

# 신장질환 치료 새 가능성 열었다

글 | 박성광 \_ 전북대 의학전문대학원 신장내과 교수 parksk@chobuk.ac.kr · 김 원 \_ 전북대 의학전문대학원 신장내과 부교수

**전**북대학교 신장재생연구실 김 원, 박성광 교수팀과 한국과학기술원 3D 혈관시각화연구실 고규영 교수팀이 공동으로 혈관생성인자인 COMP-엔지오포이에틴1(콤프엔지원)을 신장 섬유화 동물모형인 일측 요관폐쇄 모델에 적용하여 신장의 섬유화 반응을 억제할 수 있음을 밝혀 신장질환 치료제 개발에 새로운 장을 열었다.

이 연구결과는 미국신장학회지 9월호에 “일측 요관폐쇄 동물모형에서 신반흔에 대한 엔지오포이에틴-1의 개선 효과”란 제목으로 출판되었다.

## 신장병 일정기간 방치하면 만성신부전으로 회복 불가

신장질환과 관련되어 지출되는 의료보험 급여는 치과질환에 이어 2위를 차지할 정도이며, 만성 신장 손상은 경제적, 사회적으로 부담이 많은 질환이다. 또한 만성신부전을 치료하는데 필요한 투석재료는 대부분 수입에 의존하므로 외화 낭비가 매우 심하다. 따라서 만성 신장질환을 예방하거나 치료할 수 있는 약물의 개발은 사회적, 경제적인 부담을 줄일 수 있다는 점에서 시급하다.

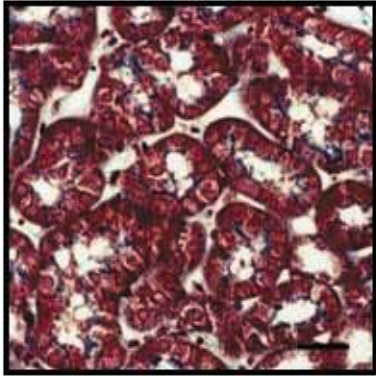
신장은 혈액내의 노폐물을 걸러내고 소변을 만드는 기관으로 정상적인 기능을 하지 못하면 몸의 노폐물이 축적되면서 요독증이 발생하고 결국 투석이나 신장 이식을 받아야 한다. 신장 질환의 진행에 관여하는 기전을 규명하여 효과적인 치료 방법을 발견하자는 노력은 오랫동안 신장을 연구하는 학자들의 주된 관심사가 되어왔다. 신장 기능이 3분의 1 이하로 감소한 환자들의 대부분은 신부전의 원발 질환에 상관없이 말기 신부전증으로 이행한다. 그래서 병을 유발한 요인이 자연적으로 소실되었거나 치료를 해서 조절되었다고 해

도 신기능은 점차로 감소하게 된다. 즉 신장병은 일단 어느 정도까지 진행하면 회복이 되지 못하고 계속 악화되어 만성 신부전에까지 도달하는 특징을 가지고 있다. 만성신부전을 일으키는 주된 원인질환으로는 당뇨병이 제일 흔하고, 만성 사구체신염, 고혈압 등을 들 수 있다.

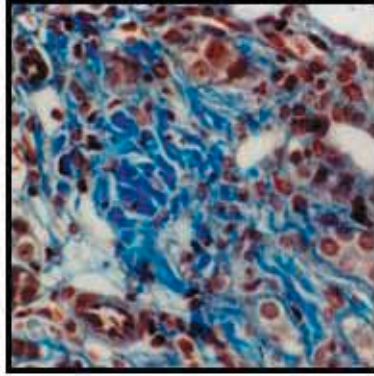
신장손상은 급성 또는 만성과정에서 염증세포의 침윤과 이런 염증과 관련된 사이토카인에 의한 신장세포손상이 중요한 기전이다. 염증세포의 조직 침윤과정에서는 혈액내에 있는 염증세포가 신장혈관내피세포에서 이동하고 이어서 신장상피세포 및 메산지음 세포에 손상을 주어 신장 손상을 일으킨다. 따라서 신장세포의 염증을 억제하거나 예방하고 신장세포를 재생하는 과정은 신장 염증과정을 줄일 수 있고 궁극적으로 신장의 기능을 유지하거나 호전시킬 수 있다. 하지만 신장조직은 다른 기관과 달리 서로 이질적인 여러 가지 세포(혈관내피세포, 상피세포, 메산지음 세포 등)로 구성되어 손상을 억제하는 기술 및 물질을 적용하기 어렵고 그동안 알려진 성장인자들은 효과 지속 시간이 짧기 때문에 이 분야의 연구는 매우 초기 단계이다.

