

허혈-재관류 신장손상에 대한 Humanin의 보호효과

서울대학교 보라매병원 내과¹, 서울대학교 신장연구소², 서울대학교 의과대학 내과학교실³

황진호^{1,3}, 이정표^{1,3}, 양승희², 김도형³, 임춘수^{1,3}, 주권욱^{1,3}, 김연수³, 한진석³, 오윤규^{1,3}

Protective Effect of Humanin to Kidney Ischemia-Reperfusion Injury

Jin Ho Hwang^{1,3}, Jung Pyo Lee^{1,3}, Seung Hee Yang², Do Hyoung Kim³
Chun Soo Lim^{1,3}, Kwon Wook Joo^{1,3}, Yon Su Kim³, Jin Suk Han³, Yun Kyu Oh^{1,3}

Department of Internal Medicine¹, Seoul National University Boramae Medical Center,
Kidney Research Institute², Seoul National University
Department of Internal Medicine³, Seoul National University Hospital

Background: Humanin (HN)은 Alzheimer's disease(AD) 환자 뇌의 후두엽에서 발견된 펩타이드로 세포자연사(apoptosis)를 억제하여 세포보호효과를 나타낸다. HN은 중추신경 손상 동물 실험과 동맥경화 동물모델에서 세포보호 효과가 증명되었으며 대뇌와 심장의 허혈-재관류 손상(IRI) 실험에서 장기 보호효과가 있음이 밝혀졌다. 따라서 연구자들은 HN이 신장에서도 발현하는지를 알아보고 외부에서 투여한 HN이 IRI 신장손상에 대한 보호효과가 있는지 알아보려고 하였다.

Methods: RT-PCR과 면역조직화학법을 시행하여 HN이 신장에서 발현하는지를 알아본 후, C57BL/6 생쥐 32마리를 다음과 같이 4군(Group 1: sham+saline; Group 2: sham+HN; Group 3: IRI+saline; Group 4: IRI+HN)으로 나누고 양측 신동맥을 30분간 결찰한 후 풀어주는 IRI 수술 30분 전에 식염수 또는 HNGF6A (glycine variant of HN) 0.4 mg/Kg를 복강 내 투여하였다. IRI 수술 후 48시간이 경과한 다음 마취 하에 생쥐의 혈액을 채취하고 양측 신장을 획득하여 TUNEL 염색을 시행하였다.

Results: 생쥐의 신장조직을 이용하여 RT-PCR과 면역조직화학법을 시행한 결과 HN mRNA와 펩타이드가 사구체와 신세관에 존재하였다. HNGF6A 투여 농도를 결정하기 위하여 농도를 달리하여 HNGF6를 IRI 30분 전에 투여한 결과 혈청 Cr이 Saline 군: 0.57 ± 0.07 ; 0.1 mg/Kg군: 3.74 ± 0.11 ; 0.2 mg/Kg군: 3.77 ± 0.30 ; 0.4 mg/Kg군: 2.94 ± 0.29 ; 0.8 mg/Kg군: 3.07 ± 0.43 ; 1.6 mg/Kg군: 3.04 ± 0.19 mg/dL ($p=0.029$)이어서 0.4 mg/Kg를 투여 농도로 정하였다. IRI 수술 전 Saline 또는 HNGF6A 0.4 mg/Kg를 투여한 뒤 48시간 후 Cr은 Group 1: 0.49 ± 0.14 ; Group 2: 0.41 ± 0.01 ; Group 3: 3.50 ± 0.37 ; Group 4: 2.89 ± 0.32 로 Group 3에서 Group 4에 비해 의미있게 높았다($p=0.008$). TUNEL 염색을 시행하여 세뇨관, 간질에서 세포자연사를 관찰한 결과 TUNEL 양성 세포의 비율이 Group 4 ($65.6 \pm 10.6\%$)에서 Group 3 ($74.4 \pm 12.5\%$)보다 의미있게 낮았다.

Conclusion: HN 투여는 IRI 신장손상 동물모델에서 신장보호효과가 있었고 기전은 세포자연사 억제효과에 의한 것으로 판단된다.

Key Words: 허혈-재관류 손상, 세포자연사

Humanin, Ischemia-reperfusion injury, Apoptosis