

E-cadherin, Heat Shock Protein 47, Transforming Growth Factor β 1, C4d 발현이 만성 이식신장병증 예후에 미치는 영향

한림대의료원 강동성심병원 외과¹, 병리학교실², 장기이식센터³

전기원¹ · 박준호¹ · 정진철¹ · 김두진¹ · 박성길¹ · 김주섭¹ · 남은숙² · 현숙자³ · 이삼열¹

Expression of E-cadherin, Heat Shock Protein 47, Transforming Growth Factor β 1 and C4d in Chronic Allograft Nephropathy

Ki Won Chun, M.D.¹, Jun Ho Park, M.D.¹, Jin Cheol Jung, M.D.¹, Doo Jin Kim, M.D.¹, Sung Gil Park, M.D.¹, Joo Seop Kim, M.D.¹, Eun Suk Nam, M.D.², Suk Ja Hyun, R.N.³ and Samuel Lee, M.D.¹

Departments of Surgery¹, Pathology², Transplantation Center³, Kang-dong Sacred Heart Hospital, Hallym University College of Medicine, Seoul, Korea

Background: Chronic allograft nephropathy (CAN), which causes graft failure, is related to tubular atrophy and interstitial fibrosis. E-cadherin is a well-known epithelial marker and heat shock protein (HSP)-47 is a collagen-specific molecular chaperone that regulates collagen synthesis. Transforming growth factor (TGF)- β 1, a profibrotic cytokine, downregulates E-cadherin and induces expression of mesenchymal markers in an in vitro model. C4d expression is considered a poor prognostic marker for graft survival. This study evaluated the relationship between the expression of E-cadherin, HSP47, TGF- β 1, and C4d with the prognosis for CAN.

Methods: Between March 1991 and August 2007, we performed renal allograft biopsies on 42 recipients with deteriorating renal function. CAN was diagnosed according to the chronic allograft damage index (Banff classification). Renal allograft biopsies were examined for the expression of E-cadherin, HSP47, TGF- β 1, or C4d by immunohistochemistry. The HSP47, TGF- β 1, and E-cadherin staining was scored semiquantitatively by analyzing ten different fields of cortical interstitium and tubules. Biopsies with endothelial C4d staining in peri-tubular capillaries ($\geq 25\%$) were designated as C4d-positive.

Results: Of 42 recipients, 17 (40.5%) were in the graft survival group (GS) and 25 (59.5%) were in the graft failure group (GF). E-cadherin expression in tubular cells of the GS was much higher than that of the GF (94.1% vs 52%, $P=0.04$). HSP47 expression in tubular cells and interstitium in the GF was much higher than that in the GS (84% vs 35.3%, $P=0.001$). TGF- β 1 expression in tubular cells and interstitium in the GF was much higher than that in the GS (72% vs 23.5%, $P=0.02$).

Conclusions: E-cadherin, HSP47, and TGF- β 1 expression was strongly correlated with the CAN prognosis.

Key Words: E-cadherin, HSP47, TGF- β 1, Chronic allograft nephropathy

중심 단어: E-케터린, HSP47, TGF- β 1, 만성이식신증

서 론

이식면역학의 눈부신 발전과 mycophenolate mofetil, ta-

책임저자 : 이삼열, 서울시 강동구 성내길 150
한림대학교 강동성심병원 외과, 134-010
Tel: 02-2224-2222, Fax: 02-2224-2570
E-mail: slee@hallym.or.kr

접수일 : 2010년 9월 27일, 심사일 : 2010년 10월 14일
게재승인일 : 2010년 12월 7일

본 논문의 요지는 제 39차 대한이식학회 추계학술대회에서 구연발표 되었음.

crolimus 등의 면역억제제의 개발로 신장이식 초기의 신장 기능부전은 현저히 감소하였으나, 신장이식 후기에 발생하는 신장기능부전의 발생빈도는 많은 노력에도 불구하고 큰 진전을 보이지 못하고 있다. 실제로 미국에서는 해마다 약 5,000명의 신장이식 수용자들이 이식 후기에 신장기능을 상실하여 다시 투석을 받아야 하는 실정이다(1). 이식 후기 신장기능을 상실하는 원인 중, 만성 이식신장병증(chronic allograft nephropathy)은 정상 신장기능을 유지한 상태로 사망하는 경우 다음으로 빈도가 높으며, 여러 가지 다양한 원인에 의한 것으로 여겨지나 아직까지 정확한 기전에 대해서는 명확하게 알려져 있지 않다(2). 만성 이식신장병증의

가장 주된 조직병리학적 변화는 세뇨관과 간질의 변화로 세뇨관의 위축(tubular atrophy)과 간질의 섬유화(interstitial fibrosis)의 형태로 나타나며, 이러한 변화가 사구체여과율의 감소와 단백뇨의 증가를 일으킨다(3). 세뇨관 세포의 손상은 상피간엽화이행(epithelial-mesenchymal transition, EMT)과 같은 기전을 통해서 섬유화를 야기한다(4). E-cadherin은 대표적인 상피화표지자(epithelial marker)로 위축된 세뇨관과 섬유화된 간질에서 감소하는 소견을 보인다(1-4). Heat shock protein47 (HSP47)은 콜라겐 합성 표지자(collagen synthesis marker)로 새로이 생성된 프로콜라겐(procollagen)과 결합하여 조직의 창상치유에 관여한다. 한 연구에 의하면 HSP47은 이식신장의 세뇨관 및 간질 섬유화와 밀접한 관계가 있다고 하며(5), 여러 장기에서 일어나는 섬유화 과정에서 콜라겐 생성을 증가시키는데 관여한다고 알려져 있다(6). Transforming growth factor- β 1 (TGF- β 1)은 신장조직에서 가장 중요한 전섬유화인자(pro-fibrotic factor)로 상피간엽화이행의 발생과 유지에 관여한다(7). C4d는 이식장기에 대한 체액성 면역반응의 지표로 알려져 있으며, C4d는 주로 세뇨관주변모세혈관에 주로 침착되며 만성 이식신장병증과 매우 밀접한 관련이 있다고 알려져 있다(8).

