

# 깨어있는 기니 pigs의 위, 회장, 대장 운동에 대한 Mosapride Citrate의 효과

박찬익\* · 정인수\* · 임정현\*<sup>†</sup> · 김남규<sup>‡</sup> · 김혜영 · 박효진\*<sup>†</sup>

연세대학교 의과대학 내과학교실\*, 연세대학교 두뇌 한국21 의학사업단<sup>†</sup>, 연세대학교 의과대학 외과학교실<sup>‡</sup>, 약리학교실

## Effects of Mosapride Citrate on the Motility of Stomach, Ileum and Colon in Conscious Guinea Pigs

Chan Ik Park, M.D.\* , In Su Jung, M.D.\* , Jung Hyun Lim,\*<sup>†</sup> , Nam Kyu Kim, M.D.\*<sup>‡</sup> ,  
Hyeyoung Kim, M.D. and Hyojin Park, M.D.\*<sup>†</sup>

*Department of Internal Medicine\**, *Yonsei University College of Medicine*  
*Brain Korea 21 Project for Medical Science<sup>†</sup>*

*Departments of Surgery<sup>‡</sup> and Pharmacology, Yonsei University College of Medicine, Seoul, Korea*

**Background/Aims:** Mosapride citrate (Mosapride) is a relatively new selective 5-HT<sub>4</sub> receptor agonist. Several studies have reported that mosapride selectively stimulates the upper GI motility, but not lower GI motility. However, 5-HT<sub>4</sub> receptors are distributed in the stomach, small bowel and colon as well. In other studies, mosapride had a stimulatory effect on the lower GI tract. Therefore, we studied the effects of mosapride on the upper (stomach) and lower GI tract (ileum, proximal colon and distal colon) in conscious guinea pigs. **Methods:** We implanted force transducers into guinea pig's stomach, ileum, proximal colon and distal colon. Mosapride (0, 1, 3, 10 and 30 mg/kg) was administered intragastrically through a polyethylene tube. The GI motor activity was measured by the motor index. After mosapride 10 mg/kg was administered intragastrically, atropine sulfate or GR113808 was administered intravenously. **Results:** Mosapride significantly stimulated the motor activities of the stomach, ileum and colon. The relative prokinetic potency of mosapride was not different among the 4 sites of the GI tract. The enhancing effect of mosapride was antagonized by atropine or GR113808, a selective 5-HT<sub>4</sub> receptor antagonist. **Conclusions:** This study indicates that mosapride enhances both the upper and lower GI motility with similar potency by stimulation of the 5-HT<sub>4</sub> receptor that is mediated by cholinergic neurons in a conscious guinea pig. Based on the possibility of obtaining similar results in humans, we suggest that mosapride may be useful for the treatment of upper and lower GI motor disorders. (Kor J Neurogastroenterol Motil 2007;13:53-60)

**Key words:** Mosapride citrate, 5-HT<sub>4</sub> receptor agonist, Conscious guinea pig

### 서 론

세로토닌(5-hydroxytryptamine, 5-HT)은 다양한 수용체 아형을 통하여 중추신경계 및 말초신경계에 영향을 미치는 신경 전달 물질이다. 인체에 존재하는 세로토닌은 95%가

소화관에서 발견되며 나머지 5%는 뇌에서 발견된다.<sup>1</sup> 소화관 내에서의 세로토닌은 소화관내 압력 상승으로 장신경이 흥분될 때 장크롬친화성 세포에서 유리되며 이는 세로토닌 수용체를 통하여 점막하층 및 장근 신경총내 신경을 경유하게 되며 미주 신경과 장내 구심성 신경 섬유를 자극하여 소화관에 연동 반사를 일으키게 된다.<sup>2-8</sup> 세로토닌은 콜린성 신경을 자극하여 아세틸콜린을 방출시켜 평활근의 수축에 관여하기도 하고 산화질소(nitric oxide, NO)를 분비시켜 평활근의 이완에도 관여한다.<sup>9-12</sup>

세로토닌 수용체는 장 신경, 장크롬친화성 세포, 소화관 평활근, 면역 조직 등에 존재하고 있으며,<sup>13</sup> 세로토닌 수용체의 아형에는 5-HT<sub>1</sub>, 5-HT<sub>2</sub>, 5-HT<sub>3</sub>, 5-HT<sub>4</sub>, 5-HT<sub>5</sub>, 5-HT<sub>6</sub>,

접수: 2007년 5월 19일, 승인: 2007년 6월 12일

책임저자: 박효진, 서울시 강남구 도곡동 146-92 (135-270)  
영동세브란스병원 내과  
Tel: (02) 2019-3310, Fax: (02) 3463-3882  
E-mail: hjpark21@yumc.yonsei.ac.kr

\* 본 연구는 2006년도 대웅제약(주) 연구비의 일부 보조로 이루어졌습니다.

5-HT<sub>7</sub>이 있다.<sup>14,15</sup>

위장관과 관련하여 5-HT<sub>1</sub> 수용체는 위 점막의 NO를 분비하여 이완에 관여한다. 5-HT<sub>1</sub> 수용체 작용제를 투여하였을 때 조기 포만감을 감소시키는 등의 위 적응에 기여하며 위 배출능을 감소시킨다. 5-HT<sub>2</sub> 수용체는 동물 실험을 통하여 위 평활근에서의 수축을 유발하는 것으로 보고 되었으나 인간에서는 아직 명확하지 않다.<sup>16</sup> 5-HT<sub>3</sub> 수용체는 장근 신경에서 신속한 탈분극화 반응에 관여하여 콜린성 신경으로부터 아세틸콜린의 유리를 증가시킨다.<sup>1</sup> 5-HT<sub>4</sub> 수용체는 소화관에 풍부하게 분포하고 있으며 평활근 긴장, 연동 반사, 점막내 분비 등을 조절한다. 5-HT<sub>4</sub> 수용체는 장근 신경층에 있는 adenylyl cyclase와 결합, 치환된 benzamide의 영향을 조절하는 것으로 여겨지고 있다.<sup>9</sup> 5-HT<sub>5</sub>, 5-HT<sub>6</sub>, 5-HT<sub>7</sub> 수용체는 최근에 분류되었으며 뇌에 현저하게 분포되어 있다.<sup>15</sup> 세로토닌 수용체 중에서 5-HT<sub>2</sub>, 5-HT<sub>3</sub>, 5-HT<sub>4</sub> 수용체가 소화관 평활근의 수축에 관여하지만 특히 장근 신경층에 존재하는 5-HT<sub>4</sub> 수용체가 소화관 운동에 관여할 것이라고 보고되었다.<sup>17</sup>

