

FMC 연구비

Cyclosporin A 유발 신섬유화 모델에서 Dipeptidyl peptidase-IV의 병태생리에 대한 연구

고려대학교 안산병원 신장내과¹, 원광대학교 신장내과², 인제대학교 신장내과³, 인하대학교 병리과⁴

차대룡¹, 기정연¹, 김정은¹, 이지은², 김현욱², 차진주¹, 민혜숙¹
김성진¹, 한상엽³, 이미진¹, 강영선¹, 한지영⁴

Pathophysiology of Dipeptidyl Peptidase-IV in Cyclosporin A-induced Nephropathy

Dae Ryong Cha¹, Jung Yeon Ghee¹, Jung Eun Kim¹, Ji Eun Lee², Hyun Wook Kim², Jin Joo Cha¹
Hye Sook Min¹, Sung Jin Kim¹, Sang Youb Han³, Mi Jin Lee¹, Young Sun Kang¹, Jee Young Han⁴

Korea University Ansan Hospital, Nephrology¹, Wonkwang University²
Inje University³, Inha University⁴

Purpose: 본 연구는 Dipeptidyl peptidase-IV (DPP-IV)의 주된 분포가 신장의 세뇨관세포에서 발현되고 있으며 진행성 만성신부전에서 세뇨관 간질의 섬유화가 가장 중요하다고 알려져 있음. 본 연구에서는 대표적인 세뇨관 간질 섬유화 모델중의 하나인 CyA 신독성 생쥐를 이용하여, DPP-IV 차단제의 효과를 관찰하였다.

Methods: Chronic CyA nephropathy는 male ICR mice (6주)에서 low salt diet (0.01% Na함유 식이)에서 CyA를 30 mg/kg 용량으로 4주간 피하주사로 유발하였다. 실험 군은 vehicle 투여군, CyA 투여군, vehicle에 식이로 DPP-IV 차단제인 DA-1229를 300 mg/kg/day 투여군, CyA투여+ DA-1229 투여 군 등 4개 군(각 군당 n=10)으로 분류하여 총 4주간 치료하였다.

Results: 전 군에서 4주 후 식사량, 식수섭취량은 차이가 없었으나, 신장의 무게는 CyA 군에서 유의하게 감소하고 DA-1229 치료 군에서 회복되는 소견을 보였다. 혈청 및 신장의 DPP-IV 활성도는 CyA 치료에 의해 유의한 변화를 보이지 않았으며, DA-1229 치료 군에서 모두 유의하게 감소된 결과를 얻었다. 4주 후 혈청 Cr과 단백질 및 알부민뇨는 CyA 군에서 유의하게 증가하였고 DA-1229 치료 군에서 유의하게 감소하였고, 소변의 8-isoprostane 농도 역시 DA-1229 치료 후에 유의하게 감소됨을 확인하였다. 신장의 조직학적 변화에서도 CyA 군에서 염증세포의 침윤 증가와 간질의 섬유화가 유의하게 증가되었고, DA-1229 치료에 의해 호전되며 신장조직의 CTGF, IL-1b, MCP-1, type I collagen 및 TLR4의 유의한 감소가 DA-1229 치료 후에 관찰되었다.

Conclusion: 이상의 결과로부터 CyA 신독성 모델에서 신장조직의 DPP-IV의 활성화는 관찰되지 않았으나 DPP-IV 차단제 처리 후에 유의한 DPP-IV 활성도의 감소는 신장의 항염증 및 항 섬유화 효과를 유발하여 신기능 회복에 도움을 주리라 사료된다.

Key Words: 사이클로스포린 신독성모델, DPP-IV, 신섬유화

Cyclosporin-induced nephrotoxicity, DPP-IV, Renal fibrosis