

C1. Alport 증후군에서 novel 제 IV 형 collagen 유전자의 돌연변이에 대한 연구

서울의대 소아과학교실

정해일 · 박혜원 · 하일수 · 최 용

Alport 증후군은 유전성 신염의 전형으로서 난청과 눈의 이상 등 신장의 장기 침범을 동반하기도 하는 진행성 사구체 질환이다. 본 질환에서 특징적인 사구체 기저막의 전자현미경적 소견은 제 IV 형 collagen 중 $\alpha 3(IV)$, $\alpha 4(IV)$, $\alpha 5(IV)$ 및 $\alpha 6(IV)$ 등 소위 novel chains의 결함에 기인하는 것으로 알려져 있으며 특히 근래에 $\alpha 5(IV)$ chain 유전자(COL 4 A 5)내의 여러 종류의 돌연변이들이 질병과 연관되어 보고되어 왔다. 그러나 Alport 증후군의 일부는 X염색체에 존재하는 COL 4 A 5 유전자의 이상으로 설명될 수 없는 상염색체성 유전양식을 보이며 전반적으로 임상적 양상도 매우 다양함이 확인되어 있다. 이러한 사실은 임상적 표현형의 다양성 및 유전양식의 차이가 병인 유전자의 차이 또는 원인 돌연변이의 차이에 기인할 가능성을 시사하고 있음을 뜻한다. 이에 연구자들은 Alport 증후군에서 유전형과 표현형의 상관에 대한 연구를 시행하였다.

대상은 임상적으로 Alport 증후군의 진단을 받은 환자들과 그 가족원으로 하였다. 이들에게서 Alport 증후군의 임상적 진단을 위한 여러 검사외에 추가로 말초혈액 채취와 피부생검을 시행하였다. 피부 생검조직에서는 $\alpha 5(IV)$ chain의 NC1 domain에 대한 단클론 항체(Mab 7)를 이용한 간접면역형광법으로 $\alpha 5(IV)$ 항원의 존재여부를 확인하였으며, 말초혈액으로부터는 유핵세포를 분리하여 genomic DNA를 추출하였다. 추출된 genomic DNA는 여러 종류의 제한효소를 이용한 restriction fragment length polymorphism (RFLP) Southern blot과 COL4A5 유전자의 exon 47~51에 대한 polymerase chain reaction-single strand conformational polymorphism (PCR-SSCP)을 이용한 돌연변이의 확인에 이용되었다. Southern blot에는 COL4A5 유전자의 3'-end 쪽 13개의 exon과 COL4A3 및 COL4A4 유전자중 3'-end 쪽 NC1 domain을 coding하는 cDNA 절편을 probes로 사용하였고, PCR-SSCP에는 각각의 exon에 대한 한쌍의 PCR primers를 제작, 사용하였다.

대상가족은 모두 31가족이었으며 그중 23가족에서는 가족원중 1명 이상에서 신생검으로 Alport 증후군이 확진되었으며 나머지 8가족에서는 피부 생검소견과 신염, 난청 또는 눈의 이상 등 특징적 임상소견의 반성 유전양상을 근거로 진단되었다. 총 22가족에서는 반성 우성유전의 양상을 보였으며 4가족에서는 상염색체성 유전으로 나타났고 5환자는 가족력이 없는 돌발증례였다. 전체 가족중 말기신질환의 가족력은 15가족에서, 감각신경성 난청은 17가족에서, 눈의 이상은 4가족에서 확인되었지만 유전양식에 따른 차이는 관찰되지 않았다. 피부생검상 상피의 기저막내의 $\alpha 5(IV)$ 항원의 결손은 반성 유전양상을 보인 22가족중 20가족 및 돌발증례 5명중 4명에서 관찰할 수 있었지만 상염색체성 유전양상을 보인 4가족에서는 전혀 관찰되지 않았다. RFLP Southern blot상 반성 유전양상을 보인 가족중 최소한 2가족에서 COL4A5 유전자의 이상을 관찰할 수 있었으며 이들에게서 정확한 DNA 수준에서의 이상은 현재 연구중에 있다. 한편 PCR-SSCP에서는 현재까지 이상이 확인되지 않았다.

이상의 결과 반성 유전의 Alport 증후군과는 달리 상염색체성 유전의 Alport 증후군은 $\alpha 5(IV)$ chain의 결함과 무관하며 아마도 $\alpha 3(IV)$ 또는 $\alpha 3(IV)$ 또는 $\alpha 4(IV)$ chain의 결함이 그 원인으로 사료되고 임상 표현형의 차이는 결합 collagen chain의 차이 보다는 해당 유전자내 돌연변이의 차이에 기인하리라 추측된다.