

α -MSH가 급성 신부전 회복후의 신기능 및 조직학적 변화에 미치는 영향에 대한 연구

이소영^{1,2}, 조상경^{1,2}, 권정은², 조원용^{1,2}, 김형규^{1,2}, 원남희³

고려대학교 의과대학 신장 내과¹, 신장병 연구소², 해부 병리과³

배경: 급성 허혈성 신부전은 완전 회복 가능하며 영구적인 신손상을 잘 일으키지 않는 것으로 알려져 왔다. 그러나 최근 급성 허혈성 신부전에서 완전 회복된 후에 남아있는 신기능의 변화 및 조직학적 변화에 대한 연구가 진행되고 있으며 허혈성 신손상 후 6개월후의 잔여 신 조직에 간질 조직의 증가 및 collagen III와 같은 세포외 기질의 증가가 보고되고 있다. 이에 저자는 이전의 연구에서 급성기의 허혈성 신손상 백서에서 신손상을 경감시키는 것으로 알려진 α -MSH가 허혈성 신손상에서 회복된 백서에서 영구적인 신손상의 감소에 미치는 영향을 알아보고자 하였다.

방법: 200-300g의 수컷 Sprague-Dawley rat을 이용하여 양쪽 측부 절개로 양측 신장을 노출하여 15분, 45분, 60분간 결자한 후 재관류시켰다. 실험군은 각각 재관류 후 α -MSH 주입군, vehicle(saline) 주입군, 허혈을 주지 않고 신동맥만 노출시킨 sham군으로 나누어 우측 신장은 적출하여 단백 분리 후, western blot analysis로 fibroblast의 marker인 smooth muscle actin(SMA)과 TGF- β 의 발현을 비교하였다. 또한 좌측 신장은 관류 고정하여 조직학적 소견과 Masson/Trichrom, collagen III 염색하여 fibrosis를 비교하였고 immunohistochemistry로 PCNA, Apoptosis, ED-1의 발현을 각 군에서 비교하였다.

결과: 각 군에서 허혈성 손상 2주후에 측정된 평균 BUN/Cr은 $18.4 \pm 1.4/0.5 \pm 0.15$ mg/dl로 모두 정상화되는 소견을 보였고 각 군간에 차이는 없었다. 대식 세포 표지자인 ED1 양성 세포수는 15분 허혈군에서 9.25 ± 1.0 , 45분 군에서 22.1 ± 2.1 , 60분에서 29.83 ± 2.1 개/HPF ($\times 200$)로 허혈성 손상 정도가 심할수록 2주후에 남은 ED1 세포수가 증가하였고 ($p < 0.001$, 0.07 , < 0.001) 60분 허혈 후 α -MSH를 투여한 군에서는 13.28 ± 2.58 개/HPF로 유의하게 감소하였다 ($p < 0.001$). 또한 45분 허혈군에서 apoptosis 염색과 PCNA 염색시에 대조군보다 α -MSH 투여군에서 양성 세포수가 감소하였다 (apoptosis : 73.1 ± 8.2 ; 11.4 ± 1.8 , $p < 0.001$ /PCNA : 30.38 ± 3.4 ; 22.38 ± 3.2 , $p = 0.098$). 양군의 섬유화 정도를 비교하는 MT/collagen III 염색시에는 두군간에 유의한 차이는 없었다.

결론: 급성 허혈성 신부전에서 허혈, 재관류에 의한 신손상은 기능적으로 신기능이 회복된 후에도 지속적으로 신장에 염증 세포의 침착 및 섬유화의 소견을 나타내었다. 또한 급성 신부전의 손상 초기에 신손상 경감 효과를 나타내는 α -MSH의 투여가 이러한 신손상을 어느 정도 감소시키는 효과가 있을 것으로 생각된다.

복막중피세포에서의 β ig-h3 생성과 복막두식 백서모델에서 투석기간에 따른 투석액내 β ig-h3의 변화
경복의대 내과·생화학교실*·영남의대 해부병리과[†]

박선희, 김용립, 최혁준, 조지형, 장민화, 신용봉, 조영준, 이덕현, 조동규, 이은계*, 김인산*, 김용진[‡]

서론: β ig-h3 (TGF- β induced gene product)는 세포외 기질 단백질로 세포 접착, 성장, 분화에 관계되며 여러 세포들에서 TGF- β 에 의해 유도된다고 알려져 있으나 복막중피세포에서의 생성유무에 대한 보고는 없다. 연구자들은 복막중피세포에서 β ig-h3의 생성과 복막두식 백서모델에서 복막투석기간에 따른 투석액의 β ig-h3 및 복막의 형태학적 변화를 알아보고자 하였다.

방법: 백서의 복막중피세포를 Ham's F-12 media에서 배양한 후 다양한 농도의 TGF- β 를 처리하여 상층액에서 농도 및 시간에 따른 β ig-h3의 농도를 ELISA와 Western blot으로 확인하였다. 또한 백서 (Sprague-Dawley rat, 250-300gm)에 도관을 삽입한 후 6주간 하루 2회 복막두식 (2.3% 포도당 투석액, pH 5.5)을 시행하였다. 투석시작과 6주째 복막평형검사(PET)와 함께 투석액의 β ig-h3를 Competitive ELISA로 측정하였으며 6주간의 투석 후 복막의 조직학적 분석을 위한 조직표본을 채취한 후 형태계측학적 분석으로 벽측 복막의 두께를 측정하였다.

결과: TGF- β 에 의해 복막중피세포에서 β ig-h3가 유도되었으나 TGF- β 의 용량에 따른 증가는 없었다. 복막두식 백서 20마리에서 6주 후 투석액과 혈장을 분석한 결과 복막평형검사에서 1시간 포도당 농도비 ($D1/D0_{Glucose}$)는 6주째 감소하였고 (6주: 0.207 ± 0.034 ; 0주: 0.321 ± 0.022 , $p < 0.05$) 투석액 대 혈장 총 단백질비 ($D/P_{Total\ protein}$, 6주: 22.04; 0주: 8.38, $p < 0.05$), 투석액 β ig-h3 (6주: 61.7 ng/mL; 0주: 40.9 ng/mL, $p < 0.0001$), TGF- β (6주: 201.7 pg/mL; 0주: 155.0 pg/mL, $p < 0.0001$)는 6주째 의미있게 증가하였다. 벽측 복막의 두께도 6주째 기저치에 비해 증가되었다 (6주: $14.35 \pm 4.00 \mu m$; 0주: $8.56 \pm 3.70 \mu m$, $p < 0.05$).

결론: β ig-h3는 TGF- β 에 의해 복막중피세포에서 유도됨을 확인할 수 있었고 복막두식 기간과 함께 증가됨을 알 수 있었다. β ig-h3는 TGF- β 와 함께 복막의 섬유화에 관련될 것으로 생각되며 복막에서의 β ig-h3의 기능에 대해서는 향후 더 많은 연구가 필요할 것으로 생각된다.