

조영제에 의한 신독성에서 SIRT1 발현의 역할에 관한 연구

고려대학교 의과대학 신장내과

홍유아, 배소연, 김선우, 고강지, 표희정, 권영주

SIRT1 Activation by Resveratrol Ameliorates Contrast Induced Nephrotoxicity

Yu Ah Hong, So Yeon Bae, Sun Woo Kim, Gang Jee Ko, Heui Jung Pyo, Young Joo Kwon

Department of Internal Medicine, College of Medicine, Korea University, Seoul, Korea

조영제에 의한 급성 신손상은 병원 내 급성 신부전 중 세번째로 많은 빈도를 차지하고 있으며 최근 고령과 만성병 인구의 증가로 인한 만성콩팥병의 유병률 증가와 조영제를 이용한 검사 및 시술 빈도의 증가에 따라 그 중요성이 증가되고 있다. 조영제 급성 신부전의 병태생리에 산화 스트레스가 작용한다고 알려져 있으나 그 세부기전 및 치료 방법은 명확하지 않은 상태이다. 최근 연구에서 세포내 산화 스트레스의 조절에 있어 Sirtuin1 (SIRT1)의 중요성이 부각되고 있다. 이에 SIRT1의 활성 조절을 통해 조영제 신독성의 경과를 변화시킬 수 있는지 확인해보고자 하였다. C57BL/6J 쥐에 iohexol (omnipaque, 5 g iodine/kg)를 투여하여 조영제 신독성을 유발한 뒤 24시간 쯤 혈중 creatinine 및 조직손상을 통해 조영제 신독성의 발현 정도를 확인하였다. 세포 단계의 신독성 확인을 위해서 쥐세뇨관 세포주인 NRK-52E 세포에 iohexol (100 mg/dL)을 처리한 뒤 3시간째 MTT검사로 세포 생존율을 측정하였다. 조영제 신독성에서 SIRT1의 역할을 확인하기 위해서 SIRT1의 활성 증가에 기여한다고 알려져 있는 resveratrol (RV-동물: 30 mg/kg, 세포: 5 nmol 24시간 전처리)과 대조약을 투여한 뒤 조영제 투여 후 신독성 발현 정도를 비교하였다. C57BL/6J 쥐에 iohexol 투여 후 24시간째 creatinine의 상승과 세뇨관 세포의 공포화 및 괴사 등 급성 신손상이 관찰되었고 이는 RV투여 군에서는 완화되는 현상을 보였다(creatinine- 대조약 vs RV, 1.70 ± 0.18 vs 0.90 ± 0.29 mg/dL, $p < 0.05$). 세포실험의 MTT분석에서도 iohexol 처리 후 세포 생존율이 감소되었으나 RV처리 후 호전되는 경과를 보였다(대조약 vs RV, 0.722 ± 0.02 vs 1.093 ± 0.03 , $p < 0.05$). Western blot을 통해 단백질 발현을 확인하였을 때 iohexol 투여 후 SIRT1의 감소가 관찰되었고 RV 투여시 호전되었으며 SIRT1와 한 축을 이뤄 미토콘드리아의 산화스트레스 조절에 작용한다고 알려진 PGC-1 α 의 활성 정도도 같은 경향을 보였다. 이는 apoptosis발생과도 관련을 보여 iohexol투여 후 증가된 cleaved caspase 3 활성도가 RV투여시 감소되었다. 조영제 신독성의 기전에 SIRT1의 활성도가 중요한 역할을 담당하고 있음을 알 수 있었고, 추후 임상에서 SIRT1활성 증가를 통해 신독성을 감소시킬 수 있는지 확인하고자 한다.

Key Words: 조영제, 급성 신손상, Resveratrol
Contrast, Acute kidney injury, Resveratrol