

기니피그 위점막이 카테콜아민 유발 위운동에 미치는 영향

서울대학교 의과대학 생리학교실 및 충북대학교 의과대학 생리학교실*

이 풍 렬 · 김 기 환 · 이 상 진*

(1989년 9월 7일 접수)

= Abstract =

Influences of Gastric Mucosa upon the Catecholamine Induced Gastric Motility in Guinea-pig

Poong Lyul Rhee, Ki Whan Kim and Sang Jin Lee*

*Department of Physiology, College of medicine, Seoul National University and Chung Buk National University**

The effects of noradrenaline on the contractile and electrical activities were investigated using the circular muscle strips with intact mucosa prepared from the antrum and fundus of guinea-pig stomach. Electrical responses of circular muscle cells were recorded using glass capillary microelectrodes filled with 3 M KCl. All experiments were performed in tris-buffered Tyrode solution which was aerated with 100% O₂ and kept at 35°C.

The results obtained were as follows:

1) The spontaneous contractions recorded from the antral and fundic circular muscle strips with intact mucosa were suppressed dose-dependently by the application of noradrenaline, whereas those recorded from the mucosa-free strips were potentiated in a dose-dependent manner.

2) The inhibitory influences on the contractile activities in the normal intact strips were developed via both α -adrenoceptors and β -adrenoceptors, while the excitatory influences in the mucosa-free strips resulted from the strong excitatory effect via α -adrenoceptors and the weak inhibitory effect via β -adrenoceptors.

3) Noradrenaline produced hyperpolarization of membrane potential, and increased the amplitude and the maximum rate of rise of slow waves in the mucosa-free strips of antral and fundic circular muscle.

4) Apamin blocked the appearance of the component of initial suppression of spontaneous phasic contractions observed in the mucosa-free strips of antral circular muscle after the application of noradrenaline.

5) The inhibitory influences on the contractile activities in the normal strips with intact mucosa remained unaffected even in the strip with separate mucosa, in which mucosa and muscle layer were mechanically disconnected.

From the above results, following conclusions could be made:

(1) There are no regional differences between the effects of noradrenaline on the antral circular muscle and those on the fundic circular muscle.

(2) Excitatory responses to noradrenaline observed in the mucosa-free strip result from the dominant

본 연구에 소요된 경비의 일부는 1988년도 서울대학교병원 임상연구비에 의하여 충당되었음.

α -excitatory and the weak β -inhibitory action of noradrenaline.

(3) Inhibitory responses to noradrenaline in the normal strips with intact mucosa develop via both α -inhibitory and β -inhibitory actions.

Key Words: Antral circular muscle, Fundic circular muscle, Noradrenaline, Slow waves, Apamin

서 론

위는 해부학적으로 위저 (fundus), 위체 (corpus) 및 유문동 (antrum)으로 나뉘고 있으나, 위운동 측면으로 보면 두부위로 볼 수 있다. 즉 근위부 (proximal part)인 전반 1/3 정도는 위운동이 별로 없는 부위로서 저장고 역할 (reservoir function)을 하는 곳이고, 원위부 (distal part)인 후반 2/3 정도는 강력한 위상성 수축이 일어나는 부위로서 음식물과 위액을 혼합하여 소화를 촉진시키고 미즙 (gastric chyme)을 십이지장으로 내려 보내는 위배출 (gastric emptying) 과정을 조절하여 주는 곳으로 해석되고 있다 (Meyer, 1987).

위 운동은 위벽을 구성하고 있는 평활근의 수축으로 일어나는데, 위 평활근 세포의 수축성은 ① 평활근 세포 자체의 특성, ② 내원성 및 외원성 신경, 및 ③ 위장관 혈문을 포함한 액성 인자들에 의해 조절되고 있다. 위저부와 유문동 평활근 세포의 전기생리학적 변수중에서 안정막 전압과 서파 발생에 차이점을 볼 수 있다. 즉 위 운동이 별로 없는 위저부 평활근 세포는 안정막전압이 낮고 (-50 mV), 자발적인 서파의 발생이 거의 없으나 이에 비하여 유문동 부위의 평활근 세포는 안정막전압이 크고 (-65 mV 정도) 근위성의 규칙적인 서파를 발생시키고 간혹 서파 정점에서 활동전압이 나타나기도 한다 (Komori and Suzuki, 1986). 울동적이고 자발적 완만탈분극 현상인 서파는 근원성으로서 (El-Sharkawy et al, 1978; Komori & Suzuki, 1986), 기니피그 위의 경우 운상근과 중주근에서 독립적으로 발생되는 것으로 보고되었다 (Kuriyama et al, 1970; Ohba et al, 1975, 1977). 일반적으로 소화관에서 발견되는 큰 수축은 가시전압이 발생될 때 생긴다고 하지만 서파만으로도 크기는 작지만 수축이 유발된다 (Szurszewski, 1975; Sanders, 1983; Rhie & Kim, 1987).

기니피그 위조직에서 접합부 전압 (junction potentials)을 기록함으로써 아드레날린 동작성 억제신경, 콜린 동작성 촉진신경 및 비아드레날린, 비콜린 동작성 억제신경 (nonadrenergic, non-cholinergic inhibitory nerves, purinergic nerves 퓨린 동작성신경)이 존재함이 밝혀졌다 (Burnstock, 1981, 1986; Komori & Suzuki, 1986). 내원성 노아드레날린과 아드레날린은 평활근 수축의 액성인자로서 필수적인 물질인데 그 영향은 수축에 대하여 억제적이거나 촉진적이다. 카테콜아민을 외부에서 투여할 경우 나타나는 효과에 대한 해석은 복잡하여 보통 α -수용체와 β -수용체를 공유한 평활근에 대한 이 약물의 직접효과는 어느쪽 작용이 우세한가에 따라 달라질 수 있으므로 조직에 따라 결과가 다르고 부위에 따라 또는 근육층간에 따라 달라질 수 있다. 일반적으로는 α -수용체를 통하여 촉진효과가 나타나고 억제효과는 α -와 β -수용체를 통하여 나타난다. 평활근에 대한 직접작용 이외에 내원성신경에 대한 작용을 통하여 간접적으로 그 효과를 나타낼 수 있다. 예컨대 아세틸콜린 유리를 억제시켜 수축억제 효과를 얻을 수 있다 (Bülbring et al, 1981). 위 평활근에 대한 카테콜아민의 작용이 억제적이라는 보고 (Bailey, 1971; Ito & Kuriyama, 1975)와 이와는 대조적으로 촉진적이라는 상반된 보고가 있다 (Bailey, 1971; Yamaguchi & Tomita, 1974). 더군다나 위중주근 절편에 대한 정상 절편에서는 농도의존적으로 억제되었던 반응이 점막층 제거후 반대로 촉진반응으로 반전되었다 (Bailey, 1971). 그러므로 본 실험은 기니피그 위 평활근에 대한 카테콜아민의 투여 효과가 위점막 유무로 달라지는가를 확인하고, 그와같은 현상이 위 부위별로 차이가 있는지를 대조실험한 뒤, 그 작용기전을 밝혀보고자 실험에 착수하였다.

