

## 돼지 적출 자궁 평활근의 운동성에 있어서 transmural nerve stimulation에 대한 $\beta$ -adrenergic 신경의 이완작용

김주헌 · 전제철 · 노규진 · 홍용근\* · 최상용<sup>1</sup>

경상대학교 수의과대학, 동물의학연구소  
\*인제대학교 의생명공학대학, 심혈관 및 대사성질환 센터

(게재승인 : 2006년 11월 1일)

### Relaxative Effect of Transmural Nerve Stimulation via $\beta$ -adrenergic Nerve on the Isolated Uterine Smooth Muscle Motility of Pigs

Joo-heon, Kim, Jae-cheul Jeon, Gyu-jin Rho, Yonggeun Hong\* and Sang-yong Choe<sup>1</sup>

*Institute of Animal Medicine, College of Veterinary Medicine, Gyeongsang National University, Jinju 660-701, Korea.*

*\*Cardiovascular & Metabolic Disease Center, College of Biomedical Science and Engineering, Inje University, Gimhae 621-749, Korea*

**Abstract :** The effects of transmural nerve stimulation induced releasing neurotransmitters on the changes of swine uterine smooth muscle motility were examined by polygraph through isometric force transducer. The frequency dependent relaxation and rebound contraction were revealed on precontraction with histamine by transmural nerve stimulation. The rebound contraction by transmural nerve stimulation was inhibited by nonselective  $\alpha$ -adrenergic receptor antagonist, phentolamine, and the relaxation by transmural nerve stimulation was blocked by nonselective  $\beta$ -adrenergic receptor antagonist, propranolol. The relaxation induced by nonselective  $\beta$ -adrenergic receptor agonist, isoproterenol on precontraction with histamine were the dose dependent manner and this relaxation was blocked by nonselective  $\beta$ -adrenergic receptor antagonist, propranolol in isolated uterine smooth muscle of pig. These results suggest that endogenous neurotransmitters on smooth muscle relaxation was influenced by  $\beta$ -adrenergic receptor in swine.

**Key words :** transmural nerve stimulation,  $\beta$ -adrenergic receptor, uterus, swine.

### 서 론

자율신경계의 기능은 교감신경과 부교감신경의 길항작용에 의하여 신체의 여러 작용을 조절하는 것으로 알려져 있다. 소화기관은 촉진적 cholinergic 신경작용과 촉진 및 억제적 반응을 동시에 나타내는 adrenergic 신경작용을 가진 것으로 알려져 있으며, 순환기계는 억제적 cholinergic과 촉진 및 억제적 반응을 동시에 가진 adrenergic 신경작용으로 알려져 있다(10). 자궁근에 대한 운동성의 진폭과 빈도는 steroid hormone과 자율신경의 작용에 의해 조절되는 것으로 알려져 있다(4,12,19). Alquist(1)가 adrenoceptor를  $\alpha$ -,  $\beta$ -adrenoceptor로 분류한 이래 여러 평활근에서  $\alpha$ -,  $\beta$ -adrenoceptor의 존재가 확인되었으며, 이들 중  $\alpha$ -adrenoceptor는 촉진적 반응을 나타내며,  $\beta$ -adrenoceptor는 억제적 반응을 나타내는 것으로 알려져 있

다(16,20,29). 또한 많은 논문에서 자궁평활근의  $\alpha$ -adrenoceptor의 수축작용과  $\beta$ -adrenoceptor의 이완작용의 중재를 보고하였으며, cholinergic receptor를 자극하면 자궁의 수축성 현상이 나타난다는 것을 보고하기도 하였다(13,15,23,24,25). 하지만 이들 adrenergic receptor와 cholinergic receptor의 생리적 기능을 확인하기 위한 연구들은 receptor에 선택적으로 작용하는 agonist와 antagonist를 이용한 약물학적 작용만으로 진행되어져 왔을 뿐 전기적 자극 등을 통한 endogenous neuromodulators의 유리를 통한 연구는 부족한 실정이다. 그런데 Gonella(11) 및 Cook와 Burnstock(9)의 신경 말단에 대한 전자현미경적 연구에서 장관 내 cholinergic, adrenergic 신경섬유의 말단소포인 large vesicle내에 신경전달물질이 존재하고 있는 것이 밝혀짐으로서 전기자극에 대한 신경말단에 저장된 신경전달물질의 유리를 통한 연구가 병행되고 있는 실정이다.

