

### 신장의 근위 세뇨관 상피세포에서 Angiotensin II와 Endothelin-1에 의한 Monocyte Chemoattractant Protein-1의 발현

이명자, 양철우, 김용수, 방병기, 가톨릭의대 내과학교실, 신장연구소

근위 세뇨관 상피세포에서 발현되는 Monocyte chemoattractant protein-1(MCP-1)은 신 간질에 단핵세포들의 침윤을 유도하여 간질 섬유화증을 유발하는 역할을 한다고 알려져 있다. 본 연구에는 사람의 근위 세뇨관 상피세포를 배양하여 여러 신 질환에서 신 손상을 촉진시키는 Angiotensin II(AII)와 Endothelin-1(ET-1)이 MCP-1 분비를 조절하는지 알아보려고 하였다.

실험방법은 배양된 근위 세뇨관 상피세포를 AII 또는 ET-1으로 자극한 다음 농도 및 시간 경과에 따른 세포 배양액내의 MCP-1 분비를 sandwich ELISA 방법으로 측정하고, MCP-1 유전자 발현을 Northern Blot 방법으로 측정하였다.

근위 세뇨관 상피세포를 AII ( $10^{-7}$ ~ $10^{-5}$  M) 또는 ET-1 ( $10^{-8}$ ~ $10^{-6}$  M)으로 24시간 자극 후 배양 상층액 내의 MCP-1 분비는 농도에 비례하여 유의하게 증가하였다. 근위 세뇨관 상피세포를 AII ( $10^{-6}$  M) 또는 ET-1( $10^{-7}$  M)으로 자극한 후 시간 경과에 따른 MCP-1 분비는 각각 24시간 후부터 유의하게 증가하여 48시간에 모두 최고의 증가를 보였다( $p < 0.05$ ). 근위 세뇨관 상피세포를 AII ( $10^{-7}$ ~ $10^{-5}$  M) 또는 ET-1 ( $10^{-8}$ ~ $10^{-6}$  M)으로 24시간 자극 후 MCP-1 mRNA 발현에 대한 Northern blot에서 AII와 ET-1 모두 농도에 비례하여 MCP-1 mRNA 발현을 증가시켰다.

결론적으로 사람의 근위 세뇨관 상피세포에서 AII와 ET-1은 MCP-1 유전자 및 단백질 발현을 증가시키며, 향후 생체에서 AII와 ET-1을 억제하여 신 질환의 치료 효과에 대한 연구가 필요하다 고 사료된다.

