

Oxytocin 투여가 임신 Rat의 Steroid Hormones 및 Oxytocin Receptors 농도에 미치는 영향

박용수¹ · 조현수 · 변명대[†]
경북대학교 수의과대학

Effects of Exogenous Oxytocin on Steroid Hormones and Oxytocin Receptor Concentrations in Pregnant Rats

Park, Y. S.¹, H. S. Cho and M. D. Byun[†]
College of Vet. Med., Kyungpook National University

ABSTRACT

The present studies were carried out to examine the effects of exogenous oxytocin(OT) on plasma, uterine and placenta of estradiol-17 β , progesterone, prostaglandin F_{2 α} (PGF_{2 α}), prostaglandin E₂(PGE₂) and OT receptor concentrations in pregnant rats. Pregnant rats received an injection of exogenous OT on days 14, 16, 18, 20, 22 of pregnancy and day 1 of postpartum. Concentrations of plasma estradiol-17 β after OT injection started to increase after day 18 and peaked on day 22 of pregnancy but decreased on day 1 of postpartum. Plasma progesterone concentrations declined gradually from day 18 of pregnancy and decreased more rapidly until postpartum 1 day. Concentrations of estradiol-17 β in uterine tissues after OT injection were sharply increased from day 20 to 22 of pregnancy and progesterone concentrations were peaked on day 16 and decreased rapidly from day 16 to 20 and maintained the same level until day 1 of postpartum. Uterine concentrations of PGF_{2 α} and PGE₂ increased gradually until day 20 and peaked on day 22 of pregnancy but showed a marked decrease on day 1 of postpartum. Concentrations of PGF_{2 α} in placental tissues increased rapidly from day 14 of pregnancy and decreased sharply on day 1 of postpartum. Concentrations of PGE₂ increased gradually after day 14 and peaked on day 20 of pregnancy. The concentration of OT receptor in uterus was significantly elevated from day 20 and rose to maximum on day 22 of pregnancy. These findings show that OT suppress the concentration of progesterone and stimulate productions of estradiol-17 β , PGF_{2 α} , PGE₂ and oxytocin receptor concentrations in pregnant rats.

(Key words: Oxytocin, Estradiol-17 β , PGF_{2 α} , PGE₂, Oxytocin receptor)

I. 서론

임신 동물에서 분만은 자궁 억제 물질과 자극 물

질 사이의 호르몬 균형의 변화로 인하여 발생한다고 하였으며 이러한 호르몬 변화에 대해서는 많은 연구 업적들이 발표되었다. 분만에 관계하는 호르몬은 estrogen, cortisol, prostaglandins(PGs) 및 OT

[†] Corresponding author : College of Vet. Med., Kyungpook National University. Tel : 053)950-5971

¹ Kyungpook Livestock Research Institute

등이 있으며 분만은 이들 호르몬의 상호 작용으로 일어난다고 하였고 정상 분만에 있어서 PGs과 steroids 호르몬 사이의 연관 관계에 대해서는 많은 연구자들에 의해 보고되었다(Strauss 등, 1975; Labhsetwar와 Waton, 1997; Nathanielz, 1978; Thorburn와 Challis, 1979). 분만에서 자극 물질인 PGs는 모든 조직에서 분비되어질 수 있고 특히 자궁 내막 조직에 함유되어 있으면서 다양한 생리적 기능을 발현한다(Gutknecht 등, 1969; Nutting와 Cammerate, 1969; Deis, 1971; Fuch와 Mok, 1974). PGs의 생리적 기능에는 실험 동물에서 임신의 중절 및 저해, 분만 시에 자궁과 혈관 수축 작용, 임신과 가임신 rat 등에서 황체 퇴행 작용, 혈장 및 난소의 progesterone 수준의 저하 및 OT의 반응성 증가를 보고하였으며(Fuch와 Mok, 1974; Thorburn와 Challis, 1979; Wilson 등, 1982; Chan, 1987), OT 투여에 의한 임신 및 가임신 rat의 자궁에서 PGF_{2α}의 농도 증가 및 가임신 기간의 단축에 대해서 보고된 바 있다(Chan, 1977; Soloff 등, 1979; Chan, 1993). 정상 분만에서 estradiol-17β의 수준은 임신 rat 및 한국 재래 산양에서 임신 말기에 증가를 보고하였으며(Labhsetwar와 Waton, 1977; Wilson 등, 1982; 변와 함, 1991), 생리적 기능에는 자궁에서 PGF_{2α} 및 PGE₂의 합성 자극 작용이 있다고 보고되었으나 OT 투여에 의한 변화는 보고된 것이 거의 없다(Casracane와 Jordan, 1975; Homanics와 Sili-
via, 1988). Progesterone은 정상 임신 rat에서 임신 말기에 감소가 시작되어 분만 시에 최소로 감소하였고 그 작용은 분만 유지 및 연장, 조기 유산의 방지와 PGF_{2α}에 대한 길항작용이 있으며 OT 투여에 의한 임신 말기의 rat에서 큰 변화가 없었다는 보고가 있으며 PGF_{2α}의 투여에 의한 임신 rat의 혈장에서 progesterone의 감소를 보고하였다(Fuch와 Mok, 1974; Fuchs 등, 1976; Labhsetwar와 Waton, 1977; Wilson 등, 1982; Oloffsson 등, 1990; 변, 1993).

