

人體 및 高等 動物에서 생성되는 디기탈리스 類似體의 探索

宋 玲 純

캐나다 마니토바대학교 의과대학

(Received July 20, 1986)

A Search for Endogenous Digitalis-like Factors

Ryungsoon Song Kim

Department of Pharmacology and Therapeutics University of Manitoba
Winnipeg, Canada

Abstract—The successful elucidation of the opiate receptor and its natural ligands has generated speculation that other drugs might interact with cellular sites designed to accommodate endogenous mediators. The properties of binding sites for the cardiac glycosides(CG), together with the potency and specificity of the digitalis drugs suggest that CG mimic an endogenous digitalis-like factor. Recently, several laboratories have reported the potency in mammalian tissues and fluids of unidentified materials that share certain specific properties of the CG. Identification of body's own digitalis might yield a natural compound whose synthetic analogs may provide safer and more effective drugs than can be achieved by structural modification of the CG of plant origin.

最近에 世界各國의 醫藥界는 植物에서나 얻을 수 있는 強心配糖體와 유사한 物質이 高等動物이나 人體에서도 發見되지 않을가 하는 문제에 至大한 관심을 두고 있다. 即 動物의 體液(血液과 尿)이나 장기에서 強心配糖체와 작용이 유사한 物質들이 抽出되었다고 자주 보도되고 있다. 이러한 연구는 特히 1975년에 모르핀과 유사한 物質(엔도르핀, endorphin)들이 뇌에서 發見되어¹⁻³⁾ 노벨상이 授賞되자 이에 對應하는 強심제 유사물도 體內에서 生成되지 않을까 하고 몇 개의 실험실에서 그 탐구에 나선 것을 계기로 시작 되었다. 본란에서는 強心配糖체란 무엇이며 그와 유사한 物質이 人體에서도 발견될 경우에 임상치료에 끼치게 될 영향은 과연 어떠한 것들일까에 대하여 간단히 고찰해 보기로 하겠다.

強心配糖체(cardiac glycosides)란 化學구조가 코티손이나 男性, 또는 女性 호르몬과 같은 스테로이드로 된 부분과 糖을 포함하고 있는 이

른바 配糖體로 구성된 一群의 유사한 化合物들로 심장에 직접 作用하여 그 수축력을 증진시키므로 強心配糖체라고 지칭한다. 디기탈리스科 植物(*Digitalis purpurea*와 *D. lanata*)의 잎에서 抽出된 成分이 그 주축을 이루기 때문에 보통 “디기탈리스”라고도 불리운다.* 化學구조의 미세한 차이로 藥效의 개시점, 약효지속기간, 効能和 有毒性的의 정도가 다르다. 1785년에 William Withering경에 의해서 처음 強심제로 사용된 후⁴⁾ 그 탁월한 効能이 인정되어 特히 鬱血性心不全症(congestive heart failure)의 特効藥으로 각광을 받아왔다. 그러면 強心配糖체가 심장의 수축력을 증가시키는 메카니즘은 무엇인가? 이에 관한 획기적인 研究는 1953년에 Schatzmann⁵⁾에 의해서 赤血球의 Na과 K이온들의 수송이 디기탈리스에 의해서 저지된다는 사실이 발견됨으로써 시작되었다. 그후 1957년에

* 이들 중에서 digitoxin, digoxin과 ouabain이 치료제로 광범위하게 사용되며 그중에서도 digoxin이 임상용으로 많이 사용된다.

Skou⁶⁾는 강심배당체가 低농도에서 細胞막의 酵素(Na⁺-K⁺-ATPase; NKA)의 기능을 阻止하기 때문에 이들 이온의 수송을 방해한 것이라고 발표하였다. 그후에 Repke⁷⁾이 효소기능방지의 정도와 강심배당체의 효능과의 사이에 직접적인 긴밀한 상관관계가 있음을 알아내었으며 이로써 NKA가 디기탈리스의 수용체(receptor)라는 것이 일반적으로 인정을 받게 되었다. 디기탈리스가 高分子인 이 효소(NKA)와 긴밀하게 結合하여 극히 특유한 상호관계(receptor binding)를 맺게 되는데 이와 같은 디기탈리스의 특징은 高度의 効能과 特異性을 가진 호르몬의 作用과 매우 흡사하다고 볼 수 있다. 따라서 강심배당체도 원래에는 호르몬을 受容하기 위하여 大自然이 마련한 세포의 어떤 特定部位와 結合함으로써 藥効를 발휘하게 되지 않나 하고 推定하게 된 것이다.* 그렇다면 세포막의 한 효소의 기능을 阻止하는 作用이 어떻게 심장기능을 증진시킬 수 있는가?

