

白鼠子宮의 Adrenotropic Receptor에 관한 追補

釜山大學校 醫科大學 藥理學教室

(指導 金尙泰 教授)

洪 起 煥 · 金 奎 泰 · 李 鍾 四

Supplemental studies on the adrenotropic receptors of the rat uterus.

Ki Whan Hong, M. D.

Kyu Tae Kim, M. D.

Chong Sa Lee, M. D.

(Directed by Prof. Sang Tae Kim, M. D.)

Department of Pharmacology, College of Medicine, Pusan National University,
Pusan, Korea

Supplemental studies were made on the adrenotropic receptors of the rat uterus, using adrenergic activators such as phenylephrine, norepinephrine, epinephrine, and isoproterenol and adrenergic blocking agents such as phenoxybenzamine and inderal. The studies have revealed the following results:

1. Phenylephrine, norepinephrine, epinephrine, and isoproterenol inhibited the spontaneous motility of the isolated rat uterus in the following order:
Isoproterenol>epinephrine>norepinephrine>phenylephrine.
2. The inhibitory responses of the isolated rat uterus to phenylephrine and norepinephrine were abolished by the pretreatment with phenoxybenzamine.
3. The inhibitory responses of the isolated rat uterus to isoproterenol and epinephrine were not affected by phenoxybenzamine.
4. The motility of the isolated rat uterus pretreated with inderal was stimulated by phenylephrine, norepinephrine and epinephrine.
5. The inhibitory responses of the isolated rat uterus to isoproterenol were abolished by the pretreatment with inderal.
6. The motility of the isolated rat uterus pretreated with inderal and phenoxybenzamine was not affected by phenylephrine, norepinephrine and epinephrine.
7. It is, therefore, concluded that the rat uterus has both alpha excitatory and beta inhibitory receptors, with beta inhibitory receptors predominating.

I. 緒 論

前報에서 洪기환 家兔 및 白鼠子宮에는 alpha 및 beta

(本論文의 要旨은 1966年 10月 2日 서울大學校 醫科大學에서 開催된 第18回 大韓藥理學會 席上에서 發表 되었다)

adrenergic receptor가 共存하나, 家兔子宮에서는 alpha receptor가 優勢하고, 白鼠子宮에서는 beta receptor가 優勢함을 報告하였다. 그 後 Diamond 및 Brody²⁾는 estrogen으로 前處置한 白鼠摘出子宮을 使用하여 白鼠子宮은 주로 beta inhibitory adrenergic receptor를 包含하며, alpha excitatory receptor의

存在도 證明된다고 發表하였다.

前報에 있어서 洪은 adrenergic activator로서 epinephrine을, adrenergic blocking agent로서 phenoxybenzamine 및 nethalide를 使用하였으나, 本研究에 있어서는 白鼠子宮의 兩 adrenergic receptor의 存在를 確認하기 爲하여 adrenergic activator로서 epinephrine, norepinephrine, isoproterenol 및 phenylephrine을 使用하였고, adrenergic blocking agent로서는 phenoxybenzamine 및 inderal를 使用하였다. 이에 그 成績을 報告한다.

I. 實驗材料 및 實驗方法

實驗動物: 體重 150 g 内外의 非妊白鼠를 그 發情周期를 考慮하지 않고 實驗에 提供하였다.

子宮運動描寫: 實驗動物을 頸動脈 切斷으로 出血死를 이르킨後 子宮을 摘出하여 切片을 作成하였다. Magnus 法에 依하여 38°C로 加溫된 榮養液內에 子宮切片을 懸垂하고 間斷없이 酸素를 供給하면서 그 自發運動을 煤煙紙上에 描寫하였다.

榮養液: 榮養液으로서는 Krebs液을 使用하였으며, 그 pH는 7.4이고, 그 組成은 다음과 같다.

NaCl, 0.693%; KCl, 0.035%; CaCl₂, 0.28%; MgSO₄ · 7H₂O, 0.029%; KH₂PO₄, 0.016%; NaHCO₃, 0.21%; Glucose, 0.2%.

