

흰쥐의 부분 요관 폐색시 신장에서의
Heat Shock Protein 70의 발현

연세대학교 대학원

의 학 과

정 우 주

흰쥐의 부분 요관 폐색시 신장에서의
Heat Shock Protein 70의 발현

지도 김 광 진 교수

이 논문을 석사 학위논문으로 제출함.

2003년 1월 일

연세대학교 대학원
의 학 과
정 우 주

정우주의 석사학위논문을 인준함

심사위원 _____인

심사위원 _____인

심사위원 _____인

연세대학교 대학원

2003년 1월 일

감사의 글

이 논문을 완성하며 제게 도움을 주신 여러 분들께 감사의 마음을 전합니다. 먼저 항상 학자로서의 기본 자세를 몸소 보여 주시고 제가 비뇨기과학이란 학문의 길로 들어설 수 있게 도와주신 김광진 교수님, 저의 논문에 깊은 관심과 조언을 보내 주신 남궁미경 교수님, 박경선 교수님께 감사를 드립니다. 항상 저의 연구에 관심을 가지시고 격려해 주신 김성진 교수님, 송재만 교수님, 멀리 계시면서도 논문이 완성되기까지 조언을 아끼지 않으신 송기학 교수님께 감사를 드립니다. 실험과정 중에 도와주신 해부학 교실의 강호석 교수님, 비뇨기과 의국원들과 방광경실의 홍순무 선생에게 이 글을 통하여 다시 한번 감사를 드립니다.

제가 대학원 과정을 무사히 마칠 수 있도록 격려해주시고 도와주신 어머니, 항상 제게 든든한 후원자인 아내와 이 기쁨을 함께 하고자 합니다.

저자 씬

차 례

그림 차례	iii
국문 요약	1
I. 서론	2
II. 재료 및 방법	3
1. 실험동물 및 일반적 처치	3
2. 면역조직화학염색	3
3. 영상분석 및 통계	4
III. 결과	5
IV. 고찰	8
V. 결론	12
참고 문헌	13
영문 요약	15

그림 차례

그림 1. 대조군과 실험군에서 HSP70에 대한 면역조직화학염색.	6
그림 2. 대조군과 실험군에서 HSP70에 대한 면역조직화학염색의 면역강도.	7

흰쥐의 부분 요관 폐색시 신장에서의 Heat Shock Protein 70의 발현

부분요관폐색은 비뇨기과 영역에서 흔히 볼 수 있는 폐색성 요로 질환이다. Heat shock proteins (HSPs)은 물리적, 생화학적 자극에 의한 손상에 대해 세포를 보호하고 세포의 항상성을 유지 시켜주며, 특히, heat shock protein 70 (HSP70)은 신장 조직 내에 분포하여 신장 조직의 손상을 최소화하는데 기여하는 것으로 알려져 있다. 이에 저자는 일측 요관 부분 폐색을 일으킨 흰쥐의 신장에서 세포내 변화를 확인하기 위해 면역조직화학염색을 이용한 HSP70의 발현을 확인함으로써 일측 부분 요관 폐색이 신장 세포 손상에 미치는 영향을 알아보하고자 하였다.

250-300g의 수컷 Spraque-Dawley 흰쥐의 좌측 신장을 이용하였고, 부분 요관 폐색 시킨 군을 실험군 (n=20)으로, sham 수술을 시행한 군을 대조군 (n=20)으로 하였다. 각 군에 대하여 술 후 7일째 좌측 신장을 적출하여 면역조직화학염색을 시행하였고, 염색된 조직은 영상분석기 (Multiscan, USA)를 이용하여 HSP70의 염색 강도를 측정하였다.

대조군에서 HSP70의 발현은 사구체와 세뇨관 영역에서 약하게 발현되었으나, 실험군에서는 사구체 영역과 세뇨관 영역 모두에서 대조군보다 강하게 발현되었다. 사구체에서 측정된 대조군에서의 면역강도의 평균값은 182.1 ± 11.9 였고, 실험군에서는 189.6 ± 7.9 로 통계학적 유의성이 있었다 ($p < 0.05$).

