

돼지 분만시기의 조절에 관하여
4. 자궁평활근의 운동성에 대한 Prostaglandin F_{2α}의 영향

심철수·정성진·이양성·임종욱
경상남도 가축위생시험소 동부지소

Control of parturition time on pig
4. Effect of prostaglandin F_{2α} on uterine smooth muscle motility

Cheol-Soo Shim, Sung-Jin Jung, Yang-Sung Lee, Jong-Ok Lim
Eastern Branch of Gyeongnam Veterinary Service Laboratory

Abstract

The effects of prostaglandin F_{2α} were investigated on the uterine smooth muscle motility in the pig.

The results were summarized as follows:

1. Prostaglandin F_{2α} caused the contraction of the porcine uterine smooth muscle and the contractile responses increased between the concentration of prostaglandine F_{2α} 10⁻⁹ M and 5×10⁻⁸ M with a dose-dependent manner.
2. The contractile response induced by prostaglandine F_{2α}(10⁻⁸ M) was not blocked by pretreatment with cholinergic receptor blocker, atropine(10⁻⁶ M).
3. The contractile response induced by prostaglandine F_{2α}(10⁻⁸ M) was not blocked by pretreatment with α-adrenergic receptor blocker, phentolamine(10⁻⁶ M) and β-adrenergic receptor blocker, propranolol(10⁻⁶ M).

From these results, it was concluded that the effects of uterine smooth muscle by prostaglandine F_{2α} were only the contraction mediated by prostaglandine F_{2α} receptor in pig, and that it may not be related to the cholinergic and adrenergic receptor.

Key word : Prostaglandine F_{2α}, uterine, pig.

서 론

자궁의 운동성은 수정된 난자의 착상과 분만시 뿐만 아니라 번식생리의 여러 측면에서 중요한 역할 중의 하나로 많은 연구자들의 관심이 되고 있다.

일반적으로 동물체를 구성하고 있는 유강장기의 운동성은 자율신경계인 교감신경과 부교감신경의 상호 길항작용에 의해 조절되고 있다.^{1,2,3)} 교감신경의 adrenergic receptor를 α -와 β -receptor로 분류⁴⁾한 이래, α -, β -adrenoceptor에 대한 많은 연구가 진행되고 있다. adrenergic receptor의 흥분으로 사람^{5,6)}과 토끼⁷⁾에 있어서 난관 근층의 연동운동이 촉진된다고 하였으며, Takeda와 Doteuchi⁸⁾는 토끼 난관에 있어서 α -adrenoceptor를 통해서 수축작용이 나타나고, β -adrenoceptor를 통해서 이완 작용이 증가된다고 보고하였으며, Hwoe⁹⁾는 cholinergic agonist를 이용한 실험에서 토끼의 난관이 cholinergic receptor를 통해 수축작용이 생긴다고 하였다.

Prostaglandin $F_{2\alpha}$ 는 자궁내막에서 형성되어 cGMP의 농도를 높이며 황체의 소실작용에 관여한다고 하였다.^{10,11)} 또한 자궁의 자율적 운동성이 cyclic nucleotide의 자궁내 농도 변화를 일으키는 것으로 알려져 있다.¹²⁾

Endogenous prostaglandin $F_{2\alpha}$ 는 자궁근의 수축현상에 밀접한 관련이 있는 것으로 알려져 있다.¹³⁾ 그리고 oxytocin의 자궁근 수축작용이 자궁내막의 prostaglandin $F_{2\alpha}$ 의 합성을 증가시킴으로써 자궁근의 수축작용을 일으키는 것으로 알려져 있다.¹⁴⁾

또한 prostaglandin 합성억제제 투여는 acetylcholin 또는 oxytocin의 작용을 억제시키는 것으로 알려져 있는데 이와 같은 작용은 prostaglandin

합성억제제가 직접 acetylcholine 또는 oxytocin의 작용을 억제시키는 것이 아니라 각각의 receptor의 affinity를 감소시킴으로써 나타난다고 하였다.¹⁵⁾

이와 같은 prostaglandin $F_{2\alpha}$ 는 자궁내막에서 형성되어 자궁수축현상과¹⁶⁾ 난관 평활근의 수축현상에 밀접한 관련^{1,17)}이 있어 난자 이송을 촉진하는 것으로 알려져 있다.

그래서 본 저자는 인위적 분만시기의 조절을 위한 연구의 일환으로 돼지 자궁 평활근의 운동성에 대한 prostaglandin $F_{2\alpha}$ 의 효과를 밝힘으로써 분만 생리에 대한 기초 자료로 제공코져 본 실험을 실시하였다.

