

시클로포스파미드에 의한 수분저류에서 AQP1의 역할

한양대학교 의과대학 내과학교실

김수아, 조철호, 박준성, 이창화, 강종명, 김근호

The Role of Aquaporin-1 in Cyclophosphamide-Induced Water Retention

Sua Kim, Chor Ho Jo, Joon Sung Park, Chang Hwa Lee
Chong Myung Kang, Gheun-Ho Kim

Hanyang University College of Medicine

목적: 시클로포스파미드 (Cyclophosphamide)는 임상적으로 매우 유용한 약물이지만, 암과 자가면역질환에서 고용량이 투여될 경우 저나트륨혈증 부작용이 나타날 수 있다. 이러한 저나트륨혈증은 신장의 수분저류에 의해 발생하고, 이제까지 집합관의 aquaporin-2 (AQP2) 수분통로가 수분 평형에 중요하게 작용하는 것으로 알려져 왔다. 연구자들은 aquaporin-2 수분통로 외에 근위세관과 헨레고리관 박하행각에 분포하는 aquaporin-1 (AQP1) 수분통로가 시클로포스파미드에 의한 수분저류 기전에 작용할 수 있다는 가설을 검증하고자 하였다.

방법: 동물실험을 위하여 체중 240-260 g인 웅성 Sprague-Dawley rat에게 시클로포스파미드를 1회 복강 내 주사하였다. 1차 실험에서 시클로포스파미드 투여용량을 0, 12, 24, 48, 96 mg/kg BW로 각각 달리하여 각 군에 3마리씩 주사 후 3일간 관찰하였다. 1차 실험에서는 시클로포스파미드 100 mg/kg BW를 투여한 실험군(n=6)과 주사용 생리식염수 0.3 mL/100g BW를 복강 내 주사한 대조군 (n=6)으로 구분하여 6일간 관찰하였다. 실험기간 동안 요량과 요 오스몰농도를 측정하였고, 종료할 때 혈장 전해질과 오스몰농도를 측정하였으며, 신장을 적출하여 Western blot analysis 및 quantitative PCR을 시행하였다.

결과: 1차 실험 결과 신장에서 AQP1 수분통로 단백질 발현이 대조군 ($100 \pm 18\%$)에 비해 시클로포스파미드 12 mg/kg BW 투여군 ($136 \pm 53\%$)과 24 mg/kg BW 투여군 ($244 \pm 38\%$)에서 유의한 변화가 없었으나, 48 mg/kg BW 투여군 ($614 \pm 194\%$, $p < 0.005$) 및 96 mg/kg BW 투여군 ($460 \pm 46\%$, $p < 0.05$)에서 유의하게 증가하였다. AQP2 단백질 발현은 시클로포스파미드 고용량 투여군에서 증가하는 경향이 있었지만 통계적 유의하지 않았다. 2차 실험 결과 시클로포스파미드 투여 후 요량이 유의하게 감소하였고, 대조군에 비해 요 오스몰농도가 유의하게 증가하였으며 (637 ± 81 vs. $1,146 \pm 175$ mOsm/kg H₂O, $p < 0.05$), 혈장 나트륨 농도 역시 대조군에 비해 실험군에서 유의하게 낮았다 (146 ± 1 vs. 143 ± 1 mEq/L, $p < 0.05$). 피질에서 AQP1 단백질 발현은 대조군과 실험군에서 각각 $100 \pm 23\%$, $136 \pm 20\%$ 로서 시클로포스파미드 투여에 의해 AQP1 수분통로 단백질 발현이 증가하는 경향이 있었으나 통계적으로 유의하지 않았다. AQP2 역시 피질 ($100 \pm 22\%$ vs. $157 \pm 18\%$)과 수질 ($100 \pm 24\%$ vs. $107 \pm 14\%$)에서 모두 시클로포스파미드 투여에 의해 단백질 발현이 증가하는 경향이 있었으나 통계적으로 유의하지 않았다. AQP1 mRNA 발현은 피질 ($100 \pm 21\%$ vs. $75 \pm 11\%$)과 수질 ($100 \pm 17\%$ vs. $83 \pm 6\%$)에서 모두 대조군에 비해 실험군에서 감소하는 경향이 있었으나 유의하지 않았고, AQP2 mRNA 발현 역시 피질 (100 ± 13 vs. $81 \pm 14\%$)과 수질 ($100 \pm 16\%$ vs. $62 \pm 9\%$)에서 모두 대조군에 비해 실험군에서 감소하는 경향이 있었으나 유의하지 않았다. 한편, V2R mRNA 발현은 피질 (100 ± 13 vs. $96 \pm 33\%$)에서 두 군 사이에 차이가 없었으나, 수질에서는 대조군 ($100 \pm 10\%$)에 비해 시클로포스파미드 실험군 ($58 \pm 10\%$)에서 유의하게 낮았다 ($p < 0.05$).

결론: 시클로포스파미드에 의한 신장의 수분저류 기전에서 근위세관 및 헨레고리관 박하행각에 분포하는 aquaporin-1 수분통로가 작용할 가능성이 있어 보인다. 그 분명한 역할과 세포 내 기전에 대하여 추후 연구가 필요하다.

Key Words: 시클로포스파미드, 저나트륨혈증, 수분통로
Cyclophosphamide, Hyponatremia, Aquaporin-1