실험 방법

체중 300 g 내외의 기니피그를 암·수 구별없이 실험동물로 사용하였다. 후두부를 때려 실신시킨 뒤 경동맥을 절단 실험시켜 즉사시키고 개복하여 위를 적출하였다. 실온에서 100% O₂와 평형을 이루고 있는 phosphate-완충 Tyrode 용액 (NaCl 147, KCl 4, MgCl₂·6H₂O 1.05, CaCl₂·2H₂O 2, NaH₂PO₄·2H₂O 0.42, Na₂HPO₄·12H₂O 1.81, glucose 5.5 mM, pH 7.35)으로 채워진 준비용기 내에서 유문동과 위저부를 분리 적출하고 소만을 따라 절개하여 위점막을 노출시켰다. 실험용 조직 절편은 두 부위에서 윤상근의 주행방향(대만에 대하여 직각방향)으로 길이 10mm, 너비 2 mm 정도로 만들고 충분한 산소를 공급하면서 1시간정도 회복시켰다. 점막층 제거절편 (mucosa-free strip)은 입체 현미경하에서 윤상근(circular muscle)이 표면에 나오도록 점막층을 박리하여 얻었다.

자발적 수축에 관한 실험은 실온에서 완전히 회복된 조직절편의 양단을 근육고정기에 묶고 수직형 실험용기 (vertical chamber, 용량 100 ml)를 이용하여 35°C에서 완전히 이완시킨 상태로 1시간 이상 새 환경에서 회복시킨 뒤 실험을 시작하였다. 실험용액은 35°C에서 100% O₂와 평형을 이루고 있는 tris-완충 Tyrode 용액 (NaCl 147, KCl 4, CaCl₂·2H₂O 2, MgCl₂·6H₂O 1.05, tris-HCl 5, glucose 5.5 mM, pH 7.35)을 사용하였다.

수축곡선은 근육고정기와 장력변환기 (Tension transducer, Grass FT-03)를 연결시켜 등장성 수축 (isometric contraction) 곡선을 기록기 (Device Physiograph)에 기록하였다. 자발적 수축빈도가 일정하게 나타날 때 근육절편의 길이를 단계적으로 늘려 길이—장력 곡선을 그려 최적길이 (optimal length)를 정한뒤 이 길이에서 모든 실험조건을 가하였다.

윤상근의 전기활동을 기록하기 위하여 용량 2 ml 정도되는 수평형 실험용기 (horizontal chamber)를 사용하였다. 용기내에 설치된 고무판 위에 점막층을 제거한 조직 절편을 윤상근 쪽을 위로하고 작은 핀으로 고정시킨 뒤 35°C에 100% O₂와 평형을 이루고 있는 tris-완충 Tyrode 용액을 2~3 ml/min 속

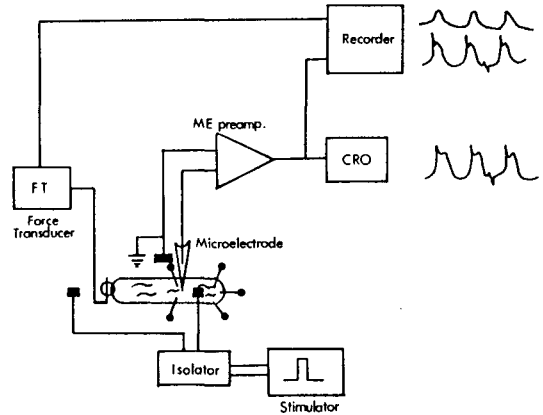


Fig. 1. A schematic representation of the isometric contraction and the electrical activity recording system. The isometric contraction was recorded through a tension transducer from the smooth muscle preparation. And the microelectrode puncture technique for intracellular recording of the electrical activities was employed in this experiment.

도로 1시간 이상 관류시켜 새 환경에서 완전히 회복되도록 하였다.

윤상근 세포의 전기활동은 3 M KCl로 채운 유리 미세전극 (glass microelectrode)을 점막쪽으로부터 세포내에 삽입하여 펜기록기에 기록하였다 (Fig. 1). 전극은 끝저항 (tip resistance)이 40~80 MΩ되는 것만을 골라서 사용하였다.

본 연구는 각 실험마다 5~6회씩 반복하여 같은 경향이 나타남을 확인한 후 그중 대표적인 결과를 본 논문에 제시하였다.

실험에 사용된 약물은 다음과 같다.

- Apamin (Sigma)
- Atropine sulfate (Sigma)
- Guanethidine sulfate (Tokyo Kasei)
- (-)-Isoproterenol (+)-Bitartrate salt (Sigma)
- L-Norepinephrine bitartrate (Sigma)
- L-Phenylephrine HCl (Sigma)
- Phentolamine (Regitin, Ciba)
- DL-Propranolol HCl (Sigma)
- Tetrodotoxin (TTX, Sankyo)

Antrum, circular muscle

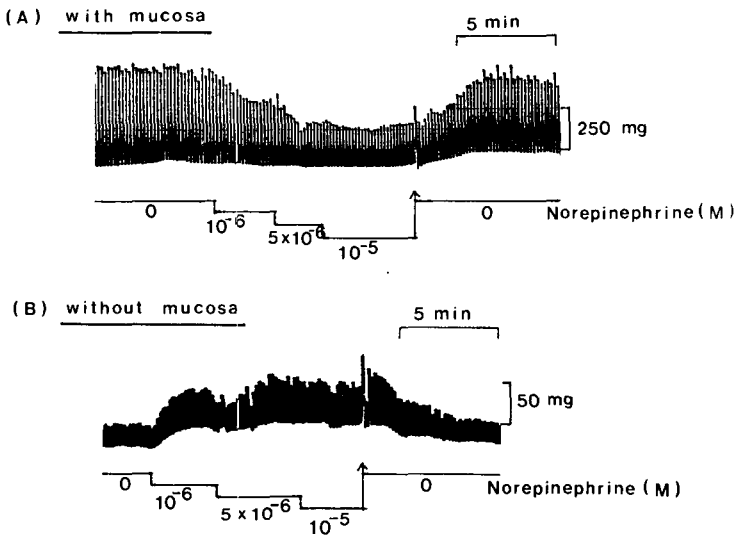


Fig. 2. Comparison of the norepinephrine effects on the spontaneous contractions of a strip of antral circular muscle having intact mucosa (A) with those on the mucosa-free strip (B) in the guinea-pig stomach.

Note that in the strip of circular muscle with intact mucosa the spontaneous contractions were suppressed dose-dependently by the administration of norepinephrine, whereas in the mucosa-free strip the contractions were potentiated in a dose-dependent manner.

