

안지오텐신 II (ANG II)에 의한 신장 특이적 변화에 관한 연구

고려대학교 의과대학 소아과학교실

유 기 환

대부분의 만성 신장 질환에서 renin angiotensin계는 활성화되어 있으며 신섬유화 진전의 주된 병리기전일 것으로 추측되고 있다. 그러나 in vivo study로 이를 직접적으로 규명하는 것은 여러 가지 어려움이 있으므로 현재까지 대부분의 연구는 차단 또는 억제제를 이용한 것이며 ANG II를 직접 투여한 경우라도 전신적인 효과(고혈압 등)를 배제하기는 어렵다. 본 연구에서는 여러 농도의 ANG II를 투여하여 전신 효과를 배제한 ANG II의 효과를 알아보려 하였다. 한편 최근에는 여러 신장 질환의 진전에 따르는 apoptosis의 변화도 주요한 관심사의 하나로 대두되었다. 연구자들은 ANG II를 지속적으로 투여한 후 신장에서의 변화를 관찰하며 renin angiotensin system과 apoptosis 및 세포증식의 연관관계 및 변화를 보고자하였으며 이에 더해 ANG II 투여 용량을 세분하여 고혈압 유무에 따른 변화도 관찰하였다.

체중 190-200g의 수컷 Sprague-Dawley 백서 15마리를 3군으로 나누어 osmotic minipump(Model 2001, Alza Co, USA)를 등의 견갑골 사이에 피하 삽입하였다. I군은 위약, II군은 50ng/min, III군은 100ng/min의 ANG II를 7일간 0.5 μ L/hr의 속도로 투여하였으며 매일 혈압, 체중, 수분 섭취량을 측정하고 연구 시작시와 백서 희생시 방사성 면역측정법으로 꼬리 정맥혈의 알도스테론 농도를 측정하였다. 약물 투여 7일 후 희생시켜 신장의 무게를 측정하고 apoptosis 염색과 PCNA 염색을 시행하였으며 apoptosis의 조절유전자로 알려진 bcl-2(B cell lymphoma-2) 발현의 차이를 보기 위하여 western blotting과 면역조직화학 염색을 시행하였다. 이에 더해 신섬유화의 초기 유발 요인인 macrophage의 침착을 관찰하기 위해 ED-1항체를 이용하여 면역조직화학 염색을 하였으며 각 군의 TGF- β 1 mRNA 발현의 차이를 보기 위해 RT-PCR을 시행하였다.

결과를 보면 I, II군의 혈압과 정맥내 알도스테론 농도는 모두 정상이었으나 III군은 약물투여 제 3일과 7일에 고혈압을 보였으며 제 7일에 의미있는 알도스테론의 증가를 보였다($P < 0.05$). 또한 수분섭취량은 I군과 II군의 경우는 변동을 보이지 않았으나 III군의 경우 알도스테론 투여 3일 이후부터 7일까지 50% 이상으로 증가되었다($P < 0.05$). Masson-Trichrome 염색상 세포간 간질의 양은 I군에 비해 II, III군에서 유의하게 증가하였으며($P < 0.05$), apoptosis는 주로 수질의 세뇨관 상피세포에서 발견되었으며 I군에 비해 II, III군에서 유의있게 증가하였고($P < 0.05$), Bcl-2단백질의 발현은 I군에 비하여 II, III군에서 유의있게 감소하는 양상을 보였다($P < 0.05$). PCNA 양성인 세포는 주로 세뇨관 상피세포로서 피질 보다 수질 외측부에 많이 존재하였고, I군에 비하여

Ⅱ군에서 의미있게 증가하였다($P < 0.05$). ED-1양성인 세포는 I군에 비해 Ⅱ, Ⅲ군에서 의미있게 증가하였으며 TGF- β 1 mRNA의 발현도 I군에 비해 Ⅱ, Ⅲ군에서 증가하였다.

결론적으로 ANG Ⅱ 투여시 신장의 섬유화, apoptosis 및 세포 증식은 용량 의존적으로 증가하였으며 조절인자인 bcl-2의 발현은 감소하여 고혈압 유무와 상관없이 이러한 신장의 조직학적인 변화는 ANG Ⅱ에 의해 조절될 가능성이 있는 것으로 생각된다.