## A33

### 5/6 신절제 백서에서 안지오텐신 전환효소억제제와 안지오텐신 수용체차단제의 병합투여가 신질환의 진행에 미치는 영향에 대한 연구

한림대학교 의과대학 내과학교실\*, 고려대학교 의과대학 내과학교실, 신장병연구소, 병리학교실\*\*

윤종우\*, 조상경, 이소영, 한상엽, 차대룡, 조원용, 김형규, 원남희\*\*

서론 : 안지오텐신 전환효소억제제(ACEI)와 안지오텐신 수용체차단제(AT1RB)는 신질환의 진행을 억제하는 것으로 알려져 있고 이는 레닌-안지오텐신계(RAS)의 활성을 억제하여 작용하나 이 두가지 약물이 RAS에 작용하는 기전이 서로 다르고 RAS의 활성을 완벽하게 차단하지 못한다는 제한점이 있다. 본 연구는 서로 다른 기전에 의해 RAS의 활성을 억제하는 ACEI(enalapril)과 AT1RB(losartan)을 5/6 신절제 백서에서 단독 또는 병합투여하여 신질환 진행의 억제효과를 비교하였다. 암컷 백서에서 5/6 신절제후 다섯군으로 나누어 8주까지 ACEI와 AT1RB를 먹는 물에 타서 공급하였다. 실험군은 sham군, 5/6 신절제군, 전환효소억제제 사용군(enalapril 40mg/L water), 수용체차단제 사용군(losartan 180mg/L water), 병합사용군(enalapril 40mg+losartan 180mg/L water)으로 나누어 day 0, 4주, 8주에 수축기 혈압(SBP), 24시간 단백양(Uprot)을 측정하고 8주에 희생하여 비교 분석 하였다. 결과 : 1) Day 0, 4주, 8주의 SBP(mmHg)는 각각 sham군 :  $97.6 \pm 2.50$ ,  $101.40 \pm 1.91$ ,  $101.20 \pm 1.40$ , 5/6신절제군 :  $110.36 \pm 2.71$ ,  $137.36 \pm 6.34$ ,  $156.14 \pm 8.35$ , 전환효소억제제 사용군 :  $105.00 \pm 4.43$ ,  $122.88 \pm 9.12$ ,  $119.60 \pm 12.26$ , 수용체차단제 사용군 :  $96.00 \pm 1.91$ ,  $125.63 \pm 7.71$ ,  $121.75 \pm 13.22$ , 병합사용군 :  $92.36 \pm 1.18$ ,  $124.11 \pm 9.96$ ,  $128.75 \pm 14.80$ 로 신절제후 증가하였고( $p < 0.05$ ) 약물 투여군에서는 감소하였으나( $p < 0.05$ ), 약물투여군은 서로 차이가 없었다( $p > 0.05$ ). 2) Day 8주의 혈중 creatinine(mg/dl)은 sham군 :  $0.60 \pm 0.16$ , 5/6신절제군 :  $1.33 \pm 0.13$ , 전환효소억제제 사용군 :  $1.23 \pm 0.15$ , 수용체차단제 사용군 :  $1.06 \pm 0.16$ , 병합사용군 :  $1.50 \pm 0.28$ 로 신절제후 증가하였고( $p < 0.05$ ), 약물 투여군에서 감소하지 않았으며( $p > 0.05$ ), 약물 투여군간에 차이는 없었다( $p > 0.05$ ). 3) Day 8주의 혈중 K(mmol/L)는 sham군 :  $4.38 \pm 0.22$ , 5/6신절제군 :  $5.58 \pm 0.37$ , 전환효소억제제 사용군 :  $5.30 \pm 0.16$ , 수용체차단제 사용군 :  $4.72 \pm 0.16$ , 병합사용군 :  $5.83 \pm 0.40$ 로 신절제후 증가하였고( $p < 0.05$ ), 약물 투여군에서 변화가 없었고( $p > 0.05$ ), 약물 투여군간에 차이는 없었다( $p > 0.05$ ). 4) Day 0, 4, 8주의 24시간 단백뇨량은(Uprotein)은 각각 sham군 :  $2.13 \pm 0.31$ ,  $2.08 \pm 0.33$ ,  $2.34 \pm 0.24$ , 5/6신절제군 :  $2.24 \pm 0.53$ ,  $92.18 \pm 18.69$ ,  $182.52 \pm 41.08$ , 전환효소억제제 사용군 :  $3.12 \pm 0.76$ ,  $31.57 \pm 12.68$ ,  $110.85 \pm 65.99$ , 수용체차단제 사용군 :  $2.64 \pm 0.35$ ,  $55.84 \pm 15.95$ ,  $148.97 \pm 61.73$ , 병합사용군 :  $1.98 \pm 0.39$ ,  $107.06 \pm 34.20$ ,  $120.98 \pm 71.16$ 로 신절제후 크게 증가하였고( $p < 0.05$ ), 4주에서 ACEI와 AT1RB 사용 group에서 감소하였으나( $p < 0.05$ ), 병합사용군에서는 변화가 없었다( $p > 0.08$ ). 8주에서 역시 신절제 군에서 크게 증가하고( $p < 0.05$ ) 약물 사용군에서 감소하는 경향을 보였으나 통계적으로 유의하지는 않았으며( $p > 0.05$ ) 약물 사용군간에는 차이가 없었다( $p > 0.05$ ). 이상의 결과에서 5/6신절제 백서에서 혈압, 혈중 K농도, 단백뇨의 증가를 관찰할수 있었으며 이는 약물 사용군에서 감소하였으나 병합사용에서 더욱 감소하는 소견은 보이지 않아 혈압 하강에 의한 효과 이외에는 추가적인 단백뇨 감소 효과는 보이지 않았으나 향후 조직학적 변화 및 fibrosing cytokine을 대상으로 하는 분석이 필요할 것으로 생각된다.