

성주기에 따른 자궁근 수축력의 변화에 관한 연구 : 성호르몬 및 약물들의 영향*

연세대학교 의과대학 생리학교실

김인교 · 박혜수 · 구본숙 · 이익호**

(1987년 1월 31일 접수)

= Abstract =

Uterine Contractility during Estrus Cycle: Effects In Vitro of Sex Steroids, Oxytocin and Prostaglandin F_{2α}

Inkyo Kim, Hye Soo Park, Bon Sook Koo and Ek Ho Lee**

Department of Physiology, Yonsei University College of Medicine, Seoul, Korea

It has been well known that estrogens stimulate the uterine contractility and progestins inhibit it. Then, one may expect that the uterine contractility and sensitivities to oxytocin (OT) and prostaglandin F_{2α} (PGF_{2α}) would be different among the estrus cycle. These hypotheses were tested using the mature female rat. Spontaneous isometric contractions of isolated uterine strips (1×0.3 cm) from cyclic rats in various stages of the estrus cycle, bilateral ovariectomized rats and hypophysectomized rats were recorded in absence or presence with estradiol-17β (E₂), progesterone (P₄), OT and PGF_{2α}.

The results were summarized as follows:

1) The spontaneous uterine contractile force was the highest in the estrus rat and the lowest in the ovariectomized or the hypophysectomized rat. In the proestrus rat, the contractile frequency was the lowest (2.7 beats/10 min) and the contractile duration was the longest (70 sec). In the other groups, there were no any differences in frequency (9 beats/10 min) and in duration (30 sec).

2) OT and PGF_{2α} stimulated the uterine contractility in all groups tested except in the hypophysectomized rat in which OT failed to stimulate the uterine contraction. PGF_{2α} was more effective in stimulating the uterine contraction than OT in all groups tested except in the estrus rat. OT-induced contraction was the highest in the estrus rat and PGF_{2α}-induced contraction was the lowest in the hypophysectomized rat.

3) Uterine contractilities were not changed by the in vitro treatments of E₂ or P₄ under the influence of endogenous steroids, however, E₂ and P₄ stimulated the uterine contraction in the ovariectomized rat in which endogenous steroids were almost abolished.

4) Increased uterine contraction by the treatment of OT was suppressed by in vitro E₂ or P₄ in the estrus rat, while it was potentiated by the P₄ in the proestrus rat. In other groups, exogenous E₂ or P₄ did not affect the OT-induced uterine contraction.

5) PGF_{2α}-induced uterine contraction was suppressed in the ovariectomized rat by E₂ and P₄, in the diestrus and proestrus rats by P₄, and in the hypophysectomized rat by E₂. In other groups, exogenous

* 본 연구는 1986년도 동신 Smith Klein-RIT 연구비에 의해 수행되었음.

** 연세대학교 의과대학 의학과 1학년 학생.

E_2 or P_4 was ineffective in altering the $PGF_{2\alpha}$ -induced uterine contraction.

According to the above results, it may conclude that the mechanisms of the different uterine contractility and the different uterine sensitivity to OT or $PGF_{2\alpha}$ according to the estrus cycle are not explicable with only the serum concentrations of steroids, OT and $PGF_{2\alpha}$ but also other unknown factors.

서 론

자궁홀몬인 prostaglandin $F_{2\alpha}$ ($PGF_{2\alpha}$)와 뇌하수체 후엽 홀몬인 oxytocin(OT)이 자궁근 수축을 촉진하며 임신과 분만시에 영향을 미친다는 것은 잘 알려져 있다(Pulkkinen, 1970; Goldberg & Ramwell, 1975; Fuchs, 1978). 또한 난소홀몬인 estradiol- 17β (E_2)는 자궁근의 대사항진작용 및 단백질합성을 증가시켜 자궁을 성장시킬 뿐만 아니라(Clark et al. 1978) 자궁근의 actomyosin 함량을 증가시킴으로써(Csapo, 1950) OT에 대한 감수성을 증가시키는데(Windmollar et al., 1983; Fuchs et al. 1983) 이는 E_2 가 자궁근 세포막의 OT 수용체수를 증가시킨다는 사실(Fuchs et al. 1983; Nissenson et al. 1978; Soloff, 1975)과도 잘 부합된다. 또 E_2 는 자궁근막의 흥분성을 높혀 자궁근 수축을 증가시킨다(Kuriyama et al. 1976a. Fuchs et al. 1983). 한편 progesterone(P_4)는 자궁근막의 흥분성을 감소시키고(Kuriyama & Suzuki, 1976a. Osa & Ogasawara, 1984) OT 수용체수를 감소시켜(Nissenson et al. 1978; Fuchs et al. 1983) OT에 대한 감수성을 감소시킴으로써 자궁근 수축을 억제한다고 한다(Kuriyama, 1961; Kubli-Garfias et al. 1979; Fuchs et al. 1983; Osa & Ogasawara, 1984).

그러나 E_2 와 P_4 공히 in vitro로 투여시 모두 자궁근 수축을 억제한다고 하는데(Saldivar & Melton, 1966; Hah, 1976; Osa & Ogasawara, 1984) 이는 이들 홀몬의 투여로 인해 생체막을 통한 Ca^{++} 이동이 억제되어 나타나는 것으로 설명하고 있다(Batra, 1973; Hah, 1976; Batra & Bengtsson, 1978; Casteel et al. 1985).

이와같이 자궁근 수축이 E_2 와 P_4 에 의해 영향을 받으며 또 성주기에 따라 E_2 와 P_4 의 혈중농도가 매우 다르기 때문에(Butcher et al. 1974) 자궁근의 수축

력은 성주기에 따라 달라질 가능성이 있다. 또한 OT나 $PGF_{2\alpha}$ 에 대한 감수성도 성주기에 따라 달라질 가능성이 있다. 그러므로 본 실험은 우선 성주기에 따라 자궁근의 수축력이 어떻게 다른지와 이때 외부에서 투여된 각종 성홀몬 및 자궁수축제에 의해 그 수축력이 성주기에 따라 어떻게 변화되는지를 관찰하고자 본 실험에 착수하였다.

실험재료 및 방법

1. 실험에 쓰인 홀몬 및 약물

Estradiol- 17β (E_2)와 progesterone(P_4)는 Sigma 회사에서 구입하였으며 oxytocin(OT)는 중의제약제품이고 prostaglandin $F_{2\alpha}$ ($PGF_{2\alpha}$)는 일본 小野약품공업주식회사(prostarmon F°)이었다. 그외 시약들은 reagent grade를 사용하였다.

