

Trinitrobenzene Sulfonic Acid로 유도한 대장염에서 대장통과시간 변화 및 장벽내 Nitric Oxide Synthase의 분포

연세대학교 의과대학 내과학교실, 생리학교실*

조승현 · 박효진 · 정준표 · 이영호* · 지상원 · 노태웅 · 이상인

Altered Colonic Transit in TNBS-induced Experimental Colitis in Guinea Pig and Distribution of Nitric Oxide Synthase in the Colonic Wall

Seung Hyun Cho, M.D., Hyojin Park, M.D., Jun Pyo Chung, M.D., Young Ho Lee, Ph.D. *,
Sang Won Ji, M.D., Tae Woong No, M.D., and Sang In Lee, M.D.

Departments of Internal Medicine and Physiology*, Yonsei University College of Medicine, Seoul, Korea

Background/Aims: Inflammation-induced alterations in smooth muscle contractility may be due to the effects on smooth muscle itself, neurotransmitters or enteric nerves. In dextran sulfate sodium-induced colitic rat, the delay in colonic transit was caused by decreased activity and production of neuronal nitric oxide synthase (nNOS) in the myenteric plexus of the distal colon. The aim of this study was to investigate the relationship between the delay in colonic transit and the distribution of inducible NOS (iNOS) and nNOS immunoreactive cells in the myenteric plexus of trinitrobenzene sulfonic acid (TNBS)-induced colitic guinea pig. **Methods:** Sacrificed and their colonic tissues of forty-five TNBS-induced colitic guinea pigs were used to measure the colonic transit, and analyzed by immunohistochemistry. **Results:** Colonic transit was delayed significantly at 3, 7 and 14 days after administration of TNBS. In control, nNOS immunoreactivity was present in the mucosa, submucosa, lamina propria, and ganglion cells of the myenteric plexus, while after TNBS treatment, reduced nNOS cells were found. However, the number of nNOS ganglion cells in the myenteric plexus was similar to those seen in controls. After administration of TNBS, iNOS immunoreactivity was increased in the mucosa and submucosa, but the number of iNOS positive ganglion cells in the myenteric plexus was not changed compared to control. **Conclusions:** It is suggested that in TNBS-induced guinea pig colitis, delayed colonic transit is not associated with the expression of nNOS nor iNOS in the myenteric plexus. (Korean J Gastroenterol 2004;44:308-313)

Key Words: Colonic transit; Colitis; Nitric oxide synthase; Trinitrobenzene sulfonic acid

서 론

위장관의 연동운동은 다양한 감각 경로를 통해 전달된 자극이 장근 신경총(myenteric plexus) 내의 여러 신경원을

자극하여 발생하며 상향 흥분 반사와 하향 억제 반사를 통해 구축 평활근이 수축되고 미축 평활근이 이완된다.¹ 이러한 소화관의 운동은 다양한 원인의 위장관 염증에 의해

접수: 2004년 2월 21일, 승인: 2004년 9월 14일
연락처: 박효진, 135-270, 서울시 강남구 도곡동 146-92
영동세브란스병원 소화기내과
Tel: (02) 3497-3310, Fax: (02) 3463-3882
E-mail: HJPARK21@yumc.yonsei.ac.kr

Correspondence to: Hyojin Park, M.D.
Department of Internal Medicine, Yongdong Severance Hospital
146-92, Dogok-dong, Gangnam-gu, Seoul 135-270, Korea
Tel: +82-2-3497-3310, Fax: +82-2-3463-3882
E-mail: HJPARK21@yumc.yonsei.ac.kr

가속 혹은 지연되는데, 염증으로 인한 평활근 수축의 변화는 평활근 자체, 신경전달물질에 대한 반응, 혹은 장관 신경에 대한 영향 등에 기인한다.² 박 등³의 연구에 의하면 trinitrobenzene sulfonic acid (TNBS)에 의한 기니 픽 대장염 모델에서 대장통과시간이 지연되는데, 그 기전이 평활근 자체의 문제는 아님을 확인하였다.