본 논문의 목적은 이식신장 생검에서 E-cadherin, HSP47, TGF- β 1, C4d의 발현과 만성 이식신장병증과의 연관관계 및 이식신장의 예후와의 상관관계를 알아보는 것이다.

대상 및 방법

1) 대상

1991년 3월부터 2007년 8월까지 한림대학교 강동성심 병원에서 신장이식을 시행한 290명의 환자 중, 신장이식 후 1년 이상 경과한 환자에서 만성 이식신장병증으로 진단된 42명에서 면역조직화학검사를 시행하였다. 환자의 성별과 나이 등의 임상적인 특징, 면역억제제의 종류, 조직적합성, 단백뇨 여부와 진단 시의 혈중 크레아티닌 수

치 및 이식신장의 소실 여부를 추적관찰하였다.

2) 방법

(1) **만성 이식신장병증의 진단:** 만성 이식신장병증은 Banff 1997년 등급(chronic allograft damage Index, CADI)에 따라 분류하였다(Table 1).

(2) **면역조직화학염색:** 조직처리하는 10% 중성 포르말린에 고정 후 통상적인 방법으로 파라핀 포매된 블록으로부터 3 μ m 두께의 절편을 만들어 TGF- β 1, HSP47, E-Cadherin, C4d 유전자 산물에 대한 면역조직화학염색을 시행하였고, 대조군으로 착상 신장생검을 5예에서 시행하였다.

사용한 1차항체는 쥐에서 만들어진 단클론성 항체로 mouse anti-human HSP47 monoclonal antibody (clone M16,10A1, 1:100, Stressgen, Ann Arbor, MI, USA), mouse anti-human E-Cadherin monoclonal antibody (clone SPM471, 1:100, Lab Vision, Fremont, CA, USA)와 mouse anti-human C4d monoclonal antibody (1:200, Nevus Biological Inc, Littleton, CO, USA)이며 다클론성 항체로는 rabbit anti-human TGF- β 1 polyclonal antibody (C-terminus, 1:1,000, Santa-Cruz Biotechnology, Santa Cruz, CA, USA)를 사용하였다. 이차항체 및 결합항체는 TGF- β 1, HSP47, E-Cadherin에 대하여는 Dako EnVision kit (DAKO Co., Glostrup, Denmark)를 사용하였고 C4d에 대해서는 the catalyzed signal amplification system (DAKO Co., Carpinteria, CA, USA)를 사용하였고, 3-3'-diaminobenzidine-tetrachloride (Biogenex, San Ramon, CA, USA)로 발색하였다.

파라핀 절편을 슬라이드에 부착시켜 560°C 오븐에 1시간 정도 넣었다가 탈파라핀 및 함수 후 증류수에 담구었다. Citrate buffer에 슬라이드를 넣고 microwave oven에서 5분간 3회 끓인 후 3% 과산화수소액으로 30분간 내인성 과산화효소의 활성을 억제시킨 다음 0.05 M Tris buffer (pH 7.6)로 세척하고 정상혈청으로 20분간 비특이적 결합반응을 억제시켰다. 일차항체를 가하고 40°C 냉장고에서 10시간 반응시켰다. Biotin과 결합된 2차항체에 20

Table 1. Banff 97 diagnostic categories for renal allograft biopsies-update

chronic/sclerosing allograft nephropathy

Fibrosing changes in the allograft with or without features of true alloimmune injury to the graft may coincide with categories 2, 3 and 4.

| Grade | Histologic finding |
|---------------------|--|
| Grade I (mild) | Mild interstitial fibrosis and tubular atrophy without (a) or with (b) specific changes suggesting chronic rejection |
| Grade II (moderate) | Moderate interstitial fibrosis and tubular atrophy (a) or (b) |
| Grade III (severe) | Severe interstitial fibrosis and tubular atrophy and tubular loss (a) or (b) |

분간 반응시키고 세척한 후 streptavidin-horseradish peroxidase 용액을 가하고 20분간 반응시켰다. H₂O₂를 함유한 3,3'-diaminobenzidine tetrachloride (DAB) 용액에서 10분간 발색시켰다. Harris hematoxylin으로 15초간 대조 염색하고 탈수 후 봉입하였다. 음성대조염색은 1차항체 대신 식염수를 사용하여 같은 방법으로 시행하였다.

(3) 양성 판단기준: HSP47, TGF- β 1, E-cadherin의 염색은 간질과 세뇨관에서 고배율($\times 200$)로 현미경검경을 하였고, 그 발현 정도는 10개의 다른 부위를 관찰하여 평균을 구하는 방법으로 3등급($0 < 5\%$, $1 < 25\%$, $2 < 50\%$, $3 \geq 50\%$)으로 측정하였다. C4d에 대한 면역염색결과는 세뇨관 주위 혈관의 내피세포에서 적어도 25% 이상 염색이 될 때 양성으로 판정하였다.

(4) 통계분석: 통계분석은 SPSS version 13.0 (SPSS Inc., Chicago, IL, USA)을 사용하였으며, 모든 연속형 변수는 independent t-test로 표시하였고, 범주형 변수는 빈도로 표시하였고, Chi square test 또는 Fisher's exact test를 사용하였다. 이식신장의 생존율과 관련하여 Kaplan-Meier's test와 log Rank test를 이용하였고, 통계결과의 유의성은 $P < 0.05$ 로 하였다.

