

# 만성 복막투석 rat 모델에서 aminoguanidine과 zopolrestat의 병합 투여가 고농도 포도당 매개성 복막손상의 억제에 미치는 영향

서울대학교 의과대학 내과학교실

오 국 환

## Protective Effect of Combined Treatment of Aminoguanidine and Zopolrestat on the High Glucose (HG)-induced Peritoneal Membrane Injury in a Rat CAPD Model

Kook-Hwan Oh

Department of Internal Medicine, Seoul National University Hospital

복막투석액은 복막조직에서 후기당화산물의 형성, polyol 경로, protein kinase C 경로 등을 통해 다양한 기전으로 복막 손상을 유발하는 것으로 알려져 있다. 동물 실험에서 각각의 경로를 차단하는 물질을 투여함으로써 복막의 건전성을 유지하려는 시도가 산발적으로 이루어져 왔지만 유의한 효과를 보인 보고는 아직 없다. 그 이유로는 복막손상의 기전이 특정한 단일 경로를 거치는 것이 아니라, polyol, AGE, protein kinase C 등 다양한 경로에 의해 나타남을 의미한다. 즉, 포도당 복막투석에 의한 복막손상을 예방하기 위해서는 두 가지 이상의 대사성 경로를 차단함으로써 synergistic effect를 기대해야 한다. 본 연구에서는 고농도 포도당 용액을 이용한 장기기간의 복막투석에서 포도당 매개성 복막조직 손상의 기전으로 밝혀지고 있는 polyol 경로와 AGE 매개성 경로를 동시에 차단함으로써 복막의 용질 투과성을 유지하고, 복막조직에서 신생 혈관 형성과 섬유화를 예방할 수 있으리라는 가설을 입증하고자 한다. 또한, 복막 손상의 예방 효과가 각각의 경로를 차단하는 것에 비해 상승적 (synergistic)으로 나타남을 입증하고자 한다. Sprague-Dawley Rat를 사용하여 이미 확립되어 있는 만성 지속적 복막투석 (CAPD) 모델을 만든다. 1) 대조군 rat와 2) 복막투석만을 시행하는 쥐 및 3) aminoguanidine 복강내 투여군, 4) aldose reductase inhibitor인 zopolrestat 경구 투여군 및 5) aminoguanidine과 zopolrestat 병합 투여군으로 나눈다. 모든 군에서 3.86% 포도당 복막투석액을 1일 2회 총 8주간 주입하며 각 군에 따라 해당 약제를 동일 기간 동안 투여한다. 8주 후에 각각의 군에서 복막평형검사 (PET)를 실시하여 복막의 용질 수송능을 비교한다. 또한, 이 때 채취한 혈청과 복막투석액에서 각종 염증매개물질 (TNF- $\alpha$ , IL-6), 혈관신생 (VEGF) 및 섬유화 (TGF- $\beta$ )에 관여하는 성장인자를 측정하여 aminoguanidine 과 zopolrestat 병합 투여군에서 다른 군에 비해 고농도 포도당 노출에 따르는 손상 매개물질이 감소됨을 관찰한다. 또한, 조직병리검사를 통해 aminoguanidine과 zopolrestat 병합 투여군의 복막조직이 다른 군에 비해 복막조직의 AGE침착, 신생혈관형성과 복막섬유화 등이 감소됨으로써 장기기간 복막투석에서 포도당에 의한 복막손상을 전반적으로 감소시킬 수 있음을 입증하고자 한다.