

## 동맥근에서 자외선의 혈관 이완반응과 그 매개물질 및 이완반응에 대한 Calcium Modulator의 영향\*

전남대학교 의과대학 약리학교실 · 생리학교실\*

백영홍 · 김종근 · 김윤일 · 이종은\*

전남대학교 의과대학 내과학교실

강 정 채

= Abstract =

### Ultraviolet Light-Induced Relaxant Response in Arterial Smooth Muscles, Mediators of the Response and Effect of Calcium Modulators on the Relaxation

Yung Hong Baik, M.D., Jong Keun Kim, M.D.,

Yoon Il Kim, M.D. and Jongeun Lee, M.D.\*

*Department of Pharmacology and Physiology,\* Chonnam University Medical School, Kwangju, Korea*

Jung Chae Kang, M.D.

*Department of Internal Medicine, Chonnam University Hospital, Kwangju, Korea*

Effects of ultraviolet (UV) light was studied in isolated thoracic aortae of rabbits and porcine coronary arteries. The following results were obtained.

- 1) Radiation of UV light did not affect both arterial rings in resting tension.
- 2) Both arterial preparations contracted with various vasoconstrictors (KCl, NE, PE, Bay K 8644 and (+)S202 etc.) were relaxed by UV light radiation in a radiation time-dependent fashion.
- 3) The magnitudes of the relaxation were not significantly different in both the rings with or without intact endothelium.
- 4) MB and LY markedly reduced the UV light-induced relaxation in both the rings.
- 5) PP significantly attenuated the UV light-induced relaxation of rabbit thoracic aorta, but did not affect that of porcine coronary artery.
- 6) The UV light-induced relaxation of porcine coronary artery was significantly attenuated by DT or NF, while that of rabbit thoracic aorta was not.
- 7) (+)S202 significantly potentiated the UV light-induced relaxation of porcine coronary artery contracted with KCl or Hist.

Above results suggest that the UV light-induced relaxation of vascular smooth muscles

---

\* 본 연구는 한국학술진흥재단의 1990년도 기초의학 학술연구 조성비지원으로 이루어졌음.

is independent on the endothelium, and the relaxation results from primarily activation of guanylyl cyclase and is in part related to adenylyl cyclase and calcium metabolism. In addition, a dihydropyridine calcium agonist, (+)S202, may sensitize vascular smooth muscle to the relaxing effect of UV light through some unknown mechanism.

**KEY WORDS :** Ultraviolet light · Relaxant response · Arterial smooth muscle.

## 서 론

자외선이란 적외선과 달리 열작용이 없어 냉선이라 불리며 가시광선의 단파장보다 바깥쪽에서 나타나는 눈에 보이지 않는 빛으로 그 파장은 3,900~100 Å에 이르는 전자파의 총칭을 말한다. 자외선은 강력한 화학작용을 가지고 있어 화학선이라고도 하며 또한 의학적 측면에서는 살균작용, 비타민 D<sub>2</sub>합성, 색소침착 및 피부발암작용등을 갖고 있다. 한편 Furchgott등<sup>1,3)</sup>은 적출가토 흉부대동맥이 여러 agonist로 수축된상태에서 가시광선과 자외선의 조사로 가역성 이완반응이 나타나고, 이 이완반응은 산소존재여부와 무관하게 근기능에 장애를 일으키지 않고 나타나며 강력한 이완작용을 일으키는 파장은 310~350 nm의 자외선이라 보고한 바 있다.

근래 자외선의 혈관근 이완작용은 가토 흉부대동맥<sup>1,5)</sup>, 흰쥐 흉부대동맥<sup>6,7)</sup>, 소장간막동맥<sup>8,9)</sup> 및 대뇌혈관<sup>10)</sup>등 여러 혈관에서 보고되어 있다. 그러나 그 이완기전에 대해서는 여러 가설이 제시되었으나 아직도 정확한 기전은 정립되지 못하고 있다. 자외선 이완반응은 methylene blue (MB)와 hemoglobin으로 억제되고 NaNO<sub>2</sub>에 의하여 강화된 점으로 guanylyl cyclase활성화에 의한 cyclic GMP증가에 기인한다는 주장<sup>11,12)</sup>, 내피세포 존재표본에서 나타나는 acetylcholine과 A23187의 이완반응 즉 endothelium-derived relaxing factor (EDRF)의 유리에 의한 이완반응과 비슷한 성질로서 자외선이 혈관 평활근으로부터 “a labile photo-induced relaxing factor”를 유리시킨다는 주장<sup>13)</sup>, 자외선은 세포내 calcium의 microsomal binding을 증가시켜 세포내 free Ca<sup>2+</sup>을 감소시킴으로써 수축억제를 유발한다는 주장<sup>14)</sup>, drug-receptor equilibrium을 억제하여 수축제의 수축효과를 감약시킨다는 주장<sup>5,15)</sup>등의 여러 이론이 있

다. 이외에도 자외선이 monophenolic sympathomimetic amine의 meta- 또는 beta-oxidation을 일으켜 catechol analog를 만들어 강력한 기관지확장작용을 일으킨다는 보고<sup>16)</sup> 및 흰쥐흉부대동맥에서 KCl과 NE의 수축반응은 자외선 조사로 경미한 이완반응을 일으키나 DHP계 calcium agonist인 Bay K 8644의 수축반응은 현저한 가역성 이완반응을 일으킨다는 보고<sup>6)</sup>도 있다. 이와같이 자외선의 혈관이완반응은 실험에 사용한 동물 또는 혈관종류에 따라 그 작용기전에 차이를 보이고 있다.

본 실험의 목적은 두가지 동물의 각기 다른 혈관, 토끼 흉부대동맥과 돼지관상동맥을 이용하여 ; 첫째, 혈관수축제의 종류에 따라 자외선의 이완반응은 차이를 보이는가? 둘째, 자외선 이완반응은 cyclic GMP 또는 cyclic AMP와 관계가 있는가? 셋째, calcium channel modulator는 자외선 이완반응에 어떤 영향을 미치는가? 를 비교검토하여 자외선 이완반응의 성질을 구명하는데 있다.