결 과

총 42명의 대상환자에서, 수용자의 평균나이는 $41.6 \pm$

10.2세였고, 제공자의 평균나이는 35.7 ± 11.9 세였고, 남녀의 비는 2:1 (28/14), 생체, 뇌사자이식의 비율은 2:1 (28/14), 혈연과 비혈연이식의 비율은 2:1 (28/14)였다. 전체 환자들의 이식 후 이식신장 생검시기는 66.6 ± 47.2 개월이었고, 생검할 때 혈중 크레아티닌은 2.85 ± 1.4 mmol/L이었으며, 의미 있는 단백뇨(> 0.5 g/day)를 보인 환자는 14예이며, 이식신장 생존율은 40.5% (17/42)였다(Table 2).

본 연구에서는 이식신장 생검조직에서 면역조직화학염

Table 2. Patients characteristics in post-transplant chronic allograft nephropathy

| Variables | n=42 |
|--|-----------------|
| Gender (male/female) | 28/14 |
| Donor (living/deceased) | 28/14 |
| Recipient Age (year) | 41.6 ± 10.2 |
| Donor Age (year) | 35.7 ± 11.9 |
| Immunosuppressant (FK/CyA) | 30/12 |
| HLA mismatch (A, B, DR) | 2.3 ± 0.9 |
| Timing of biopsy post KT (month) | 66.6 ± 47.2 |
| Allograft rejection episode (%) | 19.0 (8/42) |
| Creatinine at biopsy (mmol/L) | 2.85 ± 1.4 |
| Significant proteinuria (> 0.5 g/day) | 12/30 |
| Graft survival rate (%) | 40.5 (17/42) |

Abbreviations: CyA, cyclosporin A; HLA, human leukocyte antigen; KT, kidney transplantation.

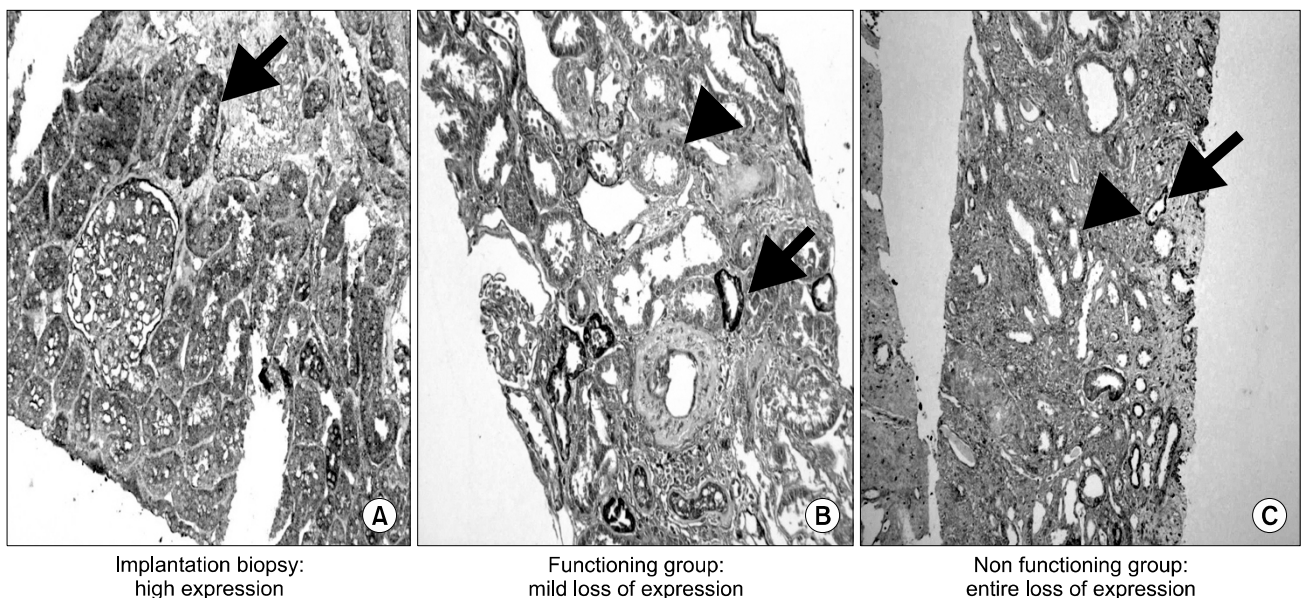


Fig. 1. E-cadherin expression in Implantation biopsy vs Functioning group (CAN) vs non functioning group (CAN), arrow (high expression), arrow head (low expression) ($\times 100$). (A) Implantation biopsy, high expression of E-cadherin. (B) CAN, Functioning group mild loss of expression of E-cadherin. (C) CAN, non functioning group entire loss of expression.

Abbreviation: CAN, chronic allograft nephropathy.

색을 이용하여 E-cadherin, HSP47, TGF- β 1 등의 발현에 대해 알아보았다.

E-cadherin는 12/42 (29%), HSP47는 27/42 (64%), TGF-

β 1는 25/42 (60%), C4d는 12/42 (28%)가 양성으로 나왔다.

