

## 칼슘의 흰쥐 자궁근 수축에 미치는 영향

Effect of  $\text{Ca}^{++}$  on the contractility of isolated uterine muscle activated by oxytocin and potassium-hypopolarization in estrous rat

서울대학교 의과대학 생리학교실

### 황      상      익

(지도교수 : 신동훈)

### 서      론

평활근 생리는 연구 방법에 제약이 많거나와 장기 조직 및 그 부위에 따라 또 같은 조직 세포에서도 호르몬이나 이온 환경 등 생리적인 상태에 따라 (Bozler, 1962; Talo and Kärki, 1976) 나타나는 현상이 각기 다르므로 그 이해에 어려운 점이 많으며 타당한 실험 조건을 갖추는 것도 쉬운 일이 아니다.

칼슘( $\text{Ca}^{++}$ )은 세포막의 홍분성(excitability)을 조절하며 (Coutinho and Csapo, 1959; Bülbring and Tomita, 1970; Osa, 1973) 활동전압의 내향전류에 직접 참여하고(current carrier) (Abe, 1971; Anderson et al., 1971; Mironneau, 1973; Daniel and Janis, 1975; Kao and McCullough, 1975) 홍분-수축 연결물질(excitation-contraction coupler: E-C coupler)로도 작용하는 (Edman and Schild, 1962; Bohr, 1964; Hodgson and Daniel, 1973) 등 평활근 활동의 여러 단계에 관여하는 것으로 알려져 있지만 그 상세한 작용은 역시 미상하다. 평활근에서 홍분-수축 연결물질로서의 칼슘 공급 원으로서는 근장그물(sarcoplasmic reticulum: S.R.), 미토콘드리아, 세포막 내면 등에 있는 세포내 칼슘뿐만 아니라 세포막 외면에 느슨히 붙어 있는 것을 비롯하여 세포외 칼슘도 들 수 있는데 (Prosser, 1974; Kuriyama et al., 1977; Popescu, 1977) 거의 대부분을 근장그물에 의존하는 골격근(Sandow, 1965)에서와는 양상이 다르다. 또한 골격근의 수축성은 세포외액의 칼슘 농도에 별로 영향을 받지 않는데 비해 평활근에서는 세포외액 칼슘 농도에 따라 수축의 크기가 달라지고, 구조적인 면에서도 골격근에서 잘 발달되어 있는 근장그물이 평활근에서는 뚜렷하지 않으며 대신 세포막이 안으로 함입된(inpocketing) 작은 주머니(microvesicles, caveolae)들이 많은데 이것을 세포외 칼슘 저

장고로 주목하는 사람도 있다(Kuriyama et al., 1977).

자궁근은 외원 신경의 홍분이 없어도 자발적 수축을 할 수 있는 단단위성 평활근(unitary smooth muscle)으로서 호르몬 상태에 따라 수축성이 달라지며 (Aidley, 1971; Kuriyama and Suzuki, 1976a) 약물에 대한 반응 정도도 달리 나타나므로 (Bengtsson, 1978) 그 상태를 일정하게 유지할 필요가 있다 (Kao and McCullough, 1975).

oxytocin의 자궁 수축 효과에 대해서 많은 연구가 있는데 (Marshall, 1968; Osa and Taga, 1973) 여러 평활근 작용 약물들처럼 (Diamond and Marshall, 1969; Osa et al., 1974) 막전압 등 막 홍분성에 관여한다는 (Csapo, 1962; Kuriyama and Suzuki, 1976b) 생각들이 많으며 한편 수축기구 자체에 직접적인 작용을 한다는 견해도 있다 (Berger and Marshall, 1961).

자궁근에 있어서도 다른 근육과 마찬가지로 (Bohr, 1973; 염, 1978) 세포외액의 칼륨( $\text{K}^{+}$ ) 농도가 증가함에 따라 막전압이 저분극이 되며 홍분성이 변화한다는 실험들이 있는데 (Evans et al., 1958; Casteels and Kuriyama, 1965; Bengtsson, 1977) 칼륨-경축(K-contraction)을 유발하여 여러가지 약물 및 이온의 효과를 연구한 보고는 많으나 (Edman and Schild, 1962; Feinstein, 1966; Schild, 1967; Osa, 1975) 칼륨으로 부분적인 저분극을 일으켜 위상성 수축(phasic contraction)을 관찰한 실험은 많지 않다.

본 논문에서는 각기 다른 기전으로 세포막의 홍분성을 촉진시킨다고 생각되는 oxytocin과 칼륨이 흰쥐 자궁근 수축에 미치는 영향을 관찰하고 경축은 거의 없이 수축성을 최대로 강화시키는 oxytocin 1 I.U. 나 칼륨 20mM 영향 하에서 세포외액의 칼슘 농도 변화에 따른 효과를 관찰하여 보고하는 것이다.

## 실험 방법

200gm 내외의 발정기 희귀 암컷만을 골라 에테르로 마취하고 경동맥을 결단, 실혈시켜 즉사하게 한 후 개복하여 자궁 조각을 재빨리 떼어내었다.