## 실험방법

### 1. 표본조작

가토흉부대동맥은 가토 (1.6~2.3 kg)를 암수구별없이 두부에 타격을 가하여 죽인 후 곧 흉부를 절개하여 흉부대동맥을 절단적출하여 얻었고, 돼지관상동맥은 도살장에서 도살직후 전심장을 절단적출하여 냉생리 식염수 (4℃)에 넣어 실험실로 운반하고 곧 우회선 관상동맥을 적출하여 얻었다. 적출한 두 동맥은 0~1℃의 생리식염수에 담그고 stereoscope하에서 혈관근과 내피세포(endothelium)에 손상이 가지 않도록 주위조직을 제거하고 약 5mm폭의 환상표본을 만들었다. 일본 동맥환은 철막대를 동맥환 가운데 넣어 부드럽게 2~3회 회전시켜 내피세포를 제거하여 내피세포 제거 동

맥환을 만들어 사용하였다.

## 2. 장력기록

각각의 동맥환내의 한쌍의 stainless steel pin을 넣어 하나는 organ bath하단에 고정하고 반대측은 실로 묶어 isometric transducer (Grass FT 03)에 연결하여 그 장력변동을 polygraph (Grass 7D)에 그렸다. Bath용량은 20ml였고, 37°C에서 95% O<sub>2</sub>와 5% CO<sub>2</sub> 혼합 gas로 포화시켜 pH=7.4를 유지하였다. 생리적 식염수(physiological salt solution)의 조성은 NaCl 118, KCl 4.8, CaCl<sub>2</sub> 2.5, MgSO<sub>4</sub> 1.2, KH<sub>2</sub>PO<sub>4</sub> 1.2, NaHCO<sub>3</sub> 24, dextrose 11, EDTA 0.03, ascorbic acid 0.12 mM이었다. 동맥환은 bath에 매단 후 4g의 resting tension을 가하여 2시간동안 평형시켰다. 이 평형기간동안 4g을 유지시켜 일정하게 되면 KCl 35mM을 2~3회 가하여 그 수축반응이 일정할 때 본 실험을 시작하였다.

## 3. 자외선 조사실험

붉은 등(5W)을 이용한 어두운 상태에서 여러 혈관 수축제를 투여하여 수축반응이 일정하게 유지될 때, 자외선 lamp(mineralight, 파장 365nm, intensity 330μW/cm<sup>2</sup> at 15cm, UVP Inc.)를 동맥환으로부터 약 2cm 거리에서 5~320초간 조사하였다. 자외선 이완효과는 Fig. 1에 도시된 바와 같이 자외선조사 직전의 g 수축(a)과 조사 후 g 이완(b)

의 백분율( $b/a \times 100$ )의 평균  $\pm$  SEM %(%-이완효과)로 표기하였다. 통계학적 유의성 검정에는 Student's t-test( $p < 0.05$ )를 이용하였다.

## 4. 사용약물

Norepinephrine bitartrate, phenylephrine HCl, propranolol HCl, nifedipine HCl, diltiazem HCl 및 histamine HCl등의 Sigma제품과, methylene blue (Merck), LY83583 (6-aniline-5,8-quinoline-dione)(Eli Lilly), (+)S202-791 [isopropyl 4-(2,1,3-benzoxadiazol-4-yl)-1,4-dihydro-2,6-dimethyl-5-nitro-3-pyridine carboxylate](Sandoz) 및 Bay K 8644 [methyl 1,4-dihydro-2,6-dimethyl-3-nitro-4-(2-trifluoromethylphenyl)-pyridine-5-carboxylate](Bayer)등이 사용되었다. LY83583, (+)S202-791, Bay K 8644 및 nifedipine은 10<sup>-1</sup>~10<sup>-3</sup> M까지는 95% ethanol로 용해회석하고 그 이하농도는 증류수로 회석하여 사용하였으며, 다른 약물은 모두 증류수로 용해회석하여 사용하였다.

## 실험성적

본실험에 사용한 가토 흉부대동맥과 돼지 관상동맥의 양 표본은 내피세포 존재여부에 관계없이 기본장력(resting tension)하에서는 자외선조사로

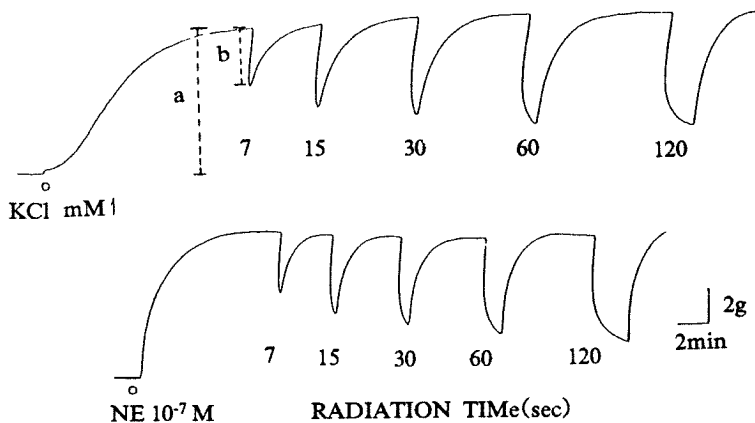


Fig. 1. Typical traces showing time-dependent active relaxations of UV light to 20 mM KCl-induced (upper) and 10<sup>-7</sup> M norepinephrine (NE)-induced contraction in an isolated thoracic aorta of a rabbit. % inhibition of control tension was calculated as the following equation :  $b/a \times 100$ .

거의 영향을 받지 않았다. 따라서 양 표본은 먼저 혈관수축제로 수축반응을 일으킨 상태에서 자외선을 조사(5~320초)하여 이완반응을 관찰하고, 이 대조실험이 끝난 후 차단제를 추가투여하여 약 15~20분 후 자외선을 반복조사하면서 그 변동을 관찰하였다.

## 1. 가토 흉부대동맥 실험

### 1) 자외선의 이완효과

Norepinephrine(NE) : NE  $10^{-7}$  M은 현저한 지속적 수축반응을 일으켰고 내피존재 표본의 수축반응은  $7.2 \pm 0.25\text{g}$  ( $n=35$ )으로 내피제거 표본의 수축반응  $9.4 \pm 0.37\text{g}$  ( $n=21$ )보다 유의하게 작았다 ( $P < 0.01$ ). 내피세포 존재와 제거의 양표본은 자외선 7~120초간 조사로 time-dependent 이완반응을 일으켰고 %-이완효과는 양 군간에 차이가 없었다(Fig. 1, 2). 따라서 다른 모든 실험은 내피세포 존재표본만을 이용하여 실험하였다.

