

신장상피세포에서 단백질 endocytosis에 대한 카드뮴의 영향. 김정룡, 안도환, 최중수, 박양생. 고신외과대학, 생리학교실.

카드뮴 증독시 나타나는 전형적인 신기능변화의 하나로 단백뇨를 들 수 있는데, 이는 사구체를 통해 여과된 혈장단백질이 신세뇨관에서 재흡수되지 못하고 요중으로 배설되기 때문인 것으로 알려져있다. 이러한 현상에 대한 기전을 밝히기 위하여 본 연구에서는 신세뇨관 세포의 단백질 운반수단인 receptor-mediated endocytosis 과정에 대한 카드뮴의 영향을 조사하였다. 단백질 모델로는 fluorescein isothiocyanate (FITC)로 표지된 소혈청알부민 (FITC-albumin)을 사용하였으며, 근위세뇨관 세포 모델로는 American opossum 신장세포에서 유래된 OK 세포를 배양하여 이용하였다. 세포가 자라 단세포층을 이룬 후 실험에 사용하였으며, 카드뮴의 영향을 조사할 때는 세포를 37°C에서 100  $\mu$ M CdCl<sub>2</sub>에 60분 간 노출한 후 씻어낸 다음 사용하였다. 세포내로의 FITC-albumin 이동은 37°C에서, 그리고 세포막의 FITC-albumin 결합은 4°C에서 각기 측정하였다. 세포내에 축적된 FITC-albumin량과 세포막에 결합된 FITC-albumin량은 형광분광 광도계로 측정 하였다. FITC-albumin의 세포막 결합과 세포내 축적이 모두 용액내 FITC-albumin 농도가 높아질 때 포화되며, 광도의 비형광 albumin이 존재할 때 심하게 억제되어 그 과정이 특수한 수용체에 의해 매개됨을 나타내었다. FITC-albumin의 세포내 축적은 receptor-mediated endocytosis 과정을 방해하는 조건이나 물질들, 즉 고장성용액 (endocytotic vesicle 형성 억제), NH<sub>4</sub>Cl (endosome의 산성화 억제제), cytochalasin D (actin-cytoskeleton 와해제), nocodazole (microtubule 파괴제) 등에 의해 억제되어 세포내로의 알부민 이동이 receptor-mediated endocytosis 과정에 의해 이루어짐을 보여주었다. 카드뮴으로 처리된 세포에서는 FITC-albumin의 축적이 심하게 억제되었는데, 동력학적 분석 결과 Vmax (최대이동율)가 감소되고 Km (Vmax/2를 위한 기질농도)이 증가됨을 알 수 있었다. 동력학적항수의 이러한 변화는 NH<sub>4</sub>Cl 처리시와 유사하였다. 카드뮴 처리시 세포막에 결합된 FITC-albumin량이 감소하였는데 그 이유는 Bmax (최대결합량, 즉 수용체의 총수)가 감소되기 때문이었다. 알부민-수용체 복합체의 해리상수 (Kd)와 pH에 따른 Kd의 변화 양상은 카드뮴처리로 달라지지 않았다. FITC-inulin을 이용하여 측정된 fluid-phase endocytosis는 카드뮴처리시 변화되지 않아 endocytotic vesicle의 형성에는 카드뮴이 영향을 미치지 않는 것으로 나타났다. 이러한 결과로 미루어 볼 때 카드뮴은 근위세뇨관세포에서 단백질의 receptor-mediated endocytosis작용에 장애를 일으키며 그 이유는 아마도 카드뮴이 endosome의 산성화를 방해함으로써 알부민-수용체 해리작용을 저해하여 세포막으로의 수용체 재순환과 endocytosis 과정의 진행속도를 낮추기 때문인 것으로 사료된다. 만일 이러한 변화가 체내에서 일어난다면 카드뮴 증독 환자에서 볼 수 있는 단백뇨 현상이 나타날 것이다.

