

### Puromycin Aminonucleoside 신증 백서에서의 Nephrin의 발현

성균관대학교 의과대학, 삼성서울병원 내과, 진단병리과, 삼성생명과학연구소\*

이영기, 권태근<sup>†</sup>, 김대중, 김미경<sup>‡</sup>, 윤수진, 이현희, 허우성, 김윤구, 오하영

Nephrin은 slit diaphragm을 구성하는 단백질로, 사구체의 여과 기능 유지에 중요한 역할을 하는 것으로 알려져 있다. Nephrin의 돌연변이는 심한 단백뇨를 유발하는 것으로 보고되어 있으나 후천성 사구체 질환에서 nephrin 발현에 대해서는 아직 논란이 많은 실정이다.

**목적:** 실험 동물에서 신증후군성 단백뇨를 유발하고, 면역 전자 현미경을 이용한 형태학적 분석을 통해, 단백뇨를 동반한 후천성 사구체 질환에서 nephrin 발현의 변화를 관찰하여 단백질의 발생에 nephrin의 역할을 추정하고자 하였다.

**방법:** 23마리의 백서를 대조군(6마리)과 3개의 실험군(17마리)으로 나누어, 실험군에 puromycin aminonucleoside(PAN)를 1회 정맥 주사 후, 1주(5마리), 2주(6마리), 3주(6마리)에서 신조직을 확인하였다. Nephrin에 대한 다클론항체와 immunogold particles를 이용하여 면역전자현미경 검사를 하였고, 전자현미경 사진에서 slit diaphragm과 gold particle의 위치와 갯수를 조사하였다.

**결과:** PAN 투여 1주 후 foot process의 길이는  $1,845 \pm 1,289\text{nm}$ 에서  $9,747 \pm 2,212\text{nm}$ 로 증가하였고,  $10,000\text{nm}$ 당 slit diaphragm의 수는  $8.61 \pm 0.77$ 에서  $1.91 \pm 0.46$ 으로 감소하였다. 또  $10,000\text{nm}$ 당 gold particle의 개수는  $3.01 \pm 0.89$ 에서  $1.08 \pm 0.26$ 로 감소하였다. 그중 slit diaphragm에서 관찰되는 gold particle의 개수도  $1.65 \pm 0.50$ 에서  $0.39 \pm 0.13$ 로 감소하였다. ( $p < 0.006$ ) 그러나 PAN 신증 백서와 정상 백서에서 하나의 slit diaphragm당 관찰되는 gold particles의 수는 차이가 없었다. 또한 네 군의 gold particles의 분포는 유의한 차이가 있었다. ( $p < 0.004$ ) 정상 백서에서는 gold particle이 주로 junction에서 관찰되었지만, PAN 투여 1주에서는 apical plasma membrane과 세포질에서 더 많이 나타났다.

**결론:** PAN 신증 백서에서 foot process의 변화와 함께 nephrin 발현이 감소하였다. 그러나 손상받지 않은 slit diaphragm에서는 nephrin이 비교적 잘 유지되었다. 그리고 PAN 신증 백서에서 nephrin의 분포가 변화함을 관찰하였다. 향후 nephrin의 생성과 분포에 대한 연구가 신증후군의 발병 기전을 이해하는데 중요할 것으로 생각한다.

