

Puromycin 유도 사구체 신염의 족세포에서 Heat Shock Protein 47 (HSP47 : Colligin)의 발현 : 상피중간엽 이행 (Epithelial Mesenchymal Transition)과 연관성

가톨릭대학교 의과대학 내과학교실, 신장연구실*

진동찬 · 이소영* · 김형욱 · 신영신 · 양철우 · 김홍수 · 김석영 · 최의진 · 장윤식 · 방병기

목 적 : 일반적으로 만성 염증에 의한 섬유화는 장기 기능 손상의 가장 주요한 병리 기전이며 최근 이 과정에서 상피중간엽 이행 (epithelial mesenchymal transition)의 기전이 큰 역할을 하고 있다는 것이 밝혀지고 있다. 사구체 신염의 진행에 의한 사구체 경화증 역시 신기능이 소실되는 가장 주요한 병리기전이다. 초점성 분절성 사구체 경화증의 실험적 모델인 puromycin을 투여한 후 초기 사구체 병변에서 상피세포 중간엽이행의 기전을 확인하기 위하여 족세포 (podocyte)에서 중간엽이행 지표 중 하나이며 아교질 (collagen) 생성과 연관된 단백질인 colligin (Heat Shock Protein 47)의 발현이 되는지의 여부와 이 단백질이 발현된 족세포의 변화를 연구하였다.

방 법 : Spague-Dawley 흰쥐 (숫컷, 몸무게 200-240 g)를 이용하였으며 좌측 신장 절제 후 puromycin aminonucleoside (sigma MO, USA) 50 mg/kg을 대퇴정맥에 주사하여 사구체신염을 유도한 후 각 시기별로 희생시켜 사구체 상피세포인 족세포에 특이적인 anti-vimentin과 anti-colligin antibody로 각각 또는 이중 면역 조직 염색하여 관찰하였다.

결 과 : 각 시기별로 단백질량은 대조군 21.19 ± 8.3 , 6시간 13.8 ± 6.8 , 1일 11.9 ± 5.3 , 2일 18.5 ± 10.2 , 4일 461.2 ± 60.3 , 1주 524.7 ± 103.4 , 2주 690.2 ± 90.2 , 4주 676.1 ± 88.9 , 8주 428.8 ± 71.3 (mg/day)이었다. 각 시기의 사구체 당 colligin이 발현되는 족세포의 수 (nucleated podocyte in mid-sectioned glomerulus)는 대조군 2.64 ± 2.3 , 6시간 3.40 ± 1.7 , 1일 5.66 ± 2.2 , 2일 7.13 ± 2.1 , 4일 7.36 ± 2.2 , 1주 6.23 ± 2.3 , 2주 5.28 ± 2.3 , 4주 3.54 ± 1.5 , 8주 2.82 ± 1.7 개이었으며 각 사구체내 족세포에서 colligin이 발현되는 비율 (%)을 본 결과 대조군 37.0%, 6시간 94.1%, 1일 76.8%, 2일 85.0%, 4일 95.8%, 1주 90.7%, 2주 90.4%, 4주 88.7%, 8주 83.7%이었다. 또한 형태학적 관찰 결과로 사구체 신염 발생 초기부터 족세포의 주로 핵 주위에서 colligin 양성이 관찰되며 이러한 족세포의 세포핵이 팽창되고 세포질내에 공포 (vacuole)가 발생하는 것을 확인하였다. 즉, puromycin에 의한 손상을 입은 족세포의 경우 수시간부터 colligin의 발현하는 것은 이 족세포가 추가 collagen을 생성하거나 상피중간엽이행이 진행될 가능성을 보여주었다. 그러나 2주 이후의 경화증이 진행되는 손상부분에서는 vimentin 양성 세포와 colligin이 발현이 감소되었다.

결 론 : Puromycin 유도 사구체 신염의 초기에 족세포에서 상피중간엽 이행의 지표 중 하나인 HSP47의 발현을 관찰하여 이 사구체 경화증의 진행에 족세포의 상피중간엽 이행이 관여하는 것을 확인하였다.