

레닌 억제제가 실험적 사구체 콩팥염에 미치는 효과 - 예비 보고

을지대학교 의과대학 소아과학교실, 신장내과*, 서울대학교 임상의학연구소†, 서울대학교 의과대학 소아청소년과‡

강주형 · 허재경 · 이영숙* · 한지영† · 하일수‡

= Abstract =

Effect of renin inhibition on an experimental glomerulonephritis – a preliminary report

Ju Hyung Kang, M.D., Jae Kyung Huh, M.D., Young Sook Lee, M.D.*, Ji Young Han, B.S.† and Il Soo Ha, M.D.‡

Department of Pediatrics and Internal Medicine*, College of Medicine, Eulji University, Daejeon, Korea

Clinical Research Institute†, Seoul National University Hospital, Seoul Korea

Department of Pediatrics‡, College of Medicine, Seoul National University, Seoul, Korea

Purpose : We performed this study in order to investigate the effect of direct renin inhibition on an experimental animal model with nephrotoxic serum nephritis and tried to give useful information for clinical research and renin inhibitor treatment.

Methods : Thirty BALB/c 6-week-old male mice were divided into 4 groups: control group (CO, n=5), control-treatment group with aliskiren (CT, n=5), disease group (DO, n=10), and disease treatment group with aliskiren (DT, n=10). Nephritis was induced by an intravenous injection of 0.25 mg/g weight of rabbit anti-GBM immunoglobulin G. Model 2002 Alzet mini-osmotic pumps (Durect Corp.) for aliskiren infusion were implanted into CT and DT. Each group strain was sacrificed serially one at a time on day 14. We estimated the protein-creatinine ratio in 12-hour-collected urine (UP/Cr) and measured the mesangial matrix score in the PAS-stained kidney of each strain.

Results : One strain at CT and DT died on day 6 and 7, respectively. Each group strain was sacrificed serially at a time on day 10 because DO were seriously ill. The UP/Cr of each group is as follows: CO, 31.24±6.54 mg/mg, CT, 23.38±13.60 mg/mg, DO, 112.72±10.97 mg/mg, DT 114.07±32.30 mg/mg. There was no significant difference between DO and DT. The mesangial matrix score of each group was CO, 0.23±0.10; CT, 0.13±0.03; DO, 1.90±0.48; and DT, 1.28±0.41, respectively, and there was a significant difference between DO and DT in the extent of mesangial matrix expansion ($P=0.008$).

Conclusion : We found that renin inhibition was able to suppress the mesangial matrix expansion in experimental mice with acute nephritis, although there were no significant differences in UP/Cr. (Korean J Pediatr 2009;52:938-943)

Key Words : Renin inhibition, Urine protein-creatinine ratio, Acute glomerular basement membrane nephritis

서 론

사구체 콩팥염은 만성 콩팥부전으로 진행되는 주된 원인질환이다. 여기에는 레닌안지오텐신체계(renin angiotensin system, RAS)의 활성화가 관여하며 이 때 생성된 안지오텐신 II (angiotensin II, ang II)가 콩팥손상을 일으키는 주된 요인물질로 알려져 있다¹⁾. 그래서 안지오텐신 변환 효소 억제제(angiotensin converting enzyme inhibitor, ACEI) 및 ang II 수용체 차단제(an-

giotensin II receptor blocker, ARB)와 같은 약제들이 개발되었고 지금까지 ang II의 생성이나 말초기관에서의 작용을 억제 또는 차단시킴으로써 기관 손상이 진행되지 않도록 하는 데 크게 기여를 해 오고 있는 것이 사실이다^{2, 3)}. 그러나 이들 약제들은 투여 후 마른 기침, 혈관부종, 고칼륨혈증, 콩팥기능 감소 등이 부작용으로 나타나고, 콩팥기능이 저하되어 있는 환자들에서는 투여가 어렵다는 점 때문에 약제의 사용이 제한적이었다^{4, 5)}. 또한 ang II 차단 후 음성 되먹이기 기전에 의한 RAS의 재활성화로 인해 레닌 및 ang I의 증가와 함께 콩팥 조직의 섬유화에 기여하는 것으로 알려진 사이토카인들이 ang II의 비의존적 경로에 의해 생성 및 증가된다는 사실이 밝혀지게 되었다⁶⁾. 이런 사실을 배경으로 ACEI나 ARB와 달리 레닌 효소의 작용을 근본적으로 차단함으로써 만성 콩팥부전으로 진행을 억제하는 데 도움을 줄 수 있을 뿐만 아니라 부작용을 줄일 수 있는 장점을 가진 새로운 레닌억제제가 개발되었고⁷⁾, 고혈압 및 당뇨병성 콩팥병증 환자들을

Received : 13 April, 2009, Revised : 16 July, 2009, Accepted : 28 July, 2009
Address for correspondence : Ha Il Soo, M.D.

