

### Mycophenolate mofetil의 혈관간세포, 단핵구 및 T 임파구에서 monocyte chemoattractant protein-1 (MCP-1) 및 RANTES 발현 억제 효과

김용수, 이명자, 양철우, 진동찬, 장윤식, 방병기, 가톨릭대학교 의과대학 내과학교실

Mycophenolate mofetil (MMF)은 원발성 사구체신염 및 루푸스 신증에서 단백뇨를 줄이고 신조직 손상을 완화시킨다는 보고가 있으나 혈관간세포의 증식 억제 외의 작용 기전은 알려지지 않았다. 본 연구에서는 사람의 혈관간세포, 단핵구 및 T 임파구에서 IL-1 $\beta$  또는 TNF $\alpha$ 에 의해 유도된 MCP-1과 RANTES의 발현을 MMF가 억제하는지 알아보았다.

배양된 혈관간세포, 단핵구 및 T 임파구에 MMF를 30분 전처리 한 후 IL-1 $\beta$  또는 TNF $\alpha$ 로 일정 시간 자극하고 세포 배양액에 분비되는 MCP-1과 RANTES의 단백질을 ELISA 방법으로, 세포에서 발현되는 mRNA를 Northern blot 또는 RT-PCR 방법으로, NF- $\kappa$ B 활성도를 EMSA 방법으로 측정하였다.

IL-1 $\beta$  또는 TNF $\alpha$  (250 pg/ml)로 자극된 혈관간세포에서 MCP-1 분비는 MMF (10<sup>-6</sup>-10<sup>-4</sup> M)의 농도에 비례하여 억제되었으나(p<0.05), MCP-1 mRNA 발현과 NF- $\kappa$ B의 활성도는 억제되지 않았다. IL-1 $\beta$  (1 ng/ml)로 자극된 단핵구에서 MCP-1 분비는 MMF의 농도에 비례하여 억제되었으며(p<0.05), 24시간부터 억제되어 48시간까지 유의하게 억제되었다. 또한 IL-1 $\beta$  (1 ng/ml)로 자극된 단핵구에서 RANTES 분비도 MMF의 농도에 비례하여 억제되었다. IL-1 $\beta$  (1 ng/ml)로 자극된 T 임파구에서 MCP-1 및 RANTES 분비도 MMF의 농도에 비례하여 억제되었고 48 시간에 가장 유의하였다. 그러나 IL-1 $\beta$  (1 ng/ml)로 자극된 단핵구 및 T 임파구에서 MCP-1 및 RANTES의 mRNA 발현은 MMF에 의해 유의하게 억제되지 않았다.

결론적으로 MMF는 혈관간세포, 단핵구 및 T 임파구에서 MCP-1 및 RANTES의 발현을 전사 후 단계에서 억제하는 것으로 생각되며, 이 작용의 세포내 기전에 대하여는 더 연구가 필요하다.

### Rat podocin homologue의 분리 및 그 성격의 규명

성균관대학교 의과대학, 삼성서울병원 내과, 삼성생명과학연구소\*

권태근<sup>1</sup>, 김대중, 오하영

신장의 podocyte는 고도로 분화된 세포들로서 세포 표면에 용기와 그 용기에서 발달한 미세 돌기를 통해 서로 사다리 구조로 얽혀 있다. 신장 발달 과정에서 mesenchymal stem cell이 그 형질상의 순차적인 변화를 거쳐 최종적으로 podocyte로 분화한다. 분화된 podocyte는 사구체의 filtration barrier의 형성에 중요한 역할을 담당한다. 최근 podocyte에서 발현되는 nephrin, CD2AP, actinin-4 및 podocin 등의 돌연변이가 단백뇨를 동반한 선천성 신질환의 원인이며 이들 분자들이 slit diaphragm을 포함한 podocyte의 cytoskeletal structure의 중요한 구성 요소임이 밝혀지고 있으나, 최근까지 rat에서 분리한 전체 podocin 유전자의 염기서열은 보고된 바가 없다. 이에 연구자들은 다음과 같이 rat의 podocin homologue를 분리하고 그 성격에 관하여 연구하였다. 사람의 신장에서 분리한 podocin probe를 이용하여, rat의 신장 cDNA library screening을 실시하여 rat podocin homologue를 분리하였다. 분리한 rat podocin cDNA는 1420 개의 염기로 구성되어 있고, 338 개의 아미노산을 암호화하였다. Rat podocin을 기존에 보고된 사람 및 mouse의 그것과 비교한 결과 각각 64%와 74%의 염기서열 유사성을 보이고, 아미노산 서열은 각각 83%와 93%의 유사성을 보였다. Rat podocin의 중앙 부위는 band-7-stomatin과 강한 유사성을 보이며, 구조적으로 한 개의 transmembrane domain과 카르복시 말단의 세포질 부위로 구성된 세포막 결합 단백질로 추정된다. Stomatin의 transmembrane domain에서 아미노산 4개 위쪽에 위치한 palmitoylation site는 podocin에도 잘 보존되어 있으나, podocin의 양쪽 말단은 다른 단백질과 유사성을 보이지 않는다. 분리한 rat podocin을 probe로 이용하여 실시한 신장의 northern blot analysis에서 강한 2-kb transcript와 약한 4-kb transcript가 검출되었다. 여러 연구자들에 의해 신장 발달 과정에 따른 human podocin의 발현과 조직학적 발현 양상이 보고되고 있으며, 본 연구에서 분리한 rat podocin에 관한 연구는 신장의 본질적 기능과 각종 신질환에 있어 podocyte가 구성하는 정교한 구조와 그 역할을 단백질 수준에서 이해하는 데 기여할 것이다.