

Tissue transglutaminase (tTG) 결핍이 5/6 신절제 만성신부전 모델에서 신기능 및 사구체 경화와 간질의 섬유화에 미치는 영향

서울대학교 의과대학 내과학교실¹, 동국대학교 의과대학 내과학교실²

이정표¹ · 양승희¹ · 신성준² · 김낙경¹ · Ji Zhe Jin¹ · 김연수¹

The Effect of Tissue Transglutaminase (tTG) Deficiency on Glomerular Sclerosis and Interstitial Fibrosis in Experimental Chronic Renal Failure

Jung Pyo Lee¹, Seung Hee Yang¹, Sung Joon Shin², Nak Kyung Kim¹, Ji Zhe Jin¹, Yon Su Kim¹

Department of Internal Medicine¹ Seoul National University College of Medicine

Department of Internal Medicine² Dongguk University College of Medicine

신장의 섬유화(fibrosis)는 만성 신부전의 진행성 경과에 가장 중요한 역할을 하는 기전으로 다양한 인자들이 관여한다. Tissue transglutaminase (tTG)는 lysine residue과 glutamine residue 사이에 칼슘의존적 비가역적 공유결합 (ϵ - γ -glutamyl-lysine isopeptide bonds)을 촉진하여, 생성된 extracellular matrix가 단백질분해효소에 의해 분해되는 것을 억제하여 조직 내 섬유화를 증가시킨다. 연구자들은 사구체신염의 발생에 tTG가 관여함을 보고한 바 있으나 만성신부전의 진행에서의 역할은 충분히 이루어지지 않았다. 이에 연구자들은 5/6신절제 (SNx)를 이용하여 만성 신부전 모델을 생쥐에서 확립하고 tTG의 결핍을 유도하는 것이 만성 신부전의 예방이나 치료에 이용될 수 있음을 확인하고자 하였다. 6-7 주령의 C57BL/6 (B6) 생쥐에서 만성신부전을 유도하였으며 24주가 경과한 경우 BUN 44.4 ± 1.7 mg/dL이었으며 sham수술을 시행한 age-control군의 23.8 ± 1.6 mg/dL에 비해 유의하게 증가하였다 ($p < 0.05$). 사구체의 경화 및 간질의 섬유화도 신기능의 악화에 비례하여 진행되었음을 조직학적으로 확인할 수 있었다. tTG 결핍된 생쥐를 이용하여 만성신부전을 유도하였을 때 BUN (32.8 ± 2.7 mg/dL) 및 섬유화 정도가 정상생쥐의 만성신부전군에 비해 유의하게 감소되어 있었다 ($p < 0.05$). TGF- β 의 mRNA 발현도 B6 생쥐 SNx 모델에서 증가하였으나, tTG 결핍 생쥐 SNx모델에서 의미 있게 감소하였다 ($p < 0.05$). collagen IV, CD3면역조직화학 염색에서도 tTG 결핍 생쥐 SNx모델에서 의미 있게 감소하였다. 결론적으로 연구자들은 tTG가 만성신부전의 진행에 관여하며 이를 억제하는 것이 조직학적으로 신장을 보호할 수 있음을 확인할 수 있었다. 향후 tTG의 약리학적 억제를 통한 신보호 효과에 대한 연구가 진행되어야 할 것으로 평가한다.

Key Words : 만성 신부전, 트랜스글루타미나아제, 섬유화
Chronic Renal failure, Transglutaminase, Fibrosis