

## 췌장 소도에서 Carbon Monoxide의 역할

영남대학교 의과대학 내분비내과

이형우, 윤지성

### The Roles of Carbon Monoxide in Islets

Hyoung Woo Lee, Ji Sung Yoon

Department of Internal Medicine, College of Medicine, Yeungnam University

## 서론

Carbon monoxide (CO)는 담배연기의 중요한 구성성분 중 하나로 18세기 말 공기오염물질로서 혈액 내 산소대신에 치환되어 조직의 산소결핍을 유발하는 독성 분자로 알려졌다. 과거 우리나라에서도 연탄가스 중독사의 원인으로 CO 중독은 잘 알려져 있으며, 고농도의 CO 노출은 치명적인 것으로 알려져 왔다<sup>1)</sup>. 1952년 Sjostrand 등<sup>2)</sup>은 hemoglobin 이 분해되어 CO가 생성된다고 하였으며, Tenhunen 등<sup>3)</sup>은 1968년에 heme oxygenase (HO)가 CO를 생성하는 효소라고 하였다. 1991년, CO가 세포 신호전달에 관여하는 용해성 guanylate cyclase 를 약하게 활성화시킴이 밝혀진 이후<sup>4)</sup> CO가 세포 내 전령 분자로서의 역할을 한다고 알려지게 되었다. 외부에서 투여되거나 HO의 발현 증가에 의해 생긴

CO는 MnSOD을 유도하여 세포자멸사를 억제한다는 보고도 있고<sup>5)</sup>, 또 한편으로는 p38 MAPK 신호전달 경로를 통해 항염증효과<sup>6)</sup> 및 세포자멸사를 억제한다는 보고도 있다<sup>6-8)</sup>. 그리고 장기이식이나, 염증성 폐질환, 간염, 장기 허혈 및 재관류 손상, 혈관손상 등의 모델에서도 CO가 보호효과가 있음이 여러 연구에서 밝혀져 있다<sup>9)</sup>. 이와 같이 CO가 과거에는 유해한 가스로 알려져 있었지만 최근에는 다양한 세포 내 스트레스에 대해 염증 및 세포자멸사와 때로는 세포증식을 억제하는 기능을 가지고 있음이 밝혀져 본란에서는 특히 췌장소도에서의 CO와 HO의 역할에 대하여 알아보려고 한다.

## Heme Oxygenases (HO)

HO는 heme 대사에 관여하는 속도조절 및 미세소체효소

**Table 1.** Summary of heme oxygenase (HO) isoforms

	HO-1	HO-2	HO-3
HO-2 amino acid homology	~40%	100%	~90%
Physiological roles	Heme catabolism Anti-oxidant defense Modulation of vascular tone & liver perfusion Neural signaling Anti-inflammatory actions Down-modulation of Adhesion molecule expression Regulation of hemo-proteins activity	Heme catabolism Heme binding Maintenance of vascular tone Neural signaling	Heme binding Regulation of heme dependent genes
Constitutive tissue expression	Spleen, liver, testis	Most tissues, e.g. Brain, testis, retina, lung, liver, spleen, nervous system, vasculature, kidney	Most tissues
Inducers of expression	Oxidative stress, cytokines, heavy metals, heme, heat shock, hypoxia, nitric oxide	Adrenal glucocorticoid, Opiates	Not known

로 포유동물에서는 세가지 아형이 밝혀져 있다<sup>10)</sup> (Table 1). HO-1은 유도성 효소 (inducible enzyme)이고, HO-2와 HO-3는 지속성 효소 (constitutive enzyme)이다. HO-1,2,3의 분자량은 각각 32, 36, 33 kDa이고, 아미노산서열은 HO-1과 HO-2는 약 40%가 유사한 반면에, HO-2와 HO-3는 약 90%로 매우 높다. HO-1은 주로 저산소증, 고산소증, 자외선, NO, lipopolysaccharides (LPS), 그리고 heat shock 같은 산화스트레스를 증가시킬 때 발현되며<sup>11)</sup>, 산화스트레스, 염증반응, 세포사멸사 그리고 이식세포에 대한 보호기능을 하는 것으로 알려져 있다<sup>11-13)</sup>. HO-2는 신체의 여러 장기들, 특히 뇌와 고환에 항상 존재하는데, 미토콘드리아에서 국한적으로 발현되고, HO-1 활성제에는 반응하지 않으며, glucocorticoids에 의해서만 유도된다고 하며 이때 protein kinase C에 의존적으로 발현된다고 한다<sup>14,15)</sup>. 그 기능은 신경계와 혈관이완에 관여한다고 한다<sup>11)</sup>. HO-3는 쥐에서만 발견되며 주로 간, 뇌, 신장 등에서 발현된다<sup>16)</sup>. HO-3는 heme를 분해하지 못하고, heme 결합 단백질 기능만 가지고 있다. HO-1은 heme를 대사하여 CO, biliverdin 및 free iron ( $Fe^{2+}$ )을 생성하고, 여기서 생성된 biliverdin은 biliverdin reductase에 의해 bilirubin으로 전환된다 (Fig. 1).

HO-1 유전자 자극은 주로 전사 수준에서 조절되고, HO-1 유전자의 promoter 5'-flanking 영역에 위치하는 반응 인자들에 의해 지배받는데, NF- $\kappa$ B, activator protein 1, activator protein 2, IL-6 반응 인자들과 antioxidant response element (ARE) 등이 밝혀져 있다<sup>17-19)</sup>. HO-1 유전자유도 반응인자들에 관해서는 많은 정보들이 알려져 있으나, 그 유도를 매개하는 전사인자들에 관해서는 잘 알려져 있지 않다. Nrf2는 ARE에 의한 유전자 유도에 필수적이며 산화스트레스에 대해 광범위한 대사반응을 하여 세포보호 작용을 하는 중요한 전사인자로 HO-1 유전자의 유도를 매개한다는 보고가 있다<sup>20,21)</sup>.