Mosapride citrate (Mosapride)는 선택적인 5-HT<sub>4</sub> 수용체 작용제이다. 5-HT 수용체 리간드에 관한 연구에서 다른 benzamide가 신경 전달 물질 등에 높은 친화력을 갖고 있는데 반해서, mosapride는 도파민 D<sub>2</sub>, 아드레날린 α<sub>1</sub>, α<sub>2</sub>와 5-HT<sub>1</sub>, 5-HT<sub>2</sub> 수용체와 친화력이 없으며 그 대사물질은 5-HT<sub>3</sub> 수용체에 대해서만 약한 친화력을 갖고 있다.<sup>18,19</sup>

Yoshida 등<sup>18,20</sup>은 mosapride가 장 콜린성 신경 말단으로부터 아세틸콜린의 분비를 증가시켜 위 운동을 향진시키며, 다른 5-HT<sub>4</sub> 수용체 작용제와 다르게 상부 위장관에 국한된 효과를 보인다고 보고하였다. 그러나 실험 동물을 달리 하였을 때는 하부 위장관에도 효과를 나타낸다는 상반된 보고가 있으며,<sup>21</sup> 본 교실에서도 기니 픽 근육 절편 실험을 통하여 mosapride가 위 근육의 수축을 증가시키며 대장과 회장에서도 운동을 증가시켰다.<sup>22</sup>

따라서 본 연구는 다소 상반된 연구 결과를 재검토하고 본 연구진에 시행했던 시험관내 실험 결과를 검증하기 위하여 기니 픽 각 장기에서 mosapride의 효과와 mosapride의 동일 농도에서 부위별 운동 지수의 비교, 그리고 mosapride의 생체내 작용 기전을 생체내 실험을 통하여 알아보았다.

## 대상 및 방법

### 1. 실험재료

#### 1) 실험동물

Hartley 종인 체중 약 400 g의 기니 픽(Charles River Laboratories, Inc., Wilmington, MA, USA) 수컷을 사용하였다.

#### 2) 실험약물

실험에 사용된 약물은 tragacanth (Sigma Chemical Co, St. Louis, MO, USA), mosapride citrate (Dainippon Pharmaceutical Co, Osaka, Japan), atropine sulfate (Sigma Chemical Co, St. Louis, MO, USA), GR113808 (Tocris Cookson Inc, Ellisville, MO, USA) 등이다. Mosapride citrate는 0.5% tragacanth 용액에 녹였고, atropine sulfate는 생리 식염수에 녹였다. GR113808은 dimethylsulfoxide (DMSO)에 녹인 후 증류수로 희석하였다.

#### 3) 실험기구

실험에 사용되는 장력 측정기(force transducer)는 Star Medical (Star Medical Inc., Tokyo, Japan)의 제품(F-04IS, F-08IS)을 사용하였다. Amplifier와 bridge box도 Star Medical (Star Medical Inc., Tokyo, Japan)의 제품(FA-01, FB-01)을 사용하였다. 실험 결과 분석에 사용되는 프로그램은 PowerLab의 Chart5 (ADInstruments Pty Ltd, NSW 2153, Australia)를 사용하였다.

## 2. 실험 방법

### 1) 기니 픽 장기에 장력 측정기 고정

Pentobarbital sodium 35-40 mg/kg을 복강내에 주사하였다. 마취가 될 때까지 상태를 관찰하며 기다린 후, 마취가 되면 배의 털과 견갑골 사이의 뒷목 부위 털을 면도기를 사용하여 제거하였고 털을 제거한 부위를 알콜 솜으로 소독하였다. 배 부분의 피부 층을 절개한 후, 근육 층을 절개하며 절개 부위를 최소화하였다. 절개 부위에서 원하는 장기인 위, 회장, 근위부 대장, 원위부 대장을 찾아 장기의 장막 표면에 장력 측정기를 실로 고정하였다. 이때 장력 측정기와 장기의 윤상근 방향이 일치하도록 하였다. 위에 미세 가위를 이용하여 작은 구멍을 뚫고 관을 삽입한 후, 실로 구멍을 묶어 새지 않도록 하였다. 기니 픽 견갑골 부위를 피부 절개하여 포셉을 복강 부위까지 밀어 넣었다. 포셉으로 복강 부위에서 근육층을 뚫고 고정시킨 장력 측정기의 전선들과 폴리에틸렌 관을 포셉으로 고정시켜, 삽입한 경로대로 복강 부위에서 견갑골 밖으로 빼내었다. 절개한 부위는 다시 봉합하였다. 밖으로 나온 전선들과 관을 플라스틱으로 만들어진 보호 장치에 넣고 기니 픽에게 보호 장치를 고정시켰다. 수술을 한 기니 픽은 각 개별 우리

에서 회복시켰다.

## 2) 측정 방법

수술한 지 2일 이상 된 기니 픽을 사용하였으며, 측정 전에 2시간을 금식시켰다. 기니 픽의 보호 장치에서 장력 측정기의 전선들과 관을 빼낸 후 컴퓨터와 연결시켰다(Fig. 1). 아무것도 주입하지 않은 상태에서 30분간 장력의 변화를 측정한 후, 위에 삽입된 폴리에틸렌 관을 통해 약물을 주입하고 1시간 동안 측정 하였다. 부형제(vehicle)로 0.5% tragacanth 용액을 사용하였고, 여기에 mosapride를 녹여서 mosapride의 농도 1 mg/kg, 3 mg/kg, 10 mg/kg, 30 mg/kg가 되도록 하여 이를 실험약물로 사용하였다. 장력 측정기가 연결되어 있는 컴퓨터의 PowerLab Chart5 프로그램을 이용하여 실시간으로 장력의 변화를 측정 저장하였다.

