

고포도당으로 자극한 배양 족세포와 당뇨 사구체에서 안지오텐신 수용체 차단제 (ARB)가 p27Kip1 발현에 미치는 영향

연세대학교 의과대학 내과학교실, 신장질환연구소

김형중 · 최훈영 · 이수현 · 정동섭 · 박형천 · 최규현 · 하성규 · 이호영 · 한대석 · 강신욱

배 경 : 말기 신부전증의 가장 흔한 원인 질환인 당뇨병성 신병증에서 사구체와 세뇨관 비후는 특징적인 병리 소견이다. 현재까지의 많은 연구를 통해 세포 주기를 조절하는 cyclin-dependent kinase inhibitors (CKIs)의 발현이 이러한 세포 비후에 관여하는 것으로 알려져 있으며, 당뇨 백서의 사구체와 고포도당으로 자극한 백서 메산지움 배양세포에서 CKI의 하나인 p27Kip1이 증가되었다고 보고된 바 있다. ARB는 제2형 당뇨병성 신병증 환자에서 일차 약제로 권장되고 있으며, 동물 실험과 인체 실험을 통해 당뇨병성 신병증의 진행을 억제하는 것으로 알려져 있다. 이에 본 연구자 등은 ARB가 당뇨병성 신병증의 특징인 사구체 비후에 미치는 영향을 알아보기 위해 고포도당으로 자극한 배양 족세포와 streptozotocin으로 당뇨를 유발시킨 백서 사구체에서 ARB에 의한 p27Kip1 발현 변화를 연구하였다.

방 법 : 불멸 생쥐 족세포 (immortalized mouse podocytes)를 정상 포도당군 (5.6 mM)과 고포도당 (25 mM)에 ARB (10-6M L-158,809)를 첨가한 군과 첨가하지 않은 군으로 나누어 3일간 배양한 후 p27Kip1 mRNA와 단백 발현의 변화를 각각 RT-PCR과 Western blot을 이용하여 관찰하였다. 또한, 24마리의 Sprague-Dawley 백서를 대상으로 대조군 (control, N=8), ARB (1 mg/kg/day L-158,809)를 경구 투여한 당뇨군 (DM+ARB, N=8)과 ARB를 투여하지 않은 당뇨군 (DM, N=8)으로 나누어 사육한 뒤 당뇨 유발 3개월 후에 분리한 사구체를 이용하여 RT-PCR과 Western blot을 시행하였다. 조직에서의 p27Kip1 단백 발현은 면역조직화학검사를 이용하여 관찰하였으며, 형태학적 분석도 시행하였다.

결 과 : 고포도당으로 자극한 족세포와 당뇨 사구체에서의 p27Kip1 mRNA와 단백 발현은 정상 포도당군과 대조군에 비해 유의하게 증가되었다 ($p < 0.01$). 족세포에서 L-158,809 처치는 고포도당에 의해 p27Kip1 mRNA 발현 증가를 84%, 그리고 p27Kip1 단백 발현 증가는 89% 억제시켰다 ($p < 0.05$). DM+ARB 사구체에서도 당뇨 사구체에 비해 p27Kip1 mRNA와 단백 발현 증가가 각각 78%와 85% 감소되었다 ($p < 0.01$). 면역조직화학검사 결과, 당뇨 사구체에서 증가된 p27Kip1 발현이 DM+ARB 사구체에서는 유의하게 감소되었으며 ($p < 0.01$), 당뇨에 의한 사구체 부피 증가도 ARB에 의해 81% 억제되었다 ($p < 0.05$).

결 론 : p27Kip1 mRNA와 단백 발현이 고포도당으로 자극한 배양 족세포와 당뇨 사구체에서 증가되었으며, ARB에 의해 p27Kip1 발현의 증가가 억제되었다. 따라서, ARB는 혈압 강하 효과 외에도 p27Kip1 발현을 억제시킴으로써 당뇨병성 신병증의 진행 및 치료에 도움이 될 것으로 생각된다.