

Tacrolimus에 의한 신 손상에 대한 Klotho의 보호 효과 및 그 기전 규명

가톨릭대학교 신장내과¹, 장기이식연구소²

임선우¹, 김건², 김룡², 이동원², 양철우¹

Protective Effect of Klotho in Tacrolimus-induced Oxidative Stress

Sun Woo Lim¹, Jian Jin², Long Jin², Dong Won Lee², Chul Woo Yang¹

Division of Nephrology, Department of Internal Medicine¹

Seoul, ST Mary's Hospital, Transplant Research Center², The Catholic University of Korea

배경/목적: 최근 신장 내 klotho의 중요성에 대한 관심이 높아지고 있는 가운데, 신장질환에 의한 klotho의 발현과 그 기전에 관한 연구가 활발히 진행되고 있다. 이에 본 연구에서는 장기간 tacrolimus 투여에 따른 산화성 스트레스에서 klotho의 치료 효과와 역할을 알아보고, 관련 기전을 조사해보았다.

방법: Wild type과 Klotho heterozygote 생쥐를 사용하여 tacrolimus를 0.25, 0.5, 그리고 1 mg/kg를 피하로 매일 4주간 투여한 뒤, 혈청 크레아티닌, 신섬유화, 그리고 apoptosis의 영향을 조사하였다. 또한 조직에서는 Klotho의 발현을, 혈청에서는 산화성 스트레스 지표인 8-hydroxy-2'-deoxyguanosine (8-OHdG)와, manganese superoxide dismutase (MnSOD)의 발현을 알아보았다. In vitro 실험에서는, recombinant Klotho를 HK-2세포에 병합 처리하여 tacrolimus에 의한 산화성 손상에 대한 치료 효과와 기전을 규명하였다. 미토콘드리아 내 oxygen consumption rate (OCR), ATP 생산능력, reactive oxygen species (ROS) 생산량, 미토콘드리아 membrane potential 및 apoptosis를 살펴보았다.

결과: Wild type 생쥐에서는 tacrolimus의 투여 농도가 증가할수록 혈청 크레아티닌, 섬유화 및 apoptosis가 증가하였고, Klotho heterozygote에 tacrolimus를 투여한 경우 이러한 손상이 더욱 악화되었다. 특히 조직과 소변 내의 Klotho 농도는 이와 반대로 tacrolimus 농도에 비례해 감소하는 소견을 보였다. 또한 소변 내 8-OHdG 농도는 tacrolimus를 투여한 klotho heterozygote 군에서 wild typer군에 비해 증가하였고, MnSOD의 발현은 반대로 감소하였다. 이상의 Klotho와 tacrolimus에 의한 산화성 스트레스와의 상관성에 관한 결과를 기반으로 HK-2세포에서 미토콘드리아의 기능과 ROS 생산량을 조사한 결과, tacrolimus 처리에 의해 감소한 OCR, ATP의 생산량, 미토콘드리아 membrane potential이 Klotho병합처리시 회복되고, 증가한 ROS와 apoptosis도 감소되었다.

결론: Tacrolimus에 의한 산화성 스트레스 유발 동물 모델에서 Klotho의 역할은 미토콘드리아의 기능저하 및 손상에 대한 보호 효과로 생각되며, 이러한 결과는 향후 Klotho가 tacrolimus에 의한 신독성에 대한 치료효과가 있음을 시사하고 있다.

Key Words: 타크로리무스, 클로쏘, 산화성 손상, 미토콘드리아

Tacrolimus, Klotho, Oxidative stress, Mitochondria