

# Effects of Leptin on MCP-1 and Adhesion Molecule Synthesis of Cultured Rat Vascular Smooth Muscle Cells (VSMC) and Its Signaling Pathway

고려대학교 의과대학 안산병원 신장내과, 의학연구소\*, 인제대학교 의과대학 일산백병원 신장내과†

한금현 · 강영선 · 지이화\* · 한상엽† · 차대룡

**목적 :** 지방 조직으로부터 분비되는 렙틴은 혈관 내피세포와 혈관 평활근세포 이동에 관여하여 신생 혈관을 생성시키고, 염증세포의 증식 및 염증세포에서 사이토카인의 합성을 촉진한다고 알려져 있다. 염증세포 침윤 등의 염증 반응은 동맥경화 진행에서 중요한 과정이므로 렙틴이 동맥경화의 진행에 관여하리라고 가정할 수 있다. 본 연구에서는 렙틴 수용체가 있는 것으로 알려진 혈관 평활근 세포를 렙틴으로 자극하여 염증성 케모카인 (chemokine)인 MCP-1 (monocyte attractant peptide-1)과 염증 세포가 혈관에 부착하는데 관여하는 접착 단백 (adhesion molecule)인 VCAM-1의 발현이 증가하는 지 알아보하고자 하였다. 그리고, 렙틴이 MCP-1과 접착 단백을 발현시키는데 어떤 세포내 신호 경로를 거치는지 알아보하고자 하였다.

**방법 :** 배양된 Rat VSMC에 렙틴 1 ng/mL, 10 ng/mL, 100 ng/mL 농도로 투여하고 30분, 1시간, 3시간, 6시간, 12시간, 24시간, 72시간대에 MCP-1, VCAM-1의 mRNA와 단백 발현 및 ERK1/2, MEK1/2, Elk1 활성을 관찰하였고, ERK1/2 억제제인 PD98059 (Inhibitor of ERK1/2 kinase)를 처리한 뒤 MCP-1, VCAM-1 발현에 미치는 영향을 보았다.

## 결과 :

- 1) 렙틴 자극시 MCP-1 단백발현은 3시간대부터 렙틴을 처리하지 않은 동시간대의 대조군에 비해 증가하였고, ERK1/2 억제제 처리에 의해 MCP-1 단백 발현이 억제되었다. MCP-1 mRNA 유전자 발현은 1시간대에 렙틴 자극에 의해 증가되었고, ERK1/2 억제제 처리에 의해 억제되었다.
- 2) VCAM-1 단백발현은 30분대부터 나타나기 시작하여 24시간에 최고 발현을 보였으나 동시간대의 렙틴을 투여하지 않은 대조군에 비해 단백 발현의 차이를 보이지 않았으며 ERK1/2 억제제 처리에 의한 변화도 보이지 않았다.
- 3) ERK1/2, MEK1/2, Elk1 단백 활성은 약 처리 6시간대에 최고 발현을 보였다. 그 중 phospho-ERK1/2, total & phospho MEK1/2, total Elk1은 대조군에 비해 렙틴 투여시 단백 활성이 더 증가하였다. ERK1/2 mRNA 는 30분대에 최고 발현을 보였다.

**결론 :** 렙틴이 혈관 평활근 세포를 자극하면 ERK1/2 신호 전달 체계를 활성화시켜 MCP-1의 합성과 분비를 유발하여 염증세포를 끌어들이므로서 염증반응을 일으켜 동맥 경화 과정에서 일정 역할을 하리라 생각된다.