

흰쥐 적출 소장 수축성에 미치는 GABA의 영향

영남대학교 의과대학 약리학교실

허준영 · 권오철 · 하정희 · 이광윤 · 김원준

서 론

위장관의 운동은 교감신경과 부교감 신경으로 구성된 자율 신경계와 위장관에만 특수하게 존재하는 내재 신경에 의해서 조절된다. 특히 내재신경에는 신경전달체로서 acetylcholine과 norepinephrine 외에도 serotonin, substance P, VIP, neuropeptide Y 그리고 ATP등이 존재하는데 이외에도 많은 신경전달인자와 신경조절인자가 존재하여 상호 복합적인 작용에 의해서 위장관 운동이 조절된다.¹⁾ 최근에 r-aminobutyric acid(GABA)가 내재 신경계에서 신경전달인자 혹은 신경조절인자로서 작용할지도 모른다는 보고²⁾가 있다. GABA는 중추신경계에서 억제성 전달체로 작용하는 대표적인 중추신경전달물질로 알려져 있다³⁾. 중추신경계에서 GABA의 작용은 bicuculline sensitive 수용체 또는 bicuculline insensitive 수용체에 결합함으로써 나타나는 chloride 또는 calcium 이온의 이동에 대한 영향으로 진정작용, 항 불안작용 및 근 이완작용이 나타난다⁴⁾. 한편 말초조직에서도 GABA가 존재하는데 자궁⁵⁾, 기관지 평활근⁶⁾, 부신 피질^{7,8)}, 난소⁹⁾ 그리고 위장 평활근¹⁰⁾ 등에 존재한다. 이들 조직에 대한 GABA의 작용을 살펴보면 토끼의 자궁 평활근에 대해서 GABA는 평활근에 존재하는 GABA 수용체에 직접 작용하여 수축작용을 일으킨다⁵⁾. 이와는 달리 개의 난소에서 GABA는 presynaptic neuron에 존재하

는 GABA수용체에 작용하여 신경전달체의 유리를 억제한다⁹⁾. 한편 소화기에도 GABA가 존재할 것이라는 많은 보고가 있다. Jessen등¹¹⁾, Taniyama등¹²⁾, 및 Krantis등¹³⁾ 등은 척추 동물의 소화기는 glutamic acid로 부터 GABA를 합성할 수 있고, 소화기 자체에 내인성 GABA가 존재한다고 하였으며, Taniguchi¹⁴⁾는 GABA 합성 효소인 glutamic acid decarboxylase가 고양이의 myenteric plexus에 존재한다고 보고하여 Jessen등¹¹⁾의 보고를 뒷받침하였다. 최근에는 새로운 immunocytochemical method를 사용하여 내재 신경계에 GABA의 존재를 확인하였다^{15,16)}. 위장관계통에 대한 GABA의 작용을 살펴보면, GABA는 위장관에 대해서 수축작용과 이완작용을 동시에 나타내는데 이러한 작용은 chloride ionophore에 연결되어 있는 GABA A 수용체와 ionophore와는 상관없는 GABA B 수용체에 작용함으로써 나타난다. Andrews와 Wood¹⁷⁾ 및 Goto등¹⁸⁾ 등은 마취된 흰쥐에 GABA를 투여하였을 때 위장관의 운동성은 증가된다고 하였다. 그러나 이와는 달리 Krantis등¹⁹⁾은 흰쥐의 소장에서 GABA가 GABA A 수용체에 작용함으로써 위장관 운동을 억제한다고 하였다. 한편 Williford등²⁰⁾은 중추신경계 내 GABA성 물질의 변화가 위장관의 운동성에 영향을 줄 수 있다고 하였다. 이러한 보고들로 볼때 GABA는 정서 상태의 변화와 위장관에 대한 직접적인 작용으로 위장관의 운동을 변화시킬 수 있으리라 생각된다. 그러므로

위장관계에 대한 GABA의 작용이 밝혀 진다면 정상상태에 따른 위장관 운동의 변화를 이해하는 데 많은 도움이 될 것으로 생각된다.

이에 저자는 흰쥐 적출 소장에 대한 GABA의 작용을 관찰함에 있어서 GABA A 수용체 효현제인 muscimol과 이에 대한 길항제들, 또 GABA B 수용체 효현제인 baclofen과 이의 길항제 등을 사용하여 그 수용체의 존재를 확인하고 그 작용기전을 추구하고자 하였다.