Antrum, circular muscle without mucosa

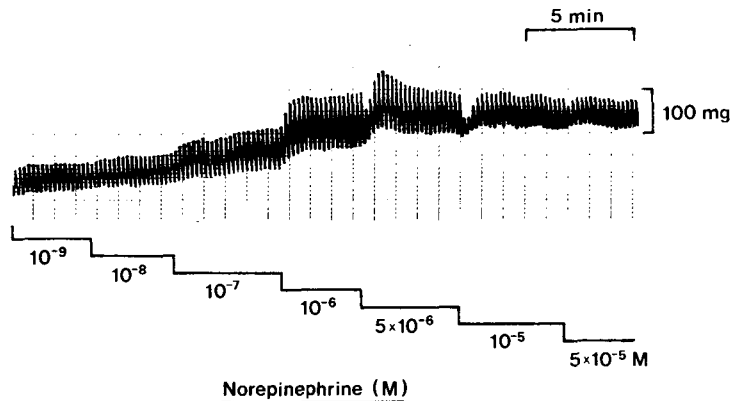


Fig. 3. Effects of norepinephrine on the spontaneous contractions recorded from the antral mucosa-free strip of guinea-pig stomach.

Norepinephrine (NE) was administered cumulatively and the excitatory effect appeared at the concentration of 10^{-7} M and increased in parallel with the increase in NE concentration. Note that the amplitude of tonic contraction increased dose-dependently by NE administration, while that of phasic contractions showed dual response especially at a higher concentration of NE; the initial increase followed by the subsequent gradual increase in the amplitude of phasic contractions.

실험 성적

1. 유문동 윤상근 조직절편

1) 자발적 수축에 대한 노아드레날린 투여 효과

과 : 적출시에도 자발적 수축을 하고 있는 유문동 윤상근 조직절편에서 점막층 유무에 따라 노아드레날린 투여효과가 반대로 나타나는 현상을 Fig. 2에 나타내었다. 즉 점막층이 있는 경우(A), 노아드레날린을 투여하면 농도의존적으로 위상성 수축의 크기가 감소되었다. 그러나 다시 점막층을 제거하고 마찬가지로 실험을 반복하면(B), 긴장성 수축과 위상성 수축이 오히려 강화 촉진되었다. 점막제거 조직에 대한 노아드레날린의 수축촉진 작용에 대한 용량-반응 관계를 Fig. 3에 보였다. 일정한 크기와 빈도

를 보이는 위상성 자발적 수축은 노아드레날린을 10^{-9} M로부터 단계적으로 높여 주면 10^{-8} ~ 10^{-9} M 정도에서 긴장성 수축성분과 위상성 수축성분의 강화현상이 나타났고 농도 증가에 따라 더욱더 농도의존적으로 수축의 크기가 증가되었다. 위상성 수축은 특히 높은 농도(10^{-6} M 이상)로 갈수록 노아드레날린 투여 초기에는 감소되었다가 서서히 증가되는 이중 반응경과(dual response)를 보여주었다. 점막층이 있는 조직에 대한 노아드레날린의 수축억제 작용이 TTX (3×10^{-7} M), guanethidine (5×10^{-6} M) 및 atropine (10^{-6} M) 존재 시에도 그대로 나타나는 모습을 Fig. 4에 나타내었다. 즉(B)에서 나타낸 바와 같이 노아드레날린 투여 10분전에 3가지 종류의 차단제를 전처치하더라도 억제작용은 마찬가지로

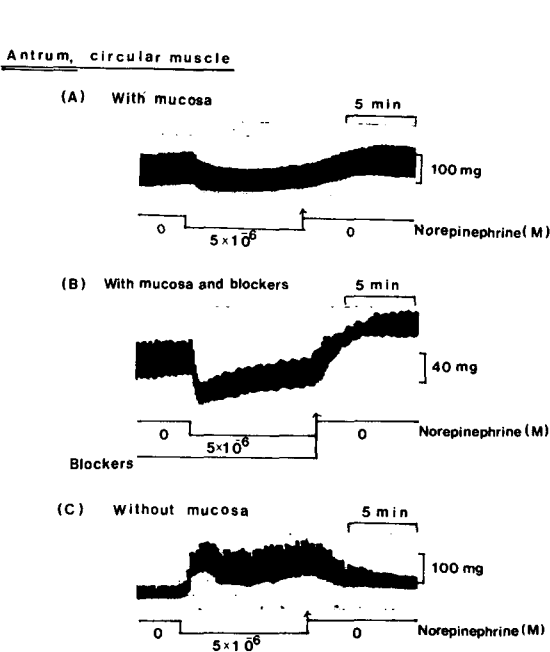


Fig. 4. The inhibitory effect of norepinephrine on the spontaneous contractions recorded from the antral circular muscle strip having intact mucosa in guinea-pig stomach. Note that the characteristic inhibitory effect of norepinephrine on the spontaneous contractions of antral circular muscle strip having intact mucosa (A) was also produced even in the presence of TTX (3×10^{-7} M), guanethidine (5×10^{-6} M), and atropine (10^{-6} M) (B).

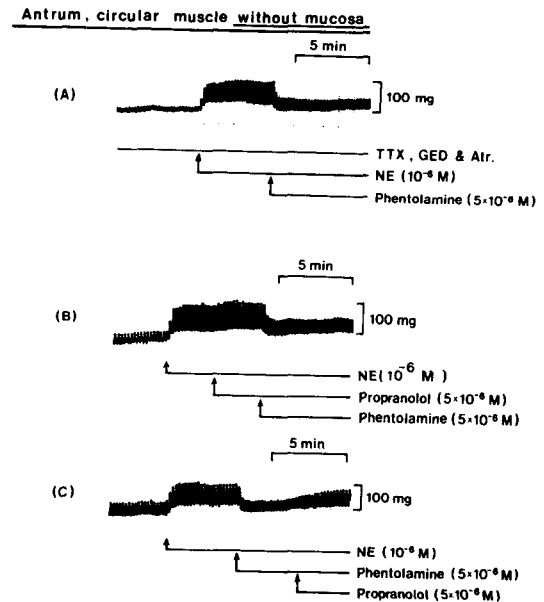


Fig. 5. The strong excitatory effect of norepinephrine (NE) via α -adrenoceptors and the weak inhibitory via β -adrenoceptors on the spontaneous contractions recorded from the antral mucosa-free strip of circular muscle in guinea-pig stomach. The excitatory effect of NE on the spontaneous contractions was produced even in the presence of TTX (3×10^{-7} M), guanethidine (5×10^{-6} M), and atropine (10^{-6} M) (A). Note that the effect via α -adrenoceptors was excitatory, while that via β -adrenoceptors was slightly inhibitory (B & C).

Antrum, circular muscle without mucosa

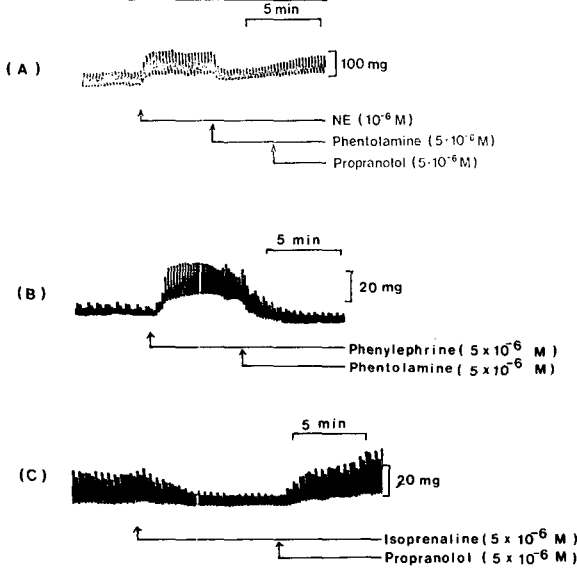


Fig. 6. The excitatory response via α -adrenoceptors and the inhibitory response via β -adrenoceptors to the spontaneous contractions recorded from the antral mucosa-free strip of circular muscle in the guinea-pig stomach.