KCl : 20mM은  $6.8 \pm 0.31\text{g}$  ( $n=29$ )의 수축반응을 일으켜 NE  $10^{-7}$  M의 수축반응과 비슷하였고, 이때 자외선조사로 역시 time-dependent 이완반응을 일으켰다(Fig. 1). KCl과 NE수축반응에 대한 자외선의 최대 %-이완효과는 각각  $62 \pm 6.2\%$ 와  $72 \pm 4.8\%$ 로 후자에서 더 큰 경향을 보였으나 유의한 차이는 아니었다(Fig. 2, 5).

Bay K 8644 : 본약물  $10^{-7}$  M 자체는 뚜렷한 수축반응을 일으키지 못하였으나 subthreshold dose의 KCl(12mM) 존재하에서는 지속적인 수축반응( $8.2 \pm 0.75\text{g}$ ,  $n=11$ )을 일으켰다. 자외선 조사로 앞의 두 수축반응시와 유사한 정도의 %-이완효과를 일으켰다(Fig. 5).

### 2) 자외선 이완효과에 대한 차단제의 영향

Methylene blue(MB)의 영향 : KCl, NE 및 Bay K 8644의 수축반응에 대한 대조 자외선 조사실험이 끝난 후 MB  $10^{-5}$  M를 추가투여하면 그 수축반응은 약간 강화되었다. MB투여 10~20분 후에 자외선 조사를 반복한 결과 %-이완효과는 모두 현저하게 억제되었다(Fig. 3, 4, 5).

LY83583(LY)의 영향 : 본약물  $10^{-5}$  M은 KCl과 NE의 수축반응 자체에는 뚜렷한 영향을 미치지 않았고 자외선의 %-이완효과를 MB와 비슷한 정

도로 현저하게 억제시켰다(Fig. 3, 4).

Propranolol(PP)의 영향 : PP  $10^{-5}$  M은 KCl과 NE의 수축반응을 약간 감약시켰고, 자외선의 %-이완효과는 앞의 두약물의 억제보다는 미약하나 PP투여 후에도 유의하게 억제되었다(Fig. 3, 4).

Diltiazem(DT)의 영향 :  $10^{-6}$  M투여로 KCl과 NE수축은 현저하게 억제되어 각각 대조수축의 21% ( $n=9$ )와 48% ( $n=11$ )까지 감약되었다. 이때 자외선조사에 의한 실질적 이완의 폭은 수축반응의 감소에 따라 작아졌으나 그 %-이완효과는 전혀 영향받지 않았다(Fig. 3, 4).

Nifedipine(NF)의 영향 :  $10^{-6}$  M투여로 KCl의 수축반응은 억제되어 거의 baseline에 도달하였다. 즉 KCl자체의 수축반응이 소실된 상태(대조수축의 7%,  $n=13$ )에 이르러 자외선 이완반응은 경미하게 나타났다. NE의 수축반응은 NF  $10^{-6}$  M로 대조수축의 45% ( $n=8$ )까지 감약되었고 이때 자외선의 %-이완효과는 전혀 영향받지 않았다(Fig. 2).

## 2. 돼지 관상동맥 실험

### 1) 자외선의 이완효과

(+)S202-791 ((+)S202) : 내피존재와 제거 양 표본에서 관상동맥은 (+)S202  $10^{-6}$  M투여로 지속적 수축반응을 일으켰고 그 수축반응은 각각  $5.6 \pm 0.31$  ( $n=45$ )와  $7.5 \pm 0.43\text{g}$  ( $n=13$ )으로 후자에서 유의하게 강화되어 나타났다. 양 표본에서 모두 자외선 조사(5~320초)로 time-dependent 이완반응을 일으켰고 양군간에 %-이완효과의 크기는 유사하였다(Fig. 6, 7).

Phenylephrine(PE) : 본혈관은 PE 단독 투여시  $10^{-4}$  M에서도 뚜렷한 수축반응을 일으키지 못하였으나 PP  $10^{-6}$  M 존재하에서는  $5 \times 10^{-5}$  M투여로 지속적 수축반응을 일으켰다. 이 PE 수축반응 역시 자외선조사로 time-dependent 이완반응을 일으켰다(Fig. 9).

KCl과 Histamine(Hist) : KCl 35 mM은 지속적 수축반응을 일으켰고 80초간의 조사로 경미한 %-이완반응( $8 \pm 1.2\%$ ,  $n=17$ )을 일으켰다. Hist 5  $\mu\text{M}$ 은 현저한 수축반응을 일으켰으나 수축상태가 지속되지 않고 서서히 이완되는 경향을 보였고 이때 80초간의 조사로  $35 \pm 4.4\%$  ( $n=13$ )의 이완

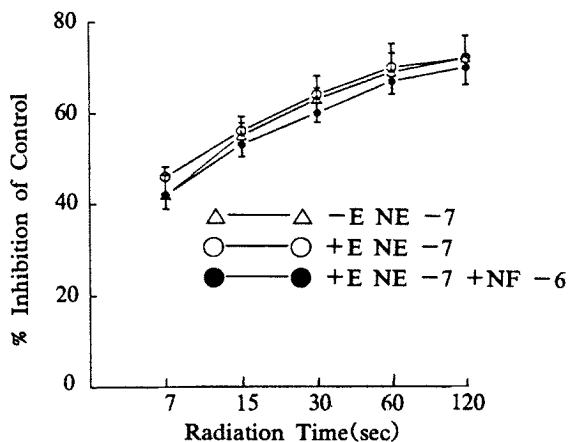


Fig. 2. Time-dependent % inhibition of UV light to  $10^{-7}$  M NE-induced tension in intact endothelial (+E) and de-endothelial (-E) preparations of rabbit thoracic aortae. Each point and bar show mean  $\pm$  SEM of 8~35 rings. +E NE -7 + NF -6 curve was obtained from rings contracted with NE  $10^{-7}$  M which was followed by NF  $10^{-6}$  M. The indicated drug -X shows the drug concentration,  $10^{-X}$  M.

