

임상신장분야에서 아포프토시스의 의미

고려대학교 의과대학 내과학교실

김 형 규

아포프토시스(Apoptosis) 혹은 예정된 세포죽음(programmed cell death)은 1972년 Kerr등이¹⁾ 간세포 사멸과정중 세포의 크기가 작고 염색질이 농축된 일반적인 세포괴사(Necrosis)와는 다른 형태학적 특징을 지닌 세포를 관찰하여 shrinkage necrosis라고 보고하였다. 이후 Wyllie등은²⁾ 이러한 형태의 세포사멸에서 미세구조의 특징적인 변화를 기술하였고 이를 아포프토시스라고 명명하였다.

아포프토시스는 계획적이고 선택적인 세포내 조절 기전에 의해 발생하는 생리적인 세포사멸의 한 형태이며 체내 장기조직의 항상성을 유지하는 주요기전으로 개체의 발생과정, 면역체계의 발달 및 암세포의 발생 등에서 중요한 역할을 한다.

아포프토시스를 일으킨 세포의 형태학적 특징은 일반적인 세포괴사(necrosis)와 달리 세포의 크기가 축소되고 염색질이 농축되며 세포내 소기관들은 정상구조를 유지하고 있는데 일부에서는 핵질로 구성된 apoptotic body를 형성하여 결국 주위의 탐식세포에 의해 제거되는 특징이 있다(Fig. 1). 따라서 아포프토시스는 세포사멸과정 중 주변 조직에 염증을 유발시키는 세포괴사와 달리 세포내에 존재하는 독성효소 및 세포질의 유출에 따른 주위 조직의 염증을 유발시키지 않는 특징이 있는데 아포프토시스와 세포괴사의 전반적인 차이점은 Table 1과 같다.

아포프토시스 과정에서 일어나는 생화학적 특징으로는 세포내 칼슘이온의 증가에 따라 칼슘이온 의존성 효소들의 활성화가 일어나며 이과정에서 endonuclease, transglutaminase, protease등이 활성화되어 아포프토시스에서 관찰되는 특징적인 형태학적 변화가 나타난다(Fig. 2). 특히 endonuclease의 활성화에 따른 180-200bp 크기의 DNA의 분절은 아포프토시스의 최종경로로서 아포프토시스의 진단에 매우 중요하며 apoptotic cell의 DNA를 전기영동할때 사다리형태(DNA laddering)로 나타난다(Fig. 3).

아포프토시스는 일반적으로 glucocorticoid, tumor necrosis factor, transforming growth factor 및 여러 약제등의 외부자극에 의해 세포내에서 여러 유전자들의 발현에 변화를 초래함으로써 발생한다. 아포프토시스 조절의 내부인자로서 아포프토시스와 관련된 유전자로는 c-myc, Ras, P53와 같은 아포프토시스를 촉진시키는 유전자와 Bcl2, Bax와 같은 억제 유전자로 구분되며 이들 유전자들의 상호 활성화도에 따라 아포프토시스의 발생이 조절된다(Fig. 4).

임상적으로 아포프토시스는 태생기의 개체 발생과정, 지속적으로 재생하고 있는 조직에서의 항상성유지, 면역체계의 발달과정, 염증반응후의 회복과정, 호르몬 의존성 장기의 항상성유지, 암세포의 발생 및 신경계

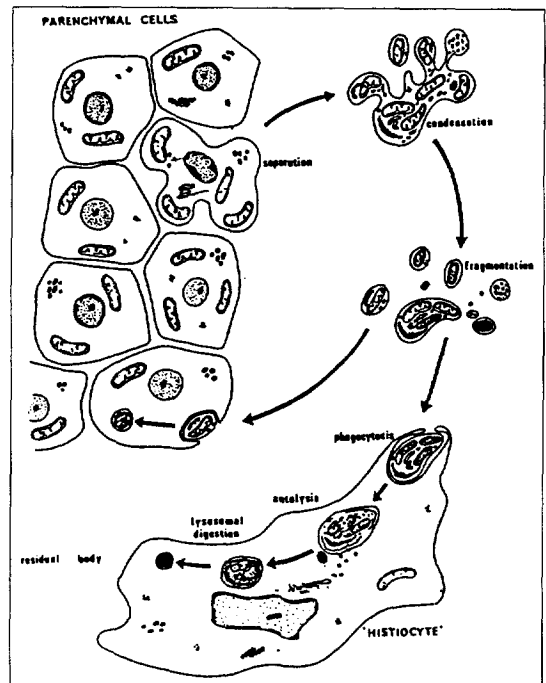


Fig. 1. 아포프토시스의 형태학적 특징.