Note that spontaneous contractions were markedly potentiated by the administration of α -agonist, phenylephrine (5×10^{-6} M) and the effect of phenylephrine was completely antagonized by α -blocker, phentolamine (5×10^{-6} M) (B). In contrast to the excitatory action of phenylephrine, the spontaneous contractions were suppressed by β -agonist, isoprenaline (5×10^{-6} M) and the suppressed contractions were recovered to normal level by β -blocker, propranolol (5×10^{-6} M) (C).

Antrum, circular muscle

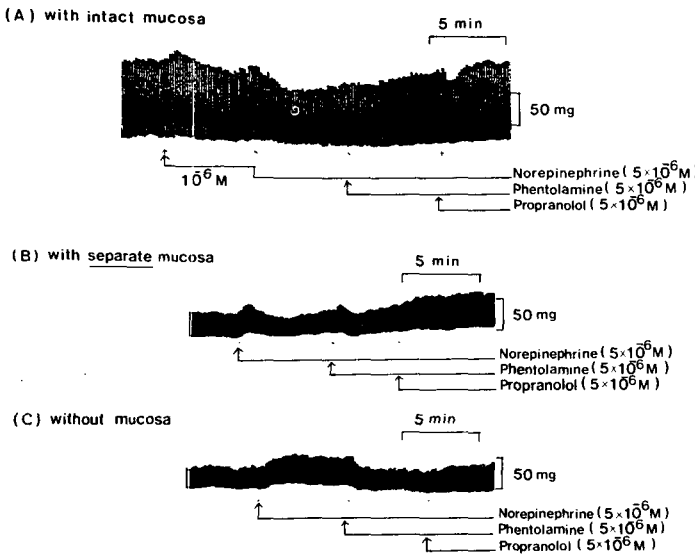


Fig. 7. The inhibitory effect of norepinephrine (NE) via both α -adrenoceptors and β -adrenoceptors on the spontaneous contractions recorded from the antral circular muscle strip having intact mucosa in guinea-pig stomach.

The inhibitory effect of NE (5×10^{-6} M) on the spontaneous contractions remained even in the antral circular muscle strip having separate mucosa (B). The difference between the preparation with intact mucosa and that with separate mucosa is whether the interconnections between mucosa and muscle layer are present or not.

지로 나타났으며, 같은 조직에서 점막층을 제거한 경우(C), 노아드레날린의 수축 억제작용은 촉진작용으로 반전되었다.

점막층이 제거된 조직절편에서 나타나는 노아드레날린의 수축촉진 작용도 위 평활근에 존재하는 α 및 β -adrenoceptors에 대한 직접작용에 의하여 나타

나고 있음을 Fig. 5에서 보이고 있다. (A)에서 알 수 있는 바와 같이 3가지 차단제를 10분전에 전처치한 상태에서도 10^{-6} M 노아드레날린 투여시 긴장성 수축과 위상성 수축이 모두 증가하였고, 여기에 α -차단제인 phentolamine 투여로 증가되었던 수축이 감소되는 것으로 보아 α -excitatory effect가 있음

을 알 수 있다. (B)와 (C)에서 α 및 β -차단제의 투여 순서를 바꿔가면서 노아드레날린의 수축촉진작용에 대한 차단제의 투여 효과를 보면 α -차단제로는 촉진작용이 현저하게 억제되고, β -차단제로는 약간 강화되는 것으로 보아 α -excitatory 그리고 β -inhibitory effect가 있음을 알 수 있다. Fig. 6에는 점막 제거 조직에 대한 노아드레날린의 수축촉진 효과가 α -excitatory 및 β -inhibitory action의 합성된 결과에서 연유된 현상임을 다시 한번 재 확인하고 있다. α -agonist인 phenylephrine을 투여하면 자발적 수축이 크게 증가되고 이 효과는 phentolamine에 의해 완전히 차단 됨에 반하여 isoprenaline을 투여하면 자발적 수축이 억제되고 propranolol에 의해 회복됨을 알 수 있다.

점막층이 정상적으로 붙어있는 조직에서 나타나는 노아드레날린의 수축억제 작용기전을 보여주는 결과를 Fig. 7에 나타내었다. (A)에서 보이는 바와 같이 노아드레날린 투여시 농도의존적으로 감소되었던 자발적 수축곡선의 크기가 α - 및 β -차단제 투여로 다시 회복되는 것으로 보아 α -inhibitory 그리고 β -inhibitory effect가 있음을 알 수 있다. 점막층을 근육층과 분리하되 그대로 실험용기 내에서 절편 양단은 붙은 채로 (Separate mucosa) (A)와 같은 조건을 가하면 약하지만 질적으로는 (A)에서와 같은 결과를 보여주고 있다.

점막층제거 절편에서 나타나는 노아드레날린의 수축촉진반응에 동원되는 Ca^{2+} source가 어디에서 연유되는 가를 보여주는 결과를 Fig. 8에 나타내었다. (A)에는 대조시 반응으로 노아드레날린 투여시 유발되는 특징적인 수축촉진 반응을 나타내었다.

자발적 수축을 하고 있는 절편을 Ca^{2+} -free Tyrode 용액에 0.1 mM EGTA를 섞어 세포의 Ca^{2+} 을 완전히 없앤 용액에 노출시키자, 자발적 수축은 정지되었고 여기에 $5 \times 10^{-6}M$ 의 노아드레날린을 투여 하여도 전혀 수축반응이 없었으나 단계적으로 세포밖 Ca^{2+} 농도를 높여주자 0.2 mM Ca^{2+} 에서 수축 촉진 현상이 나타났고, 0.5 mM 이상에서는 거의 최대 반응을 보였다(B). 이와 같은 결과는 α -excitatory effect로 나타나는 수축촉진 반응시 동원되는 주요 Ca^{2+} 원은 세포의 Ca^{2+} 임을 암시한다고 생각된다.

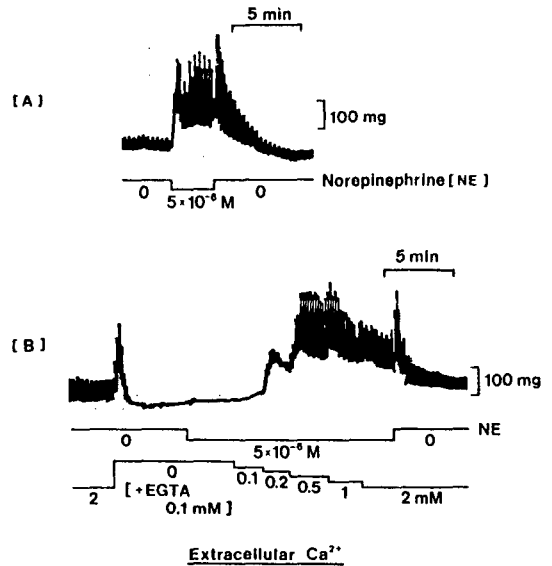


Fig. 8. Effect of extracellular Ca^{2+} on the excitatory action of norepinephrine to the spontaneous contractions of an antral mucosa-free strip of circular muscle in the guinea-pig stomach. Note that in Ca^{2+} -free Tyrode solution containing 0.1 mM EGTA the excitatory response to norepinephrine was not developed (B).

