

## Tacrolimus로 유발된 신장손상에 대한 Dipeptidyl Peptidase 4 Inhibitor의 보호

가톨릭대학교 서울성모병원 장기이식연구소<sup>1</sup>, 신장내과<sup>2</sup>, 면역질환융합사업단

임선우<sup>1</sup>, 김룡<sup>1</sup>, 도경찬<sup>1</sup>, 김건<sup>1</sup>, 박상국<sup>1</sup>, 정병하<sup>2</sup>, 양철우<sup>2</sup>

### Protective Effect of Dipeptidyl Peptidase 4 Inhibitor in Chronic Tacrolimus-Induced Renal Injury

Sun Woo Lim<sup>1</sup>, Long Jin<sup>1</sup>, Kyoung Chan Doh<sup>1</sup>, Jian Jin<sup>1</sup>  
Shang Guo Piao<sup>1</sup>, Byung Ha Chung<sup>2</sup>, Chul Woo Yang<sup>2</sup>

Transplant Research Center<sup>1</sup>, Division of Nephrology Department of Internal Medicine<sup>2</sup>, CRCiD,  
Seoul St. Mary's Hospital, The Catholic University of Korea

**배경:** 인크레틴 호르몬을 기반으로 하는 dipeptidyl peptidase 4 inhibitor (DPP4 inhibitor)는 현재 제2형 당뇨병 치료에서 널리 사용되고 있다. 최근에는 이러한 DPP4 inhibitor가 당뇨뿐만 아니라 췌장 세포의 재생 및 조직 보호에도 효능이 있음이 밝혀지고 있다. 따라서 본 연구에서는 tacrolimus로 유발된 신장독성에서도 이러한 DPP4 inhibitor의 보호 작용이 치료효과가 있는지를 알아보았다.

**실험 방법:** 흰쥐에 tacrolimus (1.5 mg/kg)와 DPP4 inhibitor (MK-0626, 10 혹은 20 mg/kg)를 각각 피하와 구강으로 매일 4주간 투여하였다. 4주 후 실험동물의 체중, 수축기 혈압, tacrolimus 혈중농도, 혈청 크레아티닌 및 크레아티닌 청소율을, 신장 조직에서는 염증, 섬유화, apoptosis의 영향을 평가하였다. 산화성 스트레스는 조직과 소변에서 8-hydroxy-2'-deoxyguanosine (8-OHdG)와, manganese superoxide dismutase (MnSOD), Heme oxygenase-1 (HO-1)의 발현으로 확인하였다. 또한 혈액에서 DPP4의 활성도 및 glucagon-like peptide-1 (GLP-1)의 발현 양과 신 조직 내 GLP-1의 수용체의 발현을 조사하고, human kidney 2 (HK-2) 세포주를 이용하여 GLP-1의 직접적인 효과를 알아보았다.

**실험 결과:** 4주간 MK-0626와 tacrolimus를 병합 투여한 실험동물의 체중, 혈압, tacrolimus 혈중농도는 tacrolimus 단독 투여 군과 차이를 보이지 않았고, 혈청 크레아티닌 및 크레아티닌 청소율은 회복하였다. 또한 tacrolimus투여로 증가한 신 조직 내 염증, 섬유화, apoptosis도 MK-0626의 병합 투여로 유의하게 감소하였고, tacrolimus로 증가한 8-OHdG의 발현은 감소하고 MnSOD, HO-1는 증가하는 것으로 보아 산화성 스트레스도 MK-0626에 의해 감소되는 것을 알 수 있었다. Tacrolimus를 투여한 군은 혈액 내 DPP4의 활성은 증가 하고, GLP-1의 농도 및 조직 내 수용체의 발현은 감소되어 있었다. 하지만 MK-0626을 병합 투여한 군에서는 tacrolimus 단독군 대비 DPP4의 활성은 억제되었고, GLP-1과 수용체의 발현 양이 회복되었다. 증가된 GLP-1의 조직보호 효과를 확인하기 위해 HK-2 세포주에 GLP-1 유사체를 tacrolimus와 함께 투여한 경우 그렇지 않은 군에 비해서 세포 생존율, apoptosis, 8-OHdG의 발현이 유의하게 회복되는 것을 알 수 있었다.

**결론:** Tacrolimus로 유도한 신독성 흰쥐 모델에서 DPP4 inhibitor의 투여는 GLP-1을 매개로 하여 보호 효과를 보였으며, 이러한 결과는 DPP4 inhibitor가 tacrolimus 신독성 대한 치료효과가 있음 시사하고 있다.

**Key Words:** 타크로리무스, 신독성, 산화성 스트레스

Tacrolimus, Pancreas, Toxicity, DPP4 inhibitor