신장에서 Natriuretic Peptide의 생리 및 병태 생리

전남대학교 의과대학 내과학교실, 생리학교실*

김수완·최기철·이종은*

1981년 atrial natriuretic peptide(ANP)가 처음 발견된 이래 이와 비슷한 기능을 하는 natriuretic peptide (NP) 족으로서 brain natriuretic peptide (BNP), C-type NP (CNP), *Dendroaspis* NP (DNP) 등이 알려지게 되었다. 또한 지난 수년간의 연구결과는 혈장 ANP 농도는 나트륨 이뇨 및 수분 이뇨 증가와 직접 상관관계가 없을 뿐더러, 신장은 직접 ANP, BNP 및 CNP 등을 생산, 분비함을 보이고 있다. 이러한 소견은 신장의 국소 NP가 수분 및 전해질 대사 조절에 순환 NP보다 더 중요한 인자임을 시사한다. 따라서 NP에 대한 폭넓은 이해는 체액 항상성 유지에 대한 우리의 이해를 증진시킬 뿐 아니라 체액 균형 장애를 일으키는 각종 질환의 기전을 탐구하고 그 치료 방침을 세우는 데 공헌할 것이다.

서 론

Atrial natriuretic peptide (ANP)는 1981년 처음으로 발견된 이래 체액 및 전해질 대사와 혈압 조절에 중요한 구실을 함이 잘 알려지게 되었다[1]. ANP는 주로 심방에서 분비되는데 endothelin, arginine vasopressin (AVP) 및 catecholamine과 같은 호르몬 및 신경전달물질 등에 의해 분비가 자극된다. 체액용적의 증가와 같은 심방벽 긴장 증가는 강력한 ANP 분비의 자극인자이다. ANP 이외에도 그 아형으로 brain natriuretic peptide (BNP), C-type natriuretic peptide (CNP)가 발견되었다. BNP는 돼지 뇌 추출물에서 처음 발견되었으며, 사람의 뇌에서도 발견되며 주로 심장의 심실에서 분비된다[2]. ANP와 BNP는 혈장에서 순환하며 심실 비대가 일어난 경우나 울혈성 심부전 환자에서 농도가 증가한다[3]. CNP는 중추신경계, 뇌하수체 전엽, 신장, 혈관내피세포 및 혈장에서 발견된다[4]. 혈장에서의 CNP 농도는 ANP, BNP에 비해 매우 낮아 국소 호르몬으로 작용할 것으로 보인다. 최근의 많은 연구보고들은 또한 혈장 ANP 농도와 요중 나트륨 배설 및 이뇨량과의 상호연관성이 미약하여 신장의 국소 ANP 계가 도리어 중요한 역할을 할 것임을 시사하였다.

Dendroaspis natriuretic peptide (DNP)는 *Dendroaspis angusticeps*라는 방울뱀의 독에서 처음 발견되었으며, ANP, BNP 및 CNP와 비슷한 환상 구조를 가진 38개의 아미노산으로 되어 있다[5, 6]. 다른 이뇨 호르몬과 마찬가지로 DNP는 설치류의 대동맥 및 개의 관상동맥에서 cGMP 합성을 촉진하여 혈관 이완을 일으켰으며, 신장의 나트륨 배설을 촉진하였다[5, 6]. DNP는 사람의 심방, 혈장에서 발견되며, 울혈성 심부전에서 농도가 증가한다[7].

여기에서는 저자들의 연구결과를 중심으로 신장에서 NP 계의 생리 및 병태생리 기전에 대해 설명하고자 한다.

책임저자 : 김수완, 전남대학교 의과대학 내과학교실
Tel : 062)220-4266 Fax : 062)225-8578
E-mail : skimw@chonnam.ac.kr

이뇨 호르몬 수용체

ANP, BNP, CNP 등의 수용체로 NPR-A와 NPR-B가 있다. 이들 두가지 수용체는 구조적으로 transmembrane domain을 중심으로 각각 두 부분으로 나뉘는데 세포외 부위는 세포내 부위와 single membrane spanning segment에 의해 연결되어 있으며, 세포내 부위는 kinase like domain과 gunyl cyclase catalytic domain으로 연결되어있다. 이뇨호르몬이 수용체에 결합하면 guanylyl cyclase를 활성화하여 세포내 cGMP 합성을 촉진하게된다(Fig. 1). ANP가 NPR-A에 결합하게되면 ATP 의존형으로 수용체의 guanylyl cyclase 활성을 증가시킨다. 합성된 cGMP는 cGMP dependent protein kinase G 또는 phosphodiesterase등을 경유하여 간접적으로 작용을 나타내거나, 신장에서 amiloride sensitive sodium channel과 같은 작용부위에 직접 작용을 나타낸다[8]. 이들은 membrane bound guanylyl cyclase (mGC)를 활성화하며 이 때 이차적으로 생성된 cGMP가 생물학적 작용을 나타낸다. NPR-A와 NPR-B는 구조적으로 비슷하여, ligand 결합부위인 세포외 영역이 44%의 상동성을 갖는

Table 1. Renal Functional Parameters in BUR-4 and BUR-24 Rats

	BUR-4		BUR-24	
	Control (n=7)	Experimental (n=7)	Control (n=8)	Experimental (n=6)
Scr (mg/dL)	0.44±0.02	4.30±1.25†	0.57±0.02	1.25±0.35
Ccr (mL/min)	1.23±0.16	0.38±0.12‡	1.07±0.09	0.61±0.17*
Urinary flow (L/hr)	221±35	1626±375†	214±47	294±51
FENa (%)	0.26±0.03	11.9±4.2*	0.31±0.05	0.53±0.39
UNaV (Eq/hr)	37.9±9.61	56.7±27.5†	30.8±7.1	34.2±8.6
PANP (pg/mL)	145.4±33.4	36.5±0.6†	116.7±26.2	117.3±12.9
UANP (pg/hr)	2.35±0.4	69.6±6.5‡	2.0±0.6	1.3±0.5
UcGMP (pg/hr)	210.4±12.2	222.7±24.3	198.3±24.4	168.2±18.3

Values are meanSEM. n = number of rats. Scr, serum creatinine; Ccr, creatinine clearance; FENa fractional Na excretion; UNaV, urinary Na excretion; PANP, plasma ANP; UANP, urinary ANP excretion *p<0.05, † p<0.01, ‡ p<0.001 vs. control.

