

제 목	Cromakalim 및 Pinacidil에 의한 개의 관상 동맥평활근 세포의 이완반응기전에 대한 연구
연구 자	임병용, 김화순, 하철봉
소 속	부산대학교 의과대학 약리학교실
내 용	<p>최근 K⁺ channel openers인 cromakalim과 pinacidil이 새로운 종류의 혈관확장제로서 항고혈압 치료제로 소개되었다. 그러나 이들 약물의 이완 효과와 세포내 작용기전은 분명치 않다. 따라서 본 연구에서는 개의 관상 동맥에서 얻은 평활근 세포에서 K⁺ channel openers에 의한 이완의 세포내 기전을 규명하고자 시도하였다. 혈관 평활근 세포(dispersed smooth muscle cells)를 collagenase를 이용한 효소소화(enzymatic digestion)에 의해 분리하고, saponin을 이용하여 permeabilize되게 하였다. Trypan blue exclusion과 전자 현미경적 관찰에 의하여 세포의 viability를 확인하였다. Dispersed intact cells은 phenylephrine (PE)에 의하여 용량의존 수축반응을 보였고 ED₅₀는 2.3 x 10⁻¹² M이었다. 이러한 PE에 의한 수축반응은 cromakalim과 pinacidil (ED₅₀, 1.2 x 10⁻¹² M)의 용량에 의존하여 억제되었다.</p> <p>Nicorandil, RP 49356, minoxidil sulphate, P1060과 diazoxide와 같은 다른 K⁺ channel openers도 유사한 양상으로 PE에 의한 수축을 억제하였다. 췌장 세포에서 ATP-sensitive K⁺ channel의 선택적 억제제로 알려진 glibenclamide는 tissue preparation (PA₂, 7.54; slope 1.16)에서 뿐만 아니라 dispersed intact cells (PA₂, 9.12; slope 1.13)에서 cromakalim에 의한 수축 억제 반응을 경쟁적으로 길항하였다. BCl₂과 tetraethyl-ammonium도 intact cells에서 cromakalim에 의한 이완을 억제하였다. 반면에, 100 mM KCl과 0.18 μM Ca⁺⁺을 함유한 buffer medium에서 permeable cells은 PE (ED₅₀, 2.2 x 10⁻¹² M)과 1,4,5-IP₃ (ED₅₀, 5.3 x 10⁻¹¹ M)에 반응하여 용량에 의존하여 수축하였다. Heparin은 1,4,5-IP₃ 에 의한 수축 뿐만 아니라 PE의 수축 반응도 억제하였다. Permeabled cells에서 cromakalim과 pinacidil의 이완작용은 small conductance Ca⁺⁺-activated K⁺ channel 봉쇄제인 apamin에 의해 예민하게 길항하였으나, glibenclamide에 의해서는 거의 길항하지 않았고, charybdotoxin(large conductance Ca⁺⁺-activated K⁺ channel 봉쇄제)에 의하여도 길항되지 않았다. 한편 cromakalim과 pinacidil의 이완 효과와 1,4,5-IP₃ 생성과의 관련성을 검색하고자 HPLC를 이용하여 혈관 세포의 phosphatidyl inositide 대사 산물을 측정하였다. 10⁻⁸ M PE에 의하여 1,4,5-IP₃은 240% 증가하였고, 이러한 증가는 cromakalim과 pinacidil의 전처치에 의하여 10⁻⁶ M pinacidil을 제외하고는 거의 영향을 받지 아니하였다.</p> <p>이러한 연구결과 cromakalim과 pinacidil은 복합적인 부위에 작용하여 강력한 이완효과를 나타낸다고 결론지었다. 하나는 원형질막의 glibenclamide-sensitive K⁺ channel이고 다른 것은 apamin-sensitive한 세포내 부위일 것을 시사한다. 그러나 cromakalim과 pinacidil의 수축 억제효과는 1,4,5-IP₃ 생성의 억제에 의하여 매개되지 않는 것으로 사료된다.</p>