2) 서파에 대한 노아드레날린 효과 : 점막층을 제거한 유문동 윤상근 조직절편에서 자발적 서파를 동시에 기록하면서 노아드레날린의 투여효과를 본 것이 Fig. 9이다. 고농도인 $10^{-5}M$ 노아드레날린을 투여하자 자발적 수축의 위상성 수축 성분은 감소되고 긴장성 수축성분이 증가되기 시작하였다. 서파는 막전압의 과분극(hyperpolarization)과 함께 처음에는 작아지면서 억제되었다가 가파르고 큰 서파로 되었고 수축곡선은 대조시보다 큰 위상성 수축이 긴장성 수축위에 중첩되어 나타났다. 노아드레날린 투여로 서파에 나타난 과분극현상과 가파르고 큰 서파는 α -차단제인 phentolamine 투여로 완전히 정상 대조시 수준으로 회복되는 것으로 보아 점막제거 조직에서 나타나는 노아드레날린의 수축촉진효과는 주로 α -adrenoceptors를 통하여 세포외에서 Ca^{2+} 유입이 촉진되면서 긴장성 수축성분이 강화되었으나 막전압은 과분극되었고, 잠시후 억제되었던 서

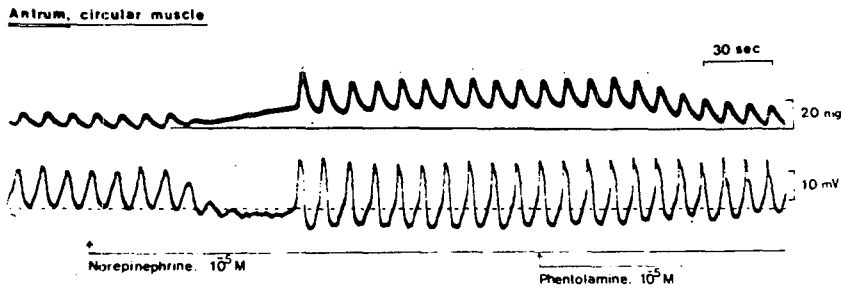


Fig. 9. The characteristic actions of norepinephrine (NE) to the spontaneous contractions and slow waves recorded simultaneously from a mucosa-free strip of antral circular muscle in guinea-pig stomach. The observed changes in slow waves after the administration of NE were hyperpolarization of membrane potential, and the increase in the amplitude and the maximum rate of rise of slow waves. These changes in slow waves were completely antagonized by the administration of phentolamine (10^{-5} M). Note that the dual response of spontaneous contractions result from the changes in slow waves; the initial decrease in spontaneous phasic contraction due to the suppressed slow waves by hyperpolarization and the subsequent gradual increase in the amplitude of phasic contractions due to the tall and steep slow waves developed by the increase of Ca^{2+} influx.

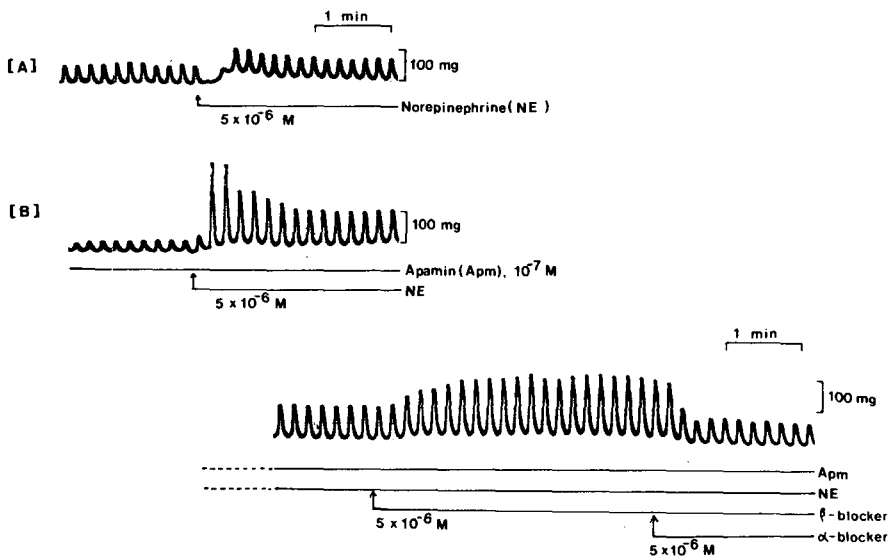


Fig. 10. Effects of apamin on the norepinephrine (NE)-induced characteristic dual response of the spontaneous contractions recorded from a mucosa-free strip of antral circular muscle in the guinea-pig stomach. The initial decrease in the spontaneous phasic contractions was blocked by the pretreatment with apamin. However, the subsequent increase in phasic contractions was not affected (B).

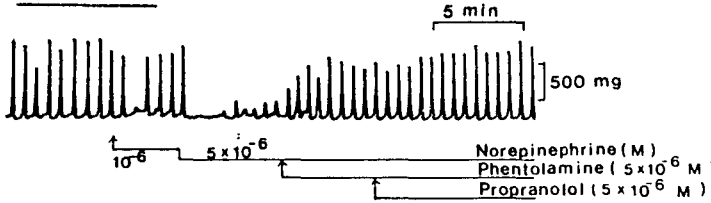
파가 크게 발생되면서 큰 위상성 수축이 생긴 것으로 해석된다.

노아드레날린 투여시 나타나는 위상성 자발적 이중반응중 초기의 억제현상이 서파에 나타난 과분극

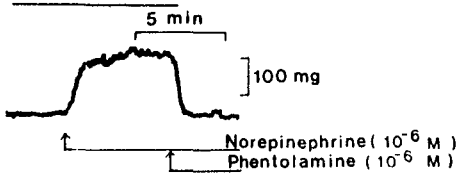
현상과 관계가 있고, 이 과분극 현상은 세포의 Ca^{2+} 유입으로 증가된 세포내 Ca^{2+} 과 유관된 현상임을 Fig. 10에 보이고 있다. (A)에는 자발적 수축에 노아드레날린 투여시 나타나는 전형적인 이중반응을

Fundus, circular muscle

(A) with mucosa



(B) without mucosa



Fundus, circular muscle with mucosa

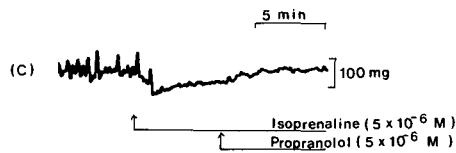
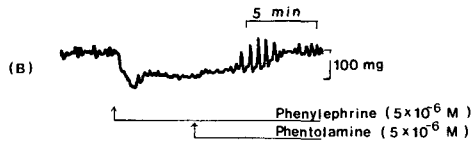
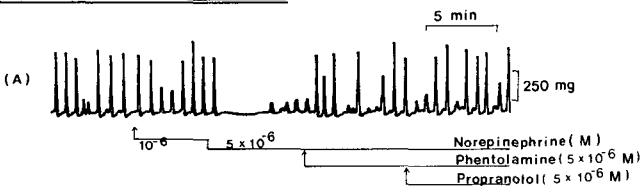


Fig. 11. Comparison of the norepinephrine effects on the contractions of a strip of fundic circular muscle having intact mucosa (A) with those on the mucosa-free strip (B) in the guinea-pig stomach.

