

<Review>

자간전증 원인에 있어서 태반 미토콘드리아의 돌연변이

김영태^{1,3} · 박상희² · 김선행^{1,3}

¹고려대학교 의과대학 산부인과학 교실, ²고려대학교 의과대학 소아과학 교실, ³고려대학교 생명공학 대학원

Mutation of Placental Mitochondria in the Etiology of Preeclampsia

Young Tae Kim^{1,3}, Sang Hee Park² and Sun Haeng Kim^{1,3}

¹Department of Obstetrics and Gynecology, College of Medicine, Korea University, Seoul 136-705, Korea

²Department of Pediatrics, College of Medicine, Korea University, Seoul 136-705, Korea

³The Graduate School of Biotechnology, Korea University, Seoul 136-705, Korea

요 약 : 자간전증은 임신중 흔히 발생하는 고혈압성 질환으로 임신부와 태아에 많은 의학적 문제를 유발하지만 발병 원인은 아직 규명되지 않고 있다. 원인 규명을 위한 최근의 연구는 태반 미토콘드리아 돌연변이가 그 원인일 가능성이 높아져 가고 있다. 본 고찰은 현재까지 진행되고 있는 자간전증의 원인으로 태반 미토콘드리아 돌연변이 가설을 뒷받침하는 여러 연구 결과를 살펴보고, 만일 그 가설이 타당하다면 향후 자간전증의 예방, 진단, 치료의 전략을 임상적으로 어떻게 응용할 것인가에 관하여 기술하였다.

ABSTRACT : Preeclampsia is a common, pregnancy-induced hypertensive disease leading to severe morbidity in the mother and fetus. Although the etiology of preeclampsia remains unclear, many studies focus mutation of placental mitochondria as the cause of this disease. This review covers mutation of placental mitochondria as the possible etiology of preeclampsia, prevention and treatment strategies based on the hypothesis of mutation of placental mitochondria in the etiology of preeclampsia.

Key words : Preeclampsia, Mutation, Placental mitochondria.

서 론

태반은 포유류의 특징을 보여주는 대표적인 기관 중 하나이다. 종마다 형태와 구성이 약간의 차이를 보이지만 기능면에서는 동일하다. 태반은 태아에게는 모체와 태아간의 각종 영양분과 가스의 교환이 이루어지는 영양 및 호흡기관, 임신유지에 필수적인 호르몬을 분비하는 내분비기관, 노폐물 제거 역할을 하는 배설기관 등의 다양한 역할을 수행한다 (Page, 1993).

태반의 상태는 자궁내 태아의 성장과 모체의 생리적 조절과 밀접한 관계가 있어서 자궁내 태아 성장 지연과 임신중 고혈압성 질환과 같이 태아와 모체의 건강에 결정적인 역할을 하게 된다. 일반적으로 임신기간을 수정에서부터 기관이 형성되는 임신 3개월까지의 배아 (embryonic)기와 각 기관이 성장, 성숙되는 나머지 제태기간인 태아 (fetal)기로 구분한다. 본 고찰은 주로 임신후반기에 자주 발생하는 임신중 고혈압성 질환과 태반, 특히 최근 임신중 고혈압성 질환의 하나인 자간전증 (preeclampsia)의 원인으로 생각되고 있는 태반 미토콘드리아에 초점을 맞추어 보고자 한다.

1. 임신중 고혈압성 질환

임신중 고혈압성 질환은 현대 산과 영역에서 해결되지 않은 대표적인 질환이다. 일반적으로 첫 번째 임신시 약 5.8%, 두 번째 임신인 경우 0.4% 정도의 빈도로 발병되는 것으로 알려지고 있으며 (MacGillivray, 1958) 한국 여성에서의 발생빈도는 총 분만의 5.25%이며 (변, 1993) 모성 및 주산기 사망과 이환의 매우 중요한 원인 질환의 하나이다. 임신중 고혈압성 질환은 고혈압만 있는 경우에, 자간전증, 자간증으로 분류된다. 자간전증은 포상기태 임신을 제외하고는 임신 20주 이상의 임신부에서만 나타나며 다기관을 침범하고, 임신 중 계속 진행되는 특성을 보인다. 임상적으로는 고혈압과 단백뇨가 가장 두드러진 특징이나 극히 다양한 증상들, 간기능 저하, 혈소판 감소증, 저알부민증, hyperuricaemia, 혈액농축, 자간 등을 보이며, 심한 경우 산모사망, 영아사망의 원인이 된다. 자간전증은 초산부에서 흔하게 발병하며, 10대 임신과 35세 이상의 임신부에서 더욱 흔하게 발병한다. 35세 이상의 임신부에서 발병한 자간전증은 만성 고혈압에 합병된 중복 자간전증의 경우가 많다. 병인론으로 무수한 가설이 존재하는데 첫째 음모막 음모에 처음으로 노출