## 건강하고 염증 없는 혈관 생성 ‘콤프엔지원’ 개발

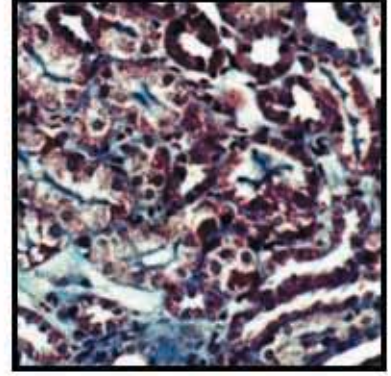
대부분의 만성 신장질환은 세뇨관간질의 섬유화로 진행된다. 이런 세뇨관간질의 섬유화의 심한 정도는 신기능 악화를 반영하는 좋은 척도가 된다. 신장의 미세혈관의 손상은 신장 질환의 진행에 주요한 원인이 된다. 그러므로 신장 혈관(내피세포)의 보호는 신장의 섬유화를 치료하는 역할을 할 수 있다. 신장 손상이 심하면 이를 회복시키기 위해 새로운 모세혈관을 만드는 혈관생성이 일어나게 된다. 정상적인 상태



대조군



일측성 요로폐쇄



요로폐쇄 + 콤펜지원

(그림 1) 신장섬유화에 대한 콤펜지원의 효과. 파란 색은 섬유화된 세포를 나타내고 콤펜지원에 의해 섬유화가 현저히 감소됨을 보인다.

에서 신생혈관은 촉진인자인 혈관내피성장인자(VEGF), 엔지오포이에틴-1(엔지 1), 간세포성장인자 등과 억제인자인 안지오테닌, 엔도스타틴 등이 균형과 조화를 이뤄 생성된다. 일단 손상이 오면 복구를 위해 혈관 신생의 방향으로 기울어지게 된다. 연구팀은 이미 수년간 새로운 혈관내피세포의 재생연구와 신장세포에서의 항염증 과정에 대한 연구를 진행해 왔으며 이번에 항염증작용과 신장의 내피세포보호 효과를 동시에 가진 혈관생성인자를 투여하여 신장보호 효과를 관찰한 것이다.

VEGF는 혈관내피세포에만 선택적으로 발현하는 수용체의 리간드로서 혈관내피세포를 분열 증식시키는 동시에 혈관의 투과성을 증가시키는 가장 강력한 물질로 알려져 있으며, 혈관내피세포의 이동, 관 형성, 기질 분해효소 분비, 생존(항고사 작용)의 촉진에도 가장 강력한 물질이다. 현재 심장 허혈증, 심근경색, 뇌졸중 등의 허혈성 심장과 뇌질환 치료에 VEGF가 사용되고 있으나, 이는 병적인 혈관을 생성하기 때문에 부종, 염증, 압 진행 등의 부작용을 일으키는 문제점이 있다.

또 다른 혈관생성물질인 엔지 1은 혈관내피세포에 선택적으로 발현하는 Tie-2 수용체의 리간드로서 혈관내피세포에 선택적으로 존재하는 Tie-2 수용체에 결합하여 활성화시킨다. 엔지1은 가장 강력한 혈관내피세포의 생존인자이며, 혈관내피세포의 이동, 혈관망 구축, 그리고 혈관의 성장, 발달,

성숙을 조절하는 데 결정적인 역할을 한다. 또한 엔지 1은 혈관의 누출을 막고 강력한 항염증작용을 가지고 있다.

