

카드뮴중독이 근위세뇨관강막의 유기양이온 이동계에 미치는 영향

고신대학교 의학부 생리학교실

최종수, 박양생

Effect of Cadmium Intoxication on Organic Cation Transport System in Proximal Tubular Luminal Membrane

Jong Soo Choi, Yang Saeng Park

Department of Physiology

Kosin Medical College, Pusan 602-030, Korea

=Abstract=

Effect of cadmium intoxication on the organic cation transport system in renal cortical brush-border membranes was studied in adult male Sprague-Dawley rats. Cadmium intoxication was induced by subcutaneous injections of CdCl_2 at a dose of 2 mg Cd/kg body weight per day for 3 weeks. Renal plasma membrane vesicles were isolated by Percoll gradient centrifugation and magnesium precipitation, and the substrate uptake by vesicles was determined by a rapid filtration technique using ^{14}C -labeled tetraethylammonium(TEA).

In renal cortical brush-border membrane vesicles of cadmium-intoxicated rats, the H^+ -TEA exchange was markedly attenuated, and this was due to a reduction in V_{max} with no change in K_m .

These results suggest that cadmium intoxication impairs the H^+ -organic cation exchange system in the proximal tubular brush-border membranes by reducing the effective number of carriers, and this may lead to a defect in organic cation excretion in intact animals.

Key Words : Cadmium, organic cation, renal brush-border membrane

서 론

카드뮴 중독과 Itai-itai 질환과의 관계는 널리 알려진 사례이지만 카드뮴 중독은 골 연화성 변화에 따른 골격계의 변형 외에도

단백뇨, 당뇨, 아미노산뇨, 고칼슘뇨, 고인산뇨, 산증 등의 증세를 나타낸다^{1,3,11,14}. 이 같은 신장의 기능장애는 일차적으로 근위세뇨관에 존재하는 여러가지 물질이동계의 손상을 반영하며 임상적으로는 Fanconi 증후

군에서 관찰된 장애와 유사하다^{7,23)}.

신장 근위세뇨관에는 전해질과 영양물질의 이동에 관여하는 Na^+ -coupled contrasport과정과 중탄산염 재흡수 및 유기양이온 배설을 담당하는 H^+ -coupled antiport 과정과 같은 이차적 능동이동계(secondary active transport system)가 존재한다^{8,19)}. 전자는 근위세뇨관세포의 기저측면막(basolateral membrane)에 존재하는 Na-K-ATPase 에 의해 형성된 세포내외의 Na^+ 의 전기화학적 경사를 이용하여 세뇨관강막(brush-border membrane)에서 Na^+ -coupled contrasport에 의해 물질이 이동하는 과정이다. 선행연구에 의하면 카드뮴 중독시 신피질의 ATP함량 및 Na-K-ATPase 활성도가 감소되며^{7,15)} 세뇨관강막의 여러가지 Na^+ -coupled contrasport system이 저해된다고 한다^{2,16,21)}. 한편 후자의 과정을 이용하는 유기양이온들의 이동은 혈액에서 기저측면막을 통해 세포내에 축적된 다음 농도경사에 따라 세뇨관강내로 분비되는데 포유류에서는 이 분비과정이 H^+ -유기양이온 교환에 의해 이루어지는 것으로 알려져 있다^{9,22)}. 그리고 이때의 H^+ 농도경사는 세뇨관강막의 Na^+ - H^+ antiporter에 의해 형성된다¹⁷⁾.

그러나 카드뮴 중독시 H^+ -유기양이온 교환 과정이 어떻게 변화되는지에 대해서는 아직 정확한 기전이 제시된 바 없기 때문에 본 연구에서는 카드뮴 만성 중독을 일으킨 쥐에서 세뇨관강막의 세포막소포(membrane vesicle)를 제작한 후 전형적인 유기양이온인 tetraethylammonium(TEA)을 사용하여 그 이동기전의 변화를 조사하였다.

실험재료 및 방법

1) 실험동물

실험동물로 본 교실에서 계속 일정한 환경조건에서 사육한 Sprague-Dawley계 흰쥐 수컷(250~300 g)을 사용하였는데, 실험동물들을 실험군과 대조군으로 나누어 실험군

에는 매일 체중 1kg 당 2mg의 카드뮴을 CdCl_2 형태로 3주간 피하주사하여 카드뮴 중독을 유발하였으며 대조군에게는 동량의 생리식염수를 주사하였다.

