

터너 증후군에서 신기형의 발생에 미치는 레닌-안지오텐신계 유전자 다형성의 영향

인제대학교 의과대학 부산백병원 소아과, 진단검사의학과*

박지경 · 정영희 · 이정녀* · 정우영

= Abstract =

Impact and Prevalence of Renin-angiotensin System Gene Polymorphism of Renal Anomalies in Turner Syndrome

Ji Kyoung Park, Young Hee Chung, Jeong Nyeo Lee, M.D.*
and Woo Yeong Chung, M.D.

Department of Pediatrics and Laboratory Medicine, Inje University College of Medicine,
Busan Paik Hospital, Busan, Korea*

Purpose : The renin-angiotensin system(RAS) plays an important role in renal growth and development. We have studied the prevalence of renal anomalies and documented the association between karyotype and renal anomalies using IVP and ultrasonography. Furthermore, to investigate the impact of RAS gene polymorphism on renal anomaly in Turner syndrome, we examined the ACE I/D genotype, angiotensinogen(AGT) gene M235T, angiotensin receptor type 1(ATR) gene A1166C.

Methods : Cytogenetic analysis was performed in 33 Turner syndrome patients on peripheral blood lymphocytes. Ultrasonography(US) of the kidneys and collecting system and intravenous pyelography(IVP) were performed in all patients. Nuclear scintigraphy(Tc 99m dimer-captosuccinic acid(DMSA) scan) was also performed for the definite renal diagnosis if indicated. And, ACE I/D genotype, angiotensinogen(AGT) gene M235T, angiotensin receptor type 1(ATR) gene A1166C were examined by PCR amplification of genomic DNA samples.

Results : The prevalence of renal anomalies in Turner syndrome was 36.4%(12/33). The Karyotype 45, X was observed in 18 of the 33 girls(54.5%), of whom 8(44.4%) had renal anomalies. Mosaic karyotypes were observed in 11(33.3%) and four(12.2%) had a non-mosaic structural aberration of the X chromosome. In this group 4(26.7%) had renal anomalies. More renal anomalies were associated with the 45, X karyotype than those with mosaic/structural abnormalities of X chromosome, but the difference was not statistically significant($P>0.05$). And, there was no significant differences in the RAS gene polymorphism and allele frequencies between renal anomaly group and normal group in Turner syndrome.

Conclusion : The prevalence of renal anomalies in Turner syndrome was 36.4%. There is no significant differences in the RAS gene polymorphism and allele frequencies between the renal anomaly group and the normal group in Turner syndrome. (**J Korean Soc Pediatr Nephrol 2003;7:52-59**)

Key Words : Turner syndrome, Renin-angiotensin system gene polymorphism, Renal anomaly

본 논문은 2001년도 인제의대 학술연구비와 Pharmacia의 보조에 의해 이루어졌음.

접수 : 2003년 3월 20일, 승인 : 2003년 4월 14일

책임저자 : 정우영, 부산시 부산진구 개금동 633-165, 인제의대 부산백병원 소아과

Tel : 051)890-6280 Fax : 051)895-7785 E-mail : chungwy@chollian.net

서 론

안지오텐신 전환효소(angiotensin converting enzyme; ACE)는 carboxyl terminal dipeptidyl exopeptidase로서 레닌-안지오텐신계(renin-angiotensin system; RAS)에 작용하여 비활성 전구물질인 안지오텐신 I을 활성형인 안지오텐신 II로 전환시키는 데 관여하며, 혈관확장 인자인 bradykinin을 불활성화 시켜서 신혈류 역학에 중요한 역할을 담당한다¹⁾. RAS의 활성도는 성인에 비하여 조기 태생기 및 신생아기에 현저히 촉진되어 있는데, 이런 증가된 RAS의 활성도는 신장의 성장과 발달에 깊이 관련되어 있다고 보고되어 있다²⁾. 또한, 안지오텐신 II는 renal organogenesis 동안 신장의 성장과 발달에 관여한다고 알려져 있다. 태생기에 안지오텐신 II를 ACE억제제로 차단하거나, 안지오텐신 수용체 차단제로 차단할 경우 심각한 신·요로계의 기형을 야기시킨다³⁾. 편측 요관폐색모델을 이용한 실험에서 ACE를 억제시켰을 때 정상 반대측 신장의 대상성 hypertrophy를 억제시킨다⁴⁾. 그러므로 이런 보고들로 미루어볼 때 안지오텐신 II는 정상적인 신장의 발달에 필수적이다. 레닌-안지오텐신계의 유전자의 종류에 따라 혈청 ACE 농도에 영향을 미칠 수 있다. 이런 유전자들로는 16번 intron의 287 bp 절편의 삽입(I)과 결손(D)에 의한 angiotensin I converting enzyme deletion 다형성(polymorphism), angiotensinogen(AGT) gene의 접돌연변이에 의해 235번 부위가 methionine에서 threonine으로 변환된 M235T, 그리고 angiotensin receptor type 1(ATR) gene의 1166 bp 절편이 A에서 C로 치환된 A1166C 등이 있다.

