

## 대동맥평활근세포주와 인간제대정맥내피세포주에서 혈관내피성장인자에 의한 endothelin-1 합성의 기전

설현주, 오민정, 이은성, 신정호, 김해중

고려대학교 의과대학 산부인과학교실

**목적 :** 최근 전자간증환자에서 VEGF와 연관성에 대해서 많은 연구들이 발표되고 있는데 그 중 VEGF가 혈관수축제로 작용하는 endothelin-1(ET-1)의 합성을 증가시켜 혈관이완을 억제한다는 결과가 보고된 바 있다. 이에 본 연구는 혈관의 평활근 세포(AoSMC)와 내피 세포(HUVEC)를 배양하여 VEGF가 *in vitro* 상태에서 혈관수축제로 작용하는 기전을 규명하고자 시행되었다.

**연구 방법 :** AoSMC와 HUVEC을 배양한 후 각 세포주에 VEGF를 0.1 ng/mL, 1 ng/mL, 10 ng/mL, 100 ng/mL, 200 ng/mL의 다양한 농도로 처리하여 배양하였다. 또한 10 ng/mL의 일정한 VEGF의 농도에서 배양 시간을 6시간, 12시간, 24시간, 48시간으로 다르게 배양하여 각 세포배양액에서 real time RT-PCR을 이용하여 VEGF의 농도변화와 배양 시간에 따른 ET-1 mRNA의 발현을 분석하였다. VEGF와 함께 ECE억제제인 phosphoramidon과 MMP-2의 억제제인 tissue inhibitors of matrix metalloproteinase (TIMP-2)를 다양한 농도(phosphoramidon; 1  $\mu$ M, 10  $\mu$ M, 100  $\mu$ M, 1000  $\mu$ M, TIMP-2; 0.01 ng/mL, 0.1 ng/mL, 1 ng/mL)로 배양한 후 배양 농도와 시간에 따른 ET-1 mRNA의 발현의 억제양상을 분석하였다.

**결과 :** AoSMC와 HUVEC 모두에서 VEGF를 첨가하여 배양하였을 때 첨가 농도와 배양 시간에 비례하여 ET-1 mRNA의 발현이 증가하였다. VEGF와 TIMP-2 또는 phosphoramidon을 함께 배양한 결과 24시간 경과한 뒤 HUVEC에서는 뚜렷하게 TIMP-2의 농도에 비례하여 ET-1 mRNA의 발현이 감소하였다. AoSMC에서도 TIMP-2에 의해 ET-1 mRNA의 발현이 감소하였으나 phosphoramidon의 경우 두 세포주에서 ET-1 mRNA의 억제 양상은 확인되지 않았다. 배양 후 48시간이 경과하였을 때 AoSMC에서는 TIMP-2와 phosphoramidon의 농도가 증가할 수록 ET-1 mRNA 발현이 감소하였으나 HUVEC에서는 ET-1 mRNA의 발현이 억제되지 않았다.

**결론 :** VEGF는 혈관평활근세포에서 MMP-2와 ECE를 활성화시킴으로써 ET-1의 발현을 증가시켜 강력한 혈관수축작용을 나타내는 것으로 추측되며 혈관내피세포에서는 VEGF가 ECE보다는 MMP-2를 통하여 ET-1의 합성을 증가시키는 것으로 사료된다.