대조군보다 일측 부분 요관 폐색이 있었던 군에서 HSP70의 발현이 더 증가된 것을 통하여 HSP70이 부분 요관 폐색에 의한 세포 손상에 대한 유용한 지표가 될 수 있을 것으로 생각된다.

핵심되는 말 : 요관 폐색, Heat shock proteins

흰쥐의 부분 요관 폐색시 신장에서의 Heat Shock Protein 70의 발현

<지도 김광진 교수>

연세대학교 대학원 의학과

정 우 주

I. 서 론

Heat shock proteins (HSPs)은 세포에 손상을 줄 수 있는 자극이나 환경에 대해 세포 내에서 일어나는 일반적인 적응반응 중 생성되는 물질로 알려져 있다.¹ 신장에 분포하고 있는 HSPs에는 여러 가지 소그룹이 있으며, 활발하게 연구되고 있는 것 중 하나가 HSP70이다. HSP70은 허혈, 열손상, 고삼투성 자극 및 요관폐색 등에 의해 신장에 손상이 있을 때 세포를 보호하는 작용 및 회복시키는 기능을 하는 것으로 알려져 있다.¹⁻⁴

요관폐색은 신장에 가역적 또는 비가역적 손상을 줄 수 있는데, Lin 등⁴은 쥐에서 일측요관을 완전폐색 시킨 후 신장에서 HSP70의 발현이 3.7배까지 증가되는 것을 관찰하고, 요관폐색으로 인하여 조직내 산소독성에 의한 손상이 있음을 보고하였다. 그러나, 임상적으로 완전요관폐색 보다는 부분요관폐색을 더 흔하게 경험할 수 있다. 그럼에도 불구하고 지금까지의 부분요관폐색에 대한 실험이 완전요관폐색에 대한 실험보다 더 적게 이루어지고 있다. 이에 저자들은 본 실험을 통해 흰쥐를 대상으로 하여 요관의 부분폐색을 유발시킨 후 신장조직에 나타날 수 있는 세포내의 변화를 알아보기 위하여 면역조직화학염색을 통한 HSP70의 발현정도를 평가함으로써 부분요관폐색이 신조직손상에 미치는 영향에 대해 알아보고자 하였다.

II. 재료 및 방법

1. 실험동물 및 일반적 처치

생 후 10주 수컷 Spraque-Dawley 흰쥐(250-300g)를 대조군(n=20)과 실험군(n=27)으로 나누어 대조군은 sodium thiopental(50mg/kg)을 복강내로 투여하여 마취한 후 회복하여 sham 수술을 하였고 실험군은 좌측 요관을 부분적으로 폐색을 유발하기 위하여 Modi 등이 사용하였던 방법을 응용하였다. 마취 후 복부의 정중선 절개를 통하여 좌측 요관을 노출시킨 후 4mm길이의 실리콘관을 길이방향으로 길이의 절반쯤 절개한 틈에 요관을 끼워 부분 요관폐색을 유발하였다. 요관폐색 후 7일째 실험군과 대조군을 동일한 방법으로 마취시킨 후 좌측 신장을 적출하였다. 실험군 27마리 중 신적출 시 폐색을 유발하기 위한 실리콘관이 빠져 있거나 육안적으로 수신증이 없었던 5마리는 실험군에서 제외되었다. 또한, Indigocarmine을 신우내에 주입하여 수술 부위 하방 요관내에 나타나는지를 관찰함으로써 부분요관폐색 여부를 확인하였으며, 완전요관폐색이 있었던 2마리도 실험군에서 제외되어, 부분요관폐색이 유발된 20마리를 대상으로 면역조직화학염색을 시행하였다.

