



임산부의 Myeloperoxidase 유전자다형성과 혈중 비타민 C 수준에 따른 모체의 산화 스트레스와 출생체중

박보현¹ · 김영주^{2,6} · 박은애^{3,6} · 이화영^{4,6} · 하은희^{1,6} · 박종순² · 김정연¹ · 홍운철⁵ · 박혜숙^{1,6}

¹이화여자대학교 의과대학 예방의학교실, ²이화여자대학교 의과대학 산부인과학교실, ³이화여자대학교 의과대학 소아과학교실,
⁴이화여자대학교 의과대학 해부학교실, ⁵서울대학교 의과대학 예방의학교실, ⁶이화여자대학교 의과학연구소

Myeloperoxidase Polymorphism and Vitamin C Levels during Pregnancy Affect Maternal Oxidative Stress and Their Neonatal Birth Weights

Bohyun Park¹, Young-Ju Kim^{2,6}, Eun Ae Park^{3,6}, Hwayoung Lee^{4,6}, Eun-Hee Ha^{1,6},
Jongsoon Park², Jeongyoun Kim¹, Yun-Chul Hong⁵ and Hyesook Park^{1,6}

¹Department of Preventive Medicine

²Department of Obstetrics and Gynecology

³Department of Pediatrics, ⁴Department of Anatomy, Ewha Womans University, Seoul 120-750

⁵Department of Preventive Medicine, Seoul National University, Seoul 110-799

⁶Medical Research Institute, Ewha Womans University, Seoul 120-750, Korea

Received April 16, 2004; Accepted June 24, 2004

ABSTRACT. This study aimed to determine the association of maternal oxidative stress and adverse pregnancy outcome with serum vitamin C concentration and a myeloperoxidase (MPO) genetic polymorphism during pregnancy. We investigated 450 pregnant women who visited Ewha Womans University Hospital for prenatal care during gestational weeks 24-28. During the second trimester, we measured serum vitamin C levels and urinary 8-hydroxyde-2'-deoxyguanosine (8-OHdG) and malondialdehyde (MDA) as an oxidative stress biomarker. We determined the presence of a maternal MPO polymorphism (G-to-A substitution at nucleotide 463) using a PCR-RFLP assay. We compared the level of oxidative stress and birth weight with the vitamin C concentration and the presence of the MPO polymorphism. The mean level of maternal oxidative stress tended to be higher and the birth weight lower for MPO type A/A than for types A/G and G/G. Vitamin C levels above the 75 percentiles were associated with reduced concentrations of urinary MDA and 8-OHdG but increased birth weight. Our data demonstrate that oxidative stress and neonatal birth weight are associated with the MPO genetic polymorphism, with the association modified by the maternal vitamin C levels.

Keywords: Myeloperoxidase, Polymorphism, Vitamin C, Oxidative Stress, Birth Weight, Pregnancy.

서 론

임신 시의 산화스트레스와 자유 활성기의 생성이 부정

Correspondence to: Hyesook Park, Department of Preventive Medicine, Ewha Womans University, Seoul 120-750, Korea
E-mail: hpark@ewha.ac.kr

Funded by a grant from the Korea Health 21 R & D project, Ministry of Health & Welfare, Republic of Korea (03-PJ1-PG10-21900-0001)

적인 임신결과에 연관된다는 것은 널리 받아들여지고 있다. 산화스트레스와 활성산소는 조직의 거대분자들에 손상을 입힐 수 있어 모체의 산화스트레스는 태반혈관의 수축과 이로 인한 태반혈류의 감소를 가져오므로서 부정적인 임신결과의 위험을 증가시킨다고 고려되고 있다. 여러 동물연구에서 태아조직의 DNA의 산화손상은 자손의 출생체중 감소를 포함한 부정적인 임신결과를 증가시키는 것을 보여주었고, 사람을 대상으로 한 연구에서도 Scholl

and Stein(2001)은 DNA의 산화손상이 부정적인 임신결과와 연관됨을 보여주었다. 특히 임신부에서의 산화스트레스는 저체중아의 출생에 중요한 역할을 하는 것으로 보고되고 있다(Matsubasa *et al.*, 2002; Scholl and Stein, 2001; Wang *et al.*, 2001).

이러한 산화스트레스와의 균형에 항산화제 수준이 중요하게 고려되고 있으며, 특히 비타민 C의 섭취는 산화스트레스에 의해 초래되는 DNA상의 돌연변이 형성을 예방한다는 보고가 있다(Dietrich *et al.*, 2003; Schneider *et al.*, 2001; Lee *et al.*, 1998). 비타민 C는 유전자, 식이요인과 복합적으로 모체의 산화스트레스 지표에 영향을 미치고, 이는 임신결과에도 영향을 줄 수 있다. 모체의 비타민 C는 임신중기에 태반을 통과하여 태아에게 전달되어 태아에서의 산화스트레스에 대하여 예방효과를 보일 것으로 생각된다.

