

## 감마 인터페론, LBD-001의 Adjuvant 관절염 억제작용 및 기타 일반 약리작용

이은방·김제현·김운자·김정근

서울대학교 생약연구소

(Received March 27, 1990)

### Inhibitory Effect on Adjuvant Arthritis and Other Pharmacological Profile of Gamma- Interferon, LBD-001

Eun Bang Lee, Jae Hyun Kim, Oon Ja Kim and Jung Keun Kim

Natural Products Research Institute, Seoul National University, Seoul 110-460, Korea

**Abstract**—The recombinant gamma-interferon (LBD-001) which was produced by yeast as host system was investigated on the pharmacological activities. This gamma-interferon exhibited potent inhibitory effect on adjuvant induced arthritis, but no effect on carrageenin induced paw edema in rats. It did not show any sedative, anticonvulsive, analgesic and hypothermic activities in animals. It also had no influences on isolated tracheal muscle and ileum of guinea pig, isolated uterus and fundus strip of rats, and on blood pressure and respiration *in situ* experiments of rabbits.

**Keywords** □ Recombinant gamma-interferon, anti-arthritic effect, pharmacological profile

LBD-001은 입과구 유래의 감마 인터페론으로서 유전자재조합 기법을 이용하여 효모를 host system 으로 하여 생산한 제제로서 주식회사 럭키에서 개발한 제품이다.

인터페론이 항바이러스 및 항암작용을 갖고 있음은 이미 알려져있으며, 특히 감마 인터페론은 제일 강한 면역증강효과가 있는 것으로 알려져 있다.<sup>1)</sup> 또 류마티드 관절염환자의 단핵구는 정상인의 세포보다 감마 인터페론을 적게 산출하고 환자의 활강내에 정상인보다 적게 존재한다고 알려져 있다.<sup>2)</sup> 또한 류마티드 관절염환자에 감마 인터페론을 투여하였을 때 증세가 호전되고 부작용이 없다고 보고되어 있다.<sup>3)</sup> 그러나 실험적 관절염에서의 유효성에 관한 보고는 찾아 볼 수 없으므로 본 실험에서는 수종의 염증 모델을 적용하여 그 유효성을 추구하고 동시에 본 감마 인터페론의 일반 약리작용을 검토하였다.

#### 재료 및 방법

**검체**—본 실험에 사용한 감마 인터페론은 5% dextrose 에 용해한 무색 용액으로서 (주)럭키에서 공급한 것을 검체로 사용하였다.

**사용동물, 사육조건**—본 연구소 동물실(22~25 °C)에서 분만하여 사육시킨 Sprague-Dawley 계의 흰쥐와 ddY 계의 마우스를 사용하여 실험하였다. 동물 사료는 삼양유지(주)의 흰쥐 및 마우스용을 사용하였고 물은 수도수를 자유롭게 섭취하도록 하였다.

**시약 및 기구**—사용한 시약으로서 norepinephrine, acetylcholine, histamine 및 carrageenin 은 Sigma Co.의 제품이었고 oxytocin 은 (주)유한양행 제품을 사용하였고 기타는 의약용을 구입하여 사용하였다. 또 멸균된 *Mycobacterium tuberculosis* 는 국립보건원에서 공급받았다.

사용한 기구는 Ugo Basle Co.의 plethysmometer, Rotarod 장치는 Dunham 등의 방법<sup>4)</sup>에 따라 제조된 것. Physiograph는 4 Channel 의

Narco Co. 제품 (Model MK IV) 을 사용하였으며 체온은 일본 直方立石電氣(株)의 digital 전자체온계 (Omron MC-III) 로 측정하였다.

## 실험방법

### 1. Adjuvant 관절염 억제작용

흰쥐의 Adjuvant 유발 관절염에 대하여 본 실험을 실시하였다. 즉, 체중 150~170g의 웅성흰쥐 7마리를 1군으로 하여 Rosenthal 등의 방법<sup>6)</sup>에 따라 실시하였다. 즉, complete adjuvant 0.1ml/rat 를 흰쥐의 좌측 뒷발바닥에 피하주사하고 약액은 1일 1회씩 14일간 피하주사하였고 대조약물로는 mefenamic acid 를 사용하였다.

이 실험에서 사용한 complete adjuvant 는 멸균한 후 60°C 오븐에서 24시간 동안 건조한 *Mycobacterium tuberculosis* 5mg 을 멸균 유동 parr-affin 1ml 에 현탁시켜 제조한 것이다.

Allergy 반응으로 나타난 2차 장애를 양쪽귀의 붉은 반점, 앞발의 부종 및 꼬리의 결절의 형성을 기준으로 평가하였다. 즉 귀의 결절 앞발의 부종 및 꼬리의 결절이 극심할 때를 각각 3점, 2점 및 1점으로 하였다. 21일째에 부검하여 흉선, 비장, 부신의 무게를 측정하였다.

