

발생중인 콩팥의 오름가는세관에서 Aldose Reductase의 발현

정주영, 김영희, 한기환, 임신우, 임정미, 차정호, 김진

가톨릭대학교 의과대학 해부학교실

발생중인 흰쥐에서 콩팥의 오름농축능력은 출생 후에 점차 증가하여 출생 후 3주 경이면 성체와 비슷한 수준에 이르는 것으로 알려져 있다. 발생과정에서 오름농축능력이 증진됨에 따라 콩팥 속수질내 간질조직의 삼투압도 증가함으로써, 속수질에 있는 요세관 상피세포를 비롯한 모든 세포들이 정상적인 기능을 유지하기 위하여는 sorbitol을 비롯한 osmolyte들이 필요하다. Sorbitol은 포유류의 체내 포도당 대사 과정에서 발생하는 일종의 polyhydric alcohol로서 Aldose reductase (AR)에 의해 생성된다. 본 연구에서는 발생중인 콩팥에서의 AR의 발현 시기와 분포양상을 밝히고자 하였다. 임신 20일과 생후 1일, 3일, 5일, 7일, 14일 및 21일, 그리고 성체 흰쥐 (Sprague-Dawley) 콩팥을 paraformaldehyde-lysine-periodate로 고정하였다. 헨레고리의 내림가는부분은 aquaporin-1(AQP1)에 대한 항체로, 굵은오름부분은 5-Hydroxy tryptamine $1A$ (5-HT $1A$) 수용체에 대한 항체로 표지한 후 AR에 대한 항체로 다중 면역화학법을 수행하여 관찰하였다. 성체 흰쥐에서 AR 면역반응성은 속수질에서만 관찰되었으며, 속수질에서 오름가는부분 세포에 가장강한 면역반응성을 띠었고, 그의 속수질집합관세포와 간질세포에서도 중등도의 양성반응을 띠었다. 임신 20일과 출생후 1일군에서 콩팥유두내 헨레고리는 모두 오름가는부분이 없는 짧은 헨레고리 (원시헨레고리)의 형태를 취하고 있었으며, AQP1은 내림가는부분에서 말단부위를 제외하고 강하게 발현되었고, 5-HT $1A$ 는 굵은오름부분의 모든 부위에서 강하게 발현되었다. 출생후 1일부터 14일까지, 콩팥유두내 굵은오름부분의 단층입방상피세포가 얇은 단층편평상피세포로 변형되면서 5-HT $1A$ 에 대한 면역반응도 감소되었으며, 이러한 변화는 콩팥유두 끝에서부터 일어나 점차 위로 진행되어 출생 후 21일군에서는 성체에서와 같이 바깥수질과 속수질의 경계가 분명하여졌다. 내림가는부분은 출생전에 이미 형성되어있었고, 출생 후에는 그 길이가 더욱 길어질 뿐이었으며, AQP1에 대한 면역반응도 말단부위를 제외하고는 강양성반응을 띠었다. AR 면역반응성은 출생 전에는 헨레고리를 포함한 콩팥의 어느 부위에서도 관찰할 수 없었고, 출생 후부터 관찰되기 시작하였다. 출생 후 1일군에서는 원시헨레고리의 내림가는부분의 중간이하 부위에서 관찰할 수 있었다. 그러나 출생 후 3일군부터 14일군에서는 단층입방상피에서 단층편평상피로 변형중인 헨레고리의 오름부분에서 AR에 대한 면역반응이 나타나, 21일군에서는 성체에서와 비슷한 양상을 띠었다. 속수질집합관에서는 출생 후 3일군부터, 간질세포에서는 출생 후 5일군부터 AR 면역반응성이 관찰되기 시작하여 발생이 진행되면서 그 면역반응성이 점차 증가 하였다. 이상의 결과로 보아 발생중인 흰쥐 콩팥에서 AR는 출생 후에 속수질내 헨레고리의 오름가는부분세포, 속수질집합관세포 및 간질세포에서 발현되며, 특히 원시헨레고리의 굵은오름부분세포가 오름가는부분세포로 변형되는데 중요한 역할을 하는 것으로 생각된다.