### 급성 염증을 동반한 지속성 외래 복막투석 환자에서 혈청 렙틴(Leptin)과 급성기 반응 물질의 변화

연세대학교 의과대학 내과학 교실, 신장질환 연구소

김주성, 송영수, 윤수영, 최소래, 박형진, 강신욱, 최규현, 이호영, 한대석

말기 신부전 환자에 있어서 혈청 렙틴 농도는 증가되어 있으며, 이들 환자들에서 흔히 관찰되는 식욕 감소 및 영양 실조를 유발하는 하나의 원인으로 작용한다는 주장이 보고되고 있다. 특히 복막투석 환자에서는 혈청 렙틴 농도가 지속적으로 증가되며 이는 정확한 기전이 밝혀지지는 않았지만, 신장 제거율의 감소와 함께 고인슐린혈증, 염증 반응 등에 의한 이차적인 생성 증가 등이 관여한다고 보고되고 있다. 최근에는 염증 반응과 혈청 렙틴과의 연관성에 관한 여러 보고가 되고 있지만 실제 투석 환자들에서 염증 반응이 혈청 렙틴 농도에 미치는 영향에 대해서는 확실하게 규명되어 있지 않다. 따라서 본 연구는 복막투석 환자에 있어서 혈청 렙틴과 급성기 반응 물질의 상관관계에 대한 구체적인 연구를 시행하여 급성 염증 반응 동반시 혈청 렙틴 농도의 변화와 환자의 영양 상태에 미치는 영향에 대해서 알아보고자 하였다. 본 연구는 말기 신부전으로 지속성 외래 복막투석을 받는 환자 중 급성 염증(복막염, 폐렴)을 주소로 내원한 28명(남:여=3:4)의 환자를 대상으로 하여 혈청 렙틴과 급성기 반응 물질, 다른 혈액학 인자 및 체중, 체질량지수를 각각 급성 염증시(초기), 염증 회복시(2주), 평상시 상태(6주)에 측정하여 비교하였다.

1. 혈청 렙틴 농도는 초기(남:  $10.9 \pm 10.8\text{ng/ml}$ ; 여:  $41.8 \pm 32.8\text{ng/ml}$ )에 가장 높았으며, 2주후(남:  $5.0 \pm 4.8\text{ng/ml}$ ; 여:  $38.1 \pm 35.6\text{ng/ml}$ )와 6주후(남:  $5.2 \pm 6.5\text{ng/ml}$ ; 여:  $32.8 \pm 32.2\text{ng/ml}$ )에는 감소하는 소견을 보였으며, 특히 남자에서 통계학적으로 유의하게 감소하였다( $p < 0.01$ ).
2. 급성기 반응 물질인 CRP는 초기(남:  $9.3 \pm 7.0\text{mg/dl}$ ; 여:  $6.4 \pm 5.0\text{mg/dl}$ )에 가장 높았으며 2주후(남:  $1.2 \pm 1.8\text{mg/dl}$ ; 여:  $0.5 \pm 0.4\text{mg/dl}$ ) 및 6주후(남:  $0.5 \pm 0.7\text{mg/dl}$ ; 여:  $0.5 \pm 0.7\text{mg/dl}$ )에 지속적으로 감소하여 정상 범위로 회복되었다( $p < 0.01$ ). 혈액 백혈구수 및 중성구수도 통계학적으로 유의하게 감소하였다( $p < 0.01$ ).
3. 혈청 렙틴의 변화는 급성기 반응 물질의 변화와 유의한 상관관계( $r = 0.135$ ,  $p > 0.05$ )를 보이지는 않았으나, 염증의 지표인 혈액 백혈구수( $r = 0.387$ ,  $p < 0.05$ )와 중성구수( $r = 0.412$ ,  $p < 0.05$ )의 변화와 통계학적으로 유의한 양의 상관관계를 보였다. 또한 염증을 유발하는 싸이토카인 TNF- $\alpha$ 의 변화와 통계학적으로 유의한 양의 상관관계를 보였다( $r = 0.625$ ,  $p < 0.05$ ).
4. 지속성 외래 복막투석을 받는 말기 신부전 환자에서 급성 염증시 혈청 렙틴이 증가하지만 체중과 체질량지수의 변화는 없었으며( $p > 0.05$ ), 렙틴의 증가가 식욕 및 영양 상태에 미치는 영향에 대해서는 본 연구 결과로 확실하게 언급할 수 없었다.

이상의 결과로 말기 신부전으로 지속성 외래 복막투석을 시행받는 환자에서 급성 염증이 동반시 다른 급성기 반응 물질과 같이 혈청 렙틴 농도는 상승하나, 급성기 반응 물질과 통계학적으로 유의한 상관관계는 관찰할 수 없었다. 하지만, 염증의 지표인 혈액 백혈구수 및 싸이토카인인 TNF- $\alpha$ 와는 양의 상관관계가 관찰되었다. 급성 염증 동반시 증가되는 혈청 렙틴 농도가 식욕 감퇴와 영양 상태의 불균형에 미치는 영향에 대해서는 더 연구가 필요할 것으로 생각한다.