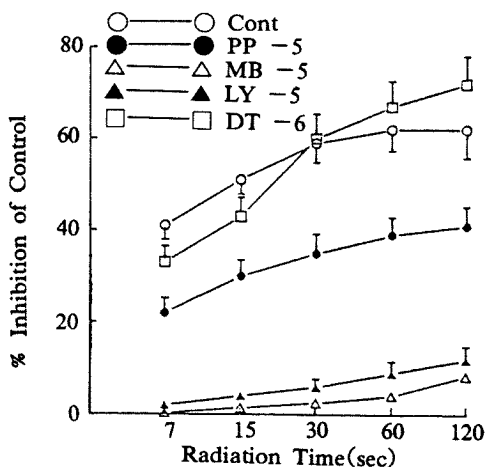


Fig. 3. Time-dependent % inhibition of UV light to  $10^{-7}$  M NE-induced tension in intact endothelial rings of rabbit thoracic aortae. Each point and bar show mean  $\pm$  SEM of 11~35 rings. Control (Cont) curve was obtained after addition of solvent. Other curves were obtained after addition of the indicated drugs. Other legends are as in Fig. 2.

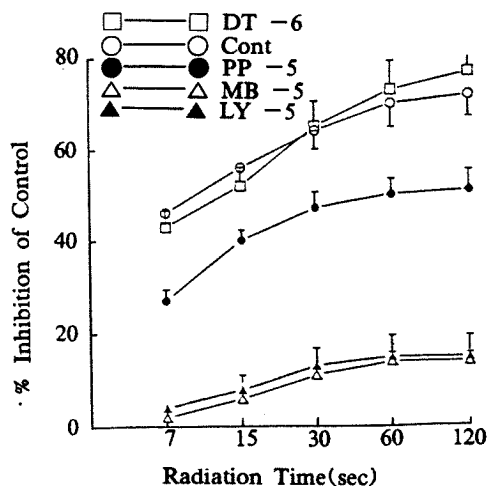


Fig. 4. Time-dependent % inhibition of UV light to 20 mM KCl-induced tension in intact endothelial rings of rabbit thoracic aortae. Each point and bar show mean  $\pm$  SEM of 9~29 rings. Legends are as in Fig. 2 and 3.

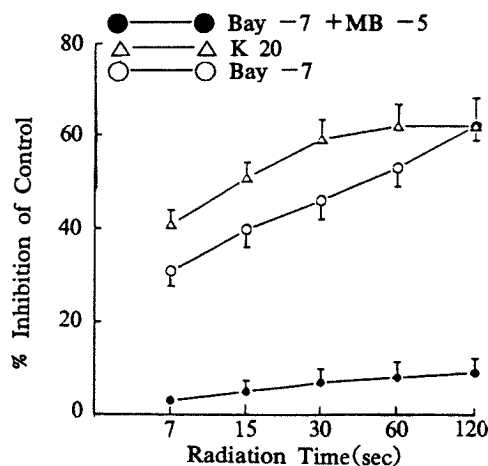


Fig. 5. Time-dependent % inhibition of UV light to 20 mM KCl-induced and  $10^{-7}$  M Bay K 86 44-induced tension in intact endothelial rings of rabbit thoracic aortae. Each point and bar show mean  $\pm$  SEM of 11~29 rings. Legends are as in Fig. 2 and 3.

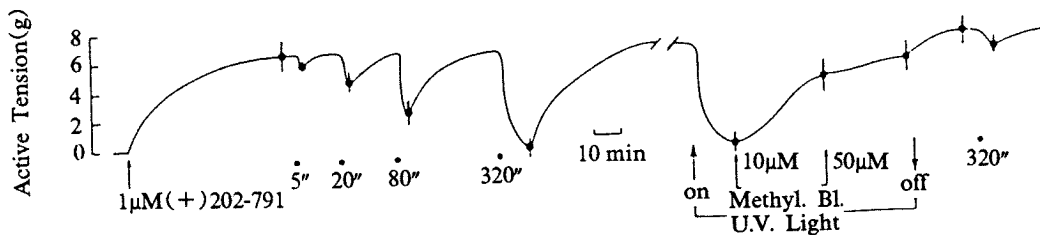


Fig. 6. Time-dependent active relaxations of UV light radiation to  $1\mu\text{M}(+)\text{S202-791}$ -induced tension and antagonism of methylene blue on the relaxation in intact endothelial rings of porcine coronary arteries. This trace was made with the mean  $\pm$  SEM from 17 different rings. Vertical bars denote SEM at the point. Numerals indicate radiation time. At "on" and "off", radiation of UV (U.V.) light was started and stopped, respectively.

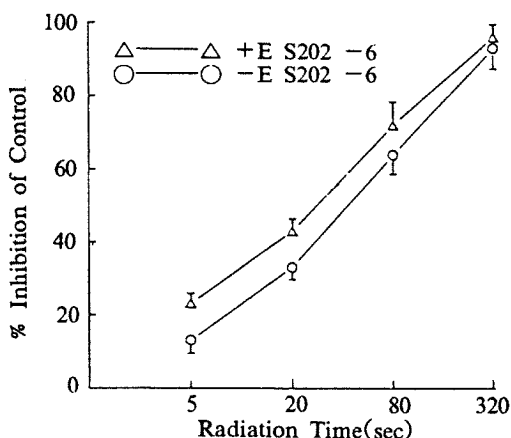


Fig. 7. Time-dependent % inhibition of UV light to  $10^{-6}\text{ M}(+)\text{S202-791}$ -induced tension in intact endothelial (+E) and de-endothelial (-E) preparations of porcine coronary arteries. Each point and bar show mean  $\pm$  SEM of 8~45 rings. Legends are as in Fig. 2.

