

# 유전성 신질환

서울대학교 의과대학 소아과학교실

## 정 해 일

### 서 론

최근 분자유전학의 눈부신 발전은 유전성 질환에 있어서 분자 수준의 병인론 규명 및 새로운 진단법 및 치료법 개발 등에 강력한 무기를 제공하고 있고, 이제 곧 인간 게놈 지도가 완성되고 그 판독이 완료 되면 사실상 거의 모든 유전성 질환의 신비가 밝혀지리라 예상된다. 유전성 신질환도 예외는 아니어서 현재까지 많은 유전성 신질환의 근본적 병인이 밝혀지고 있는데 그 중 몇 질환에 대하여 알아보고자 한다.

#### 1. Alport 증후군

Alport 증후군은 유전성 신염증 가장 흔한 대표적 질환으로서 전체 유전성 신질환중 가장 먼저 분자 유전학적 병인이 밝혀 졌다. 이 질환은 전체 말기 신질환 환자의 약 1-2%의 빈도를 차지하며, 임상적으로는 진행성 신염, 감각신경성 난청 및 눈의 병변을 특징으로 한다.

사구체 기저막의 특징적 미세구조 변화는 일찍이 이 질환이 사구체 기저막의 주요 구성 성분, 특히 제 IV형 collagen의 결함에 기인하리라는 것을 짐작하게 해주었으며, 이러한 가설은 1990년대초 분자 유전학적 기법의 발달에 힘입어 확인되었다. 제 IV형 collagen은 3개의  $\alpha$  chain이 삼중 나선구조를 이루는 분자로서 현재  $\alpha 1-6$ 까지 6개의  $\alpha$  chain이 밝혀져 있다. Alport 증후군의 대부분을 차지하는 반성 우성 유전 Alport 증후군은 X 염색체에 위치하는  $\alpha 5$  chain을 encoding하는 유전자(COL4A5) 결함에 기인하고, 일부 상염색체 열성 유전 Alport 증후군은 2번 염색체에 위치하는  $\alpha 3$  혹은  $\alpha 4$  chain 유전자(COL4A3 또는 COL4A4) 돌연변이가 그 원인이다. 현재까지 반성 우성 유전성 Alport 증후군과 관련된 COL4A5 유전자 내 돌연변이는 약 300종이 보고되

어 있고 우리 나라에서도 10종의 돌연변이가 보고되었다. 유전자 돌연변이의 90% 정도는 점 돌연변이지만 일부는 큰 크기의 결손, 삽입, 중복, 도취 및 완전 결손 등의 형태로도 나타나며, 이러한 돌연변이의 양상은 가계마다 독특하고 호발 부위가 없이 COL4A5 유전자 전장에 걸쳐 고루 분포한다. 상염색체 열성 유전성 Alport 증후군과 연관된 COL4A3 또는 COL4A4 유전자 돌연변이는 아직 많지 않다.  $\alpha 6$  chain을 encoding하는 COL4A6 유전자의 돌연변이 단독으로 Alport 증후군이 유발된다는 보고는 없지만 X 염색체 내에서 서로 마주 보고 있는 COL4A5와 COL4A6 유전자의 5'-말단부 쪽에 걸쳐진 결손이 있으면 Alport 증후군과 미만성 평활근중증이 동반되어 발현한다. 한편 Alport 증후군은 달리 사구체 기저막의 전반적인 비박화가 특징인 가족성 양성 혈뇨(familial benign hematuria, thin GBM disease) 환자중 일부도 COL4A3 혹은 COL4A4 유전자 돌연변이의 이형접합체(heterozygous) 상태임이 밝혀졌지만 나머지 대부분의 가족에서는 이 두 유전자와 연관(linkage)이 전혀 없다.

이러한 제 IV형 collagen  $\alpha 3-5$  chain의 결함은 Alport 증후군의 새로운 진단법 개발에도 응용되고 있다. 즉 신사구체 기저막에 정상적으로 존재하는 이들 chain 단백질에 대한 간접 면역형광현미경 검사를 시행하여 진단을 할 수 있고, 특히 피부에서의 외피 기저막에는 정상적으로  $\alpha 3, 4$  chain은 존재하지 않고  $\alpha 5$  chain만 존재하므로 피부 생검의 간접 면역형광현미경 검사는 신생검이 불가능하거나 위험한 환자에서의 진단뿐 아니라 유전양식의 확인에도 이용될 수 있다.

#### 2. 신성 요붕증 (Nephrogenic diabetes insipidus, NDI)

NDI는 distal nephron이 vasopressin의 항이뇨

작용에 불감성을 보이는 상태에서 “vasopressin(ADH) 저항성 요붕증” 또는 “diabetes insipidus renalis” 등으로도 불린다. Vasopressin에 대한 불감성은 수분 공급 차단이나 DDAVP 투여에 반응을 못하고 지속적으로 낮은 요 삼투질 농도와 다뇨를 초래한다.

Vasopressin의 항이뇨 작용은 집합관 상피세포 내에서 복잡한 연계과정을 거쳐 일어나는데 그 처음 과정은 vasopressin이 기저부 세포막에 존재하는 vasopressin V2 수용체와 결합하는 것이고, 마지막 과정은 수분 통로인 aquaporin 2가 활성화되어 침부 세포막에 삽입되어 수분을 재흡수하는 것이다.