항산화제와 산화 스트레스간의 생화학적 반응 단계에서 특정 유전자의 다형성이 상호작용하여 생체 내 산화스트레스 지표에 영향을 줄 수 있다. 임신부의 뇨중 malondialdehyde(MDA)와 8-hydroxyde-2'-deoxyguanosine(8-OHdG)의 수준은 산화 관련 유전자 또는 대사관련 유전자 다형성에 의해 영향을 받는 것이 보고되었다(Hong *et al.*, 2002). Myeloperoxidase(MPO)는 과산화수소에 의한 여러 기질들의 산화반응에 촉매역할을 하는 phase I 대사관련 효소로서 단핵구, 대식세포, 호중구, 호염기구, 호산구와 그들의 전구세포에 존재한다(Matthew *et al.*, 2000). MPO 유전자가 활성화되면 발암성 유리기의 내생적 형성을 촉매 하여 산화 스트레스를 유발하거나(Trush *et al.*, 1991) aromatic amine, benzo(a)pyrene 등을 포함하는 흡연의 발암기전이 활성화된다(Mallet *et al.*, 1991). MPO 유전자다형성은 Austin *et al.*(1993)에 의해 처음 보고되었으며, 463 promotor upstream 부위의 G 염기가 A 염기로 치환되는 Alu 유전형은 발암기작에서의 작용기전을 변형시킨다고 알려져 있다(Austin *et al.*, 1993). G 염기가 A염기로 치환되어지면 MPO 효소발현에 변화가 생기게 되며 MPO 유전자의 전반적인 mRNA 전사 활성률이 떨어지게 된다(Piedrafita *et al.*, 1996). 또한 MPO 효소활성은 발암기작 뿐만 아니라 DNA 복구와 손상, 억제에도 관여한다고 알려져 있다(Pero *et al.*, 1996). 최근 이러한 MPO 유전자다형성과 관련된 다양한 질환들이 보고되고 있다. 성인에서의 급성전골수구성백혈병(Reynolds *et al.*, 1997), 낭포성섬유증(Witko *et al.*, 1996), 다발성경화증(Nagra *et al.*, 1997), 신경계통 질환에서 MPO 유전자다형성과의 관련성이 제기되었으며 이러한 MPO 유전형은 생체 내 여러 가지 환경 요인들과 상호작용하는 것으로 생각되어진다.

본 연구에서는 임신부에서의 MPO 유전자형성과 혈중 비타민 수준이 모체의 산화스트레스 지표인 MDA, 8-OHdG에 미치는 영향과 출생체중에 미치는 영향에 대하여 살펴보고자 하였다.

연구대상 및 방법

연구 대상

2001년 8월부터 2003년 8월까지 산전 진찰을 위해 이화여자대학교 부속병원 산부인과에 내원한 임신 24~28주의 임신부 중 연구 참여에 동의한 450명의 산모를 코호트 대상으로 하였다. 외래 방문 시 산모의 영양상태, 질병 여부 등의 신체상태, 사회 경제적 수준 등을 평가하기 위하여 훈련된 간호사에 의해 설문지를 시행하였으며, 유전형 분석과 산화 스트레스 지표를 위한 혈액과 소변을 채취하였다. 임신성 고혈압, 당뇨 등의 합병증이 있는 산모는 연구대상에서 제외하였다.

임산부가 분만 후 분만실에 상근하는 훈련된 자료수집 간호사가 코호트에 등록된 임신부의 의무기록과 아이에 대한 의무기록에 근거하여 자료를 수집하였다. 분만 시 기록된 의무기록으로부터 산모의 임신 주수, 출생 시 신생아의 체중, 산모의 신장, 임신 중 체중의 변화, 분만 시 합병증, 다태아 여부 등을 추적하여 기록하였다. 본 연구에서 임신결과가 추적된 산모는 339명이었고, 이 중 산화 스트레스 지표인 MDA, 8-OHdG와 MPO 유전형분석이 완료된 225명을 본 연구의 대상으로 하였다.