터너 증후군은 외상경, 외반주, 방패가슴, 제 4 중수골 저형성 등과 같은 전형적인 임상양상을 나타낼 뿐만 아니라 다양한 장기들에도 기형을 동반하는 빈도가 높다는 사실이 밝혀졌다. 특히 신기형은 연구자에 따라 차이가 있으나 대개

33-60%의 발생빈도를 나타낸다고 보고되어 있다⁵⁻⁷⁾. 국내에서는 노 등⁸⁾이 9.2%의 동반율을 보고하면서, 한국 소아 터너 증후군 환자에서 신기형의 동반율이 다른 외국에 비해 낮을 가능성을 제시하였다. 터너 증후군에서 동반되는 신기형 중에서는 마제신(horseshoe kidney)이 대표적이지만, 신·요로계의 다양한 부위에서 구조적 이상도 흔히 동반한다. 이에 저자들은 터너 증후군 환자에서 신기형의 발생빈도를 조사하고, 더 나아가서 신기형이 동반된 군과 동반되지 않은 군으로 분류하여 양군 사이에 레닌-안지오텐신계 유전자의 분포에 차이가 있는지를 조사하였다.

대상 및 방법

1. 대 상

1995년 1월부터 인제대의 부산백병원에서 염색체 검사를 시행하여 터너 증후군으로 진단된 33명의 환자를 대상으로 하였다. 환자 전원을 대상으로 경정맥 신우 조영술을 실시하였으며, 일부 환자에서는 복부 초음파 검사 및 DMSA 신주사(renal scan)를 함께 시행하였다. 염색체 검사는 헤파린 처리된 혈액 0.5 mL를 핵형 분석을 위하여 0.2 mL phytohemagglutinin(Gibco, New York, U.S.A)과 fetal calf serum을 첨가한 RPMI1640(Gibco, New York, U.S.A) 배지에 접종하여 37°C, 5% CO₂ 배양기에서 72시간 배양하였다. 배양종료 1시간 30분 전에 colcemide(Gibco)를 0.2 µg/mL 처리하여 분열을 정지시키고, 0.075M KCl로 세포를 15분간 처리하여, 고정액(methanol:acetic acid=3:1)으로 실온에서 20분간 고정시킨 후 건조하여 슬라이드 표본을 제작하였다. 제작된 슬라이드는 Giemsa 염색을 하였고, 핵형표시는 ISCN(An International system for Human Cytogenetic Nomenclature)의 명명법을 따랐다. 한 환자당 최소 20개 이상의 분열중기 세포를 관찰하여 판독하였고, 모자이시즘이나 구조상의 이상이 의심되는 경우에

박지경 외 3인 : 터너 증후군에서 신기형의 발생에 미치는 레닌-안지오텐신계 유전자 다형성의 영향

는 최소 50개 이상의 세포로 관찰하였다. 핵형에 따라 전형적인 45,X형, 모자이시즘(mosaicism)인 경우 그리고 X 염색체의 구조상의 이상(structural aberration)이 있는 경우로 분류하였다.

