

## 신사구체질환에서 세포외 기질구성요소의 면역병리학적 검색

연세대학교 의과대학 병리학교실

성 순 희\*\* · 최 인 준\*

### Immunohistochemical Study on Expression of Extracellular Matrix Components in Glomerular Diseases

Sun Hee Sung, M.D. and In Joon Choi, M.D.

*Department of Pathology Yonsei University College of Medicine*

Most glomerular lesions are associated with qualitative and quantitative alterations of the extracellular matrix components, having relation to progressive glomerular sclerosis. We aimed to investigate the characteristic alterations in distribution of extracellular matrix components, such as fibronectin, laminin, collagen type III and IV in human glomerular diseases by immunohistochemical method. The materials included are 3 nephrectomy as normal control, 51 renal biopsies and 1 autopsy; 3 normal, 5 minimal change disease, 5 minimal change disease with minimal mesangial IgA deposit, 5 benign recurrent hematuria, 10 focal segmental glomerulosclerosis, 15 IgA nephropathy, 10 membranoproliferative glomerulonephritis, 2 diffuse mesangial sclerosis of infancy. Type IV collagen and laminin were present normally in the mesangium, GBM, TBM and interstitial vessels, and were increased at the portion of increased mesangial matrix, of sclerosis and thickened GBM in cases of IgA nephropathy, membranoproliferative glomerulonephritis, focal segmental glomerulosclerosis and diffuse mesangial sclerosis in the proportion to the glomerular damage. Type III collagen was absent in the normal glomeruli, but was detectable focally and segmentally in cases of membranoproliferative glomerulonephritis, IgA nephropathy and focal segmental glomerulosclerosis at the sclerotic portion. Fibronectin was normally detectable mainly in the mesangium, and partly and incompletely in GBM, and was increased at the portion of increased mesangial matrix, sclerosis and thickened GBM in cases of focal segmental glomerulosclerosis, membranoproliferative glomerulonephritis, IgA nephropathy and diffuse mesangial sclerosis, but was diminished at the old sclerotic portion or global sclerosis. The expression of these antibodies in cases of minimal change disease, minimal change disease with minimal mesangial IgA deposit, benign recurrent hematuria was not different, quantitatively and qualitatively, from that of normal glomeruli. These findings suggest that progressive glomerular sclerosis was due to the increase of extracellular matrix components such as type IV collagen, laminin, fibronectin and new appearance of type III collagen, and the expression was in proportion to the degree of sclerosis, but had no relation to the disease entity. (**Korean J Pathol 1994; 28: 288~296**)

**Key Words:** Extracellular matrix, Glomerulonephritis, Kidney

접 수: 1993년 12월 2일, 게재승인: 1994년 1월 10일

주 소: 서울시 서대문구 신촌동 134번지, 우편번호 120-752

연세대학교 의과대학 병리학교실, 최인준

\*본 연구는 1992년도 연세의대 교수연구비로 이루어졌음.

\*\*현소속: 이화여자대학교 의과대학 병리학교실

## 서 론

세포외 기질(extracellular matrix, ECM)은 과거 단순히 지지조직으로서의 역할뿐만이 아니라 최근 각 장기에 다양하고 특수한 역할들에 대해 알려져 왔는데<sup>1-6)</sup> 신사구체에서는 물리적인 지지조직으로서의 역할, 세포간의 부착, 사구체의 미세순환 및 사구체여과의 적절한 사구체내 생리학적 환경을 조성하는데 관여하는 것으로 알려져 있다<sup>7,8)</sup>. 여러 신사구체질환에서 사구체가 손상을 받으면 크게 두가지의 반응으로 나타나는데 첫째가 세포의 증식이며 둘째가 ECM의 양적인 증가와 그 구성요소의 변화이다<sup>9)</sup>. 이는 ECM의 합성 및 소멸과정에서의 이상과 관련이 있는 바 결국은 지속성 사구체 경화, 말기 신질환 혹은 만성 신부전을 야기하게 된다. 그러므로 여러 신사구체질환에서 해결해야 할 가장 중요한 문제중의 하나는 ECM에 관한 것으로서 ECM의 증가로 인하여 진행성 경화증을 초래하기 때문에 ECM에 대한 사구체질환에서의 역할 및 구성요소의 유지와 변동에 관한 연구가 필요하나 현재까지 부분적으로 보고되고 있을뿐이다<sup>10-12)</sup>. 그러므로 저자들은 정상대조군 및 여러 사구체질환에서 ECM의 표현양상과 질환의 진행에 따른 변화를 알아보고자 사구체를 구성하는 주요 ECM으로 알려진 laminin, 제IV형 교원질, fibronectin과 제III형 교원질에 대한 면역조직화학적 검사를 시행하였다.

## 연구재료 및 방법

### 1. 연구재료

연세의료원에서 신사구체질환의 의심하에 신생검한 표본 51예와 부검 1예 및 정상대조군으로 양성 신종양 또는 신외상으로 신절제한 표본 3예를 대상으로 하였다. 연구대상군의 분류는 다음과 같다.

### 2. 연구대상군

- I. Normal kidney(3예)
  - II. Minimal change disease(5예)
  - III. Minimal change disease with mesangial IgA deposits(5예)
  - IV. Benign recurrent hematuria(5예)
  - V. Focal segmental glomerulosclerosis(10예)
  - VI. IgA nephropathy(5예)-class II(5), III(7), IV(3) by WHO classification
  - VII. Membranoproliferative glomerulonephritis(10예)
  - VIII. Diffuse mesangial sclerosis(2예)
- VII군의 막성 증식성 사구체신염의 예들 중 3예는

혈청 B형 간염 표지자가 양성이었고 나머지의 예들은 특발성이었다. VII군의 미만성 혈관 간부 경화증 중 1예는 부검으로 진단된 예로 불완전형 Drash증후군에 해당하는 증례였다.

### 3. 연구방법

1) 조직학적 검색: periodic acid Schiff염색소견을 중심으로 광학현미경적 소견을 재검토하였다.