HO-1 결핍 생쥐를 분석하면 이 유전자가 iron 항상성을 조절하는 작용 외에도 강력한 염증, 산화 및 세포자멸사억제 성질을 가진 세포보호 유전자로 작용함을 알 수 있다<sup>22,23)</sup>.

이와 같은 소견은 HO-1결핍된 사람의 증례보고에서도 관찰되었다<sup>24)</sup>. 따라서 HO와 heme의 이화작용에 의한 대사물들은 염증, 산화 스트레스, 세포 생존과 증식 등의 중요한 생물학적 반응을 조절하는 데 있어 결정적인 역할을 하는 것으로 보인다<sup>10)</sup>. 일반적으로 유리형 iron은 ROS를 생성하여 산화스트레스를 야기시켜 세포에 염증과 손상을 초래한다.

HO-1의 세포자멸사억제 작용기전의 하나는 전산화제 (pro-oxidant)인 유리형 iron이 Fenton 반응을 통해 ROS 생성에 관여하는 것을 제한함으로써 세포자멸사를 억제한다. HO-1에 의해 유리형 iron 생성이 증가되면, ferritin 생성이 증가되고 세포 내 iron과 결합하여 DNA, 단백질, 지질에 손상을 주는 ROS 생성을 억제하는 것으로 알려져 있다<sup>25)</sup>. 따라서 저농도의 iron 농도를 유지하는 것이 세포의 항산화 작용 및 세포보호에 매우 중요하다. HO-1은 iron의 세포외 방출과 관련이 있다. HO-1의 활성이 증가되면 세포 내 iron의 방출이 촉진되어 세포 내에서 낮은 농도의 iron을 유지할 수 있다. 최 등은<sup>26)</sup> HO-1에 의해 유도된 iron이 T 세포에서 ROS생성을 유발하고, 이는 T 세포의 NF- $\kappa$ B를 활성화시켜 세포자멸사 억제에 영향을 미치는 관여하는 c-FLIP을 자극하여 Fas에 의한 세포자멸사 유발신호인 caspase-8의 활성을 차단하여 세포자멸사를 억제한다고 하였다.

두 번째로는 HO-1에 의해 생성된 biliverdin이 신속히 bilirubin으로 대사되며, bilirubin은 강력한 항산화효과를 가진다<sup>11)</sup>. Dore 등은 bilirubin이 허혈성 심장 질환과 산화적 손상 모델에서 세포 보호작용을 가지며 염증과 관상동맥 질환의 위험성도 감소시킨다고 하였다<sup>15)</sup>. 세 번째 HO에 의해 생성된 CO도 염증, 세포증식 및 세포자멸사 억제 작용을 가진다.

## Carbon Monoxide (CO)

CO와 NO는 구조, 분자량 및 용해도가 비슷하며 생물학적인 기능도 유사한 편이다. 따라서 HO-1과 CO 그리고 NOS와 NO가 상호기능적인 연관관계를 가지고 있을 가능

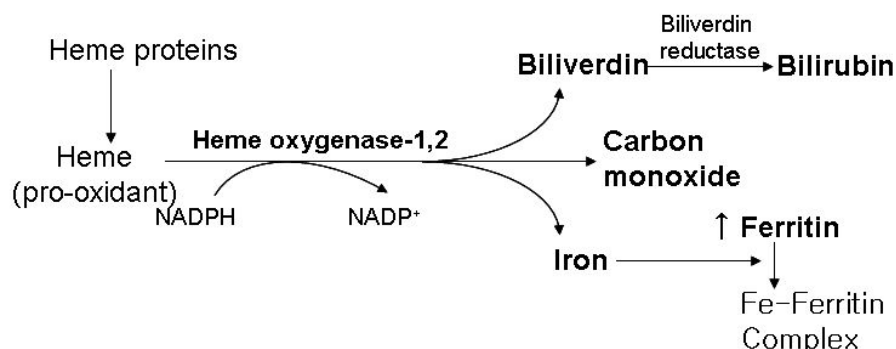
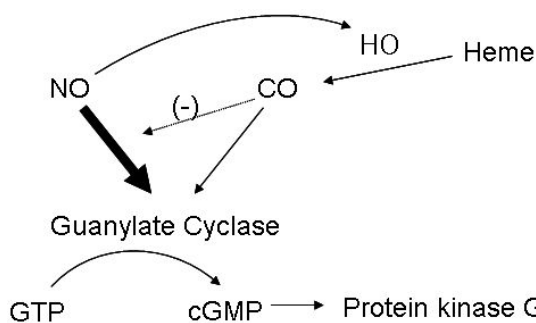


Fig. 1. Schematic of the heme oxygenase reaction.

성이 있다. 많은 연구에서 보면 NO가 HO-1의 발현을 증가시키고 이로 인해 CO생성이 증가 된다고 한다<sup>11,27</sup>. 최 등<sup>28</sup>은 간세포들에서 NO가 HO-1의 발현을 증가시키고, 이로 인해 유도된 CO가 포도당결핍에 의한 간세포들의 세포자멸사를 억제한다고 하였으며, 한편 Zuckerbraun 등<sup>29</sup>은 CO가 NOS를 유도하고, NOS에 의해 생성된 NO가 HO-1을 발현시키고 이로 인해 CO가 생성되고 이때 생성된 CO가 TNF- $\alpha$ 에 의한 간세포들의 세포자멸사를 억제한다고 하였다. 또 다른 연구에서는 NOS와 NO가 없어도 cobalt protoporphyrin으로 HO-1을 발현시키면 세포자멸사가 억제되지만 HO-1(-/-) 생쥐 경우는 NOS와 NO가 존재하여도 CO의 세포자멸사 억제효과가 나타나지 않았다. 이같은 결과로 보아 CO와 NO는 상당히 복잡한 연관관계를 가지고 있음을 알 수 있겠다 (Fig. 2).