## 3) 길항제 주입

동일한 방법으로 마취시킨 후 앞가슴 부위의 털을 제거 하였다. 목과 어깨 사이를 절개하여 인후부 경정맥을 찾아 박리하였다. 경정맥의 윗부분을 실로 묶어 혈액이 흐르지 않게 한 후 폴리에틸렌 관을 15~20 mm 정도 삽입하고 실로 묶어 고정시켰다. 뒷목 부분을 피부 절개하고 포셉을 사용하여 경정맥에 가까운 부위까지 뚫어 관을 뒷목으로 빼내었다. 위에 기술했던 방법대로 장력 측정기를 각 장기에 고정한 후 개별 우리에서 회복시켰다. 실험 전 2시간

금식 시킨 후 아무것도 주입하지 않은 상태에서 30분간 장력을 측정하며 위에 고정된 폴리에틸렌 관으로 부형제나 mosapride 10 mg/kg을 주입한 후 30분 동안 장력을 측정하였다. 실험 약물 주입 후 30분이 지나면 atropine sulfate 또는 GR113808을 0.1 mg/kg의 농도로 정맥 주사하고 1 ml/h의 속도로 30분간 정주 하였다.

## 4) 운동성 분석

장기의 운동을 측정하기 위해서 실험 중에 나타난 장력 변화 그래프의 수축과 면적을 PowerLab Chart5 프로그램을 이용하여 계산하였다. 아무것도 주입하지 않은 30분간의 면적 값에 대해 약물 주입 후 60분간 관찰하여, 약물을 주입한 후 30분까지와 약물 주입 후 30분부터 60분까지의 각 면적 값을 백분율로 나타내어 이를 운동 지수(motor index)라 하였다. 실험한 동물 수는 위, 근위부 대장은 8마리이며, 회장은 5마리, 원위부 대장은 6마리였다.

## 5) 통계 분석

각 시간대에서 부형제에 대한 mosapride 농도별(1, 3, 10, 30 mg/kg)로 Wilcoxon matched pairs test를 하여 P값이 0.05 미만인 경우를 유의하다고 하였다. 위장관 각 부위에 따른 약물의 효과 비교를 위해서 Mann-Whitney U test를 하여 P값이 0.05 미만인 경우를 유의하다고 하였다. 수치는 평균  $\pm$  표준 오차로 표시하였다.

## 결 과

### 1. 기니 픽 각 장기에서 mosapride의 효과

각 장기에서 나타나는 장력의 변화로 인한 수축 곡선은 약물을 투여하지 않았을 때보다 투여하고 난 후에 그 수축 정도에 변화가 나타난다. 약물을 주입하면 수축력이 증가하며 수축과가 더 많이 관찰되었다(Fig. 2).

#### 1) 위에서 mosapride의 효과

부형제와 비교하여 약물 주입 후 30분 동안의 운동 지수가 mosapride 3~30 mg/kg에서 유의하게 증가되었다. 약물 주입 30분 후부터 60분 동안의 운동 지수는 mosapride 1~30 mg/kg에서 통계적으로 유의하게 증가되었다( $P < 0.05$ )(Fig. 3A).

#### 2) 회장에서 mosapride의 효과

약물 주입 후 30분 동안의 운동 지수는 mosapride 1~10

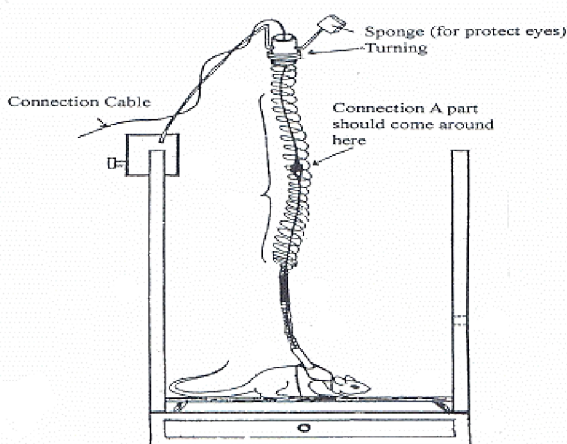


Fig. 1. Scheme of force transducer. A force transducer was connected to stomach, ileum, colon. The lead wires of the transducer in the abdominal cavity were brought out through skin incision. And outer lead wires were connected to computer cable. A polyethylene tube was inserted into the gastric body for drug injection. A cage of guinea pig was prepared for crystal to observe.

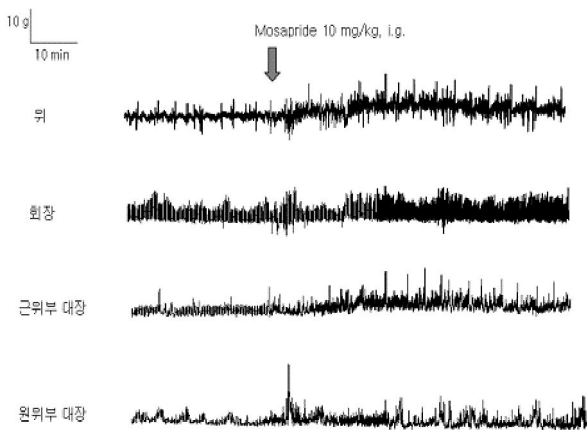


Fig. 2. Typical tracing of the effect of mosapride (10 mg/kg, i.g.) on motor activity in stomach, ileum, proximal and distal colon. Mosapride (10 mg/kg, intragastrically i.g.) was administered at the point indicated by the arrow.

