

## 유전성 저인산혈증 구루병 환자에서 PHEX 유전자 검색 및 돌연변이 PHEX 단백질 발현에 대한 기능적 연구

서울대학교 의과대학 어린이병원 소아과

정해일 · 조희연 · 하일수 · 최 용

**목적** : 저인산혈증 구루병은 PHEX 유전자 이상에 의한 반성 유전 저인산혈증 구루병, FGF23 유전자 이상에 의한 상염색체 우성 저인산혈증 구루병, 과칼슘뇨증을 동반한 저인산혈증 구루병, 종양 연관 골연화 등이 포함되며, 최근에 이들 질환에 대한 분자 수준의 병인 기전이 밝혀지고 있다. 본 연구에서는 저인산혈증 구루병 환자에서 유전형-표현형의 상관 확인, 발견된 돌연변이 단백질의 세포내 발현 이상 등을 확인하여 분자 수준의 병태 생리를 확인하고자 하였다.

**방법** : 환자들의 말초혈액 RNA 및 DNA로 부터 PHEX 및 FGF23 유전자 전체 coding 부위에 대한 (역전사)-PCR 및 염기서열분석으로 유전자 진단을 하고, 발견된 유전형과 임상 표현형의 상관을 분석하였다. 한편 5'-말단부에 myc 단백질 coding 염기를 삽입한 wild-type PHEX cDNA 전장을 cloning 하고, 발견된 PHEX 유전자 돌연변이 중 3종류 (P534L, G572D 및 R747X)에 해당하는 site-directed mutagenesis를 시행하였다. Wild-type 및 돌연변이 PHEX cDNA를 배양 COS-7 세포에 transfection 시킨 후 단백질의 세포내 발현을 anti-myc 항체로 관찰하였다.

**결과** : 전체 환자는 전형적인 저인산혈증 구루병의 임상 및 검사 소견을 보이는 20명 (남:여=4:16)의 proband였으며, 이중 5명은 가족력이 확인되었다. 11명 (55%)의 환자에서 10 종류의 PHEX 돌연변이가 확인되었으며, FGF23 유전자 이상은 전례에서 발견되지 않았다. 돌연변이가 확인된 11명과 확인되지 않은 9명 사이에 임상 표현형의 차이는 없었다. Nonsense 혹은 frame-shift를 초래하는 돌연변이를 가진 환자 (8명)가 missense 혹은 frame-shift를 초래하지 않는 돌연변이를 가진 환자 (3명)에 비해 골격 질환이 심한 경향이 있었지만 통계적으로 유의하지는 않았다. 돌연변이가 있는 환자 중 남녀간에도 임상 표현형의 차이는 없었다. 약물 투여에 대한 환자들의 순응도는 낮았으며, 추적기간 중 신석회화 (55%), 간헐적 과칼슘뇨증 (80%), 현미경적 혈뇨 (20%), 신성 당뇨 (30%) 등의 소견이 확인되었고, 최종 혈청 creatinine 치는 정상으로 유지되었다. 신성 당뇨의 동반 유무에 따른 임상 표현형의 차이는 없었다. 성장지연은 치료와 더불어 호전되었지만 대부분 정상 신장에는 못 미쳤다. 한편 P534L, G572D 및 R747X 돌연변이 PHEX 단백질의 세포내 발현은 wild-type 단백질 발현과 차이를 보였다.

**결론** : 저인산혈증 구루병 환자의 약 반수에서 PHEX 유전자 돌연변이가 확인되었다. 유전형과-표현형의 상관관계는 뚜렷하지 않았고, 현재의 치료법은 안정성과 효과에 있어서 만족스럽지 못하다. 한편 일부 환자에서 발견되는 missense 돌연변이는 세포내 단백질 발현에 이상을 초래하는데, 이러한 단백질 trafficking의 조절을 이용한 새로운 치료법 개발도 시도해 보아야 한다.