

말기신부전 환자에서 Cytokine 발현

계명대학교 신장연구소

성정훈 · 하은영 · 김여희 · 최혜정 · 손정남 · 황은아 · 한승엽 · 박성배 · 김현철 · 문교철

Cytokine Array in Patients with End-Stage Renal Disease

Jung Hoon Seon, M.D., Eunyoung Ha, M.D., You Hee Kim, M.D.,
Hye Jung Choi, Ph.D., Son Jung Nam, M.S., Eun A Hwang, M.D., Sung Yeup Han, M.D.,
Sung Bae Park, M.D., Hyun Chul Kim, M.D., Kyo Cheol Mun, M.D.

*Dongsan Kidney Institute, Keimyung University,
Daegu, Korea*

Abstract : Patients with end-stage renal disease (ESRD) present an extremely high mortality rate. The leading hypothesis to explain this high mortality risk is that ESRD patients are exposed to a number of traditional risk factors for cardiovascular disease including atherosclerosis which is known as an active inflammatory process. The inflammatory process is mediated by several mediators including cytokines. Among the several mediators, the cytokines have received particular attention in recent years. The purpose of this study is to profile the expression of cytokines related to atherosclerosis and inflammation in patients with ESRD. Cytokine antibody array was performed using serum from patients treating with hemodialysis and peritoneal dialysis. And microarray for 4,800 genes to detect gene expression was performed using ROS 17/2.8 cells incubated with 20 mmol/L cyanate. Intercellular adhesion molecule-1, interleukin 1 soluble receptor type 1, monocyte chemoattractant protein 1, macrophage-colony stimulating factor, macrophage inflammatory protein, platelet-derived growth factor, RANTES (Regulated upon Activation, Normal T-cell Expressed and Secreted), transforming growth factor beta 1, tumor necrosis factor alpha, eotaxin, interleukin-6 soluble receptor, interleukin 8, interleukin 10, interleukin 16, and tissue inhibitor of metalloproteinases-2 were increased in their expression in

교신저자: 문교철, 700-712 대구광역시 중구 달성로 216, 계명대학교 의과대학 생화학교실
Kyo Cheol Mun, M.D., Dongsan kidney Institute, Keimyung University
216, Dalseongno, Jung-gu, Daegu, 700-712 KOREA
Tel: +82-53-250-7786 E-mail: mun@dsmc.or.kr

patients with ESRD. According to these results, cardiovascular complications may be related with the increased expression of the some cytokines.

Key Words : Cytokine array, Dialysis, End-stage renal disease

서 론

투석 치료를 받고 있는 말기신부전 환자들의 주요 사망 원인은 심혈관계 질환으로 알려져 있다 [1-4]. 심혈관계 질환 중 죽상동맥경화증은 염증 반응 과정으로 알려져 있으며, 염증반응 관련 표지자들의 발현은 심혈관계 질환으로 인한 사망률과 관련이 있다 [4,5]. 염증관련 표지자 중 cytokine은 면역응답, 염증반응 및 조혈반응 등의 생체방어에 중요한 역할을 담당하고 있을 뿐만 아니라 내분비계나 신경계 등에도 작용할 수 있는 생리적 활성인자이며, 생체의 여러 가지 기능을 유지하기 위한 중요한 인자이다 [6,7]. 또한 cytokine은 만성 염증성 질환이나 자가면역성 질환, 더 나아가서는 바이러스성 질환이나 암 등의 병인, 병태 형성과 밀접하게 관련되어 있다 [6,7]. 또한 cisplatin을 사용하여 신장 손상을 유발한 백철민 [8]의 연구에 의하면 신장 손상이 있는 흰쥐에서 cytokine의 발현 변화가 있는 것으로 알려져 있다. 따라서 말기신부전 환자에서는 동맥경화증 관련 및 염증 관련 cytokine의 발현 변화가 예상된다. 현재까지는 말기신부전 환자에서 cytokine의 발현에 대한 개별적인 연구가 수행되어 왔으나 [9,10] 관련 cytokine 전체를 대상으로 그 발현을 수행한 연구는 없었다.

본 연구에서는 투석 치료를 받고 있는 말기 신부전 환자에서 염증 및 동맥경화증과 관련된 cytokine의 발현을 비교하여 신부전 환자에서 합병증 예방의 기초 자료를 제시하고자 cytokine에 대한 array를 통해 동맥경화증 관련 및 염증 관련 cytokine의 발현을 조사하였다.

