

흰쥐 적출 배뇨근에서 콜린성 및 퓨린성 수용체의 존재

영남대학교 의과대학 약리학교실

최태수 · 권오철 · 하정희 · 이광윤 · 김원준

서 론

방광의 요 배출은 골반 신경(pelvic nerve)이 배뇨근의 수축과 괄약근의 이완을 하복 신경(hypogastric nerve)이 내괄약근과 삼각근의 수축을, 음부 신경(pudendal nerve)이 외괄약근의 기능을 조절함으로써 이루어지며, 방광내의 요의 충만으로 일정 내압에 도달하면 배뇨 중추와 이들 신경이 관여하여 배뇨반사를 일으킨다고 알려져 있다¹⁾. 이중 하복 신경 자극은 삼각근을 수축시키는 동시에 배뇨근은 이완시키고, 이러한 하복 신경 자극에 의한 이중 반응은 phenoxybenzamine과 propranolol에 의해 완전히 봉쇄되는 것으로 보아 각각 alpha 및 beta 아드레날린성 수용체에 의한 것이라고 보고되었다²⁾.

부교감 신경 자극은 방광근을 수축시키며 이 수축 반응은 atropine에 의해 부분적으로만 억제된다고 한다^{3,4)}. 골반신경 자극 또는 니코틴성 신경절 흥분 약물의 방광 수축 반응이 atropine에 의해 완전히 봉쇄되지 않는 것은 골반 신경 자극 반응의 일부가 비콜린성(non-cholinergic)일 가능성을 추측케 하였으며, 이에 purine성 및 peptide성 전달 물질이 관여하리라고 추측하였다⁵⁾. 이와 유사한 사실은 미주 신경을 전기적으로 자극하면 위운동 항진에 이어 억압이 나타나며, 이러한 억압성 요소는 atropine 처치로 강화될 뿐 아니라, 아드레날린성 수용체 봉쇄제에 의해서도 소실되지 않는 다하여 이를 소위 비콜린

성 비아드레날린성 요소라고 하였다⁷⁾. 위장관, 기관지 및 혈관 평활근에서도 이러한 새로운 제 3의 자율 신경으로서 비콜린성 비아드레날린성 신경 분포와 이의 신경 전달 물질을 규명하려는 연구가 활발히 진행되었고, 기존의 교감 및 부교감 신경계와의 관계는 아직 확실하게 알려진 바가 없으나, ATP나 peptide성 신경 전달 물질이 공존하면서 분비되고 상호 영향을 주는 것으로 생각되었다^{7,8)}.

방광에서 무스카린성 수용체가 배뇨근의 수축 및 배뇨 기능에 중요한 역할을 하고 있다는 견해는 아직까지 지속되고 있으며⁹⁾, ATP가 신경 전달 물질이라는 설에는 아직 그 증거가 불충분한 상태에 있으나¹⁰⁾, 적어도 몇 종의 실험 동물에는 ATP에 의해 매개되는 purine성 반응이 중요한 것으로 보고되고 있다¹¹⁻¹⁴⁾.

이에 본 실험에서는 배뇨근의 흥분성 신경 전달체에 관한 연구의 일환으로 콜린성 및 퓨린성 약물이 흰쥐 적출 배뇨근의 수축성에 미치는 영향을 관찰하여 보고자 하였다.

재료 및 방법

1. 적출 배뇨근 표본 작성

실험 동물은 체중 200-250g의 흰쥐(Sprague-Dawley)로서 성별에 관계없이 사용하였다. 먼저 흰쥐는 단두하여 희생시켰으며, 즉시로 복부에

정중으로 절개를 가하여 방광을 조심스럽게 분리 적출하였다. 적출된 방광은 4°C의 Tyrode 완충용액내에서 지방과 점막을 제거한 후, vortex 하방 3mm에서 폭 2mm의 수평고리를 잘라 내어, 이 고리의 후방 중간지점을 잘라 길이 약 1.5mm의 배뇨근절편으로 만들었다. 배뇨근 절편은 양끝을 견사로 결찰하여 한쪽 끝을 용적 1ml의 적출근편 실험조(Biancani's isolated muscle chamber)의 기저부에 고정하고 다른 한쪽 끝을 등척성 장력측정기(Force displacement transducer, FTO3, Grass)에 고정하여, polygraph(Model 79E, Grass)에 그 수축력을 묘기 하였다. 실험조의 이중벽 사이를 항온의 물을 순환시켜 실험조내의 완충용액의 온도를 37°C로 유지시키고, 95% 산소와 5% 이산화탄소의 혼합 기체를 공급하였다.

본 실험에 사용한 Tyrode 완충용액의 조성(mM)은 다음과 같다: NaCl 136.9, KCl 2.68, NaHCO₃ 11.90, NaH₂PO₄ 0.42, MgCl₂ · 6H₂O 1.05, CaCl₂ anhydrous 1.84, Glucose 5.5

상기의 Tyrode 완충용액내에서 최초 3 gram의 수동 장력(passive tension)을 가한 후 1시간 동안 Tyrode액을 관류시켰다가, 관류를 멈춘 후 최소한 30분 이상 근절편을 안정시켜, 그 장력이 일정하게 유지된 상태에서 다음과 같이 실험을 실시하였다.

