

## 유전자 재조합 인 에리스로포이에틴의 신 섬유화 억제 효과 : TGF- $\beta$ 에 의한 상피-간엽 세포화 억제를 중심으로

경북대학교 의과대학 내과학교실, 생화학교실\*, 해부학교실<sup>†</sup>, 영남대학교 의과대학 병리학교실<sup>‡</sup>

박선희 · 최민정 · 송인경\* · 김찬덕 · 박권무<sup>†</sup> · 김용진<sup>‡</sup> · 권태환\* · 김인산\* · 김용림

**목적 :** 유전자 재조합 인 에리스로포이에틴 (이하 rhEPO)은 조혈작용 뿐 아니라 조직손상에 대한 보호 효과가 있는 것으로 알려지고 있다. 연구자들은 첫째, 일측 요관폐쇄 (UUO)를 이용한 만성 진행성 신질환 동물 모델에서 rhEPO의 신 보호 효과를 알아보고자 하였으며 둘째, 배양된 신 상피세포 (MDCK cells)에서 TGF- $\beta$ 에 의한 상피-간엽 세포화 (Epithelial-Mesenchymal Transition, EMT)에 rhEPO가 어떤 영향을 미치는지 알아보고자 하였다.

**방법 :** BALB/c mice (n=31)를 대조군 (n=5), UUO군 (n=5), UUO후 rhEPO를 100/kg로 치료한 군 (UUO+E100, n=7), UUO 후 rhEPO를 1,000 U/kg로 치료한 군 (UUO+E1000, n=7), UUO 후 vehicle로 치료한 군 (UUO+vehicle, n=7)의 다섯 군으로 나누었다. 모든 치료는 UUO 3일째부터 14일째 까지 격일로 복강에 주사하였다. 14일 후 신조직을 얻어 신 섬유화의 정도를 반정량적으로 측정하였고, TGF- $\beta$  및 EMT와 관련된 표지자로  $\alpha$ -smooth muscle actin (SMA), fibronectin, E-cadherin의 발현을 면역조직염색 또는 ELISA, western blot으로 측정하였다. In vitro에서 배양된 MDCK 세포를 TGF- $\beta$ 1에 48시간 동안 노출 후 rhEPO 또는 TGF- $\beta$ 와 rhEPO를 동시에 치료하여 세포의 형태학적 변화를 관찰하고 EMT 표지자의 변화를 면역세포조직염색 및 western blot으로 측정하였다.

**결과 :** UUO군에서 신 섬유화가 가장 심하였고, rhEPO로 치료한 두 군 (UUO+E100, UUO+E1000)에서 신 섬유화가 호전되었다. 또한 UUO군에서 TGF- $\beta$ 1와 fibronectin,  $\alpha$ -SMA의 발현이 증가되었으며 E-cadherin의 발현이 감소되었다. 그러나 rhEPO를 치료한 두 군에서 TGF- $\beta$ 와  $\alpha$ -SMA, fibronectin이 감소되었고, E-cadherin의 발현은 고용량의 EPO군 (UUO+E1000)에서 의미있게 증가되었다. 배양된 MDCK 세포에서 TGF- $\beta$  자극 후  $\alpha$ -SMA와 vimentin의 발현이 증가되었고, ZO-1과 E-cadherin의 발현은 감소되었으며 이것은 rhEPO 치료로 호전되었다.

**결론 :** rhEPO는 진행성 만성 신질환 모델에서 신 섬유화를 호전시키며, 이것은 TGF- $\beta$ 에 의한 EMT의 진행을 억제하는 것과 연관이 있을 것으로 생각된다.