C27

고농도 당에의한 메산지움 세포의 monocyte chemotactic peptide-1 발현의 기전

경희의대 내과, 고려의대 내과*
임천규, 홍성표, 박재경, 이태원, 차대룡*, 김명재

메산지움세포 (MC)는 세포성장인자들을 분비하고 이에 반응함이 밝혀져왔다. 당뇨병성 신증에서 단핵구 침윤이 관찰되고 병인 또는 진행과 관련이 있을 것으로 보고되고 있으나 그 기전들이 아직 명확치 않다. 이에 연구자들은 고농도 당이 인체 MC에서 단핵구의 주된 화학주성인자인 monocyte chemotactic peptide (MCP)-1의 발현 및 분비에 미치는 영향과 그 기전을 시험관내 세포배양을 통해 조사하여 다음의 결과를 얻었다.

1) ELISA 방법으로 조사한 MC의 MCP-1 분비는 고농도 당(n=5, 450 mg/dl)에서 정상농도의 당(n=5, 100 gm/dl)에비해 24 (1,496 ± 75 pg/ml vs 966 ± 15 pg/ml) 또는 48 시간 (1,910 ± 93 pg/ml vs 1,250 ± 55 pg/ml)에 각각 50% 이상 증가되었다($p<0.005$).

2) RT-PCR 방법으로 MC에서의 MCP-1/GAPDH 발현비를 조사하였을때 고농도 당(0.72 ± 0.11)에서 정상 당(0.24 ± 0.01)에비해 24시간에 3배 증가되었다 ($p<0.005$).

3) Phorbol myristate acetate (100 nM) 투여시 MCP-1/GAPDH 발현비는 0.66 ± 0.14 로서 배양액 단독에비해 24시간에 2.7배 증가되었다 ($p<0.005$).

4) 고농도 당과함께 protein kinase C (PKC) inhibitor인 Calphostin C(200 nM)를 전처치하였을때 발현비가 0.72±0.11에서 0.39±0.09로 감소되었다 ($p<0.05$).

결론적으로, MC의 MCP-1 발현은 PKC에의해 매개되고, 고농도 당은 이 PKC를 경유하여 MC의 MCP-1의 발현 및 분비를 현저히 증가시킨다고 생각되었다.

C28

Role of advanced glycosylation end products in high glucose-induced upregulation of TGF-β1 and fibronectin synthesis by mesangial cells. *Hi Bahl Lee[1] and Hunjoo Ha[2], Hyonam Kidney Laboratory, Soon Chun Hyang University[1] and Department of Pharmacology, Yonsei University College of Medicine[2], Seoul, Korea*

Advanced glycosylation endproducts (AGEs) are produced by a process involving nonenzymatic modification of tissue proteins by physiological sugars and accumulate in tissues as a function of time and sugar concentration. AGEs have been implicated in the pathogenesis of diabetic renal and vascular injury. We have recently shown in steptozotocin-induced diabetic rats increased total kidney AGEs, urinary albumin excretion, glomerular volume, glomerular TGF-β1 mRNA, and type IV collagen and laminin proteins in the kidney. Aminoguanidine, an inhibitor of AGE formation and AGE-induced protein cross-linking, abrogated all changes without correcting hyperglycemia suggesting important role for AGEs in the pathogenesis of diabetic nephropathy.

In the present study, we assessed the role of AGEs in high glucose-induced TGF-β1 and fibronectin synthesis by mesangial cells. AGEs were measured by ELISA and TGF-β1 and fibronectin proteins by western blot analysis.

In mesangial cells cultured with high glucose (30 mM) for 2 weeks we observed 23% increase in AGEs, 60% increase in TGF-β1 protein, 2-fold increase in fibronectin protein, and 50% increase in fibronectin mRNA above the values in mesangial cells cultured with control glucose (5.5 mM). 5 mM aminoguanidine suppressed all the high glucose-induced changes without affecting glucose uptake by mesangial cells. These data suggest that high glucose-induced upregulation of TGF-β1 and extracellular matrix synthesis by mesangial cells is, in part, mediated by AGEs.