Table 1. 아포토시스와 세포괴사의 일반적인 차이점

Characteristics	Apoptosis	Necrosis
Form of death	Physiological	Pathological
Occurrence	Single cells	Groups of cells
Organelles	Late swelling	Early swelling
Lysosomal enz	Absent	Present
Nucleus	Karyorrhexis	Karyolysis
Nuclear chromatin	Uniform compaction	Irregular clumping
DNA breakdown	Internucleosomal	Randomized
Cell	Apoptotic bodies	Swelling, rupture
Phagocytosis	Present	Absent
Inflammation	Absent	Present
Scar formation	Absent	Present

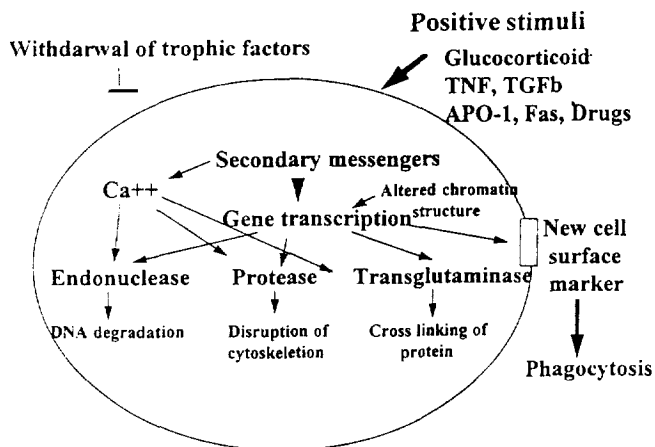


Fig. 2. 아포토시스에서 관찰되는 생화학적 변화.

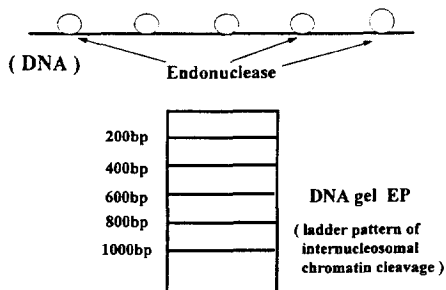


Fig. 3. 아포토시스를 일으킨 세포의 DNA 전기영동 소견.

통의 퇴행성 질환등에서 중요한 역할을 한다.

신질환에서의 아포토시스의 중요성은 1987년 Harrison 등이³⁾ 처음으로 인체의 신조직에서 상기한

특징적인 형태를 띠는 세포를 관찰하여 심한 사구체 손상에서 신기능을 보호하는 생리적 기전일 가능성은 제시한 바 있다. 이후 아포토시스는 인체 및 실험적 동물 모델에서 다양하게 나타나는 것으로 알려져 있고 현재까지 보고된 아포토시스와 관련된 신질환을 살펴보면 다음과 같다.

1. 사구체 신질환

급성 사구체 신염에서 신손상의 매개체로서 호중구의 역할은 전신성 맥관염, 급속 진행성 사구체신염 및 세균 감염후 발생하는 사구체 신염등 급성 사구체 손상에서 세포질내에 존재하는 독성효소 및 유리 산소기의 발생을 유발하여 조직손상을 더욱 악화시킨다. Savill 등은⁴⁾ 메산지움세포의 배양실험에서 노화된 호

Cellular response to external and internal signals

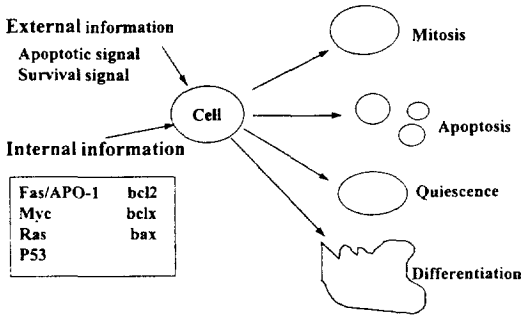


Fig. 4. 아포프토시스의 조절인자.

중구의 32%가 아포프토시스 과정을 거쳐 메산지움세포 혹은 대식세포에 의해 탐식됨을 관찰하였다. 또한 실험적으로 유발한 신독성 사구체 신염에서도 신조직 내에 침윤된 대식세포 혹은 메산지움세포에 의해 호중구의 아포프토시스가 일어남을 관찰하여 apoptotic process가 급성 사구체 신염에서 염증반응을 약화시키고 정상 사구체의 기능을 회복하는데 중요한 역할을 하리라 주장하였다.

