

유전성 신질환의 최신 지견

서울대학교 의과대학
정 해 일

서 론

최근 10여년간에 걸쳐 진행된 분자유전학의 눈부신 발전은 신질환에서도 예외는 아니어서 많은 유전성 신질환들에 대한 분자 수준의 병인기전이 밝혀졌다. 이 시간에는 그중 유전성 사구체 신질환의 최신지견을 고찰하고자 한다.

유전성 사구체 신질환은 크게 혈뇨를 주증상으로 하는 신염 증후군(nephritis syndrome)과 단백뇨를 주증상으로 신증후군(nephrotic syndrome)으로 나눌 수 있으며 각각의 대표적 질환은Alport 증후군과 유전성 신증후군이다. 1990년대가 Alport 증후군을 중심으로 한 사구체 기저막(glomerular basement membrane, GBM)에 대한 연구가 꽃핀 시대라 하면 1990년대말 이후 2000년대에는 사구체 족돌기세포(podocyte)에 대한 연구가 그 뒤를 잇고 있다고 할 수 있다.

Alport 증후군

Alport 증후군은 대표적인 유전성 신염으로 특징적인 GBM의 변화를 동반하는 진행성 신염과, 감각신경성 난청 및 눈의 이상 등의 임상 소견을 보인다. 85-90%의 환자는 성염색체 우성 유전을 하며 나머지는 상염색체 열성 내지는 우성 유전의 가계력을 보인다. 본 질환은 GBM의 주요 구성 성분인 제IV형 collagen의 결함이 원인임이 밝혀졌다. 하나의 제IV형 collagen 분자는 3개의 (chain으로 구성되며 현재까지 6 종류의 (chain이 알려져 있는데 성염색체 우성 유전의 경우는 그중 (5 chain((5(IV))의 유전적 이상이, 상염색체 유전성인 경우는 (3 혹은 (4 chain ((3(IV), (4(IV))의 이상이 원인이다. 따라서 신생검 조

직이나 혹은 (5(IV) chain이 정상적으로 발현하는 피부 생검조직에서 면역조직화학법으로 (5(IV), (3(IV) 혹은 (4(IV)의 정상적 발현에 결함이 있음을 확인할 수 있으며 이를 실제 임상에서 진단의 한 방법으로 이용하고 있다. 성염색체 우성 유전의 경우 유전적 특성상 남자 환자에 심한 증상을 나타내지만, 상염색체 유전의 경우에는 성별에 따른 차이는 없고 남녀 모두 심한 증상을 보인다고 알려져 있다.

유전성 신증후군

최근까지 소아 신증후군에서 유전성 질환이 차지하는 빈도는 매우 적다고 알려져 왔다. 그러나 최근의 연구 결과에 따르면 가족력이 전혀없는 산발 발병 형태의 일부에서도 그 원인이 유전성 결함임이 확인되고 있어 유전성 질환의 중요성이 강조되고 있으며, 현재까지 확인된 유전성 신증후군들은 다음과 같다.

1. Finnish형 선천성 신증후군 (Congenital nephrotic syndrome of Finnish type, NPHS1).

NPHS1은 상염색체 열성 유전을 하는 선천성 신증후군으로 오래전부터 핀란드를 포함한 북유럽을 중심으로 많은 연구가 되어 왔다. 이 경우 단백뇨는 태아 때부터 시작되어 조산이나 거대태반 등 주산기 문제를 흔히 동반하고 양수내 (-fetoprotein의 증가로 산전 진단이 가능하다. 1998년 nephrin이라는 단백을 coding 하는 유전자(NPHS1 유전자)의 유전적 결함이 이 질환의 원인임이 알려졌다. 이 nephrin은 podocyte 사이사이를 연결하는 slit diaphragm의 주 구성 성분으로서 사구체 여과 장벽의 중요한 요소임이 확인되었다.