2) 카드뮴중독의 확인

실험기간 중 각 군의 신장기능의 변화를 조사하기 위하여 약물처리 전일과 처리후 1주일 간격으로 실험동물을 대사상자(metabolic cage)에 넣고 24시간뇨를 채취하였는데, 요채취 중 요중에 이물질이 혼입되는 것을 막기 위하여 24시간 동안 사료와 물을 주지 않았으며 요수집 용기에는 파라핀유를 점적하여 요의 증발을 막았다. 요채취가 끝나면 요량과 요중 포도당의 함량을 측정하여 다뇨 및 당뇨가 관찰되면 카드뮴에 중독된 것으로 간주하였다¹⁹⁾.

3) 신피질 조직으로부터 막소포의 분리

막소포의 분리는 실험군과 대조군에서 동시에 시행하여 실험조건에 따라 나타날 수 있는 오차를 최소화하였다. 실험동물을 경부탈골로 희생시켰으며 개복한 후 양쪽 신동맥이 분지하는 대동맥의 상부를 결찰한 다음 차가운(4°C) 0.15 M NaCl 용액을 하부 대동맥을 통하여 관류시킴으로써 신장내의 혈액을 재빨리 제거하였다. 그리고 이후의 모든 처리는 4°C 에서 시행하였다. 그 다음 신장을 적출하여 피막을 벗기고 2~3mm 두께로 잘라 신피질만을 분리한 후 잘게 썰어서 sucrose 완충용액(250 mM sucrose, 10 mM Hepes-Tris, pH 7.4)내에 1/10 (w/v)의 비율로 넣고 조직파쇄기(Potter homogenizer)를 이용하여 1,500 rpm에서 25회 왕복하며 마쇄하여 균등액(homogenate)을 만들었다. 균등액으로부터 막소포의 분리는 Kinsella등¹⁸⁾ 과 Scalera등²⁴⁾ 의 방법을 변형하여 다음과 같이 시행하였다. 균등액을 냉동원심분리기 Sorvall RC-5B, Superspeed Centrifuge, SS-34 rotor)내에서, $1,075 \times g$ 로 10분간 원심침전시킨 후 상층액만 모으고 pellet을 원래 균등

액 부피의 반이 되게 sucrose 완충용액으로 희석하여 $1,075 \times g$ 로 10분간 원심분리한 후 상층액을 취하여 먼저 취한 상층액과 합쳤다(Fraction 1). 이것을 다시 $14,460 \times g$ 에서 15분간 원심분리하여 하부의 검은 pellet은 버리고 상층액과 pellet중 연한 상층부분을 같이 모아(Fraction 2) 다시 $47,800 \times g$ 에서 30분간 원심분리하였다. 이것의 상층액과 하부의 검은 pellet은 버리고 fluffy layer만 모아서 26.5 ml가 되도록 sucrose 완충용액을 가한 후(Fraction 3) 3.5 ml의 Percoll 원액을 가하여 총량이 30 ml, Percoll 농도가 11.7%되게 한 다음 아래위로 흔들어서 잘 혼합하고 $47,800 \times g$ 에서 40분간 원심분리하여 밀도구배(density gradient)가 생기게 하였다. 다음에는 피펫을 사용하여 상층으로부터 1 ml씩 조심스럽게 분리하여 처음 0-4 ml는 버리고 중간 5-15 ml는 가져측면막소포(basolateral membrane vesicle, BLMV) 분획으로 마지막 16-30 ml는 세뇨관장막소포(brush-border membrane vesicle, BBMV)분획으로 하였다. BBMV분획은 초원심분리기(Sorvall OTD75, Ultracentrifuge)를 사용하여 $100,000 \times g$ 로 1시간동안 원심분리하여 가장 하부에 침전된 투명한 Percoll층을 제거한 다음 Mg^{++} 침전법⁴⁾을 이용하여 순도를 더욱 높였다. 즉 sucrose 완충용액 30 ml에 BBMV분획을 섞은 다음 1 M $MgCl_2$ 를 가하여 $MgCl_2$ 의 최종농도가 10 mM되게 한 후 얼음물 속에서 60분간 진탕하고 다시 $1,075 \times g$ 에서 10분간 원심분리하여 상층액을 따로 모은 후 $100,000 \times g$ 로 1시간 동안 침전시켰다. 침전된 막소포를 100 mM mannitol, 100 mM KCl, 10 mM Mes-Tris(pH 6.0)가 포함된 용액과 혼합하여 단백질 농도가 6-7 mg/ml되도록 희석하고 25 gauge 주사침을 수 회 통과시켜 막소포가 용액내에 고르게 분포되도록 하였다.

