

일측 요관 폐쇄 백서 모델에서 Erythropoietin의 신보호 효과

가톨릭대학교 의과대학 내과학교실, 충남대학교 의과대학 내과학교실*, 조직병리학교실†

장윤경 · 최대은* · 이상주 · 나기량* · 이강욱* · 서광선† · 김석영 · 신영태* · 방병기

서론: 일측 요관 폐쇄 백서 모델은 세뇨관 세포와 신간질 세포의 사멸 및 세뇨관의 위축, 간질로의 염증세포 및 근섬유화 세포의 유입, 신간질에 extracellular matrix와 collagen의 축적이 재현되는 신섬유화의 대표적인 실험 모델이다. Erythropoietin은 잘 알려진 바대로 골수에서 적혈구 모세포의 성장과 분화를 촉진시키는 성장인자로서, 1990년대 후반에 들어서서 Erythropoietin이 작용하는 수용체가 골수 이외에 심장, 신장, 뇌 및 신경세포에도 존재함이 알려짐으로써, 작용기전과 이러한 장기에서의 세포보호효과에 대한 여러 실험 연구가 진행되어 오고 있다. 저자들은 일측 요관 폐쇄 백서모델에서 Erythropoietin의 조절작용을 통하지 않은 신세뇨관 세포에 대한 항사멸 및 항염증 작용을 통한 보호효과를 확인하고자 하였다.

재료 및 방법: 4주된 230-250 g의 무게의 Sprague-Dawley (SD) 백서를 실험대상으로 하였다. 저자들은 백서들을 4개의 그룹으로 분류하였다. 요관폐쇄 1일, 3일, 및 7일군을 설정하였고, 각각의 군을 Erythropoietin 치료집단과 비치료집단으로 나누었다. 정상대조군으로 Sham 수술군을 요관폐쇄군과 같은 기간으로 설정하였고, Sham 수술군도 erythropoietin 치료군과 비치료군으로 나누었다. EPO 용량은 3,000 U/kg/일로서 수술 2일 전부터 희생시키는 날까지 복강 내로 주입되었다. 각기 4집단의 신장조직을 채취하여 competitive RT-PCR의 방법으로 TGF- β , TNF- α , MCP-1, osteopontin, Fas 및 Bcl-2의 mRNA를 비교하였고, Western blotting으로 caspase 3의 단백질활도도를 비교하였으며, 광학현미경 관찰로 간질의 세포침윤을 비교하였고, 면역생화학조직검사로 조직에서의 TGF- β , endo-thelin-1 및 caspase 3의 단백질발현양상을 비교하였다.

결과: 각각의 수술 후 1일, 3일 및 7일 군에서의 UUO 집단의 TGF- β , TNF- α , MCP-1, osteopontin 및 Fas의 mRNA 발현은 정상대조군 (EPO 치료, 비치료 포함)에 비하여 유의하게 증가하였고, EPO 치료 UUO 집단은 UUO 집단에 비해 이들이 감소하는 결과를 보였다. 각각의 수술 후 1일, 3일 및 7일 군에서의 UUO 집단의 Bcl-2의 mRNA 발현은 정상대조군 (EPO 치료, 비치료 포함)에 비하여 차이가 없었으나, EPO 치료 UUO 집단은 UUO 집단에 비해 이것이 증가하는 결과를 보였다. 신조직의 caspase 3 단백질활도도는 각각의 수술 후 1일, 3일 및 7일 군에서의 UUO 집단이 정상대조군 (EPO 치료, 비치료 포함)에 비하여 유의하게 증가하였고, EPO 치료 UUO 집단은 UUO 집단에 비해 유의하게 감소하였다. 광학현미경소견상 각각의 수술 후 1일, 3일 및 7일 군에서의 UUO 집단의 신간질로의 세포유입수가 정상대조군 (EPO 치료, 비치료 포함)에 비하여 유의하게 증가하였고, EPO 치료 UUO 집단은 UUO 집단에 비해 이들이 유의하게 감소하였다. 면역생화학조직검사상 TGF- β , ED-1 및 caspase 3의 발현을 보이는 세포수가 수술 후 1일, 3일 및 7일 군에서의 UUO 집단에서 많았고, EPO 치료 UUO 집단에서는 그 수가 감소하였다.

결론: EPO는 신세뇨관 세포의 사멸과 신섬유화 과정에서 비조혈적인 작용으로서 신보호효과를 갖는다. 저자들은 EPO의 작용기전으로는 첫째 항사멸효과 (Fas gene의 억제, Bcl-2gene의 활성화, Caspase 3의 억제), 둘째 항염증 및 항섬유화 효과 (TGF- β , TNF- α , MCP-1 및 osteopontin gene의 억제, TGF- β 와 ED-1의 단백질활동 억제)를 제시하는 바이다.