100% 산소로 평형을 이루고 pH 7.35인 실온의 Tris-완충 Tyrode 용액(NaCl 158, KCl 4, CaCl<sub>2</sub> 2, MgCl<sub>2</sub> 1.05, Glucose 5.5, Tris 10 mM, 12N HCl로 적정)이 들어 있는 준비용기 속에서 자궁 조각을 길이로 절개하고 주변 조직을 박리하여 길이 약 15mm, 나비 약 3mm, 무게 약 50mg의 자궁근 절편을 만들어 충분히 이완된 상태에서 1시간 동안 회복시킨 후 굳기 5.0가량의 실로 절편의 양단을 결찰하여 근육고정기에 묶고 다시 30분간 안정시켰다.

절편을 100% 산소로 평형을 이루고 pH 7.35인 35°C의 Tris-완충 Tyrode 용액이 들어 있는 이중 유리병으로 된 실험용기(용량 50ml)에 옮겨 근육고정기와 등장성 수축변환기(isometric force transducer, Device제)를 연결, 기록기(Device 제)에 기록하게 하고 1시간 동안 회복시켰다. oxytocin(Pitocin) 1 I.U.로 수축을 촉진시키고 충분히 이완된 상태로부터 단계적으로 절편의 길이를 늘여가며 길이-장력 곡선을 그려 최대 장력을 발생하는 최적길이(optimal length: Lo)를 구해(Bülbbring, 1955)이 길이에서 실험을 하였다.

정상 Tyrode 용액에 oxytocin을 10<sup>-4</sup> I.U.부터 10 I.U.까지 단계적으로 농도를 증가시키면서 수축성의 변화를 관찰하였고, 정상 Tyrode 용액에 KCl을 첨가하여 용액의 칼륨 농도를 10, 20, 30, 40 mM로 올렸을 때 나타나는 효과를 관찰하였다. 또 oxytocin 1 I.U.로 수축을 촉진시킨 실험군과 정상 Tyrode 용액에서 NaCl 16 mM을 빼고 대신 KCl을 가해 칼륨 농도를 20mM로 만든 K-Tyrode 용액(NaCl 142, KCl 20, CaCl<sub>2</sub> 2, MgCl<sub>2</sub> 1.05, Glucose 5.5, Tris 10mM, 12N HCl로 적정)으로 부분적인 저분극을 일으킨 실험군에서 실험용액의 칼슘 농도를 정상 2mM에서 4, 8, 16, 32mM로 증가시키면서 각 농도에서 수축곡선의 면적(area of contraction curve), 장력의 크기(amplitude of peak tension), 수축 빈도(frequency of contraction)를 측정하였다. 모든 칼슘 농도에서 성적을 구하기 전에 매번 정상 2mM에서 대조값을 구해 이에 대해 비교하였다.

## 실험 성적

oxytocin이 자궁근 수축성에 미치는 효과

oxytocin은 거의 실무용적으로 10<sup>-3</sup> I.U.부터 장력의 크기가 작고 수축빈도가 불규칙한 희귀 적출 자궁근의 자발적 수축을 규칙적이며 크기가 일정한 수축으로 촉진하였다. 수축을 최대로 촉진시킨다고 생각되는 10<sup>0</sup> I.U.에서의 값을 100%로 했을 때 oxytocin 각 농도(10<sup>-3</sup>~10 I.U.)에서의 장력의 크기와 수축빈도를 보인 것이 그림 1이다. 장력의 크기는 10<sup>-3</sup> I.U.에서 이미 최대값의 80% 정도이고 이후 서서히 증가하여 1 I.U.에서는 거의 최대값에 이르렀다. 수축빈도는 10<sup>-3</sup>~10<sup>-1</sup> I.U.에서 최대값의 40% 내외인 것이 1 I.U.에서는 80% 정도로 급속히 촉진되었다.

이 성적의 대표적인 예를 보인 것이 그림 2로서 oxytocin 농도 증가에 따라 장력의 크기가 서서히 증가하여 1 I.U.에서 거의 최대값에 이르며 수축이 최대로 촉진되는 10 I.U.에서는 초기에 기초진장(basal tone)도 증가된 것을 볼 수 있었다. 또 수축빈도도 농도 증가에 따라 커지며 특히 1 I.U.에서 급격히 커짐을 관

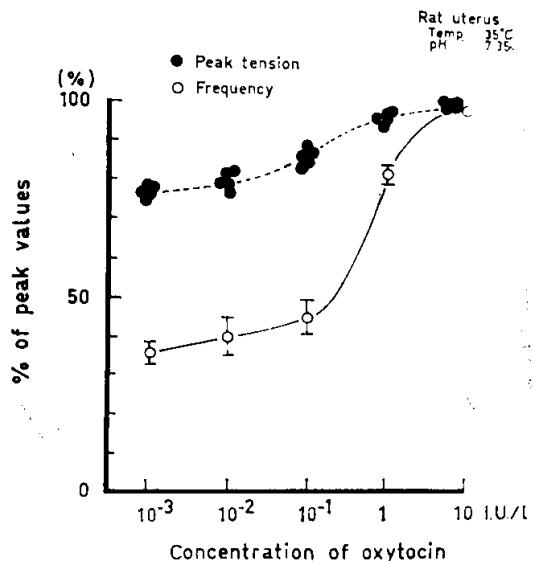


Fig. 1. Dose-dependency of oxytocin-induced contractions in rat uterus.

