

## Alport 증후군과 Novel Type IV Collagen

서울대학교 의과대학 소아과학교실

### 정 해 일

Alport 증후군은 진행성 신염, 난청, 눈의 이상 등의 소견을 특징으로 하는 질환으로서 그 임상상 및 유전형은 매우 다양하지만 대부분 성염색체 우성으로 유전한다. 최근 성염색체성 Alport 증후군 환자들에서 X 염색체에 존재하는 제IV형 collagen 중  $\alpha 5$  chain 유전자 (COL4A5)의 결함이 밝혀져 이에 대한 병인기전적 연구가 활발하다.

한편 대부분의 성염색체성 Alport 증후군 남자환자의 사구체 기저막 및 lens capsule등 여러 기저막에서  $\alpha 5$  chain ( $\alpha 5(IV)$ )뿐 아니라  $\alpha 3(IV)$  및  $\alpha 4(IV)$  chain 즉 제IV형 collagen의 전체 novel chain들이 결핍되어 있음이 알려져 있다. 그렇다면 과연 X 염색체에 존재하는 COL4A5 유전자의 결함이 어떻게 2번 염색체에 유전자 부위를 갖는  $\alpha 3(IV)$  및  $\alpha 4(IV)$  단백질의 표현 장애를 동반하는가라는 의문이 제기된다.

최근 일련의 보고에 따르면 인체 기저막 내에서 novel chain들은 서로 조립하여 novel chain network을 형성하는데 이는 제IV형 collagen의 classical chains ( $\alpha 1(IV)$  및  $\alpha 2(IV)$ )로 구성된 classical chain net-

work과는 서로 독자적으로 존재함에 대한 증거들을 제시하고 있다. 즉 novel chain들은 전신 기저막에 공통 존재하는 classical chain들과는 달리 특정 장기 기저막에 제한적으로 분포하고, 발생학적으로도 서로 다른 시기에 표현되며, 몇몇 사구체 질환의 진행과정 중에서도 서로 다른 시간적, 공간적 분포를 보인다. 또한 in vitro에서 면역화학적 방법으로 novel chain NC1 분자들로만 구성된 NC1 hexamer와 classical chain NC1 분자만으로 구성된 NC1 hexamer가 서로 독립적으로 존재하며 novel chain간의 상호작용에 중요한 역할을 담당하리라 생각되는  $\alpha 3(IV)$  NC1- $\alpha 5(IV)$  NC1 heterodimer의 존재를 발견하였다.

결국 Alport 증후군의 사구체 기저막 내에는 기본적으로  $\alpha 5(IV)$  chain의 결함이 있으며 그 결과 novel chain NC1의 독특한 heterodimer 형성에 장애가 오고 따라서 전체 novel chain network의 결함으로 발현한다는 병인기전을 추론할 수 있다. 이러한 가설은 나아가서 COL4A5 유전자 변이의 정도나 위치에 따른 단백질 표현 및 임상상의 차이를 설명할 수도 있다 하겠다.