

당뇨병성 심혈관합병증에 대한 KST221085의 개선효과

정이숙 · 한호규* · 이수환 · 백은주 · 문창현#

아주대학교 의과대학 생리학교실, *한국과학기술연구원

(Received March 21, 2001; Revised April 24, 2001)

Improvement of Cardiovascular Dysfunction in Diabetic Rat by KST221085

Yi-Sook Jung, Hoh-Gyu Hahn*, Soo Hwan Lee,
Eun Joo Baik and Chang-Hyun Moon#

Dept. of Physiology, School of Medicine, Ajou University, Suwon 442-749 Korea

*Korea Institute of Science and Technology, Seoul 136-791 Korea

Abstract — The present study was conducted to evaluate the effect of KST221085, a newly synthesized antidiabetic agent, on the hearts from streptozotocin (STZ)-induced diabetic rats. In isolated diabetic hearts, left ventricular developed pressure (LVDP), heart rate (HR) and coronary flow rate (CFR) were decreased compared to normal control, indicating cardiovascular dysfunction in diabetic heart. The treatment with 10 μ M KST221085 remarkably improved the diabetes-induced contractile impairment, without any influence on HR. Reduced coronary flow in diabetic heart was also significantly increased by treatment with 10 μ M KST221085. In isolated aorta from diabetic rat, treatment with 10 μ M KST221085 increased endothelium-dependent relaxation, suggesting that KST221085 can improve the impaired endothelial function in diabetic aorta. Our results suggest that KST221085 treatment can improve the cardiovascular dysfunction in STZ-induced diabetic rats.

Keywords □ Cardiovascular dysfunction, diabetes

당뇨병은 그 질병 자체뿐 만 아니라 신경병증, 망막증, 신증, 심혈관 질환 등의 각종 합병증이 흔히 수반되기 때문에 국민건강에 큰 문제가 되고 있으나, 아직 확실한 치료법이 제시되지 않고 있다. 그 중에서도 심혈관합병증은 가장 흔히 발생하는 합병증(20-50%)이며, 당뇨병환자의 주된 사망 원인(75-80%)이 되기 때문에 당뇨병의 치료와 더불어 심혈관 질환의 예방 및 치료가 무엇보다 중요한 실정이다.¹⁻³⁾ 따라서 새로운 당뇨병치료제를 개발함에 있어서 심혈관 합병증에 대한 영향을 동시에 고려하는 것이 바람직하다고 할 수 있다.

당뇨모델에서의 심혈관합병증의 병리학적 기전은 아

직 명확히 밝혀지지 않았는데, 고혈당, prostaglandin (PG), nitric oxide(NO), protein kinase C(PKC), 활성기 산소 등이 중요한 역할을 할 것으로 논의되고 있으며, 이러한 인자들을 조절함으로써 당뇨병성 심혈관합병증을 개선시키려는 노력이 시도되고 있다. 최근 강력한 혈당 강하작용을 나타내는 것으로 알려져 있는 thiazolidinedione 유도체들이 인체 혈관세포에서 plasminogen activator inhibitor type 1(PAI-1)의 발현을 억제시켜 순환기 생리현상에 중요한 영향을 미칠 것으로 시사된 바 있다.⁴⁾ 특히 troglitazone의 경우 동맥경화에 대한 예방효과와 혈압강하효과 등이 보고 되어 혈당강하작용은 물론 심혈관합병증 개선효과까지 부가적으로 나타내는 경쟁력있는 당뇨치료제로 각광받고 있다.⁵⁾

본 연구에서는 oxazolidine 계열의 유도체가 glucose

본 논문에 관한 문의는 이 저자에게로
(전화) 031-219-5041 (팩스) 031-219-5049

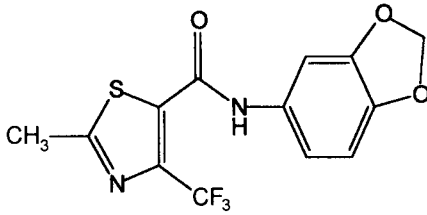


Fig. 1 – Chemical structure of KST221085 (2-Methyl-N-{3,4-(methylenedioxy)-phenyl}-4-trifluoromethyl-1,3-thiazole-5-carboxamide).