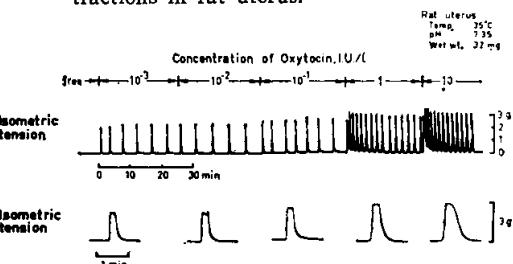


Fig. 2. Dose-dependent changes in frequency of oxytocin-induced uterine contractions.

찰할 수 있었고 수축곡선의 면적도 농도에 비례하여 증가하는 사실을 볼 수 있었다.

#### oxytocin 1 I.U.로 수축이 촉진된 자궁근에서 칼슘의 효과

자궁근 수축을 거의 최대로 촉진시키는 oxytocin 1 I.U. 영향 하에서 세포외액의 칼슘 농도를 증가시킬 때 생기는 수축성의 변화를 관찰하여 정상 농도인 2mM에서의 성격에 대한 백분율로 나타내었다(그림 3). 칼슘 농도를 2mM로부터 4, 8, 16mM로 증가시킴에 따라 수축곡선의 면적은 124±6(%), 204±5(%), 270±16(%) (평균±표준오차, 이하 같음)로 각각 커졌다. 반면 수축빈도는 4mM에서 87±6(%), 8mM에서 64±7(%), 16mM에서 52±9(%)로 줄어들었으며 장력의 크기는 전 농도 범위에서 별 차이가 없었다. 그리고 단위시간에 발생하는 총 장력은 (즉 수축빈도×수축곡선의 면적) 정상 칼슘 농도 2mM에서의 값에 대해 4mM에서 103±9(%), 8mM에서 120±10(%), 16mM에서 126±13(%)로 조금씩 증가하는 경향을 보였으나 뚜렷한 차이는 아니었다. 따라서 oxytocin으로 수축이 촉진된 상태에서 세포외액의 칼슘 농도를 증가시키면 수축의 지속 기간은 길어지지만 수축 발생의 빈도는 감소하여 단위시간에 발생하는 총 장력에는 큰 변화가 없는 것으로 요약할 수 있겠다. 이 성격의 대표적인 예를 그림 4에 보인다.

또한 정상 Tyrode 용액에서 칼슘만을 제거한 Ca-free Tyrode 용액(NaCl 158, KCl 4, MgCl<sub>2</sub> 1.05, Glucose 5.5, Tris 10, EGTA 0.1mM, 12N HCl로 적정)에서는

Rat uterus  
Temp. 35°C  
pH 7.35

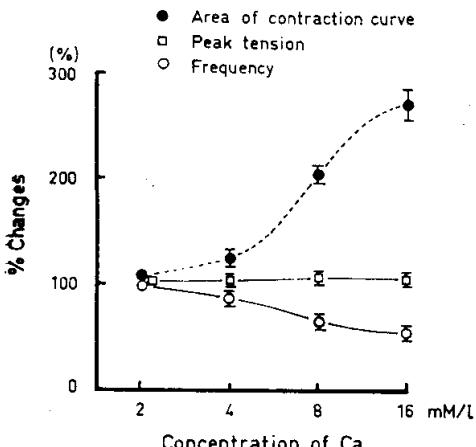


Fig. 3. Effect of Ca<sup>+</sup> on oxytocin-induced uterine contractions under the influence of 1 I.U. oxytocin.

Rat uterus  
Temp. 35°C  
pH 7.35  
Wet wt. 52 mg

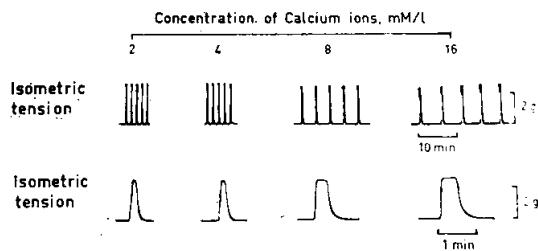


Fig. 4. Effect of calcium ions on 1 I.U. oxytocin-induced contraction in rat uterus.

oxytocin 10 I.U.로도 자궁근의 수축은 전혀 생기지 않았다. 이 사실로 보아 자발적인 자궁근 수축과 oxytocin의 수축 촉진 작용에 세포외액의 칼슘이 반드시 필요하다고 생각할 수 있겠다.

#### 세포외액 칼륨 농도 증가가 자궁근 수축성에 미치는 효과

정상 Tyrode 용액에 KCl을 추가하여 실험용액의 칼륨 농도를 높이면서 자궁근 수축성의 변화를 관찰하였다(그림 5). 정상 용액에서 작고 불규칙한 자궁근 수축이 칼륨 농도 10mM에서부터 촉진되기 시작하여 20mM에서는 규칙적인 수축이 잘 나타났다. 30mM에서는 기초장이 커지며 일정한 크기의 수축이 나타났으나 시간이 지나면서 경축 상태는 유지되나 위상성 수축은 사라졌고 40mM에서는 지속성 수축인 경축이 처음부터 뚜렷이 나타났다. 그리고 이러한 현상은 정상 Tyrode 용액으로 바꿔주자 곧 사라진 것으로 보아 세포외액 칼륨 증가 효과는 가역적인 현상 (reversible phenomena)으로 생각할 수 있겠다.