재료 및 방법

1. 적출 소장 표본

체중 200-250g사이의 흰쥐(Sprague-Dawley)를 경추 탈구(cervical dislocation)법으로 희생시켜, 즉시 복부를 정중 절개하여 소장을 분리 적출한 다음 4°C의 Tyrode액(이하 완충용액이라함)내에서 종절편을 만들었다. 소장 절편의 양끝을 건사로 결찰한 후 한 끝을 15ml의 완충용액이 들어있는 이중벽 초자체 적출 근편 실험조(isolated muscle chamber)의 저부에 고정하고 다른 한쪽 끝을 등척성 장력 측정기(isometric tension transducer FT-03, Grass)에 고정하여 개조된 Physiograph(Reorganized physiograph MK-III, 대연전자, 대구)를 이용하여 그 수축력을 묘기하였다. 초자체의 이중벽 사이를 항온 수조로 부터 물을 순환시켜 실험조내의 완충용액의 온도를 37°C로 유지시키고 95% 산소와 5% 이산화탄소의 혼합기체를 공급하였고 여기에 각 약물을 첨가하여 나타나는 장관 수축운동의 변화를 관찰하였다. 본 실험에 사용한 완충 용액의 조성(mM)은 NaCl 154, KCl 5.63, NaHCO₃ 5.95, MgCl₂·6H₂O 2.10, CaCl₂ 2.16, Glucose 5.55이었다. 상기의 완충용액에서 최초 2g의 수동장력을 가한 후 1시간 이상 근절편을 안정시킨 후 규칙적인 자발 운동이 유

지된 상태에서 다음과 같이 실험을 시행 하였다.

2. 소장의 부위에 따른 GABA, muscimol 및 baclofen의 영향

흰쥐 소장의 자발 수축운동에 대한 GABA, muscimol 및 baclofen의 영향을 관찰하기 위하여 37°C로 보온된 완충용액내에 현수된 소장 절편을 1시간동안 방치하여 비교적 규칙적인 자발 수축운동이 유지되면 GABA, muscimol 및 baclofen 10⁻⁴M을 첨가하여 나타나는 소장절편의 수축운동의 변화를 관찰하였다. 그리고 흰쥐소장의 부위에 따른 GABA 성 약물의 영향을 관찰하기 위하여 소장 절편을 십이지장, 공장 및 회장으로 구분, 현수하여 1시간동안 안정시킨 다음 GABA, muscimol 및 baclofen 10⁻⁴M을 첨가하여 나타나는 장력의 변화를 관찰하였다. 이때 성적인 정상 완충용액내에서 안정된 상태의 장력을 기본장력(basal tension, 0% 이완)으로 하고 GABA, muscimol 및 baclofen을 첨가하였을 때 나타나는 장력의 변화를, 20mM의 EDTA를 첨가하여 calcium을 배제한 상태에서 완전히 이완되었을 때의 순수 수동장력(100% 이완)에 대한 백분율로 나타내었다.

3. GABA A 수용체 길항제 존재 하에서 GABA 및 muscimol의 효과

실험 1에서 GABA성 물질의 소장내에 대한 이완작용은 십이지장에서 가장 강하게 나타나며, GABA 및 muscimol이 주로 영향을 미친다는 사실을 확인 하였다. 그러므로 실험 2에서는 십이지장 절편이 안정되어 그 장력이 일정하게 유지된 상태에서 GABA A 수용체 길항제인 bicuculline 및 picrotoxin을 10⁻⁵M 전처치 한후 GABA 및 muscimol 10⁻⁴M을 첨가하여 나타나는 장력의 변화를 관찰하였다.

4. Tetrodotoxin 및 hexamethonium 존재하에서 GABA의 영향

십이지장 절편이 안정되어 그 장력이 일정하게 유지된 상태에서 $10^{-6.5}$ M의 tetrodotoxin을 전처치 한후 10^{-4} M의 GABA를 첨가하여 나타나는 장력의 변화를 관찰하였으며, 10^{-3} M의 hexamethonium을 전처치 한 후 10^{-4} M의 GABA를 첨가하여 나타나는 장력의 변화를 관찰하였다.

5. 사용약물

본 실험에 사용된 약물은 r-aminobutyric acid (Sigma), muscimol(Sigma), baclofen(Sigma), tetrodotoxin(Sigma), hexamethonium(Sigma) 및 ethylenediaminetetraacetic acid disodium salt dihydrate(EDTA, Fluka AG)였으며, 증류수에 용해시킨 상기 약물들을 첨가할 때는 micropipette를 사용하여 15ml 용량의 실험조에 50 μ l의 약물용액을 첨가함으로써 목적하는 약물 농도에 도달하도록 하였다.

6. 통계처리

본 실험에서 얻어진 성적인 Student's t-test를 사용하였으며 p value가 0.05이하일때 유의한 것으로 간주하였다.

성적

1. 소장의 부위에 따른 GABA, muscimol 및 baclofen의 영향

십이지장, 공장 및 회장의 자율 수축운동에 미치는 GABA, muscimol 및 baclofen의 작용을 관찰하였다. 표1에서 보는 것처럼 10^{-4} M의

GABA를 첨가하였을 때 십이지장은 $52.4 \pm 2.89\%$ 이완되어 공장의 $27.2 \pm 3.23\%$, 그리고 회장의 $5.4 \pm 2.56\%$ 에 비해 현저히 높은 이완율을 나타내었다(p<0.01). 그리고 GABA A 수용체 효현제인 muscimol 10^{-4} M을 첨가하였을 때도 GABA와 같이 그 이완 정도는 십이지장, 공장 그리고 회장 순이었다. 이와는 달리 GABA B 수용체 효현제인 baclofen은 십이지장, 공장 그리고 회장 모두에서 유의한 영향을 미치지 못하였다(표1, 도1)