4) 표지효소(marker enzyme)의 활성도 측정

Na-K-ATPase 활성도는 Jorgensen과 Skou

의 방법¹²⁾으로 측정하였다. 즉 0.25mg의 막 단백질을 포함하는 막소포분획을 250 mM sucrose 완충용액 및 0.6 mg/ml의 deoxycholate (pH 7.4)가 포함된 용액 1 ml에 넣은 후 25°C에서 30분간 preincubation시켰다. preincubation이 끝난 후 혼합액을 200 μl 씩 취하여 histidine, NaCl 및 KCl이 포함된 용액(total ATPase 활성도 측정용)과 histidine, NaCl 및 ouabain이 포함된 용액(Mg-ATPase 활성도 측정용)이 각각 1 ml씩 담긴 시험관에 가한 후 ATP와 $MgCl_2$ 가 포함된 용액을 각각 300 μl 씩 첨가함으로써 효소반응을 개시하였다. 이 때 반응액 중의 Na^+ , K^+ , histidine, Mg^{++} , ATP 및 ouabain의 농도는 각각 130, 20, 20, 3, 3 및 1 mM이었고 pH는 7.5이었으며 incubation 온도는 37°C였다. 10분간 incubation한 후 6% perchloric acid 500 μl 를 가하여 반응을 중지시키고 시료를 얼음물 속에 넣었다가 $3,500 \times g$ 로 15분간 원심분리한 후 상등액 내에 유리된 무기인산염(Pi)의 양을 Fiske와 SubbaRow의 방법⁷⁾으로 측정하였다. Na-K-ATPase 활성도는 총 ATPase 활성도에서 Mg-ATPase 활성도를 감한 값으로 하였다.

Alkaline phosphatase의 활성도는 Kind-King의 방법(Wako Technical Bulletin No. 270-04609 for Serum Alkaline Phosphatase, Japan)에 의거 다음과 같이 측정하였다. 즉 적절히 희석된 시료 50 μl 를 phenyl phosphate가 95 mg/dl, 4-aminoantipyrine이 110 ml/dl의 농도로 포함되어 있는 0.05 M carbonate 완충용액(pH 10.0) 2 ml에 가하여 37°C에서 15분간 중탕한 후 발색시약(0.05 M phosphate 완충용액에 potassium ferricyanide가 2 g/dl의 농도로 포함된 용액)을 2.0 ml 첨가하여 반응을 정지시키고 발색될 때까지 수 분간 기다렸다가 500 nm에서 흡광도를 측정하였다. 이때 표준시약으로는 50 mg/dl의 phenol을 사용하였다.

막소포분획의 단백질 농도는 Bio-Rad 시약을 사용하여 Bradford 방법⁵⁾으로 측정하였

는데 표준단백질로 알부민을 사용하였다.

5) 막소포에서 유기양이온 이동의 측정방법

막소포내로의 TEA이동은 급속여과법¹⁰⁾을 변형시킨 방법으로 측정하였다. 즉 막소포 분획(6-7 mg protein/ml) 50 μ l를 450 μ l incubation용액(100 mM mannitol, 100 mM KCl, 10 mM Hepes-Tris, pH 7.5 및 100 μ M 14 C-TEA)과 혼합하여 25°C에서 incubation하면서 적절한 시간간격으로 100 μ l씩 취하여 진공펌프가 연결된 Millipore 여과지를 통하여 급속히 여과시켰다. 다음, 5 ml의 반응정지용액으로 여과지를 세척한 후 scintillation vial에 넣고 Lumagel(Lumac, AC Landgraaf, the Netherlands) 4 ml를 첨가한 후 liquid scintillation counter(Packard Tri-Carb 4530)로 14 C의 방사능을 측정하였다. 사용된 여과지는 Millipore HAWP(pore size 0.45 μ m)로서 24시간 동안 증류수에 담가 두었다가 사용하였으며 여과지 및 막성분에 비특

이적으로 결합된 14 C 양에 대한 보정은 하지 않았다.