2) 면역조직화학적 검색: 제III형 교원질(MoAb, BioGenex: Temecula, CA 1:20희석), 제IV형 교원질(MoAb, DAKO, Carpenteria, CA 1:50희석), laminin(PoAb BioGenex; Temecula, CA 1:10희석)과 fibronectin(MoAb, DAKO, Carpenteria, CA 1:200희석)에 대한 항체를 이용하였다. 각 조직절편을 3 $\mu$  두께로 연속절편한 후 labeled streptavidin biotin(LSAB) 방법으로 DAKO-LSAB kit를 이용하여 염색하였으며 염색전 trypsin처리를 30분간 시행하였다.

3) 결과 판독: 각 항체별로 사구체의 모세혈관고리, 사구체의 경화부위를 포함한 혈관 간부, 간질내 혈관, 신세뇨관 기저막, 간질로 나누어 정상 신과 비교 검색하였고 그 염색강도에 따라 음성(-), 약양성( $\pm$ ), 중양성(++), 강양성(+++)으로 나누었다.

## 결 과

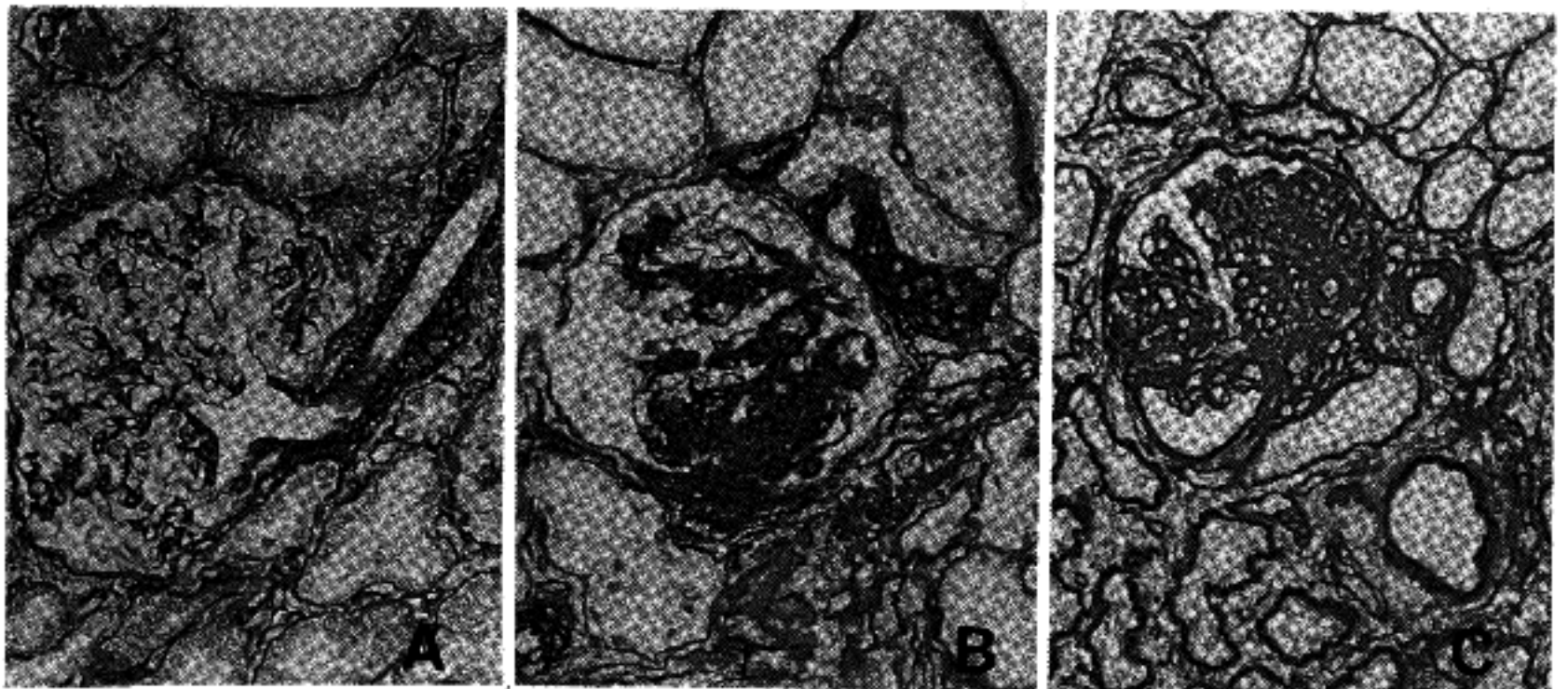
정상신은 제IV형 교원질이 사구체의 모세혈관고리, 혈관 간부와 간질내 혈관 및 세뇨관 기저막에 양성이었으며 신간질은 음성이었다. Laminin은 제IV형 교원질과 동일한 부위에 양성이었으며 양성의 정도도 유사하였다. 제III형 교원질은 사구체 모세혈관 고리와 혈관 간부 즉, 사구체내에는 음성이었으며 신간질내 혈관과 신간질에 양성이었다. Fibronectin은 사구체 모세혈관고리와 신세뇨관 기저막에 부분적 양성, 혈관 간부, 신간질의 혈관 및 신간질에 모두 양성을 보였다. 미세변화질환, 혈관 간부의 IgA 침착을 동반한 미세변화질환, 양성 재발성 혈뇨증은 정상신과 비교해 보았을때 침착부위나 침착정도에 있어서 의미있는 차이는 없었다. 다만 IgA침착을 동반한 미세변화질환에서는 혈관 간부위에 제IV형 교원질 laminin, fibronectin의 경미한 부분적인 증가가 있었다(Table 1). 제IV형 교원질은 국소성 분절성 사구체 경화증, IgA 신병증, 막성 증식성 사구체신염 및 미만성 혈관 간부 경화증에서 혈관간 기질의 증가부위에서 표현의 정도가 증가하였고 특히 사구체경화부위에서 현저하였다(Fig. 1).

사구체 모세혈관고리는 막성 증식성 사구체신염과 조직학 등급이 높은 IgA 신병증의 일부와 미만성 혈관 간부 경화증에서 사구체 모세혈관의 비후부위를 따

**Table 1.** Immunohistochemical results of type IV collagen, laminin, type III collagen and fibronectin in normal renal tissue and various glomerular diseases(1).