生命의 기원, 즉 地球上에 生存하게 된 최초의 세포는 원래 바닷물의 환경 속에서 비롯되었다고 한다. 그러므로 우리의 세포들을 둘러싼 血液이나 다른 體液의 구성成分 역시 生命體의 進化가 始作된 바닷물과 매우 흡사하다. 따라서 이러한 환경에 알맞도록 세포들이 적응을 해야만 되었는데 그 中에서도 가장 중요한 것 中의 하나가 세포 内外의 염분농도에 不均衡을 조성하는 일이었다. 體液의 主 이온인 sodium이온을 세포外로 返出하고 potassium이온을 세포內로 들여보냄으로써 세포막을 사이에 두고 이온과 電位의 차이를 유지시키는 一種의 펌프가 발달되었던 것이다. 이 역할을 맡은 펌프가 세포막에 위치한 前述한 효소(NKA)인데 세포의 기본적 活動을 맡은 중요한 장치이기 때문에 生命體의 基幹을 이룬다고 볼 수 있겠다. 이 효소의 기능이 디기탈리스에 의해서 阻止되면 세포內의 소듐이온이 축적됨과 동시에 증가된 칼슘이온이 심근의 수축

을 맡은 세포內의 特定단백질(contractile protein)에 직접 作用함으로써 기능이 쇠퇴해 가던 심장을 소생시킬 수 있게 된다. 그러나 디기탈리스가 세포의 중요한 역할을 맡은 효소에 作用하기 때문에 심장 이외의 거의 모든 장기에도 영향을 끼치리라는 것을 쉽게 알 수 있다. 실제로 디기탈리스 약들이 강심작용과는 관계없는 많은 부작용을 수반한다는 것이 잘 알려져 있다. 그중에서도 뇌의 기능을 방해하는 것이 임상에서 자주 볼 수 있는 共通된 현상인데 정신적 혼동, 시각장애, 현기증, 피로, 우울증, 환각증세 등을 들 수 있다. 뇌가 특히 디기탈리스에 예민한 것은 이 효소가 뇌세포에 가장 많이 있기 때문이다.

이 효소가 신체의 어느 세포에나 存在하며 가장 기본적인 기능을 맡고 있다는 사실을 감안할 때 그것은 분명히 體內의 어느 호르몬의 통제를 받고 있기 때문이리라 추측할 수 있다. 藥理學의 巨頭인 Szent-Györgyi⁸⁾는 1953년에 다음과 같은 예언적인 말을 한 일이 있다. 即 “디기탈리스 配糖體란 원래 약이 아니라 단지 人體라는 기계의 構成成分인, 가장 기본적인 生理作用을 맡은 나사못 中의 하나가 빠져나간 것을 보충하는 代替物에 불과하다.” 이 말은 우리가 每日 사용하는 약물이라는 것이 사실은 體內에서 生成되는 호르몬의 作用을 모방하는 역할을 하는 것에 불과하다는 것을 암시한 것이었다. 이보다 앞서 1942년에 Rein은⁴⁾ 실험을 통하여 肝에서 디기탈리스 유사체가 形成되어 심장에 공급됨으로써 쇠퇴해 가는 심장의 기능이 소생될 수 있다는 것을 보여주었다. 數世紀 前에 中國人들은 건조시킨 두꺼비 가죽을 水腫증세에 사용했으니⁹⁾ 이것이 動物도 體內에서 디기탈리스 유사체를 만들 수 있다는 가능성을 시사한 최초의 증거라고 할 수 있다. 왜냐하면 그 有効成分이 植物에서나 얻어지는 강심배당체와 그 구조가 매우 흡사하다는 것이 최근에야 발견되었기 때문이다.¹⁰⁻¹²⁾ 高等動物도

* 이 特性을 이용하면 體內에 存在하는(endogenous) digitalis 유사물도 高度의 特異性으로 동위원소가 도입된 디기탈리스(³H-Ouabain이 가장 많이 사용됨)를 결합부위에서 경쟁적으로 代置시킬 수 있어야 하므로 이 方法(radioreceptor assay)을 이용하여 그 存在를 확인하는 필수조건으로 삼고 있다.