2. 방법

1) 혈액에서의 DNA 분리

EDTA 처리된 혈액 500 μ L에 RBC lysis buffer(pH 7.5)를 1 mL 첨가하여 13,000 rpm, 2분간 원심분리 한다. 침전물을 증류수로 세척한 후, 상층액은 버리고 남은 침전물에 증류수 240 μ L, 5 \times proteinase K buffer 80 μ L, 20% SDS 20 μ L, proteinase K(20 mg/mL, BM사, Mannheim, Germany) 15 μ L을 첨가한다. 56 $^{\circ}$ C water bath에서 15분간 반응시킨 다음, 6M NaCl 100 μ L를 가한 후 4 13,000 rpm에서 10분간 원심분리한다. 상층액을 취하여 cold 99.5% EtOH로 DNA를 농축시킨다. 농축된 DNA는 cold 70% EtOH로 세척하고, 건조시킨 다음, 증류수에 녹인다. DNA는 증류수에 녹인 다음, GeneQuant (Pharmacia사, Cambridge, England)에서 흡광도를 측정 한 후 50 μ g/mL 농도의 DNA를 사용하였다.

2) PCR 반응

(1) angiotensin converting enzyme(ACE) gene genotype

PCR 반응물 조제시 사용된 농도는 1 \times reaction buffer(Promega사, Medison, USA), 1.25 mM MgCl₂(Promega사, Medison, USA), 200 μ M dNTPs(Promega사, Medison, USA), 0.2 μ M primers(sense primer: 5'-GCCCTGCAG-GTGTCTGCAGCATGT-3', antisense primer: 5'GCATGGCTCTCCCCGCCTTGCTC-3', Bioneer사, Korea), 1.25 U Taq DNA polymerase(Promega사, Medison, USA)이며, DNA 농도는 1 μ g이었으며, 증류수를 첨가하여 최종 반응량은 50 μ L였다. PCR반응 기기는 Geneamp 9600 System(perkinElmer사, Norwalk, USA)

이며, 반응 조건은 94 $^{\circ}$ C, 2분 1 cycle 실시하고, 94 $^{\circ}$ C, 30초, 56 $^{\circ}$ C, 45초, 72 $^{\circ}$ C, 2분간 35 cycle를 실시한 다음, 72 $^{\circ}$ C, 7분간 1 cycle 실시한다. 2% agarose gel를 이용하여 PCR 생성물 10 μ L에 loading dye 2 μ L를 첨가하여 100 volt에서 30분간 전기영동하여 사진을 촬영하였다. Size marker로 DNA ladder(Promega사, Medison, USA)를 사용하였고, I alleles 319 bp와 D alleles 597 bp 크기의 DNA band를 확인하였다.

DD type으로 나온 경우, ID type이 DD type으로 잘못 판정되는 경우가 있으므로, DD type PCR 생성물은 insertion specific primer(sense primer: 5'-TGGGACCACAGCGCCCGCCAC-TAC-3', antisense primer: 5'-TCGCCAGCC-CTCCC ATGCCCATAA-3', Bioneer사, Korea)를 이용하여 다시 PCR 반응을 실시하였다. PCR 반응물은 1 \times reaction buffer(Promega사, Medison, USA), 1.25 mM MgCl₂(Promega사, Medison, USA), 200 μ M dNTPs(Promega사, Medison, USA), 0.2 μ M primers(Bioneer사, Korea), 1.25 U Taq DNA polymerase(Promega사, Medison, USA), 1st PCR 생성물 1 μ L, 증류수를 첨가하여 최종 반응량은 50 μ L였다. 반응 조건은 94 $^{\circ}$ C, 2분 1 cycle 실시하고, 94 $^{\circ}$ C, 30초, 67 $^{\circ}$ C, 45초, 72 $^{\circ}$ C, 2분간 35 cycle를 실시한 다음, 72 $^{\circ}$ C, 7분간 1 cycle 실시한다. 2% agarose gel를 이용하여 전기영동을 실시한 다음, 결과를 해석하였다. 335 bp 크기의 DNA band가 확인이 되면, I alleles가 삽입되어 있는 것으로 ID type으로, 증폭된 생성물이 없으면 DD type으로 결과를 판정하였다.

(2) angiotensinogen gene(AGT) genotype

사용된 Primer의 조성은 sense primer로는 5'-GATGCGCACAAGGTCCTG-3'이고, antisense primer로는 5'-CAGGGTGCTGTCCAC-ACTGGCTCGC-3'였다. PCR 반응 조건은 94 $^{\circ}$ C 1분, 58 $^{\circ}$ C 1분, 72 $^{\circ}$ C 1분으로 하여 30 cycle 반응시켰다. 303 bp의 PCR 생성물을 2% agar-

ose gel에서 확인하였다. T variant를 확인하기 위하여 PCR 생성물에 제한효소 SfaNI을 첨가한 다음 하룻밤 방치한 후 2% agarose gel에서 전기영동 하였다. Met variant는 절단되지 않은 303 bp의 동일한 크기 band와 T variant는 266 bp와 37 bp의 절단된 2가지 band를 확인하였다.