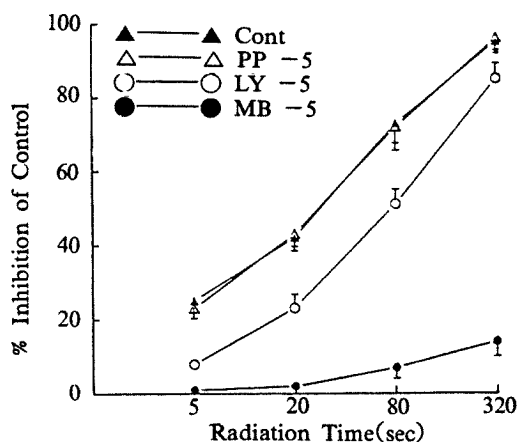


Fig. 8. Time-dependent % inhibition of UV light to  $10^{-6}\text{ M}(+)\text{S202-791}$ -induced tension in intact endothelial rings of porcine coronary arteries. Each point and bar show mean  $\pm$  SEM of 11~45 rings. Legends are as in Fig. 2 and 3.

반응을 일으켰다(Fig. 10).

## 2) 자외선 이완효과에 대한 차단제의 영향

MB와 LY의 영향:  $(+)\text{S202}$ 수축반응시의 자외선 이완효과는 MB  $10^{-5}\text{ M}$ 하에서 거의 소실되었고, LY  $10^{-5}\text{ M}$ 하에서도 유의하게 억제되었다(Fig. 8).

PP의 영향: 가토 흉부대동맥표본에서와 달리 PP  $10^{-5}\text{ M}$ 은  $(+)\text{S202}$ 수축반응시의 자외선 이완효과에 전혀 영향을 미치지 못했다(Fig. 8).

NF의 영향:  $(+)\text{S202}$ 의 수축반응은 NF  $10^{-6}\text{ M}$ 투여 후 대조수축의 15% ( $n=13$ )까지 억제되었고

이때의 자외선 이완효과는 기본장력이하까지 떨어짐으로써 %-이완반응으로의 환산이 불가능하였다. PE의 수축반응은 NF투여 후 대조치의 50% ( $n=9$ )까지 억제되었고 자외선의 %-이완효과도 유의하게 억제되었다(Fig. 9).

DT의 영향: PE의 수축반응은 DT  $10^{-6}\text{ M}$ 투여로 대조치의 58%까지 억제되었고 자외선의 %-이완효과도 유의하게 억제되었다(Fig. 9).

## 3) $(+)\text{S202-791}$ 에 의한 자외선 이완효과의 강화

$(+)\text{S202}$   $10^{-6}\text{ M}$ , KCl 35mM 및 Hist  $5 \times 10^{-6}\text{ M}$ 의 수축반응은 각각  $5.6 \pm 0.3\text{ g}$  ( $n=47$ ),  $8.8 \pm 0.8\text{ g}$

( $n=17$ ) 및  $10.1 \pm 1.1g$ ( $n=13$ )이었고 80초간의 자외선 조사로 각각  $72 \pm 4.1$ ,  $8 \pm 1.2$  및  $35 \pm 4.4$  %의 이완반응을 보여 (+)S202 수축반응시에 가장 컸었다(Fig. 10). (+)S202  $10^{-6}$  M에 의한 수축반응이 지속될때(투여 후 약 20분) 동량의 KCl 또는 Hist를 추가투여하면 수축반응은 강화되어 각각  $16.1 \pm 1.4g$ ( $n=11$ )과  $19.7 \pm 1.6g$ ( $n=13$ )이었고, 이때 80초간의 %-이완효과는 현저하게 증강되어 나타났다. 또한 본실험이 끝난 후 약 2시간 동안 bath액을 교환하여 bath내 (+)S202를 씻어낸 후 KCl과 Hist를 재투여하여 나타난 수축반응은  $13.7 \pm 1.5g$ ( $n=9$ )과  $16.0 \pm 2.1g$ ( $n=11$ )으로 (+)S202존재하의 수축반응보다 감약되었으나 이때의 80초간의 %-이완효과는 감약되지 않고 강화된 그대로 나타났다. 그러나 (+)S202대신 KCl과 Hist의 병합투여 즉 KCl수축반응이 지속될때 Hist를 추가하면 수축반응은  $13.9 \pm 1.5g$ ( $n=12$ )로 역시 강화되나 %-이완효과는 오히려 현저히 억제되었다(Fig. 10).

## 고 안

적출 가토홍부대동맥과 돼지 관상동맥은 resting tension하에서는 자외선조사로 뚜렷한 반응이 나

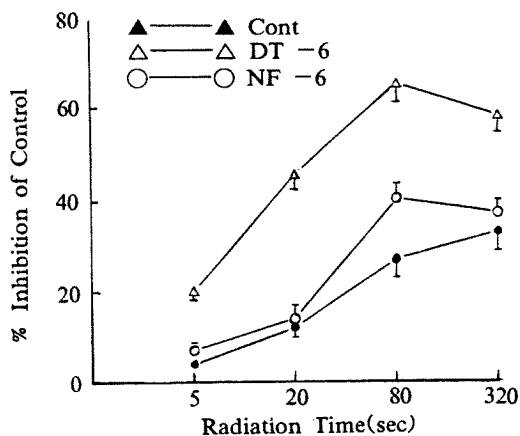


Fig. 9. Time-dependent % inhibition of UV light to  $5 \times 10^{-5}$  M PE-induced tension in intact endothelial rings pretreated with  $10^{-6}$  M PP of porcine coronary arteries. Each point and bar show mean  $\pm$  SEM of 9~15 rings. Legends are as in Fig. 2 and 3.

타나지 않았으나 혈관수축제로 수축시킨상태에서는 어느 경우에도 자외선조사로 가역성이고 time-dependent한 이완반응을 일으켰다. 그러나 자외선 이완효과의 성질은 양 동물표본간에 일치하는 점과 서로 다른 점이 있었다. 이 이완효과의 성질중앙 표본간에 같은 점으로는 내피세포와 무관하게 나타난 점과 guanylyl cyclase 억제제인 MB와 LY<sup>17-19</sup>로 현저하게 억제된 점이다. 양 표본간에 서로 다른 점은 홍부대동맥의 자외선 이완반응은 수축반응의 크기가 비슷할 때 수축제의 종류에 관계없이 이완효과의 정도가 비슷하고, adenylyl cyclase 억제제인 PP<sup>20,21</sup>하에서 부분적으로 억제되며, cal-