Nitric oxide (NO)는 대표적인 신경전달물질의 하나로 혈관내피세포, 중추 및 장 신경계의 신경원, 단핵구 및 대식세포 등의 면역세포를 비롯한 다양한 세포로부터 L-arginine의 guanidine group으로부터 합성된다.^{4,5} NO 합성 효소(nitric oxide synthase, NOS)는 endothelial NOS (eNOS), neuronal NOS (nNOS), 그리고 inducible NOS (iNOS)의 3가지 종류가 있다.^{6,7} 정상적인 생리 조건에서 NO는 eNOS 및 nNOS에 의해 주로 생성되며, 혈관 및 장 평활근의 이완, 신경전달 등의 기능을 담당한다.⁶ 반면 염증이 있는 경우 내피세포와 다양한 염증세포로부터 iNOS가 합성되어 다량의 NO를 생산한다. 궤양성 대장염 및 크론병 환자에서 대장의 NO 생산과 NOS의 활성도가 증가되며,^{8,9} 흰쥐를 사용한 대장염 모델에서 점막의 iNOS의 합성이 증가된다.¹⁰⁻¹²

Dextran sulfate sodium (DSS)은 점막과 점막하층에 국한된 염증을 일으켜 궤양성 대장염과 유사한데, 점막에서 증가된 iNOS와 상관없이 장관 신경총 내에 nNOS가 감소되어 대장통과가 지연된다.¹³ 반면, TNBS는 전벽성 염증을 일으켜 크론병과 유사한데, 장관 신경총 내에 염증과 상관 있는 nNOS 분포에 변화가 없다는 보고는 있으나, 대장통과시간 지연과의 연관성에 대한 연구는 없었다.¹⁰

본 연구에서는 TNBS에 의한 기니 픽 대장염 모델에서 시기에 따라 대장통과시간이 변화되는지 알아보고, 또한 TNBS 노출 기간에 따른 장관 신경총 및 장벽내 iNOS와 nNOS의 분포 및 대장통과시간의 변화 기전을 알아보고자 한다.

대상 및 방법

1. 대상

약 250 g 정도의 수컷 기니 픽(Hartley) 45마리를 사용하였다. 기니 픽 45마리를 세 군으로 분류하여, 24시간 금식 후 ketamine 0.25 mL (57.68 mg/mL)을 복강내 투여하여 마취한 후, 50% 에탄올에 녹인 2,4,6-TNBS (80 mg/kg) 0.3 mL를 폴리에틸렌 카테터를 통해 항문연 상방 약 8 cm 부위의 대장 내로 주입하였다. 대조군으로는 생리 식염수 0.3 mL (n=5) 또는 TNBS의 점막세포 투과를 원활하게 하기 위해 사용한 50% 에탄올 0.3 mL (n=5)를 투여하여 2일 후 희생시켰다. 약물 투여 후 1, 2, 3, 7, 그리고 14일째에 (각

각 n=7) 경정맥을 절단, 실혈시켜 희생시킨 후 대장을 적출하였다.

항문연으로부터 약 15 cm 길이의 대장을 적출하여 근위부 10 cm은 대장통과시간 측정에 이용하고, 나머지 5 cm 길이의 원위부 부위를 iNOS와 nNOS에 대한 면역조직화학염색에 이용하였다.

2. 방법

1) 대장통과시간 측정

TNBS 유발 대장염에서 대장통과시간의 변화 유무를 알아보기로 다음 실험을 시행하였다. 채취한 10 cm 길이의 대장을 Krebs-Henseleit (K-H) 용액으로 세척한 후, 95% O₂와 5% CO₂의 혼합 기체가 공급되고 온도가 37°C로 유지되는 K-H 용액을 채운, 자체 제작한 욕조 양측단에 연결하였다. 60분 간 평형을 유지한 후, 기니 픽 대변의 형태 및 굳기와 유사하게 만든 인공 배설물(12×4 mm)을 구측단에 넣은 후, 연동 펌프(Masterflex 7523-30 with cartridge 3519-85, Cole-Palmer, Chicago, IL, USA)를 통해 장 내강 내로 K-H 용액을 0.4 mL/min의 유속으로 관류시키면 연동 수축파가 유발되어 인공 배설물이 항문측으로 이동하게 되는데, 2 cm 간격으로 인공 배설물이 이동하는 시간을 구하였다. 첫 2 cm 길이의 이동에 걸리는 시간을 제외한 나머지 4구획에서의 이동 시간의 평균값을 얻어서 평균 대장통과시간을 구하였다(Fig. 1).

