

Aloe 성분 NY931의 cisplatin 의 신장독성 억제 작용

정 세 영

경희대학교 약학대학 위생화학교실

#130-701 서울 특별시 동대문구 회기동 1번지

연구의 동기와 방향

Cisplatin은 그 사용범위가 광범위하여 고환암, 식도암, 난소암, 방광암, 뇌종양, 위암, 폐암, 자궁경부암, 전립선암, 골육종등의 암에 널리 쓰이며, 특히 생식기 계통의 암에 가장 많이 쓰이는 항암제이나, 그 독성, 즉, 신독성, 이독성, 골수독성, 위장관 장애, allergy등의 독성, 그 중에서도 신장독성이 매우 강하여 사용환자의 사망원인이 되기도 하는 등 임상적인 사용에 큰 제한을 받고 있다. 따라서, cisplatin의 가장 큰 독성인 신독성을 감소시키는 방법을 찾아내는 것은 효과적이면서 안전한 항암요법의 개발이라는 점에서 매우 중요하다고 할 수 있다.

현재 이 신독성을 감소시키기 위해 많은 시도가 크게 세가지 방향에서 이루어지고 있다. 첫째, 신장독성이 적은 유도체를 합성하는 것이며, 그 예로서는 carboplatin이 있는데, carboplatin은 cisplatin보다 더 안정하며 신독성이 적지만 골수독성이 매우 강하여 부작용도 크다. 두번째로 배설을 촉진시켜 독성을 감소시키는 방법이 있다. 이 중에는 mannitol과 intravenous hydration으로 cisplatin의 신장내 농도를 낮추는 방법이 있는데, mannitol은 배설자체의 촉진작용보다는 non-protein bound 즉, free Pt의 양을 증가시킴으로써 신장내 농도를 감소시켜 주는 것이다. 또, hypertonic saline의 병용투여로 cisplatin의 활성형인 수화 형태로 되는 것을 막아 작용을 저하시키는 방법과 cisplatin투여와 동시에 osmotic diuresis를 유도하여 독성을 떨어뜨리는 방법 등도 있다. 그러나, 이들 방법은 cisplatin의 반감기를 짧게 하여 항암효과를 저하시키는 결과를 가져온다. 세번째로는 cisplatin의 독성을 감소시키는 물질의 개발을 들 수 있는데, 여기에 관해 그동안 이루어져온 연구에 관해 세가지로 나누어 고찰하면 먼저 Se를 투여하여 생체내 항산화인자인 GSH의 합성을 촉진시켜 체내 방어기전을 상승시키는 것이 있고, 다음으로 bismuth subnitrate 등의 중금속을 투여하여 체내에서 metallothionein의 합성을 유도하여 cisplatin과의 결합에 의한 독성감소를 일어나게 하는 것이 있으나, 이 방법은 중금속의 자체독성도 고려하여야 하고 역시 cisplatin의 효과를 감소시킨다는 결과를 가져올 수도 있다. 마지막으로 two-route chemotherapy(TRC)로서 cisplatin과 그 해독물질을 병용투여하는 방법들이 있다. 여기에는 sod. thiosulfate, diethyldithiocarbamate(DDTC), α -tocopherol, N,N'-diphenyl- p-phenylenediamine, o-(β -hydroxyethyl)-rutoside, medroxyprogesterone acetate, aminooxyacetic acid등의 물질이 연구되었다.

그러나, 이들은 그 물질 자체의 독성이나, 항암작용의 저하 등 나름대로 문제점을 안고 있다. 따라서, cisplatin의 주독성인 신장독성을 억제시키며 약리작용인 항암효과에는 영향을 주지 않는 약물을 개발하는 것은 매우 의미있다 하겠다.

신장독성 발현기전

Cisplatin의 신장독성 발현이 암세포에 대한 세포독성에서와 같이 DNA cross linking과 분해에 의한 것이라면 매우 높은 농도의 cisplatin이 신장에 축적되어야 하나 실제로는 매우 낮은 농도에서도 발현한다는 점에 착안하여 각종 세포 자극에 따른 독성 증폭을 검토하였다.

