

당뇨병성 신증에서 사구체 발세포(Glomerular Podocyte)의 역할

순천향대학교 의과대학 내과학교실, 연세대학교 원주의과대학 내과학교실¹, 평생건강사업단²

이은영 · 정춘희^{1,2}

The Role of Glomerular Podocytes in Diabetic Nephropathy

Eun-Young Lee, Choon Hee Chung^{1,2}

Department of Internal Medicine, Soonchunhyang University; and

Department of Internal Medicine¹, Institute of Lifelong Health², Yonsei University Wonju College of Medicine

Abstract

Diabetic nephropathy is the most common cause of end-stage renal disease and accounts for significant morbidity and mortality among individuals with diabetes mellitus. Therefore, the clarification of the pathogenesis of diabetic nephropathy is an urgent issue. Podocytes cover the outer layer of the glomerulus and maintain its integrity so that fluid and toxins exit in urine, but cells and important proteins are kept in the blood stream. Diabetes mellitus alters this structure, it becomes scarred and then the ability of the kidney to clear toxins is lost. Recent evidence shows that early in diabetes the podocyte number is reduced, areas of the glomerular basement membrane are denuded, and podocyte number predicts long-term urinary albumin excretion in the patients with diabetes and microalbuminuria. These results suggest that podocytes play a critical role in the early stage of diabetic nephropathy. It is the purpose of this article to review the pathogenetic role of podocytes in diabetic nephropathy. (J Kor Diabetes Assoc 31:451~454, 2007)

Key Words: Diabetic nephropathy, Podocytes, Microalbuminuria

서론

당뇨병에 의한 신장 합병증은 말기 신부전증의 가장 흔한 원인질환으로^{1,2}, 실제 당뇨병환자에서 입원 및 사망의 주요 원인이다. 따라서 당뇨병성 신증의 치료 및 예방을 위해서는 당뇨병성 신증의 발생기전에 대한 이해가 필수적이다. 본 논문에서는 당뇨병성 신증의 병인에서 그 동안 간과되어왔던 사구체 발세포의 역할을 중심으로 최근 연구결과들을 정리해 보고자 한다.

사구체 발세포의 정상 구조와 기능

사구체 발세포는 신장의 정상 구조 및 소변 여과장치의 유지에 중요한 역할을 담당한다. 사구체 모세혈관 내의 혈액이 사구체 내피세포, 사구체 기저막, 사구체 발세포의 세 층으로 이루어진 소변 여과장치를 통과하면서 소변이 형성되는데(Fig. 1), 이중 가장 바깥층을 구성하는 최종 여과장치가 바로 사구체 발세포이다^{3,4}. 발세포는 $\alpha\beta1$ integrin 및

dystroglycan에 의하여 사구체 기저막에 부착된다. 사구체 기저막의 바깥 쪽을 둘러싸고 있는 사구체 발세포의 돌기는 인접한 발세포의 돌기와 함께 slit diaphragm을 형성하는데, 30~40 nm 간격의 이러한 독특한 구조는 사구체의 여과 기능을 극대화하는데 매우 효과적이며 단백질 소변으로 나오지 못하도록 하는 소변 여과장치의 최종장벽의 역할을 담당한다. 이 slit diaphragm은 nephrin, NEPH1, NEPH2, NEPH3, FAT1, P-cadherin, VE-cadherin, CD2AP, podocin, ZO-1 등의 단백질로 구성되어 있다. 단백질 발생에 있어 발세포의 중요성은, 모체 내에서부터 심한 단백질 및 신증후군을 보이는 드문 유전질환인 핀란드형 선천성 신증후군(congenital nephrotic syndrome of Finnish type)이 nephrin 유전자의 돌연변이에 의한 것이라는 사실이 밝혀지면서 조명 받기 시작하였다. 그 외에도 발세포 단백질인 podocin, NEPH-1, FAT, α -actinin-4, CD2AP, WT1, PLC ϵ 1 등의 돌연변이가 단백뇨를 발생시킨다고 알려져 있다. 사구체 발세포 표면의 음전하를 띠는 당질층(glycocalyx)은 발돌기 구조의 유지 및 단백질 방지에 중요하다. 또한 사구체 발세포는 혈관의 투과성을 증가시킨다고 알려져 있는 혈관내피성