試藥:

1-Epinephrine HCl, Sigma Chem. Co.,

1-Norepinephrine bitartrate, Sigma Chem. Co.,

Isoproterenol HCl, Winthrop Labs.,

Phenylephrine HCl, Sigma Chem. Co.,

以上 4試藥은 0.1% NaHSO₃를 含有하는 0.9% NaCl 溶液을 溶媒로 하여 1% 原液을 作成하고 그後 必要時에 Krebs 液으로 稀釋使用하였다.

Phenoxylbenzamine, Smith Kline & French Labs.

Ethanol 49.9%, propylene glycol 49.9%, HCl 0.2%의 組成을 가진 溶液을 溶媒로 하여 1% phenoxybenzamine 原液을 作成하고 必要時에 Krebs液으로 稀釋使用하였다.

Inderal (propranolol) Ayerst Labs. Inc.

0.9% NaCl 溶液을 溶媒로 하여 1% inderal 原液을 作成하고 必要時에 Krebs 液으로 稀釋使用하였다.

豫備實驗成績

A. Adrenergic activator의 白鼠子宮에 對한 作用
먼저 白鼠摘出子宮에 對한 phenylephrine, norepinephrine, isoproterenol 및 epinephrine의 單獨作用을

各各 試驗하였다.

(1) Phenylephrine의 作用

10⁻⁸ g/ml phenylephrine을 白鼠摘出子宮에 作用시킬 때에는 子宮自發運動에 큰 變化를 보지 못하였다.

10⁻⁷ g/ml phenylephrine은 一過性 振幅減少 및 緊張降下를 이르키나, 7~8分 後에는 正常으로 復歸하였다 (Fig. 1). 10⁻⁶~10⁻⁵ g/ml에서는 子宮運動은 顯著히 抑制되어 一過性 運動停止 및 緊張降下가 惹起되었다.

後述의 本實驗에서는 10⁻⁷~10⁻⁶ g/ml phenylephrine을 使用하였다.

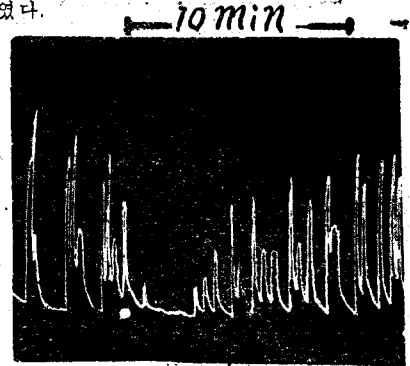


Fig. 1. Tracing of the movements of the isolated uterus from a rat. At the dot, 10⁻⁷ g/ml phenylephrine applied. The time interval: 10 minutes.

(2) Norepinephrine의 作用

白鼠子宮에 10⁻⁸ g/ml norepinephrine을 作用시킬 때에는 一過性 振幅減少와 緊張降下가 일어났다. 10⁻⁷ g/ml에서는 그 運動抑制가 一層 顯著하였으며, 自發運動이 正常으로 復歸하는데 10分 以上을 要하였다 (Fig. 2). 濃度가 增加함에 따라 그 運動抑制는 더욱 強하였다.

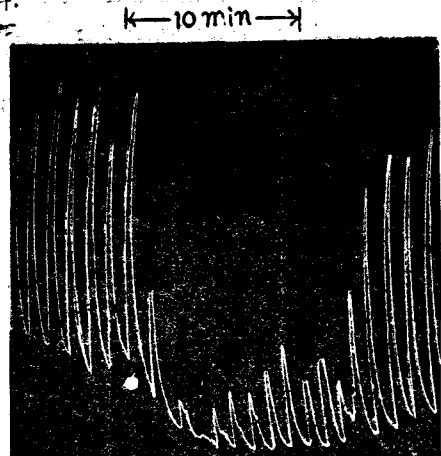


Fig. 2. Tracing of the movements of the isolated uterus from a rat. At the dot, 10⁻⁷ g/ml norepinephrine applied. The time interval: 10 min.

