

사구체간질세포에서 알도스테론에 의한 TGF- β 발현 증가의 세포 내 신호 전달 경로

가톨릭대학교 의과대학 내과학교실, 신장연구실

한정선 · 최범순 · 양철우 · 진동찬 · 방병기 · 김용수

목적 : 알도스테론은 여러 사이토카인 발현의 증가, 염증 및 사구체간질세포 증식을 통하여 신 손상을 유발한다고 알려지고 있다. 특히 동물실험에서 TGF- β 발현을 증가시켜 간질 섬유화를 유도한다고 알려졌다. 본 연구는 사구체간질세포에서 알도스테론에 의한 TGF- β 발현 증가의 세포 내 신호 전달 경로를 알아보려고 하였다.

방법 : 배양된 쥐의 사구체간질세포를 알도스테론으로 자극 후 배양액 내 TGF- β 단백질은 ELISA 방법으로, 세포 내 TGF- β mRNA 발현은 Northern blot 방법으로 측정하였다. 전사인자인 NF- κ B와 AP-1 활성도는 EMSA 방법으로, ERK 및 JNK 발현은 Western blot 방법으로 측정하였다.

결과 : 사구체간질세포를 알도스테론 (5 ng/mL)으로 8-72시간 자극 후 배양액에서 측정된 TGF- β 단백질은 유의하게 증가하였으며 24시간에 최대 증가하였다. 또한 세포를 알도스테론 (0.2-5 ng/mL)으로 24시간 자극 후 배양액에서 측정된 TGF- β 단백질은 알도스테론 농도에 비례하여 증가하였다. 세포를 알도스테론 (5 ng/mL)으로 4-24시간 자극 후 세포 내 TGF- β mRNA 발현은 유의하게 증가하였으며 16시간에 최대 증가하였다. 또한 세포를 알도스테론 (0.2-5 ng/mL)으로 16시간 자극 후 세포 내 TGF- β mRNA 발현은 알도스테론 농도에 비례하여 증가하였고 안지오텐신 II와 알도스테론을 병합 투여한 경우 TGF- β mRNA 발현은 더욱 증가하였다. 세포를 알도스테론으로 자극 후 전사인자 중 NF- κ B 활성도는 증가하지 않았으나 AP-1 활성도는 유의하게 증가되었다. 세포를 AP-1 활성도 억제제인 curcumin으로 전처리하고 알도스테론으로 자극한 경우 알도스테론에 의해 유도되는 AP-1 활성도 및 TGF- β mRNA 발현이 억제되었다. 세포를 알도스테론으로 자극 후 MAPK 경로 중 JNK의 발현은 유의하게 증가하였으며, 세포를 JNK 억제제인 SP600125로 전처리하고 알도스테론으로 자극한 경우 알도스테론에 의해 유도되는 JNK의 발현 및 TGF- β mRNA 발현이 억제되었다. 그러나 알도스테론은 ERK의 발현을 유의하게 증가시켰지만, 세포를 ERK 억제제인 PD98059로 전처리하고 알도스테론으로 자극한 경우 알도스테론에 의해 유도되는 ERK 발현은 억제되었으나 TGF- β mRNA 발현은 억제되지 않았다.

결론 : 사구체간질세포에서 알도스테론은 세포질 내의 JNK 발현과 전사인자인 AP-1 활성도를 자극하여 TGF- β 발현을 증가시킨다.