(3) angiotensin type 1 receptor(ATR1) gene genotype

사용된 primer의 조성은 sense primer로는 5'-AGAAGCCTGCACCATGTTTTGAG-3'이고, antisense primer로는 5'-CCTGTTGCTG-GTCTAACGATTTA-3'였다. PCR 반응 조건은 94℃ 1분, 57℃ 30초, 72℃ 30초로 하여 35 cycle 반응시켰다. 410 bp의 PCR 생성물을 2% agarose gel에서 확인하였다. 제한 효소 DdeI로 하룻밤 반응시킨 후 2% agarose gel에서 전기영동 하였다. 1166A allele은 절단되지 않은 410 bp의 band와 1166C allele은 292 bp와 118 bp의 절단된 2가지 band를 확인하였다.

3. 통계적인 분석

모든 성적은 각 유전자형에 따라 평균과 표준편차로 표기하였으며 환자군과 대조군에서 유전자형의 빈도 검증은 Hardy-Weinberg equilibrium모형에 따른 예상되는 빈도와 χ^2 -test로 검증하였다. 모든 통계의 검증은 $P<0.05$ 를 유의수준으로 하였다.

결 과

33명의 터너 증후군 환자 중 12명에서 신기형이 동반되어 신기형의 발생 빈도는 전체적으로 36.4%의 빈도를 나타내었다. 핵형에 따른 신기형의 빈도를 살펴보면 전형적인 45,X형의 경우는 18명 중 8명에서 관찰되어 44.4%, 모자이시즘과 X 염색체구조상 이상인 경우에는 15명 중 4명에서 관찰되어 26.7%의 빈도를 나타내어, 전형적인 45,X형의 경우에서 발생빈도가 높았으나 통계적으로 유의하지는 않았다($P>0.05$)(Table 1).

ACE 유전자형의 분포는 신기형 동반군에서 DD형이 0%, ID형이 73%, 그리고 II형이 27%이었으며, 신기형이 동반되지 않은 군에서는 DD형이 11%, ID형이 56%, II형이 33%로 양군 사이에는 ACE 유전자형의 분포는 유의한 차이가 없었다. AGT M235T 유전자형의 분포는 신기형 동반군에서 MM형이 82%, MT형이 8%, 그리고 TT형이 0%이었으며, 신기형이 동반되지 않은 군에서는 MM형이 56%, MT형이 33%, TT형이 11%로 양군 사이에는 ATG M235T 유전자형의 분포는 유의한 차이가 없었다. ATR 1 유전자형의 분포는 신기형 동반군에서 AA형이 91%, AC형이 9%, 그리고 CC형이 0%이었으며, 신기형이 동반되지 않은 군에서는 AA형이 94%, AC형이 6%, CC형이 0%로 양군 사이에는 ATR 1 유전자형의 분포도 유의한 차이가 없었다(Table 2).

Table 1. Renal Anomalies in 12 of 33 Turner Patients

Karyotype	Renal anomaly
45,XO	Horseshoe kidney
45,XO	Single kidney
45,XO	Double pelvocalyces and ureters
45,XO	Duplication of renal pelvis, Lt
45,XO	Duplication of renal pelvis, Lt
45,XO	Mild dilatation of bilateral renal pelves
45,XO	Duplication of renal pelvis, Rt and septum within inf. pelvis
45,XO	Partial duplication of renal collecting system, both
Ratio renal anomaly in 45,X karyotype= 8/18(44.4%)	
45,XO/46,XX	Horseshoe kidney
45,XO/46,XX	Horseshoe kidney
45,XO/46,XX	Horseshoe kidney
45,XO/46,XX	Malrotation anomaly of bilateral kidney
Ratio renal anomaly in mosaic/structural aberration=4/15(26.7%)	
Overall ratio renal anomaly in all TS=12/33(36.4%)	

Table 2. Genotype/Alelle Frequencies for Renin Angiotensin System(RAS) Polymorphism in Patients with Turner Syndrome

