당뇨병성 신증에 있어서 Transforming Growth Factor-β 와 Smad 신호전달체계의 역할

연세대학교 의과대학 병리학교실

홍 순 원

Transforming Growth Factor-beta and Smad Signaling Pathway in Diabetic Nephropathy

Hong Soon Won

Department of Pathology, College of Medicine, Yonsei University, Seoul, Korea

〈요 약〉

당뇨병성 신증이 되기까지 고혈당이 얼마나 중요한 역할을 하는지는 세포배양, 실험동물 연구 및 임상 실험 등을 통해 이미 잘 알려져 있다. 이런 고혈당하에서 어떤 물질이 신장 질환을 형성하는데 관여하는 지에 대한 연구가 많이 이루어졌고 많은 물질들이 언급이 되었으나 그 중에서도 단연코 섬유성 및 비대성을 보이는 TGF-β가 중요한 역할을 하는 것으로 알려져 있다. 당뇨병성 실험 동물 모델에서 TGF-β의 과발현은 사구체와 신세뇨관 간질 모두에서 관찰된다. TGF-β에 대한 항체로 당뇨 쥐를 치료하여 신장비대와 혈관간질팽창 신기능 부전을 막을 수 있었다. 이런 연구 결과는 당뇨병성 신증과 사구체 혈관간질의 팽창에 있어 TGF-β계의 과발현이 중요한 역할을 함을 강하게 시사하는 결과라 할 수 있다.

당뇨병성 신증에 있어 TGF-β 증가가 중요한 것은 그 부산물인 섬유화가 동반되기 때문인데 따라서 TGF-β 발현 후 그 신호 전달 체계에 대한 연구도 매우 중요하다.

TGF-β의 하부 신호 전달은 그 수용체의 증가와 이어서 일어나는 Smad 신호전달의 활성화에 의한 것으로 알려져 있다. Smad는 receptor activated 또는 pathway-restricted Smads (R-Smads), common-partner Smad (Co-Smad), inhibitory Smad (I-Smad) 등으로 분류되어 알려져 있다. 다른 많은 단백질이 Smad 신호전달 체계에 작용하는 것으로 알려져 있으며 그런 변화가 혈관간세포에서 보고되었다. 처음에는 변형된 세포에서 알려졌으나 이후 정상에서도 보고되고 있다. Smad는 신장의 여러 다른 세포에서도 표현되는 것으로 보고되었으며, 실험적인 당뇨병성 신증에서 TGF-β에 의해 활성화되어 혈관간세포가 콜라겐을 형성하는데 중요한 역할을 하는 것으로 알려졌다. 따라서 많은 연구자들이 그 신호전달체계의 조절에 대한 연구를 하고 있으며, 이를 이용한 치료 약제를 찾는데 연구가 집중되고 있다. 현재 혈관간세포의 콜라겐 형성에 있어 I-Smad의 전사를 억제하는 인자에 대한 연구와 이를 조절하는 성장인자 등에 대한 보고가 추가되고 이들을 이용한 약물이 소수 보고되어 있다.