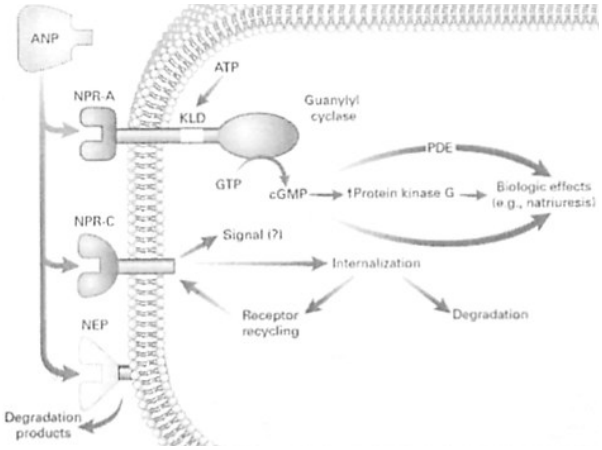

Fig. 1. *Action of Atrial Natriuretic Peptide at Target Cells. Atrial natriuretic peptide (ANP) binds to natriuretic peptide receptor A (NPR-A) and, in an ATP-dependent fashion, stimulates the intrinsic guanylyl cyclase activity of the receptor. Cyclic guanosine monophosphate (cGMP) exerts its biologic effects indirectly through cGMP-dependent protein kinase G or one or more phosphodiesterases (PDEs), or by direct action on effectors such as amiloride-sensitive sodium channels in the kidney. ATP dependence requires the kinase-like domain (KLD) of the receptor. Atrial natriuretic peptide also binds to natriuretic peptide receptor C (NPR-C), after which it is internalized and degraded. The C receptor may also have independent signaling functions. Finally, atrial natriuretic peptide may be degraded by the extracellular neutral endopeptidases (NEPs) in the kidney and vasculature. GTP denotes guanosine triphosphate.*

다[9].

반면 NPR-C는 guanylyl cyclase와 관련되지 않고 이뇨 호르몬의 clearance receptor로 작용함이 알려져 있다[10]. 따라서 ANP가 NPR-C 수용체에 결합하게 되면 내재화된 후 기능을 상실한다[10]. NPR-C 수용체가 이와는 별도로 독립적인 신호전달기능을 갖는다[11]. ANP는 NPR-A와 더불어 신장 세뇨관 및 혈관에 많이 분포하는 neutral endopeptidase (NEP)에 의해 대사된다. 양에서 NPR-C와 NEP는 이뇨호르몬 대사의 약 50%씩을 담당하지만[12], 사람에서의 양적인 역할을 알려져 있지 않다.

Kishimoto 등[13]은 흰쥐와 사람에서 각각의 NPR에 대한 이뇨 호르몬의 cGMP 생성 효력 차이를 밝힌 바 있는데 NPR-A에 대해서는 ANP≥BNP≫CNP의 순서대로, NPR-B에 대해서는 CNP>ANP≥BNP의 순서대로, NPR-C에 대해서는 ANP>CNP>BNP의 순서대로 그 효력이 차이가 있다고 하였다. 따라서 BNP를 중심으로 ANP에 의한 cGMP의 생성이 더 많다면 NPR-A의 활성도가, CNP에 의한 cGMP의 생성이 더 많다면 NPR-B의 활성도가 더 큼을 알 수 있다. NPR-A는 혈관에 가장 많이 분포하며, NPR-B는 뇌신경세포에 많이 존재한다. NPR-및 NPR-B 모두 부신과 신장에도 존재한다.

이뇨 호르몬의 신장 작용

ANP의 신장에서 생리 작용은 사구체 여과율 증가[14] 및 내수질 집합관의 나트륨 재흡수 감소에 기인한다[15]. ANP는 수입 세동맥을 이완시키는 반면 수출 세동맥은 수축시켜 사구체 내압을 증가시킨 결과 사구체 여과율을 증가시킨다[16]. 또한 ANP는 메산지움 세포에서 cGMP를 증가시키고 이들 세포를 이완시킴으로써 사구체 여과에 대한 유효표면적을 증가시킨다[17]. 하지만 사구체 여과율을 증가시키지 않는 정도의 혈장 ANP 농도로도 나트륨 이뇨가 발생할 뿐 아니라 ANP에 의한 신혈류량의 증가는 나트륨 이뇨 기간만큼 지속되지 않아서 ANP가 신세뇨관에 직접작용이 있음을 시사한다. 실제로 ANP는 근

위 세뇨관에서 angiotensin II 자극에 의한 나트륨 및 수분 흡수를 억제하며[18], 피질 집합관에서 AVP의 작용을 길항함으로써 수분 재흡수를 억제한다[19]. 내수질 집합관에서 ANP는 cGMP 합성을 촉진하여 sodium channel을 차단하여 나트륨 흡수를 억제한다[15].

사람에서 ANP나 BNP를 혈장농도의 정상 범주를 약간 상회하는 농도로 주입하면 혈압의 변동과 관계없이 요 나트륨 배설을 촉진한다. 또한 혈장 renin 및 aldosterone 농도를 감소시키고 angiotensin II에 의한 aldosterone 분비를 억제한다[20]. CNP 또한 aldosterone 분비를 억제하지만 혈압이나 나트륨 및 수분 배설에 미치는 효과는 매우 미미하다[21]. 신장의 국소 이뇨 호르몬으로 알려진 urodilatin은 ANP 용량보다 훨씬 작은 용량으로도 나트륨 및 수분 이뇨를 일으킨다[22]. Urodilatin은 endopeptidase에 저항성을 보이기 때문에 uroldilatin의 상대적인 작용력의 증가를 가져오며 치료제로서 ANP에 비해 비교우위를 보일 수 있다.

NPR-A 및 NPR-B에 결합하여 이뇨 호르몬의 작용을 경쟁적으로 억제하는 길항제인 HS-142-1를 이용한 실험에서 신기능에 미치는 이뇨 호르몬의 중요한 작용을 이해할 수 있다. 정상 대조군 및 실험적으로 유발한 울혈성 심부전 모델에서 이 약제는 이뇨 호르몬에 의한 나트륨 및 수분 배설증가를 차단하였으며, 혈장 renin 농도, aldosterone 및 catecholamine 농도를 증가시켰다[23]. 이와 비슷하게 HS-142-1은 당뇨병 흰쥐 및 복수를 동반한 간경화 흰쥐에서 신혈류량 및 사구체 여과율을 감소시켰다[24, 25]. 이러한 결과는 이뇨 호르몬의 기능 변조가 이들 질환에서 나타나는 신기능 장애에 중요한 병인이 됨을 의미한다.