사구체 질환에서 메산지움세포의 숫적 증가는 사구체경화를 유발시키는 주된 기전으로서 신조직내에서 이들 세포의 숫적 조절은 신질환의 진행에 중요하다. 메산지움세포의 증식은 신조직내에 침윤된 세포 혹은 사구체내 세포에서 분비되는 platelet derived growth factor(PDGF) 등의 성장인자에 의해 유발된다고 알려져 있으나 이들 세포의 숫적 감소를 일으키는 자세한 기전은 아직 확립된 바 없다. Baker등은⁵⁾ 항 Thy 1.1항체를 이용한 실험적 메산지움 증식성 사구체 신염 모델에서 시간의 경과에 따른 메산지움세포의 변화를 관찰하였는데 항체주사 후 메산지움세포의 파괴가 일어난뒤에 이어서 세포증식이 나타나 약물투여 후 5일경 세포증식이 최고조에 이른 후 14일경 정상세포 수로 돌아가는 것을 확인하였다. 동시에 사구체내에서의 apoptotic cell은 세포의 증식시기와 일치하여 지속적으로 증가된 후 결국 메산지움세포의 수가 정상화될 즈음 감소하였다. 이러한 현상은 메산지움세포 배양에서 배양액내 성장인자를 제거하고 배양을 할 경우 8시간내에 10% 내외의 메산지움세포가 아포프토시스를 일으킨다는 보고등과 함께 같은 기전으로 체내에서도 메산지움세포의 아포프토시스가 발생함을 나타낸다

고 하겠다. 증식성 사구체 신염의 회복과정에서 관찰되는 이러한 현상은 메산지움세포의 아포프토시스가 진행성 사구체 신염에서 메산지움세포의 숫적 증가를 억제하여 신질환의 진행을 억제시키는 주요한 기전임을 시사한다. 이러한 관찰은 Harrison등이³⁾ 68례의 증식성 사구체 신염 환자의 신조직중 35예에서 내피하 혹은 메산지움에서 apoptotic cell이 관찰되고 특히 세포의 증식이 심한 경우와 호중구의 침착이 심할수록 apoptotic cell의 수가 증가한다는 보고와 일치하는 것이다.

한편 Takemura등은⁶⁾ 각종 사구체질환을 지닌 80례의 환자에서 아포프토시스 유발에 중요한 것으로 알려진 Fas 항원과 Bcl2 단백질의 발현 양상을 관찰하여 염증변화가 심한 환자에서 Fas 항원과 Bcl2 단백질의 염색성이 증가하며 이들의 염색정도는 단백질요와 유의한 상관관계가 있다고 하였다. 이러한 Bcl2 단백질의 발현은 메산지움세포의 아포프토시스에 장애가 지속적인 증식성 사구체신염을 일으켰을 가능성을 시사하는 소견으로 Baker등의 연구와 함께 메산지움세포의 아포프토시스가 사구체신염의 진행에 중요한 역할을 하고 있음을 시사한다.

이밖에 사구체 신질환에서 아포프토시스에 대한 보고로는 항사구체 기저막항체로 유발한 실험적 급속 진행성 사구체 신염, GH transgenic mice, Adriamycin으로 유발한 사구체 신염 및 5/6 nephrectomy로 유발한 실험적 사구체 경화증 모델에서 메산지움세포의 아포프토시스가 증가한다는 보고등이 있다. 또한 보체계의 활성화는 메산지움세포의 아포프토시스를 유발하고, 증식성 사구체 신염 환자의 신조직에서도 신조직내에 침윤된 호중구와 메산지움세포에서 아포프토시스가 관찰되며 또한 이들 세포에서 Fas 항원과 Bcl2 유전자의 발현 증가를 보고한 바 있다. 이러한 일련의 연구결과들은 신사구체 메산지움세포의 아포프토시스는 사구체내 염증반응을 극대화 시키고자 하는 일종의 생리적 기전으로 생각되며 이과정에서 여러 유전자들의 발현은 아포프토시스 유발에 중요한 역할을 할 것으로 생각된다.