2. 흥분성 수용체 효현제에 대한 실험

배뇨근 절편이 안정되어 그 장력이 일정하게 유지된 상태에서 배뇨근의 주 흥분성 요소로 알려진 콜린성 수용체 효현제인 bethanechol의 누적 농도 첨가에 의한 장력의 변화를 관찰하였다. 또 배뇨근의 흥분성 요소로 대두되고 있는 퓨린성 수용체 효현제인 ATP의 누적 농도 첨가에 의한 장력의 변화를 관찰하였는데, ATP는 첨가 후 일정 시간이 지나면 증가된 긴장도가 급격히 감소하였으며, 그 긴장도가 감소하기

전에 다음단계의 높은 농도가 되도록 누적 첨가함으로써 누적 농도 반응 곡선을 얻었다. 그 후 ATP 유발 반응에서 신경인성여부를 확인하기 위하여 신경 전도 억제제인 tetrodotoxin 존재 하에서 ATP 누적 농도 첨가 반응을 반복하여 그 변화를 관찰하였다. 또 ATP의 콜린성 수용체 반응에 대한 영향을 검색하기 위해 안정 상태의 배뇨근 절편에 고농도의 ATP를 첨가하여 긴장도 증가현상을 관찰하고, 그 기본 장력이 원상 복귀하는데 필요한 충분한 시간이 지난 후에 bethanechol을 누적 첨가하여 발생하는 장력의 변화를 관찰하였다.

3. 전기장 자극 유발 반응에 대한 실험

실험조 내에 장치된 두개의 백금선 전극(직경 0.7mm)을 통하여 electric stimulator(Nihon-Kohden, SEN 3201)을 이용한 monophasic square wave(20 msec duration, 60 V)를 여러가지 주파수로 20초간 가하여 나타나는 근 수축의 양상을 주파수 1, 2, 5, 10 및 20 Hz에서 각각 관찰하였다. 먼저 전기장 자극 유발 반응의 특성을 알아보기 위하여 신경절 봉쇄제인 hexamethonium과 신경의 흥동 전도 억제제인 tetrodotoxin을 각각 전처치하고, 30분 후 같은 정도의 전기장 자극을 가하여 나타나는 반응의 변화를 관찰하였다. 그 후 전기장 자극 유발반응의 콜린성 및 퓨린성 매개 작용을 알아보기 위하여 cholinesterase 억제제인 physostigmine, choline 섭취 억제제인 hemicholinium, 콜린성수용체 봉쇄제인 atropine 및 퓨린성 수용체인 ATP 전처치 후 전기장 자극 실험을 반복하여 그 변화를 관찰하였다.

4. 통계 처리

위와 같이 얻어진 성적의 유의성 검정은 Student's t-test에 의하였으며 p-value가 0.05 이하인 것을 유의한 것으로 판정하였다.

5. 사용 약물

본 실험에 사용한 adenosine 5'-triphosphate disodium salt (Sigma), atropine sulfate (Fluka AG, donated by Han-il pharmaceutical), bethanechol. HCl(Eisai, donated by Han-il pharmaceuticals), hemicholinium-3(Sigman), hexamethonium chloride(Sigma), physostigmine salichlate(Tokyo Kasei), tetrodotoxin(Sigma) 등의 약물은 증류수에 용해시킨 후 micropipette를 사용하여 1ml 용량의 실험조내에 약물 10 microliter를 점적함으로써 약물이 실험조내에서 100 배로 희석되어 목표로 하는 최종 농도에 이르게 하였다.

실험 성적

1. 흥분성 수용체 효현제에 대한 반응

배뇨근 절편이 정상 Tyrode액내에서 안정되어 비교적 규칙적인 수축 운동과 일정한 장력을 유지할 때 bethanechol을 누적 농도로 첨가한 결과 10⁻⁶M에서부터 긴장도가 증가하기 시작하여 10⁻⁴M에서 최대 수축을 나타내었다. ATP 10⁻³M첨가 30분후에 실시한 bethanechol의 누적 농도 첨가에 의한 수축 반응은 그 수축력이 대조군에 비하여 유의한 차이가 없었다(Table 1, Fig 1).

Table 1. Effect of preincubation in ATP on the bethanechol induced contraction of detrusor muscle strip isolated from rat urinary bladder

Log[BCh]M	Contraction(%)	
	Control (n=7)	ATP-3 (n=7)
-6	4.6± 1.29	7.4± 0.97
-5.5	5.9± 2.42	17.6± 2.96
-5	42.4± 6.15	51.1± 7.48
-4.5	83.9± 2.47	79.9± 6.29
-4	100	100

Values are represented as Mean± SE of % contraction of the maximal response in control.

BCh : Bethanechol

ATP-3 : Adenosine triphosphate, 10(-3)M

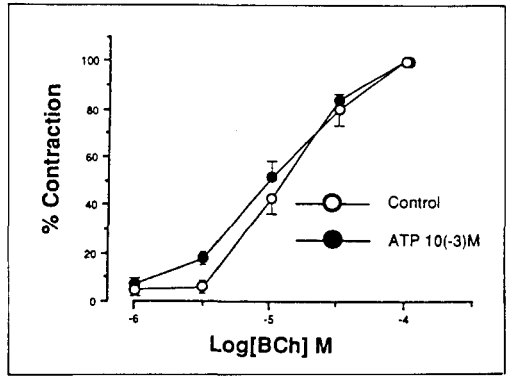


Fig. 1. Concentration responses of bethanechol on the contractility of detrusor muscle in the presence of ATP.

ATP-3 : preincubated in the presence of adenosine triphosphate, 10(-3) M

BCh : Bethanechol

ATP는 10⁻⁵ M에서 10⁻² M까지의 누적 농도를 첨가하였는데, 배뇨근 절편은 ATP에 의해 농도 의존적인 기장도의 증가를 나타내었으며, 이러한 반응은 tetrodotoxin 10⁻⁵ M 전처치에 의해 영향을 받지 않았다(Table 2, Fig 2).

Table 2. Effect of ATP on the basal tone of detrusor muscle strip isolated from rat urinary bladder in the presence and absence of tetrodotoxin

Log[ATP]M	Contraction(%)	
	Control (n=7)	TTX-5 (n=7)
-5	0	0
-4.5	4.0± 1.00	3.9± 1.20
-4	13.1± 3.52	8.0± 1.53
-3.5	20.1± 3.79	19.3± 3.82
-3	48.2± 6.02	34.7± 0.94
-2.5	70.1± 3.79	69.3± 4.09
-2	100	100

Values are represented as Mean± SE of % contraction of the maximal response in control.

