

# 신장 및 신장 질환에서 Heme Oxygenase의 역할

경상대학교 의과대학 내과학교실

장 세 호

헴(heme)은 여러 가지 신장 질환에서 중요한 병인이 된다. 세포의 헴은 헴 단백질로부터 유도되며 heme oxygenase (HO) 효소체계를 통해 조절된다. HO는 헴 분해의 율속 단계에 작용하여 철, 일산화탄소와 빌리버딘을 형성하며, 빌리버딘은 빌리버딘 환원효소에 의해 빌리루빈으로 전환된다. 최근 연구들은 HO 생산물들의 생물학적 효과인 항산화, 항염증 및 세포보호 기능에 초점을 두고 있다. HO 효소에는 유도형인 HO-1, 구조형인 HO-2와 HO-3 세 가지 동위형이 있다. HO-1은 여러 가지 해로운 자극에 유익하게 반응하고, 동맥경화, 이식 거부, 내독성 쇼크, 고혈압, 급성 폐손상 및 급성 신손상 등 다양한 질환에도 영향을 미친다.

## 서 론

세포의 헴은 혈색소(hemoglobin), 미오글로빈(myoglobin), 사립체(mitochondria)와 미세소체(microsome)의 사이토크롬(cytochrome), prostaglandin endoperoxide synthase, nitric oxide synthases, oxygenases, catalase, peroxidases, respiratory burst oxidase와 pyrrolases 같은 헴 단백질로부터 유도된다<sup>1)</sup>. 헴은 헴 단백질의 치환체로 작용하여 산소 전달, 사립체 호흡 및 신호전달 등 여러 가지 기능에 중요한 역할을 한다<sup>1,2)</sup>. 세포가 손상되어 헴 단백질이 안정성을 잃으면 pro-oxidant 효과를 가지고 있는 자유 헴이 방출된다. 지방친화성인 헴은 지질이중층, 사립체, 세포골격, 핵 및 여러 가지 세포 효소 등 다양한 표적들을 손상시킨다<sup>3)</sup>. 글리세롤로 유발된 횡문근융해증(rhabdomyolysis)에 의한 급성 신부전 모델에서 증명되었듯이 신장은 헴 단백질의 노출에 아주 민감하다<sup>4)</sup>. 헴에 의한 손상 모델에서 신장의 헴 농도는 의미있게 증가되고, 사립체와 핵 손상과 연관된다. 신장에서 헴 농도의 증가는 여과된 헴 단백질의 방출과 직접적인 관련이 없는 허혈-재관류와 신독성 물질에 의한 급성 신부전에서도 관찰된다<sup>5-7)</sup>. 헴의 생합성에는 여러 가지 효소들이 관여하지만, 헴 분해에서는 HO 효소계가 유일한 생화학적 경로다<sup>8)</sup>.

## 헴 분해효소 Heme Oxygenase

1968년 Tenhunen, Marver와 Schmid가 HO에 의해 율속되는 효소 반응을 처음으로 기술했다<sup>9)</sup>. HO는 헴 고리를 열어 철, 일산화탄소, 빌리버딘을 같은 몰수로 유리하고, 빌리버딘은 이후 빌리버딘 환원효소에 의해 빌리루빈으로 전환된다. 최근 이 분야의 연구는 HO 효소의 헴 분해기능에서 확대되어 그 대사산물이 가지는 항산화, 항염증, antiapoptotic 및 면역조절기능에 초점이 맞추어지고 있다<sup>10)</sup>. HO에는 유도형 HO-1, 구조형 HO-2와 HO-3의 3가지 동위형이 알려져 있다(Table 1). HO-2와 HO-3는 약 90%의 아미노산 상동성이 있고 조직 분포가 비슷하다<sup>8,11)</sup>. 다른 유전자 생성물인 HO-1과 HO-2는 약 40%의 아미노산 상동성이 있으며, 조절 기전과 조직 분포에 차이가 있다. HO-1은 미세소체에 위치하는 32 kDa의 효소로서 포유류의 조직 도처에서 유도되는데 비해, HO-2는 사립체에 존재하는 36 kDa의 효소로 뇌, 고환, 내피세포층, 원위 네프론, 간 및 위장관의 근육층 신경절기(myenteric plexus)에서 정상적으로 발현된다<sup>10)</sup>. 따라서 HO-2는 세포 기능의 생리적 조절자로서 역할을 하는 반면, HO-1은 병태생리 상태에서 손상에 대한 조직 반응을 조절하는 세포보호에 중요하다<sup>12)</sup>.