OT 수용체의 농도 변화는 분만시 자궁에서 OT 수용체의 농도 증가에 대한 보고가 있으며 OT 투여에 의한 수축 반응은 rat, 영장류와 다른 동물들에서 잘 나타나 있으나 외인성 OT에 의한 OT 수용체의 변화에 대한 보고는 없었다. Oloffsson 등

(1990)은 임신 말기에서 분만시의 호르몬 농도의 변화에서 progesterone 농도의 감소와 estrogen 및 PGs의 농도의 증가는 임신을 유지하는 조절 인자간의 균형을 변화시키는 호르몬 현상이라 하였으며 분만에 앞서서 자궁 억제와 자극 물질 사이의 호르몬 균형의 변화는 이완되고 반응성이 없는 자궁을 수축성과 반응성으로 태아를 방출할 수 있는 기관으로 전환시키는 기전이라고 제시하였다(Poyser, 1974; Labhsetwar와 Waton, 1977; Wilson 등, 1982). 따라서 본 연구에서는 임신 및 분만후 rat에 외인성 OT을 투여한 후 혈장, 자궁 및 태반 조직에서 steroids 호르몬 및 PGs 그리고 자궁 조직에서 OT 수용체의 함량을 측정하여 OT이 임신 rat의 분만에 있어서 estradiol-17β, progesterone, PGF_{2α}, PGE₂ 및 OT 수용체의 함량에 미치는 영향에 대한 상호 관계를 검토하였다.

II. 재료 및 방법

1. 공시 동물 및 실험 설계

공시 동물은 체중 200g 내외의 건강한 Sprague-Dawley계 자성 rat 35마리와 웅성 rat 12마리를 사용하였고, 실험 설계는 임신 14일의 대조군과 임신 14일, 16일, 18일, 20일, 22일 및 분만 후 1일 7개 군으로 나누어 각 군당 5마리씩 배치하였다. 임신의 판정은 Chan(1988)의 방법에 따라 vaginal smear를 실시한 자성 rat 3마리를 성숙한 웅성 rat 1마리와 동거를 시켜 교미를 허용한 후 다음날 오전 8시에 vaginal plugs를 관찰하여 정자가 발견된 것을 임신 제 1일로 하였다. 실험 기간 중 시판 실험 동물용 pellet사료(삼양사) 및 물을 무제한 공급하면서 실험에 사용하였다.

2. Oxytocin 투여

실험 동물은 임신 14, 16, 18, 20, 22일째 및 분만 후 1일 08시 및 15시에 oxytocin(한국미생물(주))을 마리당 200mU(0.3ml/rat)씩 경부 피하에 주사하였고 대조군은 실험군과 동일한 방법으로 생리적 식염수 0.3ml/rat를 투여하였다.

3. 혈액 및 조직 채취

호르몬 분석을 위한 혈액 및 자궁과 태반 조직 samples은 oxytocin 투여 당일 22시에 Ketamine HCl(10mg/rat, 유한양행, IM)을 주사하여 마취시킨 다음 개복하여 후대 정맥에서 혈액을 채취한 후 4℃에서 원심 분리(3,000rpm/분 30분)하여 혈장을 분리한 후 호르몬 분석 시까지 -20℃에 동결 보존하였고 조직 samples은 혈액 채취 후 ice-cold petri-dish상에서 자궁 및 태반을 적출하여 호르몬 분석을 위하여 aluminum foil에 싸서 dry ice에서 동결하여 -70℃에서 동결 보존하였다.

4. 혈장 및 조직 호르몬 함량의 측정

1) 혈장 Estradiol-17 β , Progesterone, PGF_{2 α} 및 PGE₂의 함량 측정

혈장 estradiol-17 β 및 progesterone 농도는 Coat-A-Count estradiol(DPC사) 및 RIA-mat progesterone kit (Byk-Sangtek사)를 사용하여 RIA 방법에 따라 RIA-mat 280(Packard사, 독일)을 사용하여 계측하였다.

혈장 PGF_{2 α} 및 PGE₂ 함량은 RIA 전에 추출하여 Sep-Pak C₁₈ cartridge를 통하여 80% ethanol로 용출하였다. 혈장 PGF_{2 α} 는 Chan(1977)의 방법에 준하여 PGF_{2 α} [³H] RIA kit(Amersham사, UK)를 사용하여 solid phase RIA 방법에 따라 β -scintillation counter인 Liquid scintillant analyser(Packard사, 독일)를 이용하여 계측하였다. 혈장 PGE₂는 1.5ml polypropylene 0.5ml, 1:4 water: ethanol과 10 μ l glacial acetic acid를 첨가한 후 2,500 rpm으로 2분간 원심 분리하여 Amprep C₁₈(100mg size, RPN 1900) minicolumn을 통과한 후 Chan(1977)의 방법에 준하여 Cao와 Chan(1993)의 개량된 방법에 따라 prostaglandin E [¹²⁵I] RIA kit를 사용하여 Quantum(Kobra사, USA)에서 계측하였다.

2) 자궁 및 태반 조직 Estradiol-17 β , Progesterone, PGF_{2 α} 및 PGE₂의 함량 측정

자궁 및 태반 조직 500mg을 취하여 gel-PBS(pH 7.4)를 5ml/g의 비율로 첨가하여, 13,500 rpm/min

으로 Polytron PT2000(Kinematica사, Switzerland) homogenizer를 사용하여 유평한 후 solid phase 추출 방법에 따라 추출한 후 자궁 및 태반 조직의 estradiol-17 β 및 progesterone 함량을 혈장에서와 동일한 방법으로 계측하였다. 자궁 및 태반 조직 PGF_{2 α} 및 PGE₂ 함량 측정은 Cao와 Chan(1993)의 방법에 따라 Sep-Pak C₁₈ cartridge를 사용하여 추출한 후 nitrogen fan(40℃)에서 건조하여 -70℃에서 동결 보존하다가, 혈장에서와 동일한 방법으로 계측하였다.

3) 자궁 조직 Oxytocin 수용체의 측정

Oxytocin receptor binding assay는 Chan(1987) 및 Chan 등(1990) 방법을 사용하여 자궁 조직 500mg을 3배의 ice-cold 10mM Tris-HCl buffer(pH 7.4, 2mM EDTA-2Na와 0.5mM dithiothretol을 함유) 상에서 유평한 후 원심 분리를 하여 plasma membrane fraction을 함유한 고형분을 assay buffer(10 mM MnCl₂와 0.1% gelatin을 함유한 50mM Tris-maleate buffer, pH 7.6)로 세척한 후 assay buffer (protein 농도 20~25mg/ml) 상에서 재부유시킨 후 crude plasma membrane fraction을 -70℃에서 receptor binding assay시까지 동결 보존하였다. 자궁의 oxytocin 수용체 계측은 Soloff(1979)의 방법에 따라 ³H oxytocin (New England, Nuclear, 37.1 Ci/mmol)을 사용하여 liquid scintillation spectrometer를 이용하여 계측하였고 본 실험에서 얻은 성적은 mean \pm SD로서 표시하였으며 평균간에 유의차는 Duncan's multiple range test로 결정하였고 군간의 차는 student's t test로서 분석하였다.

