

사이클로스포린 신손상에 의한 요농축능력저하에 있어 Aquaporin (AQP)들의 변화

가톨릭대학교 의과대학 내과학교실, 해부학교실¹

임선우, 선보경, 이 찬, 신석준, 최범순, 양철우, 김용수, 김 진¹, 장윤식, 방병기

사이클로스포린에 의한 신독성에 있어 요농축 능력저하의 기전을 알아보고자 본 실험을 시행하였다. 이를 위하여 요농축 기전에 중요한 역할을 하는 것으로 알려진 aquaporin (AQP)들의 발현 및 분포 양상을 조사하였다. 실험동물은 Sapague-Dawley 흰쥐 (몸무게 200-250 gram)를 이용하였으며, 식이는 0.05% 저염식이로 하였다. 만성 사이클로스포린 신독성은 15 mg/kg의 사이클로스포린을 4주간 투여하여 유도하였고, 대조군은 1 mg/kg의 olive oil을 4주간 주사하였다. 신장은 saline으로 혈액을 제거한 후 한쪽신장은 Western blot analysis를 위해 제거하고 나머지 신장은 periodate-lysine-2%paraformaldehyde로 관류고정한 후 AQP-1, -2, -3, -4에 대한 항체를 사용하여 포매전면역화학법을 시행하였다. 사이클로스포린 투여군은 대조군에 비해 유의한 요배출량의 증가 (8.2 ± 1.6 vs. 18.0 ± 0.9 ml/24h, $P < 0.05$)와, 감소된 요삼투압 (1538.7 ± 264.4 vs. 665.3 ± 31.4 mOsm/kg, $P < 0.05$)을 보였다. 사이클로스포린 투여군의 경우, AQP-1은 근위세뇨관의 brush border에서 면역성이 감소하였으며, 특히 바깥 피질내 섬유화 부위에서는 면역반응성을 관찰할 수 없었고, 한편 AQP-2, -4는 연결세관과 피질집합관에서 면역반응성이 현저히 감소하였으며, AQP-3는 연결세관과 피질집합관뿐만 아니라 바깥수질의 집합관에서도 면역반응성이 감소하였다. Western blotting analysis를 통해, 피질부위에서 현저히 감소된 AQP-1 (100 ± 17 vs. 13 ± 13 %, $P < 0.05$) 뿐만아니라 -2, -3 그리고, -4의 단백질발현을 확인하였고 바깥수질부위에서는 AQP-3가 의미는 감소 (100 ± 7 vs. 37 ± 7 %, $P < 0.001$)를 하였다. 이러한 결과는 사이클로스포린에 의한 신독성에서, 요농축능력감소는 aquaporin들의 발현이 깊이 관여할 것으로 사료된다.