흰쥐의 체중은 1일 1회씩 21일간 측정하였고 즉부중은 plethysmometer 로 측정하였고 부중의 증가율은 다음과 같이 계산하였다.

$$\text{부중증가율}(E) = \frac{(V_t - V_n)}{V_n} \times 100$$

$V_t$  = 주입 후 일정시간 후의 용적

$V_n$  = 주입 직전의 용적

### 2. Carrageenin 유발 족부종 억제작용

체중 150~180g의 웅성 흰쥐 7마리를 1군으로 하여 Winter 등의 방법<sup>6)</sup>에 따라 실험하였다. 즉, 1% carrageenin 생리식염액 0.1ml/rat 를 뒷발바닥 피하에 주사하고 약액을 carrageenin 액 주사 30분 전에 피하주사하였다.

부중은 carrageenin 액 주사 전의 발의 용적을 기준으로 매 1시간마다 4번 측정하여 그 증가율을 상기의 방법으로 계산하였다. 대조약물로는 hydrocortisone 을 사용하였다.

### 3. 진정작용

Rotarod 시험 - Dunham 및 Miya 의 방법<sup>4)</sup>에 따라서 직경 4cm 의 회전봉이 1분에 12회 회전하도록 한 장치를 사용하였다. 이 회전봉에서 1분 이상 떨어지지 않고 견디는 수컷 마우스를 따로 골라내어 2회 반복 훈련시킨 다음, 그 10마리를 1군으로 하여 시료 일정량씩을 피하주사하고 20분 후에 rotarod 시험을 실시하여 1분 이내에 떨어지는 마우스를 계수하였다. 이 때 대조약물로는 chlormezanone 을 사용하였다.

Hexobarbital-Na 수면시간에 미치는 영향 - 진정작용을 검토하기 위하여 상법에 따라 수컷 마우스를 사용하여 실시하였다. 즉, 시료 일정량씩을 피하주사한 다음, 20분 후에 hexobarbital-Na 70mg/kg 을 복강내 투여하여 정향반사가 소실되는 시간부터 회복될 때까지의 시간을 수면시간으로 하였다.

### 4. 항경련작용

8마리의 마우스를 1군으로 하여 시료 일정량씩을 피하에 주사하고 20분 후에 pentetrazole 을 Swinyard 등의 방법<sup>7)</sup>에 따라 85mg/kg 을 피하주사하고 1시간 동안 간대성 경련 유무를 관찰하였다. 이 때 경련이 5초 이상 지속될 때 간대성 경련을 일으킨 것으로 판정하였으며 대조약물로는 chlormezanone 을 사용하였다.

### 5. 진통작용

초산법 - Whittle 의 방법<sup>8)</sup>에 따라 마우스를 실험 동물로 하여 시료 일정량씩을 피하주사한 후 30분만에 0.7% acetic acid-saline 0.1ml/10g 을 복강내 투여한 다음 10분 후부터 10분 동안 writhing syndrome 의 발생수를 측정하였다. 이 때, 대조약물로는 aminopyrine 을 사용하였다.

미압자극법 - Lee 등의 방법<sup>9)</sup>에 따라 마우스에 20% yeast-saline 현탁액 0.1ml 를 꼬리기점으로 부터 1cm 떨어진 부위에 피하주사하여 부종을 유발시킨 다음, 1시간 후 시료 일정량씩을 피하주사하였으며 그 20분 후부터 1시간 간격으로 3번 각각 일정 속도의 압력(20 mmHg/sec)을 일정한 높이에서 꼬리의 염증유발 부위에 가하여 머리를 꼬리쪽으로 돌릴 때의 압력을 동통반응역치(mmHg)로 하였다. 이 때 대조약물은 aminopyrine 을 사용하여 실시하였다.

6. 정상체는 하강작용

체중 20~25g의 수컷 마우스의 체온을 digital 전자체온온도계로 측정한 후 30분만에 약물을 주사하고, 일정시간 간격으로 체온을 측정하였다. 대조약물은 aminopyrine을 사용하여 실시하였다.

7. 적출 장기에 대한 작용

**Guinea-pig 적출 기관 평활근에 대한 작용**—Takagi 등의 방법<sup>10)</sup>으로 guinea pig의 기관근을 연결하여 표본으로 사용하여 상법에 의하여 실시하였다. 실험 중 수욕의 온도는 30±1°C로 하였고, 영양액은 Krebs bicarbonate 용액을 사용하였고, 주입혼합가스는 carbogen을 사용하였다. 시료가 기관근의 수축, 이완에 미치는 영향을 평가하기 위하여 acetylcholine과 histamine을 대조약물로 사용하였다.

**Guinea-pig의 적출 회장에 대한 작용**—24시간 절식시킨 guinea-pig에서 회장을 적출하여 표본으로 사용하고 상기와 동일한 조건에서 실험하였다. 시료가 회장근 수축에 미치는 영향을 평가하기 위하여 대조약물로서는 acetylcholine과 histamine을 사용하였다.

**흰쥐의 적출 자궁에 대한 작용**—암컷 흰쥐에 diethylstilbesterol 0, 1mg/kg을 피하주사하고 24시간 후에 자궁을 적출하여 표본으로 사용하였고 상기와 동일한 조건에서 실험하였다. 자궁수축 작용에 대한 대조약물은 acetylcholine과 oxytocin을 사용하였다.