III. 결 과

1. 혈장 Estradiol-17 β 및 Progesterone 농도의 변화

임신 및 분만후 rat에 OT 투여 후 혈장 estradiol-17 β 및 progesterone 농도의 변화를 측정된 결과는 Fig. 1과 같다. 혈장 estradiol-17 β 농도는 임신 14일의 대조구에서 15.70 \pm 3.7pg/ml이고 OT 투여 후 임신 14, 16, 18, 20일 및 22일에 각각 21.34 \pm

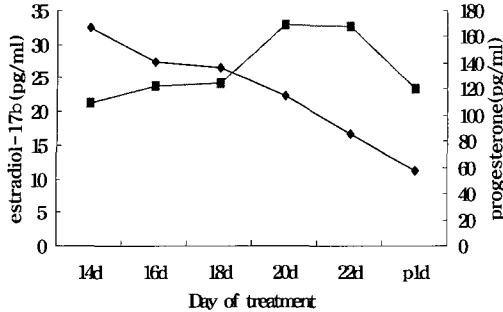


Fig. 1. Concentrations of estradiol-17β(■) and progesterone(◆) in plasma of rat after oxytocin injection.

1.2, 23.91±1.2, 24.28±1.4, 32.85±3.2, 32.66±3.4pg/ml 그리고 분만 후 1일에 23.40±2.5pg/ml로 estradiol-17β의 농도는 점차 증가하여 임신 20일에 최고 수준에 이른 후 임신 22일까지 같은 수준의 농도를 나타내었다.

혈장 progesterone 농도는 임신 14일 145.20±16.0ng/ml, 임신 14, 16, 18, 20, 22일 및 분만 후 1일에 OT 투여 후 각각 166.88±13.7, 140.74±27.0, 136.67±20.5, 114.93±18.9, 85.73±5.2 및 57.34±4.3 ng/ml로서 OT투여 후 혈중 progesterone 농도는 임신 18일째부터 급격한 감소(p<0.05)가 시작되었으며 분만 후 1일째 투여 군에서는 임신 14일과 비교하여 60% 감소하였다.

2. 혈장 PGF_{2α} 및 PGE₂의 농도 변화

임신 및 분만 후 rat에 OT를 투여한 후 혈장 PGF_{2α} 및 PGE₂의 농도는 Fig. 2에서와 같다. 임신 14일의 대조군 PGF_{2α} 농도는 45.77±3.8pg/ml, 임신 14, 16, 18, 20, 22일 및 분만 후 1일째 oxytocin 투여 후 PGF_{2α} 농도는 각각 38.33±7.1, 42.06±2.8, 47.76±1.2, 51.62±6.3, 60.81±7.5 및 41.45±4.4pg/ml로서 임신 20일째 다소 증가하여 임신 22일째 유의성 있는(p<0.05) 증가를 보였으나 분만 후 1일에는 감소하였다. 혈중 PGE₂의 농도는 임신 14일의 대조군에서 30.51±5.24pg/ml, 임신 14, 16, 18, 20, 22 및 분만 후 1일에 OT 투여 후 PGE₂의 농도는 23.0±3.82, 31.57±3.73, 33.67±4.50, 46.31±1.64,

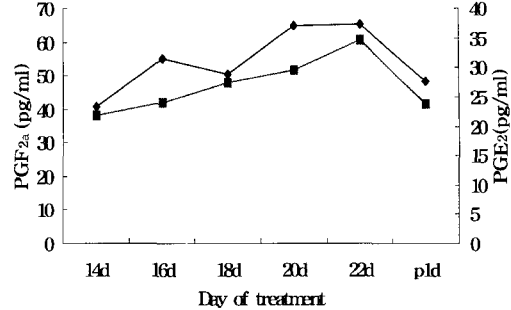


Fig. 2. Concentrations of PGF_{2α} (■) 및 PGE₂(◆) in plasma of rats after oxytocin injection

54.82±3.70 및 27.66±1.64pg/ml였으며 임신 20일에 약간 증가하였으며 임신 22일에는 상당히(P<0.05) 증가하였으나 분만 후 1일에는 감소하였다.

3. 자궁 조직 Estradiol-17β 및 Progesterone의 농도 변화

임신 및 분만 후 rat에 OT 투여 후 자궁 조직 estradiol-17β 및 progesterone의 농도는 Fig. 3과 같다. 임신 14일 대조군의 자궁 조직 estradiol-17β의 농도는 0.01±0.01pg/mg, 임신 14, 16, 18, 20, 22 및 분만 후 1일째 oxytocin 투여 후 estradiol-17β 농도는 각각 0.02±0.01, 0.06±0.01, 0.04±0.01, 0.16±0.02, 1.83±0.04 및 0.02±0.02pg/mg으로 임신 14일에서 20일 사이에 estradiol-17β 농도는 큰 변화가 없었으나 임신 22일에 급격히 증가(P<0.1)하였고, 분만 후 1일에는 임신 14일 수준으로 급격히

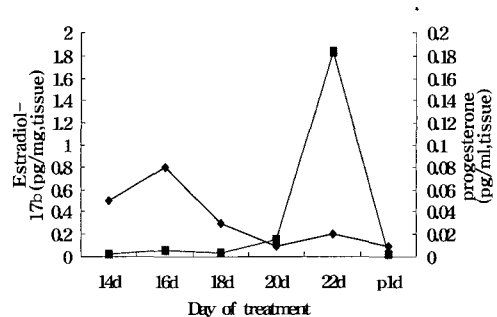


Fig. 3. Concentrations of estradiol-17β(■) and progesterone(◆) in uterus of oxytocin treated rats.

