

고포도당으로 자극한 복막 중피세포에서 Collagenase와 TIMP의 변화

연세대학교 의과대학 내과학교실, 외과학교실*, BK 21 의과학 사업단†

김진주 · 이금희[†] · 정동섭[†] · 광승재[†] · 한승혁 · 최훈영 · 김경식* · 한대석 · 강신욱

목적 : 지속성 외래 복막투석은 말기 신부전증 환자의 치료 방법으로 널리 이용되고 있으나, 장기간 시행하면 복막 섬유화로 인한 복막의 투과성 증가 및 한외여과부전이 발생하게 된다. 복막 섬유화는 병리학적으로 세포 외 기질의 축적이 특징적인 소견으로, 이는 기질의 합성과 분해의 불균형에 의하여 나타나는 결과이다. 복막 중피세포에서 고포도당 조건 하에서 세포 외 기질의 합성 증가를 확인한 연구들은 종종 있지만, 복막 섬유화의 기전을 합성이 아닌 분해의 측면에서 규명한 연구는 극히 미미한 실정이다. 이에 본 연구자들은 복막 중피세포에서 고포도당이 세포 외 기질의 분해에 미치는 영향을 알아보기 위하여 복막 섬유화에서 주로 축적되는 세포 외 기질인 제 1형 및 제 3형 collagen을 분해하는 것으로 알려져 있는 collagenases (MMP-1, -8, -13)와 tissue inhibitor of matrix metalloproteinases (TIMPs; TIMP-1과 -2)의 발현과 활성도를 측정하였다.

방법 : 사람의 복막으로부터 분리한 복막 중피세포를 이용하여 정상 포도당 (5.6 mM 포도당), 정상 포도당+만니톨 (34.4 mM 만니톨), 그리고 고포도당 (40 mM 포도당) 배양액으로 72시간 동안 배양한 후 세포와 배양액을 수집하였다. Collagenases와 TIMPs의 mRNA 발현은 real time-PCR, 단백질 발현은 Western blot, 그리고 collagenases의 활성도는 ELISA로 측정하였다.

결과 : 제 1형 collagen의 단백질 발현은 정상 포도당군에 비하여 고포도당군에서 1.4배 증가되었던 반면, 고포도당에 의한 제 3형 collagen의 단백질 발현에는 의미있는 변화가 없었다. MMP-1과 MMP-8의 mRNA 발현은 고포도당군에서 정상 포도당군에 비하여 각각 57%, 51% 감소하였으며 ($p < 0.05$). 세포 배양액 내 MMP-1과 MMP-8의 단백질 발현도 고포도당군에서 정상 포도당군에 비하여 의미있게 감소되었다. 세포 배양액 내 MMP-1과 MMP-8의 활성도는 고포도당군에서 각각 12.6 ± 0.3 pg/mL, 14.9 ± 0.93 pg/mL로, 정상 포도당군의 36.0 ± 4.7 pg/mL, 31.3 ± 7.03 pg/mL에 비하여 유의있게 감소되어 있었다 ($p < 0.05$). 그러나 양군 사이에 MMP-13의 mRNA 발현, 세포 배양액 내 MMP-13의 단백질 발현 및 활성도에는 의미있는 차이가 없었다. TIMP-1과 TIMP-2의 mRNA 발현은 정상 포도당군에 비하여 고포도당군에서 각각 1.8배, 1.5배 증가되었으며 ($p < 0.05$), 세포 배양액 내 TIMP-1과 TIMP-2의 단백질 발현도 고포도당군에서 정상 포도당군에 비하여 각각 1.7배, 1.6배 증가되었다 ($p < 0.05$).

결론 : 이상의 결과로, 복막 중피세포에서 고포도당에 의한 collagenases의 발현 감소와 TIMPs의 발현 증가로 인한 세포 외 기질의 분해 감소도 복막 섬유화의 병태생리에 일부 관여할 것으로 생각된다.