

허혈성 신조직손상에서 Cobalt Chloride의 신조직 보호작용에 관한 연구

충남대학교 의과대학 내과학교실, 조직병리학교실*

구영선 · 이영모 · 이한규 · 나기량 · 서광선* · 이강욱 · 신영태

목적 : 허혈성 전처치 (ischemic preconditioning)는 실험동물에서 조직내 저산소상태에 대한 적응 및 조직보호에 관여하는 유전자들의 발현을 증가시켜 실제 허혈성 신부전증 및 신장이식과 같은 허혈성 신조직 손상에 보호효과를 보인다는 최근 연구들이 있었다. Cobalt chloride는 desferrioxamine과 같은 iron antagonist로 실험동물 조직내에서 저산소증을 일으킨 것과 유사한 작용이 있다고 한다. 연구자들은 양측 신장의 허혈-재관류에 의한 신조직손상 백서모델에서 cobalt chloride 투여가 신조직 보호작용이 있는지 알아보고 신조직내에 보호작용과 관련이 있는 heme-oxygenase-1 (HO-1) 유전자, apoptosis와 관련이 있는 Fas, Bax 및 Bcl-2 유전자 발현, 그리고 TGF- β , MCP-1, iNOS, TNF- α , endothelin-1 등 조직손상과 관련이 있는 유전자들의 발현변화를 알아보고자 본 연구를 수행하였다.

방법 : 실험대상으로 체중 250-270 g의 웅성 Sprague Dawley 백서를 이용하여 thiopental sodium 마취하여 개복하고 양측 신동맥을 45 분간 혈관 클램프로 결찰한 후 다시 풀어주는 방법으로 허혈-재관류 모델을 제조하였다. 실험군은 cobalt chloride 투여 허혈-재관류군 (n=9), 허혈-재관류 대조군 (n=8) 그리고 sham 수술군은 cobalt chloride 투여 받은 sham 수술군 (n=5)과 투여 받지 않은 sham 수술군 (n=5)으로 나누었으며 각 cobalt chloride 투여군은 허혈-재관류 수술 2주 전부터 cobalt chloride를 2 mM 농도로 식수에 섞어 희생시까지 자유롭게 섭취하도록 하였다. 대상 실험동물들은 수술 후 24 시간째 희생시키고 신조직을 채취하여 total RNA 추출 및 광학현미경검사를 하였고 혈액에서 BUN 및 혈청 creatinine 치를 측정하였다. 신조직내 각 유전자들의 발현정도는 상경적 RT-PCR방법을 이용하였다.

방법 : 희생시 sham 수술군의 혈중 BUN 및 creatinine 치는 각각 18 ± 1.5 ($M \pm SD$) mg/dL, 0.6 ± 0.1 ($M \pm SD$) mg/dL였으며 cobalt chloride 투여를 받은 sham 수술군과 차이는 없었다. 허혈-재관류 대조군의 BUN 및 creatinine 치는 각각 121 ± 18 mg/dL, 4.6 ± 1.6 mg/dL로 sham 수술군에 비하여 유의하게 높았다 ($p < 0.01$, $p < 0.01$). Cobalt chloride 투여 허혈-재관류군의 BUN 및 creatinine 치는 각각 83 ± 12 mg/dL, 2.8 ± 0.7 mg/dL로 대조군에 비하여 유의하게 낮았다 ($p < 0.01$, $p < 0.01$). 광학현미경 검사상 신세뇨관의 괴사정도는 허혈-재관류 대조군의 $78.5 \pm 15\%$ 에 비하여 cobalt chloride 치료 허혈-재관류군에서는 $37.3 \pm 10\%$ 로 유의하게 낮았다 ($p < 0.05$). 신장조직내의 HO-1 유전자 발현은 sham 수술군에 비하여 cobalt chloride를 투여받고 sham 수술을 받은 군에서 유의하게 상승되어 있었다 ($p < 0.05$). Cobalt chloride 치료 허혈-재관류군에서 신조직내 Fas 및 Bax 유전자발현은 허혈-재관류 대조군에 비하여 유의하게 낮았다 ($p < 0.05$, $p < 0.05$). 또한 신조직내 TGF- β 및 MCP-1의 유전자 발현도 cobalt chloride 치료 허혈-재관류군에서 대조군에 비하여 유의하게 낮았다 ($p < 0.05$, $p < 0.05$).

결론 : 이상에서 연구자들은 cobalt chloride 전처치는 실험동물 모델에서 허혈-재관류에 의한 신조직손상에 대하여 보호작용이 있음을 확인하였다.