後述의 本實驗에서는 $10^{-7} \sim 10^{-6}$ g/ml norepinephrine 을 使用하였다.

(3) Isoproterenol의 作用

白鼠子宮運動에 對한 10^{-9} g/ml isoproterenol의 作用은 一過性 振幅減少와 緊張降下를 惹起하였다. 10^{-8} g/ml에서는 그 運動抑制가 一層 顯著하였으며, 一時的인 自發運動의 停止 및 緊張降下를 惹起하였다. 이때 自發運動 再開에 6~7分을 要하였고, 10分이 經過하여도 正常으로 復歸하지 못하였다(Fig. 3). 10^{-7} g/ml 以上の 濃度에서는 即刻的인 運動停止를 惹起하였다.

後述의 本實驗에서는 10^{-8} g/ml isoproterenol을 使用하였다.

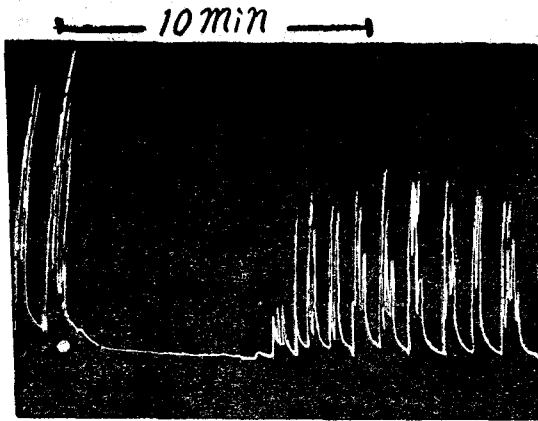


Fig. 3. Tracing of the movements of the isolated uterus from a rat. At the dot, 10^{-8} g/ml isoproterenol applied. The time interval: 10 minutes.

(4) Epinephrine의 作用

前報에서 陳述한 바와 같이 白鼠子宮運動에 對하여 10^{-7} g/ml epinephrine은 一過性 運動停止와 緊張降下를 惹起하였다. 10^{-6} g/ml에서는 그 運動抑制가 一層 顯著하였다.

後述의 本實驗에서는 $10^{-7} \sim 10^{-6}$ g/ml epinephrine 을 使用하였다.

上記 實驗成績에서 보는 바와 같이 白鼠子宮의 自發運動에 對하여 phenylephrine, norepinephrine, isoproterenol 및 epinephrine은 다 같이 抑制的으로 作用하였다. 그 抑制作用은

Isoproterenol > epinephrine > norepinephrine > phenylephrine의 順位이었다.

B. Adrenergic blocking agent의 白鼠子宮에 對한 作用

豫備實驗으로서 白鼠子宮에 對한 phenoxybenzamine 및 inderal 單獨의 作用을 各各 試驗하였다.

(1) Phenoxybenzamine의 作用

前報에서 陳述한 바와 같이, 10^{-6} g/ml濃度에 있어서는 子宮運動에 큰 變化를 볼 수 없거나, 때로는 輕微한 緊張上昇, 振幅增大 및 運動數增加를 惹起하였다. 10^{-5} g/ml 以上の 濃度에서는 緊張上昇 및 運動數增加가 一層 顯著하였다.

後述의 本實驗에서는 10^{-6} g/ml phenoxybenzamine 을 使用하였다.

(2) Inderal의 作用

10^{-6} g/ml 以下 濃度の inderal은 子宮運動에 큰 變化를 일으키지 못하였고(Fig 4). 10^{-5} g/ml 以上の 濃度에 있어서는 振幅은 減少하고 緊張은 下降하며 運動은 不規則하였다.

後述의 本實驗에 있어서는 自發運動에 큰 影響을 주지 아니하는 濃度 10^{-6} g/ml inderal을 使用하였다.