2) 면역조직화학염색

10% 포르말린에 고정하고, 파라핀 포매된 조직 블록을 약 4 μm 두께의 절편으로 만들어 슬라이드에 부착시킨 후 xylene으로 탈파라핀시키고, 100% 알코올에서 70% 알코올로 단계적으로 낮추면서 증류수에서 수화시켰다. 내인성 과산화효소의 활성을 억제하기 위해 3% H₂O₂와 반응시켰

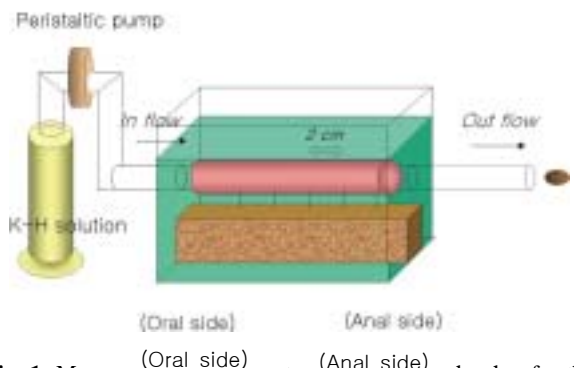


Fig. 1. Measurement of colonic transit time. A schematic diagram of the experimental setup for measuring colonic transit time is shown. An artificial feces was inserted into the oral side of the lumen, moved toward the anal side by intraluminal perfusion via a peristaltic pump. K-H solution, Krebs-Henseleit solution.

으며, 항원 노출을 증가시키기 위해 microwave에 800 watt 로 5분 간 가열한 citrate buffer (10 mM, pH 6.0)에 조직 절편을 담겨 5분 간 다시 가열한 후 계면활성제인 인산염 완충액으로 10분 간 2회 세척하였다. 조직 절편을 2% normal goat blocking serum (LSAB kit, Dako, Glostrup, Denmark) 과 실온에서 30분 간 방치시켜 비특이 결합을 막아준 뒤, 세척하지 않고 일차 항체인 anti-rabbit iNOS immunoglobulin (Upstate biotechnology, Lake Placid, NY, USA)과 anti-rabbit nNOS IgG (Upstate biotechnology, Lake Placid, NY, USA)과 각각 4°C 냉장고에서 밤새 방치하였다. 인산염 완충액으로 10분 간 세척한 후, 이차 항체 biotinylated anti-rabbit IgG (LSAB kit, Dako, Glostrup, Denmark)와 30분 간 방치시킨 다음, streptavidin-horse radish peroxidase (LSAB kit, Dako, Glostrup, Denmark)와 30분 간 방치시키고, 인산염 완충액으로 세척 후 Nova RED (Nova RED substrate kit, vector laboratories, Burlingame, CA, USA)로 10분 간 발색시켰다. Mayer's hematoxylin으로 대조 염색 후 universal mount로 봉입 후 현미경으로 관찰하였다.

3) 통계 분석

각 변수에 대한 결과는 평균±표준오차로 기록하였다. 염색 양성을 판단하기 위해 400배의 현미경 시야에서 장근 신경총 내에 염색 양성인 세포의 숫자를 두 명의 저자가 두 번 숫자를 세어 평균을 내어 측정하였다. TNBS 노출 기간에 따른 대장통과시간 및 면역조직화학염색에서 염색 양성인 세포 숫자를 측정하기 위해 Mann-Whitney U test를 실시하였다. p값이 0.05 미만일 경우 통계적으로 유의한 것으로 간주하였다.

결 과

1. 대조군과 TNBS 주입군에서의 대장통과시간의 측정

대장통과시간은 대조군(n=5)에서 71.7±6.2초, 에탄올 처

치군(n=5)에서 57.8±18.8초였다. 약제 주입 후 3일째부터 7일, 14일에 걸쳐 대조군에 비하여 유의하게 지연되었으며, 7일째(n=7)에 1606.8±229.8초로 가장 지연되었고, 14일째에 다시 호전되었다(Table 1).

2. 대조군과 TNBS 주입군에서의 nNOS 양성 세포의 분포

대조군에서 nNOS 양성 세포의 분포는 점막, 점막하층, 고유근층, 점막하 신경총, 그리고 장근 신경총에서 골고루 관찰되었다(Fig. 2A). TNBS 주입군에서는 주로 염증이 유발된 점막 및 점막하층에서 nNOS 양성 세포의 감소가 관찰되었다(Fig. 2B). 각 군에서 TNBS 노출 기간에 따른 장근 신경총 내의 nNOS 양성 신경세포 숫자의 변화는 관찰되지 않았다(Fig. 3, 6).