감소하는 경향을 보였다. 자궁 조직 progesterone 농도는 임신 14일 대조군 0.05 ± 0.01 pg/mg, 임신 14, 16, 18, 20, 22 및 분만 후 1일째 OT 투여 후 변화 각각 0.05 ± 0.01 , 0.08 ± 0.02 , 0.03 ± 0.01 , 0.03 ± 0.01 , 0.02 ± 0.01 및 0.01 ± 0.01 pg/mg으로 자궁 조직 progesterone 농도는 임신 16일에 상승을 보인 후 임신 20일까지 급격히 감소($P < 0.05$)하였고 분만 후 1일까지 같은 수준을 유지하였다.

4. 자궁 조직 $PGF_{2\alpha}$ 및 PGE_2 의 농도 변화

임신 및 분만 후 rat에 OT 투여 후 자궁 조직의 $PGF_{2\alpha}$ 및 PGE_2 농도의 변화는 Fig. 4와 같다. 자궁 조직 $PGF_{2\alpha}$ 의 농도는 임신 14일 대조군 5.40 ± 0.21 pg/mg, OT 투여 후 14, 16, 18, 20, 22 및 분만 후 1일에 각각 8.69 ± 0.76 , 6.86 ± 0.40 , 8.27 ± 0.42 , 7.39 ± 0.37 , 9.22 ± 0.76 및 3.47 ± 0.13 pg/mg으로 임신 14일과 비교하여 전반적으로 높았으며 임신 22일에 최고를 기록한 뒤 분만 후 1일에는 임신 14일 수준 이하로 감소하였다($P < 0.05$). 자궁 조직 PGE_2 농도는 임신 14일 대조군 0.60 ± 0.15 pg/mg, 임신 14, 16, 18, 20, 22 및 분만 후 1일에 OT 투여에 의한 변화는 각각 0.69 ± 0.1 , 0.57 ± 0.04 , 0.73 ± 0.16 , 0.71 ± 0.18 , 0.95 ± 0.1 및 0.48 ± 0.03 pg/mg으로 임신중 자궁 조직 PGE_2 농도는 전반적으로 상승하는 경향을 보였고 22일에는 급증하였으며 분만 후 1일에는 감소하는 경향을 보였다.

5. 태반 조직 $PGF_{2\alpha}$ 및 PGE_2 농도 변화

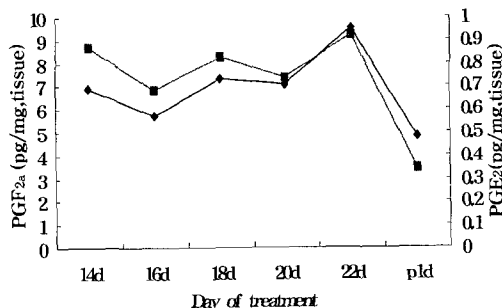


Fig. 4. Concentrations of $PGF_{2\alpha}$ (■) and PGE_2 (◆) in uterus from pregnancy 14 day to postpartum 1 day of oxytocin treated rats.

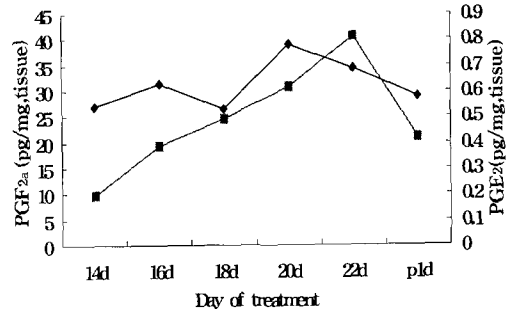


Fig. 5. Concentrations of $PGF_{2\alpha}$ (■) 및 PGE_2 (◆) in placenta tissue of oxytocin treated rats.

임신 및 분만 후 rat에 OT 투여 후 태반 조직 $PGF_{2\alpha}$ 및 PGE_2 의 함량을 측정된 결과는 Fig. 5와 같다. 태반 조직 $PGF_{2\alpha}$ 농도는 임신 14일 대조군의 8.81 ± 2.5 pg/mg, 임신 14, 16, 18, 20, 22 및 분만 후 1일 OT 투여 후 각각 9.92 ± 0.70 , 19.39 ± 1.04 , 24.54 ± 0.65 , 30.73 ± 1.58 , 40.67 ± 1.64 및 20.91 ± 1.23 pg/mg으로 태반 조직 $PGF_{2\alpha}$ 농도는 전반적으로 상승하였고 임신 14일부터 상승이 시작되어 16일 이후에는 급상승하는 경향을 보였으며 분만 후 1일에는 임신 16일 수준으로 감소하였다. 그리고 태반 조직 $PGF_{2\alpha}$ 농도는 혈장과 비교하여 상당히 낮았으나 자궁 조직에 비하여 대조적으로 높게 나타나는 경향을 보였다. 태반 조직 PGE_2 의 농도는 임신 14일 대조군 0.46 ± 0.04 pg/mg, 임신 14, 16, 18, 20, 22 및 분만 후 1일에 OT 투여 후 각각 0.54 ± 0.01 , 0.63 ± 0.06 , 0.53 ± 0.03 , 0.78 ± 0.05 , 0.69 ± 0.01 및 0.58 ± 0.02 pg/mg으로 태반 조직 PGE_2 농도는 임신 18일에 일시적인 감소를 보인 후 전반적으로 높게 나타나는 경향을 보였다.