**흰쥐의 적출 fundus strip에 대한 작용**—절식시킨 응성 흰쥐에서 Vane 등의 방법<sup>11)</sup>에 따라 위를 적출하여 fundus 절편을 만들어서 표본으로 사용하고 상기와 동일한 조건에서 실시하였다. 대조약물은 acetylcholine을 사용하였다.

가토의 혈압 및 호흡에 미치는 영향

체중 2.5kg 내외의 수컷 가토를 사용하였다. 10% urethane 용액 15ml/kg을 피하주사하여 마취시키고 경동맥압 및 호흡수를 physiograph로 기록하였다. 약액은 가토의 귀정맥에 주입하였다.

결 과

1. Adjuvant 관절염 억제작용

LBD-001의 adjuvant 관절염에 대한 실험결과는 Table I-V 및 Fig. 1에 표시하였다. Table I에서 보면 complete adjuvant를 좌측 뒷발바닥에 피하주사하고 생리식염수만을 투여한 군의 족부중은 대조군에 비하여 4일만에는 약 90%의 증가를 나타내고 7일만에는 증가율이 약간 감소하다가 측정된 11일만에는 다시 증가하여 시일이 갈수록 더욱 증가하는 현상을 관찰할 수 있다. 이에 대하여 LBD-001 3.7×10<sup>6</sup> IU/kg 및 11×10<sup>6</sup> IU/kg 피하주사하였을 때 약간의 억제경향은 관찰할 수 있으나 유의성 있는 억제는 인정할 수 없다. 대조약물인 mefenamic acid 5mg/kg을 주사하였을 때는 부종이 더욱 현저하게 유의성 있는 억제를 나타내었다.

Table I—The effects of LBD-001 on the swelling of the rat hind-paws injected with complete adjuvant

Group	Dose (IU/kg s.c.)	No. of animals	Increase percent of paw volume (M±S.E.M.)					
			4	7	11	14	18	21 (days)
Negative control	-	6	19.5±1.5	11.4±3.1	11.9±2.1	16.4± 3.0	20.8± 3.3	21.7± 2.5
Positive control	-	7	98.7±5.8##	50.2±7.3##	67.4±6.1##	102.4±18.5#	137.6±21.3##	138.3±19.1##
LBD-001	3.7×10 <sup>6</sup>	5	114.2±9.8	66.1±2.2	65.9±8.0	92.3±22.4	134.9±30.9	124.7±33.6
	11 ×10 <sup>6</sup>	5	94.4±9.0	48.0±4.7	57.1±7.0	88.4±14.3	103.7±19.9	105.1±23.1
Mefenamic acid	5 (mg)	6	54.4±4.7***	31.0±2.9	30.9±4.6**	36.6± 4.6**	52.1±14.3*	57.4±19.3*

Data were analyzed by Student t-test.

Significantly different from the negative control group: # p<0.01, ## p<0.001.

Significantly different from the positive control group: \* p<0.05, \*\* p<0.01, \*\*\* p<0.001.

**Table II**—The effects of LBD-001 on the swelling of the contralateral rat hind-paws

Group	Dose (IU/kg, s.c.)	No. of animals	Increase percent of paw volume (M±S.E.M.)				
			7	11	14	18	21 (days)
Negative control	-	6	3.7±1.5	9.0±2.5	12.7±3.9	19.4±4.4	21.1±0.9
Positive control	-	7	2.6±1.7	67.4±6.1##	51.0±16.0	69.6±18.3	61.6±18.1#
LBD-001	3.7×10 <sup>6</sup>	5	7.4±2.3	65.9±8.1	37.0±29.4	52.9±37.2	57.2±28.1
	11 ±10 <sup>6</sup>	7	0.8±0.6	2.7±0.9**	26.6±14.5	33.7±17.4	28.3±13.7
Mefenamic acid	5 (mg)	6	2.2±1.3	0.1**	2.0±1.1*	14.6±6.2*	7.0±3.5*

Data were analyzed by Student *t*-test.

Significantly different from the negative control group: #  $p < 0.05$ , ##  $p < 0.001$ .

Significantly different from the positive control group: \*  $p < 0.05$ , \*\*  $p < 0.001$ .

**Table III**—The effect of LBD-001 on the severity of secondary polyarthritic signs in rats

Group	Dose (IU/kg, s.c.)	No. of animals	Secondary Score (M±S.E.M.)			
			13	15	18	21 (days)
Positive control	-	7	0.86±0.28	1.89±0.48	2.46±0.68	3.11±0.77
LBD-001	3.7×10 <sup>6</sup>	5	0.20±0.18	0.55±0.49	1.10±0.98	2.10±0.79
	11 10 <sup>6</sup>	7	0**	0.82±0.479	1.54±0.93	1.89±0.85
Mefenamic acid	5 (mg)	6	0*	0**	0**	0.75±0.31*

Data were analyzed by Student *t*-test.