3. 대조군과 TNBS 주입군에서의 iNOS 양성 세포의 분포

대조군에서 iNOS 양성 세포의 분포는 점막, 점막하층,

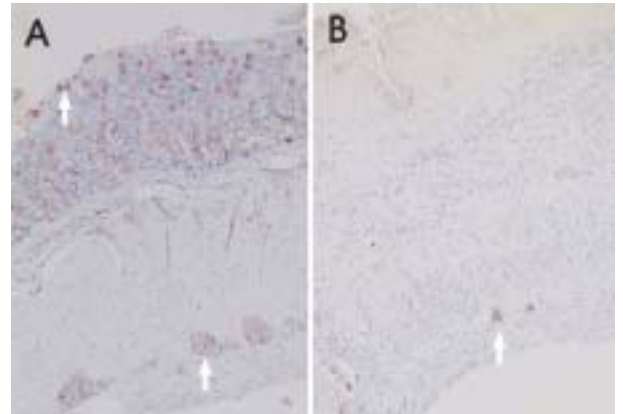


Fig. 2. nNOS immunoreactivity. (A) In the control, nNOS immunoreactivity was present in the mucosa, submucosa, lamina propria, and ganglion cells of the myenteric plexus (H&E stain, ×100). (B) Two days after the induction of colitis, exfoliation of the epithelium, disorganization of the mucosal architecture and submucosal edema were visible, and nNOS immunoreactivity was decreased in the mucosa and submucosa (H&E stain, ×100). nNOS, neuronal nitric oxide synthase.

Table 1. Colonic Transit Time in TNBS-Induced Colitis

	Control [†] (n=5)	Vehicle [‡] (n=5)	1 day [§] (n=7)	2 day (n=7)	3 day (n=7)	7 day (n=7)	14 day (n=7)
Colonic transit time	71.7±6.2	57.8±18.8	74.4±9.6	152.7±113.8	871.7±263.9*	1,606.8±229.8*	1052.2±83.2*

*p<0.05.

[†] Normal saline 0.3 mL was administrated into the colon in control.

[‡] 50% ethanol 0.3 mL was administrated into the colon in vehicle.

[§] Dates were calculated after administration of TNBS.

^{||} Colonic transit time was measured in seconds, and expressed as mean±SD.

TNBS, trinitrobenzene sulfonic acid.

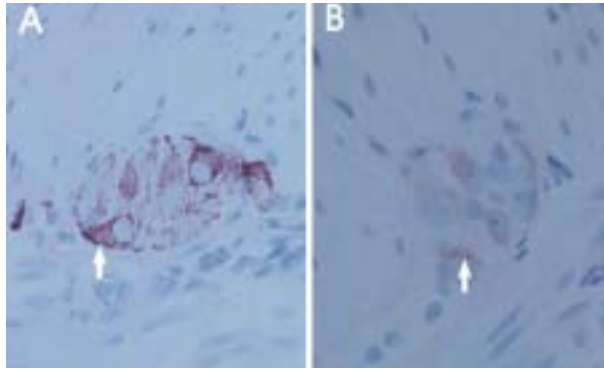


Fig. 3. nNOS immunoreactivity in the myenteric plexus. (A) Seven days after the induction of colitis, the number of nNOS immunoreactive ganglion cells in the myenteric plexus was similar to the control (H&E stain, ×400). (B) The nNOS immunoreactive ganglion cell in the myenteric plexus in the control (H&E stain, ×400).
nNOS, neuronal nitric oxide synthase.

