

일측 요관 폐쇄 백서에서 Liposomal Clodronate가 세뇨관 간질 섬유화의 진행에 미치는 영향에 대한 연구

고려대학교 의과대학 내과학교실, 신장병연구소, 고려대학교 의과대학 병리학교실*

성수아 · 김명규 · 김정엽 · 고강지 · 원남희* · 조상경 · 조원용 · 김형규

목적 : 일측 요관 폐쇄 수일 내에 신 세뇨관 간질에 단핵구가 침착되고 이는 세뇨관 간질의 염증과 섬유화에 중요한 역할을 한다고 알려져 있다. Liposomal Clodronate (LC)는 전신에서 단핵구를 선택적으로 감소시키는 약제로서, 저자 등은 일측 요관 폐쇄 백서에 LC를 투여하여 초기 단핵구 침착을 방지함으로써 단핵구가 세뇨관 간질의 섬유화에 미치는 영향을 알아보고자 했다.

방법 : 예비실험으로 백서에 LC를 투여한 후 7일까지 간과 말초 혈액내 단핵구가 감소되는 것을 확인했다. 본 실험에서 200g 백서 12마리를 2군으로 나누어 Liposomal vehicle (LV)과 LC를 각각 투여하고 다음날 일측 요관 폐쇄를 시행하여 시술 5일째와 14일째 쥐를 희생시켰으며, 대조군은 동일한 조건으로 sham op를 시행했다. 조직학적 검사를 통해 세뇨관 간질의 섬유화를 측정했으며 TGF- β , MCP-1에 대한 quantitative RT-PCR, osteopontin에 대한 western blot과 면역 조직 화학 염색을 시행했다.

결과 : 혈청 Creatinine은 0.4 ± 0.1 mg/dL로 조건에 따른 변화가 없었다. 신장 간질 조직으로의 단핵구의 침착은 요관 폐쇄 5일과 14일째 유의하게 증가했고, LV군과 LC군에서 차이가 없었다. 신 세뇨관 간질의 면적은 일측 요관 폐쇄 14일 후 증가됐고 ($p=0.012$), 이는 LC 투여로 유의하게 감소했다 ($p=0.004$). TGF- β mRNA 발현 정도도 일측 요관 폐쇄 14일 후 증가됐으며 ($p=0.000$), 이는 역시 LC군에서 유의하게 감소했으나 ($p=0.002$), 이러한 변화는 요관 폐쇄 5일 후에는 관찰할 수 없었다. Osteopontin mRNA 및 단백 발현은 일측 요관 폐쇄 5일과 14일에 유의하게 증가했으나 LV군과 LC군에서 유의한 차이가 없었고, 면역 조직 화학 검사상 외수질 세뇨관 세포의 세포질에 강하게 염색되었다. MCP-1 mRNA도 일측 요관 폐쇄 5일, 14일에 유의한 증가를 보였으나, 양 군간의 차이는 없었다.

결론 : LC 투여로 일측 요관 폐쇄 초기 단핵구의 침착을 줄임으로써 세뇨관 간질의 섬유화를 줄일 수 있었으며, 이러한 변화는 TGF- β 유전자 발현 정도와 일치했다. 이는 요관 폐쇄 초기에 신장 간질에 침착되는 단핵구가 세뇨관 간질 섬유화의 중요한 병인 기전임을 암시하는 것이라 하겠다. 그러나 지속적으로 증가된 osteopontin, MCP-1 등에 의하여 요관 폐쇄 후기에 단핵구의 신장 간질로의 침착이 계속 진행되는 것으로 생각되며, 이는 LC 투여 시기의 조정 등을 통하여 그 역할이 규명될 수 있을 것으로 생각된다.