

사이클로스포린 A의 유산취약 임신쥐에서의 유산 예방 기전과 그 효과

이수정¹, 이영진², 구본상¹, 김정훈²

울산대학교 의과대학 울산대학교병원¹, 울산대학교 의과대학 서울아산병원²

Objectives (목적)

유산의 기전으로 Th1/Th2반응의 불균형이 지목되어 왔다. CBA/J 암컷생쥐와 DBA/2 수컷생쥐의 교배는 유산취약임신동물모형으로 사용되고 있다. 유산취약임신동물모형을 이용하여 사이클로스포린의 주입이 실험생쥐에서 유산을 개선의 효과를 도모할수 있는지, 태아-태반결합체에서 사이토카인 농도나 자궁세포내 수지상세포의 분율에 변화를 일으키는지, 그러한 변화와 유산율의 차이에 상관관계가 있는지 알아보고자 하였다.

Methods (연구 방법)

DBA/2 수컷생쥐와 교배시킨 CBA/J 암컷생쥐를 실험군으로, BALB/c 수컷생쥐와 교배시킨 CBA/J 암컷생쥐를 대조군으로 하였다. 임신4일째에 각군에 위약(대조군1, 실험군1), 헤파린(대조군2, 실험군2), 사이클로스포린(대조군3, 실험군3)을 할당하여 복강내주입하였다. 임신14일째에 암컷생쥐들을 희생시켜, 생존한 태아수와 유산된 태아수를 구하여 유산율을 계산하였다. 태아-태반결합체를 채취하여 Th1세포반응 사이토카인 (INF- γ , IL-2, IL-12)과 Th2세포반응 사이토카인 (IL-4)의 농도를 ELISA법으로 측정하였다. 남은 탈락막, 자궁세포집합에서 수지상세포의 분율을 흐름세포측정법으로 구하였다. 얻어진 실험값의 각군간 비교는 이원분산분석법으로 시행하였고, 실험치간 상관관계는 Pearson상관계수로 확인하였다.

Results (결과)

각군의 유산율은 대조군1 (16%), 대조군2 (19%), 대조군3 (24%), 실험군1 (50%), 실험군2 (29%), 실험군3 (16%)이었다. 각군의 유산율에 영향을 끼친 조건중에서, 교배한 수컷생쥐의 계통차이조건과 주입약물조건 사이의 교호작용은 유의하였고 ($p<0.01$), 대조군과는 달리, 실험군에서는 주입약물에 따라 유산율에 유의한 차이가 있었다 ($p<0.05$). 사후검정 결과, 실험군에서 위약군(실험군1)과 사이클로스포린군(실험군3) 간에 유의한 유산율의 차이를 보였다 ($p<0.05$). 태아-태반결합체의 사이토카인 및 자궁세포내 수지상세포의 분율을 분석하니, 모든 지표에서 교배한 수컷생쥐의 계통차이조건과 주입약물조건 사이의 교호작용은 유의하였다 ($p<0.05$). 대조군에서는 태아-태반결합체의 IL-4농도만 주입약물에 따른 유의한 차이를 나타내었고 ($p<0.05$), 실험군에서는 비교지표 (사이토카인의 농도, 자궁수지상세포 분율) 모두에서 주입약물조건에 따른 차이가 유의하였다 (IL-4: $p<0.01$, INF- γ : $p<0.01$, IL-2: $p<0.005$, IL-12: $p<0.001$). 사이클로스포린의 주입에 따른 차이인, 실험군1과 실험군3에서의 태아-태반결합체 사이토카인 농도차이와 수지상세포의 분율 차이는 모두 유의하였다 (IL-4: $p<0.005$, INF- γ : $p<0.01$, IL-2: $p<0.005$, IL-12: $p<0.001$, CD11c+ cells: $p<0.05$). 유산율과 각 지표간에는 강한 상관관계가 확인되었다 (Pearson 상관계수, 유산율 vs IL-4 -0.679 ($p<0.005$), INF- γ 0.721 ($p<0.005$), IL-2 0.703 ($p<0.001$), IL-12 0.655 ($p<0.005$), 수지상세포의 분율 -0.490 ($p<0.05$)로 계산되었다.

Conclusions (결론)

사이클로스포린의 복강내주입으로 유산취약임신생쥐에서 유산율이 개선되었다. 이는 사이클로스포린의 주입으로 태아-태반결합체에서 관찰되었던 Th1세포반응 치우침이 Th2세포반응 치우침으로 역전될 수 있음과 깊은 관련이 있을 것으로 생각된다.