2. 실험동물

성숙된 200 g 내외의 흰 암쥐(Sprague-Dawley strain)을 질도말법으로 성주기를 관찰하여 적어도 3번 이상의 성주기가 일정한 쥐를 골라 각 주기별로 도살하여 사용하였다. 일부의 쥐는 성주기가 estrus 일 때 ether 마취하에 양측난소를 적출하거나(난소 적출군) 혹은 뇌하수체를 적출하였다(뇌하수체적출군). 쥐는 양측 난소를 절제한 후 2~4일에 E_2 나 P_4 가 거의 혈중에서 제거되고(Blake, 1977), 뇌하수체를 적출한 경우는 대개 5일 이내에 뇌하수체 홀몬이 제거되므로(Kim & Greenwald, 1984) 본 실험에서는 난소나 뇌하수체를 적출한 뒤 1주일이 경과된 후에 사용하였다. 뇌하수체 적출술을 받은 쥐는 도살 직후 수술현미경하에서 터키안을 관찰하여 뇌하수체 조직이 조금이라도 남아있는 쥐는 실험대상에서 제외하였다.

3. 자궁 절편의 자발적인 등장성 수축력의 측정

취를 도살한 직후 자궁을 적출하여 95% O₂와 5% CO₂의 혼합기체로 평형시킨 Krebs-Henseleit 용액(120 mM NaCl, 5 mM KCl, 24 mM NaHCO₃, 2 mM CaCl₂, 2 mM MgCl₂, 2 mM Na-phosphate, 10 mM glucose, pH 7.4)에 넣고 주위의 지방 및 결체조직을 제거하였다. 길이 약 1 cm, 너비 0.3 cm 정도의 자궁절편을 만든 후 37°C의 물이 순환되며 혼합기체로 평형시킨 Krebs-Henseleit 용액이 들어있는 근육절편 고정기에 고정한 다음 force transducer (Narco F-60)에 연결하여 physiograph(Narco MK-IV-P)로 자궁의 자발적인 등장성 수축을 기록하였다.

우선 다른 성주기와 뇌하수체 혹은 난소 적출후의 자궁의 자발적인 수축력을 비교하기 위해 근육고정기에 고정 직후 일률적으로 0.5 g의 resting tension을 주고 30분 동안 평형시킨 다음에 10분간 수축고, 수축빈도 및 수축기간을 관찰하였다. 그후 성호르몬 및 자궁수축제들의 in vitro 효과를 관찰하기 위해 E₂, P₄, OT 혹은 PGF_{2α}를 첨가하고 약물투여 30분후의 수

축력의 변화를 측정하였으며 이때 대조군은 같은 양의 Krebs-Henseleit 용액을 첨가하고 역시 30분 후의 수축력을 측정하여 약물투여군과 비교하였다.

실 험 성 적

1. 뇌하수체적출 및 난소적출후와 성주기에 따른 자궁근의 자발적인 수축력의 비교

Proestrus군만을 제외하고 모든 실험군에서 자궁근 절편은 자발적인 수축을 보였다. Proestrus군의 자궁은 근육고정기에 고정한 자궁근 절편의 약 50%만이 자발적인 수축을 보였다. 수축고는 estrus군이 가장 크며 metestrus, diestrus, proestrus군이 그 다음으로 수축고가 거의 비슷하였고 난소적출군과 뇌하수체적출군이 가장 작았다. 수축빈도는 proestrus군을 제외하고는 모두 10분에 약 8~10회로써 거의 비슷하였고 proestrus군에서는 수축빈도가 현저히 감소되었다. 수축기간도 수축빈도에서 보는 바와 같이 proestrus군에서만 매우 길어 거의 70초 정도 지속되었고 다른 군에서는 거의 30초 내외였다(Table 1).

Table 1. Changes in uterine contractility in hypophysectomized, bilateral ovariectomized or normal cyclic rats at the different stages of estrus cycle^a

	N ^b	Contractile force (gm)	Contractile frequency (per 10min)	Contractile duration (sec)
Estrus	17	1.98 ± 0.11 ^c	9.1 ± 0.5	28.7 ± 1.0
Metestrus	12	0.84 ± 0.13	8.4 ± 0.4	37.6 ± 1.4
Diestrus	17	1.07 ± 0.07	9.3 ± 0.8	37.9 ± 1.3
Proestrus ^d	12	0.72 ± 0.07	2.7 ± 0.3	69.5 ± 8.4
Ovariectomized	17	0.37 ± 0.02	8.6 ± 0.5	39.4 ± 1.2
Hypophysectomized	12	0.46 ± 0.05	10.9 ± 0.5	37.3 ± 1.4

a : Strips of isolated uterine muscle (1cm × 0.3cm) were connected to a force transducer in the Krebs-Henseleit solution (pH 7.4) for 30 minutes with resting tensions of 0.5 gm. After 30 minutes incubation, the spontaneous isometric uterine contractions were observed for 10 minutes. Mean values of contractile forces and durations which were observed for 10 minutes in each strip were used.

b : Numbers of animal used. The mean value from one animal, several uterine strips of which used, represents one experiment.

c : Each value represents mean ± SEM of data from several different experiments which are shown in N.

d : About 50% of uterine strips from the proestrus rats, which did not show spontaneous contractions, were discarded.

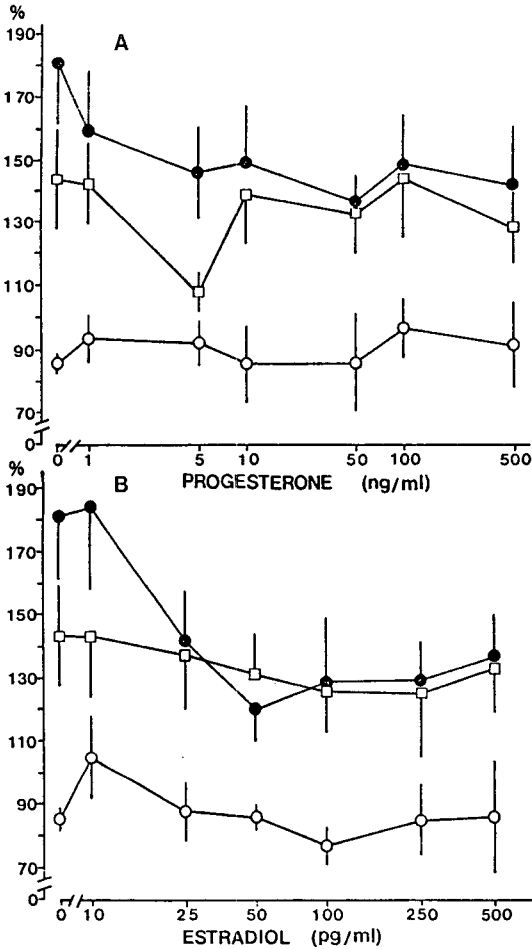


Fig. 1. Effects of progesterone (A) and estrogen (B) on the contractile forces of uterine strips isolated from estrus rats. Uterine strips from estrus rats were isolated, suspended in vertical chamber, and equilibrated in the Krebs-Henseleit solutions (pH 7.4) for 30 minutes with the resting tension of 0.5gm. Then, the spontaneous isometric contractions were observed for 10 minutes. The mean values of contractile forces for 10 minutes observation in each strip were used as control (100%). After measuring control values, vehicle or steroid hormones with oxytocin or prostaglandin F_{2α} were added. Thirty minutes later, the spontaneous isometric uterine contractions were observed for 10 minutes. The contractile forces after hormone treatment were expressed as percent (%) compared to the control. ○ : steroid only, ● : steroid with oxytocin (5 mIU/ml) ; □ : steroid with prostaglandin F_{2α} (1 μg/ml). Each point represents mean ± SEM of data from 5-6 different strips.