Department of Pediatrics, College of Medicine, Seoul National University, 28 Yeongun-dong Jongro-gu, Seoul 110-769, Korea

Tel : +82.2-2072-2858, Fax : +82.2-7443-3455

E-mail : ilsooha@snu.ac.kr

This study was financially supported by research fund of Bumsuk Academic Scholarship Foundation.

대상으로 한 임상 연구가 다각도로 이루어지고 있는 가운데 효과가 좋다는 연구결과들이 보고되었다⁸⁾. 그런데 연구대상이 되고 있는 질병의 범위가 아직은 매우 좁으며 실제 콩팥질에 미치는 영향을 연구한 경우는 많이 부족하다. 그리하여 저자들은 급성 사구체 콩팥염 동물모델에서 일정기간 레닌억제제를 투여한 후 몇 가지 임상지표를 이용해 대조군과 비교해 봄으로써 질병의 경과와 약제에 의한 효과를 평가하고자 하였으며 레닌억제제의 임상적 적용 가능성을 파악해 보고 향후 콩팥질환의 예방 및 치료에 대한 유용한 지식을 제공하고자 본 연구를 시행하였다.

대상 및 방법

실험을 위해 사용된 동물은 재태연령 6주, 체중 25 g, 수컷 BALB/c 생쥐(mice) (ORIENT BIO NHP Inc.)로 하였다. 총 30마리를 네 집단으로 나누어 정상 생쥐(control without treatment, CO) 5마리, 정상 생쥐에 레닌억제제인 aliskiren(Novartis pharma AG, Basel, Switzerland)을 투여한 정상치료군(control with treatment, CT) 5마리, 항사구체 기저막 항체(anti-glomerular basement membrane Immunoglobulin G, anti-GBM IgG)를 주입하여 질병을 유발한 질병군(disease, DO) 10마리, 항사구체 기저막 항체 주입과 동시에 aliskiren을 투여한 질병치료군(disease treatment, DT) 10마리로 분류하였다(Table 1). 질병군의 BALB/c mice에 급성 사구체 기저막 콩팥염(acute glomerular basement membrane nephritis)을 유발하였는데 저자들은 이전에 보고된 문헌을 참조하여 질병 모델을 제작하였다⁹⁾. 먼저 충분한 사구체 항원을 얻고자 12마리의 수컷 Sprague-Dawley 쥐(재태연령 6주, 220 g, ORIENT BIO NHP Inc.)에서 콩팥 사구체 기저막 단백질 항원을 추출해 낸 후 이것을 토끼(New Zealand white rabbits)에 주입하고 충분한 항사구체 기저막 항체가 생성되었다고 판단될 때까지 항체역가를 평가해 가

며 2주 간격으로 항원을 투여하였다. 항원을 투여하기 전 토끼의 귀 정맥에서 약 1 cc의 혈액을 뽑아 혈청을 분리해 낸 후 정상 콩팥 조직과 반응시켜 항체 역가가 1:1,600에서 양성일 때를 적절하다고 판정하고 충분히 항체가 생성되었다고 판단되는 네 마리의 토끼로부터 전혈을 채취한 후 원심 분리하여 혈청으로부터 항사구체 기저막 항체를 추출해 내었다. 이를 질병군과 질병치료군 BALB/c 생쥐에 체중 g당 0.25 mg을 꼬체중정맥을 통하여 주사하였다. 정상군과 정상치료군에는 동일한 양의 phosphate buffered saline (PBS)을 주사하였다. 실험에서 사용된 레닌억제제인 aliskiren을 정상치료군과 질병치료군에 투여하였고 항사구체 기저막 항원의 투여와 동시에 저막 졌다. Aliskiren은 하루에 체중 g당 15 mg을 2주간 osmotic mini pumps (Model 2002 Alzet mini-osmotic pumps, Durect Corp.)를 이용하여 피하로 일정하 추출 투여하였다. 질병을 유발한 후 14일째가 되는 날 12 시간 전에 metabolic cages에서 군별로 각 개체의 소변을 채집하여 소변의 단백과 크레아티닌을 각각 Bradford 법과 Sigma kit로 측정하였다. 측정된 값으로 소변의 단백/크레아티닌 비(UP/Cr)를 계산하여 각 군별로 평균과 표준편차를 구해 그 차이를 비교 분석하였다. 도살 후 콩팥조직을 적출하고 포르말린에 바로 고정된 뒤 4 µm로 절편하고 PAS로 염색한 후 광학 현미경을 통해 사구체의 메산지움의 확장(expansion) 정도를 평가하였다. 각 군에 속한 BALB/C 생쥐 개체당 30개의 사구체를 가지고 아래와 같은 기준으로 그 정도를 점수화하여 평가하였다¹⁰⁾: 0, no mesangial staining; 1, focally increased mesangial staining at less than 25%; 2, 25% to 50% of glomerular tuft stained; 3, 50% to 75% of glomerular tuft stained; 4, more than 75% of glomerular tuft stained. 광학 현미경 소견의 주관적 편견을 배제하고자 2명의 소아신장 전문의가 이중 맹검법(double blind method)으로 메산지움의 상태를 관찰하여 메산지움의 확장 정도를 점수화하였고 이를 평균한 값으로 차이를 비교 분석하였다. 각 군별 측정값의 통계적인 차이는 SPSS (version 12)를 이용하였고 Mann-Whitney 검정법으로 각 군별 차이가 유의한 지를 평가하였다($P < 0.05$).

