* 분류번호	I-9

제 목	칼슘 길항제로서의 Tetrahydroisoquinoline 화합물: GS283, GS389
연구자	장 기 철[0], 정 원 석, 조 수 동*, 윤 용 진*
소 속	경상대학교 의과대학, *경상대학교 자연과학대학
내 용	

Tetrahydroisoquinoline(THI)화합물은 다양한 약리작용을 가지고 있으며 특히 심혈관계통의 질환에 사용되는 Ca^{2+}길항제로서의 개발 가능성이 높은 화합물이다. 최근 본 연구팀은 THI계 화합물인 1-(4'-methoxybenzyl)-6,7-dihydroxy -3,4-dihydroxy-isoquinoline(GS 283)과 1-(4'-methoxybenzyl)-6,7-dimethoxy-1,2,3,4-tetrahydro-isoquinoline(GS 389)를 합성하여 이들 약물의 약리작용을 검토하였다.

목적 : Tetrahydroisoquinoline 화합물인 GS 283과 GS 389의 약리작용 기전이 Ca^{2+}길항작용에 있는지를 확인하기 위하여 Rat의 기관지 평활근과 대동맥을 사용하여 조사하고자 하였다.

결과 및 고찰 : Rat 기관 평활근에서 GS 283은 Carbachol에 의한 수축을 용량의존적으로 억제시켰으며 특히 Ca^{2+}-free 용액에서 GS 283은 농도에 비례하여 Ca^{2+}에 의한 수축을 억제 시켰으며, 전형적인 Ca^{2+}길항제인 Verapamil도 유사한 효과를 나타내었으나 GS 283보다 강력하였다. GS 283은 칼슘 길항 효과 이외에도 약하지만 Antihistamine 및 Antimuscarine작용도 가지고 있는것으로 나타났다. 한편 Rat 대동맥에서 GS 389는 Phenylephrine(PE)에 의한 수축을 용량의존적으로 억제시켰으며 Ca^{2+}-free 용액에서 PE에 의한 수축과 KCl에 의한 수축을 모두 억제시켰다. 이러한 결과는 GS 283과 GS 389는 Ca^{2+}에 길항작용이 있음을 암시하며 특히 수용체를 통한 Ca^{2+}-channel과 세포막의 voltage를 통한 Ca^{2+}-channel을 모두 억제함을 강력히 시사한다. 향후 in vivo model에 대한 이들 약물의 효과를 연구해 보아야 할 것으로 생각하며 이러한 효과가 직접 Ca^{2+}-channel에 대한 작용인지 또는 GS화합물이 cyclic nucleotide를 증가시키는 효과가 있어서 이로 인한 2차적 작용인지를 더욱 밝혀야 할것으로 생각된다.

결 론 : GS 283과 GS 389는 새로운 타입의 칼슘길항제로서 개발 가능성이 높을것으로 사료된다.