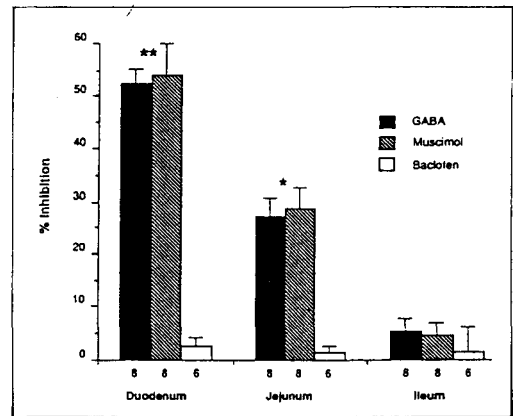


Fig. 1. Inhibitory effects of GABA, muscimol, and baclofen on the spontaneously contracting muscle strips isolated from duodenum, jejunum and ileum of rat. Values are revealed as mean \pm S.E. of % relaxation. Concentration of GABA, muscimol and baclofen is 10^{-4} M. * p < 0.05 and ** < 0.01 : significantly different from basal level.

Table 1. Inhibitory effects of GABA, muscimol, and baclofen on the spontaneously contracting muscle strips isolated from duodenum, jejunum and ileum rat

	GABA(10^{-4} M) (n=8)	MUSCIMOL(10^{-4} M) (n=8)	BACLOFEN(10^{-4} M) (n=6)
duodenum	52.4 \pm 2.89**	54.1 \pm 5.75**	2.8 \pm 1.60
jejunum	27.2 \pm 3.23*	28.8 \pm 3.92*	1.4 \pm 1.28
ileum	5.4 \pm 2.56	4.7 \pm 2.26	1.4 \pm 4.97

Values are revealed as mean \pm S.E. of % relaxation

* p < 0.05 and ** < 0.01 : significantly different from basal level.

2. GABA A 수용체 길항제 존재하에서 GABA 및 muscimol의 영향

실험1에서 소장의 부위별 GABA성 약물의 영향을 관찰한 결과 GABA와 GABA A 수용체 효현제인 muscimol이 주로 이완작용을 나타내며 특히 십이지장에 가장 강하게 작용하는 것을 관찰하였다. 그러므로 본 실험에서는 십이지장 절편을 사용하여 GABA 및 muscimol의 효과와 GABA A 수용체와의 상관관계를 알아보기 위하여 GABA A 수용체 길항제인 bicuculline 및 picrotoxin의 전처치 후 GABA와 muscimol의 작용을 관찰하였다. 도2는 본 실험에서 관찰된 십이지장의 자율운동을 묘기한 것이다. 자율운

동을 지속하고 있는 근 절편에 GABA $10^{-4}M$ 를 첨가하였을 때 도2의 A에서와 같이 일시적으로 자율 운동이 상실되고 장력이 감소하였는데, bicuculline $10^{-5}M$ 은 GABA의 작용을 길항하였다. 또 muscimol $10^{-4}M$ 를 첨가하였을 때는 도2의 B에서와 같이 근 절편의 자율 운동이 소실되고 장력이 감소하였으나 picrotoxin $10^{-5}M$ 을 전처치한 절편에서는 muscimol에 의한 장력의 감소가 미미하였다. 표2에서 보는 것처럼 상경적 GABA A 수용체 길항제인 bicuculline $10^{-5}M$ 및 비상경적 GABA A 수용체 길항제인 picrotoxin $10^{-5}M$ 전처치 후 $10^{-5}M$ 의 GABA첨가시 대조군의 $52.4 \pm 2.89\%$ 이완에 비해서 각각 $7.7 \pm 3.17\%$ 와 $19.3 \pm 3.41\%$ 로서 현저히 낮은 이완율을 나타내었다($p <$

Table 2. Effect of GABA A receptor antagonists on the inhibitory actions of GABA and muscimol on the duodenal muscle strips isolated from rat

	GABA($10^{-4}M$)	MUSCIMOL($10^{-4}M$)
control(n=8)	52.4 ± 2.89	54.1 ± 5.75
BIC(n=9)	7.7 ± 3.17**	5.7 ± 2.80**
PIC(n=9)	19.3 ± 3.41*	21.5 ± 4.42*

Values are revealed as mean ± S.E. of % relaxation

BIC : bicuculline($10^{-4}M$)

PIC : picrotoxin($10^{-4}M$)

* $p < 0.05$ and ** < 0.01 : significantly different from contro

Antagonizing capacity of bicuculline ** was significantly($p < 0.05$) greater than that of picrotoxin *.