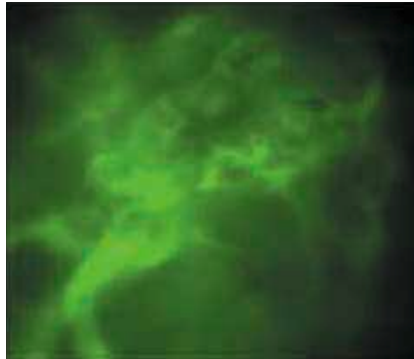
최근에 한국과학기술원의 고규영 교수팀은 수용성이며, 안전하고 강력한 효과를 가진 혈관생성인자인 콤펜지원을 개발하였다. 이번에 개발된 '콤펜지원'은 VEGF와 달리 건강하고 염증이 없는 혈관을 생성하는 장점이 있다. 콤펜지원은 혈관이 막혀 산소와 영양분의 공급이 차단돼 생기는 심장 허혈증, 심근경색, 뇌졸중 등 허혈성 심장과 뇌질환 환자에게 건강하고 염증이 없는 혈관을 생성해줌으로써 근본적인 치료에 도움을 준다. 콤펜지원이 신장 질환을 유발한 동물 모형에서 효과를 본 것은 이번 연구가 처음이다.

사람에서 급성 혹은 만성 요관폐쇄는 여러 가지의 임상 상황에서 일어날 수 있다. 일측성 요관폐쇄성 신증 모델은 신장의 세뇨관 손상과 간질 조직의 섬유화를 특징으로 하며, 특히 신장의 세뇨관 주위에 존재하는 여러 모세혈관의 손상을 동반하게 된다(그림 1 참조). 병든 신장에서 혈관형성의 부전이 생길 수 있고 이것이 신장 섬유화에 기여하게 된다. 이때 항염증효과도 동시에 가지고 있는 콤펜지원 아데노바이러스를 수술 3일 전과 2주 후에 꼬리정맥을 통하여 투여하면 손상된 모세혈관이 회복되고 새로운 혈관이 생성되면서 신장으로의 혈액 순환을 개선시킨다(그림 2 참조).

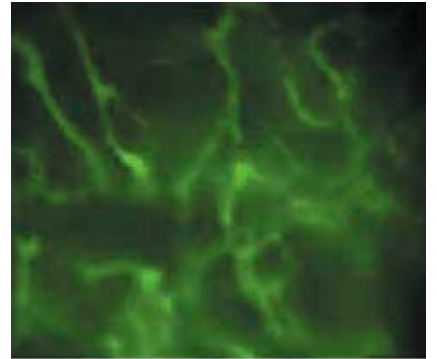
연구팀은 원광대 방사선영상과학연구소의 윤권하 교수팀과 공동으로 생체내 현미경을 이용하여 생체내 신장내피세



대조군



폐쇄성 신손상 콤프엔지원 투여 전



폐쇄성 신손상 콤프엔지원 투여 후

〈그림 2〉 생체내 현미경을 이용한 생체내 신장표면 모세혈관 관찰. 살아있는 마우스 정상 신장 표면에서 그물 모양의 말초혈관을 지나는 적혈구를 관찰할 수 있다. 폐쇄성 신장손상시 신장표면에서 비정상적으로 불규칙하게 확장된 말초혈관을 관찰할 수 있으며 전체 혈관이 정상신장에 비해서 현저하게 감소된 것을 보여준다. 콤프엔지원을 투여한 후 비정상적으로 확장된 혈관이 거의 정상으로 회복되었고 혈관 손상 정도가 현저하게 호전됨을 보여준다.