그 결과 neutrophil과 cisplatin을 같이 incubation함에 의해 일차 토끼의 근위세뇨관 세포에 대한 독성이 cisplatin 단독 일 때에 비해 수십배 높아지는 것을 확인할 수 있었다.

또한 cisplatin의 neutrophil 자극에 의해 외부로 분비된 세포독성 물질에 대해서는 oxygen radical scavenger에 의해 신장세포에 대한 세포독성이 저하되며 활성산소의 specific scavenger효소인 SOD, catalase에 의해 완전히 억제됨으로서 활성산소가 독성의 주체임을 알 수 있었다. 실제 superoxide anion 과 반응하여 formazan을 형성하는 NBT의 환원정도가 cisplatin 자극 농도, 시간 의존적으로 증가하였다.

신장세포에 있어서도 세포독성이 나타남과 동시에 과산화지질 생성량을 나타내는 MDA의 증가 및 세포막 구성 인지질중 과산화에 의해 분해되기 쉬운 phosphatidylcholine (PC), phosphatidylethanolamine (PE)의 현저한 감소가 나타났으며 radical scavenger를 가함으로써 MDA생성량 감소 및 PC, PE의 양적 변화가 나타나지 않는 결과를 보여주었다.

이들 결과를 종합해보면, 신장으로 배설되는 cisplatin이 주위 혈관으로 부터 neutrophil을 유도하여 자극하고 이 과정에서 분비된 활성 산소 라디칼들이 신장의 근위세뇨관에 독성을 나타냄을 알 수 있었다.

신장독성 발현 억제물질 검색

NY-931을 cisplatin에 대해 mole 비로 1:1 (7.8mg/kg), 1:5 (39mg/kg), 1:10 (78mg/kg)의 세 용량으로 cisplatin 투여 1시간 전에 전투여 하였을 때의 체중변화, 신장독성, 간독성에 대한 억제효과를 보았다. 체중변화에 있어서는 cisplatin 단독투여시에 비해 체중 증가효과가 나타나지 않았으며 이 때의 신장독성 수치는 creatinine치의 용량의존적인 억제가 나타난 반면, BUN치는 유의성 있는 감소가 보이지 않았다. 간독성수치에 있어서는 NY-931투여에 의해 GOT의 정상치로의 감소가 나타났으며 이는 NY-931의 간보호작용을 다시 한번 증명하는 data라 할 수 있다.

NY-931 78mg/kg의 투여시기를 1시간 전투여, 동시투여, 1시간 후투여로 변화시켰을 때의 체중변화, 신장독성, 간독성에 대한 억제효과를 보았다. 체중변화에 있어서는 투여시기를 변화시키더라도 cisplatin 단독 투여시와 별 차이를 볼 수 없었다. 그러나 신장독성지표를 보았을 때는 동시투여 하였을 때만이 creatinine치의 감소가 보였으며 전투여, 후투여에서는 신장독성억제를 볼 수 없었다. 간독성지표에 있어서는 NY-931의 투여에 의해 GOT가 약간 감소하는 경향을 보였으나 크게 개선되지는 않았다.

NY-931을 cisplatin투여 24시간 전과 24시간 후 2회 78mg/kg 투여했을 때의 체중변화, 신장독성, 간독성에 대한 억제효과를 보았다. 체중변화에 있어서는 2회 반복 투여하므로써 체중감소에 대한 현저한 억제효과를 보였으며, 신장독성지표인 BUN, creatinine 치 모두 cisplatin 단독투여시의 반 정도로 감소하였다. 간독성지표에 있어서는 별 차이를 보이지 않았다.

NY-931을 cisplatin 투여 24, 48, 72시간 전에 각각 1회씩 3회반복 투여했을 때의 체중변화, 신장독성, 간독성에 대한 억제효과를 보았다. 체중변화에 있어서는 cisplatin 단독투여에 비해 3회 반복투여시 체중감소에 대한 현저한 억제효과를 보였으며, 신장독성지표인 BUN, creatinine치도 cisplatin 단독투여시에 비해 거의 정상치로 회복되었다. 간독성지표에 있어서도 GOT, GPT치가 정상치로 회복되어 NY-931이 cisplatin의 신장독성을 완전하게 억제하면서도 간에 영향을 미치지 않음을 확인할 수 있었다.

