

정맥내피세포에서 산화 스트레스에 의해 유발된 monocyte chemoattractant protein-1 발현에 대한 bone morphogenetic protein-7의 억제 효과

가톨릭대학교 의과대학 신장내과

한정선, 김용수

Inhibition of Oxidative Stress-induced Monocyte Chemoattractant Protein-1 Expression by Bone Morphogenetic Protein-7 in Human Umbilical Vein Endothelial Cells

Jeong-Sun Han, Yong-Soo Kim

Division of Nephrology, The Catholic University of Korea College of Medicine

목적: 혈액투석 동정맥루의 협착을 유발하는 정맥내막증식은 산화 스트레스와 MCP-1 발현을 비롯한 염증 반응이 원인으로 알려졌다. 본 연구에서는 정맥내피세포에서 산화 스트레스에 의해 유발되는 MCP-1 발현을 BMP-7이 억제하는 기전을 조사하였다.

방법: 배양된 사람 배꼽정맥 내피세포를 과산화수소(H_2O_2)로 4 시간 자극하여 MCP-1 발현을 유발하고 BMP-7을 전처리하여 억제 기전을 조사하였다. MCP-1 발현은 quantitative real time PCR, 세포내 reactive oxygen species (ROS)는 2',7'-dichlorofluorescein diacetate (DCF-DA)를 이용한 confocal microscopy와 세포 배양액에서 ELISA 방법에 의한 8-isoprostane 및 8-hydroxy-deoxyguanosine (8-OHdG) 측정, 항산화 효소 superoxide dismutase (SOD), catalase (CAT) 및 glutathione peroxidase (GSH-PX) 활성도는 각각의 kit로 MAPK, NF κ B 및 AP-1 활성도는 western blot 방법으로 측정하였다.

결과: 정맥내피세포에서 H_2O_2 는 용량과 시간에 비례하여 MCP-1 발현을 증가시켰다. 세포를 H_2O_2 로 자극하기 전 BMP-7을 전처리한 결과 H_2O_2 에 의한 MCP-1 발현은 BMP-7 용량에 비례하여 억제되었다. DCF-DA를 이용한 confocal microscopy 결과 BMP-7은 H_2O_2 에 의한 세포내 ROS 발현을 억제하고 세포 배양액에서 8-isoprostane과 8-OHdG 농도를 감소시켰다. 또한 BMP-7은 H_2O_2 에 의해 발현된 c-Jun N-terminal kinase, c-jun 및 c-fos의 인산화를 억제하였다. 산화 스트레스에 대하여 발현된다고 알려진 heme oxygenase-1 (HO-1) 유전자는 H_2O_2 에 의해 발현이 증가되었고 BMP-7을 전처리 한 경우 BMP-7의 용량에 비례하여 발현이 감소하였으며 BMP-7 단독 자극은 HO-1 유전자 발현에 영향이 없었다. 항산화 효소 SOD, CAT 및 GSH-PX 활성도는 H_2O_2 에 의해 억제되었고 BMP-7 전처리에 의해 활성도가 증가하였다.

결론: BMP-7은 정맥내피세포에서 항산화 효소 활성도를 증가시키는 항산화 기전으로 산화 스트레스에 의한 MCP-1 발현을 억제하는 것으로 생각되며 이 결과로 향후 BMP-7이 혈액투석환자에서 내막증식에 의한 동정맥루 협착의 예방 및 치료에 사용될 가능성을 제시하였다.

Key Words: 혈액투석, 산화 스트레스

Hemodialysis, Oxidative stress