

## 배양된 인형 제대정맥 내피세포(HUVEC)에서 Leptin의 투여가 MMP2/TIMP2 및 MCP1 합성에 미치는 효과

고려의대 안산병원 의학연구소, 내과학교실<sup>1</sup>, 구로병원 내과학교실<sup>2</sup> 인제의대 내과학교실<sup>3</sup>  
지이화, 홍동기, 소경아, 한금현<sup>1</sup>, 강영선<sup>1</sup>, 한상엽<sup>3</sup>, 신진호<sup>2</sup>, 차대룡<sup>1</sup>, 권영주<sup>2</sup>, 표희정<sup>2</sup>

Matrix metalloproteinase(MMP)는 동맥경화과정에서 염증세포의 침윤, 혈관 평활근세포의 이동과 증식 및 신생혈관의 형성에서 중요한 역할을 하며, MMP에 의한 혈관벽 기질의 파괴는 심근경색 및 뇌경색등의 급성 합병증을 유발하는 것으로 알려져 있다. 비만유전자로 부터 합성되는 leptin은 식이섭취뿐만 아니라 신생혈관의 형성, 인슐린 활성도의 조절, 유리산소기의 형성등 대사적인 기능을 지녀 동맥경화의 진행에도 관여하리라 추정된다. 따라서 본 연구에서는 인형 제대정맥 내피세포(HUVEC)에서 배양액내 leptin의 투여가 동맥경화과정에서 주요한 역할을 하는 MMP2/TIMP2 계 및 MCP-1의 합성에 미치는 효과를 알아보하고자 하여 다음의 결과를 얻었다. 1. 배양액내 leptin을 1ng/mL 농도로 투여한 후 MMP2의 유전자 발현은 정상배양액에 비해 각각  $0.76 \pm 0.85$ (6시간),  $0.99 \pm 0.11$ (24시간),  $1.17 \pm 0.13$ (72시간)로 유의한 증가는 없었으나, leptin의 농도를 10, 100ng/mL의 농도로 투여시 100ng/mL의 경우 각각  $1.18 \pm 0.61$ (6시간),  $1.25 \pm 0.11$ (24시간,  $p=0.05$ ),  $1.48 \pm 0.22$ (72시간,  $p=0.001$ )로 시간의 경과에 따라 유의한 증가가 관찰되었다. 2. Gelatin zymogram에서 배양액의 MMP2 활성도는 고농도 leptin 처리시 시간의 경과에 비례하여 증가하여 72시간 후 정상배양액에 비해 2배 이상 증가되는 소견을 보였다. 3. TIMP2 유전자발현은 leptin 100ng/mL 투여후 각각  $1.03 \pm 0.36$ (6시간),  $1.40 \pm 0.61$ (24시간,  $p=0.02$ ),  $2.03 \pm 0.28$ (72시간,  $p<0.001$ )로 시간의 경과에 따라 유의한 증가소견이 관찰되었다. 4. 배양액 농축후 시행한 TIMP 단백질합성 역시 유전자발현과 유사하게 시간의 경과 및 leptin 농도에 비례하여 지속적으로 증가하여 72시간후 1.8배 이상 증가하였다. 5. MCP1 유전자발현은 leptin 농도를 10, 100ng/mL로 투여할 경우 시간의 경과에 비례하여 지속적으로 증가하여 각각  $0.92 \pm 0.61$ (6시간),  $1.09 \pm 0.97$ ( $p=0.001$ ),  $1.36 \pm 0.56$ (72시간,  $p=0.001$ )의 소견을 보였다. 6. 배양액내 MCP 단백질의 농도는 정상배양액의  $0.35 \pm 0.25$ (pg/mL)에 비해 leptin 투여시 유의하게 시간의 경과에 따라 증가하여 leptin 100ng/mL 투여시 각각  $0.43 \pm 0.13$ (6시간,  $p<0.01$ ),  $0.38 \pm 1.03$ (24시간,  $p<0.05$ ),  $0.44 \pm 0.21$ (72시간,  $p<0.001$ )로 증가되는 소견을 보였다. 이상의 결과로부터 혈관내피세포에서 leptin은 직접적으로 MMP/TIMP계의 활성화를 유발하며 염증세포의 침윤을 유발하는 MCP1의 합성을 증가시킴으로써 동맥경화과정에서 중요한 역할을 하리라 사료된다.