6) 사용된 시약

14 C-TEA는 NEN Research Products(Wilmington, USA)로 부터, Percoll은 Pharmacia Fine Chemical. (Uppsala, Sweden)로부터, alkaline phosphatase 측정용 시약은 Wako사 (Osaka, Japan)로 부터, ouabain, ATP, 소혈청 알부민, Tris, Mes 및 Hepes는 Sigma Chemical co.(St-Louis, MO, USA)로 부터 구입하였다.

7) 통계학적 분석

모든 실험결과는 평균값 $\pm$ 표준오차로 표기하였다.

결 과

1) 막소포의 효소 활성화도

본 실험에 사용된 세포관강막소포(BBMV)가 순수하게 분리되었는지를 확인하기 위해

Table 1. Activities of alkaline phosphatase and Na-K-ATPase in renal cortical homogenates and membrane fractions of control and cadmium-treated rats

	Alkaline phosphatase (μ mole Phenol/mg protein/hr)		Na-K-ATPase (μ mole Pi/mg protein/hr)	
	Control	Cadmium	Control	Cadmium
Homogenate	27.5	12.9	19.6	21.7
BBMV	220.7	81.9	40.8	36.9
BLMV	162.7	50.3	120.9	129.0
BBMV/ Homogenate	8.0	6.3	2.1	1.7
BLMV/ Homogenate	5.9	3.9	6.2	5.9

Values represent the mean of 3 determinations in renal cortical membrane fractions derived from 8-10 animals in each group.

BBMV와 기저측면막소포(BLMV)의 표지효소인 alkaline phosphatase와 Na-K-ATPase의 활성도를 측정하여 그 성적을 표 1에 요약하였다. BBMV분획에서 대조군과 카드뮴군의 alkaline phosphatase 활성도는 균등액에 비해 각각 8배 및 6.3배 높은 반면 Na-K-ATPase 활성도는 2.1배 및 1.7배로 나타났다. 이러한 결과는 대조군이나 카드뮴군에서 모두 BBMV분획은 약간의 BLMV가 혼입되었지만 비교적 성공적으로 분리되었음을 의미한다.

2) 막소포에서 TEA의 이동

Fig. 1은 막소포안에서 밖으로 향하는 H^+ 의 농도경사가 존재할 경우와 H^+ 의 농도경사가 없는 경우 TEA가 막소포내로 축적되는 양상을 incubation시간에 따라 도시한 것이다. 먼저 H^+ 농도경사 존재 시 대조군에서 TEA의 축적은 초기에 뚜렷히 증가하여 40초에서는 평형상태(1시간)의 값보다 높은 "overshoot" 현상을 보였으나 카드뮴군에서는 대조군에 비해 초기축적률이 작고 overshoot도 보이지 않았다. 그러나 평형상태에 이르렀을 때 양군의 TEA 축적량은 동일하여 막소포 용적에는 차가 없음을 보였다. 선행 연구에 의하면 카드뮴 중독 시 근위세뇨관강막의 H^+ 투과도에는 변화가 없다고 한다(1992년 과학재단 보고서, 미발표 논문). 따라서 상기와 같은 성적은 세뇨관강막(BBM)의 H^+ -TEA antiport 과정이 카드뮴 중독에 의해 심하게 손상되었음을 시사한다.

반면 H^+ 농도경사가 존재하지 않은 경우에는 TEA축적 양상이 대조군과 카드뮴군간에 차이가 없었는데, 이는 H^+ 과 교환되지 않는 TEA이동은 카드뮴에 의해 변화되지 않았음을 나타낸다.

