

가토 척출 자궁근의 운동성에 관한 연구

V. Acetylcholine, PGF_{2α} 및 Oxytocin의 자궁 수축기전에 관한 연구 *

이창업 · 권종국 · 이준섭 · 양일석 · 이문환

서울대학교 수의과대학

서 론

1975년 Goldberg 등⁷⁾은 Yin - Yang Hypothesis, 즉 음양설을 주창하면서 세포의 기능은 adenosine 3',5' - cyclic monophosphate (cAMP)와 guanosine 3',5' - cyclic monophosphate (cGMP)에 의하여 조절된다고 하였다. cGMP는 내분비물질의 2차전달인자인 것으로 인정되고 있으나 cGMP의 작용 및 그 생리적 의미, 그리고 cAMP와 cGMP의 상호작용에 대하여는 잘 알려져 있지 않은 실정이다. 특히 평활근의 운동성과 이들 cyclic nucleotide와의 관계는 실험대상이된 동물의 종류, 대상 장기 혹은 보고자에 따라 서로 상반된 결과를 보고하고 있다.¹²⁾

대체로 cAMP는 adrenergic β-receptor 흥분약물인 catecholamine 등에 의한 평활근 이완의 생화학적 작용인자로 인정되고 있다.¹²⁾ 그러나 평활근 수축기전에 있어서 cGMP의 역할에 대하여는 아직 일관성있는 결론을 얻지 못하고 있다. 다만 cGMP가 평활근의 tonic contraction에 관여한다는 가설과 평활근 수축의 유기인자로 작용한다는 가설이 있을 뿐이다.¹³⁾

평활근 수축운동에 cyclic nucleotide가 관제한다면 자궁의 자율운동시에도 cAMP와 cGMP의 주기적인 농도변동이 있을 것으로 추정된다.

Johansson과 Andersson⁸⁾은 쥐 자궁의 자율운동시 이들 cyclic nucleotide의 자궁중 농도가 주기적으로 변하며, Prostaglandin이 여기에 관여하고 있을 것으로 추정하였다. 그러나 Diamond 등⁹⁾은 cyclic nucleotide의 농도변화에 유의성이 없다고 보고하였다.

부교감신경계 작용약물중 muscarinic agonist에 의하여 cGMP의 농도가 증가됨이 여러 장기 조직에서 밝혀져 있다. 즉, 기니피크의 회장, 토끼의 대뇌피질 및 생쥐의 심장^{5,9)}, 개의 갑상선¹⁸⁾, 기니피크의 폐장¹⁴⁾, 쥐

의 정관 및 악하선¹⁵⁾, 쥐의 소뇌 및 대뇌피질⁵⁾ 등에 muscarinic agonist를 적용하였을 때 cGMP의 조직중 농도가 증가되며, 이 반응은 atropine 전처리에 의하여 소실됨이 알려져 있다.

자궁에 있어서 muscarinic agonist에 의한 cyclic nucleotide의 농도 변화는 보고자에 따라서 다르다. 즉, Slaughter 등¹³⁾은 토끼의 자궁에 methacholine을 적용하였을 때 cGMP의 농도는 증가하나 cAMP의 농도에는 변함이 없었다고 하였다. 그리고 Diamond와 Hartle⁴⁾은 쥐의 자궁에 carbachol을 적용하였을 때 cyclic nucleotide의 농도변화에 유의성이 없다고 하였으나 이¹⁹⁾는 cGMP 농도가 유의하게 증가함을 보고하였다.

oxytocin은 자궁의 adenylate cyclase와 guanylate cyclase의 활성도를 높이는 작용이 있으나 조직중의 cyclic nucleotide 농도에 대하여는 cAMP 농도만 증가시키는 것으로 보고되어 있다.¹³⁾ 또한 oxytocin은 자궁내막에서 PGF_{2α}의 합성을 증가시킴으로써 자궁근 수축을 일으키는 것으로 밝혀져 있다.^{1,12,13,17)} cAMP는 자궁근 이완과 관련이 있다는 사실과 PGF_{2α}는 cGMP의 농도를 높이는 작용이 있다는 점을 감안할 때 위에서와 같은 oxytocin의 작용만으로는 그 자궁근 수축기전을 설명할 수 없는 실정이다. 뿐만아니라 isoprenaline으로 자궁근이 이완하고 cAMP 농도가 증가되는데 이때 oxytocin을 전처치하면 이완반응 및 cAMP 증가 반응이 억제됨이 보고되어 있다.²⁾

PGF_{2α}는 자궁내막에서 생성되어 cGMP의 농도를 높이는 작용이 있다.⁹⁾ 또한 estrogen은 PGF_{2α}/P-GE₂의 ratio를 높여주며, cGMP/cAMP의 ratio도 높이는 작용이 있다.³⁾ 뿐만아니라 PG 합성억제약물인 indomethacin을 투여한 자궁에서는 acetylcholine 및 oxytocin에 대한 그 receptor의 affinity가 감소되는 것으로 밝혀져 있어서^{16 17)}, PG가 이들 물질의 작용에 관여하고 있음을 시사해 준다.