산화 스트레스 지표의 생화학적 분석

MDA 분석. 조사대상 임신부의 외래 방문 시 공복 소변으로 MDA-TBA adduct을 측정하여 그 결과를 산화 스트레스의 생체 내 지표로 계속하였다. Thiobarbituric acid (TBA)와 반응하여 형성된 adduct을 isocratic HPLC(High performance liquid chromatography) 방법으로 측정하였다. Polypropylene stopper로 처리된 glass tube에 원심분리한 소변의 상층액과 phosphoric acid 0.5 mol//를 첨가하고 TBA reagent로 처리하였다. 95°C에서 1시간 열처리 한 후 5분 동안 얼음에 냉각시키고 methanol(500 µl)을 첨가한 뒤 원심분리 하고 UV detector로 532 nm에서 측정하였다.

8-OHdG 분석. ELISA(GAICA, Fukuroi, Japan) 방법을 사용하여 외래 방문 시 채취한 임신부의 소변으로 adduct을 측정하였다. 일차 항체로 처리한 소변을 8-OHdG로 코팅된 plate 내에서 1시간(37°C) 열처리 한 후 PBS(250 µl) 용액으로 washing하였다. 이차 항체로 반응시키고 동일한 조건에서 열처리를 한 후 PBS 용액으로

washing하였다. 100 μ l의 반응용액으로 처리 후 37°C에서 1시간 열처리한 뒤 100 μ l의 1 N phosphoric acid로 반응시키고 spectrophotometer로 adduct를 측정하였다.

비타민 C 농도 측정

임신 24주에서 28주 사이의 연구 대상자의 정맥혈에서 채취한 혈액을 4시간 원심분리한 후 혈청을 분리하여 분석 시까지 -70°C에서 보관하였다. 혈청 100 μ l에 5% metaphosphoric acid를 첨가한 후 3,000 \times g에서 10분간 원심분리하였다. 그 중 상층액을 0.45 μ m 여과기로 여과한 후 10 μ l를 HPLC분석에 사용하였다.

MPO 유전자 다형성 분석

PCR-RFLP 기법을 사용하여 MPO 유전자다형성을 분석하였다. 대상 산모의 외래 방문시 혈액을 채취하고 QIAmp blood Kit(Qiagen, Hilden, Germany)를 사용하여 DNA를 추출한 후 -20°C에서 보관하였다. 추출한 DNA를 0.5 units의 Taq DNA polymerase(Takara Shuzo co, Shiga, Japan)를 사용하여 PCR하여 DNA를 증폭시킨 후 promotor region 내에 있는 G→A점 돌연변이를 제한효소 acil(New England Biolabs)로 처리한 뒤 2.5% agarose gel에 전기 영동하였다. Sense; 5'-CGG TAT AGG CAC ACA ATG GTC AG-3', antisense 5'-GCA ATG GTT CAA GCG ATT CTT-3'를 PCR primer로 선택하였고(London *et al.*, 1997) 94°C에서 5분, 94°C에서 1분, 64°C에서 1분, 72°C에서 1분으로 34회를 반복하였다. 동형 접합체의 유전형 GG type은 169, 120, 61 bp에 band가 나타났으며 이형접합체의 유전형 GA type의 band는 289, 169, 120 bp에 각각 나타났다. Mutant 유전형인 AA type은 289, 61 bp에서 관찰되었다.

통계 분석

본 연구에서는 SAS 통계 프로그램(version 8.0)을 이용하여 자료를 분석하였다. 분석을 위하여 비타민 C 농도는 75백분위수를 기준으로 하여 고 농도 군(≥ 8.97 ug/ml) 저 농도 군(< 8.97 ug/ml) 두 군으로 분류하였으며, MPO 유전자군은 유전자 다형성이 G/G인 군과 G/A 또는 A/A 두 군으로 나누어 분석하였다. 통계분석은 세단계로 이루어져 첫째, MPO 유전자다형성에 따른 생체 내 산화 스트레스의 농도는 일반선형모형(Generalized linear model)을 이용하여 연령, 모체의 비만지수, 키, 임신기간 동안 체중의 증가를 보정하여 비교하였으며 출생체중과의 관련성은 연령, 모체의 비만지수, 키, 임신기간 동안 체중의 증가에

제태연령을 모델에 포함시켜 비교하였다. 같은 통계방법으로 비타민 C의 농도 군에 따른 모체 산화스트레스 수준의 비교와 출생체중과의 관련성 비교를 분석하였으며, 마지막으로 모체 산화스트레스와 출생체중에 대한 비타민 C의 영향을 MPO 유전자 다형성에 따라 비교 분석하였다. 모든 자료는 보정 평균과 95% 신뢰구간으로서 제시하였다.

