

시스플라틴 유발 급성 신부전 생쥐 모델에서 자연세포독성세포 침윤 양상에 관한 연구

중앙대학교 의과대학 내과학교실

오동진 · 신정호 · 남우진 · 김태영 · 김선민 · 이재욱 · 김수현 · 유석희

Investigation of the Infiltration Characteristics of Natural Killer Cells in Cisplatin-induced Acute Renal Failure in Mice

Dong-Jin Oh, Jung-Ho Shin, Woo-Jin Nam, Tae-Young Kim
Sun-Min Kim, Jay Wook Lee, Su-Hyun Kim, Suk-Hee Yu

Department of Internal medicine, Chung-Ang University College of Medicine

서론 : 손상된 내피세포에서 발현되는 프랙토카인 (fractalkine, CX3CL1)은 프랙토카인 수용체 (fractalkine receptor, CX3CR1)을 함유하는 단핵구/대식세포, 자연세포독성세포의 화학주성과 부착인자의 기능을 동시에 가지는 특이한 케모카인으로 시스플라틴 유발 급성 신부전 생쥐 모델에서 신장 내 혈관 내피세포와 세관 및 간질 조직에 CX3CL1표현이 증가되어 있음이 최근 본 연구자에 의해 보고된 바 있다. 이에, 본 연구자는 시스플라틴 유발 급성 신부전 생쥐 모델에서 자연세포독성세포의 신장 내 침윤 양상을 관찰하고 자연세포독성세포 고갈 후 시스플라틴 유발 급성 신부전이 예방되는지 여부를 규명하기 위해 연구를 시행하였다.

방법 : 시스플라틴을 (30 mg/kg) 야생형 생쥐 C57BL/6의 복강 내로 주사하여 시스플라틴 유발 급성신부전을 유발하였다. 자연세포독성세포 양성세포에 대한 면역형광염색 및 면역조직화학염색 (IHC)을 시행하였다. 모든 신 조직을 관찰한 후 신 피질과 수질 경계부 15군데를 무작위로 선정하여 400배 배율에서 관찰하고 실험 생쥐 4군에서 자연세포독성세포 양성세포를 계산하였다. 또한 시스플라틴 주입일 (0 day)을 기준으로 하여 48시간 전에 NK 1.1 antibody (Ab, BDPharMinogen, San Diego, CA, USA) 0.2 mg을 생쥐 복강 내로 주사하여 시스플라틴 주입일 (0 day)에 비장의 흐름세포측정 (flow cytometry)를 이용하여 자연세포독성세포 고갈을 확인하였고 시스플라틴 단독주사군 (Cis군)과 시스플라틴+NK1.1 Ab군 (Cis+NK1.1 Ab)과의 신 기능 및 조직학적 차이를 서로 비교하였다.

결과 : (1) 혈청 BUN, creatinine (mg/dL) 치는 Vehicle (Veh)군 25.67 ± 0.33 , 0.20 ± 0.10 (n=10); day 1 cisplatin-treated group (Cis)군 22.13 ± 1.91 , 0.28 ± 0.05 (n=10); day 2 Cis군 28.20 ± 8.68 , 0.32 ± 0.05 (n=10); day 3 Cis군 177.24 ± 13.82 , 2.24 ± 0.09 (n=10)로 시스플라틴 투여 3일째 급성 신부전이 유발되었다 (2) 신피질과 수질 경계부에서 자연세포독성세포 침윤은 시스플라틴 투여 3일째 가장 증가되었다. (Vehicle; day-1; day-2; day-3 Cis= 0.4 ± 0.4 ; 0.7 ± 0.7 ; 2.2 ± 1.0 ; 5.3 ± 1.5 , respectively, $p < 0.05$, n=4). (3) NK 1.1 Ab 주입 48시간 후 비장에서 자연세포독성세포 분획은 대조군의 40% (control; NK1.1 Ab= $6.45 \pm 0.21\%$; $2.56 \pm 0.34\%$)로 감소하여 의미 있는 자연세포독성세포 고갈을 관찰하였다. (4) 시스플라틴 투여 후 혈청 BUN, creatinine (mg/dL)은 Veh군 32.10 ± 1.07 , 0.30 ± 0.10 (n=12), day 3 Cis군 187.28 ± 10.84 , 2.78 ± 0.23 (n=12), day 3 Cis+NK1.1 Ab군 270.50 ± 20.61 , 2.58 ± 0.15 (n=12)이었고 ATN score는 Veh군 0.10 ± 0.10 (n=4), day 3 Cis군 4.60 ± 0.34 (n=4), day 3 Cis+NK1.1 Ab군 4.75 ± 0.42 (n=4)로 Cis군과 Cis+NK1.1 Ab군과의 통계적으로 의미 있는 차이는 관찰할 수 없었다.

결론 : 시스플라틴 유발 급성 신부전 생쥐에서 자연세포독성세포 침윤은 신피질과 수질 경계부에서 시스플라틴 투여 3일째 가장 증가되었지만 자연세포독성세포 고갈 후 시스플라틴 유발 급성 신부전이 기능적으로 혹은 조직학적으로 예방되지 않았고 이는 허혈성급성신부전 생쥐 모델에서 보고된 자연세포독성세포 연구와 동일한 소견을 보였다.

Key Words : 급성 신부전, 자연세포독성세포, 시스플라틴유발

Acute renal failure, Natural killer cells, Cisplatin-induced