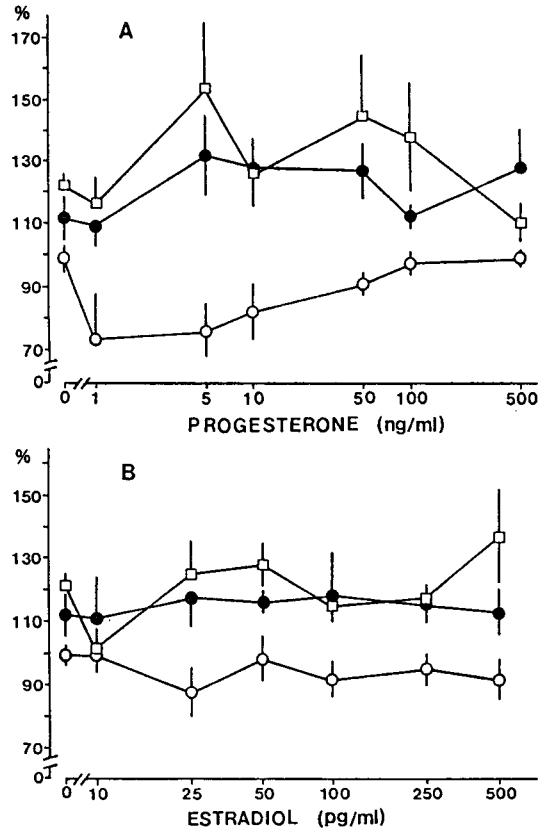


Fig. 2. Effects of progesterone (A) and estrogen (B) on the contractile forces of uterine strips isolated from metestrous rats. See the experimental methods and symbols in Fig. 1.

**2. Estrogen 및 progesterone과 자궁수축
제가 자궁근 절편의 자발적인 수축고에
미치는 영향**

제 1~6도는 성주기에 따라서 혹은 뇌하수체적출
후와 난소적출후의 자궁절편의 수축고가 E₂나 P₄에
의해 변화되는 양상을 나타낸 것으로써 이때 OT 혹

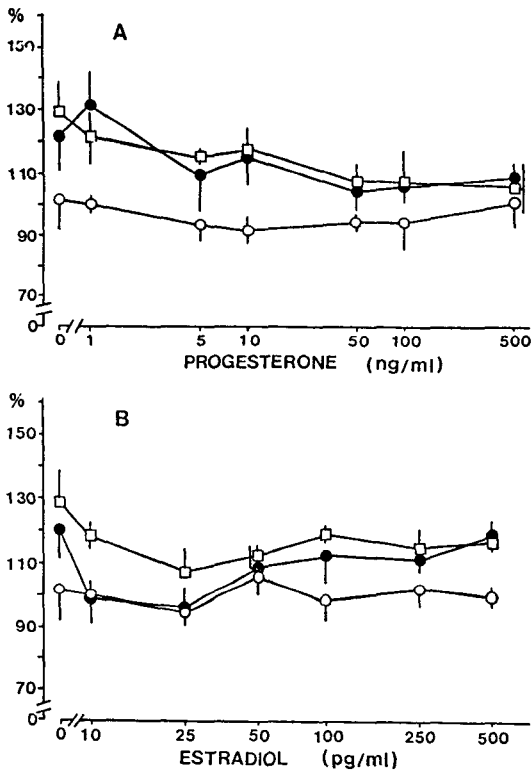


Fig. 3. Effects of progesterone (A) and estrogen (B) on the contractile forces of uterine strips isolated from diestrus rats. See the experimental methods and symbols in Fig. 1.

은 $PGF_{2\alpha}$ 의 병용투여에 의한 변화도 함께 나타내었다. Steroid 홀몬의 투여량은 성주기에 따른 E_2 및 P_4 의 최소 및 최대혈중농도를 근거로 하여 정하였다 (Butcher et al. 1974).

Fig. 1에서 보는 바와 같이 estrus군에서는 E_2 나 P_4 의 투여량을 증가시키더라도 자궁근의 수축력에 아무런 영향을 미치지 못하였다. $PGF_{2\alpha}$ 단독투여는 수축고를 증가시켰으며 E_2 나 P_4 를 병용투여하더라도 $PGF_{2\alpha}$ 에 의해 증가된 수축고에는 영향을 미치지 못하였다. 한편 OT의 단독투여는 수축고를 증가시켰으나 OT와 함께 E_2 혹은 P_4 를 병용투여하면 OT에 의해 증가된 수축고가 steroid 홀몬 투여량이 많아짐에 따라 감소되었다.

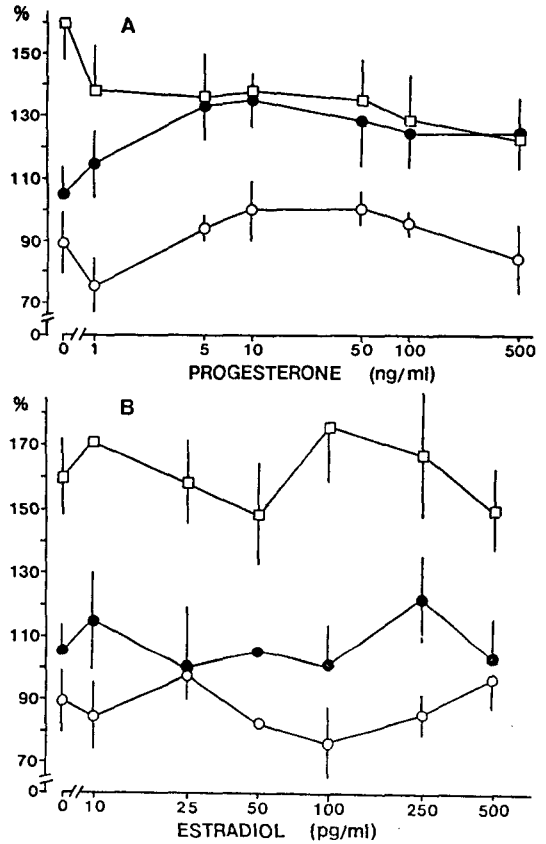


Fig. 4. Effects of progesterone (A) and estrogen (B) on the contractile forces of uterine strips isolated from proestrus rats. Data were analyses from uterine strips which showed a spontaneous contraction before and after hormone treatment since about a half of uterine strips from proestrus rats did not show a spontaneous contraction. Experimental methods and symbols are the same as in Fig. 1.

