

한국의 당단백질에서 당화 대사이상 Glycosylation Disorder in Korea

Sook Za Kim¹, Wung Joo Song¹, Young Mi Jeon¹, Isao Yuasa, Kousaku Ohno²

¹Korea Genetics Research Center, Cheong Ju, Republic of Korea, ²Department of Child Neurology, Tottori University Hospital

서론

당단백결핍증은 유전적으로 당단백질의 glycosylation에 결함이 생기는 질환이다. 단백질의 glycosylation은 모든 인체의 세포에서 당사슬을 단백질에 부착시키는 과정이고, 이 과정에 결함이 생기면 여러 기관에 대사이상을 초래한다. 가장 흔한 임상 증상은 뇌근육증세와 말초신경증세이다. 환자마다 다양하게 나타나나, Ib형을 제외하면 전반적인 발달지연, 간병변, 혈액응고장애, 경련 등이 주요 증상이다. 한국에서 당단백결핍증 환자가 처음으로 보고된 이후 전형적인 당단백질 대사이상 환자가 발견되지는 않았지만 혈청중 sialotransferrin의 isoelectric focusing 양상에 따라 4형으로 나뉘고, phosphomannomutase가 결핍된 제 1a 형이 가장 흔하다.

발달지연을 주소로 한국유전학 연구소에 내원한 265명을 대상으로 IEF를 시행하여 한 명의 CDG 환자와 9명의 Di-chian polymorphism을 경험하였기에 보고 하고자 한다.

대상 : 2006.11.30부터 2010년5월까지 3년 반 동안 한국 유전학 연구소를 방문했거나 검사가 의뢰된 265명을 대상으로 하였다.

방법 : 전기 영동분석은 Pharmalytes (Pharmacia)을 이용하여 pH gradients를 만들어 Crossed immunoelectrophoresis을 시행 후 젤 염색, 탈색과 건조 과정을 통해 시행하였다.

실제 CDG 환자의 가족력, 이학적 소견, 임상소견을 확인하고 성장과 발달 평가, 생화학적 검사, 호흡사슬 효소 검사, transferrin의 질량분석 검사를 실시 하여 한국 환자와 일본환자를 비교 하였다.

증례 : 만 7세 남아가 39개월때 발달지연을 주소로 내원하였다. 환아는 28세 엄마로부터 자연분만으로 만삭에 출생하였다. 출생 시 울음이 약하였고, 수유곤란이 있었다. 빈번한 호흡기 감염이 있었으며, 2세경에 급성 후두염과 마비성 장폐색으로 입원한 병력이 있었다. 가족력상 근친결혼은 없었으며 이종사촌 한 명은 원인불명으로 7세에 사망하였고, 다른 이종사촌 중 한 명은 글루타린산혈증 제 1형으로 수두증 수술을 받고 식이요법 중이다. 환아는 1세에 목을 가누고, 눈은 초점을 맞추지 못하였다. 출생시 체중은 3.9kg으로 정상이었으나, 지속적인 성장부진 상태를 보였으며, 39개월에 체중은 12kg(3-10백분위수), 신장은 97cm(50-75백분위수), 머리둘레는 49cm(25-50백분위수)였다. 39개월 현재 겨우 앉을 수 있는 수준이고, 현재까지 짓병으로 먹고 있다. 이학적 소견상 심한 몸통 근긴장도 저

하, 목의 후궁반장, 수평안구진탕, 안구편위, 소두 증 등이 관찰되었다. 근긴장도가 현저히 저하되어 있고, 관절인대의 신축력이 떨어지고 유연하였다. 복부 초음파상 지방간 소견 보였으며, 뇌 자기공명 영상상 전두엽과 측두엽에 경미한 피질위축소견을 보였다.

결과 :

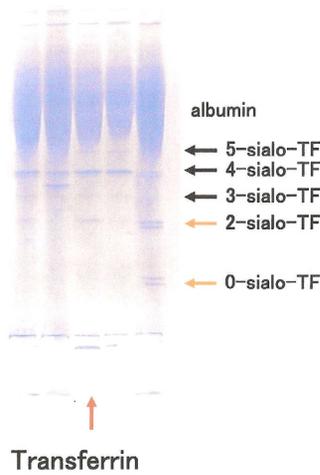


그림 1. IEF를 이용한 transferrin검사

265환자의 혈청으로 IEF분석결과 환자 1명, polymorphism 9명을 밝혀냈다.