Table 1. Experimental Design

Group	N	Treatment	Duration of Tx	Sacrifice
Control (CO)	5	PBS iv PBS sc	14 days	day 14
Control+Tx (CT)	5	PBS iv aliskiren [†] sc	14 days	day 14
Disease* (DO)	10	Anti-GBM Ab iv PBS sc	14 days	day 14
Disease+Tx (DT)	10	Anti-GBM Ab iv aliskiren sc	14 days	day 14

*Anti-GBM nephritis was induced by anti-GBM IgG (0.25 mg/g Wt) in BALB/c mice

[†] 15 mg/kg/day of aliskiren was administered by osmotic mini pumps

Abbreviations: PBS, phosphate buffered saline; Tx, treatment; GBM, glomerular basement membrane; Ab, antibody; iv, intravenously; sc, subcutaneously

결 과

1. 대상군별 경과 관찰

처치가 이루어지고 난 후 6일째 질병군에서 한 마리가 사망하였고 7일째는 질병치료군에서 한 마리가 사망하였으나 다른 쥐들의 행동이 민첩하고 활동성이 변함없고 자극에 대한 반응이 처치 전과 다르지 않아서 관찰하기로 하였다. 처치 후 10일째 질병집단에서 쥐들의 행동이 민첩하지 못하고 활동성이 떨어지고 자극에 대한 반응성이 다른 군에서보다 현저히 떨어지는 것을 관찰할 수 있었다. 그래서 본 연구자들은 동일한 조건에서의 연구 진행 및 결과분석을 위해 처치 후 10일째 각 군별로 정상군 및 정상치

료군 각 5마리, 질병군과 질병치료군 각 9마리를 대상으로 12시간 소변의 단백량을 측정하였고 도살 후 콩팥 조직을 얻었다.

2. 소변 단백/크레아티닌비

질병군에 속한 한 마리의 개체에서 소변의 단백량이 같은 군에 속한 다른 개체들과의 값보다 2표준편차 이하로 벗어나 측정에 오류가 있는 것으로 판단하고 제외하였고 나머지 개체들에서 소변의 단백/크레아티닌비를 측정하였다. 그 결과 정상군(n=5)은

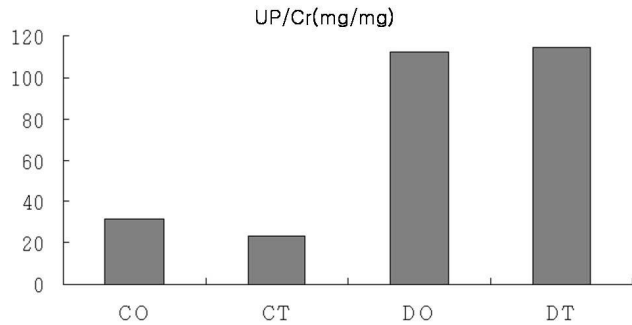


Fig. 1. Comparison of urine protein-creatinine ratio (UP/Cr) for each group. UP/Cr of disease groups (DO and DT) was much higher than that of control groups (CO and CT), but there was no significant difference between DO and DT. Abbreviations : CO, control without treatment; CT, control with treatment; DO, Disease without treatment; DT, disease with treatment.