utilizer로서의 활성이 있다는 최근의 보고⁶⁾를 토대로 하여 합성된 각종 유도체 중, 이미 근육세포에서 당수송능을 증가시키는 효능이 확인된 바 있는 KST221085 (2-Methyl-N-{3,4-(methylenedioxy)phenyl}-4-trifluoromethyl-1,3-thiazole-5-carboxamide, Fig. 1)를 대상물질로 선정하고, 이 물질이 streptozotocin(STZ) 유도 당뇨모델에서 당뇨병성 심장기능이상 및 혈관이완기능 이상에 대한 개선효과를 나타내는 지를 관찰하였다.

실험방법

실험적 당뇨병의 유도 및 실험군 - 180-220 g의 웅성 흰쥐(SD)를 12 시간 절식 시킨 후 pH 4.5의 cold-citrate buffer에 녹여 조제한 streptozotocin(STZ) 60 mg/kg를 복강 내 주사 하였다. 1 주일 경과 후, 꼬리 정맥을 통해 채혈하여 Glucometer로 혈당을 측정하여 300 mg/dl 이상의 것을 실험 적 당뇨 모델로 사용하였다. 실험군은 정상-대조군, 정상-KST221085투여군, 당뇨-대조군, 당뇨KST1085투여군의 네 군으로 나누어 실험하였다.

당뇨쥐 적출 심장기능에 대한 작용(Langendorff experiment) - 흰쥐를 sodium pentobarbital(50 mg/kg i.p.)로 마취시킨후 heparin(1000 U/kg i.v.)을 투여하고 Grover 등⁷⁻⁸⁾의 방법에 따라 심장을 적출하였다. 적출한 심장을 Langendorff 실험기에 걸고 적절한 압력(65 mmHg, 80 cm H₂O)으로 생리액(Krebs-Henseleit solution, 조성 <mM>: 116 NaCl, 4.7 KCl, 1.1MgSO₄, 1.17 KH₂PO₄, 24.9 NaHCO₃, 2.52 CaCl₂, 8.32 glucose, 2.0 pyruvate)을 37°C로 유지하면서 관류시켜 주었고 실험을 진행하는 동안 계속 95% O₂와 5% CO₂의 혼합가스를 통해주어 pH 7.4가 유지되도록 하였다. 에탄올과 증류수 혼합액(1:1 vol/vol)으로 채운

고무 풍선(latex balloon)을 매달은 금속 cannula를 폐정맥을 통해 좌심실에 삽입시키고 풍선에 전달되는 좌심실압을 측정하기 위해 pressure transducer에 연결하였다. 심장을 5 분간 안정화되도록 한 후 좌심실 이완기압(LVEDP, left ventricular end diastolic pressure)을 10 mmHg로 주고 이 풍선 부피를 전 실험 기간 동안 유지시켰다.

심장 기능을 평가하는 parameter로서 좌심실압(LVDP; left ventricular developing pressure)과, 심박동수(HR, heart rate) 그리고 관상 혈관 기능을 평가하는 parameter로 관상 혈류량(CF, coronary flow) 등을 측정하였다. 여기서 LVDP는 좌심실 수축기압에서 좌심실 이완기압을 감하여 산출하였다. 관상 혈류량은 관류되어 흘러 넘치는 액을 1분간 받아 그 부피를 측정함으로써 1분당 관류되는 관류량으로 하였다. Plugsys bridge amplifier를 통해 처리된 모든 신호를 polygraph로(Grass 7P) 기록하였다.