		Normal	MCD	MCDIgA	BRH
Collagen IV	GC	+	+	-	+
	Mes	+	-	+, --	+
	Vas	+	-	-	+
	TBM	+	-	+	+
	Ins	-	-	-	-
Laminin	GC	+	+	+	+
	Mes	+	+	+, ++	-
	Vas	-	+	+	+
	TBM	-	+	+	+
	Ins	-	-	-	-
Collagen III	GC	-	-	-	-
	Mes	-	-	-	-
	Vas	+	+	-	+
	TBM	-	-	-	-
	Ins	+	-	+	+
Fibronectin	GC	±	=	±	±
	Mes	+	+	+, ++	-
	Vas	+	+	+	-
	TBM	+	+	+	+
	Ins	+	+	+	+

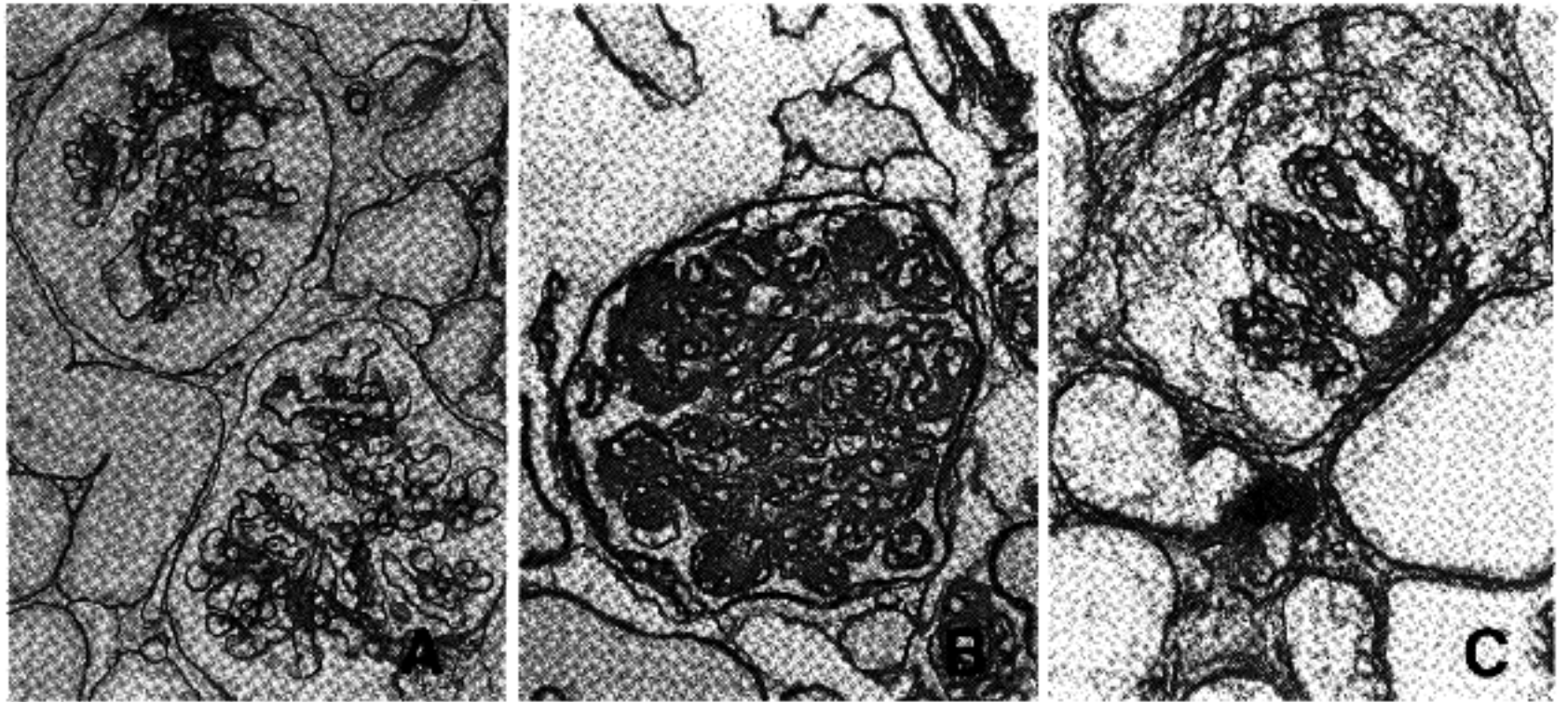
\*MCD: Minimal change disease, MCDIgA: Minimal change disease with mesangial IgA deposit, BRH: Benign recurrent hematuria, GC: glomerular capillary wall, Mes: mesangium, Vas: extraglomerular vasculature, TBM: tubular basement membrane, Ins: interstitium, S: sclerotic portion, A: TBM in atrophied tubule