31.24±6.54 mg/mg, 정상치료군(n=5)은 23.38±13.60 mg/mg, 질병군(n=8)은 112.72±10.97 mg/mg, 질병치료군(n=9)은 114.07±32.30 mg/mg으로 측정되었다. 질병군과 질병치료군에서 현저한 소변 단백/크레아티닌비의 의미 있는 상승을 관찰할 수 있었지만 질병군과 질병치료군 사이에 통계적인 유의한 차이는 없었다(Fig. 1).

3. 병리 소견

각 군별로 광학현미경상의 병리 소견상 차이를 관찰하였다(Fig. 2). 메산지움의 확장정도를 점수화하여 그 평균치를 산출한 결과 정상군(n=5)은 0.23±0.10, 정상치료군(n=5)은 0.13±0.03, 질병군(n=8)은 1.90±0.48, 질병치료군(n=9)은 1.28±0.41이었다. 각 군별 차이를 알아본 결과 정상치료군에서 정상군에 비해 메산지움의 확장이 떨어져 있었지만 의미 있는 차이는 없었고(P=0.310) 질병군과 질병치료군 사이에서는 유의한 차이를 나타내었다(P=0.008) (Fig. 3).

고 찰

RAS는 안지오텐시노젠을 기질(substrate)로 한 레닌 효소의 작용에 의해 ang I이 생성되고 ang I이 폐에 존재하는 ACE에 의해 ang II로 변환된 후 알도스테론 생성으로 이어지는 생리적 대사 과정중 하나이며 이는 인체가 환경에 적응해 나가며 항상성

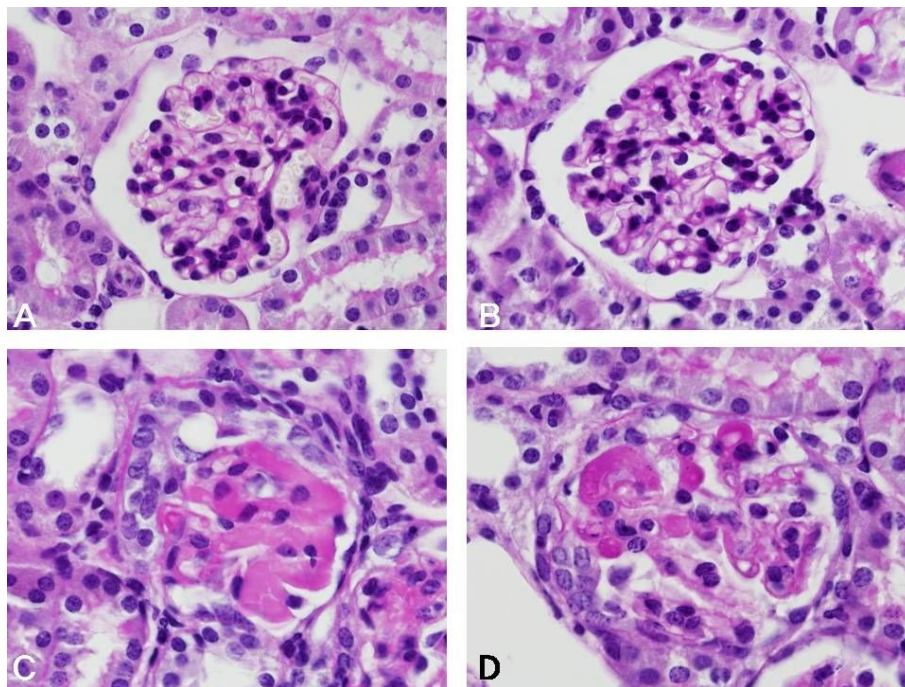


Fig. 2. Light microscopic finding in PAS-stained kidney of each group. No mesangial staining was shown at glomerulus of A (Control) and B (Control-treatment). Mesangial expansion was entirely shown at C (Disease) although focally increased mesangial staining was shown at D (Disease-treatment).

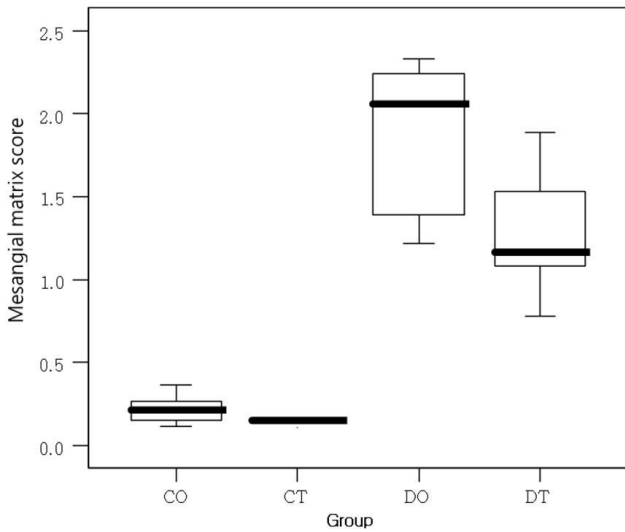


Fig. 3. The mesangial matrix score was significantly higher in disease groups (DO and DT) compared to control groups (CO and CT) and also showed a significant difference between DO and DT. Abbreviations: CO, control without treatment; CT, control with treatment; DO, Disease without treatment; DT, disease with treatment.