이와 같은 생리·약리적 연구내용을 토대로 발생 또는 번식 관련 분야에 대한 연구에 있어서 자궁평활근의 운동성 조

<sup>1</sup>Corresponding author.  
E-mail : sychoe@gsnu.ac.kr

절을 통한 수태율의 향상에 대한 관심이 증가하고 있으며, 최근의 동물번식에 대한 연구동향은 현대 과학을 이용한 질적으로 우수한 수정란을 생산하여 최적의 조건에서 수정란 이식을 통한 산업적 연구가 활발히 진행되고 있다. 자궁과 난관의 운동성은 정자를 수정부위까지 이동시키고 수정란을 착상부위까지 이동시키는데 중요한 역할을 한다. 또한 착상 후 자궁평활근의 운동성은 임신을 안정상태에서 지속될 수 있도록 하는 중요한 요인으로 알려져 있다(2,12,21). 따라서 수정란 이식에 의한 수태율의 향상의 어려움을 극복하고 경제성을 높이기 위해서는 여러 가지 개선해야 할 문제점을 안고 있는 실정이다. 이러한 원인 중 중요한 사항 중 하나는, 수정란의 착상에 대한 안정성이 자연교배와 같은 조건이 되지 못하기 때문이며, 이것은 자궁평활근 운동성이 증가가 착상을 저해하는 요인으로 작용하고 있기 때문이라고 할 수 있다.

따라서 본 저자들은 돼지 적출 자궁평활근에 대한 transmural nerve stimulation을 가하여 자궁평활근에 분포한 신경의 흥분작용을 유도함으로써 신경섬유 말단 소포에 존재하는 내재성 신경전달물질의 유리를 통하여 자궁평활근의 운동성에 대한 생리적 현상을 밝힘으로써 수정란 이식에 의한 수태율 향상을 유도함과 동시에 조산방지 효과를 높일 수 있는 중요한 기초 자료를 제공하고자 본 실험을 실시하였다.

## 재료 및 방법

### 실험동물

임상적으로 건강하다고 인정되는 체중 90 kg 전후의 미경산 Landrace종 암돼지 50두 공시하였다.

### 자궁 평활근 절편 제작

실험 돼지를 타격에 의해 실신시킨 후 즉시 복강을 열고 골반속에 있는 자궁을 적출하여 95% O<sub>2</sub>와 5% CO<sub>2</sub>의 혼합가스가 공급되는 4°C 냉한 정상 생리적 영양액에서 길이 1.5 cm, 폭 0.5 cm 되도록 자궁중주근(Myometrium longitudinal muscle) 절편을 제작하였다.

### 정상 생리적 영양액의 조성

NaCl, 136; KCl, 2.7; CaCl<sub>2</sub>, 1.8; MgCl<sub>2</sub>, 1.0; Glucose, 5.5; Tris-HCl, 24.0 (mM)로 하여 37°C에서 pH 7.4가 되도록 조성하여 사용하였다.

### 운동성의 기록

제작된 자궁 평활근 절편을 20 ml 용 organ bath에 옮겨서 한 쪽 끝은 organ bath 저부에 고정시키고, 다른 쪽 끝은 상하 높이를 조절할 수 있도록 준비된 근수축변환기(Isometric Force Transducer, FT03, Grass)에 연결하여 polygraph(79, Grass)를 통하여 자궁 평활근의 수축(Isometric Contraction)을 기록하였다.

### 전기자극 방법

전기자극은 transmural nerve stimulation으로 자궁 평활근 절편의 양쪽 5 mm 지점에 백금 전극을 설치하여 전기자극기(Stimulator, SM-1, Narco Biosystem)를 이용하여 0.5 msec(duration)에서 전기자극을 실시하여 최적의 전기자극치(40 V, 0.5 msec, 20 sec)를 찾아서 실험을 실시하였으며 실험에 따라서는 frequency 변화에 따른 영향도 관찰하였다. 전기자극에 대한 반응은 1 μM tetrodotoxin을 전처리 하여 전기자극에 대한 반응이 완전히 차단되어지는 것으로서 신경자극에 의한 작용임을 확인하였다. 모든 전기자극은 2~3분의 간격으로 실시하였다.

### 약물처리 방법과 사용된 약물

약물의 처리는 20 ml organ bath 에 200 μl 이하의 약물을 가하여 100배 이상 약물이 희석되도록 하였으며, 약물처리 후 정상 생리적 영양액으로 3회 이상 세척하고 1시간 이상 평형시킨 후 다음 실험을 실시하였다(6).

본 실험에 사용된 약물은 tetrodotoxin, atropine, phentolamine, propranolol, isoproterenol, clonidine 등은 Sigma 제품을 사용하였다.

### 통계 분석

통계처리는 SPSS-PC Version. 10.0 프로그램을 사용하였으며, 검사항목은 mean±SD를 산출하였다. 평균치 차에 대한 검증은 t-test를 실시하였고 차검증은 유의수준을 P<0.05 이하로 하였다.

