

특강 - I

Thrombin 및 Mg^{++} 결핍에 의한 내피세포 의존성 관상동맥 이완반응의 기전

안 형 수
동덕여대 약대

1980년 Furchgott 와 Zawadzki¹⁾는 norepinephrine 으로 수축된 토끼의 대동맥이 내피세포가 존재시에는 acetylcholine 에 의해 이완되지만 내피세포가 손상시에는 오히려 수축된다는 것을 최초로 보고하였다. 이것은 그 동안의 혈관반응에서 흔히 나타났던 상반된 결과에 대한 해답을 주는 중요한 계기가 되었다. 그들은 또한 나아가 acetylcholine 의 전처치에 의해 억제되지 않는다는 것을 발견하였다. 이 결과는 기존의 내피세포에서 유리되는 혈관확장물질로 알려져 왔던 prostacycline 과는 다른 물질의 유리에 의한 이완반응임을 제시하며 그 후 이 물질을 EDRF(Endothelium-Derived Relaxing Factor), 즉 "내피세포 유래 이완인자"라 명명하였다. 그 후 DERF 의 유리에 의해 혈관확장을 초래하는 물질로는 acetylcholine 이외에도 신경전달물질인 substance P, VIP, ATP, autacoid 에 속하는 vasopressin, cholecystokinin, 혈액응고에 관련되는 thrombin, serotonin, ADP, 그외에도 Ca^{++} 유입과 관련되는 Ca^{++} ionophors A23187, Mg^{++} 결핍 등이 여러 연구자들에 의해 각 실험동물의 종과 혈관의 종류에 따라 다양하게 보고되었다.²⁻⁴⁾

이 중 출혈시 응집된 혈소판에 의해 생성이 촉진되는 내인성의 혈액응고작용 물질인 thrombin 이 개의 관상동맥에서 내피세포 의존성의 혈관확장반응을 초래한다는 것은 연자의 지도교수였던 Ku²⁾ 등에 의해 1982년 최초로 보고되었다. 그 후 thrombin 은 다른 유사의 serine protease 들과는 달리 내피세포가 손상시 직접 혈관평활근에 작용하여 수축반응을 초래한다는 것이 밝혀졌다. 이것은 임상적으로 질병에 의한 혈관내피세포의 손상시 EDRF 의 유리가 억제되며, 내인성의 혈액응고물질인 thrombin

이 유리되므로서 관상동맥의 갑작스러운 수축에 의한 경련(coronary apasm)을 초래할 수 있을 것이다. 또한 이러한 관상동맥의 경련은 나아가 협심증, 심근경색 등 허혈성 심질환(ischemia)과 갑작스러운 치사의 원인이 될 수도 있다. 이것은 그 동안 관상동맥 경련의 주 원인으로 제시되어 왔던 동맥경화증과는 달리 새로운 기전으로서 제시된다.

개의 관상동맥에서 thrombin 에 의한 이완반응의 기전을 thrombin 의 단백분해작용과 수용체와의 결합에 의한 두 가지 면에서 검토하였다. 그 결과 thrombin 을 비롯한 유사의 serine protease 들인 trypsin, plasmin, pronase, kallikrein 의 내피세포 의존성의 혈관확장반응과 단백분해작용의 상대적 효력의 비는 pronase>thrombin>kallikrein>plasmin>trypsin 의 순으로 일치하였다. 또한 thrombin 의 단백분해작용을 억제하는 antithrombin, PPACK (D-phenylalanyl-L-propyl-L-arginine chloramethyl ketone) 등을 전처치한 바 thrombin 에 의한 내피세포 의존성의 이완반응이 억제되었다. 반면에 thrombin 수용체에서 thrombin 과 결합적으로 작용하는 DIP-T(합성의 thrombin 유도체)는 그 단독으로 내피세포 존재시 혈관이완반응이 없었으며, 전처치한 경우에도 thrombin 에 의한 혈관확장반응에 영향을 미치지 않았다. 이 결과는 thrombin 의 내피세포 의존성의 혈관 확장반응이 thrombin 의 단백분해작용에 기인됨을 제시해준다.⁵⁾

한편 내피세포 손상시 초래되는 thrombin 에 의한 수축반응은 다른 serine protease 들인 plasmin, pronase, thrombin 등에서 거의 나타나지 않으므로서 단백분해작용과는 상관성이 없음을 제시해 준다.