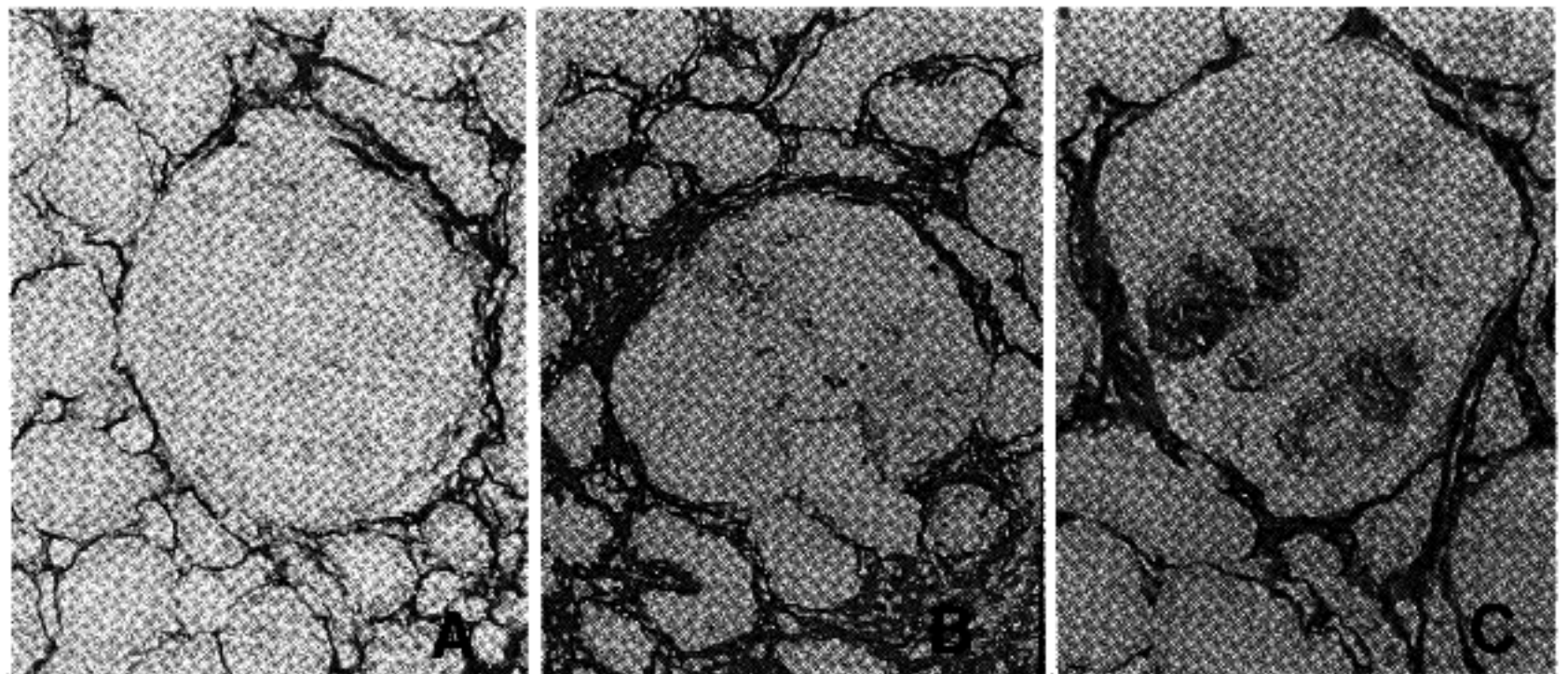
**Fig. 1.** The immunostainings of type IV collagen. The glomerulus of normal control(A) shows positive expression of capillary loops, mesangium, tubular basement membrane and vascular wall. It's expression is increased at the sclerotic portion, increased mesangial matrix and atrophied tubular basement membrane in the case of IgA nephropathy(B) and advanced focal segmental glomerulosclerosis(C).

라 제IV형 교원질, laminin, fibronectin의 표현의 정도가 증가하였다. 또한 위축된 세뇨관의 기저막을 따라 강하게 나타났다. Laminin은 제IV형 교원질과

침착의 부위나 침착의 정도에 있어 각 질환 별로 관찰하였을때 유사하였고 침착의 양상에 있어서도 의미있는 차이는 발견되지 않았다(Fig. 2). 정상 사구체에서



**Fig. 2.** The immunostainings of laminin. The case of benign recurrent hematuria(A)is not different with the normal glomeruli. And its distribution and the degree of intensity are similar with the type IV collagen. Laminin is increased in the thickened GBM, mesangium of membranoproliferative glomerulonephritis (B) and sclerotic portion and crescent of diffuse mesangial sclerosis(C)