## 결 과

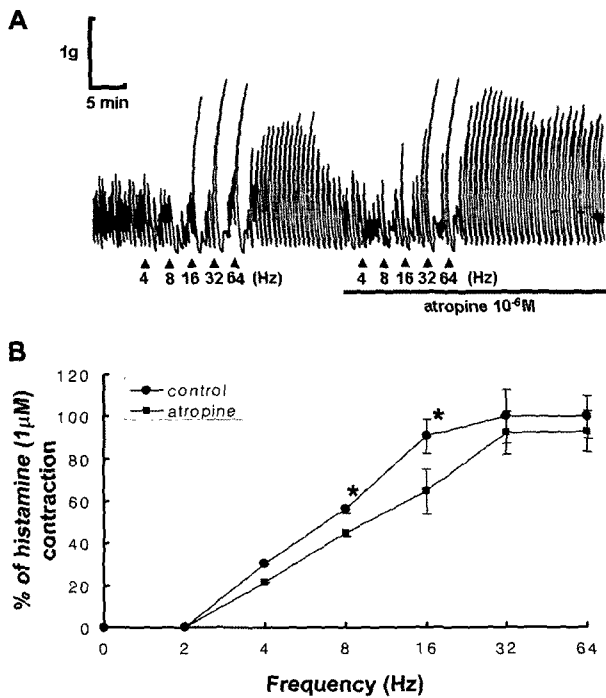
### 자궁 평활근에 있어서 transmural nerve stimulation에 의한 frequency 변화의 효과

Transmural nerve stimulation을 0.5 msec(duration), 40 V에서 4-64 Hz까지 20 sec동안 전기 자극을 실시하여 그 반응을 관찰하였다.

안정상태에서 전기자극에 대한 반응은 급속한 단일 수축 현상을 보였으며 frequency변화에 따른 수축정도는 증가되는 경향을 나타내었다(Fig 1A). 전기자극에 대한 반응은 1 μM tetrodotoxin 전처리에 의해 완전히 차단되어짐을 관찰하고 주어진 전기자극이 신경자극에 의한 작용임을 확인하였다.

### 자궁 평활근에 있어서 transmural nerve stimulation에 대한 atropine의 영향

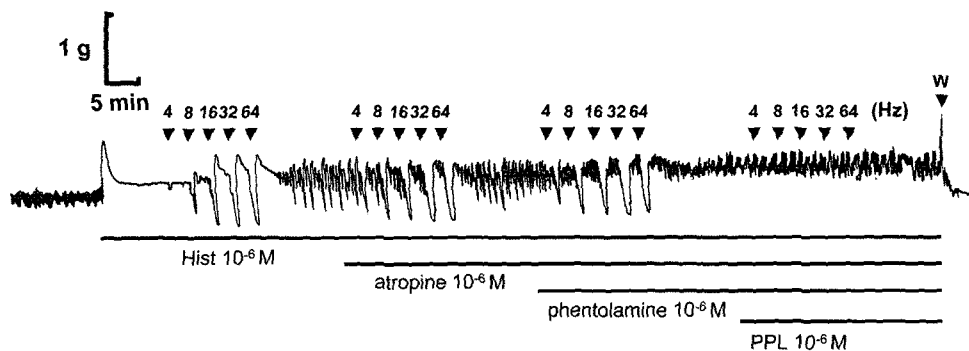
자궁 평활근의 운동성에 있어서 전기자극에 의한 수축현상은 atropine(1 μM)의 전처리에 의해 약한 억제반응을 나타내었다(Fig 1B). 또한 atropine(1 μM)의 처리에 이어서 histamine(1 μM)을 이용한 전수축 상태에서도 전기자극에 의한 수축성 반응 중 반발수축(rebound contraction)에 대한 약한 억제현상을 관찰할 수 있었다(Fig 2).



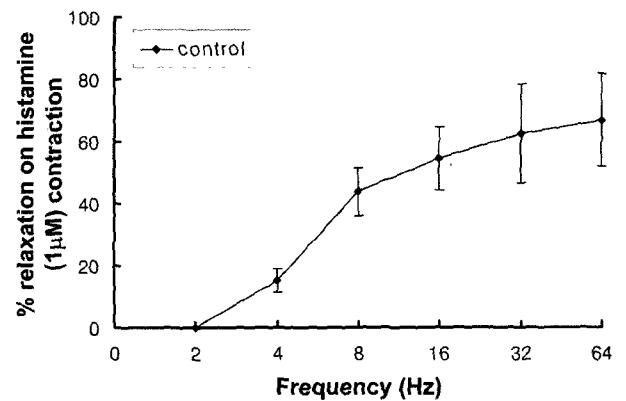
**Fig 1.** Effects of atropine on neurogenic contraction by transmural nerve stimulation in pig isolated uterine smooth muscle. A. Tracing record of neurogenic contraction by transmural nerve stimulation (40 V, 4~64 Hz, 0.5 msec, 20 sec) on isolated uterine smooth muscle of pig. The neurogenic contraction was frequency(4~64 Hz)-dependent manner and weakly inhibited by the pretreatment with atropine(1  $\mu$ M). B. The neurogenic contraction was frequency(4~64 Hz)-dependent contraction and maximized at 32 Hz, and weakly inhibited by the pretreatment of atropine(1  $\mu$ M):  $P < 0.05$ .