Rat uterus  
Temp. 35°C  
pH 7.35  
Wet wt. 50 mg

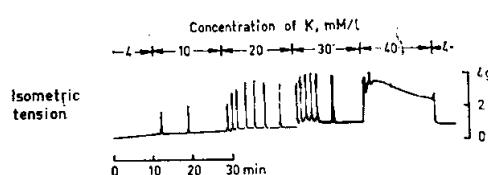


Fig. 5. Different contractile responses to various K<sup>+</sup> concentrations in rat uterus.

#### 칼륨 20mM로 수축이 촉진된 자궁근에서 칼슘의 효과

경축은 없이 자궁근의 위상성 수축을 뚜렷이 촉진시키는 칼륨 농도 20mM의 등장성 K-Tyrode 용액에(조성은 앞면) 칼슘 농도를 증가시키면서 수축성의 변화를 관

## —황상익 : 칼슘의 흰쥐 자궁근 수축에 미치는 영향—

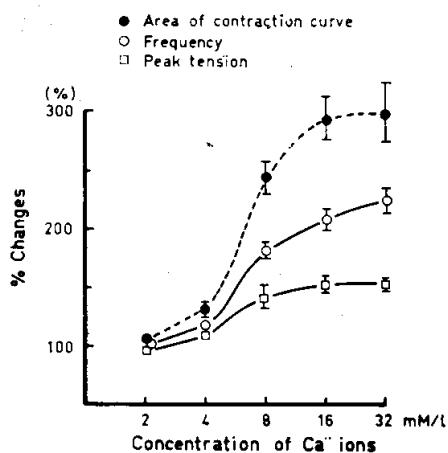


Fig. 6. Responses of uterine contractions to various  $\text{Ca}^{2+}$  concentrations in a 20mM K Tyrode.

찰하여 정상 칼슘 농도인 2mM에서의 성격에 대한 백분율로 나타내었다(그림 6). K-Tyrode 용액 내의 칼슘 농도를 2mM로부터 4, 8, 16, 32mM로 증가시킴에 따라 수축곡선의 면적은  $132 \pm 5\%$ ,  $247 \pm 16\%$ ,  $293 \pm 25\%$ ,  $299 \pm 35\%$ 로, 수축빈도도  $117 \pm 8\%$ ,  $179 \pm 4\%$ ,  $203 \pm 8\%$ ,  $220 \pm 9\%$ 로 커져 면적과 빈도는 16mM에서 거의 최대값을 보였다. 장력의 크기는 4mM에서  $111 \pm 2\%$ 로 약간 증가한 후 8mM에서  $145 \pm 7\%$ 로 많이 증가하여 16mM( $151 \pm 4\%$ ), 32mM( $152 \pm 2\%$ )에서와 거의 같은 값에 이르렀으며 단위시간에 발생하는 총 장력도  $153 \pm 12\%$ ,  $450 \pm 29\%$ ,  $613 \pm 41\%$ ,  $675 \pm 65\%$ 로 각각 증가하였다. 총 장력은 면적과 빈도가 모두 커짐으로써 증가하였고, 수축곡선의 면적과 수축빈도는 16mM에서 그리고 장력의 크기는 8mM에서 거의 최대값에 이르렀으며 칼슘 농도 증가에 따른 수축성의 변화는 8mM에서 가장 뚜렷하여 oxytocin 영향 하의 칼슘 효과와 비슷한 모습을 나타내었다.

그림 7에 이 성격의 대표적인 예를 보인다. 칼슘 농도가 증가함에 따라 수축성이 전반적으로 촉진되며 장력의 크기와 수축빈도가 일정해지는 등 수축이 더욱 안정되고 규칙적인 모습을 갖게 되는 것을 볼 수 있었다.

20mM 칼륨(그림 7)과 1 I.U. oxytocin(그림 4)으로

수축이 촉진된 상태에서 칼슘의 효과를 비교하면 수축의 지속 기간은 전 농도에 걸쳐 칼륨 영향 하에서 더 크고, 수축빈도는 정상 칼슘 농도에서는 oxytocin 영향 하에서 많으나 이러한 차이는 칼슘 농도가 증가함에 따라 줄어들어 8~16mM에서는 같거나 오히려 칼륨으로 수축력이 촉진된 자궁근 결편에서 더 많았다. 또 장력의 크기는 oxytocin 영향 하에서는 정상 칼슘 농도에서 이미 최대값을 보이며, 칼륨 영향 하에서는 칼슘 농도에 따라 증가하여 8mM에서 거의 최대값에 이르렀는데 이들의 최대값을 조직 무게로 나누면 두 경우 모두 대개  $50\text{mg}/\text{mg}$ (장력/조직무게)으로 비슷한 값을 나타내었다.

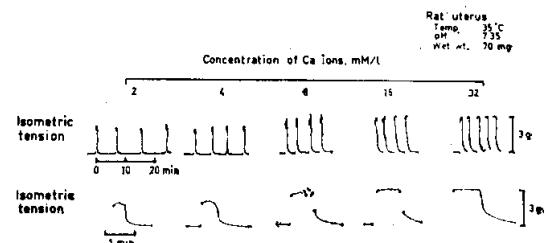


Fig. 7. Effect of Ca ions on the uterine contractions in a 20mM K medium.