포 재생을 확인할 수 있었다. 〈그림 2〉에서 보면 살아있는 마우스 정상 신장 표면에서 그물모양의 말초혈관을 지나는 적혈구를 관찰할 수 있다. 폐쇄성 신장손상시 신장표면에서 비정상적으로 불규칙하게 확장된 말초혈관을 관찰할 수 있으며 전체 혈관이 정상신장에 비해 현저하게 감소된 것을 보여준다. 혈관생성인자인 엔지 1을 투여한 후 비정상적으로 확장된 혈관이 거의 정상으로 회복되었고 혈관 손상 정도가 현저하게 호전됨을 보여준다. 이와 같은 기법을 사용하면 생체에서 동물을 희생시키지 않고도 실시간으로 반복 검사를 시행할 수 있는 장점이 있다.

### 신장 세뇨관 간질조직의 섬유화 반응 억제

콤프엔지원 투여로 전신 혈압은 변화가 없었지만 도플러 초음파상 요로폐쇄로 인해 감소되었던 신장표면의 혈류와 신동맥의 혈액속도를 증가시켰다. 또한 신장 손상과 동반하여 신장 섬유화에 관여하는 TGF- $\beta$ , Smad 2/3 등 여러 신호전달 물질의 발현이 증가하는데 이러한 물질들의 발현을 억제했다. 단핵구·대식세포 등 염증세포의 침윤은 싸이토카인을 유리시켜서 섬유아세포가 콜라겐 합성을 유도하여 섬유화를 촉진시킨다. 콤프엔지원은 병리조직학적 검사상 단핵구·대식세포 침윤 등 신장의 염증 반응을 개선하여 궁극적으로 신장 세뇨관 간질조직의 섬유화 반응을 개선시켰다.

연구팀은 최근 비만 당뇨병성 신장병증 동물모델에서 콤프엔지원 아데노바이러스를 투여하여 사구체 메산지움세포 확장, 기저막 비후, 발세포 평편화 등 특징적인 병리학적 소견들이 호전되는 것을 관찰하였다. 또한 신장내 단핵구·대식세포 등 염증세포의 침윤이 현저히 감소하고 TGF- $\beta$ , Smad 2/3의 발현이 저하되고, 단백질이 감소하는 효과를 관찰하였다. 이 외에도 급성신부전 등 다른 신장병증 동물모형에서도 비슷하게 이로운 효과를 관찰하고 있는 중이다.

이러한 연구 결과들은 혈관 내피세포의 기능을 증진시켜 건강한 혈관을 유지하도록 하는데 초점을 둔 새로운 치료 방법으로 콤프엔지원 투여가 요관폐쇄 모델과 비만 당뇨병성 신장병증 동물모델 등에서 신장의 섬유화를 감소시킬 수 있음을 보여주었다. 향후 콤프엔지원이 임상에서 쓰이게 될지 여부는 대량생산이 가능해진 후 영양류 등 수많은 후속 실험들을 수행한 후에야 결론을 낼 수 있겠지만 이번 연구에서는 콤프엔지원이 여러 가지 신장질환에 특이한 예방약이나 치료제로 이용될 수 있는 가능성을 제시해준 데 의의가 있다. ⑤

이러한 연구 결과들은 혈관 내피세포의 기능을 증진시켜 건강한 혈관을 유지하도록 하는데 초점을 둔 새로운 치료 방법으로 콤프엔지원 투여가 요관폐쇄 모델과 비만 당뇨병성 신장병증 동물모델 등에서 신장의 섬유화를 감소시킬 수 있음을 보여주었다. 향후 콤프엔지원이 임상에서 쓰이게 될지 여부는 대량생산이 가능해진 후 영양류 등 수많은 후속 실험들을 수행한 후에야 결론을 낼 수 있겠지만 이번 연구에서는 콤프엔지원이 여러 가지 신장질환에 특이한 예방약이나 치료제로 이용될 수 있는 가능성을 제시해준 데 의의가 있다. ⑤



글쓴이 박성광은 전북대학교 의과대학 졸업 후 전남대학교에서 박사학위를 받았다. 현재 국가지정 연구실 신장재생연구실 연구책임자를 겸임하고 있다.



글쓴이 김 원은 전북대학교 의과대학 졸업 후 전남대학교에서 박사학위를 받았다.