Significantly different from the positive control group: \*  $p < 0.05$ , \*\*  $< 0.01$ .

**Table IV**—The effect of LBD-001 on the frequency of secondary polyarthritic signs in rats

Group	Dose (IU/kg, s.c.)	No. with signs/No. tested (percentage with signs)			
		13	15	18	21 (days)
Positive control	-	5/7 (71.4)	5/7 (71.4)	5/7 (71.4)	6/7 (85.7)
LBD-001	3.7×10 <sup>6</sup>	1/5 (20.0)*	1/5 (20.0)*	1/5 (20.0)*	5/5 (100)
	11 ×10 <sup>6</sup>	0/7 (0)**	2/7 (28.6)*	2/7 (28.6)*	4/7 (57.1)
Mefenamic acid	5 (mg)	0/6 (0)**	0/6 (0)**	0/6 (0)**	3/6 (50)

Data were analyzed by  $\chi^2$ -test

Significantly different from the positive control group: \*  $p < 0.05$ , \*\*  $p < 0.01$ .

Table II는 complete adjuvant를 주사하지 않은 우측발의 부종을 측정한 결과이다. 이 경우에도 adjuvant를 투여한 대조군이 정상군에 비하여 유의성 있는 부종을 나타냈다. 이 때에 LBD-001 3.7×10<sup>6</sup> IU/kg을 투여함으로써 약간의 감소현상은 관찰되나 유의성은 없었으며 11×10<sup>6</sup> IU/kg을 투여하였을 경우에는 현저한 억제 내지는 유의성있는 억제를 나타내었다. Mefenamic acid 투여군에서는 억

시 더욱 현저한 억제를 나타내었다. 이러한 결과는 LBD-001 11×10<sup>6</sup> IU/kg 투여시에 본 실험모델의 알리지성 부종을 억제함을 의미하여 다만 mefenamic acid 5mg/kg의 용량 투여시 보다는 약한 작용이 있음을 알 수 있었다.

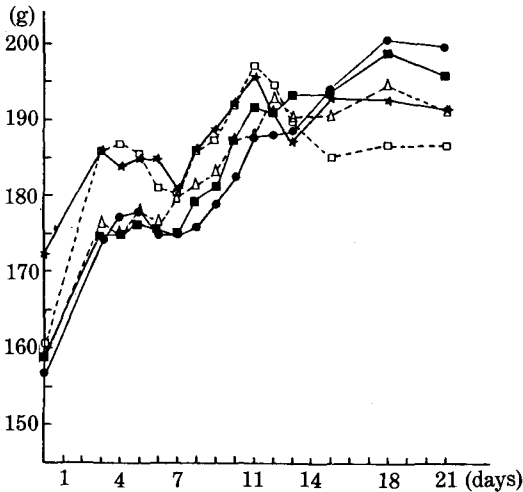
Table III에서는 complete adjuvant를 주사함으로써 나타나는 이차성 다발 관절염 증세의 감소경향이 현저하였고 특히 11×10<sup>6</sup> IU/kg의 투여 후

**Table V**—The influence of LBD-001 on various organ weights

Group	Dose (IU/kg, s.c.)	No. of animals	Average weight of organs (mg/100g body weight)		
			Thymus	Spleen	Adrenal
Negative control	-	6	150.3±16.3	251.1±15.7	24.1±0.9
Positive control	-	7	136.5±11.6	407.5±30.7*	33.4±1.9*
LBD-001	3.7×10 <sup>6</sup>	5	159.2±11.6	412.1±27.9	31.7±1.5
	11 ×10 <sup>6</sup>	7	149.8±13.6	344.5±14.0	30.4±2.4
Mefenamic acid	5 (mg)	6	166.4± 6.9	401.8±14.7	28.7±1.3

Data were analyzed by Student *t*-test.

Significantly different from the positive control group: \* p<0.01.



**Fig. 1**—The effects of LBD-001 on the body weight gain  
 ●—● Control (neg.) □—□ Control (pos.) △—△ LBD-001 (11×10<sup>6</sup> IU/kg) ★—★ LBD-001 (3.7×10<sup>6</sup> IU/kg) ■—■ Mefenamic acid (5 mg/kg)

13일에 유의성 있는 증세경감을 인정할 수 있었다. Mefenamic acid의 경우에는 역시 고도로 유의성 있고 강력한 억제현상을 나타내었다.

Table IV는 본 알러지성 관절염 모델에서의 이차성 다발 관절염을 나타낸 동물의 수를 표시한 결과로서, LBD-001 3.7×10<sup>6</sup> 및 11×10<sup>6</sup> IU/kg의 용량에서 모두 유의성 있는 억제율을 나타냄을 알 수 있다. 역시 이 경우에도 mefenamic acid 5 mg/kg의 용량을 투여했을 때보다는 약간 약한 상태이었다.