한편 각종 사구체 질환의 치료에 사용되는 glucocorticoid와 cyclophosphamide 등의 약제들의 자세한 면역학적 기전은 아직 확실치 않은 상태이나 최정은⁷⁾ 백서 흉선세포배양 실험에서 Dexamethasone 1

Fig. 5-a. Cytotoxic drugs에 의해 유발된 메산지움세포의 아포프토시스 ISEL stain($\times 400$): 화살표-축소된 세포, 농축된 세포질의 apoptotic cell.

의 세포가 아포프토시스를 일으키는 것을 보고하였다. 이는 glucocorticoid의 면역학적 작용기전중 미성숙 T림파구의 아포프토시스가 관여할 가능성을 시사하는 소견이다. 또한 차등은⁸⁾ 메산지움세포 배양시 배양액 내에 Dexamethasone, cyclophosphamide, cyclosporine A 등을 첨가할 경우 24시간경과 후부터 8-18%의 메산지움세포에서 아포프토시스가 유발되는 것을 관찰한 바 있다(Fig. 5-a, b). 이러한 연구결과들은 각종 사구체 질환의 치료에 널리 사용되는 면역억제제들은 사구체 메산지움세포의 아포프토시스를 유발시키고 아포프토시스는 이들 약제의 작용기전의 하나로 추정되나 이에 대해서는 추후 연구가 필요할 것으로 생각된다.

2. 급성 세뇨관 괴사

세뇨관 상피세포의 아포프토시스에 대해서 Allen등은⁹⁾ Madin-Darby Canine Kidney(MDCK) 세포배양에서 저산소 상태가 48시간 경과 후 5.4%의 상피세포에서 아포프토시스가 유발되고, 시간경과에 따라 세포괴사가 증가함을 관찰하여 허혈성 급성 세뇨관 괴사에서 아포프토시스가 관련있을 것을 주장하였다. 그 후 실험적으로 유발한 허혈성 혹은 독성 급성 신부전 동물에서 세뇨관 상피세포의 아포프토시스는 신부전 유발 10-15분 후부터 관찰되며 가장 초기의 변화로 DNA의 분절현상을 보고한 바 있다¹⁰⁾. 이는 급성신부전에서의 세뇨관 상피세포 손상은 초기에 아포프토시스 과정이 관여하며 시간이 경과함에 따라 세포괴사라는 세포소멸 과정을 거치는 것을 나타낸다.

한편 Schumer등은¹¹⁾ 신동맥경자로 유발한 허혈성 신부전 백서에서 신동맥 겹자시간에 따른 변화를 관찰하여 5분간의 겹자라도 세뇨관 상피세포의 아포프토시스가 관찰되며 겹자시간이 길어질수록 다수의 세포에서 세포괴사가 일어남을 관찰하였다. 또한 상피세포의 아포프토시스는 재관류후 약 12시간경부터 시작되며 아포프토시스와 연관된 sulfated glycoprotein 2 유전자 역시 아포프토시스가 관찰되는 시기와 일치하여 발현이 증가하여 재관류손상의 기전으로서 아포프토시스의 중요성을 주장하였다. 이는 세뇨관 상피세포 배양시 과산화수소(H₂O₂)와 같은 산화제를 배양액내에 첨가할 경우 수분내로 투여량과 비례하여 Fas 항원 유전자 발현이 증가하고 아포프토시스가 유발된다

Fig. 5-b. DNA 전기영동- 사다리모양의 DNA(DNA laddering).

$\mu\text{g/ml}$ 을 배양액내에 첨가한후 6시간 경과 후에 45%

는 보고등으로 미루어 급성 세뇨관 괴사시 발생하는 재관류손상에서 아포프토시스의 중요성을 시사한다고 하겠다.

Ueda등은¹²⁾ 세뇨관 상피세포 배양시 유리산소기의 투여가 세포질내로의 칼슘이온의 유입을 증가시키고 칼슘차단제를 사용할 경우 아포프토시스가 억제됨을 보고하여, 재관류손상에서 관찰되는 아포프토시스는 유리산소기의 증가에 따른 칼슘이온 대사의 변화에 기인할 것이라고 하였다. 또한 신동맥 결자를 사용한 신동맥 협착 모델에서도 신장의 위축이 발생되며 이과정에서 전반적인 apoptotic cell의 수가 증가함을 관찰하였는데¹³⁾ 이러한 보고들은 허혈로 인한 신조직 손상에서 아포프토시스는 중요한 역할을 하고 있음을 시사한다.

