

일측요관폐쇄(UUO)가 원위 신장의 platelet-derived growth factor (PDGF) 발현에 미치는 영향에 관한 연구

고려대학교 의과대학 소아과학교실  
최정훈, 박영관, 유기환, 홍영숙, 이주원, 김순경

목적: 일측성 요로폐쇄(unilateral ureteral obstruction, UUO)는 신장의 레닌안지오텐신계를 활성화시켜 심한 혈관수축과 함께 진행되는 간질섬유화를 일으킨다. 신세뇨관간질의 증식과 섬유화에서 섬유모세포의 증식을 자극하고 세포의 기질 합성을 조절하는 데에는 platelet-derived growth factor(PDGF)가 중요한 역할을 하는 것으로 알려지고 있다. 따라서, 일측성 요로폐쇄를 유발시킨후 PDGF mRNA와 protein을 측정함으로써 일측성 요로폐쇄의 병태생리와 PDGF의 연관성을 알아보기 위하여 본 연구를 시행하였다.

대상 및 방법: Sprague-Dawley 백서 11마리를 두군으로 나누어 일측성 요관 폐쇄(UUO)와 sham수술을 시행하였으며 14일 후 희생시켜 sham 수술을 시행한 대조군과 UUO 및 폐쇄시킨 요관의 반대편(intact opposite, IO) 신장을 취하였다. 취한 신장 세군의 무게를 재고 Masson-Trichrome 염색을 하여 point detection method로 섬유화의 변화를 관찰하였으며 PDGF-AA와 PDGF-BB 발현의 차이를 보기 위하여 면역조직화학염색, RT-PCR, Western blotting을 시행하였다.

결과: 1. 신장의 무게는 대조군에 비해 IO군과 UUO군에서 유의하게 증가되었다(P<0.05).  
2. Masson-Trichrome 염색으로 측정된 신피질의 콜라겐 면적은 UUO군에서 유의하게 증가되었다(p<0.05).  
3. RT-PCR로 측정된 PDGF-A, -B mRNA의 발현은 UUO군에서 높게 나타났고(p<0.05), Western blotting으로 측정된 PDGF-A, -B 단백질의 발현은 UUO군과 IO군에서 높게 나타났다(p<0.05).  
4. 면역 조직 화학 염색에서도 UUO 군에서, 사구체와 세뇨관, 그리고 간질에서 전반적인 염색상이 증가되었고 특히 확장된 세뇨관의 위측된 상피세포에서 현저하게 강한 염색상을 확인할 수 있었다.

결론: 일측성 요관 폐쇄 후 PDGF-A, B mRNA 및 단백질은 UUO군에서 증가되어 동측 신장의 섬유화와 관련이 있을 것으로 생각되며, IO군에서의 PDGF-A, B 단백질의 증가는 반대편 신장의 보상적 성장과 관련이 있다고 생각된다.

일측 신허혈-재관류에 의한 신조직손상 모델에서 Renin-Angiotensin 계의 활성화와 신조직내 Cytokine 및 Growth Factor 변화에 관한 연구

충남대 의대, 내과학교실, 병리학교실\*: 이강욱, 황평주, 김종학, 서광선\*, 신영태

최근 허혈-재관류에 의해서 나타나는 조직손상 기전에 대한 연구에 관심이 집중되고 있는데 신장이식시 및 급성 신부전증시 나타나는 신장조직 손상에 이리한 기전이 관여할 것으로 생각된다. 또한 renin-angiotensin system (RAS) 과 cytokine 및 성장인자들의 활성화는 사람의 신장질환 및 신조직손상 동물 모델에서 중요한 역할을 담당하고 있음이 밝혀지고 있다. 이에 연구자들은 신장조직에서 신허혈-재관류에 의한 신조직 손상에 RAS의 활성화가 관련되는지 알아보고 신조직내에 조직손상을 매개하는 cytokine 및 성장인자들 활성화를 유전자발현 단계에서 알아보고자 하였으며 angiotensin converting enzyme inhibitor (ACEI) 에 의한 RAS 억제가 미치는 영향에 대하여 함께 알아보았다. 16 마리의 SD 웅성 백서에서 thiopental sodium 마취하에 수술적인 방법으로 개복하고 혈관 클램프로 좌측 신동맥을 60 분간 압박하여 혈류를 차단한 다음 다시 개방시켰다. 대상 실험군은 sham 수술군 (n=6), 신허혈-재관류 대조군 (I-R C, n=8), 및 신허혈-재관류 ACEI 치료군 (I-R E, 수술전부터 1 주일간 enalapril 100 mg / L 식수에 섞어 투여, 수술직후 50 mg/Kg 복강내 주사, n=8)으로 분류하였다. 수술 후 24 시간째 동물들을 희생시켰으며 신조직내 MCP-1, IL-6, iNOS, TNF- $\alpha$ , TGF- $\beta$  와 endothelin 1 의 유전자 발현정도를 상경적 RT-PCR 방법으로 측정하였다. 각 유전자 발현정도는  $\beta$ -actin 과의 비율 서로 비교하였다.

	N	MCP-1	IL-6	TNF- $\alpha$	TGF- $\beta$	ET-1	iNOS	PRA	Ang II
Sham	6	0.4 $\pm$ 0.1	2.3 $\pm$ 0.6	1.0 $\pm$ 0.1	1.0 $\pm$ 0.1	0.9 $\pm$ 0.2	0.6 $\pm$ 0.07	2.7 $\pm$ 0.7	484 $\pm$ 142
I-R C	8	9.8 $\pm$ 2.1	0.9 $\pm$ 0.2	10.1 $\pm$ 2.1	3.8 $\pm$ 0.3	13.5 $\pm$ 1.2	4.2 $\pm$ 1.1	5.6 $\pm$ 1.4#	1084 $\pm$ 205#
I-R E	8	3.5 $\pm$ 1.5*	1.3 $\pm$ 0.3	5.1 $\pm$ 1.3*	2.5 $\pm$ 0.3*	8.0 $\pm$ 1.5*	2.5 $\pm$ 0.7*	4.5 $\pm$ 0.6#	2112 $\pm$ 532#

Data are mean  $\pm$  SEM; Statistical analysis by ANOVA \* p < 0.05 vs. I-R C, # p < 0.05 vs. sham I-R C; I-R control rats, I-R E; ENA treated I-R rats, PRA; Plasma renin activity, Ang II: Angiotensin II, ET-1; Endothelin 1

IL-6 를 제외한 MCP-1, TNF- $\alpha$ , TGF- $\beta$ , ET-1, iNOS 유전자는 sham 군에 비하여 모두 유의하게 신허혈-재관류군에서 신조직내 증가되었다. ACEI 로 치료한 신허혈-재관류 군에서는 모두 치료받지 않은 군에 비하여 유의하게 감소되었다. 혈중 PRA 및 Ang II 는 신허혈-재관류군에서 sham 군에 비하여 의미있게 상승되었다. 이상의 결과로 연구자들은 신허혈-재관류 모델에서 신조직내 MCP-1, TNF- $\alpha$ , TGF- $\beta$ , ET-1, iNOS 의 조기 활성화와 RAS의 활성화는 신조직 손상과 밀접한 관계가 있을 것으로 생각하였다.