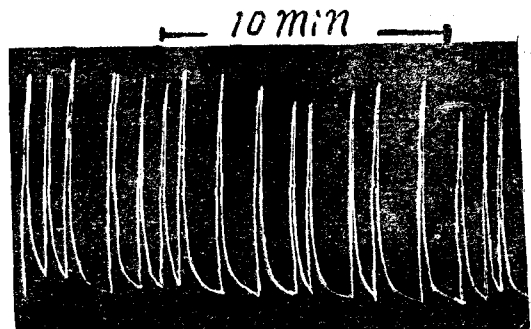


Fig. 4. Tracing of the movements of the isolated uterus from a rat. At the dot, 10^{-6} g/ml inderal applied. The time interval: 10 minutes.

IV. 本實驗 成績

A. Phenoxybenzamine으로 前處置한 白鼠子宮에 對한 adrenergic activator의 作用

(1) 白鼠摘出子宮에 먼저 10^{-6} g/ml phenoxybenzamine을 作用시키고 7~10分後에 10^{-6} g/ml phenylephrine 또는 10^{-6} g/ml norepinephrine을 添加하였을 때에는 phenoxybenzamine前處置에 依하여 充進된 子宮運動이 phenylephrine 또는 norepinephrine에 依하여 徐徐히 抑制되어 正常으로 復歸하였다(Fig. 5). 다시 말하면 phenylephrine 또는 norepinephrine을 單獨投與하였을 때에 일어나는 子宮運動抑制는 phenoxybenzamine 前處置에 依하여 封鎖되었다.

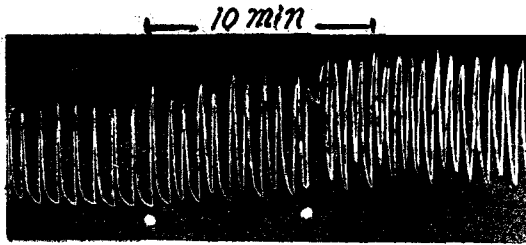


Fig. 5. Tracing of the movements of the isolated uterus from a rat. At the dots, 10^{-5} g/ml phenoxybenzamine and 10^{-6} g/ml phenylephrine applied, respectively. The time interval: 10 minutes.

(2) 白鼠摘出子宮에 10^{-6} g/ml phenoxybenzamine 을 作用시키고, 7~10分後에 10^{-8} g/ml isoproterenol 또는 10^{-7} g/ml epinephrine 을 作用시켰을 때에는 即刻的인 運動抑制가 出現하였다 (Fig. 6). 다시 말하면 isoproterenol 또는 epinephrine 을 單獨投與하였을 때에 일어나는 子宮抑制는 phenoxybenzamine 前處置에 依하여 큰 影響을 받지 아니하거나, 때로는 強化되었다.

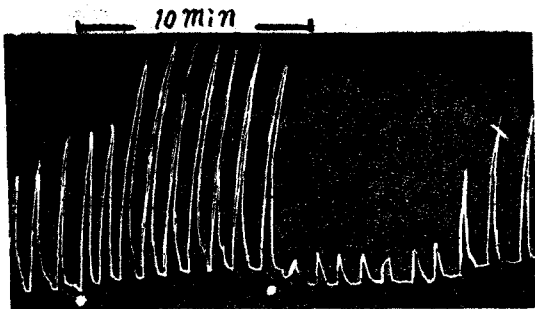


Fig. 6. Tracing of the movements of the isolated uterus from a rat. At the dots, 10^{-6} g/ml phenoxybenzamine and 10^{-7} g/ml epinephrine applied, respectively. The time interval: 10 minutes.

(3) 白鼠子宮에 10^{-6} g/ml phenoxybenzamine 을 作用시키고, 10分 後에 洗滌하여 規則的인 自發運動을 再開할 子宮에 10^{-6} g/ml phenylephrine 또는 10^{-6} g/ml

norepinephrine 을 添加하면 一過性인 極히 輕微한 振幅減少만을 나타내었다. 이때에 10^{-8} g/ml isoproterenol 또는 10^{-7} g/ml epinephrine 을 添加하면 即刻的인 運動抑制를 惹起하였다 (Fig. 7).

