

제 2형 당뇨병성 신증모델에서 visfatin의 발현 및 신세포에서 visfatin의 생리학적 역할에 대한 연구

고려의대안산병원¹, 고려의대 생화학교실², 고려의대안산병원³, 인제의대일산백병원⁴, 인하의대병리과⁵

송혜경¹ · 이미화¹ · 김보경² · 박윤규² · 고강지¹ · 강영선¹ · 한금현³
한상엽³ · 한지영⁴ · 김형규⁵ · 이재원⁵ · 김혜원⁵ · 황규남¹ · 차대룡¹

Visfatin is Upregulated in type 2 Diabetic Rats and Renal Cells are Novel Target for Visfatin

Song Hye Kyoung¹, Lee Mi Hwa¹, Kim Bo Kyoung², Park Yoon Kyu², Ko Gang Jee¹, Kang Young Sun¹
Han Kum Hyun³, Han Sang Youb³, Han Jee Young⁴, Kim Hyoung Kyu⁵, Lee Jae Won⁵, Kim Hye Won⁵
Hwang Kyu Nam¹, Cha Dae Ryong¹

Korea University Ansan Hospital¹, Inje University Ilsan Baek Hospital², Inha University Pathology³
Korea University Anam Hospital⁴, Korea University Biochemistry⁵

Visfatin은 visceral adipose tissue에서 분비되는 일종의 adipocytokine으로 인슐린저항성을 개선시키고 insulin 수용체에 작용하여 anti-diabetic effect를 유발한다고 알려져 있다. 최근의 연구결과 비만을 동반한 인슐린 저항성에서 visfatin은 중요한 역할을 하리라 추정되고 있으나 신장에서의 visfatin의 역할은 아직 보고된 바 없다. 따라서 본 연구에서는 당뇨병성 신증에서 visfatin의 역할을 알아보고자 제 2형 당뇨병 모델 및 신장의 세포에서 visfatin의 합성 및 이들의 생리적인 역할을 알아보고자 하였고 다음과 같은 결과를 얻었다. 제 2형 당뇨병 쥐 (OLETF rat)에서 사구체내 visfatin의 유전자 발현 및 단백질 발현은 정상군 (LETO rat)에 비해 유의하게 증가되었고 특히 사구체내 메산지움세포와 podocyte에서 visfatin의 합성이 증가되어 있었다. 실험동물에서 측정된 혈장 visfatin 농도 역시 유의하게 당뇨병에서 증가됨을 관찰할 수 있었다. 배양한 메산지움세포(MC)와 근위세뇨관 상피세포(PTC)에서 배양액 내 고포도당 자극 후 visfatin의 유전자 발현 및 단백질 발현은 유의하게 증가하는 결과를 얻었고 배양액내 안지오텐신 II를 첨가할 경우 감소하는 경향을 보였으나 유의한 변화는 관찰할 수 없었다. 그러나 visfatin의 주된 생성 장소로 알려진 지방세포에서는 고포도당 및 안지오텐신의 투여에 의해 visfatin 분비가 증가되었고 안지오텐신수용체 차단제에 의해 억제됨을 관찰 할 수 있었다. 신세포에서 visfatin의 생리적인 역할을 알아보고자 시행한 2-deoxyglucose uptake 실험에서는 모든 신장세포 (MC, PTC, Podocyte)에서 visfatin 처리 후에 visfatin 투여용량에 비례하여 20분내에 세포 내로의 포도당 유입이 증가됨이 관찰되었고 세포 내로의 포도당 유입의 기전을 알아보고자 glucose transporter-1 (GLUT-1)의 억제제를 사용할 경우 visfatin에 의한 세포 내로의 포도당 이송은 유의하게 억제됨을 관찰할 수 있었다. 또한 신세포의 세포막을 분리하여 시행한 western blot 결과 세포막의 GLUT-1의 단백질 발현이 증가됨이 관찰되었고 GLUT-1 inhibitor에 의해 발현이 감소됨을 확인하였으며, confocal microscopy 결과 visfatin 처리 후에 cytosol내의 GLUT-1의 세포막으로의 이동을 확인할 수 있었다. 마지막으로 세포 내 포도당 이송 후 활성화되는 전사인자인 protein kinase B (PKB)의 활성화를 western blot으로 확인함으로써, 신세포에서 visfatin은 GLUT-1에 의해 세포 내로의 포도당 이송을 증가시킴을 확인할 수 있었다. 이와 함께 지방세포에서 visfatin을 처리할 경우 지방세포로부터 NF- κ B 전사인자의 활성화와 함께 MCP-1의 합성이 증가됨을 관찰하였다. 이상의 결과로부터 당뇨병성 신증에서 visfatin은 세포 내로의 포도당 유입을 증가시킴으로써 세포내 포도당유입에 따른 일련의 변화를 야기시킬 것으로 추정되나 이에 대한 향후 보완실험이 필요하며, visfatin은 본 질환의 발병기전에서 일련의 역할을 하리라 사료된다.