6. 자궁 조직 Oxytocin 수용체의 농도 변화

임신 및 분만 후 rat에서 OT 투여에 의한 자궁 조직 OT 수용체의 농도 변화를 측정된 결과는 Fig. 6과 같다. 자궁 조직 OT 수용체의 농도는 임신 14일 대조구에서 4.3 ± 0.2 fmol/mg, OT 투여 후 14, 16, 18, 20, 22 및 분만 후 1일에 OT 수용체의 농도는 각각 5.5 ± 0.4 , 4.5 ± 0.3 , 5.2 ± 0.6 , 6.5 ± 0.2 , 16.6 ± 0.8 및 11.0 ± 0.5 fmol/mg으로 자궁 조직 OT 수용체 농도는 임신 기간의 증가에 따라 증가하였

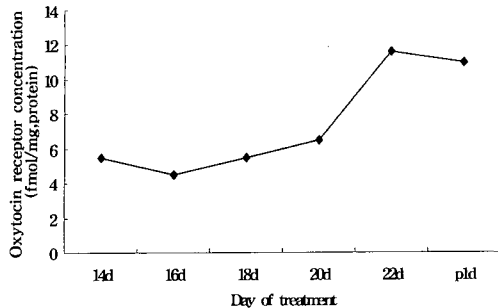


Fig. 6. Concentrations of oxytocin receptor(◆) in uterus of oxytocin treated rats.

고 임신 20일에서 22일 사이에 급증($P < 0.05$)한 후, 분만 후 1일까지 비슷한 수준을 나타내었다.

IV. 고 찰

본 연구는 rat에 있어서 임신 및 분만 후 OT의 투여에 의한 steroid hormones 및 OT 수용체의 농도 변화를 조사하였다. Chan(1977) 및 Cao와 Chan(1993)은 외인성 OT 투여는 임신 및 가임신 rat에서 $PGF_{2\alpha}$ 의 농도 증가와 임신 및 가임신 기간의 단축을 Fuchs(1976) 등은 OT 투여에 의해 임신 기간이 14시간 단축되었다고 보고하였다. 또한 Strauss(1975) 등은 $PGF_{2\alpha}$ 억제제인 indomethacin 투여로 분만은 20시간 지연되었다고 보고하였으며 외인성 OT은 외인성 $PGF_{2\alpha}$ 또는 PGE_2 보다 임신 말기에 자궁 수축 유발에 있어서 훨씬 효과적이고 자궁에 직접적으로 작용한다고 하였다. Wilson 등(1982)에 의하면 OT 미투여시 혈장 estradiol-17 β 농도는 임신 20일에서 21일에 급격히 상승한 후 분만시에 최고를 기록하였다고 하였고 혈장 progesterone 농도의 변화는 임신 20일에서 21일에 급격히 감소하여 분만시까지 낮은 수준을 유지하였다고 하였으며, 본 연구에서 임신 rat에 있어서 OT 투여에 의한 estradiol-17 β 의 농도는 임신 말기 및 분만 직전에 전반적으로 상승하는 경향을 보였으며 특히 임신 18일에서 20일 사이에 급격히 ($P < 0.05$) 증가하는 현상을 보였으며 progesterone의 농도는 실험 전 기간에 걸쳐서 감소하는 경향

을 나타내었고 임신 18일부터 급격히($P < 0.05$) 감소하는 결과를 보였다. 이러한 결과는 Labhsetwar와 Naton(1977) 및 Wilson 등(1982)이 보고한 OT을 투여하지 않은 정상 임신 rat에서 estradiol-17 β 의 증가는 임신 20일 이후에 나타났으며 임신 22일에 더욱 증가하여 최고에 도달한 후 분만 후 24시간 이내에 감소하였다는 견해와 비교하여 progesterone의 감소 및 estradiol-17 β 의 증가는 18일부터 시작되어 2일 빠른 경향을 나타내어 OT의 자극으로 steroid hormones의 변화가 조기에 시작되었다는 것을 입증하였다.

Castracane와 Jordan(1975) 및 Homanics와 Silvia(1988)는 progesterone의 투여로 임신 rat의 19일에 조기 분만을 임신 16일에 유산을 막았다고 하였고 Olofsson 등(1990)은 정상 임신 rat에서 임신 19일부터 감소가 시작되었고 Wilson 등(1982)은 임신 20일에서 분만 시까지 급격히 감소하였다고 하였다. Fuchs 등(1976)은 OT 투여에 의한 progesterone 분비 변화의 유의성 있는 감소를 보고하여 본 연구 결과와 유사한 변화를 보여 주었다.

본 연구에서 $PGF_{2\alpha}$ 및 PGE_2 의 농도는 임신 20 및 22일의 혈장에서 다소 높았으며 분만 후 1일에는 공히 감소하였는데 이러한 결과는 Chan(1977)의 결과 임신 21 및 22일에 혈장의 $PGF_{2\alpha}$ 수준은 OT 투여에 의하여 급격히 증가하고 분만 후 1일에는 임신 22일과 비교하여 감소하였다는 견해와 일치하였고 $PGF_{2\alpha}$ 의 기본 농도는 가임신 rat에서 가임신기에서 상응하는 시간과 비교하여 임신 말기에 높았다는 Dubin 등(1982) 및 Cao와 Chan(1993)의 견해와 거의 일치하였다. 임신 rat의 자궁에서 OT 투여에 따른 estradiol-17 β 는 임신 22일에 급격한 증가를 보였다. 즉 임신 14일과 비교하여 80% 이상 증가를 보인 반면에 progesterone 농도는 임신 18일에 급격히 감소하여 Labhsetwar와 Waton(1977)이 보고한 progesterone의 감소에 이어서 estradiol-17 β 의 농도 증가가 일어나서 분만이 시작된다는 견해와 비슷한 결과를 나타내었다. Wilson 등(1982), Chan(1987) 및 Chan(1983)은 OT 투여시에 $PGF_{2\alpha}$ 및 PGE_2 농도 변화는 임신 20일부터 증가를 시작하였다고 하였고 Thorburn와 Chal-