을 유지할 수 있게 해주는 중요한 역할을 담당한다¹¹). 한편 콩팥 사구체 질환이 말기 콩팥부전으로 진행하는데 관여하는 중요한 경로로서도 알려져 있기 때문에 주된 역할을 하는 ang II의 생성을 억제 또는 작용을 차단하고자 ACEI와 ARB가 개발되어 현재까지 사용되고 있다. 그러나 이 약제들이 가지는 여러 가지 부작용 및 한계로 말미암아^{4, 5}) 이를 보강하고 부작용을 최소화할 수 있는 약제가 필요하게 되었다. 이러한 필요에 상응하여 레닌억제제가 1970년대부터 연구가 되어 왔었지만 당시 약제는 효과가 적었고 많은 비용이 들었으며 경구 복용 후 작용시간이 짧은 탓에 실용화되지 못했었다¹³).

본 연구에서 사용된 레닌억제제인 aliskiren은 어떤 자극으로 RAS가 활성화되면 체내에서 생성되는 안지오텐시노겐이 레닌에 결합되는 부위에 직접 결합하여(direct renin inhibitor) 안지오텐시노겐의 결합을 차단시킴으로써 ang I의 생성을 억제시킨다. 이는 이후에 일어나는 RAS의 일련의 반응단계를 보다 상위 수준에서 한 번에 차단함으로써 효율적이며 효소반응이라는 점에서 반응 속도를 조절하는 효과를 동시에 가질 수 있다. 이처럼 속도조절단계(rate-limiting step)에서의 차단 효과를 가지는 aliskiren은 경구 투여 시에도 흡수가 잘 되며 작용시간이 이전에 개발된 레닌차단제들에 비해 길어서 하루 1회 복용으로도 충분한 효과가 있는 또 하나의 장점을 가지고 있다¹⁴). 이러한 aliskiren의 이점은 기존의 RAS 체계의 억제 약물들의 약점을 보완해 줄 수 있으리라 기대된다.

Ang II와 ARB는 ang II의 영향으로 생성되는 세포내 사이토카인과 조직에서의 유리산소라디칼(free oxygen radicals), 섬유화매개체(fibrosis mediators)를 차단함으로써 콩팥질환의 만성

적 진행을 막아주는 것으로 알려져 있지만¹⁵) 앞에서도 설명했듯이 음성 되먹이기 기전에 의해 혈중 레닌의 농도 및 활성도와 ang I의 혈중농도가 상승하게 되는데 이는 ACEI나 ARB의 조직내 작용 능력이 떨어지거나 반감기가 빠르거나 용량을 감량해야 될 상황이 발생시 ang II가 급증하게 되므로 결국 말초 조직의 손상은 가속화 될 수 있다¹⁶). Huang 등⁶)은 콩팥사구체내 메산지움 세포에 레닌 수용체가 존재하여 이 수용체가 자극되면 콩팥 섬유화를 유도하는 transforming growth factor- β 1 (TGF- β 1)의 생성이 증가하는 것을 확인하였으며 TGF- β 1에 의해 다른 섬유화를 자극하는 사이토카인들의 분비가 상승하는 것을 확인함으로써 레닌 수용체를 경유하는 ang II 비의존적인 경로가 존재함을 실험을 통해 보여 주었다. 이외에도 RAS의 활성화와 연관된 대사과정에서 일어나는 여러 가지의 변화 즉, ang 1-7의 증가, ang type II (AT2) 수용체와 bradykinin-cyclic GMP-NO-mediated AT2 수용체 자극의 변화, N-acetyl SDKP (N-acetyl-Seryl-Aspartyl-Lysyl-Proline)의 변화 등이 레닌억제나 ang II 생성 또는 작용의 억제과정에서 다르게 나타난다는 사실이 밝혀지면서 ang II 비의존적인 경로가 조직의 손상에 관여할 것이라는 사실이 알려지게 되었다¹⁷⁻²⁰).

