

볼낙(Sebastes inermis) 膀胱의 Adrenotropic Receptor에 관한 研究

釜山大學校 醫科大學 藥理學教室

(指導 崔 信 貞 副教授)

孫龍錫 · 洪起煥 · 朴重陽

= Abstract =

Studies on the Adrenotropic Receptors of the Isolated Urinary Bladder from Sebastes Inermis

Yong Seuk Sohn, M.D., Ki Whan Hong, M.D. and Jung Yang Park, M.D.

Department of Pharmacology, College of Medicine, Pusan National University

(Director: Assoc. Prof. Sin Jyoung Choi, M.D.)

The authors studied the adrenotropic receptors of isolated urinary bladder from *Sebastes inermis*, using adrenergic activators such as epinephrine, nor-epinephrine, isoproterenol and phenylephrine and adrenergic blocking agents such as phenoxybenzamine, pronethalol and propranolol. The studies have revealed the following results.

- 1) The spontaneous motility of isolated bladder from *Sebastes inermis* was inhibited by epinephrine nor-epinephrine, isoproterenol and phenylephrine.
- 2) The inhibitory effect of phenylephrine on the *Sebastes inermis* bladder was blocked by phenoxybenzamine.
- 3) The inhibitory effect of isoproterenol was blocked by pronethalol and propranolol.
- 4) The effect of epinephrine and nor-epinephrine on the *Sebastes inermis* bladder was usually not blocked by either kind of blocking agent alone, but was blocked by a combination of α and β blockades.
- 5) It is, therefore, concluded that the *Sebastes inermis* bladder has alpha and beta receptors, and that both receptors subserve relaxation or inhibition.

緒 論

膀胱에 대한自律神經支配에 대하여는 여러가지學說이 있다. 특히冷血動物膀胱의神經支配에關하여는 그報告가稀少하다. Langley¹⁾는 개구리膀胱은分化가 잘 안되어交感神經 및副交感神經興奮劑에依하여 모두收縮함을觀察하였으며 또한 Alder²⁾는 개구리膀胱에對한 barium 및腦下垂體製劑의收縮作用은 epinep-

hrine 및 atropine에依하여拮抗됨을報告하였다.

本教室의 裴³⁾는胎生魚인 망상어膀胱에對한自律神經系藥物의作用을觀察하여 다음과 같은報告를 하였다.

交感神經効能劑인 epinephrine, 副交感神經効能劑인 acetylcholine은 다같이膀胱筋을收縮하며, 膀胱筋의 adrenotropic receptors에關하여서는 α 및 β receptor가存在하며 α -receptor는 excitatory로, β -receptor는 inhib-

itory 로 作用함을 報告하였다.

著者들은 망상어와 같은 胎生魚인 불낙의 膀胱을 使用하여 膀胱筋의 adreno-tropic receptors를 究明할 目的으로 一連의 實驗을 行하였던 바 興味있는 知見을 얻었기에 이에 報告하는 바이다.

實驗材料 및 實驗方法

불낙 : 불낙은 胎生魚로서 양불낙과 불낙속에 속하는 불낙(Sebastes inermis)이며 불낙은 우리나라 元山, 仁川, 釜山, 濟州島 沿海 및 日本 北海道 以南 沿海에 分布되어 있다고 한다.⁴⁾

本 實驗에 使用된 불낙은 釜山 近海에서 漁獲된 것으로서 雌雄區別없이 釜山市 南浦洞 자갈치 市場에서 購入된 것이다.

膀胱標本作成 및 運動描寫 : 膀胱標本作成 및 運動描寫는 襄³⁾가 망상어 膀胱에서 實施한 方法과 同一하다. 襄³⁾의 方法에 依하여 作成된 膀胱標本은 30 ml 榮養液을 넣은 muscle chamber 內에 懸垂하고 桿杆을 通하여 그 自發運動을 煤煙紙上에 描寫하였다. 榮養液內에는 間斷없이 酸素를 供給하였으며, 그 榮養液의 溫度는 18~20°C 로 維持하였다. 榮養液은 Locke 液의 KCl 및 CaCl₂의 量을 多少 加減한 것이며 그 組成은 다음과 같다(g/L).

NaCl 9.00, KCl 0.38, CaCl₂ 0.30, NaHCO₃ 0.20, dextrose 1.00.

試藥 : 本 研究에 使用된 藥物은 다음과 같다.