Metestrus시의 자궁근 절편 (Fig. 2)은 E_2 에 의해서 수축고에 별 변화를 나타내지 못하였으나 낮은 농도의 P_4 에 의해 수축고가 감소되었고 P_4 의 농도가 증가됨에 따라 감소된 수축고가 정상으로 회복되었다. OT와 $PGF_{2\alpha}$ 의 투여에 의해 수축고는 약간 증가되었으나 이때 E_2 나 P_4 를 투여하더라도 수축고는 더 이상의 변화를 나타내지 못하였다.

Diestrus (Fig. 3)시에도 steroid 홀몬은 수축고에 별 영향을 미치지 못하였다. OT와 $PGF_{2\alpha}$ 에 의해 수축

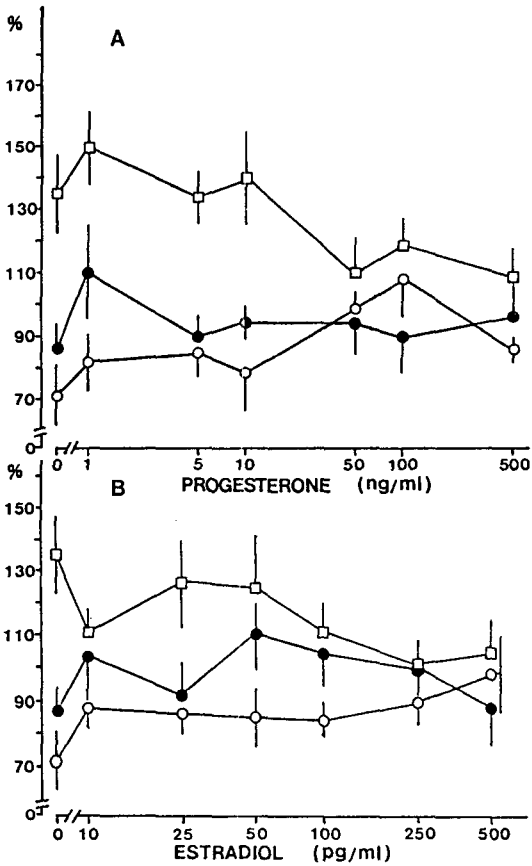


Fig. 5. Effects of progesterone (A) and estrogen (B) on the contractile forces of uterine strips isolated from bilateral ovariectomized rats. Animals were ovariectomized one week prior to experiment. Experimental methods and symbols are the same as in Fig. 1.

고는 증가하였으나 이때 P₄를 함께 투여하면 수축고가 감소되어 종래에는 그 수축고가 P₄만을 투여한 경우와 별 차이가 없게된다. 그러나 E₂를 함께 투여하면 낮은 농도의 E₂는 OT 및 PGF_{2α}에 의해 증가된 수축고를 감소시키는데 E₂의 농도를 증가시키에 따라 감소된 수축고가 서서히 회복되었다.

Proestrus (Fig. 4) 시에는 이미 언급한 바와 같이 약 50%의 자궁근 절편이 자발적인 수축을 하지 않았다. 이때에 OT나 PGF_{2α}를 투여하면 자발적인 수축이 생기며 (steroid 홀몬의 병용투여에 관계없이) 또 반대

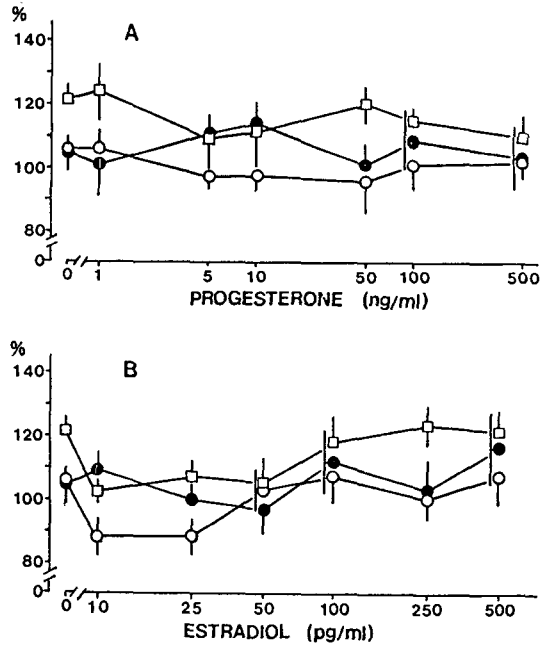


Fig. 6. Effects of progesterone (A) and estrogen (B) on the contractile forces of uterine strips isolated from hypophysectomized rats. Animals were hypophysectomized one week prior to experiments. The sella turcica was examined under the light microscope and animals with visible fragments of pituitary tissue were discarded. Experimental methods and symbols are the same as in Fig. 1.

로 초기에는 자발적인 수축을 하다가 vehicle 혹은 steroid 홀몬을 투여했을 때 자발적인 수축이 없어지는 경우가 있다. Fig. 4에 나타난 성적은 약물처치 전후 모두에 자발적인 수축을 나타낸 절편만의 성적을 종합한 것이다. Proestrus 시에도 OT와 PGF_{2α}에 의해 수축고가 모두 증가하였고 PGF_{2α}가 더 강하게 수축고를 증가시켰다. E₂나 P₄는 proestrus 시의 자궁근 수축에 아무런 영향을 미치지 못하였고 특히 E₂는 OT나 PGF_{2α}에 의한 수축고에도 영향을 미치지 않고 감소시켰고 OT에 의한 수축고를 증가시켰다.

