

정맥내피세포에서 산화스트레스에 의해 유도된 High Mobility Group Box 1에 의한 Monocyte Chemoattractant Protein-1 발현

가톨릭대학교 의과대학 내과학교실

한정선, 김용수

Oxidative Stress-Induced High Mobility Group Box 1 Stimulates Monocyte Chemoattractant Protein-1 Expression in the Human Umbilical Vein Endothelial Cells

Jeong-Sun Han, Yong Soo Kim

The Catholic University of Korea College of Medicine

목적: 혈액투석을 위한 동정맥루의 협착을 일으키는 혈관내막 증식은 산화스트레스와 염증이 중요한 원인이며 저자들은 정맥내피세포에서 산화스트레스가 직접 염증 사이토카인 monocyte chemoattractant protein-1 (MCP-1) 발현을 증가시킨다고 보고하였다. 본 연구에서는 산화스트레스가 염증 반응 물질로 알려진 high mobility group box 1 (HMGB1)의 발현에 관여하는지 조사하고 HMGB1이 MCP-1 발현을 자극하는지 실험하였다.

방법: 배양된 사람 배꼽정맥 내피세포를 과산화수소(H_2O_2)로 자극 후 HMGB1 mRNA 발현을 조사하였고 세포를 recombinant HMGB1으로 자극 후 MCP-1 mRNA 발현을 quantitative real time PCR 방법으로 측정하였다. 세포 내 MAPK, NF- κ B 및 AP-1 활성도는 western blot 방법으로 측정하였고, HMGB1 효과를 억제하기 위해 glycyrrhizin과 HMGB1 수용체인 TLR4에 대한 monoclonal antibody를 사용하였다.

결과: 정맥내피세포를 H_2O_2 로 자극 후 HMGB1 mRNA 발현은 시간과 용량에 비례하여 유의하게 증가하였고 세포를 각각 p38 억제제(SB203580), JNK 억제제(SP60012), NF- κ B억제제 (PDTC), 또는 AP-1 억제제(curcumin)로 전처리하면 H_2O_2 에 의한 HMGB1 mRNA 발현이 억제되었다. 정맥내피세포를 HMGB1으로 자극 후 MCP-1 mRNA 발현은 시간과 용량에 비례하여 유의하게 증가하였고, 세포를 HMGB1억제제(glycyrrhizin) 또는 수용체 TLR4에 대한 monoclonal antibody로 전처리하면 시간과 용량에 비례하여 HMGB1에 의한 MCP-1 mRNA 발현이 억제되었다. 세포를 HMGB1으로 자극 후 MAPK 중 p38과 JNK 인산화는 증가되었다. 또한 전사인자 NF- κ B에 대하여 p-65 인산화 증가와 동시에 I κ B α 감소가 관찰되었고, AP-1에 대하여 c-jun 인산화는 증가하였으나 c-fos 인산화 변화는 유의하지 않았다.

결론: 정맥내피세포에서 산화스트레스에 의해 유도된 HMGB1은 세포 내 전달 과정으로 수용체 TLR4/p38, JNK/NF- κ B, AP-1 경로를 통해 MCP-1 발현을 증가시킨다. 본 연구는 향후 정맥내피세포에서 HMGB1 발현 억제를 통하여 동정맥루의 혈관내막 증식을 예방하는 치료 방법 개발의 가능성을 제시하였다.

Key Words: 혈액투석, 산화스트레스

Hemodialysis, Oxidative stress, HMGB1