E-cadherin은 대조군의 이식신장 생검에서는 E-cadherin의 높은 발현을 확인할 수 있으며, 만성 이식신장병증의 이식신

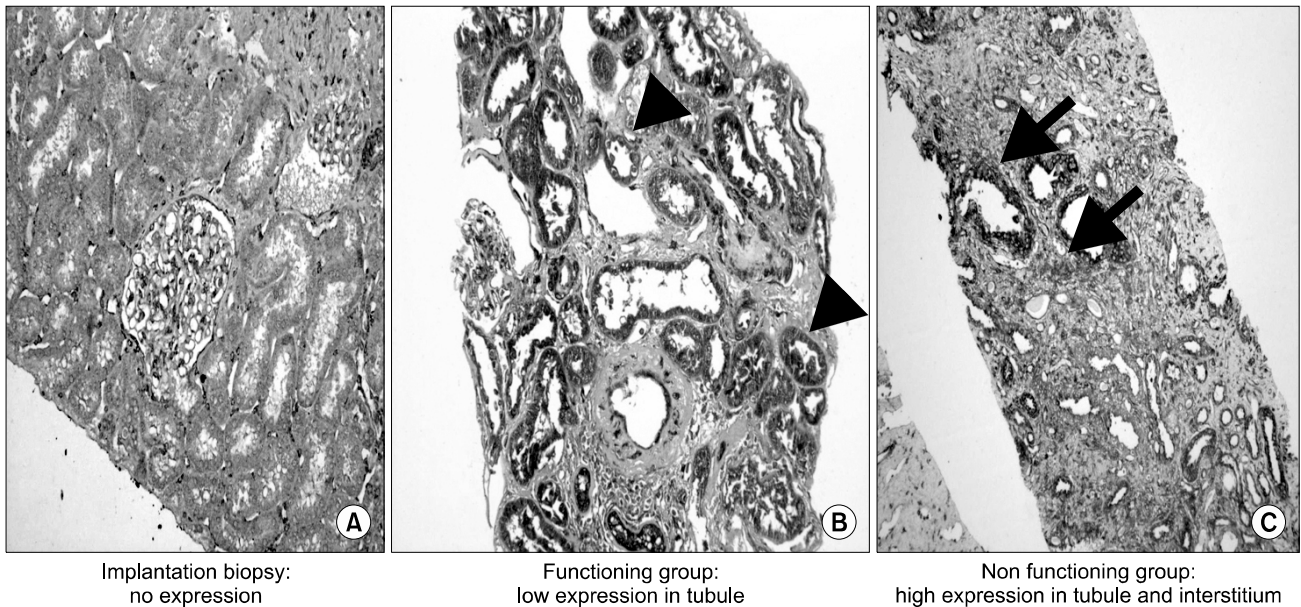


Fig. 2. HSP47 expression in Implantation biopsy vs Functioning group (CAN) vs non functioning group (CAN), arrow (high expression), arrow head (low expression) ($\times 100$). (A) Implantation biopsy, no expression of HSP47. (B) CAN, functioning group, low expression in tubule. (C) CAN, non functioning group, high expression in tubule and interstitium. Abbreviations: HSP, heat shock protein; CAN, chronic allograft nephropathy.

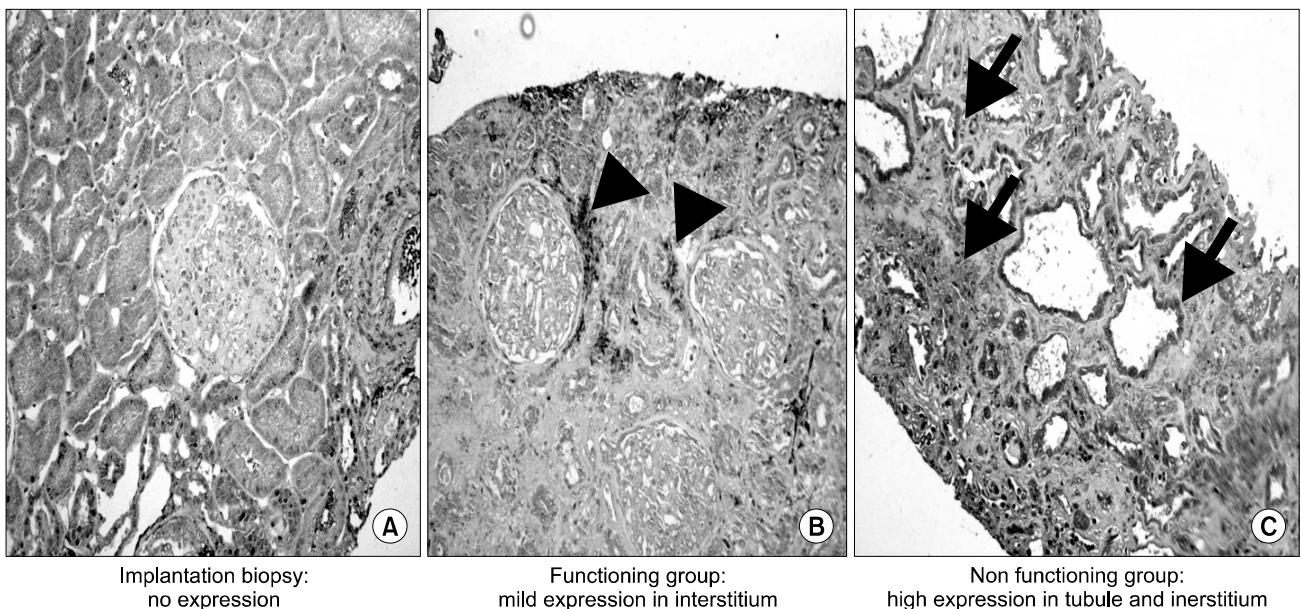


Fig. 3. TGF- β 1 expression in implantation biopsy vs functioning group (CAN) vs non functioning group (CAN), arrow (high expression), arrow head (low expression) ($\times 100$). (A) Implantation biopsy, no expression of TGF- β 1. (B) CAN, Functioning group mild expression in interstitium. (C) CAN, non functioning group high expression in tubule & interstitium. Abbreviations: TGF, transforming growth factor; CAN, chronic allograft nephropathy.