2. 면역조직화학염색 (Immunohistochemistry)

적출된 신장은 10% 중성 포르말린에 고정한 후 파라핀에 포매하였다. 조직블럭을 silane으로 전 처리된 slide에 4 μ m 두께로 절편 하여 부착시켰다. HSP70의 면역조직염색은 avidin-biotin-peroxidase detection system (Santa Cruz Biotechnology, Inc., Santa Cruz, CA, USA)을 이용하였다. Xylene에서 조직을 탈파라핀 한 후 100% alcohol에서 2회, 95%, 90%, 80%, 75% alcohol에서 각각 5분씩 흡수시켰다. 흡수된 slide를 항원의 표출을 증가시키기 위하여 0.01M sodium citrate buffer (pH 6.0) 용액 내에서 15분간 극초단파오븐 (microwave oven)에서 전 처리하였다. 0.05M phosphate buffered saline (PBS, pH 7.4)에서 세척한 후 3% H₂O₂를 떨어뜨려 내재된 peroxidase의 활성을 억제하고 PBS로 세척하였다. goat 혈청(RBI, MA, USA)에 10분간 접촉시켜 항체들의 비특이적 결합을 억제시킨 후 각각의 slide에 1:200으로

희석한 HSP70 (Santa Cruz Biotechnology, Inc., Santa Cruz, CA, USA) 일차 항체를 각각 떨어뜨린 후 실온에서 하룻밤동안 적용시켰다. PBS용액에서 충분히 세척한 후 각 항체와의 결합이 강력하게 작용할 수 있도록 하기 위하여 goat biotinylated anti-mouse antibody를 각각 상온에서 1시간 30분씩 적용하고 avidin-biotin-peroxidase complex(ABC)(Vector Labs, Burlingame, CA, USA)로 1시간 처리한 후 slide를 diaminobezidine (DAB)로 발색하였다. 염색을 마친 slide는 탈수과정을 거쳐 cover glass로 봉입하였다. 음성 대조군은 일차항체를 대신해서 nonimmune mouse serum IgG로 적용하였다.

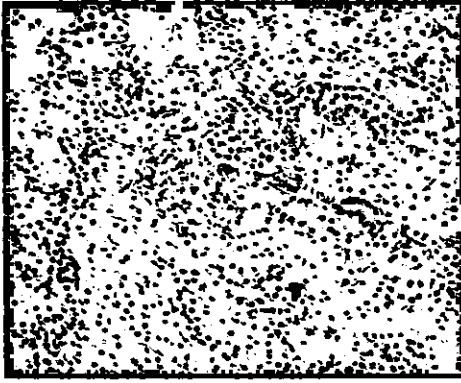
3. 영상분석(Image Analysis) 및 통계

면역조직염색을 시행한 신조직에서 macular densa를 포함한 사구체영역을 영상분석기(Multiscan, USA)를 이용하여 염색정도(staining intensity)를 평가하였다. 즉 하얗게 염색된 세포를 255로, 검게 염색된 세포를 0으로 판정하여 염색정도(intensity)를 gray scale에 따라 점수화 하였다. 광원(light source)의 밝기에 따라 염색된 전체 slide와 염색되지 않은 부분을 각각 영상분석기로 판정하여 그 점수에 따라 standard curve를 얻은 후 값 차이가 가장 큰 광원에 고정한 후 관찰하였다(그림 1). 각 조직 당 적어도 5 field를 관찰하였고 통계분석은 SPSS for window 8.0 중 비모수검정인 Mann-Whitney test를 이용하였다.

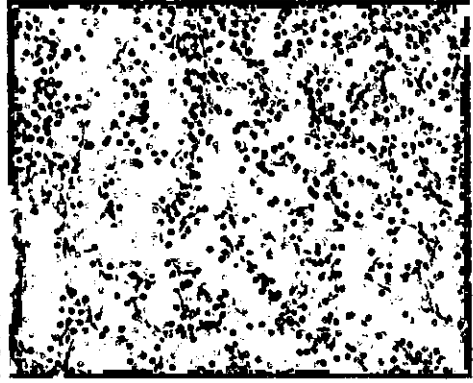
III. 결 과

각각의 실험군에서 얻은 조직으로 면역 조직 화학 염색을 하였을 때 대조군에서 다소 갈색으로 보이는 HSP70의 발현 부위가 관찰되었으나, 부분요관폐색이 있었던 실험군에서는 HSP70의 발현부위가 더 증가되어 관찰되었다 (그림 1).