자궁근 수축운동은 여러 인자에 의하여 좌우되며 또한 각 인자간의 유기적인 연관성은 인정되나, 자궁수축의 기전을 일관성있게 설명할 수 있는 지론은 아직 정립되어 있지 않은 실정이다.

저자들은 자궁근 수축을 일으키는 acetylcholine, oxytocin 및 $PGF_2\alpha$ 를 적용한 자궁에 대하여 cyclic nucleotide의 농도 변화를 조사하고, MIX를 전처리하여 adenylate cyclase와 guanylate cyclase의 활성도를 간접적으로 측정하여 단위시간중에 생성된 cyclic nucleotide의 량과 그 ratio를 조사하여 각 약물의 자궁근 수축기전과 cyclic nucleotide의 농도와의 관계를 구명하고자 하였다. 또한 indomethacin을 투여하고 PG 합성을 억제함으로써 PG와 이들 물질과의 상호관계, 수축약물의 고유한 작용등을 조사하고자 본 실험에 착수하였다.

재료 및 방법

실험동물: 이 실험에서는 체중 2.2 ~ 3.3kg 되는 임신경험이 있는 잡종 집토끼를 사용하였다.

난포호르몬 및 indomethacin 투여: 는 실험동물에 대하여 estradiol - 17 β 를 매일 체중 kg당 500 μ g씩 6 ~ 7일간 근육주사하였다. indomethacin을 투여한 실험군에 대하여는 자궁 처출 12시간 전에 체중 kg당 10mg 씩을 피하주사하였다. 위의 indomethacin을 처지한 자궁근의 운동성을 표기할 때에는 indomethacin이 20 μ M 함유된 영양액을 사용하였다.

자궁근의 운동성 표기: 한 쪽 자궁각에서 6 ~ 8개의 자궁근 절편을 만들어 복합가스(산소 95%, 탄산가스 5%)로 포화된 따뜻한 영양액¹¹⁾으로 4 ~ 5회 씻어준 후 37°C로 유지된 영양액중에 보관하면서 자궁근 수축약물의 시험에 사용하였다. 자궁근의 운동성은 isometric myograph transducer와 polygraph Narco Bio-System Inc., 4-Channel, Model MK-IV)로써 표기하였다.

Phosphodiesterase inhibitor 적용: : indomethacin 투여군과 indomethacin을 투여하지 않은 대조군은 다시 1-methyl-3-isobutyl-3-isobutyl xanthine (MIX)를 처리한 것과 처리하지 않은 대조군으로 나누었다. 자궁근 절편을 Magnus 판에 현수하여 규칙적인 자율운동을 보이면 MIX를 1mM 되게 가하여 5분의 경과한 다음 자궁근 수축약물을 적용하였다.

자궁근 수축약물 적용: 이 실험에서 사용한 자궁근 수축약물은 acetylcholine 염산염, oxytocin 및 $PGF_2\alpha$ 로서 사용 농도는 각각 5×10^{-8} M, 10^{-4} M 및 10^{-9} M이었다.

Cyclic nucleotide의 정량: 자궁근 수축약물

에 대한 자궁근의 운동성 변화를 5분간 표기한 다음 액체질소로써 신속히 얼렸다. 이 자궁근 절편은 냉동건조(freeze dryer, Edwards, Model EFO 3)시킨 다음 무게를 달고, 차게한 IM perchloric acid 액 1 ml를 가하여 균질화하였다(glass homogenizer, Fisher). 이를 원심분리하여 얻은 제단백액에 대하여 이하 이¹²⁾의 방법에 준하여 liquid scintillation counter (Tri-Carb B 2450, Packard) cAMP와 cGMP를 정량하였다. cyclic nucleotide는 건조시료 mg중의 농도로 환산하였다.