신장은 이뇨 호르몬의 중요한 작용부위이지만 또한 최근 연구들은 신장 자신이 이뇨 호르몬의 중요한 합성장소임을 밝히고 있다. Immunoreactive ANP, BNP 및 CNP가 사람 신장에서 검출되었으며[26, 27], 사람 및 흰쥐에서 ANP, BNP 및 CNP 유전자 발현이 확인되었다[28-30]. 신장 ANP 계는 심장 ANP 계와 독립적으로 조절될 가능성이 있다. Goetz 등[31]은 개에서 좌심방 팽창이 혈장 ANP 농도를 상승시키나 요중 나트륨 배설은 증가되지 않는다 하였다. 이와 반대로 신장에서 기인한 이뇨 호르몬인 urodilatin (ANP 95-126)의 요중 농도는 체액 조절에 영향을 끼치는 많은 상황에서 요 나트륨 배설과 유의한 상관관계를 보였다. DOCA-salt 고혈압[32] 및 당뇨쥐[33]에서 혈장 renin 활성 감소와 더불어 신장 ANP mRNA 합성과 요중 ANP 배설 증가를 보였다. 이러한 소견은 신장내 ANP 합성이 체액 용적 증가에 반응하여 증가하며, 수분 및 전해질 대사 조절에 혈장 ANP 보다 더욱 중요하게 작용할 것을 시사한다.

몇 가지 병태생리 상황에서 이뇨 호르몬 계의 조절 변조

1. 만성 신부전

만성 신부전에서 혈장 ANP 증가와 더불어 NPR-C 수용체 감소 및 mGC 활성 증가를 보여 이들 질환에서 사구체 수의 현저한 감소에도 신원당 요나트륨 배설 증가 및 이뇨 작용을 유지하며 감소된 신기능에 대한 보상기전으로 작용한다[34]. 또한 5/6 신절제신장에서 ANP mRNA 발현이 증가되어 신원 감소에 대한 염분저류를 억제하는 역할을 한다[35].

2. 당뇨병

당뇨병 흰쥐에서 혈장 레닌 활성 감소와 더불어 혈장 ANP 농도 증가를 보인다[36]. 혈장 ANP 농도 증가는 염분 축적 및 체액 용적 증가에 의해 심방에서 합성이 증가된 것으로 생각되었다[36, 37]. 하지만 최근 연구에서 당뇨병 흰쥐에서 심방 ANP mRNA 발현은 감소한 반면 심실 ANP mRNA 발현이 증가되어 있다[33]. 심방이외 조직에서 분비되는 ANP는 역시 혈압조절 및 항상성에 대한 조절 역할을 한다[38, 39]. 몇몇 병태생리적 상황에서 혈장 ANP는 심방 ANP 유전자 발현보다 도리어 심방외 ANP 유전자 발현의 변화와 더 밀접한 연관을 보인다[31, 40]. 당뇨병 유발 흰쥐 신장에서 ANP mRNA 발현이 증가하고 요중 ANP 배설이 유의하게 증가하였다[33]. 이러한 사실은 신장이 당뇨병에 의한 수분 및 전해질 대사 장애를 감지 및 조절하고 있음을 의미한다.

초기 당뇨병에서 근위 세뇨관 sodium-glucose co-transportetr의 활성 증가가 체액용적 증가의 중요한 인자로 작용한다[41]. 그 결과 심장에서 기원한 혈장 ANP 농도 증가와 신장에서 일어난 ANP 합성 증가는 체액 용적 증가에 대한 보상기전으로 작용하는 것으로 보이며, 중증도 고혈당 당뇨병에서 보이는 사구체 여과율 증가의 병인으로 작용한다. ANP 수용체 길항제인 HS-142-1을

당뇨쥐에 주입하였을 때 증가된 사구체 여과율이 거의 정상수준으로 환원되었다[42]. 하지만 당뇨병 흰쥐에서 혈장 ANP 증가에도 불구하고 NPR-A 및 mGC 활성 감소를 보여 ANP에 대한 저항성을 보인다[43]. 이는 당뇨병에서 고혈압 및 신질환 악화의 병인으로 작용한다.

최근 저자들은 당뇨병에 의한 혈관합병증의 병인으로 ANP/NPR 변조가 관여하는지를 조사하였다. Streptozotocin 정맥주사후 NPR-A 수용체 발현 및 mGC 활성도가 증가되었고 NPR-C 수용체 발현은 감소하였다[44]. 그러나 acetylcholine 및 sodium nitroprusside에 대한 혈관이완반응 및 soluble guanylyl cyclase 활성도는 감소되어 있었다[44, 45]. 따라서 당뇨병성 혈관병원의 원인 기전에 NO/cGMP 경로의 억제가 관여하는 것으로 보이며, 신장에서와는 달리 ANP 계는 보상 작용을 하는 것으로 보인다.

3. 요로 폐쇄 후 이뇨

사람 및 실험동물에서 요로 폐쇄의 회복은 요중 나트륨 배설 증가 및 이뇨 현상을 수반한다. 요로 폐쇄 후 이뇨의 기전에 혈장 ANP 증가[46], 체액 용적의 증가[47], 혈액내 요소 축적[48], 세뇨관 기능 장애에 의한 염분 재흡수 감소[47, 49], 수분 통로의 감소[50, 51] 등이 관여한다고 알려져 있다. 저자들은 요로 폐쇄 후 이뇨에 미치는 신장 ANP 계의 역할을 조사하고 이 때 신장의 국소 ANP 계가 중요한 병인 인자로 작용하고 있음을 밝힌 바 있다[52, 53]. 즉 요로 폐쇄 유발후 혈장 ANP 농도는 상승하였으며 더불어 신장 ANP mRNA 발현도 유의하게 상승하였다. 그러나 NPR-A 및 NPR-C mRNA 발현은 요로폐쇄군에서 유의하게 감소하였다. 폐쇄 신장에서 ANP 수용체에 대한 Kd 값은 정상 대조군에 비하여 유의한 차이를 보이지 않았으나, Bmax는 사구체 및 유두부 모두에서 각각 유의한 감소를 보였다(Fig. 2). ANP 자극에 대한 guanylyl cyclase 활성도는 폐쇄군에서 유의한 감소를 보였다. 이러한 결과는 신장에서 ANP 합성 증가가 뿐 아니라 NPR-C 발현 감소가 일어나므로 이는 폐쇄 후 이뇨 및 나트륨 배설 증가의 한 원인으로 작용할 것임을 의미한다.