Table V는 본 실험적 관절염 모델에서 adjuvant 주사 후 검체를 매일 1회씩 14일간 투여하고 21일만에 동물을 희생시키고 해부하여 흉선, 비장

및 부신의 무게를 측정된 결과이다. Adjuvant를 주사하고 생리식염수를 투여한 대조군은 정상대조군에 비하여 비장과 흉선의 유의성 있는 비대를 나타내었으며 이러한 비대현상에 대하여 LBD-001 11×10<sup>6</sup> IU/kg의 용량을 14일간 투여했을 때의 비장의 비대현상을 억제하는 것으로 나타났다.

Fig. 1은 본 관절염 모델에 대한 실험에 있어서, 각 군의 체중변화를 나타낸 것이다. 각 군에서 adjuvant 주사 6~7일 후에 체중의 감소경향을 나타냈으며 이 현상은 관절염을 유발시키고 약물을 투여하지 않은 대조군에서 제일 현저하였으며 이 군은 12일 후부터 다른 군에 비하여 현저히 감소하였다.

**2. Carrageenin 유발 족부종 억제작용**

본 실험의 결과는 Table VI에 표시하였다. LBD-001은 관절염에서, 사용한 3.7×10<sup>6</sup> 및 11×10<sup>6</sup> IU/kg의 피하주사 용량에서 아무런 억제작용을 인정할 수 없었고, 대조약물인 hydrocortisone 0.25g/kg 용량의 투여시에는 유의성 있는 억제작용이 인정되었다.

**3. 진정작용, 항경련작용, 진통작용 및 정상체온 하강작용**

본 실험에 대한 결과는 Table VII에 표시하였다. 이들 모든 작용이 LBD-001의 사용 용량에서 양성반응을 나타내지 아니하였는데 이들 용량은 관절염 모델에서 사용한 용량보다 더 많은 용량이었다. 반면에, 사용한 대조약물에 있어서는 모두 양성반응을 나타내었다.

**4. 적출장기에 대한 작용**

**Guinea-pig 기관 평활근에 대한 작용**—본 실험에 관한 결과는 Fig. 2에 표시하였다. 적출 기관근이

**Table VI**—The effect of LBD-001 on the carrageenin-induced paw edema in rats

Group	Dose (I.U./kg, s.c.)	No. of animals	paw volume (% M ± S.E.M.)			
			1	2	3	4 (hr.)
Control	—	7	24.4 ± 1.30	33.8 ± 1.15	36.6 ± 1.62	45.2 ± 1.46
LBD-001	3.7 × 10 <sup>6</sup>	7	28.3 ± 2.05	36.2 ± 2.72	38.7 ± 2.32	44.9 ± 1.63
	11 × 10 <sup>6</sup>	7	24.2 ± 0.85	32.4 ± 1.70	35.8 ± 1.90	42.1 ± 2.21
Hydrocortisone	0.05 (g/kg)	7	26.4 ± 1.79	29.0 ± 1.70*	28.3 ± 2.50*	28.9 ± 1.89**

The drugs were injected subcutaneously 30 min. before the subcutaneous injection of 0.1 ml of 1% carrageenin-saline solution.

The paw volume was measured by plethysmometer every 1 hr. after carrageenin injection.

Significantly different from the control group: \* $p < 0.05$ , \*\* $p < 0.001$

**Table VII**—The effects of LBD-001 on central nervous system in mice and rat

Activity	Method	Drug	Dose <sup>b</sup> (IU or mg/kg, s.c.)	Response <sup>c</sup>
1. Sedative	(1) Hexobarbital sleeping time	LBD-001	11 × 10 <sup>6</sup>	—
			34 × 10 <sup>6</sup>	—
	(2) Rotarod test	Chlorpromazine	2.0	+
		LBD-001	11 × 10 <sup>6</sup>	—
2. Anticonvulsive	(1) Pentetrazole shock		34 × 10 <sup>6</sup>	—
		Chlormezanone	15	+
		LBD-001	11 × 10 <sup>6</sup>	—
	(2) Tail pressure		34 × 10 <sup>6</sup>	—
		Chlormezanone	15	+
		LBD-001	11 × 10 <sup>6</sup>	—
3. Analgesic	(1) Acetic acid		34 × 10 <sup>6</sup>	—
		Aminopyrine	100	+
		LBD-001	11 × 10 <sup>6</sup>	—
	(2) Tail pressure		34 × 10 <sup>6</sup>	—
		Aminopyrine	100	+
		LBD-001	11 × 10 <sup>6</sup>	—
4. Hypothermic <sup>a</sup>	(1) Rectal temperature		34 × 10 <sup>6</sup>	—
		Aminopyrine	100	+
		LBD-001	11 × 10 <sup>6</sup>	—

<sup>a</sup> Rats were used. However, another experiments were performed with mice.

<sup>b</sup> The units of doses were IU and mg of LBD-001 and reference drugs, respectively.

<sup>c</sup> The significant difference at a level of at least  $p < 0.05$  is represented as positive result.

acetylcholine  $1 \times 10^{-7}$  g/ml 및 histamine  $1 \times 10^{-6}$  g/ml 의 농도에서 약 0.7g 의 수축력을 나타냈으나 LBD-001는  $3.7 \times 10^6$  IU/ml 의 고농도에서도 수축이나 이완작용을 나타내지 않았다.