- Epinephrine (epinephrine HCl, Sigma)
- Nor-epinephrine (nor-epinephrine bitartrate, Sigma)
- Isoproterenol (isoproterenol HCl, Winthrop Labs.)
- Phenylephrine (phenylephrine HCl, Sigma)
- Phenoxybenzamine (phenoxybenzamine HCl, Smith Kline & French Labs.)
- Propranolol (Ayerst Labs. Inc.)
- Pronethalol (Ayerst Labs. Inc.)

實驗成績

1) 불낙膀胱에 對한 adrenaline 効能劑의 作用

a) Epinephrine 의 作用

불낙 膀胱에 10⁻⁸ g/ml epinephrine 을 作用시키면 輕微한 緊張降下와 運動數減少가 있었으며 濃度 增加에 따라 緊張降下와 運動數減少가 더욱 顯著하였다. 10⁻⁶ g/ml epinephrine 에 依하여 緊張은 100%로 降下되고, 運動數도 完全히 消失되었다(Fig. 1).

b) Nor-epinephrine 의 作用

불낙 膀胱에 對하여 10⁻⁸ g/ml nor-epinephrine 을 作用시키면 何等의 影響도 받지 않았다. 그러나 濃度增加에 따라 緊張降下와 運動數減少가 顯著하여 10⁻⁵ g/ml nor-epinephrine 에 있어서는 緊張은 100%로 降下되고 運動數도 完全히 消失되었다(Fig.1).

c) Isoproterenol 의 作用

불낙 膀胱에 對하여 10⁻¹⁰ g/ml isoproterenol 을 作用시키면 膀胱運動에는 아무런 影響도 觀察할 수 없었다. 그러나 濃度を 增加시키면 그 膀胱運動에 對한 運動抑制도 顯著하여 10⁻⁷ g/ml isoproterenol 에 있어서는 100%의 運動抑制가 있었다(Fig. 1).

d) Phenylephrine 의 作用

Phenylephrine 은 epinephrine, nor-epinephrine 및 isoproterenol 에 比하여 膀胱運動에 對한 作用이 弱하였다. 10⁻⁵ g/ml phenylephrine 에 있어서는 74%의 膀胱運動의 抑制를 觀察할 수가 있었다(Fig. 1).

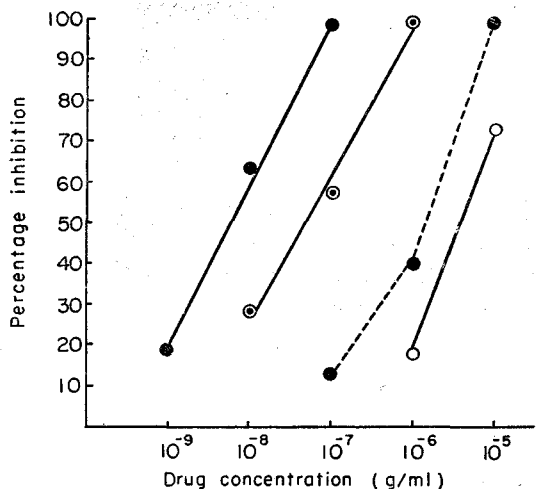


Fig. 1. The inhibitory effect of epinephrine, norepinephrine, phenylephrine and isoproterenol on an isolated strip of Sebastes inermis.

○—○ Epinephrine, ●.....● norepinephrine, ●—● isoproterenol, ○—○ phenylephrine. Each point is the mean of 5 experiments.

2) 불낙膀胱에 對한 adrenaline 効能封鎖劑의 作用

a) Phenoxybenzamine 의 作用

불낙 膀胱에 10⁻⁶ g/ml phenoxybenzamine 을 作用시킨 때에는 自發運動에 큰 變化가 없고 10⁻⁵ g/ml에서는 輕微한 運動允進을 惹起하였다(Fig. 2).



Fig. 2. Tracing of the movements of the isolated urinary bladder from *Sebastes inermis*. At the dot, 10^{-5} g/ml phenoxybenzamine applied. The time intervals; 1 min.

6) Pronethalol 및 propranolol 의 作用

10^{-6} g/ml pronethalol 및 10^{-6} g/ml propranolol 은 불낙膀胱自發運動에 큰 影響을 주지 아니하였다. 그러나 10^{-5} g/ml pronethalol 및 10^{-5} g/ml propranolol 에 依하여는 다 같이 振幅의 減少를 나타내었다(Fig. 3).

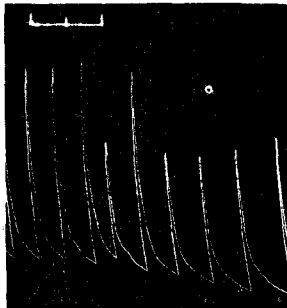


Fig. 3. Tracing of the movements of the isolated urinary bladder from *Sebastes inermis*. At the dot, 10^{-5} g/ml propranolol applied. The time intervals; 1 min.

