

고포도당이 백서 사구체 메산지움 세포의 Nitric Oxide 합성에 미치는 영향

연세대학교 의과대학 내과학교실

노 현 진

당뇨병성 신증은 말기 신부전증의 주된 원인 질환으로 국내에서도 새로 진단받은 말기 신부전증 환자의 약 34%가 당뇨병성 신증에서 기인하는 것으로 보고되어 있다. 고포도당혈증은 당뇨병성 신증의 발생과 진행을 결정하는 주된 인자로 생각되고 있으나, 정확히 어떠한 원위 경로를 경유하여 사구체 모세혈관 기저막의 비후 및 메산지움 영역의 확장 등 특징적인 변화를 유발하는지는 알려져 있지 않다. 고포도당혈증에 의하여 사구체 손상을 매개할 것으로 보고되어 있는 여러 인자들 중 하나인 nitric oxide(NO)는 세포질 내에서 nitric oxide synthase(NOS)에 의하여 합성된다. 신장 내에서 생성되는 constitutive NO는 사구체 모세혈관의 압력을 감소시키고 신장 혈류 순환의 자동 조절(autoregulation) 기능에 관여하며 세뇨관에서의 sodium 재흡수를 억제하는 기능을 하는 것으로 보고되어 있어 신 손상에 대한 보호 작용을 하는 것으로 생각되고 있으나, 병적인 조건하에서 inducible NOS(iNOS) 경로에 의하여 국소적으로 다량의 NO가 생성되는 경우에는 오히려 신장의 손상을 유발할 수 있는 것으로 알려져 있다. 당뇨병성 신증의 발생에 있어서는 초기에 관찰되는 사구체의 과여과에 constitutive NOS(cNOS)에 의한 NO의 합성 증가가 관여하는 것으로 제시되어 있으며 당뇨병의 진행에 따라 NO의 안정성 및 활성이 감소되는 것으로 보고되어 있으나, iNOS 경로에 의한 NO의 역할에 대해서는 확실히 알려져 있지 않다. 이에 본 연구자는 백서에서 추출한 사구체 메산지움 세포를 배양하여 고포도당에 노출시킨 후 iNOS에 의한 NO의 합성 변화를 관찰하였으며, 고포도당에 의한 NO의 합성 변화가 궁극적으로 세포 외 기질의 합성에 미치는 영향을 평가하여 다음의 결과를 얻었다.

1) 고포도당에 노출된 메산지움 세포에서 배지 내 nitrite 및 nitrate의 총 농도는 lipopolysaccharide(LPS)와 interferon- γ (IFN- γ)로 세포를 자극한 후 24시간째에 대조군에 비하여 유의있게 증가되었으며, NO에 의하여 이차적으로 활성화되는 세포 내 cyclic guanosine monophosphate의 농도도 자극 후 24시간 및 48시간째에 대조군에 비하여 유의있게 증가하였다.

2) LPS와 IFN- γ 로 자극된 메산지움 세포의 iNOS mRNA 표현은 시간이 경과할수록 증가하였으며, 자극 후 4시간 및 24시간째에 메산지움 세포의 iNOS mRNA 표현이 대조군에 비하여 유의있게 증가되었다. 그러나 동일 농도의 L형 포도당에 의해서는 iNOS mRNA의 표현이 증가하지 않았다.

3) LPS와 IFN- γ 로 자극된 메산지움 세포의 iNOS 단백 표현은 시간이 경과할수록 증가하였으며, 자극 후 48시간째에는 대조군에 비하여 통계적으로 유의하게 증가되었다.

4) PKC 억제제 calphostin C에 의하여 고포도당에 의한 iNOS mRNA의 표현 증가가 억제되었다.

5) Aldose reductase 억제제에 의하여 고포도당에 의한 iNOS mRNA의 표현 증가가 억제되었다.

6) LPS와 IFN- γ 로 자극된 메산지움 세포에서 고포도당에 의하여 fibronectin의 단백 표현이 의의있게 증가하였으며, aminoguanidine을 이용하여 iNOS를 억제한 결과 고포도당에 의한 fibronectin 단백질 표현 증가가 의의있게 억제되었다.

본 연구의 결과로 백서 사구체 메산지움 세포에서 고포도당에 의하여 iNOS 경로에 의한 NO의 합성이 의의있게 증가됨을 확인하였으며, PKC 경로의 활성화와 polyol 대사의 항진이 이에 관여하는 것으로 사료된다. 또한 iNOS에 의한 NO의 합성 증가는 고포도당에 의한 메산지움 세포의 세포 외 기질 합성 증가를 촉진하는 원인이 될 수 있을 것으로 생각된다.