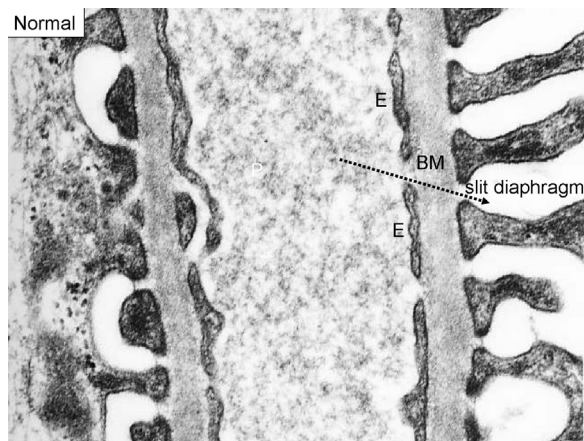


Fig. 1. The glomerular urinary filtration barrier in normal non-diabetic rat. Representative photograph of electron microscopy shows three layers of urinary filtration barrier, the fenestrated glomerular endothelium (E), the glomerular basement membrane (BM), and the slit diaphragm of the podocyte. Magnification, $\times 40,000$ [Permission from Lee et al. (reference 4)].

장인자를 분비한다. 혈관내피성장인자는 혈관내피세포의 수용체에 작용하여 혈관의 투과성을 증가시키는 한편, 사구체 발세포의 수용체에도 작용하여 사구체 기저막의 주요 구성 성분인 type IV collagen ($\alpha 3$)의 생산을 증가시킨다. 발세포는 사구체 기저막 단백질의 주요한 생산 공급원으로 type IV collagen ($\alpha 3-\alpha 5$), laminin ($\alpha 5\beta 2\gamma 1$), heparan sulfate proteoglycan 및 fibronectin을 분비하며, 물리적 힘에 대하여 사구체의 모세혈관 다발을 지지하는 기능을 한다. 발세포와 세포의 기질의 부착은 물리적인 힘이 가해지는 동안 구조적 지지 기반을 제공하며, 각 발돌기가 사구체 기저막과 만나는 부분에서 세포 골격과 연결되어 slit diaphragm의 구조를 유지하고 모세혈관 벽을 보호하는 데 필요한 신호를 주고 받는다³⁾. 따라서 사구체 발세포가 손상되면 사구체의 소변 여과 장치에 장애를 초래하여 알부민뇨가 발생하고 결과적으로 사구체 경화증으로 진행된다.

사구체 발세포와 당뇨병성 신증

당뇨병에서 사구체 발세포의 변화는 사구체 발세포 수의 감소, 사구체 발세포의 구조적 변화 및 사구체 발세포의 기능적 손상으로 요약할 수 있다. 사구체 발세포 손상 초기에는 형태학적인 변화 없이 slit diaphragm의 분자적인 구성의 변화가 발생하거나 발돌기 구조의 재배열 및 slit diaphragm의 융합이 일어난다.