실험적으로 유발한 급성 허혈성 신부전 백서에서 IGF-1 혹은 HGF(hepatocyte growth factor)를 투여할 경우 48시간 후 혈청 크레아티닌이 의의있게 감소하였고, 세뇨관 상피세포의 유사분열 활성도가 10배 이상으로 증가하며 아포프토시스가 현저하게 감소하여 성장인자의 작용기전에도 아포프토시스가 관여함이 보고된 바 있다.

또한 Triaca등은¹⁴⁾ mouse proximal tubule (MPT) 세포배양에서 배양액내에 $8\mu\text{M}$ 의 cisplatin을 첨가할 경우 4일 경과후 약 80%의 세포에서 아포프토시스가 유발되고, 항산화제인 SOD, DMSO등으로 전처치를 한 경우 아포프토시스가 현저하게 감소하여 cisplatin으로 유발한 급성신부전에서도 아포프토시스가 관여한다고 하였다. Haller등은¹⁵⁾ MDCK 세포배양 실험에서 이온성 조영제인 diatrizoate와 비이온성 조영제인 iopamidol을 배양액내에 첨가할 경우 12시간 후에 각각 33%와 8.5%의 세포에서 아포프토시스가 발생함을 관찰하여 방사성조영제에 의한 신독성 급성 신부전에서도 아포프토시스가 중요한 기전으로 작용할 것을 시사하였다.

이상의 여러 연구들로 미루어 보아 허혈성 혹은 독성 급성 신부전에서 세뇨관 상피세포의 손상은 아포프토시스와 관련이 있으며 이러한 손상은 특히 유리산소기의 증가와 연관된 재관류시기에 중요할 것으로 생각되나 아포프토시스와의 관계에 대해서는 추후 보다 많은 연구가 필요하리라 사료된다.

3. 폐쇄성 요로병증

세포사망과 연관된 단백질인 clusterin은 신조직 손상의 지표로 알려져 있다. Schlegel등은¹⁶⁾ 실험적으로 유발한 요관 폐색 동물모형에서 clusterin 유전자는 요관 폐색후 12시간 경부터 증가하여 약 2개월간 지속적으로 유전자 발현이 증가되어 있음을 보고하였다. 또한 in situ hybridization 결과 clusterin mRNA는 12시간 후에 집합세뇨관과 원위세뇨관에서 발현하다가 7일 후부터는 근위세뇨관 상피세포에서도 염색되며 혈청 혹은 소변내 clusterin 단백질의 배설은 요관 폐색 7일 후부터 증가하여 혈청 트레아티닌과 유의한 상관성을 보임을 보고하였다.

Kennedy등은¹⁷⁾ 일측성으로 요관폐색을 유발시킨 백서에서 세뇨관 상피세포의 apoptotic body의 수가 요관 폐색후 3주 후에 3배 이상 증가하며 이러한 apoptotic cell의 증가는 clusterin과 TGF β 유전자 발현의 증가와 EGF 유전자 발현의 감소와 일치한다고 하였다. 장기간의 요관폐색은 성인에서 세뇨관의 전반적인 위축을 가져오고 미성숙 백서에서 신장의 발달과정을 억제시키는데 Chevalier등은 이러한 경우 아포프토시스를 억제시키는 것으로 알려진 Bcl2 유전자는 현저하게 감소되어 있음을 보고하였다.

한편 요관 폐색에 의한 상피세포의 아포프토시스는 요관 폐색후 EGF를 투여할 경우 원위세뇨관 및 집합세뇨관에서의 아포프토시스를 현저하게 억제하고 이들 세포의 증식을 초래한다는 보고가 있다. 이러한 여러 보고들로 미루어 폐쇄성 요로병증에서 아포프토시스는 신세뇨관 상피세포의 손상과 관련이 있을 것으로 생각된다.

4. 신장 이식

Matsuno등은¹⁸⁾ 신장이식후 급성 거부 반응을 보인 10례의 환자에서 아포프토시스 과정중 특이적으로 발현되는 Le^Y 항원에 대한 항체를 사용한 면역조직화학 염색에서 강양성 소견을 보여 급성 거부 반응과 아포프토시스의 관련을 시사하였다. 국내에서 윤등은¹⁹⁾ 신이식후 조직학적으로 급성 거부반응으로 확진된 12례의 환자에서 아포프토시스의 발현양상과 거부반응에 관련된 임상소견의 연관성을 연구하고 모든 환자에서 아포프토시스가 다양하게 나타남을 관찰하였다.

은균과 평균 스테로이드의 투여량이 낮은 군중 25% 이상의 세뇨관 세포에서 아포프토시스가 나타난다고 하였다(Fig. 5-c).