난소의 적출로 체내 steroid 홀몬이 거의 제거된 상태에서는 E₂나 P₄ 모두 자궁근의 수축고를 증가시켰

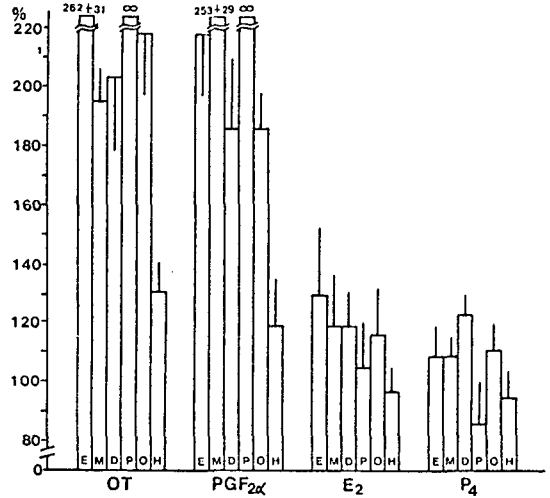
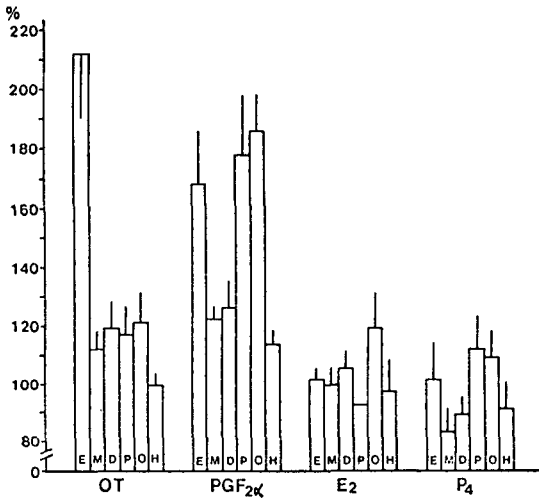
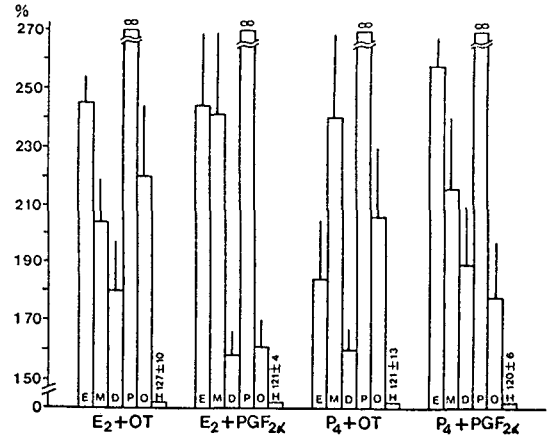
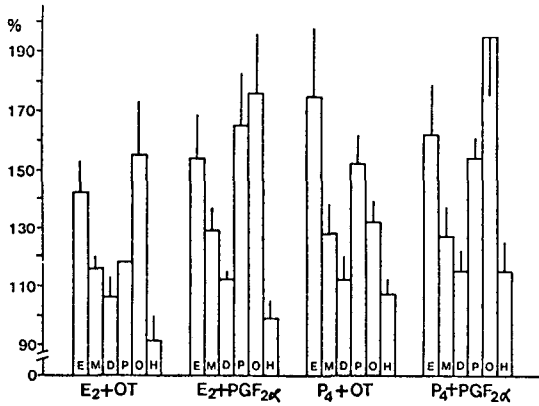


Fig. 7. Comparison of the contractile forces of isolated uterine strips from bilateral ovariectomized, hypophysectomized or cyclic rats at the various stages of estrus cycle. The contractile forces after treatments of oxytocin (OT, 5 mIU/ml), prostaglandin F_{2α} (PGF_{2α}, 1 μg/ml) were expressed as percentage (%) compared to that after vehicle treatment (100%). Other experimental procedures are the same as in Fig. 1. E, M, D, P, O and H represent the group of estrus, metestrus, diestrus, proestrus, ovariectomized and hypophysectomized rats, respectively. The values are mean ± SEM of data from 5-6 different strips.

Fig. 8. Comparison of the contractile frequency of isolated uterine strips from bilateral ovariectomized, hypophysectomized or cyclic rats at the various stages of estrus cycle. Experimental procedures and symbols are the same as in Fig. 7. Symbols of proestrus rats represent 500% or more.

고 OT 및 PGF_{2α}도 역시 수축고를 증가시켰는데 PGF_{2α}

의 효과가 더 컸다(Fig. 5). 그러나 PGF_{2α}에 의한 수축고의 증가는 E₂나 P₄와의 병용투여에 의해 감소되었고 OT에 의한 수축고의 증가는 steroid 홀몬에 영향을 받지 않았다.

뇌하수체 적출후에는 OT가 자궁근의 수축을 유발하지 못하고 PGF_{2α}만이 자궁근의 수축을 증가시켰다(Fig. 6). Steroid 홀몬은 수축고에 아무 영향을 미치지 못하였으나 낮은 농도의 E₂는 PGF_{2α}에 의한 수

축고의 증가를 억제하였고 E₂의 농도가 높아짐에 따라 억제된 것이 회복되었다.

3. Estrogen, progesterone, oxytocin 및 prostaglandin F_{2α}에 의한 자궁근 절편의 자발적인 수축에 대한 각 기간의 비교

Fig. 7 및 Fig. 8은 각 약물에 대한 자궁근 절편의 자발적인 수축의 수축고(Fig. 7)와 수축빈도(Fig. 8)의 변화를 각 실험기간에 비교한 것으로서 vehicle만을 처치한 후의 변화(100%)에 대한 백분율로써 나타내었다. 이때 steroid 홀몬의 농도는 성주기에 따른 혈중농도 변화의 평균값이라고 생각되는 농도(E₂, 50 pg/ml; P₄, 10 ng/ml)만을 써서 서로 비교하였다.

Fig. 7은 수축고의 변화로써 OT에 대해서는 estrus시에 가장 예민하게 반응하였고 뇌하수체 적출후에는 OT에 반응하지 않았다. PGF_{2α}에 대해서는 estrus, proestrus 및 난소적출군이 가장 예민하게 반응하였는데 그 반응도는 별 차이가 없었다. E₂나 P₄의 투여는 각 군에서 vehicle만 투여한 경우와 별 차이가 없었으나 난소적출군에서는 E₂에 의해 수축고가 증가하였고 metestrus군에서는 P₄에 의해 수축고가 감소하였다. E₂나 P₄를 OT 혹은 PGF_{2α}와 병용 투여한 경우에는 metestrus, diestrus, 난소적출군 및 뇌하수체 적출군에서 수축고의 반응이 가장 낮았다.

Fig. 8은 수축빈도의 변화를 비교한 것으로서 OT 및 PGF_{2α}는 각군에서 steroid 홀몬이 있든지 없든지 모두 수축빈도를 매우 증가시켰는데 proestrus군이 가장 예민하게 반응하였고 뇌하수체적출군에서는 수축빈도를 거의 증가시키지 못하였다. 그러나 E₂나 P₄ 단독투여로는 모든 군에서 수축빈도를 변화시키지 못하였다.

