

한국인 다낭성 신종환자의 PKD1과 PKD2 유전자 돌연변이 분석

김언경, 이정주*, 이규백, 김대중, 김윤주, 오하영**, 유제복, 민아란***, 오명렬, 김정심, 이경, 진동규
 서울대학교 분자생물학과*, 성균관의대 내과학교실**, 소아과학교실, 삼성서울병원 인공신실***

상염색체 우성 다낭성 (autosomal dominant polycystic kidney disease, 이하 ADPKD)은 상염색체 우성으로 유전되며 신낭종이외에도 간낭종, 심장판막질환, 대장게실, 뇌혈관 질환 등을 일으키는 것으로 알려진 유전질환이다. 미국 통계에 의하면 인구 1,000명당 1명 꼴로 발생하고 전체 투석 인구의 약 10%를 차지하는 가장 흔한 유전질환의 하나로, 국내의 경우 1985년 통계에 의하면 전체 혈액 투석환자의 2%정도를 차지하는 것으로 되어 있다. 현재까지 알려진 바에 의하면, 다낭성 신종은 16번 염색체의 단암에 위치한 PKD1 유전자, 4번 염색체의 PKD2 유전자, 그리고 아직까지 그 위치가 밝혀지지 않은 PKD3 유전자의 돌연변이에 의한 것으로 알려져 있다. 이 중, PKD1 유전자의 돌연변이에 의한 다낭성 신종의 발생률이 약 85%를 차지하며 나머지 15%정도는 PKD2 유전자의 돌연변이에 의한 것으로 보고되고 있다. PKD1과 PKD2 유전자는 1994년과 1996년에 각각 클로닝되어 질병을 일으키는 돌연변이에 대한 인구가 진행되고 있는데, PKD1 유전자는 같은 염색체상에 sequence homology가 70%이상되는 부위가 존재함으로 인하여 돌연변이 검색에 어려움을 겪고 있다.

본 연구를 상염색체 우성 다낭성으로 진단된 환자들을 대상으로 long-PCR과 SSCP분석방법을 이용하여 PKD1과 PKD2 유전자에 대한 돌연변이 검색을 실시한 결과, 4가지의 새로운 돌연변이와 1가지의 다형성(polymorphism)을 검출하였다. 이와 같은 연구결과는 많은 서로다른 돌연변이들이 ADPKD를 일으키는 것으로 추정되며, 이는 PKD1과 PKD2 유전자 산물과 질병과의 연관성을 연구하는데 도움을 주리라 생각된다.

ACE 억제제를 투여한 IgA 신병증 환자에서 ACE 유전자 다형성에 따른 반응

고려의대 내과

한상엽, 김상욱, 조상경, 신진호, 차대룡, 권영주, 조원용, 표희정, 김형규

목적 : 50% 이상에서 말기신부전으로 진행되는 IgA 신병증 치료로 ACE 억제제 투여는 보편적이며 작용기전은 레닌-안지오텐신계가 작용할 것으로 보이나 확실치 않다. 최근 ACE 유전자형 다형성이 밝혀지면서 DD 유전자형이 혈중 및 세포내 ACE 수치가 증가되어 허혈성 심장 질환과의 진행성 신장질환과 연관이 있다고 보고되고 있다. 연구자들은 ACE 억제제를 투여받고 있는 IgA 신병증 환자에서 ACE 유전자 다형성에 따른 반응을 후향적으로 분석하고자 하였다.

방법 : 정상 대조군(120명)과, ACE 억제제를 초진부터 투여하고 신장조직검사로 확진된 IgA 신병증 환자군(61명)을 대상으로 유전자형 빈도를 비교하였고, 유전자형은 혈액에서 genomic DNA를 추출하여 PCR을 통해 결정하였다. 환자 61명의 추적관찰중(평균 36.7개월, 범위 3-113개월) 혈압은 130/80 mmHg 이하로 유지시켰고, 반응은 단백뇨(치료시작 12개월후 단백뇨 변화 및 추적 종료시 24시간 단백뇨 1g이하 기준)와 추적기간동안 크레아티닌 역수 변화 $[(1/Cr_1 - 1/Cr_2)/duration]$ 를 비교하였다.

결과 : 유전자형 빈도는 II, ID, DD형이 정상대조군에서는 25(20.8%), 63(52.5%), 32(26.7%), 환자군에서는 21(26.3%), 16(32.8%), 24(40.9%)으로 유의한 차이가 없었다($p=0.199$). 환자군에서 각 유전자형 내에서 초기 및 추적 크레아티닌치는 유의한 차이가 없었으며 초기 및 추적 크레아티닌치가 1.4이상인 환자수에도 유의한 차이가 없었다. ACE 억제제 투여에 대한 II, ID, DD형간 반응을 비교할 때, 단백뇨 변화는 유의한 차이가 없었지만 크레아티닌 역수 기울기 변화는 II, ID, DD형이 각각 0.0081, -0.0006, -0.0025로 II군과 DD군 간에 유의한 차이($p=0.011$)가 있었다.

환자군	N	Cr(초기치,mg/dL)	초기Cr>1.4(명)	Cr(추적치)	추적Cr>1.4	추적기간(mo)
II	21	1.13(0.5-2.8)	4	1.65(0.6-6.7)	5	29.0(3-73)
ID	16	0.91(0.6-1.5)	1	1.52(0.6-10.7)	3	41.2(5-113)
DD	24	1.13(0.6-4.8)	3	1.48(0.6-10.2)	5	40.1(4-92)

결론 : IgA 신병증 환자에서 혈압을 130/80 mmHg 이하로 조절하면서 ACE 억제제를 투여하면 ACE 유전형 DD형에서 II형에 비해 신질환 진행을 느리게 하는데 더 효과적인 것으로 생각된다.