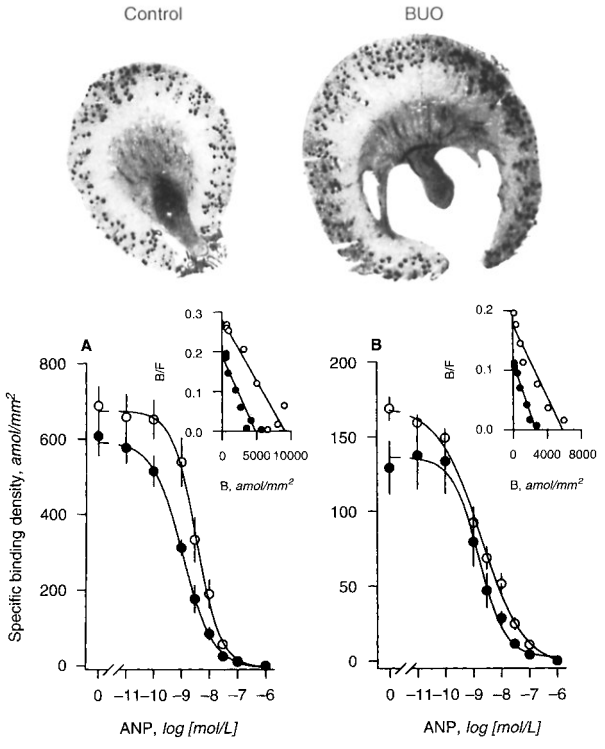

Fig. 2. *Specific ^{125}I-ANP binding in the (A) glomerulus and (B) papilla. Symbols are: (○) contol; (●) BUO. (Inset) Representative Scatchard plot. Abbreviations are: B/F, bound/free; B, bound. Each point represents mean±EM of eight experiments.*

신장에서 ANP 합성 조절기전은 아직 잘 알려져 있지 않다. 심방에서 심근세포의 신전이 합성 및 분비 기전이듯이 신장 ANP 합성 장소인 원위 세뇨관의 신전이 분비 자극 인자라고 가정한다면 요로 폐쇄를 통한 세뇨관내압 증가가 ANP mRNA 합성 증가를 일으킬 것으로 보인다. 증가된 신장 ANP 계는 요로 폐쇄에서 보이는 신혈관 수축 및 사구체 여과율 감소에 대한 보상 기전 및 요로 폐쇄 후 이뇨에 중요한 역할을 할 것으로 보인다(Fig. 3). 일측 요로 폐쇄의 경우 동측 신장의 ANP 발현이 증가와 더불어 요로폐쇄 회복후 FENa의 증가를 보였다[54]. 이는 용적 증가와 무관하게 신장에서 직접 작용하는 ANP 조절기전이 있을 것임을 시사한다.

4. 고혈압

고혈압의 원인 질환에 관계없이 혈압의 상승은 혈장 ANP 및 BNP 농도를 증가시킨다[55, 56]. 또한 고혈압 흰쥐에 ANP를 주입하면 혈장 renin 농도 감소와 더불어 혈압을 감소시킨다[57]. 체액 용적 증가가 고혈압의 주 병인인 DOCA-salt 고혈압에서 혈장 renin 활성도는 감소한 반면 신장에서 ANP mRNA 발현 증가와 더불어 요중 ANP 배설이 유의하게 증가하였다. 이 때 요중 나트륨 배설 증가는 신장 ANP 합성 증가와 유의한 상관관계를

보였다[32]. DOCA-salt 고혈압 흰쥐 신장에서 ANP 결합능 및 NPR-A 발현이 증가되어 ANP에 대한 반응성이 증가되어 있으며[58], 또한 혈관에서 ANP 자극에 의한 mGC 활성도가 증가되었다[56]. 따라서 DOCA-salt 고혈압에서 보이는 신장 및 혈관 ANP 계의 활성화는 mineralocorticoid escape 현상의 중요한 신장 내 적응기전으로 작용할 것으로 보인다. 레닌 의존형 고혈압 모델인 two-kidney, one clip (2K1C) 고혈압 흰쥐 신장에서 병변측 신장의 ANP 및 NPR mRNA 발현은 감소한 반면, 반대측 신장의 ANP 및 NPR 발현은 증가하였다(Fig. 6)[59]. 병변측 신장에서 ANP 및 그 수용체 발현 감소는 신장 질환 및 사구체 여과율의 병인으로 작용할 것으로 보이며, 반대측 신장의 ANP 계의 활성증가는 이에 대한 보상작용을 할 것으로 보인다. 2K1C 고혈압 흰쥐 대동맥 표본에서 ANP로 자극한 mGC 활성도는 대조군과 유의한 차이가 없었으나, SNP 자극에 의한 sGC 활성도가 증가되었다[60]. 따라서 2K1C 고혈압 혈관에서 sGC 활성증가가 고혈압에 대한 보상 기전으로 작용할 것으로 보인다.

산화질소 합성을 경쟁적으로 억제하는 N^G-nitro-L-arginine methylester를 음용수로 4주간 공급하면 고혈압이 유발되며, 이는 고혈압 연구의 중요한 모델로 인정되고 있다. 산화질소 합성을 억제하면 혈장 ANP 증가 및 심방에서 ANP mRNA 발현이 유의하게 증가한다[61]. 이는 내인성 산화질소가 심방세포에서 ANP 분비를 조절하고 있음을 의미한다[56, 61].

5. 카페인 섭취에 의한 이뇨작용

커피, 차 등 카페인이 함유된 음료를 섭취한 후에는 나트륨 이뇨 및 수리뇨가 일어남이 알려져 있다. 저자들은 카페인 섭취 후 나타나는 나트륨 이뇨 및 수분 이뇨 현상이 신장의 나트륨 수송체 및 aquaporin (AQP) 수분 통로 조절 변화에 기인하는지 구명하고자 흰쥐에서 카페인 투여 후 신장 조직 나트륨 수송체 및 AQP 수분 통로의 단백 발현을 조사하였다. 카페인 섭취 후 신장에서

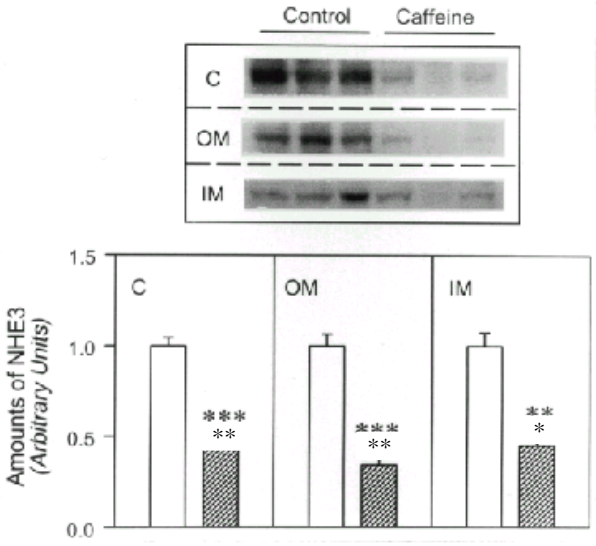

Fig. 4. *The expression of the type 3 Na^+/H^+ exchanger (NHE3) in the cortex (C), outer medulla (OM) and inner medulla (IM). Each column represents mean±SEM of 6 rats. $^*p<0.01$, $^\ddagger p<0.001$ vs. control.*