현재로서는 이들 세포에 아포프토시스가 일어나는 정확한 기전은 아직 밝혀진 바 없지만 급성 거부반응 과정에서 세뇨관 상피세포 표면에 HLA II 항원의 발현이 증가되고 이에 따른 cytotoxic T 임파구가 세뇨관 상피세포의 아포프토시스를 유발시킬 것으로 추정된다.

한편 신이식 후 사용되는 cyclosporine을 LLC-PK1 상피세포 배양에서 배양액내에 첨가한 후 24시간 배양시 투여량과 비례하여 상피세포 표면에 Fas 항원의 발현이 증가되고 세포주기(cell cycle)의 변화를 초래하여 아포프토시스를 유발시킨다고 알려져 있다. Ito등은²⁰⁾ cyclosporine 신독성의 조직 소견을 보인 10례의 환자중 전례에서 신조직 내에서 다수의 apoptotic cell을 관찰하였는데 이러한 일련의 보고들은 cyclosporine 신독성에서도 아포프토시스 기전이 작용할 것을 시사하고 있다.

Cyclosporine 신독성에서 아포프토시스가 일어나는 기전 역시 아직 정확치 않으나 아포프토시스의 과정에서 세포내로의 칼슘이온의 유입이 증가하고, cyclosporine 신독성에서도 세포내 칼슘이온의 증가가 관련있다고 하여 칼슘이온대사의 변화와의 연관성이 있지 않을까 추측된다. 구등은²¹⁾ cyclosporine 신독성을 유발시킨 백서에서 칼슘길항제인 verapamil을 같이 투여할 경우 신피질부위의 세뇨관에서 아포프토시스가 의의있게 감소됨을 관찰하여 cyclosporine 신독성과 연관된 세뇨관 상피세포의 아포프토시스 과정에서 칼슘이온의 역할을 제시한 바 있다(Fig. 5-d, e).

한편 Olsen등은²²⁾ 신이식 후 발생하는 급성 신부전은 일반적인 급성 신부전과는 달리 근위세뇨관의 쉐자연(brush border)의 소실이 없고 단핵구의 침윤이 더욱 심하며 많은 apoptotic cell이 관찰되는 조직학적 특징을 관찰하여 이과정에서도 아포프토시스는 중요한 역할을 할 것이라고 하였다.

결국 아포프토시스는 신이식후에 관찰되는 급성 거부반응, cyclosporine 신독성및 급성 세뇨관 괴사등의 모든 과정에서 세뇨관 세포 손상을 유발시키는 기전의 하나로 추측되며 이에 대해서는 보다 지속적인 연구가 필요하리라 생각된다.

Fig. 5-c. 급성 거부반응 환자의 신조직(ISEL stain, $\times 400$) 화살표-Apoptotic cell.

Fig. 5-d. Cyclosporine A 신독성 환자의 신조직(HE stain, $\times 400$) 화살표- 세뇨관 상피세포의 공포화.

Fig. 5-e. Cyclosporine A 신독성 환자의 신조직(ISEL stain, $\times 400$) 화살표-Apoptotic cell.

특히 조직검사 당시 cyclosporine A 혈중농도가 높

Fig. 5-f. 급성 간질성신염 환자 신조직(ISEL stain, ×400) 화살표-Apoptotic cell.

5. 기타 신질환

아포프토시스는 체내장기의 태생학적 발생과정에서 중요한 것으로 보고 되고 있으며²³⁾ 국내에서 김등은²⁴⁾ 백서의 신장의 발생과정에서 출생직후 신유두에서 많은 아포프토시스 현상을 관찰하였다. 신장의 발생과정 중 아포프토시스는 주로 속수질집합관(inner medullary collecting duct)의 사이세포(intercalated cell)의 제거와 Henle 고리의 오름가늌세관(ascending thin limb) 분화와 관련이 있다고 하였다.

또한 다낭신 환자에서도 조직 소견상 광범위한 apoptotic cell이 사구체 세포와 낭상피세포및 세뇨관 세포등에서 광범위하게 발견되며²⁵⁾, CPK mice의 세뇨관 상피세포의 배양에서도 자발적인 아포프토시스가 관찰됨으로써 본질환의 병인으로써 아포프토시스가 어떤 역할을 할 것으로 추정된다.