이전 연구들에서는 CO가 NO와 유사하게 guanylate cyclase에 결합하여 이를 활성화시키고 세포 내 cGMP를 증가시킨다고 하였으나 혈관확장의 역할에 대해서는 아직



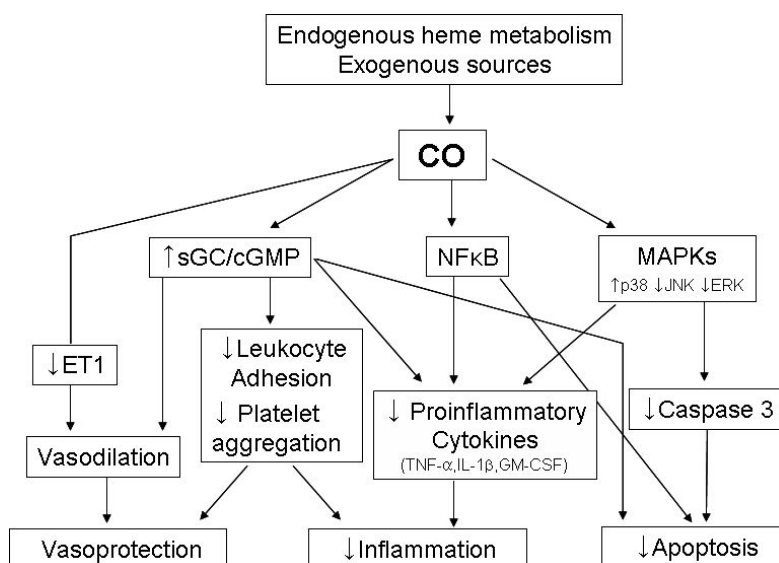
**Fig. 2.** The interactions of NO and CO on activating guanylate cyclase pathway.

이론이 있다. NO는 guanylate cyclase의 강력한 활성제로 생체의 실험에서는 cGMP생성을 130배까지 증가시키는 반면 CO는 4.4배 정도 증가시킨다<sup>4,30</sup>. CO는 NO보다 화학적으로 더 안정화되어 있고 분해를 촉진하는 효소경로가 없으므로 NO와 CO의 생물학적 유용성은 다르다고 할 수 있다<sup>11</sup>. 한편 CO는 용해성 guanylate cyclase (sGC) 활성화에 부분적으로 길항제 역할을 하는 것으로도 알려져 있다<sup>31,32</sup>. 쥐에서 신선하게 분리된 체장소도에는 CO가 NO보다 5~10배 정도 더 많이 생성되어 superoxide dismutase, catalase, glutathione peroxidase 등의 항산화 효소 농도가 낮은 베타 세포를 보상한다고 한다. CO 250 ppm 정도의 농도가 생리학적으로 쉽게 접근할 수 있는지는 불분명하나 최근에는 동물모델에서 HO-1을 과발현시켜 CO를 직접 투여하는 것과 같은 효과를 얻을 수 있다.

### 1. CO의 염증, 세포자멸사 및 세포증식억제 작용

CO의 항염증작용의 표적은 현재까지는 산화성 스트레스와 염증성 신호를 전달하는 mitogen-activated protein kinase (MAPK)로 알려져 있다<sup>6</sup>. MAPKs는 Ser/Thr protein kinase의 한 계열로 extracellular signal-regulated protein kinase (ERK), p38 MAPK (p38) 및 c-Jun NH2-terminal protein kinase (JNK) 등이 있다.

Otterbein 등<sup>6</sup>은 CO의 항염작용은 p38 MAPK와 MAPK kinase (MKK3)에 의해 매개된다고 하였다. CO는 RAW 264.7 대식 세포주에서 LPS로 유도되는 TNF- $\alpha$ , IL-1 $\beta$  혹은 macrophage inflammatory protein-1 $\alpha$  등의 염증유발 사이토카인들의 발현을 억제시키며 또한 IL-10 발현은 증가시킨다고 하였다. 이러한 기전에서 CO가 TNF- $\alpha$ 를 조절하는 기능은 cGMP와 NO와는 관계가 없다고 한다.



**Fig. 3.** Summary of the mechanism of CO's protection.

CO의 세포자멸사 억제작용은 생체 내와 생체 외 실험 모두에서 잘 나타나며, 장기이식의 경우에도 내피세포의 세포자멸사를 억제시켜 장기의 이식거부반응을 차단한다고 한다. Petrache 등<sup>33)</sup>은 섬유아세포에 CO를 처리하거나 HO-1을 과발현시키면 TNF- $\alpha$ 에 의한 세포자멸사가 억제된다고 하였으며, Zhang 등<sup>34)</sup>은 HO-1 혹은 CO는 c-AIP2와 A1에 의해 NF- $\kappa$ B를 활성화시켜 TNF- $\alpha$ 에 의한 내피세포의 세포자멸사를 억제한다고 하였다. 그리고 CO는 허혈 및 재관류 시 일어나는 내피세포의 세포자멸사도 억제한다고 하며, 이러한 효과는 ERK와 JNK MAPK가 억제되고 MKK3와 p38 MAPK가 활성화됨으로써 일어난다<sup>35)</sup>. CO를 처리한 평활근세포에서도 사이토카인에 의한 세포자멸사가 억제되는데 이때는 MAPK 활성화는 무관하며 sGC에 유도된 p53과 mitochondrial cytochrome c의 분비가 억제됨으로써 일어난다고 한다<sup>36)</sup>.