정상 및 당뇨쥐의 심장에 vehicle(0.05% dimethylsulfoxide, DMSO) 또는 KST221085 10 µM을 각각 10 분간 관류시키고 약물 관류 직전 및 관류 후에 각 parameters를 측정하였다.

당뇨쥐 대동맥혈관의 이완기능에 대한 작용(organ bath experiment) - 웅성 SD 흰쥐의 후두부를 강타하여 기절시킨 후 경동맥을 잘라 흐르는 물에 의해 혈액을 유실시켰다. 가슴 부분을 절개하여 흉곽 대동맥을 재빨리 적출하여 지방조직 등을 제거하고 3-5 mm 길이로 잘라 aortic ring을 얻었다. 대동맥 혈관절편을 내피가 손상되지 않도록 조심스럽게 생리액(Modified Krebs-bicarbonate buffer, mM: 118 NaCl, 4.7 KCl, 2.5 CaCl₂, 1.2 MgSO₄, 25 NaHCO₃, 1.2 KH₂PO₄, 10 Glucose, 0.01 disodium EDTA)이 담긴 organ bath 내에 걸고 0.5~1.0 g의 resting tension을 준 상태에서 37°C하에 O₂:CO₂(95:5) 혼합 가스(carbogen)를 공급하여 주었다. 혈관 조직을 1-2 시간 안정화시킨 후 phenylephrine(PE) 10 µM을 가하여 수축을 유발시켰다. 수축이 지속적으로 유지되면 내피의존성 이완 유도제인 acetylcholine(ACh)을 1 nM~10 µM까지 가하여 ACh의 농도이완 반응곡선을 얻었다. 대조군으로서 정상 및 당뇨쥐 혈관에 vehicle인 DMSO(0.1%)를 10분간 전처리하였고, KST221085 투여군으로서는 정상 및 당뇨쥐 혈관에 KST221085 10 µM을 10분간 전처리하고 PE-수축을 유도한 다음

ACh의 농도-이완 반응곡선을 관찰하였다. ACh의 농도-이완 반응곡선으로부터 EC₅₀ for ACh(50%의 이완을 발생시키는 ACh의 농도)을 얻었다.

통계처리 - 모든 자료는 mean±S.E.M으로 나타내며 paired 또는 unpaired Student's t-test로 유의성 검정을 수행하여 p<0.05 수준에서 판정하였다.

실험결과

당뇨쥐의 심장기능에 미치는 영향 - Fig. 2에 나타나 있듯이 안정상태의 LVDP가 정상군의 81.5±5.1 mmHg에 비하여 당뇨군에서 50.2±0.5 mmHg로 감소되었다. KST221085 10 μM을 투여한 경우 LVDP는 당뇨쥐심장 대조군(DMSO 0.05%; 최고 57±4.9 mmHg)에 비하여 현저히 증가되어 1분 후에 최고 82.5±4.5 mmHg에 달하였고 투여 후 5분부터 10분까지 74±4.1 mmHg를 유지하였으며 이는 정상대조군 LVDP와 유사한 정도였다. KST221085 투여 10분 후 Krebs-Henseleit solution으로 washout 함에 따라 KST221085에 의한 LVDP 증가효과가 다시 소실되기 시작하여 washout 20 분만에 완전히 소실되었다. 반면 정상쥐심장의 LVDP경우에는 KST221085 10 μM 투여 후 대조군(DMSO 0.05%)에 비하여 약간 증가되