당뇨병성 신증의 초기에 사구체 내 다른 세포의 수는 변화가 없는 것과는 대조적으로 사구체 발세포 수의 감소가 관찰된다. 당뇨병환자의 신조직 생검에서 사구체 발세포 수

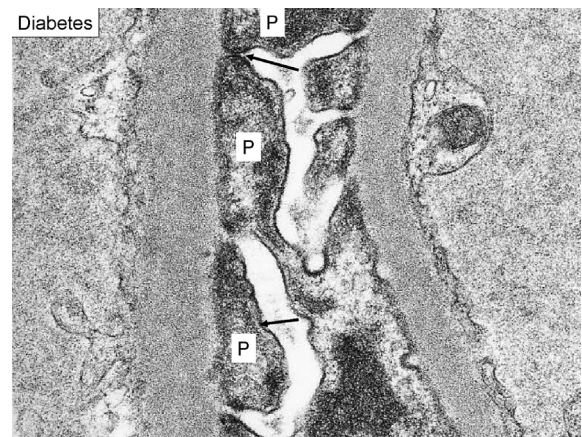


Fig. 2. Podocyte injury in diabetic rats. Representative electron photomicrographs show examples of effaced podocytes (P) and decreased number of slit pores (arrows) in the diabetic rats. Magnification, $\times 40,000$ [Permission from Lee et al. (reference 4)].

의 감소가 관찰되었으며, 사구체 발세포의 수는 알부민뇨의 정도와 반비례하였다. 당뇨병에서 관찰되는 사구체 발세포의 구조적 변화는 발돌기의 effacement, 발돌기 너비(foot process width)의 증가 및 slit diaphragm 밀도의 감소 등이 다^{4,5)}. 미세 알부민뇨 및 현성 단백뇨가 동반된 당뇨병 모두에서 사구체 발세포의 수가 감소하며 발돌기 너비가 증가한다⁶⁻⁸⁾. 사구체 발세포를 고프도당에 노출시키면 $\alpha 3\beta 1$ integrin이 감소한다⁹⁾. 발세포 수의 감소는 integrin과 같은 부착단백의 감소에 의한 발세포의 탈락 또는 세포자멸에 의한 절대적인 수의 감소와, 사구체 비대에 의한 상대적인 수의 감소가 모두 단백뇨를 유발한다. 사구체 발세포의 수가 감소하면 발세포가 덮고 있던 사구체 기저막의 일부가 노출되어 직접 보우만씨 주머니와 접촉할 수 있게 되며 이 부분부터 사구체 경화가 발생된다. 성인의 사구체 발세포는 이미 분화가 끝난 상태로 더 이상의 세포증식이 일어나지 않는다. 따라서 당뇨병성 초기 사구체의 비대 및 발세포의 손상 및 탈락으로 사구체 발세포의 수가 감소하면 사구체 기저막의 노출을 보상하려는 기전으로 잔여 발세포의 돌기가 편평하게 되고 넓어진다(Fig. 2)⁴⁾. 한편 장기간의 추적연구에 의하면 당뇨병환자에서 초기 사구체 발세포의 수는 알부민뇨 발생을 예측하는 지표가 된다¹⁰⁾. 이는 사구체 발세포가 당뇨병성 신증의 초기에 매우 중요한 역할을 한다는 것을 시사한다. 또한 nephrin, 혈관내피성장인자, angiopoietins 등의 사구체 족세포 특이 단백질에 의한 기능적 변화가 당뇨병의 매우 초기부터 동반된다. 당뇨병에서 사구체 발세포의 nephrin 발현의 감소는 미세알부민뇨를 야기한다. 당뇨쥐의 신장에서 nephrin 발현이 감소하였으며 이는 단백질의 발생과 관련이 있었다¹¹⁾. 단백질이 동반된 당뇨군에서 nephrin 발현이 감소하였으며 이는 단백질의 증가, 사구체 기저막의

비후 및 slit pore 밀도의 감소와 관련이 있었다⁹⁾. 당뇨병 사구체에서 혈관내피성장인자의 발현이 현저히 증가한다^{12,13)}. 사구체 발세포는 사구체 내에서 혈관내피성장인자의 주요 공급원으로 고혈당 및 세포의 물리적 신장(mechanical stretch)에 노출된 사구체 발세포에서 혈관내피성장인자의 발현이 증가한다^{12,14)}. 당뇨쥐 신장의 angiopoietins 발현에도 변화가 있다. 단백뇨가 동반된 당뇨군 신장의 angiopoietin-2 발현의 증가가 angiopoietin-1에 비하여 현저하였다¹¹⁾.

