

제 목	Aspalatone의 혈소판 응집 억제작용에 관한 연구
연구자	한 병훈, 서 대연, 양 현욱, 강 영화, 김 용철
소 속	서울대학교 천연물과학연구소, 서울 종로구 연건동 28
내 용	<p>Acetylsalicylic acid (ASA)와 고려홍삼의 항산화 성분인 maltol을 축합하여 신물질 aspalatone을 합성하고, 흰쥐에서의 지혈시간 연장 효과, 항혈소판 응집 억제 (in vitro, ex vivo) 효과 및 생쥐의 혈전 모델을 이용한 항혈전 (in vivo) 효과를 연구하였다. SD계 응성 흰쥐에 15 mg/kg의 낮은 용량으로 경구투여 할 경우, aspalatone과 ASA는 각각 최소한 8일 연속투여후 지혈시간을 유의적으로 연장시켰으며 같은 용량으로 10일 간 경구투여 하였을 때, aspalatone 투여군은 대조군에 비하여 지혈시간이 57% ($p < 0.005$) 연장된 반면, ASA 투여군은 44% 연장되었다. 반면, aspalatone의 아세틸 기를 갖지 않는 salicylic acid maltol ester는 같은 용량에서 지혈시간을 유의적으로 연장시키지 않았다. Aspalatone은 in vitro에서 collagen에 의해 유도된 흰쥐 혈소판 응집을 강력하게 억제하였으나 ($IC_{50} = 0.18 \text{ mM}$), ASA와 마찬가지로 ADP에 의한 응집은 억제하지 않았다. Aspalatone과 다른 대조약물들의 ex vivo에서의 혈소판 응집 억제능은 $ASA > \text{dipyridamole} = \text{aspalatone} > \text{ticlopidine}$의 순이었다. 1회 경구투여로 aspalatone은 생쥐의 collagen에 의한 혈전에 기인하는 치사율을 억제하였다 ($ED_{50} = 32 \text{ mg/kg}$). Aspalatone을 10일 간 투여하면 유효용량이 현저히 감소하여 20 mg/kg에서 치사율을 90% ($p < 0.001$) 억제하였으며, 이러한 항혈전 효과는 투여중단 4일 후에도 지속되었다.</p> <p>또한, 경구투여시 위궤양을 유발하는 ASA (ulcer index = 29 mm, 200 mg/kg p.o.)와는 다르게 aspalatone은 위궤양을 유발하지 않는다는 장점을 갖는다 (0.71 mm, 800 mg/kg p.o.). In vitro에서 malondialdehyde 생성 억제를 지표로 한 aspalatone의 항산화 활성 ($IC_{50} = 0.11 \text{ mM}$)은 maltol ($IC_{50} = 0.084 \text{ mM}$)과 유사하다. 이러한 실험결과를 토대로 하여 aspalatone을 위궤양을 유발하지 않는 항혈전 신약으로 개발하기 위한 연구가 진행 중이다.</p> <p>Reference : Synthesis and Antiplatelet Effects of the New Antithrombotic Agent Aspalatone with Low Ulcerogenicity, B. H. Han <i>et al.</i>, <i>Arzneim. Forsch./Drug Res.</i>, in press (1994).</p>