된 여성, 둘째 쌍태임신 또는 포상기태와 같이 대량의 용모막 용모에 노출된 여성, 셋째 전부터 혈관 질환을 갖고 있는 여성, 넷째 고혈압에 대한 유전적 소인이 있는 여성 등에서 임신성 고혈압의 발병율이 높은 사실에 근거하여 면역학적 기전의 이상, 영양소 결핍, 혈관 활성 물질의 이상, 태반 혈관 내피 기능장애, 유전적 소인 (김 등, 1997) 등이 원인으로 보고되고 있으나 아직은 불명이다. 임신성 고혈압 진단시의 고혈압이란 수축기 및 확장기 혈압이 각각 140/90 mmHg 이상으로 최소한 6시간 이상의 간격으로 두 번의 검사에서 나타나는 것이다. 과거에는 기본 혈압보다 수축기 혈압이 30 mmHg 이상, 확장기 혈압이 15 mmHg 이상의 증가도 진단의 기준이 되었으나 위양성이 높기 때문에 현재는 사용하지 않는다. 특별한 진단방법이 아직 개발되지 않았으며, 치료방법도 절대안정과 MgSO₄, 항고혈압제, 당류코르티코이드제 등의 주사요법, 임신의 중절 등 증상적 대응이 대부분으로, 임상적으로 규명되어야 될 분야가 많은 질환이다 (Cunningham et al., 1997).

1) 병태생리학적 연구

수십 년간의 집중적인 연구에도 불구하고 임신중 고혈압성 질환의 원인은 밝혀지지 않고 있다. 혈관수축은 자간전증의 병태생리의 기본 개념이다. 혈관수축은 고혈압의 원인이 되고 또한 혈관수축 자체가 혈관에 손상을 준다. 더욱이 angiotensin II는 혈관 내피세포들의 수축을 유발하고 이들의 변화가 혈관 내피세포에 손상을 주며 그 결과 혈관 내피세포 사이로 혈액 성분의 유출이 일어나서 혈관 내피세포 밑에 혈소판과 섬유소원의 침착이 일어난다. 주변조직의 저산소증과 함께 이들 조직의 출혈과 괴사로 기관의 기능장애를 일으켜서 다양한 임상증세를 나타낸다. 자간전증은 모체의 모든 장기에 영향을 주지만 일반적으로 태반에 주된 병변을 야기하는 것으로 알려져 있다. 인간의 정상 임신에서는 세포영양배엽 (cytotrophoblast)의 자궁과 자궁동맥계의 침투는 모든 탈락막 (decidua)과 근접해 있는 자궁근층의 1/3까지 확장되어 있다 (Pijnenborg, 1990). 태반을 공급하는 나선동맥의 혈관내벽은 영양배엽 (trophoblast)과 fibrin을 포함하는 amorphous matrix로 대체되어 있다 (Lyll & Greer, 1994).

분화중인 세포영양배엽은 그들의 유착수용체 형질을 변형 시킴으로 자궁나선동맥의 내벽세포와 흡사하게 된다. 이러한 변화가 태아와 태반의 요구에 부응하기 위하여 혈관을 저압력의, high flow system으로 변형시킨다. 임신중독증의 경우 영양배엽은 자궁나선동맥에 침투하지 못함으로 자궁나선동맥이 좁아지게 되고 태반괴사를 유발하게 된다. 이는 혈관

내벽을 손상을 시켜서 다양한 mediator를 분비시키고, 이는 여러 기관에서 저산소 상태를 유발한다 (Roberts & Redman, 1993). 임신중독증은 태아가 없는 포상기태임신 같은 질환에서 자주 발생하는 것으로 미루어 태반 질환임이 짐작된다.