또한 혈관 평활근에 CO 처리 시 세포증식 억제도 일어난데 이는 G1-cyclin-dependent protein kinase inhibitor인 p21<sup>cip1</sup>과 p38 MAPK의 활성화와 cGMP 생성이 증가되어 일어난다<sup>37)</sup>. Pae 등<sup>38)</sup>은 T 세포에 CO 처리 시 T 세포의 증식이 억제되는데 이는 cGMP의 생성증가가 아니라 ERK 활성을 차단하여 IL-2 생성을 억제시켜 일어난다고 하였으며, NO에 의한 T 세포의 증식억제도 HO-1 발현에 의해 생성된 CO와 관계가 있다고 하였다<sup>39)</sup>. 이런 결과로 보아 CO가 여러 가지 종류의 세포증식을 억제하지만 그 억제기전은 세포에 따라 다른 것 같다 (Fig. 3).

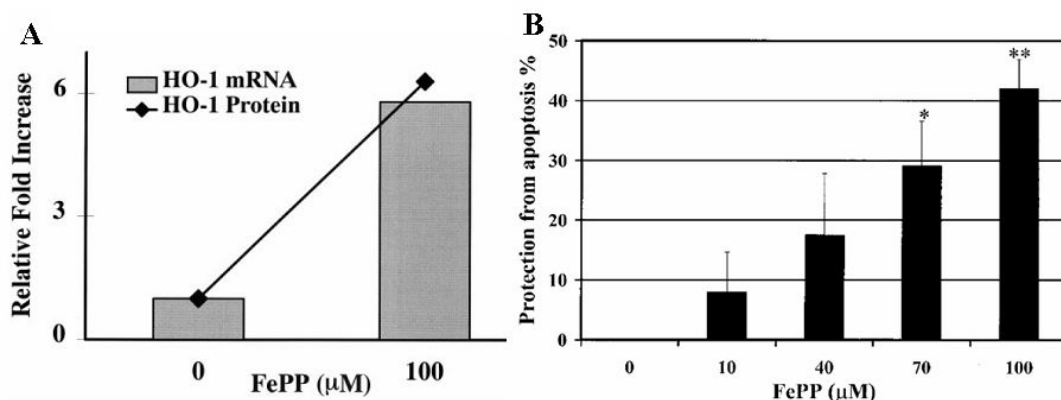
## 2. 췌장소도에서의 HO-1 와 CO의 역할

Pileggi 등<sup>40)</sup>은 췌장소도에서 iron protoporphyrin (FePP)으로 HO-1을 유도시킨 경우 Fas, TNF- $\alpha$ 에 의한 세포자멸사가 HO-1의 용량에 의존하여 억제된다고 하였다 (Fig. 4). HO-1의 과발현에 의한 세포자멸사억제 효과는 전형적인 세

포자멸사억제 단백질인 bcl-2에 의한 효과와 거의 동등하였으며, p38MAPK를 억제한 경우에도 HO-1의 세포자멸사억제 작용이 용량의존적으로 억제되는 것으로 보아, HO-1이 p38 MAPK 경로를 통해 TNF- $\alpha$  유발성 세포자멸사를 억제하는 것으로 보여진다<sup>8)</sup>. HO-1의 세포자멸사억제 작용에는 p38 MAPK 신호전달경로 외에도 NF- $\kappa$ B 활성화도 관여한다고 한다. I $\kappa$ B $\alpha$ 를 과발현시켜 NF- $\kappa$ B 활성이 억제되면 HO-1이나 CO가 더 이상 TNF- $\alpha$  매개성 세포자멸사를 억제할 수 없으므로, CO의 세포자멸사억제 작용에는 NF- $\kappa$ B 의존성 세포자멸사억제 유전자가 필요하다고 한다<sup>41)</sup>. 또한 NO와의 상호작용에 있어서도 인간 HO-1 & iNOS 유전자는 모두 promotor 부위에 원위 NF- $\kappa$ B 결합 모티프를 가지고 있으므로<sup>18)</sup>, lipopolysaccharide나 IFN- $\gamma$  등에 의해 NF- $\kappa$ B가 활성화 되면 HO-1과 iNOS 유전자가 동시에 활성화된다고 한다<sup>42)</sup>.

Li 등<sup>43)</sup>은 인간 췌장소도세포에 HO-1 유전자를 발현시킨 경우 대조군에 비해 TNF- $\alpha$ 와 cycloheximide에 의한 소도세포의 세포자멸사 비율을 유의하게 낮추어 이전의 보고들과 일치하는 결과를 보고하였고, 포도당 자극성 인슐린분비 (GSIS)가 유의하게 증가하여 HO-1이 인슐린분비 조절에도 작용함을 보여주었다. 본 교실에서 시행한 연구에서도 INS-1 세포와 백서 췌장소도세포에 고농도 포도당 처리후에는 세포자멸사가 증가하고 포도당 자극성 인슐린분비 (GSIS)가 유의하게 감소하였으나 여기에 hemin을 다시 투여하여 HO-1을 증가시켰을 때에는 세포의 세포자멸사가 감소하고 포도당 자극성 인슐린분비 (GSIS)가 유의하게 증가하였다<sup>44)</sup>. 이로보아 HO-1이 인슐린분비 조절에도 작용함을 알 수 있겠다. 그러므로 소도이식 시에도 췌장소도세포에 HO-1 유전자 형질도입을 시키면 세포자멸사 감소뿐 아니라 인슐린분비능의 보존효과도 기대된다.

