

경화증 동물 모델에서 Apigenin의 치료 효과

문수진 · 민준기

가톨릭대학교 의과대학 내과학교실, 류마티스내과

The Therapeutic Efficacy of Apigenin in a Murine Model of Scleroderma

Su-Jin Moon, Jun Ki Min

*Division of Rheumatology, Department of Internal Medicine,
College of Medicine, The Catholic University of Korea, Seoul, Korea*

전신경화증은 발병 원인을 알 수 없는 자가 면역 질환으로서, 혈관의 기능 부전 및 섬유아세포의 과도한 활성화, 콜라겐의 과도한 생성이, 피부나 폐와 같은 장기에 발생하는 병으로서 결합 조직의 과도한 침착이 특징이다. 경화증이 발생한 조직의 가장 뚜렷한 특징은 진피층 두께의 증가이다. 진피층에 존재하는 혈관에 염증성 세포가 침윤하며 이는 결국 혈관의 폐색으로 이어진다. 또한 땀샘과 같은 피부 부속기와 정상적으로 진피 층에 존재하는 피하 지방 조직 등이 섬유화로 대체되는 것을 관찰할 수 있다. 이러한 조직의 섬유화는 I형 콜라겐(type I collagen), 원섬유콜라겐(fibrillar collagen), fibronectin, elastin과 proteoglycan의 과도한 침착에 의해 발생한다. 이러한 물질들의 침착은 결국 조직 강직과 정상적인 조직 구조의 파괴 및 장기의 기능 부전으로 이어지게 된다. 전신경화증에서 주로 침범되는 장기는 피부, 폐, 위장관, 심장, 건초이며 현미경으로 이러한 조직을 관찰해 보면 세포가 없는 경화된 결합 조직을 관찰할 수 있다. 그리고 결합 조직은 주로 두꺼운 유리질화된 콜라겐(hyalinized collagen)으로 구성되어 있다. 두꺼워지고 딱딱해진 진피층의 변화로 인해 전신경화증 환자들의 일상 생활이 상당히 지장을 받고 있지만, 전신경화증의 병인 이해를 향한 노력에도 불구하고, 독성이 적으면서 피부 경화의 진행을 억제시킬 수 있는 약제는 현재까지 없

다. 따라서, 전신경화증 환자에서 환자의 삶의 질을 호전시키기 위해선 피부 경화 억제 효과를 지닌 약제의 개발이 시급한 실정이다.

폴리페놀은 야채나 과일과 같은 식물에서 추출되는 천연 물질이며, 독성이 매우 적고 세포의 증식을 억제하는 효능을 지니고 있어, 여러 실험 결과를 통해 대장암과 같은 고형암 뿐만 아니라, 백혈병과 같은 혈액암에서도 치료제로서의 가능성을 보이고 있다. 플라보노이드는 이러한 폴리페놀 중 가장 많은 부분을 차지하는 물질로, 현재까지 5,000개 이상의 개별 플라보노이드가 발견되었다. 사람이 식용하는 식물에 존재하는 플라보노이드는 크게 flavanol, flavones, anthocyanidin, catechin, flavonone, isoflavone 6가지로 분류된다. 이 중 식물에 가장 많이 존재하는 플라보노이드는 quercetin, kaempferol과 같은 flavanol이고 apigenin은 flavone에 포함되며 flavanol에 비해 상대적으로 적은 양 존재하는 플라보노이드라 할 수 있다. 현재까지 플라보노이드의 치료제로서의 가능성을 보여주는 연구는 주로 암을 대상으로 이루어져 왔지만, 비록 소수이긴 하지만 다발성 경화증 동물 모델 (1), 류마티스관절염 동물 모델 (2)과 같은 자가 면역 질환에서도 플라보노이드의 치료 효과를 보여주는 최근 연구 결과들이 있다.

전신경화증은 발병 초기에 혈관 내피 세포의 활성화 및

<Received : October 3, 2012, Revised : October 5, 2012, Accepted : October 6, 2012>

Corresponding to : Jun Ki Min, Division of Rheumatology, Department of Internal Medicine, College of Medicine, The Catholic University of Korea, 327, Sosa-ro, Wonmi-gu, Bucheon 420-717, Korea. E-mail : min6403@catholic.ac.kr

pISSN: 2093-940X, eISSN: 2233-4718

Copyright © 2012 by The Korean College of Rheumatology

This is a Free Access article, which permits unrestricted non-commercial use, distribution, and reproduction in any medium, provided the original work is properly cited.

손상을 특징으로 하며, 전신경화증 초기 병인인 혈관 변화에 산화 스트레스가 매우 중요한 역할을 한다는 사실이 알려져 있다. 생리적인 환경에서도 유리기(free radical)는 발생한다. 하지만 정상적인 환경에서는 산화 스트레스 발생을 억제하는 항산화 기전이 존재하기 때문에, 유리기에 의한 산화 스트레스가 상쇄된다. 하지만 혈관의 폐색을 병인으로 지니는 전신경화증은 이러한 항산화 보상 기전에 장애가 있어 산화 스트레스에 훨씬 취약하다 (3). 산화 스트레스는 조직 허혈과 그 이후 발생하는 재관류에 의해 발생할 수 있는데, 전신경화증 환자의 피부 조직에 존재하는 내피세포에 inducible nitric oxide synthase (iNOS)의 발현이 높다는 사실은 (4), 허혈에 의한 보상 기전으로 발현된 NOS가 혈관 폐색에 의해 허혈에 빠진 전신경화증 조직에 재관류를 유발하여 결국 산화 스트레스를 유발한다는 것을 시사한다. 실제로 항산화제로 알려진 epigallocatechin-3-gallate 를 전신경화증 환자의 피부 섬유아세포에 처리하였을 때 type I 콜라겐, fibronectin, connective tissue growth factor, α -smooth muscle과 같은 전신경화증 환자에서 높게 발현되는 병적인 인자들의 발현이 줄어드는 것을 확인한 최근 연구 결과도, 산화 스트레스 조절이 전신경화증의 치료에 획기적일 수 있음을 시사한다 (5).