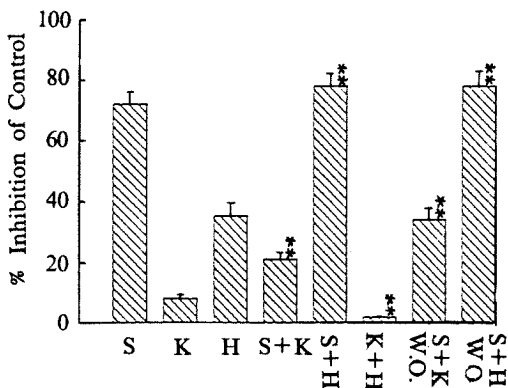


Fig. 10. Different relaxing effects of UV light on contractile agents in intact endothelial rings of porcine coronary arteries. The duration of radiation was 80 sec in all rings. In the first 3 columns (starting from the left), rings were contracted with 1  $\mu$ M (+)S202 (S), 36 mM KCl (K) and 5  $\mu$ M Hist (H), respectively. In columns 4 and 5, rings were contracted with 1  $\mu$ M (+)S202, which was followed by 35 mM KCl and 5  $\mu$ M Hist, respectively. In column 6, rings were contracted with 35 mM KCl, which was followed by 5  $\mu$ M Hist. In columns 7 and 8, rings were washed (w.o.) for 2 hours following exposure to 1  $\mu$ M (+)S202 + 35 mM KCl and 1  $\mu$ M (+)S202 + 5  $\mu$ M Hist, and then reexposed to 35 mM KCl and 5  $\mu$ M Hist, respectively. Each column shows mean  $\pm$  SEM of 11~45 rings. Asterisked columns show significant differences in comparison to corresponding control rings contracted with 35 mM KCl or 5  $\mu$ M Hist alone (\*\*  $P < 0.01$ ).

cium channel 억제제인 DT과 NF<sup>22,24)</sup>하에서 거의 영향받지 않았다. 그러나 관상동맥의 이완반응은 수축제에 따라 이완반응의 정도가 같지 않았고 PP로 영향받지 않았으며 DT와 NF로는 유의하게 억제된 점이다. 특히 DHP계 calcium channel agonist인 (+)S202<sup>25,26)</sup>와 Bay K 8644<sup>27,28)</sup>의 수축반응시의 자외선 이완효과가 흉부대동맥에서는 다른 수축제와 차이가 없었으나, 관상동맥에서는 (+)S202수축시에 가장 현저한 이완반응을 보였고 KCl과 Hist의 수축반응시의 자외선 이완효과를 현저하게 강화시켜 양 표본간에 큰 차이를 보이고 있다.

자외선 이완반응이 자외선에 의한 혈관수축제의 파괴에 기인한다는 주장<sup>29)</sup> 또는 drug-receptor equilibrium 억제에 의한다는 주장<sup>5,15)</sup> 등은 본 성적으로 미루어 배제될 수 있을 것이다. 즉 본 실험에서 자외선 이완효과가 일시적이며 가역적인 점, 매우 짧은 시간(5초간)의 조사로도 매우 빨리 현저하게 나타나며 320초간의 긴 시간의 조사 후에도 조사중단과 거의 동시에 수축반응이 회복된 점, 그리고 모든 혈관수축제에 의한 수축반응에서 나타나며, 특히 빛에 예민한 약물인 Bay K8644와 (+)S202<sup>26,28)</sup>수축시에도 가역적으로 나타난 점들을 감안할 때 자외선이 비특이적으로 본 실험에 사용한 모든 수축제, 특히 KCl까지 파괴시킨다고 생각할 수는 없을 것이며 또한 KCl수축시의 이완반응까지 drug-receptor equilibrium 억제로 설명하기에는 많은 모순이 있다. 이상을 종합할 때 자외선 이완반응이 수축약물측(side)에 또는 수축제와 receptor간의 반응에 어떤 변화를 주어 나타난 것이 아니고, 자외선은 혈관이완을 일으키는 어떤 물질의 합성 또는 유리를 촉진시켜 이완반응을 일으키고 조사중단으로 곧 그 합성 또는 유리가 중단됨으로써 원 수축반응으로 회복된다고 생각함이 타당할 것이다.

근래에 와서 자외선 이완반응기전에 관한 여러 가설중 자외선 이완반응이 nitrovasodilator의 혈관이완반응처럼 MB와 hemoglobin으로 억제되고 NaNO<sub>2</sub>에 의하여 강화되는 점으로 자외선이 조직내 guanylyl cyclase를 활성화시켜 cyclic GMP를 증가시켜 혈관이완반응을 일으킨다는 보고<sup>7,11,12)</sup>는 본 성적과 일치하고 있다. 즉 양 동물표본의

자외선 이완반응이 모두 MB뿐아니라 선택적 guanylyl cyclase 억제제인 LY하에서 가장 현저하게 억제된 점을 감안할 때 자외선조사로 조직내 guanylyl cyclase가 활성화되어 혈관 이완작용이 큰 cyclic GMP생성이 촉진되고 조사 중단으로 곧 이 cyclase활성화가 중단되어 cyclic GMP생성이 중단됨으로써 가역성 이완반응이 나타난 것으로 추론된다. 특히 soluble guanylyl cyclase는 혈관의 내피세포와 혈관 평활근세포의 양측에 존재하며 이의 활성화로 GTP로부터 cyclic GMP가 생성되어 혈관이완을 일으킨다는 보고<sup>30)</sup>와 일부 혈관이완제의 이완반응은 내피세포로부터 혈관이완 물질 EDRF의 유리<sup>31)</sup>에 기인한다는 보고등을 감안할 때 본 성적중 자외선 이완반응이 내피세포 존재 유·무와 관계없이 나타난 점은 이 자외선 이완반응이 EDRF와 무관하며 soluble guanylyl cyclase 활성화와 직접 관계가 있음을 시사하고 있다.

