A27

본태성고혈압환자에서 죽상경화증과 Endothelin 사이의 연관성

이화의대 내과

최규복*, 홍미재, 강덕희, 윤견일

고혈압환자에서 혈장 Endothelin 농도가 높다는 보고가 다수 있었으나, 그 의의에 대하여는 아직 논란의 여지가 있다. 연자등은 Endothelin이 일차적으로 고혈압을 유발시키기보다는, 죽상경화증과 같은 혈관손상으로 인하여 이차적으로 Endothelin의 합성이 증가되리라고 보고한 바 있다.

이에 연자등은 죽상경화증과 Endothelin 사이의 연관성을 알아보기 위하여, 본태성고혈압환자 26명(남자 8명, 여자 18명)을 대상으로 연구하였다. 죽상경화의 가능성을 나타내는 지표로서 경동맥초음파상의 형태학적 소견과 혈청 Lipoprotein(a)를 이용하였다. 경동맥 내막-중막 두께는 B-mode 초음파를 이용하여 최대측정치를 구하였고, Lipoprotein(a)는 효소면역측정법을 이용하여 측정하였으며, Endothelin은 Nichols사의 Endothelin RIA kit를 이용하여 방사면역측정법으로 측정하였다. 경동맥초음파검사상 죽종이 있거나 내막-중막 두께가 1.3mm를 넘는 경우를 죽상경화의 소견을 보이는 것으로 간주하였다.

혈장 Endothelin 농도와 혈청 Lipoprotein(a) 사이에는 유의한 정상관을 보였다($r=0.57$, $p<0.05$). 혈청 Lipoprotein(a)가 20mg/dl 이상인 8예에서는 혈장 Endothelin 농도가 3.1±1.44pg/ml로 20mg/dl 미만인 18예의 2.4±0.68pg/ml보다 유의하게 높았다($p<0.05$, 1-tail prob.). 그러나 양 군 사이에 내막-중막 두께는 차이를 보이지 않았다. 경동맥초음파검사상 죽상경화의 소견을 보이는 9예와 정상소견을 보이는 15예 사이에는 혈장 Endothelin 농도나 혈청 Lipoprotein(a) 농도에 차이를 보이지 않았다.

이러한 결과로 보아 본태성고혈압환자에서 혈장 Endothelin 농도의 증가가 죽상경화증과 같은 혈관내피 손상에 기인된다고 유추할 수 있었다. 그러나 초음파검사상의 형태학적 변화가 혈관내피의 국소적 손상을 정확히 반영하지는 못한다고 생각되었다.

A28

Lovastatin이 백서 사구체 메산지움 및 대동맥 평활근 배양 세포의 증식에 미치는 영향

연세대학교 의과대학 내과학교실, 생리학교실*

강신욱, 이승우, 최규헌, 이호영, 한대석, 강복순*

사구체경화증과 죽상동맥경화증은 각각 사구체 메산지움 세포와 혈관 평활근 세포의 증식 및 형태 변화가 주된 병인으로 알려져 있으며, 점차 진행되어 신부전 및 심혈관 질환의 중요한 원인의 하나가 되고 있다. 이러한 두 종류의 세포에서 증식을 억제시킬 수 있을 경우 사구체신염 및 동맥경화증을 치료 및 예방할 수 있을 것이라는 가정 하에 연구가 진행되어, heparin, transforming growth factor-β, atrial natriuretic factor 등이 사구체 메산지움 및 대동맥 평활근 배양세포의 증식을 억제시켰다는 보고가 있으나, 이를 생체내에 사용하는데에는 여러가지 문제점이 있다. 세포 증식 및 DNA 합성에는 mevalonate의 중간 대사 산물이 중요한 역할을 하는 것으로 알려져 있으며, 그중에서도 farnesyl residues는 $p21^{ras}$ 성장 조절 단백이 세포막에 부착하는데 필수적이라는 사실이 밝혀지면서 mevalonate의 생성을 억제시킬 경우 세포 증식도 억제될 것으로 생각하여 여러 종류의 세포를 대상으로 한 연구가 있어 왔다. 그러나, 정상 백서의 사구체 메산지움 세포에 대한 HMG-CoA reductase 억제제인 lovastatin의 효과 및 메산지움 세포와 같은 간엽조직(mesanchyme)에서 유래되었으며 생리적 기능이 비슷한 혈관 평활근 세포에 대한 효과의 비교 연구는 거의 없는 실정이다.

이에 저자 등은 정상 백서에서 추출한 사구체 메산지움 세포와 대동맥 평활근 세포를 배양하여, 증식을 유발시키는 것으로 알려진 PDGF와 EGF로 증식을 일으킨 후, lovastatin의 동시 투여로 이들 세포의 증식에 대한 직접적인 억제 효과를 ^{3}H-thymidine 흡수량과 세포 수를 이용하여 알아보고, 동시에 lovastatin에 의해 생성이 억제되는 mevalonate와 cholesterol을 세포외적으로 투여하여 증식 억제 효과의 가역성 여부를 실험하여 다음과 같은 결과를 얻었다.

1. PDGF는 사구체 메산지움 및 대동맥 평활근 배양세포를 용량 비례적으로 증식시켰다. 메산지움 세포의 경우 10ng/ml 농도에서 대조군에 비해 544.5%의 ^{3}H-thymidine 흡수 증가를 나타냈으며, 평활근 세포에서는 25ng/ml이 ^{3}H-thymidine 흡수를 434.4% 증가시켰다. EGF는 100ng/ml 농도에서 메산지움 및 평활근 세포의 DNA 합성을 각각 519.5%, 390.6% 증가시켰다.
2. Lovastatin은 PDGF에 의해 유도된 메산지움 및 평활근 배양세포의 증식을 용량 비례적으로 억제시켰으며, 10μM 농도에서 메산지움 세포의 증식을 94.4%, 그리고 평활근 세포의 증식은 84.5% 억제시켰다. 또한 lovastatin 10μM은 메산지움 및 평활근 세포에서 EGF 100ng/ml에 의해 유도된 DNA 합성을 각각 97.9%, 99.2%까지 억제시켰다.
3. Mevalonate는 lovastatin에 의해 억제된 PDGF 및 EGF의 세포 증식을 통계학적으로 의의있게 회복시켰으나, LDL-cholesterol은 lovastatin의 증식 억제 효과를 가역화시키지 못했다.

이상의 결과로 lovastatin이 혈중 cholesterol을 감소시키는 효과외에 사구체 메산지움 및 혈관 평활근 세포에 직접 작용하여 세포 증식을 억제시키는 효과가 있으며, 이러한 증식 억제 효과는 cholesterol보다는 mevalonate의 중간 대사 산물의 생성 억제에 의한 것으로 생각된다. 또한 lovastatin이 PDGF 뿐 아니라 EGF에 의한 세포 증식도 억제시킨 점으로 미루어 보아 lovastatin의 증식 억제 효과가 어떠한 성장 인자에 대해 특이한 것은 아닐 것으로 사료된다.