

고노산성 신경증 동물 모델에서 macrophage migration inhibitory factor(MIF)의 역할

성균관대학교 의과대학, 삼성서울병원 내과

정 시정, 김 원구, 박 진아, 한 희준, 허 우성, 김 대홍, 오 하영

연구 배경: 고노산혈중 환자는 신장 질환이 발생할 위험성이 높으며 신장에 요산 결정 침착이 지속되면 만성 신세뇨관 간질성 손상과 거대 세포를 포함하는 육아종 형성이 발생할 수 있다. 이러한 특징적인 육아종 형성은 요산 결정이 지연성 과민(DTH) 반응을 유발할 수 있음을 시사하는 소견이며, MIF는 최근 DTH 반응에 가장 중요한 매개 물질로 밝혀진 바 있다. 따라서 저자들은 요산 결정 침착이 MIF를 국소적으로 발현시켜 육아종을 형성하고 신장 조직 손상을 유발한다는 가설을 세우고 이를 증명하고자 고노산성 신경증 동물 모델에서 이 연구를 시행하였다.

연구 방법: 고노산성 신경증은 Sprague-Dawley 쥐에서 uricase 억제제인 oxonic acid(OA, 2%)와 요산(1.5%)을 식이에 보충하여 35일 동안 투여하여 유발하였고(UA군) 식이에 OA만 보충한 군(OA 군)과 정상 식이를 투여한 군(NC군)과 비교하였다(각군 n=6). 35일째 신장을 절제하여 병리 소견을 관찰하였고 면역 조직화학 염색법과 in situ hybridization으로 MIF의 발현과 침착된 세포들을 관찰하였다.

결과: UA군에서는 신세뇨관 내 요산 결정과 육아종을 동반한 광범위한 세뇨관 간질성 손상이 관찰되었다. UA군에서 신세뇨관 MIF mRNA 발현은 NC군과 OA군보다 6 배 이상 증가하였으며($p<0.001$) MIF mRNA는 신세뇨관 손상 부위와 육아종 내에서 주로 발현되었다. 또한 MIF mRNA 발현이 증가한 부위에는 대식세포($r=0.975$, $p<0.001$)와 T세포($r=0.996$, $p<0.001$) 밀집이 심하였고 IL-2R와 MHC class II의 발현이 증가되어 활성화된 세포들을 알 수 있었다. 반면 육아종 부위에서 MIF 단백질 발현은 오히려 감소된 소견을 보였으며 이는 요산 결정이 MIF 분비를 빠르게 자극하는 것으로 추정하였다. OA군과 NC군에서는 모두 광학 현미경 소견상 정상 신장 조직 소견을 보였고 MIF mRNA와 단백질 발현은 미세하였다.

결론: 고노산성 신경증에서 발생하는 육아종 형성과 신 손상은 MIF에 의해서 매개되는 DTH 반응의 결과로 생각한다.

TGF-β1과 Dexamethasone이 배양한 사구체 내피세포 Monocyte Chemoattractant Protein-1 발현에 미치는 영향

울산대 서울중앙병원 내과학교실, *비뇨기과학교실, **생화학교실

박수길, 양원석, 이준승, 장상필, 이상구, 김청수*, 이재담**

사구체 신염의 진행에 chemokine이 중요한 역할을 담당하며, 사구체내 세포들에서 chemokine이 분비된다. CCchemokine의 하나인 Monocyte Chemo-attractant Protein-1 (MCP-1) 에 관한 연구가 활발하게 진행되어 TGF-β1과 Dexamethasone이 MCP-1의 발현을 억제한다고 알려져 있다. 그러나 아직 배양된 사구체 내피세포를 이용한 연구 결과는 없는 실정이다. 이에 연구자들은 사람의 사구체 내피 세포를 배양하고 IL-1β와 TNF-α 로 이를 자극한 뒤, TGF-β1과 Dexamethasone이 MCP-1 발현에 미치는 영향을 sandwich ELISA 방법과 Northern blot 방법을 이용하여 조사하였다.

사구체 내피세포를 배양한 후 상층액을 이용하여 sandwich ELISA 로 MCP-1 발현을 측정한 결과, 대조군에 비하여 IL-1β(5ng/ml) 은 29431%(평균표준오차, n=10, duplicate) 로 증가하였으나($p<0.01$), TGF-1(1ng/ml)+IL-1(5ng/ml)은 29723%(n=10, $p=0.9$)로 IL-1에 비해 감소하지 않았다. TGF-1 0.1, 10ng/ml 의 농도에서도 같은 결과를 얻었다. 그러나 Dexamethasone(10nM)은 대조군에 비해 18020% (n=10, $p<0.01$)로 MCP-1의 발현이 감소하였다.

TNF- (10ng/ml) 역시 MCP-1의 발현을 26624%로 증가시켰으나 (n=10, $p<0.01$), TGF-1(1ng/ml)+TNF-(10ng/ml)은 이 같은 증가를 감소시키지 못하였으며(25731%, n=10, $p>0.05$), Dexamethasone(10nM)은 19031%(n=10, $p<0.01$) 로 TNF-에 의한 MCP-1의 발현을 감소시켰다. 또한 사구체 내피세포를 IL-1(5ng/ml), TNF-(10ng/ml) TGF-1(1ng/ml) or Dexamethasone(10nM)과 반응 시킨 후 Northern blot 을 2, 4, 6, 8시간에서 시행하였을 때에도 같은 결과를 얻을 수 있었다(n=2-4).

따라서 일반적으로 염증 반응을 억제하는 작용이 알려진 TGF-1이 배양한 사구체 내피세포의 MCP-1 발현에 Dexamethasone과는 달리 아무런 영향이 없음을 확인할 수 있었으며, TGF-1이 세포 내 신호 전달 체계에 미치는 연구가 필요함을 시사한다.