부분요관폐색이 없었던 대조군에서는 면역강도 값이 최소 157.0에서 최대 208.0으로 평균값은 182.1 ± 11.9 였고, 부분요관폐색이 있었던 실험군에서는 면역강도 값이 171.0에서 202.0까지의 분포로 평균값은 189.6 ± 7.9 로 두 군간에 통계학적으로 유의한 차이가 있었다. 즉, 부분요관폐색이 있었던 군이 대조군보다 더 강하게 염색이 되는 것으로, 부분요관폐색이 있었던 군이 대조군보다 HSP70 발현강도가 더 높은 것으로 나타났다 (그림 2).



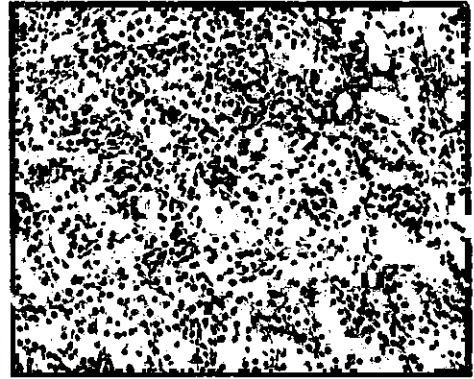
A



B



C



D

그림 1. HSP70에 대한 면역조직화학염색에서 대조군은 대부분 영역에서 음성 반응을 보이고 국소적으로 약한 양성반응을 보이는 반면 ($\times 200$ A: glomerular area, B: tubular area), 일측부분요관폐색이 있는 군에서는 대조군에 비해 양성반응이 더욱 증가되어 있다 ($\times 200$ C: glomerular area, D: tubular area).

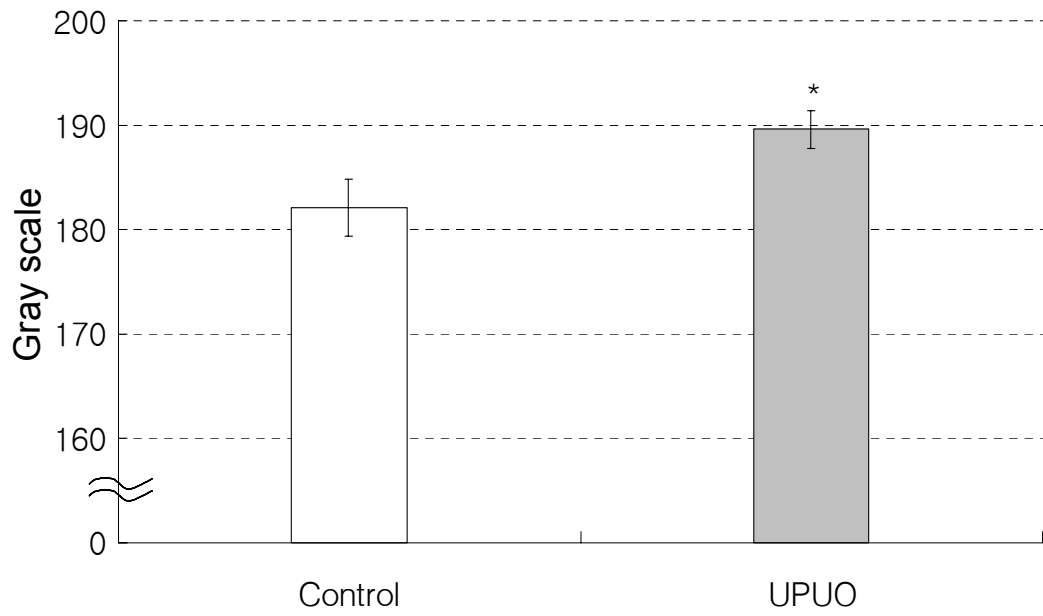


그림 2. 대조군과 실험군에 대한 면역조직화학염색의 면역강도 (UPUO: unilateral partial ureteral obstruction). *; $p < 0.05$

