

## 고포도당이 사람의 복막 중피 세포에서 p38 MAPK Pathway에 미치는 영향

연세대학교 의과대학 내과학교실, 신장질환연구소

강 신 옥

**배 경 :** 장기적으로 CAPD를 시행 받고 있는 환자에서 발생할 수 있는 합병증 중 하나가 복막 섬유화(peritoneal fibrosis)인데, 병리학적 특징인 세포외 기질(extracellular matrix)의 축적의 병태생리에 관한 연구는 아직 미미한 실정이다. 당뇨병성 신병증의 경우에서도 세포외 기질의 축적이 특징적인 소견으로, 기존의 연구들에 의하면 고혈당에 의한 growth factor-induced 세포외 기질 생성 증가, 세포외 기질 단백질 분해 효소의 생성 감소 등이 관여하는 것으로 알려져 있다. 이러한 기능 및 형태학적인 변화가 고포도당에 지속적으로 노출되는 복막 중피 세포에서 일어날 수 있다는 가정 하에 연구가 진행되었으며, 최근에는 고포도당이 복막 중피 세포에서 protein kinase C(PKC)를 활성화시켰으며, 이 결과 TGF- $\beta$ 와 fibronectin의 생성이 증가되었다는 보고가 있었다. PKC는 receptor-legend 상호작용에 의한 생리학적 신호를 mitogen-activated protein kinases(MAPKs) 등과 같은 경로를 통해 전달하며, 궁극적으로는 세포증식, 분화, 사멸 등과 같은 현상에 관여하는 유전자의 전사를 조절하는 것으로 알려져 있다. MAPK족 중에서 p38 MAPK는 proinflammatory cytokines, 자외선, 고삼투압 및 oxidant 등에 의해 활성화되어지는데, 고삼투압과 oxidative stress는 고포도당에 의해 야기될 수 있는 문제로 고포도당이 주성분인 복막 투석액에 지속적으로 노출되는 복막 중피 세포에서도 p38 MAPK pathway가 활성화될 수 있을 것으로 생각되어지나, 아직까지 국내외적으로 복막 중피 세포를 대상으로 고포도당이 p38 MAPK pathway에 미치는 영향을 고찰한 연구는 전무한 실정이다.

**방 법 :** 사람의 복막 중피 배양세포를 24시간 동안 고포도당(40 mM)으로 자극한 후 (1) p38 MAPK, (2) p38 MAPK의 상부 인자인 MKK3/6, (3) p38 MAPK의 하부인자인 c-AMP responsive element binding protein(CREB), 그리고 (4) CREB의 활성화에 의해 영향을 받을 것으로 생각되어지는 fibronectin의 변화를 RT-PCR과 Western blot을 이용하여 알아보았다.

**결 과 :** 고포도당으로 자극한 사람의 복막 중피 배양세포에서 p38 MAPK pathway가 활성화되었다. Total p38 MAPK 단백질은 변화가 없었으나, 활성화된 phospho-p38 MAPK 단백질은 고포도당군(HG)에서 대조군(LG)이나 mannitol 사용군(M)에 비해 유의하게 증가되었다(각각 72%, 68%,  $p < 0.05$ ). p38 MAPK의 상부인자인 MKK3와 MKK6 mRNA 발현은 HG군에서 LG군에 비해 각각 75%와 93%( $p < 0.05$ ), 활성화 phospho-MKK3/6는 118% 증가되었다( $p < 0.05$ ). CREB mRNA 및 phospho-CREB 역시 HG군에서 유의하게 증가되었으며( $p < 0.05$ ), fibronectin mRNA 발현도 LG군에 비해 HG군에서 77% 증가되었다( $p < 0.05$ ).

**결 론 :** 이상의 결과로 고포도당이 사람의 복막 중피 세포에서 p38 MAPK pathway를 활성화시킴을 확인하였으며, p38 MAPK pathway를 통한 fibronectin 생성 증가가 장기 CAPD 환자에서 복막 섬유화의 발생에 관여할 것으로 생각된다.