

Liver X receptor (LXR)가 당뇨병 신병증에 어떤 영향을 미칠 것인가?

분당서울대학교병원 내과

진 호 준

LXRs in Diabetic Nephropathy

영문성명

영문소속

〈요 약〉

배 경 : Liver X receptor (이하 LXR)은 콜레스테롤 대사와 지질 생합성에 중요한 단백질로 여러 분야에서 연구되고 있다. LXR의 생리적 작용은 콜레스테롤 대사 조절 이외에 염증과 관련된 사이토카인의 생합성을 조절하고, 인슐린과 함께 간장에서 포도당의 합성을 억제하며, 세포신호 전달 경로를 조절하는 것으로 알려져 있다. LXR은 토끼 신장의 여러 세포들에서 발현되는데, 신장에서 밝혀진 생리 작용은 우선, 중핵세포에서 콜레스테롤의 세포밖 배출을 촉진하며, 둘째로, 근위세포관에서 SREBP1 (sterol regulatory element binding protein-1)의 발현을 증가시켜 SCD1 (stearoyl CoA reductase 1)의 증가시키는 것으로 알려져 있다. SCD1은 중성지방의 주요한 기질인 지방산 합성에 중요한 역할을 하는 효소이며, SREBP-1은 2형 당뇨병에서 신장의 지질대사 이상, 사구체 경화증, 세뇨-간질의 섬유화 및 단백뇨와 관련이 있는 것으로 알려져 있다. 셋째로, LXR은 레닌의 생산을 조절하는 것으로도 보고되고 있다.

방 법 : 본 연구는 2형 당뇨병 모델인 db/db mouse와 중핵세포를 이용한 세포배양을 통하여 당뇨병 환경에서 LXR의 발현 정도를 조사하고, LXR ligand 인 TO 091317이 중핵기질인 collagen I의 발현에 미치는 영향을 조사하였다.

결 과 : C57BL/C 신장의 다양한 세포에서 LXR α 와 LXR β 가 발현되었다. 고포도당 농도에서 배양한 중핵세포에서 LXR α 의 mRNA와 단백질의 발현은 정상 포도당 농도의 중핵세포에서 보다 증가하였으며, TO 091713에 의하여 더욱 증가하였다. 중핵세포 배양에서 collagen I의 mRNA와 단백질의 발현은 LXR α 와 동일한 경향을 보였으며 LXR α -expression vector DNA를 중핵세포에 transfection 한 경우 이러한 효과는 더욱 증가하였다. 중핵세포 배양에서 LXR α 단백질은 LXRE와 반응함이 확인되었다. 고포도당 농도에서 배양한 중핵세포의 LXR β 는 발현이 감소하였고, TO 091713에 의하여 의미 있는 변화를 보이지 않았다. db/db mouse 신장에서 LXR α 는 db/m mouse에 비하여 mRNA와 단백질의 발현이 증가하였으며, collagen I 역시 증가하였다. 이러한 효과는 TO 091713을 gavage하였던 db/db mouse에서 더욱 증가하였다. db/db mouse에서 TO 091713을 gavage하였던 군의 소변 단백질/크레아티닌 비는 gavage하지 않았던 군보다 2주째 감소하였으나 4주째에는 두 군간에 차이가 없었다.

결 론 : LXR α 는 2형 당뇨병 신병증 동물모델과 고 포도당 환경의 중핵세포에서 증가하였는데 collagen I의 증가와 동반되었고, LXR α ligand의 처치에 의하여 그 반응이 증가하였으므로 LXR α 는 당뇨병 신병증에서 세포외기질 생산을 증가시키는 것으로 생각된다.