신장독성 억제효과를 나타내는 NY-931 투여용량에서의 항암작용에 대한 영향여부를 보기 위해 sarcoma 180을 복강투여한 mouse에 대하여 15mg/kg의 cisplatin 처리군, cisplatin 투여 전, 24시간 간격의 NY-931 3회 연속 투여군에 있어서의 생존률과 암 발생률을 비교하였다. 그 결과 sarcoma 180 투여군에서는 암발생률이 90%, 20일 경과시 생존률이 20%인데 반하여 cisplatin, NY-931 병용 투여군에서는 암발생률이 10%, 20일 경과시의 생존률이 50%로

나타났다. (그림 1 참조)

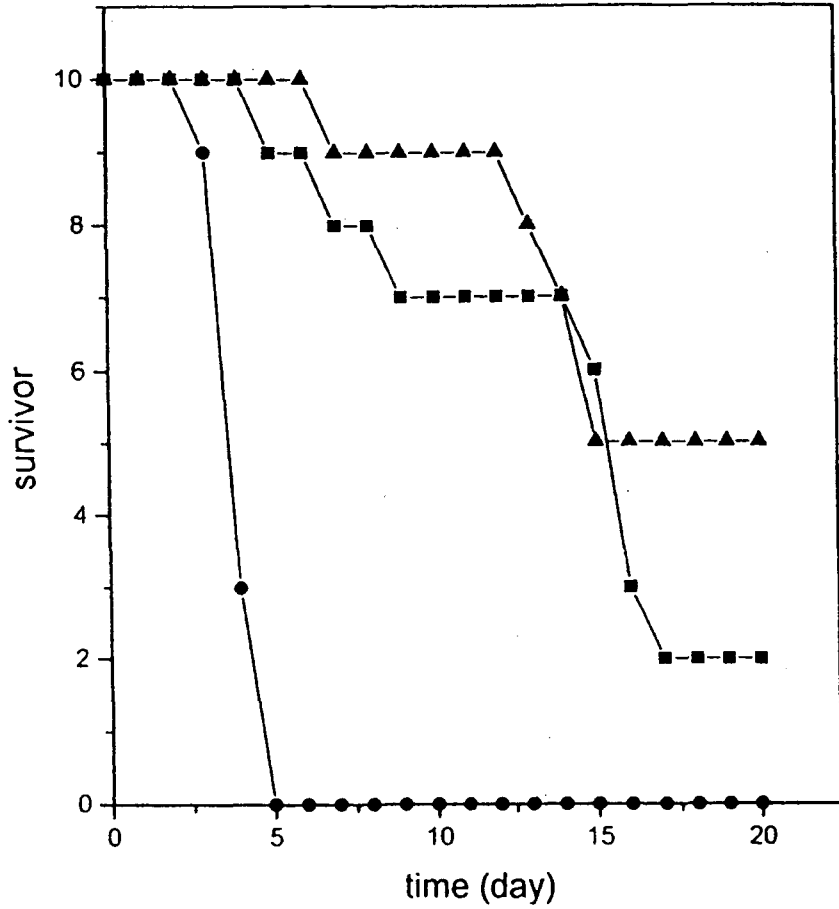


그림1. Effects of NY-931 on antitumor activity of cisplatin

- Tumor alone
- Cisplatin alone
- ▲— Cisplatin+ NY-931

연구결과 및 의의

Aloe성분인 NY-931은 cisplatin의 항암작용에는 영향을 주지 않으면서 신장독성만을 효과적으로 억제 시켜주며 신장보호 작용을 가진 신약으로 개발가능성이 충분한 천연성분임을 확인할 수 있었다. 따라서, 본 연구는 동물실험을 통하여 알로에 추출물 NY-931이 인류최대의 질병인 암에 대해 안전하게 치료가 가능한 항암치료보조제로서의 개발 가능성을 한층 앞당겨 주는 연구라고 볼 수 있으며, 알로에를 통해 암 정복의 길이 열리고 있다는 면에서 그 의의가 크다고 할 수 있다.