이러한 物質을 만들수 있는지에 관해서는 아직 확증이 없으나 動物의 血液과 尿, 그리고 여러 장기를 抽出한 결과 그 추출物이 여러 면에서* 디기탈리스와 유사한 점이 많다는 것이 잇달아 보고되고 있다.¹³⁾ 이들 物質은 대체로 스테로이드 핵을 가진化合物이거나 혹은 다른 脂質(지방산을 포함한)이라는 見解와 數十개의 아미노산으로 구성된 펩타이드(peptide)라는 것에 대체로 의견이 합致되고 있다. 特히 後者에 속하는 物質들이 血壓상승, 浮腫, 신장기능의 쇠퇴, 염분의 과량섭취 등의 신체변화에 대비하기 위하여, 卽 水分과 염분을 배설시키는 신장의 기능을 촉진하기 위하여 體內에서 만들어 진다고 믿어지고 있다.¹⁴⁻¹⁶⁾ 한편 스테로이드 계통의 物質이 아닌가 하는 見解도 많은데 그것은 어떤 特定한 구조를 가진 프로세스테론(스테로이드의 一種인 黃體호르몬) 유도체가 化學的, 結晶구조학적, 生理學的인 관점에서 볼 때 디기탈리스와 유사한 特性을 갖고 있고^{13,17-20)} 이러한 化合物이 動物이나 人體內에서 스테로이드 호르몬의 대사작용을 맡은 효소들에 의하여 自然的으로 合成될 가능성이 매우 높다는²¹⁾ 필자 연구 팀의 실험결과에 의거한다. 이 說이 흥미를 끌어 現在 歐美 數個의 研究室에서 그 可能性을 타진하고 있는 실정이다.

이와 같은 디기탈리스 유도체가 人體內에서도 發見될 수 있다는 가능성으로 말미암아 더 안전한 심장병 치료제의 발현도 기대할 수 있으므로 장차 醫藥界에 미치게 될 영향이 지대하다고 볼 수 있다. 그 理由는 數百年間 애용되어온 디기탈리스가 弱화된 심장의 수축기능을 단시간내에 효과적으로 증진시킬 수 있다는 장점을 갖고 있는 反面 치유효과를 주는 혈중농도가 치명적인 副作用을 가져올 수 있는 농도와 너무 근사하다는 단점을 갖고 있다는 점이다. 最大의 效果를 얻기 위해서 복용량을 증가 함에 따라 뇌기능 장애와 특히 不整脈을 초래하여 때로는 사망의 원인이 될 수도 있기 때문이다. 副作用이 적은

치료제를 開發하기 위하여 많은 제약회사들이 數百種의 化合物을 合成하여 動物실험 내지 人體實驗까지 하는 등 끊임없는 노력을 경주해 왔으나 아직까지 만족한 結果를 얻지 못했다. 萬一人體 自體에서 合成되는 自然的으로 存在하는 디기탈리스가 發見된다면 그 유도체를 人工的으로 合成하므로써 植物에서 얻은 강심배당체에서 보다 藥効가 더 크고 부작용이 적은 강심제를 개발할 수 있을 것이다. 그뿐만 아니라 人體에서 生成되는 디기탈리스 유사물을 수용하기 위하여 원래 存在한다고 추정되는, 이온의 수송을 맡은 세포막의 효소가 身體의 모든 조직과 장기에 널리 퍼져 있다는 사실을 미루어 볼 때 이 추상적인 물질이 심장병 뿐만 아니라 다른 장기의 기능쇠퇴나 그와 관련된 질환에도 경향을 줄 수 있다는 가능성을 내포하고 있는 것이다. 이러한 見地에서 본다면 이와 같은 광범위한 역할을 맡을 수 있는 物質이란 一種의 化合物에 국한되어 있다가 보다는 數種의 化合物로 이루어졌을 가능성이 더 많다고 생각된다. 호르몬의 작용 메카니즘의 탐색과 같은 기초연구가 임상의학에도 응용되어 意外로 큰 혜택을 우리에게 줄 수 있었던 實例를 주위에서 많이 볼 수 있다. 가까운 한 例로서 엔도르핀의 발견을 계기로 하여 많은 아편유사물이 뇌에서 發見되었음을 들 수 있다. 이와 더불어 副作用이 적은 많은 유도체들이 合成됨에 따라 호흡장애나 상습작용을 수반하는 아편의 사용을 점차로 철폐시킬수도 있을 것이므로 安全한 진통제의 개발에 실로 큰 공헌을 했다고 볼 수 있겠다.