이와 같은 HO-1의 세포자멸사억제 작용 중 CO 자체에



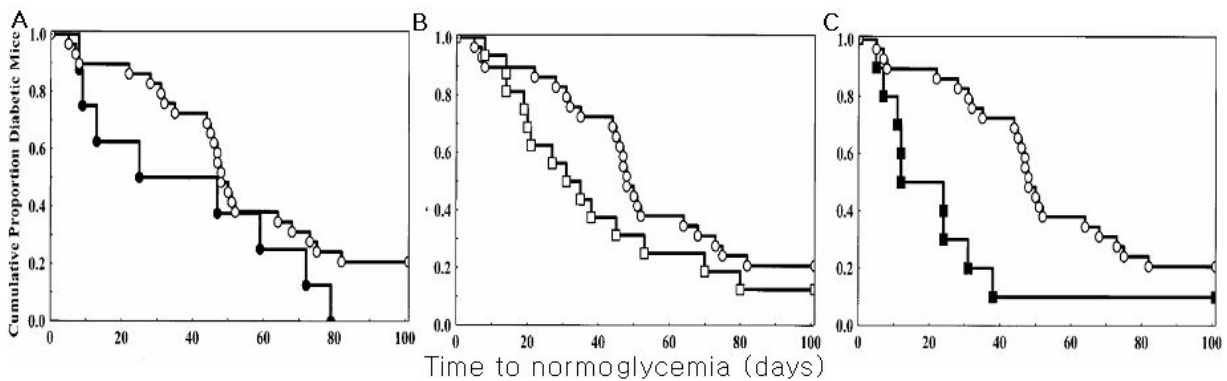
**Fig. 4.** A, Quantitative analysis of HO-1 protein & mRNA expression in freshly isolated murine islets cultured in the presence of FePP; B, FePP-induced HO-1 upregulation results in partial protection from cytokine and Fas-mediated apoptosis induction in  $\beta$ TC3 cells<sup>40)</sup>.

의한 영향을 살펴보면 NO가스를 배지에 용해시켜 배양한 쥐의 소도에서는 GSIS가 억제된 반면, CO 가스의 투여는 NO 생성을 현저히 억제하고 용해소체/공포 (lysosomal/vacuolar) 효소인 acid glucan-1,4- $\alpha$ -glucosidase와 acid  $\alpha$ -glucosidase를 활성화시키면서 용량 의존적으로 GSIS를 증가시켰다. 또한 CO가스 투여는 cGMP와 cAMP를 증가시키고 동시에 GSIS를 증가시키는 반면, NO투여는 cAMP와 GSIS를 억제시키고 cGMP에는 영향을 주지 않았다. hemin을 투여 시 CO의 직접적인 영향을 통해 iNOS에 의한 NO 생성을 억제하였다. 따라서 CO와 NO는 GSIS에 상호 조절역할을 하며 이는 cGMP와 lysosomal/vacuolar 계통의 활성화와 acid  $\alpha$ -glucosidase를 통해, 부분적으로는 cAMP에 직접적인 영향을 미쳐 이루어지는 것으로 보인다<sup>45)</sup>. 췌장소도의  $\alpha$ -glucosidase는 포도당에 의해 유도되는 인슐린분비경로에 중요한 효소로서  $Ca^{++}$ 와 nutrient 분비촉진제는 췌장소도  $\alpha$ -glucosidase 전달계를 자극하여 인슐린분비를 증가시키는

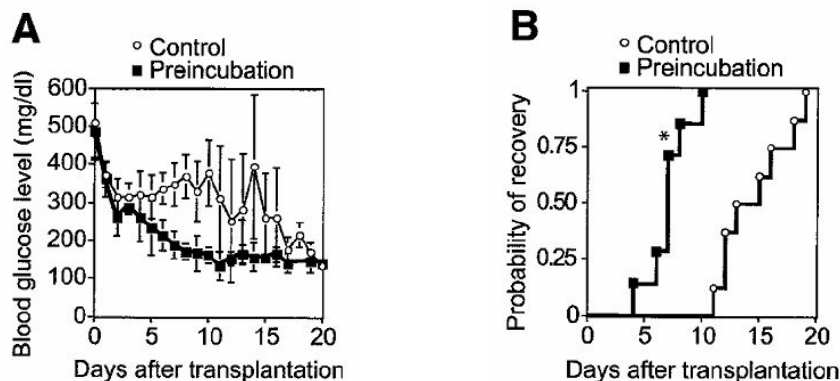
데,  $Ca^{++}$  외에 acid  $\alpha$ -glucosidase와 용해소체/공포(lysosomal/vacuolar) 효소를 통한 인슐린분비 경로를 활성화 시킬 수 있는 세포 내 전령 분자는 알려져 있지 않다. 따라서 이 연구에서는 HO-CO계통이 이런 점에서 후보자가 될 수 있음을 시사한다.