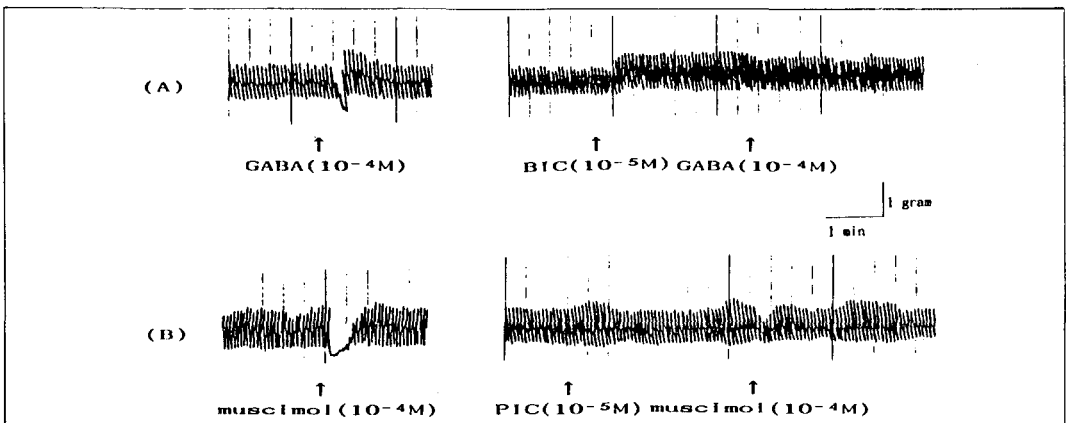


Fig. 2. Effect of bicuculline on the inhibitory action of GABA(A) and of picrotoxin on the inhibitory action of muscimol(B) on the

spontaneous contraction of rat duodenum muscle strip.

BIC : bicuculline, PIC : picrotoxin

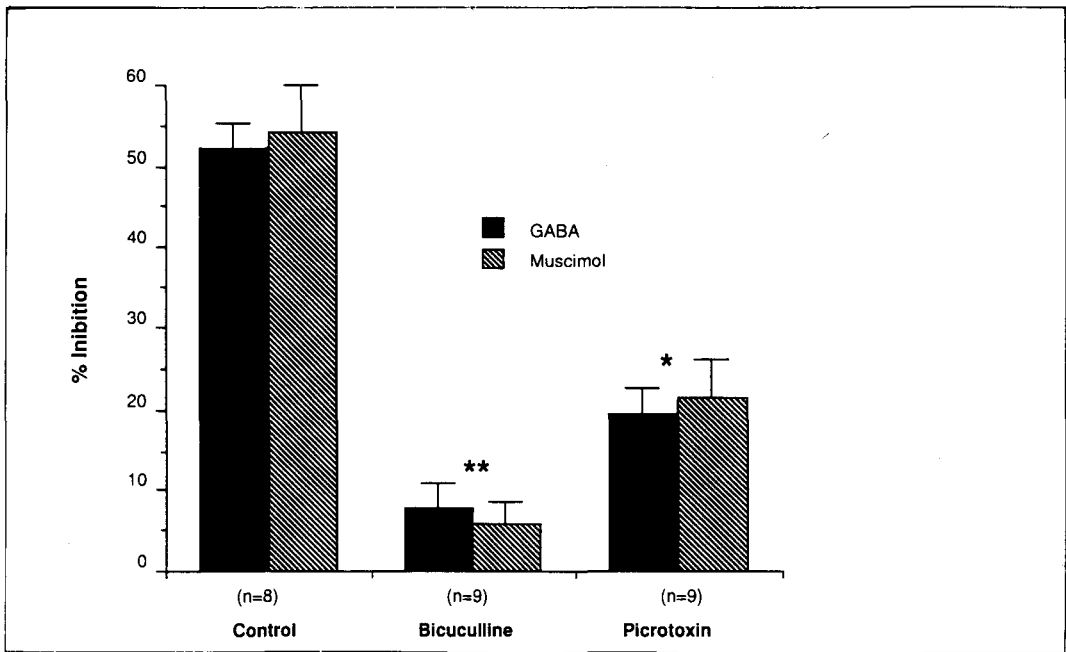


Fig. 3. Effect of GABA A receptor antagonists on the inhibitory actions of GABA and muscimol on the duodenal muscle strips isolated from rat.

Values are revealed as mean \pm S.E. of % relaxation
Concentration of GABA, muscimol and ba

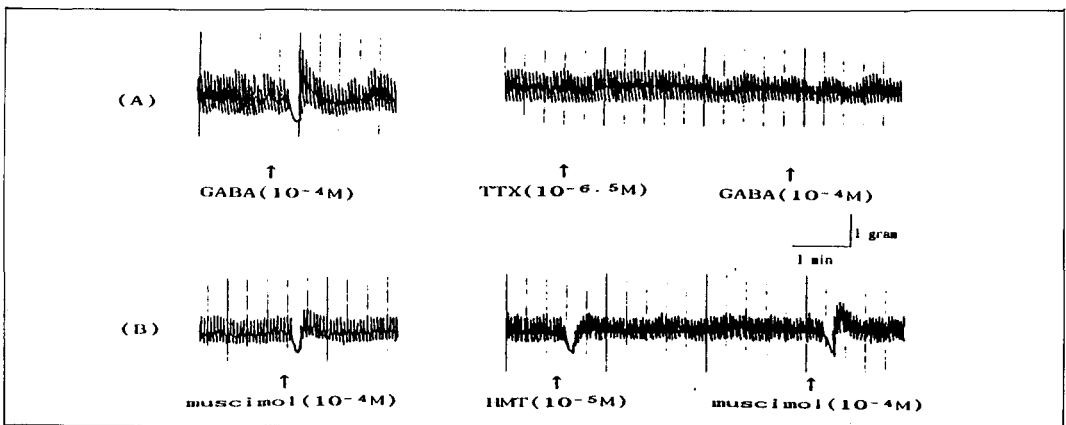


Fig. 4. Localization of inhibitory GABA A receptor.