면역체계의 발생과정에서도 아포프토시스는 자가항원에 반응하는 autoreactive T림파구의 제거과정에 중요한 역할을 하고 있으며 이러한 과정에서의 아포프토시스의 장애는 다양한 자가 면역 질환을 초래할 수 있다. 즉 T림파구의 제거과정은 세포 표면에 존재하는 Fas항원이 관여하는데 미성숙된 T림파구는 Fas-ligand 반응에 의해 아포프토시스가 유발됨으로써 제거된다. SLE의 선천적 동물모델로 알려진 MRL/LPR mice는 lpr(lymphoproliferative) 유전자의 변이에 의해 Fas 항원이 발현되지 않고 이로 인해 흉선내의 autoreactive T 림파구가 지속적으로 증식하여 SLE 때 보이는 여러 임상양상을 나타낸다²⁶⁾. 이러한 아포

프토시스 과정의 장애는 실제로 SLE 환자의 말초 혈액내 T8 림파구에서 아포프토시스를 억제하는 것으로 알려진 Bcl2 유전자의 발현이 증가되어 있음이 보고된 바 있어 SLE 등의 자가면역질환에서 아포프토시스는 중요한 역할을 하리라 추정된다²⁷⁾.

그외에도 신세포암 환자의 조직에서 Bcl2 유전자가 강하게 발현되고 있음이 최근에 발견되어 신세포암 환자에서 아포프토시스의 장애가 암세포의 증식을 유발시키지 않을까 추측된다²⁸⁾.

또한 Bodi등은²⁹⁾ HIV virus와 연관된 촛점성 사구체 경화증 환자의 신조직내에서 세뇨관 상피세포및 간질부에서의 광범위한 apoptotic cell을 관찰하여 본질환의 병인에서 아포프토시스의 역할을 주장하였다.

한편 급성 간질성신염에서 아포프토시스에 관한 연구는 현재 해외에서는 발표된 바 없으나 조등은³⁰⁾ 급성 간질성신염 환자의 신조직에서 다양하게 아포프토시스가 발현됨을 관찰하였고, 특히 췌노기간이 짧은 환자에서 다량으로 apoptotic cell이 나타난다고 하였다(Fig. 5-f).

결론적으로 아포프토시스는 각종 사구체 질환과 세뇨관 상피세포를 침범하는 여러 신질환등에서 중요한 병리기전으로 작용 할 것으로 추정되며 이러한 생리적인 세포 소멸 기전이 과연 신조직에 유리하게 작용할 것인지에 대해서는 아직 확실치 않다. 따라서 이에 대한 보다 정확한 이해가 요구되며 이러한 기초위에 향후 apoptotic process의 인위적인 조절은 각종 신질환의 새로운 치료 방법으로 사용될 수 있으리라 추측된다.

REFERENCES

- 1) Kerr JFR, Wyllie AH, Currie AR: Apoptosis: A basic biological phenomenon with wide ranging implications in tissue kinetics. *Br J Cancer* 26: 239, 1972
- 2) Wyllie AH, Kerr JFR, Currie AR: Cell death: The significance of apoptosis. *Int Rev Cytol* 68: 251, 1980
- 3) Harrison DJ: Cell death in the diseased glomerulus. *Histopathology* 12:679, 1983
- 4) Savill J, Smith J, Sarraf C, Ren Y, Abbott F, Rees AJ: Glomerular mesangial cells and inflammatory macrophages ingest neutrophils undergoing apoptosis. *Kidney Int* 42:924, 1992

