

허혈성 급성 신부전 흰쥐에서 신장 AQP-2 단백질 발현 및 왕복기전의 감소

전남대학교 의과대학 내과학교실, 생리학교실*

김수완, 전윤수*, 강대길*, 정권, 김남호, 이종은*, 최기철, 강영준

급성 신부전에서 요농축능 감소가 일어남은 잘 알려져 있으나, 그 기전은 아직 규명되어 있지 않다. 근래 vasopressin에 의해 단기 및 장기 조절을 받고 있는 aquaporin (AQP)-2는 요농축에 중요한 구실을 함도 알려지게 되었다. 연구자들은 급성 신부전에서 요농축능 감소의 병인을 규명하고자, 흰쥐에서 급성 신부전을 일으킨후 AQP-2 단백질 발현 변화 및 왕복기전(shuttling) 장애 여부를 조사하였다. 또한 AQP-2의 생리 기능과 관련되어 adenylyate cyclase 활성 변조 여부를 규명하기 위하여 V₂ 수용체를 경유하여 효소 활성을 증가시키는 vasopressin과 V₂ 수용체를 경유하지 않고 직접 adenylyate cyclase를 자극하는 forskolin에 대한 효소 반응을 조사하였다. 흰쥐(Sprague-Dawley, 수컷, 200-250 g)에서 양측 신동맥을 60분간 결찰한 후 48시간에 신장의 AQP-2 발현을 Western blot 분석에 의하여 조사하였으며, AQP-2의 왕복기전은 내강측막(apical membrane) 분획 및 내강측막하(subapical) 소포 분획에서 각각 AQP-2에 대한 Western blot 분석을 시행하여 조사하였다. Adenylyate cyclase 효소 활성을 측정하기 위하여 신장 외수질 세포막 표본에서 vasopressin 또는 forskolin에 대한 cAMP 생성량을 방사면역분석법으로 측정하였다.

급성 신부전 흰쥐에서 신장 피질, 외수질 및 내수질의 AQP-2 단백질 발현은 대조군에 비해 유의하게 감소되었으며, 그 정도는 특히 외수질에서 현저하였다. 급성 신부전 흰쥐에서 내강측막 풍부 분획 및 내강측막 하 소포 풍부 분획 모두 AQP-2 단백질 발현이 대조군에 비하여 유의하게 감소되었으며, 그 정도는 내강측막 분획에서 더욱 현저하여 AQP-2 단백질의 왕복 기전 장애가 있음을 보여 주었다. 급성 신부전 흰쥐 신장 외수질의 forskolin에 대한 adenylyate cyclase 효소 활성은 대조군과 유의한 차이를 보이지 않았으나, vasopressin에 대한 효소 활성은 유의한 감소를 보였다.

이상의 결과는 급성 신부전에서 vasopressin 자극 adenylyate cyclase 활성 감소가 일어나므로 AQP-2 단백질 발현 및 왕복 감소를 보임을 시사한다.

Overexpression of E-cadherin is an earliest marker in acute tubular necrosis, and it may cause tubular luminal obstruction?

N.H.Won*, S.K.Cho, J.W.Yoon, H.K.Kim, W.Y.Cho

*Department of Pathology, Department of Internal Medicine, Institute of Renal Disease, College of Medicine, Korea University

The morphologic changes of acute tubular necrosis may be subtle even though the clinical manifestations are serious such as anuria and high serum creatinine. And the pathogenesis of acute renal failure in acute tubular necrosis has not been clearly elucidated yet. However, one of the explanations is due to the tubular luminal obstruction of urine flow. E-cadherin is a Ca⁺⁺-dependent adhesion molecule, which plays a pivotal role in the maintenance of intercellular adhesion and cell differentiation. In the kidneys, E-cadherin is expressed in the distal nephron in the early embryonic developmental stages and adult life. We studied E-cadherin expression in the formalin embedded renal tissue with acute tubular necrosis in rats and human by immunohistochemical staining. Acute tubular necrosis was induced by a 40 minutes clamping of renal artery in contralateral nephrectomized rats. After clamping, the animals were sacrificed at 3 hours, 24 hours and 72 hours. For the control group, Sham operation was performed in 3 rats. Five human renal biopsy specimens with acute tubular necrosis were studied. In experimental kidneys, E-cadherin is overexpressed in desquamated cells within the distal tubular cells and distal epithelial cells at 3 hours, 24 hours and 72 hours. Their expression is easily detectable even when the light microscopic changes are subtle. In renal biopsy specimens with acute tubular necrosis, E-cadherin is strongly expressed in the distal tubular cells and even in the desquamated epithelial cells. It is interesting that E-cadherin is upregulated in the desquamated epithelial cells rather than the loss of expression. The process of E-cadherin overexpression in acute tubular necrosis could not be explained with this study, but it is clear that the detached individual cells are adherent together via overexpression of E-cadherin molecules, which may be a cause of tubular obstruction like an integrin expression.