

Cyclosporine에 의한 신손상의 예방에 있어 Recombinant Human Erythropoietin (rHuEPO)의 역할

가톨릭대학교 의과대학 내과학교실

이승헌 · 이 찬 · 김정심 · 선보경 · 임선우 · 양철우 · 김용수 · 장윤식 · 방병기

인체조합형 에리스로포이에틴 (recombinant human erythropoietin, rHuEPO)은 빈혈치료제 뿐만 아니라 산화성 또는 허혈성 손상에 대하여 신경원과 심근세포를 보호작용을 한다는 것이 알려지게 되었다. 이에 본 연구에서는 rHuEPO이 사이클로스포린 (cyclosporin A, CsA)에 의한 신독성을 예방하는 효과가 있는지를 조사하였다. 만성 CsA신독성쥐의 유도는 CsA를 15 mg/kg-용량으로 4주간 피하주사 하였으며 rHuEPO는 100 units/kg의 용량으로 주 3회 복강내 주사하였다. rHuEPO에 의한 신보호 효과는 apoptotic cell death (In situ TdT-mediated dUTP-biotin nick end-labeling [TUNEL] assay and electron microscope), bcl-2와 active caspase-3 proteins의 발현, 신세뇨관세포의 증식정도 (proliferating cell nuclear antigen [PCNA]), 신간질조직의 섬유화 (섬유화정도 및 transforming growth factor-beta mRNA) 및 염증반응정도 (신조직내 C-reactive protein발현, 대식세포의 침윤 및 osteopontin mRNA와 단백질 발현)로 하였다. 아울러, 신기능 (혈청크레아티닌치 및 크레아티닌청소율), 혈액학적지표 (혈색소 및 헤마토크릿치), EPO 및 EPO 수용체의 신장내 발현을 조사하였다. 결과는 다음과 같다. CsA를 장기투여할 경우 신장내 EPO의 발현이 감소하였으며, 이에 반해 EPO 수용체의 발현은 증가하였다. rHuEPO 투여군은 CsA투여군에 유도된 빈혈을 교정하였으며 apoptotic cell death 및 이와 관련된 인자를 감소시켰다. 아울러 CsA에 의해 유도된 간질내 염증세포의 침윤을 감소시켰고 이와 관련된 인자 (C-reactive protein, osteopontin mRNA 및 단백질)를 감소시켰다. CsA에 의해 유도된 간질섬유화는 rHuEPO 투여로 현저히 감소하였으며, 이와 관련된 transforming growth factor-beta1 mRNA의 발현을 감소시켰다. 이와 같은 결과는 rHuEPO가 빈혈교정 뿐만 아니라 CsA에 의한 apoptotic cell death와 염증을 억제함으로써 신보호작용을 하는 것을 의미한다.