

Plasminogen Activator Inhibitor-1 유전자 결핍이 사구체내 세포외 기질 재구성에 미치는 영향 : 초기연구

순천향대학교 현암신장연구소, 연세대학교 의과대학 BK21의과학사업단*, 이화여자대학교 약학대학†

서지연 · 유미라 · 박제현* · 김유선* · 하현주† · 이희발

배 경 : 세포외기질 (extracellular matrix : ECM) 단백질의 축적은 당뇨병성 신증의 발생과 진행에 중요한 지표이며 이는 ECM의 생산과 분해의 균형에 의하여 조절된다. Plasminogen activator inhibitor (PAI)-1은 ECM을 분해하는 효소인 plasmin의 활성을 억제함으로써 ECM 재구성에 중요한 역할을 담당하는 것으로 알려져 있다. 본 연구는 streptozotocin (STZ)으로 당뇨를 유발한 PAI-1 유전자 결핍 생쥐에서 사구체 용적과 혈관간질 분획 (Fractional mesangial area : FMA %) 그리고 ECM 성분인 fibronectin (FN), collagen (Col) I과 IV단백의 표현을 분석하였다.

방 법 : 생후 6주된 C57BL/6J 계의 PAI-1+/+와 PAI-1-/- 생쥐는 Jackson Laboratory에서 구입하였고 5일간 STZ 50 mg/kg을 ip로 투여하여 당뇨를 유발하였다. 각 동물에서 몸무게, 혈당, 요배설량과 알부민 배설량을 측정하고 생후 33주에 희생시켜 적출한 신장에서 사구체 용적과 FMA는 PAS염색한 조직절편을 Image-Pro (version 4.0, Media Cybernetics)를 이용하여 분석하였고 ECM성분은 Western blot 분석과 면역조직화학염색을 이용하여 분석하였다.

결 과 : PAI-1+/+ 당뇨군에서는 비당뇨 대조군에 비하여 혈당, 알부민 배설률, 사구체 용적, FMA, 그리고 사구체내 FN, collagen I과 IV단백의 표현이 유의하게 증가하였다. PAI-1-/- 당뇨군에서는 PAI-1+/+ 당뇨군에 비하여 혈당의 차이는 없었으나 FMA와 사구체 내 FN, Col I과 IV 단백질의 표현이 유의하게 감소하였다. 사구체 용적과 FMA는 PAI-1-/- 비당뇨 대조군에서도 PAI-1+/+ 대조군에 비하여 유의하게 감소하였다.

결 론 : 본 연구의 초기결과는 PAI-1이 실험동물, 특히 당뇨동물의 사구체내 ECM 재구성에 중요한 역할을 함을 확인하였다.