

## 유전성 고혈압 백서에서 혈관 평활근 세포의 리모델링 및 신장 염증 반응 : 혈중 요산 농도가 고혈압 발생에 미치는 의의를 중심으로

이화여자대학교 의과대학 내과학교실

김미연 · 박은영 · 유은선 · 이영숙 · 김승정 · 최규복 · 윤건일 · 강덕희

**목적 :** 본태성 고혈압은 전체 인구의 25%의 유병률을 가지고 있는 가장 흔한 질환이지만 아직도 그 원인을 모르는 또는 원인이 밝혀지지 않은 혈압의 상승으로 정의되고 있다. 혈관 평활근의 이상 증식은 고혈압이나 동맥경화증의 발생을 설명하는 가장 중요한 소견 중의 하나로 고혈압이나 당뇨병 동물 모델에서 이러한 혈관의 이상 증식이 질환의 발생과 악화에 필수적임은 이미 보고된 바 있다. 연구자들은 최근 요산이 혈관 평활근 세포의 증식과 염증 반응, 고혈압을 유도함을 발견, 본태성 고혈압 동물 모델로 간주되고 있는 Spontaneous hypertensive rat (SHR)와 그 대조군인 Wistar Kyoto rat (WKR)에서 신장의 병리와 혈관 변화에 관하여 연구하였다.

**방법 :** SHR에서는 고혈압이 발생되기 이전인 4주령에서부터 고혈압 및 경도의 단백뇨가 발생된 20주령까지의 백서의 혈중 요산 농도, 신기능, 단백뇨, 신장 조직과 혈관의 변화를 관찰하고 흉부 대동맥에서 일차분리, 배양한 혈관 평활근 세포 (vascular smooth muscle cell, VSMC)의 증식, MAP-kinase 발현 및 phenotype을 조사하여 다음과 같은 결과를 얻었다.

### 결과 :

- 1) 고혈압 발생 이전인 4주 SHR (N=7, systolic BP 122 mmHg)의 혈중 요산 농도는 WKY (N=7, systolic BP 116 mmHg)에 비해 유의하게 증가되어 있었으나 (0.53 vs. 1.76 mg/dL,  $p < 0.05$ ), 8주, 20주에는 두 군간에 유의한 차이는 없었다.
- 2) 4주 SHR 백서에서 사구체 및 간질 조직의 ED-1 양성 세포의 침윤이 WKY에 비해 유의하게 증가되어 있었으나 신손상에는 유의한 차이가 없었다. 혈중 creatinine 농도 및 단백뇨에도 유의한 차이는 없었다.
- 3) 신장 미세혈관의  $\alpha$ -smooth muscle actin 발현은 WKY에서, vimentin 발현은 SHR에서 유의하게 증가되어 있었다.
- 4) SHR에서 분리된 VSMC는 DNA 합성 및 증식 속도가 고혈압 발생 이전인 4주부터 WKY에 비해 유의하게 증가되어 있었다. 요산 (3-6 mg/dL)으로 자극한 경우 4주 SHR의 VSMC는 WKY에 비해 평균 4.5배의 빠른 증식을 보였고 요산에 의한 ERK 발현도 SHR에서 유의하게 증가되어 있었다. 20주 SHR 및 WKY의 VSMC는 요산에 의한 증식 속도에 차이가 없었고 p38 억제제 및 ERK 억제제에 의해 유의하게 억제되는 소견을 보였다.

**결론 :** 고혈압 발생 이전의 SHR에서의 혈중 요산 농도의 증가는 혈관 평활근 세포의 증식을 유도함으로써 향후 고혈압의 발생에 관여하는 기전이 될 수 있으며 신장의 염증세포 침윤, 미세혈관의 변화 등도 신허혈 등을 초래 혈압 상승을 유도할 것으로 생각된다. 증가된 요산 농도의 임상적 의의와 치료에 관해서는 더 많은 연구가 필요할 것으로 사료된다.