

## Role of Podocyte Injury in Diabetic Nephropathy

연세대학교 의과대학 신장내과

유 태 현

서 론

평균 연령의 증가, 비만 등에 의하여 당뇨병의 빈도가 점차적으로 증가하고 있는 추세로, 1960년대에 비하여 2000년대에는 그 빈도가 거의 8배 가까이 증가하였으며, 약 2030년에는 전세계 당뇨병 환자의 유병률이 현재의 2배인 3억 6천만여 명이 될 것으로 추정되고 있다. 이러한 당뇨병의 유병률의 증가와 함께 당뇨병의 만성 합병증인 미세혈관 및 대 혈관 합병증 등이 점차적으로 증가하고 있는 추세이다. 특히 미세혈관 합병증인 당뇨병성 신병증은 말기 신부전증의 가장 흔한 원인 질환으로 당뇨병의 증가와 함께 그 유병률이 급격히 증가하고 있는 추세이다. 2003년에 USRDS (United States Renal Data System)의 보고에 의하면 새로 진단된 말기 신부전증 환자의 44%가 당뇨병성 신병증에 의한 것으로 나타났으며, 국내에서도 말기 신부전증의 원인 신질환으로 당뇨병성 신병증이 약 41.7%로 가장 많은 빈도를 차지하고 있다.

본고에서는 당뇨병성 신병증의 발생 및 진행에 있어 족세포 손상의 역할에 대하여 정리하여 보고자 한다.

본 론

### 1. 당뇨병성 신병증의 발생과 진행에 미치는 족세포의 역할

사구체에서의 여과는 혈관 내피 세포 (endothelium), 사구체 기저막 (glomerular basement membrane), 그리고 족세포 (podocyte) 등에 의하여 이루어지며, 이중 족세포의 세극막 (slit diaphragm)이 여과의 마지막 단계인 선택적 여과에 관여하는 것으로 알려져 있다. 여러가지 신장질환에서 족세포의 손상 및 세극막의 이상은 단백뇨를 유발하며, 당뇨병성 신병증에서도 단백뇨의 발생은 가장 초기에 발견되는 특징적인 소견이며, 단백뇨의 정도와 당뇨병성 신병증의 진행과 밀접한 연관이 있는 것으로 알려져 있다. 당뇨병성 신병증의 발생 초기에 이미 족세포의 탈락 및 족돌기 (foot process) 융합이 관찰되며, 제 1형 당뇨병 환자에서 족세포의 수가 정상인에 비하여 감소되어 있고, 제 2형 당뇨병이 동반된 Pima Indians에서 현성 단백뇨를 보이는 환자에서 사구체당 족세포의 수가 감소 되어 있으며, 특히 소변에서 탈락된 족세포가 정상인에서는 관찰되지 않고, 미세 알부민뇨를 보이는 당뇨병성 신병증 환자에서 발견되며, 소변에서 발견되는 족세포의 수가 단백뇨의 정도와 음의 상관관계를 보여, 족세포의 손상이 당뇨병성 신병증에서 단백뇨의 발생과 밀접한 연관관계가 있음을 알 수 있다.

족세포는 매우 분화된 세포로서 사구체의 구조를 지지하며, 특히 세극막이라는 구조를 형성하며, 사구체의 선택적 여과에 관여한다. 세극막을 이루는 세극막 단백질은 구조적인 역할 뿐 아니라 신호 전달 물질로서도 알려져 있다. 족세포는 사구체 기저막과 urinary space를 독립적으로 유지하는 장벽을 이루고 있으나, 다양한 병적 자극에 의한 족세포의 손상과 탈락에 의해 기능적인 장벽의 역할을 소실하게 되면, 지지 역할을 소실하게 되며, 결국 장측 상피 세포와 유착이 일어나게 되어 신손상의 대표적인 소견인 사구체의 경화 (glomerulosclerosis)를 일으키게 된다. 결국 당뇨병성 신병증에서 족세포의 손상은 신병증의 발병뿐 아니라 진행과도 밀접하게 연관되는 것으로 인식되고 있다.