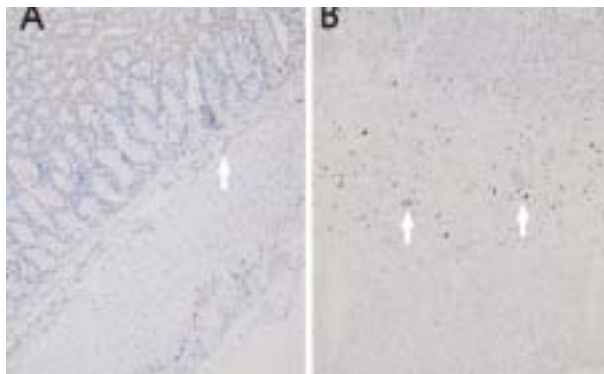


Fig. 4. iNOS immunoreactivity. (A) In the control, iNOS immunoreactivity was weakly present in the mucosa, submucosa, lamina propria, and ganglion cells of the myenteric plexus (H&E stain, ×100). (B) Three days after the induction of colitis, submucosal edema and infiltration of many inflammatory cells were seen, and iNOS immunoreactivity was increased in the mucosa and submucosa compared to control (H&E stain, ×100).
iNOS, inducible nitric oxide synthase.

고유근층에서는 약하게 관찰되며 주로 점막하 신경총과 장근 신경총에서 관찰되었다(Fig. 4A). TNBS 주입군에서는 주로 염증이 유발된 점막 및 점막하층에서 iNOS 양성 세포의 증가가 관찰되었다(Fig. 4B). 각 군에서 TNBS 노출기간에 따른 장근 신경총 내의 iNOS 양성 신경세포 숫자의 변화는 관찰되지 않았다(Fig. 5, 6).

고찰

위장관의 운동은 다양한 원인의 위장관 염증에 의해 변화한다. 궤양성 대장염 환자의 경우 대장의 근전기 활성도

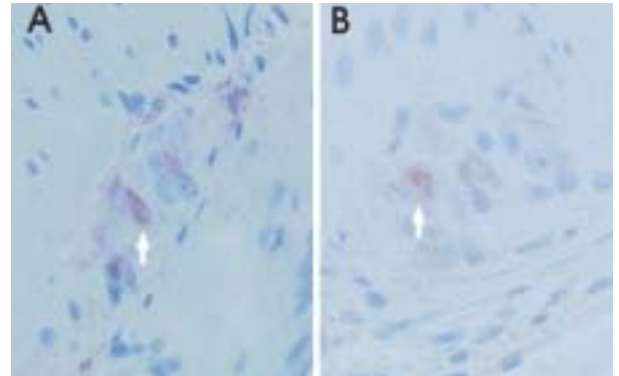


Fig. 5. iNOS immunoreactivity in the myenteric plexus. (A) Fourteen days after the induction of colitis, the number of distribution of iNOS immunoreactive ganglion cells in the myenteric plexus was not changed compared to control (H&E, stain ×400). (B) The iNOS immunoreactive ganglion cell in the myenteric plexus in the control (H&E stain, ×400).
iNOS, inducible nitric oxide synthase.

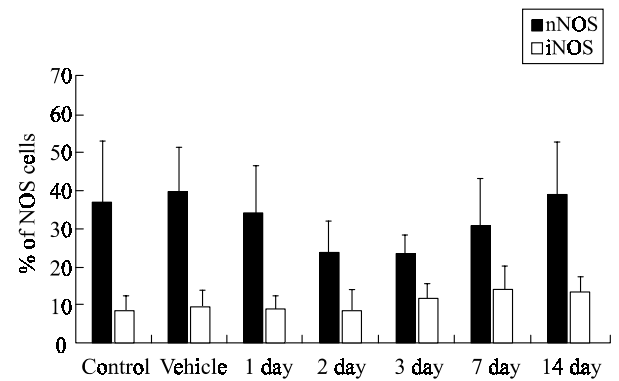


Fig. 6. nNOS and iNOS immunoreactive ganglion cells in the myenteric plexus. In the myenteric plexus, the number of nNOS and iNOS immunoreactive ganglion cells was not changed and showed no statistical significance, along the course of colitis.
nNOS, neuronal nitric oxide synthase; iNOS, inducible NOS.