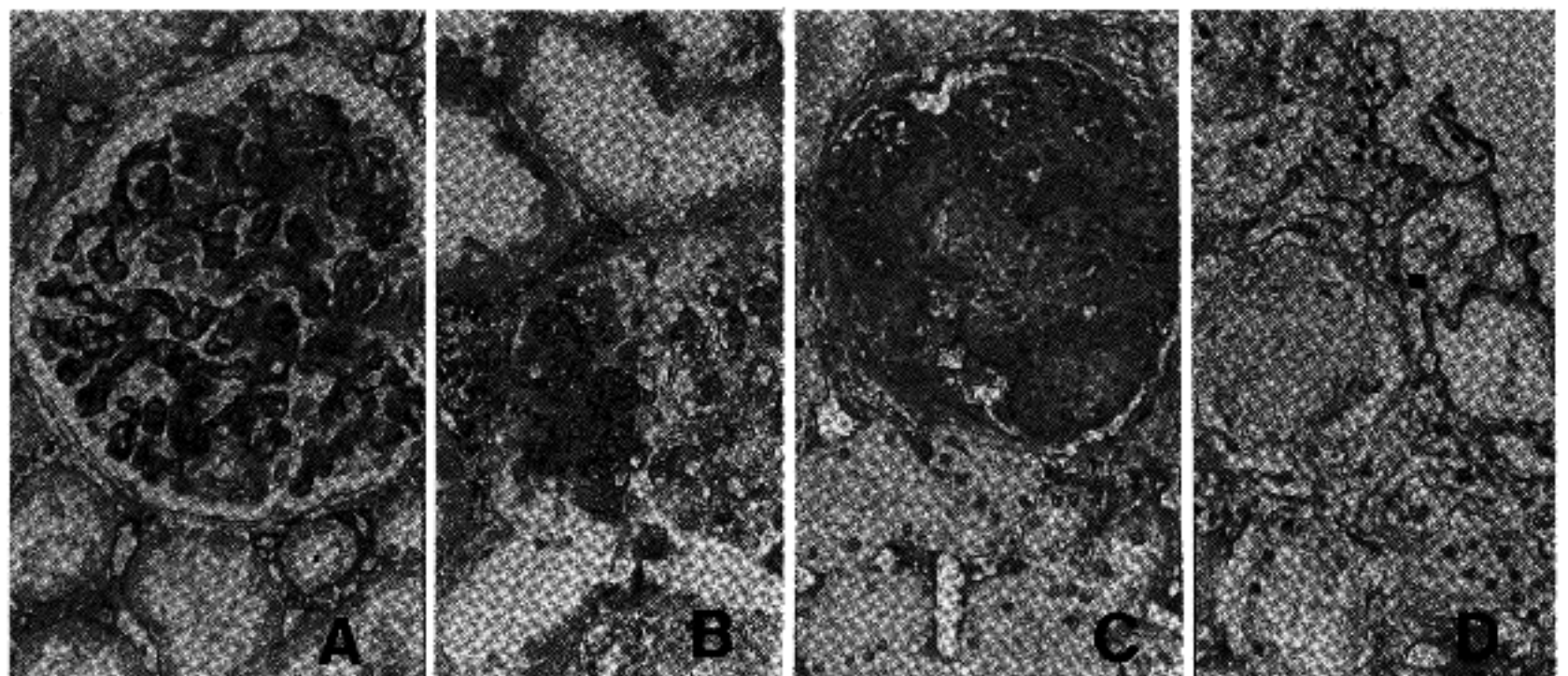


**Fig. 3.** Type III collagen of normal kidney(A). It is absent in the normal glomeruli, minimal change disease and benign recurrent hematuria. It is appeared segmentally in the glomeruli of IgA nephropathy(B)and membranoproliferative glomerulonephritis (C). It is increased in the interstitial fibrosis(B).

**Table 2.** Immunohistochemical results of type IV collagen, laminin, type III collagen and fibronectin in normal renal tissue and various glomerular diseases(II).

	Normal	MCD	FSGS	IgAN	NPGN	DMS
Collagen IV	GC	-	+	-,--	--+,+-	-,+--
	Mes	-	+(+,--+)	-+(++,+++)	-+(++,--+)	---+
	Vas	-	+	-	-	-
	TBM	-	+(++)	-(++)	-(++)	-
	Ins	-	-	-	-	-
Laminin	GC	-	+	-,+-	--+,+--+	---,--+--
	Mes	-	+(+,--+)	-+(++,+++)	-+(++,--+)	++--
	Vas	-	+	-	-	+
	TBM	-	+(++)	-(++)	-(++)	+
	Ins	-	-	-	-	-
Collagen III	GC	-	-	-	-	-
	Mes	-	-(±)	-(+)	-,(=,+)	-(=)
	Vas	-	+	-	-	+
	TBM	-	-	-	-	-
	Ins	-	+,--	-,+-	-,++	+,++
Fibronectin	GC	±	±,-	-,+-	--+,+--	+-,++-
	Mes	+	+(+,-)	-+(+,-)	-+(+,-)	+-(-++)
	Vas	+	+	-	-	+
	TBM	-	+(++)	-(++)	+(-)	+
	Ins	+	+,--	-,+-	-,++	+,++

FSGS: Focal segmental glomerulosclerosis, IgAN: IgA nephropathy, MPGN: Membranoproliferative glomerulonephritis, DMS: Diffuse mesangial sclerosis, GC; glomerular capillary wall, Mes: mesangium, Vas: extraglomerular vasculature, TBM: tubular basement membrane, Ins: interstitium, S: sclerotic portion, A: TBM in atrophied tubule



**Fig. 4.** Fibronectin is slightly increased in the mesangium of minimal change disease with mesangial IgA deposits(A). It shows segmental increase of in the sclerotic portion of IgA nephropathy(B). Global intense staining is found in membranoproliferative glomerulonephritis(C). There is no expression in the global sclerosis(D).

**Table 3.** The results of immunostaining of IgA nephropathy according to the WHO classification

		Normal	IgA nephropathy		
			II	III	IV
Collagen IV	GC	+	+	+, ++	++
	Mes	+	++	++(+++, +++)	++(+++, +++)
	Vas	+	+	+	+
	TBM	+	+	+(++)	+(++)
	Ins	-	-	-	-
Laminin	GC	+	+	+, ++	++
	Mes	+	++	++(+++, +++)	++(+++, +++)
	Vas	+	+	+	+
	TBM	+	+	+(++)	+(++)
	Ins	-	-	-	-
Collagen III	GC	-	-	-	-
	Mes	-	-	-(-, +)	-(-, +)
	Vas	+	+	+	+
	TBM	-	-	-	-
	Ins	+	+	+, ++	++
Fibronectin	GC	±	+	+, ++	++
	Mes	+	++	++(+++, +++)	++(+++, +++)
	Vas	+	+	+	+
	TBM	+	+	+(++)	+(++)
	Ins	+	+	+, ++	+, ++

GC: glomerular capillary wall, Mes: mesangium, Vas: extraglomerular vasculature  
 TBM: tubular basement membrane, Ins: interstitium, S: sclerotic portion  
 A: TBM in atrophied tubule

는 음성인 제III형 교원질은 막성 증식성 사구체신염과 IgA 신병증의 혈관간 기질의 증가가 심한 부위나 경화가 심한 부위에서 부분적인 양성 또는 약 양성을 나타내었고(Fig. 3) 국소성 분절성 사구체 경화증과 미만성 혈관 간부 경화증에서는 극히 일부의 경화부위에서 부분적인 약 양성을 나타내었다. 또한 간질의 혈관 및 간질조직 중 섬유화가 현저한 부위에서 양성의 정도가 증가하였다. Fibronectin은 막성 증식성 사구체신염, IgA 신병증, 국소성 분절성 사구체경화증과 미만성 혈관 간부 경화증 모두에서 혈관간 기질의 증가부위, 사구체경화부위, 위축된 세뇨관의 기저막 및 간질의 섬유화부위에 모두 표현정도가 증가된 양상이었으나 경화가 오래 진행된 부위 특히 전 경화(global sclerosis)부위에서는 오히려 양성의 정도가 감소하거나 음성이었다(Table 2, Fig. 4).

IgA 신병증을 WHO분류법에 의한 조직학적 등급에 따라 각 항체의 표현정도를 비교해 보았을 때(Table 3)조직학적인 등급이 높을 수록 제 IV형 교원질 laminin, fibronectin의 표현정도가 혈관간 기질의 증가부위를 중심으로 증가하였으며 class II에서는

제III형 교원질이 음성인데 비하여 class III, IV로 등급이 높아질수록 제 III형 교원질의 사구체내의 부분적인 출현이 빈번하였다.