Tetrodotoxin antagonized the GABA-induced relaxation and hexamethonium did not affect the inhibitory action of muscimol on

the muscle strip isolated from rat duodenum.

TTX : tetrodotoxin, HMT : hexamethonium

0.01). $10^{-4}M$ 의 muscimol 역시 GABA와 마찬가지로 bicuculline과 picrotoxin 존재하에서 대조군에 비해서 현저히 낮은 이완율을 나타내었다 ($p < 0.01$, $p < 0.05$). 그리고 bicuculline이 picroto-

xin에 비하여 GABA와 muscimol의 작용을 보다 강하게 길항하였다($p < 0.05$). 이를 그림으로 나타내면 도3과 같다.

3. Tetrodotoxin 및 hexamethonium 존재하에서 GABA의 영향

십이지장에서 GABA와 muscimol의 작용 부위를 알아보기 위하여 tetrodotoxin 및 hexamethonium이 GABA 및 muscimol의 이완작용에 미치는 영향을 관찰하였다. 도4에서 보는 것처럼 $10^{-6.5}M$ 의 tetrodotoxin을 첨가하였을 때 십이지장의 자발 수축운동은 억제되는 경향을 나타내었다. 이후 $10^{-4}M$ 의 GABA를 첨가 하였을 때 GABA의 이완작용은 나타나지 않았다.

$10^{-5}M$ 의 hexamethonium을 첨가하였을 때 일시적인 이완 현상을 나타내었으나 곧 회복되었다. 이후 $10^{-4}M$ muscimol를 첨가하였을 때 십이지장에 대한 muscimol의 이완 작용은 영향을 받지 않았다.

고 찰

위장관의 운동은 교감신경과 부교감 신경으로 이루어진 자율신경과 위장관에만 특수하게 존재하는 내재신경(intramural plexus or intrinsic plexus)에 의해서 조절된다. 내재신경은 myenteric plexus와 meissner's plexus로 구분되는데 meissner's plexus는 주로 수감성 기능을 담당하고, myenteric plexus가 운동성 기능을 주로 담당한다. 자율신경 중 부교감신경은 연수에서 기시한 미주신경과 척추의 요추부위에서 기시한 pelvic nerve를 통하여 위장관 벽에 이른 후 결국 내재신경과 접합하여 서로의 복합적인 작용에 의하여 위장관 운동이 일어나게 된다. 위장관 운동에 대한 부교감신경의 작용은 내재신경과의 상호관계에 의해서 일어나게 되는데 그 주된 작용은 흥분성 작용이다. 교감신경은 T8-L3사이의 척추에서 기시하여 위장관벽의 혈관 및 평활근에 직접 분포하게 되는데 그 주된 작용은 위장관 운동의 억제 작용이다. 위장관 벽에 존재하는 내재신경에 의한 위장관운동의 조절은

주로 myenteric plexus를 통하여 일어나는 것으로 알려지고 있다²¹⁾. Myenteric plexus에는 acetylcholine과 norepinephrine외에도 serotonin, substance P, VIP, neuropeptide Y, 그리고 APT등이 존재하는데, 그밖에도 많은 neurotransmitter와 neuromodulator가 존재하여 이들의 상호 복합적인 작용에 의하여 위장관 운동을 조절하게 된다¹⁾. 최근에는 myenteric plexus에서 GABA가 신경 전달인자 혹은 신경 조정인자로서 작용할 것이라는 보고¹¹⁻²⁰⁾가 있다. GABA는 중추신경계에 존재하는 대표적인 억제성 신경 전달인자로서 척추동물의 정서 반응과 밀접한 관계가 있는 것으로 알려지고 있다²²⁾. GABA의 작용은 GABA 수용체를 자극함으로써 일어나게 되는데 bicuculline에 의해서 봉쇄되는 GABA A 수용체와 bicuculline과 반응하지 않는 GABA B 수용체를 통해서 일어난다. GABA의 GABA A 수용체에 대한 작용으로 chloride 이동의 변화 또는 GABA B 수용체에 대한 작용으로 calcium의 이동을 변화시켜 진정작용, 항불안 작용 및 근이완 작용이 일어나게 된다⁴⁾. 한편 말초조직에도 GABA가 존재하는 것으로 알려지고 있는데 자궁⁵⁾, 기관지 평활근⁶⁾, 부신 피질^{7,8)}, 난소⁹⁾ 및 위장관¹⁰⁾에서 발견된다. 그러나 이들 조직에 대한 GABA의 작용을 보면 토끼 자궁 평활근에 대해서 GABA는 평활근에 존재하는 수용체에 직접 작용하여 수축작용을 일으킨다⁵⁾. 이와는 달리 해명의 기관지 평활근에서 GABA는 presynaptic neuron에 존재하는 GABA 수용체에 작용하여 신경전달체 유리를 억제함으로써 기관지 평활근을 이완시키는 것으로 알려지고 있다⁶⁾. 이와같이 GABA는 presynaptic neuron에 대한 신경 조정인자 혹은 조직에 직접 작용함으로써 그 반응이 나타나는 것으로 생각된다. 소화 기관에도 GABA가 존재할 것이라는 많은 보고가 있다. Jessen등¹¹⁾, Taniyama등¹²⁾, 및 Krantis등¹³⁾ 등은 척추동물의 소화기는 glutamic acid로부터