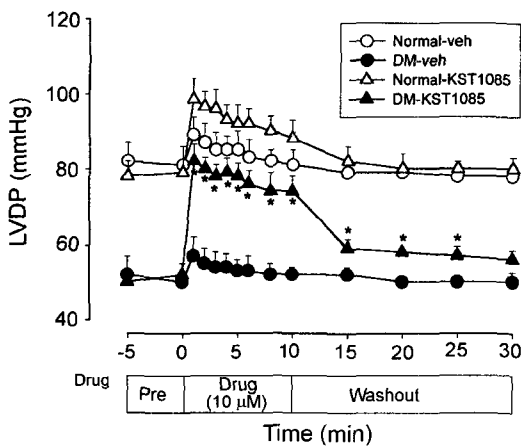


Fig. 2 - Effect of KST221085 on left ventricular developed pressure (LVDP) in isolated hearts from normal and diabetic (DM) rat (n=6-7). After 10-min equilibration (Pre), hearts were treated with vehicle (veh, 0.01% DMSO) or KST221085 (KST1085, 10 μM) for 10 min and then washed out with Krebs-Henseleit solution, *p<0.05 vs. vehicle-treated DM (DM-veh).

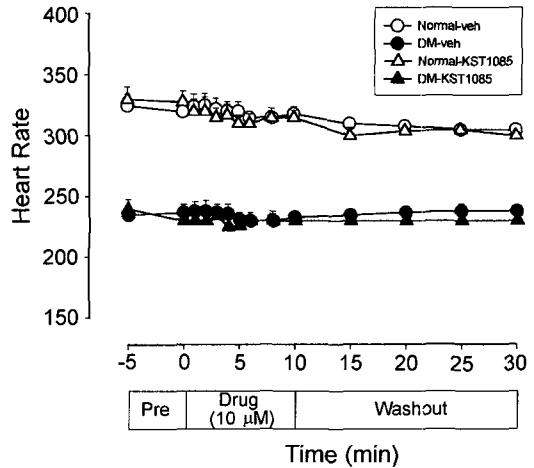


Fig. 3 - Effect of KST221085 on heart rate in isolated hearts from normal and diabetic (DM) rat (n=6-7). After 10-min equilibration (Pre), hearts were treated with vehicle (veh, 0.01% DMSO) or KST221085 (KST1085, 10 μM) for 10 min and then washed out with Krebs-Henseleit solution.

는 경향을 보였으나 유의성은 없었다.

안정상태의 심박동수(Heart Rate)를 측정한 결과 정상쥐 대조군에서는 320±8.7 beats/min, 당뇨쥐의 경우는 237±6.8 beats/min로 나타났다. 한편 KST1085 10 μM 투여에 의하여 정상쥐와 당뇨쥐 모두에서 유

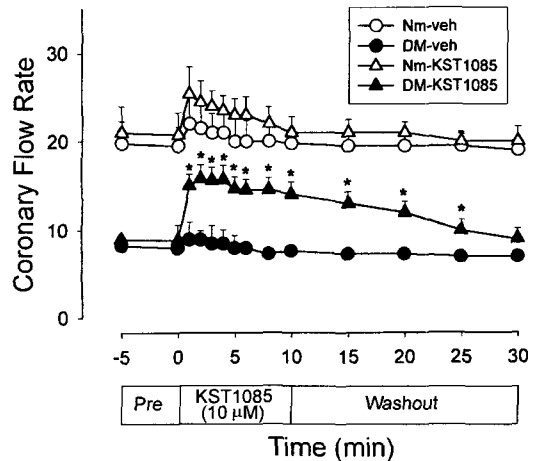


Fig. 4 - Effect of KST221085 on coronary flow rate in isolated hearts from normal and diabetic (DM) rat (n=6-7). After 10-min equilibration (Pre), hearts were treated with vehicle (veh, 0.01% DMSO) or KST221085 (KST1085, 10 μM) for 10 min and then washed out with Krebs-Henseleit solution. *p<0.05 vs. vehicle-treated DM (DM-veh).

의적인 변화가 관찰되지 않았다(Fig. 3).