이 연구를 통하여 신장 기능이 손상된 환자에서 합병증 예방을 위해 그 발현이 차단되거나 활성화되어야 할 cytokine이 제시될 수 있을 것으로 생각된다.

재료 및 방법

1. 연구재료

Cytokine array를 위한 대조군은 신기능 및 신체검사 상 정상 소견을 보인 50세 남자로 하였다. 실험군은 혈액 투석 중인 환자 2명과 복막 투석 치료를 받고 있는 말기신부전 환자 각 2 명씩을 대상으로 하였으며 이들의 임상적 특성은 Table 1과 같다. 말기신부전 환자의 나이는 49.5 ± 10.5 세였으며 4명 모두 남자였다. 말기신부전 환자들의 BUN 치는 53.5 ± 22.5 mg/dL, 혈장 크레아티닌 치는 7.5 ± 3.8 mg/dL, 백혈구 수는 $7,383 \pm 1,574 /\mu\text{L}$, 적혈구 수는 $3.50 \times 10^6 \pm 0.39 \times 10^6$ 개/ μL , 혈색소량은 10.45 ± 0.87 mg/dL이었다. 실험군과 정상 대조군 모두에서 최근 1 개월 이내에 비타민 C와 E 등의 항산화제를 사용한 경험이 없는 것을 확인하였으며, 최근 1 개월 이내에 수혈을 받은 경험도 없다는 것을 확인하였다.

2. 시료 채취

혈액 투석 치료 중인 말기신부전 환자에서 혈액의 채취는 투석 전에 동맥혈로부터 혈액을 채취하여 헤파린이 함유된 시험관에 담고 잘 혼합한 후 원심분리하여 혈장을 분리하여 시료로 사용하였다.

3. Cytokine array

혈장 내 단백질 발현 변화는 RayBiotech사의 Cytokine Antibody Array kit (Norcross, GA, 미국)를 사용하여 확인하였다. 즉, 막(membrane)은 차단액으로 30분간 차단한 후, 1 mL의 혈청으로 실온에서 2시간 반응시켰다. 막은 세척 완충액

Table 1. Characteristics of patients with end-stage renal disease

Patients Characteristics	Patient 1	Patient 2	Patient 3	Patient 4
Type of dialysis	HD	HD	PD	PD
Duration of dialysis (months)	5	6	7	4
Age (year)	55	35	49	59
Distinction of sex	male	male	male	male
Cause of ESRD	Type II DM	Type II DM	Type II DM	Type II DM
BUN (mg/dL)	60	31	41	82
Creatinine (mg/dL)	5.4	6.3	5.2	13.2
WBC (/μL)	6,750	9,400	5,690	7,690
RBC ($\times 10^6/\mu\text{L}$)	3.29	3.67	3.09	3.96
Hemoglobin (mg/dL)	10.4	9.90	9.80	11.70

BUN: blood urea nitrogen; DM: diabetes mellitus; ESRD: end-stage renal failure; HD: hemodialysis; PD: peritoneal dialysis.

로 세척한 다음, 1 mL의 1차 항체(primary biotin-conjugated antibody)로 2시간동안 실온에서 반응시키고, 다시 세척하였다. 2 mL의 2차 항체(horseradish peroxidase-conjugated streptavidin)으로 실온에서 2시간동안 반응시킨 후 세척하고, 화학 발광 증진액(enhanced chemiluminescence-type액)으로 감광하여 LAS-3000 (Fuji Film, Tokyo, 일본)으로 검출하였다.

동맥경화증 관련 cytokine(Fig. 1)으로는 에오타신(eotaxin), 과립구 집락 자극인자(granulocyte-colony stimulating factor, GCSF), 아교세포 파생 신경성장 인자(glial-derived neurotrophic factor, GDNF), 과립구-대식세포 집락 자극인자(granulocyte-macrophage colony stimulating factor, GM-CSF), 세포간 부착 분자-1(intercellular adhesion molecule-1, ICAM-1), interleukin 1

soluble receptor type 1 (IL-1sRI), interferon gamma (IFN- γ), interleukin 1 (IL-1), 단핵구 주화성 단백질-1(monocyte chemoattractant protein 1, MCP-1), 대식세포 집락 자극인자(macrophage-colony stimulating factor, M-CSF), 대식세포 염증 단백질-3알파(macrophage inflammatory protein 3 alpha, MIP-3 α), 혈소판 유래 증식인자 BB(platelet-derived growth factor BB, PDGF-BB), 호산구의 주화 활성을 갖는 chemokine인 Regulated upon Activation, Normal T-cell Expressed and Secreted (RANTES), 형질 전환 성장 인자-베타(transforming growth factor beta, TGF- β), 종양 괴사인자-알파(tumor necrosis factor alpha, TNF- α)를 측정하였다.