연구결과

연구대상 임신부의 평균 연령은 31세였으며 출산 후 추적된 출생 시 신생아의 몸무게는 평균 3107 g, 임신주수는 평균 38.4주였다. 임신 중기의 모체의 뇨중 MDA의 농도는 평균 2.14 umol/g creatinine, 8-OHdG는 평균 0.12 ug/g creatinin로 측정되었으며 비타민 C 수준은 평균 7.72 ug/ml였다. MPO 유전형분석에서 G/G형의 유전형을 가진 산모가 183명으로 약 81%였고 G/A, A/A 유전형을 가진 산모가 42명으로 전체의 19%였다(Table 1).

Table 2에서는 이 두 군에서 산화 스트레스 지표인 MDA, 8-OHdG 농도 값을 분석하였을 때 G/G형 군에서 G/A, A/A군보다 MDA와 8-OHdG 수치가 유의하지는 않지만 높은 것을 보여주어 MPO G/G형에서 모체 산화 스트레스가 더 높은 것으로 나타났다. 출생체중은 이와 반대로 G/G형에서 G/A, A/A군 보다 64 g 정도 낮게 나타났다.

Table 3에서는 산모의 생체 내 비타민 C 농도에 따른 모체의 산화스트레스와 출생체중을 보여주고 있다. 생체 내 비타민 수준이 높은 군에서 낮은 군과 비교하였을 때 8-OHdG는 차이를 보이지 않았으나 MDA는 비타민 C가 높은 군에서 낮은 군에 비해 경계성 유의수준 ($p=0.06$)으로 낮았다(1.72 umol/g creatinine vs 2.26 umol/g creatinine). 또한 출생체중도 유의하지는 않았으나 비타

Table 1. General characteristics of the pregnancy women during 24~28 weeks of pregnancy and birth outcome

Content	Means	Standard deviation
Age (years)	31.00	3.75
MPO genotypes†		
G/G	183	81.3%
G/A, A/A	42	18.7%
Vitamin C (ug/ml)	7.72	2.30
MDA (umol/g creatinin)‡	2.14	1.08
8-OHdG (ug/g creatinin)§	0.12	0.05
Birth weight (g)	3107.56	690.27
Gestational age (weeks)	38.39	3.21

†Data are presented as frequency and percent.

‡MDA: Malondialdehyde.

§8-OHdG: 8-hydroxyguanosine.

Table 2. Concentration of oxidative injury biomarker and birth outcome by MPO genetic polymorphism

Genetic subtype	Number of subjects	Adjusted 8-OH-dG†§ (ug/g creatinin)	Adjusted MDA†¶ (umol/g creatinin)	Birth weight (g)‡
G/G	183	0.13(0.12-0.14)	2.06(1.83-2.29)	3155.3(3079.1-3231.4)
G/A, A/A	42	0.11(0.09-0.14)	1.93(1.40-2.46)	3219.1(3033.5-3404.9)

†Adjusted for age, ETS, BMI, weight gain, and height.

‡Adjusted for age, ETS, BMI, weight gain, and height, GA.

§8-OHdG: 8-hydroxyguanosine.

¶MDA: Malondialdehyde.

Table 3. Concentration of oxidative injury biomarker and birth outcome by vitamin C level

Vitamin	Adjusted 8-OH-dG† (ug/g creatinin)	Adjusted MDA†* (umol/g creatinin)	Birth weight (g)‡
Low level of vitamin C (< 8.97 ug/ml)	0.13(0.11-0.14)	2.26(1.99-2.53)	3179.8(3089.6-3270.1)
High level of vitamin C (≥ 8.97 ug/ml)	0.12(0.10-0.14)	1.72(1.21-2.24)	3194.6(3014.1-3375.0)

†Adjusted for age, ETS, BMI, weight gain, and height.

‡Adjusted for age, ETS, BMI, weight gain, and height, GA.

* $p=0.06$.**Table 4.** Concentration of oxidative injury biomarker and birth outcome by vitamin C level on MPO genetic polymorphism

Content	Low level of vitamin C (< 8.97 ug/ml)	High level of vitamin C (≥ 8.97 ug/ml)
MDA (umol/g creatinin)†		
G/G	2.28(2.06-2.50)	1.84(1.43-2.25)
G/A, A/A	2.25(1.76-2.74)	1.61(0.67-2.55)
8-OHdG (ug/g creatinin)†*		
G/G	0.12(0.11-0.13)	0.14(0.12-0.16)
G/A, A/A	0.13(0.11-0.15)	0.10(0.05-0.14)
Birth weight (g)‡*		
G/G	3213.8(3139.7-3287.9)	3096.7(2960.7-3232.6)
G/A, A/A	3145.8(2979.4-3312.2)	3292.5(2957.9-3627.0)

* $p<0.001$ MPO genotypes * vitamin C group for 8-OHdG and body weight.