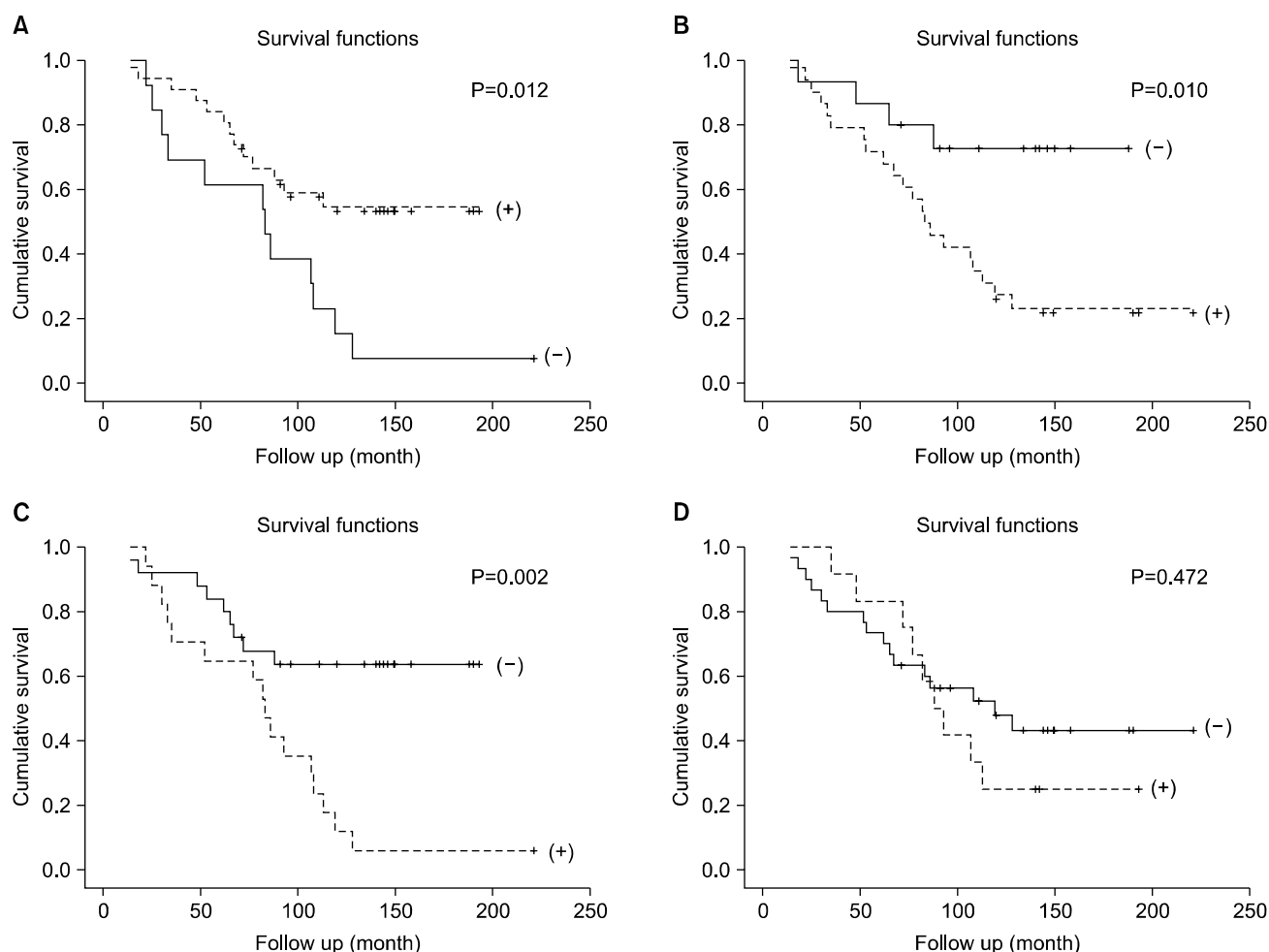
Table 3. Correlation between Banff score and functioning graft/graft loss

| Banff score | Biopsy | | <i>P</i> |
|--|--------------------------|-------------------|----------|
| | Functioning graft (n=17) | Graft loss (n=25) | |
| Chronic allograft glomerulopathy (CG) | 6 | 11 | 0.573 |
| Chronic interstitial fibrosis (CI) | 4 | 12 | 0.107 |
| Chronic tubular atrophy (CT) | 4 | 18 | 0.02 |
| Chronic vascular fibrous intimal thickening (CV) | 5 | 15 | 0.051 |

Table 4. Correlation between markers and proteinuria, serum creatinine

| Marker | Proteinuria | | <i>P</i> | Cr ^a | <i>P</i> |
|----------------|-------------|--------|----------|-----------------|----------|
| | (+) | (-) | | | |
| E-cadherin | (+) 11 | (-) 2 | 0.96 | 2.75 | 0.40 |
| | (-) 20 | (+) 9 | | 3.04 | |
| HSP47 | (+) 11 | (-) 16 | 0.019 | 3.05 | 0.477 |
| | (-) 1 | (+) 14 | | 2.46 | |
| TGF- β 1 | (+) 5 | (-) 20 | 0.136 | 3.10 | 0.380 |
| | (-) 7 | (+) 10 | | 2.40 | |
| C4d | (+) 3 | (-) 9 | 0.746 | 4.14 | <0.05 |
| | (-) 9 | (+) 21 | | 2.37 | |

Abbreviations: HSP, heat shock protein; TGF, transforming growth factor. ^aValue at biopsy.