**자궁 평활근에 있어서 histamine 전수축 상태에서 전기 자극에 대한 영향**

자궁 평활근에서 histamine(1  $\mu$ M)을 이용한 전수축 상태에서 전기 자극에 대한 반응은 이완과 반발수축이 전형적으로 관찰되었으며 frequency증가에 따라 이완과 반발수축이 증가



**Fig 2.** Effects of adrenergic receptor blockers on neurogenic responses by transmural nerve stimulation on precontraction with histamine(Hist, 1  $\mu$ M) in pig isolated uterine smooth muscle. The neurogenic responses by transmural nerve stimulation on precontraction with histamine(Hist, 1  $\mu$ M) were frequency(4~64 Hz)-dependent relaxation and rebound contraction. The rebound contraction of neurogenic responses were weakly inhibited by atropine(1  $\mu$ M) and were blocked by phentolamine(1  $\mu$ M). The relaxation of neurogenic responses were blocked by propranolol(PPL, 1  $\mu$ M).



**Fig 3.** Effects of neurogenic relaxation by transmural nerve stimulation on precontraction with histamine(1  $\mu$ M) in pig isolated uterine smooth muscle. The neurogenic relaxation were the frequency(2~64 Hz)-dependent relaxation on precontraction with histamine(1  $\mu$ M).

되어지는 것을 관찰할 수 있었다(Fig 2). 또한 전기 자극에 의한 이완 효과에 대한 실험에서 8 Hz에 43.7%, 64 Hz에 66.6%로 frequency 의존성 이완효과를 나타내었다(Fig 3).

**자궁 평활근에 있어서 histamine 전수축 상태에서 phentolamine의 전기 자극에 대한 영향**

자궁 평활근에서 histamine(1  $\mu$ M)의 전수축 상태에서 생겨나는 전기 자극의 효과가  $\alpha$ -adrenergic receptor blocker에 대하여 어떤 영향을 받는지를 확인하기 위하여 phentolamine (1  $\mu$ M)을 처리하여 전기 자극을 실시한 결과, 이완작용에 대한 영향은 거의 관찰할 수 없었지만 반발수축이 억제되어지는 것을 관찰할 수 있었다(Fig 2).

**자궁 평활근에 있어서 histamine 전수축 상태에서 propranolol의 전기 자극에 대한 영향**

자궁 평활근에서 histamine(1  $\mu$ M)의 전수축 상태에서 생겨나는 전기 자극의 효과가  $\beta$ -adrenergic receptor blocker에 대

하여 어떤 영향을 받는지를 확인하기 위하여 propranolol (1 μM)을 전처리하여 전기자극을 실시한 결과 전기자극에 의한 이완작용이 차단되어지는 효과를 관찰할 수 있었다(Fig 2).

**자궁 평활근에 있어서 histamine 전수축 상태에서 isoproterenol의 영향**

자궁 평활근에 대한 β-adrenergic receptor의 작용을 관찰하고자 histamine(1 μM)의 전수축 상태에서 β-adrenergic receptor agonist인 isoproterenol을 0.001~100 μM까지 첨가 처리하면 농도증가에 따라 이완정도가 증가되어지는 경향을 나타내었으며, 10 μM에서는 histamine의 수축현상이 완전히 이완되는 결과를 나타내었다(Fig 4). 이와 같은 이완작용은 β-adrenergic receptor 차단제인 propranolol(1 μM)의 전처리에 의해 isoproterenol의 이완작용이 완전히 차단되었다(Fig 4).

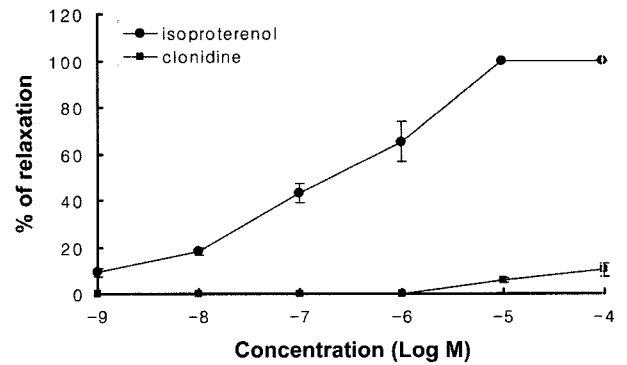
**자궁 평활근에 있어서 histamine 전수축상태에서 clonidine의 영향**

자궁 평활근에 대한 α<sub>2</sub>-adrenergic receptor의 작용을 관찰하고자 histamine(1 μM)의 전수축상태에서 α<sub>2</sub>-adrenergic receptor agonist인 clonidine을 0.001에서 100 μM까지 첨가 처리해 보았더니, 10 μM과 100 μM 농도에서 약한 이완 효과를 보였을 뿐이었다(Fig 5).