염증 관련 cytokine (Fig. 2)으로는 eotaxin, GCSF, GM-CSF, M-CSF, ICAM-1, IFN- γ , I-309, IL-1 α , IL 1 beta (IL-1 β), IL 2, IL 3,

	a	b	c	d	e	f	g	h
1	POS	POS	NEG	NEG	Eotaxin	GCSF	GDNF	GM-CSF
2	POS	POS	NEG	NEG	Eotaxin	GCSF	GDNF	GM-CSF
3	ICAM-1	IL-1sRI	IL-1sRII	IFN- γ	IL-1 α	IL-1 β	MCP-1	M-CSF
4	ICAM-1	IL-1sRI	IL-1sRII	IFN- γ	IL-1 α	IL-1 β	MCP-1	M-CSF
5	MIP-3 α	PDGF-BB	RANTES	TGF- β 1	TGF- β 2	TGF- β 3	TNF- α	TNF- β
6	MIP-3 α	PDGF-BB	RANTES	TGF- β 1	TGF- β 2	TGF- β 3	TNF- α	TNF- β
7	BLANK	BLANK	BLANK	BLANK	BLANK	BLANK	NEG	POS
8	BLANK	BLANK	BLANK	BLANK	BLANK	BLANK	NEG	POS

Fig. 1. The map for the location of antibodies for atherosclerotic markers. POS: positive control; NEG: negative control; GCSF: granulocyte-colony stimulating factor; GDNF: glial-derived neurotrophic factor; GM-CSF: granulocyte-macrophage colony stimulating factor; ICAM-1: intercellular adhesion molecule-1; IL-1sRI: interleukin 1 soluble receptor type 1; IFN- γ : interferon gamma; IL-1 α : interleukin 1 alpha; MCP-1: monocyte chemoattractant protein 1; M-CSF: macrophage-colony stimulating factor; MIP-3 α : macrophage inflammatory protein 3 alpha; PDGF-BB: platelet-derived growth factor BB; RANTES: regulated upon activation, normal T-cell expressed and secreted; TGF- β : transforming growth factor beta; TNF- α : tumor necrosis factor alpha.

	a	b	c	d	e	f	g	h	i	j	k	l
1	POS	POS	NEG	NEG	Eotaxin	Eotaxin-2	GCSF	GM-CSF	ICAM-1	IFN- γ	I-309	IL-1 α
2	POS	POS	NEG	NEG	Eotaxin	Eotaxin-2	GCSF	GM-CSF	ICAM-1	IFN- γ	I-309	IL-1 α
3	IL-1 β	IL-2	IL-3	IL-4	IL-6	IL-6sR	IL-7	IL-8	IL-10	IL-11	IL-12 p40	IL-12 p70
4	IL-1 β	IL-2	IL-3	IL-4	IL-6	IL-6sR	IL-7	IL-8	IL-10	IL-11	IL-12 p40	IL-12 p70
5	IL-13	IL-15	IL-16	IL-17	IP-10	MCP-1	MCP-2	M-CSF	MIG	MIP-1 α	MIP-1 β	MIP-1 δ
6	IL-13	IL-15	IL-16	IL-17	IP-10	MCP-1	MCP-2	M-CSF	MIG	MIP-1 α	MIP-1 β	MIP-1 δ
7	RANTES	TGF- β 1	TNF- α	TNF- β	sTNF RI	sTNF RII	PDGF-BB	TIMP-2	BLANK	BLANK	NEG	POS
8	RANTES	TGF- β 1	TNF- α	TNF- β	sTNF RI	sTNF RII	PDGF-BB	TIMP-2	BLANK	BLANK	NEG	POS

Fig. 2. The map for the location of antibodies for inflammatory markers. POS: positive control; NEG: negative control; GCSF: granulocyte-colony stimulating factor; GM-CSF: granulocyte-macrophage colony stimulating factor; ICAM-1: intercellular adhesion molecule-1; IFN- γ : interferon gamma; IL: interleukin; IL 6sR: interleukin-6 soluble receptor; IP-10: IFN-inducible protein 10; MCP: monocyte chemoattractant protein; M-CSF: macrophage-colony stimulating factor; MIG: monokine induced by gamma interferon; MIP: macrophage inflammatory protein; PDGF-BB: platelet-derived growth factor BB; RANTES: regulated upon activation, normal T-cell expressed and secreted; TGF- β 1: transforming growth factor beta 1; TNF: tumor necrosis factor; sTNF RI: soluble tumor necrosis factor alpha receptor; sTNF RII: soluble tumor necrosis factor beta receptor; TIMP-2: tissue inhibitor of metalloproteinases-2.