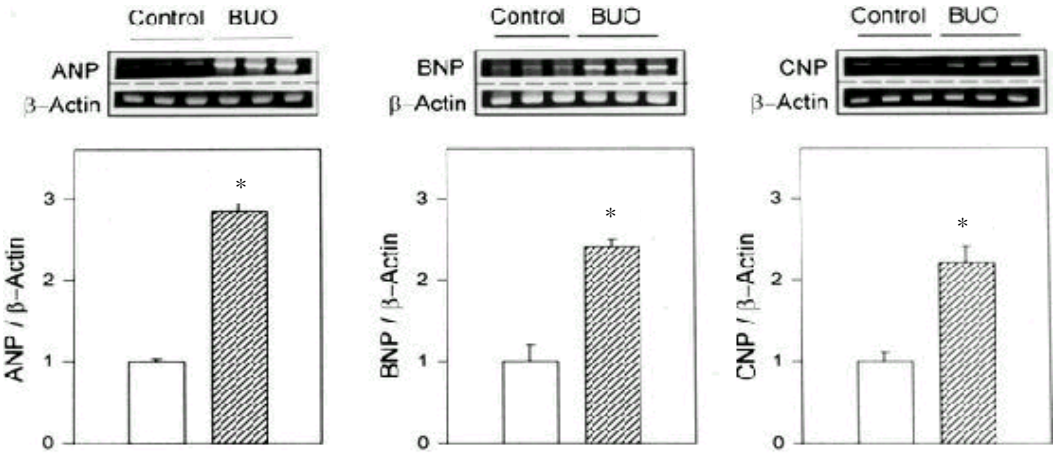

Fig. 3. *Expression of ANP, BNP and CNP mRNA in the kidney. Fluorographs show ethidium bromide-stained agarose gels containing RT-PCR products, and columns show densitometric data representing control and BUO groups. Each column represents the mean±SEM of six rats. $^*p<0.001$ vs. control.*

Na,K-ATPase 활성이 감소되었으며, 동시에 Na,K-ATPase의 α1과 β1 소체 및 NHE3의 단백 발현도 감소하였다(Fig. 4). 반면에 AQP1 및 AQP2 단백 발현은 유의한 변화를 보이지 않았다. 역전사 중합효소 연쇄 반응으로 조사한 신장 ANP mRNA 발현은 카페인 섭취군에서 유의하게 증가하였다. 신장에서 내피형 산화질소 합성효소의 발현은 카페인 복용 후 신조직 산화질소 함량과 함께 증가하였다[62]. 따라서 카페인 유발 나트륨 이뇨에 Na,K-ATPase 및 NHE3 수송체 활성 감소가 관여한다고 생각된다. 뿐만 아니라 신장 조직내 ANP와 산화질소계의 활성 증가도 나트륨 배설 촉진에 기여하는 것으로 생각된다.

6. Indomethacin 투여에 의한 염분 저류

Nonsteroidal antiinflammatory drug (NSAID)는 cyclooxygenase를 억제하여 prostaglandin 합성을 차단함으로써 소염 및 진통효과를 가져온다. 하지만 이의 사용은 염분 저류, 고혈압 및 부종 등 신장장애를 동반함이 알려져 있다[63]. 저자들은 수분 및 염분 저류의 원인 기전을 알아보고자 indomethacin 처리 흰쥐 신장에서 AQP 및 adenylyl cyclase 활성도와 ANP mRNA 및 NPR mRNA 발현을 조사하였다[64]. AQP2의 신장내 단백 발현은 indomethacin 처리 후 유의하게 감소하였으며 adenylyl cyclase 활성도 역시 감소되었다. 따라서 adenylyl cyclase 활성도 감소가 AQP 단백 발현 감소의 원인으로 보인다. 하지만 흥미로운 사실은 AQP2의 trafficking은 증가되었으며, 요중 AQP2 배설 역시 증가하였다. 이러한 사실은 AQP2의 단기 및 장기 조절 기전이 서로 분리되어 있음을 시사하며, AQP2 trafficking은 adenylyl cyclase를 통한 cAMP 합성이외의 다른 조절 기전이 관여함을 의미한다. Indomethacin 처리후 요중 나트륨의 유의한 감소와 더불어 신장 NPR-A mRNA 발현 및 guanylyl cyclase 활성도가 유의하게 감약되었다[65]. 하지만 혈장 ANP 농도 및 신장 ANP mRNA 발현에는 유의한 차이를 보이지 않아 ANP에 대한 신장 반응성의 감소가 나트륨 저류의 병인으로 작용할 것으로 보인다.

7. DNP의 조절

혈장 DNP 농도는 체액용적이 증가하는 울혈성 심부전[7], 복수를 동반한 간경화[66] 환자에서 증가한다. DNP가 다른 이뇨 호르몬과 같이 체액용적증가 상태에서 증가하고, 나트륨 배설을 촉진하는 것으로 보아 요로 폐쇄 후 이뇨에서의 역할을 할 것으로 보인다. 저자들은 양측요로폐쇄 흰쥐 혈장, 심방, 심실, 신장 및 요중 DNP 농도를 측정하였다. 양측요로폐쇄 흰쥐 혈장에서 DNP 농도는 유의하게 증가하였으며, 이는 체액용적증가에 대한 생리적 반응으로 보인다. 심방, 심실 및 신장 조직에서 DNP 농도에서 유의한 차이를 보이지 않았으나 나트륨 배설증가와 더불어 요중 DNP 농도가 유의하게 증가하여, DNP 역시 요로 폐쇄 후 이뇨에서 병인으로 작용할 것으로 보인다(Fig. 5)[67].

중추신경계에서 ANP는 AVP의 분비를 억제한다고 알려져 있다[68]. 측뇌실로 주입한 ANP는 혈장 AVP 농도를 감소시키며 수리뇨를 증가시킨다[68, 69]. 저자들은 DNP의

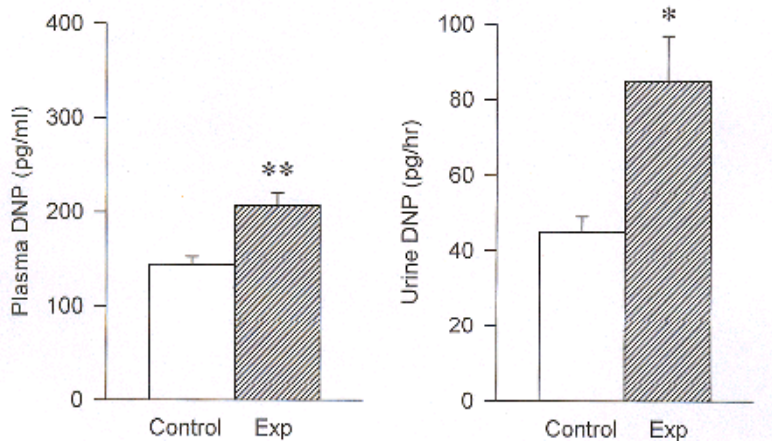

*Fig. 5. Plasma DNP level in BUO (A) and urinary excretion of DNP in postobstructive diuresis (B). Each column represents mean±SEM of 6 rats. *p<0.01 vs. control.*

