

## 만성 요독증 쥐에서 신손상의 진행에 대한 colchicine의 효과

가톨릭대학교 의과대학 내과학교실, 신장연구실\*

박주현, 안희종\*, 박정희, 양철우, 김용수, 최의진, 장윤식, 방병기

항염제로서 급성 통풍성 관절염의 치료에 주로 사용되는 colchicine은 항염증효과 및 면역억제효과 외에도 anti-microtubular 제제로서 교원질의 생성 및 분비를 억제하는 항섬유화 효과가 있다고 알려져 있다. 본 연구에서는 colchicine이 만성신부전증의 진행을 억제할 수 있는지 알아보기 위하여 Sprague-Dawley 흰쥐 27마리에 만성 요독증을 유발한 후 그 중 14마리는 colchicine을 매일 0.03mg/kg 복강내 주사하고 나머지 13마리는 생리식염수를 주사하였으며 정상쥐 6마리와 함께 20주간 3-4주 간격으로 체중, 혈압, 혈액 및 소변 검사를 반복하고 20주 후 신장을 적출하여 신조직소견을 관찰하여 다음과 같은 결론을 얻었다.

1. 요독증 대조군과 colchicine 투여군의 체중은 정상쥐에 비하여 낮았으며( $p<0.05$ ), 두군간의 차이는 없었다.
2. 요독증 대조군과 colchicine 투여군의 혈압은 정상쥐에 비하여 3주부터 20주까지 높았으며( $p<0.05$ ), colchicine 투여군의 혈압은 16주와 20주에서 요독증 대조군에 비하여 낮았다( $p<0.05$ ).
3. 요독증 대조군과 colchicine 투여군의 혈중 요소질소와 혈청 크레아티닌 값은 정상쥐에 비해 3주부터 현저히 증가하였으며( $p<0.05$ ), colchicine 투여군은 요독증 대조군에 비해 혈중 요소질소의 경우 12주( $31.8\pm5.4$  vs.  $41.1\pm7.3$  mg/dl), 20주( $38.7\pm11.2$  vs.  $75.2\pm39.8$  mg/dl)에서, 혈청 크레아티닌의 경우 12주( $0.8\pm0.05$  vs.  $1.0\pm0.1$  mg/dl), 16주( $0.92\pm0.1$  vs.  $1.13\pm0.2$ ) 및 20주( $1.09\pm0.20$  vs.  $1.87\pm0.83$  mg/dl)에서 유의하게 낮았다 ( $P<0.05$ ).
4. 요독증 대조군과 colchicine 투여군의 24시간 단백뇨는 정상쥐에 비하여 6주부터 현저히 높았으며, colchicine 투여군의 단백뇨 양은 요독증 대조군에 비해 6주( $93.2\pm42.8$  vs.  $187.0\pm95.4$  mg/day), 9주( $132.3\pm50.8$  vs.  $285.8\pm122.5$  mg/day) 및 12주( $226.6\pm90.5$  vs.  $377.4\pm112.7$  mg/day)에서 유의하게 낮았다 ( $P<0.05$ ).
5. 신조직 소견에서 요독증 대조군의 경우 사구체, 세뇨관, 간질성 섬유화 점수가 각각  $3.13\pm0.99$ ,  $2.88\pm0.35$ ,  $3.50\pm0.53$ 이었고, colchicine 투여군은  $1.80\pm1.03$ ,  $2.00\pm0.47$ ,  $2.60\pm0.84$ 로 사구체경화증, 세뇨관변화, 간질성 섬유화에서 모두 colchicine 투여군이 요독증 대조군에 비해 유의하게 낮았다 ( $P<0.05$ ).
6. 각군의 신피질에서 RNA를 분리하여 Northern blot 방법으로 TGF- $\beta$ 1 mRNA 발현을 조사한 결과 요독증 대조군은 정상쥐에 비하여 현저히 증가되었고, colchicine 투여군은 요독증 대조군에 비하여 유의하게 감소되었다. 결론적으로 만성 요독증 쥐에서 colchicine은 신기능 유지, 단백뇨 감소 및 항섬유화 효과가 있었으며, 향후 임상에서의 응용에 대한 연구가 필요할 것으로 생각된다.

## D10

Interleukin-8과 Tumor Necrosis Factor- $\alpha$ 가 흰쥐 사구체 상피세포 Heparan Sulfate Proteoglycan 유전자 발현에 미치는 영향

경북의대 소아과학교실, 의학연구소\*

고철우, 구자훈, 장희진\*

**목 적 :** 미세변화신증후군은 소아 원발성 신증후군의 대다수를 차지하는 주요 질환중의 하나로서, 아직까지 정확한 발병기전이 밝혀져 있지 않다. 최근 미세변화신증후군의 발병시에 말초 혈액중의 interleukin-8(IL-8)과 tumor necrosis factor- $\alpha$ (TNF- $\alpha$ ) mRNA의 발현이 증가되어 있고, 혈중 및 요중 IL-8과 TNF- $\alpha$ 가 증가되어 있어서 이 질환의 발병과 밀접한 관련이 있다는 보고가 있다. 이에 연구자들은 IL-8과 TNF- $\alpha$ 가 사구체 기저막의 투과성에 미치는 영향을 알아보기 위하여 사구체 기저막의 투과성을 결정하는 구성성분인 Heparan Sulfate Proteoglycan (HSPG)의 유전자에 미치는 영향을 알아보고자 본 연구를 시행하였다.

**재 료 및 방 법 :** 흰쥐의 사구체 상피세포를 confluent하게 배양한후 IL-8과 TNF- $\alpha$ 를 다양한 농도로 가한 후 12 시간 혹은 24 시간 동안 incubation 시킨후 총 RNA를 추출하였다. 추출된 총 RNA는 HSPG-specific primers를 사용하여 RT-PCR을 시행하였고, 이를 Agarose gel에 runnung후 사진을 찍고 이후 densitometer에서 band의 밝기를 반정량적으로 측정하여 비교 분석하였다. Internal loading을 위하여  $\beta$ -actin을 사용하였다.

**결 과 :** HSPG mRNA abundance (단위: HSPG band density/ $\beta$ -actin band density)

|                 | 12 시간 후 | 24 시간 후 |                          | 12 시간 후 | 24 시간 후 |
|-----------------|---------|---------|--------------------------|---------|---------|
| IL-8 0 ng/ml    | 1.040   | 0.970   | TNF- $\alpha$ 0 ng/mL    | 0.911   | 0.970   |
| IL-8 10 ng/ml   | 0.900   | 1.001   | TNF- $\alpha$ 10 ng/mL   | 0.899   | 0.912   |
| IL-8 100 ng/ml  | 1.010   | 0.899   | TNF- $\alpha$ 100 ng/mL  | 1.001   | 1.040   |
| IL-8 1000 ng/ml | 0.960   | 0.940   | TNF- $\alpha$ 1000 ng/mL | 0.965   | 0.983   |

**결 론 :** IL-8과 TNF- $\alpha$ 는 매우 높은 농도에서도 사구체 상피세포의 HSPG mRNA의 발현을 전혀 변화시키지 않았다. 따라서 IL-8과 TNF- $\alpha$ 는 아마도 직접적으로 사구체 기저막 HSPG의 생성에는 영향을 미치지 않는 것으로 생각된다.