관상혈류량(CFR)의 경우 안정상태의 정상군에서는 19.5 ± 2.2 ml/min 정도로 나타났으며 당뇨군에서는 8.3 ± 0.41 ml/min로 저하되어 나타났다(Fig 4). 당뇨군에서 저하된 관상혈류량은 KST221085 10 μ M 투여에 의하여 현저히 증가되어 투여 후 2분에 15.8 ± 1.6 ml/min까지 증가하였고 투여 10분 동안 14.5 ± 1.4 ml/min를 유지 하였다. 증가된 관상혈류량은 washout 후 서서히 다시 감소하기 시작하였으나 15분까지도 증가효과는 유의적으로 남아 있었고 washout 20분 후에는 증가 효과가 완전히 소실되었다.

당뇨쥐 대동맥혈관의 이완기능에 미치는 영향(organ bath experiment) 정상쥐 대동맥혈관에서는 대조군과 KST221085 투여군의 EC₅₀ for ACh(50%의 이완을 발생시키는 ACh의 농도)이 각각 0.12 ± 0.022 및 0.087 ± 0.013 μ M이었으며 이들간에 유의적인 차이는 관찰할 수가 없었다(Fig. 5). 한편 당뇨쥐 대동맥혈관에서는 KST1085투여에 의하여 ACh의 농도-이완 반응 곡선이 왼쪽으로 이동되어 대조군과 KST1085투여군의 EC₅₀ for ACh이 0.29 ± 0.024 및 0.81 ± 0.021 μ M로 나타났으며, 유의적인 차이가 확인되었다 ($p < 0.05$).

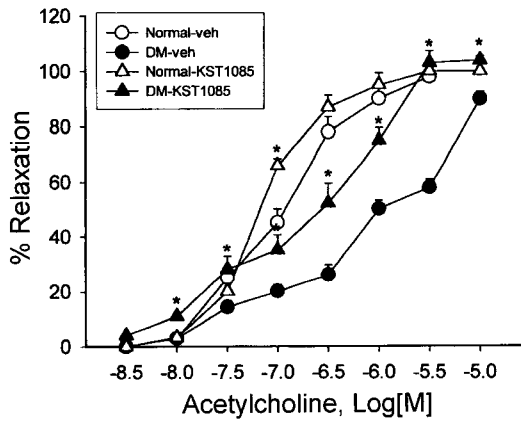


Fig. 5 – Effect of KST221085 on endothelium-dependent relaxation in isolated aortic rings from normal and diabetic (DM) rat (n=6-7). After 1 h-equilibration, aortic rings were treated with vehicle (veh, 0.01% DMSO) or KST221085 (KST1085, 10 μ M) 10 min before contraction was induced by phenylephrine 10 μ M. Then, endothelium-dependent relaxation was induced by acetylcholine (1 nM-10 μ M). * $p < 0.05$ vs. vehicle-treated DM (DM-veh).

고 찰

본 연구결과로부터 당뇨치료 후보물질인 KST221085가 당뇨성 심장혈관기능저하를 개선시켜 줄 가능성이 시사되었다.

심장 순환계는 혈액의 순환을 통해 정상적인 생리 기능 유지에 중추적인 역할을 하므로 기능이상이 초래될 경우 인체의 항상성(homeostasis)이 파괴되고 생명을 위협하는 심각한 질환으로 이행될 위험성이 높다. 특히 심장은 관상동맥질환 또는 산소 요구량 증가 등의 다양한 원인들에 의해 급성 혹은 만성 심근허혈이 초래될 수 있으며 이는 협심증 또는 심근 경색으로 이어져서 돌연한 사망의 원인이 될 수 있다. 이러한 심장 순환계 질환은 성인 연령층에서 발병율이 20%에 이르고 발병연령층의 범위가 점차 확대되고 있으며 선진 각국에서 가장 높은 사망율을 보이고 있는 현실이다. 이러한 심혈관계 질환은 현대인의 또 다른 성인병으로서 높은 비중을 차지하고 있는 당뇨환자에게서 그 발병율이 특히 높아 당뇨환자를 심혈관계질환의 high risk group으로 보고 있다.¹⁻³⁾

