

부분신절제에 백서 모델에서 신조직손상에 미치는 Renin-Angiotensin System 의 역할에 관한 연구

이강욱, 송정현, 강민규, 황평주, 김중학, 나기량, 서광선*, 박경규**, 신영태
충남의대 내과학교실, 미생물학교실*, 조직병리학교실**

Angiotensin converting enzyme inhibitor(ACEI) 및 angiotensin II AT1 수용체 길항제(AT1 RA)는 renin-angiotensin system(RAS)의 억제 매카니즘이 서로 다르다. 연구자들은 전형적인 만성 신조직손상 모델인 5/6 부분신절제(5/6 nephrectomy, 5/6 NPX)백서에서 신조직손상의 진행에 미치는 RAS의 역할을 알아보고 ACEI 또는 AT1 RA 치료에 대한 영향을 알아보고자 본 연구를 수행하였다.

연구자들은 음성 체중 260-280 g 의 Sprague-Dawley 백서를 대상으로 thiopental sodium(50 mg/Kg 체중) 마취하에 5/6 부분신절제술을 시행하였다. 대조군은 같은 방법으로 수술하되 신장에 특별한 조작을 하지 않은 sham 수술군(n=6)으로 하였다. 5/6 NPX 백서들은 enalapril 치료군(100 mg/L 식수, 12주, n=13), losartan 치료군(300 mg/L 식수, 12주, n=10), 치료받지 않은 군(n=11)으로 나누었다. 신장조직내 renin 및 angiotensin II AT1 수용체에 대한 유전자 발현 정도는 RT-PCR 방법으로 측정하였다.

혈압은 12주째 sham 군의 평균 112 mmHg 에 비하여 5/6 NPX 비치료군은 평균 173 mmHg 로 매우 높았으나($p<0.01$) enalapril 또는 losartan 으로 치료받은 5/6NPX 군은 각각 평균 115, 124 mmHg 로 비치료군에 비하여 유의하게 낮았다($p<0.01$, $p<0.01$). 24 시간 요단백도 sham 군은 평균 5 mg/day 이었으나 비치료 5/6 NPX 군에서는 86.6 mg/day 로 유의하게 상승되었다($p<0.01$). 그러나 enalapril 또는 losartan 으로 치료받은 5/6NPX 군은 각각 평균 9.2, 11.3 mg/day 로 5/6 NPX 비치료군에 비하여 유의하게 낮았다($p<0.01$, $p<0.01$). 혈중 PRA 는 5/6NPX 비치료군과 sham 군 사이에 유의한 차이가 없었으며, 5/6 NPX enalapril 치료군에서 5/6 NPX 비치료군보다 유의하게 높았다($p<0.05$). 혈중 A II 치는 losartan 치료군에서 sham 군보다 유의하게 상승되었으나($p<0.01$) sham 군과 5/6 NPX 비치료군 사이에 차이가 없었다. 신조직내 renin 유전자 발현은 5/6 NPX 비치료군에서 sham 군에서보다 7.2 배 유의하게 낮았으며($p<0.05$) enalapril 또는 losartan 치료군에서는 5/6 NPX 군보다 군에 비하여 유의하게 높았다($p<0.05$). A II AT1 수용체 유전자 발현은 5/6 NPX 비치료군에서 sham 군보다 높은 경향을 보였으나 의미 있는 차이는 없었으며($P>0.05$), enalapril 이나 losartan 치료 5/6 NPX 군과 유의한 차이를 보이지 않았다. 광학현미경검사상 신조직내 사구체경화정도는 sham 군의 평균 1.2 % 보다 5/6 NPX 비치료군에서 평균 30.1 % 으로 유의하게 높았다($p<0.01$). 그러나 enalapril 또는 losartan 으로 치료받은 5/6 NPX군에서는 각각 평균 4.5 % 및 5.3 % 로 5/6 NPX 비치료군에 비하여 유의하게 낮았다($p<0.01$, $p<0.01$).

이상에서 연구자들은 5/6 부분신절제 백서 모델에서 국소적인 RAS 변화가 신조직손상에 중요한 역할을 담당하고 있으며 enalapril 이나 losartan 은 중등한 신조직보호 효과가 있다고 생각하였다.

Enhanced Expression of Atrial Natriuretic Peptide System in the Unilateral Ureteral Obstructed Kidney in Rats

Soo Wan Kim, JongUn Lee, Yun Woong Paek, Hyun Kook, Ki Chul Choi, Young Joon Kang
Departments of Physiology, Internal Medicine and Pharmacology, Chonnam National University Medical School, Kwangju, Korea

Background. The present study was aimed at examining whether an altered role of renal atrial natriuretic peptide (ANP) system is involved in the increased urinary excretion of sodium following a unilateral ureteral obstruction (UUO).

Methods. Male Sprague-Dawley rats were unilaterally obstructed of their left ureters for 48 hours. The contralateral right kidney was left untouched. Rats with sham operation served as control. Following the release of the ureteral ligature, both ureters were cannulated to collect urine for 2 hours. The mRNA expressions of ANP and natriuretic peptide receptor (NPR)-A were determined in the kidney by reverse transcription-polymerase chain reaction. The ANP-evoked cGMP generation was also determined in the kidney. Plasma levels of ANP were measured by radioimmunoassay.

Results. The plasma ANP level was not affected by the ureteral ligature. ANP mRNA was increased in the affected kidney. The expression of NPR-A mRNA was decreased in the papillae, but not in the glomeruli. The guanylyl cyclase (GC) activity stimulated by exogenous ANP in the glomerulus was not altered, but that in the papilla was significantly decreased. In the affected kidney, the creatinine clearance was decreased (0.35 ± 0.16 vs. 1.46 ± 0.25 ml/min/kg, $p<0.01$), while the fractional excretion of sodium increased (5.22 ± 1.1 vs. 0.37 ± 0.06 %, $p<0.01$). When measured at 2 h after the release of the ureteral ligature, the expression of ANP mRNA was persistently increased, whereas GC activity was partly recovered in the papilla in the obstructed kidney. The contralateral kidney did not show any significant changes in the parameters examined.

Conclusions. These results indicate that an enhanced local expression of ANP may in part account for the increased fractional excretion of sodium following a ureteral obstruction.