lis(1979)는 *in vitro*에서 자궁 내막을 배양한 결과 PGF_{2α}는 임신 17일에는 생산이 되지 않았으나 19일부터 21일에 증가하여 임신 22일에 최고 수준을 기록하였다고 하였으며 양적인 차이는 PGF_{2α}가 PGE₂에 비해 3~5배 많았다고 하였다. 본 실험에서 임신 rat에 OT 투여에 따른 PGF_{2α} 및 PGE₂의 산생에 대한 자궁내 농도를 계측한 결과 임신기의 22일에 OT 감도는 증가하였으며 본 실험의 성적과 선인들의 결과를 종합하면 임신 22일에 OT 투여에 의한 PGF_{2α} 및 PGE₂ 농도가 최고를 기록하였고 분만 후 1일에는 실험 기간중 최저를 기록하였으며 양적인 면에서는 PGF_{2α}가 PGE₂에 비해 10배 정도 많았다. Chan(1977)에 의하면 비임신 자궁에서 OT 투여에 의한 변화는 없으나 임신 rat의 자궁에서 임신 19, 21, 22 및 분만후 1일에 OT 투여군 및 본 실험군 중에서 공히 임신 22일에 PGF_{2α} 및 PGE₂의 농도가 최고를 기록한 후 분만 후 1일에 급격히 감소하는 유사한 경향을 보였다. Dubin 등(1979) 및 Chan(1977)에 의하면 OT 투여는 자궁 조직에서 PGs 증가를 나타내었고, Cao와 Chan(1993)은 가임신 rat에서 OT 투여는 투여 전에 비해 PGF_{2α}의 농도 증가를 나타내었으나 황체에서 PGF_{2α} 및 PGE₂ 농도에는 영향을 끼치지 못하였다고 하였다. 따라서 본 실험 결과와 선인들의 결과를 종합해 보면 임신 말기 자궁에서 OT의 투여는 자궁 수축과 PGs 분비에서 현저한 증가를 보였으며 비임신 자궁에서는 OT에 의한 수축은 발생하였으나 PGs 분비에는 뚜렷한 효과가 없었으며 Chan(1987)은 임신 자궁과 비임신 자궁에서 OT에 대한 반응에서 자궁 수축 작용의 발생은 동일했으나 PGs의 분비는 임신 자궁에서만 발생하여 임신 자궁과 비임신 자궁에서 OT 투여시 가장 큰 특징은 PGs의 분비 촉진 여부라고 주장하였다.

Gutknecht 등(1969)은 분만시 PGs 복합물에 있어서 증가되는 PGs 합성 및 대사에 변화를 보고하였으며(Nutting와 Cammerata, 1969; Deis, 1971; Fuch와 Mok, 1974), PGs는 자궁 근육의 수축을 촉진하며(Wilson 등, 1982; Chan, 1987) 간접적으로 steroids 생산에 영향을 미친다고 하였다(Fuch와 Mok, 1974; Thorburn와 Challis, 1979; Alexandrova

와 Soloff, 1980; Homanics와 Silvia, 1988). 자궁에서 PGs 합성은 estrogen에 의하여 촉진되고(Castracane와 Jordan, 1975; Chan, 1977; Alexandrova와 Soloff, 1980; Homanic와 Silvia, 1988) progesterone에 의하여 억제된다고 하였다(Fuch와 Mok, 1974; Nathanieltz, 1978; Thorburn와 Challis, 1979). 또한 PGs 작용에 대한 조직내 함량에서 비임신 자궁에서 diethylstilbestrol 처리는 조직 PGs 함량을 2배 증가시켰으며 임신 자궁에서 임신 마지막 2일 동안에 PGs 함량은 급속히 증가하였고 분만 후 1일에 고수준으로 남아 있었으며 분만 일에 절정에 달하여 발정 휴지기의 자궁에서 보다 10배 이상 높았다고 하였다(Fuch와 Mok, 1974; Fuch 등, 1976; Chan, 1977). Wilson 등(1982)에 의하면 임신 rat 태반에서 OT 미투여시 PGF는 임신 21일(0.55ng/mg)에서 분만 시(0.91ng/mg)에 걸쳐 증가하였고 PGE는 임신 20일(0.36ng/mg)에서 21일(0.68ng/mg)에 증가를 한 후 분만 시까지 높은 수준(0.71ng/mg)을 유지하였다고 보고하였으며, Chan(1983)의 측정 결과 PGE₂의 태반 농도가 PGF_{2α}의 농도보다 높았으며 이와 유사한 소견은 rat 및 면양에서도 보고되었으며(Carminati 등, 1976; Evans 등, 1982) 본 실험에서 OT 투여 후 PGF_{2α} 및 PGE₂의 방출 형태는 선인들의 결과와 유사하였다.

Chan 등(1999)은 임신 rat의 자궁 조직에 있어서 특정한 조직에 대한 [³H]oxytocin의 특수한 결합력에 대하여 보고하였으며(Chan 등, 1990) 본 실험에서 임신 rat에 있어서 OT 투여에 의한 자궁 조직의 OT 수용체의 농도는 임신 20일 및 22일에 높게 나타났으며 분만 후 1일에도 OT 수용체의 상당량이 남아 있었다. 이러한 결과는 임신 rat에 대한 OT의 반응을 보고한 배영훈 등(1998)의 결과 임신 21일에 OT 수용체의 농도가 임신 15, 20일에 비해 훨씬 높았다는 성적과 Alexandrova와 Soloff(1980)가 보고한 자궁 내막 절편에서 OT의 결합량은 분만시에 최고치에 도달하여 분만 후 1일에 감소한 후 기본량에 도달하였다고 한 보고와 거의 일치하였다.

