

항산화제 투여가 streptozotocin 당뇨쥐의 단백질과 사구체의 TGF- β 1 및 fibronectin mRNA 표현에 미치는 영향. 하현주, 유미라, 김경환. 연세대학교 의과대학 약리학교실

고포도당의 자가산화, 비효소적 당화, aldose reductase 활성화 및 protein kinase C (PKC) 활성화는 각각 산화성 스트레스를 증가시키기 때문에 산화성 스트레스가 당뇨병성 사구체 손상의 발생과 진행에 관여하리라 여겨진다. 전환성장인자(transforming growth factor, 이하 TGF)- β 는 당뇨병성 신증의 주병변인 신비대와 혈관간 기질 확장에 관여하는 최종 매개 인자로 알려져 있다. 본 연구에서는 항산화제인 melatonin과 taurine 투여가 당뇨쥐의 단백질과 사구체의 TGF- β 1 및 fibronectin mRNA 표현에 미치는 효과를 검색하였다. 흰쥐 꼬리 정맥으로 streptozotocin 50 mg/kg을 투여하여 실험적 당뇨병을 유도하였다. 당뇨 유발 이틀 후부터 melatonin과 taurine을 각각 2 g/l와 10 g/l의 농도로 물에 녹여 자유롭게 마시도록 하였다. Northern blot 분석을 이용하여 분리된 사구체의 mRNA 표현을 정량하였고, 산화성 스트레스의 지표로서 지질과산화물을 변형된 thiobarbituric acid 법으로 측정하였다. 당뇨 유발 4주 후, 대조군 (n=6; 혈당 163 \pm 12 mg/dl)에 비하여 당뇨쥐 (n=6; 혈당 527 \pm 14 mg/dl)의 단백질 배설량은 6.1배 증가하였고, 사구체의 TGF- β 1 mRNA 표현은 1.4배 그리고 fibronectin mRNA 표현은 1.7배 증가하였으며, 혈중 및 요중 지질과산화물은 각각 2.2배와 42배 증가하였다. Melatonin (n=6)이나 taurine (n=6)을 4주간 투여하면 고혈당이 계속 유지되면서 당뇨쥐에서 관찰되는 단백질과 지질과산화 증가가 약 50% 억제되었을 뿐아니라 사구체의 TGF- β 1과 fibronectin mRNA 표현 증가도 억제되었다. 이상의 결과를 종합하면, 당뇨병에 수반되는 산화성 스트레스가 당뇨병성 사구체 손상에 중요한 역할을 한다고 여겨진다.

C14

고농도의 포도당이 배양 혈관간 세포의 전환성장인자와 fibronectin 합성에 미치는 연쇄적 효과

오종훈¹, 하현주², 유미라², 이희발¹

순천향대학부설 현암신장 연구소¹; 연세대학교 의과대학 약리학 교실²

전환성장인자 (transforming growth factor, 이하 TGF)- β 는 당뇨병성 신증의 주 병변인 신비대와 혈관간 기질 확장에 관여하는 최종 공통 매개 인자로 알려져 있다. 그러나 당뇨병성 신증의 초기에 혈관간 세포의 TGF- β 1의 표현과 세포의 기질의 합성이 시기적으로 어떻게 변화하는지는 분명하지 않다. 본 연구에서는 혈관간 세포를 고포도당으로 자극한 후 TGF- β 1과 fibronectin의 mRNA 표현과 단백질 합성의 변화 양상을 3 시간부터 48 시간까지 관찰함으로써 고포도당이 TGF- β 1과 세포의 기질 합성 증가에 미치는 영향을 검색하였다. 흰쥐에서 분리한 사구체로부터 혈관간 세포 배양계를 수립하였고, 5.6 mM (대조 포도당) 또는 30 mM 포도당 (고포도당)으로 휴지기의 혈관간 세포를 자극하였다. 고포도당에서 배양한 혈관간 세포의 TGF- β 1 mRNA는 배양 후 6 시간부터 시작하여 48 시간까지 계속 유의있게 증가하여, 6 시간 배양한 혈관간 세포의 TGF- β 1의 mRNA 표현은 대조 포도당과 비교할 때 1.5 배, 48 시간에는 1.8 배였다. 배양 상층액을 열처리하여 TGF- β 1을 활성화한 후 mink 허파 상피 세포의 성장 억제 정도를 측정하므로써 혈관간 세포가 합성 분비하는 TGF- β 1을 측정하였다. 고포도당군의 TGF- β 1 활성화도는 대조 포도당군과 비교할 때 24 시간과 48 시간에 각각 1.3 배와 1.6 배씩 증가하였다. 고포도당에 의한 fibronectin의 mRNA 표현의 증가는 배양 후 24 시간에 1.4 배 증가하여 48 시간까지 지속되었다. Western blot 분석을 했을 때, 고포도당은 fibronectin의 합성과 분비를 유의있게 증가시켜 배양 48 시간 후 대조 포도당과 비교하여 1.5 배 증가하였다. 항 TGF- β 항체는 고포도당에 의한 fibronectin 합성 증가를 완전히 억제하였다. 이상의 결과를 종합하면, 고포도당은 혈관간 세포의 TGF- β 1 합성을 대단히 일찍 증가시키고 이렇게 합성된 TGF- β 1이 고포도당에 의한 fibronectin mRNA 표현과 단백질 합성의 증가에 중요한 역할을 한다고 여겨진다.