GABA를 합성할 수 있으며, 또한 내인성 GABA가 존재한다고 하였다¹¹⁻¹³. Taniguchi등¹⁴은 GABA 합성효소인 glutamic acid decarboxylase가 고양이의 myenteric plexus에 존재한다고 하여 Jessen등¹¹의 보고를 뒷받침 하였다. 최근에는 새로운 immunocytochemical method를 사용하여 enteric nervous system에 GABA가 존재함을 확인하였다^{15,16}.

본 실험에서는 소장내에 대한 GABA의 작용을 확인하였다. GABA는 소장의 운동성을 일시적으로 억제하였는데 그 작용은 공장보다는 십이지장에서 보다 강하게 나타났으며, 회장의 운동성엔 거의 영향을 주지 않았다. GABA A 수용체 효현제인 muscimol 역시 GABA와 그 작용양상이 유사하였다. 그러나 GABA B 수용체 효현제인 baclofen은 십이지장, 공장 및 회장의 운동성에 큰 영향을 미치지 못하였다. 그러므로 GABA A 수용체에 대한 GABA와 muscimol의 작용을 관찰하기 위하여 상경적 GABA A 수용체 길항제인 bicuculline과 비상경적 GABA A 수용체 길항제인 picrotoxin을 전처치 한후 GABA와 muscimol의 작용을 관찰한 바 이들의 효과가 길항되었다. 그러므로 소장의 운동에 대한 GABA의 작용은 GABA A 수용체를 통해서 일어나는 것으로 생각된다. 이때 bicuculline의 봉쇄효과가 picrotoxin에 비해서 훨씬 강하게 나타났다. 소장운동에 대한 GABA의 작용에 대한 보고를 살펴보면, Krantis등²¹은 in vitro 실험에서 GABA는 콜린성 신경원을 흥분 또는 enteric inhibitory neuron을 흥분시킴으로서 그 작용이 나타날 수 있다고 보고하여 GABA가 위장관 운동에 대해서 흥분 작용과 억제 작용을 동시에 할 수 있음을 암시하였다. Fargeas등²³은 마취하지 않은 쥐에 GABA를 투여하였을 때 GABA의 작용은 중추신경계에서와 마찬가지로 서로 다른 2개의 수용체 즉 GABA A 수용체 또는 GABA B 수용체와 결합함으로써 그 작용이 나타나게

되는데 GABA A 수용체와 반응하여 소장의 운동성을 억제하며 GABA B 수용체를 통하여 수축성을 증가시킨다고 하였다. 본 실험 결과와 비교할 때 GABA A 수용체에 의한 작용에 대해서는 일치하지만 GABA B 수용체에 의한 작용에 대해서는 일치하지 않는다. 한편 Faigle와 Keberle²⁴는 baclofen이 lipid 친화성이 매우 강하여 blood brain barrier를 쉽게 통과할 수 있으며, ICV로 투여할 경우 IP로 투여할 때와 동일한 반응이 나타나는 것을 볼때 in vivo 실험에서 baclofen의 효과는 중추 신경계에 대한 작용이라고 하였다. 또한 Ong와 Kerr²⁵ 및 Giotti등²⁶은 GABA는 GABA B 수용체를 자극하여 cholinergic tone을 억제하여 해명의 대장과 회장의 수축성을 억제한다고 보고하였는데, 이는 본 실험의 결과와 배치되지 않는다. 한편 GABA의 작용부위는 조직에 따라서 다르게 나타나는데, 해명의 기관지 평활근에서는 presynaptic neuron에 작용하며 토끼 자궁에서는 자궁 평활근에 직접 작용한다. 그러므로 본 실험에서는 그 작용부위를 알아보기 위하여 GABA의 작용이 가장 강하게 나타나는 적출 십이지장에 신경절 봉쇄제인 hexamethonium 또는 sodium channel blocker인 tetrodotoxin을 전처치 한후 GABA의 작용을 관찰하였다. 그 결과 hexamethonium은 GABA의 작용에 영향을 주지 않았다.