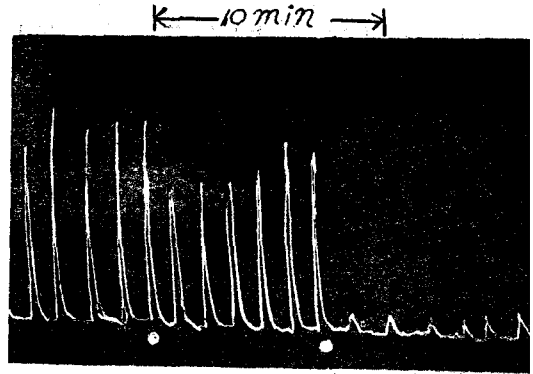


Fig. 7. Tracing of the movements of the isolated rat uterus pretreated with 10^{-6} g/ml phenoxybenzamine for 15 minutes and then washed with Krebs solution. At the dots, 10^{-6} g/ml norepinephrine and 10^{-8} g/ml isoproterenol applied, respectively. The time interval: 10 minutes.

以上の 實驗成績으로 보아 phenoxybenzamine 前處置에 依하여 phenylephrine 및 norepinephrine 의 子宮運動抑制作用은 封鎖되나, isoproterenol 및 epinephrine 의 抑制作用은 큰 影響을 받지 아니함을 알수 있다.

B. Inderal로 前處置한 白鼠子宮에 對한 adrenergic activator의 作用.

(1) 먼저 10^{-6} g/ml inderal 을 作用시키고, 15分後에 洗滌한 白鼠子宮에 10^{-7} g/ml norepinephrine 또는 10^{-7} g/ml phenylephrine 을 添加하면 即刻的인 運動亢進이 일어났다 (Fig. 8). 또 inderal로 前處置한 子宮에 norepinephrine 또는 phenylephrine 을 反復投與하면 그 運動 亢進은 一層 強化되었다 (Fig. 9).

(2) 먼저 10^{-6} g/ml inderal 을 作用시키고 15分後에 洗滌한 白鼠子宮에 10^{-7} g/ml epinephrine 을 添加하면 運動亢進이 일어났다. 이때에 epinephrine 을 反復投與하면 그 運動亢進은 一層 強化되었다 (Fig. 10).

(3) 白鼠子宮에 10^{-8} g/ml isoproterenol 을 作用시켜 그 運動이 抑制됨을 觀察하고 洗滌, 10^{-6} g/ml inderal 을 添加, 15分間 放置, 이것을 다시 洗滌한 後에 同濃度 isoproterenol 을 添加하였으나 isoproterenol 의 抑制作用은 나타나지 아니 하였다. 이때에 epinephrine 을 添加하면 即刻的인 運動亢進이 일어났다.

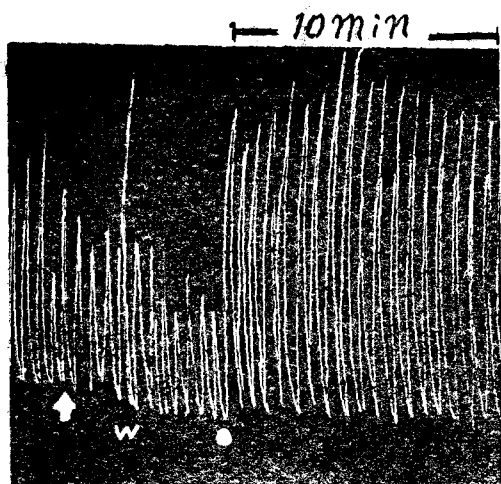


Fig. 8. Tracing of the movements of the isolated uterus from a rat. At the arrow, 10^{-6} g/ml inderal applied. At W, the kymograph was stopped for 15 min, and then the drug was washed from the preparation. At the dot, 10^{-7} g/ml norepinephrine applied. The time interval: 10 min.

