

PAI-1 생성에 대한 Adrenal steroids와 Angiotensin II의 상승적 효과

NJ Brown, 김경수*, YQ Chen, LS Blevins, JH Nadeau, SG Meranze, DE Vaughan

Clinical Pharm, Vanderbilt University Medical Center, 가톨릭의대 가정의학과*

Renin-angiotensin-aldosterone system(RAAS)의 활성화는 혈압에 대한 영향과는 독립적으로 허혈성 심혈관질환 위험도 증대와 관련되어 있다. 반면 angiotensin-converting enzyme(ACE) 저해로 인한 RAAS의 억제는 좌심실부전 환자에서 심혈관 사망을 감소시킨다. 이러한 효과에 대한 기전은 잘 밝혀져 있지 않다. RAAS의 활성화와 관련하여 혈관에 대한 주요 독성요소는 angiotensin II(Ang II)의 섬유성 용해(fibrinolytic)작용의 균형에 대한 영향으로부터 기인되는 것으로 생각되고 있다. Plasminogen activator inhibitor-1(PAI-1)은 생체에서 섬유성 용해의 생리적 주요 저해인자이며, 죽상 경화판(atherosclerotic plaque)에서 PAI-1의 발현이 증가되어 있다. 일부 연구결과 연령을 짝짓기 한 비교군에 비해서 급성 심근경색의 젊은 생존자에서 PAI-1의 증가가 관찰되었고, 동일 코호트에서 재발성 심근경색의 위험요인으로 제시되었다. 또한 PAI-1 활성화도의 증가는 불안정성 협심증환자에서 심혈관질환 사망위험도 증가와 관련이 있고, plasmin에 의한 matrix metalloproteinases 활성을 저해함으로써 섬유화를 촉진시키는 것으로 보고되었다.

Ang II는 *in vitro*와 *in vivo*에서 용량 의존적으로 PAI-1 발현을 증가시킨다. ACE저해로 인한 RAAS의 억제는 저염 통제된 정상혈압군, 고혈압군, 심근경색후 환자에서 PAI-1농도를 감소시키며, 저염 통제된 정상 혈압군에서 혈장 PAI-1농도가 알도스테론 농도와 유의하게 상관성을 보이는 것으로 보고되었다. 이러한 상관성에 대한 가설은 Ang II가 aldosterone과 PAI-1 모두의 합성을 증가시키는 것이다. 그러나 PAI-1 유전자의 promoter에 glucocorticoid-responsive element(GRE)의 확인과 배양세포에서 glucocorticoids에 의한 PAI-1 유전자 발현 증가는 mineralocorticoid aldosterone 역시 PAI-1 발현에 관여한다는 대리 가설을 시사한다. 본 연구에서는 이러한 가설을 시험해보고자 PAI-1-luciferase reporter vector를 이용한 site-directed mutagenesis study와 transfection assay를 통하여 agonists 및 antagonists에 대한 PAI-1 promoter activity를 비교관찰 하였고, Northern blot analysis 및 ELISA를 이용하여 RASM(rat aortic smooth muscle cell)과 HUVEC(human umbilical vein endothelial cell) 세포 등에서 PAI-1 발현을 관찰하였다. Aldosterone이 *in vivo* 사람에서도 PAI-1 발현에 영향을 주는지 알아보기 위해 1차성 aldosteronism 환자 6명에서 selective adrenal vein sampling(SAVS)을 통하여 혈장 PAI-1 농도, aldosterone 농도, cortisol 농도를 측정하여 비교 분석하였다.

PAI-1 promoter 함유 luciferase reporter construct를 RASM 세포에 transfection 시킨 후 100nmol/L의 Ang II로 처치한 결과 luciferase activity가 3배 증가하였고, 1 μmol/L의 dexamethasone이나 1 μmol/L의 aldosterone 각각 단독 처치시 PAI-1 발현은 증가되지 않았다. 반면 dexamethasone과 aldosterone 모두 Ang II의 PAI-1 발현 효과를 용량 의존적으로 증가시켰다. 이 효과는 잠정적인 GRE 부위를 mutation함으로써 소실되었다. 마찬가지로 배양 HUVEC 세포에서도 Ang II와 aldosterone의 비슷한 상호작용을 보였

다. aldosterone의 Ang II 유발에 의한 PAI-1 발현효과에 대한 time course 실험에서 classical mineralocorticoid 수용체 메카니즘과 일치하는 양상을 보였으며 PAI-1 발현에 대한 aldosterone 효과는 spironolactone에 의해 상쇄됨을 보였다. 사람에서 PAI-1 농도는 말초정맥혈에서 보다도 adrenal 정맥에서 유의하게 높았으며, 측정부위별 aldosterone 농도와 유의한 상관성을 보였다. 종합하면 aldosterone은 *in vitro*와 *in vivo* 사람에서 PAI-1 발현에 대한 Ang II 효과를 조정한다.