

### 대동맥 내피손상후 약물의 투여가 내막의 과대비후에 미치는 효과

고려대학교 의과대학 내과학 교실, 신장병연구소  
조상경, 김상욱, 차대룡, 조원용, 김형규

동맥 협착의 치료방법으로 현재 사용중인 동맥 성형술은 비침습적 치료방법이나 시간이 지남에 따라 재협착이 일어남으로써 임상적으로 문제가 되고 있다. 동맥 성형술후 나타나는 재협착에 관여하는 주된 요인으로는 내막 손상후 증충의 평활근 세포가 내탄력층을 통과하여 새로운 내막을 형성함으로써 내막이 과대비후가 되어 발생한다고 한다. 이러한 과대비후에 영향을 미치는 인자로는 angiotensin II, Insulin like growth factor I, platelet derived growth factor 등이 알려져 있다. 이에 연자등은 백서에서 포가타카테터를 이용하여 대동맥 손상을 일으킨후 내막의 과대비후 발생여부를 확인하고 내막층내에서 여러 성장인자들의 발현을 RT-PCR 기법을 이용하여 분석하였다. 또한 여러 약제의 투여가 이들 유전자 발현에 어떠한 효과를 미치는지 알아보고자 하였다. 1) 대동맥 내피 손상을 준후 3주후에 내막의 증식을 관찰할수 있었고, 새로 증식된 내막은 주로 평활근 세포와 세포의 기질들로 구성되어 있었다. 2) 광학현미경하에서 내막과 중막의 두께의 비는 정상백서의 경우  $0.38 \pm 0.06$ 에서 내피손상후  $1.35 \pm 0.45$ 로 유의있게 증가하였으며 헤파린과 안지오텐신 전환효소 억제제 투여시 각각  $0.54 \pm 0.23$ ,  $0.71 \pm 0.27$ 로 내막의 과대비후가 억제되었다 ( $P < 0.05$ ). 3) 정상쥐에 비해 약물치료를 하지 않은 대동맥 손상군에서  $PC\alpha_1(IV)$ 는 약 3배정도 상승하는 소견을 보였으며 (정상군 0.47 : 대동맥 손상군 1.25) 이러한 소견은 heparin과 ACE inhibitor 투여로 인하여 유의있게 감소하였다 (Heparin 투여군 0.34, ACE inhibitor 투여군 0.69).  $TGF\beta$  유전자는 약물치료를 하지 않은 대동맥 손상군에서 1.36으로 정상군의 2.80에 비해 유의하게 감소하였고 heparin과 ACE inhibitor 투여로 인하여 각각 1.97과 1.65로 회복되는 경향이 있었다. PDGF 유전자의 발현은 정상군에서 0.97, 약물치료를 하지 않은 대동맥 손상군에서 1.60으로 증가하는 경향을 보였고 heparin 및 ACE inhibitor 투여시 1.04와 1.23으로 감소하는 경향은 있었으나 통계적 유의성은 없었다. 이상의 결과로부터 대동맥 내피 손상후 내막의 증식은 다양한 약제에 의해 억제됨을 관찰하였고 이러한 변화는 collagen, PDGF 및  $TGF\beta$  등의 유전자 발현에 변화가 수반됨을 알 수 있었다. 따라서 대동맥 내피손상후 관찰되는 내막의 증식은 세포외기질 단백질(ECM) 및 성장인자 변화가 중요한 역할을 할 가능성을 제시하고 있으나 이는 추후의 연구가 필요할 것으로 사료된다.

### Cyclic AMP가 흰쥐 사구체 상피세포의 Heparan Sulfate Proteoglycan 유전자 발현에 미치는 영향

경북의대 소아과학교실, 영남의대 소아과학교실\*  
고철우, 구자훈, 박용훈\*

**목적** : Glomerular membrane heparan sulfate proteoglycan(GBM HSPG)은 사구체 상피세포에서 생성되는 사구체 기저막 구성물질로서 사구체 기저막이 음전하를 띄게 함으로서 소위 '전하장벽'을 이루어 사구체 기저막의 투과성을 안정되게 유지하는 역할을 하며, 사구체 기저막에서의 GBM HSPG의 소실은 단백뇨의 발생과 밀접한 관계가 있음은 이미 잘 알려져 있다. cAMP는 각종 유전자를 조절하는 중간 매개체로서 세포 특이적으로 작용하는 것으로 알려져 있으나, 아직까지 cAMP가 사구체 상피세포에서 GBM HSPG 유전자의 조절에 어떠한 영향을 미치는지 알려져 있지 않다. 이에 cAMP가 사구체 상피세포의 GBM HSPG 유전자 발현에 미치는 영향을 알아보아 사구체내에서 cAMP가 증가되어 있는 각종 신질환에서 단백뇨의 발생기전 규명에 도움을 주고자 본 연구를 시행하였다.

**방법** : 흰쥐의 사구체 상피세포를 배양하여 1 mM 농도의 cAMP를 가한 후 1 시간, 6 시간, 24 시간 및 48 시간에 RNase protection assay법으로 GBM HSPG mRNA 발현의 변화를 살펴보고, 아울러 cAMP 첨가 후 12 시간, 24 시간 및 48 시간에 면역침전법을 이용하여 GBM HSPG 생성을 정량적으로 측정하였다.

**결과** : 1 mM cAMP 투여 후 GBM HSPG mRNA 발현의 변화를 살펴보면 투여 후 1 시간, 6 시간, 24 시간 및 48 시간에 각각 43%, 32%, 47% 및 40%의 감소가 관찰되었고, GBM HSPG의 생성은 12 시간, 24 시간 및 48 시간 후에 각각 51%, 70% 및 68%의 감소가 있었다.

**결론** : 결론적으로 cAMP는 사구체 상피세포의 GBM HSPG mRNA의 발현을 억제하였고, GBM HSPG의 생성을 감소시킴을 알 수 있었다. 따라서 사구체내에서 cAMP가 증가되어 있으면서 단백뇨를 동반하는 각종 신질환에서 단백뇨의 발생은 cAMP에 의한 사구체 상피세포의 GBM HSPG 유전자 억제와 밀접한 관계가 있을 것으로 생각된다.