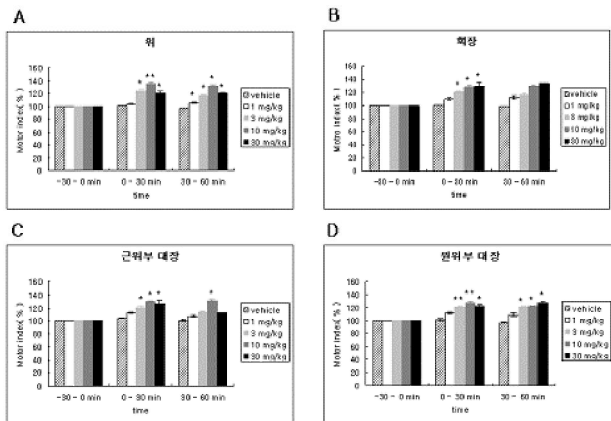


Fig. 3. Effect of mosapride over time. The motor index for the each 30 min period after i.g. administration of mosapride is expressed as a percent of that for the 30 min period after i.g. administration of vehicle. \* $p < 0.05$ , \*\* $p < 0.01$

mg/kg에서 유의하게 증가되었으나, 약물 주입 30분 후부터 60분까지의 운동 지수에서는 유의한 차이가 없었다(Fig. 3B).

3) 근위부 대장에서 mosapride의 효과

약물 주입 후 30분 동안의 운동 지수가 부형제와 비교하여 1~10 mg/kg에서 유의하게 증가되었다. 약물 주입 30분 후부터 60분까지의 운동 지수는 mosapride 10 mg/kg에서 유의한 차이가 있었다( $P < 0.05$ )(Fig. 3C).

4) 원위부 대장에서 mosapride의 효과

부형제와 비교하여 약물 주입 후 30분 동안과 약물 주입 30분 후부터 60분까지 mosapride 3~30 mg/kg에서 운동 지수가 유의하게 증가하였다( $P < 0.05$ )(Fig. 3D).

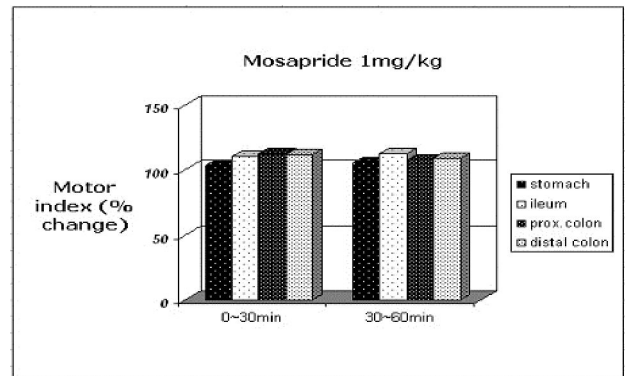


Fig. 4. The relative prokinetic effect of each GI tract was not significantly changed on 1mg/kg i.g. of mosapride each other.

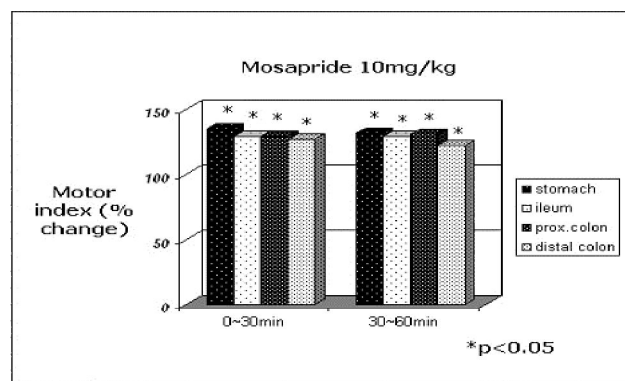


Fig. 5. The prokinetic effect of each GI tract was significantly increased on mosapride 10mg/kg i.g. \* $p < 0.05$ , but relative prokinetic potency was not different among 4 sites of GI tract.

2. Mosapride 동일 농도에서 부위별 운동 지수의 비교

상부 위장관인 위와 비교하여 하부 위장관인 회장, 근위부 대장, 원위부 대장의 같은 mosapride 농도에서 운동 지수의 차이를 알아 본 결과, 위와 비교하여 하부 위장관에서 유의한 차이가 없었다. 또한, 근위부 대장과 원위부 대장의 운동 지수도 비교하였으나 그 차이는 유의하지 않았다(Fig. 4, 5).

3. Mosapride의 생체 내 작용 기전

1) Atropine sulfate의 효과

Atropine sulfate 주입 전에 부형제 또는 mosapride 10 mg/kg을 위에 주입하고 atropine sulfate를 정맥내 주입(0.1 mg/kg, i.v. + 0.1 mg/kg/hour)하였을 때 각 장기의 수축 곡선은 감소하는 모습을 나타내었다(Fig. 6, 7).

2) GR113808의 효과

부형제를 주입하고 5-HT<sub>4</sub> 길항제인 GR113808을 정맥내 주입(0.1 mg/kg, i.v.+ 0.1 mg/kg/hour)하면 수축과의 차이가

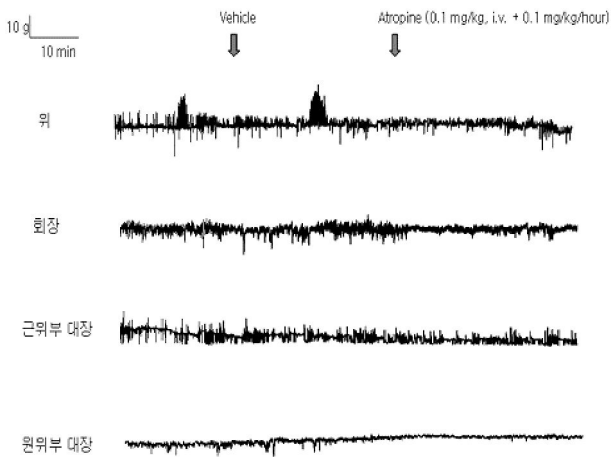


Fig. 6. Typical tracing of the effect on atropine. Atropine (0.1 mg/kg, i.v. + 0.1 mg/kg/hour) was administered 30 min after vehicle (0.5% tragacanth solution) was administered intragastrically at the point indicated by the arrow(stomach, proximal colon :n=8, ileum :n=5, distal colon :n=6).