재료 및 방법

실험동물 : 임상적으로 건강하다고 인정되는 Landerace종 암돼지 50두(체중 80 ± 5 kg)를 사용하였다.

자궁 평활근 절편의 제작 : 실험동물을 타격에 의해 실신시킨 후 즉시 복강을 열고 자궁을 적출하여 95% O_2 와 5% CO_2 의 혼합가스가 공급되는 4°C의 냉한 정상 생리적 영양액에서 길이 1.5cm, 폭 0.5cm 되게 자궁평활근 절편을 제작하였다.

영양액의 조성 : 정상생리적 영양액은 NaCl, 136 ; KCl, 2.7 ; $CaCl_2$, 1.8 ; $MgCl_2$, 1.0 ; Glucose, 5.5 ; Tris-HCl, 24.0 mM로 하여 37°C에서 pH 7.4가 되도록 조성하여 사용하였다.

운동성의 기록 : 제작한 자궁 평활근 절편을 20ml용 organ bath에 옮겨서 한쪽 끝은 oragn bath 밑바닥에 고정시키고 다른 쪽 끝은 상하 높이를 조절할 수 있도록 준비된 근수축변환기(isometric force transducer, F-60, Narco Biosystem)에 연결하여 physiograph(MK-IV, Narco Biosystem)를 통하여 자궁 평활근의 등척성 수

축(isometric contraction)을 측정하였다.

약물처리 방법과 사용된 약물 : 약물처리는 20ml organ bath에 200ul 이하의 약물을 처리하여 100배 이상 희석되도록 하였으며, 약물처리 후 정상 생리적 영양액으로 3번 이상 세척하여 1시간 이상 평형시킨 후 다음 실험을 실시하였다. 본 실험에 사용된 약물은 prostaglandin F_{2α}(PGF_{2α}), atropine sulfate, phentolamine hydrochloride, propranolol hydrochloride로 Sigma 제품을 사용하였다. 그 외 모든 시약은 특급 시약을 사용하였다.

결 과

1. Prostaglandin F_{2α}의 자궁 평활근에 대한 영향

PGF_{2α}는 농도변화에 따라 수축반응은 10⁻⁹ M에서 5×10⁻⁸ M까지 농도증가에 비례하여 수축정도가 증가하였으며, PGF_{2α} 10⁻⁸ M 농도에서 100mM K 수축에 대해 92±3.7%의 수축반응을 나타내었으며(그림 1), PGF_{2α}의 pD₂ 값은 8.79였다. PGF_{2α}에 의해 나타난 수축현상은 정상 생리적 영양액으로 3번 이상 세척하면 다시 본래의 기초장력으로 되돌아가는 가역적반응이 관찰되었다.

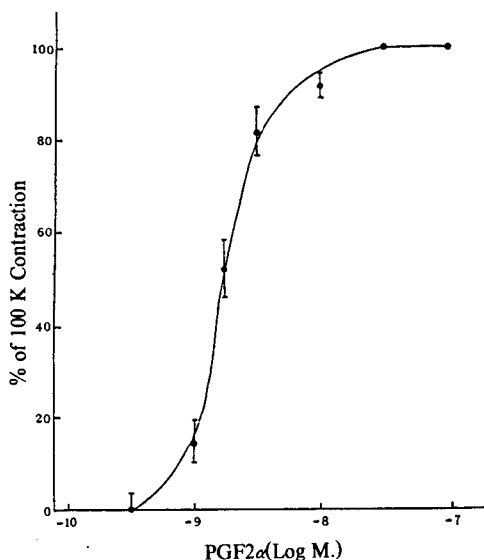


Fig 1. Effect of prostaglandin F_{2α} on contractile activity in uterine smooth muscle of pig.

2. Atropine이 prostaglandin F_{2α}의 수축효과에 미치는 영향

돼지 자궁 평활근에서 prostaglandin F_{2α}의 수축효과가 cholinergic receptor와는 어떤 관계가 있는지를 관찰하기 위해서 cholinergic receptor 차단제인 atropine(10⁻⁶ M)을 전처리하고 5분 뒤에 prostaglandin F_{2α}(10⁻⁸ M)을 첨가처리한 결과, prostaglandin F_{2α}에 의한 수축현상은 아무런 영향을 받지 않았다.(그림 2)

