

유전성 사구체 신질환의 최신지견

서울대학교 의과대학 소아과학교실

정 해 일

Updating Hereditary Glomerular Diseases

Hae Il Cheong

Department of Pediatrics, Seoul National University Childrens Hospital

사구체 신질환의 주된 증상의 하나인 단백뇨는 사구체 여과 장벽 (glomerular filtration barrier) 기능의 소실에 기인한다. 사구체 여과 장벽은 구조적으로 사구체 내피세포, 사구체 기저막 (glomerular basement membrane, GBM) 및 사구체 상피세포 (족돌기세포)의 족돌기 (foot process)와 족돌기 사이 사이를 연결하는 slit diaphragm으로 구성된다. 최근 사구체 여과 장벽을 이루는 구조물들에 특이하게 발현하는 여러 종류의 단백질이 알려지고 있으며, 더불어 이들 단백질의 유전적 결함이 임상적 혹은 실험 동물에서 다양한 종류의 사구체 신질환을 유발함이 보고되고 있다. 따라서 전체 유전성 사구체 신질환을 일차적 병소의 위치에 따라 아래와 같이 분류할 수 있다.

GBM 이상 질환 (GBM disorders)

GBM은 제IV형 collagen, laminin 등 세포외 기질로 구성된 막성 구조물이다. 현재까지 알려진 GBM 이상 질환으로는 제IV형 collagen novel α chain 유전자 ($\alpha 5$ (IV), $\alpha 3$ (IV) 및 $\alpha 4$ (IV)을 encoding 하는 *COL4A5*, *COL4A3* 및 *COL4A4* 유전자) 돌연변이에 의한 Alport 증후군, *COL4A3* 및 *COL4A4* 유전자 돌연변이에 의한 상염색체 우성 thin GBM disease의 일부, 그리고 laminin $\beta 2$ chain 유전자 (*LAMB2* 유전자) 돌연변이에 의한 Pierson 증후군 등이 있다.

족돌기 세포 이상 질환 (Podocytopathies)

Slit diaphragm을 구성하는 주요 성분인 nephrin (*NPHS1* 유전자)의 유전적 결함은 Finnish 형 선천성 신증후군을 초래하고, 족돌기 세포막에 특이적으로 발현하는 podocin (*NPHS2* 유전자)의 이상은 스테로이드 저항성 신증후군을 유발하며, 족돌기 세포내에 발현하는 phospholipase C $\epsilon 1$ 을 encoding 하는 *PLCE1* 유전자의 돌연변이도 심한 신증후군을 초래하여 *NPHS3* 유전자라고도 불리운다. 이상 세가지 유전자 이상은 상염색체 열성으로 유전하며 신생아를 포함한 어린 소아에서 주로 발병한다.

족돌기 세포 내 filamentous actin의 구조를 유지하는데 필요한 α -actinin-4 (*ACTN4* 유전자)와 족돌기 세포 내로의 calcium ion 유입을 매개하는 것으로 알려진 transient receptor potential cation channel 6 즉 *TRPC6* (*TRPC6* 유전자)의 유전적 결함은 상염색체 우성 국소성 분절성 사구체 경화증 (focal segmental glomerulosclerosis, FSGS)을 초래하여 이 두 질환을 각각 상염색체 우성 FSGS type 1 및 type 2로 부르기도 한다. 이 질환들은 유전성 질환임에도 불구하고 주로 성인에서 발병한다.

족돌기 세포 핵 전사 인자(nuclear transcription factor) 이상 질환

신장의 발생 및 분화과정 중 여러 종류의 족돌기 세포 핵 전사 인자들의 역할이 중요하며, 이들 전사 인자의 유전적 이상이 사

구체 신질환을 유발할 수 있다. Wilms tumor 억제인자로 알려진 *WT1* 유전자는 zinc finger motif를 갖는 전사 인자 중 하나이며 *WT1* 유전자의 이상은 Deny-Drash 증후군, Frasier 증후군 혹은 isolated diffuse mesangial sclerosis 등의 질환을 유발할 수 있다. 한편 LIM homeobox 전사 인자의 하나인 *LMX1B* 유전자는 nail-patella 증후군을 초래하며 일부 환자에서는 GBM의 구조적 이상을 동반하는 사구체 신질환이 병발한다.

기타 질환

Mitochondria 내 leucine tRNA (tRNA^{Leu}) 유전자 이상은 MELAS 증후군을 초래하는데 일부 환자에서 FSGS가 동반된다. 일부 유전성 사구체 질환은 원인 유전자는 확인되었지만 정확한 발병 기전이 밝혀지지 않고 있는데, non-muscle myosin heavy chain IIA를 encoding 하는 *MYH9* 유전자의 이상은 Alport 증후군과 유사한 임상 양상을 보이는 Fechner 증후군 혹은 Epstein 증후군을 초래하고, *COQ2* 혹은 *PDSS2* 유전자 이상에 의한 CoQ10 결핍증 환자의 일부에서는 FSGS에 의한 신증후군이 동반된다.

현재까지 많은 종류의 유전성 사구체 신질환에서 분자유전학적 병인이 확인되었다. 그러나 극히 예외적으로 *PLCE1* 유전자 돌연변이에 의한 신증후군 환자의 일부가 스테로이드 혹은 면역억제제에 반응을 보일 뿐 나머지 모든 환자들은 치료에 반응하지 않고 대부분 말기 신질환으로 진행된다. 앞으로 분자 수준의 병인에 의거한 새로운 치료법 개발에 대한 연구가 절실하며, 이러한 새로운 치료법은 임상적 빈도가 훨씬 높은 후천성 사구체 신질환의 치료에도 응용이 가능하리라 사료된다.