3) Adrenaline 効能劑에 對한 adrenaline 効能封鎖劑의 拮抗作用

A) Phenoxybenzamine 으로 前處置한 불낙膀胱에 對한 adrenaline 効能劑의 作用:

이 實驗에 있어서는 불낙膀胱을 10^{-6} g/ml phenoxybenzamine 으로 20 分間 前處置한 後 10^{-8} g/ml epinephrine, 10^{-7} g/ml nor-epinephrine, 10^{-9} g/ml isoproterenol 및 10^{-6} g/ml phenylephrine 을 各各 添加하였다.

上記 藥物인 epinephrine, nor-epinephrine 및 isoproterenol 의 濃度는 正常 불낙膀胱運動에 對하여 輕微한 運動抑制를 나타내는 濃度이다. phenoxybenzamine 으로 20 分間 前處置하면 epinephrine, nor-epinephrine 및

isoproterenol 의 불낙膀胱에 對한 抑制作用은 恒常 出現하였다. 그러나 phenylephrine 의 불낙膀胱의 抑制作用은 거의 完全히 封鎖되었다(Fig. 4).

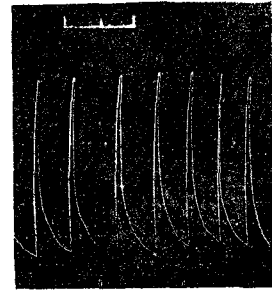


Fig. 4. Tracing of the movements of the isolated urinary bladder from *Sebastes inermis* previously treated with 10^{-6} g/ml phenoxybenzamine for 20 min. At the dot, 10^{-6} g/ml phenylephrine applied. The time intervals; 1 min.

B) Pronethalol 및 propranolol 로 前處置한 불낙膀胱에 對한 adrenaline 効能劑의 作用:

이 實驗에 있어서는 불낙膀胱을 10^{-6} g/ml propranolol 및 10^{-6} g/ml pronethalol 로 20 分間 處理한 後 10^{-8} g/ml epinephrine, 10^{-7} g/ml nor-epinephrine, 10^{-9} g/ml isoproterenol 및 10^{-6} g/ml phenylephrine 을 各各 添加하였다.

Epinephrine 및 nor-epinephrine 을 添加하면 正常膀胱 또는 phenoxybenzamine 前處置膀胱에서 본 바와 같은 抑制作用은 나타나나 그 程度는 弱하였다. 그러나 isoproterenol 의 불낙膀胱의 抑制作用은 phenoxybenzamine 前處置에 依하여 影響을 받지 아니하였으나 pronethalol 및 propranolol 前處置에 依하여는 完全히 封鎖되었다(Fig. 5).

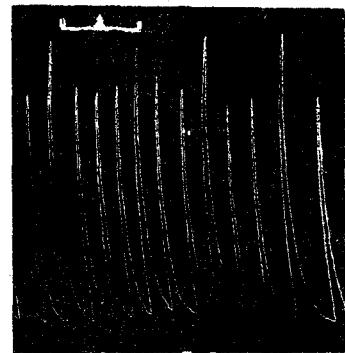


Fig. 5. Tracing of the movements of the isolated urinary bladder from *Sebastes inermis* previously treated with 10^{-6} g/ml propranolol for 20 min. At the dot, 10^{-9} g/ml isoproterenol applied. The time intervals: 1 min.

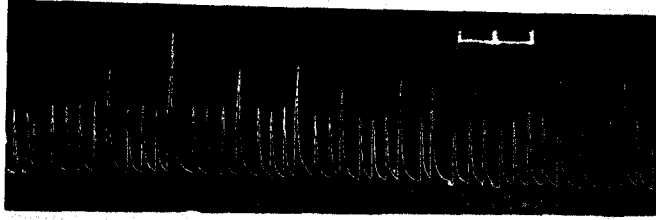


Fig. 6. Tracing of the movements of the isolated urinary bladder from *Sebastes inermis* previously treated with 10^{-6} g/ml phenoxybenzamine + 10^{-6} g/ml propranolol for 20 min. At the dot, 10^{-7} g/ml epinephrine applied. The time intervals; 1 min.

Phenylephrine 은 pronethalol 및 propranolol 로 前處置 하여도 恒常 抑制的으로 作用하였다.