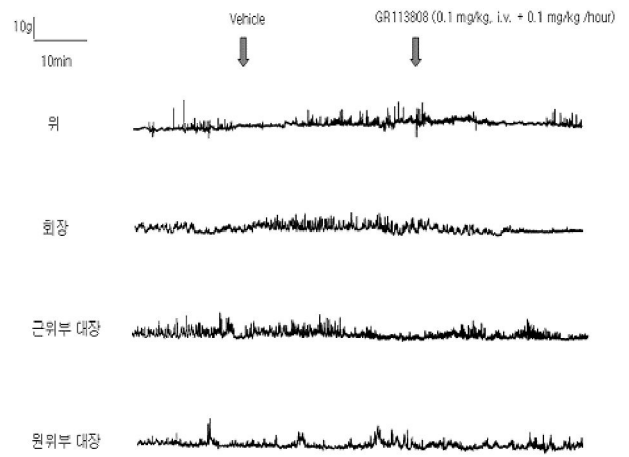


Fig. 8. Typical tracing of the effect on GR113808, 5-HT<sub>4</sub> antagonist 30 min after vehicle was administered. GR113808 (0.1 mg/kg, i.v. + 0.1 mg/kg/hour) was administered intragastrically at the point indicated by the arrow(stomach, proximal colon :n=8, ileum :n=5, distal colon :n=6).

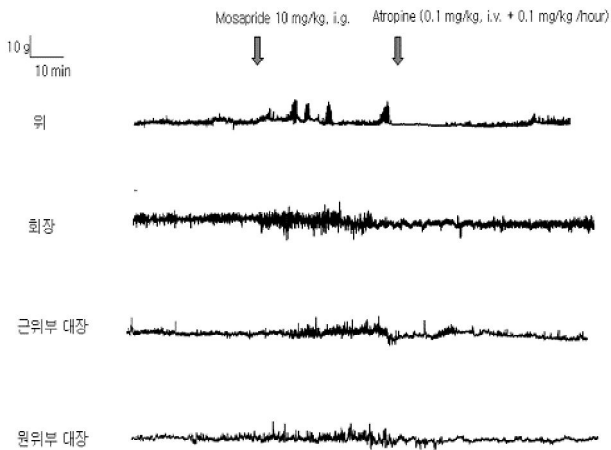


Fig. 7. Typical tracing of the effect on atropine after mosapride was administered. Atropine (0.1 mg/kg, i.v. + 0.1 mg/kg/hr) was administered 30 min after mosapride (10 mg/kg, i.g.) was administered at the point indicated by the arrow(stomach, proximal colon :n=8, ileum :n=5, distal colon :n=6).

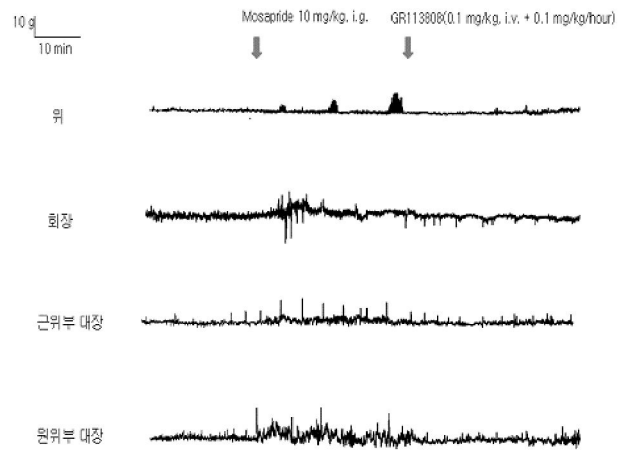


Fig. 9. Typical tracing of the effect on GR113808 30 min after mosapride was administered. GR113808 (0.1 mg/kg, i.v. + 0.1 mg/kg/hour) was administered 30 min after mosapride (10 mg/kg, i.g.) was administered at the point indicated by the arrow(stomach, proximal colon :n=8, ileum :n=5, distal colon :n=6).

보이지 않았으나, mosapride 10 mg/kg 주입 후 GR113808을 주입하면 mosapride에 의해 나타났던 수축 곡선들이 감소하는 모습이 관찰되었다(Fig. 8, 9).

### 고 찰

5-HT<sub>4</sub> 수용체의 작용제와 길항제는 구조적으로 5-HT와 5-HT 관련 인돌 화합물(indoles), 치환된(4-amino-5-chloro-2-methoxy) benzamide, azabicycloalkyl benzimidazolone 등의 세 가지 유형으로 분류되며,<sup>23</sup> 5-HT<sub>4</sub> 수용체 작용제인 mosapride citrate는 치환된 benzamide로 분류된다. 그러나 기존의 5-HT<sub>4</sub> 수용

체 작용제와 차별성이 있다. Mosapride는 cisapride, zacopride, BIMU 8과는 다르게 5-HT<sub>4</sub> 수용체에 선택적으로 작용하는 것이 알려졌다. 예를 들어 zacopride와 BIMU 8은 5-HT<sub>4</sub> 수용체 작용제로서 작용하지만 5-HT<sub>3</sub> 수용체에도 강한 친화성을 보이며,<sup>24,25</sup> cisapride는 도파민 D<sub>2</sub>, 5-HT<sub>2</sub>, 알파-1 아드레날성 수용체 및 무스카린성 수용체에도 친화성을 보인다.<sup>19,25</sup> 따라서 mosapride가 중추 신경계 부작용인 추체외로 증상 및 고프로락틴혈증 등의 부작용을 줄일 수 있을 것이라는 기대가 있었고, 일부 연구자들은 mosapride가 기존의 cisapride등과 다른 작용을 보일 수 있다는 생각을 하게 되었다. 본 교실에서도 이러한 기대와 가정하에 mosapride의

작용에 관련한 연구를 진행해 왔다.<sup>22,26</sup>

Yoshida 등<sup>20</sup>은 개의 생체내 실험을 통하여 mosapride가 개의 위 운동능을 향진시킨다고 보고하였다. 장력 발생기를 부착한 개에서 mosapride는 cisapride와 동일하게 위 배출능을 촉진시켰으며 metoclopramide보다도 강력한 효과를 보였다. 또한 atropine을 처치하였을 때 위 배출능 촉진을 차단하였으나 미주 신경 절제술 후엔 이를 차단하지 못하였다. 도파민을 처치하였을 때 cisapride, metoclopramide와는 다르게 mosapride에서는 위 배출능을 차단하지 못하였다. 따라서 mosapride가 장 콜린성 신경 말단으로부터 아세틸콜린을 매개하여 위의 운동능을 향진시킬 것이라고 보고하였다. Mosapride에 의해 위의 운동이 향진되는 것은 여러 연구들에서도 확인된 바가 있고<sup>22,27</sup> 본 실험에서도 지금까지의 연구와 동일한 결과를 확인할 수 있었다.