가토 흉부대동맥에서 자외선 이완반응이 혈관근 이완반응에 관여하는  $\beta$ -receptor 차단제이며 동시에 adenylyl cyclase 억제제인 PP<sup>20,21)</sup>하에서 유의하게 억제된 점은 자외선이 adenylyl cyclase 활성화 증가에도 관여하는 것으로 추측된다. 그러나 돼지 관상동맥 표본의 자외선 이완반응은 PP로 거의 영향을 받지 않아 양표본간에 차이를 보이고 있으며 자외선과 adenylyl cyclase의 관계는 더 추구되어야 할 것이다. 양 표본의 자외선 이완반응은 전술한 PP뿐아니라 DT와 NF에 대해서도 차이를 보이고 있어, 가토 흉부대동맥은 두 약물로 거의 영향받지 않았으나 돼지의 관상동맥은 유의하게 억제되었으며 본 성적만으로 이 차이를 명확히 설명키는 곤란하다. 그러나 자외선 이완반응은 resting tension하에서는 나타나지 않고 “active”수축반응이 있을 때만 일어남으로서 calcium channel agonist인 Bay K8644와 (+)S202의 수축반응은 DT와 NF로 거의 소실되어 자외선 이완반응의 관찰이 불가능하였다. 따라서 DT와 NF가 자외선 이완반응에 미치는 영향은 그 수축반응이 두 약물로 약 50% 정도 억제된 NE와 PE 수축반응에서 실시되었고 이때 자외선 조사에 의한 실질적 이완반응의 폭(amplitude)은 원 수축반응의 감소에 따라 유의하게 억제되었으나(성적미제시), 자외선 이완반응의 크기가 표본의 “active”수축반응의 크



기와 유관하다는 보고<sup>32)</sup>에 따라 본 실험성적 분석에 사용한 %-이완효과는 두 약물로 가토 흉부 대동맥에서는 영향받지 않았으나 돼지의 관상동맥에서는 유의하게 억제되었다. NE 또는 PE 단독 투여시 가토 흉부대동맥은 지속적 수축반응을 일으키나 돼지 관상동맥은 거의 수축반응을 일으키지 못하고  $\beta$ -adrenoceptor 차단제인 PP 처리 후에 수축반응을 일으키는 잘 알려져 있고, 본 실험에서도 관상동맥을 PE로 수축시키기 위해 PP  $20^{-6}$  M로 전처리한 후 실험하였다. 따라서 돼지 관상동맥의 %-이완반응만이 DT와 NF로 억제된 성적은 PE 투여 전 처리한 PP의 세포막 안정작용<sup>33)</sup>과 calcium channel 억제제와의 상호작용 때문인지, 동물 또는 혈관종류의 단순한 차이에 기인한 것인지는 더 추구되어야 할 과제이다.

관상동맥 표본에서 (+)S202는 KCl과 Hist수축반응을 증강시킴과 동시에 %-이완효과도 강화시켰고 bath 내에서 (+)S202를 씻어낸 후에도 두 약물 수축시의 %-이완효과의 강화는 지속되었다. 그러나 KCl과 Hist의 병합투여는 수축반응을 강화시켰음에도 불구하고 %-이완효과를 오히려 현저하게 감약시켰다. 이는 (+)S202가 단순히 KCl 또는 Hist의 수축반응을 강화시킴으로써 %-이완효과를 강화시킨 것은 아니고 양자간에는 어떤 특수관계가 있다고 추측된다. 전술한 바와같이 자외선 이완효과가 guanylyl cyclase 활성화와 밀접한 관계가 있음을 고려할 때 혈관근내의 guanylyl cyclase의 활성화 과정중 어떤 단계를 (+)S202가 자외선에 대해 예민하도록 변화시키는 것으로 추론된다.

## 요 약

자외선의 혈관근 이완효과의 기전을 구명하고자 가토 흉부대동맥과 돼지 관상동맥을 적출하여 환상표본(ring preparation)의 장력을 기록하면서 자외선(365nm)조사의 효과를 관찰하였다.

1) Resting tension 하의 두 동맥환은 자외선 조사(5초~320초)로 영향받지 않았다.

2) NE, PE, KCl, (+)S202, Bay K8644등의 혈관수축제로 수축된 상태에서 양동맥은 자외선 조사로 가역적인 time-dependent 이완반응을 일으

켰고, 이 이완반응은 내피세포 존재 유·무와 무관하게 나타났다.

3) MB와 LY 처리로 자외선 이완반응은 두가지 표본 모두에서 현저하게 억제되었다.

4) 가토 흉부대동맥의 자외선 이완반응은 PP로 감약되었으나 돼지 관상동맥의 이완반응은 영향받지 않았다.

5) 돼지 관상동맥의 자외선 이완반응은 DT와 NF로 부분적으로 억제되었으나 가토 흉부대동맥의 이완반응은 영향받지 않았다.

6) (+)S202는 돼지 관상동맥에서 가장 강력한 자외선 이완반응을 일으켰고 KCl과 Hist 수축반응시의 자외선 이완효과를 현저하게 강화시켰다.

이상의 성적으로 혈관평활근에서 자외선 이완효과는 내피세포와 무관하고 일차적으로 guanylyl cyclase 활성화에 의한 cyclic GMP 증가에 기인하며 혈관에 따라서는 adenylyl cyclase 및 calcium 대사와도 일부 관계가 있을 것으로 추론하였다. 또한 DHP계 calcium channel agonist인 (+)S202는 미지의 과정을 통해 혈관근을 자외선에 대해 예민하도록 어떤 변화를 일으킨다고 추측하였다.

## References

- 1) Furchgott RF, Sleator W Jr, Mc Caman MW and Elchlepp J : *Relaxation of arterial strips by light and the influence of drugs on this photodynamic effect.* *J Pharmacol Exp Ther* 113 : 22, 1955
- 2) Furchgott RF : *The pharmacology of vascular smooth muscle.* *Pharmacol Rev* 7 : 183, 1955
- 3) Furchgott RF, Ehreich SJ and Greenblatt E : *The photoactivated relaxation on smooth muscle of rabbit aorta.* *J Gen Physiol* 44 : 499, 1961
- 4) Furchgott RF : *Effects of various agents on photorelaxation of rabbit aorta strips.* In : *Physiology and Pharmacology of Vascular Neuroeffector Systems.* Bevan JA, Furchgott RF, Maxwell RF and Somlyo AP(eds.) p247, Karger, Basal, 1971
- 5) Raffa RB, Robinson MJ and Tallarida RJ : *Ultra-violet light-induced photorelaxation of agonist-contracted rabbit aorta : Further characterization and the estimation of drug-receptor rate constants.* *Drug Develop Res* 5 : 359, 1985