Note that in the fundic circular muscle strip with intact mucosa the contractions were suppressed dose-dependently by norepinephrine and this inhibitory effect of NE on the contraction was antagonized by both phentolamine and propranolol (A), whereas in the mucosa-free strip the contraction was potentiated and this excitatory effect was completely blocked by phentolamine (B).

Fig. 12. The inhibitory effect of norepinephrine (NE) via α -adrenoceptors and β -adrenoceptors on the contractions recorded from the fundic circular muscle strip having intact mucosa in the guinea-pig stomach.

Note that the contractions were suppressed by both phenylephrine (B) and isoprenaline (C).

대조시의 정상 반응으로 나타내었다. 벌독 (bee venom)의 한 성분인 apamin은 Ca^{2+} 의존성 K^+ 통로 차단제 (Ca-dependent K channel blocker)임이 알려져 있다 (Banks et al, 1979). 장관내 퓨린 동작성 신경 자극시 기록되는 억제성 접합부 전압 (inhibitory junction potentials)이나 ATP투여로 발생하는 과분극 현상이 모두 낮은 농도의 apamin (10^{-8} M)에 의하여 선택적으로 차단되는 것도 잘 알려져 있다 (Vladimirova & Shuba, 1978; Shuba &

Vladimirova, 1980). Apamin의 이와 같은 성질을 이용하여 노아드레날린으로 유발된 과분극 현상이 K^+ -투과성과 관련이 있음을 보여 주는 결과를 (B)에서 보여주고 있다. 즉 10^{-7} M apamin을 전처치하여 K-channel을 미리 차단시키고 노아드레날린을 투여하면 이중반응중 초기의 위상성 수축억제반응이 없어지고 처음부터 촉진반응이 나타나고 있다. 이러한 결과는 Ca^{2+} 유입으로 세포내 Ca^{2+} 농도가 증가됨에 따라 K-channel이 활성화되면서 과분극

Fundus, circular muscle without mucosa

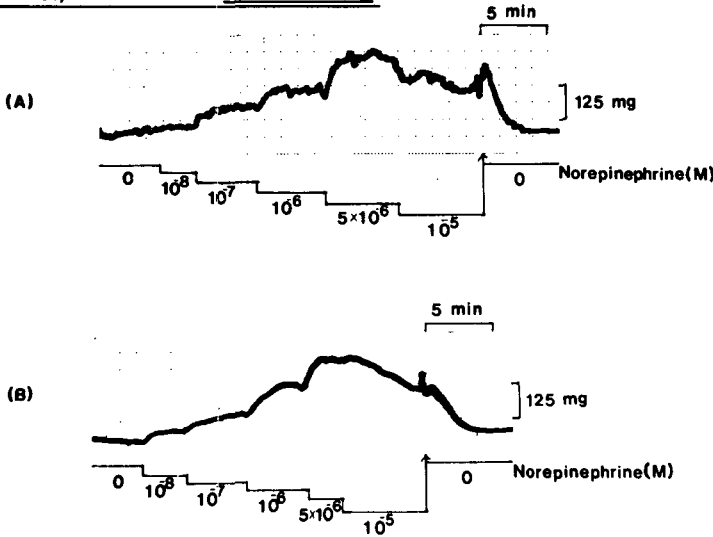


Fig. 13. Dose-dependency for the excitatory effect of norepinephrine (NE) on the contractions recorded from the mucosa-free strip of fundic circular muscle in the guinea-pig stomach (A). NE administered in a dose-dependent manner. The excitatory effect appeared at the concentration of 10^{-7} M NE and increased in parallel with the increase in NE concentration. The excitatory effect of NE was also observed even in the presence of TTX, guanethidine, and atropine (B).

Fundus, circular muscle

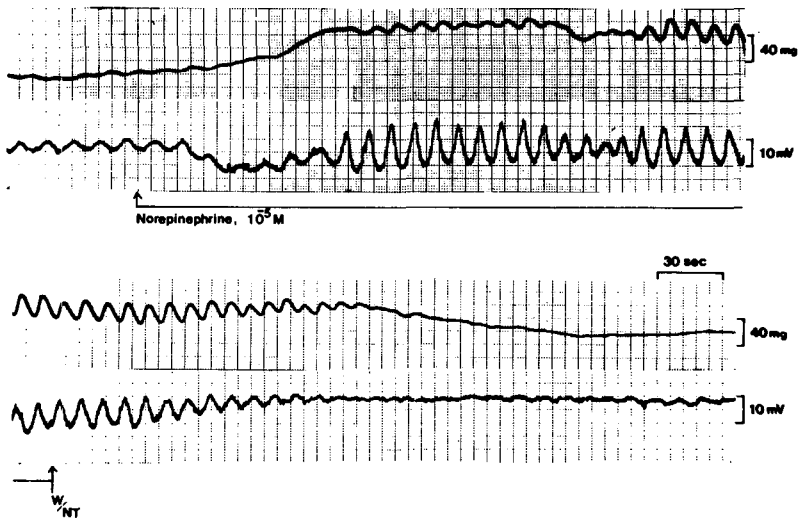


Fig. 14. The effect of norepinephrine (NE) on the contractions and slow waves recorded simultaneously from a mucosa-free strip of fundic circular muscle in guinea-pig stomach. Hyperpolarization of membrane potential, and the increase in amplitude and maximum rate of rise of slow waves were observed after the administration of NE. The changes observed in the fundus were similar to those in the antrum.

현상이 나타나던 과정이 없어지면서 초기의 위상성 수축 억제반응이 없어진 것으로 판단된다.

2. 위저부 윤상근 조직 절편

1) 노아드레날린이 위저부 평활근 수축력에 미치는 영향 : 유문동 윤상근의 자발적 수축에 대한 노아

드레날린의 작용이 점막층 유무로 달라지는 사실과 그 기전을 알아 보았으나, 이와 같은 사실이 부위별로 차이가 있는 가를 추구하기 위하여 생리학적으로 음식물 저장기능을 보유한 위저부(fundus) 절편을 이용하여 지금까지와 같은 과정의 실험을 한 예를 Fig. 11에 나타내었다. 정상 점막층을 가진 조직절편에서는 (A), 노아드레날린 투여로 농도의존적으로 수축이 억제되었으나 α -차단제 및 β -차단제 투여로 억제효과가 사라졌다. 그러나 같은 절편에서 점막층을 제거한 경우(B), 노아드레날린은 수축 특히 긴장성 수축을 강화시켰고, α -차단제로 완전히 이완되어 정상으로 회복되었다. 이와 같은 결과는 유문동 윤상근의 것과 같았다. 즉 점막층이 있는 정상 위저부 절편에 대한 노아드레날린의 수축억제작용은 α -inhibitory 및 β -inhibitory effects로 나타난 것으로 해석 된다. Fig. 12에 α -agonist와 β -agonist를 이용하여 위의 사실을 다시 한번 확인하였다. 즉 phenylephrine 투여시 수축이 억제되었다가 α -차단제 투여로 이 효과가 회복되었고(B), 마찬가지로 isoprenaline 투여시 억제되었던 효과도 β -차단제 투여로 회복되었다(C).