## 고 출

흰쥐 자궁근은 단단위성 평활근으로 혼분성이 주기적으로 변화하는데, 활동전압이 무리지어 나타나는 (train of action potentials) 혼분기와 전압 변동이 거의 없는 휴식기(period of quiescence)가 교대로 나타난다. 혼분은 활동전압 무리가 생기기 직전에 가장 크며 무리가 끝난 직후에 가장 작은데(Kuriyama and Suzuki, 1976a) 이 같은 주기적인 혼분의 변화의 기전에 대해서는 아직 잘 모르고 있다. 그리고 이러한 세포막 혼분의 변화와 수축 발생은 시간적으로 잘 일치하여 나타난다(Osa et al., 1974). 활동전압이 연속적으로 생기므로 가종이 일어나 강축(tetanus) 현상을 보이며 이때 장력의 크기는 무리 내에서의 활동전압 빈도(Bülbbring, 1955; Marshall, 1968) 및 세포외액의 칼슘 농도에(Csapo, 1962; Mironneau, 1973) 비례하여 커진다고 생각된다.

자궁근은 호르몬 상태에 따라 수축성과 약물 및 아온에 대한 반응도가 달라지는데 에스트로겐이 우세한 자궁근에서 자발적인 수축력과 oxytocin의 효과가 큰 것으로 알려져 있다(Kuriyama and Suzuki, 1976b). 본 실험에서는 발정기에 있는 흰쥐만을 실험재료로 하-

여 호르몬 상태를 일정하게 유지하였다.

oxytocin은 활동전압 빈도를 증가시키며 저분극을 일으키는 등 자궁근 세포막의 흥분성을 변화시키고 (Marshall, 1962; Osa et al., 1974) 이러한 흥분성의 변화는 주로 나트륨(Na<sup>+</sup>) 투과성이 커짐에 기인한다고 (Marshall, 1968) 생각되며, 또한 oxytocin이 수축기구 자체에 작용한다는 견해도 있다(Berger and Marshall, 1961). oxytocin은 농도에 따라 막 흥분성에 미치는 효과가 다르다는 보고가 있다(Kuriyama and Suzuki, 1976b). 즉 농도가 낮은 첫 단계에서는 자궁근 세포막의 안정막전압(resting membrane potential)은 별 변화없이 활동전압 무리의 빈도 및 지속 기간과 무리 내에서의 활동전압 빈도가 모두 증가하며, 둘째 단계에서는 저분극이 되며 휴식기가 없이 활동전압이 계속 발생하며, 농도가 높은 세째 단계에서는 활동전압 발생은 사라지고 저분극만 뚜렷해진다는 보고이다. 이런 효과를 나타내는 oxytocin 농도는 발정주기나 임신 경과에 따라 달라지지만 발정기에서는 대개 10<sup>-1</sup>~1 I.U.에서 첫 단계가 뚜렷하다는 성적이 있다(Kuriyama and Suzuki, 1976b).

본 실험(그림 1,2)에서는 작고 불규칙한 자궁근 수축이 거의 실무율적으로 oxytocin 농도 10<sup>-3</sup> I.U.부터 규칙적이며 크기가 일정한 수축으로 촉진되었으며 농도 증가에 따라 수축빈도, 수축의 지속 기간 및 장력의 크기가 모두 증가하여 1 I.U.에서 거의 최대값에 이르렀다. 활동전압이 무리를 지어 나타나는 경우 수축의 빈도와 지속 기간은 각각 활동전압 무리의 빈도와 지속 기간에 비례하여 증가하여(Marshall, 1968) 또 장력의 크기는 무리 내의 활동전압 빈도에 따라 증가하므로 본 실험결과는 막전압을 측정한 실험성적들에 잘 부합된다. oxytocin 농도 증가에 따라 수축빈도의 증가는 뚜렷하나 장력의 크기는 크게 변하지 않는다는 보고(Berger and Marshall, 1961)가 있는데 본 실험성적과 잘 일치한다.

칼슘은 oxytocin이 세포막 수용체와 결합하는 과정부터 실제 수축이 일어나기까지 oxytocin 작용의 각 단계에 영향을 미치리라는 추측이 있으나(Osa et al., 1974; Daniel and Janis, 1975) 구체적인 사실은 미상하다. 본 실험에서 세포외액의 칼슘이 제거하자 자발적 수축은 물론 oxytocin 10 I.U. 영향 하에서도 수축이 전혀 일어나지 않았는데 다른 사람들의 실험(Csapo, 1962; Hodgson and Daniel, 1973)과 잘 일치하는 사실로, 이는 세포외액에 칼슘이 없을 경우 심한 저분극이 일어나 활동전압이 전혀 발생하지 않는데 기인한다고

(Burnstock et al., 1963; Marshall, 1968) 설명되고 있다.