그러나 하부 위장관에서 mosapride의 효과에 대해서는 이견이 있었다. Mine 등<sup>27</sup>은 장력 발생기를 부착한 개의 생체내 실험에서 mosapride가 cisapride, zacopride, BIMU 8과는 다르게 위 운동능은 향진시키나 대장 운동능에는 영향을 미치지 않는다고 보고하였다. 위에서는 mosapride (0.1 mg/kg~3 mg/kg)를 투여하였을 때 용량 의존적으로 운동 지수가 증가하였으나 대장에서는 동일한 용량에서 운동 지수의 변화를 관찰할 수 없었다. 반면 다른 5-HT<sub>4</sub> 수용체 작용제에서는 대장에서도 위와 동일한 반응을 보였다. 또한 그들은 기니 픽 근육 절편 실험을 진행하였고 mosapride를 처치하였을 때 다른 5-HT<sub>4</sub> 수용체 작용제 보다 5~10배 용량에서 운동능의 향진을 보여 대장에서의 민감도가 매우 낮고, 운동능의 향진 정도도 적음을 보고하였다. 따라서 그들은 위장관 5-HT<sub>4</sub> 수용체의 이질성(heterogeneity)이 있을 가능성을 제시하였다. 실제 쥐에서 5-HT<sub>4a</sub>와 5-HT<sub>4l</sub>의 아형이 발견되었고,<sup>28</sup> 인간에서도 h5-HT<sub>4(a)</sub>, h5-HT<sub>4(b)</sub>, h5-HT<sub>4(c)</sub>, h5-HT<sub>4(d)</sub>가 확인되었다.<sup>29,30</sup> 그러나 이형별 연구가 부족하여 결론을 내리기는 이르다.

반면 Inui 등<sup>21</sup>은 다른 연구 결과를 보고하였다. 생체내 기니 픽에서 장력 발생기를 부착하여 mosapride의 대장 운동능을 조사하였고 1 mg/kg~30 mg/kg의 mosapride를 투여하였을 때 용량 의존적으로 근위부 대장에서의 운동능이 향상되는 것을 관찰하였고 개와 기니 픽에서 mosapride의 대장 운동능의 반응이 다른 점에 대해 5-HT<sub>4</sub> 수용체와 관련하여 종별 차이가 있을 가능성을 제시하였다. 과거 본 교실에서는 기니 픽 근육 절편 실험을 통하여 mosapride가 위 근육의 수축을 증가시키며, 회장의 연동운동을 증가시

키고, 대장에서 인공 배설물의 통과 시간을 단축시켜, 위 뿐 만 아니라 대장과 회장에서 기능을 향진시킨다고 보고하였다.<sup>22</sup> 본 연구에서도 과거 실험과 거의 유사한 결과를 확인할 수 있었다. 본 저자들은 Inui 등<sup>21</sup>과 동일한 실험 결과를 확인하였고 종별 차이로 실험 결과의 차이가 있을 것이라는 의견에 주목하였다.

한편 기니 픽과 인간 위에서 5-HT<sub>4</sub> 수용체의 분포와 밀도를 조사한 보고에서 기니 픽 위에서 5-HT<sub>4</sub> 리간드에만 선택적으로 결합하는 [<sup>125</sup>I]SB207710을 이용하여 오토라디오그래피를 시행하였을 때 체부의 장근 신경총에서 고밀도의 수용체를 관찰하였고, 근육층에서는 저밀도로 관찰되었음을 보고하였다. 전정부의 경우에는 장근 신경총에서는 초고밀도, 근육층에서는 저밀도로 관찰되었다.<sup>31</sup> Sakurai-Yamashita 등<sup>32</sup>은 인간 위에서의 [<sup>125</sup>I]SB207710을 이용한 오토라디오그래피를 시행하였을 때 체부와 전정부 모두에서 장근 신경총과 근육층에서 저밀도로 관찰되었음을 보고하였다. 기니 픽과 인간 대장에서의 5-HT<sub>4</sub> 수용체 분포와 밀도 연구에서, 기니 픽의 장근 신경총에서는 초고밀도, 근육층에서는 저밀도로 관찰되었고, 인간의 장근 신경총과 근육층 모두에서 저밀도로 관찰되었다.<sup>33</sup> 즉 위, 대장에서 기니 픽과 인간 5-HT<sub>4</sub> 수용체의 분포에는 차이가 없고 밀도에만 차이가 있었다. 따라서 Inui 등<sup>21</sup>은 인간과 유사한 수용체 분포를 보이는 기니 픽의 실험에서 mosapride가 대장 운동능의 향진을 유도하였으므로 인간에서도 이를 활용하여 변비 환자에게 사용할 수 있을 것이라고 주장하였다. 본 교실에서 기니 픽을 모델로 실험을 진행했던 이유가 종별 수용체 차이를 고려한 결정이었고 이러한 연구 결과는 우리의 실험에 의미를 부여할 수 있는 중요한 이유이다.

Mosapride 농도에 따른 운동 지수 변화를 보면, mosapride 10 mg/kg까지는 운동 지수가 농도에 따라 증가하였으나, 농도 30 mg/kg에서는 운동 지수가 그 전 농도에 비해 많이 증가되지 않거나 오히려 감소하였다(Fig. 3). Mosapride는 5-HT<sub>4</sub> 수용체의 작용제이지만, mosapride의 주 대사산물이 5-HT<sub>3</sub> 수용체의 길항제로서 약하게 작용하는 경우 수축을 억제한다.<sup>26,34</sup> 고농도의 mosapride투여 시에 5-HT<sub>4</sub> 수용체와 결합하지 못한 mosapride가 대사되어 5-HT<sub>3</sub> 수용체와 결합하여 5-HT<sub>4</sub> 수용체 작용제로서의 mosapride 효과가 감소되었다고 생각된다.

