

실험적 당뇨병에서 산화성 스트레스가 사구체 Plasminogen Activator Inhibitor-1의 발현에 미치는 영향

순천향대학교 현암신장연구소, 순천향대학교 구미병원 내과*, 연세대학교 의과대학 BK21의과학사업단[†],
중화인민공화국 광주 중산대학교 제1병원[†], 이화여자대학교 약학대학[§]

이은아* · 서지연[†] · Zongpei Jiang[†] · 하현주[§] · 이희발*

배경 및 목적: 사구체 혈관간질의 확장은 당뇨병성 신증의 특징으로 이는 세포외기질의 과다 생산 및 분해의 감소에 기인한다. Plasminogen activator inhibitor-1 (PAI-1)은 사구체내 세포외기질의 재 구성에 관여하고 산화성 스트레스는 당뇨병성 신손상의 발생과 진행에 중요한 역할을 하는 것으로 알려져 있다. 본 연구에서는 산화성 스트레스가 당뇨쥐 신장에서 PAI-1 상향조절과 세포외기질 축적에 미치는 영향을 알아보았다.

방법: 흰 쥐를 3군으로 나누고 [대조군 (C), streptozotocin (50 mg/kg, i.v.) 유발 당뇨쥐 (DR), 항산화제 taurine (1%)으로 치료한 당뇨쥐 (DRT)], 3군은 다시 당뇨 유발후 희생시까지의 기간에 따라 1주군과 4주군으로 나누었다. 각 쥐를 희생시키기 24시간 전 신손상의 지표로 크레아티닌 청소율 (Ccr)과 요단백 배설율을, 산화성 스트레스의 지표로 혈장과 소변의 지질과산화물 (lipid peroxide; LPO)을 측정하였다. 1주군 쥐의 신장을 적출하여 사구체의 PAI-1 mRNA 발현을 RT-PCR로 측정하였으며 4주군에서는 사구체의 PAI-1 단백 발현을 western blot 분석을 이용하여 측정하였다. 4주군의 신장 절편에서 각 군별로 100개씩의 사구체를 임의로 선택하여 Image-Pro 4.0 프로그램을 이용하여 혈관간질 분획 (Fractional mesangial area: FMA %)과 사구체 용적 (glomerular volume; VG)을 측정하였다.

결과: DR에서는 C에 비하여 혈당, 혈장 LPO, 요단백, 요 LPO 배설량, 사구체내 PAI-1 mRNA와 단백 발현, FMA 그리고 VG가 의미있게 증가하였다. DRT에서는 DR에 비하여 혈당은 차이가 없었으나 혈장 LPO, 요단백 배설율, 사구체내 PAI-1 mRNA와 단백 발현, FMA, VG가 의미있게 감소되어 있는 것을 관찰하였다.

결론: 이상의 결과는 당뇨병성 신증에서 산화성 스트레스가 PAI-1 상향조절을 통하여 사구체 혈관간질 확장과 사구체 비대를 초래함을 의미하고 따라서 당뇨병성 신증의 예방 또는 치료전략에서 항산화제의 유용성을 제시한다.