이 연구에서 사용된 레닌 억제제인 aliskiren은 ACEI 보다 더 강력한 콩팥 혈관 확장 기능을 가지며 고혈압 환자들을 대상으로 한 연구들 대부분에서 혈압 조절 효과가 다른 약제들에 비해 필적한 만한 효과를 보았다고 보고하였고²¹), 한 동물실험에서는 혈중 콜레스테롤을 낮추는 효과도 있었다고 하였다²²). 단백뇨에 대한 효과를 알아 본 한 연구에서 ARB 100 mg을 투여하고 있는 환자에게 aliskiren 300 mg과 위약을 3개월간 경구 투여한 그룹으로 나누어 그 결과를 분석한 결과 소변의 알부민/크레아티닌 비가 신뢰수준 95%에서 전자에서 약 20%가 감소하였다고 보고 하였다²³).

1995년 Katsutoshi 등²⁴)은 항사구체 기저막 항체를 이용한 항사구체 기저막 급성 콩팥염 쥐 모델에서 소변의 단백질의 증가 및 혈청 레닌과 레닌 활성화, 안지오텐시노겐의 혈중 농도의 상승을 보여 줌으로써 RAS의 활성화가 유발된다는 사실을 실험적으로 증명한 바 있다. 본 연구에서도 저자들은 BALB/c 생쥐를 이용하여 직접 급성 사구체 기저막 콩팥염 동물 모델을 제작하여 aliskiren의 작용이 질병경과에 어떻게 영향을 미치는지를 알아본 결과 질병군에서 정상군에 비해 소변의 단백질이 뚜렷하게 증가하는 것을 관찰할 수 있었고 병리학적인 광학현미경상의 차이가 관찰되면서 급성 사구체 기저막 콩팥염이 잘 유도되었음을 확인할 수 있었다. 한편 aliskiren을 사용한 질병치료군과 치료를 하지 않았던 질병군 사이에서 소변 단백질의 의미 있는 차이를 기대했지만 본 연구에서는 없었다. 소변의 단백질에 있어서 차이를 보이지 않은 것은 병리 소견상 사구체의 형태 변화가 광학현미경상 두 군 간에 차이를 보인다 하더라도 이 질병에 의해 이미 심하게 손상된 사구체 여과 장벽(glomerular filtration barrier)의 미시적 관점에서의 변화, 즉 전자현미경상 족세포(podocyte)

의 족돌기(foot process) 소실(effacement)이 완전히 회복되지 않았기 때문에 저자들은 생각하였다. 이를 위해서는 전자현미경상 병리소견을 확인해야 하지만 본 실험에서는 전자현미경 관찰을 위한 콩팥조직은 따로 얻지 못하였기 때문에 확인할 수 없었다. 이에 대한 연구는 향후 이루어져야 할 것이다. 또 한 가지는 국소 RAS의 활성화를 통하여 증가된 ang I 및 ang II가 레닌의 활성화와 무관하게 지속적으로 상승되어 있을 수 있기 때문으로 생각된다. 2006년 한 연구 자료에 의하면 고혈당 환경에서의 족세포는 정상 혈당의 환경에서와 달리 ang I과 ang II의 농도가 증가되어 있는데 이는 레닌 mRNA 및 활성도와는 무관하였다고 하였다²⁵⁾. 이를 바탕으로 국소적 RAS의 활성화로 생성된 ang I과 ang II의 지속적인 상승이 질병의 경과에 영향을 주어서 소변의 단백질량의 차이는 나타나지 않았을 가능성도 저자들은 생각해 보았다. 이에 대해서도 향후 ang I 또는 II의 농도를 측정하여 양 군 간에 차이를 알아 볼 예정이다. 이외에도 12시간동안 metabolic cages를 이용하여 개체의 소변을 채집하는 과정에서 여러 가지 다른 불순물들로 인해 차이가 나타나지 않을 수 있는 점, 다른 연구들에 비해 본 연구에서 사용된 aliskiren의 사용기간이 짧다는 점, 비교군의 수가 많지 않았다는 점 등을 부가적인 이유로 들 수 있다.