**고 찰**

자궁 평활근의 운동성은 정자의 수정부위까지의 이동과 수정란의 착상부위까지의 이동에 중요한 역할을 담당하고 있다. 또한 수정란의 착상 후에는 임신의 지속을 위한 자궁 환경의 유지에 자궁평활근의 운동성이 절대적인 역할을 담당하고 있다(2,12).

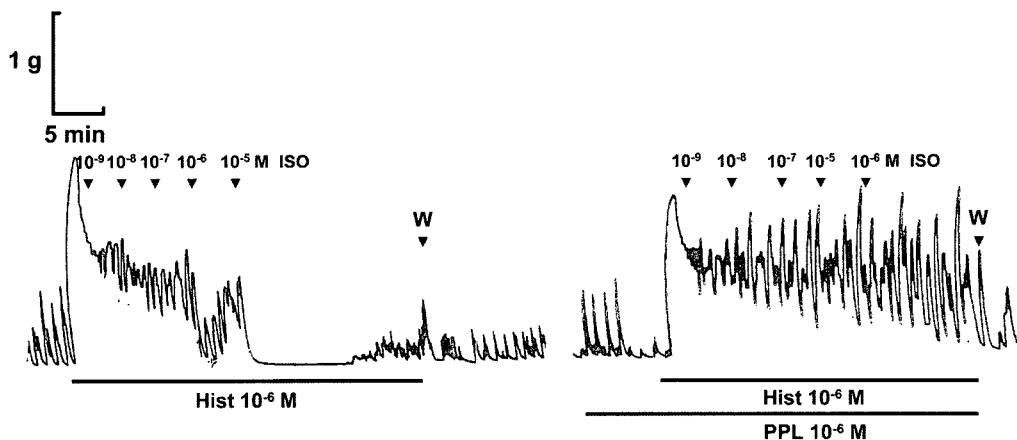
In vitro상의 연구에서 임신과 출산 시 자궁평활근의 운동성은 자궁평활근의 스테로이드 수용체의 밀도 변화에 의해



**Fig 5.** Effects of isoproterenol and clonidine on the precontraction by histamine(1 μM) in pig isolated uterine smooth muscle. it were appeared the dose(0.001~100 μM)-dependent relaxation by isoproterenol and weakly relaxation by high dose(10, 100 μM) by clonidine.

크게 영향을 받는다는 연구결과를 발표 하였으며(28), estradiol과 progesterone의 자궁 평활근에 대한 결합력의 변화와 생식주기 동안 자궁 평활근의 운동 활성의 경향 사이에는 밀접한 관련성이 있다는 연구결과도 Thilander 등에 의해 1990년에 최초로 발표되어졌다(27).

또한 성장단계별 돼지 자궁평활근의 운동성에 있어서 α-adrenoceptor의 기능적 관련성이 in vitro 연구를 통해 제안되었으며 돼지의 자궁평활근에는 α<sub>1</sub>과 α<sub>2</sub>-adrenoceptor가 동시에 발현된다 할지라도 내인성 또는 외인성 noradrenaline에 대한 반응은 α<sub>2</sub>-adrenoceptor로 인한 흥분성이 주된 신호전달 경로인 것으로 보고 되었고(26), 자궁평활근의 운동성의 조절이 정자의 운반능에 직접적으로 관련되어 있다는 것이 정자 활력 및 임신비율조사 연구를 통해 밝혀졌다(17). 따라서 수정란의 착상과 안정적인 임신지속을 위해서는 자궁 평활근과도한 운동성의 억제를 통해 자궁평활근의 안정된 환경을 유도하는 것이 번식분야에서의 중요한 요건으로 제안되고 있다.



**Fig 4.** Effects of propranolol(PPL) on relaxation by the isoproterenol in pig isolated uterine smooth muscle. The relaxation by the isoproterenol were powerful dose(0.001~100 μM)-dependent manner on precontraction with histamine(Hist, 1 μM). The relaxation by isoproterenol were blocked by pretreatment of propranolol(PPL, 1 μM).

내장기관 및 자궁평활근을 포함한 평활근에 있어서 자율 신경계의 생리현상을 규명하기 위하여 자율신경계의 수용체에 선택적으로 작용하는 agonist와 antagonist를 이용한 약물의 다양한 작용을 실험동물을 통해 다양하게 진행되어 왔다(3,8). 또한 활동전압이 쉽게 발생하는 이러한 평활근에서는 전기적 변화에 의해 유발되는 활동전압을 조정하는 것은 평활근 긴장과 운동을 변화시키는 중요한 기전으로 알려져 있다(3,9,11).