- 5) Baker AJ, Mooney A, Hughes J, Lombardi D, Johnson RJ, Savill J: *Mesangial cell apoptosis: The major mechanism for resolution of glomerular hypercellularity in experimental mesangial proliferative nephritis. J Clin Invest* 94:2105, 1995
- 6) Takemura T, Murakami K, Miyazato H, Yoshioka K: *Expression of Fas antigen and Bcl2 in human glomerulonephritis. Kidney Int* 48:1886, 1995
- 7) 최종원, 김정희, 김시영, 윤휘중, 조정삼: 백서홍선 세포에서 apoptosis 유발과 In Situ Labelling에 의한 DNA 분절검출. 대한 혈액학회지 31:61, 1996
- 8) 차대룡, 김용섭, 조원용, 김형규: Ionizing radiation 및 Cytotoxic drugs로 유발된 메산지움 세포의 Apoptosis. 대한신장학회지 15:S67, 1996
- 9) Allen J, Winterford C, Axelsen RA, Gobe GC: *Effects of hypoxia on morphological and biochemical characteristics of renal epithelial cell and tubule cultures. Renal Failure* 14:453, 1992
- 10) Iwata M, Myerson D, Torok S, Zager RA: *An evaluation of renal tubular DNA laddering in response to oxygen deprivation and oxidant injury. J Am Soc Nephrol* 5:1307, 1994
- 11) Schumer M, Colombel MC, Sawczuk IS, Gobe G, Wise GJ, Buttyan R: *Morphologic, biochemical and molecular evidence of apoptosis during the reperfusion phase after brief periods of renal ischemia. Am J Pathol* 140:831, 1992
- 12) Ueda N, Shah SV: *Endonuclease induced DNA damage and cell death in oxidant injury to renal tubular epithelial cells. J Clin Invest* 90:2593, 1992
- 13) Gobe GC, Axelsen RA, Searle JW: *Cellular events in experimental unilateral ischemic renal atrophy and in regeneration after contralateral nephrectomy. Lab Invest* 63:770, 1990
- 14) Triaca V, Levine J, Lieberthal W: *Mechanisms of death induced by cisplatin in renal tubular epithelial cells. J Am Soc Nephrol* 6:1006, 1995
- 15) Haller C, Schick CS, Strater J: *Induction of apoptosis by radiocontrast agents in Mardin-Darby Canine Kidney cell monolayers in vitro. J Am Soc nephrol* 6:998, 1995
- 16) Schlegel PN, Matthews GJ, Cheng CY, Vaughan ED: *Clusterin production in the obstructed rabbit kidney: Correlation with loss of renal function. J Am Soc Nephrol* 3:1163, 1992
- 17) Kennedy WA, Stenberg A, Lackgren G, Hensle T, Sawczuk IS: *Renal tubular apoptosis after partial ureteral obstruction. J Urol* 152:658, 1994
- 18) Matsuno T, Nakagawa K, Sasaki H, Ishine N, Yagi T, Sakagami K, Orita K: *Apoptosis in acute tubular necrosis and acute renal allograft rejection. Trans Proc* 26:2170, 1994
- 19) 윤종우, 조상경, 김용섭, 차대룡, 권영주, 표희정, 김형규, 원남희: 신이식후 급성 거부반응에서 apoptosis의 역할. 대한신장학회지 15:S71, 1996
- 20) Ito H, Kasagi N, Shomori K, Osaki M, Adachi H: *Apoptosis in the human allografted kidney. Transplantation* 60:794, 1995
- 21) 구자룡, 이영호, 김용섭, 권영주, 김형규, 김애리, 원남희: 싸이클로스포린 신손상에서 칼슘길항제가 아포토시스에 미치는 영향. 대한신장학회지 15:S66, 1996
- 22) Olsen S, Burdick JK, Keown PA, Wallace AC, Racusen LC, Solez K: *Primary acute renal failure in the transplanted kidney: Morphology and pathogenesis. Medicine* 68:173, 1989
- 23) Coles HSR, Burne JF, Raff MC: *Large scale normal cell death in the developing rat kidney and its reduction by epidermal growth factor. Development* 118:777, 1993
- 24) 김진: 신장의 발생과 아포토시스. 대한신장학회지 15:S23, 1996
- 25) Woo D: *Apoptosis and loss of renal tissue in polycystic kidney disease. N Engl J Med* 333:18, 1995
- 26) Fukunaga RW, Brannan CI, Copeland NG, Nagata S: *Lymphoproliferation disorder in mice explained by defects in Fas antigen that mediates apoptosis. Nature* 356:314, 1992
- 27) Aringer M, Wintersberger W, Steiner CW, Kiehn H, Graninger WB: *High levels of bcl2 in circulating T lymphocytes, but not B lymphocytes, of patients with systemic lupus erythematosus. Arthritis Rheum* 10:1423, 1994
- 28) Chandler D, Naggar EL, Brisbay S, Redline RW, McDonnell TJ: *Apoptosis and expression of bcl2 protooncogene in the fetal and adult human kidney: Evidence for the contribution of bcl2 expression to renal carcinogenesis. Hum Pathol* 25:789, 1994
- 29) Bodi I, Abraham AA, Kimmel PL: *Apoptosis in human immunodeficiency virus associated nephropathy. Am J Kid Dis* 26:286, 1995
- 30) 조상경, 윤종우, 김용섭, 차대룡, 권영주, 조원용, 표희정, 김형규: 급성간질성 신염에서 apoptosis의 임상적 고찰. 대한신장학회지 15:S67, 1996