

Adenovirus를 이용한 Uterogloblin 유전자 치료가 실험적 사구체신염에 미치는 영향

조선대학교 의과대학 내과학교실, 서울대학교 의과대학 내과학교실*, 해부학교실†

김현리 · 김연수* · 양승희* · 이동섭† · 정종훈 · 안규리* · 한진석* · 김성권* · 이정상*

목적 : 사구체신염은 임상에서 흔히 관찰되는 질병으로 만성신부전의 중요한 원인의 하나이다. Uterogloblin (UG)은 면역조절과 항염증작용을 담당하는 단백질로서 최근 실험적 사구체신염에 인체 재조합 UG를 투여하여 사구체신염의 발생이 억제되었다는 보고가 있다. 이렇게 UG는 면역복합체 형성을 억제하여 사구체신염의 발생억제에 긍정적인 역할을 할 가능성을 내포하고 있다. 이에 연구자들은 항기저막 사구체신염 (anti-GBM GN) 생쥐모델을 이용하여 UG 유전자를 표현하는 아데노바이러스를 신장에 주입 후 UG가 사구체신염의 발생에 미치는 영향을 평가하고자 하였다.

방법 : 8주령의 C57BL/6 생쥐모델에 anti-GBM Ab 3 mg을 2회 반복적으로 정맥주사하여 anti-GBM GN을 유도한 후 pAdTrack-CMV 벡터를 이용한 UG 발현 아데노바이러스 (AdCMV-UG)를 제조하여 293세포를 이용한 이입을 통해 이입효율 및 발현정도를 확인하였다. 또한, UG 유전자 (20 μ L of 5×10^8 pfu/mL)를 주입 후 신염의 변화를 비교하기 위하여 UG 치료군 (AdCMV-UG)과 질환대조군 (AdCMV-GFP, PBS only)을 대상으로 단백뇨와 신장의 형태학적 변화를 관찰하였다.

결과 : 먼저 신장조직과 메산지움세포에서 UG 유전자의 발현을 RT-PCR과 Western blotting을 통해 확인하였다. 각 군별 (치료군, 질환 대조군)로 UG 유전자를 주입 후 5일째 anti-GBM Ab를 투여하여 7일과 14일째 신염의 변화를 관찰하였다. 신염 유도 7일째 (총 12일) UG 치료군은 질환 대조군에 비해 요 단백/creatinine 값이 유의하게 감소하였으며 (AdCMV-UG 102.17 ± 20.97 , AdCMV-GFP 170.58 ± 41.77 , and PBS 153.92 ± 25.48 mg/mL, respectively $p < 0.05$), 조직학적으로 사구체의 메산지움 증식 및 세포성 반월상 역시 대조군에 비해 감소된 결과를 보였다. 그러나, 신염 유도 후 14일 (총 19일)로 갈수록 단백뇨나 형태학적으로 의미있는 결과를 보이지 않았다.

결론 : UG 발현 재조합 아데노바이러스 (AdCMV-UG)를 실험적 사구체신염 동물에 투여함으로써 사구체신염의 발생을 억제하였다. 이러한 결과는 UG 유전자 치료가 일시적이기는 하지만 실험적 사구체신염의 새로운 치료제로 이용할 가능성을 제시하였으며 향후 인간의 사구체신염에서 UG 유전자 치료에 대한 연구가 이루어진다면 신 질환의 치료에 많은 도움을 줄 수 있을 것으로 생각된다