Fig. 4. Correlation of E-cadherin, HSP-47, TGF- β 1, C4d expression and graft survivals after transplantation. (A) E-cadherin. (B) HSP-47. (C) TGF- β 1. (D) C4d.

Abbreviations: HSP, heat shock protein; TGF, transforming growth factor.

장 생존군에서는 E-cadherin의 발현이 약간 감소된 것을 확인할 수 있으나, 만성 이식신장병증의 이식신장 소실군은 E-cadherin의 발현이 전체적인 감소를 확인할 수 있었다(Fig. 1).

HSP47은 대조군의 이식신장 생검에서는 HSP47의 발현이 없는 것을 확인할 수 있으며, 만성 이식신장병증의 이식신장 생존군은 세뇨관에서 HSP47의 낮은 발현을 확인할 수 있으나, 만성 이식신장병증의 이식신장 소실군은 세뇨관과 간질에서 HSP47의 높은 발현을 확인할 수 있었다(Fig. 2).

TGF- β 1은 대조군의 이식신장 생검에서는 TGF- β 1의 발현이 없는 것을 확인할 수 있으며, 만성 이식신장병증의 이식신장 생존군은 세뇨관에서 TGF- β 1의 낮은 발현을 확인할 수 있으나, 만성 이식신장병증의 이식신장 소실군은 세뇨관과 간질에서 TGF- β 1의 높은 발현을 확인할 수 있었다(Fig. 3).

Banff score와 만성 이식신장병증의 이식신장 생존군/소실군과의 연관성은 세뇨관 위축인 경우, 만성 이식신장병증의 이식신장 생존군에서 23% (4/17), 만성 이식신장병증의 이식신장 소실군에서 72% (18/25)로 의미가 있었다(Table 3, $P=0.02$).

E-cadherin, HSP47, TGF- β 1, C4d와 혈중 크레아티닌과 단백뇨의 연관성에 대해 알아보았다. 단백뇨의 경우, HSP47이 양성인 경우 단백뇨가 있는 경우는 26% (11/42), HSP47이 음성인 경우 단백뇨가 있는 경우는 2% (1/42)으로 HSP47 양성인 경우 단백뇨가 있을 가능성이 높았다(Table 4, OR=9.65, $P=0.019$).

각각의 E-cadherin, HSP47, TGF- β 1, C4d의 발현의 양성, 음성군에서의 조직검사에서 혈중 크레아티닌 수치를 비교하였을 때, E-cadherin, HSP47, TGF- β 1, C4d군의 발현형과 크레아티닌 수치와 연관은 없었으나 C4d 양성군에서는 유의하게 크레아티닌 수치가 음성군 보다 높게 나왔다(Table 4, $P<0.05$).

E-cadherin, HSP47, TGF- β 1, C4d의 발현과 이식신장의 생존곡선을 분석하였다. E-cadherin 발현양성인 군은 음성인 군보다 유의하게 이식신장의 생존율이 높게 나왔다(Fig. 4A, $P=0.012$). 반면 HSP47, TGF- β 1의 발현양성인 군은 음성인 군보다 유의하게 이식신장의 생존율이 낮게 나왔다(Fig. 4B, 4C) 또한 C4d의 발현은 생존곡선에서 낮은 생존율을 보이는 듯 하지만 통계적으로 의미는 없었다(Fig. 4D).

고 찰

이식한 신장의 기능부전이 일어나기까지는 여러 과정을

거치지만, 가장 중요한 표현형은 세뇨관위축과 간질섬유화라고 할 수 있다(4). 이러한 신장조직의 변화는 이식 후, 면역적 또는 비면역적 손상에 의한 신소체(nephron) 감소의 근거가 되기도 한다(9). 이식한 신장기능이 서서히 저하되면서 세뇨관위축과 간질의 섬유화를 동반하는 경우를 Banff 분류법에서는 만성 이식신장병증이라 정의하고 있다(10). 세뇨관위축과 간질섬유화는 제공자 나이, 냉허혈 시간, 약물독성 또는 거부반응과 관련이 있다고 하며(11), 그 정도가 심할수록 이식신장 기능부전이 발생할 가능성이 높다(12). 신장조직섬유화의 가장 큰 원인이 되는 것은 간질의 섬유모세포(interstitial fibroblast)인데 스트레스를 받는 조건에서 전섬유화 물질(profibrotic molecules)을 생성한다. 질환과 관련있는 섬유화세포의 약 1/3은 상피간엽화 이행과정을 통하여 손상 받은 세뇨관상피세포에서 발생한다(13). 상피간엽화 이행과정 중, 세뇨관상피세포가 근육섬유모세포(myofibroblast)로 변환하게 된다. 이러한 변환과정 중에, 세포간 결합과 E-cadherin이 감소하며 α -smooth muscle actin (α -SMA) 발현은 증가한다. E-cadherin은 상피세포의 구조적 통합성과 극성(integrity and polarity)을 유지하는데 가장 핵심적인 역할을 하는 단백질이다. E-cadherin이 감소하면 결국 상피세포의 극성을 파괴하여 증식과 변형을 초래한다(14). 상피간엽화 이행은 상피세포가 표현형태나 기능적인 면에서 간질섬유모세포의 성질을 획득하게 되는 것을 말한다(15). 이러한 현상은 기관발생, 악성변형 또는 종양분화(16), 만성 신장질환에서의 섬유화과정 등에서 나타난다(17). Vongwiwatana 등(4)은 세뇨관 위축과 간질섬유화를 동반한 세뇨관상피에서 상피표지자인 E-cadherin이 감소하였고, 동시에 간질표지자(mesenchymal marker)인 vimentin, α -SMA, HSP47 등이 새롭게 발현되는 것을 확인하였다. 저자들의 경우, 세뇨관 위축과 이식신장 기능과 밀접한 관계가 있음을 알 수 있었고, 세뇨관 위축을 시사하는 E-cadherin 음성군에서 이식신장 생존율이 현저히 낮음을 알 수 있었다.

