

### 상염색체 우성 다낭신의 임상경과와 안지오텐시노겐 유전자 M235T 및 안지오텐신 II 수용체 유전자 A1166C 다형성의 연관관계

성균관 대학교 의과대학 강북삼성병원 내과, 서울대학교 생물학과\*

이규백, 김향, 김연경\*, 이정주\*

상염색체 우성 다낭신(Autosomal dominant polycystic kidney disease, 이하 ADPKD)의 임상경과는 30 세 이전에 신장에 낭종들이 발생하고, 이어서 고혈압, 신부전이 생기고, 60 세 이전에 약 50% 환자에서 말기신부전으로 진행된다. 그러나 말기신부전 발생 연령이 다양하며, 같은 유전자를 가진 가족간에도 임상적 차이를 보여서 유전적-임상적 불일치를 보여준다. 레닌-안지오텐신 계는 ADPKD 의 고혈압을 유발시키고, 신낭종 세포의 성장인자로 작용하는 중요한 인자이다. 따라서 레닌-안지오텐신 계의 활성도에 영향을 미칠 수 있는 안지오텐시노겐 유전자(Angiotensinogen gene, 이하 AGT) M235T 및 안지오텐신 II 수용체 유전자(Angiotensin II receptor, 이하 ATR) A1166C 다형성이 ADPKD 의 임상경과 영향을 줄 것으로 생각하고 본 연구를 시행하였다. ADPKD 환자 108 명과 고혈압이 없는 105 명의 일반인을 대상으로 AGT M235T 및 ATR A1166C 다형성을 검사하고, 환자들의 임상경과를 분석하였다.

1. ADPKD 환자의 연령은 46± 14(mean± S.D.)세 이고, 남녀비는 58:50 이었다. AGT M235T 다형성은 ADPKD 환자에서 MM 형이 4명, MT 형이 33명, TT 형이 71명이고, 고혈압이 없는 일반인 MM 형이 3명, MT 형이 37명, TT 형이 65명 이었다. ATR A1166C 다형성은 ADPKD 환자에서 AA 형이 96명, AC 형이 11명, CC 형이 1명 이었고, 고혈압이 없는 일반인 AA 형이 94명, AC 형이 11명, CC 형이 0명 이었다. 모두 Hardy-Weinberg 평형에서 벗어나지 않았고, 유전자 빈도에 차이가 없었다.
2. ADPKD 환자에서 고혈압은 64명(59%)이었으며, MM+MT 군에서 22/37명(59%), TT 군에서 42/71명(59%) 이었다. AA 군에서 58/96명(60%), AC+CC 군에서 6/12(50%) 이었다. AGT M235T 다형성과 ATR A1166C 다형성에 따른 고혈압의 유병율의 차이는 없었다( $P>0.05$ ).
3. 말기신부전은 24명(22%)이었으며, 말기신부전 발생연령은 54± 9 세 이었다. 말기신부전의 발생연령은 MM+MT 군에서 50± 9 세, TT 군에서 56± 8 세 이었다. AA 군에서 54± 8 세, AC+CC 군에서 52± 14 세 이었다. AGT M235T 다형성과 ATR A1166C 다형성에 따른 말기신부전의 발생연령은 차이가 없었다( $P>0.05$ ). 또한 AGT M235T 다형성과 ATR A1166C 다형성에 따른 신장 생존율도 유의한 차이가 없었다( $P>0.05$ ).

본 연구 결과 ADPKD 환자와 고혈압이 없는 일반인은 AGT M235T 및 ATR A1166C 다형성에 따른 유전자 빈도에 차이가 없었다. ADPKD 환자에서 AGT M235T 및 ATR A1166C 다형성에 따른 고혈압의 유병율과 말기신부전의 발생시기는 차이가 없었다. AGT M235T 및 ATR A1166C 다형성은 ADPKD 의 임상경과와 연관성이 없었다.

### B10

#### 한국인 상염색체 우성 다낭신 환자의 PKD1과 PKD2 유전자 돌연변이 분석

이현선, 안규리, 채희진, 이은주, 황영환, 황대연, 이준진, 김연수, 한진석, 김성권, 이정상

서울대학교 병원 임상의학연구소, 서울대학교 의과대학 내과학교실

상염색체 우성 다낭신(Autosomal dominant polycystic disease ; ADPKD)은 상염색체 우성질환 중 가장 흔한 질환으로, 양측 신장의 다발성 낭종을 특징으로 한다. ADPKD는 인구 약 1000명 중 1명의 빈도로 발생하며, 한국인 투석환자의 약 2%를 차지하는 것으로 알려져 있다. ADPKD는 3개의 유전자 중 하나의 유전자에 존재하는 돌연변이들에 의해 발병되는 것으로 알려져 있으며, 16번 염색체에 위치하는 PKD1 유전자의 돌연변이에 의해 발병되는 환자가 약 85-90% 가량을 차지하고, 나머지 10-15%가 4번 염색체에 위치하는 PKD2 유전자의 돌연변이에 의해 발병되는 것으로 알려져 있다. 현재까지 PKD1과 PKD2 유전자에서 약 86개의 돌연변이들이 서양인에서 검색되었는데 한국인 ADPKD와 관련된 돌연변이 검색은 매우 부족하다. 본 연구자들은 ADPKD를 일으키는 원인 돌연변이의 특성과 빈도를 알아보기 위하여 genomic PCR과 SSCP 분석을 이용하여, 한국인 ADPKD 70가계에서 PKD1, PKD2 유전자의 돌연변이를 검색하였다. PKD1 유전자는 동일 염색체에 위치하고 있는 duplicated region의 존재로 인해 PKD1 유전자의 돌연변이 검색은 3' single copy region에 제한되었다.

실험 결과 PKD1 유전자의 exon 36번과 46번에서 2개의 missense mutation(G3601S, P4254S), 그리고 PKD2 유전자의 exon 13번에서 truncated protein의 생성과 관련된 nonsense mutation(R803X)이 검색되었으며, 이들 돌연변이들은 본 실험을 통해 처음으로 검색된 것이다. 이와 같은 실험결과들은 ADPKD의 발병에 있어 매우 다양한 돌연변이들이 관여한다는 사실을 추정케 하며, 이는 PKD1과 PKD2 유전자의 질병과의 연관성을 이해하는데 도움을 줄 것이다.