따라서 본 연구는 평활근 자체에 존재하는 내재성 신경의 전기적 자극을 통하여 신경 절후섬유의 흥분작용으로 신경 말단으로부터 내재성 신경전달물질을 분비시킴으로써 평활근 운동성의 변화를 관찰하였다.

본 실험에서 전기자극에 의한 자궁 평활근의 운동성 변화가 neural bloker로 작용하는 tetrodotoxin( $1 \mu\text{M}$ )의 전처리를 통해 전기자극에 의한 운동성의 수축 및 이완현상이 차단되는 것으로 보아 전기자극이 평활근에 존재하는 신경에 대한 흥분효과임을 확인할 수 있었다(9). 또한 histamine( $1 \mu\text{M}$ ) 처리로 인한 전수축 상태에서의 전기자극에서는 자궁 평활근의 이완현상과 반발수축현상은 토끼의 위 평활근의 운동성(14)에서와 같은 현상으로 전기자극에 의한 절후신경말단에서 유리된 신경전달물질이 자궁평활근의 수축현상을 나타내는 전달물질과 이완현상을 나타내는 물질이 동시에 유리되어지는 것을 추측할 수 있었다.

이와 같은 histamine( $1 \mu\text{M}$ )을 이용한 전수축 상태에서 생긴 이완과 반발수축 효과의 경로를 확인하고자 cholinergic receptor 차단제인 atropine( $1 \mu\text{M}$ )을 전처리에 의해 반발수축현상의 약한 억제효과와 nonselective  $\alpha$ -adrenergic receptor blocker인 phentolamine( $1 \mu\text{M}$ )을 전처리한 후 전기자극을 실시한 결과 반발수축이 차단되어지는 것으로 보아, 토끼 위 평활근에서 발생한 atropine에 의한 전기자극에 의한 수축현상의 차단효과로 cholinergic 신경을 통한 수축작용(6)과는 달리 자궁 평활근의 수축현상이  $\alpha$ -adrenergic receptor를 통한 수축효과임을 알 수 있었다. 그리고 histamine( $1 \mu\text{M}$ ) 전수축에 대한  $\alpha_2$ -adrenergic receptor agonist 인 clonidine의 높은 농도( $10 \mu\text{M}$ ,  $100 \mu\text{M}$ )에서 약한 이완작용을 나타내는 것으로 보아  $\alpha_2$ -adrenergic receptor를 통한 효과는 자궁 평활근에서는 큰 영향을 나타내지 못하는 것으로 추측되어진다. 하지만 histamine( $1 \mu\text{M}$ )을 이용한 전수축상태에서 nonselective  $\beta$ -adrenergic receptor blocker인 propranolol( $1 \mu\text{M}$ )을 전처리한 후 전기자극을 실시한 결과 전기자극에 의한 이완작용이 완전히 차단되는 효과를 관찰할 수 있었다. 이와 같은 결과는 자궁평활근의 이완작용이  $\beta$ -adrenergic receptor를 통한 효과임을 추측할 수 있었다. 또한 histamine( $1 \mu\text{M}$ )을 이용한 전수축상태에서  $\beta$ -adrenergic receptor agonist인 isoproterenol을  $0.001\sim 100 \mu\text{M}$  농도로 첨가처리 하였을 때,  $0.001 \mu\text{M}$ 에서 이완효과를 나타내기 시작하여  $100 \mu\text{M}$ 에서는 완전한 이완작용을 나타내어 histamine에 의한 수축현상이 완전히 사라지는 결과를 나타내었으며, 이와 같은 isoproterenol의 이완효과가  $\beta$ -adrenergic receptor

antagonist인 propranolol( $1 \mu\text{M}$ )의 처리에 의해 이완효과가 전혀 나타나지 않는 차단효과를 관찰할 수 있었던 결과는 자궁 평활근의 운동성에 대한 이완작용이  $\beta$ -adrenergic receptor를 통한 효과임을 확인 할 수 있었다.

이와 같은 연구 결과는 자궁 평활근의 부위별 prostanoid 수용체의 분포를 조사한 연구에서 자궁 평활근의 부위별 운동성은 불규칙적 수축력의 차이를 나타내었으며 내인성 prostanoids가 자율적 자궁 평활근의 수축력을 조절하는 중요한 인자에 해당함을 보고한 연구(7)와 더불어 향후 임상적 적용에 있어 좀 더 구체적 접근이 가능할 것으로 사료된다.

