

Recombinant Human Erythropoietin을 이용한 허혈성 손상에 대한 관용유도에 있어 heat shock protein70의 역할

가톨릭대학교 의과대학 내과학교실, 해부학교실¹

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

허혈성 손상에 대한 관용(Ischemic tolerance) 기전은 신이식후 발생하는 허혈성 신손상을 효과적으로 예방할 수 있는 방법으로 heat shock protein (HSP)70이 중요한 역할을 하는 것으로 보고되고 있다. 본 연구에서는 recombinant human erythropoietin (rHuEPO)이 관용유도약제로서의 역할을 조사하고 HSP70와의 관련성을 규명하고자하였다. Sprague-Dawley 흰쥐를 대상으로 하였다. 허혈성손상 24시간 전에 rHuEPO (3000U/kg)을 투여하였고, 허혈성손상후 24, 48, 및 72시간 후에 희생하였다. rHuEPO의 허혈성 손상에 대한 rHuEPO의 효과는 혈색소치, 신기능(혈청크레아티닌치, blood urea nitrogen), 신세뇨관피사, proliferating cell nuclear antigen, apoptotic cell death 및 관련인자, stress kinase (ERK, JNK)의 발현으로 하였다. HSP70과 rHuEPO와의 관련성을 규명하기 위하여 rHuEPO 투여량과 투여시간경과에 따른 HSP70의 발현양상 및 조직학적 분포를 확인하였으며 HSP70발현 억제제인 quercetin을 전처치하여 rHuEPO에 의한 신보호효과가 억제되는 가를 확인하였다. 연구결과는 다음과 같다. 1) rHuEPO 투여군의 혈청 크레아티닌, blood urea nitrogen치는 비투여군에 비해 유의하게 감소하였다. 2) 신세뇨관의 피사와 apoptosis에 의한 세포사는 rHuEPO투여군에서 비투여군에 비하여 의미있게 감소하였으며, 3) proliferating cell nuclear antigen은 rHuEPO투여군에서 비투여군에 비하여 의미있게 감소하였다. 4) rHuEPO 투여군은 비투여군에 비하여 bcl-2의 증가와 caspase-3의 활성도가 감소하였고, 4) MAPK의 발현양상은 rHuEPO투여군과 비투여군사이에 ERK의 변화는 없는 반면, JNK의 활성도는 rHuEPO투여군에서 비투여군에 비하여 유의하게 감소하였다. 정상 쥐에서 HSP70발현은 rHuEPO 투여량의 증가에 따른 양적인 상관관계를 보였으며, 조직학적으로 outer medulla의 신세뇨관에 발현이 증가되었다. 이러한 증가는 rHuEPO투여후 24시간째 최고치를 보였다. Quercetin (HSP70 차단제)을 전처치하여 HSP70의 발현을 억제하는 경우 rHuEPO로 인한 신보호기능효과가 소실되는 것을 확인하였다. 이상의 결과로 rHuEPO에 의한 허혈성손상에 대한 관용유도는 조혈기능 또는 세뇨관세포의 증식과는 무관하며 HSP70발현조절을 통하여 이루어짐을 시사한다.