†Adjusted for age, ETS, BMI, weight gain, and height, MDA, 8-OHdG.

‡Adjusted for age, ETS, BMI, weight gain, and height, GA, MDA, 8-OHdG.

민 C가 높은 군에서 출생체중이 다소 높은 경향을 보였다.

Table 4에서는 비타민 C 수준과 MPO 유전자다형성에 따른 모체의 산화스트레스와 출생체중을 비교하였다. 비타민 C수준과 MPO 유전자 다형성에 따른 MDA와의 관련성에서는 MPO 유전자 다형성 G/G군이나 G/A, A/A 두 군 모두에서 비타민 C 농도가 높은 군에서 MDA 수준이 낮은 것을 볼 수 있었다. 8-OHdG와의 관련성에서는 뚜렷한 차이를 볼 수 없었으나 MDA와 마찬가지로 G/A, A/A이며 비타민 C 농도가 높은 군에서 산화스트레스 수준이 낮은 것을 볼 수 있었으며 MPO 유전자다형성과 비타민 농도사이의 교호작용을 보였다($p<0.05$). 출생체중은 G/A, A/A군이며 비타민 C 농도가 높은 군에서 출생체중이 가장 높은 것을 볼 수 있었으며 또한 MPO 유전자다형성과 비타민 농도사이의 교호작용을 보였다($p<0.05$). MPO G/A, A/A군에서는 비타민 C 수준이 높은 군에서 출산 시 체중이 높게 분석되었으나 G/G형 군에서는 비타

민 수준이 낮은 곳에서는 출생체중이 증가하고 비타민 수준이 높은 군에서 출생 시 체중이 감소하는 경향을 보여주었다.

고 찰

산화스트레스의 활성화는 생체 내 활성산소 산물이 증가하거나 항산화 방어기전의 결핍 시 증가한다. 임신성 고혈압과 같이 임신기간 중의 병적인 상태에 의해서도 산화스트레스는 증가하지만 병적인 상태가 동반되지 않는 정상적인 임신의 진행 과정 중에도 산화스트레스가 증가한다(Wisdom et al., 1991). 임신기간 중 증가된 산화스트레스는 항산화방어기전과의 균형이 이루어졌을 때는 부정적인 임신결과를 초래하지 않으나 균형이 깨어진 경우에는 제태기간의 단축, 저체중아 출산 등 부정적인 임신결과를 초래할 수 있으며(Scholl and Stein, 2001), 이러한

과정에 모체의 유전자다형성이 관여할 수 있다(Hong *et al.*, 2002). 본 연구에서는 임신 기간 중의 산화스트레스와 출생체중에 대한 항산화비타민의 보호효과를 임신부의 항산화관련 유전자인 MPO 유전자다형성을 고려하여 살펴보고자 하였으며 항산화비타민의 효과는 혈중 비타민 C로서 평가하였다. 항산화스트레스 지표로는 8-OHdG와 MDA로서 측정하였다.

DNA는 산화에 감수성이 있고, 지속적으로 장애를 받고 또 재생된다. 가장 많은 nucleoside 산화산물은 8-OHdG로서 임신기간 중 증가된 산화스트레스 수준을 반영한다. 또한 지질과산화산물의 지표인 MDA도 임신기간 동안에 증가하며, 특히 임신성 고혈압이 동반되었을 경우에 현저히 증가하여 임신기간 동안의 산화스트레스의 지표로서 이용되고 있다. 본 연구결과 임신 중기 임신부에서 혈중 비타민 C 농도가 높을수록 산화스트레스 지표인 뇨중 MDA의 수준은 낮아지며, 출생 후 체중은 증가하는 보호효과를 관찰할 수 있었다. 또한 산화스트레스와 출생체중에 대한 비타민 C의 보호효과에 MPO 유전자 다형성이 관여하는 것도 살펴볼 수 있었다.