IL 4, IL 6, IL-6 가용성 수용체 (IL-6 soluble receptor, IL 6sR), IL 7, IL 8, IL 10, IL 11, IL 12 p40, IL 12 p70, IL 13, IL 15, IL 16, IL 17, IP-10, MCP-1, monokine induced by gamma interferon (MIG), MIP, PDGF, 호산구의 주화 활성을 갖는 chemokine인 RANTES, TGF- β , TNF- α , 가용성 종양 괴사인자알파 수용체 (soluble tumor necrosis factor alpha receptor, sTNF R), tissue inhibitor of metalloproteinases-2 (TIMP-2)를 측정하였다.

성 적

1. 혈액 투석 환자에서 동맥경화증 관련 cytokine의 발현 변화

혈액 투석 환자에서 동맥경화증 관련 cytokine의 발현은 Fig. 3 및 Table 2와 같다. 즉, 혈액 투석 환자의 혈액에서 죽상동맥경화증과 관련된 eotaxin, ICAM-1, IL-1sR II, MCP-1, PDGF 및 호산구의 주화 활성을 갖는 chemokine인 RANTES, TGF- β 1의 발현이 증가되었다.

2. 복막 투석 환자에서 동맥경화증 관련 cytokine의 발현 변화

복막 투석 환자에서 동맥경화증 관련 cytokine의 발현은 Fig. 4 및 Table 2와 같다. 즉, 복막 투석 환자에서도 혈액 투석 환자에서와 같은 cytokine들의 발현이 증가되었다.

3. 투석종류에 따른 동맥경화증 관련 cytokine의 발현 비교

혈액 투석 환자와 복막 투석 환자에서 동맥경화증 관련 인자들의 발현을 비교하였을 경우 그 발현 비율이 1.1 - 0.8 사이로 7개 중 3개가 같은 비율로 발현되었으며, 2개가 0.8, 2개가 1.1이었다. 즉, 혈액 투석과 복막 투석 환자에서 그 발현에서는 큰 차이가 없었다(Table 2).

4. 혈액 투석 환자에서 염증 관련 cytokine의 발현 변화

혈액 투석 환자에서 염증 관련 cytokine의 발현은 Fig. 5 및 Table 3과 같다. 즉, 염증 관련 인자인 eotaxin-2, ICAM-1, IL-6sR, IL-8, IL-10,

Table 2. Ratio of relative density for atherosclerotic markers

Gr. Cryo.	Control	HD	HD/Control	PD	PD/Control	HD/PD
Eotaxin	-	227,361	+	235,557	+	1.0
ICAM-1	89,614	1,296,679	14	1,562,950	17	0.8
IL-1sR II	-	339,250	+	430,920	+	0.8
MCP-1	74,952	452,187	6	433,748	6	1.0
PDGF-BB	165,035	2,519,484	15	2,219,819	13	1.1
RANTES	161,672	2,335,463	14	2,267,624	14	1.0
TGF- β 1	-	333,037	+	307,232	+	1.1

Cryo.: cytokine; Gr.: group of the experiment; HD: hemodialysis; PD: peritoneal dialysis. POS: positive control

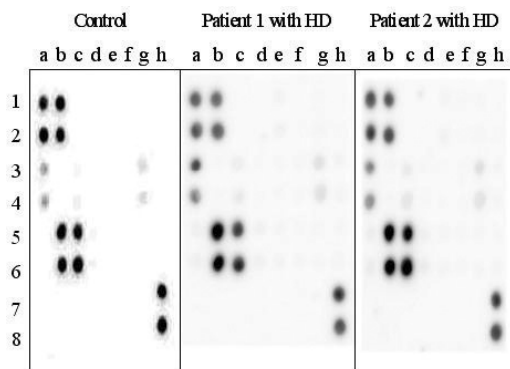


Fig. 3. Expression of atherosclerotic markers by human cytokine antibody array analysis from patients with hemodialysis (HD). The map for the location of antibodies for atherosclerotic markers was shown in Fig. 1.

