

### 고요산성 신병증 동물 모델에서 macrophage migration inhibitory factor(MIF)의 역할

성균관대학교 의과대학, 삼성서울병원 내과

정 시정, 김 원구, 박 진아, 한 혁준, 허 우성, 김 대중, 오 하영

연구 배경: 고요산혈증 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 고요산성 신병증 동물 모델에서 이 연구를 시행하였다.

연구 방법: 고요산성 신병증은 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). 35일째에 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 NC군에서 이 모두 광학 현미경 소견상 정상 신장 조직 소견을 보였고 MIF mRNA와 단백질 발현은 미세하였다.

결론: 고요산성 신병증에서 발생하는 육아종 형성과 신 손상은 MIF에 의해서 매개되는 DTH 반응의 결과로 생각한다.

### TGF- $\beta$ 1과 Dexamethasone이 배양한 사구체 내피세포 Monocyte Chemoattractant Protein-1 발현에 미치는 영향

울산의대 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- $\beta$ 1과 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-1 $\beta$ 와 TNF- $\alpha$  로 이를 자극한 뒤, TGF- $\beta$ 1과 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-1 $\beta$ (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 blot을 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.