### 정상인에서 oxytocin 투여에 따른 요농축 지표의 변화 : 항이뇨 호르몬으로서의 oxytocin

주권욱, 전은실, 김정훈, 이서진, 김연수, 안규리, 한진석, 김성권, 이정상  
서울대학교 의과대학 내과학교실

연자들은 oxytocin이 체외에서 vasopressin과 같이 항이뇨 작용이 있음을 증명하였고(Am J Physiol 1993, 265:F26), 인체의 수분대사 장애인 부종질환에서 oxytocin이 vasopressin과 마찬가지로 증가되어 있음을 관찰한 바 있다(JASN 1996, 7(9):1351). 그러나, 인체에서 oxytocin의 항이뇨 작용에 의한 수분조절능은 알려져 있지 않다. 이에 연자들은 oxytocin의 인체내 항이뇨 작용을 직접적인 방법으로 검증하기 위해 정상인에서 oxytocin과 vasopressin 투여에 따른 신장의 요농축 지표의 변화를 관찰하였다. 즉, 건강한 성인 남자 10명을 대상으로 기저상태와 24시간의 금식으로 유발한 탈수상태 및 oxytocin과 dDAVP 투여 후에 2시간 동안 수집한 요에서 요량, 요삼투질 농도, 자유수분배설율 등 요농축능을 나타내는 지표를 측정하였고, 요전해질 배설의 변화도 함께 관찰하였다. Oxytocin은 20 $\mu$ u/hour의 속도로 2시간30분 동안 정주하였고, dDAVP는 2 $\mu$ g을 피하로 주사하였다.

- 1) 체중은 기저상태 64.6 $\pm$ 7.5kg(이하 평균 $\pm$ 표준편차)에서 탈수시 62.7 $\pm$ 7.3kg로 감소하였다(p<0.05).
- 2) 기저상태와 탈수, oxytocin과 dDAVP 투여에 따른 혈청 전해질이나 삼투질농도의 변화는 없었으나, BUN은 기저상태(10.3 $\pm$ 2.3mg/dl)에 비해 탈수(20.0 $\pm$ 7.5mg/dl)시 증가되었다(p<0.05).
- 3) 2시간 요량은 기저상태의 446.3 $\pm$ 236.5ml에 비해 탈수시 52.2 $\pm$ 13.1ml, dDAVP 투여 후 92.4 $\pm$ 29.4ml로 감소하였으나(p<0.05), oxytocin 투여 후에는 288.7 $\pm$ 168.0ml로 유의한 감소는 없었다. 요삼투질 농도는 기저상태 222.6 $\pm$ 78.0mOsm/kg이었고, 탈수시 1142.6 $\pm$ 149.1mOsm/kg, dDAVP 투여 후 936.4 $\pm$ 106.7mOsm/kg, 그리고 oxytocin 투여 후 427.2 $\pm$ 200.5mOsm/kg로써 기저치에 비해 모두 증가되었다(p<0.05). 2시간동안의 자유수분배설율은 기저상태 109.6 $\pm$ 162.7ml이었고, 탈수시 -155.4 $\pm$ 27.1ml, dDAVP 투여 후 -218.2 $\pm$ 88.0ml, 그리고 oxytocin 투여 후 -57.4 $\pm$ 161.0ml로써 기저상태의 양의 값에서 모두 음의 값으로 변화하였고, 기저상태에 비해 모두 감소되었다(p<0.05).
- 4) 요전해질 배설은 요 나트륨분획배설율(FENa)이 기저상태의 1.6 $\pm$ 0.5%에서 탈수시 0.6 $\pm$ 0.1%로 감소하였으나(p<0.05), dDAVP나 oxytocin투여에 따른 변화는 없었고, 그의 요전해질이나 삼투질 배설 지표의 변화는 없었다.

정상인에서 oxytocin의 투여는 요삼투질 농도의 상승 및 자유수분배설율의 감소를 유발하였고, 인체에서 oxytocin의 항이뇨 작용이 있음을 보여주는 결과였다. 그러나, 항이뇨 호르몬으로서 oxytocin의 생리적인 역할이나 vasopressin과의 상관관계에 대해서는 아직 알려져 있지 않으므로 이에 대한 연구 및 요농축능 장애가 있는 환자에서 oxytocin 투여에 따른 요농축능의 변화를 확인하는 연구가 필요할 것으로 생각된다.