약물 및 시약: 이 실험에서 사용한 약물과 시약은 다음과 같다. 즉, acetylcholine chloride (Merck), oxytocin (Sigma), prostaglandin $F_2\alpha$ (Upjohn), estradiol - 17 β (Sigma), 1-methyl-3-isobutyl xanthine (Sigma), indomethacin (Merck), cyclic AMP assay kit (Radiochem.), cyclic GMP assay kit (Radiochem.), modified Krebs' Ringer액¹¹⁾ 및 Scintillation fluid 조성시약.

결과

1. Phosphodiesterase 억제약물과 prostaglandin 합성 억제약물이 acetylcholine, oxytocin 및 prostaglandin $F_2\alpha$ 의 자궁근 수축작용에 미치는 영향.

자궁근에 acetylcholine, oxytocin 및 $PGF_2\alpha$ 를 적용하였을 때 자궁근은 신속히 수축하였으며 5분이상 tonic contraction을 유지하였다.

자궁근에 MIX를 전처리하였을 때 이완 반응을 보였으며, 여기에 자궁 수축약물을 적용하였을 경우 수축고가 감소하였으며 tonic contraction을 유지하는 기간이 단축되었다(그림 1).

indomethacin을 투여한 토끼의 자궁근은 acetylcholine 및 oxytocin 의한 수축반응이 늦게 나타났다. 그러나 $PGF_2\alpha$ 에 대하여는 보다 신속한 반응을 보였다(그림 2).

indomethacin과 MIX를 동시에 적용하였을 때의 자궁근 수축약물에 대한 자궁의 반응은 MIX나 indomethacin을 단독으로 적용한 것에 비하여 수축력, 수축고 및 tonic contraction 유지기간등이 감소하였다.

2. Acetylcholine, oxytocin 및 $PGF_2\alpha$ 가 자궁의 cyclic nucleotide 농도에 미치는 영향.

난포호르몬을 투여한 토끼의 자궁에 acetylcholine, oxytocin 및 $PGF_2\alpha$ 를 5분동안 적용하였을 때의 자궁중 cAMP 및 cGMP 농도의 변동은 그림 3에서와 같다.

난포호르몬을 투여한 토끼의 자궁에 acetylcholine

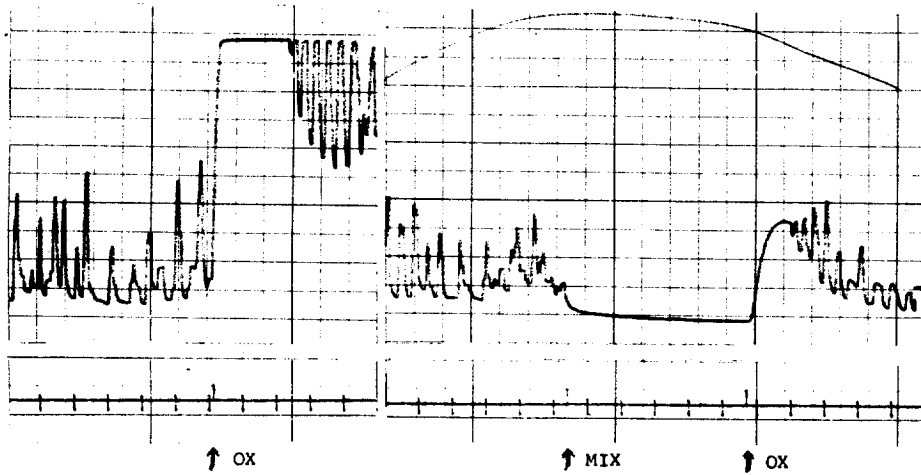


Fig. 1. Representative tracing illustrating isometric contraction induced by oxytocin (10^{-4} M) in estrogen-primed rabbit whole uterus strip in the presence and in the absence of 1-methyl-3-isobutyl xanthine (10^{-4} M). The effects of acetylcholine (5×10^{-8} M) and prostaglandin $F_{2\alpha}$ (10^{-9} M) on the contraction were essentially the same as those produced by oxytocin. Time in 1 minute.