## HO-1 유도에 의한 세포보호 효과

HO-1은 다양한 유해 자극에 노출된 세포 또는 조직에서 유도되어 세포보호 효과를 나타낸다<sup>10)</sup>. HO-1을 유도하는 물질로는 헴, heme-hemopexin, ultraviolet A

Table 1. Characteristics of the Different Heme Oxygenase Isoforms

Properties	HO-1	HO-2	HO-3
Cellular localization	Microsomes	Mitochondria	?
Chromosomal localization	22q12	16p13.3	?
Molecular weight	-32 kD	-36 kD	-33 kD
Tissue distribution	Inducible expression in liver, spleen, pancreas, intestine, kidney, heart, retina, prostate, vascular smooth muscle cells, endothelium, lung, skin, brain, and spinal cord	Constitutive expression in brain and spinal cord, testes, vascular smooth muscle cells, endothelium, pancreas, kidney (medullary thick ascending limb segment), intestine	Constitutive expression in liver, spleen, kidney, heart, prostate, thymus, brain, testis
Regulation	Heme, hydrogen peroxide, cytokines, endotoxin, heavy metals, UV radiation, nitric oxide and nitric oxide donors, oxidized LDL, shear stress, hyperoxia, hypoxia, growth factors (PDGF, TGF- $\beta$ )	Glucocorticoids	?

Abbreviations : HO, heme oxygenase; UV, ultraviolet; PDGF, platelet-derived growth factor; TGF- $\beta$ , transforming growth factor- $\beta$

radiation, 과산화수소, cytokines(IL-1, IL-6, TNF- $\alpha$ , IFN- $\gamma$ , 내독소(endotoxin), 성장인자(PDGF, TGF- $\beta$ ), 중금속, 산화된 저밀도지질단백, shear stress, 고산소혈증, 산화질소, 산화질소 제공자(nitric oxide donors)와 도파민 등이 알려져 있다. 또한 헴은 HO-1의 기질로 작용할 뿐만 아니라 생체와 배양된 세포에서 HO-1 유전자의 전사를 자극한다. 화학 유도제나 선택적 과발현(selective overexpression)으로 유도된 HO-1은 헴 및 nonheme에 의해 매개되는 세포독성에 대해 보호작용을 하며, 신부전 모델에서 구조적, 기능적 변화에 영향을 미친다. Abraham 등은 혈액색소를 이용한 세포독성 모델로 관상 미세혈관 내피세포에서 HO-1 과발현의 세포 보호효과를 증명하였다<sup>13)</sup>. 또한 HO-1 knockout mouse와 HO-1 결핍 환자의 연구로 HO-1 유도의 기능적 중요성이 규명되었다<sup>14, 15)</sup>.

#### HO-1 knockout mouse와 HO-1 결핍 환자

HO-1 knockout mouse가 만들어지고 HO-1 결핍 환자가 발견되어 HO-1의 중요성을 이해하게 되었다<sup>14, 15)</sup>. Poss와 Tonegawa는 HO-1 유전자의 exon 3, 4와 5의 일부를 포함한 3.7-kb 부위를 결손시켜 처음으로 HO-1 knockout mouse를 만들었다. 성숙한 (-/-) mice는

(+/+) mice보다 크기가 작고, 정상 색소성 소구성 빈혈(normochromic microcytic anemia)을 보였다. 20주가 지난 (-/-) mice의 신장 피질관과 간에는 철이 침착되어 있었다. 그리고 간비장 비대, 림프절병증, 백혈구증다증, 간문맥 주위 염증과 사구체 신염 등 진행성 만성염증이 동반되었다. 따라서 HO-1 knockout mouse는 철 대사를 연구하는 유용한 모델이다. 또한 HO-1 결핍 동물의 태생기 섬유모세포는 헴, 과산화수소, paraquat와 카르복 같은 산화 자극에 아주 민감하다<sup>16)</sup>. 6-9주된 (-/-) mice에 내독소를 투여하면 간 손상과 사망률이 증가하는데, 이것은 HO-1의 발현이 산화 스트레스의 방어에 중요한 역할을 하고 있음을 의미한다. 그리고 (-/-) mice는 (+/+) mice보다 만성 저산소증에서 우심실이 더 심하게 확장된다<sup>7)</sup>.

1999년 처음 보고된 HO-1 결핍 환자는 성장부전, 빈혈, 철결합능 증가, 페리틴 증가, 조직에 철 침착, 림프절병증, 백혈구증다증, 산화손상에 대한 민감도 증가 등 HO-1 knockout mouse와 비슷한 여러 가지 특징을 보였다<sup>14, 15)</sup>. 환자의 신장 조직검사에서는 사구체에서 혈관 사이 세포의 증식과 모세혈관이 두꺼워져 있었고, 내피세포 아래에 침착물과 함께 내피세포 팽창 및 탈락 소견을 보였다. 그리고 HO-1 knockout mouse와 비슷하게 간

실질 세포와 Kupffer 세포, 신장의 근위세관 세포에 철이 침착되어 있었다<sup>17)</sup>. 최근에는 HO-1 결핍 환자에서 신병변이 진행된다고 보고되었다<sup>18)</sup>. 조직학적으로 광범위한 모세혈관 내피의 손상은 관찰되지 않았지만, 세관 세포 손상의 생화학적 증거와 경·중등도의 혈관사이세포 증식, 사구체 모세혈관벽 비후 등이 관찰되었다. 또한 세관의 확장과 위축, 간질의 섬유화를 동반한 세뇨관 간질 손상이 현저하였고, 염증세포의 침윤이 점차 진행되었다. HO-1 knockout mouse의 근위세관 상피에 철이 침착되었듯이, HO-1 결핍 환자의 근위세관 상피세포 기저부에서도 철 침착이 관찰되었다. 그리고 환자는 비장이 없었는데, 이것이 환자의 헴 대사에 중요한 영향을 미쳤다. 따라서 HO-1 결핍 환자와 HO-1 knockout mouse의 비교로 신손상에서 HO-1의 역할에 대해 이해할 수 있게 되었다.

