

안지오텐신 전환효소 억제제가 신생 백서 신장의 Apoptosis와  
그 조절인자의 발현에 미치는 영향에 관한 연구

고려대학교 의과대학 소아과학교실  
유기환, 전혜원, 최병민, 홍영숙, 이주원, 김순경

목적 : 레닌안지오텐신계는 신생아 신장의 성장과 발달에 중요한 역할을 하는 것으로 알려져있다. 이 시기에 안지오텐신 전환효소 억제제를 투여하면 높은 사망률을 보이며 신장의 성장지연과 발달지연이 초래된다고 한다. 따라서 저자들은 이러한 성장장애가 apoptosis와 세포증식, 또 apoptosis의 조절인자로 알려진 bcl-2와 clusterin간의 조절에 의하여 초래되는 것인지 알기 위하여 본 연구를 시행하였다.

대상 및 방법 : 신생백서 45 마리를 두 군으로 나누어 enalapril (30 mg/kg/d, 실험군, E군) 혹은 Vehicle (대조군, V군)을 일주일간 위사관을 통하여 투여하였으며 일주일 후 양측 신장을 제거하였고 bcl-2와 clusterin의 변화를 보기위해 RT-PCR과 Western blotting을 시행하였다. Apoptosis는 modified TUNEL 방법으로 염색하였고 세포증식은 PCNA 항체를 이용하여 면역조직화학염색을 통해 두 군을 비교하였다.

결과 : 1. E군에서는 24%의 사망률을 보였으며 체중이 V군에 비해 감소되었다 ( $P<0.05$ ).  
2. E군에서 증가된 신장내 Apoptosis 와 감소된 PCNA 양성세포를 볼 수 있었으며 ( $P<0.05$ ) 이러한 현상은 신피질의 세뇨관상피세포에서 뚜렷이 관찰되었다.  
3. 신장내 bcl-2와 clusterin mRNA 발현은 E군에서 V군에 비해 증가되었으나 단백질 발현은 bcl-2와 clusterin모두에서 감소되는 경향을 보였다 ( $P<0.05$ ).

결론 : 성장중인 신장에서의 ANG 전환효소 억제는 Apoptosis를 증가시키며 세포증식을 감소시켜서 정상적인 신장의 발달 과정에 변이를 초래하는 것으로 생각되며 bcl-2와 clusterin mRNA의 증가는 Apoptosis의 증가와 저하된 bcl-2, clusterin 단백질에 대한 보상 현상으로 생각된다.

시간 경과에 따라 관찰된 고혈압쥐의 신장내 아포프토시스 소견

단국대학교 의과대학 내과학교실

윤성철

영남대학교 의과대학 병리학교실

김용진

목적 : 본태성 고혈압 환자가 20년 가량 경과되면 신장의 크기가 작아지고 표면은 과립성 위축이 생긴다. 이러한 현상은 아포프토시스가 관련되고 있으며 여러 연구자들에 의해 관찰되었다. 그 결과 신장내 허혈중과 사구체 고혈압이 아포프토시스를 일으킬것으로 보고하고, 아포프토시스는 사구체내 상피세포 및 혈관 간세포에서 관찰 된다고 하였다. 이에 본 연구자들은 시간경과별로 신장내 아포프토시스 발생양상과 주로 많이 관찰되는 부위를 관찰하고, 동시에 조직병리 소견도 검색하여 시간경과에 따른 아포프토시스 소견과 조직병리 소견의 변화도 연관시켜 그 결과를 보고자 하였다.

방법 : 본태성 고혈압 질환 상태를 대체할 수 있는 고혈압쥐 (SHR) 19마리를 대상으로 하였으며 대조군으로써는 Sprague-Dawley 쥐 6마리를 대상으로 하였으며 고혈압쥐의 혈압은 각각 쥐의 꼬리에서 측정하였다. 16주가 경과한후 4마리, 20주째 6마리, 32주째 9마리를 희생시켜 TUNEL method를 이용한 Apoptosis Kit로 아포프토시스의 관찰빈도를 관찰하였으며 이때 아포프토시스의 판정은 400배 비율로 20개 시야를 설정하여 광학현미경상 눈으로 count 하였다. 이때 한시야당 사구체 한 개는 반드시 포함시켰다. 전자 현미경은 2.5%, glutal aldehyde 전고정하고 1%  $OSO_4$  tetra-oxide로 후고정하여 표본 제작하였다.

결과 : 1) 대조군에서 관찰된 apoptosis를 일으킨 것으로 관찰된 핵의수는  $10.2 \pm 5.4$  개인데 비해 16주된 SHR에서는  $9.2 \pm 0.96$ 로 유의한 차가 없었으나 20주는  $31.5 \pm 10.8$ , 32주는  $34.1 \pm 11.9$  개로써 유의하게 아포프토시스가 증가된 양상을 보였다.

2) 아포프토시스가 주로 관찰된 부위는 outer medulla 이었다.

3) 시간경과에 따른 조직 병리소견은 광학, 전자현미경 소견상 사구체에서는 분절성 경화증이 관찰되고 (사구체 25-50개당 1개), 세뇨관 및 간질 부위에서는 부종, 공포화, 용모들의 감소등이 관찰되었다. 이러한 소견은 광학현미경 소견에서는 32주에서야 뚜렷하게 확인되었다.

결론 : 고혈압의 발생은 target organ의 하나인 신장에서 아포프토시스를 일으키는 원인이 되며 시간이 경과할수록 아포프토시스가 증가되며 주로 관찰되었던 부위는 세뇨관이었으며 호발 부위는 outer medulla 이었다. 조직병리소견도 사구체 및 세뇨관병변 공히 시간경과에 따라 더 심한 양상이 관찰되었다.