본 연구의 하부 위장관 실험에서 회장과 원위부 대장에서 mosapride에 의해 운동이 증가 되어 이전에 본 교실에서 보고했던 시험관내 실험을 뒷받침하는 결과라 판단되며,<sup>22</sup>

mosapride가 근위부 대장에서 운동을 증가시켰다는 기니 픽 생체내 실험 결과<sup>21</sup>와 동일한 소견이다. 하지만 시험관내 연구에서는 각 위장관에 대해 다른 기법으로 실험하여 위장관간에 직접적인 비교가 어려웠지만, 본 실험에서는 상, 하부 위장관에서의 mosapride 효과를 각 위장관의 운동 지수로 비교할 수 있었고, 유의한 차이가 없음을 확인하였다. 이것은 mosapride가 위 뿐 아니라 회장, 근위부 대장, 원위부 대장에서도 효과가 있으며 상, 하부 위장관 간에 그 효과의 차이가 없음을 시사한다.

대장은 음식물의 혼합과 저장 기능을 하는 근위부 대장과 변괴를 이동시키는 원위부 대장으로 나눌 수 있다. 따라서 각 부위간 mosapride가 미치는 영향이 다를 것이라 예상하였으나, 본 실험에서 대장의 부위에 따른 mosapride 효과에 대해 서로 간에 유의한 차이가 없었다. 그러나 본 교실의 외인성 신경이 제거된 시험관내 실험에서 근위부 및 원위부 대장 통과 시간을 각각 측정해보니, mosapride 투여시 근위부 대장에서 통과 시간이 유의하게 짧아짐을 관찰하였는데,<sup>26</sup> 이는 생체 내의 실험이라는 다른 조건하의 결과의 차이인 것으로 생각된다.

본 실험에서 mosapride 주입에 의해 발생한 수축이 GR113808 또는 atropine에 의해 감소되었다. 따라서 mosapride 효과는 콜린성 신경과 5-HT<sub>4</sub> 수용체에 선택적으로 작용한 결과임을 확인할 수 있었다.

이상의 결과들로 mosapride는 선택적인 5-HT<sub>4</sub> 수용체 작용제로서 상, 하부 위장관에 모두 유사한 정도의 수축 효과가 있으며, 그 작용은 5-HT<sub>4</sub> 수용체의 활성화에 의한 신경 말단의 아세틸콜린을 매개하여 작용한 결과임을 확인할 수 있었다. 게다가 동물의 종별 차이가 있을 것이라는 가정에 근거하더라도 기니 픽과 인간의 5-HT<sub>4</sub> 수용체의 분포가 유사함이 밝혀진 이상 다른 어떤 실험보다도 인간의 위장관 운동과 mosapride의 효과에 대한 연구에 실험적 근거가 되리라 생각된다.

## 요 약

**목적 :** Mosapride citrate (Mosapride)는 선택적인 5-HT<sub>4</sub> 수용체 작용제로 알려져 있지만, 상부 위장관에만 선택적으로 작용한다는 연구 결과와 하부 위장관에도 작용한다는 상이한 연구 결과가 있어서 기니 픽 생체내 실험을 통하여 mosapride가 위장관에 미치는 효과에 대해서 알아보하고자 하였다. **대상 및 방법 :** 장력 측정기(force transducer)를 기니

픽의 상부 위장관인 위와 하부 위장관인 회장, 근위부 대장, 원위부 대장 등에 부착한 후 mosapride 농도 1, 3, 10, 30 mg/kg을 위와 연결된 관으로 주입하여 장력 측정기에 나타난 변화를 관찰하였고, mosapride 10 mg/kg를 위에 주입한 후 atropine sulfate 및 GR113808를 정맥 내 주입하여 그 변화를 관찰하였다. **결과 :** 위, 원위부 대장에서는 mosapride 3~30 mg/kg에서 운동 지수(motor index)가 유의하게 증가하였다. 회장과 근위부 대장에서는 농도 1~10 mg/kg에서 운동 지수가 유의하게 증가하였다. 또한 동일 농도의 mosapride에서 운동 지수의 상승에는 각 부위 간 유의한 차이가 없었다. 이러한 mosapride의 효과는 항 콜린성제인 atropine과 5-HT<sub>4</sub> 수용체 길항제인 GR113808에 의해 억제되었다. **결론 :** Mosapride는 상부 위장관인 위 뿐 만 아니라 하부 위장관인 회장, 근위부 대장, 원위부 대장에서 5-HT<sub>4</sub> 수용체의 활성화를 통해 아세틸콜린을 매개하여 유사한 강도로 소화관 운동을 증가시킨다는 것을 알 수 있다. 이러한 결과를 바탕으로 mosapride가 상부 및 하부 위장관 기능 장애의 치료에 유용할 것으로 생각된다.

**색인 단어:** Mosapride citrate, 5-HT<sub>4</sub> 수용체 작용제, 기니 픽

## 참고문헌

1. Kim DY, Camilleri M. A mediator of the brain-gut connection. *Am J Gastroenterol* 2000;95:2698-2709.
2. Gershon MD. 5-HT (serotonin) physiology and related drugs. *Curr Opin Gastroenterol* 2000;16(2):113-120.
3. Gershon MD, Tamir H. Release of endogenous 5-hydroxytryptamine from resting and stimulated enteric neurons. *Neuroscience* 1981;6:2277-2286.
4. Bülbiring E, Crema A. Observations concerning the action of 5-hydroxytryptamine on the peristaltic reflex. *Br J Pharmacol* 1958;13:44-57.
5. Bülbiring E, Lin RCY. The effect of intraluminal application of 5-hydroxytryptamine and 5-hydroxytryptophan on peristalsis, the local production of 5-hydroxytryptamine and its release in relation to intraluminal pressure and propulsive activity. *J Physiol (Lond)* 1958;140:381-407.
6. Bülbiring E, Lin RCY, Schofield G. An investigation of the peristaltic reflex in relation to anatomical observations. *Q J Exp Physiol* 1958;43:26-37.
7. Bülbiring E, Crema A. The action of 5-hydroxytryptamine, 5-hydroxytryptophan and reserpine on intestinal peristalsis in anaesthetized guinea-pigs. *J Physiol (Lond)* 1959;146:29-53.
8. Bülbiring E, Crema A. The release of 5-hydroxytryptamine in relation to pressure exerted on the intestinal mucosa. *J Physiol (Lond)* 1959;146:18-28.
9. Gershon MD. Review article: Roles played by 5-hydroxytryptamine in the physiology of the bowel. *Aliment Pharmacol Ther* 1999;13:15-30.