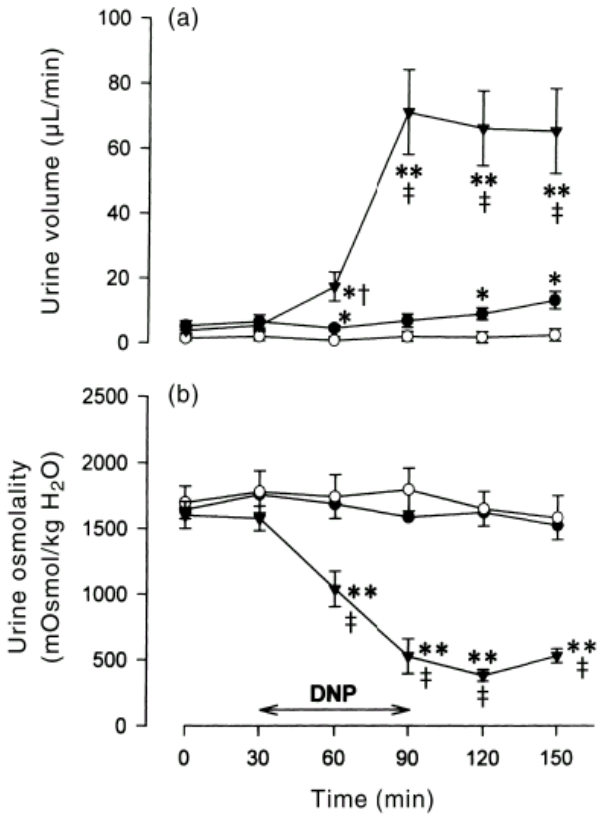

Fig. 6. *Effects of intracerebroventricular (▾) and intravenous (•) infusion of Dendroaspis natriuretic peptide (DNP; 6 pmol/mn) on urine (a) volume and (b) osmolality. (○), control. each point represents the mean±SEM of six rats. **p<0.05, †p<0.01 compared with control; ‡p<0.05, §<0.01 vs. intravenous DNP group.*

중추신경계 역할을 알아보고자 측뇌실에 DNP를 주입하였으며, 이 때 요중 나트륨 배설과 사구체 여과율에는 유의한 차이를 보이지 않았으나, 요량의 증가와 더불어 요삼투압이 유의하게 감소하였다(Fig. 6)[70]. 이는 DNP가 ANP와 마찬가지로 중추신경계에서 AVP 분비를 억제하여 작용을 나타냄을 시사한다. 하지만 ANP와는 달리 작용시간은 1시간 이상 지속되어 DNP의 대사과정이 ANP와는 다를 것임을 시사한다.

결론 및 전망

지난 수년간의 연구로 ANP의 작용부위로만 알려졌던 신장이 직접 ANP, BNP 및 CNP 등 이뇨 호르몬을 생산하고 분비하는 장소임이 드러나고 있다. 또한 혈장 ANP 농도는 나트륨 이뇨 및 수분이뇨 증가와 직접 상관관계는 없다고 인정되고 있다. 흰쥐에서 신장 조직 ANP 계의 기능이 DOCA-salt 처리, 당뇨병, 부분 신장 적출술과 요관 폐쇄 등과 같은 다양한 병태생리학적 조건하에서 변할 수 있음도 알려져 있다. 따라서 주로 심장에서 기원하는 순환 ANP와는 별도로 신장에서 국소 NP 계가 요 나트륨 배설을 조절할 것으로 보인다. 향후 각종 부종을 일으키는 질환에서 신장 NP 계의 변조 여부에 대한 연구가 활발히 진행될 것으로 보인다. ANP와 NEP억제제의 복합치료가 울혈성 심부전 환자에서 상승작용이 알려져 있으며, 최근 ANP보다 작용시간이 길어 임상적 적용이 가능할 것으로 보이는 DNP 및 NEP억제제 등과의 복합치료가 시도될 것으로 보인다.

감사의 글

이 논문에서 인용되거나 논의된 연구의 일부분은 전남대학교 유전자 제어 의과학 연구소 연구비 지원에 의해 수행된 것이다.

참 고 문 헌

1) De Bold AJ, Borenstein HB, Veress AT, Sonnenberg H : A rapid and potent natriuretic response to intravenous injection of atrial myocardial extracts in rats. *Life Sci* **28:**89-94, 1981
2) Dhingra H, Roongsritong C, Kurtzman NA : Brain natriuretic peptide : role in cardiovascular and volume homeostasis. *Semin Nephrol* **22:**423-437, 2002
3) Wei CM, Heublein DM, Perrella MA, Lerman A, Rodeheffer RJ, McGregor CG, Edwards WD, Schaff HV, Burnett JC Jr : Natriuretic peptide system in human heart failure. *Circulation* **88:**1004-1009, 1993
4) Chen HH, Burnett JC Jr : C-type natriuretic peptide : the endothelial component of the natriuretic peptide system. *J Cardiovasc Pharmacol* **32:**S22-S28, 1998
5) Schweitz, H, Vigne P, Moinier D, Frelin C, and Lazdunski M : A new member of the natriuretic peptide family is present in the venom of the green mamba (Dendroaspis angusticeps). *J Biol Chem* **267:**13928-13932, 1992
6) Collins, E, Bracamonte MP, Burnett JC, Jr, Miller VM : Mechanism of relaxations to dendroaspis natriuretic peptide in canine coronary arteries. *J Cardiovasc Pharmacol* **35:**614-618, 2000
7) Schirger, JA, Heublein DM, Chen HH, Lisy O, Jougasaki M, Wennberg PW, Burnett JC, Jr : Presence of dendroaspis natriuretic peptide-like immunoreactivity in human plasma and its increase during human heart failure. *Mayo Clin Proc* **74:** 126-130, 1999
8) Achilihu G, Frishman WH, Landau A : Neutral endopeptidase inhibitors and atrial natriuretic pep-