RAS gene	Renal anomaly (+) (n=11)	Renal anomaly (-) (n=18)
ACE gene genotype(%)		
DD	0	2(11)
ID	8(73)	10(56)
II	3(27)	6(33)
	$\chi^2(2 \text{ df})=1.62; P=0.44$	
Allele		
D	0.36	0.39
I	0.64	0.69
Angiotensinogen gene M235T genotype(%)		
MM	9(82)	10(56)
MT	2(8)	6(33)
TT	0	2(11)
	$\chi^2(2 \text{ df})=2.51; P=0.29$	
Allele		
M	0.91	0.72
T	0.09	0.28
Angiotensin II type1 receptor gene genotype(%)		
AA	10(91)	17(94)
AC	1(9)	1(6)
CC	0	0
	$\chi^2(2 \text{ df})=0.13; P=0.72$	
Allele		
A	0.95	0.97
C	0.05	0.03

고 찰

터너 증후군에서 신기형의 동반은 보고자에 따라 차이가 있으나 대개 33-60%의 발생빈도를 나타낸다⁵⁻⁷⁾. 지금까지 보고된 중요한 신기형들로는 신 발육 부전 혹은 무형성, 다낭성 혹은 다낭 포성 신질환, 수신증, 신우요관 이행부 협착, 요관방광이행부 협착, 이소성 신, 마제신, double collecting system 등이 있다⁹⁾. Bilge 등¹⁰⁾은 82

명의 환자를 대상으로 한 연구에서 전체적으로 37.8%에서 신기형이 동반되었는데, 전형적인 45,X형의 경우 51.1%로 모자이시즘의 21.6%에 비해 통계적으로 유의하게 높았다고 보고하였다. Flynn 등¹¹⁾은 43명의 터너 증후군 환자를 대상으로 조사한 신기형의 빈도가 24%로 다른 보고들에 비해 낮은 이유를 분석하면서, 전형적인 45,X형의 경우에서는 53.3%에서 신기형이 동반되었으나, 환자 대상군의 65%를 차지하고 있는 모자이시즘의 핵형을 가진 28명의 환자 중 2명에서만 신기형이 동반되어 0.71%의 매우 낮은 빈도를 보였기 때문이라고 보고하였다. 이런 현상은 Held 등¹²⁾의 보고에서도 나타난다. 본 연구에서는 33명의 터너 증후군 환자 중 12명에서 신기형이 동반되어 전체적으로 36.4%의 빈도를 나타내었다. 핵형에 따른 신기형의 빈도를 살펴보면 전형적인 45,X형의 경우는 18명 중 8명에서 관찰되어 44.4%의 빈도를 나타내었고, 모자이시즘과 X 염색체 구조상의 이상인 경우에는 15례 중 4례에서 관찰되어 26.7%의 빈도를 나타내어, 전형적인 45,X형의 경우에서 발생빈도가 높았으나 통계적으로 유의하지는 않았다($P>0.05$). 마제신은 터너 증후군에서 동반되는 대표적인 신기형 중의 하나로 5-16% 빈도^{13, 14)}로 보고되고 있으며, 본 연구에서도 신기형이 동반된 12명 중에서 4명(33.3%)에서 마제신이 관찰되었고, 전체 환자 33명을 기준으로 하였을 때 12.1%의 높은 빈도를 보였다.

최근 분자생물학적 기법의 발달로 혈관 내피세포와 조직내에서도 레닌-안지오텐신계가 존재한다고 알려졌으며, 안지오텐신은 신조직내 메산지움 세포와 기질의 증가를 초래하여 결국 사구체 용적의 증가, 사구체 경화를 유발하며, 콜라겐의 합성을 조장하는 것으로 알려져 있다¹⁵⁾. 그리고, 내피세포에 존재하는 레닌-안지오텐신계에 의하여 생성된 안지오텐신 II는 강력한 혈관 수축제로서 혈관 내피세포 손상, 혈관 근육 증식에 관여한다¹⁶⁾. 또한, 안지오텐신 II는 renal organ-

ogenesis 동안 신장의 성장과 발달에도 관여하는 데, RAS의 활성도는 성인에 비하여 조기 태생기 및 신생아기에 현저히 촉진되어 있어서, 이런 증가된 RAS는 신장의 성장과 발달에 깊이 관련되어 있다고 보고되어 있다²⁾.