10. Gershon MD. Serotonin. Its role and receptors in enteric neurotransmission. In: Schwarcz R, Young SN, Brown RR. Kynurenine and serotonin pathways. Progress in tryptophan research, vol 294. Baltimore: Plenum Publishing, 1991:221-230.
11. Mawe GM, Branchek TA, Gershon MD. Peripheral neural serotonin receptors: Identification and characterization with specific antagonists and agonists. *Neurobiology* 1986;83:9799-9803.
12. Mawe GM, Gershon MD. The 5-HT<sub>1P</sub> receptor. *Drug News Persp* 1993;6:24-30.
13. Gebauer A, Merger M, Kilbinger H. Modulation by 5-HT<sub>3</sub> and 5-HT<sub>4</sub> receptors of the release of 5-hydroxytryptamine from the guinea pig small intestine. *Naunyn Schmiedebergs Arch Pharmacol* 1993;73:607-629.
14. Schmidt AW, Peroutka SJ. 5-Hydroxytryptamine receptor "families." *FASEB J* 1989;3:2242-2249.
15. Barnes NM, Sharp T. A review of central 5-HT receptors and their function. *Neuropharmacology* 1999;38:1083-1152.
16. Gershon MD, Tack J. The serotonin signaling system: from basic understanding to drug development for functional GI disorders. *Gastroenterology* 2007;132(1):397-414.
17. Taniyama K, Makimoto N, Furuichi A, et al. Functions of peripheral 5-hydroxytryptamine receptors, especially 5-hydroxytryptamine<sub>4</sub> receptor, in gastrointestinal motility. *J Gastroenterol* 2000;35:575-582.
18. Yoshida N, Omoya H, Oka M, Furukawa K, Ito T, Karasawa T. AS-4370, a novel gastrokinetic agent free of dopamine D<sub>2</sub> receptor antagonist properties. *Arch Int Pharmacodyn Ther* 1989;300:51-67.
19. Karasawa T, Yoshida N, Furukawa K, Omoya H, Ito T. Comparison of gastrokinetic effects of AS-4370, cisapride and BRL 24924. *Eur J Pharmacol* 1990;183:2181.
20. Yoshida N, Ito T, Karasawa T, Itoh Z. AS-4370, a new gastrokinetic agent, enhances upper gastrointestinal motor activity in conscious dogs. *J Pharmacol Exp Ther* 1991;257:781-787.
21. Inui A, Yoshikawa T, Nagai R, Yoshida N, Ito T. Effects of mosapride citrate, a 5-HT<sub>4</sub> receptor agonist, on colonic motility in conscious guinea pigs. *Jpn J Pharmacol* 2002;90:313-320.
22. Ji SW, Park H, Cho JS, Lim JH, Lee SI. Investigation into the effects of mosapride on motility of guinea pig stomach, ileum and colon. *Yonsei Med J* 2003;44:653-664.
23. Hoyer D, Clarke DE, Fozard JR, et al. VII. International union of pharmacology classification of receptors for 5-hydroxytryptamine (serotonin). *Pharmacol Rev* 1994;46:157-203.
24. Turconi M, Schiantarelli P, Borsini F, Rizzi CA, Ladinsky H, Donetti A. Azabicycloalkyl benzimidazolones: Interaction with serotonergic 5-HT<sub>3</sub> and 5-HT<sub>4</sub> receptors and potential therapeutic implications. *Drugs of the Future* 1991;16:1011-1026.
25. Briejer MR, Akkermans LMA, Schuurkes JAJ. Gastrointestinal prokinetic benzamides: The pharmacology underlying stimulation of motility. *Pharmacol Rev* 1995;47:631-651.
26. Park H, Choi EJ, Lee SI. The effect of mosapride citrate on colonic motor function in guinea pig: Does it differ between proximal and distal colon? *Gastroenterology* 2006;130:A290.
27. Mine Y, Yoshigawa T, Oku S, Nagai R, Yoshida N, Hosoki K. Comparison of effect of mosapride citrate and existing 5-HT<sub>4</sub> receptor agonists on gastrointestinal motility in vivo and in vitro. *J Pharmacol Exp Ther* 1997;283:1000-1008.
28. Claeysen S, Sebben M, Journot L, Bockaert J, Dumuis A. Cloning, expression and pharmacology of the mouse 5-HT<sub>4L</sub> receptor. *FEBS Lett* 1996;398:19-25.
29. Blondel O, Gastineau M, Dahmoune Y, Langlois M, Fischmeister R. Cloning, expression and pharmacology of four human 5-hydroxytryptamine<sub>4</sub> receptor isoforms produced by alternative splicing in the carboxyl terminus. *J Neurochem* 1998;70:2252-2261.
30. Blondel O, Vandecasteele G, Gastineau M, et al. Molecular and functional characterization of a 5-HT<sub>4</sub> receptor cloned from human atrium. *FEBS Lett* 1997;412:465-474.
31. Takada K, S-Yamashita Y, Yamashita K, et al. Regional difference in correlation of 5-HT<sub>4</sub> receptor distribution with cholinergic transmission in the guinea pig stomach. *Eur J Pharmacol* 1999;374:489-494.
32. Sakurai-Yamashita Y, Takada Y, Takemura M, et al. Ability of mosapride to bind to 5-HT<sub>4</sub> receptor in the human stomach. *Jpn J Pharmacol* 1999;79:493-496.
33. Sakurai-Yamashita Y, Yamashita K, Kanematsu T, Taniyama K. Localization of the 5-HT<sub>4</sub> receptor in the human and guinea pig colon. *Eur J Pharmacol* 1999;383:281-285.
34. De Ponti F, Malagelada JR. Functional gut disorders: from motility to sensitivity disorders. A review of current and investigational drugs for their management. *Pharmacol Ther* 1998;80:49-88.