점막층 제거절편에서 나타나는 노아드레날린의 수축촉진 작용의 용량-반응 관계와 이 반응이 위 평활근에 대한 직접작용의 결과임을 Fig. 13에 나타내었다.

(A)는 3가지 차단제가 없는 정상 Tyrode 용액에서의 노아드레날린 투여 효과를 보인 것이고 (B)는 3가지 차단제, 즉 TTX, guanethidine 및 atropine을 전처치한 뒤의 투여효과를 비교하여 나타낸 것이다. (A)와 (B)에서는 큰 차이점을 발견할 수 없었고 수축촉진 반응은 $10^{-8} \sim 10^{-7}$ M에서 나타났으며 5×10^{-6} M에서 최대 반응을 보였다.

2) 노아드레날린이 서파에 미치는 효과 : 점막층을 제거한 위저부 윤상근 조직절편에서 얻은 수축곡선과 서파의 동시기록 결과를 Fig. 14에 보였다. 노아드레날린을 투여하자 막전압은 과분극되면서 서파가 억제되었다가 나중에는 크고 가파른 서파가 발생하는 현상이 유문동 윤상근 조직에서 얻은 결과와 대동소이하였다.

고 찰

점막층이 노아드레날린 작용에 영향을 미친다는 보고는 1971년 Bailey에 의하여 되었는데, 기니피그 위중주근 절편에 대한 노아드레날린 투여 반응을 보고한 결과에 의하면 정상 절편에서는 농도의존적으로 억제되었던 반응이 점막층 제거후 촉진반응으로 반전되었다. 본 실험에서는 유문동 및 위저부 윤상근 조직절편을 이용하였지만 점막층 존재시 두부위에서 모두 노아드레날린에 의하여 농도의존적인 수축억제 작용이 일어나고, 점막층이 제거된 mucosa-free strip에서는 반대로 수축촉진이 나타나 Bailey의 결과와 같은 것을 확인하였다(Fig. 2, 3, 11 및 13).

기니피그 윤상근 및 중주근의 점막층을 제거한 절편의 수축실험결과(Yamaguchi & Tomita, 1974)에 의하면 노아드레날린 투여시 근층별로 3가지 형태의 반응을 보여 Type I, II, III로 나눌수 있는데 윤상근에서는 Type I(수축형) 71%, Type II(초기 이완후 수축형) 8%, Type III(이완형) 21%인데 반하여, 중주근에서는 Type I 0%, Type II 4%, Type III 96%로 서로 다른 반응양상을 보였다. 노아드레날린 유발 이완반응은 윤상근에서는 α -relaxation이 우세하고, 중주근에서는 β -relaxation이 우세하며, 수축반응은 두 근육층 모두 α -receptors를 통하여 일어나는데 윤상근은 α 효과에 예민하고 중주근은 β 효과에 더 예민하다고 보고하였다. 평활근 세포막에는 α - 및 β -receptors가 공존하고 있으나 내원성 뉴론에는 α -receptors만이 존재하는 것으로 알려져 있다. 일반적으로 촉진 효과는 α -receptor를 통하여 나타나고 억제효과는 α -와 β -receptors를 통하여 나타난다(Bülbring et al, 1981).

Fig. 5~7 그리고 Fig. 11~13의 결과를 보면 기니피그 위 평활근 윤상근 절편에 대한 노아드레날린 투여 효과는 유문동과 위저부의 부위별 차이가 없이 점막층이 있는 조직에서는 수축 억제 현상이 나타나는데 그것은 α -inhibitory 그리고 β -inhibitory effect의 결과로 일어나고, 반면에 점막층 제거 조직에서 나타나는 수축촉진 현상은 α -excitatory 및 β -inhib-

itory effect의 결과로 생기는 것으로 해석된다. 점막층 유무에 따라 inhibitory effect가 β -excitatory effect로 바뀐 기전은 현재로서는 알 수 없지만 Fig. 7B에 보인 실험결과 중 점막층과 근육층간에 기계적인 모든 연결을 끊은 조직절편 (a strip with separate mucosa)에서도 약하지만 정상 절편에서와 같이 노아드레날린의 수축 억제작용이 잔존하는 것으로 보아 근육층에서 어떤 종류의 물질 유리를 추측케 한다. 이 문제는 앞으로 더 규명되어야 할 중요한 문제라고 생각된다.

점막층 제거조직에 대한 노아드레날린의 수축촉진 작용은 강력한 α -excitatory effect와 약한 β -inhibitory effect의 결과로 나타나는데, 수축촉진 반응에 동원되는 Ca^{2+} 은 Fig. 8에 나타낸 실험결과를 보면 세포외에서 유입되는, 즉 receptor-operated Ca^{2+} channel (ROC, α -adrenoceptors에 의하여 활성화되는 Ca^{2+} 통로) (Bolton, 1979)을 통하여 들어가는 세포의 Ca^{2+} 이 중요 공급원으로 판단된다.

점막제거 유문동 윤상근에서 나타나는 자발적 위상성 수축에 대하여 노아드레날린은 이중반응 (dual response)을 나타내는 바 (Fig. 3), 이와 같은 현상은 자발적 수축과 서파를 동시에 기록한 실험결과 (Fig. 9)와 apamin을 이용한 실험 (Fig. 10)을 종합하여 그 발생기전을 알 수 있었다. 즉 Fig. 9에 나타낸 바와 같이 고농도 (10^{-6} M)의 노아드레날린을 투여하자 자발적 수축의 긴장성 수축 성분이 먼저 나타나면서 위상성 수축 성분은 감소되었다. 서파는 막전압이 과분극되면서 서파 발생이 초기에 억제되었는데 이 시기가 이중반응의 초기 억제 시기에 해당되었다. 얼마후 과분극된 상태에서 가파르고 큰 서파가 나타나면서 대조시 보다 큰 위상성 수축이 긴장성 수축위에 중첩되어 나타난 것으로 보아 이중반응의 후기 수축강화시키는 바로 가파르고 큰 서파로 인한 것으로 생각된다. 그렇다면 서파에 나타난 노아드레날린 투여 효과로서 눈에 띄는 3가지 변화, 즉 과분극, 서파의 크기와 최대 탈분극 속도 증가 현상은 간접적이거나 Fig. 10의 결과로 그 발생기전을 추측할 수 있다. 어떤 종류의 조직에서는 세포내 Ca^{2+} 농도가 증가되면 세포막의 K 전도도가 증가되는 것이 알려져 있다 (Meech, 1974; Meech & Standen, 1975).

