

Angiotensin II 와 Angiotensin Converting Enzyme inhibitor의 투여가 transforming growth factor 유전자 발현에 미치는 효과

고려대학교 의과대학 내과학 교실, 신장병 연구소, 경희대학교 내과학교실*
조원용, 조상경, 김상욱, 차대룡, 김형규, 임천규*

혈관간 세포(mesangial cell)의 비후와 세포외기질 단백질(ECM protein)의 축적은 사구체 경화에서 관찰되는 공통적인 병리소견으로 Angiotensin II는 이 과정에서 주요 매개체로 알려져 있다. Transforming growth factor는 다양한 기능을 가진 profibrotic 기능을 지닌 cytokine으로 세포외 기질 단백질의 합성을 촉진시키고 이들의 분해를 억제시킴으로써 조직의 섬유화를 유발시킴으로써 당뇨병성 신증을 포함한 각종 신질환에서 신질환의 진행을 매개하는 주요 cytokine으로 추정된다. 이에 연자는 인형 혈관간세포 배양에서 배양액내 포도당농도의 변화와 Angiotensin II의 투여 및 Angiotensin converting enzyme inhibitor의 투여가 TGF β 유전자 발현에 미치는 효과를 RT-PCR 기법을 사용하여 알아보고자 하였으며 다음과 같은 결과를 얻었다.

- 1) 배양액내 포도당 농도를 30mM로 증가시킨후 3일후 MCs의 TGF β 유전자의 발현은 정상 포도당 농도(5.5mM) 배양액 배양시에 비해 각각 3.82 ± 0.465 와 2.27 ± 0.13 로 유의하게 증가하였다 ($P < 0.05$).
- 2) 고농도 포도당 배양액(30mM)에 Angiotensin II(10^{-6} M)를 첨가한 경우 TGF β 유전자 발현은 4.29 ± 0.476 으로 유의한 증가 소견을 보였다 ($P < 0.05$).
- 3) 정상 포도당 배양액(5.5mM)에 Angiotensin II (10^{-6} M)를 첨가시킨 경우 역시 TGF β 유전자 발현은 3.40 ± 1.88 로 유의하게 증가하였다 ($P < 0.05$).
- 4) 고농도 포도당 배양액(30mM)에 ACE inhibitor (captopril, 10^{-6} M)를 동시에 투여한 경우 TGF β 유전자 발현은 1.20 ± 0.18 로 고농도 포도당 배양시에 비해 유의하게 감소하였다.

이상의 결과로부터 Angiotensin II의 투여는 인형 혈관간 세포로부터 TGF β 유전자의 발현을 증가시킴을 관찰할 수 있었고 ACE inhibitor는 이들에 의한 TGF β 발현을 억제시켰다. 결론적으로 현재 임상에서 사용되고 있는 ACE inhibitor는 사구체내 혈역동학적 호전뿐만 아니라 TGF β 발현을 억제시킴으로써 신질환의 진행에서 유용하게 사용될 수 있으리라 생각된다.

Angiotensin II와 Angiotensin Converting Enzyme Inhibitor의 투여가 Procollagen $\alpha_1(IV)$ 유전자 발현에 미치는 효과

고려대학교 의과대학 내과학 교실, 신장병 연구소, 경희대학교 내과학교실*
김형규, 조상경, 김상욱, 차대룡, 조원용, 임천규*

안지오텐신 전환효소 억제제는 단백뇨를 감소시키고 신질환의 진행을 억제하는 것으로 알려져 있다. 사구체 내압이 증가하지 않는 실험동물 모델에서도 이들의 투여는 유용한 것으로 생각되며 ACE inhibitor의 작용기전에 사구체내 혈역동학적 변화와의 다른 요인이 있을 것으로 추정된다. 이에 연자등은 혈관간 세포(mesangial cell)배양액내 Angiotensin II와 ACE inhibitor의 투여가 ECM의 대표적 단백질인 Collagen 유전자 발현에 미치는 효과를 알아보고자 이 연구를 시행하여 다음과 같은 결과를 얻었다. 1) 고농도 포도당 배양액(30mM)에서 PC $\alpha_1(IV)$ mRNA는 정상포도당 배양액에 비해 유의하게 증가하였다 (2.28 ± 0.34 vs 0.96 ± 0.08 , $P < 0.05$).

- 2) 고농도 포도당 배양액에 Angiotensin II(10^{-6} M)를 투여할 경우 PC $\alpha_1(IV)$ 유전자 발현은 4.64 ± 0.28 로 유의하게 증가하였다 ($P < 0.05$).
 - 3) 정상 포도당 배양액에 Angiotensin II(10^{-6} M)를 투여후에도 PC $\alpha_1(IV)$ 유전자는 약물투여를 하지 않는 군의 0.96 ± 0.08 에 비해 2.69 ± 0.23 으로 유의한 증가가 관찰되었다 ($P < 0.05$).
 - 4) 고농도 포도당 배양액(30mM)에 angiotensin converting enzyme inhibitor (Captopril, 10^{-6} M)을 동시에 투여한 경우 PC $\alpha_1(IV)$ 유전자 발현은 유의하게 억제되었다 (0.69 ± 0.11 vs 2.28 ± 0.34 , $P < 0.05$).
- 이상의 결과로부터 혈관간세포 배양액내 Angiotensin II의 투여는 collagen 유전자의 발현을 증가시켰고 이러한 효과는 ACE inhibitor에 의해 억제됨을 확인하였다. 이러한 결과는 ACE inhibitor가 직접적으로 세포외 기질 단백질의 합성을 조절할수 있을 가능성을 제시한다고 하겠다.