

**Uterogloblin exon1 5' untranslated region (UTR)의 유전자다형성이
IgA 신병증의 진행과 단백질발현에 미치는 영향**
김연수, 정수환, 오윤규, 권도윤, 임춘수, 안규리, 한진석, 김성권, 이정상
서울의대 내과학교실, 서울대학교병원 임상의학연구소.

Uterogloblin (UG)은 항염증작용과 면역조절작용을 갖는 단백질로서 인체의 여러 상피세포에서 분비되는 물질이다. Zheng 등은 UG를 없앤 유전자 조작 생쥐에서 인체의 IgA 신병증과 유사한 사구체신염이 발생함을 보고하였다 (Nature Med. 1999, 5:1018). UG exon1의 5'UTR은 다양한 transcriptional factor에 대한 binding site를 가지고 있어 유전자 다형성이 UG의 발현에 이상을 가져올 수 있는 가능성을 내포하고 있다. 연구자들은 UG exon1의 5' UTR 부위 중 38번째 핵산의 유전자 다형성 (adenine (A) → guanine (G))이 단백질발현에 영향을 미쳐 IgA 신병증의 진행에 관여할 것이라는 가정하에 본 연구를 수행하였다. 서울대학교병원에서 IgA 신병증으로 진단받고 5년이상 경과된 환자 60명을 대상으로 말초혈액에서 DNA를 추출한 후 heteroduplex analysis, DNA sequencing, PCR후 제한효소처리를 시행하여 유전자 다형성을 파악하였으며 그 결과를 신질환의 진행여부, 혈청내 IgA-fibronectin complex의 양 등과 비교하였다. 60명의 대조군에서 일반인의 유전자 다형성 빈도를 조사하고 환자들의 빈도와 비교하였다. 또한 이 부위의 유전자 다형성이 단백질발현에 영향을 주는지 알아보기 위하여 A를 갖는 5'UTR과 G를 갖는 5'UTR을 각각 cloning하여 luciferase assay법으로 단백질발현 정도를 비교하였다.

IgA 신병증 환자의 경우 5'UTR의 38번째 핵산이 AA인 경우가 17명(28%), AG인 경우가 26명(43%)이었으며 GG인 경우가 17명(28%)으로 정상대조군의 13명(22%), 36명(60%), 11명(18%)과 비교하여 유전자 다형성 아형의 빈도는 차이가 없었다. 60명의 IgA 신병증 환자를 86.5개월(60-170; median, range)간 추적관찰하였을 때 혈청 creatinine (Cr)이 2.0mg/dL 이상으로 증가하거나 기저값의 2배이상으로 증가된 경우는 19명이었다. 이를 유전자 아형으로 구분하여 보면 AA type 17명중 8명에서, AG type 26명중 10명에서, GG type 17명중 1명에서 신질환의 진행이 관찰되어 AA type일 경우 신질환의 진행 위험성이 GG type에 비하여 7.6배 ($p=0.0307$)였으며 AG type 일 경우 GG type에 비해 5.4배 ($p=0.06$)의 위험성을 가지고 있었다. UG 유전자 아형에 따른 단백질량, 고혈압 여부, 혈청 IgA 농도, IgA-fibronectin complex 농도에는 차이가 없었다. 조직검사시 혈청 Cr값은 AA type 1.5mg/dL, AG type 1.3mg/dL, GG type 1.0mg/dL로 AA, AG type이 GG type에 비해 유의하게 높았다 ($p=0.010$, $p=0.033$). 신질환이 진행된 환자와 정상 신기능을 가진 환자 사이의 나이와 추적관찰기간은 차이가 없었다. 5'UTR을 cloning하여 A와 G 핵산의 차이가 단백질발현에 차이를 가져오는가를 확인하기 위하여 luciferase assay를 시행하였을 때 A일 경우 G에 비하여 발현정도가 70% 감소하였다.