### 2. 족세포 손상의 기전

족세포는 매우 분화된 세포로서 자극에 대하여 세포의 분화나 증식이 다른 사구체 세포에 비하여 제한적이다. 당뇨병성 신병증

에서 사구체내 족세포의 감소가 발견되는데, 족세포의 감소는 세포 사멸에 의하여 나타나는 것으로 알려져 있다. 제 1형과 제 2형의 실험적 당뇨병성 신병증 모델에서 고포도당에 의한 자극이 족세포의 손상을 일으켜 세포 사멸을 일으키고, 사멸에 의한 족세포의 감소와 미세 알부민뇨의 발생 시기와 동일한 것으로 규명되었다. 고포도당에 의한 족세포 사멸의 기전으로는 고포도당에 의한 산화성 스트레스의 증가, 안지오텐신II의 증가, 사구체 모세 혈관압의 증가 그리고 세포사멸과 관련된 세포 신호 전달 체계의 활성화 등에 의하여 발생하는 것으로 알려져 있다. 족세포 수의 감소는 세포 사멸이외에도 족세포의 탈락에 의해서도 설명되고 있다. 족세포를 사구체 기저막에 지지하는 구조로  $\alpha 3\beta 1$  integrin과 dystroglycan이 알려져 있는데, 고포도당에 의하여  $\beta 1$  integrin이나 integrin-linked kinase의 이상이 발생하여 기저막으로부터 탈락이 일어나게 되면, 사구체에 비하여 족세포의 수가 상대적으로 감소하게 된다.

### 3. 족세포의 비후

병리학적으로 당뇨병성 신병증에서 발생하는 특징적인 소견으로 사구체의 비후가 나타난다. 사구체의 비후는 세포의 기질의 축적에 의하여 나타나게 되는데, 메산지움 세포와 세뇨관 기질의 비후뿐 아니라 족세포의 비후도 관여하게 된다. 족세포의 비후에는 고포도당에 의하여 활성화 되는 각종 성장 인자에 의하여 유도되는 세포의 기질의 축적, 세포 생존 인자로 알려져 있는 PI3K-AKT pathway의 활성화, 그리고 세포 주기와 관련이 있는 cyclin dependent kinase inhibitor (CDKi) 등의 활성화에 의한 G1 phase arrest 등이 관여하게 된다. 정상적으로 족세포에는 CDKi가 풍부하게 존재하며, 이러한 이유로 증식이나 분화보다는 세포의 비후가 흔하게 발생하게 된다. 고포도당은 족세포에서의 CDKi의 일종인 p27<sup>kip1</sup> 또는 P21<sup>Cip1</sup>의 발현을 증가시켜, G1기에서 세포주기가 정지되고 점진적인 세포 비후를 유발시킨다. 고포도당에 의하여 유도되는 족세포의 비후를 포함한 사구체 비후를 여러가지 방법으로 억제하였을 때 당뇨병성 신병증에서 발생하는 단백뇨의 발생 및 병리학적 소견을 개선시키는 것으로 미루어 당뇨병에서 나타나는 족세포의 손상에 족세포의 비후가 밀접한 연관성이 있음을 시사한다.

### 4. 족돌기 융합

당뇨병성 신병증을 포함한 단백뇨가 있는 다양한 신장 질환에서 족돌기의 융합 (foot process effacement)이 대부분 관찰되며, 족돌기 융합은 족세포 사멸과 탈락에 의해 족세포의 수가 감소하면서 기능적인 사구체 여과 장벽을 유지하기 위하여 족세포가 비후되고, 족돌기의 융합이 발생하는 것으로 설명되고 있다. 최근에는 족세포가 분화된 상피세포인 점을 감안하여 족돌기 융합이 세포-세포간 부착소대의 손상이 발생하는 기전으로 상피세포인 족세포의 중간엽 세포로의 전이 (epithelial to mesenchymal transition, EMT)에 의한 기전도 관여하는 것으로 알려져 있다. 그러나, 여러가지 실험적 동물 모델에서 족돌기 융합이 관찰되지 않은 경우에도 단백뇨가 발생할 수 있어 족돌기 융합의 발생이 당뇨병성 신병증에서 필수적인지에 대해서는 논란의 여지가 있다.

