

실험적 당뇨병성 신병증 모델에서 크레메진이 산화성 스트레스 및 fibronectin의 발현에 미치는 영향

연세대학교 의과대학 내과학교실¹, BK21 의과학사업단²

문성진¹ · 한승혁¹ · 이정은¹ · 김동기¹ · 이금희² · 정동섭² · 광승재² · 박제현² · 이순하² · 한대석¹ · 강신욱¹

Effects of Kremezin on the Oxidative Stress and Fibronectin Expression in Experimental Diabetic Nephropathy

Sung Jin Moon¹, Seung Hyeok Han¹, Jung Eun Lee¹, Dong Ki Kim¹, Jin Ji Lee², Dong Sub Lee²
Seung Jae Kwak², Jehyun Park², Sun Ha Lee², Dae Suk Han¹, Shin-Wook Kang¹

Yonsei University College of Medicine¹, Department of Internal Medicine, Brain Korea21²

목적 : Indoxyl sulfate (IS)는 만성 신부전증 환자에서 체내에 축적되는 요독 물질 중의 하나이다. 실험적 요독증 동물 모델에서 IS는 사구체경화증의 진행과 TGF- β 1의 발현 증가와 관련이 있으며, 장내에서 IS의 전구 물질인 indole을 제거함으로써 IS의 축적을 억제하는 경구 흡착제 (크레메진)를 투여하여 신장 섬유화가 감소되었다는 보고가 있었을 뿐만 아니라, 크레메진이 요독증 백서에서 산화성 스트레스를 감소시켰다는 최근 보고도 있다. 그러나, 산화성 스트레스와 밀접한 관련이 있는 당뇨병성 신병증에서 크레메진의 효과에 대한 연구는 전무한 실정이다. 이에 본 연구에서는 신기능이 정상인 당뇨 백서에서 크레메진의 투여가 신장내 산화성 스트레스 및 대표적인 세포외 기질인 fibronectin의 발현에 미치는 영향을 알아보려 하였다.

방법 : Sprague-Dawley 백서 32마리를 대상으로, 16마리는 streptozotocin (65 mg/kg)로 당뇨를 유발시켰으며 (DM군), 16마리는 위약을 투여하였다 (C군). 각 군에서 8마리는 크레메진을 매일 4 gm/kg 몸무게로 투여하였으며 (C+KR군, DM+KR군), 3개월 후에 24시간 소변을 채집한 다음 희생시켜 신장을 적출하였다. 24시간 뇨단백 배설량은 ELISA를 이용하여 측정하였으며, 신장 조직 내 NOS3, NADPH oxidase (p47phox, gp91phox), 그리고 fibronectin의 mRNA와 단백질 발현은 각각 real-time PCR와 Western blot을 이용하여 분석하였다. 또한, immunohistochemistry를 이용한 단백질 발현 차이도 비교하였다. **결과** : 24시간 뇨단백 배설량은 DM군에서 C군에 비하여 의미있게 증가되었으며, 크레메진 투여로 DM군에서 단백질뇨가 유의하게 감소되었다 (C, 0.40 ± 0.06 ; DM, 1.99 ± 0.22 ; DM+KR, 1.04 ± 0.19 mg/day, $p < 0.05$). NOS3, p47phox, gp91phox, 그리고 fibronectin의 mRNA 발현은 DM군에서 C군에 비하여 각각 83%, 68%, 63%, 그리고 110% 증가되었으며 ($p < 0.05$), 크레메진의 투여가 DM군에서의 NOS3, p47phox, gp91phox, 그리고 fibronectin mRNA의 발현 증가를 유의있게 억제시켰다 ($p < 0.05$). Western blot를 이용하여 분석한 각 유전자의 단백질 발현도 mRNA의 발현 변화와 유사하였다. Immunohistochemistry를 이용하여 분석한 fibronectin의 발현은 DM군에서 C군에 비하여 79% 증가되었으며, 크레메진은 DM군에서 fibronectin 단백질 발현 증가를 77% 억제시켰다 ($p < 0.05$).

결론 : 이상의 결과로, 크레메진은 만성 신부전증 뿐만 아니라 당뇨병성 신병증에서도 산화성 스트레스의 감소 및 세포외 기질의 축적 억제를 통한 신장 보호 효과가 있을 것으로 생각된다.