고 찰

이 실험은 자궁근의 자발적인 수축력이 성주기에 따라 다르고 또 자궁근 수축제인 OT나 PGF_{2α}에 대한 반응도 성주기에 따라 다르다는 것을 나타낸 실험이다. OT에 의한 수축고의 증가는 estrus시에 가장 예민하며 PGF_{2α}에 의한 수축고의 증가는 estrus,

proestrus 및 난소적출군에서 가장 예민하였다(Fig. 7). 수축빈도는 estrus와 proestrus 군에서 OT와 PGF_{2α}에 의해 가장 예민하게 증가하였다(Fig. 8). 이는 OT에 대한 자궁근 수축의 감수성이 estrus와 proestrus시에 가장 예민하다는 보고(Chan et al. 1963)와 일치하는 결과이다. 이와같이 수축성과 OT나 PGF_{2α}에 대한 감수성이 성주기마다 혹은 난소적출 및 뇌하수체 적출후에 다른 이유는 무엇인가?

만일 예전의 학설대로 estrogen이 자궁근 수축을 증가시키고(Kuriyama et al. 1976a, Fuchs et al. 1983) P₄가 이것을 억제한다면(Kuriyama, 1961; Kubli-Garfias et al. 1979) E₂농도가 높고 P₄농도가 낮은 proestrus시(Butcher et al. 1974) 자궁근 수축이 가장 강력해야 하고 P₄농도가 높고 E₂농도가 낮은 metestrus시(Butcher et al. 1974) 자궁근 수축이 가장 작아야 되는데 본 실험의 경우는 estrus시 자궁근 수축이 가장 크며 proestrus시 가장 낮았다(Table 1). 그러므로 성주기에 따라 자궁근 수축력이 다른 것을 혈중 steroid 홀몬의 농도만으로는 설명할 수 없다. 실제로 사람에서 자궁근 수축은 혈중 P₄농도와 무관하다고 한다(Gibor et al. 1970). OT와 PGF_{2α}도 생체내에서 합성 및 분비되는 강력한 자궁수축제이므로 이들의 혈중농도가 자궁근수축에 영향을 주었을 가능성이 있다. 성주기에 따른 혈중 OT 및 PGF_{2α} 농도의 변화는 아직 보고된 바 없으나 뇌하수체 후엽의 OT 함량이 metestrus시 가장 낮고 성주기가 진행됨에 따라 증가하여 estrus시 가장 높다고 하며(Heller, 1961) 자궁조직내의 PGF_{2α} 함량은 proestrus에 가장 높고 성주기가 진행됨에 따라 diestrus시에 가장 낮다고 한다(Ham et al. 1975). Estrus시에 OT의 뇌하수체함량이 가장 높다는 것을 혈중 OT 농도가 estrus시에 가장 높다고 가정한다면 estrus시 자궁근의 수축성이 가장 크다는 사실(Table 1)은 설명될 수 있으나 PGF_{2α}로는 설명이 될 수가 없다. 또 OT나 PGF_{2α}에 대한 감수성의 차이는 설명할 수 없다. OT에 대한 자궁근의 감수성이 증가하는 것은 근세포막의 OT수용체의 수에 좌우되기 때문에(Alexandrova & Soloff, 1980; Fuchs & Fuchs, 1980; Fuchs et al. 1983) PGF_{2α}에 대한 감수성도 근세포막의 PGF_{2α}수용체수에 의해 좌우될 가능성이 크다. 그러나 성주기에 따라 이들 수용체의

수가 어떻게 변화되는 지는 아직 알려져 있지 않다. 한편 OT의 수용체가 estrogen의 핵수용체의 수에 의해 좌우되므로(Fuchs et al. 1983) 각 성주기에 따라 estrogen의 핵수용체의 수에 의해 OT에 대한 자궁근의 감수성이 달라질 가능성이 있다. 그러나 자궁근에서 estrogen의 핵수용체의 수는 proestrus시에 가장 많고 diestrus, metestrus 및 estrus순으로 감소되므로(Clark et al. 1973) 이 사실만으로도 estrus시 자궁근의 수축이 가장 크고(Table 1) OT에 대한 감수성이 가장 큰 것(Fig. 7)을 설명할 수 없다. Estrus 및 proestrus시 자궁의 크기와 무게가 가장 크고 세포의 용적이 가장크다는 것으로써(Harkness & Harkness, 1957; Martin et al. 1973; Mukku et al. 1982) estrus시 수축이 가장 크다는 것을 설명할 수도 있겠으나 proestrus시에 수축력이 작은 것은 설명이 되지 않는다. 그러므로 성주기에 따라 자궁근의 수축 및 OT나 $PGF_{2\alpha}$ 에 대한 감수성이 다른 것은 적어도 steroid 홀몬이나 뇌하수체홀몬외에 아직 우리가 모르는 다른 기전이 존재할 가능성이 있다는 것을 알 수 있을 뿐이다. 이 가능성은 뇌하수체 적출군과 난소 적출군에서 자궁근 수축고의 OT나 $PGF_{2\alpha}$ 에 대한 감수성이 metestrus와 diestrus시와 별로 다를게 없다는 사실(Fig. 7)로써 일부 생각할 수 있다. 그러나 뇌하수체 혹은 난소 적출시 수축성이 다른 군에 비해 현저히 감소했음으로(Table 1) 적어도 수축력에 대해서는 steroid 홀몬과 뇌하수체홀몬이 관여한다는 것은 확실하다.

Steroid 홀몬을 in vivo로 투여한 경우에 estrogen은 자궁근 수축을 촉진하고 P_4 는 자궁근 수축을 억제하는데(Pulkkinen, 1970; Fuchs et al. 1983) 이의 기전으로써 OT수용체의 수의 변화에 따른 OT에 대한 감수성의 변화와 자궁세포막의 흥분성, 즉 자궁근 세포막의 안정막 전위의 변동등으로 설명하고 있다(Kuriyama & Suzuki, 1976a; Alexandrova & Soloff, 1980; Fuchs et al. 1983; Osa & Ogasawara, 1984). 한편 이들 홀몬을 in vitro로 투여하는 경우에는 E_2 나 P_4 를 막론하고 모두 자궁근 수축을 억제하는데(Mossman & Conrad, 1967; Hah, 1976; Batra & Bengtsson, 1978; Kubli-Garfias et al. 1979) 이의 기전은 이들 steroid가 자궁근의 sarcoplasmic reticulum, mitochondria 및 세포막에서 Ca^{++} 섭취를

