

일측요로폐쇄(UUO)와 안지오텐신 II 주입에 따른  
신세뇨관 상피세포와 간질 섬유아세포의 특성변화(phenotypic transformation)에 관한 연구

고려대학교 의과대학 소아과학교실  
김미경, 최정훈, 유기환, 이의성, 홍영숙, 이주원, 김순경

목적 : 일측요로폐쇄(unilateral ureteral obstruction, UUO)는 진행성으로 신섬유화와 신세뇨관 확장 및 위축을 일으키며, 안지오텐신(angiotensin, ANG) II의 증가로 인해 이러한 반응들이 조절된다고 알려져 있다. UUO로 인한 신섬유화 진행과정에서 첫째로 신세뇨관 상피세포가 간엽(mesenchymal) 세포로 역분화되는 과정이 어느 정도 존재하는지, 둘째로는 간질내 섬유아세포가 근섬유아세포로 전환되는 정도가 어떠한지, 셋째로, 이러한 반응이 안지오텐신 II에 의해 매개되는지를 알아보기 위하여 본 연구를 시행하였다.

대상 및 방법 : 47마리의 Sprague-Dawley 백서를 두 그룹으로 나누어 일측성요로폐쇄(UUO)와 sham 수술을 시행하였고 또 다른 그룹은 osmopump(Model 1007D, Alza Co, USA)를 이용하여 지속적으로 ANG II를 주입하였으며 각각 7일과 14일 후에 희생시켜 신장을 취하였다. 간엽세포로의 역분화는 Vimentin(V) 항체를, 근섬유아세포로의 전환은 alpha smooth muscle actin( $\alpha$ -SMA) 항체를 이용하여 Western blotting과 면역조직화학염색으로 검출 후 비교하였다.

결과 : 1. Sham 신장에서 V는 혈관내벽과 사구체 세포에서 양성 반응을 보였으며  $\alpha$ -SMA는 혈관전층에서 강하게 양성반응을 보였다. 2. UUO에서, V는 확장된 신세뇨관 주위 간질과 세뇨관 세포에서 강한 양성 반응을 보였으며  $\alpha$ -SMA 또한 확장된 신세뇨관 주위의 간질에서 강하게 염색되었다. 3. Western blotting에서 UUO는 sham 신장에 비해 V(5배),  $\alpha$ -SMA(2.5배)의 단백 발현이 증가되었다( $P < 0.05$ ). 4. Western blotting에서 ANG II의 지속적인 투여로 대조군에 비해  $\alpha$ -SMA(2배)의 단백 발현이 증가되었다( $P < 0.05$ ).

결론 : UUO후 섬유아세포의 근섬유아세포로의 전환과 신세뇨관 상피세포로의 역분화는 활발히 일어나는 것을 관찰할 수 있었으며, 이 과정 중 섬유아세포의 근섬유아세포로의 전환은 ANG II에 의해 매개되는 반면, 신세뇨관 상피세포의 역분화는 다른 기전에 의한 것으로 생각된다.

허혈성 급성신부전시 신장기능 변화에 대한 pentoxifylline의 방지효과

김용근, 김충희, 우재석, 정진섭, 김봉선, 김수영  
부산대학교, 의과대학, 생리학교실, 해부학교실, 소아과학교실

목적 : 허혈성 급성신부전을 가진 환자나 실험동물에서 나타나는 특징적인 기능적 변화중의 하나는 사구체여과율의 감소로 인한 여과장애이다. 그러나 사구체여과율이 감소하는 원인이나 감소가 지속되는 병태생리에 대해서는 분명하게 밝혀지지 않았다. Cytokine들 중에 tumor necrosis factor- $\alpha$  (TNF- $\alpha$ )가 사구체신염을 유발시키는 인자로 알려지고 있어 TNF- $\alpha$ 생성이 허혈성 급성신부전 유발에 중요한 역할을 할지도 모른다. 따라서 본 연구에서는 TNF- $\alpha$ 생성을 억제하는 약물로 알려진 pentoxifylline (PTX)이 허혈성 급성신부전을 방지할 수 있는지를 조사하였다.

방법 : 체중 1.5-2.0 kg되는 토끼를 사용하였으며, 허혈성 급성신부전은 양측 신동맥을 60분 동안 결찰하여 유발시켰고, 허혈후에 혈액을 재관류한 후 24시간 동안 신장기능 변화를 조사하였다. PTX는 혈액재관류 바로 전에 30 mg/kg용량으로 정맥내 주입하였다.

결과 : 허혈된 동물에서 혈청 creatinine농도 증가를 수반하는 사구체여과율의 현저한 감소가 나타났으며, 이러한 변화는 PTX전처치에 의해 유의하게 방지되었다. 허혈성 급성신부전시 나타나는 세뇨관 기능장애에 또한 PTX에 의해 완화되었다. PTX의 방지효과는 형태학적인 연구에서도 확인되었다. 그러나 허혈/재관류에 의한 신혈류량의 감소는 PTX에 의해 영향을 받지 않았다. 허혈성 급성신부전시 유발되는 근위세뇨관에서의 포도당과 인산의 재흡수장애는 Na<sup>+</sup>-cotransporter들의 expression의 억제와 연관되어 나타났으며, 허혈/재관류는 신장조직에서 TNF- $\alpha$  mRNA expression을 증가시켰고, 이러한 변화들은 PTX에 의해 방지되었다.

In vitro 실험결과 PTX는 hypoxia/reoxygenation 및 t-butylhydroperoxide에 의한 신장세포손상을 방지하였으나, 그 효과는 항산화작용에 기인하지 않았다.

결론 : 이상의 결과를 종합하면 토끼신장에서 PTX는 TNF- $\alpha$ 생성을 억제하여 허혈성 급성신부전을 방지하는 것으로 생각된다. 따라서 본 연구결과는 허혈성 급성신부전이 부분적으로 TNF- $\alpha$ 생성과 관련되어 있음을 암시하고 있다.