3) TEA이동의 동력학적 분석

Fig. 1에서 확인된 바와같은 H^+ -TEA 교환 기전의 손상이 이 과정을 매개하는 운반체

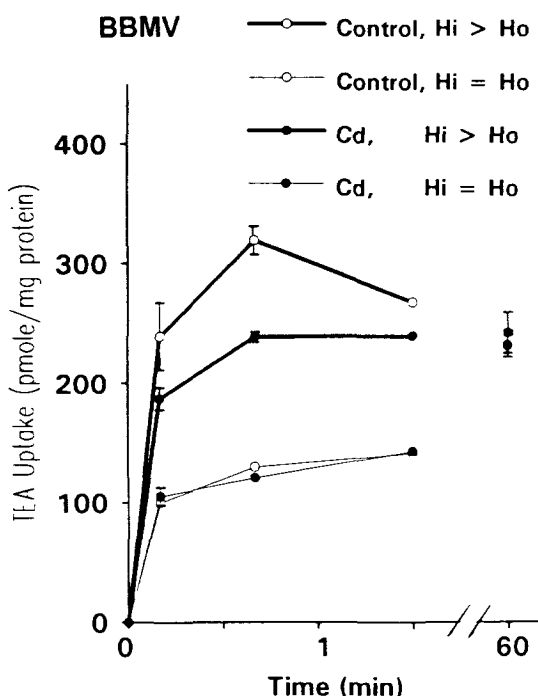


Fig. 1 Time course of TEA uptake by renal BBMVs of control and cadmium-treated rats. Vesicles containing 100 mM mannitol, 100 mM KCl, and 10 mM Mes-Tris, (pH 6.0) were incubated in a medium containing 100 mM mannitol, 100 mM KCl, 10 mM Hepes or Mes-Tris(pH 7.5 or 6.0), and 100 μ M 14 C-TEA at 25°C. Values represent the mean $\pm$ SE of 3 determinations. In the data point where no vertical line is shown the SE is less than the radius of the symbol.

의 특성변화 때문인지 아니면 운반체의 수적 감소에 기인하는지를 알아보기 위해 동력학적 분석을 시행하였다.

Fig. 2는 incubation 용액내의 TEA농도를 여러가지로 변화시키며 측정한 TEA의 초기(5 sec)축적률을 나타낸 것이다. H^+ 농도 경사가 존재할 경우 대조군이나 카드뮴군에서

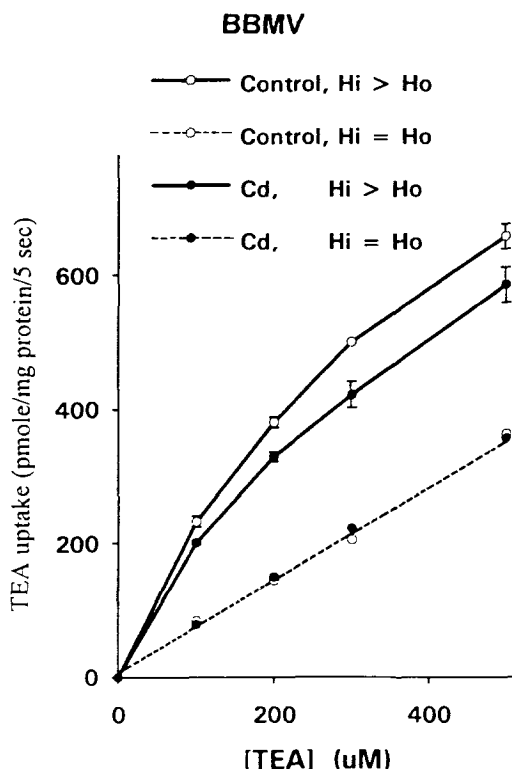


Fig. 2 Initial(5 sec) rate of TEA uptake by renal cortical BBMVs of control and cadmium-intoxicated rats. The uptake was measured in the presence($pH_i/pH_o = 6.0/7.5$) and absence($pH_i = pH_o = 6.0$) of an outwardly-directed H^+ gradient. Data represent mean $\pm$ SE of 3 determinations. In the data point where no vertical line is shown the SE is less than the radius of the symbol.

모두 TEA농도가 증가함에 따라 초기축적률이 곡선적으로 증가하였다. 그러나 H^+ 농도경사 부재시의 축적률은 양군에서 모두 용액내 TEA농도에 직선적으로 비례하고 그 기울기도 동일하였다. 따라서 H^+ 농도경사 존재시의 축적률에서 직선부분을 감하여 H

$^+$ -TEA 교환율을 산출한 다음 Lineweaver-Burk plot으로 표시한 것이 Fig. 3이다. 이 그림에서 알 수 있듯이 TEA의 최대이동률(V_{max})은 대조군에 비해 카드뮴군에서 현저히 감소된 반면 운반체의 친화력을 나타내는 K_m 은 양군간에 차이가 없었다.

