

신사이질 섬유화에서 PPAR γ 작용제와 안지오텐신 1형수용체 길항제의 효과

인하대병원 병리과¹, 고려대 안산병원 신장내과²

한지영¹ · 김예지¹ · 주영채¹ · 김준미¹ · 박인서¹ · 최석진¹ · 김루시아² · 차대룡¹

PPAR γ Agonist and Angiotensin II Receptor Antagonist Ameliorate Tubulointerstitial Fibrosis

Jee-Young Han¹, Ye-Ji Kim¹, Young-Chae Chu¹, Joon-Mee Kim¹
In-Seo Park¹, Suk-Jin Choi¹, Lucia Kim², Dae-Ryong Cha¹

Inha University Hospital Department of Pathology¹
Korea University Ansan Hospital Division of Nephrology²

서 론 : Peroxisome proliferator activated receptor (PPAR) γ 작용제는 항고혈당증작용과 항고인슐린증 작용을 가지고 있어 당뇨치료제로서 많이 쓰여지고 있다. 최근 동물 실험 또는 세포 실험에서 PPAR γ 가 당뇨에 대한 작용과 상관없이 항 섬유화 작용이 있음이 보고되고 있지만 이에 대한 연구 논문이 많지 않은 편이다. 본 연구에서는 생쥐의 편측 요도 결찰술 (unilateral ureteral obstruction, UUO) 유형에서 PPAR γ 작용제와 안지오텐신 1형 수용체 (angiotensin II type 1 receptor, AT1R) 길항제를 투여하여 PPAR γ 의 항섬유화효과와 PPAR γ 작용제와 AT1R 길항제의 상호작용을 알아보고자 하였다.

방 법 : 수컷 생쥐에서 UUO를 시행하고 다음과 같이 실험군을 나누었다. 치료하지 않은 군 (대조군, n=11), pioglitazone, PPAR γ 작용제 치료군 (30 mg/Kg/day, 먹이, n=11), L158809, AT1R 길항제 치료군 (1.5 mg/Kg/day, 마시는 물, n=11), L158809 (위와 같은 용량)+pioglitazone (위와 같은 용량) 치료군 (n=11). 수술 후 5일과 14일째 생쥐를 도살하였다. 신사이질 섬유화는 Masson trichrome 염색을 시행하여 그 정도를 측정하였다. Plasminogen activator inhibitor (PAI)-1과 F4/80에 대한 면역 조직화학 염색 (immunohistochemical stain, IHC)을 시행하였고 PAI-1과 P-smad2에 대한 western blotting, 그리고 TGF- β 에 대한 real time RT-PCR을 시행하였다.

결 과 : 5일째 신사이질 섬유화는 증가하였으나 실험군간의 유의있는 차이는 없었으며 PAI-1, Psmad-2의 발현은 거의 없었고 F4/80에 양성인 대식세포의 증가가 관찰되었으나 실험군간의 차이는 없었다. 14일째 대조군에서 심한 섬유화가 관찰되었으며 (0.27±0.03), Pioglitazone 치료군에서는 섬유화가 유의있게 감소하였다 (0.15±0.02). L158809 치료군에서 가장 많이 섬유화가 감소하였으며 (0.06±0.004). 혼합 치료군에서도 섬유화가 감소하였다 (0.09±0.01). 14일째의 PAI-1 IHC 에서, PAI-1 발현이 대조군에서 증가하였고, pioglitazone 치료군에서 유의있는 감소를 보였다. L158809 치료군과 혼합치료군에서 PAI-1 발현이 감소하였지만 통계학적 유의는 없었다. Western blotting에서 PAI-1 발현은 치료군에서 대조군에 비해 많은 감소를 보였다. 신사이질의 대식세포수는 대조군에서 심한 증가를 보였고 (117.9±9.5) 치료군에서 대조군에 비해 유의있게 감소하였다(pioglitazone 치료군 63.9±5.4, L158809 치료군 80.9±10.2, 혼합치료군 76.5±4.4). P-smad2 발현역시 대조군에 비해 치료군에서 감소하였다. TGF- β 의 발현량은 대조군에서 5일째 14일째 모두 증가하였으며 14일째 더욱 심하게 증가하였다. 치료군에서는 5일 14일째 모두 대조군에 비하여 유의 있는 감소를 보였다.

결 론 : 본 연구의 결과로서 PPAR γ 작용제가 UUO 유형에서 신사이질 섬유화를 감소시킴을 알 수 있었고 AT1R 길항제와 함께 썼을 때 PPAR γ 작용제 단독으로 사용하였을 때 보다 더 많은 항섬유화 효과가 있음을 알 수 있었으며, PAI-1, P-smad2, TGF- β , 그리고 대식세포가 신사이질 섬유화 감소 과정과 관련이 있을 것으로 사료된다. 이러한 결과로서 PPAR γ 작용제를 AT1R 길항제와 함께 사용함으로써 신장의 섬유화 치료에 사용할 수 있을 것으로 생각한다.