

## A-5. 치은섬유아세포의 MMP-2 발현에 대한 활성산소종과 Nitric oxide의 영향

신인식<sup>\*1</sup>, 정현주<sup>1</sup>, 윤상오<sup>2</sup>

전남대학교 치주과학고실<sup>1</sup>, KAIST 생물과학과<sup>2</sup>

치주질환에 있어서 조직 파괴와 remodelling에 중요한 효소인 matrix metalloproteinase (MMP)는 Extracellular matrix (ECM)을 분해하는 체내 단백질분해효소의 일종으로 치주염 병소에서 MMP 1, 2, 3, 8, 9, 13 등의 활성 증가가 보고되어있다. 치주염과 같은 염증성 질환에서는 superoxide anion, hydrogen peroxide, nitric oxide (NO), peroxyntirite과 같은 활성산소종(reactive oxygen species, ROS)이 증가하고, 그 중 NO는 염증성 cytokine에 의한 iNOS 활성화와 함께 증가한다. 만성염증질환에서 MMP와 NO의 영향에 대한 연구 중 NO가 류마티스성 관절염 병소의 synovial cell에서 MMP의 증가를 유도하는 Mediator로 작용한다고 보고되었다.

이번 연구는 류마티스성 관절염과 치주질환의 유사성에 착안하여 치주질환에서 ROS와 MMPs의 관계를 알아보고, ROS 중에서도 특히 nitric oxide가 MMP-2의 발현을 증가시키는데 중요한 매개체가 되는지 구명하고자 하였다.

인체치은섬유아세포와 HT1080( human fibrosarcoma)세포의 배양 중 여러 ROS ( Hydrogen peroxide, phenazine methosulfate(PMS), peroxyntirite, sodium nitroprusside (SNP))를 첨가하여 MMP-2, MMP-9 효소활성을 gelatin zymography로 평가하였다. 배양세포의 RNA를 분리하여 RT-PCR에 의한 MMP-2, TIMP-2 m-RNA 발현도를 검사하였고 여러 신호전달억제제 (kinase inhibitors) 첨가후 MMP-2와 MMP-9 발현을 평가하였다.

HT1080 세포는 proMMP-2와 proMMP-9를, 치은섬유아세포는 proMMP-2 만 발현하였다. HT1080 세포에서는 H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>에 의하여 MMP-9 수준 Level이 증가하였고 치은 섬유아세포에서는 SNP에 의하여 MMP-2 Level이 현저하게 증가되었다. HT1080 세포에서는 FPTI III (Ras processing inhibitor)와 LY294002 (PI3- kinase inhibitor) 처리시 MMP-2, 9의 발현이 억제되어 Ras /PI3-kinase pathway가 MMPs 발현에 역할을 하였으며 치은섬유아세포에서는 FPTI III 및 PDTC (NF- kB inhibitor) 처리시 SNP 존재와 무관하게 MMP-2 가 현저히 감소되어 Ras/NF -kB가 NO에 의한 MMP-2 발현에 역할을 하였다.

이상의 실험결과로 보아 ROS 중에서도 특히 nitric oxide가 Ras/NF-kB pathway를 통하여 Gingival fibroblast의 MMP-2 발현을 증가시키며, 이는 NO가 치주염에서 염증성 조직파괴와 ECM remodeling 조절에 관여하는 중요한 기전이 될 수 있음을 시사한다.