

## 복막투석 동물모델에서 ex vivo 복막 중피세포 측정이 in vivo 복막 상피-중간엽 전이 상태를 반영할 수 있는가?

경북대학교 의학전문대학원 내과학교실<sup>1</sup>, 영남대학교 의과대학 내과학교실<sup>2</sup>

조지형<sup>1</sup> · 도준영<sup>2</sup> · 오은주<sup>1</sup> · 류혜명<sup>1</sup> · 박소영<sup>2</sup> · 김산옥<sup>2</sup>  
현승혜<sup>1</sup> · 서혜진<sup>1</sup> · 최지영<sup>1</sup> · 김찬덕<sup>1</sup> · 박선희<sup>1</sup> · 김용림<sup>1</sup>

### Are ex vivo Mesothelial Cells Representative of the Changes of in vivo Epithelial-to-mesenchymal Transition of Peritoneal Membrane?

Ji-Hyung Cho<sup>1</sup>, Jun-Young Do<sup>2</sup>, Eun-Joo Oh<sup>1</sup>, Hye-Myung Ryu<sup>1</sup>  
So-Young Park<sup>2</sup>, San-Ok Kim<sup>2</sup>, Seung-Hyea Hyun<sup>1</sup>, Hye-Jin Seo<sup>1</sup>  
Ji-Young Choi<sup>1</sup>, Chan-Duck Kim<sup>1</sup>, Sun-Hee Park<sup>1</sup>, Yong-Lim Kim<sup>1</sup>

Department of Internal Medicine<sup>1</sup> Kyungpook National University School of Medicine  
Department of Internal Medicine<sup>2</sup> Yeungnam University School of Medicine

**목적** : 복막투석에서 복막 중피세포(peritoneal mesothelial cell, PMC)의 상피-중간엽 전이 (epithelial-to-mesenchymal transition, EMT)는 복막섬유화의 중요한 기전으로 알려져 있다. Ex vivo 상태에서 측정한 PMC의 EMT 상태는 in vivo의 EMT 측정을 위한 지표로 사용되고 있지만 ex vivo의 EMT가 in vivo의 EMT상태를 의미 있게 반영하는지는 현재까지 명확히 알려져 있지 않다. 이에 저자들은 복막투석 동물모델을 이용하여 ex vivo의 PMC 상태가 in vivo 복막 EMT 상태와 상관 관계가 있는지 알아보려고 하였다.

**방법** : 복막투석 동물모델 (male SD rat, n=35)을 이용하여 다음의 세 군으로 나누었다: 1) 도관 삽입후 8주간 투석을 하지 않은 C군 (n=12), 2) 8주간 Dianeal 투석액으로 복막 투석을 한 D군 (n=12), 3) 8주간 Physioneal<sup>®</sup> 투석액으로 복막 투석을 시행한 P군 (n=11). 모든 군에서 투석 시작 시, 4주째, 8주째에 복막평형검사를 시행하였다. In vivo 실험으로 8주 후 조직을 얻어 복막의 두께를 측정하고, real-time PCR (RT-PCR) 및 Western blot을 이용하여  $\alpha$ -SMA, E-cadherin, MMP-2 및 snail의 발현 정도를 측정하였다. Ex vivo 실험으로 복강 내에서 야간 저류후 배양된 투석액에서 분리, 배양한 세포를 현미경으로 관찰하여 세포 형태에 따라 자갈형 (1), 혼합형 (2), 방추형 (3)의 반정량적 척도에 따라 'cell score'를 구하고 in vivo와 같은 방법으로 EMT 표지자의 발현 정도를 측정한 다음, 최종적으로 in vivo 실험 결과와의 상관 관계 유무를 조사하였다.

**결과** : D군이 타 군에 비해 복막 두께가 유의하게 증가하였다. 복벽에서 얻은 복막조직에서 RT-PCR을 통해  $\alpha$ -SMA, MMP-2, snail은 D군이 C군에 비해 유의하게 증가하였으나 E-cadherin은 유의한 차이가 없었으며, 이상의 지표 비교에서 P군은 C군과 유의한 차이가 없었다. 그러나, Western blot에서는  $\alpha$ -SMA와  $\alpha$ -SMA/E-cadherin 비에서 D군 및 P군 모두 C군에 비해 유의한 증가를 보였다. 장간막에서 얻은 복막조직의 경우, Western blot을 시행하여  $\alpha$ -SMA에서 P군이 C군에 비해 유의한 증가를 보였고, E-cadherin에서 D군이 C군에 비해 유의하게 감소하였으며,  $\alpha$ -SMA/E-cadherin 비는 D군이 C군보다 유의하게 높았다. 그러나, RT-PCR을 통해서는 MMP-2 및 snail을 포함한 측정대상 지표 전체 모두 군 간 유의한 차이를 보이지 않았다. 투석액에서 분리 배양된 세포를 관찰하여 구한 cell score는 투석 기간에 따라 유의하게 증가하였으나, 군 간에는 유의한 차이가 없었다. 8주째 투석액에서 분리 배양된 세포에서 RT-PCR 시행 결과,  $\alpha$ -SMA만 P군이 D군에 비해 높게 측정된 것을 제외하고 다른 지표들에서는 유의한 차이를 보이지 않았다. Western blot에서  $\alpha$ -SMA는 군 간에 유의한 차이를 보이지 않았으며, E-cadherin은 전혀 발현되지 않았다.

**결론** : 만성 복막투석 동물을 이용한 EMT 모델에서 ex vivo 세포의 cell score와 EMT 표지자의 발현 정도는 in vivo의 EMT 소견을 정확히 반영하지 못하는 것 같다.

**Key Words** : 상피-중간엽 전이, 중피세포, 복막투석  
EMT, Mesothelial cell, Peritoneal dialysis