

### Angiotensin converting enzyme(ACE)과 platelet-activating factor acetylhydrolase(PAF-AH)

유전자다형성의 상호작용이 IgA신병증의 진행에 미치는 영향

서울의대 내과학교실 윤형진, 이상구, 김현라, 정수환, 임춘수, 김연수, 안규리, 한진석, 김성권, 이정상

ACE의 삽입/결손 유전자다형성과 PAF-AH의 유전자다형성은 각각 IgA 신병증의 진행에 영향을 미치는 것으로 보고된 바 있고, angiotensin과 PAF는 신질환의 병태생리에 있어 상호작용을 하는 것으로 보고된 바 있다. 연구자들은 ACE와 PAF-AH의 유전자다형성이 IgA신병증의 진행에 상호작용을 할 것이라는 가설을 검증하기 위하여, 서울대학교병원 신장내과에서 신생검으로 진단받은 원발성 IgA신병증 환자 중 3년 이상 추적관찰이 가능하였던 191명을 대상으로 ACE와 PAF-AH 유전자의 다형성을 분석하고 이를 환자들의 예후 및 신생검 소견과 비교하여 보았다. ACE 유전자 intron 21의 삽입/결손 다형성은 insertion-specific primer를 이용한 PCR법으로, PAF-AH 유전자 exon 11(C1136→T; Ala379Val)의 단일염기다형성은 PCR-RFLP법으로 분석하였다. 추적기간(87.3±50.0개월) 동안 38명(19.9%)에서 신질환이 진행(진단당시 혈청 크레아티닌치보다 2배 이상 상승 또는 말기신부전으로 진행)하였다. ACE와 PAF-AH 유전자다형성은 IgA 환자군과 정상인(건강증진센터에서 건강검진 결과 정상으로 판정받은 사람; 각각 113명, 223명) 사이에 분포의 차이가 없었다. Stepwise logistic regression 분석에서 PAF-AH 유전자 exon 11의 T allele없이 ACE 유전자의 D allele이 있는 경우(OR, 3.6; 95% CI, 0.8~16.4)나 ACE 유전자의 D allele없이 PAF-AH의 T allele이 있는 경우(OR, 3.0; 95% CI, 0.4~24.2)는 IgA신병증의 예후에 유의하지 않았으나, T와 D allele이 모두 있는 경우(OR, 6.6; 95% CI, 1.4~31.3)는 유의하였다. Multiple logistic regression으로 고혈압과 진단 당시 혈청 크레아티닌치 등 임상적 예후인자를 보정한 이후 OR는 4.5(95% CI, 1.6~12.7)로 유의하였다.

따라서, ACE와 PAF-AH 유전자 각각의 다형성은 IgA신병증의 진행에 영향을 미치지 않으나, 두 유전자 상호작용은 유의한 영향을 미치는 것으로 사료된다. 이는 IgA신병증의 예후를 판단하기 위한 유전자다형성 분석에서 단일 유전자의 분석보다는 여러 유전자를 동시에 분석하는 것이 필요하다는 것을 시사한다.

### 일측 요로폐쇄시 bcl-2 및 Fas 유전자 발현에 미치는 Renin-Angiotensin System의 영향

송정현, 박기현, 이상주, 장윤경, 나기량, 이철호\*, 이강욱, 신영태

충남의대 내과, 한국생명공학연구소\*

요로 폐쇄에 의한 수신증은 장기적으로 지속시 신장조직의 위축 및 섬유화로 인해 말기 신부전증으로 진행하게 되는 중요한 원인중의 하나이다. 이러한 신조직손상 메카니즘에는 renin-angiotensin system(RAS)의 활성화와 신장세포들의 apoptosis 과정이 관여할 것으로 추정되고 있다. 이에 연구자들은 일측요로폐쇄(unilateral ureteral obstruction, UUO) 마우스 모델에서 신조직내 RAS의 역할과 TGF- $\beta$  및 apoptosis와 관련 있는 bcl-2 및 Fas 등의 유전자 발현 변화를 분석하고자 본 연구를 수행하였다. CBA 마우스의 일측 요로를 수술적인 방법으로 결찰하였으며 72시간째 희생시켜 요로를 결찰한 측의 신장조직내 GAPDH, renin, angiotensin II, AT1 receptor(AT1 R), TGF- $\beta$ , bcl-2, Fas 유전자 발현을 RT-PCR 방법을 이용하여 측정하였다.

Enalapril로 치료받지 않은 UUO군에서는 sham 수술군에 비하여 유의하게 혈압이 상승하였고( $p<0.01$ ) 신조직내 renin 및 AT1 R 유전자의 발현도 유의하게( $p<0.05$ ,  $p<0.05$ ) 증가하여 RAS의 활성화를 확인할 수 있었다. 신조직내 TGF- $\beta$  유전자 발현도 비치료 UUO 군에서 sham 수술군에 비하여 유의하게( $p<0.01$ ) 상승하였다. Enalapril 치료 UUO 군(100mg/L 식수-수술 일주일 전부터 투여하여 희생시까지 투여)에서는 비치료 UUO 군에 비하여 TGF- $\beta$  유전자 발현이 유의하게 낮았다( $p<0.05$ ). 신조직내 bcl-2 및 Fas 유전자 발현은 비치료 UUO 군에서 sham 군에 비하여 모두 유의하게( $p<0.01$ ,  $p<0.01$ ) 상승되어 있었으며 enalapril 치료 UUO 군에서는 bcl-2 유전자 발현이 비치료 UUO 군에 비하여 유의하게( $p<0.05$ ) 낮았다. 그러나 신조직내 Fas 유전자 발현은 비치료 UUO 군과 ACEI 치료군 사이에 유의한 차이를 보이지 않았다( $p>0.05$ ).

이상에서 UUO 모델에서 초기부터 bcl-2와 Fas 등 apoptosis 관련 유전자들의 발현 증가 및 RAS의 활성화는 신조직 손상기전에 관여하는 중요한 요인중의 하나로 작용할 것으로 생각하였다.