### 5. 세극막 단백질의 변화

세극막은 서로 다른 족세포에서 기원한 족돌기들을 연결시켜 주며, 4×14 nm의 세공을 가지는 연속적인 섬유상의 구조이며, Zonula occludens-1 (ZO-1), P-cadherin이 부착소대 (adherens junction)로 지지하는 역할을 하는 것으로 알려져 있고, 세극막 단백질로 P-cadherin 외에도 nephrin, NEPH1, 그리고 FAT 등이 세극막에 존재하는 분자로 알려져 있다. 선천성 신장 질환에서 세극막 단백질의 손상이나 유전자 변이시 심한 단백뇨를 일으키는 것으로 보고되었으며, 실험적으로도 세극막 단백질의 억제에 의하여 단백뇨가 발생하는 것을 관찰할 수 있다. 당뇨병성 신병증에서도 다양한 종류의 세극막 단백질의 이상을 확인할 수 있으며, 단백뇨의 발생에 중요한 기전으로 생각되고 있다. 세극막 단백질중 가장 많이 연구가 되어 있는 물질은 nephrin으로 사구체의 선택적 여과에 중요한 역할을 담당하고 있으며, 선천성 신증후군인 Finnish type 신증후군의 원인으로 밝혀져 있다. Nephrin은 구조적인 역할 뿐 아니라 다양한 기능들이 알려져 있다. 족세포의 수축과 관련된 actin-cytoskeleton의 조절 인자로서도 작용하며, 족세포내 Calcium signaling과 연관되어 있는 TRPC6 gene의 작용에도 관여하는 것으로 알려져 있다. 특히

최근에는 nephrin의 세포내 domain의 인산화를 통하여 세포내 신호 전달을 통하여 MAPK, phosphoinositide kinase 등의 활성화에도 영향을 미치는 것으로 생각되고 있다. 당뇨병성 신병증에서도 nephrin의 발현이 신병증의 시기에 따라 차이를 보이게 되는데, 이러한 nephrin의 변화가 신병증의 발생과 밀접한 연관이 있을 것으로 생각된다.

#### 6. 사구체를 구성하는 다른 세포와의 상호 작용

전술한대로 사구체의 여과를 담당하는 구조는 혈관 내피 세포, 기저막, 족세포로 이루어져 있는데, 이 중 어느 한 부분의 손상으로도 단백뇨가 발생하게 된다. 또한 족세포와 사구체를 구성하는 세포와 상호 작용을 보이게 되는데 특히 사구체 메산지움 세포와 사구체 혈관 내피 세포와의 연관성이 신병증의 진행과 연관되는 것으로 알려져 있다. 병적 자극에 의하여 족세포에서 TGF- $\beta$  1 및 PDGF 등의 분비가 일어나면 메산지움 세포의 증식과 기질의 축적이 증가하게 되며, 단백질의 침착을 증가시켜 메산지움의 증식을 일으키게 된다. VEGF는 혈관의 구조를 유지시키는 생존 과 연관된 성장인자이며, 전신적 VEGF의 감소는 혈관 내피 세포의 손상에 의한 단백뇨를 발생시키지만, 국소적으로도 족세포에서 분비되는 VEGF나 TSP-1 (thrombospondin)이 병적인 조건에서 감소하게 되면 사구체 혈관 내피 세포의 손상을 일으키게 된다.

### 결 론

당뇨병성 신병증의 발생과 진행에 족세포의 손상이 밀접하게 연관되어 있음은 주지의 사실이며 신병증의 비교적 초기에 손상이 발생되지만, 이와 관련된 분자 생물학적 기전에 대해서 충분한 규명이 필요하며, 더욱이 족세포의 손상을 개선시키기 위한 치료는 분자 생물학적 치료방법이 부족한 실정으로 이에 대한 추가적인 연구가 진행되어야 할 것으로 생각된다.

### 참 고 문 헌

- 1) Li JJ, Kwak SJ, Jung DS, et al. Podocyte biology in diabetic nephropathy. *Kidney Int* 72:S36-42, 2007
- 2) Wiggins RC. The spectrum of podocytopathies: A unifying view of glomerular diseases. *Kidney Int* 72:1205-14, 2007
- 3) Jefferson JA, Shankland SJ, Pichler RH. *Kidney Int* 74:22-36, 2008
- 4) Welsh GI, Saleem MA. Nephrin—signature molecule of the glomerular podocyte? *J Pathol* 220:328-37, 2010
- 5) Chen S, Ziyadeh FN. Vascular endothelial growth factor and diabetic nephropathy. *Current Diab Reports* 8: 470-6, 2008
- 6) Lewko B, Stepinski J. Hyperglycemia and mechanical stress:targeting the renal podocyte. *J Cell Physiol* 221: 288-95, 2009