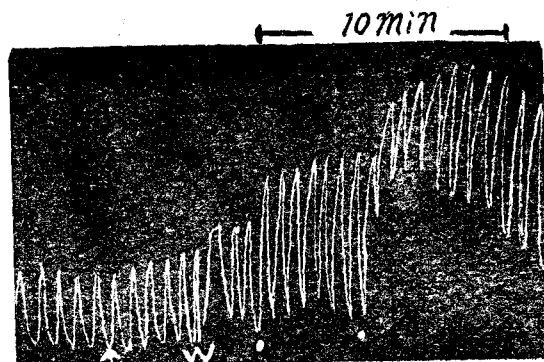


Fig. 10. Tracing of the movements of the isolated uterus from a rat. At the arrow, 10^{-6} g/ml inderal applied. At W, the kymograph was stopped for 15 minutes and then the drug was washed from the preparation. At the dots, 10^{-7} g/ml and 10^{-6} g/ml epinephrine applied, respectively. The time interval: 10 minutes.

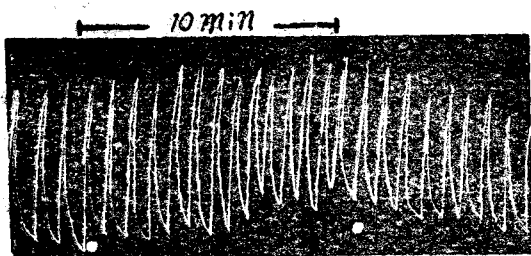


Fig. 9. Tracing of the movements of the rat uterus pretreated with 10^{-6} g/ml inderal for 15 minutes and then washed with Krebs solution. At the dots, 10^{-7} g/ml and 10^{-6} g/ml phenylephrine applied, respectively. The time interval: 10 minutes.

以上の實驗成績으로 보아 inderal로 前處置한 白鼠子宮에 있어서는 norepinephrine, phenylephrine 및 epinephrine의 作用은 逆轉되며, isoproterenol의 作用은 封鎖됨을 알수 있다.

C. Phenoxybenzamine + Inderal로 前處置한 鼠白子宮에 對한 phenylephrine, norepinephrine 및 epinephrine의 作用

白鼠子宮에 먼저 10^{-6} g/ml inderal을 作用시키고, 7分後에 10^{-6} g/ml phenoxybenzamine을 添加하였다. Phenoxybenzamine의 亢進作用이 經過함을

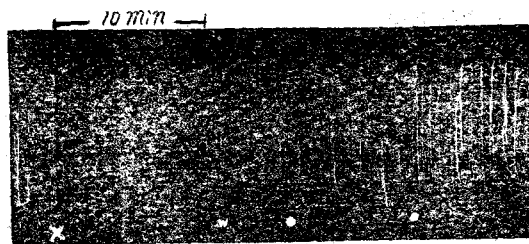


Fig. 11. Tracing of the movements of the isolated uterus from a rat. At X, 10^{-8} g/ml isoproterenol applied. At W, the preparation was washed with Krebs solution and treated with 10^{-6} g/ml inderal for 15 minutes and then washed again. At the dots, 10^{-8} g/ml isoproterenol and 5×10^{-7} g/ml epinephrine applied, respectively. The time interval: 10 minutes.

기다려 (phenoxybenzamine 添加後 10分) 10^{-7} g/ml phenylephrine, 10^{-7} g/ml norepinephrine 또는 10^{-7} g/ml epinephrine을 作用시켰으나, 子宮運動에 큰變化를 보지 못하였다 (Fig. 12). 다시 말하면 phenylephrine, norepinephrine 및 epinephrine의 白鼠子宮에 對한 作用은 phenoxybenzamine 및 inderal 前處置에 依하여 封鎖되었다.

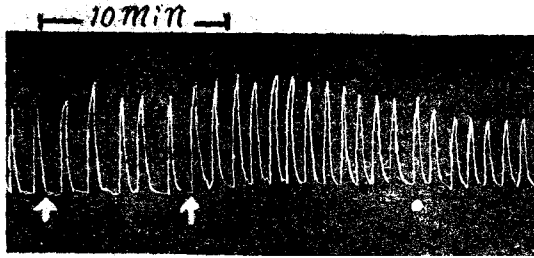


Fig 12. Tracing of the movements of the isolated uterus from a rat. At the arrows, 10^{-6} g/ml inderal, and 10^{-7} g/ml norepinephrine applied, respectively. The time interval: 10 min.