대부분의 NDI는 반성 열성으로 유전하며, 이는 X 염색체에 존재하는 arginine vasopressin V2 수용체를 encoding하는 유전자(AVPR2) 결함에 기인한다. 그러나 일부 환자에서는 상염색체 열성 유전 양상을 보이는데 이 때에는 12번 염색체에 존재하는 aquaporin 2 유전자(AQP2) 돌연변이가 원인이다. 현재까지 AVPR2 유전자 돌연변이는 80여종 이상, 그리고 AQP2 유전자 돌연변이는 약 20종이 보고되어 있고 우리 나라에서는 7종 이상의 AVPR2 유전자 돌연변이가 확인되어 있다.

### 3. 가족성 저인산 구루병 (Familial hypophosphatemic rickets, HYP)

이 질환은 신장에서의 인산 소실과 그로 인한 저인산 구루병을 특징으로 하는 반성 우성 유전성 질환으로서, 과거에는 비타민 D 저항성 구루병(VDRR)으로 알려졌지만 최근에는 반성 혹은 가족성 저인산 구루병으로 불린다.

최근 positional cloning 기법을 이용하여 본 질환에서의 결함 유전자, 즉 PEX(Phosphate regulating gene with homologies to Endopeptidase on chromosome X) 유전자를 발견하였다. 그러나 아직 PEX 유전자에서 만들어지는 PEX 단백질의 정확한 성상 및 HYP를 일으키는 병인기전은 알려져 있지 않다. 현재까지 HYP와 연관된 PEX 유전자 돌연변이는 약 100종이 보고되어 있으며, 국내에서도 3종이 보고되어 있다.

### 4. Dent 병

신결석은 흔한 질환이다. 신결석의 가장 흔한 원인은 과칼슘뇨증이며, 환자의 약 45%는 가족력을 가지고 있다고 알려져 있다. 유전성 과칼슘뇨증과 연관된 신결석은 전세계적으로 보고되어 왔다. 그 중 대표적

인 것으로는 영국에서 보고된 Dent병, 미국에서 보고된 반성 열성 신결석, 이탈리아에서 보고된 반성 열성 저인산 구루병, 최근 일본에서 보고된 가족성 원발성 저분자량 단백뇨 등은 서로 어느 정도의 차이는 있지만 매우 유사한 임상상을 보였는데, 최근 이들 4 질환이 공통된 분자 유전학적 결함, 즉 CLCN5 유전자 돌연변이와 연관되어 있음이 알려져 단일 질환의 다른 표현형임이 확인되었다. 이 질환의 주된 임상상은 저분자량 단백뇨( $\beta$ 2-microglobulinuria), 과칼슘뇨증, 신석회화, 신결석, 저인산 구루병, 신부전 등이다. CLCN5 유전자는 X 염색체에 존재하며 voltage-gated chloride channel인 CLC-5를 encoding 하고 있다. 현재까지 보고된 CLCN5 유전자 돌연변이는 전세계적으로 20여종 이상이며 우리 나라에서도 2종의 돌연변이가 확인되어 있다.

### 6. 미토콘드리아 세포병증 (Mitochondrial cytopathy)

미토콘드리아 세포병증(mitochondrial cytopathy)은 미토콘드리아내의 oxidative phosphorylation 기능 장애에 기인한다. 이 질환은 과거 현저한 신경근육 증상 때문에 미토콘드리아 뇌근병증이라고 하였으나 최근 미토콘드리아 에너지 공급에 의존하는 모든 조직 및 장기에 연관된 임상 증상이 발현할 수 있으므로 미토콘드리아 세포병증이라는 용어를 사용한다. 미토콘드리아 세포병증에 연관된 신장 침범의 빈도는 높지 않지만 많은 보고들이 있어 왔다. 가장 흔한 것은 근위 세뇨관 장애, 즉 de Toni-Debré-Fanconi 증후군 혹은 단독성 신세뇨관 산중이고, 그밖에도 유사 Bartter 증후군, 만성 세뇨관·간질성 신염 등이 있으며, 사구체 신병증은 드물게 보고되어 있다. 한편 이들중 세뇨관 기능장애는 주로 미토콘드리아 DNA(mtDNA)의 다량 결손과 연관되어 있으며, 사구체 신병증은 모두 mtDNA 중 tRNA<sup>Leu</sup>(UUR) 유전자 내 3243 위치의 A to G 점성 돌연변이, 즉 이미 잘 알려진 MELAS 증후군과 연관된 돌연변이에 기인한다. 이때 관찰되는 사구체 병변은 국소성 분절성 사구체 경화증의 소견을 보이며 신증후군으로 발현하여 steroid에 반응하지 않고 만성신부전으로 진행된다. 상당수의 환자는 자발적 혹은 steroid-유발성 당뇨병을 동반한다. 특히 일부 환자는 감각신경성 난청을 동반하고 가족력상 미토콘드리아 세포병증의 특징인 모계 유전을 하기 때문에 Alport 증후군과 감별을 요하기도 한다. 우리 나라에서도 MELAS 돌연변이와

연관된 사구체 신병증이 한 가족에서 보고되어 있다.

## 결 론

유전성 신질환은 임상적으로 혼한 질환은 아니다.  
그러나 이들 질환에서 규명되는 분자 유전학적 병인

론에 대한 정보는 이들 질환의 새로운 진단, 예방, 치료법 개발뿐 아니라 신장학의 대부분을 차지하는 후천성 신질환의 연구에 있어서도 적절하게 응용될 수 있다는 점에서 이 분야 학문의 중요성이 있고, 이러한 무한한 잠재력이 이 분야 연구의 중요성을 더해 준다고 하겠다.