## 고 찰

ECM은 과거부터 소위 결체조직으로 일컬어져 온 고분자의 복잡한 망상조직으로 크게 다당질 아미노 배당체(polysaccharide aminoglycans), proteoglycan과 섬유성 단백질로 나뉘며 섬유성 단백질은 다시 구조성 단백질(structural protein)과 부착성 단백질(adhesive protein)로 나뉜다<sup>6)</sup>. 구조성 단백질로는 여러 아형의 교원섬유들과 탄력섬유가 있으며 부착성 단백질로는 fibronectin과 laminin 등이 대표적이다<sup>6)</sup>. 정상 신을 구성하는 ECM으로는 사구체의 기저막을 구성하는것으로 제 IV형 교원질, laminin, 일부의 제 V, VI형 교원질 및 fibronectin이 있고 혈관 간부는 제 IV형 교원질, laminin, fibronectin, 제 V, VI형 교원질로 구성되어 있고 신 간질을 구성하는 것으로 제 I형, III형 교원질 및 소수의 제 V형, VI

형 교원질, fibronectin 등이 있다<sup>13,14</sup>). 사구체의 모세혈관의 벽을 구성하는 ECM은 주로 내피세포의 glycocalyx. 사구체기저막의 lamina rara 및 lamina densa, 족세포의 filtration slit diaphragm, 족세포돌기의 glycocalyx 등을 이루고 있다. 이들은 세포의 부착, 미세여과, integrin 수용체로서 관여하는데 세포간의 부착에 중요한 역할을 하는 것으로 sialoglycoprotein, 제 IV형 교원질은 Goodpasture 항원 등이 있으며 특히 Goodpasture 항원은 사구체 기저막의 융합에 관여한다. 미세여과시의 선택성은 여러 ECM 중 특히 당단백질과 proteoglycan으로 구성된 glycocalyx의 음이온의 역할에 의해 결정이 된다. Integrin 수용체는 세포와 세포, 세포와 ECM 간의 관계에 중요하며 사구체 손상에서 잠재적인 중요한 역할을 하게 된다<sup>15</sup>).

사구체질환에서 병인에 관계없이 만성 신부전으로 이행하는 데는 진행성 사구체경화증과 사구체기저막의 변화가 중요한 것으로 규정되는데 최근 심근증<sup>16</sup>, 간질성 폐질환<sup>17,18</sup>, 신병증<sup>19~22</sup>)에서 ECM의 역할과 구성성분에 대한 생화학적 및 단일클론 항체를 이용한 연구가 최근 활발하다. ECM의 양적 축적과 분해의 조절로 진행성 사구체 경화증을 예방할 수 있을 것으로 생각하여 최근 ECM의 제거 및 혈관 간부세포의 증식의 억제에 관한 연구가 많으나<sup>23,24</sup> 아직 국내에서 각 사구체 질환에 대한 ECM의 구성요소의 비교 및 분석에 대한 연구가 극히 적은 실정이다. 저자들의 연구결과를 개략하면 각 사구체질환에서 사구체에 정상적으로 존재하는 laminin, 제 IV형 교원질, fibronectin 등의 각 사구체질환에서의 변화의 양상이 특정한 질환의 종류에 관계되기 보다는 질환의 진행과정에서의 사구체의 기질의 변화, 특히 경화가 진행할수록 전반적으로 증가하는 양상을 보이는 "common pathway"의 성격을 띠는 것이다.

본 연구에서 특히 흥미있었던 것은 막성 증식성 사구체신염을 비롯한 진행성 사구체경화증을 보인 질환의 예들의 일부에서 정상 신사구체에는 존재하지 않는 제 III형 교원질의 출현을 관찰한 점이다. 제 III형 교원질은 신간질의 혈관의 평활근층과 간질을 주로 구성하는 교원질로<sup>7</sup> 진행성 사구체 경화를 일으키는 여러 신질환 예를 들면 반월상 신염, IgA 신병증, 막성 증식성 사구체신염, 역류성 신병증 등에서 국소성 분절성으로 사구체내에 출현하는 것을 Yoshioka 등은 관찰하였고<sup>25,26</sup>) 이는 또한 여러 신질환에서 혈중 및 뇨중 procollagen III의 증가로 뒷받침이 된다<sup>27</sup>). 제 III형 교원질이 사구체내에 출현하는 기전에 관해서는 사구체내에서 de novo로 혈관 간부세포로부터 생성된다는 설과 신간질에 정상적으로 존재하는 제 III형 교원질이 파괴된 Bowman 피막으로부터 유입된다는 설, 사구체내의 유입 소동맥에 존재하는 평활근으로부터 생성된다는 세가지 설이 있다<sup>28</sup>). 혈관 간부 세포에서

de novo로 생성된다는 설은 혈관 간부 세포의 배양실험에서 확인이 되었고<sup>28,29</sup>), 신간질로부터 유입된다는 설은 제 III형 교원질의 출현이 있는 사구체에서 Bowman 피막이 파괴되면서 간질로부터 유입되는 것을 병리조직학적으로 확인한 것이 이 가설을 뒷받침하며 이때 간질에 존재하는 섬유세포의 사구체내로의 이동이 중요한 역할을 한다<sup>30,31</sup>).