IV. 고찰

Heat shock proteins (HSPs)은 물리적, 생화학적 자극에 대한 세포손상에 대해 세포를 보호하고, 세포의 항상성을 유지시켜주는 물질로 알려져 있으며, 다양한 생리적 자극과 관련이 있고, 노화 발생의 기전 및 세포의 발생학적인 측면에도 영향이 있는 것으로 알려져 있다.¹ 또한 세포 내 단백질이 변성되는 것을 막고 단백질 합성 과정 중 생기는 오차를 최소화하여 정상적인 단백질이 합성되도록 하며 또한 자극에 의해 이미 변성된 단백질은 빨리 제거시킴으로써 세포가 정상적인 기능을 할 수 있도록 한다고 알려져 있다. HSPs을 증가시키는 여러 자극원들 - 열 손상, 고삼투성 자극, 허혈 손상, 포도당 결핍 등 - 중 많은 부분이 산소자유기 (oxygen free radicals)들에 의해 매개되어 자극원으로써 작용을 하게 된다.^{1,2,6}

HSPs은 여러 가지 소그룹으로 분류되는데, 특히 이중에서 HSP70의 경우에는 신장 또는 심장 세포에 정상 상태에서도 소량 존재해 있다가 열손상, 허혈, 고삼투성 자극 혹은 산소독성 등에 의해 증가하여 신장세포의 손상 정도를 최소화하는데 도움이 된다고 알려져 있다.^{3,7-9} 다른 소그룹으로 HSP47이 있는데, 이는 요관폐색, 허혈 등에 의해서 유도되어 collagen chaperone으로써의 역할을 함으로써 조직의 섬유화를 일으키는데 관여를 하고 있고, 만성신부전과도 연관이 있는 것으로 보고되고 있다.¹⁰

요관폐색과 신혈류 변화의 연관관계를 살펴보면, Yager 등¹³은 일측 완전요관폐색을 유발시킨 쥐에서 24시간 경과 후 요관폐색이 있는 신장의 유효신혈류량이 대조군의 55%까지 감소하였으며, 또한 요관폐색이 있는 신장내에서 피질수질경계부에 있는 사구체는 대조군에 비하여 신혈류량이 증가하게 되나, 신장의 피질에 위치하고 있는 사구체에서는 대조군의 20%까지 심하게 감소하게 되고, 요관폐색을 없앤 뒤 1시간 경과 하여도 요관폐색이 있었던 신장에서 저하된 신혈류량은 감소된 상태로 유지된다고 하였다.^{11,12} 이처럼 요관폐색은 신장내 혈류역학적 변화를 일으키게 되며, 허혈을 통한 조직학적 또는 분자생물학적인 변화가 있게 된다.¹¹⁻¹³ 일측 완전요관폐색 후 3일 뒤부터 허혈 손상에 의하여 HSP70의 합성이 유

도되는데, 폐색된 신장에서 HSP70이 정상신장 및 폐색이 없는 대측신장보다 증가하게 된다.⁴

부분요관폐색이 신혈류량에 미치는 영향은 완전요관폐색에서와는 다르게 나타난다. 부분요관폐색을 유발시킨 후 1주가 지나도 신혈류량은 여전히 변화가 없으며, 폐색 후 1개월이 지나야 신혈류량의 유의한 감소가 관찰된다.¹⁴ 저자들의 실험 결과에 따르면 부분요관폐색이 있었던 신장에서 sham수술을 시행한 경우보다 HSP70의 발현이 유의하게 증가된 것을 알았다. 즉, 부분요관폐색에 의하여 신장 세포내에 손상이 있었다고 볼 수 있다. 그러나, 이는 완전요관폐색에서 설명한 바와 같은, 요관폐색에 의한 이차적인 신허혈로 기인된 HSP70 발현 증가와는 다르게 생각하여야 한다. 이는 부분요관폐색에 따른 신혈류량 감소가 나타나기 전에 일어나는 세포단계의 손상에 대한 반응으로 볼 수 있다. 비록 부분요관폐색의 초기에 신혈류량이 유지되는 되나, 이미 부분요관폐색에 의하여 세포단계의 손상이 유발되었으며, 이에 대한 세포단계에서 반응이 신혈류량의 감소 전에 일어나는 것으로 설명할 수 있다.