그러나 tetrodotoxin은 GABA의 작용을 봉쇄하여 그 작용부위가 neuron임을 보여 주었는데 이는 in vivo 실험에서 소장의 표면에 tetrodotoxin을 바른후 GABA의 억제 작용이 소실되었다는 Maggi등²⁷의 보고와 일치한다. 그러므로 이는 중추신경계에서 GABA가 postsynaptic neuron에 존재하는 GABA 수용체에 작용함으로써 진정작용 및 항불안작용을 나타내는 작용기전과 일치한다. 한편 GABA는 척추 동물의 정서반응에 가장 중요한 신경 전달체로 알려져있다. 그리고 또한 정서반응의 변화에 따라 소화기관의

운동성에 많은 변화가 초래될 수 있다. Williford등²⁰⁾은 nucleus ambiguus에 bicuculline투여시 stomach의 운동성 증가를 초래 하였는데 이는 muscimol에 의해서 길항될 수 있다고 보고하여 중추신경계내의 GABA성 물질의 변화가 위장관의 운동성을 변화시킬 수 있음을 시사하였다. 그러므로 GABA는 위장관운동에 대한 직접적인 작용 뿐만아니라 중추신경계에 대한 작용으로 위장관의 운동성 조절에 관여할 것으로 생각된다. 실제 위장관의 운동성 변화로 나타나는 설사와 변비도 이러한 맥락에서 생각해 볼 수도 있을 것이다. 그러므로 앞으로 중추 신경계 및 위장관에 대한 GABA의 상호 작용을 추구해 봄으로써 아직 그 원인과 치료법이 확립되어 있지 않은 irritable bowel syndrome의 해결에 많은 도움이 될 것으로 기대된다.

이상의 실험결과를 종합 해 볼때, 흰쥐 적출 소장운동에 대한 GABA의 소장 평활근 이완 작용은 소장의 부위에 따라 다르게 나타나며, 그 작용은 postganglionic presynaptic neuron에 존재하는 GABA A 수용체에 작용함으로써 일어나는 것으로 사료된다.

요 약

흰쥐 적출소장의 수축성에 미치는 GABA의 영향을 관찰하여 다음과 같은 결과를 얻었다.

1. GABA는 소장을 이완시켰으며 그 이완 작용은 십이지장, 공장 그리고 회장의 순이었다. GABA 수용체 효현제인 muscimol 역시 소장을 이완시켰으며, 그 효능의 강도는 십이지장, 공장 그리고 회장의 순이었다. 그러나 GABA B 수용체 효현제인 baclofen은 소장의 운동성에 유의한 영향을 미치지 못하였다.

2. 상경적 GABA A 수용체 길항제인 bicuculline과 비 상경적 GABA A 수용체 길항제인 pic-

rotoxin은 십이지장에 대한 GABA와 muscimol의 이완 작용을 현저히 억제시켰다. 그리고 bicuculline의 억제 작용이 picrotoxin 보다 강하였다.

3. Sodium channel blocker인 tetrodotoxin은 GABA의 이완 작용을 봉쇄하였다.

4. 신경절 봉쇄제인 hexamethonium은 십이지장에 대한 GABA의 이완작용을 길항하지 못하였다.

이상의 실험 결과로 볼 때 흰쥐 소장의 자발 수축운동에 대한 GABA의 이완작용은 소장이 부위에 따라 다르게 나타나며, 그 작용은 postganglionic presynaptic neuron에 존재하는 GABA A 수용체에 작용함으로써 나타나는 것으로 사료된다.

참고문헌

1. John LR, Christen J, Jackson MJ, Jacobson ED, Walsh JH : Physiology of gastrointestinal tract. 2nd ed. Raven Press, New York, 1987, p67.
2. Bowery NG, Doble A, Hill DR, Hudson AL, Shaw Js, Turnbull MJ, Warrington R : Bicuculline insensitive GABA receptors on peripheral autonomic nerve terminals. Eur J Pharmacol 71 : 53-70, 1981.
3. 홍사석 : 이우주의 약리학 강의. 제2판, 선일문화사, 서울, 1987, p179.
4. Gillman AG, Rall TW, Nies A, Taylor, P : The pharmacological basis of therapeutics. 8th ed, Pergamon Press, New York, 1991, p244.
5. Riesz M, Erdo SL : GABA B receptors in the rabbit uterus may mediate contractile response. Eur J Pharmacol 119 : 199-204, 1985.

