

## Alport 증후군(AS)에서 COL4A5 유전자의 분자유전학적 연구

서울의대 소아과, 서울 시립 보라매병원 소아과\*  
정해일, 박혜원\*, 최용

반성유전 AS는 제IV형 collagen의  $\alpha 5$  chain을 encoding 하는 COL4A5 유전자의 결함에 기인함이 알려져 있다. 연구자들은 AS 환자에서 COL4A5 유전자내 돌연변이의 양상을 분석하였다.

대상 환자는 총 37명으로 그중 22명에서는 신생검으로 특징적인 사구체 기저막 변화를 확인하였으며 나머지 15명에서는 진행성 신염 및 난청의 가족력에 의거하여 진단하였다. 신생검으로 확인된 환자중 8명은 가족력이 없는 sporadic case였다. 돌연변이의 선별검사를 위해 전체 51개 exon을 각각 PCR로 증폭한 후 SSCP(single-strand conformational polymorphism)법을 시행하였다. 단 exon 11-12와 14-15는 같이 증폭하였다. SSCP에서 이상 mobility shift를 보이는 경우 해당 exon의 PCR 산물을 cloning 하여 염기서열을 분석하였다.

전체적으로 9종류의 돌연변이가 확인되었으며 이들은 짧은 결손 (약 350-bp, exon 49-50) 1종, 1염기 결손 (exon 18) 1종, nonsense 돌연변이 (exon 42) 1종, splice-site 돌연변이 (intron 28) 1종, missense 돌연변이 5종(exon 17, 28, 32, 41 및 48)이었다. 모든 돌연변이는 가족력이 있는 환자에서 발견되었으며 각 환자마다 독특하였다. 돌연변이의 발견율은 전체적으로 24% (9/37), 가족력이 있는 환자 중에서는 31% (9/29) 였다. 추가로 3종류의 silent 돌연변이(exon 19, 25 및 46)도 발견되었다.

본 연구결과는 AS 환자의 분자 유전학적 진단에 많은 도움을 줄 것이다. 그러나 상대적으로 낮은 돌연변이 발견율은 COL4A5 유전자중 noncoding 부위에 상당 수의 돌연변이가 존재할 가능성과 혹은 반성유전 AS에서도 X-염색체 내에 또 다른 원인 유전자가 존재할 가능성을 시사한다.

미토콘드리아 tRNA<sup>Leu(UUR)</sup> 유전자 돌연변이와 연관된 진행성 유전성 신사구체 질환

서울의대 소아과, 서울 시립 보라매병원 소아과\*, 서울의대 병리과\*\*  
정해일, 채중희, 김정수, 박혜원\*, 황용승, 이현순\*\*, 최용

미토콘드리아 tRNA<sup>Leu(UUR)</sup> 유전자내 3243 위치의 A→G 돌연변이는 대부분의 MELAS 증후군과 연관되어 있다고 알려져 왔는데 최근 이 돌연변이와 연관된 진행성 유전성 신사구체 질환이 보고되었다. 이들 환자들은 진행성 신사구체 질환과 더불어 난청의 증상이 동반되고 모계 유전 양상이 반성 유전과 비슷하여 임상적으로 Alport 증후군과 감별이 필요하다.

연구자들은 임상에서 Alport-like 증후군으로 분류된 27명의 신사구체 질환 환자를 대상으로 미토콘드리아 3243 돌연변이에 대한 검사를 시행하였다.

그 결과 1명의 여아와 그 가족원 3명에서 미토콘드리아 3243 돌연변이를 확인할 수 있었다. 환아는 신생검상 국소성 분절성 사구체 경화증의 소견을 보였으며 만성 신부전으로 진행하였고 난청과 스테로이드 유발성 당뇨가 동반되었고 근생검에서도 미토콘드리아 3243 돌연변이가 확인되었다. 이러한 소견은 기존에 발표된 증례와 매우 유사하며, 혈뇨가 동반되지 않는 점, 여아에서 심한 신 침범의 소견, 신생검상 basket-weave 양상의 사구체 기저막의 변화가 없는 국소성 분절성 사구체 경화증의 소견, 혼한 당뇨의 동반 등이 Alport 증후군과의 감별점이고 추가로 자세한 신경학적 검사로 미토콘드리아성 세포병증에 합당한 신경-근육계 증상이 확인되는 예도 있다.

결론적으로 1) 미토콘드리아성 세포병증, 특히 MELAS 증후군의 다양한 임상 증상중 진행성 신사구체 질환이 포함되어야 하며, 2) 미토콘드리아 3243 돌연변이가 이차성 국소성 분절성 사구체 경화증의 한 원인으로 추가되어야 하고, 3) Alport 증후군의 감별진단에 미토콘드리아 3243 돌연변이가 포함되어야 한다.