ATP : Adenosine triphosphate

TTX-5 : Tetrodotoxin, 10(-5)M

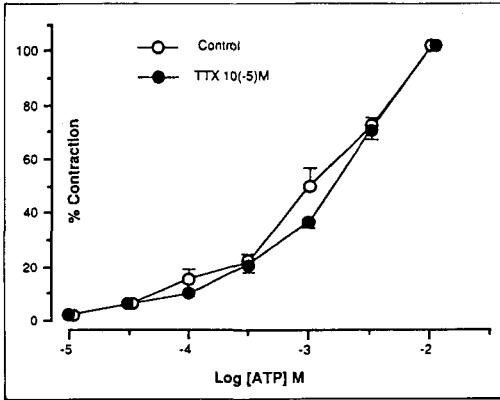


Fig. 2. Concentration responses of ATP on the contractility of detrusor muscle strip in the presence of tetrodotoxin.

Values are represented as Mean± SE

ATP : Adenosine triphosphate

TTX-5 : Tetrodotoxin, 10(-5)M

2. 전기장 자극 유발 반응에 대한 영향

전기장자극 (20 mSec duration, 60 V, monophasic, single square wave)에 의해 배뇨근 절편은 주파수 의존적인 수축 (on-contraction) 현상을 나타내었다(Fig 3, A). 신경절 봉쇄약물인

hexamethonium 10⁻⁴ M를 실험 조에 첨가한 20분 후 같은 조건의 전기장자극을 가했을 때, hexamethonium 처치전과 같은 정도의 수축반응을 나타내었다(Fig.3, B). Tetrodotoxin 10⁻⁵ M를 전처치한 근절편에서는 전기장 자극 유발 수축반응을 전혀 관찰할 수 없었다(Fig. 3, C). Cholinesterase 억제제인 physostigmine 10⁻³ M 존재하에서는 전기장 자극에 의해 유발되는 수축반응의 진폭은 유의하게 증가되었고(p < 0.05), choline 섭취 억제제인 hemicholinium 10⁻³ M 존재하에서는 10 및 20 Hz에서의 수축력이 유의하게 억제되었다(p < 0.001, Table 3, Fig. 4). 콜린성 수용체 봉쇄제인 atropine 10⁻⁴ M 존재하에서는 전기장 자극 유발 수축 반응의 진폭이 유의하게 감소하였으며 (p < 0.05), atropine의 농도를 증가시키면 그 억제도가 더 증가하여 atropine 10⁻³ M 전처치에 의해서는 수축 반응의 진폭이 더욱 유의하게 감소되었다(p < 0.01)(Table 4, Fig. 5, 6). ATP 10⁻³ M를 첨가하여 30분이 지난 후 실시한 같은 정도의 전기장 자극에 의해 유발되는 수축 반응은 그 진폭은 유의하게 감소되었으며 (p < 0.05), atropine 10⁻³ M 존재하에서도 관찰되던 전기장 자극 유발 수축반응은 APT 10⁻³ M 전처치에 의해 완전히 소멸되었다 (Table 5, Fig. 7).

Table 3. Effect of physostigmine and hemicholinium on the electric field stimulation-induced contraction of detrusor muscle strip isolated rat urinary bladder

Frequency (Hz)	Contraction (%)		
	Control (n=12)	Physostigmine -3M (n=6)	Hemicholinium -3M (n=6)
1	31.8± 3.79	51.0± 8.03*	22.6± 1.15
2	51.9± 5.59	81.9± 9.55*	42.3± 4.49
5	72.7± 5.62	115.5± 7.02*	62.4± 4.76
10	91.9± 2.58	122.2± 13. 1*	71.8± 11.99*
20	97.5± 1.71	128.8± 14.31*	68.4± 3.08*

Values are represented as Mean± SE of % contraction of the maximal response in control.

-3M : 10(-3)M.