2. 미토콘드리아 질환으로서의 자간전증: 가설과 실험결과

미토콘드리아는 세포의 에너지 대사를 담당하는 소기관으로 알려진 이래로 많은 연구가 진행되어 왔다. 이러한 연구 결과는 미토콘드리아가 세포자연사 (apoptosis)의 중요한 역할을 담당하며, 많은 질환에 관여한다는 사실이 알려지게 되었다. 미토콘드리아의 결손이 많은 퇴행성 질환이나, 노화, 악성종양에서 보고되었으며, 특히 에너지를 필요로 하는 심장, 근육, 신장과 내분비 기관의 질환과 유관하다고 알려졌 다 (Wallace, 1999).

Torbergson 등 (1989)이 미토콘드리아 기능 저하를 보이는 가족에서 자간전증의 발생 빈도가 높음을 처음으로 보고한 이래 미토콘드리아 결손이 자간전증 원인일 수 있을 것이라는 가설이 제기되었다. 태반을 형성하게 되는 태생기의 영양배엽의 분화와 자궁근층의 침투는 고열량을 요구하는 단계로 세포의 이동과 다양한 단백질의 합성을 필요로 한다. 따라서 영양배엽의 열량생성기관의 결손은 정상 태반과 정상 임신 유지에 문제를 야기하게 된다고 사료된다.

미토콘드리아는 16569 염기쌍의 자기 게놈을 가지며 이는 전자 운반체인 13개의 소단위 효소복합체와 2개의 ribosomal RNA, 미토콘드리아 단백질 번역에 필요한 22개의 transfer RNA를 지정하고 있다. 전자 운반체의 나머지 소단위와 ATP 합성효소는 핵내에 encode되어 있어 미토콘드리아내로 이송되어 미토콘드리아 소단위들과 합쳐지게 된다. 따라서 미토콘드리아 결손을 유발하는 돌연변이는 핵 또는 미토콘드리아 게놈에서 비롯한다. 미토콘드리아 돌연변이는 비교적 흔하게 발생되며 미토콘드리아 결손은 미토콘드리아의 게놈 돌연변이에 의해서 발생되기도 한다 (Johns, 1996).

세포분열시 미토콘드리아는 무작위로 딸세포로 분리되기 때문에 미토콘드리아의 돌연변이가 있다면 딸세포는 정상이거나 또는 변이된 두 종류의 미토콘드리아를 갖게 될 것이다 (heteroplasm). 그렇다면 영양배엽에 미토콘드리아의 결손이 존재할 것인가 또는 자간전증 산모의 아기는 임상적으로 문제는 없을까 하는 의문이 생긴다. 이런 경우 조직이 syncytium 이거나 해당 배아 세포에서 유래되었거나, 그들이 기능을 못하는 경우, 반복되는 대사 스트레스를 받는 경우에는

미토콘드리아 질환을 갖게 될 것이다.

미토콘드리아 tRNA 유전자변이로 발생하는 MELAS (mitochondrial encephalomyopathy with lactic acidosis and stroke-like episodes)의 예처럼 영양배엽 조직은 이러한 조건을 충족시키기 때문에 다량의 돌연변이 미토콘드리아 DNA를 태반에서 발견할 수 있다. 따라서 돌연변이 게놈을 갖는 미토콘드리아는 영양배엽의 일원이 되어 자간전증과 같은 질환을 유발하게 된다. 반면 배아의 경우 수많은 각기 다른 세포로 구성되기 때문에 대부분의 경우 약간의 미토콘드리아 돌연변이는 질환을 유발하지 않는다 (Suomalainen et al., 1993).

1) 미토콘드리아 가설의 증명

자간전증의 병태생리학적 현상 중 첫 단계는 세포영양배엽의 비정상 분화와 침투로 현재까지는 이해되고 있다. 이러한 관점에서 본다면 영양배엽의 어떤 변화가 자간전증 태반의 병리적 현상을 초래하는가 라는 의문이 제기될 수 있고, 그 해답은 미토콘드리아의 기능 소실에 의하는 것이 아닌가 생각된다. 그 실험적 결과를 살펴보자.