Günther 등<sup>46)</sup>은 인슐린종세포주에서 SnPPIX로 HO-1 활성도를 차단하면 세포자멸사억제 효과가 감소되었으며, SnPPIX로 HO-1을 억제시킨 후 CO를 노출시킨 경우 HO-1에 의한 것과 유사한 정도로 TNF- $\alpha$  유발성 세포자멸사가 억제되었다고 하였다. 또한 외부에서 CO를 단독으로 투여한 경우에도 TNF- $\alpha$  유발성-세포자멸사가 억제되었다. ODQ로 용해성 guanylate cyclase (sGC)를 억제시킨 경우 CO의 세포자멸사억제 효과가 감소된 것으로 보아 CO의 세포자멸사억제효과는 guanylate cyclase 활성화와 cGK를 통한 신호를 통해 조절된다고 생각된다.

streptozotocin으로 당뇨병을 유발시킨 쥐에 췌장소도를



**Fig. 5.** Time course of return to normoglycemia in mice that received a syngeneic marginal mass islet graft. A, time curve to normoglycemia of recipient mice that received FePP-treated islets (● vs control ○). MT to normoglycemia was  $36 \pm 28.9$  days ( $P = ns$ ); B, Time to normoglycemia of mice that received untreated islets and were treated in vivo with CoPP (□). MT was  $33 \pm 0.4$  days ( $P = ns$ ); C, Time to normoglycemia in mice that received FePP-treated islets and were treated in vivo with CoPP (■). MT was  $18 \pm 28.3$  days ( $P = 0.006$ )<sup>40)</sup>.



**Fig. 6.** Exposure of murine islet to CO improves islet survival/ function after transplantation.

\*  $P = 0.001$  vs. control<sup>46)</sup>.

이식한 경우 이식받은 쥐의 79.3%에서 고혈당이 호전되고 정상혈당까지 걸리는 시간은 평균 48일 정도인 반면 이식 전 FePP하에서 24시간 동안 배양된 소도세포를 이식한 경우 36일 정도로 유의한 차이가 있었다. 또한 CoPP를 처리한 이식받은 생쥐의 복강 내에 체외 FePP를 처리한 소도를 이식한 경우 90%에서 정상혈당으로 회복이 되었고 평균 회복시간이 18일 정도로 상당한 호전을 보인다고 하였다<sup>40)</sup> (Fig. 5).

또한 Günther 등<sup>46)</sup>은 CO를 직접 투여한 경우에서도 streptozotocin으로 당뇨병을 유발시킨 쥐의 신장피막 아래에 소도를 이식 후 정상혈당으로 회복하는데 소요된 시간이 대조군에서는 14일인 반면, 1% CO를 미리 용해시킨 배지에 소도를 2시간 전배양 후 이식한 군에서는 7일로 유의하게 단축시킬 수 있어, 이식 전 HO-1 발현증가 및 CO 투여는 소도세포 기능을 호전시키고 단시간에 고혈당으로부터 정상혈당으로 회복시킨다고 하였다 (Fig. 6).

반면 Tu 등<sup>47)</sup>은 인간 HO-1 유전자를 형질발현한 생쥐에서 분리한 소도를 STZ 유발성 당뇨병 쥐의 좌신 피막아래 이식한 경우 대조군에 비해 혈당이 현저히 높아, HO-1을 과발현시킨 소도가 이식성과를 높이지 못한다고 하였다. 이전 Suttner와 Dennery 등<sup>48)</sup>의 보고에서도 세포 내 HO-1 level을 저농도 (대조군의 2~5배)로 발현시킨 경우 세포 보호작용을 보이고, 중농도 (10~15배)로 발현시킨 경우 고산소혈증으로 인한 세포손상을 조절하지 못한 반면, 고농도 (15배)로 발현시키면 손상을 더 조장한다고 하였다. 산화스트레스에서 HO-1이 쉽게 유도됨에도 불구하고, 생성된 HO-1에 의해 heme 분해 시 방출된 반응성 iron의 축적은 HO-1의 과발현으로 인한 세포보호반응을 방해하게 된다. 그러므로 췌장소도세포의 보호를 위해서는 HO-1 발현의 유익한 역치가 존재하며, 적절한 활성도의 HO-1이 필요할 것으로 보인다.

## 결 론

본 란에서는 HO-1과 CO의 염증과 세포자멸사억제 작용에 대해 주로 논의 하였다.

CO는 NO와 마찬가지로 혈관확장과 평활근세포의 증식도 조절한다고 한다. CO의 이러한 보호작용들은 HO-1과 밀접한 연관을 가지며 NO와도 상호 연관성을 가진다고 한다. 이처럼 CO는 세포 내에서 여러 가지 작용을 하지만, 현재까지는 그 신호전달 기전과 표적분자에 대해서는 잘 알려져 있지 않다. 최근 CO 신호전달 기전으로는 cGMP와 MAPK에 초점이 맞춰지고 있으며, CO 공여체인 CO releasing molecules (CO-RM)의 발견이 이들의 연구에 큰 발전을 가져오리라 생각된다.

췌장소도세포에서 HO-1 유전자의 유도 및 CO의 투여는

즉각적인 항염증과 세포자멸사억제 작용을 통해 세포보호의 효과를 제공할 수 있을 것으로 보인다. 물론 세포자멸사 유도시 HO-1에 영향을 받지 않는 다양한 많은 경로가 있기 때문에 HO-1 과발현에 의한 세포자멸사 예방이 전반적인 췌장소도세포 보호효과를 나타내는 데에는 한계가 있다. 그러나 HO-1이나 CO가 췌장소도세포 기능개선 및 췌장소도세포자멸사 억제에 유용한 물질중 하나라고 생각되며 췌장소도이식의 발전에도 일조를 할 것이라고 기대된다.

