S-C16

골수 유래 간엽줄기세포에서 요독증에 의한 선택적 인슐린 저항성

순천향대학교 내과학교실[1], 현암신장연구소[2]

노현진[1], 유미라[2], 김현주[2], 조윤주[1], 우성애[1], 이지연[1], 유진영[1], 권순효[1], 전진석[1], 한동철[1]

Selective Insulin Resistance in Uremic Bone Marrow-derived Stromal Cells (mesenchymal stem cells)

Hyunjin Noh[1], Mi Ra Yu[2], Hyun Joo Kim[2], Yun Ju Cho[1], Sung Ae Woo[1], Ji Yeon Lee[1]
Jin Young Yoo[1], Soon Hyo Kwon[1], Jin Seok Jeon[1], Dong Cheol Han[1]

Department of Internal Medicine[1], Hyonam Kidney Laboratory[2], Soon Chun Hyang University

인슐린저항성은 만성 신질환 환자에서 흔하게 관찰되는 현상으로 증가된 심혈관계 합병증을 설명하는 하나의 인자이다. 본 연구자들은 요독증에 의하여 새로운 혈관생성반응에 관여하는 골수 유래 간엽줄기세포 (mesenchymal stem cells: MSCs)의 기능적 결함이 유도됨을 보고한 바 있다. 본 연구에서는 요독증에 의한 MSCs의 기능적 결함을 생체 내 조직 손상 모델에서 평가하고 인슐린 저항성을 중심으로 그 기전을 규명하고자 하였다. C57Bl/6J 생쥐의 양측 신 부분절제술을 시행하여 요독증을 유발하였고 수술 후 5-6주에 대조군과 요독증 생쥐의 골수로부터 각각 MSCs를 분리, 배양하였다. 우측 대퇴동맥 절단술을 시행한 hind limb ischemia 생쥐에서 대퇴동맥 절단술 직후 2X10^{6}개의 대조군 및 요독증 MSCs를 복강 내 주입한 후 혈류 개선에 미치는 효과를 평가하였다. 수술 후 4주에 걸쳐 혈류개선 정도를 laser doppler로 평가한 결과, 대조군 MSCs는 혈류개선을 의의 있게 향상시킨 반면, 요독증 MSCs를 주입한 군에서는 vehicle과 비교하여 이러한 효과가 관찰되지 않았다. 수술 후 2일에 조직에서 관찰한 vascular endothelial growth factor (VEGF), basic fibroblast growth factor (bFGF), hepatocyte growth factor (HGF), and stromal cell-derived factor (SDF)-1α는 대조군 MSCs군에서 vehicle 및 요독증 MSCs군에 비하여 의의 있게 높았다. MSCs의 인슐린 신호전달을 평가한 결과, MSCs는 인슐린에 반응하여 hypoxia-inducible factor (HIF)-1α의 단백 생성 및 VEGF, SDF-1α mRNA의 생성을 증가시켰고 이는 phosphatidylinositol 3 (PI3) kinase 억제제와 lentivirus를 이용한 Akt1 shRNA에 의하여 억제되었으나 MEK 억제제 PD98059에 의해서는 억제되지 않아 PI3 kinase-Akt 신호경로에 의존적임을 알 수 있었다. 요독증 MSCs는 대조군에 비하여 인슐린에 의한 Akt 인산화 경로가 선택적으로 억제되어 있었으며 ERK 경로는 상대적으로 큰 차이를 보이지 않았다. 대표적 요독물질인 p-cresol을 이용하여 MSCs를 자극한 결과 요독증 MSCs에서와 같이 인슐린에 의한 Akt 활성화가 선택적으로 억제되어 있었다. 인슐린 자극에 의한 인슐린수용체의 인산화는 p-cresol에 의하여 변화를 보이지 않았으나 insulin receptor substrates (IRS)-1의 인산화 및 PI3 kinase의 활성화, Akt 인산화는 p-cresol에 의하여 의의 있게 억제되었다. 이상의 결과로, 요독증에 의하여 MSCs는 PI3 kinase-Akt 신호경로의 선택적 저항성을 보이며 나아가 인슐린에 의한 HIF-1α, VEGF, SDF-1α의 생성이 억제되어 있음을 관찰하였고 이러한 MSCs의 선택적 인슐린 저항성은 혈관생성반응에 대한 기능적 결함에 기여할 것으로 생각된다.

Key Words: 골수 유래 간엽줄기세포, 요독증, 인슐린 저항성
Mesenchymal stem cells, Uremia, Insulin resistance