2) 유전적 분석

자간전증이 미토콘드리아의 질환과 관련이 있다는 Torbergsen 등 (1989)과 Berkowitz 등 (1990)의 보고 외에도 자간전증과 태아 미토콘드리아 질환과의 관련에 관한 보고가 있었다. 자간전증은 모녀간, 자매 등의 혈족에서 많이 발생하며 남편의 가계와는 무관한 사실로 미루어 유전적 배경이 있는 질환으로 생각된다. Cooper (1988)에 의하면 자간전증 임신으로 출생한 딸의 경우 임신시 자간전증의 빈도가 높음을, 정상임신 후 출생한 자매의 경우 정상임신을 한다는 보고를 하였지만, 정확한 유전방법은 아직은 불명이다. 일난성 쌍생아의 경우 한 명은 자간전증에 이환되고 한 명은 정상임신하는 경우가 있는데 이런 경우 자간전증을 보이는 경우에 미토콘드리아의 DNA 변이가 있고 정상인 경우는 DNA 변이가 없을 것으로 추측되었다. 이 가설은 미토콘드리아의 tRNA 유전자 변이를 자간전증을 보이는 쌍생아 중 한 명에서 확인함으로써 확인된 바 있다. 이외에도 부계 미토콘드리아 결손이 자간전증을 유발하는가에 의문이 가능한데 이에 관한 답은, 적어도 동물실험에서는 '아니다'라는 것이다. 아마도 난소의 세포질에서 정자 미토콘드리아와 정자 미토콘드리아 DNA를 인지하고 제거하는 특별한 기전이 있을 것으로 현재는 추측하고 있다.

3) 미토콘드리아의 구조와 기능에 관한 실험결과

형태학적 연구는 자간전증에 미토콘드리아가 관여하는데, Shanklin과 Sibai (1989)는 자간전증에서 미토콘드리아의 cristae가 소실되면서 비대해지는 변화가 전신적 대사 질환임을 보고하였고, 자간전증이 정상임신과 비교시 cytochrome c oxidase의 감소를 보고한 연구가 있다 (Matsubara et al., 1997).

4) 세포영양배엽의 산소압 효과

산소압을 2%로 낮추면 세포영양배엽의 분화와 침투에 영향을 준다. 낮은 산소압은 생존에 필요한 기본적인 세포기능에 영향을 주지는 않지만 아래의 몇 가지 중요한 변화를 초래한다. 첫째, 세포분열의 속도가 빨라진다. 둘째, syncytium 형성이 늦어진다. 셋째, 영양배엽 세포가 extracellular matrix (ECM)에 침투하지 못한다. 이러한 ECM 침투 실패는 적어도 부분적으로는 침투과정에 필수적인 integrins의 발현방식이 변하지 못하기 때문이다. 세포영양배엽 융합후 정상적으로 발현이 소실되는 Desmoplakin과 E-cadherin이 저산소증 세포에서는 표현이 계속되며, 저산소증 세포에서는 hCG 분비와 human placental lactogen 발현이 감소되는데 이는 syncytium 형성이 감소하는 것을 의미한다. 결론적으로 이러한 결과들은 산소가 세포영양배엽이 침투경로를 따라서 분화하는 것을 조절하기 때문인 것으로 해석된다. 따라서 미토콘드리아와 같이 산소를 사용하는 기관의 기능 상실은 정상 산소압에서도 동일한 변화를 유발할 것으로 생각된다. 위 가설은 전자간증 태반에서 분리된 영양배엽이 정상 태반에서 분리한 영양배엽과 비교시 alpha 1 integrin matrix metalloproteinase 9을 발현시키지 못하고, 따라서 그들의 침투능력이 감소되었음을 보고한 연구 결과에 의해 뒷받침되고 있다 (Lim et al., 1997). 이러한 결과는 비정상 세포영양배엽의 분화/침투를 유발하는 결손이 모체환경에서 세포를 분리한다고 반전되지 않는다. 결국 영양배엽 내부의 원인으로 유발된다.

