

일반 연제

4월 27일 (토)

Hyperuricemia : Silent, but true risk factor of progressive renal disease?

Division of Nephrology, Ewha University College of Medicine, Seoul and Baylor College of Medicine, TX
Duk-Hee Kang, Young-Ok Hahm, Kyun-Il Yoon, Richard J Johnson

Background : Hyperuricemia is associated with renal disease but is usually considered a marker of renal dysfunction rather than a risk factor for progression. Recently we reported that mild hyperuricemia in rats induced by the uricase inhibitor, oxonic acid (OA), results in hypertension, intrarenal vascular disease, and renal injury. This led to the hypothesis that uric acid may contribute to progressive renal disease.

Methods : To examine the effect of hyperuricemia on renal disease progression, rats were fed 2% OA for 6 weeks after 5/6 remnant kidney (RK) surgery with or without the xanthine oxidase inhibitor, allopurinol, or the uricosuric agent, benziodarone. Renal function and histologic studies were performed at 6 weeks.

Results : RK rats developed transient hyperuricemia (2.4 mg/dl at week 2) but then levels returned to baseline by week 6 (1.4 mg/dl). In contrast, RK+OA rats developed higher and more persistent hyperuricemia (6 weeks, 3.2 mg/dl). Hyperuricemic rats demonstrated higher blood pressure, greater proteinuria, and higher serum creatinines than RK rats. Hyperuricemic RK rats also showed greater glomerulosclerosis (24.2±2.5 vs. 17.5±3.4%, p<0.05) and interstitial fibrosis (1.89±0.45 vs. 1.52±0.47, p<0.05). Hyperuricemic rats developed vascular disease consisting of thickening of the preglomerular arteries with smooth muscle cell proliferation; these changes were significantly more severe than a historical RK group with similar blood pressure. Allopurinol significantly reduced uric acid levels and blocked the renal functional and histologic changes. Benziodarone reduced uric acid levels less effectively and only partially improved blood pressure and renal function, with minimal effect on the vascular changes. To better understand the mechanism for the vascular disease, we examined the expression of COX-2 and renin. Hyperuricemic rats showed increased renal renin and COX-2 expression, the latter especially in preglomerular arterial vessels.

Conclusion : Hyperuricemia accelerates renal progression in the RK model via a mechanism linked to high systemic blood pressure and COX-2 mediated vascular disease. These studies provide direct evidence that uric acid may be a true mediator of renal disease and progression.

배양된 Mouse Podocyte에서 Angiotensin II 및 Tumor necrosis factor α (TNF α)가 Vascular endothelial growth factor(VEGF)의 생성에 미치는 효과

차대룡, 한상엽, 이지화, 강영선, 이소영, 신진호, 권영주, 조원용, 표희정, 김형규, 강신욱*, 한대석*
고려대학교 의과대학 내과학 교실, 연세대학교 의과대학 내과학 교실*

Podocyte는 고분화된 사구체 상피세포로 사구체기저막의 외측부 지지역할과 세포외기질단백(ECM)의 합성 및 사구체의 permselectivity 유지에 중요한 역할을 한다. 최근 각종 사구체질환에서 podocyte의 소실 및 이들로 부터 합성분비되는 각종 단백질의 변화가 신질환의 진행에서 일련의 역할을 한다는 보고가 있다. VEGF는 podocyte에서 합성되는 단백질로 내피세포의 증식 및 혈관투과성을 증가시켜 당뇨병성 신증을 포함한 사구체질환에서 단백질의 발생 및 질병의 진행에 관여하리라 추정되고 있다. 이에 본 연구에서는 immortalized mouse podocyte를 배양한 후 배양액내 angiotensin II 및 TNF α 의 투여가 VEGF 합성에 미치는 효과를 관찰하여 다음의 결과를 얻었다. Podocyte의 배양은 33°C의 permissive condition에서 interferon을 투여하여 세포의 증식을 시킨후 37°C의 non-permissive condition에서 interferon을 첨가하지 않은 상태로 14일간 배양하여 podocyte의 differentiation을 유발시켰다. Differentiated podocyte는 differentiated podocyte marker인 podocalyxin 발현유무를 RT-PCR을 통해 확인한 후 배양액내 angiotensin II투여군에서는 angiotensin II를 각각 10^{-8} , 10^{-6} , 10^{-4} M로 투여하였고 일부에서는 angiotensin II를 10^{-6} M과 함께 angiotensin receptor antagonist인 losartan을 각각 10^{-6} , 10^{-5} , 10^{-4} M로 투여하였다. TNF α 는 배양액내 각각 1, 10, 20ng/mL 농도로 투여하였고 일부에서는 TNF α 10ng/mL과 함께 Dexamethasone 10^{-6} , 10^{-7} , 10^{-8} M의 농도로 투여하였다. 배양액내 angiotensin II를 투여한 경우 6시간후 VEGF mRNA의 발현은 angiotensin II 투여농도에 비례하여 유의한 증가가 관찰되었고(1.04±0.06 vs 1.10±0.04 vs 1.19±0.07; AII 처치군, 0.97±0.01;control군, p<0.05), 24시간 이후에는 점차 감소하여 72시간에는 control군에 비해 증가되나 통계적 유의성은 없었다. Angiotensin II와 함께 losartan을 투여한 군에서 6시간후 VEGF mRNA 발현은 losartan 농도에 비례하여 angiotensin II에 의해 유발된 VEGF 유전자 발현의 유의한 억제소견이 관찰되었다(1.19±0.07;AII 처치군, 0.81±0.01 vs 0.87±0.07 vs 0.92±0.06; losartan 투여군, p<0.05). TNF α 투여후 VEGF mRNA 발현은 6시간 후 투여농도에 비례하여 유의한 증가소견을 보이다가 24시간후에는 control군에 비해 높은 소견을 보이나 통계적 유의성은 없었다(1.10±0.01 vs 1.11±0.02 vs 1.13±0.04; TNF α 처치군, 0.97±0.01;control군, p<0.05). TNF α 에 의한 VEGF 유전자 발현은 배양액내 dexamethasone을 같이 처리할 경우 농도에 비례하여 유의한 억제소견을 보였다(1.13±0.04; TNF α 처치군, 1.07±0.07 vs 1.02±0.03 vs 1.00±0.01; dexamethasone 투여군, p<0.05). VEGF 단백질의 발현은 western blot 결과 배양액내 A-II 및 TNF α 투여후 72시간에 dose dependent하게 단백질 발현이 증가되었고 이들에 의한 VEGF 단백질 발현의 증가는 각각 losartan 및 dexamethasone을 동시에 투여함으로써 dose dependent한 억제 소견을 관찰할수 있었다. 이상의 결과로부터 Angiotensin II 및 TNF α 등의 cytokine에 의해 podocyte로 부터 VEGF 합성이 증가함을 확인하였고, 이는 신 조직내 VEGF 활성도는 renin angiotensin system 및 cytokine에 의해 매개될 수 있으리라 추정된다.