

만성 Cyclosporine 신독성 쥐에서 Cyclosporine 투여중지가 아포프토시스에 미치는 영향

가톨릭대학교 의과대학 내과학교실

최범순, 김재욱, 신석준, 양철우, 김용수, 장윤식, 방병기

목적: Cyclosporin(이하 'CsA')은 신장, 심장, 간, 췌장 및 골수이식등 장기이식에 있어서 가장 널리 쓰이는 면역억제제이나 장기적인 CsA 투여는 이식신의 기능저하 및 신조직에 손상을 주어 이식신의 생존율을 감소시키는 원인으로 작용한다. 현재까지 CsA의 신독성에 의한 많은 연구가 되어 왔으나 CsA의 신독성을 일으키는 기전에 대해서는 잘 알려져 있지않다. 이번 연구에서는 만성 CsA 신독성 모델 쥐를 이용하여 CsA를 장기간 투여한 쥐 신장에서 아포프토시스를 확인하고 이후 CsA 투여 중단이 아포프토시스와 아울러 아포프토시스와 신기능 및 신조직의 변화와의 상관관계를 조사 하였다.

방법: Sprague-Dawley 계 숫컷 흰쥐에서 CsA(15mg/kg, S.C.)를 5주간 투여하여 만성 CsA 신독성을 유발한 뒤 CsA를 5주, 10주간 투여중지 하였다. 체중, 수축기 혈압, CsA 혈중농도, 혈청 크레아티닌 및 크레아티닌 청소율을 측정하였고, 신장 조직절편을 PAS 반응과 Trichrome 염색을 하여 신조직의 세동맥병증(arteriolopathy)과 간질조직 섬유화(interstitial fibrosis)를 관찰하였다. 아포프토시스는 TUNEL assay와 PCNA(proliferating cell nuclear antigen(PCNA) 면역염색으로 관찰하였으며 pro-apoptotic 인자(TGF- β 1, Fas)와 anti-apoptotic 인자(EGF, Bcl-2)를 관찰하여 신기능, 신조직의 변화와 아포프토시스와 관계를 비교하였다.

결과:

- 1) CsA 장기 투여시 수축기 혈압은 변화가 없었지만 체중과 크레아티닌 청소율은 감소하고 혈청 크레아티닌은 증가하는 신기능의 저하를 관찰하였으며 CsA 투여 중단 후 신기능이 회복하였다.
- 2) CsA 장기 투여시 세동맥병증과 간질조직 섬유화가 증가하는 신조직의 변화가 있었으며 CsA 투여 중단시 세동맥병증과 간질조직 섬유화가 감소하였다.
- 3) CsA 장기 투여시 TUNEL과 PCNA 양성 세포가 증가하여 아포프토시스의 증가를 알 수 있었으며 CsA 투여 중단시 감소하였고 아포프토시스의 증가는 세동맥경화와 간질조직 섬유화와의 양의 상관관계가 있었다.
- 4) CsA 장기투여시 TGF- β 1와 Fas 발현이 증가하였으며 CsA 투여중단시 감소하였고, EGF와 Bcl-2는 반대의 결과를 얻었다.
- 5) TGF- β 1와 EGF의 발현은 TUNEL 양성세포수와 간질조직 섬유화와 상관관계가 있었다.

결론: 이상의 결과들로 CsA를 장기간 투여한 쥐에서 신기능의 저하와 신조직의 변화를 관찰하였으며 신조직의 변화와 아포프토시스의 관련을 알 수 있었다. CsA의 투여중단시 가역적인 신기능과 신조직의 회복을 일으키는 기전으로 pro-apoptotic과 anti-apoptotic 인자들이 관여함을 알 수 있었다.