본 연구에 참여한 225명의 산모를 대상으로 MPO 유전자다형성을 분석한 결과 G/G형의 유전형을 가진 여성이 81.3%이었으며 변이형인 G/A, A/A 유전형을 가진 산모는 18.7%로 분석되었다. 백인을 대상으로 한 MPO 관련 연구에서 G/G형을 가진 사람의 빈도가 75%였음과도 유사한 결과라고 할 수 있다(London *et al.*, 1997; Marchand *et al.*, 2000; Cascorbi *et al.*, 2000). 기존의 연구에 의하면 MPO 유전자다형성 중 변이형에서 폐암 등의 질병발생의 교차비가 G/G군에 비해 감소한다고 보고되고 있다(Matthew *et al.*, 2000). 폐암의 경우 백인과 흑인을 대상으로 한 연구에서도 A allele를 가진 사람에게서 폐암의 위험도가 통계적으로 유의하게 백인에게서 70% 감소하였고 흑인에게서도 폐암의 위험도가 통계적 유의성은 없었지만 G allele 보다 39% 감소했다는 보고가 있었다(London *et al.*, 1997). 또한 일본인과 백인을 대상으로 한 연구에서도 유의하게 A allele에서 폐암위험도가 G allele 보다 50% 감소하였다는 연구결과가 보고되기도 하였다(Marchand *et al.*, 2000). 본 연구에서도 MPO 다형성에 따른 산화 스트레스 지표인 MDA, 8-OHdG 농도를 분석한 결과 G/G형보다 변이형인 G/A, A/A형에서 산화 스트레스 수준이 다소 감소하고 출생 시 체중이 증가하는 경향을 보였으나 통계적으로 유의한 차이는 발견하지 못하였다.

일부 연구에서는 비타민 C의 섭취가 산화 스트레스에 부정적인 영향을 미친다고 보고하고 있다. Rehman (1998) 등은 건강한 사람을 대상으로 비타민 C와 철분을

보충 투여하였을 때 DNA 손상이 증가하는 것을 관찰하였으며 Podmor(1998) 등의 연구에서는 비타민 C를 일일 500 mg 보충 투여 하였을 때 림프구의 8-hydroxyguanine 농도는 감소하였으나 DNA 상의 염기가 치환되어 adenine이 guanine으로 혹은 adenine이 cytosine으로 전환되는 돌연변이로 인해 8-hydroxyadenine의 농도는 증가하였다. Hallwell(1999) 등은 인체 내 비타민 C 수준이 높을 때 비타민 C가 높은 반응성을 보여 철분과 같은 전이금속처럼 pro-oxidant로 작용하여 부정적인 결과를 초래할 가능성을 제시하였다.

그러나 많은 연구에서 일반적으로 비타민 C의 항산화 효과에 대하여 보고하고 있다. 비타민 C의 섭취는 산화스트레스를 감소시켜 단기적으로는 조직 손상을 감소시키고, 장기적으로는 산화스트레스와 관련된 건강위험을 감소시킬 수 있다(Jacob *et al.*, 1996). Bolisetty(2002) 등은 모체에게 항산화비타민제인 비타민 E를 보충시켰을 때 MDA가 현저히 떨어지는 것을 관찰하였으며 Fraga(1991) 등은 사람의 정자에서 8-OHdG 측정 시 비타민 C가 결핍되었을 때는 8-OHdG가 증가하여 산화스트레스가 증가하나 비타민 C의 보충투여에 의해 8-OHdG가 감소함을 보고하였다. 본 연구에서도 임신중기 혈중 비타민 C 수준이 높은 군에서는 경계성 유의수준으로 MDA 수준이 낮았고, 유의하지는 않지만 출생체중도 다소 낮음을 살펴볼 수 있었다.

이러한 비타민 C의 산화스트레스와 그에 따른 부정적 임신결과에 미치는 보호효과는 유전자 다형성에 의해 영향을 받는 것이 관찰되었다. 본 연구에서 8-OHdG와 출생체중에 대한 MPO 유전자다형성과 비타민 C농도 군의 교차작용이 유의하게 관찰되었다. G/A, A/A군에서 혈중 비타민 C의 수준이 높을 경우 모체의 산화스트레스가 가장 낮고, 출생체중은 가장 높아 G/A, A/A군에서 비타민 C의 보호효과가 가장 크게 관찰되었고 모체의 MPO 유전자형이 G/G형 군에서는 비타민 C의 보충투여로 인한 산화스트레스의 감소경향이 MDA에서는 보였으나 8-OHdG와 출생체중에서는 관찰되지 못하였다.

본 연구의 제한점으로는 산화스트레스 수준과 비타민 C 수준을 같은 시기에 단면적으로 살펴보아 비타민 C의 보충투여에 의한 산화스트레스의 감소효과를 살펴보는데 있어 시간적인 선후관계 규명이 어렵다는데 있다. 그러나 전향적으로 살펴본 출생체중과의 관계에서 임신중기의 비타민 C 수준은 출생체중을 증가시키는 보호효과를 보여주어 임신중기의 비타민 C 수준이 모체의 산화 스트레스를 감소시키는 것을 뒷받침해 줄 수 있다.