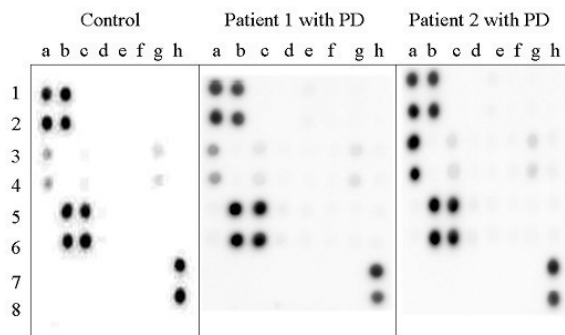


Fig. 4. Expression of atherosclerotic markers by human cytokine antibody array analysis from patients with peritoneal dialysis (PD). The map for the location of antibodies for atherosclerotic markers was shown in Fig. 1.

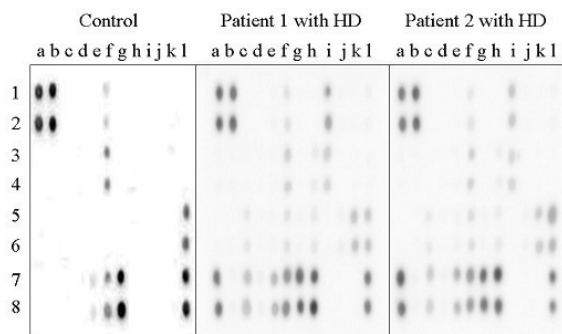


Fig. 5. Expression of inflammatory markers by human cytokine antibody array analysis from patients with hemodialysis (HD). The map for the location of antibodies for inflammatory markers was shown in Fig. 2.

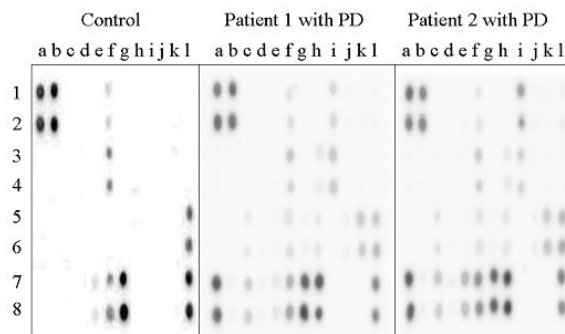


Fig. 6. Expression of inflammatory markers by human cytokine antibody array analysis from patients with peritoneal dialysis (PD). The map for the location of antibodies for inflammatory markers was shown in Fig. 2.

IL-16, MCP-1, M-CSF, 대식세포 염증 단백질인 MIP-1 α , MIP-1 β , MIP-1 δ 와 RANTES, 중앙 괴사인자인 TNF- α , sTNF RI, sTNF RII, PDGF-BB 및 TIMP-2의 발현이 증가되었다.

5. 복막 투석 환자에서 염증 관련 cytokine의 발현 변화

복막 투석 환자에서 염증 관련 cytokine의 발현은 Fig. 6 및 Table 3과 같다. 즉, 복막 투석 환자에

서도 혈액 투석 환자에서와 같은 cytokine들의 발현이 증가되었다.

6. 투석에 따른 염증 관련 cytokine의 발현 비교

혈액 투석 환자와 복막 투석 환자에서 염증 관련 인자들의 발현을 비교하였을 경우 그 발현 비율이 1.3 - 0.9 사이로 17개 중 6개가 같은 비율로 발현되었으며, 7개가 0.9, 3개가 1.1, 1.3이 1개 있었다. 즉, 혈액 투석과 복막 투석 환자에서 그 발현

에서는 큰 차이가 없었다(Table 3).

고 찰

염증이 발생하면 발열이 일어나고 통상적으로 말초혈액에서 백혈구 수가 증가하며 간에서는 염증의 지표가 되는 급성기 반응 단백질이 생산되며 각종 cytokine이 유도된다[11-13]. 세포 수준에서는 물리적 자극 혹은 화학적 매개체가 직접 혹은 간

접적으로 혈관내피세포에 작용하여 혈류를 증가시켜 발적을 유발하고, 혈관벽의 투과성을 항진시켜 혈장 성분을 염증 부위에 도착시키고 동시에 혈류 내의 백혈구 특히 호중구를 혈관 밖으로 유주시켜서 액성 및 세포성분을 당해부위에 접촉시키는 종창을 유발하며, 생체가 받은 침습을 개선 혹은 그 원인물질을 제거한다[11-13]. 또한 염증 시에 생산된 cytokine의 작용에 의해 다양한 전신 증상이 일어나게 된다는 것이 알려져 있다[11-13]. 즉, 염증에서는 발적, 종창, 동통이 있고, 세포 수준에