* P < 0.05 : Significantly different from control

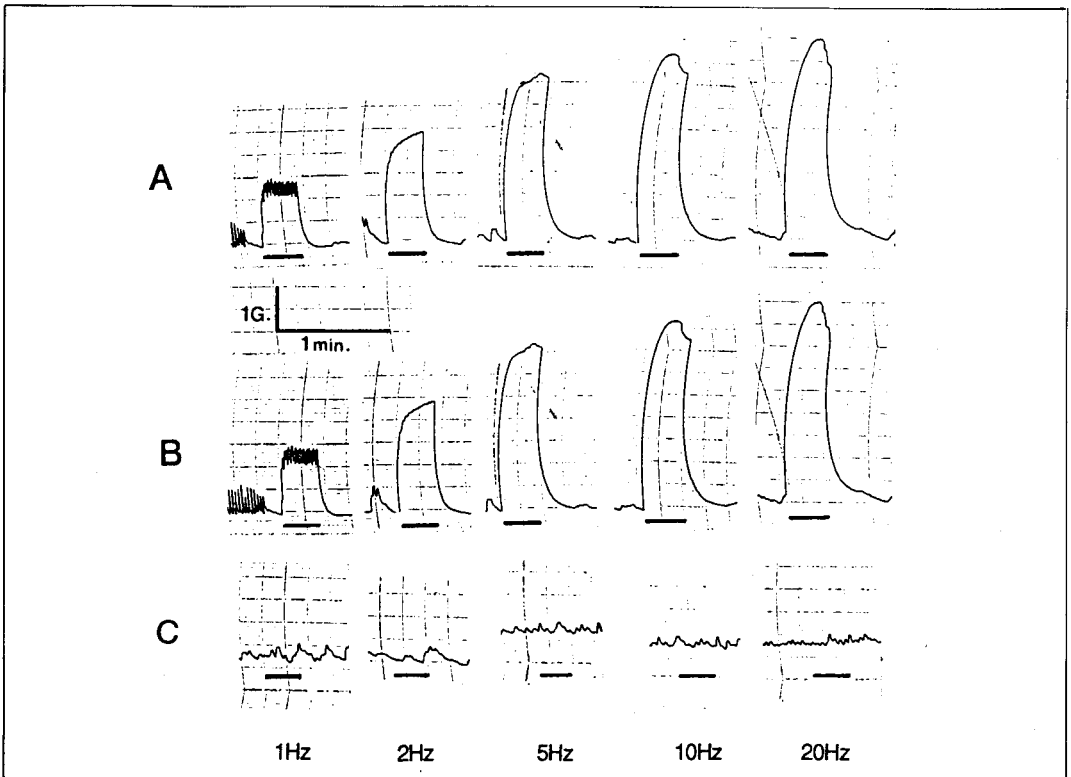


Fig. 3. Electric field stimulation-induced contractions of isolated rat detrusor muscle strips at 1,2,5,10 and 20 Hz before(A), and after a 30-minute exposure to $10(-4)$ M hexamethonium(B) and $10(-5)$ M tetrodotoxin(C). Stimulation train duration is indicated by lines under traces.

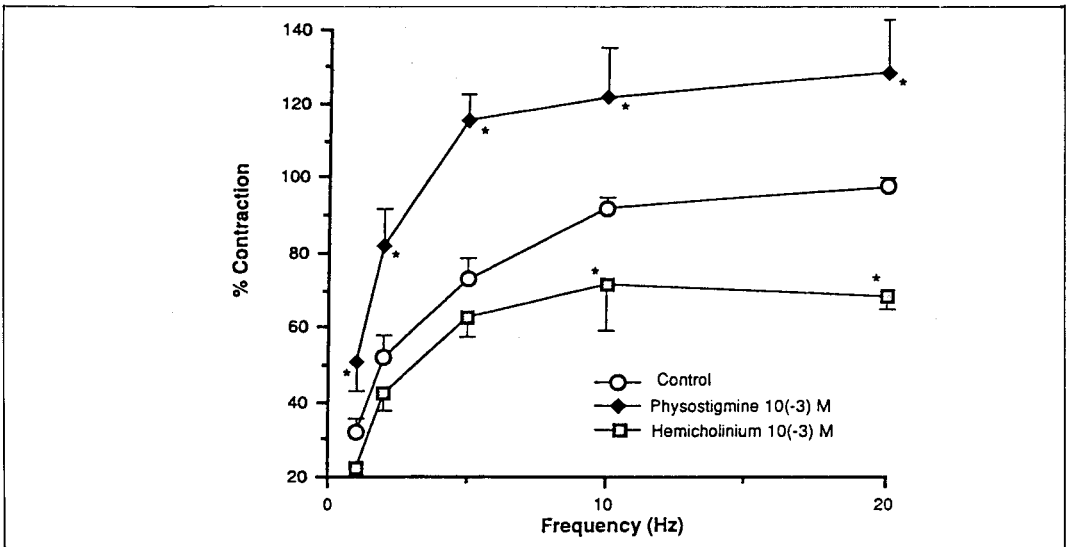


Fig. 4. Effect of physostigmine and hemicholinium on the electric field stimulation-induced contraction of detrusor muscle isolated from rat urinary bladder. Values are represented as Mean \pm SE. $-3M$ means the concentration as $10(-3)M$. * $P < 0.05$: Significantly different from control

Table 4. Effect of atropine on the electric field stimulation induced contraction of detrusor muscle strip isolated from rat urinary bladder

Frequency (Hz)	Contraction (%)		
	Control (n=12)	Atropine -4M (n=6)	Atropine -3M (n=6)
1	20.3±1.48	15.0±0.72*	8.0±0.62*
2	36.1±5.03	28.1±1.49*	21.7±2.75*
5	63.7±7.63	38.9±3.00*	30.7±3.77*
10	80.7±4.50	50.1±2.41*	35.6±3.18*
20	100	52.1±2.05*	38.6±2.64*

Values are represented as Mean±SE of % contraction of the maximal response in control.

-4M : 10(-4M), -3M : 10(-3M)

