

THE EFFECT AND MECHANISM OF PIRFENIDONE IN THE GENETIC PROGRESSIVE GLOMERULOSCLEROSIS ANIMAL MODEL, FGS/KIST MOUSE

Ho-Sun Park, Lihua Bao, Yong-Hoon Park¹, In-Ho Cho², Chul-Ho Lee⁴, Byung-Hwa Hyun⁴, Solomon B Margolin⁵, and Yong-Jin Kim³
Departs. of Microbiology, Pediatrics¹, Nuclear medicine², Pathology³, College of Medicine, Yeungnam University, Korea Research Institute of Bioscience & Biotechnology, KIST⁴, Marnac Inc⁵ USA

The effect and mechanism of Pirfenidone (PFD) in the genetic progressive glomerulosclerosis animal model, FGS/Kist mouse. We used the FGS/Kist mouse (a spontaneous progressive glomerulosclerosis animal model) to clarify the effect and mechanism of PFD which is an anti-fibrotic agent developed recently and it applied to the several studies to prevent or reduce the fibrosis in several organs. Renal fibrosis is a common pathway of ESRD regardless of its preceding disease. Therefore, the prevention of renal fibrosis is a main concern in the treatment of the chronic renal failure. The FGS/Kist mouse develops a progressive glomerulosclerosis genetically and it is regarded as a suitable animal model for the study of spontaneous progressive glomerulosclerosis. In the present study, PFD was administered to male and female FGS/Kist mice in their food for 1 and 3 month periods. PFD reduced proteinuria, sclerosis score and increased GFR compare to control non-treated mice.

To study the mechanism of PFD, we examined the mRNA expression of TGF- β 1, TIMP-1, and stromelysin-1 in kidney tissue. The renal function and morphologic changes were improved significantly. There were no significant differences in TGF- β 1 mRNA expression between PFD and control groups in both sexes. But TIMP-1 and stromelysin-1 mRNA expression was reduced in PFD treated male group compared to the control male group. These results demonstrate that PFD suppresses the progression of glomerulosclerosis in the FGS/Kist mouse and the anti-fibrotic activity mechanism may be associated with TIMP-1 expression.

실험적 항기저막 사구체신염의 발생에 재조합 Uteroglobulin이 미치는 영향

김현리¹, 양승희, 장혜련, 김연수, 정종훈¹, 안규리, 한진석, 김성권, 이정상
 조선의대 내과학교실¹, 서울의대 내과학교실

면역복합체 침착으로 인한 사구체신염은 우리나라 말기신부전의 중요한 원인이다. 최근 면역 조절기능을 가진 uteroglobin(UG)을 유전적으로 결핍시킨 동물모델에서 인체의 IgA 신염과 같은 사구체신염의 발생이 보고된바 있다. 이에 저자들은 생쥐에서 항기저막 사구체신염(aGBM-GN)을 발생시키고 인체 재조합 UG를 이용하여 신염의 발생 및 억제기전에 UG가 미치는 영향을 알아보려고 하였다.

토끼에서 생산한 Anti-GBM Ab 4.5mg을 8주령의 생쥐(C57BL/6)에 정맥주사하여 aGBM-GN을 유발시킨 후, UG를 투여한 치료군, 질환대조군, 정상대조군에서 신염의 정도를 비교하였다. 또한 생쥐의 메산지움세포를 LPS로 자극한 후 UG에 의한 세포증식의 저해정도를 비교하였다. 신염 유도 후 7일째 치료군은 정상대조군에 비해 요단백량/creatinine 값은 차이를 나타내지 않았지만, 질환대조군에 비해서는 유의한 감소를 나타내었다. 이러한 UG의 효과는 사구체신염이 유도된 14일째까지 유지되었으며, 21 일째에는 치료군과 질환대조군에서의 요단백/creatinine 값이 정상대조군에 비해 감소하였다. 조직학적으로 신염이 유도된 7일째, 질환대조군에서는 메산지움세포의 증식과 사구체의 50% 이상에서 세포성 반월상이 관찰되었으나, 치료군은 정상대조군과 유사한 조직학적 소견을 보였다. 생쥐 메산지움세포를 LPS로 자극한 후 UG를 투여하였을 경우 LPS에 의한 세포 증식효과는 유의한 감소를 보였다.

실험적으로 유도된 항기저막 사구체신염에 인체 재조합 UG를 투여함으로써 항기저막 사구체신염의 발생이 억제되었으며, 그 기전으로 메산지움세포 활성화 억제 가능성을 제시하였다. 이러한 결과는 신질환 진행의 고위험군 집단의 유전자치료에도 이용될 수 있는 근거를 제시하였다고 할 수 있다.