

제 목	Cyclic Nucleotide Phosphodiesterase 억제제 및 Spermine의 항혈소판작용에 관한 연구
연구 자	전보권, 최상형, 정태욱, 조송자, 민본홍*
소 속	고려대학교 의과대학 약리학교실, 건국대학교 자연대학 생화학과*
내 용	<p>항혈전성 약물로서 그의 항 혈소판 작용력은 dipyridamole보다 강하나 심혈관계 등에 대한 부작용이 적어 clinical efficiency가 유의하게 높은 약물개발에 대한 연구는 임상적 응용성 뿐 아니라, 혈소판-응고기전의 규명에 기여할 것으로 사료되는 바, 본 연구에서는 cyclic nucleotide phosphodiesterase(PDE-I)들의 항혈소판 작용을 검토하여 그들의 혈관 내피세포와 혈관평활 근세포의 증식에 대한 영향을 항혈소판성 작용을 보이며 혈관세포들의 증식에 없어서는 안되는 spermine의 그것과 비교 검색하였다.</p> <p>Johnson 등(1985)의 방법에 따라서 제조한 aequorin부하-가토혈소판의 thrombin(0.25 units: TB)에 대한 응집반응에서, pyridazinone 유도체인 KR30075, sodium nitroprusside(SNP), imazodan, isobutylmethylxanthine (IBMX), rolipram, 및 spermine의 응집억제성 IC₅₀ (M)은 각각 2.21×10^{-7}, 1.26×10^{-6}, 6.96×10^{-6}, 7.78×10^{-6}, 8.11×10^{-4}, 및 4.28×10^{-3} M으로써 이들은 TB-응고반응에 동반되는 혈소판 [Ca⁺⁺]_i-증가에 대한 각각의 IC₅₀과 차이를 보이지 않았으며, 유의한 상관성을 보였다.</p> <p>TB-응고반응에 대한 억제성 약물-IC₇₅에 의한 혈소판-cAMP, cGMP 및 IP₃의 변동에 관한 실험에서, IBMX, KR30075는 cAMP와 cGMP를 현저히 증가시켰으며 IP₃는 유의하게 감소시켰는데, rolipram은 cGMP를 현저히 증가시켰으나, spermine은 cyclic nucleotides에 영향을 미치지 않았고, rolipram과 spermine은 IP₃를 유의하게 증가시켰다. SNP-IC₇₅는 cAMP와 cGMP를 현저히 증가시켰으나 IP₃에는 영향을 미치지 않았다. 한편, TB에 의한 혈소판-IP₃ 증가에 대하여, KR30075는 유의한 억제작용을 보였으나, rolipram과 spermine은 오히려 상승적으로 작용하였고, IBMX와 SNP는 별 영향을 미치지 않았다.</p> <p>Bovine pulmonary artery endothelium의 [³H]-thymidine DNA 합성에 대하여 IBMX와 KR30075는 영향을 미치지 않았고, spermine은 5×10^{-6} M 이상의 농도에서 다소 억제 작용을 보였으나 difluoromethylornithine (2×10^{-3} M: DFMO)의 억제효과에 대하여는 길항적으로 작용하였다.</p> <p>BC₃H₁의 [³H]-thymidine DNA 합성에 대하여, IBMX는 영향을 미치지 않았으나, KR30075(2×10^{-7} M)은 억제적 경향을 보였고, spermine(5×10^{-6} M)은 현저한 억제작용을 나타내었으며, DFMO의 억제작용에 대하여는 영향을 미치지 않았다.</p> <p>이상의 성적으로 미루어서, KR30075 및 그의 PDE-억제제들을 중심으로 새로운 항혈소판약물 개발의 가능성이 있는 것으로 사료된다.</p>