#### HO-1의 유익한 효과의 기전

HO-1의 활성도가 증가되면 독성 pro-oxidant인 헴을 분해한다<sup>2)</sup>. HO-1 유도의 유용한 효과는 대사산물에 의한 HO-1의 활성도가 증가되면 항산화제인 빌리루빈이 생성되어 과산화기를 제거하고 지질의 과산화를 억제한다<sup>19)</sup>. 일산화탄소는 cGMP에 의해 매개되는 혈관확장 효과 뿐 아니라 anti-apoptotic 효과 및 세포보호 기능을 가짐과 동시에 산화질소와 비슷한 신호전달 물질로서 주목을 받고 있다<sup>20)</sup>. 세포의 철 저장소인 페리틴은 HO-1과 함께 유도되어 헴 분해로 유리된 자유 철을 안전하게 격리한다. 최근 연구에서 세포내 철 저장의 조절과 방출 증가가 HO-1의 세포보호 효과에 대한 기전의 하나로 제안되었다<sup>21)</sup>. 근본적으로 HO-1의 유도는 pro-oxidant 환경에서 세포 산화 환원 반응이 항산화 상태로 변화된다. 그러나 HO-1 촉매 반응의 구성성분 각각에 관한 몇 가지 역설적인 결과들이 있다. HO-1의 반응에 관여하는 각 분자들은 “지킬박사와 하이드” 같은 현상처럼 세포를 보호할 뿐만 아니라 세포에 유해한 속성도 가지고 있다. 헴 자체는 손상을 일으키지만, 헤민이나 혈색소로 주입된 저농도의 헴은 신손상 동물 모델에서 HO-1을 유도하여 보호효과를 나타낸다<sup>3, 4, 7)</sup>. HO-1에 의해 유리된 철은 Fenton 반응을 거쳐 reactive species를 생산하여 세포를 손상시킨다. 항산화 효과를 가지고 있는 빌리루빈이 신생아에서 축적되어 핵 황달이 발생하면 신경 손상을 받기

쉽다<sup>22)</sup>.

최근 유독한 물질로 알려져 있는 반응 산물의 하나인 일산화탄소가 중요한 관심이 되고 있다. 심장의 이종이식(xenotransplants)이나 폐손상의 설치류 모델에서 일산화탄소의 전처치는 효과가 있었다. 낮은 농도(10 ppm)의 일산화탄소는 manganese superoxide dismutase를 유도하여 높은 농도(100 ppm)의 일산화탄소에 의한 내피세포 손상을 줄일 수 있다. 그러나 일산화탄소는 사립체에서 자유기 생성을 촉진하고 헴 단백질에 독작용을 일으킬 수 있다. 그리고 아직 신손상에서 일산화탄소의 보호효과에 대한 연구는 없다. 따라서 HO-1은 낮은 수준(5배 이하)의 유도에서는 유익하지만, 너무 높은(15배 이상) 과발현은 해로울 수 있는 이중적 역할을 한다<sup>23)</sup>.

#### 신장에서 heme oxygenase 발현

HO-2는 신장의 수질 굵은오름부분, 원위세관, 연결세관, 집합관의 주세포(principal cell), 엽사이동맥(interlobar arteries)과 사구체앞세동맥(preglomerular arterioles)에서 발현되지만, HO-1은 기저치가 아주 낮아 정상 신장에서는 인지되지 않는다<sup>24)</sup>. HO-1은 황문근용해증, nephrotoxic serum nephritis, 시스플라틴 신독성, 안지오텐신 II 유발성 신손상 모델 등 다양한 신손상 모델의 근위세관에서 주로 유도된다. 그리고 HO-1은 발작성 야간혈색소뇨증(paroxysmal nocturnal hemoglobinuria), IgA 신증, 미세변화질환, 급성 세뇨관 괴사 등 사람 신장 질환에서도 근위세관에서 발현된다<sup>10)</sup>. 그러나 HO-1은 nephrotoxic serum nephritis에서는 사구체와 모세혈관 사이세포에서, sickle cell renal disease에서는 순환 내피세포 뿐만 아니라 신세관, 간질세포, 작은 혈관의 내피세포와 평활근 세포에서도 발현이 증가된다. 당뇨병 동물 모델에서는 HO-1이 사구체에서 발현되지만, 급성 신장 동종이식 거부반응에서는 주로 침투한 대식세포에서 유도된다<sup>6)</sup>.