* P < 0.05 : Significantly different from control

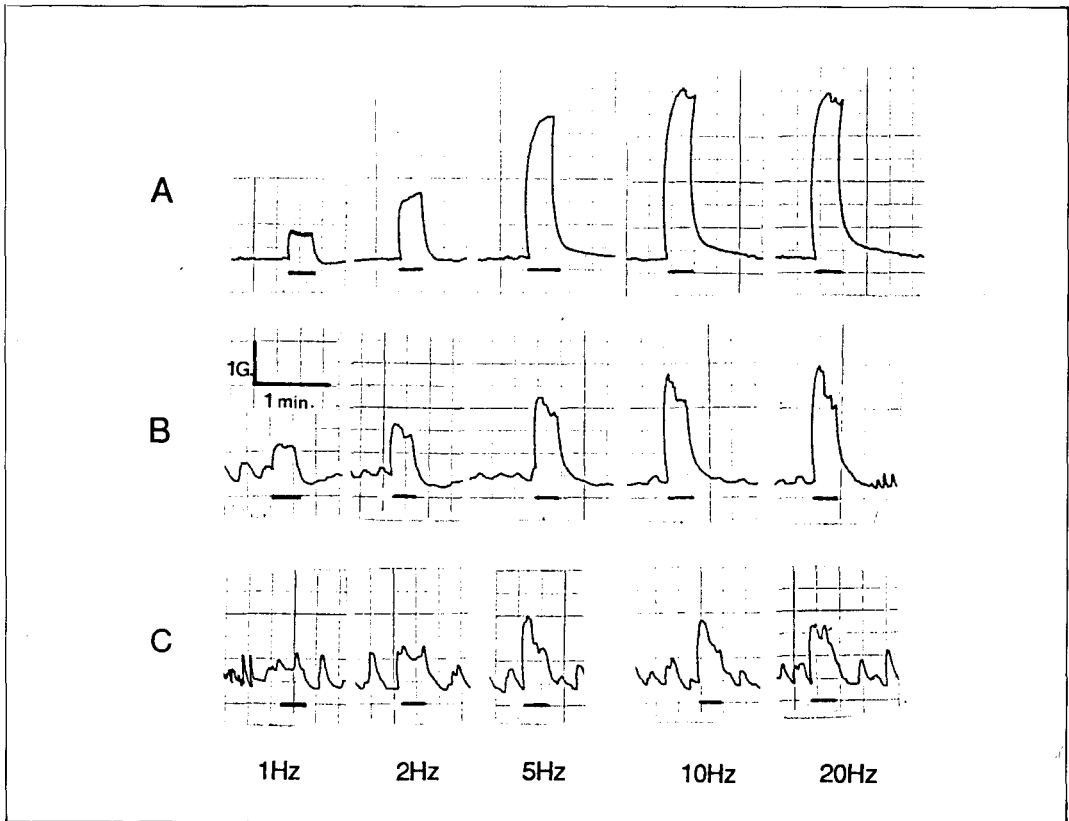


Fig. 5. Electric field stimulation-induced contraction of isolated rat detrusor muscle strip at 1,2,5,10 and 20 Hz before(A), and after a 30-minute exposure to 10(-4)M(B) and 10(-3)M(C) atropine. Stimulation train duration is indicated by lines under traces.

Table 5. Effect of atropine and ATP on the electric field stimulation induced contraction of detrusor muscle strip isolated from rat urinary bladder

Frequency (Hz)	Contraction (%)			
	Control (n=18)	Atropine-3 (n=6)	ATP-3 (n=6)	Atropin-3 ATP-3 (n=6)
1	20.3 ± 1.48	8.0 ± 0.62*	8.0 ± 0.5	0
2	36.1 ± 5.03	21.7 ± 2.75*	10.5 ± 1.66*	0
5	63.7 ± 7.63	30.7 ± 3.77*	15.6 ± 2.78*	0
10	80.7 ± 4.5	35.6 ± 3.18*	17.1 ± 1.78*	0
20	100	38.6 ± 2.64*	17.1 ± 1.69*	0

Values are represented as Mean ± SE of % contraction of the maximal response in control. Atropine -3 and ATP-3 : 10(-3)M concentration of atropine and ATP respectively. Values of 0 means that there were absolutely no response to electric field stimulation.

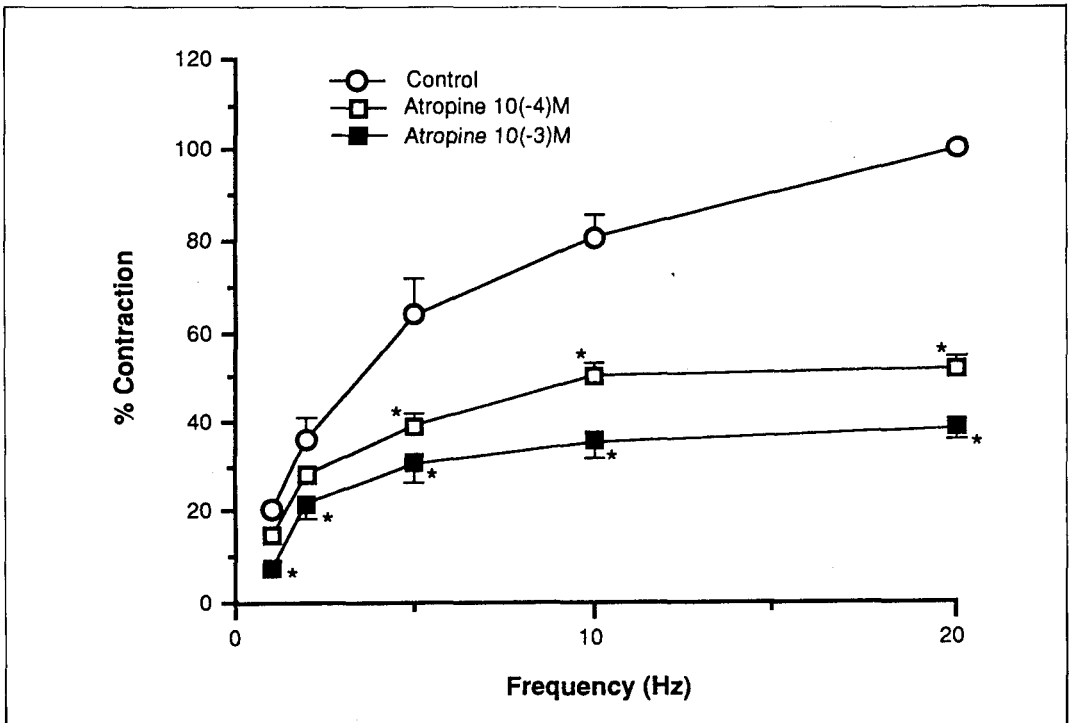


Fig. 6. Effect of atropine on the electric field stimulation induced detrusor contraction. Values are represented as Mean ± SE. Atropine -4 and Atropine -3 : 10(-4) and 10(-3)M concentration of atropine respectively.