이상의 결과로 연구자들은 IgA 신병증의 진행에 UG exon1 5' UTR의 유전자 다형성이 깊이 관계하며 이는 항염증 및 면역억제기능을 가진 UG의 단백질발현 차이에서 기인하였을 것이라는 가능성을 제시하였다.

소변 Transforming growth factor-β1 농도와 IgA 신병증의 진행
임홍서, 신규태, 김승경, 마경애, 이재욱*, 김홍수, 김도현
아주대학교 의과대학 신장내과, 임상병리과*

Transforming growth factor-β (TGF-β)는 신조직 경화 과정에 관여하는 cytokine 으로서 만성 신장질환의 점진적 진행에 중요한 역할을 하는 것으로 알려져 있다. 소변에서의 TGF-β 농도는 신조직의 TGF-β 상태를 반영하며 따라서 여러 만성 사구체 질환에서 소변 TGF-β 농도가 증가하는 것으로 알려져 있다. 그러나 신질환 진행과 소변 TGF-β 농도와의 관계에 대한 임상적 연구는 거의 전무하며, 아직 여러 사구체 질환에서 소변 TGF-β에 대하여 더 많은 연구결과가 필요하다. 본 연구자들은 IgA 신병증 환자의 소변 TGF-β1 농도를 측정하여 소변 TGF-β1 농도가 IgA 신병증 진행에 미치는 영향을 알아보려 하였다. 신 조직 검사로 확진된 37 명의 IgA 신병증 환자의 소변을 최초 방문에서 8.0 ± 9.5 일에 채취하여 ELISA 로 total TGF-β1 농도를 측정하고 같은 검체에서 creatinine (Cr) 농도를 측정하여 TGF-β1/Cr 비 (pg/mg)를 구하였다. End point 는 1.5 년 까지 혈청 Cr 이 처음 방문 수치와 1.5 배 증가하는 것으로 하였다. 12 명의 건강한 사람에서 대조군으로서 소변을 채취하였다. 대조군과 IgA 신병증 환자의 소변 TGF-β1 농도는 각각 0.24 ± 0.18 pg/mg, 1.07 ± 1.17 pg/mg 이었다 ($p < 0.001$). Cox regression analysis 에서 소변 TGF-β1 만이 end point 결과에 유의하였으며 ($p=0.043$), 나이 ($p=0.46$), 평균혈압 ($p=0.76$), 최초 혈청 Cr ($p=0.36$) 및 최초 일일 단백뇨 ($p=0.09$)는 그렇지 않았다. 대조군의 소변 TGF-β1 농도 + 2 standard deviation (0.6 pg/mg)을 cut-off point 로 IgA 신병증 환자를 두군으로 나누어 Kaplan-Meier analysis 하였을 때 소변 TGF-β1 농도가 0.6 pg/mg 인 환자의 end point 도달율이 유의하게 높았으며 ($p=0.007$), stratification factor 고려시 평균혈압 110 mmHg 이하 ($p=0.008$), 단백뇨 3.5 g/day 이하 ($p=0.009$), 혈청 Cr 1.5 mg/dl 이하 ($p=0.01$)에서 통계학적으로 유의하였다. 혈청 Cr 은 소변 TGF-β1 농도와 상관관계가 있었으며, ($r=0.50$, $p=0.002$), 소변 TGF-β1 농도가 0.6 pg/mg 이상인 군에서 이하인 군 보다 높았다 (1.44 ± 0.55 mg/dl, 1.14 ± 0.27 mg/dl, $p=0.04$). 평균혈압 110 mmHg, 단백뇨 3.5 g/day, 혈청 Cr 1.5 mg/dl 를 기준으로 각 두 군으로 나누어 Kaplan-Meier analysis 하였을 때 end point 도달에 통계적으로는 유의한 차이가 없었다. 결론적으로 소변 TGF-β1 농도는 IgA 신병증 진행의 independent risk factor 이며 향후 지속적인 추적관찰로 더욱 장기적 연구결과가 요구된다 할 것이다.