당뇨병성 신증에서 사구체 발세포의 손상기전

당뇨병환자 및 당뇨병 동물 모델의 실험에서 당뇨병에서 신장합병증의 발생에 있어 사구체 발세포의 중요성이 제시되었지만, 실제로는 사구체 발세포를 실험실에서 배양하여 실험에 이용할 수 있게 되면서부터 사구체 발세포 손상기전의 정확한 규명이 가능하게 되었다. 당뇨병에서 고포도당, 후기당화산물, 안지오텐신 II, 고혈압 또는 신장내압의 증가와 관련된 물리적인 세포신장, 활성산소종, 전환성장인자 등이 사구체 발세포의 손상기전이 될 수 있다. 고포도당, 후기당화산물, 물리적인 세포신장이 nephrin 발현을 억제한다. 이러한 nephrin의 감소는 발돌기의 effacement 및 미세알부민뇨를 초래한다. 안지오텐신 II는 nephrin 발현을 억제하며, 전환성장인자 및 혈관내피성장인자를 자극한다. 전환성장인자는 사구체 기저막의 증가 및 사구체 발세포의 세포자멸 또는 기저막에서의 탈락을 유발한다. 안지오텐신 II는 사구체 발세포의 음전하를 약화시켜 사구체의 선택적 투과성의 이상을 초래하고 단백뇨를 발생시킨다. 발세포를 고포도당으로 자극하면 세포에 의한 type IV collagen (α 3), fibronectin 등 사구체 기저막 성분이 증가하거나, 세포외기질의 구성 성분이 변화한다⁹⁾. 안지오텐신 II에 노출된 사구체 발세포에서는 사구체 기저막 및 발세포 표면의 heparin sulfate proteoglycan의 양이 감소한다. 이는 사구체 기저막 및 발세포 표면의 음전하를 감소시켜 단백뇨를 발생시킬 수 있다. 고포도당에 의한 발세포에서의 산화성 스트레스의 증가가 당뇨병성 신증에서의 사구체 발세포 손상을 초래하여 사구체의 선택적 투과성의 장애를 야기하고 단백뇨를 유발하는 병태생리에 중요한 역할을 할 수 있다. 고포도당 자극시 BMP7 분비 및 활성도가 감소된다. 고포도당 및 전환성장인자는 caspase-3 활성도를 증가시켜 발세포 자멸을 증가시킨다¹⁵⁾. 사구체 발세포는 전환성장인자의 자극에 의하여 단핵구화학주성단백(monocyte chemoattractant protein)-1의 생산을 증가시킨다^{16,17)}. 단핵구화학주성단백은 당뇨병에서 신장으로 대식세포 및 단핵구를 소집 및 활성화시키는 것 이외에도 발세포 자체에 직접 손상을 초래하여 신손상을 악화한다^{16,17)}.

사구체 발세포 손상의 진단, 치료 및 예방전략

신생검에 의한 병리조직검사가 정확한 진단법이기는 하지만 침습적인 점 때문에 일반적으로 사용하기는 어렵다. 한편 당뇨병환자의 소변에서 ELISA나 western blot을 이용하여 발세포를 확인하거나, 치료제 사용 후 발세포의 소변으로의 배출 정도를 추적검사에서 확인할 수 있었다는 보고가 있다¹⁸⁾. 이 방법은 단백뇨의 발생보다 먼저 검출되며 소변여과장치의 손상을 실시간으로 알아볼 수 있는 지표가 될 수 있는 비침습적인 방법이라는 장점이 있으나, 실제 임상에서 적용하기에는 아직 검사법의 단순화 및 표준화 작업이 필요한 상태이다.