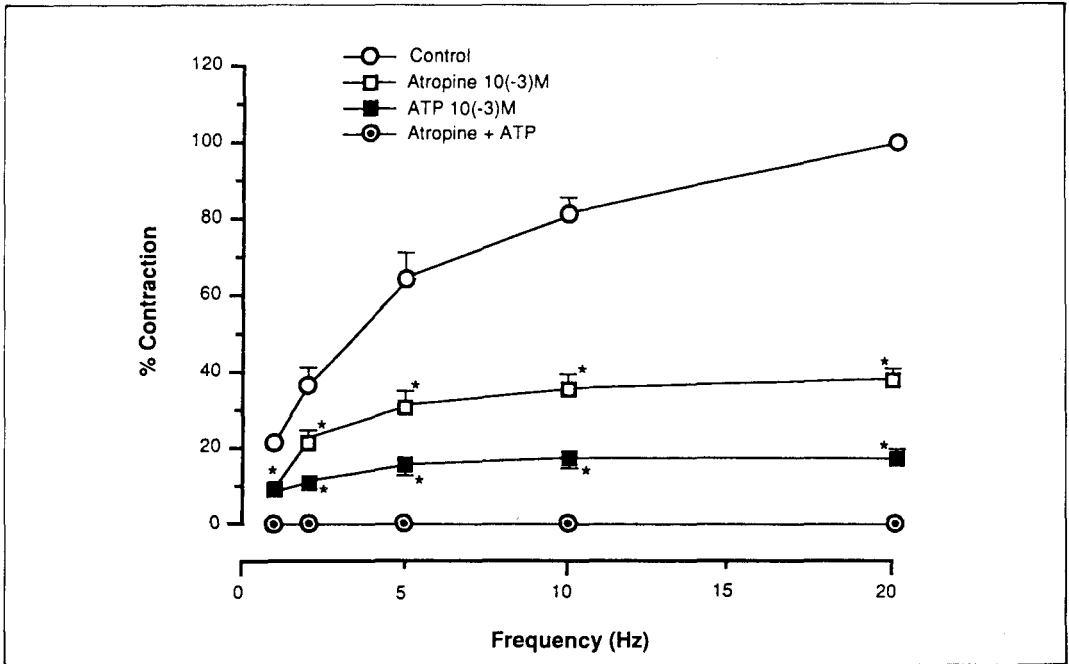


Fig. 7. Effect of atropine and ATP on the electric field stimulation induced detrusor contraction. Values are represented as Mean \pm SE. Concentration of Atropine and ATP was $10(-3)M$.

고찰

방광근의 흥분성 수용체 성상을 볼 때, 콜린성 수용체는 방광의 전 부위에 존재하며 흥분성 작용을 나타내나 아드레날린성 수용체는 배뇨근에서는 억제성으로 작용하고 삼각근 및 방광경부에서는 흥분성으로 작용한다고 알려져 왔다^{2,14)}. 한편 방광의 배뇨 활동에는 골반 신경이 주 역할을 하며 그 신경 전달 물질은 acetylcholine이라고 알려져 있으나, 골반 신경 자극 또는 니코틴성 신경절 흥분 약물에 대한 방광 수축 반응의 상당 부분이 atropine에 의해 봉쇄되지 않는다고 보고되었다^{3,4)}. 이는 골반 신경 섬유 자극 반응의 일부가 비콜린성(non-cholinergic)일 가능성을 시사하고 있으며, 이에 관여하는 신경전달 물질은 ATP 혹은 펩타이드성 물질이라고 추측하였다^{5,6)}.

Langley¹⁵⁾는 미주 신경 자극으로 위 운동 항진에 이어 억압이 나타난다고 보고하였으며, 그후 이러한 억압성 요소는 atropine 처치로 더욱 강화될 뿐 아니라, 아드레날린성 수용체 봉쇄 약물로도 소실되지 않는다 하여 소위 비콜린성 비아드레날린성(non-cholinergic non-adrenergic)효과라고 하였다⁷⁾. 한편 이러한 비콜린성 비아드레날린성 신경 섬유 말단에는 기존 아드레날린성 혹은 코린성 섬유와는 달리 전자 현미경적으로 커다란 opaque vesicle이 발견되었고¹⁷⁾, 또한 전기자극으로 ATP가 유리됨이 관찰되어 ATP가 곧 이러한 신경에서 전달 물질로 작용할 것이라는 주장이 나타났다¹⁸⁾. 또 Burnstock등⁶⁾은 atropine에 의해 억제되지 않는 반응은 부교감신경 자극시 방광에 분포되어 있는 신경 말단에서 acetylcholine과 함께 ATP 혹은 그와 유사한 nucleotide가 유리되어 나타나는 것이라

고 보고하였다. 그러나 박등⁹⁾은 방광 체부의 전기자극 유발 수축이 APT에 의해 영향을 받지 않는다고 보고한 바 있어 ATP가 비콜린성 비아드레날린성 작용의 매개인자라는 증거가 불충분한 상태에 있다.

Peptide성 신경 전달 물질이 중추 신경계에 존재함은 이미 주장된 바 있으며, 최근에는 말초신경계에도 peptide인자의 존재가 인정되고 있다¹⁰⁾. 이들의 보고에 의하면 현재 substance P를 비롯하여 vasoactive intestinal polypeptide (VIP), thyrotropin releasing hormone, adrenocorticotrophic hormone 등 20여종의 peptide 물질이 중추신경계 및 위장관 조직에서 발견되고 이들이 신경전달 인자로 작용할 가능성을 매우 크나 아직은 신경 전달 인자로서의 요건을 충족하지 못하고 있다. 방광에서도 peptide 물질들이 비콜린성 비아드레날린성 억제성 신경 전달 물질로 작용할 것으로 추측되는데 neuropeptide Y, VIP 및 substance P를 함유하는 신경 섬유들이 방광에 분포하며²⁰⁾ 이러한 peptide들의 억제성 작용에 대한 보고도 있었다^{21,22)}. 즉 위와 같은 peptide들은 방광에서 억제성 인자로서 작용한다고 인정되므로 본 실험에서의 연구대상에서는 제외하였다.

