

허혈 및 재관류 신손상쥐에서 Ciliary neurotrophic factor(CNTF)와 CNTF receptor α 의 발현양상과 신세뇨관 재생과정과의 연관성

가톨릭대학교 의과대학 내과학교실 및 해부학교실

양철우, 박정희, 임선우, 안희중, 김영희, 한기환, 박주현, 차정호, 김용수, 김진, 방병기

Ciliary neurotrophic factor (CNTF)는 신경계에 주로 존재하는 성장인자로 잘 알려져 있으나 신장에서 CNTF의 분포와 역할에 대하여서는 알려진 바가 없다. 이에 저자들은 신장에서 허혈성 손상후 CNTF와 CNTF 수용체의 발현양상을 관찰하고 신세뇨관 재생과정과의 관련성을 조사하였다.

허혈 및 재관류 신손상은 쥐의 양측 신동맥을 45분간 결찰함으로써 유도하였고 이후 12시간, 1, 2, 3, 5, 7, 14, 28일째 쥐를 희생시켰다. CNTF mRNA의 발현은 RT-PCR로, CNTF수용체의 발현은 RT-PCR 및 *in situ* hybridization으로, CNTF 단백질의 발현은 immunoblot과 immunohistochemistry로 하였다. 허혈성 신손상후 신세뇨관세포의 증식력은 proliferating cell nuclear antigen(PCNA)에 대한 immunoblot과 immunohistochemistry로 확인하였다.

Sham군에서 CNTF mRNA와 단백질은 신수질에서 약하게 발현되었으며 신피질에서는 관찰되지 않았다. 그러나 허혈성 신손상후 신수질과 피질 모두에서 1-3일째 증가하기 시작하여 5-7일째 최고치로 증가하였으며(피질: 16배, 수질 4.3배) 이후 서서히 감소하였다. Sham군에서 CNTF 단백질은 thin descending limb에서만 관찰되었으나 허혈성 신손상후에는 신수질뿐만 아니라 신피질까지 면역반응이 증가되는 양상을 보였으며 특히 근위세뇨관의 S3분절에 면역반응이 증가되었다. 이에 반해 피사에 빠진 신세뇨관세포에서는 CNTF에 대한 면역반응을 관찰할 수 없었다. 허혈성 신손상후 CNTF수용체의 발현은 CNTF의 발현과 비슷한 양상을 보였는데 주로 근위세뇨관과 thick ascending limb에서 관찰되었다. PCNA와 CNTF와의 발현양상을 비교할 때 PCNA는 허혈성 신손상후 초기(1-3일째)에 최고로 증가한 반면 CNTF는 허혈 및 재관류신손상후 5-7일째 최고치로 증가하였다.

이상의 결과는 허혈성 신손상후 CNTF는 재생하는 신세뇨관세포에서 주로 생산되며 CNTF수용체와는 autocrine 또는 paracrine으로 작용하는 것으로 이해된다. 시기적으로는 CNTF는 허혈성 신손상후 초기보다는 후기에 재생하는 신세뇨관세포의 remodelling에 주로 관여할 것으로 사료된다.

배양된 배산지음세포에서 Retinoic acid의 투여 효과

고려의대 내과학교실

차대룡, 한상엽, 조상경, 윤종우, 김난희, 조원용, 김형규

Retinoic acid는 세포의 성장, 증식 및 분화에 관여하는 vitamin A 계열의 약물로 포유동물의 개체 발생과정에서 중요한 역할을 한다. Retinoic acid는 세포내에서 retinoic acid receptor와 결합한 후 여러 전사인자의 활성화 및 억제제를 유발하여 세포주기를 변화시킴으로써 세포의 증식 및 분화과정을 조절하여, 항암효과 및 항염효과를 지니 항암치료, 류마티스 관절염, 건선 및 여드름 등의 치료제로 사용되고 있다. 이에 본 연구에서는 고농도 포도당에서 배양된 배산지음세포에서 retinoic acid의 투여가 배산지음세포의 세포주기 및 이들과 연관된 유전자 발현 및 apoptosis에 미치는 효과를 관찰하여 다음의 결과를 얻었다.

1. Retinoic acid (1 μ M) 투여후 6, 24, 72시간 후 각각 10, 16, 18 % 로 배산지음세포의 apoptosis가 관찰되었다.
2. 배양액내 포도당농도의 변화에 따라 배산지음세포의 apoptosis는 유의한 증가가 관찰되지 않았다 (5mM : 1, 1.2, 2% vs 30mM : 1.4, 2.3, 1.9%).
3. TGF β 유전자는 retinoic acid 투여후 24시간 후에 고농도 포도당배양액(30mM)에서 1.35 \pm 0.39에서 0.27 \pm 0.004로 유의한 감소소견을 보였다.
4. P53 유전자는 배양액내 포도당 농도 및 retinoic acid 투여유무에 관계없이 유의한 변화가 관찰되지 않았다.

이상의 결과로부터 retinoic acid의 투여는 사구체 배산지음세포의 apoptosis를 유발시키고 이는 TGF β 유전자가 관여함을 관찰하였다.