Soloff 등(1979)에 의하면 OT 투여하지 않은 혈장에서 estradiol-17β와 progesterone의 비율은 대

부분에서 OT 결합력의 변화와 일치하였다고 보고 하였다. 본 연구에서 혈장 estradiol-17 β 와 progesterone 비율이 임신 14일에 0.228에서 임신 22일에 0.381로 최고치를 보였고 OT 수용체 농도는 임신 22일에 최고 수준을 기록하여 분만시 estradiol-17 β 와 progesterone 비율과 OT 수용체 농도와의 관계는 분만 직전에 증가하는 경향을 보였다. Soloff 등(1979) 및 Alexandrova와 Soloff(1980)은 자궁에 있어서 OT 감도에 대한 estrogen의 작용에 관해서 보고하였으며 estrogen은 자궁에서 OT 수용체의 농도를 조절한다고 암시하였고 난소를 적출한 rat에서 diethylstilbestrol은 단일 주사시 OT 결합 부위의 농도와 호르몬 친화력을 증가시킨다고 하며 estradiol-17 β 의 투여시 PGF 합성이 자궁 조직과 태반 조직에서 증가되었다는 보고가 있다 (Poysler, 1974). 이와 같은 결과는 estrogen이 자궁에서 OT 수용체의 농도를 증가시켜 OT에 대한 자궁근의 감도를 증가시킨다고 암시되며 본 연구에서도 혈장 및 자궁 조직 중에 estradiol-17 β 의 농도는 분만 직전에 최대를 나타내어 위와 같은 개념에 일치된다고 본다.

Meier(1995)는 면양에서 OT 수용체 농도와 PGF_{2 α} 분비 변화 사이에는 연관성이 있다고 주장 하였으며 Sheldrick와 Flint(1995)에 의하면 OT 반응에 의한 PGF_{2 α} 의 분비는 자궁내막의 OT 수용체 농도와 밀접한 관련이 있다고 하였고 자궁의 PGs는 여러 동물에 있어서 OT에 대한 자궁의 반응을 높이기 때문에 OT수용체를 조절한다고 암시하였다(Chan, 1977). 본 연구에서 OT 투여에 의한 혈장, 자궁, 태반 조직의 PGs와 OT 수용체의 농도는 비슷한 경향을 나타내어 위 연구자들과 유사한 결과를 보였다. 이상에서와 같이 OT 수용체의 합성에 있어서 estradiol-17 β 및 progesterone의 작용은 OT의 효과를 위해 선행되어야 하고 OT 수용체의 농도는 황체 퇴행제인 자궁의 PGF_{2 α} 의 합성 및 방출에 황체의 퇴행을 유인하는 중요한 자극작용을 하며 외인성 OT의 투여에 의한 PGF_{2 α} 의 방출로 황체의 퇴행을 조기에 유발시키는 것으로 암시된다.

V. 요약

본 연구는 임신 및 분만후 rat에 oxytocin을 투여 후 혈장, 자궁 및 태반 조직에서 estradiol-17 β , progesterone, prostaglandin F_{2 α} 및 prostaglandin E₂ 그리고 자궁 조직의 oxytocin 수용체의 함량 사이의 관계에 대하여 조사하였다.

임신 rat에 oxytocin 투여 후 혈장 estradiol-17 β 의 농도는 임신 말기에 서서히 증가하여 임신 22일에 최고를 기록하였고 분만 후 1일에는 임신 16일 수준으로 감소하였다. Progesterone 농도는 임신 18일부터 분만 후 1일에 유의성 있는(p<0.05) 감소를 보였다. Prostaglandin F_{2 α} 및 prostaglandin E₂ 농도는 임신 14일에서 임신 22일에 공히 상승하여 임신 22일에 최고를 기록하였고 분만 후 1일에는 급격히 감소하였다.

Estradiol-17 β 의 농도는 자궁 조직에서 임신 14일에서 20일까지 서서히 증가하다가 임신 22일에 급격한 증가를 기록하였고 분만 후 1일에는 급격히 감소하여 임신 14일 수준을 유지하였으며 progesterone 농도는 임신 16일에 상승을 보인 후 임신 20일까지 급격히 감소하였고 분만 후 1일까지 같은 수준을 유지하였다.

Prostaglandin F_{2 α} 및 prostaglandin E₂ 농도는 자궁조직에서 임신 말기 전기간에 상승하여 임신 22일에 최고를 기록한 후 분만 후 1일에는 급격히 감소하여 임신 14일과 비교하여 70% 수준을 기록하였다.

Prostaglandin F_{2 α} 농도는 태반 조직에서 임신 14일에서 임신 22일까지 지속적으로 증가하였고 분만 후 1일에는 급격히 감소하였으며 prostaglandin E₂의 농도는 임신 14일에서 20일에 증가한 후 분만 후 1일까지 감소하였다.

Oxytocin 수용체의 농도는 자궁 조직에서 임신 20일에서 임신 22일 사이에 급격히 증가한 후 분만 후 1일까지 비슷한 수준을 기록하였다.

이상에서와 oxytocin 투여에 의한 임신 rat에 있어서 progesterone 농도의 감소에 이은 estradiol-17 β , prostaglandin F_{2 α} , prostaglandin E₂ 및 oxytocin 수용체 농도의 증가는 조기에 시작되었다.