C) Phenoxybenzamine + propranolol 로 前處置한 불낙 膀胱에 對한 adrenaline 效能劑의 作用

10^{-6} g/ml phenoxybenzamine + 10^{-6} g/ml propranolol 로 20 分間 前處置한 불낙 膀胱에 10^{-8} g/ml epinephrine, 10^{-7} g/ml nor-epinephrine, 10^{-9} g/ml isoproterenol 및 10^{-6} g/ml phenylephrine 을 添加하면 大多數 例에 있어서 自發運動에 큰 變化가 없었다.

即 phenoxybenzamine + propranolol 前處置後에는 正常 膀胱에서 본 바와 같은 epinephrine, nor-epinephrine, isoproterenol 및 phenylephrine 의 抑制作用은 거의 封鎖 되었다(Fig. 6).

考 按

불낙 膀胱의 adrenergic receptors 를 究明하기 위하여 adrenaline 效能劑인 epinephrine, nor-epinephrine, isoproterenol 및 phenylephrine 그리고 adrenaline 效能封鎖劑인 phenoxybenzamine, pronethalol 및 propranolol 을 使用하여 불낙 膀胱에 對한 作用을 觀察하여 그 實驗成績에 對한 考按을 加하면 다음과 같다.

1) 膀胱에 對한 自律神經支配에 關하여는 오랫동안 二重支配說이 알려져 왔다. 即 副交感神經은 膀胱體部筋에는 興奮的으로, 頸部筋에는 抑制的으로 作用하고 交感神經은 이와 正反對로 體部筋에는 抑制的으로, 頸部筋에는 興奮的으로 作用한다는 說⁵⁾이다. 그러나 最近에 있어서의 報告를 보면 多數의 實驗의 研究에서 上記學說을 支持하지 않을 뿐 아니라 副交感神經이 膀胱體部 및 頸部에서, motor nerve 만을 供結함을 證明하였다.

그리고 交感神經은 射精中에는 膀胱三角部 및 尿道隆起部에 作用하여 膀胱頸部를 閉鎖하나 正常膀胱의 體部 및 頸部機能에 對한 交感神經의 效果는 不明이라고 하였다.⁵⁾

이와 같이 膀胱에 對한 自律神經支配에 對하여는 모르는 點이 許多하다.

裹³⁾는 胎生魚인 망상어의 膀胱에 對한 自律神經劑의 作用을 觀察하여 다음과 같이 報告하였다.

副交感神經效能劑인 acetylcholine 및 physostigmine 에 依하여 膀胱運動이 亢進되며 이 亢進作用은 atropine 에 依하여 封鎖된다고 하였으며, 自律神經節興奮劑인 nicotine, DMPP 에 依하여 興奮된 膀胱運動도 hexamethonium 및 atropine 으로 封鎖된다고 하였다.

또한 交感神經效能劑인 epinephrine, nor-epinephrine 및 phenylephrine 은 膀胱運動을 亢進하나 交感神經 β -receptor 興奮劑인 isoproterenol 에 依하여는 抑制된다고 하였다. 그리고 adrenergic α -receptor 封鎖劑인 phenoxybenzamine 으로 前處置하였을 때, epinephrine, nor-epinephrine 및 phenylephrine 의 망상어 膀胱에 對한 亢進作用은 消失되나, adrenergic β -receptor 封鎖劑인 propranolol 로 前處置하였을 때는 epinephrine, nor-epinephrine 및 phenylephrine 의 亢進作用은 더욱 強化됨을 觀察하였다. 故로 망상어 膀胱은 副交感神經效能劑 및 交感神經效能劑에 依하여는 亢進的으로 作用하며 또한 ganglia cell 이 存在함을 示唆하였다. 特히 adrenergic receptors 에는 α -receptor 와 β -receptor 가 存在하며 α -receptor 는 excitatory 로 β -receptor 는 inhibitory 로 作用함을 報告하였다. 그러나 같은 胎生魚類이지만은 불낙 膀胱의 adrenergic receptor 는 相異하였다.

2) 著者들의 實驗成績을 觀察하여 보면 불낙 膀胱의 自發運動에 對하여 epinephrine, nor-epinephrine, isoproterenol 및 phenylephrine 은 다 같이 抑制的으로 作用하였다.