V. 總括 및 考察

白鼠子宮의 adrenotropic receptor에 關하여는, Rudzik 및 Miller³⁾는 白鼠子宮에는 抑制的으로 作用하는 alpha 및 beta adrenergic receptor가 存在한다고 하였고, Levy 및 Tozzi⁴⁾는 beta inhibitory receptor만이 存在한다고 하였다.

洪¹⁾은 前報에서 adrenergic activator로서 epinephrine을, adrenergic blocking agent로서 phenoxybenzamine 및 nethalide를 使用하여 白鼠子宮에는 alpha excitatory receptor와 beta inhibitory receptor가 共存하나, beta inhibitory receptor가 大端히 優勢함을 報告하였다. 洪¹⁾이 白鼠子宮에 alpha excitatory receptor가 存在한다고 結論을 내리게 된 實驗의 根據는 nethalide로 前處置한 白鼠子宮에 epinephrine을 作用시키면 그 自發運動이 正常以上으로 亢進되고, epinephrine 反復投與에 依하여 運動亢進이 增強된다는 點이 그 根據이었다.

그 後(1966年 5月) Diamond 및 Brody²⁾는 estrogen으로 前處置한 白鼠의 摘出子宮을 使用하여, 白鼠子宮은 主로 beta inhibitory adrenergic receptor를 包含하나, alpha excitatory receptor의 存在도 證明된다고 하였다.

著者는 白鼠子宮의 兩 adrenergic receptor의 存在를 一層 明確히 하기 爲하여 本報에서는 adrenergic activator로서 phenylephrine, norepinephrine, isoproterenol 및 epinephrine을 使用하고, adrenergic blocking agent로서 phenoxybenzamine 및 inderal을 使用하였다. 이에 그 研究成績을 總括하고 多少의 考察

을 加하면 다음과 같다.

1. 白鼠摘出子宮에 對하여 phenylephrine, norepinephrine, isoproterenol 및 epinephrine은 大體로 抑制的으로 作用하였다. 그 抑制作用의 順位는 다음과 같다.

Isoproterenol > epinephrine > norepinephrine > phenylephrine.

Alpha excitatory receptor보다 抑制的으로 作用하는 beta receptor가 優勢하다는 白鼠子宮에 있어서 beta receptor activator인 isoproterenol과 alpha 및 beta receptor를 같이 activate하는 epinephrine이 抑制效果를 나타내는 것은 當然하나, alpha receptor를 activate 한다는 phenylephrine 및 norepinephrine이 白鼠子宮運動에 對하여 抑制的으로 作用한다는 것은 一見 矛盾된 것 같이 생각된다. 그러나 成書⁵⁾에도 記載된 바와 같이 phenylephrine 및 norepinephrine도 兩receptor에 作用하나, beta receptor보다 alpha receptor에 더 많이 作用한다는 것을 想起하면 alpha receptor보다 beta receptor가 大端히 優勢한 白鼠子宮에 phenylephrine 및 norepinephrine이 抑制效果를 나타낸다는 것은 首肯할 수 있다.

2. Phenoxybenzamine은 白鼠子宮에 對하여 亢進的으로 作用하였다.

이 亢進作用은 phenoxybenzamine의 所謂 intrinsic sympathomimetic action 또는 nonspecific action으로 思料된다.

3. Inderal은 白鼠子宮에 對하여 抑制的으로 作用하였다.

洪¹⁾이 前報에서 使用한 nethalide에 比하여 그 intrinsic sympathomimetic action이 훨씬 輕하였다.

4. Phenylephrine 및 norepinephrine의 白鼠子宮運動에 對한 抑制作用은 phenoxybenzamine 前處置에 依하여 封鎖되었다.

이때에 phenylephrine 및 norepinephrine의 beta receptor에 對한 作用은 phenoxybenzamine의 intrinsic sympathomimetic action 또는 nonspecific action에 依하여 相殺되고, phenylephrine 및 norepinephrine의 alpha receptor에 對한 作用은 phenoxybenzamine의 alpha receptor blocking action에 依하여 封鎖된다고 思料된다.

