

B1

사구체 신염 환자에서 안지오텐신 II의 억제제 TGF- β 의 발현에 미치는 영향

아주대학교 의과대학 신장내과학교실
김승정, 신규태, 마경애, 김명성, 김홍수, 김도현

Transforming growth factor- β (TGF- β)는 세포의 기질 (extracellular matrix)의 축적에 관여하며 따라서 신 조직의 섬유화에 중요한 역할을 하는 것으로 잘 알려져 있다. 이러한 TGF- β 의 형성에 안지오텐신 II가 영향을 준다고 하며 여기에는 두가지 기전이 작용할 것으로 생각된다. 첫째는 안지오텐신 II가 TGF- β 의 생성에 직접적인 촉진작용을 한다는 가설이며, 둘째는 안지오텐신 II가 진신적 고혈압과 사구체 고혈압을 유발하여 이것을 통하여 간접적으로 TGF- β 의 생성에 영향을 준다는 가설이다. 본 연구에서는 사구체 신염 환자에서 안지오텐신 II가 TGF- β 의 생성에 영향을 주는 기전을 알아보코자 하였다.

안지오텐신 전환효소 억제제 (angiotensin converting enzyme inhibitor, 이하 ACEI)의 투여 시작 전후로 사구체 신염 환자들의 혈액과 소변을 채취하였다. 안지오텐신 II의 혈액학적 영향을 배제하기 위하여 안지오텐신 II에 대한 수용체를 가진 것으로 알려진 말초혈액 단핵세포 (peripheral blood mononuclear cells, 이하 PBMC)를 분리하여 TGF- β 1 mRNA의 발현을 조사하였으며 또한 환자들의 혈청과 소변에서 TGF- β 1 단백질 농도를 측정하였다. 분리한 PBMC에 competitive RT-PCR을 시행하여 TGF- β 1 mRNA (fg/ μ g RNA)와 β -actin mRNA (pg/ μ g RNA)의 농도비를 계산하였다. 혈청과 소변 표본에 대해서는 ELISA를 시행하였으며 소변에서는 TGF- β 1의 농도 (pg/ml)를 측정하여 소변의 크레아티닌 농도 (mg/dl)와의 비율 계산하였다.

24명의 사구체 신염 환자의 PBMC에서 TGF- β 1/ β -actin mRNA의 비는 ACEI 투여 전후에 각각 0.50 ± 0.67 과 0.68 ± 0.99 를 보였다 (평균 \pm 표준편차, p=NS). 또한 28명의 사구체 신염 환자의 혈청에서 측정된 TGF- β 1 단백질의 농도도 ACEI 투여 전후에 각각 107.4 ± 74.8 과 95.7 ± 80.1 ng/ml로 의미있는 차이가 없었다. 17명의 환자에서 측정된 소변의 TGF- β 1 단백질과 크레아티닌의 농도비는 ACEI 투여 전후로 각각 0.97 ± 1.79 와 0.77 ± 0.73 로 역시 의미있는 차이를 보이지 않았다.

이상의 결과로 사구체 신염 환자에서 안지오텐신 II가 TGF- β 의 생성을 증가시키는 기전은 TGF- β 에 대한 직접적인 촉진작용에 의하기 보다는 신조직 내에서 혈액학적 변화를 통하여 일어날 것으로 생각된다.

B2

실험적 IgA신병증에서 케토티펜의 예방효과

원주의과대학 소아과학교실, 연세대학교 의과대학 병리학교실*
남궁미경, 홍순원*

목적 : IgA신병증의 병리기전중 하나로 장점막의 면역기능의 이상이 거론되고 있다. 일반적으로 항원을 경구투여하면 장관에서 Th2세포로부터 싸이토카인이 분비되며 TGF- β 가 증가하여 peyer patch세포의 IgA생산을 증가시킨다. 즉 IgA생산은 Th2싸이토카인인 IL-4, IL-5와 IL-6의 증가와 관계가 있다. 케토티펜(benzocycloheptathiophene)은 H1 antagonist이자 비만세포의 막안정제로서 IL-4와 IL-5의 생산억제이외에도, PGE2감소, LTB4감소, nitric oxide synthase activity의 감소 등을 통해 위장관 점막을 보호한다. 이에 항원의 경구투여를 통한 실험적 IgA신병증에 케토티펜을 사용함으로써 IgA신병증의 발병을 줄일수 있는지 조사하였다.

방법 : 생후 5주된 ICR mouse를 이용하여 소아마비 생백신 (Poliovax, 녹십자, 서울) 0.2mM를 30일 간격으로 3회 위내 투여하였으며, 매일 케토티펜을 경구투여하였다. 백신투여 100일에 일괄도 살하였다. 신조직을 antimouse IgA, antimouse IgE를 염색하였으며, mouse IL-4 와 mouse IL-5를 이용하여 혈중IL-4와 IL-5를 측정하였다.

성적 :

1. 소아마비 생백신만 투여한 군과 생백신과 케토티펜을 병용투여한 군사이에는 혈중 IL-4 치는 각각 19.79 ± 5.727 pg/ml, 3.49 ± 1.726 pg/ml (p=0.000), IL-5는 각각 4.01 ± 0.504 pg/ml, 1.51 ± 0.532 pg/ml(p<0.01)로 두군사이에 의미있는 감소를 보였다.
2. 두군사이의 단백질에는 의미있는 차이가 없었으며
3. 두군사이의 IgA의 사구체 침착에도 의미있는 차이가 없었으며
4. 두군사이에 생백신만투여한군에서 의미있게 더 자주 사구체 이상을 볼 수 있었다.

결론 : 이상에서 구강항원투여한군에서 혈중 IL-4와 IL-5의 증가를 볼 수 있으며 케토티펜을 함께 투여할 때 이러한 증가를 볼 수 없으며 사구체의 의미있는 변화도 볼 수 없어 케토티펜이 IgA신병증의 진행을 예방할 수 있을 것으로 추정된다.