조산에 대한 치료의 목적으로 자궁수축에 대한 억제효과를 유도하는  $\beta$ -adrenergic receptor agonist가 종종 사용되고 있다고 하였으며, 분만 초기에 adrenoceptor의 밀도가 급격히 감소되어져서 자궁의 운동성 억제작용을 차단함으로써 분만 행위에 있어서 자궁의 수축력을 증가시켜 태아의 만출을 유도할 수 있는 것으로 추측하였다(30). 또한 무통 분만을 위한 순환 epinephrine의 감소현상은 쥐 자궁의 운동성 억제현상의 감소로 원활한 분만을 유도시킬 수 있다고 하였다(22). 그리고 월경불순을 동반하는 자궁 불안정상태는  $\beta$ -adrenergic receptor agonist의 처리로서 자궁의 운동성 억제현상의 유도로서 경감시킬 수 있다고 하였으며(5), 사람 적출 자궁근에  $\beta_2$ -adrenergic receptor를 통한 이완작용이 존재한다고 하였다(18). 이와 같은 결과들은 본 실험의 강력한  $\beta$ -adrenergic receptor를 통한 강력한 이완작용의 효과와 일치되어지며 자궁의 안정성 유지에 주요한 작용인 것으로 사료 되어진다.

이상의 결과로 자궁 평활근의 운동성에 대한 내재성 신경 작용은 강력한  $\beta$ -adrenergic receptor를 통한 이완효과를 가지고 있음이 확인되었으며, 착상과 임신유지의 효율성을 높이는  $\beta$ -adrenergic receptor를 통한 자궁의 이완 효과를 유도하면 기대되는 좋은 효과를 얻을 수 있을 것으로 추정되어진다.

## 결 론

돼지 적출 자궁 평활근의 운동성에 대한 transmurial nerve stimulation에 의한 내재성 신경의 자극을 통하여 내재성 신경전달물질의 유리를 유도하여 운동성 변화를 polygraph를 통하여 관찰하였다. 돼지 적출 자궁 평활근에 대한 histamine에 의한 전수축상태에서 전기자극은 frequency의존성 이완작용과 반발수축이 나타났으며, histamine에 의한 전수축상태에서 전기자극에 의한 이완과 반발수축현상은 nonselective  $\alpha$ -adrenergic receptor antagonist인 phentolamine에 의해 반발수축이 차단되었으며, nonselective  $\beta$ -adrenergic receptor antagonist 인 propranolol에 의해 이완효과가 차단되었다.

Histamine에 의한 전수축 상태에서 nonselective  $\beta$ -adrenergic receptor agonist인 isoproterenol에 의해 농도 증가에 따른 이완정도가 증가되어지는 이완효과를 나타내었으며, 이와 같은 이완효과는 nonselective  $\beta$ -adrenergic receptor antagonist인 propranolol처리에 의해 isoproterenol에 의한 이완효과가 차단되어졌다. 이상의 결과로 보아 돼지 자궁 평

활근의 운동성에 대한 내재성 신경작용은 강력한  $\beta$ -adrenergic receptor를 통한 이완효과를 가지고 있음이 추정되어진다.

## 감사의 글

본 연구는 농림부 바이오장기생산 연구사업의 연구비(과제번호 200508010801) 지원을 받아 수행 되었습니다.