신장의 조직학적 변화에 관여하는 매개 인자로 angiotensin II, transforming growth factor- β , NO 등이 있으며, 주로 조직의 섬유화와 연관이 있는 것으로 알려져 있다.¹³ 또한, HSP47도 요관폐색에 의해 발현이 증가되는데, 폐색 후 12시간이 경과되면 HSP47 mRNA가 유의하게 up-regulation되어 신장내 간질조직이 섬유화되는데 관여하는 것으로 생각되고 있다.¹⁰ Kennedy 등¹⁵은 부분요관폐색 후 3주가 지나면 신장조직내에 apoptotic bodies의 증가와 함께 sulfated glycoprotein-2 및 TGF- β 가 증가하고, epidermal growth factor가 감소하였으며, 이는 완전요관폐색에서 보이는 것과 동일하나 2 내지 3주 더 늦게 나타난다고 하였다. 부분요관폐색이 있는 신장에 대한 연구는 완전요관폐색에서보다 적게 이루어져 있고, 지속적인 연구가 진행되고 있어 아직 완전히 밝혀지진 않았으나, 요관에 부분폐색이 유발되었을 때 이러한 매개인자들의 증가로 인한 이차적인 반응으로 HSP70이 증가하였을 가능성을 배제할 수는 없다. HSP70의 발현 증가는 여러 cytokines들에 의하여 이루어지고 또한 HSP70의 발현 증가가 cytokines에 영향을 주기도 한다. 이러한 cytokine에는 tumor necrotizing factor- α (TNF- α)와

interleukin-1 (IL-1) 등이 있다.¹⁶ 염증매개인자인 TNF- α 와 IL-1은 열 손상에서 볼 수 있는 것처럼 세포내 HSP70의 증가를 유도할 수 있으며, 또한 세포내 HSP70이 증가되게 되면 TNF- α 와 IL-1의 생산이 감소되며, TNF- α , IL-1에 대한 세포자체의 내성이 증가된다. 그러나, TNF- α 와 IL-1가 부분요관폐색과 연관이 있는지에 관한 보고는 아직 없으므로 매개인자에 의한 이차적으로 HSP70의 증가한 데 대한 이렇다할 증거는 없으나 앞으로 이에 대한 보다 많은 연구가 필요할 것으로 생각된다.

지금까지의 요관폐색에 관한 연구의 대부분은 완전 요관폐색에 대해서만 이루어져 부분요관폐색은 임상적으로 흔하게 경험함에도 불구하고 이에 대한 연구는 미미한 실정이다. 이는 부분요관폐색에 대한 연구를 할 때 가장 문제가 되는 폐색유발 정도의 재연성과 정확성 때문이다. 이러한 재연성 및 정확성을 유지하기 위하여 여러 가지 방법들이 고안되었다. Ryan 등¹⁷은 개에서 부분요관폐색을 유발할 때 요관내 폐색을 일으킬 수 있는 굵기를 가지며 내부에는 다양한 내경을 갖는 요관부목을 삽입하여 원하는 정도의 수신증을 유발하도록 고안하였고, Ulm 등¹⁸은 요관을 분할(splitting)하여 사이에다 요관을 심는 방법을 고안하였지만, 지금까지 정확한 방법은 없으며, 본 실험에서는 완전요관폐색에 쓰이는 방법을 변형시켜, 요관에 절개한 틈을 낸 실리콘관을 끼운 후 실리콘관의 벌어져 있는 쪽에 실로 매듭을 짓지 않고 그대로 두어 부분요관폐색을 유발시켜 실험하여 만족할 만한 결과를 얻을 수 있었다.