당뇨성 심혈관합병증의 기전은 아직 명확하지 않으나, 많은 연구결과 고혈당에 의해 대사적 이상이 먼저 초래되고, 이로 인하여 diacylglycerol 생성이 증가되며, 증가된 diacylglycerol에 의하여 protein kinase C (PKC) 활성이 증가되는데 이것이 심혈관 합병증과 관련되어 있을 것으로 여겨지고 있다.⁹⁾ Lee 등¹⁰⁾에 의하면 고혈당에 의해 증가된 PKC 활성이 Na⁺, K⁺-ATPase 활성을 감소시키고 이로 인해 결국 심장 수축력 저하, 관상혈관이완능 저하 등과 같은 전반적인 심장기능 저하 현상이 초래된다고 보고하였다.¹⁰⁻¹¹⁾ 뿐만 아니라 최근에는 지질대사의 변화, prostanoids 생성능의 변화, 그리고 고지혈증 등과의 관련성에 대한 많은 연구가 진행되고 있다. Fujitani 등¹²⁾은 streptozotocin 유도 당뇨쥐 적출혈관에서의 prostacyclin 생성능이 정상쥐에 비하여 저하되어 있음을 관찰하였고, sulfonylurea인 gliclazide에 의해 혈당변화를 수반하지 않고 prostacyclin의 생성만을 증가시켰다는 결과를 통해 당뇨성 말초혈관 장애의 치료에 이들 약물이 유용하게 이용될 가능성을 제시하였다. 또한 당뇨병 모델의 혈관 내피에서도 prostacyclin 생성능이 정상 모델에 비하여 크게 감소되어 있으며 반면 thromboxane A₂ (TXA₂) 또는 prostaglandin H₂의 생성은 증가되어 있

어, 이로 인한 직접적 작용 혹은 내피로부터의 NO 유리를 방해하는 간접적 작용 등에 의해 당뇨모델에서의 혈관확장성 감소가 초래되었을 것으로 여겨지고 있다. 그러나 혈관에서의 이러한 변화가 당뇨병 상태에서의 고혈당(hyperglycemia) 혹은 고지혈증(hyperlipidemia)에 직접적으로 기인한 것인지는 명확히 알려지지 않고 있는데, 최근 적출 혈관에 고농도의 glucose를 장시간 노출시킨 경우 TXA₂, PGF_{2a} 등의 생성능이 증가한다는 보고가 있어 prostaglandin 류의 변화와 고혈당과의 연관성을 뒷받침해주고 있다.¹³⁾

최근 oxazolidinone계 화합물이 glucose utilizer로서의 활성이 있다하여 항비만, 항당뇨 활성 물질로서의 개발 가능성이 시사된 바⁶⁾ 있어, 새로운 당뇨치료제 개발 대상으로 관심을 일으켰다. Cheon 등¹⁴⁾은, 다양한 oxazolidinone계 유도체 중에서도 KST221085가 근육 조직에서 포도당 수송능 증가효과를 강력하게 나타낸다고 보고하였다. 따라서 저자들은 KST221085를 대상물질로 정하고 이 물질이 당뇨성 심혈관 합병증에 대한 개선효과를 나타내는지를 관찰하였다. 먼저 당뇨병 모델에서 심장기능저하 및 관상혈류저하, 그리고 혈관이완기능 저하 등을 확인하였고, 이러한 기능이상들에 대하여 KST221085가 개선효과를 나타내는지를 관찰하였다.

본 실험에서 사용한 당뇨쥐 심장에서 수축력 지표인 LVDP와 심박동수가 정상쥐에 비하여 현저히 작게 나타남을 확인하였는데(Figs 2 & 3), 이는 이미 잘 알려져 있는 당뇨병성 심기능이상 즉 심장수축력 및 심장박동수 감소 현상¹⁵⁾과 잘 일치하는 결과였다. 관상혈류량은 관상혈관의 이완정도에 의해 좌우되므로 심장 내 관상동맥의 기능을 나타내주는 지표로 이용되고 있다. 따라서, 본 실험에서도 관상혈류량을 관찰하였는데, 그 결과 당뇨쥐 심장의 관상혈류량이 정상쥐 심장의 경우보다 현저히 저하됨을 관찰하였고 이로부터 당뇨병성 관상혈관기능이상을 확인할 수 있었다(Fig. 4).