2. 상염색체 열성 스테로이드 저항성 신증후군 (NPHS2)

소아 원발성 신증후군의 가족성 발병에는 오래 전부터 보고되어 왔다. 이들 중 일부는 상염색체 열성 유전의 양상을 보이며, 발병 연령이 어리고, 빠른 속도로 신부전으로 진행하며 대부분 국소성 분절성 사구체 경화증(*focal segmental glomerulosclerosis, FSGS*)의 병리 소견을 보인다. 또한 일반적으로 FSGS 환자의 상당수가 신이식후 재발의 경향을 보이는데 반하여 이들 환자들은 재발을 하지 않는다. 2000년 Boute 등은 이런 환자를 대상으로 분자유전학적 연구를 시행하여 *podocin*이라는 단백을 encoding 하는 NPHS2 유전자에 돌연변이가 있음을 확인하였다. *Podocin*은 *podocyte*에 국한적으로 발현하는 단백질로 *nephrin* 및 *CD2AP* 등의 분자와의 상호 작용을 통하여 *slit diaphragm*과 *podocyte cytoskeleton*을 연결하므로써 사구체 여과 장벽을 안정시키는 역할을 하리라 추정된다. 이후 여러 보고에서 NPHS2 유전자 돌연변이가 가족성 신증후군뿐 아니라 가족력이 없는 스테로이드 저항성 신증후군 환자들의 상당 수(20 - 30%)에서도 발견됨이 확인되었다.

3. 상염색체 우성 유전 FSGS (FSGS1)

주로 성인에서 발견되는 (평균 발병 연령 20대) 상염색체 우성 유전 FSGS는 대부분 신증후군 범위 이하의 단백뇨를 동반하지만 일정 부분의 환자는 만성 신부전으로 진행한다. 2000년 Kaplan 등은 이들 환자에서 (- *actinin-4*를 encoding 하는 ACTN4 유전자 돌연변이를 확인하였다. (- *actinin-4*는 *actin-filament*를 crosslink하는 단백질로서 *podocyte*의 *actin cytoskeleton*을 조절하는 역할을 하리라 추정된다.

4. 신생 생쥐 신증후군

1999년 Shih 등은 CD2-associated protein (CD2AP) knockout mice에서 사람의 FSGS와 흡사한 병변이 발생함을 확인하였다. CD2AP는 세포질내 adapter 단백질로서 *nephrin*이 *podocyte*에 anchoring 하는데 중요한 역할을 한다. 하지만 아직 사람에서 이

에 해당하는 질환은 보고된 바 없다.

결 론

GBM이나 *podocyte*는 매우 분화된 세포 혹은 세포 외 기질로서 사구체 여과 장벽을 구성하고 있다. 1990년대 GBM에 대한 분자 수준의 구조 및 병인기전이 확인되고 최근 *podocyte*에 특이적인 많은 단백질이 확인되어 질병기전 즉 혈뇨 혹은 단백뇨 발생과의 연관이 규명되고 있다. 이러한 지식은 비단 유전성 신질환 자체뿐 아니라 많은 후천성 신질환에 있어서도 병인기전 규명에 지대한 공헌을 할 것이다. 특히 스테로이드 저항성 신증후군의 경우 분자 유전학적 연구는 병인기전 확인이라는 이론적, 학문적 의미 뿐 아니라 유전성 신질환 범위를 확대하고, 이들 환자에서 아무런 효과가 없이 심각한 부작용만을 초래할 수 있는 스테로이드 및 면역억제제 치료를 피할 수 있으며, 신이식 후 재발이 없음을 예측할 수 있다는 등 환자의 진단, 치료 및 예후 판단에 실제적이고 즉각적인 임상적 응용이 가능하다는 중요성이 있다. 즉 현재 소아 신증후군의 치료 원칙은 먼저 스테로이드 치료를 시도해 보고 반응이 없으면 신생검을 하여 조직 소견에 따른 2차 치료를 시도하는 것이지만 앞으로는 일차 스테로이드 치료에 반응이 없으면 신생검과 더불어 유전자 진단을 병행하고 유전자 이상이 발견되면 추가 치료를 하지 않는 방향으로 바뀌어야 될 것이다.