HSP47은 콜라겐 합성표지자로 최근의 인체와 동물을 대상으로 한 연구에 의하면 증가된 HSP47 발현은 폐, 간, 결막 및 신장에서의 섬유화와 밀접한 관계가 있는 것으로 밝혀졌다(18). 말기 이식신장기능 상태의 환자에서 근육섬유모세포의 HSP47의 발현은 간질의 섬유화 정도와 매우 밀접하며(19), 콜라겐의 침착은 상피간엽화 이행과정을 조절하는 것으로 알려져 있다(20). 만성 신장질환에서 단백뇨는 세뇨관간질에 손상을 유발하고 결국 신장실질의 섬유화를 초래하여 신부전을 촉진시키는 것으로 알려져 있다(21). 사구체내피세포(glomerular visceral epithelial cell)의 손상은 단백뇨를 초래하며 사구체질환을 일으키는 원인이 될 수

있다. Bijian와 Cybulsky(22)에 의하면 스트레스 단백질(stress protein)들이 사구체내피세포 손상의 조절에 관여한다고 한다. 사구체내피세포의 HSP47은 콜라겐 침착에 관여하여 사구체경화증을 일으켜 단백뇨를 초래하게 된다.

Endocytosis에 의해 단백질이 흡수되어 근세뇨관상피세포(proximal tubular epithelial cells)로 전달된 후, angiotensin II, endothelin 1, cytokines 그리고, chemokine의 생산량 증가를 동반한 염증반응을 통해 신장질환의 진행을 촉진하며, 이러한 작용제(agonist)들은 간질의 섬유모세포를 자극시켜, 간질섬유화를 촉진한다고 알려져 있다(23). 본 연구결과에 의하면, 요단백 발생과 HSP47 양성소견과 밀접한 관계가 있음을 알 수 있었으며, 이러한 결과를 통해서 HSP47은 세뇨관 및 간질섬유화와 매우 밀접한 관계가 있음을 알 수 있었다. 또한, HSP47 음성군이 양성군에 비해 현저하게 양호한 이식신장 생존율을 보여주었다.

TGF- β 1은 신장조직의 섬유화를 일으키는 cytokine으로서 만성 이식신장병증의 섬유화와 매우 밀접한 관계가 있다. Suthanthiran 등(24)은 혈청 TGF- β 1 농도와 신장질환 사이에 매우 밀접한 상관관계가 있다고 하였다. 저자들에 의하면 TGF- β 1과 단백질뇨의 관계는 큰 의미가 없는 것으로 나타났으나, Park 등(25)에 의하면, 24시간 단백뇨가 2.5 gm 이상인 경우, 1 gm 이하인 경우에 비해, TGF- β 1의 발현이 현저히 높다고 하였다. 본 연구에 의하면, TGF- β 1 음성군이 양성군에 비해 현저하게 양호한 이식신장 생존율을 보여주었으며, 이를 통해 TGF- β 1이 만성 이식신장병증과 매우 밀접한 관계가 있다는 것을 보여주고 있다.

C4d는 C4 complement의 부산물로 체액성 거부반응과 관련되어 있다. C4d의 세뇨관 주위 모세혈관 침착은 체액성 거부반응 진단의 중요한 지표로 알려져 있으며 중요한 예후인자로 각광받고 있다(26,27). C4d는 현재 급성 거부반응뿐만 아니라 만성 거부반응과의 연관성도 보고되고 있다(27). 또한 C4d 발현과 단백질뇨, 이식신장 생존 여부, 혈중 크레아티닌과 밀접한 관계가 있다고 알려져 있다(5). 본 연구에서도 C4d 발현율과 혈중 크레아티닌 수치가 의미 있는 상관관계를 보여주었다.

결론

중등도 이상의 세뇨관 위축 및 간질의 섬유화가 특징적으로 나타나는 만성 이식신장병증에서는 E-cadherin 발현의 소실, HSP47, TGF- β 1, C4d 발현과 밀접한 상관관계가 있었다. C4d 발현이 혈중 크레아티닌 상승과 연관되어 있고, HSP47 발현이 단백질뇨 발생과 밀접한 관련

이 있었다. 만성 이식신장병증에서 면역화학염색법을 이용한 E-cadherin, HSP47, TGF- β 1 발현은 이식신장의 예후를 유추할 수 있는 표지자로 이용될 수 있을 것이라 생각한다.

감사의 글

이 연구는 (주)한국로슈의 연구비 지원으로 이루어졌음.

