

Effects of Aldosterone and Glucose on Connective Tissue Growth Factor (CTGF) Expression of Cultured Rat Vascular Smooth Muscle Cells

고려대학교 의과대학 안산병원 신장내과, 의학연구소*, 인제대학교 의과대학 일산백병원 신장내과[†]

한금현 · 강영선 · 지이화* · 한상엽[†] · 차대룡

목적 : 알도스테론이 심혈관 질환에서 염증 및 섬유화에 관여한다는 사실은 잘 알려져 있다. 신질환에 미치는 영향에 대해서는 알도스테론이 고혈압이나 당뇨 모델에서 신장 섬유화와 신경화를 일으키는 것으로 밝혀졌으나, 안지오텐진 II의 역할만큼 잘 알려져 있지 않으며, 그 기전 역시 명확하지 않고 여러 설들이 제시되고 있는 상황이다. Connective Tissue Growth Factor (CTGF)는 사구체신염, 당뇨병 신증, 세뇨관 간질성 섬유화 등의 각종 신질환에서 발현이 증가한다고 알려진 인자로 신장 섬유화 및 신경색으로 진행하는데 일정 역할을 하는 것으로 알려져 있다. 본 연구는 알도스테론 수용체가 존재하는 혈관 평활근 세포를 배양하여 알도스테론 및 고포도당 자극에 의한 CTGF의 유전자 및 단백질 발현의 변화를 알아보고자 하였다.

방법 : Rat Vascular Smooth Muscle Cell을 배양하여 포도당 농도와 약물의 농도가 각각 NG (Glucose 5.5 mM), NG +A10-9 (Aldosterone 10⁻⁹ M), NG +A10-8 (10⁻⁸ M), HG (Glucose 30 mM), HG +A10-9, HG +A10-8, HG +A10-8+S (Spironolactone 10⁻⁷ M), HG +AT (Angiotensin II 10⁻⁷ M), HG +AT +ARB (Losartan 10⁻⁷ M), HG +AT +ARB +A10-8를 투여한 후 6시간, 24시간, 72시간에 세포수와 단백량을 측정하고 CTGF의 mRNA와 단백질 발현을 보기 위해 RT-PCR 및 Western Blot을 시행하였다.

결과 : 고포도당과 알도스테론으로 자극한 세포수는 대조군에 비해 의미있게 증가되었고, 그 증가는 알도스테론 길항제 투여에 의해 의미있게 억제되었다. 그러나, 안지오텐진 II 자극은 세포수를 증가시키지 않았다. 알도스테론 자극 (A10-9)은 6시간대부터 정상 포도당군이나 고포도당군 모두에서 CTGF mRNA 발현을 유의하게 증가 (각각 140%, 134%)시켰고 24시간대 정점을 이루었다. 24시간대에 정상 포도당군에 비해 고포도당군에서 CTGF mRNA 발현이 더 증가 (127%)되었으며 알도스테론에 의해 자극된 CTGF mRNA 발현은 알도스테론 길항체에 의해 억제 (82.4%)되었다. 안지오텐진 II 자극은 6시간대에만 CTGF mRNA 발현을 유의하게 증가 (144%)시켰고 안지오텐진 길항체에 대해서도 억제 (65%)되었으나 그 이후 시간대에는 CTGF mRNA 발현 증가 소견을 보이지 않았다. CTGF 단백질 발현은 정상 포도당군에 비해 고포도당군에서, 알도스테론 자극 농도가 10⁻⁹ M 보다는 10⁻⁸ M에서, 6시간대보다는 24시간, 72시간대에 더 진한 밴드를 보였다. 안지오텐진 II 자극 역시 단백질 발현을 증가시켰으며, 안지오텐진 길항체에 의해 억제 (HG +AT +ARB)된 단백질 발현이 알도스테론 재투여 (HG +AT +ARB +A10-8)에 의해 다시 증가되는 결과를 보였다.

결론 : 고포도당과 알도스테론은 세포 증식을 일으키고, 신장 섬유화에 기여하는 인자인 CTGF mRNA와 단백질 발현을 의미있게 증가시킨다. CTGF를 자극하는 알도스테론의 작용은 안지오텐진 II와 독립적으로 일어난다. 이러한 알도스테론의 세포 증식 효과와 CTGF 발현 효과가 신질환 진행에서 의미있는 역할을 하리라 생각된다.