

Streptozotocin으로 유발한 당뇨병성 백서에서 신조직내 MMP2/TIMP2의 발현에 대한 연구

고려의대 안산병원 내과학교실, 의학연구소¹, 안암병원 내과학교실²
인제의대 내과학교실³, 인하의대 병리학교실⁴

강영선, 지이화, 한금현, 심수아², 한상엽³, 조상경², 차대룡, 조원용², 김형규², 한지영⁴

당뇨병성 신증의 중요한 소견인 세포외기질단백(extracellular matrix protein)의 증식은 이들의 합성이 증가되거나 분해가 감소되는 불균형의 결과로 유발되어 궁극적으로 사구체경화를 초래한다. 당뇨병성 신증의 발병기전에서 세포간기질 분해효소인 metalloproteinase (MMP)와 MMP의 작용을 억제하는 효소인 tissue inhibitor of metalloproteinase(TIMP)의 역할은 아직 확립되지 않은 상태로 본 연구에서는 streptozotocin으로 유발한 당뇨쥐 모델에서 신증의 초기에 신조직에서의 MMP2와 TIMP2의 변화를 관찰하고자 하였다. 정상대조군(n=12)과 streptozotocin 65mg/kg을 복강내 주입한 후 혈당이 상승하는 2일군(n=14)과 4주군(n=12)에서 체중, 혈당, 24시간 요단백 및 신조직내 MMP2/TIMP2의 변화를 관찰하여 다음과 같은 결과를 얻었다. 1. 당뇨군에서 체중은 대조군에 비해 유의하게 작았고(236.6±5.77 vs 210.7±9.32(2일군) vs 234±55.4(4주군),p=0.017), 체중대비 신장의 무게는 증가소견을 보였다(0.39±0.02 vs 0.61±0.04 vs 0.67±0.11, p<0.05). 2. 혈당은 당뇨군에서 각각 554.2±79.1(2일군), 591.6±11(4주군)으로 대조군의 111.3±9.29에 비해 유의하게 증가되어 있었다(p<0.05). 3. 24시간 뇨단백은 당뇨유발 2일군에서 0.92±0.12(mg /mgCr)으로 대조군의 0.78±0.72에 비해 증가하는 경향을 보였고 4주군에서는 1.25±0.69로 유의한 증가가 관찰되었다(p=0.009). 4. 정상대조군에 비하여 MMP2의 유전자발현은 당뇨유발 2일후 부터 증가하였다가 통계적으로 유의하지는 않았지만 4주후에 감소하는 경향을 보였다(대조군:0.95 0.46 vs 3일군:1.56 2.12 vs 4주군:1.12 0.28). TIMP2의 경우도 통계적 유의성은 없었으나 2일군에서 유전자발현이 증가하였다가 4주군에서 감소하는 결과를 나타내었다(대조군:1.51 1.3 vs 3일군:1.62 2.13 vs 4주군:0.7 0.14). 5. 신조직내 MMP2의 활성도는 gelatin zymogram상에서 유전자발현과 유사하게 당뇨유발 2일군에서 대조군에 비해 증가하였다가 4주 후에는 정상대조군과 유사하게 감소하는 결과를 얻었다. 6. 신조직의 MMP2에 대한 면역염색에서 대조군은 주로 세뇨관 상피세포에서 강한 양성반응을 보인 반면 당뇨유발군에서는 주로 사구체에서 양성반응이 관찰되었다. 이러한 결과로 부터 streptozotocin으로 유발한 당뇨병성 백서에서 당뇨유발 초기에는 MMP2와 TIMP2 모두 신조직내 활성도가 증가하지만 단백뇨가 발생하기 시작한 후부터 신조직내 MMP2/TIMP2 활성도는 감소하는 결과를 얻어 당뇨병성 신증의 기전에서 MMP2와 TIMP2 계가 비교적 신증의 초기에 일련의 역할을 하리라 추정된다.