요약하면 신손상의 원인에 따라 HO-1은 신원이나 세뇨관 간질의 특정부위에서 발현된다. 따라서 HO-1은 신질환에 따라 부위-특이적으로 유도되므로 신손상을 억제하는 데 HO-1의 표적 발현이 중요하다. Table 2에 신장에서 HO-1 발현과 연관이 있는 질환을 열거하였다.

**Table 2. Renal Disorders Associated with Heme Oxygenase-1 Expression**

Disease	Induction	Functional significance
Acute renal failure		
Rhabdomyolysis	+	+
Nephrotoxins		
Cisplatin	+	+
Gentamicin	+	-
Mercury	+	+/-
Ischemia-reperfusion	+	+/-
Endotoxin	+	+
Acute glomerulonephritis	+	+
Human glomerular diseases		
IgA nephropathy	+	?
Minimal change disease	+	?
Acute renal transplant rejection	+	+
Streptozotocin-induced diabetes	+	?
Sickle cell renal disease	+	?
Paroxysmal nocturnal hemoglobinuria	+	?
Obstructive uropathy	+	?

(+) Yes; (-) No; (?) Not known

### 급성 신부전과 HO-1

여러 가지 신장 질환에서 HO-1이 유도되는 것이 알려져 있지만 이러한 유도가 항상 중요한 기능을 하지는 않으며, 조직 손상에 대한 신장의 반응에는 상당한 이종성이 있다. HO-1은 글리세롤로 유도한 황문근용해증에 의한 급성 신부전 모델<sup>4)</sup>, 시스플라틴 신독성<sup>25)</sup>과 급성 허혈 신손상<sup>5)</sup> 등 급성 신손상 모델에서 유도된다. HO-1의 화학 유도제와 억제제를 사용한 급성 신부전 모델에서 HO-1의 발현은 세포 보호효과가 있다<sup>4, 25)</sup>. 이러한 결과는 HO-1 knockout mice를 이용한 급성 신손상 연구에서 증명되었다<sup>6, 26)</sup>.

#### 1. 황문근용해증에 의한 급성 신부전

황문근용해증에서는 손상된 근육으로부터 헴 단백질인 미오글로빈이 유리되며, 과도한 미오글로빈에 의해 급성 신부전이 발생한다. 고장성 글리세롤을 근육 주사하면 미오글로빈뇨, 혈색소뇨와 급성 신부전이 특징인 중후군을 일으킨다<sup>27)</sup>. Nath 등은 글리세롤 투여 모델을 이용하여 급성 신손상에서 HO-1의 기능적 역할에 대해 처음으로 보고하였다<sup>4)</sup>. 글리세롤을 쥐의 근육에 주사하면 투여 3시간 내에 HO-1 mRNA가 유도되며, HO-1 효소 활성도도

현저히 증가된다<sup>4)</sup>. 황문근용해증 모델에서 혈색소로 미리 HO-1을 유도하면 사망률이 감소되지만, HO-1의 특이 억제제인 tin protoporphyrin을 투여하면 오히려 신손상이 악화된다. 그리고 HO-1 knockout mice에서 글리세롤을 주사하였을 때 (+/+) mice에 비해 (-/-) mice에서 신기능과 신세관의 손상이 심하였고, 100% 사망하였다<sup>26)</sup>. 그리고 HO-1 knockout mice를 이용한 연구에서 HO-1의 유도가 생체내에서 급성으로 헴 단백질에 의해 유도되는 독성을 예방한다는 것이 증명되었다<sup>26)</sup>. 이러한 연구 결과들은 헴 단백질 매개성 신손상에서 HO-1이 기능적으로 중요한 역할을 한다는 것을 의미한다.

#### 2. 신독소에 의한 신부전

시스플라틴은 고혈압 치료에 효과적인 항암제이지만 신독성 때문에 사용이 제한되고 있다. 시스플라틴으로 치료하는 암 환자의 약 28-36%가 reactive oxygen species (ROS)에 의한 급성 세관손상으로 급성 신부전이 발생한다<sup>6)</sup>. 시스플라틴에 의한 독성 신병증에서 HO-1은 신기능의 변화가 생기기 전인 시스플라틴 투여 6시간 내에 유도되며, tin protoporphyrin으로 HO-1을 억제하면 신손상이 심해진다<sup>25)</sup>. 더욱 흥미로운 것은 시스플라틴과 HO-1 억제제인 tin protoporphyrin을 투여 받은 동물은 신혈류가 감소하고 신혈관 저항이 현저하게 증가된다<sup>25)</sup>. 이 결과는 HO-1 대사물의 하나인 일산화탄소가 신장의 혈역학적 변화에 기여할 가능성이 있음을 암시한다. Gentamicin 신독성에서도 HO-1 mRNA와 단백질이 유도되지만, 시스플라틴 모델과는 달리 HO-1 억제제는 신기능 손상의 경과에 영향을 주지 않는다. 따라서 신장에서 HO-1 유도의 기능에는 이질성이 있음을 알 수 있다<sup>25)</sup>.