Fibronectin은 태생기에 각 장기의 세포의 분화 및 이동에 있어서 이를 도와 주는 중요한 ECM으로 신사구체의 초기에 간질에 출현하였다가 사라지고 다시 사구체 기저막과 혈관 간부에 출현하는 것으로 알려져 있다<sup>14</sup>). 이것이 또한 상처치유의 초기과정에 대거 출현하여 여러 염증세포들과 섬유모세포의 이동이 촉진하는 역할을 하며 치유기가 되면 감소하다가 소멸한다<sup>32</sup>). 크게 혈장에서 기원하는 형(plasma form, soluble form)과 조직 형(tissue form)으로 나누는데<sup>33</sup>) 정상사구체에서의 fibronectin의 존재는 혈관 간부세포에서 생성되어 주로 혈관 간부에 존재하며 사구체 기저막에서의 존재유무는 학자들에 따라 견해가 다르다<sup>8,13,14,33</sup>). 본 연구에서는 사구체기저막에서는 혈관 간부와 연결된 주변부를 따라 fibronectin의 불완전하고 부분적인 출현이 관찰되었다. Martinez-Hernandez 등은 사구체기저막의 fibronectin을 extrinsic component라 하여 기저막을 구성하는 고유의 ECM이라기 보다는 혈장으로 부터 유출되어 사구체 기저막에 분포하는 것이라 하였다<sup>8</sup>). Fibronectin은 또한 여러 진행성 사구체질환에서 그 표현이 증가되는 것으로 여러 문헌에 보고되고 있는데<sup>8,13,25,33,34</sup>) Dixon 등은 초기 병변 및 초기의 경화부위에 증가하나 경화가 오래 진행된 부위나 당뇨병 신병증에서 결절성 경화부위, 전경화부위에서는 오히려 감소한다고 하였는데<sup>35</sup>) 이는 저자들의 본 연구에서의 관찰한 바와 부합된다. Fibronectin이 여러 사구체질환 특히 급성 증식성 사구체질환에서 증가하는 이유로 혈장으로 부터 삼출성으로 축적되는 것과 사구체 자체에서 혈관 간부 세포에서 fibronectin의 생산이 증가되는 것으로 설명되고 있다. 이러한 fibronectin의 증가자체가 직접 사구체 기저막을 변화시켜 단백뇨 등 신기능의 이상을 일으키거나 사구체에 손상을 주기 보다는 fibronectin의 성질상 섬유소, heparin, 교원질등과 잘 결합하는 성질이 있어 이들의 침착을 용이하게 하여 사구체의 병변을 일으키고 사구체의 경화로의 과정을 도와 주는 것 같다<sup>33</sup>).

제 IV형 교원질과 laminin은 여러 사구체질환에서 질환의 경과정도에 따라 증가하는 것이 알려져 있는데 당뇨병 신병증<sup>21</sup>), 선천성 신증<sup>34</sup>), 역류성 신병증<sup>26</sup>), 막성사구체신염<sup>20</sup>)을 비롯한 여러 사구체질환에서 혈관간기질의 증가부위, 사구체기저막의 비후부위 및 경과부위에 동시에 침착이 증가하는 것으로 산발적으로 보고되었다. 본 연구에서도 각 질환군에서 제 IV형 교원질

및 laminin의 표현은 혈관간 기질의 증가부위와 경화부위 및 사구체기저막의 비후부위에 공히 침착의 정도가 증가하는 양상을 보였으며 각 질환 별 및 사구체의 부위 별 이들의 표현정도나 양상에 있어서는 특별한 차이는 없었다. 그러나 Fukasu등의 연구에 의하면 막성 사구체신염의 비후된 사구체기저막에서 이들의 분포양상이 서로 다른 것을 관찰하였는데 즉 기존의 기저막의 내측면은 제 IV형 교원질과 laminin이 공히 분포하나 spike형성 부위나 기저막의 외측(신생기저막) 부위는 제 IV형 교원질은 존재하지 않고 장측 상피세포로부터 생성된 laminin만이 존재한다고 하였다. 또한 Kim등<sup>21)</sup>은 당뇨병성 신병증에서 제 IV형 교원질은 세포외 기질의 증가부위에 증가하나 laminin은 감소한다고 하였고 제 IV형 교원질 중에서도 그 아형에 따라 사구체에서의 생산 및 존재부위가 다를 것을 발견하였다. 그러므로 각 사구체질환에서의 정확한 사구체에서의 침착 및 증가부위는 면역전자현미경적 방법등을 통해 보다 정교한 검색이 이루어져야겠고 제 IV형 교원질의 아형에 따른 질환별 및 부위별 차이도 앞으로 더 밝혀져야 하겠다. IgA 신병증에서 WHO조직학적 분류에 따른 등급별 각 항체의 표현양상의 차이에서 조직학적인 변화가 심할수록 이에 비례하여 사구체내의 제 IV형 교원질, laminin, fibronectin의 침착이 증가하였고 제 III형 교원질은 class II에서는 음성인 반면 class가 증가할수록 그 빈도가 증가하였는데 이는 Tomonio의 연구결과와 일치한다<sup>30)</sup>.

## 결 론

여러 진행성 사구체질환에서 ECM의 양적 및 구성요소의 변화는 사구체질환의 각 종류에 따른 차이보다는 질환의 진행과정에 따른 사구체의 변화 특히 메산지움기질의 증가 및 경화의 정도에 비례하며 초기 병변에서는 신사구체에 원래 존재하는 제 IV형 교원질, laminin, fibronectin이 양적으로 증가하지만 경화의 정도가 심한 경우에는 정상적으로는 존재하지 않은 제 III형 교원질이 출현하고 진행된 경화부위에서는 fibronectin의 출현은 오히려 감소하였다.