고 찰

카드뮴 만성중독에 의한 신장의 형태학적 변화는 세뇨관위축(tubular atrophy), 간질성 섬유화(interstitial fibrosis) 및 미토콘드리아의 팽대(mitochondrial swelling) 등으로 나타나며 기능적 변화는 Fanconi 유사 증후군의 형태로 관찰된다²³⁾. 일반적으로 카드뮴에 의한 신독성은 신피질의 유리 카드뮴(Cd^{++})농도가 200ug/g 이상일 때 발현되며 심한 경우라도 신부전에 빠지는 예는 드문 것으로 알려져 있다¹³⁾. 세뇨관 물질이동 기능의 저해

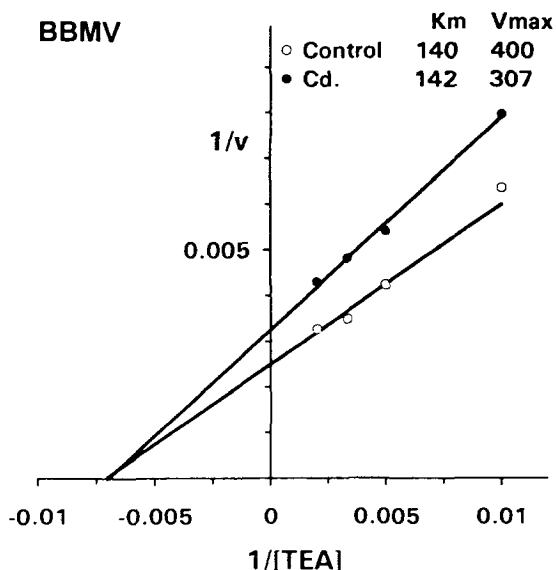


Fig. 3 Lineweaver-Burk plot of H^+ -driven TEA uptake. Data are based on Fig. 2. The unit for V_{max} is nmoles/mg protein per 5 sec and that for K_m is μM .

로는 고칼슘뇨, 고인산뇨가 먼저 발생되며 심화되면 단백뇨, 당뇨, 아미노산뇨 등이 나타난다. 중국에는 신결석과 골격계의 변화를 일으키기도 하지만 renal tubular acidosis는 매우 드물며 이 경우에도 혈장 중탄산염의 농도는 정상범위를 유지한다¹³. 위와 같은 신기능 변화를 야기하는 주요한 요인은 근위세뇨관 세뇨관강막(brush-border membrane)에 존재하는 이차적 능동이동체인 각종 Na^+ -dependent cotransport system의 손상 때문인 것으로 알려져 있는데^{2,16,19}. 본 연구에서는 H^+ -유기양이온 antiport system 역시 카드뮴중독에 의해 손상됨을 보여준다

생체내에서 H^+ -유기양이온 antiport system의 생리학적 역할은 체내 양이온 대사산물(choline, dopamine, epinephrine, N^1 -methylnicotinamide 등)과 외부에서 투여된 유기양이온 약제들(cimetidine, amiloride, procainamide, morphine 등)을 배설시키는데 있다⁸. 이러한 물질의 배설은 부분적으로 사구체여과를 통해 일어나지만 대부분은 근위세뇨관세포를 통한 분비과정으로 이루어진다. 즉 혈액내의 유기양이온은 먼저 기저측면막(basolateral membrane)을 통해 세포내로 이동된 후 세뇨관강막을 통해 세뇨관강내로 분비된다. 신세뇨관 관류표본²⁷, 및 막소포^{25, 28}를 이용한 실험결과에 의하면 기저측면막을 통한 TEA 이동은 전기적 전위차에 의해 이루어지지만 세뇨관강막을 통한 이동은 H^+ -TEA antiport 과정에 의해 일어나는 것으로 알려져 있다.

본 실험에서도, 그림 1에서 보는 바와같이, 쥐 근위세뇨관 세뇨관강막에 H^+ -TEA antiport system이 존재함이 확인되었으며 카드뮴 중독에 의해 그 기능이 현저히 저해되었다. 따라서 이러한 저해기전을 보다 상세히 조사하기 위해 동력학적 분석을 시행한 결과 운반체의 기질친화력(K_m)에는 변화가 없었으나 운반체의 유효숫자(V_{max})가 감소된 것으로 나타났다(그림 3). 이러한 변화의 상세한 기전은 본 결과만으로는 알 수

없지만 아마도 운반체의 일부가 소실된 때문인 것으로 추정된다. 선행연구에 의하면 카드뮴 중독 시 세뇨관강막의 Na^+ -포도당 cotransport system의 V_{max} 가 감소되는데²⁰ 포도당 운반체와 특이적으로 결합하는 phlorizin을 사용하여 분석한 결과 운반체의 수적 감소가 초래됨이 확인되었다(1992년 과학재단 보고서, 미발표 논문). 만일 이와 유사한 변화가 H^+ -TEA antiport system에도 일어난다면 V_{max} 가 감소될 것이다. 이러한 V_{max} 의 감소는 막 단위면적당 운반체의 유효숫자가 감소됨을 의미하는데, 카드뮴중독 시 근위세뇨관의 위축 및 괴사가 일어남으로²³, 실제 신장내의 H^+ -TEA antiporter의 총수는 카드뮴중독에 의해 크게 감소될 것으로 예상된다.

