

## Basic principles of teratogenesis

### 전종관

서울대학교 의과대학 / 산부인과

기형학이란 비정상적인 발달 상태를 일으키는 모든 환경적 영향을 다루는 연구분야이다. 현재 알려져 있는 기형유발인자는 화학물질, 바이러스, 환경인자, 물리적 요인, 그리고 약제 등이 있다. 산전에 먹었던 약제나 특정 환경에 노출된 병력이 출생후 신생아에서 보이는 기형의 원인으로 생각할 수도 있지만 그 인과 관계를 밝히는 것이 쉽지 않다.

기형과 기형유발인자와의 인과 관계를 설정하기 위하여는 매우 엄격한 검증이 필요하다. 먼저, 특정 기형에 대하여 정확한 기술이 있어야 한다. 하지만 같은 형태의 기형도 여러가지 다른 원인에 의하여 나타날 수 있으며 한가지 원인에 의하여 여러가지 기형이 나타날 수도 있다. 두번째는 그 인자가 태반을 통과해야 한다. 세번째는 기형 유발인자가 특정 기관이 발생하는 시기에 작용해야 한다. 그 시기의 구분은 착상전기와 배아기, 그리고 태아기로 나눈다. 일반적으로 각 장기의 발달이 활발하게 일어나는 배아기에 작용할 경우 가장 심각한 문제를 야기할 수 있다고 생각되고 있다. 그러나 착상전기나 태아기가 기형의 발생으로부터 안전하다고 할 수는 없다. 역학적 연구 결과가 일관성을 보여야 한다. 기형의 가능성이 있다고 보고되었던 많은 제제들이 추가 연구에 의하여 결론이 뒤바뀌는 예는 허다하다. 따라서 여러 역학 연구에서 일관된 결과를 보일 경우 가능성은 높아진다고 하겠다. 또한 동물 실험 결과 특정 기형이 발생했다면 사람에서도 그러한 기형이 발생할 가능성이 높아지지만 종(species)에 따른 차이가 있을 수 있어 동물 실험 결과를 바로 사람에게 적용할 수는 없다.

기형이 발생하는 병리는 세포사(cell death), 비정상적 세포 분화, 조직 성장 이상, 혹은 발생중 정지 등이 있다. 그러나 어떠한 기전에 의하여 이러한 변화가 나타나는 지에 대하여 아직 확실히 알려져 있지 않지만 몇 가지 가설들이 제시되었다. 첫째, 엽산 대사의 이상에 의하여 발생할 수 있다고 생각된다. 엽산은 RNA와 DNA 합성에 co-factor로 작용할 뿐 아니라 단백질, 지질의 메틸화에 필요한 메티오닌생성에 필수적이다. 둘째, 산모에 투여된 약제의 대사과정에서 생긴 free oxide radical에 의하여 발생하는 기전을 들 수 있다. 셋째, 산모의 질병이 산모 혹은 태아의 유전적 구성과 상호 작용에 의하여 발생할 수 있다. 넷째, 태아가 유전적 소인이 있을 경우 특정 기형 발생의 위험이 높아질 수 있다. 다섯째, 발생과정에서 결정적인 역할을 하는 homeobox 유전자에 영향을 미쳐서 기형을 일으킬 수 있다. 여섯째, 정자가 특정 물질에 의하여 영향을 받아 변화를 일으켰을 경우에도 태아에서의 기형을 유발할 수 있다.

기형의 발생은 어느 한가지 원인에 의하여 발생할 수도 있지만 확인된 기형 유발 인자라고 하더라도 모든 개체에서 나타나는 것이 아니므로 유전적 소인도 중요한 결정 요소로 생각된다. 향후 약제에 대한 연구와 함께 유전적 소인도 병행하여 진행해야 할 것으로 생각된다.