C19

Angiotensin II 투여가 백서 신장 및 심장의 clusterin 발현에 미치는 영향에 관한 연구

고려대학교 소아과학 교실
전혜원, 박지희, 유기환, 홍영숙, 이주원, 김순겸

목적 : clusterin은 양의 rete testis액에서 처음 발견된 heterodimeric protien으로 세포를 모이게 하는 역할을 하며 TRPM-2, SGP-2, apolipoprotein J, SP-40, complement cytolysis inhibitor 등의 이름으로도 알려져 있다. clusterin의 발현은 급성 허혈 및 재관류, 요로 폐쇄, gentamicin 신독성, folic acid 신증, 만성 신질환 등에서 증가하며 신손상의 경우 apoptosis와 관련하여 증가되는 것으로 보고된 바 있다. 한편 Angiotensin II(ANG II)는 강력한 혈관수축제일 뿐만 아니라 신장조직의 섬유화와 세포증식과 관련하여 만성 신질환의 진행에 중요한 인자로 인식되고 있다. 따라서 ANG II를 지속적으로 투여하여 심장 및 신장에서의 clusterin 발현에 차이가 있는 지 알아보고자 다음 연구를 고안하였다.

대상 및 방법 : 체중 190-200 gram의 수컷 Sprague-Dawley 백서 18마리를 3군으로 나누어 osmotic minipump(Model 2001, Alza Co, USA)를 등의 견갑골사이에 피하 삽입하였다. I군은 플라시보, II군은 50 ng/min, III군은 100 ng/min의 ANG II를 7일간 0.5uL/hr의 속도로 투여하였으며 약물투여 7일후 희생시켜 신장 및 심장을 취한후 clusterin 발현의 차이를 보고자 RT-PCR과 면역 조직화학 염색을 시행하였다.

결과 : 1. 세 군에서 ANG II 투여 전후의 백서간 체중과 신장 및 심장 무게간에 유의한 차이는 없었다. 2. I군과 II군의 혈압은 모두 정상이었으나 III군은 약물투여 제 3일과 7일에 고혈압을 보였다($p < 0.05$). 3. 신장에서의 clusterin mRNA 및 단백질의 발현은 I군에 비하여 II, III군에서 유의하게 감소하는 양상을 보였다($p < 0.05$). 4. 심장에서의 clusterin mRNA의 발현은 I군에 비하여 II, III군에서 유의하게 감소하는 양상을 보였으나($p < 0.05$) 면역 세포화학염색결과 세 군간에 유의한 차이를 보이지 않았다.

결론 : ANG II 투여시 신장의 clusterin mRNA 및 단백질의 발현이 감소하였으며 심장에서는 clusterin mRNA의 발현이 감소하였고 이러한 결과는 고혈압의 유무와 상관없이 발생되었다. 따라서 clusterin mRNA와 단백질의 발현은 renin-angiotensin계에 의하여 조절되는 것으로 생각된다.

C20

사구체 질환 환자에서 안지오텐신 전환효소 억제제(angiotensin converting enzyme inhibitor : ACEI)가 transforming growth factor-β_1(TGF-β_1) mRNA의 발현에 미치는 영향

아주대학교 의과대학 신장내과학교실
김승정, 신규태, 마경애, 김상돈, 지석배, 김홍수, 김도헌

만성, 진행성의 신장 질환은 조직학적으로 보면 사구체, 세뇨관, 간질의 섬유화가 특징이며, TGF-β_1이 이러한 과정에서 주된 역할을 하는 것으로 밝혀져 있다. 또한 ACEI가 신질환의 진행정도를 지연시킬 수 있다는 것은 광범위한 연구결과로 널리 알려져 있다. 이 ACEI의 효과는 안지오텐신II생성을 억제시켜 사구체 원심성 소동맥을 확장시키고 그에 따라 사구체 고혈압정도가 감소되는 결과에 의한다고 알려져있다. 그러나 최근 동물 실험에서는 사구체 고혈압에 대한 ACEI의 효과가 TGF-β_1 유전자 발현을 억제하여 신장보호 효과를 낸다고 보고하였다. 게다가 안지오텐신II의 생체내 사구체 고혈압에 대한 효과가 배제된 실험실 배양 메산지움 세포에서의 연구 결과는 안지오텐신II가 직접적으로 TGF-β_1 유전자의 발현을 증가시킨다는 가설을 뒷받침하고 있다. 이처럼 동물과 실험실내 배양세포에 대한 연구는 이루어지고 있으나 인간에서의 TGF-β_1 에대한 ACEI의 효과에 대한 연구 결과는 알려져 있지 않다. 이에 저자들은 ACEI를 투여하기 시작한 환자들을 대상으로 TGF-β_1 mRNA 발현에 대한 안지오텐신II억제의 효과를 측정하였다. 대상환자는 임상적으로 사구체 신염을 가진 8명으로, ACEI의 사용 직전과 ACEI의 사용도중에 검체 혈액을 얻었다. 검체의 말초혈액 단핵구에서 TGF-β_1 mRNA 발현을 보기 위해 역전사 중합효소 연쇄반응(RT-PCR)을 시행하였다. 4명의 환자에서 ACEI에 의한 안지오테신II의 억제 후에 TGF-β_1의 발현이 감소한 반면, 나머지 4명의 환자에서는 TGF-β_1의 발현이 증가하였다. 요약하면, 저자들은 사람에서 안지오텐신II의 억제가 말초혈액 단핵구의 TGF-β_1유전자 발현에 대한 일관된 효과가 있음을 밝히지 못했다. 이러한 결과는 사람에서 TGF-β_1에대한 안지오텐신II의 역할이 신장에 국한되어 나타나거나 또는 안지오텐신II에 TGF-β_1유전자 발현에 대한 직접적인 자극효과가 없을 수도 있음을 시사한다.