흰쥐의 적출 배뇨근은 전기장 자극에 의해 수축 반응을 나타내었으며, 이 반응은 신경 전도 억제 약물인 tetrodotoxin에 의해 완전히 소실되었고 신경절 봉쇄 약물인 hexamethonium에 의해 영향을 받지 않은 것으로 보아, 본 실험에서의 설정치에 의한 전기장 자극은 신경절후 신경의 흥분으로 인해 유리되는 수축성 신경 전달체에 의해 유발되는 것을 확인하였다. 또 이 수축반응은 cholinesterase 억제제인 physostigmine에 의해 증가되며, choline 섭취 억제제인 hemicholinium에 의해 감소되었고, 또 콜린성 수용체 봉쇄제인 atropine에 의해 억제 현상을 나타내는 것으로 보아 acetylcholine이 수축성신

경 전달체로 작용함을 확인하였다. Atropine은 전기장 자극 유발 수축반응을 농도 의존적인 양상으로 억제시켰으나 일정농도 이상에서는 더 이상 억제되지 않으므로서, 이미 보고된 바와 같이^{3,4)} 이를 배뇨근의 비콜린성 흥분성 신경전달체에 의한 반응으로 간주하고 퓨린성 반응의 매개여부를 알아보기로 하였다.

퓨린성 수용체 효연제인 ATP는 콜린성 수용체 효연제인 bethanechol과 마찬가지로 안정 상태의 배뇨근 절편에 농도 의존적인 수축을 유발하였으며, 이러한 ATP에 의한 수축 반응은 신경의 자극 전도 봉쇄제인 tetrodotoxin에 의해 영향을 받지 않는 것으로 보아 배뇨근에 흥분성 요소로 작용하는 콜린성 및 퓨린성 수용체는 배뇨근에 존재하는 것으로 생각된다.

ATP는 단시간내에 누적농도를 첨가하거나 또는 일회에 한하여 고농도를 첨가할 때는 배뇨근을 수축시키지만, 고농도의 APT 존재하에서 장시간 방치한 배뇨근은 수용체의 탈감작이 일어나 더이상의 ATP에는 반응하지 않게 된다⁶⁾. 본 실험에서는 bethanechol 유발 수축이 ATP 탈감작에 의해 영향을 받지 않았으므로, 배뇨근에 존재하는 퓨린성 수용체의 탈감작은 콜린성 수용체의 기능에 영향을 주지 않는 것으로 볼 수 있다. 또 전기장자극유발 수축은 atropine에 의해 부분적으로만 억제되었고, atropine에 의해 억제되지 않는 부분은 ATP 탈감작에 의해 완전히 소실되었다.

이상의 결과로 보아 흰쥐의 적출배뇨근에는 흥분성 신경전달체계로서 퓨린성 수용체와 콜린성 수용체가 존재하며, 이들은 서로 영향을 미침이 없이 독자적으로 배뇨근 수축에 기여하고 있다고 사료된다.

요 약

흰쥐(Sprague-Dawley)의 방광에서 적출한 배

노근절편을 적출 근편 실험조에 현수하고, 동척성 장력 측정기를 사용하여 그 수축력을 묘기하였다.

배뇨근 절편은 전기장자극에 의해 수축하였으며, 이 수축반응은 콜린에스테라제 억제약물인 physostigmine에 의해 증가하였고 신경말단에서의 choline 재흡수를 방해하는 hemicholinium에 의해 억제되었으며, 신경절봉쇄약물인 hexamethonium에 의해서는 영향을 받지 않았으나 신경축색전도 억제제인 tetrodotoxin에 의해 소실되었다. 이러한 전기장자극유발 수축은 콜린성 무스카린성 수용체봉쇄약물인 atropine에 의해 부분적으로 길항되었으며, atropine에 의해 길항되지 않는 부분은 ATP 탈감작에 의해 완전히 소실되었다.

배뇨근 절편은 콜린성 무스카린성 수용체 흥분제인 bethanechol과 퓨린성 수용체 흥분제인 ATP에 의하여 농도의존적 수축력 증가를 나타내었으며, 이중 bethanechol 유발수축은 ATP 탈감작에 의해 영향을 받지 않았고, ATP 유발수축은 tetrodotoxin에 의하여 영향을 받지 않았다.

이상의 결과로 보아 흰쥐의 적출배뇨근에는 흥분성 신경전달체계로서 퓨린성 수용체와 콜린성 수용체가 존재하며, 이들은 서로 영향을 미치지 없이 독자적으로 배뇨근 수축에 기여하고 있다고 사료된다.

참고문헌

1. Denny-Brown D, Robertson EG : On the physiology of micturition. *Brain* 56 : 149, 1933.
2. Edvardsen P, Setekleiv J : Distribution of adrenergic receptors in the urinary bladder of cats, rabbits and guinea pigs. *Acta Pharmacol Toxicol* 26 : 437-445, 1968.

