

## Tacrolimus로 유발된 당뇨에서 exendin-4의 보호 효과

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

임선우<sup>2</sup>, 이동원<sup>2</sup>, 김룡<sup>2</sup>, 김건<sup>2</sup>, 양철우<sup>1</sup>

### Beneficial Effect of Exendin-4 on Autophagy Dysfunction during Tacrolimus-induced Pancreatic Islet Injury

Sun Woo Lim<sup>2</sup>, Dong Won Lee<sup>2</sup>, Long Jin<sup>2</sup>, Jian Jin<sup>2</sup>, Chul Woo Yang<sup>1</sup>

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

**배경/목적:** 인크레틴 호르몬을 기반으로 하는 치료가 제 2형 당뇨병 치료에서 널리 사용되고 있다. 이 중 glucagon-like peptide-1 (GLP-1) analogue인 exendin-4는 인슐린의 분비를 증가시키는 혈당강하기능과 더불어 세포 보호효과에 대해서도 밝혀지고 있다. 이에 본 연구에서는 tacrolimus에 의한 당뇨에서 exendin-4의 치료효과를 알아보고, 기전으로 세포 생존에 중요한 autophagy에 대한 영향도 조사해 보았다.

**실험방법:** 흰쥐에 tacrolimus (1.5 mg/kg)와 exendin-4 (1 ug/kg)를 피하와 복강으로 각각 매일 4주간 주사하였다. Exendin-4의 치료 효과는 intraperitoneal glucose tolerance test (IPGTT), 혈중인슐린 농도, 그리고 islet크기로 확인하였다. 산화성 스트레스와 apoptosis는 8-hydroxy-2'-deoxyguanosine (8-OHdG)와 caspase-3의 발현으로 각각 조사하였다. Exendin-4의 autophagy에 대한 영향은, 조직과 INS-1세포주에서 autophagic clearance (p62), autophagosome의 형성 (LC3), 그리고 autolysosome의 형성에 중요한 lysosome 기능 (lysotracker, LAMP-2A, cathepsin B)으로 평가해 보았다.

**실험 결과:** Exendin-4와 tacrolimus의 병합 투여한 군의 경우 tacrolimus 단독군에 비해 혈당이 유의하게 감소하고, 혈중 인슐린 농도와 islet 크기도 다소 회복하는 경향을 보였다. Tacrolimus로 증가된 혈청 8-OHdG와 caspase-3의 islet 내 발현 또한 exendin-4에 의해서 감소되는 결과는 확인할 수 있었다. 이러한 exendin-4의 보호 효과가 tacrolimus에 의한 autophagic dysfunction에 영향을 주었는지 알아보고자 INS-1 세포를 이용해 조사해보았다. Tacrolimus를 투여한 경우 p62와 LC3의 발현, 그리고 lysosome내 pH 및 cathepsin B가 증가하였으며, LAMP-2A 발현은 현저히 감소하는 것을 알 수 있었다. 이에 반해, tacrolimus와 exendin-4를 병합처리를 한 경우 lysosome의 기능을 표지하는 마커들의 발현이 회복되고 tacrolimus로 증가된 p62와 LC3가 감소하는 결과를 확인할 수 있었다.

**결론:** 이상의 결과는 exendin-4가 장기적인 tacrolimus 투여로 유발된 당뇨에 대해 치료 효과가 있으며, 산화성 손상 감소와 lysosome 기능회복에 따른 autophagic function회복이 기여할 것으로 사료된다.

**Key Words:** 타크로리무스, 당뇨, 오토파지, 산화성 손상

Tacrolimus, Diabetes, Autophagy, Oxidative stress