약물의 영향이 없는 Krebs 용액에서 칼슘 농도가 증가함에 따라 활동전압 무리 사이의 간격은 길어지고 무리의 지속 기간은 짧아지며 이는 칼슘 농도 증가로 분극 상태가 강화되어 흥분성이 떨어지는 데 기인한다는 보고(Osa and Taga, 1973)가 있으며 반면 무리의 지속 기간은 길어진다는 성적(Csapo, 1962)도 있다. 본 실험(그림 3,4)에서는 oxytocin 1 I.U. 영향 하에서 칼슘 농도 증가에 따라 수축빈도는 감소하고 수축 기간은 길어지며 장력의 크기는 별 차이가 없었다. 이 경우 휴식기에는 칼슘이 stabilizer로서의 작용을 나타내어(Kuriyama, 1968) 흥분 빈도가 감소한 것으로 해석할 수 있겠고, 한편 일단 흥분이 발생하면 칼슘이 오히려 oxytocin의 효과를 강화하는 방향으로 작용을 하지 않는가 추측할 수 있겠다. 또 oxytocin 1 I.U. 영향 하에서 발생하는 장력은 강한 전기자극으로 유발되는 수축의 크기와 거의 같으므로 (Csapo, 1962) 세포외액의 칼슘이 증가하여도 장력의 크기에는 별 변화가 없다고 해석할 수 있겠다.

자궁근에서도 세포외액의 칼륨 농도가 증가함에 따라 저분극이 일어나며 자발적 활동이 커지는 등(Marshall, 1968) 흥분성이 변화한다고 생각되며 세포간의 흥분 전도가 빨라지고 수축력이 커진다는 보고도 있다(Pulkkinen, 1970). 칼륨 농도 증가에 따라 자발적 활동이 커져 대개 20mM 내외에서 최대로 촉진되어 30mM 부터는 자발적 활동은 사라지고 저분극만 뚜렷해진다는 성적들이 있다(Csapo, 1962; Daniel and Janis, 1975). 본 실험에서도(그림 5) 칼륨 농도 10mM부터 수축이 촉진되어 20mM에서 최대로 촉진되었으며 30mM에서부터 경축이 나타나 막전압 측정 실험결과와 잘 일치되었다.

근육 세포막 활동전압의 내향전류에 2가 이온이 관여 할 것이라는 보고가(Fatt and Katz, 1953) 있은 후, 내향전류에 칼슘이 필수적이라는 사실이 갑각류의 근육(Fatt and Ginsborg, 1958), 조개의 근육(Hagiwara and Naka, 1964), 개구리 심장근(Niedergerke and Orkand, 1966) 및 guinea pig 결장뉴(Bülbring and Tomita, 1970) 등에서 밝혀졌다. 흰쥐 자궁근의 활동전압에 대해서도 내향전류의 주가 되는 이온이 칼슘이라는 설(Ca spike) (Abe, 1971)과 나트륨과 칼슘이 다관여된다는 설(mixed Na-Ca spike) (Anderson et al., 1971; Kao and McCullough, 1975) 등이 있어 칼슘이 적어도 부분적으로는 내향전류에 관여한다고 생각된다. 세포외액의 칼륨 농도 증가로 저분극이 되면 나트륨

## —황상익 : 칼슘의 흐취 자궁근 수축에 미치는 영향—

통로는 상당히 비활성화되고(Kuriyama, 1968) 칼슘 투과성은 증가되므로(Bohr, 1973) 이때 칼슘이 내향전류에 관여하는 정도가 매우 커질 것이라고 생각할 수 있다. 본 실험(그림 6, 7)에서는 칼륨 20mM로 저분극시킨 상태에서 칼슘 농도 증가에 따라 수축 기간, 수축빈도 및 장력의 크기가 모두 증가하였다. 장력의 증가는 칼슘 투과성이 커진 상태에서 외액의 칼슘 농도 증가에 따라 칼슘 유입(Ca influx)이 커져 생겼다고 해석할 수 있겠다. 또 저분극 상태에서 내향전류에 중요한 구실을 할 칼슘이온의 세포외 농도 증가가 막 흥분성에 큰 영향을 미치리라는 추측은 할 수 있겠으나 그것만으로 수축의 빈도와 지속 기간이 증가한 성격을 설명하기는 어렵다.

### 결 론

흐취의 적출 자궁근 절편을 실험재료로 oxytocin과 칼륨이 수축력에 미치는 효과를 관찰하고, 그 영향 하에서 세포외액의 칼슘 농도에 따른 수축성의 변화를 관찰하여 다음과 같은 결론을 얻었다.

1. oxytocin은 거의 실무율적으로 농도  $10^{-3}$  I.U.부터 작고 불규칙한 자궁근의 자발적 수축을 규칙적이며 크기가 일정한 수축으로 촉진시켰으며, 농도 증가에 따라 수축빈도와 장력의 크기가 증가하였다.
2. oxytocin 1 I.U.로 수축성이 촉진된 자궁근에서 칼슘 농도 증가에 따라 수축곡선의 면적은 커지고 수축빈도는 감소하였으며 장력의 크기는 거의 변화가 없었다. 용액 중에 칼슘이 없는 경우에는 oxytocin 10 I.U.로도 수축이 일어나지 않았다.
3. 칼륨은 10mM부터 수축을 촉진시켰고 농도 증가에 따라 수축빈도와 장력의 크기가 증가하였으며 30 mM에서부터 경축이 나타나 40mM에서는 그것이 뚜렷하였다.
4. 칼륨 20mM로 저분극된 자궁근에서 칼슘 농도가 증가함에 따라 수축곡선의 면적, 수축빈도와 장력의 크기가 모두 증가하였다.