레닌 분비세포는 인간배아에서 5주에는 중신에서, 8주에는 후신의 소동맥에서 관찰된다¹⁷⁾. 중신과 후신의 혈관은 성인의 사구체옆장치세포에서 보이는 과립을 포함하는 epitheloid cell로 구성된다¹⁸⁾. 완전히 분화된 사구체옆장치세포는 혈관평활근세포와 비슷하며 레닌을 포함하는 과립이 있는 분비조직이 매우 발달되어 있다¹⁹⁾. 이러한 사구체옆장치세포는 몇몇 조절유전자의 발현상태의 변화에 의해 결정된다. 최근에는 사구체옆장치세포의 특이유전자발현²⁰⁾과 레닌 유전자 조절 sequence가 사구체옆장치세포의 발달에 있어서 관심을 끌고 있다^{21, 22)}.

신장 발달에서의 RAS의 역할은 배아에서의 ACE 억제제의 발현양상과 기형 발생적 효과에 기초하여 알려졌다. Nishimura 등³⁾은 태생기에 안지오텐신 II를 ACE 억제제나 안지오텐신 수용체 차단제로 차단할 경우 심각한 신·요로계의 기형을 야기시킨다고 보고하였다. 안지오텐신 수용체는 1형(AT₁)과 2형(AT₂)이 있다. 쥐는 1형수용체에 대한 유전자를 2가지 갖고 있으며(AT_{1a}, AT_{1b}) 사람은 한가지(AT_{1a})를 가진다. 쥐와 사람 모두 2형에 대해선 1가지의 유전자를 가진다. 안지오텐시노젠과 ACE 돌연변이 쥐는 신장 유두가 작아지고, 신우가 확장되며 심한 고혈압성 신경색 때의 소견과 유사한 혈관형태를 가진다²³⁾. AT_{1a} 유전자와 AT_{1b} 유전자를 돌연변이시키면 안지오텐시노젠과 ACE 돌연변이 때와 유사한 결함을 가지게 된다²⁴⁾. 2형수용체의 돌연변이시에는 방광요관역류와 요관신우이행부 폐색과 같은 신기형을 유발한다²⁵⁾. Miyazaki 등²⁶⁾은 angiotensin type 1 receptor gene의 역할을 제거하였을 때 신우가 발달하지 못하여 신손상을 야기한다고 하였다. 또한, Chung 등⁴⁾은 편측 요

관 폐색모델을 이용한 실험에서 ACE를 억제시켰을 때 정상 반대측 신장의 대상성 hypertrophy를 억제시킨다고 하였다. 그러므로 이런 보고들로 미루어볼 때 안지오텐신은 정상적인 신장의 발달에 필수적이다.

ACE 유전자 다형성은 ACE 조직 농도를 결정하는 주된 인자 중의 하나임이 밝혀짐으로써 ACE 유전자 다형성이 신기형의 발생에 영향을 미칠 수 있다는 가설이 제기되었다. Hohenfellner 등²⁷⁾은 선천성 신기형으로 인해 만성 신부전으로 진행된 95명의 환자를 대상으로 ACE I/D 유전자 다형성을 조사하였을 때, 유전자 다형성이 신기형을 가지고 태어난 환자들에 있어서 진행성 경과에는 강력한 영향을 미치지만, 신기형의 발생 자체에는 영향을 미치지 않았다고 주장하였다. 본 연구에서도 터너 증후군 환자 중 신기형이 동반된 군과 동반되지 않은 군 사이에는 레닌-안지오텐신계 유전자의 분포는 모두 유의한 차이가 관찰되지 않았다. 레닌-안지오텐신계 유전자가 신기형에 미치는 영향을 보다 명확하게 하기 위해서는 신기형을 가진 다양한 환자군을 대상으로 한 연구가 필요하다고 생각한다.

한 글 요 약

목 적 : 레닌-안지오텐신계는 신장의 성장과 발달에 중요한 역할을 하는 것으로 알려져 있으며, 안지오텐신 II는 신장형성기 동안 중요한 역할을 담당한다. 저자들은 터너 증후군 환자에서 신기형의 발생빈도를 조사하고, 신기형이 동반된 군과 동반되지 않은 군으로 분류하여 양군 사이에 레닌-안지오텐신계 유전자의 분포에 차이가 있는지를 조사하였다.