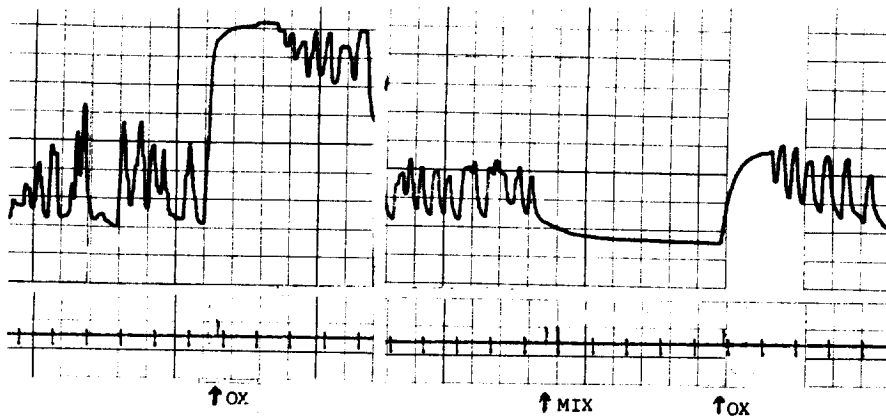


Fig. 2. Effects of indomethacin on isometric contraction of estrogen-primed rabbit whole uterus strip induced by oxytocin. The tracing pattern induced by acetylcholine was essentially the same as those produced by acetylcholine. Dose of drugs and other legends are the same as those in figure 1.

(5×10^{-8} M)을 적용하였을 때 cAMP 농도는 유의성 있게 변하지 않았으나 cGMP 농도는 현저히 증가하였다 ($P < 0.02$). 그러나 oxytocin (10^{-4} M)을 적용한 토끼의 자궁에서는 cGMP 농도가 감소되었으나 ($P < 0.01$) cAMP 농도에는 변함이 없었다. $PGF_{2\alpha}$ (10^{-9} M)를 적용한 토끼의 자궁에서는 cGMP 농도가 증가하

였고 ($P < 0.02$), cAMP 농도는 감소하였다 ($P < 0.01$). 표19 삽입

3. MIX를 전처리한 토끼 자궁에 있어서 acetylcholine, oxytocin 및 $PGF_{2\alpha}$ 가 자궁 cyclic nucleotide 농도에 미치는 영향.

난포호르몬을 투여한 토끼의 자궁에 MIX를 5분간 전

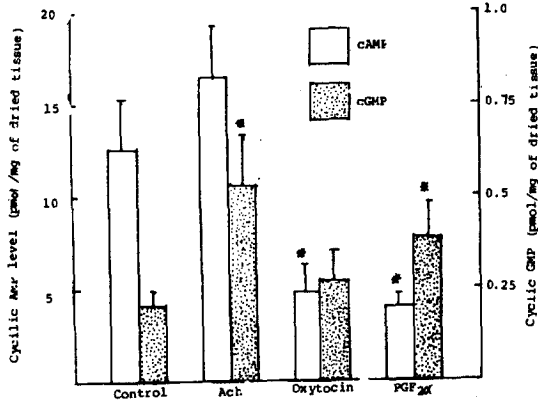


Fig. 3. Effects of acetylcholine (Ach), Oxytocin and PGF_{2α} on the tissue cyclic nucleotide levels of the estrogen-primed rabbit whole uterus. The data are presented as mean ± S.E of 5 to 9 samples. Asterisks denote values significantly different from control.

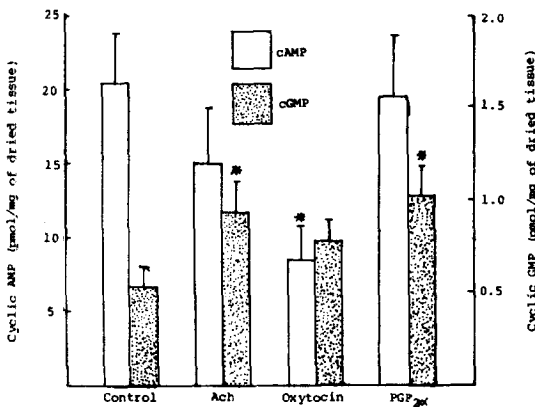


Fig. 4. Effects of acetylcholine, oxytocin and PGF_{2α} on the tissue cyclic nucleotide levels of the estrogen-primed rabbit whole uterus under the influence of 1-methyl-3-isobutyl xanthine. The legends are the same as those in figure 3.

처리한 후 acetylcholine, oxytocin 및 PGF_{2α}를 5분간 적용하였을 때의 자궁중 cyclic nucleotide 농도 변동은 그림 4에서와 같다.