결론적으로, 비타민 C 수준은 임신기간 동안 산화스트레스와의 균형유지에 관여하여 비타민 C 수준이 높은 군

에서 모체의 산화 스트레스가 감소하며, 출산아의 체중이 증가되는 산화스트레스에 대한 보호효과가 있는 것을 생각할 수 있다. 또한 이러한 비타민 C의 작용에는 항산화 관련 유전자인 MPO 유전자 다형성이 관여되는 것으로 생각된다.

참고문헌

- Austin, G.E., Lam, L., Zaki, S.R., Chan, W.C., Hodge, T., Hou, J., Swan, D. and Zhang. (1993): Regulatory DNA of 5' Flanking region of the myeloperoxidase gene in normal and leukemic bone marrow cells. *Leukemia*, **7**, 1445-1450.
- Bolisetty, S., Naidoo, D., Lui, K., Koh, T.H., Watson, D. and Whitehall, J. (2002): Antenatal supplementation of antioxidant vitamins to reduce the oxidative stress at delivery - a pilot study. *Early Hum Dev.*, **67**, 47-53.
- Cascorbi, I., Henning, S., Brockmoller, J., Gephart, J., Meisel, C., Muller, J.M., Loddenkemper, R. and Roots, I. (2000): Substantially reduced risk of cancer of the aerodigestive tract in subjects with variant-463A of the myeloperoxidase gene. *Cancer Res.*, **60**, 644-649.
- Dietrich, M., Block, G., Benowitz, N.L., Morrow, J.D., Hudes, M., Gacob, P 3rd., Norkus, E.P. and Packer, L. (2003): Vitamin C supplementation decreases oxidative stress biomarker f2-isoprostanes in plasma of nonsmokers exposed to environmental tobacco smoke. *Nutr. Cancer*, **45**, 176-184.
- Dreisin, R.B. and Mostow, S.R. (1979): Sulfhydryl-mediated depression of ciliary activity: an adverse effect of acetyl-cysteine. *J. Lab. Clin. Med.*, **93**, 674-678.
- Fraga, C.G., Motchnik, P.A., Shigenaga, M.K., Helbock, H.J., Jacob, R.A. and Ames, B.N. (1991): Ascorbic acid protects against endogenous oxidative DNA damage in human sperm. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, **24**, 11003-11006.
- Galley, H.F., Davies, M.J. and Webster, N.R. (1996): Ascorbyl radical formation in patients with sepsis: effect of ascorbate loading. *Free Radic. Biol. Med.*, **20**, 139-143.
- Gutteridge, J.M. (1986): Iron promoters of the Fenton reaction and lipid peroxidation can be released from haemoglobin by peroxides. *FEBS Lett.*, **201**, 291-295.
- Halliwell, B., Gutteridge, J. and M, C. (1999): Free radicals in biology and medicine. Oxford University Press.
- Herbert, V., Shaw S. and Jayatilleke, E. (1996): Vitamin C-driven free radical generation from iron. *J. Nutr.*, **126**, 1213S-1220S
- Hong, Y.C., Lee, K.H., Yi, C.H., HA E.H. and David C.C. (2002): Genetic susceptibility of term pregnant women to oxidative damage. *Toxicology Lett.*, **129**, 255-262.
- Jacob, R.A. and Burri, B.J. (1996): Oxidative damage and defense. *Am. J. Clin. Nutr.*, **63**, 985S-990S.
- Kleinvel, H.A., Demacker, P.N. and Stalenhoef, A.F. (1992): Failure of N-acetylcysteine to reduce low-density lipoprotein oxidizability in healthy subjects. *Eur. J. Clin. Pharmacol.*, **43**, 639-642.
- Mallet, W.G., Mosebrook, D.R. and Trush, M.A. (1991): Activation of (+-) trans-7,8 dihydroxy 7,8 dihydrobenzo(a)pyrene to diolepoxides by human polymorphonuclear leukocytes or myeloperoxidase. *Carcinogenesis*, **12**, 521-524.
- Matsubasa, T., Uchino, T., Karashima, S., Kondo, Y., Maruyama, K., Tanimura, M. and Endo, F. Oxidative stress in very low birth weight infants as measured by urinary 8-OHdG. *Free Radical Res.*, **36**, 189-193.
- Matthew, B.S., Margaret, R.S., Sinmei, Z., George, L.D. and Xifeng, W.U. (2000): Genetic variants of myeloperoxidase and lung cancer risk. *Carcinogenesis*, **21**, 1163-1166.
- Nagra, R.M., Becher, B., Tourtellotte, W.W., Antel, J.P., Gold, D., Paladino, T., Smith, R.A., Nelson, J.R. and Reynolds, W.F. (1997): Immunohistochemical and genetic evidence of myeloperoxidase involvement in multiple sclerosis. *J. Neuroimmunol.*, **78**, 97-107.
- Marchand, L., Seifried, A., Lum, A. and Wilkens, L.R. (2000): Association of the myeloperoxidase -463GA polymorphism with lung cancer risk. *Cancer. Epidemiol. Biomarkers. Prev.*, **9**, 181-184.
- Lee, B.M., Lee, S.K. and Kim, H.S. (1998): Inhibition of oxidative DNA damage, 8-OHdG, and carbonyl contents in smokers treated with antioxidants (vitamin E, vitamin C, beta-carotene and red ginseng). *Cancer Lett.*, **132**, 219-227.
- London, S.J., Lehman, T.A. and Taylor, J.A. (1997): Myeloperoxidase genetic polymorphism and lung cancer risk. *Cancer Res.*, **57**, 5001-5003.
- Lopez, R.A., Tornwall, M.S., Henagan, J.M., Smith G.S. and Miller, T.A. (1991): N-acetyl-cysteine: protective agent or promoter of gastric damage. *Proc. Soc. Exp. Biol. Med.*, **197**, 273-278.
- Pero, R.W., Sheng, Y., Olsson, A., Bryngelsson, C. and Lund-Pero, M. (1996): Hypochlorous acid/N-chloramines are naturally produced DNA repair inhibitors. *Carcinogenesis*, **17**, 13-18.
- Piedrafita, F.J., Molander, R.B., Vansan T.G., Orlova, E.A., Pfahl, M. and Reynolds, W.F. (1996): An Alu element in the myeloperoxidase promoter contains a composite SP1-thyroid hormone-retinoic acid response element. *J. Biol. Chem.*, **271**, 14412-14420.
- Podmore, I.D., Griffiths, H.R., Herbert, K.E., Mistry, N., Mistry P. and Lunec, J. (1998): Vitamin C exhibits pro-oxidant properties. *Nature*, **392**, 559.
- Rehman, A., Collis, C.S., Yang, M., Kelly, M., Diplock, A.T., Halliwell, B. and Rice-Evans, C. (1998): The effects of iron and vitamin C co-supplementation on oxidative damage to DNA in healthy volunteers. *Biochem. Biophys. Res. Commun.*, **246**, 293-298.
- Reynolds, W.F., Chang, E., Douer, D., Ball, E.D. and Kanda, V. (1997): An allelic association implicates myeloperoxidase in the etiology of acute promyelocytic leukemia. *Blood*, **90**, 2730-2737.
- Romert, L. and Jenssen, D., (1987): Mechanism of N-acetylcysteine (NAC) and other thiols as both positive and negative modifiers of MNNG-induced mutagenicity in V79 Chinese hamster cells. *Carcinogenesis*, **8**, 1531-1535.
- Schneider, M., Diemer, K., Engelhart, K., Zankl, H., Trotter, W.E. and Biesalski, H.K. (2001): Protective effects of vita-