그러나 단백분해작용은 없으면서 thrombin 수용체에 작용하는 DIP-T의 경우 thrombin 보다는 약하지만 일부 수축작용을 나타내므로서 thrombin에 의한 내피세포 손상시 수축작용은 thrombin 수용체에 대한 결합과 그의 다른 기전의 Ca^{++} 증가에 기인되는 것으로 고려된다.⁶⁾

EDRF의 유리는 내피세포 내 Ca^{++} 유입의 증가에 기인한다. 이것은 Ca^{++} 이 결핍된 생리액 중에서는 내피세포 의존성이 이완반응이 초래되지 않으며, 또한 Ca^{++} 을 직접 세포 내로 운반해 주는 작용을 하는 Ca^{++} ionophore에 의해 내피세포 의존성의 이완반응이 초래되므로서 입증된다.

이에 착안하여 연자 등은 Ca^{++} 과 상경적 길항작용을 나타내는 Mg^{++} 을 생리액 중에서 제거시킬 경우 Ca^{++} 의 유입이 증가되므로 개의 관상동맥에서 내피세포 존재시와 제거시 Mg^{++} 결핍에 의한 반응을 검토한 바 내피세포 의존성의 이완반응이 초래됨을 1986년도에 처음으로 보고하였다.⁷⁾ 그 후 이반응은 cyclooxygenase 억제제인 ibuprofen 등에 의해 영향을 받지 않으므로서 prostacycline이 아닌 EDRF에 의한 이완반응임을 제시하였으며 이것은 나아가 기존의 EDRF 억제제로 알려진 hemoglobin, quinacrine, methyleneblue 등에 의해 차단되므로서 EDRF 유리에 의한 이완반응임을 입증하였다.⁸⁾

또한 이 때 EDRF 유리를 위한 내피세포 내 Ca^{++} 의 유입 통로는 voltage dependent Ca^{++} channel이 아니라 Na^+/Ca^{++} exchange를 통해서라는 것을 각각의 억제제인 nifedipine과 dichlorobenzamil을 전처치하여 봄으로써 알 수 있었다.

반면에 내피세포 손상시에는 thrombin과 마찬가지로 Mg^{++} 결핍시에도 지속적인 수축반응이 초래되는데 이 반응은 dichlorobenzamil에 의해서는 억제되지 않는 반면에 nifedipine에 의해서는 차단되므로서 이 때의 평활근 세포 내 Ca^{++} 의 유입 통로는 내피세포 존재시와는 달리 voltage dependent Ca^{++} channel임을 입증하였다.

이 결과는 1980년 Altura⁹⁾ 등이 개의 관상동맥에서 Mg^{++} 결핍시 수축반응이 초래된다고만 보고하였던 결과와는 차이점을 제시하며 이것은 아마도 내피

세포 역할을 인식하지 못했던 결과로 추정된다. 즉 본 결과는 혈관내피가 손상된 질병시에만 수축반응이 초래되므로서 관상동맥 경련의 한 원인이 될 수 있음을 제시한다.

문 헌

- 1) Furchgott, R.F. and Zawadzki, J.V. : The obligatory role of endothelial cells in the relaxation of arterial smooth muscle by acetylcholine. *Nature (Lond.)* 288, 373 (1980).
- 2) Ku, D.D. : Coronary vascular reactivity after acute myocardial ischemia. *Science* 218, 576 (1982).
- 3) Van De Voorde, J. and Leusen, I. : Role of endothelium in the vasodilator response of rat thoracic aorta to histamine. *Eur. J. Pharmacol.* 87, 113 (1983).
- 4) Peach, M.J., Loeb, A.L., Singer, H.A. and Saye, J. : Endothelium-derived vascular relaxing factor. *Hypertension*, 7, Suppl. I. 94 (1985).
- 5) Ku, D.D. : Mechanism of thrombin-induced endothelium-dependent coronary vasodilation in dogs : Role of its proteolytic enzymatic activity. *J. Cardiovasc. Pharmacol.* 8, 29 (1986).
- 6) Ku, D.D. and Ann, H.S. : Differential role of proteolytic enzymatic activity in thrombin's dual coronary vascular effects in dogs. *Circulation* 74, suppl. II. 414 (1986).
- 7) Ann, H.S. and Ku, D.D. : Magnesium inhibits basal release of endothelium-derived relaxing factor in canine coronary arteries. *Eur. J. Pharmacol.* 130, 353 (1986).
- 8) Ku, D.D. and Ann, H.S. : Magnesium deficiency produces endothelium-dependent vasorelaxation in canine coronary arteries. *J. Pharmacol. Exp. Ther.* 241, 961 (1987).
- 9) Turlpathy, P.D.M.V. and Altura, B.M. : Magnesium deficiency produces spasm of coronary arteries : Relationship to etiology of sudden death ischemic heart disease. *Science (Wash. DC)* 208, 198 (1980).