## 참 고 문 헌

- Ahquist RP. A study of the adrenotropic receptor. *Am J Physiol* 1948; 153: 586-600.
- Alexandrova M, Soloff MS. Oxytocin receptors and parturition. I. control of oxytocin receptor concentration in the rat myometrium at term. *Endocrinol* 1980; 106: 730-735.
- Bolton TB. Mechanism of action of transmitters and other substances on smooth muscle. *Physiol Rev* 1979; 220: 606-718.
- Brause MM, Burnstock G. Expression of  $\beta$ -adrenergic receptors in the rat uterus: Effects of puberty and estrogen treatment during prepubertal development. *Int J Devel Neurosci* 1998; 16: 29-39.
- Bulletti C, de Ziegler D, de Moustier B, Polli V, Bolelli G, Franceschetti F, Flamigni C. Uterine contractility: Vaginal administration of the  $\beta$ -adrenergic agonist, terbutaline. Evidence of direct vagina-to-uterus transport. *Ann NY Acad Sci* 2001; 943: 163-171.
- Buyukafsar K, Levent A, Un I, Ark M, Arikan O, Ozveren E. Mediation of nitric oxide from photosensitive stores in the photorelaxation of the rabbit corpus cavernosum. *Eur J Pharmacol* 2003; 459: 263-267.
- Cao J, Yosida M, Kitazawa T, Taneike T. Uterine region-dependent differences in responsiveness to prostaglandins in the non-pregnant myometrium. *Prostaglandins Other Lipid Mediat* 2005; 75(1-4): 105-122.
- Coleman AJ, Paterson DS, Smoerville AR. The  $\beta$ -adrenergic receptor of rat corpus luteum membrane. *Biochem Pharmacol* 1979; 28: 1003-1012.
- Cook RD, Burnstock G. The ultrastructure of auerbach's plexus in guinea pig. I. Neural element. *J Neurocytol* 1976; 5: 171-194.
- El-Mahmoudy A, Khalifa M, Draid M, Shiina T, Shimizu Y, El-Sayed M, Takewaki T. NANC inhibitory neuromuscular transmission in the hamster distal colon. *Pharmacol Res* 2006; in press.
- Gonella J. Modification of electrical activity of the longitudinal muscle of the rabbit duodenum following contraction of the circular muscle. *Rens Romani Gastroenterol* 1971; 3: 127-131.
- Fushs AR, Periyasamy S, Alexandrova M, Soloff MS. Correlation between oxytocin receptor concentration and responsiveness to oxytocin in pregnant rat myometrium: Effect of ovarian steroid. *Endocrinol* 1983; 113: 742-749.
- Johns A, Coons LW. Physiological and pharmacological characteristics of the Baboon(*Papio-anubis*) oviduct. *Biol Reprod*;1981; 25: 120-127.
- Kim JH, Shim CS, Hong YG. Effect of transmural stimulation to motility on isolated gastric smooth muscle. *Korean J Vet Res* 1999; 39: 472-477.
- Labate JS. Influence of cocaine on the uterine reaction induced by adrenaline and hypogastric nerve stimulation. *J Pharmacol Exp Ther* 1941; 72(3): 370-382.
- Lands AM, Arnold A, McAuliff JP, Laduena FP, Brown TG Jr. Differentiation of receptor systems activated by sympathomimetic amines. *Nature* 1967; 21: 597-598.
- Langendijk P, Bouwman EG, Kidson A, Kirkwood RN, Soede NM, Kemp B. Role of myometrium activity in sperm transport through the genital tract in fertilization in sows. *Reproduction* 2002; 123: 683-690.
- Liu YL, Nwosu UC, Rice PJ. Relaxation of isolated human myometrial muscle by  $\beta$ 2-adrenergic receptors but not  $\beta$ 1-adrenergic receptors. *Am J Obstet Gynecol* 1998; 179: 895-898.
- Marshall JM. Effects of catecholamines on the smooth muscle of the female reproductive tract. *Am Rev Pharmacol* 1973; 13: 19-24.
- Mhaouty-Kodja S, Houdeau E, Legrand C. Regulation of myometrial phospholipase C system and uterine contraction by  $\beta$ -adrenergic receptors in midpregnant rat. *Biol Reprod* 2004; 70: 570-576.
- Rodriguez-Martinez H, Einarsson S, Larsson. Spontaneous motility of the oviduct in the anaesthetized pig. *J Reprod Fert* 1982; 66: 615-624.
- Segal S, Csavoy AN, Datta S. The tocolytic effect of catecholamines in the gravid rat uterus. *Anesth Analg* 1998; 87: 864-869.
- Seibold A, Williams B, Huang ZF, Friedman J, Moore RH, Knoll BJ, Clark RB. Localization of the sites mediating desensitization of the  $\beta$ 2-adrenergic receptors by the GRK pathway. *Mol Pharmacol* 2000; 58: 1162-1173.
- Simon V, Mhaouty-Kodja S, Legrand C, Cohen-Tannoudji J. Concomitant increase of G-protein-coupled receptor kinase activity and uncoupling of  $\beta$ -adrenergic receptor in rat myometrium at parturition. *Endocrinol* 2001; 142: 1899-1905.
- Simon V, Robin MT, Legrand C, Cohen-Tannoudji J. Endogenous G- protein-coupled receptor kinase 6 triggers homogenous  $\beta$ -adrenergic receptor desensitization in primary uterine smooth muscle cells. *Endocrinol* 2003; 144: 3058-3066.
- Taneike T, Narita T, Kitazawa T, Bando S, Teraoka H, Ohga A. Binding and functional characterization of alpha-2 adrenoceptors in isolated swine myometrium. *J Auton Pharmacol* 1995; 15(2): 93-105.
- Thilander G, Eriksson H, Edqvist LE, Rodriguez-Martinez H. Progesterone and oestradiol-17 beta receptor in the porcine myometrium during the oestrous cycle. *Zentralbl Veterinärmed A*. 1990; 37(5): 321-328.
- Thilander G, Eriksson H, Edqvist LE, Rodriguez-Martinez H. Variations in oestradiol and progesterone receptor levels in the porcine myometrium and cervix during pregnancy and parturition. *Zentralbl Veterinärmed A*. 1990; 37(5): 329-338.
- William LT, Lefkowitz RJ.  $\alpha$ -adrenergic receptor identification by 3H dihydrocryptine binding. *Science* 1976; 3: 127-131.
- Zupko I, Marki A, Gaspar R, Falkay G. Correlation between  $\alpha$ 1/ $\beta$ -adrenoceptor ratio and spontaneous uterine motor activity in the post-partum rat. *Mol Human Reprod* 1998; 4: 921-924.