tide. *J Clin Pharmacol* **31:**758-762, 1991
9) Koller KJ, Goeddel DV : Molecular biology of the natriuretic peptides and their receptors. *Circulation* **86:**1081-1088, 1992
10) Maack T, Suzuki M, Almeida FA, Nussenzveig D, Scarborough RM, McEnroe GA, Lewicki JA : Physiological role of silent receptors of atrial natriuretic factor. *Science* **238:**675-678, 1987
11) Hirose S, Hagiwara H, Takei Y : Comparative molecular biology of natriuretic peptide receptors. *Can J Physiol Pharmacol* **79:**665-672, 2001
12) Charles CJ, Espiner EA, Nicholls MG, Richards AM, Yandle TG, Protter A, Kosoglou T : Clearance receptors and endopeptidase 24.11 : equal role in natriuretic peptide metabolism in conscious sheep. *Am J Physiol* **271:**R373-R380, 1996
13) Kishimoto I, Nakao K, Suda SI, Hosoda K, Toshimasa T, Itoh H, Imura H : Downregulation of C-receptor by natriuretic peptides via ANP-B receptor in vascular smooth muscle cells. *Am J Physiol* **265:**H1373-H1379, 1993
14) Huang CL, Lewicki J, Johnson LK, Cogan MG : Renal mechanisms of action of rat atrial natriuretic factor. *J Clin Invest* **75:**769-773, 1985
15) Sonnenberg H, HonrathU, Chong CK, Wilson DR : Atrial natriuretic factor inhibits sodium transport in medullary collecting duct. *Am J Physiol* **250:**F963-F966, 1986
16) Marin-Grez M, Fleming JT, Steinhausen M : Atrial natriuretic peptide causes pre-glomerular vasodilatation and post-glomerular vasoconstriction in rat kidney. *Nature* **324:**473-476, 1986
17) Fried TA, McCoy RN, Osgood RW, Stein JH : Effect of atriopeptin III on determinants of glomerular filtration rate in the in vitro perfused dog glomerulus. *Am J Physiol* **250:**F1119-F1122, 1986
18) Harris PJ, Thomas D, Morgan TO : Atrial natriuretic peptide inhibits angiotensin-stimulated proximal tubular sodium and water reabsorption. *Nature* **326:**697-698, 1987
19) Dillingham MA, Anderson RJ : Inhibition of vasopressin action by atrial natriuretic factor. *Science* **231:**1572-1573, 1986
20) Wijeyaratne CN, Moult PJ : The effect of alpha human atrial natriuretic peptide on plasma volume and vascular permeability in normotensive subjects. *J Clin Endocrinol Metab* **76:**343-346, 1993
21) Hunt PJ, Richards AM, Espiner EA, Nicholls MG, Yandle TG : Bioactivity and metabolism of C-type natriuretic peptide in normal man. *J Clin Endocrinol Metab* **78:**1428-1435, 1994
22) Saxenhofer H, Raselli A, Weidmann P, Forssmann WG, Bub A, Ferrari P, Shaw SG : Urodilatin, a natriuretic factor from kidneys, can modify renal and cardiovascular function in men. *Am J Physiol* **259:**F832-F838, 1990
23) Wada A, Tsutamoto T, Matsuda Y, Kinoshita M : Cardiorenal and neurohumoral effects of endogenous atrial natriuretic peptide in dogs with severe congestive heart failure using a specific antagonist for guanylate cyclase-coupled receptors. *Circulation* **89:**2232-2240, 1994
24) Zhang PL, Mackenzie HS, Troy JL, Brenner BM : Effects of an atrial natriuretic peptide receptor antagonist on glomerular hyperfiltration in diabetic rats. *J Am Soc Nephrol* **4:**1564-1570, 1994
25) Angeli P, Jimenez W, Arroyo V, Mackenzie HS, Zhang PL, Claria J, Rivera F, Brenner BM, Rodes J : Renal effects of natriuretic peptide receptor blockade in cirrhotic rats with ascites. *Hepatology* **20:**948-954, 1994
26) Figueroa CD, Lewis HM, MacIver AG, mackenzie JC, Bhoola KD : Cellular localization of atrial natriuretic factor in the human kidney. *Nephrol Dial Transplant* **5:**25-31, 1990
27) Totsune K, Takahashi K, Murakami O, Satoh F, Sone M, Saito T, Mouri T, Abe K : Natriuretic peptides in the human kidney. *Hypertension* **24:**758-762, 1994
28) Dagnino L, Drouin J, Nemeer M : Differential expression of natriuretic peptide genes in cardiac and extracardic tissues. *Mol Endocrinol* **5:**1292-1300, 1991
29) Greenwald JE, Ritter D, Tetens E, Rotwein R : Renal expression of the gene for atrial natriuretic factor. *Am J Physiol* **263:**F974-F978, 1992
30) Suzuki E, Hirata Y, Hayakawa H, Omata M, Kojima M, kangawa K, Minamino N, Matsuo H : Evidence for C-type natriuretic peptide production in the rat kidney. *Biochem Biophys Res Commun* **192:**532-538, 1993
31) Goetz K, Drummer C, Zhu JL, Leadley R, Fiedler F, Gerzer R : Evidence that urodilatin, rather than ANP, regulates renal sodium excretion. *J Am Soc Nephrol* **1:**867-874, 1990
32) Lee YJ, Shin SJ, Tan MS, Hsieh TJ, Tsai JH : Increased renal atrial natriuretic peptide synthesis in rats with deoxycorticosterone acetate salt treatment. *Am J Physiol* **271:**F779-F789, 1996
33) Shin SJ, Lee YJ, Tan MS, Hsieh TJ, Tsai JH : Increased atrial natriuretic peptide mRNA expression in the kidney of diabetic rats. *Kidney Int* **51:**1100-1105, 1997
34) Luk JK. Wong EF. Wong NL : Downregulation of atrial natriuretic factor clearance receptors in experimental chronic renal failure rats. *Am J Physiol* **269:**H902-H908, 1995
35) Totsune K, Mackenzie HS, Totsune H, Troy JL, Lytton J, Brenner BM : Upregulation of atrial natriuretic peptide gene expression in remnant kidney of