Angiotensin II에 의한 Borderline Hypertensive Rat 신장의 항산화활성 변화 양상

영남대학교 의과대학 약리학교실¹, 소아과학교실, 영남대학교 약학대학²
하정희¹, 박용훈, 문한구, 신춘문, 이은실, 김대경²

스트레스-유발 고혈압의 발병 기전에 노화와 산화성 스트레스의 역할에 관한 관심들은 증가하고 있어, 본 연구에서 신장조직의 항산화활성 변화가 중요한 원인이 될 수 있는지를 검색하였다. 이유기와 성숙기의 borderline hypertensive rat(BHR)와 spontaneously hypertensive rat(SHR)에 angiotensin II(Ang II)를 투여하여 신장조직의 항산화활성 변화를 관찰하였다. SHR의 연령-의존적 고혈압의 발생에 신장조직의 항산화활성 역할을 알아보기 위하여 신장조직의 항산화활성을 검색하였다. 또한 BHR에 Ang II를 피하주사하였고, 대조군은 같은 양의 생리식염수를 주사하여 신장조직의 항산화활성의 변화를 이유기와 성숙기에 관찰하여 항산화활성의 연령-관련성을 보고자 하였다. 신장조직의 항산화활성의 검색을 위하여 glutathione reductase(GR), glutathione peroxidase(GPx)와 superoxide dismutase(SOD) 등의 항산화효소 활성도, 비효소계 항산화물질 glutathione(GSH)의 함량과 지질과산화물(LPO) 생성량을 측정하였다.

SHR의 이유기 SOD 활성도는 대조군인 Wistar-Kyoto rat(WKR)에 비하여 높았으나, 성숙기에서는 GR와 GPx의 활성도가 대조군에 비하여 유의하게 높았다. BHR는 이유기에서 역시 SOD의 활성도가 대조군에 비하여 높았으나, GR는 오히려 낮았다. 그러나 성숙기에서는 GR, GPx, SOD와 GSH 함량이 대조군에 비하여 유의하게 높았다. 성숙 BHR는 SHR과 같이 항산화계의 활성도가 큰 변화가 관찰되지 않아서, 강한 산화성 스트레스의 영향을 받지 않을 것으로 생각되었다. 특히 GSH 함량은 다른 연구보고와 같이 BHR의 이유기에 활성도가 매우 낮았으나, 성숙기에서는 활성도가 증가되고 있었다. Ang II에 의한 항산화활성도의 변화는 이유기의 BHR에서 GR, GPx과 SOD의 항산화효소 활성도가 대조군에 비하여 유의하게 감소하였으나, GSH 함량과 LPO의 생성량은 증가하였다. 이는 성숙기의 GSH 함량과 유사하였다. 이 결과는 Ang II에 단기간 노출된 변화 양상이며, 장기간 노출시 항산화활성에 대한 연구는 현재 진행중이다. 이에 비하여, 성숙기의 BHR는 대조군에 비하여 GR, GPx과 SOD의 항산화효소 활성도 및 GSH 함량이 유의하게 감소하였으며, LPO의 생성량도 증가하여, 이유기의 BHR보다 Ang II에 의한 산화성 스트레스의 영향을 더 강하게 받을 수 있다고 생각되었다. 이러한 연구결과는 어린 흰쥐보다 노화된 흰쥐에서 신장조직을 비롯한 각종 조직의 산화성 스트레스 정도가 더 심하다는 보고들과의 상용성을 보여주며, 현재 진행중인 16주령의 연구결과가 추가되면 이러한 연령-의존성은 좀더 명확해질 것으로 생각된다.

이상의 연구에서, 생후 8주까지의 BHR이나 SHR는 노화에 따른 산화성 스트레스의 영향이 증가하지 않았으나, 산화성 스트레스를 통하여 고혈압을 유발할 것으로 추정되고 있는 Ang II에 의한 BHR의 신장조직의 산화성 스트레스의 영향은 나이에 따라 증가할 가능성이 관찰되었다. 본 연구결과는 신장조직의 노화와 연관된 산화성 스트레스의 영향이 BHR에서 관찰되는 스트레스-유발 고혈압의 병태생리의 규명에 중요한 정보를 제공할 수 있을 것으로 생각되었다.

This study was supported by HMP-98-N-2-0032 of the Good Health R&D project, Ministry of Health & Welfare, Korea