방 법 : 말초혈액의 임파구를 사용하여 세포분 석학적 방법으로 진단된 33명의 터너 증후군 환자를 대상으로 신·요로계의 기형여부를 초음파검사와 경정맥 요로 조영 검사, DMSA scan으로 진단하고, 더불어 안지오텐신전환효소의 유전자

박지경 외 3인 : 터너 증후군에서 신기형의 발생에 미치는 레닌-안지오텐신계 유전자 다형성의 영향

형, 안지오텐시노젠 유전자형, 안지오텐신 수용체 유전자형의 분포를 핵산증폭법을 사용해 조사하였다.

결 과 : 33명의 터너 증후군 환자 중 12명에서 신기형이 동반되어 전체적으로 36.4%의 빈도를 나타내었다. 핵형에 따른 신기형의 빈도를 살펴보면 전형적인 45,X형의 경우는 18명 중 8명에서 관찰되어 44.4%의 빈도를 나타내었고, 모자이시즘과 X 염색체구조상의 이상인 경우에는 15명 중 4명에서 관찰되어 26.7%의 빈도를 나타내어, 전형적인 45,X형의 경우에서 발생빈도가 높았으나 통계적으로 유의하지는 않았다($P>0.05$). ACE 유전자형의 분포는 신기형 동반군에서 DD형이 0%, ID형이 73%, 그리고 II형이 27%이었으며, 신기형이 동반되지 않은 군에서는 DD형이 11%, ID형이 56%, II형이 33%로 양군 사이에는 ACE 유전자형의 분포는 유의한 차이가 없었다. AGT M235T 유전자형의 분포는 신기형 동반군에서 MM형이 82%, MT형이 8%, 그리고 TT형이 0%이었으며, 신기형이 동반되지 않은 군에서는 MM형이 56%, MT형이 33%, TT형이 11%로 양군 사이에는 AGT M235T 유전자형의 분포는 유의한 차이가 없었다. ATR 1 유전자형의 분포는 신기형 동반군에서 AA형이 91%, AC형이 9%, 그리고 CC형이 0%이었으며, 신기형이 동반되지 않은 군에서는 AA형이 94%, AC형이 6%, CC형이 0%로 양군 사이에는 ATR 1 유전자형의 분포도 유의한 차이가 없었다.

결 론 : 터너증후군 환자에서 신기형의 동반율은 36.4%였으며, 45,X형에서 발생빈도가 높았으나 통계적으로 유의하지는 않았다. 신기형이 동반된 군과 동반되지 않은 군 사이에는 레닌-안지오텐신계 유전자의 분포는 모두 유의한 차이가 관찰되지 않았다.

참 고 문 헌

- 1) Marian AJ, Yu QT, Workman R, Greve G, Roberts R. Angiotensin converting enzyme polymorphism in hypertrophic cardiomyopathy and sudden cardiac death. *Lancet* 1993; 342:1085-6.
- 2) Gomez RA, Lynch KR, Sturgill BC, Elwood JP, Chevalier RL, Carey RM, et al. Distribution of renin mRNA and its protein in the developing kidney. *Am J Physiol* 1989; 257:F850-8.
- 3) Nishimura H, Yerkes E, Hofenfellner K, Miyazaki Y, Ma J, Hunley TE, et al. Role of the angiotensin type 2 receptor gene in congenital anomalies of the kidney and urinary tract, CAKUT, of mice and men. *Mol Cell* 1999;3:1-10.
- 4) Chung KH, Gomez RA, Chevalier RL. Regulation of renal growth factors and clusterin by angiotensin AT 1 receptors during neonatal ureteral obstruction. *Am J Physiol* 1995;268:F117-23.
- 5) Persky L, Owens R. Genitourinary tract abnormalities in Turner syndrome(gonadal dysgenesis). *J Urol* 1971;105:309-13.
- 6) Ogata T, Matsuo N. Turner syndrome and female sex chromosome aberrations: deduction of the principal factors involved in the development of clinical features. *Hum Genet* 1995;95:607-29.
- 7) Matthies F, Macdiarmid WD, Rallison ML, Tyler FH. Renal anomalies in Turner syndrome. Types and suggested embryogenesis. *Clin Pediatr(Phila)* 1971;10:561-5.
- 8) 노광식, 김지홍, 김병길, 정소정, 김덕희. 소아 Turner 증후군 환자에서 신기형의 동반율. *대한소아신장학회지* 1997;1:151-4.
- 9) Litvak AS, Rousseau TG, Wrede LD, Mabry CC, McRoberts JW. The association of significant renal anomalies with Turner syndrome. *J Urol* 1978;120:671-2.
- 10) Bilge I, Kayserili H, Emre S, Nayir A, Sirin A, Tukul T, et al. Frequency of renal malformations in Turner syndrome: analysis of 82 Turkish children. *Pediatr Nephrol* 2000;14:1111-4.
- 11) Flynn MT, Ekstrom L, De Arce M, Costigan C, Hoey HM. Prevalence of renal malformation in Turner syndrome. *Pediatr Ne-*

