

실험적 당뇨 백서에서 사구체의 크기에 따른 유전자 발현의 차이

연세대학교 의과대학 내과학교실, BK 21 의과학 사업단*

곽승재 · 김진주* · 정동섭* · 이금희* · 한승혁 · 김주성 · 최훈영 · 한대석 · 강신욱

목적 : 당뇨병성 신병증은 말기신부전증의 원인 중 가장 많은 빈도를 차지하고 있는 질환으로, 현재 까지 본 질환의 발생에 일부 유전자의 역할이 부분적으로는 규명되어 있으나, 유전자 상호간의 관계에 대해서는 확실하게 밝혀져 있지 않은 실정이다. 실험적 당뇨병성 신병증 모델의 경우 신장 전체를 이용한 유전자 발현의 차이를 microarray 기법을 이용하여 규명한 연구는 있었으나, 당뇨 사구체만을 이용한 연구는 거의 없었으며, 더욱이 비후된 사구체에서의 전체 유전자 발현의 변화나 transcriptional profiling을 조사한 연구는 전무한 상태이다. 이에 본 연구자들은 초기 당뇨병성 신병증에서 사구체 비후와 관련된 유전자를 알아보기 위하여 실험적 당뇨 백서로부터 분리한 사구체를 이용하여 microarray를 시행하였다.

방법 : 당뇨는 streptozotocin (65 mg/kg)을 복강 내로 주사하여 유발시켰으며, 당뇨군 10마리, 그리고 대조군 10마리를 대상으로 하였다. 당뇨 유발 6주 후 체공이 250, 150, 125, 그리고 75 mm인 sieve를 차례로 통과시키는 방법으로 사구체를 분리하였으며, 사구체를 크기에 따라 125 mm 체공의 sieve에 걸린 사구체를 큰 사구체, 그리고 75 mm 체공의 sieve에 걸린 사구체는 작은 사구체로 분류하였다. 사구체로부터 RNA를 추출한 후 Rat cDNA chip을 이용한 microarray를 수행하였다.

결과 : 대조군과 당뇨군 백서 모두에서 체중이 증가되었으나, 대조군에서의 체중 증가가 통계적으로 유의하게 많았다 ($p < 0.01$). 체중 당 신장 무게의 비는 대조군에 비하여 당뇨군에서 유의있게 높았다 ($0.36 \pm 0.01\%$ vs. $0.65 \pm 0.02\%$, $p < 0.01$). 평균 혈당은 대조군에 비하여 당뇨군에서 의미있게 높았으며 ($p < 0.01$), 24시간 뇨알부민 배설량도 대조군에 비하여 당뇨군에서 유의하게 높았다 (0.32 ± 0.02 mg/day vs. 1.28 ± 0.11 mg/day, $p < 0.05$). Microarray 실험을 통한 전체 유전자의 발현 패턴을 hierarchical clustering을 수행하여 관찰한 결과, 작은 당뇨 사구체와 대조군 사구체 사이에는 유전자의 발현 양상이 유사하였던 반면에, 큰 당뇨 사구체와 작은 당뇨 사구체 사이의 유전자 발현 양상은 서로 상이하였다. 당뇨 백서에서 분리한 큰 당뇨 사구체와 작은 당뇨 사구체 사이에 발현 차이를 보인 유전자 중 FDR을 기준으로 하여 689개 (FDR 0.06%)의 유전자를 선별한 결과, 당뇨 큰 사구체에서 유전자 발현이 1.5배 이상 증가된 유전자는 149개이었으며, 발현이 1.5배 이상 감소된 유전자는 58개이었다.

결론 : 이상의 결과로, 실험적 초기 당뇨 백서에서 분리한 사구체의 크기에 따라 유전자 발현에 차이가 있었으며, 이를 토대로 초기 당뇨병성 신병증의 발생에 관여하는 유전자에 대한 집중적인 연구가 가능할 것으로 생각된다.