3. Chesler GB, Thorp RH : The atropine resistance of the response to intrinsic nerve stimulation of the guinea pig bladder. *Br J Pharmac Chemother* 23 : 288-294, 1965.
4. Hukovic S, Rand MJ, Vanov S : Observations of an isolated innervated preparations of rat urinary bladder. *Br J Pharmacol Chemother* 24 : 178-188, 1965.
5. Ambache N, Zar MA : Non-cholinergic transmission by postganglionic motor neurons in the mamalian bladder. *J Physiol(London)* 210 : 761, 1970.
6. Burnstock, G., Dumsday, B. and Smythe, A. : Atropine resistant excitation of the urinary bladder : the possibility of transmission via nerves releasing a purine nucleotide. *Br J Pharmac*, 44 : 451-461, 1972.
7. Lunderberg JM, Hedlund B, Barfai T : Vasoactive intestinal polypeptide enhances muscarinic binding in cat submandibular salivary gland. *Nature(London)* 295 : 147-149, 1982.
8. Burnstock G : Mechanisms of interaction of peptide and nonpeptide vascular neurotransmitter systems. *J Cardiovasc Pharmacol* 10 (suppl 12) : 74-81, 1987.
9. Downie JW, Dean DM : The contribution of cholinergic postganglionic neurotransmission to contractions of rabbit detrusor. *J Pharmacol Exp Ther* 203 : 417, 1977.
10. 박 종덕, 홍 기환 : 고양이 방광에 있어서 비코린성 전달에 관한 약리학적 연구. *부산의대 잡지* 22 : 61-73, 1982.
11. Westfall, DP, Fedan, JS, Colby, J, Hoga-boom, GK and O'Donnel, JP : Evidence for a contribution by purines to the neurogenic response of the guinea-pig urinary bladder. *Eur J Pharmacol* 87 : 415-422, 1983.

12. Klarskov, L. and Burnstock, G. : The use of the slowly degradable analog, α, β -methylene ATP, to produce desensitization of the P_2 -purinoceptor : Effect on non-adrenergic, non-cholinergic responses of the guinea-pig urinary bladder. *Eur J Pharmacol* 86 : 291-294, 1983.
13. Maggi, CA, Santicoli, P and Meli, A. : Pharmacological evidence for the existence of two components in the twitch response to field stimulation of detrusor strips from the rat urinary bladder. *J Auton Pharmac* 5 : 221-230, 1985.
14. Levin, RM, Ruggieri, MR and Wei, AJ : Functional effects of the purinergic innervation of the rabbit urinary bladder. *J Pharmacol Exp Ther* 236 : 452-457, 1986.
15. 최 형기, 왕 종순, 홍사석 : 방광근 수축 기전에 관한 실험적 연구. 연세 의대 논문집. 10 : 94-109, 1977.
16. Langley JN : On inhibiting fibers in the vagus to the end of the esophagus and stomach. *J Physiol(Lond)* 23 : 407-414, Cited from Burnstock G. : Purinergic nerves. *Pharmacol Rev* 24 : 509-581, 1972.
17. Langerhantz H : Isolation and characterization of sympathetic nerve trunk vesicles. *Acta Physiol Scand* 82, suppl. 366 : 1-44, 1971
18. Su C, Bevan J, Burnstock G : H Adenosine ; releasing during stimulation of enteric nerves. *Science* 173 : 337-339, 1971.
19. Hokfelt T, Schultzberg M, Elde R, Nilsson G, Terenius L, Said S and Goldstein M : Peptide neurons in peripheral tissue including the urinary tract : immunohistochemical studies. *Acta Pharmacol Toxicol* 43 (II) : 79-89, 1978.
20. Mattiason A, Ekblad E, Sundler F, Uvelius B : Origin and distribution of neuropeptide Y-, vasoactive intestinal polypeptide and substance P-containing nerve fibers in the urinary bladder of the rat. *Cell Tissue Res* 239 : 141-146, 1985.
21. Klarskov P, Gerstenberg TC, Ramirez D, Hald T : Non-cholinergic, non-adrenergic nerve mediated relaxation of trigon, bladder neck and urethral smooth muscle in vitro. *J Urol* 129 : 848, 1983.
22. Callahan, SM, Creed KE : Non-cholinergic neurotransmission and the effects of peptides on the urinary bladder of guinea-pigs and rabbits. *J Physiol* 374 : 103-115, 1986.
23. Hills J, Meldrum LA, Klarskov P, Burnstock G : A novel non-adrenergic, non-cholinergic nerve-mediated relaxation of the pig bladder neck : an examination of possible neurotransmitter candidates. *Eur J Pharmacol* 99 : 803-813, 1987.
24. Theobald RJ : Arylazido aminopropionyl ATP (ANAPP3) antagonism of cat urinary bladder contractions. *J Auton Pharmacol* 3 : 175, 1982.

- Abstract -

**Existence of Cholinergic and Purinergic Receptor
on the Detrusor Muscle of Rat Urinary Bladder**

Tae Su Choi, Oh Cheol Kwon, Jeoung Hee Ha, Kwang Youn Lee, Won Joon Kim

*Department of Pharmacology
College of Medicine, Yeungnam University
Taegu, Korea*

This study was aimed at investigation of the stimulatory innervations on the rat urinary bladder. Detrusor muscle strips of 15 mm long were suspended in isolated muscle chambers containing 1 ml of PSS maintained at 37°C and aerated with 95% O₂/5% CO₂. Isometric myography was performed, and the results were as followings :

Muscle strips showed "on-contraction" by electric field stimulation (EFS) frequency-dependently. The EFS-induced contraction was not affected by hexamethonium, a ganglion blocker, but abolished by tetrodotoxin, a nerve conduction blocker. Physostigmine, a cholinesterase inhibitor enhanced the EFS-induced contraction which was inhibited by hemicholinium, an inhibitor of choline uptake at the cholinergic nerve ending. Such an EFS-induced contraction was antagonized by atropine only partially, and the atropine-resistant portion was completely abolished by the desensitization of purinergic receptors by prolonged incubation of the strips in the presence of high concentration of ATP.

Bethanechol, a cholinergic agonist, elicited concentration-dependent contraction. Adenosine triphosphate (ATP), a purinergic agonist, induced a weak but concentration-dependent contraction of short duration. Bethanechol-induced contraction was not affected by ATP-desensitization, and ATP-induced contraction was not affected by tetrodotoxin.

These results suggest that there are at least two main stimulatory components of innervations in the detrusor muscle, cholinergic muscarinic and purinergic ; and those receptors are independent each other.

Key Words : Stimulatory component, Innervation, Detrusor muscle, Cholinergic, Purinergic, Independent