MIX 만으로 10분간 적용하였을 때 cAMP와 cGMP의 농도 증가는 유의하게 증가하였다(각각 $P < 0.05$, $P < 0.01$). MIX 전처리 후 acetylcholine을 적용하였을 때 cAMP 농도는 유의성있게 감소하지 않았고, cGMP 농도는 유의성있게 증가하였다($P < 0.02$). 전처리 후 oxytocin을 적용하였을 때 cGMP 농도는 변동이 없었으나 cAMP 농도가 유의성있게 감소하였다($P < 0.01$). PGF_{2α}를 적용한 경우에는 cGMP 농도만 유의하게 증가하였다($P < 0.05$).

4. Indomethacin을 투여한 토끼의 자궁에 있어서 acetylcholine, oxytocin 및 PGF_{2α}가 자궁에 cyclic nucleotide 농도에 미치는 영향.

indomethacin을 투여한 토끼 자궁중의 cAMP와 cGMP 농도는 유의하게 증가하였다(각 $P < 0.05$ 및 $P < 0.02$). acetylcholine, oxytocin 및 PGF_{2α}를 indomethacin을 전처리한 자궁에 적용하였을 때 cyclic nucleotide 농도는 신뢰한계를 벗어날 정도로 편차가 심하였다. 그러나 대체로 oxytocin 적용시 cGMP 농도가 감소되었고, PGF_{2α} 적용시에는 cAMP 농도가 증가되는 반응을 보였다.

Table 1. Cyclic AMP/cyclic GMP Ratio in the Estrogen (E₂) - primed Rabbit Whole Uteri Treated with Acetylcholine (Ach), Oxytocin and PGF₂ in the Presence and Absence of 1-methyl-3-isobutyl xanthine (MIX) or Indomethacin (IM).

Treatment	E ₂	E ₂ + MIX	E ₂ + IM
Control	60.09	37.92	36.72
Ach	31.09	15.93	66.79
Oxytocin	17.96	14.05	87.83
PGF ₂	10.28	18.93	137.38

5. cAMP/cGMP ratio

자궁근 수축약물을 적용하였을 경우 cAMP/cGMP ratio는 전반적으로 감소하여 상대적으로 cGMP 농도가 증가하였다.

MIX를 전처리한 후 자궁근 수축약물을 적용하였을 때에도 cAMP/cGMP ratio가 감소하여 상대적으로 guanylate cyclase의 활성도가 증가되었다. oxytocin의 경우는 adenylate cyclase의 활성도가 감소되어 cAMP/cGMP ratio가 감소되었다(표 1).

고 찰

난포호르몬을 투여한 토끼 자궁에 acetylcholine, oxytocin 및 PGF_{2α}를 적용하였을 때 보이는 수축양상은 서로 비슷하였다. 그러나 MIX를 전처리하여 p-hosphodiesterase의 활성을 억제한 후 이들 약물을 적용하였을 때에는 수축력, 수축고 및 tonic contraction을 유지하는 기간이 감소하는 경향을 보였다.

위의 실험동물에 indomethacin을 투여하여 PG의 합성을 억제시켰을 때 acetylcholine 및 oxytocin에 의한 수축반응이 지연된 반면 PGF_{2α}에 대하여는 신속한 반응을 보였다.

이와 같은 사실은 내재성 PG와 cyclic nucleotide가 이들 약물에 의한 자궁근 수축에 밀접히 연관되어 있음을 시사하고 있다. 즉, Whalley¹⁷⁾는 indomethacin 처리시 acetylcholine, bradykinin 및 oxytocin에 의한 수축반응이 감약됨을 보고한 바 있고 Kuehl 등⁹⁾은 내재성 PG가 cyclic nucleotide 농도를 조절함을 보고한 바 있다.

난포호르몬을 투여한 토끼의 자궁에 acetylcholine을 적용하였을 때 cGMP 농도가 증가하였으며, oxytocin을 적용한 경우에는 cAMP 농도가 감소하였다. 그러나 PGF₂α를 적용하였을 때에는 cAMP 농도는 감소하고 cGMP 농도는 증가하여 각 수축성 약물에 대한 cyclic nucleotide의 농도 변화 양상이 다르게 나타났다. 그리고 cAMP/cGMP ratio는 모든 약물에 의하여 감소되었다.

Schlageter¹³⁾을 비롯한 보고자들²⁾은 토끼의 myometrium에 methacholine을 적용할 때 cGMP 농도가 증가함, 그리고 토끼나 쥐의 myometrium에 oxytocin을 적용할 때 cAMP 농도가 증가함을 보고한 바 있다.