3. Phentolamine과 propranolol이 prostaglandin F_{2α}의 수축효과에 미치는 영향

돼지 자궁 평활근에서 prostaglandin F_{2α}의 수축효과가 α-adrenergic receptor 및 β-adrenergic receptor와는 어떤 관계가 있는지를 관찰하기 위해서 α-adrenergic receptor 차단제인 phentolamine(10⁻⁶ M)과 β-adrenergic receptor 차단제인 propranolol(10⁻⁶ M)를 전처리하고 5분 뒤에 prostaglandin F_{2α}(10⁻⁸ M)을 첨가 처리한

결과, prostaglandin $F_{2\alpha}$ 에 의한 수축현상은 아무런 영향을 받지 않았다.(그림 3)

고 찰

자율신경계의 생리현상을 규명하기 위하여 자율신경계 수용체에 선택적으로 작용하는 agonist와 antagonist를 이용하여 여러 동물에서 실험되

어 왔다.^{2,16,18,21)} 평활근의 운동은 전기적 변화인 이온의 이동¹⁾ 및 대사물질의 변화^{19,20)} 등의 요인에 의해서 이루어지고 있음이 알려져 있다.

자궁의 운동성은 수정된 난자의 착상과 분만시 뿐만 아니라 여러 측면에서 번식생리에 중요한 역할을 한다. 임신말기에 갑자기 높아진 태아의 혈중 glucocorticoid는 태반을 자극하여 estrogen의 분비를 증가시키는 동시에 prostaglandin

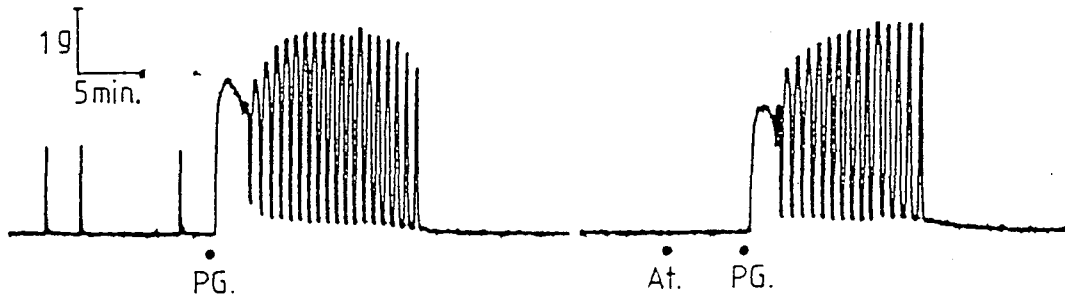


Fig 2. Effect of cholinergic receptor blocker, atropine(10^{-6} M) on contractile response induced by prostaglandin $F_{2\alpha}$ (10^{-8} M) on the uterine smooth muscle of pig.

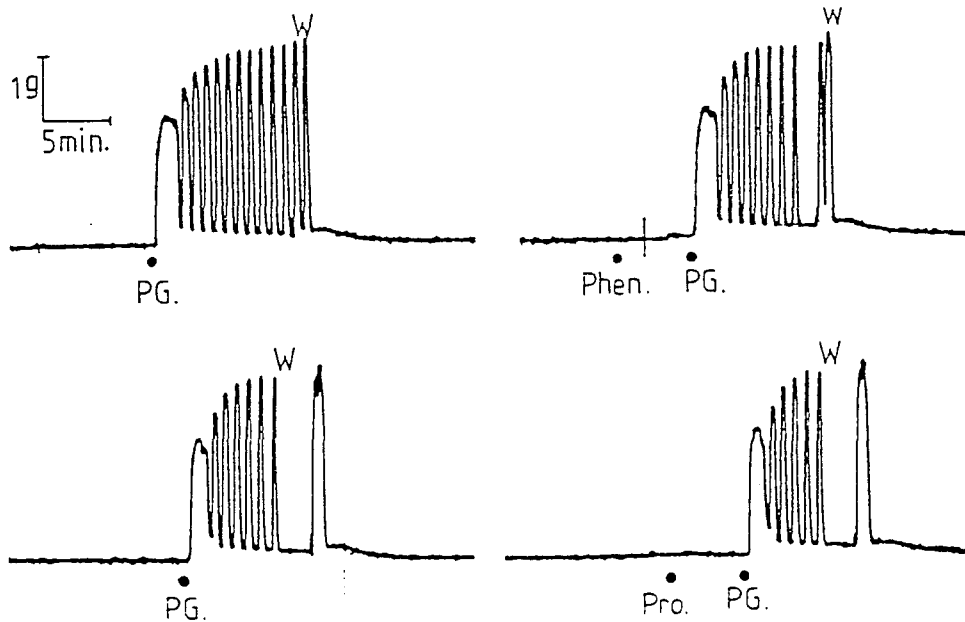


Fig 3. Effect of α -adrenergic receptor blocker, phentolamine(10^{-6} M) and β -adrenergic receptor blocker, propranolol(10^{-6} M) on contractile response induced by prostaglandin $F_{2\alpha}$ (10^{-8} M) on the uterine smooth muscle of pig.