- 6) Mikkelsen E, Kazda S and Nyborg NCB : *Effects of light and Bay K8644, a new 1,4-dihydropyridine, on mechanical responses of rat thoracic aorta. Acta Pharmacol Toxicol* 56 : 126, 1985
- 7) Lincoln TM, Laks J and Johnson RM : *Ultraviolet radiation-induced decreases in tension and phosphorylase a formation in rat aorta. J Cyclic Nucleotide Protein Phosphorylation Res* 10 : 525, 1985
- 8) Karlsson JOG, Axelsson KL and Andersson RGG : *Effects of ultraviolet radiation on the tension and the cyclic GMP level of bovine mesenteric arteries. Life Sci* 34 : 1555, 1984
- 9) Karlsson JOG, Axelsson RGG, Elwing H and Andersson RGG : *Action spectra of photoactivated cyclic GMP metabolism and relaxation in bovine mesenteric artery. J Cyclic Nucl Prot Phosph Res* 11 : 155, 1986
- 10) Baik YH and Shin SP : *Contractile and inhibitory responses to LY249933 of isolated porcine cerebral arteries. Chonnam J Med Sci* 3 : 91, 1990
- 11) Furchgott RF, Martin W, Jothianandan D and Villani GM : *Comparison of endothelium-dependent relaxation by acetylcholine and endothelium-independent relaxation by light in the rabbit aorta. In : Proceedings IUPHAR 9th International Congress of Pharmacology. Paton W, Mitchell J and Turner P(eds), Vol I, p149, Basingstoke Macmillan Press, 1984*
- 12) Matsunaga K and Furchgott RE : *Interactions of light and sodium nitrite in producing relaxation of rabbit aorta. J Pharmacol Exp Ther* 248 : 687, 1989
- 13) Martin W, Villani GM, Jothianandan D and Furchgott RF : *Selective blockade of endothelium-dependent and glyceryl trinitrate-induced relaxation by hemoglobin and by methylene blue in the rabbit aorta. J Pharmacol Exp Ther* 232 : 708, 1985
- 14) McGonigle P and Tallarida RJ : *Effects of ultraviolet radiation and angiotensin on calcium binding in rabbit aortic microsomes. Arch Int Pharmacodyn* 248 : 26, 1980
- 15) Jacob LS and Tallarida RJ : *Further studies on the action of UV light on vascular smooth muscle : Effect of partial irreversible receptor blockade. Arch Int Pharmacodyn* 225 : 166, 1977
- 16) Luduena FP, Ferrari RA and Strosberg AM : *Increase in the bronchodilator activity of solutions of isoproterenol analogs by ultraviolet irradiation. Arch Int Pharmacodyn* 156 : 398, 1965
- 17) Ignarro L and Kadowitz PJ : *The pharmacological and physiological role of cyclic GMP in vascular smooth muscle relaxation. Ann Rev Pharmacol Toxicol* 25 : 171, 1985
- 18) Schmidt MJ, Sawyer BD, Truex LL, Marshall WS and Fleisch, JH : *LY83583 : An agent that lowers intracellular levels of cyclic guanosine 3',5'-monophosphate. J Pharmacol Exp Ther* 232 : 764, 1985
- 19) MacLeod KM and Diamond J : *Effects of the cyclic GMP lowering agent LY83583 on the interaction of carbachol with forskolin in rabbit isolated cardiac preparations. J Pharmacol Exp Ther* 238 : 313, 1986
- 20) Sutherland EW and Rall TW : *The relation of adenosine-3',5'-phosphate and phosphorylase to the actions of catecholamines and other hormones. Pharmacol Rev* 12 : 265, 1960
- 21) Andersson RGG, Lundholm L and Wingren G : *Contraction and cyclic AMP-related relaxation of the intimal and medial smooth muscle layers of pig thoracic aorta. Acta Pharmacol Toxicol* 56 : 391, 1985
- 22) Fleckenstein A : *Specific pharmacology of calcium in myocardium, cardiac pacemakers and vascular smooth muscle. Ann Rev Pharmacol Toxicol* 17 : 149, 1977
- 23) Fleckenstein A : *History of calcium antagonists. Circ Res* 52 : 3, 1983
- 24) Triggle DJ : *Calcium antagonists : Basic chemical and pharmacological aspects. In New Perspectives on Calcium Antagonists, ed. by Weiss and Bethesda, PI, American Physiological Society, 1981*
- 25) Hof RP, Ruegg UT and Vogel A : *Stereoselectivity at the calcium channel : Opposite action of the enantiomers of a 1,4-dihydropyridine. J Cardiovasc Pharmacol* 7 : 689, 1985
- 26) Williams JS, Baik YH, Koch WJ and Schwartz A : *A possible role for the endothelium in porcine coronary smooth muscle responses to dihydropyridine calcium channel modulators. J Pharmacol Exp Ther* 241 : 379, 1987
- 27) Schramm M, Thomas G, Towart R and Franckowiak G : *Novel dihydropyridines with positive inotropic action through activation of  $Ca^{2+}$  channels. Nature (Lond.)* 303 : 535, 1983
- 28) Dube GP, Baik YH and Schwartz A : *Effects of*

- a novel calcium channel agonist dihydropyridine analogue, Bay K8644, on pig coronary artery : Biphasic mechanical response and paradoxical potentiation of contraction by diltiazem and nimodipine. J Cardiovasc Pharmacol 7 : 377, 1985*
- 29) Sanguinetti MC and Kass RS : Photorelaxation of calcium channel blockade in the cardiac Purkinje fiber. *Biophys J* 45 : 873, 1984
  - 30) Schulz S, Yuen PST and Garbers DL : The expanding family of guanylyl cyclases. *Trends Pharmacol Sci* 12 : 116. 1991
  - 31) Furchgott RF : Role of endothelium in responses of vascular smooth muscle. *Circulation Res* 53 : 557, 1983
  - 32) 김윤일 : 가토홍부대동맥에서 자외선 이완반응에 대한 *guanylate* 및 *adenylate cyclase* 억제제의 효과. 전남대학교 대학원 의학박사학위 청구논문, 1991
  - 33) Bigger JT & Hoffman BF : *Antiarrhythmic drugs. In the Pharmacological Basis of Therapeutics. ed. by Gilman AG, Rall TW, Nies AS and Taylor P, 8th ed. p840, Pergamon Press, 1990*