시스플라틴 투여시 HO-1 (-/-) mice에서 (+/+) mice보다 더 심한 신부전이 발생하고, 신손상도 심하다<sup>6)</sup>. 시스플라틴 투여 3일 후 HO-1 (+/+) mice에 비해 (-/-) mice에서 심한 세관 괴사와 퇴화(degeneration), 원주(casts) 및 적혈구 유출이 증명되었다. 그리고 HO-1 (-/-) mice 신장의 근위 및 원위세관에서 심한 apoptosis가 관찰되고<sup>6)</sup>, 사람 신장 상피세포 배양에서 HO-1의 과발현은 시스플라틴 세포독성을 현저히 감소시킨다.

산화 스트레스를 증가시켜 급성 신부전을 일으키는 신독성 물질인 수은은 신세관에서 HO-1을 유도한다<sup>7)</sup>. Nath 등은 수은을 피하 주사하여 신장에서 6시간 이내에

HO-1 mRNA가 유도됨을 밝혔지만<sup>28)</sup>, 수은 투여 전에 혈색소로 HO-1을 미리 유도하거나 tin protoporphyrin으로 HO-1을 억제해도 신기능 장애의 경과에는 영향이 없었다<sup>29)</sup>. Yoneya 등은 헤민으로 HO-1을 유도하여 수은에 의한 신손상을 줄였다<sup>7)</sup>. 또한 글리세롤로 HO-1을 유도한 후 수은을 투여하면 수은에 의한 신손상이 감소되었으며, 수은으로 전처치한 후 글리세롤을 투여하면 글리세롤에 의한 신부전도 줄일 수 있었다<sup>29)</sup>.

### 3. 허혈-재관류에 의한 신손상

허혈-재관류는 급성 신손상의 흔한 원인의 하나로, 중환자실에서 발생하는 급성 신부전의 가장 중요한 기전이다. 급성 신부전에서 세관괴사는 재관류에 의해 생성되는 ROS를 통하여 이루어진다<sup>30)</sup>. 간, 뇌 및 심장 조직을 이용한 허혈-재관류 손상에서는 HO-1이 중요한 역할을 하는 것으로 제시되었지만 신장에서는 대조적인 결과를 보였다<sup>4, 5, 8, 25)</sup>. 양쪽 신장 허혈 모델에서 재관류 6시간 후에 신장에서 미세소체 헴 농도의 증가와 함께 HO-1 mRNA와 단백질이 유도되었지만 이것의 기능적 의미는 규명되지 않았다<sup>31)</sup>. 한쪽 신장 허혈-재관류 손상 모델에서 HO-1은 미세소체 헴 농도가 먼저 증가한 후 4시간에 유도되기 시작해서 6시간에 최고치에 도달했고, 24시간에 기저치로 돌아왔다<sup>5)</sup>. Tin mesoporphyrin으로 HO의 활성도를 억제하면 미세소체 헴 농도의 증가와 함께 신손상이 악화되지만, tin mesoporphyrin을 투여하지 않은 경우 신손상의 회복과 함께 재관류 후 24시간에 신기능과 미세소체 헴 농도가 회복되었다<sup>5)</sup>. 그러나 신 허혈-재관류에서 HO-1의 유도는 예방효과가 없었다. 비록 급성 신부전의 글리세롤 모델에서 혈색소로 HO-1을 유도하면 신손상이 예방되었지만, 한쪽 신장 허혈에서는 효과가 없었다<sup>4)</sup>. 더구나 tin protoporphyrin으로 HO-1을 억제하면 시스플라틴에 의한 신손상은 악화되었지만 허혈-재관류에 의한 신손상에서는 영향이 없었다<sup>25)</sup>. 신혈관성 고혈압의 one-kidney, one clip 모델을 이용한 HO-1 (-/-) mice는 (+/-)와 (+/+) mice에 비해 신기능의 악화가 심하였고 사망률도 높았다<sup>32)</sup>. 따라서 HO-1 (-/-) mice에서 허혈-재관류에 의한 손상의 효과는 흥미 있는 연구 과제다.

그리고 HO-1 유도의 기능적 중요성을 평가하는 데 화학 유도제나 억제제를 사용한 연구의 문제점을 아는

것도 중요하다. 많은 약제들은 HO-1의 활성도를 변화시킬 뿐 아니라 다른 효과도 가지고 있다. 예를 들면 HO-1의 metalloporphyrin 억제제들은 NO synthase와 guanylate cyclase 효소계에도 영향을 미친다<sup>33)</sup>. 더구나 HO-1의 선택적 과발현이 헴 단백질과 시스플라틴에 의한 신독성에 대한 세포보호 효과가 있지만, HO-1 활성도의 조절제인 metalloporphyrin을 이용한 연구에서는 반대의 결과가 나타났다. 헤민은 HO-1을 유도함과 동시에 세포 과정에 중요한 영향을 미치는 다른 유전자들의 조절에도 관여한다<sup>34)</sup>.