Table 3. Ratio of relative density for inflammatory markers

Gr. Cyto.	Control	HD	HD/Control	PD	PD/Control	HD/PD
Eotaxin-2	86,551	196,053	2	197,689	2	1.0
ICAM-1	-	398,644	+	348,407	+	1.1
IL-6sR	119,607	270,869	2	292,108	2	0.9
IL-8	-	164,602	+	186,820	+	0.9
IL-10	-	281,723	+	303,602	+	0.9
IL-16	-	177,578	+	178,339	+	1.0
MCP-1	-	213,575	+	226,069	+	0.9
M-CSF	-	183,195	+	198,432	+	0.9
MIP-1 α	-	153,295	+	154,157	+	1.0
MIP-1 β	-	336,838	+	346,872	+	1.0
MIP-1 δ	145,873	419,551	3	405,270	3	1.0
RANTES	-	796,453	+	903,224	+	0.9
TNF- α	-	350,195	+	307,701	+	1.1
sTNF R I	85,582	382,418	4	304,988	4	1.3
sTNF R II	141,735	632,505	4	562,205	4	1.1
PDGF-BB	298,406	793,509	3	909,367	3	0.9
TIMP-2	-	890,397	+	896,423	+	1.0

Cyto: cytokine; Gr: group of the experiment; HD: hemodialysis; PD: peritoneal dialysis.

서는 화학적 매개체 산물에서 시작하여 혈관의 확장 및 투과성 향진에 이어 삼출이 생기고 백혈구의 혈관외 조직으로의 침윤이 일어나는데, 백혈구의 혈관외 침윤에서는 각종 접착분자가 관여하며, 백혈구 주화인자인 chemokine이 관여한다[11-13].

Cytokine은 염증, 면역, 조혈반응 등의 생체방어 반응을 제어하는 중요한 활성 폴리펩티드의 일 군이며 신경계, 내분비계와 유기적으로 연결하면서도 독립한 생체방어 시스템을 형성하며 특히, 염증 시에는 다양한 cytokine이 유도되고 있는데 IL-1이나 TNF α 를 비롯한 염증성 chemokine이 중심적으로 작용한다[11,14-17]. 면역학 분야에서 연구되어 온 림포카인이나 모노카인 등의 IL류, chemokine류, 집락 자극인자 등의 조혈인자류 및 염증의 분야나 항바이러스 인자로서 연구되어 온 종양 괴사인자인 TNF와 interferon류가 cytokine이며, PDGF나 상피증식인자(epidermal growth factor, EGF) 등과 같이 종래부터 증식인자로서 연구되어 온 인자도 cytokine에 포함이 된다[14-17]. Cytokine의 특징은 각각의 cytokine이 다기능이어서 하나의 cytokine이 면역계, 신경계 혹은 내분비계 등 계통을 초월해서 작용하는 경우가 많아서 기능 중복 현상이 있으며, 다른 cytokine이 같은 기능을 발휘하는 현상도 있다[14-17]. 이러한 cytokine의 결손은 면역부전 등의 중대한 선천 이상을 일으키는 한편, 과잉 생산은 궤양성 대장염 등의 만성염증성 질환, 만성관절 류마티즘 등의 자기 면역 질환, 그리고 백혈병 등의 암이라는 여러 가지 병과 관련하고 있는 것으로 알려져 있다[12,13,16]. 또한 에이즈 바이러스를 비롯해 많은 바이러스는 생체의 cytokine의 활성화 기구를 정교하게 이용하여 생체 내에 침입해 오는 것으로 알려져 있다[6,7]. 이렇게 염증 및 각종 질병에서는 cytokine이 관여한다고 알려져 있는데, 말기신부전 환자에서 흔히 볼 수 있는 죽상동맥경화증은 염증 반응으로 알려져 있다[4,5]. 따라서 말기신부전 환자에서는 cytokine의 발현 변화가 예상되어 동맥경화증 관련 및 염증 관련 cytokine을 대상으로 그 발현을 조사하였다.