VI. 참고문헌

1. Alexandrova, M. and Soloff, M. S. : Oxytocin receptors and parturition I. Control of oxytocin receptor concentration in the rat myometrium at term, *Endocrinology*(Baltimore), 106: 730-735, 1980.
2. Cao, L. and Chan, W. Y. : Effects of oxytocin and uterine and luteal prostaglandins on the functional regression of the corpus luteum in Pseudopregnant rats, *J. Reprod. Fertility*, 99: 181-186, 1993.
3. Carminati, P., Luzzani, F. and Lerner, L. J. : Synthesis and metabolism of prostaglandins in rat placenta, uterus, and ovary during various stages of pregnancy, *Adv. Prostaglandin Thromboxane Res.*, 2:627-632, 1976.
4. Castracane, D. and Jordan, C. : The effect of estrogen and progesterone on uterine prostaglandin biosynthesis in the ovariectomized rat, *Biol. Reprod.*, 13:587-596, 1975.
5. Chan, W. Y. : Enhanced prostaglandin synthesis in the parturient rat uterus and its effects on myometrial oxytocin receptor concentrations, *Prostaglandins*, 34: No.6. 889-902, 1987.
6. Chan, W. Y. : Uterine and placental Prostaglandins and Their Modulation of Oxytocin Sensitivity and Contractility in the Parturient Uterus, *Biol. Reprod.*, 29:680-688, 1983.
7. Chan, W. Y. : Relationship between the Uterotonic Action of Oxytocin and Prostaglandins : Oxytocin Action and Release of PG- Activity in Isolated Nonpregnant and Pregnant Rat Uteri, *Biol. Reprod.*, 17: 541-548, 1977.
8. Chan, W. Y., Cao, L., Hill, P. S. and Hruba, V. J. : Oxytocin- and vasopressin - binding sites in the rat uterus : Competition binding and inhibitory pA₂ studies with oxytocin and oxytocin antagonists, *Endocrinology*, 126:2095-2101, 1990.
9. Deis, R. P. : Induction of prostaglandin F_{2α} in pregnant rats, *Nature*(London), 229:568-569, 1971.
10. Dubin, N. H., Blake, D. A., Ghodgankar, R. B. and Egner, D. G. : Thromboxane B₂, 6-keto-prostaglandin F_α and prostaglandin F_{2α} production by contracting pregnant rat uteri *in vitro*, *Biol. Reprod.*, 26:281-288, 1982.
11. Dubin, N. H., Ghodganokar, R. B. and King, F. N. : Role of prostaglandin production in spontaneous and oxytocin-induced uterine contractile activity in *in vitro* pregnant rat uteri, *Endocrinology*, 105:47-51, 1979.
12. Evans, C. A., Kennedy, T. G. and Challis, J. R. G. : Gestational changes in prostanoid concentrations in intrauterine tissue and fetal fluids from pregnant sheep, and the relation prostanoid output *in vitro*, *Biol. Reprod.*, 27:1-11, 1982.
13. Fuchs, A. R. : Hormonal control of myometrial function during pregnancy and parturition, *Acta. Endocrinol. Suppl.*, 221: 1-70, 1978.
14. Fush, A. R. and Mok, E. : Histochemical study of the effects of prostaglandin F_{2α} and E on the corpus luteum of pregnant rat, *Biol. Reprod.*, 10:24-32, 1974.
15. Fuchs, A. R., Smitasiri, Y. and Chantharaksri, U. : The effect of indomethacin on uterine contractility and luteal regression in pregnant rats at term, *J. Reprod. Fertility*, 48: 331-340, 1976.
16. Gutknecht, G. D., Cornette, J. C. and Pharriss, B. B. : Antifertility properties of prostaglandin F_{2α}, *Biol. Reprod.*, 1:367-371, 1969.
17. Harold, R. K., Yoshinaga, H. W. and Roy, O. G. : Effects of Prostaglandin on ovarian steroid secretion and biosynthesis during pregnancy, *Am. J. Physiol.*, 221 (1):189-193, 1971.
18. Homanics, G. E. and Silvia, W. J. : Effects of

- progesterone and estradiol-17 β on uterine secretion of prostaglandin F_{2 α} in response to oxytocin in ovariectomized ewes, *Biol. Reprod.*, 38:804-811, 1988.
19. Labhsetwar, A. P. and Waton, D. J. : Temporal relationship between secretory patterns of gonadotropins, estrogens, progestins and prostaglandin F in periparturient rats, *Biol. Reprod.*, 10: 103-110, 1977.
 20. Meier, S., Lau, T. M., Jerkin, G. and Fairclough, R. J. : Oxytocin - induced prostaglandin F_{2 α} release and endometrial oxytocin receptor concentrations throughout pregnancy in ewes, *J. Reprod. Fertil.*, 103:233-238, 1995.
 21. Nathanielsz, P. W. : Endocrine mechanisms of parturition, *Ann. Rev. Physiol.*, 40:411-445, 1978.
 22. Nutting E. F., and Cammerata, P. S. : Effect of prostaglandins on fertility in female rats, *Nature (London)*, 222:287-294, 1969.
 23. Olofsson, J., Norjavaara, E. and Selstam, G. : *In vivo* levels of prostaglandin F_{2 α} , E₂ and prostacyclin in the corpus luteum of pregnant and pseudopregnant rats, *Biol. Reprod.*, 42:792-800, 1990.
 24. Poyser, N. L. : The significance of prostaglandin production by the uterus, *Polish. J. Pharmacol. Pharm.*, 26:189-203, 1974.
 25. Sheldrick E. L. and Flint A. P. F. : Endocrine control of uterine oxytocin receptors in the ewe, *Journal of Endocrinology*, 106:249-258, 1985.
 26. Soloff, M. S., Alexandrova, M. and Fernstrom, M. J. : Oxytocin Receptors : Triggers for Parturition and Lactation, *Science.*, 204:1313-1315, 1979.
 27. Strauss, J. F. III, Sokoloski, J., Caploe P., Daffy P., Mintz G. and Stambaugh R. L. : On the Role of prostaglandin in parturition in the Rat, *Endocrinology*, 96: 1040, 1975.
 28. Thorburn, G. D. and Challis, J. R. G. : Endocrine control of parturition, *Physiol. Rev.*, 59:863-918, 1979.
 29. Wilson, L. Jr., Stanics D., Dawood F. K. and Dawood M. Y. : Alterations in reproductive tissue prostaglandins E and F, 6-Keto-prostaglandin F_{1 α} and thromboxane B₂ with gestational age in the rat, *Biol. Reprod.*, 27:1207-121, 1982.
 30. 배영훈, 조정, 박석천. : 임신 쥐에 대한 옥시토신의 반응, *Korea J. Animal Reprod.*, 22(1): 61-66, 1988.
 31. 변명대 : Prostaglandin F_{2 α} 의 투여에 따른 자성 Rat의 혈중 Hormone함량과 황체의 형태학적 변화 I. 임신 rat에 있어서 Prostaglandin F_{2 α} 의 투여가 황체의 기능과 형태에 미치는 영향, *Korea J. Animal Reprod.*, 35(6)447~453, 1993.
 32. 변명대, 함태수 : 산양에 있어서 분만후 임신 황체의 퇴행, *Korean J. Animal Reprod.*, 15(3) :161-172, 1991.
- (접수일자: 2002. 4. 13. / 채택일자: 2002. 5. 10.)