

저용량의 CYCLOSPORINE 또는 FK506의 전처치를 이용한 허혈성 손상의 관용유도.

안희중, 양철우, 한혁준, 김완영, 이찬, 신미정, 김성권, 박주현, 김용수, 최의진, 방병기
가톨릭의대 내과학교실 및 신장연구소

신장이식에 있어 허혈성/재관류손상(Ischemia/Reperfusion; I/R injury)은 이식신의 생존율을 감소시키는 것으로 알려져 있다. 이러한 I/R injury를 극복하기 위하여 저용량의 cyclosporine (CsA) 또는 FK506 전처치를 이용하여 허혈성 손상관용을 유도하고자 본 실험을 시행하였다.

Spargue-Dawley 쥐를 이용하여 예비실험으로 저용량의 CsA(3mg/kg)와 FK506(0.3mg/kg)을 쥐 꼬리정맥에 주사하여 1, 2, 6, 12, 24시간까지 HSP70 유도를 관찰하였다. 이때 HSP70가 최대 로 증가되는 시점(CsA와 FK506 투여 후 6시간)에서 I/R injury를 주었으며 24시간 후 희생시켰다. CsA와 FK506의 전처치로 인한 I/R injury의 관용유도효과는 신장기능(blood urea nitrogen 과 혈청 creatinine)과 조직 소견(PAS염색을 통한 조직괴사), apoptosis(DNA fragmentation, TUNEL 양성 세포 수, pro-apoptotic gene의 발현, caspase 활성화도) 그리고 inflammatory cytokine genes의 발현으로 확인하였다. Pro-apoptotic gene의 발현정도는 RT-PCR을 이용하여 으며 caspase 활성화도는 fluorogenic substrate를 이용하여 측정하였다.

CsA와 FK506 전처치군에서는 I/R injury 군에 비하여 신장기능과 조직 소견이 유의하게 호전 되었다. I/R injury 군에서 관찰되던 DNA laddering과 증가된 TUNEL-양성세포는 CsA와 FK506 전처치군에서 유의하게 감소하였다. Pro-apoptotic genes(fas, fas-ligand, caspase-1 및 caspase-3)의 발현은 I/R injury 군에서 대조군에 비하여 유의한 증가를 보였지만 CsA와 FK506 전처치군에서 유의하게 감소함을 확인하였다.

이상의 결과는 저용량의 CsA와 FK506의 전처치가 I/R injury를 예방할 수 있음을 보여준다. 임상적으로 저용량의 CsA와 FK506을 공여신장에 전처치 함으로써 신장이식후 신기능의 개선을 기대할 수 있을 것이라 생각된다.

사람의 혈관간 세포에서 반응성 산소종의 발생과 이에 관련한 세포의 기질증가에 있어서 cyclosporine과 tacrolimus의 차이점

한양대학교 의과대학 내과학교실, 병리학교실*

이창화, 이승구, 이수진*, 김현준*, 공구*, 강경원, 박찬현, 강종명

면역억제제인 cyclosporine(CsA)과 tacrolimus(FK)는 면역억제의 기전이 비슷하나 섬유모 세포에서 collagen 발현의 정도, 혈관간 세포 배양시 matrix metalloproteinase, tissue inhibitor of matrix metalloproteinase의 변화 등에 차이가 있다. 전자 등은 두 약제가 반응성 산소종의 발생에 차이가 있는지, 이 차이가 세포의 기질 축적에 어떤 영향을 미치는지 조사하고자 본 연구를 시행하였다.

4대에서 8대 사이의 계대 배양한 사람의 혈관간 세포에 CsA를 다른 농도로 투여하고 다른 군에서는 항산화제인 N-acetylcysteine(NAC)을 같이 투여하였으며 FK도 같은 방식으로 투여하였다. 실험한 세포들에서 CsA 투여군이 FK 투여군에 비해 유의하게 세포 증식이 있었고, 유세포계측기에서 CsA군은 ROS의 생성을 확인할 수 있었으나 FK군에서는 확인할 수 없었다. 그러나 CsA군에서는 농도의 증가에 따라 세포 증식이 감소하다가 NAC에 의해 회복되었다. MMP-2, TIMP-2, Collagen III에 대한 RT-PCR 결과는 두 군 사이에 차이가 없었으나 zymogram 상에서 CsA군은 CsA의 농도 증가에 따라 MMP-2의 활성도가 감소하였고, 이는 다시 NAC에 의해 회복되었으나 FK군에서는 이러한 변화가 없었다.

이상의 결과에서 CsA와 FK의 신독성 기전이 다르며 CsA군에서 ROS가 발생하고 이로 인해 MMP-2의 활성도를 현저하게 감소시킨데 비해 FK군에서는 이러한 현상이 관찰되지 않았다. 따라서 CsA의 신독성을 예방하는데에 NAC 같은 약제가 이용될 수 있을 것으로 생각된다