5) 미토콘드리아 가설에 부합되는 연구 결과

미토콘드리아 돌연변이가 자간전증의 원인일 가능성이 높아지면서 미토콘드리아 기능 결손이 핵내 유전자 돌연변이에서 기인될 수 있지 않을까라는 의문이 제기되었다. 이를 뒷받침하는 첫 번째 실험으로 자간전증/자간증의 후보 유전자 위치가 염색체 4q31에 위치하며, 이곳에서 생성되는 uncoupling 단백질은 미토콘드리아의 내벽의 주요 성분이며, 호흡에 의하여 proton electrochemical gradient를 없애서 적

질한 생리적 조건하에서 갈색 adipocyte에서 thermogenesis를 유발한다는 보고가 있는데 (Harrison et al., 1997), 이 단백질이 영양배엽 침투시에 energy 관리에 관여하는지에 대하여는 아직 연구중이다. 두 번째는 nitric oxide (NO)가 임신중독증의 병리에 중요한 역할을 한다는 것이다. 가족력 임신중독증의 경우, 염색체 7q36이 관여할 것으로 생각되는데 이곳은 endothelial NO synthetase (eNOS)를 encode 한다. Ghafourifar와 Richter (1997)는 NOS가 미토콘드리아에 존재하며 여기에서 미토콘드리아의 호흡과 그에 따른 ATP 형성, 이온 운반, 단백질 이입 등이 관련되어 있다는 보고를 하였다.

6) 미토콘드리아 가설에 부합되지 않는 연구 결과

미토콘드리아 이상으로 자간전증이 발병된다는 가설로 설명하기 어려운 경우는 초산부가 자간전증에 쉽게 노출된다는 사실이다. 이는 미토콘드리아의 결손만으로는 설명하기 어렵고, 더구나 현재까지 primary oocyte의 연구는 거의 전무한 실정이다. 돌연변이 미토콘드리아 DNA를 갖는 난자가 수정되면 비정상 임신이 된다고 추측할 수 있다. 난소가 나이 들수록 돌연변이 미토콘드리아 DNA를 갖는 난자는 사멸되고, 따라서 나이가 든 경산부에서는 배란이 되지 않는다고 생각할 수 있다. 따라서 초산부가 경산부보다 자간전증의 위험도가 높은 이유를 설명할 수 있다. 또 다른 보고로 배우자와 임신전까지 1년 이상 생활을 같이 하면 임신중독증의 빈도가 평균 10.6 %에서 5.1 %로 감소한다는 사실이다. 이는 'repeated exposure to sperm'설이 가능케 한다. Lie 등(1998)은 자간전증의 위험은 태아와 모체가 관여하지만, 태아의 경우 부계유전자에 의해서 영향을 받는다는 보고를 하였다. Vuorinen 등(1998)에 의하면 자간전증 태반 17 예의 미토콘드리아 호흡쇄 돌연변이를 확인한 결과 일반적인 미토콘드리아 DNA 돌연변이가 자간전증의 발병원인 인자는 아닌 것으로 보이나, 자간전증 태반의 에너지 상태의 변화 가능성은 배제할 수 없다는 보고를 한 바 있다.

7) 진단과 예방

자간전증을 포함한 임신중독증의 원인이 미토콘드리아의 질환인지에 대한 가설이 증명되려면 많은 연구가 필요할 것이다. 만일 미토콘드리아의 결손이 영양배엽의 분화와 침투가 자간전증을 유발하는 첫 단계라면 이는 산과적으로 커다란 의미를 갖는다. DNA를 이용한 진단기법을 사용하여 미토콘드리아 결손을 갖는 대기 임신부를 검사하거나, 자간전증의 가족력이 있는 임신부를 검사하여 자간전증의 임상증

상이 나타나기 전에 조기진단이 가능할 것이다. 이는 임신기간 내내 주의 깊은 관찰을 통해 심각한 결과를 미연에 방지할 수 있다.

또한 미토콘드리아의 기능을 향진시키는 식이요법-succinate, carnitine, 비타민, coenzyme Q등을 투여하여 미토콘드리아의 에너지 생산을 도와줌으로써 자간전증의 예방을 보조하는 치료로 이용할 수 있을 것이다 (Wallace, 1992).

결론

자간전증의 병인으로 영양배엽의 미토콘드리아 결손이 첫 단계일 것으로 생각되지만, 그 확인을 위하여 보다 많은 연구가 필요할 것으로 사료된다. 한 예로, 산화적 인산화작용의 선택적 억제제로 정상 영양배엽을 치료함으로써 자간전증의 영양배엽에서 나타나는 표지들, 즉 invasive potency의 감소, 또는 alpha 1 integrin 과 metalloproteinase 9의 발현 등을 확인하는 실험이 필요할 것이다.