본 연구에서 복막 및 혈액 투석 환자에서 동맥경화증 관련 cytokine 중 호산구가 조직으로 이동할 때 주화성 인자(chemotatic agents)로 작용한다고 알려진 eotaxin[14,15,17]의 발현이 증가되었다. 또한 염증에서 백혈구가 회전(rolling)하면서 내피세포에 접촉할 때 혈관 내피 세포 쪽에서는 백혈구의 접촉에 관여하며 죽상동맥경화증에 관여하는 것으로 알려진 즉, 세포간 부착력을 높이는 분자로 면역반응이나 세균 감염 시 백혈구가 혈관내피에 부착할 때 작용하는 ICAM-1[14,15,17]의 발현이 증가되었다. 이외에도 죽상동맥경화증과 관련된 IL-1sR II, MCP-1, PDGF-BB 및 호산구의 주화 활성을 갖는 chemokine인 RANTES의 발현[14,15,17]이 증가되었다. 또한 본 연구에서는 혈관 생성 억제 인자로 알려진 TGF- β 1[14,15,17]도 발현이 증가되었다.

본 연구에서 복막 및 혈액 투석 환자에서 염증 관련 cytokine의 발현을 보면, 백혈구 주화성 cytokine인 chemokine 중 시스템을 함유한 CC형의 chemokine인 MCP-1[14,15,17]은 그 발현이 증가되었다. 만성신장염에서 MCP-1에 대한 항체를 투여한다면 단구 침윤 억제, 단백질 뇨 출현의 억제, 신경화증에 의한 신부전 출현의 억제가 유발되는 것으로 알려져 있다[18]. 따라서 본 연구 결과, 신부전 환자에서 MCP-1의 발현 증가가 있는 것으로 보아 항 MCP-1 항체를 투여하는 것은 말기신부전의 형성이나 악화를 막을 수도 있을 것으로 생각된다. 또한 lipopolysaccharide 유도성 괴사염증, 혈청 복합체에 의한 급성신장염, 폐 허혈 후 재관류 장애에서 병상 악화에 관여하며 급성 염증의 형성에 관여한다고 알려진 IL-8[14,15,17]도 그 발현이 증가되었다. 그리고 염증 관련 인자로 알려진 PDGF는 염증 후 섬유화를 촉진하며 혈관 신생을 촉진하는 것으로 알려져 있는데 말기신부전 환자의 혈액에서 그 발현이 증가되었다. 염증 관련 인자인 IL-6sR, IL-10, IL-18, M-CSF, MIP-1 α , MIP-1 β , MIP-1 δ 의 발현도 증가되었다. 천식, 자가 면역 질환, 이식 거부 반응, 암, 에이즈와 같은 면역반응, 알레르기, 염증에서 단핵구, 호산구 호염기성구를 염증이 있는 곳으로 보충시켜주는 역할을

하여 면역계가 질병과 감염에 맞서 싸우도록 자극하는 RANTES[14,15,17]의 발현도 증가되었으며, TNF- α , sTNF RI, sTNF RII, PDGF-BB 및 섬유주세포외기질의 대사에 관여하는 TIMP-2[14,15,17]의 발현이 증가되었다.

본 연구로 보아 신부전 환자의 체내에서는 투석 방법에 상관없이 미세 염증이 진행되고 있으며 이는 cytokine의 발현을 유발하는 것으로 생각된다. 따라서 발현되는 이들 cytokine에 대한 발현을 차단한다면 말기신부전의 진행을 방지하거나 억제할 수도 있을 것으로 생각된다.

요 약

말기신부전 환자들의 주요 사망원인은 심혈관계 질환으로 알려져 있으며, 심혈관계 질환 중 죽상동맥경화증은 염증반응 과정으로 염증반응 관련 표지자들의 발현과 관련이 있다. 염증관련 표지자 중 cytokine은 면역응답, 염증반응, 및 조혈반응 등의 생체방어에 중요한 역할을 담당하고 있을 뿐만 아니라 내분비계나 신경계 등에도 작용하는 생리적 활성인자이며, 생체의 여러 가지 기능을 유지하기 위한 중요한 인자이다. 따라서 만성 신부전 환자에서는 cytokine의 발현 변화가 예상된다. 본 연구에서는 투석 치료를 받고 있는 당뇨병성 신부전 환자에서 염증 및 죽상동맥경화증과 관련된 cytokine에 대한 array를 통해 전반적인 cytokine의 발현을 조사 하였다. 투석 환자의 혈액에서 죽상동맥경화증과 관련된 ICAM-1, IL-1sRII, 단구유주 단백질, 혈소판 유래 증식인자 및 호산구의 주화 활성을 갖는 chemokine인 RANTES의 발현이 증가되었으며, 염증 관련 인자인 MPIF-2, chemokine-beta-6, ICAM-1, IL-6sR, IL-8, IL-10, IL-18, MCP-1, 대식세포 집락 자극인자, 대식세포 염증 단백질 MIP-1 α , MIP-1 β , MIP-1 δ , RANTES, 종양 괴사인자인 sTNF RI, sTNF RII, 혈소판 유래 증식인자 및 TIMP-2의 발현이 증가되었다. 따라서 본 연구로 볼 때 말기신부전 환자의 심혈관계 질환은 일부 cytokine의 과도한 발

