

## 비타민 D로 유도한 혈관 석회화 모델에서 MsrB3 유전자의 역할 규명

경북대학교 의학전문대학원 해부학교실<sup>1</sup>, 경북대학교 의학전문대학원 생화학·세포생물학교실<sup>2</sup>  
영남대학교 의과대학 생화학·분자생물학교실<sup>3</sup>

백종호<sup>1</sup>, 차상국<sup>2</sup>, 김화영<sup>3</sup>, 최제용<sup>2</sup>, 박권무<sup>1</sup>

### Role of Methionine Sulfoxide Reductase B3 (MsrB3) on Vitamin D-induced Vascular Calcification

Jong Ho Baek<sup>1</sup>, Xiangguo Che<sup>2</sup>, Hwa-young Kim<sup>3</sup>, Je-Yong Choi<sup>2</sup>, Kwon Moo Park<sup>1</sup>

Department of Anatomy and BK21 Plus<sup>1</sup>, Kyungpook National University School of Medicine,  
Department of Biochemistry and Cell Biology and BK21 Plus<sup>2</sup>,  
Kyoungpook National University School of Medicine  
Department of Biochemistry and Molecular Biology<sup>3</sup>, Yeungnam University College of Medicine

**배경:** 혈관 석회화(vascular calcification)는 만성 신장 질환이나, 당뇨 또는 비만을 앓고 있는 환자에게서 다양한 원인에 의해 발생한다. 그 원인들 중 하나로 산화적 스트레스가 잘 알려져 있다. 산화적 스트레스는 혈관 평활근세포에서 Runx2와 Osterix와 같은 전사조절인자를 활성화시켜 골 형성 세포로의 이행 분화를 야기시키는데, 이런 과정이 혈관 석회화를 일으킨다. 하지만 이 기전은 아직까지도 명확하게 규명되지 않고 있다. 따라서 본 실험은 산화적 스트레스를 조절하는 단백질로 잘 알려진 MsrB3가 혈관 석회화에 있어 어떠한 역할을 하는지 규명하고자 수행되었다.

**재료 및 방법:** 실험에는 MsrB3 유전자 결핍생쥐(MsrB3 KO)와 MsrB3 유전자를 가진 정상생쥐(MsrB3 WT)를 사용하였다. 혈관 내 칼슘침착을 유도하기 위해서 MsrB3 WT과 MsrB3 KO 생쥐에 vitamin D (cholrecalciferol)를 3일간 매일 복강 주사하였다. 그리고 7일 후에 생쥐의 시료들을 채취하여 생화학적 및 조직학적 연구에 사용하였다. Von Kossa 염색으로 신장과 대동맥에서의 칼슘침착을 조직학적으로 관찰하였다. 또한 신장, 대동맥, 혈장 내의 칼슘을 0.6M HCl로 추출하여 농도를 측정하였으며, 웨스턴 블랏을 통하여 osterix, RUNX2, 그리고 MsrB의 발현을 조사하였다.

**결과:** Vitamin D를 투여한 생쥐의 신장과 대동맥, 그리고 혈장의 칼슘농도는 정상에 비해서 MsrB3 WT과 KO 생쥐에서 모두 증가하였는데, MsrB3 KO 생쥐에서의 증가가 MsrB3 WT 생쥐에서 보다 유의하게 높았다. Vitamin D를 투여하지 않았을 경우 MsrB3 WT 생쥐와 MsrB3 KO 생쥐의 혈장 칼슘 농도는 유사하였다. Von Kossa 염색을 통해 Vitamin D를 투여 시 MsrB3 WT 생쥐보다 MsrB3 KO 생쥐가 신장의 피질부에서 석회화가 많이 일어남을 확인하였다. 또한 대동맥 중막의 두께가 얇아지고, 이 부분에 석회현상이 일어나는 것을 관찰하였다. 이 결과들은 MsrB3 WT 생쥐보다 MsrB3 KO 생쥐가 vitamin D에 의해서 유도된 조직석회화에 더 민감함을 보여주는 것이다. Vitamin D 투여는 혈관 평활근세포에서 osterix와 Runx2와 같은 골 형성 단백질을 활성화시켜 혈관 석회화를 일으키는 것으로 알려져 있다. 따라서 이 단백질들의 발현 정도를 비교하였는데, vitamin D 투여 후 신장에서 이들의 발현이 MsrB3 WT 생쥐에서보다 MsrB3 KO 생쥐에서 현저하게 많았다. Vitamin D를 투여하지 않은 경우는 이들의 차이가 없었다.

**결론:** 본 실험의 결과들은 MsrB3 유전자의 결핍 시 vitamin D에 의해 유도되는 석회화가 더 심해지는 것을 보여주고 있다. 이 결과들은 산화적 스트레스와 MsrB3 단백질의 활성 조절이 조직 내 석회화를 조절하는데 있어 중요한 인자가 될 수 있음을 제시한다.

**Key Words:** 혈관 석회화, 비타민D, 산화적 스트레스, MsrB3  
Vascular calcification, Vitamin D, Oxidative stress, MsrB3