

제 목	신물질의 간 독성평가 방법 개발 및 기작에 대한 연구
연구자	차영남
소 속	인하대학교 의과대학 약리학교실
내 용	<p>생체에 영향을 줄 수 있는 다양한 환경성 물질들 (이하 약물로 칭함)은 세포내에서 일련의 대사과정을 받아 수용성으로 전환되어 체외로 배설된다. 생체내에서의 지용성 약물에 대한 생화학적 방어체계중 대사적 방어기구는 약물대사의 phase I활성화 과정인 독성화 과정과 약물대사의 phase II 포함과정인 해독화 과정이 상호균형을 이루어 생체내의 항상성을 유지하도록 방어기능을 수행한다고 할 수 있다. 이러한 약물대사는 생체내 여러 장기에서 일어날 수 있으나 주로 대부분이 간에서 이루어진다. 즉, 간에서 약물의 약리학적 활성의 시작과 종료가 이루어진다는 관점에서 간은 약물대사, 약물의 독성 및 해독작용에 대한 연구의 중요한 대상이라 할 수 있다. 그러므로 약물대사의 기초연구는 물론 신물질 개발에 있어서 개발약물에 대한 간세포의 손상을 측정하기 위하여 보다 효과적인 간독성 평가방법이 개발되어야 할 필요가 절실히 요구된다.</p> <p>이러한 연구의 일환으로써 본 연구에서는 적출관류간실험법 (isolated perfused liver technique) - 생체내에서 간만을 따로 적출하여 실험하는 방법으로 생체내의 다른 장기의 영향없이 순수하게 간세포내에서 일어나는 약물의 대사과정인 phase I 반응과 phase II 반응을 동시에 관찰할 수 있어, 약물을 독성이 강한 물질로 활성화 시키는 효소의 활성도와 생성된 독성이 강한 중간대사체를 불활성화 시키는 해독관련 약물대사 효소의 활성도와 연관지어 약물대사 과정중에 나타나는 간독성 유발기전을 관찰할 수 있는 방법을 이용하여 약물의 활성화에 관계하는 phase I 반응효소의 증가없이 약물의 해독에 관계하는 phase II 효소만을 증가시켜 항암효과 및 여러 독성물질의 독성으로부터 간을 보호작용 하는 물질로 알려진 butylated hydroxyanisole (BHA)의 보간작용 및 기전을 관찰하여 적출관류간실험법이 약물의 보간작용과 보간작용의 기전을 약물대사 효소활성도와 연관지어 관찰하기에 적합한 실험방법임을 증명하였다. 또한 적출한 관류간 실험법을 이용하여 대표적인 간독성물질로 알려진 CCl₄의 간독성 유발정도를 관찰하여, 적출관류간실험법이 독성작용을 하는 물질에 대한 확인 및 정도의 측정에도 유효적절하게 쓰일 수 있는 우수한 방법임을 증명하였다.</p>