및 대장통과시간의 변화가 동반되며,^{14,15} 크론병 환자에서 채취한 회장 운동근을 이용한 장력 실험에서 무스카린 수용체 효현제인 카바콜에 대한 수축이 증가한다.¹⁶ 소장내 박테리아가 과증식하면, 소장의 정상적인 식간 운동 주기가 저해되며,¹⁷ 쥐의 장 근육 절편을 이용한 실험 대장염 모델에서 근육 장력이 감소된다.¹⁸

최근 박 등³은 기니 피에게 TNBS 유발 대장염 모델을 만든 후, 시간 경과에 따른 염증 정도를 관찰하고 대장 근육 장력 및 대장통과시간의 변화를 관찰하였다. TNBS는 hapten으로 작용하여 면역 기전을 유발하며, 점막 투과를 원활하게 하기 위해 에탄올에 녹여 주입시 TNBS가 장벽으로 들어가 병변이 유발되며, 점막 및 진벽성 염증을 초래하여 크론병과 유사한 소견을 보인다. 이번 실험에서도, 육안

및 현미경 염증의 정도는 TNBS 주입 후 2일째에 가장 심하였고, 이후 감소하기 시작하여 2주째에는 총 일곱 마리 중 한 마리에서 반흔기의 얇은 궤양이, 두 마리에서는 약간의 발적이, 그리고 나머지 네 마리에서는 육안으로는 병변이 관찰되지 않았다. 대장통과시간은 TNBS 주입 후 3일, 7일, 14일째 대조군에 비하여 유의하게 지연되었으나, 대장 근육 절편에 10^{-8} - 10^{-5} M의 카바콜을 처리했을 때, 농도가 증가함에 따라 수축이 증가하는 농도-의존적인 소견을 보였으나, 시간에 따른 대장염 경과에 따른 대장 근육의 수축 정도는 대조군에 비하여 유의한 차이가 없었다.³ 즉, TNBS 대장염 모델에서 무스카린 효현제인 카바콜에 반응하는 대장 윤상근의 수축 반응은 대조군에 비해 유의한 차이가 없었던 반면, 대장통과시간은 유의하게 지연되었는데, 기전을 설명하기 위해서 평활근 세포의 수용체에 변화가 초래된 평활근 자체의 문제 이외에, 평활근에 영향을 줄 수 있는 NOS 등의 신경전달물질들의 분포를 규명해야 할 필요성을 제시하였다.

대장염 모델에서 NOS의 발현과 임상상과의 관계는 아직 명백하지 않다. 최근 유전자 표적 조작으로 iNOS, nNOS, eNOS가 결핍된 흰쥐를 사용한 대장염 모델에서 nNOS의 결핍은 염증을 악화시키고, iNOS나 eNOS의 결핍은 세포 보호적인 역할을 한다.¹⁹ 이들 NOS는 백혈구 점증과 림프구 집단의 변화를 통해 염증 과정을 조절하는 데 다양한 역할을 한다.

DSS 유발 대장염 모델에서 원위부의 대장통과시간이 지연되었고, 이는 원위부 대장에서 미측 윤상근의 이완을 담당하는 장근 신경총 내의 nNOS의 활성화도 및 생성이 감소하여 발생한다.¹³ 장근 신경총은 위장관 연동운동의 조절에 중추적인 역할을 하며,¹ 대장통과에 중요한 매개 물질로 작용하는 NO 유리의 장애는 대장통과를 지연시킬 수 있다. 반면, 조직을 iNOS의 상대적 선택 길항제인 aminoguanidine과 반응시켰을 때, 근육층 이하에서 iNOS의 활성화도를 전혀 측정할 수 없어 감소된 nNOS의 활성화도에 iNOS가 기여한다고 보기 어려우며, 감소된 nNOS 활성화가 cytokine과 관련됨을 추정할 수 있다.¹³ 이것은 장근 신경총내에 iNOS와 nNOS의 분포가 대장통과시간의 변화에 영향을 미칠 것이라는 본 연구 가설과 차이가 있는데, 이는 장염 유도 모델이 다르기 때문이다. 즉, DSS는 점막과 점막하층에 국한되어 염증을 일으켜, 근육층 및 그 이하 장근 신경총에서의 iNOS 활성화도는 높지 않았을 것이라는 점과 흰쥐와 기니 피크의 실험 동물 종의 차이 때문일 것이다.

TNBS 유발 대장염 모델에서 peroxynitrite의 분포를 측정 한 결과, 염증 부위에 증가된 iNOS가 peroxynitrite을 형성해 조직을 손상시키고, 염증의 후기에 윤상근 신경 조직과 장근 신경총 내에서 iNOS가 발견됨으로써 손상된 신경 조

직의 재생에도 iNOS가 일부 관여한다. 이는 손상된 조직에서 증가된 iNOS로부터 신경을 보호하기 위해 장근 신경총 내 신경원에서 superoxide dismutase가 함께 발현되어 신경 보호 역할을 하기 때문이다.¹⁰ 또한, nNOS의 활동성은 대장염 유발 후 점막 및 점막하층에서 뚜렷이 감소하였으며, 윤상근 신경 조직에서 약간의 감소를 보였으나 장근 신경총 내에서는 대조군과 비교하여 차이가 없어, 본 연구의 결과와 유사한 소견을 보였다.