현에 기인되는 것으로 생각되며 이들 cytokine에 대한 발현을 차단한다면 말기신부전의 진행을 방지하거나 억제할 수 있을 것으로 생각된다.

참 고 문 헌

1. 박성배. 만성신부전. In: 김현철, 박성배, 박원균, 안기성, 임학 (Eds). *통합강의를 위한 신장학*, 서울, 이 퍼블릭, 2006, p.199-220.
2. Arima H, Nakamoto H, Okada S, Inoue T, Kobayashi K, Shoda J, *et al.* Risk factors for vascular complications in patients on peritoneal dialysis. *Adv Perit Dial* 2006;**22**:192-7.
3. Guzon OJ, Dellsperger KC. Cardiovascular issues in dialysis patients: challenges and newer insights. *Adv Perit Dial* 2006;**22**:111-5.
4. Tsirpanlis G. Is inflammation the link between atherosclerosis and vascular calcification in chronic kidney disease? *Blood Purif* 2007;**25**:179-82.
5. Mahmoudi M, Curzen N, Gallagher PJ. Atherogenesis: the role of inflammation and infection. *Histopathology* 2007;**50**:535-46.
6. Lucey DR, Clerici M, Shearer GM. Type 1 and type 2 cytokine dysregulation in human infectious, neoplastic, and inflammatory diseases. *Clin Microbiol Rev* 1996;**9**:532-62.
7. Campo S, Serlupi-Crescenzi O, Arseni B, Rossi S, Saggio I, Salone B, *et al.* Comparative activity of Sant7 and anti-IL-6, IL-6R monoclonal antibodies in a murine model of B-cell lymphoma. *Cytokine* 2005;**31**:368-74.
8. 백철민. Cisplatin에 의해 유도된 신장 손상시의 유전자 발현. *계명대학교 박사학위 논문*, 2005, pp.1-47.
9. Raj DS, Shah H, Shah VO, Ferrando A, Bankhurst A, Wolfe R, *et al.* Markers of inflammation, proteolysis, and apoptosis in ESRD. *Am J Kidney Dis* 2003;**42**:1212-20.
10. Friedrich B, Alexander D, Janessa A, Haring HU,

- Lang F, Risler T. Acute effects of hemodialysis on cytokine transcription profiles: evidence for C-reactive protein-dependency of mediator induction. *Kidney Int* 2006;**70**:2124-30.
11. Silva TA, Garlet GP, Fukada SY, Silva JS, Cunha FQ. Chemokines in oral inflammatory diseases: apical periodontitis and periodontal disease. *J Dent Res* 2007;**86**:306-19.
12. Neuman MG. Immune dysfunction in inflammatory bowel disease. *Transl Res* 2007;**149**:173-86.
13. Szekanecz Z, Koch AE. Macrophages and their products in rheumatoid arthritis. *Curr Opin Rheumatol* 2007;**19**:289-95.
14. Chung KF. Inflammatory mediators in chronic obstructive pulmonary disease. *Curr Drug Targets Inflamm Allergy* 2005;**4**:619-25.
15. Chung KF. Cytokines as targets in chronic obstructive pulmonary disease. *Curr Drug Targets* 2006;**7**:675-81.
16. Shanmugham LN, Petrarca C, Frydas S, Donelan J, Castellani ML, Boucher W, *et al.* IL-15 an immunoregulatory and anti-cancer cytokine. Recent advances. *J Exp Clin Cancer Res* 2006;**25**:529-36.
17. Yurkovetsky ZR, Kirkwood JM, Edington HD, Marrangoni AM, Velikokhatnaya L, Winans MT, *et al.* Multiplex analysis of serum cytokines in melanoma patients treated with interferon-alpha2b. *Clin Cancer Res* 2007;**13**:2422-8.
18. Schall TJ. The chemokines. In Thomson AW (Ed.). *The Cytokine Handbook*. 2nd ed. New York, Academic Press, 1994, pp.419-60.