한편 광학현미경상에서는 확연히 두 군에서 그 차이가 나타났는데 본 실험에 사용된 레닌억제제가 병리학적 소견의 차이를 결정하는데 주된 역할을 했을 것이라는 점에서는 의심할 여지가 없다. 급성 콩팥염을 유발시킨 질병군과 질병치료군에서 메산지움의 확장소견이 사구체에서 확실히 발견되었으며 양 군 간에 광학현미경상 병리학적인 소견의 차이가 확인되었고 통계적으로도 의미 있는 차이를 확인하였다. 이는 Kim 등²⁶⁾의 연구에서 보고된 항사구체 기저막 콩팥염의 시간에 따른 사구체의 변화와 유사한 결과를 나타내었다. 질병치료군에서 메산지움의 확장이 다소 심하지 않았던 것은 레닌의 억제효과에 따른 결과로 저자들은 판단했으며 이러한 변화의 중심에는 RAS 체계의 진행과 차단이라는 중요한 질병의 기전이 관여하였을 것이라고 판단하였다. 콩팥사구체질환의 급성 및 만성화 과정에서 레닌 억제의 효과가 얼마나 그리고 어떻게 구체적으로 관여하는 지는 향후 보다 많은 연구를 통해 밝혀져야 할 것으로 생각되지만 병리학적 소견의 차이를 나타내었던 본 연구의 결과는 앞으로 다양한 연구를 위한 기반조성에 유용한 정보가 될 것으로 기대된다.

요 약

목적 : 급성 사구체 콩팥염 실험동물을 이용하여 레닌 억제제를 일정기간 투여한 후 정상군과의 비교를 통해 그 효과를 평가함으로써 임상연구 및 치료를 위해 유용한 지식을 제공하고자 이 연구를 시행하였다.

방법 : 총 30마리의 재태연령 6주, 수컷 BALB/c 생쥐를 정상군(n=5), 정상치료군(n=5), 질병군(n=10), 질병치료군(n=10)

네 집단으로 분류하고 질병은 항사구체 기저막 항체를 주입하여 유발하였다. 질병유발과 동시에 레닌억제제를 osmotic mini pumps를 통해 피하로 투여하였고 질병유발 14일째 쥐를 도살하여 각 군별로 소변의 단백/크레아티닌 비와 각 개체의 사구체의 메산지움의 확장 정도를 점수화하여 비교하였다.

결과 : 질병 유발 6일째 질병군에서 한 마리, 7일째 질병치료군중 한 마리가 사망하였다. 10일째 질병군 개체들에서 급성 병색이 나타나 각 군별로 질병 유발 10일째 소변의 단백/크레아티닌 비를 산출하였고 도살 후 떼어 낸 콩팥 조직에서 사구체의 메산지움의 확장 정도를 평가하였다. 소변의 단백/크레아티닌 비가 같은 군에 속한 다른 개체들과의 값보다 현저한 차이를 보인 질병군 한 개체를 제외한 후 측정된 결과 정상군은 31.24±6.54 mg/mg, 정상치료군은 23.38±13.60 mg/mg, 질병군은 112.72±10.97 mg/mg, 질병치료군은 114.07±32.30 mg/mg으로 질병군에서 의미 있는 소변 단백/크레아티닌 비의 상승을 확인할 수 있었고(P<0.05) 서로 다른 군들 사이에서는 차이를 나타내지 않았다. 메산지움의 확장 정도는 정상군은 0.23±0.10, 정상치료군은 0.13±0.03, 질병군은 1.90±0.48, 질병치료군은 1.28±0.41로 정상군과 질병군 사이에 유의한 차이가 있는 것으로 나타났고(P<0.05), 질병군과 질병치료군 사이에서도 P=0.008로 유의한 차이를 나타내었다.

결론 : 급성 사구체 콩팥염 실험동물을 이용한 레닌 억제제의 효과를 알아 본 이번 실험에서 소변의 단백/크레아티닌 비에서 차이는 뚜렷하지 않았지만 메산지움의 확장 정도를 평가한 병리학 소견에 있어서는 의미 있는 차이를 확인할 수 있었다.

References

- 1) Mezzano SA, Ruiz-Ortega M, Egido J. Angiotensin II and renal fibrosis. *Hypertension* 2001;38:635-8.
- 2) Todd PA, Heel RC. Enalapril. A review of its pharmacodynamic and pharmacokinetic properties, and therapeutic use in hypertension and congestive heart failure. *Drugs* 1986;31:198-248.
- 3) Hernandez R, Sosa-Canache B, Velasco M, Armas-Hernandez MJ, Armas-Padilla MC, Cammarata R. Angiotensin II receptor antagonists role in arterial hypertension. *J Hum Hypertens* 2002;16(Suppl 1):S93-9.
- 4) Stanton A. Potential of renin inhibition in cardiovascular disease. *J Renin Angiotensin Aldosterone Syst* 2003;4:6-10.
- 5) Karlberg BE. Cough and inhibition of the renin-angiotensin system. *J Hypertens* 1993;11:S49-S52.
- 6) Huang Y, Wongamorntham S, Kasting J, McQuillan D, Owens RT, Yu L, et al. Renin increases mesangial cell transforming growth factor-β1 and matrix proteins through receptor-mediated, angiotensin II-independent mechanisms. *Kid Int* 2006;69:105-13.
- 7) Rahuel J, Rasetti V, Maibaum J, Rueger H, Goschke R, Cohen NC, et al. Structure-based drug design: the discovery of novel nonpeptide orally active inhibitors of human renin.