의 분비도 증진시킨다. prostaglandin $F_{2\alpha}$ 는 양수증에도 다량 함유하고 있다. 따라서 황체는 prostaglandin에 의해서 급격히 쇠퇴를 일으키게 되며, 이로 인하여 모체혈액의 estrogen-progesterone의 비율이 급증된다. 또한 prostaglandin 자체도 자궁수축 작용을 갖고 있다고 한다. 자궁내 태아에 대한 ACTH의 주사, 모체에 대한 dexamethasone이나 flumethasone과 같은 합성 glucocorticoid의 주사 또는 prostaglandin $F_{2\alpha}$ 의 투여 등으로 인공유산, 유도분만(induced delivery)이 가능하다.

분만 조절을 위해 Butler와 Boyd²²⁾는 돼지에서 relaxin을 PGF $_{2\alpha}$ 에 첨가 처리하여 원만한 분만유도를 했으며, Welk와 First²³⁾, Holtz등²⁴⁾, Holtz와 Welp²⁵⁾, Dial등²⁶⁾은 oxytocin을 추가 투여하여 분만 유도를 실시하였다. 아울러 Holz등²⁷⁾은 oxytocin, estradiol 및 carazolol을 처리하여 adrenaline의 α -adrenergic receptor에 대한 affinity를 증가시켜서 분만시 자궁의 강력한 수축력을 유도해서 분만을 쉽게 야기할 수 있다고 하였다.

Prostaglandin 합성억제제의 처리는 acetylcholine이나 oxytocin의 작용을 억제시키는 것으로 알려져 있는데 이와같은 작용은 prostaglandin 합성억제제가 직접 acetylcholin이나 oxytocin의 작용을 억제하는 것이 아니라 각각의 receptor에 대한 affinity를 감소시킴으로써 나타난다고 하였다.

본 실험에서는 prostaglandin $F_{2\alpha}$ 의 수축현상이 자율신경계 α , β -adrenergic receptor 차단제의 전처리 후 prostaglandin $F_{2\alpha}$ 첨가 처리한

결과 prostaglandin $F_{2\alpha}$ 의 수축현상이 전혀 영향을 받지 않는 것으로 보아 자율신경계 수용체와는 관련이 없는 것으로 사료되어진다.

이와 같은 결과는 prostaglandin이 그들 자체가 가지는 특이한 receptor에 작용함으로써 세포내의 변화를 유도하여 수축을 일으키는 것으로 추측 되어진다.

결 론

돼지 적출 자궁 평활근에서 prostaglandin $F_{2\alpha}$ 의 효과와 prostaglandin $F_{2\alpha}$ receptor의 생리적 특성에 대하여 관찰하여 다음과 같은 결론을 얻었다.

1. Prostaglandin $F_{2\alpha}$ 는 농도 10^{-9} M에서 수축이 나타나기 시작하여 5×10^{-8} M까지 농도증가에 비례하여 수축정도가 증가되었다.

2. Prostaglandin $F_{2\alpha}(10^{-6}$ M)에 의한 수축효과는 cholinergic receptor 차단제인 atropine (10^{-6} M)의 전처리에 의해 수축력이 아무런 영향을 받지 않았다.

3. Prostaglandin $F_{2\alpha}(10^{-6}$ M)에 의한 수축효과는 α -adrenergic receptor 차단제인 phentolamine (10^{-6} M)과 β -adrenergic receptor 차단제인 propranolol(10^{-6} M)의 전처리에 의해 수축력이 아무런 영향을 받지 않았다.

이상과 같은 결과로써, 돼지 자궁 평활근의 운동성에 대한 prostaglandin $F_{2\alpha}$ 의 영향은 cholinergic, adrenergic receptor와는 관계없이 prostaglandin $F_{2\alpha}$ receptor를 통한 수축현상인 것으로 추측되어진다.