5. Isoproterenol 및 epinephrine의 白鼠子宮에 對한 抑制作用은 phenoxybenzamine 前處置에 依하여 影響을 받지 아니하였다.

이것은 phenoxybenzamine에 依하여 alpha receptor가 封鎖되고, 健在한 beta receptor에 isoproterenol 및 epinephrine이 作用하여 抑制效果를 나타내는 것으로

思料된다.

6. Inderal로 前處置한 白鼠子宮에 phenylephrine, norepinephrine 및 epinephrine을 作用시키면 子宮運動은 亢進되었다.

그 理由는 beta receptor가 inderal에 依하여 封鎖되고 健在하는 alpha receptor에 phenylephrine, 및 norepinephrine에 epinephrine이 作用하여 運動亢進을 일으키는 것으로 思料된다.

7. Isoproterenol의 子宮運動抑制作用은 inderal前處置에 依하여 封鎖되었다.

이것은 isoproterenol이 選擇적으로 beta receptor를 activate하는 證左이다.

8. Phenoxybenzamine+inderal로 前處置한 白鼠子宮에 phenylephrine, norepinephrine 및 epinephrine을 作用시켰을 때에는 그 自發運動에 큰 變化를 보지 못하였다.

이것은 alpha 및 beta receptor에 作用하는 phenylephrine, norepinephrine 및 epinephrine의 作用이 Phenoxybenzamine 및 inderal에 依하여 封鎖됨을 證明하는 것으로 생각된다.

VI. 結 論

1. 白鼠摘出子宮의 自發運動은 phenylephrine, norepinephrine, isoproterenol 및 epinephrine에 依하여 抑制되었다. 그 抑制作用의 順位는 다음과 같다.

Isoproterenol > epinephrine > norepinephrine > phenylephrine.

2. 白鼠子宮에 對한 phenylephrine 및 norepinephrine의 抑制作用은 phenoxybenzamine에 依하여 封鎖되었다.

3. 白鼠子宮에 對한 isoproterenol 및 epinephrine의 抑制作用은 phenoxybenzamine에 依하여 封鎖되지

아니하였다.

4. Inderal로 前處置後 白鼠子宮運動은 phenylephrine, norepinephrine 및 epinephrine에 依하여 亢進되었다.

5. 白鼠子宮에 對한 isoproterenol의 抑制作用은 inderal前處置에 依하여 封鎖되었다.

6. Phenoxybenzamine+inderal로 前處置한 白鼠子宮運動은 phenylephrine, norepinephrine 및 epinephrine에 依하여 影響을 받지 아니하였다.

7. 白鼠子宮에는 alpha excitatory adrenergic receptor와 beta inhibitory receptor가 共存하나, 後者が 前者에 比하여 大端히 優勢하였다.

(本 研究에 있어서 始終 指導하여 주시고 또 本稿를 校閱해 주신 金尙泰教授任께 滿腔의 謝意를 表합니다)

References

- 1) 洪起煥 : 家兔 및 白鼠子宮의 adrenotropic receptor에 關한 研究. 大韓藥理學雜誌, 2 : 41, 1966.
- 2) Diamond, J. and Brody, T. M. : Effect of catecholamines on smooth muscle motility and phosphorylase activity, J. Pharmacol. 152 : 202, 1966.
- 3) Rudzik, A. D. and Miller, J. W. : The mechanism of uterine inhibitory action of relaxin-containing ovarian extracts. J. Pharmacol., 138 : 82, 1966.
- 4) Levy, B. and Tozzi, S. : The adrenergic receptive mechanism of the rat uterus. J. Pharmacol., 142 : 178, 1963.
- 5) Goodman, L. S. and Gilman, A. : The Pharmacological Basis of Therapeutics. The Macmillan company, New York, 3rd ed., P. 478, 1965. .