- Chem Biol 2000;7:493-504.
- 8) Gradman AH, Schmieder RE, Lins RL, Nussberger J, Chiang Y, Bedigian MP. Aliskiren, a novel orally effective renin inhibitor, provides dose-dependent antihypertensive efficacy and placebo-like tolerability in hypertensive patients. *Circulation* 2005;111:1012-8.
 - 9) Salant DJ, Cybulsky AV: Experimental glomerulonephritis. *Method Enzymol* 1988;162:421-61.
 - 10) Kagami S, Border WA, Ruoslahti E, Noble NA. Coordinated expression of beta 1 integrins and transforming growth factor- β induced matrix proteins in glomerulonephritis. *Lab Invest* 1993;69:68-76.
 - 11) Nguyen G, Burckle C, Sraer JD. The renin receptor: the facts, the promise and the hope. *Curr Opin Nephrol Hypertens* 2003;12:51-5.
 - 12) Ibrahim MM. RAS inhibition in hypertension. *J Hum Hypertens* 2006;20:101-8
 - 13) Rongen GA, Lenders JW, Smits P, Thien T. Clinical pharmacokinetics and efficacy of renin inhibitors. *Clin Pharmacokinet* 1995;29:6-14.
 - 14) Michel A. Direct renin inhibition: clinical pharmacology. *J Mol Med* 2008;86:647-54.
 - 15) Dzau VJ. Theodore Cooper lecture: tissue angiotensin and pathobiology of vascular disease: a unifying hypothesis. *Hypertension* 2001;37:1047-52.
 - 16) Azizi M, Menard J. Combined blockade of the renin-angiotensin system with angiotensin-converting enzyme inhibitors and angiotensin II type 1 receptor antagonists. *Circulation* 2004;109:2492-9.
 - 17) Ferrario CM. Angiotensin-converting enzyme 2 and angiotensin (1-7): an evolving story in cardiovascular regulation. *Hypertension* 2006;47:515-21.
 - 18) Zhao Y, Biermann T, Luther C, Unger T, Culman J, Gohlke P. Contribution of bradykinin and nitric oxide to AT2 receptor-mediated differentiation in PC12 W cells. *J Neurochem* 2003;85:759-67.
 - 19) Carey RM, Siragy HM. Newly recognized components of the renin-angiotensin system: potential roles in cardiovascular and renal regulation. *Endocr Rev* 2003;24:261-71.
 - 20) Azizi M, Rousseau A, Ezan E, Guyene TT, Michelet S, Grognet JM et al. Acute angiotensin converting enzyme inhibition increases the plasma level of the natural stem-cell regulator N-Acetyl-Seryl-Aspartyl-Lysyl-Proline. *J Clin Invest* 1996;97:839-44.
 - 21) Fisher ND, Hollenberg N. Renal vascular responses to renin inhibition with zankiren in men. *Clin Pharmacol Ther* 1995; 57:342-8.
 - 22) Hong L, Rateri DL, Feldman DL, Charnigo RJ, Fukamizu A, Ishida J, et al. Renin inhibition reduces hypercholesterolemia-induced atherosclerosis in mice. *J clin Invest* 2008;118:984-93.
 - 23) Kunz R, Friedrich C, Wolbers M, Mann JF. Meta-analysis: effect of monotherapy and combination therapy with inhibitors of the renin angiotensin system on proteinuria in renal disease. *Ann Intern Med* 2008;148:30-48.
 - 24) Yayama K, Matsui T, Takano M, Hayashi K, Nagamatsu T, Suzuki Y, et al. Activation of the renin-angiotensin system in anti-glomerular basement membrane antibody-induced glomerulonephritis. *Biol Pharm Bull* 1995;18:411-5.
 - 25) Yoo TH, Ryu DR, Lee JJ, Kim JJ, Jung DS, Kwak SJ, et al. The effect of high glucose on renin-angiotensin system (RAS) in podocytes. *Korean J Nephrol* 2006;25:903-12.
 - 26) Kim JH, Ha IS, Hwang CI, Lee YJ, Kim JH, Yang SH, et al. Gene expression profiling of anti-GBM glomerulonephritis model: The role of NF- κ B in immune complex kidney disease. *Kid Int* 2004;66:1826-37.