- min C and E on the number of micronuclei in lymphocytes in smokers and their role in ascorbate free radical formation in plasma. *Free Radi. Res.*, **34**, 209-219.
- Scholl, T.O. and Stein, T.P., (2001): Oxidant damage to DNA and pregnancy outcome. *The Journal of Maternal-Fetal Medicine*, **10**, 182-185.
- Trush, M.A., Seed, G.L. and Densler, T.W. (1991): Oxidant-dependent metabolic activation of polycyclic aromatic hydrocarbons by phorbol ester-stimulated human polymorphonuclear leukocytes: possible link between inflammation and cancer. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, **82**, 5194-5198.
- Wang, Y. and Walsh S.W. (2001): Increased superoxide generation is associated with decreased superoxide dismutase activity and mRNA expression in placental trophoblast cells in pre-eclampsia. *Placenta*, **22**, 206-212.
- Winterbourn, C.C. (1981): Hydroxyl radical production in body fluids. Roles of metal ions, ascorbate and superoxide. *Biochem. J.*, **198**, 125-131.
- Wisdom, S.J, Wilson, R., Mckillop, J. and Walker, J.J. (1991): Antioxidant systems in normal pregnancy and in pregnancy induced hypertension. *Am. J. Obstet. Gyneco. I.*, **12**, 1701-1704.
- Witko- Sarsat, V., Allen, R.C., Paulais, M., Nguyen, A.T., Bessou, G., Lenoir, G. and Descamps-Latscha, B. (1996): Disturbed myeloperoxidase-dependent activity of neutrophils in cystic fibrosis homozygotes and heterozygotes, and its correction by amiloride. *J. Immunol.*, **157**, 2728-2735.