6. Tamaoki J, Graf PD, Nadel JA : Effect of gamma-aminobutyric acid on neurally mediated contraction of guinea pig trachealis smooth muscle. *J Pharmacol Exp Ther* 243 : 86-90, 1987.
7. Sangiah S, Borowitz JL, Yim GWK : Action of GABA, picrotoxin and bicuculline on adrenal medulla. *Eur J Pharmacol* 27 : 130-135, 1979.
8. Kitayama S, Morita K, Dohi T, Tsumoto A : The nature of the stimulatory action of gamma aminobutyric acid in the isolated perfused dog adrenals. *NSAP* 326 : 106-110, 1984.
9. Owman PC, Schmidt COG, Walles B : Evidence of prejunctional GABA B receptor mediating inhibition of ovarian follicle of contraction induced by nerve stimulation. *Eur J Pharmacol* 122 : 123-129, 1986.
10. Kleinlok A, Kilbinger H : Gamma-aminobutyric acid and cholinergic transmission in the guinea pig ileum. *NSAP* 322 : 216-220, 1983.
11. Jessen KR, Mirsky R, Dennison ME, Burnstock G : GABA may be a neurotransmitter in the vertebral peripheral nervous system. *Nature* 281 : 71-74, 1979.
12. Taniyama K, Kusunoki M, Saito M, Tanaka, C : Release of r-aminobutyric acid from cat colon. *Science* 217 : 1038-1040, 1982.
13. Krantis A, Costa M, Furness JB, Orbach J : Gamma-aminobutyric acid stimulate intrinsic and excitatory nerves in the guinea pig intestine. *Eur J Pharmacol* 67 : 461-468, 1980.
14. Okada Y, Roberts Y : Problems in GABA research from brain to bacteria. 2nd ed. *Excerpta Medica*, Amsterdam, 1985, p113.
15. Davanger S, Ottersen OP J, Storm-Mathisen J : Immunocytochemical localization of GABA in cat myenteric plexus. *Neurosci (Lett)* 73(1) : 27-32, 1987.
16. Jessen KR, Hills JM, Saffrey MJ : Immunohistochemical demonstration of GABAergic neurons in the enteric nervous system. *J Neurosci* 6 : 1628-1634, 1986.
17. Andrews PLR, Wood KL : Systemic baclofen stimulate gastric motility and secretion via central action in the rat. *Br J Pharmacol* 89 : 461-467, 1986.
18. Goto Y, Tache Y, Debas H, Novin D : Gastric acid and vagus nervous response to GABA agonist, baclofen. *Life Sci* 36(26) : 2471-2475, 1985.
19. Krantis A, Costa M, Furness JB, Orbach J : r-Aminobutyric acid stimulates intrinsic inhibitory and excitatory nerves in the guinea-pig intestine. *Eur J Pharmacol* 141 : 291, 1980.
20. Williford DJ, Ormsbee HS, Norman W, Harmon JW, Garvery TQ, Dimicco JA, Gillis RA. : Hindbrain GABA receptor influence para-sympathetic outflow to the stomach. *Science* 214 : 193, 1981.
21. Guyton AC : *Textbook of medical Physiology*, 7th ed, W.S.D Saunders, Philadelphia, 1986, p753.
22. Meltzer HY : *Psychopharmacology*. Raven Press, New York, 1987, p265.
23. Fargeas MJ, Fioramonti J, Bueno, L : Central and peripheral action of GABA A and GABA B agonists on small intestine motility in rats. *Eur J Pharmacol* 150 : 163-169,

- 1988.
24. Faigle JW, Keberle H : The chemistry and kinetics of Lioresal, *Postgrad Med J* 48(Suppl5) : 9-13, 1972.
 25. Giotti A, Luzzi S, Maggi CA, Spagnesi S, Silletti L : GABA A and GABA B receptor mediated effects in guinea pig ileum, *Br J Pharmacol* 78 : 469-478, 1983.
 26. Ong J, Kerr, DIB : GABA A and GABA B receptor-mediated modification of intestinal motility. *Eur J Pharmacol* 86 : 9-17, 1983.
 27. Maggi CA, Manzini S, Meli A : GABA A receptor mediated neurogenic inhibition of motility in the small intestine of urethane anesthetized rats. *Gen Pharmacol* 17(2) : 167-171, 1986.

-Abstract-

Effect of GABA on the Contractility of Small Intestine Isolated from Rat

Joon Young Huh, Oh Cheol Kwon, Jeung Hee Ha, Kwang Youn Lee, Won Joon Kim

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

This study was designed to investigate the effect of GABA and related substances on the spontaneous contraction of rat small intestine. The rats(Sprague-Dawley), weighing 200-250g, were sacrificed by cervical dislocation, and the small intestine was isolated. Longitudinal muscle strips from duodenum, jejunum and ileum were suspended in Biancani's isolated muscle chambers and myographied isometrically. GABA and muscimol, a GABA A receptor agonist relaxed the duodenum and jejunum significantly, but baclofen-induced relaxation in those muscle strips was negligible. The effectiveness of GABA and muscimol in various regions were the greatest on duodenum, and greater on jejunum than on ileum. The effect of GABA and muscimol was antagonized by bicuculline, a competitive GABA A receptor antagonist and picrotoxin, a noncompetitive GABA A receptor antagonist. Duodenal relaxation induced by GABA and muscimol was unaffected by hexamethonium, but was prevented by tetrodotoxin.

These results suggest that GABA inhibit the contractility of smooth muscle with distinct regional difference of efficacy, and the site of inhibitory action is the GABA A receptor existing at the presynaptic membrane of postganglionic excitatory nerves.

Key Words : GABA, Small intestine, Presynaptic, Regional difference