

만성 사이클로스포린 신독성 쥐모델에서 Angiotensin II Blockade 투여가 Transforming Growth Factor (TGF)- β 1과 TGF- β 1 Inducible Gene-h3 (β ig-h3)의 발현에 미치는 영향

가톨릭대학교 신장연구실, 가톨릭대학교 의과대학 내과학교실*, 경북대학교 의과대학 생화학교실†

선보경 · 임선우 · 김정심 · 양철우* · 김인산† · 이숙희† · 김용수* · 장윤식* · 방병기*

Transforming growth factor- β 1 (TGF- β 1)은 만성사이클로스포린 (CsA) 병태생리기전중 섬유화에 관여하는 주된 매개체로 알려져 있다. 최근에 저자들은 TGF- β 1에 의해 유도되는 TGF- β 1 inducible gene-h3 (β ig-h3) mRNA 및 단백질의 발현이 만성 CsA 신독성모델에서 증가함을 보고한 바 있다 (BK Sun et al. J Lab Clin Med. 2004 Mar;143(3):175-83). 본 연구에서는 만성 CsA 신독성 모델에서 angiotensin II 수용체 차단제인 Losartan이 TGF- β 1과 β ig-h3의 발현에 미치는 영향과 이들 지표와 섬유화와의 상관관계를 조사하였다. 실험동물은 Sprague-Dawley를 이용하였다. 저염식 이하 (0.05% NaCl)에서 대조군은 1 mg/kg/day의 olive oil을 4주간 피하주사 하였고, 만성 CsA 신독성 모델은 15 mg/kg/day의 CsA를 4주간 투여, Losartan 투여는 10 mg/kg을 증류수에 녹여 4주간 경구투여 하였다. 만성 CsA 신독성 모델의 완성은 CsA 혈중 농도, 혈청 크레아티닌 농도, 크레아티닌 청소율로 신기능을 측정하였고, 조직학적 특징인 간질 섬유화현상은 Trichrome 염색을 통해 관찰하였다. β ig-h3의 발현양상은 면역조직화학법, in situ hybridization 및 Western blotting assay로 하였으며, TGF- β 1 mRNA 발현양상은 Northern blot analysis을 시행하였다. 연구결과 CsA군에서 TGF- β 1 mRNA 발현 및 β ig-h3 단백질발현은 대조군에 비하여 각각 6.6배 ($685 \pm 63\%$, vs. $104 \pm 8\%$, $p < 0.01$) 및 2배 증가하였다 ($p < 0.01$). β ig-h3 mRNA 발현은 TGF- β 1 mRNA 발현과 유사한 상관관계를 ($r = 0.943$, $p < 0.001$) 보였다. Losartan을 병합투여한 군에서 TGF- β 1 mRNA 발현 ($336 \pm 49\%$, $p < 0.01$ vs. CsA) 및 β ig-h3 단백질은 CsA투여군에 비하여 현저히 감소하였다. β ig-h3 mRNA 발현도 유의하게 감소하였다 ($p < 0.01$ vs. CsA). β ig-h3 발현양상은 간질섬유화 ($r = 0.746$, $p = 0.05$) 및 신조직내 엔지오텐신 II ($r = 0.811$, $p < 0.01$)의 발현정도와 유의한 상관관계가 있었다. 이상의 연구결과는 만성 CsA투여군에서 angiotensin II blockade 투여가 간질섬유화를 감소시키며, 이러한 작용기전에 TGF- β 1과 β ig-h3이 관여함을 시사한다.