본 실험에서는 자궁내막을 분리하지 않은 whole uterus를 사용하였다. 따라서 본 실험의 결과와 위의 보고등을 종합할 때 토끼의 myometrium 및 whole uterus에서는 muscarinic agonist에 의하여 cGMP 농도가 증가하며, 토끼의 myometrium에 oxytocin을 적용하면 cAMP 농도가 증가하는 반면, whole uterus에 oxytocin을 적용할 경우에는 cAMP 농도가 감소하는 것으로 사료된다.

난포호르몬을 투여한 토끼의 자궁에 MIX를 처리하였을 경우 cAMP 농도와 cGMP 농도가 현저히 증가하여 phosphodiesterase의 활성이 억제되었음을 알 수 있었다.

MIX를 전처리한 후 acetylcholine 혹은 PGF₂α를 적용하였을 때 cGMP 농도가 증가하였으며 oxytocin에 의하여는 cAMP 농도가 감소되었다. 따라서 acetylcholine 및 PGF₂α는 guanylate cyclase를 활성화시키는 반면, oxytocin은 adenylate cyclase의 활성을 억제하는 작용이 있는 것으로 사료된다. MIX를 전처리한 후 위의 자궁 수축약물을 적용하였을 때에도 cAMP/cGMP ratio가 감소되는 것으로 미루워 보아 자궁근 수축시 cAMP/cGMP ratio가 중요한 역할을 하는 것으로 사료된다.

Schlageter 등¹³⁾은 토끼의 myometrium에 MIX를 전처리한 후 oxytocin을 적용하였을 때 adenylate cyclase의 활성이 증가함을 보고하였다. 그러나 Kuehl 등⁹⁾은 endometrium에 PG synthetase의 활성

이 높으며 myometrium에는 이 효소의 활성이 낮음을, 그리고 PG가 cAMP/cGMP ratio의 조절에 관여하는 것으로 보고한 바 있어서 oxytocin에 의한 whole uterus에서의 cyclic nucleotide 농도 변동은 endometrium에 의하여 크게 영향을 받는 것으로 짐작된다.

난포호르몬을 투여한 자궁에 indomethacin을 투여하여 PG 합성을 억제하였을 때 cyclic nucleotide의 농도가 증가되었다. 대체로 indomethacin에 의하여 phosphodiesterase의 활성도가 억제되는 것으로 보고되어 있다.^{9,13,19)}

indomethacin을 전처리한 후 자궁 수축약물을 적용하였을 때 cyclic nucleotide의 농도 변동은 그 변동 범위가 컸기 때문에 통계적으로 유의한 결과를 얻지 못하였다. 그러나 대체로 oxytocin에 의하여 cGMP 농도는 감소되었고, PGF₂α에 의하여는 cAMP와 cGMP 농도가 증가하는 경향이 있었다. 그리고 cAMP/cGMP ratio가 증가되어 내재성 PG가 이들 약물의 수축작용에 따른 cyclic nucleotide 농도 조절에 영향을 미침을 알 수 있었다.

PGF₂α 적용시 indomethacin 투여에 관계없이 cAMP 농도는 감소되고 cGMP 농도는 증가할 것으로 예측되었으나 cAMP 농도가 증가되어 indomethacin이 P-G 합성 및 phosphodiesterase 활성억제 이외에 다른 작용이 있는 것으로 추정된다.

Vane과 Willam¹⁶⁾은 indomethacin이 oxytocin에 의한 자궁 수축 반응에 크게 영향을 미치나 acetylcholine 및 PGF₂α의 수축작용에는 별 영향을 미치지 않는다고 하였으나 Whalley¹⁷⁾는 whole uterus에서 indomethacin에 의하여 acetylcholine 및 oxytocin에 의한 수축반응이 감소됨을 보고한 바 있다.

결 론

자궁을 수축시키는 약물의 자궁 수축에 대한 생화학적 기전을 밝힐 목적으로 난포호르몬을 토끼에 투여한 후 1-methyl-3-isobutyl xanthine(MIX) 혹은 indomethacin을 전처리하고 여기에 acetylcholine, oxytocin 및 PGF₂α를 적용하여 자궁의 수축반응과 자궁층의 cyclic nucleotide의 농도 변동을 조사하여 다음과 같은 결과를 얻었다.

1. MIX를 전처리한 후 이들 수축성 약물을 적용하였을 때 수축력, 수축고 및 수축지속시간이 단축되었다.
2. indomethacin을 전처리하였을 때 acetylcholine 및 oxytocin에 의한 수축지속시간이 단축되었다. 그리고 수축반응을 보이는 시간이 늦게 나타났다.
3. acetylcholine은 cGMP 농도를 증가시키는 작용

이, oxytocin의 cAMP 농도를 감소시키는 작용이 있는 반면 PGF₂α는 cAMP 농도는 낮추고 cGMP 농도는 높이는 작용이 있었다.