흰쥐를 이용한 또 다른 대장염 모델에서 염증으로 증가된 iNOS에서 생성된 NO에 의해 장벽내 nNOS mRNA가 하향 조절되었다.¹¹ 그러나 신경 조직과 장근 신경총 내에서 nNOS 활동 세포의 분포는 염증과 관련성이 없으며, 이와 관련된 어떠한 신경 변화도 규명할 수 없어, nNOS는 분해에 저항적이거나 대사율이 느리거나, 하향 조절이 있더라도 일시적이다.¹⁰ 본 연구에서는 장근 신경총 내에 nNOS의 활성화도가 염증의 정도와 상관관계가 없음을 확인하였다. 하지만 nNOS의 기능을 밝히기 위해서는 nNOS mRNA와 대사산물인 단백질의 조절에 대한 후속 검사가 필요하다.

연구의 결과들이 일치하지 않는 이유는 실험 동물이 다르고, 채취한 대장 부위의 차이 및 각 대장염 모델에서 유발된 염증 반응의 차이에서 비롯된다.^{20,21} 그러나 여러 연구들이 장근 신경총을 대상으로 하는 것은, 작은 생쥐에서 인간에 이르는 모든 포유류에서 유사한 배열을 보이며 위장관 운동을 조절하는 중추 역할을 담당하고 있기 때문이다.¹ 결론적으로 TNBS 노출 기간에 따른 장근 신경총 내의 nNOS와 iNOS 양성 신경세포들의 숫자의 변화는 관찰되지 않았고, 이들 세포의 분포는 대장통과시간 변화에 주 역할을 하지 않는 것으로 생각된다. 본 연구의 제한점으로는 신경전달물질 양성 세포의 수로 염증군과 대조군을 비교하였으나, 추후 양성 세포로 확인된 세포 간의 NO 합성제의 밀도 차이를 평가하는 후속 연구가 필요하다. 또한, 염증 유발시 점막 및 점막하층에서 증가한 수많은 염증세포에서 발생하였을 iNOS의 산물인 NO의 영향도 고려되어야 한다.

요 약

목적: NO는 대장에서 연동 반사시 미측 윤상근의 이완에 관여하는 물질로서, 정상적인 생리 조건에서는 eNOS 및 nNOS에 의해 주로 생성되며, 대장염에서는 다양한 염증세포로부터 합성된 iNOS에 의해 생성된다. 이번 연구에서는 기니 피크에게 TNBS로 유도한 실험 대장염 모델에서 대장통과시간의 변화 여부를 관찰하고, 노출 기간에 따른 nNOS와 iNOS의 장벽내 분포를 조사하여 대장통과시간 변화와 니트레릭(nitregic) 신경 분포와의 상관관계를 알아보려고 하였다. **대상 및 방법:** 기니 피크 45마리의 대장을 이용하여 대장

통과시간을 측정하였고, TNBS 노출 기간에 따른 장근 신경총 및 장벽내 iNOS와 nNOS의 분포를 조사하기 위해 면역조직화학염색을 시행하였다. **결과:** 대장통과시간은 TNBS 투여군에서 3, 7, 14일 째에 대조군에 비하여 유의하게 지연되었다($p < 0.05$). 대조군에서 nNOS 양성 세포 분포는 점막, 점막하층, 고유근층, 점막하 신경총, 그리고 장근 신경총에서 골고루 관찰되었다. TNBS 주입군에서는 주로 염증이 유발된 점막 및 점막하층에서 nNOS 양성 세포의 감소가 관찰되었으나, 각 군에서 장근 신경총의 nNOS 양성 신경세포의 수는 유의한 차이를 보이지 않았다. iNOS 양성 세포는 대조군에서 주로 점막하 신경총 및 장근 신경총에서 관찰되었다. TNBS 주입군에서는 주로 염증이 유발된 점막 및 점막하층에서 iNOS 양성 세포의 증가가 관찰되었으나 TNBS 노출기간에 따른 변화는 없었으며, 각 군에서 장근 신경총내 iNOS 양성 세포의 수는 유의한 차이를 보이지 않았다. **결론:** TNBS 유도 기니 픽 대장염에서 대장통과시간이 유의하게 지연되었으며, 장근 신경총내 nNOS와 iNOS 양성 세포의 분포 변화는 대장통과시간 변화에 주 역할을 하지 않는 것으로 생각된다.

