

실험적 당뇨 백서에서 p38 MAPK 억제제가 사구체 내 Fibronectin 및 TGF- β 의 발현에 미치는 영향

한림대학교 의과대학 내과학교실, 연세대학교 의과대학 내과학교실*, BK21 의과학 사업단†

승영수 · 한승혁* · 김진주† · 정동섭† · 광승재† · 이금희† · 이정은* · 최훈영* · 한대석* · 강신욱†

배 경 : 당뇨병성 신병증은 병리학적으로 사구체 비후와 세포 외 기질의 축적이 특징적인 소견이다. 이러한 병리학적 변화에는 여러 신호전달경로가 관여하는 것으로 알려져 있으며, 최근에는 초기 당뇨 사구체와 고포도당으로 자극한 메산지움 배양세포에서 p38 mitogen-activated protein kinase (MAPK)의 활성이 증가되었다는 연구 결과가 보고되었다. 생체 외 실험상 고포도당으로 자극한 메산지움 세포에서 p38 MAPK 억제제가 세포 외 기질의 합성을 억제하였다는 보고는 있으나, p38 MAPK 억제제가 당뇨병성 신병증에 미치는 영향을 관찰한 생체 내 연구는 현재까지 전무한 실정이다. 이에 본 연구자들은 실험적 당뇨 모델에서 p38 MAPK 억제제 투여가 사구체 내 fibronectin과 TGF- β 의 발현에 미치는 영향을 알아보려고 하였다.

방 법 : 32마리의 Sprague-Dawley 백서를 대조군 (16마리)와 당뇨군 (streptozotocin을 복강내로 투여, 16마리)으로 나누었으며, 각각의 군에서 8마리씩은 p38 MAPK 억제제인 FR167653을 매일 5 mg/kg로 6주간 피하 주사하였다 (C, C+P38I, DM, DM+P38I). 당뇨 유발 6주 후 sieve를 사용하여 분리한 사구체를 이용하여 fibronectin과 TGF- β 의 mRNA 발현은 real time-PCR을, 그리고 단백 발현은 Western blot을 이용하여 분석하였다.

결 과 : 희생 당시 체중은 DM군에서 C군에 비하여 유의하게 낮았으나 (516 ± 38 g vs. 316 ± 37 g, $p < 0.01$), 체중에 대한 신장 무게는 DM군에서 C군보다 유의하게 높았다 (0.65 ± 0.07 vs. 0.32 ± 0.04 , $p < 0.01$). C군과 C+P38I군, 그리고 DM군과 DM+P38I군 사이에 체중이나 체중에 대한 신장 무게에는 유의한 차이가 없었다. 요 알부민 배설량은 C군에 비하여 DM군에서 유의하게 많았으며, DM군에서는 p38 MAPK 억제제 투여로 요 알부민 배설이 의미있게 감소되었다 ($p < 0.05$). 사구체 내 fibronectin mRNA 및 단백 발현은 C군에 비하여 DM군에서 각각 1.7배, 2.1배 증가되었으며, 이러한 증가는 p38 MAPK 억제제 투여로 각각 48%, 72% 억제되었다. TGF- β mRNA 및 단백 발현도 C군에 비하여 DM군에서 각각 1.6배, 1.7배 증가하였으며 ($p < 0.05$), 이러한 증가는 p38 MAPK 억제제 투여로 각각 51%, 89% 억제되었다.

결 론 : 이상의 결과로, p38 MAPK 억제제가 초기 당뇨병성 신병증의 발생 예방에 도움이 될 것으로 생각된다.