류마티스학회지 8월호에 전 등 (6)이 전신경화증 동물 모델에서 flavone의 한 종류인 apigenin의 효과를 확인한 결과를 발표하였는데, 실망스럽게도 이 연구에선 전신경화증 동물 모델에서 apigenin의 효과는 없었다. 과거에 Ricupero 등에 의한 연구에 의하면, apigenin은 근섬유아세포(myofibroblast)의 $\alpha 1$ 콜라겐 및 α -smooth muscle actin의 합성을 줄이는 효과가 있다 (7). 전 등 역시 최근 *in vitro* 연구에서 apigenin의 피부 경화 억제 효능을 확인하였고 (8), 이를 바탕으로 동물 모델 연구를 시행하였다. 하지만 *in vitro* 연구 결과와는 다르게, apigenin은 경화가 유도된 동물의 진피층 두께를 줄이는 효과를 보이지 못하였다. *In vivo* 연구에서 실망스러운 결과가 나온 이유 중 하나로 투여 경로를 들 수 있겠다. 전 등은 이번 연구에서 apigenin을 복강 내 투여하였다. 그런데, 복강으로 투여된 apigenin이 혈중 내에 활성화된 대사체 형태로 어느 정도의 농도로 얼마 동안 존재하는지 확인할 수 있었다면 *in vitro*와 *in vivo* 연구 결과의 차이를 유추하는 데에 큰 도움이 될 것이라 생각한다. 실제로 경구 투여시 효과가 있던 플라보노이드임에도 불구하고 투여 방법을 복강 내 투여만으로 변경하였을 때, 경구 투여시 존재하던 효과가 사라진 기존 연구 결과들이 있다 (9). Gradolatto 등에 따르면, 경구로 투여한 apigenin은 투여 24시간 뒤에 최대 농도에 도달한다 (10). 하지만 복강 내 투여시의 약동학적 변화는 경구 투여와는 다를 수 있으므로 이번 연구 결과가 *in vitro* 결과와 일치하

지 않는 이유를 투여 경로에서 찾을 수 있지 않을까 조심스럽게 추측해 본다.

아직까지 전신경화증의 피부 경화 진행을 막을 수 있는 뚜렷한 효과를 지닌 약물은 거의 없다. 따라서 이번 연구 결과는 다소 실망스럽더라도, 산화 스트레스가 초기 병인에 중요한 역할을 지니는 전신경화증에서 항산화제를 이용한 치료제 개발 및 병인 규명을 위한 연구는 매우 가치 있고 또한 관심을 둘 만한 분야이다. 단지 항산화제 및 항산화 효능을 가진 천연 물질을 이용한 연구를 진행하는 데에 있어서 물질의 생체 흡수 능력, 생리적으로 도달 가능한 농도에 대한 고민이 수반되어야 할 것이라 생각한다.

참고문헌

1. Yin LL, Lin LL, Zhang L, Li L. Epimedium flavonoids ameliorate experimental autoimmune encephalomyelitis in rats by modulating neuroinflammatory and neurotrophic responses. *Neuropharmacology* 2012;63:851-62.
2. Lee YR, Hwang JK, Koh HW, Jang KY, Lee JH, Park JW, et al. Sulfuretin, a major flavonoid isolated from *Rhus verniciflua*, ameliorates experimental arthritis in mice. *Life Sci* 2012;90:799-807.
3. Herrick AL, Matucci Cerinic M. The emerging problem of oxidative stress and the role of antioxidants in systemic sclerosis. *Clin Exp Rheumatol* 2001;19:4-8.
4. Yamamoto T, Katayama I, Nishioka K. Nitric oxide production and inducible nitric oxide synthase expression in systemic sclerosis. *J Rheumatol* 1998;25:314-7.
5. Dooley A, Shi-Wen X, Aden N, Tranah T, Desai N, Denton CP, et al. Modulation of collagen type I, fibronectin and dermal fibroblast function and activity, in systemic sclerosis by the antioxidant epigallocatechin-3-gallate. *Rheumatology (Oxford)* 2010;49:2024-36.
6. Jun JB, Kim JK, Na YI, Han H, Paik SS, Kim SH, et al. Dietary flavonoid apigenin is not effective in preventing development of a bleomycin-induced murine model of scleroderma. *J Rheum Dis* 2012;19:206-11.
7. Ricupero DA, Poliks CF, Rishikof DC, Kuang PP, Goldstein RH. Apigenin decreases expression of the myofibroblast phenotype. *FEBS Lett* 2001;506:15-21.
8. Jun JB, Na YI, Kim TH, Yoo DH. Dietary flavonoid apigenin inhibits endothelin-1-induced contraction of collagen gel. *Rheumatol Int* 2010;30:1695-7.
9. Vissienon C, Nieber K, Kelber O, Butterweck V. Route of administration determines the anxiolytic activity of the flavonols kaempferol, quercetin and myricetin-are they prodrugs? *J Nutr Biochem* 2012;23:733-40.
10. Gradolatto A, Basly JP, Berges R, Teyssier C, Chagnon MC, Siess MH, et al. Pharmacokinetics and metabolism of apigenin in female and male rats after a single oral administration. *Drug Metab Dispos* 2005;33:49-54.