S-C4

만성 cyclosporine 신독성 mouse 모델에서 anti-HMGB1 antibody의 신장 보호 효과

가톨릭대학교 의과대학 내과학교실 신장내과

박훈석, 김은님, 김민영, 임지희, 김형욱, 박철휘, 양철우, 진동찬, 김용수, 장윤식, 최범순

Protective Effect of Anti-HMGB1 Antibody Against Chronic Cyclosporine Nephrotoxicity in Mouse Model

Hoon Suk Park, Eun Nim Kim, Min Young Kim, Ji Hee Lim, Hyung Wook Kim, Chul Whee Park
Chul Woo Yang, Dong Chan Jin, Yong Soo Kim, Yoon Sik Chang, Bum Soon Choi

Division of Nephrology, Department of Internal Medicine, The Catholic University of Korea

배경: HMGB1 (High mobility group box1)은 비특이적 염증반응에 관여하는 중요한 매개 물질로 심근 또는 뇌 경색 등의 허혈에 따른 장기 손상에 관련되며 이를 차단하는 경우 보호 효과가 있음이 보고 되고 있다. 따라서, Cyclosporine (CsA)에 의하여 발생되는 신 손상의 병태 생리에도 HMGB1은 관련이 있을 것으로 여겨지며 이를 차단하였을 때에 CsA 독성에 의한 신기능 저하와 섬유화 반응에 보호 효과가 일어나는 지를 확인하고자 하였다.

방법: 실험 동물은 Male ICR mice (25 g)를 사용하였고, CsA를 피하로 매일 총 4주간 투여하였고, 총 4개의 군으로 실험을 진행하였으며 각 군은 6마리로 대조군(olive oil 1 mL/kg 피하주사군), CsA 독성군(CsA 30 mg/kg피하주사군), CsA독성 유발 후 HMGB1 차단을 위하여 anti-HMGB1 blocking chicken IgY antibody (600 mg/mouse)를 그리고 비특이적인 chicken IgY antibody (600 mg/mouse)를 1주일마다 각각 복강 내로 투여한 2군이 포함되었다.

결과: Anti- HMGB1antibody를 투여한 군은 CsA 독성군에 비하여 24시간 albuminuria (mcg/day)가 감소하였고(43.31±37.79 vs. 22.74±4.05), creatinine clearance (ml/min)는 증가하였으나(0.083±0.021 vs. 0.102±0.046) 통계학적인 차이는 없었다. 그러나, tubular interstitial fibrosis area (%)의 경우에는 anti-HMGB1 antibody 투여군이 CsA 군에 비하여 fibrosis 정도가 유의하게 낮았다(2.2±1.9 vs. 14.7±6.5, p=0.002). 24시간 소변 내 8 OHDG 농도(mcg/day) 또한 anti- HMGB1 antibody 투여군에서 CsA 독성군에 비하여 감소하였으나(66.21±16.8 vs. 52.95±15.34) 통계학적인 차이는 없었다. 그러나, TGF-beta (fold, 0.72±0.2 vs. 1.19±0.09, p=0.05)의 경우는 anti-HMGB1 antibody 투여군에서 CsA 군에 비하여 유의하게 낮았으며, HMGB1과 작용하는 것으로 알려진 RAGE (fold, 0.35±0.1 vs. 0.68±0.05, p=0.03)와 TLR4 (fold, 0.245±0.03 vs. 0.9±0.28, p=0.04)의 발현 정도 역시 anti-HMGB1 antibody 투여군에서 유의하게 낮았다.

결론: Anti-HMGB1 antibody의 투여는 기존 보고들에서 장기의 허혈성 손상에 보호 효과가 있는 것과 마찬가지로 만성 cyclosporine 신독성 모델에서도 보호 효과를 보였으며 이는 RAGE와 TLR4의 발현 감소를 통하여 이루어지는 것으로 여겨진다.

Key Words: 싸이클로스포린, 신독성, 허혈
HMGB1, Cyclosporin toxicity, Ischemia