참 고 문 헌

1. Baudouin-Legros M, Mayer P, and Worcel M. 1974. Effect of prostaglandin inhibitors on angiotensin, oxytocin and prostaglandin $F_{2\alpha}$ contractile effects on the rat uterus during the oestrus cycle. *Brit J Pharmacol*, 52:394~402.
2. Boltion TB. 1979. Mechanisms of action of transmitters and other substances on smooth muscle. *Physiol Rev* 59:60~719.
3. Johansson S and Andersson RGG. 1975. Variation of cyclic nucleotide monophosphate levels during spontaneous uterine contractions. *Experimentia* 31:1314~1319.
4. Sanborn Bm, Heindel JJ and Robbison GA. 1980. The role of cyclic nucleotide in reproductive processes. *Ann Rev Physiol* 42:37~45.
5. Schlageter N, Janis RA, Gualtieri RT and Hechter O. 1979. Effects of oxytocin and methacholine on cyclic nucleotide level of rabbit myometrium. *Can J Physiol Pharmacol* 58:243~249.
6. Vane JR and Williams KI. 1973. The contribution of prostaglandin production to contractions of the isolated uterus to the rat. *Brit. J Pharmacol* 48:629~633.
7. Walley ET. 1978. The action of bradykinin and oxytocin on the isolated whole uterus and myometrium of the rat in oestus. *Brit. J. Pharmacol.*, 64:21~26.
8. 김주현, 권종국, 김용근. 1987. 미성숙 돼지 자궁평활근의 운동성에 대한 adenosine triphosphate의 작용에 있어서 수종의 receptor 차단제의 영향. *대한수의학회지*. 27:210~206.
9. Singh LP A Sadiku and OP Verma. 1979. Prostaglandin $F_{2\alpha}$ induced response of the bovine ovary, oviduct(uterine tube) and uterus. *Am J Vet Res* 40:1789~1791.
10. Spilman CH. 1974. Oviduct response to prostaglandins influence of estradiol and progesterone. *Prostaglandins* 7:465~472.
12. Aref I and ESE Hafez. 1976. Effects of prostaglandins on oviductal contractility and egg transport in the rabbits. In : Harper MJK, et al. ovum transport and Fertility Regulation. Scriptor, Copenhagen, pp.320~330.
13. Goodman LS, Gillman A. 1980. The pharmacological basis of therapeutics. 6th ed. New York, MacMillan pub. 67~74.
14. Boltio TB. 1972. The depolarizing action of acetylcholine or catecholamine in intestinal smooth muscle. *J physiol* 220:647~654.
15. Bolton TB. 1973. The permeability change produced by acetylcholine in smooth muscle, In *Drug Receptor*. London, MacMillan. 87~102.
16. Joiner PD. 1973. Studies on the loss of acetylcholine sensitivity in ileal muscle. *J pharmacol Exp Ther* 186:552~559.

17. Ahlquist RP. 1948. A study of the adrenotropic receptor. *Am J Physiol* 153:586~600.
18. Coleman AJ, Paterson DS, Smoerville AR. 1979. The beta adrenergic receptor of rat corpus luteum membrane. *Biochem Pharmacol* 28:1003~1012.
19. Lands AM, Arnold A, McAuliff JP, et al. 1967. Differentiation of receptor systems activated by sympathomimetic amines. *Nature* 21:597~598.
20. Limbird LE, Lefkowitz RJ. 1976. Adenylate cyclase-coupled beta adrenergic receptors, Effects of membrane lipid-perturbing agents on receptor binding and enzyme stimulation by catecholamines. *Mol Pharmacol* 12:556~564.
21. Micky JV, Tate R, Mullikin D, et al. 1976. Regulation of adenylate cyclase coupled beta adrenergic receptor binding sites by beta adrenergic catecholamines *in vitro*. *Mol Pharmacol* 12:409~415.
22. William LT, Lefkowitz RJ. 1976. Alpha adrenergic receptor identification by ³H dihydro-erythroptine binding. *Science* 192:791~799.
23. Bolton TB. 1979. Mechanism of action of transmitters and other substances on smooth muscle. *Physiol Rev* 220:606~718.
24. Holtz W, Hartmann FJ, Welp C. 1983. Induction of parturition in swine with prostaglandin analogs and oxytocin. *Theriogenology* 19:583.
25. Holtz W, Welp C. 1984. Induction of parturition in sows by prostaglandin-oxytocin-programs. Proc 8th Int Pig Vet Soc Congr, Ghent, Belgium.
26. Dial GD, Almond GW, Hilley HD, et al 1987. Oxytocin precipitation of prostaglandin-induced farrowing in swine : Determination of the optimal dose of oxytocin and optimal interval between prostaglandin F_{2α} and oxytocin. *Am J Vet Res* 48:966~970.
27. Holtz W, Schmidt-Bauliain R, Meyer H, et al. 1990. Control of prostaglandin-induced parturition in sows by injection of the beta-adrenergic blocking agent carazolol or carazolol and oxytocin. *J Anim Sci* 68:3967~3971.