選擇的으로 adrenergic alpha receptor 를 activate 하는 phenylephrine 은 選擇的으로 beta receptor 를 activate 하는 isoproterenol 과 같이 불낙 膀胱에 對하여 抑制的으로 作用하였으며 β -receptor 보다 alpha receptor 에 主로 作用하는 nor-epinephrine 과 alpha 및 beta receptor 에 作用하는 epinephrine 도 抑制的으로 作用함을 보아 불낙 膀胱의 adrenergic alpha 및 beta receptor 는 다 같이 膀胱運動의 抑制를 媒介하는 것으로 思惟된다. adrenergic blocking agent 인 phenoxybenzamine 에 依하여 불낙 膀

膀은 充進的으로, pronethalol 및 propranolol 은 抑制的으로 作用하였다.

3) 불낙 膀胱에 對한 epinephrine 및 nor-epinephrine의 抑制作用은 phenoxybenzamine 前處置에 依하여 影響을 받지 아니하고 pronethalol 및 propranolol 前處置에 依하여도 抑制作用을 나타내나 그 程度는 前者에 比해 多少 弱하였다.

이 事實은 adrenergic alpha 및 beta receptor 에 作用하여 膀胱運動抑制를 일으키는 epinephrine 및 nor-epinephrine의 作用은 alpha blockade 및 β -blockade 單獨으로는 封鎖되지 않고, 兩者를 併用하여야 만이 비로소 完全히 封鎖된다는 것을 證明하는 것이다.

그리고 epinephrine 및 nor-epinephrine의 膀胱抑制作用이 alpha blockade로 前處置하였을 때는 何等의 影響을 받지 않으나 beta blockade 前處置에 依하여 多少 減退되는 것은 불낙 膀胱에 있어서는 alpha receptor 보다 beta receptor가 優勢하다는 것을 示唆하는 것이다.

4) Isoproterenol의 膀胱抑制作用은 phenoxybenzamine 前處置에 依하여 影響을 받지 아니하나 pronethalol 및 propranolol에 依하여 封鎖되었다. 이것은 選擇的으로 beta receptor를 activate하는 isoproterenol의 作用이 beta blockade에 依하여 封鎖된 것으로 思料된다.

5) Phenylephrine의 불낙 膀胱運動抑制作用은 phenoxybenzamine 前處置에 依하여 封鎖되며 pronethalol 및 propranolol 前處置에 依하여 何等의 影響을 받지 아니하였다.

이 事實은 phenylephrine이 選擇的인 alpha activator이고, phenoxybenzamine은 選擇的인 alpha blockade라는 것을 意味한다.

6) 불낙 膀胱에는 adrenergic alpha 및 beta receptor가 存在하며 兩者가 다 같이 膀胱運動의 抑制를 媒介한다고 思料된다.

結 論

1) 불낙 膀胱의 自發運動에 對하여 epinephrine, nor-

epinephrine, isoproterenol 및 phenylephrine은 抑制的으로 作用하였다.

2) 불낙 膀胱에 對한 phenylephrine의 抑制作用은 phenoxybenzamine에 依하여 封鎖되었다.

3) 불낙 膀胱에 對한 isoproterenol의 抑制作用은 pronethalol 및 propranolol에 依하여 封鎖되었다.

4) 불낙 膀胱에 對한 epinephrine 및 nor-epinephrine의 抑制作用은 alpha adrenergic blocking agent 또는 beta adrenergic blocking agent 單獨에 依하여는 封鎖되지 않고 兩者併用に 依하여 비로소 封鎖되었다.

5) 불낙 膀胱에는 adrenergic alpha 및 beta receptor가 存在하며, 兩者가 다 같이 膀胱運動의 抑制를 媒介한다고 思料된다.

REFERENCES

- 1) Langley: cited from Sollmann, T.: *A Manual of Pharmacology and its Applications to Therapeutics and Toxicology*, 9th ed., W.B. Saunders Co. Philadelphia, p. 367, 1957.
- 2) Alder: cited from Sollmann, T.: *A Manual of Pharmacology and its Applications to Therapeutics and Toxicology*, 9th ed., W.B. Saunders Co. Philadelphia, p. 367, 1957.
- 3) 裴完洙: 망상어 (*Ditrema temmincki Bleeker*)의 膀胱에 對한 自律神經劑의 作用. 大韓藥理學雜誌, 5: 55, 1969.
- 4) 鄭文基: 한국동물도감(어류), 문교부발행, 중앙도서주식회사, p. 533, 1961.
- 5) Best, C. H. and Taylor, N.R.: *The Physiological Basis of Medical Practice*, 6th ed., Williams & Willkins Co. Baltimore, p. 483, 1955.
- 6) Best, C.H. and Taylor, N.R.: *The Physiological Basis of Medical Practice*, 8th ed., Williams & Willkins Co. Baltimore, p. 1714, 1966.