억제하고 Ca^{++} activated ATPase를 억제시키며 또 자궁근 세포내로 Ca^{++} 유입을 억제시키기 때문이라 한다(Batra, 1973; Hah, 1976; Batra & Bengtsson, 1978; Casteels et al. 1985). 이들은 주로 diestrus인 쥐 혹은 임신된 쥐나 사람에서 얻은 자궁절편을 사용하였으며 사용한 E_2 나 P_4 의 농도가 매우 높았다($\mu g/ml$). 본 실험의 경우 각 홀몬을 모두 생리적인 범위내에서(E_2 , pg/ml; P_4 , ng/ml) 사용하였는데 E_2 나 P_4 공히 estrus, diestrus 및 proestrus에서는 수축고에 영향을 주지 못하였고(Fig. 1, Fig. 3 & Fig. 4) metestrus인 경우에는 낮은 농도의 P_4 (1~5 ng/ml)만이 수축고를 억제하였으며(Fig. 2) 생체내 steroid 홀몬을 제거한 난소적출군에서는 E_2 나 P_4 모두 수축고를 증가시켰다(Fig. 5). 뇌하수체 적출군에서는 E_2 나 P_4 가 수축고에 영향을 주지 못하였는데(Fig. 6) 뇌하수체를 적출하더라도 체내에 P_4 및 P_4 의 대사물이 아직 상당히 남아 있으므로(Kim & Greenwald, 1984) 체내 steroid 홀몬이 제거된 상태는 아니고 P_4 가 높은 metestrus나 diestrus 상태와 비슷하다. OT에 의해 증가된 수축고는 estrus군에서 E_2 나 P_4 에 의해 감소되었고(Fig. 1) proestrus군에서는 오히려 P_4 에 의해 약간 증가되었으며(Fig. 4) 다른 군에서는 E_2 나 P_4 가 아무런 영향을 미치지 못하였다. 또 $PGF_{2\alpha}$ 에 의해 증가된 수축고는 난소적출군에서 E_2 나 P_4 에 의해 감소되었고(Fig. 5) proestrus군 및 diestrus군에서는 P_4 에 의해 감소되었다(Fig. 3 & Fig. 4). 또 뇌하수체 적출군에서는 낮은 농도의 E_2 나 P_4 에 의해 감소되었다(Fig. 6). 이와같이 생리적인 용량의 E_2 나 P_4 의 단독투여는 체내 steroid 홀몬이 존재하는 한 대부분의 경우 수축고에는 별 영향을 미치지 못하고 또 이들이 OT나 $PGF_{2\alpha}$ 에 대한 자궁근의 감수성도 대부분 억제하는 것처럼 보이는데 이의 기전은 현재 알려진 바로서는 설명할 수 없다.

그러므로 각 성주기에 따라 자궁근의 수축력과 OT나 $PGF_{2\alpha}$ 에 대한 감수성이 다른 것은 성주기에 따른 steroid 홀몬이나 OT 혹은 $PGF_{2\alpha}$ 의 농도변화만으로는 설명할 수 없고 현재 우리가 모르고 있는 다른 factor(들)가 있을 것으로 생각되는데 이 factor들으로써 가능한 것으로는 prostaglandin E(Kuriyama & Suzuki, 1976b), cyclic adenosine monophosphate(Bhalla et al. 1972), 자율신경계 분포 혹은 adren-

ergic & cholinergic 수용체의 분포(Williams & Leftkowitz, 1977), vasoactive intestinal peptide (Ottesen et al. 1981) 및 relaxin(Sarosi et al. 1983) 등을 들 수 있겠으며 이에 대한 실험이 추후 필요하다고 생각된다.

결 론

성주기에 따라 혹은 난소적출이나 뇌하수체적출후 자궁근의 자발적인 수축이 어떻게 다른지와 이때 외부에서 in vitro로 투여된 steroid 홀몬 혹은 OT와 PGF_{2α}에 의해 그 수축력이 어떻게 변화되는가를 관찰하고자 200 g 내외의 성숙된 암쥐를 절도말법으로 성주기를 관찰하고 각 성주기에 따라서 그리고 estrus 때 난소 혹은 뇌하수체를 적출하고 적어도 1주일이 경과된 후 도살하여 자궁근 절편을 만들어 자궁근의 자발적인 수축력을 관찰하여 다음과 같은 결론을 얻었다.

1) 자궁근의 자발적인 수축의 수축력은 estrus군에서 가장 높았고 난소 혹은 뇌하수체 적출군에서 가장 낮았다. 수축빈도는 proestrus군에서 가장 낮아 10분에 2.7회 이었으며 수축기간도 이군에서 가장 길어 70초 정도이었다. 다른 군은 수축빈도가 수축기간의 차이가 거의 없이 수축빈도는 10분에 9회 정도 이었고 수축기간은 30초 전후이었다.

2) OT나 PGF_{2α}는 거의 모든 군에서 수축성을 증가시켰는데 뇌하수체적출군에서는 OT가 수축력을 증가시키지 못하였다. OT에 대한 감수성은 estrus군이 가장 컸으며 PGF_{2α}에 대한 감수성은 모든 군에서 매우 컸으나 뇌하수체 적출군에서만 낮았다. Estrus군만을 제외하고 나머지 실험군에서는 모두 PGF_{2α}가 OT보다 수축력을 더 강하게 증가시켰다.

3) E₂나 P₄의 단독투여는 생체내 steroid 홀몬이 존재하는 경우 자궁근의 수축력에 영향을 주지 못하였으나 난소적출로 steroid 홀몬이 고갈된 상태에서는 수축력을 증가시켰다.

4) OT에 의해 증가된 자궁근의 수축고는 estrus군에서는 E₂나 P₄에 의해 감소되었고 proestrus군에서는 P₄에 의해 약간 증가하였으며 다른 실험군에서는 E₂나 P₄가 영향을 주지 못하였다.

5) PGF_{2α}에 의해 증가된 자궁근의 수축고는 난소

적출군에서는 E₂와 P₄에 의해 억제되었고 diestrus와 proestrus군에서는 P₄에 의해 억제되었으며 뇌하수체 적출군에서는 E₂에 의해 억제되었다. 다른 군에서는 E₂나 P₄가 아무런 영향을 주지 않았다.

이상과 같은 결과는 성주기에 따른 자궁근의 수축력의 변화를 체내 steroid 홀몬이나 OT 혹은 PGF_{2α}의 농도만으로는 설명할 수 없고 어떤 다른 요소(들)과 복합적인 상호관계에 의해 좌우될 가능성을 시사하여 준다.