그러므로 세포내에 증가된 Ca^{2+} 이 K 통로를 열어 주는 Ca-dependent K channel이 있음을 예상할 수 있고 더군다나 벌독에서 추출한 apamin이라는 물질이 이 통로의 선택적 차단제임이 잘 알려져 있다 (Banks et al, 1979), Fig. 10A의 특징적인 이중 반응 위상성 수축성분의 초기 억제반응이 apamin 전처리 (10B)로 없어지고 처음부터 위상성 수축성분의 강화반응이 유발되는 것으로 보아 과분극 현상은 K 투과성 증가로 인한 것으로 이것은 α -adrenoceptors에 의하여 활성화되는 Ca^{2+} -channel이 열리면서 유입된 Ca^{2+} 으로 세포내 Ca^{2+} 농도가 증가된 것이 수축곡선과 서파에 나타난 모든 변화의 시발점이 된다.

결론적으로 점막제거 조직에서 나타난 노아드레날린의 수축촉진 작용은 α -작용으로 세포내 Ca^{2+} 농도를 증가시켰고, 이것이 촉진작용과 억제작용을 야기시켰고, β -작용으로는 세포내 Ca^{2+} 농도를 감소시킴으로써 (퍼내거나, 세포내 저장고로 흡수) 억제작용이 나타난다고 말할 수 있으나 그 기전들은 앞으로 계속 연구되어야 할 문제들이다.

결 론

기니피그 위운동에 미치는 카테콜아민, 특히 노아드레날린의 작용이 점막층 유무에 따라 어떻게 달라지고, 그 작용기전이 무엇이며 부위에 따라 달라지는가를 규명코자 유문동과 위저부의 윤상근 조직 절편을 이용하여 수축과 서파에 나타나는 노아드레날린의 투여 효과를 분석하였다. 윤상근 세포의 전기활동은 3 M KCl로 채운 유리 미세전극을 세포내에 꽂고 기록하였으며 모든 실험은 35°C에서 100% O_2 와 평형을 이루고 있는 tris-완충 Tyrode 용액에서 시행하여 다음과 같은 결과를 얻었다.

- 1) 유문동과 위저부에 대한 노아드레날린의 투여 효과는 부위별 차이가 없었고, 신경에 의한 영향을 없애도 그대로 나타났다.
- 2) 점막층이 있는 정상조직에서는 노아드레날린에 의하여 수축억제 작용이 농도의존적으로 나타났으나, 점막층 제거 조직에서는 반대로 수축촉진 현상이 나타났다.
- 3) 점막층 제거 조직에서 노아드레날린 투여에 의

하여 나타나는 수축 촉진 반응중 긴장성 성분은 농도의존적으로 증가하였으나, 위상성 성분은 고농도에서 초기 감소후 강화되는 이중 반응을 보였다.

4) 정상 점막층이 있는 조직절편에 대한 수축억제 작용은 α -차단제와 β -차단제에 의하여 제거되었으나 점막층 제거 조직에 대한 수축촉진 작용은 α -차단제로는 억제되었고 β -차단제로는 강화되었다.

5) 서파에 대한 노아드레날린의 효과는 과분극, 서파 크기 및 최대 탈분극 속도의 증가로 나타났다.

6) 점막층 제거 조직에서 나타나던 이중반응중 초기 억제현상이 apamin 투여로 차단되었다.

7) 점막분리 조직절편에서도 약하지만 노아드레날린의 수축억제 효과가 나타났다.

이와 같은 결과들을 토대로 다음과 같은 결론을 내릴 수 있었다.

(1) 노아드레날린의 기니피그 위 수축촉진 혹은 억제작용은 평활근에 대한 직접작용에 의하여 나타나고

(2) 정상 점막층이 있는 조직에 대한 수축억제 작용은 α -inhibitory 및 β -inhibitory effects의 결과이나, 점막제거 조직에 대한 수축촉진 작용은 α -excitatory 및 β -inhibitory effects의 결과이며

(3) 점막 분리 조직에서도 정상 조직에서와 같은 수축억제 효과가 약하지만 남아 있는 점으로 보아 점막층에서 어떤 물질의 유리기전을 추측케 한다.

REFERENCES

- Bailey DM (1971). Inhibitory and excitatory effects of sympathomimetic amines on muscle strips from the stomach of the guinea-pig. *Br J Pharmacol* 41, 227-238
- Banks BEC, Brown C, Burgess GM, Burnstock G, Claret M, Cocks T & Jenkinson DH (1979). Apamin blocks certain neurotransmitter induced increase in potassium permeability. *Nature* (London) 282, 415-417
- Bolton TB (1979). Mechanisms of action of transmitters and other substances on smooth muscle. *Physiol Rev* 59(3), 606-718
- Burnstock G (1981). Neurotransmitters and trophic factors in the autonomic nervous system (review lecture). *J Physiol* 313, 1-35
- Burnstock G (1989). The changing face of autonomic neurotransmission. *Acta Physiol Scand* 129, 67-91
- Bülbring E, Ohashi H & Tomita T (1981). Adrenergic mechanisms. In: Bülbring E, Brading AF, Jones AW & Tomita T. (ed) *Smooth Muscle: an assessment of current knowledge*. Edward Arnold, London, p 219-248
- El-Sharkawy TY, Morgan KG & Szurszewski HH (1978). Intracellular electrical activity of canine and human gastric smooth muscle. *J Physiol* 279, 291-307
- Ito Y & Kuriyama H (1975). Responses to field stimulation of the smooth muscle cell membrane of the guinea-pig stomach. *Jap J Physiol* 25, 333-344
- Komori K & Suzuki H (1986). Distribution and properties of excitatory and inhibitory junction potentials in circular muscle of the guinea-pig stomach. *J Physiol* 370, 339-355
- Kuriyama H, Osa T & Tasaki H (1970). Electrophysiological studies of the antrum muscle fibers of the guinea-pig stomach. *J Gen Physiol* 55, 48-62
- Meech RW (1974). The sensitivity of *Helix aspersa* neurons to injected calcium ions. *J Physiol* 237, 259-277
- Sanders KM (1983). Excitation-contraction coupling without Ca action potentials in small intestine. *Am J Physiol* 244 (cell physiol 13), C356-C361
- Shuba MF & Vladimirova IA (1980). Effect of apamin on the electrical responses of smooth muscle to adenosine 5'-triphosphate and to non-adrenergic, non-cholinergic nerve stimulation. *Neuroscience* 5, 853-859
- Szurszewski JH (1975). Mechanism of action of pentagastrin and acetylcholine on the longitudinal muscle of canine antrum. *J Physiol* 252, 335-361
- Tomita T (1981). Electrical activity (spikes and slow waves) in gastrointestinal smooth muscles. In: Bülbring E, Brading AF, Jones AW & Tomita T. (ed) *Smooth Muscle: an assessment of current knowledge* Edward Arnold, London, p 127-156
- Vladimirova IA & Shuba MF (1978). Strychnine, hydralazine and apamin effect on synaptic transmission of smooth muscle cells. *Neurophysiology* 10, 295-299
- Yamaguchi T & Tomita T (1974). Mechanical responses to catecholamines in isolated strips of the guinea-pig stomach muscle. *Jap J Pharmacol* 24, 911-922