**Guinea-pig 회장근에 대한 작용**—본 실험결과를 Fig. 3에 표시하였다. 적출회장에 있어서는 acetyl-

choline  $1 \times 10^{-7}$  g/ml 및 histamine  $1 \times 10^{-6}$  g/ml 에서 각각 1.4 및 0.9g 의 수축력을 나타냈으나 LBD-001  $3.7 \times 10^3$  IU/ml 의 농도에서 아무런 수축 혹은 이완작용을 인정할 수 없었다.

**흰쥐의 자궁근에 대한 작용**—여성 흘문을 처치한 흰쥐의 적출자궁근에서 oxytocin  $1 \times 10^{-2}$  IU/ml

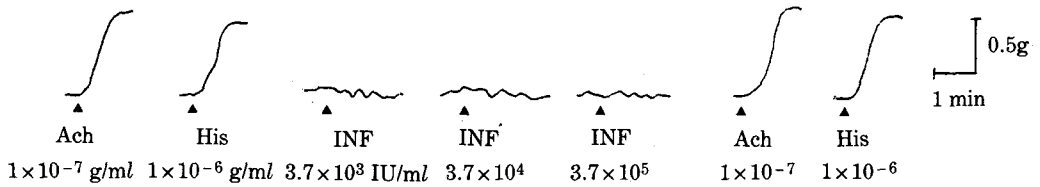


Fig. 2—The effect of LBD-001 on the guinea pig trachea

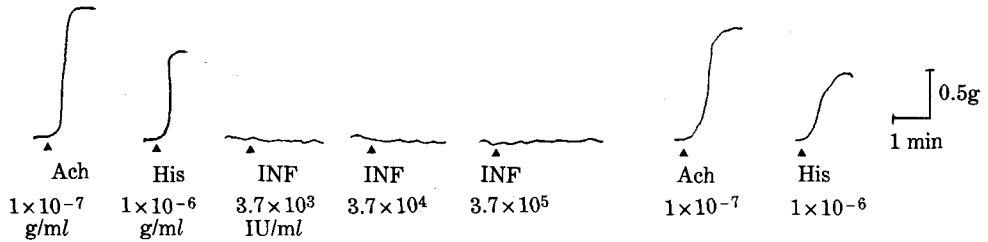


Fig. 3—The effect of LBD-001 on the guinea pig ileum

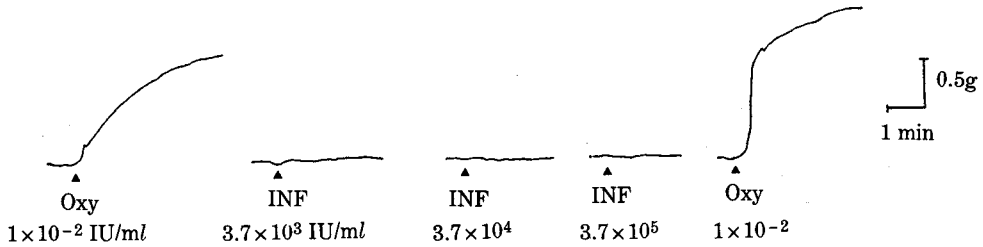


Fig. 4—The effect of LBD-001 on the estrogenized rat uterus

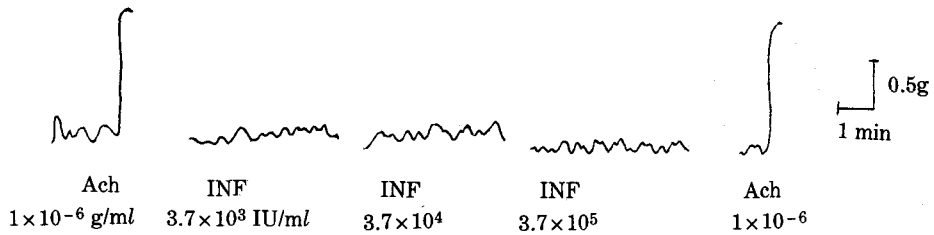


Fig. 5—The effects of LBD-001 on the rat fundus

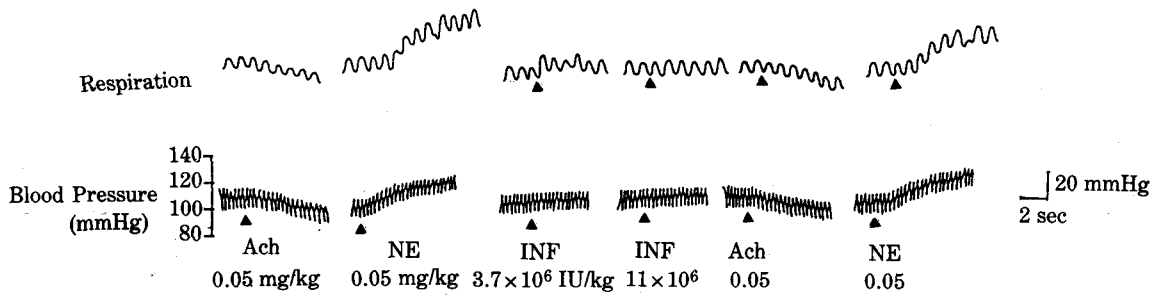


Fig. 6—The effect of LBD-001 on respiration and blood pressure in rabbit

의 농도는 약 1.1g의 수축력을 나타내었으나, LBD-001  $3.7 \times 10^3 \text{g/ml}$ 의 농도는 아무런 작용을 나타내지 안하였다(Fig. 4).