생체내에서 TEA가 세뇨관강내로 분비되기 위해서는 세뇨관강내의 H^+ 농도가 세포내의 H^+ 농도보다 높아야 하는데, 이러한 H^+ 농도경사를 유지시키는 원동력은 기저측면막의 Na-K-ATPase 에 의해 형성된 Na^+ 의 농도경사에 따라 일어나는 세뇨관강막의 Na^+ - H^+ exchange에 의해 마련된다. 본 실험에서, 기저측면막의 Na-K-ATPase 활성도는 카드뮴중독에 의해 영향을 받지 않았으므로(표 1) 아마도 Na^+ - H^+ exchange에 필요한 Na^+ 의 농도경사는 유지되었을 것으로 사료된다. 그러나 카드뮴 중독시 신피질 microsome분획의 Na-K-ATPase 활성도가 감소한다는 보고^{7,15}도 있으므로 Na-K-ATPase 에 대한 카드뮴의 영향에 대해서는 보다 철저한 연구가 요구된다.

결론적으로 본 연구결과는 카드뮴 중독시 H^+ -TEA exchange기전이 손상받음을 명확히 제시하는데, 이러한 손상은 Na-K-ATPase (즉 Na^+ 펌프)의 기능변화 유무에 관계없이 신장의 유기양이온 배설에 영향을 미칠 것이다.

요 약

카드뮴이 신장 근위세뇨관에 존재하는 유

기양이온 이동계에 미치는 영향을 연구하기 위하여 실험동물로 쥐(Sprague-Dawley)를 사용하여 카드뮴중독을 유발한 후 신피질 세뇨관강막(luminal membrane)을 분리하여 막소포(vesicle)를 만든 다음 *tertraethylammonium*(TEA) 이동계의 기능을 조사하였다. 카드뮴중독은 체중 1kg 당 2mg의 카드뮴(Cd^{++})을 $CdCl_2$ 의 형태로 3주간 매일 피하주사하여 유발하였으며, 세포막의 분리 및 정제에는 Percoll gradient 원심분리법 및 Mg^{++} 침전법을 사용하였고, 막소포내로의 TEA 이동은 ^{14}C -TEA를 사용하여 급속여과법으로 측정하였다.

카드뮴중독에 의해 세뇨관강막소포(luminal 또는 brush-border membrane vesicle)의 H^+ -driven TEA이동량이 현저히 억제되었으며, 동력학적 분석결과 Michaelis항수(K_m)에는 변화가 없고 최대이동률(V_{max})이 감소되어 있었다.

이러한 결과는 카드뮴중독시 신장의 근위세뇨관 세뇨관강막에 존재하는 H^+ -TEA antiport system이 손상되어 유기양이온 배설능이 저해될 수 있음을 시사한다.

REFERENCES

1. Adams RG, Harrison JF, and Scott P : The development of cadmium-induced proteinuria, impaired renal function, and osteomalacia in alkaline battery workers. *Q J Med* 38 : 426-443, 1969.
2. Ahn DW, Park YS : Effect of cadmium intoxication on renal phosphate transport system in rats. *J Kosin Med College* 7 : 15-24, 1991.
3. Axelson B, Piscator M : Renal damage after prolonged exposure to cadmium. An experimental study. *Arch Environ Health* 12 : 360-373, 1966.
4. Booth AG, Kenny AJ : A rapid method for the preparation of microvilli from rabbit kidney. *Biochem J* 142 : 575-581, 1974.
5. Bradford MM : A rapid and sensitive method for the quantitation of microgram quantities of protein utilizing the principle of protein-dye binding. *Anal Biochem* 72 : 248-254, 1976.
6. Fiske CH, Subbarow Y : The colorimetric determination of phosphate. *J Biol Chem* 66 : 375-400, 1925.
7. Gonick HCS, Indraprasit VJ, Rosen H, Neustein R, Van De Velde, and Raghavan SRV : Experimental Fanconi syndrome. III. Effect of cadmium on tubular function, the ATP-Na-K-ATPase transport system and tubular ultrastructure. *Miner Electrolyte Metab* 3 : 21-35, 1980.
8. Grantham JJ, Chonko AM : Renal handling of organic anion and cation : Excretion of uric acid. In : *The Kidney*. eds. Brenner BM and Rector FC. Vol I. WB Saunders, Philadelphia, 1991, pp493-494.
9. Holohan PD, Ross CR : Mechanisms of organic cation transport in kidney plasma membrane vesicles : 2.8 pH studies. *J Pharmacol Exp Ther* 216 : 294-298, 1981.
10. Hopfer U, Nelson K, Perrotto I, and Isselbacher KJ : Glucose transport in isolated brush border membranes from rat small intestine. *J Biol Chem* 248 : 25-32, 1973.
11. Itokawa Y, Abe T, Tabei R, and Tanaka S : Renal and skeletal lesions in experimental cadmium poisoning. Histological and biological approaches. *Archs Environ Health* 28 : 149-154, 1974.
12. Jorgensen PL, Skou JC : Purification and characterization of Na-K-ATPase in preparation from the outer medulla of rabbit kidney. *Biochim Biophys Acta* 233 : 366-388, 1971.