요약하면 HO-1의 유도는 황문근용해증, 신독성 물질 및 허혈-재관류에 의한 신손상을 예방하는 데 도움이 된다. 황문근용해증이나 혈관내 용혈로 신장으로 헴 단백질이 과도하게 여과되면 근위세관 세포는 헴 단백질로부터 유리된 헴 치환기의 손상효과에 노출된다. 또한 HO-1의 유도와 헴의 증가는 신장에서 헴 단백질이 초여과되는 상황과는 직접 관련이 없는 허혈-재관류와 신독성 물질에 의한 급성 신손상에서도 관찰된다. 헴이 증가하면 사립체와 미세소체의 헴 단백질이 불안정해진다. Pro-oxidant인 헴은 세포막, 사립체, 세포골격 및 핵을 손상시킨다. 저농도의 헴은 헴 분해로 인한 전사기전을 통해 HO-1의 발현을 자극하여 헴의 세포독성을 방어한다. HO-1 반응의 대사물인 일산화탄소와 빌리루빈은 anti-apoptotic 및 항산화 효과를 가지고 있다. 따라서 HO-1을 유도하면 신손상의 악화를 방지하고, 세포를 보호할 수 있다.

### 사구체 신질환과 HO-1

HO-1은 streptozotocin으로 유도한 당뇨의 동물 모델, nephrotoxic serum nephritis 뿐만 아니라 사람의 IgA 신증, 미소변화질환과 sickle cell nephropathy 등에서도 유도된다<sup>10, 18)</sup>. 당뇨와 nephrotoxic serum nephritis에서는 HO-1이 사구체에서 유도되지만, 다른 질환에서는 신세관에서 현저하게 유도된다. Hayashi 등에 의하면 당뇨성 사구체의 사구체 상피와 혈관사이 세포에서 HO-1 mRNA와 단백질이 발현되지만<sup>35)</sup>, 다른 항산화제인 catalase, copper/zinc superoxide dismutase와 glutathione peroxidase는 정상 사구체와 차이가 없었다. 이 모델에서 비타민 E를 투여하거나 인슐린으로 혈당을 조절하면 HO-1 유도가 감소된다. 따라서 고혈당 환경에서는 산화스트레스가 HO-1 유도의 중재자로 중요한 역할을 한다

는 것을 알 수 있다. 그러나 이 모델에서 HO-1의 유도가 신질환의 진행을 억제하는지는 아직 밝혀지지 않았다.

### 장기 이식에서 HO-1의 역할

HO-1 단백질은 면역매개성 신손상인 급성 신이식 거부시 침착한 대식세포에서 발현되며<sup>10)</sup>, inducible nitric oxide synthase의 조절과 연관되어 있다<sup>36)</sup>. Soares 등은 HO-1의 발현이 이종이식 생존과 연관이 있으며, 이식 거부에서 HO-1 유도가 기능적으로 중요함을 밝혔다<sup>37)</sup>. 보체 억제제, cyclosporine, cobra venom factor의 존재 하에서 HO-1 (+/+) 또는 (+/-) mice의 심장 이식은 생존 기간이 60일 이상인데 비해 HO-1 (-/-) mice는 3일로 짧았다<sup>37)</sup>. Cobalt protoporphyrin과 HO-1이 포함된 adenoviral vector를 이용한 유전자 전이에 의한 HO-1의 과발현은 obese Zucker 쥐에서 지방간의 허혈과 자가이식 후 허혈-재관류 손상을 줄이고 생존 기간을 연장시킨다<sup>10)</sup>. 그리고 최근 신장 이식에서도 화학 유도제와 adenoviral vector를 이용한 유전자 전이에 의한 HO-1의 과발현으로 허혈-재관류 손상을 줄일 수 있었다<sup>38, 39)</sup>. HLA class I heavy chain으로부터 유도된 새로운 peptide인 RDP1258은 생체에서 HO-1 효소 활성도 조절을 통한 면역조절기능을 가지고 있다. RDP1258을 투여하면 graft에 세포의 침착을 감소시키고, 심장 동종이식의 생존을 연장시킨다. 쥐 신장이식 모델에서도 비슷한 결과를 얻었다<sup>10)</sup>. HO-1의 발현은 혈관손상을 조절하고 혈관내막 증식을 억제한다. 따라서 HO-1은 병리 병변이 비슷한 만성 신이식 거부에 중요한 영향을 미칠 것이며, 궁극적으로 HO-1의 조절은 장기이식에서 생존 기간의 연장과 함께 전체적인 성공을 위한 새로운 치료 개념을 제공할 것으로 기대된다<sup>40)</sup>.

### 결 론

헴을 분해하는 속도-제한효소로서 처음 기술된 HO-1은 다른 장기 뿐만 아니라 여러 가지 신장 질환의 병태생리에 중요한 역할을 한다. HO-1의 반응 산물은 유익한 효과와 잠재된 해로운 효과의 양면성이 있다. 그리고 손상에 대한 조직반응에는 상당한 이질성이 있으며 HO-1의 유도가 항상 이롭지는 않다. 반응산물이 치료 효과를 줄 수 있는 적절한 정도의 HO-1 유도가 필수적이며 이에 대한 연구가 필요하다. 산화질소와 많은 유사성을 가

진 일산화탄소의 다양한 생물학적 효과는 많은 관심과 논란을 일으키고 있다. 폐손상과 심장 이종 이식에서 외인성 일산화탄소의 유익한 효과가 알려지고 있지만 신손상에서는 아직 연구된 바가 없다. 그리고 향후 HO-1의 표적 발현과 더욱 중요한 과발현의 조절에 대한 전략은 여러 가지 신장 질환에서 중요한 치료적 의미를 가질 것이다.