참 고 문 헌

1. Antignac C. Genetic models: clues for understanding the pathogenesis of idiopathic nephrotic syndrome. *J Clin Invest* 2002;109:447-9
2. Barker DF, Hostikka SL, Zhou J, Chow LT, Oliphant AR, Gerken SC, Gregory MC, Skolnick MH, Atkin CL, Tryggvason K. Identification of mutations in the COL4A5 collagen gene in Alport syndrome. *Science*

- 1990;248:1224-7
3. Boute N, Gribouval O, Roselli S, Benessy F, Lee H, Fuchshuber A, Dahan K, Gubler M-C, Niaudet P, Antignac C. NPHS2, encoding the glomerular protein podocin, is mutated in autosomal recessive steroid-resistant nephrotic syndrome. *Nature Genet* 2000;24:349-54(Erratum: *Nature Genet.* 25: 125 only, 2000)
 4. Hae Il Cheong, Hye Won Park, Il Soo Ha, Yong Choi: Mutational analysis of COL4A5 gene in Korean Alport syndrome. *Pediatr Nephrol* 2000;14:117-21
 5. Devarajan P, Spitzer A. Towards a biological characterization of focal segmental glomerulosclerosis. *Am J Kidney Dis* 2002;39:625-36
 6. Frishberg Y, Rinat C, Megged O, Shapira E, Feinstein S, Raas-Rothschild A. Mutations in NPHS2 encoding podocin are a prevalent cause of steroid-resistant nephrotic syndrome among Israeli-Arab children. *J Am Soc Nephrol* 2002;13:400-05
 7. Fuchshuber A, Gribouval O, Ronner V, Kroiss S, Karle S, Brandis M, Hildebrandt F. Clinical and genetic evaluation of familial steroid-responsive nephrotic syndrome in childhood. *J Am Soc Nephrol.* 2001;12:374-8
 8. Hostikka SL, Eddy RL, Byers MG, Hoyhtya M, Shows TB, Tryggvason K. Identification of a distinct type IV collagen α chain with restricted kidney distribution and assignment of its gene to the locus of X chromosome-linked Alport syndrome. *Proc Natl Acad Sci USA* 1990;87:1606-10
 9. Kaplan JM, Kim SH, North KN, Rennke H, Correia LA, Tong H-Q, Mathis BJ, Rodriguez-Perez J-C, Allen PG, Beggs AH, Pollak MR. Mutations in ACTN4, encoding (-actinin-4, cause familial focal segmental glomerulosclerosis. *Nature Genet* 2000; 24:251-6
 10. Karle SM, Uetz B, Ronner V, Glaeser L, Hildebrandt F, Fuchshuber A. Novel mutations in NPHS2 detected in both familial and sporadic steroid-resistant nephrotic syndrome. *J Am Soc Nephrol* 2002;13:388-93
 11. Kashtan CE, Michael AF. Alport syndrome. *Kidney Int* 1996;50:1445-63
 12. Kestila M, Lenkkeri U, Mannikko M, Lamerdin J, McCready P, Putaala H, Ruotsalainen V, Morita T, Nissinen M, Herva R, Kashtan CE, Peltonen L, Holmberg C, Olsen A, Tryggvason K: Positionally cloned gene for a novel glomerular protein-nephrin-is mutated in congenital nephritic syndrome. *Mol Cell* 1998;1:575-82
 13. Khoshnoodi J, Tryggvason K. Congenital nephrotic syndromes. *Current Opinion in Genetics and Development* 2001;11:322-7
 14. Lemmink HH, Mochizuki T, van den Heuvel LPWJ, Schroder CH, Barrientos A, Monnens LAH, van Oost BA, Brunner HG, Reeders S, Smeets HJM. Mutations in the type IV (3(COL4A3) gene in autosomal recessive Alport syndrome. *Hum Mol Genet* 1994;3:1269-73
 15. Lemmink HH, Schroder CH, Monnens LAH, Smeets HJM. The clinical spectrum of type IV collagen mutations. *Hum Mutat* 1997;9:477-99
 16. Shih NY, Li J, Karpitskii V, Nguyen A, Dustin ML, Kanagawa O, Miner JH, Shaw

AS. Congenital nephrotic syndrome in mice lacking CD2-associated protein. Science 1999;286:312-5

17. Somlo S, Mundel P: Getting a foothold in nephrotic syndrome. Nat Genet 2000;24:333-5