이러한 당뇨심장의 기능이상들 중에서 저하되었던 수축력의 경우 KST221085에 의하여 현저히 개선되어 정상심장의 수축력과 거의 유사한 정도로까지 회복되는 것을 관찰하였다. 정상심장의 경우에는 KST221085에 의한 수축력의 변화가 유의성은 없지만 증가되는 경향은 여전히 관찰할 수 있었다. KST221085가 근육세포에서 당수송능을 증가시킨다는 보고를 토대로 할 때,¹⁴⁾ 당뇨쥐의 심장 근육에서도 저하되어 있던 당수

송 및 당이용율이 KST221085에 의하여 증가되고 에너지원 공급이 증가됨으로써 결국 수축력이 증가되었을 가능성이 시사된다. 그러나 심근에서의 당이용율에 대한 직접적인 결과 및 더 정확한 작용기전을 밝히기 위해서는 추후 연구가 계속 진행되어야 할 것이다. 한편 심박동수는 KST221085에 의하여 변화되지 않은 결과로부터 KST221085가 활동전압의 전도속도에는 영향을 미치지 않는 것을 알 수 있었다.

당뇨심장의 기능이상 중 관상혈관 기능이상에 대해서도 KST221085가 매우 강력한 개선효과를 나타내었다. 관상혈류 증가는 심장 수축력 증가와도 비례적인 상관관계가 있으므로 KST221085에 의해 증가된 관상혈류량이 수축력증가에 따른 단순한 부차적 현상인지, 아니면 혈관에 대한 직접적 작용을 가지는지 확인 할 필요가 있었다. 따라서 저자들은 당뇨 쥐로부터 혈관을 적출하고 혈관의 이완기능에 대한 KST221085의 작용을 관찰하였다. 물론 관상혈관을 사용하는 것이 가장 바람직하겠지만 실험 기술상의 문제로 인하여, 대동맥 혈관을 사용하였다. 당뇨쥐 대동맥 혈관의 내피 의존성 이완작용에 대하여 KST221085는 유의성 있는 증가효과를 나타내었으며, 이로부터 KST221085가 혈관에 대한 직접적인 작용을 나타낼 수 있음이 시사된다. 한편 관상혈류 증가효과와 심수축력과의 연관성도 배제시킬 수는 없으므로, KST221085의 관상혈류 증가효과는 심근 수축력증가에 따른 부가적 효과와 혈관에 대한 직접적 작용 모두가 합쳐진 효과일 것으로 추정된다.

결론적으로, STZ-유도 당뇨쥐에서 심장 수축기능저하 및 관상혈관 이완기능저하 현상, 그리고 당뇨쥐 대동맥혈관 이완기능저하 현상 등이 KST221085에 의하여 유의성 있게 개선됨을 확인하였으며, 이는 KST221085가 이미 알려진 당수송능 향상효과 이외에도 당뇨병성 심혈관 합병증 개선효과를 동시에 나타낼 가능성을 시사한다.

감사의 글

본 연구는 보건복지부의 보건의료기술연구개발사업(관리번호 : HMP-98-D-4-0042) 연구비 지원으로 수행되었으며 이에 감사드립니다.