흰쥐의 fundus 근에 대한 작용-적출 fundus 근은 acetylcholine  $1 \times 10^{-6} \text{g/ml}$ 의 농도에서 1.1g 정도의 수축력을 나타내었으나 LBD-001  $3.7 \times 10^3 \text{IU/ml}$ 의 고농도에서 아무런 수축이나 이완작용을 나타내지 안하였다(Fig. 5).

### 5. 가토의 혈압 및 호흡에 미치는 영향

LBD-001에 의한 혈압 및 호흡변화의 양상을 Fig. 6에 표시하였다. 가토의 정상혈압 범위가 100~117mmHg이었으나 LBD-001  $3.7 \times 10^6$  및  $11 \times 10^6 \text{IU/kg}$ 의 정맥주사 용량에서 아무런 변화를 인정할 수 없었다. 그러나 acetylcholine 0.05 mg/kg의 투여로서 약간의 혈압강하가 인정되고 norepinephrine의 같은 용량에서 혈압상승이 인정되었다.

호흡에 있어서도 LBD-001에 의하여 변화가 없었으나 acetylcholine에 의하여 약간의 심도저하와 norepinephrine에 의하여 심도의 현저한 증가가 나타났다.

## 고찰 및 결론

감마 인터페론은 항바이러스작용과 항증식작용이 있으며 임파구, 대식구 및 natural killer cell의 세포독작용을 항진시키는 등의 많은 생물학적 및 생화학적인 작용을 가진 물질로 알려져 있다.<sup>12)</sup>

감마 인터페론은 최근에 독일에서 류마티드 관절염환자에 대한 임상실험을 실시하고 그 유효성에 관하여 보고한 바 있다.<sup>13)</sup> 그러나 실험적 관절염에 대한 연구보고는 찾아 볼수 없으므로 본 실험에서는 흰쥐의 adjuvant 유발 관절염에 대한 유효성 여부를 검토코자 한 것이다. 원래 흰쥐에서의 adjuvant 유발 관절염은 사람의 류마티드 관절염과 매우 유사하여 실험모델로 많이 쓰이고 있다.<sup>14)</sup> 실시한 실험결과를 보면, 감마 인터페론  $11 \times 10^6 \text{IU/kg}$ 의 용량을 투여하였을 때 complete adjuvant를 주사한 좌측 뒷발의 부종을 측정한 21일간에 있어서 전혀 억제작용을 못하였으나 면역학적 성인인 반대 발의 부종은 억제되었고 이차적으로 나타나는 다발 신경염 증상도 본 감마 인터페론의 투여로서 현저히

경감되었다. 이러한 사실로서 감마 인터페론이 실험적 관절염에 유효함을 확인할 수 있었다. 감마 인터페론은 말초 단핵세포로부터 IL-1에 의하여 유도된 PG 분비를 저해하고 C1 esterase 저해제의 생성을 유도하여 강력한 항염증작용을 나타낸다고 보고되어 있다.<sup>15,16)</sup> 또한 collagen의 합성을 감소시킴으로써 류마티드 관절염의 섬유화 병변을 억제한다는 보고도 있다.<sup>17)</sup> 감마 인터페론은 B세포의 증식인자인 IL-4의 자극작용과 IgG<sub>1</sub>, IgG<sub>3</sub> 항체의 분비를 억제하며 polyclonal type 항원에 대한 반응과 B세포의 class II 항원을 억제적으로 작용하기도 한다.<sup>18,19)</sup>

일반적으로 카라게닌의 주사에 의하여 급성적인 발부종이 유기되었을 때는 kinin 류나 prostaglandin 류가 매개물질로 유리되어 염증을 일으키는데, 본 실험에서 감마 인터페론이 그 부종의 억제작용을 나타내지 못한 것은 감마 인터페론이 본 실험적 염증모델에서 그들 매개물질의 유리나 대사에 관여하지 않는 것으로 추정한다.

본 인터페론은 흰쥐의 체중 kg 당  $3.7 \sim 11 \times 10^6 \text{IU}$ 에서 관절염 억제작용을 나타냈는데 이 양보다 많은 양인  $11 \sim 24 \times 10^6 \text{IU}$ 의 용량에서 진정작용, 항경련작용, 진통 및 정상체온 하강작용을 나타내지 않았다. 따라서 이의 항관절염작용은 일반 소염진통약과 그 기전을 달리하는 것으로 추정된다.

