

C15

Tacrolimus 투여 후 발생한 신병증의 초미세형태학적 변화와 Transforming Growth Factor- β 1의 발현 한승엽, 김현철, 박관규*

계명대학교 의과대학 내과학교실, 해부병리과학교실*, 계명대학교 신장연구소

면역억제제 cyclosporine의 급, 만성 신독성이 있음은 잘 알려져 있으나 이와 면역학적 기전이 비슷한 새로운 면역억제제 tacrolimus도 cyclosporine과 비슷한 정도의 신독성이 있음이 보고되고 있다. 그러나 tacrolimus의 신독성의 경우 특징적인 형태학적 변화, 만성 신독성 등에 대해서는 아직도 명확히 밝혀져 있지 않다. 이에 연구자들은 마우스에 tacrolimus를 투여한 후 초래되는 신병변의 형태학적 변화를 관찰하고 신조직 내에서 TGF- β 1의 발현 양상을 관찰함으로써 tacrolimus 신독성의 발생기전을 규명해 보고자 하였다.

25마리의 실험군 마우스에 tacrolimus 2.5 mg/kg을 매일 복강 내에 투여하고, 대조군 10마리의 마우스에는 같은 양의 생리식염수를 매일 투여하였다. 1주, 4주, 8주, 10주 및 12주에 실험군 5마리와 대조군 2마리를 각각 도살하여 신장을 적출하여 광학현미경 및 전자현미경 검사를 실시하고, TGF- β 1 단백질 및 mRNA의 발현부위를 관찰하기 위하여 면역조직화학 검사, RT-PCR 및 *in situ* hybridization을 실시하였다. Tacrolimus 신독성의 주된 형태학적 변화는 신실질 및 사구체 모세혈관의 울혈과 혈관주위의 경미한 염증조건, 세뇨관 상피세포의 위축과 공포화 변성, 국소적인 섬유화였다. 전자현미경 관찰에서는 세뇨관 상피세포내 리소솜 출현과 세뇨관 상피세포의 공포화 변성 등의 경한 가역성 변화와 혈관 주위의 국소적인 섬유화였다. 면역조직화학 염색에서 TGF- β 1은 사구체 및 신실질 조직의 혈관 내피세포에서부터 발현되었고 이후 세뇨관 상피세포에서 발현되었다. TGF- β 1 mRNA는 투여 초기부터 대조군에 비해 강하게 발현되었으며, 12주까지 지속적으로 발현되었다.

마우스를 대상으로 Tacrolimus를 12주까지 투여한 본 연구에서 신장조직의 미만성 섬유화는 관찰되지 않았으나 섬유화와 밀접한 관련이 있는 TGF- β 1이 지속적으로 발현되는 것으로 보아 혈관 내피세포로부터 생성된 TGF- β 1이 혈관 주위에 세포외기질의 침착을 유도하고 신 섬유화를 초래하여 신독성이 나타나는 것으로 추측된다.

C16

Sequential Renal Changes in Uninephrectomized Rabbits at Different Stage of Growth

Seok Hoon Jeon¹, Jung Woo Noh², and Moon Hyang Park,

Department of Pathology, College of Medicine, Hanyang University; ¹Department of Forensic medicine, National Institute of Scientific Investigation, and ²Department of Internal medicine, College of Medicine, Hallym university, Seoul, Korea

Background: After uninephrectomy (UNX), proliferation and apoptosis of renal cells are regarded to be closely involved in glomerular hypertrophy and compensatory renal growth. However, exact mechanism has not been well elucidated in relation with the growing status. **Methods:** In small, medium and large male New Zealand white rabbits, unilateral kidneys obtained 1, 7, and 30 days after Sham operation were used for control. In experimental groups, the rabbits were sacrificed, and residual kidneys were obtained 1, 7, and 30 days after UNX. Morphometric analysis of glomerular size were performed. Immunohistochemical staining for MIB-1 antigen and Tdt-mediated dUTP-digoxigenin nick end labelling method were performed. **Results:** Glomerular hypertrophy was demonstrated in all groups after UNX and pronounced in the small rabbits. The number of renal Ki-67 positive cells were progressively increased in all study groups. The number of TUNEL positive cells was relatively small in controls. however, the numbers of glomerular, tubular and interstitial TUNEL positive cells were progressively increased in all study groups. **Conclusion:** These results demonstrate that different profiles regarding the compensatory growth in uninephrectomized rabbits of different weights and ages. Apoptosis may play an important role in the regression of hypertrophic and proliferated glomerular and tubulointerstitial cells during compensatory renal hypertrophy.