REFERENCES

- 1) United States Renal Data System. USRDS 2003 annual data report: atlas of end-stage renal disease in the United States. Bethesda, MD.: National Institutes of Health, National Institute of Diabetes and Digestive and Kidney Diseases; 2003:1-560.
- 2) In Danovitch GM, ed. Handbook of kidney transplantation. 4th ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins; 2005:242.
- 3) Kreis HA, Ponticelli C. Causes of late renal allograft loss: chronic allograft dysfunction, death, and other factors. Transplantation 2001;71(11 Suppl):SS5-9.
- 4) Vongwiwatana A, Tasanarong A, Rayner DC, Melk A, Halloran PF. Epithelial to mesenchymal transition during late deterioration of human kidney transplants: the role of tubular cells infibrogenesis. Am J Transplant 2005;5:1367-74.
- 5) Ohba K, Miyata Y, Koga S, Nishikido M, Kanetake H, Nazneen A, et al. Interstitial expression of heat-shock protein 47 correlates with capillary deposition of complement split product C4d in chronic allograft nephropathy. Clin Transplant 2005;19:810-6.
- 6) Razzaque MS, Kumatori A, Harada T, Taguchi T. Coexpression of collagens and collagen-binding heat shock protein 47 in human diabetic nephropathy and IgA nephropathy. Nephron 1998;80:434-43.
- 7) Zavadil J, Bottinger EP. TGF-beta and epithelial-to-mesenchymal transitions. Oncogene 2005;24:5764-74.
- 8) Regele H, Bohmig GA, Habicht A, Gollwitzer D, Schillinger M, Rockenschaub S, et al. Capillary deposition of complement split product C4d in renal allografts is associated with basement membrane injury in peritubular and glomerular capillaries: a contribution of humoral immunity to chronic allograft rejection. J Am Soc Nephrol 2002;13:2371-80.
- 9) Solez K, Vincenti F, Filo RS. Histopathologic findings from 2-year protocol biopsies from a U.S. multicenter kidney transplant trial comparing tacrolimus versus cyclosporine: a report of the FK506 Kidney Transplant Study Group. Transplantation 1998;66:1736-40.
- 10) Racusen LC, Solez K, Colvin RB, Bonsib SM, Castro MC, Cavallo T, et al. The Banff 97 working classification of renal allograft pathology. Kidney Int 1999;55:713-23.

- 11) Halloran PF. Call for revolution: a new approach to describing allograft deterioration. *Am J Transplant* 2002;2:195-200.
- 12) Freese P, Svalander CT, Molne J, Norden G, Nyberg G. Chronic allograft nephropathy-biopsy finding and outcome. *Nephrol Dial Transplant* 2001;16:2401-6.
- 13) Iwano M, Plieth D, Danoff TM, Xue C, Okada H, Neilson EG. Evidence that fibroblasts derive from epithelium during tissue fibrosis. *J Clin Invest* 2002;110:341-50.
- 14) Liu Y. Epithelial to mesenchymal transition in renal fibrogenesis: pathologic significance, molecular mechanism, and therapeutic intervention. *J Am Soc Nephrol* 2004;15:1-12.
- 15) Hay ED, Zuk A. Transformations between epithelium and mesenchyme: normal, pathological and experimentally induced. *Am J Kidney Dis* 1995;26:678-90.
- 16) Birchmeier W, Birchmeier C. Epithelial-mesenchymal transitions in development and tumor progression. *EXS* 1995;74:1-15.
- 17) Rastaldi MP, Ferrario F, Giardino L, Dell'Antonio G, Grillo C, Grillo P, et al. Epithelial-mesenchymal transition of tubular epithelial cells in human renal biopsies. *Kidney Int* 2002;62:137-46.
- 18) Razzaque MS, Le VT, Taguchi T. Heat shock protein 47 and renal fibrogenesis. *Contrib Nephrol* 2005;148:57-69.
- 19) Abe K, Ozono Y, Miyazaki M, Koji T, Shiohita K, Furusu A, et al. Interstitial expression of heat shock protein 47 and alpha-smooth muscle actin in renal allograft failure. *Nephrol Dial Transplant* 2000;15:529-35.
- 20) Zeisberg M, Bonner G, Maeshima Y, Colorado P, Muller GA, Strutz F, et al. Renal fibrosis: collagen composition and assembly regulates epithelial-mesenchymal transdifferentiation. *Am J Pathol* 2001;159:1313-21.
- 21) Jafar TH, Stark PC, Schmid CH, Landa M, Maschio G, de Jong PE, et al. Progression of chronic kidney disease: the role of blood pressure control, proteinuria, and angiotensin-converting enzyme inhibition: a patient-level meta-analysis. *Ann Intern Med* 2003;139:244-52.
- 22) Bijian K, Cybulsky AV. Stress proteins in glomerular epithelial cell injury. *Contrib Nephrol* 2005;148:8-20.
- 23) Zoja C, Corna D, Camozzi D, Cattaneo D, Rottoli D, Batani C, et al. How to fully protect the kidney in a severe model of progressive nephropathy: a multidrug approach. *J Am Soc Nephrol* 2002;13:2898-908.
- 24) Suthanthiran M, Khanna A, Cukran D, Adhikarla R, Sharma VK, Singh T, et al. Transforming growth factor-beta 1 hyperexpression in African American end-stage renal disease patients. *Kidney Int* 1998;53:639-44.
- 25) Park MG, Joo SH, Park SK, Kim JS, Hyun SJ, Nam ES, et al. Correlation of hypoxia inducible factor-1 α & transforming growth factor-1 β expression and progression of renal allograft. *J Korean Soc Transplant* 2005;19:131-6. (박민근, 주선행, 박성길, 김주섭, 현숙자, 남은숙, 등. 신생검에서의 Hypoxia Inducible Factor-1 α , Transforming Growth Factor- β 1 발현과 이식신 예후와의 연관성. *대한이식학회지* 2005;19:131-6.)
- 26) Lorenz M, Regele H, Schillinger M, Exner M, Rasoul Rokenschaub S, Wahrmann M, et al. Risk factors for capillary C4d deposition in kidney allografts: evaluation of a large study cohort. *Transplantation* 2004;78:447-52.
- 27) Bohmig GA, Exner M, Habicht A, Schillinger M, Lang U, Kletzmayer J, et al. Capillary C4d deposition in kidney allografts: a specific marker of alloantibody-dependent graft injury. *J Am Soc Nephrol* 2002;13:1091-9.