

βig-H3와 당뇨병 신증 진행과의 연관성에 관한 연구

한상엽, 강영선, 이소영, 신진호, 김난희, 신철, 차대룡, 권영주, 조원용, 표희정, 김형규, 김인산*
고려의대 내과학교실, 경북의대 생화학교실*

βig-H3는 transforming growth factor-β(TGF-β)의 자극으로 생성되는 단백질로 정상적인 세포의 기질 구성성분중 일부분으로 상처치유시 세포부착과 fibroblast의 이동에 관여하며, 혈관에서 재협착이 일어나는 부위에서 발현이 증가된다고 보고되었다. 사구체 내 TGF-β mRNA 발현이 신질환의 예후와 관련이 있다고 보고되는 등 TGF-β가 사구체나 세뇨관 섬유화에 관여한다는 것은 잘 알려져 있지만 TGF-β mRNA 발현과 단백질의 활성화간에 불일치로 인하여 TGF-β 자체보다는 이의 활성도가 반영되는 βig-H3에 대한 연구가 시도되고 있다. 당뇨병 신증의 경우 조기 신증의 인자로서 미세단백뇨를 이용하고 있지만, 미세단백뇨가 당뇨병 신증의 예측인자로서는 부족하다는 연구결과를 토대로 βig-H3가 당뇨병 신증의 진행에 인자가 될 수 있는지 평가하고자 소변에서 ELISA법을 이용하여 βig-H3치를 측정하고 24시간 총 creatinine으로 보정한 후 다른 검사수치들과의 관련성을 평가하였다. 대조군은 안산헬스 연구에 포함되었던 대상군중 무작위 검정에 의한 530명(남 : 여, 165 : 365, 나이 47.3 ± 13.9) 과 당뇨 환자 400(남 : 여, 178 : 222, 나이 56.1 ± 12.1)명이 포함되었다. 보정한 βig-H3(평균 0.0165 ± 0.05)치는 당뇨환자에서 의미있게 높았으며(0.0129 ± 0.02 vs. 0.0217 ± 0.07, p=0.035), 24시간 단백질과 양의 상관관계(r = 0.232, p < 0.001)를 보였으나 미세 단백질와는 관계가 없었다. 또한 당뇨환자군내에서 미세단백뇨 유무에 따른 군 사이에는 차이가 없었으나, 미세 단백질과 현성 단백뇨를 가진 군간에는 차이를 보였다(0.015 ± 0.02 vs. 0.079 ± 0.2, p = 0.002). 이상에서 βig-H3는 당뇨병 신증때 초기보다는 미세 단백질 시기에서 현성 단백질 시기로 진행할 때의 인자로서 의미가 있을 것으로 추정되며, 향후 전향적 연구를 통한다면 신증 진행의 인자로서 이용될 수 있을 것으로 보인다.

배양된 podocyte에서 당뇨병성 신증 발병과 관련된 integrin의 변화

한상엽, 지이화, 강영선, 이소영, 신진호, 차대룡, 권영주, 조원용, 표희정, 김형규, 강신욱*,한대석*
고려의대 내과학교실, 연세의대 내과학교실*

Integrin은 cell 사이나 cell과 matrix간 결합에 관여하는, 세포막에 존재하는 heterodimer로 구성된 glycoprotein으로, 이중 α3β1 integrin은 podocyte와 사구체 기저막 사이의 주된 물질로 알려져 있다. 최근 podocyte 수가 당뇨병성 신증의 예후와 관련이 있으며, 당뇨병 신증 in vivo 모델에서 podocyte에서 integrin 발현이 감소된다고 보고되는 등 사구체 신염의 진행에 podocyte의 역할이 점점 중요시되고 있으나 podocyte 배양의 어려움으로 인해 병리 기전에 대한 연구가 미미한 실정이다. 이에 저자들은 당뇨병성 신증의 진행에 가장 중요한 자극물질들인 고포도당과 angiotensin II(AT II) 및 이의 길항제를 투여한 후 농도와 시간의 변화에 따른 integrin의 발현양상을 RT-PCR법과 Western blotting을 통해 평가하여, podocyte와 당뇨병 신증과의 관계를 규명하고자 하였다. podocyte 배양은 33 °C의 permissive 조건하에서 interferon을 투여하여 세포의 증식을 유도한후 37 °C의 non-permissive 조건하에서 14일간 배양하여 분화를 유발하였으며, podocyte의 분화유무는 분화된 podocyte의 특이 인자인 synaptopodin 유전자발현을 통해 확인하였다. 고포도당(15, 30mM) 환경하에서 integrin합성은 초기인 6시간에 증가경향을 보이다 24시간 및 72 시간에는 감소되었다. AT II(1 nM, 10 nM, 100 nM)를 처리한 경우 초기에 3가지 농도 모두에서 integrin 발현이 증가되었으나 시간이 지남에 따라 증가폭이 감소되면서 72 시간에는 감소하는 경향을 보였다. AT II(100 nM)과 함께 AT II 길항제(1 uM, 10 uM, 100 uM)를 투여한 결과 6시간과 24 시간에는 AT II에 의해 증가된 integrin의 mRNA 표현을 감소시킨 반면, 72시간에는 AT II에 의해 감소된 integrin치를 대조군 이상으로 증가시켰다. 이상의 결과에서 고포도당과 AT II의 자극에 대해 podocyte의 integrin합성은 자극 초기에 증가되었으나, 자극이 지속되는 경우 합성이 감소되며, AT II 길항제에 대해 다른 사구체 세포와 같이 AT II의 역할이 감소되는 경향으로 발현됨을 알 수 있어, 당뇨병 신증이 진행되면서 integrin의 합성이 감소되고, podocyte의 기능감소가 있을 것으로 추정된다.