문 헌

- 1) Hughes, J., Smith, T., Kosterlitz, H., Fothergill, L. Morgan, B. and Morris, H. Identification of two related pentapeptides from the brain with potent opiate agonist activity. *Nature* 258, 577 (1975).

* (H-Ouabain과 그 수용체(receptor)와의 결합, Na⁺-K⁺-ATPase의 기능과 그로 인한 Na-pump의 기능 등을 저지하는 作用)

- 2) Pasternak, G.W., Goodman, R. and Snyder, S.H.: An endogenous morphin-like factor in mammalian brain. *Life Sci.* **16**, 1765 (1975).
- 3) Terenius, L. and Wahlstrom, A.: Morphin-like ligand for opiate receptors in human CSF. *Life Sci.* **16**, 1759 (1975).
- 4) Thorp, R.H. and Cobbin, L.B.: Cardiac stimulant substances, New York, Academic (1967).
- 5) Schatzmann, H.J.: Herzglykoside als hemmstoffe für den activen kalium-und natriumtransporte durch die erythrocytenmembran. *Helv. Physiol. Pharmacol. Acta* **11**, 346 (1953).
- 6) Skou, J.C.: The influence of some cations of an adenosine triphosphatase from peripheral nerves. *Biochim. Biophys. Acta.* **23**, 394 (1957).
- 7) Repke, K. and Portius, H.J.: Über die identität der Ionepumpen-ATPase in der zellmembrane des herzmuskels mit einem chigitalisrezeptorenzym. *Experientia* **19**, 452 (1963).
- 8) Szent-Györgyi, A.: Chemical physiology of contraction in body and heart muscle. New York, Academic (1953).
- 9) Moe, G.K. and Farak, A.E.: Digitalis and allied carchac glycosides In: The pharmacological basis of Therapeutics, pp.677 (1970). Goodman, L.S. and Gilman, A.E. (eds), Macmillan, London.
- 10) Kamano, Y., Yamamoto, H., Tanaka, Y. and Komatsu, M.: The isolation and structure of new bufadienolide, 3-(hydrogen suberates) of resinobufogenin, cinofufagin, and bufalin, the structure of the so-called "bufotoxins". *Tetrahedron Lett.* **54**, 5673 (1968).
- 11) Horiger, N. Linde, H.H.A. and Neyer, K.: Cardenolide aus dem Clineschen krotengift Ch'an su. *Helv. Chim. Acta* **53**, 1503 (1970).
- 12) Horiger, N., Zivanov, D., Linde, H.H.A. and Meyer, K.: Casdenolidkorksäwohalbester und weitere bufach'enolid-korksäurehalbester in ch'an su. *Helv. Chim. Acta* **53**, 1993 (1970).
- 13) Kim, R.S. and LaBella, F.S.: Endogenous ligands and modulators of the digitalis receptor, Some candidates. *Pharmac. Ther.* **14**, 391 (1981).
- 14) MacGregar, G.A., Fenton, S., Alaghband-Zadeh, J., markandu, N., Rouston, J.E. and de Wardener, H.E.: *Br. Med. J.* **283**, 1355 (1981).
- 15) Haddy, F.G., Pamnami, M., Clongh, D. and Huot. S.: *Life. Sci.* **30**, 571 (1982).
- 16) Gruber, K.A., Whitaker, J.M., and Buckalew, V.M. Jr.: *Nature (London)* **287**, 743 (1980).
- 17) Chow, E., Kim, R.S., LaBella, F.S., and Queen, G.: Ouabain reception binding of hydroxyprogesterone derivatives. *Br. J. Pharmacol.* **67**, 345 (1979).
- 18) Kim, R.S., LaBella, F.S., Zunza, F. and Templeton, J.F.: Progesterone derivatives that bind to the digitalis receptor, structure-activity relationships. *Mol. Pharmacol.* **18**, 395 (1980).
- 19) LaBella, F.S., Bikler, I. and Kim, R.S.: Progesterone derivative binds to the cardiac ouabain receptor and shows dissociation between sodium pump inhibition and and increased contractile force *Nature (London)* **28**, 571 (1979).
- 20) LaBella, F.S., Bihler, I. and Kim, R.S.: Progesterone derivatives that bind to the digitalis receptor: effects on ⁸⁶Rb uptake and contractility in the isolated guinea pig heart. *Can. J. Physiol. Pharmacol.* **62**, 1057 (1984).
- 21) Kim, R.S., Templeton, J.F., Queen, G. and LaBella, F.S.: *J. Mol. Cell. Cardiol.* **12**, 835 (1980).