4. MIX는 cAMP와 cGMP 농도를 증가시켰다. MIX 전처리 후 acetylcholine 및 PGF₂α를 적용한 경우 cGMP 농도가 증가되었고, oxytocin을 적용한 것에서는 cAMP 농도가 감소되어 전자는 guanylate cyclase를 활성화시켰고, 후자는 adenylate cyclase의 활성을 억제하였다.

5. indomethacin은 cAMP와 cGMP 농도를 증가시켰다. indomethacin 전처리 후 자궁 수축약물을 적용하였을 때 cyclic nucleotide의 농도 변동 범위가 넓었다. 대체로 oxytocin은 cGMP 농도를 낮추었고, PGF₂α는 cAMP 농도를 높였다. 따라서 indomethacin은 PG 합성 억제 및 phosphodiesterase 활성 억제 이외의 다른 작용이 있는 것으로 추정된다.

6. cAMP/cGMP ratio는 자궁 수축 약물에 의하여 감소되었다. MIX를 전처리한 후 이들 수축 약물을 적용하였을 때에도 이 ratio가 감소되었으나, indomethacin을 적용한 경우에는 오히려 증가되었다.

이상의 실험결과를 총괄하면 자궁수축성 약물에 의하여 cAMP/cGMP ratio가 감소되어 상대적으로 cGMP 농도가 증가되며, 자궁내막에서 생성되는 PG가 자궁의 수축반응 및 cyclic nucleotide 농도 조절과 밀접한 연관이 있는 것으로 사료된다.

参 考 文 献

1. Baudouin-Legros, M., Meyer, P. and Worcel, M.: Effects of prostaglandin inhibitors on angiotensin, oxytocin and prostaglandin F₂α contractile effects on the rat uterus during the oestrous cycle. Br. J. Pharmac. (1974) 52:393.
2. Bhalla, R.C, Sanborn, B. and Korenman S.G.: Hormonal interactions in the uterus: Inhibition of isoproterenol-induced accumulation of adenosine 3', 5'-cyclic monophosphate by oxytocin and prostaglandin. Proc. Nat. Acad. Sci. USA (1972) 69 : 3761.
3. Diamond, J. and Hartle D.K.: Cyclic nucleotide levels during spontaneous uterine contractions. Can. J. Physiol. Pharmacol. (1974) 52:763.
4. Diamond, J. and Hartle, D.K.: Cyclic nucleo-

5. Ferrendelli, J.A., Steiner, A.L., McDougal D.B.Jr. and Kipnis D.M.: The effect of oxotremorine and atropine on cGMP and cAMP levels in mouse cerebral cortex and cerebellum. Biochem. Biophys. Res. Commun. (1970) 41: 1061.
6. George, W.J., Polson, J.B., O'Toole, A.G. and Goldberg, N.D.: Elevation of guanosine 3' 5'-cyclic monophosphate in rat heart after perfusion with acetylcholine. Proc. Nat. Aca. Sci. USA (1970) 66: 398.
7. Goldberg, N.D., Haddox, M.K., Nicol, S.E. Glass, D.B., Sanford, G.H., Kuehl, F.A.Jr. and Estensen, R.: Biological regulation through opposing influences of cyclic GMP and cyclic AMP : The Yin Yang hypothesis. In Advances in cyclic nucleotide research. Vol. 5. Edited by Drummond, G.I. Greengard, P. and Robinson G.A., Raven Press, N.Y. (1975) p.307.
8. Johansson, S. and Andersson R.G.G. : Variations of cyclic nucleotide monophosphate levels during spontaneous uterine contractions. Experientia (1975) 31:1314.
9. Kuehl, F.A.Jr., Circillo, V.J., Zanetti, M.E., Beveridge G.C. and Ham, E.A.: The effect of estrogen upon cyclic nucleotide and prostaglandin levels in the rat uterus. Advances in prostaglandin and thromboxane research. (1976) 1:313.
10. Lee, T.P., Kuo, J.F. and Greengard, P.: Role of muscarinic cholinergic receptors in regulation of guanosine 3', 5'-cyclic monophosphate content in mammalian brain, heart muscle and intestinal smooth muscle. Proc. Nat. Acad. Sci. USA (1972) 69 :3287.
11. Nesheim, B-I. and Sigurdson, S.E.: Effects of isoprenaline and dibutyryl-cAMP on the electrical and mechanical activity of the rabbit myometrium. Acta Pharmacol. et

