A30

사구체내피세포에서 mannitol에의해서 유발된 apoptosis에대한 adrenomedullin의 억제효과

김 원, 나방주, 강성귀, 박성광, 전북의대, 내과학교실

고삼투압을 가진 만니톨은 뇌압이 상승되는 경우에 임상적으로 사용하는 약물로서 일반적으로 사용하는 농도에서 혈관내피세포의 apoptosis를 일으켜서 세포손상을 주는 것으로 알려졌다. 최근 사람의 갈색세포종 (pheochromocytoma)에서 발견된 물질인 adrenomedullin이 rat 대동맥 내피세피의 사멸을 방지하는 효과가 있다는 것이 보고되었다.

저자들은 배양된 사구체내피세포에서 만니톨이 일으키는 apoptosis에 대하여 adrenomedullin의 antiapoptosis 효과를 알아보고, adrenomedullin이 antiapoptosis유발시킬 때 경유하는 신호전달경로에 대하여 알아보고자 실험하였다.

사구체내피세포에서 만니톨은 농도에 의존적으로 세포고사를 일으켰으며, 만니톨에 의해서 유도된 세포고사에서 adrenomedullin의 항고사 작용은 adrenomedullin의 농도에 비례하였다. Angiopoietin-1, vascular endothelial growth factor 그리고 basic fibroblast growth factor의 antiapoptosis 효과를 비교한 결과 adrenomedullin이 만니톨에 의해서 유도된 apoptosis에서 다른 약물에 비하여 강하였다. cAMP 유도체인 CPT-cAMP를 단독으로 투여한 군에서는 apoptosis가 억제되었고 cAMP 길항제인 Rp-cAMP은 adrenomedullin 또는 CPT-cAMP의 항고사 효과를 억제하였다. Phosphatidylinositol 3′-kinase억제제인 wortmannin과 LY294002은 adrenomedullin의 antiapoptosis 효과를 억제하였다.

이런 결과들은 사구체내피세포에서 만니톨에 의해서 유도된 세포고사에서 adrenomedullin이 아주 강력한 antiapoptosis 효과를 가지고 있으며, 이때 관여하는 신호전달경로는 cAMP 및 phosphatidylinositol 3′-kinase로 사료되었다. 결론적으로 만니톨을 사용할 때 adrenomedullin을 전처치하거나 같이 투여하는 경우에 만니톨에 의한 사구체내피세포 손상을 줄이거나 예방 할 수 있을 것으로 사료된다.

A31

전신성 홍반성 낭창(SLE) 환자에서 Natural killer세포(NK)와 Natural killer T세포(NKT)의 분포와 기능에 관한 연구

김현리, 양승희, 정두현[1], 이동섭[2], 김연수, 김성권, 이정상

서울의대 내과학교실, 병리학교실[1], 해부학교실[2]

SLE의 발병에 다양한 면역학적인 이상이 관여하며 최근 T 세포의 조절기전이 SLE 발병의 중심기전으로 관여한다는 증거들이 발표되고 있다. 그러나 조절기능을 가진 T 세포의 특징은 아직 정립되어 있지 않다. 최근 NK와 T 세포의 특징을 가진 NKT가 면역학적 조절기능을 가진 것으로 보고되어 이에 대한 연구가 시작되고 있다. 연구자들은 SLE의 발병에 관여하는 면역조절기능의 이상을 알아보기위한 방법으로 말초혈액내 NK, NKT의 분포와 외부자극에 대한 세포들의 반응성을 평가하고자 본 연구를 수행하였다.

서울대학교병원에서 SLE로 진단된 환자 22명과 정상 대조군 18명을 대상으로 말초혈액내에서 NK 표지자(CD56, CD94)와 T세포 표지자(CD3)를 이용하여 NK와 NKT의 분포를 확인하고 이를 질환의 임상지표와 비교하였다. 또한 각 세포 기능의 평가는 PMA와 ionomycin 자극에 대한 cytokine (IL-4, IFN-γ)의 발현으로 비교하였으며 SLE 동물모델인 pristane-induced lupus 생쥐의 말초혈액에서 NK 및 NKT의 분포를 확인하였다. SLE 환자의 말초혈액내 NK는CD3-/CD56+의 경우 4.93±1.30%로 정상대조군의 11.28±1.77%에 비해 떨어져 있었으며 ($p<0.01$) CD3-/94+의 경우도 SLE 환자군에서 정상대조군에 비해 감소되어 있었다 (4.03±1.00 vs. 8.15±1.40%; $p<0.01$). 말초혈액내 NKT도 SLE환자에서 대조군에 비해 감소되어 있었다 (CD3+/56+; 1.79±0.42 vs. 5.04±0.44%: CD3+/94+; 1.21±0.27 vs. 4.39±0.45%; $p<0.01$). NK의 감소는 SLE환자의 임상지표 중 ds-DNA 항체가의 증가, ESR의 증가와 C4의 감소와 연관성을 보였으나 ($p<0.05$), 신질환의 활동성과는 상관관계를 보이지 않았다. 말초혈액을 분리, 자극한 후 NK 및 NKT 세포내 IL-4, IFN-γ를 측정하였을 때, 발현정도는 SLE환자(n=6)와 대조군(n=6)사이에 차이가 없었다. Pristane-induce lupus생쥐 (Balb/c, C57BL6)의 말초혈액내 NKT는 질환대조군에 비해 감소되었으나 ($p<0.05$) NK의 감소는 관찰되지 않았다.

이상의 결과로 SLE 발생기전에 면역조절 세포의 감소가 관여하나 각 세포의 기능은 유지되고 있음을 확인하였으며 SLE 발병억제 방법으로 이러한 면역조절 세포의 증가를 목표로한 방법의 개발이 필요할 것으로 생각된다.