색인단어: 대장통과시간, 대장염, nitric oxide synthase, trinitrobenzene sulfonic acid

참고문헌

- Kunze WA, Furness JB. The enteric nervous system and regulation of intestinal motility. *Annu Rev Physiol* 1999; 61:117-142.
- Collins SM. The immunomodulation of enteric neuromuscular function: implications for motility and inflammatory disorders. *Gastroenterology* 1996;111:1683-1699.
- Park HJ, Ji SW, Im JH, Lee SI. Altered colonic motor functions in experimental colitis of guinea pigs. *Korean J Neurogastroenterol Motil* 2003;9:53-58.
- Nathan C, Xie QW. Nitric oxide synthases: roles, tolls and controls. *Cell* 1994;78:915-918.
- Moncada S. The 1991 Ulf von Euler Lecture. The L-arginine: nitric oxide pathway. *Acta Physiol Scand* 1992; 145:201-227.
- Nathan C. Nitric oxide as a secretory product of mammalian cells. *FASEB J* 1992;6:3051-3064.
- Moncada S, Palmer RM, Higgs EA. Nitric oxide: physiology, pathophysiology, and pharmacology. *Pharmacol Rev* 1991; 43:109-142.
- Boughton-Smith NK, Evans SM, Hawkey CJ, et al. Nitric oxide synthase activity in ulcerative colitis and Crohn's disease. *Lancet* 1993;342:338-340.
- Middleton SJ, Shorthouse M, Hunter JO. Increased nitric oxide synthesis in ulcerative colitis. *Lancet* 1993;341:465-466.
- Miampamba M, Sharkey KA. Temporal distribution of neuronal and inducible nitric oxide synthase and nitrotyrosine during colitis in rats. *Neurogastroenterol Motil* 1999;11:193-206.
- Deng Y, Qui BS, Vallance BA, Collins SM. Expression of two isoforms of neuronal nitric oxide synthase in the intestine of rats: selective down-regulation during inflammation. *Gastroenterology* 1997;112(abstr):957A.
- Seo HG, Takata I, Nakamura M, et al. Induction of nitric oxide synthase and concomitant suppression of superoxide dismutases in experimental colitis in rats. *Arch Biochem Biophys* 1995;324:41-47.
- Mizuta Y, Isomoto H, Takahashi T. Impaired nitrergic innervation in rat colitis induced by dextran sulfate sodium. *Gastroenterology* 2000;118:714-723.
- Rao SS, Read NW, Brown C, Bruce C, Holdsworth CD. Studies on the mechanism of bowel disturbance in ulcerative colitis. *Gastroenterology* 1987;93:934-940.
- Snape WJ Jr, Williams R, Hyman PE. Defect in colonic smooth muscle contraction in patients with ulcerative colitis. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol* 1991; 261:G987-G991.
- Vermillion DL, Huizinga JD, Riddell RH, Collins SM. Altered small intestinal smooth muscle function in Crohn's disease. *Gastroenterology* 1993;104:1692-1699.
- Vantrappen G, Jannsens J, Hellemans J, Ghoois Y. The interdigestive motor complex of normal subjects and patients with bacterial overgrowth of the small intestine. *J Clin Invest* 1977;59:1158-1166.
- Crosthwaite AI, Huizinga JD, Fox JA. Jejunal circular muscle motility is decreased in nematode infected rat. *Gastroenterology* 1990;98:59-65.
- Beck PL, Xavier R, Wong J, et al. Paradoxical roles of different nitric oxide synthase isoforms in colonic injury. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol* 2004;286:G137-G147.
- Sanger GJ, Bennett A. Regional differences in the response to prostanoids of circular muscle from guinea-pig isolated intestine. *J Pharm Pharmacol* 1980;32:705-708.
- Grossi L, McHugh K, Collins SM. On the specificity of altered muscle function in experimental colitis in rats. *Gastroenterology* 1993;104:1049-1056.