13. Kazantis G, Flynn FV, Spowage JS, and Trott DG : Renal tubular malfunction and pulmonary emphysema in cadmium pigment workers. *Q J Med* 32 : 165-192, 1963.
14. Kim YK, Choi, JK, Kim JS, and Park YS : Changes in renal function in cadmium-intoxicated rats. *Parmacol & Toxicol* 63 : 342-350, 1988.
15. Kim YK, Park YS : Renal excretion of Na^+ and K^+ in cadmium-intoxicated rats. *Korean J Toxicol* 5 : 79-87, 1989.
16. Kim KR, Lee HY, Kim CK, and Park YS : Alteration of renal amino acid transport system in cadmium-intoxicated rats. *Toxico Appl Pharmacol* 106 : 102-111, 1990.
17. Kinsella JL, Aroson PS : Properties of the Na-H exchanger in renal microvillous membrane vesicles. *Am J Physiol* 238 : F461-F469, 1980.
18. Kinsella JL, Holohan PD, Pessah NI, and Ross CR : Isolation of luminal and anti-luminal membranes from dog kidney cortex. *Biochim Biophys Acta* 552 : 468-477, 1979.
19. Koushanpour E, Kritiz W : *Renal Physiology*. 2nd ed. Springer-Verlag, New York, 1986, pp217-234.
20. Lee HY, Kim KY, and Park YS : Transport kinetics of glucose and alanine in renal brush-border membrane vesicles of cadmium-intoxicated rabbits. *Pharmacol & Toxicol* 69 : 390-395, 1991.
21. Lee HY, Kim KR, Woo JS, Kim YK, and Park YS : Transport of organic compounds in renal plasma membrane vesicle of cadmium intoxicated rats. *Kidney Int* 37 : 727-735, 1990.
22. Rennick B : Renal excretion of drugs : Tubular transport and metabolism. *Annu Rev Pharmacol* 12 : 141-156, 1972.
23. Roth KS, Foreman JW, and Segal S : The Fanconi syndrome and mechanism of tubular transport dysfunction. *Kidney Int* 20 : 705-716, 1981.
24. Scalera V, Huang YK, Hildermann B, and Murer H : Simple isolation method for basolateral plasma membranes from rat kidney cortex. *Memb Biochem* 4 : 49-61, 1981.
25. Sokol PD, McKinney TD : Mechanism of organic cation transport in rabbit renal basolateral membrane vesicles. *Am J Physiol* 258 : F1599-F1607, 1990.
26. Takano M, Innui KI, Okano T, Saito H, and Hori R : Carrier-mediated transport systems of tetraethylammonium in rat renal brush-border and basolateral membrane vesicles. *Biochim Biophys Acta* 773 : 113-124, 1984.
27. Ullrich KJ, Papavassiliou F, David C, Rumich G, and Fritzsche G : Contraluminal transport of organic cations in the proximal tubule of the rat kidney. I. Kinetics of N-methylnicotinamide and tetraethylammonium, influence of K^+ , HCO_3^- , pH : inhibition by aliphatic primary, secondary and tertiary amines, and mono- and bisquaternary compounds. *Pfluger Arch* 419 : 84-92, 1991.
28. Wright SH, Wunz TM : Transport of tetraethylammonium by rabbit renal brush-border and basolateral membrane vesicles. *Am J Physiol* 253 : F1040-F1050, 1987.