문 헌

1) Entmacher, P. S. : Diabetes mortality from vital

- statistics. In *Joslin's Diabetes Mellitus* Marble, A. ed. pp 278-297, Lea & Febiger, Philadelphia (1985).
- 2) Jarrett, R. J. : Cardiovascular disease and hypertension in diabetes mellitus. *Diabetes Metab. Rev.* **37**, 1595 (1990).
 - 3) Morrish, N. J., Stevens, L. K., Fuller, J. H., Keen, H. and Jarrett, R. J. : Incidence of macrovascular disease in diabetes mellitus. The London cohort of the WHO, multinational study of vascular disease in diabetics. *Diabetologia* **34**, 584 (1991).
 - 4) Kato K., Satoh H., Endo Y., Yamada D., Midorikawa S., Sato W., Mizuno K., Fujita T., Tsukamoto K., Watanabe T. : Thiazolidinediones down-regulate plasminogen activator inhibitor type 1 expression in human vascular endothelial cells: A possible role for PPARgamma in endothelial function. *Biochem. Biophys. Res. Commun.* **258**, 431 (1999).
 - 5) Yamada K., Kuzuya H., Nakano T. : Cardiovascular effects of the thiazolidinedione troglitazone. *Nippon Rinsho* **58**, 435 (2000).
 - 6) Aicher T.D., Balkan B., Bell P.A., Brand L. J., Cheon S. H., Deems R. O., Fell J. B., Fillers W. S., Fraser T. D., Gao J., Knorr D. C., Kahle G. G., Leone C. L., Nadelson J., Simpson R., and Smith H. C. : Substituted tetrahydropyrrolo[2,1-b] oxazol-5(6H)-ones and Tetrahydropyrrolo[2,1-b]thiazol-5-(6H)-ones as Hypoglycemic Agents. *J. Med. Chem.* **41**, 4556 (1998).
 - 7) Grover, G. J., Dzwonczy, S., Parham, C. S. Profile of cromakalim in the treatment of myocardial ischemia in isolated rat hearts and anesthetized dogs. *J. Cardiovasc. Pharmacol.*, **16**, 853 (1990a).
 - 8) Grover, G. J., Dzwonczy, S., and Sleph, P. G. : Reduction of ischemic damage in isolated rat hearts by the potassium channel opener RP 53891. *Eur. J. Pharmacol.*, **191**, 11 (1990b).
 - 9) Inoguchi T., Xia P., Kunisaki M., Higashi S., Feener E. P., and King G. L. : Insulin's effect on protein kinase C and diacylglycerol induced by diabetes and glucose in vascular tissues. *Am. J. Physiol.* **267**, E369 (1994).
 - 10) Lee, T. S., MacGregor, L. C., Fluharty, S. J. and King, G. L. : Differential regulation of protein kinase C and (Na, K)-adenosine triphosphate activities by elevated glucose levels in retinal capillary endothelial cells. *J. Clin. Invest.* **83**, 90 (1989).
 - 11) Harrington, E. O. and Ware, J. A. : Diversity of the protein kinase C gene family implications for cardiovascular disease. *Trends Cardiovasc. Med.* **5**, 193 (1995).
 - 12) Fujitani, B., Maeda, J., Tsuboi, T., Kadokawa, T. and Shimizu, M. : Effect of gliclazide on prostaglandin I₂ formation in normal and streptozotocin-induced diabetic animals. *Jpn. J. Pharmacol.* **33**, 965 (1983).
 - 13) Tesfamariam, B., Brown, M. L., Deykin, D. and Cohen, R. A. : Elevated glucose promotes generation of endothelium-derived vasoconstrictor prostanoids in rabbit aorta. *J. Clin. Invest.* **85**, 929 (1990).
 - 14) 천승훈 Thiazolidinedione 및 oxaxolidine 유도체의 합성 및 항당뇨병성 활성에 관한 연구. 보건복지부 보고서 (HMP-98-D-4-0042) pp17 (2000).
 - 15) Moon C. H., Jung Y. S., Lee S. H., and Baik E. J. : Protein kinase C inhibitors abolish the increased resistance of diabetic rat heart to ischemia-reperfusion injury. *Jpn. J. Physiol.* **49**, 409 (1999).