## 참 고 문 헌

1. Von Burg R: *Carbon monoxide*. *J Appl Toxicol* 19:379-86, 1999
2. Sjostrand T: *The formation of carbon monoxide by the decomposition of haemoglobin in vivo*. *Acta Physiol Scand* 26:338-44, 1952
3. Tenhunen R, Marver HS, Schmid R: *The enzymatic conversion of heme to bilirubin by microsomal heme oxygenase*. *Proc Natl Acad Sci USA* 61:748-55, 1968
4. Furchgott RF, Jothianandan D: *Endothelium-dependent and -independent vasodilation involving cyclic GMP: relaxation induced by nitric oxide, carbon monoxide and light*. *Blood Vessels* 28:52-61, 1991
5. Frankel D, Mehindate K, Schipper HM: *Role of heme oxygenase-1 in the regulation of manganese superoxide dismutase gene expression in oxidatively-challenged astroglia*. *J Cell Physiol* 185:80-6, 2000
6. Otterbein LE, Bach FH, Alam J, Soares M, Tao Lu H, Wysk M, Davis RJ, Flavell RA, Choi AM: *Carbon monoxide has anti-inflammatory effects involving the mitogen-activated protein kinase pathway*. *Nat Med* 6:422-8, 2000
7. Brouard S, Otterbein LE, Anrather J, Tobiasch E, Bach FH, Choi AM, Soares MP: *Carbon monoxide generated by heme oxygenase 1 suppresses endothelial cell apoptosis*. *J Exp Med* 192:1015-26, 2000
8. Tobiasch E, Gunther L, Bach FH: *Heme oxygenase-1 protects pancreatic beta cells from apoptosis caused by various stimuli*. *J Invest Med* 49:566-71, 2001
9. Ryter SW, Otterbein LE: *Carbon monoxide in biology and medicine*. *Bioassays* 26:270-80, 2004
10. Morita T: *Heme oxygenase and atherosclerosis*. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 25:1786-95, 2005
11. Maines MD: *The heme oxygenase system: a regulator of second messenger gases*. *Annu Rev Pharmacol Toxicol* 37:517-54, 1997

12. Applegate LA, Luscher P, Tyrrell RM: *Induction of heme oxygenase: a general response to oxidant stress in cultured mammalian cells. Cancer Res* 51:974-8, 1991
13. Immenschuh S, Ramadori G: *Gene regulation of heme oxygenase-1 as a therapeutic target. Biochem Pharmacol* 60:1121-8, 2000
14. Weber CM, Eke BC, Maines MD: *Corticosterone regulates heme oxygenase-2 and NO synthase transcription and protein expression in rat brain. J Neurochem* 63:953-62, 1994
15. Dore S, Takahashi M, Ferris CD, Zakhary R, Hester LD, Guastella D, Snyder SH: *Bilirubin, formed by activation of heme oxygenase-2, protects neurons against oxidative stress injury. Proc Natl Acad Sci USA* 96:2445-50, 1999
16. McDoubrey WK Jr, Hunag TJ, Maines MD: *Isolation and characterization of a cDNA from the rat brain that encodes hemoprotein heme oxygenase-3. Eur J Biochem* 247:725-32, 1997
17. Alam J, Den Z: *Distal AP-1 binding sites mediate basal level enhancement and TPA induction of the mouse heme oxygenase-1 gene. J Biol Chem* 267:21894-900, 1992
18. Lavrovsky Y, Schwartzman ML, Levere RD, Kappas A, Abraham NG: *Identification of binding sites for transcription factors NF-kappa B and AP-2 in the promoter region of the human heme oxygenase 1 gene. Proc Natl Acad Sci U S A.* 91:5987-91, 1994
19. Dalton T, Palmiter RD, Andrews GK: *Transcriptional induction of the mouse metallothionein-I gene in hydrogen peroxide-treated Hepa cells involves a composite major late transcription factor/antioxidant response element and metal response promoter elements. Nucleic Acids Res* 22:5016-23, 1994
20. Itoh K, Wakabayashi N, Katoh Y, Ishii T, Igarashi K, Engel JD, Yamamoto M: *Keap1 represses nuclear activation of antioxidant responsive elements by Nrf2 through binding to the amino-terminal Neh2 domain. Genes Dev* 13:76-86, 1999
21. Alam J, Stewart D, Touchard C, Boinapally S, Choi AM, Cook JL: *Nrf2, a Cap'n'Collar transcription factor, regulates induction of the heme oxygenase-1 gene. J Biol Chem* 274:26071-8, 1999
22. Poss KD, Tonegawa S: *Reduced stress defense in heme oxygenase 1-deficient cells. Proc Natl Acad Sci U S A* 94:10925-30, 1997
23. Poss KD, Tonegawa S: *Heme oxygenase 1 is required for mammalian iron reutilization. Proc Natl Acad Sci U S A* 94:10919-24, 1997
24. Yachie A, Niida Y, Wada T, Igarashi N, Kaneda H, Toma T, Ohta K, Kasahara Y, Koizumi S: *Oxidative stress causes enhanced endothelial cell injury in human heme oxygenase-1 deficiency. J Clin Invest* 103:129-35, 1999
25. Hentze MW, Kuhn LC: *Molecular control of vertebrate iron metabolism: mRNA-based regulatory circuits operated by iron, nitric oxide, and oxidative stress. Proc Natl Acad Sci U S A* 93:8175-82, 1996
26. Choi BM, Pae HO, Jeong YR, Oh GS, Jun CD, Kim BR, Kim YM, Chung HT: *Overexpression of heme oxygenase (HO)-1 renders Jurkat T cells resistant to fas-mediated apoptosis: involvement of iron released by HO-1. Free Radical Biology and Medicine* 36:858-71, 2004
27. Motterlini R, Foresti R, Intaglietta M, Winslow RA: *NO-mediated activation of heme oxygenase: endogenous cytoprotection against oxidative stress to endothelium. Am J Physiol* 270:H107-14, 1996
28. Choi BM, Pae HO, Kim YM, Chung HT: *Nitric oxide-mediated cytoprotection of hepatocytes from glucose deprivation-induced cytotoxicity: involvement of heme oxygenase-1. Hepatology* 37:810-23, 2003
29. Zuckerbraun BS, Billiar TR, Otterbein SL, Kim PK, Liu F, Choi AM, Bach FH, Otterbein LE: *Carbon monoxide protects against liver failure through nitric oxide-induced heme oxygenase 1. J Exp Med* 198:1707-16, 2003
30. Kozma F, Johnson RA, Zhang F, Yu C, Tong X, Nasjletti A: *Contribution of endogenous carbon monoxide to regulation of diameter in resistance vessels. Am J Physiol* 276(4 Pt 2):R1087-94, 1999
31. Kajimura M, Shimoyama M, Tsuyama S, Suzuki T, Kozaki S, Takenaka S, Tsubota K, Oguchi Y, Suematsu M: *Visualization of gaseous monoxide reception by soluble guanylate cyclase in the rat retina. FASEB J* 17:506-8, 2003
32. Imai T, Morita T, Shindo T, Nagai R, Yazaki Y, Kurihara H, Suematsu M, Katayama S: *Vascular smooth muscle cell-directed overexpression of heme oxygenase-1 elevates blood pressure through attenuation of nitric oxide-induced vasodilation in*

