

실험적 당뇨 백서에서 p38 Mitogen-Activated Protein Kinase (MAPK) 억제제 (FR167653)가 세극막 관련 단백질 발현에 미치는 영향

이화여자대학교 의과대학 내과학교실¹, 연세대학교 의과대학 내과학교실², BK21 의과학 사업단³

류동열¹ · 곽승재² · 정동섭² · 이금희² · 이순하² · 박제현²
김승정¹ · 강덕희¹ · 최규복¹ · 윤건일¹ · 한대석³ · 강신욱³

The Effect of p38 Mitogen-activated Protein Kinase (MAPK) Inhibitor FR167653, on Expression of Slit Diaphragm-associated Proteins in Experimental Diabetic Nephropathy

Dong-Ryeol Ryu¹, Seung Jae Kwak², Dong Sub Jung², Jin Ji Lee², Sun Ha Lee², Jehyun Park²
Seung-Jung Kim¹, Duk-Hee Kang¹, Kyu Bok Choi¹, Kyun Il Yoon¹, Dae-Suk Han³, Shin-Wook Kang³

Department of Internal Medicine Ewha Womans University College of Medicine¹

Department of Internal Medicine Yonsei University College of Medicine², BK21³

배 경 : 당뇨병은 당뇨병성 신병증의 특징적 임상 소견으로, 최근의 연구에 의하면 족세포의 세극막 관련 단백질 발현 변화와 밀접한 관련이 있는 것으로 알려져 있으나, 이러한 과정에 관여하는 신호전달 경로는 확실하게 밝혀져 있지 않은 실정이다. 초기 당뇨 백서에서 추출한 사구체 및 고포도당으로 자극한 족세포에서 p38 MAPK의 활성화가 증명되었으며, 실험적 사구체질환 동물 모델에서 p38 MAPK 억제제가 뇨단백 배설량을 감소시켰다는 연구 결과로 미루어 보아 당뇨병의 발생과 p38 MAPK 사이에 밀접한 관련이 있을 것으로 생각된다. 그러나, 현재까지 당뇨병이 특징인 당뇨병성 신병증에서 p38 MAPK 억제제의 효과를 관찰한 연구는 극히 미미한 실정이다. 이에 본 연구에서는 실험적 당뇨 백서에서 p38 MAPK 억제제가 단백질 발현 및 세극막 관련 단백질 발현에 미치는 영향을 알아보고자 하였다.

방 법 : Sprague-Dawley 백서 32마리를 대상으로, 16마리는 streptozotocin (65 mg/kg)로 당뇨를 유발시켰으며 (DM군), 16마리는 위약을 투여하였다 (C군). 각 군에서 8마리는 p38 MAPK 억제제인 FR167653 (Fujisawa Pharmaceutical Co., Osaka, Japan)을 5 mg/kg의 용량으로 6주간 매일 근주하였다 (C+P38I, DM+P38I). 당뇨 유발 6주 후에 24시간 소변을 채집한 다음 희생시켜 신장을 적출한 후 사구체를 분리하였다. 24시간 뇨단백 배설량은 ELISA를 이용하여 측정하였으며, 사구체 내 nephrin, P-cadherin, 그리고 ZO-1의 mRNA와 단백질 발현은 각각 real-time PCR와 Western blot을 이용하여 분석하였다.

결 과 : 당뇨 유발 6주 후 체중은 DM군에서 C군에 비하여 의미있게 낮았으나, 체중에 대한 신장의 무게 비는 DM군에서 C군보다 유의하게 높았다 ($p < 0.01$). DM+P38I군에서 DM군에 비하여 체중에 대한 신장 무게가 낮았으나, 통계학적 의의는 없었다. 24시간 뇨단백 배설량은 DM군에서 C군에 비하여 의미있게 증가되었으며, p38 MAPK 억제제 투여로 DM군에서 단백질 발현이 유의하게 감소되었다 (C, 0.29 ± 0.04 ; DM, 1.09 ± 0.17 ; DM+P38I, 0.41 ± 0.08 mg/day, $p < 0.05$). 세극막 관련 단백질 중 nephrin mRNA 및 단백질 발현은 DM군에서 C군에 비하여 각각 87%, 63% 증가되었으며, 이러한 증가는 p38 MAPK 억제제 투여로 각각 74%, 89% 억제되었다 ($p < 0.05$). 반면에, p38 MAPK 억제제는 DM군에서 발현이 감소된 P-cadherin과 발현이 증가된 ZO-1에 유의적인 영향을 미치지 않았다.

결 론 : 이상의 결과로, p38 MAPK 억제제가 초기 당뇨병성 신병증에서 뇨단백 배설량을 감소시키며, 이러한 단백질 감소 효과는 nephrin의 발현 변화와 관련이 있을 것으로 생각된다.