본 실험에서 또한 7일째 신장을 적출하여 실험을 하였는데, sham수술로 인한 수술 후 염증에 의해 대조군의 신장에 미칠 수 있는 영향을 배제하기 위해서이다. Lin 등⁴의 실험에서 요관폐색을 유발시킨 후 3일째 HSP70의 발현이 증가되었으나, 폐색을 제거한 후 7일째에는 HSP70의 발현이 대조군 수준으로 감소되어있었으며, 본 실험도 이에 기초하여 sham수술에 의한 수술 후 염증으로 인한 요관폐색을 배제하기 위하여 수술 후 염증의 영향이 적은 요관폐색후 7일째 실험을 하였다.

일부 보고자에 의하면, 실험적으로 요관부분폐색 후에 신기능의 회복은 4주가 지나서 신기능의 약 30%정도에서 회복되며, cytokine의 변화도 2 내지 3주가 지나서야 완전요관폐색에서의 변화 수준에 이르게 된다고 하였다.^{15,19} 특히, 신손상의

위험인자로 알려진 신혈류의 감소는 요관폐색 유발 뒤 4주가 지난 후에 발생한다고 하였다.¹⁴ 그러나, 이와는 다르게 부분요관폐색 유발 뒤 1주가 지난 후부터 신장조직내 HSP70의 발현이 증가되는 것을 관찰하였으므로, 저자들은 본 실험에서 부분요관폐색에 따른 HSP70의 발현 증가가 신혈류량 감소, 신기능의 감소 및 cytokines의 변화가 나타나는 것보다 초기에 일어나는 것으로 판단하였다. 그러나, 신장조직내 HSP70의 발현 증가를 세포학적인 손상유무를 알아내는데 이용할 수 있는지 여부는 이에 대한 더 많은 연구가 필요하리라 생각된다.

V. 결 론

요관에 부분적인 폐색으로 인하여 신장내 HSP70의 발현이 정상 신장에서 보다 부분적으로 요관 폐색이 있는 신장 조직에서 더 강하게 관찰되었으므로, 이는 부분 요관 폐색이 신장조직에 손상을 줄 수 있음을 확인하였다. 또한, HSP70의 발현 증가를 부분요관폐색 유발 1주일 후에 관찰하였으며, 이는 부분요관폐색 후 신장에 나타나는 여러 변화 중에서 비교적 조기에 관찰되는 소견으로 판단된다. 그러나, 부분적 요관폐색이 병발된 신장에서 HSP70이 세포학적인 손상유무를 알아내는데 유용한 방법이 될 수 있을 지에 대하여 앞으로 좀 더 많은 연구가 필요 하리라 생각된다.

참 고 문 헌

1. Burel C, Mezger V, Pinto M, Rallu M, Trigon S, Morange M. Mammalian heat shock protein families. expression and functions. *Experimentia* 1992;48:629-34
2. Donati YR, Slosman DO, Polla BS. Oxidative injury and the heat shock response. *Biochem Pharmacol* 1990;40:2571-7
3. Muller E, Neuhofer W, Ohno A, Rucker S, Thureau K, Beck F. Heat shock proteins HSP25, HSP60, HSP72, HSP 73 in isoosmotic cortex and hyperosmotic medulla of rat kidney. *Pflugers Arch* 1996;431:608-17
4. Lin KC, Krieg RJ, Saborio P, Chan J. Increased heat shock protein-70 in unilateral ureteral obstruction in rats. *Mol Genet Metab* 1998;65:303-10
5. Modi KS, Morrissey J, Shah SV, Schriener GF, Klahr S. Effects of probucol on renal function in rats with bilateral ureteral obstruction. *Kidney Int* 1990;38:843-50
6. Minowada G, Welch WJ. Clinical implications of the stress response. *J Clin Invest* 1995;95:3-12
7. Venkatasehan VS, Marquet E. Heat shock protein 72/73 in normal and disease kidneys. *Nephron* 1996;73:442-9
8. Manara GC, Sansoni P, Giorgi LB, Gallinella G, Ferrari C, Brianti V, et al. New insights suggesting a possible role of a heat shock protein 70kD family related protein in antigen processing/presentation phenomenon in humans. *Blood* 1993;82:2865-71
9. Suzuki K, Sawa Y, Kaneda Y, Ichikawa H, Shirakura R, Matsuda H. Overexpressed heat shock protein 70 attenuates hypoxic injury in coronary endothelial cells. *J Mol Cell Cardiol* 1998;30:1129-36
10. Moriyama T, Kawada N, Akio A, Ymauchi A, Horio M, Nagata K, et

