

CsA 치료 백서에서 aromatase 활성도 증가에 따른
테스토스테론 결핍 보상

신 원영¹, 임 승길^{1,2}, 이 송철¹, 남 수연¹, 송 영득^{1,2}
김 정래^{1,2}, 이 현철^{1,2}, 허 갑범^{1,2}

연세의대 내분비 연구소, 연세의대 내과하 교실

싸이클로스포린 투여 시 골 생성 및 골 흡수가 증가하고, 골 흡수량이 골 생성량보다 많아 골 소실을 초래하나 그 기전은 아직 불명확하다. 성호르몬의 결핍 또한 골 흡수를 크게 항진시켜 골다공증을 유발하며, 남성호르몬 뿐 아니라 여성호르몬도 남성의 골밀도 유지에 중요한 역할을 한다. 싸이클로스포린 투여 시 성호르몬, 성호르몬 수용체 등에 어떤 변화가 생기는지 알아보기 위해, 39 마리 쥐(rats)를 3 그룹으로 나누어 각각 위약(vehicle), 5 mg/kg CsA, 15 mg/kg CsA 를 28 일간 투여했고, 성호르몬은 방사성면역측정법으로 측정했다. 또한 ROS17/2.8 세포와 3T3-L1 세포에서 thin layer chromatography 로 안드로스테디온(³H-androstenedione)이 에스트론(³H-estrone)으로 변하는 비율을 측정해 아로마타제 활성도를 조사하였다. 골수와 ROS 세포, 즉 생체 내와 생체 외에서 ER α 및 ER β 의 mRNA 발현을 CRT-PCR 로 측정하였다. 혈중 유리 테스토스테론은 소량의 싸이클로스포린 투여 시(5 mg/kg) 변화가 없었고, 다량의 싸이클로스포린 투여 시(15mg/kg) 현저하게 감소하였다. 혈중 에스트라디올은 적은 양 CsA 투여시 현저하게 증가했으며, 다량 투여 시 내조균에 비하여 큰 차이를 보이지 않았다. CsA 는 ROS 세포에서는 안드로스테디온에서 에스트론으로의 전환을 증가 시켰으나 3T3-L1에선 큰 효과를 보이지 않았다. 싸이클로스포린은 또한 골수와 ROS에서 ER α 와 ER β mRNA 의 생성에 영향을 주지 않았다. 결론적으로, 싸이클로스포린은 aromatase activity 를 증가 시킴으로써 혈중 유리 테스토스테론의 양은 감소시키나, 혈중 내 에스트라디올은 감소시키지 않는 것으로 보인다. 즉 싸이클로스포린 투여에 따른 high turnover bone loss 는 혈중 에스트로겐의 감소나, 에스트로겐 수용체의 발현의 감소에 의한 것은 아니라 하겠다.

CsA 가 PPAR γ 2 및 CBFA1 발현에 미치는 영향

연세의대 내분비 연구소¹, 연세의대 내과하 교실²

이 하란¹, 임 승길^{1,2}, 남 수연^{1,2}, 송 영득^{1,2}
김 정래^{1,2}, 이 현철^{1,2}, 허 갑범^{1,2}

CsA 투여에 따른 high-turnover bone loss 기전은 아직 명확하지 않다. CsA 에 따른 골소실 기전을 규명하고자 36 마리의 생쥐를 위약군, 5mg/kg CsA, 15 mg/kg CsA 을 각각 3 주간 투여한 후 희생시켜 우측 대퇴부는 형태학 연구를 시행하고, 좌측 대퇴부는 골수를 수집하여 PPAR γ 2 및 CBFA1 의 발현율을 관찰하였다. CsA 처치는 dose dependent 하게 골소실을 유발하였는데, 특이한 골수의 지방세포가 팽창한 만 하게 증가하였다. 이에 본 연구진은 조골세포와 adipocyte 는 모두 mesenchymal cell 에서 기원 된다는 것에 착안하여, CsA 투여가 mesenchymal cell 들의 분화과정 조절에 관여하여 지방세포로의 분화를 유도할 것이라는 가설을 세우고, 지방세포와 조골세포 분화에 master gene 으로 작용하는 PPAR γ 2 및 CBFA1 유전자 발현율을 RT-PCR 법으로 조사하였다. CsA 를 농도별로 처리한 3T3L1 세포, cultured marrow cell 및 ROS/MC3T3E1 cell 에서 PPAR γ 2 의 발현율이 부분적으로 증가함을 관찰하였으나, marrow cell 에서는 발현율의 변화를 관찰할 수 없었다. 한편, 조골세포인 MC3T3E1 세포와 ROS17/2.8 세포에서는 CsA 처리시 dose dependent 한 양상으로 CBFA1 의 발현율이 증가하였는데, CsA 농도가 1 μ g/ml 일때 CBFA1 의 발현이 최고치를 나타냄을 관찰하였다. 상기 결과들은 CsA 가 adipocyte 의 분화 초기단계에 관여하여 지방세포의 분화를 유도 촉진시키며, 동시에 osteoblast 의 분화 초기단계에도 관여하여 CsA 에 의하여 유도되는 high turnover bone 의 골 형성 phase 증가를 부분적으로 설명할 수 있을 것으로 사료되었다.