

신증후군 환자의 소변 단백질체 분석 및 바이오마커 발굴

경희대학교 의과대학 신장내과학교실¹, 경희대학교 의과대학 생리학교실²

최영욱¹, 송민영², 김세연¹, 김양균¹, 문주영¹, 정경환¹, 이태원¹, 임천규¹, 박강식², 이상호¹

The Urine Proteome Profiling and Biomarker Discovery in Primary Nephritic Syndrome

Young-Wook Choi¹, Min-Young Song², Se-Yun Kim¹, Yang-Gyun Kim¹, Ju-Young Moon¹
Kyung-Hwan Jeong¹, Tae-Won Lee¹, Chun-Goo Ihm¹, Kang-Sik Park², Sang-Ho Lee¹

Division of Nephrology Department of Internal Medicine¹,
Kyung Hee University Hospital at Gangdong College of Medicine Kyung Hee University
Department of Physiology² Kyung Hee University School of medicine

Background: 소변 단백질체학을 이용한 바이오마커 연구는 신장 질환의 병태생리와 감별 진단법 개발에 활발히 이용되고 있다. 단백뇨를 특징으로 하는 신증후군을 임상에서 진단하기 위해선 조직검사가 필수적이다. 본 연구에서는 신증후군의 대표질환인 MCD, MGN, FSGS는 발병 및 손상 기전에 따라 소변 단백질체의 profile이 다를 것이라 가정하고, 단백질체학 분석법을 이용하여 각 신증후군 질병특이적 단백질 바이오마커를 발굴하고자 하였다.

Methods: 신증후군 소변 단백질체 profile 분석을 위해 신증후군 환자 12명(MCD, MGN, FSGS 각각 4명)과 정상 대조군 4명의 소변을 사용하였다. 소변 단백질을 농축을 위해 10 kDa 한외여과막을 이용하였고, 농축된 소변내의 다량 존재하는 대표적인 17개의 혈장 단백질을 MARCS를 사용하여 제거한 후 in gel digestion을 통해 펩타이드를 획득하여 LC-MS/MS로 분석하여 단백질을 동정하였다. 동정된 단백질은 clustering과 t-test를 통해 바이오마커 후보 단백질을 선별하였고 후보 단백질은 western blot으로 확인하였다. 바이오마커의 검증을 위해 신증후군 환자 55명(MCD 14명, MGN 36명, FSGS 5명) 비신증후군 환자 9명(IgAN 9명), 정상 대조군 8명의 소변을 검증군으로 사용하여 5개의 후보 바이오마커를 ELISA를 이용하여 측정하였다.

Results: 본 연구에서는 LC-MS/MS를 활용하여 신증후군 환자의 소변에서 209개의 단백질을 동정하였다. Clustering 분석과 t-test를 통해 MCD, MGN, FSGS 특이적 발현 양상을 발견하였고, 19개의 바이오마커 후보 단백질을 선정하였다. 바이오마커 후보 단백질 중 감별 진단의 예측력이 높은 상위 5개의 단백질을 표적으로 Western blot을 통해 검증한 결과 LC-MS/MS 데이터와 일치하는 것을 확인하였다. 또한 확인된 5개의 바이오마커를 검증군에서 ELISA 검증결과 신증후군을 질환별로 구별하는데 있어 유의적으로 높은 민감도와 특이도를 보였다.

Conclusion: 신증후군 환자의 소변 단백질체 분석은 질병 특이 바이오마커 발굴에 유용하게 활용될 수 있다. 추후, 임상 적용을 위해 위 5개의 바이오마커의 유용성에 대한 대단위 임상연구를 통한 검증이 필요할 것으로 사료된다.

Key Words: 바이오마커, 프로테오믹스, 신증후군

Biomarker, Proteomics, Nephrotic syndrome