

요산에 의한 신장 세뇨관 세포의 상피-중간엽 세포변이 : 요산에 의한 신장 질환 악화의 새로운 기전으로서의 의의

이화여자대학교 의과대학 신장내과

유민아 · 송경희 · 이정민 · 류동열 · 김승정 · 최규복 · 윤건일 · 강덕희

Uric Acid Induced Epithelial-Mesenchymal Transition (EMT) of Renal Tubular Cells: The Role of Uric Acid in Renal Progression

Yu Mina, Song Kyung-Hee, Lee Jung-Min, Ryu Dong-Ryul
Kim Seung-Jung, Choi Kyu-Bok, Yoon Kyeon-Il and Kang Duk-Hee

Ewha Womans University College of Medicine Department of Internal Medicine

고요산혈증의 임상적 의의에 관해서는 아직 논란의 여지가 있으나, 요산 농도의 증가 자체가 다양한 심혈관계 질환 및 신장 질환의 발생과 악화에 관여한다는 증거들이 지속적으로 발표되고 있다. 요산이 신장병을 악화시키는 기전은 신장내 혈관의 리모델링, 레닌-인지오텐신계의 활성화, 염증 반응의 유도 등에 의한 것으로 알려져 있으나, 요산이 직접적으로 다양한 신장 세포에 어떠한 변화를 초래하는지의 여부에 대해서는 알려진 바 없다. 최근 신장 질환 악화의 초기 기전으로 신장 상피 세포의 표현형 변이, 특히 상피-중간엽 세포변이 (epithelial-to-mesenchymal transition, EMT)에 관한 관심이 증가되고 있다. 본 연구는 배양된 신장 상피세포 (NRK cell)과 2% oxonic acid (OA) 투여로 유발된 고요산혈증 동물 모델의 신장에서 요산에 의한 상피세포의 표현형 변화가 초래되는지의 여부를 조사하였다.

신장세포 및 조직의 EMT는 상피세포의 지표인 E-cadherin과 중간엽세포의 지표인 α -smooth muscle actin (α -SMA)의 발현을 western blot으로 판정하였고, OA군 (male Sprague-Dawley rat, n=8)과 OA+allopurinol군 (n=9)에서 2, 4, 8주의 혈압, BUN, creatinine, 단백뇨를 측정하였다. 각각의 시기에 백서를 희생하여 신장 조직의 glomerulosclerosis (GS), interstitial fibrosis (IF)를 평가하고, ED-1, osteopontin 및 type III collagen의 발현을 면역화학염색으로 조사하였다.

1. 요산 (3-12 mg/dL)은 NRK에서 자극 48시간부터 E-cadherin 발현을 감소시키고 α -SMA의 발현을 증가시켰다.
2. 요산에 의한 EMT는 자극 48시간 후 세포 배양액에서 요산을 제거한 경우 가역적인 변화를 보였으나, 요산 자극 7일 후에 요산이 없는 배지로 바꾸어 48시간 배양한 경우에 E-cadherin 및 α -SMA의 가역적인 변화는 관찰되지 않았다.
3. OA 투여 4주 후 유의있는 요산 농도의 상승이나 혈압, BUN, Cr, 신조직의 변화는 관찰되지 않았다. 신피질의 ED-1 양성세포의 침윤과 함께 신장 조직의 E-cadherin 감소 및 α -SMA 발현의 감소가 관찰되었다. OA+allopurinol 군에서는 EMT의 정도가 OA군에 비해 유의있게 감소되어 있었다.
4. OA 8주 후 정도의 혈압의 상승이 관찰되었고 신장의 경미한 IF 소견과 함께 osteopontin 및 collagen III의 침착이 관찰되었고, 이는 신조직의 EMT의 정도와 비례하였다.

이상의 결과로 요산은 신장 세뇨관세포에 직접적으로 작용하여 EMT를 유발함을 알 수 있었다. 요산에 의한 EMT는 신장 조직의 변화가 발생하기 이전에 발생하는 초기 기전으로 초기에는 가역적인 세포 표현형의 변화를 유도하였으나 시간의 경과에 따라 비가역적인 변화를 초래하였다. 요산에 의한 세뇨관세포의 EMT의 임상적 의의 및 이를 target으로 하는 치료법의 개발에 대한 연구가 필요할 것으로 생각된다.

Key Words : 상피-중간엽 세포변이, 요산, 신장 뇨관 세포
EMT, Uric acid, renal tubular cell