## 참 고 문 헌

- 1) McDonald JA. *Cell biology of extracellular matrix. Annu Rev Cell Biol* 1988; 4: 183-208
- 2) Cotran RS, Kumar V, Robbins SL. *Robbins pathologic basis of disease. 4th ed. W.B. Saunder Co. Philadelphia* 1989; 76-83
- 3) Burgeson RE. *New collagen, new concepts. Ann Rev Cell Biol* 1988; 4: 551-557
- 4) Buck AF. *Cell surface receptors for extracellular matrix molecules. Ann Rev Cell Biol* 1987; 3: 179-205
- 5) Liota LA, Rao LN, Barsky SH. *Tumor invasion and the extracellular matrix. Lab Invest* 1983; 49: 636-649
- 6) Alberts B, Bray D, Lewis J, Raff M, Roberts K, Watson JD. *Molecular biology of the cell. 2nd ed. Garland publishing, Inc New York & London* 1989; 802-836
- 7) Scheinman JI, Foidart JM, Michael AF. *The immunohistology of glomerular antigens. V. The collagenous antigen of the glomerulus. Lab Invest* 1980; 43: 373-381
- 8) Martinez-Hernandez A, Amenta PS. *The basement membrane in pathology. Lab Invest* 1983; 48: 656-677
- 9) Lovett DH, Sterzel RB. *Cell culture approaches to the analysis of glomerular inflammation. Kid Int* 1986; 30: 246-254
- 10) Kleinman HK, Klebe RJ, Martin GR. *Role of collagenous matrices in the adhesion and growth of cells. J Cell Biol* 1981; 88: 473-485
- 11) Hall GH, Farson DA, Bissel MJ. *Lumen formation by epithelial cell lines in response to collagen overlay: a morphogenetic model in culture. Proc Natl Acad Sci USA* 1982; 79: 4672-4676
- 12) Whica MS, Lowrie G, Kohn E, Bagavandoss P, Mahn T. *Extracellular matrix promotes mammary epithelial growth and differentiation in vitro. Proc Natl Acad Sci USA* 1982; 79: 3213-3217
- 13) Oomura A, Nakamura T, Arakawa M, Ooshima A, Isemura M. *Alterations in the extracellular matrix components in human glomerular disease. Virchows Archiv A Pathol Anat* 1989; 415: 154-159
- 14) Michael AF, Yang JY, Falk RJ, Bennington MJ, Scheinman JI, Vernier RL, Fish AJ. *Monoclonal antibodies to human renal basement membranes: Heterogenetic and ontogenic changes. Kid Int* 1983; 24: 74-86
- 15) Heptinstall RH. *Pathology of the kidney 4th ed. Little, Brown & Company. Boston, Toronto, London* 1992; 1: 41-47
- 16) Reddi AS. *Collagen metabolism in the myocardium of normal and diabetic rats. Exp Molec Pathol* 1988; 48: 236-243
- 17) Federspiel SJ, DiMari SJ, Hown AM, Guerry-Force ML, Haralson MA. *Extracellular matrix biosynthesis by cultured fetal rat lung epithelial cells. III. Effects of chronic exposure to epidermal growth factor on growth, differentiation and collagen biosynthesis. Lab Invest* 1991; 64: 463-473
- 18) Kuhn III C, Boldt J, King TE Jr, Crouch E, Vartio T, McDonald JA. *An immunohistochemical study*



- of architectural remodelling and connective tissue synthesis in pulmonary fibrosis. *Am Rev Respir Dis* 1989; 140: 1693-1703
- 19) Dixey J, Moss J, Woodrow DE, Shore I, Maini RN. SLE nephritis: an ultrastructural immunogold study to evaluate the relationship between immune complexes and the basement membrane components type IV collagen, fibronectin and heparan sulfate proteoglycans. *Clin Pathol* 1990; 34: 95-102
- 20) Fukasu A, Matsuo S, Killen PD, Martin GR, Andres GA, Brentjens JR. The glomerular distribution of type IV collagen and laminin in human membranous glomerulonephritis. *Hum Pathol* 1988; 19: 64-68
- 21) Kim Y, Kleppel MM, Butowski R, Mauer SM, Wieslander J, Michael AF. Differential expression of basement membrane collagen chains in diabetic nephropathy. *Am J Pathol* 1991; 138: 413-420
- 22) Funabiki K, Horikishi S, Tomino Y, Nakai Y, Koide H. Immunohistochemical analysis of extracellular components in the glomerular sclerosis of patient with glomerulonephritis. *Clin Nephrol* 1990; 34: 239-246
- 23) Kashigarian M and Sterzel RB. The pathobiology of the mesangium: overview. *Kid Int* 1992; 41: 524-529
- 24) Fukatsu A, Matsuo S, Tamai H, Sakamoto N, Matsuda T, Hirano T. Distribution of interleukin-6 in normal and diseased human kidney. *Lab Invest* 1991; 65: 61-66
- 25) Yoshioka K, Yakemurr T, Tohda M, Akano N, Miyamoto L, Ooshima A, Maki S. Glomerular localization of type III collagen in human kidney disease. *Kid Int* 1989; 35: 1203-1211
- 26) Yoshioka K, Takemura T, Matubara K, Miyamoto H, Akano N, Maki S. Immunohistochemical studies of reflux nephropathy: The role of extracellular matrix, membrane attack complex and immune cells in glomerular sclerosis. *Am J Pathol* 1987; 129: 223-231
- 27) Keller F, Rehbin C, Schwartz A, Fleck M, Hayasaka A, Schuppan D, Offermann G, Hahn EG. Increased procollagen III production in patients with kidney disease. *Nephron* 1988; 50: 332-337
- 28) Striker GE, Killen PD, Farin FM. Human glomerular cells in vitro: Isolation and characterization. *Trans Proc* 1980; 12: 88-99
- 29) Foidart JM, Foidart JB, Mahieu PR. Synthesis of collagen and fibronectin by glomerular cells in culture. *Renal Physiol* 1980; 3: 183-192
- 30) Striker LM, Killen PD, Chi E, Striker GE. The composition of glomerulosclerosis I. Studies in focal sclerosis, crescentic glomerulonephritis and membranoproliferative glomerulonephritis. *Lab Invest* 1984; 51: 181-192
- 31) Vracko R. Basal lamina scaffold: Anatomy and significance for maintenance of orderly tissue structure: a review. *Am J Pathol* 1974; 77: 314-321
- 32) Bauer PS Jr, Parks DH. The myofibroblast anchoring strand-The fibronectin in wound healing and the possible loci of collagen field assembly. *J Trauma* 1983; 23: 853-862
- 33) Dixon AJ, Burns J, Dunnill MS, McGee J. Distribution of fibronectin in normal and diseased human kidneys. *J Clin Pathol* 1980; 33: 1021-1028
- 34) Autio-Harmanen H, Karttunen T, Risteli L, Risteli J, Rapola J. Accumulation of laminin and type IV collagen in the kidney in congenital nephrosis. *Kid Int* 1985; 27: 662-666
- 35) Tomino Y, Funabiki K, Shirato I, Koide H, Eguchi K, Yagame M, Sakai H. Computer imaging analysis of glomerular extracellular components in patients with IgA nephropathy. *Acta Pathol Jpn* 1989; 39: 296-305