저자 등은 사구체 발세포 실험에서 고포도당에 의한 혈관내피성장인자의 증가가 항산화제 및 PKC 억제제 투여에 의해 억제되고¹²⁾, 레닌-안지오텐신계를 억제하는 약제에 의해 고포도당 및 물리적 세포신장에 의한 integrin 및 nephrin 발현이 회복되고 발세포의 구조적 변화가 예방되며 단백뇨가 억제됨을 관찰하였다. 또한 전환성장인자에 의한 단핵구화학주성단백-1 증가는 전환성장인자 수용체 차단제 및 PKC 차단제에 의하여 억제되고, 단핵구화학주성단백-1에 의한 사구체 발세포의 알부민 투과성 및 운동성은 단핵구화학주성단백-1의 수용체인 CCR2 차단제에 의하여 억제됨을 확인한 바 있다¹⁷⁾. 동물실험에서도 단백뇨를 보이는 제1형 당뇨쥐 및 제2형 당뇨쥐에서 사구체 혈관내피 성장인자의 발현이 안지오텐신 II 수용체 차단제, pioglitazone 및 rosiglitazone 투여 후에 호전되고^{19,20)} angiopoietin-2 발현 또한 angiotensin II 수용체 차단제의 투여로 억제됨을 관찰한 바 있다¹¹⁾.

한편 statin이 대식세포의 사구체로의 소집을 억제하는 항염증작용을 통하여 신손상을 예방한다는 보고도 있어 당뇨병성 신증에서 이상지질혈증을 동반할 경우 statin으로 치료시 부가적인 신증의 개선효과를 볼 수 있겠으며²¹⁾ 향후 당뇨병성 신증에서 사구체 발세포의 감소를 stem cell 치료로 보충해 주는 방법도 시도해 볼 수 있을 것이다.

결론

사구체 발세포는 신장의 정상 구조 및 소변 여과장치의 유지에 중요한 역할을 하는 세포이다. 당뇨병에서의 여러 자극들이 사구체 발세포의 기능적, 구조적 손상 및 수의 감소를 초래하여 단백뇨 및 사구체 경화를 초래할 수 있다. 따라서 현재까지의 당뇨병성 신증에서 사구체 발세포의 병인적 역할에 대한 이해를 통하여, 초기 사구체 발세포 손상의 조기진단을 위한 예민한 검사방법의 확립, 사구체 발세포 손상의 억제 및 예방전략의 확립이 가능하게 된다면 현재 당뇨병성 신증의 치료수준을 한 단계 향상시킬 수 있을 것

으로 기대된다.