이상의 결과로 보아 세포외액의 칼슘은 자궁근의 자발적 수축과 oxytocin 작용에 필수적이며 저분극된 상태에서는 특히 활동전압의 내향전류에 직접 참여하는 것으로 사료되었다.

### —ABSTRACT—

**Effect of  $\text{Ca}^+$  on the contractility of isolated uterine muscle activated by oxytocin and potassium-hypopolarization in estrous rat**

Sang-Ik Hwang

Department of Physiology, College of Medicine,  
Seoul National University  
(Directed by Professor Dong Hoon Shin)

The influences of  $\text{Ca}^+$  upon the contractility of isolated uterine muscle were studied. Longitudinal muscle strips were prepared from the rat uterus in estrous stage, and the contractions of these strips were promoted by oxytocin treatment or potassium-induced hypopolarization. All experiments were performed in Tris-buffered Tyrode solution which was aerated with 100%  $\text{O}_2$  and kept at 35°C.

The results obtained were as follows:

1. Oxytocin ( $10^{-3}$  I.U./l) promoted small, irregular spontaneous contractions to regular, rhythmic ones in an all-or-none manner. As the concentration increased to 10 I.U., both frequency of contraction and amplitude of peak tension were increased.
2. In the activated strips by oxytocin (1 I.U.), the area of contraction curve increased dose-dependently in the range of 4~16mM  $\text{Ca}^+$  while the frequency of contraction decreased, and the amplitude of peak tension was not altered significantly within this range. In  $\text{Ca}^+$ -free media, however, contraction was not developed even under the influence of higher concentration of oxytocin (10 I.U.).
3. Potassium promoted the contractions of uterine strips in proportion to an increase of  $\text{K}^+$  concentration in media. Spontaneous activity increased dose-dependently to 20mM  $\text{K}^+$ , but contracture appeared above the concentration of 30mM  $\text{K}^+$ .
4. In the hypopolarized strips by 20mM potassium, all parameters were increased dose-dependently in the range of 4~32mM  $\text{Ca}^+$ ; area of contraction curve, frequency of contraction, and amplitude of peak tension increased all together.

The above results suggest that external calcium ion is essential for spontaneous uterine contraction and oxytocin action to uterine muscle, and it participates directly in action potential as an inward current in potassium-hypopolarized state.

## REFERENCES

- 엄용의 : 칼슘, 란타늄, 망간 이온이 토끼 유두근 완만 내향전류 및 수축에 미치는 영향. 서울醫大學誌 19:15-23, 1978.
- Abe, Y.: Effects of changing the ionic environment on passive and active membrane properties of pregnant rat uterus. *J. Physiol.*, 214:173-190, 1971.
- Aidley, D.J.: *The Physiology of Excitable Cells*. Cambridge: Cambridge University Press, 1971.
- Anderson, S.C., Ramon, F., and Snyder, A.: Studies on calcium and sodium in uterine smooth muscle excitation under current-clamp and voltage-clamp conditions. *J. Gen. Physiol.*, 58:322-339, 1971.
- Bengtsson, B.: The role of intramural noradrenaline in the potassium induced contracture of non-estrogenized smooth muscle. *Acta physiol. scand.*, 101:112-121, 1977.
- Bengtsson, B.: Estrogen and the relaxant effect of intramural noradrenaline on calcium induced contractures in depolarized rat uterus. *Acta physiol. scand.*, 102:368-373, 1978.
- Berger, E., and Marshall, J.M.: Interactions of oxytocin, potassium, and calcium in the rat uterus. *Am. J. Physiol.*, 201:931-934, 1961.
- Bohr, D.F.: Electrolytes and smooth muscle contraction. *Pharmacol. Rev.*, 16:85-111, 1964.
- Bohr, D.F.: Vascular smooth muscle updated. *Circ. Res.*, 32:665-672, 1973.
- Bozler, E.: Initiation of contraction in smooth muscle. *Physiol. Rev.*, 42(suppl. 5):179-192, 1962.
- Bülbring, E.: Correlation between membrane potential, spike discharge and tension in smooth muscle. *J. Physiol.*, 128:200-227, 1955.
- Bülbring, E., and Tomita, T.: Effects of Ca removal on the smooth muscle of the guinea pig taenia coli. *J. Physiol.*, 210:217-232, 1970.
- Burnstock, G., Holman, M.E., and Prosser, C.L.: *Electrophysiology of smooth muscle*. *Physiol. Rev.*, 43:482-527, 1963.
- Casteels, R., and Kuriyama, H.: Membrane potential and ionic current in pregnant and non-pregnant rat myometrium. *J. Physiol.*, 177:263-287, 1965.
- Coutinho, E.M., and Csapo, A.: The effect of oxytocics on the Ca deficient uterus. *J. Gen. Physiol.*, 43:13-27, 1959.
- Csapo, A.: Smooth muscle as a contractile unit. *Physiol. Rev.*, 42(suppl. 5):7-33, 1962.
- Daniel, E.E., and Janis, R.A.: Calcium regulation in the uterus. *Pharmacol. Therap. B*, 1:695-729, 1975.
- Diamond, J., and Marshall, J.M.: A comparison of the effects of various smooth muscle relaxants on the electrical and mechanical activity of rat uterus. *J. Pharmacol. Exp. Ther.*, 168:21-30, 1969.
- Edman, K.A.P., and Schild, H.O.: The need for calcium in the contractile responses induced by acetylcholine and potassium in the rat uterus. *J. Physiol.*, 161:424-441, 1962.
- Evans, H.L., Schild, H.O., and Thesleff, S.: Effects of drugs on depolarized plain muscle. *J. Physiol.*, 143:474-485, 1958.
- Fatt, P., and Ginsborg, B.L.: The ionic requirements for the production of action potentials in crustacean muscle fibres. *J. Physiol.*, 142:516-543, 1958.
- Fatt, P., and Katz, B.: The electrical properties of crustacean muscle fibres. *J. Physiol.*, 120:171-204, 1953.
- Feinstein, M.B.: Inhibition of contraction and calcium exchangeability in rat uterus by local anesthetics. *J. Pharmacol. Exp. Ther.*, 152:516-524, 1966.
- Hagiwara, S., and Naka, K.: The initiation of spike potential in barnacle muscle fibers under low intracellular  $\text{Ca}^+$ . *J. Gen. Physiol.*, 48:141-162, 1964.
- Hodgson, B.J., and Daniel, E.E.: Studies concerning in the source of calcium for contraction of rat myometrium. *Can. J. Physiol. Pharmacol.*, 51:914-932, 1973.
- Kao, C.Y., and McCullough, J.R.: Ionic currents in the uterine smooth muscle. *J. Physiol.*, 246:1-36, 1975.
- Kuriyama, H.: Ionic basis of smooth muscle action potentials. In *Handbook of Physiology*, Section 6,

