

제 목	신물질의 간독성 평가방법 개발 및 기작에 관한 연구
연구자	차 영 남 <sup>o</sup>
소 속	인하대학교 의과대학 약리학교실
내 용	<p>본 연구과제에서는 적출판류간실험법 (isolated perfused liver technique)을 약물의 간독성 유발 및 보간작용에 관한 실험법으로 개발하고자 butylated hydroxyanisole (BHA) 을 이용하여 보간실험을 하였다. BHA를 식이투여한 흰쥐로부터 적출한 간에 간독성 모델물질로 2,6-dichlorophenolindophenol (DCPIP) 을 판류시켜 판류액내의 DCPIP 의 유리형, 환원형, glucuronide, sulfate 포함체의 대사체를 측정하여 DCPIP 의 대사양상을 관찰하였으며, 동시에 간세포 손상으로 판류액내로 유출된 lactate dehydrogenase (LDH) 의 활성도를 측정하여 DCPIP에 의한 간세포독성 유발정도를 간접적으로 측정하여 대조군과 비교하였다. 그리고 BHA에 의한 보간작용이 약물대사효소의 변화에 기인한 것인가를 관찰하기 위하여 모델약물로 7-ethoxycoumarin (EC) 이나 EC의 phase I 대사산물인 7-hydroxycoumarin (HC) 을 판류시켜 판류액내의 HC 의 유리체, glucuronide 포함체, sulfate 포함체로의 대사량을 측정하여 약물대사시 약물의 활성화에 관계하는 phase I mixed function oxidase (MFO) 효소와 약물의 해독화에 관계하는 phase II 포함효소 (UDP-glucuronyltransferase (UDPGT)와 sulfotransferase (ST)) 의 활성도 변화를 측정하여 대조군과 비교하였다. 간독성 모델물질인 DCPIP 를 적출한 흰쥐의 간에 판류시켰을 때 BHA 전처리군이 LDH가 유출되기 시작하는 시간이 대조군에 비하여 유의적으로 늦었으며, LDH 유출량도 유의적으로 감소되어 DCPIP 에 의한 간독성 유발능력이 BHA에 의하여 감소됨을 관찰하였다. 아울러 DCPIP 의 대사체중 환원체와 glucuronide 포함체의 생성량이 증가되어 BHA에 의하여 quinone reductase 와 UDPGT 활성도가 증가되었음을 알 수 있었다. 그리고 BHA 전처리에 의하여 MFO 효소계와 ST 의 활성도에는 변화가 없었으나 UDPGT 의 활성도는 약 2.2배 정도 증가되었다. 이상의 결과로 BHA에 의한 보간작용은 간독성 물질을 활성화시키는 phase I MFO 효소의 활성도에는 변화없이 해독작용에 관여하는 phase II 효소들의 활성도 증가에 기인된 것을 알 수 있었다. 그리고 이러한 결과는 적출한 판류간실험법은 여러 약물의 보간효과를 관찰하는 실험법으로 적합할 것으로 사료되었다.</p>