al. Up-regulation of HSP47 in the mouse kidneys with unilateral ureteral obstruction. *Kidney International* 1998;54:110-9

11. Yarger WE, Griffith LD. Intrarenal hemodynamics following chronic unilateral ureteral obstruction in the dog. *Am J Physiol* 1974;227:816-26

12. Siegel NJ, Feldman RA, Lytton B, Hayslett JP, Kashgarian M. Renal cortical blood flow distribution in obstructive nephropathy in rats. *Circulation Research* 1977;40:379-84

13. Gulmi FA, Felsen D, Vaughan ED. Pathophysiology of urinary tract obstruction. In: Walsh PC, Retik AB, Vaughan ED Jr, Wein AJ, editors. *Campbell's urology*. 8th ed. Philadelphia: Saunders; 2002;436-45

14. Ryan PC, Maher KP, Murphy B, Hurley GD, Fitzpatrick JM. Experimental partial ureteric obstruction: pathophysiological changes in upper tract pressures and renal blood flow. *J Urol* 1987;138:674-8

15. Kennedy WA 2nd, Stenberg A, Lackgren G, Hensle TW, Sawczuk IS. Renal tubular apoptosis after partial ureteral obstruction. *J Urol* 1994;152:658-64

16. Moseley PL. Heat shock proteins. In: Mackowiak PA, editors. *Fever: basic mechanisms and management*. 2nd ed. Philadelphia: Lippincott-Raven; 1997;197-205

17. Ryan PC, Fitzpatrick JM. Partial ureteric obstruction: a new variable canine experimental model. *J Urol* 1987;137:1034-8

18. Ulm A, Miller F. An operation to produce experimental, reversible hydronephrosis in dogs. *J Urol* 1962;88:337-41

19. Leahy AL, Ryan PC, McEntee GM, Nelson AC, Fitzpatrick JM. Renal injury and recovery in partial ureteric obstruction. *J Urol* 1989;142:199-203

Abstract

Expression of Heat Shock Protein 70 in Rat Kidney with Partial Ureteral Obstruction

Woo Ju Jeong

Departments of Medicine

The Graduate School

Yonsei University

(Directed by Professor Kwang Jin Kim)

Partial ureteral obstruction is a common clinical finding. Heat shock proteins(HSPs) maintain homeostasis and protect cells from various injuries by physical and biochemical stresses. Particularly, heat shock protein 70 (HSP70) is contained within renal tissue and attributed to minimizing injuries of renal tissue. We tried to understand the effect of renal cellular injuries due to unilateral partial ureteral obstruction (UPUO). This was done by determining the expression of HSP70 using immunohistochemical staining to identify intracellular changes in the rat kidney with UPUO.

The left kidney of the male Sprague-Dawley rats (250-300gm) were used, the UPUO group was assigned to UPUO operation (n=20) and the control group was assigned to sham operation (n=20). A left nephrectomy was done 7 days after the operation in both groups. The intensity of HSP70 in the stained tissue by immunohistochemical staining was measured using image analyser (Multiscan, USA).

In the control group, expression of HSP70 was weak in the glomerular area. In the UPUO group, however, expression of HSP70 was stronger than that of control group in the glomerular area. The mean intensity of the UPUO

group (182.1±11.9) was significantly higher than the control (189.6±7.9) (p<0.05).

The stronger expression of HSP70 in the UPUO group than the control group suggest that HSP70 may be the useful indicator for the cellular damage caused by partial ureteral obstruction.

Key Words: Ureteral obstruction, Heat-shock proteins