- phrol 1996;10:498-500.
- 12) Held KR, Kerber S, Kaminsky E, Singh S, Goetz P, Seemanova E, et al. Mosaicism in 45,X Turner syndrome: does survival in early pregnancy depend on the presence of two sex chromosomes? *Hum Genet* 1992;88: 288-94.
 - 13) Lippe B, Geffner ME, Dietrich RG, Boechat MI, Kangaroo H. Renal malformations in patients with Turner syndrome: imaging in 141 patients. *Pediatr* 1988;82:852-6.
 - 14) Kelalis PP. Ureteropelvic junction. In: Kelalis PP, King LR, Belman AB, editors. *Clinical Pediatric Urology*. Philadelphia: W.B. Saunders Co, 1985:450-86.
 - 15) Wolf G, Neilson EG. Angiotensin II as a renal growth factor. *J Am Soc Nephrol* 1993;3:1531-40.
 - 16) Kato H, Suzuki H, Tajima S, Ogata Y, Tominaga T, Sato A, et al. Angiotensin II stimulates collagen synthesis in cultured vascular smooth muscle cells. *J Hypertens* 1991;9:17-22.
 - 17) Celio MR, Groscurth P, Inagami T. Ontogeny of renin immunoreactive cells in the human kidney. *Anat Embryol* 1985;173:149-55.
 - 18) Egerer G, Tauger R, Tiedemann K. Renin immunohistochemistry in the mesonephros and metanephros of pig embryo. *Histochemistry* 1984;81:385-90.
 - 19) Barajas L. Anatomy of juxtaglomerular apparatus. *Am J Physiol* 1979;237:F333-43.
 - 20) Karginova EA, Pentz ES, Kazanova IG, Norwood VF, Carey RM, Gomez RA. A developmentally regulated gene expressed in juxtaglomerular cells. *Am J Physiol* 1997; 273:F731-8.
 - 21) Germain S, Bonnet F, Philippe J, Fuchs S, Corvol P, Pinet F. A novel distal enhancer confers chorionic expression on the human renin gene. *J Biol Chem* 1998;273:25292-300.
 - 22) Barajas L. Cell specific protein and gene expression in the juxtaglomerular apparatus. *Clin Exp Pharmacol Physiol* 1997;24:520-6.
 - 23) Hilgers KF, Reddi V, Krege JH, Smithies O, Gomez RA. Aberrant renal vascular morphology and renin expression in mutant mice lacking angiotensin converting enzyme. *Hypertension* 1997;29:216-21.
 - 24) Tsuchida S, Matsusaka T, Chen X, Okubo S, Niimura F, Nishimura H, et al. Murine double nullizygotes of the angiotensin type 1A and type 1B receptor genes duplicate severe abnormal phenotypes of angiotensinogen nullizygotes. *J Clin Invest* 1998;101: 755-60.
 - 25) Yerkes E, Nishimura H, Miyazaki Y, Tsuchida S, Brock J, Ichikawa L. Role of angiotensin in the congenital anomalies of the kidney and urinary tract in the mouse and the human. *Kidney Int* 1998;67(Suppl): S75-7.
 - 26) Miyazaki Y, Tsuchida S, Nishimura H, Pope JC, Harris RC, McKanna J, et al. Angiotensin induces the urinary peristaltic machinery during the perinatal period. *J Clin Invest* 1998;102:1489-97.
 - 27) Hohenfeller K, Wingen AM, Nauroth O, Wuhl E, Mehls O, Schaefer F. Impact of ACE I/D gene polymorphism on congenital renal malformation. *Pediatr Nephrol* 2001;16: 356-61.