rats with reduced renal mass. *J Am Soc Nephrol* **9:**1613-1619, 1998
36) Allen TJ, Cooper ME, O,Brien RC, Bach LA, Jackson B, Jerums G : Glomerular filtration rate in streptozotocin-induced diabetic rats. Role of exchangeable sodium, vasoactive hormones, and insulin therapy. *Diabetes* **39:**1182-1190, 1990
37) Ortola F, Ballermann BJ, Anderson S, Mendez RE, Brenner BM : Elevated plasma atrial natriuretic peptide levels in diabetic rats, potential mediator of hyperfiltration. *J Clin Invest* **80:**670-674, 1987
38) Lee YJ, Lin SR, Shin SJ, Tsai JH : Increased adrenal medullary atrial natriuretic polypeptide synthesis in patients with primary aldosteronism. *J Clin Endocrinol Metab* **76:**1357-1362, 1993
39) Gardner DG, Deschepper CF, Baxter JD : The gene for the atrial natriuretic factor in the aortic arch. *Hypertension* **9:**103-106, 1987
40) Gutkowska J, Nemer M : Structure, expression and function of atrial natriuretic factor in extraatrial tissues. *Endocr Rev* **10:**519-536, 1989
41) Harris RC, Brenner BM, Seifter JL : Sodium-hydrogen exchange and glucose transoprt in renal microvillus membrane vesicles from rats with diabetes mellitus. *J Clin Invest* **77:**724-733, 1986
42) Zhang PL, Mackenzie HS, Troy JL, Brenner BM : Effects of an atrial natriuretic peptide receptor antagonist on glomerular hyperfiltration in diabetic rats. *J Am Soc Nephrol* **4:**1564-1570, 1994
43) Sechi LA, Valentin J, Griffin CA, Lee E, Bartoli E, Humphreys MH, Schambelan M : Receptors for atrial natriuretic peptide are decreased in the kidney of rats with streptozotocin-induced diabeltes mellitus. *J Clin Invest* **95:**2451-2457, 1995
44) Kook H, Lee J, Kim SW, Kim SW, Baik YH : Augmented natriuretic peptide-induced guanylyl cyclase activity and vasodilation in experimental hyperglycemic rats. *Jpn J Pharmacol* **88:**167-173, 2002
45) Choi KC, Park HC, Lee JU : Attenuated release of atrial natriuretic peptide and vasorelaxation in streptozotocin-induced diabetic rats. *J Korean Med Sci* **9:**101-106, 1994
46) Purkerson ML, Blaine EH, Stokes TJ, Klahr S : Role of atrial peptide in the natriuresis and diuresis that follows relief of obstruction in rat. *Am J Physiol* **256:**F583-F589, 1989
47) McDougal WS. Wright FS : Defect in proximal and distal sodium transport in post-obstructive diuresis. *Kidney Int* **2:**304-317, 1972
48) Purkerson ML, Klahr S : Protein intake conditions the diuresis seen after relief of bilateral ureteral obstruction in the rat. *Proc Soc Exp Biol Med* **177:**62-68, 1984
49) Suki WN, Guthrie AG, Martinez-Maldonado M, Eknoyan G : Effects of ureteral pressure elevation on renal hemodynamics and urine concentration. *Am J Physiol* **220:**38-43, 1971
50) Kim SW, Cho SH, Oh BS, Yeum CH, Choi KC, Ahn KY, Lee J : Diminished renal expression of aquaporin water channels in rats with experimental bilateral ureteral obstruction. *J Am Soc Nephrol* **12:**2019-2028, 2001
51) Yeum CH, Kim SW, Lee SC, Choi KC, Ahn KY, Lee J : Diminished expression of aquaporin water channels in ureteral-obstructed kidney in rats. *Scand J Urol Nephrol* **37:**99-105, 2003
52) Kim SW, Lee JU, Park JW, Hong JH, Kook H, Choi C, Choi KC : Increased expression of atrial natriuretic peptide in the kidney of rats with bilateral ureteral obstruction. *Kidney Int* **59:**1274-1282, 2001
53) Kim SW, Li Y, Kim S, Oh YW, Lee JU : Local renal and vascular natriuretic peptide system in obstructive uropathic rats. *Urol Res* **30:**97-101, 2002
54) Kim SW, Lee JU, Choi KC : Increased expression of atrial natriuretic peptide in ureteral obstructed kidneys in rats. *Scand J Urol Nephrol* **35:**163-168, 2001
55) An MR, Chung YJ, Kang DG, Nam SC, Lee J : Augmented expression of cardiac atrial natriuretic peptide system in hypertensive rats. *J Korean Med Sci* 14:497-501, 1999
56) Kim SW, Lee JU, Kim NH, Choi KC : Effects of altered body fluid balance and high blood pressure on the plasma brain natriuretic peptide in rats. *J Korean Med Sci* **12:**117-122, 1997
57) Lee JU : Atrial natriuretic peptide attenuates the development of hypertension in 2-Kidney, 1-Clip goldblat rats. *대한생리학회지* **23:**43-48, 1989
58) Nuglozeh E, Gauquelin G, Garcia R, Tremblay J, Schiffrin EL : Atrial natriuretic peptide receptors in renal papilla of DOCA-salt hypertensive rats. *Am J Physiol* **259:**F130-F137, 1990
59) Kim SW, Lee JU, Oh YW, Li YS, Kim NH, Choi KC : Differential Regulation of Atrial Natriuretic Peptide in Clipped and Contralateral Kidneys in Two-Kidney. One Clip Hypertension. *대한신장학회지* **21:**728-733, 2002
60) Lee JU, Kang DG, Kook H, Kim IK, Oh BS : Differentially altered vascular guanylate cyclase isoforms in experimental hypertensive rats. *J Korean Med Sci* **14:**386-392, 1999
61) Lee J, Lee SH, Kang DG, Kim SW : Effects of nitric oxide synthesis inhibition on the atrial natriuretic peptide system. *Pharmacol Res* **42:**275-279, 2000
62) Lee J, Ha JH, Kim S, Oh Y, Kim SW : Caffeine decreases the expression of Na^+/H^+-ATPase and the type 3 Na^+/H^+ exchanger in rat kidney. *Clin Exp Pharmacol Physiol* **29:**559-563, 2002

63) Clive DM, Stoff JS : Renal syndromes associated with nonsteroidal anti-inflammatory drugs. *New Engl J Med* **310:**563-572, 1984
64) Kim SW, Kim J, Lee JU : Indomethacin increase the trafficking and urinary excretion of aquaporin-2 in the kidney in rats. *J Am Soc Nephrol* (submitted).
65) Kim SW, Choi KC, Lee JU : Indomethacin diminished expression of natriuretic peptide receptor and guanylyl cyclase activity in the kidney in rats. (unpublished data).
66) Fabrega E, Crespo J, Rivero M, Casafont F, Castro B, Garcia-Unzueta MT, Amado JA, Pons-Romero F : Dendroaspis natriuretic peptide in hepatic cirrhosis. *Am J Gastroenterol* **96:**2724-2729, 2001
67) Kim SW, Lee JU, Kim SZ, Choi KC, Kim NH, Cho KW : Enhanced Dendroaspis natriuretic peptide immunoreactivity in experimental ureteral obstruction. *Nephron* **92:**369-372, 2002
68) Lee J, Feng J, Malvin RL, Huang BS, Grekin RJ : Centrally administered atrial natriuretic factor increases renal water excretion. *Am J Physiol* 252: F1011-F1015, 1987
69) Robertson G : Thirst and vasopressin function in normal and disordered states of water balance. *J Lab Clin Med* **101:**351-371, 1983
70) Lee JU, Kim SW : Dendroaspis natriuretic peptide administered intracerebroventricularly increases renal water excretion. *Clin Exp Pharmacol Physiol* **29:**195-197, 2002