*, 326:515-526, 1982.
- 13) Burnstock, G.: *Neurotransmitters and tropic factors in the autonomic nerve system. J. Physiol.*, 313:1-35, 1981.
- 14) Coleman, R.A. and Levy, G.P.: *A non-adrenergic inhibitory nervous pathway in guinea-pig trachea. Br. J. Pharmacol.*, 52:167-174, 1974.
- 15) Coleman, R.A.: *Purinergic antagonists in the identification of adenosine-receptor in guinea-pig trachea and the role of purine in non-adrenergic inhibitory neurotransmission. Br. J. Pharmacol.*, 69:359-366, 1980.
- 16) Yeh, J.Z., Oxford, G.S., Wu, C.H. and Narahashi, T.: *Dynamics of aminopyrine block of potassium channels in squid axon membrane. J. Gen. Physiol.*, 68:519-535, 1976.
- 17) Meves, H. and Pichon, Y.: *The effect of internal and external 4-aminopyridine on the potassium currents in intracellularly perfused squid giant axons. J. Physiol.*, 268:511-532, 1977.
- 18) Kirpekar, M., Kirpekar, S. M. and Prat, J.C.: *Effects of 4-aminopyridine on release of noradrenaline from the perfused cat spleen by nerve stimulation. J. Physiol.*, 227:517-528, 1977.
- 19) Ohga, A. and Taneike, T.: *Dissimilarity between the responses and adenosine triphosphate or its related compounds and non-adrenergic inhibitory nerve stimulation in the longitudinal smooth muscle of pig stomach. Br. J. Pharmacol.*, 60:221-231, 1977.
- 20) Baer, H.P. and Frew, R.: *Relaxation of guinea-pig fundic strip by adenosine, adenosine triphosphate and electrical stimulation: Lack of antagonism by theophylline or ATP treatment. Br. J. Pharmacol.*, 67:293-299, 1979.
- 21) Small, R. and Weston, A.H.: *Theophylline antagonizes some effects of purines in the intestine but not those of inhibitory nerve stimulation. Br. J. Pharmacol.*, 67:301-308, 1979.
- 22) Weston, A.H.: *Nerve-mediated inhibition of mechanical activity in rabbit duodenum and effects of desensitization to adenosine and several of its derivatives. Br. J. Pharmacol.*, 48: 302-308, 1973.
- 23) Okwuasaba, F.K., Hamilton, J.T. and Cook, M.A.: *Relaxations of guinea-pig fundic strip by adenosine, adenosine nucleotides and electrical stimulation: antagonism by theophylline desensitization to adenosine and its derivatives. Eur. J. Pharmacol.*, 32:324-328, 1977.
- 24) Crema, A., D'angelo, L., Frigo, G.M., Lecchini, S., Onor, L. and Tonini, N.: *Effects of desensitization to adenosine 5'-triphosphate and adenosine on non-adrenergic inhibitory responses in the circular muscle of rabbit colon. Br. J. Pharmacol.*, 75:311-318, 1982.