—황상익 : 칼슘의 흰쥐 자궁근 수축에 미치는 영향—

- Vol. 4, ed. Code, C.F. Washington D.C.: American Physiological Society. 1968.
- Kuriyama, H., Ito, Y., and Suzuki, H.: Effects of membrane potential on activation of contraction in various smooth muscle. In Excitation-Contraction Coupling in Smooth Muscle, ed. Casteels, R. et al. Elsevier: North-Holland Biomedical Press. 1977.
- Kuriyama, H., and Suzuki, H.: Changes in electrical properties of rat myometrium during gestation and following hormonal treatments. *J. Physiol.*, 260: 315-333, 1976a.
- Kuriyama, H., and Suzuki, H.: Effects of prostaglandin E<sub>2</sub> and oxytocin on the electrical activity of hormone-treated and pregnant rat myometria. *J. Physiol.*, 260:335-349, 1976b.
- Marshall, J.M.: Regulation of activity in uterine smooth muscle. *Physiol. Rev.* 42(suppl. 5):213-227, 1962.
- Marshall, J.M.: Relation between ionic environment and action of drugs on myometrium. *Fed. Proc.*, 27:115-119, 1968.
- Mironneau, J.: Excitation-contraction coupling in voltage clamped uterine smooth muscle. *J. Physiol.*, 233:127-141, 1973.
- Niedergerke, R., and Orkand, R.K.: The dual effect of calcium on the action potential of the frog's heart. *J. Physiol.*, 184:291-311, 1966.
- Osa, T.: The effects of sodium, calcium and manganese on the electrical and mechanical activities of the myometrial smooth muscle of pregnant mouse. *Jap. J. Physiol.* 23:113-133, 1973.
- Osa, T.: Effects of magnesium ion and temperature on the phasic and tonic contractions of the potassium contracture in the pregnant rat myometrium. *Jap. J. Physiol.* 25:677-691, 1975.
- Osa, T., Suzuki, H., Katase, T., and Kuriyama, H.: Excitatory action of synthetic prostaglandin E<sub>2</sub> on the electrical activity of pregnant mouse myometrium in relation to temperature changes and external sodium and calcium concentrations. *Jap. J. Physiol.*, 24:233-248, 1974.
- Osa, T., and Taga, F.: Effects of external Na and Ca on the mouse myometrium in relation to the effects of oxytocin and carbachol. *Jap. J. Physiol.*, 23:97-112, 1973.
- Popescu, L.M.: Cytochemical study of the intracellular calcium distribution in smooth muscle. In Excitation-Contraction Coupling in Smooth Muscle, ed. Casteels, R. et al. Elsevier: North-Holland Biomedical Press. 1977.
- Prosser, C.L.: Smooth muscle. *Ann. Rev. Physiol.*, 36: 503-533, 1974.
- Pulkkinen, M.O.: Regulation of uterine contractility. *Acta Obstet Gynec Scand.*, 49(suppl. 1):19-41, 1970.
- Sandow, A.: Excitation-contraction coupling in skeletal muscle. *Pharmacol. Rev.*, 17:265-320, 1965.
- Schild, H.O.: The action of isoprenaline in the depolarized rat uterus. *Br. J. Pharmacol.*, 31:578-592, 1967.
- Talo, A., and Kärki, A.E.: Electric activity of the rat myometrium in vivo during the estrous cycle. *Acta physiol. scand.*, 97:495-500, 1976.