REFERENCES

Alexandrova M & Soloff MS (1980). Oxytocin receptors and parturition. I. Control of oxytocin receptor concentration in the rat myometrium at term. *Endocrinology* 106, 730-735

Batra SC (1973). Effect of some estrogens and progesterone on calcium uptake and calcium release by myometrial mitochondria. *Biochem Pharmacol* 22, 803-809

Batra SC & Bengtsson B (1978). Effects of diethylstilbestrol and ovarian steroids on the contractile responses and calcium movements in rat uterine smooth muscle. *J Physiol (London)* 276, 329-342

Bhalla RC, Sanbron BM & Korenman SC (1972). Hormonal interactions in the uterus: Inhibition of isoproterenol-induced accumulation of adenosine 3':5'-cyclic monophosphate by oxytocin and prostaglandins. *Proc Natl Acad Sci USA* 69, 3761-3764

Blake CA (1977). Effects of estrogen and progesterone on luteinizing hormone release in ovariectomized rats. *Endocrinology* 101, 1122-1129

Butcher RL, Collins WE & fugo NW (1974). Plasma concentration of LH, FSH, prolactin, progesterone and estradiol-17β throughout the 4-day estrus cycle of the rat. *Endocrinology* 94, 1704-1708

Casteels R, Droogmans G & Missiaen L (1985). Modification by hormonal treatment of the agonist-induced ⁴⁵Ca release from the rat myometrium. *J Physiol (London)* 369, 96 (Abst.)

Chan WY, O'Connell M & Pomeroy SK (1963). Effects of the estrous cycle on the sensitivity of rat uterus to oxytocin and desamino-oxytocin. *Endocrinology* 72, 279-282

- Clark JH, Anderson JN & Peck EJ Jr (1973). Nuclear estrogen receptor complexes of rat uteri: Concentration-time-response parameters. *Adv Exp Biol Med* 36, 15-59
- Clark JH, Peck EJ Jr, Hardin JW & Eriksson H (1978). The biology and pharmacology of estrogen receptor binding: Relationship to uterine growth. In: *Receptors and hormone action*. Vol. II., eds by O'Malley, BW and L Birnbaumer. Academic Press Inc., New York NY. p 1
- Csapo AI (1950). Actomyosin formation by estrogen action. *Am J Physiol* 162, 406-410
- Fuchs AR (1978). Hormonal control of myometrial function during pregnancy and parturition. *Acta Endocrinol* (Copenh). (Suppl 221). 89, 1-70
- Fuchs AR & Fuchs F (1980). The role of oxytocin in parturition. In: *Advances in experimental medicine: A centenary tribute to Claude Bernard*. eds by Parvitz, H. and S. Parvitz. Elsevier/North Holland, Amsterdam, Netherlands. p 303
- Fuchs AR, Periyasamy S, Alexandrova M & Soloff MS (1983). Correlation between oxytocin receptor concentration and responsiveness to oxytocin in pregnant rat myometrium: Effects of ovarian steroids. *Endocrinology* 113, 742-749
- Gibor Y, Pandya GN, Bieniarz J & Scommegna A (1970). Uterine contractility and plasma progesterone levels in the nonpregnant woman. *Am J Obstet Gynecol* 109, 542-547
- Goldberg VJ & Ramwell PW (1975). Role of prostaglandins in reproduction. *Physiol Rev* 55, 325-357
- Hah JS (1976). Effect of estradiol (-17β) and progesterone on Ca^{++} -transport of plasma membrane. *Seoul Univ J Vet Sci* 1, 42-52 (in Korean)
- Ham EA, Cirillo VJ, Zanetti ME & Kuehl FA Jr (1975). Estrogen-directed synthesis of specific prostaglandins in uterus. *Proc Natl Acad Sci USA* 72, 1420-1424
- Harkness MLR & Harkness RD (1957). The effect of the oestrous cycle and of hormones on the collagen content of the uterus of the rat. *J Physiol* (London) 135, 270-280
- Heller H (1961). Oxytocin and vasopressin contents in the posterior pituitary gland. In: *Oxytocin*. eds by Caldeyro-Barcia, R. and H. Heller. Pergamon Press., Oxford, England p 16
- Kim I & Greenwald GS (1984). Further studies on in vitro steroidogenesis by luteal cells from long-term hypophysectomized rats. *Biol Reprod* 30, 824-832
- Kubli-Garfias C, Medrano-Conde L, Beyer C & Bondani A (1979). In vitro inhibition of rat uterine contractility induced by 5α and 5β progestins. *Steroids* 34, 609-617
- Kuriyama H (1961). The effect of progesterone and oxytocin on the mouse myometrium. *J Physiol* (London), 159, 26-39
- Kuriyama H & Suzuki H (1976a). Changes in electrical properties of rat myometrium during gestation and following hormonal treatments. *J Physiol* (London) 260, 315-333
- Kuriyama H & Suzuki H (1976b). Effects of prostaglandin E_2 and oxytocin on the electrical activity of hormone treated and pregnant myometrium. *J Physiol* (London) 260, 335-349
- Martin L, Finn CA, Trinder G (1973). Hypertrophy and hyperplasia in the mouse uterus after oestrogen treatment: An autoradiographic study. *J Endocr* 56, 134-144, 1973
- Mossman RG & Conrad JT (1967). In vitro blocking and oxytocic effects of water-soluble estrogens on pregnant human, mouse and rat uteri. *Am J Obstet Gynecol* 99, 539-545
- Mukku VR, Kirkland JL, Hardy M & Stancel CM (1982). Hormonal control of uterine growth: Temporal relationships between estrogen administration and deoxyribonucleic acid synthesis. *Endocrinology* 111, 480-487
- Nissenson R, Folouvet G & Hechter O (1978). Opposing effects of estradiol and progesterone on oxytocin receptors in rabbit uterus. *Proc Natl Acad Sci USA* 74, 2044-2048
- Osa T & Ogasawara T (1984). Effects in vitro of progesterone and estradiol- 17β on the contractile and electrical responses in rat myometrium. *Jap J Physiol* 34, 427-441
- Ottesen B, Larsen J-J, Fahrenkrug J, Stjernquist M & Sundler F (1981). Distribution and motor effect of VIP in female genital tract. *Am J Physiol* 240, E32-E36
- Pulkkinen MO (1970). Regulation of uterine contractility. *Acta Obstet Gynecol Scand* (Suppl) 1, 19-41

- Saldivar JT Jr & Melton CE Jr (1966). Effects in vivo and in vitro of sex steroids on rat myometrium. *Am J Physiol* 211, 835-843
- Sarosi P, Schmidt CL, Essig M, Steinetz BG & Weiss G (1983). The effect of relaxin and progesterone on rat uterine contraction. *Am J Obstet Gynecol* 145, 402-405
- Soloff MS(1975). Uterine receptor for oxytocin: Effects of estrogen. *Biochem Biophys Res Commun* 65, 205-212
- Williams LT & Leftkowitz KJ (1977). Regulation of rabbit myometrial alpha adrenergic receptors by estrogen and progesterone. *J Clin Invest* 60, 815-818
- Windmoller R, Lye SJ, Challis JRG (1983). Estradiol modulation of ovine uterine activity *Can. J Physiol Pharmacol* 621, 722-728