자간전증의 분자생물학적 원인이 속히 규명되어 현재와 같은 증상요법이 아닌 원인적 치료와 보다 정확한 진단방법이 개발될 것으로 기대한다.

인용문헌

- Berkowitz K, Monteagudo A, Marks F, Jackson U, Baxi L (1990) Mitochondrial myopathy in preeclampsia associated with pregnancy. *Am J Obstet Gynecol* 162:146-147.
- Cooper DW (1988) Genetic control of susceptibility to eclampsia and miscarriage. *Br J Obstet Gynecol* 95:644-653.
- Cunningham FG, Macdonald PC, Gant NF, Leveno KJ, Gilstrap LC, Hankins GD, Clark SL (1997) *Williams Obstetrics*. 20th ed., Appleton and Lange, USA, pp 693-744.
- Ghafourifar P, Richter C (1997) Nitric oxide synthase activity in mitochondria. *FEBS Lett* 418:291-296.
- Harrison GA, Humphrey KE, Jones N, Badenhop R, Guo G, Elakis G, Kaye JA, Turner RJ, Grehan M, Wilton AN, Brennecke SP, Cooper DW (1997) A genomewide linkage study of preeclampsia/eclampsia reveals evidence for a candidate region on 4q. *Am J Hum Genet* 60:1158-1167.

- Johns DR (1996) The other human genome: mitochondrial DNA and disease. *Nat Med* 2:1065-1068.
- Lie RT, Rasmussen S, Brunborg H, Gjessing HK, Lie-Nielsen E, Irgens LM (1998) Fetal and maternal contributions to risk of pre-eclampsia: population based study. *BMJ* 316:1343-1347.
- Lim HK, Zhou Y, Janatpour M, McMaster M, Bass K, Chun SH, Fisher SJ (1997) Human cytotrophoblast differentiation/invasion is abnormal in pre-eclampsia. *Am J Pathol* 151:1809-1818.
- Lyll F, Greer JA (1994) Pre-eclampsia: a multifaceted vascular disorder of pregnancy. *J Hypertens* 12:1339-1345.
- MacGillivray I (1958) Some observations on the incidence of preeclampsia. *J Obstet Gynecol* 65:536-539.
- Matsubara S, Minakami H, Sato I, Saito T (1997) Decrease in cytochrome c oxidase activity detected cytochemically in the placental trophoblast of patients with pre-eclampsia. *Placenta* 18:255-259.
- Page KR (1993) *The physiology of the human placenta*. UCL press, UK, pp1-13.
- Pijnenborg R (1990) Trophoblast invasion and placentation: morphological aspects. *Troph Res* 4:33-50.
- Roberts JM, Redman CWG (1993) Preeclampsia: more than pregnancy induced hypertension. *Lancet* 341:1447-1450.
- Shanklin DR, Sibai BM (1989) Ultrastructural aspects of preeclampsia. I. Placental bed and uterine boundary vessels. *Am J Obstet Gynecol* 163:943-953.
- Suomalainen A, Majander A, Pihko H, Peltonen L, Syvanen AC (1993) Quantification of tRNA³²⁴³(Leu) point mutation of mitochondrial DNA in MELAS patients and its effects on mitochondrial transcription. *Hum Mol Genet* 2:525-534.
- Torbergesen T, Oian T, Mathiesen E, Borud O (1989) Preeclampsia-A mitochondrial disease? *Act Obstet Gynecol Scand* 68:145-148.
- Vuorinen K, Remes A, Sormunen R, Tapanainen J, Hassinen IE (1998) Placental mitochondrial DNA and respiratory chain enzymes in the etiology of pre-eclampsia. *Obstet Gynec* 91:950-955.
- Wallace DC (1992) Diseases of the mitochondrial DNA. *Annu Rev Biochem* 61:1175-1212
- Wallace DC (1999) Mitochondrial diseases in man and mouse. *Science* 283:1482-1488.
- 김영태, 구병삼, 이민수 (1997) 한국의 임신성 고혈압환자에서 안지오텐시노겐의 분자생물학적 변이에 관한 연구. *대한산부인과학회지* 40:66-73.
- 변지수 (1993) 한국에 있어서의 임신성 고혈압증. *대한산부인과학회지* 36:737-754.