

## 복막투석 동물모델에서 Adenoviral Vector를 이용한 Bone Morphogenic Protein-7 유전자 치료가 복막섬유화에 미치는 영향

경북대학교 의과대학 내과학교실, 이화여자대학교 의과대학 내과학교실\*

박선희 · 김미형 · 오은주 · 최민정 · 최순연 · 김찬덕 · 강덕희\* · 김용림

**목적** : TGF- $\beta$ 에 의한 상피-간엽 세포화 (Epithelial-Mesenchymal Transition, EMT)는 복막섬유화의 한 기전으로 알려지고 있다. 연구자들은 1) 복막투석 동물모델에서 Bone morphogenic protein (BMP)-7 유전자 치료가 복막섬유화의 진행을 방지하여 복막의 기능을 호전시킬 수 있는지 알아보고자 하였으며 2) 이 효과가 EMT의 억제와 관계있는지 알아보고자 하였다.

**방법** : 복막투석 동물모델 (male SD rat, n=40) 이용하여 투석관 삽입 후 1) 복막투석을 시행하지 않는 대조군 (C, n=8), 2) 6주간 복막투석을 시행한 투석군 (D, n=8), 3) 6주간 복막투석 후 2주간 투석을 하지 않는 휴식군 (R, n=8), 4) 6주간 복막투석 후 BMP-7 adenovirus vector (adBMP-7)를 주입한 후 2주간 투석을 하지 않는 군 (BMP군, n=8), 5) 6주간 복막투석 후 control adenovirus vector (adLacZ)를 주입한 후 2주간 투석을 하지 않는 군 (LacZ군, n=8)의 다섯 군으로 나누었다. 투석은 4.25% 포도당 투석액으로 6주간 시행하였으며 투석 전, 3주, 6주, 8주째 복막평형검사 (PET)를 시행하였다. 6주 후 투석군의 조직을 얻고 8주 후 다른 네 군의 복막조직을 얻어 형태계측학적 분석을 시행하였고 EMT를 확인하기 위한 표지자로  $\alpha$ -SMA, E-cadherin 면역조직염색 및 western blot을 시행하였다.

**결과** : 8주 후 31마리의 결과를 분석하였다. D/D0glucose는 D군 ( $0.14 \pm 0.004$ )에 비해 R군 ( $0.19 \pm 0.011$ ), BMP군 ( $0.22 \pm 0.016$ ), LacZ군 ( $0.22 \pm 0.007$ )에서 의미있게 증가되었으나, 세 군간의 차이는 없었다. 또 D/PNa는 D군 ( $0.928 \pm 0.005$ )에 비해 R군 ( $0.888 \pm 0.006$ ), BMP군 ( $0.875 \pm 0.011$ ), LacZ군 ( $0.872 \pm 0.006$ )에서 의미있게 감소되었으나, 역시 세 군간의 차이는 없었다. 형태계측적 분석으로 측정된 벽측복막의 두께는, D군에서 유의하게 증가되었으며 BMP군과 LacZ군에서 D군에 비해 감소되었다. 복막조직으로 시행한 western blot 결과,  $\alpha$ -SMA는 D군에서 현저히 증가되었으나, R군, BMP군, LacZ군 모두에서 감소되었으며 세 군간의 차이는 없었다. E-cadherin의 발현은, D군에서 대조군에 비해 유의하게 감소되었고, R군, BMP군, LacZ군에서 D군에 비해 증가되었으나 이들 세 군간의 차이는 없었다.

**결론** : 복막투석 동물모델에서 투석에 따른 EMT의 진행과 복막의 기능 및 형태의 변화를 확인할 수 있었다. adBMP-7 주입 결과, 투석군에 비해 복막의 기능과 형태가 호전되었으며 EMT 표지자의 변화도 호전되었으나, 휴식군과 비교하여 유의한 차이가 없었다. 따라서 복막투석 동물모델에서 adBMP-7 치료는 복막휴식 외 추가적인 EMT 및 복막기능의 호전 효과는 없는 것으로 생각된다.