

## 당뇨병성 신증에서 Peroxisome Proliferator-activated Receptor (PPAR)- $\gamma$ 촉진제가 TGF- $\beta$ 1과 Fibronectin의 발현에 미치는 영향

관동대학교 의과대학 내과학교실, 연세대학교 의과대학 내과학교실<sup>1</sup>  
 윤수영, 허중호<sup>1</sup>, 류동렬<sup>1</sup>, 차봉수<sup>1</sup>, 강신욱<sup>1</sup>, 최규현<sup>1</sup>, 이호영<sup>1</sup>, 한대석<sup>1</sup>

**목적:** Peroxisome proliferator-activated receptor(PPAR)- $\gamma$ 는 thiazolidinediones(TZDs)의 표적 물질로서, 지방세포의 분화 및 지방 대사 조절에 관여하고, 인슐린 저항성을 감소시키는 것 외에 세포의 분화와 세포주기의 조절에도 관여하는 것으로 알려져 있다. 당뇨병성 신증은 사구체의 비후, 기저막의 비후 및 세포 외 기질의 축적 등의 특징적인 병리 소견을 보이는데, 이러한 현상들에 PPAR- $\gamma$  촉진제가 영향을 미칠 것으로 생각되나 PPAR- $\gamma$ 가 당뇨병성 신증에 미치는 영향에 대한 연구는 아직까지 부족한 실정이다. 본 연구에서는 PPAR- $\gamma$ 가 당뇨병성 신증의 발생과 진행에 어떠한 영향을 미치는지를 알아보고자 제 2형 당뇨 모델인 Otsuka Long-Evans Tokushima Fatty(OLETF) 쥐에서 pioglitazone 투여 후 TGF- $\beta$ 1과 fibronectin의 발현 정도를 관찰하였다.

**방법:** 당뇨군으로서 30주된 OLETF 쥐 18마리와 비당뇨 대조군(Control)으로 동일 주령의 Long-Evans Tokushima Otsuka (LETO) 쥐 16마리를 사용하였다. 당뇨군은 다시 2군으로 나누어 9마리는 표준 식이를 투여하였고(DM군), 나머지 9마리는 표준 식이에 pioglitazone을 10mg/kg/day 용량으로 섞어 10주간 투여하였다(DM+Pio군). 쥐들은 생후 40주에 혈당, 콜레스테롤, 중성지방 및 유리지방산을 측정 한 후 희생시켜 신장의 무게를 측정하였고, 신장을 적출하여 조직학적 검사를 시행하였다. 신장 조직 내 TGF- $\beta$ 1과 fibronectin의 발현은 RT-PCR, Western blot 및 면역조직화학검사를 사용하여 측정하였다.

**결과:** Pioglitazone 투여 당뇨군에서는 당뇨군에 비해 체중 당 신장의 무게와 혈당 및 중성지방 농도가 유의하게 감소되어 있었다( $p < 0.05$ ). 조직검사 결과, 당뇨군에서는 사구체 크기의 증가, 메산지움의 결절성 확장과 더불어 사구체 기저막의 비후 소견을 관찰할 수 있었으나, 대조군이나 pioglitazone 투여 당뇨군은 이러한 변화를 보이지 않았다. 신장 조직 내 TGF- $\beta$ 1과 fibronectin의 단백질 발현은 당뇨군에서 대조군에 비해 각각 2.8배와 2.4배 증가되어 있는 것으로 나타났고 이러한 증가는 pioglitazone 투여로 각각 80.6%와 92.0% 감소되었다( $p < 0.05$ ). TGF- $\beta$ 1과 fibronectin의 mRNA 발현 또한 당뇨군에서 대조군에 비해 각각 2.1배와 2.4배 증가되어 있었고 이러한 증가는 pioglitazone 투여로 의미있게 감소되었다( $p < 0.05$ ).

**결론:** 제 2형 당뇨 모델인 OLETF 쥐에서 PPAR- $\gamma$  촉진제인 pioglitazone이 신장 조직 내 TGF- $\beta$ 1 및 fibronectin의 단백질과 mRNA 발현을 억제하는 것을 확인하였으며, 결론적으로 제 2형 당뇨병에서 PPAR- $\gamma$  촉진제가 당뇨병성 신증의 치료에 중요한 역할을 할 수 있을 것으로 생각된다.