또한 본 인터페론은  $3.7 \times 10^5 \text{IU/ml}$ 의 고농도에서도 guinea pig의 전출, 기관근과 회장, 흰쥐의 자궁근과 위의 fundus 근에 대하여 아무런 수축이나 이완작용이 없었으며 가토의 혈압과 호흡에 대하여  $11 \times 10^6 \text{IU/kg}$ 의 대량에서도 아무런 영향이 없었다. 이러한 사실은 본 검체가 histamine, acetylcholine, serotonin, oxytocin, norepinephrine 등의 작용이 없음을 의미한다.

결론적으로 보면, 본 감마 인터페론은 실험적 류마티드 관절염을 억제하는 바, 일반 소염진통약과는 전혀 상이한 기전에 의하여 효력을 발휘하며 중추신경계, 적출한 수종의 평활근, 혈압 및 호흡에 아무런 영향을 미치지 아니하였다.

## 문 헌

- 1) Brownign, J.: Interferons and rheumatoid arthritis;



- Insight into ingerferon biology? *Immunology Today*, **8**, 372 (1987).
- 2) Malaise, M.G. and Franchimont P.: Defective *in vitro* gammainterferon production in rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum.*, **30**, 230 (1987).
  - 3) Lemmel, E.M., Franke, M., Gaus, W., Hart, P.W., Hofschneider, P.H., Miehke, K., Machalke, K. and Obert, J.J.: Results of a phase-II clinical trial on treatment of rheumatoid arthritis with recombinant interferon-gamma. *Rheumatol. Int.*, **7**, 127 (1987).
  - 4) Dunham, N.W., Miya, T.S. and Edwards, C.D.: Pharmacological activity of a series of basic esfers of mono and dialkyl molanic acid. *J. Am. Pharm. Assoc.*, **46**, 208 (1957).
  - 5) Rosenthale, M.E.: A comparative study of the Lewis and Sprague Dawley rat in adjuvant arthritis. *Arch. Int. Pharmacodyn.*, **188**, 14 (1970).
  - 6) Winter, C.A., Risley, E.A. and Nuss, G.W.: Carrageenin-induced edema in hind paw of the rat as an assay for anti-inflammatory drugs. *Proc. Soc. Exp. Biol. Med.*, **111**, 544 (1962).
  - 7) Swinyard, E.A., Brow, W.C. and Goodman, L.S.: Comparative assays of antiepileptic drugs in mice and rats. *J. Pharmacol. Exp. Therap.*, **106**, 319 (1952).
  - 8) Whittle, B.A.: The use of changes in capillary permeability in mice to distinguish between narcotic and nonharcotic analgesics. *Brit. J. Pharmacol.*, **22**, 246 (1964).
  - 9) Lee, E.B. and Ryu, M.S.: A new method evaluating analgesic activity by mouse tail pressure. Proc. 33th Ann. Conv. Pharm. Soc. Korea., p. 91 (1984).
  - 10) 粘谷豊: 醫藥品研究法, 伴義雄 等 編, 朝倉書店, 東京, p. 256(1968)
  - 11) Vane, J.R.: The release and assay of catecholamines by biological assay. *Pharmacol. Rev.*, **18**, 317 (1966).
  - 12) Pestka, S. and Langer, J.A.: Interferons and their actions. *Ann. Rev. Biochem.*, **56**, 727 (1987).
  - 13) Lemel, E.M., Brackertz, D., Franke, M., Gaus, W., Hartl, P.W. Machalke, K., Mielke, H., Obset, H.J., Peter, H.H., Sieper, J., Sprekeler, R. and Stierle, H.: Results of a multicenter Placebo-controlled double-blind randomized Phase III Clinical with recombinant interferon-gamma. *Rheumatol. Int.*, **8**, 87 (1988).
  - 14) Newbould, B.B.: Suppression of adjuvant-induced arthritis in rats with 2-butoxycarbonylmethylene-4-oxothiazolidine. *Br. J. Pharmacol.*, **24**, 632 (1965).
  - 15) Browning, J.L. and Ribolini, A.: Interferon blacks interleukin-1 induced prostaglandin release from human peripheral monocyte. *J. Immunol.*, **138**, 2857 (1987).
  - 16) Hamilton, A.O., Jones, L., Morrison, L., Whaley, K.: Modulation of monocyte complement synthesis by interferons. *Biochem. J.*, **242**, 809 (1987).
  - 17) Granstein, R.D., Murphy, G.F., Morgolis, R.J., Byrne, M.H. and Amento, E.P.: Gamma-interferon inhibits collagen synthesis *in vivo* in the mice. *J. Clin. Invest.*, **79**, 1454 (1987).
  - 18) Coffman, R.L. and Carty, J.: A cell activity that enhances polyclonal IgE production and its inhibition by interferon. *J. Immunol.*, **136**, 949 (1986).
  - 19) Mond, J.J., Carmen, K., Sarma, C., Ohara, J. and Finkelmann, F.D.: Interferon-gramma suppresses B-cell stimulation factor (BSF) induction of Class II MHC determinants on B-cells. *J. Immunol.*, **137**, 3534 (1986).