

**백서 사구체 배산지음 배양세포와 당뇨 동물모델에서 Angiotensin II Receptor Blocker (ARB)가 Cyclin-dependent Kinase Inhibitor(CKI) p27<sup>Kip1</sup>의 발현에 미치는 영향**

연세대학교 의과대학 내과학 교실, 신장질환연구소

최소래, 윤수영, 구영석, 강이화, 윤현진, 박형천, 강신욱, 최규현, 이호영, 한대식, 하성규

사구체 비후(glomerular hypertrophy)는 당뇨병성 신병증의 특징적인 소견으로, 배산지음 세포와 상피세포의 비후에 기인하는 것으로 알려져 있다. 세포의 비후가 발생하는 기전은 다양하지만, 최종단계에서는 cyclin-dependent kinase inhibitors(CKIs)의 활성화로 인한 G<sub>1</sub> phase arrest로 인해 세포의 비후가 일어나는 것으로 되어 있다. 당뇨병성 신병증에서도 CKIs 단백질의 발현 증가가 사구체 비후와 관련이 있다는 외국 연구들이 보고되고 있는 실정이다. 당뇨병성 신병증에서는 단백뇨를 감소시킬 뿐만 아니라 신장 비후를 예방하는 효과가 있는 ACE inhibitor나 ARB의 사용이 급증하고 있다. 그러나 아직까지 이들 약제에 의한 신장 비후의 예방 기전에 대해서는 잘 알려져 있지 않은 실정이다. 이에 본 연구자 등은 고포도당하에서 배양한 배산지음 세포와 당뇨 백서로부터 분리한 사구체에서 CKI의 하나인 p27<sup>Kip1</sup> mRNA와 단백질의 발현을 RT-PCR과 Western blot를 이용하여 관찰하였으며, ARB이 p27<sup>Kip1</sup>의 발현에 미치는 영향을 연구하여 다음과 같은 결과를 얻었다.

1. 고포도당하에서 배양한 배산지음 세포내 p27<sup>Kip1</sup> mRNA와 단백질의 발현이 대조군에 비해 각각 2.2배와 1.9배 증가되었으며 ( $p < 0.05$ ), ARB ( $10^{-6}$ M L-158,809) 처치는 고포도당으로 인한 p27<sup>Kip1</sup> mRNA와 단백질의 발현 증가를 각각 88%와 85% 억제시켰다 ( $p < 0.05$ ).
2. 연구 시작 3개월 후 백서의 24시간 뇨단백 배설량은 대조군 (C)  $19.8 \pm 3.2$  mg, 당뇨군 (DM)  $90.6 \pm 11.3$  mg, 그리고 ARB 치료 당뇨군 (DM+ARB, L-158,809, 1 mg/kg/day)  $61.6 \pm 6.6$  mg으로, 대조군에 비해 양 당뇨군에서 유의있게 증가되었으며 ( $p < 0.01$ ), ARB 치료가 당뇨 백서의 혈압에는 큰 영향이 없었으나, 단백뇨의 배설은 유의있게 감소시켰다 ( $p < 0.05$ ).
3. 사구체 p27<sup>Kip1</sup> mRNA와 단백질의 발현은 C군에 비해 DM군에서 당뇨 유발 2개월 이후부터 유의있게 증가되었으며, 3개월에는 각각 2.7배와 2.1배 증가되었다 ( $p < 0.05$ ). DM+ARB군은 DM군에 비해 p27<sup>Kip1</sup> mRNA와 단백질의 발현 증가가 각각 92%와 78% 억제되었다 ( $p < 0.05$ ).
4. 면역조직화학 염색을 이용한 사구체 p27<sup>Kip1</sup> 단백질 발현도 Western blot와 유사한 결과를 보였다.

이상의 결과로 당뇨병성 신병증에서 ARB 치료는 단백뇨를 감소시킬 뿐만 아니라 p27<sup>Kip1</sup> mRNA와 단백질의 발현 증가를 억제시킴으로써 사구체 비후를 예방할 것으로 생각된다.

**사구체질환 환자에서 Angiotensin II 수용체 차단제 효과의 escape 현상과 ACE 억제제와의 병합 효과**

경희대 의대 신장내과 이상호, 김희진, 이태원, 김명재, 임천규

본 연구자들은 다른 보고들과 함께 IgA 신증 환자에서 angiotensin II 수용체 차단제(ARB)도 단백뇨를 감소시킴을 보고한 바 있다. 그러나 일부 환자에서 시간이 경과할수록 초기의 단백뇨 감소 효과가 덜한 것을 관찰하였다. 이에 연구자들은 단백뇨를 보이는 막성 신증과 IgA 신증 등의 사구체 질환 환자들을 대상으로 이러한 ARB 치료의 escape 현상을 조사하였으며 또한 ARB와 ACE 억제제 병합요법의 효과를 관찰하여 다음과 같은 결과를 얻었다.

(1) ARB 단독투여시(n=18) 요단백 배설량은 투여전  $3.5 \pm 3.3$  g/day에서 2개월째  $1.4 \pm 0.8$  g/day로 유의하게 감소되었으며 6-8개월째  $2.1 \pm 1.7$  g/day로 감소효과가 둔화되었다. 2개월째 18례중 16례에서 단백뇨 감소효과가 관찰되었으나 6-8개월째는 18례중 9례에서 2개월째보다 50%이상의 단백뇨 증가가 나타나는 escape 현상을 보였다.

(2) 한편 ARB와 ACE 억제제 병합요법군(n=20)에서는 요단백 배설량은 투여전  $5.8 \pm 4.5$  g/day에서 ARB 단독투여 2개월째  $4.6 \pm 4.4$  g/day, 이어서 ARB+ACE억제제 병합투여 2개월째  $3.7 \pm 4.2$  g/day로 감소되는 경향을 보였고 4-6개월째  $2.2 \pm 1.4$ g/day로 유의하게 감소되었다. 단백뇨 감소효과가 없었던 예는 병합요법 2개월째 4례, 4-6개월째 1례이었다.

결론적으로 사구체질환 환자에서 ARB 단독 투여는 수개월이 경과하며 escape 현상이 나타날 가능성이 있으며 이는, 면역학적인 악화의 가능성과 함께, 앤지오텐신 II의 증가와 충분치 못한 AT1 수용체 차단 때문으로 생각된다. 한편 이런 면에서 ARB와 ACE 억제제 병합요법이 효과적이라고 생각되며 향후 신기능에 대한 장기간 추적 관찰이 판정에 도움이 될 것이다.