- Toxicol. (1978) 42:371.
12. Sanborn, B.M., Heindel, J.J., and Robbison G.A.: The role of cyclic nucleotides in reproductive processes. *Ann. Rev. Physiol.* (1980) 42:37.
 13. Schlageter, N., Janis, R.A., Gualtieri, R.T. and Hechter, O., Effects of oxytocin and methacholine on cyclic nucleotide levels of rabbit myometrium. *Can. J. Physiol. Pharmacol.* (1979) 58:243.
 14. Stoner, J., Manganiello, V.C. and Vaughan M.: Guanosine cyclic 3', 5'-monophosphate and guanylate cyclase activity in guinea pig lung: Effects of acetylcholine and cholinesterase inhibitors. *Mol. Pharmacol.* (1974) 10:155.
 15. Schulz, G., Hardman, J.G., Schulz, K., Baird, C.E. and Sutherland, E.W.: The importance of calcium ions for the generation of guanosine 3', 5'-cyclic monophosphate levels. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* (1973) 70:3889.
 16. Vane, J.R. and Williams, K.I.: The contribution of prostaglandin production to contractions of the isolated uterus to the rat. *Br. J. Pharmac.* (1973) 48:629.
 17. Whalley, E.T.: The action of bradykinin and oxytocin on the isolated whole uterus and myometrium of the rat in oestrus. *Br. J. Pharmac.* (1978) 64:21.
 18. Yamashita, K. and Field, J.B.: Elevation of cyclic guanosine 3', 5'-monophosphate levels in dog thyroid slices caused by acetylcholine and sodium fluoride. *J. Biol. Chem.* (1972) 247:7062.
 19. 이문환 : 난소호르몬과 자율신경제작용 약물의 쥐 자궁 cyclic nucleotide에 대한 상호작용에 관한 연구. 서울대학교 수의대논문집 (1981) 6 : 136.

Studies on the Mechanical Activities of Rabbit Myometrium

V. Effects of Acetylcholine, Oxytocin and Prostaglandin $F_{2\alpha}$ on Cyclic Nucleotide Levels of Rabbit Whole Uterus

Chang-Eop Lee, D.V.M., Ph.D., Jong-Kuk Kwun, D.V.M., M.S., Ph.D.,
Joong-Sup Lee, D.V.M., M.S., Ph.D., Il-Suk Yang, D.V.M., M.S.
and Mun-Han Lee, D.V.M., M.S., Ph.D.

College of Veterinary Medicine, Seoul National University

Abstract

The effect of acetylcholine, oxytocin and prostaglandin $F_{2\alpha}$ (PGF $_{2\alpha}$) on cyclic nucleotide levels in estrogen-primed rabbit whole uterus were studied in the presence and absence of 1-methyl-3-isobutyl xanthine (MIX), a phosphodiesterase inhibitor, and indomethacin, a prostaglandin inhibitor.

In the absence of MIX, acetylcholine increased guanosine 3', 5'-cyclic monophosphate (cGMP), but had no effect on adenosine 3', 5'-cyclic monophosphate (cAMP) levels. In contrast, oxytocin had no influence on cGMP, but decreased cAMP levels. PGF $_{2\alpha}$ increased cGMP and decreased cAMP levels.

MIX increased both cAMP and cGMP levels. Oxytocin and PGF $_{2\alpha}$ further increased cGMP levels, indicating activation of guanylate cyclase activity. The ratio of cAMP/cGMP was decreased by uterine stimulants both in presence and absence of MIX.

Indomethacin elevated cAMP and cGMP levels. The effects of uterine stimulants in the presence of indomethacin on cyclic nucleotide levels were varied from tissue to tissue. In general, oxytocin decreased cGMP and PGF $_{2\alpha}$ increased cAMP/cGMP levels, but the effects were statistically nonsignificant. The cAMP/cGMP ratio was increased by uterine stimulants in the presence of indomethacin.

In conclusion, uterine stimulants eased cAMP/cGMP ratio which indicates that the uterine stimulants have opposing effects on adenylate cyclase and guanylate cyclase activities. The endometrium plays a role in the regulation of cyclic nucleotide levels and uterine contraction by means of PG synthesis. Indomethacin has an unknown activities besides both of PG synthetase and phosphodiesterase inhibitions.