결론

Isoelectric focusing(IEF)으로 transferrin isomers를 분리하여 검출가능하고, 분리된 양상으로 아형을 구별할 수 있다. 혈액, 뇌척수액, 혈액여과지, 소변 등 다양한 검체에서 transferrin분석이 가능하다. CDG I형에서는 hyposialyated transferrin 특히 disialo-,asialo-,monosialo-,그리고 trisialo-가 상대적으로 증가한다. Mass spectrometry를 이용하여 전하를 띤 transferrin isoforms을 분석함으로써 I형과 II형을 구분할 수 있다. 확진과 아형의 진단을 위해서는 섬유아세포에서 결핍된 효소를 측정하는 것이 필요하다

IEF를 이용하여 transferrin을 분석함으로써 국내에서는 처음으로 CDG환자를 진단하였다. 발달 지연, 신경증세 등을 포함한 여러 기관에 임상 증세를 보이는 환자에 있어서 감별진단으로 당단백결핍

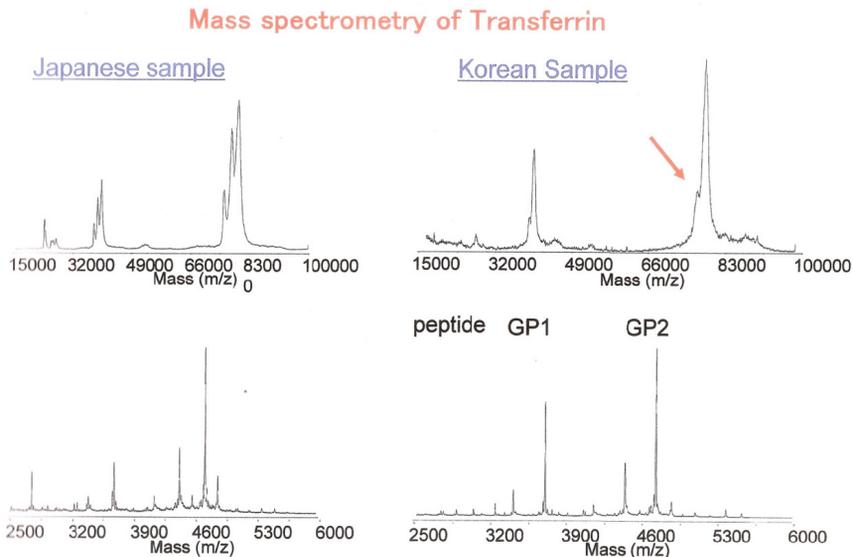


그림 2. Mass spectrometry of Transferrin

증을 의심하여야 하며 확진을 위해 transferrin의 IEF검사가 도움이 될 것으로 사료된다.

Di china variant는 polymorphism으로 중국,일본과 한국인에서 1%로 보고되어 있으나 본 연구에서는 265중 9명에서 관찰되어 대상 특성상 발달지연이 있거나 경련하는 환아에서 시행되었기 때문에 서로 비교하는 데는 한계가 있는 것으로 나타났다.

참고문헌

1. Hendriksz CJ, McClean P, Henderson MJ, Keir DG, Worthington VC, Imtiaz F, Schollen E, Matthijs G, Winchester BG. Successful treatment of carbohydrate deficient glycoprotein syndrome type Ib with oral mannose. *Arch Dis Child*. 2001 Oct;85(4):339-40
2. Neil Gordon, Carbohydrate-deficient glycoprotein syndromes. *Postgrad Med J* 2000;76:145-149(March).
3. Jaeken J, Casaer P. Carbohydrate-deficient glycoconjugate syndrome: a new chapter of neuropaediatrics. *Eur J Paediatr Neurol* 1997;2/3:61-66.
4. J. Jaeken, Familial psychomotor retardation with markedly fluctuating serum prolactin, FSH, and GH levels, partial TBG deficiency, increased serum arylsulfatase A, and increased CSF protein A new syndrome?, *Pediatr. Res.* 16 (1980), p. 179.
5. J. Jaeken .Komrower Lecture. Congenital disorders of glycosylation (CDG): it's all in it!. *J Inher Metab Dis*. 2003;26(2-3):99-118.
6. Eliška Marklová, Ziad Albahri. Screening and diagnosis of congenital disorders of glycosylation. *Clinical Chimica Acta*, 2007;385;6-20.
7. Pannerselvam k, Freeze HH. Mannose corrects altered N-glycosylation in carbohydrate deficient glycoprotein syndrome fibroblasts. *J Clin invest* 1996;97;1478-1487.