- mice. Circ Res* 89:55-62, 2001
33. Petrache I, Otterbein LE, Alam J, Wiegand GW, Choi AM: Heme oxygenase-1 inhibits TNF-alpha-induced apoptosis in cultured fibroblasts. *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol* 278:L312-9, 2000
34. Zhang X, Shan P, Alam J, Davis RJ, Flavell RA, Lee PJ: Carbon monoxide modulates Fas/Fas ligand, caspases, and Bcl-2 family proteins via the p38alpha mitogen-activated protein kinase pathway during ischemia-reperfusion lung injury. *J Biol Chem* 278:22061-70, 2003
35. Zhang X, Shan P, Otterbein LE, Alam J, Flavell RA, Davis PJ, Choi AM, Lee PJ: Carbon monoxide inhibition of apoptosis during ischemia-reperfusion lung injury is dependent on the p38 mitogen-activated protein kinase pathway and involves caspase 3. *J Biol Chem* 278:1248-58, 2003
36. Liu XM, Chapman GB, Peyton KJ, Schafer AI, Durante W: Antiapoptotic action of carbon monoxide on cultured vascular smooth muscle cells. *Exp Biol Med* 228:572-5, 2003
37. Otterbein LE, Zuckerbraun BS, Haga M, Liu F, Song R, Akamatsu Y, Flavell RJ, Billiar TR, Tzeng E, Bach FH, Choi AM, Soares MP: Carbon monoxide suppresses arteriosclerotic lesions associated with chronic graft rejection and with balloon injury. *Nat Med* 9:183-90, 2003
38. Pae HO, Oh GS, Choi BM, Chae SC, Kim YM, Chung KR, Chung HT: Carbon monoxide produced by heme oxygenase-1 suppresses T cell proliferation via inhibition of IL-2 production. *J Immunol* 172:4744-51, 2004
39. Pae HO, Choi BM, Oh GS, Lee MS, Ryu DG, Rhew HY, Kim YM, Chung HT: Roles of heme oxygenase-1 in the antiproliferative and antiapoptotic effects of nitric oxide on Jurkat T cells. *Mol Pharmacol* 66:122-8, 2004
40. Pileggi A, Molano RD, Berney T, Cattani P, Vizzardelli C, Oliver R, Fraker C, Ricordi C, Pastori RL, Bach FH, Inverardi L: Heme oxygenase-1 induction in islet cells results in protection from apoptosis and improved in vivo function after transplantation. *Diabetes* 50:1983-91, 2001
41. Brouard S, Berberat PO, Tobiasch E, Seldon MP, Bach FH, Soares MP: Heme oxygenase-1-derived carbon monoxide requires the activation of transcription factor NF-kappa B to protect endothelial cells from tumor necrosis factor-alpha-mediated apoptosis. *J Biol Chem* 277:17950-61, 2002
42. Kurata S, Matsumoto M, Yamashita U: Concomitant transcriptional activation of nitric oxide synthase and heme oxygenase genes during nitric oxide-mediated macrophage cytostasis. *J Biochem (Tokyo)* 120:49-52, 1996
43. Li YX, Li G, Dong WP, Lu DR, Tan J: Protection of human islets from induction of apoptosis and improved islet function with HO-1 gene transduction. *Chin Med J (Engl)* 119:1639-45, 2006
44. Won KC, Moon JS, Eun MJ, Yoon JS, Chun KA, Cho IH, Kim YW, Lee HW: A protective role for heme oxygenase-1 in INS-1 cells and rat islets that are exposed to high glucose conditions. *J Korean Med Sci* 21:418-24, 2006
45. Mosen H, Salehi A, Henningsson R, Lundquist I: Nitric oxide inhibits, and carbon monoxide activates, islet acid alpha-glucosidase activities in parallel with glucose-stimulated insulin secretion. *J Endocrinol* 190:681-93, 2006
46. Gunther L, Berberat PO, Haga M, Brouard S, Smith RN, Soares MP, Bach FH, Tobiasch E: Carbon monoxide protects pancreatic beta-cells from apoptosis and improves islet function/survival after transplantation. *Diabetes*. 2002 Apr;51(4):994-9
47. Tu CF, Kuo CH, Juang JH: Effects of heme oxygenase-1 transgenic islets on transplantation. *Transplant Proc* 37:3463-7, 2005
48. Suttner DM, Dennery PA: Reversal of HO-1 related cytoprotection with increased expression is due to reactive iron. *FASEB J* 13:1800-9, 1999