참 고 문 헌

1. 대한신장학회 등록위원회: 우리나라 신대체 요법의 현황 인산 민병석 교수 기념 말기 신부전 환자 등록사업 2006. 대한신장학회지 26:S459-75, 2007
2. US Renal Data System USRDS 2007 Annual Data Report: *Atlas of End-Stage Renal Disease in the United States*. Bethesda, MD: National Institutes of Health, National Institute of Diabetes and Digestive and Kidney Diseases, 2007
3. Michaud JL, Kennedy CR: *The podocyte in health and disease: insights from the mouse*. Clin Sci 112:325-35, 2007
4. Lee EY, Lee MY, Hong SW, Chung CH, Hong SY: Blockade of oxidative stress by vitamin C ameliorates albuminuria and renal sclerosis in experimental diabetic rats. Yonsei Med J 48:847-55, 2007
5. Wang A, Ziyadeh FN, Lee EY, Pyagay PE, Sung SH, Sheardown SA, Laping NJ, Chen S: Interference with TGF- β signaling by Smad3-knockout in mice limits diabetic glomerulosclerosis without affecting albuminuria. Am J Physiol Renal Physiol 293:F1657-65, 2007
6. Bjorn SF, Bangstad HJ, Hanssen KF, Nyberg G, Walker JD, Viberti GC, Osterby R: Glomerular epithelial foot processes and filtration slits in IDDM patients. Diabetologia 38:1197-204, 1995
7. Ellis EN, Steffes MW, Chavers B, Mauer SM: Observations of glomerular epithelial cell structure in patients with type I diabetes mellitus. Kidney Int 32:736-41, 1987
8. Pagtalunan ME, Miller PL, Jumping-Eagle S, Nelson RG, Myers BD, Rennke HG, Coplon NS, Sun L, Meyer TW: Podocyte loss and progressive glomerular injury in type II diabetes. J Clin Invest 99:342-8, 1997
9. 이은영, 송재숙, 정춘희, 홍세용: 당뇨병성 신증에서 사구체 족세포 (podocyte)의 손상 기전. 당뇨병 27:343-51, 2003
10. Meyer TW, Bennett PH, Nelson RG: Podocyte number predicts long-term urinary albumin excretion in Pima Indians with Type II diabetes and microalbuminuria. Diabetologia 42:1341-4, 1999
11. 이은영, 김효욱, 양종오, 고장현, 정춘희, 홍세용: 당뇨병성 신증에서 *angiopoietins* 유전자의 변화. 대한신장학회지 26:311-9, 2007
12. Lee EY, Chung CH, Kim JH, Joung HJ, Hong SY: Antioxidants ameliorate the expression of vascular endothelial growth factor mediated by protein kinase C in diabetic podocytes. Nephrol Dial Transplant 21:1496-503, 2006
13. Lee EY, Shim MS, Kim MJ, Hong SY, Shin YG, Chung CH: Angiotensin II receptor blocker attenuates overexpression of vascular endothelial growth factor in diabetic podocytes. Exp Mol Med 36:65-70, 2004
14. 이은영, 김정현, 김효욱, 양종오, 손영숙, 홍세용: 신사구체 고혈압에 의한 신손상기전: 족세포 신장 (stretch)에 의한 혈관내피성장인자의 조절. 대한고혈압학회지 12:25-32, 2006
15. Mitu GM, Wang S, Hirschberg R: BMP7 is a podocyte survival factor and rescues podocytes from diabetic injury. Am J Physiol Renal Physiol 293:F1641-8, 2007
16. Kim MJ, Lee EY, Lee MY, Chung CH: Adipobiology of diabetes mellitus. Immunology, Endocrine and Metabolic Agents in Medicinal Chemistry 7:123-7, 2007
17. Lee EY, Chung CH, Wang A, Pyagay P, Chen S: Podocyte-derived MCP-1 is stimulated by TGF- β and might contribute to diabetic nephropathy. J Am Soc Nephrol 18: 655A-6A (abstract), 2007
18. Nakamura T, Ushiyama C, Shimada N, Sekizuka K, Ebihara I, Hara M, Koide H: Effect of the antiplatelet drug diltiazem dihydrochloride on urinary podocytes in patients in the early stage of diabetic nephropathy. Diabetes Care 23:1168-71, 2000
19. 심명숙, 김미진, 김문규, 장현진, 신영구, 김주남, 송재만, 강호석, 이은영, 송기학, 정춘희: 당뇨병성 신증에서 안지오텐신 II 수용체 길항제의 VEGF 발현 억제 효과. 당뇨병 27:106-14, 2003
20. 고장현, 이연, 김미진, 신영구, 이은영, 정춘희: 당뇨병성 신증에서 퍼록시솜 증식 활성화 수용체 감마 촉진제, 안지오텐신 II 수용체 억제제 및 알파-리포산이 신장 혈관 내피세포 성장인자의 발현에 미치는 영향. 당뇨병 28:367-76, 2004
21. Gu L, Ni Z, Qian J, Tomino Y: Pravastatin inhibits carboxymethyllysine-induced monocyte chemoattractant protein 1 expression in podocytes via prevention of signaling events. Nephron Exp Nephrol 106:e1-10, 2007