### 참 고 문 헌

- 1) Ponka P: Cell biology of heme. *Am J Med Sci* **318**:241-256, 1999
- 2) Nath KA, Agarwal A, Vogt BV: Heme oxygenase: Cytoprotective and cytotoxic effects. *Contemporary Issues in Nephrology* (vol, 30), NY, Churchill Livingstone, 1996, p97-118
- 3) Nath KA, Grande JP, Croatt AJ, Likely S, Hebbel RP, Enright H: Intracellular targets in heme protein-induced renal injury. *Kidney Int* **53**:100-111, 1998
- 4) Nath KA, Balla G, Vercelloiti GM, Balla J, Jacob HS, Levitt MD, Rosenberg ME: Induction of heme oxygenase is a rapid, protective response in rhabdomyolysis in the rat. *J Clin Invest* **90**:267-270, 1992
- 5) Shimizu H, Takahashi T, Suzuki T, Yamasaki A, Fujiwara T, Odaka Y, Hirakawa M, Fujita H, Akagi R: Protective effect of heme oxygenase induction in ischemic acute renal failure. *Crit Care Med* **28**: 809-817, 2000
- 6) Shiraiishi F, Curtis LM, Trvong L, Poss K, Visner GA, Madsen KM, Nick HS, Agarwal A: Heme oxygenase-1 gene ablation or expression modulates cisplatin-induced renal tubular apoptosis. *Am J Physiol (Renal)* **278**:F726-F736, 2000
- 7) Yoneya R, Ozasa H, Nagashima Y, Koike Y, Teraoka H, Hagiwara K, Horikawa S: Hemin pretreatment ameliorates aspects of the nephropathy induced by mercuric chloride in the rat. *Toxicol Lett* **116**:223-229, 2000
- 8) Maines MD: The heme oxygenase system: A regulator of second messenger genes. *Annu Rev Pharmacol Toxicol* **37**:517-554, 1997
- 9) Tenhunen R, Marver HS, Schmid R: The enzymatic conversion of heme to bilirubin by microsomal heme oxygenase. *Proc Natl Acad Sci USA* **61**:748-755, 1968
- 10) Agarwal A, Nick HS: Renal response to tissue injury: lessons from heme oxygenase-1 gene ablation and expression. *J Am Soc Nephrol* **11**(5):965-973, 2000
- 11) McCoubrey WK, Huang TJ, Maines MD: Isolation

- and characterization of a cDNA from the rat brain that encodes hemoprotein heme oxygenase-3. *Eur J Biochem* **247**:725-732, 1997
- 12) Wagener FA, Da Silva JL, Farley T, De Witte T, Kappas A, Abraham NG: Differential effects of heme oxygenase isoforms on heme mediation of endothelial intracellular adhesion molecule 1 expression. *J Pharmacol Exp Ther* **291**:416-423, 1999
  - 13) Abraham NG, Lavrovsky Y, Schwarizman ML, Stolz RA, Levere RD, Gerristen ME, Shibahara S, Kappas A: Transfection of the human heme oxygenase gene into rabbit coronary microvessel endothelial cells: Protective effect against heme and hemoglobin toxicity. *Proc Natl Acad Sci USA* **92**: 6798-6802, 1995
  - 14) Poss KD, Tonegawa S: Heme oxygenase 1 is required for mammalian iron reutilization. *Proc Natl Acad Sci USA* **94**:10919-10924, 1997a
  - 15) 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**:129-135, 1999
  - 16) Poss KD, Tonegawa S: Reduced stress defense in heme oxygenase-1 deficient cells. *Proc Natl Acad Sci USA* **94**:10925-10930, 1997b
  - 17) Yet SF, Perrella MA, Layne MD, Hsieh CM, Maemura IC, Kobzik L, Wiesel P, Christou H, Kourembanas S, Lee ME: Hypoxia induces severe right ventricular dilatation and infarction in heme oxygenase-1 null mice. *J Clin Invest* **103**:R23-R29, 1999
  - 18) Ohta K, Yachie A, Fusimoto K, Kaneda H, Wada T, Toma T, Seno A, Kasahara Y, Yokoyama H, Seki H, Koizumi S: Tubular injury as a cardinal pathologic feature in human heme oxygenase-1 deficiency. *Am J Kidney Dis* **35**:863-870, 2000
  - 19) Dore S, Takahashi M, Ferris CD, 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**: 2445-2450, 1999
  - 20) Cary SP, Marletta MA: The case of CO signaling: Why the jury is still out. *J Clin Invest* **107**:1071-1073, 2001
  - 21) Ferris CD, Jaffrey SR, Sawa A, Takahashi M, Brady SD, Barrow RK, Tysoe SA, Wolosker H, Baranano DE, Dore S, Poss KD, Snyder SH: Haem oxygenase-1 prevents cell death by regulating cellular iron. *Nat Cell Biol* **1**:152-157, 1999
  - 22) Dennery PA, Seidman DS, Stevenson DK: Neonatal hyperbilirubinemia. *N Engl J Med* **344**:581-590, 2001
  - 23) Suttner DM, Dennery PA: Reversal of HO-1 related cytoprotection with increased expression is due to reactive iron. *FASEB J* **13**:1800-1809, 1999
  - 24) Da Silva JL, Zand BA, Yang LM, Sabaawy HE, Lianos E, Abraham NG: Heme oxygenase isoform-specific expression and distribution in the rat kidney. *Kidney Int* **59**:1448-1457, 2001
  - 25) Agarwal A, Balla J, Alam J, Croatt AJ, Nath KA: Induction of heme oxygenase in toxic renal injury: A protective role in cisplatin nephrotoxicity in the rat. *Kidney Int* **48**:1298-1307, 1995
  - 26) Nath KA, Haggard JJ, Croatt AJ, Grande JP, Poss KD, Alam J: The indispensability of heme oxygenase-1 (HO-1) in protecting against acute heme protein-induced toxicity in vivo. *Am J Pathol* **156**: 1527-1535, 2000
  - 27) Vanholder R, Sever MS, Ereik E, Lameire N: Rhabdomyolysis. *J Am Soc Nephrol* **11**:1553-1161, 2000
  - 28) Nath KA, Croatt AJ, Likely S, Behrens TW, Warden D: Renal oxidant injury and oxidant response induced by mercury. *Kidney Int* **50**:1032-1043, 1996b
  - 29) Backenroth R, Schuger L, Wald H, Popovtzer MM: Glycerol-induced acute renal failure attenuates subsequent HgCl<sub>2</sub>-associated nephrotoxicity: Correlation of renal function and morphology. *Ren Fail* **20**:15-26, 1998
  - 30) Nath KA, Norby SM: Reactive oxygen species and acute renal failure. *Am J Med* **109**:665-678, 2000
  - 31) Maines MD, Mayer RD, Ewing JF, McCoubrey WK Jr: Induction of kidney heme oxygenase-1 (HSP30) mRNA and protein by ischemia/reperfusion: Possible role of heme as both promoter of tissue damage and regulator of HSP32. *J Pharmacol Exp Ther* **264**:457-462, 1993
  - 32) Wiesel P, Patel AP, Carvajal IM, Wang ZY, Pellancañ A, Maemura K, Difonzo N, Rennke HG, Layne MD, Yet SF, Lee ME, Perrella MA: Exacerbation of chronic renovascular hypertension and acute renal failure in heme oxygenase-1-deficient mice. *Circ Res* **88**:1088-1094, 2001
  - 33) Serfass L, Burstyn JN: Effect of heme oxygenase inhibitors on soluble guanylyl cyclase activity. *Arch Biochem Biophys* **359**:8-16, 1998
  - 34) Ogawa K, Sun J, Taketani S, Nakajima O, Nishitani C, Sassa S, Hayashi N, Yamamoto M, Shibahara S, Fujita H, Igarashi K: Heme mediates derepression of Maf recognition element through direct binding to transcription repressor Bach 1. *EMBO J* **20**:2835-2843, 2001
  - 35) Hayashi K, Haneda M, Koya D, Maeda S, Isshiki K, Kikkawa R: Enhancement of glomerular heme oxygenase-1 expression in diabetic rats. *Diabetes Res. Clin Pract* **52**:85-96, 2001
  - 36) Agarwal A, Kim Y, Matas AJ, Alam J, Nath KA: Gas-generating systems in acute renal allograft rejection in the rat: Co-induction of heme oxygenase

- and nitric oxide synthase. *Transplantation* **61**:93-98, 1996
- 37) Soares MP, Lin Y, Anrather J, Csizmadia E, Takigami K, Sato K, Grey ST, Colvin RB, Choi AM, Poss KD, Bach FH: Expression of heme oxygenase-1 can determine cardiac xenograft survival. *Nat Med* **4**:1073-1077, 1998
- 38) Wagner M, Cadetg P, Ruf R, Mazzucchelli L, Ferrari P, Redaelli CA: Heme oxygenase-1 attenuates ischemia/reperfusion-induced apoptosis and improves survival in rat renal allografts. *Kidney Int* **63**:1564-1573, 2003
- 39) Blydt-Hansen TD, Katori M, Lassman C, Ke B, Coito AJ, Iyer S, Buelow R, Ettenger R, Busuttill RW, Kupiec-Weglinski JW: Gene transfer-induced local heme oxygenase-1 overexpression protects rat kidney transplants from ischemia/reperfusion injury. *J Am Soc Nephrol* **14**:745-754, 2003
- 40) Tulis DA, Durante W, Peyton KJ, Evans AJ, Schaffer AI: Heme oxygenase-1 attenuates vascular remodeling following balloon injury in rat carotid arteries. *Atherosclerosis* **155**:113-122, 2001
-